

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ: ОТ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДО ШАПЕРОНОВ

© 2025 г. В. И. МУРОНЕЦ^{1,2,3}, С. С. КУДРЯВЦЕВА¹, Л. П. КУРОЧКИНА¹,
Е. В. ЛЕЙСИ³, Ю. Ю. СТРОЙЛОВА^{1,3}, Е. В. ШМАЛЬГАУЗЕН¹

¹НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

²Химический институт имени А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет, Казань

³Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

I. Введение. II. Основные сведения о факторах, влияющих на патологическую трансформацию амилоидных белков. III. Посттрансляционные модификации амилоидных белков. IV. Взаимодействие между белками как фактор амилоидной трансформации. V. Двойственное воздействие шаперонов на патологическую трансформацию амилоидных белков. VI. Возможное участие микробиоты желудочно-кишечного тракта в возникновении нейродегенеративных заболеваний. VII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Термин «конформационные заболевания» принято использовать в тех случаях, когда одним из основных механизмов, запускающим патологические процессы, являются изменения конформации определенных белков. Круг «конформационных заболеваний» достаточно широк, но в данном обзоре мы остановимся только на трех наиболее социально значимых амилоидных нейродегенеративных болезнях, в возникновении которых участвуют бета-амилоидный пептид, альфа-синуклеин и прионный белок, а именно на болезнях Альцгеймера и Паркинсона, а также заболеваниях прионной природы.

Список сокращений: АТФ – аденозинтрифосфат; ГАФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; БП – болезнь Паркинсона; ПАМАМ – полиамидоаминные дендримеры; ППИ – полипропилениминовые дендримеры; ПЭИ – полиэтилениминовые дендримеры; ЦНС – центральная нервная система; ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; ЯМР – ядерный магнитный резонанс; AGE – Advanced Glycation End Products, конечные продукты гликирования; APP – Amyloid Precursor Protein, амилоидный белок-предшественник; GroE – бактериальный комплекс шаперонинов GroEL–GroES; GroEL – бактериальный шаперонин, выделенный из клеток *E. coli*; GroES – кошаперонин бактериального шаперонина GroEL; NFT – neurofibrillary tangles, нейрофибрилярные клубочки; PrP – прионный белок; PrP^c – здоровая изоформа мономера прионного белка; PrP^{Sc} – инфекционная скреппи-изоформа мономера прионного белка; ROS – reactive oxygen species, активные формы кислорода; TRiC – эукариотический шаперонин, выделенный из семенников быка.

Адрес для корреспонденции: vimuronets@belozersky.msu.ru

Бета-амилоидный пептид играет определяющую роль в патологических процессах, характерных для болезни Альцгеймера, а именно в образовании амилоидных бляшек и других амилоидных структур в нервных тканях [1, 2]. Несмотря на огромное количество исследований, посвященных изучению болезни Альцгеймера, до сих пор существуют только два препарата на основе моноклональных антител против бета-амилоидного пептида (lesaneTAB и donanetab), прошедших все фазы клинических испытаний [3]. Хотя амилоидная теория является не единственной гипотезой возникновения болезни Альцгеймера, однако именно на предотвращение образования амилоидных бляшек и на их разрушение было направлено действие этих моноклональных антител, которые попытались использовать в качестве перспективного лекарственного средства [3]. К сожалению, данные об эффективности препаратов на основе моноклональных антител очень противоречивы [4]. Более того, не удалось доказать связи между разрушением амилоидных бляшек, происходящим при использовании таких препаратов, и предотвращением деменции [4, 5]. Это подтверждает гипотезу о том, что крупные фибриллярные образования, возникающие при амилоидной трансформации бета-амилоидного пептида, могут быть не главной причиной болезни, а неким механизмом защиты от нейротоксического действия олигомерных патологических форм этого пептида [6, 7]. Следовательно, поиск новых механизмов, вызывающих патологическую трансформацию бета-амилоидного пептида, остается актуальной задачей.

Болезнь Паркинсона – второе по распространенности после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, причем в обоих случаях рост заболеваемости связан со старением населения в развитых странах. Прогнозируется, что к 2040 году число больных возрастет до 12 млн вместо 4 млн в настоящее время [8,9]. Фармакологическая терапия болезни Паркинсона в основном сосредоточена на увеличении внутричерепной концентрации дофамина и использовании агонистов дофаминовых рецепторов, что приводит к облегчению симптомов заболевания [10]. Но, к сожалению, данный подход позволяет лишь замедлить прогрессирование заболевания, а не полностью предотвратить его. Одним из признаков болезни Паркинсона является накопление телец Леви в клетках «черной субстанции» головного мозга. Тельца Леви содержат амилоидные формы альфа-синуклеина, и их присутствие характерно для различных заболеваний, относящихся, как и болезнь Паркинсона, к синуклеинопатиям [11]. Гипотез о причинах разрушения дофаминэргических нейронов при болезни Паркинсона довольно много. Среди них есть, хотя и не самое популярное, предположение об определяющей роли телец Леви в разрушении нервных клеток. Предполагается, что, как и в случае болезни Альцгеймера, разрушение амилоидных агрегатов альфа-синуклеина может предотвратить развитие синуклеинопатий [12,13]. Однако информация о реальных продвижениях по созданию такого типа лекарств пока отсутствует.

К третьему типу амилоидных нейродегенеративных заболеваний, о которых пойдет речь в данном обзоре, относятся прионные болезни, вызывающие губчатую энцефалопатию у человека и млекопитающих. Прионный белок – это небольшой протеазочувствительный белок, состоящий из 254 аминокислотных остатков. Структура клеточного PrP млекопитающих высоко консервативна и представлена двумя принципиально различающимися структурными доменами: N-концевым – неструктурированным, содержащим октапептидные повторы, и C-концевым, представленным тремя альфа-спиралями (H1, H2 и H3) и двумя бета-тяжами S1 и S2 [14]. Зрелый белок крепится к поверхности клетки с помощью гликофосфатидилинозитола на C-конце. В природе прионный белок

может существовать в двух изоформах: в нормальной клеточной (PrP^C) и так называемой скреипи-изоформе (PrP^{Sc}), которая ассоциирована с возникновением и распространением прионной инфекции [15]. При переходе из клеточной в инфекционную изоформу молекула прионного белка утрачивает первый альфа-спиральный участок N1, который полностью переходит в бета-структуру [16, 17]. Экспрессия прионного белка была показана во многих тканях, однако больше всего PrP обнаружено в нейронах центральной и периферической нервной системы [18–20]. Там он присутствует как в пресинаптических, так и постсинаптических терминалях аксонов, где вероятно участвует в аксональном транспорте [21–24]. Хотя функция данного белка в организме пока до конца не установлена, множество проведённых исследований позволили выдвинуть ряд гипотез и сейчас считается, что прионный белок участвует в нейропротекции [25–26], в межклеточной передаче сигналов [20, 27, 28] и в депонировании двухвалентных ионов металлов [29–31], а также задействован в таких процессах как циркадные ритмы [32, 33] и гомеостаз миелина [34–35]. Внимание к прионным заболеваниям, в отличие от болезней Альцгеймера и Паркинсона, обусловлено не их социальной значимостью, а экономическими причинами и загадочным механизмом возникновения, которые подробно разобраны в ряде обзоров, в том числе и в наших [36, 37]. Кратко можно отметить, что спонтанные и наследственные формы прионных заболеваний, прежде всего, спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба, встречаются очень редко – один случай на миллион человек. Болезнь возникает из-за появления прионного белка с изменённой конформацией, который вызывает амилоидную трансформацию нормальных форм белка. Амилоидные олигомеры приона обладают нейротоксичностью, а амилоидные фибриллы, формирующиеся в нервных тканях, запускают различные патологические процессы. Существует также инфекционный путь распространения прионных заболеваний. Распространение болезни куру удалось предотвратить, искоренив каннибализм. Однако некоторое количество случаев межвидовой передачи губчатой энцефалопатии было зарегистрировано в Великобритании при заражении людей, которые употребляли мясные продукты, содержащие инфекционные прионы из мозга животных, болевших «коровьим бешенством». Межвидовое заражение прионными болезнями – недостаточно исследованный процесс, и экспериментальных данных по этой проблеме очень мало. Так, до сих пор неизвестно, возможно ли заражение людей прионными белками овец, которые вызывают болезнь «скреипи» или почесуху. Какова вероятность заражения людей при попадании в организм бычьих прионов или прионов других млекопитающих? Эксперименты такого рода затруднены прежде всего необходимостью соблюдения мер безопасности при работе с прионами и опасениями заразиться из-за малоизученных механизмов этих заболеваний. Одной из актуальных проблем, связанных с прионными болезнями, является изучение механизмов проникновения инфекционных прионов из желудочно-кишечного тракта в нервные клетки центральной нервной системы, в частности, выяснение роли микробиоты в этом процессе. Возможно, именно эти пока еще малоизученные механизмы определяют эффективность заражения, особенно в случае межвидовой передачи заболеваний.

Переход всех трех амилоидогенных белков в патологическое состояние происходит под влиянием множества факторов, многие из которых плохо изучены, а некоторые, возможно, еще неизвестны. Мы рассмотрим некоторые воздействия, которые вызывают амилоидную трансформацию бета-амилоидного пептида, альфа-синуклеина или прионного белка, уделив особое внимание тем факторам, которые исследовались в наших собст-

венных работах. В частности, будет отдельно рассмотрено влияние посттрансляционных модификаций, прежде всего гликирования, как на патологическую трансформацию амилоидных белков, так и на их взаимодействие с белками-партнерами. Кроме того, будут суммированы сведения о роли белок-белковых взаимодействий в формировании амилоидных структур, включая аспект, касающийся влияния разных амилоидогенных белков на трансформацию друг друга. И, наконец, особенно подробно будет описана весьма противоречивая информация о влиянии разных типов шаперонов на различные стадии формирования амилоидных структур – от участия в переходе от нативной конформации белка к патологической до стимуляции или ингибирования процессов формирования амилоидных агрегатов, включая амилоидные фибриллы.

II. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ФАКТОРАХ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ

В этом разделе мы кратко остановимся на достаточно хорошо освещенных в литературе аспектах, касающихся причин перехода амилоидных белков в патологические формы: нейротоксичные олигомеры и фибриллярные структуры. Именно такие структуры являются одной из причин возникновения амилоидных нейродегенеративных заболеваний и, следовательно, предотвращение их образования можно использовать для профилактики и даже лечения таких болезней. Следует отметить, что амилоидные нейродегенеративные заболевания характерны для пожилых людей. Достаточно сказать, что болезнь Альцгеймера возникает у половины лиц старше 90 лет. Сходная зависимость характерна и для болезни Паркинсона, хотя и в меньшей степени. Спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба, являющаяся прионным заболеванием, также бывает обычно у немолодых людей. Вероятно, многообразные воздействия на амилоидогенные белки, о которых пойдет речь ниже, постепенно переводят их в ненативную конформацию, способную к дальнейшей патологической трансформации. Такая постепенность процесса затрудняет раннюю диагностику болезней и не позволяет их вовремя предотвратить. Слишком много факторов влияют на такие коварные «конформационные заболевания» и лишь самые очевидные, например, мутации амилоидных белков, можно учитывать.

МУТАНТНЫЕ ФОРМЫ АМИЛОИДОГЕННЫХ БЕЛКОВ

Для всех трех типов нейродегенеративных болезней, о которых идет речь в данном обзоре, известны наследственные формы заболеваний. Вероятность развития болезней Альцгеймера и Паркинсона увеличивается с возрастом, однако наследственные формы могут возникать в достаточно молодом возрасте, и связаны они с точечными мутациями в амилоидном белке-предшественнике (APP - Amyloid Precursor Protein) или в альфа-синуклеине. В случае болезни Альцгеймера точечные мутации в белке-предшественнике имеют значение, поскольку влияют на характер его расщепления, который определяет скорость накопления токсичных бета-амилоидных пептидов 40/42 [38]. Для альфа-синуклеина известны точечные мутации (например, A53T), связанные со стимулированием заболевания, однако это не единственная причина раннего развития болезни. В частности, известны дупликация и трипликация гена SNCA, кодирующего альфа-синуклеин, которые приводят к повышенной продукции нормального синуклеина, что, однако, приводит к развитию наследственной формы БП [39]. Появление неинфекционных форм прионных заболеваний не связано столь явно с возрастом, и в этом случае именно мутации в прионном белке вызывают редкую болезнь Крейтцфельда-Якоба. Так, известны мутации Pro102Leu, Gly114Val, Ala117Val на N-конце прионного белка

и достаточно много разных мутаций на его С-конце [40]. Очевидно, что предотвратить наследственные формы нейродегенеративных заболеваний с помощью генетической инженерии в принципе можно, но на данном этапе практически невозможно. В настоящее время реальным способом может быть только грамотный генетический анализ, позволяющий исключить появление потомства с нежелательными мутациями.

ИОНЫ МЕТАЛЛОВ, КАК ВАЖНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ

Ионы различных металлов обладают способностью значительно увеличивать амилоидную трансформацию всех трех типов амилоидогенных белков, причем именно ионы металлов могут быть одним из факторов, вызывающих нейродегенеративные заболевания [41–43]. В рамках данного обзора стоит только упомянуть о роли металлов, не вдаваясь в подробный анализ проблемы.

Известно, что оба бета-амилоидных пептида ($A\beta$ -40 и $A\beta$ -42) способны связывать ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} и Fe^{3+} [44–45] в металл-связывающем центре, образованном гистидиновыми остатками His6, His13 и His14 [46]. Взаимодействие с ионами цинка стимулирует олигомеризацию бета-амилоидного пептида, что указывает на его определяющую роль в патогенезе данного заболевания и открывает перспективы для поиска путей, препятствующих данной патологии [47, 48]. Важным фактором является также способность комплексов бета-амилоидных пептидов с Cu^{2+} образовывать активные формы кислорода, вызывающие окислительный стресс [49].

Альфа-синуклеин достаточно прочно связывает ионы цинка, меди, магния и кальция, причем такое взаимодействие изменяет конформацию мономерной формы белка [50]. Образование комплексов альфа-синуклеина с ионами металлов, особенно с ионами кальция, необходимо для проявления его физиологической активности. Однако эти ионы металлов стимулируют амилоидную трансформацию некоторых форм альфа-синуклеина, являясь в определенных случаях причиной развития синуклеинопатий [51].

Ионы металлов также играют определенную роль в трансформации прионного белка. Хотя прионный белок связывается с разными ионами металлов, наиболее важным представляется его взаимодействие с ионами меди, вызывающее формирование амилоидных структур [52]. Следует также отметить, что использование ионов меди является удобным инструментом для получения достаточно гомогенных популяций олигомерных форм прионного белка, обладающих выраженной нейротоксичностью [53].

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЛИГАНДЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ КОНФОРМАЦИЮ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ

Многоступенчатость процесса амилоидной трансформации и агрегации белков (Рис. 1) предопределяет несколько вариантов воздействия лигандов на этот процесс. Исследования механизмов взаимодействия разных форм амилоидных белков с лигандами перспективны для поиска способов предотвращения и замедления прогрессирования конформационных патологий. Очевидной стратегией представляется связывание лигандов с мономерной или частично развернутой формами (*a* и *b* на рис. 1) для стабилизации нативного состояния или блокировки перехода в амилоидную конформацию и сборки олигомера. Также лиганды могут связываться с олигомерными формами белка или блокировать растущие концы фибрилл, предотвращая дальнейшую фибриллизацию (*в* и *г* на рис. 1). Подход, заключающийся в разрушении уже сформированных фибрилл (*д* на рис. 1), имеет ряд ограничений, поскольку в первую очередь требует высоких концент-

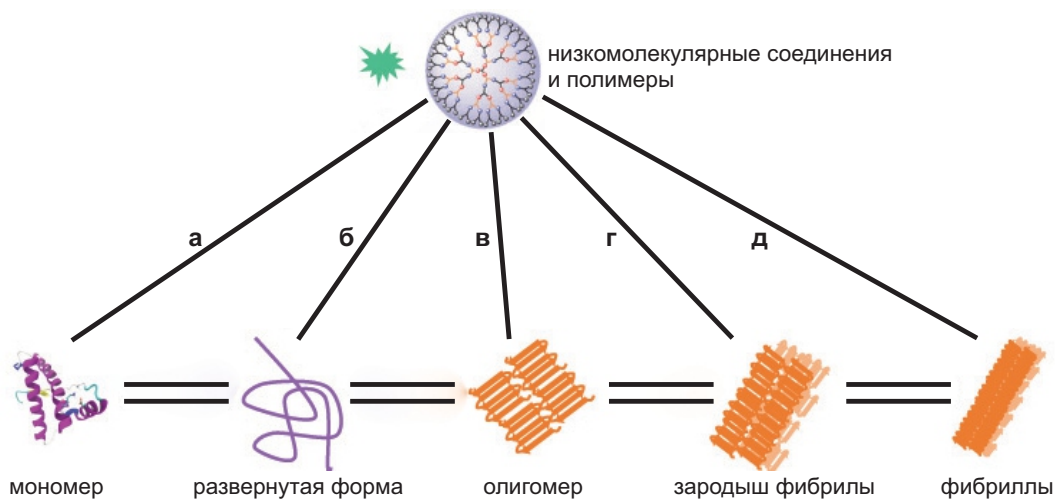


Рис. 1. Потенциальные мишени воздействия низкомолекулярных соединений и синтетических полимеров на разных стадиях амилоидной агрегации.

раций лигандов, и при этом может приводить к увеличению числа растущих концов фибрилл и токсичных олигомерных форм.

К настоящему моменту накоплено достаточно большое количество данных о способности низкомолекулярных лигандов и синтетических полимеров модулировать амилоидную трансформацию бета-амилоидного пептида, альфа-синуклеина и прионного белка, однако все еще не существует эффективных препаратов на их основе.

Знание специфических молекулярных аспектов патогенеза заболевания крайне полезно, так как позволяет использовать рациональный подход к созданию новых препаратов путем компьютерного моделирования, либо модификации существующих фармакологически активных молекул. Рассмотрим сначала низкомолекулярные соединения с антиамилоидной и антиагрегационной активностью, способные к прохождению через гематоэнцефалический барьер. Среди низкомолекулярных соединений был показан антиамилоидный эффект для небольших соединений [54], например, D-пептидов [55], полифенолов [56–60], производных коричной кислоты [61–65].

Анализ литературы, посвященной поискам низкомолекулярных ингибиторов полимеризации бета-амилоида, позволил выявить ряд соединений, способных оказывать влияние на этот процесс. В частности, имеются данные об активности природных полифенолов, в число которых входят стильбены, флавоноиды и, в частности, куркумин [66–68]. Кроме того, был показан эффект полифенольных соединений не только на агрегацию бета-амилоида, но и на индуцированную им токсичность на трансгенной модели *C. elegans* [69].

Интерес к исследованию полифенолов возник после появления работ об антиамилоидном действии азокрасителя Конго красного. С 1922 года окрашивание Конго красным использовали в гистологии для выявления в тканях амилоидных агрегатов [70]. Затем исследователи обнаружили, что этот краситель также способен блокировать образование аномальной скреппи-изоформы прионного белка в клетках нейробластомы мыши, заражённых прионом, и даже избавлять эти клетки от прионной инфекции [71].

