УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2020, том 140, № 5, с. 455–463

УДК 546.59:541.182

О РОЛИ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СПОРНЫЕ АСПЕКТЫ

© 2020 г. И. Н. Тюренков[1], Ю. И. Великородная[2, *]

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

[2]*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия*

**e-mail: alta-u@mail.ru*

Поступила в редакцию 27.01.2020 г.
После доработки 03.03.2020 г.
Принята к публикации 03.03.2020 г.

Бутирилхолинэстераза – сериновая гидролаза, которая эволюционно и функционально связана с ацетилхолинэстеразой и может катализировать гидролиз сложных эфиров холина, включая ацетилхолин. Имеется большое количество данных о том, что бутирилхолинэстераза играет существенную роль не только в холинергической нейротрансмиссии, но также может быть своеобразным триггером в развитии болезни Альцгеймера. В данном обзоре суммированы данные об участии бутирилхолинэстеразы в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: бутирилхолинэстераза, K-вариант бутирилхолинэстеразы, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, β-амилоид, аполипопротеин E ε4

DOI: 10.31857/S0042132420040122

ВВЕДЕНИЕ

Бутирилхолинэстераза (БХЭ), как и ацетилхолинэстераза (АХЭ), относится к сериновым гидролазам, и ее присутствие обнаруживается не только в нервной системе, но и в других тканях организма. И если функции АХЭ достаточно хорошо известны и изучены, то по отношению к БХЭ длительное время существовало пренебрежительное отношение, отразившееся в присвоенном ей названии – псевдохолинэстераза. Однако постепенное накопление знаний и значительный прогресс молекулярной биологии позволили вывести этот фермент из тени. Исследования физико-химических свойств БХЭ продемонстрировали, что функции этого белка в организме млекопитающих достаточно многогранны. Так, БХЭ, помимо ферментативной активности, участвует в метаболизме ксенобиотиков, в холинергической сигнализации, гидролизует эфир-содержащие препараты и, кроме того, играет определенную роль в эмбриональном нейрогенезе.

В последние десятилетия роль БХЭ ассоциируется с ее участием в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и, в первую очередь, болезни Альцгеймера (БА) (Arendt et al., 1992; Mesulam, Geula, 1994; Mueller, Adler, 2015; Mizukami et al., 2016; Macdonald et al., 2017). Существует гипотеза, что БХЭ влияет на развитие БА, но при определенных условиях, например в присутствии аполипопротеина E epsilon 4 (ApoEε4) (Gabriel et al., 2018).

В данной статье представлена информация о структуре БХЭ, которую часто называют загадочным ферментом мозга, ее физико-химических особенностях, функциональном значении, связи с другими регуляторами мозга и роли в патогенезе нейродегенеративных расстройств, включая БА.

СТРУКТУРА БХЭ

БХЭ относится к сериновым гидролазам и по своей структуре оказывается генетическим дупликатом АХЭ. Она возникла из удвоения гена АХЭ в начале эволюции позвоночных (Chatonnet, Lockridge, 1989).

В организме человека БХЭ содержится на порядок больше, чем АХЭ: около 680 наномолей и 62 наномоля соответственно (Masson, Lockridge, 2010). Матричная РНК фермента обнаружена во многих тканях, включая плазму крови, печень, мозг, мышцы, почки, сердце, сосуды, кожу, толстый и тонкий кишечник, селезенку и легкие (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&q=BCHE).

БХЭ синтезируется в печени в виде полипептидной цепи, содержащей 574 аминокислотных остатка, и, подобно многим другим ферментам, встречается в нескольких молекулярных (глобулярных) изоформах: мономерной (G1), димерной (G2) и тетрамерной (G4), которые отличаются друг от друга по физико-химическим свойствам.

Разнообразие молекулярных форм БХЭ связано с арилациламидазной активностью фермента. Установлено, что мономеры БХЭ (G1) намного быстрее гидролизовали о-нитроацетанилид по сравнению с тетрамерной формой белка (G4) (Montenegro et al., 2008).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗОФОРМЫ БХЭ

БХЭ плазмы крови человека, помимо обычной формы U, имеет около девяти фенотипических изоформ как результат различных генных мутаций.

Ген БХЭ у человека расположен в хромосоме 3q26.1 и включает 65 нуклеотидных пар, 4 экзона и 3 больших интрона. Для гена зарегистрированы 34 мутации с потерей функций фермента, однако наличие нефункционального белка не оказывает влияния на здоровье и продолжительность жизни человека.

Описано более 70 фенотипов БХЭ, но только 10 из них могут быть четко идентифицированы с использованием стандартных биохимических методов. К ним относятся: A (атипичные), S (молчащие), F (фторидрезистентные), а также K (Kalow) и J (James) – гомо- и гетерозиготные варианты БХЭ.

