



УДК 616.8-092

DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6

# Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор)

Е.В. Кузубова , А.И. Радченко , В.М. Покровский , Е.А. Патраханов ,  
А.А. Новикова , Ю.В. Степенко , А.В. Дейкин 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация  
Автор для переписки: Е.В. Кузубова (1015artek1015@mail.ru)








## Резюме

**Актуальность:** Патологический процесс, связанный с патогенной агрегацией тау, получил название таупатии и этот же термин часто используют для обозначения группы нейродегенеративных заболеваний, важным патогенетическим компонентом которых является агрегация тау. Нарушение в экспрессии гена МАРТ приводит к изменениям физико-химических свойства белка. Современные стратегии поиска терапевтических агентов для модуляции тау-протеинопатии, нацелены на создание лекарственных средств, подавляющих образование патогенных форм белка и его агрегацию, но при этом не нарушающих метаболизм нормального внутриклеточного тау и его функцию в стабилизации микротрубочек. **Цель исследования:** Рассмотреть возможные биологические мишени патологических состояний, ассоциированных с белком тау и обозначить пути фармакологической коррекции тау-протеинопатии. **Материалы и методы:** Был проведен анализ литературных источников по основным механизмам развития патологических состояний, ассоциированных с белком тау и возможным биологическим мишеням для фармакологической коррекции тау-протеинопатии, опубликованных за последние 10 лет. **Результаты:** Современные стратегии поиска терапевтических агентов для модуляции тау-протеинопатии, в том числе болезни Альцгеймера, нацелены на создание лекарственных средств, подавляющих образование патогенных форм тау и его агрегацию, но при этом не нарушающих метаболизм нормального внутриклеточного белка тау и его функцию в стабилизации микротрубочек. В связи с этим существенно активизировались работы по поиску терапевтических агентов, способных корректировать тау-протеинопатию. **Заключение:** Можно выделить несколько подходов к лечению и предотвращению развития тау-протеинопатий. Стабилизация структуры микротрубочек, снижение активности полноразмерного и гиперфосфорилированного тау, регуляция патологического фосфорилирования тау, предотвращение агрегации белка, ингибирование аномальной агрегации, предотвращение олигомеризации, препятствие накоплению внутри клетки, специфическое ингибирование пуринорецептора P2RX7, регуляция АМРА-рецепторов, блокировка проникновения внутрь клеток и передача патогенного белка.

**Ключевые слова:** таупатия; тау-протеинопатии; белок тау; патогенез; болезнь Альцгеймера; агрегация белка; фармакологическая коррекция; биологические мишени

**Для цитирования:** Кузубова ЕВ, Радченко АИ, Покровский ВМ, и др. Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(4):474-797. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6

# Pathological conditions associated with tau protein: mechanisms of development and possible biological targets for pharmacological correction of tau proteinopathy (review)

Elena V. Kuzubova , Alexandra I. Radchenko , Vladimir M. Pokrovsky ,  
Evgeny A. Patrakhanov , Alina A. Novikova , Yulia V. Stepenko ,  
Alexey V. Deikin 

Belgorod State National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

*Corresponding author: Elena V. Kuzubova (1015artek1015@mail.ru)*

## Abstract

**Background:** The pathological process associated with the pathogenic aggregation of tau is called tauopathy. The same term is often used to refer to a group of neurodegenerative diseases, an important pathogenetic component of which is the aggregation of tau. A violation in the expression of the MART gene leads to changes in the physicochemical properties of the protein. Modern strategies for the search for therapeutic agents to modulate tau-proteinopathy are aimed at creating drugs that suppress the formation of pathogenic forms of protein and its aggregation, but at the same time do not disrupt the metabolism of normal intracellular tau and its function in stabilizing microtubules. **The aim of the study:** To consider possible biological targets of pathological conditions associated with tau protein and to identify ways of pharmacological correction of tau proteinopath. **Materials and methods:** We analyzed the literature on the main mechanisms of pathological conditions associated with tau protein and possible biological targets for pharmacological correction of tau-proteinopathy published over the last 10 years. **Results:** Modern strategies for the search for therapeutic agents to modulate tau-proteinopathy, including Alzheimer's disease, are aimed at creating drugs that suppress the formation of pathogenic forms of tau and its aggregation, but do not disrupt the metabolism of normal intracellular tau protein and its function in stabilizing microtubules. In this regard, the search for therapeutic agents capable of correcting tau-proteinopathy has significantly intensified. **Conclusion:** There are several approaches to the treatment and prevention of tau-proteinopathy. Stabilization of the microtubule structure, reduction of the activity of full-sized and hyperphosphorylated tau, regulation of pathological phosphorylation of tau, prevention of protein aggregation, inhibition of abnormal aggregation, prevention of oligomerization, inhibition of accumulation inside the cell, specific inhibition of purinoreceptor P2RX7, regulation of AMPA receptors, blocking penetration into cells and transmission of pathogenic protein.

**Keywords:** taupathy; tau-proteinopathy; tau protein; pathogenesis; Alzheimer's disease; protein aggregation; pharmacological correction; biological targets

**For citation:** Kuzubova EV, Radchenko AI, Pokrovsky VM, et al. Pathological conditions associated with tau protein: mechanisms of development and possible biological targets for pharmacological correction of tau proteinopathy (review). Research Results in Biomedicine. 2022;8(4):474-494. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6

**Введение.** Первые упоминания в литературных источниках о патологии, ассоциированной с белком тау датированы 1945 годом. За последние 25 лет с 1996

по 2021 годы количество научных трудов посвященной изучению тау-протеинопатии увеличилось в 4 раза (Рис. 1).

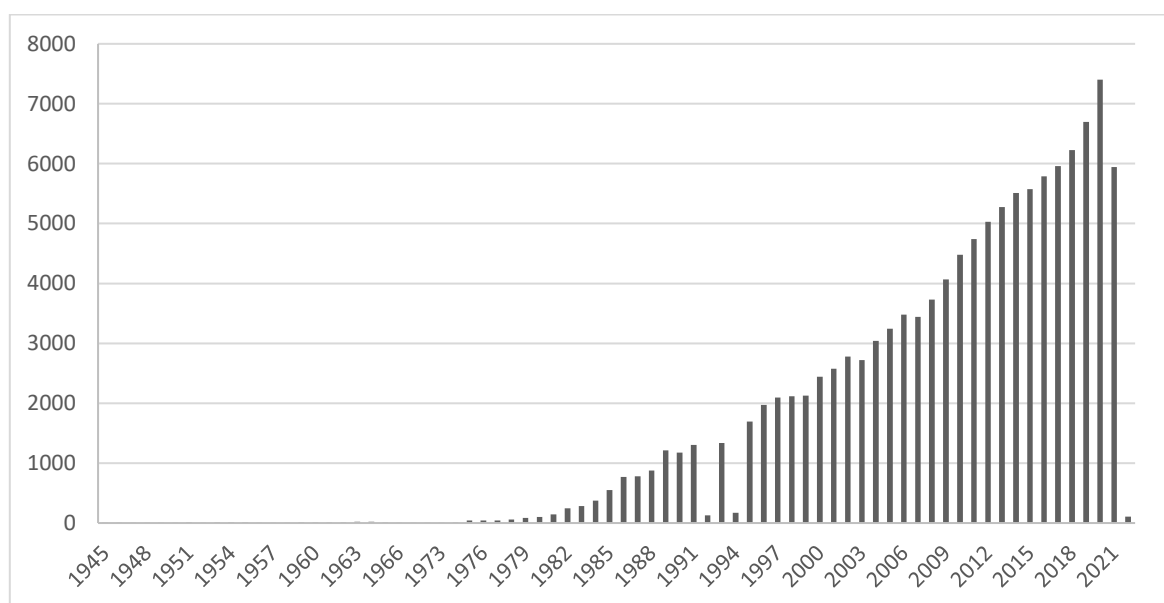


Рис. 1. Анализ публикационной активности при поиске в международных базах данных по ключевому слову «тау-протеинопатия»

Fig. 1. Analysis of publication activity when searching in international databases for the keyword «tau-proteinopathy»

Параллельно с этим, учеными начал активно использоваться термин «амилоидные бляшки». С последних десятилетий 20 века по настоящий момент наблюдается высокий и возрастающий интерес ученых разных стран к патологиям, связанным с нарушения естественного расщепления трансмембранного белка предшественника амилоида (APP) (Рис. 2).

