



ДИА•М
современная лаборатория



www.dia-m.ru
заказ on-line

Фактор некроза опухоли альфа (TNF α)

Альтернативные названия: фактор некроза опухоли (ФНО-альфа, TNF), DIF, TNFA, кахектин, кахексин, некрозин, TNFSF2, TNLG1F.

Фактор некроза опухоли α (англ. Tumor Necrosis Factor α , TNF α) – провоспалительный цитокин с плейотропным действием, вырабатываемый

моноцитами, макрофагами, фибробластами, а так же астроцитами. Один из белков острой фазы воспаления. Обладает противоопухолевой активностью. TNF α вовлечён в патогенез ряда заболеваний.

Белок кодируется геном *TNF*.

Цитогенетическая локализация гена: 6p31.33;

Геномные координаты: 6:31,575,564-31,578,335.

Гомология TNF α человека с TNF кролика *Oryctolagus cuniculus* составляет 80%, мыши *Mus musculus* – 79%, крысы *Rattus norvegicus* – 78% (по результатам поиска гомологов программой blastp в базе UniProt). Мышиный и человеческий TNF демонстрируют межвидовую кросс-реактивность.

TNF α синтезируется в виде предшественника длиной 233 аминокислотных остатка, который является мембранным белком. После действия специфической металлопротеазы ADAM17 образуется растворимая форма TNF α , соответствующая позициям 77—233 в мембранной форме белка (содержит 157 аминокислотных остатков). Активная форма TNF α – гомотример. Белок имеет в основном β -складчатую структуру. В каждой зрелой цепи присутствует одна дисульфидная связь.

TNF α продуцируется, главным образом, моноцитами и макрофагами в ответ на стимуляцию патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, а также активированными Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, тучными клетками, дендритными клетками. Продуцируется клеточными линиями NB-4, HDLM-2, HMC-1 и другими.

Биологические эффекты TNF α опосредованы взаимодействием с рецепторами TNFR1 и TNFR2. Мембранная форма белка действует на оба рецептора, а растворимая форма эффективно активирует только TNFR2. TNFR1 конститутивно экспрессируется в большинстве тканей, а экспрессия TNFR2 наблюдается только в иммунных клетках. После связывания растворимой или мембранной формы TNF α с рецептором TNFR1 происходит рекрутирование белков, содержащих домен - TRADD (TNFR1-associated death domain) и RIPK1 (receptor interacting protein kinase 1). В свою очередь, последние рекрутируют гомотриммеры TRAF2 или гетеротриммеры TRAF1-TRAF2, с ними в комплексе ко-рекрутируются cIAP1 и cIAP2. Белки cIAPs модифицируют компоненты TNFR1-сигнального комплекса (особенно RIPK1) убиквитиновой цепью, создавая таким образом сайт связывания комплекса LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex), который далее модифицирует белок RIPK1 новой убиквитиновой цепью. С ней взаимодействует адаптерный белок TAB2 (TAK1-binding protein 2), с которым связывается TAK1 (MAP3K7). К убиквитиновой цепи также рекрутируется комплекс IKK (inhibitor of kappa B kinases). TAK1 фосфорилирует субъединицу IKK2 в составе комплекса IKK, что запускает классический NF κ B-путь: IKK фосфорилирует I κ B α , от которого диссоциирует димерный комплекс NF κ B, при этом белок I κ B α подвергается протеасомной деградации. NF κ B транслоцируется в ядро и запускает транскрипцию ряда генов. Белки, экспрессия которых запускается по такому пути, образуются в функционально релевантных количествах менее чем через час. Сигнальный комплекс TNFR1 также может вызывать активацию MAPK-пути. В некоторых случаях запуск сигнала через TNFR1 ведёт к инициации апоптоза или некроптоза. В случае с TNFR2 олигомеризованный рецептор напрямую рекрутирует TRAF2 и связанные с ним TRAF1 и cIAPs. Хотя нет доказательств роли TRADD и RIPK1 в проведении сигнала через TNFR2, известно, что комплексы LUBAC и IKK также рекрутируются, что запускает классическое NF κ B опосредованное проведение сигнала. Кроме того, сигнал через TNFR2 способен запускать альтернативный NF κ B-путь благодаря способности уменьшать пул цитозольных TRAF2-содержащих комплексов. Активация TNFR2

так же запускает BMX- и PI3K/Akt-пути (Wajant, Pfizenmaier, Scheurich, 2003; Wajant, Siegmund, 2019; Hayden, Ghosh, 2014; Horiuchi et al., 2010).

TNF α – провоспалительный цитокин, один из белков острой фазы воспаления. Стимулирует дифференцировку моноцитов/макрофагов, усиливает пролиферацию активированных В-клеток и фибробластов, стимулирует выработку IL-6, IFN γ и других цитокинов. Запуская сфингомиелиназный сигнальный путь, стимулирует продукцию эйкозаноидов, а также церамидов, участвующих в реорганизации цитоскелета и миграции лейкоцитов. Принимает участие в созревании миелоидных клеток и дендритных клеток. TNF α участвует в патогенезе семейного периодического синдрома, ассоциированного с мутацией в гене рецептора TNFR1 (TRAPS); псориаза; воспалительных заболеваний кишечника; нейропатологий, включая нейродегенеративные заболевания и ряда других аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Клинические испытания TNF α как противоракового препарата не показали эффективности. Перспективны исследования, направленные на ингибирование специфической биологической активности TNF α , что ведёт к снижению уровня системного и локального воспаления (Sedger, McDermott, 2014; Clark, Alleva, Vissel, 2010; McCoy, Tansey, 2008; Victor, Gottlieb, 2002; Brynskov, Foegh, Pedersen, 2002). В отдельных случаях рекомбинантный TNF α используется при хирургическом удалении опухолей и в паллиативной помощи.

Использованная литература

- Brynskov J., Foegh P., Pedersen G. // Gut (2002), 51: 37
Clark I.A., Alleva L.M., Vissel B. // Pharmacol Ther (2010), 128(3): 519
Eck M.J., Sprang S.R. // J Biol Chem (1989), 264(29): 17595 (<https://www.rcsb.org/structure/1tnf>)
Hayden M.S., Ghosh S. // Semin Immunol (2014), 26(3): 253
Horiuchi T. // Rheumatology (Oxford) (2010), 49(7): 1215
McCoy M.K., Tansey M.G. // J Neuroinflammation (2008), 5: 45
Sedger L.M., McDermott M.F. // Cytokine Growth Factor (2014), 25(4): 453
Victor F.C., Gottlieb A.B. // J Drugs Dermatol (2002), 1(3): 264
Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. // Cell Death Differ (2003), 10(1): 45
Wajant H., Siegmund D. // Front Cell Dev Biol (2019), 7: 91

000 «Диаэм»		Москва		www.dia-m.ru	
ул. Магаданская, д. 7, к. 3		тел./факс: (495) 745-0508		sales@dia-m.ru	
С.-Петербург +7 (812) 372-6040 spb@dia-m.ru	Новосибирск +7(383) 328-0048 nsk@dia-m.ru	Воронеж +7 (473) 232-4412 vrn@dia-m.ru	Йошкар-Ола +7 (927) 880-3676 nba@dia-m.ru	Красноярск +7(923) 303-0152 krsk@dia-m.ru	
Казань +7(843) 210-2080 kazan@dia-m.ru	Ростов-на-Дону +7 (863) 303-5500 rnd@dia-m.ru	Екатеринбург +7 (912) 658-7606 ekb@dia-m.ru	Кемерово +7 (923) 158-6753 kemerovo@dia-m.ru	Армения +7 (094) 01-0173 armenia@dia-m.ru	