

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 577.29

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
О ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРАН.А. Стефанова¹, Н.Г. Колосова^{1,2,*}

¹ Сектор молекулярных механизмов старения, Институт цитологии и генетики, СО РАН;
Россия, 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 10;

² кафедра цитологии и генетики, биологическое отделение, Новосибирский государственный университет;
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

* e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, которое становится причиной деменции на фоне атрофических изменений мозга. Различают две формы БА: наследственную (НФБА; ~5% всех случаев заболевания, развивается до 65 лет, чаще — до 40–50 лет) и спорадическую (СФБА; ~95% всех случаев заболевания, развивается после 65 лет). Выявление генетических детерминант развития НФБА, доказательство нейротоксического действия пептида бета-амилоида (amyloid beta, A β) как центрального события в каскаде патологических процессов существенно расширили представления о молекулярно-генетических механизмах заболевания. Однако вопрос о том, является ли накопление A β иницирующим фактором развития наиболее распространенной СФБА остается открытым. Растет количество аргументов в пользу того, что гиперпродукция A β становится вторичным, сопутствующим событием патологических процессов БА: синаптической недостаточности, усиленного фосфорилирования тау-белка, нейровоспаления, гибели нейронов и снижения когнитивных функций. Как один из иницирующих факторов риска развития БА рассматривается митохондриальная дисфункция, следствием которой становится снижение синтеза АТФ, развитие окислительного стресса. Однако конкретные молекулярно-генетические механизмы развития БА остаются неясными. Это обусловлено отсутствием адекватных биологических моделей для изучения механизмов заболевания и объективной оценки эффективности патогенетически обоснованных способов профилактики и лечения БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, гиперфосфорилирование тау-белка, синапсы, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, обзор.

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная сенильная деменция, которая развивается на фоне атрофических изменений мозга [1]. Эффективных способов профилактики и лечения БА нет, заболеваемость растет по мере увеличения продолжительности жизни и старения населения развитых и развивающихся стран. По данным ВОЗ, в мире более 35 млн человек страдают БА, а к 2050 г., по прогнозам, таких больных будет более 115 млн [2]. Принципиальным фактором риска развития БА является пожилой возраст. Проблемы ранней диагностики БА обусловлены, прежде всего, сходством проявлений снижения когнитивных способностей у больных БА и у людей при нормальном старении. Так, незначительные нарушения памяти на недавние события, трудности в запоминании новой информации являются ранними симптомами проявлениями БА. Прогрессирующее ухудшение памяти, интеллекта в течение всего нескольких последующих лет, протекающее у людей с БА на фоне атрофии мозга, приводят к полному распаду личности и фатальному исходу, как правило, от различного рода осложнений, например, пневмонии [3].

Различают две формы БА: наследственную (НФБА), которая развивается до 65 лет, чаще — до 40–50 лет, и спорадическую (СФБА), которая развивается после 65 лет. Ключевыми признаками БА становятся накопление нейротоксических форм пептида бета-амилоида (amyloid beta, A β), приводящее к образованию амилоидных бляшек, гиперфосфорилирование тау-белка и формирование нейрофибриллярных клубков, синаптическая недостаточность, а также гибель нейронов, воспаление, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. В ходе усиленных исследований патогенеза БА в течение последних 20 лет было выдвинуто несколько гипотез её этиологии, определены генетические факторы риска развития заболевания, однако конкретные молекулярно-генетические механизмы заболевания остаются неясными. В условиях прогрессирующего увеличения продолжительности жизни и связанного с ним роста количества людей, страдающих БА, выяснение фундаментальных механизмов заболевания и разработка способов его коррекции приобрели особую актуальность.

Генетические факторы риска болезни Альцгеймера

Генетическая предрасположенность — четко установленный фактор риска БА [4, 5]. Первым выявленным геном, ассоциированным с БА, стал кодирующий белок предшественник бета-амилоида *APP* в локусах 21q21.2–21q21.3 [6]. Обнаружено 25 патогенетических мутаций *APP*, ассоциированных с БА, с которыми связано около 13–16% всех случаев заболеваемости НФБА [4]. Дупликации *APP*, которые становятся причиной НФБА, обнаружены и у людей с синдромом Дауна [7], у которых характерная для БА деменция развивается после 40 лет.

Большинство случаев НФБА (по разным данным от 18 до 70%) связано с мутацией в локусе 14q24.3 гена *PSEN1*, кодирующего белок пресенилин-1, компонента γ -секретазы [4]. На сегодня известно 185 мутаций *PSEN1*, при которых заболевание развивается в среднем в возрасте 45 лет и быстро прогрессирует [4]. У больных НФБА с мутациями *PSEN2* в локусах 1q31–q42 (обнаружено 12 мутаций) заболевание развивается позже (в среднем в 54 года). Такие больные живут дольше и заболевание проявляется с более вариабельной пенетрантностью [8].

