

УДК 616.894-053.8

DOI 10.5281/ZENODO.19652379

ПОТЕНЦИАЛ ГАММА-СЕКРЕТАЗЫ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

***Сафронов П. Г., Мазикин И. М., Кутин Е. С., Попова А. О., Чукова А. С.,
Юнкер Е. А., Моисеенко А. А., Самуилова О. В.***

***ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
E-mail: safronovpetr365@yandex.ru***

γ -Секретаза – ключевой фермент в образовании β -амилоида при болезни Альцгеймера. В статье анализируется её структура, механизмы селективности и взаимодействия с субстратами. Рассматриваются ингибиторы (GSI) и модуляторы (GSM) γ -секретазы. Делается вывод, что GSM, избирательно блокирующие образование амилоида, являются более перспективным терапевтическим подходом, чем GSI, так как минимизируют побочные эффекты.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, гамма-секретаза, амилоид- β , ингибиторы гамма-секретазы, модуляторы гамма-секретазы.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, по причине которого происходят 60–70 % случаев деменции [1]. Ввиду того, что деменция занимает седьмую позицию среди ведущих причин смертности в мире, исследование БА и разработка эффективных стратегий ее лечения представляются крайне актуальными. В понимании механизмов Альцгеймера преобладает "амилоидная теория", выделяющая первостепенную роль накопления β -амилоида в нейронной структуре. [2]. Этот процесс, запускающий череду патологических изменений, в частности, гибель нейронов, синаптическую дисфункцию, нейровоспаление вместе с оксидативным стрессом, и определяет развитие болезни [3]. Проблема роли γ -секретазы при болезни Альцгеймера широко освещена в научной литературе [4–6]. Исследования в этой сфере активно дополняются экспериментами с применением передовых технологий, в т.ч. нейросетей и искусственного интеллекта, что соответствует общемировому тренду на цифровую трансформацию системы здравоохранения [7–9]. Настоящее исследование, основанное на самых актуальных данных и отражающее текущие тенденции в данной области, направлено на анализ центральной роли γ -секретазы в патогенезе болезни Альцгеймера, структурный и функциональный анализ γ -секретазного комплекса, исследование механизмов селективности γ -секретазы в отношении субстратов, изучение молекулярных основ

взаимодействия γ -секретазы с ее субстратами, критический анализ фармакологических подходов к модуляции активности γ -секретазы [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен аналитический обзор научной литературы. Использованы базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Проанализированы данные структурной биологии, биохимические исследования и результаты клинических испытаний лекарственных средств.

МЕТАБОЛИЗМ APP И АМИЛОИДА

β -амилоид ($A\beta$) представляет собой пептид, состоящий из 37–43 аминокислотных остатков, возникающий в результате протеолитического процессинга белка-предшественника амилоида (APP; amyloid precursor protein). APP – трансмембранный белок, кодируется геном, локализованным на участке 21q21.3 хромосомы 21 [11]. Существует несколько изоформ APP, образующихся в процессе альтернативного сплайсинга, включая APP695, APP751 и APP770. Изоформы APP751 и APP770, экспрессируемые в различных тканях, характеризуются наличием домена ингибитора протеаз Кунитца (KPI). Изоформа APP695, преимущественно обнаруживаемая в нейронах, лишена KPI домена [12]. Структурно, APP состоит из внеклеточного домена, включающего E1 и E2 регионы, трансмембранного домена (TMD; Transmembrane domain) и внутриклеточного домена (AICD; APP intracellular domain) [13]. Протеолитический процессинг APP может осуществляться посредством двух альтернативных путей: амилоидогенного и неамилоидогенного [14]. В рамках амилоидогенного пути APP подвергается протеолизу под действием β -секретазы, что приводит к отщеплению большей части внеклеточного домена и образованию фрагмента APPs β [15]. Оставшийся мембраносвязанный фрагмент, β CTF (beta carboxyl terminal fragment), в дальнейшем расщепляется γ -секретазой, что ведет к образованию внутриклеточного домена APP (AICD) и собственно пептидов $A\beta$ (38-43) [16]. В неамилоидогенном пути APP расщепляется α -секретазой, формируя APPs α и α APP CTF. Последующий протеолиз α APP CTF под действием γ -секретазы приводит к образованию более короткого пептида $A\beta$ (p3) [17].

Ключевым компонентом амилоидных бляшек, обнаруживаемых в экстрацеллюлярном пространстве при БА, является пептид $A\beta$ -амилоид, в частности, его две основные формы, состоящие из 40 и 42 аминокислотных остатков. Форма $A\beta$ 42 характеризуется меньшей растворимостью и повышенной склонностью к агрегации с образованием амилоидных отложений по сравнению с формой $A\beta$ 40. В рамках амилоидогенного пути протеолиза APP происходит преимущественно образование формы $A\beta$ 42, что способствует последующей аккумуляции амилоидных бляшек. Таким образом, γ -секретазы, принимающая непосредственное участие в метаболизме APP и образовании $A\beta$, представляется одной из перспективных мишеней для терапевтического вмешательства при БА [18].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ γ -СЕКРЕТАЗЫ, ЕЕ СУБСТРАТЫ И СТРУКТУРА

γ -секретаза представляет собой аспартильную протеазу, локализованную в цитоплазматической мембране и относящуюся к семейству внутримембранных протеаз I-CLiPs (intramembrane-cleaving proteases), осуществляющих гидролиз пептидных связей в гидрофобном микроокружении клеточной мембраны. Данный фермент катализирует протеолиз трансмембранных доменов ряда белков, включая белок Notch, играющий критически важную роль в процессах эмбриогенеза и канцерогенеза, в связи с чем γ -секретазу часто называют "мембранной протеасомой" [19, 20]. Структурно, γ -секретаза является гетеротетрамерным белком, состоящим из четырех субъединиц, две из которых являются константными, а две другие могут варьироваться. В состав комплекса входят константные субъединицы никастрин (NCT) и presenilin enhancer 2 (PEN2), а также переменные субъединицы anterior pharynx defective-1 (APH1, с изоформами a, b, c) и пресенилин (PS, с изоформами PS1 и PS2) [21]. Мутации в генах пресенилина (PS1, PS2) приводят к развитию ранней семейной болезни Альцгеймера (EOFAD – Early-onset familial Alzheimer's disease) вследствие увеличения продукции A β 42 по амилоидогенному пути из APP [22]. Экспрессия генов, кодирующих субъединицы γ -секретазы, носит повсеместный характер в организме [23]. Формирование γ -секретазного комплекса инициируется в эндоплазматическом ретикулуле, где первоначально происходит взаимодействие APH1 и никастрина, после чего к комплексу присоединяется пресенилин. Присоединение PEN2 стимулирует протеолитическое расщепление пресенилина и образование из него гетеродимера [24] (рис. 1).

