

БИОХИМИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Алиновская Яна Александровна

студент, БГМУ, Республика Беларусь, г. Минск

Афанасьева Татьяна Сергеевна

студент, БГМУ, Республика Беларусь, г. Минск

Кодь Ричард Тадеушевич

студент, БГМУ, Республика Беларусь, г. Минск

Болезнь Альцгеймера (болезнь альцгеймеровского типа) является наиболее распространенной формой первичных дегенеративных деменций позднего возраста.

Таблица 1.

Структура заболеваемости

Возраст, лет	Процент заболевших
30-59	0,02
60-69	0,03
70-79	3,1
80-89	10,6

К проявлениям данного заболевания относится:

- Нарушения памяти
- Расстройства речи
- Больные не могут вспомнить нужное слово и заменяют его другим, не вполне подходящим по смыслу
- Больной не ориентируется на местности, не узнает знакомых, не может определить время по часам
- Больной путается во времени
- Больные теряют способность к самообслуживанию и нуждаются в уходе

Объяснение возможных причин развития Болезни Альцгеймера отражено в трёх гипотезах:

1. Холинергическая гипотеза
2. Амилоидная гипотеза
3. Тау-гипотеза

Первой мы рассмотрим холинергическую теорию.

Наблюдается корреляция между выраженностью деменции и центральным холинергическим дефицитом — холинергической деафферентацией коры.

Степень холинергического дефицита в корковых отделах связана с уменьшением количества нейронов в базальных отделах головного мозга, где располагаются нейроны, которые продуцируют ацетилхолин.

Помимо ацетилхолинергической системы, некоторые изменения наблюдаются со стороны других нейротрансмиттерных систем, например, сейчас интенсивно изучаются глутаматергические расстройства.

Поддержка этой гипотезы ослабла, так как лекарственные средства, направленные на коррекцию дефицита ацетилхолина, имеют слабую эффективность.

Далее остановимся на амилоидной теории.

Более 20 лет основной гипотезой в области исследования болезни Альцгеймера оставалась амилоидная гипотеза.

A β образуется из белка APP (англ. Amyloid precursor protein) путем воздействия двух ферментов β - и γ -секретаз.

Считается, что к избыточному накоплению амилоида приводят ошибки фолдинга. **Фолдинг** – это процесс самопроизвольного скручивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру.

Новое исследование, которое было проведено в Калифорнийском университете в Сан-Диего, показывает, что бета-амилоид разрушает один из белков-антиоксидантов и предлагает способ защиты этого белка от повреждающего воздействия амилоида.

Установлено, что бета-амилоид и антиоксидантный фермент каталаза взаимодействуют. Их взаимодействие повреждает каталазу так, что она не становится неспособна выполнять свою физиологическую функцию – разложение перекиси водорода на кислород и воду.

При покрытии амилоида низкомолекулярным соединением, которое предотвращает его взаимодействие с другими белками, активность каталазы восстановилась, и уровень перекиси водорода вернулся к нормальным показателям.

Покрытие, использованное для исследования взаимодействия между амилоидом и каталазой, является кандидатом на роль лекарственного препарата. Это один из классов молекул, разработанных в лаборатории профессора Янга.

Тау-гипотеза.

Тау-белок – это белок ассоциированный с микротрубочками, функция которого состоит в стабилизации структур микротрубочек клетки. Синтез его происходит преимущественно в нейронах. При некоторых патологических процессах этот белок может вступать в процессы агрегации. При образовании таких агрегатов нарушается функция нейронов.

