

## ОБЗОРЫ

УДК 612.82+616.001.31+577.112.115:

©Коллектив авторов

### АМИЛОИД БЕТА: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ БЕЛОК ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МУСОР?

*Н.В. Кудинова<sup>1</sup>, А.Р. Кудинов<sup>1</sup>, Т.Т. Березов<sup>1,2\*</sup>*

<sup>1</sup>ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 119121 Москва, ул. Погодинская, д.10, тел./факс: (495)245-08-57; эл.почта: alexei@koudinov.info

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, медицинский факультет, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8, тел./факс:(495) 434-04-12; эл.почта: tberezov@alzclub.org

В течение длительного времени в мировой научной литературе существовала догма, подтвержденная определенными исследованиями, что белок амилоид бета (Аβ) продуцируется только при болезни Альцгеймера и его отложения в ткани мозга обладают нейротоксическим эффектом. Однако результаты исследований последнего десятилетия позволяют взглянуть по-новому на эту загадочную молекулу. Так, было обнаружено, что Аβ играет определенную роль в синаптической пластичности нейронов, лежащей в основе механизмов памяти и обучения. Была выдвинута гипотеза, что морфологические изменения структуры Аβ при болезни Альцгеймера (а также в ряде других патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Ниманна-Пика, синдром Дауна) обусловлены компенсаторной реакцией организма в ответ на изменения, происходящие в ткани мозга. Целью настоящей статьи является обзор последних научных достижений в области патофизиологических механизмов, лежащих в основе болезни Альцгеймера. Также рассматривается функциональная роль Аβ как нормального, а не патологического белка организма.

**Ключевые слова:** амилоид бета, болезнь Альцгеймера, гипотеза “амилоидного каскада”, синаптическая пластичность, долгосрочная потенция.

**ВВЕДЕНИЕ.** Болезнь Альцгеймера (БА) - наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание. Этот недуг, как правило, поражает лиц, находящихся в преклонном, но деятельном возрасте, и на сегодняшний день ею страдают в мире примерно 10% людей старше 65 лет и более 45% тех, кому за 85. Заболеваемость растет параллельно с ростом продолжительности жизни. Уже сейчас это главная причина смерти после сердечно-сосудистых и раковых заболеваний. Независимо от этиологии, БА характеризуется специфическими морфологическими признаками: 1) наличием амилоидных бляшек в ткани мозга, и 2) внутриклеточным образованием нейрофибриллярных клубков.

Одной из составляющих компонент сенильной бляшки является белок амилоид бета (Аβ) [1], который образуется из своего предшественника (ПАβ) путем протеолитической реакции, катализируемой β- и γ-секретазами [2]. В амилоидных бляшках находят олигомерные формы белка длиной 1-40 и 1-42 аминокислотных остатков. В физиологических условиях соотношение Аβ42 и Аβ40 около 1:10 [3]. Аβ42 играет критическую роль в патогенезе болезни Альцгеймера, поскольку имеет высокую склонность к агрегации и обладает высоким нейротоксическим действием по сравнению с Аβ40 [3, 4]. Короткая

\*Адресат для переписки

последовательность белка (Аβ40 и Аβ42) позволяет достаточно просто синтезировать пептид в лабораторных условиях. Это объясняет почему многие эксперименты *in vitro* проводятся именно с синтетическим пептидом. Также интересно отметить, что несмотря на достаточно высокую концентрацию Аβ в мозге больных болезнью Альцгеймера, человеческий Аβ никогда не был выделен в препаративных количествах.

За многие годы интенсивных исследований окончательная роль Аβ в болезни Альцгеймера и этиология этого заболевания так и не были выяснены до конца. В 1992 году было показано, что Аβ существует не только в агрегированной форме в альцгеймеровских бляшках, но и продуцируется клетками в культуре в растворимой форме, а также обнаруживается в плазме крови и спинномозговой жидкости не только больных, но и здоровых людей [5-10]. Позднее авторами настоящей статьи было обнаружено, что Аβ40 циркулирует в крови в составе липопротеинов высокой плотности и секретируется клетками как апобелок [8-12]. Эти результаты были подтверждены другими авторами [13-14].

