УДК 576.36; 576.32.36

ФЕНОМЕН ФРАГМЕНТАЦИИ АППАРАТА ГОЛЬДЖИ: ПОЧЕМУ СТРУКТУРА ЭТОЙ ОРГАНЕЛЛЫ ТАК ВАЖНА?

Обзор

© 2019 А. Петросян^{1,2,3}

 ¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA; E-mail: apetrosyan@unmc.edu
 ² The Nebraska Center for Integrated Biomolecular Communication, Lincoln, NE, USA
 ³ The Fred and Pamela Buffett Cancer Center, Omaha, NE, USA

> Поступила в редакцию 26.05.2019 После доработки 10.07.2019 Принята к публикации 16.08.2019

Аппарат Гольджи является динамичной органеллой, которая расположена в перинуклеарной области и играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза. В то время как посттрансляционная модификация белков обеспечивается резидентными ферментами Гольджи (гликозилтрансферазы, гликозидазы и киназы), лентообразная структура Гольджи и его способность образовывать стопку дискообразных цистерн во многом определяются матриксными белками гольджинами. Среди них джиантин, GM130 и GRASP65 являются уникальными, поскольку формируют тройной комплекс, обеспечивающий стыковку на поверхности Гольджи везикул, движущихся из эндоплазматического ретикулума (ЭР). Гольджи подвергается структурной дезорганизации при ряде патологий, которые объединяет нарушение транспортного сообщения между ЭР и Гольджи: рак, различные неврологические заболевания, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона и эпилепсию, алкогольные заболевания печени, ишемический стресс и вирусные инфекции. Гольджи также дезорганизуется во время митоза и апоптоза. В данном обзоре мы анализируем результаты работ, которые демонстрируют, что фрагментация Гольджи приводит не только к избирательной потере резидентных ферментов, но также и к переходу некоторых белков из цитоплазмы в Гольджи. Мы предлагаем новую концепцию, постулирующую, что стрессы ЭР и Гольджи разрушают стыковочный сайт джиантина, но не оказывают существенного влияния на комплекс GM130-GRASP65, тем самым вызывая переход джиантин-зависимых ферментов из Гольджи в цитоплазму. Это приводит к значительным изменениям в постсинтетической модификации белков: отныне процессинг карго во многом определяется вкладом GM130-GRASP65-зависимых ферментов, которые остаются в Гольджи, несмотря на его дезорганизацию. Немалую роль играют и «гостевые» ферменты, которых в норме нет в Гольджи, но из-за отсутствия джиантина они оказываются способны к стыковке на мембранах Гольджи. Индуцированное нарушение цитоскелета также вызывает фрагментацию Гольджи, но не приводит ни к нарушению структуры гольджинов, ни к блокировке внутриклеточной транспортировки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфология Гольджи, гольджины, джиантин, GM130, GRASP65, резидентные энзимы Гольджи, ЭР-стресс.

DOI: 10.1134/S032097251912008X

За последние три десятилетия структура и функции аппарата Гольджи стали объектом пристального внимания в биомедицинских исследованиях. Гольджи — это центральная сортировочная и транспортная станция, отвечающая за посттрансляционную модификацию молекул карго, которая обеспечивается резидентными ферментами Гольджи: различными представителями семейств гликозилтрансфераз, гликозидаз и киназ. В нормальных физиологических условиях Гольджи расположен в околоядерной области и образует витиеватую лентообразную структуру, состоящую из стопок нескольких цистерн и связанных с ними везикул. В Гольджи выделяют четыре отдела: прилежащую к эндоплазматическому ретикулуму (ЭР) сеть цис-Гольджи, именуемую также пре-Гольджи, затем непосредственно цис-отдел, срединный (медиальный) Гольджи, завершающийся самыми отдаленными от ядра цистернами *транс*-Гольджи и мембранами его сети. Впоследствии стало ясно, что помимо обработки белков Гольджи также участвует в различных интегрированных кле-

Принятые сокращения: ЭР – эндоплазматический ретикулум; ЭР-стресс – стресс эндоплазматического ретикулума; СОРІ – коатомерный белковый комплекс; БФА – брефелдин А.

точных процессах, таких как митоз, апоптоз, стресс, аутофагия и канцерогенез [1-5]. Многие из этих внутриклеточных явлений ассоциируются с перестройкой морфологии Гольджи – от ее умеренного расширения до существенного раскрытия и фрагментации. Например, как мы описали ранее [6], обработка этанолом клеток VA-13 (клетки HepG2, экспрессирующие алкогольдегидрогеназу) приводит к расширению мембран Гольджи уже после первых 24 ч, а по истечении 72 ч эта органелла принимает фрагментированный фенотип (рис. 1). Определение степени фрагментации Гольджи основано на расчетах, которые мы использовали как ранее [7], так и в данном обзоре для анализа результатов, представленных другими лабораториями. Вкратце, клетку разделяют на три овальные области: ядерную (А), околоядерную (перинуклеарную, В) и цитоплазматическую (С). За цитоплазматическую область принимается две трети той части клетки, которая остается после вычитания ядерной области (2/3 (B + C)), в то время как одна треть этой суммы (1/3 (В + С)) обозначается как перинуклеарная область, где и располагается Гольджи. Таким образом, мы считаем Гольджи фрагментированным, если его отделившиеся мембраны обнаружены за пределами перинуклеарной области. Подобный тип дезорганизации некоторые авторы называют периферической фрагментацией Гольджи, в отличие от ее центральной формы, при которой стопки цистерн Гольджи теряют свою складчатость. но все же располагаются в пределах околоядерного пространства [8, 9]. В данном обзоре мы преимущественно освещаем многочисленные свидетельства атипического расположения цитоплазматических и резидентных белков Гольджи, вызванного периферической фрагментацией Гольджи.

ГОЛЬДЖИНЫ: БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО «ПОДМОСТКИ» ГОЛЬДЖИ

Матриксные белки Гольджи, называемые гольджинами, формируют морфологические «подмостки» этой органеллы, тем самым поддерживая ее архитектуру. Большинство этих белков образуют димеры, чьи структурные мотивы представлены спиральными катушками, в которых альфа-спирали намотаны вместе, как пряди веревок. Они прикрепляются к мембранам Гольджи через свои С-концевые домены, а *N*-концевые остатки могут простираться внутрь цитоплазмы до 400 нм [10]. Функция гольджинов координируется с помощью белков семейства GRASP (Golgi reassembly stacking proteins), отвечающих за связь цистерн в стопках Гольджи [11]. Среди гольджинов и GRASP наиболее изученными являются джиантин, GM130 и GRASP65. Джиантин – это димерный гольджин с наибольшим молекулярным весом (376 кДа), чей *N*-концевой цитоплазматический домен (≥ 350 кДа) занимает почти весь объем белка [12]. Джиантин распределен на всем протяжении цистерн Гольджи, однако преимущественно расположен в его срединных отделах [13, 14]. GM130 - это расположенный в



Компактный

Расширенный

Фрагментированный

Рис. 1. Степень изменений морфологии комплекса Гольджи в клетках VA-13 — компактная структура в контрольных клетках принимает форму расширенной и фрагментированной после 24- и 72-часовой обработки 35 мМ этанолом соответственно. Обращает на себя внимание то, что расширенный Гольджи, в отличие от фрагментированного, по-прежнему сохраняет связанность своих мембран.

 \vec{C} цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/



Рис. 2. Дифференциальные механизмы доставки ферментов на поверхность мембран Гольджи. *а* – При обычных условиях комплекс Гольджи имеет компактную лентовидную структуру, и димеры джиантина, GM130 и GRASP65 формируют тройной комплекс, который отвечает за стыковку различных везикул, несущих к Гольджи резидентные белки (круг № 1 – джиантин-зависимые, круг № 2 – GM130-зависимые). Круг № 3 представляет группу цитоплазматических белков, у которых GM130-специфические сайты недоступны в силу того, что они, возможно, вовлечены во взаимодействие с джиантином (звездочка). Соответственно, эти белки в норме не могут достичь Гольджи; δ – в фрагментированных мембранах Гольджи джиантин преимущественно представлен в мономерной форме, и связь джиантин–GM130 нарушена, что высвобождает стыковочный сайт GM130 для белков из группы № 3. Обращает на себя внимание то, что при этом стыковка джиантин-зависимых белков прерывается (круг № 1), в то время как доставка к Гольджи GM130-зависимых ферментов остается неизменной (круг № 2).

С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/

цис-Гольджи димерный белок, чей С-концевой домен связан с мембранами Гольджи главным образом посредством взаимодействия С GRASP65 [15, 16] (рис. 2, *a*). И гольджины, и белки GRASP тесно связаны с точностью процессов гликозилирования в Гольджи [16-20], однако детали молекулярных механизмов этой регуляции по-прежнему остаются неизвестны. Ключом к разгадке могут послужить данные различных лабораторий, недвусмысленно указывающие на то, что гольджины служат стыковочным сайтом для множества везикул, направляющихся из ЭР в Гольджи [21–24]. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что транспортировка резидентных белков Гольджи к местам постоянной локализации также напрямую зависит от их кооперации с гольджина-

БИОХИМИЯ том 84 вып. 12 2019

ми. Эта концепция стала набирать обороты после ранних наблюдений, полученных в лаборатории Грэхема Уоррена [25], указывавших на то, что матрикс с остатками цистерн Гольджи, выделенными из печени крыс, содержал ферменты α-маннозидазу II (Man-II) и маннозил-(α-1,3)-гликопротеин-β-1,2-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу (MGAT1), которые, однако, покидали мембраны Гольджи после обработки NaCl в низкой концентрации. Вымывание соли восстанавливало связывание этих ферментов с мембранами, но этого невозможно было достичь в присутствии протеиназы К. Данные результаты свидетельствуют о том, что белковые комплексы, расположенные между цистернами Гольджи, являются своеобразными мишенями для ферментов Гольджи.