Пресенилин представляет собой необходимый компонент γ -секретазного комплекса, без которого фермент не проявляет каталитической активности. PS1 состоит из 467 аминокислотных остатков, PS2 – из 463. Пресенилин образован двумя фрагментами: С-концевым фрагментом (CTF), ориентированным в экстрацеллюлярное пространство, и N-концевым фрагментом (NTF), ориентированным в цитозоль. Данные фрагменты возникают в результате аутопротеолиза исходной молекулы пресенилина в аппарате Гольджи [25]. NTF содержит 6 трансмембранных доменов (TMD), CTF – 3 TMD. Активный центр располагается между 257 и 385 аминокислотными остатками, входящими в состав TMD6 NTF и TMD7 CTF, соответственно [26]. Функции γ -секретазы были исследованы на мышах с нокаутом генов (knockout mice, KO). Нокаут гена *PS1* приводил к гибели животных вследствие недостаточности сигнального пути Notch. Нокаут гена *PS2*, напротив, не оказывал значительного влияния на жизнеспособность и общее состояние животных. Двойной нокаут генов *PS1* и *PS2* вызывал гибель эмбрионов, что обусловлено выраженным дефицитом сигнального пути Notch в данных случаях [27, 28].

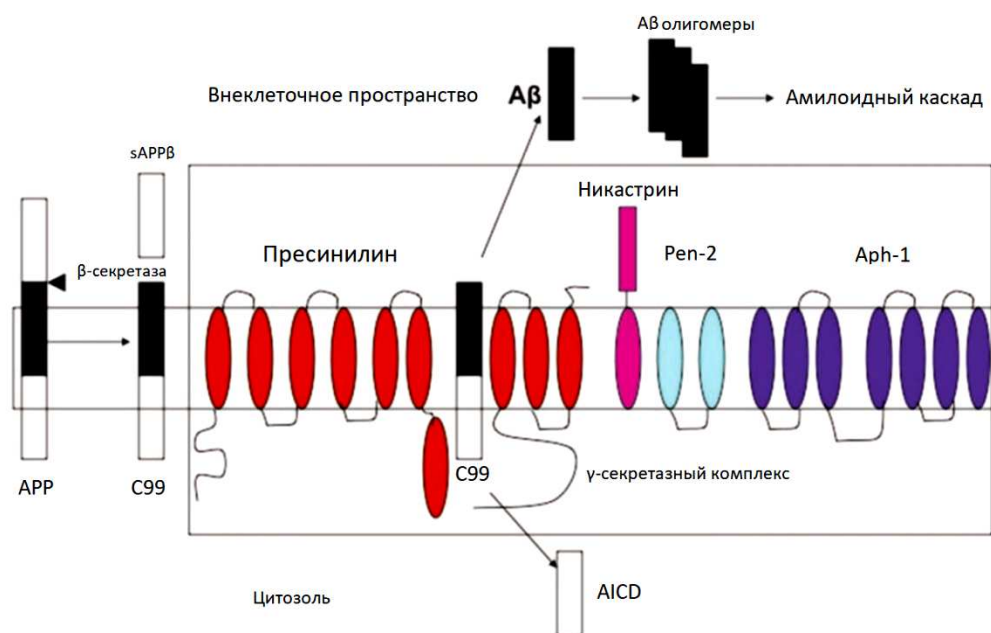


Рис. 1. Схематическая иллюстрация амилоидогенного протеолитического пути. Амилоидогенный путь: β -секретаза расщепляет APP до sAPP β и C99, который затем расщепляется γ -секретазным комплексом (пресенилин, никастрин, pen-2, aph-1) до AICD (внутриклеточно) и A β -пептида (внеклеточно), агрегирующего в амилоидные бляшки, запускающие патологические процессы [20].

РОЛЬ НИКАСТРИНА В СЕЛЕКТИВНОСТИ γ -СЕКРЕТАЗЫ

Взаимодействие γ -секретазы с субстратами характеризуется селективностью, обусловленной, в частности, никастрином – одним из мономеров, входящих в состав ферментативного комплекса [29]. Никастрин обладает крупным эктодоменом, возвышающимся над мембраной приблизительно на 20 Å, который выполняет функцию стерического барьера для молекул с объемными эктодоменами, препятствуя их взаимодействию с активным центром фермента (рис. 2).

Данный механизм объясняет необходимость предварительного процессинга субстратов α - и β -секретазами, который обеспечивает возможность прохождения оставшейся после протеолиза молекулы через "никастриновый блок". При этом никастрин не участвует непосредственно в катализе или рекрутинге субстратов в активный центр фермента, облегчая взаимодействие с γ -секретазой лишь для молекул с укороченным эктодоменом. Так, γ -секретаза демонстрирует более высокую активность в отношении молекул APP α C83, образовавшихся в результате протеолиза под действием α -секретазы, чем в отношении APP β C99, подвергшихся воздействию β -секретазы, что связано со стерическим препятствием со стороны никастрина. Благодаря такой селективности по отношению к длине эктодоменов субстратов, клетка может регулировать активность протеолиза конкретного

субстрата γ -секретазой, модулируя активность предварительного протеолиза α - или β -секретазами [30]. Следует, однако, отметить, что функции никастрина не ограничиваются стерическим блокированием взаимодействия определенных субстратов с ферментом. Нокаут гена никастрина приводил к гибели мышей на стадии эмбрионального развития вследствие недостаточности сигнального пути Notch. Никастрин играет важную роль в транспорте γ -секретазного комплекса из аппарата Гольджи на цитоплазматическую мембрану клетки [31].

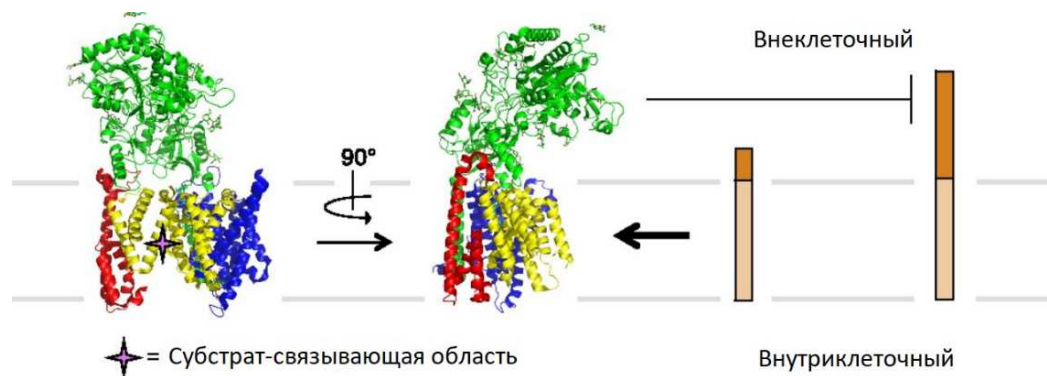


Рис. 2. Модель опосредованного никастрином механизма контроля доступа субстратов к γ -секретазе. Эктодомен никастрина блокирует доступ к активному центру пресенилина в γ -секретазе, препятствуя расщеплению субстратов с большими эктодоменами. Субстраты с маленькими эктодоменами могут проникать под никастрин и расщепляться пресенилином (структуры γ -секретазы: 5A63) [30].

