

С. Б. Сілонов, І. І. Зинич
АМИЛОЇДОЗИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ: СПІЛЬНІ РИСИ РІЗНИХ ХВОРОБ

С. Б. Силонов, И. И. Зинич
Амилоидозы центральной нервной системы: общие черты разных болезней

S. B. Silonov, I. I. Zinych
Amyloidosis of the central nervous system: common features of various diseases

З'ясування молекулярних механізмів перебігу патологічних процесів становить неодмінну умову ефективної терапії та профілактики захворювань. Протягом останніх десятиріч дедалі більшої гостроти набувають медико-соціальні проблеми, зумовлені так званими мисфолдинговими захворюваннями — патологіями, що спричинені порушенням структури білків. Серед подібних захворювань особливе місце посідають хвороби Альцгеймера, Паркінсона та Кройцфельда — Якоба, що належать до амилоїдозів центральної нервової системи. Всім їм притаманна прогресування незворотної дегенерації тканин головного мозку, пов'язана з відкладенням β -структурованих білкових агрегатів та загибеллю нервових клітин. Наукові здобутки останніх років дають змогу визначити спільні риси механізмів формування та перебігу амилоїдозів центральної нервової системи та обґрунтувати положення про формування зародка агрегації білка як ключового процесу, що переводить перебіг захворювання на якісно новий рівень незворотного прогресування.

Ключові слова: центральна нервова система (ЦНС), нейродегенеративні захворювання, мисфолдинг білка, амилоїдоз

Выяснение молекулярных механизмов протекания патологических процессов составляет неотъемлемое условие эффективной терапии и профилактики заболевания. В течение последних десятилетий все большую остроту обретают медико-социальные проблемы, обусловленные так называемыми мисфолдинговыми заболеваниями — патологиями, вызванными нарушением структуры белков. Среди подобных заболеваний особое место принадлежит болезням Альцгеймера, Паркинсона и Кройцфельда — Якоба, относящихся к амилоидозам центральной нервной системы. Всем им присуща прогрессирующая и необратимая дегенерация тканей головного мозга, связанная с отложением β -структурированных белковых агрегатов и гибелью нервных клеток. Научные свершения последних лет позволяют выявить общие черты механизмов формирования и протекания этих заболеваний, обосновать положение о формировании зародка агрегации белков как ключевого процесса, переводящего течение заболевания на качественно новый, необратимо прогрессирующий, уровень.

Ключевые слова: центральная нервная система, нейродегенеративные заболевания, мисфолдинг белка, амилоидоз

The elucidation of the molecular mechanisms of the pathological process is an essential condition for the effective therapy and prevention of the disease. During the last decades the medical and social problems caused by so-called misfolding diseases were becoming acute increasingly. Among such diseases a special place belongs to Alzheimer's, Parkinson's and Creutzfeldt — Jakob's diseases, which are related to the amyloidosis of the central nervous system. All of them are characterized by progressive and irreversible degeneration of brain tissue, which is associated with the deposition of β -structured protein aggregates and the death of nerve cells. Scientific achievements of the recent years reveal the general features of the mechanisms of formation and course of these diseases, substantiate the provision on the formation of the embryo of protein aggregation as a key process that leads the course of the disease to a qualitatively new, irreversibly progressive level.

Key words: central nervous system, neurodegenerative diseases, protein misfolding, amyloidosis

Згідно з класичним визначенням, життя — це спосіб існування білкових тіл, чийм істотним моментом є постійний обмін речовин з оточуючою їх зовнішньою природою, причому з припиненням цього обміну речовин припиняється й життя, що призводить до розкладу білка. Сформульоване 1878 року, це визначення лишається актуальним, навіть незважаючи на досить обмежений рівень знань того часу. Відомо, що геном людини налічує понад 20 тисяч генів. Це, з урахуванням можливостей альтернативного сплайсингу, протеолітичного фракціонування, хімічної модифікації та конформаційних змін, забезпечує біосинтез багатьох сотень тисяч різноманітних білків. Водночас кожна з білкових молекул являє собою вкрай складний молекулярний об'єкт, що перебуває в стані динамічної рівноваги між більш чи менш стабілізованими відхиленнями від умовної норми. Будь-яке істотне відхилення від нативної конформації призводить до втрати білком його функціональної активності (денатурації). Білковим молекулам притаманна багаторівневість структури [1]. Первинною структурою білка є його амінокислотна послідовність, що задається генетично та лишається незмінною протягом життя цього організму. Формування вторинної структури зумовлене комплексом гідрофобних, іонних, водневих, Ван-дер-Ваальсових та торсійних взаємодій між відповідними компонентами поліпептидного