ДЖИАНТИН И GM130-GRASP65: ВМЕСТЕ ИЛИ ВРОЗЬ?

Несмотря на очевидную важность гольджинов для архитектуры Гольджи, индивидуальное замолкание их генов не приводит к визуальным различиям в локализации этой органеллы. Действительно, деплеция белков *цис*-Гольджи (GPP130, GRASP65, GM130 или гольджин-160 [16, 18, 26, 27]), срединного Гольджи (гольджин-84 и джиантин [16, 28]) и транс-Гольджи (гольджин-97, p230, GCC185 или TMF [29-32]) может вызвать нарушение укладки стопок цистерн и центральную фрагментацию Гольджи, однако не оказывает влияния на перинуклеарное расположение Гольджи. Тот же феномен обнаружен и у с нокаутом генов, кодирующих мышей GRASP65 или джиантин: околоядерная локализация Гольджи не нарушена, и существенные изменения в развитии этих животных не выявлены [33, 34]. Наиболее вероятным объяснением этого феномена является взаимозаменяемость гольджинов, когда отсутствие одного матриксного белка Гольджи может быть скомпенсировано сверхэкспрессией другого. Например, нокдаун гена, кодирующего GRASP65, индуцирует увеличение уровня GM130 и джиантина [16]. В то же время в клетках, испытывающих дефицит GRASP65, расположение GM130 в Гольджи остается неизменным, поскольку GM130 может быть притянут к мембране Гольджи посредством связи с джиантином [16]. Примечательно, что в клетках прогрессивного рака простаты Гольджи подвергается фрагментации, что ассоциируется с уменьшением уровня джиантина и потерей его димерной формы [20] (рис. 2, б). Неудивительно, что в этих клетках деплеция GRASP65 вызывает снижение как общего уровня GM130, так и его присутствия в Гольджи [20], поскольку резервный джиантинопосредованный механизм связи GM130 с мембранами Гольджи нарушен.

Очевидно, что поляризация Гольджи во многом предопределяется клеточным цитоскелетом [35]. Действительно, обработка клеток цитохалазином D, дестабилизатором актина [36], или нокодазолом [37], деполимеризатором микротрубочек, может привести к масштабной фрагментации Гольджи. Однако одновременная потеря функции нескольких гольджинов сама по себе может также существенно нарушить структуру Гольджи. К примеру, во время апоптоза Гольджи претерпевает дезорганизацию, но деградация сразу нескольких гольджинов и GRASP65, опосредованная каспазами, предшествует каким-либо видимым изменениям в структуре как актинового, так и тубулинового цитоскелета [38–41]. В наших наблюдениях [42] кодеплеции джиантина и GM130 было достаточно для индукции периферической фрагментации Гольджи.

Ранее в научном сообществе был принят постулат: кооперация джиантина с GM130 происходит посредством их общего взаимодействия с везикулярным стыковочным белком p115; предполагалось, что подобный белковый «триумвират» отвечает за внутриклеточный трафик везикулярного коатомерного белкового комплекса I (COPI) [43]. Однако эта модель не в состоянии объяснить транспортировку СОРІ между цистернами срединного и транс-Гольджи, поскольку, в отличие от джиантина, распределение комплекса GM130-GRASP65 ограничивается сугубо пределами цис-Гольджи [44]. Это наводит на мысль, что джиантин способен включаться в трафик внутри Гольджи независимо от GM130–GRASP65. Действительно, дальнейшие исследования показали, что реакция джиантина на нарушения различных внутриклеточных процессов отличается от GM130 и GRASP65. Известно, что дисфункция ферментов ГТФаз, вовлеченных в трафик от ЭР до Гольджи и внутри Гольджи, приводит к ЭР-стрессу, потере Гольджи своей целостности и коллапсу его мембран в цистерны ЭР [45]. К примеру, в клетках с индуцированной сверхэкспрессией мутированного Sarlp (H79G), ограниченного в своей ГТФазной активности, большинство матриксных белков Гольджи, включая гольджин-45, GRASP55 и джиантин, перемещается в ЭР. Однако GM130 и GRASP65 почти полностью остаются в точечных цитоплазматических структурах, называемых остатками Гольджи [46, 47]. Такой же эффект наблюдается в клетках после обработки различными ингибиторами ARF1, брефелдином А (БФА) и AMF-26, а также ингибитором GBF1 (специфичный фактор нуклеотидного обмена гуанозина) гольджицидом А [45]. В клетках, обработанных БФА, наблюдается также слияние мембран Гольджи с цистернами ЭР [48]. Однако одновременная обработка клеток БФА и 50 мкМ Н-89, ингибитора протеинкиназ, приводит к несколько иному результату: вместо коллапса мембраны Гольджи образуют тубулярные структуры, направленные навстречу ЭР, в которых GM130-, GRASP65-, GRASP55- и p115-позитивные элементы оказываются отделены от джиантин-содержащих трубочек [49]. Любопытно, что деплеция GM130 приводит к разрыву ассоциации GRASP65 с мембранами Гольджи и снижению его экспрессии, однако не оказывает влияния на локализацию джиантина в Гольджи и не блокирует транспортировку карго через цистерны [16, 18, 50]. Наконец, в нашей лабора-



Рис. 3. Последовательность аминокислот в цитоплазматическом домене резидентных ферментов Гольджи. Жирным подчеркиванием выделены дипептидные основные мотивы в джиантин-зависимых энзимах и гидрофобные участки в GM130-зависимых ферментах

тории было показано, что специфические везикулярные комплексы, несущие к Гольджи его резидентные энзимы, являются СОРІ- и СОРІІнезависимыми и используют два различных стыковочных сайта: джиантин и комплекс GM130–GRASP65 [16] (рис. 2).

резидентных Большинство ферментов Гольджи являются мембранными белками 2-го типа, имеющими короткий цитоплазматический хвост на *N*-конце, небольшую стержневую часть, трансмембранный домен и широкую каталитическую область, расположенную в просвете Гольджи [51]. Цитоплазматический хвост гликозилтрансфераз вовлечен почти в каждую ступень внутриклеточного трафика: выход из ЭР [52], стыковку на Гольджи [16], фиксацию на его мембранах [53-58] и рециркуляцию [59]. Различные лаборатории, включая нашу, наглядно продемонстрировали, что локализация целого ряда гликозилтрансфераз и гликозидаз в Гольджи напрямую зависит от джиантина [16, 20, 34, 60, 61]. Напротив, доставка других резидентных ферментов в Гольджи напрямую зависит от функции GM130-GRASP65 [16, 42, 62-65]. Мы провели скрининг известных джиантин-зависимых белков и обнаружили в их цитоплазматическом домене дипептидный основной мотив, представленный комбинациями лизина и аргинина: КК, RR или KR (рис. 3, левая панель, жирный шрифт и подчеркивание). Тем временем в *N*-концевой части GM130-GRASP65-зависимых ферментов четко просматриваются только различные комбинации гидрофобных мотивов (рис. 3, правая панель, жирный шрифт и подчеркивание). Лишь одно исключение было обнаружено в α-1,2-маннозидазе (Man-I), цитоплазматический домен которой включает в себя как строгий гидрофобный

БИОХИМИЯ том 84 вып. 12 2019

участок, так и один RR-мотив; однако в клетках, лишенных джиантина, Man-I существенно не меняет своей локализации в Гольджи [42]. Интересно, что для некоторых представителей семейства белков p24 стыковка на мембране Гольджи осуществляется через непосредственное взаимодействие их гидрофобного участка на *C*-конце как с GRASP65, так и с GRASP55 [66]. Этот пример наводит на мысль о том, что описанный феномен не ограничивается только ферментами гликозилирования в Гольджи и может иметь прикладное значение для других резидентных белков, расположенных в этой органелле.

АТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ, ИЛИ «ТУДА И ОБРАТНО»

Итак, гомеостаз Гольджи поддерживается тремя основными белками: джиантином, GM130 и GRASP65, и дисфункция любого из них неизбежно приводит к потере обычной локализации ключевых ферментов в Гольджи. В клетках печени, обработанных этанолом, джиантин лишается способности к димеризации; как следствие, MGAT1 теряет свою позицию в Гольджи и переходит в цитоплазму [42]. По той же причине отсутствия димера джиантина в клетках агрессивного рака простаты один из ключевых ферментов О-гликозилирования, 2-я стержневая N-ацетилглюкозаминилтрансфераза-L (C2GnT-L), была обнаружена не в своем привычном месте, срединном Гольджи, а в цитоплазме. Подобная транслокация приводит к кардинальному изменению цепочки О-гликозилирования, поскольку при отсутствии C2GnT-L в Гольджи в действие вступает конкурирующий с ней фермент β-галактозид-α-2,3-сиалотрансфераза-1 (ST3Gal1), которая использует GM130-GRASP65 в качестве стыковочного сайта Гольджи; как следствие, активность ST3Gal1 приводит к образованию прометастатических гликанов [20]. Более того, данные, полученные как in vitro, так и in vivo, указывают на то, что индуцированная этанолом фрагментация Гольджи сопровождается транслокацией антиметастатического фермента Гольджи, N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (MGAT3), в цитоплазму. Подобное перемещение приводит к активации альтернативного N-гликозилирования по пути, катализируемому проонкогенным ферментом Гольджи N-ацетилглюкозаминилтрансферазой V (MGAT5), которая остается в мембранах Гольджи, несмотря на их фрагментацию [67]. Множество недавних наблюдений описывают случаи перераспределения ферментов Гольджи в различные внутриклеточные структуры (см. ниже). Тем не менее детали этого феномена еще не до конца ясны, и стыковочные сайты для большого числа резидентных белков Гольджи попрежнему нуждаются в расшифровке. Вот лишь некоторые яркие примеры подобного изменения местоположения ключевых игроков посттрансляционной модификации белков. Нейтрализация рН в Гольджи приводит лишь к расширению его стопок, однако это уже влечет за собой перераспределение различных гликозилтрансфераз в ЭР [68, 69]. Синтаза дисиалоганглиозида 3 (GD3) конвертирует церамид в ганглиозид в Гольджи. Тем не менее этот фермент перемещается в митохондрии во время апоптоза, где он запускает их набухание, а также экспрессию цитохрома c, апоптоз-индуцирующего фактора и каспазы 9 [70]. Trip230, коактиватор рецептора тиреоидного гормона, в норме расположен в пределах мембран Гольджи, но во время деления клеток он переходит в ядро [71]. Напротив, некоторые ферменты движутся в обратном направлении, переходя с ЭР в Гольджи. CerS1, один из представителей энзимов, ответственных за синтез церамида de novo, является классическим резидентом ЭР, но он может переходить в фрагментированные мембраны Гольджи после стресса, вызванного воздействием ультрафиолетовых лучей или обработкой дитиотреитолом (DTT) [72].

Похожее поведение обнаружено и для киназ, расположенных в Гольджи. В клетках рака простаты после обработки этанолом фермент киназа гликогенсинтазы 3β (GSK3 β) переходит из Гольджи в цитоплазму [61], тем самым запуская фосфорилирование и нисходящую активацию деацетилазы гистонов 6 (HDAC6). Это, в свою очередь, приводит к трансактивации андрогенного рецептора (AR), драйвера пролиферации опухолевых клеток простаты. Аналогично, при нормальных физиологических условиях цАМФзависимая протеинкиназа (сАМР-dPK II) является резидентным ферментом Гольджи, но после стимуляции аденилатциклазы форсколином Гольджи расщепляется на фрагменты, а сАМРdPK II переходит в ядро. Любопытно, что вымывание форсколина восстанавливает компактную структуру Гольджи и возвращает фермент в эту органеллу [73]. Подобная зависимость от структуры Гольджи обнаружена и у SOK1, протеинкиназы из семейства киназ зародышевого центра. SOK1 размещен в Гольджи, где принимает участие в сигнальных цепочках, отвечающих за клеточную миграцию и поляризацию. В то же время SOK1 запускает апоптоз в клетках, подвергшихся химической аноксии, модели ишемии, характеризующейся обилием свободных радикалов, истощением запасов АТФ и структурной дезорганизацией Гольджи. Примечательно, что SOK1 при этом перемещается в ядро [74]. Обработка клеток рака толстого кишечника компонентом желчи, дезоксихолевой кислотой, разрушает компактность Гольджи, индуцируя переход протеинкиназы Сү (РКСү) из Гольджи в цитоплазму и уменьшая секрецию белков [75]. Внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 8 (ERK8) также находится в Гольджи, но под воздействием факторов роста сегрегируется от расширенных цистерн Гольджи [76]. В том же наблюдении авторы указывают, что деплеция фосфатидилинозитол-4-киназы (PI4KA) приводит к появлению отделенных мембран Гольджи на периферии клеток и переходу фермента Гольджи GalNAcтрансферазы в ЭР. Интерес вызывает также работа, демонстрирующая, что серин-треониновая протеинкиназа 16 (STK16) расположена в пределах Гольджи и регулирует динамику актиновых фибрилл, однако деплеция этого фермента или его ингибирование могут стать причиной серьезной дезорганизации Гольджи [77].

Таким образом, киназы способны напрямую вмешиваться во внутриклеточное позиционирование Гольджи и локализацию других белков, которые могут как терять свою локализацию в Гольджи, так и, наоборот, оказываются способны переходить из других внутриклеточных структур в Гольджи. Так, например, транслокация ву-субъединиц рецепторов G-белков от плазматической мембраны в Гольджи сопряжена с фрагментацией последнего, стимулируемого протеинкиназой D (PKD) [78]. В некоторых случаях потеря белком своего местоположения связана с фосфорилированием киназами. Так, в ответ на воздействие бутанолом Гольджи фрагментируется, а расположенный в *транс*-Гольджи βІІІ-спектрин переходит в цитоплазму после

фосфорилирования, катализируемого киназой с-Src [79, 80]. Похожий сценарий наблюдается и в клетках после окислительного стресса: дезорганизация Гольджи [1] и последующее фосфорилирование кальций-зависимого фосфолипидсвязывающего белка аннексина II, происходяшее при помощи Lyn, одного и представителей семейства Src киназ, приводит в конце концов к транслокации аннексина II из Гольджи в ЭР [81]. Сама по себе активация киназ класса Src оказывает ощутимое влияние на морфологию Гольджи, а их ингибирование в клетках рака поджелудочной железы способно трансформировать фрагментированный Гольджи этих клеток в более компактный [82]. Впрочем, некоторые киназы, напротив, появляются в Гольджи при обстоятельствах, которые нарушают гомеостаз Гольджи и целостность его мембран. Известно, что во время митоза Гольджи также фрагментируется, а циклин-зависимая киназа 1 (Cdk1–cyclin B) фосфорилирует GRASP65, который, в свою очередь, служит стыковочным сайтом для Plk1 (polo-подобная киназа 1) [83]. Однако GRASP65 может подвергаться альтернативному фосфорилированию посредством киназы ERK, что приводит к потере способности GRASP65 к олигомеризации, последующему нарушению организации стопок Гольджи и их разделению [84]. Любопытно, что появление активной киназы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (МЕК1) в Гольджи также совпадает с началом митотической фрагментации его мембран [85]. Обработка клеток эпителия сетчатки с помощью фактора активации тромбоцитов стимулирует переход протеинкиназы Са (РКСа) в Гольджи; однако такой эффект отсутствует, если те же клетки предварительно обработать БФА, вызвав коллапс мембран Гольджи [86]. Последний пример служит ярким свидетельством тому, что потеря компактности Гольджи и раскрытие его структуры, а не его диссолюция, как в случае с БФА, являются ключевыми факторами, предрасполагающими к появлению некоторых ферментов на поверхности его мембран.

РЕЗИДЕНТНЫЕ БЕЛКИ ГОЛЬДЖИ: ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ОНИ «ТЕНЕВЫМИ ЛИДЕРАМИ»?

Исходя из вышеуказанного, возникает естественный вопрос о том, каково же влияние резидентных ферментов Гольджи на его морфологию. Во многих случаях замолкание генов этих белков имеет не очень большое воздействие на архитектуру Гольджи. Например, всего 20 из известных 70 Rab-ГТФаз обнаружены в Гольджи

клеток человека [87], но, насколько нам известно, только Rab1, Rab6a, Rab18 и Rab41 необходимы для компактного и перинуклеарного Гольджи [20, 88, 89]. Тем не менее немалое количество публикаций указывает на то, что деплеция различных ассоциированных с Гольджи белков радикально меняет морфологию Гольджи, вызывая потерю им классической ленточной структуры и рассеивание его расщепленных мембран по всей клетке [90-92]. Однако эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку не каждый случай дезорганизации Гольджи, возникший после индивидуальной деплеции какого-либо его белка, может быть приписан непосредственному вкладу этого конкретного белка в поддержание архитектуры Гольджи. К примеру, нокдаун генов консервативных олигомерных белков Гольджи (COGs), Cog 2, 4, 6 или 8, нарушает целостность структуры Гольджи, но клетки, испытывающие дефицит СОG, способны к восстановлению компактной структуры Гольджи после вымывания БФА [93].

Во многих случаях блокировка генов, кодирующих белки Гольджи, приводит к застою трафика внутри Гольджи и значительной задержке выхода белков из Гольджи, что неизбежно замедляет транспортировку карго из ЭР в Гольджи. Как следствие, в клетках развиваются ЭР-стресс и реакция несвернутых белков (unfolded protein response, UPR) [94, 95]. В конечном итоге сублетальный ЭР-стресс неминуемо приводит к дезорганизации Гольджи, прежде всего из-за нарушений в доставке гольджинов в мембраны Гольджи и в их постсинтетической модификации [6, 96, 97]. В качестве альтернативы ЭР-стресс также может быть инициирован мутациями белков, что блокирует процесс их нормального созревания, включая пространственную укладку и сворачивание, и вызывает накопление этих белков в ЭР. Все это замедляет сообщение между ЭР и Гольджи и приводит вновь к фрагментированию Гольджи [98]. Например, деплеция MGAT1 не оказывает существенного влияния на внутриклеточную позицию Гольджи и морфологию [93]; но мутированный MGAT1, который не может покинуть пределы ЭР, вызывает его стресс, последующую фрагментацию Гольджи и перераспределение некоторых ферментов из Гольджи в цитоплазму, в т.ч. таких ключевых игроков N-гликозилирования, как Man-II и β-1,4-галактозилтрансфераза 1 (GalT) [99]. Резюмируя, можно заключить, что не существует ЭР-стресса без стресса Гольджи, и наоборот, нарушения транспорта внутри Гольджи неизменно приводят к задержке выхода карго из ЭР.

Таким образом, теперь можно постулировать, что именно стресс-индуцированная фраг-

ментация Гольджи является причиной потери этой органеллой части своих резидентных ферментов, что приводит к аномальному гликозилированию как N-, так и О-гликанов [4, 100]. Теперь становится понятно, почему ни нокодазол, ни цитохалазин D, несмотря на дестабилизацию микротрубочек или актиновых фибрилл и очевидную дезорганизацию Гольджи, не оказывают ощутимого влияния на процессы гликозилирования [7, 101, 102]. Действительно, в клетках, обработанных этими реагентами, транспорт внутри Гольджи не нарушен (см. обзор Mironov и Beznoussenko [8]). Но, как мы обнаружили ранее, в таких клетках джиантинзависимые ферменты, например, 2-я стержневая N-ацетилглюкозаминилтрансфераза Μ (C2GnT-M), по-прежнему располагаются в пределах Гольджи [7]. Этот факт позволяет предположить, что дестабилизация цитоскелета не нарушает трафика из ЭР в Гольджи, а значит, не препятствует доставке гольджинов в мембраны Гольджи и не нарушает их структуру. Примечательно, что Гольджи может подвергаться временной физиологической децентрализации, схожей с той, которая происходит после деполимеризации микротрубочек. В частности, это обнаружено во время дифференцировки миобластов в миотрубки и мышечные волокна [103, 104] или при доставке уроплакина к апикальной мембране поверхностного эпителия мочевого пузыря [104]. Но опять же, подобный тип перестройки структуры Гольджи не ассоциируется с повреждением его стыковочных сайтов, а скорее сопряжен с нарушением целостности микротрубочек и другого важного компонента цитоскелета клеток – промежуточных филаментов. С точностью до наоборот, БФА-индуцированный коллапс Гольджи и сопутствующий ЭРстресс [105] сопровождаются частичной деградацией большинства матриксных белков Гольджи, включая джиантин [106], мономеризацией джиантина (собственное наблюдение, работа готовится к печати), переходом резидентных белков Гольджи в ЭР и последующим аномальным гликозилированием [7, 8].

КОМПЛЕКС GM130-GRASP65 КАК «КРИЗИСНЫЙ МЕНЕДЖЕР»

Как было указано выше, при внутриклеточных стрессовых состояниях фрагменты Гольджи разбросаны по всему объему клетки, и множество гольджинов оказываются в непосредственной близости от мембран ЭР [22]. Некоторые из них даже могут быть обнаружены в пределах этих мембран, как, например, GRASP55 и джиантин, которые к тому же теряют свою димерную структуру; однако комплекс GM130-GRASP65 по-прежнему остается в мембранах Гольджи [6, 46, 47]. Более того, индуцированная этанолом фрагментация Гольджи сопровождается мономеризацией джиантина, но не оказывает существенного влияния на кооперацию между GM130 и GRASP65 [6, 61]. Исследования нашей лаборатории, недавно проведенные на клетках печени, показали, что именно джиантин, а не комплекс GM130-GRASP65, ответственен за посталкогольное воссоединение мембран Гольджи и восстановление его компактной и перинуклеарной структуры; последнее, кстати, является важнейшей предпосылкой для успешного процессинга секретируемых белков и их доставки на поверхность клетки [107]. Также недавно мы обнаружили киназу АКТ1 в расщепленных мембранах Гольджи раковых клеток простаты, обработанных этанолом, что, однако, невозможно было воспроизвести в тех же клетках, лишенных GM130 после деплеции его гена (работа готовится к печати). Логично предположить, что фрагментация Гольджи, отсутствие димерной формы джиантина и потеря кооперации между джиантином и GM130 могут стимулировать раскрытие новых GM130-специфических стыковочных сайтов, которые ранее были экранированы джиантином (рис. 2, δ).

Таким образом, мы предлагаем новую парадигму, постулирующую, что для клеток, испытывающих ЭР-стресс, GM130 является основным гольджином, работающим на притягивание к мембранам Гольджи везикул, несущих белки карго. Действительно, клетки, инфицированные вирусом коксаки ВЗ (CVB3), возбудителем миокардита, панкреатита и менингита у людей, демонстрируют дезорганизованный Гольджи и стойкий комплекс между CVB3 и GM130 [108]. Гольджи также подвергается фрагментации в кортикальных нейронах животных, впадающих в спячку, что ассоциируется с увеличением экспрессии GM130 [109]. Другой клинически важный пример зависимости функции Гольджи от GM130 обнаружен при раке. Строго говоря, сегодня мало у кого вызывает сомнение наличие связи между канцерогенезом и дезорганизацией структуры Гольджи: в различных раковых клеточных линиях и тканевых срезах опухолей Гольджи демонстрирует фрагментированный фенотип, что тесно сопряжено с перемещением различных энзимов из Гольджи в цитоплазму, аномальным гликозилированием и повышенным метастатическим потенциалом клеток [110-114]. Более того, у мышей в модели рака легких показано, что индуцированное падение активности GM130 приводит к снижению ангиогенеза и клеточной инвазии, а также стимулирует аутофагию, тем самым содействуя клеточной смерти [115]. В андроген-независимых клетках рака простаты, представляющих его агрессивную форму, Гольджи также подвержен фрагментированию, и активность GM130 напрямую связана с процессом синтеза прометастатических гликановых эпитопов [20]. Любопытно, что в этих клетках Гольджи, несмотря на дезорганизацию, по-прежнему сохраняет способность к удержанию стопок, что недвусмысленно намекает на то, что белки GRASP крайне важны для «онко-Гольджи». В самом деле, в отличие от андроген-зависимых клеток LNCaP раннего пассажа, клетки LNCaP позднего пассажа и клетки PC-3, представляющие андроген-независимый рак простаты, имеют не просто фрагментированный Гольджи, но и показывают снижение уровня димерного джиантина, что хорошо соотносится с данными, полученными ранее [20] (рис. 4, *a* и δ , верхняя панель). Любопытно, что уровень тетрамера GRASP65 был снижен в клетках LNCaP позднего пассажа и PC-3, а уровень димера GRASP65, напротив, был увеличен



Рис. 4. *а* – Микрофотографии 3D-реконструкций Гольджи в андроген-зависимых клетках раннего пассажа (с-28), андроген-независимых клетках Гольджи позднего пассажа (с-123) и клетках PC-3, полученные с помощью структурной иллюминационной микроскопии (SIM) высокого разрешения. Масштабный отрезок – 10 мкм; δ – вестерн-блоттинг лизатов клеток, представленных на фрагменте *a*, для идентификации джиантина и GRASP65; для нормализации уровня белка использовали β -актин. Олигомеризация GRASP65 и джиантина была подтверждена методом седиментационного анализа в градиенте сахарозы; *в* – количественное определение интенсивности полос, соответствующих мономеру, димеру и тетрамеру GRASP65, представленное в виде денситометрического отношения к β -актину. Расчет проведен в пределах одной и той же экспозиции, данные представлены в виде средних значений ± SD, полученных при расчетах от трех экспериментальных повторов; * *p* < 0,01; ** *p* < 0,001.

С цветным вариантом рис. 4 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/

(рис. 4, *б*, нижняя панель). Данные результаты свидетельствуют о том, что в этих клетках нарушена именно олигомеризация, а не димеризация GRASP65 (рис. 4, *б* и *в*). Точный механизм этих конформационных изменений нуждается в детализации, и будущие исследования в различных раковых клетках призваны ответить еще на один важный вопрос, какой вклад вносят GRASP55 и другие гольджины в поддержание фрагментированного фенотипа Гольджи.

«ПОРОЧНЫЙ КРУГ» ПОСТ-ЭР-СТРЕССОВОГО ТРАФИКА

Следующий важный вопрос касается влияния дезорганизации Гольджи на секрецию белков. Было обнаружено, что индивидуальный нокдаун генов, кодирующих белки GRASP (GRAS55 и GRASP65 по отдельности), или их совместная деплеция в состоянии привести к ускорению трафика белков и их доставки на поверхность клеток, даже если это сопряжено с дефектами их гликозилирования и сортировки [102]. Аналогично клетки, обработанные гольджицидом А, индуктором стресса Гольджи, демонстрируют преумножение трафика карго, несмотря на фрагментирование мембран Гольджи [45]. Еще один яркий пример — это протеиназы-драйверы метастаза опухолевых клеток, матриптаза и различные классы интегринов, повышенная секреция которых обнаружена при опухолях множества органов; Гольджи этих клеток также отличается интенсивной дезорганизацией [116, 117]. В дополнение показано, что тау-белки высвобождаются нейронами, тем самым внося вклад в развитие болезни Альцгеймера; оказалось, что подобное ускорение секреции тау-белков коррелирует с повышенной активностью нейронов и фрагментацией



Рис. 5. «Порочный круг» ЭР-стресса и дезорганизации Гольджи

Гольджи, которая происходит при непосредственном участии кальмодулинзависимой протеинкиназы (СаМК) [118]. Еще один удивительный факт — это секреция самих гольджинов на внешнюю поверхность клеток. Клетки гепатоцеллюлярного рака печени также демонстрируют расщепление структуры Гольджи [113], а в крови этих пациентов обнаруживается белок Гольджи 73 (GOLPH2, GP73) [119]. Любопытно, что уровень GP73 снижается после удаления опухоли, но вновь повышается после рецидива заболевания. Некоторые аутоимунные заболевания, в особенности синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и гепатит В, характеризуются секрецией различных аутоантигенов Гольджи в кровь [120]. К их числу относятся джиантин, р230, гольджин-160, GM130, p115, гольджин-97 и гольджин-67 (обзор Hong et al. [120]). Природа этого феномена не до конца ясна, и ее расшифровка необходима для того, чтобы выявить возможный вклад гольджинов во внеклеточные сигнальные механизмы.

Фрагментация Гольджи также наблюдается при других нейродегенеративных заболеваниях, которые, напротив, отличаются нарушением аксонального транспорта и агрегацией белков в клетках [121, 122]. Эти данные перекликаются с публикациями других лабораторий, демонстрирующих, что нарушение целостности Гольджи может замедлять внутриклеточный трафик [91]. Таким образом, можно предположить два альтернативных сценария транспортировки белков во время стресса: 1) некоторые белки быстро секретируются, обходя Гольджи и не пройдя полный этап своей постсинтетической модификации [123]; 2) трафик других карго через фрагментированные мембраны Гольджи ускоряется за счет тесных контактов между мембранами ЭР и Гольджи, что было бы невозможно в нормальных клетках в силу естественной сегрегации мембран этих органелл. С логической точки зрения второй вариант развития событий выглядит вполне целесообразно, поскольку слияние мембран ЭР и Гольджи может разгрузить внутриклеточный трафик агрегированных в ЭР белков. Однако стремительный транспорт от ЭР к Гольджи не гарантирует скорой последующей транспортировки и секреции этих белков. Безусловно, из-за отсутствия соответствующего созревания и процессинга некоторые белки, в особенности большие карго, такие как коллаген, застревают во фрагментированных мембранах Гольджи, тем самым еще более усугубляя ЭР-стресс по механизму обратной связи [6, 124, 125] (рис. 5). Подобная ситуация может быть описана шахматной терминологией «цугцванг»,

когда следующий ход игрока только осложняет его позицию, но пропустить этот ход он никак не может.

Таким образом, и выключение трафика от ЭР к Гольджи, и его ускорение могут быть восприняты лишь как временные адаптивные механизмы, поскольку непрекращающийся тяжелый ЭР-стресс неизбежно приводит к апоптотической гибели клеток [126]. Но оказывается, что это никак не относится к раковым клеткам, для которых ЭР-стресс и последующий UPR являются механизмами выживания [127]. И действительно, в наших предварительных исследованиях мы наблюдали тесные контакты между ЭР и Гольджи в клетках агрессивного рака простаты. Тем не менее остается тайной, каким образом раковым клеткам удается поддерживать ЭРстресс на сублетальном уровне. Возможно, ответ на этот вопрос придет с исследованиями антиапоптотических механизмов, связанных с фрагментацией Гольджи. Точно так же, несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов, управляющих дезорганизацией Гольджи [7, 20, 82, 128–130], изменение локализации белков во фрагментированных структурах Гольджи, а также трафик между отдельными мини-Гольджи по-прежнему требуют пристального внимания исследователей. Хотя мы далеки от мысли, что «все дороги ведут к Гольджи», тем не менее, мы уверены, что раскрытие парадигм Гольджи и разрешение сложности его разнообразных сигналов поможет открыть возможности для новых терапевтических подходов при многих серьезных патологиях.

Финансирование. Работы автора, цитируемые в данном обзоре, поддержаны грантами National Institute of Health (США): K01AA022979-05, P20-GM113126 и 1R01AA027242-01A1.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что данное исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Hicks, S.W., and Machamer, C.E. (2005) Golgi structure in stress sensing and apoptosis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1744**, 406–414.
- 2. Geng, J., and Klionsky, D.J. (2010) The Golgi as a potential membrane source for autophagy, *Autophagy*, **6**, 950–951.
- Micaroni, M., Stanley, A.C., Khromykh, T., Venturato, J., Wong, C.X., Lim, J.P., Marsh, B.J., Storrie, B., Gleeson, P.A., and Stow, J.L. (2013) Rab6a/a' are important Golgi regulators of pro-inflammatory TNF secretion in macrophages, *PLoS One*, 8, e57034.
- 4. Petrosyan, A. (2015) Onco-Golgi: is fragmentation a gate to cancer progression? *Biochem. Mol. Biol. J.*, **1**, 16.
- Petrosyan, A., and Cheng, P.W. (2014) Golgi fragmentation induced by heat shock or inhibition of heat shock proteins is mediated by non-muscle myosin IIA via its interaction with glycosyltransferases, *Cell Stress Chaperones*, 19, 241–254.
- Petrosyan, A., Cheng, P.W., Clemens, D.L., and Casey, C.A. (2015) Downregulation of the small GTPase SAR1A: a key event underlying alcohol-induced Golgi fragmentation in hepatocytes, *Sci. Rep.*, 5, 17127.
- Petrosyan, A., and Cheng, P.W. (2013) A non-enzymatic function of Golgi glycosyltransferases: mediation of Golgi fragmentation by interaction with non-muscle myosin IIA, *Glycobiology*, 23, 690–708.
- Mironov, A.A., and Beznoussenko, G.V. (2011) Molecular mechanisms responsible for formation of Golgi ribbon, *Histol. Histopathol.*, 26, 117–133.
- 9. Mironov, A.A., Sesorova, I.S., Seliverstova, E.V., and Beznoussenko, G.V. (2017) Different Golgi ultrastructure across species and tissues: implications under functional and pathological conditions, and an attempt at classification, *Tissue Cell*, **49**, 186–201.

- Munro, S. (2011) The golgin coiled-coil proteins of the Golgi apparatus, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 3, a005256.
- 11. Lin, C.Y., Madsen, M.L., Yarm, F.R., Jang, Y.J., Liu, X., and Erikson, R.L. (2000) Peripheral Golgi protein GRASP65 is a target of mitotic polo-like kinase (Plk) and Cdc2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 12589–12594.
- Linstedt, A.D., and Hauri, H.P. (1993) Giantin, a novel conserved Golgi membrane protein containing a cytoplasmic domain of at least 350 kDa, *Mol. Biol. Cell*, 4, 679–693.
- Martinez-Menarguez, J.A., Prekeris, R., Oorschot, V.M., Scheller, R., Slot, J.W., Geuze, H.J., and Klumperman, J. (2001) Peri-Golgi vesicles contain retrograde but not anterograde proteins consistent with the cisternal progression model of intra-Golgi transport, *J. Cell Biol.*, 155, 1213–1224.
- 14. Szul, T., and Sztul, E. (2011) COPII and COPI traffic at the ER-Golgi interface, *Physiology (Bethesda)*, 26, 348–364.
- 15. Nakamura, N., Lowe, M., Levine, T.P., Rabouille, C., and Warren, G. (1997) The vesicle docking protein p115 binds GM130, a *cis*-Golgi matrix protein, in a mitotically regulated manner, *Cell*, **89**, 445–455.
- Petrosyan, A., Ali, M.F., and Cheng, P.W. (2012) Glycosyltransferase-specific Golgi-targeting mechanisms, *J. Biol. Chem.*, 287, 37621–37627.
- Joshi, G., Chi, Y., Huang, Z., and Wang, Y. (2014) Aβinduced Golgi fragmentation in Alzheimer's disease enhances Aβ production, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E1230–E1239.
- Puthenveedu, M.A., Bachert, C., Puri, S., Lanni, F., and Linstedt, A.D. (2006) GM130 and GRASP65-dependent lateral cisternal fusion allows uniform Golgi-enzyme distribution, *Nat. Cell Biol.*, 8, 238–248.
- 6 БИОХИМИЯ том 84 вып. 12 2019

- 19. Jarvela, T., and Linstedt, A.D. (2014) Isoform-specific tethering links the Golgi ribbon to maintain compartmentalization, *Mol. Biol. Cell*, **25**, 133–144.
- Petrosyan, A., Holzapfel, M.S., Muirhead, D.E., and Cheng, P.W. (2014) Restoration of compact Golgi morphology in advanced prostate cancer enhances susceptibility to galectin-1-induced apoptosis by modifying mucin Oglycan synthesis, *Mol. Cancer Res.*, 12, 1704–1716.
- 21. Pfeffer, S.R. (2001) Constructing a Golgi complex, *J. Cell Biol.*, **155**, 873–875.
- 22. Ward, T.H., Polishchuk, R.S., Caplan, S., Hirschberg, K., and Lippincott-Schwartz, J. (2001) Maintenance of Golgi structure and function depends on the integrity of ER export, *J. Cell Biol.*, **155**, 557–570.
- Barr, F.A., and Short, B. (2003) Golgins in the structure and dynamics of the Golgi apparatus, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 15, 405–413.
- Appenzeller-Herzog, C., and Hauri, H.P. (2006) The ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC): in search of its identity and function, *J. Cell Sci.*, **119**, 2173–2183.
 Slusarewicz, P., Nilsson, T., Hui, N., Watson, R., and
- 25. Slusarewicz, P., Nilsson, T., Hui, N., Watson, R., and Warren, G. (1994) Isolation of a matrix that binds medial Golgi enzymes, *J. Cell Biol.*, **124**, 405–413.
- Hicks, S.W., Horn, T.A., McCaffery, J.M., Zuckerman, D.M., and Machamer, C.E. (2006) Golgin-160 promotes cell surface expression of the beta-1 adrenergic receptor, *Traffic*, 7, 1666–1677.
- Natarajan, R., and Linstedt, A.D. (2004) A cycling *cis*-Golgi protein mediates endosome-to-Golgi traffic, *Mol. Biol. Cell*, 15, 4798–4806.
- Sohda, M., Misumi, Y., Yamamoto, A., Nakamura, N., Ogata, S., Sakisaka, S., Hirose, S., Ikehara, Y., and Oda, K. (2010) Interaction of Golgin-84 with the COG complex mediates the intra-Golgi retrograde transport, *Traffic*, 11, 1552–1566.
- Lieu, Z.Z., Lock, J.G., Hammond, L.A., La Gruta, N.L., Stow, J.L., and Gleeson, P.A. (2008) A *trans*-Golgi network golgin is required for the regulated secretion of TNF in activated macrophages *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 3351–3356.
- Taneja, T.K., Ma, D., Kim, B.Y., and Welling, P.A. (2018) Golgin-97 targets ectopically expressed inward rectifying potassium channel, Kir2.1, to the *trans*-Golgi network in COS-7 cells, *Front. Physiol.*, 9, 1070.
- Reddy, J.V., Burguete, A.S., Sridevi, K., Ganley, I.G., Nottingham, R.M., and Pfeffer, S.R. (2006) A functional role for the GCC185 golgin in mannose 6-phosphate receptor recycling, *Mol. Biol. Cell*, **17**, 4353–4363.
- Yamane, J., Kubo, A., Nakayama, K., Yuba-Kubo, A., Katsuno, T., Tsukita, S., and Tsukita, S. (2007) Functional involvement of TMF/ARA160 in Rab6-dependent retrograde membrane traffic, *Exp. Cell Res.*, 313, 3472–3485.
- 33. Veenendaal, T., Jarvela, T., Grieve, A.G., van Es, J.H., Linstedt, A.D., and Rabouille, C. (2014) GRASP65 controls the *cis* Golgi integrity *in vivo*, *Biol. Open*, **3**, 431–443.
- Lan, Y., Zhang, N., Liu, H., Xu, J., and Jiang, R. (2016) Golgb1 regulates protein glycosylation and is crucial for mammalian palate development, *Development*, 143, 2344–2355.
- 35. Thyberg, J., and Moskalewski, S. (1999) Role of microtubules in the organization of the Golgi complex, *Exp. Cell Res.*, **246**, 263–279.
- May, J.A., Ratan, H., Glenn, J.R., Losche, W., Spangenberg, P., and Heptinstall, S. (1998) GPIIb-IIIa antagonists cause rapid disaggregation of platelets pretreated with cytochalasin D. Evidence that the stability of platelet aggregates depends on normal cytoskeletal assembly, *Platelets*, 9, 227–232.

- 37. Turner, J.R., and Tartakoff, A.M. (1989) The response of the Golgi complex to microtubule alterations: the roles of metabolic energy and membrane traffic in Golgi complex organization, *J. Cell Biol.*, **109**, 2081–2088.
- 38. Mukherjee, S., Chiu, R., Leung, S.M., and Shields, D. (2007) Fragmentation of the Golgi apparatus: an early apoptotic event independent of the cytoskeleton, *Traffic*, **8**, 369–378.
- Lowe, M., Lane, J.D., Woodman, P.G., and Allan, V.J. (2004) Caspase-mediated cleavage of syntaxin 5 and giantin accompanies inhibition of secretory traffic during apoptosis, *J. Cell Sci.*, **117**, 1139–1150.
- 40. Cheng, J.P., Betin, V.M., Weir, H., Shelmani, G.M., Moss, D.K., and Lane, J.D. (2010) Caspase cleavage of the Golgi stacking factor GRASP65 is required for Fas/CD95-mediated apoptosis, *Cell Death Dis.*, **1**, e82.
- Walker, A., Ward, C., Sheldrake, T.A., Dransfield, I., Rossi, A.G., Pryde, J.G., and Haslett, C. (2004) Golgi fragmentation during Fas-mediated apoptosis is associated with the rapid loss of GM130, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **316**, 6–11.
- Casey, C.A., Bhat, G., Holzapfel, M.S., and Petrosyan, A. (2016) Study of ethanol-induced Golgi disorganization reveals the potential mechanism of alcohol-impaired Nglycosylation, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 40, 2573–2590.
- Sonnichsen, B., Lowe, M., Levine, T., Jamsa, E., Dirac-Svejstrup, B., and Warren, G. (1998) A role for giantin in docking COPI vesicles to Golgi membranes, *J. Cell Biol.*, 140, 1013–1021.
- 44. Nakamura, N. (2010) Emerging new roles of GM130, a *cis*-Golgi matrix protein, in higher order cell functions, *J. Pharmacol. Sci.*, **112**, 255–264.
- 45. Ignashkova, T.I., Gendarme, M., Peschk, K., Eggenweiler, H.M., Lindemann, R.K., and Reiling, J.H. (2017) Cell survival and protein secretion associated with Golgi integrity in response to Golgi stress-inducing agents, *Traffic*, **18**, 530–544.
- 46. Yoshimura, S., Yamamoto, A., Misumi, Y., Sohda, M., Barr, F.A., Fujii, G., Shakoori, A., Ohno, H., Mihara, K., and Nakamura, N. (2004) Dynamics of Golgi matrix proteins after the blockage of ER to Golgi transport, *J. Biochem.*, **135**, 201–216.
- Biochem., 135, 201–216.
 47. Kim, J., Noh, S.H., Piao, H., Kim, D.H., Kim, K., Cha, J.S., Chung, W.Y., Cho, H.S., Kim, J.Y., and Lee, M.G. (2016) Monomerization and ER relocalization of GRASP is a requisite for unconventional secretion of CFTR, *Traffic*, 17, 733–753.
- Klausner, R.D., Donaldson, J.G., and Lippincott-Schwartz, J. (1992) Brefeldin A: insights into the control of membrane traffic and organelle structure, *J. Cell Biol.*, 116, 1071–1080.
- 49. Tenorio, M.J., Luchsinger, C., and Mardones, G.A. (2015) Protein kinase A activity is necessary for fission and fusion of Golgi to endoplasmic reticulum retrograde tubules, *PLoS One*, **10**, e0135260.
- 50. Kodani, A., and Sutterlin, C. (2008) The Golgi protein GM130 regulates centrosome morphology and function, *Mol. Biol. Cell*, **19**, 745–753.
- 51. Colley, K.J. (1997) Golgi localization of glycosyltransferases: more questions than answers, *Glycobiology*, **7**, 1–13.
- 52. Giraudo, C.G., and Maccioni, H.J. (2003) Endoplasmic reticulum export of glycosyltransferases depends on interaction of a cytoplasmic dibasic motif with Sar1, *Mol. Biol. Cell*, **14**, 3753–3766.
- 53. Osman, N., McKenzie, I.F., Mouhtouris, E., and Sandrin, M.S. (1996) Switching amino-terminal cytoplasmic domains of $\alpha(1,2)$ fucosyltransferase and $\alpha(1,3)$ galactosyltransferase alters the expression of H substance and Gal $\alpha(1,3)$ Gal, *J. Biol. Chem.*, **271**, 33105–33109.

- Quintero, C.A., Valdez-Taubas, J., Ferrari, M.L., Haedo, S.D., and Maccioni, H.J. (2008) Calsenilin and CALP interact with the cytoplasmic tail of UDP-Gal:GA2/GM2/GD2 β-1,3-galactosyltransferase, *Biochem. J.*, **412**, 19–26.
- 55. Wassler, M.J., Foote, C.I., Gelman, I.H., and Shur, B.D. (2001) Functional interaction between the SSeCKS scaffolding protein and the cytoplasmic domain of β1,4-galactosyltransferase, *J. Cell Sci.*, **114**, 2291–2300.
- Schmitz, K.R., Liu, J., Li, S., Setty, T.G., Wood, C.S., Burd, C.G., and Ferguson, K.M. (2008) Golgi localization of glycosyltransferases requires a Vps74p oligomer, *Dev. Cell*, 14, 523–534.
- Ali, M.F., Chachadi, V.B., Petrosyan, A., and Cheng, P.W. (2012) Golgi phosphoprotein 3 determines cell binding properties under dynamic flow by controlling Golgi localization of core 2 N-acetylglucosaminyltransferase 1, *J. Biol. Chem.*, 287, 39564–39577.
- Petrosyan, A., Ali, M.F., and Cheng, P.W. (2015) Keratin 1 plays a critical role in Golgi localization of core 2 N-acetylglucosaminyltransferase M via interaction with its cytoplasmic tail, J. Biol. Chem., 290, 6256–6269.
- 59. Okamoto, M., Yoko-o, T., Miyakawa, T., and Jigami, Y. (2008) The cytoplasmic region of α -1,6-mannosyltransferase Mnn9p is crucial for retrograde transport from the Golgi apparatus to the endoplasmic reticulum in *Saccharomyces cerevisiae*, *Eukaryot. Cell*, **7**, 310–318.
- Stevenson, N.L., Bergen, D.J.M., Skinner, R.E.H., Kague, E., Martin-Silverstone, E., Robson Brown, K.A., Hammond, C.L., and Stephens, D.J. (2017) Giantinknockout models reveal a feedback loop between Golgi function and glycosyltransferase expression, *J. Cell Sci.*, 130, 4132–4143.
- 61. Manca, S., Frisbie, C.P., LaGrange, C.A., Casey, C.A., Riethoven, J.M., and Petrosyan, A. (2019) The role of alcohol-induced Golgi fragmentation for androgen receptor signaling in prostate cancer, *Mol. Cancer Res.*, **17**, 225–237.
- Preisinger, C., Short, B., De Corte, V., Bruyneel, E., Haas, A., Kopajtich, R., Gettemans, J., and Barr, F.A. (2004) YSK1 is activated by the Golgi matrix protein GM130 and plays a role in cell migration through its substrate 14-3-3ζ, *J. Cell Biol.*, 164, 1009–1020.
- Rivero, S., Cardenas, J., Bornens, M., and Rios, R.M. (2009) Microtubule nucleation at the *cis*-side of the Golgi apparatus requires AKAP450 and GM130, *EMBO J.*, 28, 1016–1028.
- 64. Song, K., Gras, C., Capin, G., Gimber, N., Lehmann, M., Mohd, S., Puchkov, D., Rodiger, M., Wilhelmi, I., Daumke, O., Schmoranzer, J., Schurmann, A., and Krauss, M. (2019) A SEPT1-based scaffold is required for Golgi integrity and function, *J. Cell Sci.*, 132,
- Baschieri, F., Confalonieri, S., Bertalot, G., Di Fiore, P.P., Dietmaier, W., Leist, M., Crespo, P., Macara, I.G., and Farhan, H. (2014) Spatial control of Cdc42 signalling by a GM130–RasGRF complex regulates polarity and tumorigenesis, *Nat. Commun.*, 5, 4839.
 Barr, F.A., Preisinger, C., Kopajtich, R., and Korner, R.
- Barr, F.A., Preisinger, C., Kopajtich, R., and Korner, R. (2001) Golgi matrix proteins interact with p24 cargo receptors and aid their efficient retention in the Golgi apparatus, *J. Cell Biol.*, 155, 885–891.
- Kubyshkin, A.V., Fomochkina, I.I., and Petrosyan, A.M. (2018) The impact of alcohol on pro-metastatic N-glycosylation in prostate cancer, *Crim. J. Exper. Clin. Med.*, 8, 11–20.
- Axelsson, M.A., Karlsson, N.G., Steel, D.M., Ouwendijk, J., Nilsson, T., and Hansson, G.C. (2001) Neutralization of pH in the Golgi apparatus causes redistribution of glycosyltransferases and changes in the O-glycosylation of mucins, *Glycobiology*, **11**, 633–644.

- Rivinoja, A., Hassinen, A., Kokkonen, N., Kauppila, A., and Kellokumpu, S. (2009) Elevated Golgi pH impairs terminal N-glycosylation by inducing mislocalization of Golgi glycosyltransferases, *J. Cell Physiol.*, **220**, 144–154.
 Rippo, M.R., Malisan, F., Ravagnan, L., Tomassini, B.,
- Rippo, M.R., Malisan, F., Ravagnan, L., Tomassini, B., Condo, I., Costantini, P., Susin, S.A., Rufini, A., Todaro, M., Kroemer, G., and Testi, R. (2000) GD3 ganglioside directly targets mitochondria in a bcl-2-controlled fashion, *FASEB J.*, 14, 2047–2054.
- Chen, Y., Chen, P.L., Chen, C.F., Sharp, Z.D., and Lee, W.H. (1999) Thyroid hormone, T3-dependent phosphorylation and translocation of Trip230 from the Golgi complex to the nucleus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 4443–4448.
- Sridevi, P., Alexander, H., Laviad, E.L., Min, J., Mesika, A., Hannink, M., Futerman, A.H., and Alexander, S. (2010) Stress-induced ER to Golgi translocation of ceramide synthase 1 is dependent on proteasomal processing, *Exp. Cell Res.*, **316**, 78–91.
- 73. Nigg, E.A., Hilz, H., Eppenberger, H.M., and Dutly, F. (1985) Rapid and reversible translocation of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase type II from the Golgi complex to the nucleus, *EMBO J.*, **4**, 2801–2806.
- Nogueira, E., Fidalgo, M., Molnar, A., Kyriakis, J., Force, T., Zalvide, J., and Pombo, C.M. (2008) SOK1 translocates from the Golgi to the nucleus upon chemical anoxia and induces apoptotic cell death, *J. Biol. Chem.*, 283, 16248–16258.
- Byrne, A.M., Foran, E., Sharma, R., Davies, A., Mahon, C., O'Sullivan, J., O'Donoghue, D., Kelleher, D., and Long, A. (2010) Bile acids modulate the Golgi membrane fission process via a protein kinase Ceta and protein kinase Ddependent pathway in colonic epithelial cells, *Carcinogenesis*, 31, 737–744.
- Chia, J., Tham, K.M., Gill, D.J., Bard-Chapeau, E.A., and Bard, F.A. (2014) ERK8 is a negative regulator of O-GalNAc glycosylation and cell migration, *Elife*, 3, e01828.
- Liu, J., Yang, X., Li, B., Wang, J., Wang, W., Liu, J., Liu, Q., and Zhang, X. (2017) STK16 regulates actin dynamics to control Golgi organization and cell cycle, *Sci. Rep.*, 7, 44607.
- Saini, D.K., Karunarathne, W.K., Angaswamy, N., Saini, D., Cho, J.H., Kalyanaraman, V., and Gautam, N. (2010) Regulation of Golgi structure and secretion by receptorinduced G protein βγ complex translocation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 11417–11422.
- Siddhanta, A., Radulescu, A., Stankewich, M.C., Morrow, J.S., and Shields, D. (2003) Fragmentation of the Golgi apparatus. A role for βIII spectrin and synthesis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, *J. Biol. Chem.*, 278, 1957–1965.
- Nedrelow, J.H., Cianci, C.D., and Morrow, J.S. (2003) c-Src binds αII spectrin's Src homology 3 (SH3) domain and blocks calpain susceptibility by phosphorylating Tyr1176, *J. Biol. Chem.*, 278, 7735–7741.
- 81. Matsuda, D., Nakayama, Y., Horimoto, S., Kuga, T., Ikeda, K., Kasahara, K., and Yamaguchi, N. (2006) Involvement of Golgi-associated Lyn tyrosine kinase in the translocation of annexin II to the endoplasmic reticulum under oxidative stress, *Exp. Cell Res.*, **312**, 1205–1217.
- Weller, S.G., Capitani, M., Cao, H., Micaroni, M., Luini, A., Sallese, M., and McNiven, M. A. (2010) Src kinase regulates the integrity and function of the Golgi apparatus via activation of dynamin 2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 5863–5868.
- Preisinger, C., Korner, R., Wind, M., Lehmann, W.D., Kopajtich, R., and Barr, F.A. (2005) Plk1 docking to GRASP65 phosphorylated by Cdk1 suggests a mechanism for Golgi checkpoint signalling, *EMBO J.*, 24, 753–765.

6*

ПЕТРОСЯН

- Wei, J.H., and Seemann, J. (2009) Remodeling of the Golgi structure by ERK signaling, *Commun. Integr. Biol.*, 2, 35–36.
- 85. Colanzi, A., Sutterlin, C., and Malhotra, V. (2003) RAF1activated MEK1 is found on the Golgi apparatus in late prophase and is required for Golgi complex fragmentation in mitosis, *J. Cell Biol.*, **161**, 27–32.
- Faghiri, Z., and Bazan, N.G. (2006) Selective relocalization and proteasomal downregulation of PKCα induced by platelet-activating factor in retinal pigment epithelium, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 47, 397–404.
- Liu, S., and Storrie, B. (2012) Are Rab proteins the link between Golgi organization and membrane trafficking? *Cell Mol. Life Sci.*, 69, 4093–4106.
- Bard, F., Casano, L., Mallabiabarrena, A., Wallace, E., Saito, K., Kitayama, H., Guizzunti, G., Hu, Y., Wendler, F., Dasgupta, R., Perrimon, N., and Malhotra, V. (2006) Functional genomics reveals genes involved in protein secretion and Golgi organization, *Nature*, 439, 604–607.
- Dejgaard, S.Y., Murshid, A., Erman, A., Kizilay, O., Verbich, D., Lodge, R., Dejgaard, K., Ly-Hartig, T.B., Pepperkok, R., Simpson, J.C., and Presley, J.F. (2008) Rab18 and Rab43 have key roles in ER-Golgi trafficking, J. Cell Sci., 121, 2768–2781.
- Rybakin, V., Gounko, N.V., Spate, K., Honing, S., Majoul, I.V., Duden, R., and Noegel, A.A. (2006) Crn7 interacts with AP-1 and is required for the maintenance of Golgi morphology and protein export from the Golgi, J. *Biol. Chem.*, 281, 31070–31078.
- Lee, J.E., Yang, Y.M., Liang, F.X., Gough, D.J., Levy, D.E., and Sehgal, P.B. (2012) Nongenomic STAT5-dependent effects on Golgi apparatus and endoplasmic reticulum structure and function, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 302, C804–C820.
- 92. Aksnes, H., Van Damme, P., Goris, M., Starheim, K.K., Marie, M., Stove, S.I., Hoel, C., Kalvik, T.V., Hole, K., Glomnes, N., Furnes, C., Ljostveit, S., Ziegler, M., Niere, M., Gevaert, K., and Arnesen, T. (2015) An organellar Nαacetyltransferase, Naa60, acetylates cytosolic N termini of transmembrane proteins and maintains Golgi integrity, *Cell Rep.*, **10**, 1362–1374.
- Pokrovskaya, I.D., Willett, R., Smith, R.D., Morelle, W., Kudlyk, T., and Lupashin, V.V. (2011) Conserved oligomeric Golgi complex specifically regulates the maintenance of Golgi glycosylation machinery, *Glycobiology*, 21, 1554–1569.
- Xu, Y.X., Liu, L., Caffaro, C.E., and Hirschberg, C.B. (2010) Inhibition of Golgi apparatus glycosylation causes endoplasmic reticulum stress and decreased protein synthesis, *J. Biol. Chem.*, 285, 24600–24608.
- Hong, S.H., Chang, S.H., Cho, K.C., Kim, S., Park, S., Lee, A.Y., Jiang, H.L., Kim, H.J., Lee, S., Yu, K.N., Seo, H.W., Chae, C., Kim, K.P., Park, J., and Cho, M.H. (2016) Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment protein 3 knockdown suppresses lung cancer through endoplasmic reticulum stress-induced autophagy, *Oncotarget*, 7, 65335–65347.
- Hu, W., Xu, R., Zhang, G., Jin, J., Szulc, Z.M., Bielawski, J., Hannun, Y.A., Obeid, L.M., and Mao, C. (2005) Golgi fragmentation is associated with ceramide-induced cellular effects, *Mol. Biol. Cell*, 16, 1555–1567.
- Stieber, A., Chen, Y., Wei, S., Mourelatos, Z., Gonatas, J., Okamoto, K., and Gonatas, N.K. (1998) The fragmented neuronal Golgi apparatus in amyotrophic lateral sclerosis includes the *trans*-Golgi-network: functional implications, *Acta Neuropathol.*, 95, 245–253.
- Graves, T.K., Patel, S., Dannies, P.S., and Hinkle, P.M. (2001) Misfolded growth hormone causes fragmentation of

the Golgi apparatus and disrupts endoplasmic reticulumto-Golgi traffic, *J. Cell Sci.*, **114**, 3685–3694.

- Nilsson, T., Hoe, M.H., Slusarewicz, P., Rabouille, C., Watson, R., Hunte, F., Watzele, G., Berger, E.G., and Warren, G. (1994) Kin recognition between medial Golgi enzymes in HeLa cells, *EMBO J.*, 13, 562–574.
- Zhang, X., and Wang, Y. (2016) Glycosylation quality control by the Golgi structure, J. Mol. Biol., 428, 3183–3193.
- Stallcup, K.C., Raine, C.S., and Fields, B.N. (1983) Cytochalasin B inhibits the maturation of measles virus, *Virology*, **124**, 59–74.
- 102. Xiang, Y., Zhang, X., Nix, D.B., Katoh, T., Aoki, K., Tiemeyer, M., and Wang, Y. (2013) Regulation of protein glycosylation and sorting by the Golgi matrix proteins GRASP55/65, *Nat. Commun.*, 4, 1659.
- 103. Lu, Z., Joseph, D., Bugnard, E., Zaal, K.J., and Ralston, E. (2001) Golgi complex reorganization during muscle differentiation: visualization in living cells and mechanism, *Mol. Biol. Cell*, **12**, 795–808.
- 104. Kreft, M.E., Di Giandomenico, D., Beznoussenko, G.V., Resnik, N., Mironov, A.A., and Jezernik, K. (2010) Golgi apparatus fragmentation as a mechanism responsible for uniform delivery of uroplakins to the apical plasma membrane of uroepithelial cells, *Biol. Cell*, **102**, 593–607.
- 105. Moon, J.L., Kim, S.Y., Shin, S.W., and Park, J.W. (2012) Regulation of brefeldin A-induced ER stress and apoptosis by mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **417**, 760–764.
- Puri, S., Telfer, H., Velliste, M., Murphy, R.F., and Linstedt, A.D. (2004) Dispersal of Golgi matrix proteins during mitotic Golgi disassembly, *J. Cell Sci.*, 117, 451–456.
- 107. Casey, C.A., Thomes, P., Manca, S., and Petrosyan, A. (2018) Giantin is required for post-alcohol recovery of Golgi in liver cells, *Biomolecules*, 8, 150.
- Hawley, D.A., Schaefer, J.F., Schulz, D.M., and Muller, J. (1983) Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome, *Am. J. Clin. Pathol.*, **80**, 874–877.
- 109. Anton-Fernandez, A., Leon-Espinosa, G., DeFelipe, J., and Munoz, A. (2015) Changes in the Golgi apparatus of neocortical and hippocampal neurons in the hibernating hamster, *Front. Neuroanat.*, 9, 157.
- Kellokumpu, S., Sormunen, R., and Kellokumpu, I. (2002) Abnormal glycosylation and altered Golgi structure in colorectal cancer: dependence on intra-Golgi pH, *FEBS Lett.*, **516**, 217–224.
- 111. Halberg, N., Sengelaub, C.A., Navrazhina, K., Molina, H., Uryu, K., and Tavazoie, S.F. (2016) PITPNC1 recruits RAB1B to the Golgi network to drive malignant secretion, *Cancer Cell*, **29**, 339–353.
- Mao, P., Nakao, K., and Angrist, A. (1966) Human prostatic carcinoma: an electron microscope study, *Cancer Res.*, 26, 955–973.
- 113. Ghadially, F.N., and Parry, E.W. (1966) Ultrastructure of a human hepatocellular carcinoma and surrounding non-neoplastic liver, *Cancer*, **19**, 1989–2004.
- 114. Egea, G., Franci, C., Gambus, G., Lesuffleur, T., Zweibaum, A., and Real, F.X. (1993) *cis*-Golgi resident proteins and O-glycans are abnormally compartmentalized in the RER of colon cancer cells, *J. Cell Sci.*, **105**, 819–830.
- 115. Chang, S.H., Hong, S.H., Jiang, H.L., Minai-Tehrani, A., Yu, K.N., Lee, J.H., Kim, J.E., Shin, J.Y., Kang, B., Park, S., Han, K., Chae, C., and Cho, M.H. (2012) GOLGA2/ GM130, *cis*-Golgi matrix protein, is a novel target of anticancer gene therapy, *Mol. Ther.*, **20**, 2052–2063.
- 116. Cooper, C.R., Chay, C.H., and Pienta, K.J. (2002) The role of $\alpha_{v}\beta_{3}$ in prostate cancer progression, *Neoplasia*, **4**, 191–194.
- 117. List, K., Szabo, R., Molinolo, A., Sriuranpong, V., Redeye, V., Murdock, T., Burke, B., Nielsen, B.S.,

Gutkind, J.S., and Bugge, T.H. (2005) Deregulated matriptase causes *ras*-independent multistage carcinogenesis and promotes *ras*-mediated malignant transformation, *Genes Dev.*, **19**, 1934–1950.

- 118. Thayer, D.A., Jan, Y.N., and Jan, L.Y. (2013) Increased neuronal activity fragments the Golgi complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 1482–1487.
- Mao, Y., Yang, H., Xu, H., Lu, X., Sang, X., Du, S., Zhao, H., Chen, W., Xu, Y., Chi, T., Yang, Z., Cai, J., Li, H., Chen, J., Zhong, S., Mohanti, S.R., Lopez-Soler, R., Millis, J.M., Huang, J., and Zhang, H. (2010) Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma, *Gut*, **59**, 1687–1693.
 Hong, H.S., Chung, W.H., Hung, S.I., Chen, M.J., Lee, S.H.,
- Hong, H.S., Chung, W.H., Hung, S.I., Chen, M.J., Lee, S.H., and Yang, L.C. (2004) Clinical association of anti-Golgi autoantibodies and their autoantigens, *Scand. J. Immunol.*, 59, 79–87.
- Fan, J., Hu, Z., Zeng, L., Lu, W., Tang, X., Zhang, J., and Li, T. (2008) Golgi apparatus and neurodegenerative diseases, *Int. J. Dev. Neurosci.*, 26, 523–534.
 Gosavi, N., Lee, H.J., Lee, J.S., Patel, S., and Lee, S.J.
- 122. Gosavi, N., Lee, H.J., Lee, J.S., Patel, S., and Lee, S.J. (2002) Golgi fragmentation occurs in the cells with prefibrillar α-synuclein aggregates and precedes the formation of fibrillar inclusion, *J. Biol. Chem.*, **277**, 48984–48992.
- 123. Grieve, A.G., and Rabouille, C. (2011) Golgi bypass: skirting around the heart of classical secretion, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3**, a005298.

- 124. Wolins, N., Bosshart, H., Kuster, H., and Bonifacino, J.S. (1997) Aggregation as a determinant of protein fate in post-Golgi compartments: role of the luminal domain of furin in lysosomal targeting, *J. Cell Biol.*, **139**, 1735–1745.
- 125. Mala, J.G., and Rose, C. (2010) Interactions of heat shock protein 47 with collagen and the stress response: an unconventional chaperone model? *Life Sci.*, 87, 579–586.
 126. Rao, R.V., Castro-Obregon, S., Frankowski, H., Schuler, M.,
- 126. Rao, R.V., Castro-Obregon, S., Frankowski, H., Schuler, M., Stoka, V., del Rio, G., Bredesen, D.E., and Ellerby, H.M. (2002) Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. An Apaf-1-independent intrinsic pathway, *J. Biol. Chem.*, 277, 21836–21842.
- 127. Madden, E., Logue, S.E., Healy, S.J., Manie, S., and Samali, A. (2019) The role of the unfolded protein response in cancer progression: from oncogenesis to chemoresistance, *Biol. Cell*, **111**, 1–17.
- Petrosyan, A., Casey, C.A., and Cheng, P.W. (2016) The role of Rab6a and phosphorylation of non-muscle myosin IIA tailpiece in alcohol-induced Golgi disorganization, *Sci. Rep.*, 6, 31962.
 Allan, V.J., Thompson, H.M., and McNiven, M.A. (2002)
- Allan, V.J., Thompson, H.M., and McNiven, M.A. (2002) Motoring around the Golgi, *Nat. Cell Biol.*, 4, E236–E242.
 Petrosyan, A., Ali, M.F., Verma, S.K., Cheng, H., and
- Petrosyan, A., Ali, M.F., Verma, S.K., Cheng, H., and Cheng, P.W. (2012) Non-muscle myosin IIA transports a Golgi glycosyltransferase to the endoplasmic reticulum by binding to its cytoplasmic tail, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 44, 1153–1165.

UNLOCKING GOLGI: WHY DOES MORPHOLOGY MATTER?

Review

A. Petrosyan^{1,2,3}

 ¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA; E-mail: apetrosyan@unmc.edu
 ² The Nebraska Center for Integrated Biomolecular Communication, Lincoln, NE, USA
 ³ The Fred and Pamela Buffett Cancer Center, Omaha, NE, USA

> Received May 26, 2019 Revised July 10, 2019 Accepted August 16, 2019

The mammalian Golgi apparatus is a highly dynamic organelle, which is normally localized in the juxtanuclear space and plays a grand role in regulation of cellular homeostasis. While posttranslational modification of cargo is mediated by the resident enzymes (glycosyltransferases, glycosidases, and kinases), the ribbon structure of Golgi and its cisternal stacking mostly rely on the cooperation of coiled-coil matrix golgins. Among golgins, giantin, GM130, and GRASPs are unique, because they form a tripartite complex and serve as the Golgi docking sites for cargo delivered from the endoplasmic reticulum (ER). Golgi undergoes significant disorganization in many pathologies that are associated with a block of the ER-to-Golgi or intra-Golgi transport, including cancer, different neurological diseases, alcoholic liver damage, ischemic stress, viral infections, etc. In addition, Golgi fragments during apoptosis and mitosis. Here, we summarize and analyze clinically relevant observations indicating that Golgi fragmentation is associated with the loss of Golgi residency for the selective enzymes and, conversely, with the relocation of some cytoplasmic proteins to the Golgi. The central concept is that ER and Golgi stresses impair giantin docking site but have no impact of GM130-GRASP65 complex, thus inducing mislocalization of giantin-sensitive enzymes only. As a result, the pathways that were controlled by the missing enzymes are eliminated and the processes that are now driven by the GM130–GRASP65-dependent proteins are activated, thus cardinally changing the processing of proteins. This type of Golgi disorganization is different from the one induced by alteration of cytoskeleton, which (despite Golgi de-centralization) neither impairs function of golgins nor alters trafficking.

Keywords: Golgi morphology, golgins, giantin, GM130, GRASP65, Golgi-resident enzymes, ER stress