

БЕТА-АМИЛОИД И ТАУ-БЕЛОК: СТРУКТУРА, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ПРИОНОПОДОБНЫЕ СВОЙСТВА

©2015 г. О. Г. ТАТАРНИКОВА^{1,2}, М. А. ОРЛОВ¹,
Н. В. БОБКОВА¹

¹ *Институт биофизики клетки РАН, Московская обл., Пущино,*

² *Пушкинский государственный естественно-научный институт,
Московская обл., Пущино,*

I. Введение. II. Молекулярные основы патогенеза болезни Альцгеймера. III. Процесс образования бета-амилоида. IV. Основные положения амилоидной гипотезы. V. Взаимодействие бета-амилоида и Тау-белка. VI. Прионные свойства бета-амилоида. VII. Прионные свойства Тау-белка. VIII. Подходы к лечению болезни Альцгеймера. IX. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, наиболее распространенная форма деменции. Течение болезни характеризуется длящимся годами неуклонным ухудшением состояния больного, быстрой инвалидизацией с потерей способности к самостоятельной жизнедеятельности и, в конечном итоге, гибелью.

Принятые сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; Аβ – бета-амилоидный пептид; APP – предшественник бета-амилоида (amyloid precursor protein); PHF – парные спиральные филаменты (paired helical filaments); NFT – нейрофибриллярные клубки (neurofibrillary tangles); PSEN – пресенилин; APOE – аполипопротеин E; SNP – однонуклеотидный полиморфизм (single-nucleotide polymorphisms); (окончание принятых сокращений см. на сл. стр.)

Адрес для корреспонденции: olga.psn@mail.ru.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта №14-14-00879 «Изучение механизмов протекторного действия белка YB-1 при нейродегенерации Альцгеймеровского типа» и РФФИ в рамках научного проекта №13-04-00633 «Изучение роли рецептора конечных продуктов гликозилирования (RAGE) в механизмах нейротоксичности бета-амилоида на модели спорадической формы болезни Альцгеймера».

Несмотря на усилия исследователей и врачей, предпринимаемые на протяжении последних тридцати лет, не удалось разработать эффективные методы лечения БА.

В настоящий момент в мире насчитывается десятки миллионов людей, страдающих БА. Диагностика, лечение и уход за больными обходятся исключительно дорого как государству, так и самому пациенту. Эпидемиологические прогнозы, опубликованные Всемирной Организацией Здравоохранения, предполагают значительное ухудшение сложившегося положения в ближайшие десятилетия [1]. На сегодняшний день БА является не только нерешенной медико-биологической, но и серьезной социально-экономической проблемой.

В связи с этим исследования фундаментальных механизмов патогенеза БА приобретают большое значение. Понимание молекулярных основ патологии необходимо не только для разработки методов терапии, но и ранней диагностики, которая крайне затруднена длительным течением бессимптомного этапа болезни. Клиническая стадия болезни проявляется, когда нарушения в мозге столь велики, что трудно рассчитывать на позитивный результат малоэффективного лечения. Свыше 100 лет назад А. Альцгеймер, описавший заболевание, указал на его ведущий патоморфологический признак – сенильные бляшки, обнаруживаемые в мозге больных, умерших от БА. Бляшки образованы главным образом бета-амилоидным пептидом (A β), имеющим молекулярную массу 4 кДа и длину около 40 аминокислотных остатков. A β представляет собой фрагмент трансмембранного белка предшественника бета-амилоида APP (amyloid precursor protein) обнаруженного во многих тканях, включая синапсы нейронов. APP вовлечен в процессы

(окончание принятых сокращений и специальных терминов)

ADAM – дизинтегрин и металлопротеиназа (a disintegrin and metalloproteinase domain); BACE – бета-секретаза (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme); APP-CTF β – расщепление APP бета-секретазой, образуя C-концевой фрагмент (APP by β -secretase generates a C-terminal fragment); AICD – внутриклеточный домен предшественника амилоида (amyloid precursor protein intracellular domain); CTF – C-концевой фрагмент (C-terminal fragment); FAD – семейная форма болезни Альцгеймера (familial Alzheimer's disease); PART – первичная возрастная таупатия (primary age-related tauopathy); MAPT – белок Tau, ассоциированный с микротрубочками (microtubule associated protein tau); PrP – прионный белок (Prion Protein); GSM – модуляторы гамма-секретазы (γ -secretase modulators); RAGE – рецептор поздних продуктов гликозилирования (receptor for advanced glycation end products); LXR – печеночный рецептор X (liver X receptor); RXR – ретиноидный рецептор X (retinoid X receptor); PPAR γ – пролифератор-активируемый пероксисомный рецептор гамма (peroxisome proliferator-activated receptor γ).

нейропластичности, образования синапсов и необходим для выживания нервных клеток [2]. Несколько позже, чем Аβ в поле зрения исследователей БА попал Тау-белок (ассоциированный с микротрубочками белок Тау – МАРТ). Было установлено, что при БА Тау-белок претерпевает гиперфосфорилирование, теряет нормальную способность стабилизировать микротрубочки и агрегирует в клетке с образованием других патоморфологических структур – парных спиральных филаментов (PHF) и нейрофибриллярных клубков (NFT). Аргументом в пользу значимости таких изменений Тау-белка служит установленная корреляция количества его фибриллярных отложений с выраженностью возникающего когнитивного дефицита. Для сенильных бляшек, основу которых составляет Аβ подобной корреляции не обнаружено.

В настоящее время совместное рассмотрение патогенетических процессов с участием Аβ и Тау-белка представляется наиболее перспективным. Полученные данные свидетельствуют о способности «патологической» олигомерной формы одного из этих факторов вызывать образование олигомерных токсических форм другого белка. Причем, по-видимому, Аβ принадлежит роль инициатора развития БА, однако, после того, как Аβ вызвал патологические изменения Тау-белка, последний определяет течение патологии. Сам Аβ становится уже не столь значим.

II. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Несмотря на то, что в мировой литературе накоплен значительный экспериментальный материал по изучению морфологических, биохимических и физиологических характеристик БА, в настоящее время все еще нет однозначной концепции молекулярных основ патогенеза этого заболевания, а, следовательно, и адекватных подходов к его лечению и профилактике. Одним из факторов, приводящим к гибели нервных клеток и когнитивным нарушениям, является патологическое накопление в ткани мозга агрегатов βА пептида, являющегося основным компонентом сенильных бляшек – характерных морфологических признаков БА. Аβ, являясь продуктом протеолитического расщепления APP, имеет ярко выраженные фибриллогенные свойства, и его олигомеры являются токсичными для нервных клеток, вызывая их дегенерацию и гибель [3, 4]. Нейротоксичность Аβ проявляется нарушением Ca²⁺-гомеостаза, индукцией окислительного стресса, эксайтотоксичностью, воспалительными процессами, интен-

сификацией апоптоза. Последний эффект может быть, в частности, реализован путем индукции открытия митохондриальных пор. В последнем случае гибель клеток может происходить также и по механизму некроза. [5].

Вторым характерным морфологическим признаком БА является нарушение цитоскелета нервных клеток и накопление внутри них нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих главным образом из нерастворимых филаментов гиперфосфорилированного Тау-белка [6, 7]. Предполагают, что в ходе нейродегенеративного процесса сначала образуются амилоидные фибриллы, нарушающие функционирование нервных клеток, а позже в них происходит формирование нейрофибриллярных клубков. Два этих процесса приводят к дегенерации и гибели нейронов, главным образом, в таких структурах мозга, как кора и гиппокамп. Наблюдаются нарушения синаптической передачи, в частности, в холинергических терминалях [8]. При БА в ткани мозга также снижается содержание серотонина, норадреналина и других моноаминов [9].

БА характеризуется сложной этиологией. Ее возникновение определяется как генетическими мутациями, так и многими внешними факторами. В то время как для спорадической формы БА, наблюдаемой у пожилых людей, основным фактором риска является возраст, «фамильная» форма поражает людей более молодого возраста и обусловлена, главным образом, мутациями ряда генов (прежде всего пресенилина-1, пресенилина-2 и APP). Исследования генетических основ БА существенным образом расширяют наши представления о патогенезе заболевания, хотя они прежде всего определяют его редкие моногенетические формы, поражающие отдельные семьи [10]. Для этих заболеваний характерны мутации упомянутых генов – APP, PSN-1 и PSN-2. Повышенный риск возникновения спорадической формы БА в настоящее время связывают с усиленной экспрессией в тканях мозга гена аполипопротеина E (APOE). Было показано, что APOE связывается с A β и вместе с ним образует сенильные бляшки. Более того, продемонстрировано усиление его экспрессии при БА [11]. Дальнейшие исследования подтвердили, что у носителей одной из трех аллелей APOE, а именно APOE ϵ 4, существенно увеличен риск развития БА. Так, у гетерозиготных пациентов он увеличен втрое, а у гомозиготных – в 15 раз. Наличие же аллели APOE ϵ 2, напротив, имеет протективное значение [12]. Мета-анализ литературных данных показывает, что существуют, по меньшей мере, еще 20 локусов, связанных с патогенезом БА [13]. Современные методы генотипирования и составления карт одно-

нуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphisms, SNP) могут предоставить возможность обнаружить и другие гены, увеличивающие или, напротив, уменьшающие риск развития БА, что имеет большое значение для совершенствования методов ранней диагностики и создания эффективных лекарственных средств.

До недавнего времени считалось, что накопление фибрилл А β – необратимый процесс, однако сейчас появились данные о том, что А β выводится из ткани мозга по периваскулярным путям [14], а также подвергается протеолитическому расщеплению различными ферментами [15, 16]. Согласно современным представлениям, метаболизм А β – динамический процесс, который зависит от множества факторов различной природы – внутренних (генетических, клеточных, васкулярных) и внешних, например, гипоксии и стресса. Перечисленные факторы могут влиять как на процесс образования и накопления А β , так и на его деградацию и выведение. В силу того, что частота проявлений БА в пожилом возрасте значительно выше в связи с нарушением снабжения мозга кислородом при ишемии и инсультах, сейчас проводится изучение воздействия гипоксии и ишемии мозга на процессы образования А β , а также на активность и экспрессию в тканях мозга амилоид-образующих и амилоид-деградирующих ферментов [15, 17, 18]. Эти исследования, помимо несомненной теоретической ценности – установления молекулярных механизмов развития патологии, могут открыть новые возможности для терапии и профилактики БА.

III. ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ БЕТА-АМИЛОИДА

Как уже указывалось, А β является продуктом фрагментации белка-предшественника (APP) – трансмембранного белка I типа (рис. 1, 2), внеклеточный N-концевой домен которого (sAPP) может быть отделен в ходе двух независимых путей протеолиза [19]. Ферменты, задействованные в процессе отщепления А β , носят название секретазы. В ходе реализации более распространенного пути протеолиза [20] APP сначала подвергается воздействию α -секретазы, а точнее – одного или нескольких представителей семейства белков ADAM ('a disintegrin and metalloproteinase domain'), в том числе ADAM10, ADAM17, ADAM9 и ADAM19 [21–23]. ADAM10 является преобладающей формой α -секретазы в мозге, причем недавно две редкие мутации ADAM10 были идентифицированы как фактор, предрасполагающий к ранней форме БА [24]. Однако это открытие еще нуждается в подтверждении. Данный путь протеолиза, в котором задействована

α -секретаза, называют неамилоидогенным, поскольку происходит фрагментация молекулы APP вблизи внешней поверхности мембраны между аминокислотными остатками внутри последовательности A β , что предотвращает последующее образование молекулы амилоидного пептида. Альтернативная более редкая реакция расщепления катализируется β -секретазой (BACE), которая производит разрыв APP вблизи N-конца соответствующего A β домена, расположенного рядом с внешней стороной мембраны на расстоянии 16 аминокислотных остатков от места расщепления α -секретазой (рис. 1).

APP и β -секретаза попадают в клетку по независимым путям эндоцитоза и встречаются в клатриновых везикулах или в ранних эндосомах, где происходит расщепление полноразмерного APP β -секретазой с участием таких белков, как PICALM, BIN1 и CD2AP [25]. После эндоцитоза APP направляется в специфические компартменты внутри клетки благодаря работе внутриклеточных рецепторов везикулярного транспорта и сортировки. Взаимодействия с данными рецепторами, а также с SORL1 определяют, будет ли полноразмерный APP (холопротеин) перенаправлен к ретромерному комплексу или продолжит путь к зрелым эндосомам [26-29]. Ретромерный комплекс представляет из себя консервативный белковый комплекс, который собирается на эндосомах и возвращает в комплекс Гольджи ряд физиологически важных белков, включая SorL1. Связанный с мембраной C-концевой фрагмент (CTF) APP, возникший в результате действия либо α -секретазы, либо β -секретазы, в дальнейшем подвергается вторичному внутримембранному эндопротеолизу γ -секретазой, который осуществляется связанным с мембраной мультимерным белковым комплексом, носящим название пресенилинового или γ -секретазного. Этот комплекс пресенилинов состоит из 4 белков[30]: пресенилина 1 или пресенилина 2 [31], никастрина, а также arh-1 и реп-2 [32]. Продукты нарезания APP-CTF γ -секретазой далее освобождаются из плазматической мембраны во внутриклеточное пространство и во внеклеточное пространство в случае A β , возникающего в BACE-пути и р3 из α -секретазного пути (рис. 2).

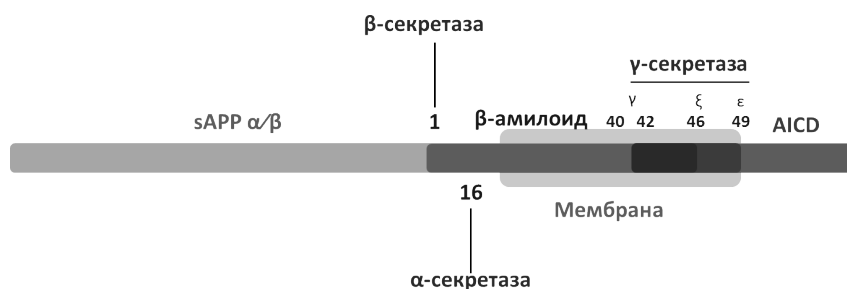


Рис. 1. Схематическое изображение полноразмерного APP с указанием расположения трансмембранного домена (выделено овалом) и сайты расщепления α -, β - и γ -секретазами, которые соответственно приводят к образованию: растворимого sAPP α и APP-CTF α ; растворимого sAPP β и APP-CTF β ; A β внутриклеточного домена амилоида (AICD) (представлено с изменениями из статьи [19]).