Наиболее распространенным генетическим вариантом является K-вариант, названный в честь Вернера Калоу. K-вариант опосредован миссенс-мутацией *Ala567Thr* (A539T) вблизи C-конца БХЭ, при которой происходит замещение аланина 539 на треонин. Индивидуумы, гомозиготные по *Ala567Thr*, имеют на 33% более низкую активность БХЭ в плазме (Lockridge et al., 2016). Помимо гомо- и гетерозиготных изоформ в плазме крови человека могут встречаться и индивидуальные сочетания различных вариантов БХЭ: U/AK, U/A, A/F, AK/F и др.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ БХЭ В НЕРВНОЙ ТКАНИ

В головном мозге БХЭ локализуется главным образом в глиальных клетках, а в более низких концентрациях – в нейронах и эндотелиальных клетках капилляров. БХЭ широко распространена в гиппокампе, таламусе, миндалевидном теле, а также в теле нейронов и дендритных отростках (Darvesh, Hopkins, 2003). Некоторые нейроны в таламусе человеческого мозга содержат исключительно БХЭ, тогда как другие экспрессируют как БХЭ, так и АХЭ (Darvesh et al., 2003). Также БХЭ экспрессируется в базальных ядрах миндалины, нейронах основания и CA1-зоны гиппокампа, антеровентральных и медиодорсальных ядрах таламуса (Darvesh, 2016).

РОЛЬ БХЭ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Холинергическая функция. Многочисленные работы свидетельствуют о том, что БХЭ выступает в качестве резервного фермента при недостаточной активности АХЭ. Так, активность фермента была отмечена в холинергических синапсах головного мозга. Это может свидетельствовать о возможной роли БХЭ в нейротрансмиссии (Darvesh, Hopkins, 2003), а совместная локализация АХЭ и БХЭ в холинергических нейронах указывает на синергизм их взаимосвязей. Известно, что БХЭ способна гидролизовать ацетилхолин (АХ) у мышей, нокаутных по АХЭ-гену (Mesulam et al., 2002); введение селективного ингибитора БХЭ нокаутным мышам приводит к увеличению уровня АХ, тогда как у мышей дикого типа такого эффекта не наблюдается (Hartmann et al., 2007).

Нейрогенез. Установлено участие БХЭ в ранней дифференциации нейронов. Молекулы клеточной адгезии, которые активно функционируют при развитии нервной системы, имеют внеклеточный домен, гомологичный последовательности БХЭ (Scholl, Scheiffele, 2003); рентгеноструктурные исследования БХЭ человека показали структурную гомологию фермента с нейролигинами (Brazzolotto et al., 2012). Существует предположение, что во время раннего нейрогенеза (до формирования холинергических синапсов) АХЭ и/или БХЭ определяют механизмы развития нервной ткани, проявляя свои неклассические регуляторные свойства (Vogel-Hopker et al., 2012).

Взаимосвязь БХЭ и грелина. Рассматривается возможное участие БХЭ в метаболизме грелина – гастроинтестинального пептида, стимулирующего выработку гормона роста и отвечающего за чувство голода. Высказано предположение, что БХЭ может играть существенную роль в метаболизме грелина (Schopfer et al., 2015). Несмотря на то, что перенос гена БХЭ печени мышам, нокаутным по этому гену, нормализует чувство голода и количество потребляемой пищи, у этих мышей сохраняется гиперинсулинемия и резистентность к инсулину (Chen et al., 2017).

Функция детоксикации токсических агентов. Сывороточная БХЭ в роли биоловушки способна связывать многие токсичные фосфорорганические соединения (ФОС) и карбаматы, поступившие в организм извне. Токсиканты фосфорорганической природы реагируют с БХЭ по тому же механизму, что и с АХЭ, образуя ковалентный комплекс, не обладающий ферментативной активностью. При этом БХЭ снижает токсичность ФОС, действуя как стехиометрический скэвенджер, влияя на их концентрацию, доступную для взаимодействия с АХЭ или другими биомишенями. Молекулярный полиморфизм БХЭ, определяющий ее активность и специфичность, влияет

на чувствительность индивидуума к ФОС. Проводится поиск новых изоформ фермента, проявляющих устойчивость по отношению к ФОС, например, предложен синтез ФОС-резистентных вариантов БХЭ с использованием аденовирусной системы экспрессии белков (Zhang et al., 2012).

УЧАСТИЕ БХЭ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ

Нейродегенеративные заболевания занимают значительное место в структуре неврологической патологии, ведут к тяжелым когнитивным, сенсорно-моторным и психоэмоциональным расстройствам. Большое внимание привлекает болезнь Альцгеймера (БА), клинические проявления которой выражаются в прогрессировании расстройства памяти и когнитивной дисфункции (Mucke, 2009). В качестве морфопатологической характеристики БА рассматриваются внеклеточные сенильные бляшки, внутриклеточные нейрофибриллярные клубки (агрегация тау-белков) и накопление изоформ бета-амилоидного пептида (Aβ) (Armstrong, 2013). БА сопряжена с дегенерацией базальных холинергических нейронов переднего мозга, с истощением кортикальной холинергической иннервации, с дефицитом АХ и со снижением когнитивных функций (Geula, Mesulam, 1995). Перечисленные выше факторы легли в основу так называемой холинергической гипотезы развития БА (Bartus et al., 1982).

Исследования мозга пациентов с легкими когнитивными нарушениями или ранней стадией БА, но без изменения активности холинацетилтрансферазы и/или АХЭ, побудили усомниться в обоснованности данной гипотезы. Было установлено, что холинергическое истощение само по себе не является причиной развития БА и не ухудшает процессы запоминания у лабораторных грызунов (Mesulam, 2004). Вместе с тем при терапии ингибиторами холинэстераз отмечаются негативные эффекты в отношении когнитивных процессов. Так, установлено (Sokolow et al., 2017), что длительное лечение донепезилом пациентов, имеющих полиморфизм БХЭ по K-варианту, приводило к прогрессированию заболевания вплоть до развития клинической деменции. Аналогичные изменения наблюдались и у лиц, являющихся носителем гомозиготного аллеля ApoEε4, поэтому, по мнению авторов, перед назначением донепезила необходимо проводить генотипирование пациентов по аллелям БХЭ-K и ApoEε4. Более того, было установлено (Coupland et al., 2019), что прием АХЭ-препаратов может служить пусковым механизмом БА.