Тау-белок – это белок, находящийся в нейронах центральной нервной системы и связанный с их микротрубочками. Впервые

он был описан Вайнгартеном и его командой в 1975 году. Одной из основных функций тау является модулирование стабильности аксональных микротрубочек.

Сегодня известно, что ассоциированный с микротрубочками белок тау (tau) является важным компонентом цитоскелета аксонов нейронов центральной нервной системы [1]. Патологическое накопление тау-белка, связанного с микротрубочками, в виде нейрофибриллярных клубков и парных спиральных нитей в нейронах и глиии приводит к гибели клеток головного мозга.

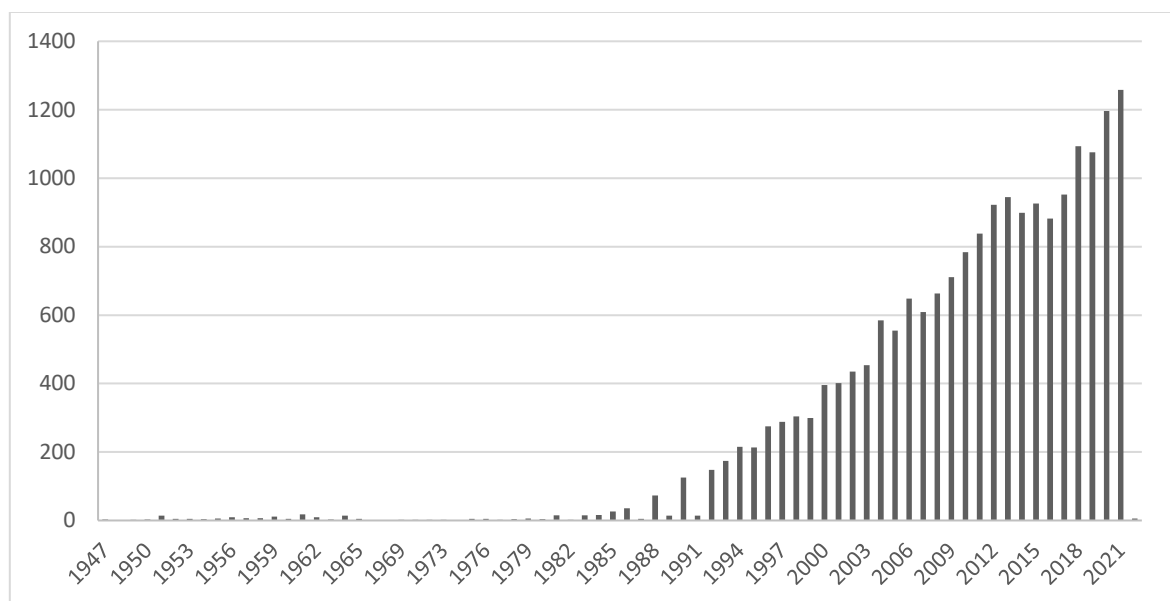


Рис. 2. Анализ публикационной активности при поиске в международных базах данных по ключевому слову «амилоидные бляшки»

Fig. 2. Analysis of publication activity when searching in international databases for the keyword «amyloid plaque»

Нарушения экспрессии гена кодирующего белок тау (МАРТ), а также изменения в первичной структуре и посттрансляционные модификации этого белка приводят к нарушению его конформации, изменению физико-химических свойств и существенно повышают присущую тау склонность к агрегации, что со временем приводит к накоплению в клетках нервной системы, в первую очередь в нейронах, патогенных продуктов агрегации и образованию патологических включений амилоидного типа. Патологический процесс, связанный с патогенной агрегацией тау, получил название таупатии, и этот же термин часто используют для обозначения группы нейродегенеративных заболеваний, важным патогенетическим компонентом которых является агрегация тау [2, 3].

Еще одним молекулярным механизмом таупатии может служить описанный недавно процесс захвата и высвобождения неправильно свернутых трансмембранных белков Р24, транспортирующих белок 9 (TMED9) рецепторами и их антероградный перенос в лизосому [4]. К группе таупатий относятся часто встречающиеся и социально значимые заболевания, среди кото-

рых болезнь Альцгеймера [5], фронтотемпоральная деменция [6], некоторые формы болезни Паркинсона [7], болезнь Пика [8] и черепно-мозговая травма с развитием хронической травматической энцефалопатии [9]. В нервной системе больных с этими заболеваниями белок тау может подвергаться различным посттрансляционным модификациям, таким как гиперфосфорилирование, ацетилирование, убиквитинилирование и трункирование белка [10, 11]. В большинстве случаев данные модификации приводят к разобщению связи тау-белка с микротрубочками и их дезинтеграции в аксонах, нарушению цитоскелета клетки, аксонального транспорта и последующей гибели нейронов. Однако, в нервной системе мышей нокаутных по гену МАРТ потеря физиологической функции тау успешно компенсируется другими ассоциированными с микротрубочками нейрональными белками. При патологических состояниях белок тау, не способный связываться с микротрубочками, агрегирует с образованием характерных нерастворимых включений амилоидного типа, а также меняет локализацию и накапливается в клеточных компартментах, где повышение его концентрации оказывает токсический эффект [5].

С другой стороны, нарушение метаболизма белка тау и деградация его нормальных физиологических форм может само по себе стать причиной развития нейродегенеративного процесса. Так, на трансгенных мышцах линии P301S\_T43 было показано, что лизосомальная цистеиновая протеиназа – аспарагин-эндопептидаза (АЕР), активируется в период старения и протеолитически разрушает белок тау, индуцируя его агрегацию. Это способствует интенсификации уже идущего нейродегенеративного процесса. В случае делеции гена, кодирующего АЕР, у P301S\_T43 мышцей наблюдалось существенное снижение уровня гиперфосфорилированного тау, меньшая потеря синапсов в гиппокампе и улучшение показателей когнитивной функции.

Одним из наиболее важных результатов недавних исследований патофизиологии таупатии является установление механизма распространения нейродегенеративного процесса [12]. Было показано, что олигомерные и фибриллярные формы белка тау способны передаваться от нейрона к нейрону через синаптические контакты, иницируя в реципиентных нейронах патогенную агрегацию эндогенного тау [13-16]. Также была экспериментально продемонстрирована «инфекционность» предсформированных *in vitro* патогенных фибрилл, которые при взаимодействии с нативной формой белка тау в мозге экспериментальных мышцей изменяли его структуру, что приводило к накоплению тау-реактивных включений [17, 18]. Фракции везикул, содержащие патогенные формы белка тау, выделенные из мозга трансгенных мышцей, моделирующих таупатию, инициировали агрегацию тау в культуре клеток, причем интенсивность развивавшейся патологии прямо коррелировала с количеством инъектированных патогенных фибрилл-затравок агрегации [19]. За последние несколько лет были определены физико-химические свойства, определяющие патогенность образуемых белком тау фибриллярных структур с наивысшим «инфекционным» потенциалом и разработаны методы их получения [20-24]. Непосредственные механизмы

передачи иницирующих таупатию патогенных комплексов различаются и это зависит как от типа нейронов, так и от стадии прогрессии заболевания. При этом используется неvesикулярная передача комплексов, также инициация происходит по средству N- и C-усечения белка, которое сопровождается формированием клубка. При патологических состояниях тау может принимать аномальную конформацию, которая обнажает эти остатки и увеличивает его склонность к самоагрегации, однако физиологические тау-мономеры могут быть включены в агрегаты [25-28].

Распространение патологии при таупатии может происходить также при участии клеток глии. На трансгенных мышцах с таупатией было показано, что микроглия способна фагоцитировать цитопатические нейроны, содержащие патогенную форму тау и секретировать его в другие клетки нервной системы в составе экзосом [29]. Таким образом, было выдвинуто предположение, что ингибирование определенных таргентных молекул, участвующих в секреции экзосом микроглией, может замедлить темпы распространения заболевания.

Исследования показали, что в механизме прогрессирования заболевания играет роль и пуриnergический рецептор (P2RX7). Было показано, что активация P2RX7 запускает  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменник, дполяризацию плазматической мембраны, секрецию внеклеточных везикул (ВВ), хемотаксис и активацию воспалительных заболеваний [30].

Установление роли белка тау в молекулярно-клеточных механизмах распространения патологического процесса по нервной системе явилось главным результатом проведенных в последнее время многочисленных исследований в этой области и принципиально изменило основную концепцию разработки патогенетической терапии многих нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [31, 32].

