

УДК 577.25,616.8

НАРУШЕНИЕ БЕЛКОВОГО ГОМЕОСТАЗА В КЛЕТКЕ КАК ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2022 г. М. С. Кухарский^{a, b}, М. У. Эверетт^a, О. А. Лыткина^b, М. А. Распопова^b, Е. А. Ковражкина^c, Р. К. Овчинников^{a, b}, А. И. Антохин^a, А. А. Московцев^{a, d}

^aРоссийский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997 Россия

^bИнститут физиологически активных веществ Российской академии наук,
Московская область, Ногинский район, Черноголовка, 142432 Россия

^cФедеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства,
Москва, 117997 Россия

^dНаучно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, 125315 Россия

*e-mail: kukharskym@gmail.com

Поступила в редакцию 05.05.2022 г.

После доработки 05.05.2022 г.

Принята к публикации 31.05.2022 г.

Образование и накопление в клетке несвернутых, неправильно свернутых или поврежденных белковых молекул приводит к развитию стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса). В ответ на ЭПР-стресс запускается цепь защитных реакций, направленных на восстановление баланса между образованием и деградацией белков в клетке, что служит основой для поддержания белкового гомеостаза (протеостаза). К главным защитным механизмам при этом относятся следующие: приостановка общего синтеза белка, повышение уровня шаперонов и активация систем деградации белков. В случае недостаточности или нарушений в работе этих механизмов запускается апоптоз. Общим патогенетическим признаком большинства нейродегенеративных заболеваний считается нарушение протеостаза, при котором наблюдается образование продуктов белковой агрегации, вследствие чего происходит гибель клеток в определенных отделах нервной системы. Направленное регулирующее воздействие на сигнальные пути ЭПР-стресса рассматривают в качестве потенциального метода терапии, способного замедлить или даже остановить развитие нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: ЭПР-стресс, агрегация белка, протеостаз, нейродегенеративные заболевания

DOI: 10.31857/S0026898422060143

СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА

Функциональное разнообразие белков, в том числе их уникальные каталитические свойства, обусловлены сложными трехмерными структурами. Конформация белка определяется его первичной структурой, а также зависит от физико-химических свойств микроокружения и особенностей фолдинга (или укладки) полипептидной цепи. Энергии нековалентных сил, участвующих в поддержании конформации, относительно невелики, благодаря чему конформационные изменения, сопровождающие функционирование белков, происходят относительно легко. Вместе с тем неблаго-

приятные воздействия, даже низкоэнергетические, могут влиять на структуру белка. Это “ставит” перед клеткой сложную задачу поддержания белков в физиологически релевантных конформациях. Этот процесс, или белковый гомеостаз (протеостаз), реализуется в клетке за счет скоординированной работы систем укладки белковых молекул, контроля их качества, механизмов деградации неправильно уложенных или поврежденных белков, а также систем “складирования” белковых агрегатов [1–3]. Кроме того, по нашему мнению, к протеостазу могут быть отнесены пути макромолекулярного обмена клетки с внешней средой: экзоцитоз и эндоцитоз (и его разновидности), — так как приток в клетку и отток из нее белков могут влиять на клеточный протеом. Следует также обратить внимание, что значительная часть белков функционирует в конформационном состоянии, характеризующемся

Сокращения: БАС — боковой амиотрофический склероз; НДЗ — нейродегенеративные заболевания; ОНБ — ответ на несвернутые белки; ЭПР-стресс — стресс эндоплазматического ретикулума.

частичным или даже полным отсутствием стабильных вторичных и третичных структур, а также доменной организации. Так называемые внутренне неупорядоченные области белков и неупорядоченные в целом белки, благодаря относительной “слабости” нековалентных связей, задействованных в поддержании их конформации, существуют и функционируют не в виде одной структуры, а как ансамбль структур [4]. Этот континуум конформаций представляет собой важную часть клеточного протеома, и такие белки, как например частично неупорядоченный шаперон, участвуют также в регуляции протеостаза [5]. Неупорядоченные белки подробно рассмотрены в ряде обзоров (например, см. [6]). Из-за влияния микроокружения на белковые структуры протеостаз ряда клеточных компартментов имеет особенности, в частности свой набор белков-шаперонов [7]. В связи с этим протеостаз многоклеточного организма может быть условно разделен на внеклеточный и внутриклеточный; последний, в свою очередь, включает цитоплазматическую, ядерную системы и системы протеостаза мембранных органелл: эндоплазматического ретикулума (ЭПР), митохондрий и других.

В ЭПР укладку синтезирующихся на экспорт или мембранных полипептидов и пересборку молекул с нарушенной конформацией осуществляет обособленный пул белков-шаперонов ЭПР, а утилизацию — цитоплазматические убиквитин-протеасомная и аутофагосомная системы. Все они обеспечивают контроль качества белков в клетке (protein quality control, PQC) [3, 8]. При дисфункции или насыщении системы укладки белков в ЭПР и/или перегрузке механизма контролируемой деградации белков возникает особое состояние ЭПР-компартамента, называемое стрессом ЭПР (ЭПР-стресс) [9–13]. В таком состоянии ЭПР не может эффективно поддерживать баланс между синтезом и утилизацией образующихся белков, вследствие чего в ЭПР и цитоплазме накапливаются белки в несвернутом состоянии или с нарушенной конформацией. При ЭПР-стрессе образуются промежуточные растворимые продукты агрегации таких белков, причем их концентрация постепенно нарастает. Следует отметить, что при этом из-за временной остановки синтеза белка (см. ниже) в клетке не только блокируется ряд функций, но, кроме того, несвернутые или неправильно свернутые белки могут образовывать агрегаты, токсичные и/или иммуногенные для организма [14]. При появлении таких потенциально патогенных форм белков в клетке активируются определенные защитные механизмы, к которым относится комплекс реакций, получивший название “ответ на несвернутые белки” (Unfolded Protein Response, UPR; ОНБ). Еще один механизм ответа клетки на стресс — это образование стресс-гранул (stress granules). Наруше-

ние клеточного протеостаза в результате накопления aberrантных форм белков в ЭПР — одно из ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративных (НДЗ), онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний [3, 10, 15–18].

К важным защитным механизмам высших эукариот при ЭПР-стрессе относится блокирование, то есть значительное и контролируемое снижение, общего синтеза белка (кепзависимой трансляции) за счет фосфорилирования фактора инициации трансляции eIF2 α (eukaryotic initiation factor 2 α); но при этом селективно экспрессируются гены, ответственные за адаптацию и восстановление клеточных функций [9, 17, 18]. Известны и другие механизмы, приводящие к блокировке трансляции. При длительном персистировании или высоком уровне ЭПР-стресса происходит переключение на проапоптотическую программу гибели клетки [19–24].

В мембрану ЭПР интегрированы специальные белки-сенсоры, которые реагируют на увеличение концентрации несвернутых токсичных форм белковых молекул в просвете ЭПР. Эти сенсоры активируются путем аутофосфорилирования и запускают каскад молекулярных событий, направленных на перестройку процессов синтеза и созревания белков, с целью коррекции возникшего дисбаланса протеостаза. Так клетки адаптируются к стрессовым условиям. Для многоклеточных организмов известно три сенсора ЭПР-стресса: PERK-подобная ЭПР-киназа (PERK, protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase) [25], активирующий транскрипционный фактор 6 α (ATF6 α , activating transcription factor 6 α) и его паралог 6 β (ATF6 β) [26] и инозитолзависимая трансмембранная киназа/эндонуклеаза 1 α (IRE1 α , inositol-requiring kinase 1 α) и паралог 1 β (IRE1 β) [27]. Эти белки формируют три относительно независимые ветви стресс-индуцируемого сигнального пути, выполняющего роль сенсора и трансмиттера информации в ядро об увеличении в просвете ЭПР концентрации несвернутых белков или белков с нарушенной конформацией (рис. 1) [17, 18, 28–30].