РОЛЬ БХЭ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДРУГИХ ФОРМ ДЕМЕНЦИИ

Влияние БХЭ на формирование амилоидных бляшек

При сравнении активности БХЭ в головном мозге пациентов с БА и здоровых людей было выявлено, что активность фермента у первых положительно коррелировала с образованием неокортикальных богатых амилоидом нейритных бляшек и нейрофибриллярных клубков (Perry et al., 1978; Carson et al., 1991). Было также установлено, что с развитием БА в бляшках и нейрофибриллярных клубках преимущественно накапливалась форма G1 БХЭ (Arendt et al., 1992).

БХЭ связывается с амилоидными бляшками в тот период, когда отложения Aβ начинают формировать компактную бета-плиссированную конформацию листа. Площадь амилоидных бляшек, совпадающая по топографии с активностью БХЭ, была в 5–6 раз выше в мозге пациентов, страдающих деменцией (Mesulam, Geula, 1994).

По-видимому, БХЭ может участвовать в трансформации изначально доброкачественной формы Aβ в злокачественную структуру амилоидных бляшек, вызывающих дегенерацию нейронов (Geula, Mesulam, 1995; Guillozet et al., 1997).

Вероятное участие БХЭ в созревании Aβ-бляшек продемонстрировано на мышиной модели БА с отключенным геном БХЭ (Darvesh et al., 2012). Было констатировано снижение отложений фибриллярного Aβ в миндалине, гиппокампе, таламусе и базальных ганглиях у мышей, нокаутных по гену БХЭ (Darvesh, Reid, 2016).

Исследована (Mizukami et al., 2016) активность БХЭ в гиппокампе, и также установлена взаимосвязь с образованием амилоидных бляшек, нейрофибриллярных клубков, дистрофией нейритов и нитей нейропиля. Нейроны гиппокампа и нейропиля при БА проявляли бóльшую БХЭ-иммунореактивность в регионе CA2/3, но не CA1, CA4 или зубчатой фасции. Более 80% амилоидных бляшек содержали дискретные кластеры нейритов. В регионе CA2/3, но не CA1, CA4 или зубчатой фасции, с увеличением БХЭ-иммунореактивности выявлялось бóльшее количество нейрофибриллярных клубков и дистрофия нейритов. Таким образом, при развитии БА БХЭ аккумулируется в гиппокампе в нейронах и кластерах нейритов, ассоциированных с амилоидными бляшками. Поскольку зона гиппокампа CA2/3 рассматривается как относительно более устойчивая к развитию данной патологии, изменение активности БХЭ может уменьшать эксайтотоксичность нейронов гиппокампа при развитии БА (Mizukami et al., 2016).

Интересные результаты продемонстрированы в работе (Maurice et al., 2016), где было показано,

что мыши, нокаутные по гену БХЭ, оказались более способными к обучению в тестах пространственной памяти по сравнению с контрольными мышами. Церебровентрикулярная инъекция доз Aβ(25–35)-пептидных олигомеров приводила у мышей дикого типа к дефициту обучения и памяти, окислительному стрессу, снижению содержания АХ в гиппокампе. Эти данные показали, что ограничение возможности экспрессии гена БХЭ у мышей увеличивало их способность к обучению и снижало уязвимость к токсическому воздействию амилоида.

Показано (Diamant et al., 2006), что БХЭ-К снижает экспрессию белка БХЭ и/или изменяет ее С-концевую активность и подавляет неферментативные функции, предотвращая агрегацию Aβ.

На клиническом аутопсийном материале (Macdonald et al., 2017) была отмечена ассоциация БХЭ с амилоидными бляшками в орбитофронтальной коре, энторинальной коре, миндалине и гиппокампе при разных видах деменции. Ассоциация БХЭ с Aβ была значительно выше при БА, особенно в орбитофронтальной коре. В работе подчеркивается прогностическая ценность БХЭ как биомаркера БА для выявления заболевания на ранней стадии.

Несмотря на то, что амилоидные бляшки в головном мозге являются невропатологическим признаком БА, у значительного числа пожилых людей с нормальными когнитивными функциями также могут быть обнаружены Aβ-отложения. Кроме того, проведение терапии, направленной на уменьшение или устранение амилоидных отложений в головном мозге, не всегда приводит к улучшению когнитивных функций у пациентов с БА (Denver, McClean, 2018).

Влияние БХЭ и К-варианта БХЭ на развитие нейродегенеративных заболеваний

В качестве спорного момента в изучении БА рассматривается влияние генетического полиморфизма БХЭ, в частности К-вариант БХЭ (БХЭ-К). По мере развития БА активность АХЭ снижается и, напротив, активность БХЭ возрастает. Ряд исследований посвящен установлению связи между генотипом БХЭ и риском развития БА. Установлено, что примерно 2/3 пациентов с БА являются гомозиготными по гену БХЭ дикого типа. Соответственно, высокая скорость гидролиза АХ приводит к увеличению активности БХЭ на следующих стадиях заболевания. Для этих пациентов переход на ривастигмин (двойной ингибитор АХЭ и БХЭ) может обеспечить преимущества при лечении БА (Mueller, Adler, 2015).

В экспериментах на грызунах было показано, что селективные ингибиторы БХЭ улучшают когнитивные функции у старых животных за счет увеличения уровня АХ в мозге и могут быть использованы в лечении БА (Furukawa-Hibi, 2011). Изучена экспрессия холинэстераз в мозге штамма мышей с ускоренным старением SAMP8, у которых активность АХЭ не изменялась, а активность БХЭ возрастала вдвое. Опираясь на более ранние исследования, авторы предположили наличие взаимосвязи между продукцией провоспалительных цитокинов и повышенной активностью БХЭ, а также дегенерацией олигодендроцитов в мозге мышей штамма SAMP8 (Fernández-Gómez et al., 2008).

У пациентов, страдающих рассеянным склерозом, выявлено увеличение носителей К-аллеля БХЭ по сравнению с контролем, а также установлена высокая активность БХЭ со снижением содержания АХ в плазме крови (Reale et al., 2018).

Отмечено снижение риска БА у лиц с генетическими вариантами БХЭ, которая после трансляционных модификаций обладала низкой гидролитической способностью (Darreh-Shori et al., 2006; Combarros et al., 2007). При изучении БХЭ в спинномозговой жидкости у пациентов с БА была сформулирована гипотеза о дифференциальной фенотипической модуляции ApoEε4 по отношению к БХЭ-К, в результате чего возрастает риск развития БА (Darreh-Shori et al., 2012). Также было установлено, что активность БХЭ в плазме крови у пациентов с БА была ниже, чем у пациентов пожилого возраста без признаков деменции. При этом частота встречаемости носителей аллелей БХЭ-К в исследуемых группах оказалась одинаковой (Bono et al., 2015).

Значительное снижение активности БХЭ в плазме крови, выявленное как в контрольной группе пожилых людей, так и при БА, наблюдали также и у пациентов, страдающих деменцией с тельцами Леви (Josviak et al., 2017). Частота встречаемости аллеля БХЭ-К при данном типе деменции была ниже, чем в контрольной группе, а также и при БА (Vijayaraghavan et al., 2016).

В целом, выдвинуты предположения, что роль БХЭ-К в развитии и течении БА зависит от принадлежности пациентов к определенной этнической группе (Wang et al., 2015; Pongthanaracht et al., 2017).

Роль синергизма БХЭ и аполипопротеина Eε4 в развитии болезни Альцгеймера

Сочетание аллеля ApoEε4 с БХЭ-К может ускорять холинергическое синаптическое и нейрональное повреждение, приводя к развитию дементных состояний (Lane, He, 2009). Отмечен (Gabriel et al., 2018) синергетический эффект К-варианта БХЭ с аллелем ApoEε4 на прогрессирование когнитивных нарушений, приводящее к формированию БА.

В ряде исследований показано, что среди пожилых пациентов с БА аллель ApoEε4 определялся чаще, чем в контрольной группе (Ki et al., 1999; Debay et al., 2018); совместное присутствие аллелей варианта БХЭ-К и ApoEε4 увеличивало риск возникновения БА у пациентов старше 70 лет (Sodeyama et al., 1999; Lehmann et al., 2001; Raygani et al., 2004).

Обнаружена (Jasiecki et al., 2019) синергия между ApoEε4 и нуклеотидными полиморфизмами, локализованными в гене БХЭ-К (rs1126680, rs55781031, rs1803274) у пациентов с поздним началом БА. Масс-спектрометрический анализ белка БХЭ, показал, что мутация гена вызвала удлинение N-конца сигнального пептида БХЭ. Также было установлено, что нуклеотидные полиморфизмы, локализованные вне кодирующей последовательности в 5'UTR (rs1126680) и/или интроне 2 (rs55781031) гена БХЭ, но не К-варианта (A539T), несут ответственность за снижение активности фермента. Таким образом, по-видимому, не сам К-вариант БХЭ, а нуклеотидные полиморфизмы (rs1126680 и rs55781031) могут стать причиной снижения когнитивных функций после терапии ингибитором холинестераз – ривастигмином (Jasiecki, Wasąg, 2019).

Представленные выше данные, в которых утверждается связь БА с синергизмом двух генов, не согласуются с результатами работ других авторов. Так, изучение аллельной частоты гена К-варианта БХЭ не выявило ее увеличения у пациентов с поздним началом БА или в подгруппе несущих аллель ApoEε4. Напротив, частота аллелей БХЭ-К оказалась сниженной у пациентов с БА в возрасте до 75 лет с аллелем ApoEε4 (Hiltunen et al., 1998). Аллель варианта БХЭ-К чаще встречался при БА среди индивидуумов старше 75 лет. В то же время риск развития нейродегенерации, связанной с ApoEε4, наоборот, снижался. Также не было выявлено свидетельств синергизма между БХЭ-К и ApoEε4 (McIlroy et al., 2000).

Высказывается предположение, что факторы, влияющие на формирование Aβ-бляшек и нейрофибриллярных клубков, могут быть связаны не только с геном БХЭ, но и с геном нейротрофического фактора мозга BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Результаты метаанализа корреляции BDNF и БХЭ-К при БА продемонстрировали умеренную связь полиморфизма BDNF C270T (rs2030324) с риском заболевания по доминантному типу (Ji et al., 2015).

Таким образом, анализ информации, представленной выше, свидетельствует о неоднозначных позициях, освещающих значение синергии БХЭ и ApoEε4 в развитии БА.

БХЭ как провоспалительный триггер при нейродегенеративных заболеваниях

Нейровоспаление является важным фактором патогенеза нейродегенеративных заболеваний мозга (Chen et al., 2016). АХ, помимо своей классической нейротрансмиттерной функции, может участвовать в модуляции иммунных реакций как регулятор воспаления (Rosas-Ballina, Tracey, 2009).

Противовоспалительные реакции, опосредованные АХ, сопряжены с уменьшением выработки провоспалительных цитокинов. Следовательно, высокая активность холинэстеразных ферментов усиливает гидролиз АХ, создавая условия для системного воспаления. Это предположение нашло подтверждение в исследованиях, где было установлено, что активация ферментов АХЭ и БХЭ, приводя к снижению уровня АХ, инициирует процесс системного воспаления при сахарном диабете 2-го типа и при БА, становясь причиной когнитивного дефицита (Rao et al., 2007, 2008).

При исследовании спинномозговой жидкости была выявлена корреляция между уровнем системы комплимента и БХЭ и выраженностью процессов нейродегенерации при рассеянном склерозе (Aeinehband et al., 2015). К тому же высокое содержание провоспалительных цитокинов (IL-1β и TNF-α) в ликворе пациентов с БА, в генотипе которых присутствовал аллель БХЭ-К, позволяет предположить, что БХЭ может участвовать в контроле нейровоспаления (Darreh-Shori et al., 2013).

Повышенная активность БХЭ в очагах амиотрофического рассеянного склероза, может стимулировать образование иммунных комплексов, приводящих к демиелинизации нервных волокон и к усугублению заболевания (Darvesh et al., 2010).

Таким образом, БХЭ отводится значимая роль в запуске нейровоспаления – одного из важнейших патогенетических факторов нейродегенеративных заболеваний. Очевидно, этим можно объяснить высокую терапевтическую эффективность ингибиторов холинэстераз (ривастигмин, пиридостигмин, донепезил), применяемых в клинической практике для замедления/коррекции процессов нейродегенерации.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА КАК ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

В течение последних десятилетий активно изучались генетические полиморфизмы генов, которые могут способствовать развитию БА. Генетические изменения были обнаружены для генов белков и ферментов, ассоциированных с риском возникновения БА: бутирилхолинэстеразы (*BuChE*) (Lockridge, 2015), ацетилхолинэстеразы (*AChE*) (Wang et al., 2017), параоксаназы-1 (*PON-1*) (Saeidi et al., 2017), холинацетилтрансферазы (*ChAT*) (Hálová et al., 2018) и других генов.

Анализ опубликованных за 2006–2018 гг. работ выявил, что генетические полиморфизмы многих генов, включая *ABCA1*, *ApoE*, *CYP2D6*, *CHAT*, *CHRNA7* и *ESR1*, влияли не только на патогенез БА, но и на эффективность проводимой терапии с применением ингибиторов холинэстераз (Sumirtanurdin et al., 2019).

В обзоре, опубликованном в 2020 г. (Sims et al., 2020), авторы выделили более 50 генов, вовлеченных в патогенез БА, и обнаружили наследственную предрасположенность к данному заболеванию.

Гипотеза о том, что БА является ген-зависимой патологией, но не передающейся по наследству, была заявлена в публикации "Nature" (Lee et al., 2018). По мнению авторов, болезнь возникает в результате генетических изменений последовательности ДНК только в головном мозге, поэтому они не обнаруживаются при секвенировании генома человека.

В настоящее время общее количество полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития БА, до конца не определено, а их взаимная фенотипическая модуляция может обусловливать разброс данных, представленных в обзоре. Кроме того, индивидуальная вариабельность генов холинергической системы может оказывать влияние на эффективность проводимой терапии при БА.

Для гена БХЭ зарегистрировано более 75 генетических вариантов (Lockridge, 2015). Очевидно, именно этим обстоятельством обусловлено участие БХЭ не только в регуляции функций холинергической системы, но и в инициации нарушений Aβ-обмена, в нейровоспалении и в других физиологических и патологических процессах. Если учесть, что в регуляции экспрессии гена БХЭ задействованы 16 видов микроРНК, ассоциированных с воспалением и нейродегенеративными заболеваниями (Nadorp, Soreq, 2014), вклад БХЭ в инициацию и/или развитие БА становится более значимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бутирилхолинэстераза – "загадочный" фермент, обладающий разнообразными функциями. Он участвует в метаболизме ксенобиотиков, в холинергической сигнализации и, кроме того, может играть инициирующую роль в развитии болезни Альцгеймера.

Представленные здесь литературные данные демонстрируют полярные позиции в оценке роли БХЭ в β-амилоидном обмене, а также влияния K-варианта БХЭ и комплекса БХЭ с ApoEε4 на патогенез БА.

Определенная сложность заключается и в том, что ген БХЭ человека обладает полиаллелизмом, где каждый генетический вариант фермента по-своему способен оказывать или непосредственное влияние на развитие БА, или посредством влияния на экспрессию других генов. Данное обстоятельство затрудняет оценку результатов исследований, полученных не только на животных, но и на человеке.

Изложенные выше сведения о бутирилхолинэстеразе и постулируемая связь с участием холинергических систем мозга в патогенезе нейродегенеративных расстройств могут служить мотивацией для последующих исследований роли этого важного во многих отношениях фермента как компонента регуляции высшей нервной деятельности человека. Дальнейшее изучение механизмов влияния БХЭ – и самого фермента, и в синергии с другими факторами – на патогенез БА и других нейродегенеративных расстройств может послужить основой для разработки новых стратегий фармакотерапии этих заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объекта исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Aeinehband S., Lindblom R.P.F., Al Nimer F. et al. Complement component c3 and butyrylcholinesterase activity are associated with neurodegeneration and clinical disability in multiple sclerosis // PLoS One. 2015. V. 10. № 4. P. e0122048.

Arendt T., Bruckner M.K., Lange M., Bigl V. Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development – a study of molecular forms // Neurochem. Int. 1992. V. 21. № 3. P. 381–396.

Armstrong R.A. What causes Alzheimer's disease? // Folia Neuropathol. 2013. V. 51. P. 169–188.

Bartus R.T., Dean R.L., Beer B., Lippa A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction // Science. 1982. V. 217. P. 408–417.

Bono G.F., Simao-Silva D.P., Batistela M.S. et al. Butyrylcholinesterase: K variant, plasma activity, molecular forms and rivastigmine treatment in Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population // Neurochem. Int. 2015. V. 81. P. 57–62.

Brazzolotto X., Wandhammer M., Ronco C. et al. Human butyrylcholinesterase produced in insect cells: huprine-based affinity purification and crystal structure // FEBS J. 2012. V. 279. P. 2905–2916.

Carson K.A., Geula C., Mesulam M.M. Electron microscopic localization of cholinesterase activity in Alzheimer brain tissue // Brain Res. 1991. V. 540. № 1–2. P. 204–208.

Chatonnet A., Lockridge O. Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase // Biochem. J. 1989. V. 260. P. 625–634.

Chen V.P., Gao Y., Geng L., Brimijoin S. Butyrylcholinesterase regulates central ghrelin signaling and has an impact on food intake and glucose homeostasis // Int. J. Obes. 2017. V. 41. P. 1413–1419.

Chen W.W., Zhang X., Huang W.J. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (review) // Mol. Med. Rep. 2016. V. 13. № 4. P. 3391–3396.

Combarros O., Riancho J.A., Arozamena J. et al. Interaction between estrogen receptor-alpha and butyrylcholinesterase genes modulates Alzheimer's disease risk // J. Neurol. 2007. V. 254. P. 1290–1292.

Coupland C.A.C., Hill T., Dening T. et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study // JAMA Intern. Med. 2019. V. 179. № 8. P. 1084–1093.

Darreh-Shori T., Brimijoin S., Kadir A. et al. Differential CSF butyrylcholinesterase levels in Alzheimer's disease with the ApoE ε4 allele, in relation to cognitive function and cerebral glucose metabolism // Neurobiol. Dis. 2006. V. 24. P. 326–333.

Darreh-Shori T., Siawesh M., Mousavi M. et al. Apolipoprotein ε4 modulates phenotype of butyrylcholinesterase in CSF of patients with Alzheimer's disease // J. Alzh. Dis. 2012. V. 28. № 2. P. 443–458.

Darreh-Shori T., Vijayaraghavan S., Aeinehband S. et al. Functional variability in butyrylcholinesterase activity regulates intrathecal cytokine and astroglial biomarker profiles in patients with Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. 2013. V. 34. № 11. P. 2465–2481.

Darvesh S. Butyrylcholinesterase as a diagnostic and therapeutic target for Alzheimer's disease // Curr. Alzh. Res. 2016. V. 13. № 10. P. 173–177.

Darvesh S., Hopkins D.A. Differential distribution of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase in the human thalamus // J. Comp. Neurol. 2003. V. 463. P. 25–43.

Darvesh S., Reid G.A. Reduced fibrillar β-amyloid in subcortical structures in a butyrylcholinesterase-knockout Alzheimer disease mouse model // Chem. Biol. Interact. 2016. V. 259. Pt B. P. 307–312.

Darvesh S., Cash M.K., Reid G.A. et al. Butyrylcholinesterase is associated with β-amyloid plaques in the transgenic APPSWE/PSEN1dE9 mouse model of Alzheimer disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2012. V. 71. P. 2–14.

Darvesh S., Hopkins D.A., Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase // Nat. Rev. Neurosci. 2003. V. 4. P. 131–138.

Darvesh S., Leblanc A.M., Macdonald I.R. et al. Butyrylcholinesterase activity in multiple sclerosis neuropathology // Chem. Biol. Interact. 2010. V. 187. № 1–3. P. 425–431.

Debay D.R., Maxwell S., Luke D., Fisk J. Butyrylcholinesterase genetic polymorphism and neuroimaging biomarkers in Alzheimer's disease // Alzh. Dement. 2018. V. 14. № 7. P. 59.

Denver P., McClean P.L. Distinguishing normal brain aging from the development of Alzheimer's disease: inflammation, insulin signaling and cognition // Neural. Regen. Res. 2018. V. 13. P. 1719–1730.

Diamant S., Podoly E., Friedler A. et al. Butyrylcholinesterase attenuates amyloid fibril formation *in vitro* // PNAS USA. 2006. V. 103. P. 8628–8633.

