

ОБЗОРЫ

УДК 577.32.4.322+616.003.821+616.831

©Мальцев, Галзитская

ОБРАЗОВАНИЕ И УЧАСТИЕ НАНО-АМИЛОИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДРУГИХ АМИЛОИДОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Мальцев^{1,3}, О.В. Галзитская²*

¹Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава, Москва;
эл. почта: avmaltus@rambler.ru

²Учреждение Российской академии наук Институт белка РАН,
Пушино Московской обл.

³Учреждение Российской академии наук Институт биологического
приборостроения РАН, Пушино Московской обл.

Изучение нейродегенеративных заболеваний приобрело особую актуальность и в последнее время привлекло к ним внимание исследователей во всем мире в связи с распространенностью одного из этих заболеваний – болезни Альцгеймера. Причина этих патологий – переход “здоровой” молекулы белка или пептида из нативной конформации в очень стабильную “патологическую” форму. При этом молекулы в “патологической” конформации агрегируют, образуя амилоидные фибриллы, которые могут увеличиваться бесконтрольно. Требуются новые знания о спорадических формах болезни Альцгеймера, о природе пусковых факторов конформационных превращений фрагментов бета-амилоидов из нормально функционирующих белков в качественно новые образования, нано-бета-амилоиды, которые выходят из-под контроля нейронов и организма, приводя к гибели нейронов. В данном обзоре рассматриваются работы, посвященные образованию амилоидных фибрилл и их роли в патогенезе амилоидных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, амилоидная фибрилла, структура, кинетика образования фибриллы.

ВВЕДЕНИЕ. Рост числа нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) напрямую связан с высокой продолжительностью жизни, достигнутой в развитых странах. В возрастной группе 55-75 лет число случаев НДЗ удваивается каждые 5 лет. Посмертная диагностика всех НДЗ выявляет в различных отделах мозга специфические белковые отложения в форме протофибрилл, фибрилл и бляшек, состоящих из β -амилоидов ($A\beta$) и других белков. Отложения белков в форме амилоидных фибрилл и бляшек – признак более чем 25 НДЗ человека. Известными амилоидными болезнями являются: болезни Паркинсона, Гентингтона и Альцгеймера, синдромы Дауна, прионовые болезни, сосудистая деменция, множественная системная атрофия, миотропный латеральный склероз, эпилепсия и другие. В большинстве случаев (90-95%) НДЗ возникают как спорадические заболевания, и лишь в 5-7% болезни обусловлены наследственными аномалиями в хромосомах и 0,5-1,2% как инфекционные (при прионовых заболеваниях) [1]. Прошло сто лет после описания болезни Альцгеймера (БА). За это время только в США после заболевания президента Рейгана на разработку диагностики и лечения этого заболевания было выделено несколько миллиардов долларов. В последние годы ежегодно публикуется более

* - адресат для переписки

10 тысяч статей, посвященных БА, но до сих пор точная причина или причины этого заболевания не ясны, а общество отчаянно нуждается в разработке мер по предотвращению и лечению этой страшной болезни, психологически изнуряющей людей, окружающих больного. Авторы Международного эпидемиологического исследования БА, проведенного в 2006 г. под эгидой Alzheimer's Disease International показали, что в Европе насчитывается 24 млн. больных деменцией БА, и эта цифра возрастет до 42 млн. к 2020 г. и до 81 млн. к 2040 г. В Америке среди людей в возрасте старше 85 лет распространенность этого заболевания достигает примерно 50% [2]. Факты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о "системном кризисе здравоохранения в отношении БА и других амилоидных заболеваний" в мировом масштабе: в настоящее время не существует ни эффективных диагностических средств [3], ни прижизненной профилактики и терапии этих заболеваний. Несмотря на то, что БА возникает спорадически в 95% случаев [4] или более чем в 98% случаев [5], изучение процессинга APP, образования β -амилоидов ($A\beta$) и процесса гибели нейронов при амилоидозе, основываются на данных, полученных при генетических исследованиях. В последние годы складывается убеждение, что первопричиной амилоидоза нейронов и их гибели при БА является накопление постсинтетических фрагментов $A\beta$, содержащих 40 или 42 аминокислотных остатков (а.о.). Часть фрагментов приобретает структуру нормально функционирующих $A\beta$, другая часть конформационно модифицируется в структуру патогенных $A\beta$. Вероятно, настало время пересмотреть имеющийся экспериментальный и клинический материал с новых позиций. Требуются новые знания о спорадических формах БА, о природе пусковых факторов конформационных перевоплощений фрагментов $A\beta$ из нормально функционирующих белков в качественно новые образования нано-бета-амилоиды (нано- $A\beta$), которые выходят из-под контроля нейронов и организма и ведут "самостоятельный образ существования", приводя к гибели нейронов.

1. МЕТАБОЛИЗМ β -АМИЛОИДОВ

В (НОРМАЛЬНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ) НАТИВНЫХ НЕЙРОНАХ.

После многочисленных исследований и дискуссий сформировалось убеждение, в соответствии с которым $A\beta$ -пептиды являются небольшими фрагментами большого белка предшественника амилоидов (APP). В результате посттрансляционного процессинга APP C99 протеолизом β -секретазой, а затем γ_{40} - и γ_{42} -секретазами образуются пептидные фрагменты $A\beta(1-40)$ и $A\beta(1-42)$ [6]. Было показано, что APP может расщепляться каспазами. Гидролиз APP каспазой-3, -6, -8 или -9 приводит к образованию пептида C31, который принимает участие в гибели нейронов при БА и повышает продукцию $A\beta$ -пептидов. Эти нормальные, хорошо растворимые в водных растворах, C31-пептиды обнаруживаются в здоровом организме повсеместно: в тканях мозга, спинномозговой жидкости, плазме крови, моче, других органах, тканях и клетках [7].

При физиологических концентрациях после процессинга γ -секретазами постсинтетические фрагменты $A\beta$ приобретают новую конформацию в результате сворачивания в системе шаперонов [8]. В результате образуются нативные $A\beta$, имеющие в белковой структуре преобладание α -спиралей, хорошо растворимые в водных растворах. Эти β -амилоиды с нормальной конформацией выполняют физиологические функции и попадают в спинномозговую жидкость (СМЖ). В СМЖ, а затем в крови $A\beta$ подвергаются последовательному гидролизу. Комбинированными методами с помощью масс-спектрометрии с поверхностной матричной лазерной десорбцией/ионизацией образца (SELDI-TOF-MS) и при участии моноклонального антитела 6E10 в СМЖ здоровых добровольцев и пациентов с БА были обнаружены многочисленные промежуточные продукты гидролиза $A\beta$ -пептидов: $A\beta(2-14)$, $A\beta(1-17)$, $A\beta(1-18)$, $A\beta(1-33)$, $A\beta(1-34)$, $A\beta(1-37)$, $A\beta(1-38)$, $A\beta(1-39)$, $A\beta(1-40)$ и $A\beta(1-42)$ [9]. Интересно, что вводимый мышам внутривенно $A\beta(1-40)$ беспорядочно гидролизуются в организме

с периодом полураспада в 2,5-3,0 мин. Через 5 мин после введения в желчи были обнаружены продукты гидролиза Аβ(1-40): Аβ(6-39), Аβ(1-33), Аβ(4-36), Аβ(6-20), Аβ(3-35), Аβ(4-37), Аβ(1-37), Аβ(1-38), Аβ(1-39), Аβ(1-40) [10]. Все перечисленные выше разновидности Аβ-пептидов являются фрагментами (промежуточными полупродуктами) гидролиза нормальных Аβ в результате протеолитического действия многочисленных неспецифических к Аβ-пептидам ферментов: ангиотензин-превращающего и эндотелин-превращающего ферментов, металлопротеиназы-9, инсулина, пламина и неприлизина [11].

Были изучены аминокислотные последовательности и молекулярные массы (ММ) Аβ-пептидов человека: Аβ(1-40) с ММ 4329 и номерами аминокислот от 1 до 40, начиная с N-конца, +H₃N-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-COO-, а также Аβ(1-42) с ММ 4514 и номерами аминокислот от 1 до 42, начиная с N-конца, отличающийся от пептида Аβ(1-40) двумя дополнительными аминокислотными остатками Ile-Ala на C-конце [12]. Все аминокислоты, из которых состоят Аβ-пептиды, являются L-формами. Известно, что в мозге D-аминокислоты не подвергаются протеолитическому процессингу [13].

Широкие экспериментальные исследования выявили экспрессию гликопротеина APP и образование Аβ(1-40) и Аβ(1-42) в различных тканях эмбриона человека: высокое содержание обнаружено в мозге [14], а также в сердце, селезенке и значительно меньше в печени [15], Аβ обнаружены в лёгких и плаценте [16], семенниках и сперме [17], заднем корешке, кишечном и тройничном ганглиях, надпочечниках, мегакариоците и гипофизе [18], кровеносных сосудах [19], в спинно-мозговой жидкости [20], плазме крови [21], фибробластах [22], тромбоцитах [23] и лейкоцитах [24]. Разными авторами показано, что в цереброспинальной жидкости здоровых добровольцев и пациентов с БА физиологическая концентрация Аβ(1-40) колеблется в широких пределах от 5 до 25 нг/мл или от 1 до 6 нМ [25], у мышей линии Tg2576, представляющей собой трансгенную модель человеческой БА, эта концентрация составляет 20 нг/мл или 5 нМ [26].

2. ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ АМИЛОИДОЗА НЕЙРОНОВ.

При БА наблюдается изменение и в регуляции процессинга амилоидогенных белков. Рассмотрим данное явление на примере амилоидоза нейронов [27]. Установлено, что в нормально функционирующих нейронах триггером протеолитического расщепления белка предшественника амилоида (APP) между двумя путями процессинга: α-процессинг - неамилоидный и β-процессинг - амилоидный (при амилоидозе нейронов - амилоидогенный) является реакция фосфорилирования APP. Торможение фосфорилирования APP приводит к переключению на амилоидный путь метаболизма с выщеплением Аβ(1-40) и Аβ(1-42). На роль катализаторов фосфорилирования APP претендует целый ряд ферментов: киназа гликоген синтазы-3β (GSK-3β), циклин-зависимая киназа-5 (CDK-5), киназа стресс-активированного белка-1 (SAPK-1) и протеинкиназа С, активированная в фосфоинозитидном цикле. Угнетение киназной активности в отношении APP приводит к избыточной продукции А-пептида, что является одним из условий проагрегатной ситуации. Напротив, для другого белка – тау-белок нейрофиламентов, также играющего ведущую роль в амилоидозе при БА и других НДЗ, показано катализируемое GSK-3β гиперфосфорилирование в качестве механизма его дисфункции и последующей агрегации в виде внутриклеточных тяжей. Однако избыток фосфорных групп в тау-белке обязан не столько активации GSK-3β, сколько ингибированию активности протеинфосфатазы РКВ[pS-473]. Исходя из анализа этих данных, тонкую регуляцию киназами и фосфатазами уровня фосфорилирования специфических белков можно рассматривать в качестве одного из триггерных механизмов агрегации специфических пептидов при развитии амилоидоза.

Другой возможной причиной гиперпродукции фрагментов Аβ-пептидов может быть рацемизация аминокислотных остатков в Аβ при БА, которая рассматривалась в обзоре [28]. Пептиды Аβ(1-40) в форме солей соляной кислоты, но не коммерческий препарат Аβ(1-40) в форме соли трифторуксусной кислоты, при инкубации в фосфатном буферном солевом растворе в течение нескольких часов приобретали β-структуру, образовывали фибриллы и оказывали токсическое действие на культивируемые нейроны гиппокампа. Другие авторы [29] показали, что Аβ(1-40) с рацемизированным аминокислотным остатком Ser²⁶ ([D-Ser²⁶] Аβ(1-40) растворим в водных растворах, не токсичен для нервных клеток и легко гидролизуетс протеазами мозга. При изучении механизмов старения и БА авторы обратили внимание, что возможная рацемизация L-форм Ser и Asp в молекуле Аβ(1-40) в D-форму (в частности Ser²⁶) является обычной модификацией при БА и является частью нормального процесса старения [30]. На основе этих данных была представлена гипотеза [28] о том, что процесс рацемизации сериновых аминокислотных остатков в А является определяющим в нейродегенерации и образовании сенильных бляшек. При гистопатологии мозга пациентов с БА [31] авторы выявили локализацию рацемизированных остатков Ser²⁶ внутри лимбической системы (наиболее рано повреждаемом участке при БА).

3. МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ КОНФОРМАЦИОННО МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОАМИЛОИДОВ С РАЗЛИЧНОЙ АРХИТЕКТУРОЙ.

Известно, что под действием внешних и внутренних факторов в нейроне активируется β- и γ-процессинг APP. В результате происходит повышение концентрации постреакционных фрагментов, а затем Аβ-пептидов, которые стимулируют (по принципу обратной связи) в нейроне синтез белка предшественника APP, и последующему β-,γ-процессингу подвергается большее количество APP. Если процесс наращивания в нейроне синтеза APP и количества Аβ-пептидов перестал регулироваться, то это приводит к гиперконцентрации постреакционных Аβ-фрагментов. Основная часть образованных Аβ-фрагментов взаимодействует с системой шаперонов и приобретает физиологически нормальную конформацию Аβ-пептидов [8]. Однако физиологический уровень шаперонов в нейронах, необходимый для эффективного контроля и коррекции сворачивания образованных *de novo* Аβ-фрагментов, не справляется с высокой концентрацией образующихся постреакционных фрагментов. Поэтому другая часть Аβ-фрагментов, которая осталась “не охваченной шаперонами”, приобретает конформацию, устойчивую к окружающей среде естественным путём: Аβ-фрагменты расплетаются частично или полностью (обратимая денатурация). Затем под влиянием взаимодействия аминокислотных остатков в расплетённых Аβ-фрагментах, рН и ионного состава окружающей среды, концентрации фрагментов Аβ в реакционном пространстве формируется вторичная структура, а затем образуются мономерные конформационно модифицированные пептиды – нано-Аβ.

Известно, что кроме нейронов, в некоторых других дифференцированных клетках при определенных условиях конформационно неустойчивые фрагменты или молекулы белков с небольшой молекулярной массой, растворимые в водной среде и выполняющие транспортные или регуляторные функции, могут приобретать необычную, не нативную конформацию. При взаимодействии молекул таких белков с диполями воды вокруг белковой молекулы формируется “крепкая” гидратная оболочка. В результате формируются наномасштабированные биочастицы, устойчивые к биохимическим и иммунологическим атакам клеток и организма. Образуется особый класс: наночастицы биологического происхождения - бионаночастицы. Для некоторых нейронов это событие может послужить пусковым фактором гибели нейронов от амилоидоза. Мономерные нано-Аβ плохо растворимы в водных растворах, имеют в своем составе преимущественно β-структурную конформацию и гидрофобные участки. При этом молекулы меняют свои свойства, они выходят из-под контроля нейронов

и организма, и становятся самостоятельными объектами нано-А β (размером 1,2-1,5 и более нанометров), которые обладают патогенными функциями по отношению к нейронам. При определенной концентрации нано-А β включают каскад событий, приводящий к амилоидозу нейронов и их гибели. Наиболее известными являются конформационно модифицированные β -амилоиды и прионы – скреппи, которые обладают, кроме способности к фибриллообразованию, инфекционными свойствами [32] и могут передавать информацию о своей форме другим белкам (самовозобновляться) в организме у инфицированных животных – белковая наследственность [33, 34]. Эти объекты можно объединить как биогенные наночастицы, так как они имеют общие специфические особенности и закономерности:

1. Без внешнего участия образуют олигомерные наночастицы больших размеров различной архитектуры: округлые замкнутые, растворимые в биологических жидкостях (рис. 1) и линейные (рис. 2) плохо растворимые – предфибриллярной и фибриллярной (нерастворимые) структуры. 2. Обладают пространственной памятью или “конформационной наследственностью”. 3. Не гидролизуются эндогенными ферментами.

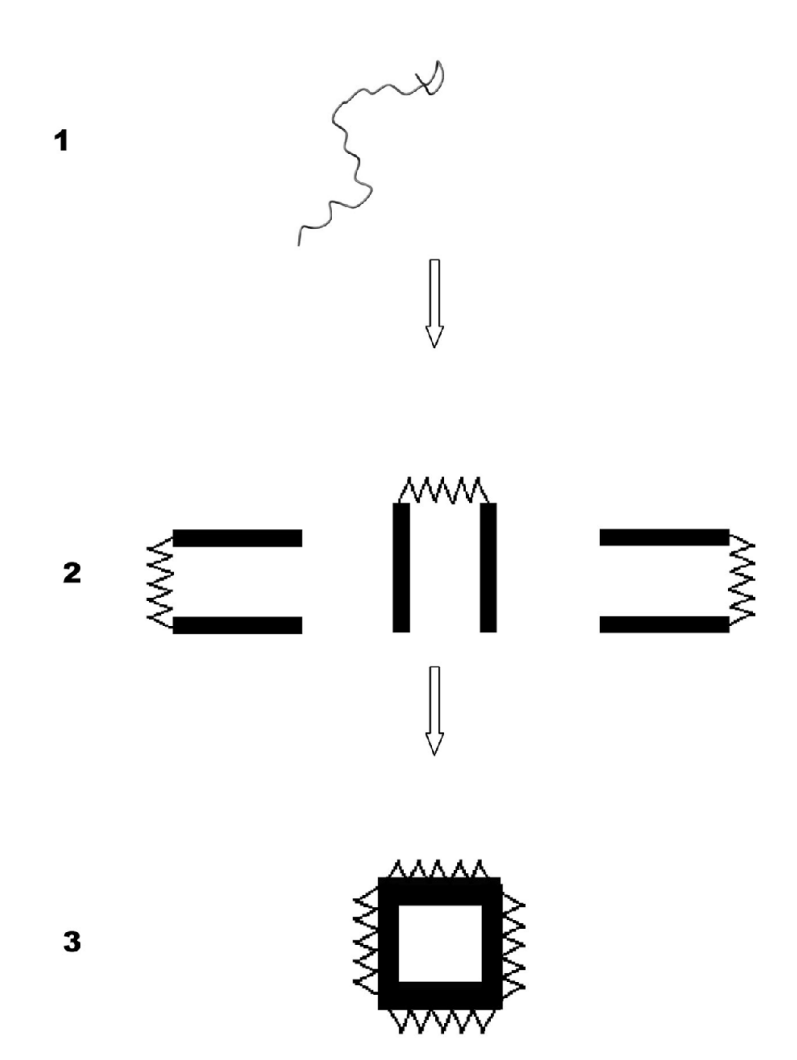


Рисунок 1.

Схема образования округлых олигомерных нано-β-амилоидов.

1 - Частично или полностью развёрнутый фрагмент β-амилоида после процессинга APP γ-секретазой.

2 - Образование конформационно модифицированных β-амилоидов - мономерных нано-Аβ.

3 - Округлые олигомеры, состоящие из мономерных нано-Аβ.

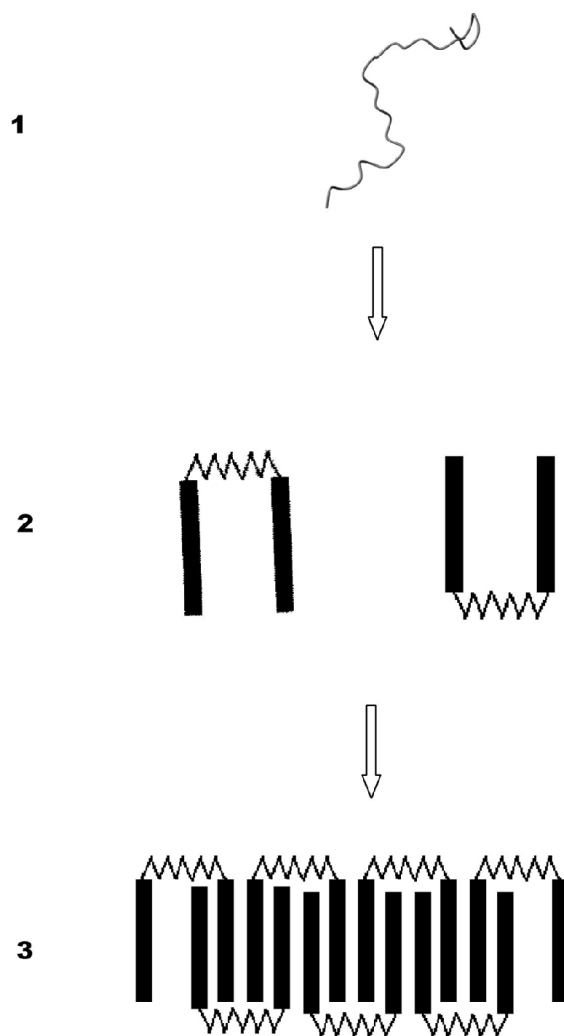


Рисунок 2.

Схема образования линейных олигомерных нано-β-амилоидов и протофибрилл.

- 1 - Частично или полностью развёрнутый фрагмент β-амилоида после процессинга APP γ-секретазой.
- 2 - Образование конформационно модифицированных β-амилоидов - мономерных нано-Аβ.
- 3 - Линейные олигомеры, состоящие из мономерных нано-Аβ.

Анализ собственных и опубликованных результатов других исследователей показал, что в каскаде молекулярно-клеточных событий, ведущих к повреждению нервных клеток, развитию амилоидоза и патогенеза БА, участвуют наночастицы, образованные из конформационно модифицированных Аβ и других белков, а также клеточные структуры с нарушенными функциями [35]. Их участие в развитии амилоидоза нейронов и патогенеза НДЗ осуществляется посредством активации амилоидогенных ферментных систем [36], конформационных перестроек и межмолекулярных взаимодействий между различными наночастицами некоторых конформационно модифицированных маркерных белков, характерных для НДЗ.

Склонность к конформационной модификации таких специфических белков проявляется при наличии хотя бы одного из условий: 1. Повышение локальной концентрации Аβ вследствие спорадически или генетически обусловленного избытка синтеза или усиления процессинга предшественника (APP). 2. Мутации,

вызывающие аминокислотные замены в пептидной цепи низкомолекулярных белков, которые увеличивают их склонность к агрегации. 3. Функциональная недостаточность в нейронах системы шаперонов и механизма убиквитин-протеасомной деградации белков с аномальной конформацией.

Таким образом, начинается процесс амилоидоза. Локальное образование высокой концентрации гидрофобных мономерных нано-Аβ рядом с мембраной нейрона вносит коррективы в основные функции мембраны: полупроницаемость, избирательность в поглощении веществ из среды, осмотическую стабильность и способность генерировать электрические потенциалы (влияя на транспорт ионов Ca^{2+}). Благодаря изменению электронной плотности на функциональных группах нано-Аβ изменяется характер их взаимодействия с водой, с ионами и другими веществами. В одном состоянии карбоксильные группы нано-Аβ селективно связывают ионы K^+ , в другом – Na^+ [37] и ионы других металлов. Нано-Аβ активно связываются с двухвалентными металлами, которые участвуют в окислительном стрессе нейронов. При этом следует отметить, что многие работы указывают на то, что ионы Zn^{2+} ускоряют образование амилоидных фибрилл, так как уменьшается суммарный заряд нано-Аβ, увеличивается его гидрофобность и агрегационные свойства [38]. Также было показано, что ионы Zn^{2+} способствуют агрегации Аβ, когда пептид из альфа-спиральной конформации переходит в бета-амилоидную структуру [38, 39]. Также была изучена реакция образования координационной связи с ионами меди Cu^{2+} для фрагмента Аβ и было показано методом ¹H ЯМР и методом спектроскопии, что His6, His13, His14, Tyr10 образуют координационные связи с ионом меди [40, 41].

Эти события угнетают функциональное состояние нейронов, которое характеризуется изменением ряда параметров гомеостаза нейронов, их индукцией к дедифференцировке нейронов и вхождение в аберрантный, нескоординированный, летальный цикл в стадии G-2 [42]. В первую очередь происходит резкое уменьшение синаптических контактов и уменьшение синапсов у нейронов [43]

4. ОБРАЗОВАНИЕ НАНОАМИЛОИДНЫХ ОЛИГОМЕРОВ И ФИБРИЛЛЯРНЫХ СТРУКТУР.

Мономерные нано-β-амилоиды существуют недолго; они взаимодействуют между собой, образуя более крупные олигомерные наночастицы с округлой замкнутой структурой (рис. 1), внутри которой скрыты гидрофобные участки, и линейной предфибриллярной, а затем фибриллярной архитектурой (рис. 2). При взаимодействии диполей воды с фиксированными зарядами аминокислотных остатков олигомера нано-Аβ прочность водородных связей между молекулами возрастает и формируется упорядоченная водная структура вокруг олигомера нано-А. Сильные гидрофобные взаимодействия в олигомере и плотная гидратная оболочка выполняют барьерную и защитную функцию между олигомером нано-Аβ и средой.

Округлые олигомеры нано-Аβ (рис. 1) [44] хорошо растворимы в водных растворах, поэтому попадают в кровяное русло и при определенных условиях обнаруживаются в крови человека [45].

Предфибриллярные, линейные структуры олигомеров нано-Аβ (рис. 2) самостоятельно без внешнего воздействия склонны к гомоагрегации *in vitro* [46] и отложению в виде биохимически неактивных внутриклеточных включений и волокон, либо внеклеточных фибрилл амилоидных и сенильных бляшек [47, 48], которые (по нашему мнению) в соответствии с нашей гипотезой выполняют важные функции для поддержания работы органов и жизненно необходимых процессов организма в период интенсивной гибели нейронов.

Результаты многих исследований [48-50] указывают на то, что образование амилоидной фибриллы является фундаментальным свойством белковых молекул дифференцированных клеток в целом, а не только узкого класса так называемых амилоидогенных белков, связанных с амилоидными болезнями, как считалось вплоть до недавнего времени [49]. При этом нормальные белки при образовании

фибрилл становятся токсичными наноамилоидами [50]. В то же время известно, что незрелые водорастворимые фибриллы более цитотоксичны, чем зрелые нерастворимые амилоидные фибриллы. Структура этих токсичных незрелых фибрилл богата β -тяжами и должна быть универсальной, так как специфические антитела к предшественникам амилоидного пептида А β , связанного с болезнью Альцгеймера, могут связываться также с предшественниками амилоидных фибрилл, образующихся и из других белков, имеющих совсем иную аминокислотную последовательность [51]. Механизм токсичности этих предшественников, кажется, тоже должен быть сходным для фибрилл, образуемых различными наноамилоидами.

Тот факт, что белок может свернуться неправильно или образовать частично развернутое состояние наноамилоида, которое в дальнейшем подвергается необратимой агрегации, указывает на проблемы, которые могут возникнуть в ходе сворачивания белка. Неспособность белковой цепи свернуться в нативную структуру приводит к нарушению функции белка, а следовательно к болезни [48]. Среди конформационных болезней амилоидные болезни составляют особую группу. Общей чертой этих болезней является образование амилоидных фибрилл из нано-А β , в которых отдельные β -слои ориентированы перпендикулярно главной оси фибриллы. Образование фибрилл – яркий пример изменения конформации белковых молекул, связанного с увеличением доли β -структуры у наноамилоидов [46, 49]. Образование фибрилл в общем случае зависит не от структуры белка-предшественника, а, в значительной степени, от его аминокислотной последовательности.

Понимание молекулярных механизмов образования фибрилл позволило бы объяснить причину возникновения этих болезней. Для некоторых белков были экспериментально определены участки, которые могут отвечать за образование амилоидных фибрилл. Показано, что образование фибрилл зависит от условий проведения эксперимента и что денатурирующие факторы способствуют образованию фибрилл: чтобы агрегировать, белки должны быть развернуты или частично развернуты [48].

Агрегация пептидов и белков, связанных с амилоидозами такого типа, как сахарный диабет типа II, болезни Альцгеймера и Паркинсона, не требует предварительного полного разворачивания белков, так как эти белки в основном состоят из небольшого числа аминокислотных остатков и при физиологических условиях уже не структурированы [52]. Однако большинство нативно развернутых белков *in vivo* не агрегирует [53]. Данный факт указывает на то, что разворачивание белка является необходимым, но недостаточным условием для образования нано-А β и амилоидных фибрилл. Скорее всего, должны существовать специальные мотивы аминокислотной последовательности, которые, будучи доступны для растворителя, более подвержены агрегации, чем другие участки аминокислотной последовательности. Экспериментальные факты только подтверждают гипотезу о том, что небольшие области белка ответственны за образование фибриллярных наноамилоидов [54-56].

Так, встроенная в N-конец белковой молекулы амилоидогенная последовательность из шести аминокислотных остатков (STVIE) вызывает процесс образования фибриллы у водорастворимого белка α -спектрина, SH3-домен, который не образует наноамилоидные фибриллы при этих же условиях [57]. При этом в ядро нанофибриллы, недоступное протеазам, входят короткие последовательности из растворимого глобулярного белка, примыкающие к амилоидогенному участку. Таким образом, короткие амилоидогенные участки, доступные для внутримолекулярных взаимодействий, ускоряют реакцию самосборки, втягивая оставшуюся часть белка в фибриллярный агрегат.

Похожий результат был получен ранее для β_2 -микроглобулина мыши, который не образует амилоидов. В этом белке семь аминокислотных остатков были заменены на семь аминокислотных остатков из β_2 -микроглобулина

человека (образующего амилоиды) в том месте, где наблюдается наибольшее различие между первичными структурами этих белков, остатки 83-89. Такая замена в белке приводит к образованию наноамилоидов *in vitro* [56]. Следует отметить, что сам пептид (NHVTLSQ) образует наноамилоиды, а пептид, составленный из тех же аминокислот, но в случайном порядке (QVLHTSN), – нет [56]. На основании полученных экспериментальных данных в работе предложена модель β -зигзагообразного стержня, который декорирован оставшейся частью белковой молекулы.

Идентификация таких амилоидогенных участков в белках открывает возможность использования их как мишени для предотвращения процесса образования нано-А β и амилоидных фибрилл.

5. ИДЕНТИФИКАЦИЯ САЙТОВ В БЕЛКОВОЙ ЦЕПИ ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА β -АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ.

Надежная идентификация β -агрегационных сайтов в белковой цепи важна для поиска терапевтических средств против таких заболеваний как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, а также других, связанных с образованием наноамилоидов и отложением их в виде больших агрегатов различной архитектуры.

Группа исследователей описали метод поиска агрегационных областей в полипептидной цепи, способствующих образованию мономерных наноамилоидов и амилоидных фибрилл [58]. Метод основан на построении профиля агрегационных свойств участка полипептидной цепи с учетом факторов, которые предложены авторами ранее для предсказания скорости агрегации [59]: гидрофобность рассматриваемого участка, его предрасположенность к образованию α -спирали и β -структуры, а также абсолютная величина суммарного заряда. Эти исследования указывают на то, что образование амилоидной фибриллы не является только основным свойством остова наноамилоида, зависящим от внешних факторов, а это свойство определяется структурой аминокислотных остатков в определённых положениях, составляющих наноамилоид [60].

Недавно был предложен новый метод FoldUnfold [61-63] для поиска амилоидогенных участков в белковой цепи, ответственных за образование олигомеров нано-А β , которые в процессе самосборки образуют патогенные амилоидные фибриллярные структуры.

Образование достаточного числа контактов между остатками необходимо, чтобы компенсировать потерю конформационной энтропии при сворачивании белка. Тем самым, нативная структура есть результат баланса между конформационной энтропией и энергией взаимодействия между остатками. Принимая во внимание этот факт, было сделано два предположения. С одной стороны, если средняя плотность окружения (среднее число остатков на заданном расстоянии) меньше, чем “нормальная величина” данного параметра для глобулярных белков, то белок не свернется в нативную структуру, а будет нативно-развернутым. С другой стороны, если средняя плотность окружения больше, чем “нормальная величина” данного параметра для глобулярных белков, то белковой цепи будет выгоднее образовать амилоидную фибриллу (в которой смогут реализоваться все ожидаемые контакты), чем нативную глобулярную структуру. Предполагается, что упаковка внутри фибрилл плотная, (так как экспериментально было показано, что амилоидная фибрилла термостабильна, нечувствительна к протеазам и богата β -структурой [64], поэтому области, которые потенциально могли бы плотно упаковываться (иметь высокую плотность окружения), будут иметь тенденцию образовывать наноамилоиды и амилоидные фибриллы. Данный подход был протестирован [61-63], в результате чего оказалось, что участки белковой цепи, которые обладают повышенной предполагаемой плотностью окружения, в большинстве случаев являются ответственными за амилоидогенные свойства белков, пептидов и образование наноамилоидов.

На основании полученных экспериментальных данных по амилоидогенным участкам можно выделить два типа амилоидогенных фрагментов, которые ответственны за образование амилоидных фибрилл. Первый тип – амилоидогенный участок обогащен гидрофобными аминокислотами, и фибрилла стабилизируется за счет гидрофобных взаимодействий. Именно этот тип амилоидогенных фрагментов находит уже разработанный нами подход [62, 63]. Второй тип – фибрилла стабилизируется водородными связями, образованными боковыми группами аминокислотных остатков. В дальнейшем предполагается развитие данного подхода: поиск амилоидогенных участков второго типа и создание единого метода (и сервера) для предсказания амилоидогенных участков обоих типов. Нами сделаны предсказания амилоидогенных участков для ряда белков, для которых положение амилоидогенных участков известно из экспериментальных исследований. Предложенный нами подход дает неплохое согласие с экспериментом [63].

Основываясь на теоретических расчётах, были предложены [65, 66] несколько сценариев для агрегации нано-А β в фибриллярные структуры при БА. Во всех этих сценариях ранним ключевым событием является структурная перестройка постреакционного мономера, вызванная флуктуациями окружающей среды, воздействием денатуранта или взаимодействием с другими мономерами, которые усиливают агрегационные свойства молекул. Таким образом, необходимо описать структурные характеристики, которые могут инициировать образование наноамилоидного олигомера при взаимодействии мономерных наноамилоидов. Важно расшифровать, какие изменения в структуре будут усиливать мономерную форму наноамилоида.

Для А β -мономеров давно было показано, что остатки с 24 по 27 (VGSN) играют важную роль в локальном упорядочивании, хотя считается, что они принимают неупорядоченную структуру [67].

С помощью метода фотометки было показано, что нано-А β (1-40) находится в растворе в мономерной, димерной, трехмерной и тетрамерной формах, в то время как для нано-А β (1-42) превалирует пентамерная и гептамерная формы [68]. На основании этого можно предположить, что размер критического ядра для образования наноамилоидной формы А β будет больше четырёх или семи. Для белка Uge2p было найдено, что размер критического ядра состоит из шести цепей, варьируя лаг-период за счет изменения концентрации белка [69]. Из-за сложности задачи эти данные не были подтверждены теоретическими расчётами. Nelson и соавторы, используя простые энергетические расчеты, предположили, что минимальное ядро для образования фибриллы пептидом GNNQQNY составляет от трех до четырех [70]. Расчёты же других авторов показали, что минимальное ядро для этого пептида включает 6 цепей [71]. Хотя нужно отметить, что данный расчёт не принимает во внимание энтропийные эффекты, которые очень важны для нуклеационных расчетов. Рассмотрение энтропийных эффектов и полноатомное описание модели, позволило другим авторам, Hills и Brooks, найти критическое ядро для пептида STVIYE, которое оказалось равным пяти [72]. Используя эмпирические потенциалы, было показано, что время присоединения нанофрагмента А β (16-22) к уже образовавшемуся пентамеру остается всё ещё большим [73]. Из полноатомного МД-моделирования прионового фрагмента из восьми остатков можно предположить, что восемь цепей является минимальным размером для образования олигомерного бета-листа [74].

Для А β было показано, что N-концевой фрагмент 1-19 и C-концевой 35-40 наноамилоида более подвержены водородному обмену как в фибрилле, так и в протофибрилле. Фрагмент 20-34 сильно защищен от обмена в фибрилле и менее в протофибрилле, предполагая, что переход от протофибриллы к фибрилле связан с существенным упорядочением структуры в этом районе [75]. На основании этих данных можно предположить, что на стадии образования олигомеров наноамилоидов и протофибрилл можно заблокировать амилоидогенные участки от дальнейшей структурной перестройки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Несмотря на активные исследования в области образования наноамилоидных фибрилл, детальное понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе трансформации водорастворимых белков в плохо растворимые или нерастворимые мономерные наноамилоиды, которые образуют амилоидные агрегаты, по-прежнему остается нерешенной задачей.

Современные экспериментальные исследования начальных этапов амилоидоза нейронов и пусковых механизмов ряда НДЗ выявляют характерные различия нативных A β и нано-A β , образованных при амилоидозе нейронов (таблица). В работе представлены важные отличия, характеризующие природу патогенных наноамилоидов, которые в процессе саморазвития образуют крупные неподвластные организму архитектурные комплексы (таблица, рис. 1 и 2).

Таблица. Характерные признаки нормальных β -амилоидов и конформационно модифицированных нано- β -амилоидов.

Основные показатели	Нормальные A β	Нано- β -амилоиды
При физиологических концентрациях APP	Образуются	Не образуются
При высоких концентрациях APP	Образуются	Образуются
Сворачивание фрагментов A β	В системе пептидов постреакционные фрагменты приобретают физиологическую конформацию A β	Образуется естественная (согласно законам биохимии) конформация нано-A β
Образование олигомеров	Не образуют олигомеров	Образуют олигомеры различной архитектуры
Образование фибриллярных структур	Не образуют	Образуют внутри нейронных и межклеточных волнистых фибрилл и бляшек
Растворимость в биологических жидкостях	Хорошо растворимы	Мономерные нано-A β плохо растворимы, линейные олигомеры не растворимы, округлые глобулярные олигомеры хорошо растворимы
Гидролиз эндогенными ферментами	Гидролизуются на всех уровнях	Не гидролизуются
Способность влиять на синтез APP	Повышенные концентрации A β стимулируют синтез APP в самом нейроне, высокие концентрации в межклеточном пространстве могут стимулировать синтез APP в соседних нейронах	Нет данных
Патогенность	Не патогенны	Патогенны по отношению к нейронам
Способность связывать ионы металлов	Не образует комплексы с ионами металлов	Активно связывает ионы двухвалентных металлов: Zn ²⁺ , Cu ²⁺

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-04-00561), при поддержке Российской академии наук (программы “Молекулярная и клеточная биология” и “Фундаментальные науки медицине”), Фонда содействия отечественной науке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Moreno M.J., Romero J.* (2002) *Neurologia*, **17**(7), 366-377.
2. [Http://medportal.ru/mednovosti/news/2009/03/07/alzheimer](http://medportal.ru/mednovosti/news/2009/03/07/alzheimer).
3. *Louw C., Godon A., Johnston N., Mollatt C., Bradley G., Whiteley C.G.* (2007) *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **22**(1), 121-126.
4. *Hoyer S.* (2000) *Exp. Gerontol.*, **35**(9-10), 1363-1372.
5. *Bird T.D.* (2005) *N. Engl. J. Med.*, **352**(9), 884-894.
6. *Figueredo-Pereira M.E., Efthimiopoulos S., Tezapsidis N., Buku A., Ghiso J., Mehta P., Robakis N.K.* (1999) *J. Neurochem.*, **72**(4), 1417-1422.
7. *Shoji M., Golde T.E., Ghiso J., Cheung T.T., Estus S., Shaffer L.M., Cai X.D., McKay D.M., Tintner R., Frangione B., Younkin S.G.* (1992) *Science*, **258**(5079), 126-129.
8. *Sokolik V.V., Maltsev A.V.* (2008) Fourth International Interdisciplinary Congress “Neuroscience for Medicine and Psychology”, Sudak, Crimea, Ukraine. June 10-20, pp. 278-280.
9. *Maddalena A.S., Papassotiropoulos A., Gonzalez-Agosti C., Signorell A., Hegi T., Pasch T., Nitsch R.M., Hohk C.* (2004) *Neurodegener. Dis.*, **1**(4-5), 231-235.
10. *Ghiso J., Shayo M., Calero M., Ng D., Tomidokoro Y., Gandy S., Rostagno A., Frangione B.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**(44), 45897-45908.
11. *Nalivaeva N.N., Fisk L.R., Belyaev N.D., Turner A.J.* (2008) *Curr. Alzheimer Res.*, **5**(2), 212-224.
12. *Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., Woods A.S., Cotter R.J., Gowing E., Ball M.J.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**(22), 10836-10840.
13. *Cribbs D.H., Pike C.I., Weinstein S.L., Velazquez P., Cotman C.W.* (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**(11), 7431-7436.
14. *Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A., Salbaum J.M., Masters C.L., Grzeschik K.H., Multhaup G., Beyreuther K., Muller-Hill B.* (1987) *Nature*, **325**(6106), 733-736.
15. *Mita S., Sadlock J., Schon E.A.* (1988) *Nucl. Acids. Res.*, **16**(19), 9351.
16. *Sprecher C.A., Grant F.J., Grimm G., O'Hara P.J., Norris R., Foster D.S.* (1993) *Biochemistry*, **32**(17), 4481-4486.
17. *Fardilha M., Vieira S.I., Barros A., Sousa M., Da Cruz e Silva O.A., Da Cruz e Silva E.F.* (2007) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1096**, 196-206.
18. *Arai H., Lee V.M., Messinger M.L., Greenberg B.D., Lowery D.E., Trijanowski J.Q.* (1991) *Ann. Neurol.*, **30**(5), 686-693.
19. *Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., Woods A.S., Cotter R.J., Gowing E., Ball M.J.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**(22), 10836-10840.
20. *Vigo-Pelfrey C., Lee D., Keim P., Lieberburg I., Schenk D.B.* (1993) *J. Neurochem.*, **61**(5), 1965-1968.
21. *Liu T., Qian W.-J., Gritsenko M.A., Camp D.G., Monroe M.E., Move R.J., Smith R.D.* (2005) *J. Proteome Res.*, **4**(6), 2070-2080.
22. *Van Nostrand W.E., Cunningham D.D.* (1987) *J. Biol. Chem.*, **262**(18), 8508-8514.
23. *Gevaert K., Goethals M., Martens L., Van Damme J., Staes A., Thomas G.R., Vandekerhove J.* (2003) *Nat. Biotechnol.*, **21**(5), 566-569.
24. *Konig G., Monning U., Czech C., Prior R., Banati R., Schreiter-Gasser U., Bauer J., Masters C.L., Beyreuther K.* (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**(15), 10804-10809.
25. *Gelfanova V., Higgs R.E., Dean R.A., Holtzman D.M., Farlow M.R., Siemers E.R., Boodhoo A., Qian Y.W., He X., Jin Z., Fisher D.L., Cox K.L., Hale J.E.* (2007) *Briefings in Functional Genomics and Proteomics*, **6**(2), 149-158.

26. *Lanz T.A., Karmilowicz M.J., Wood K.M., Pozdnyakow N., Du P., Piotrowski M.A., Brown T.M., Nolan C.E., Richter K.E., Finley J.E., Fei Q., Ebbinghaus C.F., Chen Y.L., Spraclin D.K., Tate B., Geoghegan K.F., Lau L.F., Auperin D.D., Schachter J.B.* (2006) *J. Pharmacol. Experim. Ther.*, **319**(2), 924-933.
27. *Соколик В.В., Иваненко Т.В., Мальцев А.В.* (2008) V Всероссийская научно-практическая конференция “Общество, государство и медицина для пожилых”, Москва, 25-27 мая, с. 65.
28. *Kaneko I., Yamada N., Sakuraba Y., Kamenosono M., Tutumi S.* (1995) *J. Neurochem.*, **65**(6), 2585-2593.
29. *Kubo T., Nishimura S., Kumagae Y., Kaneko I.* (2002) *J. Neurosci. Res.*, **70**(3), 474-483.
30. *Shapira R., Austin G.E., Mirra S.S.* (1988) *J. Neurochem.*, **50**(1), 69-74.
31. *Kubo T., Kumagae Y., Miller C.A., Kaneko I.* (2003) *J. Neuropatol. Exp. Neurol. Res.*, **62**(3), 248-259.
32. *Prusiner S.B.* (1991) *Dev. Biol. Stand.*, **75**, 55-74.
33. *Prusiner S.B.* (1994) *Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **343**(1306), 447-463.
34. *Prusiner S.B.* (1997) *Science*, **278**(5336), 245-251.
35. *Каминский Ю.Г., Косенко Е.А., Венедиктова Н.И., Мальцев А.В.* (2003) В сб. конференции: Фундаментальные науки – медицине. РАН, Москва, сс. 8-10.
36. *Мальцев А.В., Каминский Ю.Г., Бобкова Н.В., Буданцев А.Ю., Гаврилова С.И.* (2004) В альманахе: Геронтология и гериатрия. Вып. 3, сс. 96-101.
37. *Линг Г.* (2008) Физическая теория живой клетки. Незамеченная революция. Санкт Петербург.
38. *Talmard C., Leuma Yona R., Faller P.* (2009) *J. Biol. Inorg. Chem.*, **14**(3), 449-455.
39. *Chen Y.R., Huang H.B., Chyan C.L., Shiao M.S., Lin T.H., Chen Y.C.* (2006) *J. Biochem.*, **139**(4), 733-740.
40. *Ma Q.F., Hu J., Wu W.H., Liu H.D., Du J.T., Fu Y., Wu Y.W., Lei P., Zhao Y.F., Li Y.M.* (2006) *Biopolymers*, **83**(1), 20-31.
41. *Minicozzi V., Stellato F., Comai M., Serra M.D., Potrich C., Meyer-Klaucke W., Morante S.* (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**(16), 10784-10792.
42. *Гуляева Н.В.* (2005) В сб. научной конференции: Нейрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты. РАН, Москва, сс. 163-163.
43. *Singh N., Talalayeva Y., Tsiper M., Romanov V., Dranovsky A., Colflesh D., Rudamen G., Vitek M.P., Shen J., Yang X., Goldgaber D., Schwarzman A.L.* (2001) *Exp. Cell Res.*, **263**(1), 1-13.
44. *Мальцев А.В.* (2008) Международный симпозиум: Биологические механизмы старения. Харьков, Украина, сс. 68-69.
45. *Мальцев А.В., Миронова Г.Д., Байрамов В.М.* (2008) Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности по патентам и товарным знакам “Изобретения, полезные модели”, № 16. Ru.2006141527.A.
46. *Chiti F., Webster P., Taddei N., Clark A., Stefani M., Ramponi G., Dobson C.M.* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(7), 3590-3594.
47. *Dobson C.M.* (2009) International bunsen discussion meeting on structure of amyloid fibrils and mechanism of amyloid formation, Halle, Germany, p. 12.
48. *Dobson C.M.* (1999) Protein misfolding, evolution and disease. *Trends Biochem. Sci.*, **24**(9), 329-332.
49. *Fandrich M., Fletcher M.A., Dobson C.M.* (2001) *Nature*, **410**(6825), 165-166.
50. *Bucciantini M., Calloni G., Chiti F., Formigli L., Nosi D., Dobson C.M., Stefani M.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**(30), 31374-31382.
51. *Kayed R., Head E., Thompson J.L., McIntire T.M., Milton S.C., Cotman C.W., Glabe C.G.* (2003) *Science*, **300**(5618), 486-489.
52. *Rochet J.C., Lansbury P.T., Jr.* (2000) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **10**(1), 60-68.
53. *Uversky V.N., Gillespie J.R., Fink A.L.* (2000) *Proteins*, **41**(3), 415-427.

54. *Tenidis K., Waldner M., Bernhagen J., Fischle W., Bergmann M., Weber M., Merkle M.L., Voelter W., Brunner H., Kapurniotu A.* (2000) *J. Mol. Biol.*, **295**(4), 1055-1071.
55. *von Bergen M., Friedhoff P., Biernat J., Heberle J., Mandelkow E.M., Mandelkow E.* (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(10), 5129-5134.
56. *Ivanova M.I., Sawaya M.R., Gingery M., Attinger A., Eisenberg D.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**(29), 10584-10589.
57. *Esteras-Chopo A., Serrano L., Lopez de la Paz M.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**(46), 16672-16677.
58. *Pawar A.P., Dubay K.F., Zurbo J., Chiti F., Vendruscol K., Dobson C.M.* (2005) *J. Mol. Biol.*, **350**, 379-392.
59. *Chiti F., Stefani M., Taddei N., Ramponi G., Dobson C.M.* (2003) *Nature*, **424**, 808.
60. *Chiti F., Taddei N., Bucciantini M., White P., Ramponi G., Dobson C.M.* (2000) *EMBO J.*, **19**(7), 1441-1449.
61. *Галзитская О.В., Гарбузинский С.А., Лобанов М.Ю.* (2006) *Молекуляр. биология*, **40**(5), 910-918.
62. *Galzitskaya O.V., Garbuzynskiy S.O., Lobanov M.Yu.* (2006) *J. Bioinform. Comput. Biol.*, **4**, 373-388.
63. *Galzitskaya O.V., Garbuzynskiy S.O., Lobanov M.Yu.* (2006) *PLoS Comput. Biol.*, **2**, e177.
64. *Kajava A.V., Baxa U., Wickner R.B., Steven A.C.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 7885-7890.
65. *Massi F., Straub J.E.* (2001) *Proteins*, **42**, 217-229.
66. *Thirumalai D., Klimov D.K., Dima R.I.* (2003) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **13**, 146-159.
67. *Kirschner D.A., Inouye H., Duffy L.K., Sinclair A., Lind M., Selkoe D.J.* (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 6953-6957.
68. *Ban T., Goto Y.* (2006) *Methods Enzymol.*, **413**, 91-102.
69. *Fay N., Inoue Y., Bousset L., Taguchi H., Melki R.* (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 30199-30205.
70. *Nelson R., Sawaya M.R., Balbirnie M., Madsen A.O., Riekel C., Grothe R., Eisenberg D.* (2005) *Nature*, **435**, 773-778.
71. *Tsemekhman K., Goldschmidt L., Eisenberg D., Baker D.* (2007) *Protein Sci.*, **16**, 761-764.
72. *Hills R., Brooks C.* (2007) *J. Mol. Biol.*, **368**, 894-901.
73. *Nguyen P.H., Li M.S., Stock G., Straub J.E., Thirumalai D.* (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 111-116.
74. *Ma B., Nussinov R.* (2002) *Protein Sci.*, **11**, 2335-2350.
75. *Kheterpal I., Chen M., Cook K.D., Wetzel R.* (2006) *J. Mol. Biol.*, **361**, 785-795.
76. *Nelson R., Sawaya M.R., Balbirnie M., Madsen A.O., Riekel C. et al.* (2005) *Nature*, **435**, 747-749.
77. *Lührs T., Ritter C., Adrian M., Riek-Loher D., Bohrmann B., Döbeli H., Schubert D., Riek R.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**(48), 17342-17347.

Поступила: 25. 05. 2009.

**FORMATION AND PARTICIPATION OF NANO-AMYLOIDS IN PATHOGENESIS
OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER AMYLOIDOGENIC DISEASES**

A.V. Maltsev^{1,3}, O.V. Galzitskaya²

¹Russian Gerontological Research Clinical Center, Russian Ministry of Health Care, Moscow, Russia;
e-mail: avmaltus@rambler.ru

²Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russia

³Institute of Biological Instrumentation, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russia

Studies of neurodegenerative disorders have become particularly actual attracting the attention of researchers from over the world because of the dissemination of Alzheimer's disease. The reason for such pathogenesis is the transition of a "healthy" molecule or peptide from the native conformation into a very stable "pathological" isoform. During this, molecules in the "pathological" conformation aggregate, forming amyloid fibrils that can increase without any control. Novel knowledge is required on sporadic isoforms of Alzheimer's disease, on the nature of triggering mechanisms of conformational transitions of beta-amyloid fragments from normally functioning proteins into new formations – nano-beta-amyloids – that spiral out of control of neurons and organism which leads to the loss of neurons. Herein we review studies devoted to the formation of amyloid fibrils and their role in pathogenesis of amyloid diseases.

Key words: Alzheimer disease, beta-amyloid, amyloid fibril, structure, kinetics of fibril formation.