Известно, что удаление гена, кодирующего IRE1 α (*Ern1*) или XBP1 (*Xbp1*) у мышей, приводит к ранней гибели плода на 12 сутки (E12) эмбрионального развития [31, 32]. Делеция гена, кодирующего другой ключевой сенсор — PERK (*Eif2ak3*), — а также мутации в сайте фосфорилирования eIF2 α приводят к летальному исходу уже после рождения [33–35]. Удаление *Atf6a* не приводит к развитию выраженного фенотипа, однако нарушает адаптивный ответ при развитии ЭПР-стресса [36]. При одновременном нокауте гена *Atf6a* и его паралога *Atf6b* наблюдается ранняя эмбриональная летальность [37].

PERK и IRE1 α — это трансмембранные белки I типа, при этом N-конец молекулы, обращенный

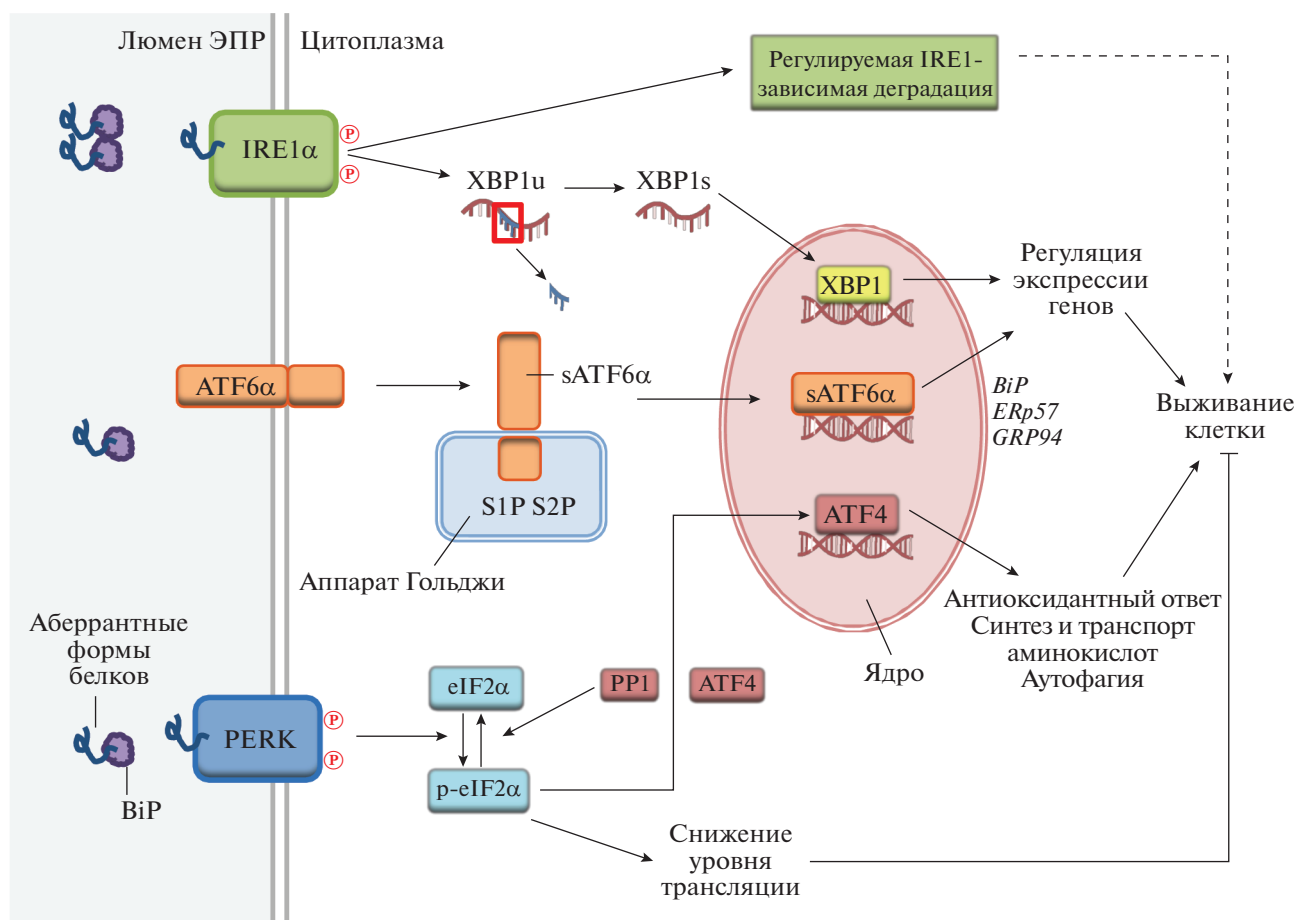


Рис. 1. Сигнальные пути клеточного ответа на несвернутые белки (ОНБ). BiP – иммуноглобулинсвязывающий белок; IRE1 α – инозитолзависимая трансмембранная киназа/эндонуклеаза 1 α ; ATF6 α – активирующий транскрипционный фактор 6 α ; PERK – PKR-подобная протеинкиназа ЭПР-киназа; XBP1u – несплайсированная мРНК X-бокс-связывающего белка-1; XBP1s – сплайсированная мРНК X-бокс-связывающего белка-1; sATF6 – короткая форма ATF6 α ; S1P – протеаза сайта 1; S2P – протеаза сайта 2; eIF2 α – эукариотический фактор инициации трансляции 2 α ; p-eIF2 α – фосфорилированная форма eIF2 α ; PP1 – протеинфосфатаза-1; ATF4 – активирующий транскрипционный фактор 4; BiP – ген иммуноглобулинсвязывающего белка; ERp57 – ген белка ЭПР 57 кДа; GRP94 – ген регулируемого глюкозой белка 94 кДа. Стрелкой указано стимулирующее действие, перпендикулярной линией – ингибирующее, пунктиром – предполагаемое влияние.

в люмен ЭПР, выполняет функцию сенсора, а на С-конце, обращенном в цитозоль, располагается домен, обладающий Ser/Thr-киназной активностью [38, 39]. Активированная PERK фосфорилирует фактор eIF2 α по Ser51 (фосфорилированная форма – p-eIF2 α), после чего он теряет способность эффективно иницировать трансляцию и, как следствие, происходит снижение синтеза белка в клетке. Дополнительно запускается образование стресс-гранул, выполняющих роль временного хранилища для нетранслируемой мРНК [40–44]. Однако такие условия оказываются более выгодными для трансляции ряда мРНК. В частности, при ЭПР-стрессе усиливается синтез таких белков, как фактор транскрипции ATF4 (activating transcription factor 4), проапоптотический белок CHOP (C/BEP homologous protein) и субъединица GADD34 (growth arrest and DNA

damage-inducible protein) протеинфосфатазы-1 (PP1), которая участвует в дефосфорилировании p-eIF2 α . В 5'-лидерной последовательности таких мРНК расположены дополнительные открытые рамки считывания (upstream open reading frame, uORFs), конфигурация которых определяет относительно низкий уровень их трансляции в нормальных условиях и дает преимущества в условиях, когда инициация обеспечивается фосфорилированной формой eIF2 α [45, 46]. ATF4, поступая в ядро, активирует экспрессию генов, ответственных за синтез и транспорт аминокислот и антиоксидантный ответ. Образует гетеродимер с CHOP, ATF4 активирует транскрипцию генов, регулирующих аутофагию и трансляцию мРНК, а также субъединицы GADD34, которая необходима для дефосфорилирования p-eIF2 α и восстановления белкового синтеза до нормально-

го уровня при выходе клетки из стресса [47, 48]. Следует отметить, что помимо PERK известно еще три киназы, которые способны фосфорилировать eIF2 α . Так, PKR (protein kinase R) активируется при накоплении в клетке двухцепочечной РНК, HRI (heme-regulated eIF2 α kinase) – окислительным стрессом, GCN2 (general control nonderepressible 2) – недостатком питательных веществ, прежде всего аминокислот [49, 50]. В совокупности система из четырех киназ, активирующихся при различных стрессовых воздействиях, обеспечивает интегративный ответ на стресс (integrated stress response, ISR).

Уникальная псевдокиназа IRE1 α , обладающая эндонуклеазной активностью в активированном состоянии, способна вырезать 26-нуклеотидный интрон из незрелой мРНК белка XBP-1 (X-box-binding protein 1), что приводит к сдвигу рамки считывания и синтезу белка-транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию генов, вовлеченных в восстановление гомеостаза ЭПР. IRE1 активирует гены, кодирующие шапероны и белки, участвующие в процессах котрансляционного фолдинга в ЭПР и транспорта, посттрансляционных модификаций и контролируемой деградации. Активация IRE1 α также усиливает деградацию определенных, часто ассоциированных с ЭПР мРНК, тем самым снижая количество образуемого белка в клетке. Описанный процесс получил название “регулируемая IRE1-зависимая деградация” (regulated IRE1-dependent decay, RIDD) [51].

Еще один важный стресс-сенсор – ATF6. ATF6 α – это трансмембранный белок II типа, содержащий на цитозольном N-конце молекулы ДНК-связывающий домен с мотивом основной лейциновой “застежки-молнии” (basic leucine zipper, bZIP) [52]. При активации ATF6 α транспортируется в аппарат Гольджи, где подвергается расщеплению с высвобождением короткой формы (sATF6), которая выполняет функцию транскрипционного фактора, усиливающего экспрессию генов, кодирующих шапероны, например *BiP* (binding immunoglobulin protein), *ERp57* (ER protein 57) и *GRP94* (glucose-regulated protein 94 kDa). Показано, что sATF6 активирует также транскрипцию генов белков, участвующих в процессах контролируемой деградации других белков [53].

Считается, что в ответ на ЭПР-стресс запускаются все три описанные сигнальные ветви, при этом происходит одновременная активация как цитопротекторной, так и проапоптотической программы. Сигналы, стимулирующие апоптоз, запускаются либо при большей выраженности стресса, либо уже после начала реализации защитных механизмов [19, 20, 22, 54, 55]. На начальных этапах ЭПР-стресса преобладают защитные сигналы, чему способствует относительно высокая стабильность (большое время полурас-

пада) мРНК и белков, определяющих такое действие, – например шаперон *BiP* [19]. Проадаптивное значение имеют такие события, как снижение общего уровня трансляции, увеличение числа молекул, участвующих в укладке и деградации белков, тогда как главными стимуляторами клеточной гибели служат такие факторы, как CHOP и GADD34. В режиме адаптации перестройка работы белоксинтезирующего аппарата помогает клетке справиться со стрессом. Если эффективной адаптации не происходит, то баланс сдвигается в сторону клеточной гибели. В качестве возможного механизма для такого переключения J. Lin с соавт. [20] предложили модель, согласно которой длительность активации разных ветвей ОНБ различается, что приводит к постепенному усилению проапоптотических сигналов. В частности показано, что в первую очередь после активации затухает сигнал от IRE1-опосредуемой ветви, даже несмотря на продолжающийся стресс. Активность ATF6-пути также снижается, но менее интенсивно, чем IRE1, тогда как путь PERK продолжает быть активным намного дольше в условиях сохраняющегося стресса. Более того, при искусственном стимулировании IRE1-пути в культуре клеток их выживаемость при ЭПР-стрессе повышается [20]. Взаимодействие между различными ветвями ОНБ указывает на сложный характер регуляции ответа на стресс ЭПР. Так, ген *XBP1* – это мишень транскрипционного фактора ATF6, активация которого происходит достаточно рано и предшествует трансляции XBP-1, что свидетельствует о постепенном разворачивании программы ОНБ во времени [28]. Таким образом, запуск ОНБ в конечном итоге приводит к активации факторов транскрипции и других регуляторных белков, обеспечивающих перестройку клеточного метаболизма с целью адаптации к стрессовым условиям и дальнейшему восстановлению. Однако в случае острого стресса или его длительного персистирования запускается апоптоз – главным образом через сигнальный путь PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP. CHOP активирует экспрессию таких проапоптотических генов, как *DR5*, *TRB3*, *BIM* и *PUMA*, и подавляет экспрессию антиапоптотического *BCL2* [56, 57]. Выступая в роли транскрипционных факторов, ATF4 и CHOP способны реактивировать белковый синтез в клетке, при этом они могут взаимодействовать друг с другом. Белковый синтез в условиях продолжающегося стресса ведет к истощению АТФ и развитию окислительного стресса, что, в свою очередь, запускает клеточную гибель [47, 58]. На клеточных культурах и на мышиной модели показано, что при делеции гена *Ddit3*, кодирующего CHOP, в условиях ЭПР-стресса накопление белковых агрегатов в ЭПР идет медленнее, снижается окислительный стресс и замедляется апоптоз [21, 59, 60]. Однако в другой работе пока-

зано, что при индуцировании ЭПР-стресса с помощью туникамицина в мозге мышей, нокаутных по гену *Ddit3*, клеточная гибель усиливается [61]. Схожие результаты были получены при скрещивании линии мышей, не имеющих СНОР, с мышами, моделирующими гипомиелиновую лейкодиетрофию (болезнь Пелицеуса–Мерцбахера) [62]. У потомства было значительно увеличено количество апоптотических клеток в спинном мозге, в частности олигодендроцитов. Наконец, на моделях оптической нейропатии показано, что одновременное “выключение” гена *Ddit3*, кодирующего СНОР, и повышение экспрессии ХВР-1 оказывает цитопротекторное действие [63].

Следует отметить, что СНОР стимулирует активность оксидоредуктазы ERO1 α (ER oxidase 1 α), которая при образовании дисульфидных связей в ЭПР обеспечивает перенос электронов на кислород с формированием перекиси водорода [21, 64]. Эта реакция увеличивает количество активных форм кислорода (АФК) и выход ионов кальция из ЭПР [65]. Ионы кальция, выходящие из ЭПР, могут поступать в митохондрии через ассоциированные между двумя органоидами участками мембраны, что, в свою очередь, приводит к повышению количества АФК за счет таких механизмов, как высвобождение цитохрома *c*, стимулирование дегидрогеназ цикла Кребса и активирование NO-синтазы. Возможно, что приток кальция из ЭПР в митохондрии необходим для усиления биогенеза АТФ – в связи с высоким его “потреблением” при укладке белков [66].

Все три ветви сигнальных путей ОНБ могут влиять на запуск апоптоза (рис. 2). Например, IRE1 при активации формирует комплекс с TRAF2 (TNF- α receptor-associated factor 2), после чего образуется тройственный комплекс – с ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), что в свою очередь активирует JNK (JUN aminoterminal kinase) и направляет клетку в апоптоз [67–69]. Комплекс IRE1-TRAF2 напрямую взаимодействует с каспазой-12 (CASP12), вызывая ее олигомеризацию и активацию [70]. Кроме того, цитозольный домен IRE1 α может взаимодействовать с проапоптотическими белками Bax (Bcl-2-associated X protein) и Bak (Bcl-2 agonist/killer), которые усиливают активность IRE1 α [71]. Через механизм IRE1-зависимой деградации мРНК может происходить деградация мРНК, кодирующих шапероны, а также снижение уровней микроРНК, которые подавляют экспрессию проапоптотических каспаз [24]. Меньше известно о роли ATF6 в активации апоптоза при ЭПР-стрессе. ATF6 индуцирует апоптоз в миобластах мыши через снижение уровня антиапоптотического белка Mcl-1 (myeloid cell leukemia sequence 1) [72, 73], а в клетках желтого тела – через повышение уровня СНОР [74, 75]. Таким образом, ATF6, помимо его роли в поддержании протеостаза, также важен

для регуляции органогенеза [76]. На культуре эндотелиальных клеток показано, что ATF6 снижает уровень антиапоптотического Bcl-2 и активирует JNK [77]. V. Pagliarini с соавт. [78] показали, что ATF6 взаимодействует с промотором гена фактора транскрипции E2F1, снижая его экспрессию и тем самым запуская апоптоз. Примечательно, что при этом снижение уровня E2F1 происходит на поздней стадии реализации ОНБ и сопровождается изменением экспрессии ряда генов, связанных с апоптозом: снижение уровня *BCL2* и *MCL1*, повышение уровня *NOXA* и *PUMA*. Такие изменения стимулируют апоптоз. Тогда как на ранних этапах ОНБ уровни этих белков изменяются в обратном направлении, обеспечивая выживаемость клетки [78]. Исходя из этого, E2F1 может играть роль переключателя при выборе судьбы клетки – в зависимости от силы и характера стресса.

СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Многочисленные исследования последних лет показали, что существует тесная связь между развитием НДЗ и ОНБ. Так, обнаружено, что в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера повышен уровень p-eIF2 α и ATF4 [79], а полиморфизм –116C/G в промоторе гена *XBPI* ассоциирован с повышенным риском развития этого заболевания [80]. У пациентов с болезнью Паркинсона также выявлено наличие активированных p-eIF2 α и p-PERK в нейронах черной субстанции, которые специфически поражаются при паркинсонизме [81]. Более того, в полученных от пациентов с болезнью Паркинсона индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, имеющих мутацию в гене α -синуклеина, обнаружена активация шаперонов и фолдаз, участвующих в ОНБ, а также ХВР-1 [82, 83]. Эти данные подтверждены на линиях генетически модифицированных мышей, экспрессирующих мутантную форму α -синуклеина [82, 83]. Активация всех трех сенсоров ЭПР-стресса, а также некоторых каспаз выявлена у больных со спорадическими формами бокового амиотрофического склероза (БАС) [84–87]. В широко используемой модели трансгенных мышей с эктопической экспрессией мутантного гена *SOD1*^{G93A} также наблюдалась активация ОНБ уже на пресимптоматической стадии заболевания [88]. Исследования, направленные на поиск молекулярных факторов, определяющих повышенную уязвимость двигательных нейронов при БАС, указывают на причастность к этому белков, вовлеченных в ответ на ЭПР-стресс [89, 90]. Более того, результаты широкомасштабного молекулярно-генетического анализа показали, что мутации в таких генах, как *PDIA1*

приводило как к усилению, так и подавлению развития нейродегенеративного процесса, причем в различных экспериментах воздействие на одни и те же мишени имели разнонаправленный характер [18, 28, 97]. Например, показано, что активация PERK-опосредованного звена ОНБ может замедлять развитие заболевания в мышечных моделях таких патологий, как БАС, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, травма спинного мозга и другие. В тоже время нарушение работы PERK-пути, наоборот, ускоряло развитие заболевания [18, 83, 98–106]. В противоположность этому J. Mogen с соавт. [107], исследуя возможность стимулирования PERK-сигнального пути для лечения прионной болезни, сообщили о негативном действии такой стимуляции на течение заболевания у модельных животных [107]. Тогда как в работах других авторов продемонстрировано, что ингибирование PERK-пути оказывает нейропротекторный эффект у мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера [108], прионную болезнь [107, 109], и не влияет на агрегацию гентингина в модели хорей Гентингтона [110]. В перечисленных работах в качестве стимуляторов PERK-опосредованного пути использовали такие подходы, как применение ингибитора дефосфорилирования p-eIF2 α салиубринала, генетические модели нокаута гена *PPP1R15A*, кодирующего GADD34. Тогда как для ингибирования этого пути использовали нокаут генов, кодирующих PERK (*EIF2AK3*) и ATF4 (*ATF4*), или же с помощью лентивирусных векторов осуществляли доставку и экспрессию гена *GADD34*. В экспериментальных моделях конститутивное исключение генетическим нокаутом проапоптотического белка СНОР оказывало нейропротекторный эффект на моделях болезни Паркинсона, травмы спинного мозга, дегенерации глазного нерва, болезни Шарко–Мари–Тута [111–115] и, наоборот, усиливало апоптоз и патологию, вызванную мутацией в протеолипидном белке-1 (модель болезни Пелицеуса–Мерибахе-ра), при которой наблюдается активация ОНБ в олигодендроцитах и, как следствие, гипомиелинизация в центральной нервной системе [62].

Ряд исследований посвящен роли IRE1-опосредованного пути в патогенезе НДЗ. В частности, на токсической мышечной модели болезни Паркинсона показано, что трансдукция аденовирусным конструктором, кодирующим ХВР1s – эффектор IRE1-пути, – оказывает положительный терапевтический эффект на течение заболевания [116]. Аналогичный подход – с использованием аденоассоциированного вирусного вектора, кодирующего ХВР1s, – также дал положительный результат на моделях хорей Гентингтона [117], травмы спинного мозга [101] и при дегенерации глазного нерва [114].

В другой серии исследований изучали влияние потери функции ХВР-1 на течение нейродегене-

ративного процесса на различных животных моделях. Прижизненный кондиционный нокаут гена, кодирующего ХВР-1, значительно замедлял развитие нейродегенерации на *SOD1*^{G86R} модели БАС, при этом наблюдалось усиление аутофагии [118]. Сходный эффект описан и для модели болезни Гентингтона [110]. В тоже время кондиционный нокаут *Xbp1* отрицательно сказывался на восстановлении мышей после экспериментальной травмы спинного мозга [101], не давал эффекта на модели инфекционной прионной болезни [119], а также не влиял на выживаемость ганглионарных клеток сетчатки при дегенерации глазного нерва [114]. На примере модели болезни Гентингтона видно, что как усиление, так и нарушение функции ХВР-1 может приводить к одному и тому же эффекту – замедлению процесса нейродегенерации. Безусловно, для объяснения этого феномена, а также его уточнения необходимы дополнительные исследования.

Намного меньше известно об эффектах, индуцируемых при воздействии на ATF6-ветвь ОНБ при нейродегенерации. Конститутивный нокаут гена *ATF6* усиливал развитие патологии на токсической модели болезни Паркинсона [120, 121], что косвенно свидетельствует о его роли в качестве протектора. Более того, активация ATF6 через блокирование его взаимодействия с Са-связывающим белком DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) замедляла развитие нейродегенерации на модели хорей Гентингтона [122, 123]. Стоит также отметить, что стимуляция сигнала от ATF6 также оказывала нейропротекторный эффект на модели ишемического инсульта [124].

Приведенные результаты показывают, что вклад ОНБ в развитие НДЗ неоднозначный и представляет собой сложную взаимосвязанную цепь разнонаправленных метаболических путей, а итоговый результат терапевтического вмешательства в программу реализации стрессового ответа, вероятно, зависит от типа патологии и, возможно, от времени воздействия относительно стадии патологического процесса. Так, на трансгенной мышечной модели БАС (*SOD1*^{G93A}) показано, что салиубринал (повышает уровень p-eIF2 α) увеличивает продолжительность жизни животных [98]. В то же время у мышей, нокаутных по гену *Atf4* и содержащих трансген с мутантным *SOD1* (*atf4*^{-/-}/*SOD1*^{G85R}), зарегистрирована частичная эмбриональная летальность и в то же время увеличение продолжительности жизни родившихся животных [100]. Интересно, что ATF4 и p-eIF2 α принадлежат к одной сигнальной ветви ОНБ, активируемой PERK, причем в этом каскаде ATF4 располагается ниже p-eIF2 α . Другое соединение, способное повышать уровень p-eIF2 α за счет ингибирования GADD34, – гуанобенц – тоже протестировано на мышцах линии *SOD1*^{G93A} и

дало положительный результат, увеличив продолжительность жизни трансгенных мышей и ослабив развитие патологии [125]. Однако в последующих исследованиях выявлен противоположный эффект — усиление прогрессии заболевания [126]. В качестве возможной причины этих противоречий может быть введение животным гуанабенца на более продвинутой фазе заболевания в последнем исследовании — что и привело к усилению проапоптотического пути ОНБ; кроме того, нельзя исключить побочного действия, вызванного введенным препаратом [126].

Таким образом, требуются дальнейшие детальные исследования роли ОНБ в патогенезе НДЗ с целью выявить вклад различных сигнальных путей в развитие конкретной патологии. Неясными остаются многие вопросы. На какой стадии развития патологического процесса и какие факторы определяют момент переключения программы развертывания ОНБ с проадаптивной на проапоптотическую; какое место занимает ЭПР-стресс в механизмах нейродегенерации — это вторичный процесс, сопровождающий развитие патологии, или он вовлечен в инициацию и патогенез заболевания. Множество данных подтверждает скорее последнюю гипотезу. Так, показано, что инъекции активатора ЭПР-стресса туникамицина в черную субстанцию вызывают у крыс олигомеризацию α -синуклеина и формирование фенотипа, характерного для болезни Паркинсона [127]. Также ЭПР-стресс, по-видимому, принимает участие в распространении патологического процесса в мозге: инъекция пептидов А β 1–42 в зубчатую извилину мышей индуцировала гибель холинэргических нейронов в базальных ядрах, которые имеют проекции в зубчатую извилину, а распространение повреждения связывали с передачей сигнала об ЭПР-стрессе через локальный аксональный синтез ATF4 и его ретроградный транспорт [79]. Известно, что при прогрессировании ряда нейродегенеративных заболеваний в патологический процесс вовлекаются все новые и новые участки мозга и с таким распространением патологии связывают различные стадии болезни [128–133]. В связи с этим актуален вопрос о возможности купирования процесса распространения патологической агрегации белков на ранней стадии заболевания путем локального ингибирования ответа на несвернутые белки.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 22-25-00645).

Работа не содержит экспериментов с использованием животных или с участием человека.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balch W.E., Morimoto R.I., Dillin A., Kelly J.W. (2008) Adapting proteostasis for disease intervention. *Science*. **319**, 916–919.
2. Hipp M.S., Kasturi P., Hartl F.U. (2019) The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **20**, 421–435.
3. Dubnikov T., Ben-Gedalya T., Cohen E. (2017) Protein quality control in health and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **9**, a023523.
4. Uversky V.N., Finkelstein A.V. (2019) Life in phases: intra- and inter-molecular phase transitions in protein solutions. *Biomolecules*. **9**, 842.
5. Bardwell J.C., Jakob U. (2012) Conditional disorder in chaperone action. *Trends Biochem. Sci.* **37**, 517–525.
6. Fuxreiter M., Toth-Petroczy A., Kraut D.A., Matuschek A., Lim R.Y., Xue B., Kurgan L., Uversky V.N. (2014) Disordered proteinaceous machines. *Chem. Rev.* **114**, 6806–6843.
7. Leidhold C., Voos W. (2007) Chaperones and proteases—guardians of protein integrity in eukaryotic organisms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1113**, 72–86.
8. Kampinga H.H., Mayer M.P., Mogk A. (2019) Protein quality control: from mechanism to disease. *Cell Stress Chaperones*. **24**, 1013–1026.
9. Hetz C. (2012) The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 89–102.
10. Lin J.H., Walter P., Yen T.S. (2008) Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol.* **3**, 399–425.
11. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С. (2012) Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека. *Проблемы эндокринологии*. **58**, 57–65.
12. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. (2012) Стресс эндоплазматического ретикулума глазами нефролога (сообщение 1). *Нефрология*. **16**(3/1), 54–71. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-3/1-54-71>
13. Mesitov M.V., Moskovtsev A.A., Kubatiev A.A. (2013) Molecular logic of the endoplasmic reticulum stress signal pathways: the system of unfolded protein response. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* **4**, 97–108 (in Russ.).
14. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Петерс О., Бачурин С.О., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н. (2012) Протеинопатии — формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. *Молекуляр. биология*. **46**, 402–415.
15. Bhattarai K.R., Chaudhary M., Kim H.R., Chae H.J. (2020) Endoplasmic reticulum (ER) stress response failure in diseases. *Trends Cell Biol.* **30**, 672–675.
16. Lindholm D., Korhonen L., Eriksson O., Koks S. (2017) Recent insights into the role of unfolded protein response in ER stress in health and disease. *Front. Cell Dev. Biol.* **5**, 48.
17. Wang M., Kaufman R.J. (2016) Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. **529**, 326–335.

18. Hetz C., Mollereau B. (2014) Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* **15**, 233–249.
19. Rutkowski D.T., Arnold S.M., Miller C.N., Wu J., Li J., Gunnison K.M., Mori K., Sadighi Akha A.A., Raden D., Kaufman R.J. (2006) Adaptation to ER stress is mediated by differential stabilities of pro-survival and pro-apoptotic mRNAs and proteins. *PLoS Biol.* **4**, e374.
20. Lin J.H., Li H., Yasumura D., Cohen H.R., Zhang C., Panning B., Shokat K.M., Lavail M.M., Walter P. (2007) IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science*. **318**, 944–949.
21. Marciniak S.J., Yun C.Y., Oyadomari S., Novoa I., Zhang Y., Jungreis R., Nagata K., Harding H.P., Ron D. (2004) CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev.* **18**, 3066–3077.
22. Szegezdi E., Logue S.E., Gorman A.M., Samali A. (2006) Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep.* **7**, 880–885.
23. Sano R., Reed J.C. (2013) ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* **1833**, 3460–3470.
24. Urra H., Dufey E., Lisbona F., Rojas-Rivera D., Hetz C. (2013) When ER stress reaches a dead end. *Biochim. Biophys. Acta.* **1833**, 3507–3517.
25. Wang P., Li J., Tao J., Sha B. (2018) The luminal domain of the ER stress sensor protein PERK binds misfolded proteins and thereby triggers PERK oligomerization. *J. Biol. Chem.* **293**, 4110–4121.
26. Chen X., Shen J., Prywes R. (2002) The luminal domain of ATF6 senses endoplasmic reticulum (ER) stress and causes translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. *J. Biol. Chem.* **277**, 13045–13052.
27. Liu Z., Lv Y., Zhao N., Guan G., Wang J. (2015) Protein kinase R-like ER kinase and its role in endoplasmic reticulum stress-decided cell fate. *Cell Death Dis.* **6**, e1822.
28. Rozpedek W., Nowak A., Pytel D., Diehl J.A., Majsterek I. (2017) Molecular basis of human diseases and targeted therapy based on small-molecule inhibitors of ER stress-induced signaling pathways. *Curr. Mol. Med.* **17**, 118–132.
29. Walter P., Ron D. (2011) The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. **334**, 1081–1086.
30. Ron D., Walter P. (2007) Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 519–529.
31. Zhang K., Wong H.N., Song B., Miller C.N., Scheuner D., Kaufman R.J. (2005) The unfolded protein response sensor IRE1 α is required at 2 distinct steps in B cell lymphopoiesis. *J. Clin. Invest.* **115**, 268–281.
32. Reimold A.M., Etkin A., Clauss I., Perkins A., Friend D.S., Zhang J., Horton H.F., Scott A., Orkin S.H., Byrne M.C., Grusby M.J., Glimcher L.H. (2000) An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev.* **14**, 152–157.
33. Harding H.P., Zeng H., Zhang Y., Jungreis R., Chung P., Plesken H., Sabatini D.D., Ron D. (2001) Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *Perk*^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol. Cell.* **7**, 1153–1163.
34. Zhang P., McGrath B., Li S., Frank A., Zambito F., Reinert J., Gannon M., Ma K., McNaughton K., Cavener D.R. (2002) The PERK eukaryotic initiation factor 2 α -kinase is required for the development of the skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas. *Mol. Cell Biol.* **22**, 3864–3874.
35. Scheuner D., Song B., McEwen E., Liu C., Laybutt R., Gillespie P., Saunders T., Bonner-Weir S., Kaufman R.J. (2001) Translational control is required for the unfolded protein response and *in vivo* glucose homeostasis. *Mol. Cell.* **7**, 1165–1176.
36. Wu J., Rutkowski D.T., Dubois M., Swathirajan J., Saunders T., Wang J., Song B., Yau G.D., Kaufman R.J. (2007) ATF6 α optimizes long-term endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev. Cell.* **13**, 351–364.
37. Yamamoto K., Sato T., Matsui T., Sato M., Okada T., Yoshida H., Harada A., Mori K. (2007) Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP-1. *Dev. Cell.* **13**, 365–376.
38. Zhou J., Liu C.Y., Back S.H., Clark R.L., Peisach D., Xu Z., Kaufman R.J. (2006) The crystal structure of human IRE1 luminal domain reveals a conserved dimerization interface required for activation of the unfolded protein response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 14343–14348.
39. Cui W., Li J., Ron D., Sha B. (2011) The structure of the PERK kinase domain suggests the mechanism for its activation. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **67**, 423–428.
40. Walker A.K., Soo K.Y., Sundaramoorthy V., Parakh S., Ma Y., Farg M.A., Wallace R.H., Crouch P.J., Turner B.J., Horne M.K., Atkin J.D. (2013) ALS-associated TDP-43 induces endoplasmic reticulum stress, which drives cytoplasmic TDP-43 accumulation and stress granule formation. *PLoS One.* **8**, e81170.
41. Buchan J.R. (2014) mRNP granules. Assembly, function, and connections with disease. *RNA Biol.* **11**, 1019–1030.
42. Protter D.S.W., Parker R. (2016) Principles and properties of stress granules. *Trends Cell. Biol.* **26**, 668–679.
43. Kedersha N.L., Gupta M., Li W., Miller I., Anderson P. (1999) RNA-binding proteins TIA-1 and TIAR link the phosphorylation of eIF-2 α to the assembly of mammalian stress granules. *J. Cell Biol.* **147**, 1431–1442.
44. Buchan J.R., Parker R. (2009) Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation. *Mol. Cell.* **36**, 932–941.
45. Andreev D.E., O'Connor P.B., Fahey C., Kenny E.M., Terenin I.M., Dmitriev S.E., Cormican P., Morris D.W., Shatsky I.N., Baranov P.V. (2015) Translation of 5' leaders is pervasive in genes resistant to eIF2 repression. *eLife.* **4**, e03971.
46. Young S.K., Willy J.A., Wu C., Sachs M.S., Wek R.C. (2015) Ribosome reinitiation directs gene-specific translation and regulates the integrated stress response. *J. Biol. Chem.* **290**, 28257–28271.

47. Han J., Back S.H., Hur J., Lin Y.H., Gildersleeve R., Shan J., Yuan C.L., Krokowski D., Wang S., Hatzoglou M., Kilberg M.S., Sartor M.A., Kaufman R.J. (2013) ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nat. Cell Biol.* **15**, 481–490.
48. Harding H.P., Zhang Y., Scheuner D., Chen J.J., Kaufman R.J., Ron D. (2009) *Ppp1r15* gene knockout reveals an essential role for translation initiation factor 2 α (eIF2 α) dephosphorylation in mammalian development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 1832–1837.
49. Pakos-Zebrucka K., Koryga I., Mnich K., Ljubic M., Samali A., Gorman A.M. (2016) The integrated stress response. *EMBO Rep.* **17**, 1374–1395.
50. Costa-Mattioli M., Walter P. (2020) The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science.* **368**, eaat5314.
51. Hollien J., Weissman J.S. (2006) Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science.* **313**, 104–107.
52. Haze K., Yoshida H., Yanagi H., Yura T., Mori K. (1999) Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Mol. Biol. Cell.* **10**, 3787–3799.
53. Okada T., Yoshida H., Akazawa R., Negishi M., Mori K. (2002) Distinct roles of activating transcription factor 6 (ATF6) and double-stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in transcription during the mammalian unfolded protein response. *Biochem. J.* **366**, 585–594.
54. Breckenridge D.G., Germain M., Mathai J.P., Nguyen M., Shore G.C. (2003) Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene.* **22**, 8608–8618.
55. Xu C., Bailly-Maitre B., Reed J.C. (2005) Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J. Clin. Invest.* **115**, 2656–2664.
56. Iurlaro R., Munoz-Pinedo C. (2016) Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *FEBS J.* **283**, 2640–2652.
57. Hu H., Tian M., Ding C., Yu S. (2018) The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection. *Front. Immunol.* **9**, 3083.
58. Kojima E., Takeuchi A., Haneda M., Yagi A., Hasegawa T., Yamaki K., Takeda K., Akira S., Shimokata K., Isobe K. (2003) The function of GADD34 is a recovery from a shutoff of protein synthesis induced by ER stress: elucidation by GADD34-deficient mice. *FASEB J.* **17**, 1573–1575.
59. Song B., Scheuner D., Ron D., Pennathur S., Kaufman R.J. (2008) Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes. *J. Clin. Invest.* **118**, 3378–3389.
60. Malhotra J.D., Miao H., Zhang K., Wolfson A., Pennathur S., Pipe S.W., Kaufman R.J. (2008) Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**, 18525–18530.
61. Chen C.M., Wu C.T., Chiang C.K., Liao B.W., Liu S.H. (2012) C/EBP homologous protein (CHOP) deficiency aggravates hippocampal cell apoptosis and impairs memory performance. *PLoS One.* **7**, e40801.
62. Southwood C.M., Garbern J., Jiang W., Gow A. (2002) The unfolded protein response modulates disease severity in Pelizaeus–Merzbacher disease. *Neuron.* **36**, 585–596.
63. Yang L., Li S., Miao L., Huang H., Liang F., Teng X., Xu L., Wang Q., Xiao W., Ridder W.H., 3rd, Ferguson T.A., Chen D.F., Kaufman R.J., Hu Y. (2016) Rescue of glaucomatous neurodegeneration by differentially modulating neuronal endoplasmic reticulum stress molecules. *J. Neurosci.* **36**, 5891–5903.
64. Rao J., Zhang C., Wang P., Lu L., Qian X., Qin J., Pan X., Li G., Wang X., Zhang F. (2015) C/EBP homologous protein (CHOP) contributes to hepatocyte death via the promotion of ERO1 α signalling in acute liver failure. *Biochem. J.* **466**, 369–378.
65. Li G., Mongillo M., Chin K.T., Harding H., Ron D., Marks A.R., Tabas I. (2009) Role of ERO1- α -mediated stimulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptor activity in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J. Cell Biol.* **186**, 783–792.
66. Kaufman R.J., Malhotra J.D. (2014) Calcium trafficking integrates endoplasmic reticulum function with mitochondrial bioenergetics. *Biochim. Biophys. Acta.* **1843**, 2233–2239.
67. Urano F., Wang X., Bertolotti A., Zhang Y., Chung P., Harding H.P., Ron D. (2000) Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science.* **287**, 664–666.
68. Luo D., He Y., Zhang H., Yu L., Chen H., Xu Z., Tang S., Urano F., Min W. (2008) AIP1 is critical in transducing IRE1-mediated endoplasmic reticulum stress response. *J. Biol. Chem.* **283**, 11905–11912.
69. Tabas I., Ron D. (2011) Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat. Cell Biol.* **13**, 184–190.
70. Yoneda T., Imaizumi K., Oono K., Yui D., Gomi F., Katayama T., Tohyama M. (2001) Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J. Biol. Chem.* **276**, 13935–13940.
71. Hetz C., Glimcher L.H. (2009) Fine-tuning of the unfolded protein response: assembling the IRE1 α interactome. *Mol. Cell.* **35**, 551–561.
72. Nakanishi K., Sudo T., Morishima N. (2005) Endoplasmic reticulum stress signaling transmitted by ATF6 mediates apoptosis during muscle development. *J. Cell Biol.* **169**, 555–560.
73. Morishima N., Nakanishi K., Nakano A. (2011) Activating transcription factor-6 (ATF6) mediates apoptosis with reduction of myeloid cell leukemia sequence 1 (Mcl-1) protein via induction of WW domain binding protein 1. *J. Biol. Chem.* **286**, 35227–35235.
74. Yang Y., Sun M., Shan Y., Zheng X., Ma H., Ma W., Wang Z., Pei X., Wang Y. (2015) Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic pathway is involved in corpus luteum regression in rats. *Reprod. Sci.* **22**, 572–584.

75. Park H.J., Park S.J., Koo D.B., Kong I.K., Kim M.K., Kim J.M., Choi M.S., Park Y.H., Kim S.U., Chang K.T., Park C.K., Chae J.I., Lee D.S. (2013) Unfolding protein response signaling is involved in development, maintenance, and regression of the corpus luteum during the bovine estrous cycle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **441**, 344–350.
76. Hillary R.F., FitzGerald U. (2018) A lifetime of stress: ATF6 in development and homeostasis. *J. Biomed. Sci.* **25**, 48.
77. Huang J., Wan L., Lu H., Li X. (2018) High expression of active ATF6 aggravates endoplasmic reticulum stress-induced vascular endothelial cell apoptosis through the mitochondrial apoptotic pathway. *Mol. Med. Rep.* **17**, 6483–6489.
78. Pagliarini V., Giglio P., Bernardoni P., De Zio D., Fimia G.M., Piacentini M., Corazzari M. (2015) Downregulation of E2F1 during ER stress is required to induce apoptosis. *J. Cell Sci.* **128**, 1166–1179.
79. Baleriola J., Walker C.A., Jean Y.Y., Crary J.F., Troy C.M., Nagy P.L., Hengst U. (2014) Axonally synthesized ATF4 transmits a neurodegenerative signal across brain regions. *Cell.* **158**, 1159–1172.
80. Liu S.Y., Wang W., Cai Z.Y., Yao L.F., Chen Z.W., Wang C.Y., Zhao B., Li K.S. (2013) Polymorphism –116C/G of human X-box-binding protein 1 promoter is associated with risk of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci. Ther.* **19**, 229–234.
81. Hoozemans J.J., van Haastert E.S., Eikelenboom P., de Vos R.A., Rozemuller J.M., Scheper W. (2007) Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **354**, 707–711.
82. Chung C.Y., Khurana V., Auluck P.K., Tardiff D.F., Mazzulli J.R., Soldner F., Baru V., Lou Y., Freyzon Y., Cho S., Mungenast A.E., Muffat J., Mitalipova M., Pluth M.D., Jui N.T., Schule B., Lippard S.J., Tsai L.H., Krainc D., Buchwald S.L., Jaenisch R., Lindquist S. (2013) Identification and rescue of α -synuclein toxicity in Parkinson patient-derived neurons. *Science.* **342**, 983–987.
83. Colla E., Coune P., Liu Y., Pletnikova O., Troncoso J.C., Iwatsubo T., Schneider B.L., Lee M.K. (2012) Endoplasmic reticulum stress is important for the manifestations of α -synucleinopathy *in vivo*. *J. Neurosci.* **32**, 3306–3320.
84. Ilieva E.V., Ayala V., Jove M., Dalfo E., Cacabelos D., Povedano M., Bellmunt M.J., Ferrer I., Pamplona R., Portero-Otin M. (2007) Oxidative and endoplasmic reticulum stress interplay in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* **130**, 3111–3123.
85. Sasaki S. (2010) Endoplasmic reticulum stress in motor neurons of the spinal cord in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **69**, 346–355.
86. Ito Y., Yamada M., Tanaka H., Aida K., Tsuruma K., Shimazawa M., Hozumi I., Inuzuka T., Takahashi H., Hara H. (2009) Involvement of CHOP, an ER-stress apoptotic mediator, in both human sporadic ALS and ALS model mice. *Neurobiol. Dis.* **36**, 470–476.
87. Prell T., Stubendorff B., Le T.T., Gaur N., Tadic V., Rodiger A., Witte O.W., Grosskreutz J. (2019) Reaction to endoplasmic reticulum stress via ATF6 in amyotrophic lateral sclerosis deteriorates with aging. *Front. Aging Neurosci.* **11**, 5.
88. Atkin J.D., Farg M.A., Walker A.K., McLean C., Tomas D., Horne M.K. (2008) Endoplasmic reticulum stress and induction of the unfolded protein response in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **30**, 400–407.
89. Ng S.Y., Soh B.S., Rodriguez-Muela N., Hendrickson D.G., Price F., Rinn J.L., Rubin L.L. (2015) Genome-wide RNA-Seq of human motor neurons implicates selective ER stress activation in spinal muscular atrophy. *Cell Stem Cell.* **17**, 569–584.
90. Rozas P., Bargsted L., Martinez F., Hetz C., Medina D.B. (2017) The ER proteostasis network in ALS: determining the differential motoneuron vulnerability. *Neurosci. Lett.* **636**, 9–15.
91. Yang Q., Guo Z.B. (2016) Polymorphisms in protein disulfide isomerase are associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the Chinese Han population. *Int. J. Neurosci.* **126**, 607–611.
92. Gonzalez-Perez P., Woehlbier U., Chian R.J., Sapp P., Rouleau G.A., Leblond C.S., Daoud H., Dion P.A., Landers J.E., Hetz C., Brown R.H. (2015) Identification of rare protein disulfide isomerase gene variants in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Gene.* **566**, 158–165.
93. Puri B.K., Morris G. (2018) Potential therapeutic interventions based on the role of the endoplasmic reticulum stress response in progressive neurodegenerative diseases. *Neural. Regen. Res.* **13**, 1887–1889.
94. Ghemrawi R., Khair M. (2020) Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 6127.
95. Kukharsky M.S., Skvortsova V.I., Bachurin S.O., Buchman V.L. (2021) In a search for efficient treatment for amyotrophic lateral sclerosis: old drugs for new approaches. *Med. Res. Rev.* **41**, 2804–2822.
96. Nardo G., Pozzi S., Pignataro M., Lauranzano E., Spano G., Garbelli S., Mantovani S., Marinou K., Pappetti L., Monteforte M., Torri V., Paris L., Bazzoni G., Lunetta C., Corbo M., Mora G., Bendotti C., Bonetto V. (2011) Amyotrophic lateral sclerosis multiprotein biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One.* **6**, e25545.
97. Webster C.P., Smith E.F., Shaw P.J., De Vos K.J. (2017) Protein homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: therapeutic opportunities? *Front. Mol. Neurosci.* **10**, 123.
98. Saxena S., Cabuy E., Caroni P. (2009) A role for motoneuron subtype-selective ER stress in disease manifestations of FALS mice. *Nat. Neurosci.* **12**, 627–636.
99. Wang L., Popko B., Roos R.P. (2011) The unfolded protein response in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* **20**, 1008–1015.
100. Matus S., Lopez E., Valenzuela V., Nassif M., Hetz C. (2013) Functional contribution of the transcription factor ATF4 to the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* **8**, e66672.
101. Valenzuela V., Collyer E., Armentano D., Parsons G.B., Court F.A., Hetz C. (2012) Activation of the unfolded

- protein response enhances motor recovery after spinal cord injury. *Cell Death Dis.* **3**, e272.
102. Ohri S.S., Hetman M., Whittemore S.R. (2013) Restoring endoplasmic reticulum homeostasis improves functional recovery after spinal cord injury. *Neurobiol. Dis.* **58**, 29–37.
 103. Lin W., Kemper A., Dupree J.L., Harding H.P., Ron D., Popko B. (2006) Interferon- γ inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress. *Brain.* **129**, 1306–1318.
 104. Lin W., Kunkler P.E., Harding H.P., Ron D., Kraig R.P., Popko B. (2008) Enhanced integrated stress response promotes myelinating oligodendrocyte survival in response to interferon- γ . *Am. J. Pathol.* **173**, 1508–1517.
 105. Lin W., Bailey S.L., Ho H., Harding H.P., Ron D., Miller S.D., Popko B. (2007) The integrated stress response prevents demyelination by protecting oligodendrocytes against immune-mediated damage. *J. Clin. Invest.* **117**, 448–456.
 106. Lin W., Lin Y., Li J., Fenstermaker A.G., Way S.W., Clayton B., Jamison S., Harding H.P., Ron D., Popko B. (2013) Oligodendrocyte-specific activation of PERK signaling protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neurosci.* **33**, 5980–5991.
 107. Moreno J.A., Radford H., Peretti D., Steinert J.R., Verity N., Martin M.G., Halliday M., Morgan J., Dinsdale D., Ortori C.A., Barrett D.A., Tsaytler P., Bertolotti A., Willis A.E., Bushell M., Mallucci G.R. (2012) Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration. *Nature.* **485**, 507–511.
 108. Ma T., Trinh M.A., Wexler A.J., Bourbon C., Gatti E., Pierre P., Cavener D.R., Klann E. (2013) Suppression of eIF2 α kinases alleviates Alzheimer's disease-related plasticity and memory deficits. *Nat. Neurosci.* **16**, 1299–1305.
 109. Moreno J.A., Halliday M., Molloy C., Radford H., Verity N., Axten J.M., Ortori C.A., Willis A.E., Fischer P.M., Barrett D.A., Mallucci G.R. (2013) Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice. *Sci. Transl. Med.* **5**, 206ra138.
 110. Vidal R.L., Figueroa A., Court F.A., Thielen P., Molina C., Wirth C., Caballero B., Kiffin R., Segura-Aguilar J., Cuervo A.M., Glimcher L.H., Hetz C. (2012) Targeting the UPR transcription factor XBP1 protects against Huntington's disease through the regulation of FoxO1 and autophagy. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 2245–2262.
 111. Silva R.M., Ries V., Oo T.F., Yarygina O., Jackson-Lewis V., Ryu E.J., Lu P.D., Marciniak S.J., Ron D., Przedborski S., Kholodilov N., Greene L.A., Burke R.E. (2005) CHOP/GADD153 is a mediator of apoptotic death in substantia nigra dopamine neurons in an *in vivo* neurotoxin model of parkinsonism. *J. Neurochem.* **95**, 974–986.
 112. Wang Z., Zhang C., Hong Z., Chen H., Chen W., Chen G. (2013) C/EBP homologous protein (CHOP) mediates neuronal apoptosis in rats with spinal cord injury. *Exp. Ther. Med.* **5**, 107–111.
 113. Ohri S.S., Maddie M.A., Zhao Y., Qiu M.S., Hetman M., Whittemore S.R. (2011) Attenuating the endoplasmic reticulum stress response improves functional recovery after spinal cord injury. *Glia.* **59**, 1489–1502.
 114. Hu Y., Park K.K., Yang L., Wei X., Yang Q., Cho K.S., Thielen P., Lee A.H., Cartoni R., Glimcher L.H., Chen D.F., He Z. (2012) Differential effects of unfolded protein response pathways on axon injury-induced death of retinal ganglion cells. *Neuron.* **73**, 445–452.
 115. Pennuto M., Tinelli E., Malaguti M., Del Carro U., D'Antonio M., Ron D., Quattrini A., Feltri M.L., Wrabetz L. (2008) Ablation of the UPR-mediator CHOP restores motor function and reduces demyelination in Charcot-Marie-Tooth 1B mice. *Neuron.* **57**, 393–405.
 116. Sado M., Yamasaki Y., Iwanaga T., Onaka Y., Ibuki T., Nishihara S., Mizuguchi H., Momota H., Kishibuchi R., Hashimoto T., Wada D., Kitagawa H., Watanabe T.K. (2009) Protective effect against Parkinson's disease-related insults through the activation of XBP1. *Brain Res.* **1257**, 16–24.
 117. Zuleta A., Vidal R.L., Armentano D., Parsons G., Hetz C. (2012) AAV-mediated delivery of the transcription factor XBP1s into the striatum reduces mutant Huntingtin aggregation in a mouse model of Huntington's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **420**, 558–563.
 118. Hetz C., Thielen P., Matus S., Nassif M., Court F., Kiffin R., Martinez G., Cuervo A.M., Brown R.H., Glimcher L.H. (2009) XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Genes Dev.* **23**, 2294–2306.
 119. Hetz C., Lee A.H., Gonzalez-Romero D., Thielen P., Castilla J., Soto C., Glimcher L.H. (2008) Unfolded protein response transcription factor XBP-1 does not influence prion replication or pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**, 757–762.
 120. Hashida K., Kitao Y., Sudo H., Awa Y., Maeda S., Mori K., Takahashi R., Iinuma M., Hori O. (2012) ATF6 α promotes astroglial activation and neuronal survival in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One.* **7**, e47950.
 121. Egawa N., Yamamoto K., Inoue H., Hikawa R., Nishi K., Mori K., Takahashi R. (2011) The endoplasmic reticulum stress sensor, ATF6 α , protects against neurotoxin-induced dopaminergic neuronal death. *J. Biol. Chem.* **286**, 7947–7957.
 122. Naranjo J.R., Zhang H., Villar D., Gonzalez P., Dopazo X.M., Moron-Oset J., Higuera E., Oliveros J.C., Arrabal M.D., Prieto A., Cercos P., Gonzalez T., De la Cruz A., Casado-Vela J., Rabano A., Valenzuela C., Gutierrez-Rodriguez M., Li J.Y., Mellstrom B. (2016) Activating transcription factor 6 derepression mediates neuroprotection in Huntington disease. *J. Clin. Invest.* **126**, 627–638.
 123. Lopez-Hurtado A., Burgos D.F., Gonzalez P., Dopazo X.M., Gonzalez V., Rabano A., Mellstrom B., Naranjo J.R. (2018) Inhibition of DREAM-ATF6 interaction delays onset of cognition deficit in a mouse model of Huntington's disease. *Mol. Brain.* **11**, 13.
 124. Yu Z., Sheng H., Liu S., Zhao S., Glembotski C.C., Warner D.S., Paschen W., Yang W. (2017) Activation

- of the ATF6 branch of the unfolded protein response in neurons improves stroke outcome. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **37**, 1069–1079.
125. Jiang H.Q., Ren M., Jiang H.Z., Wang J., Zhang J., Yin X., Wang S.Y., Qi Y., Wang X.D., Feng H.L. (2014) Guanabenz delays the onset of disease symptoms, extends lifespan, improves motor performance and attenuates motor neuron loss in the SOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience.* **277**, 132–138.
126. Vieira F.G., Ping Q., Moreno A.J., Kidd J.D., Thompson K., Jiang B., Lincecum J.M., Wang M.Z., De Zutter G.S., Tassinari V.R., Levine B., Hatzipetros T., Gill A., Perrin S. (2015) Guanabenz treatment accelerates disease in a mutant SOD1 mouse model of ALS. *PLoS One.* **10**, e0135570.
127. Coppola-Segovia V., Cavarsan C., Maia F.G., Ferraz A.C., Nakao L.S., Lima M.M., Zanata S.M. (2016) ER stress induced by tunicamycin triggers α -synuclein oligomerization, dopaminergic neurons death and locomotor impairment: a new model of Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* **54**, 5798–5806.
128. Braak H., Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* **82**, 239–259.
129. Brettschneider J., Del Tredici K., Lee V.M., Trojanowski J.Q. (2015) Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat. Rev. Neurosci.* **16**, 109–120.
130. Vogel J.W., Iturria-Medina Y., Strandberg O.T., Smith R., Levitis E., Evans A.C., Hansson O., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Swedish BioFinder Study (2020) Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* **11**, 2612.
131. Henderson M.X., Cornblath E.J., Darwich A., Zhang B., Brown H., Gathagan R.J., Sandler R.M., Bassett D.S., Trojanowski J.Q., Lee V.M.Y. (2019) Spread of α -synuclein pathology through the brain connectome is modulated by selective vulnerability and predicted by network analysis. *Nat. Neurosci.* **22**, 1248–1257.
132. Jucker M., Walker L.C. (2013) Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature.* **501**, 45–51.
133. Martinez G., Duran-Aniotz C., Cabral-Miranda F., Vivar J.P., Hetz C. (2017) Endoplasmic reticulum proteostasis impairment in aging. *Aging Cell.* **16**, 615–623.

PROTEIN HOMEOSTASIS DYSREGULATION IN PATHOGENESIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

M. S. Kukharsky^{1, 2, *}, M. W. Everett¹, O. A. Lytkina², M. A. Raspopova², E. A. Kovrazhkina³, R. K. Ovchinnikov^{1, 2}, A. I. Antohin¹, and A. A. Moskovtsev^{1, 4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997 Russia

²Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow Region, 142432 Russia

³Federal Centre for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, 117997 Russia

⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, 125315 Russia

*e-mail: kukharskym@gmail.com

The formation and accumulation of unfolded, misfolded, or damaged cellular proteins leads to development of endoplasmic reticulum stress (ER stress). A series of protective reactions is initiated in response to ER stress. These reactions are aimed at restoring the balance between protein synthesis and degradation, which is key to maintaining protein homeostasis (proteostasis). The main protective mechanisms are the attenuation of protein synthesis, increase of chaperone levels, and activation of protein degradation systems. Insufficiency or malfunction of these mechanisms induce apoptosis. Proteostasis dysregulation accompanied by protein aggregation and subsequent cell death in specific regions of the nervous system is a common pathogenetic hallmark of most neurodegenerative diseases. We discuss targeted regulation of the ER stress signaling pathways as a potential therapeutic strategy that can slow or even halt the disease progression.

Keywords: ER stress, protein aggregation, proteostasis, neurodegenerative diseases