ISSN 1561-6274. Нефрология. 2012. Том 16. №3 (выпуск 1).

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2012
УДК 616.155.153-092.19:616.61

Я.Ф. Зверев[1], В.М. Брюханов[1]

СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ГЛАЗАМИ НЕФРОЛОГА (СООБЩЕНИЕ I)

Ya.F. Zverev, V.M. Bruhanov

NEPHROLOGIST'S IMPRESSION OF ENDOPLASMATIC RETICULUM STRESS (TEXT 1)

[1] Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся данные, касающиеся стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса). Приводятся сведения относительно биологической роли ЭПР-стресса, причин его возникновения, внутриклеточных событий, обеспечивающих развитие адаптивного и проапоптозного биохимических каскадов, лежащих в основе UPR, реакции на ЭПР-стресс, и определяющих судьбу клетки, подвергшейся воздействию этого стресса. Обсуждаются физиологические и патофизиологические аспекты ЭПР-стресса, его связь с гипоксией, воспалением, оксидативным стрессом. Рассматривается роль ЭПР-стресса в патогенезе ряда заболеваний.

Ключевые слова: стресс эндоплазматического ретикулума, реакция клетки, физиологическая и патофизиологическая роль.

ABSTRACT

Review provides data about endoplasmatic reticulum stress (ER-stress). Data about biological role of ER-stress, its causes, intracellular events which provide adaptive and proapoptotic biochemical cascades underlying UPR, ER-stress reaction and identifying fortune of cell which has been exposed to influence of this stress is given. Physiological and pathophysiological aspects of ER-stress are discussed, its connection with hypoxia, inflammation, oxidative stress. ER-stress role in pathogenesis of some diseases is observed.

Key words: endoplasmatic reticulum stress, cell's reaction, physiological and pathophysiological role.

Как известно, эндоплазматический ретикулум (ЭПР), как органоид эукариотической клетки, выполняет ряд важных функций, среди которых синтез различных липидов и стероидов, участие в метаболизме глюкозы, нейтрализация токсинов, депонирование ионизированного кальция. Все это происходит, главным образом, в агранулярном (гладком) ЭПР. Важнейшей же функцией гранулярного (шероховатого) эндоплазматического ретикулума является фолдинг протеинов. Полипептидные цепочки, синтезированные на поверхности рибосом, прилежащих к гранулярному ЭПР, поступают в его полости, где созданы уникальные условия для их обрезания и правильного сворачивания. Таким образом, благодаря транслокации в эндоплазматический ретикулум линейные последовательности аминокислот приобретают необходимую трехмерную структуру, после чего функционально зрелые протеины перемещаются в цитозоль. Этот процесс, характерный в основном для образования секреторных и мембранных протеинов, требует наличия АТФ, ионизированного Ca^{2+} и уникальной окисляющей окружающей микросреды, позволяющей образовывать дисульфидные связи в белковых молекулах [1]. Правильность же конформации поступивших в ЭПР молекул обеспечивается присутствием резидентных энзимов (фолдаз) и шаперонов. При этом фолдинг катализируется пептидилпролил изомеразами и поддерживается классическими шаперонами, такими как глюкозорегулируемые протеины GRP 78 и GRP 94, кислородрегулируемый протеин ORP 150 и лектин-подобные шапероны калнексин и калретикулин [2, 3]. Не удивительно, что столь тонкий процесс, каковыми является фолдинг, весьма чувствителен к любым изменениям окружающей микросреды. Гипоксия, ишемия, воспаление, недостаток питательных веществ, изменения редокс-баланса, кальциевого гомеостаза, вирусная и бактериальная инфекции, экспрессия непригодных для нормального фолдинга мутантных протеинов, переполнение ЭПР белками, нуждающими-

Зверев Я. Ф. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Алтайский медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852)26-08-35; E-mail: zver@asmu.ru

ся в фолдинге – вот далеко не все факторы, нарушающие нормальные условия функционирования ЭПР [4–8]. Они приводят к нарушению нормального фолдинга и накоплению в просвете ЭПР аберрантных несвернутых или неправильно свернутых протеинов с их последующей агрегацией. Накопление таких протеинов и получило название «Стресс эндоплазматического ретикулума» («ЭПР-стресс»).

Естественно, клетка должна реагировать на возникновение ЭПР-стресса. Для этого предназначена своеобразная система контроля качества фолдинга протеинов, представляющая собой комплекс эволюционно сохраненных высокоспецифических внутриклеточных сигнальных путей, которая получила наименование UPR (unfolded protein response). Изначально биологическая значимость UPR состоит в облегчении адаптации к изменяющейся окружающей среде и восстановлении нормальной функции ЭПР [5, 6, 8]. Для достижения этой цели используются следующие возможности: 1.Повышение способности к фолдингу протеинов за счет активации транскрипции таргетных генов, обеспечивающих синтез дополнительных шаперонов и детоксицирующих энзимов эндоплазматического ретикулума. 2. Снижение биосинтеза новых белков для предупреждения переполнения ЭПР. 3. Индукция системы деградации несвернутых и неправильно свернутых протеинов [8–10]. Комплекс указанных возможностей обеспечивает реализацию адаптивной ветви UPR. Однако не зря в последних обзорах литературы все чаще для характеристики UPR используются метафоры «двуликий Янус» или «обоюдоострый меч» [10–12]. Выяснилось, что если ЭПР-стресс является продолжительным или по силе превосходит адаптивные возможности клетки, включается последнее средство – вторая ветвь UPR, характерная для многоклеточных организмов, запускающая апоптоз и ведущая к гибели клетки [11, 13]. Рассмотрим механизмы обеих ветвей UPR и попытаемся понять, каким образом адаптивная ветвь реакции на ЭПР-стресс трансформируется в проапоптозную.

Механизм адаптивной ветви UPR

Сегодня можно считать установленным, что адаптивная ветвь UPR реализуется тремя основными сигнальными каскадами. При этом центральная регуляторная роль в запуске UPR принадлежит глюкозорегулируемому шаперону GRP 78 (BIP). В обычных условиях этот шаперон находится в состоянии, связанном с тремя основными сенсорно-сигнальными энзимами, локализованными на мембране ЭПР: киназами PERK (RNA-dependent protein kinase-like ER kinase) и IRE1 (inositol-requiring enzyme 1), а также фактором транскрипции ATF6 (activating transcription factor 6). Все эти сенсоры имеют ЭПР-люминальный домен, который ощущает присутствие несвернутых или неправильно свернутых протеинов, трансмембранный домен и цитозольный функциональный домен. Итак, в покое все эти три стрессовых рецептора поддерживаются в неактивном, связанном с шапероном GRP 78, состоянии. Когда же возникает ЭПР-стресс, данный шаперон благодаря более высокому аффинитету к несвернутым протеинам отщепляется от комплекса с сенсорами, что обусловливает активацию последних и обеспечивает запуск UPR [7, 14]. Дальнейшие внутриклеточные события представлены на рис. 1.

IRE1-медиируемый путь

После диссоциации комплекса шаперон GRP 78 – неактивная киназа IRE1 происходит активация последней путем гомодимеризации и трансаутофосфорилирования. IRE1, проявляя эндорибонуклеазную активность, обеспечивает удаление 26 азотистых оснований малого интрона из мРНК X-box связывающего протеина 1 (XBP1). Как следует из рис. 1, сплайсированная мРНК XBP1 индуцирует экспрессию генов, которые кодируют дополнительный синтез шаперонов, облегчающих фолдинг и секрецию протеинов в эндоплазматическом ретикулуме [5, 15–17]. Кроме того, под влиянием XBP1 индуцируется транскрипция генов, кодирующих систему ERAD, обеспечивающую деградацию несвернутых протеинов. По-видимому, важная роль в ходе этой деградации принадлежит убиквитин-протеасомной системе клетки. Несвернутые и неправильно свернутые протеины ковалентно связываются с молекулой многократно используемого малого протеина убиквитина и затем подвергаются протеолизу в протеасомном комплексе [18–20].

PERK-медиируемый путь

PERK – это серин/треониновая киназа, активный гомодимер которой после отрыва от связи с GRP 78, как видно из рис. 1, фосфорилирует эукариотический трансляционный инициирующий фактор 2α (eIF2α), инактивируя его, что обеспечивает выключение общей трансляции протеинов и посредством этого предупреждает необходимость чрезмерного фолдинга протеинов [11, 21, 22]. Одновременно PERK обеспечивает селективную активацию транскрипции индуцируемых UPR генов, кодирующих шапероны ЭПР, а также антиоксидантные и оксидант-детоксицирующие энзимы,

Рис. 1. Стресс эндоплазматического ретикулума. Адаптивная ветвь UPR. Здесь и на рисунке 2: ф – фосфорилирование; расшифровка аббревиатур – в тексте.

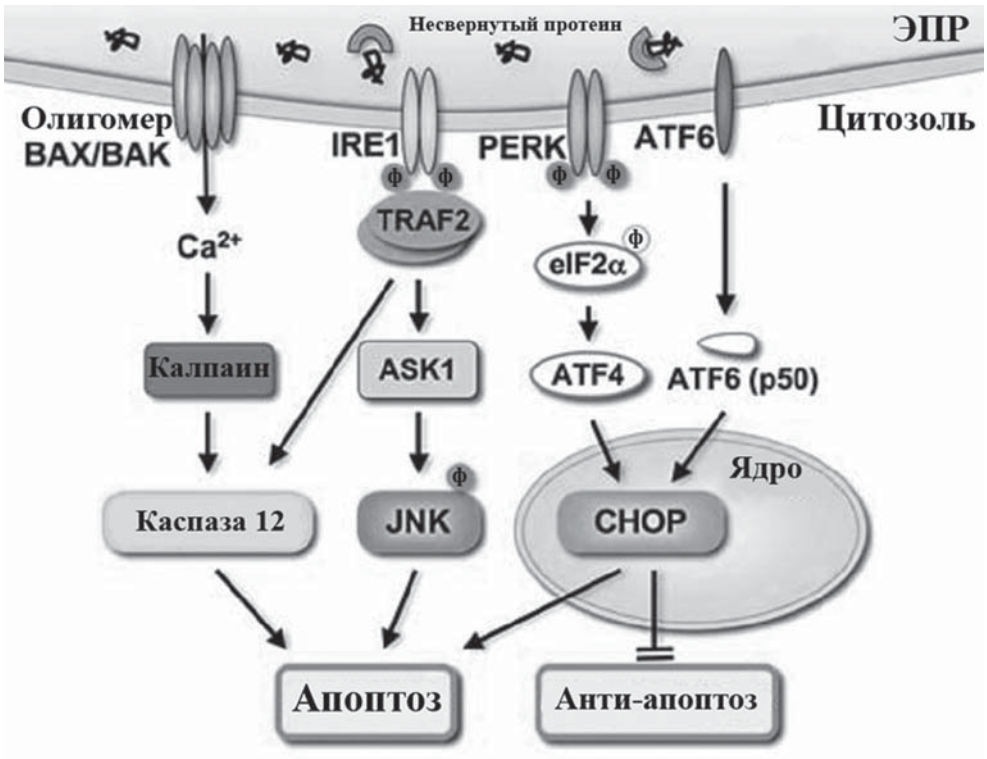

Рис. 2. Стресс эндоплазматического ретикулума. Проапоптозная ветвь UPR. Расшифровка аббревиатур в тексте.

такие как глутатион-S-трансфераза и гемоксигеназа-1, для защиты клеток как от оксидативного, так и от ЭПР-стрессов [23].

ATF6-медиируемый путь

ATF6, подобно XBP1, является регуляторным протеином, который повышает экспрессию индуцируемых UPR генов. После освобождения от связи с GRP 78 ATF6 (90 kDa) транспортируется в аппарат Гольджи, где расщепляется протеазами с образованием активного трансмембранного фактора (см. рис. 1). Отсеченный цитозольный фрагмент ATF6 (50 kDa) транслоцируется к ядру, где активирует транскрипцию таргетных генов, которые кодируют ЭПР-шапероны и компоненты системы ERAD [17, 24, 25].

Все перечисленные выше пути вносят вклад в выживание клеток в условиях стресса эндоплазматического ретикулума.

Следует отметить, что описанные адаптивные пути стресса эндоплазматического ретикулума вряд ли функционируют изолированно и, по всей вероятности, существуют возможности их взаимодействия и взаимопроникновения. Так, показано, что нокаутные клетки, лишенные IRE1, все же способны индуцировать шапероны в ответ на ЭПР-стресс [16], в то время как потеря ATF6α, одной из двух изоформ ATF6, ведет к подавлению активации компонентов ERAD, которые, предположительно, являются IRE1-зависимыми [17]. По всей видимости, имеется также конвергенция ATF6 и PERK, обеспечивающая взаимный контроль мишеней обоих путей [26]. Высказано предположение о том, что такие пересечения адаптивных путей UPR характер-

ны для высокоразвитых эукариотов, повышая их шансы на выживание в условиях тяжелого стресса эндоплазматического ретикулума [27].

Отдельно отметим, что в последнее время появляется все больше сведений о том, что под влиянием ЭПР-стресса, наряду с уже упоминавшейся деградацией поврежденных или аномальных протеинов с помощью убиквитин-протеасомной системы, активизируется такой внутриклеточный процесс, как аутофагия [20, 28–30]. Аутофагия – это процесс, при котором компоненты клетки доставляются внутрь ее лизосом, где подвергаются деградации. При этом аутофагии могут подвергаться различные макромолекулы, обломки мембран, отдельные органоиды, «отслужившие свой срок», а также дефектные, частично денатурированные и неправильно свернутые белки. Сегодня выяснено, что аутофагия может не только способствовать развитию апоптоза, как полагали ранее, но и протекать по альтернативному пути, освобождая клетку от накопления избыточных или неправильно свернутых протеинов и посредством этого способствуя ее выживанию [31–35]. Так, в экспериментах на клеточной культуре проксимальных почечных канальцев человека индукторы ЭПР-стресса инициировали аутофагию, что защищало клетки от гибели [28]. При этом высказано мнение, согласно которому при возникновении стресса эндоплазматического ретикулума аутофагия индуцируется IRE1- и PERK-, но не ATF6-путями UPR [36, 37].

Механизм проапоптозной ветви UPR

На рис. 2 схематически представлены внутриклеточные события, происходящие на фоне продолжительного или чрезмерного стресса эндоплазматического ретикулума, когда возможности клетки к выживанию исчерпаны. В этом случае клетка следует по пути запрограммированной гибели, подвергаясь апоптозу. Стресс эндоплазматического ретикулума обеспечивает развитие этого суицидального процесса, запуская проапоптозную ветвь UPR.

CHOP-медиируемый путь

Апоптоз, инициируемый ЭПР-стрессом, медиируется, главным образом, протеином CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein). Активация CHOP происходит в результате запуска описанного выше PERK-пути. Как отмечалось, индукция активности PERK изначально выполняет протективную роль, способствуя выживанию клеток в условиях ЭПР-стресса. Однако, как оказалось, действие PERK, приводящее к общему выключению трансляции посредством фосфорилирования eIFα, не является единственным. Ряд специфических мРНК при этом селективно активируются, в том числе мРНК, обеспечивающая синтез ATF4, транскрипционного фактора, индуцирующего экспрессию генов, кодирующих синтез протеинов, вовлеченных в биосинтез и транспорт аминокислот, ответ на оксидативный стресс и индуцируемый ЭПР-стрессом апоптоз [24, 38]. Выяснилось также, что, кроме этого, ATF4 обеспечивает индукцию CHOP. Активации CHOP способствует также ATF6-путь UPR, равно как и его посттрансляционная стимуляция с помощью p38 MAPK-киназы [5]. Активированный CHOP индуцирует ряд генов, кодирующих протеины, участвующие в апоптозе, такие как GADD34 и TRB3. Кроме того, CHOP подавляет экспрессию антиапоптозного гена bcl2 и транскрипцию соответствующего протеина, что ведет к усилению оксидативного стресса и апоптоза [39, 40]. Это согласуется с данными о том, что повышенная экспрессия BCL2 в эндоплазматическом ретикулуме специфически защищает клетки почечных канальцев от индуцируемого ЭПР-стрессом апоптоза [41]. Как бы там ни было, проапоптозная роль CHOP наглядно продемонстрирована на нокаутных мышах. Исследование фибробластов животных, лишенных гена chop, показало частичную резистентность клеток к апоптозу, индуцируемому стрессом эндоплазматического ретикулума [42].

IRE1-медиируемый путь

Кроме сплайсирования XBP1, что обеспечивает адаптивную направленность UPR, активированная под влиянием ЭПР-стресса киназа IRE1, как видно из рис. 2, взаимодействует с адапторным фактором TRAF2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2), что ведет к апоптозу. Выяснено, что комплекс IRE1-TRAF2 активирует киназу ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), которая, в свою очередь, рекрутирует митоген-активируемые протеинкиназы JNK (c-Jun N-terminal kinase) и p38 MAPK [43–45]. Названные киназы вовлечены в разнообразные пути проапоптозного сигнализирования. Например, показано, что активация JNK способствует запуску механизма клеточной гибели через фосфорилирование антиапоптозных протеинов семейства BCL2, что подавляет активность последних [46]. Кроме того, показано, что комплекс IRE1-TRAF2 способен активировать зависимый от каспазы-12 апоптозный путь, значимость которого более подробно освещена ниже.

Каспаза-медиируемый путь

Каспазы относятся к семейству внутриклеточных протеаз и представляют собой эффекторное звено апоптозного процесса. Первоначально они

синтезируются как зимогены (неактивные профермены), а их активация происходит при протеолитическом расщеплении с образованием субъединиц для активных форм [47]. Семейство из 14 идентифицированных каспаз подразделяется на инициаторные и эффекторные. Эффекторные каспазы активируются путем их расщепления с помощью инициаторных каспаз. Показано, что в условиях стресса эндоплазматического ретикулума происходит активация каспазного проапоптозного пути. По-видимому, этот процесс осуществляется с помощью двух механизмов. Во-первых, было установлено, что у мышей при ЭПР-стрессе TRAF2 взаимодействует с прокаспазой-12 с цитозольной стороны мембраны эндоплазматического ретикулума [48]. Согласно предположению приведенных авторов, во время ЭПР-стресса происходит отщепление прокаспазы-12 от TRAF2, в результате чего возникает активация каспазы-12, а TRAF2, возможно, рекрутируется для связи с IRE1. Каспаза-12 активирует каспазу-9, которая, в свою очередь, образует апоптосому при участии высвобождающегося из митохондрий в цитозоль цитохрома с протеазоактивирующего фактора Apaf1. Это необходимо для активирования эффекторной каспазы-3, реализующей апоптозную гибель клеток [49–51]. Попутно заметим, что каспаза-12 идентифицирована у грызунов, а у человека ее роль предположительно исполняет каспаза-4 [45, 52]. Во-вторых, активация каспазы-12 в условиях стресса эндоплазматического ретикулума, по-видимому, осуществляется с вовлечением Ca^{2+}-медиируемого сигнального пути (см. рис. 2). При возникновении ЭПР-стресса происходят конформационные изменения и/или олигомеризация проапоптозных генов bax и bak на мембране эндоплазматического ретикулума, что ведет к повреждению кальциевых хранилищ в ЭПР и выходу Ca^{2+} в цитозоль [53, 54]. Усиленный цитозольный ток Ca^{2+} активирует m-калпаин, представителя семейства Ca^{2+}-зависимых цистеиновых протеаз [50, 55]. Калпаин, в свою очередь, расщепляет прокаспазу-12 до каспазы-12, что приводит к активации апоптоза [55–59]. С другой стороны – снижение содержания Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме индуцирует ЭПР-стресс с увеличением экспрессии соответствующих маркеров, что было показано недавно на почечных клетках эмбриона человека HEK-293T [60].

Естественные и очень важные вопросы возникают после анализа адаптивной и проапоптозной ветвей UPR, индуцируемых стрессом эндоплазматического ретикулума. Каково взаимоотношение этих ветвей, чем обусловлено преобладание того или иного механизма, определяющего в конечном счете судьбу клетки? Как относиться к ЭПР-стрессу и названным ветвям UPR: как к «Двуликому Янусу» или как к цепи последовательных событий? К сожалению, точных и исчерпывающих ответов пока нет, кроме уже неоднократно употреблявшегося утверждения: «… если ЭПР-стресс является продолжительным или чрезмерно выраженным, он из адаптивного процесса переходит в проапоптозный…». Сегодня предложены ряд объяснений этого феномена, которые, впрочем, носят скорее умозрительный, чем подкрепленный солидной экспериментальной базой характер.

Согласно предположению, высказанному ирландскими исследователями E.Szegezdi и соавт. [5], важная роль в преобладании той или иной ветвей UPR принадлежит IRE1. Авторы полагают, что IRE1-путь является последним из активируемых путей UPR. Первоначальная же реакция на стресс эндоплазматического ретикулума обеспечивается активацией PERK, за которой быстро следует активация ATF6-пути. По-видимому, инициирование этих двух тесно связанных путей является попыткой разрешить ЭПР-стресс «малой кровью», т.е. до активации IRE1. Если же эта попытка оказывается недостаточной, активируется IRE1-путь. Однажды активировавшись, первоначально IRE1 помогает цитопротективному воздействию UPR. IRE1 инициирует сплайсинг мРНК XBP1, активируя таким путем дополнительное образование антистрессовых шаперонов и помогая клетке вернуться к состоянию нормального функционирования. Если же предпринимаемые усилия не дают достаточного цитопротективного эффекта, IRE1, рекрутируя ASK1 и JNK, запускает систему самоликвидации клетки.

В соответствии с другой моделью, предложенной группой исследователей по руководством P. Walter [61], различные комбинации отдельных путей UPR определяют клеточную судьбу при стрессе эндоплазматического ретикулума. Они предполагают, что активность IRE1 и ATF6 ослабляется при стойком ЭПР-стрессе. В то же время, сигнальная трансдукция, обеспечиваемая PERK, в том числе общее выключение трансляции и индукция CHOP, сохраняется даже в хронической фазе. Когда активность IRE1 поддерживается искусственно, у клетки больше шансов выжить, что указывает на причинную связь между судьбой клетки и длительностью UPR. Согласно предлагаемой модели, первоначальная совместная активация PERK, ATF6 и IRE1 обеспечивает цитопротективные выходы, такие как ослабление трансляции, повышение спо-

собности к сворачиванию протеинов и клиренс несвернутых протеинов параллельно с проапоптозными выходами, такими как индукция CHOP. При этом цитопротективные выходы в эту раннюю фазу стресса эндоплазматического ретикулума «перевешивают» проапоптозные выходы. Эта фаза обеспечивает своеобразное «окно спасения» для клетки, перенаправив их ЭПР на борьбу со стрессом. Если же эти шаги не способны восстановить гомеостаз, IRE1- и ATF6-пути ослабляются (возможно, за счет исчерпания соответствующих протеинов?), приводя к дисбалансу, при котором уже проапоптозные выходы преобладают над адаптивными.

Здесь следует упомянуть еще об одном исследовании, в котором было показано, что после стимулирования клеток малыми дозами веществ, вызывающих стресс эндоплазматического ретикулума, наблюдалась индукция мРНК как шаперона GRP 78, так и проапоптозного фактора CHOP. Но в то время как уровень мРНК GRP 78 оставался устойчивым, мРНК CHOP – нестабильным и снижающимся. В этом контексте преобладала цитопротективная ветвь UPR. Когда же стимулирование клеток производилось большими дозами тех же индукторов, экспрессия мРНК CHOP становилась более стабильной, что обусловило переключение UPR на проапоптозный путь [62].

Физиологическая роль стресса эндоплазматического ретикулума

ЭПР-стресс и клеточная дифференцировка

Ответ на ЭПР-стресс в виде UPR предусмотрен не только для борьбы с возникающими внутриклеточными вызовами, определяющими дальнейшую судьбу клетки. Он обеспечивает широкий круг физиологических сигналов, направленных на обеспечение нормального функционирования ряда клеточных типов. Отдельные пути UPR играют специфическую роль в процессах метаболизма и развития, включая дифференцировку таких клеток, как лимфоциты, β-клетки поджелудочной железы, гепатоциты, остеобласты, миоциты [6, 10, 63, 64].

Так, в процессе дифференцировки В-лимфоцитов UPR в значительной степени управляет биогенезом эндоплазматического ретикулума в ответ на высокий уровень синтеза секреторных протеинов [65]. Особая роль в ходе этого процесса, по-видимому, принадлежит пути IRE1-XBP1. По крайней мере, in vitro IRE1-дефицитные В-клетки были неспособны к дальнейшей дифференцировке в плазменные клетки, так же как и XBP1-дефицитные В-клетки в условиях in vivo [66, 67]. Кроме того, было показано, что внесение извне сплайсинговой формы XBP1 в XBP1-дефицитные В-клетки восстанавливало продукцию иммуноглобулинов in vitro [68]. Установление того факта, что путь IRE1-XBP1 ветви UPR необходим для нормальной дифференцировки В-лимфоцитов in vivo, некоторые авторы считают весьма значимым событием, открывающим путь к пониманию таких патологических состояний, как иммунодефицит, множественная миелома, амилоидоз и аутоиммунные заболевания [69].

В панкреатических β-клетках эндоплазматический ретикулум является ключевым местом в процессе биосинтеза инсулина, поскольку здесь осуществляется фолдинг этого секреторного протеина. Естественно, что периодически возникающая необходимость в секреции инсулина обусловливает повышенную нагрузку на ЭПР и может вести к ЭПР-стрессу. Поэтому активация UPR жизненно необходима для выживания β-клеток, а чрезмерный ЭПР-стресс делает этот ответ недостаточным, что ведет к апоптозу и развитию сахарного диабета [27]. У мышей делеция гена perk приводит к прогрессирующей потере панкреатических β-клеток и сахарному диабету, а у людей мутация того же гена вызывает синдром Уолкотта-Раллисона с проявлениями юношеского инсулинзависимого сахарного диабета [70, 71].

У мышей, имевших дефицит IRE1 и XBP1, развивалась гипопластическая фетальная печень. При этом для гепатоцитов нокаутных мышей, лишенных XBP1, были характерны подавленный клеточный рост и усиленный апоптоз [72]. Дефект печеночных клеток обнаруживался и у perk-дефицитных мышей [71]. Эти данные указывают на важную роль различных путей UPR в нормальном развитии клеток печени.

Установлено, что активирующийся при PERK-eIF2α-каскаде фактор ATF4 регулирует синтез коллагена I типа, экспрессию остеобласт-специфического гена и терминальную дифференцировку остеобластов [73]. А люди и мыши с делецией гена perk имеют такую же аномалию костных трабекул, что и ATF4-дефицитные мыши [70, 74]. Приведенные сведения указывают на существенную значимость пути PERK-eIF2α-ATF4 в остеогенезе.

Предварительные сообщения подтверждают факт индукции шаперона GRP 78 и CHOP в ходе дифференцировки C_2C_{12}-миобластов в миоциты [63]. При этом, по-видимому, происходит активация трансдуктора ATF6, что вносит вклад в дифференцировку миоцитов. Кроме того, индукторы ЭПР-стресса туникамицин и тапсигаргин усили-

вали образование миофибрилл, что также предполагает участие ветви UPR в процессе дифференцировки миобластов [75].

Патофизиологическое значение стресса эндоплазматического ретикулума

ЭПР- стресс и гипоксия

Гипоксия и ишемия являются известными индукторами стресса эндоплазматического ретикулума. Нехватка энергетических ресурсов в результате гипоксии инициирует дисбаланс между способностью к фолдингу протеинов и белковой нагрузкой на эндоплазматический ретикулум. Это приводит к накоплению несвернутых и неправильно свернутых протеинов в просвете ЭПР, что индуцирует ЭПР-стресс и активирует UPR. Рассматривая взаимосвязь между гипоксией и стрессом эндоплазматического ретикулума, нельзя не упомянуть о роли индуцируемого при гипоксии фактора HIF (hypoxia-inducible factor). Недавно проведенный протеомный анализ культивируемых в условиях гипоксии эпителиальных клеток показал наличие повышенной экспрессии шаперонов GRP 78 и GRP 94, а также активацию каспазы-12. Сходным образом индуктор химической гипоксии хлорид кобальта, стабилизирующий индуцируемый гипоксией уровень вышеупомянутого транскрипционного фактора HIF, повышал экспрессию GRP 78 и GRP 94 [76]. Полученные результаты позволили цитируемым авторам прийти к заключению о том, что снижение напряжения кислорода, по-видимому, хотя бы отчасти, изменяет адаптивную и проапоптозную ветви UPR через активацию HIF. Последний же, как известно, обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии [76]. Этот вывод согласуется с данными о том, что индукторы ЭПР-стресса туникамицин и брефелдин А повышают экспрессию мРНК HIF в клетках линии HepG2 гепатоцитов человека в условиях гипоксии [77]. Важно отметить и то, что оксид азота (NO), продуцируемый в избыточных количествах вследствие ишемии, также вносит вклад в развитие стресса эндоплазматического ретикулума [78]. На клеточной культуре RAW 64.7 макрофагов мышей воздействие оксида азота приводило к индукции UPR, включая активацию ATF6 и экспрессию CHOP с последующим апоптозом. В то же время, перитонеальные макрофаги, взятые у CHPO-нокаутных мышей, проявили резистентность к индуцируемому NO апоптозу [79]. В экспериментах in vivo на фоне делеции гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS) активация PERK с последующим фосфорилированием eIFα полностью предотвращалась в отличие от нормальных животных, что указывает на вклад NO в развитие ЭПР-стресса [80]. Факт такой роли NO косвенно поддерживается наблюдением, согласно которому хранилище Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме полностью опустошалось после ишемического эпизода с последующим накоплением Ca^{2+} в митохондриях, где он инициировал образование активных форм кислорода [81]. Отмеченный эффект мог быть обусловлен прямым ингибирующим воздействием NO на Ca^{2+}-АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулума [82]. Восстановление же кальциевого гомеостаза в ЭПР происходило лишь у животных, которым предварительно вводили ингибитор NOS [81]. Так что избыточное накопление NO в эндоплазматическом ретикулуме в условиях гипоксии, изменяя кальциевый гомеостаз как в ЭПР, так и в митохондриях, вполне может обусловить возникновение как стресса эндоплазматического ретикулума, так и оксидативного стресса [83].

ЭПР-стресс и редокс-баланс клетки

Роль и механизмы взаимного влияния стресса эндоплазматического ретикулума и оксидативного стресса детально рассмотрены в недавно опубликованных японским исследователем R.Inagi обзорах [8, 84]. Реперфузия, сменяющая ишемию, как известно, инициирует оксидативный стресс с продукцией активных форм кислорода (АФК). Это обусловливает изменение клеточных редокс-зависимых реакций и обеспечивает взаимодействие АФК с дисульфидными связями протеинов, что должно приводить к нарушению нормального фолдинга последних в эндоплазматическом ретикулуме. И действительно, показано, например, что в клетках сосудистого эндотелия пероксинитрит ($ONOO^-$) вызывал умеренное повышение экспрессии шаперонов GRP 78 и GRP 94, а также индуцировал апоптоз [85]. С другой стороны – на модели стресса эндоплазматического ретикулума было зафиксировано, что неправильное сворачивание и агрегация протеинов индуцировали образование АФК [86]. Таким образом, выявляется четкая связь между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума. Исследование антиоксидантного статуса показало, что в условиях индуцированного ишемией оксидативного стресса у животных с повышенной активностью антиоксидантного энзима супероксиддисмутазы выраженность каскадов UPR была существенно ослаблена, косвенно подтверждая вклад супероксидных радикалов в инициирование стресса эндоплазматического ретикулума [87]. В другом исследовании

трансфекция супероксиддисмутазы в культивируемые клетки проксимальных почечных канальцев линии LLC-PK1, как и применение антиоксидантов, ингибировало развитие индуцируемого кадмием ЭПР-стресса и последующего апоптоза [88]. Интересно, что в этой же работе подавление ЭПР-стресса не повлияло на запускаемый кадмием оксидативный стресс, что позволило авторам сделать вывод о причинно-следственных взаимоотношениях, определив в качестве инициирующего фактора оксидативный, но не ЭПР-стресс. С другой стороны – существует мнение, согласно которому накопление АФК, как результат оксидативного стресса, является следствием стресса эндоплазматического ретикулума [89]. При этом приведенные авторы полагают, что важную роль в борьбе с оксидативным стрессом играет PERK-путь адаптивной ветви UPR. PERK, активируя транскрипционные факторы ATF4 и Nrf2, поддерживает редокс-гомеостаз, обеспечивая посредством этого клеточное выживание. Значимость PERK-пути согласуется с находками, согласно которым PRRK-дефицитные, но не обычные, клетки в условиях воздействия индуктора ЭПР-стресса туникамицина продемонстрировали накопление активных форм кислорода [89]. Эти данные поддерживаются недавно обнаруженными фактами, демонстрирующими, что выключение общей трансляции, обеспечиваемое PERK-eIF2α-путем, эффективно предотвращает оксидативный стресс и способствует выживанию клеток [90]. В любом случае приведенные данные недвусмысленно указывают на тесное переплетение двух рассматриваемых видов стресса.

Вопрос о механизмах этой конвергенции во многом остается открытым. Из отдельных сведений трудно пока сложить цельную картину. И все же, отметим ряд интересных данных. Ранее проведенные исследования показали, что в условиях оксидативного стресса ингибируется активность Ca^{2+}-АТФазы на мембранах эндо/саркоплазматического ретикулума. По-видимому, именно с этим связана способность накапливающихся активных форм кислорода вызывать опустошение кальциевых хранилищ в ЭПР [91–93]. А это, в свою очередь, провоцирует возникновение ЭПР-стресса. Другая возможность состоит в том, что АФК могут индуцировать стресс эндоплазматического ретикулума через накопление оксидативно модифицированных протеинов, не подлежащих нормальному фолдингу. К тому же, накопление несвернутых или неправильно свернутых протеинов в просвете ЭПР может происходить из-за нарушения нормального фолдинга вследствие воздействия АФК на функциональную активность фолдаз и/или шаперонов [94]. Отдельно отметим важное исследование, проведенное в этом направлении специалистами из Массачусетса (США). C.Hung и соавт. [95] на культуре клеток проксимальных почечных канальцев человека линии LLC-PK1 установили, что прекондиция ЭПР-стресса с помощью малых доз индукторов туникамицина и тапсигаргина вызывала рост экспрессии протеинов ЭПР-стресса, но при этом клетки теряли чувствительность к последующему клеточному повреждению, вызываемому перекисью водорода. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что индуцируемая адаптивная ветвь UPR вовлекается в процесс самозащиты клеток от оксидативного стресса. Далее в этом же исследовании было показано, что прекондиция ЭПР-стресса предотвращала рост внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, характерный для воздействия H_2O_2. Наконец, трансфекция в клетки антисыворотки к шаперону GRP 78 повышала чувствительность клеток к повреждающему действию перекиси водорода [95].

Все приведенные сведения подчеркивают наличие тесной связи между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума, что, кроме всего прочего, открывает определенные терапевтические возможности воздействия на ЭПР-стресс [86].

ЭПР-стресс и воспаление

В последнее время появляется все больше свидетельств вовлечения стресса эндоплазматического ретикулума в различные типы воспалительной реакции [96]. Так, показано, что при воспалительном процессе, протекающем в головном мозге, γ-интерферон индуцировал ЭПР-стресс и апоптоз олигодендроцитов, а при воспалении легких, развившемся в результате введения липополисахарида, инициированные последним ЭПР-стресс и повышенная экспрессия CHOP обусловили апоптоз легочных клеток [97, 98]. Применение того же липополисахарида вызывало у мышей системный воспалительный ответ, вовлекающий легкие, печень, селезенку и сердце, что сочеталось с параллельным ростом активности шаперона GRP 78 [99]. Как выяснилось, стресс эндоплазматического ретикулума вовлекается также в патогенез иммунного воспаления. Анализ мышечной ткани, взятой у пациентов с аутоиммунным миозитом, позволил выявить в клетках индукцию экспрессии GRP 78 и CHOP, указывая на то, что ЭПР-стрессовый ответ реализуется в виде повреждения и дисфункции скелетной мышцы, столь характерных для данного заболевания [100]. Имеются сведения и о вовлече-

нии стресса эндоплазматического ретикулума в патогенез ревматоидного артрита [101].

По-видимому, важнейшую роль в провоспалительном эффекте ЭПР-стресса играет активация ядерного фактора NF-κB, ключевого транскрипционного регулятора генов, вовлеченных в воспалительный ответ [102]. Очевидно, активация этой киназы происходит несколькими путями, порождаемыми ветвями UPR, в ответ на инициацию стресса эндоплазматического ретикулума [96]. Первый путь – медиируемое сигнальным каскадом PERK-eIF2α выключение общей трансляции, что каким-то образом усиливает активацию NF-κB. Как это происходит, пока не ясно. Известно лишь, что для этого требуется обязательное фосфорилирование eIF2α [103, 104]. Второй путь предусматривает ослабление активности и деградацию IκB, ингибитора NF-κB, благодаря сигнальному каскаду IRE1-TRAF2. При этом в ответ на ЭПР-стресс киназа IκB образует комплекс с IRE1α через адапторный протеин TRAF2, что и ведет к активации NF-κB [105]. Подтверждением этого механизма являются данные, согласно которым в условиях нокаута или нокдауна как IRE1α, так и TRAF2, активация NF-κB нарушается [106, 107]. В эпителиальных клетках кишечника мышей и людей с воспалительными заболеваниями кишечника была выявлена активация UPR с повышением экспрессии GRP 78 [108]. Авторы полагают, что именно шаперон GRP 78 играет ключевую роль в активации NF-κB через связывание с IκB. Роль активации киназы NF-κB в реализации провоспалительного эффекта стресса эндоплазматического ретикулума нашла подтверждение и в других экспериментах. Так, трансфекция в эпителиальные клетки линии HEK 293 почек эмбриона человека мутантных форм сурфактантного протеина индуцировала ЭПР-стресс, признаком которого была активация JNK, что сочеталось с развитием воспалительной реакции. Последняя проявлялась в активации NF-κB и повышении секреции провоспалительного цитокина IL-8 [109]. Интересно, что обработка таких клеток 4-фенил-бутировой кислотой, химическим шапероном, способствующим фолдингу протеинов, блокировала активацию NF-κB, но не высвобождение IL-8. В другом недавнем исследовании, проведенном на клетках канальцев коры почки человека, глюкозная депривация активировала ЭПР-стресс и реакцию на него в виде UPR, что сопровождалось активацией NF-κB и усиливало транскрипцию провоспалительных цитокинов и химокинов, включая IL-6, IL-8, TNF-α и MCP-1 [110]. При этом воспалительная реакция модулировалась активацией проапоптозного IRE1-пути UPR. Параллельная активация ЭПР-стресса и воспаления была зафиксирована этими же авторами в почках крыс и в почечных трансплантатах человека [110]. Приведенные данные указывают на прямую связь между стрессом эндоплазматического ретикулума и индукцией воспалительного ответа, реализуемого через активацию киназы NF-κB.

Недавно, однако, появились сведения о противоположном воздействии ЭПР-стресса и UPR на активность NF-κB. Исследователями из лаборатории M.Kitamura было показано, что предшествующий ЭПР-стресс способен ослаблять активацию NF-κB. В гломерулярных подоцитах и мезангиальных клетках почечных клубочков экспрессия хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) и индуцируемой NO-синтазы в ответ на применение фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), известного активатора NF-κB, предотвращалась предварительным использованием индукторов UPR [111, 112]. При этом было зафиксировано подавление активности NF-κB. Не исключено, что такой дуализм в действии ЭПР-стресса в отношении NF-κB объясняется тем, что на ранних стадиях стресс эндоплазматического ретикулума активирует NF-κB, способствуя проявлению его флогистических эффектов, но впоследствии, в поздних стадиях, UPR подавляет клеточные ответы на эти воспалительные стимулы. Молекулярные механизмы такого двойственного влияния, к сожалению, остаются неизвестными. Однако недавно было показано, что в клетках почечного мезангия ЭПР-стресс индуцировал экспрессию протеина A20, внутриклеточного отрицательного регулятора транскрипции NF-κB, что могло привести к ослаблению ответа на воспалительные стимулы в условиях стресса эндоплазматического ретикулума [113].

Таким образом, напрашивается предположение о сходной двухфазной природе адаптивной и проапоптозной ветвей UPR в условиях стресса эндоплазматического ретикулума, с одной стороны, и провоспалительного и противовоспалительного эффектов NF-κB на разных стадиях этого стресса – с другой. Сходство очевидно, однако точные молекулярные механизмы этих феноменов, как и их глубинную биологическую значимость, еще предстоит выяснить [6, 10].

Заболевания, связанные со стрессом эндоплазматического ретикулума

Нейродегенеративные болезни

Известно, что нейроны весьма чувствительны к накоплению в клетках неправильно свернутых

протеинов и агрегатов белковых молекул. Уже одно это указывает на возможность вовлечения стресса эндоплазматического ретикулума в развитие нейродегенеративных расстройств [114]. И действительно, при болезни Альцгеймера выявлены признаки инициирования ЭПР-стресса в виде активации PERK и каспазы-4 [115, 116]. При другом тяжелом нейродегенеративном заболевании болезни Паркинсона обнаружено повышение экспрессии шаперонов ЭПР-стресса в мозге пациентов [117]. Причем установлено, что индуцирующие паркинсонизм нейротоксины 6-гидроксидофамин и 1-метил-4-фенилпиридин запускают реакцию на ЭПР-стресс в виде UPR и вызывают гибель дофаминергических нейронов [118]. При этом в клетках была выявлена масса признаков ЭПР-стресса, индуцированного этими нейротоксинами: активация путей IRE1-XBP1, PERK-eIF2α, повышенная экспрессия шаперонов, CHOP и элементов убиквитин-протеасомной системы. Предполагается, что стресс эндоплазматического ретикулума характерен для патогенеза и других нейродегенеративных расстройств, в том числе бокового амиотрофического склероза, прионной болезни, полиглутаминовой болезни, GM1 ганглиозидоза, болезни Хантингтона [119].

Сахарный диабет

Как уже было отмечено, панкреатические β-клетки в силу периодически возникающей необходимости синтезировать и секретировать значительные количества инсулина периодически подвергаются воздействию физиологического стресса эндоплазматического ретикулума, направленного на усиление фолдинга. Поэтому выглядит вполне естественным, что любые нарушения этого тонкого процесса чреваты развитием патологического состояния, главным образом – сахарного диабета.

Сегодня достоверно установлено, что ЭПР-стресс вовлечен в патогенез всех основных форм заболевания, являясь одним из молекулярных механизмов дисфункции β-клеток [120–122]. Представлены, например, неопровержимые доказательства участия ЭПР-стресса в развитии синдрома Вольфрама, редкого аутосомной рецессивной формы юношеского диабета, которая, кроме нарушения толерантности к углеводам, характеризуется также симптомами несахарного диабета, зрительной атрофии и глухоты [27].

Диабет 1-го типа является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, при котором происходит деструкция панкреатических β-клеток с помощью аутореактивных киллерных Т-клеток [123, 124]. В первой половине двухтысячных годов появились свидетельства связи этого типа сахарного диабета со стрессом эндоплазматического ретикулума. Так, в панкреатических клетках Akita-диабетических мышей была установлена повышенная активность IRE1-XBP1- и ATF6-путей UPR [125]. Делеция гена perk приводила к прогрессирующей потере β-клеток с развитием диабета 1-го типа, а у perk-дефицитных мышей регистрировались симптомы этого заболевания [71]. Сходные патологические проявления были выявлены у мышей с гомозиготной мутацией, обеспечивавшей нарушение фосфорилирования eIF2α в каскаде PERK-eIF2α [74, 126]. В то же время, у CHOP-дефицитных мышей была зафиксирована задержка развития сахарного диабета [127]. Рассматривая возможные механизмы отмеченной выше связи, заметим, что здесь пока имеется много белых пятен. Однако кое-какие свидетельства наличия такой связи получены. Например, показано, что важную роль в патогенезе сахарного диабета 1-го типа у людей играет повышенная продукция моноцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов, в том числе TNFα, IL-12, IL-1β и IFNγ [123, 128, 129]. Эти цитокины снижают в эндоплазматическом ретикулуме содержание ионизированного кальция, что обусловливает тяжелый ЭПР-стресс и ведет к апоптозу β-клеток [120, 128, 130, 131]. Кроме того, такие цитокины, как IL-1β и IFNγ, индуцируют в β-клетках продукцию оксида азота. А избыточное количество NO, как уже отмечалось, способствует повреждению в том числе и панкреатических β-клеток, указывая на важную роль оксида азота в развитии сахарного диабета 1-го типа [132]. Более того, появились сведения о том, что индуцируемый NO апоптоз β-клеток модулируется сигнальными каскадами стресса эндоплазматического ретикулума. По крайней мере, в панкреатических клетках, экспонированных с NO, были зафиксированы признаки активации UPR в виде стимулирования ATF6-CHOP-пути, а клетки CHOP-дефицитных мышей проявили резистентность к инициируемому NO апоптозу [127]. По-видимому, эти результаты являются следствием того, что NO вызывает снижение концентрации Ca^{2+} в ЭПР за счет угнетения активности Ca^{2+}-АТФазы на мембранах ретикулума, что обусловливает тяжелый ЭПР-стресс и индукцию проапоптозных генов [83, 131, 133]. Существует также мнение, что β-клетки, подвергшиеся апоптозу в условиях ЭПР-стресса, служат своеобразным источником нео-аутоантигенов, содержащим большое количество несвернутых и неправильно свернутых протеинов, а дендритные клетки островков, кото-

рые поглощают их, могут стимулировать созревание реактивных киллерных Т-клеток, способствующих разрушению остающихся островков [134].

Относительно сахарного диабета 2-го типа отметим, что повышенная резистентность к инсулину наравне с гипергликемией обусловливает увеличенную трансляцию островковыми клетками поджелудочной железы проинсулина, превосходящую фолдинговые возможности ЭПР. В этих условиях возникает продолжительная активация UPR, что ведет к инициированию апоптоза β-клеток. И действительно, показано, что у людей на фоне прогрессирования диабета 2-го типа в результате апоптоза происходит существенное уменьшение массы β-клеток [135]. Установлено, что в условиях хронической гиперактивации, обусловленной необходимостью синтеза повышенного количества инсулина, возникает активация IRE1-JNK-проапоптозного пути [43]. Имеются также сведения, что хронический ЭПР-стресс усиливает апоптоз при диабете 2-го типа посредством ATF6-CHOP-пути [27]. На важную роль ЭПР-стресса в патогенезе сахарного диабета 2-го типа косвенно указывают и данные, согласно которым объем и плотность эндоплазматического ретикулума в β-клетках лиц, страдающих сахарным диабетом, почти вдвое превосходили показатели здоровых людей [136]. В экспериментах in vitro добавление к клеткам печени диабетических мышей с ожирением шаперона ORP 150 значительно снижало резистентность к инсулину и повышало толерантность к глюкозе. И наоборот, трансфекция антисыворотки к ORP 150 в клетки печени здоровых мышей снижала чувствительность к инсулину [137]. В другой работе панкреатические островки больных диабетом, культивированные в условиях высокой концентрации глюкозы, продемонстрировали индукцию шаперона GRP 78 и сплайсированного XBP1, чего не было замечено в контроле [136]. Наконец, показано, что ЭПР-стресс вовлечен в процесс инсулиновой резистентности в печени, мышцах и жировой ткани [138].

Представленные результаты о связи патогенеза сахарного диабета и стресса эндоплазматического ретикулума позволяют не только проникнуть в глубинные механизмы патологии, но и наметить возможности терапевтического воздействия. Первые попытки в этом направлении показали их перспективность. Лечение мышей с экспериментальным сахарным диабетом 2-го типа и ожирением с помощью 4-фенилбутирата, химического шаперона, который стабилизирует белковую конформацию и улучшает способность к фолдингу протеинов в эндоплазматическом ретикулуме, нормализовало содержание глюкозы в крови, восстанавливало системную чувствительность к инсулину, улучшало состояние печени, мышц и жировой ткани [139].

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Данные последних лет, полученные in vitro на культивируемых кардиомиоцитах (КМЦ), а также in vivo на моделях различных заболеваний, четко указывают на участие стресса эндоплазматического ретикулума в патогенезе целого ряда сердечно-сосудистых расстройств. Учитывая важную роль транспорта ионизированного кальция, энергетического метаболизма, оборота и фолдинга протеинов в КМЦ, не удивительно, что изменения и нарушения этих процессов обусловливают развитие стресса эндоплазматического ретикулума и реакцию на него от адаптивной до проапоптозной ветвей UPR. Сегодня установлена важная роль ЭПР-стресса в прогрессировании ишемического повреждения, включая острый инфаркт миокарда, кардиомиопатии, патологическое сердечное ремоделирование, сердечную недостаточность [140–142].

Особо подчеркивается значимость ЭПР-стресса в развитии ишемического/реперфузионного повреждения миокарда [143, 144]. В культивированных в условиях 16-часовой гипоксии вентрикулярных миоцитах обнаруживалась повышенная экспрессия таких маркерных протеинов стресса эндоплазматического ретикулума, как GRP 78 и XBP1. Важно отметить, что последующая реоксигенация приводила к их снижению, указывая, что основным стимулом для инициирования реакции на ЭПР-стресс является гипоксия, а не реоксигенация [145]. Сходные результаты были получены и in vivo. Так, в сердцах мышей, подвергнутых ишемии/реперфузии, выявлялось значительное увеличение уровня шаперонов GRP 78 и GRP 94, что явилось следствием активации ATF6-пути [146]. В одной из приведенных выше работ [145] на фоне острого инфаркта миокарда у мышей обнаруживалась повышенная экспрессия шаперона GRP 78 в кардиомиоцитах вблизи инфаркта, но не в здоровых клетках вдали от некротизированного участка. В другом исследовании в миокарде мышей, подвергнутых воздействию ишемии с последующей реперфузией, выявлялась активация CHOP с последующим апоптозом кардиомиоцитов [147]. Важно отметить, что параллельно в реперфузируемом миокарде определялось повышенное образование супероксидного аниона и увеличенная экспрессия мРНК интерлейкина-6 в ответ на введение таким животным индуктора ЭПР-стресса тапсигаргина.

Это указывает на тесную связь между оксидативным и ЭПР-стрессом при ишемическом/реперфузионном повреждении КМЦ в виде индуцированного апоптоза и миокардиального воспаления [147]. Интересно, что у трансгенных мышей, лишенных гена chop, описанные изменения были выражены в значительно меньшей степени.

Исследование интимных механизмов, инициируемых ЭПР-стрессом в условиях ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, показало, например, что существенную роль в развитии этого процесса играет уровень активности Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума, обеспечивающей возврат ионов кальция из цитозоля в ЭПР. Так, генный трансфер этого фермента значительно ослаблял апоптоз КМЦ на модели ишемической болезни сердца у свиней [148]. Приведенные данные согласуются с результатами, полученными при изучении роли кальций-чувствительных рецепторов (CaR) на мембранах эндоплазматического ретикулума. Стимуляция этих рецепторов, сцепленных с G-белками, через активацию фосфолипазы С вызывает запуск инозитольного каскада, что ведет к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитозоле за счет его высвобождения из саркоплазматического ретикулума. Этот процесс значительно активировался в неонатальных кардиомиоцитах крыс, подвергнутых воздействию гипоксии и реоксигенации, что, в свою очередь, обусловило повышение активности маркеров ЭПР-стресса и индукцию апоптоза [149].

Недавно показана также протективная роль АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK). Профилактическое введение активаторов этого энзима перед воздействием гипоксии/реоксигенации культивированных кардиомиоцитов существенно ослабляло активность проапоптозных и повышало уровень антиапоптозных протеинов. В результате, активность ЭПР-стресса подавлялась, что выразилось в ослаблении апоптоза [150].

В работе американских исследователей установлена значимость экспрессии гена derlin-3, которая индуцируется с помощью адаптивного пути ATF6 и обеспечивает активацию ERAD. Такой протективный эффект гена derlin-3 был показан как in vivo у мышей в кардиомиоцитах краевой зоны инфаркта миокарда, так и в культивируемых КМЦ [151]. Факт активации ATF6-пути на фоне экспериментального острого инфаркта миокарда отмечен и другими авторами [152]. При этом фиксировалось также кардиопротективное действие этой киназы. По крайней мере, использование ингибитора ATF6 вызывало дальнейшее ослабление сердечной функции и на 14 дней укорачивало продолжительность жизни мышей после перенесенного инфаркта.

Сегодня появились сведения о защитном эффекте фермента PDI (протеин дисульфидизомеразы), предотвращающего накопление несвернутых протеинов в эндоплазматическом ретикулуме. При исследовании аутопсийных образцов сердец человека оказалось, что активность этого энзима прямо коррелировала с количеством выживших после инфаркта миокарда кардиомиоцитов. Эти результаты подтвердились на модели острого инфаркта миокарда у мышей [153].

Наконец, в недавнем исследовании, проведенном на изолированных кардиомиоцитах, подвергнутых воздействию ишемии/реперфузии, выяснилось, что изоформа Na^+/H^+-обменника NHE1 способствует активации апоптоза параллельно со стимуляцией проапоптозной ветви UPR ЭПР-стресса [154]. Как известно, активация NHE1 в кардиомиоцитах в условиях ишемии/реперфузии способствует развитию так называемого «кальциевого парадокса» и ослабляется в условиях применения блокаторов NHE [155]. Приведенные данные показывают, что выяснение молекулярных механизмов, способствующих вовлечению стресса эндоплазматического ретикулума в повреждение миокарда, индуцированное ишемией и последующей реперфузией, открывает новые терапевтические возможности для ослабления описанного патологического процесса [140].

Процесс накопления несвернутых и неправильно свернутых протеинов в результате нарушенного фолдинга способствует также протеканию продуктивных процессов в миокарде с развитием гипертрофии и патологического ремоделирования. И действительно, на фоне воздействия индукторов ЭПР-стресса тапсигаргина и туникамицина на неонатальные кардиомиоциты крыс Sprague-Dawley было обнаружено, что инициирование стресса эндоплазматического ретикулума фиксировалось параллельно с признаками гипертрофии клеток, ростом внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и экспрессии кальциневрина и фактора MEF2c (myocyte enhancer factor 2c). Применение же циклоспорина А, ингибитора кальценеврина, значительно подавляло ядерную транслокацию MEF2c и ингибировало индуцированную тапсигаргином гипертрофию [156]. На значимость роста концентрации цитозольного Ca^{2+}, равно как и стимуляции кальмодулина и кальциневрина, указывают и другие исследователи, отмечая, что гипертрофия миокарда, изначально являющаяся адаптивным процессом, в условиях тяжелого и длительного ЭПР-стресса

может привести к апоптозу кардиомиоцитов [157]. По-видимому, определенную роль в развитии сердечного моделирования в условиях стресса эндоплазматического ретикулума играет связь последнего с эффектами ангиотензина II (AII). Показано, например, что AII стимулирует образование шаперонов ЭПР-стресса и индуцирует апоптоз в культуре кардиомиоцитов взрослых крыс [158]. Высказанное предположение хорошо согласуется с фактом подавления экспрессии шаперонов стресса эндоплазматического ретикулума, сердечной гипертрофии и апоптоза у крыс и мышей в условиях применения блокаторов AII-рецепторов 1-го типа [158, 159].

При наложении лигатуры на коронарную артерию мышей через 4 нед у животных развивалась сердечная недостаточность [160]. Авторы выяснили, что сердечное моделирование обеспечивалось за счет комбинирования провоспалительного, профиброзного и проапоптозного эффектов, которые, в свою очередь, были обусловлены активацией транскрипционного фактора NF-κB. Как оказалось, последний механизм модулировался трансформацией ответа на стресс эндоплазматического ретикулума от адаптивного до проапоптозного, что подтверждалось активацией соответствующих маркеров ЭПР-стресса [160]. Подобное повышение экспрессии мРНК и протеинов шаперона GRP 78 и каспазы-12 было ранее выявлено на модели сердечной недостаточности у спонтанно-гипертензивных крыс [161].

В последнее время идентифицирован целый ряд новых молекул, по-видимому, участвующих в прогрессировании сердечной недостаточности на фоне активации ЭПР-стресса и UPR. Так, показано, что ЭПР-стресс в числе многих других активирует в сердечных миоцитах экспрессию гена tribbles-3, кодирующего соответствующий протеин, содержание которого было резко повышено в клетках краевой зоны инфаркта миокарда [162]. Проведенный другими исследователями скрининг новых молекул неонатальных кардиомиоцитов крыс позволил выявить трансмембранный протеин PARM-1 (prostatic androgen repressed message-1), локализованный преимущественно в мембранах ЭПР. Оказалось, что у крыс Dahl высокосолевая диета приводила к гипертензии, сердечной гипертрофии и сердечной недостаточности с параллельным увеличением экспрессии PARM-1 и сопутствующим ростом маркеров ЭПР-стресса [163].

Данные последних лет указывают на участие стресса эндоплазматического ретикулума в патогенезе различных кардиомиопатий. Показано, например, что мутация гена kdel, кодирующего протеины рецепторов, чувствительных к шаперонам эндоплазматического ретикулума, повышает восприимчивость кардиомиоцитов к ЭПР-стрессу и способствует развитию дилатирующей кардиомиопатии [164]. Установлено также участие стресса эндоплазматического ретикулума в развитии аутоиммунной кардиомиопатии. При моделировании этого заболевания у кроликов с помощью иммунизации аутоантителами к бета-адренорецепторам у животных развивались левожелудочковая дилатация, систолическая дисфункция и апоптоз кардиомиоцитов. Эти нарушения сочетались с активацией экспрессии GRP 78 и CHOP, усилением расщепления каспазы-12 и повышением ядерной транслокации расщепленного фрагмента ATF6 [165, 166]. В экспериментах на крысах аутоиммунный миокардит вызвали введением свиного кардиального миозина. Через 2 нед у животных выявлялась дисфункция левого желудочка и повышение центрального венозного давления. Отмеченные изменения сочетались с повышением экспрессии маркеров адаптивной и проапоптозной ветвей UPR [167]. Длительное же введение таким животным антиоксиданта эдаравона значительно облегчало течение заболевания. Сходным образом антагонист ангиотензиновых рецепторов 1-го типа олмесартан оказывал протективное действие в отношении аутоиммунного миокардита у крыс Lewis, иммунизированных тем же антигеном. При этом благоприятный эффект препарата сочетался со снижением миокардиальной экспрессии GRP 78, CHOP, каспазы-12, MAPK и JNK, равно как и провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса [168].

Информация о вкладе стресса эндоплазматического ретикулума в развитие сердечно-сосудистых заболеваний была бы не полной без упоминания его возможной роли в патогенезе атеросклероза. По-видимому, эта роль многогранна и не ограничивается воздействием на какое-то одно звено болезни. Как известно, одним из факторов риска атеросклероза является накопление избыточных количеств гомоцистеина, промежуточного продукта метаболизма сульфатированных аминокислот. Оказалось, что гомоцистеин инициирует ЭПР-стресс, который в клетках сосудистого эндотелия и гладкой мускулатуры активирует механизмы, индуцирующие экспрессию генов, ответственных за биосинтез и внутриклеточное накопление холестерола и триглицеридов [169]. Кроме того, в последнее время появились сведения об участии ЭПР-стресса в процессах формирования и распада атеросклеротических бляшек. Так, при анализе сегментов коро-

нарных артерий людей выяснилось, что повышенное содержание шаперонов ЭПР-стресса и протеина CHOP имело место, главным образом, в нестабильных атеросклеротических бляшках [170]. Тот же путь CHOP проапоптозной ветви UPR активизировался в макрофагах мышей, из которых образуются пенистые клетки. Усиленный апоптоз пенистых клеток делает образующуюся атеросклеротическую бляшку более уязвимой, а распад последней увеличивает опасность острого коронарного синдрома [171]. Последнее предположение приведенные авторы подтвердили данными, согласно которым бляшки нокаутных мышей, лишенных гена chop, содержали лишь минимальное количество апоптозных клеток.

Другие заболевания, ассоциированные с ЭПР-стрессом

Несмотря на уверенность в том, что стресс эндоплазматического ретикулума вовлечен в развитие значительного количества самых разных заболеваний, мы располагаем пока лишь единичными отрывочными сведениями относительно большинства из них. Это позволяет надеяться, что главные открытия здесь ожидают нас в самое ближайшее время.

Накапливаются сведения о том, что стресс эндоплазматического ретикулума и инициируемый им UPR вносят вклад в прогрессирование опухолевого процесса. С одной стороны, гипоксия часто сопровождает развитие опухолевых клеток и определяет степень их резистентности к антибластомной терапии [172]. Как уже неоднократно отмечалось, гипоксия является одним из мощных индукторов ЭПР-стресса, повышая экспрессию таких шаперонов, как GRP 78 и GRP 94 [4]. Показано, что увеличение содержания этих шаперонов наблюдается при различных опухолях, что и обусловливает повышение резистентности к химиотерапевтическим средствам. И наоборот, ингибирование с помощью специфической антисыворотки экспрессии шаперона GRP 78, как оказалось, повышает чувствительность опухолей к гипоксии и одновременно ослабляет рост опухоли in vivo [172]. Кроме того, установлено, что UPR, возникающий в ответ на ЭПР-стресс, индуцирует экспрессию гена множественной лекарственной резистентности MDR и посредством этого влияет на чувствительность опухолевых клеток [173]. С другой стороны – существует мнение о том, что UPR может вносить вклад в рост опухоли и другим путем – через стимуляцию ангиогенеза. Выяснено, в частности, что ЭПР-стресс запускает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), мощного индуктора ангиогенеза при гипоксии [174, 175]. По-видимому, это осуществляется благодаря усилению на фоне ЭПР-стресса экспрессии шаперона ORP 150, который облегчает синтез и секрецию VEGF [174, 176].

Логичным выглядит предположение о том, что внедрение в клетки таких внутриклеточных паразитов, как патогенные вирусы, должно инициировать стресс эндоплазматического ретикулума. И действительно, появляются сведения, согласно которым инфекция, вызываемая вирусами гепатита B, гепатита C, гепатита D, болезни Борна, мышиной лейкемии Молони индуцирует ЭПР-стресс, вероятно, в связи с необходимостью синтеза в клетке «чужих» протеинов. Запускаемый вирусной инфекцией UPR способствует развитию локального воспаления и апоптоза, что, в свою очередь, может стимулировать печеночное повреждение, канцерогенез и нейродегенерацию [119, 177].

Следует упомянуть и о появившейся информации относительно вклада стресса эндоплазматического ретикулума в патогенез маниакально-депрессивного психоза. Генетическое исследование пациентов с биполярным расстройством показало, что нарушение экспрессии и/или функционирования протеинов GRP 78 и XBP1может явиться фактором риска возникновения этого заболевания [178, 179]. Попутно отметим, что применяемые для лечения биполярного расстройства улучшающие настроение препараты способны корректировать нарушенную функцию XBP1 и повышают экспрессию шаперонов ЭПР-стресса [178, 180]. Не исключено, что воздействие стресса эндоплазматического ретикулума при данной патологии, как и при нейродегенеративных заболеваниях, связано с развивающейся под его влиянием церебральной ишемией, что и обусловливает нарушение функционирования нейронов [181–183].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gaut JR, Hendershot LM. The modification and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 589-595

2. Ni M, Lee AS. ER chaperones in mammalian development and human diseases. *FEBS Lett* 2007; 581: 3641-3651

3. Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress in proteinuric kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 187-193

4. Lee AS The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 504-510

5. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediatirs of endoplasmic reticulum stresss-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006; 7 (9): 880-885

6. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295 (2): F323-F334

7. Zhang K, Kaufman DJ. Identification and characterization of

endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in vivo. *Methods Enzymol* 2008; 442: 395-419

8. Inagi R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 112 (1): e1-e9

9. Kleizen B, Braakman I. Protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 343-349

10. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 317-325

11. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2277-2293

12. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in glomerulonephritis: the bad guy turns good? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (9): 1871-1873

13. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 519-529

14. Dickhout JG, Krepinsky JC. Endoplasmic reticulum stress and renal disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11 (9): 2341-2352

15. Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A et al. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 2001; 107: 881-891

16. Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7448-7459

17. Yamamoto K, Sato T, Matsui T et al. Transcriptional induction of mammalian ERquality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6α and XBP1. *Dev Cell* 2007; 13: 365-376

18. Voges D, Zwicki P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 1015-1068

19. Brodsky JL. The protective and destructive roles played by molecular chaperones during ERAD (endoplasmic-reticulum-associated degradation). *Biochem J* 2007; 404: 353-363

20. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant α-actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (4): F987-F995

21. Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397: 271-274

22. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A et al. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell* 2000; 5: 897-904

23. Zhang DD. Mechanistic studies of Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev* 2006; 28: 769-789

24. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Ann Rev Biochem* 2005; 74: 739-789

25. Adachi Y, Yamamoto K, Okada T et al. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct* 2008; 33: 75-89

26. Wu J, Rutkowski DT, Dubois M et al. ATF6alpha optimizes longterm endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev Cell* 2007; 13: 351-364

27. Fonesca SG, Urano F, Burcin M, Gromada J. Stress hypER-activation in the β-cell. *Islets* 2010; 2 (1): 1-9

28. Pallet N, Beuvier N, Legendre C et al. Autophagy protects renal tubular cells against cyclosporine toxicity. *Autophagy* 2008; 4: 783-791

29. Pallet N, Anglicheau D, Thervet E. Autophagy is an adaptive mechanism against endoplasmic reticulum stress. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3891

30. Kawakami T, Inagi R, Takano H et al. Endoplasmic reticulum stress induces autophagy in renal proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2665-2672

31. Ogata M, Hino S, Saito A et al. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 9220-9231

32. Yorimitsu T, Nair U, Yang Z, Klionsky DJ. Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J Biol Chem* 2006; 281: 30299-30304

33. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451 (7182): 1069-1075

34. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74 (5): 631-640

35. Hartleben D, Gödel M, Meyer-Schwesinger C et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010; 120 (4): 1084-1096

36. Ding WX, Ni HM, Gao W et al. Linking of autophagy to ubiquitin-proteasome system is important for the regulation of endoplasmic reticulum stress and cell viability. *Am J Pathol* 2007; 171: 513-524

37. Høyer-Hansen M, Jäättelä M. Connecting endoplasmic reticulum stress to autophagy by unfolded protein response and calcium. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1576-1582

38. Harding HP, Zhang Y, Zeng H et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 2003; 11 (3): 619-633

39. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO et al. Gadd 153 sensitizes cells by downregulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1249-1259

40. Anding AL, Chapman JS, Barnett DW et al. The unhydrolyzable fenretinide analogue 4-hydroxybenylretinone induces the proaptotic genes GADD 153 (CHOP) and Bcl-2-binding component 3 (PUMA) and apoptosis that is caspase-dependent and independent of the retinoic acid receptor. *Cancer Res* 2007; 67: 6270-6277

41. Bhatt K, Feng L, Pabla N et al. Effects of targeted Bcl-2 expression in mitochondria or endoplasmic reticulum on renal tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 94: F499-F507

42. Zinszner H, Kuroda M, Wang X et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 1998; 12: 982-995

43. Urano F, Wang X, Bertolotti A et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000; 287: 664-666

44. Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16: 1345-1355

45. Kim R, Emi M, Tanabe K, Murakami S. Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis* 2006; 11: 5-13

46. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000; 103: 239-252

47. Князькин ИВ, Цыган ВН. *Апоптоз в урологии*. Наука, СПб., 2007; 25-26

48. Yoneda T, Imaizumi K, Oono K et al. 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* 2001; 276: 13935-13940

49. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 2000; 403: 98-103

50. Rao RV, Hermel E, Castro-Obregon S et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 33869-33874

51. Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H et al. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem* 2002; 277: 34287-34294

52. Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y et al. Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 2004; 165: 347-356

53. Scorrano L, Oakes SA, Opferman JT et al. BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca^{2+}: A control point for apoptosis. *Science* 2003; 300: 135-139

54. Zong WX, Li C, Hatzivassiliou G et al. Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis. *J Cell Biol* 2003; 162: 59-69

55. Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol* 2000; 150: 887-894

56. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 552-565

57. Ryan PM, Bedard K, Breining T, Cribb AE. Disruption of the endoplasmic reticulum by cytotoxins in LLC-PK1 cells. *Toxicol Lett* 2005; 159: 154-163

58. Muruganandan S, Cribb AE. Calpain-induced endoplasmic reticulum stress and cell death following cytotoxic damage to renal cells. *Toxicol Sci* 2006; 94 (1): 118-128

59. Tan Y, Dourdin N, Wu C et al. Ubiquitous calpains promote caspase-12 and JNK activation during endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281: 16016-16024

60. Gallego-Sandin S, Alonso MT, Garcia-Sancho J. Calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1) reduces the calcium content of the endoplasmic reticulum (ER) and triggers ER stress. *Biochem J* 2011; 437 (3): 469-475

61. Lin JH, Li H, Yasumura D et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007; 318: 944-949

62. Rurkowski DT, Arnold SM, Miller CN et al. Adaptation to ER stress is mediated by differential stabilities of pro-survival and pro-apoptotic mRNAs and proteins. *PLoS Biol* 2006; 4: e374

63. Nakanishi K, Sudo T, Morishima N. Endoplasmic reticulum stress signaling transmitted by ATF6 mediates apoptosis during muscle development. *J Cell Biol* 2005; 169: 555-560

64. Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the unfolded protein response. *Cell Death Differ* 2006; 13: 374-384

65. Rush JS, Sweitzer T, Kent C et al. Biogenesis of the endoplasmic reticulum in activated B lymphocytes: temporal relationships between the induction of protein N-glycosylation activity and the biosynthesis of membrane protein and phospholipid. *Arch Biochem Biophys* 1991; 84: 63-70

66. Reimold AM, Iwakoshi NN, Manis J et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP1. *Nature* 2001; 412: 300-307

67. Zhang K, Wong HN, Song B et al. The unfolded protein response sensor IRE1α is required at 2 distinct steps in B cell lymphopoiesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 268-281

68. Iwakoshi NN, Lee AH, Vallabhajosyula P et al. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP1. *Nat Immun* 2003; 4: 321-329

69. Drori A, Tirosh B. Regulation of immunoglobulin synthesis, modification, and trafficking by unfolded protein response a quantitative approach. *Methods Enzymol* 2011; 491: 309-325

70. Delepine M, Nicolino M, Barrett T et al. EIFAK3, encoding translation initiation factor 2-α kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406-409

71. Harding HP, Zeng H, Zhang Y et al. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in perk -/- mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Mol Cell* 2001; 7: 1153-1163

72. Reimold AM, Etkin A, Clauss I et al. An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev* 2000; 14: 152-157

73. Yang X, Matsuda K, Bialek P et al. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry syndrome. *Cell* 2004; 117: 387-398

74. Zhang P, McGrath B, Li S et al. The PERK eukaryotic initiation factor 2α kinase is required for the development of skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 3864-3874

75. Nakanishi K, Dohmae N, Morishima N. Endoplasmic reticulum stress increases myofiber formation in vitro. *FASEB J* 2007; 21: 2994-3003

76. Ostergaard L, Simonsen U, Eskildsen-Helmond Y et al. Proteomics reveals lowering oxygen alters cytoskeletal and endoplasmic stress proteins in human endothelial cells. *Proteomics* 2009; 19: 4457-4467

77. Werno C, Zhou J, Brüne B. A 23187 ionomycin and thapsigargin upregulate mRNA of HIF-1 alpha via endoplasmic reticulum stress rather than a rise in intracellular calcium. *J Cell Physiol* 2008; 215: 798-714

78. Gotoh T, Mori M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (7): 1439-1446

79. Gotoh T, Oyadomari S, Mori K, Mori M. Nitric oxide-induced apoptosis in RAW 264.7 macrophages is mediated by endoplasmic reticulum stress pathway involving ATF6 and CHOP. J *Biol Chem* 2002; 277 (14): 12343-12350

80. De Gracia DJ, Montie HL. Cerebral ischemia and the unfolded protein response. *J Neurochem* 2004; 91: 1-8

81. Kohno K., Higuchi T, Ohta S et al. Neuroprotective nitric oxide synthase inhibitor reduces intracellular calcium accumulation following transient global ischemia in the gerbil. *Neurosci Lett* 1997; 224: 17-20

82. Xu KY, Huso DL, Dawson TM et al. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Sci USA* 1999; 96: 657-662

83. Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic β cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (19): 10845-10850

84. Inagi R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10 (2): 156-165

85. Dickhout JG, Hossain GS, Pozza LM et al. Peroxynitrite causes endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human vascular endothelium: implications in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2623-2629

86. Malhotra JD, Miao H, Zhang K et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc Natl Sci USA* 2008; 105 (47): 18525-18530

87. Hayashi T, Saito A, Okuno S et al. Oxidative damage to the endoplasmic reticulum is implicated in ischemic neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2003; 23: 1117-1128

88. Yokouchi M, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Involvement of selective reactive oxygen species upstream of proapoptotic branches of unfolded protein response. *J Biol Chem* 2008; 283 (7): 4252-4260

89. Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38 (3): 317-332

90. Back SH, Scheuner D, Han J et al. Translation attenuation through eIF2alpha phosphorylation prevents oxidative stress and maintains the differentiated state in beta cells. *Cell Metab* 2009; 10: 13-26

91. Viner RI, Hühmer AF, Bigelow DJ, Schöneich C. The oxidative inactivation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase by peroxinitrite. *Free Radic Res* 1996; 24: 243-259

92. Moreau VH, Castilho RF, Ferreira ST, Carvalho-Alves PC. Oxidative damage to sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase at submicromolar iron concentrations: evidence for metal-catalyzed oxidation. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 554-560

93. Kaplan P, Babusikova E, Lehotsky J, Dobrota D. Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca^{2+}-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 2003; 248: 41-47

94. Brunet S, Thibault L, Lepage G et al. Modulation of endoplasmic reticulum-bound cholesterol regulatory enzymes by iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 46-54

95. Hung CC, Ichimura T, Stevens JL, Bonventre JV. Protection of renal epithelial cells against oxidative injury by endoplasmic reticulum stress preconditioning is mediated by ERK ½ activation. *J Biol Chem* 2003; 278 (31): 29317-29326

96. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454: 455-462

97. Lin W, Harding HP, Ron D, Popko B. Endoplasmic reticulum stress modulates the response of myelinating oligodendrocytes to the immune cytokine interferon-γ. *J Cell Biol* 2005; 169: 603-612

98. Endo M, Mori M, Akira S, Gotoh T. C/EBR homologous protein (CHOP) is crucial for the induction of caspase-11 and the pathogenesis of lipopolysaccharide-induced inflammation. *J Immunol* 2006; 176: 6245-6253

99. Hiramatsu N, Kasai A, Hayakawa K et al. Real-time detection and continuous monitoring of ER stress in vitro and in vivo by ES-TRAP: evidence for systemic transient ER stress during endotoxemia. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e93

100. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune

myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1824-1835

101. Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K et al. Rheumatoid arthritis as a hyperendoplasmic-reticulum-associated degradation disease. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 181-186

102. Pahl HL, Baeuerle PA. A novel signal transduction pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus is mediated by transcription factor NF-κB. *EMBO J* 1995; 14: 2580-2588

103. Jiang HY, Wek SA, McGrath BC et al. Phosphorylation of the α subunit of eukaryotic initiation factor 2 is required for activation of NF-κB in response to diverse cellular stresses. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5651-5663

104. Deng J, Lu PD, Zhang Y et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor-κB by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 10161-10168

105. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 2005; 115: 2656-2664

106. Kaneko M, Niinuma Y, Nomura Y. Activation signal of nuclear factor-κB in response to endoplasmic reticulum stress is transduced via IRE1 and tumor necrosis factor receptor-associated factor 2. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 931-935

107. Hu P, Han Z, Couvillon AD et al. Autocrine tumor necrosis factor-α links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1α-mediated NF-κB activation and downregulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 3071-3084

108. Shkoda A, Ruiz PA, Daniel H et al. Interleukin-10 blocked endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells: impact on chronic inflammation. *Gastroenterology* 2007; 132: 190-207

109. Maguire JA, Mulugeta S, Beers MF. Endoplasmic reticulum stress induced by surfactant protein C BRICHOS mutants promotes proinflammatory signaling by epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44 (3): 404-414

110. Fougeray S, Bouvier N, Beaune P et al. Metabolic stress promotes renal tubular inflammation by triggering the unfolded protein response. *Cell Death Dis* 2011; 2: e143

111. Takano Y, Hiramatsu N, Okamura M et al. Suppression of cytokine response by GATA inhibitor K-7174 via unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 470-475

112. Hayakawa K, Hiramatsu N, Okamura M et al. Blunted activation of NF-κB and NF-κB-dependent gene expression by geranylgeranylacetone: involvement of unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365: 47-53

113. Hayakawa K, Hiramatsu N, Okamura M et al. Acquisition of energy to proinflammatory cytokines in nonimmune cells through endoplasmic reticulum stress response: a mechanism for subsidence of inflammation. *J Immunol* 2009; 182 (2): 1182-1191

114. Forman MS, Lee VM, Trojanowski JQ. "Unfolding" pathways is neurodegenerative disease. *Trends Neurosci* 2003; 26: 407-410

115. Onuki R, Bando Y, Suyama E et al. An RNA-dependent protein kinase is involved in tunicamycin-induced apoptosis and Alzheimer's disease. *EMBO J* 2004; 23: 959-968

116. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 110: 165-172

117. Conn KJ, Gao W, McKee A et al. Identification of the protein disulfide isomerase family member PDIp in experimental Parkinson's disease and Lewy body pathology. *Brain Res* 2004; 1022 (1-2): 164-172

118. Holtz WA, O'Malley KL. Parkinsonian mimetics induce aspects of unfolded protein response in death of dopaminergic neurons. *J Biol Chem* 2003; 278 (21): 19367-19377

119. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J* 2007; 274: 630-658

120. Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo AK et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappa B and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology* 2004; 145: 5087-5096

121. Karaskov E, Scott C, Zhang L et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology* 2006; 147: 3398-3407

122. Cnop M, Ladrière L, Hekerman P et al. Selective inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2alpha dephosphorylation potentiates fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress and causes pancreatic beta-cell dysfunction and apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 3989-3997

123. Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516-542

124. Delovitch TL, Singh B. The nonobese diabetic mouse as a model of autoimmune diabetes: immune dysregulation gets the NOD. *Immunity* 1997; 7: 727-738

125. Nozaki J, Kubota H, Yoshida H et al. The endoplasmic reticulum stress response is stimulated through the continuous activation of transcription factors ATF6 and XBP1 in Ins2+/Akita pancreatic β cells. *Genes Cells* 2004; 9: 261-270

126. Scheuner D, Mierde DV, Song B et al. Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. *Nat Med* 2005; 11: 757-764

127. Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-induced diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 525-532

128. Cnop M, Welsh N, Jonas JC et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes* 2005; 54: 97-107

129. Bradshaw E, Raddassi K, Elyaman W et al. Monocytes from patients with type 1 diabetes spontaneously secrete pro-inflammatory cytokines inducing Th17. *J immunol* 2009; 183 (7): 4432-4439

130. Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus. *Exp Biol Med* 2003; 228: 1213-1217

131. Cardozo AK, Ortis F, Storling J et al. Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca^{2+}-ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca^{2+}, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2005; 54: 452-461

132. Eizirik DL, Flodström M, Karlsen AE, Welsh N. The harmony of spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 1996; 39: 875-890

133. Cardozo AK, Heimberg H, Heremans Y et al. A comprehensive analysis of cytokine-induced and nuclear factor-kappa B-dependent genes in primary rat pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 48879-48886

134. Casciola-Rosen LA, Anhalt GJ, Rosen A. DNA-dependent protein kinase is one of a subset of autoantigens specifically cleaved early during apoptosis. *J Exp Med* 1995; 182: 1625-1634

135. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-110

136. Marchetti P, Bulgiani M, Lupi R et al. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2007; 50 (12): 2486-2494

137. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem* 2005; 280 (1): 847-851

138. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 206: 457-461

139. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313: 1137-1140

140. Toth A, Nickson P, Mandl A et al. Endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic target in heart diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2007; 7 (3): 205-218

141. Groenendyk J, Sreenivasaiah PK, Kim do H et al. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart. *Cir Res* 2010; 107 (10): 1185-1197

142. Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (6): 1105-1110

143. Aleshin AN, Sawa Y, Kitagawa-Sakakida S et al. 150-kDa oxygen-regulated protein attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 517-525

144. Azfer A, Niu J, Rogers LM et al. Activation of endoplasmic reticulum stress response during the development of ischemic heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1411-H1420

145. Thuerauf DJ, Marcinko M, Gude N et al. Activation of the unfolded protein response in infracted mouse heart and hypoxic cultured cardiac myocytes. *Circ Res* 2006; 99 (3): 275-282

146. Martindale JJ, Fernandez R, Thuerauf D et al. Endoplasmic reticulum stress gene induction and protection from ischemia/reperfusion injury in the hearts of transgenic mice with a tamoxifen-regulated form of ATF6. *Circ Res* 2006; 98 (9): 1186-1193

147. Miyazaki Y, Kaikita K, Endo M et al. C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (5): 1124-1132

148. Xin W, Lu X, Li X et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress-related myocardial apoptosis by SERCA2a gene delivery in ischemic heart disease. *Mol Med* 2011; 17 (3-4): 201-210

149. Lu F, Tian Z, Zhang W et al. Calcium-sensing receptors induce apoptosis in rat cardiomyocytes via the endo(sarco)plasmic reticulum pathway during hypoxia/reoxygenation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106 (5): 396-405

150. Yeh C-H, Chen T-P, Wang Y-C et al. AMP-activated protein kinase activation during cardioplegia-induced hypoxia/reoxygenation injury attenuates cardiomyocytic apoptosis via regulation of endoplasmic reticulum stress. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 130636

151. Belmont PJ, Chen WJ, San Pedro MN et al. Roles for endoplasmic reticulum-associated degradation and the novel endoplasmic reticulum stress response gene derlin-3 in the ischemic heart. *Circ Res* 2010; 106: 307-316

152. Toko H, Takahashi H, Kayama Y et al. ANF6 is important under both pathological and physiological states in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49 (1): 113-120

153. Toldo S, Severino A, Abbate A, Baldi A. The role of PDI as a survival factor in cardiomyocyte ischemia. *Methods Enzymol* 2011; 489: 47-65

154. Karki P, Fliegel L. Overexpression of the NHE1 isoform of the $Na^{(+)}/H^{(+)}$ exchanger causes elevated apoptosis in isolated cardiomyocytes after hypoxia/reoxygenation challenge. *Mol Cell Biochem* 2010; 338 (1-2): 47-57

155. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Ингибирование Na^+/H^+ обмена как новый подход к защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. *Обзоры клин фармакол и лек терап* 2003; 2 (3): 16-34

156. Zhang Z-Y, Liu X-H, Hu W-C et al. The calcineurin-myocyte enhancer factor 2c pathway mediates cardiac hypertrophy induced by endoplasmic reticulum stress in neonatal cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circulat Physiol* 2010; 298 (5): H1499-H1509

157. Dickhout JG, Carlisle RE, Austin RC. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease. Endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circ Res* 2011; 108: 629-642

158. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation* 2004; 110 (6): 705-712

159. Wu T, Dong Z, Geng J et al. Valsartan protects against ER stress-induced myocardial apoptosis via CHOP/Puma signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 42 (5): 496-502

160. Hamid T, Guo SZ, Kingery JR et al. Cardiomyocyte NF- B p65 promotes adverse remodeling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure. *Cardiovasc Res* 2011; 89 (1): 129-138

161. Sun Y, Liu G, Song T et al. Upregulation of GRP78 and caspase-12 in diastolic failing heart. *Acta Biochim Pol* 2008; 55 (3): 511-516

162. Avery J, Etzion S, DeBosch BJ et al. TRB3 function in cardiac endoplasmic reticulum stress. *Cir Res* 2010;106 (9): 1516-1523

163. Isodono K, Takahashi T, Imoto H et al. PARM-1 is an endoplasmic reticulum molecule involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in rat cardiac myocytes. *PLoS One* 2010; 5 (3): e9746

164. Hamada H, Suzuki M, Yuasa S et al. Dilated cardiomyopathy caused by aberrant endoplasmic reticulum quality control in mutant KDEL receptor transgenic mice. *Mol Cell Biol* 2004; 24 (18): 8007-8017

165. Mao W, Fukuoka S, Iwai C et al. Cardiomyocyte apoptosis in autoimmune cardiomiopathy: mediated via endoplasmic reticulum stress and exaggerated by norepinephrine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (3): H1636-H1645

166. Mao W, Iwai C, Liu J et al. Darbepoetin alpha exerts cardioprotective effect in autoimmune cardiomyopathy via reduction of ER stress and activation of the PI3K/Akt and STAT3 pathways. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 250-260

167. Shimazaki H, Watanabe K, Veeraveedu PT et al. The antioxidant edaravone attenuates ER-stress-mediated cardiac apoptosis and dysfunction in rats with autoimmune myocarditis. *Free Radic Res* 2010; 44 (9): 1082-1090

168. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT et al. Olmesartan, an AT_1 antagonist, attenuates oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and cardiac inflammatory mediators in rats with heart failure induced by experimental autoimmune myocarditis. *Int J Biol Sci* 2011; 7 (2): 154-167

169. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 1263-1273

170. Myoishi M, Hao H, Minamino T et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 116 (11): 1226-1233

171. Tsukano H, Gotoh T, Endo M et al. The endoplasmic reticulum stress-C/EBP homologous protein pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the instability of atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (10): 1925-1932

172. Feldman DE, Chauhan V, Koong AC. The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress response in tumors. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 597-605

173. Ledoux S, Yang R, Friedlander G, Laouari D. Glucose depletion enhances P-glycoprotein expression in hepatoma cells: role of endoplasmic reticulum stress response. *Cancer Res* 2003; 63: 7284-7290

174. Ozawa K, Tsukamoto Y, Hori O et al. Regulation of tumor angiogenesis by oxygen-regulated protein 150, an inducible endoplasmic reticulum chaperone. *Cancer Res* 2001; 61: 4206-4213

175. Abcouwer SF, Marjon PL, Loper RK, Vander Jagt DL. Response of VEGF expression to amino acid deprivation and inducers of endoplasmic reticulum stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2791-2798

176. Ozawa K, Kuwabara K, Tamatani M et al. 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) suppresses hypoxia-induced apoptotic cell death. *J Biol Chem* 1999; 274: 6397-6404

177. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest* 2002; 110: 1389-1398

178. Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M et al. Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet* 2003; 35: 171-175

179. Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S et al. Functional polymorphisms of HSPA5: possible association with bipolar disorder. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1136-1143

180. Shao L, Sun X, Xu L et al. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sci* 2006; 78: 1317-1323

181. Tamtani M, Matsuyama T, Yamaguchi A. ORP 150 protects against hypoxia/ischemia-induced neuronal death. *Nat Med* 2001; 7: 317-323

182. Tajiri S, Oyadomari S, Yano S et al. Ischemia-induced neuronal cell death is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway involving CHOP. *Cell Death Differ* 2004; 11: 403-415

183. Rissanen A, Sivenius J, Jolkkonen J. Prolonged bihemispheric alterations in unfolded protein response related gene expression after experimental stroke. *Brain Res* 2006; 1087: 60-66

Поступила в редакцию 05.12.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.