Грызунов В.В., Климшин С.И., Леви А.М., Варлахова А.А.
Физиологический сон как модератор элиминации внутриклеточных аномальных
протеинов-индукторов нейродегенерации

*ПСПбГМУ им. акад.И.П. Павлова
(Россия, Санкт-Петербург)*

doi: 10.18411/sr-10-04-2019-57

idsp: sciencerussia-10-04-2019-57

Аннотация

В работе рассматриваются данные, свидетельствующие о существовании эволюционно выработанного механизма «очистки» молекулярного состава цитозоля нейронов от аномальных конформеров во время физиологического сна. Теоретической основой процесса являются кооперативные фазовые переходы биомембран, ведущими модераторами которых выступают температура мозга, электростатический потенциал, способствующие появлению компенсированных и некомпенсированных трансмембранных разрывов, пробоев, через которые осуществляется процесс элиминации аномальных протеинов.

Ключевые слова: фазовые переходы, мембрана, элиминация, аномальные конформеры, нейродегенерация, температура, электрокинетический потенциал.

Abstract

The paper deals with data evidencing the existence of an evolutionary elaborated mechanism for "purifying" the molecular composition of the neuronal cytosol from abnormal conformers during physiological sleep. The theoretical basis of the process is the cooperative phase transitions of biomembranes, the leading moderators of which are the brain temperature, electrostatic potential, which contribute to the appearance of compensated and uncompensated transmembrane ruptures, breakdowns through which the process of elimination of abnormal proteins is carried out.

Keywords: phase transitions, the membrane, elimination, abnormal conformers, neurodegeneration, temperature, electrokinetic potential.

Ежегодно численность пожилых людей растет на 2,6%, а доля лиц в возрасте от 80 лет и старше составляет около 1 человека на 7 пожилых людей [1,2]. Но увеличение продолжительности жизни людей не всегда связано с удлинением здорового периода жизни. С возрастом ритмы сна и циркадной активности становятся нерегулярными [3] и выступают в качестве факторов риска развития нейродегенеративных заболеваний [4]. Установлено, что у пациентов с признаками болезни Альцгеймера снижается длительность сна, у людей с болезнью Паркинсона сон становится фрагментарным, а у больных с боковым амиотрофическим склерозом регистрируются нарушения дыхания во время сна [4]. Указанные феноменологические данные свидетельствуют о существовании причинной, а не просто коррелятивной, связи между нарушениями сна, циркадной активностью и генезом нейродегенеративных заболеваний. Однако важным гомеостатическим фактором, объединяющим процессы сна и циркадной активности, выступает температура. И по мнению Е.А. Kiyatkina [5], изменение температуры мозга является регуляторным фактором, управляющим активностью нервной ткани. Физиологически контролируемое отклонение температурного дневного оптимума от ночного в пределах 0,5-3,50С для мозга играет важную роль в формировании терморитма – регулятора активности нейронных процессов. Но ведущим управляющим звеном в обеспечении гомеостатических параметров выступает гипоталамус, в котором широко представлена орексинергическая система, взаимодействующая с глутаматергической, гистаминергической, норадренергической, дофаминергической, меланинергической

нейронными системами. Столь тесная связь позволяет высказать предположение, что орексинергические нейроны, управляя метаболическими, энергетическими и циркадными системами организма, обеспечивают уровень бодрствования в соответствии с факторами внешней среды, что определяет взаимоотношения между терморитмом и ритмом состояния бодрствования. Поэтому температура организма выступает модератором ритма сон/бодрствование. Установлено, что с возрастом снижается активность орексин-продуцирующих нейронов, повышается индекс массы тела. А увеличение количества адипоцитов способно инициировать цитокин-опосредованное воспаление, неконтролируемый некроз, апоптоз, окситоз, что может отразиться на процессах терморегуляции.

Кроме того, температура выступает не только модератором циркадианного ритма, но и физическим регулятором кооперативных фазовых переходов в биомембранах нервных клеток. При градуальном изменении величины модератора физико-химические свойства мембраны изменяются скачкообразно, подчиняясь закону «все или ничего», в пределах кооперативной единицы, размеры которой зависят от структуры мембранных липидов. Поэтому структура липидной цитолеммы регламентирует размеры фазовых переходов. При кооперативных фазовых переходах в локальных участках плазмолеммы имеет место несколько событий: возрастает подвижность полярных групп липидов, увеличивается вращательная подвижность жирно-кислотных радикалов относительно -С-С- связей, возрастает скорость латеральной диффузии, изменяется способность к взаимодействию с ионами. Но так как плазмолемме свойственна асимметричность липидного слоя внешней и наружной поверхности, то и степень деформируемости цитолеммы под влиянием температуры неодинакова, что ведет к изменению кривизны биомембраны и нарастанию в ней напряжений. Указанные процессы обеспечивают сигнальные, транспортные, каталитические клеточные функции, в котором важная роль отводится кооперативным фазовым переходам. Но регуляция кооперативных взаимодействий компонентов липидных мембран только с помощью температуры вряд ли обеспечит селективный контроль специфических клеточных функций. Благодаря существованию в плазмолемме заряженных групп, ей присуща выраженная электрострикция. Поэтому по мере повышения трансмембранной разности потенциалов биомембрана сжимается, что отражается на динамике фазовых переходов, толщине гидрофобной зоны цитолеммы. Электромеханический эффект в плазмолемме инициирует появление мембранных структур иного типа. При повышении трансмембранного потенциала возникает феномен электропорации (электрического пробоя). В результате пробоя возникают короткоживущие локальные дефекты в биомембране, инициирующие возникновение электромеханических напряжений. Дефекты в гидрофобной области мембран приводят к появлению гидрофобных пор, рост которых сопровождается «рождением» гидрофильных пор. Процесс порообразования в физиологических условиях происходит спонтанно и очень важен для трансмембранного транспорта. Кроме того, признавая за ионами кальция роль универсального регулятора многих клеточных процессов, следует иметь в виду, что взаимодействие Ca^{2+} с отрицательным зарядом на поверхности клетки ведет к «отвердеванию» липидного слоя плазмолеммы [6], изменению электрокинетического потенциала или дзета-потенциала.

Результатом процесса кооперативного фазового перехода, индуцированного кальцием, изменением температуры, является сокращение площади липидного внешнего монослоя, что ведет к росту напряжений в контрлатеральном монослое, обращенном в цитозоль, который находится в жидком состоянии, появлению локальных напряжений, что ведет к формированию компенсируемых или некомпенсируемых трансмембранных пор или разрывов, что инициирует Ca^{2+} -индуцируемый процесс нейронального апоптоза, окситоза, параптоза, некроза и способствует развитию нейродегенерации [7]. Кроме того, чрезмерное напряжение внешнего липидного монослоя, несущего на своей поверхности двойной электрический слой, генерирует процесс электропорации,

способный вызвать липидный «пробой» в биомембране и сформировать трансмембранные поры или разрывы. Оксидативный стресс также способствует генерации избыточного электрокинетического потенциала и липидному «пробою» в биомембране нейронов. Следует отметить, что трансмембранные поры, разрывы, липидные «пробои» участвуют в формировании аномальных зон цитоплазмы клетки, в которых могут наблюдаться флуктуации электромеханических свойств цитозоля, способных отразиться на потенциале сольватации и повлиять на посттрансляционную модификацию белка. Формируются факторы, способствующие нарушению физико-химических условий в цитоплазме нейронов, обеспечивающих стартовую конформацию полипептидной цепи. Вероятно, нарушение строгой сопряженности конкретных физико-химических условий в цитозоле для работы вспомогательных белков (специфических ферментов, шаперонов) будет сопровождаться появлением ошибок при сворачивании полипептидной цепи, что приведет к аккумуляции в цитоплазме аномальных конформеров, различающихся по своим свойствам. В частности, ключевую роль в регуляции работы шаперонов играет электростатический потенциал [8]. И модификация условий для процесса фолдинга будет сопровождаться накоплением атипичных протеинов, способных нарушить или затормозить работу убиквитин-протеосомной системы. А дисбаланс в работе убиквитин-протеосомной системы может привести к формированию токсической концентрации аномальных протеинов и развитию нейродегенераций [9]. Поэтому для удаления атипичных конформеров должен быть выработан еще один механизм контроля и элиминации цитозоля от аномальных протеинов.

Учитывая, что температура тела выступает физическим модератором переходных состояний биомембран, можно высказать предположение о работе физиологического термостата организма, где терморегуляция направлена не на обеспечение постоянства температурного режима жизнедеятельности, а на сохранение и обеспечение контролируемого терморитма. И поэтому физиологически регулируемое отклонение температурного дневного оптимума от ночного для головного мозга играет важную роль [10], так как создаются условия для формирования Ca^{2+} -индуцируемого отвердевания липидного монослоя, появления напряжений на контрлатеральном монослое и формированию трансмембранных пор, через которые фрагменты аномальной полипептидной цепи эвакуируются за пределы клетки. Пределы вариабельности температуры тела во время сна достаточно ограничены, что во многом обусловлено зависимостью фазовых переходов липидной мембраны клеток и сопряженных биофизических свойств нервной клетки.

Таким образом, ведущими модераторами внутриклеточного физического сигналинга, инициирующего процесс эвакуации атипичных протеинов из цитозоля, могут выступать электрокинетический потенциал, температура фазовых переходов. Поэтому можно предположить, что физиологически обоснованный регулярный сон является важным элементом профилактики нейродегенераций, так как является одним из механизмов восстановления определенных пространственно-ориентированных белковых доменов в цитозоле клетки. И несмотря на спорность предположения, оно не лишено своей привлекательности, так как позволяет выявить общие закономерности в генезе полиморфных нейродегенеративных заболеваний, ведь изменение профиля температуры тела во время сна имеет корреляцию с риском развития болезни Паркинсона [11].

1. World population ageing 2009 [report]// Department of Economic and Social Affairs Population Division.- United Nations, New York, 2009. - 82 p.
2. Грызунов В.В., Лобжанидзе А.А. Пожилой человек – СПб.:Прано, 2004. - 224 с.
3. Schmidt C., Peigneux P., Cajochen C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks// Front. Neurol.-2012.-Vol.3,N118.-doi: 10.3389/fneur.2012.00118.

4. Singletary K.G., Naidoo N. Disease and degeneration of aging neural systems that integrate sleep drive and circadian oscillations//Front. Neurol.-2011.- Vol.2, N66.- doi:10.3389/fneur.2011.00066.
 5. Kiyatkin E.A. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts// Front. Biosci.- 2010.- Vol.1, N15.- P.73-92.
 6. Харакоз Д.П. О возможной физиологической роли фазового перехода «жидкое – твердое» в биологических мембранах// Успехи биологической химии. – 2001. – Т.21. – С.333-364.
 7. Berridge M.J. Calcium hypothesis of Alzheimer, s disease// Pflugers. Arch.- 2010.- Vol.459,N.3.- P.441-449.
 8. Lee C., Kim H., Bardwell J.C.A. Electrostatic interactions are important for chaperone-client interaction in vivo// Microbiology.-2018.- N5.- doi:10.1099/mic.0.000676.
 9. Грызунов В.В., Османов Б.Э. Некоторые представления о роли нарушения физического сигналинга в генезе нейродегенеративных заболеваний// Научные исследования XXI века: теория и практика\ Материалы Международной научно-практической конференции (г. Прага), 15 июня 2018 г., НИЦ «Мир Науки», 2018.- С.458-462.
 10. Харакоз Д.П. Температура мозга и сон// Журнал высшей нервной деятельности. – 2013.- Т.63, №1.- С. 113-124.
 11. Zhong G., Bolitho S., Grunstein R., Naismith S.L., Lewis S.L. The relationship between thermoregulation and REM sleep behavior disorder in Parkinson, s disease// PLoS One.- 2013. – Vol.8,N8.- e72661. doi:10.1371.
-