ланцюга, інакше кажучи — визначається переважно первинною структурою. Регулярний характер поліпептидного ланцюга спільно з комплексом внутрішньо молекулярних взаємодій забезпечують формування елементів вторинної структури — α -спіральних ділянок, β -складчастих структур, тих чи тих перегинів та неупорядкованих ділянок. Нерідко елементи вторинної структури утворюють більш чи менш стабілізовані угруповання — домени — що подекуди визначаються як структурні елементи рівня «два плюс». На відміну від вторинної, третинна структура білкової глобули є своєрідним компромісом між внутрішньомолекулярними взаємодіями елементів вторинної структури та навколишнім середовищем, четвертинна ж структура притаманна олігомерним білкам і складається з кількох окремих білкових глобул. Натомість третинна структура більшості білків формується під впливом шаперонових білків системи фолдингу, що забезпечують своєрідну «рихтовку» поверхні молекули, виключаючи тим самим утворення поверхневих угруповань, що не відповідають прийнятним в цієї біологічній системі структурним правилам [2]. Процес цей — енергоємний та АТФ-залежний. Не менш важливою енергоємною ланкою є процес вилучення відпрацьованих білків та їх розщеплення до амінокислот клітинним протеосомним комплексом. Тобто перманентний процес білкового обміну потребує постійних витрат цималої кількості енергії [3].

Порушення нормальних процесів білкового обміну та накопичення денатурованих білків та їхніх фрагментів призводить до появи амілоїдозів — великої групи захворювань, за яких нормальні білки, які після, так і без протеолітичного розщеплення утворюють амілоїдні фібрили — високоструктуровані олігомери β -структурованих білкових молекул [8]. Амілоїдози становлять ускладнення багатьох захворювань клітин крові, хронічних запалень, діабету, туберкульозу, множинної мієломи, прокази та інших захворювань [4, 5]. Незважаючи на інтенсивні, майже двохсотрічні, дослідження, ключові питання патогенезу амілоїдозів лишаються відкритими. Чим зумовлено різноманіття форм захворювання? Чи є утворення амілоїдних депозитів ускладненням традиційних захворювань чи вони становлять окрему, якісно відмінну, групу токсичних інтермедіатів? Чим зумовлена вражаюча структурна подоба цих депозитів, утворених різними білками за різних захворювань?

Відповідно до прийнятої класифікації, розрізняють первинну, вторинну та спадкову форми амілоїдозів. До окремих груп віднесено сенільні та локальні форми. Спільною рисою білкових депозитів при найрізноманітніших амілоїдних захворюваннях є високий вміст агрегованого білка, чий β -складчасті шари орієнтовані паралельно головній осі фібрили, утворюючи основу стабільного та нерозчинного за умов *in vivo* амілоїдного агрегату. Водночас, однак, якихось спільних рис між вихідними білками не виявлено. Зокрема, відомо щонайменше три десятки амілоїдогенних білків, які начебто не мають між собою нічого спільного. Єдине, що їх об'єднує — це здатність за певних умов утворювати агрегати з подальшим відкладенням амілоїду з відносно невеликих — не більше 30 кДа — розмірів включених в агрегат окремих молекул [6].

