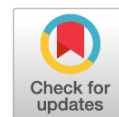


УДК 616-006.48

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

γ-Секретаза в патогенезе болезни Альцгеймера, терапевтический потенциал ее модуляторов

В.Н. Вильянинов, В.И. Ващенко, П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Болезнь Альцгеймера вызывается потерей синаптических связей и нейронов в головном мозге. Один из характерных морфологических признаков болезни Альцгеймера — амилоидные бляшки, содержащие β-амилоидный пептид. β-Амилоидный пептид вырабатывается из белка-предшественника амилоида путем последовательного протеолитического расщепления α-секретазой, β-секретазой и γ-секретазой, вследствие чего кластеризация β-амилоидного пептида в амилоидные бляшки становится ключевым патогенетическим событием при болезни Альцгеймера. Поскольку γ-секретаза опосредует окончательное расщепление, которое высвобождает β-амилоидный пептид, γ-секретаза широко изучается как потенциальная лекарственная мишень для лечения болезни Альцгеймера. γ-Секретаза представляет собой трансмембранный белковый комплекс, состоящий из 4 субъединиц: пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2, которых достаточно для функционирования γ-секретазы. Установлено, что γ-секретаза расщепляет более 140 субстратов, включая белок-предшественник амилоида и Notch. В клинических исследованиях лечебных препаратов при болезни Альцгеймера было показано, что ингибиторы γ-секретазы вызывают побочные эффекты из-за ингибирования передачи сигналов Notch. Был сделан вывод, что необходимы другие соединения с более специфической регуляцией или модуляцией γ-секретазы. В настоящее время уже разработан ряд модуляторов γ-секретазы. Для модуляции γ-секретазы и понимания ее сложной биологии наибольший интерес представляет поиск сайтов связывания ингибиторов и модуляторов в структуре γ-секретазы, а также идентификация промежуточных связывающихся белков, модулирующих γ-секретазу. В статье обсуждаются достижения последнего 10-летия в изучении роли γ-секретазы при лечении болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; γ-секретаза, модуляторы секретазы; пресенилин; никастрин; Aph-1; Pen-2.

Как цитировать

Вильянинов В.Н., Ващенко В.И., Шабанов П.Д. γ-Секретаза в патогенезе болезни Альцгеймера, терапевтический потенциал ее модуляторов // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 211–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

γ -Secretase in the pathogenesis of alzheimer's disease and therapeutic potential of its modulators

Vladimir N. Vilyaninov, Vladimir I. Vaschenko, Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Alzheimer's disease is caused by the loss of synaptic connections and neurons in the brain. One of the characteristic morphological features of Alzheimer's disease is the formation of amyloid plaques containing β -amyloid peptide. The β -amyloid peptide is produced from the amyloid precursor protein (APP) through sequential proteolytic cleavages by α -secretase, β -secretase, and γ -secretase, resulting in β -amyloid peptide clustering into amyloid plaques, a key pathogenic event in Alzheimer's disease. Since γ -secretase mediates the final cleavage that releases β -amyloid peptide, it has been widely studied as a potential drug target for the treatment of Alzheimer's disease. γ -Secretase is a transmembrane protein complex consisting of four subunits: presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2, which are necessary for its function. γ -Secretase has been shown to cleave more than 140 substrates, including the APP and Notch. Clinical trials of γ -secretase inhibitors for Alzheimer's disease have shown side effects due to inhibition of Notch signaling. It has been concluded that alternative compounds with more specific regulation or modulation of γ -secretase are needed. A number of γ -secretase modulators have now been developed. To modulate γ -secretase and better understand its complex biology, research focuses on identifying inhibitor and modulator binding sites within γ -secretase's structure, as well as intermediate binding proteins that modulate γ -secretase. This article discusses recent advances over the past decade in studying the role of γ -secretase in the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; γ -secretase; secretase modulators; presenilin; nicastrin; Aph-1; Pen-2.

To cite this article

Vilyaninov VN, Vaschenko VI, Shabanov PD. γ -Secretase in the pathogenesis of Alzheimer's disease, the therapeutic potential of its modulators. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):211–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

Received: 16.06.2024

Accepted: 02.08.2024

Published online: 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная форма деменции [3–5, 52]. Различают 2 формы БА: наследственную (НФБА), которая развивается до 65 лет, чаще до 40–50 лет, и спорадическую (СФБА), которая развивается после 65 лет [2, 12, 72]. Двумя основными патологическими признаками БА являются амилоидные бляшки, возникающие в результате внеклеточного накопления и отложения β -амилоидных пептидов ($A\beta$), и нейрофибриллярные клубки, содержащие гиперфосфорилированный тау-белок в нейронах [113, 134]. БА с увеличением возраста прогрессирует медленно и, по оценкам исследователей, начинает формироваться за 20–25 лет до появления значимых симптомов заболевания [11, 12].

Согласно гипотезе амилоидного каскада, накопление амилоида $A\beta$ в тканях головного мозга является основной причиной развития БА. Хронический дисбаланс между выработкой и скоростью выведения амилоидов $A\beta$ приводит к повышению уровня изоформ $A\beta_{42}$ с последующей олигомеризацией $A\beta$, образованием фибрилл и накоплением амилоида в бляшках [61]. Как олигомеры $A\beta$, так и амилоидные бляшки повреждают нейроны путем активации астроцитов, окислительного повреждения митохондрий и изменения активности киназы/фосфатазы с последующим образованием нейрофибриллярных клубков [61].

Мутации в гене *PSEN1* обуславливают большинство случаев наследственной (семейной) формы БА, вызывая ранние патологические изменения. К настоящему времени идентифицировано 300 мутаций *PSEN1*, ассоциированных с этой формой БА. Кроме того, продукт гена *PSEN1* пресенилин входит в комплекс γ -секретазы — фермента, который отвечает за расщепление APP. В ходе развития нервной системы γ -секретазы также расщепляет рецептор Notch, определяющий дифференцировку клеток. При этом Notch регулирует количество нейрональных предшественников и зрелых нейронов в развивающемся мозге — это критически важно для правильного развития нервной системы. Мутации гена *PSEN1* могут нарушать сигналинг Notch задолго до появления симптомов БА,

причем при разных мутациях это заболевание может развиваться по разным механизмам.

Генетически унаследованные гены семейной БА (НФБА), сопровождающейся накоплением амилоида, также подтверждают роль $A\beta$ в качестве ключевого фактора в гипотезе амилоидного каскада. В большинстве случаев НФБА мутации гена *APP* увеличивают соотношение изоформ $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ и общую продукцию амилоида $A\beta$. Морфологически амилоидные белки как продукты миссенс-мутации (вставки или делеции) в гене *PSEN* в основном локализируются в трансмембранных областях или в гидрофильных петлях пресенилина в цитоплазме, что приводит к увеличению соотношения изоформ $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ [16].

Следовательно, лекарственная терапия, направленная на снижение уровня амилоида $A\beta$, может быть клинически полезной для лечения БА [61]. В настоящее время терапия БА заключается в использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина (антагониста *N*-метил-D-аспартатного рецептора) для улучшения когнитивных симптомов БА [1]. Одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США); (US Food and Drug Administration — FDA) в 2016 г. и используемый препарат адуканумаб, нацеленный на агрегаты $A\beta$ в головном мозге, применяется с некоторыми ограничениями [129].

ПРОЦЕССИНГ APP И $A\beta$

Амилоидные бляшки в тканях мозга пациентов с БА состоят из агрегированных фибрилл, состоящих из $A\beta$. Показано, что амилоид $A\beta$ образуется из белка — предшественника амилоида (APP) путем его последовательного протеолитического расщепления (рис. 1). В амилоидном пути β -секретазы расщепляет предшественника амилоида APP внеклеточно с высвобождением $sAPP\beta$ и связанного с мембраной фрагмента C99, который впоследствии расщепляется γ -секретазой с высвобождением $A\beta$ и внутриклеточного домена AICD с его последующей транслокацией в ядро [127]. По неамилоидному пути амилоидный предшественник APP расщепляется α -секретазой

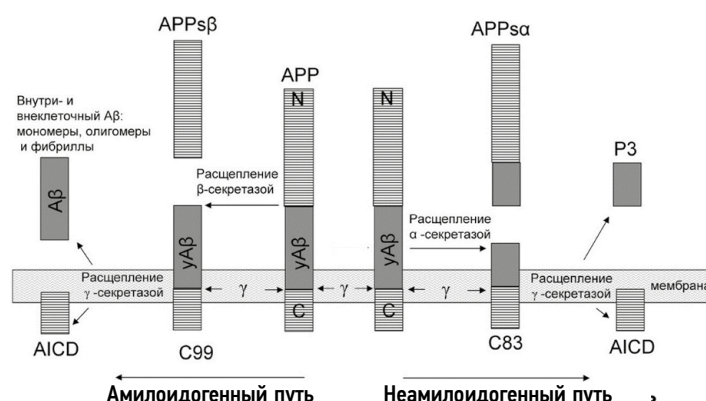


Рис. 1. Амилоидогенный и неамилоидогенный пути расщепления APP и фрагментов C99, C83 секретазой (с изменениями по [98])

Fig. 1. Amyloidogenic and non-amyloidogenic pathways of cleavage of APP, and C99, C83 fragments by secretases (adapted from [98])

с высвобождением sAPPa и связанного с мембраной фрагмента C83 (APP-CTF) [24]. Затем C83 расщепляется γ -секретазой с высвобождением субъединиц P3 и AICD.

Однако уже на ранних этапах изучения патогенеза БА было установлено, что основную роль в формировании амилоидных бляшек играет амилоидогенный путь расщепления APP [43, 65, 133]. Обычно этот процесс называют γ -секретазным расщеплением APP с высвобождением амилоидных пептидов A β 40, A β 42, P3 и AICD. Сайт расщепления γ -секретазой может быть дополнительно разделен на сайты γ -, ζ - и ϵ -расщепления [162]. γ -Сайт заканчивается на олигомерах A β 40 или A β 42, а AICD

начинается на олигомерах A β 49 или A β 50. Это несоответствие с отсутствующими аминокислотными остатками привело к новой идентификации сайта ϵ -расщепления в A β 49 [58, 125, 154, 163]. Ответ на вопрос, происходят ли γ - и ϵ -расщепления последовательно или независимо друг от друга, был дан при идентификации новой позиции сайта ζ -расщепления по фрагменту A β 46 [117, 167]. Процессинг A β происходит главным образом путем последовательной обрезки трипептида начиная с A β 49 (A β 49→46→43→40→37) до A β 37 и последней стадией расщепления путем обрезки тетрапептида A β 48 до A β 38 (A β 48→45→42→38) (рис. 2) [143].

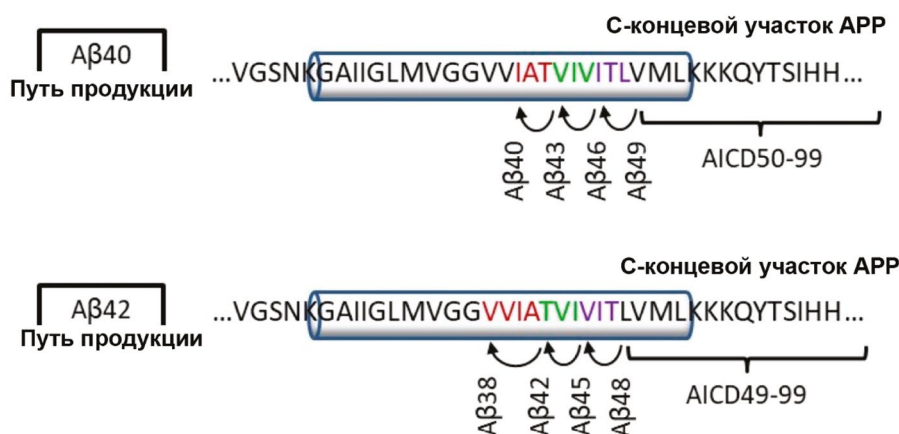


Рис. 2. Схема основных путей расщепления APP секретазой при образовании ключевых олигомеров A β . После расщепления APP β -секретазой, APP-CTF обрабатываются путем ϵ -расщепления, в результате чего образуются A β 49 и AICD50-99 или A β 48 и AICD49-99. A β 49 далее расщепляется до A β 46, и далее следует линия пептидов A β 40: A β 49→46→43→40→37. Процесс образования A β 42 представляет собой последовательность шагов: A β 48→45→42→38

Fig. 2. Main pathways of APP cleavage by secretases leading to key A β oligomer formation. Following APP cleavage by β -secretase, APP-CTFs undergo ϵ -cleavage, producing A β 49 and AICD50-99 or A β 48 and AICD49-99. A β 49 is further cleaved to A β 46, followed by the A β 40 peptide line: A β 49→46→43→40→37. The A β 42 formation proceeds through A β 48→45→42→38

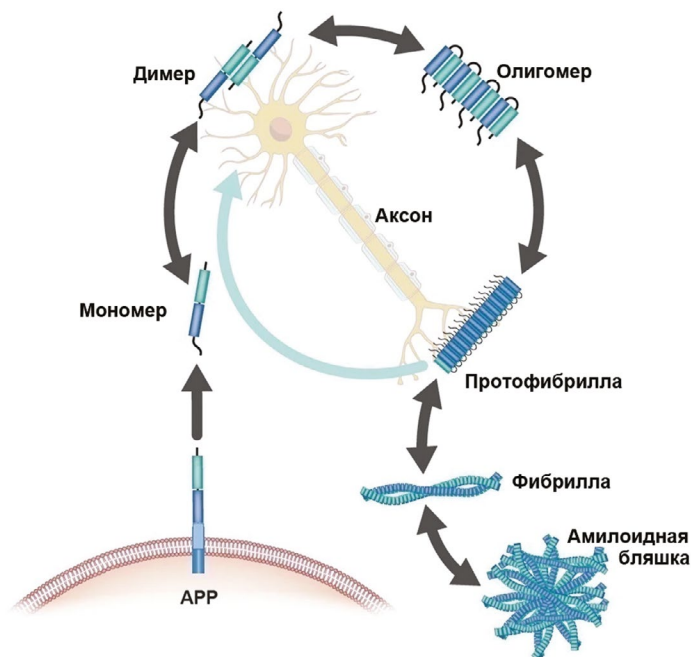


Рис. 3. Схема образования амилоидных бляшек из амилоидных пептидов и пептидных фибрилл

Fig. 3. Amyloid plaque formation from amyloid peptides and peptide fibrils

Кроме того, другие пептиды Aβ различной длины распределяются между 2 основными линиями производства изоформ Aβ40 и Aβ42 и множеством взаимодействующих путей высвобождения три-, тетра-, пента- и гексапептидов [100, 109] (рис. 3).

Однако до сих пор физиологическая роль разных форм амилоидов Aβ в деталях не ясна. При этом показано, что размер олигопептидов Aβ, обнаруживаемых в ликворе или в тканях головного мозга, варьирует от 37 до 43 аминокислотных остатков [114, 115, 152]. Олигомер Aβ42 более склонен к агрегации и более токсичен, чем Aβ40, хотя соотношение олигомеров Aβ42 и Aβ40 в тканях головного мозга составляет приблизительно 1 : 9 [74]. Установлено, что Aβ42 является основным компонентом амилоидных бляшек [74, 122, 123], а олигомер Aβ43 присутствует в амилоидных бляшках в тканях головного мозга человека при БА [151, 155].

Структурный состав γ-секретазы

Детальными исследованиями установлено, что γ-секретеза представляет собой трансмембранный белковый комплекс из 4 субъединиц: пресенилина, никастрина, а также

компонентов Aph-1 и Pen-2 (рис. 4). γ-Секретеза относится к особому классу внутримембранных аспартатпротеаз I типа (I-CliPs), расщепляющих APP, и ее необычное расщепление перерабатывает субстраты непосредственно в липидном бислое мембран [154]. При этом γ-секретеза осуществляет последовательное расщепление субстрата C99 с образованием различных олигомеров Aβ [127]. В связи с этим γ-секретезу считают потенциальной мишенью для терапевтического лечения БА. Однако проведенные ранее исследования ингибиторов γ-секретазы показали, что это достаточно сложная задача и необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять детали функционирования γ-секретазы [108].

