

М.В. Меситов, А.А. Московцев, А.А. Кубатиев

Молекулярная логика сигнальных путей при стрессе эндоплазматического ретикулума: система UPR (Unfolded Protein Response)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Эндоплазматический ретикулум — центральная органелла эукариотической клетки, обеспечивающая синтез и созревание большинства секреторных и трансмембранных белков. Интенсивность белкового синтеза и загрузка ЭПР созревающими белками неодинаковы в клетках разных типов и могут меняться в зависимости от клеточного микроокружения, физиологического состояния клетки, стадии клеточной дифференцировки. Качество созревающих трансмембранных и секреторных белков в ЭПР поддерживается с высокой точностью. Белки с ненативными конформациями, повторный фолдинг которых затруднен или энергетически невыгоден, подвергаются убиквитин-зависимой протеолитической деградации. Гомеостатический контроль созревания белков в ЭПР осуществляется системой взаимосвязанных сигнальных путей, представленных сенсорами, расположенными в люмене ЭПР, и эффекторами, передающими информацию в другие компартменты клетки. Эта система внутриклеточных сигнальных путей играет важную роль при стрессе эндоплазматического ретикулума и инициирует комплексную клеточную реакцию — ответ клетки на белки с ненативными конформациями (Unfolded Protein Response, UPR). Если гомеостаз клетки не может быть восстановлен, запускается клеточная гибель — адаптационный механизм надклеточного уровня, предохраняющий ткани и организм в целом от дисфункциональных и потенциально иммуногенных молекул секреторных и поверхностных белков. Нарушение функционирования UPR, а также связанной с ЭПР системы деградации белков, способствует возникновению и развитию многих заболеваний: сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, эндокринных заболеваний, аутоиммунных процессов. Перечень факторов и задействованных механизмов при стрессе ЭПР постоянно пополняется, что является следствием значительного внимания исследователей к стрессу ЭПР как типовому молекулярно-патофизиологическому процессу, лежащему в основе многих заболеваний.

Ключевые слова: типовой молекулярно-патофизиологический процесс, эндоплазматический ретикулум, стресс ЭПР, убиквитин-зависимая деградация

M.V. Mesitov, A.A. Moskovtsev, A.A. Kubatiev

Molecular logic of the endoplasmic reticulum stress signal pathways: the system of Unfolded Protein Response

Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

Endoplasmic reticulum (ER) is the central organelle of a eukaryotic cell, it provides the synthesis and maturation of the majority of secretory and transmembrane proteins. The intensity of ER-related protein synthesis and ER loading varies in different cell types and depends on the cell microenvironment, physiological state of the cells, the stage of cellular differentiation. Quality control of transmembrane and secretory proteins in ER is a high precision process. The proteins with non-native conformations which are difficult or energetically disadvantageous to refold undergo ubiquitin-dependent proteolytic degradation. Homeostatic control of protein maturation in ER is mediated by a system of interconnected signaling pathways represented sensors located in the lumen of the ER, and effectors, that transmit information to other cell compartments. This system of intracellular signaling pathways play an important role in the endoplasmic reticulum stress and initiates a complex cellular response to the proteins with non-native conformations (Unfolded Protein Response, UPR). However, if homeostasis is not restored, cell death is triggered via apoptosis, which is a supracellular level adaptation mechanism that protects the tissues and the whole organism from dysfunctional and potentially immunogenic unfolded proteins. Malfunctions of the UPR, as well as ER-associated protein degradation (ERAD) process contribute to the development of many diseases: cardiovascular, neurodegenerative, endocrine diseases, autoimmune. The list of factors and mechanisms involved in ER stress is constantly updated, which is a result of significant attention to ER stress as a typical pathophysiological process that forms the basis of many diseases.

Key words: typical molecular pathophysiological process, endoplasmic reticulum, ER stress, ubiquitin-dependent proteolytic degradation

Для корреспонденции: Меситов Михаил Валентинович, канд. биол. наук, старш. науч. сотр. лаб. регуляции репаративных процессов ФГБУ «НИИОПП РАМН». E-mail: michael.v.mesitov@gmail.com

Около 30% белков эукариот, в том числе большинство секреторных, синтезируется на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула (ЭПР) и приобретает нативную конформацию в люмене эндоплазматического ретикула [6]. Интенсивность белкового синтеза на полисомах, ассоциированных с мембраной ЭПР, и, соответственно, загрузка ЭПР созревающими белками, неодинакова в клетках разных типов и может меняться в зависимости от клеточного микроокружения, физиологического состояния клетки, стадии клеточной дифференцировки. Клетки эукариот способны адаптироваться к новым условиям посредством морфофункциональной перестройки эндоплазматического ретикула и ассоциированных структур, включающих в себя аппарат белкового синтеза, систему окислительного фолдинга ЭПР. При этом фолдинговая емкость ЭПР, т.е. совокупность морфофункциональных свойств ЭПР, обеспечивающих конформационное созревание белков, приводится в соответствие объему синтезируемого белка.

Качество созревающих трансмембранных и секреторных белков поддерживается с высокой, даже избыточной точностью, что достигается высокой концентрацией в люмене ЭПР факторов, связывающих и выбраковывающих белки с ненативными конформациями. Система контроля качества белков в ЭПР ERQC (Endoplasmic Reticulum Quality Control) обеспечивает селективность их экспорта в комплекс Гольджи на основе «оценки нативности» белковых конформаций. При этом конечные мисфолдинговые формы, рефолдинг которых затруднен или энергетически невыгоден, система ERQC направляет по пути убиквитин-зависимой протеолитической деградации в цитоплазме.

Гомеостатический контроль в ЭПР осуществляется системой взаимосвязанных сигнальных путей с сенсорами, расположенными в люмене ЭПР, и эффекторами, передающими информацию в другие компартменты клетки. Эта система внутриклеточных сигнальных путей играет важную роль при стрессе эндоплазматического ретикула и инициирует комплексную клеточную реакцию — ответ клетки на белки с ненативной конформациями (Unfolded Protein Response, UPR), включающий в себя ряд компенсаторных механизмов транскрипционного и посттранскрипционного уровней.

Можно выделить 3 ключевых элемента защитной стратегии клетки при стрессе ЭПР.

Во-первых, это запуск механизмов, приводящих к снижению нагрузки, оказываемой белоксинтезирующим аппаратом на ЭПР. Эта реакция является временной и осуществляется путем блокирования кеп-зависимой трансляции белков и их транслокации в ЭПР.

Вторым адаптационным механизмом является увеличение фолдинговой емкости ЭПР — в ходе этого процесса, требующего значительно больше времени для реализации, происходит, прежде всего, активация транскрипции генов системы фолдинга ЭПР, являющихся целевыми для UPR.

Если гомеостаз клетки не может быть восстановлен, инициируется клеточная гибель — третий адаптационный механизм надклеточного уровня, предохраняющий ткани и организм, в целом, от дисфункциональных и потенциально иммуногенных молекул секреторных и поверхностных белков.

UPR млекопитающих инициируется тремя трансмембранными сенсорами белков с ненативными конформациями в люмене ЭПР: IRE1, ATF6 и PERK [19, 26].

Сигнальный путь IRE1-XBP1

Трансмембранные белки-сенсоры ЭПР включают в себя:

- люменальную часть, принимающую сигналы о загруженности системы фолдинга ЭПР и наличии конформационно-незрелых белков;
- трансмембранный домен, закоренный в мембране ЭПР;
- цитоплазматическую эффекторную часть, взаимодействующую с транскрипционным или трансляционным аппаратами [26].

Механизм активации сенсора IRE1 (рис. 1) активно исследуется. IRE1 впервые был описан у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* как киназа с сайт-специфической эндорибонуклеазной активностью, которая при активации вырезала интрон из мРНК транскрипционного фактора HAC1. IRE1 представляет собой трансмембранный белок первого типа, локализующийся в ЭПР, и имеющий три домена: N-концевой люменальный, цитоплазматический киназный и цитоплазматический РНКазный домен, гомологичный РНКазе L [31, 37]. У млекопитающих идентифицированы два гомолога гена IRE1: IRE1 α , экспрессируемый в большинстве клеток и тканей, и IRE1 β , обнаруживаемый в эпителиальных клетках кишечника [41]. Накопление белков с ненативными конформациями в люмене ЭПР запускает олигомеризацию IRE1, вызывающую транс-аутофосфорилирование киназных доменов и последующую активацию РНКазных доменов IRE1 [16]. Предложено несколько моделей активации IRE1.

Согласно первой из них, сенсорная функция опосредуется шапероном ЭПР BiP, который выступает в качестве основного регулятора и в нормальных условиях находится в связанном состоянии с люменальным доменом IRE1, ингибируя олигомеризацию

последнего. При накоплении форм белков с ненативными конформациями, BiP диссоциирует с IRE1 вследствие образования комплексов с ними. Результатом диссоциации IRE1-BiP становится способность IRE1 к олигомеризации.

Вторая модель предполагает активацию IRE1 за счет непосредственного взаимодействия его люминального домена с белками, имеющими ненативные конформации.

Третья модель представляет собой комбинацию первых двух [19, 26].

На сегодняшний день наиболее вероятной моделью активации IRE1 для млекопитающих признается первая, согласно которой активность IRE1 в большей степени, или даже исключительно, зависит от диссоциации с BiP, нежели от непосредственного взаимодействия с белками, имеющими ненативные конформации. Однако, как было показано, у дрожжей IRE1 активируется посредством двухэтапного

механизма: диссоциации с BiP и непосредственного взаимодействия с белками с ненативными конформациями [24].

Активация IRE1 не влечет за собой каскада последовательно активируемых киназ, так как является единственным известным субстратом для себя самой. IRE1 — это бифункциональный фермент, обладающий как киназной, так и сайт-специфической эндорибонуклеазной активностью, регулируемой внутренним киназным модулем. Таким образом, белки семейства IRE1, активируя свою эндорибонуклеазную функцию, вырезают интроны из мРНК соответствующих транскрипционных факторов — функциональных гомологов: HAC1 у дрожжей и XBP1 у многоклеточных [26].

В своей структуре мРНК XBP1 имеет две частично перекрывающиеся консервативные открытые рамки считывания (ОРС), 26-нуклеотидный интрон и кодируемую первой рамкой доменную структуру

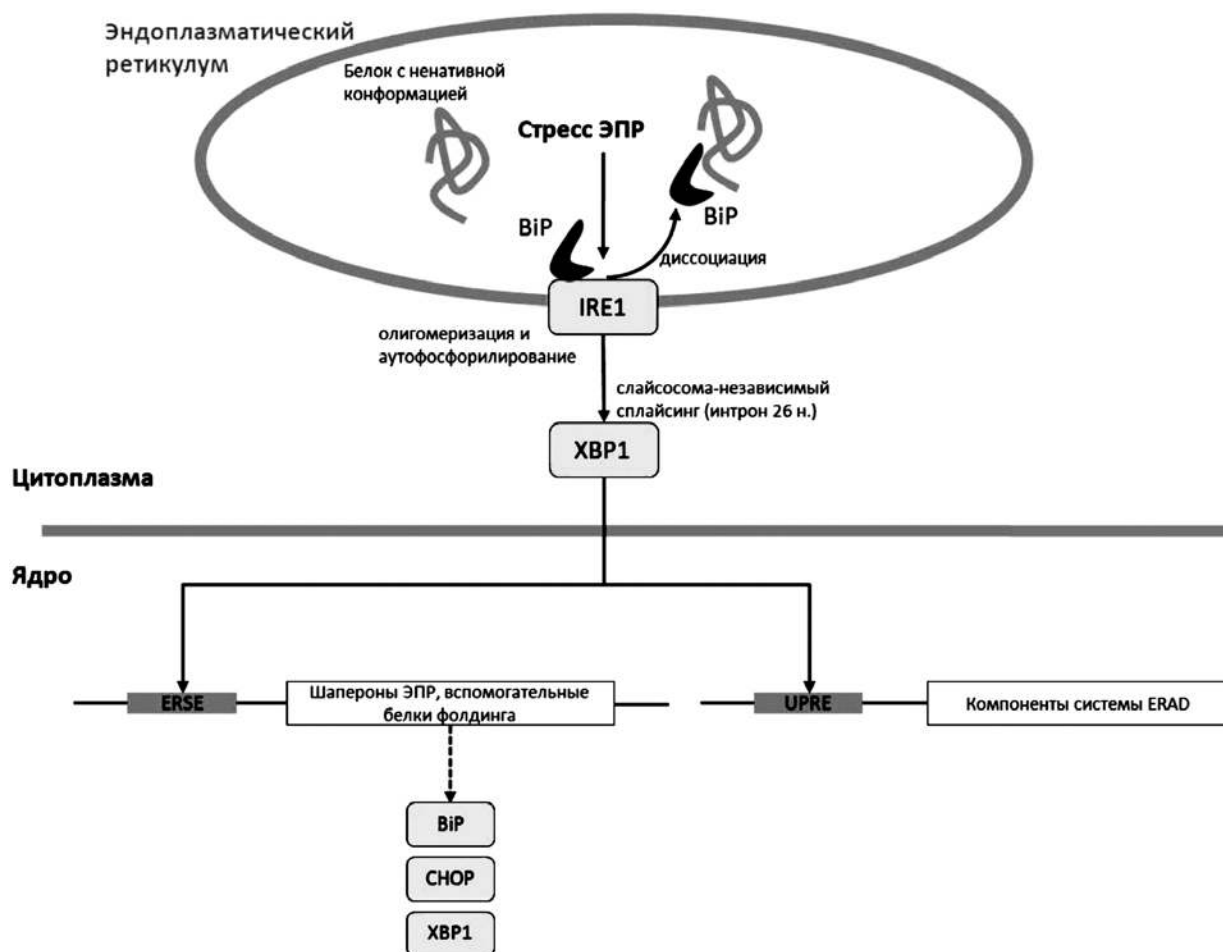


Рис. 1. Сигнальный путь IRE1-XBP1. IRE1-зависимый сплайсинг мРНК XBP1 приводит к синтезу активного транскрипционного фактора XBP1, который повышает уровень транскрипции генов шаперонов ЭПР, вспомогательных белков фолдинга, компонентов системы ЭПР-зависимой деградации белков, а также генов, вовлеченных в функционирование сигнальных каскадов UPR.

bZIP, расположенную в N-конце транслируемого полипептида (рис. 2). В ответ на стресс ЭПР экспрессия мРНК ХВР1 увеличивается, IRE1 α специфически распознает 5'- и 3'-сайты сплайсинга мРНК ХВР1, формирующие вторичные структуры мРНК типа «стебель — петля», и вырезает 26-нуклеотидный интрон, что приводит к сдвигу рамки считывания в позиции 165-й аминокислоты. При этом ДНК-связывающий домен, присутствующий в OPC1, соединяется с активационным доменом, находящимся в OPC2, в результате чего синтезируется активный транскрипционный фактор ХВР1 длиной 376 аминокислотных остатков. Однако даже в отсутствие стресса ЭПР интронсодержащая мРНК ХВР1 постоянно транслируется, хотя и на низком уровне, продуцируя полипептид длиной в 261 аминокислотный остаток, который быстро подвергается протеасомной деградации. Эта ситуация отлична от дрожжей, где интрон в составе мРНКНАС1 — функционального гомолога ХВР1 — блокирует собственную трансляцию.

По-видимому, трансляция мРНК ХВР1, не прошедшей цитоплазматический сплайсинг, может быть обусловлена тем, что 26-нуклеотидный интрон мРНК ХВР1 слишком короток, чтобы блокировать синтез, например, посредством образования вторичной структуры, препятствующей движению рибосомы. Промотор гена ХВР1 содержит дис-регуляторный элемент ERSE, консенсусная последовательность которого ССААТ-N9-ССАСG. Кроме ERSE-последовательностей, активный транскрипционный фактор ХВР1 распознает и связывается с другим типом регуляторных дис-элементов UPRE, имеющих последовательность TGACGTGG/A. Активная

форма транскрипционного фактора ATF6, которая подробно будет рассмотрена ниже, продуцируется в ответ на стресс ЭПР раньше, чем транскрипционный фактор ХВР1, по причине того, что ATF6 — результат посттрансляционного процессинга уже существующего белка-предшественника, тогда как белок ХВР1 должен *de novo* транслироваться с мРНК, которая к тому же еще должна пройти неклассический сплайсосома-независимый цитоплазматический сплайсинг, описанный выше. С другой стороны, ХВР1 может функционировать более длительное время, чем ATF6, так как поддерживает свою собственную транскрипцию при активной IRE1 благодаря наличию в промоторе ХВР1 элемента ERSE. Стоит заметить, что различные мутации, например SNP, в консервативных нуклеотидах сайтов сплайсинга мРНК ХВР1 могут приводить к нарушениям процесса вырезания интрона ферментом IRE1 [16, 42]. Фермент, осуществляющий лигирование мРНК ХВР1, у высших эукариот неизвестен, тем не менее, как и в случае с дрожжами, где в роли этого фермента выступает тРНК лигаза 1 (Trl1), процессинг и лигирование происходит в ассоциации с ЭПР [26].

Транскрипционный фактор ХВР1 содержит активационный домен и домен ядерной локализации, за счет которых он может запускать транскрипцию целевых генов в ядре. Однако было показано, что полипептид, транслирующийся с несплайсированной мРНК ХВР1, содержит вместо домена активации транскрипции домен «удаления» из ядра, и белок, таким образом, осциллирует между ядром и цитоплазмой. Несплайсированный ХВР1 способен образовывать комплекс с активным ХВР1 и тем самым способствовать удалению последнего из ядра и быстрой

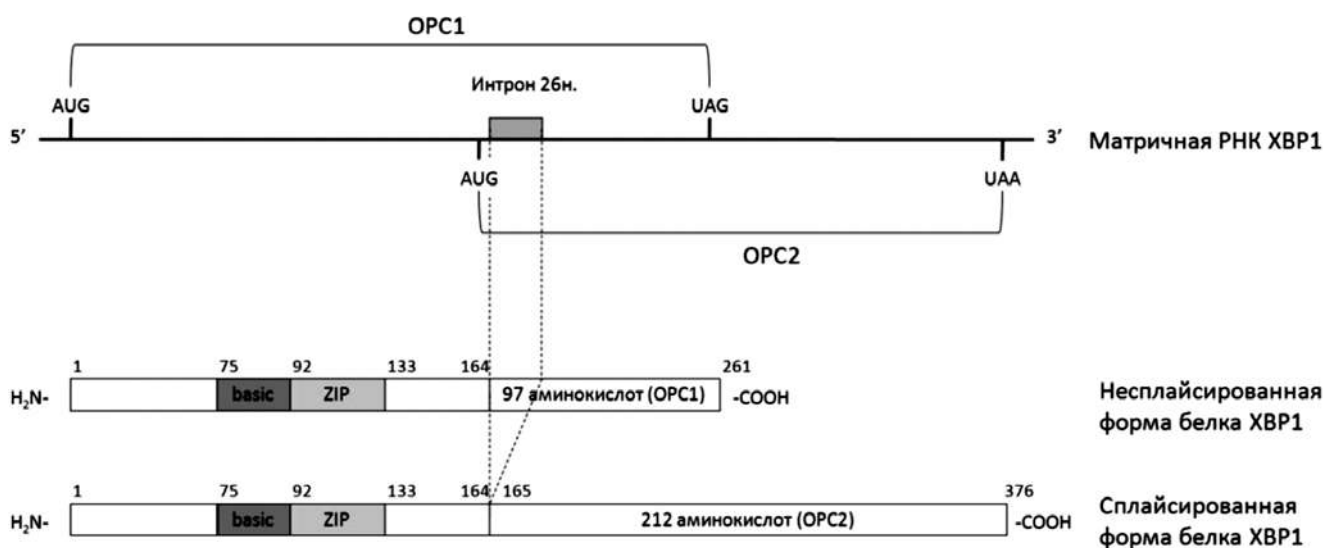


Рис. 2. Схематическое представление несплайсированной и сплайсированной форм мРНК ХВР1. basic и ZIP — участки мРНК, кодирующие соответствующие домены белковой молекулы.

деградации в протеасомах. Таким образом, белок, кодируемый несплайсированной формой мРНК ХВР1, является обратным регулятором активного транскрипционного фактора ХВР1 и может, таким образом, ингибировать транскрипцию целевых генов последнего в восстановительной фазе стресса ЭПР [43].

ХВР1 повышает уровень транскрипции генов шаперонов ЭПР, вспомогательных белков фолдинга, компонентов системы ЭПР-зависимой деградации белков, а также генов, вовлеченных в функционирование сигнальных каскадов UPR [15, 17, 19].

Как известно, процесс дифференцировки В лимфоцитов в активно секретирующие антитела плазматические клетки сопровождается существенным увеличением биосинтеза иммуноглобулинов, для чего необходимо увеличение фолдинговой емкости ЭПР. Повышение эффективности биосинтеза и секреции антител происходит за счет активации элементов системы UPR, в частности, сигнального каскада IRE1-ХВР1, контролирующего широкий спектр генов секреторного пути [7, 25, 27]. Это влечет за собой увеличение размеров клетки, числа лизосом, митохондрий, рибосом, повышение активности митохондрий, рост общего синтеза белка, что и придает плазмочиту характерный фенотип секреторной клетки [27]. Участие системы UPR в процессе дифференцировки В лимфоцитов в плазматические клетки свидетельствует о значимости ЭПР-адаптационных процессов в гуморальном иммунитете [7]. В частности, функционирование сигнального пути IRE1—ХВР1 критически важно для раннего лимфоцитопозеза на этапе про-В-клеток, а также на поздней стадии В-клеточного лимфоцитопозеза- IRE1-опосредованный сплайсинг мРНК ХВР1, таким образом, принадлежит к числу ключевых механизмов конечной дифференцировки В-клеток в плазматические клетки [44]. В ряде случаев В-клеточной лимфомы в гене ХВР1 была идентифицирована мутация — однонуклеотидная замена (277G>A) в экзоне 1, приводящая к соматической миссенс-мутации (R76K) [36].

Последние исследования по «узнаванию» ферментом IRE1 структур РНК типа «стебель — петля» показали, что кроме классического субстрата мРНК ХВР1, IRE1 может специфически расщеплять соответствующую вторичную антикодоновую структуру немодифицированной транспортной РНК фенилаланина. IRE1 имеет пока единственный предполагаемый гомолог — РНКазу L (RNaseL). Димеризация и последующая олигомеризация IRE1 приводит к активации РНКазной функции и формированию активного сайта распознавания и расщепления соответствующих вторичных структур РНК [14].

В результате анализа совокупности мРНК, экспрессируемой клетками *Drosophila melanogaster* в со-

стоянии стресса ЭПР, был открыт процесс IRE1-зависимой деградации мРНК, ассоциированных с ЭПР [12]. Этот процесс, возможно, представляет собой ХВР1-независимый посттранскрипционный механизм контроля ферментом IRE1 экспрессии генов в клетках, находящихся в состоянии стресса ЭПР [26].

Сигнальный путь ATF6

Поиск новых транскрипционных факторов, взаимодействующих с энхансерными элементами, представленными в промоторах генов системы UPR, привел к открытию нового важного звена в механизме клеточного ответа на стресс ЭПР — фактора активации транскрипции 6, ATF6 [11]. В данную группу энхансерных элементов входит мотив ERSE, который специфически распознается ДНК-связывающим доменом ATF6 (имеющим сходство с таковым у дрожжевого транскрипционного фактора Hac1p), вследствие чего происходит активация транскрипции целевых генов [41].

ATF6 — трансмембранный гликопротеин второго типа, состоящий из трех доменов:

- сенсорного (С-конец), обращенного в люмен и детектирующего конформационно-дефектные белки;
- центрального гидрофобного участка, заякоренного в мембране ЭПР;
- N-концевого цитоплазматического.

ATF6 синтезируется как предшественник, имеющий молекулярную массу 90 кДа [11]. В ответ на стресс ЭПР, ATF6 перемещается из ЭПР в комплекс Гольджи, где расщепляется сначала протеазой сайта 1 (S1P), а затем протеазой сайта 2 (S2P) [40]. Его транспорт происходит в везикулах, покрытых белком COPII [20, 32]. В результате протеолитического расщепления ATF6 образуется цитоплазматический фрагмент массой 50 кДа, являющийся активным транскрипционным фактором, содержащим домен bZIP [40]. Последний перемещается в ядро, где он посредством связывания с мотивом ERSE и взаимодействия с основным транскрипционным фактором NF- Υ активирует транскрипцию генов шаперонов ЭПР, таких, как BiP, вспомогательных белков фолдинга и генов-участников UPR, включая ХВР1 и СНОР (рис. 3) [11, 17].

Механизмы регулируемого внутримембранного протеолиза белка ATF6 являются общими с белками семейства SREBP, которые также процессируются в ответ на дефицит холестерина и активируют синтез холестерина и жирных кислот, а также их захват из липопротеидов плазмы. В обоих случаях, несмотря на различие в инициаторных сигналах, активация этих транскрипционных факторов происходит путем пере-

мещения неактивного предшественника в аппарат Гольджи с последующим его протеолизом [26, 40]. Однако процессинг ATF6 не требует белка SCAP, который образует комплексы с белками SREBPs и сопровождает их в комплекс Гольджи. Таким образом, протеазы S1P и S2P необходимы как для ответа на стресс ЭПР, так и для индукции синтеза липидов [40].

Механизм активации ATF6 в ответ на стресс ЭПР остается по-прежнему дискуссионным. Предположительно, это может быть непосредственное распознавание форм белков с ненативными конформациями или шаперон-опосредованный путь [26]. Согласно последней, «конкуренсной» гипотезе, шаперон BiP в нормальных условиях связан с люменальным доменом ATF6 и поддерживает его в неактивном состоянии, за счет маскирования GLS — сигналов локализации комплекса Гольджи. Это блокирует транспорт и активацию ATF6 в Гольджи и, в отсут-

ствии активного ATF6, транскрипция шаперонов ЭПР поддерживается на сравнительно низком уровне. Следует подчеркнуть, что в отличие от динамического взаимодействия шаперонов с субстратом, образующаяся связь между BiP и ATF6 более стабильна. Она обусловлена пептид-связывающим доменом BiP (который распознает ATF6 как белок с ненативной конформацией), претерпевающим АТФ-зависимые конформационные изменения, в результате которых быстро диссоциирующий комплекс BiP (АТФ-связанный) с субстратом замещается слабо диссоциирующим АДФ-связанным комплексом, в этом процессе не исключена роль кошаперонов. При накоплении в люмене ЭПР форм белков с ненативными конформациями, BiP связывается с ними, предотвращая агрегацию и способствуя их фолдингу, при этом дефицит BiP приводит к его диссоциации с люменальным доменом ATF6, к демаскированию GLSs и перемещению ATF6 в комплекс Гольджи, где и происходит

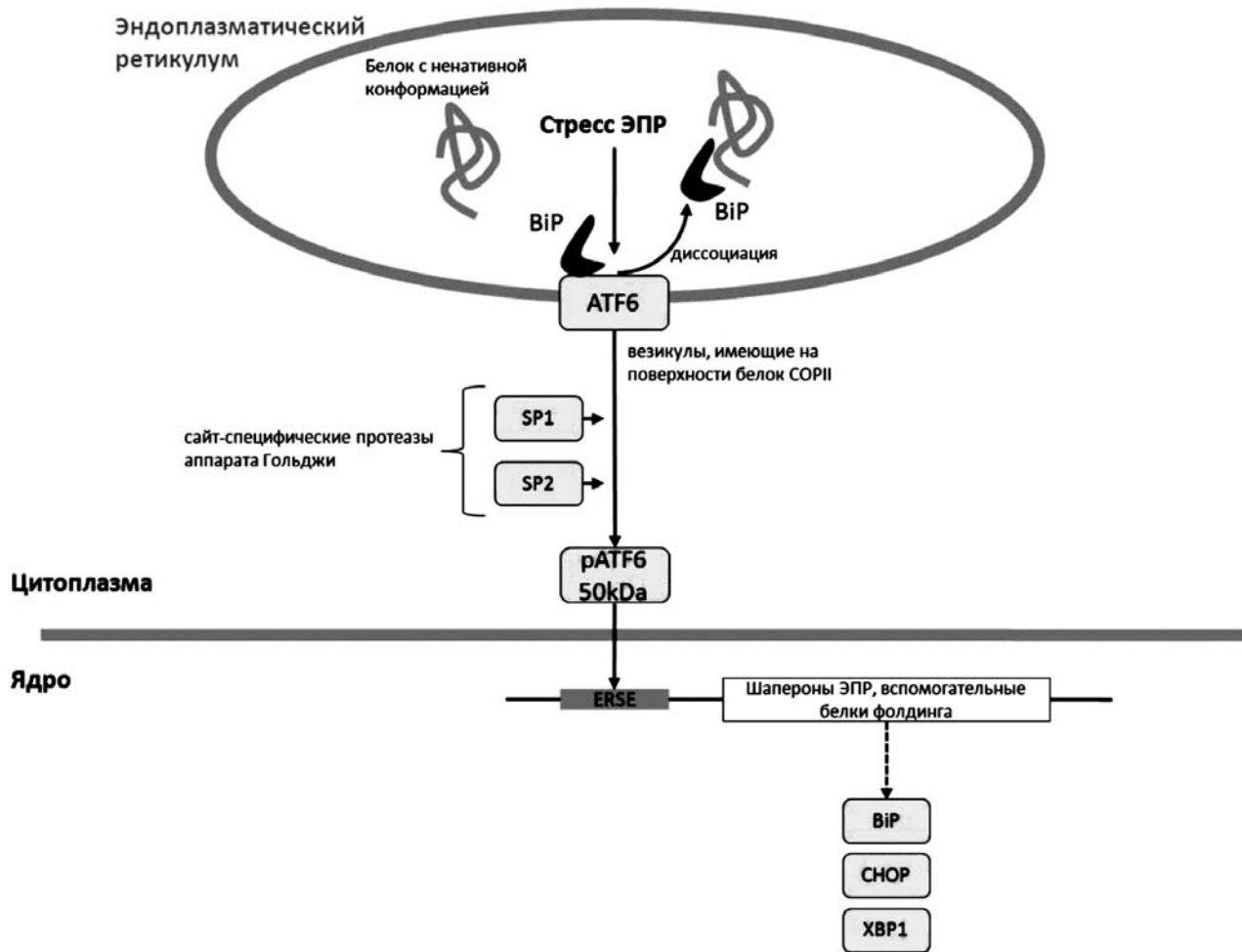


Рис. 3. Сигнальный путь ATF6. Процессированный транскрипционный фактор ATF6 активирует транскрипцию генов шаперонов ЭПР, вспомогательных белков фолдинга, а также компонентов системы UPR.

протеолитическая активация протеазами S1P и S2P. Процессированный транскрипционный фактор ATF6 увеличивает транскрипцию генов шаперонов ЭПР и вспомогательных белков фолдинга, что способствует компенсации стресса ЭПР. Если клетке удастся восстановить гомеостаз, вновь синтезированный ATF6 связывается с избытком BiP и становится неактивным, в результате чего экспрессия шаперонов ЭПР постепенно снижается. Было установлено [29], что высокомолекулярный комплекс ATF6-BiP свободно перемещается в плоскости мембраны ЭПР, но в нестрессированных условиях не покидает ЭПР. Это может быть обусловлено маскированием BiPGLSs, вследствие чего ATF6 не может быть распознан компонентами транспортной системы ЭПР-комплекс Гольджи. С другой стороны, комплекс ATF6-BiP может быть слишком велик для включения в везикулы anterogradного транспорта [28, 29].

Вследствие присутствия внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей, формирующихся между двумя консервативными остатками цистеина люменального домена, ATF6, в нормальных условиях, присутствует в мембране ЭПР в виде окисленных мономеров, димеров или олигомеров. При развитии стресса ЭПР, ATF6 восстанавливается, и в виде восстановленных мономеров транспортируется в комплекс Гольджи. Было показано [20], что именно восстановленные мономерные формы могут достигать комплекса Гольджи и процессироваться там, тогда как окисленные формы ATF6 гораздо менее чувствительны к протеазе S1P. Но, несмотря на это, само по себе восстановление не является необходимым условием активации ATF6. Следует отметить разницу в механизмах рецепции стресса ЭПР сенсорами IRE1, PERK (будет рассмотрена ниже) и ATF6: PERK и IRE1, олигомеризуются при активации, тогда как ATF6, наоборот, диссоциирует до восстановленных мономеров. Это обстоятельство может быть причиной отличий в кинетике ответа IRE1, PERK и ATF6 на действия различных индукторов стресса ЭПР. Таким образом, клетка может дифференциально активировать одно или два плеча системы UPR, вместо постоянной активации всех трех, что может обеспечить более мягкое, «физиологическое» протекание стресса ЭПР [20].

Полупериод жизни 90 кДа и 50 кДа форм ATF6 в клетках HeLa составляет приблизительно 2 ч. Такая высокая скорость обновления позволяет клеткам восстанавливать 90 кДа форму ATF6 через 16 ч [11] после обработки тапсигаргином или туникамицином, хотя в последнем случае он не гликозилирован [11, 16].

ATF6 и XBP1 усиливают транскрипцию генов шаперонов ЭПР, вспомогательных белков фолдинга,

компонентов UPR и системы белковой деградации, ассоциированной с ЭПР (ERAD), а также ферментов, участвующих в биосинтезе фосфолипидов, чтобы повысить эффективность фолдинга и скорость деградации белков с нарушенной конформацией, а также увеличить размеры компартмента ЭПР, что, в целом, является сравнительно долгосрочной адаптацией клеток к стрессу ЭПР [3, 19, 26].

Сигнальный путь PERK-ATF4

В клетках млекопитающих обнаружено несколько киназ, фосфорилирующих остаток серина в положении 51 α -субъединицы эукариотического инициаторного фактора 2, eIF2 α , в ответ на специфические стрессовые сигналы, что ингибирует инициацию трансляции и, следовательно, синтез белков. Кроме регуляции интенсивности белкового синтеза, eIF2 α -киназы млекопитающих принимают участие в регуляции стресс-индуцированной экспрессии генов на транскрипционном уровне. К eIF2 α -киназам относятся:

- PERK, которая активируется белками с нарушенной конформацией в люмене ЭПР и снижает синтез белка и загрузку системы фолдинга ЭПР [9, 30, 39];
- PKR, активируемая двухцепочечной РНК и аттенуирующая трансляцию белоксинтезирующим аппаратом клетки-хозяина при вирусной инфекции;
- HRI, которая при активации снижает синтез белка в дефицитных по гемму предшественниках эритроцитов, приводя в соответствие синтез гемоглобина с доступностью железа;
- GCN2, активация которой «ненагруженными», свободными тРНК при дефиците питательных веществ сохраняет аминокислоты для их использования в основных метаболических путях [8, 39].

PERK представляет собой трансмембранный белок ЭПР, состоящий из трех доменов: люменального — сенсорного, трансмембранного и цитоплазматического — киназного. В нормальных условиях люменальный домен PERK связан с шапероном BiP, который ингибирует ее активацию. При стрессе ЭПР происходит диссоциация шаперона, который связывает белки с нарушенной конформацией, от люменального домена PERK, что приводит к олигомеризации, аутофосфорилированию и, как следствие, активации киназы [18, 34]. Активированная PERK, как уже было сказано, фосфорилирует eIF2 α , что приводит к блокированию общего, кеп-зависимого, синтеза белка (рис. 4). Установлено, что PERK экспрессируется во всех исследованных тканях человека, с наибольшим уровнем в клетках, специализирующихся на секреции полипептидов [35].

Следствием аттенуации белкового синтеза может также стать арест клеточного цикла. Так, на фибробластах 3T3 было показано, что гиперэкспрессия PERK в нормальных условиях ингибирует синтез циклина D1, приводя к аресту клеточного цикла в фазе G1. Этот факт указывает на связь стресса ЭПР и контроля клеточного цикла [1].

Итак, основной функцией киназы PERK является снижение трансляции в ответ на стресс ЭПР, что в физиологическом контексте является кратковременным адаптивным ответом [9]. Кроме этого, PERK принимает участие в защите клеток от окислительного стресса, вызванного стрессом ЭПР. Нарушение функционирования сигнального пути PERK — ATF4 ведёт к росту уровня АФК, а также к нарушению внутриклеточного метаболизма аминокислот, включая цистеин. Последний является основой функционирования внутриклеточных тиолсодержащих пептидов и белков, вовлеченных в окислительно-восстановительные реакции. Было предположено, что PERK-зависимая активация ATF4 (см. ниже) и следующая за ним последовательная экспрессия генов являются физиологической адаптацией на окислительный стресс, который может быть ассоциирован с высоким уровнем биосинтеза и котрансляционного окислительного фолдинга секреторных белков [10].

Однако аттенуации трансляции не абсолютна. Фосфорилирование eIF2 α активирует трансляцию ряда мРНК, имеющих несколько коротких открытых рамок считывания (ОРС) и расположенных до последовательности, кодирующей основной продукт. Так происходит с мРНК транскрипционного фактора ATF4, транслированный продукт которой активирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме аминокислот, окислительно-восстановительном балансе, апоптозе и системе ЭПР-ассоциированной деградации белков [13, 33, 34, 39].

ОРС в 5'-нетранслируемой области мРНК ATF4 консервативны у различных организмов в диапазоне от беспозвоночных до млекопитающих. Стресса ЭПР, а также депривация аминокислот приводят к росту уровня белка ATF4. Так, на клетках W4 ES (мышинные эмбриональные стволовые клетки) экспериментально было показано, что в течение 20 мин после индукции стресса ЭПР тапсигаргином (токсин, ингибирующий N-гликозилирование белков) активировалась трансляция мРНК ATF4. В течение стресса экспрессия ATF4 регулируется посттранскрипционно. Следует заметить, что не все мРНК с ОРС регулируются однотипно. Например, мРНК NFE2L1, имеющая несколько ОРС, активно транслируется в клетках в нор-

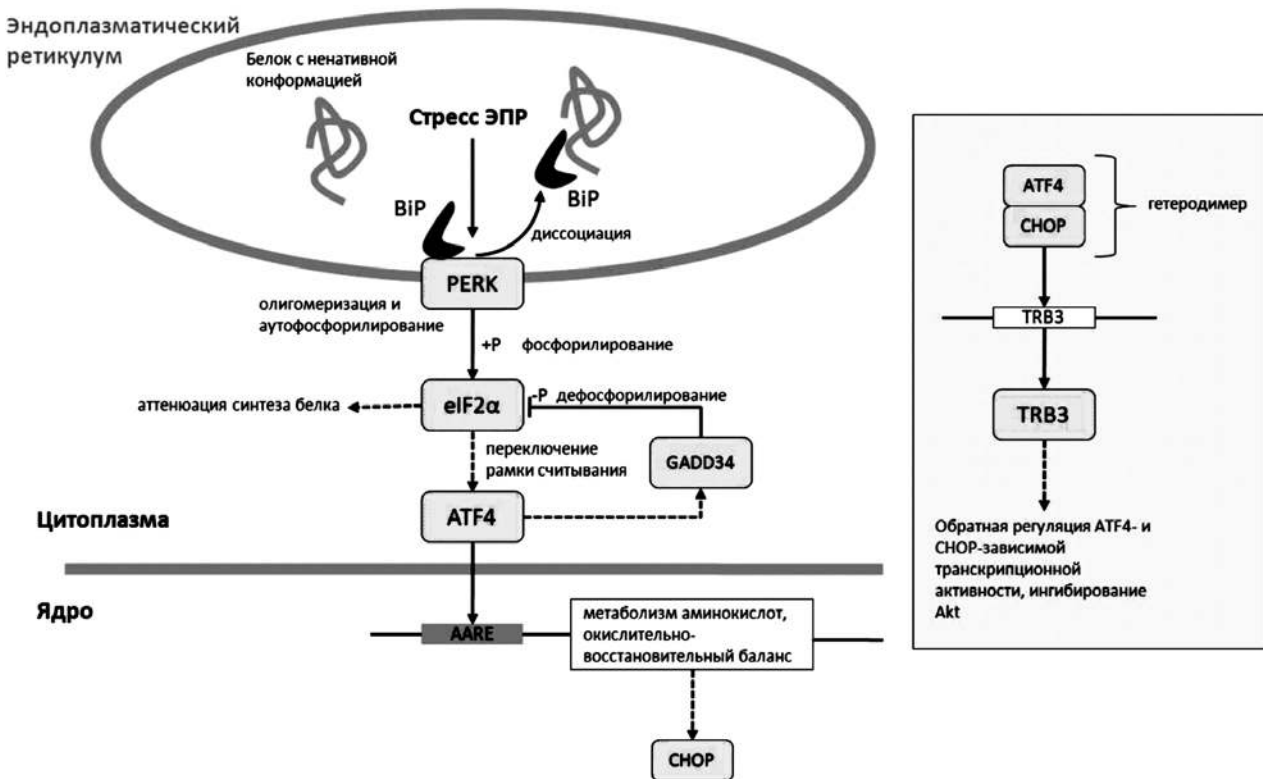


Рис. 4. Сигнальный путь PERK-ATF4 и его обратная регуляция. Активация сигнального пути PERK-ATF4 приводит к аттенуации трансляции и увеличению экспрессии транскрипционного фактора CHOP. Гетеродимер ATF4-CHOP активирует транскрипцию TRB3, выполняющего роль обратного регулятора ATF4-CHOP-зависимой транскрипционной активности.

мальном состоянии и снижает свою трансляцию при стрессе [8]. Кроме того, ATF4 димеризуется с транскрипционным фактором NRF-2, который индуцирует экспрессию Hmx-1 и способствует устойчивости к окислительному стрессу [10].

5' проксимальная OPC1 — регуляторный элемент, способствующий прохождению рибосом и повторной инициации трансляции в расположенном ниже кодирующем регионе мРНК ATF4 (рис. 5). В нормальном состоянии в клетке комплекс eIF2-ГТФ-Мет-тРНК_{инициаторная} находится в избыточном количестве и доступен для рибосом, что позволяет им проходить OPC1 и повторно иницировать трансляцию в следующем кодирующем регионе на OPC2, которая является ингибиторным регуляторным элементом, блокирующим дальнейшую трансляцию мРНК. В течение стресса ЭПР фосфорилирование eIF2 α , сопровождающееся снижением уровня eIF2-ГТФ, увеличивает время, необходимое рибосомам, чтобы повторно инициировать трансляцию. Такая задержка повторной инициации позволя-

ет рибосомам пройти через ингибиторную OPC2 и начать трансляцию на OPC3 в кодирующем регионе ATF4 [38].

Значимость PERK-опосредованного сигнального пути для нормального роста и развития организма была показана на мышцах, несущих мутацию, приводящую к дисфункции PERK. Такие мышцы демонстрировали существенное, но сбалансированное отставание в росте в течение первых нескольких дней постнатального развития. Также отмечалось нарушение продукции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводило к раннему развитию инсулинозависимого диабета. Эти, а также некоторые другие характерные клинические проявления, включая эпифизарную дисплазию, остеопороз, печеночную и почечную недостаточность, расстройство экзокринной функции поджелудочной железы и нейтропению, встречаются у человека при синдроме Уолкотта—Раллисона — аутосомно-рецессивном заболевании, развивающемся вследствие нонсенс- или миссенс-мутации в гене PERK [39].

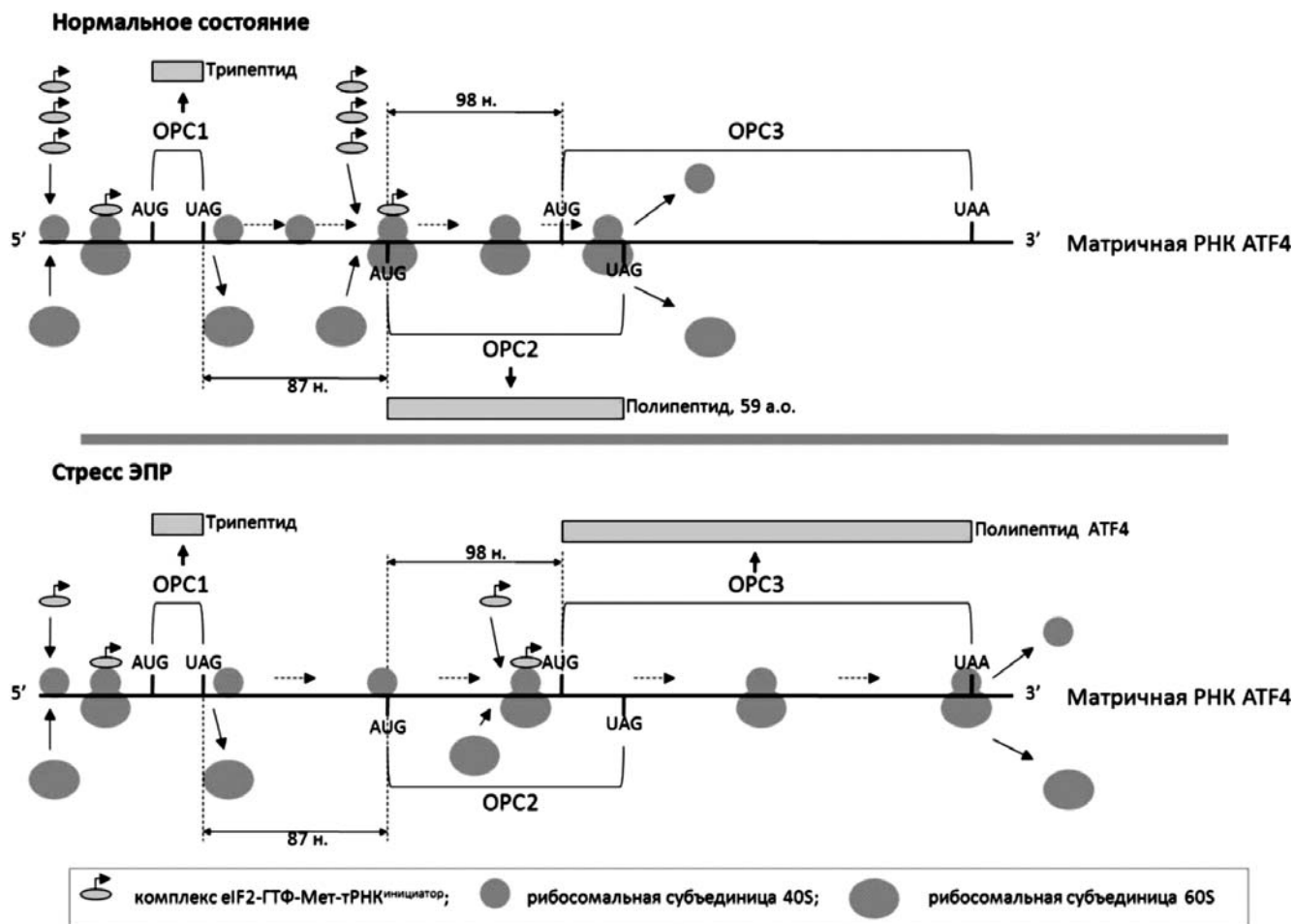


Рис. 5. Схематическое представление переключения рамки считывания мРНК ATF4 при стрессе ЭПР

Транскрипционный фактор CHOP

CHOP играет важную роль в регуляции и развитии программированной клеточной гибели и регенерации. Он относится к семейству транскрипционных факторов C/EBP. Первоначально CHOP был описан как ген, индуцируемый повреждением ДНК, в более поздних работах была зафиксирована его активация при стрессе ЭПР. ЭПР-стресс-ассоциированный белок CHOP вызывал арест клеточного цикла и апоптоз [22, 23]. Транскрипционный фактор CHOP представляет собой модульный белок, состоящий из активационного домена, ДНК-связывающего основного региона и богатого лейцином домена димеризации, два последних условно объединены в доменную структуру bZIP. Димеризационный домен, называемый «лейциновой застёжкой», — группа из семи остатков лейцина, которые взаимодействуют с остатками лейцина димеризационного партнёра и связывают две α -спирали, расположенные параллельно, но в противоположной ориентации. Димеризация является необходимым предварительным условием для связывания с ДНК. Домены, ответственные за активацию и/или подавление транскрипции располагаются в N-концевой области белка. CHOP — ядерный транскрипционный фактор, являющийся ингибитором семейства транскрипционных факторов C/EBP и ряда других, механизм действия которого состоит в формировании стабильных гетеродимеров, которые оказываются неспособными к связыванию с распознаваемыми ими цис-элементами ДНК. Это происходит из-за наличия двух остатков пролина в ДНК-связывающем регионе, которые нарушают спиральную структуру последнего, что предотвращает связывание гетеродимера с классическим C/EBP-энхансерным элементом ДНК. CHOP имеет высокую степень гомологии с C/EBP-подобными белками в C-концевом регионе, содержащем bZIP. В состав C-концевого региона входит сигнал ядерной локализации. Накапливающийся в течение стресса ЭПР белок CHOP разрушается посредством убиквитин-протеасомной системы, благодаря особому мотиву N-концевого региона. Этот мотив содержит спиральную структуру, необходимую, возможно, для связывания с E3-убиквитинлигазой, которая добавляет убиквитин к остаткам лизина белковой молекулы, подлежащей деградации. Также N-концевой регион CHOP необходим для транскрипционной активности и взаимодействия с коактиваторами [23].

В промоторе CHOP были идентифицированы цис-регуляторные элементы: мотив AARE и два мотива ERSE. Установлено, что при ответе на стресс белки TRB3 и ATF4, присутствующие в едином комплексе, специфически связываются с цис-регуляторными элементами в промоторе CHOP (AARE) и ингибируют

его транскрипцию [13]. Также с последовательностью AARE связываются ATF4, ATF2 и C/EBP β [4]. Кроме стресса ЭПР, ген CHOP активируется другими стресс-индуцирующими стимулами, такими, как арсеныты и депривация аминокислот, которые также запускают фосфорилирование eIF2 α . ATF4 играет роль активатора промотора CHOP [8].

Обратная регуляция сигнального пути PERK-ATF4

Фосфорилирование остатка серина в положении 51 α -субъединицы eIF2 влечет за собой двойной эффект: аттенуацию общей трансляции белков и активацию экспрессии генов, вовлеченных в ответ на стресс ЭПР, таких, как ATF4, CHOP, BiP и др. Было обнаружено, что белок GADD34 ослабляет экспрессию гена CHOP, активированную в ответ на стресс ЭПР и депривацию аминокислот. Экспрессия GADD34 коррелирует с развитием стресса, и белок отсутствует в клетках с нарушенным функционированием eIF2 α -киназ. Таким образом, GADD34-зависимое дефосфорилирование eIF2 α формирует отрицательную обратную связь, которая ингибирует экспрессию генов, вовлеченных в ответ на стресс, и способствует установлению его восстановительной фазы (рис. 4) [21]. Экспрессия гена GADD34 в клетках млекопитающих и человека активируется при аресте клеточного цикла, повреждениях ДНК, а также при других формах клеточного стресса. GADD34 связывается с каталитической α -субъединицей серин/треонинпротеинфосфатазы 1, PP1. Комплекс GADD34-PP1 регулирует дефосфорилирование eIF2 α и, тем самым, уровень трансляции белков [5]. Так, было показано, что экспрессия GADD34 в эпителиоподобных клетках линии человека (HEK 293) приводила к дефосфорилированию eIF2 α , которая находилась в фосфорилированном состоянии вследствие активации системы UPR туникамицином и тапсигаргином — классическими индукторами стресса ЭПР [2].

Перечень факторов и задействованных механизмов при стрессе ЭПР постоянно пополняется, что является следствием значительного внимания исследователей к стрессу ЭПР как типовому молекулярно-патолофизиологическому процессу, лежащему в основе многих заболеваний. Система UPR — не только компонент стрессового ответа клеток, но и важный физиологический адаптивный элемент профессиональных секреторных клеток. При интенсификации продукции белка система конформационного созревания белков ЭПР генерирует большее количество ошибок, приводящих к образованию белков с дефектными конформациями. Кроме того, меняющиеся потребности организма в секреторируемом белке инду-

цируют адаптации клеток к новому уровню синтеза и фолдинга белка в ЭПР. Система UPR вовлекается в регуляцию различных физиологических процессов, например, дифференцировку клеток. Соответственно, нарушение функционирования UPR, а также связанной с ЭПР системы деградации белков, способствует возникновению и развитию многих заболеваний. Стресс ЭПР вовлечен в развитие сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, эндокринных заболеваний, аутоиммунных процессов. Так, в основе патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний лежит дисфункция протеасом, приводящая к накоплению агрегатов белков с дефектной конформацией в ядре и цитоплазме нейронов. Несмотря на то, что функционирование ЭПР напрямую не нарушается, в некоторых случаях это приводит к продолжительной активации UPR и, как следствие, гибели клетки. Персистирующий стресс ЭПР также вовлечен в патогенез диабета. Длительная активация UPR, связанная с устойчивостью к инсулину, может индуцировать гибель β -клеток поджелудочной железы.

Список литературы

1. **Brewer J.W., Diehl J.A.** PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response // *PNAS*. — 2000. — Vol. 97, №23. — P. 12625—12630.
2. **Brush M.H., Weiser D.C., Shenolikar S.** Growth Arrest and DNA Damage-Inducible Protein GADD34 Targets Protein Phosphatase 1 to the Endoplasmic Reticulum and Promotes Dephosphorylation of the Subunit of Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 // *Molecular and Cellular Biology*. — 2003. — Vol. 23, №4. — P. 1292—1303.
3. **Bommasamy H., Back S.H., Fagone P., Lee K., Meshinchi S., Vink E., Sriburi R., Frank M., Jackowski S., Kaufman R.J., Brewer J.W.** ATF6 α induces XBP1-independent expansion of the endoplasmic reticulum // *Journal of Cell Science*. — 2009. — Vol. 122. — P. 1626—1636.
4. **Carraro V., Maurin A.-C., Lambert-Langlais S., Averous J., Chaveroux C., Parry L., Jousse C., Ord D., Ord T., Fafournoux P., Bruhat A.** Amino Acid Availability Controls TRB3 Transcription in Liver through the GCN2/eIF2 α /ATF4 Pathway // *PLoS ONE*. — 2010. — Vol. 5, №12.
5. **Connor J.H., Weiser D.C., Li S., Hallenbeck J.M., Shenolikar S.** Growth Arrest and DNA Damage-Inducible Protein GADD34 Assembles a Novel Signaling Complex Containing Protein Phosphatase 1 and Inhibitor 1 // *Molecular and Cellular Biology*. — 2001. — Vol. 21, №20. — P. 6841—6850.
6. **Ellgaard L., Molinari M., Helenius A.** Setting the Standards: Quality Control in the Secretory Pathway // *Science*. — 1999. — Vol. 286. — P. 1882—1888.
7. **Gunn K.E., Gifford N.M., Mori K., Brewer J.W.** A role for the unfolded protein response in optimizing antibody secretion // *Mol. Immunol.* — 2004. — Vol. 41, №9. — P. 919—927.
8. **Harding H. P., Novoa I., Zhang Y., Zeng H., Wek R., Schapira M., Ron D.** Regulated Translation Initiation Controls Stress-Induced Gene Expression in Mammalian Cells // *Molecular Cell*. — 2000. — Vol. 6. — P. 1099—1108.
9. **Harding H.P., Zhang Y., Bertolotti A., Zeng H., Ron D.** Perk Is Essential for Translational Regulation and Cell Survival during the Unfolded Protein Response // *Molecular Cell*. — 2000. — Vol. 5. — P. 897—904.
10. **Harding H.P., Zhang Y., Zeng H., Novoa I., Lu P.D., Calfon M., Sadri N., Yun C., Popko B., Paules R., Stojdl D.F., Bell J.C., Hettmann T., Leiden J.M., Ron D.** An Integrated Stress Response Regulates Amino Acid Metabolism and Resistance to Oxidative Stress // *Molecular Cell*. — 2003. — Vol. 11. — P. 619—633.
11. **Haze K., Yoshida H., Yanagi H., Yura T., Mori K.** Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress // *Molecular Biology of the Cell*. — 1999. — Vol. 10. — P. 3787—3799.
12. **Hollien J., Weissman J.S.** Decay of Endoplasmic Reticulum-Localized mRNAs During the Unfolded Protein Response // *Science*. — 2006. — Vol. 313. — P. 104—107.
13. **Jousse C., Deval C., Maurin A.-C., Parry L., Cherasse Y., Chaveroux C., Lefloch R., Lenormand P., Bruhat A., Fafournoux P.** TRB3 Inhibits the Transcriptional Activation of Stress-regulated Genes by a Negative Feedback on the ATF4 Pathway // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2007. — Vol. 282, №21. — P. 15851—15861.
14. **Korennykh A.V., Korostelev A.A., Egea P.F., Finer-Moore J., Stroud R.M., Zhang C., Shokat K.M., Walter P.** Structural and functional basis for RNA cleavage by Ire1 // *BMC Biology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 47.
15. **Lee A.-H., Iwakoshi N.N., Glimcher L.H.** XBP-1 Regulates a Subset of Endoplasmic Reticulum Resident Chaperone Genes in the Unfolded Protein Response // *Mol. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 7448—7459.
16. **Lee K., Tirasophon W., Shen X., Michalak M., Prywes R., Okada T., Yoshida H., Mori K., Kaufman R.J.** IRE1-mediated unconventional mRNA splicing and S2P-mediated ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling the unfolded protein response // *Genes and Development*. — 2002. — Vol. 16. — P. 452—466.
17. **Li X., Zhang K., Li Z.** Unfolded protein response in cancer: the Physician's perspective // *Journal of Hematology and Oncology*. — 2011. — Vol. 4, №8. — P. 1—10.
18. **Ma K., Vatter K.M., Wek R.C.** Dimerization and Release of Molecular Chaperone Inhibition Facilitate Activation of Eukaryotic Initiation Factor-2 Kinase in Response to Endoplasmic Reticulum Stress // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, №21. — P. 18728—18735.
19. **Merksamer P.I., Papa F.R.** The UPR and cell fate at a glance // *Journal of Cell Science*. — 2010. — Vol. 1. — P. 1003—1006.
20. **Nadanaka S., Okada T., Yoshida H., Mori K.** Role of Disulfide Bridges Formed in the Luminal Domain of ATF6 in Sensing Endoplasmic Reticulum Stress // *Mol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 27, №3. — P. 1027—1043.
21. **Novoa I., Zeng H., Harding H.P., Ron D.** Feedback Inhibition of the Unfolded Protein Response by GADD34-mediated Dephosphorylation of eIF2 α // *The Journal of Cell Biology*. — 2001. — Vol. 153, №5. — P. 1011—1021.
22. **Ohoka N., Hattori T., Kitagawa M., Onozaki K., Hayashi H.** Critical and Functional Regulation of CHOP (C/EBP Homologous Protein) through the N-terminal Portion // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2007. — Vol. 282, №49. — P. 35687—35694.
23. **Ohoka N., Yoshii S., Hattori T., Onozaki K., Hayashi H.** TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death // *The EMBO Journal*. — 2005. — Vol. 24. — P. 1243—1255.

24. **Oikawa D., Kimata Y., Kohno K., Iwawaki T.** Activation of mammalian IRE1 α upon ER stress depends on dissociation of BiP rather than on direct interaction with unfolded proteins // *Exp. Cell Res.* — 2009. — Vol. 315, №15. — P. 2496–2504.
25. **Reimold A.M., Iwakoshi N.N., Manis J., Vallabhajosyula P., Szomolanyi-Tsuda E., Gravallesse E.M., Friend D., Grusby M.J., Alt F., Glimcher L.H.** Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1 // *Nature.* — 2001. — Vol. 412(6844). — P. 300–307.
26. **Ron D., Walter P.** Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response // *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* — 2007. — Vol. 5. — P. 1–11.
27. **Shaffer A.L., Shapiro-Shelef M., Iwakoshi N.N., Lee A.H., Qian S.B., Zhao H., Yu X., Yang L., Tan B.K., Rosenwald A., Hurt E.M., Petroulakis E., Sonenberg N., Yewdell J.W., Calame K., Glimcher L.H., Staudt L.M.** XBP1, downstream of Blimp-1, expands the secretory apparatus and other organelles, and increases protein synthesis in plasma cell differentiation // *Immunity.* — 2004. — Vol. 21(1). — P. 81–93.
28. **Shen J., Chen X., Hendershot L., Prywes R.** ER Stress Regulation of ATF6 Localization by Dissociation of BiP/GRP78 Binding and Unmasking of Golgi Localization Signals // *Developmental Cell.* — 2002. — Vol. 3, №1. — P. 99–111.
29. **Shen J., Snapp E.L., Lippincott-Schwartz J., Prywes R.** Stable Binding of ATF6 to BiP in the Endoplasmic Reticulum Stress Response // *Molecular and Cellular Biology.* — 2005. — Vol. 25, №3. — P. 921–932.
30. **Shi Y., Vattem K.M., Sood R., An J., Liang J., Stramm L., Wek R.C.** Identification and Characterization of Pancreatic Eukaryotic Initiation Factor 2 α -Subunit Kinase, PEK, Involved in Translational Control // *Molecular and Cellular Biology.* — 1998. — Vol. 18, №12. — P. 7499–7509.
31. **Sidrauski C., Walter P.** The Transmembrane Kinase Ire1p Is a Site-Specific Endonuclease That Initiates mRNA Splicing in the Unfolded Protein Response // *Cell.* — 1997. — Vol. 90. — P. 1031–1039.
32. **Schindler A.J., Schekman R.** In vitro reconstitution of ER-stress induced ATF6 transport in COPII vesicles // *Proc. of the Nat. Acad. of Sci. of the USA.* — 2009. — Vol. 106, №42. — P. 17775–17780.
33. **Schroder M., Kaufman R.J.** ER stress and the unfolded protein response // *Mutation Research.* — 2005. — Vol. 569. — P. 29–63.
34. **Schroder M., Kaufman R.J.** The mammalian unfolded protein response // *Annu. Rev. Biochem.* — 2005. — Vol. 74. — P. 739–789.
35. **Sood R., Porter A.C., Ma K., Quilliam L.A., Wek R.C.** Pancreatic eukaryotic initiation factor-2 α kinase (PEK) homologues in humans, *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* that mediate translational control in response to endoplasmic reticulum stress // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 346. — P. 281–293.
36. **Tate G., Kishimoto K., Hirayama Y., Suzuki T., Mitsuya T.** A novel missense mutation of the XBP1 gene in diffuse large B-cell lymphoma // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2009. — Vol. 190, №2. — P. 131–133.
37. **Tirasophon W., Welihinda A.A., Kaufman R.J.** A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endonuclease (Ire1p) in mammalian cells // *Genes and Development.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1812–1824.
38. **Vattem K.M., Wek R.C.** Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells // *PNAS.* — 2004. — Vol. 101, №31. — P. 11269–11274.
39. **Wek R.C., Jiang H.-Y., Anthony T.G.** Coping with stress: eIF2 kinases and translational control // *Biochem. Soc. Trans.* — 2006. — Vol. 34. — P. 7–11.
40. **Ye J., Rawson R.B., Komuro R., Chen X., Dave U.P., Prywes R., Brown M.S., Goldstein J.L.** ER stress induces cleavage of Membrane-Bound ATF6 by the Same Proteases that Process SREBPs // *Molecular Cell.* — 2000. — Vol. 6. — P. 1355–1364.
41. **Yoshida H., Haze K., Yanagi H., Yura T., Mori K.** Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins. Involvement of basic leucine zipper transcription factors // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273, №50. — P. 33741–33749.
42. **Yoshida H., Matsui T., Yamamoto A., Okada T., Mori K.** XBP1 mRNA Is Induced by ATF6 and Spliced by IRE1 in Response to ER Stress to Produce a Highly Active Transcription Factor // *Cell.* — 2001. — Vol. 107. — P. 881–891.
43. **Yoshida H., Oku M., Suzuki M., Mori K.** pXBP1(U) encoded in XBP1 pre-mRNA negatively regulates unfolded protein response activator pXBP1(S) in mammalian ER stress response // *The Journal of Cell Biology.* — 2006. — Vol. 172, №4. — P. 565–575.
44. **Zhang K., Wong H.N., Song B., Miller C.N., Scheuener D., Kaufman R.J.** The unfolded protein response sensor IRE1 α is required at 2 distinct steps in B cell lymphopoiesis // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 268–281.

Поступила 05.11.13

Сведения об авторах:

Московцев Алексей Александрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярных механизмов тромбогенеза и тромболиза ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Кубатиев Аслан Амирханович, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. лаб. молекулярных механизмов тромбогенеза и тромболиза ФГБУ «НИИОПП» РАМН