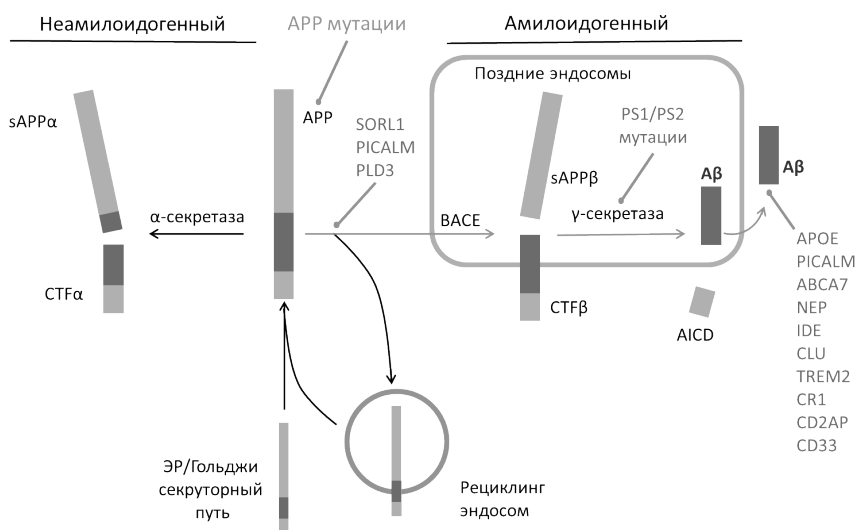


Рис. 2. Схематическое изображение путей процессинга APP – неамилоидогенного (с участием α -секретазы и возвращением эндосом к цитоплазматической мембране) и амилоидогенного (нарезание β -секретазой и γ -секретазой) (представлено с изменениями из статьи [19]).

IV. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ АМИЛОИДНОЙ ГИПОТЕЗЫ

После выделения А β из мозга пациентов с БА и частичного установления его первичной структуры Джордж Гленнер предложил гипотезу, согласно которой БА может возникать в результате накопления неправильно свернутых β -структурных белков наподобие того, как это происходит при системных амилоидозах [33]. В настоящее время эта гипотеза получила очень широкое, хотя и не всеобщее признание специалистов, благодаря ряду последовавших работ (упомянуты ниже), подтвердивших представления о центральной роли А β в патогенезе БА. Однако необходимо подчеркнуть, что одного накопления А β недостаточно для формирования развитой патологии при БА – необходимо также накопление отложений Тау-белка, играющего важную и, возможно, решающую роль в механизмах развития последующих стадий патологии.

Подтверждением важности А β в ходе развития БА, в числе прочего, служит то, что небольшой процент случаев патологии связан с наследованием болезни по аутосомальному доминантному типу. Пациенты с семейной формой БА (familial Alzheimer's disease (FAD)) являются носителями мутаций по одному из генов, кодирующих: APP, пресенилин 1 (PSEN1) [31] или пресенилин 2 (PSEN2) (рис. 3). Продукты экспрессии всех трех генов тесно взаимодействуют в ходе образования А β , а связанные с семейной формой БА мутации в этих генах влияют на продукцию пептида и его биологию, с некоторыми различиями в механизмах. Некоторые мутации при семейной форме в генах, кодирующих PS1, PS2 и APP переключают продукцию пептида с формы А β 40 на более склонную к агрегации форму А β 42 [34]. Другие мутации увеличивают общую продукцию А β путем: 1) обеспечения большего количества субстратов – APP (в том числе при дупликациях APP [35]; 2) повышения доступности APP для BACE (например, так называемая шведская мутация APP – KM760/671NL [36]); 3) увеличения способности А β к агрегации (например, арктическая мутация – APP E693G [37]).

Несмотря на то, что большая часть моногенетических аутосомальных доминантных форм семейной БА развивается много раньше, чем в случае более распространенной поздней спорадической формы, оба типа заболевания имеют очень близкие клинические и нейропатологические признаки, что позволяет предполагать общность молекулярных механизмов их патогенеза. Связь между семейной и спорадической патологиями была подтверждена сообщениями о том, что несколько генов, которые, по всей видимости, задействованы в патогенезе поздней БА вовлечены также в процессинг APP (рис. 2 и 3).

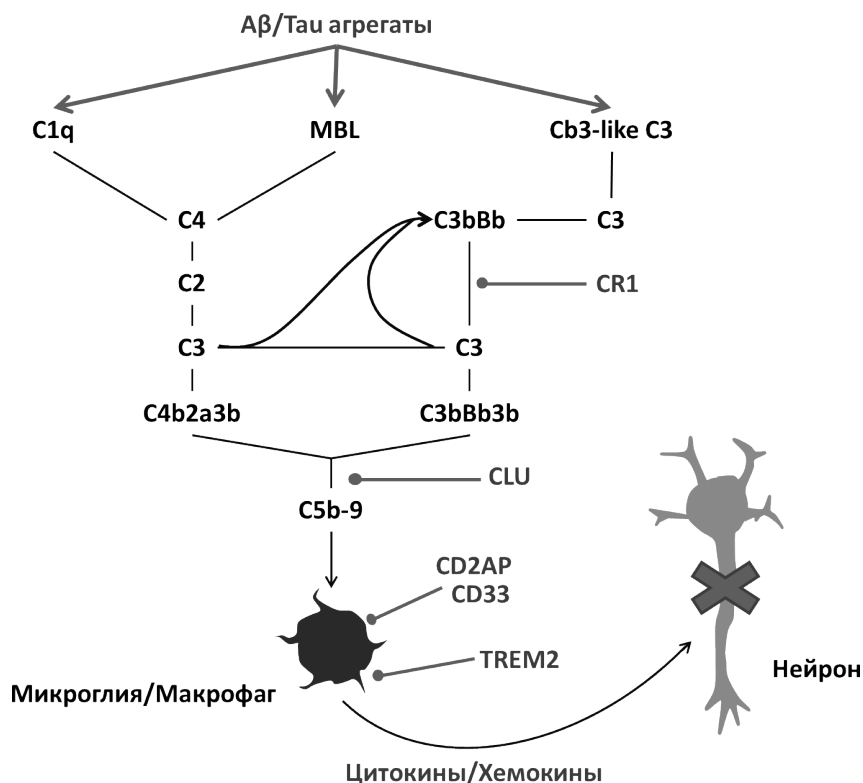


Рис. 3. Диаграмма каскада системы комплемента с указанием генов врожденной иммунной системы, ассоциированных с риском развития БА (представлено с изменениями из статьи [19]).

Данные генетических исследований к настоящему времени позволили составить список предполагаемых генов, которые в обычном или редком вариантах (по своим кодирующим или некодирующим последовательностям) ассоциированы с небольшим увеличением риска развития БА [38-43]. Методы биоинформатики позволили грубо классифицировать эти гены по функциональным категориям, обозначенным как гены, кодирующие белки, задействованные: 1) в везикулярном транспорте; 2) в метаболизме липидов; 3) в воспалительных процессах. Важно отметить, что некоторые из этих генов, по-видимому, влияют на процессинг APP и формирование Aβ.

Таким образом, изменения в SORL1, PICALM, ABCA7, ADAM10 и PLD3 связаны как с увеличением продукции Aβ в силу изменения внутриклеточного процессинга, так и (или) с захватом готового Aβ (рис. 2, 3) [38, 44].

Несколько других генов, связанных с риском развития БА, по-видимому, вовлечены в патологический ответ на аккумуляцию внеклеточных агрегатов неправильно свернутого А β , и, в частности, в иммунный ответ на формирование этих агрегатов (рис. 3). Например, изменения как в кодирующих, так и некодирующих последовательностях гена кластерина (*CLU*) [45], который кодирует молекулярный шаперон, связаны с увеличением риска развития поздней БА. Хотя достоверно эффект данных мутаций, связанных с БА, пока не установлен на молекулярном уровне, уже сейчас ясно, что кластерин связывает олигомеры А β и предотвращает их дальнейшую агрегацию [46]. Подобным образом кодирующие (редкие варианты самой последовательности и распространенные вставки в нее) и некодирующие части гена, кодирующего рецептор 1 системы комплемента (*CR1*) связаны с развитием поздней БА [43, 47-49]. Таким образом, хотя на молекулярном уровне эффекты данных мутаций на процесс выведения агрегатов А β и иммунный ответ на пептид еще не исследованы, представляется возможным, что эти мутации могут модулировать активацию врожденного иммунитета в ответ на формирование агрегатов [50-52]. Изменение активности микроглии в ответ на присутствие агрегатов А β также является примечательной чертой нейрпатологии при БА. Недавно опубликованы данные о том, что *CD33* [43, 53], *TREM2* [39, 54] и *TREM1* [55] ассоциированы с изменением вероятности развития поздней БА (рис. 3).

Предполагаемый защитный эффект редких миссенс-вариантов *TREM2* ожидает подтверждения. *CD33* не показал значимости на уровне целого генома по результатам последовательных мета-анализов данных 74046 испытуемых [42]. Указанные гены, как предполагают, могут как прямо, так и косвенно модулировать ответ микроглии на А β , уменьшая захват пептида клетками микроглии и влияя на ее последующую активацию [56, 57].

КРИТИКА ГИПОТЕЗЫ «АМИЛОИДНОГО КАСКАДА»

В связи с очевидностью важной роли внутриклеточных агрегатов Тау-белка в патогенезе БА существуют две линии критики в адрес гипотезы амилоидного каскада. Первая основывается на том, что содержание NFT хорошо коррелирует с тяжестью патологии [58]. Для сенильных бляшек такой корреляции не наблюдается [59]. Кроме того, нередко бляшки могут быть обнаружены у людей, не страдавших БА. Более существенная критика основана на сравнительных исследованиях патологии Тау-белка у испытуемых разного возраста. Некоторые результаты этих работ указывают, что самые ранние патологические

изменения при БА – это, возможно, накопление агрегатов Тау-белка в нейронах темпоральной коры и обонятельной луковицы, которое становится более выраженным и распространяется по тканям мозга у более пожилых людей [60]. В связи с этим высказано предположение о том, что первоначальные патологические изменения при БА состоят в накоплении агрегатов Тау-белка, которые затем распространяются по мозгу. В ходе работ по изучению амилоидного каскада был разработан метод нейровизуализации биомаркеров в ликворе, позволяющий замерить содержание накапливающихся А β и Тау-белка в мозге (как у пациентов с симптомами БА, так и без таковых) [61–65]. Этот метод позволил проследить корреляцию данных когнитивных, нейровизуализационных и нейropатологических исследований и предложить другую интерпретацию происходящего. В частности, появились доказательства того, что имеющиеся в настоящее время данные о патогенезе в действительности отражают ход двух разных процессов: 1) связанной с возрастом нейродегенерации гиппокампа с развитием таупатии без патологии А β (первичная возрастная таупатия – primary age-related tauopathy – PART); 2) идущего независимо и связанного с А β заболевания, начинающегося с раннего, происходящего в доклиническую стадию накопления А β в неокортексе, за которым следует накопление Тау-белка, воспалительный процесс и когнитивные нарушения, в соответствии с гипотезой амилоидного каскада [66, 67].

V. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕТА-АМИЛОИДА И ТАУ-БЕЛКА

Болезнь Альцгеймера традиционно рассматривалась как заболевание, протекающее с параллельным неправильным сворачиванием и агрегацией двух различных белков-факторов патогенеза, существующих независимо друг от друга: бета-амилоидных пептидов, которые являются протеолитическими фрагментами трансмембранного белка-предшественника амилоида (APP), и Тау-белка, в норме присутствующего в нейронах (в наибольших количествах в аксонах) – белка, связанного с микротрубочками. Однако исследования последних лет выявили многочисленные функциональные взаимодействия между А β и Тау-белком, что ставит под сомнение правильность господствующей гипотезы «амилоидного каскада» в патогенезе БА. Более того, характер распространения токсичного, подвергнувшегося неправильному фолдингу А β и Тау-белка несет черты значительного сходства с распространением токсичных, неправильно свернутых форм конститутивного прионного белка PrP^{sc}. Помимо этого, непра-

вильно свернутый Аβ вызывает неправильный фолдинг Тау-белка *in vitro* вследствие прямого межмолекулярного взаимодействия. Предполагается, что Аβ в патологической конформации служит матрицей, приводящей к неправильному фолдингу Тау-белка *in vivo* [68].

Как уже указывалось, БА— медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся неправильным сворачиванием, агрегацией и проявлением токсичности Аβ и Тау-белка в тканях мозга [69]. Агрегированный Аβ в виде плотно упакованных фибрилл откладывается внеклеточно, образуя амилоидные бляшки (сенильные бляшки). Тау-белок, агрегируя, также образует плотно упакованные филаменты, но, в отличие от амилоидных бляшек, они накапливаются внутриклеточно в пораженных нейронах, формируя нейрофибриллярные клубки (NFT). Термин «парные спиральные филаменты» (paired helical filaments, PHF) нередко используется для обозначения отдельных филаментов Тау-белка в составе NFT.

За последнее десятилетие утвердились представления о том, что центральное место в патогенезе БА занимают растворимые олигомерные формы Аβ. В сравнении с фибриллярной формой, содержание растворимых олигомеров Аβ лучше коррелирует с проявляемой *in vivo* нейротоксичностью – они гораздо более токсичны, чем фибриллярный Аβ, для нейральной культуры [70–75].

Тау-белок был открыт около 40 лет назад как белок, ассоциированный с микротрубочками (microtubule associated protein tau – MAPT), который стимулирует полимеризацию тубулина [76], но его присутствие в NFT было показано только спустя десятилетие [77–79]. Интересно заметить, что помимо неспецифичной функции в качестве фактора, стимулирующего сборку микротрубочек, единственная известная специфическая функция Тау-белка состоит в замедлении движения ассоциированных с микротрубочками кинезиновых моторных белков (и связанных с ними грузов) вдоль микротрубочек (рис. 4) [80–81].

Исторически, при изучении БА Тау-белку уделялось намного меньше внимания в сравнении с Аβ, несмотря на широкий спектр нейродегенеративных заболеваний, обозначаемых как неальцгеймеровские таупатии, которые характеризуются накоплением PHF в мозге. Эти патологии могут быть вызваны десятками мутаций Тау-белка [81]. Тау-белок в PHF аномально фосфорилирован по десяткам сайтов [82], некоторые из которых могут быть выявлены *in vivo* как у пациентов с БА, так и у трансгенных мышей до образования PHF [83].