Процессинг ПАβ, приводящий к образованию Аβ, достаточно консервативен и распространен в животном мире, включая человека [15-19]. Отсюда можно предположить, что Аβ вовлечен в основные метаболические пути. Учитывая все выше изложенное, следует отметить, что полученные за последнее время данные немного пошатнули существующую догму о том, что Аβ - это патологический белок организма, продуцируемый только при патологии и, поэтому, от него нужно избавляться всеми доступными методами. В 1991 году была выдвинута гипотеза “амилоидного каскада”, согласно которой, начальным событием в патогенезе болезни Альцгеймера является нарушение метаболизма ПАβ, приводящее к выработке большого количества Аβ42. Высокая концентрация Аβ42 способствует его агрегации и формированию амилоидных бляшек. Согласно гипотезе, формирование бляшек является пусковым механизмом для образования нейрофибриллярных клубков, что, в свою очередь приводит, к нарушению синаптической передачи, уменьшению нейротрансмиттеров, гибели нейронов и деменции [20]. Было обнаружено, что в случае семейных форм БА, когда происходят мутации ПАβ, увеличивается концентрация фибриллярного Аβ42 [21]. Более того, трансгенные мыши, являющиеся животными моделями семейных форм БА, которые экспрессируют патогенные мутации ПАβ, имеют повышенный уровень Аβ и отложения амилоидных бляшек [22].

Сущность амилоидной гипотезы состоит в том, что высокие концентрации Аβ являются нейротоксичными для клеток [23]. Согласно этой концепции, Аβ может опосредовать нейротоксический эффект несколькими путями: путем нарушения функции митохондрий [24], индукции генов апоптоза [25], формирования ионных каналов [26], нарушения гомеостаза кальция [27], увеличения перекисного окисления липидов [28].

Основываясь на теории “амилоидного каскада”, были предложены определенные методы терапии. Суть их сводится: 1) к блокированию продукции “вредного” белка Аβ42, путем ингибирования секретаз, 2) к созданию блокаторов, предотвращающих агрегацию Аβ, 3) к созданию препаратов, способствующих распаду амилоидных бляшек и провоцирующих вывод пептида из организма; к этой группе методов относится создание антител против Аβ. Следует отметить, что иммунизация имела определенный успех на трансгенных животных, приводя к быстрому улучшению памяти [29, 30]. Однако результаты клинических испытаний вакцины против амилоида на пациентах, проведенные Elan Corporation и American Home Products в 2002 году, были не однозначны, поскольку у четырех пациентов развился энцефалит. В мировой литературе широко обсуждался вопрос о причинах возникновения воспаления мозга, среди возможных причин указывалось заражение во время процедуры, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [31], иммунологические причины [32]. Клинические испытания вакцины, проводимые в США и Европе, были прекращены.

Как всякая научная гипотеза – гипотеза “амилоидного каскада” имеет право на существование, однако результаты вакцинации до сих пор остаются спорными, кроме того, эта теория до сих пор не объясняет причины возникновения амилоидных отложений в мозге при болезни Альцгеймера. Все это заставляет задуматься об амилоиде, как нормальном белке, несущем определенную функцию и искать причины, приводящие к его агрегации и отложению. Только через понимание этого процесса, через изучение причинно-следственных связей возможно научно-обоснованное лечение этого заболевания. Настоящий обзор ставит своей целью рассмотреть и обсудить результаты о функциях Аβ, как нормальном белке организма.

### **1. Амилоид β - неперенный участник процессов памяти.**

Важнейшим клиническим проявлением болезни Альцгеймера является потеря памяти. Ученые стали задумываться об участии Аβ в этом процессе. Сторонники “амилоидной” гипотезы показывают, что амилоид оказывает нейротоксическое действие [23-28]. Гибель нейронов приводит, в свою очередь, к нарушению проводимости и, как следствие, нарушению памяти.

Напротив, сторонники теории, рассматривающей Аβ как нормальный белок, в своих экспериментах пытаются доказать, что Аβ участвует в нормальных физиологических процессах.

Для изучения клеточных основ обучения и памяти используются различные методы, в том числе и электрофизиологические. Одним из основных свойств центральной нервной системы, лежащих в основе механизмов памяти, является синаптическая пластичность. Суть заключается в том, что она позволяет синапсу “помнить” предыдущий сигнал/ответ и подстраивает синапс для ответа на настоящий и последующий синаптические сигналы. Одним из параметров синаптической пластичности, вызываемой экспериментально, является долгосрочная потенция (ДП) [33-36].

Электрофизиологические исследования, проводимые с Аβ в условиях *in vitro*, показали неоднозначные результаты. В одних работах было выявлено, что добавление Аβ42 или Аβ40 в субтоксических концентрациях (от нескольких сотен наномолей до нескольких микромолей) приводит к блокированию или снижению ДП в гиппокампе крыс [37, 38]. Другие авторы, напротив, обнаружили, что инкубация срезов гиппокампа с Аβ приводит к увеличению долгосрочной потенции. Так, в статье Wu и соавт. [39] было показано, что при добавлении низких концентраций (100-200 нМ) Аβ к срезам гиппокампа молодых крыс базальная синаптическая передача не изменялась, в то же время ДП увеличивалась. Более того, внутриклеточное (100 нМ) или базальное (200 нМ) добавление Аβ40 к срезам гиппокампа приводило к низкоуровневой потенции синаптического возбуждения, опосредованного через NMDA-рецепторы. Вместе с тем передача через AMPA-рецепторы и остаточный мембранный потенциал оставались неизменными. Сходные результаты были получены Shulz и соавт. [40], обнаружившими, что Аβ42 не оказывает влияния на AMPA рецепторы и увеличивает проводимость NMDA рецепторов.

В развитии ДП различают два этапа - индукцию и поддержание. В области CA1 гиппокампа индукция ДП определяется активацией NMDA-рецепторов и не зависит от возбуждения рецепторов AMPA [35]. Поддержание, наоборот, определяется увеличением AMPA-зависимого компонента. В норме NMDA рецепторы блокированы ионами  $Mg^{2+}$ , поэтому вносят незначительный вклад в базальный постсинаптический ответ. Когда постсинаптическая клетка деполяризуется при индукции ДП, ионы  $Mg^{2+}$  диссоциируют со своего сайта связывания, позволяя ионам  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  входить в клетку. Увеличение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  является критической ступенькой в ДП.

Одним из новых направлений в изучении роли Аβ в синаптической передаче послужило непосредственное введение пептида в мозг крысы с последующим электрофизиологическим анализом [37, 41-43] и анализом поведенческих реакций

[44-46]. Так, в работе Cullen и соавт. [37] было показано, что введение 5 мкл Аβ40 в концентрации от 0,4-3,5 нМ (что соответствует 0,8 мг/мл и превышает нормальную концентрацию в 200 раз) не оказывало влияния на индукцию ДП в срезах *in vitro* и вызывало отсроченное (24-48 часов после введения пептида) возбуждение NMDA рецепторов *in vivo*. Другая работа [41] ставила задачу изучить влияние фрагментов пептида: Аβ15-25, Аβ25-35 и Аβ35-25, непосредственно введенных в центральные желудочки, на синаптическую передачу и ДП области СА1. Результаты работы показывают изменения в ДП при введении этих фрагментов, однако не отвечают на вопрос каково было бы поведение полноразмерных пептидов Аβ40 и Аβ42 в схожих экспериментальных условиях. Авторы других публикаций [45] не обнаружили агрегацию или какие-либо нейротоксичные эффекты Аβ40 после введения пептида непосредственно в гиппокамп крысы.

В литературе также обсуждается вопрос об эффекте Аβ на память и обучаемость в тестах на поведенческие реакции [44-46]. Относительно механизма изменения синаптической пластичности, вызываемого амилоидом было высказано предположение, что амилоид участвует в активации определенных киназ [45, 47] или опосредует свое влияние через глутаматные рецепторы [48].

Суммируя все исследования, относительно влияния Аβ на электрофизиологические процессы и поведение экспериментальных животных, следует отметить, что определенная взаимосвязь существует. Это утверждение все больше подкрепляется новыми научными данными. Так, недавно было обнаружено, что влияние Аβ на синаптическую пластичность опосредуется рецепторами и процессами клеточной проводимости [38, 49-52].

Представленные нами научные данные укладываются в гипотезу о том, что Аβ - это нормальный белок организма, продуцируемый в норме из своего предшественника, циркулирующий в составе липопротеинов и имеющий функции, связанные с синаптической передачей.

## **2. Амилоид бета-участник процесса долгосрочной потенциации: роль холестерина.**

Недавние исследования нашей группы на срезах гиппокампа крысы показали, что влияние Аβ на синаптическую пластичность связано с синтезом холестерина [53, 54]. При продолжительном поддержании жизнеспособности срезов, более 20 часов, синаптическая функция срезов сохранялась (кривая входа/выхода, базальная функция), но уменьшалась синаптическая пластичность по сравнению со срезами, которые инкубировали 6 часов. Добавление Аβ40 (83 нМ) к срезам, инкубируемым 20 часов, приводило к увеличению ДП. Полученные значения ДП статистически были сравнимы со значениями, полученными от срезов, инкубируемых 6 часов. Однако, инкубация срезов одновременно с ингибитором синтеза холестерина мевинолином (препаратом из группы статинов) и Аβ40 блокировало влияние амилоида на ДП [55]. Возможно, что такое влияние Аβ на ДП опосредуется через холестерин. Амилоид активирует синтез холестерина, который блокируется при добавлении мевинолина, что нивелирует влияние пептида на ДП. Также нами было обнаружено, что добавление модельного акцептора холестерина метил-бета-циклодекстрина, вызывающее снижение уровня клеточного холестерина - приводит к нарушению парного усиления и ДП, свидетельствуя о холестерин-зависимом нарушении нейротрансмиссии и синаптической пластичности [59].

Любой биологический процесс можно сравнить с театральной постановкой, происходящей по определенному сценарию: какие-то молекулы играют главные роли, какие-то - второстепенные. Если нейрохимические процессы, происходящие в синапсе приравнять к авансцене, то определенно можно сказать, что Аβ играет в этой пьесе далеко не последнюю роль [40, 56-58] (схема). Изменения, приводящие к отложениям Аβ в амилоидных бляшках, по нашему мнению, происходят по принципу компенсаторного механизма в ответ на нарушения динамики холестерина [59, 60]. Утверждение о том, что Аβ - это "хорошая" молекула находит



свое подтверждение. Так, было показано, что с увеличением ПАβ улучшаются показатели обучаемости у крыс [61], нейронная активность находится в зависимости от секреции Аβ [56, 62], пептид Аβ42 оказывает влияние на регуляцию транскрипции белка синаптических везикул [63], процессинг ПАβ регулируется нейротрансмисмиттерными системами, включая холинергическую [64, 65], глутаминовую [66], серотониновую [67]. Изложенные факты заставляют задуматься о том, что существуют определенные взаимоотношения между Аβ/ПАβ, с одной стороны, и метабо- и ионо-тропными рецепторными молекулами и процессами передачи клеточных сигналов - с другой [64-70]. Известно, что Аβ способен активировать процессы с участием фосфоинозитола, причем влияние это двустороннее, поскольку продукция самого амилоида β, в свою очередь, регулируется фосфоинозитолом [68]. Амилоид также оказывает влияние на формирование кальциевых каналов в липидных везикулах [71] и на транспорт  $Ca^{2+}$  внутрь нервных клеток через кальциевые каналы [72].

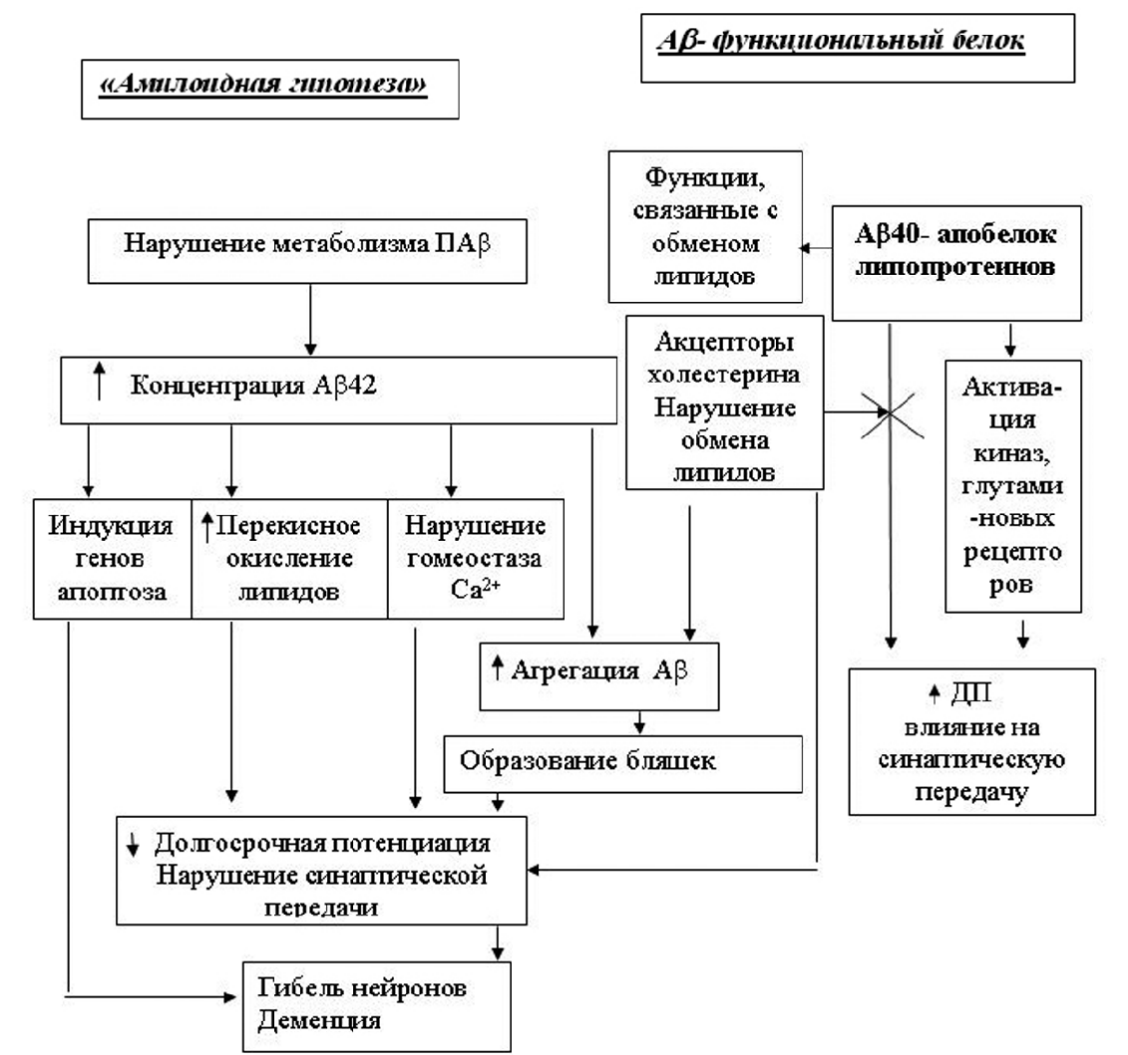


Схема.

Чрезвычайно важно отметить, что Аβ является функциональным апобелком липопротеинов [8, 9, 73-75], что налагает на пептид определенные функции, связанные с обменом липидов. Так, было показано, что Аβ играет роль в гомеостазе холестерина и других липидов [53, 76, 77] и, возможно, является участником процесса длительной потенциации, опосредованного через липопротеины [53, 78]. Ассоциация с липопротеинами позволяет поддерживать

амилоид в растворимой форме в биологических жидкостях [11, 53, 74]. Периодически в научной литературе появляются новые находки о той или иной функциональной роли Аβ, об участии и влиянии его на те или иные физиологические процессы [79-82]. Исходя из этого, сам собой напрашивается вопрос: а правомочно ли избавляться от амилоида как от ненужного мусора путем вакцинации или путем подавления его продукции при ингибировании секретаз? В связи с этим хочется процитировать автора одной статьи: “существуют определенные доказательства, что снижение эндогенного Аβ путем фармакологического ингибирования амилоидогенеза оказывает отрицательное влияние на жизнеспособность нейронов центральной нервной системы, тем самым подтверждается ключевая физиологическая роль белка амилоида β” [79].

Целью данной работы являлось оценить состояние мировой науки относительно роли амилоида бета в патогенезе болезни Альцгеймера. Проанализировав работы сторонников и противников “амилоидной теории”, авторы статьи задались риторическим вопросом: если организм не хочет разрушить сам себя, зачем продуцировать патологический белок в течение всей жизни? Возможно, будущие исследования позволят разрешить эту задачу.

Настоящая работа финансируется грантом Фонда Содействия Отечественной медицине (Н.В. Кудинова) и бюджетом академической группы академика РАН Березова Т.Т.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ensernik M.* (1998) *Science*, **279**, 2037-2038.
2. *Glennner G.G., Wong C.W.* (1984) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 885-890.
3. *Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., Mizusawa H., Nukina N., Ihara Y.* (1994) *Neuron*, **13**, 45-53.
4. *Vassar R., Bennett B.D., Babu-Khan S., Kahn S.* (1999) *Science*, **286**, 735-741.
5. *Shoji M., Golde T.E., Ghiso J., Cheung T.T., Estus S., Shaffer L.M., Cai X.D., McKay D.M., Tintner R., Frangione B.* (1992) *Science*, **258**, 126-129.
6. *Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Esch F., Lee M., Dovey H., Davis D., Sinha S., Schlossmacher M., Whaley J., Swindlehurst C., McCormack R., Wolfert R., Selkoe D., Lieberburg I., Schenk D.* (1992) *Nature*, **359**, 325-327.
7. *Haass C., Schlossmacher M.G., Hung A.Y., Vigo-Pelfrey C., Mellon A., Ostaszewski B.L., Lieberburg I., Koo E.H., Schenk D., Teplow D.B., Selkoe D.J.* (1992) *Nature*, **359**, 322-325.
8. *Koudinov A., Matsubara E., Ghiso J., Frangione B.* (1994) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **205**, 1164-1171.
9. *Koudinov A.R., Koudinova N.V., Kumar A., Ghiso J.* (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **223**, 592-597.
10. *Кудинова Н.В., Кудинов А.Р., Березов Т.Т.* (1996) *Вопр. мед. химии*, **42**, №3, 253-262.
11. *Koudinov A.R., Berezov T.T., Kumar A., Koudinova N.V.* (1998) *Clin. Chim. Acta*, **270**, 75-84.
12. *Koudinov A.R., Koudinova N.V.* (1997) *Cell. Biol. Inter.*, **25**, 265-271.
13. *Fagan A.M., Younkin L.H., Morris J.C., Younkin S.G., Holtzman D.M.* (2000) *Ann. Neurol.*, **48**, 201-210.
14. *Mulder M., Terwel D.* (1998) *Haemostasis*, **28**, 174-194.
15. *Rosen D.R., Martin-Morris L., Luo L., White K.A.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 2478-2482.
16. *Podlisny M.B., Tolan D., Selkoe D.J.* (1991) *Am. J. Pathol.*, **138**, 1423-1435.
17. *Multhaup G., Schlicksupp A., Hesse L.* (1996) *Science*, **271**, 1406-1409.
18. *Zhong Z., Higaki J., Murakami K.* (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 627-632.

19. Xia W., Zhang J., Rezer R., Koo E.H., Selkoe D.J. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 8208-8213.
20. Hardy J., Allsop D. (1991) *Trends Pharmacol. Sci.*, **12**, 383-388.
21. Tanzi R.D. (2005) *N. Engl. J. Med.*, **353**(17), 1853-1855.
22. Hsiao P., Chapman S., Nilsen L., Yonkin S., Yang F. (1996) *Science*, **274**(5284), 99-102.
23. Goodman Y., Mattson M.P. (1994) *Brain Res.*, **650**, 170-174.
24. Lustbader J.W., Cirilli M., Takuma K., Wang N., Caspersen C., Chen X., Pollak S., Chaney M., Trinchese F., Liu S., Gunn-Moore F., Lue L.F., Walker D.G., Kuppusamy P., Zewier Z.L., Arancio O., Stern D., Yan S.S., Wu H. (2004) *Science*, **304**(5669), 448-452.
25. Caricasole A., Copani A., Caruso A., Caraci F., Iacovelli L., Sortino M.A., Terstappen G.C., Nicoletti F. (2003) *Trends Pharmacol. Sci.*, **24**, 233-238.
26. Kagan B.L., Hirakura B.Y., Azimov R., Azimova R. (2002) *Peptides*, **23**, 1311-1315.
27. Goodman Y., Steiner M.R., Steiner S.M., Mattson M.P. (1994) *Brain Res.*, **654**, 171-176.
28. Buterfield D., Castegna A., Drake J., Calabrese V. (2002) *J. Nutr. Biochem.*, **13**(8), 444-448.
29. Schenk D., Barbour R., Dunn W. (1999) *Nature*, **400**, 173-177.
30. Dodart J.C., Bales K.S., Gannon S.J., Greene S.J., DeMattos R.B., Mathis C., DeLong C.A., Wu S., Wu X., Holtzman D.M., Paul S.M. (2002) *Nature Neurosci.*, **5**, 452-454.
31. Poduslo J.F., Curran G.L. (2001) *Neuroreport*, **2**, 3197-3199
32. Grubeck-Loebenstein B., Blasko I., Marx F.K., Trieb I. (2000) *Trends Neurosci.*, **23**, 114-118.
33. Клещевников А.М. (1998) *Ж. высш. нервн. деят. и нейрофизиологии*, **1**, 3-18.
34. Bliss T.V., Lomo T. (1973) *J. Physiol. (Lond.)*, **232**, 331-356.
35. Bliss T.V., Collingridge G.L. (1993) *Nature*, **361**, 31-39.
36. Malenka R.C. (1994) *Cell*, **78**, 535-538.
37. Cullen W.K., Wu J., Anwyl R., Rowan M. (1996) *Neuroreport*, **8**, 87-92.
38. Chen Q.S., Wei W.Z., Shimahara T., Xie C.W. (2002) *Neurobiol. Learn. Mem.*, **77**, 354-371.
39. Wu J., Anwyl R., Rowan M.J. (1995) *Eur. J. Pharmacol.*, **284**, R1-R3.
40. Schulz P.E. (1996) *Soc. Neurosci. Abstr.*, **22**, 211.
41. Freir D.B., Holscher C., Herron C.E. (2001) *J. Neurophysiol.*, **85**, 708-713.
42. Itoh A., Akaike T., Sokabe M., Nitta A., Iida R., Olariu A., Yamada K., Nabeshima T. (1999) *Eur. J. Pharmacol.*, **382**, 167-175.
43. Trubetskaya V.V., Stepanchev M.Y., Onufriev M.V., Lazareva N.A., Markevich V.A., Gulyaeva N.V. (2003) *Neurosci. Behav. Physiol.*, **33**, 95-98.
44. Goyarzu P., Plotner R.E., Garcia S.A., Spell S.H., Tomsic B.J., Giordano T., Kowall N.W. (2001) *Neurobiol. Learn. Mem.*, **76**, 125-137.
45. McDonald M.P., Dahl E.E., Overmier J.B. (1994) *Behav. Neural. Biol.*, **62**, 60-67.
46. Sweeney W.A., Luedtke J., McDonald M.P., Overmier J.B. (1997) *Neurobiol. Learn. Mem.*, **68**, 97-101.
47. Shoji M., Iwakami N., Takeuchi S., Waragai M., Suzuki M., Kanazawa I., Lippa C.F., Ono S., Okazawa H. (2000) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **85**(1-2), 221-233.
48. Bruno V., Battaglia J., Copani A., D'Onofrio M., Di Iorio P., De Blasi A., Melchiorri D., Flor P.J., Nicoletti F. (2001) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **21**(9), 1013-1033.
49. Freir D.B., Herron C.E. (2003) *J. Neurophysiol.*, **85**, 708-713.
50. Freir D.B., Costelo D.A., Caroline E. (2003) *J. Neurophysiol.*, **89**, 3061-3069.
51. Nakagami Y., Oda T. (2002) *Jpn. J. Pharmacol.*, **88**, 223-226.
52. Vitolo O.V., Sant'Angelo A., Costanzo V., Battaglia F., Arancio O., Shelanski M. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 13217-13221.

53. Koudinov A.R., Berezov T.T., Koudinova N.V. (2001) *Neurosci. Lett.*, **314**, 115-118.
54. Koudinova N.V. (2003) *Bioessays*, **25**, 1024
55. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2003) *Neurobiol Lipids*, **1**, 8, адрес в сети интернет: <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/8>.
56. Kamenetz F., Tomita T., Hsieh H., Seabrook G., Borchelt D., Iwatsubo T., Sisodia S., Malinow R. (2003) *Neuron*, **37**, 925-937.
57. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2002) *Br. Med. J.*, адрес в сети интернет: <http://bmj.com/cgi/eletters/324/7338/656#22216>
58. Wu J., Anwyl R., Rowan M.J. (1995) *Neuroreport*, **6**, 2409-2413.
59. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2001) *FASEB J.*, **15**, 1858-1860.
60. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2003) *Pharmacopsychiatry*, **S36**, 107-112
61. Huber G., Bailly Y., Martin J.R., Mariani J., Brugg B. (1997) *Neuroscience*, **80**, 313-320.
62. Kamenetz F., Tomita T., Borchelt D.R., Sisodia S.S. (2000) *Soc. Neurosci. Abstr.*, **26**, 491.
63. Heese K., Nagai Y., Sawada T. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **289**, 924-928.
64. Isacson O., Lin I. (2000) *Ann. NY Acad. Sci.*, **920**, 309-314.
65. Hock C., Maddalena A., Heuser I., Naber D., Oertel W., von der Kammer H., Wienrich M., Raschig A., Deng M., Growdon J.H., Nitsch R.M. (2000) *Ann. NY Acad. Sci.*, **920**, 285-291.
66. Nitsh R.M., Deng A., Wurtman R.G., Growdon J.H. (1997) *J. Neurochem.*, **69**, 704-712.
67. Nitsh R.M., Deng A., Wurtman R.G., Growdon J.H. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 4188-4194.
68. Blitzer R.D., Wong T., Giovannini M.G., Pangalos M.N. (2000) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **76**, 115-120.
69. Good T., Smith D., Murphy R. (1996) *Biophys J.*, **70**, 296-304.
70. Kar S., Seto D., Gaudreau P., Quirion R. (1996) *J. Neurosci.*, **16**, 1034-1040.
71. Lin H., Bhatia R., Lal R. (2001) *FASEB J.*, **15**, 2433-2444.
72. Ueda K., Shinohara S., Yagami T., Kawasaki K. (1997) *J. Neurochem.*, **68**, 265-271.
73. Koudinov A.R., Berezov T.T., Koudinova N.V. (1998) *FASEB J.*, **12**, 1097-1099.
74. Koudinova N.V., Berezov T.T., Koudinov A.R. (1996) *FEBS Lett.*, **395**, 204-206.
75. Koudinova N.V., Koudinov A.R., Yavin E. (2000) *Neurochem. Res.*, **25**, 653-660.
76. Hartmann T. (2006) *Neurodegener. Dis.*, **3**(4-5), 305-311.
77. Koudinov A.R., Berezov T.T. (2005) *PLoS Med.*, **2**(3), e81
78. Zhuo M., Holtzman D.M., Li Y., Bu G. (2000) *J. Neurosci.*, **20**, 542-549.
79. Plant L.D., Boyle J.P., Smith I.F., Pearson H.A. (2003) *J. Neurosci.*, **23**, 5531-5535.
80. Shemer I., Holmgren C., Min R., Fulop L., Zilberter M., Sousa K.M., Farkas T., Hartig W., Penke B., Burnashev N., Tanila H., Zilberter Y., Harkany T. (2006) *Eur. J. Neurosci.*, **23**(8), 2035-2047.
81. Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G., Almeida C.G., Paul S., Moran T., Choi E.Y., Nairn A.C., Salter M.W., Lombroso P.J., Gouras G.K., Greengard P. (2005) *Nat. Neurosci.*, **8**(8), 1051-1008.
82. Kidd J.F., Brown L.A., Sattelle D.B. (2006) *J. Neurobiol.*, **66**, 476-487.

Поступила: 28. 11. 2006.



## **AMYLOID BETA: FUNCTIONAL PROTEIN OR BIOLOGICAL JUNK?**

*N.V. Koudinova<sup>1</sup>, A.R. Koudinov<sup>1</sup>, T.T. Berezov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of RAMS, Pogodinskaya ul., 10, Moscow 119121, Russia; tel./fax: (495)245-08-57

<sup>2</sup>Russian People's Friendship University, Medical School, Department of Biochemistry, Mikluho-Maklay ul., 8, Moscow 117198, Russia; tel./fax: (495)434-0412, e-mail: tberezov@alzclub.org

During a decade there was a dogma that Alzheimer's amyloid beta (A $\beta$ ) is produced only upon the disease, and that this protein is neurotoxic for neurons and brain tissue. Current scientific evidence demonstrate that A $\beta$  is an essential molecule in synaptic plasticity that underlie learning and memory. Therefore, it was hypothesized that the change of A $\beta$  biology in Alzheimer's disease (as well as in a number of other human pathologies, including cardiovascular disease, Niemann-Pick type C disease and Down syndrome) represents a physiological mechanism serving to compensate the impaired brain structure or function. This review summarizes experimental evidence on A $\beta$  as functional player in synaptic plasticity and neurochemical pathways.

**Key words:** Alzheimer's disease, amyloid beta, amyloid cascade hypothesis, synaptic plasticity, long term potentiation, cholesterol, neuronal function.