

УДК 577.2:616;577.2:579

КОНВЕРГЕНЦИЯ КОНЦЕПЦИЙ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2019 г. С. А. Козин^а, *, А. А. Макаров^а

^аИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: kozinsa@gmail.com

Поступила в редакцию 17.06.2019 г.

После доработки 15.07.2019 г.

Принята к публикации 15.07.2019 г.

Успехи в изучении молекулярных факторов, вовлеченных в возникновение и прогрессирование болезни Альцгеймера, привели к созданию нескольких концепций патогенеза этого самого распространенного нейродегенеративного заболевания, ведущими из которых являются амилоидная, холинергическая и нейровоспалительная гипотезы. За последние 20 лет на основе этих гипотез разработаны сотни прототипов лекарственных средств, но в клинических испытаниях ни одно из них не смогло остановить развитие болезни Альцгеймера. В настоящем обзоре на основании новейших экспериментальных данных о структурно-функциональных свойствах химически модифицированных изоформ бета-амилоида представлена концепция о происхождении и механизме действия бета-амилоида с изомеризованным остатком Asp7 в качестве молекулярного агента патогенеза болезни Альцгеймера. Эта концепция позволяет не только объединить важнейшие аспекты существующих гипотез, но и указывает на пути создания средств против болезни Альцгеймера с принципиально новым механизмом действия, так называемых “disease-modifying drugs”.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, цинк, изоаспарат, церебральный амилоидогенез, амилоидные бляшки, нейровоспаление, нейродегенерация, никотиновый холинорецептор подтипа $\alpha 4\beta 2$

DOI: 10.1134/S0026898419060107

Болезнь Альцгеймера (БА) – самая распространенная в настоящее время нейродегенеративная протеинопатия [1], которая затрагивает свыше 44 миллионов человек [2]. Клинические проявления БА выражаются в неотвратимом ослаблении умственных способностей и сопровождаются органическим разрушением головного мозга, что, в конечном итоге, приводит к гибели больного от остановки дыхания. Наследственные варианты составляют менее 1% всех случаев БА и ассоциированы с мутациями [3, 4], приводящими к конституциональному превышению физиологически нормального уровня бета-амилоида (А β) – короткого полипептида длиной 39–43 аминокислотных остатков с гетерогенным С-концевым участком [5]. Причины возникновения спорадических вариантов, которые составляют более 95% всех случаев БА, остаются неизвестными, но они тесно связаны с аномальной агрегацией эндогенного А β . Существуют три главных нейроморфологических признака, которые однозначно подтверждают (посмертно) диагноз всех вариантов БА: (1) присутствие в определенных отделах головного мозга характерных внеклеточных агрегатов (так называемых амилоидных бляшек), ос-

новные компоненты которых – различные изоформы А β и ионы биометаллов (цинк, а также медь и железо); (2) образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (главный компонент которых – гиперфосфорилированный белок тау); (3) дегенерация нейронов [6].

Обширные экспериментальные данные поддерживают современную версию амилоидной каскадной гипотезы патогенеза БА [7]. Эта гипотеза утверждает, что медленное неуклонное накопление агрегатов А β в головном мозге (церебральный амилоидогенез, ЦА) инициирует развитие БА за счет включения сложного сигнального каскада, который ускоряет патологическое превращение тау и ведет к нейродегенерации и клинической деменции. К факторам, которые повышают риск заболевания или влияют на патологические процессы, относятся семейные мутации, травмы головного мозга, особенности образа жизни и окружающей среды, воспалительные процессы, сердечно-сосудистые заболевания [8].

Эндогенный А β образуется в результате протеолиза предшественника амилоидного белка [9], он присутствует как в тканях мозга, так и в периферических органах в течение всей жизни. Уро-

вень Аβ в крови и цереброспинальной жидкости колеблется в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей пациентов, поэтому он не может служить биомаркером БА [10]. Физиологическая роль Аβ может состоять в регуляции синаптической функции, защите от инфекций, восстановлении пораженных участков гематоэнцефалического барьера и компенсации последствий травмы [11]. Концентрации Аβ в цереброспинальной жидкости в 5–15 раз выше, чем в плазме. Не ясно, каким образом Аβ выводится из крови, однако установлено, что около 60% Аβ поступает из мозга в периферическую кровеносную систему [12]. В то же время, циркулирующие в крови молекулы Аβ, которые генерируются главным образом тромбоцитами, при нарушении системного кровообращения могут попадать в мозг и существенно ускорять развитие БА [10].

Согласно нейровоспалительной гипотезе ключевым фактором этиологии БА считается нарушение регуляции иммунного ответа центральной нервной системы, а нейровоспаление рассматривается как интегральный механизм патогенеза БА [13]. Устойчивый воспалительный ответ в мозгу пациентов с диагнозом БА ранее считали реакцией на множественную гибель нейронов. Однако в настоящее время стойкий иммунный ответ в мозгу связывают не только с нейродегенерацией, но рассматривают в качестве движущей силы патологических процессов с участием Аβ и тау [14]. Показано, что периферическое воспаление и аномалии периферического иммунного ответа при БА связаны с усилением окислительного стресса как в периферической кровеносной системе, так и в мозгу [15]. Описано повышение окислительного стресса в лимфоцитах периферической крови, полученных от пациентов с диагнозом БА. Нейровоспалительные процессы в мозгу опосредованы главным образом врожденной иммунной системой, в состав которой входят астроциты и клетки микроглии, а также цитокины, хемокины и факторы роста. Наряду с этим, центральная нервная система доступна для лимфоцитов и моноцитов, циркулирующих в крови, что указывает на интенсивное взаимодействие между иммунной и центральной нервной системами, направленное на поддержание гомеостаза [16]. Молекулы Аβ, генерируемые тромбоцитами, могут выступать в качестве посредников такого взаимодействия, а при нарушении метаболизма Аβ в мозге служить источником для образования и распространения амилоидных бляшек при БА [17].

