

УДК 612.82; 616.00.1; 577.112.115

©Коллектив авторов

**КОМПЕНСАНТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ТКАНИ МОЗГА
ПРИ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.
I. РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
БЕЛКА АМИЛОИД-БЕТА**

А.Р. Кудинов^{1,2}, Н.В. Кудинова², Е.В. Кезля³, К.М. Козырев⁴,
А.Е. Медведев¹, Т.Т. Березов^{1,2}*

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАМН, Москва;

эл. почта: koudinov@inbox.ru

²Кафедра биохимии, Медицинский факультет, Российский Университет Дружбы народов, Москва

³Межгоспитальный Медицинский Центр “Интермедцентр”, Москва, Россия

⁴Кафедра патологической анатомии, Северо-Осетинская Государственная Медицинская Академия, Республика Северная Осетия Алания, Владикавказ

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что нейродегенеративные изменения нейрохимии белка амилоид-бета (Аβ), чрезмерное фосфорилирование белка тау (tau) и связанные с этим модификации нейронального цитоскелета при болезни Альцгеймера и других родственных патологиях ЦНС – это вторичные признаки нейродегенерации. На ранних стадиях заболевания такие нейробиохимические механизмы являются обратимыми и способствуют восстановлению нарушений биофизических свойств мембран нейронов, нейротрансмиссии, нейрональной функции и нейропластичности нервных клеток и их анатомических и функциональных полей. Физиологически, Аβ и tau могут быть частью биохимической машины обеспечения физико-химических свойств мембран благодаря функциональному влиянию на гомеостаз липидов мозга. В таком случае, терапевтическая задержка агрегации Аβ и избыточного фосфорилирования тау, а также лекарственная модификация других вторичных признаков нейродегенерации (таких как нарушение оксидативного гомеостаза) не способны обеспечить эффективное лечение болезни Альцгеймера и ряда других родственных патологий центральной и периферической нервной системы, поскольку не направлены на восстановление первичного нарушения. В статье подробно рассмотрен вопрос о роли Аβ в компенсаторных механизмах обеспечения нейропластичности в норме и при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: амилоид-бета, амилоидная бляшка, Болезнь Альцгеймера, гиппокамп, холестерин, фосфолипиды, синаптическая пластичность, липопротеины

ВВЕДЕНИЕ. Амилоидная гипотеза в прошлом: что дальше?

Амилоидная гипотеза была доминирующей гипотезой в области исследования болезни Альцгеймера (БА) в течение более чем двух десятилетий, однако так и не смогла объяснить патогенез БА или стать основой для разработки эффективных методов лечения нейродегенерации. В её оригинальной формулировке

* - адресат для переписки

эта гипотеза утверждала, что фибриллогенез белка амилоид-бета (Аβ) и образование амилоидных бляшек вызывают нарушение работы синаптической машины мозга и клиническую картину потери памяти [1].

Следует отметить, что практически вся экспериментальная работа с Аβ вплоть до сегодняшнего дня выполнялась с синтетическим пептидом – аналогом достаточно гетерогенного (по числу аминокислотных остатков) природного Аβ [2, 3]. Интересен и тот факт, что, несмотря на “заявленные” учёными повышенные концентрации этого белка в мозге больных с болезнью БА, Аβ до сих пор так и не был выделен в препаративных количествах, достаточных для проведения экспериментов с природным пептидом.

В 2002 году появились сообщения о первых и, увы, неудачных, клинических испытаниях по лечению БА, основанных на амилоидной гипотезе. Этот подход заключался в вакцинации больных антителами против Аβ: вакцинация мышей, трансгенных по мутантному гену предшественника амилода антителами, снижала отложение амилоида в ткани мозга [4-8] и внушала оптимизм на успех такого лечебного подхода.

Однако в организме человека все оказалось намного сложнее: антитела против Аβ вызвали тяжёлые формы воспаления мозга у значительного числа пациентов, принявших участие в испытании, усугубление симптомов БА, и даже несколько смертельных исходов [4, 8, 9]. На фоне этих разочаровывающих фактов обоснованными являются утверждения ряда авторов о том, что предшествующие клиническим испытаниям эксперименты на животных были чересчур форсированными и не имели достаточных контрольных экспериментов, и что таким образом испытания по вакцинации на тот момент вообще нельзя было проводить [4, 8, 9]. Есть и другая возможная причина несостоятельности экстраполяции результатов опытов на трансгенных животных в клинику. Вполне вероятно, что мыши, трансгенные по гену предшественника бета амилоида (пАβ), несущему крайне редко встречающиеся в природе мутации, всё же не есть “золотая модель” для преклинического скрининга возможных препаратов для лечения БА. Однако обоснованы клинические испытания анти-амилоидной терапии были именно экспериментами на таких трансгенных мышках с мутациями в гене пАβ, встречающимися у пациентов крайне редко.

Ведущие учёные ряда научных групп поставили под сомнение целый ряд положений амилоидной гипотезы [5-11]. Подкомитет Британского парламента даже заслушал доклад [12] о конфликте финансовых интересов “отцов” этой области современной биологии и медицины, о роли ряда профессиональных научных организаций (например, Американской Академии Неврологии [13]) и ведущих научных изданий (таких как Science, Nature, Neuron) в саботировании научных публикаций об альтернативных гипотезах развития БА [12]. Это неудивительно, поскольку рынок оценивается аналитиками в миллиарды долларов [14].

17 августа 2010 года компания Eli Lilly объявила о прекращении международных клинических испытаний третьей фазы, с участием 2600 больных болезнью Альцгеймера в 31 стране мира. В пресс-релизе компании [15] подчеркивалось, что у участников клинических испытаний, принимающих лекарство семагестат (ингибитор гамма-секретазы, предотвращающий образование Аβ из его предшественника) значительно ухудшалось состояние по сравнению с теми участниками испытаний, кто принимал плацебо, а также появлялась выраженная склонность к развитию рака кожи.

В редакционном материале [16] журнал Lancet напоминает о недавнем неудачном финале двух других клинических испытаний препаратов для лечения БА и задается вопросами: как могло случиться, что эти препараты, направленные против белка амилоид бета, смогли достичь третьей фазы клинических испытаний?

Тем не менее, коммерческие фармакологические исследования БА до сих пор находятся “в русле” амилоидной гипотезы, “благодаря” использованию

в экспериментах мутантных по гену предшественника Аβ (пАβ) трансгенных мышей в качестве “золотого стандарта” лабораторной модели для тестирования экспериментальной терапии болезни Альцгеймера. Однако ситуация в академической науке начала меняться. В апреле 2010 года авторитетный журнал *Journal of Alzheimer's disease* по результатам голосования представительной команды редакторов журнала выбрал статью 2009-го года работы американских авторов, озаглавленную “Reexamining Alzheimer's disease: evidence for a protective role for amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta” (“Пересмотр болезни Альцгеймера: доказательство защитной роли предшественника бета-амилоида и бета-амилоидного белка”) [17].

Обоснованные аргументы оппонентов заставили сторонников амилоидной гипотезы изменить ряд её положений. Последняя “версия” этой гипотезы гласит, что главной причиной развития БА являются олигомеры Аβ, а не его амилоидные бляшки, как утверждалось ранее [18].

