

## ВЛИЯНИЕ ТАУ-БЕЛКА НА ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ

### Обзор

© 2022 Х.Х. Епремян\*, Т.Н. Голева, Р.А. Звягильская

ФИЦ «Биотехнологии» РАН,  
119071 Москва, Россия; электронная почта: 7700077@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2022

После доработки 04.07.2022

Принята к публикации 06.07.2022

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным возрастным прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием коры головного мозга и гиппокампа, приводящим к когнитивным нарушениям. Принято считать, что накопление неправильно свернутых и агрегированных белков, А $\beta$ -амилоидных сенильных бляшек и гиперфосфорилированного белка Тау является основным признаком заболевания. Внутриклеточные последствия болезни Альцгеймера характеризуются митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, ЭПР-стрессом, нарушением аутофагии, серьезными метаболическими проблемами, приводящими к массивному апоптозу нейронов. То, что митохондрии являются ключевым звеном во всех этих процессах, легло в основу так называемой «гипотезы митохондриального каскада». В обзоре представлены современные данные о молекулярных механизмах развития болезни Альцгеймера, связанных с митохондриями. Особое внимание уделено взаимодействию Тау-белка с митохондриями, а также перспективным терапевтическим подходам, направленным на ослабление или предотвращение развития нейродегенерации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Альцгеймера, Тау-белок, биоэнергетика, митохондрии.

**DOI:** 10.31857/S0320972522080036, **EDN:** AWYFSM

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ведущее к нарушению когнитивных функций, одна из наиболее распространенных причин деменции, заболеваемости и смертности стареющего населения [1, 2]. Принято считать, что наследственная и спорадическая формы БА имеют одни и те же маркеры – накопление неправильно свернутых и агрегированных белков, внеклеточных отложений (А $\beta$ )-амилоидных сенильных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих главным образом из агрегатов гиперфосфо-

рилированного белка Тау. Полагают, что возрастающее накопление агрегатов А $\beta$  запускает каскад клеточных изменений, включая гиперфосфорилирование Тау-белка и воспаление [1–3]. Однако гипотеза амилоидного каскада, постулирующая ключевую роль А $\beta$  в развитии БА, не может объяснить все аномалии, наблюдаемые при БА [1, 2]. Образование амилоидных олигомеров необходимо, но недостаточно для развития деменции, и необходимы дополнительные факторы, в том числе участие периферических иммунных клеток, избыточная продукция провоспалительных медиаторов, хронический стресс эндоплазматического ретикула (ЭПР-стресс), и особен-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; БА – болезнь Альцгеймера; ЭТЦ – митохондриальная электронтранспортная цепь; APP – белок-предшественник амилоида; BER – эксцизионная репарация оснований; Dcp1 – динамин-подобный белок 1; GSK3 $\beta$  – киназа гликогенсинтазы 3-бета; hTau – полноразмерный Тау-белок человека; ISR – интегрированная реакция на стресс; Mfn1 – митофузин 1; Mfn2 – митофузин 2; MitoQ – мезилат митохинона; OPA1 – митохондриальная динамин-подобная ГТФаза; PINK1 – PTEN-индуцированная киназа 1; Pol $\beta$  – ДНК-полимераза  $\beta$ ; P-Tau – гиперфосфорилированный Тау-белок; RHOT1 – митохондриальная Rho ГТФаза 1 (Mitochondrial Rho GTPase 1); SkQ1 – 10-(6'-пластохинолил)децилтрифенилфосфоний; TRAK2 – кинезин-связывающий белок 2; TauP301L – мутация Тау-белка, которая вызывает лобно-височную деменцию; UCHL-1 – цитозольная убиквитин-С-концевая гидролаза L.

\* Адресат для корреспонденции.

но хронический энергетический дисбаланс и повреждение митохондрий [1, 3–7]. Постмитотические нейроны особенно чувствительны к дисфункции митохондрий, нарушению их динамики (слияние и фрагментация, внутриклеточная локализация), вызывающей нарушение функционирования синапсов, основного места утилизации аденозинтрифосфата (АТФ), и их последующую потерю. Потеря синапсов коррелирует с утратой когнитивных функций и предшествует потере нейронов сначала в энторинальной коре и гиппокампе, затем – в большей части коры [1].

Недавние исследования показывают, что существует внутренняя связь между Тау-белком и митохондриями, Тау может влиять на функцию митохондрий на трех разных уровнях: транспорт, морфология и биоэнергетика митохондрий. Например, укороченный *N*-концевой Тау-белок (20–22 кДа) в значительной степени концентрируется в митохондриях мозга при БА, и его количество в полях нервных окончаний коррелирует с патологическими изменениями синапсов [8]. Дисфункция митохондрий была обнаружена у трансгенных мышей TauP301L, несущих мутацию Тау-белка – P301L, которая вызывает лобно-височную деменцию [9]. Нарушение регуляции митохондриального комплекса I при старении зависит от Тау-белка [10]. Другие клеточные механизмы, с помощью которых гиперфосфорилированный Тау индуцирует потерю синапсов ганглиозными клетками сетчатки при глюколипотоксичности, включают дестабилизацию микротрубочек и нарушение зависимого от микротрубочек синаптического транспорта мРНК и митохондрий, нарушение образования энергии митохондриями в синапсах вследствие гиперфосфорилирования Тау GSK3 $\beta$ -зависимым образом [11].

На нескольких клеточных и животных моделях таупатии выявлено множество аномалий митохондрий, вызванных патологическим накоплением Тау [4, 12]. К ним относятся повышенная продукция активных форм кислорода (АФК), изменения в динамике митохондрий, нарушение окислительного фосфорилирования [13, 14].

Хронический стресс приводил к атрофии апикальных дендритов и потере шипов в нейронах префронтальной коры, а также к значительным нарушениям рабочей памяти у мышей дикого типа, в то время как у животных с нокаутом Тау-белка (Тау-КО) такие изменения отсутствовали. Количественный протеомный анализ фракции синапсов префронтальной коры в сочетании с анализом с помощью

трансмиссионной электронной микроскопии позволил предположить важную роль митохондрий в регуляции последствий стресса. В частности, у животных, подвергающихся хроническому стрессу, обнаружены Тау-зависимые изменения уровней белков, участвующих в транспорте метаболитов митохондриями и окислительном фосфорилировании, а также в локализации митохондрий в синапсах префронтальной коры [15].

Олигомеры А $\beta$  ингибировали транспорт митохондрий в аксонах в первичных нейронах мышей дикого типа, тогда как нейроны со сниженным уровнем Тау-белка имели нормальный транспорт митохондрий в аксонах [16]. Эти наблюдения предполагают, что наряду с А $\beta$  для нарушения транспорта митохондрий в аксонах необходим и Тау-белок, а сниженный уровень Тау может защищать от А $\beta$ -индуцированных изменений транспорта митохондрий в аксонах [16]. Обнаружены функциональные дефекты митохондрий у мышей 3xTg-AD (снижение дыхания и активности пируватдегидрогеназы, а также повышенная продукция АФК и перекисное окисление липидов) [17–19], а также нарушения регуляции активности митохондриальных белков цикла Кребса, метаболизма пирувата, гликолиза, антиоксидантных белков, транспорта метаболитов, окисления жирных кислот, утилизации кетоновых тел и белков системы окислительного фосфорилирования, в особенности комплексов I и IV митохондриальной электронтранспортной цепи (ЭТЦ) [10, 20]. При изучении мозга пациентов с БА и мышей 3xTg-AD было обнаружено, что динамин-подобный белок 1 (Drp1), отвечающий за фрагментацию митохондрий, активируется гиперфосфорилированным Тау-белком (P-Tau) [21].

Недавние исследования также показали, что А $\beta$ - и P-Tau-индуцированное ингибирование аутофагии и митофагии являются важными событиями в патогенезе БА. Зависимое от возраста повышение уровней А $\beta$  и P-Tau снижало уровни нескольких белков аутофагии и митофагии [22]. Активирующее действие А $\beta$  на белок Drp1 [23, 24]; P-Tau – на Drp1 [23–25]; ингибирующее действие А $\beta$  на PINK1/паркин [26, 27]; и P-Tau – на PINK1/паркин [26] приводили к нарушению митофагии и аутофагии [22].

Таким образом, за последние десятилетия накопилось множество доказательств прямой связи Тау-белка с дисфункцией митохондрий при развитии нейродегенерации. Однако в большинстве своем они раскрывали эти патологические взаимодействия на клеточном и субклеточном уровне, констатировали морфо-

логические и биоэнергетические изменения. В то же время взаимодействия Тау-белка и митохондрий на молекулярном уровне оставались плохо изученными.

В данном обзоре мы постарались собрать все имеющиеся данные последних лет, позволяющие заполнить пробелы в понимании молекулярных механизмов митохондриальной дисфункции, вызванной Тау-белком, а также проследить общую логику патологических изменений от самого низкого уровня взаимодействий до более высокого — от молекулярного до клеточного. Кроме того, в обзоре приведены описанные за последнее время перспективные терапевтические подходы, направленные на ослабление или предотвращение развития нейродегенерации при БА, связанной с митохондриями.

### ВОЗДЕЙСТВИЕ ТАУ-БЕЛКА НА БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МИТОХОНДРИЙ

Воздействие олигомерного Тау-белка на изолированные митохондрии из клеток нейробластомы человека SH-SY5Y вызывало набухание митохондрий, выход из них цитохрома *c* и коллапс мембранного потенциала [28].

Доказана локализация разных форм Тау (полноразмерный Тау-белок человека (hTau), фосфорилированная форма или *N*-концевой фрагмент, расщепленный каспазой) в митохондриях или их связь с внешней митохондриальной мембраной [14, 29], что предполагает возможность участия «митохондриального» Тау в клеточных дисфункциях, обнаруживаемых при таупатиях.