Разрабатываемые подходы терапии нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с патологией тау, часто направ-



лены на предотвращение нейротоксичности белка и при этом мишенью рассматривается внутриклеточный, либо внеклеточный, либо обе формы тау. Например, снижение уровня эндогенного тау предотвращало развитие поведенческих нарушений у трансгенных мышей, которые экспрессировали белок-предшественник амилоида человека, без изменения высоких уровней  $\beta$ -амилоида в их нервной системе. Снижение уровня тау проводили путем скрещивания мышей линии hAPP с  $\text{Tau}^{-/-}$ . В контрольную группу входили животные с двумя, одним эндогенным аллелем по тау и с полностью индуцированным.

В результате исследований установлено, что повышение уровня внутриклеточного тау может привести к гибели клеток и сопровождаться секрецией олигомерных форм тау в межклеточное пространство. Было показано, что независимо от способности к формированию агрегатов, внеклеточный тау оказывает нейротоксическое действие на нейроны гиппокампа путем активации мускариновых рецепторов M1 и M3 [33].

Секретируемые в составе везикул формы агрегатов тау связываются и проникают внутрь клеток при участии гепарансульфат протеогликанов и данное взаимодействие может быть заблокировано гепарином [34]. С использованием биоинформатического анализа, основывающемся на редактировании геномов высших организмов, базирующемся на иммунной системе бактерий CRISPRi было протестировано более 3200 генов на способность кодируемых ими белков модулировать проникновение тау в клетки и были определены ключевые ферменты в пути биосинтеза гепарансульфат-протеогликана. Показано, что 6-О-сульфатирование протеогликана гепарансульфата (HSPG) имеет решающее значение для взаимодействий тау с протеогликаном гепарансульфата [35].

#### **Специфическое ингибирование пуринорецептора P2RX7**

Доказано, что пероральное введение GSK1482160 – специфического ингибитора рецепторов P2RX7, значительно снижало

накопление маркеров неправильно свернутого тау (MC1 и Alz50) в областях гиппокампа, что сопровождалось снижением накопления маркера синтеза экзосом (Tsg101) в нейронах гиппокампа. Методом близкого лигирования было показано формирование комплекса Alz50<sup>+</sup> тау и белка Tsg101 в нейронах гиппокампа, которое снижалось при применении GSK1482160. Трансгенные мыши P301S с экспрессией мутантного белка тау, которым вводили GSK1482160, демонстрируют улучшение показателей рабочей и контекстуальной памяти. В клетках микроглии этих животных также увеличивалось накопление белков-маркеров экзосом Tsg101 и CD81, что свидетельствует о подавлении P2RX7-индуцированной секреции экзосом микроглией. Этот эффект был подтвержден *in vitro*, когда обработка культур ингибитором GSK1482160 приводила к снижению секреции экзосом клетками микроглии, но не нейронами или астроцитами [36].

#### **Использование иммунотерапии**

Заметно активизировались работы по созданию методов иммунотерапии для блокирования процессов переноса тау и замедления прогрессирования заболевания по нервной системе [37]. С использованием клеточного биосенсорного анализа было установлено, что введение антител к тау в боковой желудочек головного мозга мышей линии P301S\_T43, в нервной системе которых развивается тау-протеинопатия, приводящая к прогрессирующему нейродегенеративному заболеванию, уменьшает внутриклеточную агрегацию тау и улучшает когнитивные функции *in vivo* [38], в то время как комплексы тау-антител могли быть интернализированы и подвергались контролируемой деградации [31, 39]. На другой линии трансгенных мышей – tau.P301L, моделирующих тау-протеинопатию, так же был продемонстрирован положительный эффект применения противотау-амилоидной вакцины на основе липосом [40], а в экспериментах на мышшиной модели TNYTau22 эффективной оказалась активная иммунотерапия белком тау [41]. Более

того, профилактическая активная иммунизация против патогенных форм тау приводила к устойчивому снижению тау патологии и амилоида- $\beta$  у мышей 3xTg линии [42]. Результаты этих исследований послужили основанием для начала клинических испытаний иммунотерапии тау [43]. Так же было доказано, что генетическое снижение белка тау предотвращает поведенческие признаки аутизма в двух моделях мышей, имитирующих различные причины этого состояния. У данного вида мышей аномально увеличен мозг и присутствует гиперактивация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt (протеинкиназа B)/ мишени для млекопитающих сигнального пути рапамицина (mTOR). Все эти аномалии были предотвращены или заметно уменьшены частичным или полным генетическим удалением тау [44].

#### **Предотвращение агрегации**

Другим перспективным направлением в стратегии разработки патогенетической терапии тау-протеинопатии является создание соединений, способных предотвращать агрегацию тау. Поскольку усеченные формы белка тауобладают склонностью к агрегации и потере свойств, стабилизирующих микротрубочки, можно выделить два основных подхода: один направлен на модуляцию патологического фосфорилирования тау, а второй – на предотвращение его олигомеризации. Первый предполагает поиск ингибиторов киназ, фосфорилирующих тау, или активаторов фосфатаз, дефосфорилирующих тау, а второй направлен на поиск прямых ингибиторов патогенной агрегации этого белка [45, 46, 47].

Было обнаружено, что анатабин снижает частоту паралича и аномального рефлекса разгибания задних конечностей, одновременно улучшая показатели теста ротарод у Тау-трансгенных мышей P301S (Tg Tau P301S) и задерживает прогрессирование заболевания в этой модели тауопатии. Анализ гомогенатов головного и спинного мозга показывают, что анатабин снижает фосфорилирование тау в нескольких соответствующих эпитопах болезни Альц-

геймера (БА) и снижает уровни патологических тау – конформеров /олигомеров как в растворимых, так и в нерастворимых фракциях детергентов, что сопровождалось снижением экспрессии белка Iba1, что указывает на уменьшение микроглиоза в головном и спинном мозге мышей Tg Tau P301S. Кроме того, было обнаружено, что введение анатабина увеличивает фосфорилирование ингибирующего остатка (Ser9) киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$ , первичной таукиназы, связанной с патологией БА, обеспечивая возможный механизм наблюдаемого снижения фосфорилирования тау [48].

Так же было доказано, что при краткосрочном введении препарата рапамицин значительно снижается кортикальная тау-патология в модели мышинной тауопатии. Достигается данный эффект за счет предотвращения агрегации белка рапамицином в различных моделях нейродегенеративных расстройств, которые, в основном, объясняются его свойством индуцировать аутофагию [49].

#### **Ингибиторы аномальной агрегации белка (молекулярный пинцет)**

Недавние исследования показали, что молекулярные пинцеты (MTs) являются перспективными ингибиторами аномальной агрегации белка широкого спектра действия в том числе и белков участвующих в образовании патологий, связанных с семейством генов кодирующих последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусом (Ras) патологий. В исследованиях было продемонстрировано, что свинцовый MTs, называемый CLR01, ингибирует агрегацию и токсичность множества амилоидогенных белков *in vitro* и *in vivo* [50]. Было обнаружено, что введение мышам 0,3 или 1,0 мг/кг в день CLR01 в течение 1 месяца приводит к значительному уменьшению амилоидных бляшек, нейрофибрилярных клубков и микроглиоза. Также было продемонстрировано, что CLR01 ингибирует агрегацию тау [51]. Далее был протестирован свинцовый молекулярный пинцет CLR01 – мелкомолекулярный ингибитор агрегации белка широкого спектра действия. Было доказано, что способность CLR01 непосредственно

нацеливаться как на А $\beta$ , так и на тау, а также тот факт, что он также может ингибировать образование токсичных соединений другими амилоидогенными белками, участвующими в этих заболеваниях, такими как  $\alpha$ -синуклеин и ДНК-связывающий белок (TDP-43), делают его особенно привлекательным соединением.

### **Прерывание патологической трансформации белка**

Прогресс в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе патологических трансформаций белка тау, способствовал созданию методов специфического воздействия на эти трансформации для терапевтических целей. В результате появился ряд терапевтических подходов, которые прямо или косвенно нацелены на патологические каскады, в которые вовлечен тау [32, 52]. Среди таких терапевтических подходов можно выделить применение соединений, которые подавляют или обращают вспять агрегацию тау [53, 54, 55]. Так, были выявлены низкомолекулярные ингибиторы агрегации тау и показано, что некоторые фенотиазины (метиленовый синий, лазурь А, лазурь В и хинакриновая горчица), полифенолы (мирицетин, эпикатехин-5-галлат, госсипетин и 2,3,4,2', 4'-пентагидроксибензофенон) и порфирин, дегидропорфирин железа IX ингибируют индуцированное гепарином образование тау-филаментов. В экспериментах на трансгенных P301S\_T43 мышах было показано, что димебон и ряд других производных гамма-карболинов [56] подавляет накопление тау-реактивных включений в нейронах у этих животных, снижает число дистрофических нейронов и замедляет прогрессию двигательной дисфункции [57, 58].

