

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ БОЛЕЗНЕЙ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА, И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ

© 2023 г. О. В. Невзглядова¹, *, Е. В. Михайлова¹, Т. Р. Сойдла¹

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: oneva43@yahoo.com

Поступила в редакцию 12.12.2022 г.

После доработки 25.01.2023 г.

Принята к публикации 08.02.2023 г.

Под действием внешних и внутренних факторов в клетках неизбежно возникают разные измененные белковые формы. С возрастом активность шаперонов и других компонентов клеточного контроля за качеством белка снижается. Это сопровождается накоплением неправильно уложенных белков с измененной конформацией. Наиболее драматично для клетки превращение активного растворимого белка в амилоидное нерастворимое и неактивное состояние. Считается, что такое изменение конформации белка лежит в основе процесса нейродегенерации. Хотя этот процесс интенсивно изучается, многие детали нейродегенерации остаются непроясненными. В настоящем обзоре мы приводим наиболее принятые в настоящее время молекулярные механизмы патогенеза самых распространенных нейродегенеративных заболеваний — Альцгеймера и Паркинсона. Они включают в себя последовательные реакции бета-амилоида и альфа-синуклеина с мембранными рецепторами и модулируются фазовым разделением и кросс-сидингом с другими клеточными прионами. Особое внимание уделяется натуральным полифункциональным соединениям, как наиболее терапевтически перспективным.

Ключевые слова: амилоид, антиамилоидные соединения, немембранные органеллы, кросс-сидинг

DOI: 10.31857/S0041377123040090, **EDN:** ZKSHFP

Нейродегенерация, вызванная конформационным изменением белка, несмотря на многолетнее интенсивное изучение, остается одной из самых актуальных проблем молекулярной клеточной биологии и медицины. В настоящем обзоре мы постарались представить общепринятые концепции патогенеза самых распространенных нейродегенеративных заболеваний — болезней Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), а также современные подходы к поиску веществ для борьбы с ними.

ГЕНЕРАЦИЯ БЕЛКОВЫХ ИЗОФОРМ

Под действием внешних и внутренних факторов на уровне транскрипции, трансляции или посттрансляционных модификаций в клетке неизбежно возникают разные белковые формы, или протеоформы. Самые кардинальные из них представляют собой конверсию активного растворимого состоя-

ния в амилоидное, нерастворимое и неактивное. Распространено мнение, что способность формировать амилоидные фибриллы изначально присуща всем полипептидным цепям. Иными словами, даже типично не амилоидные белки в определенных обстоятельствах трансформируются либо в амилоидное, либо в амилоидоподобное состояние (Stefani, Dobson, 2003). Причиной обычно служит нарушение баланса между нативным фолдингом и агрегацией белка. Основные компоненты контролирующей системы, протеостаза, обеспечивают либо исправление нефункциональной формы белка, либо его протеолиз (Francic et al., 2021). К дисбалансу чаще всего приводит понижение активности либо лизосомного (Desplats et al., 2009; Hamano et al., 2018), либо динеин-динактинового (dynein–dynactin) комплекса, доставляющего дефектный белок к аутофагосоме (Kieran et al., 2005). Убиквитин-протеасомной деградации обычно подвергаются короткоживущие белки, вовлеченные в регуляцию клеточных сигнальных систем. Долгоживущие клеточные компоненты, органеллы и белковые агрегаты, клетка разрушает с помощью лизосомной системы. Доставка этих компонентов к лизосомам осуществляется в процессе аутофагии, в том числе шаперон-опосредованной.

Принятые сокращения: βА — бета-амилоид; АС — альфа-синуклеин; АФК — активные формы кислорода; БА — болезнь Альцгеймера; БП — болезнь Паркинсона; КП — красный пигмент дрожжей; НМО — немембранные органеллы; ТАГ — триацилглицерол; ЭС — эфиры стероидов; EGCG — галлат эпигаллокатехина; кальцеин-АМ — кальцеин ацетоксиметил.

При старении организма активность шаперонов и белков клеточного контроля снижается, результатом чего становится накопление неправильно уложенных белков с измененной вторичной и третичной структурой.

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Конформационные нейродегенеративные заболевания (хронические и прогрессирующие формы протеинопатий) имеют общие черты: гибель нейронов в специфических областях мозга, повреждение синапсов и накопление неправильно уложенных белковых агрегатов, приводящие к нарушению когнитивных и ряда других нейрональных функций. Общая причина этих заболеваний в том, что растворимые правильно уложенные белки, выполняющие регуляторные функции в нервных клетках и синапсах, претерпевают амилоидизацию, превращаясь в нефункциональные нерастворимые агрегаты или полимеры, мономерами которых выступают сами белки с измененной конформацией. В основе амилоидной агрегации лежит способность белков к самосборке, в результате которой возникают бета-складчатые вторичные структуры, стабилизируемые межмолекулярными водородными связями. Короткие полимеры, содержащие бета-слои, называют «затравками» (seeds) или пропагонами, т.к. они значительно ускоряют процесс самосборки.

Огромный клинический и экспериментальный материал, полученный на клеточном и организменном уровнях, интенсивно изучали в течение последних десятилетий (более 3-х). Самое распространенное нейродегенеративное заболевание — БА, связано с повреждением синапсов и нейронов, в основном холинэргических, относящихся к гиппокампу и коре головного мозга (Braak et al., 2006). Симптоматически оно проявляется спутанностью сознания и потерей памяти. В головном мозге больных в межклеточном пространстве находят отложения (бляшки), состоящие из фибрилл бета-амилоида (β A) и сети нейрофибриллярных тяжей тау-белка. Отложения этих белков служат основным диагностическим маркером БА. Хотя β A образуется вне клетки, а тау-белок внутри, агрегация этих белков имеет взаимозависимый характер (Bennett et al., 2017; Jacobs et al., 2018).

Функционально-активный β A возникает в результате расщепления растворимого белка-предшественника APP тремя секретазами: альфа, бета и гамма. Главный путь протеолиза начинается с действия альфа-секретазы и приводит к образованию растворимого белка sAPP-альфа и неамилоидогенного белка, состоящего из 83 аминокислот. Минорный амилоидогенный протеолиз на первом этапе осуществляет бета-секретаза. Он приводит к растворимому белку sAPP-бета, из которого альфа-секретаза высвобождает белок β A, содержащий от 37 до 42 аминокислот. Функциональные белки, включая белок-предшественник APP, играют роль позитивных регу-

ляторов в нормальном развитии мозга и активности синапсов, а также осуществляют нейропротекцию (Hillen, 2019; Penke et al., 2019). В частности, β A не только обеспечивает нормальную работу синапсов, но также нужен нервным клеткам для регенерации и для поддержания гемато-энцефалического барьера. Показано также его антимикробное и противовирусное действие. Однако структура белка β A обеспечивает его способность сначала собираться в растворимые интермедиаты, а затем переходить в нерастворимые фибриллы.

На пути образования зрелых амилоидных фибрилл возникают интермедиаты, которые принято делить на три основные группы: олигомеры, протофибриллы и фибриллы, отличающиеся основными параметрами. Так, формирующиеся на ранних этапах фибрилляции олигомеры имеют структуру с антипараллельными бета-слоями и не окрашиваются специфическими для амилоидов красителями (тиофлавином и Конго красным). Они растворимы, сильно варьируют по своей морфологии и реагируют с антителами к олигомерам.

Класс протофибрилл отличается параллельным расположением бета-слоев и связыванием со специфическими для амилоидов красителями, а также реакцией на антитела против амилоидных фибрилл. Однако, подобно олигомерам, они остаются растворимыми и сохраняют большое морфологическое разнообразие. Класс фибрилл характеризуется параллельным направлением бета-слоев, типичным для амилоидов связыванием с красителями, реагирует на фибриллярные антитела, но в отличие от двух предшествующих интермедиатов, состоит из линейных нерастворимых филаментов, по мере созревания скручивающихся в тяжи (рис. 1) (Penke et al., 2020). Зрелые фибриллы обычно мало токсичны, а при определенных условиях могут даже выполнять определенную функцию, чаще всего защитную.

О том, что олигомеры, а не зрелые фибриллы, являются наиболее токсичными интермедиатами, получены многочисленные свидетельства (см. обзор: Dujardin et al., 2014). Считается, что первичным выраженным токсическим влиянием обладают малые по размеру олигомеры, возникающие на самых ранних этапах агрегации (Chernova et al., 2019). При этом концы полимера, внедряясь в мембрану нервной клетки и разрушая ее, служат одной из главных причин токсичности β A (Wells et al., 2021). Поэтому олигомеры, как более мелкие полимеры, оказываются для клетки опаснее, чем фибриллы. На модельных опытах с выращиванием разных амилоидов четко показано, что чем длиннее фибриллы, тем меньше их токсичность (Xue et al., 2010).

Исследования недавних лет обнаружили интересный факт, важный для поиска эффективной терапии БА. Оказалось, что не все олигомеры оказывают патологическое действие *in vitro* и *in vivo*. В целом ряде работ олигомеры подразделяют на токсичную и нетоксич-

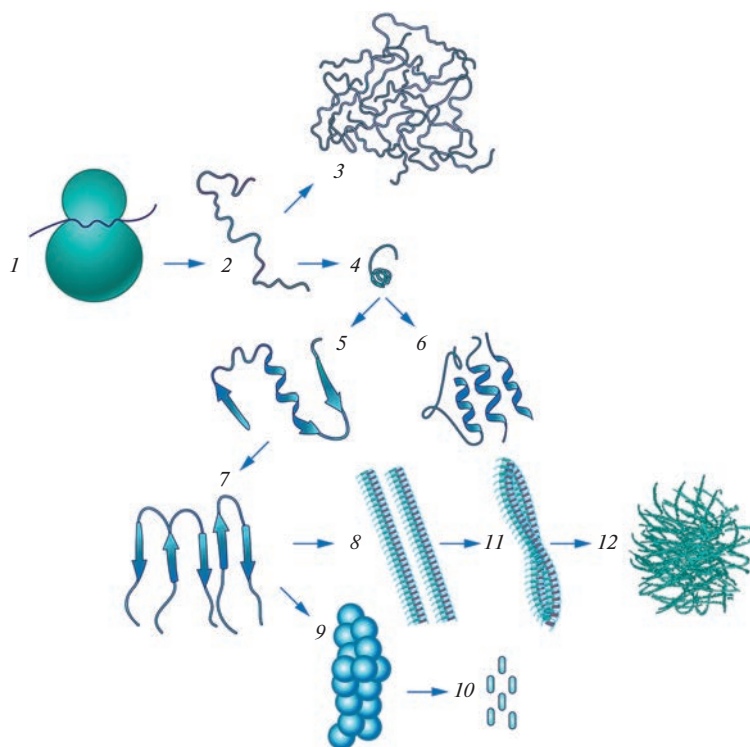


Рис. 1. Сборка агрегатов бета-амиоида (βА) и их возможные преобразования. 1 — Рибосома; 2 — неуложенный нативный мономер; 3 — неупорядоченные агрегаты; 4 — шапероны; 5 — уложенный белок, содержащий альфа-спирали и бета-слои; 6 — олигомер с альфа-спиральной структурой; 7 — олигомер, состоящий из бета-слоев; 8 — растворимые протофибриллы с параллельными бета-слоями; 9 — протеасома, в которой агрегаты подвергаются гидролизу; 10 — аминокислоты; 11 — нерастворимые фибриллы, 12 — отложения, состоящие из крупных амилоидных агрегатов и сети тяжей из тау-белка (бляшки).

