

В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека

В настоящем обзоре проанализированы результаты исследований последних лет и сформулировано представление о патогенных изменениях конформации белка (его первичной, вторичной, третичной и/или четвертичной структуры) как о типовой форме нарушения, которая является компонентом патогенеза различных заболеваний человека. Выделяемая в настоящее время группа диспротеинозов характеризует лишь отдельные конкретные формы расстройств обмена белка, вызываемые его мисфолдингом, так называемые конформационные болезни (например, амилоидоз или серповидно-клеточная анемия). Вместе с тем нарушения конформационной стабильности протеинов достаточно хорошо описаны с физико-химической точки зрения; имеются также и заболевания, при которых степень клинических проявлений достигает максимума, нередко вызывая смерть пациента. Выделение типовой формы нарушения конформационной стабильности белка будет способствовать устранению пробелов в понимании патогенеза многих, в том числе социально значимых, заболеваний человека.

Ключевые слова: белок, конформация, олигомеризация, прион, старение.

(Для цитирования: Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека. *Вестник РАМН*. 2016;71(1):46–51. doi: 10.15690/vramn635)

Введение

Благодаря уникальным структурным характеристикам белок стал выполнять в процессе эволюции все более важные функции в обеспечении жизнедеятельности клеток и организма в целом. Возможность включения в пептидную цепь аминокислот как с гидрофильными, так и с гидрофобными радикалами (в различных соотношениях) делает возможным интеграцию одних белков в состав липопротеидных мембран и выполнение другими белками своих функций в водных растворах. При этом в различных условиях (даже при относительно небольших сдвигах параметров внутренней среды организма) третичная и четвертичная структуры белков подвергаются обратимым конформационным изменениям, что может существенно модифицировать их функции. Примеры такой регуляции функционирования белков известны при самых разных биохимических процессах, происходящих в клетке. Например, структура многих белков меняется в процессе фосфорилирования/де-

фосфорилирования. В то же время чрезвычайное для молекулы белка отклонение условий среды может привести к существенному изменению ее конформации и выполняемой функции. Принципиальная возможность обратимости этого изменения ставится под вопрос. При этом клетка может адаптироваться к нарушению, например, изменением экспрессии гена недостающего белка. И, казалось бы, «проблема» решена: функция будет выполнена вновь синтезированным белком, а клетка вернется к состоянию гомеостаза. Однако возникают вопросы: что происходит с измененным белком; поглощается ли он фагоцитами (при внеклеточном расположении) или расщепляется протеазами клетки (при внутриклеточном); что может этому помешать? Как правило, альтерированные белки утилизируются. Описано по меньшей мере 3 основных пути деградации белка — протеосомальный, лизосомальный и фагосомальный. В каждом конкретном случае существенную роль играет убиквитин [1]. Но всегда ли клетка способна реализовать эти пути?

V.N. Sakharov, P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis

The review is aimed to analyze the data of the recent studies and to describe all the disorders of protein conformation as a typical pathogenic process of protein structure and metabolism involved in various human disease pathogenesis. The existing group of the disorders of protein metabolism doesn't clearly reflect the involvement of misfolding in the pathogenesis of many human diseases (as a significant factor) and the term disproteinosis is being broadly used only in the context of some «typical» protein misfolding diseases or conformational diseases (for example, amyloidosis and sickle cell anemia). However, protein conformational stability disorders are well-described as physico-chemical processes; there are diseases, in which the manifestations of protein disorders reach their maximum. The revealing of universal form of conformational stability pathology may eliminate the gaps in the understanding of many human diseases, including some diseases with high social significance.

Key words: protein, conformation, oligomerization, prion, aging.

(For citation: Sakharov VN, Litvitskiy PF. Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):46–51. doi: 10.15690/vramn635)

Факторы, вызывающие нарушение конформационной стабильности белка

Среди возможных факторов, изменяющих конформационную стабильность белка, называют различные лиганды, в том числе другие белки. Такие «лиганд-белковые» взаимодействия широко реализуются в организме и в норме, и при различных заболеваниях. При этом лигандом может быть лекарственный препарат или белок, попавший в организм, и последствия чего могут оказаться неблагоприятными.

Отдельно целесообразно выделить феномен попадания в организм так называемых конформационных матриц, которыми могут служить структуры (белковые или неорганические), способные вызывать при взаимодействии с клеточными белками изменения их конформации. В качестве конформационной матрицы, например, при амилоидозе могут выступать факторы, стимулирующие амилоидогенез (АЕФ). Что это за вещества, точно не установлено, но среди кандидатов — белки, обогащенные бета-структурами, присутствующие в очагах накопления амилоида. Изучение подобных факторов ведется давно. Так, в 1999 г. показано, что даже денатурированный шелк может выступать в качестве АЕФ [2].

Изменения конформационной стабильности белка могут быть результатом модификации его первичной структуры в результате генных мутаций, ошибок процессов транскрипции и трансляции. В результате в белковую молекулу могут включаться «нехарактерные» аминокислоты, приводящие к появлению новой термодинамически «выгодной» структуры белка. К сожалению, новая конформация чаще оказывается биологически бесполезной, а порой и вредной.

Нарушение конформационной устойчивости протеинов может стать следствием изменений внутренней среды организма — ацидоза, алкалоза, отклонений от нормы осмотического и/или онкотического давления; избыточного накопления белков с измененной конформацией. Степень влияния подобных факторов на конформационную структуру белка (а именно на обратимость изменения) оценена еще недостаточно.

В целом, есть основания считать в качестве основных групп факторов нарушения конформации белковых молекул следующие:

- 1) лиганды (в том числе белки, обеспечивающие белок-белковые взаимодействия и кооперативные изменения конформации);
- 2) конформационные матрицы;
- 3) изменения первичной структуры белка;
- 4) отклонения параметров внутренней среды организма;
- 5) увеличение концентрации белка с нарушенной конформацией.

Еще одним весьма важным последствием приобретения белками новой конформации может служить их неконтролируемая олигомеризация. Утратив термодинамическую стабильность, такие молекулы могут начать агрегировать, формируя ядра конденсации. Крайней степенью нарушения конформационной стабильности белка служит принципиально необратимый переход альфа-спиралей в бета-складчатые структуры с последующей олигомеризацией и агрегацией (в литературе этот процесс обозначен как прионизация).

Основными последствиями нарушения конформационной стабильности белка могут быть два — дефицит вовлеченного белка (и/или его функции) и появление нежелательных эффектов, вызванных агрегатами белка в случае их формирования.

Конформационные болезни, вызванные мисфолдингом белка

Еще в 1997 г. R.W. Carrel и соавт. предложили назвать заболевания, в патогенезе которых ключевым звеном является нарушение третичной структуры белка, «конформационными болезнями». Перечень болезней, которые могут быть отнесены в эту группу, постоянно расширяется. Число белков, которые могут терять свою конформационную стабильность и образовывать патогенные агрегаты (и, соответственно, заболевания, вызванные этим процессом), постоянно нарастает (табл.) [3–5].

Хотя в настоящее время и есть сведения о том, что некоторые из указанных белков имеют сходные последовательности (в частности, глутаминовые повторы), повышающие риск нарушения их конформации, представляется несомненным тот факт, что возможность приобретения патогенной конформации существует практически для любого белка. Однако, пока нет однозначного ответа на вопросы об обратимости этого процесса и о характере нарушения конформации. Наиболее часто выявляется накопление в белке β-складчатых участков, что способствует его агрегации. Необратимости процесса в определенной мере благоприятствует сам факт агрегации: белки становятся недоступными для протеаз, находясь внутри комплекса. Однако, объясняется ли устойчивость белка к деградации только этим? Очевидно, что нет. Подтверждением такому допущению являются результаты исследования устойчивости к протеазам различных вариантов прион-протеина скрепи (PrP^{Sc}), опубликованные в 2013 г. Были выявлены существенные штаммоспецифичные особенности таких белков противостоять действиям протеаз, что лишь частично могло быть связано с размером агрегатов. Исследователями сделан вывод о существовании и иных факторов, влияющих на резистентность этих белков к действию протеаз [6].

Важно также то, что для запуска конформационных переходов достаточно и коротких пептидов. Так, при изучении фибриллярного белка аденовируса показано, что один конец его фиксирован на капсиде, другой связывается с клеткой, а в промежуточной последовательности присутствуют бета-участки. Пептиды (начиная уже с шести аминокислот в них), первичная структура которых соответствует части таковой участков бета-цепей указанного нормального белка, оказались достаточными для формирования в растворах амилоидных фибрилл [7]. Важно также то, что конформеры патогенных прионов (формы прионных белков, различающиеся по конформационной структуре между собой) в процессе эволюции могут подвергаться отбору с образованием менее стабильного и, следовательно, максимально быстро реплицирующегося типа [8].

При рассмотрении последствий конформационных изменений белков, представленных в табл., становится очевидным, что практически во всех случаях развитие заболевания связано с накоплением агрегатов белка. Патогенные эффекты агрегатов могут быть прямыми и опосредованными. Так, отдельной актуальной проблемой остается связь нейровоспаления и нарушения конформационной стабильности белка. Установлено, что появление депозитов амилоида при моделировании болезни Альцгеймера происходит практически одновременно и, по всей видимости, благодаря содействующему переходу фенотипа глии от M1 к смешанному (или требует появления M2a- и M2c-маркеров активации) [9]. Отдельными авторами отмечается, что разные глиальные клетки обладают разнонаправленными эффектами. Например,

Таблица. Белки, подверженные конформационным переходам, и патогенетически связанные с этими изменениями заболевания человека

Белок	Заболевания, вызванные патологическим конформационным переходом белка
Гемоглобин	Серповидно-клеточная анемия и другие изменения гемоглобина, ведущие к гемолизу эритроцитов
$\alpha 1$ -антитрипсин	Эмфизема легких, цирроз печени при дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина
Сывороточный амилоидный белок А	АА-амилоидоз
λ - и κ -цепи иммуноглобулинов	AL-амилоидоз
$\gamma 1$ -цепи иммуноглобулинов	АН-амилоид при макроглобулинемии
Транстиретин	ATTR-амилоидоз
$\beta 2$ -микроглобулин	Амилоидоз, вызванный $\beta 2$ -микроглобулином (гемодиализный амилоидоз), А β 2М-амилоидоз
Аполипопротеин А1	Семейная амилоидная полинейропатия
Цистатин С	Семейная церебральная амилоидная ангиопатия исландского типа
Лизоцим	Наследственный амилоидоз с поражением почек
Амилин	Сахарный диабет 2-го типа
Предсердный натрийуретический фактор	Старческий локальный амилоидоз с поражением сердца
Гельзолин	Семейный амилоидоз финского типа
A α -цепь фибриногена	Наследственный амилоидоз с поражением почек
Белок-предшественник β -амилоида	Болезнь Альцгеймера
α -Синуклеин	Болезнь Паркинсона
Супероксиддисмутаза	Боковой амиотрофический склероз
Атаксин	Спиноцеребеллярная атаксия
Хантинггин	Болезнь Хантингтона
Белок CFTR	Муковисцидоз (кистозный фиброз легких)
p53	Различные формы опухолевых заболеваний
PrP ^c	Прионные болезни

если их M1-ответ приводит к замедлению накопления и снижению нагрузки амилоидом, что способствует формированию нейрофибриллярных сплетений и тау-патологии, то M2a-ответ обуславливает противоположный результат [10].

Исключений, когда заболевание вызвано только дефицитом/дефектом регуляции функции со стороны вовлеченного белка, немного.

Двоякая ситуация складывается с $\alpha 1$ -антитрипсином (также обозначаемого как ингибитор протеаз, Pi). В одних случаях обе аллели PiZZ у гомозигот имеют измененный ген. Из-за этого нарушается секреция $\alpha 1$ -антитрипсина гепатоцитами и макрофагами. В гепатоцитах этот белок не только накапливается, он еще и претерпевает существенные изменения: в нем выявляются признаки «обогащения» цепи β -складчатыми участками, а также агрегация протеина (формирование «губительных» агрегатов) [3, 11]. Значительное повреждение гепатоцитов приводит в итоге к развитию цирроза печени. В других случаях только недостаток $\alpha 1$ -антитрипсина может стать причиной эмфиземы легких и хронической обструктивной болезни легких [11].

Двоякую роль играет и мутантная форма супероксиддисмутазы (СОД) при боковом амиотрофическом склерозе: из-за мутации ее гена и нарушенной ферментной функции, с одной стороны, накапливается избыток активных форм кислорода, а с другой — происходит образование внутриклеточных агрегатов (в которые входят СОД, нейрофиламенты и убиквитин) [12]. Этот вопрос в настоящее время интенсивно обсуждается в литературе [13].

Известно, что белок CFTR участвует в регуляции транспорта ионов хлора в клетках слизистых оболочек.

В результате мутации (делеции трех нуклеотидов, кодирующих расположение фенилаланина в позиции 508 белка), обнаруживаемой у 70% больных муковисцидозом, происходит нарушение фолдинга этого белка в эндоплазматическом ретикулуме и последующая его деградация. В связи с этим нарушаются функции белка CFTR [5].

Для белка p53, нарушение функционирования которого наблюдается более чем при половине всех злокачественных новообразований, доказана возможность агрегации его измененных форм с утратой функции, в том числе неблагоприятное влияние этого процесса на прогноз опухолевого роста [14]. Отдельные авторы предполагают даже ведущую роль агрегации указанного белка при канцерогенезе. Таким образом, опухолевый рост рассматривается как процесс, имеющий общие черты с прионными заболеваниями и амилоидозами [15].

Привлекает к себе внимание и ситуация с $\beta 2$ -микроглобулином, который в норме фильтруется почками. Однако при гемодиализе $\beta 2$ -микроглобулин не проходит через мембраны прибора. В настоящее время принято считать именно концентрацию белка, частично утратившего исходную конформацию, важным фактором риска амилоидогенеза. Эта гипотеза распространяется и на другие формы системного амилоидоза [16].

В последние годы обсуждается вопрос о наличии у ряда РНК-связывающих белков домена, который имеет структурное сходство с прионным, и в связи с этим — возможность «прионизации» этих белков. Как доказательство приводится ассоциация некоторых нейродегенеративных заболеваний с патологией РНК-связывающих белков (к примеру, бокового амиотрофического склероза). Считается, что обнаружение близких по структуре

с прионами РНК-связывающих белков продолжится и будет связано с уточнением патогенеза нейродегенеративных заболеваний [17, 18].

В современной литературе обсуждается особый статус так называемых конформационных заболеваний. Накапливаются факты, дающие основания считать, что нарушение конформационной стабильности белка является типовым, универсальным феноменом, составляющим основу патогенеза многих заболеваний человека различной этиологии. Этот процесс свойственен всем белкам (или их большинству) и связан не столько с конкретной генетической мутацией, сколько с самой природой белка: его молекулы обладают свойствами к «обогащению» β -участками и последующей агрегации при воздействии неблагоприятных факторов. В то же время у белковых молекул имеются и определенные структурные особенности, которые могут либо способствовать, либо препятствовать формированию патологической конформации. Так, для прионов млекопитающих показано, что их делает высококонсервативными расположение тирозина (Y) в положении 169. Оказалось, что такие мыши резистентны к воздействию патогенных прионов мышей и прионов хронической изнуряющей болезни [19].

Ясно, что роль конформационных переходов при самых различных заболеваниях человека будет уточняться. Так, уже имеются сведения, что значимую роль в развитии синдрома сухого глаза играют нарушения конформационной стабильности белков слезной жидкости [20]. Здесь также уместно отметить, что изучение механизмов развития конформационных заболеваний оказалось весьма непростым, а этот раздел медицины — одним из самых молодых. Одна из причин этого — скорость процесса. Приобретение белком патогенной конформации и накопления его агрегатов — очень длительный процесс, занимающий порой годы. Во многом долгое время именно в связи с этим изучение таких пролонгированных процессов было технологически невозможным. Сделать рывок в этой области позволило открытие относительно быстро развивающихся конформационных заболеваний, завершающихся фатально, — прионных болезней.

Прионные болезни, исследование которых выявило ранее неизвестный механизм заболеваний

Прионные болезни представляют собой фатальные инфекционные состояния, вызываемые проникновением в организм извне (через пищеварительный тракт или парентерально) конформационной матрицы — белка PrP^{Sc}. Этот белок уже имеет патогенную конформацию. При взаимодействии его с нормальным клеточным белком PrP^C происходит их модификация, приводящая к тяжелым нейродегенеративным процессам.

Хотя эти заболевания и называются «медленными» (инкубационный период их может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет), они развиваются относительно быстро и, что важно, с характерными клиническими проявлениями (в сравнении, например, с длительно протекающим процессом амилоидогенеза в поджелудочной железе при сахарном диабете 2-го типа). Особенностью прионных заболеваний является и то, что это одна из немногих групп конформационных заболеваний, для которых доказано свойство инфекционности. В настоящее время многие выводы о механизме развития конформационных заболеваний сделаны с учетом результатов изучения прионных болезней.

Отдельным важным вопросом в исследовании трансмиссивных энцефалопатий (прионных заболеваний) является обнаружение путей заражения животных, не являющихся хищниками. Считается, что такое заболевание, как хроническая изнуряющая болезнь оленей, связано с воздействием факторов окружающей среды, в том числе с водой. Для изучения предположительной передачи указанной болезни алиментарным путем (с растительной пищей) ученые исследовали возможность накопления прионов в семенах пшеницы при экспозиции корней растений вместе с прионными белками. Результаты исследования показали, что накопления прионов в семенах не происходит [21].

Актуальность проблемы прионных заболеваний потребовала поиска путей инактивации прион-протеинов с патогенной конформацией в окружающей среде. В 2011 г. коллективом ученых был продемонстрирован один из возможных путей прерывания циркуляции этих белков. Оказалось, что сериновая протеаза лишайников способна деградировать бета-складчатые структуры (в исследовании оценивались прионы, вызывающие заболевания у хомяков, мышей и оленей). Было показано также, что аналогичные сериновые протеазы имеются у многих лишайников в различных географических регионах [22, 23].

Имеются публикации, авторы которых обосновывают необходимость включения в группу прионоподобных заболеваний болезни Паркинсона, которая характеризуется накоплением в нейронах телец Леви. Известно, что основным компонентом этих телец является агрегированный альфа-синуклеин. Показано, что при пересадке эмбриональных клеток черной субстанции пациентам с болезнью Паркинсона указанные клетки подвергаются аналогичным патоморфологическим изменениям. В эксперименте выявлено, что имплантация молодым мышам материала, гиперэкспрессирующего альфа-синуклеин, приводит у них к ускоренному развитию заболевания. Приведенные факты подтверждают наличие у альфа-синуклеина прионоподобных свойств, в том числе способности распространяться в пределах ткани нервной системы и реплицироваться (отметим, что «репликация» в данном случае — условный термин, отражающий накопление патогенного белка за счет преобразования в организме нормальных конформеров) [24].

В последнее время способность измененных белков перемещаться в пределах организма (трансмиссия от клетки к клетке) продемонстрирована для многих нейродегенеративных заболеваний, но не только для них. Для понимания механизмов подобной передачи (по принципу «клетка-клетка») на модели *Caenorhabditis elegans* продемонстрировано, что прионоподобный белок агрегировал и распространялся в прилежащих тканях за счет переноса его между клетками в везикулах, образующихся при аутофагии [25].

Механизм формирования агрегатов прионных белков

Наиболее достоверной представляется теория конформационной матрицы образования агрегатов. В соответствии с этой теорией репликация прионных молекул протекает в несколько этапов. Первым из них является нуклеация, которая заключается в образовании первичной контактной области комплементарного взаимодействия белков. На следующем этапе формируется «ядро» олигомеризации: первичный димер или олигомер. На этапе образования протофибрилл сформировавшиеся аморфные фибриллярные структуры еще чувствительны

к воздействию протеаз. На этапе же роста фибрилл происходит их внутренняя реорганизация и рост, что делает их устойчивыми к протеазам [3].

Относительно недавно сформулирована концепция «неорганической матрицы». Эта концепция основана на том факте, что материал PrP^{Sc}, взятый из мозга больных хоньяков, после его нагревания до 150–1000 °С в течение 5–15 мин сохранял инфекционность при введении в ткань мозга здоровым хоньякам. Было сформулировано предположение о том, что фибриллярные структуры при обугливание превращаются в углеродные наноструктуры с исходной пространственной организацией, способной служить матрицей для образования патогенного белка [3].

Начальные этапы амилоидогенеза хорошо изучены для предшественника β-амилоида Aβ1-42. Центром нуклеации для него является домен из 5 или более остатков аминокислот, который обеспечивает комплементарное взаимодействие белков. При этом происходит преобразование полипептидной спирали в бета-складчатую структуру, по ребру которой формируются протофибриллы. Особенно важно, что лиганды к указанным аминокислотным остаткам могут предотвратить процесс фибриллогенеза [3].

Показано также, что процесс амилоидогенеза и его последствий может сдерживаться другими веществами, в том числе в организме: так, к примеру, на биологической модели продемонстрировано, что шаперон HSP70 подавляет (в сравнении с контролем) цитотоксические эффекты амилоида Aβeta42 [26].

В патогенезе прионных заболеваний выделяют 2 этапа. Первый — это репликация и накопление прионов (вплоть до некоего максимального уровня), а второй — реализация их токсического действия на центральную нервную систему. Считают, что достижение определенного порога уровня прионов в ткани приводит к их трансформации в более токсические формы [27].

Одной из особенностей прионов является их способность проникать в организм чувствительных животных и человека. В обычных условиях ни один белок не способен преодолеть стенку кишечника. Он подвергается расщеплению под действием протеаз, а уже затем всасывается в виде отдельных аминокислот. Для приона же (гликопротеина), устойчивого к ферментации, по всей видимости, существует другой механизм. Допускают два основных возможных пути преодоления прионами стенки кишечника. Первый опосредован М-клетками. С их участием измененные прионы проникают в пейеровы бляшки, дендритные клетки и фолликулярные дендритные клетки. Оттуда молекулы приона переносятся в интестинальные лимфоузлы и распространяются по организму. Наряду с этим в лабораторных условиях доказана возможность транслокации прионов через кишечную стенку и в отсутствие М-клеток, с участием особого рецептора энтероцитов — ламинина LRP/LR [28, 29].

Таким образом, благодаря расшифровке свойств прион-протеинов, обнаружены уникальные способности молекул белка с измененной конформацией к агрегации (что потенциально характерно для всех них), преодолению слизистой оболочки кишечника, противодействию

протеазам и благодаря этому — устойчивости к деградации, препятствию процессингу измененных белков при иммунном ответе (за счет резистентности к протеолизу ограничивается представление этих молекул при антигенпрезентации).

Старение

Имеется допущение, что прионы могут потенцировать процесс старения высших животных. В частности, из-за ошибок трансляции и биосинтеза белка, а также нарушений протеолиза могут образовываться эндогенные патогенные прион-протеины, способствующие формированию нейрофибриллярных сплетений, амилоида и липофусцина [30]. К тому же нет убедительных оснований считать организм идеальной открытой термодинамической системой. Даже при естественном старении в клетках накапливаются продукты метаболизма и поврежденные структуры (к примеру, липофусцин). В связи с этим с возрастом происходит накопление в организме таких молекул и молекулярных комплексов (которые, очевидно, не подвергаются динамичному обмену с внешней для организма средой). Одновременно в органах и их системах развиваются процессы гипотрофии, дистрофии и дегенерации. Это дает основания рассматривать подобные процессы как результат конформационных нарушений белковых молекул.

Заключение

Таким образом, нарушения конформационной стабильности белка могут быть ключевыми звеньями патогенеза целого ряда заболеваний человека. Такое представление открывает перспективы для изучения медицинских и, вполне возможно, общебиологических проблем. Способность протеинов к патогенной конформации, несомненно, зависит от их первичной структуры. Однако на их свойства и структуру могут влиять и многие другие внутренние и внешние факторы. Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что различные нарушения конформационной стабильности протеинов представляют собой типовую форму нарушения структуры и метаболизма белка.

Источник финансирования

Обзорно-аналитическая работа по подготовке статьи выполнена в рамках программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре и финансирования трудовой деятельности профессорско-преподавательского состава Первым МГМУ им. И.М. Сеченова.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clague MJ, Urbé S. Ubiquitin: same molecule, different degradation pathways. *Cell*. 2010;143(5):682–685. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.012.
2. Kisilevsky R, Lemieux L, Boudreau L, et al. New clothes for amyloid enhancing factor (AEF): silk as AEF. *Amyloid*. 1999;6(2):98–106. doi: 10.3109/13506129909007309.

3. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. — М.: Изд-во РАМН; 2004. 384 с. [Pokrovskii VI, Kiselev OI, Cherkasskii BL. *Priony i prionnye bolezni*. Moscow: Izd-vo RAMN; 2004. 384 p. (In Russ).]
4. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Фаучи Э., Браунвальда Ю., Иссельбахера К. и др. Пер. с англ. — М.: Практика, Мак-Гроу-Хилл; 2005. — Т.5. 491 с. [*Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Kharrisonu*. Ed by Fauchi E, Braunval'da Y, Issel'bakhera K, et al. Transl. Moscow: Praktika, Mak-Grou-Khill; 2005. Vol.5. 491 p. (In Russ).]
5. Chaudhuri TK, Paul S. Protein misfolding diseases and chaperone based therapeutic approaches. *FEBS J*. 2006;273(7):1331–1349. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x.
6. Saverioni D, Notari S, Capellari S, et al. Analyses of protease resistance and aggregation state of abnormal prion protein across the spectrum of human prions. *J Biol Chem*. 2013;288(39):27972–27985. doi: 10.1074/jbc.M113.477547.
7. Papanikolopoulou K, Schoehn G, Forge V, et al. Amyloid fibril formation from sequences of a natural beta structured fibrous protein, the adenovirus fiber. *J Biol Chem*. 2005;280(4):2481–2490. doi: 10.1074/jbc.M406282200.
8. Kabir ME, Safar JG. Implications of prion adaptation and evolution paradigm for human neurodegenerative diseases. *Prion*. 2014;8(1):111–116. doi: 10.4161/pri.27661.
9. Weekman EM, Sudduth TL, Abner EL, et al. Transition from an M1 to a mixed neuroinflammatory phenotype increases amyloid deposition in APP/PS1 transgenic mice. *J Neuroinflammation*. 2014;11:127. doi: 10.1186/1742-2094-11-127.
10. Wilcock DM. A changing perspective on the role of neuro-inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:495243. doi: 10.1155/2012/495243.
11. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1750-1172-3-16.
12. Боковой амиотрофический склероз / Под ред. И.А. Завалишина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с. [*Bokovoi amiotroficheskii skleroz*. Ed by Zavalishina I.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 272 p. (In Russ).]
13. Yi CW, Xu WC, Chen J, et al. Recent progress in prion and prion-like protein aggregation. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2013;45(6):520–526. doi: 10.1093/abbs/gmt052.
14. Rangel LP, Costa DC, Vieira TC, et al. The aggregation of mutant p53 produces prion-like properties in cancer. *Prion*. 2014;8(1):75–84. doi: 10.4161/pri.27776.
15. Silva JL, Rangel LP, Costa DC, et al. Expanding the prion concept to cancer biology: dominant negative effect of aggregates of mutant p53 tumour suppressor. *Biosci Rep*. 2013;33(4):e00054. doi: 10.1042/BSR20130065.
16. Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from β 2-microglobulin. *J Biol Chem*. 2015;290(16):9951–9958. doi: 10.1074/jbc.R115.639799. .
17. King OD, Gitler AD, Shorter J. The tip of the iceberg: RNA-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease. *Brain Res*. 2012;1462:61–80. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.016.
18. Ugras SE, Shorter J. RNA-Binding Proteins in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Neurodegeneration. *Neurol Res Int*. 2012;2012:432780. doi: 10.1155/2012/432780.
19. Kurt TD, Bett C, Fernández-Borges N, et al. Prion transmission prevented by modifying the β 2- α 2 loop structure of host PrPC. *J Neurosci*. 2014;34(3):1022–1027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4636-13.2014.
20. Azharuddin M, Khandelwal J, Datta H, et al. Dry eye: a protein conformational disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1423–1429. doi: 10.1167/iovs.14-15992.
21. Rasmussen J, Gilroyed BH, Reuter T, et al. Can plants serve as a vector for prions causing chronic wasting disease? *Prion*. 2014;8(1):136–142. doi: 10.4161/pri.27963.
22. Rodriguez CM, Bennett JP, Johnson CJ. Lichens: unexpected anti-prion agents? *Prion*. 2012;6(1):11–16. doi: 10.4161/pri.6.1.17414.
23. Johnson CJ, Bennett JP, Biro SM, et al. Degradation of the disease associated prion protein by a serine protease from lichens. *PLoS One*. 2011;6(5):e19836. doi: 10.1371/journal.pone.0019836.
24. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord*. 2013;28(1):31–40. doi: 10.1002/mds.25373.
25. Nussbaum-Krammer CI, Park KW, Li L, et al. Spreading of a prion domain from cell-to-cell by vesicular transport in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003351. doi: 10.1371/journal.pgen.1003351.
26. Magrané J, Smith RC, Walsh K, et al. Heat shock protein 70 participates in the neuroprotective response to intracellularly expressed beta-amyloid in neurons. *J Neurosci*. 2004;24(7):1700–1706. doi: 10.1523/jneurosci.4330-03.2004.
27. Sandberg MK, Al-Doujaily H, Sharps B, et al. Prion propagation and toxicity in vivo occur in two distinct mechanistic phases. *Nature*. 2011;470(7335):540–542. doi: 10.1038/nature09768.
28. Da Costa Dias B, Jovanovic K, Weiss SF. Alimentary prion infections: Touchdown in the intestine. *Prion*. 2011;5(1):6–9. doi: 10.4161/pri.5.1.14283.
29. Natale G, Ferrucci M, Lazzeri G, et al. Transmission of prions within the gut and toward the central nervous system. *Prion*. 2011;5(3):142–149. doi: 10.4161/pri.5.3.16328.
30. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Иоанниди Е.А. Медленные инфекции. — *Элиста: ЗАО НПП «Джангар»*; 2009. С. 37–145. [Belozerov ES, Bulan'kov YI, Ioannidi EA. *Medlennyye infektsii*. Elista: ZAO NPP «Dzhangar»; 2009. p. 37–145. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сахаров Владимир Николаевич, ассистент кафедры патофизиологии лечебного факультета, аспирант Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: vladimirsah91@mail.ru

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru