Биомедицинская химия, 2015 том 61, вып. 1, с. 57-69.

УДК 577.344

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е.Е. Дубинина*, Л.В. Щедрина, Н.Г. Незнанов, Н.М. Залуцкая, Д.В. Захарченко

Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,
193019 г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; факс: (812) 670-02-26;
эл. почта: eedubinina@rambler.ru

Обобщены литературные данные о значимости окислительного стресса в качестве одного из патогенетических звеньев болезни Альцгеймера. Отражены основные специфические и неспецифические пути генерации активных форм кислорода при развитии болезни. Показано влияние генерируемых активных форм кислорода на функциональную активность клеток – апоптоз и митотический цикл. Роль узловой регуляторной системы клеток при этом выполняют процессы фосфорилирования/дефосфорилирования, что сопряжено с интенсивным фосфорилированием белка tau, белков, участвующих в митозе. При болезни Альцгеймера нарушается регулирующая функция пептидил-пролилизомераз, в частности, Pin1, связанная с поддержанием сбалансированного состояния процессов фосфорилирования/дефосфорилирования. Учитывая многофакторность нарушения контроля клеточного цикла, следует рассматривать этот процесса с позиций общего состояния метаболических процессов, одну из ключевых позиций которых при старении организма занимает окислительный стресс.

Ключевые слова: окислительный стресс, активные формы кислорода, болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, апоптоз, митотический цикл.

ВВЕДЕНИЕ

Свободнорадикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих болезней в старческом возрасте. Старение – это комплексный биологический процесс, связанный с прогрессирующим снижением физиологических и биохимических функций индивидуальных тканей или органов. Особое значение в процессе старения приобретает окислительный стресс (ОС), так как он носит прогрессирующий и нарастающий характер независимо от действия антиоксидантной терапии и изменения внешних условий обитания организма. Впервые свободнорадикальная теория старения была сформулирована Harman D. и развита в последующих его исследованиях [1].

Согласно свободнорадикальной теории, в процессе старения наблюдается интенсивная генерация активных форм кислорода (АФК), снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ) – ферментативной и неферментативной. А это, в свою очередь, является причиной нарастания молекулярных повреждений мембран и генетического аппарата клетки, вызванных окислительной деструкцией белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов, и ослабления функции защитных механизмов организма.

Состояние ОС фактически охватывает весь организм, но интенсивность его проявления, определенная специфика изменения отдельных компонентов антиоксидантной (АОС) и прооксидантной систем (ПОС) может быть разной в разных тканях, что обусловлено их структурной организацией, особенностями биохимических процессов и функциональной

* - адресат для переписки

активностью. Нервная ткань относится к тканям, обладающим высокой чувствительностью к окислительному стрессу. Это обусловлено её анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями. Метаболические процессы в мозговой ткани отличаются высокой зависимостью от насыщения кислородом, интенсивным метаболизмом биогенных аминов, высоким уровнем ненасыщенных жирных кислот, металлов переменной валентности, неравномерным распределением в разных отделах мозга отдельных ферментов-антиоксидантов, в частности, каталазы [2, 3].

Известно, что биохимические изменения в тканях, вызванные интенсивной генерацией АФК при состоянии ОС, в основном, имеют общие закономерности и носят однотипный характер на молекулярном уровне, хотя причины, вызывающие интенсификацию свободнорадикальных процессов, могут быть разными. Общим является усиление свободнорадикальных процессов и снижение буферной ёмкости АОЗ, нарушение её мобилизации в ответ на повышение активности ПОС [4].

1. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ГЕНЕРАЦИИ АФК ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Интенсивная генерация АФК в нервной ткани при болезни Альцгеймера (АБ) также имеет общие источники и связана с нарушениями системы тканевого дыхания митохондрий, метаболизма арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантиноксидазы, с воспалительной реакцией в микроглии [3, 5, 6].

ОС является не только тем фоном, на котором развивается болезнь Альцгеймера (АБ), но и выступает в качестве одного из ранних патогенетических звеньев заболевания [7, 8]. Возникает вопрос, почему у отдельных людей пожилого возраста ОС провоцирует возникновение и развитие АБ?

В последнее время учёные пытаются найти пусковые механизмы, которые способствуют развитию АБ у людей пожилого возраста. Известно, что возникновение семейной формы АБ в более молодом возрасте обусловлено мутацией трёх генов: на 21-й хромосоме – гена амилоидного предшественника (APP), на 14-й – гена пресенилина-1 и на 1-й – гена пресенилина-2. В пожилом возрасте развитие заболевания связывают с состоянием ОС. Однако нет чёткой картины относительно специфики многочисленных показателей ОС при развитии АБ [9-11].

В целом показано, что для людей, страдающих АБ, характерно более выраженное изменение свободнорадикальных процессов по сравнению с пожилыми людьми того же возраста, что сопровождается интенсивной генерацией АФК. Это может быть обусловлено нарушением функциональной активности системы тканевого дыхания митохондрий, что приводит к усугублению состояния гипоксии мозговой ткани и повышению их чувствительности к токсическому воздействию возбуждающих аминокислот [12-16].

В изучении патогенеза АБ большое внимание уделяется роли металлов переменной валентности, как одного из источников АФК [17-20]. При АБ обнаружена аккумуляция железа в гиппокампе, коре головного мозга, базальных ядрах Мейнерта, сенильных бляшках и внутриклеточных нейрофибриллярных клубочках (NFT), с которыми связана интенсивная генерация АФК [21-23]. Было выдвинуто предположение о том, что развитие АБ обусловлено токсическим действием Al^{3+}, высокое содержание которого было обнаружено в нейронах и некоторых других отделах мозга умерших больных. Ионы алюминия ускоряют Fe^{2+}-зависимую пероксидацию, приводя, таким образом, к повышенной генерации АФК и гибели нейронов [3, 24, 25]. Есть основания полагать, что проникновение в мозг ионов алюминия – это вторичный процесс, обусловленный нарушением защитной функции гематоэнцефалического барьера вследствие ОС.

ОС может стимулировать дополнительное повреждение мозга через сверхэкспрессию индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS) синтаз оксида азота, что сопровождается продукцией $NO^{\bullet}$, который взаимодействует с супероксид-анион радикалом, генерируя пероксинитрит-анион ($ONOO^-$). Последний участвует в образовании 3-нитротирозина, реагируя с белками, или нитрозотиолов при взаимодействии с сульфгидрильными компонентами. В посмертных тканях больных с АБ обнаружено повышенное содержание нитротирозиновых остатков белков, связанное с интенсивной генерацией $ONOO^-$ [26].

При нейропатологии альцгеймеровского типа наблюдается экспрессия миелопероксидазы (МПО) в ткани головного мозга человека. Повышение уровня фермента выявлено в различных отделах коры мозга, включая лобные доли, височные доли и гиппокамп, по сравнению со здоровым мозгом человека. Параллельно в культивируемых нейронах из гиппокампа и новой коры крыс было обнаружено повышение не только уровня белка МПО, но и соответствующей мРНК.

Все это свидетельствует о прооксидантном действии МПО в ткани мозга человека при АБ. Подтверждением этого является повышение в гиппокампе уровня 3-хлортирозина и битирозина – продуктов окисления за счёт катализируемой МПО реакции [27].

Таким образом, нарушение метаболических процессов при АБ способствует интенсивной генерации АФК. Однако все эти перечисленные процессы не являются специфическими для данного заболевания, хотя они и свидетельствуют о кардинальной роли ОС в патогенезе АБ [28].

2. β-АМИЛОИД И ЕГО РОЛЬ В ГЕНЕРАЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время в качестве основных медиаторов патогенеза болезни АБ рассматривают β-амилоид (Aβ) и белок tau (τ) [29, 30].