Сторонники амилоидной гипотезы утверждают, что “имеются доказательства, что мягкие когнитивные нарушения на ранних этапах БА могут быть связаны с синаптической дисфункцией именно из-за накоплений нефибриллярных олигомеров Аβ, задолго до того, как наступит обширная потеря синаптической функции и нейродегенерация. “Растворимые олигомеры Аβ могут быстро разрушать механизмы синаптической пластичности при очень низкой концентрации Аβ с вовлечением стресс-активированных киназ и реакций оксидативного каскада [19]”. В своей недавней обзорной статье профессор Selkoe (Department of Neurology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston), в частности, писал: “за прошедшие 25 лет нейрпатологические, биохимические и генетические, и даже терапевтические исследования служили в поддержку гипотезы о постепенном накоплении растворимых и нерастворимых конгломератов белка амилоид-бета в лимбических структурах и ассоциативной коре, и связанных с этим биохимических и клеточных нарушениях которые дают картину клинических проявлений болезни Альцгеймера” [20]. Selkoe добавляет: “...причины повышения уровня амилоид-бета в коре у большинства больных типичной поздней БА неизвестны, однако вполне вероятно, что это может быть следствием усиления освобождения амилоид-бета нейронами в связи с их синаптической активностью” [21]. Такая трактовка допускает существование физиологических функций Аβ, однако сам автор предпочитает не развивать эту тему в своих публикациях.

Остаётся только сожалеть, что ни одна из экспериментальных работ об олигомерах Аβ не учитывала возможность того, что олигомеры могут быть экспериментальным артефактом [18, 21]. Дело в том, и об этом большинство печатных работ сторонников амилоидной гипотезы предпочитают не упоминать, что Аβ – структурно-функциональный компонент липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови и ликвора, в тканевых жидкостях и клеточных средах. Наша группа первой показала это в начале 1990-х [3], что было впоследствии подтверждено в исследованиях ряда других лабораторий [22-28].

1. ОЛИГОМЕРЫ АМИЛОИДА БЕТА ПРОТИВ АПОЛИПОПРОТЕИНА АБЕТА: ОШИБОЧНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВОЗМОЖНА!

В 1992 году было показано, что Аβ - это нормальный физиологичный и водорастворимый белок, секретируемый практически всеми изученными на сегодняшний день культурами клеток [29-32]. В литературе накоплены данные о том, что Аβ выполняет различные функции и потому является важным участником метаболических путей в мозге (таблица) [33, 34]. Однако, хотя и очевидно, что Аβ – нормальный пептид, также очевидно, что он вносит вклад в развитие БА. Поэтому снижение его концентраций в мозге до нормальных значений представляет собой один из подходов в лечении и профилактике БА, хотя игнорировать нормальную функцию Аβ также нельзя [33-35].

КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Таблица. Биологические функции амилоида-бета и производных его предшественника, рассмотренные в настоящей статье.

№	Функции	Ссылка
1	Модуляция передачи нервного импульса, нейротрансмиссии, синаптической пластичности центральных синапсов ЦНС	34, 36, 37, 53, 54
2	Защита от избыточных нейротоксичных концентраций глутамата	52
3	Регулирование функции NMDA рецепторов глиникового, долговременной потенциации и памяти о пространстве	55
4	Участие в онтогенетическом созревании и дифференциации синапсов периферической нервной системы (ПНС), модуляция нейротрансмиссии и нейропластичности периферических и нейромускульных синапсов	56-59
5	Регуляторная роль в холинэргической синаптической трансмиссии и в нейромускульных соединениях и в синапсах в ЦНС	61
6	Усиление синтеза фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидисерина и холестерина в срезах глиникового лабораторных крыс	64
7	Усиление синтеза холин-содержащих фосфолипидов (фосфатидилхолин, сфингомиелин) в срезах глиникового лабораторных крыс	66
8	Усиление захвата холестерина срезами глиникового лабораторных крыс	64
9	Восстановление долгосрочной потенциации в срезах глиникового при их длительном поддержании в жизнеспособном состоянии <i>in vitro</i>	64, 67
10	Модулирование метаболизма холестерина: клеточный захват, выброс из клеток, эстерификацию и синтез	64, 77, 78
11	Тканеспецифичный эффект на синтез холестерина в ткани мозга и печени	79, 80
12	Модуляция реакций оксидативного каскада	17, 33, 52
13	Сенсорно-биохимическая функция распознавания биофизических и биохимических свойств нейрональных мембран (тениотеза)	Настоящая работа

К сожалению, физиологическая роль Аβ практически не рассматривается в подавляющем числе научных статей, посвященных этой тематике. В этом плане ключевой датой можно считать 26 марта 2003 года, когда в журнале *Neuron* была опубликована статья, открывшая дискуссию о синаптической функции Аβ и его предшественника (пАβ) в этом главном международном нейробиологическом издании [36]. Опубликованная работа была выполнена в одной из самых известных электрофизиологических лабораторий - научной группе профессора Malinow (Cold Spring Harbor, USA). Однако и эта работа была опубликована лишь 3 года спустя после её представления на 32-ой ежегодной конференции Общества Нейронаук США [37], что обоснованно предполагает наличие серьёзных оппонентов на уровне рецензирования статей, посвященных физиологической функции Аβ.

Как показано в наших исследованиях, проведённых в 1990-е годы, Аβ является структурно-функциональным аполипопротеиновым компонентом (апоАβ) ЛПВП человека и в плазме крови, и в ликворе (цереброспинальной жидкости, ЦСЖ) ([2, 3] также см. в списке цитированной литературы [34, 38]), а также секретируется клетками печени [39] и астроцитами [23] в составе липопротеинов высокой плотности [23, 39]. Липопротеины обеспечивают термодинамически выгодное окружение, необходимое для поддержания Аβ в растворённом состоянии. Как и другие апобелки (такие как апоЕ, апоА1, апоА4, апоD), для Аβ свойственна амфипатичность [40, 41], которая объясняет ассоциацию гидрофобных участков молекулы апобелков с липидами поверхности липопротеиновых частиц, и с неполярными фрагментами других апобелков. Ещё одно свойство амфипатичных биомолекул (и апобелки и Аβ в этом не исключение) – высокая вероятность самоассоциации, что также имеет место при олигомеризации Аβ и образовании амилоидных фибрилл. Накоплено много экспериментальных фактов о том, что вне липидного окружения аполипопротеины легко претерпевают само- и кросс-связывание, и как следствие, олигомеризацию и

полимеризацию (см. обзор литературы в ссылке [40]). Более того, некоторые из апобелков представляют собой структурные единицы амилоида при различных амилоидозах человека. Интересен тот факт, что “амилоидную теорию” БА предложил в 1984 году George Glenner [42]), который изучал амилоидозы разных типов. Стоит внимательно изучить статьи этого автора, чтобы понять, насколько он одержим идеей поставить БА в ряд с другими амилоидозами человека [43, 44]. По иронии судьбы, профессор Glenner умер в 1995 году в возрасте 67 лет, он страдал системным сенильным амилоидозом [45]. Однако патогенез БА не так прост, как его пытаются представить сторонники амилоидной гипотезы.

В середине 1990-х мы первыми опубликовали экспериментальные данные о том, что Аβ представляет из себя апобелок ЛПВП в плазме крови и ликворе [2, 3, 38, 39]. Далее в экспериментах по химическому сшиванию, приводящему к образованию ковалентных связей и визуализации даже “слабых” взаимодействий молекул, мы показали, что в норме в составе липопротеинов апоАβ не связан с другими апобелками [46]. Это предполагает приоритет взаимодействия Аβ с липидами в норме [46]. С другой стороны, взаимодействие апоАβ с аполипопротеинами имело место в образцах ЛПВП, выделенных из цереброспинальной жидкости больных с БА [38]. Очевидно, что при БА структура липопротеинов изменяется таким образом, что термодинамически более выгодным становится взаимодействие молекул Аβ друг с другом, что приводит к образованию олигомеров [47], а также связывание апоАβ с другими апобелками с образованием их комплексов, что показано для комплексов Аβ с апоЕ, апоJ [38], и совсем недавно с апоA1 [24].

Важное доказательством в поддержку нашего предположения об ошибочной идентификации апоАβ как олигомеров может служить существенное ингибирование нейрональной экспериментальной токсичности Аβ липопротеинами [24-26] и аполипопротеинами апоA1 и апоЕ, т.е. двумя основными апобелками и липид-связывающими белками циркуляторного русла [24, 28]. Е4 аллель АпоЕ также является одним из неоспоримых факторов предрасположенности к БА [28]. К сожалению, сторонники амилоидной гипотезы игнорируют эти факты и не рассматривают их в контексте обсуждения собственных результатов [18, 47] и положений гипотезы олигомеров Аβ [19, 20].

Имеется и другое немаловажное экспериментальное упущение в результатах сторонников олигомерной амилоидной гипотезы БА, а также учёных, использующих в своей лабораторной практике “антитела, селективно распознающие только лишь растворимые олигомеры Аβ” [4, 47]. Мы считаем, что эти антитела охарактеризованы недостаточно и могут ошибочно распознавать структурный мотив апоАβ-в-составе-липопротеинов (а также других мембрано-связанных белков) вместо заявленных олигомеров Аβ. Дело в том, что мицеллярный Аβ использованный для получения антител против олигомеров Аβ [47] могут имитировать конформацию мембрано-связанных белков, в том числе и апоАβ [48].

В работах по нейротоксичности олигомерного Абета [18-20] отсутствует контроль ассоциации пептида с липопротеинами, без которого говорить о физиологической (или патологической значимости) полученных результатов было бы опрометчивым, поскольку ассоциация с липопротеинами блокирует экспериментальную нейротоксичность Аβ [24-27], а взаимодействие с мембранными липидами является определяющим для динамики изменений вторичной структуры Аβ как белка [41, 49]. Также известно, что нейротоксичность Абета зависит от степени агрегации пептида [50] и функционального состояния нейронов [51]. Так, массивная деполяризация нейронов избытком ионов K⁺ (а это экспериментальная система базальной синаптической активности нейронов) существенно снижает чувствительность нервных клеток гиппокампа в культуре к агрегатам Абета [51]. Игнорирование этого в экспериментах с олигомерами Аβ предполагает возможность существования системной ошибки в результатах опубликованных ранее исследованиях.

2. А β И APP МОДУЛИРУЮТ ФУНКЦИЮ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИНАПСОВ.

В научной литературе есть много публикаций о модуляции синаптической пластичности бета-амилоидным пептидом [34]. Под синаптической пластичностью понимают структурно-функциональные, био-нейрохимические и электрофизиологические адаптационные процессы, которые позволяют ткани мозга моментально и долгосрочно отвечать изменением функции (усилением силы синаптического ответа, оцениваемым *ex vivo* построением кривой долговременной потенциации, см. ниже) в ответ на изменившиеся условия среды/раздражение. В работах профессора Malinow (Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY) [36, 37] было обнаружено, что индуцированная активность нейронов в срезах гиппокампа стимулирует выброс А β , и, возможно, усиление продукции гетерогенного по числу аминокислотных остатков пА β (например AICD – APP intracellular domains, внутриклеточный фрагмент трансмембранного предшественника бета-амилоида), который в свою очередь модулирует синаптическую пластичность). Если всё же А β угнетает синаптическую пластичность, то можно предположить [52], что усиление выброса А β по принципу обратной связи регулирует нейропластичность, и что в отсутствие такого ингибирования, активность нейронов могла бы стать чрезмерной и привести к нейротоксичности. Действительно, ингибирование γ -секретазы приводило к усилению частоты вызванных потенциалов EPSC [36], а индуцированная каином эпилептическая спайковая активность изменена у мышей, нокаутированных по гену пА β [53]. Другое недавнее исследование показало, что стимуляция рецепторов NMDA активирует пА β , ингибирует α -секретазную активность и увеличивает образование А β [54]. Упомянутые работы дают достаточно оснований, чтобы сделать следующий вывод: процессинг пА β и сам белок А β участвуют в механизмах передачи нервного импульса, и, как заключают сами авторы, “могут служить важным модулятором физиологической синаптической активности, защищающей нервную ткань от избыточного освобождения глутамата” [52].

В 2008 году также было показано, что эндогенная секретируемая (а не мембраносвязанная) форма пА β - α регулирует функцию NMDA рецепторов гиппокампа, долговременную потенцию и память о пространстве [55]. В частности, “инъекция в гиппокамп антител к растворенной форме эндогенного пА β - α снижала долговременную потенцию (ДП) в зубчатой борозде взрослых крыс примерно на 50%. Инфузия же рекомбинантного растворимого пА β - α оказывала противоположный эффект на этот процесс и усиливала также вызванную тетаническим раздражением NMDA-рецептор-опосредованную электрическую активность. Фармакологическое ингибирование альфа-секретазы веществом TAPI-1, α -дисинтегрин и металлопротеиназа снижало и ДП, и НМДА токи в зубчатой борозде гиппокампа. Добавление экзогенного рекомбинантного растворимого пА β - α блокировало оба эффекта. При изучении поведения животных была выявлена схожая закономерность: TAPI-1 ингибировал память “пространства”, а рекомбинантный растворимый пА β - α её восстанавливал [55].

3. А β И ПА β ВАЖНЫ ДЛЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СИНАПСОВ И В ПАТОЛОГИИ НЕЙРО-МЫШЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о роли АМ и ПАМ в работе нейромышечных синапсов и их дисфункции при патологии (например, некоторых миозитах) [56-59]. Одно из первых исследований на эту тему было опубликовано более десяти лет тому назад [56]: в нем была описана постсинаптическая А β и ПА β в нейромышечных соединениях у человека. Авторы пришли к выводу, что “ПА β играет важную роль в нормальном функционировании нейромышечных синапсов и, возможно, при некоторых заблеваниях с их участием”. Другое, проведенное позже исследование показало, что гомолог ПА β у дрозофилы (APPL) способствует дифференциации синапсов в нейромышечных соединениях [57] и вместе с так называемыми активность-зависимыми механизмами (т.е. зависящими от функциональной нагрузки на синапсы) регулирует структуру этого типа синапсов и их число.

В недавно проведенном элегантном исследовании нейротрансмиссии в зрелых нейромышечных синапсах мышей, лишённых гена пАβ [58], было обнаружено, что “в отсутствие гена пАβ происходит уменьшение парного усиления (ПУ, это экспериментальная мера нейротрансмиссии и эффективной переработки синаптических везикул) и депрессия синаптической нейротрансмиссии при повторной стимуляции. В то время как готовый к освобождению пул синаптических пузырьков и общее число синаптических везикул оставалось неизменным, вероятность их освобождения существенно возрастала. Объём асинхронного высвобождения везикул (коррелирующий с пресинаптической концентрацией кальция) был существенно увеличен. Дополнительные эксперименты с фармакологической модуляцией показали, что такой эффект обусловлен абберантной активацией Ca^{2+} каналов N- и L-типов” [58]. Поэтому был сделан вывод, что пАβ модулирует передачу нервного импульса в нейромышечных соединениях за счёт обеспечения “правильного” функционирования кальциевых каналов [58].

Два других независимых исследования [59, 60] также показали важную роль белков из семейства пАβ в онтогенетическом синаптическом созревании нейромышечных соединений, формировании их структуры и обеспечении правильной функции в экспериментальных моделях на животных с дефицитом пАβ и его гомолога (белком, похожим на пАβ 2, APLP2) [59] и в модели с двойным генетическим нокаутом этих же генов [60].

В ещё одной работе было показано, что пАβ важен как регуляторная молекула для пресинаптической экспрессии и активности высоко-афинного транспортера холина (ВТХ), т.е. молекулы, которая опосредует скорость-лимитирующий этап холинергической синаптической трансмиссии и в нейромышечных соединениях, и в синапсах в ЦНС. Потеря пАβ приводила к неправильной локализации ВТХ в нейромышечных синапсах и уменьшению активности в холинергических нервных окончаниях [61].

В плане патологических состояний особенно интересна работа, в которой изучали липидный статус при нейромышечных патологиях. Оказалось, что в вакуолизированных мышечных волокнах происходит накопление эпитопов пАβ и Аβ (а также эпитопов против избыточно фосфорилированного белка тау в форме парных спиральных филаментов, ПСФ) не только при БА, но и при нейромышечных патологиях [62, 63]. В вакуолизированных мышцах отмечена колокализация целого ряда липопротеиновых рецепторов (LDLR, VLDLR, LRP), а также холестерина [62]. Вместе с тем, липопротеиновые рецепторы LDLR и VLDLR также экспрессируются в нормальных нейромышечных синапсах, где, очевидно, несут функциональную нагрузку “в транссинаптической передаче сигнала и усилении локальной интернализации липопротеинов” [62].

На основании результатов собственных исследований центральных синапсов в электрофизиологической модели срезов гиппокампа крысы (опубликованных в 2002 году в журналах FASEB Journal и Science) [64, 65], мы сделали вывод о функциональной потребности в липопротеинах для нейропластичности для моментальных структурных перестроек мембран нейронов на ранних этапах развития механизмов нейропластичности [64], и что на более поздних сроках нейропластичности также важными становятся синтезы мембранных липидов. Работа Jaworska-Wilczynska [62] подтверждает существование периферического структурно-функционально взаимодействия между Аβ, липопротеинами, их рецепторным аппаратом и холестерином, и таким образом, служит поддержкой нашей гипотезы о механизме развития БА. В основе нашего понимания первичных механизмов БА – первичное нарушение липидного метаболизма мембран нейронов: холестерина и, возможно, фосфолипидов (рис. 1). В рамках этой схемы и Аβ, и белок тау играют свои важные компенсаторные функции. Взаимодействие Аβ, липидного метаболизма и нейропластичности подробно рассматривается ниже.

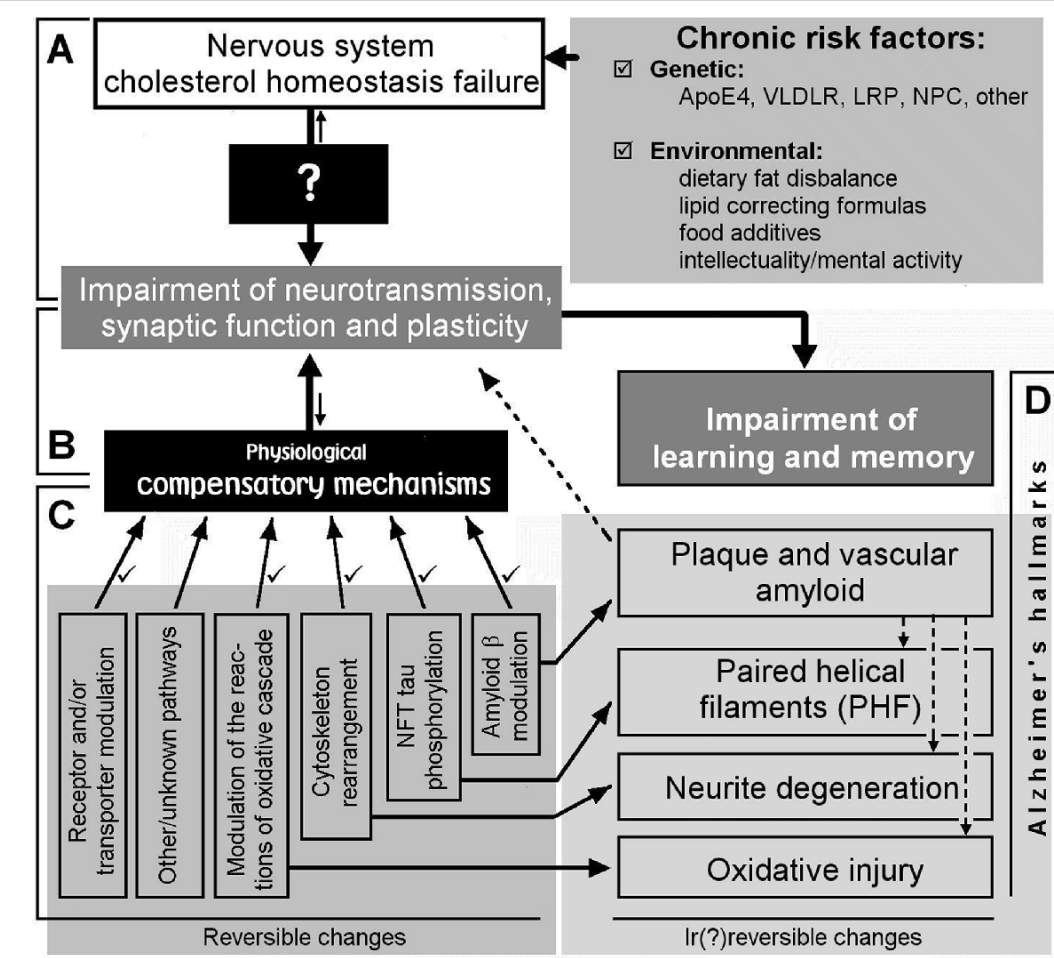


Рисунок 1.

Признаки нейродегенерации: конечный результат болезни или эволюционно выработанные обратимые компенсаторные механизмы. Данная схема была исходно разработана применительно к патогенезу наиболее часто встречающейся спорадической формы болезни Альцгеймера [33, 74], но может быть применена без изменений к другим заболеваниям ЦНС, связанными с нарушениями метаболизма липидов (А). Схема также применима практически для всех других нейродегенеративных заболеваний, поскольку в ответ на определенное специфическое нарушение при той или иной нейродегенеративной патологии, пораженная область мозга отвечает *нарушением нейротрансмиссии, синаптической функции и нейропластичности* (В).

По этой причине ЦНС запускает *физиологические компенсаторные механизмы*, служащие цели восстановить нарушенную синаптическую функцию и нейропластичность (С, галочки). Первичная патогенетическая причина болезни (примерами могут служить нарушения гомеостаза холестерина при холестерин-зависимой нейродегенерации (А); и нарушения дофаминовой системы переднего мозга при болезни Паркинсона) определяют специфику анатомии очага поражения, биохимическую специфику поврежденной нейротрансмиссивной системы, и определённую комбинацию запускаемых компенсаторных механизмов (например, изменение биологии А, реорганизация нейроскелета и фосфорилирование белка тау, изменение уровня оксидативного стресса и перекисного окисления липидов) (С), дающих уникальный характеристический паттерн признаков определенной болезни. Очевидно, что в определенный момент развития заболевания компенсаторные процессы становятся вторичными признаками нейродегенерации, утрачивают обратимость и сами по себе могут вносить вклад в патогенез продвинутой стадии заболевания. Очевидно также, что именно на эти поздние изменения и нацелены усилия последователей амилоидной гипотезы в течении вот уже без малого 20 лет.

В предлагаемом нами сценарии патогенеза нейродегенерации терапевтические подходы, направленные на вторичные признаки, успехом увенчаться не могут, доказательством чего служат неудачи клинических испытаний терапии против болезни Альцгеймера. Необходима разработка новых лекарственных препаратов, направленных на восстановление первичного дефекта, что также приведёт к естественному устранению и вторичных признаков заболевания.

4. А β , НЕЙРОНАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ.

Биохимическая ассоциация А β с липопротеинами предполагает возможность участия пептида в липидном обмене, как это было показано для целого ряда аполипопротеинов. Исходя из этого предположения, мы изучили влияние синтетического аналога А β , пептида А β 1-40 (основной растворимой формы циркуляторного А β [3]) на липидные синтезы в срезах гиппокампа грызунов методом радиоактивного меченья липидов с [14 C]-ацетатом, предшественником в биохимических метаболических путях биосинтеза липидов [64]. При длительной инкубации с радиоактивной меткой срезы оставались жизнеспособными и активно синтезировали фосфатидилхолин (ФХ, PC), фосфатидилэтаноламин (ФЭ, PE), фосфатидилсерин (ФС, PS) и холестерин (ХС). Коинкубация срезов с А β увеличивала синтезы ФХ, ФЭ и ХС на 33, 67 и 46% по сравнению с контрольными значениями (без А β , 100%), соответственно.

А β 1-40 также модулировал синтез холин-содержащих фосфолипидов (хФЛ, главным образом фосфатидилхолина и сфингомиелина), основных компонентов мембран нейронов, важнейших компонентов холинергической системы мозга, и резервуара для вторичных липидных сигнальных молекул. Синтез хФЛ в наших экспериментах измеряли по встраиванию радиоактивного холина: Таким образом, было обнаружено увеличение синтеза хФЛ на 47% в срезах, обработанных А β (по сравнению с контролем, без А β). Эти данные позволяют предположить, что модулирование А β нейрональных липидных синтезов может опосредоваться различными механизмами [66].

В дополнительных экспериментах [64] с использованием дополнительной (третичной) метки было обнаружено, что пептид А β 1-40 усиливает захват [3 H]холестерина срезами, на ~32,5% за 6 часов по сравнению с контролем (без А β). В данных экспериментах было два контроля: в одной серии экспериментов, срезы стимулировали 50 мМ KCl (гиперполяризация срезов ионами калия моделирует базовую синаптическую активность) с последующей инкубацией срезов с радиоактивным предшественником и анализом биосинтеза липидов. Вызванная ионами K $^{+}$ деполяризация не изменяла (статистически достоверно) обозначенные рассмотренные выше липидные синтезы. На основании этого был сделан вывод о том, что деполяризация мембран нейронов и базальная синаптическая активность и нейротрансмиссия (которую деполяризация модулирует) не сопровождаются усилением синтеза липидов. Напротив, при обработке срезов пептидом А β (вторая серия экспериментов) и после электрофизиологически индуцированной длительной долгосрочной потенциации (ДП) усиление липидных синтезов имело место. В этих экспериментах липидные синтезы изучали автордиографически, инкубируя с фотопленкой замороженные на предметных стеклах срезы после электрофизиологической записи вызванных потенциалов, индукции долговременной потенциации, и метаболического меченья срезов с липидным предшественником [14 C]-ацетатом. Долговременную потенциацию вызывали тетаническим стимулом (100 Гц, 1 с) в радиальной зоне (stratum radiatum, SR) области CA1 гиппокампа [64, 65].

В последующих экспериментах была изучена роль А β в синаптической пластичности нейронов в срезах гиппокампа взрослых лабораторных крыс именно в тех условиях, в которых мы ранее изучили синтез холестерина и фосфолипидов [64, 67]. Длительная инкубация срезов в специальной инкубационной камере (в физиологическом растворе и при постоянном насыщении кислородной смесью, в течение 20 часов) в нашей экспериментальной установке сохраняла базовые синаптические характеристики (кривую входа/выхода, I/O – это базовый параметр синаптической функции, см. вставку на рисунке 2), но снижала способность срезов к долговременной потенциации (ДП, LTP, рис. 2, Панель А). Используемый в работе синтетический гомолог А β в 40 аминокислотных остатков (А β 1-40, основная форма растворимого А β в циркуляции [3],

КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Панель В) восстанавливал ДП. Интересно отметить, что в параллельном контрольном эксперименте по ингибированию синтеза холестерина статином мевинолином восстановление ДП амилоидным пептидом не происходило [67].

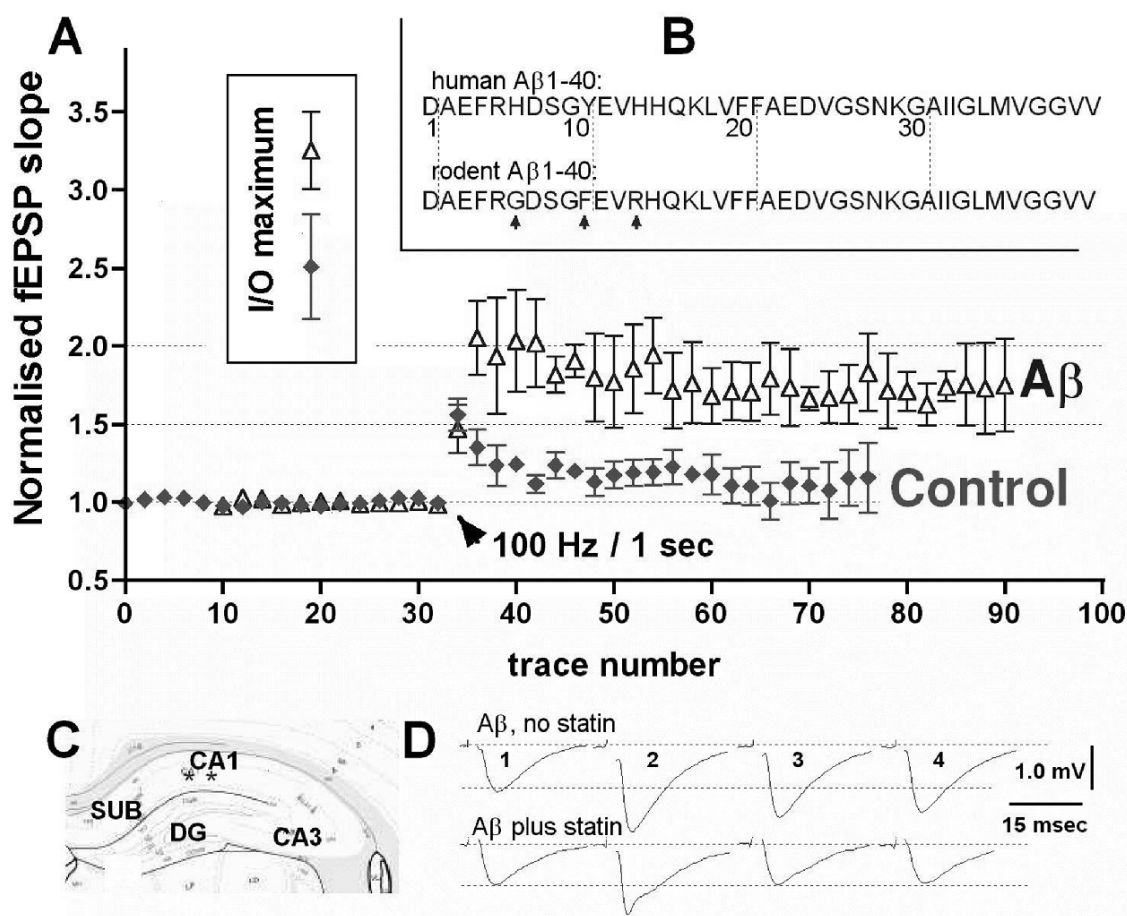


Рисунок 2.

Восстановление синаптической пластичности пептидом Aβ1-40. (А) Полевые внеклеточные вызванные возбуждающие постсинаптические потенциалы (fEPSPs, пВВП) записывали в зоне stratum radiatum области CA1 после длительного инкубирования срезов гиппокампа без пептида Aβ1-40 (Control, контроль) или в присутствии пептида Aβ. Долговременная потенция (ДП) – это признанная экспериментальная модель памяти и долгосрочной нейрональной пластичности. Кривая ДП представляет собой зависимость нормализованных значений наклонной части ВВП от времени. Пептид Aβ1-40 восстанавливал нарушение ДП в переживающих срезах гиппокампа, в течении около 21 ч *ex-vivo*. В результате, ДП в таких обработанных Абета срезах становилась статистически неразличимой с ДП в срезах, поддерживаемых *in vitro* всего в течении 6-8 ч ($p > 0,05$, непараметрический односторонний тест Манна-Уитни [64]). Вставка (I/O максимум) иллюстрирует максимальные значения кривой входа-выхода (I/O, базовая характеристика функционального состояния срезов): этот параметр был статистически неразличим у ($n=6$, $p > 0,05$, односторонний) в срезах после длительной инкубации *in vitro* вне зависимости от присутствия в инкубационной среде Абет. (D) Представительные пВВП внизу справа показывают, что ингибитор синтеза холестерина статин мевинолин препятствует восстановлению ДП белком Абета.

Представленные волны пВВП были сняты во время электрофизиологической записи базовой линии при базальном стимулировании срезов (1), тотчас же после тетанического стимула, который служит для индукции тетанической ДП (2), а также 3 (3) и 20 (4) минут спустя.

Панель Б иллюстрирует различия в аминокислотной последовательности Aβ1-40 крысы и человеческого пептида, использованного в настоящих экспериментах. “Звёздочки” на схематическом срезе гиппокампа (Панель С) обозначают расположение стимулирующего и записывающего электродов. Рисунок печатается с разрешения журнала *Neurobiology of Lipids*, 1, 8 (2003), <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/8/>, в котором представлены детали экспериментального протокола [67].

Долговременная потенцияция *ex vivo* – это признанная клеточно-тканевая электрофизиологическая модель долгосрочной синаптической пластичности, лежащей в основе памяти. Ранее несколько групп (в т.ч. и наша) показали, что синаптическая пластичность зависит от двух взаимодействующих пулов нейрональных липидов: липидов липопротеинов (доступных для немедленных активность-зависимых мембранных перестановок) и синтеза нейрональных липидов (требующих определенного времени, и активирующихся при запуске нейропластичности) [64, 65]. Ещё один механизм обеспечения необходимых для нейропластичности мембранных перестановок – изменение физико-химических свойств мембран нейронов (их текучести) при изменении уровня окислительных механизмов и перекисного окисления мембранных липидов (подробно рассмотрено в отдельной публикации). Описанный нами эффект Аβ может представлять собой важную сенсорно-биохимическую функцию распознавания биофизических и биохимических свойств нейрональных мембран, необходимую для трансляции потребностей электрофизиологической активности мозговой ткани в ответ на раздражение в соответствующие нейробиохимические изменения нейронов и нейропластики синаптического ответа (таблица). Результаты наших исследований обосновывают возможность того, что Аβ – это действительно функциональный компонент нейробиохимических путей активность-зависимого синтеза холестерина, и подтверждают результаты исследований других лабораторий о важной роли Аβ в синаптической структурно-функциональной пластичности [36, 37, 52-54, 68-72].

Суммируя результаты этих работ, можно сделать вывод, вынесенный в заголовок данной статьи: изменение биохимических свойств белка амилоид-бета при болезни Альцгеймера – это физиологический компенсаторный (а не патологический) механизм обеспечения нейропластичности ткани мозга при нейродегенерации альцгеймеровского типа.

5. ПРЕДШЕСТВЕННИК Аβ И Аβ КАК ИНТЕГРАЛЬНАЯ СЕНСОР-ЭФФЕКТОРНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ДИНАМИКИ МЕМБРАН НЕЙРОНОВ И ИХ ЛИПИДНОГО СОСТАВА.

Функция Аβ в метаболизме холестерина и других липидов и экспериментальные данные о важности компартментации холестерина в биохимической продукции самого Аβ свидетельствуют о существовании механизма функциональной обратной связи между этими двумя молекулами [67, 73]. Об этом свидетельствуют: 1. зависимость процессинга предшественника бета амилоида секретазы и синтез Аβ от мембранных рафтов, кавеол, липопротеинового рецептора LRP, аполипопротеина Е, внутриклеточного хранения холестерина, сигнальной системы стерол-регуляторного связывающего белка (SREBP, в частности от дефицита процессинга SREBP по сайту 2 и связанной с этим неспособностью клеток стимулировать ферменты и белки, вовлечённые в биосинтез холестерина и его транспорт). Процессинг пАβ и образование Аβ также зависят от транзита холестерина посредством его выброса из клеток (*efflux*), внутриклеточного транспорта, захвата клетками (*influx*), его рецепторов и транспортной системы [67, 74-76]. С другой стороны, как сообщалось ранее и как продемонстрировано в настоящей работе, пАβ влияет на ключевые реакции метаболизма холестерина (таблица), в том числе клеточный захват, выброс из клеток, эстерификацию и синтез [64, 77, 78]. Последний эффект отличается для ткани мозга и печени (и таким образом тканеспецифичен [79, 80]) и модулируется окислительными механизмами [81]. Такие сложные взаимодействия важны не только для базального функционирования нейронов и активность-зависимой нейропластичности в центральных и периферических синапсах, но также нейропластичности в онтогенезе и при восстановлении после повреждения ткани, нейродегенерации, и наиболее часто встречающихся спорадических случаях БА. Ещё более интересно то, что функциональное взаимодействие предшественника бета амилоида пАβ, Аβ и холестерина также объясняет предрасположенность к холестерин-зависимой нейродегенерации

