

**Активация синтеза цитопротекторного белка-регулятора протеостаза –
эффективный подход для лечения болезни Альцгеймера**

Научный руководитель – Лазарев Владимир Фёдорович

Дутышева Елизавета Александровна

Студент (магистр)

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: linza.uri@mail.ru

Болезнь Альцгеймера (БА), согласно мировой статистике, является самым распространённым нейродегенеративным заболеванием. На данный момент доминирующее представление о патогенезе БА выражает амилоидная гипотеза. Согласно ей, одной из основных причин заболевания является нарушение протеостаза, приводящее к отложению агрегатов патогенных белков бета-амилоида и тау-белка внутри и вне нервных клеток, что влечёт за собой их дисфункцию и гибель с последующим прогрессированием нарушений когнитивных функций [2]. На сегодняшний день, лечение БА сфокусировано на снятии симптомов заболевания.

Многофункциональный белок-шаперон HSP70 (Heat shock protein 70), способен поддерживать клеточный протеостаз за счет регуляции фолдинга белков и направления на рефолдинг или деградацию белков с экспонированными гидрофобными последовательностями, а также дезинтеграции уже образовавшихся агрегатов [4]. Цитопротекторная активность HSP70 заключается в блокировании выхода цитохрома C из митохондрий, предотвращении сборки апоптосом и активации caspase-3 [3].

Ранее нашей лаборатории было обнаружено безопасное соединение, индуцирующее синтез HSP70 в наномолярных концентрациях - пирролилхиноксалин (PQ29) [1]. В коллекции производных PQ29 УрФУ был обнаружен индуктор, на сходном уровне с PQ29 повышающий уровень HSP70, но более чем в два раза менее токсичный.

Чтобы оценить эффективность применения IA47 в терапии БА, была сформирована модель заболевания на основе культивирования дифференцированных в нейрональном направлении мезенхимальных стволовых клеток пульпы человека (MSC-DP) с β -амилоидом. Согласно этой модели, через 24 часа инкубации с 30 мкМ β -амилоида, количество апоптотических клеток увеличилось в 4 раза, индекс клеточного роста снизился на 25%, а через 72 часа детектируемая яркость окрашивания β -галактозидазы возросла более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. При этом добавление в этих же условиях IA47 привело к снижению апоптотической гибели от действия бета амилоида до контрольных значений, а показатель индекса клеточного роста вырос на 10%. При внесении в культуральную среду PQ29 активность β -галактозидазы, опосредованная действием β -амилоида, снизилась почти в 1,5 раза

В результате исследования было выяснено, что применение нового индуктора HSP70 приводит к снижению токсического эффекта β -амилоида и уменьшению старения нейронов на клеточной модели болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 18-74-10087

Источники и литература

- 1) Dutysheva E.A., Mikeladze M.A., Trestsova M.A., Aksenov N.D., Utepova I.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Guzhova I.V., Margulis B.A., Lazarev V.F.. Pyrrolylquinoline-2-One Derivative as a Potent Therapeutic Factor for Brain Trauma Rehabilitation // *Pharmaceutics*. 2020. № 5 (12). С. 414.

- 2) Frozza R.L., Lourenco M. V., Felice F.G. Challenges for Alzheimer's disease therapy: Insights from novel mechanisms beyond memory defects // *Frontiers in Neuroscience*. 2018. Т. 12. № FEB. С. 37.
- 3) Gabai V.L. Hsp70 prevents activation of stress kinases. A novel pathway of cellular thermotolerance. // *The Journal of biological chemistry*. 1997. № 29 (272). С. 18033–7.
- 4) Hartl F.U., Bracher A., Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis // *Nature*. 2011. № 7356 (475). С. 324–332.