

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА

© 2022 г. Н. Н. Наливаева^{1, 2, *}

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 25.04.2022 г.

После доработки 03.05.2022 г.

Принята к публикации 04.05.2022 г.

Конститутивный трансмембранный белок-предшественник амилоида (amyloid precursor protein, APP) является не только одним из определяющих факторов патогенеза болезни Альцгеймера (БА), но также важным регуляторным белком, определяющим развитие нервной системы и ее нормальное функционирование, начиная с самых ранних стадий эмбриогенеза. Продукты протеолитического расщепления APP, включая его N-концевые фрагменты, амилоидный пептид A β , а также внутриклеточный домен APP (AICD) обладают целым рядом важных свойств, определяющих миграцию нервных клеток, синаптогенез, пластичность нервной ткани, работу ионных каналов и внутриклеточную сигнализацию, а также экспрессию нейрональных генов. Характер экспрессии APP и его метаболизма в эмбриональный период и действие на эти процессы различных неблагоприятных факторов определяют динамику развития мозга, а также обуславливают паттерн его функционирования во время всей постнатальной жизни организма. Задачей данного обзора является анализ накопленных к настоящему времени сведений о влиянии пренатальной гипоксии на уровень экспрессии APP и его метаболизма в нервной ткани, а также развитие патогенеза БА.

Ключевые слова: белок-предшественник амилоида, болезнь Альцгеймера, гипоксия, нервная система, нейродегенерация, онтогенез, пренатальный стресс, протеолиз, развитие

DOI: 10.31857/S1027813322030086

СТРОЕНИЕ APP И ПОДОБНЫХ ЕМУ БЕЛКОВ

Белок-предшественник амилоида (amyloid precursor protein, APP) является конститутивным трансмембранным белком первого типа (C-концевой фрагмент обращен в цитоплазму клеток) и состоит из 695–770 аминокислот. APP принадлежит к большому эволюционно консервативному семейству белков и экспрессируется в различных клетках и тканях животных разного уровня эволюционного развития (для обзора см. [1, 2]). Особое внимание к изучению APP привлекает тот факт, что он является источником амилоидного A β пептида, и мутации в его гене приводят к развитию ранних семейных форм болезни Альцгеймера (БА) [3]. В клетках млекопитающих помимо APP присутствуют также его гомологи, называемые APP-подобными белками, APLP1 и APLP2 [4].

Ген APP человека локализован на 21-й хромосоме и содержит 18 экзонов, среди которых экзоны 7 и 8 подвержены альтернативному сплайсингу, хотя имеются данные о большем числе возможных мо-

лекулярных вариантов APP в связи с альтернативным сплайсингом экзона 15 [5]. Самая длинная изоформа APP человека и крысы содержит 770 аминокислот (APP₇₇₀), в то время как отсутствие экзона 7, кодирующего домен ингибитора сериновых протеаз типа Кунитца (KPI), приводит к образованию APP₇₅₁, а экзонов 7 и 8 (кодируют домен антигена OX-2) – APP₆₉₅ (рис. 1). Сходная организация экзонов также характерна для APP мыши и свиньи [6]. В нейронах, в основном, присутствует APP₆₉₅ вариант, молекула которого не содержит на своем N-концевом участке доменов OX-2 KPI. Хотя роль этих доменов до конца не ясна, есть данные, что повышенное содержание KPI-содержащей APP₇₅₁ изоформы приводит к нарушению функций митохондрий в нейрональных клетках [7]. В коре мозга человека соотношение различных форм APP составляет APP₆₉₅ : APP₇₅₁ : APP₇₇₀ = 20 : 10 : 1 [8]. При этом содержание более длинных изоформ APP повышено в мозге пациентов с БА [9, 10].

Большая часть молекулы APP, а именно ее N-концевой фрагмент, находится во внеклеточном пространстве или повернут внутрь клеточных ор-

* Адресат для корреспонденции: 194223 Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза 44; e-mail: natalia.nalivaeva@outlook.com.

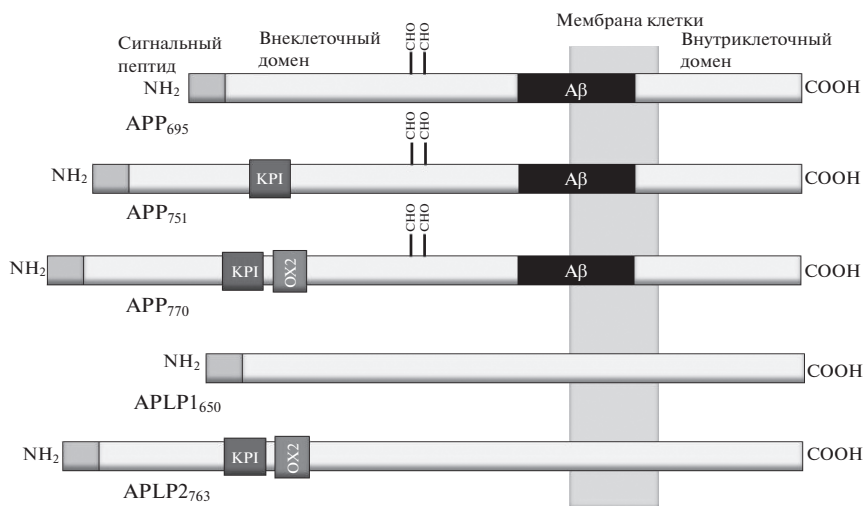


Рис. 1. Структура молекул основных представителей семейства APP. Белок-предшественник амилоида – APP, представлен тремя изоформами, содержащими 695, 751 и 770 аминокислотных остатков и отличающимися наличием KPI и/или OX2 доменов. Два APP-подобных белка, APLP1 и APLP2, содержат 650 и 763 аминокислоты, соответственно, и также различаются наличием KPI и OX2 доменов. CHO – сайты гликозилирования. APLP1 и APLP2 не содержат последовательности, соответствующей амилоидному пептиду Aβ. APP₆₉₅ является основной изоформой APP, экспрессируемой в нейронах.

ганелл, в то время как короткий С-концевой фрагмент молекулы находится в цитоплазме клеток. Трансмембранный домен, который включает в себя часть последовательности амилоидного пептида, также содержит сайт связывания с G-белками [11], а также холестерин [12]. APP подвергается пост-трансляционным изменениям в виде гликозилирования и фосфорилирования, которые существенным образом изменяют топографию этого белка в клетках и его протеолитический процессинг [13]. APLP1 and APLP2 также подвергаются гликозилированию, что влияет на характер их протеолиза [14].