В наших исследованиях [84] использовалась *in vitro* модель, для которой были характерны: 1) повышенная экспрессия природной формы полноразмерного белка Тау человека стабильными клетками-

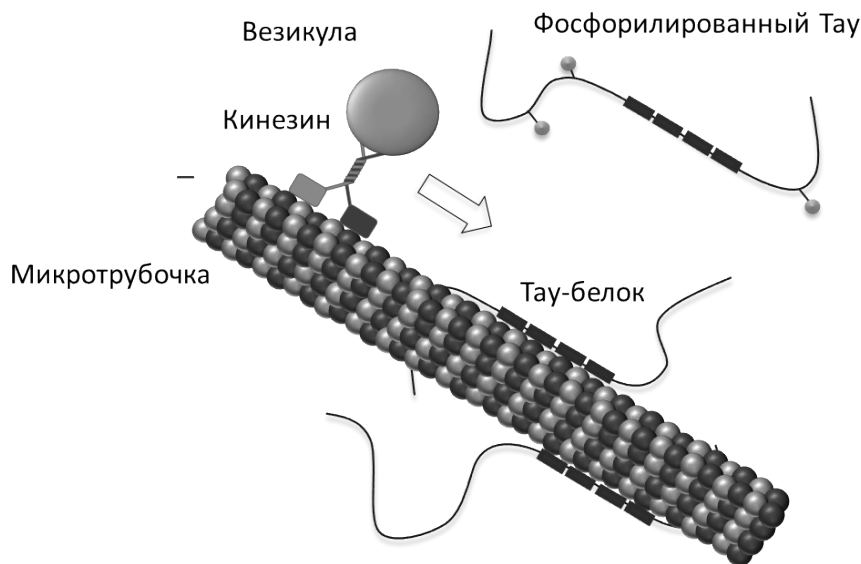


Рис. 4. Функционирование Тау-белка.

Тау-белок стабилизирует микротрубочки через четыре тубулин-связывающих домена в случае его полноразмерной изоформы. Связь белка Тау с микротрубочками поддерживается в результате скоординированного действия киназ и фосфатаз. Фосфорилирование Тау-белка регулирует его способность связываться с микротрубочками и влияет на аксональный транспорт. Тау-белок может ингибировать (+)-конец-направленный транспорт везикул вдоль микротрубочек с помощью кинезина (представлено с изменениями из статьи [81]).

продуцентами 3Т3-4R-Тау; 2) функциональность экспрессируемого белка: его взаимодействие с мышинным тубулином, сопровождающееся изменением морфологии мембран клетки-продуцента; 3) формирование фибриллярных форм Тау-белка внутри клеток, активно синтезирующих этот Тау-белок, в ответ на повышенные количества токсических полимеров А β : высоко- и низкомолекулярных олигомерных форм бета-амилоидного пептида или самого белка Тау; 4) наличие сходного рецептора-медиатора «инфекционности» таких токсических полимеров у клеток-продуцентов Тау и у нейронов здоровых мышей. Показано, что повышенная экспрессия клетками 3Т3 изоформы 4R-Тау оказывает цитотоксическое действие на нейроны мыши. Это наблюдалось при совместном культивировании первичной культуры гиппокампа и клеток 3Т3-4R-Тау, секретирующих продукты экспрессии (4R-изоформы белка Тау) [85]. Таким образом, эти результаты подтверждают опубликованные данные о токсичности поли-

мерных форм Тау, поступающих из внеклеточного пространства в нейроны-мишени [86, 87].

Примерно через 30 лет после того как Прузинер (Prusiner) впервые описал [88] вызванную прионом инфекцию при болезни Крейтцфельда-Якоба и предположил, что подобный инфекционный процесс может иметь место в случае БА [85], появилось множество свидетельств, подтверждающих удивительное сходство в биологии и биохимии таких заболеваний как БА и «классические» прионные заболевания. В противоположность связанным с PrP заболеваниями, таким как коровье бешенство, почесуха овец и кур, БА, по всей видимости, не передается между отдельными организмами, однако все увеличивающийся объем данных свидетельствует, что неправильно свернутые токсичные олигомерные формы Аβ и Тау-белка распространяются по тканям мозга от пораженного нейрона к расположенным рядом нейронам, что очень напоминает подобный процесс с участием PrP [89-94]. И для Аβ [71, 95], и для Тау-белка [96-100] показано, кроме того, что их неправильно свернутые формы могут быть захвачены нейронами, содержащими нормальные формы этих пептида и белка, что приводит в итоге к тому, что последние также приобретают патологическую конформацию, становятся токсичными и распространяются далее, на другие нейроны.

Помимо гистопатологических доказательств [95, 97, 98, 100], на протяжении нескольких последних лет некоторым группам исследователей удалось продемонстрировать механизмы прионоподобного распространения Аβ и Тау-белка [101-105], а также описать ряд белков, увеличение количества β-складок в которых является основой хорошо известных нейродегенеративных заболеваний (90, 92, 94, 106). Наиболее существенным в этом свете является доказательство того, что Аβ и Тау-белок взаимодействуют друг с другом – как непосредственно при контакте молекул [107, 108], так и опосредованно через клеточную сигнализацию [70, 72, 74, 102, 109-114]. Таким образом, БА может рассматриваться как болезнь с проявлением прионоподобных свойств двух молекул.

VI. ПРИОННЫЕ СВОЙСТВА БЕТА-АМИЛОИДА

Описанное прогрессирующее агрегирование Аβ при БА вызвало предположение о наличии прионоподобных механизмов его неправильного фолдинга. В настоящее время данные, полученные *in vivo* и *in vitro*, явились прямым доказательством прионных свойств Аβ и позволили установить их конкретные биохимические и биофизические

механизмы. Наиболее существенные результаты были получены в многочисленных исследованиях *in vivo*, показавших, что введение неправильно свернутого Аβ, полученного из Аβ-нагруженного мозга трансгенных мышей APP23 или экстракта гомогената мозга после вскрытия пациентов с БА, в гиппокамп или правое полушарие мозга молодых самцов мышей APP23 ускоряет появление агрегированных рекомбинатных молекул Аβ в мозге [105, 115–117]. В то время как эти индуцированные «зародышем» Аβ (seed-induced) отложения изначально наблюдаются в тканях только рядом с местом введения, постепенно происходит их последовательное распространение вдоль аксонов на связанные с гиппокампом разные области мозга, что дает основания предполагать участие как аксонального транспорта, так и внеклеточных путей распространения Аβ по тканям мозга.

В исследованиях *in vivo* использовалось несколько подходов, которые обеспечили прямые доказательства специфических механизмов распространения неправильно свернутого Аβ. Исследователи БА давно отмечали парадокс, состоящий в том, что очищенный Аβ часто ведет себя непредсказуемо в плане вызова нейротоксического эффекта, что дает основания предполагать наличие различных форм его агрегатов. Эти предположения были недавно подтверждены в опыте, когда аликвоты мономерного Аβ из одного образца подвергали независимому агрегированию, что привело к формированию множества структурно и иммунологически различных, специфичных для каждой аликвоты олигомеров Аβ [118]. Данные эксперименты продемонстрировали также, что взаимодействие сформированных специфическим образом различных олигомеров Аβ с мономерным Аβ стимулирует агрегацию последнего с образованием олигомерных форм с теми же размерами и иммунореактивностью. Прямое истолкование этих данных предполагает модель, в которой специфические формы олигомеров, образовавшиеся ранее в ходе процесса агрегации, распространяются, «воспроизводят» сами себя путем увеличения вероятности реализации подобных свойственным им схем фолдинга в новообразованных фибриллах.

Значительная часть работ, посвященных Аβ, проводится с использованием олигомеров синтетических пептидов Аβ1-40 и Аβ1-42. Однако полученные из биологических образцов, особенно из мозга больных БА, препараты Аβ демонстрируют значительно большую биологическую активность в разных исследованиях [119–121]. Это может быть связано, по меньшей мере отчасти, с тем, что полученный из биологических образцов Аβ содержит большое разнообразие пептидов, в том числе Аβ1-40 и Аβ1-42, различаю-

щихся по своей биологической активности, длине N- и C-концов и посттрансляционным модификациям главной цепи.

Действительно, недавнее исследование A β из образцов ликвора показало свыше 20 различных типов молекул пептида [122]. По меньшей мере один из этих присутствующих в биологическом материале типов A β одновременно и исключительно токсичен и проявляет прионоподобные свойства. Таким образом, возможно, что представленные небольшими объемами, но проявляющие значительную активность инфекционные формы A β , выделенные из тканей мозга или нейральных культур, могут объяснять увеличенную биологическую активность естественного A β в сравнении с синтетическим.

VII. ПРИОННЫЕ СВОЙСТВА ТАУ-БЕЛКА

За последние годы разработаны несколько линий доказательств того, что филаменты-полимеры Тау-белка проявляют инфекционность по отношению к нормальному белку Тау, который при взаимодействии с патологической формой Тау-белка приобретает его свойства. Такое «самовоспроизведение» возможно за счет агрегации белков. Мономерный Тау-белок является растворимым, нативно развернутым белком [123] с низкой способностью к образованию филаментов *in vitro*, если этому не способствует наличие белков с неправильным фолдингом или присутствие сильных анионных агентов, таких как арахидоновая кислота [124]. Небольшие олигомеры Тау-белка (особенно димеры) являются интермедиатами в ходе сборки филаментов [108, 167]. В случае полимеризации филаментов возможна их фрагментация ультразвуком, что приводит к образованию более коротких и многочисленных структур, которые и могут служить «зародышами», вызывающими агрегацию других мономеров Тау-белка [126].

Предварительно агрегированный Тау-белок, представляющий собой смесь филаментов и олигомерных форм, способен проникать в культивируемые клетки и вызывать неправильное сворачивание и агрегацию внутриклеточного Тау-белка [127, 128]. Этот общий принцип был продемонстрирован в эксперименте *in vivo*, в котором внутримозговое введение склонного к агрегации мутантного Тау-белка P301S вызывало распространение образования NFT по коре мозга мышей, экспрессирующих человеческий Тау-белок дикого типа, не образующий филаментов (NFT) спонтанно [129]. Принимая во внимание небольшое количество изначально введенного

материала, можно утверждать, что человеческий Тау-белок дикого типа становится способным оказывать токсическое действие, свойственное агрегированному мутантному Тау-белку, что и способствует распространению патологической формы Тау в мозге. Упомянутые выше исследования P301L Тау-белка, который экспрессировался исключительно в энторинальной коре трансгенных мышей, но вызывал при этом патологию в структурах гиппокампа [130, 132], дают дополнительное доказательство прионоподобного поведения неправильно свернутого Тау-белка.

Вероятно, именно олигомеры Тау-белка ответственны за распространение патологии. Такие олигомеры обнаружены иммунологическими методами в мозге больных БА, прежде всего в нейронах, в которых еще не происходит накопления NFT [125, 129]. Более того, внутримозговое введение олигомеров Тау-белка, но не его мономерных и фибриллярных форм, вызывает нейротоксичность, а также синаптическую и митохондриальную дисфункцию на фоне нарушения памяти.

ОБРАЗУЮТСЯ ЛИ ПРИОНЫ ТАУ-БЕЛКА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ Аβ?

Несколько групп исследователей описали опосредованность токсического эффекта Аβ пептида Тау-белком, таким образом, подтвердив, что в патогенезе БА Аβ оказывается задействован раньше, чем Тау-белок [70, 72, 74, 109, 110–113, 131, 132]. Патологическое фосфорилирование Тау-белка может быть вызвано зависимой от Аβ активацией протеинкиназ, в частности GSK3 [74, 113, 114]. Получены доказательства и прямого взаимодействия между Аβ и Тау-белком. В опыте *in vitro* в отсутствие других белков и пептидов Аβ может связываться с Тау-белком [107], вызывая олигомеризацию его мономеров [108]. Эти результаты с очевидностью указывают на то, что *in vivo* олигомеры Аβ вызывают возникновение олигомеров Тау-белка, которые далее могут самостоятельно распространяться уже в отсутствие Аβ. Если этот процесс происходит *in vivo*, он может представлять собой «пусковой механизм» патогенеза БА. Более того, этот процесс может объяснить, почему огромные усилия по поиску лечения БА путем воздействия на Аβ в клинических испытаниях до настоящего времени были безуспешны. Причина, по-видимому, состоит в том, что все привлеченные к клиническим испытаниям пациенты уже имели диагноз БА с соответствующими клиническими проявлениями, возникающими много позже того, как патология Тау-белка уже развилась и поддерживает сама себя.

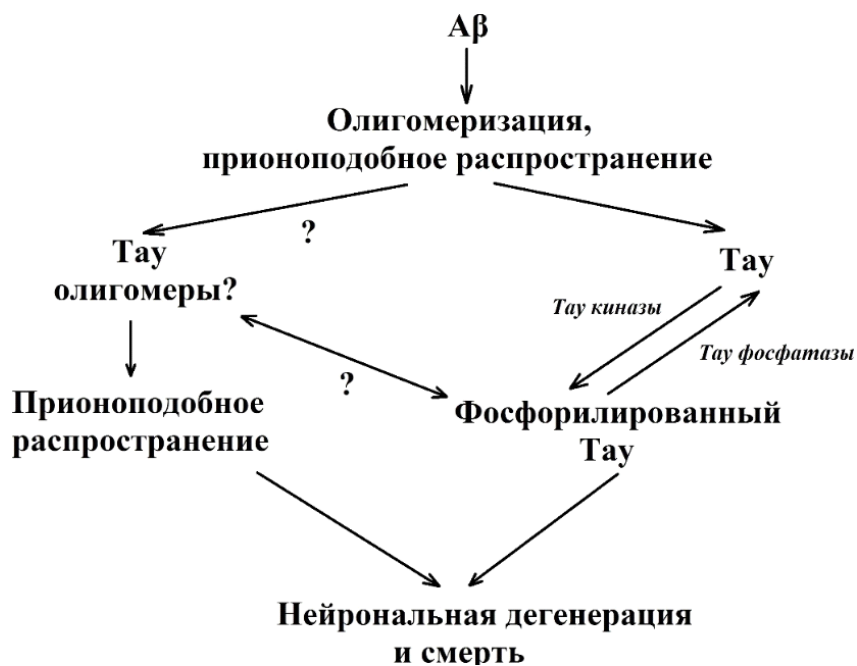


Рис. 5. Прионоподобный механизм развития БА (представлено с изменениями из статьи [68]).

Таким образом, Aβ может образовывать токсичные олигомеры и вызывать олигомеризацию Tau-белка, способного распространяться по прионоподобному механизму с опосредованным матрицей неправильным сворачиванием нормальных белков (рис. 5). Олигомеры Aβ могут активировать киназы, которые катализируют патологическое фосфорилирование Tau-белка (pTau); а также сами служить зародышами, индуцирующими олигомеризацию Tau-белка. Олигомеры Tau-белка способны распространяться посредством прионоподобного механизма и вместе с патологически фосфорилированным Tau-белком вызывать дегенерацию и гибель нейронов, ответственных за память и когнитивные функции. Временную и причинную связь между патологическим фосфорилированием Tau-белка и его агрегацией еще предстоит выяснить [68].

VIII. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Исследования в области молекулярной генетики, молекулярной биологии и создание клеточных и животных моделей, описанных выше, совместно позволяют уверенно указать на существование нескольких метаболических и сигнальных путей, приводящих к накоплению А β , гиперфосфорилированию и агрегации внутри нейронов Тау-белка и активации иммунной системы, а также возникновению воспалительных процессов. По мере того как становятся известны молекулярные механизмы функционирования «узловых точек» этих путей, становится все более вероятным, что подходы системной биологии позволят обнаружить такие участки этих путей, воздействие на которые откроет терапевтические перспективы [133–135]. Действительно, в работах, проведенных с использованием моделирования (*in vitro*, клеточных и животных моделей) описано множество подобных участков метаболических путей – точек возможного терапевтического вмешательства [133, 137].

ТЕРАПИЯ БА, НАПРАВЛЕННАЯ НА МЕТАБОЛИЗМ АВ

Ниже кратко описаны несколько таких терапевтических мишеней, относящихся как к механизмам продукции А β , так и к процессу его выведения [138].

Одна из наиболее перспективных из исследованных стратегий предотвращения и/или лечения БА состоит в уменьшении продукции А β путем либо усиления активности α -секретазы, либо уменьшения активности ВАСЕ, либо ингибирования активности γ -секретазы. Увеличения активности α -секретазы возможно добиться в эксперименте путем активации 5-гидрокситриптаминовых-4 (5-НТ₄) рецепторов [139], а также путем усиления экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 [140] или синтеза мелатонина [141]. Попытки ингибировать активность ВАСЕ изначально были безуспешны в связи с наличием у ВАСЕ заглубленного каталитического центра и необходимостью использовать соединения, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер. Высказываются беспокойства по поводу возможного эффекта парциальных ингибиторов других субстратов ВАСЕ, таких как нейрегулин [142] или субъединицы потенциал-управляемых натриевых каналов [143]. Однако по меньшей мере один высокоэффективный ингибитор ВАСЕ, который вызывает значительное и продолжительное подавление продукции А β в мозге человека в настоящее время проходит ранние клинические испытания [144, 145]. К настоящему времени в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого иссле-

дования эффективности экспериментального препарата – одного из ингибиторов β -секретазы (BACE1) МК-8931 – показана его способность существенно снижать уровень $A\beta$ в ликворе у пациентов с умеренной и тяжелой формой БА. Описанный эффект носил дозозависимый характер; при использовании наибольшей из применявшихся дозы уровень $A\beta$ снижался более чем на 80% в сравнении с изначальным (по материалам *Alzheimer's Association International Conference® 2013* (AAIC® 2013) in Boston).

Значительное внимание уделялось также разработке ингибиторов/модуляторов γ -секретазы. Такие соединения были быстро получены, но нередко проявляли токсичность, связанную непосредственно с механизмом действия, – эта токсичность возникала вследствие подавления других сигнальных путей, зависящих от расщепления γ -секретазой рецепторов, отличных от APP (в том числе, Notch) [146, 147]. В результате в последнее время внимание исследователей сфокусировано на неоднородном классе веществ, названных модуляторами γ -секретазы (*γ -secretase modulators (GSM)*) [148-151]. Данные соединения, по-видимому, оказывают свое действие за счет модификации преимущественного сайта расщепления γ -секретазой, что вызывает снижение продукции более амилодогенной формы $A\beta_{42}$ при увеличении продукции $A\beta_{38}$ (менее склонной к амилоидогенезу). По всей видимости, вещества этой группы не влияют на ϵ -расщепление. Молекулярные механизмы их действия выяснены не до конца, но, вероятно, включают аллостерические взаимодействия дальнего порядка, опосредованные через некаталитический сайт связывания комплекса или сам субстрат. Недавно показано, что соединения этой группы (GSM) вызывают конформационные изменения в каталитическом центре путем связывания с петлей пресенилина в просвете комплекса [152]. Однако требуется продолжение работ, которое позволит уточнить, универсален ли данный гипотетический механизм для представителей группы GSM. Альтернативный подход к уменьшению продукции $A\beta$ состоит в таком изменении процессинга APP, которое позволило бы нарушить транспорт APP к поздним эндосомам для его расщепления β - и, далее, γ -секретазами. Другой перспективный терапевтический подход, в настоящее время проходящий доклинические испытания на клеточных моделях, состоит в использовании малых молекулярных шаперонов для увеличения стабильности ретромеров [153].

Данные о том, что олигомерные формы $A\beta$ являются главными токсичными формами пептида, стимулировали попытки ингибировать агрегацию пептида с использованием ряда малых молекул. Одно из таких соединений, сцилло-инозитол, способно предотвращать

олигомеризацию Аβ и приводить к смягчению как когнитивных, так и нейропатологических нарушений, что было показано в опытах на животной модели [154]. Однако, вторая фаза клинических испытаний сцилло-инозитола была прекращена ввиду его токсичности [155]. Таким образом, терапевтическая ценность данного подхода и остается в настоящее время невыясненной. В наших исследованиях было установлено, что такой активностью обладает рекомбинантный белок YB1, присутствующий в организме человека и животных [156].

Несколько терапевтических мишеней намечено также в метаболических путях, осуществляющих удаление Аβ [157]. Предложено использовать усиление активности ферментов, которые, предположительно, осуществляют деградацию Аβ (инсулиндеградирующий фермент, ангиотензинконвертирующий фермент и неперелизин); однако при этом необходимо учитывать, что данные ферменты могут влиять на множество процессов, в частности стимулировать вазоконстрикцию, и вызывать побочные эффекты [158].

Модуляция трансцитоза Аβ путем воздействия на LRP1 или рецептор поздних продуктов гликозилирования (receptor for advanced glycation end products (RAGE)) также может быть использована для контроля уровня Аβ. Согласно опубликованным данным RAGE относится к так называемым рецепторам распознавания образов (мотивов, PPO), которые способны обнаруживать класс лигандов, имеющих общий мотив [159]. Считается, что при БА взаимодействие олигомерных форм Аβ и RAGE приводит к увеличению количества этого рецептора на поверхности клеток и стимулирует транспорт амилоидных пептидов из кровеносного русла через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а затем внутрь нейронов, также благодаря RAGE, что приводит к повышению концентрации и аккумуляции олигомерного Аβ в паренхиме мозга и в самих нервных клетках, вызывая их дегенерацию. До настоящего времени механизм RAGE-зависимого влияния на биологию клеток остается не выясненным. Процесс накопления поздних продуктов гликозилирования ассоциируют со старением. Число RAGE увеличивается в сосудах головного мозга при БА. RAGE задействован в трансцитозе Аβ, а также опосредует его приток в мозг [160]. Предполагают, в связи с этим, что ингибиторы RAGE могут быть использованы для ограничения захвата Аβ из кровяного русла. В наших исследованиях эффективной оказалась иммунизация бульбэктомированных животных с нейродегенерацией альцгеймеровского типа коротким фрагментом внеклеточного домена этого рецептора [161]. Низкомолекулярный ингибитор RAGE (TTP488) в настоящее время проходит фазы II и III клинических испытаний [157]. Рецептор липопротеина LRP1 важен для удаления Аβ путем

транцитоза из мозга через гематоэнцефалический барьер. А β может связываться с LRP1 напрямую или через АРОЕ [162]. Несмотря на то, что взаимодействия АРОЕ с А β в последнее время привлекли значительное внимание исследователей, ряд коллективов показали, что АРОЕ может скорее конкурировать с А β за LRP, чем выполнять роль переносчика [163, 164]. Экспрессия АРОЕ контролируется печеночным рецептором X (LXR) в составе гетеродимера с другими ядерными рецепторами, в том числе ретиноидным рецептором X (RXR) и пролифератор-активируемым пероксисомным рецептором γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)) [165]. В 2012 году опубликована привлекающая значительное внимание статья, описывающая эффективное удаление отложений А β в модели БА на мышцах после инъекций бексаротена (bexarotene) – агониста RXR, применяемого для терапии рака [166]. К сожалению, ряд последовавших попыток воспроизвести эти результаты оказался безуспешным [167–169]. Перспективным может оказаться подход, развиваемый в нашей лаборатории совместно с другими российскими учеными, иммунологической блокады сайтов связывания А β с такими рецепторами как альфа-7 никотиной ацетилхолиновый рецептор, прионовый рецептор или рецептор нейротрофинов р75 [170–172].

Вероятно, наиболее проверенным терапевтическим подходом воздействия на аккумуляцию А β является использование активной или пассивной иммунизации. Первые исследования с использованием в качестве модели трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный APP человека, показали значительную способность анти-А β антител стимулировать распад агрегатов А β и улучшать когнитивные функции [173, 174]. Ранние испытания по активной иммунизации с использованием соединения AN-1792 (Elan Pharmaceuticals) были приостановлены после развившегося у ряда испытуемых энцефалита [175]. В последовавшем исследовании в иммунизированной группе было зафиксировано определенное снижение уровня А β в мозге по сравнению с группой контроля, но не показано действие на когнитивные функции, которые были оценены при помощи простых тестов [176, 177]. Дальнейшие исследования с пассивной иммунизацией рекомбинатными анти-А β антителами не выявили заметной эффективности (по меньшей мере в условиях данного опыта), несмотря на то, что некоторые из них (например, Gantenerumab–Roche) были эффективны по результатам II фазы испытаний [178]. Соланезумаб (Solanezumab), не показавший эффективности в целом, вызвал, однако, малые, но статистически значимые улучшения когнитивных функций у испытуемых подгруппы с умеренной БА [179] и, как

препарат с доказанной безопасностью, был избран для дальнейшего изучения.

Причина почти полного отсутствия эффективности анти-Аβ иммунотерапии БА к настоящему моменту не установлена. Предложено несколько возможных объяснений [136, 170]. Вероятно, в частности, что низкая способность данных антител проникать в мозг и/или их сравнительно небольшая аффинность (для некоторых из этих антител) могли помешать им оказать свое действие. Также возможно, что антитела могли не достигать «целевых» олигомерных нейротоксичных форм Аβ. Наконец, наиболее вероятно, что терапия с использованием антител могла быть начата слишком поздно, при развитой патологии, и в связи с этим не могла оказывать значимого действия. Многочисленные данные нейровизуализационных исследований, а также продолжительные наблюдения над бессимптомными носителями мутаций по пресенилину и APP показали, что амилоидная патология начинается более чем за 10 лет до появления первых симптомов, и что за ней, позднее по времени, следуют патологические изменения Тау-белка и развитие воспалительных процессов [181, 182].

Современные представления стимулировали попытки установить новые, чувствительные биомаркеры аккумуляции Аβ и активации последующих биохимических изменений, которые можно использовать для преклинической диагностики и выделения группы риска, для которой далее возможно проведение дополнительных исследований с целью разработки профилактики БА. На сегодняшний день наиболее чувствительным критерием риска развития БА является увеличение соотношения уровней $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, определяемых в спинно-мозговой жидкости.

БЕЛОК ТАУ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Перспективным может оказаться и воздействие на Тау-белок. Предлагается ряд подходов для коррекции патологии Тау-белка при БА, которые призваны замедлить дегенерацию нейронов, обусловленную образованием NFT. В их числе: ингибирование одной или нескольких протеинкиназ, фосфорилирующих Тау-белок (гликогенсинтаза-киназа 3-β и циклинзависимая протеинкиназа 5); активация главного фермента-фосфатазы Тау-белка – так называемой фосфатазы-2A; усиление модификации Тау-белка β-N-ацетилглюкозамином путем либо ингибирования β-N-ацетилглюкозаминидазы, либо стимуляции захвата глюкозы тканями мозга; усиление выведения патологически гиперфосфорилированного Тау-белка путем аутофагии или через систему убиквитина/протеасом [183].

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление механизмов патогенеза БА на клеточном и молекулярном уровнях осложняется участием в нем одновременно по меньшей мере двух патологических факторов, обладающих токсическими свойствами – Аβ и Тау-белка. Их совместное участие в развитии данной патологии было известно довольно давно, однако соотношение значимости Аβ и Тау-белка в этом процессе и хронология их вовлечения в патогенез дискутируются до сих пор. Разногласия высказывались также относительно наиболее значимых для патологии форм этих токсических факторов, которые, как известно, характеризуются полиморфизмом. Так, Аβ представлен в тканях мозга полипептидными цепями различной длины, наиболее многочисленными из которых являются Аβ1-40 и Аβ1-42, причем именно Аβ1-42 отводят более важную роль в патогенезе БА. Отдельные молекулы Аβ могут объединяться в отличающиеся по размерам агрегаты нефибриллярной природы и фибриллы, характеризующиеся правильной периодической структурой, а также оставаться в низкомолекулярной форме. Белок Тау, в свою очередь, представлен связанной с микротрубочками формой, гидрофильной низкомолекулярной формой и относительно нерастворимой филаментозной формой. Также важны посттрансляционные модификации этого белка: в клетке может происходить его фосфорилирование по различным эпитопам, а также гликозилирование, гликирование, убиквитинирование и рацемизация.

Немалую сложность представляет также установление механизмов взаимодействия двух токсических агентов, которое может происходить за счет прямого межмолекулярного взаимодействия или быть опосредованным клеточными рецепторами или иметь комплексную, многокомпонентную природу. Нетривиальным может быть и доказательство наличия такого взаимодействия, поскольку существуют предположения о возможности параллельного развития патологии Аβ и Тау-белка [66, 67] в разных структурах мозга.

Следует отметить, что подобная исключительная сложность патогенетических процессов может служить одной из причин того, что за более чем 100 лет не разработано эффективных методов лечения БА, несмотря на огромные усилия по их поиску.

В связи с этим одно из наиболее перспективных направлений исследований БА – изучение взаимодействий двух упомянутых токсических агентов (Аβ и Тау-белка) с учетом того, какие их формы имеют ключевое значение для такого взаимодействия и проявления токсичности. При этом особенно перспективным может оказаться использование клеточных моделей, в которых производится культивирование в общей культуральной среде нервных клеток

(прежде всего первичной нейрональной культуры) с клетками-продуцентами токсических форм Аβ или Тау-белка, полученными путем трансгенеза с введением генов, ответственных за синтез этих токсических агентов.

На протяжении десятилетий, согласно положениям доминирующей «амилоидной» гипотезы БА, предпринимались попытки разработать методы лечения, направленные на метаболизм Аβ. Как уже упоминалось, эти усилия были безуспешны. Сравнительно недавно внимание исследователей стало уделяться и патологии Тау-белка при БА. Обоснованность этого, в частности, определяется наличием прямой корреляции между количеством фибриллярных форм Тау-белка (PHF и NFT) и степенью снижения когнитивных функций при БА на фоне отсутствия подобной корреляции для амилоидных бляшек. Это делает процесс их формирования другой перспективной мишенью терапевтического вмешательства при БА [184], при этом следует учитывать наличие взаимодействия белка Тау и Аβ. Нами было установлено потенцирование токсического эффекта Тау-белка на нейроны в первичной культуре гиппокампа в присутствии Аβ [85].