Митохондриальные мембраны являются очевидными мишенями для токсичных внутриклеточных видов Тау, не в последнюю очередь — в синапсах, где митохондрии особенно многочисленны [30]. Установлена способность агрегатов олигомеров полноразмерного Тау-441 проникать в липидные везикулы с определенным составом мембран [31], митохондриальные мембраны оказались особенно уязвимыми к агрегатам белка [28]. Важно, что Тау-белки проявляли высокое сродство к мембранам, обогащенным кардиолипином (1,3-дифосфатидил-*sn*-глицерином, КЛ), характерным фосфолипидом митохондриальных мембран [32, 33], играющим фундаментальную роль в образовании суперкомплексов дыхательной цепи для поддержания оптимального окислительного фосфорилирования [34] — окисление КЛ является необходимым условием для выхода цитохрома *c* из

митохондрий [35], что предопределяет начало необратимой стадии апоптоза.

Подкорковая инъекция олигомеров рекомбинантного Тау-белка в мозг мышей вызывала митохондриальную дисфункцию за счет снижения активности комплекса I и активации зависимого от митохондрий апоптотического пути, приводящего к синаптической дисфункции [36].

У трансгенных мышей со сверхэкспрессией мутантного TauP301L функциональный анализ подтвердил митохондриальную дисфункцию в виде снижения митохондриального дыхания и синтеза АТФ [9]. Протеомный анализ митохондрий дополнительно выявил снижение уровня субъединицы D АТФ-синтазы у мышей TauP301L, которое также было найдено в посмертном мозге людей с мутацией TauP301L [9]. Активность митохондриальной цитохром *c*-оксидазы (комплекса IV) не изменялась у трансгенных мышей с Тау-патологией [9], но эти изменения были характерны для мышей с БА, гиперэкспрессирующих мутантные формы белка-предшественника амилоида (APP) [37], а также при накоплении олигомеров Аβ и наличии Тау-патологии [9, 36].

Интронная мутация 10 + 16 в гене *MAPT*, кодирующем Тау, вызывала лобно-височную деменцию и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17 (FTDP-17). Повышенный потенциал, генерируемый на митохондриальной мембране в нейронах FTDP-17, приводил к избыточному образованию АФК в митохондриях, что, в свою очередь, вызывало окислительный стресс и гибель клеток. Избыточное образование митохондриальных АФК в этих клетках могло быть предотвращено митохондриально-направленным антиоксидантом мезитолом митохинона (MitoQ) [38].

У мышей 3xTg-AD, полученных путем скрещивания трансгенных мышей pR5 TauP301L, в которых образуются нейрофибриллярные клубки, и мышей APP(sw)PS2(N141I), в которых образуются амилоидные бляшки, наблюдалась выраженная дисфункция митохондрий, проявляющаяся в ингибировании I- и IV-комплексов ЭТЦ, сниженной продукцией АТФ, повышенном уровне АФК, по сравнению с мышами, имевшими патологию Аβ или Тау. Следовательно, имел место синергизм патологических дефектов, вызываемых Тау и Аβ с характерными для БА мутациями [10, 39].

Мутации Тау-белка (TauP301L и TauV337M), вызывающие лобно-височную деменцию, снижали продукцию АТФ из-за ингибирования ЭТЦ и заметно уменьшали взаимодействие физиологического полноразмерного Тау-белка с митохондриальными белками [40].

Нарушение регуляции транспорта  $Ca^{2+}$  также способствует этиологии БА и связано с митохондриальной дисфункцией [41]. Сверхэкспрессия патологической формы Тау, фосфорилированной по Ser396/404, в первичных нейронах коры головного мозга крыс усугубляла А $\beta$ -индуцированную потерю митохондриального мембранного потенциала вследствие нарушения буферной способности митохондрий поддерживать концентрацию  $Ca^{2+}$ . Нокаут гена, кодирующего Тау-белок (Тау $^{-/-}$ ), защищал первичные нейроны коры мыши от потери митохондриального мембранного потенциала, вызванной низкими концентрациями А $\beta$ 42, но приводил к значительному увеличению концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме по сравнению с первичными кортикальными нейронами мышей дикого типа. В целом, Тау усугублял А $\beta$ -индуцированную митохондриальную дисфункцию независимо от А $\beta$ -индуцированных изменений в концентрации цитоплазматического  $Ca^{2+}$  [42]. У нематод, экспрессирующих полноразмерный Тау-белок дикого типа, при отсутствии накопления агрегатов Тау-белка в нейронах на личиночных стадиях наблюдалось повышенное повреждение митохондрий и дефекты их передвижения в клетке по сравнению с контрольными червями; при этом хелатирование кальция с помощью ЭГТА восстанавливало митохондриальную активность и улучшало подвижность этих личинок [43].

Нейроны гиппокампа у 6-месячных трансгенных мышей с моделью таупатии (ТНУ-Tau22), экспрессирующие олигомерный Тау, содержали удлиненные митохондрии и проявляли признаки клеточного стресса, но не явной цитотоксичности по сравнению с контрольными мышами. Уровни нескольких ключевых митохондриальных белков заметно различались между гиппокампом ТНУ-Tau22 и контрольными мышами, включая митохондриальные SIRT3, PTEN-индуцированную киназу 1 (PINK1), адениннуклеотидтранслоказу 1 (ANT-1) и белок деления Drp1. Эксцизионная репарация оснований ДНК (BER), основная система исправления последствий окислительного повреждения ДНК, была повышена у 6-месячных трансгенных мышей. ДНК-полимераза  $\beta$  (Pol $\beta$ ), ключевая ДНК-полимераза BER, определялась в значительных концентрациях в цитоплазме нейронов гиппокампа у 6-месячных трансгенных мышей и была локализована на и внутри митохондрий. Pol $\beta$  также колокализовалась с митохондриями в мозге человека с БА в нейронах, содержащих олигомерный Тау. Боль-

шинство этих изменений были специфичны для трансгенных мышей в возрасте 6 месяцев и не выявлялись у мышей в возрасте 12 месяцев, когда патология Тау достигала своего максимума и олигомерные формы Тау уже не обнаруживались [44].

Мыши 3xTg-AD с 50%-ным снижением Pol $\beta$  (3xTg-AD/Pol $\beta^{+/-}$ ), также содержащие мутированную версию Тау-белка человека, проявляли выраженные фенотипы БА с нарушением клеточной биоэнергетики и митохондриальной дисфункцией. Эти исследования показывают, что изменения Тау, митохондриальные аномалии и дефицит BER могут взаимодействовать друг с другом, модулируя развитие таупатий [44].

Подавление экспрессии Тау-белка нокаутом у мышей Тау $^{-/-}$  улучшало биоэнергетические функции митохондрий, усиливая работу ЭТЦ и продукцию АТФ, за счет, вероятно, повышения уровней белков, участвующих в процессах слияния митохондрий, значительного снижения окислительного повреждения, активации передачи сигналов Nrf-2 и PGC-1 $\alpha$ , модулирующих антиоксидантную защиту и биогенез митохондрий, и увеличения продукции АТФ в гиппокампе [45]. В недавней работе тех же авторов было показано, что делеция гена, кодирующего Тау-белок, предотвращала когнитивные нарушения у мышей Тау $^{-/-}$  и улучшало функцию митохондрий при нормальном старении [46]. Поскольку при этом наблюдалось снижение экспрессии генов, кодирующих циклофилин D и транслоказу адениннуклеотидов, формирующих, как полагают, неспецифическую  $Ca^{2+}$ /фосфат-зависимую митохондриальную пору (mPTP), было высказано предположение, что mPTP также может быть задействована в этих процессах [46].

Таким образом, из вышеприведенных данных можно проследить общий молекулярный механизм, демонстрирующий, что Тау-белок нарушает биоэнергетические параметры нейронов при патогенезе БА. Связывание Тау-белка с кардиолипином создает возможность прямого воздействия на митохондриальные белки. Это, в свою очередь, приводит к снижению синтеза АТФ вследствие ингибирования комплекса I ЭТЦ, повышенной продукции АФК, нарушению гомеостаза  $Ca^{2+}$  и потере мембранного потенциала. И хотя подобные биоэнергетические проблемы уже достаточны для развития патологии в нейронах, наиболее зависящих от энергетического гомеостаза клеток, они также становятся основой для патологических процессов на более высоких уровнях, о которых пойдет речь далее.

### ВЛИЯНИЕ ТАУ-БЕЛКА НА ТРАНСПОРТ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ В НЕЙРОНАХ

Митохондрии, как динамические органеллы, регулируют жизнеспособность клеток и морфологию синапсов [47]. Динамика митохондрий регулируется непрерывным слиянием и делением [48]. Слияние осуществляется митофузинами, Mfn1 и Mfn2, интегральными мембранными белками внешней мембраны митохондрий [49] и митохондриальной динамин-подобной ГТФазой (OPA1), ассоциированной с внутренней митохондриальной мембраной [50]. В клетках млекопитающих динамин-подобный белок Drp1 играет ключевую роль в делении митохондрий [51]. Динамика митохондрий определяет морфологию, размер, распределение и функции митохондрий [52].

Протеомика субклеточных органелл в сочетании с биоэнергетической оценкой трансгенных мышей hTau, экспрессирующих полноразмерный Тау человека, в предшествующем и совпадающем с началом таупатии возрасте выявила, что патологические формы Тау преимущественно связаны с синаптическими митохондриями, что совпадает с изменениями в биоэнергетике, напоминающими стареющий синаптический митохондриальный фенотип у мышей дикого типа. В то время как митохондриальное содержимое не изменилось, максимальное дыхание митохондрий было нарушено в синапсосомах мышей hTau. Кроме того, было определено, что Тау-белок, ассоциированный с митохондриями, связан с наружной митохондриальной мембраной. Эти данные показывают, что накопление немутантного Тау человека в синапсе оказывает вредное воздействие на митохондрии, что, вероятно, способствует синаптической дисфункции, наблюдаемой в контексте таупатии [53].

