

7. Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Давыдова Т. В. Иммунологический тест определения уровня антител к титину у больных миастенией и другими формами патологии нервно-мышечной передачи // II Российская конф. «Нейроиммунопатология». — М., 2002. — С. 66.
8. Aarli J., Skeie G., Mygland A. Muscle Striation antibodies in myasthenia gravis. Diagnostic and functional significance // Ann. N. Y. Acad./Sci. — 1998. — V. 841. — P. 505—515.
9. Balestra B., Moreti M., Longhi R. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders // J. Neuroimmunol. — 2000. — V. 102 — № 1. — P. 89—97.
10. Eymard B., Beirih-Aknin S. Role of the thymus in the physiopathology of myasthenia // Rev. Neurol. (Paris). — 1995. — V. 151. — № 1. — P. 6—15.
11. Hohlfeld R., Wekerie H. The role of the thymus in myasthenia gravis // Adv. Neuroimmunol. — 1994. — V. 4, № 4. — P. 373—386.

12. Iwasa K., Komai K., Takamori M. Spontaneous thymoma rat as a model for myasthenic weakness caused by anti-ryanodine receptor antibodies // Muscle Nerve. — 1998. — V. 21. — № 12. — P. 1655—1660.
13. Lisak R. Myasthenia Gravis. In: Surgery of the thymus / Ed. I. — Berlin: Springer Vesting, 1990. — P. 165—181.
14. Lindstrom J. Acetylcholine receptors and myasthenia // Muscle Nerve. — 2000. — № 23. — P. 453—477.
15. Venkatesh N., Balaass M. Prevention of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis by a phage library-derived cyclic peptide // Immunology. — 2000. — V. 97. — № 2. — P. 761—766.

Надійшла до редакції 12.03.2009 р.

Т. В. Мироненко, Л. М. Кузьміна

Стан імунної системи у хворих на міастенію

*Луганський державний медичний університет
(м. Луганськ)*

Було проведено комплексне обстеження 93 пацієнтів, хворих на міастенію, за допомогою загальноклінічних, неврологічних та імунологічних методів обстеження. Імунологічне дослідження містило вивчення показників клітинної і гуморальної ланок імунітету. Було встановлено, що міастенія супроводжується пригніченням Т-системи імунітету, значним зростанням рівня антитіл (В-лімфоцитів, Т-кіллерів, імуноглобулінів класів G і M, малих циркулюючих імунних комплексів. Встановлена пряма залежність міастенії і розгортанням імунологічних порушень. Більш важкі імунологічні зміни встановлено у хворих з генералізованою формою міастенії, поєднаною з тимомою.

T. V. Myronenko, L. N. Kuzmina

The state of the immune system at patients with the myasthenia gravis

Luhans'k State medical University (Luhans'k)

There were formed the complex investigation at 93 patients with myasthenia gravis with the help of clinical neurological and immunological methods. The immunological methods are including the investigation of the indexes the cellular and humeral immunological sides. There were marked that myasthenia gravis characterize the distribution of T-system and high increase of antibody lever (B-lymphocytes, T-killers, immunoglobulin's G and M, little circulate immune complexes. There were established the dependence between the degree movement disorders at myasthenia and immune disorders. More difficult immune's disorders are present at patients with thymoma myasthenia and general form of the myasthenia.

УДК 547.963.3, 577.322.4

*В. В. Соколик, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудн. лаборатории биохимии
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»
(г. Харьков)*

СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ АГРЕГАЦИИ β-АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА

Агрегация пептидов и белков в нерастворимые фибриллы (амилоидоз) является причиной более 25 конформационных заболеваний *Homo sapiens*, включая такие наследственные патологии, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, различные системные амилоидозы [1, 2]. Полагают, что агрегационные свойства белков, в частности β-амилоидного пептида, обусловлены их микроокружением, избыточной локальной концентрацией и наличием небольших амилоидогенных фрагментов аминокислотной последовательности в их составе [3]. Механизм образования токсичных олигомеров и более крупных инертных агрегатов этого пептида до сих пор остается непонятым. В связи с этим моделирование трехмерной структуры β-амилоидного пептида в нативной конформации, закодированной в детерминирующей его нуклеотидной последовательности, поиск структурных предпосылок его агрегации и анализ механизмов отдельных этапов этого процесса является актуальной задачей исследования.