Окрему, як за локалізацією, так і за характером ушкодження тканин, групу складають амілоїдози центральної нервової системи (ЦНС), зокрема — хвороби Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона та Крейцфельда — Якоба [7, 8]. Усі вони пов'язані з утворенням і накопиченням депозитів β -структурованих білкових агрегатів та прогресуванням ураження клітин ЦНС [9]. Подібно до інших видів амілоїдозів, кожній з зазначених хвороб притаманне утворення агрегатів з характерних лише для неї білків. Говорячи про амілоїдози ЦНС, насамперед згадують хворобу Альцгеймера (сенільну деменцію Альцгеймерівського типу) [9]. Це захворювання вперше описано німецьким неврологом і патологом Алоїсом Альцгеймером 1907 року. Являє собою деменцію, що належить до первинних дегенеративних захворювань з повільним прогресуванням (від 8 до 12 років) зниження пізнавальних функцій, пам'яті та поведінки. Є найчастішою причиною деменції (50—70%) в літньому та старечому віці. В США — понад 1,5 млн хворих. Посідає четверте місце серед причин смертності в США (понад 100 тис. осіб щороку). Подібно до інших нейродегенеративних захворювань, швидко «молодшає». Накопичення в тканинах ЦНС сенільних бляшок амілоїдних відкладень зазвичай подається як причина захворювання. Утворені ці відкладення β -структурованими агрегатами невеликого (39—42 амінокислотних залишки) β -амілоїдного пептиду, котрий так само утворюється внаслідок розщеплення внутрішньо- та позаклітинними секретазами так званого APP (Amyloid precursor protein) — білка — попередника β -амілоїду [10]. Фізіологічна функція APP — неві-

дома. Він є інтегральним трансмембранним білком головного мозку і містить від 365 до 770 амінокислотних залишків. За норми та патології зазнає протеолітичного розщеплення секретазами різними способами (рис. 1). Тобто саме надмірну активність секретаз та зумовлене нею розщеплення APP за амілоїдогенним способом вважають причиною розвитку ланки процесів, що призводить до хвороби Альцгеймера.

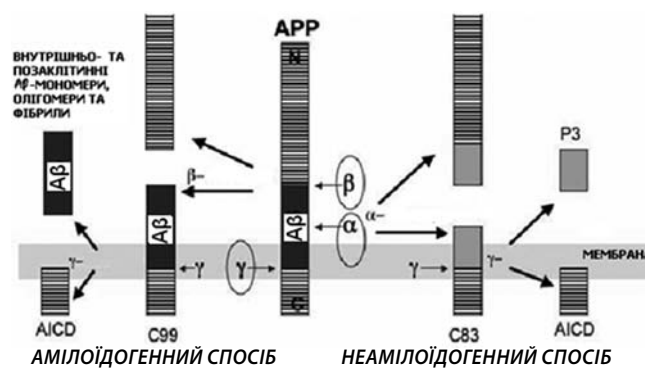


Рис. 1. Схематичне зображення розщеплення APP α -, β - та γ -секретазами за амілоїдогенним та неамілоїдогенним способами [10]

Порушення структури білка лежить в основі хвороби Хантінгтона, названої так на честь психіатра Джорджа Хантінгтона, що вперше її описав 1872 року. Ця хвороба належить до спадкових прогресуючих захворювань. За неї спостерігається порушення рухливості у вигляді неупорядкованих, переривчастих та нерегулярних рухів, котрі хворий не здатен свідомо повністю контролювати. Відбувається вибіркова загибель нейронів кори та смугастого тіла. Подібно до хвороб Альцгеймера та Паркінсона, це захворювання також пов'язане з утворенням білкових агрегатів. На цей раз агрегаційний процес зумовлено мутаційними змінами білка хантінгіна (Htt), що відіграє певну роль у забезпеченні передавання нервового сигналу та життєзабезпеченні нервових клітин. За норми Htt містить 3144 амінокислотні залишки та має молекулярну масу близько 350 кДа. Руйнівній функції Htt набуває внаслідок багаторазової редуплікації кодону CAG в гені, що кодує цей білок [11]. Це призводить до різкого (з 6—35 до 40—250) збільшення кількості залишків глутаміну в N-кінцевій частині білкової молекули. Саме мутований хантінгтін (mHtt) спільно з убіквітином становить основу утворених білкових агрегатів. Подібні новоутворення заважають нормальній життєдіяльності клітини та перебігу різноманітних внутрішньоклітинних процесів.

Хвороби Альцгеймера та Хантінгтона є типовими протеїнопатіями, тобто захворюваннями, пов'язаними з накопиченням нерозчинних білкових агрегатів. До протеїнопатій належить й хвороба Паркінсона [12], одна з найпоширеніших нейродегенеративних захворювань середнього та похилого віку. Вперше описана 1817 року Джеймсом Паркінсоном як тремтливий параліч. Є захворюванням, що неухильно прогресує, спостерігається серед усіх популяцій світу. Частота поширеності у віковій групі понад 65 років становить 1—3%. Головними ознаками хвороби є підвищений тонус скелетної мускулатури, знижена рухлива активність, низькочастотний тремор кінцівок та інших частин тіла у стані спокою. За цієї хвороби поступово гинуть до-

фамінергічні нейрони компактної частини чорної субстанції, що веде до різкого зниження концентрації нейромедіатора дофаміну в смугастому тілі, а також до накопичення в збережених нейронах β -структурованих білкових агрегатів — так званих тілець Леві. Їхнім головним компонентом є білок α -синуклеїн. Цей невеликий (140 амінокислотних залишків) білок інтенсивно синтезується та накопичується в пресинаптичних терміналях головного мозку. Не має вираженої вторинної структури, але здатен взаємодіяти з найрізноманітнішими білками ЦНС. Фізіологічна функція — невідома.

Окрему групу протеїнопатій ЦНС складають трансмісивні спонгіформні енцефалопатії (ТСЕ), які ще й досі нерідко називають повільними вірусними хворобами [13]. До них належать антропонозні: хвороба Крейтцфельда — Якоба (Creutzfeldt — Jakob disease, CJD), синдром Герстманна — Штройслера — Шейнкера (Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, GSS), хронічне сімейне безсоння (ХСБ) куру у людей, та зоонозні скрепії у овець, губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби, трансмісивна енцефалопатія норок, хронічна виснажуюча хвороба оленів та лосів, губчаста енцефалопатія кошачих та інші [13, 14]. Відомі вони досить давно — принаймні скрепії (вона ж — почесуха, вона ж — рїда, вона ж — свербець) описано в спеціальній літературі ще 1732 року.

Щоправда, віруси до цієї групи захворювань не мають жодного стосунку, оскільки доведено, що деструктивним, а за певних обставин — й інфекційним агентом ТСЕ є так звана патогенна форма пріонового білка. Унікальність цього патогену зумовлена його винятково білковою природою за повної відсутності нуклеїнових кислот [15]. Сам собою пріоновий білок синтезується клітинами ЦНС усіх без винятку ссавців. Його молекулярна маса становить 32—35 кДа, а фізіологічна функція — не визначена. Єдина відмінність між нормальною клітинною формою пріонового білка (PrP^{C}) та його патогенним різновидом (PrP^{SC}) полягає у способі складання поліпептидного ланцюга. Якщо нормальна клітинна форма складається переважно з α -спіралізованих ділянок та неструктурованих ланцюгів, то в складі патогенної форми до 40 % того ж самого ланцюга структуровано в β -складання (рис. 2).



Рис. 2. Тривимірні структурні моделі нормальної клітинної (PrP^{C} , ліворуч) та патогенної (PrP^{SC} , праворуч) форм пріонового білка [15]

Саме спосіб складання поліпептидного ланцюга зумовлює різкі відміни у властивостях ізоформ того ж самого білка. Якщо нормальна клітинна форма є лабільним гідрофільним білком, що інтенсивно синтезується та інтенсивно розщеплюється позаклітинними протеїназами, то патогенна форма відрізняється високим рівнем стабільності структури, стійкістю до дії протеїназ та підвищеною гідрофобністю поверхні. Остання властивість надає PrP^{SC} здатності до вбудовування та подолання клітинних мембран. Визначають спорадичні,

інфекційні та генетично зумовлені форми ТСЕ [14]. Зокрема, синдром Герстманна — Штройслера — Шейнкера має виражену генетичну зумовленість через певні мутації в гені пріонового білка. Найвідоміша форма інфекційної ТСЕ — так званий «коров'ячий сказ», він же — Bovine spongiform encephalopathy, BSE, що наприкінці 80-х — початку 90-х років минулого сторіччя зумовив безпрецедентну епізоотію великої рогатої худоби в Великій Британії. Цьому захворюванню притаманний так званий міжвидовий бар'єр — нездатність інфекційного агента до передачі захворювання чужорідним організмам. Саме завдяки цьому бар'єра надходження м'яса інфікованих тварин до харчової ланки людей не перетворилося на відповідну за розмахом епідемію. За належності ж інфекційного агента до одного з інфікованим організмом виду перенесення інфекції можливе. Відомо багато випадків перенесення інфекції внаслідок трансплантації рогики, вживлення в мозок електродів, застосування гормональних препаратів. Дещо екзотичним прикладом перенесення захворювання є зумовлена ритуальним канібалізмом хвороба Куру, що донедавна була поширена серед аборигенів Нової Гвінеї.

Однак найпоширенішою формою пріонових захворювань людей є спорадична. Хвороба супроводжується масовим відмиранням клітин ЦНС з більш чи менш вираженими відкладеннями β -структурованих білкових агрегатів, утворених переважно патогенною формою пріонового білка. Варто наголосити, що біосинтез власного пріонового білка є неодмінною умовою розвитку захворювання, оскільки трансгенні тварини з нокаутним геном пріонового білка є нечутливими до інфікування PrP^{SC} [16]. До того ж, час латентного періоду захворювання мало залежить від вихідної інфекційної дози, однак корелює з інтенсивністю біосинтезу пріонового білка [17]. Відповідно до загальноприйнятої концепції, нормальна клітинна форма пріонового білка набуває патогенної конформації внаслідок тієї чи тієї асоціації з патогенною ізоформою. На користь такого погляду свідчать результати проведених *in vitro* дослідів зі спільної інкубації нормальної та патогенної пріонового білка. Показано, що відбувається перебудова конформації нормальної форми з утворенням β -структурованих агрегатів. Водночас загальна кількість інфекційного матеріалу лишалась незмінною. Тому було висунуто припущення про участь в процесі перебудови ще одного компонента, названого протеїном X, що спільно з патогенною формою пріонового білка відіграє функцію кошаперона, який не лише перебудовує нормальну клітинну форму на патогенну, але й забезпечує наявність міжвидового бар'єра [18]. Щоправда, незважаючи на багаторічні пошуки, виявити цей білок не вдалося.

Водночас наукові здобутки останніх років та результати досліджень, виконаних в Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця та Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, не тільки підтверджують ключове положення пріонової гіпотези, але й дають змогу пояснити основні «білі плями» як хвороби Крейтцфельда — Якоба, так і амілоїдозів ЦНС загалом.

Як вже зазначалося, формування нативної конформації незліченої кількості білкових молекул є регулярним енергоємним процесом, опосередкованим шапероновими білками фолдингової системи. Лишаючись інертними щодо білків в нативній конформації, шаперони енергійно взаємодіють з денатурованими

та структурно ушкодженими, з метою їх виправлення або вилучення з обігу [19]. Відносно недавно отримано вагомий експериментальні дані, що за спільного розгляду проливають світло на механізми формування комплексу молекулярних та клітинних порушень, що призводять до розвитку розглянутих нейродегенеративних захворювань. Насамперед, експериментально доведено можливість утворення патогенної форми пріонового білка в клітинній системі без ініціувальної інфекційної дози. Ультразвукова соніфікація клітин нейробласти зумовила біосинтез цими клітинами патогенної форми пріонового білка [20]. Тобто вплив визнаного денатураційного фактора призводить до надмірного навантаження фолдингової системи клітини та її функціональної недостатності. Не менш важливим є експериментальне доведення набуття новосинтезованим пріоновим білком патогенних властивостей лише після його вбудовування в зовнішню мембрану інфікованої клітини-продуцента [21]. Тобто для формування PrP^{SC} досить функціональної недостатності шаперонової системи клітини та завершення формування структури за взаємодії з зовнішньоклітинною мембраною. Останній процес, що набув назви мембранного фолдингу, є об'єктом інтенсивних досліджень провідних біофізичних лабораторій світу. Доведено, що взаємодія неструктурованого поліпептидного ланцюга з подвійним фосfolіпідним шаром відбувається в чотири етапи і включає первинну сорбцію поліпептидного ланцюга на поверхні шару, формування ним α -спіралізованого фрагмента, вбудовування цього фрагмента всередину шару та асоціацію таких включень між собою з утворенням β -структурованих угруповань. Утворена за такої умови структура істотно відрізняється від нативної конформації, містить чималу частку β -складчастих структур і здатна до агрегації як між собою, так і з інтегральними мембранними білками. Характерне для амілоїдозів ЦНС порушення нормального функціонування мембранних рецепторів та насосів може бути наслідком саме такої асоціації. Водночас структурна ізоформа білка, що зазнав мембранного фолдингу, сприймається компонентами шаперонової системи як «своя», що потребує виправлення». Це призводить до надмірного навантаження відповідних компонентів шаперонової системи, що вже не справляються з нативним фолдингом новосинтезованого білка. Тобто формується класичний позитивний зворотний зв'язок між наслідком порушення та його причиною [23]. Характерно, що штучне введення патогенної форми чужорідного походження не веде до порушення фолдингового процесу, оскільки інфекційний агент не сприймається як денатурований «свій», а отже й не впливає на відповідні ланки шаперонової системи. Тобто таємничий протеїн X для забезпечення міжвидового бар'єра стає просто непотрібним, що певною мірою пояснює безуспішність майже 40-річних його пошуків в провідних дослідницьких центрах світу.