Сравнительно недавно была выдвинута новая рабочая гипотеза, согласно которой взаимодействие олигомерного Аβ с RAGE приводит к значительному увеличению экспрессии RAGE на поверхности клетки-мишени, что в свою очередь нарушает способность к восстановлению повреждений на клеточной мембране и делает клетки особенно уязвимыми для патологического воздействия мембранотропного олигомерного Аβ и/или Тау-белка. При этом «инфицированные» клетки теряют способность к размножению и нормальной экскреции, накапливают в цитоплазме все большее количество олигомерных форм Аβ и Тау-белка, что приводит в конечном итоге к их дегенерации [185, 186]. Такой процесс может привести к избирательному и направленному распространению «инфекции» этими патологическими формами белков между клетками-мишенями (нейронами или клетками сосудистой стенки), что создает основу для векторного распространения патологии, характерного для БА.

Таким образом, все еще остается важной задачей исследование механизма взаимодействия между Аβ и Тау-белком, который бы урегулировал объем уже полученных научных данных и мог последовательно и однозначно демонстрироваться на различных моделях БА *in vitro* и *in vivo*. Выявление этой взаимосвязи с соответствующими патологическими признаками (синаптическая дисфункция, нейродегенерация, атрофия мозга, воспаление) абсолютно необходимо для отработки терапевтической стратегии в предотвращении или остановке развития БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duthy, B. Background paper (2013) Alzheimer disease and other dementias, A Public Health Approach to Innovation, Update on 2004 Background Paper, 1–74.
2. Lee, V., Goedert, M., Trojanowski, J. (2001) Neurodegenerative tauopathies, *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 1121–1159.
3. Jayadev, S., Nochlin, D., Poorkaj, P., Steinbart, E., Mastrianni, J., Montine, T., Ghetti, B., Schellenberg, G., Bird, T., Leverenz, J. (2011) Familial prion disease with Alzheimer disease-like tau pathology and clinical phenotype, *Ann. Neurol.*, **69**, 712–720.
4. Hardy, J., Selkoe, D. (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*, **297**, 353–356.
5. Рязанцева М. А., Можяева Г.Н., Казначеева Е. В. (2014) Патогенез болезни Альцгеймера и кальциевый гомеостаз, *Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма* / ред. М. В. Урюмов. – М.: Наука, **2**, 163–181.
6. Le, M., Kim, W., Lee, S., McKee, A., Hall, G. (2012) Multiple mechanisms of extracellular tau spreading in a non-transgenic tauopathy model, *Am. J. Neurodegener. Dis.*, **1**, 316–333.
7. Avila, J., Lucas, J., Perez, M., Hernandez, F. (2004) Role of tau protein in both physiological and pathological conditions, *Physiol. Rev.*, **84**, 361–384.
8. Schliebs, R., Arendt, T. (2006) The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease, *J. Neural Transm.*, **113**, 1625–1644.
9. Crow, T., Cross, A., Cooper, S., Deakin, J., Ferrier, I., Johnson, J., Joseph, M., Owen, F., Poulter, M., Lofthouse, R., Corsellis, J., Chambers, D., Blessed, G., Perry, E., Perry, R., Tomlinson, B. (1984) Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides, *Neuropharmacology*, **23**, 1561–1569.
10. Brouwers, N., Slegers, K., Van Broeckhoven, C. (2008) Molecular genetics of Alzheimer's disease: An update, *Ann. Med.*, **40**, 562–583.
11. Barger, S., DeWall, K., Liu, L., Mrazek, R., Griffin, W. (2008) Relationships between expression of apolipoprotein E and beta-amyloid precursor protein are altered in proximity to Alzheimer beta-amyloid plaques: potential explanations from cell culture studies, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **67**, 773–783.
12. Holtzman, D., Herz, J., Bu, G. (2012) Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a006312.
13. Bertram, L., Tanzi, R. (2008) Thirty years of Alzheimer's disease genetics: The implications of systematic meta-analyses, *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 768–778.
14. Weller, R., Yow, H., Preston, S., Mazanti, I., Nicoll, J. (2002) Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of amyloid beta from the aging human brain, *Ann. NY Acad. Sci.*, **977**, 162–168.
15. Carson, J., Turner, A. (2002) Beta-amyloid catabolism: role for neprilysin (NEP) and other metalloproteinases? *J. Neurochem.*, **81**, 1–8.
16. Nalivaeva, N., Fisk, L., Belyaev, N., Turner, A. (2008) Amyloid-degrading enzymes as therapeutic targets in Alzheimer's disease, *Curr. Alzheimer Res.*, **5**, 212–224.
17. Fisk, L., Nalivaeva, N., Boyle, J., Peers C., Turner A. (2007) Effects of hypoxia and oxidative stress on expression of neprilysin in human neuroblastoma cells and rat cortical neurons and astrocytes, *Neurochem. Res.*, **32**, 1741–1748.

18. Дубровская Н.М., Наливаева Н.Н., Плесева С.А., Фопонова А.А., Тернет Э.Дж., Журавин И.А. (2009) Изменение активности амилоид-деградирующих металлопептидаз приводит к нарушению памяти у крыс, *ЖВНД*, **59**, №5, 615–623.
19. Bohm, C., Chen, F., Sevalle, J., Qamar, S., Dodd, R., Li, Y., St George-Hyslop, P. H. (2015). Current and future implications of basic and translational research on amyloid- β peptide production and removal pathways. *Molecular and Cellular Neurosciences*, **66**, 3–11.
20. Ray, B., Long, J., Sokol, D., Lahiri, D. (2011) Increased secreted amyloid precursor protein- α (sAPP α) in severe autism: proposal of a specific, anabolic pathway and putative biomarker, *PLoS One*, **6**, e20405.
21. Asai, M., Hattori, C., Szabo, B., Sasagawa, N., Maruyama, K., Tanuma, S., Ishiura, S. (2003) Putative function of ADAM9, ADAM10, and ADAM17 as APP alpha-secretase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **301**, 231–235.
22. Fahrenholz, F., Gilbert, S., Kojro, E., Lammich, S., Postina, R. (2000) Alpha-secretase activity of the disintegrin metalloprotease ADAM 10. Influences of domain structure, *Ann. N. Acad. Sci.*, **920**, 215–222.
23. Fuwa, H., Takahashi, Y., Konno, Y., Watanabe, N., Miyashita, H., Sasaki, M., Natsugari, H., Kan, T., Fukuyama, T., Tomita, T., Iwatsubo T. (2007) Divergent synthesis of multifunctional molecular probes to elucidate the enzyme specificity of dipeptidic gamma-secretase inhibitors, *ACS Chem. Biol.*, **2**, 408–418.
24. Suh, J., Choi, S., Romano, D., Gannon, M., Lesinski, A., Kim, D., Tanzi, R. (2013) ADAM10 missense mutations potentiate β -amyloid accumulation by impairing prodomain chaperone function, *Neuron*, **80**, 385–401.
25. Vassar, R., Kuhn, P., Haass, C., Kennedy, M., Rajendran, L., Wong, P., Lichtenthaler, S. (2014) Function, therapeutic potential and cell biology of BACE proteases: current status and future prospects, *J. Neurochem*, **130**, 4–28.
26. Rogaeva, E., Meng, Y., Lee, J., Gu, Y., Kawarai, T., Zou, F., Katayama, T., Baldwin, C., Cheng, R., Hasegawa, H., Chen F., Shibata N., Lunetta K., Pardossi-Piquard, R., Bohm, C., Wakutani, Y., Cupples, A., Cuenco, K., Green, R., Pinessi, L., Rainero, I., Sorbi, S., Bruni, A., Duara, R., Friedland, R., Inzelberg, R., Hampe, W., Bujo, H., Song, Y., Andersen, O., Willnow, T., Graff-Radford, N., Petersen, R., Dickson, D., Der, S., Fraser, P., Schmitt-Ulms, G., Younkin, S., Mayeux, R., Farrer, L., St. George-Hyslop, P. (2007) The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease, *Nat. Genet.*, **39**, 168–177.
27. Bhalla, A., Vetanovetz, C., Morel, E., Chamoun, Z., Di Paolo, G., Small, S. (2012) The location and trafficking routes of the neuronal retromer and its role in amyloid precursor protein transport, *Neurobiol. Dis.*, **47**, 126–134.
28. Seaman, M. (2012) The retromer complex – endosomal protein recycling and beyond, *J. Cell Sci.*, **125**, 4693–4702.
29. Vardarajan, B., Bruesegem, S., Harbour, M., Inzelberg, R., Friedland, R., St George-Hyslop, P., Seaman, M., Farrer, L. (2012) Identification of Alzheimer disease-associated variants in genes that regulate retromer function, *Neurobiol. Aging*, **33**, e15–2231.
30. Edbauer, D., Winkler, E., Regula, J., Pesold, B., Steiner, H., Haass, C. (2003) Reconstitution of gamma-secretase activity, *Nat. Cell Biol.*, **5**, 486–488.
31. Sobhanifar, S., Schneider, B., Löhner, F., Gottstein, D., Ikeya, T., Mlynarczyk, K., Pulawski, W., Ghoshdastider, U.,

- Kolinski, M., Filipek, S., Güntert, P., Bernhard, F., Dötsch, V. (2010) Structural investigation of the C-terminal catalytic fragment of presenilin 1, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **5**, 9644–9649.
32. De Strooper, B. (2003) Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex, *Neuron*, **10**, 9–12.
33. Glenner, G., Wong, C. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 885–890.
34. Bekris, L., Yu. C., Bird, T., Tsuang, D. (2010) Genetics of Alzheimer disease, *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, **23**, 213–227.
35. Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le Meur N., Laquerriere, A., Vital, A., Dumanchin, C., Feuillette, S., Brice, A., Vercelletto, M., Dubas, F., Frebourg, T., Campion, D. (2006) APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy, *Nat. Genet.*, **38**, 24–26.
36. Bornemann, K., Staufenbiel, M. (2000) Transgenic mouse models of Alzheimer's disease, *Ann. NY Acad. Sci.*, **908**, 260–266.
37. Nilsberth, C., Westlind-Danielsson, A., Eckman, C., Condron, M., Axelman, K., Forsell, C., Stenh, C., Luthman, J., Teplow, D., Younkin, S., Lannfelt L. (2001) The «Arctic» APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation, *Nat. Neurosci.*, **4**, 887–893.
38. Cruchaga, C., Karch, C., Jin, S., Benitez, B., Cai, Y., Guerreiro, R., Harari, O., Norton, J., Budde, J., Bertelsen, S., Jeng, A., Cooper, B., Skorupa, T., Carrell, D., Levitch, D., Hsu, S., Choi, J., Ryten, M., Hardy, J., Rytten, M., Trabzuni, D., Weale, M., Ramasamy, A., Smith, C., Sassi, C., Bras, J., Gibbs, J., Hernandez, D., Lupton, M., Powell, J., Forabosco, P., Ridge, P., Corcoran, C., Tschanz, J., Norton, M., Munger, R., Schmutz, C., Leary, M., Demirci, F., Bamne, M., Wang, X., Lopez, O., Ganguli, M., Medway, C., Turton, J., Lord, J., Braae, A., Barber, I., Brown, K., Passmore, P., Craig, D., Johnston, J., McGuinness, B., Todd, S., Heun, R., Kölsch, H., Kehoe, P., Hooper, N., Vardy, E., Mann, D., Pickering-Brown, S., Brown, K., Kalsheker, N., Lowe, J., Morgan, K., David, S., Wilcock, G., Warden, D., Holmes, C., Pastor, P., Lorenzo-Betancor, O., Brkanac, Z., Scott, E., Topol, E., Morgan, K., Rogaeva, E., Singleton, A., Hardy, J., Kambh, M., St. George-Hyslop, P., Cairns, N., Morris, J., Kauwe, J., Goate, A. (2014) Rare coding variants in the phospholipase D3 gene confer risk for Alzheimer's disease, *Nature*, **505**, 550–554.
39. Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., Cruchaga, C., Sassi, C., Kauwe, J., Younkin, S., Hazrati, L., Collinge, J., Pockock, J., Lashley, T., Williams, J., Lambert, J., Amouyel, P., Goate, A., Rademakers, R., Morgan, K., Powell, J., George-Hyslop, P.St., Singleton, A., Hardy, J.; Alzheimer Genetic Analysis Group. (2013) TREM2 variants in Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **368**, 117–127.
40. Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M., Pahwa, J., Moskvin, V., Dowzell, K., Williams, A., Jones, N., Thomas, C., Stretton, A., Morgan, A., Lovestone, S., Powell, J., Proitsi, P., Lupton, M., Brayne, C., Rubinsztein, D., Gill, M., Lawlor, B., Lynch, A., Morgan, K., Brown, K., Passmore, P., Craig, D., McGuinness, B., Todd, S., Holmes, C., Mann, D., Smith, A., Love, S., Kehoe, P., Hardy, J., Mead, S., Fox, N., Rossor, M., Collinge, J., Maier, W., Jessen, F., Schürmann, B., Heun, R.,