Нейроны гиппокампа, экспрессирующие расщепленный каспазой Тау, усеченный по Asp421 (T4C3), характеризовались значительным накоплением митохондриальной популяции в соме, и при этом наблюдался явный митохондриальный биоэнергетический дефицит, включая деполяризацию митохондрий, окислительный стресс и значительное снижение продукции АТФ. При этом экспрессия адаптера митохондриального кинезин-связывающего белка 2 (TRAK2, (Trafficking kinesin-binding protein 2)), необходимого для связывания митохондрий с кинезинами и перемещения на периферию клетки по микротрубочкам, снижалась в иммортализованных и первичных нейронах гиппокампа. Кроме того, усилива-

лось связывание TRAK2 с митохондриями по сравнению с нейронами, экспрессирующими полноразмерный Тау, что дополнительно препятствовало перемещению митохондрий. Таким образом, усеченная форма Тау может влиять на транспорт митохондрий в нейронах за счет подавления экспрессии TRAK2, усиления связывания TRAK2 с митохондриями и снижения продукции АТФ, доступной для поддержания движения этих органелл к синапсам [54].

Тау-белок ингибировал и опосредованное митохондриальной Rho ГТФазой 1 (RHOT1) митохондриальное антероградное движение. RHOT1 – еще один адаптер, связывающий внешнюю митохондриальную мембрану с TRAK2, о котором речь шла выше, образуя митохондриальный моторно-адапторный комплекс. Повышение уровня RHOT1 предотвращало потерю синапсов и обращало вспять когнитивные нарушения у мышей с таупатией за счет восстановления синаптических митохондриальных популяций [55].

Сверхэкспрессия полноразмерного Тау человека (hTau) увеличивала количество белков, ответственных за слияние митохондрий, включая OPA1, Mfn1 и Mfn2, и снижало убиквитинирование Mfn2, усиливая слияние митохондрий и их околядерное накопление в клетках НЕК293 и первичных нейронах гиппокампа крыс. Снижение количества митофузинов с помощью shRNA до ~45–52% от контрольных уровней ослабляло усиленное hTau слияние митохондрий, в то время как подавление OPA1 до ~50% от контрольного уровня не имело положительных эффектов. Накопление hTau на более поздних стадиях ингибировало функции митохондрий, что проявлялось в снижении уровня АТФ, соотношения АТФ/АДФ и активности комплекса I [13]. Эти наблюдения позволяют предположить, что внутриклеточное накопление полноразмерного Тау-белка на ранних этапах патологии может нарушать антероградное движение митохондрий за счет усиления их слияния и вызывать нейродегенерацию за счет синаптической дисфункции вследствие околядерного накопления митохондрий.

Подобные эффекты Тау-белка наблюдались и на других моделях. Экспрессия полноразмерного Тау-белка человека (2N4R) или расщепленного каспазой 3 Тау-белка 2N4RΔC20 была способна индуцировать агрегацию и накопление полноразмерного Тау-белка человека [56], вызывая околядерную кластеризацию митохондрий [13, 57] и изменение уровня экспрессии белков слияния митохондрий [13] в фибробластах пациентов со спорадическим

атопическим дерматитом, нейронах гиппокампа крысы, а также в нескольких клеточных линиях млекопитающих, что свидетельствует о тесной связи между внутриклеточной локализацией митохондрий и Тау. Сверхэкспрессия Тау активировала белки слияния митохондрий, что приводило к околоядерному накоплению митохондрий и сопровождалось снижением активности комплекса I и уровня АТФ [13]. Нарушение транспорта митохондрий в аксонах было обнаружено в сенсорных нейронах эмбрионов рыбы *Danio rerio*, модельного организма в биомедицинских исследованиях, экспрессирующих разные формы Тау, в том числе мутантный TauP301L [58, 59]. Сравнение трансгенных мышей TauP301L, лишенных Тау-белка, и двойных трансгенных мышей с нокаутом генов, кодирующих Тау и Drp1 (TauP301L-Drp1<sup>+/-</sup>), показало, что двойные мутантные мыши обладали лучшими когнитивными способностями по сравнению с мутантами TauP301L: они имели увеличенные дендритные шипики, количество митохондрий было уменьшено, а их длина увеличена [60]. Это может означать, что усиление фрагментации митохондрий при воздействии Тау-белка Drp1-зависимым путем может быть одним из основных патогенетических путей при БА. Сравнительный анализ влияния полноразмерного Тау-белка человека (hTau), склонного к гиперфосфорилированию, гиперфосфорилированного Тау и пептида A $\beta$ 42 на систему антиоксидантной защиты мозга и на Marf (гомолог Mfn2 человека) и Drp1 у трансгенных *Drosophila melanogaster* выявил, что несмотря на дефицит антиоксидантов, вызванный различными типами Тау и A $\beta$ 42, по-видимому, Тау оказывал более токсическое действие на фенотип глаза и регуляцию Marf и Drp1 [61]. Мухи, экспрессирующие Тау-белок дикого типа, обладали более усиленной экспрессией Marf – белка слияния, тогда как гиперфосфорилированный Тау больше усиливал экспрессию Drp1 – белка деления.

Что касается белка OPA1, ответственного за слияние внутренних митохондриальных мембран, то его прямая связь с Тау-белком пока не обнаружена [62].

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что Тау-белок при нейродегенерации играет критически важную роль и в модуляции динамики митохондрий. И если раньше предполагалось, что это связано с его естественным свойством связываться с микротрубочками, то последние работы указывают на возможность прямого ингибирования образования функционального митохондриального моторно-адаптерного комплекса, ответственного

за перемещение митохондрий на периферию нейронов. Кроме того, на ранних стадиях патологии, полноразмерный Тау-белок активирует белки слияния митохондрий, что приводит к их околоядерной кластеризации и также препятствует транспорту к периферии. Все это усугубляется проблемами с биоэнергетическими функциями митохондрий, описанными в первом разделе, поскольку перемещение грузов по микротрубочкам – АТФ-зависимый процесс. Все эти патологические эффекты создают основу для синаптической дисфункции, так как для нормальной работы синапсов необходима производимая митохондриями энергия и буферная емкость ионов кальция, что невозможно при неправильном качестве, количестве и локализации митохондрий в нейронах.

## ТАУ-БЕЛОК И МИТОФАГИЯ

Энергетические потребности для процессов возбудимости, синаптической активности и пластичности обмена нейронов удовлетворяются почти исключительно за счет митохондриального окислительного фосфорилирования. Но митохондрии, помимо общеизвестной (энергетической), выполняют и другие ключевые функции в клетке. Поэтому количество и качество митохондрий и их редокс-состояние должны тщательно отслеживаться клеткой. Наряду с динамикой митохондрий за контроль их количества и качества отвечают также их биогенез, системы деградации белков, ферменты репарации митохондриальной ДНК и митофагия – процесс избирательного удаления поврежденных нефункционирующих митохондрий.

Новые данные свидетельствуют о том, что митофагия нарушена при БА. На животных и клеточных моделях БА и у пациентов со спорадической формой БА с поздним началом показано, что нарушение митофагии способствует дисфункции синапсов и когнитивному дефициту, вызывая накопление A $\beta$  и Тау, дефициту клеточной энергии; они, в свою очередь, нарушают митофагию [63]. Дефицит митофагии и увеличение потенциала, генерируемого на митохондриальной мембране, были зарегистрированы в моделях таупатий *in vitro* и *in vivo* [64].

Фрагмент NH<sub>2</sub>-Тау (20–22 кДа), расположенный между 26 и 230 аминокислотными остатками самой длинной изоформы Тау-белка человека (также известной как NH<sub>2</sub>hTau), обнаружен в клеточных и животных моделях БА, а также в митохондриях синапсов и спинномозговой жидкости у пациентов с БА; он нейротоксичен для первичных нейронов гиппо-

кампа, нарушая метаболизм митохондрий как напрямую, ингибируя ANT-1-зависимый обмен ADP/ATP, так и косвенно, нарушая митофагию. Полноразмерный Tau-белок человека (hTau) и мутантный TauP301L ингибировали митофагию в клетках нейробластомы за счет снижения перемещения паркина в митохондрии. В нервной системе *Caenorhabditis elegans* экспрессия hTau снижала митофагию, тогда как экспрессия TauP301L полностью ее ингибировала. Tau специфически нарушал рекрутирование паркина в дефектные митохондрии, изолируя его в цитозоле. Это секвестрирование было опосредовано aberrантными взаимодействиями паркина с проекционным доменом Tau [65].

Паркин-зависимое удаление поврежденных митохондрий, происходящее в постмитотических нейронах, экспрессирующих NH<sub>2</sub>hTau, способствовало гибели нейронов, а цитозольная убиквитин-С-концевая гидролаза L1 (UCHL-1), контролирующая гомеостаз убиквитина и тем самым физиологическое ремоделирование синапсов, критическим образом способствовала митохондриальной и синаптической недостаточности в этой модели БА *in vitro*. Фармакологическое или генетическое подавление «неправильной» митофагии путем ингибирования деградации митохондрий через аутофагосомы либо посредством shRNA-опосредованного подавления экспрессии генов паркина или UCHL-1 обеспечивало частичную, но значительную защиту от NH<sub>2</sub>hTau-индуцированной гибели нейронов. Более того, в митохондриях синапсов БА человека эндогенный NH<sub>2</sub>hTau стабильно связан с паркином и с UCHL-1. В совокупности это указывает на причинно-следственную связь между чрезмерным удалением поврежденных митохондрий и NH<sub>2</sub>hTau-индуцированной гибелью нейронов *in vitro*; патогенетическое укорочение Tau может способствовать деградации синапсов при БА за счет aberrантного рекрутирования паркина и UCHL-1 в митохондрии, что делает их более склонными к «вредному» аутофагическому клиренсу [66].