Функциональная роль субъединиц (пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2) в общей регуляции активности γ-секретазы

По сравнению с β-секретазой γ-секретеза не является строго сайт-специфичной и расщепляет амилоид Aβ на пептиды размером 37–43 аминокислотных остатков [114, 115, 153]. При этом 3D-структура субъединицы

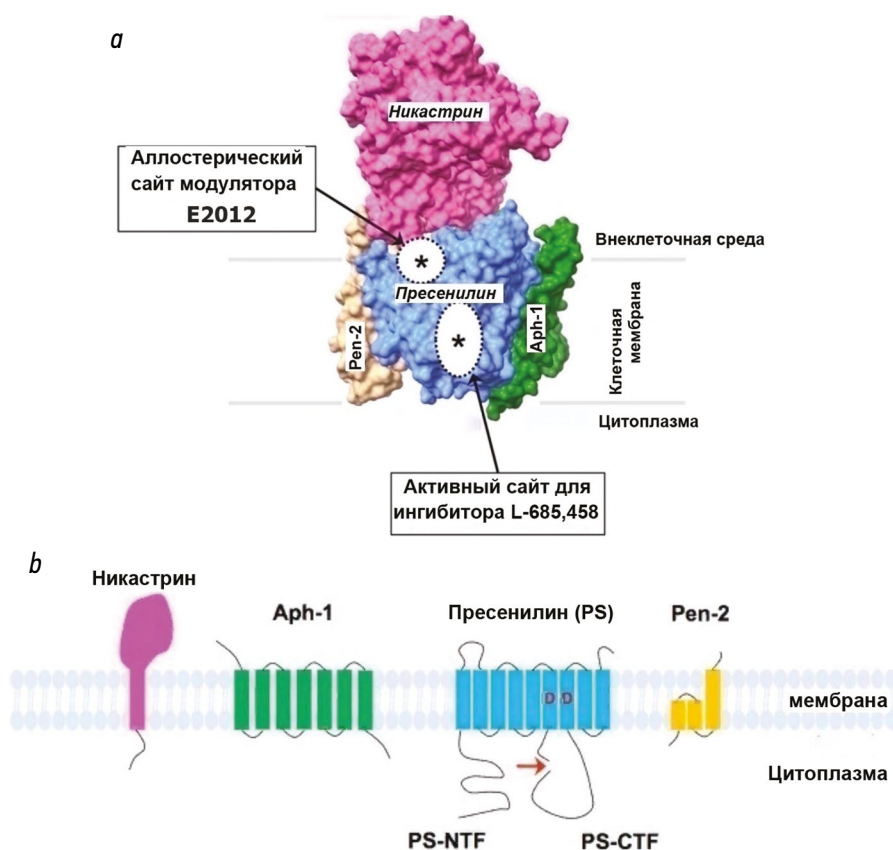


Рис. 4. Основные субъединицы комплекса γ-секретазы и сайты связывания ингибиторов и модуляторов γ-секретазы: *a* — 3D-структура комплекса: пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2. Данные криоэлектронных микроскопических снимков, полученных G. Yang и соавт. [161]; *b* — каталитические аминокислотные остатки Asp257 и Asp385 обозначены как PS-NTF и PS-CTF. Пресенилин подвергается эндопротеолизу (обозначено стрелкой) и превращается в гетеродимер PS-NTF/PS-CTF

Fig. 4. Main γ-secretase complex subunits and γ-secretase inhibitor/modulator binding sites: (a) 3D structure of the complex: presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2, based on cryogenic electron microscopy data by Yang et al. [161]; (b) catalytic amino acid residues Asp257 and Asp385 labeled as PS-NTF and PS-CTF. Presenilin undergoes endoproteolysis (indicated by the arrow), converting into the PS-NTF/PS-CTF heterodimer

пресенилина в составе γ -секретазы представлена 9 транс-мембранными охватывающими доменами [89]. У млекопитающих пресенилин представлен 2 гомологами: PS1 и PS2, которые гомологичны на 67 % [93]. В результате детальных биохимических исследований установлено, что γ -секретаса представляет собой аспартатпротеазу с каталитическими остатками аспарагиновой кислоты в положениях 257 и 385 в трансмембранных доменах 6 и 7 пресенилина (в обеих изоформах PS1 и PS2), которые составляют функционально активный сайт γ -секретазы (рис. 4, b) [76, 146]. При образовании функциональной формы пресенилина из APP он расщепляется эндопротеолитически между 6-м и 7-м трансмембранными доменами на N-концевой и C-концевой фрагменты (PS1-NTF и PS1-CTF). Образовавшийся гетеродимер PS1-NTF/PS1-CTF образует каталитический центр γ -секретазы [46, 68, 95]. В экспериментах установили, что более 300 мутаций семейной БА, содержащих ген *PSEN*, вызывали увеличение амилоидного соотношения A β 42/A β 40, а нокаут по гену *PSEN1* снижал расщепление APP γ -секретазой и соответственно снижал продукцию амилоида A β [33].

Вспомогательная субъединица никастрина была обнаружена по ее связи с пресенилином методом иммуноаффинной фильтрации с использованием антител к пресенилину [167]. Было установлено, что никастрин представляет собой трансмембранный белок с большим внеклеточным доменом. Незрелый никастрин имеет размер ~110 кДа, а после процессинга при N-гликозилировании в компартментах аппарата Гольджи его молекулярная масса увеличивается до ~130 кДа [92]. Эта зрелая форма никастрина связана с активным центром γ -секретазы [9, 41, 77].

Первоначально 2 другие субъединицы, Aph-1 и Pen-2, были обнаружены путем генетического скрининга у *Caenorhabditis elegans* [50, 54]. Позже было показано, что Aph-1 необходим для локализации никастрина на клеточной поверхности [54], а Pen-2 требуется как для экспрессии пресенилина, так и для процессинга никастрина [134].

Экспрессия мРНК субъединиц комплекса γ -секретазы широко представлена в организме [58]. Физиологические функции субъединиц комплекса γ -секретазы изучали с использованием нокаутных мышей. Мыши с нокаутом по PS1 летальны, что приводит к дефициту передачи клеточных сигналов Notch, в то время как фенотип мышей с нокаутом по PS2 нормальный, однако двойной нокаут эмбрионов по PS1 и PS2 приводит к летальному исходу, демонстрируя серьезный дефицит у них рецепторов Notch [37, 67]. Мыши с нокаутом по никастрину продемонстрировали фенотип Notch с летальностью эмбрионов [105]. Мыши с нокаутом по Aph-1a показали эмбриональную летальность, а мыши с нокаутом по Aph-1b/c (что эквивалентно потере Aph-1b у человека) показали снижение производства APP в тканях нескольких областей головного мозга взрослого человека [128]. Нокаутные исследования на рыбах Zebrafish показали, что субъединица Pen-2 важна для выживания нейронов и защищает их от апоптоза [21].

Был выполнен ряд исследований, чтобы установить, являются ли эти 4 субъединицы γ -секретазы существенными для ее функциональной активности. Суммарная активность γ -секретазы восстанавливалась в клетках *Saccharomyces cerevisiae* за счет совместной экспрессии пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2, у которых перед этим отсутствовала эндогенная активность γ -секретазы [44]. Таким образом, эти 4 субъединицы, по-видимому, необходимы и достаточны для функциональной активности γ -секретазы [40]. Этот факт также был продемонстрирован на клетках не только дрожжей, но и млекопитающих [64, 78, 165]. Совместная экспрессия всех 4 субъединиц также увеличивала гетеродимерную форму полностью гликозилированного никастрина и активность γ -секретазы в клетках млекопитающих [76]. При исследовании посмертных образцов мозга человека было показано, что γ -секретаса в них присутствует в виде высокомолекулярного белкового комплекса, содержащего пресенилин, никастрин, Aph-1 и Pen-2, и что эти белки связаны с активностью γ -секретазы [47], ингибированной специфическим ингибитором L-685,458, что позволяет предположить, что комплекс γ -секретазы, выделенный из тканей мозга человека, является функциональным [47].

Сборка функционального комплекса γ -секретазы иницируется в цистернах ЭПР [22], где взаимодействуют Aph-1 и никастрин, с последующим связыванием пресенилина. После этого Pen-2 связывается с другими элементами комплекса и облегчает эндопротеолиз пресенилина до фрагментов PS-NTF и PS-CTF, в результате чего образуется активный центр γ -секретазы [22]. В исследовании активности γ -секретазы с использованием биотинированного лиганда было подтверждено, что гетеродимеры пресенилина и зрелый никастрин совместно функционируют в активированном ферментном комплексе [13]. В эксперименте было продемонстрировано также, что синтезированные в бактериях рекомбинантные белки PS1- Δ E9 (мутация FAD с делецией экзона 9 PS1) по отдельности или PS1 с мутацией FL/Pen-2, заключенные в липосомы, обладали функциональной активностью γ -секретазы [7].

Внутриклеточное перемещение и локализация γ -секретазы

Было установлено, что при производстве A β из предшественника APP β -секретаса и γ -секретаса транспортируются и функционируют в субклеточных компартментах в клетках головного мозга. При этом амилоид A β был обнаружен в цистернах аппарата Гольджи [56] и в эндосомах [134]. Позднее установлено, что субклеточная локализация A β в тканях мозга в основном представлена в эндосомах [23, 142]. APP расщепляется α -секретазой на поверхности клетки [132], в то время как расщепление при помощи β -секретазы происходит в основном на поздних стадиях в аппарате Гольджи / транспортных пузырьках и эндосомах [79]. Субъединицы γ -секретазы были обнаружены

во многих субклеточных компартментах, в том числе в эндоплазматическом ретикулуле, в цистернах аппарата Гольджи, TGN, эндосомах, фагосомах и плазматической мембране [28, 51, 75, 82]. Интересно, что субъединица пресенилин была обнаружена и в компартментах синапсов [14, 42, 83, 121]. Кроме того, все 4 субъединицы γ -секретазы были обнаружены и в фагосомах [90]. S.H. Pasternak и соавт. [112] показали, что пресенилин 1, никастрин и APP локализованы во внешнем слое мембран лизосом.

При помощи биотинированного зонда исследовались сайты активности γ -секретазы, которые были обнаружены в плазматической мембране клеток [27, 28]. Небольшая доля функционально активной γ -секретазы была обнаружена в митохондриях [60]. Находясь в обогащенных эндосомах, плазматических мембранах и синапсах, γ -секретазы функционально активны при продуцировании амилоида A β и AICD, кроме того, активная γ -секретазы была обнаружена в первичных нейронах коры головного мозга [31, 51, 60].

Липидный состав мембран также может влиять на активность ферментов. Поскольку γ -секретазы являются трансмембранно-связанным белком, для извлечения белков из мембран и изучения секретазного комплекса использовались различные детергенты. Однако γ -секретазу также можно изучать и в мембранной среде, сохраняя некоторые из ее естественных взаимодействий с липидами. Известно, что холестерин и сфинголипиды в клеточных мембранах являются основными липидными составляющими упорядоченных микродоменов, называемых липидными рафтами (ЛР) — это динамические платформы для передачи клеточных сигналов, сортировки мембранных белков и их транспорта. Некоторые из обнаруженных в клеточной мембране компонентов свидетельствуют о том, что незаконный оборот и обработка субстратов строго регулируются в ЛР [62, 147, 150]. Показано, что APP, β -секретазы и γ -секретазы локализуются в ЛР. При этом APP и β -секретазы, находящиеся в отдельных ЛР, могут объединяться в эндосомах, где и происходит амилоидный процессинг [39]. Активная γ -секретазы также была обнаружена в ЛР мембран клеток головного мозга [69, 147] и была активна в ЛР мембран полученных из компартментов аппарата Гольджи и эндосом [148]. Исследование функционирования γ -секретазы с различными липидными смесями показало, что состояние, подобное ЛР мембран, обеспечивает самую высокую функциональную активность γ -секретазы [110].

Высокопроизводительный функциональный геномный скрининг с использованием библиотеки кДНК FlexSelect human FL позволил выявить рецептор P3, связанный с G-белком (GPR3) [145]. По-видимому, белок GPR3 способствует комплексной сборке γ -секретазы, что приводит к увеличению доставки субъединиц γ -секретазы и зрелого комплекса γ -секретазы на поверхность клетки и увеличению локализации их в ЛР мембраны, в конечном итоге это приводит к увеличению генерации

амилоида A β [145]. Следовательно, специфическое ингибирование γ -секретазы в определенных клеточных органеллах или микродоменах может быть привлекательным подходом для поиска терапевтических мишеней [26, 110, 119], а закрепленная на мембране разновидность ингибитора переходного состояния β -секретазы снижает активность этого фермента [118].

Структурные особенности комплекса γ -секретазы

Основная субъединица комплекса γ -секретазы пресенилин (PS) имеет 2 гомолога, PS1 и PS2. Вспомогательная субъединица Aph-1 имеет 2 гомолога у людей, Aph-1a и Aph-1b, и один дополнительный гомолог, Aph-1c, у грызунов. Aph-1a имеет 2 альтернативно сплайсированные формы, Aph-1aL (длинная форма) и Aph-1aS (короткая форма). В общей сложности γ -секретазы может образовывать 6 различных комплексов [66].

Молекулярная масса субъединиц γ -секретазы составляет: PS1-NTF (~30 кДа), PS1-CTF (~20 кДа), полностью гликозилированный никастрин (~130 кДа), Aph-1 (~30 кДа) и Pen-2 (~12 кДа). Молекулярная масса комплекса γ -секретазы, по расчетам, составляет ~220 кДа при стехиометрии 1:1:1:1 (пресенилин, гликозилированный никастрин, Aph-1, Pen-2 соответственно). Для получения и анализа комплекса использовались различные методы, в результате чего наблюдались молекулярные массы в диапазоне 200–2000 кДа [40, 44, 47, 49, 78]. Самая низкая зарегистрированная молекулярная масса комплекса составляет 200–250 кДа, что соответствует мономерному комплексу [76]. Комплекс с молекулярной массой ~440 кДа предполагает возможную стехиометрию 2:2:2:2 [36]. Визуализация со сверхразрешением показала, что стехиометрия 1:1 (PS1:NCT) на поверхности клетки и гель BN-PAGE показали комплексы γ -секретазы при ~440 кДа [44]. В мембранах из посмертного человеческого мозга компоненты γ -секретазы были элюированы во фракции >1000 кДа [47]. T. Sato и соавт. [126] сообщили о стехиометрии активных комплексов γ -секретазы как 1:1:1:1. Различия в молекулярной массе комплекса γ -секретазы могут указывать на возможности дополнительных белков, либо новых основных компонентов, либо временно связывающихся белков (γ -секретазомодулирующий белок, GSMP). Сообщалось, что молекулярная масса комплекса γ -секретазы с TMP21 составляет приблизительно 660 кДа [27]. Другой связывающий белок, GSAP, совместно элюирован с компонентами комплекса γ -секретазы при ~670 кДа [65]. Активные комплексы γ -секретазы, захваченные соединением 3, показали наличие GSMP, Hif-1 α , с комплексами γ -секретазы в высокомолекулярных фракциях [149].

Каталитические сайты I-CliPs расположены в трансмембранных областях, они гидролизуют пептидные связи своих субстратов в этих же трансмембранных областях [49].

Семейство I-CliP можно разделить на аспартатные протеазы (включая γ -секретазу и сигнальную пептидазу), металлопротеазы (сайт-2 протеаза Eер) и сериновые протеазы (ромбовидная, AarA) [80].

Исследование 3-мерной структуры γ -секретазы с помощью электронной микроскопии показало, что в комплексе имеется внутренняя камера низкой плотности и 2 поры (апикальная и базальная), которые обеспечивают проникновение молекул воды в структуру фермента [106]. Поры для молекул воды могут объяснить это необычное внутримембранное расщепление (гидролиз пептидных связей) γ -секретазой [90]. A β и AICD могут высвобождаться через 2 поры во внешние пространства (внеклеточное и цитозольное пространства соответственно) [90]. В 2015 г. одночастичная криоэлектронная микроскопия (крио-ЭМ) выявила атомную структуру γ -секретазы в свободном от субстрата состоянии с разрешением 3,4 Å [8]. В последние годы крио-ЭМ-структуры комплекса γ -секретазы, связанного либо с APP (C83) с разрешением 2,6 Å, либо с Notch (Notch-100) с разрешением 2,7 Å, показали, что PS1 претерпевает конформационные изменения при связывании с субстратом [164, 172, 173]. Связанная с субстратом γ -секретазы показала, что β -цепь с C-конца APP вместе с 2 APP-индуцированными β -цепями PS1 образует гибридный β -слой, который направляет расщепление γ -секретазы для захвата субстратов [169].

Никастрин действует как привратник перед проникновением субстратов к активным сайтам γ -секретазы, блокируя субстраты с длинными внеклеточными доменами [17]. APP может проникать, полностью или частично, в сайт стыковки субстрата между PS-NTF и PS-CTF для доступа к внутреннему активному сайту [156]. Другими словами, после того как субстрат связывается с сайтом стыковки на PS, субстрат перемещается в сайты S1', S2' и S3' (три кармана связывания субстрата) в активном сайте PS путем латерального стробирования, и образуются длинные пептиды A β [156]. Затем длинные пептиды A β расщеплялись путем обрезки трипептида (A β 49→46→43→40→37 или A β 48→45→42→38) с высвобождением коротких пептидов A β [143] (рис. 5).

Особенности субстратов γ -секретазы

В настоящее время установлено, что γ -секретазы взаимодействуют с более чем 140 субстратами, включая основные APP и Notch, которые представляют собой трансмембранные белки 1-го типа [59, 68]. Наиболее изученные субстраты включают APLP1 и APLP2, которые вместе с APP регулируют синаптическую пластичность и возбудимость нейронов, а также белки, участвующие в клеточной адгезии (N-кадгерин, E-кадгерин, CD44), рецептор CSF1 (протеинтирозинкиназа), рецептор Netrin-1, белок ErbB4 (зависимая от фактора роста рецепторная тирозинкиназа), белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (эндоцитарный рецептор), Нектин-1 α (способствует образованию адгезивных соединений), Notch 1–4

(сигнальные рецепторы), Delta и Jagged (лиганды для Notch), p75 (кореептор нейротрофина), синдекан-3 (кореептор протеогликана клеточной поверхности) и множество других малоизученных субстратов [37, 69, 80, 91]. Расщепление γ -секретазой зависит не от конкретной последовательности субстрата, а, скорее, от вырезания эктодомена из конкретного субстрата [139]. Во многих случаях внутриклеточные домены (ICD), высвобождающиеся при расщеплении γ -секретазой, участвуют в регуляции транскрипции генов [80].

Один из хорошо известных субстратов γ -секретазы, Notch, подвергается высвобождению эктодомена металлопротеазой в сайте S2, который далее расщепляется γ -секретазой в сайте S3 и высвобождает из Notch Δ E внутриклеточный домен NICD [80] (рис. 5).

Редкие генетические варианты *TREM2* (например, R47H) связаны с БА [57]. Поверхностный рецептор микроглии *TREM2* и его адаптерный белок DAP12 (TYROBP) передают сигналы *TREM2*, что способствует фагоцитозу [57]. Сообщалось, что после того, как *TREM2* подвергается выделению эктодомена ADAM10, *TREM2*-CTF может расщепляться γ -секретазой в клетках [161]. Процессинг нескольких субстратов γ -секретазой исследовали на предмет образования ICD и накопления фрагментов субстрат-C-конца (CTF) методом вестерн-блоттинга [15]. В идеальном случае анализ *in vitro* может подтвердить расщепление субстрата [59]. Структурно область β -цепей нескольких субстратов (CD43, CD44, N-кадгерина, ErbB4 и CD33) была выровнена с последовательностями β -цепей APP и Notch [161]. CD43 и CD44 очень похожи на Notch 1, тогда как N-кадгерин, ErbB4 и CD33 имеют сходные характеристики с APP (фрагмент C99) [161].