Молекула APP содержит в составе N-концевого фрагмента также участки связывания гепарина [15] и ионов металлов, в частности меди и цинка, которые важны для димеризации его молекул [16]. N-концевая часть молекулы APP также включает цистеин-обогащенный глобулярный домен E1, кислотный домен (AC) и α-спиральный участок (E2) [17]. Консервативный мотив YENPTY в составе С-концевого участка APP обуславливает его внутриклеточные взаимодействия с другими белками и регуляцию клеточных функций [18].

Синтез и протеолитический процессинг APP

Полноразмерная молекула APP синтезируется из мРНК в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), где также происходят ее пост-трансляционные модификации, и далее транспортируется через конститутивную везикулярную систему Гольджи в плазматические мембраны клеток [19, 20]. В ЭР в основном обнаруживают незрелые N-гли-

козилирование формы APP, в то время как дополнительное O-гликозилирование и формирование зрелой молекулы происходит в системе транс-Гольджи [21]. Нарушение процессов пост-трансляционных модификаций APP приводит к изменению его присутствия в разных компартментах клеток и на их поверхности, приводя к изменению клеточных функций [22].

Метаболизм и функции APP регулируются при помощи его направленного протеолиза под действием ряда специфических ферментов, носящих название “секретаз”. Они расщепляют этот трансмембранный белок с образованием ряда важных биологически активных продуктов. В настоящее время известно несколько сайтов расщепления APP, из которых основными являются сайты действия α-, β- и γ-секретаз [23]. Они способны расщеплять APP с образованием фрагментов разной длины, обладающих определенными функциональными свойствами (см. рис. 2). В результате действия α- или β-секретаз образуются крупные растворимые белки sAPPα и sAPPβ, играющие важную роль в процессах пролиферации нервных клеток и развитии нервной ткани [24, 25], а также мембраносвязанные фрагменты C83 и C99, соответственно. В результате расщепления фрагмента C99 под действием γ-секретазы внутриплазматической мембраны образуется Aβ и короткий цитоплазматический фрагмент AICD, играющий важную роль в регуляции экспрессии нейрональных генов [26, 27]. При расщеплении γ-секретазой фрагмента C83 образуются короткий пептид p3 с неизвестными функциями и AICD,

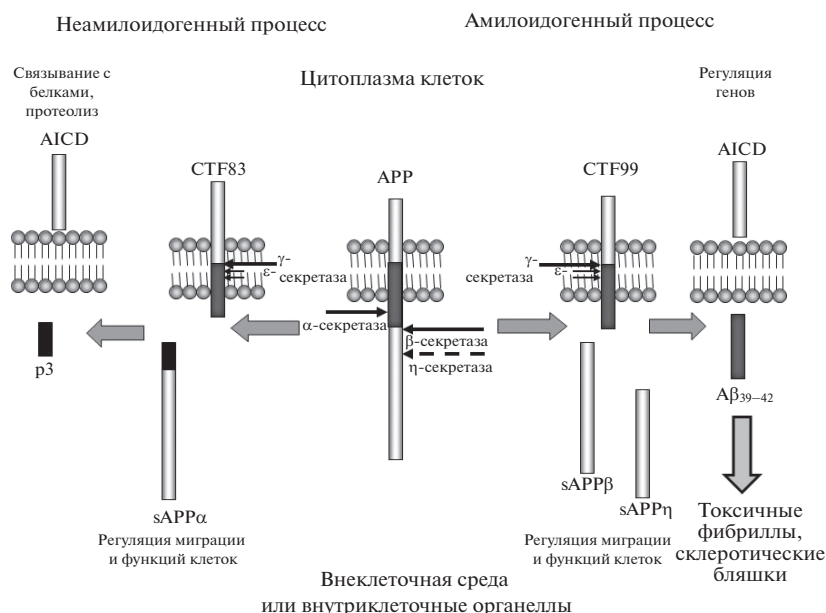


Рис. 2. Амилоидогенный и неамилоидогенный пути расщепления APP. Большая часть молекул APP (до 95%) расщепляется по неамилоидогенному пути под действием α -секретазы. При этом образуются растворимый секретуемый фрагмент sAPP α и связанный с мембраной C-концевой фрагмент C83, из которого под действием γ -секретазного комплекса образуется AICD и короткий нетоксичный пептид p3. Амилоидогенный путь начинается с расщепления APP β -секретазой (BACE1) с образованием растворимого sAPP β и связанного с мембраной C-концевого фрагмента C99, из которого в результате действия γ -секретазы образуется A β и транскрипционно активный AICD. AICD, образованный по α -секретазному пути связывается с другими белками и подвергается протеолизу. Указаны также альтернативные сайты расщепления APP η -секретазой, а также ϵ -сайт расщепления γ -секретазой.

который быстро подвергается протеолитическому расщеплению [28, 29].

APP также может расщепляться по альтернативным путям под действием η - и δ -секретаз [30, 31], действие которых приводит к изменению спектра метаболитов APP и может способствовать усилению патогенеза БА. Также большое внимание привлекает процесс расщепления APP по ϵ -сайту [32], поскольку он напоминает процесс расщепления Notch с образованием внутриклеточного домена NICD, играющего роль важного транскрипционного фактора, регулирующего множественные процессы развития органов и тканей [33]. Расщепление APP по γ - и ϵ -сайтам имеет разнонаправленное физиологическое значение [34].

Таким образом, выделяют два основных пути катаболизма APP — амилоидогенный (в результате действия β - и γ -секретаз) с образованием A β , и неамилоидогенный, в котором принимает участие α -секретазы, поскольку она расщепляет APP внутри последовательности A β между лизином и лейцином в положении 16 и 17 [35], предотвращая образование A β пептида. Основным отличием APLP1 и APLP2 от APP является то, что фрагменты их молекул, образующиеся в результате протеолитического расщепления и соответствующие последовательности амилоидного пептида в молекуле APP, не образуют амилоидных депозитов

из-за отсутствия в них домена, кодирующего этот пептид [36].

В настоящее время известно несколько протеолитических ферментов, обладающих α -секретазной активностью. В основном это цинк-зависимые металлопротеиназы, принадлежащие к семейству ADAM (*a disintegrin and metalloprotease*), в частности ADAM10 и ADAM17 (для обзора см. [37]). Процесс превращения APP под действием α -секретазы является конститутивным и по нему происходит расщепление до 90% всего клеточного APP [38], а образуемый растворимый фрагмент sAPP α оказывает важные нейрорегуляторные эффекты, особенно в процессе развития и функционирования мозга [24, 39]. Расщепление APP по η -секретазному пути также происходит под действием мембраносвязанной матричной металлопротеиназы MT5-MMP [30], в то время как δ -секретазой является цистеиновая аспарагин-эндопептидаза (AEP) [31].