Убедительные данные *in vitro* и *in vivo* также показали, что свободный пул убиквитина представляет собой объединяющий узел, связывающий две основные внутриклеточные протеолитические системы: убиквитин-протеасомную систему (УПС) и селективную аутофагию (митофагию, в частности) [67], и что жесткий контроль уровней убиквитина имеет большое значение для гомеостаза синапсов и выживания нейронов [68]. Связанный с паркином митофагический путь, играющий важнейшую роль в поддержании компетент-

ной митохондриальной сети в постмитотических нейронах, главным образом в синапсах, потребляющих АТФ [69–71], осуществляет не только убиквитинирование нескольких белков внешней мембраны митохондрий [72], но и прямое рекрутирование и активацию компонентов УПС в митохондриях [73]. Среди семейства нейрон-специфических деубиквитирующих ферментов UCHL-1 является наиболее распространенным (1–2% растворимых белков головного мозга) и многофункциональным, действуя как гидролаза – удаляя и перерабатывая молекулы убиквитина из белков-мишеней, и как убиквитин-лигаза – генерируя цепи полиубиквитина, своеобразные метки для последующей утилизации белков. Кроме того, UCHL-1 также способна связываться с убиквитином, ингибируя его деградацию в нейронах [74], ее основная роль в синапсах заключается в контроле структуры и/или функции нейронов, локальном поддержании гомеостаза убиквитина как *in vitro*, так и *in vivo* [75–77]. Доказано, что нарушение активности UCHL-1 связано с синаптической недостаточностью при нейродегенерации БА [78, 79], и ее иммунореактивность заметно обнаруживается в Tau-нагруженных нейронах, несущих клубки, которые расположены в избирательно пораженных областях [78]. Интересно, что убиквитин-лигаза E3 и паркин были идентифицированы как белки, взаимодействующие с UCHL-1 [80], что позволяет предположить, что этот фермент может служить в нейронах возможным модификатором паркин-зависимого удаления поврежденных митохондрий.

Сверхэкспрессия полноразмерного Tau-белка человека (hTau) индуцировала дефицит митофагии в клетках HEK293, первичных нейронах гиппокампа и в мозге трансгенных мышей. При этом потенциал, генерируемый на митохондриальной мембране, увеличивался, а уровни PTEN-индуцированной киназы 1 (PINK1) и паркина снижались во фракции митохондрий. Обнаружено дозозависимое накопление Tau-белка во фракции наружной мембраны митохондрий, наряду с их накоплением в цитоплазме. Эти данные свидетельствуют о том, что внутриклеточное накопление hTau может вызывать дефицит митофагии за счет прямого внедрения в митохондриальную мембрану и, таким образом, влияния на локализацию PINK1/паркина [64].

Таким образом, опосредованное Tau-белком ингибирование энергетической функции митохондрий и последующий дефицит энергии, описанные в первых двух разделах, с одной стороны, создают естественную потребность

клетки в утилизации нефункциональных митохондрий. С другой стороны, гиперфосфорилированный Тау напрямую активирует фрагментацию митохондрий путем ингибирования OPA1 и митофузинов – белков слияния и активации Drp1 – белка деления. При этом Тау-белок блокирует митофагию, напрямую связывая паркин и/или затрудняя его связь с внешней митохондриальной мембраной. Это делает невозможным убиквитинирование мембранных белков и последующее разрушение митохондрий. Здесь мы можем проследить путь, при котором (под влиянием Тау-белка на всех этапах) нарушается сначала энергетический гомеостаз клетки, затем развивается дисфункция митохондрий и их фрагментация, при этом блокируется их утилизация через митофагию.

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ТАУ-ПАТОЛОГИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДИСФУНКЦИЕЙ МИТОХОНДРИЙ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ

Высокий уровень интеграции жизненно важных процессов клеток, многообразие внутриклеточных взаимодействий и регулируемых сигнальных путей, а также доказанное вовлечение в патологические изменения при БА с самых ранних стадий, еще до появления клинической симптоматики, делают митохондрии одной из наиболее перспективных терапевтических мишеней [81, 82]. В связи с тем, что в последние годы были уточнены новые механизмы митохондриальной дисфункции при БА, связанные с их динамикой и распределением, все чаще сообщается о терапевтических подходах, направленных на эти новые механизмы [83]. Например, в одной из последних работ была продемонстрирована высокая эффективность ускорителей митофагии: уролитина А в комбинации с галлатом эпигаллокатехина, которые улучшали как биоэнергетические, так и морфологические параметры в клеточной модели БА (mTau-NT22) [84].

Однако общий акцент работ, предлагающих новые подходы, был смещен в сторону стимуляции митохондриальной биоэнергетики. Как было описано в предыдущих разделах, несмотря на то что Тау-белок напрямую воздействует на регуляторные белки слияния/деления, митофагии и аксонального транспорта митохондрий, энергетический дефицит лежит в основе всех этих патологических процессов более высоких уровней.

На данный момент одним из наиболее продвинутых подходов улучшения биоэнер-

гетических функций митохондрий являются митохондриально-направленные соединения, состоящие из молекулы природного антиоксиданта (убихинона или пластохинона, соответственно компонентов дыхательной или фотосинтетической цепи переноса электронов), соединенной через C10-алифатический линкер с катионом трифенилфосфонием для адресной доставки и накопления в митохондриях. Митохондриально-направленные липофильные антиоксиданты имеют существенные преимущества перед другими антиоксидантами, поскольку они транспортируются в клетки и митохондрии в соответствии с величиной мембранного потенциала, генерируемого соответственно на цитоплазматической и митохондриальной мембранах, благодаря чему их концентрация в митохондриях может увеличиваться на несколько порядков. Это позволяет использовать их в низких, нетоксичных, микромолярных или субмикромолярных концентрациях. Более того, липофильные митохондриально-направленные антиоксиданты имеют высокий ( $10^4$ ) коэффициент распределения в мембране, в результате чего их концентрация в липидном бислое увеличивается еще на четыре порядка [85]. Наконец, они могут восстанавливаться (регенерироваться) компонентами дыхательной цепи, что обеспечивает их многократное функционирование. Наиболее интенсивно исследованы и используются при лечении разных патологий, особенно нейродегенеративных заболеваний, MitoQ и SkQ1 [85–88].

На мышах 3xTg-AD, экспрессирующих три мутантных гена человека, два из которых вызывают раннее начало БА (APP<sup>swe</sup> и PS1M146V), а один вызывает лобно-височную деменцию (TauP301L) [89], получавших MitoQ в период, когда у них впервые проявляются БА-подобные патологии, наблюдалось сохранение когнитивных функций по сравнению с контрольными мышами 3xTg-AD, а также снижение окислительного стресса нейронов, потери синапсов, астроглиоза, пролиферации клеток микроглии, накопления A $\beta$ , активации каспаз и гиперфосфорилирования Тау. Лечение MitoQ значительно увеличило продолжительность жизни мышей 3xTg-AD [90]. MitoQ значительно снижал количество АФК и агрегацию Тау в клетках HEK293T, экспрессирующих полно-размерный Тау-белок [91].

Введение крысам OXYS с повышенным окислительным стрессом, имитирующим ключевые характеристики спорадической формы БА, митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 в возрасте 12–18 месяцев (в период активного прогрессирования БА)

вызывало накопление этого соединения в различных областях мозга, главным образом в митохондриях нейронов. За счет улучшения структуры и функционального состояния митохондрий SkQ1 предотвращал гибель нейронов и повреждение синапсов, усиливал нейротрофическое снабжение и снижал уровни A $\beta$ 42 и гиперфосфорилирования Tau в гиппокампе крыс OXYS, что приводило к улучшению памяти и способности к обучению [92].

Другим интересным направлением представляется умеренное ингибирование комплекса I митохондриальной дыхательной цепи. Оно увеличивало соотношение AMP/ATP, вызывая активацию AMP-активируемой протеинкиназы, которая, в свою очередь, ингибирует киназу гликогенсинтазы 3-бета (GSK3 $\beta$ ) и циклин-зависимую киназу 5 (CDK5), киназы, ответственные за гиперфосфорилирование Tau, и активирует PP2Ac, фосфатазу, ответственную за дефосфорилирование Tau. Кроме того, умеренное ингибирование комплекса I дыхательной цепи может инициировать интегрированную реакцию на стресс (ISR), что повышает устойчивость нейронов к стрессовым состояниям, тем самым оказывая нейротрофический эффект [93]. На мышечных моделях БА было исследовано действие специфического ингибитора комплекса I трициклического пиридинового соединения CP2. CP2 защищал от дисфункции синапсов и нарушения когнитивных функций у мышей 3xTg-AD и снижал уровень P-Tau человека [94]. Однако здесь следует помнить, что в случае такой комплексной патологии даже умеренное ингибирование может иметь неожиданные эффекты, а индуцируемая ISR при определенных условиях может направить клетку на путь апоптоза.

Возможный терапевтический потенциал описан и для митохондриально-направленного лития, который обладал нейротрофическими и нейротрофическими свойствами, которые могут быть связаны с усилением функций митохондрий [95].

