

Заблуждение Алоиса Альцгеймера

Целый ряд исследований, посвященных патогенезу нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), о которых сообщалось в этом году, заставляет нейробиологов серьезно пересмотреть многие сложившиеся десятилетиями представления. Впрочем, проблемы нарушения конформации определенных белков с последующей их агрегацией и формированием фибрилл в нервных клетках важно не только для узких специалистов-патофизиологов. Ведь именно внутриклеточные белковые включения являются одним из признаков болезни Альцгеймера, а это заболевание небезосновательно считается социально значимым.

Еще со времен знаменитого немецкого психиатра и невролога А. Альцгеймера, чье имя увековечила сенильная деменция, принято считать, что внутриклеточные белковые включения, появляющиеся в пораженных областях мозга при многих НДЗ, являются причиной гибели нервных клеток. Известны и главные «виновники», уникальные для каждого заболевания: сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубки, тельца Леви, прионовые бляшки и др. А то, что помимо специфического белка, агрегат содержит другие нерастворимые белки, которые в растворимом виде и в нормальных условиях присутствуют в клетках организма, принималось как второстепенное, случайное. Лишь совсем недавно эту установку поставили под сомнение ученые из Калифорнийского университета в Сан-Франциско, сделав неожиданное открытие. Они обнаружили, что «второстепенные» компоненты патологических белковых включений образуют агрегаты в нервных клетках здоровых людей при нормальном старении.

«Если вы посмотрите на белковые агрегаты, образующиеся в нервных клетках пациентов с болезнью Альцгеймера, то обнаружите в них массу белков, на которые раньше никто не обращал

внимания. Оказалось, что приблизительно половина этих белков при старении в нормальных условиях становятся нерастворимыми и образуют агрегаты», – рассказывает директор Центра биологии старения Ларри Л. Хиллблома Калифорнийского университета, доктор биохимии Синтия Кенион.

Исследования, развенчивающие миф о том, что специфические нерастворимые белки в нейронах встречаются только при нейродегенеративных заболеваниях (как, например, бета-амилоид при болезни Альцгеймера) и являются единственными значимыми участниками патологического процесса, проводились на любимой всеми биологами модели – нематоде *Caenorhabditis elegans*. Она и помогла установить, что самые разнообразные растворимые белки, в норме присутствующие в клетках и выполняющие жизненно важные функции (к примеру, отвечать за рост), при старении могут стать нерастворимыми и образовывать агрегаты. Более того, данные наглядно продемонстрировали, что при активации генов, увеличивающих продолжительность жизни нематоды, в нервных клетках прекращается образование нерастворимых белковых включений.

«Результаты исследования показывают, что старение организма во многом зависит от присутствия в клетках нерастворимых белковых агрегатов, которые в случае их накопления в нейронах ведут к развитию нейродегенеративных заболеваний», – объясняет Кенион.

Не обошли вниманием ученые и болезнь Хантингтона. Здесь также не обошлось без сюрпризов – они обнаружили, что присутствие в нервных клетках специфических белков в сочетании с «второстепенными» нерастворимыми белками значительно увеличивает скорость развития болезни, что заставляет заподозрить именно их в быстром прогрессировании заболевания.

Исследователи под руководством доктора наук Деллы С. Дэвид также сделали попытку ответить на вопрос, образуют ли нормальные белки нерастворимые агрегаты при старении здорового организма.

Ученые идентифицировали у нематоды *C. elegans* около 700 белков, которые при старении животного становятся нерастворимыми. Значительное количество аналогичных белков обнаруживается и в организме людей, страдающих НДЗ. Как показали результаты исследования, многие из этих белков, накапливаясь при старении в клетках, ускоряют агрегацию специфических белков при нейродегенеративных заболеваниях. Но и у здоровых червей преклонного возраста исследуемые белки стремились к агрегации и формированию твердых структур.

Есть ли способ приостановить эти процессы? У нематод ученые смогли их замедлить и даже приостановить. Снизив в организме уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста (Insulin-like Growth Factor-1 или IGF-1), можно замедлить старение и прогрессирование болезней Альцгеймера и Хантингтона.

Комментируя свою работу, ученые говорят: «Проведение исследований на нематоде позволяет лучше понять механизмы гибели клеток при НДЗ, и оценить влияние на эти процессы инсулина и некоторых других факторов. Блокирование активности только одного гена *C. elegans* удваивает продолжительность жизни червя».

Интересно, что блокирование гена *daf-2*, кодирующего рецептор инсулина и IGF-1, положительно влияет и на продолжительность жизни других экспериментальных животных. Ученые полагают, что эти исследования помогут лучше понять механизмы старения в человеческом организме и патогенез болезни Альцгеймера.

Источник: www.lifesciencetoday.ru, www.cbio.ru