Для моделирования трёхмерной структуры β-амилоидного пептида 1-40 и его патогенной формы β-амилоидного пептида 1-42 были проанализированы фрагменты нуклеотидной последовательности для

белка предшественника амилоида (Y00264 — Human amyloid A4 precursor of Alzheimer's disease) из базы данных EMBL (табл. 1: A).

Наличие возможных элементов вторичной структуры в β-амилоидном пептиде 1-40(42) изучали, используя таблицу генетического кода пространственной организации белка (табл. 2). Эта таблица является авторским обобщением композиционного кода А. Ю. Кушелева [4] и топологического кода В. А. Карасёва [5].

Числа 1, 2, 3 и 4 соответствуют типичным вариантам угла поворота последующего аминокислотного остатка полипептидной цепи относительно предыдущего в таких элементах вторичной структуры белка, как виток α-спирали (4/10 и 3/10), β-зигзаг β-складчатого слоя или β-поворот неупорядоченной части полипептида (табл. 3).

Визуализацию трёхмерной структуры белка осуществляли с помощью графического редактора GenEdit.exe. В алгоритм данной программы заложено соответствие между значениями композиционного кода и углами между смежными аминокислотными остатками (см. табл. 3), что позволяет по нуклеотидной последовательности декодировать вторичную и смоделировать трёхмерную структуру белка.

Таблиця 1

Алгоритм декодирования нуклеотидной последовательности, детерминирующей β -амилоидный пептид 1-40(42)

A Нуклеотидная последовательность, детерминирующая β -амилоидный пептид 1-40(42) GAUGCAGAAU UCCGACAUGA CUCAGGAUUAU GAAGUUAUC AUCAAAAAUU GGUGUUCUUU GCAGAAGAUG UGGGUUCAAA CAAAGGUGCA AUCAUUGGAC UCAUGGUGGG CGGUGUUGUC (AUAGCG)
Б Ряд значений композиционного кода для нуклеотидной последовательности, детерминирующей β -амилоидный пептид 1-40(42) 3221231223233322441322343212321321441331 (24)
В Значения композиционного кода кодонов гидрофобных и гидрофильных аминокислотных остатков 3 2 2 1 231 223 2 3 3 32 2 4 4 132 23 4 321 2 3 213 2 144 13 31 (24)

Примечание: В скобках приведены данные для β -амилоидного пептида 1-42.

Б — рамкой отмечен предполагаемый виток α -спирали 3/10, двойным подчеркиванием обозначены кодоны β -зигзагов.

В — фоном выделены значения композиционного кода, соответствующие кодомам гидрофильных и гидрофобных аминокислот.

Таблиця 2

Генетический код пространственной организации белка

Y X	C	A. o.	U	A. o.	A	A. o.	G	A. o.	Z	*
C	CCC CCA CCU CCG	Pro	CUC CUA CUU CUG	Leu	CAC	His	CGC CGA CGU CGG	Arg	C	1
					CAA	Gln			A	2
					CAU	His			U	3
					CAG	Gln			G	4
A	ACC ACA ACU ACG	Thr	AUC AUA AUU	Ile	AAC	Asn	AGC AGA AGU AGG	Ser	C	1
					AAA	Lys			A	2
					AAU	Asn			U	3
					AUG	Met			G	4
U	UCC UCA UCU UCG	Ser	UUC UUA UUU UUG	Phe Leu Phe Leu	UAC	Tyr	UGC UGA UGU UGG	Cys	C	1
					UAA	T			A	2
					UAU	Tyr			U	3
					UAG	T			G	4
G	GCC GCA GCU GCG	Ala	GUC GUA GUU GUG	Val	GAC	Asp	GGC GGA GGU GGG	Gly	C	1
					GAA	Glu			A	2
					GAU	Asp			U	3
					GAG	Glu			G	4

Примечание: XYZ — триплет нуклеотидов в кодоне; * — значения композиционного кода (1, 2, 3 и 4). T — стоп-кодон. Серым цветом выделены кодоны операторов-антисвязности (гидрофобные аминокислоты), жирным шрифтом — операторов связности (полярные аминокислоты).

Для оценки адекватности построенных трёхмерных моделей β -амилоидного пептида 1-40 и 1-42 использовали PDB файлы из депозитария RCSB PDB (Protein Data Bank).

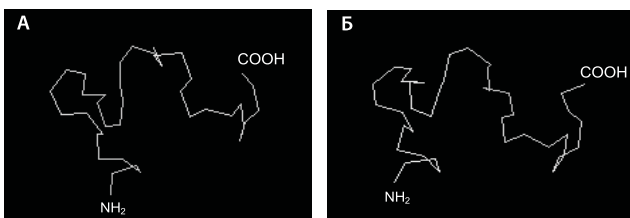
Запишем нуклеотидную последовательность β -амилоидного пептида 1-40 в виде ряда значений композиционного кода. Его анализ выявил 13 кодонов со значением 1 или 4 (32,5 % нуклеотидной последовательности), но только три из них, располагаясь последовательно, кодируют виток α -спирали 3/10 (см. табл. 1: Б). Данный виток детерминируют кодоны операторов-антисвязности (см. табл. 2). Поэтому предсказанный в этом пептиде виток α -спирали 3/10 не имеет возможности быть реализованным в элемент вторичной структуры, поскольку его не стабилизируют водородные связи.

Следующим шагом в изучении пространственной организации β -амилоидного пептида 1-40 было исследование наличия внутримолекулярного фрагмента антипараллельного β -складчатого слоя. Для этого

провели анализ нуклеотидной последовательности детерминирующей этот пептид с целью выявления кодонов аминокислотных остатков со значением композиционного кода 2. Варианту β -зигзага соответствует 14 кодонов, что составляет 35 % всего пула триплетов нуклеотидов (см. табл. 1: Б). Однако возможность образовывать водородные связи с формированием фрагмента антипараллельного β -складчатого слоя не реализуется ни у одного из них, поскольку в пространственной структуре β -амилоидного пептида 1-40 они не сближаются между собой с замыканием водородных связей. Такое положение вещей связано с тем, что поворот полипептидной цепи на 180° не закодирован в нуклеотидной последовательности β -амилоидного пептида 1-40 и поэтому β -зигзаги не имеют возможности расположиться параллельно друг другу (рис. 1, А). На рисунке 1, Б представлена трёхмерная структура β -амилоидного пептида 1-42, смоделированная аналогичным образом (см. табл. 1).

Соответствие между значениями композиционного кода и углами поворота в композиции смежных аминокислотных остатков в системе координат XYZ

Значение композиционного кода	Элемент вторичной структуры белка	Угол между двумя аминокислотными остатками	Угол с (OX)	Угол с (OY)	Угол с (OZ)
1	α -спираль 4/10		10	30	97
2	β -складчатый лист		0	120	120
3	β -поворот		0	30	-60
4	α -спираль 3/10		10	30	80

Рис. 1. Пространственная организация β -амилоидного пептида 1-40 (А) и β -амилоидного пептида 1-42 (Б) без элементов вторичной структуры

Вывод об отсутствии закодированных элементов вторичной структуры в β -амилоидном пептиде не противоречит данным UniProtKB. На схеме вторичной структуры белка предшественника амилоида (Amyloid beta A4 protein) участок, соответствующий β -амилоидному пептиду, позиционирован белым пятном, что свидетельствует об отсутствии элементов вторичной структуры в данном пептиде (рис. 2).

В депозитарии RCSB PDB (Protein Data Bank) находится 20 структур для фрагментов и молекул β -амилоидного пептида 1-40(42), построенных по результатам ядерного магнитного резонанса и рентгеноструктурного анализа. Трудность сравнительного анализа этих структур с моделью пептида, построенной по детерминирующей его нуклеотидной последовательности, определяется отсутствием PDB файла в Protein Data Bank для отдельно взятой молекулы β -амилоидного пептида в нативной конформации. Это обусловлено нерастворимостью β -амилоидного пептида в водных средах. Например, PDB файлы 1hz3, 1qcm, 1nmj включают только небольшие фрагменты β -амилоидного пептида, а файл 1z0q хотя и позволяет визуализировать структуру всей молекулы β -амилоидного пептида 1-42, но в виде полипептида с фрагментами α -спирали, что не соответствует его пространственной организации, детерминированной нуклеотидной последовательностью, а является следствием растворения образца в растворе трифлуорэтанола (рис. 3).

