

## ПОЛИМОРФИЗМ АМИЛОИДНЫХ ФИБРИЛЛ НА ОСНОВЕ БЕТА-2-МИКРОГЛОБУЛИНА

© 2019 г. А. И. Сулацкая<sup>1, \*</sup>, Д. С. Поляков<sup>2, 3</sup>, Н. П. Родина<sup>1</sup>, М. И. Сулацкий<sup>1</sup>,  
М. М. Шавловский<sup>2, 3</sup>, И. М. Кузнецова<sup>1</sup>, К. К. Туроверов<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015 Россия

<sup>4</sup>С.-Петербургский государственный политехнический университет им. Петра Великого,  
Санкт-Петербург, 195251 Россия

\*E-mail: ansul@mail.ru

Поступила в редакцию 26.02.2019 г.

После доработки 21.03.2019 г.

Принята к публикации 22.03.2019 г.

Длительная персистенция бета-2-микроглобулина ( $\beta$ 2М) в высоких концентрациях в крови больных с острой почечной недостаточностью приводит к развитию гемодиализного амилоидоза. В тканях и органах пациентов, страдающих данным заболеванием, происходит накопление амилоидных бляшек на основе полноразмерного  $\beta$ 2М и его укороченных форм без 6 и 10 N-концевых аминокислотных остатков. В настоящей работе проведено сравнительное изучение структуры и фотофизических свойств этих амилоидных фибрилл. С использованием методов регистрации их собственного ультрафиолетового излучения (УФ-спектроскопии) и кругового дихроизма (КД-спектроскопии), а также метода электронной микроскопии показано различие структуры амилоидных фибрилл на основе полноразмерной и укороченных форм  $\beta$ 2М. Для подтверждения полиморфизма исследуемых образцов было проведено изучение их взаимодействия с флуоресцентным зондом тиофлавином Т. Ключевым моментом в проведении этих экспериментов стало применение метода равновесного микродиализа для подготовки тестируемых растворов. Исследование этих растворов с использованием различных спектроскопических подходов позволило рассчитать параметры связывания тиофлавина Т с амилоидными фибриллами на основе  $\beta$ 2М и определить фотофизические характеристики связанного красителя. Анализ полученных результатов позволил подтвердить предположение о различии структуры амилоидных фибрилл на основе полноразмерной и укороченных форм  $\beta$ 2М, а также показать их существенное отличие от фибрилл на основе других амилоидогенных белков (в частности, модельных белков инсулина и лизоцима).

**Ключевые слова:** бета-2-микроглобулин, гемодиализный амилоидоз, амилоидные фибриллы, тиофлавин Т, равновесный микродиализ, параметры связывания

**DOI:** 10.1134/S0041377119060087

Бета-2-микроглобулин ( $\beta$ 2М) представляет собой белок с молекулярной массой 11.8 кДа, состоящий из 99 аминокислотных остатков. Он синтезируется во всех ядросодержащих клетках организма и играет важную роль в клеточном иммунитете.  $\beta$ 2М обеспечивает фолдинг и экспонирование на клеточной поверхности молекул первого класса главного комплекса гистосовместимости (Vjorkman et al., 1987; Goldsby, 2007). В норме концентрация  $\beta$ 2М в плазме крови составляет ~1–3 мг/мл, при этом в день в организме синтезируется 2–4 мг/кг белка, а период его

полувыведения составляет ~2.5 ч. Элиминация  $\beta$ 2М на 95% обеспечивается путем клубочковой фильтрации (с последующей реабсорбцией и внутриклеточным протеолизом в проксимальных канальцах) и его концентрация в плазме крови напрямую связана с функционированием почек. Уровень  $\beta$ 2М при хронической почечной недостаточности может возрастать в 60 раз вследствие значительного (в 10–15 раз) увеличения времени выведения данного белка. Большие количества  $\beta$ 2М обнаруживаются в моче больных с нарушенной реабсорбцией белка из первичного фильтрата (Linke et al., 1989). При продолжительной гемодиализной терапии, необходимой для очистки крови пациентов, страдающих тяжелыми заболеваниями почек, концентрация  $\beta$ 2М в плазме крови постоянно значительно превышает норму.

**Принятые сокращения.** КД – круговой дихроизм, УФ – ультрафиолетовый,  $\beta$ 2М – бета-2-микроглобулин,  $\beta$ 2Мд6 и  $\beta$ 2Мд10 – бета-2-микроглобулин с аминокислотной последовательностью, укороченной на шесть и десять N-концевых аминокислотных остатков соответственно, ТнТ – тиофлавин Т.