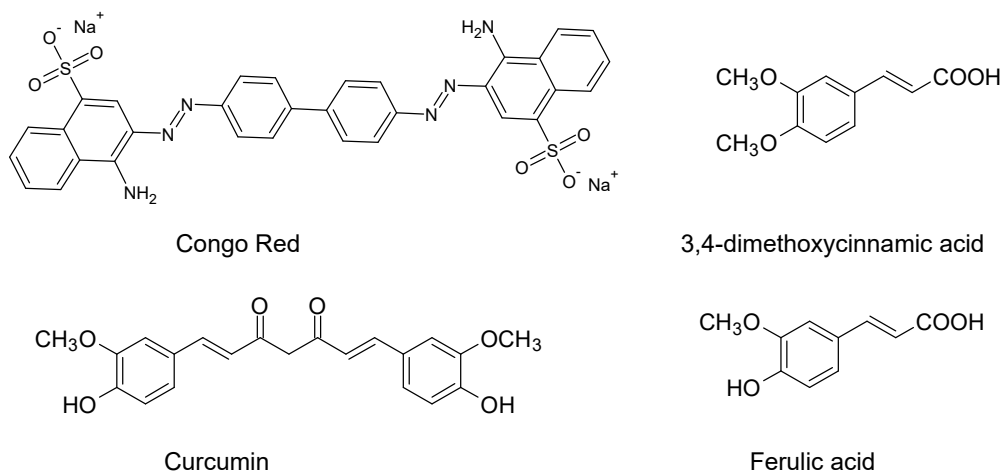


Рис. 2. Некоторые низкомолекулярные ингибиторы амилоидной агрегации.

Поскольку Конго красный токсичен для млекопитающих, его невозможно использовать для лечения прионных заболеваний [72–73]. Расположение центральных фенильных колец в молекуле Конго красного и их подвижность считаются важными для ингибирования образования скрейпи-изоформы приона [74], поэтому учёные обратили внимание на схожие по структуре соединения.

Прежде всего была изучена антиамилоидная активность куркумина – природного соединения растительного происхождения, не обладающего явной токсичностью и широко используемого в качестве специи [75, 76]. Куркумин по своей структуре схож с Конго красным: имеет два бензольных кольца, связанных подвижными линкерами (Рис. 2). Было показано, что куркумин, как и Конго красный, ингибирует накопление скрейпи-изоформы прионного белка в клетках нейробластомы, заражённых прионом, с концентрацией полумаксимального ингибирования 10 нМ [77], и конкурирует с красителем за связывание с β-формой прионного белка в олигомерах и фибриллах. Также куркумин взаимодействует с α-спиральной промежуточной формой PrP [78], которая образуется при кислых значениях pH, препятствуя его дальнейшему взаимодействию с уже сформированными амилоидными агрегатами [79]. На бесклеточной системе *in vitro* было показано, что 20 мкМ куркумин способен уменьшать образование амилоидных фибрилл прионного белка мыши, а 2,5 мкМ куркумин предотвращает уход клеток нейробластомы мыши N2a в апоптоз, вызванный накоплением в них амилоидов [80]. Основным ограничением для применения куркумина в качестве терапевтического средства является его низкая биодоступность и плохая растворимость в воде, поэтому было предложено использовать новые формы доставки, такие как липосомы [81], конъюгаты с наногелем, дендримеры [82], наночастицы серебра, золота [82] или циклодекстрина [83], а также твердые липидные наночастицы [84].

С учетом «громоздкости» молекулы куркумина и ее симметричного строения нами было высказано предположение, что некоторые производные гидроксикоричной кислоты, которые фактически представляют собой половину молекулы куркумина, могут также обладать антиамилоидным действием (Рис. 2).

Прежде всего был проведен докинг 3,4-диметоксикоричной кислоты (Рис.2), а затем ее эффективность была показана *in vitro* для предотвращения образования амилоидных агрегатов как прионного белка [61], так и альфа-синуклеина [63]. Также исследуемые производные оказались способны увеличивать жизнеспособность клеток нейробластомы SH-SY5Y при добавлении олигомеров приона, что указывает на уменьшение нейротоксичности приона под воздействием некоторых производных гидроксикоричной кислоты [61, 64].

В поисках соединений, препятствующих амилоидной трансформации альфа-синуклеина, были изучены 9 природных и синтетических производных коричной кислоты. Феруловая (Рис. 2), 3-метокси-4-ацетамидоксикоричная и 3,4-диметоксикоричные кислоты показали способность эффективно предотвращать амилоидную трансформацию альфа-синуклеина при значениях IC50, равных 13, 50 и 251 мкМ, соответственно [63]. С помощью молекулярного моделирования были выявлены возможные сайты связывания трех выбранных лигандов с фибриллами альфа-синуклеина, но не с его мономерной формой. Это позволило нам сделать предположение, что производные коричной кислоты могут действовать путем изменения структуры первичных агрегатов, препятствуя образованию полноразмерных фибрилл. Два изученных соединения (феруловая и 3,4-диметоксикоричная кислоты) достаточно широко представлены в растительных источниках и являются естественными метаболитами, присутствующими в крови человека, что облегчает их использование в качестве профилактических и терапевтических средств.

Следующим нашим шагом было определение содержания производных гидроксикоричных кислот в экстрактах кофе и оценка их активности в отношении амилоидной агрегации альфа-синуклеина [85]. Производные гидроксикоричных кислот были идентифицированы в водных и этанольных экстрактах кофейных зерен с помощью масс-спектрометрии. В значительных количествах в экстрактах кофе была найдена только 3,4-диметоксикоричная кислота (13–53 мкг/мл), в то время как феруловая кислота присутствовала в следовых количествах. Кроме того, в экстрактах обжаренного кофе была впервые обнаружена 3-метокси-4-ацетамидоксикоричная кислота в количествах 0,4–0,8 мкг/мл. Ингибирующий эффект экстрактов черного и зеленого кофе на фибриллизацию альфа-синуклеина является дозозависимым, а при попарном сравнении константы полумаксимального ингибирования фибриллизации для экстрактов зеленого кофе сопоставимы или превышают таковые для черного кофе.

Производные гидроксикоричной кислоты, помимо прямого взаимодействия непосредственно с молекулами приона и их агрегатами, могут оказывать и иное воздействие на протекание нейродегенеративных заболеваний. Например, было показано, что кофейная кислота может увеличивать жизнеспособность нейронов вследствие подавления апоптоза, индуцированного пептидом PrP 106–126 [86]. В данном случае кофейная кислота служит специфическим ингибитором 5-липоксигеназы, через которую запускается апоптоз.

Создание лекарств от нейродегенеративных заболеваний сопряжено с рядом препятствий, таких как низкая частота возникновения спонтанных форм у человека, очень длинный латентный период до появления клинических симптомов и неизлечимость на клинически явных стадиях из-за фактически необратимых молекулярных и клеточных нарушений. Поэтому возможность безопасного, регулярного и длительного употребления, как в случае производных коричных кислот, содержащихся в значительных коли-

чествах в пищевых растениях, выглядит перспективной для профилактики и торможения скорости развития заболеваний на ранних стадиях.

Другим вариантом соединений, обладающих способностью связывать разные формы амилоидных белков с целью предотвращения их агрегации, являются полимеры. Было обнаружено, что некоторые полисульфоанионы могут ингибировать формирование фибрилл бета-амилоида [87]. Кроме того, крупные молекулы полисульфоанионов способны «растворять» уже существующие агрегаты различной природы [88]. Однако, применению линейных полиэлектролитов мешает их полидисперсность, так как «короткие» и «длинные» полиэлектролиты могут оказывать на белки и их агрегацию противоположное действие. Этому недостатка лишены дендримеры, которые наряду с традиционными полимерами способны модулировать амилоидную агрегацию, но при этом имеют строго определенную молекулярную массу, размер и форму в растворе.

С помощью дендримеров можно разрушать сформировавшиеся амилоидные агрегаты и предотвращать фибрилизацию белков как *in vitro*, так и *in vivo*. Антиамилоидные свойства были показаны для таких классов дендримеров, как ПАМAM (полиамидоаминные) [89], ППИ (полипропилениминовые) [90, 91], ПЭИ (полиэтилениминовые) [90, 92], фосфорные [93, 94], полилизинные [95, 96], а также модифицированные мальтозными группами ППИ дендримеры [97, 98].

Дендримеры способны проявлять антиамилоидные свойства против ряда амилоидогенных белков и пептидов: бета-амилоидного пептида [89, 99–101], вовлеченного в развитие болезни Альцгеймера, альфа-синуклеина [102–104], принимающего участие в болезни Паркинсона, и прионов [91, 105], вызывающих развитие губчатых энцефалопатий. Механизм воздействия дендримеров включает в себя связывание с молекулами белка, либо белковыми олигомерами и агрегатами посредством электростатических и гидрофобных взаимодействий, а также водородных связей. Существуют данные о том, что дендримеры более эффективно и с некоторой долей избирательности связываются именно с развернутыми белками или с белковыми агрегатами.

Так, было показано, что полиамидоаминные (ПАМAM) и полипропилениминовые (ППИ) дендримеры способствуют удалению присутствующего в клетках PrP^{Sc} (прионного белка в скреппи-изоформе, формирующего амилоиды) [90, 92]. Это привлекло внимание исследователей, и некоторые другие дендримеры были также протестированы в качестве антиприонных агентов с похожими результатами [93, 106].

В работе Кляйнерта и соавторов было изучено влияние ПАМAM дендримеров трех поколений на процесс амилоидной агрегации прионного пептида PrP 185–208 и бета-амилоидного пептида A β 1–28 [105]. Было показано, что использованные соединения оказались способны препятствовать формированию амилоидных фибрилл, при этом дендримеры более высоких поколений более эффективны.

В наших работах впервые была продемонстрирована способность катионных пиримидилфениленовых дендримеров ингибировать амилоидную агрегацию прионного белка, при этом они обладают меньшей цитотоксичностью в сравнении с коммерчески доступными полиамидоаминными и полиэтилениминовыми дендримерами [107, 108]. Такие дендримеры предотвращают формирование как небольших, но наиболее токсичных амилоидных агрегатов – олигомеров, так и зрелых амилоидных фибрилл. Ингибирование олигомеризации обусловлено связыванием дендримеров с сайтом, вовлеченным в амилоидную трансформацию прионного белка, и формированием прочных комплексов дендример-прионный белок, которые предотвращают как структурную конвер-

сию приона, так и образование амилоидных фибрилл [108]. Как и для других классов дендримеров, эффективность ингибирования амилоидной агрегации белка зависит от генерации дендримера, но наибольшую активность проявляет дендример третьей генерации, по сравнению со второй и четвертой генерациями. Кроме того, показана возможность разрушения белковых агрегатов с помощью катионных пиридилфениленовых дендримеров второй, третьей и четвертой генерации [109].

III. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ

Изучение роли посттрансляционных модификаций амилоидных белков в их патологической трансформации является одной из наиболее сложных задач. Прежде всего, это связано с тем, что большинство исследователей изучает рекомбинантные амилоидные белки, продуцируемые в бактериальных системах. Естественно, что в этом случае невозможно получить белки с природными характерными для эукариот посттрансляционными модификациями. Кроме того, при многих модификациях возникают нестабильные производные, которые трудно идентифицировать. Лишь в последнее время с развитием техники масс-спектрометрического анализа стало возможно более детально оценивать разнообразные модификации амилоидных белков.

Развитие болезни Альцгеймера связано с неправильным сворачиванием бета-амилоидного пептида и тау-белка, каждый из которых может подвергаться посттрансляционным модификациям. Образующийся из белка-предшественника бета-амилоидный пептид формирует во внеклеточном пространстве амилоидные бляшки (amyloid plaques), а тау-белок является основным компонентом внутриклеточных нейрофибриллярных клубочков (neurofibrillary tangles) [2].

Из-за небольшого размера бета-амилоидный пептид подвергается лишь ограниченному числу посттрансляционных модификаций, наиболее важной из которых являются сшивки по тирозиновым остаткам. Под действием активных форм кислорода происходит образование дитирозинов с участием Tyr10, что приводит к возникновению стабильных димерных форм амилоидного пептида. Такие сшитые из-за образования дитирозиновых производных формы пептида, устойчивые к мочеvine и додецилсульфату натрия, были обнаружены в образцах мозга при посмертном исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера [110]. Кроме того, окислению могут подвергаться остатки метионина (Met35) бета-амилоидного пептида, что препятствует образованию амилоидных фибрилл [111].

Хотя исследования, касающиеся тау-белка, находятся вне основной темы данного обзора, можно упомянуть основные модификации, связанные с его амилоидной трансформацией. Известно, что при прогрессировании болезни Альцгеймера значительно увеличивается фосфорилирование тау-белка по остаткам Tyr18, Thr231 и Ser199. [112]. Такое гиперфосфорилирование тау-белка приводит к потере им связывания с микротрубочками и, как следствие, к отмиранию нейронов [113]. Гиперфосфорилирование осуществляется соответствующими киназами, активность которых повышается при болезни Альцгеймера и которые локализируются в нейрофибриллярных клубочках с тау-белком. Метилирование, напротив, за счет конкуренции с фосфорилированием, снижает склонность тау к агрегации, не влияя на его способность связываться с микротрубочками [114]. Известно также, что в развитии болезни Альцгеймера могут играть роль гликирование и гликозилирование, которые способствуют фосфорилированию тау-белка [115, 116]. Считается, что гиперфосфори-

лирование и укорачивание являются ключевыми событиями, ведущими к образованию нейрофибриллярных клубочков. Укороченный (truncated) тау-белок и его фрагменты зачастую более склонны к агрегации, а также в зависимости от места разрыва полипептидной цепи способны вызвать повреждения и гибель нейронов [113].

Информации о роли разных посттрансляционных модификаций в амилоидной трансформации альфа-синуклеина меньше по сравнению с другими амилоидогенными белками. В частности, это связано с тем, что альфа-синуклеин не содержит цистеиновых остатков и, естественно, не подвергается характерным для многих белков таким модификациям, как S-нитрозилирование и окисление сульфгидрильных групп до сульфеновой, сульффиновой и сульфоновой кислоты. Однако под действием оксида азота альфа-синуклеин подвергается нитрованию по тирозиновым остаткам.

НИТРОВАНИЕ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА

При болезни Паркинсона в тельцах Леви обнаруживается в высоких концентрациях нитрованный альфа-синуклеин, который можно идентифицировать при окрашивании антителами, специфичными для такой модифицированной формы [117]. Принято считать, что высвобождение оксида азота и супероксида микроглией вызывает у мышей нейровоспаление, приводящее к нитрованию альфа-синуклеина. При этом наблюдается гибель дофаминэргических нейронов и накопление агрегированного синуклеина в виде цитоплазматических включений [118]. В альфа-синуклеине присутствуют 4 остатка тирозина (Y39, Y125, Y133 и Y136), и нитрование может проходить как по всем 4-м остаткам, так и только по некоторым из них. Хотя сам нитрованный синуклеин не способен собираться в фибриллы, однако добавление нитрованных мономеров и димеров к немодифицированному белку увеличивает скорость сборки фибрилл [119]. Кроме того, димеры и олигомеры альфа-синуклеина, образующиеся после нитрования, цитотоксичны. Такой модифицированный белок вызывает гибель клеток нейроblastомы SH-SY5Y [120, 121]. Более того, при введении нитрованного синуклеина в компактную часть черной субстанции крыс происходит снижение количества дофаминовых нейронов [121]. При окислении остатков тирозина также может образовываться O,O'-дитирозин, что приводит к сшиванию альфа-синуклеина [122]. В отличие от нитрованного альфа-синуклеина, молекулы альфа-синуклеина, соединенные после окисления по остаткам тирозина, способны формировать фибриллы [123].

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА

Фосфорилирование альфа-синуклеина является важной модификацией, связанной с амилоидной трансформацией этого белка. Известно, что в здоровом мозге большая часть альфа-синуклеина нефосфорилирована, однако более 90% аномально агрегированного альфа-синуклеина в тельцах Леви у пациентов с болезнью Паркинсона фосфорилировано по сериновому остатку (Ser129), что, предположительно, имеет патологическое значение [124]. Высокофосфорилированный и аномально агрегированный альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви, присутствующих в клетках нейронов пациентов с различными синуклеинопатиями (деменции с тельцами Леви и др.) и в глиальных цитоплазматических тельцах включений в олигодендроцитах при множественной системной атрофии [124]. Недавно был описан новый сайт фосфорилирования альфа-синуклеина по треониновому остатку T64 и подробно изучены характеристики этой посттрансляционной модификации. Установлено, что фосфорилирование T64

повышено при болезни Паркинсона как в животных моделях, так и в мозге человека. Мутация T64D, которая имитирует фосфорилирование, приводит к выраженному образованию олигомеров, причем структура олигомера сходна со структурой олигомера альфа-синуклеина с мутацией A53T, которая характерна для наследственной формы этой болезни. Такая фосфомиметическая мутация вызывает дисфункцию митохондрий, лизосомальные нарушения, гибель клеток в культуре и нейродегенерацию *in vivo*, что указывает на патогенную роль фосфорилирования альфа-синуклеина по T64 при болезни Паркинсона [125].

Интересно, что фибриллы, полученные из рекомбинантного альфа-синуклеина, при введении в мозг здоровым мышам попадают в пресинаптическую область и преобразуют эндогенный нормальный альфа-синуклеин, присутствующий там в значительном количестве, в аномальную фосфорилированную форму, которая транспортируется через аксон в тело клетки [126].

ГЛИКИРОВАНИЕ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА

Еще одной значимой модификацией альфа-синуклеина, которая может быть связана с его патологической трансформацией, является гликирование. Повышение концентрации глюкозы при диабете, нарушения в регуляции гликолиза, приводящие к накоплению метилглиоксала, являющегося агрессивным гликирующим агентом, может вызывать накопление гликированных форм альфа-синуклеина. Высказывались предположения, что гипергликемия может быть одним из факторов, провоцирующих болезнь Паркинсона. Это предположение было проверено в нашей лаборатории на изолированных препаратах рекомбинантного альфа-синуклеина человека с использованием метилглиоксала и глицеральдегид-3-фосфата в качестве гликирующих агентов. Оказалось, что гликирование альфа-синуклеина в присутствии обоих соединений препятствует его фибриллизации [127]. Сходные результаты были получены в другой лаборатории при изучении гликирования альфа-синуклеина в присутствии метилглиоксала и рибозы [128]. При гликировании альфа-синуклеина D-рибозой в первую очередь модифицировались остатки лизина (K58, K60, K80, K96, K97 и K102) C-концевой области. Изменения флуоресценции при 410 нм показали, что конечные продукты гликирования (AGE - Advanced glycation end products) образуются на ранних стадиях рибозилирования. Наблюдения с помощью атомно-силовой микроскопии указывают, что гликированный альфа-синуклеин образует структуры, похожие на глобулярные агрегаты. Рибозилированные продукты обладали высокой цитотоксичностью для клеток SH-SY5Y, что приводило к высвобождению лактатдегидрогеназы и повышению концентрации активных форм кислорода (ROS) [129]. Высказано предположение, что гликирование альфа-синуклеина стабилизирует олигомерные формы, обладающие повышенной токсичностью [123]. Таким образом, гликирование, безусловно, влияет на амилоидную трансформацию альфа-синуклеина. При этом такая модификация предотвращает формирование фибрилл, но стимулирует образование наиболее токсичных олигомерных форм. Накопление информации о положительной корреляции развития болезни Паркинсона и гипергликемии будет еще одним подтверждением гипотезы, согласно которой накопление крупных стабильных агрегатов альфа-синуклеина в виде фибриллярных структур является скорее защитной реакцией, позволяющей удалять нейротоксичные амилоидные олигомеры этого белка, а не главной причиной заболевания.

Следует также отметить, что гликирование, возможно, влияет не только на агрегацию альфа-синуклеина, но и на его взаимодействие с белками-партнерами, которое будет рассмотрено в следующей главе.