ную субпопуляции (Lorenzen et al., 2014; Paslavski et al., 2014; Alam et al., 2019; Penke et al., 2020). Токсичные олигомеры первого типа обладают относительно высокой мол. массой (больше 50 кДа), богаты бета-слоями, не связываются с бляшками, не реагируют с антителами к фибриллам и нарушают память при введении мышам. Олигомеры второго типа имеют мол. массу менее 50 кДа, богаты альфа-спиралями и не утрачивают тех функций, которые несут мономеры. Из них не образуются фибриллы, они связываются с бляшками, реагируют на антитела к фибриллам и, будучи нетоксичными, не нарушают память.

Патогенез БА представляет собой длительный многоступенчатый процесс, в котором токсичные олигомеры βА выступают в роли триггеров после того, как гидрофобные участки на их поверхности вступят во взаимодействие с липидным слоем клеточной мембраны нейрона. Ключевая роль в патогенезе БА принадлежит, предположительно, олигомерам βА и модифицированным формам мембранного тау-белка — прежде всего олигомерам и гиперфосфорилированным тау-фибриллам (Penke et al., 2020; Niewiadomska et al., 2021).

В начале патологического процесса олигомеры βА образуют комплексы со специфическими белками-рецепторами. Особая роль при этом отводится

клеточному прионному белку PrP. Он представляет собой гликозилированный белок, локализованный (заякоренный) в липидных слоях мембраны. Влияние PrP, связывающегося с βА, на проявление токсичности показано на дрозофиле (Younan et al., 2018). В интактной мономерной форме PrP участвует в передаче сигнала, а измененные формы этого белка значительно влияют на развитие БА (Nachiya et al., 2021; König et al., 2021). Кроме того, прионная форма PrP-Sc меняет структуру и экспрессию тау-белка, также связанного с клеточной мембраной. В норме фосфорилированный тау-белок связывается с микротубулинами, обеспечивая стабильность генетического материала нейронов, а связываясь с актином, участвует в работе цитоскелета, защищая концы микротубулина от деполимеризации. Благодаря альтернативному сплайсингу, разной степени фосфорилирования и фибрилляции в нейронах существует большое разнообразие изоформ тау-белка. При БА за счет взаимодействия с амилоидным βА происходит олигомеризация тау-белка, которая снижает его способность связываться с микротубулинами и выполнять свои функции (Barbier et al., 2019).

Изменение сигналинга под действием олигомеров βА приводит к появлению токсичных гиперфосфорилированных форм тау-белка как мономерной, так и олигомерной протеоформ. При этом он пре-

вращается в тяжи, препятствующие образованию стрессовых гранул, и в этом состоянии становится высокотоксичным. Гиперфосфорилирование сопровождается превращением молекул белка в клубки спутанных филаментов или сеть нейрофибриллярных тяжей (NETs), которую всегда находят в мозгу больных БА. Но хотя эти тяжи и состоят из токсических изоформ, они не обязательно приводят к нейрональной дисфункции. Ключевая роль в индукции и развитии токсичности принадлежит олигомерам тау-белка (TauOs) независимо от степени их фосфорилирования. Они имеют развитую бета-структуру и механизм их патологического действия на нейроны отличается от β A. Они вызывают множественные нарушения за счет экзоцитоза и возможности распространяться среди окружающих нервных клеток благодаря эндоцитозу. Патологические процессы, запускаемые олигомерами β A в межклеточном пространстве и тау-белка внутри клетки, весьма разнообразны (Nygaard et al., 2014; Zhang et al., 2019). Это нарушения геномной стабильности, энергетического и ионного обмена, митохондриальных функций, клеточного сигналинга, синаптической проводимости, сборки микротрубулина, повреждение нейронного цитоскелета, аксонального транспорта и протеолитической системы. Стоит отметить, что увеличение уровня β A в цереброспинальной жидкости пациентов обнаруживают до появления увеличенного уровня токсических форм тау-белка, поэтому считается, что токсичные олигомеры β A — главный первичный триггер БА.

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Среди нейродегенеративных заболеваний БП по встречаемости стоит на втором месте после БА. Ее внешние симптомы: акинезия, снижение тонуса скелетной и внутренней мускулатуры, тремор в состоянии покоя, нарушение координации движений, а также в некоторых случаях поражение когнитивной сферы. В основе перечисленных патологических изменений лежит утрата допаминергических нейронов в области мозга, называемой черной субстанцией (*substantia nigra*). Сохранившиеся нейроны содержат цитоплазматические включения, так называемые тельца Леви, состоящие из белка альфа-синуклеина (AS) в амилоидной форме в виде фибриллярных структур (Baba et al., 1998).

Мономеры альфа-синуклеина состоят из 140 аминокислот и контролируют нейрональную трансмиссию, т.е. передачу нервного импульса в синапсах допаминергических нейронов. Агрегация альфа-синуклеина блокирует эти жизненно важные функции. Среди интермедиатов на пути агрегации самыми токсичными считаются олигомеры, но и зрелые фибриллы, препятствуя нейрональной трансмиссии в аксонах, также вносят вклад в синуклеиновую токсичность (Stefanis, 2012).

Существует множество процессов, участвующих в гибели нейронов, вызванных амилоидизацией аль-

фа-синуклеина. В основе их способность определенных форм амилоида встраиваться в липидные слои клеточной мембраны, нарушая ее целостность.

На начальных этапах фибрилляции структура олигомеров богата альфа-спиралями, но по мере роста фибриллы пропорция бета-слоев в них резко возрастает. Паславский с соавторами обнаружили два типа олигомеров: неспособный к обратной диссоциации мономеров, но способный в процессе элонгации трансформироваться в фибриллы, и другой, не участвующий ни в образовании фибрилл, ни в синуклеин-индуцированном патогенезе (Paslawski et al., 2014). В дальнейшем предложены уже три класса олигомеров (Cascella et al., 2022). Первый включает тетрамерные или более сложные олигомеры, богатые альфа-спиралями, короткоживущие и не отличающиеся от мономеров по биологической функции. Они не способны давать агрегированные амилоидные формы и не являются токсичными. Второй — олигомеры с неупорядоченной структурой, коротким временем жизни, чувствительные к протеиназе К и биологически инертные (ОА). Третий — олигомеры из 15–30 мономеров, богатые бета-структурой. Они долгоживущие, устойчивы к действию протеиназы К и не выполняют функции мономерного альфа-синуклеина (ОВ).

Хотя классы ОА и ОВ способны связываться с клеточной мембраной, показано, что нетоксичные олигомеры ОА и токсичные ОВ по-разному нарушают целостность двухслойной липидной мембраны (Fusco et al., 2017). Авторы использовали рекомбинантный амилоид AS человека, экспрессированный в *E. coli*. Выделенные и очищенные фракции AS добавляли к кальцеин-АМ содержащим модельным везикулам с интактной липидной мембраной. О нарушении мембраны судили по увеличению флуоресценции кальцеина, высвобождаемого из везикул. Инкубация везикул с ОА индуцировала незначительное количество выделяемого из них кальцеина, сопоставимое с тем, которое вызывали альфа-синуклеиновые мономеры и зрелые фибриллы. В то же время инкубация везикул с ОВ приводила к высвобождению кальцеина в 10 раз интенсивнее, что говорит о том, что ОВ вызывает значительное повреждение липидных слоев. Эти результаты совпадали с данными, полученными на клеточных линиях нейробластомы человека и кортикальных нейронов крысы: только фракция ОВ индуцировала высокий уровень свечения свободного кальцеина. Она же значительно повышала количество АФК и клеточную гибель.

Методом конфокальной сканирующей микроскопии исследовали взаимодействие олигомеров альфа-синуклеина с двухслойной липидной мембраной клетки. Показано, что ОА имеют в основном неупорядоченную структуру и связываются исключительно с поверхностью мембраны. Токсичные олигомеры ОВ связываются с поверхностью мембраны за счет сворачивания мобильного N-терминального участка в амфипатические альфа-спирали и за счет

сердцевинных, коровых районов, богатых бета-структурами, проникают в липидные слои. При этом нарушается целостность двухслойной клеточной мембраны, сопровождаемая ее значительными повреждениями. ОВ олигомеры индуцируют поступление ионов кальция в цитоплазму из эндоплазматического ретикула или из межклеточного пространства. Так как альфа-синуклеин — липофильный белок, колокализованный с митохондриями, (Volles et al., 2001) избыток кальция, накапливаемого в митохондриях, нарушает транспорт электронов дыхательной цепи, а нарушения функций митохондрий запускает митофагию (Зубова, 2019). Митохондрии фрагментируются, возникает окислительный стресс, накапливаются АФК, нарушая функции других клеточных структур. В частности, происходит переход допамина из везикул в цитоплазму, где он высоко токсичен (Luth et al., 2014; Vivoli Vega et al., 2019). Скопление олигомеров вызывает эндоплазматический стресс (Colla et al., 2012) и дисфункцию системы протеостаза, нарушая в ходе аутофагии процессы в протеасомной системе и в системе лизосомной деградации (Lindersson et al., 2004; Scudamore, Ciossek, 2018). Подавление аутофагии, в свою очередь, приводит к накоплению неправильно уложенных белков и усиливает окислительный стресс с последующим дополнительным накоплением АФК.

Касчелла с соавторами (Cascella et al., 2021) показали, что фибриллы становятся источниками токсичных олигомеров, при этом длинные фибриллы менее токсичны, чем короткие. Авторы объясняют это тем, что их большая пропорция приходится на небольшие фибриллы, поскольку “отщепление” олигомеров идет от концов фибрилл. Малые по размеру фибриллы, как и олигомеры ОВ, взаимодействуют с поверхностью мембраны клетки за счет особого строения своего N-концевого участка, но не проникают вглубь мембраны и поэтому не вызывают в ней значительных повреждений.