Известно, что развитие пресенильной деменции альцгеймеровского типа связано с накоплением β-амилоида в виде амилоидных бляшек, внутриклеточным скоплением нейрофибриллярных сплетений, уменьшением плотности синапсов и их потерей. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют в пользу “амилоидной каскадной гипотезы” АБ, согласно которой конформационные изменения амилоидного белка и его нейротоксичность играют центральную роль в патогенезе заболевания. С метаболизмом Aβ связана также и генерация АФК [17, 31-35].

Aβ существует в растворимой и нерастворимой формах, включая агрегаты, растворимые мономеры, олигомеры, профибриллы и фибриллы [7, 8, 36, 37]. Недавние исследования показали, что растворимые олигомеры являются более токсичными, чем Aβ фибриллы [38, 39]. Такие ионы металлов, как алюминий, цинк, медь, железо влияют на олигомеризацию и конформационные изменения Aβ за счёт образования поперечных сшивок.

Aβ, обнаруженный в мозге человека, представлен Aβ (1-40) и Aβ (1-42) пептидами, которые образуются в результате протеолиза интегрального мембранного белка известного как белок предшественник амилоида (APP), который осуществляют β- и γ-секретазы. Aβ (1-42) имеет критический метиониновый остаток в положении 35, с которым связывают токсичность Aβ [40-42]. Это обусловлено образованием сульфуранил-радикала ($MetS^{\bullet+}$), который инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительную модификацию белков (ОМБ) в нейронах мозга при АБ [43].

Этот радикал, взаимодействуя с кислородом, генерирует метионинсульфоксид и супероксидный анион-радикал [44]. Метионинсульфоксид может подвергаться дальнейшему необратимому окислению с образованием метионинсульфона или разрушаться за счёт действия метионинсульфоксидредуктазы [45]. При АБ обнаружено снижение активности этого фермента в мозговой ткани [46]. Именно с метионинсульфоксидом связывают нейротоксические свойства Aβ (1-42) и модуляцию ОС. Считают, что вторичная структура Aβ (1-42), представленная в виде спиралевидного небольшого олигомера, в мембранном слое липидов способствует усугублению токсических свойств пептида [47]. Кроме того ($MetS^{\bullet+}$), участвуя в генерации MetO за счёт реакции с кислородом, инициирует окислительную деструкцию белков [48, 49].

Aβ (1-40) также нейротоксичен. В сенильных бляшках находится в большом количестве Aβ (1-40) MetSO. Наличие $MetS^{\bullet+}$ в пептиде сопровождается образованием α-карбонил-центрированного радикала. Это повышает гидрофобность окружающего пространства и способствует инициации ПОЛ, что является ранним и критическим показателем токсичности пептидов [40].

Существует мнение, что накопление Aβ в мозге и развитие когнитивных расстройств при АБ обусловлены не только его интенсивным синтезом, но и нарушением оттока Aβ из мозга в кровь через гематоэнцефалический барьер [50]. Главной обменной помпой очистки мозга от Aβ являются рецепторы белка, связанного с липопротеинами низкой плотности – (LRP1) [51-54]. Этот мембраносвязанный белок состоит из 2 нековалентно связанных субъединиц α и β [55]. 515-кДа α-субъединица является экстрацеллюларной, нековалентно связанной с трансмембранной 85-кДа β-субъединицей и ответственна за связывание лиганда. Цитоплазматический домен β-субъединицы взаимодействует с адаптерными белками, участвующими в клеточной сигнализации [53]. В настоящее время предполагают, что рецепторный белок LRP1 участвует в оттоке Aβ из мозга. Возможно, в условиях ОС Aβ окисляет LRP1, тем самым повреждая собственный транспорт. Показано, что при АБ продукты ПОЛ, в частности, 4-гидроксиноненаль (4-HNE), связываются в гиппокампе с LRP1, снижая его роль в качестве транспортного белка. Таким образом, у больных с АБ нарушается транспортная функция LRP1 [56]. Предполагают, что окисление LRP1 в крови является фактором риска для АБ [51].

Цитотоксическое действие Aβ обусловлено его способностью нарушать функцию митохондрий, проявлять прооксидантную активность за счёт связывания с металлами переменной валентности, особенно, медью и железом [52].

Aβ, инкубированный с изолированными митохондриями мозга крыс, вызывает значительное снижение активности III и IV дыхательных комплексов митохондрий и активности цитохромоксидазы, альфа-кетоглутарат-дегидрогеназы и пируватдегидрогеназы [17, 57]. В нейрофибриллярных сплетениях, липофусцинах обнаруживают редокс-активное железо, связанное с Aβ, что сопряжено с генерацией •OH [58, 59]. Некоторые исследователи рассматривают липофусцины как терминальную фазу аутофагоцитируемых лизосом, которые захватывают богатые железом митохондрии [60].

Aβ, экстрагированный из ткани мозга умерших людей, вызывает окислительную модификацию белков, что приводит к образованию карбонильных производных, снижению содержания гистидина, образованию битирозиновых сшивок, повышению гидрофобности белков и снижению их чувствительности к протеазам [61, 62].

Однако, исследования последних лет показали, что фактически окислительное повреждение нуклеиновых кислот, липидов, белков нейронов предшествует и способствует интенсивному синтезу Aβ при АБ [63, 64].

Группой американских исследователей была выдвинута гипотеза, что Aβ играет своего рода защитную антиоксидантную функцию [32, 65]. Положительную корреляцию между уровнем β-амилоида и деменцией рассматривают как защитную компенсаторную реакцию в ответ на развитие патологического процесса.

Существуют веские доказательства, что ОС является ранним патологическим проявлением заболевания и связан с увеличением уровня Aβ [64, 66]. Авторы считают, что белки такого типа как Aβ индуцируются ОС с целью уменьшения окислительного повреждения за счёт их участия в качестве антиоксиданта. Показано, что Aβ может действовать как СОД, участвуя в дисмутации супероксидного анион-радикала [67].

Хотя известно, что в опытах *in vitro* фибриллярные и агрегированные формы Aβ, присутствующие в сенильных бляшках, являются цитотоксическими, однако, *in vivo* наличие и уровень Aβ слабо коррелируют с началом и степенью тяжести АБ [68]. Обнаружено, что у большого числа людей в тканях мозга содержится Aβ в таком же количестве, как и у больных АБ [69].

Однако, предположение о роли Aβ в качестве антиоксиданта является довольно спорным [70]. Вероятно, более интенсивный синтез этих белков на начальных стадиях заболевания действительно можно рассматривать как своего рода защитную реакцию на состояние длительного ОС у пожилых людей, связанную с проявлением антиоксидантной активности. По мере развития заболевания начинает чётко проявляться токсическое действие Aβ и белка tau, обусловленное, в первую очередь, взаимодействием с металлами переменной валентности [71, 72].

Повышение Aβ, обнаруженное в гиппокампе и в коре головного мозга, сопряжено с высоким уровнем ОМБ, ПОЛ, окислительным повреждением ДНК и РНК. Области мозга с низким уровнем Aβ, такие как мозжечок, не обладают маркерами ОС [73, 74]. Таким образом, при АБ создаются условия для интенсивной генерации АФК, обусловленной включением специфических (Aβ) и неспецифических путей, что приводит к нарушению основных ключевых процессов в нейронах, осуществляющих за счёт мультикаталитических комплексов регуляцию метаболизма кальция, фосфорилирования/дефосфорилирования белков, активности факторов транскрипции и гидролиз фосфолипидов [75]. А это, в свою очередь, ведёт к нарушению функциональной активности клеток.

3. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК (АПОПТОЗ И МИТОЗ) ПРИ АБ

Известно, что АФК активно включаются в регуляцию функциональной активности клеток в норме и при патологии. Это влияние АФК осуществляется за счёт их участия в работе регуляторных систем клеток, одной из которых являются процессы фосфорилирования/дефосфорилирования.

В метаболизме и функционировании клеток фосфорилирование/дефосфорилирование приобретает ключевое значение и зависит от сбалансированности действия ферментов, участвующих в этих процессах. В фосфорилировании участвуют ферменты, относящиеся к группе протеинкиназ, а в дефосфорилировании – протеинфосфатаз, отщепляющих фосфатные группировки.