МОДИФИКАЦИИ ПРИОННОГО БЕЛКА

Прионный белок (PrP^c) подвергается более разнообразным посттрансляционным модификациям по сравнению с описанными выше объектами, поскольку в отличие от них содержит сульфгидрильные группы. Кроме того, поскольку среди амилоидных прионных заболеваний наиболее опасными и важными являются инфекционные формы болезни, то посттрансляционные модификации прионного белка могут происходить под более широким кругом воздействий, по сравнению с альфа-синуклеином и бета-амилоидным белком. Так, прионные белки могут модифицироваться и во вне организма больного человека или животного, и в желудочно-кишечном тракте при попадании в него инфекционной формы прионного белка. Следует отметить, что, судя по последним данным, нельзя исключить возможность инфекционного способа возникновения синуклеинопатий, и, следовательно, сходных процессов модификации альфа-синуклеина.

Наличие цистеиновых и метиониновых остатков в прионном белке делает его подверженным окислительным модификациям и S-нитрозилированию, которые оказывают существенное влияние на его патологическую трансформацию. В прионном белке содержится 2 остатка цистеина и 11 остатков метионина, которые могут модифицироваться как активными формами кислорода, так и оксидом азота в условиях окислительного или нитрозативного стресса.

ОКИСЛЕНИЕ ПРИОННОГО БЕЛКА

Разнообразные факторы, воздействующие на прионный белок в организме, а также во внешней среде, могут вызывать дестабилизацию как белка дикого типа, так и его мутантных форм и способствовать их агрегации. Среди изученных факторов окислительный стресс, вследствие которого увеличивается количество активных форм кислорода (ROS), вызывает у исследователей наибольший интерес, так как причины его возникновения воспроизводятся в условиях организма. Действительно, увеличение продукции ROS было описано как патологический признак прионных заболеваний [130, 131].

Прионный белок содержит лишь 2 цистеиновых остатка в С-концевой области, сульфгидрильные группы которых образуют дисульфидный мостик [132]. Разрушение дисульфидной связи происходит лишь при окислении в экстремальных условиях, и окисление цистеиновых остатков, скорее всего, не вовлечено в регуляцию патологической трансформации прионного белка.

Основную роль в окислительных модификациях прионного белка играют остатки метионина. Человеческий зрелый PrP содержит в общей сложности 11 метионинов. Содержание метионина в PrP довольно высоко по сравнению с остальной частью протеома [133]. В PrP семь остатков метионина обнаружены в структурированном С-концевом домене, который образует резистентное к протеазам ядро агрегатов PrP^{Sc}. Среди этих метионинов M129, M134, M154 и M166 находятся на поверхности и, таким образом, более уязвимы для окисления ROS, тогда как M205, M206 и M213 частично или полностью скрыты [134].

Известно, что преобразование PrP^c в PrP^{Sc} связано с переходом альфа-спиральных участков в бета-богатые структуры [135]. В свою очередь было показано, что окисление метионина может действовать как окислительно-восстановительный переключатель, преобразующий альфа-спирали в бета-тяжи [136]

Описанные выше данные свидетельствуют о том, что искусственное окисление остатков метионина может способствовать неправильному сворачиванию и агрегации PrP. Однако вопрос о том, является ли окисление метионина стандартным клиническим признаком прионных заболеваний, остается несколько спорным. Доказательства наличия метионин сульфоксидов в PrP^{Sc}, выделенных из тканей заражённых пациентов, были впервые описаны 30 лет назад [137]. Однако из-за возможности искусственного окисления метионинов *in vitro* на этапах подготовки и анализа образцов было неясно, свидетельствует ли это наблюдение о высоких уровнях метионин сульфоксидов в PrP^{Sc} *in vivo* [138]. Накопившиеся данные во многом противоречат друг другу: одни исследователи обнаружили сильное обогащение окисленными метионинами образцов, инфицированных прионами [139, 140], в то время как другие сообщают об отсутствии существенных различий в степени окисления PrP между нормальными и инфицированными прионами образцами [141, 142].

Параллельно с этими спорами в ряде исследований было показано, что окисление метионина полноразмерного рекомбинантного мышиноного и хомячьего PrP ингибирует рост амилоидных фибрилл. Однако это может означать, что окисление метионина приводит к накоплению более цитотоксичных олигомерных форм прионного белка, которые могут увеличивать скорость распространения заболевания по организму [143–145].

S-НИТРОЗИЛИРОВАНИЕ ПРИОННОГО БЕЛКА

О S-нитрозилировании прионного белка имеется очень ограниченная информация. Возможно, это связано с тем, что для такой модификации нужно предварительное разрушение дисульфидного мостика, сформированного двумя цистеиновыми остатками. Тем не менее, в 2016 году был проведён протеомный анализ тканей, которые были получены у пациентов, страдающих болезнью Крейтцфельда-Якоба (как приобретённой, так и обусловленной мутациями в генах) и фатальной семейной бессонницей. В результате анализа было выявлено 1509 S-нитрозилированных белков. Авторы исследования сосредоточились на нескольких белках коры и мозжечка, которые участвуют в работе цитоскелета клетки. По представленным данным S-нитрозилирование этих белков может влиять на везикулярный биогенез, транспорт везикул/органелл и синаптическую сигнализацию, что в свою очередь может способствовать нейродегенерации. Среди S-нитрозилированных белков не был обнаружен модифицированный прионный белок [146].

Однако, судя по проведённым в нашей лаборатории экспериментам, в определенных условиях *in vitro* мономеры прионного белка S-нитрозилируются. После восстановления дисульфидных мостиков низкомолекулярным тиолом (дитиотреитолом) модификация подвергается примерно 20% прионного белка. Следует отметить, что дисульфидный мостик у приона расположен в структурированном C-домене и необходим для поддержания его конформации. Частичное S-нитрозилирование прионного белка значительно снизило его амилоидную агрегацию. Так, при инкубации полученного препарата в условиях, в которых должны формироваться токсичные олигомеры, были обнаружены только более крупные агрегаты аморфного типа, которые не содержали амилоидных структур (неопубликованные данные).

ГЛИКИРОВАНИЕ ПРИОННОГО БЕЛКА

Многочисленные попытки связать развитие нейродегенеративных заболеваний с диабетом привлекли внимание к изучению гликирования амилоидогенных белков, в частности, прионного белка. Ряд исследований показал, что поздние продукты гликирования способствуют образованию белковых сшивок, которые детектируются в белках, устойчивых к протеазам [147–149]. Как известно, инфекционная изоформа прионного белка (PrP^{Sc}) как раз имеет ядро, устойчивое к воздействию протеаз [150]. Проведённое в нашей лаборатории исследование показало, что гликированию подвергаются 27 и 51 остатки аргинина на неструктурированном N-конце PrP, которые превращаются в гидроимидазолон. По данным кругового дихроизма внесение подобных модификаций приводит к частичному разворачиванию альфа-спиральных структур, входящих в состав прионного белка. Инкубирование гликированного прионного белка в условиях, обычно приводящих к олигомеризации PrP дикого типа, приводило к образованию крупных агрегатов аморфного типа, которые не вызывали стимулирования флуоресценции тиофлавина Т. Однако при применении “метода затравки”, в котором небольшие фрагменты зрелых фибрилл прионного белка использовались в качестве ядер амилоидной агрегации, из гликированного PrP формировались амилоидные структуры, но меньшего размера, чем из молекул дикого типа [151]. Схожие результаты были получены и в случае, когда в систему к гликированному прионному белку добавлялся другой фактор, вызывающий амилоидную трансформацию мономеров PrP – эукариотический шаперонин TRiC₁₆. Причём если в случае взаимодействия немодифицированных мономеров прионного белка с шаперонином образовывались очень крупные амилоидные фибриллы, что было показано с помощью электронной микроскопии и анализа спектров флуоресценции тиофлавина Т, то чем выше был уровень гликирования молекул PrP, тем более мелкие амилоидные частицы детектировались в образце [152]. Исследования, проведённые на мышцах и хомяках, инфицированных разными штаммами прионной инфекции, приводящими к болезни Крейтцфельда-Якоба, также показали, что с развитием болезни в мозге животных накапливается гликированный прионный белок. Причём с помощью вестерн-блот анализа было установлено, что гликированный PrP образует именно олигомерные формы. Олигомеры гликированного прионного белка накапливаются в астроцитах, в которых параллельно были обнаружены маркеры, указывающие на повреждение глиальных клеток [153]. Ещё одно исследование показало, что в затылочной доле пациентов с болезнью Крейтцфельда-Якоба значительно повышен уровень поздних продуктов гликирования по сравнению с контрольной группой [154]. Исходя из представленных данных, в научном сообществе сформировалось две гипотезы о возможном влиянии гликирования на развитие прионных заболеваний. Согласно первой гликирование нативных молекул прионного белка приводит к амилоидной трансформации PrP либо напрямую, либо через воздействие на комплекс PrP^c–PrP^{Sc} во время развития инфекции. Согласно второй гипотезе гликирование происходит после формирования скреппи изоформы прионного белка, возможно даже спустя долгое время после его преобразования. В таком случае гликирование все еще может играть роль в процессе заболевания, поскольку данная модификация обеспечивает дополнительную защиту молекул PrP^{Sc} от клеточной деградации *in vivo*.

ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ И СИАЛИРОВАНИЕ ПРИОННОГО БЕЛКА

Прионный белок также подвергается посттрансляционным модификациям под действием специальных ферментов – гликозилтрансфераз [155] и сиалилтрансфераз [156]. Гликозилирование и сиалирование чрезвычайно важны, поскольку участвуют в закреплении прионного белка на мембранах [157]. Нативная молекула прионного белка в своём зрелом состоянии гликозилирована по нескольким остаткам, расположенным на С-концевом структурированном домене PrP [156]. Недостаточное гликозилирование нарушает правильную локализацию человеческого прионного белка на плазматической мембране. Такой оставшийся в цитоплазме и не подвергнувшийся полноценному гликозилированию человеческий PrP демонстрирует значительно большую устойчивость к действию протеаз и повышенную способность к агрегации [158–160]. С другой стороны, если такие недостаточно гликозилированные молекулы прионного белка всё-таки представлены на клеточной мембране, это может привести к формированию амилоидных бляшек [160–161].

С гликозилированием тесно связан процесс сиалирования, так как атомы кремния реагируют как раз с остатками сахаров, уже введенных в белок с помощью специальных ферментов сиалилтрансфераз [156]. Впервые сиалирование скрейпи-изоформы прионного белка было показано 40 лет назад [162], и только в последние годы эта тема снова начала привлекать пристальное внимание учёных. Следует отметить, что характер и степень сиалирования PrP^{Sc} различаются в зависимости от области мозга как раз за счёт разной интенсивности экспрессии сиалилтрансфераз. Исследования на животных, поражённых прионными заболеваниями, показали, что молекулы скрейпи-изоформы прионного белка в гиппокампе и коре были более сиалированы, чем PrP^{Sc} из таламуса и ствола [163]. Вместе с предыдущими исследованиями, демонстрирующими, что низкий статус сиалирования ускоряет репликацию прионов [163], можно предположить, что высокая уязвимость определенных областей мозга к прионной инфекции может быть связана с низкой активностью сиалилтрансфераз в этих областях. Но данная гипотеза нуждается в дальнейших исследованиях.

IV. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ БЕЛКАМИ КАК ФАКТОР АМИЛОИДНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Очевидно, что белок-белковые взаимодействия должны играть важную роль в регуляции патологической трансформации амилоидогенных белков, поскольку именно такие взаимодействия лежат в основе формирования амилоидных олигомеров, протофибрилл, фибрилл и других агрегатов. Появление любых дополнительных белков, способных связываться с амилоидным белком, должно изменять механизм его агрегации. Новые участники процесса могут его замедлять, ускорять или изменять свойства образующихся агрегатов. Естественно, что наиболее интересно влияние разных амилоидных белков на трансформацию друг друга. К сожалению, такого рода работ относительно немного, поскольку, как правило, в каждой лаборатории занимаются одним излюбленным объектом. Тем не менее накапливается много информации о взаимосвязи развития отдельных нейродегенеративных заболеваний друг с другом, прежде всего, болезнью Альцгеймера и Паркинсона. Так, практически у половины пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, было выявлено образование телец Леви, характерных для синуклеинопатий. Более того, именно для таких больных было характерно более выраженное прогрессирование заболевания [165]. Высказывались предположения, что взаимодей-

ствия между амилоидным пептидом и альфа-синуклеином стимулирует формирование патологических фибриллярных образований, приводящих к нейродегенерации. Об этом свидетельствовал ряд наблюдений о связывании изолированных пептида и альфа-синуклеина друг с другом [166], о стимулировании их амилоидной трансформации вследствие такого взаимодействия [167], а также об обнаружении альфа-синуклеина в амилоидных бляшках при болезни Альцгеймера [168]. Возможно, что и бета-амилоидный пептид участвует в прогрессировании болезни Паркинсона, поскольку он может взаимодействовать с альфа-синуклеином, участвуя в формировании гибридных нанопор и изменяя тем самым нейроральную активность [169]. Однако, несмотря на довольно обширную информацию о роли взаимодействия двух основных участников возникновения болезней Альцгеймера и Паркинсона, обобщенную в нескольких обзорах [165, 170], до однозначных выводов еще очень далеко. Например, в экспериментах на трансгенных мышах, у которых экспрессировался белок-предшественник бета-амилоидного пептида, внутримозговое введение альфа-синуклеина не приводило к его появлению в амилоидных бляшках. Более того, такое введение альфа-синуклеина вызывало ингибирование отложения бета-амилоидного пептида в виде амилоидных бляшек [171].

Большое число работ посвящено изучению взаимодействия бета-амилоидного пептида с прионным белком [172–175]. Очень низкая встречаемость болезни Крейтцфельда-Якоба не позволила выявить ее явной взаимосвязи с другими нейродегенеративными заболеваниями, установленной для болезни Альцгеймера и синуклеинопатий. Основное внимание было уделено опытам с PrP^{Sc} и другими амилоидогенными белками *in vitro* или на клеточных культурах. Используя методы ЯМР и ЭПР было показано, что PrP^{Sc} связывает олигомеры, образованные бета-амилоидным пептидом и его фрагментами [176–178]. Более того, биохимическими методами было показано, что в клетках PrP^{Sc} выступает как рецептор олигомеров бета-амилоидного пептида [179–180]. Связывание олигомеров A β способствует их концентрации и интернализации. Кроме того, было показано, что при связывании с концами фибрилл бета-амилоидного пептида PrP^{Sc} препятствует их сборке и удлинению [181], однако, при этом может произойти разборка фибрилл с образованием нейротоксичных олигомеров [182]. На мышинных моделях было показано, что снижение когнитивных способностей коррелирует с повышением содержания PrP^{Sc} [183] и, вероятно, тесно связано с взаимодействием с олигомерами бета-амилоидного пептида. Без экспрессии PrP^{Sc} наблюдается частичное восстановление когнитивных способностей [184]. Предполагаемое участие прионного белка в патологии болезни Альцгеймера привело к появлению новых подходов к лечению этого заболевания. Было предложено использовать антитела к определенным фрагментам прионного белка (фрагмент с 200 по 213 аминокислотные остатки) для предотвращения его взаимодействия с бета-амилоидным пептидом. Такой прием позволил в некоторых моделях заболевания предотвратить ряд нейродегенеративных изменений [185]. На клеточных моделях отдельные фрагменты прионного белка предотвращали токсическое действие амилоидных форм бета-амилоидного пептида [186]. В свою очередь бета-амилоидный пептид может стимулировать патологическую трансформацию прионного белка и, следовательно, участвовать в возникновении этого заболевания [187].

Менее изучена взаимосвязь синуклеинопатий и прионных заболеваний, которая начинает привлекать особое внимание после появления информации о возможном приноподобном характере патологической трансформации альфа-синуклеина [188]. Было доказано, что агрегированный альфа-синуклеин является мощным индуктором

трансформации прионного белка в измененную неправильную конформацию, а именно в самовоспроизводящееся состояние, характеризующееся короткой С-концевой областью, устойчивой к действию протеиназы К. Такой способностью не обладает нефибриллярный альфа-синуклеин или фибриллярный бета-амилоидный пептид. Более того, полученная *in vitro* под действием фибриллярного альфа-синуклеина измененная форма прионного белка при размножении в животных моделях вызывала прионное заболевание с характерными клиническими симптомами [189]. Подобного рода исследования открывают малоизученные механизмы возникновения и развития смешанных нейродегенеративных заболеваний и позволяют надеяться на появление новых способов их профилактики и лечения.

Не менее интересен вопрос о влиянии обычных неамилоидогенных белков на формирование амилоидных структур, в частности альфа-синуклеином и прионным белком. Наибольший интерес и, соответственно, максимальное количество информации касается участия разных шаперонов в этих процессах, которое подробно будет рассмотрено в следующем разделе. Однако и другие белки влияют на трансформацию амилоидных белков. Наиболее явным является эффект «краудинга» («crowding»), из-за которого происходит как бы концентрирование амилоидных белков и стимулирование их взаимодействия друг с другом [190, 191]. Этому эффекту посвящено много работ, в том числе работы группы профессора Б.И. Курганова [192]. Однако, кроме эффекта «краудинга» некоторые белки обладают еще и способностью достаточно специфически связываться с амилоидными белками и участвовать непосредственно в формировании амилоидных структур.

Одним из ферментов, который взаимодействует с бета-амилоидным пептидом и альфа-синуклеином, является гликолитический фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД). ГАФД наряду со своей основной каталитической активностью в гликолизе обладает разнообразными побочными функциями, что позволяет отнести ее к «ферментам подработки» - «moonlighting proteins». Вовлеченность этого фермента в развитие болезни Альцгеймера не вызывает сомнений [193]. При различных способах моделирования болезни Альцгеймера наблюдалось появление денатурированных форм ГАФД в различных отделах мозга больных животных [194], а также накопление устойчивых к денатурирующим воздействиям агрегатов фермента [195]. Вероятно, основной причиной вовлечения ГАФД в патологические процессы при болезни Альцгеймера является окислительный/нитрозативный стресс, вызванный прооксидантными свойствами бета-амилоидного пептида, а также хроническое воспаление мозга. Высокая чувствительность ГАФД к окислению и S-нитрозилированию ее каталитического цистеинового остатка приводит не только к инактивации фермента, но и к его денатурации и агрегации. Агрегаты денатурированной ГАФД обладают цитотоксичностью, причем она может проявляться не только внутри клеток, но и при воздействии агрегатов на клетки извне [196]. Более того, денатурированные формы ГАФД образуют с бета-амилоидным пептидом нерастворимые агрегаты [197], также обладающие высокой цитотоксичностью.

ГАФД также взаимодействует с альфа-синуклеином. Об этом, прежде всего свидетельствует колокализация альфа-синуклеина и ГАФД в тельцах Леви при болезни Паркинсона [198]. Образование комплекса альфа-синуклеина и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы было доказано методом молекулярного моделирования и различными физико-химическими методами. Формирование комплекса между двумя изоли-

рованными белками предотвращает амилоидную трансформацию альфа-синуклеина в опытах *in vitro*, что, однако, не исключает возможность стимулирования амилоидогенной трансформации денатурированными формами фермента [199]. Кроме того, посттрансляционные модификации ГАФД, стимулирующие апоптоз, также могут оказывать негативное воздействие на протекание синуклеопатий.