в редких генетических случаях семейной БА при мутациях в гене ПАβ или пресенилина (presenilin, PS), при нейромышечных патологиях, и в наследственных болезни Нимана Пика тип С (NPC) и синдроме Дауна (трисомии по хромосоме 21, см. [82]). Следует отметить, что пресенилины также зависят от транспорта холестерина и сами влияют на метаболизм липидов [83-85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы полагаем, что нарушение гомеостаза холестерина является первичным патогенетическим фактором развития болезни Альцгеймера (рис. 1) В свою очередь, нарушение гомеостаза холестерина приводит к холестерин-зависимому нарушению синаптической пластичности и нейрональной дегенерации [64, 67, 71, 72]. С нашей точки зрения, биохимические изменения белка амилоида-бета способствуют восстановлению обмена холестерина в ткани мозга при патологии. Компенсаторную суть, на наш взгляд, имеют и два других биохимических признака этого заболевания: избыточное фосфорилирование тау и изменение текучести мембран при активации перекисного окисления нейрональных липидов. Они служат функциональному восстановлению мембран нейронов в условиях нарушения их биохимической структуры для корректного выполнения ими функции нейротрансмиссии и формирования электрического ответа на раздражение [64, 67, 71, 72].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hardy J.A., Higgins G.A. (1992) Science, **256**(5054), 184-185.
2. Koudinov A.R., Matsubara E., Frangione B., Ghiso J. (1994) Biochem. Biophys. Res. Commun. **205**, 1164-1171.
3. Koudinov A.R., Koudinova N.V., Kumar A., Beavis R., Ghiso J. (1996) Biochem. Biophys. Res. Commun., **223**, 592-597.
4. Robinson S.R., Bishop G.M., Munch G. (2003) Bioessays, **25**, 283-288.
5. Begley S. (2004) <http://online.wsj.com/article/SB108145279348578177.html>
6. Begley S. (2004) <http://online.wsj.com/article/SB108206188684384119.html>
7. Begley S. (2004) <http://neurobiologyoflipids.org/news/news2004.html#wsj060804>
8. Mahley R.W., Goldberg S., Hodes R.J. (2004) <http://neurobiologyoflipids.org/news/news2004.html#wsj270404>
9. Bishop G.M., Robinson S.R., Smith M.A., Perry G., Atwood C.S. (2002) Nature, **416**(6882), 677.
10. Koudinov A.R., Smith M.A., Perry G., Koudinova N.V. (2002) <http://www.sciencemag.org/cgi/eletters/296/5575/1991#469>
11. Crowley D. (2003) <http://www.timesonline.co.uk/article/0,,2095-895532,00.html>
12. Koudinov A.R. (2004) <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200304/cmselect/cmsctech/399/399we125.htm>
13. <http://neurobiologyoflipids.org/editors/alexeikoudinov/pdfdocs/submittedletters/koudinov2aansagsveenov02march03.pdf>
14. Begley S. (2004) The Wall Street Journal (9 April 2004) p.B.1
15. <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=499794>
16. Editorial (2010) Lancet, Volume **376**, (9742), 658, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61316-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61316-5/fulltext)
17. Castellani R.J., Lee H.G., Siedlak S.L., Nunomura A., Hayashi T., Nakamura M., Zhu X., Perry G., Smith M.A. (2009) J. Alzheimers Dis., **18**, 447-452.
18. Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V., Cullen W.K., Anwyl R., Wolfe M.S., Rowan M.J., Selkoe D.J. (2002) Nature, **416**, 535-539.
19. Rowan M.J., Klyubin I., Wang Q., Hu N.W., Anwyl R. (2007) Biochem. Soc. Trans., **35**(Pt 5), 1219-23.
20. Selkoe D.J. (2008) Behav. Brain Res., **192**, 106-113.
21. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2002) <http://bmj.com/cgi/eletters/324/7338/656#22216>
22. Biere A.L., Ostaszewski B., Stimson E.R., Hyman B.T., Maggio J.E., Selkoe D.J. (1996) J. Biol. Chem., **271**, 32916-32922.

23. Ladu M.J., Reardon C., Van Eldik L., Fagan A.M., Bu G., Holtzman D.M. (2000) *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **903**, 167-175.
24. Paula-Lima A.C., Tricerri M.A., Brito-Moreira J., Bomfim, T.R., Oliveira F.F., Magdesian M.H., Grinberg L.T., Panizzutti R., Ferreira S.T. (2009) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **41**, 1361-1370.
25. Cedazo-Minguez A., Huttinger M., Cowburn R.F. (2001) *NeuroReport*, **12**, 201-206.
26. Farhangrazi Z.S., Ying H., Bu G., Dugan L.L., Fagan A.M., Choi D.W., Holtzman D.M. (1997) *NeuroReport*, **8**, 1127-1130.
27. Koldamova R.P., Lefterov I.M., Lefterova M.I., Lazo J.S. (2001) *Biochemistry*, **40**, 3553-3560.
28. Whitson J.S., Mims M.P., Strittmatter W.J., Yamaki T., Morrisett J.D., Appel S.H. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **199**, 163-170.
29. Shoji M., Golde T.E., Ghiso J. et al. (1992) *Science*, **258**(5079), 126-129.
30. Anderson J.P., Chen Y., Kim K.S., Robakis N.K. (1992) *J. Neurochem.*, **59**, 2328-2331.
31. Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Esch. F. et al. (1992) *Nature*, **359**(6393), 325-327.
32. Haass C., Schlossmacher M.G., Hung A.Y. et al. (1992) *Nature*, **359**(6393), 322-325.
33. Koudinova N.V., Kontush A., Berezov T.T., Koudinov A.R. (2003) <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/6/>
34. Koudinov A.R., Berezov T.T. (2004) *Acta Neurobiologica Exp.*, **64**, 71-79.
35. <http://koudinov.info/archive/selkoe.html>
36. Kamenetz F., Tomita T., Hsieh H., Seabrook G., Borchelt D., Iwatsubo T., Sisodia S., Malinow R. (2003) *Neuron*, **37**, 925-937.
37. Kamenetz F.R., Tomita T., Borchelt D.R., Sisodia S.S., Iwatsubo T., Malinow R. (2000) *Soc. Neurosci. Abstr.*, **26**, 491.
38. Koudinov A.R., Berezov T.T., Koudinova N.V. (2001) *Neurosci Lett.*, **314**, 115-118.
39. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (1997) *Cell. Biol. Inter.*, **25**, 265-271.
40. Koudinov A.R., Berezov T.T., Kumar A., Koudinova N.V. (1998) *Clin. Chim. Acta*, **270**, 75-84.
41. Koudinov A.R., Koudinova N.V., Berezov T.T., Ivanov Yu.D. (1999) *Clin. Chem. Lab. Med.*, **37**, 993-994.
42. Glenner G.G., Wong C.W. (1984) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 885-890.
43. Gorevic P.D., Rodrigues M.M., Krachmer J.H., Green C., Fujihara S., Glenner G.G. (1984) *Am. J. Ophthalmol.*, **98**, 216-224.
44. Glenner G.G. (1973) *Br. J. Haematol.*, **24**, 533-537.
45. <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=990CE5DC1F30F937A25754C0A963958260>
46. Koudinov A.R., Berezov T.T., Koudinova N.V. (1997) *Soc. Neurosci.*, **23**, 537.
47. Kaye R., Head E., Thompson J.L., McIntire T.M., Milton S.C., Cotman C.W., Glabe C.G. (2003) *Science*, **300**, 486-489.
48. Soreghan B., Pike C., Kaye R., Tian W., Milton S., Cotman C., Glabe C.G. (2002) *Neuromolecular Med.*, **1**, 81-94.
49. Lemkul J.A., Bevan D.R. (2008) *Arch. Biochem. Biophys.*, **470**, 54-63.
50. Hung L.W., Ciccotosto G.D., Giannakis E., Tew D.J., Perez K., Masters C.L., Cappai R., Wade J.D., Barnham K.J. (2008) *J. Neurosci.*, **28**, 11950-11958.
51. Pike C.J., Balázs R., Cotman C.W. (1996) *J. Neurochem.*, **67**, 1774-1777.
52. Pearson H.A., Peers C. (2006) *J. Physiol.*, **15**, 5-10.
53. Steinbach J.P., Muller U., Leist M., Li Z.W., Nicotera P., Aguzzi A. (1998) *Cell Death Differ.*, **5**, 858-866.
54. Lesne S., Ali C., Gabriel C., Croci N., MacKenzie E.T., Glabe C.G., Plotkine M., Marchand-Verrecchia C., Vivien D., Buisson A. (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 9367-9377.