Помимо Аβ и его химически модифицированных изоформ, амилоидные бляшки содержат многие другие компоненты, включая разнообразные протеогликаны и гликозаминогликаны, углеводсвязывающие белки системы врожденного иммунитета (в амилоидных бляшках наиболее представлен сывороточный амилоидный белок Р (SAP)),

нуклеиновые кислоты, ионы биометаллов, липиды, транспортные белки. Считается, что эти кофакторы могут серьезно влиять на процессы агрегации Аβ [18]. Однако к настоящему времени только для ионов цинка экспериментально доказана их абсолютная необходимость для образования амилоидных бляшек у модельных животных [19]. Цинк, выделяемый в глутаматергический синапс благодаря активности транспортера ZnT3, необходим для поддержания памяти и когнитивных функций [20]. ZnT3 экспрессируется только в пораженных амилоидной патологией областях серого вещества. Цинк, выделяемый в глутаматергический синапс посредством ZnT3, вызывает амилоидную патологию у трансгенных мышей [21, 22], что объясняет аномально высокое содержание ионов цинка в амилоидных бляшках [23, 24]. Весьма низкая в физиологических условиях внеклеточная концентрация ионов цинка (<1 мкМ) при нейрональной активности может достигать 100–300 мкМ в синаптических щелях глутаматергических синапсов [25]. Важно отметить, что ионы цинка также стимулируют образование крайне токсичных цинксвязанных олигомеров Аβ [26].

Холинергические синапсы повсеместно распространены в центральной нервной системе человека, и изучение синаптической нейротрансмиссии в норме и при БА привело к созданию холинергической гипотезы, которая связывает прогрессирующую потерю лимбической и неокортикальной холинергической иннервации с падением когнитивных функций и нейродегенерацией [27]. В основе холинергической гипотезы лежат следующие факты: (1) обнаружение истощения пресинаптических холинергических маркеров в коре головного мозга при БА; (2) открытие того, что базальное ядро Мейнерта в базальном переднем мозге служит источником корковой холинергической иннервации, которая подвергается тяжелой нейродегенерации при БА; (3) холинергические антагонисты ухудшают память, в то время как агонисты оказывают противоположный эффект. Практическим следствием холинергической гипотезы стали разработка и успешное применение ингибиторов холинэстеразы в качестве средств симптоматического лечения пациентов с диагнозом БА. Пять лекарств против БА, одобренных в США Агентством по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA – US Food and Drug Administration), используются во всем мире и включают четыре ингибитора холинэстеразы (Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine) [28].

Предполагается, что амилоидные бляшки вызывают дегенерацию окончаний холинергических волокон [29], при этом на ранних стадиях БА в первую очередь происходит повреждение никотиновых холинорецепторов (nAChR) подтипа α4β2 (α4β2-nAChR) [30], с которыми Аβ образует специфические комплексы [31, 32]. Рецепторы

$\alpha 4\beta 2$ -нАцХР широко распространены в коре головного мозга. Утрата когнитивных функций пациентами на средних стадиях БА сопровождается существенным сокращением доступности (по данным позитронно-эмиссионной томографии) именно $\alpha 4\beta 2$ -нАцХР [33]. Участок 11-Glu-Val-His-His-14 (11EVHH14) А β критически важен для взаимодействий А β с нАцХР [34]. С помощью биоинформатических подходов установлено, что в состав внеклеточного N-концевого домена субъединицы $\alpha 4$ $\alpha 4\beta 2$ -нАцХР входит фрагмент 35NAEE38 – 35-His-Ala-Glu-Glu-38 (консервативный у человека, мыши и курицы), который ион-комплементарен участку 11EVHH14 А β . Экспериментальная проверка с использованием оптического биосенсора на эффекте поверхностного плазмонного резонанса показала, что синтетический аналог [Ацетил]-His-Ala-Glu-Glu-[Амид] (Ac-NAEE-NH₂) участка 35NAEE38 специфически связывается с участком 11EVHH14 иммобилизованного металлсвязывающего домена 1–16 А β [35]. Таким образом, можно предполагать, что интерфейс взаимодействия А β и $\alpha 4\beta 2$ -нАцХР образован участками 11EVHH14 и 35NAEE38 этих молекул соответственно.

Способность агрегатов А β , выделенных постмортально из мозга пациентов с диагнозом БА, индуцировать развитие ЦА была впервые показана на обезьянах, которым интрацеребрально вводили соответствующий аутопсийный материал [36, 37]. Далее, в серии работ на животных моделях БА [38–41] установлено, что молекулярный агент, вызывающий образование патологических амилоидных бляшек в тканях мозга, представляет собой конформационный или же химически модифицированный вариант А β [42–44]. Также показано, что при индукции ЦА амилоидные бляшки формируются у модельных животных в течение суток, а затем через 1–2 дня наблюдается активация клеток микроглии и их миграция к бляшкам, что сопровождается локальными изменениями аксонов и дендритов близлежащих нейронов [45]. Распространение амилоидных бляшек по структурам мозга происходит по внеклеточному пути [46]. В результате инкубации в культуре срезов гиппокампа синтетический А β превращается в патогенный агент, вызывающий ЦА *in vivo* по зародышевому механизму (в присутствии небольших количеств гомогената мозга от пациентов с БА) [47]. Зародышевый механизм инициации ЦА при БА предполагает значительное изменение нативной структуры эндогенного А β под влиянием взаимодействия с патогенными молекулами А β [48], присутствующими в амилоидных бляшках. Данный механизм подтверждается тем, что небольшие количества патологически измененных молекул А β , содержащиеся в материале, полученном от пациентов с диагнозом БА, вызывают

переход нативных молекул А β в патологическое состояние [49, 50].

Склонность полноразмерных форм А β к самопроизвольной агрегации не позволяет установить их пространственную структуру современными биофизическими методами [51]. Однако N-концевой фрагмент 1–16 (А β 16), который также присутствует в организме человека как самостоятельный фактор [52], является автономным металлсвязывающим доменом А β , стабильным *in vitro* [53]. Структура этого домена успешно определена в свободном состоянии и в комплексе с ионом цинка в физиологически релевантных условиях [54]. Оказалось, что жестко определенная пространственная организация основной полипептидной цепи участка 11EVHH14 остается практически неизменной как в интактном А β 16, так и в комплексе А β 16 с ионом цинка [54, 55]. Вторичная структура участка 11EVHH14 представляет собой левую спираль типа полипролин II [56], обладающую повышенной склонностью к участию в белок-белковых взаимодействиях [57].