Интрацеребровентрикулярная микроинъекция диабетогенного препарата стрептозоточина (STZ) крысам линии Wistar приводит к моделированию спорадической БА, которая характеризуется патологией Tau и сопутствующим снижением когнитивных функций, резистентностью к инсулину, нейровоспалением, окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией. Паэнол, являющийся активным фенольным компонентом некоторых лекарственных растений, в крысиной модели БА, индуцированной STZ, улучшал когнитивные функции; частично снижал уровень АФК и активность фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )

и интерлейкина 6 (IL-6); усиливал общую антиоксидантную способность, активность супероксиддисмутазы (SOD) и каталазы; увеличивал митохондриальный мембранный потенциал. Таким образом, паэнол может быть интересен в контексте ослабления нейровоспаления, окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [96].

Инъекция стволовыми клетками отслоившихся молочных зубов человека (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED) улучшала когнитивные способности и обращала вспять потерю памяти в мышечной модели БА SAMP8. Эти эффекты были тесно связаны в том числе с митохондриями. Лечение сопровождалось увеличением мембранного потенциала, продукции АТФ, восстановлением аксонального транспорта митохондрий, ингибированием образования агрегатов A $\beta$ 42 и гиперфосфорилированного Tau [97].

Защита митохондриальной дисфункции и последствий нейротоксичности с помощью миноциклина (антибиотика широкого спектра действия с нейротрофической активностью), основанное на модуляции нарушенной функции протеинкиназы B (Akt), ингибирующей гиперфосфорилирование Tau под действием GSK3 $\beta$ , также может быть перспективным терапевтическим вмешательством [98].

Ограничение калорий (calorie restriction) на 30–40% увеличивало продолжительность жизни, улучшало состояние множества организмов [99], замедляло многие пагубные последствия старения [100], такие как увеличение образования АФК и снижение скорости потребления кислорода [101, 102]. Активные формы азота в концентрациях на 4–5 порядков ниже тех, которые способны вызвать дисфункцию митохондрий или повреждения нейронов, при ограничении калорий усиливали биогенез митохондрий, тем самым обеспечивая устойчивость нейронов к стрессу и нейродегенеративным стимулам [103, 104]. Ограничение калорий и интервальное голодание (intermittent fasting) предотвращали угнетение когнитивных функций у тройных трансгенных мышей 3xTg-AD [105].

Еще несколько соединений были описаны в качестве нейротрофических и стимулирующих энергетическую функцию митохондрий. Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) обладал способностью восстанавливать повреждение нерва у мышей с диабетом и стареющих мышей, ослаблял нейродегенерацию, уменьшая нейровоспаление посредством регуляции пути NF- $\kappa$ B и пути AMPK $\alpha$ /AKT, что защищало митохондрии в нейронах [106].

Босвеллиновая кислота улучшала антиоксидантные свойства митохондрий и увеличивала активность комплексов ЭТЦ в крысиной модели БА [107].

Для полноты картины укажем и на другие имеющиеся стратегии для борьбы с БА. Хондроитинсульфат наноселена (CS@Se) с антиоксидантными свойствами уменьшал тревогу и улучшал пространственное обучение и память у мышей, имитирующих БА, значительно уменьшал отек клеток и пикноз, защищал митохондрии и предотвращал аномальные изменения в ультраструктуре синапсов нейронов гиппокампа у мышей с БА. Он значительно повышал уровень антиоксидантных ферментов, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и ацетилтрансферазы (ChAT), снижал уровень малонового диальдегида (маркера окислительного стресса) и ацетилхолинэстеразы (ChAE) у мышей с БА, снижал чрезмерное фосфорилирование Тау (Ser396/Ser404) путем регуляции экспрессии GSK3β. CS@Se мог активировать сигнальные пути ERK1/2, регулируемые внеклеточным сигналом киназ 1/2, и p38 MAPK – митоген-активируемой протеинкиназы p38, ингибируя ядерную транслокацию NF-κB (фактора транскрипции каппа В), и тем самым регулируя экспрессию провоспалительных цитокинов [108].

Накопились данные о защитной роли белка TERT (обратной транскриптазы теломеразы) в головном мозге и постмитотических нейронах, отмечены снижение токсичности β-амилоида, патологического Тау-белка и

α-синуклеина, а также активация аутофагии, как важного процесса деградации токсичных белков нейронов [109].

Учитывая многофакторный характер патологий, связанных с Тау-белком, наверное, самый перспективный путь при разработке новых терапевтических стратегий – это комплексное использование дополняющих друг друга технологий.

Таким образом, несмотря на то что в последние годы были уточнены новые механизмы и мишени Тау-опосредованной митохондриальной дисфункции, большинство разрабатываемых терапевтических подходов и соединений направлены на поддержание и/или восстановление энергетической функции митохондрий, ингибирование которой лежит в основе нейродегенерации, в целом, и Тау-патологий, в частности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре мы постарались не просто сообщить о последних открытиях связи Тау-белка с митохондриями при развитии БА, а выстроить общую картину патологических молекулярных процессов и их связи с морфологическими и клеточными дефектами. Согласно последним данным, Тау-белок нарушает энергетический гомеостаз благодаря своей способности связываться с митохондриями, с кардиолипином, и напрямую ингибировать ра-



Сложные взаимодействия Тау-белка и митохондрий, приводящие к нейродегенерации при БА

боту комплекса I ЭТЦ, снижать мембранный потенциал и продукцию АТФ, повышать продукцию АФК (рисунок). Причем это является одним из самых ранних этапов патогенеза БА, который создает основу для последующих.

На более высоком уровне Тау-белок за счет прямого воздействия на регуляторные белки нарушает баланс слияния/деления и блокирует митофагию – критически важные процессы для поддержания адекватного количественного и функционального состояния митохондрий, соответствующего исключительным энергетическим потребностям нейронов (рисунок).

И, наконец, Тау-белок способствует развитию синаптической дисфункции, может напрямую ингибировать распределение митохондрий в нейронах, их антероградное движение в сторону синапсов, где митохондрии обеспечивают энергию, и депо  $Ca^{2+}$  для высвобождения нейротрансмиттеров во время синаптической передачи (рисунок).

Хотелось бы обратить особое внимание на то, что все вышестоящие патологические процессы запускаются и усугубляются вследствие нарушения энергетического гомеостаза. В связи с этим становится понятно, почему основ-

ное внимание большинства разрабатываемых новых подходов терапии БА уделяется поддержанию энергетических функций митохондрий – органелл, глубоко интегрированных в жизненные процессы клеток. Но такой высокий уровень интеграции делает митохондрии и основной мишенью для патологического действия Тау-белка при развитии БА.

**Вклад авторов.** Х.Х. Епремян, Р.А. Звягильская – концепция и руководство работой; Х.Х. Епремян – написание текста; Р.А. Звягильская, Т.Н. Голева – редактирование текста статьи.

**Финансирование.** Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-34-90165).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов, проведенных кем-либо из авторов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Goleva, T., Rogov, A., and Zvyagilskaya, R. (2017) Alzheimer's disease: molecular hall marks and yeast models, *J. Alzheimer's Dis. Parkinsonism*, **7**, 394-401, doi: 10.4172/2161-0460.1000394.
- Soria Lopez, J. A., González, H. M., and Léger, G. C. (2019) Alzheimer's disease, *Handb. Clin. Neurol.*, **167**, 231-255, doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
- Eckert, A., Nisbet, R., Grimm, A., and Götz, J. (2014) March separate, strike together – role of phosphorylated TAU in mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **1842**, 1258-1266, doi: 10.1016/j.bbadis.2013.08.013.
- Manczak, M., and Reddy, P. H. (2012) Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage, *Hum. Mol. Genet.*, **21**, 2538-2547, doi: 10.1093/hmg/dds072.
- Rai, S. N., Singh, C., Singh, A., Singh, M. P., and Singh, B. K. (2020) Mitochondrial dysfunction: a potential therapeutic target to treat Alzheimer's disease, *Mol. Neurobiol.*, **57**, 3075-3088, doi: 10.1007/s12035-020-01945-y.
- John, A., and Reddy, P. H. (2021) Synaptic basis of Alzheimer's disease: focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria, *Ageing Res. Rev.*, **65**, 101208, doi: 10.1016/j.arr.2020.101208.
- Briston, T., and Hicks, A. R. (2018) Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: mechanisms and prospects for therapeutic intervention, *Biochem Soc Trans.*, **46**, 829-842, doi: 10.1042/BST20180025.
- Amadoro, G., Corsetti, V., Stringaro, A., Colone, M., D'Aguanno, S., et al. (2010) A NH<sub>2</sub> tau fragment targets neuronal mitochondria at AD synapses: possible implications for neurodegeneration, *J. Alzheimer's Dis.*, **21**, 445-470, doi: 10.3233/JAD-2010-100120.
- David, D.C., Hauptmann, S., Scherping, I., Schuessel, K., Keil, U., et al. (2005) Proteomic and functional analyses reveal a mitochondrial dysfunction in P301L tau transgenic mice, *J. Biol. Chem.*, **280**, 23802-23814, doi: 10.1074/jbc.M500356200.
- Rhein, V., Song, X., Wiesner, A., Ittner, L. M., Baysang, G., et al. (2009) Amyloid-b and tau synergistically impair the oxidative phosphorylation system in triple transgenic Alzheimer's disease mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 20057-20062, doi: 10.1073/pnas.0905529106.
- Zhu, H., Zhang, W., Zhao, Y., Shu, X., Wang, W., et al. (2018) GSK3β-mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions, *Mol. Neurodegener.*, **13**, 62, doi: 10.1186/s13024-018-0295-z.
- DuBoff, B., Feany, M., and Götz, J. (2013) Why size matters – balancing mitochondrial dynamics in

- Alzheimer's disease, *Trends Neurosci.*, **36**, 325-335, doi: 10.1016/j.tins.2013.03.002.
13. Li, X.C., Hu, Y., Wang, Z., Luo, Y., Zhang, Y., et al. (2016) Human wild-type full-length tau accumulation disrupts mitochondrial dynamics and the functions via increasing mitofusins, *Sci. Rep.*, **6**, 24756, doi: 10.1038/srep24756.
  14. Pérez, M. J., Vergara-Pulgar, K., Jara, C., Cabezas-Opazo, F., and Quintanilla, R. A. (2018) Caspase-cleaved tau impairs mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease, *Mol. Neurobiol.*, **55**, 1-15, doi: 10.1007/s12035-017-0385-x.
  15. Lopes, S., Teplytska, L., Vaz-Silva, J., Dioli, C., Trindade, R., et al. (2017) Tau deletion prevents stress-induced dendritic atrophy in prefrontal cortex: role of synaptic mitochondria, *Cereb. Cortex*, **27**, 2580-2591, doi: 10.1093/cercor/bhw057.
  16. Vossel, K. A., Zhang, K., Brodbeck, J., Daub, A. C., Sharma, P., et al. (2010) Tau reduction prevents Abeta-induced defects in axonal transport, *Science*, **330**, 198, doi: 10.1126/science.1194653.
  17. Yao, J., Irwin, R. W., Zhao, L., Nilsen, J., Hamilton, R. T., et al. (2009) Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 14670-14675, doi: 10.1073/pnas.0903563106.
  18. Resende, R., Moreira, P. I., Proenca, T., Deshpande, A., Busciglio, J., et al. (2008) Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease, *Free Radic. Biol. Med.*, **44**, 2051-2057, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.012.
  19. Sensi, S. L., Rapposelli, I. G., Frazzini, V., and Maccetara, N. (2008) Altered oxidant-mediated intraneuronal zinc mobilization in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Exp. Gerontol.*, **43**, 488-492, doi: 10.1016/j.exger.2007.10.018.
  20. Chou, J. L., Shenoy, D. V., Thomas, N., Choudhary, P. K., Laferla, F. M., et al. (2011) Early dysregulation of the mitochondrial proteome in a mouse model of Alzheimer's disease, *J. Proteom.*, **74**, 466-479, doi: 10.1016/j.jprot.2010.12.012.
  21. Kandimalla, R., Manczak, M., Fry, D., Suneetha, Y., Sesaki, H., et al. (2016) Reduced dynamin-related protein 1 protects against phosphorylated Tau-induced mitochondrial dysfunction and synaptic damage in Alzheimer's disease, *Hum. Mol. Genet.*, **25**, 4881-4897, doi: 10.1093/hmg/ddw312.
  22. Reddy, P. H., and Oliver, D. M. (2019) Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease, *Cells*, **8**, doi: 10.3390/cells8050488.
  23. Medala, V.K., Gollapelli, B., Dewanjee, S., Ogunmokun, G., Kandimalla, R., et al. (2021) Mitochondrial dysfunction, mitophagy, and role of dynamin-related protein 1 in Alzheimer's disease, *J. Neurosci. Res.*, **99**, 1120-1135, doi: 10.1002/jnr.24781.
  24. Fuente-Muñoz, C. E., Rosas-Lemus, M., Moreno-Castilla, P., Bermúdez-Rattoni, F., Uribe-Carvajal, S., et al. (2020) Age-dependent decline in synaptic mitochondrial function is exacerbated in vulnerable brain regions of female 3xTg-AD mice, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8727, doi: 10.3390/ijms21228727.
  25. Shefa, U., Jeong, N. Y., Song, I. O., Chung, H. J., Kim, D., et al. (2019) Mitophagy links oxidative stress conditions and neurodegenerative diseases, *Neural Regen. Res.*, **14**, 749-756, doi: 10.4103/1673-5374.249218.
  26. Morton, H., Kshirsagar, S., Orlov, E., Bunquin, L. E., Sawant, N., et al. (2021) Defective mitophagy and synaptic degeneration in Alzheimer's disease: focus on aging, mitochondria and synapse, *Free Radic. Biol. Med.*, **172**, 652-667, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.013.
  27. Reiss, A. B., Arain, H. A., Stecker, M. M., Siegart, N. M., and Kasselmann, L. J. (2018) Amyloid toxicity in Alzheimer's disease, *Rev. Neurosci.*, **29**, 613-627, doi: 10.1515/revneuro-2017-0063.
  28. Camilleri, A., Ghio, S., Caruana, M., Weckbecker, D., Schmidt, F., et al. (2020) Tau-induced mitochondrial membrane perturbation is dependent upon cardiolipin, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1862**, 183064, doi: 10.1016/j.bbamem.2019.183064.
  29. Tang, Z., Ioja, E., Berezcki, E., Hultenby, K., Li, C., et al. (2015) mTor mediates tau localization and secretion: implication for Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **1853**, 1646-1657, doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.03.003.
  30. Amorim, J. A., Canas, P. M., Tome, A. R., Rolo, A. P., Agostinho, P., et al. (2017) Mitochondria in excitatory and inhibitory synapses have similar susceptibility to amyloid-beta peptides modeling Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **60**, 525-536, doi: 10.3233/JAD-170356.
  31. Camilleri, A., Zarb, C., Caruana, M., Ostermeier, U., Ghio, S., et al. (2013) Mitochondrial membrane permeabilization by amyloid aggregates and protection by polyphenols, *Biochim. Biophys. Acta*, **1828**, 2532-2543, doi: 10.1016/j.bbamem.2013.06.026.
  32. Ardail, D., Privat, J. P., Egret-Charlier, M., Levrat, C., Lerme, F., et al. (1990) Mitochondrial contact sites. Lipid composition and dynamics, *J. Biol. Chem.*, **265**, 18797-18802.
  33. Paradies, G., Paradies, V., De Benedictis, V., Ruggiero, F. M., and Petrosillo, G. (2014) Functional role of cardiolipin in mitochondrial bioenergetics, *Biochim. Biophys. Acta*, **1837**, 408-417, doi: 10.1016/j.bbabi.2013.10.006.
  34. Suga, K., Hamasaki, A., Chinzaka, J., and Umakoshi, H. (2016) Liposomes modified with cardiolipin can act as a platform to regulate the potential flux of NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase, *Metab. Eng. Commun.*, **3**, 8-14, doi: 10.1016/j.meteno.2015.11.002.
  35. Schug, Z. T., and Gottlieb, E. (2009) Cardiolipin acts as a mitochondrial signalling platform to launch apoptosis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1788**, 2022-2031, doi: 10.1016/j.bbamem.2009.05.004.
  36. Lasagna-Reeves, C. A., Castillo-Carranza, D. L., Sengupta, U., Clos, A. L., Jackson, G. R., et al. (2011) Tau oligomers impair memory and induce synaptic and mitochondrial dysfunction in wild-type mice, *Mol. Neurodegener.*, **6**, 39, doi: 10.1186/1750-1326-6-39.

37. Du, H., Guo, L., Yan, S., Sosunov, A. A., McKhann, G. M. and Yan, S. S. (2010) Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 18670-18675, doi: 10.1073/pnas.1006586107.
38. Esteras, N., Rohrer, J. D., Hardy, J., Wray, S., and Abramov, A. Y. (2017) Mitochondrial hyperpolarization in iPSC-derived neurons from patients of FTDP-17 with 10+16 MAPT mutation leads to oxidative stress and neurodegeneration, *Redox Biol.*, **12**, 410-422, doi: 10.1016/j.redox.2017.03.008.
39. Eckert, A., Schulz, K.L., Rhein, V., and Gotz, J. (2010) Convergence of amyloid-beta and tau pathologies on mitochondria *in vivo*, *Mol. Neurobiol.*, **41**, 107-114, doi: 10.1007/s12035-010-8109-5.
40. Tracy, T. E., Madero-Pérez, J., Swaney, D. L., Chang, T. S., Moritz, M., et al. (2022) Tau interactome maps synaptic and mitochondrial processes associated with neurodegeneration, *Cell*, **185**, 712-728, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.041.
41. Sanz-Blasco, S., Valero, R. A., Rodriguez-Crespo, I., Villalobos, C., and Nunez, L. (2008) Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> overload underlies Abeta oligomers neurotoxicity providing an unexpected mechanism of neuroprotection by NSAIDs, *PLoS One*, **3**, e2718, doi: 10.1371/journal.pone.0002718.
42. Pallo, S. P., and Johnson, G. V. W. (2015) Tau facilitates Aβ-induced loss of mitochondrial membrane potential independent of cytosolic calcium fluxes in mouse cortical neurons, *Neurosci. Lett.*, **597**, 32-37, doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.021.
43. Palikaras, K., Achanta, K., Choi, S., Akbari, M., and Bohr, V. A. (2021) Alteration of mitochondrial homeostasis is an early event in a *C. elegans* model of human tauopathy, *Aging (Albany NY)*, **13**, 23876-23894, doi: 10.18632/aging.203683.
44. Zheng, J., Akbari, M., Schirmer, C., Reynaert, M. L., Loyens, A., et al. (2020) Hippocampal tau oligomerization early in tau pathology coincides with a transient alteration of mitochondrial homeostasis and DNA repair in a mouse model of tauopathy, *Acta Neuropathol. Commun.*, **8**, 25, doi: 10.1186/s40478-020-00896-8.
45. Jara, C., Aránguiz, A., Cerpa, W., Tapia-Rojas, C., and Quintanilla, R. A. (2018) Genetic ablation of tau improves mitochondrial function and cognitive abilities in the hippocampus, *Redox Biol.*, **18**, 279-294, doi: 10.1016/j.redox.2018.07.010.
46. Jara, C., Cerpa, W., Tapia-Rojas, C., and Quintanilla, R. A. (2021) Tau deletion prevents cognitive impairment and mitochondrial dysfunction age associated by a mechanism dependent on cyclophilin-D, *Front. Neurosci.*, **14**, 586710, doi: 10.3389/fnins.2020.586710.
47. Jagasia, R., Grote, P., Westermann, B., and Conradt, B. (2005) DRP-1-mediated mitochondrial fragmentation during EGL-1-induced cell death in *C. elegans*, *Nature*, **433**, 754-760, doi: 10.1038/nature03316.
48. Malka, F., Guillery, O., Cifuentes-Diaz, C., Guillou, E., Belenguer, P., et al. (2006) Separate fusion of outer and inner mitochondrial membranes, *EMBO Rep.*, **6**, 853-859, doi: 10.1038/sj.embor.7400488.
49. Chen, H., Detmer, S. A., Ewald, A. J., Griffin, E. E., Fraser, S. E., et al. (2003) Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development, *J. Cell Biol.*, **160**, 189-200, doi: 10.1083/jcb.200211046.
50. Ishihara, N., Fujita, Y., Oka, T., and Mihara, K. (2006) Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1, *EMBO J.*, **25**, 2966-2977, doi: 10.1038/sj.emboj.7601184.
51. Otara, H., Wang, C., Cleland, M. M., Setoguchi, K., Yokota, S., et al. (2010) Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells, *J. Cell Biol.*, **191**, 1141-1158, doi: 10.1083/jcb.201007152.
52. Chan, D. C. (2006) Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development, *Cell*, **125**, 1241-1252, doi: 10.1016/j.cell.2006.06.010.
53. Trease, A. J., George, J. W., Roland, N. J., Lichter, E. Z., Emanuel, K., et al. (2022) Hyperphosphorylated human tau accumulates at the synapse, localizing on synaptic mitochondrial outer membranes and disrupting respiration in a mouse model of tauopathy, *Front. Mol. Neurosci.*, **15**, 852368, doi: 10.3389/fnmol.2022.852368.
54. Quintanilla, R. A., Tapia-Monsalves, C., Vergara, E. H., Pérez, M. J., and Aranguiz, A. (2020) Truncated tau induces mitochondrial transport failure through the impairment of TRAK2 protein and bioenergetics decline in neuronal cells, *Front. Cell Neurosci.*, **14**, 175, doi: 10.3389/fncel.2020.00175.
55. Jeong, Y. Y., Jia, N., Ganesan, D., and Cai, Q. (2022) Broad activation of the PRKN pathway triggers synaptic failure by disrupting synaptic mitochondrial supply in early tauopathy, *Autophagy*, **18**, 1472-1474, doi: 10.1080/15548627.2022.2039987.
56. Jarero-Basulto, J. J., Luna-Munoz, J., Mena, R., Kristofikova, Z., Ripova, D., et al. (2013) Proteolytic cleavage of polymeric tau protein by caspase-3: implications for Alzheimer's disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **72**, 1145-1161, doi: 10.1097/NEN.0000000000000013.
57. Kopeikina, K. J., Carlson, G. A., Pitstick, R., Ludvigson, A. E., Peters, A., et al. (2011) Tau accumulation causes mitochondrial distribution deficits in neurons in a mouse model of tauopathy and in human Alzheimer's disease brain, *Am. J. Pathol.*, **179**, 2071-2082, doi: 10.1016/j.ajpath.2011.07.004.
58. Plucinska, G., Paquet, D., Hruscha, A., Godinho, L., Haass, C., et al. (2012) *In vivo* imaging of disease-related mitochondrial dynamics in a vertebrate model system, *J. Neurosci.*, **32**, 16203-16212, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1327-12.2012.
59. Shahpasand, K., Uemura, I., Saito, T., Asano, T., Hata, K., et al. (2012) Regulation of mitochondrial transport and inter-microtubule spacing by tau phosphorylation at the sites hyperphosphorylated in Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **32**, 2430-2441, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5927-11.2012.
60. Kandimalla, R., Manczak, M., Pradeepkiran, J. A., Morton, H., and Reddy, P. H. (2022) A partial

- reduction of Drp1 improves cognitive behavior and enhances mitophagy, autophagy and dendritic spines in a transgenic Tau mouse model of Alzheimer disease, *Hum. Mol. Genet.*, **31**, 1788-1805, doi: 10.1093/hmg/ddab360.
61. Abtahi, S. L., Masoudi, R., and Haddadi, M. (2020) The distinctive role of tau and amyloid beta in mitochondrial dysfunction through alteration in Mfn2 and Drp1 mRNA levels: a comparative study in *Drosophila melanogaster*, *Gene*, **754**, 144854, doi: 10.1016/j.gene.2020.144854.
  62. Alavi, M. V. (2021) Tau phosphorylation and OPA1 proteolysis are unrelated events: implications for Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.*, **1868**, 119116, doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119116.
  63. Kerr, J. S., Adriaanse, B. A., Greig, N. H., Mattson, M. P., Cader, M. Z., et al. (2017) Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms, *Trends Neurosci.*, **40**, 151-166, doi: 10.1016/j.tins.2017.01.002.
  64. Hu, Y., Li, X. C., Wang, Z. H., Luo, Y., Zhang, X., et al. (2016) Tau accumulation impairs mitophagy via increasing mitochondrial membrane potential and reducing mitochondrial Parkin, *Oncotarget*, **7**, 17356-17368, doi: 10.18632/oncotarget.7861.
  65. Cummins, N., Tweedie, A., Zuryn, S., Bertran-Gonzalez, J., and Götz, J. (2019) Disease-associated tau impairs mitophagy by inhibiting Parkin translocation to mitochondria, *EMBO J.*, **38**, doi: 10.15252/embj.201899360.
  66. Corsetti, V., Florenzano, F., Atlante, A., Bobba, A., Ciotti, M. T., et al. (2015) NH<sub>2</sub>-truncated human tau induces deregulated mitophagy in neurons by aberrant recruitment of Parkin and UCHL-1: implications in Alzheimer's disease, *Hum. Mol. Genet.*, **24**, 3058-3081, doi: 10.1093/hmg/ddv059.
  67. Escobar-Henriques, M., and Langer, T. (2014) Dynamic survey of mitochondria by ubiquitin, *EMBO Rep.*, **15**, 231-243, doi: 10.1002/embr.201338225.
  68. Hegde, A. N., and DiAntonio, A. (2002) Ubiquitin and the synapse, *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 854-861, doi: 10.1038/nrn961.
  69. Zhu, X., Perry, G., Smith, M. A., and Wang, X. (2013) Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **33**, 253-262, doi: 10.3233/JAD-2012-129005.
  70. Amadoro, G., Corsetti, V., Florenzano, F., Atlante, A., Bobba, A., et al. (2014) Morphological and bioenergetic demands underlying the mitophagy in post-mitotic neurons: the pink-parkin pathway, *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 18, doi: 10.3389/fnagi.2014.00018.
  71. Reddy, P. H., Tripathi, R., Troung, Q., Tirumala, K., Reddy, T. P., et al. (2012) Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics, *Biochim. Biophys. Acta*, **1822**, 639-649, doi: 10.1016/j.bbdis.2011.10.011.
  72. Koyano, F., Okatsu, K., Ishigaki, S., Fujioka, Y., Kimura, M., et al. (2013) The principal PINK1 and Parkin cellular events triggered in response to dissipation of mitochondrial membrane potential occur in primary neurons, *Genes Cells.*, **18**, 672-681, doi: 10.1111/gtc.12066.
  73. Bingol, B., Tea, J. S., Phu, L., Reichelt, M., Bakalarski, C. E., et al. (2014) The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy, *Nature*, **510**, 370-375, doi: 10.1038/nature13418.
  74. Osaka, H., Wang, Y.L., Takada, K., Takizawa, S., Setsuie, R., et al. (2003) Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron, *Hum. Mol. Genet.*, **12**, 1945-1958, doi: 10.1093/hmg/ddg211.
  75. Liu, Y., Fallon, L., Lashuel, H. A., Liu, Z., and Lansbury, P. T., Jr. (2002) The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility, *Cell*, **111**, 209-218, doi: 10.1016/s0092-8674(02)01012-7.
  76. Cartier, A. E., Djakovic, S. N., Salehi, A., Wilson, S. M., Masliah, E., et al. (2009) Regulation of synaptic structure by ubiquitin C-terminal hydrolase L1, *J. Neurosci.*, **29**, 7857-7868, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1817-09.2009.
  77. Chen, F., Sugiura, Y., Myers, K. G., Liu, Y., and Lin, W. (2010) Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 is required for maintaining the structure and function of the neuromuscular junction, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 1636-1641, doi: 10.1073/pnas.0911516107.
  78. Guglielmotto, M., Monteleone, D., Boido, M., Piras, A., Giliberto, L., et al. (2012) Aβ<sub>1-42</sub>-mediated down-regulation of Uch-L1 is dependent on NF-κB activation and impaired BACE1 lysosomal degradation, *Aging Cell*, **11**, 834-844, doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00854.x.
  79. Poon, W. W., Carlos, A. J., Aguilar, B. L., Berchtold, N. C., Kawano, C. K., et al. (2013) β-Amyloid (Aβ) oligomers impair brain-derived neurotrophic factor retrograde trafficking by down-regulating ubiquitin C-terminal hydrolase, UCH-L1, *J. Biol. Chem.*, **288**, 16937-16948, doi: 10.1074/jbc.M113.463711.
  80. Zanon, A., Rakovic, A., Blankenburg, H., Doncheva, N. T., Schwienbacher, C., et al. (2013) Profiling of Parkin-binding partners using tandem affinity purification, *PLoS One*, **8**, e78648, doi: 10.1371/journal.pone.0078648.
  81. Shevtsova, E. F., Maltsev, A. V., Vinogradova, D. V., Shevtsov, P. N., and Bachurin, S. O. (2021) Mitochondria as a promising target for developing novel agents for treating Alzheimer's disease, *Med. Res. Rev.*, **41**, 803-827, doi: 10.1002/med.21715.
  82. Johri, A. (2021) Disentangling mitochondria in Alzheimer's disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 11520, doi: 10.3390/ijms222111520.
  83. Mary, A., Eysert, F., Checler, F., and Chami, M. (2022) Mitophagy in Alzheimer's disease: molecular defects and therapeutic approaches, *Mol. Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-022-01631-6.
  84. Kshirsagar, S., Sawant, N., Morton, H., Reddy, A. P., and Reddy, P. H. (2021) Mitophagy enhancers against phosphorylated Tau-induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer's disease, *Pharmacol. Res.*, **174**, 105973, doi: 10.1016/j.phrs.2021.105973.