Fernández-Gómez F.J., Muñoz-Delgado E.N., Montenegro M.F. et al. The level of butyrylcholinesterase activity increases and the content of the mRNA remains unaffected in brain of senescence-accelerated mouse SAMP8 // Chem. Biol. Interact. 2008. V. 175. P. 332–335.

Furukawa-Hibi Y. Butyrylcholinesterase inhibitors ameliorate cognitive dysfunction induced by amyloid-β peptide in mice // Behav. Brain Res. 2011. V. 225. P. 222–229.

Gabriel A.J., Almeida M.R., Ribeiro M.H. et al. Influence of butyrylcholinesterase in progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease // J. Alzh. Dis. 2018. V. 61. № 3. P. 1097–1105.

Geula C., Mesulam M.M. Cholinesterases and the pathology of Alzheimer disease // Alzh. Dis. Assoc. Disord. 1995. V. 9. № 2. P. 23–28.

Guillozet A., Smiley J., Mash D., Mesulam M. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques // Ann. Neurol. 1997. V. 42. № 6. P. 909–918.

Hálová A., Janoutová J., Ewerlingová L. et al. CHAT gene polymorphism rs3810950 is associated with the risk of Alzheimer's disease in the Czech population // J. Biomed. Sci. 2018. V. 25. P. e41.

Hartmann J., Kiewert C., Duysen E.G. et al. Excessive hippocampal acetylcholine levels in acetylcholinesterase-deficient mice are moderated by butyrylcholinesterase activity // J. Neurochem. 2007. V. 100. P. 1421–1429.

Hiltunen M., Mannermaa A., Helisalmi S. et al. Butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 genes do not act in synergy in finnish late-onset Alzheimer's disease patients // Neurosci. Lett. 1998. V. 250. № 1. P. 69–71.

Jasiecki J., Wasąg B. Butyrylcholinesterase protein ends in the pathogenesis of Alzheimer's disease – could *BCHE* genotyping be helpful in Alzheimer's therapy? // Biomolecules. 2019. V. 9. № 10. P. 592.

Jasiecki J., Limon-Sztencel A., Żuk M. et al. Synergy between the alteration in the N-terminal region of butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset Alzheimer's disease // Sci. Rep. 2019. V. 9. P. e592.

Ji H., Dai D., Wang Yu. et al. Association of *BDNF* and *BCHE* with Alzheimer's disease: meta-analysis based on 56 genetic case-control studies of 12,563 cases and 12,622 controls // Exp. Ther. Med. 2015. V. 9. P. 1831–1840.

Josviak N.D., Batistela M.S., Souza R.K.M. et al. Plasma butyrylcholinesterase activity: a possible biomarker for differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies? // Int. J. Neurosci. 2017. V. 127. № 12. P. 1082–1086.

Ki C.S., Na D.L., Kim J.W. et al. No association between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset Alzheimer's disease // Am. J. Med. Genet. 1999. V. 88. № 2. P. 113–115.

Lane R.M., He Y. Emerging hypotheses regarding the influences of butyrylcholinesterase-K variant, APOE epsilon 4, and hyperhomocysteinemia in neurodegenerative dementias // Med. Hypoth. 2009. V. 73. № 2. P. 230–250.

Lee M.-H., Siddoway B., Kaeser G.E. et al. Somatic *APP* gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons // Nature. 2018. V. 563. P. 639–645.

Lehmann D.J., Williams J., McBroom J., Smith A.D. Using meta-analysis to explain the diversity of results in genetic studies of late-onset Alzheimer's disease and to identify high-risk subgroups // Neuroscience. 2001. V. 108. P. 541–554.

Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses // Pharmacol. Ther. 2015. V. 148. P. 34–46.

Lockridge O., Norgren R.B.Jr., Johnson R.C., Blake T.A. Naturally occurring genetic variants of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and their potential impact on the risk of toxicity from cholinesterase inhibitors // Chem. Res. Toxicol. 2016. V. 29. P. 1381–1392.

Macdonald R., Maxwell S.P., Reid G.A. et al. Quantification of butyrylcholinesterase activity as a sensitive and specific biomarker of Alzheimer's disease // J. Alzh. Dis. 2017. V. 58. P. 491–505.

Masson P., Lockridge O. Butyrylcholinesterase for protection from organophosphorus poisons: catalytic complexities and hysteretic behavior // Arch. Biochem. Biophys. 2010. V. 494. № 2. P. 107–120.

Maurice T.M., Strehaiano N.S., Bertrand C., Chatonnet A. Learning performances and vulnerability to amyloid toxicity in the butyrylcholinesterase knockout mouse // Behav. Brain Res. 2016. V. 296. P. 351–360.

McIlroy S.P., Crawford V.L.S., Dynan K.B. et al. Butyrylcholinesterase K variant is genetically associated with late onset Alzheimer's disease in Northern Ireland // J. Med. Genet. 2000. V. 37. P. 182–185.

Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or sideshow? // Learn. Mem. 2004. V. 11. № 1. P. 43–49.

Mesulam M., Geula C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia // Ann. Neurol. 1994. V. 36. P. 722–727.

Mesulam M., Guillozet A., Shaw P. et al. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine // Neuroscience. 2002. V. 110. P. 627–639.

Mizukami K., Akatsu H., Abrahamson E.E. et al. Immunohistochemical analysis of hippocampal butyrylcholinesterase: implications for regional vulnerability in Alzheimer's disease // Neuropathology. 2016. V. 36. P. 135–145.