### **Предотвращение гиперфосфорилирования белка**

Еще более успешными оказались работы по созданию методов коррекции патологического фосфорилирования тау. Терапевтический потенциал был показан для низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназ [59]. Например, с помощью ингибиторов протеинкиназ gsk-3 $\beta$ , cdk5 и cdk1

удалось предотвратить гиперфосфорилирование тау, способствующее образованию патогенных агрегатов, в клеточных культурах COS-7 [60].

Это было подтверждено в экспериментах на животных с использованием линий трансгенных мышей, ко-экспрессирующих мутантный APP и тау человека. Было показано, что не-АТФ-конкурентный ингибитор киназы-3 бета-гликогенсинтазы NP12 (GSK-3beta NP12) обеспечивает более низкий уровень фосфорилирования тау, снижение числа амилоидных включений, подавляет обусловленный амилоидозом реактивный астроглиоз, что в конечном итоге приводит к защите нейронов энторинальной коры и субполя гиппокампа CA1 и предотвращению нарушений памяти. На культуре клеток нейробластомы N2 и дифференцированных первичных культурах кортикальных нейронов крыс было показано, что ингибиторы протеинкиназ (ингибитор казеинкиназы II, ингибиторы GSK-3 и Saracatinib) снижают уровень гиперфосфорилирования и олигомеризации тау. Эти данные позволили рассматривать ингибиторы протеинкиназ в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения болезни Альцгеймера [61].

Другая терапевтическая стратегия, направленная на снижение гиперфосфорилированного тау – активация фосфатаз тау-белка. Существует предположение, что дисбаланс активности киназы и фосфатазы может приводить к аномальному фосфорилированию тау и последующей его агрегации [62]. Действительно, на *in vitro* культивируемых срезах гиппокампа мозга крыс было показано, что мемантин препятствует гиперфосфорилированию тау, вызванному предварительной обработкой срезов оокадиновой кислотой, по-видимому, за счет воздействия на сигнальный путь протеинфосфатазы 2A (PP-2A).

Были проведены работы, доказывающие влияние физических упражнений на снижение полноразмерного и гиперфосфорилированного тау в спинном мозге и гиппокампе мышей. Принудительные упражнения на беговой дорожке могут снижать



уровень гиперфосфорилированного тау у трансгенных мышей NSE/htau23, однако в этой модели, по-видимому, не развиваются нейрофибрилярные клубки или нейродегенерация. Также имеются доказательства того, что произвольный бег на колесах может снижать гиперфосфорилирование тау у мышей TНУ-Tau22. В исследовании 2014 года было доказано, что физические упражнения улучшают общую двигательную и исследовательскую активность и приводят к значительному снижению полноразмерного и гиперфосфорилированного тау в спинном мозге и гиппокампе, а также к снижению нерастворимого в саркозиле (N-метилглицин) частично очищенного человеческого тау, фосфорилированного по серину 202 АТ8-тау в спинном мозге [63].

#### **Стабилизация микротрубочек**

В качестве компонента комплексной терапии тау-протеинопатий рассматриваются и соединения, способные стабилизировать микротрубочки. Например, администрирование мышам трансгенной линии PS19 эпотилона D (ЕроD) статистически достоверно повышало плотность микротрубочек в центральной нервной системе, обеспечивая целостность аксонов, и при этом не вызывало заметных побочных эффектов [64]. Другой терапевтический агент, взаимодействующий с нейронными микротрубочками – NAPVSIPQ, был способен замедлять прогрессию тау-протеинопатии и когнитивной дисфункции на мышинной модели болезни Альцгеймера.

В более ранних исследованиях было показано, что генетическая абляция или уменьшение белка тау, связанного с микротрубочками МАРТ, предотвращает или уменьшает эпилепсию различных причин, в том числе в мышинной модели синдрома Драве. Так же это приводит к подавлению не только эпилепсии, но и уменьшает риск внезапной смерти, связанный с припадками, у этих мышей, и также минимизирует дефицит обучения и памяти [65]. Было доказано, что снижение Тау противодействует нейронным изменениям у мышей и развитию аутистического поведения.

#### **Регуляция АМРА рецептора**

Новым направлением в разработке методов контроля тау-протеинопатии является использование регуляторов ионотропного рецептора глутамата (АМРА-рецепторов) [66,67]. Нарушение регуляции АМРА-рецепторов связано с большинством неврологических и нейродегенеративных расстройств [68]. Роль АМРА-рецепторов в патологических состояниях процессов синаптической пластичности и памяти в настоящее время широко обсуждается и пересматривается. На комбинированной стрессовой Аβ-управляемой модели болезни Альцгеймера показано, что позитивный аллостерический модулятор АМРА-рецепторов (Р.2.046) способен частично восстанавливать когнитивную функцию у модельных животных, что следует из тестов на распознавание нового объекта и анализ пространственной памяти [69]. Было показано, что пирацетам и анирацетам значительно различаются в режиме связывания с субъединицами АМРА рецептора. Анирацетам связывается с симметричным сайтом связывания на границе раздела димеров. Пирацетам же связывается с несколькими сайтами с низким уровнем заполнения, один из которых является уникальным сайтом связывания для потенциальных аллостерических модуляторов АМРА-рецепторов из класса рацетамов. Считается, что идентификация этого нового сайта может иметь важное значение при разработке новых аллостерических регуляторов.

#### **Использование мультитаргетных соединений**

Особый интерес представляют уже известные и хорошо изученные мультитаргетные соединения, обладающие и нейропротективным эффектом. В частности, нейропротективный эффект был продемонстрирован для достаточно хорошо изученного и широко применяемого в клинике эритропоэтина. В экспериментальной модели Альцгеймера, вызванной стереотоксической инъекцией стрептозотоцина, применение эритропоэтина способствовало уменьшению потери нейронов гиппокампа [70]. Более того, эритропоэтин в дозе

1000 МЕ/кг снижал когнитивный дефицит у мышей, вызванный стереотаксическими двусторонними интрацеребральными инъекциями Аβ42. При этом у экспериментальных животных было выявлено снижение уровня гиперфосфорилирования тау в тех сайтах, которые ассоциированы с болезнью Альцгеймера, и оно было опосредовано регуляцией киназы гликогенсинтазы-3β (GSK-3β). Было так же выявлено ослабление митохондриальной дисфункции, индуцированной Аβ42 и апоптоза в нейронах головного мозга [47]. Перспективность эритропоэтина подкрепляется его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и экспериментальными данными, подтверждающими эффективность применения эритропоэтина при повреждениях мозга. Например, было показано, что при ишемии мозга эритропоэтин уменьшал очаг ишемического повреждения на 50–75%, а также оказывал нейропротективный эффект в моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита, травмы мозга и каинатной токсичности.

#### **Снижение уровня тау белков при помощи шаперонов**

Наиболее активное развитие отмечается в последнее время в исследованиях с использованием рекомбинантных белков, полученных в эукариотических трансгенных системах, как в качестве терапевтических агентов для коррекции протеинопатий, так и экспериментальных инструментов для поиска потенциальных мишеней при разработке новых подходов в патогенетической терапии протеинопатий. Например, белок теплового шока (Hsp104) оказался способен эффективно растворять различные конформеры амилоида и устранять токсичные растворимые преамилоидные олигомеры [71]. Было показано, что Hsp104 взаимодействует с другими белками теплового шока, способствуя эффективной дезагрегации и реактивации стресс-денатурированных белков в неупорядоченных агрегатах [72]. Однако для терапевтической активности Hsp104 при нейродегенеративных заболеваниях человека требовались высо-

кие уровни данного белка [71]. На современном этапе развития биотехнологии эта задача оказалась решаема, и был создан модифицированный белок Hsp104, обладающий более высоким терапевтическим потенциалом. На сегодняшний день он активно исследуется. Антиамилоидное действие было показано и для шаперона Hsp70. Применение данного белка для лечения протеинопатий активно изучается многими мировыми лабораториями, включая отечественные. В частности, в работах с участием членов заявленного в проекте научного коллектива было показано, что хроническое введение Hsp70 снижало уровень бета-амилоида и количество Аβ-бляшек в мозге трансгенных мышей с церебральным амилоидозом. При этом улучшались морфофункциональное состояние нейронов и показатели когнитивной функции при тестировании обучения и памяти животных [73]. Более того, было показано, что ко-шаперон Hsp90, Cdc37 может регулировать фосфорилирование тау в головном мозге человека. Нокдаун Cdc37 в клетках HeLa влиял на стабильность тау-киназ, таких как Cdk5 и Akt и приводил к дестабилизации тау и его клиренсу. И наоборот - избыточная экспрессия Cdc37 поддерживала уровень тау в этих клетках. Интересно, что уровень Cdc37 значительно повышается в стареющем мозге, и было высказано предположение, что это вносит определенный вклад в профиль фосфорилирования тау [74].