Установлен молекулярный механизм взаимодействия ионов цинка с А β 16. Сначала ион цинка хелатируется боковыми группами Glu11, His13 и His14, а затем происходит сворачивание N-концевого участка 1–8 А β 16 с последующим образованием дополнительной координационной связи между ионом цинка и боковой группой His6, что приводит к появлению хорошо упорядоченной компактной структуры всего домена 1–16 [58]. Показано также, что участок 11EVHH14 бета-амилоида действует не только как первичный центр распознавания ионов цинка, но и контролирует процессы индуцированной цинком димеризации А β [59, 60].

Комплексы иона цинка с металлсвязывающим доменом А β могут представлять собой либо компактно свернутые мономеры, в которых ион цинка координируется четырьмя хелаторами (His6, Glu11, His13 и His14) одной молекулы А β 16, либо структурно развернутые димеры, в которых один ион цинка и аминокислотные остатки Glu11 и His14 взаимодействующих субъединиц образуют межмолекулярный интерфейс. В присутствии ионов цинка металлсвязывающий домен в составе полноразмерных форм А β находится преимущественно в развернутом состоянии и принимает участие в межмолекулярных связях, стабилизирующих полиморфные олигомеры и агрегаты А β [61]. Молекулярный механизм цинкзависимой олигомеризации А β 16 включает образование развернутого димера, затем в каждой субъединице димера происходит перегруппировка боковых цепей His6 и His13, которая позволяет этим остаткам из двух соседних молекул А β 16 образовывать с одним ионом цинка дополнительный межмолекулярный интерфейс. В результате каждая субъединица А β 16 в составе олигомеров имеет два межмолеку-

лярных цинкзависимых интерфейса [62]. Таким образом, димер Aβ16-цинк-Aβ16 представляет собой зародыш цинкзависимой олигомеризации молекул Aβ16 по “цепному” механизму. В образующихся олигомерах конформация основной цепи фрагмента 11EVHH14 каждого домена остается такой же как в свободных, так и в связанных с ионом цинка молекулах Aβ16 [62]. По совокупности свойств участок 11EVHH14 представляет собой структурно-функциональную детерминанту не только Aβ16 в цинксвязанных олигомерах, но, возможно, и полноразмерных молекул Aβ в составе амилоидных бляшек. Поэтому перспективной представляется новая антиамилоидная стратегия терапии БА, в которой в качестве лекарственных средств, используемых для предотвращения патологической агрегации Aβ и разрушения уже сформировавшихся амилоидных бляшек при БА, будут использоваться субстанции, специфически связывающиеся с участком 11EVHH14 [63].

Особенно важную роль во взаимодействии Aβ с ионами цинка играет изомеризация остатка Asp7 в металлсвязывающем домене Aβ [64]. Эта химическая модификация значительно повышает способность Aβ16 подвергаться цинкзависимой олигомеризации за счет внутримолекулярных конформационных изменений, стерически облегчающих способность участка 11EVHH14 связываться с другими молекулами Aβ посредством цинкзависимых интерфейсов [65, 66]. В амилоидных бляшках в аномально высоких количествах (около 50% от общего содержания Aβ) присутствует Aβ с изомеризованным остатком Asp7 (isoAβ) [67, 68]. IsoAβ образуется спонтанно вследствие “белкового старения” [69] как циркулирующих, так и агрегированных молекул Aβ [51]. Показано, что накопление isoAβ в тканях мозга является обычным процессом для пожилых людей, однако у пациентов с диагнозом БА уровень isoAβ значительно выше [70].

Мы предположили, что под действием внутренних или внешних факторов стресса в периферической кровеносной системе (которая кажется более уязвимой для различных типов стресса, чем центральная нервная система) образуется isoAβ. Затем isoAβ при взаимодействии с участком 35NAEE3 внеклеточного N-концевого домена субъединицы α4 α4β2-нацХР образует аномально долгоживущий комплекс, или “амилоидную матрицу”, в то время как интактный Aβ образует сравнительно короткоживущий комплекс с этим же участком рецептора, и в таком комплексе реализуется нормальная функция Aβ в организме. Напротив, “амилоидная матрица” при синаптическом всплеске концентрации ионов цинка инициирует цинкзависимую олигомеризацию эндогенных молекул Aβ, вследствие которой за короткое время на “амилоидной матрице” образуется амилоидная бляшка, рост которой может быть ограничен реакцией со стороны микроглии. Такая внеклеточная бляшка

может существовать десятилетиями и не наносит непосредственного вреда нейрону, так как молекулы Aβ из нее не транспортируются в значительных количествах (вследствие их конденсированного состояния) внутрь клетки и, соответственно, не активируются никакие сигнальные каскады. При благоприятных обстоятельствах амилоидные бляшки будут служить практически инертными отложениями Aβ, сначала незначительно отягчающими жизнь нейронов, но в конце концов вызывающими их апоптоз (скорее всего, через индукцию внутринейронного гиперфосфорилирования таубелка [71, 72]), и, как следствие, снижение когнитивных функций пациента на протяжении длительного времени. Однако если по каким-то причинам, например вследствие нейровоспаления, начнется некроз хотя бы одного нейрона, то во внеклеточное пространство попадут различные цитозольные белки, в частности, один из наиболее распространенных белков клетки — гликолитический фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH). GAPDH участвует в патогенезе БА [73], предположительно, вследствие образования нейротоксических агрегатов с Aβ [74]. При достижении в тканях мозга определенного критического числа амилоидных бляшек первичный очаг некроза нейронов может включить цепную реакцию массовой гибели нейронов, характерную для поздних стадий БА. Таким образом, isoAβ, который считается конечным продуктом патологической трансформации физиологически нормального Aβ под влиянием различных видов стресса, может быть молекулярным агентом инициации патогенеза БА.