Важной вехой в исследовании патогенеза СФБА стало открытие роли гена, кодирующего аполипротеин Е (АпоЕ) [4]. Помимо своей главной функции — транспорта холестерина в центральной нервной системе (ЦНС) — АпоЕ также участвует в метаболизме А β , его агрегации и накоплении. Ген *APOE*, расположенный на 19-й хромосоме, имеет три аллеля: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$. Среди больных СФБА распространенность аллеля $\epsilon 4$ существенно выше, чем среди здоровых людей, что позволило рассматривать его присутствие как значимый фактор риска заболевания [6]. Однако у многих больных аллель $\epsilon 4$ отсутствует и, напротив, имеется у многих здоровых. Полагают, что *APOE* $\epsilon 2$ снижает риск развития БА [4].

Как фактор риска БА рассматривается и мутация в локусах 8p21–p12 кластера (*CLU*) — другого аполипопротеина, участвующего в процессе клиренса А β [9]. Выявлена корреляция между повышением уровня *CLU* и скоростью снижения когнитивных способностей [10]. Другим геном-кандидатом, ассоциированным с БА, является *ABCA7* [4] — АТФ-связанный переносчик, который участвует в транспорте липидов через клеточную мембрану и может подавлять фагоцитоз. Согласно результатам полногеномного анализа ассоциаций (Genome-wide association studies), идентифицированные генетические факторы риска СФБА функционально можно разделить на три перекрывающиеся группы/пути [11]: 1) клеточно-синаптическое функционирование (*BIN1*, *PICALM*, *CD33* и *SORL1*), 2) иммунная система (*TREM2*, *CR1*, *CD33* и *CLU*) и 3) гены, связанные с метаболизмом липидов (*APOE*,

ABCA7, *CLU*). Непосредственное взаимовлияние этих путей, как и их связь с накоплением А β , определить достаточно трудно, но результаты недавних исследований показали, что развитие А β -патологии ассоциировано с изменением уровня белков, связанных с эндосомально/лизосомальной активностью, активацией микроглии, функциями синапсов [12]. В крайне редких случаях развитие СФБА может быть ассоциировано с мутацией гена, кодирующего белок предшественник бета-амилоида (*APP*) (rs63750847) [4], а также *PSEN1*, *PSEN2* [13]. В ряду крайне редких выделяют также вариант rs75932628 в гене *TREM2*, участвующем в регуляции фагоцитарной активности и/или воспалительного ответа [4, 5].

Таким образом, обнаружение генов-кандидатов, ответственных за развитие БА, создает основу для формирования представлений о природе этого заболевания, однако функциональная роль выявленных мутаций и полиморфизмов в патогенезе БА для большинства генов остается неизвестной.

Патогенез болезни Альцгеймера

Накопление А β как центральное событие в патогенезе болезни Альцгеймера

На основании исследований генетических форм БА и синдрома Дауна, а также выявленных нейротоксических эффектов А $\beta 42$, в начале 90-х гг. была сформулирована гипотеза «амилоидного каскада» [12], которая доминирует и сегодня. Согласно этой гипотезе, накопление в результате нарушения процессинга *APP* токсического А β -пептида прямо или опосредованно запускает каскад патологических процессов: нарушение функций синапсов и клеточной коммуникации, активацию клеток глии, нарушения ионного гомеостаза, окислительные повреждения, дисфункцию митохондрий, гиперфосфорилирование тау-белка, образование нейрофибриллярных клубков и, в конечном счете, развитие деменции [2, 14].

А β -пептиды длиной 36–43 аминокислоты — естественные продукты метаболизма *APP*, представителя семейства крупных трансмембранных белков [7]. В отличие от *APP*, остальные в высокой степени гомологичные с *APP* представители этого семейства белков — *APLP1* и *APLP2* — не содержат последовательности А β . В нейронах *APP* секретируется в больших количествах и метаболизируется крайне быстро [6]. Протеолиз *APP* осуществляется по двум альтернативным путям, по одному из которых генерируется А β . Не амилоидный путь инициируется α -секретазой, которая расщепляет *APP* на большой внеклеточный домен *APP* (sAPP α) и концевой фрагмент С83, который затем расщепляется γ -секретазой на внеклеточный белок р3 и амилоидный внутриклеточный домен (AICD). Амилоидный путь инициируется β -секретазой, которая

расщепляет APP на короткий внеклеточный домен sAPP β и концевой фрагмент C99, который также под воздействием γ -секретазы образует A β и AICD. После расщепления α - и β -секретазами sAPP α и sAPP β , соответственно, секретируются фрагменты APP [1, 4].

APP синтезируется и гликолизуется в эндоплазматическом ретикулуме, затем переносится в комплекс Гольджи для созревания перед транспортом к клеточной поверхности. Молекула APP сразу после синтеза может активно фосфорилироваться и затем продвигается к мембране, где от нее отщепляются A β -пептиды, среди которых преобладают мономеры A β 40 [4, 6]. Предполагается, что в физиологических условиях A β участвует в модуляции ионных каналов, активации киназ, регуляции транспорта холестерина, защищает другие белки от окислительных повреждений, участвует в процессах обучения и памяти [7]. Нарушение баланса между продукцией и клиренсом A β приводит к его усиленному накоплению в мозге. A β спонтанно агрегируется в несколько физических форм. Одна из них состоит из олигомеров (от 2 до 6 пептидов), которые объединяются в промежуточные группы [15]. Также A β может образовывать фибриллы, которые собираются в β -листы, состоящие из нерастворимых тяжей, и накапливаться, формируя бляшки, на стенках церебральных сосудов и в паренхиме головного мозга. В настоящее время растворимые олигомеры и промежуточные амилоиды рассматриваются как наиболее нейротоксические формы A β [16].

Чрезвычайная токсичность A β для нейронов впервые была показана в работах *in vitro* [7] и подтверждена в исследованиях *in vivo*. Так, показано, что гиперэкспрессия мутантного человеческого APP у мышей вызывает к возрасту 4–6 мес. развитие деструктивных изменений нейронов и протекает на фоне накопления A β -пептида, дисфункции синапсов [17] и воспалительных процессов [18]. Регуляция уровня A β осуществляется инсулиновой протеазой и неприлизин-подобной протеазой. Инсулиновая протеаза участвует в процессах деградации небольших пептидов, таких как инсулин и мономеры A β [19]. Неприлизин — заякоренная в мембране эндопептидаза цинка — участвует в процессах деградации мономеров и олигомеров A β [20]. Снижение уровня неприлизина рассматривается как причина накопления A β в мозге и гибели нейронов, которую связывают с активацией олигомерными формами A β кальциевых каналов и облегченным входом Ca²⁺ в нейроны через NMDA-рецепторы и, соответственно, активацией свободнорадикального окисления липидов мембран нейронов [21]. По другим данным, гибель нейронов может быть следствием активации APP и A β пептидами экспрессии генов-индукторов апоптоза [22].

Токсическое накопление A β как иницирующий фактор развития болезни Альцгеймера: аргументы за и против

Доказательство нейротоксического действия A β , обусловленного его способностью напрямую или опосредованно запускать различные внутриклеточные сигнальные каскады [7], послужило весомым основанием считать накопление A β центральным событием в патогенезе БА. Закономерно, что были предприняты масштабные исследования, направленные на поиск препаратов, способных вызывать снижение уровня A β и содержания амилоидных бляшек в мозге [7]. Они существенно расширили представления о молекулярно-генетических механизмах заболевания, но ожиданий не оправдали и поставили на повестку дня вопрос о том, является ли накопление A β иницирующим фактором развития БА. Действительно, в последние годы растет количество аргументов в пользу того, что гиперпродукция A β не становится пусковым моментом в развитии наиболее распространенной СФБА [3, 23]. В этой связи далее мы остановимся на результатах исследований, поддерживающих различные представления о патогенезе заболевания.

Диффузные и фибриллярные бляшки, состоящие в основном из пептида A β , и нейрофибриллярные клубки — конечные продукты гиперфосфорилирования тау-белка — основные нейропатологические проявления БА [12], роль которых в патогенезе БА широко обсуждается. Ещё в ранних работах была показана корреляция между наличием амилоидных бляшек и когнитивными нарушениями [24]. Но позднее было установлено, что снижение когнитивных способностей в большей степени коррелирует с увеличением количества нейрофибриллярных клубков, уменьшением плотности синапсов и гибелью нейронов [25]. Действительно, токсическое действие агрегированных и олигомерных форм тау-белка на нейроны доказано в исследованиях *in vitro* [26]. Тем не менее, накапливается все больше свидетельств того, что образование нейрофибриллярных клубков в нейронах становится лишь маркерным событием в нейродегенеративных процессах [25]. Все больше подтверждений находит и представление о том, что амилоидные бляшки не являются причиной гибели нейронов и синапсов, как это считалось ранее [3]. Так, в пользу этих заключений свидетельствуют результаты исследования 97 пожилых людей без клинических симптомов БА (средний возраст 84 года) [27]. В зависимости от использованного критерия у 20–40% когнитивно полноценных пожилых людей были выявлены амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. С возрастом у них росло количество нейрофибриллярных клубков, но связи между формированием бляшек и возрастом выявлено не было.