Основной механизм альфа-синуклеиновой токсичности связан таким образом преимущественно с олигомерами ОВ, богатыми бета-структурами и гидрофобными участками, ориентированными в сторону липидных слоев клеточной мембраны. В то время как основная роль фибрилл в патогенезе БП состоит не в повреждении клеточных мембран, а в том, что они служат источником токсичных олигомеров, а также необходимы для воспроизведения и распространения БП по прионному типу. То есть альфа-синуклеиновые агрегаты действуют как затравки, вызывая амилоидную конверсию мономеров даже с правильной конформацией и таким образом запуская патологические изменения в реципиентных нейронах. Распространение альфа-синуклеина осуществляется за счет экзо- и эндоцитоза. Нейроны секретируют альфа-синуклеиновые мономеры, олигомеры и фибриллы из везикул и экзосом за счет кальций-зависимого экзоцитоза (Emmanouilidou et al., 2010), а с помощью мембранных рецепторов или

эндоцитоза свободные фибриллы связываются с плазматической мембраной и проникают в цитозоль нервных клеток (Hijaz et al., 2020).

РОЛЬ МЕТАЛЛОВ В АМИЛОИДИЗАЦИИ

В ряде нейродегенеративных заболеваний отмечено нарушение гомеостаза ионов металлов — количество ионов металлов в клетках мозга возрастает до 10 раз. В норме защитную функцию в клетке выполняет нейтральная эндопептидаза, (NEP-Zn-металлотионеин), которая расщепляет токсичные олигомеры β A, регулируя баланс между ними и мономерами (Russo et al., 2005), при этом повышение концентрации β A-металлопротеина, а также ионов меди, железа и цинка действует как фактор инициации БА (Opazo et al., 2002; Li et al., 2004). Найдена корреляция между концентрациями названных ионов в мозге, формированием бляшек β A и усилением окислительного стресса, связанного с нарушением баланса окислительно-восстановительных реакций в митохондриях: увеличение концентрации ионов металлов в нейронах вызывает окислительный стресс с последующим губительным для клетки накоплением АФК (Bush, 2003; Jomova et al., 2010).

Одним из эффективных способов борьбы с металло-индуцированной токсичностью может стать поиск хелатных лигандов, которые, связываясь с металлами, обладают большей аффинностью к клеточной мембране по сравнению с той, какой обладает комплекс металла с молекулами амилоидного белка. Некоторые аналоги пуриновых нуклеотидов, являясь природными хелаторами, могут оказаться полезными в терапии БА, вызывая дезагрегацию β A и одновременно действуя как антиоксиданты (Nevroni et al., 2016). Вильяр-Пике с соавторами (Villar-Piqué et al., 2016) показал, что мутантный белок H50-Q, связываясь с Cu^{2+} , вызывает вытеснение комплекса H50 с медью в молекуле амилоидного синуклеина. При этом происходит конверсия токсичных форм белка ОВ в нетоксичные альфа-синуклеиновые агрегаты типа ОА. Формирующиеся олигомеры были аморфны, не связывались с тиюфлавином Т и были неспособны исполнять роль затравки. Структура и хелатное действие некоторых металлосодержащих комплексов подробно описаны (см. обзор: Gomes et al., 2020).

КРОСС-СИДИНГ И ГЕТЕРОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ АМИЛОИДАМИ

Хотя механизмы токсичности сегодня в значительной мере выяснены, остается непонятным, что запускает самосборку, т.е. амилоидную агрегацию белков, склонных к протеинопатиям, в частности β A и альфа-синуклеина. Предполагается наиболее вероятным, что ее запускает либо стресс, либо достигшая критической величины концентрация мономеров. Показано, что высокая концентрация мономеров вызывает конверсию нативного белка в белок с

нарушенной конформацией, склонный к агрегации. В результате возникают затравки. Начальный процесс самосборки называется первичной нуклеацией. Она происходит в отсутствие сформированных амилоидных агрегатов и приводит к образованию метастабильного олигомерного ядра, из которого затем в процессе элонгации формируются фибриллы. Первая стадия нуклеации может занимать длительное время, но после ее завершения, следующая стадия вторичной нуклеации проходит быстро (Habchi et al., 2018). Вторичная нуклеация — процесс, при котором зрелые фибриллы катализируют появление новых олигомеров, выполняющих роль затравок. Последние не только обеспечивают усиленный рост фибрилл, но, благодаря эндоцитозу, распространяют патологию среди нервных клеток через синапсы (Wells et al., 2019).

При многих нейродегенеративных заболеваниях, включая БА и БП, большую роль в агрегации играет кросс-сидинг (cross-seeding), когда существующие затравки одного белка стимулируют нуклеацию других. В последние годы было обнаружено, что гетеротипические взаимодействия между амилоидами весьма распространены при нейродегенеративных заболеваниях, и от них зависят такие фундаментальные процессы, как агрегация, нуклеация и токсичность (Konstantoulea et al., 2021; Subedi et al., 2022). Недавние исследования показали, что гетеротипические взаимодействия белков при АБ не исчерпываются связью β A с белками тау и PrP, но распространяются также на полипептид IAPP, вызывающий у людей диабет второго типа (Wang, Westermarck, 2021). У больных этим заболеванием шанс заболеть БА повышается в несколько раз. В экспериментах *in vitro* на разных клеточных линиях млекопитающих показано, что инъекции IAPP увеличивают агрегацию β A (Bharadwaj et al., 2020), а инъекции β A-фибрилл у трансгенных мышей с диабетом второго типа индуцируют агрегацию IAPP (Jackson et al., 2013).

Кросс-сидинг, взаимозависимость агрегации и физическое взаимодействие IAPP с β A на молекулярном уровне показаны в 2015 г. (Young et al., 2015). Применяв ион-мобильную масс-спектрометрию, эти авторы показали формирование гетерогенных префибриллярных структур — гетеро-олигомеров. Возможное объяснение гетеротипических взаимоотношений этих белков лежит в значительном подобии их первичной аминокислотной последовательности, которое составляет 47%, в то время как на определенных коротких участках в гидрофобных районах, особенно важных для самосборки амилоидов, это сходство еще больше. Стерический эффект “молнии”, формируемый между бета слоями разных амилоидных пептидов, обуславливает возможность эффективного кросс-сидинга. В дрожжевом прионе Sur35 найден короткий фрагмент -GNINQQNU-, стимулирующий кросс-сидинг как с амилоидом β A, так и с амилоидом IAPP, и вызывающий ко-экспрессию обоих амилоидов (Zhang Y. et al., 2021). Показано влияние кросс-сидинга между β A и белком-эн-

хансером вирусного иммунодефицита, проявляющего типичные черты приона (HIV/AIDS-SEVI); в экспериментах *in vivo* и *in vitro* кросс-сидинг приво-дил к ингибирующему влиянию SEVI на агрегацию и токсичность β A (Tang et al., 2022b).

Накоплено много информации о гетеротипической связи амилоидов при БА и БП: в мозгу многих пациентов с БА обнаружены тельца Леви (Hashimoto, Masliah, 1999), а в мозгу больных БП — бляшки β A (Kalaitzakis et al., 2008). Данные *in vivo* на тканях мозга человека и трансгенных мышцах говорят о большей нейрональной дегенерации и больших дефектах как в когнитивной сфере, так и в моторной деятельности при одновременном присутствии обоих амилоидов (Masliah, 2001). При этом амилоиды разных белков взаимодействуют как в клетках, так и в межклеточном матриксе, что доказывает возможность альфа-синуклеина экскретироваться из клетки, и что β A может проникать в нейроны (La Ferla et al., 2007). Особенность взаимодействий β A и альфа-синуклеина состоит в том, что фибрилляция β A подавляется мономерами и олигомерами альфа-синуклеина, хотя олигомеризация β A, наоборот, ими стимулируется (Candrea et al., 2020).

На разных клеточных моделях показана ко-экспрессия альфа-синуклеина и тау-белка, который меняет кинетику агрегации и амилоидный полиморфизм альфа-синуклеина (Badiola et al., 2011). Интересный результат получен при кросс-сидинге октопептида TKEQVTNU, выделенного из альфа-синуклеина, и амилоида IAPP: в результате апоптоз клеток поджелудочной железы значительно уменьшался (Tang et al., 2022a). В системе *in vitro* на альфа-синуклеине и PrP показано, что если амилоидные белки находятся в состоянии коацерватов в немембранных органеллах (НМО), то их гетерологическое взаимодействие в процессе фазового перехода жидкость—твердое тело сильно ускоряется (Agarwal et al., 2022).

СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Для формирования эффективной стратегии борьбы с нейродегенеративными заболеваниями важно знать, какие молекулы и процессы в клетке могут противостоять неправильной укладке и распространению амилоидного белка. Система клеточного контроля за качеством белка (protein quality control, PQC) решает несколько задач. Главная из них — контроль за фолдингом, рефолдингом и деградацией с помощью прежде всего молекулярных шаперонов, главным образом Hsp70 и Hsp90, действующих часто совместно с ко-шаперонами (Margulis et al., 2020). Показано, что некоторые шапероны участвуют в процессах фибрилляции и вторичной нуклеации. Так, белок теплового шока HSP104, связываясь с олигомерами, протофибриллами и небольшими фибриллами β A, подавляет их дальнейшую фибрилляцию.

Похожим образом введение шаперонов Hsp40 и Hsp70 подавляет созревание фибрилл, необходимых для вторичной нуклеации при БА и БП. Ряд амилоидогенных белков содержат домены примерно из 100-аминокислот, которые выполняют функцию шаперонов, ограничивая образование олигомеров (Cohen et al., 2015). Эндогенный амфипатический антимикробный пептид LL-37, связываясь с С-концевым участком альфа-синуклеина, проявляет шаперонную активность, блокируя его, и тем самым препятствуя его проникновению в клеточную мембрану (Santos et al., 2022). На дрожжевой модели показано опосредованное шапероном действие факторов, сортирующих неправильно уложенные неактивные белки по разным внутриклеточным депозитам (Barbitoff et al., 2017).

Подавление олигомер-индуцированной токсичности часто связано с объединением олигомеров в кластеры. Кластерин связывает префибриллярные формы разных белков, в том числе β A и альфа-синуклеина, тем самым ограничивая их токсичность и нуклеацию (Beeg et al., 2016). В некоторых случаях связывание шаперона с гидрофобными участками β A и с поверхностью нейрона оказывается важнее, чем снижение уровня агрегации β A (Fernandez-Funez et al., 2016). Так, действие некоторых шаперонов семейства Hsp состоит в том, что, соединяясь с соответствующим сайтом на молекуле амилоида, они сильно меняют его конформацию. Это препятствует связыванию амилоида с клеточными белками-рецепторами и тем самым блокирует запуск дальнейших патологических процессов (Wentink et al., 2019).

Кроме того, найдены и охарактеризованы малые молекулы, которые, подобно допамину, содержат одно ароматическое кольцо (Pena-Diaz, Ventura, 2022). В отличие от допамина, который, временно облегчая проявление симптомов, не влияет на механизмы БП, эти вещества действуют как молекулярные шапероны. Они эффективно блокируют агрегацию, ремодулируя этот процесс за счет конверсии токсичных олигомеров в нетоксичные, так называемые off-pathway агрегаты.

