

Нарушение процессов утилизации белков при нейродегенеративных заболеваниях

Аннотация

В клетках млекопитающих «неправильные» белки удаляются тремя протеолитическими системами: убиквитин-протеасомная система (УПС), шаперон-опосредованная аутофагия и макроаутофагия. Большинство неправильно свернутых белков разрушается посредством УПС, когда белки с убиквитиновой «меткой» разворачиваются и расщепляются на короткие пептиды при прохождении через узкий канал протеасомы. Белки со специфическим мотивом Лиз-Фен-Глу-Арг-Глн – сигналом деградации – могут быть разрушены в лизосомах в процессе шаперон-опосредованной аутофагии. Белки, склонные к формированию агрегатов, устойчивые к УПС и шаперон-опосредованной аутофагии, могут быть деградированы с помощью макроаутофагии. Все эти три системы успешно справляются с разрушением белков с неправильной конформацией и белковых агрегатов. Однако существуют некоторые нативные и мутантные белки, склонные к агрегации в олигомеры, обогащенные β -складками, которые устойчивы ко всем трем системам утилизации белков. Это, в конечном счете, ведет к формированию телец включений и внеклеточных бляшек. Такое накопление агрегированных белков является общим признаком нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, прионные заболевания и боковой амиотрофический склероз.

В данном докладе подробно будут рассмотрены пути утилизации белков в нейронах, нарушения этих механизмов при вышеперечисленных нейродегенеративных расстройствах, а также существующие стратегии терапии для эффективного удаления цитотоксических белков из нейронов.

По статьям:

1. Ciechanover and Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Experimental & Molecular Medicine* (2015)
2. Tanaka K. and Matsuda N. Proteostasis and neurodegeneration: The roles of proteasomal degradation and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta* (2014)
3. Ortega Z. and Lucas J.J. Ubiquitin-proteasome system involvement in Huntington's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience* (2014)