Процессинг APP по амилоидогенному пути начинается с действия β -секретазы или BACE1 (β -site APP-cleaving enzyme), которая относится к семейству аспартатных протеаз [40]. Протеолитическое расщепление образованного при этом мембраносвязанного C-концевого фрагмента APP C99 происходит под действием комплекса мембраносвязанных белков, получившего название

γ -секретазы. В его состав входят пресенилины 1 и 2 (PS1 и PS2), никастрин (NCT) и белки Aph-1 и Pen-2 (для обзора см. [41]). Компонент γ -секретазы PS1 также принимает участие в протеолитическом расщеплении сигнальных молекул Notch и VEGF, играющих важную роль в развитии ЦНС [42, 43].

При определенных патологических условиях APP, помимо секретаза, может также подвергаться альтернативному протеолизу под действием каспазы-3 и каспазы-8 [44]. Расщепление под действием каспаз происходит внутри цитоплазматического домена молекулы APP в районе аспартата 664 (в молекуле APP₆₉₅). Продукты протеолиза APP каспазами являются очень токсичными [45]. В нормально функционирующих клетках фосфорилирование APP по остатку треонина в положении 668 защищает его от действия каспаз [46]. При определенных условиях, в частности при гипоксии, каспазы также расщепляют AICD [28], который принимает участие в регуляции экспрессии ряда генов, в частности амилоид-деградирующей нейрорепептидазы неприлизина (НЕП) [47].

С момента открытия гена APP в 1987 году [48] достигнут значительный прогресс в понимании его строения и регуляции в связи с патогенезом БА [49–50]. Строение локуса гена APP является сложным и содержит множество регуляторных областей, которые объясняют изменчивость спектра его изоформ, а также мутаций, приводящих к усиленному амилоидогенезу [51].

Регуляция системы синтеза и расщепления APP включает в себя также микро-РНК (для обзора см. [52]), список которых постоянно расширяется. Их спектр изменяется при развитии нейродегенеративных процессов и БА [53]. В частности, показана роль miR-29a/b и miR-298 в синтезе BACE1 и расщеплении APP [54, 55].

РОЛЬ APP В РАЗВИТИИ МОЗГА И НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Анализ последовательности белков суперсемейства APP предполагает, что нормальная функция APP связана с субстратной адгезией и межклеточными взаимодействиями [56, 57]. Отсутствие гена APP, а также APLP1 или APLP2 у нокаутных мышей не влияет на их жизнеспособность, и только двойные (APP^{-/-}APLP2^{-/-} или APLP1^{-/-}APLP2^{-/-}) или тройные нокауты по этим генам приводят к летальности в раннем постнатальном периоде [58]. Тем не менее у APP-КО мышей наблюдается замедленное развитие и снижение веса мозга и тела, пониженная мышечная сила и изменение локомоторной активности, нарушенная долговременная потенция (LTP), повышенная эпилептогенная готовность, а также нарушения гомеостаза меди и липидов [59]. С другой стороны,

при трисомии 21, характерной для синдрома Дауна, наличие трех копий гена APP приводит к нарушению развития, когнитивным изменениям и патогенезу БА [60].

Имеющиеся данные подтверждают, что в развивающемся мозге APP требуется для правильной миграции предшественников нейронов в зарождающейся кортикальной пластине [61]. Для осуществления этой функции APP необходимо его связывание с белком DISC-1, и нарушение их взаимодействия приводит к развитию шизофрении [62]. Более того белки панкортинины, экспрессируемые в развивающихся и зрелых нейронах головного мозга, снижают активность β -секретазы, взаимодействуют с APP и регулируют миграцию нейрональных клеток [63]. APP также играет важную роль в развитии стволовых клеток посредством их взаимодействия с APP связывающим белком APP-BP1. У крыс высокая экспрессия APP-BP1 наблюдается в эмбриональном мозге и в ранний постнатальный период (до P12) и существенно снижается с возрастом [64]. При этом во время эмбриогенеза изоформа APP₆₉₅ является основной формой, участвующей в созревании мозга [65]. Во взрослом мозге APP также играет важную роль в росте аксонов и восстановлении функций нейронов после травм [66].

Поскольку APP взаимодействует с широким спектром белков его интерактом играет важную роль в обеспечении сигнальных эффектов различных лигандов. Повышение уровня APP во время синаптогенеза указывает на его роль в формировании нейрональных сетей мозга. Конфокальный микроскопический анализ в первичных нейронах показал ко-локализацию APP с синаптическими везикулами, где он связывается с резидентным белком синаптоагмином-1, и возможно, участвует в регуляции их экзоцитоза [67].

Кроме того, APP имеет общие лиганды с белками, опосредующими активацию липопротеиновых рецепторов (LRP), в частности, с риелином, регулирующим миграцию нейронов во время эмбрионального развития и модулирующим синаптическую передачу во взрослом мозге [68]. Помимо развития мозга, APP также необходим для образования нервно-мышечных соединений, где он ко-локализован с ацетилхолиновыми рецепторами [69]. Более того, APP также взаимодействует с сигнальным белком агрином, который необходим для формирования и поддержания функционально активных нервно-мышечных соединений [70].

Еще одной важной нейрональной функцией APP является поддержание уровня кальция и его осцилляций, необходимых для синаптической передачи в нейрональных цепях [71]. Однако, чрезмерная экспрессия APP ингибирует спонтанные осцилляции кальция в культуре кортикальных ней-

ронов крыс и для стабилизации этого процесса важную роль играет фосфорилирование T668 во внутриклеточном домене APP [72].

Как было показано в исследованиях на трансгенных животных, APP и APLP2 необходимы в синапсах периферической и центральной нервной системы для пространственного обучения и LTP [73]. Нокаут генов APP и/или APLP2 не привел к снижению числа нервных клеток и возбуждающих нейронах в переднем мозге, а также к апоптозу или глиозу в течение всего постнатального периода, однако у таких мышей наблюдались существенные нарушения синаптической пластичности в гиппокампе, а также дефицит обучения и памяти. При этом повышенная возбудимость снижалась при блокаде Kv7 каналов, что предполагает участие APP в регуляции возбудимости нейронов через этот тип калиевых каналов [74].

Среди многочисленных физиологических функций, приписываемых APP, еще одна связана с его ферроксидазной активностью и регуляцией гомеостаза железа [75]. Поскольку ионы железа регулируют экспрессию мРНК APP [76] это предполагает наличие механизма обратной связи в регуляции синтеза APP. Более того, показано, что ионы меди и цинка принимают участие в димеризации APP и APLP, которое играет важную роль в регуляции синаптической активности [77].

Имеются также данные о том, что APP может действовать как рецептор, сопряженный с G-белками, в частности G α o [78], и посредством этих взаимодействий APP регулирует направленную миграцию нейронов [79].