Однако использование шаперонов может в ряде случаев привести к отрицательным результатам, связанным с тем, что для нормальной деятельности белков необходим баланс между Hsp90, Hsp70 и Hsp40. Кроме того, превышение концентрации шаперонов, вызывающих диссоциацию фибрилл, может привести к противоположному результату за счет образования затравок и увеличения вторичной нуклеации.

Особым подходом к подавлению токсичности β A является использование моноклональных антител к конформационному эпитопу, присущему богатым бета-структурами олигомерам и фибриллам, но не мономерам. Эти же антитела блокировали увеличение количества фосфорилированного тау-белка (Lambert et al., 2007). Похожий результат получен при вакцинации мышей, экспрессирующих альфа-синуклеин человека, моноклональными антителами против прото-

фибрилл. Эффективными оказались не только антитела, специфичные для олигомеров, но и пептидомиметики, которые пересобирают токсичные олигомеры, переводя их в нетоксичные формы (Liang et al., 2019).

В ряде случаев к снижению токсичности может приводить более опосредованное воздействие на клетки. Так, показано, что триггерами амилоидизации в случае БП могут служить клеточные белки FABP3 и FABP7, связанные с жирными кислотами (Cheng et al., 2022). Они колокализированы с альфа-синуклеином, образуя с ним комплексы, а их индукция стимулирует окислительный стресс, который, в свою очередь, активирует олигомеризацию. Если воздействовать на клетки белком FABP7, модифицированным лигандом, олигомеризация и гибель клеток резко снижаются.

У дрожжей в стрессовых условиях белок Lsb2, принимая прионную форму, способствует сборке других клеточных белков и их конверсии в агрегированное состояние в сайтах, ассоциированных с цитоскелетом. В виде таких временных депозитов белки сохраняются, пока стресс не закончится и прион Lsb2 не утратится в ходе клеточного деления (Chernova et al., 2019).

Представитель имидазолхинолинов имихимод, действуя на определенные клеточные рецепторы, оказывает противоамилоидное действие на дрожжевые и высшие клеточные культуры, специфически подавляя участие рибосом в сборке белка (Banerjee, Sanyal, 2014; Blondel et al., 2016).

Кроме того, показана неселективная деградация белковых агрегатов при протеолизе в процессе аутофагии (Thellung et al., 2019). Спермидин – полуамин, стимулирующий аутофагию; у дрожжей он элиминирует прионы PSI⁺ и PIN⁺. Димебон, блокирующий гистаминовые серотониновые и холиновые рецепторы, регулирует лизосомальную активность и обеспечивает деградацию β A в процессе аутофагии. На дрожжевой модели показано снижение уровня агрегированного β A под действием димебона в случае, если клетка не несет мутацию в гене *Atg8*, необходимом для процесса формирования фагосома (Doody et al., 2008).

Механизмы апоптоза, аутофагии и контроля качества белка высоко консервативны, поэтому быстро делящиеся и генетически хорошо изученные клетки дрожжей являются очень удобным объектом для моделирования нейродегенеративных заболеваний (Botstein, Fink, 2011; Tenreiro et al., 2013; Chernoff et al., 2020). Большинство ключевых шаперонов, модулирующих белковую агрегацию, у дрожжей те же, что у человека, поэтому гуманизированные дрожжи – чрезвычайно удачная модель для поиска протекторных веществ, влияющих на разных этапах патогенеза. На них отработано много эффективных и простых подходов, с помощью которых выявлено большое количество потенциально перспективных веществ (Su et al., 2010; Faria et al., 2013; Tardiff et al., 2013; Fernandes et al., 2014).

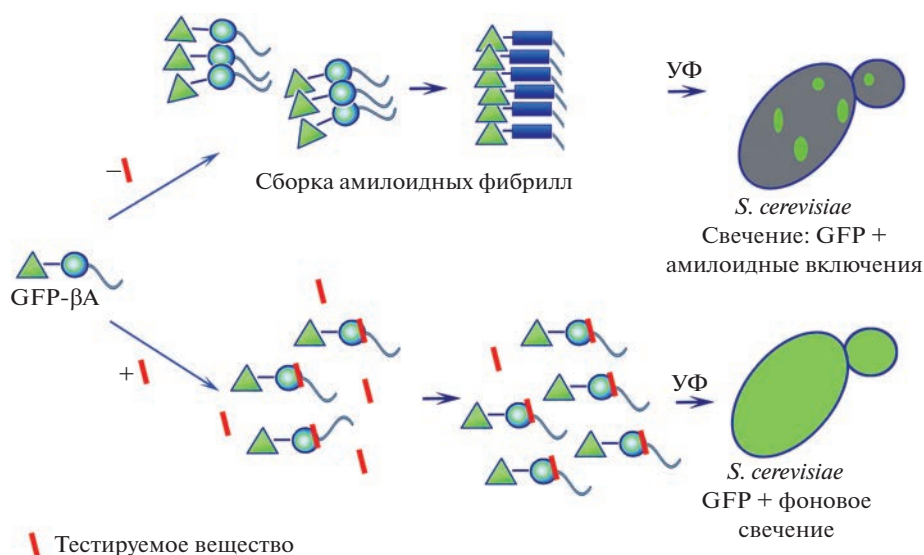


Рис. 2. Дрожжевая модель для поиска веществ, подавляющих амилоидизацию. Подавление флуоресценции цитоплазматических включений, вызванное тестируемым веществом, означает отсутствие в клетках агрегированных GFP-содержащих молекул бета-амилоида (β A) и тем самым служит индикатором его антиамилоидной активности.

Приведем один из них, примененный в нескольких лабораториях. Использовали конструкции, включающие варианты β A человека, слитые с флуоресцентным белком (GFP, YFP, CFP), который при накоплении и агрегации обеспечивает флуоресценцию внутриклеточных включений. Супрессия флуоресценции, вызываемая тестируемым веществом, свидетельствует о том, что оно подавляет агрегацию β A. Таким способом, показали влияние непосредственно на фибриллогенез фолиевой кислоты (окисленной формы витамина B9) — вещества с хорошей противовоспалительной активностью, а также ряда пептидомиметиков, полученных к амилоидогенному участку β A (рис. 2) (Macreadie et al., 2008; Rajasekhar et al., 2015). Подробный анализ полученных на дрожжевых моделях результатов содержится в ряде работ (Chernova et al., 2019; Tuite, 2019). Особенно перспективным (по крайней мере, для лечения синуклеинопатий) может стать использование дрожжей с мутацией чувствительности к синуклеин-индуцированной токсичности (Sangkaew et al., 2022).

Среди больных БП около 15% случаев относится к семейным или наследственным формам заболевания, вызванным мутациями в гене альфа-синуклеина. Так, мутация S129, вызывая фосфорилирование и, обеспечивая лучшее связывание фибриллярного синуклеина с клеточной мембраной, значительно увеличивает распространение aberrантного синуклеина и его патологические последствия (Zhang S. et al., 2021). Аналогичные механизмы агрегации и нуклеации у мутантов A30 и A50 и вызываемые ими проявления токсичности эффективно изучаются на животных моделях — нематоды *C. elegans* (A30 и A50) и плодовой мушке *D. melanogaster* (Mizuno et al., 2010; Perni et al., 2021). Модели, созданные с использованием мутантных

линий, перспективны для поиска средств от наследственных вариантов БП.

НМО (они же биологические конденсаты) часто служат центром формирования амилоидных и амилоидо-подобных фибрилл (Li, Liu, 2022; Simonsen, Wollert, 2022). НМО состоят из триацилглицеролового ядра (ТАГ) и стеринных эфиров (ЭС), окруженных фосфолипидным слоем, и формируются как временные структуры между мембранами эндоплазматического ретикула (Choudhary et al., 2015). В этих органеллах осуществляется разделение фаз, или фазовый переход “жидкость—жидкость” (LLPS). В результате, благодаря дегидратации, меняются взаимодействия между растворителем и растворенными молекулами внутри гомогенной системы, т.е. происходит замещение взаимодействия между макромолекулой и водой взаимодействием между самими макромолекулами (Koorman et al., 2022). В ряде работ показано, что 40% белков подвергается фазовому разделению и такие белки часто содержат домены с неупорядоченной структурой (intrinsically disordered regions, IDR) (Vernon et al., 2018; Hardenberg et al., 2020). Связи этих доменов за счет коротких сайтов с определенным набором аминокислот формируют НМО.

Фазовые переходы могут приводить к патологической агрегации белков, лежащей в основе многих нейродегенеративных патологий, таких как БП, боковой амиотрофический склероз, фронтально-темпоральная деменция и ряд тауопатий (Li, Liu, 2022). Однако НМО также используются клеткой для контроля за протеостазом, а именно за селективной аутофагией, ответственной за деградацию неправильно уложенных белков. Какой процесс возобладает — агрегация фибрилл или их деградация в ходе аутофагии, зависит от состояния рецепторов ауто-

фагии или других белков, участвующих в синтезе компонентов НМО и ТАГ, а также от инкорпорированных в НМО молекулярных шаперонов (Scherpers, Behl, 2021).

Убиквитин-зависимые и убиквитин-независимые рецепторы представляют собой мембранные белки, активируемые стрессом или дисфункцией клеточных органелл. Они содержат интерактивный участок с неупорядоченной структурой, за счет которого осуществляется их связь с белком ATG8. Получая энергию от НМО, ATG8 запускает формирование аутофагосом. После элонгации зрелая аутофагосома вместе с карго (испорченным белком) доставляется к лизосоме, сливается с ней и подвергается деградации (Jacquier et al., 2011; Abada, Elazar, 2014). В процессе селективной аутофагии взаимодействие аутофагических рецепторов с центральными (коровыми) районами контролирующей аутофагию белками обеспечивает синтез аутофагосомальных мембран (Simonsen, Wollert, 2022).

Синтез ЭС осуществляется с помощью двух мембранных белков эндоплазматического ретикула — Are1 и Are2. На дрожевой модели показано, что их отсутствие приводит к редукции аутофагической деградационной активности. Присутствие эргостерола в мембранах эндоплазматического ретикула восстанавливало вакуолярную активность (Hurst, Fratti, 2020). Некоторые липазы, локализованные в НМО, деградируют ТАГ и ЭС, в то время как другие играют существенную роль в аутофагии (Tanguy et al., 2019).

НМО возникают как временные образования в ответ на действия разных экзогенных и эндогенных факторов. Молекулярные шапероны, интеркалируясь в НМО, регулируют их динамическую сборку и стабильность. Некоторые шапероны переключают свою активность, и благодаря посттрансляционным модификациям, предотвращают или стимулируют фазовые переходы (Li, Liu, 2022). Наподобие шаперонов действуют и одно- и двухцепочечные ДНК, РНК и малые РНК. Они модулируют фазовое разделение и фазовый переход, индуцируя, например, конверсию PrP в прионную форму. В то же время антисмысловые олигонуклеотиды, действуя на РНК белка PrP, увеличивают продолжительность жизни инфицированного животного и тем самым могут служить потенциальным средством против прионных болезней (Silva et al., 2022).

НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИАМИЛОИДНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИРОДНЫЕ И РАЗНОНАПРАВЛЕННЫЕ ПО СВОЕМУ ДЕЙСТВИЮ

Особый интерес с точки зрения терапии представляют натуральные продукты — встречающиеся в природе органические молекулы, способные эффективно модулировать белковую агрегацию (Ashrafian et al., 2021). Два натуральных продукта, относя-

щиеся к классу аминостеролов, скваламин и тродусквемин, могут модулировать агрегацию β A и альфа-синуклеина, меняя физико-химические свойства олигомеров и подавляя токсичность в клетках нейробластомы. Механизм супрессии токсичности связан с хелатным вытеснением амилоидных агрегатов из клеточной мембраны в присутствии ионов цинка (Perni et al., 2018; Limbocker et al., 2021).

Натуральные соединения, структура которых включает одно или более фенольных колец, активно подавляют агрегацию β A, а некоторые из них также и альфа-синуклеина. За счет особенности строения фенольного кольца они образуют нековалентные связи с бета-слоями, общими для всех амилоидогенных структур.

Оригинальная двухступенчатая система поиска ингибиторов агрегирования альфа-синуклеина приводится в работе Хидешимы с соавторами (Hideshima et al., 2022). На первом этапе эти авторы трансформировали клетки HeLa префибриллярной изоформой альфа-синуклеина, меченной флуоресцентным белком. Клетки окрашивали тиофлавином Т, что позволяло судить о степени амилоидизации, а на втором этапе проводили тесты на выживаемость (cell-based assay). В результате такого скрининга вещества оценивали по способности подавлять фибрилляцию, не подавляя выживаемость клеток. Из 1262 низкомолекулярных веществ, одобренных к применению в медицине, авторы выбрали семь соединений, среди которых наиболее перспективной оказалась тиаминовая кислота, содержащая фенольное кольцо. Проверку тиаминовой кислоты успешно провели в опытах *in vitro* на широко используемых моделях — нейронах мыши и мышечных клетках нематоды *C. elegans* (Hideshima et al., 2022).

В целом полифенольные кольца эффективно подавляют нуклеацию и элонгацию агрегатов, взаимодействуя с ароматическими аминокислотными остатками. Эти вещества встречаются в ягодах, орехах, красном вине и зеленом чае. Широкий спектр полифенолов снижает окислительный стресс, связывая ионы металлов. Антиоксидантная активность таких полифенолов, как куэритин, катетин, рутин, обусловлена хелатированием ионов Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , которые, связываясь с агрегированной формой β A, индуцируют образование свободных радикалов. Содержащийся в винограде и красном вине ресвератрол связывается с N-концом β A, препятствуя дальнейшей олигомеризации. Показано также его влияние на протеасомную активность (Beldona et al., 2022). Полифенолы осуществляют усиленную положительную регуляцию таких клеточных антиоксидантных ферментов, как каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза.

Среди природных полифенолов можно отметить также катехины. Они эффективно подавляют формирование приона PrP, а также меняют способ расщепления предшественника APP по типу неамилоидогенного гидролиза. Среди них найдено уникальное

соединение, выделяемое из зеленого чая, галлат эпигаллокатехина, EGCG, которое имеет множественное нейропротекторное действие, хорошо изученное на амилоиде β A (Youn et al., 2022). EGCG направляет протеолиз предшественника β A по неамилоидогенному пути, тем самым блокируя формирование токсичных олигомеров. Кроме того, EGCG прямо связывается со зрелыми фибриллами и трансформирует их в аморфные нетоксичные агрегаты. При этом диссоциации фибрилл на мономеры и олигомеры не происходит (Gauci et al., 2011; Grelle et al., 2011; Palhano et al., 2013). EGCG также стимулирует агрегацию мономеров β A, превращая их в неструктурируемые и нетоксичные олигомеры (Ehrnhoefer et al., 2008).

Показано, что EGCG может трансформировать плотные фибриллярные структуры комплексов β A– Cu^{2+} , превращая их в глобулярные агрегаты с недоступными свободными концами (Tavanti et al., 2020). В этом случае EGCG оказывает хелатное действие за счет того, что центральный (коровый) район β A обладает к нему большим сродством, чем комплекс с медью. EGCG действует как молекулярный шаперон и в случае БП направляет формирование олигомеров по нетоксичному пути (Hardenberg et al., 2021). На клеточных моделях показано, что EGCG формирует межмолекулярные водородные связи с IAPP и β A и оказывается высоко эффективным в подавлении гетероагрегатов IAPP– β A, снижая их коагрегацию и цитотоксичность (Adem et al., 2022).

В предыдущей обзорной работе мы приводим собственные данные о разнонаправленном противоамилоидном действии еще одного природного соединения – красного пигмента (КП), продуцируемого дрожжами-сахаромицетами, мутантными по генам *ADE1* и *ADE2* (Nevzglyadova et al., 2022). Это вещество – продукт полимеризации аминокислоты триптофана – исследовано нами в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. КП значительно снижает количество как собственных дрожжевых амилоидов, уровень которых с возрастом увеличивается, так и агрегированных белков β A и альфа-синуклеина человека, экспрессируемых в дрожжах. В модельных экспериментах с выращиванием фибрилл инсулина, лизоцима и β A КП практически полностью подавляет их рост на предфибриллярной стадии, способствуя образованию устойчивых конгломератов. В дрожжах, накапливающих КП, агрегированная фракция лизатов не содержала прион-зависимые белки, к которым относятся некоторые шапероны, участвующие в индукции затравок и в их распространении. Способность КП менять структуру токсичных агрегатов показано нами с помощью FRAP-анализа дрожжевых клеток, экспрессирующих альфа-синуклеин–GFP (Nevzglyadova et al., 2022). У клеток, выращенных в присутствии КП, возрастала выживаемость и уменьшалась доля клеточных включений с высокой диффузией, наиболее мобильной и полно восстанавливающейся после лазерного облучения, и появлялась новая фракция включений, практически не

восстанавливающих свечение. Такой состав цитоплазматических включений можно объяснить тем, что под действием КП плотные бета-слои токсичных олигомеров трансформируются в неупорядоченную структуру, а возникающие нетоксичные агрегаты образуют устойчивые конгломераты, подобные тем, которые возникают под действием EGCG.

Общепринято считать, что гибель нейронов при БА и БП наступает благодаря окислительному стрессу и накоплению АФК. Мы показали, что в присутствии КП накопления АФК практически не происходит. Протекторное действие КП подтверждено в экспериментах на трансгенных линиях дрозофилы, экспрессирующих белки β A и альфа-синуклеин человека. Эти модели позволили увидеть связь между изменениями, вызываемыми КП в клетках мозга и улучшением поведенческих показателей: памяти при БА и двигательной активности при БП.

Следует отметить, что трудность в поиске эффективной терапии нейронной деградации состоит в том, что она возникает в результате целого каскада процессов, протекающих как внутри, так и вне клетки. Стратегии для лечения нейродегенеративных заболеваний, связанные с модулированием механизмов фибриллогенеза, могут приводить к значительным осложнениям на средне- и долгосрочном этапах лечения. Попытки терапии с помощью ингибиторов роста фибрилл не приводят к желаемому результату в среднесрочных исследованиях, потому что достаточно малого количества токсичных олигомеров, чтобы послужить триггерами дальнейших патологических процессов. К тому же прямое разрушение амилоидных отложений (например, при использовании специфичных антител) может вызывать серьезные осложнения, потому что в результате распада фибрилл возникают токсичные олигомеры, действующие как затравка для вторичной нуклеации. Поэтому мы считаем, что дальнейший поиск соединений, обладающих многофункциональным действием, а также веществ, подавляющих агрегацию на самом раннем этапе и (или) переводящих олигомеры в нетоксичное состояние, имеет наибольшие шансы привести к положительным результатам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работах последних лет наиболее значимой является расшифровка каскадного механизма, лежащего в основе нейродегенерации, в том числе таких широко распространенных болезней, как болезни Альцгеймера и Паркинсона. К звеньям этого каскада относятся реакции β A и альфа-синуклеина с мембранными рецепторами, а также модификации агрегации фазовым разделением и гетеротипическими взаимодействиями с другими клеточными амилоидами. Заслуживает внимание тот факт, что среди класса растворимых олигомеров, считающихся триггерами процесса нейродегенерации, найдены нетоксичные