Регуляция каталитической активности пресенилина

Общей особенностью мутаций в генах *PSEN1* или *PSEN2* при семейной БА (FAD) является повышенное соотношение олигомеров A β 42/40. Обсуждается функциональное значение пресенилина, и связано ли оно с усилением или потерей основной функции пресенилина [34]. Увеличение соотношения A β 42/40 может быть обусловлено повышенной продукцией олигомера A β 42, сниженной продукцией олигомера A β 40 или сочетанием того и другого [15]. Анализ образования субстратных CTF, ICD и разновидностей A β как эффекта FAD-мутаций гена *PSEN1* или гена *PSEN2* на расщепление различных субстратов γ -секретазы, таких как APP, Notch, синдекан-3, N-кадгерин и β 1-интегрин, показал, что различные мутации по-разному влияют на процессинг субстрата, указывая на «переменную» или «частичную» потерю функции белка пресенилина, причем PS2 был менее эффективным, чем PS1 [15]. Восстановление субъединицы пресенилина с помощью Aph-1aL, содержащей γ -секретазу, в основном снижало продукцию олигомеров A β 42 и A β 40, но увеличивало соотношение

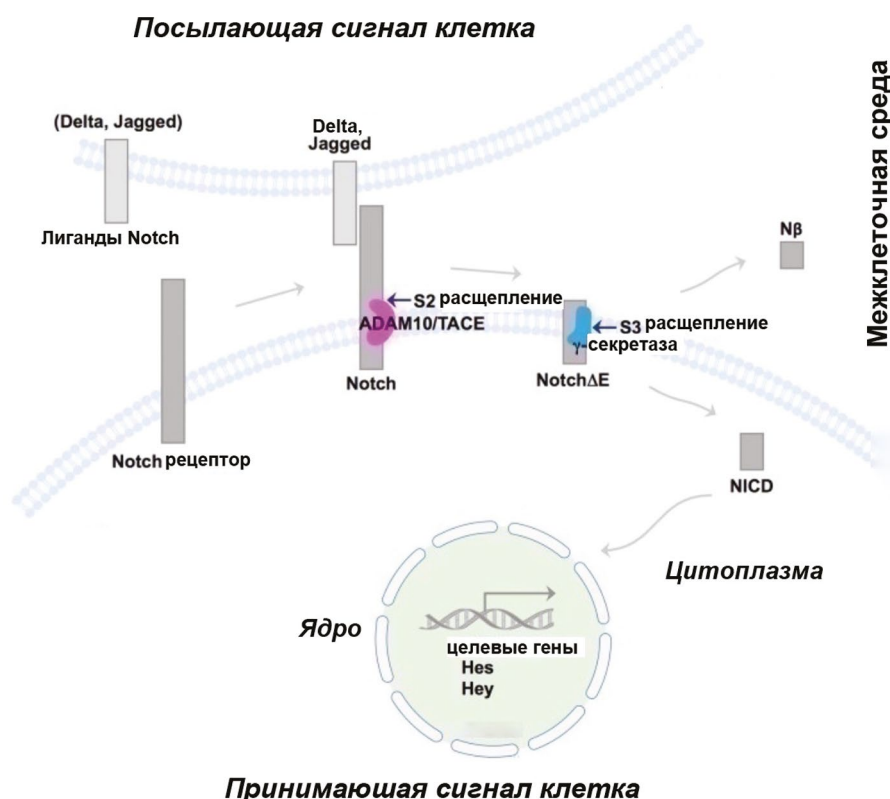


Рис. 5. Активация рецептора Notch (с изменениями по [80]). Лиганды Notch (Delta, Jagged) из клеток, передающих сигнал, связываются с рецепторами Notch (Notch 1–4) в клетках, принимающих сигнал. Notch подвергается высвобождению эктодомена металлопротеазами ADAM (ADAM10, TACE) на внеклеточном участке S2 (расщепление в позиции S2). Связанный с мембраной отсеченный фрагмент NotchΔE в качестве субстрата γ-секретазы дополнительно расщепляется протеазой в позиции S3 (расщепление S3), при этом высвобождаются фрагмент Nβ и внутриклеточный фрагмент NICD, который транслоцируется в ядро и регулирует транскрипцию целевых генов *Hes* и *Hey*

Fig. 5. Notch receptor activation (adapted from [80]). Notch ligands (Delta, Jagged) from signal-transmitting cells bind to Notch receptors (Notch 1–4) on signal-receiving cells. Notch undergoes ectodomain shedding by ADAM metalloproteases (ADAM10, TACE) at the extracellular S2 site (S2 cleavage site). The membrane-bound truncated NotchΔE fragment then serves as a γ-secretase substrate, undergoing further proteolytic cleavage at S3 (S3 cleavage), releasing Nβ and the intracellular NICD fragment, which translocates to the nucleus and regulates *Hes* and *Hey* gene transcription

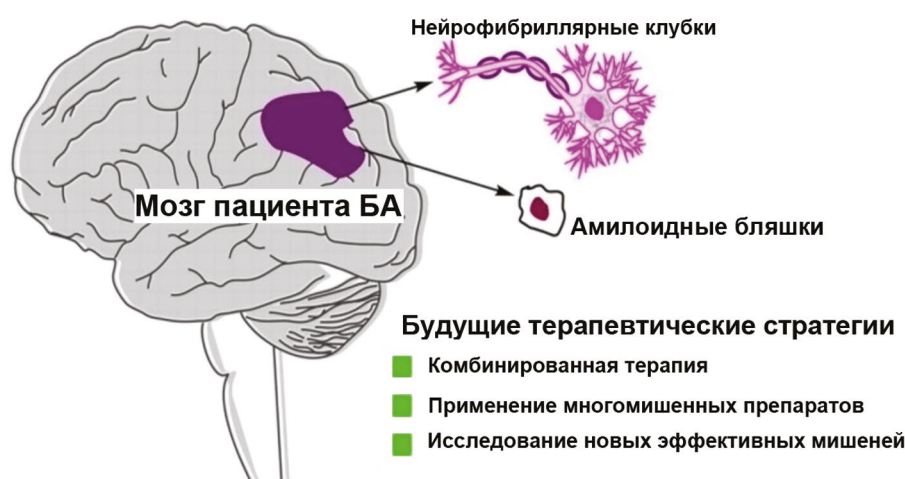


Рис. 6. Перспективы терапевтических стратегий для эффективного лечения болезни Альцгеймера

Fig. 6. Future therapeutic strategies for effective Alzheimer's disease treatment

Aβ42/Aβ40, а наличие 138 мутаций PS1 FAD предполагало потерю функции PS1 [141]. Изучая подробно эти 138 мутаций PS1 FAD, исследователи показали, что разные мутации демонстрируют разные вариации в продукции олигомеров Aβ42 или Aβ40 (увеличение или уменьшение) [141]. Авторы сделали вывод, что необходимо продолжить изучение того, как влияют мутации PS FAD на структуру γ-секретазы и как эти конформационные изменения могут влиять на расщепление γ-секретазой различных субстратов. Например, продемонстрировано, что мутация E280 в PS1 образует водородные связи с соединениями Y159 и Y154 [173], PS1 с мутацией E280A (колумбийская мутация) разрушает водородные связи и вызывает локальное конформационное изменение пресенилина [173].

В норме активированная γ-секретаза расщепляет APP с высвобождением амилоидов Aβ. Известно, что при воспалительных состояниях и инфекциях провоспалительные цитокины индуцируются микроглией и астроцитами и усиливают экспрессию белка IFITM3 в астроцитах и в нейронах, что, в свою очередь, увеличивает процессинг фрагмента C99 активными комплексами IFITM3-γ-секретазы с образованием изоформ Aβ40 и Aβ42. Таким образом, главная цель разработок новых лекарственных средств для лечения БА состоит в том, чтобы иметь мишенью γ-секретазу (рис. 6).

Терапевтический потенциал γ-секретазы

Значительный вклад в изучение перспективности γ-секретазы в качестве мишени для разработки лекарственных средств для лечения БА внесла группа исследователей во главе с известным фармакологом В. De Strooper [35, 129].

Ингибиторы γ-секретазы. Ингибиторы γ-секретазы блокируют ее активность при связывании с активным сайтом пресенилина и ингибируют функцию расщепления, тем самым снижая общую продукцию Aβ. Для изучения активности γ-секретазы широко использовались ингибиторы, прежде всего L-685,458 [95, 129], BrA-1-Bt [45], III-31C [45], DAPT [39], imatinib [25, 73], begacestat [99], Merck C [13], а также химические зонды на основе ингибиторов. Фотоаффинный зонд, включенный в ингибитор, позволил продемонстрировать, что менее чем 14 % пресенилина 1 включено в активные комплексы γ-секретазы и каталитически активно, в то время как остальная часть субъединиц пресенилина 1 остается неактивной в комплексах γ-секретазы [84]. Таким образом, химические зонды, включенные в ингибиторы, имеют решающее значение для дифференциации ферментативно активных комплексов γ-секретазы от неактивных [107]. С другой стороны, исследование совместной иммунопреципитации против компонентов комплекса γ-секретазы также хорошо выявляет как активные, так и неактивные комплексы γ-секретазы.

В исследованиях на животных было показано, что ингибиторы γ-секретазы успешно снижали выработку Aβ. В частности, ингибитор DAPT снижал уровни Aβ в плазме,

ликворе или в тканях головного мозга трансгенных мышей с БА [39, 86]. Продолжительное (хроническое) лечение ингибитором LY-411,575 трансгенных мышей с БА понижало уровень амилоидов Aβ, одновременно с этим ингибировалась передача сигналов Notch, что вызывало побочные эффекты [157]. Однако введение семагестата (LY-450,139) и авагестата (BMS-708,163) мышам фенотипа Tg2576 вызывало снижение продукции Aβ при одновременном увеличении образования фрагментов APP-CTF [120]. Введение этих ингибиторов мышам дикого типа нарушало их нормальные когнитивные способности [102], однако введение бегагестата (GSI-953) мышам фенотипа Tg2576 снижало у них уровень Aβ [99].

Нацеливание на γ-секретазу в качестве терапевтической стратегии для лечения БА является сложной задачей из-за наличия большого количества субстратов γ-секретазы. Функционально γ-секретаза расщепляет интегральные трансмембранные белки I типа после удаления их эктодоменов. Несмотря на то что в настоящее время уже зарегистрировано более 149 предполагаемых субстратов γ-секретазы [59], главные субстраты APP и Notch являются наиболее охарактеризованными. Передача сигналов Notch имеет решающее значение в судьбе клеток во время развития, поддержания и дифференцировки нейрональных стволовых клеток [4, 69]. После расщепления фуриноподобной протеазой металлопротеаз Гольджи и ADAM в позициях S1 и S2, Notch расщепляется γ-секретазой в позиции S3 (аналогично позиции ε-расщепления APP) с высвобождением внутриклеточного домена Notch, который транслируется в ядро и затем действует как фактор транскрипции для активации различных генов-мишеней [33].

В клинических испытаниях ингибиторов семагестата (LY-450 139) (Eli Lilly, США) и авагестата (BMS-708,163) (Bristol-Myers Squibb, США) на пациентах с БА вызывало у них снижение выработки Aβ [38, 125]. Однако наличие большого количества субстратов γ-секретазы затрудняет разработку клинически полезных ингибиторов. Кроме того, снижение передачи сигналов Notch и накопление фрагментов APP-CTF [102], а также появление побочных эффектов, включая риск рака кожи и инфекции, желудочно-кишечные кровотечения и ухудшение когнитивных функций, привели к приостановке дальнейших клинических испытаний этих ингибиторов [35, 38, 131]. Был сделан вывод, что такие ингибиторы являются неселективными и ингибируют не только APP, но и сигналы Notch [38, 131, 157]. В отдельных исследованиях представлены данные, что авагестат является «Notch-щадящим» ингибитором, и даже было показано, что он обладает более высокой селективностью в отношении APP по сравнению с расщеплением Notch [53]. Однако позже было высказано предположение, основанное на низкой «Notch-щадящей» активности, что авагестат является неселективным [30, 102], несмотря на наличие сайта связывания для PS1-NTF [30]. Другой «Notch-щадящий» ингибитор, бегагестат (GSI-953),

был использован в ходе фазы I клинического испытания, но причины последующей отмены этих исследований неясны [70]. Важная проблема, связанная с лечебным применением ингибиторов γ -секретазы, — появление эффекта восстановления уровня производства токсичных амилоидов А β после отмены препарата. Причем применение этих ингибиторов в более низких дозах вызывало повышение выработки А β , но после прекращения терапевтического лечения наблюдалось восстановление исходных уровней А β [85, 87]. Тем не менее эти ингибиторы γ -секретазы были повторно использованы для лечения рака, а также для ингибирования передачи сигналов Notch, и в настоящее время проходят клинические испытания именно с этой целью [30].

Модуляторы γ -секретазы. Таким образом, вместо ингибирования общей активности комплекса γ -секретазы были протестированы препараты, модулирующие активность отдельных ее субъединиц, которым дали название «модуляторы γ -секретазы» [71]. По мнению исследователей, модуляторы являются более привлекательными соединениями, модифицирующими заболевание, чем ингибиторы, так как:

- избирательно ингибируют продукцию А β 42, склонную к агрегации;
- увеличивают производство более коротких изоформ А β 37 и А β 38;
- не влияют на общую продукцию А β и накопление фрагментов APP-CTF;
- сохраняют процессинг сигналов Notch [102].

В результате таких исследований было обнаружено, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, индометацин и сульфид сулиндака, модулируют активность γ -секретазы и представляют собой модуляторы первого поколения [102]. Они снижали уровень производства пептидов А β 42 и повышали уровень производства пептидов А β 38, не влияя на расщепление Notch [153]. Установлено, что эта модуляция амилоидов А β не была обусловлена ингибированием активности циклооксигеназы, известной фармакологической мишени препаратов НПВП [153]. При лечебном применении сульфида сулиндака была показана различная степень снижения уровня амилоида А β 42 при одновременном увеличении

повышенных уровней А β 38 в клетках, сверхэкспрессирующих мутантный пресенилин PS1 семейной БА [111].

Для повышения лечебной эффективности *in vivo* и улучшения проникновения соединений в кровь и мозг были разработаны модуляторы второго поколения, включая GSM карбоновой кислоты на основе НПВП, имидазола на основе НПВП, а также модуляторы естественного происхождения [153]. Исследователи показали, что кислые модуляторы снижают А β 42, повышают А β 38 и оказывают незначительное влияние на уровни А β 40, общие уровни А β и выработку NICD [36]. GSM-1 (кислые GSM, GSM-2 и GSM-10h как близкие аналоги) снижали А β 42 в клетках с мутациями PS, но не снижали уровень А β 42 в клетках, сверхэкспрессирующих мутации PS1 L166P или PS2 N141I [81, 111]. Модулятор GSM-2 улучшал память у мышей фенотипа Tg2576 и не влиял на когнитивные способности у мышей дикого типа [101]. Острое и субхроническое введение GSM-10h снижало А β 42 без влияния на передачу сигналов Notch, отсутствовал эффект отскока А β и накопления APP-CTF (C83 и C99) [63, 94]. E2012 (имидазол GSM) снижал А β 42, А β 40 и А β 39 и немного повышал А β 37 и А β 38, не влияя на процессинг Notch [18].

Клинические испытания ингибиторов и модуляторов γ -секретазы

Расширенные клинические испытания ингибиторов γ -секретазы не выявили в них существенного лечебного эффекта из-за неселективного ингибирования (как установили позже, из-за подавления сигнализации Notch). Применение семагестата и авагестата является одним из наиболее широко известных примеров отсутствия приемлемого эффекта (рис. 7). В связи с этим использование семагестата (препарат LY-450,139) было прекращено в фазе III из-за повышенного риска развития рака кожи, связанного с ингибированием передачи сигналов Notch1, сопровождавшегося ухудшением когнитивных функций у пациентов с БА [38, 102, 106]. Причем применяемые дозировки, высокая концентрация семагестата, вводимого 1 раз в день, и его кинетика, вероятно, приводила к «всплескам» полной инактивации, что вызывало ингибирование Notch и других субстратов [36].

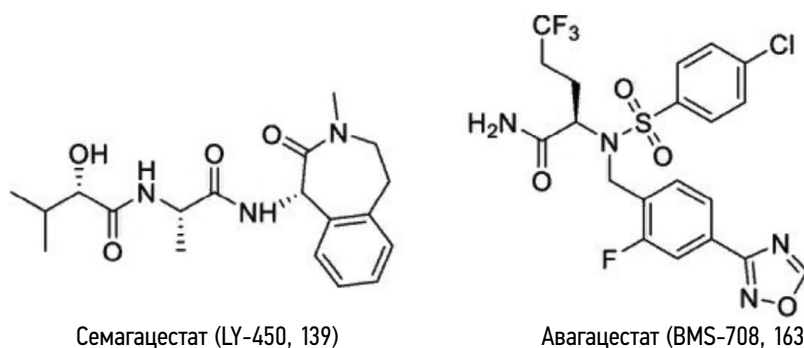


Рис. 7. Структура ингибиторов γ -секретазы, применяемых в клинических испытаниях для лечения болезни Альцгеймера
Fig. 7. Structure of γ -secretase inhibitors in clinical trials for Alzheimer's disease

На ранней стадии исследований авагацестат (BMS-708,163) упоминается как «Notch-щающий» ингибитор. Однако последующее применение препарата при лечении БА было прекращено в фазе II из-за повышенного риска развития рака кожи и желудочно-кишечных расстройств [8, 29, 53]. Специфичность авагацестата в отношении APP и Notch также была поставлена под сомнение [10, 30]. Несмотря на то что применение для лечения БА не увенчалось успехом в клинических испытаниях из-за ингибирования передачи сигналов Notch, несколько таких ингибиторов были использованы в клинических испытаниях для лечения различных видов раковых заболеваний [48, 88, 140]. Кроме того, использование их в качестве химических зондов оказалось ценным методом для улучшения нашего понимания структуры и регуляции γ -секретазы [107]. В эксперименте на моделях мышей визуализирующий зонд на основе семагацестата продемонстрировал его высокую специфичность и повышенное поглощение опухолевыми клетками, что предполагает, что такие индикаторы на основе ингибиторов γ -секретазы могут быть использованы для целевого мониторинга действия препаратов-ингибиторов γ -секретазы и регистрации клинических реакций [107].

Особенности действия препаратов-модуляторов γ -секретазы

Переход от общего ингибирования к тонкой модуляции γ -секретазы привел к разработке новых лечебных препаратов-модуляторов γ -секретазы (МГС). S. Weggen и соавт. [151] впервые охарактеризовали подвиды НПВП, включая ибупрофен, индометацин, таренфлурбил и сулиндак сульфид, которые избирательно снижают уровень

бляшкообразующей изоформы A β 42 в пользу более короткой и менее бляшкообразующей изоформы A β 38 без ингибирования сигнализации Notch (рис. 8). Эти эффекты были отделены от ингибирующих эффектов активности циклооксигеназы и поэтому считаются модуляторами первого поколения. Однако эти НПВП показали в эксперименте слабую эффективность, а также плохое проникновение в ткани мозга и применялись в клинических испытаниях с ограниченным успехом [32]. Таренфлурбил (R-флурбипрофен) с A β 42 IC₅₀ ~200–300 мкМ замедлял снижение когнитивных функций у пациентов с легкой формой БА в фазе II, но не достигал клинического результата в фазе III [55].

Для улучшения лечебных эффектов таких препаратов разработаны модуляторы второго поколения. Их подразделяют на 2 категории:

- 1) МГС, полученные из НПВП на основе карбоновой кислоты;
- 2) гетероциклические МГС (рис. 9).

Этапы разработки модуляторов второго поколения подробно рассмотрены в ряде публикаций [20, 32, 101]. Обобщая их данные, отметим, что модуляторы на основе карбоновой кислоты снижают уровень амилоидов изоформ A β 42, не влияя на A β 40, и одновременно повышают уровень амилоидов A β 38. С точки зрения химической структуры они были разработаны путем замены основного арильного кольца на пиперидиновое кольцо и оптимизации заместителей на пиперидине для получения серии модуляторов на основе пиперидина уксусной кислоты (см. рис. 9).

Гетероциклические модуляторы снижают уровни A β 40 и A β 42, одновременно повышая уровни A β 37 и A β 38. E2012 стал первым не относящимся к НПВП модулятором, испытания которого были проведены в клинических условиях.

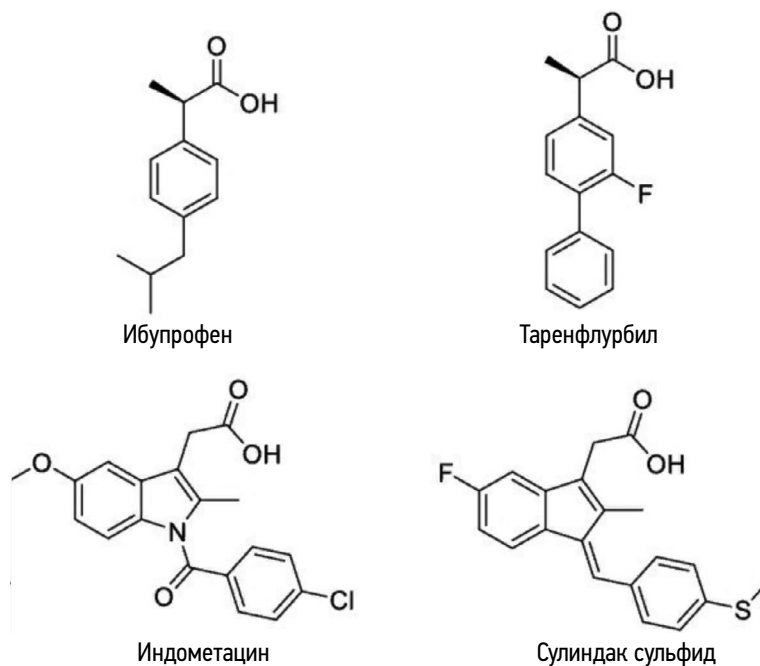
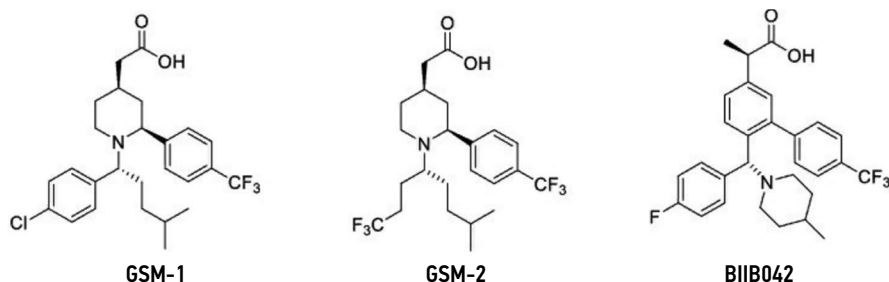


Рис. 8. Структура препаратов-модуляторов γ -секретазы первого поколения

Fig. 8. Structure of first-generation γ -secretase modulators

Производные карбоновой кислоты



Гетероциклические соединения

Рис. 9. Структура модуляторов γ -секретазы второго поколенияFig. 9. Structure of second-generation γ -secretase modulators

Дальнейшее лечение пациентов этим препаратом было временно приостановлено из-за появления катаракты на глазах животных в ходе 13-недельного исследования безопасности на крысах, но после того, как в последующих расширенных исследованиях безопасности на крысах и обезьянах не было обнаружено глазной токсичности, клинические исследования было разрешено продолжить [103]. E2012 дозозависимо снижал уровни $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ в плазме крови у здоровых пациентов [97], но исследование не было продолжено. Соединение обладает ключевой арилимидазольной частью, которая с тех пор послужила основой для синтеза других модуляторов на основе имидазола (см. рис. 5) [20, 101]. Промышленные группы также исследовали каркасы вне арилимидазола для улучшения лечебных свойств, подобных лекарственному средству [18, 114]. Общие проблемы при разработке низкомолекулярных модуляторов — повышение эффективности и проникновение в мозг при одновременном снижении высокой липофильности, ингибирование цитохрома P (CYP) и генов, связанных с эфиром человека (hERG) [20, 101]. На рис. 10 представлены несколько перспективных препаратов-модуляторов. В фармацевтической компании Pfizer (Германия) изучили препарат PF-06648671, полученный из бициклических пиридинов, в 3 клинических испытаниях фазы I [6]. При однократном приеме в течение 14 дней и многократном увеличении суточных доз у здоровых нормальных субъектов пероральный ГСМ хорошо переносился. PF-06648671 дозозависимо снижал концентрации $A\beta_{40}$

и $A\beta_{42}$ в ликворе и повышал концентрации $A\beta_{37}$ и $A\beta_{38}$ без изменения общего содержания $A\beta$ в ликворе [6]. Эти результаты подтверждают необходимость исследования дозирования PF-06648671, однако дальнейшие клинические разработки в настоящее время неизвестны.

Исследователи H.D. Soares и соавт. и сотрудники фирмы Bristol-Myers Squibb (США) в 2016 г. представили данные о разработке и исследованиях клинической фазы I модулятора BMS-932,481 (бициклический пиримидин) [19, 135] (рис. 10). Исследования однократного и длительного ежедневного приема препарата продемонстрировали дозозависимое увеличение содержания амилоидов $A\beta_{37}$ и $A\beta_{38}$ в ликворе и соответствующее снижение содержания $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ в ликворе без изменений общего содержания β -амилоида. Однако при испытаниях наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы, что указывало на токсичность препарата для печени, поэтому дальнейшая разработка BMS-932,481 была прекращена [141]. В 2020 г. исследователи Y. Zhang и соавт. [166], изучая препарат BMS-932,481 обнаружили один из продуктов его окисления, который был ими идентифицирован как основной метаболит в микросомах печени крысы и человека. Авторы выдвинули гипотезу, что превращение препарата BMS-932,481 в этот метаболит приводит к образованию побочных реакционноспособных частиц, которые и вызывают повреждение печени. Пока нет данных о разработке других производных модуляторов из этой группы.

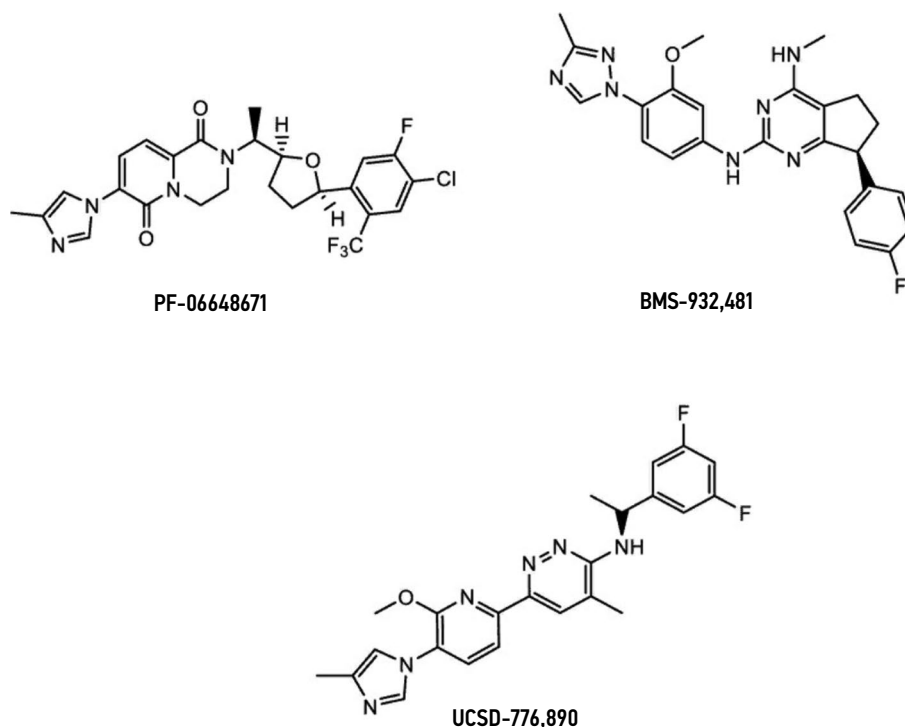


Рис. 10. Структура модуляторов γ -секретазы, проходящих клинические испытания в последние годы
Fig. 10. Structure of γ -secretase modulators in recent clinical trials

В результате сотрудничества ученых Калифорнийского университета в Сан-Диего и врачей Массачусетской больницы был синтезирован и охарактеризован ряд модуляторов — производных пиридазина [124]. Лучший из этих препаратов UCSD-776,890 снижал уровень пептидов А β 40 и А β 42 дозозависимым образом при использовании острых, субхронических и хронических доз для лечения пациентов с различными формами БА. В экспериментах на животных при моделировании БА этот препарат вводили трансгенным мышам для профилактики и модификации заболевания по схеме, на 3-й и 6-й месяц выраженной симптоматики БА. Показали, что препарат UCSD-776,890 снижал уровень А β 40 и А β 42 в плазме и мозге животных, а также отложения амилоида в микроглии. На основе сравнения системного воздействия предположили, что этот препарат при 50 % эффективной эквивалентной дозе для человека будет иметь более чем 130-кратный запас безопасности. Эти исследования продемонстрировали возможность безопасного введения низкомолекулярных модуляторов в качестве вторичной профилактики генетически предрасположенным к БА людям или субъектам из группы риска, у которых выявлен амилоидоз, основанный на PET-визуализации [107]. В настоящее время препарат UCSD-776,890 подготовлен к первой фазе клинических исследований.

Способность визуализировать амилоид в PET-пробе в качестве биомаркера в головном мозге и ликворе у людей имеет решающее значение для мониторинга хода клинических исследований при лечении БА [107]. Y. Ху и соавт. [160], используя препараты на основе модулятора

BPN-15606, продемонстрировали хорошее поглощение препаратов мозгом и селективность для визуализации активности пресенилина 1 / γ -секретазы в мозге трансгенных мышей при моделировании БА. Повышенное поглощение препарата мозгом мышей с БА наблюдалось в нескольких критически важных областях, включая кору, гиппокамп и средний мозг, по сравнению с мозгом мышей дикого типа. Интересно, что исследования визуализации амилоида в мозге грызунов и человеческих приматов выявили перекрывающиеся области более высокого поглощения, указывающие на сохранение активности γ -секретазы. Таким образом, зонд на основе модулятора является ценным инструментом молекулярной визуализации, который может быть применен для дальнейшего изучения физиологической структуры и функции γ -секретазы и потенциально оптимизирован в качестве рентгенологического индикатора для пациентов с БА.

Снимки комплексов γ -секретазы с помощью криоэлектронной микроскопии — ключевые источники информации для разработки лекарственных средств

Детальные снимки, полученные с помощью метода крио-ЭМ, позволили получить подробные структурные особенности комплекса γ -секретазы с четким назначением трансмембранных доменов и точным расположением активного сайта [8, 161, 169]. Структурные сайты γ -секретазы, связанные с APP и Notch, выявили ключевые особенности распознавания субстрата ферментом. При перемещении

в активный сайт α -спираль субстратного трансмембранного домена раскручивается и вытягивается в β -цепь, готовясь к протеолитическому расщеплению. Сравнение сайта 2 связанных структур, APP и Notch, показало заметные различия в распознавании APP и Notch, что может быть использовано в качестве основы для разработки субстратно-селективных ингибиторов.

В работе G. Yang и соавт. [161] представлены данные о структурах комплекса γ -секретазы, связанных с семагестатом, авагестатом L458 и GSM E2012. Идентификация сайтов их связывания помогла уточнить распознавание и молекулярные механизмы этих небольших молекул. Семагестат, авагестат и L458 занимают один и тот же связывающий карман в PS1 (см. рис. 8) и перекрываются β -цепью APP и Notch. Их расположение позволяет предположить, что ингибиторы блокируют привлечение субстрата в каталитический сайт. Вытеснение β -цепи субстрата может быть ключевой стратегией для разработки более селективных к субстрату ингибиторов γ -секретазы. Ключевые различия также наблюдались в распознавании структурно различных ингибиторов. При сравнении семагестата и авагестата, связывание более объемного авагестата вызывало больше конформационных изменений в PS1, чем связывание семагестата. Кроме того, L458 напрямую координировался с каталитическими остатками аспартата в PS1, подтверждая его роль в качестве ингибитора переходного состояния.

Ранее было известно, что E2012 связывается с аллостерическим сайтом PS1 и усиливает связывание L458 [116]. Распознавание E2012 продемонстрировало наличие метилимидазольной и фенильной групп, расположенных в гидрофобном кармане между PS1 и NCT. E2012 был стабилизирован водородной связью между метилимидазолом и Tyr106 на петле-1 PS1 [97] (см. рис. 9). Известно, что петля-1 взаимодействует с белками-субстратами и координирует работу сайта стыковки субстрата и каталитического сайта, что позволяет предположить, каким образом модуляторы γ -секретазы могут влиять на активный сайт γ -секретазы. Параллельные исследования мутагенным анализом показали, что петля-1 необходима для процессивного расщепления γ -секретазы и критического сайта связывания гетероциклическими структурами модуляторов [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время препараты-модуляторы активно разрабатываются в качестве перспективного метода лечения БА [32], во всяком случае в исследованиях на животных показано, что эти препараты могут обеспечить преимущества перед обычными ингибиторами

γ -секретазы [102]. Следует отметить, что и другие методы лечения на основе механизма патогенеза БА, включая иммунотерапию и восстановление механизма аутофагии, также продолжают изучаться на разных стадиях БА [144, 149]. В дополнение к экспериментальным исследованиям недавно были представлены доказательства, что обнаруживаемый в спинномозговой жидкости больного спектр амилоидных пептидов, продуктов γ -секретазы, может служить биомаркером БА [32]. Несомненно, лучшее понимание роли γ -секретазы в механизме патогенеза БА будет способствовать открытию не только надежных биомаркеров, но и эффективных и безопасных методов лечения. Многофакторные уровни регуляции γ -секретазы, которые появляются в настоящее время, могут улучшить наши возможности по разработке таргетных методов лечения БА.

Следует отметить также перспективность исследований по поиску новых иммуномодуляторов (например, леканемаба, адуканумаба [130, 136, 146]), применяемых на ранних стадиях развития БА. Необходимо продолжить работы по выяснению влияния модуляторов секретазы и пресенилина на процессинг других естественных субстратов γ -секретазы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.Н. Вильянинов, В.И. Ващенко — написание статьи, анализ данных; В.И. Ващенко, П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.N. Velianinov, V.I. Vashchenko — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; V.I. Vashchenko, P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Общественная организация «Российское общество психиатров». Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва: МЗ РФ, 2020. 317 с.
2. Меженкова Д.Е. Теории патогенеза болезни Альцгеймера // *Universum: медицина и фармакология*. 2022. № 7. С. 12–27. EDN: OHROUE
3. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., и др. Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116, № 6-2. С. 28–34. EDN: WMWLST doi: 10.17116/jnevro20161166228-34
4. Ables J.L., Breunig J.J., Eisch A.J., Rakic P. Not (ch) just development: Notch signalling in the adult brain // *Nat Rev Neurosci*. 2011. Vol. 12, N 5. P. 269–283. doi: 10.1038/nrn3024
5. Adolfsson R., Gottfries C.-G., Orelund L., et al. Increased activity of brain and platelet monoamine oxidase in dementia of Alzheimer type // *Life Sci*. 1980. Vol. 27, N 12. P. 1029–1034. doi: 10.1016/0024-3205(80)90025-9
6. Ahn J.E., Carrieri C., Dela F., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of a gamma-secretase modulator, PF-06648671, on CSF amyloid-beta peptides in randomized phase I studies // *Clin Pharmacol Ther*. 2020. Vol. 107, N 1. P. 211–220. doi: 10.1002/cpt.1570
7. Ahn K., Shelton C.C., Tian Y., et al. Activation and intrinsic gamma-secretase activity of presenilin 1 // *PNAS USA*. 2010. Vol. 107, N 50. P. 21435–21440. doi: 10.1073/pnas.101324610
8. Albright C.F., Dockens R.C., Meredith J.E. Jr, et al. Pharmacodynamics of selective inhibition of γ -secretase by avagacestat // *J Pharmacol Exp Ther*. 2013. Vol. 344, N 3. P. 686–695. doi: 10.1124/jpet.112.199356
9. Arawaka S., Hasegawa H., Tandon A., et al. The levels of mature glycosylated nicastrin are regulated and correlate with gamma-secretase processing of amyloid beta-precursor protein // *J Neurochem*. 2002. Vol. 83, N 5. P. 1065–1071. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01207.x
10. Bai X.-c., Yan C., Yang G., et al. An atomic structure of human gamma-secretase // *Nature*. 2015. Vol. 525, N 7568. P. 212–217. doi: 10.1038/nature14892
11. Bamford R.A., Widagdo J., Takamura N., Eve M. The interaction between contactin and amyloid precursor protein and its role in Alzheimer's disease // *Neuroscience*. 2020. Vol. 424. P. 184–202. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.006
12. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L.S., et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 9. P. 795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753
13. Behr D., Fricker M., Nadin A., et al. *In vitro* characterization of the presenilin-dependent gamma-secretase complex using a novel affinity ligand // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42, N 27. P. 8133–8142. doi: 10.1021/bi034045z
14. Behr D., Elle C., Underwood J., et al. Proteolytic fragments of Alzheimer's disease-associated presenilin 1 are present in synaptic organelles and growth cone membranes of rat brain // *J Neurochem*. 1999. Vol. 72, N 4. P. 1564–1573. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.721564.x
15. Bentahir M., Nyabi O., Verhamme J., et al. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms // *J Neurochem*. 2006. Vol. 96, N 3. P. 732–742. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03578.x
16. Bettens K., Sleegers K., Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future // *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19, N R1. P. R4–R11. doi: 10.1093/hmg/ddq142
17. Bolduc D.M., Montagna D.R., Gu Y., et al. Nicastrin functions to sterically hinder gamma-secretase-substrate interactions driven by substrate transmembrane domain // *PNAS USA*. 2016. Vol. 113, N 5. P. E509–E518. doi: 10.1073/pnas.151295211
18. Borgegard T., Juréus A., Olsson F., et al. First and second generation gamma-secretase modulators (GSMs) modulate amyloid-beta (A β) peptide production through different mechanisms // *J Biol Chem*. 2012. Vol. 287, N 15. P. 11810–11819. doi: 10.1074/jbc.M111.305227
19. Boy K.M., Guernon J.M., Zuev D.S., et al. Identification and preclinical evaluation of the bicyclic pyrimidine gamma-secretase modulator BMS-932481 // *ACS Med Chem Lett*. 2019. Vol. 10, N 3. P. 312–317. doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00541
20. Bursavich M.G., Harrison B.A., Blain J.-F. Gamma secretase modulators: new Alzheimer's drugs on the horizon? // *J Med Chem*. 2016. Vol. 59, N 16. P. 7389–7409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01960
21. Campbell W.A., Yang H., Zetterberg H., et al. Zebrafish lacking Alzheimer presenilin enhancer 2 (Pen-2) demonstrate excessive p53-dependent apoptosis and neuronal loss // *J Neurochem*. 2006. Vol. 96, N 5. P. 1423–1440. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03648.x
22. Capell A., Behr D., Prokop S., et al. Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, N 8. P. 6471–6478. doi: 10.1074/jbc.M409106200
23. Cataldo A.M., Petanceska S., Terio N.B., et al. A β localization in abnormal endosomes: association with earliest A β elevations in AD and Down syndrome // *Neurobiol Aging*. 2004. Vol. 25, N 10. P. 1263–1272. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.027
24. Chen A.C., Kim S., Shepardson N., et al. Physical and functional interaction between the alpha- and gamma-secretases: a new model of regulated intramembrane proteolysis // *J Cell Biol*. 2015. Vol. 211, N 6. P. 1157–1176. doi: 10.1083/jcb.201502001
25. Cohen P., Cross D., Jänne P.A. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions // *Nat Rev Drug Discov*. 2021. Vol. 20, N 7. P. 551–569. doi: 10.1038/s41573-021-00195-4
26. Cheng H., Vetrivel K.S., Gong P., et al. Mechanisms of disease: new therapeutic strategies for Alzheimer's disease-targeting APP processing in lipid rafts // *Nat Clin Pract Neurol*. 2007. Vol. 3, N 7. P. 374–382. doi: 10.1038/ncpneu0549
27. Chun J., Yin Y.I., Yang G., et al. Stereoselective synthesis of photoreactive peptidomimetic gamma-secretase inhibitors // *J Org Chem*. 2004. Vol. 69, N 21. P. 7344–7347. doi: 10.1021/jo0486948
28. Chyung J.H., Raper D.M., Selkoe D.J. Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, N 6. P. 4383–4392. doi: 10.1074/jbc.M409272200
29. Coric V., van Dyck C.H., Salloway S., et al. Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease // *Arch Neurol*. 2012. Vol. 69, N 11. P. 1430–1440. doi: 10.1001/archneurol.2012.2194
30. Crump C.J., Castro S.V., Wang F., et al. BMS-708,163 targets presenilin and lacks notch-sparing activity // *Biochemistry*. 2012. Vol. 51, N 37. P. 7209–7211. doi: 10.1021/bi301137h
31. Crump C.J., Murrey H.E., Ballard T.E., et al. Development of sulfonamide photoaffinity inhibitors for probing cellular gamma-secretase // *ACS Chem Neurosci*. 2016. Vol. 7, N 8. P. 1166–1173. doi: 10.1021/acscchemneuro.6b00127vity

32. Dawkins E., Derks R.J.E., Schifferer M., et al. Membrane lipid remodeling modulates γ -secretase processivity // *J Biol Chem*. 2023. Vol. 299, N 4. ID 10302. doi: 10.1016/j.jbc.2023.103027
33. De Strooper B., Saftig P., Craessaerts K., et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein // *Nature*. 1998. Vol. 391, N 6665. P. 387–390. doi: 10.1038/34910
34. De Strooper B. Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease // *EMBO Rep*. 2007. Vol. 8, N 2. P. 141–146. doi: 10.1038/sj.embor.7400897
35. De Strooper B., Vassar R., Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease // *Nat Rev Neurol*. 2010. Vol. 6, N 2. P. 99–107. doi: 10.1038/nrneurol.2009.218
36. De Strooper B. Lessons from a failed gamma-secretase Alzheimer trial // *Cell*. 2014. Vol. 159, N 4. P. 721–726. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.016
37. Do H.N., Malvankar S.R., Wolfe M.S., Miao Y. Molecular dynamics activation of γ -secretase for cleavage of the Notch1 substrate // *ACS Chem Neurosci*. 2023. Vol. 14, N 23. P. 4216–4226. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00594
38. Doody R.S., Raman R., Farlow M., et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, N 4. P. 341–350. doi: 10.1056/NEJMoa121095
39. Dovey H.F., John V., Anderson J.P., et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain // *J Neurochem*. 2001. Vol. 76, N 1. P. 173–181. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00012.x
40. Edbauer D., Winkler E., Regula J.T., et al. Reconstitution of gamma-secretase activity // *Nat Cell Biol*. 2003. Vol. 5, N 5. P. 486–488. doi: 10.1038/ncb960
41. Edbauer D., Winkler E., Haass C., Steiner H. Presenilin and nicastrin regulate each other and determine amyloid beta-peptide production via complex formation // *PNAS USA*. 2002. Vol. 99, N 13. P. 8666–8671. doi: 10.1073/pnas.132277899
42. Efthimiopoulos S., Floor E., Georgakopoulos A., et al. Enrichment of presenilin 1 peptides in neuronal large dense-core and somatodendritic clathrin-coated vesicles // *J Neurochem*. 1998. Vol. 71, N 6. P. 2365–2372. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062365.x
43. Ehehalt R., Keller P., Haass C., et al. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts // *J Cell Biol*. 2003. Vol. 160, N 1. P. 113–123. doi: 10.1083/jcb.200207113
44. Escamilla-Ayala A.A., Sannerud R., Mondin M., et al. Super-resolution microscopy reveals majorly mono- and dimeric presenilin1/gamma-secretase at the cell surface // *elife*. 2020. Vol. 9. ID e56679. doi: 10.7554/eLife.56679
45. Esler W.P., Kimberly W.T., Ostaszewski B.L., et al. Activity-dependent isolation of the presenilin-gamma-secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate // *PNAS USA*. 2002. Vol. 99, N 5. P. 2720–2725. doi: 10.1073/pnas.052436599
46. Esler W.P., Kimberly W.T., Ostaszewski B.L., et al. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1 // *Nat Cell Biol*. 2000. Vol. 2, N 9. P. 428–434. doi: 10.1038/35017062
47. Farmery M.R., Tjernberg L.O., Pursglove S.E., et al. Partial purification and characterization of gamma-secretase from post-mortem human brain // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, N 27. P. 24277–24284. doi: 10.1074/jbc.M211992200
48. Fouladi M., Stewart C.F., Olson J., et al. Phase I trial of MK-0752 in children with refractory CNS malignancies: a pediatric brain tumor consortium study // *J Clin Oncol*. 2011. Vol. 29, N 26. P. 3529–3534. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7806
49. Fraering P.C. Structural and functional determinants of gamma-secretase, an intramembrane protease implicated in Alzheimer's disease // *Curr Genomics*. 2007. Vol. 8, N 8. P. 531–549. doi: 10.2174/138920207783769521
50. Francis R., McGrath G., Zhang J., et al. aph-1 and pen-2 are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of betaAPP, and presenilin protein accumulation // *Dev Cell*. 2002. Vol. 3, N 1. P. 85–97. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00189-2
51. Frykman S., Teranishi Y., Hur J.-Y., et al. Identification of two novel synaptic gamma-secretase associated proteins that affect amyloid beta-peptide levels without altering Notch processing // *Neurochem Int*. 2012. Vol. 61, N 1. P. 108–118. doi: 10.1016/j.neuint.2012.03.016
52. Gaugler J., James B., Johnson T., et al. 2023 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers and Dementia*. 2023. Vol. 19, N 4. P. 1598–1695. doi: 10.1002/alz.13016
53. Gillman K.W., Starrett J.E. Jr, Parker F.M., et al. Discovery and evaluation of BMS-708163, a potent, selective and orally bioavailable gamma-secretase inhibitor // *ACS Med Chem Lett*. 2010. Vol. 1, N 3. P. 120–124. doi: 10.1021/ml1000239
54. Goutte C., Tsunozaki M., Hale V.A., Priess J.R. APH-1 is a multipass membrane protein essential for the Notch signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* embryos // *PNAS USA*. 2002. Vol. 99, N 2. P. 775–779. doi: 10.1073/pnas.022523499
55. Green R.C., Schneider L.S., Amato D.A., et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2009. Vol. 302, N 23. P. 2557–2564. doi: 10.1001/jama.2009.1866
56. Greenfield J.P., Tsai J., Gouras G.K., et al. Endoplasmic reticulum and trans-Golgi network generate distinct populations of Alzheimer beta-amyloid peptides // *PNAS USA*. 1999. Vol. 96, N 2. P. 742–747. doi: 10.1073/pnas.96.2.742
57. Griciuc A., Tanzi R.E. The role of innate immune genes in Alzheimer's disease // *Curr Opin Neurol*. 2021. Vol. 34, N 2. P. 228–236. doi: 10.1097/WCO.0000000000000911
58. Gu Y., Misonou H., Sato T., et al. Distinct intramembrane cleavage of the beta-amyloid precursor protein family resembling gamma-secretase-like cleavage of Notch // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 38. P. 35235–35238. doi: 10.1074/jbc.C100357200
59. Guner G., Lichtenthaler S.F. The substrate repertoire of gamma-secretase/presenilin // *Semin Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 105. P. 27–42. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.05.019
60. Hansson C.A., Frykman S., Farmery M.R., et al. Nicastrin, presenilin, APH-1, and PEN-2 form active gamma-secretase complexes in mitochondria // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 49. P. 51654–51660. doi: 10.1074/jbc.M404500200
61. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. 2002. Vol. 297, N 5580. P. 353–356. doi: 10.1126/science.1072994
62. Hattori C., Asai M., Onishi H., et al. BACE1 interacts with lipid raft proteins // *J Neurosci Res*. 2006. Vol. 84, N 4. P. 912–917. doi: 10.1002/jnr.20981
63. Hawkins J., Harrison D.C., Ahmed S., et al. Dynamics of Abeta42 reduction in plasma, CSF and brain of rats treated with the gamma-secretase modulator, GSM-10h // *Neurodegener Dis*. 2011. Vol. 8, N 6. P. 455–464. doi: 10.1159/000324511

64. Hayashi I., Urano Y., Fukuda R., et al. Selective reconstitution and recovery of functional gamma-secretase complex on budded baculovirus particles // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 36. P. 38040–38046. doi: 10.1074/jbc.M405597200
65. He G., Luo W., Li P., et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease // *Nature.* 2010. Vol. 467, N 7311. P. 95–98. doi: 10.1038/nature09325
66. Hebert S.S., Serneels L., Dejaegere T., et al. Coordinated and widespread expression of gamma-secretase *in vivo*: evidence for size and molecular heterogeneity // *Neurobiol Dis.* 2004. Vol. 17, N 2. P. 260–272. doi: 10.1016/j.nbd.2004.08.002
67. Herreman A., Hartmann D., Annaert W., et al. Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency // *PNAS USA.* 1999. Vol. 96, N 21. P. 11872–11877. doi: 10.1073/pnas.96.21.11872
68. Hitznerberger M., Götz A., Menig S., et al. The dynamics of gamma-secretase and its substrates // *Semin Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 105. P. 86–101. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.04.008
69. Hou P., Zielonka M., Serneels L., et al. The gamma-secretase substrate proteome and its role in cell signaling regulation // *Mol Cell.* 2023. Vol. 83, N 22. P. 4106–4122.e10. doi: 10.1016/j.molcel.2023.10.029
70. Hopkins C.R. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Begacestat (GSI-953) Affiliations expand // *ACS Chem Neurosci.* 2012. Vol. 3, N 1. P. 3–4. doi: 10.1021/cn200124u
71. Hur J.-Y., Frost G.R., Wu X., et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates gamma-secretase in Alzheimer's disease // *Nature.* 2020. Vol. 586, N 7831. P. 735–740. doi: 10.1038/s41586-020-2681-2
72. Hurley E.M., Mozolewski P., Dobrowolski R., Hsieh J. Familial Alzheimer's disease-associated PSEN1 mutations affect neurodevelopment through increased Notch signaling // *Stem Cell Reports.* 2023. Vol. 18, N 7. P. 1516–1533. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.018
73. Hussain I., Fabrègue J., Anderes L., et al. The role of gamma-secretase activating protein (GSAP) and imatinib in the regulation of gamma-secretase activity and amyloid-beta generation // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, N 4. P. 2521–2533. doi: 10.1074/jbc.M112.3709
74. Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43) // *Neuron.* 1994. Vol. 13, N 1. P. 45–53. doi: 10.1016/0896-6273(94)90458-8
75. Jutras I., Laplante A., Boulais J., et al. Gamma-secretase is a functional component of phagosomes // *J Biol Chem.* 2005. Vol. 280, N 43. P. 36310–36317. doi: 10.1074/jbc.M504069200
76. Kimberly W.T., Wolfe M.S. Identity and function of gamma-secretase // *J Neurosci Res.* 2003. Vol. 74, N 3. P. 353–360. doi: 10.1002/jnr.10736
77. Kimberly W.T., LaVoie M.J., Ostaszewski B.L., et al. Complex N-linked glycosylated nicastrin associates with active gamma-secretase and undergoes tight cellular regulation // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 38. P. 35113–35117. doi: 10.1074/jbc.M204446200
78. Kimberly W.T., LaVoie M.J., Ostaszewski B.L., et al. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2 // *PNAS USA.* 2003. Vol. 100, N 11. P. 6382–6387. doi: 10.1073/pnas.1037392100
79. Koo E.H., Squazzo S.L. Evidence that production and release of amyloid beta-protein involves the endocytic pathway // *J Biol Chem.* 1994. Vol. 269, N 26. P. 17386–17389. doi: 10.1016/S0021-9258(17)32449-3
80. Kopan R., Ilagan M.X.G. Gamma-secretase: proteasome of the membrane? // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004. Vol. 5, N 6. P. 499–504. doi: 10.1038/nrm1406
81. Kretner B., Fukumori A., Gutsmedl A., et al. Attenuated Abeta42 responses to low potency gamma-secretase modulators can be overcome for many pathogenic presenilin mutants by second-generation compounds // *J Biol Chem.* 2011. Vol. 286, N 17. P. 15240–15251. doi: 10.1074/jbc.M110.213587
82. Lah J.J., Levey A.I. Endogenous presenilin-1 targets to endocytic rather than biosynthetic compartments // *Mol Cell Neurosci.* 2000. Vol. 16, N 2. P. 111–126. doi: 10.1006/mcne.2000.0861
83. Lah J.J., Heilman C.J., Nash N.R., et al. Light and electron microscopic localization of presenilin-1 in primate brain // *J Neurosci.* 1997. Vol. 17, N 6. P. 1971–1980. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-06-01971.1997
84. Lai M.-T., Chen E., Crouthamel M.-C., et al. Presenilin-1 and presenilin-2 exhibit distinct yet overlapping gamma-secretase activities // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 25. P. 22475–22481. doi: 10.1074/jbc.M300974200
85. Lanz T.A., Karmilowicz M.J., Wood K.M., et al. Concentration-dependent modulation of amyloid-beta *in vivo* and *in vitro* using the gamma-secretase inhibitor, LY-450139 // *J Pharmacol Exp Ther.* 2006. Vol. 319, N 2. P. 924–933. doi: 10.1124/jpet.106.110700
86. Lanz T.A., Himes C.S., Pallante G., et al. The gamma-secretase inhibitor N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester reduces A beta levels *in vivo* in plasma and cerebrospinal fluid in young (plaque-free) and aged (plaque-bearing) Tg2576 mice // *J Pharmacol Exp Ther.* 2003. Vol. 305, N 3. P. 864–871. doi: 10.1124/jpet.102.048280
87. Lanz T.A., Hosley J.D., Adams W.J., Merchant K.M. Studies of Abeta pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the gamma secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575) // *J Pharmacol Exp Ther.* 2004. Vol. 309, N 1. P. 49–55. doi: 10.1124/jpet.103.060715
88. Lanz T.A., Wood K.M., Richter K.E.G., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the gamma-secretase inhibitor PF-3084014 // *J Pharmacol Exp Ther.* 2010. Vol. 334, N 1. P. 269–277. doi: 10.1124/jpet.110.167379
89. Laudon H., Hansson E.M., Melén K., et al. A nine-transmembrane domain topology for presenilin 1 // *J Biol Chem.* 2005. Vol. 280, N 42. P. 35352–35360. doi: 10.1074/jbc.M507217200
90. Lazarov V.K., Fraering P.C., Ye W., et al. Electron microscopic structure of purified, active gamma-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores // *PNAS USA.* 2006. Vol. 103, N 18. P. 6889–6894. doi: 10.1073/pnas.060232110
91. Lee S.H., Kang J., Ho A., et al. APP family regulates neuronal excitability and synaptic plasticity but not neuronal survival // *Neuron.* 2020. Vol. 108, N 4. P. 676–690. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.011
92. Leem J.Y., Vijayan S., Han P., et al. Presenilin 1 is required for maturation and cell surface accumulation of nicastrin // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 21. P. 19236–19240. doi: 10.1074/jbc.C200148200
93. Levy-Lahad E., Wijsman E.M., Nemens E., et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1 // *Science.* 1995. Vol. 269, N 5226. P. 970–973. doi: 10.1126/science.76386
94. Li T., Huang Y., Jin S., et al. Gamma-secretase modulators do not induce Abeta-rebound and accumulation of beta-C-

- terminal fragment // *J Neurochem*. 2012. Vol. 121. P. 277–286. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07560.x
- 95.** Li Y.-M., Xu M., Lai M.-T., et al. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1 // *Nature*. 2000. Vol. 405, N 6787. P. 689–694. doi: 10.1038/35015085
- 96.** Liu L., Lauro B.M., Wolfe M.S., Selkoe D.J. Hydrophilic loop 1 of Presenilin-1 and the APP GxxxG transmembrane motif regulate gamma-secretase function in generating Alzheimer-causing Abeta peptides // *J Biol Chem*. 2021. Vol. 296. ID100393. doi: 10.1016/j.jbc.2021.10039
- 97.** Luo J.E., Li Y.-M. Turning the tide on Alzheimer's disease: modulation of γ -secretase // *Cell Biosci*. 2022. Vol. 12, N 1. ID 2. doi: 10.1186/s13578-021-00738-7
- 98.** Maltsev A.V., Santockyte R., Bystriak S., Galzitskaya O.V. Activation of neuronal defense mechanisms in response to pathogenic factors triggering induction of amyloidosis in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2014. Vol. 40, N 1. P. 19–32. doi: 10.3233/JAD-131562
- 99.** Martone R.L., Zhou H., Atchison K., et al. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease // *J Pharmacol Exp Ther*. 2009. Vol. 331, N 2. P. 598–608. doi: 10.1124/jpet.109.152975
- 100.** Matsumura N., Takami M., Okochi M., et al. gamma-Secretase associated with lipid rafts: multiple interactive pathways in the step-wise processing of beta-carboxyl-terminal fragment // *J Biol Chem*. 2014. Vol. 289, N 8. P. 5109–5121. doi: 10.1074/jbc.M113.510131
- 101.** Mekala S., Nelson G., Li Y.-M. Recent developments of small molecule gamma-secretase modulators for Alzheimer's disease // *RSC Med Chem*. 2020. Vol. 11, N 9. P. 1003–1022. doi: 10.1039/d0md00196a
- 102.** Mitani Y., Yamizu J., Saita K., et al. Differential effects between gamma-secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and non-transgenic mice // *J Neurosci*. 2012. Vol. 32, N 6. P. 2037–2050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4264-11.2012
- 103.** Nakano-Ito K., Fujikawa Y., Hihara T., et al. E2012-induced cataract and its predictive biomarkers // *Toxicol Sci*. 2014. Vol. 137, N 2. P. 249–258. doi: 10.1093/toxsci/kft224
- 104.** Narlawar R., Semeels L., Gaffric C., et al. Discovery of brain permeable 2-azabicyclo[2.2.2]octane sulfonamides as a novel class of presenilin-1 selective gamma-secretase inhibitors // *Eur J Med Chem*. 2023. Vol. 260. ID 115725. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115725
- 105.** Nguyen V., Hawkins C., Bergeron C., et al. Loss of nicastrin elicits an apoptotic phenotype in mouse embryos // *Brain Res*. 2006. Vol. 1086, N 1. P. 76–84. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.122
- 106.** Nicolas M., Wolfer A., Raj K., et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin // *Nat Genet*. 2003. Vol. 33, N 3. P. 416–421. doi: 10.1038/ng1099
- 107.** Nie P., Kalidindi T., Nagle V.L., et al. Imaging of cancer gamma-secretase activity using an inhibitor-based PET probe // *Clin Cancer Res*. 2021. Vol. 27, N 22. P. 6145–6155. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0940
- 108.** Nordvall G., Lunkvist J., Sandin J. Gamma-secretase modulators: a promising route for the treatment of Alzheimer's disease // *Front Mol Neurosci*. 2023. Vol. 16. ID 1279740. doi: 10.3389/fnmol.2023.1279740
- 109.** Olsson F., Schmidt S., Althoff V., et al. Characterization of intermediate steps in amyloid beta (Abeta) production under near-native conditions // *J Biol Chem*. 2014. Vol. 289, N 3. P. 1540–1550. doi: 10.1074/jbc.M113.498246
- 110.** Osenkowski P., Ye W., Wang R., et al. Direct and potent regulation of gamma-secretase by its lipid microenvironment // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, N 33. P. 22529–22540. doi: 10.1074/jbc.M80192520
- 111.** Page R.M., Baumann K., Tomioka M., et al. Generation of Abeta38 and Abeta42 is independently and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and gamma-secretase modulation // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, N 2. P. 677–683. doi: 10.1074/jbc.M708754200
- 112.** Pasternak S.H., Bagshaw R.D., Guiral M., et al. Presenilin-1, nicastrin, amyloid precursor protein, and gamma-secretase activity are co-localized in the lysosomal membrane // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, N 29. P. 26687–26694. doi: 10.1074/jbc.M30400920
- 113.** Perl D.P. Neuropathology of Alzheimer's disease // *Mt Sinai J Med*. 2010. Vol. 77, N 1. P. 32–42. doi: 10.1002/msj.20157
- 114.** Portelius E., Andreasson U., Ringman J.M., et al. Distinct cerebrospinal fluid amyloid beta peptide signatures in sporadic and PSEN1 A431E-associated familial Alzheimer's disease // *Mol Neurodegener*. 2010. Vol. 5. ID 2. doi: 10.1186/1750-1326-5-2
- 115.** Portelius E., Bogdanovic N., Gustavsson M.K., et al. Mass spectrometric characterization of brain amyloid beta isoform signatures in familial and sporadic Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol*. 2010. Vol. 120, N 2. P. 185–193. doi: 10.1007/s00401-010-0690-1
- 116.** Pozdnyakov N., Murrey H.E., Crump C.J., et al. gamma-Secretase modulator (GSM) photoaffinity probes reveal distinct allosteric binding sites on presenilin // *J Biol Chem*. 2013. Vol. 288, N 14. P. 9710–9720. doi: 10.1074/jbc.M112.398602
- 117.** Qi-Takahara Y., Morisima-Kawasima M., Tanimura J., et al. Longer forms of amyloid beta protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by gamma-secretase // *J Neurosci*. 2005. Vol. 25, N 2. P. 436–445. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1575-04.2005
- 118.** Rajendran L., Schneider A., Schlechtingen G., et al. Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting // *Science*. 2008. Vol. 320, N 5875. P. 520–523. doi: 10.1126/science.115660
- 119.** Rajendran L., Knolker H.-J., Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery // *Nat Rev Drug Discov*. 2010. Vol. 9, N 1. P. 29–42. doi: 10.1038/nrd2897
- 120.** Ratan Y., Rajput A., Maleysm S., et al. An insight into cellular and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Biomedicine*. 2023. Vol. 11, N 5. ID 1398. doi: 10.3390/biomedicine11051398
- 121.** Ribaut-Barassin C., Dupont J.-L., Haeberlé A.-M., et al. Alzheimer's disease proteins in cerebellar and hippocampal synapses during postnatal development and aging of the rat // *Neuroscience*. 2003. Vol. 120, N 2. P. 405–423. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00332-4
- 122.** Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., et al. beta-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease // *PNAS USA*. 1993. Vol. 90, N 22. P. 10836–10840. doi: 10.1073/pnas.90.22.108
- 123.** Roher A.E., Palmer K.C., Yurewicz E.C., et al. Morphological and biochemical analyses of amyloid plaque core proteins purified from Alzheimer disease brain tissue // *J Neurochem*. 1993. Vol. 61, N 5. P. 1916–1926. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb09834.x
- 124.** Ryneerson K.D., Ponnusamy M., Prikhodko O., et al. Preclinical validation of a potent gamma-secretase modulator for Alzheimer's disease prevention // *J Exp Med*. 2021. Vol. 218, N 4. ID e20202560. doi: 10.1084/jem.20202560
- 125.** Sastre M., Steiner H., Fuchs K., et al. Presenilin-dependent gamma-secretase processing of beta-amyloid precursor protein at

- a site corresponding to the S3 cleavage of Notch // *EMBO Rep.* 2001. Vol. 2, N 9. P. 835–841. doi: 10.1093/embo-reports/kve180
- 126.** Sato T., Diehl T.S., Narayanan S., et al. Active gamma-secretase complexes contain only one of each component // *J Biol Chem.* 2007. Vol. 282, N 47. P. 33985–33993. doi: 10.1074/jbc.M705248200
- 127.** Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO Mol Med.* 2016. Vol. 8, N 6. P. 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
- 128.** Serneels L., Dejaegere T., Craessaerts K., et al. Differential contribution of the three Aph1 genes to gamma-secretase activity *in vivo* // *PNAS USA.* 2005. Vol. 102, N 5. P. 1719–1724. doi: 10.1073/pnas.0408901102
- 129.** Serneels L., Narlawar R., Perez-Benito L., et al. Selective inhibitors of the PSEN1-gamma-secretase complex // *J Biol Chem.* 2023. Vol. 299, N 6. ID 104794. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104794
- 130.** Sevigny J., Chiao P., Bussi re T., et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease // *Nature.* 2016. Vol. 537, N 7618. P. 50–56. doi: 10.1038/nature19323
- 131.** Siemers E.R., Quinn J.F., Kaye J., et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease // *Neurology.* 2006. Vol. 66, N 4. P. 602–604. doi: 10.1212/01.WNL.0000198762.41312
- 132.** Sisodia S.S. Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease // *PNAS USA.* 1992. Vol. 89, N 13. P. 6075–6079. doi: 10.1073/pnas.89.13.607
- 133.** Small S.A., Gandy S. Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: intracellular pathways to pathogenesis // *Neuron.* 2006. Vol. 52, N 1. P. 15–31. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.001
- 134.** Steiner H., Winkler E., Edbauer D., et al. PEN-2 is an integral component of the gamma-secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 42. P. 39062–39065. doi: 10.1074/jbc.C200469200
- 135.** Soares H.D., Gasior M., Toyn J.H., et al. The gamma-secretase modulator, BMS-932481, modulates abeta peptides in the plasma and cerebrospinal fluid of healthy volunteers // *J Pharmacol Exp Ther.* 2016. Vol. 358, N 1. P. 138–150. doi: 10.1124/jpet.116.232256
- 136.** S derberg L., Johannesson M., Nygren P., et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease // *Neurotherapeutics.* 2023. Vol. 20, N 1. P. 195–206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6
- 137.** Struhl G., Adachi A. Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins // *Mol Cell.* 2000. Vol. 6, N 3. P. 625–636. doi: 10.1016/S1097-2765(00)00006
- 138.** Strosberg J.R., Yeatman T., Weber J., et al. A phase II study of R04929097 in metastatic colorectal cancer // *Eur J Cancer.* 2012. Vol. 48, N 7. P. 997–1003. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.056
- 139.** Sun L., Zhou R., Yang G., Shi Y. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the *in vitro* production of Abeta42 and Abeta40 peptides by gamma-secretase // *PNAS USA.* 2017. Vol. 114, N 4. P. E476–E485. doi: 10.1073/pnas.161865711
- 140.** Takahashi R.H., Milner T.A., Li F., et al. Intraneuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology // *Am J Pathol.* 2002. Vol. 161, N 5. P. 1869–1879. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64463-x
- 141.** Takami M., Nagashima Y., Sano Y., et al. gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment // *J Neurosci.* 2009. Vol. 29, N 41. P. 13042–13052. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2362-09.2009
- 142.** Thakkar N., Martis P.B., Kutikuppala L.V.S., et al. Lecanemab: A hope in the management of Alzheimer's disease // *Brain Circ.* 2023. Vol. 9, N 3. P. 194–195. doi: 10.4103/bc.bc_10_23
- 143.** Thathiah A., Spittaels K., Hoffmann M., et al. The orphan Gprotein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons // *Science.* 2009. Vol. 323, N 5916. P. 946–951. doi: 10.1126/science.1160664
- 144.** Thinakaran G., Borchelt D.R., Lee M.K., et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo* // *Neuron.* 1996. Vol. 17, N 1. P. 181–190. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80291-3
- 145.** Urano Y., Hayashi I., Isoo N., et al. Association of active gamma-secretase complex with lipid rafts // *J Lipid Res.* 2005. Vol. 46, N 5. P. 904–912. doi: 10.1194/ilr.M400333-JLR200
- 146.** van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease // *N Engl J Med.* 2023. Vol. 388, N 1. P. 9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
- 147.** Volloch V., Rits-Volloch S. The amyloid cascade hypothesis 2.0 for Alzheimer's disease and aging-associated cognitive decline: from molecular basis to effective therapy // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 15. ID 12246. doi: 10.3390/ijms241512246
- 148.** Wahrle S., Das P., Nybor A.C., et al. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains // *Neurobiol Dis.* 2002. Vol. 9, N 1. P. 11–23. doi: 10.1006/nbdi.2001.0470
- 149.** Wang X. A bridge between the innate immunity system and amyloid-beta production in Alzheimer's disease // *Neurosci Bull.* 2021. Vol. 37, N 6. P. 898–901. doi: 10.1007/s12264-021-00691-y
- 150.** Weber T.A., Lundkvist J., W nngren J., et al. γ -Secretase modulators show selectivity for γ -secretase-mediated amyloid precursor protein intramembrane processing // *J Cell Mol Med.* 2022. Vol. 26, N 3. P. 880–892. doi: 10.1111/jcmm.17146
- 151.** Weggen S., Rogers M., Eriksen J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? // *Trends Pharmacol Sci.* 2007. Vol. 28, N 10. P. 536–543. doi: 10.1016/j.tips.2007.09.004
- 152.** Welander H., Fr nberg J., Graff C., et al. Abeta43 is more frequent than Abeta40 in amyloid plaque cores from Alzheimer disease brains // *J Neurochem.* 2009. Vol. 110, N 2. P. 697–706. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06170.x
- 153.** Winkler E., Hobson S., Fukumori A., et al. Purification, pharmacological modulation, and biochemical characterization of interactors of endogenous human gamma-secretase // *Biochemistry.* 2009. Vol. 48, N 6. P. 1183–1197. doi: 10.1021/bi801204g
- 154.** Wolfe M.S., Kopan R. Intramembrane proteolysis: theme and variations // *Science.* 2004. Vol. 305, N 5687. P. 1119–1123. doi: 10.1126/science.10961
- 155.** Wolfe M.S. gamma-Secretase as a drug target for familial Alzheimer's disease: the road less traveled // *Future Med Chem.* 2022. Vol. 14, N 19. P. 1341–1343. doi: 10.4155/fmc-2022-0178
- 156.** Wolfe M.S. Substrate recognition and processing by gamma-secretase // *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020. Vol. 1862, N 1. ID 183016. doi: 10.1016/j.bbamem.2019.07.004
- 157.** Wong G.T., Manfra D., Poulet F.M., et al. Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 13. P. 12876–12882. doi: 10.1074/jbc.M311652200
- 158.** Wunderlich P., Glebov K., Kemmerling N., et al. Sequential proteolytic processing of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) protein by ectodomain shedding and gamma-secre-

tase-dependent intramembranous cleavage // *J Biol Chem*. 2013. Vol. 288, N 46. P. 33027–33036. doi: 10.1074/jbc.M113.517540

159. Xu X. Gamma-secretase catalyzes sequential cleavages of the AbetaPP transmembrane domain // *J Alzheimers Dis*. 2009. Vol. 16, N 2. P. 211–224. doi: 10.3233/JAD-2009-0957

160. Xu Y., Wang C., Wey H.-Y., et al. Molecular imaging of Alzheimer's disease-related gamma-secretase in mice and nonhuman primates // *J Exp Med*. 2020. Vol. 217, N 12. ID e20182266. doi: 10.1084/jem.20182266

161. Yang G., Zhou R., Guo X., et al. Structural basis of gamma-secretase inhibition and modulation by small molecule drugs // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 521–533. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.049

162. Yao A.Y., Yan R. Activity of Alzheimer's gamma-secretase is linked to changes of interferon-induced transmembrane proteins (IFITM) in innate immunity // *Mol Neurodegener*. 2020. Vol. 15, N 1. ID 69. doi: 10.1186/s13024-020-00417-0

163. Yu C., Kim S.-H., Ikeuchi T., et al. Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 47. P. 43756–43760. doi: 10.1074/jbc.C10004.10200

164. Yu G., Nishimura M., Arawaka S., et al. Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and

betaAPP processing // *Nature*. 2000. Vol. 407, N 6800. P. 48–54. doi: 10.1038/35024009

165. Zhang L., Lee J., Song L., et al. Characterization of the reconstituted gamma-secretase complex from Sf9 cells co-expressing presenilin 1, nicastrin [correction of nacastrin], aph-1a, and pen-2 // *Biochemistry*. 2005. Vol. 44, N 11. P. 4450–4457. doi: 10.1021/bi0481500

166. Zhang Y., Boy K.M., Wu Y.-J., et al. Synthesis of functionalized derivatives of the gamma-secretase modulator BMS-932481 and identification of its major metabolite // *Bioorg Med Chem Lett*. 2020. Vol. 30, N 22. ID 127530. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127530

167. Zhao G., Mao G., Tan J., et al. Identification of a new presenilin-dependent zeta-cleavage site within the transmembrane domain of amyloid precursor protein // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 49. P. 50647–50650. doi: 10.1074/jbc.C400473200

168. Zhao J., Liu X., Xia W., et al. Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease // *Front Mol Neurosci*. 2020. Vol. 13. ID 137. doi: 10.3389/fnmol.2020.00137

169. Zhou R., Yang G., Guo X., et al. Recognition of the amyloid precursor protein by human gamma-secretase // *Science*. 2019. Vol. 363, N 6428. ID eaaw0930. doi: 10.1126/science.aaw09

170. Zhou R., Yang G., Shi Y. Macromolecular complex in recognition and proteolysis of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease // *Curr Opin Struct Biol*. 2020. Vol. 61. P. 1–8. doi: 10.1016/j.sbi.2019.09.004

REFERENCES

1. Il-Russian Public Organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatrics", Public Organization "Russian Society of Psychiatrists". *Cognitive disorders in elderly and senile persons. Clinical recommendations*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 317 p. (In Russ.)

2. Mezhekova DYu. Hypotheses of Alzheimer's disease pathogenesis. *Universum: medicine and pharmacology*. 2022;(7):12–27. EDN: OHROUE

3. Odinak MM, Litvinenko IV, Emelin AYU, et al. Pathomorphological changes in dementia: a priority of domestic researchers. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2016;116(6-2):28–34. EDN: WMWLST doi: 10.17116/jnevro20161166228-34

4. Ables JL, Breunig JJ, Eisch AJ, Rakic P. Not (ch) just development: Notch signalling in the adult brain. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(5):269–283. doi: 10.1038/nrn3024

5. Adolfsson R, Gottfries C-G, Oreland L, et al. Increased activity of brain and platelet monoamine oxidase in dementia of Alzheimer type. *Life Sci*. 1980;27(12):1029–1034. doi: 10.1016/0024-3205(80)90025-9

6. Ahn JE, Carrieri C, Dela F, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of a gamma-secretase modulator, PF-06648671, on CSF amyloid-beta peptides in randomized phase I studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):211–220. doi: 10.1002/cpt.1570

7. Ahn K, Shelton CC, Tian Y, et al. Activation and intrinsic gamma-secretase activity of presenilin 1. *PNAS USA*. 2010;107(50):21435–21440. doi: 10.1073/pnas.101324610

8. Albright CF, Dockens RC, Meredith JE Jr, et al. Pharmacodynamics of selective inhibition of γ -secretase by avagacestat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(3):686–695. doi: 10.1124/jpet.112.199356

9. Arawaka S, Hasegawa H, Tandon A, et al. The levels of mature glycosylated nicastrin are regulated and correlate with gamma-secretase processing of amyloid be-

ta-precursor protein. *J Neurochem*. 2002;83(5):1065–1071. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01207.x

10. Bai X-c, Yan C, Yang G, et al. An atomic structure of human gamma-secretase. *Nature*. 2015;525(7568):212–217. doi: 10.1038/nature14892

11. Bamford RA, Widagdo J, Takamura N, Eve M. The interaction between contactin and amyloid precursor protein and its role in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2020;424:184–202. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.006

12. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753

13. Beher D, Fricker M, Nadin A, et al. *In vitro* characterization of the presenilin-dependent gamma-secretase complex using a novel affinity ligand. *Biochemistry*. 2003;42(27):8133–8142. doi: 10.1021/bi034045z

14. Beher D, Elle C, Underwood J, et al. Proteolytic fragments of Alzheimer's disease-associated presenilin 1 are present in synaptic organelles and growth cone membranes of rat brain. *J Neurochem*. 1999;72(4):1564–1573. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.721564.x

15. Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, et al. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. *J Neurochem*. 2006;96(3):732–742. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03578.x

16. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet*. 2010;19(R1):R4–R11. doi: 10.1093/hmg/ddq142

17. Bolduc DM, Montagna DR, Gu Y, et al. Nicastrin functions to sterically hinder gamma-secretase-substrate interactions driven by substrate transmembrane domain. *PNAS USA*. 2016;113(5):E509–E518. doi: 10.1073/pnas.151295211

18. Borgegard T, Juréus A, Olsson F, et al. First and second generation gamma-secretase modulators (GSMs) modulate amyloid-

- beta (Abeta) peptide production through different mechanisms. *J Biol Chem*. 2012;287(15):11810–11819. doi: 10.1074/jbc.M111.305227
19. Boy KM, Guernon JM, Zuev DS, et al. Identification and preclinical evaluation of the bicyclic pyrimidine gamma-secretase modulator BMS-932481. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(3):312–317. doi: 10.1021/acsmmedchemlett.8b00541
20. Bursavich MG, Harrison BA, Blain J-F. Gamma secretase modulators: new Alzheimer's drugs on the horizon? *J Med Chem*. 2016;59(16):7389–7409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01960
21. Campbell WA, Yang H, Zetterberg H, et al. Zebrafish lacking Alzheimer presenilin enhancer 2 (Pen-2) demonstrate excessive p53-dependent apoptosis and neuronal loss. *J Neurochem*. 2006;96(5):1423–1440. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03648.x
22. Capell A, Behr D, Prokop S, et al. Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(8):6471–6478. doi: 10.1074/jbc.M409106200
23. Cataldo AM, Petanceska S, Terio NB, et al. Abeta localization in abnormal endosomes: association with earliest Abeta elevations in AD and Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2004;25(10):1263–1272. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.027
24. Chen AC, Kim S, Shepardson N, et al. Physical and functional interaction between the alpha- and gamma-secretases: a new model of regulated intramembrane proteolysis. *J Cell Biol*. 2015;211(6):1157–1176. doi: 10.1083/jcb.201502001
25. Cohen P, Cross D, Jänne PA. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(7):551–569. doi: 10.1038/s41573-021-00195-4
26. Cheng H, Vetrivel KS, Gong P, et al. Mechanisms of disease: new therapeutic strategies for Alzheimer's disease-targeting APP processing in lipid rafts. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(7):374–382. doi: 10.1038/ncpneu0549
27. Chun J, Yin YI, Yang G, et al. Stereoselective synthesis of photoreactive peptidomimetic gamma-secretase inhibitors. *J Org Chem*. 2004;69(21):7344–7347. doi: 10.1021/jo0486948
28. Chyung JH, Raper DM, Selkoe DJ. Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage. *J Biol Chem*. 2005;280(6):4383–4392. doi: 10.1074/jbc.M409272200
29. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, et al. Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1430–1440. doi: 10.1001/archneurol.2012.2194
30. Crump CJ, Castro SV, Wang F, et al. BMS-708,163 targets presenilin and lacks notch-sparing activity. *Biochemistry*. 2012;51(37):7209–7211. doi: 10.1021/bi301137h
31. Crump CJ, Murrey HE, Ballard TE, et al. Development of sulfonamide photoaffinity inhibitors for probing cellular gamma-secretase. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(8):1166–1173. doi: 10.1021/acscchemneuro.6b00127vity
32. Dawkins E, Derks RJE, Schifferer M, et al. Membrane lipid remodeling modulates γ -secretase processivity. *J Biol Chem*. 2023;299(4):10302. doi: 10.1016/j.jbc.2023.103027
33. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*. 1998;391(6665):387–390. doi: 10.1038/34910
34. De Strooper B. Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Rep*. 2007;8(2):141–146. doi: 10.1038/sj.embor.7400897
35. De Strooper B, Vassar R, Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):99–107. doi: 10.1038/nrneurol.2009.218
36. De Strooper B. Lessons from a failed gamma-secretase Alzheimer trial. *Cell*. 2014;159(4):721–726. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.016
37. Do HN, Malvankar SR, Wolfe MS, Miao Y. Molecular dynamics activation of γ -secretase for cleavage of the Notch1 substrate. *ACS Chem Neurosci*. 2023;14(23):4216–4226. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00594
38. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(4):341–350. doi: 10.1056/NEJMoa121095
39. Dovey HF, John V, Anderson JP, et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain. *J Neurochem*. 2001;76(1):173–181. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00012.x
40. Edbauer D, Winkler E, Regula JT, et al. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat Cell Biol*. 2003;5(5):486–488. doi: 10.1038/ncb960
41. Edbauer D, Winkler E, Haass C, Steiner H. Presenilin and nicastrin regulate each other and determine amyloid beta-peptide production via complex formation. *PNAS USA*. 2002;99(13):8666–8671. doi: 10.1073/pnas.132277899
42. Efthimiopoulos S, Floor E, Georgakopoulos A, et al. Enrichment of presenilin 1 peptides in neuronal large dense-core and somatodendritic clathrin-coated vesicles. *J Neurochem*. 1998;71(6):2365–2372. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062365.x
43. Ehehalt R, Keller P, Haass C, et al. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol*. 2003;160(1):113–123. doi: 10.1083/jcb.200207113
44. Escamilla-Ayala AA, Sannerud R, Mondin M, et al. Super-resolution microscopy reveals majorly mono- and dimeric presenilin1/gamma-secretase at the cell surface. *elife*. 2020;9:e56679. doi: 10.7554/eLife.56679
45. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL, et al. Activity-dependent isolation of the presenilin-gamma-secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate. *PNAS USA*. 2002;99(5):2720–2725. doi: 10.1073/pnas.052436599
46. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL, et al. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1. *Nat Cell Biol*. 2000;2(9):428–434. doi: 10.1038/35017062
47. Farmery MR, Tjernberg LO, Pursglove SE, et al. Partial purification and characterization of gamma-secretase from post-mortem human brain. *J Biol Chem*. 2003;278(27):24277–24284. doi: 10.1074/jbc.M211992200
48. Fouladi M, Stewart CF, Olson J, et al. Phase I trial of MK-0752 in children with refractory CNS malignancies: a pediatric brain tumor consortium study. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3529–3534. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7806
49. Fraering PC. Structural and functional determinants of gamma-secretase, an intramembrane protease implicated in Alzheimer's disease. *Curr Genomics*. 2007;8(8):531–549. doi: 10.2174/138920207783769521
50. Francis R, McGrath G, Zhang J, et al. aph-1 and pen-2 are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of betaAPP, and presenilin protein accumulation. *Dev Cell*. 2002;3(1):85–97. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00189-2
51. Frykman S, Teranishi Y, Hur J-Y, et al. Identification of two novel synaptic gamma-secretase associated proteins that affect amyloid beta-peptide levels without altering Notch processing. *Neurochem Int*. 2012;61(1):108–118. doi: 10.1016/j.neuint.2012.03.016

52. Gaugler J, James B, Johnson T, et al. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers and Dementia*. 2023;19(4):1598–1695. doi: 10.1002/alz.13016
53. Gillman KW, Starrett JE Jr, Parker FM, et al. Discovery and evaluation of BMS-708163, a potent, selective and orally bioavailable gamma-secretase inhibitor. *ACS Med Chem Lett*. 2010;1(3):120–124. doi: 10.1021/ml1000239
54. Goutte C, Tsunozaki M, Hale VA, Priess JR. APH-1 is a multipass membrane protein essential for the Notch signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* embryos. *PNAS USA*. 2002;99(2):775–779. doi: 10.1073/pnas.022523499
55. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(23):2557–2564. doi: 10.1001/jama.2009.1866
56. Greenfield JP, Tsai J, Gouras GK, et al. Endoplasmic reticulum and trans-Golgi network generate distinct populations of Alzheimer beta-amyloid peptides. *PNAS USA*. 1999;96(2):742–747. doi: 10.1073/pnas.96.2.742
57. Griciuc A, Tanzi RE. The role of innate immune genes in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):228–236. doi: 10.1097/WCO.0000000000000911
58. Gu Y, Misonou H, Sato T, et al. Distinct intramembrane cleavage of the beta-amyloid precursor protein family resembling gamma-secretase-like cleavage of Notch. *J Biol Chem*. 2001;276(38):35235–35238. doi: 10.1074/jbc.C100357200
59. Guner G, Lichtenthaler SF. The substrate repertoire of gamma-secretase/presenilin. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;105:27–42. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.05.019
60. Hansson CA, Frykman S, Farmery MR, et al. Nicastrin, presenilin, APH-1, and PEN-2 form active gamma-secretase complexes in mitochondria. *J Biol Chem*. 2004;279(49):51654–51660. doi: 10.1074/jbc.M404500200
61. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356. doi: 10.1126/science.1072994
62. Hattori C, Asai M, Onishi H, et al. BACE1 interacts with lipid raft proteins. *J Neurosci Res*. 2006;84(4):912–917. doi: 10.1002/jnr.20981
63. Hawkins J, Harrison DC, Ahmed S, et al. Dynamics of Abeta42 reduction in plasma, CSF and brain of rats treated with the gamma-secretase modulator, GSM-10h. *Neurodegener Dis*. 2011;8(6):455–464. doi: 10.1159/000324511
64. Hayashi I, Urano Y, Fukuda R, et al. Selective reconstitution and recovery of functional gamma-secretase complex on budded baculovirus particles. *J Biol Chem*. 2004;279(36):38040–38046. doi: 10.1074/jbc.M405597200
65. He G, Luo W, Li P, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*. 2010;467(7311):95–98. doi: 10.1038/nature09325
66. Hebert SS, Serneels L, Dejaegere T, et al. Coordinated and widespread expression of gamma-secretase *in vivo*: evidence for size and molecular heterogeneity. *Neurobiol Dis*. 2004;17(2):260–272. doi: 10.1016/j.nbd.2004.08.002
67. Herreman A, Hartmann D, Annaert W, et al. Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency. *PNAS USA*. 1999;96(21):11872–11877. doi: 10.1073/pnas.96.21.11872
68. Hitznerberger M, Götz A, Menig S, et al. The dynamics of gamma-secretase and its substrates. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;105:86–101. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.04.008
69. Hou P, Zielonka M, Serneels L, et al. The gamma-secretase substrate proteome and its role in cell signaling regulation. *Mol Cell*. 2023;83(22):4106–4122.e10. doi: 10.1016/j.molcel.2023.10.029
70. Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Begacestat (GSI-953) Affiliations expand. *ACS Chem Neurosci*. 2012;3(1):3–4. doi: 10.1021/cn200124u
71. Hur J-Y, Frost GR, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates gamma-secretase in Alzheimer's disease. *Nature*. 2020;586(7831):735–740. doi: 10.1038/s41586-020-2681-2
72. Hurley EM, Mozolewski P, Dobrowolski R, Hsieh J. Familial Alzheimer's disease-associated PSEN1 mutations affect neurodevelopment through increased Notch signaling. *Stem Cell Reports*. 2023;18(7):1516–1533. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.018
73. Hussain I, Fabrègue J, Anderes L, et al. The role of gamma-secretase activating protein (GSAP) and imatinib in the regulation of gamma-secretase activity and amyloid-beta generation. *J Biol Chem*. 2013;288(4):2521–2533. doi: 10.1074/jbc.M112.3709
74. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*. 1994;13(1):45–53. doi: 10.1016/0896-6273(94)90458-8
75. Jutras I, Laplante A, Boulais J, et al. Gamma-secretase is a functional component of phagosomes. *J Biol Chem*. 2005;280(43):36310–36317. doi: 10.1074/jbc.M504069200
76. Kimberly WT, Wolfe MS. Identity and function of gamma-secretase. *J Neurosci Res*. 2003;74(3):353–360. doi: 10.1002/jnr.10736
77. Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, et al. Complex N-linked glycosylated nicastrin associates with active gamma-secretase and undergoes tight cellular regulation. *J Biol Chem*. 2002;277(38):35113–35117. doi: 10.1074/jbc.M204446200
78. Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, et al. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2. *PNAS USA*. 2003;100(11):6382–6387. doi: 10.1073/pnas.1037392100
79. Koo EH, Squazzo SL. Evidence that production and release of amyloid beta-protein involves the endocytic pathway. *J Biol Chem*. 1994;269(26):17386–17389. doi: 10.1016/S0021-9258(17)32449-3
80. Kopan R, Ilagan MXG. Gamma-secretase: proteasome of the membrane? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(6):499–504. doi: 10.1038/nrm1406
81. Kretner B, Fukumori A, Gutsmedl A, et al. Attenuated Abeta42 responses to low potency gamma-secretase modulators can be overcome for many pathogenic presenilin mutants by second-generation compounds. *J Biol Chem*. 2011;286(17):15240–15251. doi: 10.1074/jbc.M110.213587
82. Lah JJ, Levey AI. Endogenous presenilin-1 targets to endocytic rather than biosynthetic compartments. *Mol Cell Neurosci*. 2000;16(2):111–126. doi: 10.1006/mcne.2000.0861
83. Lah JJ, Heilman CJ, Nash NR, et al. Light and electron microscopic localization of presenilin-1 in primate brain. *J Neurosci*. 1997;17(6):1971–1980. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-06-01971.1997
84. Lai M-T, Chen E, Crouthamel M-C, et al. Presenilin-1 and presenilin-2 exhibit distinct yet overlapping gamma-secretase activities. *J Biol Chem*. 2003;278(25):22475–22481. doi: 10.1074/jbc.M300974200

85. Lanz TA, Karmilowicz MJ, Wood KM, et al. Concentration-dependent modulation of amyloid-beta *in vivo* and *in vitro* using the gamma-secretase inhibitor, LY-450139. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(2):924–933. doi: 10.1124/jpet.106.110700
86. Lanz TA, Himes CS, Pallante G, et al. The gamma-secretase inhibitor N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester reduces A beta levels *in vivo* in plasma and cerebrospinal fluid in young (plaque-free) and aged (plaque-bearing) Tg2576 mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):864–871. doi: 10.1124/jpet.102.048280
87. Lanz TA, Hosley JD, Adams WJ, Merchant KM. Studies of Abeta pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the gamma secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575). *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;309(1):49–55. doi: 10.1124/jpet.103.060715
88. Lanz TA, Wood KM, Richter KEG, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the gamma-secretase inhibitor PF-3084014. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):269–277. doi: 10.1124/jpet.110.167379
89. Laudon H, Hansson EM, Melén K, et al. A nine-transmembrane domain topology for presenilin 1. *J Biol Chem*. 2005;280(42):35352–35360. doi: 10.1074/jbc.M507217200
90. Lazarov VK, Fraering PC, Ye W, et al. Electron microscopic structure of purified, active gamma-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores. *PNAS USA*. 2006;103(18):6889–6894. doi: 10.1073/pnas.060232110
91. Lee SH, Kang J, Ho A, et al. APP family regulates neuronal excitability and synaptic plasticity but not neuronal survival. *Neuron*. 2020;108(4):676–690. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.011
92. Leem JY, Vijayan S, Han P, et al. Presenilin 1 is required for maturation and cell surface accumulation of nicastrin. *J Biol Chem*. 2002;277(21):19236–19240. doi: 10.1074/jbc.C200148200
93. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*. 1995;269(5226):970–973. doi: 10.1126/science.76386
94. Li T, Huang Y, Jin S, et al. Gamma-secretase modulators do not induce Abeta-rebound and accumulation of beta-C-terminal fragment. *J Neurochem*. 2012;121:277–286. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07560.x
95. Li Y-M, Xu M, Lai M-T, et al. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature*. 2000;405(6787):689–694. doi: 10.1038/35015085
96. Liu L, Lauro BM, Wolfe MS, Selkoe DJ. Hydrophilic loop 1 of Presenilin-1 and the APP GxxxG transmembrane motif regulate gamma-secretase function in generating Alzheimer-causing Abeta peptides. *J Biol Chem*. 2021;296:100393. doi: 10.1016/j.jbc.2021.10039
97. Luo JE, Li Y-M. Turning the tide on Alzheimer's disease: modulation of γ -secretase. *Cell Biosci*. 2022;12(1):2. doi: 10.1186/s13578-021-00738-7
98. Maltsev AV, Santockyte R, Bystryak S, Galzitskaya OV. Activation of neuronal defense mechanisms in response to pathogenic factors triggering induction of amyloidosis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(1):19–32. doi: 10.3233/JAD-131562
99. Martone RL, Zhou H, Atchison K, et al. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(2):598–608. doi: 10.1124/jpet.109.152975
100. Matsumura N, Takami M, Okochi M, et al. gamma-Secretase associated with lipid rafts: multiple interactive pathways in the step-wise processing of beta-carboxyl-terminal fragment. *J Biol Chem*. 2014;289(8):5109–5121. doi: 10.1074/jbc.M113.510131
101. Mekala S, Nelson G, Li Y-M. Recent developments of small molecule gamma-secretase modulators for Alzheimer's disease. *RSC Med Chem*. 2020;11(9):1003–1022. doi: 10.1039/d0md00196a
102. Mitani Y, Yarimizu J, Saita K, et al. Differential effects between gamma-secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and nontransgenic mice. *J Neurosci*. 2012;32(6):2037–2050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4264-11.2012
103. Nakano-Ito K, Fujikawa Y, Hihara T, et al. E2012-induced cataract and its predictive biomarkers. *Toxicol Sci*. 2014;137(2):249–258. doi: 10.1093/toxsci/kft224
104. Narlawar R, Serneels L, Gaffric C, et al. Discovery of brain permeable 2-azabicyclo[2.2.2]octane sulfonamides as a novel class of presenilin-1 selective gamma-secretase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2023;260:115725. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115725
105. Nguyen V, Hawkins C, Bergeron C, et al. Loss of nicastrin elicits an apoptotic phenotype in mouse embryos. *Brain Res*. 2006;1086(1):76–84. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.122
106. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*. 2003;33(3):416–421. doi: 10.1038/ng1099
107. Nie P, Kalidindi T, Nagle VL, et al. Imaging of cancer gamma-secretase activity using an inhibitor-based PET probe. *Clin Cancer Res*. 2021;27(22):6145–6155. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0940
108. Nordvall G, Lunkvist J, Sandin J. Gamma-secretase modulators: a promising route for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1279740. doi: 10.3389/fnmol.2023.1279740
109. Olsson F, Schmidt S, Althoff V, et al. Characterization of intermediate steps in amyloid beta (Abeta) production under near-native conditions. *J Biol Chem*. 2014;289(3):1540–1550. doi: 10.1074/jbc.M113.498246
110. Osenkowski P, Ye W, Wang R, et al. Direct and potent regulation of gamma-secretase by its lipid microenvironment. *J Biol Chem*. 2008;283(33):22529–22540. doi: 10.1074/jbc.M80192520
111. Page RM, Baumann K, Tomioka M, et al. Generation of Abeta38 and Abeta42 is independently and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and gamma-secretase modulation. *J Biol Chem*. 2008;283(2):677–683. doi: 10.1074/jbc.M708754200
112. Pasternak SH, Bagshaw RD, Guiral M, et al. Presenilin-1, nicastrin, amyloid precursor protein, and gamma-secretase activity are co-localized in the lysosomal membrane. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26687–26694. doi: 10.1074/jbc.M30400920
113. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(1):32–42. doi: 10.1002/msj.20157
114. Portelius E, Andreasson U, Ringman JM, et al. Distinct cerebrospinal fluid amyloid beta peptide signatures in sporadic and PSEN1 A431E-associated familial Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2010;5:2. doi: 10.1186/1750-1326-5-2
115. Portelius E, Bogdanovic N, Gustavsson MK, et al. Mass spectrometric characterization of brain amyloid beta isoform signatures in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2010;120(2):185–193. doi: 10.1007/s00401-010-0690-1
116. Pozdnyakov N, Murrey HE, Crump CJ, et al. gamma-Secretase modulator (GSM) photoaffinity probes reveal distinct allosteric

- p>binding sites on presenilin.
- J Biol Chem.*
- 2013;288(14):9710–9720. doi: 10.1074/jbc.M112.398602
117. Qi-Takahara Y, Morisima-Kawasima M, Tanimura J, et al. Longer forms of amyloid beta protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by gamma-secretase. *J Neurosci.* 2005;25(2):436–445. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1575-04.2005
 118. Rajendran L, Schneider A, Schlechtingen G, et al. Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting. *Science.* 2008;320(5875):520–523. doi: 10.1126/science.115660
 119. Rajendran L, Knolker H-J, Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(1):29–42. doi: 10.1038/nrd2897
 120. Ratan Y, Rajput A, Maleysm S, et al. An insight into cellular and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1398. doi: 10.3390/biomedicines11051398
 121. Ribaut-Barassin C, Dupont J-L, Haeberlé A-M, et al. Alzheimer's disease proteins in cerebellar and hippocampal synapses during postnatal development and aging of the rat. *Neuroscience.* 2003;120(2):405–423. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00332-4
 122. Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, et al. beta-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. *PNAS USA.* 1993;90(22):10836–10840. doi: 10.1073/pnas.90.22.108
 123. Roher AE, Palmer KC, Yurewicz EC, et al. Morphological and biochemical analyses of amyloid plaque core proteins purified from Alzheimer disease brain tissue. *J Neurochem.* 1993;61(5):1916–1926. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb09834.x
 124. Ryneerson KD, Ponnusamy M, Prikhodko O, et al. Preclinical validation of a potent gamma-secretase modulator for Alzheimer's disease prevention. *J Exp Med.* 2021;218(4):e20202560. doi: 10.1084/jem.20202560
 125. Sastre M, Steiner H, Fuchs K, et al. Presenilin-dependent gamma-secretase processing of beta-amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. *EMBO Rep.* 2001;2(9):835–841. doi: 10.1093/embo-reports/kve180
 126. Sato T, Diehl TS, Narayanan S, et al. Active gamma-secretase complexes contain only one of each component. *J Biol Chem.* 2007;282(47):33985–33993. doi: 10.1074/jbc.M705248200
 127. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
 128. Serneels L, Dejaegere T, Craessaerts K, et al. Differential contribution of the three Aph1 genes to gamma-secretase activity in vivo. *PNAS USA.* 2005;102(5):1719–1724. doi: 10.1073/pnas.0408901102
 129. Serneels L, Narlawar R, Perez-Benito L, et al. Selective inhibitors of the PSEN1-gamma-secretase complex. *J Biol Chem.* 2023;299(6):104794. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104794
 130. Sevigny J, Chiao P, Bussiére T, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–56. doi: 10.1038/nature19323
 131. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;66(4):602–604. doi: 10.1212/01.WNL.0000198762.41312
 132. Sisodia SS. Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease. *PNAS USA.* 1992;89(13):6075–6079. doi: 10.1073/pnas.89.13.607
 133. Small SA, Gandy S. Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: intracellular pathways to pathogenesis. *Neuron.* 2006;52(1):15–31. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.001
 134. Steiner H, Winkler E, Edbauer D, et al. PEN-2 is an integral component of the gamma-secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin. *J Biol Chem.* 2002;277(42):39062–39065. doi: 10.1074/jbc.C200469200
 135. Soares HD, Gasior M, Toyn JH, et al. The gamma-secretase modulator, BMS-932481, modulates abeta peptides in the plasma and cerebrospinal fluid of healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(1):138–150. doi: 10.1124/jpet.116.232256
 136. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):195–206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6
 137. Struhl G, Adachi A. Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins. *Mol Cell.* 2000;6(3):625–636. doi: 10.1016/S1097-2765(00)00006
 138. Strosberg JR, Yeatman T, Weber J, et al. A phase II study of R04929097 in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(7):997–1003. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.056
 139. Sun L, Zhou R, Yang G, Shi Y. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the *in vitro* production of Abeta42 and Abeta40 peptides by gamma-secretase. *PNAS USA.* 2017;114(4):E476–E485. doi: 10.1073/pnas.161865711
 140. Takahashi RH, Milner TA, Li F, et al. Intraneuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1869–1879. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64463-x
 141. Takami M, Nagashima Y, Sano Y, et al. gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment. *J Neurosci.* 2009;29(41):13042–13052. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2362-09.2009
 142. Thakkar N, Martis PB, Kutikuppala LVS, et al. Lecanemab: A hope in the management of Alzheimer's disease. *Brain Circ.* 2023;9(3):194–195. doi: 10.4103/bc.bc_10_23
 143. Thathiah A, Spittaels K, Hoffmann M, et al. The orphan G protein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons. *Science.* 2009;323(5916):946–951. doi: 10.1126/science.116064
 144. Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo*. *Neuron.* 1996;17(1):181–190. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80291-3
 145. Urano Y, Hayashi I, Isoo N, et al. Association of active gamma-secretase complex with lipid rafts. *J Lipid Res.* 2005;46(5):904–912. doi: 10.1194/ilr.M400333-JLR200
 146. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
 147. Volloch V, Rits-Volloch S. The amyloid cascade hypothesis 2.0 for Alzheimer's disease and aging-associated cognitive decline: from molecular basis to effective therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12246. doi: 10.3390/ijms241512246
 148. Wahrle S, Das P, Nybor AC, et al. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol Dis.* 2002;9(1):11–23. doi: 10.1006/nbdi.2001.0470

149. Wang X. A bridge between the innate immunity system and amyloid-beta production in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2021;37(6):898–901. doi: 10.1007/s12264-021-00691-y
150. Weber TA, Lundkvist J, Wanngren J, et al. γ -Secretase modulators show selectivity for γ -secretase-mediated amyloid precursor protein intramembrane processing. *J Cell Mol Med.* 2022;26(3):880–892. doi: 10.1111/jcmm.17146
151. Weggen S, Rogers M, Eriksen J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(10):536–543. doi: 10.1016/j.tips.2007.09.004
152. Welander H, Fr  nberg J, Graff C, et al. Abeta43 is more frequent than Abeta40 in amyloid plaque cores from Alzheimer disease brains. *J Neurochem.* 2009;110(2):697–706. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06170.x
153. Winkler E, Hobson S, Fukumori A, et al. Purification, pharmacological modulation, and biochemical characterization of interactors of endogenous human gamma-secretase. *Biochemistry.* 2009;48(6):1183–1197. doi: 10.1021/bi801204g
154. Wolfe MS, Kopan R. Intramembrane proteolysis: theme and variations. *Science.* 2004;305(5687):1119–1123. doi: 10.1126/science.10961
155. Wolfe MS. gamma-Secretase as a drug target for familial Alzheimer's disease: the road less traveled. *Future Med Chem.* 2022;14(19):1341–1343. doi: 10.4155/fmc-2022-0178
156. Wolfe MS. Substrate recognition and processing by gamma-secretase. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020;1862(1):183016. doi: 10.1016/j.bbamem.2019.07.004
157. Wong GT, Manfra D, Poulet FM, et al. Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12876–12882. doi: 10.1074/jbc.M311652200
158. Wunderlich P, Glebov K, Kemmerling N, et al. Sequential proteolytic processing of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) protein by ectodomain shedding and gamma-secretase-dependent intramembranous cleavage. *J Biol Chem.* 2013;288(46):33027–33036. doi: 10.1074/jbc.M113.517540
159. Xu X. Gamma-secretase catalyzes sequential cleavages of the AbetaPP transmembrane domain. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(2):211–224. doi: 10.3233/JAD-2009-0957
160. Xu Y, Wang C, Wey H-Y, et al. Molecular imaging of Alzheimer's disease-related gamma-secretase in mice and nonhuman primates. *J Exp Med.* 2020;217(12):e20182266. doi: 10.1084/jem.20182266
161. Yang G, Zhou R, Guo X, et al. Structural basis of gamma-secretase inhibition and modulation by small molecule drugs. *Cell.* 2021;184(2):521–533. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.049
162. Yao AY, Yan R. Activity of Alzheimer's gamma-secretase is linked to changes of interferon-induced transmembrane proteins (IFITM) in innate immunity. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):69. doi: 10.1186/s13024-020-00417-0
163. Yu C, Kim S-H, Ikeuchi T, et al. Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains. *J Biol Chem.* 2001;276(47):43756–43760. doi: 10.1074/jbc.C1004.10200
164. Yu G, Nishimura M, Arawaka S, et al. Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and betaAPP processing. *Nature.* 2000;407(6800):48–54. doi: 10.1038/35024009
165. Zhang L, Lee J, Song L, et al. Characterization of the reconstituted gamma-secretase complex from Sf9 cells co-expressing presenilin 1, nicastrin [correction of nacastrin], aph-1a, and pen-2. *Biochemistry.* 2005;44(11):4450–4457. doi: 10.1021/bi0481500
166. Zhang Y, Boy KM, Wu Y-J, et al. Synthesis of functionalized derivatives of the gamma-secretase modulator BMS-932481 and identification of its major metabolite. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020;30(22):127530. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127530
167. Zhao G, Mao G, Tan J, et al. Identification of a new presenilin-dependent zeta-cleavage site within the transmembrane domain of amyloid precursor protein. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50647–50650. doi: 10.1074/jbc.C400473200
168. Zhao J, Liu X, Xia W, et al. Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:137. doi: 10.3389/fnmol.2020.00137
169. Zhou R, Yang G, Guo X, et al. Recognition of the amyloid precursor protein by human gamma-secretase. *Science.* 2019;363(6428):eaaw0930. doi: 10.1126/science.aaw09
170. Zhou R, Yang G, Shi Y. Macromolecular complex in recognition and proteolysis of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Curr Opin Struct Biol.* 2020;61:1–8. doi: 10.1016/j.sbi.2019.09.004

ОБ АВТОРАХ

Владимир Николаевич Вильянинов, канд. мед. наук, доцент;
e-mail: vilyaninov@mail.ru

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir N. Vilyaninov, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Assistant Professor; e-mail: vilyaninov@mail.ru

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biology);
address: 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044,
Russia; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author