Мы проверили данную гипотезу на животной модели БА. В 2013 году впервые было показано, что внутривенные инъекции синтетического isoAβ трансгенным мышам линии B6C3-Tg(APP^{swe}, PSEN1-dE9)85Dbo/j приводят к резкому ускорению ЦА [75]. При этом у контрольных мышей дикого типа отсутствовали следы амилоидных бляшек, что подтверждает роль isoAβ в качестве зародыша агрегации эндогенного Aβ человека. Спустя 5 лет возможность перехода молекулярного агента, вызывающего ЦА, из периферической системы в мозг была подтверждена в независимых исследованиях с использованием объединения кровеносных систем трансгенных мышей линии APP^{swe}/PS1dE9 и мышей дикого типа [76], а также на трансгенных мышцах линии APP^{swe}/PS1dE9, которым внутривенно вводили препараты гомогената мозга пациентов с диагнозом БА [77]. С помощью трансгенных мышей линии 5XFAD мы установили, что именно металлсвязывающий домен isoAβ (isoAβ16) необходим и достаточен для экзогенной индукции ЦА у животных [78]. Таким образом, с использованием синтетических пептидов isoAβ и isoAβ16 можно произвольно включать молекулярный механизм

ЦА в животных моделях БА, в которых конститутивно экспрессируется А β человека.

Важно отметить, что согласно этому механизму амилоидные бляшки могут образоваться лишь при условии, что в организме присутствуют эндогенные молекулы А β с аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности А β человека. Три аминокислотные замены (Arg5Gly, Tyr10Phe и His13Arg) в металлсвязывающем домене А β крыс и мышей отличают их от остальных млекопитающих и ассоциированы с устойчивостью этих грызунов к нейродегенерации альцгеймеровского типа [79]. Согласно нашей гипотезе, именно замена His13Arg полностью предохраняет этих животных от цинкзависимой олигомеризации. Действительно, А β голого землекопа (*Heterocephalus glaber*) содержит только эту замену, и у этого животного не бывает нейродегенерации альцгеймеровского типа [80]. Ранее сообщалось о том, что в А β кустарниковой белки дегу (*Octodon degu*) тоже имеется единственная замена His13Arg, но белки дегу якобы подвержены спонтанной нейродегенерации альцгеймеровского типа [81], однако более поздние независимые исследования опровергают эти данные [82, 83].

Исходя из критической роли “амилоидных матриц”, т.е. комплексов между isoА β и α 4 β 2-нАцХР, в инициации цинкзависимого механизма образования амилоидных бляшек при БА, мы предположили, что соединения, способные либо ингибировать образование “амилоидной матрицы”, либо препятствовать цинкзависимой олигомеризации А β на этой матрице, могут блокировать ЦА и разрушать амилоидные бляшки. В качестве субстанции для разрушения амилоидных матриц протестирован синтетический пептид [Ацетил]-His-Ala-Glu-Glu-[Амид] (Ac-NAEE-NH₂) – ацетилированный по N-концу и амидированный по C-концу аналог фрагмента 35NAEE38 субъединицы α 4 β 2-нАцХР. Внутривенные инъекции препаратов Ac-NAEE-NH₂ трансгенным мышам линии B6C3-Tg(APP_{swe}, PSEN1-dE9)85Dbo/j привели к резкому уменьшению числа амилоидных бляшек в мозгу животных [84]. Нами проверена способность синтетических аналогов А β и isoА β , фосфорилированных по остатку Ser8, ингибировать цинкзависимую олигомеризацию А β . Выбор таких молекул основан на установленном нами ранее влиянии фосфорилирования остатка Ser8 на блокирование цинкзависимой олигомеризации металлсвязывающего домена А β [60]. Внутривенные инъекции фосфорилированных А β и isoА β привели к значительному замедлению ЦА у модельных животных [85, 86].

Предложен следующий интегральный сценарий молекулярного механизма ЦА при БА: (1) вследствие неизвестных причин (скорее всего, стресса и старения) в мозгу появляется isoА β ; (2)

участок 11EVNH14 этой химически модифицированной изоформы А β взаимодействует с участком 35NAEE38 субъединицы α 4 β 2-нАцХР, в результате чего на внешней поверхности нейрона образуется “амилоидная матрица” – долгоживущий комплекс isoА β и α 4 β 2-нАцХР; (3) на “амилоидную матрицу” при всплеске концентрации ионов цинка в синаптической щели по цинкзависимому механизму “налипает” молекула интактного А β , при этом со стороны этой молекулы А β в интерфейсе участвует фрагмент 11EVNH14, а со стороны “амилоидной матрицы” – остатки His6 и His13 молекулы isoА β – и появляется уже нерастворимый агрегат, на внешней стороне которого находится молекула эндогенного А β , однако, уже в патологической конформации (вследствие взаимодействия с isoА β из “амилоидной матрицы”); (4) далее по этой же схеме вновь прибывающие из внеклеточного пространства эндогенные молекулы А β “залипают” на молекулах А β , агрегированных на первоначальной “амилоидной матрице”, и идет рост амилоидной бляшки (до определенного канонического объема).

Из этого механизма образования амилоидных бляшек следует, что наиболее эффективным и безопасным способом разрушения таких бляшек будет использование структурных аналогов (пептидов или пептидомиметиков) участка 35NAEE38 субъединицы α 4 β 2-нАцХР, например субстанции Ac-NAEE-NH₂, потенциальный терапевтический эффект которой уже подтвержден на животной модели БА [84]. При взаимодействии с амилоидной бляшкой такие аналоги будут последовательно разрушать межмолекулярные интерфейсы с участием фрагментов 11EVNH14 А β за счет специфического связывания с участками 11EVNH14 агрегированных молекул А β . При этом в конце концов будет разрушена и находящаяся в основании этой патологической пирамиды сама “амилоидная матрица” [63], а нейрон, который долгие годы или даже десятилетия был отягощен амилоидными бляшками, будет возвращаться к нормальной жизни.