Наличие укороченного эктодомена является критическим, но недостаточным структурным условием для того, чтобы мембранный белок служил субстратом γ -секретазы. Идентифицированы белки, которые, несмотря на наличие укороченного эктодомена и способность к физическому взаимодействию с γ -секретазой, не подвергаются протеолитическому расщеплению [32]. Важную роль во взаимодействии субстрата с γ -секретазой играет "гибкость" субстрата, что характерно для C99, образующегося в результате амилоидогенного пути протеолиза APP [33]. Кроме того, установлено, что APP, лишенный внутриклеточного домена, сохраняет способность подвергаться протеолизу γ -секретазой, что указывает на относительно ограниченную роль внутриклеточного домена в связывании с ферментом [34]. Несмотря на то, что распознавание и расщепление субстрата осуществляется γ -секретазным комплексом, выдвинуто предположение о возможности связывания и протеолиза субстрата с участием суперкомплекса шеддаза- γ -секретаза. Подтверждением данной гипотезы служат результаты исследований, демонстрирующие частичную ассоциацию α - или β -секретаз с γ -секретазой в отдельных высокомолекулярных комплексах с молекулярной массой ~ 5 МДа, способных связываться с полноразмерным APP, сохранившим свой эктодомен [35].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ γ -СЕКРЕТАЗЫ С СУБСТРАТОМ

После первичного взаимодействия с субстратом последний должен проникнуть в активный центр γ -секретазы, локализованный между трансмембранными доменами TMD6 и TMD7 [11]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что на начальных этапах связывания субстрата вовлечены участки фермента, не входящие в состав активного центра [36]. В качестве модельного субстрата использовали C99. Большинство контактов между γ -секретазой и C99 формировались посредством PS1 NTF, что подчеркивает особую значимость данной субъединицы в связывании субстрата. Идентифицированы ключевые точки контакта внутри и вблизи домена сайта расщепления C99 с PS1 NTF (V44 и L49), а также с PS1 CTF несколькими аминокислотными остатками дальше С-концевого ϵ -сайта (L51 и M52). Определенные взаимодействия C99 с PS1 NTF также были зарегистрированы во внеклеточном домене. Кроме того, выявлен ряд точек контакта C99 с NCT (H6) и PEN-2 (A30), представляющие собой важные, хотя и менее выраженные, чем основные взаимодействия с PS1 NTF и CTF, сайты связывания. На основании этих данных можно предположить, что PS1 NTF, NCT и PEN-2 обеспечивают экзосайты для связывания с субстратом. С учетом вышеизложенного представляется возможным построение модели взаимодействия фермента с C99 и его перемещения к активному центру (рис. 3).

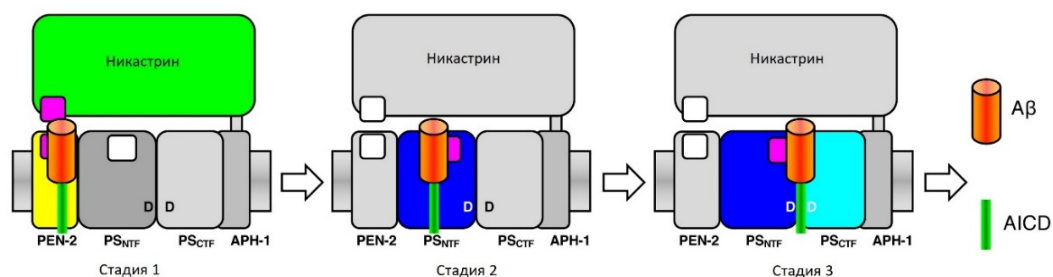


Рис. 3. Модель, изображающая поэтапную транслокацию C99 из экзосайтов (маленькие квадраты) в NCT и PEN-2 (стадия 1) и в PS1 NTF (стадия 2) в активный центр (стадия 3) [33].

Изначально происходит взаимодействие C99 с NCT и PEN-2 (стадия 1). Затем происходит связывание субстрата с PS1 NTF с последующим перемещением в активный центр, расположенный между PS1 NTF и PS1 CTF (стадии 2, 3) [37].

СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА γ -СЕКРЕТАЗА-СУБСТРАТ

Исследование данного комплекса проводилось посредством связывания C83 с гидрофильной петлей 1 PS1 дисульфидными связями и заменой аспартата 385 на аланин, что предотвращало протеолитическое расщепление субстрата. Данный подход позволил изучить состояние комплекса непосредственно перед каталитической стадией [38]. Формирование комплекса сопровождается рядом конформационных изменений как в ферменте, так и в субстрате. При связывании с

ферментом C83 формирует β -лист с изгибом на C-конце и проходит через липидный бислой в пору, образованную трансмембранными доменами TMD2, TMD3, TMD5, TMD6 и TMD7. TMD2 и TMD6, наряду с другими доменами, участвуют в первичном узнавании и связывании субстрата [39]. Детальный анализ взаимодействия субстрата с γ -секретазой также выявил тесный контакт C99 с PS1 NTF. В рамках данного исследования более 40 аминокислотных остатков APP демонстрировали непосредственное взаимодействие с PS1 NTF. V44 представляет собой ключевую точку взаимодействия с γ -секретазой, обнаруженную для субстратов C99. В комплексе γ -секретаза-субстрат V44 непосредственно взаимодействует с W165 в TMD3 NTF PS1 и встроен в связующую канавку, образованную M146, L150, W165 и S169 в TMD2 и TMD3, соответственно, PS1 NTF [40].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА γ -СЕКРЕТАЗУ