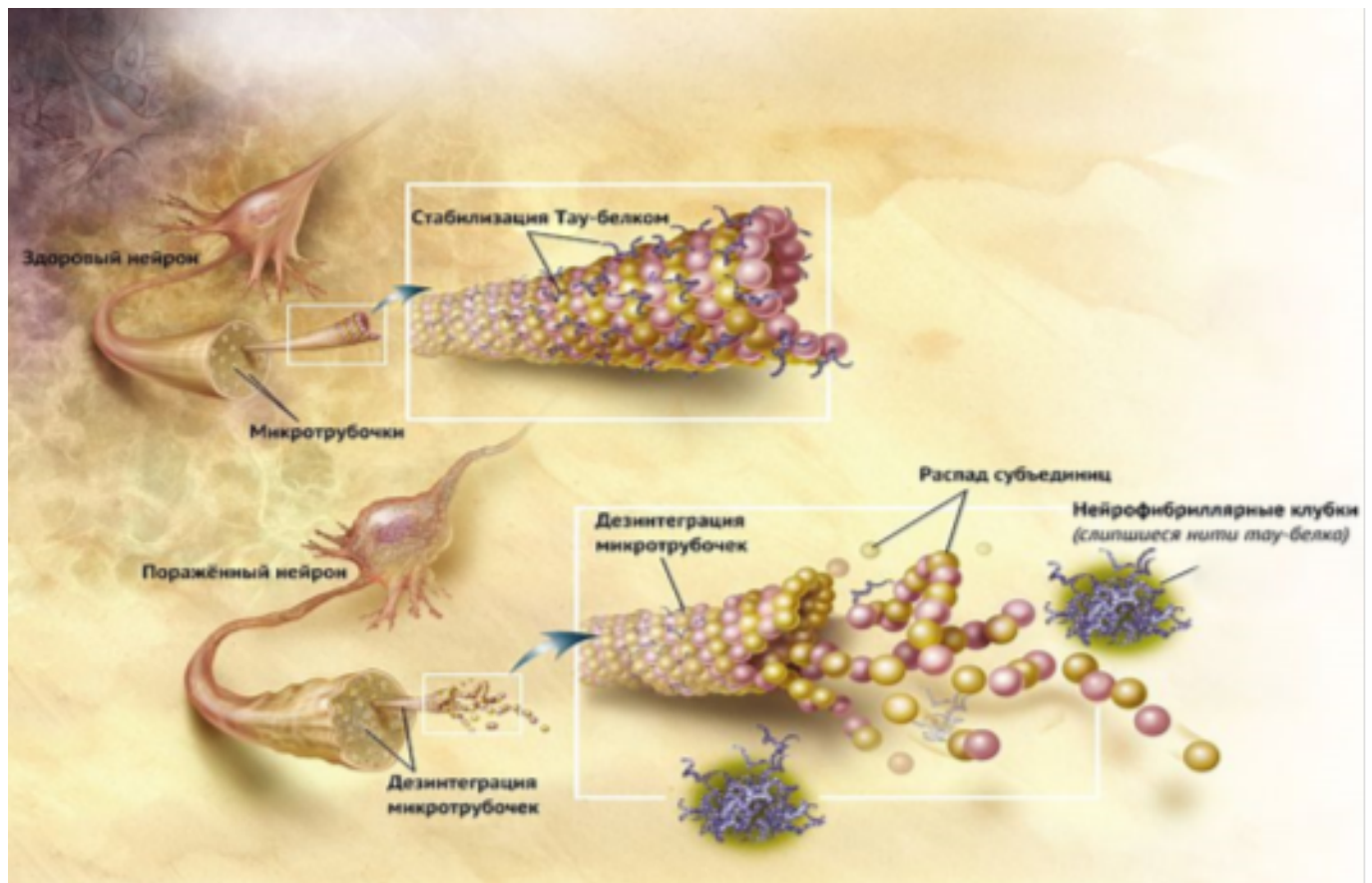


Рисунок 1. Структура тау-белка в здоровой и пораженном нейроне

В 17 хромосоме человека содержится ген тау-белка, который содержит 16 экзонов. Из этого следует, что альтернативный сплайсинг способствует образованию изоформ этого белка.

После синтеза молекула белка входит в посттрансляционный процессинг. Фосфорилирование (осуществляемое ферментом киназы гликогенсинтазы 3) в данном процессе благоприятствует взаимодействию тау-белка с тубулином и стабилизации микротрубочек.

Взаимодействия тау-белка и A β :

Результаты нового исследования, которые были опубликованы в журнале *Neurobiology of Aging*, предполагают вероятность того, что патологические формы двух белков, тау-белка и бета-амилоида, которые являются признаками патологии мозга при болезни Альцгеймера – бляшки и нейрофибриллярные клубки – могут действовать совместно, при этом повреждая митохондрии и, следовательно, снижая выживаемость нейронов.

Клетка с поврежденными митохондриями не может продуцировать необходимое количество энергии для поддержания своей жизнедеятельности, не способна поддерживать нужный уровень кальция и, как следствие, *вырабатывает повышенное количество повреждающих ее молекул-окислителей.*

Самые сильные изменения в митохондриях наблюдались, когда бета-амилоид и процессированный тау находились в клетке вместе. В присутствии усеченного тау и бета-амилоида они слипались в частях нейронов и не могли попасть в синапсы, как это должно происходить без патологии.

На основании этих данных можно сделать следующие выводы:

1. Несмотря на огромную работу, проделанную учеными в данном направлении, механизм биохимических процессов болезни Альцгеймера по-прежнему неясен, однако наиболее

вероятная теория связана со взаимодействием патологических форм тау-белка и Аβ.

2. Не установлена взаимосвязь между нейродегенеративными изменениями Аβ и гиперфосфорилированными тау-белком, если она имеется.

Список литературы:

1. Довидченко Н. В., Леонова Е. И., Галзитская О. В. Механизмы образования амилоидных фибрилл // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 203-230.
2. Комлева Ю. К. Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера: новые подходы к фармакотерапии (обзор) // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 138-148.
3. Лобзин В. Ю. Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 21-27.
4. Наumenко А. А. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 91-97.
5. Татарникова О. Г., Орлов М. А., Бобкова Н. В. Бета-амилоид и Тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства // Успехи биологической химии. – 2015. – Т. 55. – С. 351–390.