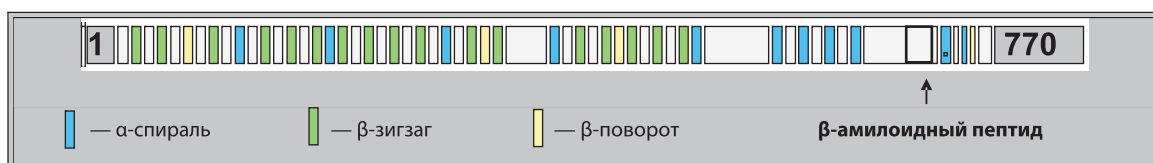


Рис. 2. Схема вторичной структуры белка предшественника амилоида из базы данных UniProtKB

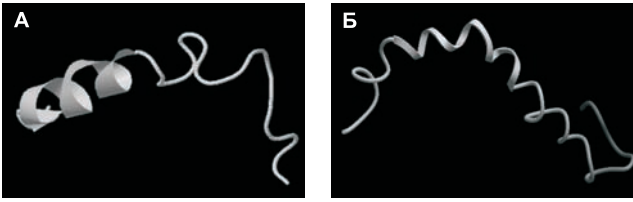


Рис. 3. Визуалізація файлів із депозитарія Protein Data Bank: 1nmj — Zn-связывающий фрагмент β -амилоидного пептида 1-28 (А) и 1z0q — β -амилоидный пептид 1-42 с участком α -спирали (Б)

В данном исследовании мы также попытались смоделировать агрегацию β -амилоидного пептида. Особый интерес представляет прогнозирование на основании анализа нуклеотидной последовательности потенциальной способности формирования β -складчатого слоя между двумя молекулами пептида, в качестве одного из механизмов агрегации. Очевидно, что при трансляции белка предшественника амилоида и фолдинге его большой полипептидной цепи гидрофобный участок, содержащий β -зигзаги в С-концевой области β -амилоидного пептида, находится в гидрофобном окружении глобулы предшественника. Процессинг белка предшественника амилоида приводит к выщеплению β -амилоидного пептида и переходу последнего в гидрофобное или гидрофильное окружение. При этом гидрофобные аминокислотные остатки стремятся ограничить свой контакт с полярной средой, встраиваясь в липопротеины либо мембраны. Стабилизация гидрофобных С-концов в гидрофильном окружении вероятно при агрегации молекул β -амилоидного пептида, что должно приводить к формированию между ними β -складчатого слоя. Рассмотрим роль **структурных предпосылок в агрегации β -амилоидного пептида:**

- удлинение пептида на два аминокислотных остатка,

- наличие отрицательно заряженных аминокислотных остатков в N-концевой области пептида, определяющих взаимодействие с катионами металлов.

Влияние двух дополнительных С-концевых аминокислотных остатков на агрегационную способность β -амилоидного пептида. Оценим способность к агрегации для N- (Asp1-Lys28) и С- (Gly29-Val40) доменов β -амилоидного пептида 1-40. N-домен содержит 12 β -зигзагов, которые потенциально способны формировать β -складчатый слой, и 8 (29 %) гидрофобных аминокислотных остатка, способствующих межмолекулярному гидрофобному взаимодействию (см. табл. 1). Однако в этом домене имеется 43 % гидрофильных аминокислотных остатков, препятствующих агрегации. Для С-домена выявлено 2 β -зигзага, 8 (73 %) гидрофобных и отсутствие гидрофильных аминокислотных остатков, что свидетельствует о его склонности к агрегации в гидрофильном окружении. Кодоны 41-го и 42-го аминокислотных остатков β -амилоидного пептида 1-42 детерминируют Ile и Ala, которые усиливают гидрофобность С-домена и его способность к формированию межмолекулярного β -складчатого слоя благодаря появлению ещё одного β -зигзага на этом участке.

В настоящее время нет экспериментальных свидетельств формирования межмолекулярного **параллельного** β -складчатого слоя при агрегации β -амилоидных пептидов. Однако теоретически β -амилоидный пептид

имеет структурные предпосылки формировать **параллельный** межмолекулярный β -складчатый слой при димеризации (табл. 4). Такая возможность для β -амилоидных пептидов 1-40 и 1-42, а также их смеси (табл. 4: 1), на наш взгляд, имеет шансы быть реализованной только между их С-доменами. Между N-доменами β -слой вообще не возможен, поскольку, несмотря на перекрывания β -зигзагов и гидрофобных участков, трудно себе представить сближение на расстояние длины водородной связи одноимённо заряженных радикалов гидрофильных аминокислотных остатков этих пептидов.