Представленная в настоящей работе концепция “амилоидных матриц” основана на конвергенции ведущих гипотез патогенеза БА и позволяет не только предположить интегральный молекулярный механизм ЦА при этом заболевании, но указывает на возможную роль амилоидных бляшек в нейродегенерации при БА, а также на перспективные пути разработки так называемых “disease modifying drugs” – лекарственных средств, способных эффективно останавливать течение заболевания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-74-30007).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Peters O., Бачурин С.О., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н. (2012) Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. *Молекуляр. биология.* **46**, 402–415.
2. Alzheimer's association (2014) 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* **10**(2), e47–e92.
3. Rogaev E.I., Sherrington R., Rogaeva E.A., Levesque G., Ikeda M., Liang Y., Chi H., Lin C., Holman K., Tsuda T., Mar L., Sorbi S., Nacmias B., Piacentini S., Amaducci L., Chumakov I., Cohen D., Lannfelt L., Fraser P.E., Rommens J.M., George-Hyslop P.H.S. (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* **376**, 775–778.
4. Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y., Rogaeva E.A., Levesque G., Ikeda M., Chi H., Lin C., Li G., Holman K., Tsuda T., Mar L., Foncin J.F., Bruni A.C., Montesi M.P., Sorbi S., Rainero I., Pinessi L., Nee L., Chumakov I., Pollen D., Brookes A., Sanseau P., Polinsky R.J., Wasco W., Da Silva H.a.R., Haines J.L., Pericak-Vance M.A., Tanzi R.E., Roses A.D., Fraser P.E., Rommens J.M., St George-Hyslop P.H. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* **375**, 754–760.
5. Querfurth H.W., Laferla F.M. (2010) Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **362**, 329–344.
6. Cummings J.L. (2004) Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **351**, 56–67.
7. Karran E., Mercken M., De Strooper B. (2011) The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10**, 698–712.
8. Golde T.E., Dekosky S.T., Galasko D. (2018) Alzheimer's disease: the right drug, the right time. *Science.* **362**, 1250–1251.
9. Müller U.C., Zheng H. (2012) Physiological functions of APP family proteins. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* **2**(2): a006288.
10. Roher A.E., Esh C.L., Kokjohn T.A., Castano E.M., Van Vickle G.D., Kalback W.M., Patton R.L., Luehrs D.C., Dausgs I.D., Kuo Y.M., Emmerling M.R., Soares H., Quinn J.F., Kaye J., Connor D.J., Silverberg N.B., Adler C.H., Seward J.D., Beach T.G., Sabaugh M.N. (2009) Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* **5**, 18–29.
11. Brothers H.M., Gosztyla M.L., Robinson S.R. (2018) The physiological roles of amyloid- β peptide hint at new ways to treat Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* **10**, 118.
12. Wang J., Gu B.J., Masters C.L., Wang Y.J. (2017) A systemic view of Alzheimer disease – insights from amyloid-beta metabolism beyond the brain. *Nat. Rev. Neurol.* **13**, 612–623.
13. Cao W., Zheng H. (2018) Peripheral immune system in aging and Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* **13**, 51.
14. Kinney J.W., Bemiller S.M., Murtishaw A.S., Leisgang A.M., Salazar A.M., Lamb B.T. (2018) Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* (NY). **4**, 575–590. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>
15. Morris G., Berk M., Maes M., Puri B.K. (2019) Could Alzheimer's disease originate in the periphery and if so how so? *Mol. Neurobiol.* **56**, 406–434.
16. Esteras N., Alquezar C., De La Encarnacion A., Martin-Requero A. (2016) Lymphocytes in Alzheimer's disease pathology: altered signaling pathways. *Curr. Alzheimer Res.* **13**, 439–449.
17. Inyushin M.Y., Sanabria P., Rojas L., Kucheryavikh Y., Kucheryavikh L. (2017) A β : Peptide originated from platelets promises new strategy in anti-Alzheimer's drug development. *BioMed. Res. Internat.* **2017**, 10.
18. Stewart K.L., Radford S.E. (2017) Amyloid plaques beyond Abeta: a survey of the diverse modulators of amyloid aggregation. *Biophys. Rev.* **9**, 405–419.
19. Bush A.I. (2013) The metal theory of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **33**, S277–S281.
20. Adlard P.A., Parncutt J.M., Finkelstein D.I., Bush A.I. (2010) Cognitive loss in zinc transporter-3 knock-out mice: a phenocopy for the synaptic and memory deficits of Alzheimer's disease? *J. Neurosci.* **30**, 1631–1636.
21. Friedlich A.L., Lee J.-Y., Van Groen T., Cherny R.A., Volitakis I., Cole T.B., Palmiter R.D., Koh J.-Y., Bush A.I. (2004) Neuronal zinc exchange with the blood vessel wall promotes cerebral amyloid angiopathy in an animal model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **24**, 3453–3459.
22. Lee J.Y., Cole T.B., Palmiter R.D., Suh S.W., Koh J.Y. (2002) Contribution by synaptic zinc to the gender-disparate plaque formation in human Swedish mutant APP transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **99**, 7705–7710.
23. Lovell M.A., Robertson J.D., Teesdale W.J., Campbell J.L., Markesbery W.R. (1998) Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J. Neurol. Sci.* **158**, 47–52.
24. Miller L.M., Wang Q., Telivala T.P., Smith R.J., Lanzitotti A., Miklossy J. (2006) Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *J. Struct. Biol.* **155**, 30–37.
25. Xie X.M., Smart T.G. (1991) A physiological role for endogenous zinc in rat hippocampal synaptic neurotransmission. *Nature.* **349**, 521–524.
26. Lee M.C., Yu W.C., Shih Y.H., Chen C.Y., Guo Z.H., Huang S.J., Chan J.C.C., Chen Y.R. (2018) Zinc ion rapidly induces toxic, off-pathway amyloid-beta oligomers distinct from amyloid-beta derived diffusible ligands in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* **8**, 4772.
27. Hampel H., Mesulam M.M., Cuello A.C., Farlow M.R., Giacobini E., Grossberg G.T., Khachaturian A.S., Vergallo A., Cavado E., Snyder P.J., Khachaturian Z.S.

- (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. **141**, 1917–1933.
28. Cummings J., Morstorf T., Zhong K. (2014) Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Res. Ther.* **6**, 37.
 29. Auld D.S., Kornecook T.J., Bastianetto S., Quirion R. (2002) Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog. Neurobiol.* **68**, 209–245.
 30. Perry E.K., Morris C.M., Court J.A., Cheng A., Fairbairn A.F., Mckeith I.G., Irving D., Brown A., Perry R.H. (1995) Alteration in nicotinic binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience*. **64**, 385–395.
 31. Paterson D., Nordberg A. (2000) Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog. Neurobiol.* **61**, 75–111.
 32. Wu J., Kuo Y.-P., George A.A., Xu L., Hu J., and Lukas R.J. (2004) β -Amyloid directly inhibits human $\alpha 4\beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptors heterologously expressed in human SH-EP1 cells. *J. Biol. Chem.* **279**, 37842–37851.
 33. Sabri O., Meyer P.M., Graf S., Hesse S., Wilke S., Becker G.A., Rullmann M., Patt M., Luthardt J., Wagenknecht G., Hoepfing A., Smits R., Franke A., Sattler B., Tiepolt S., Fischer S., Deuther-Conrad W., Hegerl U., Barthel H., Schonknecht P., Brust P. (2018) Cognitive correlates of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors in mild Alzheimer's dementia. *Brain*. **141**, 1840–1854.
 34. Lawrence J.L.M., Tong M., Alfulaj N., Sherrin T., Contarino M., White M.M., Bellinger F.P., Todorovic C., Nichols R.A. (2014) Regulation of presynaptic Ca^{2+} -synaptic plasticity and contextual fear conditioning by a N-terminal β -amyloid fragment. *J. Neurosci.* **34**, 14210–14218.
 35. Mediannikov O., Morozov A. (2014). Peptide compound useful for inhibiting amyloid plaque formation. *France Patent 2,966,827*, filed October 10, 2010, and issued August 22, 2014.
 36. Baker H.F., Ridley R.M., Duchon L.W., Crow T.J., Bruton C.J. (1994) Induction of beta (A4)-amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. Comparison with transmission of spongiform encephalopathy. *Mol. Neurobiol.* **8**, 25–39.
 37. Ridley R.M., Baker H.F., Windle C.P., Cummings R.M. (2006) Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J. Neural. Transm.* **113**, 1243–1251.
 38. Langer F., Eisele Y.S., Fritschi S.K., Staufenbiel M., Walker L.C., Jucker M. (2011) Soluble A β seeds are potent inducers of cerebral beta-amyloid deposition. *J. Neurosci.* **31**, 14488–14495.
 39. Morales R., Duran-Aniotz C., Castilla J., Estrada L.D., Soto C. (2012) *De novo* induction of amyloid- β deposition *in vivo*. *Mol. Psychiatry*. **17**, 1347–1353.
 40. Rosen R.F., Fritz J.J., Dooyema J., Cintron A.F., Hamaguchi T., Lah J.J., Levine H., 3rd, Jucker M., Walker L.C. (2012) Exogenous seeding of cerebral beta-amyloid deposition in betaAPP-transgenic rats. *J. Neurochem.* **120**, 660–666.
 41. Watts J.C., Giles K., Grillo S.K., Lemus A., Dearmond S.J., Prusiner S.B. (2011) Bioluminescence imaging of A β deposition in bigenic mouse models of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 2528–2533.
 42. Eisele Y.S., Bolmont T., Heikenwalder M., Langer F., Jacobson L.H., Yan Z.X., Roth K., Aguzzi A., Staufenbiel M., Walker L.C., Jucker M. (2009) Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic A β inoculation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106**, 12926–12931.
 43. Eisele Y.S., Obermuller U., Heilbronner G., Baumann F., Kaeser S.A., Wolburg H., Walker L.C., Staufenbiel M., Heikenwalder M., Jucker M. (2010) Peripherally applied A β -containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. *Science*. **330**, 980–982.
 44. Meyer-Luehmann M., Coomaraswamy J., Bolmont T., Kaeser S., Schaefer C., Kilger E., Neuenschwander A., Abramowski D., Frey P., Jaton A.L., Vigouret J.M., Paganetti P., Walsh D.M., Mathews P.M., Ghiso J., Staufenbiel M., Walker L.C., Jucker M. (2006) Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science*. **313**, 1781–1784.
 45. Meyer-Luehmann M., Spires-Jones T., Prada C., Garcia-Alloza M., De Calignon A., Rozkalne A., Koenigsknecht-Talboo J., Holtzman D., Bacskai B., Hyman B. (2008) Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*. **451**, 720–724.
 46. Mezas C., Raj A. (2017) Analysis of amyloid- β pathology spread in mouse models suggests spread is driven by spatial proximity, not connectivity. *Front. Neurol.* **8**, 653.
 47. Novotny R., Langer F., Mahler J., Skodras A., Vlachos A., Wegenast-Braun B.M., Kaeser S.A., Neher J.J., Eisele Y.S., Pietrowski M.J., Nilsson K.P., Deller T., Staufenbiel M., Heimrich B., Jucker M. (2016) Conversion of synthetic A β to *in vivo* active seeds and amyloid plaque formation in a hippocampal slice culture model. *J. Neurosci.* **36**, 5084–5093.
 48. Jucker M., Walker L.C. (2018) Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nat. Neurosci.* **21**, 1341–1349.
 49. Jaunmuktane Z., Mead S., Ellis M., Wadsworth J.D., Nicoll A.J., Kenny J., Launchbury F., Linehan J., Richard-Loendt A., Walker A.S., Rudge P., Collinge J., Brandner S. (2015) Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. **525**, 247–250.
 50. Purro S.A., Farrow M.A., Linehan J., Nazari T., Thomas D.X., Chen Z., Mengel D., Saito T., Saido T., Rudge P., Brandner S., Walsh D.M., Collinge J. (2018) Transmission of amyloid-beta protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone. *Nature*. **564**, 415–419.
 51. Masters C.L., Selkoe D.J. (2012) Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives Med.* **2**, a006262.
 52. Portelius E., Price E., Brinkmalm G., Stiteler M., Ols-son M., Persson R., Westman-Brinkmalm A., Zetter-