Якою мірою розглянуті механізми стосуються інших нейродегенеративних хвороб? Показано, що інтрацеребральне інфікування піддослідних тварин суспензією гомогенату амілоїдних відкладень хвороби Альцгеймера призводить до розвитку амілоїдозу [24]. Тобто і в цьому разі присутність β -структурованих білкових агрегатів може зумовлювати розвиток агрегаційного процесу, причому рівень внутрішньо- та позаклітинних секретаз лишається без змін. Тож можна припустити, що амілоїдогенний спосіб фрагментації APP (див. рис. 2) також зумовлений його конформаційною

недосконалістю і, як наслідок, протеолітичними розщепленнями з утворенням амілоїдогенного пептиду. Водночас показано, що процес амілоїдоутворення є самодостатнім і незалежним від причин, що його ініціювали. Хімічне блокування протеїназ протеосомного комплексу клітин ЦНС як *in vitro*, так і *in vivo* призводило до розвитку амілоїдозу [23]. Це може бути пояснено порушенням нормального функціонування шаперонової системи внаслідок накопичення відпрацьованих білків, що не зазнають належної деградації. Водночас навіть реактивація ферментів протеосомного комплексу не призводила до припинення амілоїдоутворення. Тобто процес формування β -структурованих білкових агрегатів тривав далі навіть після припинення дії початкового ініціувального чинника. Подібне спостереження не є чимось несподіваним, оскільки фібрилярні β -структуровані відкладення становлять своєрідне енергетичне «дно» неосойної кількості конформацій білкових молекул [26] (рис. 3).

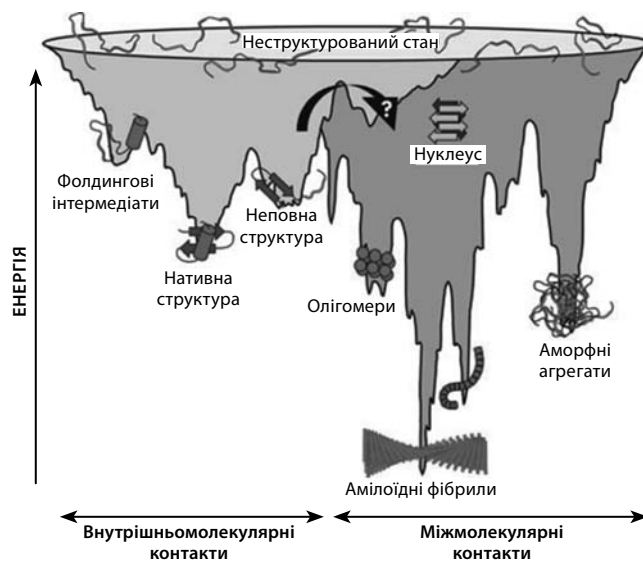


Рис. 3. Схематичне зображення розподілу вільної енергії білкових молекул за різних конфірмаційних станів [26]

Тому сорбція β -структурованою матрицею розчинних білків та перебудова останніх на β -складчасті структури є винятково вигідним і незворотним процесом, що має автохтонний перебіг і не потребує ні ферментативної регуляції, ні надходження додаткової енергії. Саме через це основу амілоїдних агрегатів становлять білки з вираженою функцією зв'язування [4, 6]. Їх безпосередній контакт зі стартовою β -структурованою матрицею зумовив їхню структурну перебудову та розростання амілоїду. З огляду на високу стабільність утвореної структури та її стійкість до протеолізу, не випадає дивуватись здатності амілоїдів до розростання та безуспішності спроб протидії цьому процесу на рівні організму.