55. Taylor C.J., Ireland D.R., Ballagh I., Bourne K., Marechal N.M., Turner P.R., Bilkey D.K., Tate W.P., Abraham W.C. (2008) *Neurobiol. Dis.*, **31**, 250-260.
56. Askanas V., Engel W.K., Alvarez R.B. (1992) *Neurosci. Lett.*, **143**, 96-100.
57. Torroja L., Packard M., Gorczyca M., White K., Budnik V. (1999) *J. Neurosci.*, **19**, 7793-7803.
58. Yang L., Wang B., Long C., Wu G., Zheng H. (2007) *Neuroscience*, **149**, 768-778.
59. Wang P., Yang G., Mosier D.R., Chang P., Zaidi T., Gong Y.D., Zhao N.M., Dominguez B., Lee K.F., Gan W.B., Zheng H. (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 1219-1225.
60. Yang G., Gong Y.D., Gong K., Jiang W.L., Kwon E., Wang P., Zheng H., Zhang X.F., Gan W.B., Zhao N.M. (2005) *Neurosci. Lett.*, **384**, 66-71.
61. Wang B., Yang L., Wang Z., Zheng H. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 14140-14145.
62. Jaworska-Wilczynska M., Wilczynski G.M., Engel W.K., Strickland D.K., Weisgraber K.H., Askanas V. (2002) *Neurology*, **58**, 438-445.
63. Koudinov A.R., Koudinova N.V., Beisiegel U. (2002) *Neurology online* <http://www.neurology.org/cgi/eletters/58/3/438#263>
64. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2001) *FASEB J.*, **15**, 1858-1860.
65. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2002) *Science*, **295** (5563), 2213.
66. Koudinova N.V., Koudinov A.R. (2002) *Soc. Neurosci. Abstr. online*. Program No.884.2 <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/5/>
67. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2003) *Neurobiol. Lipids*, **1**, 8.
68. Wu J., Anwyl R., Rowan M.J. (1995) *Eur. J. Pharmacol.*, **284**, R1-R3.
69. Wu J., Anwyl R., Rowan M.J. (1995) *euroReport*, **6**, 2409-2413.
70. Schulz P.E. (1996) *Soc. Neurosci. Abstr.*, **22**, 2111.
71. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2001) <http://clinmed.netprints.org/cgi/content/full/2001100005v1>
72. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2003) *Pharmacopsychiatry*, **S36**, 107-112.
73. Koudinova N.V., Koudinov A.R. (2003) *Soc. Neurosci. Abstr.*, Program No. 23.8 *Neurobiol Lipids* **2**, 3. <http://neurobiologyoflipids.org/content/2/3/>
74. Wahrle S.E., Jiang H., Parsadanian M., Kim J., Li A., Knoten A., Jain S., Hirsch-Reinshagen V., Wellington C.L., Bales K.R., Paul S.M., Holtzman D.M. (2008) *J. Clin. Invest.*, **118**, 671-682.
75. Koldamova R. (2007) *Neurobiol. Lipids*, **6**, 1, available at: <http://neurobiologyoflipids.org/content/6/1/>
76. Liu Q., Zerbinatti C.V., Zhang J., Hoe H.S., Wang B., Cole S.L., Herz J., Muglia L., Bu G. (2007) *Neuron*, **56**, 66-78.
77. Koudinov A.R., Koudinova N.V., Berezov T.T. (1996) *Biochem. Mol. Biol. Inter.*, **38**, 747-752.
78. Liu Y., Peterson D.A., Schubert D. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 13266-13271.
79. Koudinova N.V., Berezov T.T., Koudinov A.R. (1996) *FEBS Lett.*, **395**, 20420-20426.
80. Koudinova N.V., Koudinov A.R., Yavin E. (2000) *Neurochem. Res.*, **25**, 653-660.
81. Kuperstein F., Reiss N., Koudinova N., Yavin E. (2001) *J. Neurochem.*, **76**, 758-767.
82. Koudinov A.R., Koudinova N.V. (2005) *J. Neurol. Sci.*, **229-230**, 233-240.
83. Zhang M., MacKenzie I.L., Kovacs D.M. (2003) *Soc. Neurosci. Abstr. Program No. 729.5 Neurobiol. Lipids* **2:3**. <http://neurobiologyoflipids.org/content/2/3/>
84. Hartmann T., Grimm M., Paetzhold A., Grimm H., Ruppert T. (2003) *Soc. Neurosci. Abstr. Program No. 666.3 Neurobiol. Lipids*, **2**, 3. <http://neurobiologyoflipids.org/content/2/3/>
85. Puglielli L., Konopka G., Pack-Chung E., Ingano L.A., Berezovska O., Hyman B.T., Chang T.Y., Tanzi R.E., Kovacs D.M. (2001) *Nat. Cell Biol.*, **3**, 905-912.

Поступила: 02. 05. 2010.

COMPENSATORY MECHANISMS TO HEAL NEUROPLASTICITY IMPAIRMENT UNDER ALZHEIMER'S DISEASE NEURODEGENERATION. I: THE ROLE OF AMYLOID BETA AND ITS' PRECURSOR PROTEIN

A.R. Koudinov^{1,2}, N.V. Koudinova², E.V. Kezlya³, K.M. Kozirev⁴, A.E. Medvedev¹, T.T. Berezov^{1,2}

¹Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Pogodinskaya, 10, Moscow, 119121 Russia; email: koudinov@inbox.ru

²Department of Biochemistry, School of Medicine, Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

³Interhospital Medical Center "Intermedcenter", Moscow, Russia

⁴Department of Pathological Anatomy, North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia Alania, Russia

In-depth scholar literature analysis of Alzheimer's disease neurodegenerative features of amyloid beta protein neurochemistry modification and excessive phosphorylation of tau protein (and associated neuronal cytoskeleton rearrangements) are secondary phenomena. At early disease stage these neurobiochemical mechanisms are reversible and serve to heal an impairment of biophysical properties of neuronal membranes, neurotransmission, basic neuronal function and neuroplasticity, while preserving anatomical and functional brain fields. A β and tau could well serve to biochemically restore physico-chemical properties of neural membranes due to a role these proteins play in lipid metabolism. Under such scenario therapeutic block of aggregation and plaque formation of A β and inhibition of tau phosphorylation, as well as pharmaceutical modification of other secondary neurodegenerative features (such as a cascade of oxidative stress reactions) are unable to provide an effective cure of Alzheimer's disease and related pathologies of the Central and peripheral nervous systems, because they are not arraying primary pathogenetic cause. We review the role of A β in compensatory mechanisms of neuroplasticity restoration under normal physiological condition and Alzheimer's disease.

Key words: amyloid beta, amyloid plaque, Alzheimer's disease, hippocampus, cholesterol, phospholipids, synaptic plasticity, lipoproteins