варианты, неспособные к агрегации. Показано, что натуральные полифункциональные вещества, под-держивающие селекцию нетоксичных олигомеров, особенно перспективны для терапии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена за счет бюджетных средств Института цитологии РАН (Тема № АААА-А17-117032350034-7).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа не включала эксперименты с участием животных или людей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Зубова С.Г. 2019. Многоликость аутофагии и ее неоднозначная роль в биологических процессах. Цитология. Т. 61. № 12. С. 941. (Zubova S.G. 2019. The diversity of autophagy and its controversial role in biological processes. Tsitologiya. V. 61. № 12. P. 941).
https://doi.org/10.1134/S0041377119120095
- Agarwal A., Arora L., Rai S.K., Avni A., Mukhopadhyay S. 2022. Spatiotemporal modulations in heterotypic condensates of prion and α -synuclein control phase transitions and amyloid conversion. Nature Commun. V. 13. P. 1.
https://doi.org/10.1038/s41467-022-28797-5
- Adem K., Shanti A., Srivastava A., Homouz D., Thomas S.A., Khair M., Stefanini C., Chan V., Kim T.Y., Lee S. 2022. Linking Alzheimer's disease and type 2 diabetes: characterization and inhibition of cytotoxic A β and IAPP heteroaggregates. Front. Mol. Biosci. V. 9. P. 842582.
https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.842582
- Alam P., Bousset L., Melki R., Otzen D.E. 2019. α -Synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities. J. Neurochem. V. 150. P. 522.
https://doi.org/10.1111/jnc.14808
- Ashrafian H., Zadeh E.H., Khan R.H. 2021. Review on Alzheimer's disease: inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. Int. J. Biol. Macromol. V. 167. P. 382.
https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.192
- Baba M., Nakajo S., Tu P.H., Tomita T., Nakaya K., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Iwatsubo T. 1998. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am. J. Pathol. V. 152. P. 879.
- Badiola N., de Oliveira R.M., Herrera F., Guardia-Laguarta C., Gonçalves S.A., Pera M., Suárez-Calvet M., Clarimon J., Outeiro T.F., Lleó A. 2011. Tau enhances α -synuclein aggregation and toxicity in cellular models of synucleinopathy. PLoS One. V. 6. P. e26609.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026609
- Banerjee D., Sanyal S. 2014. Protein folding activity of the ribosome (PFAR) — a target for antiprion compounds. Viruses. V. 6. P. 3907.
https://doi.org/10.3390/v6103907
- Barbier P., Zejneli O., Martinho M., Lasorsa A., Belle V., Smet-Nocca C., Tsvetkov P.O., Devred F., Landrieu I. 2019. Role of Tau as a microtubule-associated protein: structural and functional aspects. Front. Aging Neurosci. V. 11. P. 204.
https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00204
- Barbitoff Y.A., Matveenko A.G., Moskalenko S.E., Zemlyanko O.M., Newnam G.P., Patel A., Chernova T.A., Chernoff Y.O., Zhouravleva G.A. 2017. To CURE or not to CURE? Differential effects of the chaperone sorting factor Curi on yeast prions are mediated by the chaperone Sis1. Mol. Microbiol. V. 105. P. 242.
https://doi.org/10.1111/mmi.13697
- Beeg M., Stravalaci M., Romeo M., Carrá A.D., Cagnotto A., Rossi A., Diomedea L., Salmons M., Gobbi M. 2016. Clusterin binds to A β 1-42 oligomers with high affinity and interferes with peptide aggregation by inhibiting primary and secondary nucleation. J. Biol. Chem. V. 291. P. 6958.
https://doi.org/10.1074/jbc.M115.689539
- Beldona V., Patel A., Patel K., Abraham N., Halvorsen A., Liu A., Mannem N., Renganathan G. 2022. Natural product polyphenol inhibition of amyloid- β aggregation. J. High School Sci. V. 32281. <http://jhss.scholasticahq.com>
- Bennett R.E., DeVos S.L., Dujardin S., Corjuc B., Gor R., Gonzalez J., Roe A.D., Frosch M.P., Pitstick R., Carlson G.A., Hyman B.T. 2017. Enhanced tau aggregation in the presence of amyloid β . Am. J. Pathol. V. 187. P. 1601.
https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.03.011
- Bharadwaj P., Solomon T., Sahoo B.R., Ignasiak K., Gaskin S., Rowles J., Verdile G., Howard M.J., Bond C.S., Ramamoorthy A., Martins R.N., Newsholme P. 2020. Amylin and beta amyloid proteins interact to form amorphous heterocomplexes with enhanced toxicity in neuronal cells. Sci. Rep. V. 10. P. 10356.
https://doi.org/10.1038/s41598-020-66602-9
- Blondel M., Soubigou F., Evrard J., Nguyen P.H., Hasin N., Chédin S., Gillet R., Contesse M.A., Friocourt G., Stahl G., Jones G.W., Voisset C. 2016. Protein folding activity of the ribosome is involved in yeast prion propagation. Sci. Rep. V. 6. P. 32117.
https://doi.org/10.1038/srep32117
- Botstein D., Fink G.R. 2011. Yeast: an experimental organism for 21st century biology. Genetics. V. 189. P. 695.
https://doi.org/10.1534/genetics.111.130765
- Braak H., Alafuzoff I., Arzberger T., Kretschmar H., Del Tredici K. 2006. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta Neuropathol. V. 112. P. 389.
https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z
- Bush A.I. 2003. The metallobiology of Alzheimer's disease. Trends Neurosci. V. 26. P. 207.
https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00067-5
- Candrea J., Chau E., Rice M.E., Kim J.R. 2020. Interactions between soluble species of β -Amyloid and α -Synuclein promote oligomerization while inhibiting fibrillization. Biochemistry. V. 59. P. 425.
https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00655
- Cascella R., Bigi A., Cremades N., Cecchi C. 2022. Effects of oligomer toxicity, fibril toxicity and fibril spreading in synucleinopathies. Cell Mol. Life Sci. V. 79. P. 174.
https://doi.org/10.1007/s00018-022-04166-9
- Cascella R., Chen S.W., Bigi A., Camino J.D., Xu C.K., Dobson C.M., Chiti F., Cremades N., Cecchi C. 2021. The re-

- lease of toxic oligomers from α -synuclein fibrils induces dysfunction in neuronal cells. *Nat. Commun.* V. 12. P. 1814.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21937-3>
- Cheng A., Wang Y.F., Shinoda Y., Kawahata I., Yamamoto T., Jia W.B., Yamamoto H., Mizobata T., Kawata Y., Fukunaga K. 2022. Fatty acid-binding protein 7 triggers α -synuclein oligomerization in glial cells and oligodendrocytes associated with oxidative stress. *Acta Pharmacol. Sin.* V. 43. P. 552.
<https://doi.org/10.1038/s41401-021-00675-8>
- Chernoff Y.O., Grizel A.V., Rubel A.A., Zelinsky A.A., Chandramowlishwaran P., Chernova T.A. 2020. Application of yeast to studying amyloid and prion diseases. *Adv. Genet.* V. 105. P. 293.
<https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2020.01.002>
- Chernova T.A., Chernoff Y.O., Wilkinson K.D. 2019. Yeast models for amyloids and prions: environmental modulation and drug discovery. *Molecules.* V. 24. P. 3388.
<https://doi.org/10.3390/molecules24183388>
- Choudhary V., Ojha N., Golden A., Prinz W.A. 2015. A conserved family of proteins facilitates nascent lipid droplet budding from the ER. *J. Cell Biol.* V. 211. P. 261.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201505067>
- Cohen S.I.A., Arosio P., Presto J., Kurudenkandy F.R., Biverstal H., Dolfe L., Dunning C., Yang X., Frohm B., Vendruscolo M., Johansson J., Dobson C.M., Fisahn A., Knowles T.P.J., Linse S. 2015. A molecular chaperone breaks the catalytic cycle that generates toxic A β -oligomers. *Nat. Struct. Mol. Biol.* V. 22. P. 207.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.2971>
- Colla E., Coune P., Liu Y., Pletnikova O., Troncoso J.C., Iwatsubo T., Schneider B.L., Lee M.K. 2012. Endoplasmic reticulum stress is important for the manifestations of α -synucleinopathy *in vivo*. *J. Neurosci.* V. 32. P. 3306.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2617-07.2007>
- Desplats P., Lee H.J., Bae E.J., Patrick C., Rockenstein E., Crews L., Spencer B., Masliah E., Lee S.J. 2009. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. P. 13010.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0903691106>
- Doody R.S., Gavrilova S.I., Sano M., Thomas R.G., Aisen P.S., Bachurin S.O., Seely L., Hung D., Dimebon I. 2008. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* V. 372. P. 207.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61074-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61074-0)
- Dujardin S., Bégard S., Caillierez R., Lachaud C., Delattre L., Carrier S., Loyens A., Galas M.-C., Bousset L., Melki R., Auregan G., Hantraye P., Brouillet E., Buee L., Colin M. 2014. Ectosomes: a new mechanism for non-exosomal secretion of Tau protein. *PLoS One.* V. 9. P. e100760.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100760>
- Ehrnhoefer D.E., Bieschke J., Boeddrich A., Herbst M., Masino L., Lurz R., Engemann S., Pastore A., Wanker E.E. 2008. EG-CG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat. Struct. Mol. Biol.* V. 15. P. 558.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.1437>
- Emmanouilidou E., Melachroinou K., Roumeliotis T., Garbis S.D., Ntzouni M., Margaritis L.H., Stefanis L., Vekrellis K. 2010. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J. Neurosci.* V. 30. P. 6838.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5699-09.2010>
- Faria C., Jorge C.D., Borges N., Tenreiro S., Outeiro T.F., Santos H. 2013. Inhibition of formation of α -synuclein inclusions by mannosyl glycerate in a yeast model of Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* V. 1830. P. 4065.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.015>
- Fernandes J.T., Tenreiro S., Gameiro A., Chu V., Outeiro T.F., Conde J.P. 2014. Modulation of α -synuclein toxicity in yeast using a novel microfluidic-based gradient generator. *Lab. Chip.* V. 14. P. 3949.
<https://doi.org/10.1039/C4LC00756E>
- Fernandez-Funez P., Sanchez-Garcia J., de Mena L., Zhang Y., Levites Y., Khare S., Golde T.E., Rincon-Limas D.E. 2016. Holdase activity of secreted Hsp70 masks amyloid- β 42 neurotoxicity in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 113. P. E5212.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1608045113>
- Franić D., Zubčić K., Boban M. 2021. Nuclear ubiquitin-proteasome pathways in proteostasis maintenance. *Biomolecules.* V. 4. P. 54.
<https://doi.org/10.3390/biom11010054>
- Fusco G., Chen S.W., Williamson P.T.F., Cascella R., Perni M., Jarvis J.A., Cecchi C., Vendruscolo M., Chiti F., Cremades N., Ying L., Dobson C.M., De Simone A. 2017. Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by α -synuclein oligomers. *Science.* V. 358. P. 1440.
<https://doi.org/10.1126/science.aan6160>
- Gauci A.J., Caruana M., Giese A., Scerri C., Vassallo N. 2011. Identification of polyphenolic compounds and black tea extract as potent inhibitors of lipid membrane destabilization by A β 42 aggregates. *J. Alzheimers Dis.* V. 27. P. 767.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111061>
- Gomes L.M.F., Bataglioli J.C., Storr T. 2020. Metal complexes that bind to the amyloid- β peptide of relevance to Alzheimer's disease. *Coordinat. Chem. Rev.* V. 412. P. 213255.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213255>
- Grelle G., Otto A., Lorenz M., Frank R.F., Wanker E.E., Bieschke J. 2011. Black tea theaflavins inhibit formation of toxic amyloid-beta and alpha-synuclein fibrils. *Biochemistry.* V. 50. P. 10624.
<https://doi.org/10.1021/bi2012383>
- Habchi J., Chia S., Galvagnion C., Michaels T.C.T., Bellaiche M.M.J., Ruggeri F.S., Sanguanini M., Idini I., Kumita J.R., Sparr E., Linse S., Dobson C.M., Knowles T.P.J., Vendruscolo M. 2018. Cholesterol catalyses A β 42 aggregation through a heterogeneous nucleation pathway in the presence of lipid membranes. *Nat. Chem.* V. 10. P. 673.
<https://doi.org/10.1038/s41557-018-0031-x>
- Hachiya N., Fulek M., Zajackowska K., Kurpas D., Trypka E., Leszek J. 2021. Cellular prion protein and amyloid- β oligomers in Alzheimer's disease – there are connections? Preprints. 2021050032.
<https://doi.org/10.20944/preprints202105.0032.v1>
- Hamano T., Hayashi K., Shirafuji N., Nakamoto Y. 2018. The implications of autophagy in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* V. 15. P. 1283.
<https://doi.org/10.2174/1567205015666181004143432>
- Hardenberg M., Horvath A., Ambrus V., Fuxreiter M., Vendruscolo M. 2020. Widespread occurrence of the droplet state of proteins in the human proteome. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