Не меншою уваги варті експериментальні дані, отримані за тривалого опромінювання інфрачервоним світлом щурів зі штучно ініційованою хворобою Паркінсона [27]. Показано, що подібна процедура призводила до вираженого гальмування розвитку хвороби. Як вже зазначалось, при хворобі Паркінсона відбувається відкладення амілоїдоподібних депозитів (тілець Леві) в чорній субстанції головного мозку. В інфрачервоному діапазоні оптично-терапевтичного вікна (700—1300 нм)

організм ссавців є прозорим, однак чорна субстанція поглинає світло, що забезпечує локальне нагрівання та локальну ж активацію компонентів шаперонової системи. Тобто відбувається локальна активація систем, відповідальних за нативне структуроутворення білків.

Наведені дані дають змогу зробити певні узагальнення стосовно спільних рис різних амілоїдозів ЦНС. Насамперед, можна впевнено говорити про те, що місфолдинговий характер розглянутих захворювань зумовлений не стільки порушенням структури нативних білків, скільки регулярним утворенням ними β -структурованих білкових агрегатів. Зумовлено це функціональною недостатністю шаперонових компонентів фолдингової системи клітин. Ця недостатність може бути зумовлена як накопиченням в клітині надмірної кількості відпрацьованих денатурованих білків, так і дефіцитом надходження потрібних для належного функціонування як фолдингової, так і протеасомної систем енерговмісних сполук, найперше — АТФ. Не набувши належної нативної конформації, новосинтезований білок зазнає альтернативного структуроутворення за взаємодії з подвійним фосфоліпідним шаром клітинної мембрани. Зрозуміло, що місфолдингові процеси можуть мати найбільш виражені наслідки у разі білків, що зазнають інтенсивного синтезу та не потрібні для функціонування клітини-продуцента. Це перетворює клітину на брідер-розмножувач патологічної ізоформи білка, що відносно довго живе та забезпечує неухильне прогресування захворювання. Через високу стабільність, стійкість до протеолізу та здатність до зростання, використовуючи сорбовані білки, процес β -агрегації набуває незворотного характеру, що не залежить від причин, що зумовили його початок. Тому саме формування зародка агрегації білка (нуклеуса) є ключовою стадією, що переводить перебіг захворювання на якісно новий рівень незворотного прогресування. Варто наголосити, що подальший перебіг процесу не залежить від причин, що зумовили формування нуклеуса агрегації, і відбувається за своїми характеристиками для кожного з розглянутих захворювань, механізми. Подібна залежність тою чи тою мірою притаманна всім розглянутим амілоїдозам ЦНС і може становити основу для розуміння причин їх розвитку.