Фосфорилирование/дефосфорилирование белков является важным регуляторным звеном в процессе деления клеток, их дифференцировки, пролиферации, трансформации и секреции [2, 75].

Большое внимание уделяется нарушению соотношения процессов фосфорилирования/дефосфорилирования белков. При АБ это, в первую очередь, касается, фосфорилирования белка tau, белков, участвующих в митозе, и ферментов ткани мозга [80, 82, 84].

Усиление протеолиза и фосфорилирования APP и белка tau в мозговой ткани приводит к увеличению продукции Aβ и образованию NFT, которые являются нейрональным компонентом цитоскелета нейрона [76].

Белок tau играет важную роль в полимеризации тубулина и стабилизации микротубулина, поддерживающих нейрональный скелет. Его посттрансляционная модификация, обусловленная фосфорилированием, вовлекается в регуляцию этих процессов. Соответственно, процессы фосфорилирования регулируют связывающую функцию белка tau по отношению к тубулину [77].

В процессе развития АБ наблюдается скопление нейрофибриллярных сплетений, представленных в виде пучков парных спиральных филаментов, фосфорилированного и подвергшегося агрегации белка tau, связанного с микротрубочками нейронов [77-79]. В норме белок tau содержит 3 моля фосфатов на моль белка, а спаренное спиральное волокно белка tau (paired filament helical – PFH) – 11 молей фосфата на моль белка. Аберрантное фосфорилирование белка может являться критическим фактором в образовании PHF [81, 82].

В многочисленных исследованиях показано, что чрезмерная активация митотического выхода может быть связана с гиперфосфорилированием белка tau, что приводит к нарушению аксонального транспортного механизма, потере клеточной формы, дегенерации аффективных нейронов и прогрессированию АБ [77, 78, 83, 85]. Гиперфосфорилирование белков обусловлено нарушением соотношения киназной и фосфатазной активностей. В физиологических условиях в поддержании сбалансированного состояния этих процессов в клетках принимают участие пептидил-пролилизомеразы [76].

Одним из представителей семейства пептидил-пролилизомераз является Pin1 (peptidyl-prolyl cis/trans isomerase). Pin1 участвует в регуляции активности ферментов, катализирующих фосфорилирование и дефосфорилирование цитоскелетного белка tau, а также влияет на продукцию Aβ, связываясь с APP [86]. Действие Pin1 сопряжено с изомеризацией пептидной связи между pSer/Thr-Pro в белках, что влияет на их сборку, фолдинг, многочисленные функции, включая внутриклеточный транспорт, внутриклеточную сигнализацию, транскрипцию, митоз и апоптоз [76, 87, 88].

В условиях ОС при когнитивных нарушениях средней тяжести и АБ в гиппокампе выявлено снижение активности Pin1, обусловленное его окислительной модификацией. Это приводит к интенсивному фосфорилированию APP в области Thr668-Pro и увеличению продукции Aβ. Показано, что при АБ нейродегенерация и апоптоз могут быть связаны с окислительной деструкцией ядерного Pin1, который участвует в регуляции фосфорилирования и активности митотических и ядерных белков [40, 76].

Известно, что состояние ОС при болезни АБ сопровождается интенсификацией апоптоза нейронов, в регуляции которого участвуют АФК (пероксид водорода, гидроксильный радикал), продукты ПОЛ, в частности, 4-HNE, Aβ пептиды ($A\beta_{1-40}$ и $A\beta_{1-42}$). Их действие осуществляется через влияние на главные метаболические каскады, которые включаются при индукции апоптоза: мобилизация p53; индукция Bax, обладающего проапоптотическим действием; снижение Bcl-2, проявляющего антиапоптотическое действие; освобождение цитохрома *c* из митохондрий в цитозоль и активация каспазы-3 [89]. Одним из центральных звеньев в запуске этих процессов является нарушение сбалансированности процессов фосфорилирования/дефосфорилирования и интенсификация фосфорилирования белков [75].

В ряде исследований отмечается ключевая роль p53 в окислительном стресс-опосредованном апоптозе при нейродегенеративных заболеваниях. Действие p53 объясняют способностью связываться с определёнными участками ДНК, регулирующими экспрессию ключевых генов, которые кодируют белки, контролирующие клеточную циклическую прогрессию и апоптоз. Регуляция траскрипционной активности p53 и его активация зависят от степени фосфорилирования. В процессе фосфорилирования участвуют как JNK (c-Jun N-terminal kinase)/SAPK(stress-activated protein kinases), так и p38 MAPкиназа (mitogen-activated protein kinase). При участии JNK/SAPK происходит фосфорилирование тирозинового остатка p53 в положении 81 [89-91]. При АБ наблюдается резкая интенсификация процессов фосфорилирования p53 вследствие снижения активности Pin1 за счёт его окислительной деструкции [40]. Показано, что при когнитивных расстройствах средней тяжести и АБ p53 значительно увеличивается в нижней теменной доле [89].

Активация апоптоза с участием p53 приводит к индукции проапоптотических генов Bax.

Влияние Bax на апоптоз связано с дисфункцией митохондрий, что сопровождается поступлением в цитоплазму цитохрома *с* с формированием апоптосом, активацией каспаз 9 и 3. Нарушение структуры и функции митохондрий может быть обусловлено непосредственным воздействием на мембрану АФК и Aβ. Не исключена возможность участия белков Bax, стимулирующих апоптоз, в формировании специфических каналов в митохондриальной мембране для цитохрома *с* [2, 90] (рис. 1).

Присутствие свободного церамида в районе мембран митохондрий способствует образованию митохондриальных пор [92]. С ОС связывают активацию сфингомиелин-церамидного комплекса, что сопровождается гидролизом сфингомиелинов и образованием церамидов. Показано, что Aβ в комплексе с металлами переменной валентности может вызывать активацию сфингомиелин-церамидного комплекса и участвовать в нарушении структуры митохондрий. Обработка глиальных клеток Aβ-пептидом (25–35) приводит к активации сфингомиелин-церамидного каскада с увеличением уровня клеточного церамида [93]. Выявлен более высокий уровень церамида в мозговой ткани людей, страдающих болезнью Альцгеймера, по сравнению с пожилыми людьми того же возраста, что свидетельствует о патогенетической роли церамидов в развитии АБ. Интенсивность апоптоза нейронов, вызванного Aβ-пептидами, значительно снижается за счёт α-токоферола и N-ацетилцистеина и полностью устраняется при введении специфического ингибитора стресс-активированных протеинкиназ SAPKs, таких как JNK и p38 MAPK [2, 93].

Таким образом, включение механизмов ОС приводит к включению механизмов апоптоза. Это своего рода защитный физиологический ответ организма на состояние ОС, на первых этапах которого организм за счёт апоптоза как бы пытается отбраковывать поврежденные клетки. В процессе развития болезни, по всей вероятности, наряду с интенсификацией апоптоза, включаются и механизмы некротического поражения нейронов.

С нейродегенеративными процессами, в том числе и АБ, связывают нарушение системы контроля регуляции клеточного цикла и его аберрантную активацию в нейронах [94-98].

Запуск клеточного цикла осуществляется под воздействием внеклеточных сигналов, которые вызывают экспрессию и активацию/деактивацию специфических регуляторных белков. Прохождение клеток в процессе роста через все фазы клеточного цикла или прерывание его на стадии G1, завершающееся гибелью клеток, зависит от чёткой сбалансированности многочисленных пусковых механизмов. В основе этих процессов лежит скоординированное соотношение митогенных стимулов и факторов дифференцировки (рис. 2).

