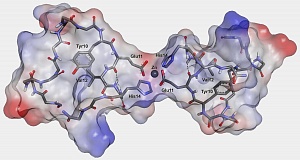
**10/03/16**

* [медицина](http://www.msu.ru/science/main_themes/?tag=6r1jj9Mn)

**Ученые нашли «спусковой крючок» болезни Альцгеймера**

[[](http://www.msu.ru/upload/iblock/387/figure1.jpg)](http://www.msu.ru/upload/iblock/387/figure1.jpg)  
*Структура димера "английского мутанта", в котором две молекулы пептида связаны друг с другом через ион цинка. Источник: Владимир Польшаков*

*Группе ученых из МГУ в сотрудничестве с коллегами из Института молекулярной биологии РАН и Лондонского королевского колледжа удалось разобраться в механизме развития болезни Альцгеймера и, возможно, указать на главного виновника, инициирующего процесс ее возникновения. Статья об этом исследовании*[*была опубликована*](http://www.nature.com/articles/srep21734)*в журнале Scientific Reports.*

«Болезнь Альцгеймера — широко распространенное дегенеративное заболевание центральной нервной системы, приводящее к утрате умственных способностей. До настоящего времени болезнь Альцгеймера считалась неизлечимым заболеванием», — рассказывает Владимир Польшаков, ведущий научный сотрудник факультета фундаментальной медицины МГУ. Однако теперь ученым удалось обнаружить механизм, «запускающий» процесс развития заболевания, а значит, появится возможность разработки новых химических соединений, которые смогут стать эффективным лекарством.

Механизму развития болезни Альцгеймера посвящено несколько гипотез. Одной из наиболее распространенных и общепринятых считается так называемая амилоидная гипотеза.

Амилоиды — а точнее, бета-амилоидные пептиды  — представляют собой молекулярную конструкцию белкового типа и в нормальном, здоровом своем состоянии заняты защитой нервных клеток мозга. Срок им определен короткий, и, выполнив свою функцию, они попадают под «ножи» протеаз, белков-чистильщиков, изрезающих на мелкие кусочки все, ставшее ненужным, и превращающих амилоиды в безопасные "шлаки", которые затем утилизируются или выводятся из организма. Но, согласно гипотезе, иногда наступает момент, когда что-то идет не так, и защитники нервных клеток превращаются в их убийц. Более того, эти пептиды начинают объединяться между собой с образованием агрегатов и становятся недоступны для «ножей» протеаз. Более или менее детально этот механизм в рамках амилоидной гипотезы прописан на этапах, присущих болезни уже в развитой стадии, когда появляются токсичные агрегаты, и далее, когда мозг уже покрывается амилоидными бляшками. О начальной же стадии процесса превращения бета-амилоида в опасные для нервных клеток продукты было известно очень мало.

«Было, например, известно, — говорит один из авторов статьи Владимир Польшаков, — что важную роль в инициализации этих процессов играют ионы переходных металлов, прежде всего цинка. Цинк, вообще говоря, выполняет в мозге массу полезных и важных функций, однако здесь он был на очень серьезных основаниях заподозрен во "вредительстве", в том, что именно он является одним из инициализаторов каскада процессов, приводящих к болезни Альцгеймера. Однако что конкретно происходит при взаимодействии молекул бета-амилоидного пептида с ионами цинка, с какими аминокислотными остатками связываются эти ионы, и как такое связывание стимулирует процессы агрегации пептида, оставалось неясным. Мы поставили перед собой задачу прояснить хотя бы часть этих вопросов».

Ученые исследовали различные патогенные бета-амилоидные пептиды, а точнее, их короткие участки, домены, связывающие их с металлами. В работе применялись различные методы, основным из которых была спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), с ее помощью определялись структуры образующихся молекулярных комплексов. Некоторые спектры, требующие повышенной чувствительности прибора, были дополнительно измерены в Великобритании. В выборе патогенов, по словам Польшакова, исследователям "частично повезло". Одним из патогенов был так называемый "английский мутант", отличающийся от нормального бета-амилоидного пептида всего лишь одной аминокислотной заменой. С помощью ЯМР ученым удалось детально разобраться с протекающими химическими процессами и изменениями структуры в ходе связывания пептида с ионами цинка и дальнейшей агрегации.

Вторым изученным патогеном был изомеризованный бета-амилоидный пептид. Он по химическому составу не отличается от нормального пептида человека, но один из его аминокислотных остатков, аспарагиновая кислота, представляет собой молекулу с другим взаимным расположением атомов. Такая изомеризация протекает спонтанно, без участия ферментов, и поэтому связана с процессом старения — еще одного важного фактора развития болезни Альцгеймера. Коллеги из Института молекулярной биологии РАН недавно показали, что введение изомеризованного пептида трансгенным мышам быстро приводит к образованию у них амилоидных бляшек. В присутствии ионов цинка металлсвязывающий домен этого пептида агрегировал столь быстро, что образующиеся структуры просто не успевали детектировать. Однако ученым удалось выяснить, что, несмотря на все различия в процессах, протекающих с "английским мутантом" и изомеризованным пептидом, начальные стадии у них оказались совершенно одинаковыми. В обоих случаях спусковой крючок оказался одним и тем же  — роль зародышей патогенной агрегации в обоих случаях играли образующиеся в самом начале патогенные димеры пептида, т.е. две молекулы пептида, скрепленные ионом цинка. Такие же димеры наблюдались и в случае нормального пептида человека, а различия для всех исследованных форм были связаны со скоростью образования димеров и их склонностью к дальнейшей агрегации.

Основываясь на этом сходстве, исследователи разработали предполагаемый механизм контролируемой ионами цинка процедуры превращения пептида-защитника в пептид-убийцу. Этот механизм, отмечают ученые, объясняет многие экспериментальные факты, полученные не только ими, но и их коллегами в других лабораториях, изучающих болезнь Альцгеймера. Ученые также надеются, что их открытие за счет точного выбора мишени поможет создавать новые лекарства, способные блокировать инициализируемую ионами цинка агрегацию бета-амилоидных пептидов.

[47](https://share.yandex.net/go.xml?service=vkontakte&url=http%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fscience%2Fmain_themes%2Fuchenye-nashli-spuskovoy-kryuchok-bolezni-altsgeymera.html&title=%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BD%D0%B0%D1%88%D0%BB%D0%B8%20%C2%AB%D1%81%D0%BF%D1%83%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B9%20%D0%BA%D1%80%D1%8E%D1%87%D0%BE%D0%BA%C2%BB%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D0%B8%20%D0%90%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B3%D0%B5%D0%B9%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B0&image=http%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fupload%2Fiblock%2F387%2Ffigure1.jpg)[46](https://share.yandex.net/go.xml?service=facebook&url=http%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fscience%2Fmain_themes%2Fuchenye-nashli-spuskovoy-kryuchok-bolezni-altsgeymera.html&title=%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BD%D0%B0%D1%88%D0%BB%D0%B8%20%C2%AB%D1%81%D0%BF%D1%83%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B9%20%D0%BA%D1%80%D1%8E%D1%87%D0%BE%D0%BA%C2%BB%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D0%B8%20%D0%90%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B3%D0%B5%D0%B9%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B0&image=http%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fupload%2Fiblock%2F387%2Ffigure1.jpg)[1](https://share.yandex.net/go.xml?service=odnoklassniki&url=http%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fscience%2Fmain_themes%2Fuchenye-nashli-spuskovoy-kryuchok-bolezni-altsgeymera.html&title=%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BD%D0%B0%D1%88%D0%BB%D0%B8%20%C2%AB%D1%81%D0%BF%D1%83%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B9%20%D0%BA%D1%80%D1%8E%D1%87%D0%BE%D0%BA%C2%BB%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D0%B8%20%D0%90%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B3%D0%B5%D0%B9%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B0&image=http%3A%2F%2Fwww.msu.ru%2Fupload%2Fiblock%2F387%2Ffigure1.jpg)