

Роль вазоактивного интестинального полипептида в регуляции функций

Вазоактивный интестинальный полипептид обладает важными биологическими свойствами. Рассматривается роль вазоактивного интестинального полипептида в нервной, иммунной и эндокринной регуляции.

Ключевые слова: вазоактивный интестинальный полипептид, регуляция функций

A.V.Sokal, V.V. Roudenok

Role of vasoactive intestinal polypeptide in functional regulation.

Vasoactive intestinal polypeptide is very important neuropeptide and has many biological properties. Here, the physiological role of VIP on the different regulatory systems – nervous, endocrine and immune are discussed.

Key words: vasoactive intestinal polypeptide, functional regulation

Нейропептиды представляют собой самую значительную группу субстанций метаботропного механизма действия, обнаруживаемых в регуляторных системах человека и млекопитающих животных [2, 3, 9, 16, 26]. Обладая рядом признаков, характерных для нейромедиаторов, они отличаются от классических нейротрансмиттеров вегетативной нервной системы – ацетилхолина и норадреналина молекулярной массой, механизмами синтеза, депонирования, высвобождения, расщепления, а также длительностью физиологических эффектов в органах-мишенях [6,7,9,12,16,26]. Нейропептиды образуются из высокомолекулярных пептидов-предшественников (прогормонов) при участии протеиназ в перикарионах с последующим аксональным транспортом пептид-содержащих гранул в нервные окончания. Предполагается, что нейропептиды, содержащие в среднем от 10 до 40 аминокислотных остатков, синтезируются и высвобождаются непрерывно, а их участие в регуляторном процессе во многом зависит от состояния биологической системы [6,11,16]. Высокому уровню синтетической активности пептидергической клетки соответствует интенсивное развитие шероховатого эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, в котором вновь образованные нейропептиды депонируются в везикулах [1,4,6]. В синаптической щели нейропептиды расщепляются пептидазами [10]. Примечательно, что период полураспада пептидных регуляторов составляет минуты, в то время как их воздействие на физиологические процессы может продолжаться и более длительный период времени (часы, сутки). Одним из объяснений этого феномена является предположение о реализации физиологических эффектов нейропептидов опосредованно, через норадренергические, холинергические или другие механизмы, путем модификации пре- и постсинаптических пептидных рецепторов [3,10,16,26]. Примечательно, что модулирующее воздействие нейропептидов на синаптическую передачу может осуществляться не только при их выделении из нервной терминали и связывании со специфическими рецепторами. Мембраносвязанные ферменты, расщепляя нейропептид, высвобождают различные аминокислотные последовательности, которые самостоятельно могут проявлять различные виды биологической активности. Таким образом, частичная протеолитическая деградация нейропептида не приводит к исчезновению его биологического действия, а сам процесс протеолиза лежит в основе

долговременной пептидной регуляции функций органов-мишеней [8,11,15,16,26]. Немаловажно подчеркнуть, что в экспериментальных условиях выделение нейропептидов из крупных электронноплотных везикул в синаптическую щель можно вызвать высокочастотной стимуляцией периферических нервных окончаний [8,9,10]. Экзоцитоз же классических нейротрансмиттеров вызывается низкочастотной стимуляцией [8]. Наряду с медиаторными и модуляторными функциями, некоторые нейропептиды обладают и трофическим действием, вызывая морфофункциональные и биохимические изменения клеток-мишеней путем преобразования их генома [7]. Среди таких пептидных регуляторов одну из ключевых позиций занимает вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), который включает 28 аминокислотных остатков и относится к глюкагонсекретиновому семейству полипептидов [21]. Как показывают данные молекулярнобиологических, физиологических и фармакологических исследований, ВИП выполняет многочисленные функции в регуляторных системах [11,16,26]. Он является потенциальным вазодилататором, вызывая атропин-резистентное расширение кровеносных сосудов, а также обеспечивает положительное хронотропное и инотропное влияние на сердце человека и млекопитающих животных [12, 15, 21]. Выделяясь из постганглионарных нервных окончаний, ВИП также вызывает расслабление гладкой мускулатуры органов дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем [7, 12, 16]. Фармакологическими экспериментами показана роль ВИП как стимулятора экзокринной секреции поджелудочной железы, желез бронхов, тонкой и толстой кишки, слюнных и потовых желез [15, 16, 26]. Кроме того, ВИП принимает участие в сигнальных механизмах, опосредованных оксидом азота, а также может подавлять высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний [18,26]. Как продемонстрировали многочисленные исследования проведенные в условиях *in vitro*, вазоактивный интестинальный полипептид обладает протекторными и трофическими свойствами, а также может являться регулятором роста и дифференцировки развивающихся клеток практически всех органов и систем [13,14,19]. Выявлены иммунореактивные к ВИП клетки и нервные волокна в центральных и периферических органах иммунной системы человека и млекопитающих животных, что послужило основой для углубленного исследования феномена нейротрансмиттерной пластичности и нейро-иммунных взаимодействий в норме, эксперименте и патологии [17,20,22,23,24]. Вазоактивный интестинальный полипептид оказывает влияние на процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, выживания Т лимфоцитов, регулирует продукцию антител, цитокинов, других регуляторных субстанций пептидной и непептидной природы, включая оксид азота, а также предохраняет популяции CD 4+ и CD 8+ лимфоцитов от апоптоза, осуществляя свое биологическое действие на клетки-мишени через ВИП1 и ВИП2 рецепторы [17,18,24,25].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важных биологических свойствах вазоактивного интестинального полипептида в различных органах и системах, что позволяет сделать вывод о ключевой роли ВИП не только в регуляции функций, но и во взаимодействиях между нервной, эндокринной и иммунной системами как в норме, так и при различных формах патологии.

Литература.

1. Арчакова Л.И. Ультраструктурные основы функциональной организации симпатических ганглиев. – Мн.: Полибиг, 1997. – 177 с.

2. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. //Нервная система. Л.: Наука, 1986. - С. 3-21.
3. Вальдман А.В. Фармакология нейропептидов. – М.: ВИНТИ, 1982. – 147 с.
4. Arch S., Gainer H. Neurosecretion. // In: - Handb. Neurochem. – London, 1985. - V. 8. - P. 281-307
5. Barnes P.Y. Neuropeptides and airway smooth muscle. // Pharmacol. and Ther. - 1987. V. 36, N 1. - P. 119-129
6. Bean A.J., Zhang X., Hokfelt T. Peptide secretion: What do we know. // FASEB. J. – 1994. – V. 8. – P. 630-638
7. Campbell G. Cotransmission. // Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol. – 1987. – V. 27. – P. 51-70
8. Chow R.H., von Ruden L., Neher E. Delay in vesicle fusion revealed by electrochemical monitoring of single secretory events in adrenal chromaffin cells. // Nature. – 1992. – V. 356. – P. 60-63
9. Elfvin L-G., Lindh B., Hokfelt T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. // Annu. Rev. Neurosci. – 1993. - V. 16. – P. 471-507
10. Eccles J.C. Chemical transmission and Dale's principle. // Progr. Brain Res. – 1986. – V. 68. - P. 3-14
11. Inagaki S., Kito S. Peptides in the peripheral nervous system. // Progress in Brain Research. – 1986. – V. 66. – P. 269-316
12. Franco-Cereceda A., Lundberg J. Potent effects of neuropeptide Y and calcitonin gene-related on human coronary vascular tone in vitro. // Acta Physiol. Scand. – 1987. – V. 131. – P. 159-160
13. Klimaschewski L., Unsicker K., Heym C. Vasoactive intestinal peptide but not galanin survival of neonatal rat sympathetic neurons and neurite outgrowth of PC12 cells. // Neurosci. Lett. – 1995. – V. 195. – P. 133-136
14. Klimaschewski L. VIP – a 'Very Important Peptide' in the sympathetic nervous system? // Anat. Embryol. – 1997. – V. 196. – P. 269-277
15. Lundberg J.M., Rudehilln A., Sollevi A. Frequency- and reserpine-dependent chemical coding of sympathetic transmission: differential release of noradrenaline and neuropeptide Y from pig spleen. – 1986. – V. 63. - P. 96-100
16. Lundberg J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. // Pharm. Rev. – 1996. – V. 48, N 1. – P. 113-178
17. Madden K. and Felten D. Experimental basis for neural-immune interactions // Physiol. Rev. – 1995. – V. 75, N 1. – P. 77-106
18. Pozo D., Delgado M., Martinez C. et al. Immunobiology of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) // Immunology today - 2000. – V. 21 - P. 7- 11
19. Roudenok V, Kuhnel W, Rogov Y, Nerovnja A Developmental changes in vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the human paravertebral ganglia. // Ann. Anat. – 1999. – V. 181. – P. 561-565
20. Roudenok V.V. Neurotransmitter plasticity of human sympathetic ganglia // J. Anat. - 2000. – V. 198. -P.328-329
21. Said S.L., Mutt V. Polypeptide with broad activity. Isolation from small intestine. // Science. – 1970. - V. 192. – P. 907-908
22. Sokal A., Roudenok V, Kuhnel W, Hancharov A., Bogdan V The distribution of vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in human thymus. // Ann. Anat. – 2005. – V. 187. – P. 297.

23. Savino W., Dardenne M. Immune-neuroendocrine interactions // Immun. today - 1995. – V. 16 - P. 318-322

24. Voice J., Dorsam G., Chan R. et al Immunoefector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide // Regulatory peptides. –2002. - V. 109. – P. 199-208

25. Westermann J, Engelhardt B., Hoffmann J. Migration of T cells in vivo: molecular mechanisms and clinical implications // Ann of Int Med - 1995. – V. 135 - P. 279 - 295

26. Zigmond R.E. Fundamental neuroscience.– N.-Y.– L.^ Academic Press, 1999. – P. 2007 p