

Рябушко М.Д.

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IgG ПО ОТНОШЕНИЮ К ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Барбанова Е. М.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Рассеянный склероз (РС) - заболевание ЦНС, при котором разрушается миелиновая оболочка нервных волокон. В мире более 3 млн. человек живут с этим заболеванием, особенно высокий риск его развития в Северной Европе, включая Беларусь. Причиной заболевания являются аутоиммунные механизмы, изучение которых может быть путем к более эффективной диагностике и лечению.

Целью работы было обобщить имеющуюся информацию о протеолитической активности IgG по отношению к основному белку миелина при рассеянном склерозе.

Миелиновая оболочка выполняет электроизолирующую функцию, ускоряя передачу импульса. Она состоит из протеолипидов и основных белков, в том числе и основного белка миелина (ОБМ), который является основным антигеном дендроглии, отражает миелинообразующую активность и является маркером демиелинизирующих заболеваний. Молекула ОБМ состоит из ± 170 аминокислотных остатков. In vivo в основной изоформе заряд ОБМ не однородный из-за фосфорилированных треониновых и сериновых остатков, повышающих устойчивость белка. Так как фосфорилирование начинается на ранних стадиях развития мозга, можно предполагать о непосредственном его участии в механизмах миелинизации. Гетерогенность зарядов может варьироваться в зависимости от возраста и состояния организма, но данных о таких изменениях при РС нет. В ОБМ выявлен полиморфизм аминокислотных остатков в 44-49 положениях. При РС в 46 и 47 положение белковой цепи происходит полная замена сериновых остатков на глициновые. Известно, что ОБМ и его пептиды опосредуют иммунологическую толерантность к структурным компонентам ЦНС. Можно предполагать, что замена аминокислотных остатков, может приводить к запуску аутоиммунного процесса.

Абзимы – антитела способные проявлять протеолитическую активность и образующиеся в результате активации иммунной системы. При РС обнаружены абзимы, гидролизующие основной белок миелина. 5 из 6 основных сайтов их гидролиза находятся после аргинина или лизина. При развитии РС происходит увеличение продукции аутоантител, свободно проникающих через гематоэнцефалический барьер. На это указывает образование IgG и IgM олигоклональных полос выявляемые у 95-97% больных. Наибольшее содержание IgG определяемых при рассеянном склерозе являются абзимами с абсолютной субстратной специфичностью, способные гидролизовать ОБМ. Отмечается, что разрушение ОБМ не связано с образованием перекиси водорода. Исходя из этого, было выдвинуто предположение, что именно разрушение белка и ведёт к деструкции миелина в целом. Это так же позволяет использовать их в качестве маркера при РС.

Таким образом IgG выделенные от больных рассеянным склерозом обладают специфической протеолитической активностью по отношению к основному белку миелина, что ведёт к разрушению собственно миелиновой оболочки. Рассматриваемые антитела гидролизуют белок в 6 основных сайтах 5 из которых находятся в иммунодоминантных областях ОБМ. Инициация синтеза аутоантител при рассеянном склерозе, вероятно происходит из-за отмены иммунологической толерантности, причиной для которой может служить мутировавший основной белок миелина, циркулирующий в крови. На сегодняшний день наличие специфических IgG является одним из основных маркеров РС. Остаётся открытым вопрос о взаимосвязи разрушения ОБМ и деструкцией миелиновой оболочки, а также о роли структурных изменений белка в инициализации аутоиммунного процесса. Нет доступных данных о методах ингибирования протеолитической активности антител. Дальнейшее исследование данных вопросов приблизит нас к лучшему пониманию патогенеза заболевания, а также позволит разработать наиболее эффективные методы диагностики и лечения.