Формирование нейрофибриллярных клубков характерно и для других типов таупатий, но принято считать, что их наличие вкупе с амилоидными

бляшками является обязательным нейрпатологическим маркером БА [12]. При этом опосредованная Аβ патология по времени предшествует развитию тау-ассоциированной нейрпатологии. Аβ может контролировать расщепление, фосфорилирование тау-белка и, соответственно, принимать непосредственное участие в генерации нейрофибриллярных клубков. Фосфорилирование тау регулируется рядом киназ, включая циклинзависимую киназу 5 (Cdk5) и изоформу киназы гликогенсинтазу-b (GSK3b), при этом обе киназы могут быть активированы Аβ-пептидом [6]. Стимуляция расщепления тау растворимыми формами Аβ-пептида может происходить путем активации каспазы 3, каспазы 9 и кальпаина [6]. В то же время предполагается, что активация каспаз может быть ответной реакцией на токсические уровни гиперфосфорилированного тау-белка [28]. Эти результаты послужили основанием считать тау-белок важным медиатором нейротоксических эффектов Аβ.

В норме тау-белок обеспечивает стабильность микротрубочек, участвует в транспорте клеточных органелл и везикул, регулирует рост аксонов и дендритов [25]. N-концевой фрагмент тау-белка взаимодействует с плазматической мембраной и цитоскелетными белками нейрона, принимает участие в сигнальной трансдукции. Подобно олигомерам пептида Аβ, нерастворимые формы гиперфосфорилированного тау-белка агрегируются, что приводит к структурным нарушениям микротрубочек и их дезорганизации [26]. Следствием этого становится развитие транспортного коллапса, блокада транспортных путей в нейроне и, в конечном счете, гибель клетки. Окислительный стресс, нарушение фолдинга и деградации поврежденных белков, регуляции клеточного цикла — типичные проявления старения мозга — способствуют усиленному накоплению Аβ- и тау-белка при БА [23].

Синаптическая недостаточность и гибель нейронов становятся одними из наиболее ранних событий при развитии БА [25]. По мере прогрессирования заболевания плотность синапсов диспропорционально снижается относительно нейронов, и её снижение коррелирует с развитием деменции [29]. В нано- и микромолярных концентрациях Аβ вызывает нарушение возбуждающей синаптической передачи сигнала, ингибирует долговременную потенцию [7, 17]. Эффекты Аβ могут быть обусловлены его токсическим действием на рецепторы глутаматергических нейромедиаторов. Аβ облегчает эндоцитоз рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAr) и α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты (AMPAr), что приводит к нарушению баланса между долговременной потенцией и долговременной депрессией [1, 25]. Нарушение активности рецепторов глутамата приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, который, в свою очередь, активирует кальцинейрин [30]. На животных — моделях с гиперэкспрессией APP — показано, что

снижение плотности синапсов и их дисфункция могут быть обусловлены нарушением динамики митохондрий в синапсах, их транспорта и функций [31]. Примечательно, что эти механизмы — кальциевая дисрегуляция, дисфункция митохондрий, регуляция Cdk5 киназы [32] и активация каспаз [33] — физиологически взаимосвязаны и могут быть опосредованы эффектами тау-белка.

Окислительный стресс и дисфункция митохондрий в патогенезе болезни Альцгеймера

В качестве одного из фундаментальных молекулярных механизмов патогенеза возраст-зависимых заболеваний, в том числе БА, рассматривается окислительный стресс — нарушение баланса в системах генерации и детоксикации активных форм кислорода (АФК). Митохондрии — основные источники АФК — становятся центральным звеном в цепи событий, приводящих к запуску окислительного стресса. Усиление генерации АФК при этом приводит к активации путей внутриклеточной передачи сигналов, ответственных за запуск программы адаптивного ответа клетки, который обеспечивается через индукцию или репрессию разных сочетаний редокс-зависимых генов [34]. Как показывают исследования последних лет, нарушения координации в редокс-зависимых сигнальных путях могут вносить больший вклад в старение, чем накопление окислительных повреждений макромолекул [35].

В последние годы становится очевидным, что дисфункция митохондрий может быть одним из ключевых факторов, инициирующих развитие БА [4]. Согласно гипотезе «митохондриального каскада» [36], снижение синтеза АТФ, нарушение баланса генерации и детоксикации АФК приводят к чрезмерной продукции Аβ, который, в свою очередь, может напрямую оказывать токсическое действие на митохондрии, усугубляя нейродегенеративные процессы. Запуск «порочного круга» нейродегенерации способствует гиперфосфорилированию тау-белка, дисфункции синапсов и апоптозу. Следствием митохондриальной дисфункции становится подавление энергоемких процессов в нейронах, повреждение свободными радикалами мембранных структур клеток, нейровоспаление, нарушение синаптической передачи сигналов, увеличение высвобождения глутамата из пресинаптических терминалей, снижение пластичности синаптических контактов и, в конечном счете, гибель нейронов [37, 38]. Усугубляет нейродегенеративные процессы способность Аβ запускать различные внутриклеточные сигнальные каскады. Так, в мозге больных БА Аβ накапливается в митохондриях и нарушает активность ферментов гликолиза и цикла Кребса, активизирует продукцию АФК [22]. Предполагается, что на начальных стадиях развития БА накопление Аβ и гиперфосфорилирование тау-белка может быть вызвано защитной реакцией клетки на окислительный стресс [39].

Примечательно, что тау-белок и Аβ действуют синергично, приводя к нарушению окислительного фосфорилирования, при этом на регуляцию активности комплекса I влияет тау-белок, а комплекса IV — Аβ [25]. Следствием прямого связывания Аβ и APP с митохондриальной мембраной становится нарушение энергетического метаболизма [22]. При этом APP накапливается преимущественно на каналах импорта белков из цитозоля в митохондриальный матрикс. Взаимодействуя с митохондриальной мембраной, APP формирует стабильные комплексы с транслоказой TOM40 и комплексы с TOM40/TIM23 (транслоказами внешней и внутренней митохондриальной мембран) [40]. Это обуславливает подавление импорта в митохондрии кодируемых ядерным геном белков: субъединиц IV и Vb цитохром-оксидазы, что приводит к увеличению продукции митохондриями перекиси водорода [40]. Связывание гема пептидом Аβ приводит к его дефициту в клетке, что способствует развитию нарушений в гем-содержащем IV комплексе дыхательной цепи митохондрий [41].

Окислительные повреждения, а также изменения структуры митохондриальных белков в результате накопления мутаций в мтДНК при развитии БА приводят к существенному снижению эффективности переноса электронов по дыхательной цепи и синтеза АТФ, к увеличению вероятности образования АФК и энергетическому дефициту [22]. В этих условиях интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов, ведущие к нарушению структурной организации липидного бислоя мембран и дальнейшему нарушению важнейших клеточных функций, росту внутриклеточной концентрации ионов кальция, активации протеолитических ферментов, вызывающих деградацию белков цитоскелета. Все это способствует запуску апоптоза и снижению плотности нейронов. Активации высвобождения митохондриальных апоптотических факторов способствует и Аβ за счет прямого или опосредованного воздействия на регуляторные белки: p53, Akt, Bad, Bax, Bcl-x(L) и др. [42]. Увеличение интенсивности воздействия суицидных сигналов на митохондрии способствует снижению митохондриального трансмембранного потенциала, гиперпродукции АФК и высвобождению из митохондрий факторов, инициирующих механизмы реализации апоптоза.

Негативное влияние на функции митохондрий оказывают также и нарушения внутриклеточной динамики митохондрий, процессов их деления и слияния [25]. В тканях мозга больных БА обнаружено, что олигомерные формы Аβ взаимодействуют с динамин-подобным белком-1 (Drp1), ключевым белком, участвующим в процессе деления митохондрий [43]. Выявлены изменения экспрессии генов, вовлеченных в процессы деления митохондрий (DRP1 и FIS1) и их слияния (MFN1, MFN2, OPA1 и TOM40) [22, 43]. Ассоциированная с БА высокая активность митофагии в нейронах, как и ослабление

элиминации митохондрий со структурно-функциональными нарушениями, способствует смещению баланса между функционально полноценными и дефектными митохондриями в пользу последних.

Механизмы, инициирующие нарушение функций митохондрий, причинно-следственная связь между дисфункцией митохондрий и активацией токсического Аβ, гиперфосфорилированием тау-белка остаются недостаточно изученными. Такая ситуация обусловлена невозможностью исследовать эти вопросы на людях, тем более — на ранних доклинических стадиях развития у них БА, а также отсутствием адекватных биологических моделей. Работа по созданию моделей активно ведется с момента выявления генетических факторов БА (с 90-х гг. XX в.). Среди них доминируют моногенные: это или трансгенные животные, или животные с нокаутом генов, или животные с определенными мутациями [2]. Такой подход позволяет приблизиться к пониманию вклада конкретного гена в развитие признака, но не воспроизводит все фенотипические проявления такого заболевания полигенной природы как БА. Более того, все эти модели отличают повышение экспрессии генов и мутации, характерные для НФБА, на которую приходится лишь около 5% всех случаев заболевания. Создание новых моделей, воспроизводящих наиболее распространенную спорадическую форму БА — сложная задача, но именно такой подход представляется оптимальным для поиска и испытания новых способов терапии и профилактики.

Перспективной моделью СФБА может служить созданная в ИЦиГ СО РАН линия крыс OXYS, ускоренное старение мозга которых ассоциировано с развитием ключевых патогенетических и «клинических» признаков СФБА [44–50]. Их последовательность: дисфункция митохондрий, гиперфосфорилирование тау-белка, синаптическая недостаточность, деструктивные изменения нейронов, нарушения поведения и снижение когнитивных функций на ранних стадиях и их прогрессия на фоне повышения уровня APP, усиленного накопления Аβ и образование амилоидных бляшек в мозге — соответствует современным представлениям о патогенезе СФБА у людей. Отсутствие в геноме крыс OXYS характерных для ранней формы БА мутаций в генах *App*, *Psen1* и *Psen2* [49] дает возможность заключить, что исследования на этой уникальной модели СФБА позволят получить новые фундаментальные знания о молекулярно-генетических предпосылках развития заболевания, выявить его предикторы и проводить поиск новых потенциальных молекулярных мишеней для терапевтических воздействий, направленных на профилактику и, возможно, лечение заболевания.

Работа поддержана бюджетным проектом ИЦиГ СО РАН VI.53.2.4, грантом Правительства Российской Федерации 14.B25.31.0033 и грантами РФФИ (15-04-01938 и 15-04-06066).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Querfurth H.W., LaFerla F.M.* Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. N 4. P. 329–344.
2. *Morley J.E., Armbrrecht H.J., Farr S.A., Kumar V.B.* The senescence accelerated mouse (SAMP8) as a model for oxidative stress and Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822. N 5. P. 650–656.
3. *Drachman D.A.* The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2014. Vol. 10. N 3. P. 372–380.
4. *Ridge P.G., Ebbert M.T., Kauwe J.S.* Genetics of Alzheimer's disease // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. Article ID 254954.
5. *Guerreiro R., Bras J., Toombs J., Heslegrave J., Hardy J., Zetterberg H.* Genetic variants and related biomarkers in sporadic Alzheimer's disease // *Curr. Genet. Med. Rep.* 2015. Vol. 3. N 1. P. 19–25.
6. *O'Brien R.J., Wong P.C.* Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease // *Annu. Rev. Neurosci.* 2011. Vol. 34. P. 185–204.
7. *Puzzo D., Arancio O.* Amyloid- β peptide: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? // *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 33. N S1. P. S111–S120.
8. *Jayadev S., Leverenz J.B., Steinbart E., Stahl J., Klunk W., Yu C.E., Bird T.D.* Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2 // *Brain.* 2010. Vol. 133. N 4. P. 1143–1154.
9. *DeMattos R.B., Cirrito J.R., Parsadanian M., May P.C., O'Dell M.A., Taylor J.W., Harmony J.A., Aronow B.J., Bales K.R., Paul S.M., Holtzman D.M.* ApoE and clusterin cooperatively suppress Abeta levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular Abeta metabolism in vivo // *Neuron.* 2004. Vol. 41. N 2. P. 193–202.
10. *Thambisetty M., An Y., Kinsey A., Koka D., Saleem M., Güntert A., Kraut M., Ferrucci L., Davatzikos C., Lovestone S., Resnick S.M.* Plasma clusterin concentration is associated with longitudinal brain atrophy in mild cognitive impairment // *Neuroimage.* 2012. Vol. 59. N 1. P. 212–217.
11. *Jones L., Holmans P.A., Hamshere M.L. et al.* Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. N 11. e13950.
12. *Armstrong R.A.* The pathogenesis of Alzheimer's disease: a reevaluation of the "amyloid cascade hypothesis" // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011. Vol. 2011. Article ID 630865.
13. *Cruchaga C., Chakraverty S., Mayo K. et al.* Rare variants in APP, PSEN1 and PSEN2 increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N 2. e31039.
14. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science.* 2002. Vol. 297. N 5580. P. 353–356.
15. *Kayed R., Head E., Thompson J.L., McIntire T.M., Milton S.C., Cotman C.W., Glabe C.G.* Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis // *Science.* 2003. Vol. 300. N 5618. P. 486–489.
16. *Walsh D.M., Selkoe D.J.* A beta oligomers — a decade of discovery // *J. Neurochem.* 2007. Vol. 101. N 5. P. 1172–1184.
17. *Shankar G.M., Li S., Mehta T.H., Garcia-Munoz A., Shepardson N.E., Smith I., Brett F.M., Farrell M.A., Rowan M.J., Lemere C.A., Regan C.M., Walsh D.M., Sabatini B.L., Selkoe D.J.* Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. N 8. P. 837–842.
18. *El Khoury J., Toft M., Hickman S.E., Means T.K., Terada K., Geula C., Luster A.D.* Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. N 4. P. 432–438.
19. *Qiu W.Q., Walsh D.M., Ye Z., Vekrellis K., Zhang J., Podlisny M.B., Rosner M.R., Safavi A., Hersch L.B., Selkoe D.J.* Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. N 49. P. 32730–32738.
20. *Kanemitsu H., Tomiyama T., Mori H.* Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form // *Neurosci. Lett.* 2003. Vol. 350. N 2. P. 113–116.
21. *Szabò I., Leanza L., Gulbins E., Zoratti M.* Physiology of potassium channels in the inner membrane of mitochondria // *Pflugers Arch.* 2012. Vol. 463. N 2. P. 231–246.
22. *Chaturvedi R.K., Flint Beal M.* Mitochondrial diseases of the brain // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. Vol. 63. P. 1–29.
23. *Krstic D., Knuesel I.* Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. Vol. 9. N 1. P. 25–34.
24. *Roth M., Tomlinson B.E., Blessed G.* Correlation between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects // *Nature.* 1966. Vol. 209. N 5018. P. 109–110.
25. *Spires-Jones T.L., Hyman B.T.* The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease // *Neuron.* 2014. Vol. 82. N 4. P. 756–771.
26. *Khlistunova I., Biernat J., Wang Y., Pickhardt M., von Bergen M., Gazova Z., Mandelkow E., Mandelkow E.M.* Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. N 2. P. 1205–1214.
27. *Price J.L., McKeel Jr. D.W., Buckles V.D. et al.* Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease // *Neurobiol. Aging.* 2009. Vol. 30. N 7. P. 1026–1036.
28. *Spires-Jones T.L., Stoothoff W.H., de Calignon A., Jones P.B., Hyman B.T.* Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangled issue // *Trends Neurosci.* 2009. Vol. 32. N 3. P. 150–159.
29. *Terry R.D., Masliah E., Salmon D.P., Butters N., DeTeresa R., Hill R., Hansen L.A., Katzman R.* Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment // *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 30. N 4. P. 572–580.
30. *Wu H.Y., Hudry E., Hashimoto T., Kuchibhotla K., Rozkalne A., Fan Z., Spires-Jones T., Xie H., Arbel-Ornath M., Grosskreutz C.L., Bacskai B.J., Hyman B.T.* Amyloid beta induces the morphological neurodegenerative triad of spine loss, dendritic simplification, and neuritic dystrophies through calcineurin activation // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. N 7. P. 2636–2649.
31. *Balietti M., Giorgetti B., Casoli T., Solazzi M., Tammagnini F., Burattini C., Aicardi G., Fattoretti P.* Early selective vulnerability of synapses and synaptic mitochondria in the hippocampal CA1 region of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 34. N 4. P. 887–896.
32. *Qu J., Nakamura T., Cao G., Holland E.A., McKercher S.R., Lipton S.A.* S-Nitrosylation activates Cdk5 and

contributes to synaptic spine loss induced by beta-amyloid peptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. N 34. P. 14330–14335.

33. D'Amelio M., Cavallucci V., Middei S. et al. Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease // *Nat. Neurosci.* 2011. Vol. 14. N 1. P. 69–76.

34. Kregel K.C., Zhang H.J. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. Vol. 292. N 1. P. 18–36.

35. Reczek C.R., Chandel N.S. ROS-dependent signal transduction // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2015. Vol. 33. P. 8–13.

36. Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1842. N 8. P. 1219–1231.

37. Sierra A., Gottfried-Blackmore A.C., McEwen B.S., Bulloch K. Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile // *Glia*. 2007. Vol. 55. N 4. P. 412–424.

38. Kilbride S.M., Telford J.E., Tipton K.F., Davey G.P. Partial inhibition of complex I activity increases Ca^{2+} -independent glutamate release rates from depolarized synaptosomes // *J. Neurochem.* 2008. Vol. 106. N 2. P. 826–834.

39. Moreira P.I., Honda K., Liu Q., Santos M.S., Oliveira C.R., Aliev G., Nunomura A., Zhu X., Smith M.A., Perry G. Oxidative stress: the old enemy in Alzheimer's disease pathophysiology // *Curr. Alzheimer Res.* 2005. Vol. 2. N 4. P. 403–408.