Особо следует подчеркнуть, что чаще всего в работах исследуют влияние обычных белков на формирование амилоидных структур. Однако, не менее важно и обратное воздействие – амилоидных белков на обычные белки и ферменты. Особенно важным, имеющим значение для развития амилоидозов, на наш взгляд, является блокирование функционирования шаперонов амилоидными и даже просто неправильно свернутыми белками, о чем пойдет речь в следующем разделе. Кроме того, присутствие в амилоидных белках естественно развернутых мотивов, позволяющее большинство из них отнести к классу естественно-развернутых или внутренне-неупорядоченных белков («intrinsically disordered proteins»), обеспечивает им возможность достаточно прочно и специфически связываться с другими белками, нарушая их функционирование. Так, связывание альфа-синуклеина с частично окисленной ГАФД приводит к ее последующей инактивации, снижению термостабильности и агрегации [199]. Такое инактивирующее действие альфа-синуклеина на ГАФД может приводить к ингибированию гликолиза, что и было показано в дальнейших исследованиях [200]. На клеточных линиях нейробластомы SH-SY5Y, стабильно экспрессирующих альфа-синуклеин дикого типа или его мутантную форму A53T, наблюдалось снижение активности ГАФД и замедление гликолиза [200]. Взаимодействие ГАФД с альфа-синуклеином зависит от посттрансляционных модификаций, а именно, от гликирования любого из двух партнеров [201, 202]. Таким образом, гликирование может быть вовлечено в регулирование гликолиза и формирование амилоидных структур, участвуя тем самым во взаимосвязи нейродегенеративных заболеваний и диабета.

V. ДВОЙСТВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ШАПЕРОНОВ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ

Разнообразные шапероны в соответствии со своими функциями должны предотвращать образование агрегатов, в том числе и амилоидных, а также разрушать уже сформированные патологические структуры. Исходя из этих общих соображений, шапероны давно считаются эффективными средствами профилактики и даже лечения амилоидных нейродегенеративных заболеваний [203, 204]. Шапероны пытаются использовать в качестве антиамилоидных препаратов, вводя их в организм больных с нейродегенеративными заболеваниями [205], ищут способы увеличения образования шаперонов в тканях и даже предлагают использовать пребывание в сауне для стимуляции продукции белков теплового шока. Однако ситуация с влиянием шаперонов на нейродегенеративные патологии значительно сложнее, чем казалось на первый взгляд [36, 206]. Основной причиной возможного двойственного действия шаперонов на амилоидные заболевания является до сих пор нерешенный спор о роли амилоидных фибрилл в развитии этих заболеваний. Если амилоидные фибриллы действительно являются основным фактором нейродегенерации, то предотвращение их образования шаперонами, безусловно, должно быть положительным фактором. Однако, если такие фибриллы всего лишь безвредные депо для нейротоксичных мономерных и олигомерных форм амилоидных белков, то разрушение фибрилл шаперонами может вызывать лишь неблагоприятные

последствия. Кроме того, нельзя полностью исключить, что в определенных условиях шапероны могут воздействовать на амилоидогенные белки, превращая их в формы с патологической/инфекционной конформацией.

Участие разных шаперонов в регуляции патологической трансформации бета-амилоидного пептида не вызывает сомнений [207, 208]. В частности, шаперон Hsp90 [209] и один из наиболее сложно устроенных шаперонинов Hsp60 [210] эффективно подавляют фибриллизацию бета-амилоидного пептида. При этом механизмы воздействия малых белков теплового шока, АТФ-зависимых шаперонов и шаперонинов на амилоидную трансформацию бета-амилоидного пептида существенно отличаются. Так, действие шаперонина Hsp60 направлено на предотвращение дальнейшей агрегации олигомерных форм бета-амилоидного пептида [210]. Наблюдения о защитном действии разных шаперонов в отношении патологической трансформации бета-амилоидного пептида привело к целой серии работ, в которых попытались использовать природные шапероны, их фрагменты, искусственные и химические шапероны в качестве терапевтических средств при болезни Альцгеймера [209–211].

Наиболее подробно было изучено влияние разных шаперонов – от малых белков теплового шока до сложных АТФ-зависимых шаперонинов на трансформацию альфа-синуклеина [206, 212]. Малые белки теплового шока, в частности Hsp27 и альфаВ-кристаллин, как правило связываются с фибриллами альфа-синуклеина, ингибируя их рост путем предотвращения удлинения [213, 214]. Связывание Hsp27 снижает цитотоксичность фибрилл, что может препятствовать нейродегенеративным нарушениям [213]. Более сложный шаперон Hsp70 также связывается с мономером альфа-синуклеина и блокирует его олигомеризацию. Причем в этом связывании не принимает участия субстрат-связывающий центр шаперона, а сам процесс является АТФ-независимым [215]. Hsp90 также предотвращает агрегацию альфа-синуклеина АТФ-независимым образом, образуя прочные комплексы с промежуточными токсичными олигомерными формами альфа-синуклеина, формирующимися в процессе агрегации мономеров. В комплексе с шапероном Hsp90 олигомеры альфа-синуклеина теряют свою цитотоксичность [216]. В свою очередь, на клеточных культурах было показано, что добавление к клеткам фибрилл альфа-синуклеина приводит к повышению содержания шаперонов Hsp70 и Hsp90 в течение первых 6 часов с последующим снижением концентрации разных внутриклеточных шаперонов [217]. Важно отметить, что разные шапероны (например, Hsp27, HDJ1 и Hsp104) распознают разные участки мономера альфа-синуклеина и действуют синергично, предотвращая образование фибрилл. Однако, накапливается все больше фактов, что в определенных условиях шапероны оказывают противоположное, негативное воздействие, стимулируя патологическую трансформацию альфа-синуклеина. Так, шаперон Hsp90 АТФ-зависимым образом стимулирует формирование амилоидных агрегатов альфа-синуклеина, тогда как без АТФ способствует накоплению неамилоидных олигомерных агрегатов этого белка [218]. Совместное действие нескольких разных шаперонов может как увеличивать токсичность разных форм альфа-синуклеина, так и уменьшать ее в зависимости от того, воздействие какого шаперона преобладает. Для двух типов фаговых шаперонинов, двухкольцевого ЕL и однокольцевого ОВР, также была продемонстрирована зависимость их антиамилоидного действия от АТФ. В отсутствие АТФ оба шаперонина, полностью предотвращают амилоидную трансформацию альфа-синуклеина. Однако в присутствии АТФ оба шаперонина стимулируют фибриллизацию альфа-синуклеина [219]. Сделанные на нескольких

типах шаперонинов наблюдения показывают, что в принципе их можно использовать в качестве антиамилоидных агентов. Однако это должны быть мутантные формы с подавленной АТФ-азной активностью, так как в противном случае шаперонины будут стимулировать патологическую трансформацию амилоидогенных белков.

На патологическую трансформацию прионных белков могут также влиять шапероны, причем такое воздействие может происходить не только в подвергнутом инфицированию организме, но и в его желудочно-кишечном тракте. Исследования взаимодействия прионов с шаперонами имеют довольно давнюю историю, которая началась с дрожжевых прионов [220–222]. На дрожжевых прионах с помощью разнообразных методов, начиная от генетических, было получено много информации о механизмах воздействия разных шаперонов на трансформацию этих амилоидных белков. Кроме того, были созданы удобные клеточные модели, в которых амилоидные белки млекопитающих продуцировались в клетках дрожжей [223]. Однако наибольший интерес представляют работы, касающиеся влияния эукариотических шаперонов на нормальную и патологическую форму прионного белка. Шапероны участвуют на всех стадиях образования и созревания прионного белка, причем нарушение их функции, например, из-за перегрузки эндоплазматического ретикула несвернутыми белками, может вызывать возникновение болезни Крейтцфельда-Якоба [224]. В тоже время при инфицировании патологическими формами прионного белка происходит увеличение содержания определенных шаперонов в зараженных клетках [224, 225]. Более того, в мозге людей и животных с прионными заболеваниями также возрастает концентрация некоторых шаперонов [225, 226]. Однако на основании этих данных трудно прийти к однозначному выводу о причинах наблюдаемых явлений. Так, появление инфекционных форм приона может стимулировать синтез шаперонов как ответную защитную реакцию. Нельзя исключить, что именно высокие концентрации определенных шаперонов вызывают амилоидную трансформацию обычных форм прионного белка.

Прионный белок и его инфекционные формы могут взаимодействовать не только с эукариотическими шаперонами, но и с бактериальными и фаговыми, так как заражение происходит через желудочно-кишечный тракт. Нами было показано, что овечий прионный белок взаимодействует с бактериальным шаперонином GroEL, что приводит к образованию крупных амилоидных агрегатов [227]. При этом полный комплекс шаперонина GroEL-GroES в присутствии АТФ способствует амилоидной трансформации мономерных и олигомерных форм PrP [228]. Фаговые шаперонины в присутствии АТФ также стимулируют трансформацию прионного белка с образованием коротких амилоидных фибрилл, причем морфология таких фибрилл и спонтанно образующихся агрегатов отличается [229]. Таким образом, как и в случае с альфа-синуклеином, трансформация амилоидных белков под воздействием шаперонинов зависит от их функционального состояния.

Таким образом, для многих шаперонов характерна двойственная роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, обусловленная многообразием как самих шаперонов, так и форм и состояний амилоидных белков. Однако есть шаперон, для которого показан нейропротекторный эффект на уровне организма *in vivo*. Опыты на мышцах и крысах убедительно показывают, что и сами шапероны Hsp70, и их индукторы способны значительно улучшать клинические показатели животных с болезнью Альцгеймера, и болезнью Паркинсона [230–232]. Известно, что амилоидные олигомеры и зрелые фибриллы могут вызывать разные механизмы клеточной смерти [233, 234]. Так,

олигомеры токсичного лизоцима вызывают апоптоз клеток в культуре, а фибриллы – некроз [234]. Если смотреть на проблему на физиологическом уровне, можно предположить, что омывание интерстициальной жидкостью должно снижать концентрацию олигомеров, и таким образом предотвращать апоптоз нейронов.

Суммируя приведенные сведения, можно прийти к выводу, что разные шапероны играют важную роль в патологической трансформации амилоидных белков, однако влияние шаперонов зависит как от их природы, так и от функционального состояния. Следовательно, нельзя однозначно сделать вывод о полезности или вреде шаперонов, поскольку влияние каждого из них зависит от множества факторов, которые нужно обязательно учитывать при использовании шаперонов в качестве антиамилоидных агентов.

В заключение хотелось бы отметить еще одну особенность взаимодействия шаперонов с амилоидогенными белками, на которую практически не обращают внимания. Как уже отмечалось выше, амилоидогенные белки относятся к внутренне-неупорядоченным белкам («intrinsically disordered proteins»), которые в принципе не могут принять такую конформацию, которая распознается различными системами клетки, в том числе шаперонами, как «нативная». Следовательно, истинные шапероны, которые не просто связываются с развернутыми или неправильно свернутыми формами белков, препятствуя их агрегации, а пытаются способствовать их правильному сворачиванию как правило в ходе сложных АТФ-зависимых циклов, должны блокироваться амилоидогенными белками. При моделировании такой ситуации с помощью модифицированных или мутантных полипептидных цепей обычных белков, которые не могли принять нативную конформацию, было доказано уменьшение АТФ-зависимой реактивирующей способности шаперонина GroE [235, 236]. Как и было предсказано, блокировать шаперонины способны и амилоидогенные белки. В наших работах с помощью криоэлектронной микроскопии было продемонстрировано связывание мономеров прионного белка во внутренней полости шаперонина GroEL. Такое связывание снижало гибкость шаперонинового кольца и нарушало его функционирование [237]. В частности, заблокированный прионным белком шаперонин GroEL терял способность реактивировать денатурированную глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу [228]. Сходное воздействие оказывал прионный белок на эукариотический шаперонин TRiC [152]. Из этих, к сожалению, очень немногочисленных наблюдений следует, что амилоидогенные белки могут подавлять функциональную активность различных шаперонов, играющих важную роль в жизнедеятельности всех типов клеток. При этом воздействие могут оказывать мономерные формы амилоидогенных белков, патологическое значение которых обычно сводят только к участию в формировании амилоидных структур. Возможно, что именно замедление функционирования шаперонной системы мономерными амилоидогенными белками является одним из неизученных факторов, участвующих в возникновении амилоидных нейродегенеративных заболеваний.

VI. ВОЗМОЖНОЕ УЧАСТИЕ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Важнейшее значение микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии амилоидных нейродегенеративных заболеваний в настоящее время не вызывает никаких сомнений. Такого рода информация есть не только в научной литературе [238–240], но даже в средствах массовой информации. Несмотря на малоизученные механизмы этих процессов, предлагаются различные подходы для предотвращения и лечения нейродегенеративных заболеваний, включая трансплантацию фекальной микробиоты. Однако 15 лет назад, когда мы опубликовали первую работу о влиянии шаперонинов на патологическую трансформацию прионного белка [227], было трудно подтвердить нашу гипотезу о роли микробиоты в развитии нейродегенеративных заболеваний ссылкой на исследования других авторов. Удалось найти только две статьи: исследование влияния кишечной микробиоты на формирование мозга и поведение животных, проведенное на крысах со стерильным кишечником [241], и статью про возможную взаимосвязь рассеянного склероза и микробиоты [242]. В настоящее время количество работ, посвященных изучению возможных связей между микробиотой и развитием амилоидных нейродегенеративных заболеваний, возрастает с каждым днем. Однако, большинство работ посвящено выявлению корреляции между возникновением нейродегенеративных заболеваний и особенностями микробиоты. При этом конкретные механизмы такой взаимосвязи, тем более на уровне индивидуальных белков, пока еще очень немногочисленны.

Известно довольно много исследований о роли микробиоты в развитии болезни Альцгеймера. В нескольких обзорах, посвященных этой проблеме, было заявлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера нарушена регуляция микробиоты [243]. Кроме того, было обнаружено, что микробные метаболиты кишечника, такие как провоспалительные факторы и короткоцепочечные жирные кислоты, могут влиять на патогенез болезни Альцгеймера. Такие соединения вызывают синаптическую дисфункцию и нейровоспаление, способствующие снижению когнитивных функций [244, 245]. Однако о более определенных механизмах влияния микробиоты на патологическую трансформацию бета-амилоидных пептидов пока еще нет достоверной информации.

Более продвинутый характер носят исследования роли микробиоты в развитии болезни Паркинсона. Появились предположения, согласно которым одним из мест возникновения синуклеинопатий может быть кишечник. Согласно гипотезе Браака, патогены окружающей среды или токсины могут запускать образование патологических форм альфа-синуклеина в кишечнике и обонятельной луковице, которые затем прионоподобным образом распространяются в ЦНС через блуждающий и обонятельный нервы [246]. В дальнейшем гипотеза Браака получила множество подтверждений. Так, в исследованиях на мышах было показано, что при инъекциях лизатов головного мозга людей с болезнью Паркинсона [247] или предварительно сформированных синуклеиновых фибрилл [248] в стенку двенадцатиперстной кишки, патологический альфа-синуклеин распространяется по блуждающему нерву далее в мозг. В конечном итоге после инъекций у мышей происходит значительная потеря дофаминовых нейронов в черной субстанции, а также наблюдаются психологические и двигательные нарушения [249]. С другой стороны, инъекции не всегда могут приводить к развитию патологий

ЦНС [250, 251], что, вероятно, связано с низкой концентрацией вводимых фибрилл или со слабой иннервацией места инъекции. В пользу данной гипотезы говорит тот факт, что кишечные симптомы, такие как запор [252–254] и некоторые воспалительные заболевания кишечника [255–257], часто развиваются за несколько лет до появления моторных симптомов у пациентов и значительно повышают риск развития заболевания.

Подтверждает гипотезу Браака также и то, что у части пациентов с болезнью Паркинсона обнаруживаются накопления альфа-синуклеина в тканях желудка и кишечника за 5–8 лет до появления двигательных симптомов [258–260]. Кроме того, прогрессирование болезни Паркинсона может стимулироваться пероральным и внутривнутрибрюшинным введением токсинов. Так, одним из факторов риска возникновения болезни Паркинсона считается гербицид паракват, ускоряющий скорость фибриллизации синуклеина и увеличивающий количество агрегированного альфа-синуклеина в мозге мышей [261]. При введении параквата крысам неправильно свернутый альфа-синуклеин обнаруживается в некоторых нервных тканях, а затем у животных развиваются симптомы паркинсонизма [262, 263].

Одним из мест воздействия токсинов также могут быть энтероэндокринные клетки, которые обильно иннервируются и экспрессируют альфа-синуклеин [264].

Согласно систематическому обзору, выполненному 5 лет назад, изменения состава микробиоты при болезни Паркинсона сильно зависят от продолжительности заболевания, места проживания, а также возраста и пола пациентов. В большинстве исследований отмечают общее уменьшение разнообразия микробных таксонов, увеличение относительной численности родов *Verrucomicrobiaceae* и *Akkermansia*, а также уменьшение представителей рода *Prevotellaceae* [265]. Из-за изменения состава микробиоты у пациентов с болезнью Паркинсона происходит снижение содержания короткоцепочечных жирных кислот и повышение концентрации эндотоксинов, коррелирующие с ухудшением моторных и немоторных симптомов. Кроме того, при заболевании увеличивается отложение альфа-синуклеина в тканях желудочно-кишечного тракта [266].

Таким образом, несмотря на довольно противоречивую информацию, есть достаточные основания считать, что сам кишечник и обитающие в нем микроорганизмы действительно могут играть важную роль в возникновении болезни Паркинсона. Воздействие на кишечную микробиоту может быть одним из способов профилактики и терапии этого заболевания. В частности, согласно клиническим исследованиям, трансплантация фекальной микробиоты улучшает двигательные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона [267–269].

Наиболее интересны аспекты, связанные с исследованием роли микробиоты в возникновении прионных заболеваний, особенно их инфекционных форм. Процесс заражения инфекционными формами прионов включает их попадание в желудочно-кишечный тракт и, следовательно, прямое взаимодействие с микроорганизмами, содержащимися в нем (Рис. 3).

Основной особенностью патологических инфекционных форм прионного белка является их чрезвычайно высокая стабильность, в том числе к действию протеолитических ферментов [270, 271]. Благодаря этой особенности такие формы прионного белка не подвергаются протеолитическому расщеплению и сохраняют свою инфекционность при прохождении через желудочно-кишечный тракт [272, 273]. Однако нельзя исключить, что протеиназы некоторых микроорганизмов способны разрушать даже

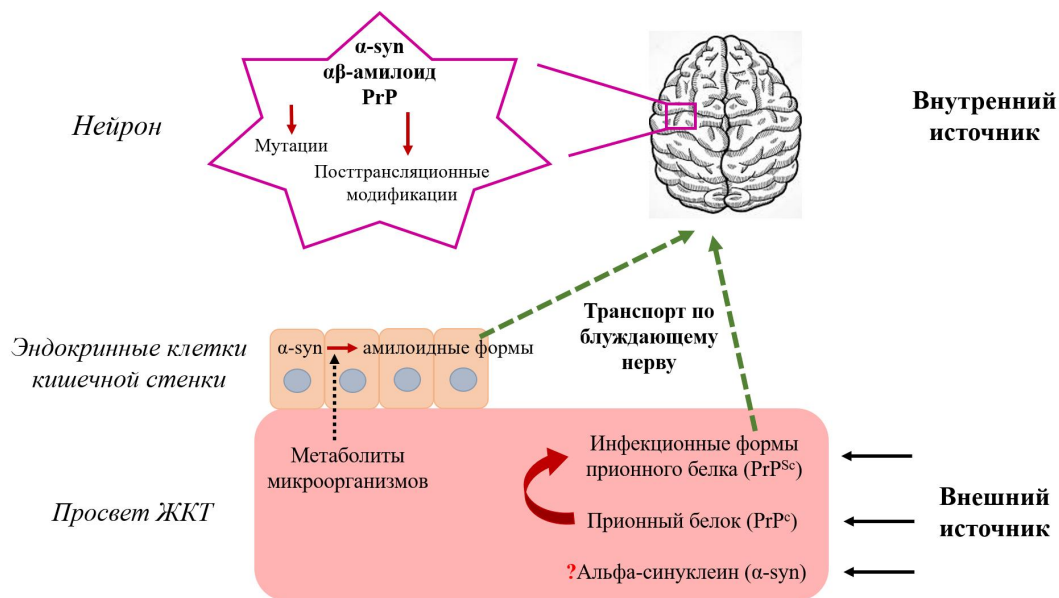


Рис. 3. Роль микроорганизмов желудочно-кишечного тракта в возникновении синуклеинопатий и прионных заболеваний.