- USA. V. 117. P. 33254.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2007670117>
- Hardenberg M.C., Sinnige T., Casford S., Dada S.T., Poudel C., Robinson E.A., Fuxreiter M., Kaminski C.F., Kaminski Schierle G.S., Nollen E.A.A., Dobson C.M., Vendruscolo M. 2021. Observation of an α -synuclein liquid droplet state and its maturation into Lewy body-like assemblies. *J. Mol. Cell Biol.* V. 13. P. 282.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa075>
- Hashimoto M., Masliah E. 1999. Alpha-synuclein in Lewy Body Disease and Alzheimer's Disease. *Brain Pathology.* V. 9. P. 707.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00552.x>
- Hevroni B.L., Major D.T., Dixit M., Mhashal A.R., Das S., Fischer B. 2016. Nucleoside-2', 3'/3', 5'-bis (thio) phosphate antioxidants are also capable of disassembly of amyloid beta 42-Zn (ii)/Cu (ii) aggregates via Zn (ii)/Cu (ii)-chelation. *Organic Biomol. Chem.* V. 14. P. 4640.
<https://doi.org/10.1039/C6OB00613B>
- Hideshima M., Kimura Y., Aguirre C., Kakuda K., Takeuchi T., Choong C.J., Doi J., Nabekura K., Yamaguchi K., Nakajima K., Baba K., Nagano S., Goto Y., Nagai Y., Mochizuki H., Ikenaka K. 2022. Two-step screening method to identify α -synuclein aggregation inhibitors for Parkinson's disease. *Sci. Rep.* V. 12. P. 351.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-04131-9>
- Hijaz B.A., Volpicelli-Daley L.A. 2020. Initiation and propagation of α -synuclein aggregation in the nervous system. *Mol. Neurodegener.* V. 15. P. 19.
<https://doi.org/10.1186/s13024-020-00368-6>
- Hillen H. 2019. The beta amyloid dysfunction (BAD) hypothesis for Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* V. 13. P. 1154.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01154>
- Hurst L.R., Fratti R.A. 2020. Lipid rafts, sphingolipids, and ergosterol in yeast vacuole fusion and maturation. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 8. P. 539.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00539>
- Jackson K., Barisone G.A., Diaz E., Jin L.W., DeCarli C., Despa F. 2013. Amylin deposition in the brain: a second amyloid in Alzheimer disease? *Ann. Neurol.* V. 74. P. 517.
<https://doi.org/10.1002/ana.23956>
- Jacobs H.I.L., Hedden T., Schultz A.P., Sepulcre J., Perea R.D., Amariglio R.E., Papp K.V., Rentz D.M., Sperling R.A., Johnson K.A. 2018. Structural tract alterations predict downstream tau accumulation in amyloid-positive older individuals. *Nat. Neurosci.* V. 21. P. 424.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0070-z>
- Jacquier N., Choudhary V., Mari M., Toulmay A., Reggiori F., Schneider R. 2011. Lipid droplets are functionally connected to the endoplasmic reticulum in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Cell Sci.* V. 124. P. 2424.
<https://doi.org/10.1242/jcs.076836>
- Jomova K., Vondrakova D., Lawson M., Valko M. 2010. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol. Cell Biochem.* V. 345. P. 91.
<https://doi.org/10.1007/s11010-010-0563-x>
- Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K. 2008. Striatal beta-amyloid deposition in Parkinson disease with dementia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* V. 67. P. 155.
<https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31816362aa>
- Kieran D., Hafezparast M., Bohnert S., Dick J.R., Martin J., Schiavo G., Fisher E.M., Greensmith L. 2005. A mutation in dynein rescues axonal transport defects and extends the life span of ALS mice. *J. Cell Biol.* V. 169. P. 561.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200501085>
- König A.S., Rösener N.S., Gremer L., Tusche M., Flender D., Reinartz E., Hoyer W., Neudecker P., Willbold D., Heise H. 2021. Structural details of amyloid β oligomers in complex with human prion protein as revealed by solid-state MAS NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.* V. 296. P. 100499.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100499>
- Konstantoulea K., Louros N., Rousseau F., Schymkowitz J. 2021. Heterotypic interactions in amyloid function and disease. *FEBS J.* V. 289. P. 2025.
<https://doi.org/10.1111/febs.15719>
- Koopman M.B., Ferrari L., Rüdiger S.G.D. 2022. How do protein aggregates escape quality control in neurodegeneration? *Trends Neurosci.* V. 45. P. 257.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.01.006>
- LaFerla F.M., Green K.N., Oddo S. 2007. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* V. 8. P. 499.
<https://doi.org/10.1038/nrn2168>
- Lambert M.P., Velasco P.T., Chang L., Viola K.L., Fernandez S., Lacor P.N., Khoun D., Gong Y., Bigio E.H., Shaw P., De Felice F.G., Krafft G.A., Klein W.L. 2007. Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Abeta. *J. Neurochem.* V. 100. P. 23.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04157.x>
- Li D., Liu C. 2022. Spatiotemporal dynamic regulation of membraneless organelles by chaperone networks. *Trends Cell. Biol.* V. 32. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.08.004>
- Li F., Calingasan N.Y., Yu F., Mauck W.M., Toidze M., Almeida C.G., Takahashi R.H., Carlson G.A., Flint Beal M., Lin M.T., Gouras G.K. 2004. Increased plaque burden in brains of APP mutant MnSOD heterozygous knockout mice. *J. Neurochem.* V. 89. P. 1308.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02455.x>
- Liang C., Savinov S.N., Fejzo J., Eyles S.J., Chen J. 2019. Modulation of amyloid- β 42 conformation by small molecules through nonspecific binding. *J. Chem. Theory Comput.* V. 15. P. 5169.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00599>
- Limbocker R., Staats R., Chia S., Ruggeri F.S., Mannini B., Xu C.K., Perni M., Cascella R., Bigi A., Sasser L.R., Block N.R., Wright A.K., Kreiser R.P., Custy E.T., Meisl G. et al. 2021. Squalamine and its derivatives modulate the aggregation of amyloid- β and α -synuclein and suppress the toxicity of their oligomers. *Front. Neurosci.* V. 15. P. 680026.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680026>
- Linderson E., Beedholm R., Højrup P., Moos T., Gai W., Hendil K.B., Jensen P.H. 2004. Proteasomal inhibition by alpha-synuclein filaments and oligomers. *J. Biol. Chem.* V. 279. P. 12924.
- Lorenzen N., Nielsen S.B., Yoshimura Y., Vad B.S., Andersen C.B., Betzer C., Kaspersen J.D., Christiansen G., Pedersen J.S., Jensen P.H., Mulder F.A., Otzen D.E. 2014. How epigallocatechin gallate can inhibit α -synuclein oligomer toxicity in vitro. *J. Biol. Chem.* V. 289. P. 21299.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.554667>
- Luth E.S., Stavrovskaya I.G., Bartels T., Kristal B.S., Selkoe D.J. 2014. Soluble, prefibrillar α -synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca²⁺(+)-induced mitochondrial

- dysfunction. *J. Biol. Chem.* V. 289. P. 21490.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.545749>
- Macreadie I., Lotfi-Miri M., Mohotti S., Shapira D., Bennett L., Varghese J. 2008. Validation of folate in a convenient yeast assay suited for identification of inhibitors of Alzheimer's amyloid- β aggregation. *J. Alzheimers Dis.* V. 15. P. 391.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2008-15305>
- Margulis B., Tsimokha A., Zubova S., Guzhova I. 2020. Molecular chaperones and proteolytic machineries regulate protein homeostasis in aging cells. *Cells.* V. 9. P. 1308.
<https://doi.org/10.3390/cells9051308>
- Masliash E. 2001. Recent advances in the understanding of the role of synaptic proteins in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *J. Alzheimers Dis.* V. 3. P. 121.
<https://doi.org/10.3233/jad-2001-3117>
- Mizuno H., Fujikake N., Wada K., Nagai Y. 2010. α -Synuclein transgenic *Drosophila* as a model of Parkinson's disease and related synucleinopathies. *Parkinsons Dis.* V. 2011. P. 212706.
<https://doi.org/10.4061/2011/212706>
- Nevzglyadova O.V., Mikhailova E.V., Soidla T.R. 2022. Yeast red pigment, protein aggregates, and amyloidosis: a review. *Cell Tiss. Res.* V. 388. P. 211.
<https://doi.org/10.1007/s00441-022-03609-w>
- Niewiadomska G., Niewiadomski W., Steczkowska M., Gasiorowska A. 2021. Tau oligomers neurotoxicity. *Life (Basel).* V. 11. P. 28.
<https://doi.org/10.3390/life11010028>
- Nygaard H.B., van Dyck C.H., Strittmatter S.M. 2014. Fyn kinase inhibition as a novel therapy for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* V. 6. P. 8.
<https://doi.org/10.1186/alzrt238>
- Opazo C., Huang X., Cherny R.A., Moir R.D., Roher A.E., White A.R., Cappai R., Masters C.L., Tanzi R.E., Inestrosa N.C., Bush A.I. 2002. Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease beta-amyloid. Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol, and biological reducing agents to neurotoxic H(2)O(2). *J. Biol. Chem.* V. 277. P. 40302.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M206428200>
- Palhano F.L., Lee J., Grimster N.P., Kelly J.W. 2013. Toward the molecular mechanism(s) by which EGCG treatment remodels mature amyloid fibrils. *J. Am. Chem. Soc.* V. 135. P. 7503.
<https://doi.org/10.1021/ja3115696>
- Paslawski W., Mysling S., Thomsen K., Jorgensen T.J., Otzen D.E. 2014. Co-existence of two different α -synuclein oligomers with different core structures determined by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* V. 53. P. 7560.
<https://doi.org/10.1002/anie.201400491>
- Pena-Diaz S., Ventura S. 2022. One ring is sufficient to inhibit α -synuclein aggregation. *Neural Regen. Res.* V. 17. P. 508.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.320973>
- Penke B., Bogár F., Paragi G., Gera J., Fülöp L. 2019. Key peptides and proteins in Alzheimer's disease. *Curr. Protein Pept. Sci.* V. 20. P. 577.
<https://doi.org/10.2174/1389203720666190103123434>
- Penke B., Szűcs M., Bogár F. 2020. Oligomerization and conformational change turn monomeric β -Amyloid and tau proteins toxic: their role in Alzheimer's pathogenesis. *Molecules.* V. 25. P. 1659.
<https://doi.org/10.3390/molecules25071659>
- Perni M., Flagmeier P., Limbocker R., Cascella R., Aprile F.A., Galvagnion C., Heller G.T., Meisl G., Chen S.W., Kumita J.R., Challa P.K., Kirkegaard J.B., Cohen S.I.A., Mannini B., Barbut D. et al. 2018. Multistep inhibition of α -synuclein aggregation and toxicity *in vitro* and *in vivo* by trodusquemine. *ACS Chem. Biol.* V. 13. P. 2308.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00466>
- Perni M., van der Goot A., Limbocker R., van Ham T.J., Aprile F.A., Xu C.K., Flagmeier P., Thijssen K., Sormanni P., Fusco G., Chen S.W., Challa P.K., Kirkegaard J.B., Laine R.F., Ma K.Y. et al. 2021. Comparative studies in the A30P and A53T α -synuclein *C. elegans* strains to investigate the molecular origins of Parkinson's disease. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 9. P. 552549.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.552549>
- Rajasekhar K., Suresh S.N., Manjithaya R., Govindaraju T. 2015. Rationally designed peptidomimetic modulators of $\alpha\beta$ toxicity in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* V. 30. P. 8139.
<https://doi.org/10.1038/srep08139>
- Russo R., Borghi R., Markesbery W., Tabaton M., Piccini A. 2005. Niprylisin decreases uniformly in Alzheimer's disease and in normal aging. *FEBS Lett.* V. 579. P. 6027.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.09.054>
- Sangkaew A., Kojornna T., Tanahashi R., Takagi H., Yompakdee C. 2022. A novel yeast-based screening system for potential compounds that can alleviate human α -synuclein toxicity. *J. Appl. Microbiol.* V. 132. P. 1409.
<https://doi.org/10.1111/jam.15256>
- Santos J., Pallarès I., Ventura S. 2022. Is a cure for Parkinson's disease hiding inside us? *Trends Biochem. Sci.* V. 19. P. S0968-0004(22)00025-1.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.02.001>
- Schepers J., Behl C. 2021. Lipid droplets and autophagy-links and regulations from yeast to humans. *J. Cell Biochem.* V. 122. P. 602.
<https://doi.org/10.1002/jcb.29889>
- Scudamore O., Ciossek T. 2018. Increased oxidative stress exacerbates α -synuclein aggregation *in vivo*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* V. 77. P. 443.
<https://doi.org/10.1093/jnen/nly024>
- Silva J.L., Vieira T.C., Cordeiro Y., de Oliveira G.A.P. 2022. Nucleic acid actions on abnormal protein aggregation, phase transitions and phase separation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* V. 73. P. 102346.
<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2022.102346>
- Simonsen A., Wollert T. 2022. Don't forget to be picky – selective autophagy of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Cell Biol.* V. 75. P. 102064.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2022.01.009>
- Stefani M., Dobson C.M. 2003. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution. *J. Mol. Med. (Berl.)*. V. 81. P. 678.
<https://doi.org/10.1007/s00109-003-0464-5>
- Stefanis L. 2012. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* V. 2. P. a009399.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399>
- Su L.J., Auluck P.K., Outeiro T.F., Yeager-Lotem E., Kritzer J.A., Tardiff D.F., Strathearn K.E., Liu F., Cao S., Hamamichi S., Hill K.J., Caldwell K.A., Bell G.W., Fraenkel E., Cooper A.A. et al. 2010. Compounds from an unbiased chemical screen reverse both ER-to-Golgi trafficking defects and mito-

