

Рыжевич А. Д.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХОРЕИ ГЕНТИНГТОНА

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Рутковская Ж. А.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Хорея Гентингтона – нейродегенеративное аутосомно-доминантное генетическое заболевание. Причиной развития характерных симптомов является экспрессия мутантного белка Гентингтина (mHtt), в норме контролирующего ряд функций клетки: везикулярный транспорт, посттрансляционную модификацию (ПТМ), белок-белковое взаимодействие и т. д.

Одним из видов ПТМ, который контролирует Гентингтин (Htt), является сумоилизация – ковалентное присоединение малых убиквитин-подобных белков-модификаторов (SUMO - Small Ubiquitin-like Modifier) к остатку лизина на белках-мишенях, которые регулируют клеточные функции белков, их локализацию, стабильность, процессы транскрипции, что ведет к дегенеративным патологиям в случае нарушения данного процесса. Ключевые ферменты каскада взаимодействий, отвечающие за присоединение SUMO к белкам (Е3-лигирующие ферменты) и экспрессирующиеся преимущественно в нервной и сердечно-сосудистой системах, играют одну из ключевых ролей в развитии нейродегенеративных заболеваний.

Сумоилизации способствует Rhes-белок (гомолог Ras-белка полосатого тела). Rhes индуцирует образование выпячиваний средних шипиковых нейронов полосатого тела и образование между ними подобных туннелирующим нанотрубкам транспортных соединений. Они опосредуют транспорт белков напрямую между нейронами, в том числе и mHtt, что способствует его распространению. Rhes присутствует почти исключительно в полосатом теле, патологические процессы в котором и приводят к развитию болезни Гентингтона. Помимо своей роли в стриарных заболеваниях, Rhes также связан с патологией тау-белка, а его неправильная локализация в нейронах человека считается отличительной чертой таупатий. Таким образом, Rhes участвует в развитии нейронных аномалий, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, однако точные механизмы его действия остаются в значительной степени неизвестными. Открытие новых механизмов транспорта белков между нейронами, таких как транспорт, опосредованный Rhes, предоставляет новое поле для исследований функционирования нервной системы и развития связанных с ней заболеваний, в том числе и нейродегенеративных.

В патогенезе болезни Гентингтона играют роль нарушения эпигенетической регуляции. Претерпевает нарушения один из типов эпигенетических модификаций – ацетилирование гистонов. Мутантный белок взаимодействует с гистонацетилтрансферазами, отвечающими за ацетилирование гистонов и активацию транскрипции ДНК. Определенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний играет нарушения аутофагии, отвечающей за клиренс белковых агрегатов, накапливающихся также при болезни Альцгеймера и Паркинсона. Однако в исследованиях говорится о снижении риска развития злокачественных новообразований вследствие нарушения данных процессов, так как они в большинстве своем ответственны за инициацию канцерогенеза.

Изучение общих для нейродегенеративных заболеваний механизмов, рассматривая хорею Гентингтона в частности, является неотъемлемой частью в изучении нервной системы человека и ее патологий. На основе данных заболеваний возможно и изучение процессов развития злокачественных новообразований, так как наблюдается обратная коморбидность в случае с болезнью Гентингтона. Это также является вкладом как в фундаментальную и прикладную медицину, так и в науку в целом.