

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТОКСИНОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

© Позднякова Екатерина Алексеевна

Научный руководитель: к.м.н., доцент Гладин Дмитрий Павлович
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет

Контактная информация: Позднякова Екатерина Алексеевна — студентка 1 курса, педиатрический факультет.
E-mail: kata.110103@gmail.com

Ключевые слова: ботулотоксин, тетаноспазм, нейротоксины.

Актуальность работы: нейротоксины широко используются человеком: например, ботулотоксин применяется в косметологии, дерматологии и неврологии. Активно ведутся исследования по применению столбнячного токсина для лечения некоторых видов опухолей. Таким образом, изучение молекулярных механизмов действия нейротоксинов является перспективным направлением, так как могут быть найдены новые аспекты их терапевтического применения [1].

Цель исследования: охарактеризовать молекулярные механизмы действия нейротоксинов и возможности их терапевтического применения.

Материалы и методы: критический анализ отечественных и зарубежных источников.

Результаты: ботулинический нейротоксин (BoNT) представляет собой белок, состоящий из тяжелой цепи (100 кДа) и легкой цепи (50 кДа), связанных одним дисульфидным мостиком. BoNT распознает два различных класса рецепторов: первый — сложные ганглиозиды, класс глико-сфинголипидов, а вторые — белковые рецепторы — синаптотаксин I и II (Syt-I и Syt-II), которые являются ключевыми мембранными белками синаптических везикул. Так как нейроны активно рециркулируют Syt-I / Syt-II для регенерации синаптических пузырьков, использование этих рецепторов обеспечивает эффективный путь входа для BoNT и увеличивает нейрональную специфичность токсина. Также ботулотоксины могут использовать другой белок мембраны синаптических везикул, SV2 (гликопротеин 2 синаптических везикул). Тяжелая цепь ботулотоксина способствует рецепторно-опосредованному эндоцитозу, а легкая цепь высвобождается в цитозоль. Она расщепляет полипептидный комплекс SNARE (SNAP-25 — белок периферической мембраны, VAMP1,2,3 — белки мембран везикул и синаптотаксин — белок плазматической мембраны), белков, необходимых для слияния ацетилхолин-содержащих везикул с пресинаптической мембраной. При помощи этого механизма BoNT вызывает вялый паралич [2]. Как и BoNT, тетаноспазм (TeNT) состоит из легкой и тяжелой цепи. TeNT эндоцитируется моторными нейронами посредством клатрин- и Rab5-зависимого механизма. TeNT транспортируется ретроградно по аксону мотонейрона к соме. Затем TeNT высвобождается из моторных нейронов и попадает в ЦНС, где блокирует высвобождение тормозных нейромедиаторов у спинномозговых интернейронов, расщепляя VAMP-2. Потеря тормозящего входа приводит к спастическому параличу.

Выводы: нейротоксины могут широко применяться в медицине: тяжелая цепь тетаноспазма является многообещающей структурой для доставки лекарств к нейронам, например, при лечении БАС. Положительные эффекты терапевтических BoNT были распространены на широкий спектр неврологических и мышечных расстройств, затрагивающих холинергические нейроны. Так, BoNT показаны при гиперактивности гладких мышц и экзокринных желез. Совсем недавно было обнаружено, что BoNT могут использоваться для лечения периферической и центральной нейропатической боли. Таким образом, по мере изучения молекулярных механизмов действия нейротоксинов спектр их потенциального применения все более увеличивается [3].

Литература

1. Rudkin J. K. et al. Bacterial toxins: Offensive, defensive, or something else altogether? // PLoS pathogens. — 2017. — Т. 13. — № 9. — С. e1006452.
2. Dong M., Masuyer G., Stenmark P. Botulinum and tetanus neurotoxins // Annual review of biochemistry. — 2019. — Т. 88. — С. 811–837.
3. Carr W. W., Jain N., Sublett J. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications // Advances in Therapy. — 2021. — Т. 38. — № 10. — С. 5046–5064.