

Лосик М.А.

γ-СЕКРЕТАЗА – ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Научный руководитель: канд. мед. наук., доц. Ринейская О.Н.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

γ-Секретаза представляет собой встроенный в мембрану протеазный комплекс, который способен расщеплять более 100 известных субстратов и выполняет важную роль в биологии и медицине. Наиболее известным субстратом γ-секретазы является белок-предшественник амилоида (APP), при последовательном протеолизе β- и γ-секретазами которого образуется амилоидный β-пептид (Aβ). Полимеризация Aβ может приводить к формированию бляшек, имеющих патологическое значение.

Болезнь Альцгеймера (AD) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, патогенез которого не вполне ясен. Считается, что основной причиной развития болезни Альцгеймера является накопление Aβ в головном мозге. В случае возникновения хронического дисбаланса между производством и скоростью перераспределения амилоидного β-пептида происходит его олигомеризация, образование фибрилл и накопление в бляшках. Таким образом, терапия, направленная на снижение уровня Aβ, может быть клинически полезна для лечения AD. Поскольку γ-секретаза катализирует последнюю реакцию расщепления предшественника амилоида, в результате которого высвобождается Aβ, то этот фермент в настоящее время изучается как потенциальная мишень для лечения болезни Альцгеймера.

Установлено, что миссенс-мутации в небольшой области белка-предшественника Aβ вызывают семейную болезнь Альцгеймера, изменяя при этом продукцию или свойства Aβ, усиливая его склонность к агрегации. Данные мутации также были обнаружены пресенилине-1 и -2 (PSEN1 и PSEN2), что также изменяет продукцию амилоидного β-пептида на уровне γ-секретазы. Некоторые наблюдения показывают важную роль двух остатков аспарагиновой кислоты в структуре трансмембранного домена в пресенилине, которые необходимы для активности γ-секретаз. Данное открытие позволило идентифицировать пресенилин как мишень ингибиторов γ-секретазы, связываясь с которым может замедляться расщепление γ-секретазы и снижаться общее производство Aβ.

Основываясь на химической структуре и механизме действия, ингибиторы γ-секретазы можно разделить на три группы (поколения). К ингибиторам первого поколения, относится, например, DAPT. В исследованиях на животных DAPT успешно снижал выработку Aβ, что приводило к падению его уровня в плазме, спинномозговой жидкости или головном мозге трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера.

Ингибиторы второго поколения представляет LY-411575, лечение которым снижало Aβ, а также ингибировало передачу сигналов Notch, что приводило к побочным эффектам, так как данная передача необходима для поддержания нормального гомеостаза в кишечнике.

Ингибиторы третьего поколения, такие как Семагестат (LY-450139) и Авагестат (BMS-708163) у трансгенных мышей снижали продукцию Aβ, одновременно увеличивая карбокси-концевые фрагменты белка-предшественника амилоида, что может привести к митохондриальной дисфункции. В некоторых исследованиях эти ингибиторы нарушали нормальное когнитивное мышление у мышей.

Ингибиторы γ-секретазы могут вызывать многочисленные побочные эффекты. В то же время они демонстрируют потенциальные преимущества при лечении болезни Альцгеймера и, вероятно, станут важными лекарственными средствами в борьбе с этим заболеванием.