Montenegro M.F., Moral-Naranjo M., Páez de la Cadena M. et al. The level of aryl acylamidase activity displayed by human butyrylcholinesterase depends on its molecular distribution // Chem. Biol. Interact. 2008. V. 775. P. 335–336.

Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease // Nature. 2009. V. 461. P. 895–897.

Mueller B., Adler G. Prevalence of wild – type butyrylcholinesterase genotype in patients with Alzheimer's dementia // World J. Neurosci. 2015. V. 5. P. 175–179.

Nadorp B., Soreq H. Predicted over lapping microRNA regulators of acetylcholine packaging and degradation in neuroinflammation-related disorders // Front. Mol. Neurosci. 2014. V. 7. Art. 9. P. 1–11.

Perry E.K., Perry R.H., Blessed G., Tomlinson B.E. Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type // Neuropathol. App. Neurobiol. 1978. V. 4. P. 273–277.

Pongthanaracht N., Yanarojana S., Pinthong D. et al. Association between butyrylcholinesterase K variant and mild cognitive impairment in the Thai community-dwelling patients // Clin. Inter. Aging. 2017. V. 12. P. 897–901.

Rao A.A., Reddy C.S., Sridhar G.R. et al. Enhanced butyrylcholinesterase activity may be the common link in triggering low-grade systemic inflammation and decrease in cognitive function in diabetes mellitus and Alzheimer's disease // Curr. Nutr. Food Sci. 2008. V. 4. № 3. P. 213–216.

Rao A.A., Sridhar G.R., Das U.N. Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease // Med. Hypoth. 2007. V. 69. № 6. P. 1272–1276.

Raygani A.V., Zahrai M., Soltanzadeh A. et al. Analysis of association between butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease // Neurosci. Lett. 2004. V. 371. № 2–3. P. 142–146.

Reale M., Costantini E., Di Nicola M. et al. Butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase polymorphisms in multiple sclerosis patients: implication in peripheral inflammation // Sci. Rep. 2018. V. 8. Art. 1319.

Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // J. Int. Med. 2009. V. 265. № 6. P. 663–679.

Saeidi M., Shakeri R., Marjani A., Khajeniazi S. Alzheimer's disease and paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms // Open. Biochem. J. 2017. V. 11. P. 47–55.

Scholl F.G., Scheiffele P. Making connections: cholinesterase-domain proteins in the CNS // Tr. Neurosci. 2003. V. 26. P. 618–624.

Schopfer L.M., Lockridge O., Brimijoin S. Pure human butyrylcholinesterase hydrolyzes octanoyl ghrelin to desacyl ghrelin // Gen. Comp. Endocrinol. 2015. V. 224. P. 61–68.

Sims R., Hill M., Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease // Nat. Neurosci. 2020. V. 23. P. 311–322.

Sodeyama N., Yamada M., Itoh Y. et al. Association between butyrylcholinesterase K variant and the Alzheimer type neuropathological changes in apolipoprotein E ε4 carriers older than 75 years // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1999. V. 67. № 5. P. 693–694.

Sokolow S., Li X., Chen L. et al. Deleterious effect of butyrylcholinesterase K-variant in donepezil treatment of mild cognitive impairment // J. Alzh. Dis. 2017. V. 56. № 1. P. 229–237.

Sumirtanurdin R., Thalib A.Y., Cantona K., Abdulah R. Effect of genetic polymorphisms on Alzheimer's disease treatment outcomes: an update // Clin. Interv. Aging. 2019. V. 14. P. 631–642.

Vijayaraghavan S., Darreh-Shori T., Rongve A. et al. Association of butyrylcholinesterase-K allele and apolipoprotein E ε4 allele with cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease // J. Alzh. Dis. 2016. V. 50. № 2. P. 567–576.

Vogel-Hopker A., Sperling L.E., Laye P.G. Co-opting functions of cholinesterases in neural, limb and stem cell development // Prot. Pept. Lett. 2012. V. 19. P. 155–164.

Wang Z., Jiang Y., Wang X. et al. Butyrylcholinesterase K variant and Alzheimer's disease risk: a meta-analysis // Med. Sci. Monit. 2015. V. 21. P. 1408–1413.

Wang X., Zhang F., Cui Y. et al. Association between ACE gene polymorphisms and Alzheimer's disease in Han population in Hebei peninsula // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2017. V. 10. № 9. P. 10134–10139.

Zhang J., Chen S., Ralph E.C. et al. Identification of human butyrylcholinesterase organophosphate-resistant variants through a novel mammalian enzyme functional screen // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 343. P. 673–682.

Debatable Aspects of the Role of Butyrylcholinesterase in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases

I. N. Tyurenkov[a] and Yu. I. Velikorodnaya[b, *]

[a]*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

[b]*Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia*

**e-mail: alta-u@mail.ru*

Butyrylcholinesterase (BChE) is a serine hydrolase that is evolutionarily and functionally linked to acetylcholinesterase and can catalyze the hydrolysis of choline esters, including acetylcholine. To date, there is a large amount of evidence that this enzyme plays a significant role not only in cholinergic neurotransmission, but can also be a kind of trigger in the development of Alzheimer's disease. This review summarizes the data on the participation of BChE in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

Keywords: butyrylcholinesterase, butyrylcholinesterase K, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, β-amyloid, apolipoprotein E ε4