Список літератури

1. Остапченко Л. І. Біохімія : підручник. К. : Київський університет, 2012. 796 с.
2. Verevka S. V. Formation and recognition of superficial microclusters as the integral part of processing of proteins // In: Protein Research Progress: New Research / Boscoe A. B., Listov C. R., Eds. NY : Nova Science Publishers, 2008, P. 9—15.
3. Zabolotny D. I. and Verevka S. V. Inter-Molecular Coordination of the Proteins at Normal and Pathological State // In: Molecular Pathology of Proteins / D. I. Zabolotny, Ed. NY : Nova Science Publishers, 2009. P. 1—22.
4. Buxbaum J., Linke R. A molecular history of amyloidosis // J. Mol. Biol. 2012. Vol. 421, No. 2—3. P. 142—159. DOI: 10.1016/j.jmb.2012.01.024.
5. Смирнов В. П., Фадеев М. Ю. Болезни накопления (тезаурисмозы). Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2007, 104 с.
6. Sideras K., Gertz M. Amyloidosis // Adv. Clin. Chem. 2009. Vol. 47. P. 1—44. PMID: 19634775.
7. Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases // Nat. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 49—60. DOI: 10.1038/nrn1007.
8. Mukherjee A., Morales-Scheiching D., Butler P., Soto C. Type 2 diabetes mellitus as a protein misfolding disease // Trends Mol. Med. 2015. Vol. 21, No. 7. P. 439—449. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.04.005.
9. Querfurth H., LaFerla F. Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362, No. 4. P. 329—344. DOI: 10.1056/NEJMra0909142.
10. Cole S., Vassar R. Isoprenoids in Alzheimer's disease: a complex relationship // Neurol. Dis. 2006. Vol. 22, No. 2. P. 209—222. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.11.007>.
11. Walker F. Huntington's disease // Lancet. 2007. 369 (9957). P. 218—228. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1).
12. Davie C. A review of Parkinson's disease // Br. Med. Bull. 2008. Vol. 86. P. 109—127. DOI: 10.1093/bmb/ldn013.
13. Казаков В. Н., Шлопов В. Г. Прионные болезни. Донецк : Изд-во «Донбасс», 2009. 444 с.
14. Виноградова Р. П., Бердишев Г. Д., Вєрьовка С. В. Біохімія та генетика пріонів, збудників губкоподібних енцефалопатій. К. : Фітосоціоцентр, 2000. 56 с.
15. Prusiner S. Neurodegenerative diseases and prions // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 343, No. 20. P. 1516—1522. DOI: 10.1056/NEJM200105173442006.
16. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity / Brandner S., Isenmann S., Raeber A. [et al.] // Nature. 1996. 379, No. 6563. P. 339—343. DOI: 10.1038/379339a0.
17. Payne R., Krakauer, D. The paradoxical dynamics of prion disease latency // J. Theor. Biol. 1998. Vol. 191. P. 345—352. DOI: 10.1006/jtbi.1997.0627.
18. Prusiner S. B. Prions // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 13363—13383. PMID: 9811807.
19. Verevka S. V. Parametabolic β -Aggregation of proteins: familiar mechanisms with diverse sequels // In: Advances in Medicine and Biology (Berhardt L. V., Ed.). NY : Nova Science Publishers, 2013. Vol. 72. P. 29—48.
20. Заболотний Д. І., Белоусова А. О., Зарицька І. С., Вєрьовка С. В. Аутохтонна β -агрегація білків: причини, молекулярні механізми та патологічні наслідки // Журнал НАМН України. 2014. Т. 4, № 4. С. 385—392.
21. Castilla J., Saa P., Hetz C., Soto C. In vitro generation of infectious scrapie prions // Cell. 2005. Vol. 121, No. 2. P. 195—206. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.011.
22. Caughey B., Raymond G. J. The scrapie-associated form of PrP is made from a cell surface precursor that is both protease- and phospholipase-sensitive // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266, No. 27. P. 18217—18223. PMID: 1680859.
23. Verevka S. V. CNS Amyloidosis and Diabetes Mellitus: Vicious Circles of Misfolding // In: Diabetes Mellitus Research Advances (Huber M. N., Ed.). NY : Nova Science Publishers, 2009. P. 169—178.
24. Exogenous induction of cerebral β -amyloidogenesis is governed by agent and host / Meyer-Luehmann M., Coomaraswamy J., Bolmont T. [et al.] // Science. 2006. 313, No. 5794. P. 1781—1784. DOI: 10.1126/science.1131864.
25. Ma J., Lindquist S. Conversion of PrP to a self-preparing PrP^{Sc}-like conformation in cytosol // Science. 2002. Vol. 298(5599). P. 1785—8. DOI: 10.1126/science.1073619.
26. Jahn T., Radford S. The Yin and Yang of protein folding // FEBS Journ. 2005. Vol. 272, No. 23. P. 5962—5970. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.05021.x.
27. Survival of dopaminergic amacrine cells after near-infrared light treatment in MPTP-treated mice / Peoples C., Shaw V., Stone J. [et al.] // ISRN Neurology. 2012. P. 1—8. DOI: 10.5402/2012/850150.

Надійшла до редакції 18.04.2019 р.

СІЛОНОВ Сергій Борисович, кандидат біологічних наук, доцент кафедри біоорганічної хімії та біохімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: ssb@ukr.net

ЗИНИЧ Іван Іванович, студент Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

SILONOV Serhii, PhD in biological Sciences, Associate Professor of the Department of bioorganic chemistry and biochemistry of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ssb@ukr.net

ZINICH Ivan, Student of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine