АМИЛОИДНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ КАСКАД ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ - РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ S100

Людмила Александровна Морозова-Рош

Отдел медицинской биохимии и биофизики, Университет Умео, Умео, Швеция
ludmilla.morozova-roche@umu.se

Хроническое нейровоспаление является отличительной чертой нейродегенеративных заболеваний, связанных с повышенным уровнем провоспалительных факторов в тканях мозга. Мы показали, что провоспалительный медиатор и высокоамилоидогенный белок S100A9 участвует в амилоидно-нейровоспалительных каскадах при болезни Альцгеймера, где он коагрегирует с пептидом A β , способствуя образованию амилоидных бляшек и внутриклеточной агрегации [1], в болезни Паркинсона, где он образует коагрегаты с α -синуклеином и участвует в формировании тела Леви [2], а также в черепно-мозговой травме, где S100A9 образует многочисленные бляшки-предшественники и внутриклеточные олигомеры [3]. В мышинной модели интраназальное введение амилоидов S100A9 вызывает широко распространенные клеточные стрессовые реакции в тканях головного мозга и Альцгеймероподобные поведенческие нарушения в тесте пассивного избегания [4]. Травматическое повреждение головного мозга в мышинной модели вызывает высокий уровень S100A9 в пораженных тканях, что указывает на сходство механизмов индукции S100A9 у людей и мышей [5]. *In vitro* S100A9 легко агрегирует в нативных условиях, при pH 7,4 и 37 ° C, и этот процесс хорошо количественно описывается универсальной Финке-Ватцки моделью двухступенчатой нуклеации и автокаталитического роста [6]. Коагрегация S100A9 с A β -пептидом или α -синуклеином происходит значительно быстрее и приводит к образованию более крупных амилоидных агрегатов, чем самосборка отдельных белков. Амилоидные олигомеры S100A9 являются более токсичными, чем олигомеры A β или α -синуклеина, в то время как совместная агрегация с A β / α -синуклеином снижает цитотоксичность олигомеров S100A9. Уровни S100A9 соответствуют уровням A β в спинномозговой жидкости во время развития болезни Альцгеймера, и S100A9 вместе с A β может служить в качестве биомаркера на ранних стадиях болезни Альцгеймера, начиная с легкого нарушения когнитивных функций [7]. Обнаружение участия S100A9 в нейродегенеративных заболеваниях может открыть новый путь для терапевтических вмешательств, направленных на провоспалительный S100A9 и предотвращающих самосборку амилоида в пораженных тканях головного мозга.

Литература:

1. Wang, C., et al., Acta Neuropath. 127, 507, 2014.
2. Horvath, I., et al., J. Neuroimmun. 2018.
3. Wang et al., Sci Rep. 2018.
4. Iashchishyn, I.A., et al., ACS Chem Neurosci. 2018.
5. Wang et al., Neurosci. Lett, 2019.
6. Iashchishyn. I.A., et al., ACS Chem Neurosci. 8, 2152, 2017.
7. Horvath, I., et al., ACS Chem. Neurosci. 7, 34, 2016.

AMYLOID-NEUROINFLAMMATORY CASCADE IN NEURODEGENERATIVE DISEASES – ROLE OF PRO-INFLAMMATORY S100 PROTEINS

Ludmilla A. Morozova-Roche

Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Umea University,
Umea, Sweden
ludmilla.morozova-roche@umu.se

Chronic neuroinflammation is a hallmark of neurodegenerative diseases, associated with increased levels of pro-inflammatory factors in the brain tissues. We have shown that the pro-inflammatory mediator and highly amyloidogenic protein S100A9 is involved in the amyloid-neuroinflammatory cascades in Alzheimer's disease, where it co-aggregates with A β peptide, contributing to amyloid plaque formation and intracellular aggregation [1], in Parkinson's disease – it forms co-aggregates with α -synuclein and involves in Lewy body formation [2], and in traumatic brain injury – S100A9 is highly abundant in the brain tissues and forms numerous precursor-plaques and intracellular oligomers [3]. In wild-type mouse model the intranasal administration of S100A9 amyloids induces wide-spread cellular stress responses in the brain tissues and Alzheimer's-like behavioural impairment in passive avoidance test [4]. Traumatic brain injury in the mouse model induce high level of S100A9 in the affected tissues indicating that the mechanisms of S100A9 induction are similar in humans and mice [5]. In vitro S100A9 easily aggregates under native pH 7.4 and 37 °C conditions and this process is well quantitatively described by generic Finke-Watzky two-step nucleation-autocatalytic growth model [6]. The co-aggregation of S100A9 with A β peptide or α -synuclein occurs significantly faster and leads to formation of larger amyloid aggregates than the self-assembly of individual proteins. S100A9 amyloid oligomers are more toxic than those of A β or α -synuclein, while the co-aggregation with A β / α -synuclein mitigates the cytotoxicity of S100A9 oligomers. The levels of S100A9 follow those of A β in cerebrospinal fluid during the development of Alzheimer's disease and S100A9 together with A β can serve as a biomarker for early stages of Alzheimer's disease, starting from mild cognitive impairment [7]. The finding of S100A9 involvement in neurodegenerative diseases may open a new avenue for therapeutic interventions targeting pro-inflammatory S100A9 and preventing the amyloid self-assembly in affected brain tissues.

References:

1. Wang, C., et al., Acta Neuropath. 127, 507, 2014.
2. Horvath, I., et al., J. Neuroimmun. 2018.
3. Wang et al., Sci Rep. 2018.
4. Iashchishyn, I.A., et al., ACS Chem Neurosci. 2018.
5. Wang et al., Neurosci. Lett, 2019.
6. Iashchishyn. I.A., et al., ACS Chem Neurosci. 8, 2152, 2017.
7. Horvath, I., et al., ACS Chem. Neurosci. 7, 34, 2016.