- Bussche, H., Heuser, I., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Dichgans, M., Frölich, L., Hampel, H., Hüll, M., Rujescu, D., Goate, A., Kauwe, J., Cruchaga, C., Nowotny, P., Morris, J., Mayo, K., Sleegers, K., Bettens, K., Engelborghs, S., De Deyn, P., Broeckhoven, C., Livingston, G., Bass, N., Gurling, H., McQuillin, A., Gwilliam, R., Deloukas, P., Al-Chalabi, A., Shaw, C., Tsolaki, M., Singleton, A., Guerreiro, R., Mühleisen, T., Nöthen, M., Moebus, S., Jöckel, K., Klopp, N., Wichmann, H., Carrasquillo, M., Pankrat, V., Younkin, S., Holmans, P., O'Donovan, M., Owen, M., Williams, J. (2009) Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, *Nat. Genet.*, **4**, 1088–1093.
41. Hoglinger, G., Melhem, N., Dickson, D., Sleiman, P., Wang, L., Klei, L., Rademakers, R., de Silva, R., Litvan, I., Riley, D., Swieten, J., Heutink, P., Wszolek, Z., Uitti, R., Vandrovcova, J., Hurtig, H., Gross, R., Maetzler, W., Goldwurm, S., Tolosa, E., Borroni, B., Pastor, P., Cantwell, L., Han, M., Dillman, A., Brug, M., Gibbs, J., Cookson, M., Hernandez, D., Singleton, A., Farrer, M., Yu, C., Golbe, L., Revesz, T., Hardy, J., Lees, A., Devlin, B., Hakonarson, H., Müller, U., Schellenberg, G. (2011) Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy, *Nat. Genet.*, **43**, 699–705.
42. Lambert, J., Ibrahim-Verbaas, C., Harold, D., Naj, A., Sims, R., Bellenguez, C., Jun, G., Destefano, A., Bis, J., Beecham, G., Grenier-Boley, B., Russo, G., Thorton-Wells, T., Jones, N., Smith, A., Chouraki, V., Thomas, C., Ikram, M., Zelenika, D., Vardarajan, B., Kamatani, Y., Lin, C., Gerrish, A., Schmidt, H., Kunkle, B., Dunstan, M., Ruiz, A., Bihoreau, M., Choi, S., Reitz, C., Pasquier, F., Cruchaga, C., Craig, D., Amin, N., Berr, C., Lopez, O., De Jager, P., Deramecourt, V., Johnston, J., Evans, D., Lovestone, S., Letenneur, L., Morón, F., Rubinsztein, D., Eiriksdottir, G., Sleegers, K., Goate, A., Fiévet, N., Huentelman, M., Gill, M., Brown, K., Kamboh, M., Keller, L., Barberger-Gateau, P., McGuinness, B., Larson, E., Green, R., Myers, A., Dufouil, C., Todd, S., Wallon, D., Love, S., Rogaeva, E., Gallacher, J., St. George-Hyslop, P., Clarimon, J., Lleo, A., Bayer, A., Tsuang, D., Yu, L., Tsolaki, M., Bossù, P., Spalletta, G., Proitsi, P., Collinge, J., Sorbi, S., Sanchez-Garcia, F., Fox, N., Hardy, J., Deniz Naranjo M., Bosco, P., Clarke, R., Brayne, C., Galimberti, D., Mancuso, M., Matthews, F., et al. (2013) Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease, *Nat. Genet.*, **45**, 1452–1458.
43. Naj, A., Jun, G., Beecham, G., Wang, L., Vardarajan, B., Buross, J., Gallins, P., Buxbaum, J., Jarvik, G., Crane, P., Larson, E., Bird, T., Boeve, B., Graff-Radford, N., De Jager, P., Evans, D., Schneider, J., Carrasquillo, M., Ertekin-Taner, N., Younkin, S., Cruchaga, C., Kauwe, J., Nowotny, P., Kramer, P., Hardy, J., Huentelman, M., Myers, A., Barmada, M., Demirci, F., Baldwin, C., Green, R., Rogaeva, E., St. George-Hyslop, P., Arnold, S., Barber, R., Beach, T., Bigio, E., Bowen, J., Boxer, A., Burke, J., Cairns, N., Carlson, C., Carney, R., Carroll, S., Chui, H., Clark, D., Comeveaux, J., Cotman, C., Cummings, J., DeCarli, C., DeKosky, S., Diaz-Arrastia, R., Dick, M., Dickson, D., Ellis, W., Faber, K., Fallon, K., Farlow, M., Ferris, S., Frosch, M., Galasko, D., Ganguli, M., Gearing, M., Geschwind, D., Ghetti, B., Gilbert, J., Gilman, S., Giordani, B., Glass, J., Growdon, J., Hamilton, R., Harrell, L., Head, E., Honig, L., Hulette, C., Hyman, B., Jicha, G., Jin, L., Johnson, N., Karlawish, J., Karydas, A., Kaye, J.,

- Kim, R., Koo, E., Kowall, N., Lah, J., Levey, A., Lieberman, A., Lopez, O., Mack, W., Marson, D., Martiniuk, F., Mash, D., Masliah, E., McCormick, W., McCurry, S., McDavid, A., McKee, A., Mesulam, M., Miller, B., Miller, C., Miller, J., Parisi, J., Perl, D., Peskind, E., Petersen, R., Poon, W., Quinn, J., Rajbhandary, R., Raskind, M., Reisberg, B., Ringman, J., Roberson, E., Rosenberg, R., Sano, M., Schneider, L., Seeley, W., Shelanski, M., Slifer, M., Smith, C., Sonnen, J., Spina, S., Stern, R., Tanzi, R., Trojanowski, J., Troncoso, J., Van Deerlin, V., Vinters, H., Vonsattel, J., Weintraub, S., Welsh-Bohmer, K., Williamson, J., Woltjer, R., Cantwell, L., Dombroski, B., Beekly, D., Lunetta, K., Martin, E., Kamboh, M., Saykin, A., Reiman, E., Bennett, D., Morris, J., Montine, T., Goate, A., Blacker, D., Tsuang, D., Hakonarson, H., Kukull, W., Foroud, T., Haines, J., Mayeux, R., Pericak-Vance, M., Farrer, L., Schellenberg, G. (2011) Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease, *Nat. Genet.*, **43**, 436–441.
44. Vardarajan, B., Zhang, Y., Lee, J., Cheng, R., Bohm, C., Ghani, M., Reitz, C., Reyes-Dumeyer, D., Shen, Y., Rogaeva, E., St. George-Hyslop, P., Mayeux R. (2015) Coding mutations in SORL1 and Alzheimer disease, *Ann Neurol.*, **77**, 215–27.
45. Bettens, K., Brouwers, N., Engelborghs, S., Lambert, J., Rogaeva, E., Vandenbergh, R., Le Bastard, N., Pasquier, F., Vermeulen, S., Van Dongen, J., Mattheijssens, M., Peeters, K., Mayeux, R., St. George-Hyslop, P., Amouyel, P., De Deyn, P., Sleegers, K., Broeckhoven, C. (2012) Both common variations and rare non-synonymous substitutions and small insertion/deletions in CLU are associated with increased Alzheimer risk, *Mol. Neurodegener.*, **7**, 3.
46. Narayan, P., Orte, A., Clarke, R., Bolognesi, B., Hook, S., Ganzinger, K., Meehan, S., Wilson, M., Dobson, C., Klenerman, D. (2012) The extracellular chaperone clusterin sequesters oligomeric forms of the amyloid- β (1–40) peptide, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 79–83.
47. Hazrati, L., Van Cauwenberghe, C., Brooks, P., Brouwers, N., Ghani, M., Sato, C., Cruts, M., Sleegers, K., St. George-Hyslop, P., Van Broeckhoven, C., Rogaeva, E. (2012) Genetic association of CR1 with Alzheimer's disease: a tentative disease mechanism, *Neurobiol. Aging*, **33**, 2949.
48. Jun, G., Naj, Beecham, A., Wang, L., Buross, J., Gallins, P., Buxbaum, J., Ertekin-Taner, N., Fallin, M., Friedland, R., Inzelberg, R., Kramer, P., Rogaeva, E., St. George-Hyslop, P., Alzheimer's Disease Genetics Consortium. (2010) Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes, *Arch. Neurol.*, **67**, 1473–1484.
49. Wyss-Coray, T., Yan, F., Lin, A., Lambris, J., Alexander, J., Quigg, R., Masliah, E. (2002) Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 10837–10842.
50. Biffi, A., Shulman, J., Jagiella, J., Cortellini, L., Ayres, A., Schwab, K., Brown, D., Silliman, S., Selim, M., Worrall, B., Meschia, J., Slowik, A., De Jager, P., Greenberg, S., Schneider, J., Bennett, D., Rosand, J. (2012) Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy, *Neurology*, **78**, 334–341.
51. Neher, M., Rich, M., Keene, C., Weckbach, S., Bolden, A., Losacco, J., Patane, J., Flierl, M., Kulik, L., Holers, V., Stahel P. (2014) Deficiency of complement receptors CR2/CR1 in Cr2 $-/-$ mice reduces the extent of secondary brain damage after closed head injury, *J. Neuroinflammation*, **11**, 95.

52. Thambisetty, M., An, Y., Nalls, M., Sojkova, J., Swaminathan, S., Zhou, Y., Singleton, A., Wong, D., Ferrucci, L., Saykin, A., Resnick, S., et al. (2013) The effect of CR1 on brain amyloid burden during aging and its modification by APOE genotype, *Biol. Psychiatry*, **73**, 422–428.
53. Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., Gerrish, A., Lambert, J., Carrasquillo, M., Abraham, R., Hamshere, M., Pahwa, J., Moskvin, V., Dowzell, K., Jones, N., Stretton, A., Thomas, C., Richards, A., Ivanov, D., Widdowson, C., Chapman, J., Lovestone, S., Powell, J., Proitsi, P., Lupton, M., Brayne, C., Rubinsztein, D., Gill, M., Lawlor, B., Lynch, A., Brown, K., Passmore, P., Craig, D., McGuinness, B., Todd, S., Holmes, C., Mann, D., Smith, A., Beaumont, H., Warden, D., Wilcock, G., Love, S., Kehoe, P., Hooper, N., Vardy, E., Hardy, J., Mead, S., Fox, N., Rossor, M., Collinge, J., Maier, W., Jessen, F., Rütger, E., Schürmann, B., Heun, R., Kölsch, H., Bussche, H., Heuser, I., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Dichgans, M., Frölich, L., Hampel, H., Gallacher, J., Hüll, M., Rujescu, D., Giegling, I., Goate, A., Kauwe, J., Cruchaga, C., Nowotny, P., Morris, J., Mayo, K., Sleegers, K., Bettens, K., Engelborghs, S., De Deyn, P., Broeckhoven, C., Livingston, G., Bass, N., Gurling, H., McQuillin, A., Gwilliam, R., Deloukas, P., Al-Chalabi, A., Shaw, C., Tsolaki, M., Singleton, A., Guerreiro, R., Muhleisen, T., Nothen, M., Moebus, S., Jöckel, K., Klopp, N., Wichmann, H., Pankratz, V., Sando, S., Aasly, J., Barcikowska, M., Wszolek, Z., Dickson, D., Graff-Radford, N., Petersen, R., et al. (2011) Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease, *Nat. Genet.*, **43**, 429–435.
54. Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdottir, I., Jonsson, P., Snaedal, J., Bjornsson, S., Huttenlocher, J., Levey, A., Lah, J., Rujescu, D., Hampel, H., Giegling, I., Andreassen, O., Engedal, K., Ulstein, I., Djurovic, S., Ibrahim-Verbaas, C., Hofman, A., Ikram, M., Duijn, C., Thorsteinsdottir, U., Kong, A., Stefansson, K. (2013) Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **368**, 107–116.
55. Benitez, B., Jin, S., Guerreiro, R., Graham, R., Lord, J., Harold, D., Sims, R., Lambert, J., Gibbs, J., Bras, J., Sassi, C., Harari, O., Bertelsen, S., Lupton, M., Powell, J., Bellenguez, C., Brown, K., Medway, C., Haddick, P., Brug, M., Bhangale, T., Ortmann, W., Behrens, T., Mayeux, R., Pericak-Vance, M., Farrer, L., Schellenberg, G., Haines, J., Turton, J., Braae, A., Barber, I., Fagan, A., Holtzman, D., Morris, J., et al. (2014) Missense variant in TREM2 protects against Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **35**, e19–e26.
56. Griciuc, A., Serrano-Pozo, A., Parrado, A., Lesinski, A., Asselin, C., Mullin, K., Hooli, B., Choi, S., Hyman, B., Tanzi, R. (2013) Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta, *Neuron*, **78**, 631–643.
57. Kleinberger, G., Yamanishi, Y., Suarez-Calvet, M., Czirr, E., Lohmann, E., Cuyvers, E., Struyfs, H., Pettkus, N., Wenninger-Weinzierl, A., Mazaheri, F., Tahirovic, S., Lleó, A., Alcolea, D., Fortea, J., Willem, M., Lammich, S., Molinuevo, J., Sánchez-Valle, R., Antonell, A., Ramirez, A., Heneka, M., Sleegers, K., Zee, J., Martin, J., Engelborghs, S., Demirtas-Tatlidede, A., Zetterberg, H., Broeckhoven, C., Gurvit, H., Wyss-Coray, T., Hardy, J., Colonna, M., Haass, C. (2014) TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis, *Sci. Transl. Med.*, **6**, 243.

58. Goedert, M. (2005) Tau gene mutations and their effects, *Mov. Disord.*, **20**, S45–S52.
59. Nelson, P., Braak, H., Markesbery, W. (2009) Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **68**, 1–14.
60. Serrano-Pozo, A., Frosch, M., Masliah, E., Hyman, B. (2011) Neuro-pathological Alterations in Alzheimer Disease, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **1**, a006189.
61. Jack, C., Holtzman, D. (2013) Biomarker modeling of Alzheimer's disease, *Neuron*, **80**, 1347–1358.
62. Lleó, A., Cavedo, E., Parnetti, L., Vanderstichele, H., Herukka, S., Andreassen, N., Ghidoni, R., Lewczuk, P., Jeromin, A., Winblad, B., Tsolaki, M., Mroczko, B., Visser, P., Santana, I., Svenningsson, P., Blennow, K., Aarsland, D., Molinuevo, J., Zetterberg, H., Mollenhauer, B. (2015) Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases, *Nat. Rev. Neurol.*, **11**, 41–55.
63. Risacher, S., Saykin, A. (2013) Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia, *Semin. Neurol.*, **33**, 386–416.
64. Thal, D., Attems, J., Ewers, M. (2014) Spreading of amyloid, tau, and microvascular pathology in Alzheimer's disease: findings from neuropathological and neuroimaging studies, *J. Alzheimers Dis.*, **42** (Suppl. 4), S421–S429.
65. Wicklund, M., Petersen, R. (2013) Emerging biomarkers in cognition, *Clin. Geriatr. Med.*, **29**, 809–828.
66. Crary, J., Trojanowski, J., Schneider, J., Abisambra, J., Abner, E., Alafuzoff, I., Arnold, S., Attems, J., Beach, T., Bigio, E., Cairns, N., Dickson, D., Gearing, M., Grinberg, L., Hof, P., Hyman, B., Jellinger, K., Jicha, G., Kovacs, G., Knopman, D., Kofler, J., Kukull, W., Mackenzie, I., Masliah, E., McKee, A., Montine, T., Murray, M., Neltner, J., Santa-Maria, I., Seeley, W., Serrano-Pozo, A., Shelanski, M., Stein, T., Takao, M., Thal, D., Toledo, J., Troncoso, J., Vonsattel, J., White, C. 3rd, Wisniewski, T., Woltjer, R., Yamada, M., Nelson, P. (2014) Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging, *Acta Neuropathol.*, **128**, 755–766.
67. Jack, C., Wiste, H., Knopman, D., Vemuri, P., Mielke, M., Weigand, S., Senjem, M., Gunter, J., Lowe, V., Gregg, B., Pankratz, V., Petersen, R. (2014) Rates of beta-amyloid accumulation are independent of hippocampal neurodegeneration, *Neurology*, **82**, 1605–1612.
68. Nussbaum, J., Seward, M., Bloom, G. (2013) Alzheimer disease: A tale of two prions, *Prion*, **7**, 14–19.
69. Selkoe, D. (2001) Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy, *Physiol. Rev.*, **81**, 741–766.
70. King, M., Kan, H., Baas, P., Erisir, A., Glabe, C., Bloom, G. (2006) Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar β -amyloid, *J. Cell Biol.*, **175**, 541–546;
71. Nath, S., Agholme, L., Kurudenkandy, F., Granseth, B., Marcusson, J., Hallbeck, M. (2012) Spreading of neuro-degenerative pathology via neuron-to-neuron trans-mission of β -amyloid, *J. Neurosci.*, **32**, 8767–8777.
72. Nussbaum, J., Schilling, S., Cynis, H., Silva, A., Swanson, E., Wangsanut, T., Tayler, K., Wiltgen, B., Hatami, A., Rönnicke, R., Reymann, K., Hutter-Paier, B., Alexandru, A., Jagla, W., Graubner, S., Glabe, C., Demuth, H., Bloom, G. (2012) Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid- β , *Nature*, **485**, 651–655.
73. Picone, P., Carrotta, R., Montana, G., Nobile, M., SanBiagio, P., Di Carlo, M. (2009) Abeta oligomers

- and fibrillar aggregates induce different apoptotic pathways in LAN5 neuroblastoma cell cultures, *Biophys. J.*, **96**, 4200–4211.
74. Seward, M., Swanson, E., Roberson, E., Bloom, G. (2012) Amyloid- β signals through tau to drive neuronal cell cycle re-entry in Alzheimer's disease, *J. Cell Sci.*, **126**, 1278–1286.
75. Westerman, M., Cooper-Blacketer, D., Mariash, A., Kotilinek, L., Kawarabayashi, T., Younkin, L., Ashe, K. (2002) The relationship between A β and memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **22**, 1858–1867.
76. Weingarten, M., Lockwood, A., Hwo, S.-Y., Kirschner, M. (1975) A protein factor essential for microtubule assembly, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**, 1858–1862.
77. Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y., Quinlan, M., Wisniewski, H., Binder, L. (1986) Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (τ) in Alzheimer cytoskeletal pathology, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **83**, 4913–4917.
78. Kondo, J., Honda, T., Mori, H., Hamada, Y., Miura, R., Ogawara, M., Ihara, Y. (1988) The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments, *Neuron*, **1**, 827–834.
79. Kosik, K., Orecchio, L., Binder, L., Trojanowski, J., Lee, V., Lee, G. (1988) Epitopes that span the tau molecule are shared with paired helical filaments, *Neuron*, **1**, 817–825.
80. Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., Mandelkow, E., Mandelkow, E. (2002) Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress, *J. Cell Biol.*, **156**, 1051–1063.
81. Kolarova, M., Garcia-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., Ripova, D. (2012) Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease, *Int. J. Alzheimers Dis.*, **2012**, 731526.
82. Hanger, D., Anderton, B., Noble, W. (2009) Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease, *Trends Mol. Med.*, **15**, 112–119.
83. Porzig, R., Singer, D., Hoffmann, R. (2007) Epitope mapping of mAbs AT8 and Tau5 directed against hyperphosphorylated regions of the human tau protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **358**, 644–649.
84. Кленяева А.Н., Чупров-Неточин Р.Н., Марусич Е.И., Татарникова О.Г., Орлов М.А., Бобкова Н.В. (2014) Получение культуры клеток фибробластов мыши с постоянным уровнем экспрессии белка Тау человека и изучение Тау-зависимой цитотоксичности, *Биологические мембраны*, **31**, 185–193.
85. Татарникова О. Г., Кленяева А. Н., Орлов М. А., Панченко М.М., Сергеев А.И., Бобкова Н. В. (2014) Тау-опосредованная токсичность бета-амилоида, *Нейрокомпьютеры: разработка, применение*, **4**, 55–56.
86. Beekes, M., Thomsen, A., Schulz-Schaeffer, W. J., Burger, R. (2014) Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathologica*, **128**, 463–476.
87. Brundin, P., Melki, R., Kopito, R. (2010) Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 301–307.
88. Prusiner, S. (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie, *Science*, **216**, 136–144.
89. Prusiner, S. (1984) Some speculations about prions, amyloid, and Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **310**, 661–663.
90. Frost, B., Diamond, M. (2010) Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases, *Nat. Rev. Neurosci.*, **11**, 155–159.
91. Goedert, M., Clavaguera, F., Tolnay, M. (2010) The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases, *Trends Neurosci.*, **33**, 317–325.

92. Lee, S., Desplats, P., Sigurdson, C., Tsigelny, I., Masliah, E. (2010) Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates, *Nature Rev. Neurol.*, **6**, 702–706.
93. Novak, P., Prcina, M., Kontseko-va, E. (2011) Tauons and prions: infamous cousins? *J. Alzheimers Dis.*, **26**, 413–430.
94. Prusiner, S. (2012) Cell biology. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases, *Science*, **336**, 1511–1513.
95. Harris, J., Devidze, N., Verret, L., Ho, K., Halabisky, B., Thwin, M., Kim, D., Hamto, P., Lo, I., Yu, G., Palop, J., Masliah, E., Mucke, L. (2010) Transsynaptic progression of amyloid- β -induced neuronal dysfunction within the entorhinal-hippocampal network, *Neuron*, **68**, 428–441.
96. Braak, H., Del Tredici, K. (2011) Alzheimer's pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation? *Acta Neuropathol.*, **121**, 589–595.
97. Clavaguera, F., Bolmont, T., Crowther, R., Abramowski, D., Frank, S., Probst, A., Fraser, G., Stalder, A., Beibel, M., Staufenbiel, M., Jucker, M., Goedert, M., Tolnay, M. (2009) Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain, *Nat. Cell Biol.*, **11**, 909–913.
98. de Calignon, A., Polydoro, M., Suárez-Calvet, M., William, C., Adamowicz, D., Kopeikina, K., Pitstick, R., Sahara, N., Ashe, K., Carlson, G., Spires-Jones, T., Hyman, B. (2012) Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease, *Neuron*, **73**, 685–697.
99. Guo, J., Lee, V. (2011) Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles, *J. Biol. Chem.*, **286**, 15317–15331.
100. Liu, L., Drouet, V., Wu, J., Witter, M., Small, S., Clelland, C., Duff, K. (2012) Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo, *PLoS One*, **7**, e31302.
101. Nussbaum, J., Schilling, S., Cynis, H., Silva, A., Swanson, E., Wangsanut, T., Tayler, K., Wiltgen, B., Hatami, A., Rönicke, R., Reymann, K., Hutter-Paier, B., Alexandru, A., Jagla, W., Graubner, S., Glabe, C., Demuth, H., Bloom, G. (2012) Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid- β , *Nature*, **485**, 651–655.
102. Hurtado, D., Molina-Porcel, L., Iba, M., Aboagye, A., Paul, S., Trojanowski, J., Lee V. (2010) Abeta accelerates the spatiotemporal progression of tau pathology and augments tau amyloidosis in an Alzheimer mouse model, *Am. J. Pathol.*, **177**, 1977–1988.
103. Miller, Y., Ma, B., Nussinov, R. (2011) Synergistic interactions between repeats in tau protein and A β amyloids may be responsible for accelerated aggregation via polymorphic states, *Biochemistry*, **50**, 5172–5181.
104. Pauwels, K., Williams, T., Morris, K., Jonckheere, W., Vandersteen, A., Kelly, G., Schymkowitz, J., Rousseau, F., Pastore, A., Serpell, L., Broersen, K. (2012) Structural basis for increased toxicity of pathological a β 42:a β 40 ratios in Alzheimer disease, *J. Biol. Chem.*, **287**, 5650–5660.
105. Stöhr, J., Watts, J., Mensinger, Z., Oehler, A., Grillo, S., DeArmond, S., Prusiner S., Giles K. (2012) Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (A β) prions, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **109**, 11025–11030.
106. Jucker, M., Walker, L. (2011) Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders, *Ann. Neurol.*, **70**, 532–740.
107. Guo, J., Arai, T., Miklossy, J., McGeer, P. (2006) Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed

- in Alzheimer's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103**, 1953–1958.
108. Lasagna-Reeves, C., Castillo-Carranza, D., Guerrero-Muoz, M., Jackson, G., Kaye, R. (2010) Preparation and characterization of neurotoxic tau oligomers, *Biochemistry*, **49**, 10039–10041.
109. Götz, J., Chen, F., van Dorpe, J., Nitsch, R. (2001) Formation of neurofibrillary tangles in P3011 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils, *Science*, **293**, 1491–1495.
110. Lewis, J., Dickson, D., Lin, W.-L., Chisholm, L., Corral, A., Jones, G., Yen, S., Sahara, N., Skipper, L., Yager, D., Eckman, C., Hardy, J., Hutton, M., McGowan, E. (2001) Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP, *Science*, **293**, 1487–1491.
111. Rapoport, M., Dawson, H., Binder, L., Vittek, M., Ferreira, A. (2002) Tau is essential to β -amyloid-induced neurotoxicity, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 6364–6369.
112. Roberson, E., Scarce-Levie, K., Palop, J., Yan, F., Cheng, I., Wu, T., Gerstein, H., Yu, G., Mucke, L. (2007) Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model, *Science*, **316**, 750–754.
113. Seino, Y., Kawarabayashi, T., Wakisaka, Y., Watanabe, M., Takamura, A., Yamamoto-Watanabe, Y., Kurata, T., Abe, K., Ikeda, M., Westaway, D., Murakami, T., Hyslop, P., Matsubara, E., Shoji, M. (2010) Amyloid β accelerates phosphorylation of tau and neurofibrillary tangle formation in an amyloid precursor protein and tau double-transgenic mouse model, *J. Neurosci. Res.*, **88**, 3547–3554.
114. Zempel, H., Thies, E., Mandelkow, E., Mandelkow, E. (2010) Abeta oligomers cause localized Ca²⁺ elevation, missorting of endogenous Tau into dendrites, Tau phosphorylation, and destruction of microtubules and spines, *J. Neurosci.*, **30**, 11938–11950.
115. Eisele, Y., Obermüller, U., Heilbronner, G., Baumann, F., Kaeser, S., Wolburg, H., Walker, L., Staufienbiel, M., Heikenwalder, M., Jucker, M. (2010) Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis, *Science*, **330**, 980–982.
116. Meyer-Luehmann, M., Coomaraswamy, J., Bolmont, T., Kaeser, S., Schaefer, C., Kilger, E., Neuenschwander, A., Abramowski, D., Frey, P., Jaton, A., Vigouret, J., Paganetti, P., Walsh, D., Mathews, P., Ghiso, J., Staufienbiel, M., Walker, L., Jucker, M. (2006) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host, *Science*, **313**, 1781–1784.
117. Walker, L., Callahan, M., Bian, F., Durham, R., Roher, A., Lipinski, W. (2002) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidosis in betaAPP-transgenic mice, *Peptides*, **23**, 1241–1247.
118. Kaye, R., Canto, I., Breydo, L., Rasool, S., Lukacsovich, T., Wu, J., Albay, R. 3rd, Pensalfini, A., Yeung, S., Head, E., Marsh, J., Glabe, C. (2010) Conformation dependent monoclonal antibodies distinguish different replicating strains or conformers of prefibrillar A β oligomers, *Mol. Neurodegener.*, **5**, 57.
119. Davis, R., Marsden, I., Maloney, M., Minamide, L., Podlisny, M., Selkoe, D., Bamberg J. (2011) Amyloid beta dimers/trimers potently induce cofilin-actin rods that are inhibited by maintaining cofilin-phosphorylation, *Mol. Neurodegener.*, **6**, 10.
120. Shankar, G., Bloodgood, B., Townsend, M., Walsh, D., Selkoe, D., Sabatini, B. (2007) Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent

- signaling pathway, *J. Neurosci.*, **27**, 2866–2875.
121. Shankar, G., Li, S., Mehta, T., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N., Smith, I., Brett, F., Farrell, M., Rowan, M., Lemere, C., Regan, C., Walsh, D., Sabatini, B., Selkoe, D. (2008) Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory, *Nat. Med.*, **14**, 837–842.
 122. Portelius, E., Westman-Brinkmalm, A., Zetterberg, H., Blennow, K. (2006) Determination of beta-amyloid peptide signatures in cerebrospinal fluid using immunoprecipitation-mass spectrometry, *J. Proteome. Res.*, **5**, 1010–1016.
 123. Jeganathan, S., von Bergen, M., Mandelkow, E.-M., Mandelkow, E. (2008) The natively unfolded character of tau and its aggregation to Alzheimer-like paired helical filaments, *Biochemistry*, **47**, 10526–10539.
 124. Gamblin, T., King, M., Dawson, H., Vitek, M., Kuret, J., Berry, R., Binder, L. (2000) In vitro polymerization of tau protein monitored by laser light scattering: method and application to the study of FTDP-17 mutants, *Biochemistry*, **39**, 6136–6144.
 125. Patterson, K., Remmers, C., Fu, Y., Brooker, S., Kanaan, N., Vana, L., Ward, S., Reyes, J., Philibert, K., Glucksman, M., Binder, L. (2011) Characterization of prefibrillar Tau oligomers in vitro and in Alzheimer disease, *J. Biol. Chem.*, **286**, 23063–23076.
 126. Friedhoff, P., von Bergen, M., Mandelkow, E., Davies, P., Mandelkow, E. (1998) A nucleated assembly mechanism of Alzheimer paired helical filaments, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 15712–15717.
 127. Frost, B., Jacks, R., Diamond, M. (2009) Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell, *J. Biol. Chem.*, **284**, 12845–12852.
 128. Nonaka, T., Watanabe, S., Iwatsubo, T., Hasegawa, M. (2010) Seeded aggregation and toxicity of alpha-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases, *J. Biol. Chem.*, **285**, 34885–34898.
 129. Lasagna-Reeves, C., Castillo-Carranza, D., Sengupta, U., Sarmiento, J., Troncoso, J., Jackson, G., Kaye, R. (2012) Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease, *FASEB J.*, **26**, 1946–1959.
 130. Lasagna-Reeves, C., Castillo-Carranza, D., Sengupta, U., Clos, A., Jackson, G., Kaye, R. (2011) Tau oligomers impair memory and induce synaptic and mitochondrial dysfunction in wild-type mice, *Mol. Neurodegener.*, **6**, 39.
 131. Ittner, L., Ke, Y., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van Eersel, J., Wölfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E., Götz, J. (2010) Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models, *Cell*, **142**, 387–397.
 132. Vossel, K., Zhang, K., Brodbeck, J., Daub, A., Sharma, P., Finkbeiner, S., Cui, B., Mucke, L. (2010) Tau reduction prevents Abeta-induced defects in axonal transport, *Science*, **330**, 198.
 133. Rhinn, H., Fujita, R., Qiang, L., Cheng, R., Lee, J., Abeliovich, A. (2013) Integrative genomics identifies APOE epsilon4 effectors in Alzheimer's disease, *Nature*, **500**, 45–50.
 134. Santiago, J., Potashkin, J. (2014) A network approach to clinical intervention in neurodegenerative diseases, *Trends Mol. Med.*, **20**, 694–703.
 135. Zhang, B., Gaiteri, C., Bodea, L., Wang, Z., McElwee, J., Podtelezchnikov, A., Zhang, C., Xie, T., Tran, L., Dobrin, R., Fluder, E., Clurman, B., Melquist, S., Narayanan, M.,

