
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА
ПРИ КОНФОРМАЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ МОЗГА

© 2019 г. Д. В. Белан¹, *, И. В. Екимова¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук, пр. Тореза, 44, Санкт-Петербург, 194223 Россия

*E-mail: daf205@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.06.2019 г.

После доработки 02.08.2019 г.

Принята к публикации 02.08.2019 г.

Во всем мире отмечается неуклонный рост числа фатальных хронических нейродегенеративных заболеваний, к которым относятся болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорья Гентингтона, амиотрофический латеральный склероз и др. Эти заболевания относят к конформационным болезням мозга, поскольку в основе патогенеза болезней этого типа лежит нарушение трехмерной пространственной укладки определенных нейрональных белковых молекул, что сопровождается изменением конформации белков, образованием в пораженных клетках токсичных олигомеров и нерастворимых белковых агрегатов. Для поддержания протеостаза и предотвращения накопления потенциально токсичных белковых агрегатов клетки используют взаимосвязанные молекулярные сети. В настоящем обзоре представлены современные данные об организации протеостазной сети, которая включает механизмы, контролирующие биогенез, фолдинг и рефолдинг, транспортировку, дезагрегацию и деградацию белков. Основное внимание уделено белкам теплового шока семейства HSP70 и малым шаперонам sHSPs, выступающим в качестве центральных координаторов протеостазной сети. Описаны клиничко-морфологические проявления и патогенетические механизмы развития наиболее распространенных конформационных болезней мозга и представлены последние данные о ключевой роли шаперонов HSP70 и sHSPs в защите клеток от последствий неправильного фолдинга и агрегации белка. Рассмотрены основные достижения доклинических исследований известных на сегодняшний день фармакологических индукторов белков теплового шока в нейропротективной терапии конформационных болезней мозга.

Ключевые слова: протеостаз, белки теплового шока, нейродегенеративные заболевания, фармакологические индукторы Hsp70, нейропротекция

DOI: 10.1134/S0869813919120021

На долю белков или протеинов (в переводе с греческого означает “первые” или “важнейшие”) приходится около 50% массы клетки. Для нормального функционирования различных типов клеток в них поддерживается определенный белковый состав. Это достигается постоянным синтезом белковых молекул и удалением поврежденных. В клетках человека обычно экспрессируется свыше 10000–13000 различных белков [1]. Совокупность всех белков клетки называется протеомом. Являясь наиболее универсальными и структурно сложными биологическими макромолекулами, белки выполняют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности клетки и организма, вовлекаясь почти в каждый биологический процесс. Белки яв-

ляются уязвимыми макромолекулами из-за своего сложного строения: для того чтобы быть биохимически и функционально активными, они должны формировать и поддерживать нативную трехмерную конформацию. Некоторые белки способны спонтанно принимать правильную структуру, а другие нуждаются в помощниках – специализированных белках-шаперонах [2–4]. И хотя процессы фолдинга белков точны и эффективны, ошибки все же случаются, и тогда появляются частично несвернутые или неправильно свернутые белки, ошибочно принимающие конформации, богатые β -складчатыми листами, и экспонирующие на своей поверхности остатки гидрофобных аминокислот [5]. Примерно 1 из 20 синтезируемых белковых молекул имеет неправильную конформацию [6]. Такие полипептиды бесполезны, а иногда токсичны для клетки, склонны к спонтанной агрегации и могут откладываться как в телах нервных клеток, так и за их пределами. Процессы мисфолдинга (неправильного сворачивания) и агрегации белков усиливаются при старении, а также лежат в основе патогенеза нейродегенеративных заболеваний, называемых “конформационными” [7, 8]. Для поддержания белкового протеостаза и правильного баланса протеома клетки используют взаимосвязанные молекулярные машины, основанные на шаперонах и системах утилизации белков, которые составляют основные функциональные модули протеостазной сети. В этом обзоре представлены современные данные об организации протеостазной сети, ключевых функциях шаперонов семейства HSP70 и малых шаперонов sHSPs и протективных механизмах их действия при развитии конформационных заболеваний.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТЕОСТАЗНОЙ СЕТИ

Первая линия защиты клеток от последствий неправильного фолдинга – это система молекулярных шаперонов, в основном представленная белками теплового шока (Heat Shock Proteins (HSPs)). Важнейшей функцией HSPs является способность узнавать и связывать *de novo* синтезированные полипептидные цепи и складывать их в активные молекулы белков, предотвращать агрегацию белков, обеспечивать их частичную или полную ренатурацию, а также доставлять aberrantные белки к местам их протеолитической деградации [3, 4, 9, 10]. Геном человека кодирует ~330 шаперонов и кошаперонов [11]. Белки теплового шока традиционно классифицируются по своей молекулярной массе на пять семейств: HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 и “малые” sHSPs. В каждое семейство входят как конститутивно экспрессируемые, так и стресс-индуцируемые формы [9]. Конститутивные белки присутствуют в клетке постоянно, и их количество всегда поддерживается примерно на одинаковом уровне. Экспрессия индуцируемых форм шаперонов многократно возрастает при стрессе (тепловой и холодовой шок, окислительный стресс, воздействие тяжелых металлов, токсинов, окислителей и т.д.) [12] и регулируется транскрипционным фактором HSF1 [13]. Быстрый процесс транскрипции и трансляции стресс-индуцируемых HSPs обусловлен отсутствием в их генах интронов [14]. Белки HSPs, входящие в разные семейства, отличаются внутриклеточной локализацией и зависимостью их активности от АТФ. 88 белков-шаперонов семейств HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 составляют АТФ-зависимый класс, а “малые” sHSPs, содержащие α -кристаллиновый домен, – АТФ-независимый класс. Им помогают регуляторные кошапероны (244 белка), которые дополнительно вовлекаются в процесс субстратной селективности при фолдировании полипептидных цепей. Основными представителями кошаперонов являются представители семейства HSP40 (49 белков), выступающие в качестве регуляторов HSP70, и 114 белков с TRP-доменом, вовлекаемые в регуляцию системы HSP90.

Все HSPs способны узнавать экспонированные на поверхности олигомеров и неправильно свернутых белков остатки гидрофобных аминокислот, но осуществ-

ляют рефолдинг белков-клиентов разными способами. Так, шапероны семейства HSP70 могут удерживать полипептидные цепи и способствовать их спонтанному фолдингу [9]. Некоторые шапероны из семейств HSP60 и HSP70 связываются с белками с нарушенной конформацией и помогают им принять нативную функционально активную структуру, используя энергию АТФ [15]. Шаперонные комплексы, состоящие из Hsp70, Hsp110 и кошаперона Hsp40, могут выступать в роли “дисагрегаз” и переводить белковые агрегаты в растворимую форму [16, 17].

Если достижение нативной структуры невозможно, а также в случаях, когда белок необратимо поврежден или мутантен, шапероны направляют его на деградацию. В клетке существуют системы, отвечающие за деградацию белков – убиквитин-протеасомная (УПС) и аутофагии. Основной функцией УПС является протеолиз мутантных, неверно свернутых и агрегированных белков, направленных шаперонами на деградацию. Но, прежде чем подвергнуться протеолизу, агрегированные белки должны быть дезагрегированы [18]. Функционирование УПС тесно связано с шаперонной системой HSPs. Важность системы HSPs в протеасомной деградации белков была продемонстрирована в конце прошлого века, когда A. Ciechanover с соавт. показали, что конститутивный белок Hsc70 необходим для убиквитин-зависимого расщепления некоторых субстратов [19]. Кроме того, установлено, что при недостатке шаперонов функция УПС ослабевает, а при повышении их содержания – восстанавливается [20]. Высокие концентрации индуцируемого Hsp70 способствуют повышению протеолитической активности 26S протеасомы, что особенно важно в условиях накопления в клетках токсичных белковых форм [21]. В то же время недавно было продемонстрировано, что один из кошаперонов Hsp70 – белок CHIP – является усилителем HSP-управляемого фолдинга белков и E3-убиквитинлигазой, связывая шаперонную систему с УПС. Так, взаимодействие CHIP с α -синуклеином запускает процесс убиквитинирования и препятствует формированию токсичных α -синуклеиновых олигомеров путем более эффективной деградации последних в протеасоме [22]. Малые шапероны Hsp27 и α B-кристаллин также вовлечены в процесс деградации аномальных белков в 26S протеасоме [23].

Однако крупные комплексы агрегированных белков и нерастворимых агрегатов не могут быть расщеплены в протеасоме, поэтому для их деградации в клетке запускается процесс аутофагии: такие белки направляются в аутофагосомы, где разрушаются лизосомальными ферментами [24]. В то же время некоторые растворимые олигомеры могут утилизироваться путем шаперон-опосредованной аутофагии. Для этого на белке, предназначенном для деградации, имеется определенная последовательность аминокислот, которая узнается конститутивным шапероном Hsc70. Связанный с белком-клиентом Hsc70 взаимодействует с рецептором лизосомальной мембраны LAMP2A, который транслоцирует этот комплекс в лизосому [25, 26]. Стабильность белка-рецептора LAMP2A, а значит и эффективность работы шаперон-опосредованной аутофагии, поддерживается другим представителем семейства HSP70 – резидентом лизосомы Lys-Hsc70 [27].