40. Devi L., Prabhu B.M., Galati D.F., Avadhani N.G., Anandatheerthavarada H.K. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. N 35. P. 9057–9068.

41. Atamna H., Boyle K. Amyloid-beta peptide binds with heme to form a peroxidase: relationship to the cytopathologies of Alzheimer's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. N 9. P. 3381–3386.

42. Cardoso S.M., Oliveira C.R. The role of calcineurin in amyloid-beta-peptides-mediated cell death // *Brain Res.* 2005. Vol. 1050. N 1–2. P. 1–7.

43. Manczak M., Calkins M.J., Reddy P.H. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage // *Hum. Mol. Genet.* 2011. Vol. 20. N 13. P. 2495–2509.

44. Kolosova N.G., Stefanova N.A., Korbolina E.E., Fursova A.Zh., Kozhevnikova O.S. Senescence-accelerated OXYS rats: A genetic model of premature aging and age-related diseases // *Adv. Gerontol.* 2014. Vol. 4. N 4. P. 294–298.

45. Rudnitskaya E.A., Maksimova K.Y., Muraleva N.A., Logvinov S.V., Yanshole L.V., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // *Biogerontology*. 2015. Vol. 16. N 3. P. 303–316.

46. Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Maksimova K.Y., Kiseleva E., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Melatonin attenuates memory impairment, amyloid- β accumulation, and neurodegeneration in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 47. P. 103–116.

47. Stefanova N.A., Kozhevnikova O.S., Vitovtov A.O., Maksimova K.Y., Logvinov S.V., Rudnitskaya E.A., Korbolina E.E., Muraleva N.A., Kolosova N.G. Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13. N 6. P. 898–909.

48. Stefanova N.A., Maksimova K.Y., Kiseleva E., Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Kolosova N.G. Melatonin attenuates impairments of structural hippocampal neuroplasticity in OXYS rats during active progression of Alzheimer's disease-like pathology // *J. Pineal. Res.* 2015. Vol. 59. N 2. P. 163–177.

49. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Korbolina E.E., Kiseleva E., Maksimova K.Y., Kolosova N.G. Amyloid accumulation is a late event in sporadic Alzheimer's disease-like pathology in nontransgenic rats // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. N 3. P. 1396–1413.

50. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated OXYS rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 // *J. Alzheimers Dis.* 2014. Vol. 38. N 3. P. 681–694.

Поступила в редакцию
29.09.2015

EVOLUTION OF UNDERSTANDING OF ALZHEIMER'S DISEASE PATHOGENESIS

N.A. Stefanova¹, N.G. Kolosova^{1,2,*}

¹ Sector of Molecular Mechanisms of Aging, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Lavrentyeva pr. 10, Novosibirsk, 630090, Russia;

² Chair of Cytology and Genetics, Department of Natural Sciences, Novosibirsk State University, Pirogova ul. 2, Novosibirsk, 630090, Russia;

*e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder and is a cause of dementia that is linked to atrophic changes in the brain. There are two forms of AD: familial early-onset form of AD (FAD, which accounts for ~5% of all cases) and sporadic late-onset AD (SAD, which accounts for ~95% of all cases). Identification of genetic determinants of FAD and proof of the neurotoxic effects of amyloid-beta peptide ($\text{A}\beta$) as a central event in the cascade of pathological processes significantly expanded understanding of the molecular and genetic mechanisms of the disease. However, the question of whether the accumulation of $\text{A}\beta$ triggering factor for the most common SAD remain poorly understood. It is assumed that $\text{A}\beta$ overproduction apparently becomes the secondary event of pathological processes of AD: synaptic failure, hyperphosphorylation of tau protein, neuroinflammation, neuronal loss and cognitive decline.

As one of the risk factors for development of AD is mitochondrial dysfunction, a consequence of which becomes a decrease of ATP synthesis and oxidative stress. However, the specific molecular and genetic mechanisms of AD remain unclear. A major problem in AD research is the lack of an animal model that accurately replicates the human disease. This shortage makes it difficult to study the underlying mechanisms and to explore additional risk factors and therapeutic approaches to AD.

Key words: *Alzheimer's disease, amyloid-beta, hyperphosphorylation of tau protein, synapses, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, review.*

Сведения об авторах:

Стефанова Наталья Анатольевна — канд. биол. наук, научный сотрудник сектора молекулярных механизмов старения ИЦиГ СО РАН. Тел.: 8-383-363-49-80; e-mail: stefanovan@bionet.nsc.ru

Колосова Наталья Гориславовна — докт. биол. наук, проф., зав. сектором молекулярных механизмов старения ИЦиГ СО РАН. Тел.: 8-383-363-49-80; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru