

УДК 61:575

МАКРОФАГИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА КАК МОДЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗ. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И БОЛЕЗНИ ГОШЕ

С.Н. Пчелина^{1,2}, М.А. Николаев^{1,2}, Г.Н. Рычков², А.К. Сенкевич^{1,2}, Г.В. Байдакова³, Е.Ю. Захарова³, А.К. Емельянов^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина; ³Медико-генетический научный центр, Москва, Россия

Мутации в гене лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (GBA) повышают риск развития болезни Паркинсона (БП) в 6-7 (1), в гомозиготном состоянии приводят к развитию аутосомно-рецессивного заболевания, болезни Гоше (БГ), относящегося к классу лизосомных болезней накопления. Нами впервые показано, что пациенты с БП, ассоциированной с мутациями в гене GBA (GBA-БП) характеризуются снижением ферментативной активности GBA и накоплением лизосфинголипидов и олигомерных форм альфа-синуклеина в крови (2,3).

В качестве перспективных подходов к терапии как БГ, так и GBA-БП рассматривается использование фармакологических шаперонов GBA, в частности амброксола и изофагомина, чья эффективность была показана как на фибробластах пациентов с дисфункцией GBA, так и на модельных животных (4). Нами проведено культивирование макрофагов периферической крови пациентов с БГ и контрольной группы с последующей оценкой ферментативной активности GBA и концентрации лизосфинголипидов методом тандемной масс-спектрометрии (ВЖХ-МСМС) в сухом пятне клеток, и показано, что данный подход отражает дисфункции, выявляемые в сухих пятнах крови. Также впервые проведена оценка эффективности восстановления ферментативной активности мутантной GBA на культуре первичных макрофагов пациентов с БГ при воздействии изофагомином и амброксолом. Показано более выраженное влияние изофагомина на увеличение активности GBA макрофагов периферической крови пациентов с БГ, по сравнению с амброксолом. При воздействии изофагомином на макрофаги пациентов с БГ наблюдали увеличение ферментативной активности GBA до 44% от среднего уровня ферментативной активности GBA в контрольной группе. Макрофаги периферической крови пациентов с дисфункцией GBA является удобной моделью для скрининга потенциальных препаратов для терапии БГ и БП. Нами проводится поиск фармакологических шаперонов, не являющихся конкурентными ингибиторами GBA, методом молекулярного докинга. Методами компьютерного анализа мы обнаружили потенциальный аллостерический сайт связывания на поверхности мутантной N370S GBA и выявили аминокислотные остатки, отвечающие за взаимодействия с описанными в литературе соединениями (5), ранее показавшими эффективность в восстановлении активности GBA.

Поддержано грантом РНФ №17-75-20159.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, глюкоцереброзидаза, фармакологические шапероны, макрофаги, молекулярное моделирование

Литература

1. Sidransky E., Nalls M., Aasly J., et al. (2009) Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease // *New England Journal Of Medicine*. Vol.361(17). P.1651-1661
2. Pchelina S., Emelyanov A, Baydakova G, et al. (2017) Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease // *Neuroscience letters*. Vol.636. P.70–76.
3. Pchelina S.N; Baydakova G.V., Nikolaev M.A., et al., (2018) Blood lysosphingolipids accumulation in patients with Parkinson's disease with GBA mutations // *Movement disorders*, in press

4. Sanchez-Martinez A, Beavan M, Gegg ME, Chau KY, Whitworth AJ, Schapira AH. (2016) Parkinson disease-linked GBA mutation effects reversed by molecular chaperones in human cell and fly models // Sci Rep. Vol.19(6). P.31380.
5. Aflaki E, Borger DK, Moaven N, et al., (2016) A New Glucocerebrosidase Chaperone Reduces -Synuclein and Glycolipid Levels in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons from Patients with Gaucher Disease and Parkinsonism // J. Neurosci. Vol. 36. P.7441–7452.