- Suver, C., Shah, H., Mahajan, M., Gillis, T., Mysore, J., MacDonald, M.E., Lamb, J.R., Bennett, D.A., Molony, C., Stone, D.J., Gudnason, V., Myers, A.J., Schadt, E.E., Neumann, H., Zhu, J., Emilsson, V. (2013) Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease, *Cell*, **153**, 707–720.
136. Hampel, H., Schneider, L., Giacobini, E., Kivipelto, M., Sindi, S., Dubois, B., Broich, K., Nistico, R., Aisen, P., Lista, S. (2014) Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future, *Expert. Rev. Neurother.*, 1–23.
137. Huang, Y., Mucke, L. (2012) Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies, *Cell*, **148**, 1204–1222.
138. Narayan, P., Ehsani, S., Lindquist, S. (2014) Combating neurodegenerative disease with chemical probes and model systems, *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 911–920.
139. Pimenova, A., Thathiah, A., De Strooper, B., Tesseur, I. (2014) Regulation of amyloid precursor protein processing by serotonin signaling, *PLoS One*, **9**, e87014.
140. Fragkouli, A., Tsilibary, E., Tzinia, A. (2014) Neuroprotective role of MMP-9 overexpression in the brain of Alzheimer's 5xFAD mice, *Neurobiol. Dis.*, **70**, 179–189.
141. Shukla, M., Htoo, H., Wintachai, P., Hernandez, J., Dubois, C., Postina, R., Xu, H., Checler, F., Smith, D., Govitrapong, P., Vincent, B. (2015) Melatonin stimulates the nonamyloidogenic processing of betaAPP through the positive transcriptional regulation of ADAM10 and ADAM17, *J. Pineal Res.*, **58**, 151–165.
142. Willem, M., Garratt, A., Novak, B., Citron, M., Kaufmann, S., Rittger, A., DeStrooper, B., Saftig, P., Birchmeier, C., Haass, C. (2006) Control of peripheral nerve myelination by the β -secretase BACE1, *Science*, **314**, 664–666.
143. Kim, D., Carey, B., Wang, H., Ingano, L., Binshtok, A., Wertz, M., Pettingell, W., He, Lee, V., Woolf, C., Kovacs, D. (2007) BACE1 regulates voltage-gated sodium channels and neuronal activity, *Nat. Cell Biol.*, **9**, 755–764.
144. Butini, S., Brogi, S., Novellino, E., Campiani, G., Ghosh, A., Brindisi, M., Gemma, S. (2013) The structural evolution of beta-secretase inhibitors: a focus on the development of small-molecule inhibitors, *Curr. Top. Med. Chem.*, **13**, 1787–1807.
145. Vassar, R., Kuhn, P.-H., Haass, C., Kennedy, M., Rajendran, L., Wong, P., Lichtenthaler, S. (2014) Function, therapeutic potential and cell biology of BACE proteases: current status and future prospects, *J. Neurochem.*, **130**, 4–28.
146. Cummings, J. (2010) What can be inferred from the interruption of the semagacestat trial for treatment of Alzheimer's disease? *Biol. Psychiatry*, **68**, 876–878.
147. Doody, R., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., He, F., Sun, X., Thomas, R., Aisen, P., E., Sethuraman, G., Mohs, R. (2013) A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **369**, 341–350.
148. Golde, T., Koo, E., Felsenstein, K., Osborne, B., Miele, L. (2013) γ -Secretase inhibitors and modulators. *Biochim. Biophys. Acta*, 1828.
149. Hall, A., Patel, T.R. (2014) Gamma-secretase modulators: current status and future directions, *Prog. Med. Chem.*, **53**, 101–145.
150. Pettersson, M., Stepan, A., Kauffman, G., Johnson, D. (2013) Novel gamma-secretase modulators for the treatment of Alzheimer's disease: a review focusing on patents from 2010 to 2012, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **23**, 1349–1366.

151. Crump, C., Johnson, D., Li, Y.-M. (2013) Development and mechanism of γ -secretase modulators for Alzheimer's disease, *Biochemistry*, **52**, 3197–3216
152. Takeo, K., Tanimura, S., Shinoda, T., Osawa, S., Zahariev, I., Takegami, N., Ishizuka-Katsura, Y., Shinya, N., Takagi-Niidome, S., Tominaga, A., Ohsawa, N., Kimura-Someya, T., Shirouzu, M., Yokoshima, S., Yokoyama, S., Fukuyama, T., Tomita, T., Iwatsubo, T. (2014) Allosteric regulation of γ -secretase activity by a phenylimidazole-type γ -secretase modulator, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **111**, 10544–10549.
153. Mecozzi, V., Berman, D., Simoes, S., Vetanovetz, C., Awal, M., Patel, V., Schneider, R., Petsko, G., Ringe, D., Small, S. (2014) Pharmacological chaperones stabilize retromer to limit APP processing, *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 443–449.
154. McLaurin, J., Kierstead, M., Brown, M., Hawkes, C., Lambermon, M., Phinney, A., Darabie, A., Cousins, J., French, J., Lan, M., Chen, F., Wong, S., Mount, H., Fraser, P., Westaway, D., St. George-Hyslop, P. (2006) Cyclohexanehexol inhibitors of A β aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model, *Nat. Med.*, **12**, 801–808.
155. Salloway, S., Sperling, R., Keren, R., Porsteinsson, A., van Dyck, C., Tariot, P., Gilman, S., Arnold, D., Abushakra, S., Hernandez, C., Crans, G., Liang, E., Quinn, G., Bairu, M., Pastrak, A., Cedarbaum, J., ELND005-AD201 Investigators. (2011) A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease, *Neurology*, **77**, 1253–1262.
156. Bobkova, N., Lyabin, D., Medvinskaya, N., Samokhin, A., Nekrasov, P., Nesterova, I., Aleksandrova, I., Tatarnikova, O., Bobylev, A., Vikhlyantsev, I., Kukharsky, M., Ustyugov, A., Polyakov, D., Eliseeva, I., Kretov, D., Guryanov, S., Ovchinnikov, L. (2015) The Y-Box Binding Protein 1 Suppresses Alzheimer's Disease Progression in Two Animal Models, *PLoS One*, **10**, e0138867.
157. Saito, S., Ihara, M. (2014) New therapeutic approaches for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy, *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 290.
158. Miners, J., Palmer, J., Tayler, H., Palmer, L., Ashby, E., Kehoe, P., Love, S. (2014) Abeta degradation or cerebral perfusion? Divergent effects of multifunctional enzymes, *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 238.
159. Ibrahim, Z., Armour, C., Phipps, S., Sukkar, M. (2013) RAGE and TLRs: Relatives, friends or neighbours? *Mol. Immunol.*, **56**, 739–744.
160. Deane, R., Du Yan, S., Subramaryan, R., LaRue, B., Jovanovic, S., Hogg, E., Welch, D., Manness, L., Lin, C., Yu, J., Zhu, H., Ghiso, J., Frangione, B., Stern, A., Schmidt, A., Armstrong, D., Arnold, B., Liliensiek, B., Nawroth, P., Hofman, F., Kindy, M., Stern, D., Zlokovic, B. (2003) RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain, *Nat. Med.*, **9**, 907–913.
161. Вольпина О., Короев Д., Волкова Т., Камынина А., Филатова М., Запорожская Я., Самохин А., Александрова И., Бобкова Н. (2015) Фрагмент рецептора конечных продуктов гликозилирования восстанавливает пространственную память животных в модели болезни Альцгеймера, *Биоорганическая химия*, (принято в печать).
162. Holtzman, D., Herz, J., Bu, G. (2012). Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a006312.

163. Sagare, A., Bell, R., Srivastava, A., Sengillo, J., Singh, I., Nishida, Y., Chow, N., Zlokovic, B.V. (2013) A lipoprotein receptor cluster IV mutant preferentially binds amyloid- β and regulates its clearance from the mouse brain, *J. Biol. Chem.*, **288**, 15154–15166.
164. Verghese, P., Castellano, J., Garai, K., Wang, Y., Jiang, H., Shah, A., Bu, G., Frieden, C., Holtzman, D. (2013) ApoE influences amyloid- β ($A\beta$) clearance despite minimal apoE/ $A\beta$ association in physiological conditions, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **110**, E1807–E1816.
165. Laffitte, B., Repa, J., Joseph, S., Wilpitz, D., Kast, H., Mangelsdorf, D., Tontonoz, P. (2001) LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 507–512.
166. Cramer, P., Cirrito, J., Wesson, D., Lee, C., Karlo, J., Zinn, A., Casali, B., Restivo, J., Goebel, W., James, M., Brunden, K., Wilson, D., Landreth, G. (2012) ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models, *Science*, **335**, 1503–1506.
167. Price, A., Xu, G., Sieminski, Z., Smithson, L., Borchelt, D., Golde, T., Felsenstein, K. (2013) Comment on «ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models», *Science*, **340**, 924–924.
168. Tesseur, I., Lo, A., Roberfroid, A., Dietvorst, S., Broeck, B., Borgers, M., Gijzen, H., Moechars, D., Mercken, M., Kemp, J., D'Hooge, R., De Strooper, B. (2013) Comment on «ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models.» *Science*, **340**, 924–924.
169. Veeraraghavalu, K., Zhang, C., Miller, S., Hefendehl, J., Rajapaksha, T., Ulrich, J., Jucker, M., Holtzman, D., Tanzi, R., Vassar, R., Sisodia, S. (2013) Comment on «ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models», *Science*, **340**, 924–924.
170. Kamynina, A., Volpina, O., Medvinskaya, N., Aleksandrova, I., Volkova, T., Koroev, D., Samokhin, A., Nesterova, I., Shelukhina, I., Kryukova, E., Tsetlin, V., Ivanov, V., Bobkova, N. (2010) Vaccination with peptide 173–193 of acetylcholine receptor $\alpha 7$ -subunit prevents memory loss in olfactory bulbectomized mice, *J. Alzheimers Dis.*, **21**, 249–261.
171. Bobkova, N., Medvinskaya, N., Kamynina, A., Aleksandrova, I., Nesterova, I., Samokhin, A., Koroev, D., Filatova, M., Nekrasov, P., Abramov, A., Leonov, S., Volpina, O. (2014) Immunization with either prion protein fragment 95–123 or the fragment-specific antibodies rescue memory loss and neurodegenerative phenotype of neurons in olfactory bulbectomized mice, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **107**, 50–64.
172. Вольпина О. М., Медвинская Н.И., Камынина А.В., Запорожская Я.В., Александрова И.Ю., Короев Д.О., Самохин А.Н., Волкова Т.Д., Арсеньев А.С., Бобкова Н.В. (2014) Иммунизация синтетическим фрагментом рецептора нейротрофинов р75 предотвращает потерю пространственной памяти и снижает уровень бета-амилоида у мышей с экспериментально индуцированной формой болезни Альцгеймера, *Биоорг. химия*, **40**, 451–457.
173. Janus, C., Pearson, J., McLaurin, J., Mathews, P., Jiang, Y., Schmidt, S., Chishti, M., Horne, P., Heslin, D., French, J., Mount, H., Nixon, R., Mercken, M., Bergeron, C., Fraser, P., St. George-Hyslop, P., Westaway, D. (2000) Abeta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease, *Nature*, **408**, 979–982.

174. Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, M., Liao, Z., Lieberburg, I., Motter, R., Mutter, L., Soriano, F., Shopp, G., Vasquez, N., Vandeventer, C., Walker, S., Wogulis, M., Yednock, T., Games, D., Seubert, P. (1999) Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse, *Nature*, **400**, 173–177.
175. Orgogozo, J., Gilman, S., Dartigues, J., Laurent, B., Puel, M., Kirby, L., Jouanny, P., Dubois, B., Eisner, L., Flitman, S., Michel, B., Boada, M., Frank, A., Hock, C. (2003) Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization, *Neurology*, **61**, 46–54.
176. Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R., Bullock, R., Love, S., Neal, J., Zotova, E., Nicoll, J. (2008) Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial, *Lancet*, **372**, 216–223.
177. St. George-Hyslop, P., Morris, J. (2008) Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *Lancet*, **372**, 180–182.
178. Ostrowitzki S., D. Deptula, L. Thurfjell, F. Barkhof, B. Bohrmann, D.J. Brooks, W.E. Klunk, E. Ashford, K. Yoo, Z.-X. Xu, Loetscher, H., Santarelli, L. (2012) Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab, *Arch. Neurol.*, **69**, 198–207.
179. Doody R.S., R.G. Thomas, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kieburtz, R. Raman, X. Sun, P.S. Aisen, Siemers, E., Liu-Seifert, H., Mohs, R. (2014) Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **370**, 311–321.
180. Spencer B., E. Masliah. (2014) Immunotherapy for Alzheimer's disease: past, present and future, *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 114.
181. Bateman, R., Xiong, C., Benzinger, T., Fagan, A., Goate, A., Fox, N., Marcus, D., Cairns, N., Xie, X., Blazey, T., Holtzman, D., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P., Ghetti, B., Klunk, W., McDade, E., Martins, R., Masters, C., Mayeux, R., Ringman, J., Rossor, M., Schofield, P., Sperling, R., Salloway, S., Morris, J., Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **367**, 795–804.
182. Lippa, C., Nee, L., Mori, H., St. George-Hyslop, P. (1998) Abeta-42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease, *Lancet*, **352**, 1117–1118.
183. Gong, C., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. (2010) Targeting tau protein in Alzheimer's disease, *Drugs Aging*, **27**, 351–365.
184. Navarrete, L., Pérez, P., Morales, I., Maccioni, R. (2011) Novel drugs affecting tau behavior in the treatment of Alzheimer's disease and tauopathies, *Curr. Alzheimer Res.*, **8**, 678–685.
185. Taniguchi, T., Kawamata, T., Mukai, H., Hasegawa, H., Isagawa, T., Yasuda, M., Hashimoto, T., Terashima, A., Nakai, M., Mori, H., Ono, Y., Tanaka, C. (2001) Phosphorylation of tau is regulated by PKN, *J. Biol. Chem.*, **276**, 10025–10031.
186. Bandyopadhyay, B., Li, G., Yin, H., Kuret, J. (2007) Tau aggregation and toxicity in a cell culture model of tauopathy, *J. Biol. Chem.*, **282**, 16454–16464.