Стоит отметить, что белок тау может принимать множество переходных конформаций, и каждая из этих конформаций имеет различные свойства и обладает различным патогенным потенциалом. Поэтому предпринимаются попытки задействовать механизмы расщепления именно патогенных форм тау в нейронах. Один из этих механизмов включает белок СНР, ко-шаперон Hsp90, который опосредует деградацию аномально модифицированного тау через его активность Е3. Убиквитинирование тау-белка и его опосредованная белком СНР деградация через убиквитин-протеасомный протеолитический путь были показаны в

клетках HeLa. Кроме того, другой ко-шаперон (STI1/Нор), который способствует формированию комплекса Hsp70-Hsp90, так же играет решающую роль в клиренсе тау. Мутации с потерей функции в гене, кодирующем STI1/Нор, вызывают накопление патогенных форм тау в модели тау-протеинопатии у мух. Также есть данные, показывающие, что при БА уровень белка Sgt1, другого ко-шаперона Hsp90, ниже.

В целом эти результаты предполагают, что возрастная потеря функции/активности некоторых ко-шаперонов в поддержании нормального гомеостаза мозга

может играть важную роль в патологических каскадах нейродегенераций. С другой стороны, это делает шапероны перспективными агентами, для включения их разработку методов комплексной патогенетической терапии тау-протеинопатий.

**Заключение.** На сегодняшний день существенно активизировались работы по поиску терапевтических агентов, способных корректировать тау-протеинопатию. В результате проведенного литературного обзора мы можем выделить основные точки приложения для поиска путей фармакологической коррекции тау-протеинопатии (Рис. 3).

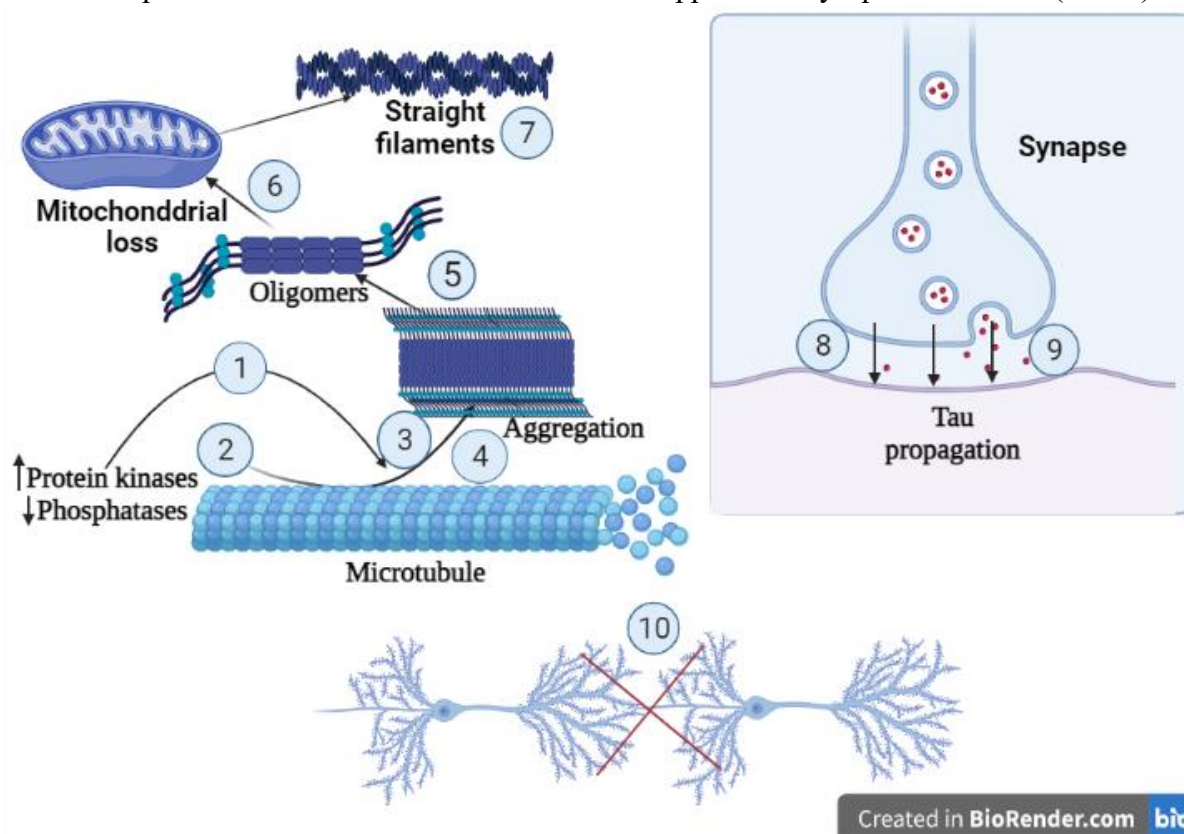


Рис. 3. Возможные точки приложения для поиска путей фармакологической коррекции тау-протеинопатии. 1. Стабилизация структуры микротрубочек; 2. Снижение активности полно-размерного и гиперфосфорилированного тау; 3. Регуляция патологического фосфорилирования тау; 4. Предотвращение агрегации белка; 5. Ингибирование аномальной агрегации; 6. Предотвращение олигомеризации; 7. Препятствие накоплению внутри клетки; 8. Специфическое ингибирование пуринорецептора P2RX7; 9. Регуляция AMPA-рецепторов; 10. Блокировка проникновения внутрь клеток и передача патогенного белка.

Fig. 3. Possible application points for finding ways of pharmacological correction of tau-proteinopathy. 1. Stabilization of the microtubule structure; 2. Reduction of the activity of full-sized and hyperphosphorylated tau; 3. Regulation of pathological phosphorylation of tau; 4. Prevention of protein aggregation; 5. Inhibition of abnormal aggregation; 6. Prevention of oligomerization; 7. Obstruction of accumulation inside the cell; 8. Specific inhibition of purinoreceptor P2RX7; 9. Regulation of AMPA receptors; 10. Blocking penetration into cells and transmission of pathogenic protein.

Исходя из приведенных литературных данных можно выделить несколько подходов к лечению и предотвращению развития тау-протеинопатий. В некоторых исследованиях показан терапевтический подход, связанный с реализацией рецепторных механизмов коррекции тау-протеинопатии. В частности, позитивный аллостерический модулятор АМРА-рецепторов (P.2.046) способен частично восстанавливать когнитивную функцию у модельных животных с тау-протеинопатией. Активация P2RX7 запускает Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> обмен, деполяризацию плазматической мембраны, секрецию внеклеточных везикул, хемотаксис и активацию воспалительных процессов.

Также, эффективной оказалась активная иммунотерапия белком тау [54]. Более того, профилактическая активная иммунизация против патогенных форм тау приводила к устойчивому снижению тау патологий и амилоида-β у мышей 3xTg линии. Недавно были проведены исследования, которые показали, что молекулярные пинцеты являются перспективными ингибиторами аномальной агрегации белка широкого спектра действия. В качестве компонента комплексной терапии тау-протеинопатий рассматриваются и соединения, способные стабилизировать микротрубочки, путем модуляции патологического фосфорилирования тау, а также предотвращением его олигомеризации.

Следует выделить терапевтические подходы к применению соединений, которые подавляют или предотвращают агрегацию белка тау. Так, ингибиторы протеинкиназ (ингибитор казеинкиназы II, ингибиторы GSK-3 и Saracatinib) снижают уровень гиперфосфорилирования и олигомеризации тау. А белок Hsp104 оказался способен эффективно растворять различные конформеры амилоида и устранять токсичные растворимые преамилоидные олигомеры.

Таким образом, современные стратегии поиска терапевтических агентов для модуляции тау-протеинопатии, в том числе болезни Альцгеймера, нацелены на создание лекарственных средств, подавляющих об-

разование патогенных форм тау и его агрегацию, но при этом не нарушающих метаболизм нормального внутриклеточного белка тау и его функцию в стабилизации микротрубочек.

### **Информация о финансировании**

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение №075-15-2021-1346.*

### **Financial support**

*The study was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2021-1346.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### **Список литературы**

1. Tan R, Lam AJ, Tan T, et al. Microtubules gate tau condensation to spatially regulate microtubule functions. *Nature Cell Biology*. 2019;21:1078-1085. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0375-5>
2. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature reviews neuroscience*. 2016;17(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>.
3. Peters OM, Connor-Robson N, Sokolov VB, et al. Chronic administration of dimebon ameliorates pathology in TauP301S transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease*. 2013;33(4):1041-1049. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121732>.
4. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M, et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy. *Cell*. 2019;178:521-535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.002>
5. Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, et al. Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain*. 2019;142(4):1093-1107. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awz026>
6. Forrest SL, Kril JJ, Halliday GM. Cellular and regional vulnerability in frontotemporal tauopathies. *Acta Neuropathologica*.



- 2019;138(5):705-727. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02035-7>
7. Spiers-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. 2017;134(2):187-205. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1709-7>
8. Falcon B, Zhang W, Murzin AG, et al. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature*. 2018;561(7721):137-140. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0454-y>
9. Falcon B, Zivanov J, Zhang W, et al. Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules. *Nature*. 2019;568(7752):420-423. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1026-5>
10. Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2011;58(4):458-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.12.023>
11. Behrendt A, Bichmann M, Ercan-Herbst E, et al. Asparagine endopeptidase cleaves tau at N167 after uptake into microglia. *Neurobiology of Disease*. 2019;130:104518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104518>
12. Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1160. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041160>
13. Wu JW, Herman M, Liu L, et al. Small misfolded Tau species are internalized via bulk endocytosis and anterogradely and retrogradely transported in neurons. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(3):1856-1870. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.394528>
14. Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 2017;40:189-210. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153>
15. Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT, et al. Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2020;11:2612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15701-2>
16. Ayers JI, Giasson BI, Borchelt DR. Prion-like Spreading in Tauopathies. *Biological Psychiatry*. 2018;83(4):337-346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.003>
17. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:9535-9540. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301175110>
18. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013;33(3):1024-1037. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2642-12.2013>
19. Polanco JC, Scicluna BJ, Hill AF, et al. Extracellular vesicles isolated from the brains of rTg4510 mice seed tau protein aggregation in a threshold-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291:12445-12466. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.709485>
20. Evans LD, Wassmer T, Fraser G, et al. Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways. *Cell Reports*. 2018;22(13):3612-3624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.021>
21. Puangmalai N, Bhatt N, Montalbano M, et al. Internalization mechanisms of brain-derived tau oligomers from patients with Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy and dementia with Lewy bodies. *Cell Death and Disease*. 2020;11(5):314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2503-3>
22. Qian W, Yin X, Hu W, et al. Activation of protein phosphatase 2B and hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;23(4):617-627. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100987>
23. Quinn JP, Corbett NJ, Kellett KAB, et al. Tau Proteolysis in the Pathogenesis of Tauopathies: Neurotoxic Fragments and Novel Biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63:13-33. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170959>
24. Wegmann S, Nicholls S, Takeda S, et al. Formation, release, and internalization of stable tau oligomers in cells. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(6):1163-1174. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.13866>
25. Merezko M, Brunello CA, Yan X, et al. Secretion of Tau via an Unconventional Non-vesicular Mechanism. *Cell Reports*. 2018;25(8):2027-2035. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.078>



26. Mirbaha H, Holmes BB, Sanders DW, et al. Tau Trimers Are the Minimal Propagation Unit Spontaneously Internalized to Seed Intracellular Aggregation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(24):14893-14903. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.652693>
27. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, et al. Propagation of Tau Pathology: Integrating Insights From Postmortem and In Vivo Studies. *Biological Psychiatry*. 2020;87(9):808-818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.019>
28. Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Molecular Neurodegeneration*. 2017;12(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0143-y>
29. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature Neuroscience*. 2015;18(11):1584-1593. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4132>
30. Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, et al. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity*. 2017;47(1):15-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
31. Gu J, Congdon EE, Sigurdsson EM. Two novel Tau antibodies targeting the 396/404 region are primarily taken up by neurons and reduce Tau protein pathology. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(46):33081-33095. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494922>
32. Jadhav S, Avila J, Schöll M, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0664-z>
33. Díaz-Hernández M, Gómez-Ramos A, Rubio A, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(42):32539-32548. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.145003>
34. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(33):E3138-E3147. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301440110>
35. Rauch JN, Chen JJ, Sorum AW, et al. Tau Internalization is Regulated by 6-O Sulfation on Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPGs). *Scientific Reports*. 2018;8(1):6382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24904-z>
36. Ruan Z, Delpuch JC, Kalavai SV, et al. P2RX7 inhibitor suppresses exosome secretion and disease phenotype in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00396-2>
37. Congdon EE, Lin Y, Rajamohamedsait HB, et al. Affinity of Tau antibodies for solubilized pathological Tau species but not their immunogen or insoluble Tau aggregates predicts in vivo and ex vivo efficacy. *Molecular Neurodegeneration*. 2016;11(1):62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0126-z>
38. Attar A, Ripoli C, Riccardi E, et al. Protection of primary neurons and mouse brain from Alzheimer's pathology by molecular tweezers. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3735-3748. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws289>
39. Chai X, Wu S, Murray TK, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(39):34457-34467. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.229633>
40. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72301. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072301.g004>
41. Troquier L, Caillierez R, Burnouf S, et al. Targeting phospho-Ser422 by active Tau Immunotherapy in the THY Tau22 mouse model: a suitable therapeutic approach. *Current Alzheimer Research*. 2012;9(4):397-405. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720512800492503>
42. Rajamohamedsait H, Rasool S, Rajamohamedsait W, et al. Prophylactic Active Tau Immunization Leads to Sustained Reduction in Both Tau and Amyloid- $\beta$  Pathologies in 3xTg Mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17313-1>
43. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(2):123-134. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
44. Tai C, Chang CW, Yu GQ, et al. Tau Reduction Prevents Key Features of Autism in Mouse Models. *Neuron*. 2020;106(3):421-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.038>

45. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:153-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070>
46. Wischik CM, Harrington CR, Storey JM. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):529-539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.008>
47. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(12):863-883. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.155>
48. Paris D, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, et al. Anatabine Attenuates Tau Phosphorylation and Oligomerization in P301S Tau Transgenic Mice. *Brain Disorders & Therapy*. 2014;3(3):1000126. DOI: <https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000126>
49. Ozcelik S, Fraser G, Castets P, et al. Rapamycin attenuates the progression of tau pathology in P301S tau transgenic mice. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62459. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062459>
50. Di J, Siddique I, Li Z, et al. The molecular tweezer CLR01 improves behavioral deficits and reduces tau pathology in P301S-tau transgenic mice. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021;13(1):6. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88943/v1>
51. Richter F, Subramaniam SR, Magen I, et al. A Molecular Tweezer Ameliorates Motor Deficits in Mice Overexpressing  $\alpha$ -Synuclein. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):1107-1119. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0544-9>
52. Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, et al. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. *Neuron*. 2013;80(2):402-414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.046>
53. Melnyk P, Vingdeux V, Burlet S, et al. Chloroquine and chloroquinoline derivatives as models for the design of modulators of amyloid Peptide precursor metabolism. *ACS Chemical Neuroscience*. 2015;6(4):559-569. DOI: <https://doi.org/10.1021/cn5003013>
54. Okuda M, Hijikuro I, Fujita Y, et al. PE859, a novel tau aggregation inhibitor, reduces aggregated tau and prevents onset and progression of neural dysfunction in vivo. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117511. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117511>
55. Li YP, Yang GJ, Jin L, et al. Erythropoietin attenuates Alzheimer-like memory impairments and pathological changes induced by amyloid  $\beta$ 42 in mice. *Brain Research*. 2015;1618:159-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.031>
56. Skvortsova VI, Bachurin SO, Ustyugov AA, et al. Gamma-Carbolines Derivatives As Promising Agents for the Development of Pathogenic Therapy for Proteinopathy. *Acta Naturae*. 2018;10(4):59-62. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-59-62>
57. Steffen TM, Boeve BF, Petersen CM, et al. Long-term exercise training for an individual with mixed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy features: 10-year case report follow-up. *Physical Therapy*. 2014;94(2):289-296. DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20130052>
58. Palomo V, Perez DI, Roca C, et al. Subtly Modulating Glycogen Synthase Kinase 3  $\beta$ : Allosteric Inhibitor Development and Their Potential for the Treatment of Chronic Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(12):4983-5001. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00395>
59. Holzer M, Schade N, Opitz A, et al. Novel Protein Kinase Inhibitors Related to Tau Pathology Modulate Tau Protein-Self Interaction Using a Luciferase Complementation Assay. *Molecules*. 2018;23(9):2335. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23092335>
60. Yadikar H, Torres I, Aiello G, et al. Screening of tau protein kinase inhibitors in a tauopathy-relevant cell-based model of tau hyperphosphorylation and oligomerization. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0224952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224952>
61. Peters OM, Millership S, Shelkovnikova TA, et al. Selective pattern of motor system damage in gamma-synuclein transgenic mice mirrors the respective pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2012;48(1):124-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.016>
62. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau YS, et al. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2014;9:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-54>
63. Brunden KR, Zhang B, Carroll J, et al. Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse

model of tauopathy. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(41):13861-13866. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3059-10.2010>

64. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(7):399-415. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>

65. Panza F, Imbimbo BP, Lozupone M, et al. Disease-modifying therapies for tauopathies: agents in the pipeline. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019;19(5):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1606715>

66. Henley JM, Wilkinson KA. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neurology*. 2016;17(6):337-350. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.37>

67. Jurado S. AMPA Receptor Trafficking in Natural and Pathological Aging. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;10:446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00446>

68. Fernandes D, Silva J, Sotiropoulos I, et al. P.2.046 - A novel modulator of AMPA receptors against Alzheimer's Disease pathology: the first in vivo evidence. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):54-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.085>

69. Cevik B, Solmaz V, Yigitturk G, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on Alzheimer's dementia model in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(1):23-29. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/61044>

70. DeSantis ME, Leung EH, Sweeny EA, et al. Operational plasticity enables hsp104 to disaggregate diverse amyloid and nonamyloid clients. *Cell*. 2012;151(4):778-793. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.038>

71. Shorter J. The mammalian disaggregase machinery: Hsp110 synergizes with Hsp70 and Hsp40 to catalyze protein disaggregation and reactivation in a cell-free system. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26319. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026319>

72. Bobkova NV, Garbuz DG, Nesterova I, et al. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;38(2):425-435. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-130779>

73. Jinwal UK, Trotter JH, Abisambra JF, et al. The Hsp90 kinase co-chaperone Cdc37 regulates tau stability and phosphorylation dynamics. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(19):16976-16983. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.182493>

74. Ambegaokar SS, Jackson GR. Functional genomic screen and network analysis reveal novel modifiers of tauopathy dissociated from tau phosphorylation. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(24):4947-4977. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr432>

## References

1. Tan R, Lam AJ, Tan T, et al. Microtubules gate tau condensation to spatially regulate microtubule functions. *Nature Cell Biology*. 2019;21:1078-1085. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0375-5>

2. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nature reviews neuroscience*. 2016;17(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>

3. Peters OM, Connor-Robson N, Sokolov VB, et al. Chronic administration of dimebon ameliorates pathology in TauP301S transgenic mice. *Journal of Alzheimer's disease*. 2013;33(4):1041-1049. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121732>

4. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M, et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy. *Cell*. 2019;178:521-535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.002>

5. Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, et al. Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain*. 2019;142(4):1093-1107. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awz026>

6. Forrest SL, Kril JJ, Halliday GM. Cellular and regional vulnerability in frontotemporal tauopathies. *Acta Neuropathologica*. 2019;138(5):705-727. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02035-7>

7. Spires-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathologica*. 2017;134(2):187-205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1709-7>

8. Falcon B, Zhang W, Murzin AG, et al. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature*. 2018;561(7721):137-140. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0454-y>

9. Falcon B, Zivanov J, Zhang W, et al. Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules. *Nature*. 2019;568(7752):420-423. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1026-5>



10. Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2011;58(4):458-471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.12.023>
11. Behrendt A, Bichmann M, Ercan-Herbst E, et al. Asparagine endopeptidase cleaves tau at N167 after uptake into microglia. *Neurobiology of Disease*. 2019;130:104518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104518>.
12. Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1160. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041160>
13. Wu JW, Herman M, Liu L, et al. Small misfolded Tau species are internalized via bulk endocytosis and anterogradely and retrogradely transported in neurons. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(3):1856-1870. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.394528>
14. Goedert M, Eisenberg DS, Crowther RA. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 2017;40:189-210. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153>
15. Vogel JW, Iturria-Medina Y, Strandberg OT, et al. Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2020;11:2612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15701-2>
16. Ayers JI, Giasson BI, Borchelt DR. Prion-like Spreading in Tauopathies. *Biological Psychiatry*. 2018;83(4):337-346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.003>
17. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:9535-9540. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301175110>
18. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2013;33(3):1024-1037. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2642-12.2013>
19. Polanco JC, Scicluna BJ, Hill AF, et al. Extracellular vesicles isolated from the brains of rTg4510 mice seed tau protein aggregation in a threshold-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291:12445-12466. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.709485>
20. Evans LD, Wassmer T, Fraser G, et al. Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways. *Cell Reports*. 2018;22(13):3612-3624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.021>
21. Puangmalai N, Bhatt N, Montalbano M, et al. Internalization mechanisms of brain-derived tau oligomers from patients with Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy and dementia with Lewy bodies. *Cell Death and Disease*. 2020;11(5):314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2503-3>
22. Qian W, Yin X, Hu W, et al. Activation of protein phosphatase 2B and hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;23(4):617-627. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100987>
23. Quinn JP, Corbett NJ, Kellett KAB, et al. Tau Proteolysis in the Pathogenesis of Tauopathies: Neurotoxic Fragments and Novel Biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63:13-33. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170959>
24. Wegmann S, Nicholls S, Takeda S, et al. Formation, release, and internalization of stable tau oligomers in cells. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(6):1163-1174. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.13866>
25. Merezko M, Brunello CA, Yan X, et al. Secretion of Tau via an Unconventional Non-vesicular Mechanism. *Cell Reports*. 2018;25(8):2027-2035. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.078>
26. Mirbaha H, Holmes BB, Sanders DW, et al. Tau Trimers Are the Minimal Propagation Unit Spontaneously Internalized to Seed Intracellular Aggregation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(24):14893-14903. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.652693>
27. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, et al. Propagation of Tau Pathology: Integrating Insights From Postmortem and In Vivo Studies. *Biological Psychiatry*. 2020;87(9):808-818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.019>
28. Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Molecular Neurodegeneration*. 2017;12(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0143-y>
29. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature Neuroscience*.

- 2015;18(11):1584-1593. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.4132>
30. Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, et al. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity*. 2017;47(1):15-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
31. Gu J, Congdon EE, Sigurdsson EM. Two novel Tau antibodies targeting the 396/404 region are primarily taken up by neurons and reduce Tau protein pathology. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(46):33081-33095. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494922>
32. Jadhav S, Avila J, Schöll M, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0664-z>
33. Díaz-Hernández M, Gómez-Ramos A, Rubio A, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(42):32539-32548. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.145003>
34. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(33):E3138-E3147. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301440110>
35. Rauch JN, Chen JJ, Sorum AW, et al. Tau Internalization is Regulated by 6-O Sulfation on Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPGs). *Scientific Reports*. 2018;8(1):6382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24904-z>
36. Ruan Z, Delpech JC, Kalavai SV, et al. P2RX7 inhibitor suppresses exosome secretion and disease phenotype in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00396-2>
37. Congdon EE, Lin Y, Rajamohamedsait HB, et al. Affinity of Tau antibodies for solubilized pathological Tau species but not their immunogen or insoluble Tau aggregates predicts in vivo and ex vivo efficacy. *Molecular Neurodegeneration*. 2016;11(1):62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0126-z>
38. Attar A, Ripoli C, Riccardi E, et al. Protection of primary neurons and mouse brain from Alzheimer's pathology by molecular tweezers. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3735-3748. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws289>
39. Chai X, Wu S, Murray TK, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(39):34457-34467. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.229633>
40. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72301. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072301.g004>
41. Troquier L, Caillierez R, Burnouf S, et al. Targeting phospho-Ser422 by active Tau Immunotherapy in the THY Tau22 mouse model: a suitable therapeutic approach. *Current Alzheimer Research*. 2012;9(4):397-405. DOI: <https://doi.org/10.2174/156720512800492503>
42. Rajamohamedsait H, Rasool S, Rajamohamedsait W, et al. Prophylactic Active Tau Immunization Leads to Sustained Reduction in Both Tau and Amyloid- $\beta$  Pathologies in 3xTg Mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17313-1>
43. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(2):123-134. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
44. Tai C, Chang CW, Yu GQ, et al. Tau Reduction Prevents Key Features of Autism in Mouse Models. *Neuron*. 2020;106(3):421-437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.038>
45. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:153-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.070>
46. Wischik CM, Harrington CR, Storey JM. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*. 2014;88(4):529-539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.008>
47. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(12):863-883. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.155>
48. Paris D, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, et al. Anatabine Attenuates Tau Phosphorylation and Oligomerization in P301S Tau Transgenic Mice. *Brain Disorders & Therapy*. 2014;3(3):1000126. DOI: <https://doi.org/10.4172/2168-975X.1000126>



49. Ozcelik S, Fraser G, Castets P, et al. Rapamycin attenuates the progression of tau pathology in P301S tau transgenic mice. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e62459. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062459>
50. Di J, Siddique I, Li Z, et al. The molecular tweezer CLR01 improves behavioral deficits and reduces tau pathology in P301S-tau transgenic mice. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021;13(1):6. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-88943/v1>
51. Richter F, Subramaniam SR, Magen I, et al. A Molecular Tweezer Ameliorates Motor Deficits in Mice Overexpressing  $\alpha$ -Synuclein. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):1107-1119. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0544-9>
52. Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, et al. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. *Neuron*. 2013;80(2):402-414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.046>
53. Melnyk P, Vingtdeux V, Burlet S, et al. Chloroquine and chloroquinoline derivatives as models for the design of modulators of amyloid Peptide precursor metabolism. *ACS Chemical Neuroscience*. 2015;6(4):559-569. DOI: <https://doi.org/10.1021/cn5003013>
54. Okuda M, Hijikuro I, Fujita Y, et al. PE859, a novel tau aggregation inhibitor, reduces aggregated tau and prevents onset and progression of neural dysfunction in vivo. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117511. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117511>
55. Li YP, Yang GJ, Jin L, et al. Erythropoietin attenuates Alzheimer-like memory impairments and pathological changes induced by amyloid  $\beta$ 42 in mice. *Brain Research*. 2015;1618:159-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.031>
56. Skvortsova VI, Bachurin SO, Ustyugov AA, et al. Gamma-Carbolines Derivatives As Promising Agents for the Development of Pathogenic Therapy for Proteinopathy. *Acta Naturae*. 2018;10(4):59-62. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-59-62>
57. Steffen TM, Boeve BF, Petersen CM, et al. Long-term exercise training for an individual with mixed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy features: 10-year case report follow-up. *Physical Therapy*. 2014;94(2):289-296. DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20130052>
58. Palomo V, Perez DI, Roca C, et al. Subtly Modulating Glycogen Synthase Kinase 3  $\beta$ : Allosteric Inhibitor Development and Their Potential for the Treatment of Chronic Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(12):4983-5001. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00395>
59. Holzer M, Schade N, Opitz A, et al. Novel Protein Kinase Inhibitors Related to Tau Pathology Modulate Tau Protein-Self Interaction Using a Luciferase Complementation Assay. *Molecules*. 2018;23(9):2335. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23092335>
60. Yadikar H, Torres I, Aiello G, et al. Screening of tau protein kinase inhibitors in a tauopathy-relevant cell-based model of tau hyperphosphorylation and oligomerization. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0224952. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224952>
61. Peters OM, Millership S, Shelkovnikova TA, et al. Selective pattern of motor system damage in gamma-synuclein transgenic mice mirrors the respective pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*. 2012;48(1):124-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.016>
62. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau YS, et al. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2014;9:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-54>
63. Brunden KR, Zhang B, Carroll J, et al. Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(41):13861-13866. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3059-10.2010>
64. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(7):399-415. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
65. Panza F, Imbimbo BP, Lozupone M, et al. Disease-modifying therapies for tauopathies: agents in the pipeline. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019;19(5):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1606715>
66. Henley JM, Wilkinson KA. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neurology*. 2016;17(6):337-350. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.37>
67. Jurado S. AMPA Receptor Trafficking in Natural and Pathological Aging. *Frontiers in*

Molecular Neuroscience. 2018;10:446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00446>

68. Fernandes D, Silva J, Sotiropoulos I, et al. P.2.046 - A novel modulator of AMPA receptors against Alzheimer's Disease pathology: the first in vivo evidence. European Neuropsychopharmacology. 2018;28(1):54-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.085>

69. Cevik B, Solmaz V, Yigitturk G, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on Alzheimer's dementia model in rats. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2017;26(1):23-29. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/61044>.

70. DeSantis ME, Leung EH, Sweeny EA, et al. Operational plasticity enables hsp104 to disaggregate diverse amyloid and nonamyloid clients. Cell. 2012;151(4):778-793. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.038>

71. Shorter J. The mammalian disaggregase machinery: Hsp110 synergizes with Hsp70 and Hsp40 to catalyze protein disaggregation and reactivation in a cell-free system. PLoS ONE. 2011;6(10):e26319. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026319>

72. Bobkova NV, Garbuz DG, Nesterova I, et al. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2014;38(2):425-435. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-130779>

73. Jinwal UK, Trotter JH, Abisambra JF, et al. The Hsp90 kinase co-chaperone Cdc37 regulates tau stability and phosphorylation dynamics. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(19):16976-16983. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.182493>

74. Ambegaokar SS, Jackson GR. Functional genomic screen and network analysis reveal novel modifiers of tauopathy dissociated from tau phosphorylation. Human Molecular Genetics. 2011;20(24):4947-4977. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr432>

Статья поступила в редакцию 25 июля 2022 г.  
Поступила после доработки 5 сентября 2022 г.  
Принята к печати 10 сентября 2022 г.

Received 25 July 2022

Revised 5 September 2022

Accepted 10 September 2022

#### Информация об авторах

**Елена Валерьевна Кузубова**, младший научный сотрудник лаборатории генетических тех-

нологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [1015artek1015@mail.ru](mailto:1015artek1015@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2425-5027>.

**Александра Игоревна Радченко**, младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [sandrinkaradchenko@gmail.com](mailto:sandrinkaradchenko@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4554-2116>.

**Владимир Михайлович Покровский**, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [pokrovskiy@bsu.edu.ru](mailto:pokrovskiy@bsu.edu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

**Евгений Александрович Патраханов**, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [pateval7@gmail.com](mailto:pateval7@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-4562>.

**Алина Александровна Новикова**, студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [1320497@bsu.edu.ru](mailto:1320497@bsu.edu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3290-2917>.

**Юлия Владимировна Степенко**, младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [aspirj16@gmail.com](mailto:aspirj16@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-7326>.

**Алексей Васильевич Дейкин**, кандидат биологических наук, директор объединенного центра генетических технологий ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: [deykin@bsu.edu.ru](mailto:deykin@bsu.edu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-0863>.

### Information about the authors

**Elena V. Kuzubova**, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Technologies and Gene Editing for Biomedicine and Veterinary Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 1015artek1015@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2425-5027>.

**Alexandra I. Radchenko**, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Technologies and Gene Editing for Biomedicine and Veterinary Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: sandrinkaradchenko@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4554-2116>.

**Vladimir M. Pokrovsky**, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pokrovskiy@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1493-3376>.

**Evgeny A. Patrakhanov**, Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: pateval7@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-4562>.

**Alina A. Novikova**, Student, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: 1320497@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3290-2917>.

**Yulia V. Stepenko**, Junior Researcher at the Laboratory of Genetic Technologies and Gene Editing for Biomedicine and Veterinary Medicine, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: aspirj16@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-7326>.

**Alexey V. Deikin**, Cand. Sci. (Biology), Director of the Joint Center for Genetic Technologies, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: deykin@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9960-0863>.