

соответствующих по полу и возрасту ($p > 0,05$). Был осуществлен скрининг мутаций в гене *GBA* (N370S и L444P) методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Плазму крови получали из цельной венозной крови путем центрифугирования (20 мин, 3000 г.). Исследование олигомерного альфа-синуклеина в плазме крови было проведено методом ИФА с использованием набора Human Synuclein OLIGO kit (aj Roboscreen, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Нами выявлено 9 носителей мутаций среди пациентов с БП (6 - L444P и 3 - N370S) и 1 носитель мутации L444P в контрольной группе. OR развития БП для носителей мутаций L444P и N370S составил 6,7 (1,05-42,4 для 95%-го доверительного интервала (ДИ), $p = 0,04$). У пациентов с болезнью Гоше было обнаружено достоверное повышение уровня олигомерного альфа-синуклеина по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$).

ВЫВОДЫ: Полученные данные позволяют предположить, что мутации в гене *GBA*, являющиеся фактором высокого риска развития БП, могут приводить к увеличению уровня олигомерных форм альфа-синуклеина в плазме крови.

*Исследование поддержано грантами РФФИ №13-04-01510; №14-04-31665.

ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕДИНЕНИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА АГРЕГАЦИЮ ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Никитина А.Д.^{1,2}, Лазарев В.Ф.¹, Гужова И.В.¹, Маргулис Б.А.¹

¹ФГБУН Институт цитологии РАН, ²ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

soko.left@gmail.com

Наибольшее разрушительное действие активные формы кислорода оказывают на нервную систему из-за невозможности восстановления погибших нейронов. Окислительный стресс лежит в основе многих нейродегенеративных заболеваний, а также сопровождает воспалительные процессы и различные травмы мозга. Подробное изучение молекулярных механизмов воздействия активных форм кислорода на клетку позволит найти мишени для терапевтического вмешательства. По литературным данным фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ) является сенсором окислительного стресса. Данный фермент относится к классу оксидоредуктаз и в своей нативной конформации имеет тетрамерную структуру. Окисление ГАФДГ приводит к денатурации белка до мономеров и димеров, которые впоследствии могут образовывать агрегаты, транслоцироваться в ядро с помощью E3-убиквитинлигазы Siah1 и участвовать в процессе апоптоза. Мы предположили, что использование малых молекул, способных связываться с ГАФДГ, может стабилизировать фермент, предотвратить агрегатообразование и взаимодействие с Siah-1, тем самым увеличивая выживаемость клеток.

Целью нашей работы был скрининг коллекции веществ растительного происхождения способных влиять на агрегацию ГАФДГ и индукцию апоптоза при окислительном стрессе.

Окислительный стресс моделировали с помощью введения 3mM перекиси водорода, в культуру клеток нейробластомы человека и введением малоната натрия в оба стриатума крыс Вистар массой 200-250 гр. Отбор препаратов проводили в системе чистых белков. Очищенный ГАФДГ инкубировали с H_2O_2 в присутствии или отсутствии кандидатных веществ растительного происхождения (коллекция получена из БИН РАН). Агрегацию ГАФДГ оценивали с помощью метода ультрафильтрации. В процессе первичного скрининга нам удалось отобрать 7 веществ, достоверно подавляющих агрегацию ГАФДГ. При дальнейшем скрининге с использованием клеток нейробластомы человека в условиях окислительного стресса осталось 2 вещества из 7, которые достоверно подавляли агрегацию ГАФДГ и способствовали выживанию клеток. Тестирование выявленных препаратов в модели окислительного стресса у крыс при пероральном введении водного раствора в течение месяца после операции, показало, что в тесте «сужающаяся дорожка», координация движения у животных, принимающих препараты не отличалось от таковой у ложно-оперированных крыс, в то время как у животных, не проходивших лечения, наблюдались значительные нарушения координации задних лап. Изучаемые препараты не оказывали токсичного действия на животных и переносились ими хорошо.