Вместе системы HSPs, УПС и аутофагии представляют собой специализированные молекулярные системы “контроля качества” белков, в физиологических условиях эффективно поддерживающие белковый протеостаз на всех этапах жизнедеятельности клетки [28]. Наряду с этими системами немаловажный вклад в поддержание протеостаза может вносить открытая в 2012 г. глимфатическая (глиально-лимфатическая) система головного мозга [29]. Предполагается, что эта система может участвовать в активном клиренсе патологических белковых молекул, “вымывая” их из головного мозга [30].

В патологических условиях (мутации, воздействие средовых факторов, оксидативного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР), митохондриальной дисфункции, радиации и др.) и при физиологическом старении цело-

го организма количество конформационно дефектных белков увеличивается, и молекулярные системы контроля качества белков могут быть перегружены белками-клиентами. Это ведет к снижению эффективности их работы или даже инактивации всей системы, что приводит к развитию протеотоксического стресса и гибели нервных клеток. Некоторые области головного мозга имеют более высокую экспрессию HSPs и поэтому менее уязвимы к патологии, чем другие, что приводит к гетерогенным паттернам нейродегенерации и характерным топографическим картам белковых включений, которые типичны для конформационных болезней [31]. Показано, что при моделировании патологии, характерной для болезни Паркинсона (БП), в компактной части черной субстанции (кЧС) мозга крыс погибают преимущественно дофамин (ДА)-ергические нейроны с пониженным уровнем экспрессии стресс-индуцируемого белка Hsp70 [32]. Заметная гибель нейронов в кЧС отмечается и при физиологическом старении у людей и грызунов, поскольку степень выраженности протеотоксического стресса в нейронах кЧС больше, чем в других структурах [8, 33]. Это связано с исходно низкой степенью мобилизации защитного механизма, основанного на Hsp70, а также с ослаблением функции протеасом в кЧС при старении, что снижает надежность регуляции клеточного протеостаза и ведет к накоплению мутантных, конформационно-дефектных и патологических амилоидных белков. Накопление “клеточного мусора” и токсичных для клетки амилоидных агрегатов приобретает с возрастом экспоненциальный характер и ведет к риску развития нейродегенеративных заболеваний (БП, болезни Альцгеймера (БА) и др.) [34]. Экспериментально доказано, что снижение экспрессии Hsp70 в ДА-ергических нейронах кЧС с помощью технологии микроРНК или при физиологическом старении в модели БП у крыс приводит к более быстрому прогрессированию нейродегенеративной патологии в nigrostriatalной системе [35, 36].

Таким образом, неспособность нейронов регулировать собственную систему протеома вследствие ослабления молекулярных механизмов конформационного контроля белков и дисфункции системы утилизации белков, лежит в основе патогенеза конформационных заболеваний. Представленные данные указывают, что шапероны семейств HSP70 и sHSPs, обладая широчайшим спектром активностей, вовлекаются не только в процессы пространственной укладки вновь синтезированных белков и восстановление “качества” нарушенных клеточных белков, но и участвуют в поддержании функции УПС и шаперон-опосредованной аутофагии. Это открывает перспективу выяснения нейропротективных свойств шаперонов при протеасомной дисфункции, типичной для патогенеза конформационных заболеваний. К настоящему моменту накопилось достаточно фактов, что члены семейств HSP70 и sHSPs способны проявлять защитные эффекты в моделях нейродегенеративных патологий [38, 39]. Рассмотрим основных представителей этих семейств.

СЕМЕЙСТВО БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70 (HSPA)

Одними из первых открытых и изученных шаперонов стали HSPs с молекулярной массой 70 кДа (HSP70). Данное семейство включает в себя несколько членов, различных по функциям и локализации в клетке: конститутивно экспрессируемый Hsc70, индуцируемый Hsp70, митохондриальный mtHsp70, глюкозо-регулируемый белок ЭПР Grp78. Основной функцией HSP70 в клетке является осуществление конформационного контроля на всех этапах жизни белка-клиента. HSP70 участвуют в фолдинге новосинтезированных полипептидов, рефолдинге белков в УПС и лизосомах, растворении белковых олигомеров и агрегатов [40]. Все эти функции связаны со способностью HSP70 узнавать гидрофобные участки, экспонированные на поверхности поврежденных белков, и подвергать белки-клиенты АТФ-зависимому циклу свя-

зывания и высвобождения. Такие циклы позволяют коротким молекулам с высокой скоростью фолдинга принять правильную конформацию. Более длинные молекулы могут повторно связываться с HSP70, что предотвращает их агрегацию [9].

Каждый цикл активности HSP70 является АТФ-зависимым и регулируется с помощью молекул-помощников – кошаперонов [41]. Кошапероны модулируют активность шаперонов, регулируя их АТФазную активность и влияя на взаимодействие с белками-мишенями. Так, кошаперон с J-доменом Hsp40 первым узнает неправильно сложенные полипептиды, передает их Hsp70 и запускает гидролиз АТФ [42]. Замена АДФ на новую молекулу АТФ в конце цикла шаперонной активности происходит при помощи кошаперонов с BAG-доменом [43]. TRP-содержащий кошаперон CHIP является убиквитин-лигазой и метит для протеолиза в протеасоме субстраты, эффективный фолдинг которых невозможен [44].