Формирование межмолекулярного **антипараллельного** β -складчатого слоя не характерно для β -амилоидных пептидов 1-40, поскольку в их С-доменах не наблюдается параллельного совмещения β -зигзагов, детерминированных кодоном со значением композиционного кода 2 (табл. 4: 2). Наиболее вероятно формирование **антипараллельного** β -складчатого слоя в β -амилоидном пептиде 1-42, поскольку его участки формируются между параллельно сориентированными β -зигзагами, расположенными на концах С-доменов и обрамляющими 3 гидрофобных перекрывающихся участка (табл. 4: 3).

Аргументом в пользу образования именно **антипараллельного** β -складчатого слоя является тот установленный факт, что β -амилоидный пептид 1-42, в отличие от своего более короткого аналога, играет роль затравки в процессе агрегации [6]. Какие же структурные особенности патогенного β -амилоидного пептида 1-42 являются наиболее значимыми для этого? Проанализируем механизм рекрутирования β -амилоидного пептида 1-40 в агрегаты, затравкой которых выступает β -амилоидный пептид 1-42 (табл. 4: 4). Формирование межмолекулярного **антипараллельного** β -складчатого слоя в гетеродимере β -амилоидных пептидов 1-40/1-42 является промежуточным вариантом между рассмотренными выше гомодимерами этих пептидов (табл. 4: 2 и 3). Однако, если учесть, что β -амилоидный пептид 1-42 образуется в существенно меньшем количестве, по сравнению с его более коротким аналогом, то преобладающим типом агрегатов будут гетеродимеры или более крупные агрегаты (тетрамеры), в которых в качестве затравки (центра кристаллизации) выступает патогенный β -амилоидный пептид 1-42, рекрутирующий молекулы β -амилоидного пептида 1-40 (рис. 4).

Исходя из модели структуры агрегата с межмолекулярным антипараллельным β -складчатым слоем, можно предположить стерическое ограничение для числа молекул β -амилоидного пептида его формирующих. Стерическим ограничением в данном случае является такое количество N-доменов агрегирующих пептидов, которое может разместиться в окружности с центром на оси β -слоя и радиусом, соизмеримым с размером самого N-домена (в первом приближении речь идёт о тетрамере).

Наши рассуждения согласуются с экспериментальными данными Otzen D. E. и соавт., который продемонстрировал формирование тетрамеров рибосомального белка S6 из *Thermus thermophilus* в результате образования межмолекулярного антипараллельного β -складчатого слоя. Агрегацию этого белка обуславливает гидрофобный фрагмент, гомологичный С-домену β -амилоидного пептида [7].

Структурные предпосылки формирования β -складчатого слоя между C-доменами молекул β -амилоидного пептида

<p>1. Модель межмолекулярного параллельного β-складчатого слоя между C-доменами молекул β-амилоидного пептида 1-40(42)</p>
<p>2. Модель межмолекулярного антипараллельного β-складчатого слоя между C-доменами молекул β-амилоидного пептида 1-40</p>
<p>3. Модель межмолекулярного антипараллельного β-складчатого слоя между C-доменами молекул β-амилоидного пептида 1-42</p>
<p>4. Модель межмолекулярного антипараллельного β-складчатого слоя между C-доменами молекул β-амилоидного пептида 1-42 и β-амилоидного пептида 1-40</p>

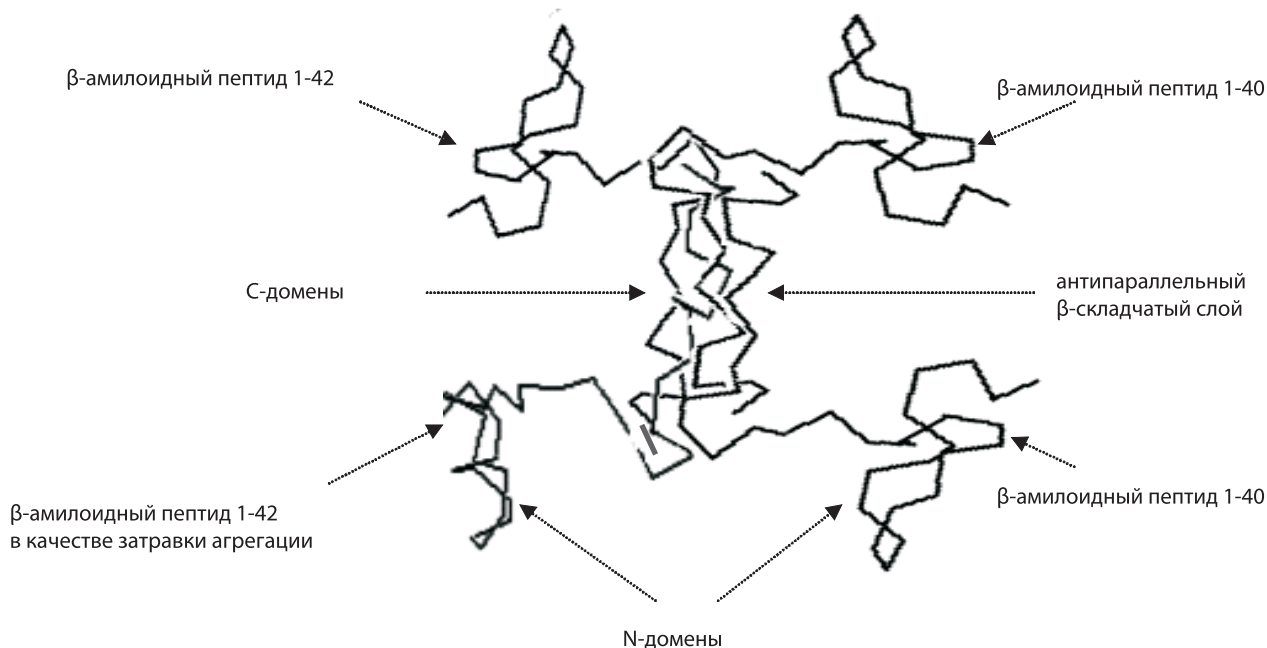


Рис. 4. Модель тетрамера β -амилоидного пептида 1-40 с затравкой в виде β -амилоидного пептида 1-42

Итак, структурной предпосылкой агрегации путём образования антипараллельного β -складчатого слоя является наличие и параллельная ориентация β -зигзагов в гидрофобной области полипептида. На примере β -амилоидного пептида 1-42 можно наблюдать, что одновременное усиление гидрофобности и обогащение β -зигзагом при удлинении на 2 С-концевых аминокислотных остатка обуславливает повышение агрегационной способности всего пептида, по сравнению с β -амилоидным пептидом 1-40.

Роль отрицательно заряженных аминокислотных остатков в N-концевой области β -амилоидного пептида, определяющих взаимодействие с Cu^{2+} или Zn^{2+} . Агрегаты β -амилоидного пептида, формирующиеся за счёт межмолекулярного антипараллельного β -слоя между С-доменами, как было показано выше, имеют стericкие ограничения для количества мономеров белка в олигомере. Вероятно, дальнейшее укрупнение агрегатов происходит в результате взаимодействия N-доменов β -амилоидного пептида при участии катионов меди или цинка путём кооперативного взаимодействия с отрицательно заряженными His6, His13 и His14 данных доменов (рис. 5). Этот процесс приводит к формированию амилоидных протофибрилл, которые состоят из бусинок олигомеров β -амилоидного пептида. Наша модель согласуется с экспериментально (ЯМР и ЭПР) установленными данными о наличии координационных сайтов связывания катионов металлов во фрагменте β -амилоидного пептида 1-28 [8].

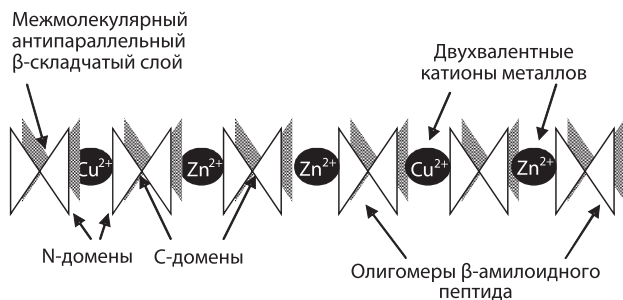


Рис. 5. Схема протофибриллы из токсичных олигомеров β -амилоидного пептида и двухвалентных катионов металлов

Таким образом, в настоящем исследовании на примере β -амилоидного пептида проанализированы структурные предпосылки агрегации белков и пептидов, которые обуславливают формирование межмолекулярного β -складчатого слоя или межмолекулярных комплексов с катионами двухвалентных металлов в качестве ведущего механизма олигомеризации.

Трёхмерная структура β -амилоидного пептида детерминирована определённым участком нуклеотидной последовательности в составе гена белка предшественника амилоида и следовательно может быть декодирована.

В нуклеотидной последовательности β -амилоидного пептида не закодированы элементы вторичной структуры белка.

Агрегация β -амилоидного пептида происходит благодаря наличию закодированных структурных предпосылок в С-доме этого белка путем формирования межмолекулярного антипараллельного β -складчатого слоя.

Гетеродимеры β -амилоидного пептида 1-40(42) образуют протофибриллы при участии катионов цинка и меди.

Список литературы

1. Selkoe D. J. Folding proteins in fatal ways // Nature. — 2003. — V. 426. — P. 900—904.
2. Ещенко Н. Д. Биохимия психических и нервных болезней. — СПб.: Изд-во Санкт-Петербур. гос. ун-та, 2004.
3. Esteras-Choro A., Serrano L., Lopes de la Raz M. The stretch hypothesis: recruiting proteins toward the dark side // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — V. 102, № 46. — P. 16672—16677.
4. Кушелев А. Ю., Полищук С. Е., Неделко Е. В. и др. Построение масштабной модели структуры белка // Актуальные проблемы современной науки. — 2002. — № 2. — С. 236—240.
5. Карасев В. А., Лучинин В. В. Введение в конструирование бионических наносистем. — М.: Физматлит, 2009.
6. Koppaka V., Paul C., Murray I. V. J. et al. Early synergy between A β 42 and oxidatively damaged membranes in promoting amyloid fibril formation by A β 40 // J. Biol. Chem. — 2003. — V. 278, № 38. — P. 36277—36284.
7. Otzen D. E., Kristensen O., Oliveberg M. Designed protein tetramer zipped together with a hydrophobic Alzheimer homology: A structural clue to amyloid assembly // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — V. 97, № 18. — P. 9907—9912.
8. Curtain C. C., Ali F., Volitakis I., et al. Alzheimer's disease Amyloid- β binds copper and zinc to generate an allosterically ordered membrane-penetrating structure containing superoxide dismutase-like subunits // J. Biol. Chem. — 2001. — V. 276, № 23. — P. 20466—20473.

Надійшла до редакції 30.03.2009 р.

В. В. Соколік

Структурні передумови агрегації β -амілоїдного пептиду ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України» (м. Харків)

У роботі здійснили моделювання тривимірної структури β -амілоїдного пептиду шляхом декодування нуклеотидної послідовності, що його детермінує. Приділено увагу пошуку ймовірних фрагментів вторинної структури β -амілоїдного пептиду. Виявлені структурні передумови формування міжмолекулярного антипаралельного β -складчастого шару між С-доменами цього пептиду. Проаналізовано механізм агрегації олигомерів β -амілоїдного пептиду в протофібрилі при формуванні комплексів N-доменів пептиду з катіонами двовалентних металів. Обговорюється регуляторна роль β -амілоїдного пептиду в метаболізмі нейронів у нормі та токсичність його олигомерів при амілоїдозі, а також детоксуючий механізм формування хімічно інертних протофібрил і сенільних бляшок.

V. V. Sokolik

Structure premises aggregation of β -amyloid peptide

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

In the work had realized modeling of the three-dimensional structure β -amyloid peptide by way of the decoding by determination it of nucleotide sequences. Searching for probable fragment secondary structure β -amyloid peptide is considered. The structured premises of the shaping antiparallel β -pleated layer will revealed between C-domens β -amyloid peptide. Probable mechanism of aggregation β -amyloid peptide oligomers would analyze in protofibrills when forming complex N-domens β -amyloid peptide with cations bivalent metals. Regulation role of the β -amyloid peptide in metabolism neuron in rate and toxicity its oligomers under amiloidosis, as well as detoxic mechanism of the shaping protofibrills and senile plaques is discussed.