Обобщая представленные данные, можно заключить, что γ -секретаза представляет собой перспективную терапевтическую мишень для разработки фармакологических средств, направленных на снижение продукции нейротоксичных форм A β -амилоида, и, как следствие, на терапию БА. Существует ряд фармакологических агентов, модулирующих активность γ -секретазы, которые классифицируются по механизму действия на ингибиторы (GSI) и модуляторы (GSM) [41]. Ингибиторы, в свою очередь, подразделяются на аналоги переходного состояния (TSA) и non-TSA ингибиторы, в зависимости от их взаимодействия с ферментом [42]. Среди non-TSA ингибиторов выделяются семагестат и авагестат [43]. Структурные исследования показали, что семагестат занимает то же место в активном центре γ -секретазы, что и β -складчатые структуры APP-C99 и Notch. Данный факт объясняет механизм ингибирования γ -секретазы семагестатом, поскольку взаимодействие β -складчатой структуры субстрата с ферментом является необходимым условием для его процессинга; следовательно, конкурентное связывание семагестата препятствует расщеплению субстрата [44]. Несмотря на успешное завершение III фазы клинических испытаний, семагестат не был одобрен для клинического применения вследствие серьезных побочных эффектов. Данные эффекты были связаны с неселективным ингибированием протеолиза всех субстратов γ -секретазы, включая Notch [45]. В отличие от семагестата, авагестат демонстрирует преференциальное ингибирование процессинга APP-C99 относительно Notch, что потенциально снижает вероятность развития нежелательных побочных эффектов. Парадоксально, несмотря на различный спектр активности семагестата и авагестата, они связываются с γ -секретазой в одной и той же области, взаимодействуя с β -складчатой структурой [46]. Однако тонкие различия во взаимодействии авагестата и семагестата с ферментом могут лежать в основе различий в их ингибиторной активности. Авагестат взаимодействует преимущественно с окружающими гидрофобными остатками PS1, формируя лишь одну водородную связь с амидной группой Gly382 [47]. В отличие от этого, семагестат образует четыре водородные связи с ферментом. Трифторпентанамидная группа авагестата локализуется в

гидрофобном кармане, образованном Val261, Leu268 и Val272 на N-концевом фрагменте (NTF) PS1. Хлорфенильная группа стабилизируется посредством ван-дер-ваальсовых взаимодействий с Leu418, Thr421, Leu425 и Ala434 на C-концевом фрагменте (CTF) PS1. Примечательно, что авагацестат связывается с PS1 только с одной стороны оксадиазолфторбензильной группы, оставляя другую сторону пространственно доступной для модификаций. Данные структурные особенности могут обуславливать различия в ингибировании фермента [48].

В отличие от семагацестата и авагацестата, L458 относится к TSA-ингибиторам, что обуславливает иной механизм взаимодействия с γ -секретазой. L458 является конкурентным ингибитором, который непосредственно связывается с активным центром фермента. Структурный анализ показывает, что L458 связан с PS1 в той же области, что и семагацестат и авагацестат. Полярные группы L458 формируют в общей сложности семь водородных связей с шестью аминокислотными остатками PS1: Lys380, Gly382, Gly384, Lys432 и двумя каталитическими аспартатами, что указывает на прямое взаимодействие с активным центром фермента. Гидроксильная группа L458 расположена между каталитическими остатками Asp257 и Asp385. Предполагается, что гидроксильная группа донирует водородную связь карбоксильному кислороду одного Asp, в то время как карбоксильная группа другого Asp должна быть протонирована для обратного переноса водородной связи к кислородному атому гидроксильной группы. Такое расположение подтверждает TSA-статус L458, который, по-видимому, блокирует образование переходного состояния в ходе протеолиза субстрата [49]. Особый интерес представляют модуляторы γ -секретазы (GSM), которые специфически регулируют взаимодействие определенных субстратов с γ -секретазой, связываясь с аллостерическим центром фермента. Одним из представителей GSM является E2012 [50]. Структурные исследования показали, что E2012 связывается с γ -секретазой между PS1 и NCT на внеклеточной стороне комплекса. Молекула E2012 содержит четыре кольца, разделенные на две группы: метилимидазольную и фенильную, а также фторфенильную и пиперидиновую. Метилимидазольная и фенильная группы внедряются в гидрофобный карман, образованный петлями TM1, TM3, TM5 PS1 и близлежащей петлей NCT. Относительно гидрофобный E2012 образует ван-дер-ваальсовы контакты с рядом окружающих аминокислотных остатков, включая Phe105, Phe176, Phe177, Ile180, Val236 и Tyr240 на PS1 и Ile242 и Asn243 на NCT. Ориентация связывания E2012 стабилизируется водородной связью между метилимидазолом и боковой цепью Tyr106 в петле TM1 PS1. Ряд остатков в TMD1 PS1, включая Tyr106, вовлечены в связывание E2012. Связываясь с внеклеточной частью PS1, E2012, по-видимому, функционирует как "колпачок", ограничивающий доступ субстратов в активный центр фермента [50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера (БА) акцентируют роль накопления β -амилоида ($A\beta$) в нервной ткани, опосредующего нейротоксические эффекты. Анализ метаболизма белка-предшественника амилоида (APP) выявил ряд ферментов, которые могут служить

терапевтическими мишенями для воздействия при БА, в частности, γ -секретазу. Однако, фармакологическое воздействие на данный фермент сопряжено с рядом ограничений. Одним из ключевых вызовов является широкий спектр субстратов γ -секретазы, что затрудняет применение ингибиторов γ -секретазы (GSI) ввиду потенциальных нежелательных побочных эффектов, связанных с нарушением процессинга альтернативных субстратов. Альтернативным подходом является использование модуляторов γ -секретазы (GSM), которые, за счет более специфичного взаимодействия с ферментом, селективно блокируют его взаимодействие с APP, минимизируя воздействие на другие физиологически значимые субстраты. Таким образом, GSM представляют собой перспективную стратегию для разработки терапевтических средств, направленных на модификацию течения БА.

Список литературы

1. Котов С. В. Программа мультимодальной стимуляции в нейрореабилитации пациентов после церебрального инсульта : Учебно-методическое пособие / С. В. Котов, Е. В. Исакова, Е. В. Слюнькова. – Москва: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 2021. – 28 с. – ISBN 978-5-98511-465-2. – EDN KKRQGT.
2. Trajectory of brain-derived amyloid beta in Alzheimer's disease: where is it coming from and where is it going? / Ni. Liu, A. Haziyyihan, W. Zhao [et al.] // *Translational Neurodegeneration*. – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 42. – DOI 10.1186/s40035-024-00434-9. – EDN AIHFXW.
3. Khan S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease / S. Khan, K. H. Barve, M. S. Kumar // *Current Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 18, No. 11. – P. 1106–1125. – DOI 10.2174/1570159X18666200528142429. – EDN YNVYKY.
4. Cohen P. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions / P. Cohen, D. Cross, P. A. Jänne // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2021. – Vol. 20, No. 7. – P. 551–569. – DOI 10.1038/s41573-021-00195-4. – EDN QQDTYO.
5. The Interaction Between Contactin and Amyloid Precursor Protein and Its Role in Alzheimer's Disease / R. A. Bamford, N. Takamura, M. Eve [et al.] // *Neuroscience*. – 2020. – Vol. 424. – P. 184–202. – DOI 10.1016/j.neuroscience.2019.10.006. – EDN ISRUSZ.
6. Membrane lipid remodeling modulates γ -secretase processivity / E. Dawkins, R. J. E. Derks, M. Schifferer [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2023. – Vol. 299, No. 4. – P. 103027. – DOI 10.1016/j.jbc.2023.103027. – EDN QGXWCA.
7. Братишко Н. П. Цифровая трансформация Российской системы здравоохранения / Н. П. Братишко, А. А. Моисеенко // *Вестник Московского университета им. С. Ю. Витте. Серия 1: Экономика и управление*. – 2025. – № 1(52). – С. 19–26. – DOI 10.21777/2587-554X-2025-1-19-26. – EDN SYZTRX.
8. Breimann S. Charting γ -secretase substrates by explainable AI / Breimann S., Kamp F., Basset G., Abou-Ajram C., Güner G., Yanagida K., Okochi M., Müller S. A., Lichtenthaler S. F., Langosch D., Frishman D., Steiner H. // *Nature Communications*. – 2025. – Vol. 16, No. 5428. – DOI: 10.1038/s41467-025-60638-z.
9. Еникеева Д. Р. Промежуточные результаты цифровой трансформации системы здравоохранения Республики Башкортостан / Д. Р. Еникеева, А. З. Муртазин, А. А. Моисеенко // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2025. – № 4(154). – С. 57–63. – DOI 10.20333/25000136-2025-4-57-63. – EDN GBYVJM.
10. Du L. γ -Secretase targeting in Alzheimer's disease / Du L., Li G., Wei Y., Han G. // *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. – 2025. – DOI: 10.1177/25424823251349529
11. Goldgaber D. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease / Goldgaber D., Lerman M. I., McBride O. W., Saffiotti U., Gajdusek D. C. // *Science*. – 1987. – Vol. 235, No. 4791. – P. 877–880. – DOI: 10.1126/science.3810169

12. APP processing in Alzheimer's disease / Yu. Wu, Zhang, R. Thompson, H. Zhang, H. Xu // *Molecular Brain*. – 2011. – Vol. 4, No. 1. – P. 1–13. – DOI 10.1186/1756-6606-4-3. – EDN GGFDIG.
13. Modifications and trafficking of APP in the pathogenesis of alzheimer's disease / X. Wang, X. Zhou, G. Li [et al.] // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2017. – Vol. 10, No. FEB. – P. 294. – DOI 10.3389/fnmol.2017.00294. – EDN YKCYAA.
14. Structural basis of γ -secretase inhibition and modulation by small molecule drugs / G. Yang, R. Zhou, X. Guo [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, No. 2. – P. 521–533.e14. – DOI 10.1016/j.cell.2020.11.049. – EDN GAIZII.
15. Zhang X. The role of APP and BACE1 trafficking in APP processing and amyloid- β generation / X. Zhang, W. Song // *Alzheimer's Research and Therapy*. – 2013. – Vol. 5, No. 5. – P. 1–8. – DOI 10.1186/alzrt211. – EDN NHCDAD.
16. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease / U. Sehar, P. Rawat, A. P. Reddy [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 21. – P. 12924. – DOI 10.3390/ijms232112924. – EDN OTHKWI.
17. Elena Marcello, Barbara Borroni, Silvia Pelucchi, Fabrizio Gardoni & Monica Di Luca (2017): ADAM10 as a therapeutic target for brain diseases: from developmental disorders to Alzheimer's disease, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, DOI: 10.1080/14728222.2017.1386176
18. Analysis of the overall structure of the multi-domain amyloid precursor protein (APP) / I. Coburger, S. O. Dahms, D. Roeser [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, No. 12. – P. e81926. – DOI 10.1371/journal.pone.0081926. – EDN SRYRGR.
19. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics / B. Zhou, W. Lin, Y. Long [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – DOI 10.1038/s41392-022-00934-y. – EDN UIGXXB.
20. Haapasalo A. The many substrates of presenilin/ γ -secretase / A. Haapasalo, D. M. Kovacs // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – Vol. 25, No. 1. – P. 3–28. – DOI 10.3233/JAD-2011-101065. – EDN OMRLJV.
21. The dynamics of γ -secretase and its substrates / M. Hitzenberger, A. Götz, S. Menig [et al.] // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 105. – P. 86–101. – DOI 10.1016/j.semcdb.2020.04.008. – EDN PVPTKY.
22. Early-onset familial alzheimer's disease (EOFAD) / L. Wu, P. Rosa-Neto, S. Gauthier [et al.] // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 436–445. – DOI 10.1017/S0317167100013949. – EDN XZXSLE.
23. □ébert S. S. Coordinated and widespread expression of γ -secretase in vivo: evidence for size and molecular heterogeneity / □ébert S. S., Serneels L., Dejaegere T., □írré K. [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 260–272. – DOI: 10.1016/j.nbd.2004.08.002.
24. Arpaia N. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation / Arpaia N., Campbell C., Fan X. [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 504. – P. 451–455. – DOI: 10.1038/nature12726.
25. Guttridge D. C. Thrombin causes a marked delay in skeletal myogenesis that correlates with the delayed expression of myogenin and p21CIP1/WAF1 / Guttridge D. C., Lau A., Tran L., Cunningham D. D. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – Vol. 272, № 39. – P. 24117–24120. – DOI: 10.1074/jbc.272.39.24117.
26. Hur Ji. Ye. γ -Secretase in Alzheimer's disease / Ji. Ye. Hur // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 54, No. 4. – P. 433–446. – DOI 10.1038/s12276-022-00754-8. – EDN WGGCSO.
27. Donoviel D. B. Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects / Donoviel D. B., Hadjantonakis A. K., Ikeda M., Zheng H., Hyslop P. S., Bernstein A. // *Gene s & Development*. – 1999. – Vol. 13, № 21. – P. 2801–2810. – DOI: 10.1101/gad.13.21.2801.
28. Herreman A. 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 / Herreman A., Hartmann D., Annaert W., Saftig P. [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 96, № 21. – P. 11872–11877. – DOI: 10.1073/pnas.96.21.11872.
29. Wolfe M. S. Substrate recognition and processing by γ -secretase / M. S. Wolfe // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. – 2020. – Vol. 1862, No. 1. – P. 183016. – DOI 10.1016/j.bbamem.2019.07.004. – EDN MWVNH0.

30. Bolduc D. M. Nicastrin functions to sterically hinder γ -secretase-substrate interactions driven by substrate transmembrane domain / Bolduc D. M., Montagna D. R., Gu Y. [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2016. – Vol. 113, № 5. – P. E509–E518. – DOI: 10.1073/pnas.1512952113.
31. Vetrivel K. S. Pathological and physiological functions of presenilins / K. S. Vetrivel, Yu. Wu, Zhang, H. Xu, G. Thinakaran // *Molecular Neurodegeneration*. – 2006. – Vol. 1, No. 1. – P. 1–12. – DOI 10.1186/1750-1326-1-4. – EDN CIBJPP.
32. Hemming M. L. Proteomic profiling of gamma-secretase substrates and mapping of substrate requirements / Hemming M. L., Elias J. E., Gygi S. P., Selkoe D. J. // *PLoS Biology*. – 2008. – Vol. 6, № 10. – Art. e257. – DOI: 10.1371/journal.pbio.0060257.
33. Götz A. Modulating Hinge Flexibility in the APP Transmembrane Domain Alters γ -Secretase Cleavage / A. Götz, S. Menig, C. Scharnagl [et al.] // *Biophysical Journal*. – 2019. – Vol. 116, No. 11. – P. 2103–2120. – DOI 10.1016/j.bpj.2019.04.030. – EDN LAMVCM.
34. Funamoto S. Truncated carboxyl-terminal fragments of beta-amyloid precursor protein are processed to amyloid beta-proteins 40 and 42 / Funamoto S., Morishima-Kawashima M., Tanimura Y. [et al.] // *Biochemistry*. – 2004. – Vol. 43, № 42. – P. 13532–13540. – DOI: 10.1021/bi049399k.
35. Liu L. A cellular complex of BACE1 and γ -secretase sequentially generates A β from its full-length precursor / Liu L., Ding L., Rovere M. [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 2019. – Vol. 218, № 2. – P. 644–663. – DOI: 10.1083/jcb.201806205
36. Takeo K. Allosteric regulation of γ -secretase activity by a phenylimidazole-type γ -secretase modulator / Takeo K., Tanimura S., Shinoda T. [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – Vol. 111, № 29. – P. 10544–10549. – DOI: 10.1073/pnas.1402171111.
37. Fukumori A. Substrate recruitment by γ -secretase / A. Fukumori, L. P. Feilen, H. Steiner // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 105. – P. 54–63. – DOI 10.1016/j.semcdb.2020.03.006. – EDN TZQYWM.
38. Zhou R. Recognition of the amyloid precursor protein by human γ -secretase / Zhou R., Yang G., Guo X., Zhou Q. [et al.] // *Science*. – 2019. – Vol. 363, № 6428. – DOI: 10.1126/science.aaw0930.
39. Zoltowska K. M. Dynamic Nature of presenilin1/ γ -Secretase: Implication for Alzheimer's Disease Pathogenesis / K. M. Zoltowska, O. Berezovska // *Molecular Neurobiology*. – 2018. – Vol. 55, No. 3. – P. 2275–2284. – DOI 10.1007/s12035-017-0487-5. – EDN YDSZDF.
40. Coric V. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial / Coric V., Salloway S., van Dyck C. H. [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2015. – Vol. 72, № 11. – P. 1324–1333. – DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0607.
41. Golde T. E. γ -Secretase inhibitors and modulators / Golde T. E., Koo E. H., Felsenstein K. M. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. – 2013. – Vol. 1828, № 12. – P. 2898–2907. – DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.06.005.
42. Tolcher A. W. ** Phase I study of RO4929097, a gamma secretase inhibitor of Notch signaling, in patients with refractory metastatic or locally advanced solid tumors / Tolcher A. W., Messersmith W. A., Mikulski S. M. [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, № 19. – P. 2348–2353. – DOI: 10.1200/JCO.2011.36.8282.
43. Wang D. Characterizing Treatment Non-responders and Responders in Completed Alzheimer's Disease Clinical Trials / Wang D., Ling Y., Harris K. [et al.] // *AMIA Annu Symp Proc*. – 2025. – Vol. 2024. – P. 1176–1185.
44. Yang G. Structural basis of Notch recognition by human γ -secretase / G. Yang, R. Zhou, Q. Zhou [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 563, № 7733. – P. 118–122. – DOI: 10.1038/s41586-018-0813-8
45. Родин Д. И. Современные подходы к терапии при болезни Альцгеймера: от амилоида к поиску новых мишеней / Родин Д. И., Шварцман А. Л., Саранцева С. В. // *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. – 2014 – №21(1). – С. 6–10. – DOI: 10.24884/1607-4181-2014-21-1-6-10
46. Structural analysis of the simultaneous activation and inhibition of γ -secretase activity in the development of drugs for alzheimer's disease / Ž. M. Svedružić, K. Vrbnjak, M. Martinović, V. Miletić // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, No. 4. – DOI 10.3390/pharmaceutics13040514. – EDN AMVPLV.

47. Du J. The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors / J. Du, M. Zhu, H. Bao [et al.] // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2016. – Vol. 56, No. 15. – P. 2560–2578. – DOI: 10.1080/10408398.2013.876960.
48. Esler W. P. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1 / W. P. Esler, W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2000. – Vol. 2, No. 7. – P. 428–434. – DOI: 10.1038/35017062.
49. Esler W. P. Activity-dependent isolation of the presenilin- gamma -secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate / W. P. Esler, W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol. 99, No. 5. – P. 2720–2725. – DOI: 10.1073/pnas.052436599.
50. Guzmán-Ocampo D. C. Understanding the Modulatory Role of E2012 on the γ -Secretase–Substrate Interaction / D. C. Guzmán-Ocampo, R. Aguayo-Ortiz, L. Domínguez // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2024. – Vol. 64, No. 9. – P. 3855–3864. – DOI 10.1021/acs.jcim.3c01993. – EDN ONERBS.
51. Cai T. Activation of γ -secretase trimming activity by topological changes of transmembrane domain 1 of presenilin 1 / Cai T., Yonaga M., Tomita T. // *The Journal of Neuroscience*. – 2017. – Vol. 37, № 50. – P. 12272–12280. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1628-17.2017.

THE POTENTIAL OF GAMMA SECRETASE AS A TARGET FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

***Safronov P. G., Mazikin I. M., Kutin E. S., Popova A. O., Chukova A. S., Yunker E. A.,
Moiseenko A. A., Samuilova O. V.***

***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia
E-mail: safronovpetr365@yandex.ru***

This article presents an analytical review on the central role of the gamma secretase enzyme in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The main focus is on the processes of proteolytic processing of the amyloid precursor protein (APP), during which γ -secretase plays a key role in the generation of β -amyloid (A β) peptides, in particular, the neurotoxic form A β 42, which is the main component of amyloid plaques in the brain of patients.

The structure and function of the γ -secretase complex, which is a heterotetramer consisting of presenilin, nicastrin, PEN2, and APh1, are analyzed in detail. Special emphasis is placed on the mechanisms of selectivity of the enzyme in relation to its numerous substrates. The role of nicastrin, which functions as a steric barrier restricting access to the active site of γ -secretase for molecules with bulky extracellular domains, is considered in detail, thereby explaining the need for pre-processing of substrates by other secretases. Modern models of substrate interaction (using the example of the C99 fragment of APP) with γ -secretase and its step-by-step translocation to the active center are described.

The review provides a critical analysis of existing pharmacological approaches to the modulation of gamma-secretase activity. Two main groups of compounds have been identified: γ -secretase inhibitors (GSI) and γ -secretase modulators (GSM). It has been shown that despite their effectiveness in reducing A β production, inhibitors (for example, semagacestat and avagacestat) have a significant disadvantage – non-selective action, leading to impaired processing of other physiologically important substrates, in particular Notch protein, which causes serious side effects and limits their therapeutic use.

GSM (for example, E2012) are considered as a more promising strategy. By binding to the allosteric site of the enzyme, these compounds do not block its catalytic activity completely, but selectively shift APP processing towards the formation of shorter and less amyloidogenic forms of A β . This approach minimizes interference with the Notch signaling pathway and other functions of gamma secretase, which opens up new horizons for the creation of safer and more effective therapeutic agents.

It is concluded that, despite the difficulties associated with the multifunctionality of γ -secretase, targeted modulation of its activity, especially using GSM, remains one of the most promising areas in the development of pathogenetic therapy for Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, gamma secretase, amyloid- β , gamma secretase inhibitors, gamma secretase modulators.

References

1. Kotov S. V., Isakova E. V., Slunkova E. V., *Multimodal stimulation program in neurorehabilitation of patients after cerebral stroke: Educational and methodical manual*, 28 p. (Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, 2021). (in Russ.)
2. Liu N., Haziyyhan A., Zhao W., Chen Y., Chao H. Trajectory of brain-derived amyloid beta in Alzheimer's disease: where is it coming from and where is it going? *Transl Neurodegener*, **13** (1), 42 (2024).
3. Khan S., Barve K. H., Kumar M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol*, **18** (11), 1106 (2020).
4. Cohen P., Cross D., Jänne P. A. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*, **20** (7), 551 (2021).
5. Bamford R. A., Widagdo J., Takamura N., Eve M., Anggono V., Oguro-Ando A. The Interaction Between Contactin and Amyloid Precursor Protein and Its Role in Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, **1** (424), 184 (2020).
6. Dawkins E., Derks R. J. E., Schifferer M., Trambauer J., Winkler E., Simons M., Paquet D., Giera M., Kamp F., Steiner H. Membrane lipid remodeling modulates γ -secretase processivity. *J Biol Chem*, **299** (4), 103027 (2023).
7. Bratishko N. P., Moiseenko A. A. Digital transformation of the Russian healthcare system. *Bulletin of Moscow Witte University Series I Economics and Administration*, **1** (52), 19 (2025). (in Russ.)
8. Breimann S., Kamp F., Basset G., Abou-Ajram C., Güner G., Yanagida K., Okochi M., Müller S. A., Lichtenthaler S. F., Langosch D., Frishman D., Steiner H. Charting γ -secretase substrates by explainable AI. *Nat Commun*, **16** (1), 5428 (2025).
9. Enikeeva D. R., Murtazin A. Z., Moiseenko A. A. Interim results of the digital transformation of the healthcare system of the Republic of Bashkortostan. *Siberian Medical Review*, **4** (154), 57 (2025). (in Russ.)
10. Du L., Li G., Wei Y., Han G. γ -secretase targeting in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep*, **23** (9), 25424823251349529 (2025).
11. Goldgaber D., Lerman M. I., McBride O. W., Saffiotti U., Gajdusek D. C. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science*, **235** (4791), 877 (1987).

12. Zhang Y. W., Thompson R., Zhang H., Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain*, **4**, 3 (2011).
13. Wang X., Zhou X., Li G., Zhang Y., Wu Y., Song W. Modifications and Trafficking of APP in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci*, **10**, 294 (2017).
14. Yang G., Zhou R., Guo X., Yan C., Lei J., Shi Y. Structural basis of γ -secretase inhibition and modulation by small molecule drugs. *Cell*, **184** (2), 521 (2021).
15. Zhang X., Song W. The role of APP and BACE1 trafficking in APP processing and amyloid- β generation. *Alzheimers Res Ther*, **5** (5), 46 (2013).
16. Sehar U., Rawat P., Reddy A. P., Kopel J., Reddy P. H. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, **23** (21), 12924 (2022).
17. Marcello E., Borroni B., Pelucchi S., Gardoni F., Di Luca M. ADAM10 as a therapeutic target for brain diseases: from developmental disorders to Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets*, **21** (11), 1017 (2017).
18. Coburger I., Dahms S. O., Roeser D., Gührs K. H., Hortschansky P., Than M. E. Analysis of the overall structure of the multi-domain amyloid precursor protein (APP). *PLoS One*, **8** (12), e81926 (2013).
19. Zhou B., Lin W., Long Y., Yang Y., Zhang H., Wu K., Chu Q. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, **7** (1), 95 (2022).
20. Haapasalo A., Kovacs D. M. The many substrates of presenilin/ γ -secretase. *J Alzheimers Dis*, **25** (1), 3 (2011).
21. Hitznerberger M., Götz A., Menig S., Brunschweiler B., Zacharias M., Scharnagl C. The dynamics of γ -secretase and its substrates. *Semin Cell Dev Biol*, **105**, 86 (2020).
22. Wu L., Rosa-Neto P., Hsiung G. Y., Sadovnick A. D., Masellis M., Black S. E., Jia J., Gauthier S. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci*, **39** (4), 436 (2012).
23. Hébert S. S., Serneels L., Dejaegere T., Horré K., Dabrowski M., Baert V., Annaert W., Hartmann D., De Strooper B. Coordinated and widespread expression of gamma-secretase in vivo: evidence for size and molecular heterogeneity. *Neurobiol Dis*, **17** (2), 260 (2004).
24. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., Liu H., Cross J. R., Pfeffer K., Coffey P. J., Rudensky A. Y. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, **504** (7480), 451 (2013).
25. Guttridge D. C., Lau A., Tran L., Cunningham D. D. Thrombin causes a marked delay in skeletal myogenesis that correlates with the delayed expression of myogenin and p21CIP1/WAF1. *J Biol Chem*, **272** (39), 24117 (1997).
26. Hur J. Y. γ -Secretase in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med*, **54** (4), 433 (2022).
27. Donoviel D. B., Hadjantonakis A. K., Ikeda M., Zheng H., Hyslop P. S., Bernstein A. Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects. *Genes Dev*, **13** (21), 2801 (1999).
28. Herreman A., Hartmann D., Annaert W., Saftig P., Craessaerts K., Serneels L., Umans L., Schrijvers V., Checler F., Vanderstichele H., Baekelandt V., Dressel R., Cupers P., Huylebroeck D., Zwijsen A., Van Leuven F., De Strooper B. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96** (21), 11872 (1999).
29. Wolfe M. S. Substrate recognition and processing by γ -secretase. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, **1862** (1), 183016 (2020).
30. Bolduc D. M., Montagna D. R., Gu Y., Selkoe D. J., Wolfe M. S. Nicastrin functions to sterically hinder γ -secretase-substrate interactions driven by substrate transmembrane domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **113** (5), E509 (2016).
31. Vetrivel K. S., Zhang Y. W., Xu H., Thinakaran G. Pathological and physiological functions of presenilins. *Mol Neurodegener*, **1**, 4 (2006).
32. Hemming M. L., Elias J. E., Gygi S. P., Selkoe D. J. Proteomic profiling of gamma-secretase substrates and mapping of substrate requirements. *PLoS Biol*, **6** (10), e257 (2008).
33. Götz A., Mylonas N., Högel P., Silber M., Heinel H., Menig S., Vogel A., Feyrer H., Huster D., Luy B., Langosch D., Scharnagl C., Muhle-Goll C., Kamp F., Steiner H. Modulating Hinge Flexibility in the APP Transmembrane Domain Alters γ -Secretase Cleavage. *Biophys J*, **116** (11), 2103 (2019).

34. Funamoto S., Morishima-Kawashima M., Tanimura Y., Hirotani N., Saido T. C., Ihara Y. Truncated carboxyl-terminal fragments of beta-amyloid precursor protein are processed to amyloid beta-proteins 40 and 42. *Biochemistry*, **43** (42), 13532 (2004).
35. Liu L., Ding L., Rovere M., Wolfe M. S., Selkoe D. J. A cellular complex of BACE1 and γ -secretase sequentially generates A β from its full-length precursor. *J Cell Biol*, **218** (2), 644 (2019).
36. Takeo K., Tanimura S., Shinoda T., Osawa S., Zahariev I. K., Takegami N., Ishizuka-Katsura Y., Shinya N., Takagi-Niidome S., Tominaga A., Ohsawa N., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Yokoshima S., Yokoyama S., Fukuyama T., Tomita T., Iwatsubo T. Allosteric regulation of γ -secretase activity by a phenylimidazole-type γ -secretase modulator. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111** (29), 10544 (2014).
37. Fukumori A., Feilen L. P., Steiner H. Substrate recruitment by γ -secretase. *Semin Cell Dev Biol*, **105**, 54 (2020).
38. Zhou R., Yang G., Guo X., Zhou Q., Lei J., Shi Y. Recognition of the amyloid precursor protein by human γ -secretase. *Science*, **363** (6428), eaaw0930 (2019).
39. Zoltowska K. M., Berezovska O. Dynamic Nature of presenilin1/ γ -Secretase: Implication for Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Mol Neurobiol*, **55** (3), 2275 (2018).
40. Coric V., Salloway S., van Dyck C. H., Dubois B., Andreasen N., Brody M., Curtis C., Soininen H., Thein S., Shiovitz T., Pilcher G., Ferris S., Colby S., Kerselaers W., Dockens R., Soares H., Kaplita S., Luo F., Pachai C., Bracoud L., Mintun M., Grill J. D., Marek K., Seibyl J., Cedarbaum J. M., Albright C., Feldman H. H., Berman R. M. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, **72** (11), 1324 (2015).
41. Golde T. E., Koo E. H., Felsenstein K. M., Osborne B. A., Miele L. γ -Secretase inhibitors and modulators. *Biochim Biophys Acta*, **1828** (12), 2898 (2013).
42. Tolcher A. W., Messersmith W. A., Mikulski S. M., Papadopoulos K. P., Kwak E. L., Gibbon D. G., Patnaik A., Falchook G. S., Dasari A., Shapiro G. I., Boylan J. F., Xu Z. X., Wang K., Koehler A., Song J., Middleton S. A., Deutsch J., Demario M., Kurzrock R., Wheler J. J. Phase I study of RO4929097, a gamma secretase inhibitor of Notch signaling, in patients with refractory metastatic or locally advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, **30** (19), 2348 (2012).
43. Wang D., Ling Y., Harris K., Schulz P. E., Jiang X., Kim Y., Characterizing Treatment Non-responders and Responders in Completed Alzheimer's Disease Clinical Trials, *AMIA Annu Symp Proc* (New York, 2025), p. 1176-1185.
44. Yang G., Zhou R., Zhou Q., Guo X., Yan C., Ke M., Lei J., Shi Y. Structural basis of Notch recognition by human γ -secretase. *Nature*, **565** (7738), 192 (2019).
45. Rodin D. I., Schvarzman A. L., Saranzeva S. V. Modern approach in the therapy of Alzheimer's disease. *The Scientific Notes of the Pavlov University*, **21** (1), 6 (2014). (In Russ.)
46. Svedružić Ž. M., Vrbnjak K., Martinović M., Miletić V. Structural Analysis of the Simultaneous Activation and Inhibition of γ -Secretase Activity in the Development of Drugs for Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*, **13** (4), 514 (2021).
47. Du J., Zhu M., Bao H., Li B., Dong Y., Xiao C., Zhang G. Y., Henter I., Rudorfer M., Vitiello B. The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **56** (15), 2560 (2016).
48. Esler W. P., Kimberly W. T., Ostaszewski B. L., Diehl T. S., Moore C. L., Tsai J. Y., Rahmati T., Xia W., Selkoe D. J., Wolfe M. S. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1. *Nat Cell Biol*, **2** (7), 428 (2000).
49. Esler W. P., Kimberly W. T., Ostaszewski B. L., Ye W., Diehl T. S., Selkoe D. J., Wolfe M. S. Activity-dependent isolation of the presenilin- gamma -secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99** (5), 2720 (2002).
50. Guzmán-Ocampo D. C., Aguayo-Ortiz R., Dominguez L. Understanding the Modulatory Role of E2012 on the γ -Secretase-Substrate Interaction. *J Chem Inf Model*, **64** (9), 3855 (2024).
51. Cai T., Yonaga M., Tomita T. Activation of γ -Secretase Trimming Activity by Topological Changes of Transmembrane Domain 1 of Presenilin 1. *J Neurosci*, **37** (50), 12272 (2017).