- berg H., Simon A.J., Blennow K. (2011) A novel pathway for amyloid precursor protein processing. *Neurobiol. Aging*. **32**, 1090–1098.
53. Kozin S.A., Zirah S., Rebuffat S., Hui Bon Hoa G., Debey P. (2001) Zinc binding to Alzheimer's A β (1–16) peptide results in stable soluble complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **285**, 959–964.
54. Zirah S., Kozin S.A., Mazur A.K., Blond A., Cheminant M., Segalas-Milazzo I., Debey P., Rebuffat S. (2006) Structural changes of region 1–16 of the Alzheimer disease amyloid β -peptide upon zinc binding and in vitro aging. *J. Biol. Chem.* **281**, 2151–2161.
55. Nisbet R.M., Nuttall S.D., Robert R., Caine J.M., Dolezal O., Hattarki M., Pearce L.A., Davydova N., Masters C.L., Varghese J.N., Streltsov V.A. (2013) Structural studies of the tethered N-terminus of the Alzheimer's disease amyloid- β peptide. *Proteins: Struct. Funct. Bioinformatics*. **81**, 1748–1758.
56. Adzhubei A.A., Anashkina A.A., Makarov A.A. (2017) Left-handed polyproline-II helix revisited: proteins causing proteopathies. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **35**, 2701–2713.
57. Adzhubei A.A., Sternberg M.J.E., Makarov A.A. (2013) Polyproline-II helix in proteins: structure and function. *J. Mol. Biol.* **425**, 2100–2132.
58. Tsvetkov P.O., Kulikova A.A., Golovin A.V., Tkachev Y.V., Archakov A.I., Kozin S.A., Makarov A.A. (2010) Minimal Zn²⁺ binding site of amyloid- β . *Biophys. J.* **99**, L84–L86.
59. Kozin S.A., Mezentsev Y.V., Kulikova A.A., Indeykina M.I., Golovin A.V., Ivanov A.S., Tsvetkov P.O., Makarov A.A. (2011) Zinc-induced dimerization of the amyloid- β metal-binding domain 1-16 is mediated by residues 11–14. *Mol. BioSystems*. **7**, 1053–1055.
60. Kulikova A.A., Tsvetkov P.O., Indeykina M.I., Popov I.A., Zhokhov S.S., Golovin A.V., Polshakov V.I., Kozin S.A., Nudler E., Makarov A.A. (2014) Phosphorylation of Ser8 promotes zinc-induced dimerization of the amyloid-beta metal-binding domain. *Mol. Biosyst.* **10**, 2590–2596.
61. Miller Y., Ma B., Nussinov R. (2010) Zinc ions promote Alzheimer A β aggregation via population shift of polymorphic states. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **107**, 9490–9495.
62. Istrate A.N., Kozin S.A., Zhokhov S.S., Mantsyzov A.B., Kechko O.I., Pastore A., Makarov A.A., Polshakov V.I. (2016) Interplay of histidine residues of the Alzheimer's disease A β peptide governs its Zn-induced oligomerization. *Sci. Rep.* **6**, 21734.
63. Козин С.А., Барыкин Е.П., Митькевич В.А., Макаров А.А. (2018) Антиамилоидная терапия болезни Альцгеймера: современное состояние и перспективы. *Биохимия*. **83**, 1331–1342.
64. Куликова А.А., Макаров А.А., Козин С.А. (2015) Роль ионов цинка и структурного полиморфизма β -амилоида в инициации болезни Альцгеймера. *Молекуляр. биология*. **49**, 249–263.
65. Mezentsev Y.V., Medvedev A.E., Kechko O.I., Makarov A.A., Ivanov A.S., Mantsyzov A.B., Kozin S.A. (2016) Zinc-induced heterodimer formation between metal-binding domains of intact and naturally modified amyloid-beta species: implication to amyloid seeding in Alzheimer's disease? *J. Biomol. Struct. Dynamics*. **34**, 2317–2326.
66. Tsvetkov P.O., Popov I.A., Nikolaev E.N., Archakov A.I., Makarov A.A., Kozin S.A. (2008) Isomerization of the Asp7 residue results in zinc-induced oligomerization of Alzheimer's disease amyloid β (1–16) peptide. *Chembiotech.* **9**, 1564–1567.
67. Hosoda R., Saido T.C., Otvos L.J., Arai T., Mann D.M.A., Lee V.M.-Y., Trojanowski J.Q., Iwatsubo T. (1998) Quantification of modified amyloid [beta] peptides in Alzheimer disease and Down Syndrome brains. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **57**, 1089–1095.
68. Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., Wolkow C., Wang R., Cotter R.J., Reardon I.M., Zurcher-Neely H.A., Heinrichson R.L., Ball M.J., Greenberg B.D. (1993) Structural alterations in the peptide backbone of beta-amyloid core protein may account for its deposition and stability in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* **268**, 3072–3083.
69. Orpiszewski J., Schormann N., Kluge-Beckerman B., Liepnieks J.J., Benson M.D. (2000) Protein aging hypothesis of Alzheimer disease. *FASEB J.* **14**, 1255–1263.
70. Moro M.L., Phillips A.S., Gaimster K., Paul C., Muder A., Nicoll J.A.R., Boche D. (2018) Pyroglutamate and isoaspartate modified amyloid-beta in ageing and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* **6**, 3.
71. Mitkevich V.A., Petrushanko I.Y., Yegorov Y.E., Simonenko O.V., Vishnyakova K.S., Kulikova A.A., Tsvetkov P.O., Makarov A.A., Kozin S.A. (2013) Isomerization of Asp7 leads to increased toxic effect of amyloid- β 42 on human neuronal cells. *Cell Death Dis.* **4**, e939.
72. Zatssepina O.G., Kechko O.I., Mitkevich V.A., Kozin S.A., Yurinskaya M.M., Vinokurov M.G., Serebryakova M.V., Rezvykh A.P., Evgen'ev M.B., Makarov A.A. (2018) Amyloid- β with isomerized Asp7 cytotoxicity is coupled to protein phosphorylation. *Sci. Rep.* **8**, 3518.
73. Li Y., Nowotny P., Holmans P., Smemo S., Kauwe J.S., Hinrichs A.L., Tacey K., Doil L., Van Luchene R., Garcia V., Rowland C., Schrodli S., Leong D., Gogic G., Chan J., Cravchik A., Ross D., Lau K., Kwok S., Chang S.Y., Catanese J., Sninsky J., White T.J., Hardy J., Powell J., Lovestone S., Morris J.C., Thal L., Owen M., Williams J., Goate A., Grupe A. (2004) Association of late-onset Alzheimer's disease with genetic variation in multiple members of the GAPD gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **101**, 15688–15693.
74. Itakura M., Nakajima H., Kubo T., Semi Y., Kume S., Higashida S., Kaneshige A., Kuwamura M., Harada N., Kita A., Azuma Y.-T., Yamaji R., Inui T., Takeuchi T. (2015) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase aggregates accelerate amyloid- β amyloidogenesis in Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* **290**, 26072–26087.
75. Kozin S.A., Cheglakov I.B., Ovsepyan A.A., Telegin G.B., Tsvetkov P.O., Lisitsa A.V., Makarov A.A. (2013) Peripherally applied synthetic peptide isoAsp7-A β (1–42) triggers cerebral β -amyloidosis. *Neurotoxicity Res.* **24**, 370–376.
76. Bu X.L., Xiang Y., Jin W.S., Wang J., Shen L.L., Huang Z.L., Zhang K., Liu Y.H., Zeng F., Liu J.H., Sun H.L., Zhuang Z.Q., Chen S.H., Yao X.Q., Giunta B., Shan Y.C., Tan J., Chen X.W., Dong Z.F., Zhou H.D.,

- Zhou X.F., Song W., Wang Y.J. (2018) Blood-derived amyloid- β protein induces Alzheimer's disease pathologies. *Mol. Psychiatry*. **23**, 1948–1956.
77. Burwinkel M., Lutzenberger M., Heppner F.L., Schulz-Schaeffer W., Baier M. (2018) Intravenous injection of beta-amyloid seeds promotes cerebral amyloid angiopathy (CAA). *Acta Neuropathol. Commun.* **6**, 23.
78. Kulikova A.A., Cheglakov I.B., Kukharsky M.S., Ovchinnikov R.K., Kozin S.A., Makarov A.A. (2016) Intracerebral Injection of metal-binding domain of Abeta comprising the isomerized Asp7 increases the amyloid burden in transgenic mice. *Neurotox. Res.* **29**, 551–557.
79. Istrate A.N., Tsvetkov P.O., Mantsyzov A.B., Kulikova A.A., Kozin S.A., Makarov A.A., Polshakov V.I. (2012) NMR solution structure of rat A β (1–16): toward understanding the mechanism of rats' resistance to Alzheimer's disease. *Biophys. J.* **102**, 136–143.
80. Edrey Y.H., Medina D.X., Gaczynska M., Osmulski P.A., Oddo S., Caccamo A., Buffenstein R. (2013) Amyloid beta and the longest-lived rodent: the naked mole-rat as a model for natural protection from Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. **34**, 2352–2360.
81. Ardiles A.O., Tapia-Rojas C.C., Mandal M., Alexandre F., Kirkwood A., Inestrosa N.C., Palacios A.G. (2012) Postsynaptic dysfunction is associated with spatial and object recognition memory loss in a natural model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **109**, 13835–13840.
82. Bourdenx M., Dovero S., Thiolat M.-L., Bezard E., Dehay B. (2017) Lack of spontaneous age-related brain pathology in *Octodon degus*: a reappraisal of the model. *Sci. Repts.* **7**, 45831.
83. Steffen J., Krohn M., Paarmann K., Schwitlick C., Brüning T., Marreiros R., Müller-Schiffmann A., Korth C., Braun K., Pahnke J. (2016) Revisiting rodent models: *Octodon degus* as Alzheimer's disease model? *Acta Neuropathol. Commun.* **4**, 91.
84. Tsvetkov P.O., Cheglakov I.B., Ovsepyan A.A., Medannikov O.Y., Morozov A.O., Telegin G.B., Kozin S.A. (2015) Peripherally applied synthetic tetrapeptides HAEE and RADD slow down the development of cerebral beta-amyloidosis in AbetaPP/PS1 transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.* **46**, 849–853.
85. Barykin E.P., Petrushanko I.Y., Kozin S.A., Telegin G.B., Chernov A.S., Lopina O.D., Radko S.P., Mitkevich V.A., Makarov A.A. (2018) Phosphorylation of the amyloid-beta peptide inhibits zinc-dependent aggregation, prevents Na,K-ATPase inhibition, and reduces cerebral plaque deposition. *Front. Mol. Neurosci.* **11**, 302.
86. Kozin S.A., Barykin E.P., Telegin G.B., Chernov A.S., Adzhubei A.A., Radko S.P., Mitkevich V.A., Makarov A.A. (2018) Intravenously injected amyloid- β peptide with isomerized Asp7 and phosphorylated Ser8 residues inhibits cerebral β -amyloidosis in A β PP/PS1 transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* **12**, 518.

CONVERGENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE CONCEPTIONS

S. A. Kozin^{1,*}, A. A. Makarov¹

¹Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: kozinsa@gmail.com

Scientific advances in the study of molecular factors of onset and progression of Alzheimer's disease have led to the creation of several concepts for the pathogenesis of this most common neurodegenerative disease in the world, of which amyloid, cholinergic and neuroinflammatory hypotheses are leading. Over the past twenty years, hundreds of drug prototypes have been developed using these hypotheses, but none of them proved to be effective in clinical trials as a disease modifying agent. In this review, based on the latest experimental data on the structural and functional properties of chemically modified amyloid-beta isoforms, the concept of the origin and mechanism of action of amyloid-beta with the isomerized Asp7 residue as a molecular agent of Alzheimer's disease pathogenesis is presented. This concept allows not only to combine the most important aspects of existing hypotheses, but also points to ways of creating a disease modifying therapy for Alzheimer's disease with a principally new mechanism of action.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid-beta, zinc, isoaspartate, cerebral amyloidogenesis, amyloid plaques, neuroinflammation, neurodegeneration, $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor