

УДК 577.112.6

©Коллектив авторов

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПЕПТИДА-МИМЕТИКА АПОЛИПОПРОТЕИНА E Cog1410 НА ТРАНСГЕННЫХ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

**Е.М. Латыпова¹, С.И. Тимошенко¹, Г.А. Кислик¹, М. Витек³,
А.Л. Шварцман^{1,2}, С.В. Саранцева^{1*}**

¹Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова,
188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, Орлова роща; тел.: (81371)46344;
факс: (81371)32303; эл. почта: svesarl@yandex.ru

²Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

³Отдел неврологии, Медицинский центр Университета Дюка, США

На трансгенных линиях *Drosophila melanogaster* с экспрессией генов человека APP и бета-секретазы, проведено изучение нейропротекторных свойств пептидного миметика аполипопротеина E, Cog1410, включающего аминокислотную последовательность рецептор-связывающего домена апоЕ. Экспрессия двойных трансгенов вызвала нейрпатологические процессы, характерные для болезни Альцгеймера (БА): нейродегенерацию, нарушение когнитивные функций и накопление в мозге агрегатов амилоид-бета протеина. Показано, что Cog1410 уменьшает нейродегенерацию в мозге трансгенных мух и восстанавливает когнитивные функции (способность к распознаванию запахов). Полученные результаты позволяют предположить, что Cog1410 является перспективным нейропротектором для разработки терапии БА.

Ключевые слова: апоЕ, Cog1410, болезнь Альцгеймера, *Drosophila melanogaster*.

ВВЕДЕНИЕ

Аполипопротеин E (АпоЕ) человека представляет собой полипептид из 299 аминокислотных остатков, основная функция которого заключается в транспорте липидов и липопротеинов [1]. Независимо от своих функций в обмене липидов, апоЕ представляет собой аполипопротеин центральной нервной системы, регулирующий процессы нейрорегенерации и нейропластичности, является модулятором врожденного и приобретенного иммунного ответа *in vitro* и *in vivo* [2].

Апо Е входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности и является основным лигандом для нескольких типов рецепторов, в первую очередь, рецептора липопротеинов низкой плотности [3]. Последовательность рецептор-связывающего домена апоЕ (133-149,

LRVRLASHLRKLRKRL) была использована для создания пептидного миметика, получившего название Cog133 [4]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что Cog133 сохраняет антиоксидантные и противовоспалительные свойства нативного апоЕ [4-7]. Более того, Cog133 проявлял выраженные нейропротекторные свойства на моделях черепно-мозговой травмы у млекопитающих даже при однократном введении спустя 30 мин после травмы [7]. Укороченный пептидный миметик Cog1410 включает позиции 138-149 апоЕ и содержит в позициях 140 и 145 аминокислоту (Aib) [8]. Cog1410 также сохранял антиоксидантные и противовоспалительные свойства интактного холопротеина *in vitro* и *in vivo* [8, 9]. На модели закрытой черепно-мозговой травмы у мышей было показано, что введение Cog1410

* - адресат для переписки

приводит к значительному снижению смертности, улучшению вестибулярно-моторных и когнитивных функций и лучшей выживаемости нейронов гиппокампа [9].

Цель данной работы заключается в изучении нейропротекторных свойств Cog1410 в трансгенных *Drosophila melanogaster*, секретирующих амилоид бета протеин (A β) и моделирующих нейропатологические признаки БА, включая нейродегенерацию и нарушение когнитивных функций (способность к распознаванию запахов).

МЕТОДИКА

Линии *Drosophila melanogaster*

В работе использованы линии: 1) *UAS-APP*, содержит ген *APP* человека (далее в тексте *APP*); 2) *UAS-APP-Swedish*, содержит ген *APP* человека с мутацией *Swedish* (K670N, M671L), приводящей к наследственной форме БА (далее в тексте *APP-Swedish*); 3) *UAS-BACE*, содержит ген бета-секретазы (*BACE*) человека (далее в тексте *BACE*). Экспрессия трансгенов была проведена в нервных клетках *Drosophila* с использованием тканеспецифического активатора транскрипции *elav-GAL4^{C155}* (далее в тексте *elav*). Линии получены из коллекции *Drosophila* Bloomington Stock Center (США). Во время проведения экспериментов мух содержали на стандартной дрожжевой среде при температуре 25°C и 12-часовом световом дне.

Синтез пептидов

Пептиды Cog1410 – AS-Aib-LRKL-Aib-KRLL [8] и пенетратин (Antp 43-58) – RQIKIWFQNRRMKWKK [10] были синтезированы методом твёрдофазного синтеза пептидов с последовательным наращиванием пептидной цепи на синтезаторе ABI Model 430A (“Applied Biosystems, Inc.”, США). В качестве постоянных защитных групп использовали 2-дихлорбензильную для тирозина, 4-метоксибензильную для цистеина и мезитил-2-сульфонильную для аргинина. Трет-бутилоксикарбонильная группировка была использована в качестве временной защиты альфа-аминогрупп. Удаление боковых защитных группировок и отщепление пептида от полимера производилось под действием безводного фтористого водорода в присутствии м-крезола. С помощью препаративной

обращённо-фазовой хроматографии (хроматограф Gilson, Франция, колонка Prep. Nova-Pak HR C 18, 49×300 мм, 6 мкм) был выделен синтезированный пептидный препарат. Пептид охарактеризован данными аналитической обращённо-фазной ВЭЖХ (хроматограф Gilson, колонка DeltaPak C 18 100A ϕ , 3,9×150 мм, 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин, элюент 0,1% трифторуксусная кислота, градиент ацетонитрила 20-50%), аминокислотного анализа (гидролиз 6N HCl, 24 ч, 110°C; аминокислотный анализатор LKB 4151 “Alpha Plus”, Швеция) и масс-спектрального анализа (масс-спектрометр Voyager-DE BioSpectrometry Workstation, “Per Sepetive Biosystems”, США). Чистота полученных пептидов превышала 95%.

Условия проведения инъекций

Мухи *Drosophila melanogaster* содержались на стандартной дрожжевой среде при 25°C. Пептиды вводили в брюшко мух стеклянными капиллярами диаметром 20-40 мкм. Для разведения пептидов применяли раствор Рингера для насекомых (9 г/л NaCl / 0,42 г/л KCl / 0,25 г/л CaCl₂, 0,2 г/л NaHCO₃). При кормлении пептиды добавляли в дрожжевую среду, которую меняли ежедневно. Использовались следующие концентрации пептидов: Cog1410 – 11,3 мкМ, Antp 43-58 – 11,7 мкМ.

Анализ нейродегенерации в мозге

Головы мух помещали в свежесготовленный 4% параформальдегид на 4 ч при температуре 4°C. Далее проводили заливку объектов в парафин и приготовление парафиновых срезов, толщиной 4-5 мкм. Анализ срезов, окрашенных гематоксилином и эозином (Bio Optica, Италия), был проведён с помощью микроскопа Leica MD2500 (Германия). Площадь нейродегенерации на парафиновых срезах мозга определялась в программе Image J (<http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>, “Particle Analysis”, США). Анализировали 6 образцов мозга каждого генотипа для каждой временной точки.

Анализ способности к обучению и запоминанию

Тест проводился по методике, предложенной [11], на установке, модифицированной в работе [12]. Во время тренировки 50-70 мух помещали в тестовую трубку,

куда подавалось вещество с сильным запахом (3'-октанол или 4-метилциклогексанол). Продувание вещества сопровождалось подачей электрического тока на специальную металлическую пластину, расположенную внутри тестовой трубки в течение 60 с. Далее в течение 60 с подавался воздух без вещества и электрошока, а затем в течение 60 с второе пахнущее вещество (3'-октанол или 4-метилциклогексанол по выбору) без электрошока. Сразу же после тренировки была измерена способность к обучению, как предоставление животным возможности выбора между 3'-октанолом и 4-метилциклогексанолом в течение 120 с.

Через 90 мин измерялась способность к запоминанию как предоставление животным возможности выбора между 3'-октанолом и 4-метилциклогексанолом. Индекс обучения и индекс запоминания вычислялись путём вычитания числа мух, сделавших неправильный выбор из числа мух, сделавших правильный выбор, делённое на общее число мух и умноженное на 100. Все тесты проводились в одинаковое время суток, при температуре +25°C в тёмной комнате при красном свете.

Анализ содержания Аβ

Определение Аβ проводили на парафиновых срезах мозга иммуно-гистохимическим методом с антителами 4G8 ("Sigma", США) и вторичными антителами, конъюгированными со щелочной фосфатазой ("Santa Cruz Biotechnology", США). Окраска препаратов проводилась с использованием реагента 1 Step NBT/BCIP ("Pierce", США).

Статистическая обработка

Достоверность различий между контролем и вариантами эксперимента определяли с помощью метода однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и теста Тьюки-Крамера (Tukey-Kramer test) программы Kurplot. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментальных исследованиях нейродегенеративные заболевания (НЗ) изучаются на моделях культур клеток и модельных организмах. К числу последних относится плодовая мушка *Drosophila melanogaster*. Являясь сложным многоклеточным организмом, плодовая

мушка представляет собой промежуточную модельную систему между простейшими одноклеточными организмами и модельными системами млекопитающих. На сегодняшний день *Drosophila melanogaster* является наиболее изученным во всех биологических аспектах модельным объектом. В последнее время она стала использоваться как экспериментальная модель для изучения механизмов лежащих в основе развития заболеваний человека, и, в частности, НЗ. Во многом это связано с существованием схожести основных клеточных процессов и эволюционного консерватизма между генами человека и дрозофилы. Успешная расшифровка геномов человека и дрозофилы показала, что более 50% генов дрозофилы имеют гомологов у человека, и в то же время не менее 60%-70% генов болезней человека имеют своих двойников у дрозофилы [13]. Эти данные инициировали исследования нормальных биологических эффектов генов, вовлеченных в НЗ, на более простом и удобном в генетическом плане объекте. Дрозофила имеет сложно устроенный мозг, хорошо развитую нервную систему и поведенческие (обучение и память) реакции, которые приближают плодную мушку к позвоночным. В настоящее время *Drosophila melanogaster* широко используется не только для изучения патогенеза нейродегенеративных заболеваний, но и для поиска средств лечения этих заболеваний [14]. Это могут быть как химические вещества, которые добавляют в корм, так и вещества пептидной природы, эффект которых изучают при их генетической экспрессии в организме [15]. На сегодняшний день имеется несколько работ, проведённых на *Drosophila*, где тестировались соединения для лечения БА [16-18] путём добавления непосредственно в питательную среду для мух. Химические модуляторы процессинга APP, ингибирующие гамма-секретазу, приводили к снижению уровня Аβ, уменьшению нейродегенерации и увеличению жизни животных [16, 17]. Надо отметить, что в последнее время число работ по тестированию различных потенциальных терапевтических соединений на *Drosophila melanogaster* постоянно растёт [19].

В настоящей работе мы исследовали терапевтические свойства пептида Cogl410 на модели амилоидоза и нейродегенерации в *Drosophila melanogaster*. Для создания этой модели мы экспрессировали в нервных клетках *Drosophila* ген APP человека или ген APP человека с мутацией

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ COG1410 НА *D. MELANOGASTER*

Swedish, приводящей к развитию семейной формы БА, и бета-секретазу человека. У человека в протеолитическом процессинге APP, приводящем к образованию бета-амилоида (A β), участвуют мембранные протеазы, названные бета- и гамма-секретазами. У *Drosophila* представлены все компоненты белкового комплекса, ответственного за активность гамма-секретазы, но отсутствует активность бета-секретазы, а гомолог APP, белок APPL, не содержит последовательности A β [20]. Поэтому для генерации A β необходимы двойные трансгены, экспрессирующие бета-секретазу и полноразмерный APP человека. Ранее мы показали, что эти трансгены воспроизводят основные характеристики семейной формы болезни Альцгеймера: у них происходит образование и отложение в мозге амилоидного пептида, развивается нейродегенерация и наблюдается снижение способности к обучению и запоминанию [21]. В качестве контрольного пептида нами был использован векторный пептид пенетратин, способный

проходить через ГЭБ млекопитающих и *Drosophila* [10, 22, 23].

Для анализа действия пептида Cog1410 на нейродегенерацию мы использовали как метод инъекций пептида в брюшко мух, так и добавление пептида в корм животным. Инъекция пептидов проводилась каждые четыре дня, начиная со второго дня жизни. При кормлении мухи сразу же после вылупления переносились и содержались на среде с Cog1410, которая менялась ежедневно. На тридцатый день после вылупления на парафиновых срезах мозга мух, окрашенных эозин-гематоксилином оценивали нейродегенерацию, которая проявляется у *Drosophila* в виде вакуолей различного размера в нейропиле и в местах расположения нервных клеток (рис. 1). В программе Image J на срезах определяли площадь, занимаемую вакуолями и площадь мозга, а также их процентное соотношение. В таблице 1 представлены данные по анализу нейродегенерации, согласно которым, инъекции пептида Cog1410, как и содержание мух на среде с пептидом,

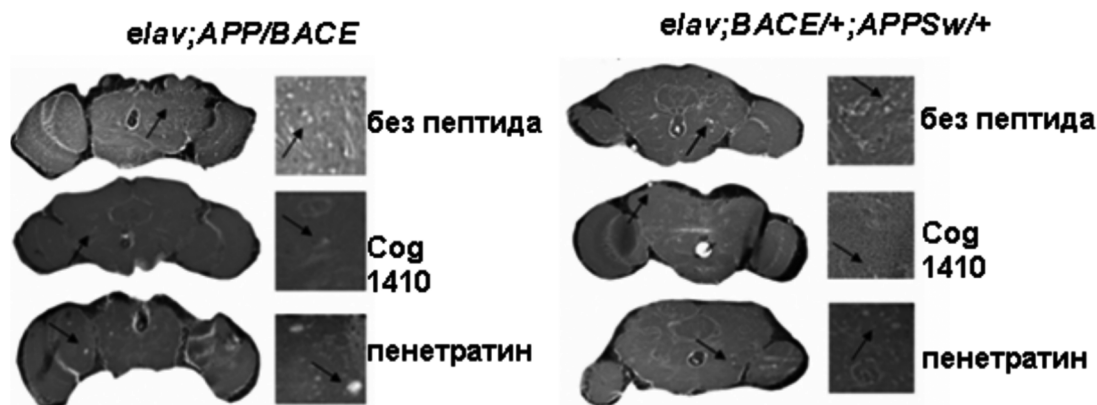


Рисунок 1. Эффект пептида Cog 1410 на нейродегенерацию в мозге трансгенных мух. Стрелками показаны вакуоли. Масштаб: правая колонка – 50 мкм, левая колонка – 10 мкм.

Таблица 1. Действие пептида Cog1410 на нейродегенерацию в мозге трансгенных мух.

Генотип	Вариант опыта		
	без пептида, % нейродегенерации	инъекции пептида, % нейродегенерации	кормление пептидом % нейродегенерации
Cog1410			
<i>elav; APP / BACE</i>	20,0 \pm 2,8	4,4 \pm 0,7*	5,0 \pm 0,4*
<i>elav; BACE/+; APP-Sw/+</i>	18,3 \pm 4,6	7,5 \pm 0,9*	6,2 \pm 0,5*
Пенетратин			
<i>elav; APP / BACE</i>	20,0 \pm 2,8	16,6 \pm 2,0	18,9 \pm 0,8
<i>elav; BACE/+; APP-Sw/+</i>	18,3 \pm 4,6	14,8 \pm 3,2	13,6 \pm 2,38

Примечание. Здесь и в таблице 2 * - отмечены статистически значимые результаты (p<0,05).

приводили к значительному уменьшению площади нейродегенерации в мозге мух, в отличие от контрольного пептида пенетратина. Мы также исследовали иммуногистохимическим методом действие пептида Cog1410 на распределение отложений Аβ в мозге трансгенных мух 30-ти дневного возраста. Анализ, проведённый на парафиновых срезах мозга, не выявил значительных различий в распределении Аβ в контрольных (без пептида) и опытных (с добавлением пептида Cog1410) вариантах (рис. 2).

Влияние добавленного в корм мух пептида Cog1410 на обучение и память было исследовано у 7-8 дневных и 21-22 дневных мух. Как видно из представленных в таблице 2 данных, на 7-8 день не наблюдалось статистически достоверного улучшения обучения и памяти ни при применении Cog1410, ни при использовании контрольного пептида. Иная картина наблюдалась на 21-22 день. Индекс обучения и запоминания увеличивался примерно в 2-3 раза у мух обоих генотипов (*elav;APP/BACE* и *elav;BACE;APPSw*) при содержании их на среде с Cog1410.

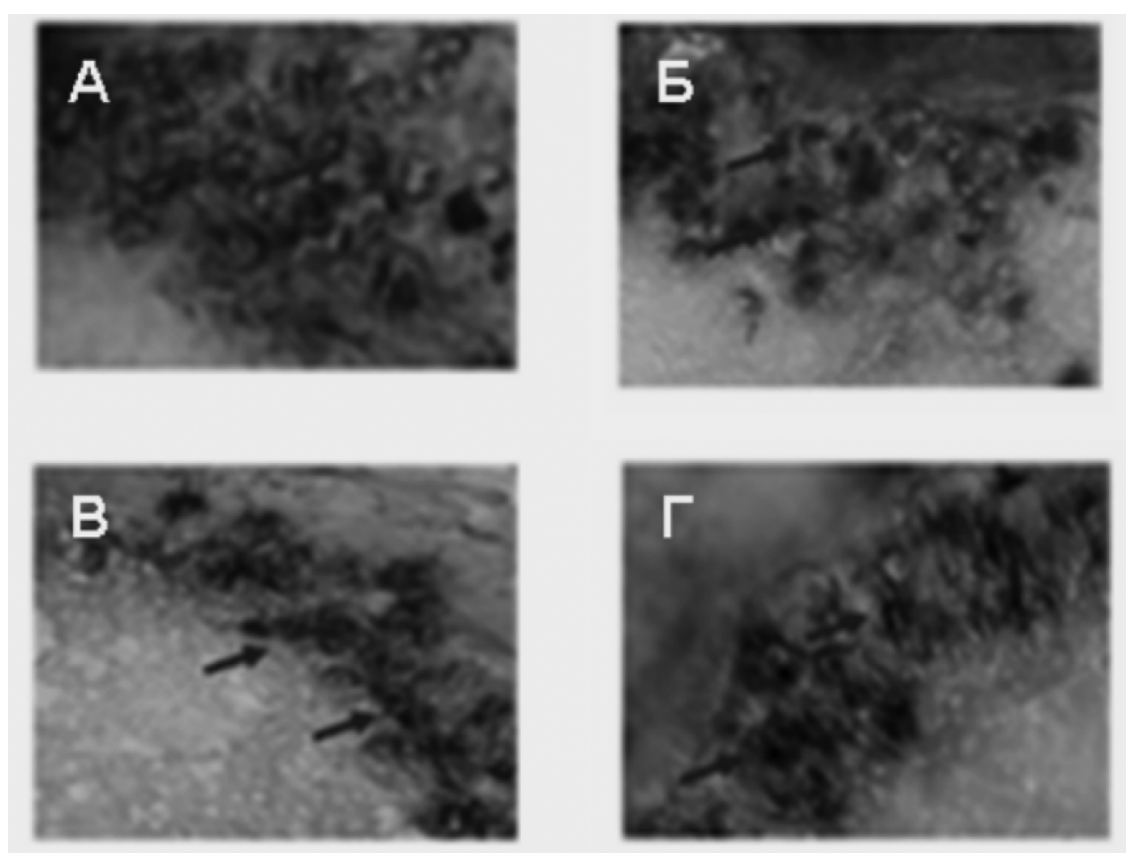


Рисунок 2. Эффект Cog1410 на отложения Аβ в мозге *Drosophila melanogaster*. Иммуногистохимия, антитела 4G8. А – *elav; APP/BACE*, Б – *elav; APP/BACE* + Cog1410, В – *elav; BACE/+; APP-Sw/+*, Г – *elav; BACE/+; APP-Sw/+* + Cog1410. Световая микроскопия. Увеличение объектива – ×65. Стрелками указаны амилоидные отложения.

Таблица 2. Действие пептида Cog1410 на обучение и запоминание трансгенных мух.

Генотип	Вариант опыта	Индекс обучения (%)		Индекс запоминания (%)	
		7-8 день	21-22 день	7-8 день	21-22 день
<i>elav;APP/BACE</i>	без пептида	9,3±2,9	5,3±1,2	10,4±2,2	4,7±2,0
	+Cog1410	8,3±3,9	20,0±6,3*	9,3±3,6	18,1±3,7*
	+пенетратин	6,0±1,1	6,2±1,3	6,1±2,7	3,6±1,5
<i>elav;BACE/+; APPSw/+</i>	без пептида	19,1±4,1	8,2±3,0	13,6±2,5	3,7±1,8
	+Cog1410	23,1±4,8	21,5±5,7*	16,5±2,8	14,2±4,0*
	+пенетратин	28,7±6,5	10,7±1,7	10,4±2,1	4,0±1,1

Ранее мы показали, что Cog133 и его аналог Cog112, включающий последовательности Cog133 и векторного пептида пенетратина, представляющего собой часть белка Antennapedia (Ant) *Drosophila melanogaster*, подавляют нейродегенерацию и восстанавливают когнитивные функции на модели болезни Альцгеймера (БА) в трансгенных *Drosophila melanogaster* [21]. Эффект Cog1410 был выражен значительно сильнее, указывая на то, что этот миметик является наиболее перспективным в качестве нейропротектора.

Природа нейрозащитных функций пептидных миметиков АпоЕ в настоящий момент не ясна, и требует дальнейшего изучения. Электро-физиологические эксперименты показали, что Cog133 способен ингибировать рецептор NMDA (N-methyl-D-aspartate) (NMDAR) [24]. При БА развивается повышенная активность NMDA-рецепторов, связанная со стабильным избыточным высвобождением глутамата, что приводит к подавлению активности мембранной Na^+/K^+ -АТФазы, массивному проникновению ионов Ca^{2+} в клетку, и к значительному повышению его внутриклеточной концентрации. Описанный механизм инициирует целый ряд патологических метаболических процессов, вызывающих в конечном итоге нейродегенерацию. Гиперактивация глутаматергической системы также способствует ослаблению холинергической нейротрансмиссии и усугублению когнитивного дефицита. Таким образом, наблюдаемое нами снижение уровня нейродегенерации и улучшение способности животных к обучению и запоминанию при применении Cog1410 может связано с его косвенным действием на NMDA рецепторы. С другой стороны, пептиды – миметики АпоЕ способны препятствовать развитию воспалительных реакций, ингибируя активацию NFkB [25]. Интересно, что Toll-NFkB сигнальный путь опосредованно определяет нейропатологические эффекты в *Drosophila* [26]. Следовательно, наблюдаемые нами эффекты Cog1410 могут быть также следствием указанного ингибирования активации NFkB. Принимая во внимание наши собственные данные, и данные, полученные другими исследователями, мы предполагаем, что эффекты апоЕ миметиков обусловлены прямым или опосредованным взаимодействием последних

с агентами, модулирующими в первую очередь воспалительные и нейрозащитные реакции организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведённые эксперименты показали, что пептид-миметик аполипопротеина Е Cog1410 способен блокировать нейродегенерацию и улучшать когнитивные функции трансгенных *Drosophila melanogaster* с экспрессией APP человека. Следует отметить, что вопрос разработки стратегии терапевтического лечения БА в настоящее время остается открытым. Например, для БА в настоящее время не известно ни одного фармакологического препарата, который бы мог, если не предотвратить, то, по крайней мере, замедлить течение этого фатального заболевания. Таким образом, разработка препаратов, которые ингибировали бы олигомеризацию Аβ и одновременно предотвращали развитие клинического синдрома, способствовала бы лучшему пониманию патогенеза заболевания. Таким препаратом мог бы быть нейропротектор, восстанавливающий синаптические и когнитивные функции. Мы полагаем, что пептидные миметики аполипопротеина Е, в частности Cog1410, являются перспективными агентами для разработки лекарственной терапии БА.

Работа поддержана грантами Российского Фонда фундаментальных Исследований (№ 12-04-00898-а и № 13-04-00089-а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Newhouse Y., Weisgraber K.H. (2011) Methods. Mol. Biol., **670**, 127-140.
2. Mahley R.W., Rall S.C. Jr. (2000) Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., **1**, 507-537.
3. Hatters D.M., Peters-Libeu C.A., Weisgraber K.H. (2006) Trends Biochem. Sci., **31**(8), 445-454.
4. Laskowitz D.T., Thekdi A.D., Thekdi S.D., Han S.K., Myers J.K., Pizzo S.V., Bennett E.R. (2001) Exp. Neurol., **167**(1), 74-85.
5. Misra U.K., Adlakha C.L., Gawdi G., McMillan M.K., Pizzo S.V., Laskowitz D.T. (2001) J. Leukoc. Biol., **70**(4), 677-683.
6. Aono M., Lee Y., Grant E.R., Zivin R.A., Pearlstein R.D., Warner D.S., Bennett E.R., Laskowitz D.T. (2002) Neurobiol. Dis., **11**(1), 214-220.

7. Lynch J.R., Wang H., Mace B., Leinenweber S., Warner D.S., Bennett E.R., Vitek M.P., McKenna S., Laskowitz D.T. (2005) *Exp. Neurol.*, **192**(1), 109-116.
8. Laskowitz D.T., Fillit H., Yeung N., Toku K., Vitek M.P. (2006) *Acta Neurol. Scand.*, **114**(Suppl. 185), 15-20.
9. Hoane M.R., Kaufman N., Vitek M.P., McKenna S.E. (2009) *J. Neurotrauma*, **26**(1), 121-129.
10. Derossi D., Joliot A.H., Chassaing G., Prochiantz A. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 10444-10450.
11. Tully T., Quinn W.G. (1985) *J. Comp. Physiol.*, **157**(2), 263-277.
12. Krashes M.J., Waddell S. (2010) in: *Drosophila neurobiology. A laboratory manual*. Cold Spring Harbor, New York. pp. 421-449.
13. Fortini M.E., Bonini N.M. (2000) *Trends Genet.*, **16**(4), 161-7.
14. Crowther D.C., Kinghorn K.J., Miranda E., Page R., Curry J.A., Duthie F.A., Gubb D.C., Lomas D.A. (2005) *Neuroscience*, **32**, 123-135.
15. Nagai Y., Fujikake N., Ohno K., Higashiyama H., Popiel H.A., Rahadian J., Yamaguchi M., Strittmatter W.J., Burke J.R., Toda T. (2003) *Hum. Mol. Genet.*, **12**(11), 1253-1259.
16. Finelli A., Kelkar A., Song H.-J., Yang H., Konsolaki M. (2004) *Mol. Cell. Neurosci.*, **26**(3), 365-375.
17. Greeve I., Kretschmar D., Tschape J.-A., Beyn A., Brellinger C., Schweizer M., Nitsch R.M., Reifegerste R. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 3899-3906.
18. Chakraborty R., Vepuri V., Mhatre S.D., Paddock B.E., Miller S., Michelson S.J., Delvadia R., Desai A., Vinokur M., Melicharek D.J., Utreja S., Khandelwal P., Ansaloni S., Goldstein L.E., Moir R.D., Lee J.C., Tabb L.P., Saunders A.J., Marenda D.R. (2011) *PLoS One*, **6**(6), e20799.
19. Pandey U.B., Nichols C.D. (2011) *Pharmacol. Rev.*, **63**(2), 411-436.
20. Luo L., Martin-Morri L.E., White K. (1990) *J. Neurosci.*, **10**, 3849-3861.
21. Sarantseva S., Timoshenko S., Bolshakova O., Karaseva E., Rodin D., Schwarzman A.L., Vitek M.P. (2009) *PLoS One*, **4**(12), e8191.
22. Саранцева С.В., Большакова О.И., Тимошенко С.И., Колобов А.А., Витек М.П., Шварцман А.Л. (2009) *Биомед. химия*, **55**, 41-49.
23. Саранцева С.В., Большакова О.И., Тимошенко С.И., Колобов А.А., Витек М.П., Шварцман А.Л. (2010) *Бюлл. exper. биол. мед.*, **150**(10), 402-405.
24. Sheng Z., Prorok M., Brown B.E., Castellino F.J. (2008) *Neuropharmacology*, **55**, 204-214.
25. Singh K., Chaturvedi R., Asim M., Barry D.P., Lewis N.D., Vitek M.P., Wilson K.T. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 16752-16761.
26. Tan L., Schedl P., Song H.J., Garza D., Konsolaki M. (2008) *PLoS One*, **3**, e3966.

Поступила: 13. 05. 2013.

INVESTIGATION OF NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF APOLIPOPROTEIN E PEPTIDE MIMETIC COG1410 IN TRANSGENIC LINES OF *DROSOPHILA MELANOGASTER*

E.M. Latypova¹, S.I. Timoshenko¹, G.A. Kislik¹, M.P. Vitek³, A.L. Schwarzman^{1,2}, S.V. Sarantseva¹

¹Petersburg Institute of Nuclear Physics,
Orlova roshcha, Gatchina, 188300 Russia; tel.: (81371)46344; fax: (81371)32303;
e-mail: svesar1@yandex.ru

²Institute for Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences,
St. Petersburg, Russia

³Division of Neurology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

The neuroprotective activity of apolipoprotein E (apoE) peptide mimetic Cog1410, containing amino acid sequence of the receptor-binding domain apoE, has been investigated in transgenic lines of *Drosophila melanogaster* expressing human *APP* and beta-secretase. Expression of two transgenes caused neuropathological processes attributed to Alzheimer's disease: neurodegeneration, cognitive abnormality and amyloid deposits formation in brain. It was shown that Cog 1410 reduces neurodegeneration in brain of transgenic flies and improves cognitive functions (odor recognition). These data suggest that Cog1410 is a potential neuroprotector that can be used in AD treatment.

Key words: apoE, Cog1410, Alzheimer's disease, *Drosophila melanogaster*.