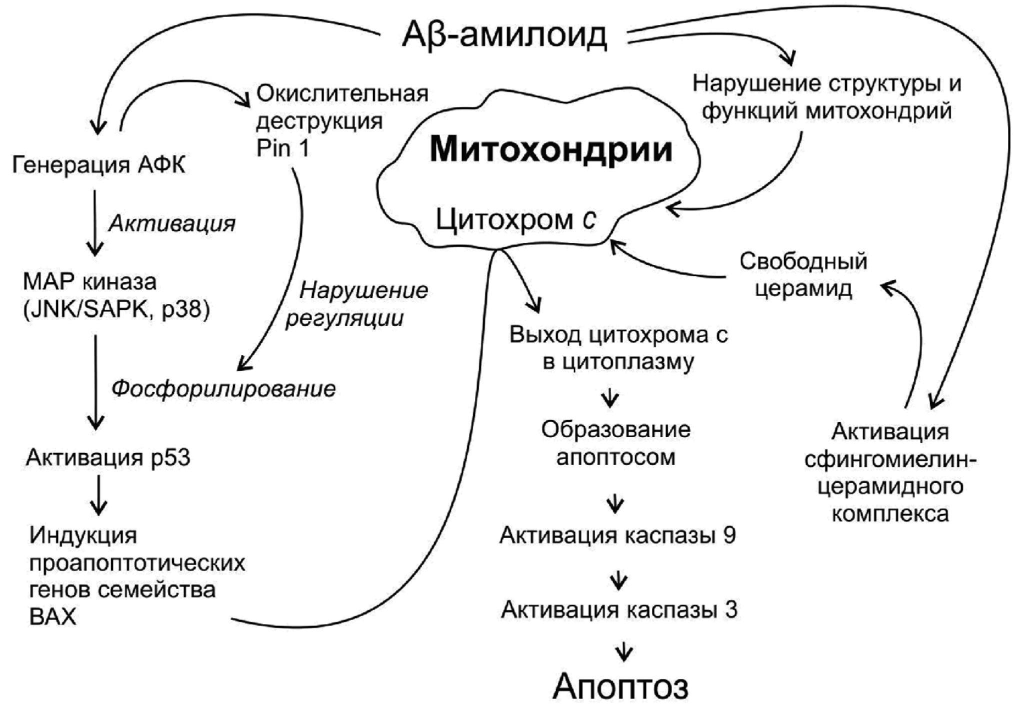

Рисунок 1. Влияние активных форм кислорода на процесс апоптоза при болезни Альцгеймера. MAP-киназа - митоген-активируемая протеинкиназа; JNK/SAPK - N-терминальная протеинкиназа.

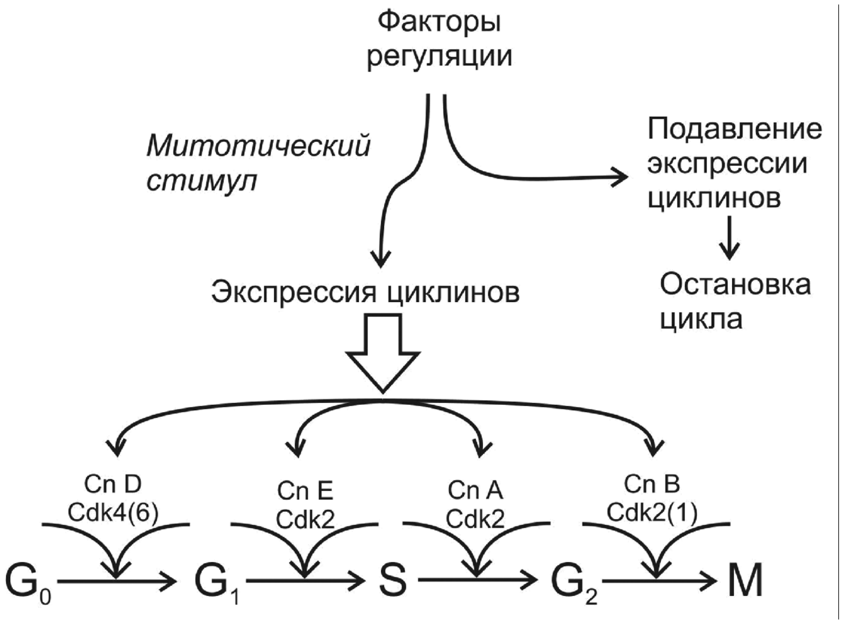

Рисунок 2. Роль экспрессии циклинов в продвижении клеток по митотическому циклу. 1. CnD, CnE, CnA, CnB - циклины D, E, A, B; 2. CdK - циклинзависимые протеинкиназы.

Дифференцированные нейроны обладают специфическими биохимическими, физиологическими и морфологическими свойствами, что в норме делает их неспособными к делению, хотя для этих клеток свойственна и после нейрональной дифференцировки экспрессия модуляторов клеточного цикла. Гипотетически, деление нейронов может привести к разрушению синапсов и цитоскелета, что в свою очередь, приводит к нарушению нейрональных связей и функций. Фактически, активация нейронального клеточного цикла существует, но он является абортивным с финальной инициацией апоптоза [98].

Эта дизрегуляция наблюдается в условиях стресса, в частности ОС, при наличии факторов, повреждающих ДНК, при нейродегенеративных заболеваниях. В этом случае нейрональный клеточный цикл является медиатором гибели этих клеток. Считают, что при АБ поврежденные нейроны, несмотря на терминально дифференцированный статус, вступают в клеточный цикл повторно. Проявляющаяся в дальнейшем дисфункция митоза может играть важную роль в патогенезе болезни [95]. Таким образом, при АБ можно говорить о потере контроля над нейрональным клеточным циклом и аберрантной его активацией.

В настоящее время учёные пытаются выяснить причину нарушения клеточного цикла при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе и при АБ. Анализ литературных данных о механизмах этого явления позволяет сделать вывод о несвоевременной экспрессии регуляторов деления клеток, приводящей в последующем их к гибели. Попытку нейронов повторно войти в митоз связывают с внешними стимулами роста, что приводит к абортивному выходу клеток из клеточного цикла и нейрональной дегенерации. Имеются данные о реэкспрессии белков, регулирующих клеточный цикл в повреждённых нейронах при АБ [98, 99].

При посмертном анализе в ткани мозга пациентов с АБ была обнаружена абберантная экспрессия ряда белков клеточного цикла, приводящая его к реактивации [100, 101]. Показано, что при АБ регуляторы каждой фазы клеточного цикла в аффективных нейронах находятся в сверхрегулируемом состоянии на фоне успешной ДНК репликации, но неуспешного митоза, конечным результатом которого является гибель клеток. При этом отмечают повышенный потенциал циклинов, Cdks (циклин-зависимые протеинкиназы) и других белков клеточного цикла [97, 102].

Обнаружен высокий уровень гиперфосфорилированного ретинобластомного белка (retinoblastoma protein – pRb) и изменение субклеточного распределения фактора транскрипции E2F в цитоплазме нейронов мозга и тканях спинного мозга при АБ [103, 104].

Одним из центральных звеньев в регуляции клеточного цикла является процесс фосфорилирования/дефосфорилирования регуляторных белков. Известно, что прохождение клеток через G1 фазу контролируется функциональным состоянием pRb, зависящим от степени его фосфорилирования. В фазе G0 pRb белок находится в гипофосфорилированном состоянии, что определяет его связывание с членами семейства фактора транскрипции E2F и предотвращение E2F-зависимой транскрипции. Снижение степени фосфорилирования pRb белка обусловлено воздействием антипролиферативных стимулов [104].

Одним из первых шагов перехода клеток в фазу G1 является активация Cdk 4/2 за счёт их митоген-контролируемых регуляторных субъединиц, циклинов D1, D2 и A, и устранение действия их ингибиторов – p21 и p16. Уровень этих циклинов снижается под действием 4-HNE, положительно влияющим на содержание p21. Cdk 4/2-циклиновый комплекс участвует в фосфорилировании pRb, что приводит к ингибированию его способности связывать фактор транскрипции E2F. E2F является гетеродимерным фактором транскрипции, который имеет участок связывания в области промоторов многих генов, вовлечённых в клеточный цикл. E2F участвует в транскрипции специфических генов, кодирующих белки, необходимые для следующей стадии клеточного цикла. Соответственно, фосфорилирование pRb приводит к экспрессии E2F-зависимых генов, необходимых для осуществления перехода клетки в стадию S клеточного цикла с последующим делением. Показано регулирующее действие АФК и, в частности 4-HNE, на экспрессию циклинов D1, D2 и A, на активность Cdk4/6 и Cdk2, на регуляцию экспрессии E2F и образование комплекса pRb/E2F [105, 106] (рис. 3).