- chondrial dysfunction in Parkinson's disease models. *Dis. Model. Mech.* V. 3. P. 194.
<https://doi.org/10.1242/dmm.004267>
- Subedi S., Sasidharan S., Nag N., Saudagar P., Tripathi T. 2022. Amyloid cross-seeding: mechanism, implication, and inhibition. *Molecules.* V. 27. P. 1776.
<https://doi.org/10.3390/molecules27061776>
- Tang Y., Zhang D., Liu Y., Zhang Y., Zhou Y., Chang Y., Zheng B., Xu A., Zheng J. 2022a. A new strategy to reconcile amyloid cross-seeding and amyloid prevention in a binary system of α -synuclein fragmental peptide and hIAPP. *Protein Science.* V. 31. P. 485.
<https://doi.org/10.1002/pro.4247>
- Tang Y., Zhang D., Zhang Y., Liu Y., Miller Y., Gong K., Zheng J. 2022b. Cross-seeding between A β and SEVI indicates a pathogenic link and gender difference between Alzheimer diseases and AIDS. *Communications Biology.* V. 5. P. 417.
<https://doi.org/10.1038/s42003-022-03343-7>
- Tanguy E., Wang Q., Moine H., Vitale N. 2019. Phosphatidic acid: from pleiotropic functions to neuronal pathology. *Front. Cell Neurosci.* V. 13. P. 2.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00002>
- Tardiff D.F., Jui N.T., Khurana V., Tambe M.A., Thompson M.L., Chung C.Y., Kamadurai H.B., Kim H.T., Lancaster A.K., Caldwell K.A., Caldwell G.A., Rochet J.C., Buchwald S.L., Lindquist S. 2013. Yeast reveal a druggable Rsp5/Nedd4 network that ameliorates α -synuclein toxicity in neurons. *Science.* V. 342. P. 979.
<https://doi.org/10.1126/science.1245321>
- Tavanti F., Pedone A., Menziani M.C. 2020. Insights into the effect of curcumin and (–)-epigallocatechin-3-gallate on the aggregation of A β (1–40) monomers by means of molecular dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. P. 5462.
<https://doi.org/10.3390/ijms21155462>
- Tenreiro S., Munder M.C., Alberti S., Outeiro T.F. 2013. Harnessing the power of yeast to unravel the molecular basis of neurodegeneration. *J. Neurochem.* V. 127. P. 438.
<https://doi.org/10.1111/jnc.12271>
- Thellung S., Corsaro A., Nizzari M., Barbieri F., Florio T. 2019. Autophagy activator drugs: anew opportunity in neuroprotection from misfolded protein toxicity. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. P. 901.
<https://doi.org/10.3390/ijms20040901>
- Tuite M.F. 2019. Yeast models of neurodegenerative diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* V. 168. P. 351.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.07.001>
- Vernon R.M., Chong P.A., Tsang B., Kim T.H., Bah A., Farber P., Lin H., Forman-Kay J.D. 2018. Pi-Pi contacts are an overlooked protein feature relevant to phase separation. *Elife.* V. 7. P. e31486.
<https://doi.org/10.7554/eLife.31486>
- Villar-Piqué A., da Fonseca T.L., Sant'Anna R., Szegő É.M., Fonseca-Ornelas L., Pinho R., Carija A., Gerhardt E., Masaracchia C., Abad G.E., Rossetti G., Carloni P., Fernández C.O., Foguel D., Milosevic I. et al. 2016. Environmental and genetic factors support the dissociation between α -synuclein aggregation and toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 113. P. E6506.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1606791113>
- Vivoli Vega M., Cascella R., Chen S.W., Fusco G., De Simone A., Dobson C.M., Cecchi C., Chiti F. 2019. The toxicity of misfolded protein oligomers is independent of their secondary structure. *ACS Chem. Biol.* V. 14. P. 1593.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00324>
- Volles M.J., Lee S.J., Rochet J.C., Shtilerman M.D., Ding T.T., Kessler J.C., Lansbury P.T. Jr. 2001. Vesicle permeabilization by protofibrillar α -synuclein: implications for the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Biochemistry.* V. 40. P. 7812.
<https://doi.org/10.1021/bi0102398>
- Wang Y., Westermarck G.T. 2021. The amyloid forming peptide islet amyloid polypeptide and amyloid β interact at the molecular level. *Int. J. Mol. Sci.* V. 22. P. 11153.
<https://doi.org/10.3390/ijms222011153>
- Wells C., Brennan S.E., Keon M., Ooi L. 2021. The role of amyloid oligomers in neurodegenerative pathologies. *Int. J. Biol. Macromol.* V. 181. P. 582.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.113>
- Wells C., Brennan S.E., Keon M., Saksena N.K. 2019. Prionoid proteins in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Neurosci.* V. 12. P. 271.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00271>
- Wentink A., Nussbaum-Krammer C., Bukau B. 2019. Modulation of amyloid states by molecular chaperones. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* V. 11. P. a033969.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033969>
- Xue W.F., Hellewell A.L., Hewitt E.W., Radford S.E. 2010. Fibril fragmentation in amyloid assembly and cytotoxicity. *Prion.* V. 4. P. 20.
<https://doi.org/10.4161/pri.4.1.11378>
- Youn K., Ho C., Jun M. 2022. Multifaceted neuroprotective effects of (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies focused on β -amyloid peptide. *Food Sci. Human Wellness.* V. 11. P. 483.
<https://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.12.006>
- Younan N.D., Chen K.F., Rose R.S., Crowther D.C., Viles J.H. 2018. Prion protein stabilizes amyloid- β (β A) oligomers and enhances A β neurotoxicity in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* V. 293. P. 13090.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003319>
- Young L.M., Mahood R.A., Saunders J.C., Tu L.H., Raleigh D.P., Radford S.E., Ashcroft A.E. 2015. Insights into the consequences of co-polymerisation in the early stages of IAPP and A β peptide assembly from mass spectrometry. *Analyst.* V. 140. P. 6990.
<https://doi.org/10.1039/c5an00865d>
- Zhang S., Liu Y.Q., Jia C., Lim Y.J., Feng G., Xu E., Long H., Kimura Y., Tao Y., Zhao C., Wang C., Liu Z., Hu J.J., Ma M.R., Liu Z. et al. 2021. Mechanistic basis for receptor-mediated pathological α -synuclein fibril cell-to-cell transmission in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 118. P. e2011196118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2011196118>
- Zhang Y., Zhang M., Liu Y., Zhang D., Tang Y., Ren B., Zheng J. 2021. Dual amyloid cross-seeding reveals steric zipper-facilitated fibrillization and pathological links between protein misfolding diseases. *J. Mat. Chem B.* V. 9. P. 3300.
<https://doi.org/10.1039/D0TB0295K>
- Zhang Y., Zhao Y., Zhang L., Yu W., Wang Y., Chang W. 2019. Cellular prion protein as a receptor of toxic amyloid- β 42 oligomers is important for Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* V. 13. P. 339.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00339>

Molecular Mechanisms Underlying Alzheimer's and Parkinson's Diseases and the Potential Possibility of their Neutralization

O. V. Nevzglyadova^{a, *}, E. V. Mikhailova^a, and T. R. Soidla^a

^aInstitute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064 Russia

**e-mail: oneva43@yahoo.com*

Different protein forms inevitably load up in the cell under the influence of external and internal factors. With aging, the activity of chaperones and other components of the cell protein quality control machinery decreases. This results in accumulation of misfolded proteins with altered conformation. The most drastic alteration is the conversion of the active soluble molecules to the insoluble and inactive amyloid. Such a conformation shift of proteins is considered to lie behind the neurodegeneration process. A number of studies are devoted to neurodegeneration, but many details of the process still need to be clarified. In this review we outline some modern views on molecular mechanisms underlying the pathogenesis of the most widespread Alzheimer and Parkinson diseases. These are based on a series of interactions between Abeta and alfa-synuclein and membrane receptors and are modulated by phase separation and cross-seeding with other cell prions. Special attention is paid to natural polyfunctional compounds as promising therapeutic agents.

Keywords: amyloid, anti-amyloid compounds, non-membrane organelles, cross-seeding