85. Feniouk, B. A., and Skulachev, V. P. (2017) Cellular and molecular mechanisms of action of mitochondria-targeted antioxidants, *Curr. Aging Sci.*, **10**, 41-48, doi: 10.2174/1874609809666160921113706.
86. Plotnikov, E. Y., Silachev, D. N., Jankauskas, S. S., Rokitskaya, T. I., Chupyrkina, A. A., et al. (2012) Mild uncoupling of respiration and phosphorylation as a mechanism providing nephro- and neuroprotective effects of penetrating cations of the SkQ family, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 1029-1037, doi: 10.1134/s0006297912090106.
87. Lukashov, A. N., Skulachev, M. V., Ostapenko, V., Savchenko, A. Y., Pavshintsev, V. V., et al. (2014) Advances in development of rechargeable mitochondrial antioxidants, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **127**, 251-265, doi: 10.1016/b978-0-12-394625-6.00010-6.
88. Isaev, N. K., Stelmashook, E. V., Genrikhs, E. E., Korshunova, G. A., Sumbatyan, N. V., et al. (2016) Neuroprotective properties of mitochondria-targeted antioxidants of the SkQ-type, *Rev. Neurosci.*, **27**, 849-855, doi: 10.1515/revneuro-2016-0036.
89. Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J. D., Murphy, M. P., Golde, T. E., et al. (2003) Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A $\beta$  and synaptic dysfunction, *Neuron*, **39**, 409-421, doi: 10.1016/s0896-6273(03)00434-3.
90. Young, M. L., and Franklin, J. L. (2019) The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ inhibits memory loss, neuropathology, and extends lifespan in aged 3xTg-AD mice, *Mol. Cell Neurosci.*, **101**, 103409, doi: 10.1016/j.mcn.2019.103409.
91. Samluk, L., Ostapczuk, P., and Dziembowska, M. (2022) Long-term mitochondrial stress induces early steps of Tau aggregation by increasing reactive oxygen species levels and affecting cellular proteostasis, *Mol. Biol. Cell*, **33**, ar67, doi: 10.1091/mbc.E21-11-0553.
92. Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., Maksimova, K. Y., Rudnitskaya, E. A., Kiseleva, E., et al. (2016) An antioxidant specifically targeting mitochondria delays progression of Alzheimer's disease-like pathology, *Aging (Albany NY)*, **8**, 2713-2733, doi: 10.18632/aging.101054.
93. Trushina, E., Trushin, S., and Hasan, F. (2022) Mitochondrial complex I as a therapeutic target for Alzheimer's disease, *Acta Pharm. Sin. B*, **12**, 483-495, doi: 10.1016/j.apsb.2021.11.003.
94. Stojakovic, A., Chang, S. Y., Nesbitt, J., Pichurin, N. P., Ostroot, M. A., et al. (2021) Partial inhibition of mitochondrial complex I reduces tau pathology and improves energy homeostasis and synaptic function in 3xTg-AD mice, *J. Alzheimer's Dis.*, **79**, 335-353, doi: 10.3233/JAD-201015.
95. Singulani, M. P., De Paula, V. J. R., and Forlenza, O. V. (2021) Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: therapeutic implications of lithium, *Neurosci. Lett.*, **760**, 136078, doi: 10.1016/j.neulet.2021.136078.
96. Tayanloo-Beik, A., Kiasalari, Z., and Roghani, M. (2022) Paeonol ameliorates cognitive deficits in streptozotocin murine model of sporadic Alzheimer's disease via attenuation of oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunction, *J. Mol. Neurosci.*, **72**, 336-348, doi: 10.1007/s12031-021-01936-1.
97. Guo, W., Zeng, Z., Xing, C., Zhang, J., Bi, W., et al. (2022) Stem cells from human exfoliated deciduous teeth affect mitochondria and reverse cognitive decline in a senescence-accelerated mouse prone 8 model, *Cytotherapy*, **24**, 59-71, doi: 10.1016/j.jcyt.2021.07.018.
98. Salehi, P., Shahmirzadi, Z. Y., Mirrezaei, F. S., Boushehri, F. S., Mayahi, F., et al. (2019) A hypothetical role of minocycline as a neuroprotective agent against methylphenidate-induced neuronal mitochondrial dysfunction and tau protein hyperphosphorylation: possible role of PI3/Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway, *Med. Hypotheses*, **128**, 6-10, doi: 10.1016/j.mehy.2019.04.017.
99. Colman, R. J., Anderson, R. M., Johnson, S. C., Kastman, E. K., Kosmatka, K. J., et al. (2009) Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys, *Science*, **325**, 201-204, doi: 10.1126/science.1173635.
100. Sohal, R. S., and Weindruch, R. (1996) Oxidative stress, caloric restriction, and aging, *Science*, **273**, 59-63, doi: 10.1126/science.273.5271.59.
101. Sanz, A., Caro, P., Ibanez, J., Gomez, J., Gredilla, R., et al. (2005) Dietary restriction at old age lowers mitochondrial oxygen radical production and leak at complex I and oxidative DNA damage in rat brain, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **37**, 83-90, doi: 10.1007/s10863-005-4131-0.
102. Singh, R., Lakhanpal, D., Kumar, S., Sharma, S., Kataria, H., et al. (2012) Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats, *Age (Dordr)*, **34**, 917-933, doi: 10.1007/s11357-011-9289-2.
103. Cerqueira, F. M., Cunha, F. M., Laurindo, F. R., and Kowaltowski, A. J. (2012) Calorie restriction increases cerebral mitochondrial respiratory capacity in a NO $^{\cdot-}$ -mediated mechanism: impact on neuronal survival, *Free Radic. Biol. Med.*, **52**, 1236-1241, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.011.
104. Lambert, A. J., Wang, B., Yardley, J., Edwards, J., and Merry, B. J. (2004) The effect of aging and caloric restriction on mitochondrial protein density and oxygen consumption, *Exp. Gerontol.*, **39**, 289-295, doi: 10.1016/j.exger.2003.12.009.
105. Halagappa, V. K. M., Guo, Z., Pearson, M., Matsuoka, Y., Cutler, R. G., et al. (2007) Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Neurobiol. Dis.*, **26**, 212-220, doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.019.
106. Kang, K., Xu, P., Wang, M., Chunyu, J., Sun, X., et al. (2020) FGF21 attenuates neurodegeneration through modulating neuroinflammation and oxidant-stress, *Biomed. Pharmacother.*, **129**, 110439, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110439.
107. Mohamed, T. M., Youssef, M. A. M., Bakry, A. A., and El-Keiy, M. M. (2021) Alzheimer's disease improved through the activity of mitochondrial chain complexes and their gene expression in rats by boswellic acid, *Metab. Brain Dis.*, **36**, 255-264, doi: 10.1007/s11011-020-00639-7.

108. Ji, D., Wu, X., Li, D., Liu, P., Zhang, S., et al. (2020) Protective effects of chondroitin sulphate nano-selenium on a mouse model of Alzheimer's disease, *Int. J. Biol. Macromol.*, **154**, 233-245, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.079.
109. Saretzki, G., and Wan, T. (2021) Telomerase in brain: the new kid on the block and its role in neurodegenerative diseases, *Biomedicines*, **9**, 490, doi: 10.3390/biomedicines9050490.

## TAU EFFECTS ON MITOCHONDRIAL FUNCTIONS

### Review

**Kh. Kh. Epremyan\***, T. N. Goleva, and R. A. Zvyagilskaya

*Federal Research Centre "Fundamentals of Biotechnology" of the Russian Academy of Sciences,  
119071 Moscow, Russia; e-mail: 7700077@mail.ru*

Alzheimer's disease is the most common age-related progressive neurodegenerative disorder of brain cortex and hippocampus leading to cognitive impairment. Accumulation of extracellular amyloid plaques and intraneuronal neurofibrillary tangles are believed to be the main hallmarks of the disease. Origin of Alzheimer's disease is not totally clear, multiple initiator factors are likely to exist. Intracellular impacts of Alzheimer's disease include the mitochondrial dysfunction, oxidative stress, ER-stress, autophagy disturbing, severe metabolic challenges leading to massive neuronal apoptosis. Mitochondria are the key players in all these processes. This formed the basis for the so-called mitochondrial cascade hypothesis. This review provides current data on the molecular mechanisms of the development of Alzheimer's disease associated with mitochondria. Special attention was paid to the interaction between Tau protein and mitochondria, as well as to promising therapeutic approaches aimed at preventing the development of neurodegeneration.

*Keywords:* Alzheimer's disease, Tau protein, bioenergetics, mitochondria