Критическим регулятором митоза является Cdc2/циклин B киназа, которая в терминально дифференцированных нейронах взрослого мозга в норме отсутствует. Однако незапланированная экспрессия и активация Cdc2/циклин B киназы наблюдается в нейронах, подвергшихся дегенерации при АБ. Присутствие этих митотических киназ коррелирует с аккумуляцией митотических фосфоэпитопов в белковых компонентах нейрофибриллярной сети. Это приводит к ошибочному запуску митотического каскада, который опосредует нейродегенерацию. Показано, что активация Cdc2/циклин B киназы и начало митоза связаны с Wee1 тирозинкиназой [107]. Этот фермент активно функционирует в норме в постмитотических нейронах и снижается при АБ. Изменение активности Wee1 тирозинкиназы провоцирует активацию комплекса Cdc2/циклин B 1 киназы. Wee1 тирозинкиназу рассматривают в качестве одного из регуляторов, участвующих в процессах нейродегенерации при АБ [107].

С целью объяснения этой нетипичной митотической активации Cdc2/циклин B киназы в нейронах была исследована активность фермента Cdc25B тирозинфосфатазы [102]. Cdc25B тирозинфосфатаза участвует в активации Cdc2/циклин B и является компонентом нейронов мозга здорового человека. При АБ уровень и активность фермента резко повышается, особенно в цитоплазме нейронов. Таким образом, аберрантная экспрессия Cdc2/циклин B киназы при АБ приводит к потенциальной

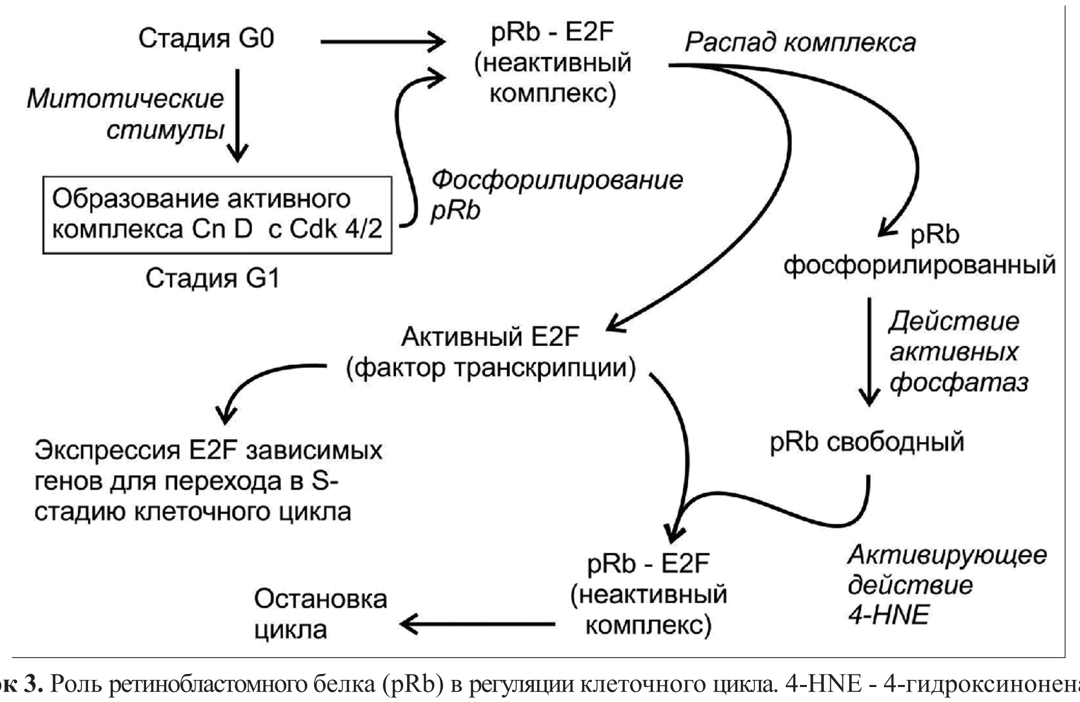

Рисунок 3. Роль ретинобластомного белка (pRb) в регуляции клеточного цикла. 4-HNE - 4-гидроксиноненаль.

митотической активации, опосредованной повышенной нейрональной активностью Cdc25B тирозинфосфатазы [102, 108].

Предполагают, что существует связь между гиперфосфорилированием белка tau при АБ, активностью киназ/фосфатаз, их соотношением и клеточным циклом. Митотические киназы при АБ вовлекаются в процесс фосфорилирования белка tau и, соответственно, во время митоза наблюдается аномальное фосфорилирование его [102].

Механизмы, приводящие к интенсивному фосфорилированию белков при АБ, до конца неясны. С использованием моноклональных антител были обнаружены фосфоэпитопы PHF в мозговой ткани при АБ. С целью выяснения возможных причин интенсивного фосфорилирования белков было проведено изучение роли протеинкиназ, ответственных за этот процесс. В опытах *in vitro* показано, что протеинкиназами, имеющими отношение к продукции PFH эпитопов, могут быть только митотические киназы – p34 Cdc2 и Cdk2, которые активируются в фазе митоза. В экстрактах мозга при АБ выявлен повышенный уровень p34 Cdc2 [95].

Важную функцию в регуляции нормальной митотической прогрессии, повторного входа клеток в клеточный цикл из состояния покоя выполняет Pin1. Многочисленные клеточные регуляторы фазы G1 и митоза могут быть идентифицированы как белки, взаимодействующие с Pin1. Функционально Pin1 регулирует ряд фаз клеточного цикла, включая G1/S и G2/M переходы и ДНК репликацию. В опытах *in vitro* показано, что Pin1 защищает нейроны от возрастной дегенерации. Истощение Pin1 при АБ приводит к остановке клеток в митозе и гибели их через апоптоз [76, 109, 110].

Pin1 увеличивает экспрессию циклина D1 и индуцирует клеточную пролиферацию. Показано, что Pin1 предотвращает клеточную гибель, вызванную ОС или повреждением ДНК, а также увеличивает продолжительность жизни клеток [111, 112]. Дополнительно он регулирует активность некоторых факторов транскрипции, таких как p53, AP-1 и NF-κB [76, 88, 113].

Таким образом, Pin-1 рассматривают в качестве регулятора активности митотических и ядерных белков через фосфорилил-зависимый путь. Pin1 участвует в изомеризации и дефосфорилировании белка tau, сохраняя его функцию и конформацию и тем самым осуществляет регуляцию вхождения клетки в митотический цикл. Снижение его уровня в ядрах нейронов за счёт окислительной деструкции, появление его в цитоплазме и в области NFTs может быть связано с гибелью клеток при АБ [76, 114, 115].

В темпоральной коре и в пирамидальных нейронах гиппокампа при АБ обнаружено повышенное количество Cdk ингибиторов – $p16^{INK4a}$, $p15^{INK4b}$, $p18^{INK4c}$, $p19^{INK4d}$ [98, 116-119]. Кроме того, в цитоплазме повреждённых нейронов отмечают увеличение уровня $p27^{Kip1}$, который играет негативную роль в прогрессии клеток по клеточному циклу. Он может подвергаться фосфорилированию (Thr187) и деградировать через убиквитин-протеасомный путь. Степень фосфорилирования p27 (Thr187) положительно коррелирует с нейрофибриллярной патологией, обусловленной фосфорилированием белка tau [99].

Существует мнение, что инициация абортивного клеточного цикла является своего рода реакцией адаптации клеток на состояние стресса, в том числе ОС. Соответственно, увеличение уровня ингибиторов рассматривают как защитную реакцию против несвоевременной активации инициаторов клеточного цикла.

В других исследованиях авторы обращают внимание на локализацию в клетках фосфорилированных гистонов H3, которые являются одним из ядерных компонентов нуклеосом и играют ключевую роль в конденсации хромосом при делении. По сравнению с ядрами активно делящихся клеток их количество в цитоплазме нейронов гиппокампа при АБ значительно увеличено. Наличие в цитоплазме нейронов фосфорилированных гистонов H3 указывает на митотическую катастрофу, что приводит к нейрональной дисфункции и нейродегенерации [94, 120].

Анализируя литературные данные, Попова и Степаничев пришли к выводу, что остановка клеток в фазе G1 сопряжена с индукцией p53-зависимого апоптоза [94]. По всей вероятности, в этом случае отсутствуют какие-то важные компоненты, обеспечивающие непрерывность клеточного цикла, несмотря на наличие белков, контролирующих G2/M переход – циклины Cn B 1, Cdk 2 и Cdk 1. Остановка клеток в фазе G2 после прохождения репликации также сопровождается их гибелью с участием различных механизмов, в том числе и апоптоза. Показано, что в областях мозга, подверженных нейродегенеративным изменениям, наблюдаются признаки активации клеток для вступления в клеточный цикл. В нейронах коры больших полушарий при АБ выявлены клетки с тетраплоидным содержанием ДНК и экспрессией Cn B 1[94].

Таким образом, для АБ характерен запуск абортивного митоза, который приводит к гибели нейронов, обусловленной либо апоптозом, либо нейродегенерацией. По всей вероятности, за попытку нейронов повторно войти в клеточный цикл ответственны в основном внешние факторы роста, а на уровне передачи сигналов в клетке – АФК, выступающие в качестве вторичных мессенджеров, что приводит к абортивному повторному входу нейронов в клеточный цикл и их дегенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет чёткого понимания причин запуска абортивного митоза. Принимая во внимание многофакторность контроля над клеточным циклом, возможно, следует рассматривать этот процесс с позиций общего состояния метаболического фона организма при старении. В процессе адаптации организма в условиях стресса окислительные повреждения в клетках могут являться сигналом к запуску механизмов, направленных на включение апоптоза и восстановление количества клеток за счёт митоза. Однако старение организма протекает на фоне хронического ОС. В этих условиях нейроны после дифференцировки не могут вступить в полноценный клеточный цикл вследствие исходного нарушения многих звеньев этого процесса, степень выраженности которых со временем нарастает. Всё это свидетельствует об истощении компенсаторных способностей организма в процессе старения, обусловленных нарушением окислительно-восстановительного статуса организма.

Таким образом, окислительный стресс, связанный с интенсивной генерацией АФК, истощением антиоксидантной защиты и дисбалансом её компонентов, окислительной деструкцией липидов, белков, нуклеиновых кислот и углеводов, являются одной из первопричин гибели нейронов при болезни Альцгеймера. Возможно, только интегральный подход к изучению состояния узловых метаболических звеньев в клетках, исследование гормонального и иммунологического статуса, функциональной активности клеток позволит выявить пусковые механизмы развития АБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Harman D.* (1996) Ann. N.-Y. Acad. Sci., **786**, 321-336.
2. *Дубинина Е.Е.* (2006) Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение), Медицинская пресса, Санкт-Петербург.
3. *Halliwell B.* (1992) in: Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders. (Packer L., Philipko L., Christen Y., eds.) Springer-Verlag, Berlin, N.-Y., London, pp. 21-40.
4. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* (2006) Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты, Слово, М.
5. *Colton C.A., Gilbert D.L.* (1988) In: Oxygen Radicals in Biol. and Med., Proc. 4-th Int. Congr. New York-London, pp.1005-1010.
6. *Hardas S.S., Sultana R., Clark A.M., Beckett T.L., Szweda L.I., Murphy M.P., Butterfield D.A.* (2013) Redox Biol., **1**, 80-85.
7. *Дубинина Е.Е.* (2007) Биомед. химия, **53**, 351-371.
8. *Markesbery W.R.* (1997) Free Radic. Biol. Med., **23**, 134-147.
9. *Zhu M., Gu F., Shi J., Hu Y., Zhao Z.* (2008) Free Radic. Biol. Med., **45**, 1493-1499.
10. *Гаврилова С.И.* (2004) Неврология, **6**(2), 3-10.
11. *Гаврилова С.И.* (2002) Клин. фармакол. тер., **11**(4), 1-7.
12. *Wolozin B., Kellman W., Ruosseau P., Celesia G.G., Siegel G.* (2000) Arch. Neurol., **57**, 1439-1443.
13. *Casley C.S., Canevari L., Land J.M., Clark J.B., Sharpe M.A.* (2002) J. Neurochem, **80,** 91-100.
14. *Moreira P.I., Nunomura M., Nakamura M., Takeda A., Shenk J.C., Aliev G., Smith M.A., Perry G.* (2008) Free Radic. Biol. Med., **44**, 1493-1505.
15. *Picklo M.J., Azenkeng A., Hoffmann M.R.* (2011) Free Radic. Biol. Med., **50**, 400-407.
16. *Revett T.J., Baker G.B., Jhamandas J., Kar S.* (2013) J. Psychitry Neurosci., **38**, 6-23.
17. *Huang X., Atwood C.S., Hartshorn M.A., Multhaup G., Goldstein L.E., Scarpa R.C., Cuajungco M.P., Gray D.N., Lim J., Moir R.D., Tanzi R.E., Bush A.I.* (1999) Biochemistry, **38**, 7609-7616.
18. *Duce J.* (2010) Progress Neurob., **92**, 1-18.
19. *Yang C.-A., Chen Y.-H., Ke S.-C., Chen Y.-R., Huang H.-B., Lin T.-H., Chen Y.-C.* (2011) Int. J. Alzheimers Disease, **2011**, 1-7.
20. *Salvador G.A., Uranga R.M., Giusto N.M.* (2010) J. Alzheimers Dis., **2011**, 1-9.
21. *Smith M.A., Zhu X., Tabaton M.* (2010) J. Alzheimers Disease, **19**, 363-372.
22. *Deibel M.A., Ehmann W.D., Markesberry W.R.* (1996) J. Neurol. Sci., **143**, 137-142.
23. *Wan L., Nie G., Zhang J., Luo Y., Zhang P., Zhang Z., Zhao B.* (2011) Free Radic. Biol. Med., **50**, 122-129.
24. *Gutteridge J.M.C., Quinlan G.J., Clark I.A., Halliwell B.* (1985) Biochim. Biophys. Acta, **835**, 441-447.
25. *Kawahara M., Kato-Negishi M.* (2011) Int. J. Alzheimers Dis., **2011**, 1-11.
26. *Stewart V.C., Heales S.J.R.* (2003) Free Radic. Biol. Med., **34**, 287-303.
27. *Green P.S., Mendez A.J., Jacob J.S., Crowley J.R., Growdon W., Hyman B.T., Heinecke J.W.* (2004) J. Neurochem., **90**, 724-733.
28. *Beal M.F.* (2005) Neurobiol. Aging, **26**, 585-586.
29. *Mao P.* (2012) Advances Biol. Chem., **2**, 176-190.
30. *Butterfield D.A.* (1997) Chem. Res. Toxicol., **10**, 495-506.
31. *Степаничев М.Ю., Моисеева Ю.В., Гуляева Н.В.* (2002) Нейрохимия, **19**(3), 165-175.

32. *Smith M.A., Casadesus G., Joseph J.A., Perry G.* (2002) Free Radic. Biol. Med., **33**, 1194-1199.
33. *Smith M.A., Rudnicka-Nawrot M., Richey P.L., Praprotnik D., Mulvihill P., Miller C.A., Sayre L.M., Perry G.* (1995) J. Neurochem., **64**, 2660-2666.
34. *Ещенко Н.Д.* (2004) Биохимия психических и нервных болезней, СПб. Университет, СПб.
35. *Belkacemi A., Ramassamy C.* (2012) Free Radic. Biol. Med., **52**, 593-600.
36. *Ward R.V., Jennings K.N., Jepras R., Neville W., Owen D.E., Hawkins J., Chtistie G, Davis G.B., George A., Karran E.H., Howlett D.R.* (2000) Biochem. J., **348**, 137-144.
37. *Ferriera S.T., Vieira M.N., de Felice F.S.* (2007) IUBMB Life, **59**, 332-345.
38. *Resende R., Ferreiro E., Pereira S.* (2008) Neuroscience, **155**, 725-737.
39. *Oda N., Wals P., Osterburg H.H., Johnson S.A., Pasinetty G.M., Morgan T.E., Rozovsky I., Stine W.V., Snyder S.W., Holzman T.F.* (1995) Exp. Neurol., **136**, 22-31.
40. *Butterfield D.A., Reed T., Newman S.F., Sultana R.* (2007) Free Radic. Biol. Med., **43**, 658-677.
41. *Butterfield D.A., Boyd-Kimball D.* (2005) Biochim. Biophys. Acta, **1703**, 149-156.
42. *Murray I.V., Sindoni M.E., Axelsen P.H.* (2005) Biochemistry, **44,** 12606-12613.
43. *Butterfield D.A., Galvan V., Lange M.B., Tang H., Sowell R.A., Spilman P., Fombonne J., Gorostiza O., Zhang J., Sultana R., Bredesen D.E.* (2010) Free Radic. Biol. Med., **48**, 136-144.
44. *Miller B., Williams T., Schoneich C.* (1996) Chem. Soc., **118**, 11014-11025.
45. *Moskovitz J., Berlett B.S., Poston J.M., Stadtman E.R.* (1999) Methods Enzymol., **300**, 239-244.
46. *Gabbita S.P., Aksenov M.Y., Lovell M.A., Markesbery W.R.* (1999) J. Neurochem., **73**, 1660-1666.
47. *Kanski J., Aksenova M., Schoneih C., Butterfield D.A.* (2002) Free Radic. Biol. Med., **32**, 1205-1211.
48. *Brot N., Weissbach H.* (1983) Arch. Biochem. Biophys., **223**, 271-281.
49. *Vogt W.* (1995) Free Radic. Biol. Med., **18**, 93-105.
50. *Zlokovic B.V., Deane R., Sallstrom J., Chow N., Miano J.M.* (2005) Brain Pathol., **15**, 78-83.
51. *Owen J.B., Sultana R., Aluise C.D., Erickson M.A., Price T.O., Bu G., Banks W.A., Butterfield D.A.* (2010) Free Radic. Biol. Med., **49**, 1798-1803.
52. *Ma W.W., Hou C.C., Zhou X., Yu H.L., Xi Yd, Ding J., Zhao X., Xiao R.* (2013) Neurochem. Res., **38**, 1315-1323.
53. *Deane R., Bell R.D., Sagare A., Zlokovic B.V.* (2009) CNS Neurol. Disord Drug Targets, **8**, 16-30.
54. *Liu Q., Zerbinatti C.V., Zhang C.V., Hoe H.S., Wang B., Cole S.L., Herz J., Muglia L., Bu G.* (2007) Neuron, **56**, 66-78.
55. *Willnow T.E., Rohlmann A., Horton J., Otani H., Braun J.R., Hammer R.E., Herz J.* (1996) EMBO J., **15**, 2632-2639.
56. *Jeynes B., Provias J.* (2008) Curr. Alzheimer Res., **5**, 432-437.
57. *Chen X., Yan S.D.* (2006) IUBMB Life, **58**, 686-694.
58. *Sayre L.M., Perry G, Harris P.L., Liu Y., Schubert K.A., Smith M.A.* (2000) J. Neurochem., **74**, 270-279.
59. *Smith M.A., Harris P.L.R., Sayre L.M., Perry G.* (1997) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, **94**, 9866-9868.
60. *Brunk U.T., Jones C.B., Sohal R.S.* (1992) Mutat. Res., **275**, 395-403.
61. *Smith M.A., Perry G., Richey P.L., Sayre L.M., Anderson V.E., Beal M.F., Kowall N.* (1996) Nature, **382**, 120-121.
62. *Atwood C.S., Perry G., Zeng H., Kato Y., Jones W.D., Ling K.Q., Huang X., Moir R.D., Wang D., Sayre L.M., Smith M.A., Chen S.G., Bush A.I.* (2004) Biochemistry (Moscow), **43**, 560-568.
63. *Chauhan V., Chauhan A.* (2006) Pathophysiology, **13**, 195-208.
64. *Nunomura A., Perry G, Aliev G., Hirai K., Takeda A., Balraj E.K., Jones P.K., Ganbari H., Wataya T., Shimochama S., Chiba S., Atwood C.S., Petersen R.B., Smith M.A.* (2001) J. Neuropathol. Exp. Neurol., **60**, 759-767.
65. *Smith M.A., Joseph J.A., Perry G.* (2000) Ann. N.-Y. Acad. Sci., **924**, 35-38.
66. *Nunomura A., Perry G, Pappolla M.A., Friedland R.P., Hirai K., Chiba S., Smith M.A.* (2000) J. Neuropathol. Exp. Neurol., **59**, 1011-1017.
67. *Cuajungco M.P., Goldstein L.E., Nunomura A., Smith M.A., Lim J.T., Atwood C.S., Huang X., Farrag Y.W., Perry G., Bush A.I.* (2000) J. Biol. Chem., **275**, 19439-19442.
68. *Pike C.J., Walencewicz A.J., Glabe C.G, Cotman C.W.* (1991) Eur. J. Pharmacol., **207**, 367-368.
69. *Davis D.G., Schmitt F.A., Eckstein D.R., Markesbery W.R.* (1999) J. Neuropathol. Exp. Neurol., **58**, 376-388.
70. *Walter M.F., Mason P.E., Mason R.P.* (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun., **233**, 760-764.
71. *Jang J.-H., Surh Y.-J.* (2003) Free Radic. Biol. Med., **34**, 1100-1110.
72. *Rottkamp C.A., Raina A.K., Zhu X., Gaier E., Bush A.I., Atwood C.S., Chevion M., Perry G., Smith M.A.* (2001) Free Radic. Biol. Med., **30**, 447-450.
73. *Sultana R., Boyd-Kimball D., Poon H.F., Cai J., Pierce W.M., Klein J.B., Merchant M., Markesbery W.R., Butterfield D.A.* (2006) Neurobiol. Aging, **27**, 1564-1576.
74. *Butterfield D.A., Castegna A., Laudeback C.M., Drake J.* (2002) Neurol. Aging, **23**, 655-664.
75. *Suzuki Y.J., Forman H.J., Sylvanian A.* (1997) Free Radic. Biol. Med., **22**, 269-285.
76. *Butterfield D.A., Abdul H.M., Opii W., Newman S.F., Joshi G., Ansari M.A., Sultana R.* (2006) J. Neurochem., **98**, 1697-1706.
77. *Delobe P., Flament S., Hamdane M., Mailliot C., Sambo A.V., Sergeant N., Delacourte A., Vilain J-P., Buee L.* (2002) J. Neurochem., **83**, 412-420.
78. *Buée L., Bussiére T., Buée-Scherre V., Delacourte A., Hof P.R.* (2000) Brain Research Reviews, **33**, 95-130.
79. *Grunde-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C., Quinlan M., Wisniewski H.M., Binder L.I.* (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **83**, 4913-4917.

80. *Santa-Maria I., Varghese M., Ksizak-Reding H., Dzhun A., Wang J., Pasinetti G.M.* (2012) J. Biol. Chem., **287**, 20522-20533.
81. *Ksizak-Reding H., Liu W.K., Yen S.H.* (1992) Brain Res., **597**, 209-219.
82. *Igbal K., Gong C.-X., Liu F.* (2013) Front Neurol., **4**, 112-121.
83. *Illenberger S., Zheng-Fishhofer Q., Preuss U., Stamer K., Baumann K., Trinzek B., Biemat J., Godemann R., Mandelkow E., Mandelkow E.M.* (1998) Mol. Biol. Cell, **9**, 1495-1512.
84. *Chesser A.S., Prichard S.M., Johnson G.V.W.* (2013) Front Neurol., **4**, 122-126.
85. *Lu P.J., Wulf G., Zhou X.Z., Davies P., Lu K.P.* (1999) Nature, **399**, 784-788.
86. *Pastorino L., Sun A., Lu P.J., Zhou X.Z., Balastik M., Finn G., Wulf G., Lim J., Li S. H., Li X., Xia W., Nicholson L.K., Lu K.P.* (2006) Nature, **440**, 528-534.
87. *Joseph J.D., Yeh E.S., Swenson K.I., Means A.R., Winkler* (2003) Progr. Cell Cycle Res., **5**, 477-487.
88. *Kuboki S., Sakai N., Clarke C., Schuster R., Blanchard J., Edwards M.J., Lentsch A.B.* (2009) J. Hepatol., **51**, 296-306.
89. *Cenini G., Sultana R., Memo M., Buttefield D.A.* (2008) Free Radic. Biol. Med., **45**, 81-85.
90. *Buschmann T., Potapova O., Bar-Shira A., Ivanov V.N., Fuchs S.Y., Henderson S., Fried V.A., Alarcon-Vargas D., Pincus M.R., Gaarde W.A., Holbrook N.J., Shiloh Y., Ronai Z.* (2001) Mol. Cell. Biol., **21**, 2743-2754.
91. *Tamagno E., Papola M., Guglielmotto M., Santoro G., Bardini P., Marra L., Tabaton M., Danni O.* (2003) Free Radic. Biol. Med., **35**, 45-58.
92. *Andrieu-Abadie N., Gouaze V., Salvayre R., Levade T.* (2001) Free Radic. Biol. Med., **31**, 2041-2048.
93. *Ayasolla K., Khan M., Singh A.K., Singh I.* (2004) Free Radic. Biol. Med., **37**, 325-338.
94. *Попова М.С., Степаничев М.Ю.* (2008) Нейрохимия, **25**(3), 170-178.
95. *Vincent I., Rosado M., Davies P.* (1996) J. Cell Biology, **132**, 413-425.
96. *Vincent I., Zheng J.H., Dickson D.W., Kress Y., Davies P.* (1998) Neurob. Aging, **19**, 287-296.
97. *Vincent I., Pae C.I., Hallows J.L.* (2003) Progr. Cell Cycle Res., **5**, 31-41.
98. *Currais A., Hortobagyi T., Soriano S.* (2009) Aging, **1**, 363-369.
99. *Ogawa O., Lee H.G., Zhu X., Raina A., Harris P.L., Castellani R.J., Perry G., Smith M.A*. (2003) Aging Cell, **2**, 105-110.
100. *Yang Y., Geldmacher D.S., Herrap K.* (2001) J. Neurosci, **21**, 2661-2668.
101. *Nagy Z., Esiri M.M., Cato A.M., Smith A.D.* (1997) Acta Neuropathol., **94**, 6-15.
102. *Vincent I., Bu B., Hudson K., Husseman J., Nochlin D., Jin L.-W.* (2001) Neurosci, **105**, 639-650.
103. *Barrera G., Pizzimenti S., Laurora S., Mononi E., Giglioni B., Dianzan M.U.* (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun., **295**, 267–275.
104. *Ranganathan S., Scudiere S., Bowser R.* (2001) J. Alzheimers Dis., **3**, 377-385.
105. *Barrera G., Pizzimenti S., Muraca R., Barbiero G., Bonelli G., Baccino F., Fazio V.M., Dianzani M.U.* (1996) Free Radic. Biol. Med., **20**, 455-462.
106. *Дубинина Е.Е., Дадали В.А.* (2010) Биохимия, **75**, 1189-1212.
107. *Tomashevski A., Husseman J., Jin L.W., Nochlin D., Vincent L.* (2001) Alzheimers Dis., **3**, 195-207.
108. *Ding X.L., Husseman J., Tomashevski A., Nochlin D., Jin L.W., Vincent L.* (2000) Am. J. Pathol., **157**, 1983-1990.
109. *Kesavapany S., Patel V., Zheng H., Pareek T.K., Bjelogrlic M., Albers W., Amin N., Jaffe H., Gutkind J.S., Strong M.J., Grant P., Pant H.C.* (2007) Mol. Biol. Cell, **18**, 3645-3655.
110. *Ma S.L., Pastorino L., Zhou X.Z., Lu K.P.* (2012) **287**, 6969-6973.
111. *Ryo A., Nakamura M., Wulf G., Liou Y.C., Lu K.P.* (2001) Nat. Cell Biol., **3**, 793-801.
112. *Thorpe J.R., Morley S.J., Rulten S.L.* (2001) J. Histochem. Cytochem., **49**, 97-108.
113. *Zheng H., You H., Zhou Y.Z. et.al.* (2002) Nature, **419**, 849-853.
114. *Bayer E., Goettsch S., Mueller J.W., Griewel B., Guiberman E., Mayr L.M., Bayer P.* (2003) J. Biol. Chem., **278**, 26183-26193.
115. *Joseph J.D., Yeh E.S., Swenson K.I., Means A.R.* (2003) Progr. Cell Cycle Res., **5**, 477-487.
116. *Schmetsdorf S., Gartner U., Arendt T.* (2007) Cereb. Cortex., **17**, 1821-1829.
117. *Arendt T., Rodel L., Gartner U., Holzer H.* (1996) Neuroreport, **7**, 3047-3049.
118. *McShea A., Harris P.L., Webster K.R., Wahl A.F., Smith M.A.* (1997) Am. J. Pathol., **150**, 1933-1939.
119. *Arendt T., Holzer M., Gartner U.* (1998) J. Neural Transm., **105**, 949-960.
120. *Ogawa O., Zhu X., Lee H.-G., Raina A., Obrenovich M.E., Bowser R., Ghanbari H.A., Castellani R.J., Perry G., Smith M.A.* (2003) Acta Neuropathol., **105**, 524-528.

Поступила: 09. 07. 2013.

OXIDATIVE STRESS AND ITS EFFECT ON CELLS FUNCTIONAL ACTIVITY OF ALZHEIMER'S DISEASE

E.E. Dubinina, L.V. Schedrina, N.G. Neznanov, N.M. Zalutskaya, D.V. Zakharchenko

St. Peterburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute,
3 Bekhterev str., Saint Petersburg, 192019 Russia; fax: (812) 670-02-26; e-mail: eedubinina@rambler.ru

The paper summarizes literature data on the importance of oxidative stress as one of the pathogenetic mechanisms in Alzheimer's disease. The paper describes the main specific and nonspecific ways of reactive oxygen species generation in the course of the disease development. The effect of reactive oxygen species generated by the functional activity of cells, i.e. apoptosis and mitotic cycle, is shown. The role of the regulatory system of nodal cells is performed by phosphorylation/dephosphorylation process which is associated with intense phosphorylation of *tau* protein and mitosis-specific proteins. In Alzheimer's disease, the regulating function of peptidyl-prolyl isomerases in particular of Pin1 associated with maintaining a balanced state of phosphorylation/dephosphorylation processes is disturbed. Taking into consideration the multifactorial impairment of the cell cycle control, this process should be considered from the standpoint of the general state of metabolic processes, and oxidative stress has one of the key positions in aging.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, Alzheimer's disease, beta amyloid, apoptosis, mitotic cycle.