

Жданкін А.Є.

студент;

Ушакова Г.О.

доктор біологічних наук, професор,

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

СТАН МІЄЛІНОВОЇ ОБОЛОНКИ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ГРИЗУНІВ ПІД ЧАС СТАРІННЯ

Обмін білків мієлінової оболонки (далі – мієліну) зазнає суттєвих змін під час старіння організму. Показано, що у мозку гербілів та щурів лінії Wistar рівень метаболізму основного білка мієліну змінюється з віком. Насиченість мієліном білої речовини головного та спинного мозку зростає до 1-річного віку тварин і після 1,5 років поступово знижується, проте сумарний рівень основного білка мієліну (далі – ОБМ) до 1,5-річного віку практично не змінюється [1, с. 550]. При досягненні тваринами 2-річного віку суттєво змінюються процеси метаболізму мієліну, що свідчить про поступове старіння організму. По-перше, активується експресія сфінгомієліназ та церамідаз, які здійснюють катаболічний вплив на мієлінову оболонку [2, с. 1-5]. Продукція ферментів індукується олігодендроцитами, астроцитами і шванівськими клітинами [3, с. 243-244]. По-друге, зменшується продукція білкових компонентів мієліну нервових волокон ЦНС, у результаті чого спостерігаються численні порушення процесів передачі збудження [4, с. 121].

Первинні зміни при старінні тварин виникають у структурі зони компактного мієліну. Показано, що у результаті діяльності сфінгомієліназ та церамідаз відбувається деліпідизація цієї зони, тобто відбувається розщеплення її основних структурних ліпідних компонентів – сфінгомієліну й церамідів. Починаючи з 1,5-річного віку, зростає у 2 рази порівняно з нормою експресія β -1,4-галактозидаз – ферментів, які відщеплюють залишки галактози від молекул галактоцереброзидів. Особливо висока активність ензимів спостерігається у мозочку і таламусі. Внаслідок цього у тварин з віком порушується координація мимовільних рухів, знижується робота сенсорних систем і виникає загальна слабкість організму [5, с. 150-152].

Доведено, що у білій речовині спинного та головного мозку 2-річних щурів дестабілізується структура юкстапаранодального і паранодального сегментів, зникають сегменти Шмідта-Лантермана [6, с. 35]. Виникають дисоціативні зміни хімічних зв'язків (їх руйнування) між молекулами ОБМ та сфінголіпідів. Загальна кількість ОБМ зменшується, проте для деяких відділів головного мозку характерні незначні зміни показників білка [7, с. 13503-13505]. Показано, що за умов старіння у мозку 2,5-річних монгольських піщанок спостерігається вакуолізація мієлінової оболонки мозку та її розпад на окремі фрагменти – вакуолярні тільця [8, с. 236-237].

Встановлено, що у щурів вакуолярні тільця виявляються спочатку на поверхні аксонів шийного нервового сплетіння (2-річні особини), а потім з'являються у всіх відділах ПНС (2,5-річні особини). Показано, що білій речовині головного і спинного мозку 3-річних особин притаманні процеси змішаної вакуолізації-деламелізації, результатом яких є перетворення ламел мієліну на вакуолярні тільця. Останні можуть трансформуватися в так звані

«позамієлінові» ниткоподібні ламели з булавовидними потовщеннями на кінцях. Їх сумарна довжина може перевищувати довжину аксонів [9, с. 208]. За умов вакуолізації та деламелізації мієліну на фоні репресії генів Sox10 і Egr2 підвищується експресія астрогліальних протеїназ, які гідролізують ОБМ, МАГ, протеоліпідний та інші білки мієлінспецифічні білки на короткі пептиди, що здатні утворювати білкові агрегати сферичної форми – протеїнові везикули. Вони є маркером необоротних процесів старіння нервової системи [10, с. 1541].

Доведено, що частина ізоформ ОБМ, яка не розщеплюється пептидазами, може під час загибелі нейронів та гліоцитів потрапляти у кровоток і відкладатися на стінках ендотелію судин головного мозку. Так, 18,5 кДа-ізоформа ОБМ, яка є найбільш стійкою до дії протеїназ, здатна утворювати на поверхні ендотеліоцитів кровоносних судин мозку невеликі білкові скупчення або знаходиться у розчинній формі у плазмі крові [11, с. 1365-1370]. Під час старіння нервової системи суттєво знижується роль хімічних факторів, які забезпечують гетерогенність молекули ОБМ. Відомо, що у білій речовині мозку 3-місячних щурів здійснюються процеси фосфорилування ОБМ за залишками серину і треоніну, які є основним джерелом гетерогенності білка та механізмом організації його гідрофільності [12, с. 8590-8592]. З початком вікової демієлінізації спостерігається дезактивація та зменшення кількості протеїнкіназ та фосфатаз, що контролюють фосфорилування ОБМ протягом онтогенезу. Під дією астрогліальних протеїназ розщеплюється важливий фермент мієліну – протеїнкіназа С (ПК С) – регулятор клітинного циклу олігодендроцитів і активатор утворення мієлінової оболонки у ранньому постнатальному періоді. При ослабленні активності цього ферменту деградація мієліну зростає [13, с. 682-684].

За умов старіння під дією нейрамінідаз та глікозидаз посилюється гідроліз гангліозидів – групи кислих глікосфінголіпідів, які також є активаторами процесів фосфорилування ОБМ за допомогою протеїнкінази С. Вони блокують активацію ПК С діацилгліцеролом. При відсутності у складі мієлінової оболонки гангліозидів G_{M1} та G_{M4} активність ПК С різко падає і фосфорилування ОБМ припиняється. З віком знижується активність інших фосфорилуючих ферментів ОБМ – цАМФ-залежних протеїнкіназ. З початком демієлінізації блокується інший важливий механізм хімічної модифікації ОБМ – метилювання аргініну у 107-положенні під дією аргінін-метилтрансферази в результаті падіння рівня тиреоїдних гормонів у крові [14, с. 44424]. Донором метильних груп є S-аденозилметіонін, концентрація якого у старіючих нейронах ЦНС знижується у 10 разів у порівнянні з молодими клітинами. На виняткову важливість метилювання ОБМ вказує той факт, що ініціація демієлінізації у лабораторних умовах можлива при інгібуванні біосинтезу S-аденозилметіоніну циклолейцином, а формування компактної структури мієліну гальмується синефунгіном – інгібітором аргінін-метилтрансферази [14, с. 44430].

Відомо, що всі ізоформи ОБМ на ранніх етапах постнатального розвитку піддаються ацетилюванню N-кінців за допомогою ацетилтрансферази та ацетил-коензиму А. Показано, що у білій речовині головного і спинного мозку 3-річних гербілів та щурів ацетилтрансфераза не виявляється, а концентрація ацетил-коензиму А є дуже незначною. Однак з початком демієлінізації активуються карбоксипептидази Б, які каталізують гідролітичне відщеплення С-кінцевого амінокислотного залишку від молекули ОБМ.

На сьогоднішній день важливими є дослідження, пов'язані з вивченням процесів вікової демієлінізації та визначенням концентрації ОБМ й інших білків у різних відділах нервової системи ссавців. У майбутньому це може допомогти вирішити проблему зниження темпів старіння організму.

Список використаних джерел:

1. Loss of SOX10 function contributes to the phenotype of human Merlin-null schwannoma cells / R. D. Doddrell, X. P. Dun, A. Shivane [et al] // *Brain*. – 2013. – Vol. 136. – № 2. – P. 549-63.
2. Gleich, O. The postnatal growth of cochlear nucleus subdivisions and neuronal somata of the anteroventral cochlear nucleus in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) / O. Gleich, c. Kadow, J. Strutz // *Audiol Neurootol*. – 1998. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-20.
3. Exposure to As, Cd and Pb-mixture impairs myelin and axon development in rat brain, optic nerve and retina / N. K. Rai, A. Ashok, A. Rai [et al] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2013. – Vol. 273. – № 2. – P. 242-258.
4. The astroglial reaction along the mouse cochlear nerve following inner ear damage / Z. Hu, B. Zhang, X. Luo [et al] // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery (United States)*. – 2014. – Vol. 150. – № 1. – P. 121-125.
5. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination / T. Skripuletz, D. Hackstette, K. Bauer [et al] // *Brain*. – 2013. – Vol. 136. – № 1. – P. 147-67.
6. Brain maturation of the adolescent rat cortex and striatum: changes in volume and myelination / L. Mengler, A. Khmelinskii, M. Diedenhofen [et al] // *Neuroimage*. – 2014. – Vol. 84. – № 20. – P. 35-44.
7. Myelin basic protein cleaves cell adhesion molecule L1 and promotes neuritogenesis and cell survival / D. Lutz, G. Loers, R. Kleene [et al] // *J Biol Chem*. – 2014. – Vol. 289. – № 12. – P. 13503-13518.
8. Behavioral measures of vowel sensitivity in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*): effects of age and genetic origin / J. M. Sinnott, S. L. Street, K. W. Mosteller [et al] // *Hear Res*. – 1997. – Vol. 112. – № 1-2. – P. 235-46.
9. Three-dimensional electron microscopic studies of the transitional oligodendrocyte associated with the initial stage of myelination in developing rat hippocampal fimbria / T. Ogawa, M. Suzuki, K. Matoh [et al] // *Brain Res Dev Brain Res*. – 2004. – Vol. 148. – № 2. – P. 207-12.
10. Svaren, John. The molecular machinery of myelin gene transcription in Schwann cells / John Svaren, Dies Meijer // *Glia*. – 2008. – Vol. 56. – № 14. – P. 1541–1551.
11. Molecular evolution of myelin basic protein, an abundant structural myelin component / S. Nawaz, J. Schweitzer, O. Jahn [et al] // *Glia*. – 2013. – Vol. 61. – № 8. – P. 1364-77.
12. Neurogenin 2 gene-regulated Schwann cells differentiate into neurons / X.-L. Xu, Q.-S. Xie, H.-S. Pan [et al] // *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. – 2013. – Vol. 17. – № 49. – P. 8590-8595.
13. The Effects of Threonine Phosphorylation on the Stability And Dynamics of the Central Molecular Switch Region of 18.5-kDa Myelin Basic Protein / Kenrick A. Vassall, Kyrilo Bessonov, Miguel De Avila [et al] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – P. 681-95.
14. Type II arginine methyltransferase PRMT5 regulates gene expression of inhibitors of differentiation/DNA binding Id2 and Id4 during glial cell differentiation / J. Huang, G. Vogel, G. Almazan [et al] // *J Biol Chem*. – 2011. – Vol. 286. – № 52. – P. 44424-32.