

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Мальцев А.В., ¹Соколик В.В., ²Ильясов Ф.Э.

Российский геронтологический научно клинический центр Минздрава, Москва 129226,
ул. Леонова, 16, 8-916-926-8431, avmaltus@rambler.ru, Институт биологического
приборостроения РАН, Пущино

¹ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», Харьков,
Украина ²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

Установлено, что при конформационных заболеваниях ЦНС выявляется агрегация строго определенного белка или его фрагментов. Так, для болезни Альцгеймера характерны агрегаты конформационно модифицированного β -амилоида и тау белка, для болезни Паркинсона – агрегаты α -синуклеина, болезни Хантингтона агрегаты полиглутаминовых фрагментов хантингтина, для бокового амиотрофического склероза – нерастворимые комплексы агрегированной мутантной супероксиддисмутазы (Cu/Zn SOD1) и т.д. Внутри нейронов белковые агрегаты, какой бы этиологии они не были, связываются с микротрубочками и образуют агресомы. Снижение уровня шаперонов или стресс-обусловленное истощение убиквитин-протеасомной системы могут пропускать в своем контроле белки с аномальной конформацией, которые становятся провокаторами цепной реакции агрегации. Отложение белковых агрегатов в нейронах позволяет предположить существование общих для этих заболеваний механизмов неправильного фолдинга белка. В условиях внутриклеточного макромолекулярного краудинга для однозначного сворачивания полипептидных цепей функционирует система шаперонов (Hsp). Эта же система шаперонов в комплексе с механизмом убиквитин-протеасомной деградации контролирует гидролиз и элиминацию неправильно свернутых или посттрансляционно поврежденных белков. В норме Hsp, разворачивая белковую глобулу неверно свернутого или модифицированного белка, дает ему еще одну возможность свернуться правильно и, если это не происходит, тогда данный белок при участии полиубиквитина расщепляется убиквитин-АТФ-зависимой протеиназой (26S протеасомой). В условиях стресса (окислительного, теплового, химического) наблюдается массивное повреждение белковых молекул, шапероны мобилизуются на исправление белков, утративших правильную трехмерную структуру, и уровень Hsp снижается ниже критического для эффективного контроля сворачивания синтезированных de novo полипептидных цепей. Конкуренция между процессами фолдинга, деградации и агрегации белка приводит к доминированию последней, поскольку на фоне недостаточности функции шаперонов несвернутые интермедиаты фолдинга обогащаются антипараллельными β -цепями с конформационно модифицированной ненативной вторичной структурой. Последние, агрегируя между собой по механизму неразветвленной цепной реакции, формируют олигомерные структуры.

Разработана программа анализа анамнеза, катамнеза и конформационных переходов маркерных белков, которая может помочь в предсказании патогенеза конкретно-го нейродегенеративного заболевания.