В нервных клетках APP локализуется не только в плазматической мембране, но также и в митохондриях в результате дерегуляции его внутриклеточного транспорта [80]. Накопление APP и A β , наблюдаемое в митохондриях клеток у трансгенных мышей и пациентов с БА, объясняет нарушение энергетического обмена и гибель нервных клеток, приводящее к БА [81].

В дополнение к перечисленным выше функциям APP также принимает участие в регуляции экспрессии генов как при участии его цитоплазматического домена AICD (НЕП, транстиретин и многие другие [82]), так и целой молекулы (АХЭ [83], EGF [84], инсулин-деградирующий фермент и деацетилазы гистонов [85]).

Анализ содержания мРНК изоформ APP в развивающемся мозге крыс свидетельствует, что они имеют весьма специфический временной и топографический паттерн экспрессии. В первую очередь начинает экспрессироваться изоформа APP₆₉₅ в клетках, активно участвующих в морфогенетических событиях, в частности, в мезодермальных клетках, дающих начало нервной трубке [86]. Самая длинная изоформа APP₇₇₀ появляется позже и ограничена мезодермальными и эндодермальными

производными. Еще позже наблюдается экспрессия APP₇₅₁, которая встречается в различных участках развивающегося мозга, но с преобладанием в нервной трубке [86]. В постнатальном онтогенезе экспрессия APP на уровне белка в ткани мозга постепенно увеличивается с P3 до P10, снижаясь затем к P30 и сохраняясь на этом уровне до P400. При этом мРНК APP₆₉₅ максимально экспрессируется в структурах мозга, содержащих дифференцированные нервные клетки [65]. Повышение уровня APP в период активного синаптогенеза свидетельствует о функциональной роли APP в процессах роста нейритов и поддержании функциональной целостности синапсов в зрелом мозге. Более того, AICD, образующийся только из этой изоформы при ее амилоидогенном процессинге, является транскрипционно активным [87]. Также важно отметить, что повышенное содержание более длинных изоформ APP, включающих KPI-домен, наблюдается в обонятельных луковицах, где имеет место интенсивный синаптогенез в ходе всего постнатального периода, что подтверждает их роль в установлении новых синаптических контактов [88].

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА МЕТАБОЛИЗМ APP

Метаболизм APP при гипоксии изменяется довольно существенным образом, как на уровне его мРНК, так и белкового продукта. Это подтверждено исследованиями на уровне культур нервных клеток, и на целом мозге экспериментальных животных [89, 90]. При этом большинство исследований свидетельствует о повышении экспрессии APP на уровне мРНК и APP, а также снижении его расщепления α -секретазой [91]. Последнее коррелирует с изменением паттерна экспрессии металлопротеазы ADAM15 и существенным снижением содержания мРНК ADAM17, расщепляющей APP по α -секретазному пути [92]. На модели ишемии также показано, что нарушение снабжения тканей мозга кислородом ведет к повышению уровней мРНК APP, а также амилоидогенной β -секретазы в коре головного мозга крыс [93]. Гипоксия также приводит к активации γ -секретазного комплекса в клетках и тканях мозга [45]. В активация BACE-1 и γ -секретазы при гипоксии принимает участие гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 α [95]. Все эти изменения неизбежно ведут к накоплению в ткани мозга амилоидного A β пептида, развитию нейродегенеративных процессов и патогенезу БА [96]. В связи с важной ролью APP в формировании клеточных контактов и синаптических связей, а также регуляции важных нейрональных генов, изменение содержания и процессинга APP, вызванное гипоксией, имеет весьма серьезные последствия для развивающегося мозга. Тем не менее, данные по исследованию влияния **пренатальной ги-**

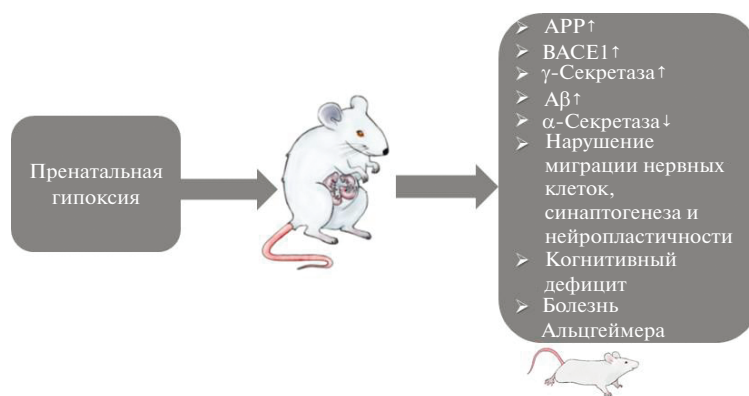


Рис. 3. Схематическое обобщение эффектов пренатальной гипоксии на метаболизм APP и его последствия для развивающегося организма.

поксии, которая является одним из наиболее часто встречающихся осложнений беременности, на метаболизм APP довольно единичны и не всегда когерентны (рис. 3).

Согласно нашим данным, однократная пренатальная гипоксия (E13.5–14, 3 ч, 7% O₂), приводит к повышению уровня APP в мозге потомства, а также снижению содержания его растворимых эктодоменов [97, 98]. Это коррелирует с нарушением миграции нервных клеток в эмбриональный период [99], замедлением развития моторных и когнитивных функций, снижением пластичности нервной системы и развитием когнитивного дефицита у животных, перенесших пренатальную гипоксию [100]. У таких животных также наблюдается нарушение архитектоники нервной ткани в обонятельном анализаторе и снижение обонятельной функции [101]. С другой стороны, другая группа авторов показала, что более мягкая повторяющаяся гипоксия в течение нескольких дней (E15–E21, 4 ч, 10% O₂) не приводила к изменению содержания APP в ткани мозга потомства и у таких животных наблюдался менее выраженный когнитивный дефицит [102]. Объяснением этому явлению может быть тот факт, что мягкая повторяющаяся гипоксия обладает эффектом преколонизации и повышает толерантность мозга к повторному действию гипоксии, что может препятствовать повышению уровня экспрессии APP и снижению активности α-секретазы потомства в результате действия повторяющейся материнской гипоксии [92, 98]. У новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию и погибших в течение первых трех суток после рождения, также имеет место существенное повышение содержания APP особенно в тех участках мозга, в которых отмечались гистологические повреждения [103].

Интересные данные по анализу APP в гиппокампе мозга эмбрионов мышей через 2 часа после мягкой гипоксии матери на E17 (2 ч, 9% O₂) сви-

детельствуют о снижении содержания белкового продукта APP и BACE-1, при неизменном уровне мРНК APP [104], что может быть следствием как довольно мягкого действия гипоксии, так и относительно короткого промежутка времени между ее окончанием и взятием ткани для биохимического анализа, недостаточного для изменения экспрессии гена APP в ткани мозга эмбриона. Более того, авторы также обнаружили снижение содержания белков риелин и Disabled 1, в комплексе с которыми APP регулирует миграцию нервных клеток. Дефицит этих трех белков в период активной миграции нейронов в эмбриональном мозге будет, несомненно, приводить к нарушению их встраивания в формирующийся гиппокамп и нарушению его нормальной созревания и функционирования, что нередко наблюдается у потомства, перенесшего пренатальную гипоксию [105].

Сравнительный анализ влияния хронической гипобарической пренатальной гипоксии (E7–E20, 6 ч, 11.1% O₂) на содержание APP в коре и гиппокампе трансгенных мышей линии APPSwe/PS1A246E и мышей дикого типа выявил повышение его белкового продукта после гипоксии в обеих исследованных линиях, при этом у мышей, моделирующих патогенез БА, это сопровождалось существенным повышением образования амилоидного пептида и усилением когнитивного дефицита [106]. Более того, было выявлено, что пренатальная гипоксия приводит к повышению экспрессии β- и γ-секретаз, как у мышей дикого типа, так и у трансгенных животных вследствие деметилирования генов, кодирующих их последовательности, вызванного снижением экспрессии ДНК-метилтрансферазы 3b (DNMT3b) [107]. Это объясняет повышение продукции Aβ у трансгенных мышей после пренатальной гипоксии. Повышение экспрессии β-секретазы, HIF-1α и когнитивный дефицит были также обнаружены у крыс, перенесших пренатальную гипоксию (E20,

3 ч, 7% O₂) в возрасте одного месяца [108]. Повышение активности γ -секретазы, вызванное гипоксией, также приводит к усилению образования С-концевого фрагмента NICD, регулирующего экспрессию многих генов в период развития [33, 109].

Как было показано нами в многочисленных исследованиях, пренатальная гипоксия приводит к снижению экспрессии нейрпептидазы НЕП в коре и гиппокампе крыс, особенно выраженному в первые три месяца постнатального онтогенеза, что коррелирует со снижением уровня связывания С-концевого фрагмента APP AICD с промотером гена НЕП [110, 111]. Эти изменения обусловлены как повышением уровня каспаз, которые расщепляют AICD [28, 112], так и повышением уровня деацетилаз гистонов HDAC1, которые предотвращают связывание AICD с промотером гена НЕП [113, 114]. У трансгенных мышей, экспрессирующих APP(Swe)/PS1(A246E) человека, повышение экспрессии HDAC1 сохранялось в ткани мозга после хронической пренатальной гипоксии (E7–E20, 2 ч в день, 11.1% O₂) вплоть до 9 мес., в то время как у мышей дикого типа оно сохранялось в течение 3 мес. [114]. Снижение экспрессии основного амилоид-деградирующего фермента НЕП вследствие пренатальной гипоксии на фоне повышенной экспрессии APP и секретаз, расщепляющих его по амилоидогенному пути, а также снижение неамилоидогенной α -секретазы будет приводить к повышенной продукции и накоплению A β , что особенно ярко проявляется при использовании трансгенных животных, экспрессирующих APP и пресинилины человека, в частности линии 5xFAD [115]. Использование таких животных особенно важно для изучения патогенного влияния гипоксии на метаболизм амилоидного пептида, поскольку у грызунов эндогенный A β , из-за отличия его аминокислотной последовательности от такового человека, не обладает способностью агрегировать и образовывать токсичные комплексы [116], хотя основные биохимические изменения системы экспрессии, синтеза и катаболизма APP и A β при гипоксии имеют универсальный характер.

Важно отметить, что обнаруженные изменения экспрессии ДНК-метилтрансфераз и деацетилаз гистонов в ткани мозга животных, перенесших пренатальную гипоксию, свидетельствуют о том, что она приводит к серьезным изменениям на генетическом уровне, которые, несомненно, будут влиять на характер экспрессии нейрональных генов в ходе всего постнатального развития животных и приводить к нарушению формирования мозга и развитию нейродегенеративных заболеваний, включая БА [117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований действия пренатальной гипоксии на метаболизм APP и состояние нервной системы экспериментальных животных в постнатальном онтогенезе поддерживают гипотезу о том, что перенесенные в пренатальном и раннем постнатальном периодах заболевания и стрессы изменяют программу генетического развития и запускают каскады реакций, в том числе на генетическом уровне, предрасполагающие к развитию спорадической формы БА [118]. Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что гипоксия, а также ишемия мозга ведут к сдвигу процессов амилоидного метаболизма в сторону накопления амилоидного пептида, и в связи с этим любые нарушения снабжения мозга кислородом являются факторами риска развития БА. В настоящее время ведется активный поиск средств профилактики патогенного действия гипоксии, в том числе в пренатальный период, а также его компенсации [110, 111, 117]. Одним из таких подходов является гипоксическое прекодиционирование, которое, как показывают наши исследования, способно предотвращать изменение уровня экспрессии APP, ферментов, катаболизирующих APP по неамилоидогенному пути, а также амилоид-деградирующих ферментов [92, 98]. Дальнейшие исследования как нормальной физиологии и функций APP и A β , так и молекулярных механизмов патогенеза БА, в частности, эффектов пренатальных стрессоров, поможет расширить сложившиеся на сегодняшний день представления о причинах возникновения этого и других нейродегенеративных заболеваний, и разработать персонализированную систему их профилактики и лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания 075-00408-21-00.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nalivaeva N.N., Turner A.J.* // FEBS Lett. 2013. V. 587. P. 2046–2054.
2. *Cho Y., Bae H.-G., Okun E., Arumugam T.V., Jo D.-G.* // Pharmacol. Ther. 2022. V. 235. P. 108122.
3. *Goate A., Hardy J.* // J. Neurochem. 2012. V. 120. Suppl. 1. P. 3–8.
4. *Ludewig S., Korte M.* // Front. Mol. Neurosci. 2017. V. 9. P. 161.
5. *Sandbrink R., Banati R., Masters C.L., Beyreuther K., König G.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993. V. 695. P. 183–189.

6. Habekost M., Qvist P., Denham M., Holm I.E., Jørgensen A.L. // *Mol. Neurobiol.* 2021. V. 58. P. 2075–2087.
7. Chua L.M., Lim M.L., Wong B.S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 437. P. 642–647.
8. Tanaka S., Shiojiri S., Takahashi Y., Kitaguchi N., Ito H., Kameyama M., Kimura J., Nakamura S., Ueda K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989. V. 165. P. 1406–1414.
9. Preece P., Virley D.J., Costandi M., Coombes R., Moss S.J., Mudge A.W., Jazin E., Cairns N.J. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2004. V. 122. P. 1–9.
10. Johnson S.A., McNeill T., Cordell B., Finch C.E. // *Science.* 1990. V. 248. P. 854–857.
11. Copenhaver P.F., Kögel D. // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 3.
12. Barrett P.J., Song Y., Van Horn W.D., Hustedt E.J., Schafer J.M., Hadzijselimovic A., Beel A.J., Sanders C.R. // *Science.* 2012. V. 336. P. 1168–1171.
13. Song X.-J., Zhou H.-Y., Sun Y.-Y., Huang H.-C. // *J. Alzheimers Dis.* 2021. V. 84. P. 937–957.
14. Eggert S., Paliga K., Soba P., Evin G., Masters C.L., Weidemann A., Beyreuther K. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 18146–18156.
15. Small D.H., Nurcombe V., Reed G., Clarris H., Moir R., Beyreuther K., Masters C.L. // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. P. 2117–2127.
16. August A., Schmidt N., Klingler J., Baumkötter F., Lechner M., Klement J., Eggert S., Vargas C., Wild K., Keller S., Kins S. // *J. Neurochem.* 2019. V. 151. P. 626–641.
17. Wang X., Zhou X., Li G., Zhang Y., Wu Y., Song W. // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 294.
18. Guénette S., Strecker P., Kins S. // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 87.
19. Walter J., Haass C. // *Methods Mol. Med.* 2000. V. 32. P. 149–168.
20. Haass C., Kaether C., Thinakaran G., Sisodia S. // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. V. 2. P. a006270.
21. Nowakowska-Gołacka J., Czapiewska J., Sominka H., Sowa-Rogozińska N., Słomińska-Wojewódzka M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 117.
22. Tsatsanis A., Dickens S., Kwok J.C.F., Wong B.X., Duce J.A. // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. P. 1367–1374.
23. Lichtenthaler S.F., Tschirner S.K., Steiner H. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2022. V. 72. P. 101–110.
24. Chasseigneaux S., Allinquant B. // *J. Neurochem.* 2012. V. 120. Suppl. 1. P. 99–108.
25. Coronel R., Bernabeu-Zornoza A., Palmer C., Muñoz-Moreno M., Zambrano A., Cano E., Liste I. // *Mol. Neurobiol.* 2018. V. 55. P. 7107–7117.
26. Beckett C., Nalivaeva N.N., Belyaev N.D., Turner A.J. // *Cell. Signal.* 2012. V. 24. P. 402–409.
27. Cha H.J., Shen J., Kang J. // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 66.
28. Kerridge C., Kozlova D.I., Nalivaeva N.N., Turner A.J. // *Front. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 426.
29. Buoso E., Biundo F., Lanni C., Schettini G., Govoni S., Racchi M. // *J. Alzheimers Dis.* 2012. V. 30. P. 393–405.
30. Willem M., Tahirovic S., Busche M., Ovsepien S.V., Chafai M., Kootar S., Hornburg D., Evans L.D., Moore S., Daria A., Hampel H., Müller V., Giudici C., Nuscher B., Wenninger-Weinzierl A., Kremmer E., Heneka M.T., Thal D.R., Giedraitis V., Lannfelt L., Müller U., Livesey F.J., Meissner F., Herms J., Konnerth A., Marie H., Haass C. // *Nature.* 2015. V. 526. P. 443–447.
31. Zhang Z., Tian Y., Ye K. // *Transl. Neurodegener.* 2020. V. 9. P. 1.
<https://doi.org/10.1186/s40035-019-0179-3>
32. Weidemann A., Eggert S., Reinhard F.B., Vogel M., Paliga K., Baier G., Masters C.L., Beyreuther K., Evin G. // *Biochemistry.* 2002. V. 41. P. 2825–2835.
33. Shen W., Huang J., Wang Y. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. 652273.
34. Lefranc-Jullien S., Sunyach C., Checler F. // *J. Neurochem.* 2006. V. 97. P. 807–817.
35. Hooper N.M., Turner A.J. // *Curr. Med. Chem.* 2002. V. 9. P. 1107–1119.
36. Maloney B., Ge Y.W., Greig N., Lahiri D.K. // *FASEB J.* 2004. V. 18. P. 1288–1290.
37. Lichtenthaler S.F., Tschirner S.K., Steiner H. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2022. V. 72. P. 101–110.
38. Parvathy S., Hussain I., Karran E.H., Turner A.J., Hooper N.M. // *Biochemistry.* 1999. V. 38. P. 9728–9734.
39. Corbett N.J., Hooper N.M. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1112. P. 177–183.
40. Vassar R.J. // *Mol. Neurosci.* 2004. V. 23. P. 105–114.
41. Checler F., Afram E., Pardossi-Piquard R., Lauritzen I. // *J. Biol. Chem.* 2021. V. 296. P. 100489.
42. Lathia J.D., Mattson M.P., Cheng A.J. // *Neurochem.* 2008. V. 107. P. 1471–1481.
43. Papadopoulou A.A., Fluhrer R. // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. V. 7. P. 591787.
44. Gunyuzlu P.L., White W.H., Davis G.L., Hollis G.F., Toyn J.H. // *Mol. Biotechnol.* 2000. V. 15. P. 29–37.
45. Park G., Nhan H.S., Tyan S.H., Kawakatsu Y., Zhang C., Navarro M., Koo E.H. // *Cell Rep.* 2020. V. 31. P. 107839.
46. Taru H., Yoshikawa K., Suzuki T. // *FEBS Lett.* 2004. V. 567. P. 248–252.
47. Belyaev N.D., Nalivaeva N.N., Makova N.Z., Turner A.J. // *EMBO J.* 2009. V. 10. P. 94–100.
48. Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A., Salbaum J.M., Masters C.L., Grzeschik K.H., Multhaup G., Beyreuther K., Müller-Hill B. // *Nature.* 1987. V. 325. P. 733–736.
49. Hardy J. // *FEBS J.* 2017. V. 284. P. 1040–1044.
50. Sambamurti K., Greig N.H., Lahiri D.K. // *Neuromolecular Med.* 2002. V. 1. P. 1–31.
51. Wang R., Lahiri D.K. // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 3074.
52. Lahiri D.K. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. V. 1030. P. 282–288.
53. Schonrock N., Matamales M., Ittner L.M., Götz J. // *Exp. Neurol.* 2012. V. 235. P. 447–454.
54. Lau P., Bossers K., Janky R., Salta E., Frigerio C.S., Barbash S., Rothman R., Sierksma A.S., Thathiah A.,

- Greenberg D., Papadopoulou A.S., Achsel T., Ayoubi T., Soreq H., Verhaagen J., Swaab D.F., Aerts S., De Strooper B.* // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. P. 1613–1634.
55. *Hébert S.S., Horré K., Nicolai L., Papadopoulou A.S., Mandemakers W., Silahtaroglu A.N., Kauppinen S., Delacourte A., De Strooper B.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. V. 105. P. 6415–6420.
56. *Coulson E.J., Paliga K., Beyreuther K., Masters C.L.* // *Neurochem. Int.* 2000. V. 36. P. 175–184.
57. *Soba P., Eggert S., Wagner K., Zentgraf H., Siehl K., Kreger S., Löwer A., Langer A., Merdes G., Paro R., Masters C.L., Müller U., Kins S., Beyreuther K.* // *EMBO J.* 2005. V. 24. P. 3624–3634.
58. *Heber S., Herms J., Gajic V., Hainfellner J., Aguzzi A., Rüllicke T., von Kretschmar H., von Koch C., Sisodia S., Tremml P., Lipp H.P., Wolfger D.P., Müller U.* // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 7951–7963.
59. *Ring S., Weyer S.W., Kilian S.B., Waldron E., Pietrzik C.U., Filippov M.A., Herms J., Buchholz C., Eckman C.B., Korte M., Wolfger D.P., Müller U.C.* // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 7817–7826.
60. *Sawa M., Overk C., Becker A., Derse D., Albay R., Weldy K., Salehi A., Beach T.G., Doran E., Head E., Yu Y.E., Mobley W.C.* // *Alzheimers Dement.* 2021. P. 1–32.
61. *Young-Pearse T.L., Bai J., Chang R., Zheng J.B., Lo-Turco J.J., Selkoe D.J.* // *J. Neurosci.* V. 27. P. 14459–14469.
62. *Young-Pearse T.L., Suth S., Luth E.S., Sawa A., Selkoe D.J.* // *J. Neurosci.* V. 30. P. 10431–10440.
63. *Rice H.C., Townsend M., Bai J., Suth S., Cavanaugh W., Selkoe D.J., Young-Pearse T.L.* // *Development.* 2012. V. 139. P. 3986–3996.
64. *Joo Y., Ha S., Hong B.H., Kim Ja., Chang K.A., Liew H., Kim S., Sun W., Kim J.H., Chong Y.H., Suh Y.H., Kim H.S.* // *PLoS One.* 2010. V. 5. P. e14203.
65. *Kirazov E., Kirazov L., Bigl V., Schliebs R.* // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2001. V. 19. P. 287–296.
66. *Plummer S., Van den Heuvel C., Thornton E., Corrigan F., Cappai R.* // *Aging Dis.* 2016. V. 7. P. 163–179.
67. *Kohli B.M., Pflieger D., Mueller L.N., Carbonetti G., Aebersold R., Nitsch R.M., Konietzko U.* // *J. Proteome Res.* 2012. V. 11. P. 4075–4090.
68. *Pohlkamp T., Wasser C.R., Herz J.* // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 54.
69. *Akaaboune M., Allinquant B., Farza H., Roy K., Magoul R., Fiszman M., Festoff B.W., Hantai D.* // *Mol. Cell. Neurosci.* 2000. V. 15. P. 355–367.
70. *Choi H.Y., Liu Y., Tennert C., Sugiura Y., Karakatsani A., Kröger S., Johnson E.B., Hammer R.E., Lin W., Herz J. Elife.* 2013. V. 2. P. e00220.
71. *Octave J.N., Pierrot N., Ferao Santos S., Nalivaeva N.N., Turner A.J.J.* // *Neurochem.* 2013. V. 126. P. 183–190.
72. *Santos S.F., Pierrot N., Morel N., Gailly P., Sindic C., Octave J.N.* // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 4708–4718.
73. *Weyer S.W., Klevanski M., Delekate A., Voikar V., Aydin D., Hick M., Filippov M., Drost N., Schaller K.L., Saar M., Vogt M.A., Gass P., Samanta A., Jäschke A., Korte M., Wolfger D.P., Caldwell J.H., Müller U.C.* // *EMBO J.* V. 30. P. 2266–2280.
74. *Lee S.H., Kang J., Ho A., Watanabe H., Bolshakov V.Y., Shen J.* // *Neuron.* 2020. V. 108. P. 676–690. e8.
75. *Duce J.A., Tsatsanis A., Cater M.A., James S.A., Robb E., Wikke K., Leong S.L., Perez K., Johanssen T., Greenough M.A., Cho H.H., Galatis D., Moir R.D., Masters C.L., McLean C., Tanzi R.E., Cappai R., Barnham K.J., Ciccotosto G.D., Rogers J.T., Bush A.I.* // *Cell.* 2010. V. 142. P. 857–867.
76. *Rogers J.T., Randall J.D., Cahill C.M., Eder P.S., Huang X., Gunshin H., Leiter L., McPhee J., Sarang S.S., Utsuki T., Greig N.H., Lahiri D.K., Tanzi R.E., Bush A.I., Giordano T., Gullans S.R.* // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 45518–45528.
77. *August A., Schmidt N., Klingler J., Baumkötter F., Lechner M., Klement J., Eggert S., Vargas C., Wild K., Keller S., Kins S.* // *J. Neurochem.* 2019. V. 151. P. 626–641.
78. *Ramaker J.M., Copenhaver P.F.* // *Neurogenesis (Austin).* 2017. V. 4. P. e1288510.
79. *Ramaker J.M., Swanson T.L., Copenhaver P.F.* // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 10165–10181.
80. *Devi L., Anandatheerthavarada H.K.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. V. 1802. P. 11–19.
81. *Pajak B., Kania E., Orzechowski A.* // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. V. 2016. P. 1805304.
82. *Kerridge C., Belyaev N.D., Nalivaeva N.N., Turner A.J.* // *J. Neurochem.* 2014. V. 130. P. 419–431.
83. *Hicks D.A., Makova N.Z., Gough M., Parkin E.T., Nalivaeva N.N., Turner A.J.* // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 26039–26051.
84. *Nalivaeva N.N., Turner A.J.* // *Chem. Biol. Interact.* 2016. V. 259. P. 301–306.
85. *Nalivaeva N.N., Belyaev N.D., Turner A.J.* // *Neurochem. Res.* 2016. V. 41. P. 620–630.
86. *Sarasa M., Sorribas V., Terradoa J., Climent S., Palacios J.M., Mengod G.* // *Mech. Dev.* 2000. V. 94. P. 233–236.
87. *Belyaev N.D., Kellett K.A., Beckett C., Makova N.Z., Revett T.J., Nalivaeva N.N., Hooper N.M., Turner A.J.* // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 41443–41454.
88. *Löffler J., Huber G.J.* // *Neurochem.* 1992. V. 59. P. 1316–1324.
89. *Fisk L., Nalivaeva N.N., Boyle J.P., Peers C.S., Turner A.J.* // *Neurochem. Res.* 2007. V. 32. P. 1741–1748.
90. *von Arnim C.A.F., Hellweg R., Büchner M., Huber R., Riepe M.W.* // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2005. V. 112. P. 491–498.
91. *Webster N.J., Green K.N., Settle V.J., Peers C., Vaughan P.F.T.* // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2004. V. 130. P. 161–169.
92. *Rybnikova E., Gluschenko T., Galeeva A., Tulkova E., Nalivaeva N.N., Makova N.Z., Turner A.J., Samoilov M.* // *Neurosci. Res.* 2012. V. 72. P. 364–373.
93. *Babusikova E., Dobrota D., Turner A.J., Nalivaeva N.N.* // *Biochemistry (Mosc).* 2021. V. 86. P. 680–692.
94. *Salminen A., Kauppinen A., Kaarniranta K.* // *J. Neurochem.* 2017. V. 140. P. 536–549.
95. *Gertsik N., Chiu D., Li Y.M.* // *Front. Aging Neurosci.* 2015. V. 6. P. 342.
96. *Shiota S., Takekawa H., Matsumoto S.E., Takeda K., Nurwidya F., Yoshioka Y., Takahashi F., Hattori N.,*

- Tabira T., Mochizuki H., Takahashi K.* // *J. Alzheimers Dis.* 2013. V. 37. P. 325–333.
97. *Nalivaeva N.N., Fisk L., Canet Aviles R.M., Plesneva S.A., Zhuravin I.A., Turner A.J.* // *Lett. Peptide Sci.* 2003. V. 10. P. 455–462.
98. *Nalivaeva N.N., Fisk L., Kochkina E.G., Plesneva S.A., Zhuravin I.A., Babusikova E., Dobrota D., Turner A.J.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. V. 1035. P. 21–33.
99. *Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M., Tumanova N.L., Zhuravin I.A.* // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 126.
100. *Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S., Postnikova T.Y., Zaitsev A.V.* // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. V. 164. P. 107066.
101. *Tumanova N.L., Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M., Nalivaeva N.N., Zhuravin I.A.* // *Cell Tiss. Biol.* V. 15. P. 482–492.
102. *Mao M., Yang L., Jin Z., Li L.X., Wang Y.R., Li T.T., Zhao Y.J., Ai J.* // *Acta Pharmacol. Sin.* 2021. V. 42. P. 361–369.
103. *Baiden-Amissah K., Joashi U., Blumberg R., Mehmet H., Edwards A.D., Cox P.M.* // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1998. V. 24. P. 346–352.
104. *Golan M.H., Mane R., Molczadzki G., Zuckerman M., Kaplan-Louison V., Huleihel M., Perez-Polo J.R.* // *Neuropharmacology.* 2009. V. 57. P. 511–522.
105. *Vetrovoy O., Stratilov V., Nimiritsky P., Makarevich P., Tyulkova E.* // *Neurochem. Res.* 2021. V. 46. P. 550–563.
106. *Zhang X., Li L., Zhang X., Xie W., Li L., Yang D., Heng X., Du Y., Doody R.S., Le W.* // *Neurobiol. Aging.* 2013. V. 34. P. 663–678.
107. *Liu H., Qiu H., Yang J., Ni J., Le W.* // *Alzheimers Dement.* 2016. V. 12. P. 130–143.
108. *Ghotbeddin Z., Tabandeh M.R., Pourmahdi Borujeni M., Fahimi Truski F., Zalaki Ghorbani Pour M.R., Tabrizian L.* // *Brain Behav.* 2021. V. 11. P. e02078.
109. *Wang R., Zhang Y.W., Zhang X., Liu R., Zhang X., Hong S., Xia K., Xia J., Zhang Z., Xu H.* // *FASEB J.* 2006. V. 20. P. 1275–1277.
110. *Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S., Kozlova D.I., Kochkina E.G., Tumanova N.L., Nalivaeva N.N.* // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. P. 1387–1398.
111. *Nalivaeva N.N., Belyaev N.D., Lewis D.I., Pickles A.R., Makova N.Z., Bagrova D.I., Dubrovskaya N.M., Plesneva S.A., Zhuravin I.A., Turner A.J.* // *J. Mol. Neurosci.* 2012. V. 46. P. 569–77.
112. *Kozlova D.I., Vasylev D.S., Dubrovskaya N.M., Nalivaeva N.N., Tumanova N.L., Zhuravin I.A.* // *Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.* 2015. V. 51. P. 427–430. [Article in Russian]
113. *Belyaev N.D., Nalivaeva N.N., Makova N.Z., Turner A.J.* // *EMBO Rep.* 2009. V. 10. P. 94–100.
114. *Wang Z., Zhang X.J., Li T., Li J., Tang Y., Le W.* // *CNS Neurosci. Ther.* 2014. V. 20. P. 209–217.
115. *Shen G., Hu S., Zhao Z., Zhang L., Ma Q.* // *Front Aging Neurosci.* 2020. V. 12. P. 251.
116. *Fraser P.E., Nguyen J.T., Inouye H., Surewicz W.K., Selkoe D.J., Podlisny M.B., Kirschner D.A.* // *Biochemistry.* 1992. V. 31. P. 10716–10723.
117. *Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A.* // *Front. Neurosci.* 2018. V. 19. P. 825.
118. *Lahiri D.K., Zawia N.H., Greig N.H., Sambamurti K., Maloney B.* // *Biogerontology.* 2008. V. 9. P. 375–379.

Effect of Prenatal Hypoxia on Amyloid Precursor Protein Metabolism

N. N. Nalivaeva^{a, b}

^a *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia*

^b *Pavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, Russia*

The constitutive transmembrane amyloid precursor protein (APP) is not only one of the determining factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) but also an important regulatory protein that determines the development of the nervous system and its normal functioning, starting from the earliest stages of embryogenesis. The products of proteolytic cleavage of APP, including its N-terminal fragments, amyloid peptide A β , as well as the intracellular domain AICD, have a number of important properties that determine the migration of nerve cells, synaptogenesis, plasticity of nervous tissue, functioning of ion channels and intracellular signalling, as well as the expression of neuronal genes. The character of APP expression and its metabolism in the embryonic period and the effect on these processes of various adverse factors including hypoxia determine not only the dynamics of brain development but also the nature of its functioning during the entire postnatal life of the individuals. The objective of this review is critical analysis of accumulated data on the effect of prenatal hypoxia on the level of APP expression and its metabolism in nervous tissue, as well as on the development of AD pathogenesis.

Keywords: amyloid precursor protein, Alzheimer's disease, hypoxia, nervous system, neurodegeneration, ontogenesis, prenatal hypoxia, proteolysis, development