стабильные формы прионного белка, снижая тем самым их инфекционность. Противоположное воздействие могут оказывать бактериальные шаперонины, появляющиеся в кишечнике при автолизе микроорганизмов. Образование под воздействием бактериальных шаперонинов (в частности, GroE) небольших сферических частиц из молекул прионного белка [227] может способствовать проникновению этого инфекционного агента из кишечника в ЦНС. Предполагается, что из кишечника прионные частицы интернализируются М-клетками и распространяются через лимфоидные ткани и периферическую нервную систему, попадая в ЦНС [274]. Функция М-клеток, являющихся специализированными эпителиальными клетками, заключается в связывании антигенов и их транспортировке к лимфоцитам. На количество М-клеток влияют микроорганизмы кишечника и воспалительные процессы. В частности, когда содержание *Salmonella sp.* возрастает, то количество М-клеток также увеличивается [274]. При увеличении числа М-клеток возрастает поглощение прионов из просвета кишечника, повышая тем самым восприимчивость к прионным заболеваниям у мышей [275]. Приведенные, к сожалению, немногочисленные данные показывают, что микроорганизмы кишечника могут оказывать непосредственное воздействие как на сами инфекционные прионные частицы, так и на клетки, отвечающие за их транспорт в нервные ткани. Следовательно, изменение микробиоты кишечника может влиять на восприимчивость к прионным заболеваниям.

Существует также целый ряд наблюдений об изменении микробиоты у животных, зараженных прионными инфекциями. Так, был существенно изменен состав микробиоты у оленей при хронической губчатой энцефалопатии [276] и у мышей, экспериментально зараженных прионной инфекцией [277]. У мышей нарушение микробиоты приводило к

изменению метаболома кишечника, а также увеличению проницаемости стенок кишечника и его воспалению [277]. Однако в этих случаях трудно сделать однозначный вывод о причинно-следственных связях микробиоты и развития нейродегенеративных заболеваний, поскольку не только микроорганизмы могли стимулировать развитие болезни, но и само заболевание могло привести к изменению микробиоты.

Интересны также наблюдения об участии микробиоты в контроле функционирования микроглии в ЦНС [278]. При инфицировании ЦНС прионами происходит активация микроглии, выполняющей защитную функцию за счет способности поглощать апоптотические клетки. При дефиците микроглии у мышей со стерильным кишечником заражение инфекционными прионами происходит более эффективно [279]. Однако существуют и противоположные данные. Так, при заражении мышей со стерильным кишечником инфекционными прионами наблюдалось более длительное время их выживания [280, 281), а в других экспериментах микробиота не влияла на развитие болезни [282].

Очевидно, что взаимосвязь микробиоты и развития прионных заболеваний существует, но молекулярные механизмы этой взаимосвязи еще очень мало изучены. Возможно, что именно микробиота влияет не только на эффективность проникновения инфекционных прионов в организм, но и на возможность межвидовой передачи инфекции.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре данные показывают, что несмотря на огромное количество работ, посвященных причинам возникновения нейродегенеративных заболеваний амилоидной природы, однозначного понимания роли амилоидогенных белков в этих загадочных патологиях все еще нет. Даже основной вопрос о том, являются ли амилоидные фибриллы спасением от нейродегенерации или ее главной причиной, все еще открыт. Именно такое недопонимание механизмов амилоидных патологий является главной причиной отсутствия явных успехов в их профилактике и лечении. На наш взгляд, некоторые аспекты, которые наиболее подробно рассмотрены в обзоре, являются наиболее перспективными направлениями дальнейших исследований, а именно, пост-трансляционные модификации амилоидных белков, их взаимодействие с белками-партнерами, а также роль желудочно-кишечного тракта и обитающих в нем микроорганизмов в развитии амилоидных нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 24-44-20003, <https://rscf.ru/project/24-44-20003/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murphy, M.P., and LeVine, H. (2010) Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide, *Journal of Alzheimer's Disease*, **19**, 311–323.
2. Agorogiannis, E.I., Agorogiannis, G.I., Papadimitriou, A., and Hadjigeorgiou, G.M. (2004) Protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **30**, 215–224.
3. Breijych, Z., and Karaman, R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment, *Molecules*, **25**, 5789.
4. Shi, M., Chu, F., Zhu, F., and Zhu, J. (2022) Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, 870517.
5. Penke, B., Szucs, M., and Bogár, F. (2023) New Pathways Identify Novel Drug Targets for the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 5383.
6. Gulisano, W., Maugeri, D., Baltrons, M. A., Fà, M., Amato, A., Palmeri, A., D'Adamio, L., Grassi, C., Devanand, D. P., Honig, L. S., Puzzo, D., and Arancio, O. (2018) Role of Amyloid- β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade, *Journal of Alzheimer's Disease*, **64**, S611–S631.
7. Zhang, Y., Chen, H., Li, R., Sterling, K., and Song, W. (2023) Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, 248.
8. Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M.S., and Bloem, B.R. (2018) The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic, *Journal of Parkinson's Disease*, **8**, S3–S8.
9. Marras, C., Beck, J.C., Bower, J.H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G.W., Abbott, R.D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., Tanner, C. M., and Parkinson's Foundation P4 Group. (2018) Prevalence of Parkinson's disease across North America, *NJP Parkinsons Disease*, **4**, 21.
10. Patel, T., and Chang, F. (2015) Practice recommendations for Parkinson's disease: Assessment and management by community pharmacists, *Canadian Pharmacists Journal*, **148**, 142–149.
11. Henderson, M.X., Trojanowski, J.Q., and Lee, V.M.-Y. (2019) α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies, *Neuroscience Letters*, **709**, 134316.
12. Fields, C.R., Bengoa-Vergniory, N., and Wade-Martins, R. (2019) Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**, 299.
13. Sian-Hulsmann, J., Monoranu, C., Strobel, S., and Riederer, P. (2015) Lewy Bodies: A Spectator or Salient Killer? *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, **14**, 947–955.
14. Prusiner, S.B. (1998) Prions, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 13363–13383.
15. Scheckel, C., and Aguzzi, A. (2018) Prions, prionoids and protein misfolding disorders, *Nature Reviews Genetics*, **19**, 405–418.
16. Huang, Z., Gabriel, J.M., Baldwin, M.A., Fletterick, R.J., Prusiner, S.B., and Cohen, F.E. (1994) Proposed three-dimensional structure for the cellular prion protein, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 7139–7143.
17. Pan, K.M., Baldwin, M., Nguyen, J., Gasset, M., Serban, A., Groth, D., Mehlhorn, I., Huang, Z., Fletterick, R.J., and Cohen, F.E. (1993) Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 10962–10966.
18. Herms, J., Tings, T., Gall, S., Madlung, A., Giese, A., Siebert, H., Schürmann, P., Windl, O., Brose, N., and Kretzschmar, H. (1999) Evidence of presynaptic location and function of the prion protein, *Journal of Neuroscience*, **19**, 8866–8875.

19. Bendheim, P.E., Brown, H.R., Rudelli, R.D., Scala, L.J., Goller, N.L., Wen, G.Y., Kascsak, R.J., Cashman, N.R., and Bolton, D.C. (1992) Nearly ubiquitous tissue distribution of the scrapie agent precursor protein, *Neurology*, **42**, 149–156.
20. Wulf, M.-A., Senatore, A., and Aguzzi, A. (2017) The biological function of the cellular prion protein: an update, *BMC Biology*, **15**, 34.
21. Borchelt, D.R., Koliatsos, V.E., Guarnieri, M., Pardo, C.A., Sisodia, S.S., and Price, D.L. (1994) Rapid anterograde axonal transport of the cellular prion glycoprotein in the peripheral and central nervous systems, *Journal of Biological Chemistry*, **269**, 14711–4.
22. Haeblerlé, A.M., Ribaut-Barassin, C., Bombarde, G., Mariani, J., Hunsmann, G., Grassi, J., and Bailly, Y. (2000) Synaptic prion protein immuno-reactivity in the rodent cerebellum, *Microscopy Research and Technique*, **50**, 66–75.
23. Moya, K.L., Hässig, R., Créminon, C., Laffont, I., and Di Giamberardino, L. (2004) Enhanced detection and retrograde axonal transport of PrP^c in peripheral nerve, *Journal of Neurochemistry*, **88**, 155–160.
24. Um, J.W., Nygaard, H.B., Heiss, J.K., Kostylev, M.A., Stagi, M., Vortmeyer, A., Wisniewski, T., Gunther, E.C., and Strittmatter, S.M. (2012) Alzheimer amyloid- β oligomer bound to post-synaptic prion protein activates Fyn to impair neurons, *Nature Neuroscience*, **15**, 1227–1235.
25. Carulla, P., Bribián, A., Rangel, A., Gavín, R., Ferrer, I., Caelles, C., Del Río, J.A., and Llorens, F. (2011) Neuroprotective role of PrP^C against kainate-induced epileptic seizures and cell death depends on the modulation of JNK3 activation by GluR6/7-PSD-95 binding, *Molecular Biology of the Cell*, **22**, 3041–3054.
26. Carulla, P., Llorens, F., Matamoros-Angles, A., Aguilar-Calvo, P., Espinosa, J.C., Gavín, R., Ferrer, I., Legname, G., Torres, J.M., and del Río, J.A. (2015) Involvement of PrP(C) in kainate-induced excitotoxicity in several mouse strains, *Scientific Reports*, **5**, 11971.
27. Harris, D.A. (1999) Cellular biology of prion diseases, *Clinical Microbiology Reviews*, **12**, 429–444.
28. Slapšak, U., Salzano, G., Amin, L., Abskharon, R.N.N., Ilc, G., Zupančič, B., Biljan, I., Plavec, J., Giachin, G., and Legname, G. (2016) The N Terminus of the Prion Protein Mediates Functional Interactions with the Neuronal Cell Adhesion Molecule (NCAM) Fibronectin Domain, *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 21857–21868.
29. Vassallo, N., and Herms, J. (2003) Cellular prion protein function in copper homeostasis and redox signalling at the synapse, *Journal of Neurochemistry*, **86**, 538–544.
30. Cingaram, P.K.R., Nyeste, A., Dondapati, D.T., Fodor, E., and Welker, E. (2015) Prion Protein Does Not Confer Resistance to Hippocampus-Derived Zpl Cells against the Toxic Effects of Cu²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺ and Co²⁺ Not Supporting a General Protective Role for PrP in Transition Metal Induced Toxicity, *PLoS One*, **10**, e0139219.
31. Gasperini, L., Meneghetti, E., Pastore, B., Benetti, F., and Legname, G. (2015) Prion protein and copper cooperatively protect neurons by modulating NMDA receptor through S-nitrosylation, *Antioxidants & Redox Signaling*, **22**, 772–784.
32. Dibner, C., Schibler, U., and Albrecht, U. (2010) The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks, *Annual Review of Physiology*, **72**, 517–549.
33. Roguski, A., and Gill, A.C. (2017) The Role of the Mammalian Prion Protein in the Control of Sleep, *Pathogens*, **6**, 58.
34. Bremer, J., Baumann, F., Tiberi, C., Wessig, C., Fischer, H., Schwarz, P., Steele, A.D., Toyka, K.V, Nave, K.-A., Weis, J., and Aguzzi, A. (2010) Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance, *Nature Neuroscience*, **13**, 310–318.

35. Küffer, A., Lakkaraju, A.K.K., Mogha, A., Petersen, S.C., Airich, K., Doucerain, C., Marpakwar, R., Bakirci, P., Senatore, A., Monnard, A., Schiavi, C., Nuvolone, M., Grosshans, B., Hornemann, S., Bassilana, F., Monk, K. R., and Aguzzi, A. (2016) The prion protein is an agonistic ligand of the G protein-coupled receptor Adgrg, *Nature*, **536**, 464–468.
36. Stroylova, Y.Y., Kiselev, G.G., Schmalhausen, E.V., and Muronetz, V.I. (2014) Prions and chaperones: friends or foes? *Biochemistry (Mosc)*, **79**, 761–775.
37. Muronetz, V.I., Melnikova, A.K., Seferbekova, Z.N., Barinova, K.V., and Schmalhausen, E.V. (2017) Glycation, Glycolysis, and Neurodegenerative Diseases: Is There Any Connection? *Biochemistry (Mosc)*, **82**, 874–886.
38. Li, N.-M., Liu, K.-F., Qiu, Y.-J., Zhang, H.-H., Nakanishi, H., and Qing, H. (2019) Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of Alzheimer's disease pathogenesis, *Neural Regeneration Research*, **14**, 658–665.
39. Stefanis, L. (2012) α -Synuclein in Parkinson's disease, *Cold Spring Harb Perspect Med*, **2**, a009399.
40. Bernardi, L., and Bruni, A.C. (2019) Mutations in Prion Protein Gene: Pathogenic Mechanisms in C-Terminal vs. N-Terminal Domain, a Review, *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 3006.
41. An, D., and Xu, Y. (2024) Environmental risk factors provoke new thinking for prevention and treatment of dementia with Lewy bodies, *Heliyon*, **10**, e30175.
42. Lee, S., and Kovacs, G.G. (2024) The Irony of Iron: The Element with Diverse Influence on Neurodegenerative Diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, 4269.
43. Huang, M., Zhang, Y., and Liu, X. (2024) The mechanism of cuproptosis in Parkinson's disease, *Ageing Research Reviews*, **95**, 102214.
44. Atwood, C.S., Scarpa, R.C., Huang, X., Moir, R.D., Jones, W.D., Fairlie, D.P., Tanzi, R.E., and Bush, A.I. (2000) Characterization of copper interactions with alzheimer amyloid beta peptides: identification of an attomolar-affinity copper binding site on amyloid beta1-42, *Journal of Neurochemistry*, **75**, 1219–1233.
45. Istrate, A.N., Kozin, S.A., Zhokhov, S.S., Mantsyzov, A.B., Kechko, O.I., Pastore, A., Makarov, A.A., and Polshakov, V.I. (2016) Interplay of histidine residues of the Alzheimer's disease A β peptide governs its Zn-induced oligomerization, *Scientific Reports*, **6**, 21734.
46. Curtain, C. C., Ali, F., Volitakis, I., Cherny, R.A., Norton, R.S., Beyreuther, K., Barrow, C.J., Masters, C.L., Bush, A.I., and Barnham, K.J. (2001) Alzheimer's disease amyloid-beta binds copper and zinc to generate an allosterically ordered membrane-penetrating structure containing superoxide dismutase-like subunits, *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 20466–20473.
47. Kechko, O.I., Adzhubei, A.A., Tolstova, A.P., Indeykina, M.I., Popov, I.A., Zhokhov, S.S., Gnuchev, N.V., Mitkevich, V.A., Makarov, A.A., and Kozin, S.A. (2023) Molecular Mechanism of Zinc-Dependent Oligomerization of Alzheimer's Amyloid- β with Taiwan (D7H) Mutation, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 11241.
48. Kozin, S.A. (2023) Role of Interaction between Zinc and Amyloid Beta in Pathogenesis of Alzheimer's Disease, *Biochemistry (Mosc)*, **88**, S75–S87.
49. Huang, H., Lou, X., Hu, B., Zhou, Z., Chen, J., and Tian, Y. (2019) A comprehensive study on the generation of reactive oxygen species in Cu-A β -catalyzed redox processes, *Free Radical Biology and Medicine*, **135**, 125–131.
50. Moons, R., Konijnenberg, A., Mensch, C., Van Elzen, R., Johannessen, C., Maudsley, S., Lambair, A.-M., and Sobott, F. (2020) Metal ions shape α -synuclein, *Scientific Reports*, **10**, 16293.
51. Byrd, E.J., Wilkinson, M., Radford, S.E., and Sobott, F. (2023) Taking Charge: Metal Ions Accelerate Amyloid Aggregation in Sequence Variants of α -Synuclein, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, **34**, 493–504.

52. Legname, G. (2023) Copper coordination modulates prion conversion and infectivity in mammalian prion proteins, *Prion*, **17**, 1–6.
53. Tsiroulnikov, K., Rezaei, H., Dalgalarondo, M., Chobert, J.-M., Grosclaude, J., and Haertlé, T. (2006) Cu(II) induces small-size aggregates with amyloid characteristics in two alleles of recombinant ovine prion proteins, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1764**, 1218–1226.
54. Doig, A.J., and Derreumaux, P. (2015) Inhibition of protein aggregation and amyloid formation by small molecules, *Current Opinion in Structural Biology*, **30**, 50–56.
55. Mehrazma, B., Opare, S., Petoyan, A., and Rauk, A. (2018) d-Amino Acid Pseudopeptides as Potential Amyloid-Beta Aggregation Inhibitors, *Molecules*, **23**, 2387.
56. Hayden, E.Y., Yamin, G., Beroukhim, S., Chen, B., Kibalchenko, M., Jiang, L., Ho, L., Wang, J., Pasinetti, G.M., and Teplow, D.B. (2015) Inhibiting amyloid β -protein assembly: Size-activity relationships among grape seed-derived polyphenols, *Journal of Neurochemistry*, **135**, 416–430.
57. Blázquez-Sánchez, M.T., de Matos, A.M., and Rauter, A.P. (2017) Exploring Anti-Prion Glyco-Based and Aromatic Scaffolds: A Chemical Strategy for the Quality of Life, *Molecules*, **22**, 864.
58. Ngoungoure, V.L.N., Schluesener, J., Moundipa, P.F., and Schluesener, H. (2015) Natural polyphenols binding to amyloid: a broad class of compounds to treat different human amyloid diseases, *Molecular Nutrition & Food Research*, **59**, 8–20.
59. Sgarbossa, A. (2012) Natural biomolecules and protein aggregation: emerging strategies against amyloidogenesis, *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 17121–17137.
60. Porat, Y., Abramowitz, A., and Gazit, E. (2006) Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism, *Chemical Biology & Drug Design*, **67**, 27–37.
61. Zanyatkin, I., Stroylova, Y., Tishina, S., Stroylov, V., Melnikova, A., Haertle, T., and Muronetz, V. (2017) Inhibition of Prion Propagation by 3,4-Dimethoxycinnamic Acid, *Phytotherapy Research*, **31**, 1046–1055.
62. Muronetz, V.I., Barinova, K., Kudryavtseva, S., Medvedeva, M., Melnikova, A., Sevostyanova, I., Semenyuk, P., Stroylova, Y., and Sova, M. (2020) Natural and Synthetic Derivatives of Hydroxycinnamic Acid Modulating the Pathological Transformation of Amyloidogenic Proteins, *Molecules*, **25**, 4647.
63. Medvedeva, M., Barinova, K., Melnikova, A., Semenyuk, P., Kolmogorov, V., Gorelkin, P., Erofeev, A., and Muronetz, V. (2020) Naturally occurring cinnamic acid derivatives prevent amyloid transformation of alpha-synuclein, *Biochimie*, **170**, 128–139.
64. Tishina, S.A., Stroylov, V.S., Zanyatkin, I.A., Melnikova, A.K., Muronetz, V.I., and Stroylova, Y.Yu. (2017) Cinnamic acid derivatives as the potential modulators of prion aggregation, *Mendeleev Communications*, **27**, 493–494.
65. Konstantinova, A., Stroylov, V., Pozdyshev, D., Sova, M., Ali Akbar, S., Muronetz, V., and Stroylova, Y. (2023) Substituted cinnamides: Characterization of non-toxic inhibitors of alpha-synuclein aggregation, *Mendeleev Communications*, **33**, 334–336.
66. Hamaguchi, T., Ono, K., Murase, A., and Yamada, M. (2009) Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway, *The American Journal of Pathology*, **175**, 2557–2565.
67. Yang, F., Lim, G.P., Begum, A.N., Ubeda, O.J., Simmons, M.R., Ambegaokar, S.S., Chen, P.P., Kaye, R., Glabe, C.G., Frautschy, S.A., and Cole, G.M. (2005) Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo, *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 5892–5901.
68. Rivière, C., Richard, T., Quentin, L., Krisa, S., Mérillon, J.-M., and Monti, J.-P. (2007) Inhibitory activity of stilbenes on Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 1160–1167.

69. Jagota, S., and Rajadas, J. (2012) Effect of phenolic compounds against A β aggregation and A β -induced toxicity in transgenic *C. elegans*, *Neurochemical Research*, **37**, 40–48.
70. Bennhold, H. (1922) Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot, *Munchener Medizinische Wochenschrift*, **69**, 1537–1538.
71. Caughey, B., Ernst, D., and Race, R.E. (1993) Congo red inhibition of scrapie agent replication, *Journal of Virology*, **67**, 6270–6272.
72. Tschopp, T.B., Baumgartner, H.R., and Studer, A. (1971) Effect of congo red on blood platelets and leucocytes of rabbits and cats, *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, **26**, 488–492.
73. Zenser, T.V, Lakshmi, V.M., and Davis, B.B. (1998) N-glucuronidation of benzidine and its metabolites. Role in bladder cancer, *Drug Metabolism & Disposition*, **26**, 856–859.
74. Demaimay, R., Harper, J., Gordon, H., Weaver, D., Chesebro, B., and Caughey, B. (1998) Structural Aspects of Congo Red as an Inhibitor of Protease-Resistant Prion Protein Formation, *Journal of Neurochemistry*, **71**, 2534–2541.
75. Chainani-Wu, N. (2003) Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*), *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **9**, 161–168.
76. Ganiger, S., Malleshappa, H.N., Krishnappa, H., Rajashekhar, G., Ramakrishna Rao, V., and Sullivan, F. (2007) A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats, *Food and Chemical Toxicology*, **45**, 64–69.
77. Caughey, B., Raymond, L.D., Raymond, G.J., Maxson, L., Silveira, J., and Baron, G.S. (2003) Inhibition of Protease-Resistant Prion Protein Accumulation In Vitro by Curcumin, *Journal of Virology*, **77**, 5499–5502.
78. Gerber, R., Tahiri-Alaoui, A., Hore, P. J., and James, W. (2007) Oligomerization of the Human Prion Protein Proceeds via a Molten Globule Intermediate, *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 6300–6307.
79. Hafner-Bratkovič, I., Gašperšič, J., Šmid, L.M., Bresjanac, M., and Jerala, R. (2008) Curcumin binds to the α -helical intermediate and to the amyloid form of prion protein – a new mechanism for the inhibition of PrP(Sc) accumulation, *Journal of Neurochemistry*, **104**, 1553–1564.
80. Lin, C.-F., Yu, K.-H., Jheng, C.-P., Chung, R., and Lee, C.-I. (2013) Curcumin Reduces Amyloid Fibrillation of Prion Protein and Decreases Reactive Oxidative Stress, *Pathogens*, **2**, 506–519.
81. Sinjari, B., Pizzicannella, J., D'Aurora, M., Zappacosta, R., Gatta, V., Fontana, A., Trubiani, O., and Diomedea, F. (2019) Curcumin/Liposome Nanotechnology as Delivery Platform for Anti-inflammatory Activities via NF κ B/ERK/pERK Pathway in Human Dental Pulp Treated With 2-HydroxyEthyl MethAcrylate (HEMA), *Frontiers in Physiology*, **10**, 663.
82. Debnath, S., Saloum, D., Dolai, S., Sun, C., Averick, S., Raja, K., and Fata, J. (2013) Dendrimer-Curcumin Conjugate: A Water Soluble and Effective Cytotoxic Agent Against Breast Cancer Cell Lines, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **13**, 1531–1539.
83. Muronetz, V., Asryants, R., Semenyuk, P., Schmalhausen, E., and Saso, L. (2014) Hydrophobic Plant Antioxidants. Preparation of Nanoparticles and their Application for Prevention of Neurodegenerative Diseases. Review and Experimental Data, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **14**, 2520–2528.
84. Ghalandarlaki, N., Alizadeh, A. M., and Ashkani-Esfahani, S. (2014) Nanotechnology-Applied Curcumin for Different Diseases Therapy, *BioMed Research International*, **2014**, 1–23.
85. Medvedeva, M., Kitsilovskaya, N., Stroylova, Y., Sevostyanova, I., Saboury, A. A., and Muronetz, V. (2022) Hydroxycinnamic Acid Derivatives from Coffee Extracts Prevent Amyloid Transformation of Alpha-Synuclein, *Biomedicines*, **10**, 2255.
86. Stewart, L. R., White, A. R., Jobling, M. F., Needham, B. E., Maher, F., Thyer, J., Beyreuther, K., Masters, C. L., Collins, S. J., and Cappai, R. (2001) Involvement of the 5-lipoxygenase pathway in the neurotoxicity of the prion peptide PrP106-126, *Journal of Neuroscience Research*, **65**, 565–572.

87. Ojha, B., Liu, H., Dutta, S., Rao, P. P. N., Wojcikiewicz, E. P., and Du, D. (2013) Poly(4-styrenesulfonate) as an inhibitor of A β 40 amyloid fibril formation, *The Journal of Physical Chemistry B*, **117**, 13975–13984.
88. Semenyuk, P.I., Moiseeva, E.V, Stroylova, Y.Y., Lotti, M., Izumrudov, V.A., and Muronetz, V.I. (2015) Sulfated and sulfonated polymers are able to solubilize efficiently the protein aggregates of different nature, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **567**, 22–29.
89. Klajnert, B., Cortijo-Arellano, M., Bryszewska, M., and Cladera, J. (2006) Influence of heparin and dendrimers on the aggregation of two amyloid peptides related to Alzheimer's and prion diseases, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **339**, 577–582.
90. Supattapone, S., Wille, H., Uyechi, L., Safar, J., Tremblay, P., Szoka, F. C., Cohen, F.E., Prusiner, S.B., and Scott, M.R. (2001) Branched polyamines cure prion-infected neuroblastoma cells, *Journal of Virology*, **75**, 3453–3461.
91. Heegaard, P.M.H., Boas, U., and Otzen, D.E. (2007) Dendrimer effects on peptide and protein fibrillation, *Macromolecular Bioscience*, **7**, 1047–1059.
92. Supattapone, S., Nguyen, H.O., Cohen, F.E., Prusiner, S.B., and Scott, M.R. (1999) Elimination of prions by branched polyamines and implications for therapeutics, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 14529–14534.
93. Solassol, J., Crozet, C., Perrier, V., Leclaire, J., Béranger, F., Caminade, A.-M., Meunier, B., Dormont, D., Majoral, J.-P., and Lehmann, S. (2004) Cationic phosphorus-containing dendrimers reduce prion replication both in cell culture and in mice infected with scrapie, *Journal of General Virology*, **85**, 1791–1799.
94. Klajnert, B., Cortijo-Arellano, M., Cladera, J., Majoral, J.-P., Caminade, A.-M., and Bryszewska, M. (2007) Influence of phosphorus dendrimers on the aggregation of the prion peptide PrP 185–208, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **364**, 20–25.
95. Jackson, K.S., Yeom, J., Han, Y., Bae, Y., and Ryou, C. (2013) Preference toward a polylysine enantiomer in inhibiting prions, *Amino Acids*, **44**, 993–1000.
96. Neelov, I.M., Janaszewska, A., Klajnert, B., Bryszewska, M., Makova, N.Z., Hicks, D., Pearson, H.A., Vlasov, G.P., Ilyash, M.Y., Vasilev, D.S., Dubrovskaya, N.M., Tumanova, N.L., Zhuravin, I.A., Turner, A.J., and Nalivaeva, N.N. (2013) Molecular properties of lysine dendrimers and their interactions with A β -peptides and neuronal cells, *Current Medicinal Chemistry*, **20**, 134–143.
97. Klajnert, B., Appelhans, D., Komber, H., Morgner, N., Schwarz, S., Richter, S., Brutschy, B., Ionov, M., Tonkikh, A. K., Bryszewska, M., and Voit, B. (2008) The influence of densely organized maltose shells on the biological properties of poly(propylene imine) dendrimers: new effects dependent on hydrogen bonding, *Chemistry*, **14**, 7030–7041.
98. Fischer, M., Appelhans, D., Schwarz, S., Klajnert, B., Bryszewska, M., Voit, B., and Rogers, M. (2010) Influence of surface functionality of poly(propylene imine) dendrimers on protease resistance and propagation of the scrapie prion protein, *Biomacromolecules*, **11**, 1314–1325.
99. Sorokina, S.A., and Shifrina, Z.B. (2022) Dendrimers as Antiamyloid Agents, *Pharmaceutics*, **14**, 760.
100. Wasiak, T., Ionov, M., Nieznanski, K., Nieznanska, H., Klementieva, O., Granell, M., Cladera, J., Majoral, J.-P., Caminade, A.M., and Klajnert, B. (2012) Phosphorus dendrimers affect Alzheimer's (A β 1–28) peptide and MAP-Tau protein aggregation, *Molecular Pharmaceutics*, **9**, 458–469.
101. Klementieva, O., Benseny-Cases, N., Gella, A., Appelhans, D., Voit, B., and Cladera, J. (2011) Dense shell glycodendrimers as potential nontoxic anti-amyloidogenic agents in Alzheimer's disease. Amyloid-dendrimer aggregates morphology and cell toxicity, *Biomacromolecules*, **12**, 3903–3909.

102. Milowska, K., Grochowina, J., Katir, N., El Kadib, A., Majoral, J.-P., Bryszewska, M., and Gabryelak, T. (2013) Viologen-Phosphorus Dendrimers Inhibit α -Synuclein Fibrillation, *Molecular Pharmaceutics*, **10**, 1131–1137.
103. Milowska, K., Malachowska, M., and Gabryelak, T. (2011) PAMAM G4 dendrimers affect the aggregation of α -synuclein, *International Journal of Biological Macromolecules*, **48**, 742–746.
104. Rekas, A., Lo, V., Gadd, G. E., Cappai, R., and Yun, S.I. (2009) PAMAM dendrimers as potential agents against fibrillation of alpha-synuclein, a Parkinson's disease-related protein, *Macromolecular Bioscience*, **9**, 230–238.
105. Klajnert, B., Cortijo-Arellano, M., Cladera, J., and Bryszewska, M. (2006) Influence of dendrimer's structure on its activity against amyloid fibril formation, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **345**, 21–28.
106. Heegaard, P.M.H., Pedersen, H.G., Flink, J., and Boas, U. (2004) Amyloid aggregates of the prion peptide PrP106-126 are destabilised by oxidation and by the action of dendrimers, *FEBS Letters*, **577**, 127–133.
107. Sorokina, S.A., Stroylova, Y.Yu., Tishina, S.A., Shifrina, Z.B., and Muronetz, V.I. (2019) Promising anti-amyloid behavior of cationic pyridylphenylene dendrimers: Role of structural features and mechanism of action, *European Polymer Journal*, **116**, 20–29.
108. Sorokina, S., Semenyuk, P., Stroylova, Yu., Muronetz, V., and Shifrina, Z. (2017) Complexes between cationic pyridylphenylene dendrimers and ovine prion protein: do hydrophobic interactions matter? *RSC Advances*, **7**, 16565–16574.
109. Sorokina, S.A., Stroylova, Y.Yu., Shifrina, Z.B., and Muronetz, V.I. (2016) Disruption of Amyloid Prion Protein Aggregates by Cationic Pyridylphenylene Dendrimers, *Macromolecular Bioscience*, **16**, 266–275.
110. Smith, D.G., Cappai, R., and Barnham, K.J. (2007) The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1768**, 1976–1990.
111. Yagi-Utsumi, M., Tanaka, T., Otsubo, Y., Yamashita, A., Yoshimura, S., Nishida, M., and Kato, K. (2021) Cold Atmospheric Plasma Modification of Amyloid β , *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 3116.
112. Neddens, J., Temmel, M., Flunkert, S., Kerschbaumer, B., Hoeller, C., Loeffler, T., Niederkofler, V., Daum, G., Attems, J., and Hutter-Paier, B. (2018) Phosphorylation of different tau sites during progression of Alzheimer's disease, *Acta Neuropathologica Communications*, **6**, 52.
113. Rawat, P., Sehar, U., Bisht, J., Selman, A., Culberson, J., and Reddy, P.H. (2022) Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 12841.
114. Balmik, A.A., and Chinnathambi, S. (2021) Methylation as a key regulator of Tau aggregation and neuronal health in Alzheimer's disease, *Cell Communication and Signaling*, **19**, 51.
115. Losev, Y., Frenkel-Pinter, M., Abu-Hussien, M., Viswanathan, G.K., Elyashiv-Revivo, D., Gerles, R., Khalaila, I., Gazit, E., and Segal, D. (2021) Differential effects of putative N-glycosylation sites in human Tau on Alzheimer's disease-related neurodegeneration, *Cellular and Molecular Life Sciences*, **78**, 2231–2245.
116. Yin, X., Li, Y., Fan, X., Huang, F., Qiu, Y., Zhao, C., Zhou, Z., Gu, Q., Xia, L., Bao, J., Wang, X., Liu, F., and Qian, W. (2022) SIRT1 deficiency increases O-GlcNAcylation of tau, mediating synaptic tauopathy, *Molecular Psychiatry*, **27**, 4323–4334.
117. Giasson, B.I., Duda, J.E., Murray, I.V., Chen, Q., Souza, J.M., Hurtig, H.I., Ischiropoulos, H., Trojanowski, J.Q., and Lee, V.M. (2000) Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions, *Science*, **290**, 985–989.

118. Gao, H.-M., Kotzbauer, P.T., Uryu, K., Leight, S., Trojanowski, J.Q., and Lee, V.M.-Y. (2008) Neuroinflammation and oxidation/nitration of alpha-synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration, *Journal of Neuroscience*, **28**, 7687–98.
119. Hodara, R., Norris, E.H., Giasson, B.I., Mishizen-Eberz, A.J., Lynch, D.R., Lee, V.M.-Y., and Ischiropoulos, H. (2004) Functional consequences of alpha-synuclein tyrosine nitration: diminished binding to lipid vesicles and increased fibril formation, *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 47746–47753.
120. Liu, Y., Qiang, M., Wei, Y., and He, R. (2011) A novel molecular mechanism for nitrated alpha-synuclein-induced cell death, *Journal of Molecular Cell Biology*, **3**, 239–249.
121. Yu, Z., Xu, X., Xiang, Z., Zhou, J., Zhang, Z., Hu, C., and He, C. (2010) Nitrated alpha-synuclein induces the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of rats, *PLoS One*, **5**, e9956.
122. Souza, J.M., Giasson, B.I., Chen, Q., Lee, V.M., and Ischiropoulos, H. (2000) Dityrosine cross-linking promotes formation of stable alpha-synuclein polymers. Implication of nitritative and oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative synucleinopathies, *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 18344–18349.
123. Guerrero, E., Vasudevaraju, P., Hegde, M.L., Britton, G.B., and Rao, K.S. (2013) Recent advances in α -synuclein functions, advanced glycation, and toxicity: implications for Parkinson's disease, *Molecular Neurobiology*, **47**, 525–536.
124. Kawahata, I., Finkelstein, D.I., and Fukunaga, K. (2022) Pathogenic Impact of α -Synuclein Phosphorylation and Its Kinases in α -Synucleinopathies, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 6216.
125. Matsui, H., Ito, S., Matsui, H., Ito, J., Gabdulkaev, R., Hirose, M., Yamanaka, T., Koyama, A., Kato, T., Tanaka, M., Uemura, N., Matsui, N., Hirokawa, S., Yoshihama, M., Shimozawa, A., Kubo, S.-I., Iwasaki, K., Hasegawa, M., Takahashi, R., Hirai, K., Kakita, A., and Onodera, O. (2023) Phosphorylation of α -synuclein at T64 results in distinct oligomers and exerts toxicity in models of Parkinson's disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **120**, e2214652120.
126. Awa, S., Suzuki, G., Masuda-Suzukake, M., Nonaka, T., Saito, M., and Hasegawa, M. (2022) Phosphorylation of endogenous α -synuclein induced by extracellular seeds initiates at the pre-synaptic region and spreads to the cell body, *Scientific Reports*, **12**, 1163.
127. Barinova, K., Serebryakova, M., Sheval, E., Schmalhausen, E., and Muronetz, V. (2019) Modification by glyceraldehyde-3-phosphate prevents amyloid transformation of alpha-synuclein, *Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics*, **1867**, 396–404.
128. Farzadfard, A., König, A., Petersen, S.V., Nielsen, J., Vasili, E., Dominguez-Mejide, A., Buell, A. K., Outeiro, T.F., and Otzen, D.E. (2022) Glycation modulates alpha-synuclein fibrillization kinetics: A sweet spot for inhibition, *Journal of Biological Chemistry*, **298**, 101848.
129. Chen, L., Wei, Y., Wang, X., and He, R. (2010) Ribosylation rapidly induces alpha-synuclein to form highly cytotoxic molten globules of advanced glycation end products, *PLoS One*, **5**, e9052.
130. Milhavel, O. (2002) Oxidative stress and the prion protein in transmissible spongiform encephalopathies, *Brain Research Reviews*, **38**, 328–339.
131. Islam, Md.T. (2017) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders, *Neurological Research*, **39**, 73–82.
132. Turk, E., Teplow, D.B., Hood, L.E., and Prusiner, S.B. (1988) Purification and properties of the cellular and scrapie hamster prion proteins, *European Journal of Biochemistry*, **176**, 21–30.
133. King, J.L., and Jukes, T.H. (1969) Non-Darwinian Evolution, *Science*, **164**, 788–798.
134. Zahn, R., Liu, A., Lührs, T., Riek, R., von Schroetter, C., López García, F., Billeter, M., Calzolari, L., Wider, G., and Wüthrich, K. (2000) NMR solution structure of the human prion protein, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 145–150.

135. Wille, H., and Requena, J. (2018) The Structure of PrP^{Sc} Prions, *Pathogens*, **7**, 20.
136. Dado, G. P., and Gellman, S. H. (1993) Redox control of secondary structure in a designed peptide, *Journal of the American Chemical Society*, **115**, 12609–12610.
137. Stahl, N., Baldwin, M.A., Teplow, D.B., Hood, L., Gibson, B.W., Burlingame, A.L., and Prusiner, S.B. (1993) Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acid sequencing, *Biochemistry*, **32**, 1991–2002.
138. Sun, G., and Anderson, V.E. (2004) Prevention of artifactual protein oxidation generated during sodium dodecyl sulfate-gel electrophoresis, *Electrophoresis*, **25**, 959–965.
139. Pamplona, R., Naudí, A., Gavín, R., Pastrana, M.A., Sajnani, G., Ilieva, E.V., del Río, J.A., Portero-Otín, M., Ferrer, I., and Requena, J.R. (2008) Increased oxidation, glycooxidation, and lipoxidation of brain proteins in prion disease, *Free Radical Biology and Medicine*, **45**, 1159–1166.
140. Canello, T., Engelstein, R., Moshel, O., Xanthopoulos, K., Juanes, M.E., Langeveld, J., Sklaviadis, T., Gasset, M., and Gabizon, R. (2008) Methionine Sulfoxides on PrP(Sc): A Prion-Specific Covalent Signature, *Biochemistry*, **47**, 8866–8873.
141. Bettinger, J.Q., Welle, K.A., Hryhorenko, J.R., and Ghaemmaghami, S. (2020) Quantitative Analysis of in Vivo Methionine Oxidation of the Human Proteome, *Journal of Proteome Research*, **19**, 624–633.
142. Silva, C.J., Dynin, I., Erickson, M.L., Requena, J.R., Balachandran, A., Hui, C., Onisko, B.C., and Carter, J.M. (2013) Oxidation of Methionine 216 in Sheep and Elk Prion Protein Is Highly Dependent upon the Amino Acid at Position 218 but Is Not Important for Prion Propagation, *Biochemistry*, **52**, 2139–2147.
143. Breydo, L., Bocharova, O.V., Makarava, N., Salnikov, V.V., Anderson, M., and Baskakov, I.V. (2005) Methionine oxidation interferes with conversion of the prion protein into the fibrillar proteinase K-resistant conformation, *Biochemistry*, **44**, 15534–15543.
144. Feng, B., Wang, Z., Liu, T., Jin, R., Wang, S., Wang, W., Xiao, G., and Zhou, Z. (2014) Methionine oxidation accelerates the aggregation and enhances the neurotoxicity of the D178N variant of the human prion protein, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, **1842**, 2345–2356.
145. He, L., Wang, X., Zhu, D., Zhao, C., and Du, W. (2015) Methionine oxidation of amyloid peptides by peroxovanadium complexes: inhibition of fibril formation through a distinct mechanism, *Metallomics*, **7**, 1562–1572.
146. Chen, L.-N., Shi, Q., Zhang, B.-Y., Zhang, X.-M., Wang, J., Xiao, K., Lv, Y., Sun, J., Yang, X.-D., Chen, C., Zhou, W., Han, J., and Dong, X.-P. (2016) Proteomic Analyses for the Global S-Nitrosylated Proteins in the Brain Tissues of Different Human Prion Diseases, *Molecular Neurobiology*, **53**, 5079–5096.
147. Lehman, T.D., and Ortwerth, B.J. (2001) Inhibitors of advanced glycation end product-associated protein cross-linking, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, **1535**, 110–119.
148. Ziemann, S.J., and Kass, D.A. (2004) Advanced Glycation End Product Cross-Linking: Pathophysiologic Role and Therapeutic Target in Cardiovascular Disease, *Congestive Heart Failure*, **10**, 144–151.
149. Münch, G., Cunningham, A.M., Riederer, P., and Braak, E. (1998) Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease, *Brain Research*, **796**, 307–310.
150. Chesebro, B., and Caughey, B. (1993) Scrapie agent reflication without the prion protein? *Current Biology*, **3**, 696–698.
151. Kudryavtseva, S.S., Melnikova, A.K., Muronetz, V.I., and Stroylova, Y.Yu. (2018) Methylglyoxal modification hinders amyloid conversion of prion protein, *Mendeleev Communications*, **28**, 314–316.

152. Kudryavtseva, S.S., Stroylova, Y.Y., Kurochkina, L.P., and Muronetz, V.I. (2020) The chaperonin TRiC is blocked by native and glycosylated prion protein, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **683**, 108319.
153. Choi, Y.-G., Kim, J.-I., Jeon, Y.-C., Park, S.-J., Choi, E.-K., Rubenstein, R., Kascsak, R. J., Carp, R. I., and Kim, Y.-S. (2004) Nonenzymatic Glycation at the N Terminus of Pathogenic Prion Protein in Transmissible Spongiform Encephalopathies, *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 30402–30409.
154. Sasaki, N., Takeuchi, M., Chowei, H., Kikuchi, S., Hayashi, Y., Nakano, N., Ikeda, H., Yamagishi, S., Kitamoto, T., Saito, T., and Makita, Z. (2002) Advanced glycation end products (AGE) and their receptor (RAGE) in the brain of patients with Creutzfeldt-Jakob disease with prion plaques, *Neuroscience Letters*, **326**, 117–120.
155. Rudd, P. (2002) Glycosylation and prion protein, *Current Opinion in Structural Biology*, **12**, 578–586.
156. Endo, T., Groth, D., Prusiner, S. B., and Kobata, A. (1989) Diversity of oligosaccharide structures linked to asparagines of the scrapie prion protein, *Biochemistry*, **28**, 8380–8388.
157. Ermonval, M. (2003) Evolving views in prion glycosylation: functional and pathological implications, *Biochimie*, **85**, 33–45.
158. Yi, C.-W., Wang, L.-Q., Huang, J.-J., Pan, K., Chen, J., and Liang, Y. (2018) Glycosylation Significantly Inhibits the Aggregation of Human Prion Protein and Decreases Its Cytotoxicity, *Scientific Reports*, **8**, 12603.
159. Miesbauer, M., Rambold, A. S., Winklhofer, K.F., and Tatzelt, J. (2010) Targeting of the Prion Protein to the Cytosol: Mechanisms and Consequences. *Current Issues in Molecular Biology*, **12**, 109–118.
160. Sevillano, A.M., Aguilar-Calvo, P., Kurt, T.D., Lawrence, J.A., Soldau, K., Nam, T.H., Schumann, T., Pizzo, D.P., Nyström, S., Choudhury, B., Altmeppen, H., Esko, J.D., Glatzel, M., Nilsson, K.P.R., and Sigurdson, C.J. (2020) Prion protein glycans reduce intracerebral fibril formation and spongiosis in prion disease, *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1350–1362.
161. Callender, J.A., Sevillano, A.M., Soldau, K., Kurt, T.D., Schumann, T., Pizzo, D.P., Altmeppen, H., Glatzel, M., Esko, J.D., and Sigurdson, C.J. (2020) Prion protein post-translational modifications modulate heparan sulfate binding and limit aggregate size in prion disease, *Neurobiology of Disease*, **142**, 104955.
162. Bolton, D.C., Meyer, R.K., and Prusiner, S.B. (1985) Scrapie PrP 27-30 is a sialoglycoprotein, *Journal of Virology*, **53**, 596–606.
163. Makarava, N., Chang, J.C.-Y., and Baskakov, I.V. (2020) Region-Specific Sialylation Pattern of Prion Strains Provides Novel Insight into Prion Neurotropism, *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 828.
164. Katorcha, E., Makarava, N., Savtchenko, R., d'Azzo, A., and Baskakov, I.V. (2014) Sialylation of Prion Protein Controls the Rate of Prion Amplification, the Cross-Species Barrier, the Ratio of PrP^{Sc} Glycoform and Prion Infectivity, *PLoS Pathogens*, **10**, e1004366.
165. Marsh, S.E., and Blurton-Jones, M. (2012) Examining the mechanisms that link β -amyloid and α -synuclein pathologies, *Alzheimer's Research & Therapy*, **4**, 11.
166. Mandal, P.K., Pettegrew, J.W., Masliah, E., Hamilton, R.L., and Mandal, R. (2006) Interaction between A β peptide and alpha synuclein: molecular mechanisms in overlapping pathology of Alzheimer's and Parkinson's in dementia with Lewy body disease, *Neurochemical Research*, **31**, 1153–1162.
167. Vadukul, D.M., Papp, M., Thrush, R.J., Wang, J., Jin, Y., Arosio, P., and Aprile, F.A. (2023) α -Synuclein Aggregation Is Triggered by Oligomeric Amyloid- β 42 via Heterogeneous Primary Nucleation, *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 18276–18285.

168. Crews, L., Tsigelny, I., Hashimoto, M., and Masliah, E. (2009) Role of synucleins in Alzheimer's disease, *Neurotoxicity Research*, **16**, 306–317.
169. Tsigelny, I.F., Crews, L., Desplats, P., Shaked, G.M., Sharikov, Y., Mizuno, H., Spencer, B., Rockenstein, E., Trejo, M., Platoshyn, O., Yuan, J. X.-J., and Masliah, E. (2008) Mechanisms of hybrid oligomer formation in the pathogenesis of combined Alzheimer's and Parkinson's diseases, *PLoS One*, **3**, e3135.
170. Shim, K.H., Kang, M.J., Youn, Y.C., An, S.S.A., and Kim, S. (2022) Alpha-synuclein: a pathological factor with A β and tau and biomarker in Alzheimer's disease, *Alzheimer's Research & Therapy*, **14**, 201.
171. Bachhuber, T., Katzmarski, N., McCarter, J.F., Loreth, D., Tahirovic, S., Kamp, F., Abou-Ajram, C., Nuscher, B., Serrano-Pozo, A., Müller, A., Prinz, M., Steiner, H., Hyman, B.T., Haass, C., and Meyer-Luehmann, M. (2015) Inhibition of amyloid- β plaque formation by α -synuclein, *Nature Medicine*, **21**, 802–807.
172. Panes, J.D., Saavedra, P., Pineda, B., Escobar, K., Cuevas, M.E., Moraga-Cid, G., Fuentealba, J., Rivas, C.I., Rezaei, H., and Muñoz-Montesino, C. (2021) PrPC as a Transducer of Physiological and Pathological Signals, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **14**, 762918.
173. Salazar, S.V. and Strittmatter, S.M. (2017) Cellular prion protein as a receptor for amyloid- β oligomers in Alzheimer's disease, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **483**, 1143–1147.
174. Kong, C., Xie, H., Gao, Z., Shao, M., Li, H., Shi, R., Cai, L., Gao, S., Sun, T., and Li, C. (2019) Binding between Prion Protein and A β Oligomers Contributes to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, *Virologica Sinica*, **34**, 475–488.
175. Ugalde, C.L., Finkelstein, D.I., Lawson, V.A., and Hill, A.F. (2016) Pathogenic mechanisms of prion protein, amyloid- β and α -synuclein misfolding: the prion concept and neurotoxicity of protein oligomers, *Journal of Neurochemistry*, **139**, 162–180.
176. Pagano, K., Galante, D., D'Arrigo, C., Corsaro, A., Nizzari, M., Florio, T., Molinari, H., Tomaselli, S., and Ragona, L. (2019) Effects of Prion Protein on A β 42 and Pyroglutamate-Modified A β E3-42 Oligomerization and Toxicity, *Molecular Neurobiology*, **56**, 1957–1971.
177. Ganzinger, K.A., Narayan, P., Qamar, S.S., Weimann, L., Ranasinghe, R.T., Aguzzi, A., Dobson, C.M., McColl, J., St George-Hyslop, P., and Klenerman, D. (2014) Single-molecule imaging reveals that small amyloid- β 1-42 oligomers interact with the cellular prion protein (PrP(C)), *Chembiochem*, **15**, 2515–2521.
178. Chen, S., Yadav, S.P., and Surewicz, W.K. (2010) Interaction between human prion protein and amyloid-beta (A β) oligomers: role OF N-terminal residues, *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 26377–26383.
179. Smith, L.M., Kostylev, M.A., Lee, S., and Strittmatter, S.M. (2019) Systematic and standardized comparison of reported amyloid- β receptors for sufficiency, affinity, and Alzheimer's disease relevance, *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 6042–6053.
180. Laurén, J., Gimbel, D.A., Nygaard, H.B., Gilbert, J.W., and Strittmatter, S.M. (2009) Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers, *Nature*, **457**, 1128–1132.
181. Bove-Fenderson, E., Urano, R., Straub, J.E., and Harris, D.A. (2017) Cellular prion protein targets amyloid- β fibril ends via its C-terminal domain to prevent elongation, *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 16858–16871.
182. Younan, N.D., Sarell, C.J., Davies, P., Brown, D.R., and Viles, J.H. (2013) The cellular prion protein traps Alzheimer's A β in an oligomeric form and disassembles amyloid fibers, *FASEB Journal*, **27**, 1847–1858.

183. da Silva Correia, A., Schmitz, M., Fischer, A.-L., da Silva Correia, S., Simonetti, F.L., Saher, G., Goya-Maldonado, R., Arora, A.S., Fischer, A., Outeiro, T.F., and Zerr, I. (2024) Cellular prion protein acts as mediator of amyloid beta uptake by caveolin-1 causing cellular dysfunctions in vitro and in vivo, *Alzheimer's & Dementia*.
184. Kostylev, M.A., Kaufman, A.C., Nygaard, H.B., Patel, P., Haas, L.T., Gunther, E.C., Vortmeyer, A., and Strittmatter, S.M. (2015) Prion-Protein-interacting Amyloid- β Oligomers of High Molecular Weight Are Tightly Correlated with Memory Impairment in Multiple Alzheimer Mouse Models, *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 17415–17438.
185. Bobkova, N.V., Medvinskaya, N.I., Kamynina, A.V., Aleksandrova, I.Y., Nesterova, I.V., Samokhin, A.N., Koroev, D.O., Filatova, M.P., Nekrasov, P.V., Abramov, A.Y., Leonov, S.V., and Volpina, O.M. (2014) Immunization with either prion protein fragment 95-123 or the fragment-specific antibodies rescue memory loss and neurodegenerative phenotype of neurons in olfactory bulbectomized mice, *Neurobiology of Learning and Memory*, **107**, 50–64.
186. Rezvani Boroujeni, E., Hosseini, S.M., Fani, G., Cecchi, C., and Chiti, F. (2020) Soluble Prion Peptide 107-120 Protects Neuroblastoma SH-SY5Y Cells against Oligomers Associated with Alzheimer's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7273.
187. Honda, R. (2018) Amyloid- β Peptide Induces Prion Protein Amyloid Formation: Evidence for Its Widespread Amyloidogenic Effect, *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 6086–6089.
188. Costanzo, M., and Zurzolo, C. (2013) The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration, *Biochemical Journal*, **452**, 1–17.
189. Katorcha, E., Makarava, N., Lee, Y.J., Lindberg, I., Monteiro, M.J., Kovacs, G.G., and Basakakov, I.V. (2017) Cross-seeding of prions by aggregated α -synuclein leads to transmissible spongiform encephalopathy, *PLoS Pathogens*, **13**, e1006563.
190. Dobson, C.M. (2003) Protein folding and misfolding, *Nature*, **426**, 884–890.
191. Horvath, I., Kumar, R., and Wittung-Stafshede, P. (2021) Macromolecular crowding modulates α -synuclein amyloid fiber growth, *Biophysical Journal*, **120**, 3374–3381.
192. Chebotareva, N.A., Kurganov, B.I., and Livanova, N.B. (2004) Biochemical effects of molecular crowding, *Biochemistry (Mosc)*, **69**, 1239–1251.
193. Schmalhausen, E.V., Medvedeva, M.V., and Muronetz, V.I. (2024) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **758**, 110065.
194. Shalova, I.N., Cechalova, K., Rehakova, Z., Dimitrova, P., Ognibene, E., Caprioli, A., Schmalhausen, E.V., Muronetz, V.I., and Saso, L. (2007) Decrease of dehydrogenase activity of cerebral glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in different animal models of Alzheimer's disease, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1770**, 826–832.
195. Cumming, R.C., and Schubert, D. (2005) Amyloid-beta induces disulfide bonding and aggregation of GAPDH in Alzheimer's disease, *FASEB Journal*, **19**, 2060–2062.
196. Lazarev, V.F., Tsolaki, M., Mikhaylova, E.R., Benken, K.A., Shevtsov, M.A., Nikotina, A. D., Lechpammer, M., Mitkevich, V. A., Makarov, A. A., Moskalev, A.A., Kozin, S.A., Margulis, B.A., Guzhova, I.V., and Nudler, E. (2021) Extracellular GAPDH Promotes Alzheimer Disease Progression by Enhancing Amyloid- β Aggregation and Cytotoxicity, *Aging and disease*, **12**, 1223–1237.
197. Naletova, I., Schmalhausen, E., Kharitonov, A., Katrukha, A., Saso, L., Caprioli, A., and Muronetz, V. (2008) Non-native glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase can be an intrinsic component of amyloid structures, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1784**, 2052–2058.
198. Tsuchiya, K., Tajima, H., Kuwae, T., Takeshima, T., Nakano, T., Tanaka, M., Sunaga, K., Fukuhara, Y., Nakashima, K., Ohama, E., Mochizuki, H., Mizuno, Y., Katsube, N., Ishitani,

- R. (2005) Pro-apoptotic protein glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase promotes the formation of Lewy body-like inclusions, *European Journal of Neuroscience*, **21**, 317–326.
199. Barinova, K., Khomyakova, E., Semenyuk, P., Schmalhausen, E., and Muronetz, V. (2018) Binding of alpha-synuclein to partially oxidized glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induces subsequent inactivation of the enzyme, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **642**, 10–22.
200. Melnikova, A., Pozdyshev, D., Barinova, K., Kudryavtseva, S., and Muronetz, V.I. (2020) α -Synuclein Overexpression in SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cells Leads to the Accumulation of Thioflavin S-positive Aggregates and Impairment of Glycolysis, *Biochemistry (Mosc)*, **85**, 604–613.
201. Semenyuk, P., Barinova, K., and Muronetz, V. (2019) Glycation of α -synuclein amplifies the binding with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *International Journal of Biological Macromolecules*, **127**, 278–285.
202. Sofronova, A.A., Pozdyshev, D.V., Barinova, K.V., Muronetz, V.I., and Semenyuk, P.I. (2021) Glycation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase inhibits the binding with α -synuclein and RNA, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **698**, 108744.
203. Ciechanover, A., and Kwon, Y.T. (2017) Protein Quality Control by Molecular Chaperones in Neurodegeneration, *Frontiers in Neuroscience*, **11**, 185.
204. Batko, J., Antosz, K., Miśków, W., Pszczołowska, M., Walczak, K., and Leszek, J. (2024) Chaperones-A New Class of Potential Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, 3401.
205. Guzhova, I.V., Lazarev, V.F., Kaznacheeva, A.V., Ippolitova, M.V., Muronetz, V.I., Kinev, A.V., and Margulis, B.A. (2011) Novel mechanism of Hsp70 chaperone-mediated prevention of polyglutamine aggregates in a cellular model of huntington disease, *Human Molecular Genetics*, **20**, 3953–3963.
206. Muronetz, V.I., Kudryavtseva, S. S., Leisi, E.V., Kurochkina, L.P., Barinova, K.V., and Schmalhausen, E.V. (2022) Regulation by Different Types of Chaperones of Amyloid Transformation of Proteins Involved in the Development of Neurodegenerative Diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 2747.
207. Ou, J.-R., Tan, M.-S., Xie, A.-M., Yu, J.-T., and Tan, L. (2014) Heat shock protein 90 in Alzheimer's disease, *BioMed Research International*, **2014**, 796869.
208. Abelein, A., and Johansson, J. (2023) Amyloid inhibition by molecular chaperones in vitro can be translated to Alzheimer's pathology in vivo, *RSC Medicinal Chemistry*, **14**, 848–857.
209. Iqbal, M., Lewis, S.-L., Padhye, S., and Jinwal, U.K. (2023) Updates on A β Processing by Hsp90, BRICHOS, and Newly Reported Distinctive Chaperones, *Biomolecules*, **14**, 16.
210. Mangione, M.R., Vilasi, S., Marino, C., Librizzi, F., Canale, C., Spigolon, D., Bucchieri, F., Fucarino, A., Passantino, R., Cappello, F., Bulone, D., and San Biagio, P.L. (2016) Hsp60, amateur chaperone in amyloid-beta fibrillogenesis, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1860**, 2474–2483.
211. Kumar, R., Le Marchand, T., Adam, L., Bobrovs, R., Chen, G., Fridmanis, J., Kronqvist, N., Biverstål, H., Jaudzems, K., Johansson, J., Pintacuda, G., and Abelein, A. (2024) Identification of potential aggregation hotspots on A β 42 fibrils blocked by the anti-amyloid chaperone-like BRICHOS domain, *Nature Communications*, **15**, 965.
212. Rutledge, B.S., Choy, W.-Y., and Duennwald, M.L. (2022) Folding or holding?-Hsp70 and Hsp90 chaperoning of misfolded proteins in neurodegenerative disease, *Journal of Biological Chemistry*, **298**, 101905.
213. Cox, D., Whiten, D.R., Brown, J.W.P., Horrocks, M.H., San Gil, R., Dobson, C.M., Klenerman, D., van Oijen, A. M., and Ecroyd, H. (2018) The small heat shock protein Hsp27 binds α -synuclein fibrils, preventing elongation and cytotoxicity, *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 4486–4497.

214. Waudby, C.A., Knowles, T.P.J., Devlin, G.L., Skepper, J.N., Ecroyd, H., Carver, J.A., Welland, M.E., Christodoulou, J., Dobson, C.M., and Meehan, S. (2010) The interaction of alphaB-crystallin with mature alpha-synuclein amyloid fibrils inhibits their elongation, *Biophysical Journal*, **98**, 843–851.
215. Tao, J., Berthet, A., Citron, Y.R., Tsiolaki, P.L., Stanley, R., Gestwicki, J.E., Agard, D.A., and McConlogue, L. (2021) Hsp70 chaperone blocks α -synuclein oligomer formation via a novel engagement mechanism, *Journal of Biological Chemistry*, **296**, 100613.
216. Daturpalli, S., Waudby, C.A., Meehan, S., and Jackson, S.E. (2013) Hsp90 inhibits α -synuclein aggregation by interacting with soluble oligomers, *Journal of Molecular Biology*, **425**, 4614–4628.
217. Camoglu, T., Yurttaş, Z., Kına, Ü.Y., Akkuş Süt, P., Sahin, F., Dursun, E., and Gezen-Ak, D. (2024) Fibrillar Alpha-Synuclein Alters the Intracellular Chaperone Levels within Hours of Its Internalization, *ACS Omega*, **9**, 17185–17194.
218. Falsone, S.F., Kungl, A.J., Rek, A., Cappai, R., and Zangger, K. (2009) The molecular chaperone Hsp90 modulates intermediate steps of amyloid assembly of the Parkinson-related protein alpha-synuclein, *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 31190–31199.
219. Leisi, E.V., Barinova, K.V., Kudryavtseva, S.S., Moiseenko, A.V., Muronetz, V.I., and Kurochkina, L.P. (2022) Effect of bacteriophage-encoded chaperonins on amyloid transformation of α -synuclein, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **622**, 136–142.
220. Paushkin, S.V., Kushnirov, V.V., Smirnov, V.N., and Ter-Avanesyan, M.D. (1996) Propagation of the yeast prion-like [psi⁺] determinant is mediated by oligomerization of the SUP35-encoded polypeptide chain release factor, *The EMBO Journal*, **15**, 3127–3134.
221. Rikhvanov, E.G., Romanova, N.V., and Chernoff, Y.O. (2007) Chaperone effects on prion and nonprion aggregates, *Prion*, **1**, 217–222.
222. Kushnirov, V.V., Dergalev, A.A., and Alexandrov, A.I. (2021) Amyloid Fragmentation and Disaggregation in Yeast and Animals, *Biomolecules*, **11**, 1884.
223. Rubel, A.A., Ryzhova, T.A., Antonets, K.S., Chernoff, Y.O., and Galkin, A. (2013) Identification of PrP sequences essential for the interaction between the PrP polymers and A β peptide in a yeast-based assay, *Prion*, **7**, 469–476.
224. Hetz, C., Russelakis-Carneiro, M., Maundrell, K., Castilla, J., and Soto, C. (2003) Caspase-12 and endoplasmic reticulum stress mediate neurotoxicity of pathological prion protein, *The EMBO Journal*, **22**, 5435–5445.
225. Torres, M., Castillo, K., Armisen, R., Stutzin, A., Soto, C., and Hetz, C. (2010) Prion protein misfolding affects calcium homeostasis and sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress, *PLoS One*, **5**, e15658.
226. Laszlo, L., Lowe, J., Self, T., Kenward, N., Landon, M., McBride, T., Farquhar, C., McConnell, I., Brown, J., and Hope, J. (1992) Lysosomes as key organelles in the pathogenesis of prion encephalopathies, *The Journal of Pathology*, **166**, 333–341.
227. Kiselev, G.G., Naletova, I.N., Sheval, E.V., Stroylova, Y.Y., Schmalhausen, E.V., Haertlé, T., and Muronetz, V.I. (2011) Chaperonins induce an amyloid-like transformation of ovine prion protein: the fundamental difference in action between eukaryotic TRiC and bacterial GroEL, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1814**, 1730–1738.
228. Kudryavtseva, S.S., Stroylova, Y.Y., Zanyatkin, I.A., Haertle, T., and Muronetz, V.I. (2016) Inhibition of Chaperonin GroEL by a Monomer of Ovine Prion Protein and Its Oligomeric Forms, *Biochemistry (Mosc)*, **81**, 1213–1220.
229. Leisi, E.V., Moiseenko, A.V., Kudryavtseva, S.S., Pozdyshev, D.V., Muronetz, V.I., and Kurochkina, L.P. (2024) Bacteriophage-encoded chaperonins stimulate prion protein fibrillation in an ATP-dependent manner, *Biochimica et Biophysica Acta Proteins and Proteomics*, **1872**, 140965.

230. Ekimova, I.V., Plaksina, DV., Pastukhov, Y.F., Lapshina, K.V., Lazarev, V.F., Mikhaylova, E.R., Polonik, S.G., Pani, B., Margulis, B.A., Guzhova, IV., & Nudler, E. (2018). New HSF1 inducer as a therapeutic agent in a rodent model of Parkinson's disease, *Experimental neurology*, **306**, 199–208.
231. Dutysheva, E. A., Utepova, I.A., Trestsova, M.A., Anisimov, A.S., Charushin, V.N., Chupakhin, O.N., Margulis, B.A., Guzhova, I.V., & Lazarev, V.F. (2021) Synthesis and approbation of new neuroprotective chemicals of pyrrolyl- and indolylazine classes in a cell model of Alzheimer's disease, *European journal of medicinal chemistry*, **222**, 113577.
232. Bobkova, N., Guzhova, I., Margulis, B., Nesterova, I., Medvinskaya, N., Samokhin, A., Alexandrova, I., Garbuz, D., Nudler, E., & Evgen'ev, M. (2013) Dynamics of endogenous Hsp70 synthesis in the brain of olfactory bulbectomized mice, *Cell stress & chaperones*, **18**, 109–118.
233. Harte, N.P., Klyubin, I., McCarthy, EK., Min, S., Garrahy, S. A., Xie, Y., Davey, G.P., Boland, J.J., Rowan, M.J., & Mok, K.H. (2015) Amyloid Oligomers and Mature Fibrils Prepared from an Innocuous Protein Cause Diverging Cellular Death Mechanisms, *The Journal of biological chemistry*, **290**, 28343–28352
234. Gharibyan, A.L., Zamotin, V., Yanamandra, K., Moskaleva, O.S., Margulis, B.A., Kostanyan, I.A., & Morozova-Roche, L.A. (2007) Lysozyme amyloid oligomers and fibrils induce cellular death via different apoptotic/necrotic pathways, *Journal of molecular biology*, **365**, 1337–1349.
235. Polyakova, O.V, Roitel, O., Asryants, R.A., Poliakov, A.A., Branlant, G., and Muronetz, V.I. (2005) Misfolded forms of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase interact with GroEL and inhibit chaperonin-assisted folding of the wild-type enzyme, *Protein Science*, **14**, 921–8.
236. Naletova, I.N., Muronetz, VI., and Schmalhausen, E.V. (2006) Unfolded, oxidized, and thermoinactivated forms of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase interact with the chaperonin GroEL in different ways, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1764**, 831–838.
237. Mamchur, A.A., Moiseenko, A.V, Panina, I.S., Yaroshevich, I.A., Kudryavtseva, S.S., Pichkur, E.B., Sokolova, O.S., Muronetz, V.I., and Stanishneva-Konovalova, T.B. (2021) Structural and Computational Study of the GroEL-Prion Protein Complex, *Biomedicines*, **9**, 1649.
238. Muronetz, V.I., Kurochkina, L.P., Leisi, E.V., and Kudryavtseva, S.S. (2023) Are Gastrointestinal Microorganisms Involved in the Onset and Development of Amyloid Neurodegenerative Diseases? *Microbiology Research (Pavia)*, **14**, 1942–1955.
239. Vaia, Y., Bruschi, F., Tagi, V.M., Tosi, M., Montanari, C., Zuccotti, G., Tonducci, D., and Verducci, E. (2024) Microbiota gut-brain axis: implications for pediatric-onset leukodystrophies, *Frontiers in Nutrition*, **11**, 1417981.
240. Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V, Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A V, Guzzetta, K.E., Jaggar, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira, J.S., Peterson, V.L., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N., Clarke, G., and Dinan, T.G. (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, **99**, 1877–2013.
241. Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., and Pettersson, S. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 3047–3052.
242. Lee, Y.K., Menezes, J.S., Umesaki, Y., and Mazmanian, S.K. (2011) Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108** Suppl, **1**, 4615–4622.

243. Varesi, A., Pierella, E., Romeo, M., Piccini, G.B., Alfano, C., Björklund, G., Oppong, A., Ricevuti, G., Esposito, C., Chirumbolo, S., and Pascale, A. (2022) The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment, *Nutrients*, **14**, 668.
244. Zhang, M., Zhao, D., Zhou, G., and Li, C. (2020) Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 12800–12809.
245. Bairamian, D., Sha, S., Rolhion, N., Sokol, H., Dorothée, G., Lemere, C.A., and Krantic, S. (2022) Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease, *Molecular Neurodegeneration*, **17**, 19.
246. Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., and Del Tredici, K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology, *Cell and Tissue Research*, **318**, 121–134.
247. Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., Aldrin-Kirk, P., Li, W., Björklund, T., Wang, Z.-Y., Roybon, L., Melki, R., and Li, J.-Y. (2014) Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats, *Acta Neuropathologica*, **128**, 805–820.
248. Uemura, N., Yagi, H., Uemura, M. T., Hatanaka, Y., Yamakado, H., and Takahashi, R. (2018) Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve, *Molecular Neurodegeneration*, **13**, 21.
249. Kim, S., Kwon, S.-H., Kam, T.-I., Panicker, N., Karuppagounder, S.S., Lee, S., Lee, J.H., Kim, W.R., Kook, M., Foss, C.A., Shen, C., Lee, H., Kulkarni, S., Pasricha, P.J., Lee, G., Pomper, M.G., Dawson, V.L., Dawson, T.M., and Ko, H.S. (2019) Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease, *Neuron*, **103**, 627–641.
250. Manfredsson, F.P., Luk, K.C., Benskey, M.J., Gezer, A., Garcia, J., Kuhn, N.C., Sandoval, I.M., Patterson, J.R., O'Mara, A., Yonkers, R., and Kordower, J.H. (2018) Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology, *Neurobiology of Disease*, **112**, 106–118.
251. Wang, X.-J., Ma, M.-M., Zhou, L.-B., Jiang, X.-Y., Hao, M.-M., Teng, R. K. F., Wu, E., Tang, B.-S., Li, J.-Y., Teng, J.-F., and Ding, X.-B. (2020) Autonomic ganglionic injection of α -synuclein fibrils as a model of pure autonomic failure α -synucleinopathy, *Nature Communications*, **11**, 934.
252. Yu, Q.-J., Yu, S.-Y., Zuo, L.-J., Lian, T.-H., Hu, Y., Wang, R.-D., Piao, Y.-S., Guo, P., Liu, L., Jin, Z., Li, L.-X., Chan, P., Chen, S.-D., Wang, X.-M., and Zhang, W. (2018) Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors, *Scientific Reports*, **8**, 567.
253. Postuma, R.B., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., and Montplaisir, J. (2013) Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies, *Movement Disorders*, **28**, 597–604.
254. Abbott, R.D., Petrovitch, H., White, L.R., Masaki, K.H., Tanner, C.M., Curb, J.D., Grandinetti, A., Blanchette, P.L., Popper, J.S., and Ross, G.W. (2001) Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease, *Neurology*, **57**, 456–462.
255. Villumsen, M., Aznar, S., Pakkenberg, B., Jess, T., and Brudek, T. (2019) Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977–2014, *Gut*, **68**, 18–24.
256. Zhu, F., Li, C., Gong, J., Zhu, W., Gu, L., and Li, N. (2019) The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis, *Digestive and Liver Disease*, **51**, 38–42.
257. Peter, I., Dubinsky, M., Bressman, S., Park, A., Lu, C., Chen, N., and Wang, A. (2018) Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease, *JAMA Neurology*, **75**, 939–946.

258. Shannon, K.M., Keshavarzian, A., Dodiya, H.B., Jakate, S., and Kordower, J.H. (2012) Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases, *Movement Disorders*, **27**, 716–719.
259. Stokholm, M.G., Danielsen, E.H., Hamilton-Dutoit, S.J., and Borghammer, P. (2016) Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients, *Annals of Neurology*, **79**, 940–949.
260. Hilton, D., Stephens, M., Kirk, L., Edwards, P., Potter, R., Zajicek, J., Broughton, E., Hagan, H., and Carroll, C. (2014) Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease, *Acta Neuropathologica*, **127**, 235–241.
261. Manning-Bog, A.B., McCormack, A.L., Li, J., Uversky, V.N., Fink, A.L., and Di Monte, D.A. (2002) The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein, *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 1641–1644.
262. Travagli, R.A., Browning, K.N., and Camilleri, M. (2020) Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 673–685.
263. Anselmi, L., Bove, C., Coleman, F.H., Le, K., Subramanian, M.P., Venkiteswaran, K., Subramanian, T., and Travagli, R.A. (2018) Ingestion of subthreshold doses of environmental toxins induces ascending Parkinsonism in the rat, *NPJ Parkinson's Disease*, **4**, 30.
264. Chandra, R., Hiniker, A., Kuo, Y.-M., Nussbaum, R. L., and Liddle, R.A. (2017) α -Synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease, *JCI Insight*, **2**, e92295.
265. Boertien, J.M., Pereira, P.A.B., Aho, V.T.E., and Scheperjans, F. (2019) Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review, *Journal of Parkinson's Disease*, **9**, S297–S312.
266. Zhu, M., Liu, X., Ye, Y., Yan, X., Cheng, Y., Zhao, L., Chen, F., and Ling, Z. (2022) Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease, *Frontiers in Immunology*, **13**, 937555.
267. Segal, A., Zlotnik, Y., Moyal-Atias, K., Abuhasira, R., and Ifergane, G. (2021) Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease - A case series, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **207**, 106791.
268. Cheng, Y., Tan, G., Zhu, Q., Wang, C., Ruan, G., Ying, S., Qie, J., Hu, X., Xiao, Z., Xu, F., Chen, L., Chen, M., Pei, Y., Zhang, H., Tian, Y., Chen, D., Liu, X., Huang, H., and Wei, Y. (2023) Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design, *Gut Microbes*, **15**, 2284247.
269. Hegelmaier, T., Lebbing, M., Duscha, A., Tomaske, L., Tönges, L., Holm, J. B., Bjørn Nielsen, H., Gatermann, S. G., Przuntek, H., and Haghikia, A. (2020) Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease, *Cells*, **9**, 376.
270. Saunders, S.E., Bartelt-Hunt, S. L., and Bartz, J.C. (2012) Resistance of soil-bound prions to rumen digestion, *PLoS One*, **7**, e44051.
271. Böhnlein, C., Groschup, M.H., Maertlbauer, E., Pichner, R., and Gareis, M. (2012) Stability of bovine spongiform encephalopathy prions: absence of prion protein degradation by bovine gut microbiota, *Zoonoses and Public Health*, **59**, 251–255.
272. VerCauteren, K.C., Pilon, J.L., Nash, P.B., Phillips, G.E., and Fischer, J.W. (2012) Prion remains infectious after passage through digestive system of American crows (*Corvus brachyrhynchos*), *PLoS One*, **7**, e45774.
273. Fischer, J.W., Nichols, T.A., Phillips, G.E., and VerCauteren, K.C. (2013) Procedures for identifying infectious prions after passage through the digestive system of an avian species, *Journal of Visualized Experiments*, **6**, e50853.

274. Tahoun, A., Mahajan, S., Paxton, E., Malterer, G., Donaldson, D.S., Wang, D., Tan, A., Gillespie, T.L., O'Shea, M., Roe, A.J., Shaw, D.J., Gally, D.L., Lengeling, A., Mabbott, N.A., Haas, J., and Mahajan, A. (2012) Salmonella transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion, *Cell Host & Microbe*, **12**, 645–656.
275. Donaldson, D.S., Sehgal, A., Rios, D., Williams, I.R., and Mabbott, N.A. (2016) Increased Abundance of M Cells in the Gut Epithelium Dramatically Enhances Oral Prion Disease Susceptibility, *PLoS Pathogens*, **12**, e1006075.
276. Minich, D., Madden, C., Evans, M.V., Ballash, G.A., Barr, D.J., Poulsen, K.P., Dennis, P. M., and Hale, V.L. (2021) Alterations in gut microbiota linked to provenance, sex, and chronic wasting disease in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*), *Scientific Reports*, **11**, 13218.
277. Yang, D., Zhao, D., Shah, S.Z. A., Wu, W., Lai, M., Zhang, X., Li, J., Guan, Z., Zhao, H., Li, W., Gao, H., Zhou, X., and Yang, L. (2020) Implications of gut microbiota dysbiosis and metabolic changes in prion disease, *Neurobiology of Disease*, **135**, 104704.
278. Erny, D., Hrabě de Angelis, A.L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mahlakoiv, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W.S., McCoy, K.D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., and Prinz, M. (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS, *Nature Neuroscience*, **18**, 965–977.
279. Donaldson, D.S., and Mabbott, N.A. (2016) The influence of the commensal and pathogenic gut microbiota on prion disease pathogenesis, *Journal of General Virology*, **97**, 1725–1738.
280. Lev, M., Raine, C.S., and Levenson, S.M. (1971) Enhanced survival of germfree mice after infection with irradiated scrapie brain, *Experientia*, **27**, 1358–1359.
281. Wade, W.F., Dees, C., German, T.L., and Marsh, R.F. (1986) Effect of bacterial flora and mouse genotype (euthymic or athymic) on scrapie pathogenesis, *Journal of Leukocyte Biology*, **40**, 525–532.
282. Bradford, B.M., Tetlow, L., and Mabbott, N.A. (2017) Prion disease pathogenesis in the absence of the commensal microbiota, *Journal of General Virology*, **98**, 1943–1952.