

Вирусные шаперонины модулируют амилоидную трансформацию альфа-синуклеина

Лейси Евгения Викторовна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: Shelarisu@gmail.com

α -синуклеин представляет собой небольшой внутриклеточный белок, обильно экспрессируемый в нейронах, амилоидная трансформация которого приводит к развитию синуклеинопатий. Некоторые шапероны, такие как HSP70 и HSP60, связываются с α -синуклеином и влияют на его фибриллизацию [1]. Существует также особая группа вирусных шаперонинов разнообразного строения [2], влияние которых на трансформацию α -синуклеина не изучено.

Целью нашей работы было выяснение возможной роли АТФ-зависимых фаговых шаперонинов, а именно двухкольцевого EL (gp146) и однокольцевого ОВР (gp246), в патологической трансформации α -синуклеина.

Было изучено влияние шаперонинов на фибриллизацию α -синуклеина дикого типа и мутанта А53Т, а также зависимость амилоидной трансформации α -синуклеина от присутствия АТФ. Фибриллизацию синуклеина контролировали по изменению флуоресценции тиофлавина Т, которая увеличивается при связывании красителя с амилоидными структурами, а также с помощью метода электронной микроскопии.

Было показано, что оба типа шаперонинов влияют на амилоидную трансформацию α -синуклеина, причем действие исследуемых шаперонинов на агрегацию α -синуклеина кардинально изменяется при добавлении АТФ. Так, в присутствии АТФ оба шаперонина способствуют амилоидной трансформации α -синуклеина, сокращая при этом продолжительность лаг-фазы фибриллизации. Причем, ОВР действует эффективнее, чем EL. Однако в отсутствие АТФ оба шаперонина подавляют амилоидизацию. Оба шаперонина влияют на морфологию образуемых агрегатов α -синуклеина. В присутствии АТФ формируются амилоидные фибриллы диаметром 12 ± 2 нм, причем более длинные, чем в контроле (при инкубации синуклеина без шаперонина). В отсутствие АТФ образуются лишь скопления небольших агрегатов.

Таким образом, было показано, что фаговые шаперонины обладают способностью стимулировать образование амилоидных фибрилл α -синуклеина в присутствии АТФ. Однако без АТФ фаговые шаперонины препятствуют патологической трансформации α -синуклеина. При этом не имеет принципиального значения ни наличие двухкольцевой структуры, ни отсутствие ко-шаперонов или специальных элементов структуры, изолирующих внутреннюю полость, характерных для более сложных бактериальных и эукариотических шаперонинов. Полученные данные полезны для понимания механизмов влияния шаперонинов на патологическую трансформацию амилоидных белков, а также важны для разработки способов применения шаперонов в качестве антиамилоидных препаратов.

Источники и литература

- 1) Hartl F.U., Bracher A., Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis // Nature. 2011. V. 475. P. 324-332.
- 2) Semenyuk P.I., Orlov V.N., Sokolova O.S., Kurochkina L.P. New GroEL-like chaperonin of bacteriophage ОВР Pseudomonas fluorescens suppresses thermal protein aggregation in an АТФ-dependent manner // Biochem J. 2016. V. 473. P. 2383-2393.