Индукцируемый белок теплового шока Hsp70, находящийся в цитоплазме, является одним из наиболее распространенных белков в клетке. О его важной роли в поддержании нормальной жизнедеятельности клеток и целого организма говорит эволюционная консервативность его аминокислотной последовательности и обнаружение практически во всех живых организмах на Земле [45]. Hsp70 является классическим шапероном, способным связывать неправильно свернутые белковые молекулы и придавать им правильную конформацию с использованием энергии АТФ. Многочисленные исследования показывают, что Hsp70 способен связывать разнообразные патологические белки с нарушенной конформацией, возникающие при развитии нейродегенеративных заболеваний, и облегчать их рефолдинг. К субстратам Hsp70 относятся мутантные формы гентингина при болезни Гентингтона, TDP-43 при амиотрофическом латеральном склерозе, α -синуклеин при БП, β -амилоид и гиперфосфорилированный тау-белок при БА [46–48]. Кроме этого, Hsp70 вступает в белок-белковое взаимодействие с некоторыми везикулярными белками и ферментами, а также способен модулировать ГАМК- и аденозин-связанные процессы в головном мозге [49–51]. Являясь полифункциональным белком, Hsp70 вовлекается в молекулярные механизмы регуляции сна и температурного гомеостаза, судорожной активности, воспалительных и иммунных реакций, эмоционального поведения [49, 52–56].

Конститутивный цитоплазматический член семейства HSP70 – белок Hsc70 – выполняет множество функций, связанных с поддержанием нормальной жизни клетки. Hsc70 осуществляет фолдинг новосинтезированных полипептидов в цитоплазме, помогая принять функционально-активную структуру огромному разнообразию белков [57]. Hsc70 способен выступать челноком между цитоплазмой и ядром и с помощью АТФ транспортировать белки между этими компартментами [58]. Недостаточное содержание Hsc70 в цитоплазме останавливает процесс убиквитинирования белков с нарушенной структурой и затрудняет их последующую протеасомную деградацию [59]. Немаловажную роль Hsc70 играет в процессах шаперон-опосредованной аутофагии, ведь именно он направляет неправильно свернутые белки в лизосомы для деградации. В случае если в клетке присутствуют белковые агрегаты или поврежденные органеллы, Hsc70 запускает процесс их селективной макроаутофагии в фагосомах [60]. Помимо участия в процессах фолдинга и деградации белков, Hsc70 играет роль в процессах клатрин-опосредованного эндоцитоза, презентации антигена, регуляции гематопоэза и других физиологических функций клетки и целого организма [45].

Глюкозо-регулируемый белок массой 78 кДа (Grp78) является конститутивным членом семейства HSP70, работающим в просвете шероховатого ЭПР. Grp78 отвечает за фолдинг и рефолдинг белков, поступающих в ЭПР, контролирует кальциевый баланс клетки. Важной функцией Grp78 является его участие в запуске реакции, известной как стресс ЭПР (unfolded protein response), вызываемой накоплением в

клетке поврежденных белков с открытыми гидрофобными сайтами в результате действия различных стрессорных факторов [61]. Развитие стресса ЭПР характеризуется увеличением экспрессии Grp78 и Grp94 (член семейства HSP90), участвующих в ремонте поврежденных белков, подавлении процесса трансляции и запуске деградации поврежденных белков при участии УПС [62]. Таким образом, стресс ЭПР может рассматриваться как защитная реакция, направленная на восстановление нормальных функций белков, работающих в ЭПР.

Сигналами для активации шаперона-резидента митохондрий mtHsp70 или морталина являются недостаток глюкозы, нарушение баланса кальция и тиреоидных гормонов. Функции морталина не ограничиваются его вовлечением в разнообразные базовые процессы, происходящие в митохондриях, в частности, фолдингом новосинтезированных митохондриальных пре-протеинов, а включают также импорт и экспорт белковых молекул в различных клеточных компартментах, процессинг антигенов, интернализацию рецепторов, ингибирование процесса апоптоза. В условиях клеточного стресса морталин способен взаимодействовать с белком-активатором апоптоза p53 и инактивировать его [63]. Функционально активная форма mtHsp70 должна быть фосфорилирована по определенным сайтам, и нарушения процесса правильного фосфорилирования этого шаперона связывают с развитием БА и других конформационных заболеваний [64].

МАЛЫЕ БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА (HSPB)

Малые белки теплового шока (sHSPs или HSPB) имеют молекулярную массу 12–43 кДа и характеризуются наличием в С-терминальном домене высококонсервативного участка, называемого “ α -кристаллиновый домен”. В человеческом геноме идентифицировано 10 членов этого семейства, которые разделены на два класса в соответствии с их свойствами и функциями. Наиболее широко распространенными являются представители первого класса, например, Hsp22, Hsp27 и α B-кристаллин, обнаруженные во многих тканях организма человека. Эти белки являются стресс-индуцируемыми и играют большую роль в выживании клеток при действии стрессорных стимулов [65]. sHSPs могут формировать большие олигомерные комплексы, которые обладают шаперонной активностью [66]. Так, Hsp27 образует стабильные димеры, которые, в свою очередь, могут агрегировать и формировать нестабильные олигомеры с большой молекулярной массой [67]. Эффективность олигомеризации зависит от физиологических условий, в которых находится клетка: стресс (например, тепловой шок) приводит к увеличению степени фосфорилирования Hsp27, что активрует процесс его олигомеризации. Вероятно, степень олигомеризации определяет шаперонную активность: крупные олигомеры обладают высокой шаперонной активностью, в то время как димеры совсем ее не имеют [68]. Шаперонная активность малых белков теплового шока увеличивается при возрастании температуры окружающей среды [69].

sHSPs препятствуют агрегации белков-клиентов путем формирования комплексов с частично несвернутыми полипептидными цепями, подверженными “слипанию”. Существует два типа взаимодействия этих шаперонов с неправильно свернутыми белками – обратимая относительно слабая связь, помогающая субстрату принять нативную конформацию, и необратимое взаимодействие, позволяющее сохранить предшественники белковых агрегатов в растворимом состоянии [70]. Взаимодействие sHSPs с белком-клиентом определяет судьбу последнего – фолдинг или протеолиз посредством аутофагии или протеасомной деградации. Так, Hsp22 способен образовывать комплексы с белком-активатором макроаутофагии Bag3 [71], а Hsp27 и α B-кристаллин участвуют в полиубиквитинировании субстра-

та для его последующей деградации в 26S протеасоме, а также могут напрямую связываться с субъединицами протеасомы, облегчая процесс протеолиза [72].

Помимо шаперонной активности, препятствующей формированию внутриклеточных белковых агрегатов, Hsp27 и α B-кристаллин вовлечены в осуществление многих клеточных функций, таких как поддержание целостности цитоскелета, дифференцировка, клеточный цикл, трансдукция сигнала, программируемая клеточная гибель [69]. sHSPs проявляют свойства кардио- и нейропротекторов, антиапоптотических, проангиогенных и противовоспалительных агентов. Предполагается, что модуляция Hsp27 и α B-кристаллина может являться одной из целей терапии различных заболеваний, в том числе конформационных [73].

ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70 И sHSPs ПРИ КОНФОРМАЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Десятки миллионов людей в мире страдают хроническими нейродегенеративными заболеваниями – БП, БА, болезнью Гентингтона (БГ), амиотрофическим латеральным склерозом (АЛС) и др. Распространенность этих заболеваний увеличивается с возрастом и может существенно возрасти в развитых странах в ближайшую четверть века в связи ожидаемым дальнейшим увеличением продолжительности жизни [74]. Это указывает на социальную значимость конформационных болезней. Общим для этой группы заболеваний является медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов мозга, ведущая к различным неврологическим симптомам. После предложенной Стэнли Прузинером прионной теории [75], за которую он был удостоен Нобелевской премии, патогенез нейродегенеративных заболеваний связывают с неправильной конформацией определенных нейрональных белков, таких как α -синуклеин, тау-протеин или β -амилоид. Неправильная укладка приводит к формированию токсичных гидрофобных форм белков в виде складчатых β -слоев, называемых олигомерами. Олигомерные белки способны распространяться между клетками из областей начальной уязвимости в отдаленные районы мозга по мере развития болезни. Но на этом все не кончается, вновь формируемые олигомерные молекулы агрегируют между собой и образуют либо амилоидную фибриллу, либо агрегаты. Нарушение укладки белковых молекул, как общий механизм патогенеза нейродегенеративных заболеваний, позволило объединить их в класс “конформационных болезней” или протеинопатий [76]. Несмотря на то, что причины неправильной укладки полипептидных цепей в каждом заболевании свои, а агрегируют различные по структуре и функциям белки, следствие всегда одно – токсичность конформационно-дефектных белков, приводящая к развитию обширной нейродегенерации. Ключевое значение в предотвращении образования белков с неправильной укладкой играют белки теплового шока HSP70 и sHSPs.

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) – это второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, уступающее по частоте встречаемости лишь БА. БП относится к числу хронических постепенно прогрессирующих заболеваний и может развиваться в течение длительного времени (20–30 лет) без проявления моторных симптомов, т.е. в доклинической стадии. Клинически значимыми симптомами БП являются брадикинезия, мышечная ригидность и тремор покоя, которым могут сопутствовать нарушения сна, психо-эмоциональные расстройства и когнитивный дефицит [77–79]. Проявление моторных и немоторных симптомов при БП связано с развитием нейродегенеративного процесса как в nigrostriatной системе, регулирующей моторную функцию, так и за ее пределами. Моторные нарушения при

БП являются следствием потери 60–70% тел DA-ергических нейронов в кЧС, что приводит к снижению уровня DA на 70–80% в стриатуме [80]. Хотя точный механизм нейродегенерации при БП до конца не выяснен, тем не менее ряд данных, имеющих в литературе, подтверждает гипотезу о нейротоксичности олигомерных и фибриллярных форм α -синуклеина, накапливающихся в телах нейронов [81–83].

БП до сих пор относится к числу неизлечимых заболеваний. Причины неизлечимости – поздняя постановка диагноза, когда основная часть DA-ергических нейронов в кЧС погибла, и отсутствие патогенетически обоснованной терапии. Современные методы лечения БП направлены на устранение или ослабление моторных нарушений путем увеличения уровня DA с помощью препарата леводопа, содержащего предшественник дофамина L-диоксифенилаланин, или повышения чувствительности рецепторов к DA в головном мозге. Однако такое лечение не может остановить или хотя бы замедлить неизбежное прогрессирующее патологическое процесса [84]. Поэтому одной из глобальных проблем современной биомедицины является разработка новых технологий ранней диагностики БП и терапевтических препаратов, нацеленных на предупреждение или замедление дегенерации нейронов головного мозга, а не на элиминацию внешних проявлений БП [85, 86]. В последнее десятилетие экспериментальные и клинические испытания прошли несколько десятков препаратов (противовоспалительные средства, трофические факторы, антиоксиданты, антагонисты глутаматных рецепторов и т.д.), однако их эффективность пока не доказана [87]. На сегодняшний день ни одного действительно эффективного нейропротективного препарата для превентивной терапии БП клиницистам не предложено.

Многочисленные данные экспериментальных исследований показывают, что шапероны HSPs вовлечены в патогенез БП и могут быть первой линией защиты при нарушении укладки белков и развитии нейродегенерации [22, 38, 88, 89]. Показано, что Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40 и Hsp27 являются компонентами телец Леви и локализованы с агрегатами α -синуклеина в тканях головного мозга (*post-mortem*) у пациентов с БП [90]. При этом самый низкий уровень шаперонов отмечается в нейронах с α -синуклеиновыми включениями [91], что может быть связано с ингибирующим влиянием токсичных олигомеров α -синуклеина на индукцию HSPs. Кроме того, выяснено, что олигомеры α -синуклеина способны блокировать работу шаперонной системы, основанной на Hsp70/HSP40, так как являются конкурентными ингибиторами J-домена белков HSP40 [92]. Не менее важными фактами, подтверждающими вовлечение HSPs в патогенез БП, являются данные о низкой экспрессии некоторых шаперонов семейства HSP70 в секционном материале кЧС у пациентов с БП [91], а также данные об усилении процесса нейродегенерации в нигростриатной системе при снижении экспрессии стресс-индуцируемого белка Hsp70 в модели БП у животных [36, 92]. Ряд исследователей пришли к единому мнению, что одной из причин нарушения конформационного контроля α -синуклеина и уязвимости кЧС к нейродегенерации может быть низкая ферментативная активность протеасом и недостаточная Hsp70-индуцирующая способность DA-ергических нейронов, которые усугубляются в пожилом возрасте, под воздействием средовых токсических факторов и при развитии БП [32, 33, 35, 93–95]. Представленные данные ориентируют на новую молекулярную стратегию превентивного лечения БП, направленную на усиление конформационного контроля нейрональных белков и клеточной защиты путем повышения экспрессии шаперонов семейства HSP70.

К настоящему времени получено достаточно фактов, подтверждающих протективные эффекты повышенной экспрессии шаперонов HSP70 в различных животных моделях БП. Так, сверхэкспрессия генов индуцируемого белка *hsp70* у *Drosophila* sp. и мышей [96–98], а также глюкозо-регулируемого белка Grp78 у крыс [99, 100] в α -си-

нуклеиновой и МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) моделях БП у мышей уменьшает гибель ДА-ергических нейронов [101]. Эксперименты с использованием теплового прекодиционирования для мобилизации стресс-индуцируемых форм HSPs показали сходный защитный эффект в моделях БП [102, 103]. Недавно экспериментально доказано, что стресс-индуцируемая форма Hsp70, а не конститутивная Hsc70 защищает клетки от α -синуклеиновой и полиглутаминовой токсичности в модели БП у дрожжей с чрезмерной экспрессией α -синуклеина и белков с полиглутаминовыми хвостами [104]. Фундаментальное значение для развития технологий лечения БП имеют данные, свидетельствующие, что проведение профилактической или превентивной терапии с помощью интраназальной доставки в мозг рекомбинантных белков Hsp70 или Grp78 человека препятствует развитию нейродегенерации в нигростриатной системе и проявлению моторных нарушений, а также улучшает функцию выживших ДА-ергических нейронов в лактацистиновой модели БП у крыс [105–107]. Молекулярной мишенью нейропротективного действия Hsp70 и Grp78 является α -синуклеин. Оба шаперона активно взаимодействуют с вновь синтезированными полипептидными цепями α -синуклеина, инициируют принятие ими правильной конформации и ингибируют связывание с другими молекулами, что препятствует агрегированию этого белка и стабилизирует конформацию [92, 97, 99, 108]. Кроме того, показано, что Hsp70 и другие HSPs способны связываться с олигомерами α -синуклеина и другими амилоидными белками в олигомерных состояниях и подавлять образование токсичных фибрилл [109]. Недавно выяснено, что Hsp70 обладает дезагрегационной активностью и способен уменьшать количество агрегатов α -синуклеина при Паркинсон-подобной патологии в кЧС [92]. Интересно, что комбинация Hsc70, Hsp70 и Hsp40 может фрагментировать фибриллы α -синуклеина и деполимеризовать его, что значительно снижает токсичность aberrантных форм α -синуклеина *in vitro* [88]. Немаловажный вклад в нейропротекцию Hsp70 и Grp78 вносит также их способность вовлекаться в механизмы деградации аномальных белков [21, 110].

Наряду с шаперонами семейства HSP70, малые sHSPs также обнаруживаются в тельцах Леви, а увеличение их содержания в нейронах препятствует развитию α -синуклеиновой патологии [111]. Так, Hsp27 взаимодействует с α -синуклеиновыми фибриллами, ингибируя процесс их элонгации. Молекулы Hsp27 садятся на гидрофобные сайты больших олигомерных комплексов и препятствуют рекрутированию новых молекул α -синуклеина [112]. α B-кристаллин способен отщеплять мономеры от крупных полимерных фибрилл, ингибировать элонгацию фибрилл и формировать из них большие нерастворимые тельца включения [111].

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) – это самое распространенное нейродегенеративное заболевание в мире, являющееся причиной более 80% случаев деменции у пожилых людей [113]. Основной причиной нейродегенерации при БА является накопление в нейронах и астроцитах головного мозга A β 42-пептидов (фрагментов белка APP массой 42 кДа), которые подвергаются спонтанной агрегации с образованием сначала растворимых олигомеров (A β 42), а затем нерастворимых фибрилл, откладывающихся в нейронах и в межклеточном пространстве коры и гиппокампа в виде диффузных сенильных бляшек. Наиболее токсичными являются агрегаты A β 42, локализованные во внеклеточном пространстве, способные связываться со специфическими рецепторами (NMDA, AMPA, nAChR и др.) и приводить к активации некоторых внутриклеточных киназ (CaMKK2, GSK3 и др.) [114]. Эти киназы в конечном итоге гиперфосфорилируют тау-белок, что приводит к его агрегации и образованию нейрофибриллярных клубков (НФК), дестабилизации микротрубочек,

нарушениям синаптической активности и, как следствие, развитию когнитивного дефицита [34].

Образцы ткани головного мозга пациентов с БА показывают ослабление экспрессии некоторых шаперонов семейств sHSPs и HSP70 [115], а также их колокализацию с амилоидными бляшками и НФК, что может указывать на взаимодействие HSPs с патологическими белками, приводящими к развитию БА [116]. Действительно, функционируя в цитоплазме, Hsp70 ингибирует агрегацию амилоидного белка тау на ранних этапах и подавляет формирование тау-агрегатов. Hsp70 изолирует олигомеры и зрелые тау-фибриллы, нейтрализуя их способность повреждать мембраны и препятствуя дальнейшему распространению тау-патологии между клетками [117].

На моделях БА у мух *Drosophila* sp. и мышей, созданных с помощью увеличения экспрессии гена A β 42, показано, что стресс-индуцируемый Hsp70 улучшает память у модельных животных, независимо от их возраста [48, 118, 119]. Нейропротективные эффекты Hsp70 обусловлены активацией различных вне- и внутриклеточных сигнальных каскадов. Так, повышенная экспрессия Hsp70 приводит к увеличению активности внутриклеточного белка IDE (insulin degrading enzyme), разрушающего A β 42, и противовоспалительного цитокина TGF- β 1, активирующего фагоцитарную активность микроглии, участвующей в протеолизе A β 42 бляшек [119]. После интраназального введения Hsp70 мышам в генетической модели БА отмечается усиление экспрессии генов, участвующих в процессинге и презентации антигена, особенно членов главного комплекса гистосовместимости. Авторы работы предполагают, что одной из нейропротекторных функций Hsp70 является активация адаптивного иммунитета [120]. Таким образом, активация врожденного и адаптивного иммунитета, чье действие нацелено на удаление олигомеров A β 42 и ослабление симптомов БА, лежит в основе нейропротективного действия Hsp70. Во внеклеточном пространстве, где количество АТФ невелико и рефолдинг белков невозможен, Hsp70 связывается с A β 42 и физически закрывает его нейротоксичные гидрофобные участки, предотвращая взаимодействие с клеточными мембранами и распространение от нейрона к нейрону. Цитозольная форма Hsp70, при наличии в клетке достаточного количества АТФ, способствует рефолдингу A β 42 и гиперфосфорилированного тау-белка [48].

Наряду с Hsp70 малые шапероны sHSPs также вовлечены в уменьшение токсичности амилоидных белков. Недавно выяснено, что Hsp22 и Hsp27 связываются со сформировавшимися амилоидными бляшками, ингибируют их фибриллизацию и останавливают интоксикацию [121]. Показано, что Hsp27 способен превращать маленькие токсичные олигомеры в большие нетоксичные белковые комплексы, которые затем могут удаляться из нейронов путем аутофагии.

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА И БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА

Причиной развития болезни Гентингтона (БГ) является аутосомно-доминантная мутация в одном из генов, в результате которой синтезируется мутантный белок гентингтин (mHTT) с аномально длинным полиглутаминовым (полиQ) повтором, образующий патологические белковые скопления в ядре и цитоплазме нейронов [122]. Особо чувствительными к накоплению агрегатов mHTT являются ГАМК-содержащие средние игольчатые нейроны стриатума. Скопления mHTT разрушают цитоскелет клеток и нарушают процесс транспорта синаптических везикул для дальнейшего экзоцитоза, что приводит к появлению у больных таких симптомов, как гипер- или гипокинезия, в зависимости от того, какой путь передачи нервного импульса (прямой активирующий или непрямой тормозный) затронут [123]. На клеточном уровне БГ характеризуется снижением содержания HSPs в нейронах го-

ловного мозга. Частично этот процесс обусловлен включением шаперонов в состав агрегатов mHTT, а частично является следствием аномально быстрого разрушения фактора теплового шока HSF-1, индуцирующего процесс экспрессии HSPs [124].

Показано, что повышение экспрессии Hsp70 снижает токсичность mHTT в моделях БГ *in vitro* и *in vivo* [125, 126]. Однако долгое время оставалось неизвестным, за счет каких механизмов Hsp70 и другие HSPs оказывают свои нейропротективные эффекты. В 2011 г. было установлено, что очищенный шаперон Hsp70 дозозависимо ингибирует формирование полиQ-агрегатов в клеточной модели БГ [46]. Hsp70 АТФ-зависимо связывается с белковыми фрагментами, богатыми полиQ-повторами, что предполагает участие его шаперонной активности в разрушении белковых агрегатов. В 2015 году в модели *in vitro* было установлено, что именно взаимодействие Hsp70 и Hsp40 с аминокислотами в N-терминальном участке гентингина препятствует формированию его патологических агрегатов [127]. Активация ответа теплового шока и увеличение содержания в клетках HSPs приводит к ускорению процесса агрегации мутантных белков, а также способствует протеасомной деградации растворимого mHTT и аутофагии нерастворимых агрегатов [128]. Недавно продемонстрировано, что критическим участником образования токсичных белковых агрегатов в моделях БГ является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД), которая может выступать как субстрат для процессов белковой агрегации. Показано, что Hsp70, связываясь с mHTT, удаляет из них ГАФД, что предотвращает формирование белковых конгломератов [129].

Одной из функций конститутивной формы шаперона Hsc70 является регуляция клатрин-опосредованного эндоцитоза, процесса, необходимого для интернализации некоторых мембранных рецепторов. Однако в патологических состояниях Hsc70 вовлекается в процесс агрегации гентингина и других белков с полиQ-хвостами, содержание его в цитоплазме клетки в свободной форме снижается и процесс эндоцитоза нарушается, что может частично объяснить возникновение когнитивного дефицита, наблюдаемого при БГ [130]. При этом увеличение содержания Hsc70 останавливает развитие этих нарушений.

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА И АМИОТРОФИЧЕСКИЙ ЛАТЕРАЛЬНЫЙ СКЛЕРОЗ

Амиотрофический латеральный склероз (АЛС) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, в основе которого лежит процесс дегенерации двигательных нейронов головного и спинного мозга [131]. Клиническими проявлениями АЛС являются моторные нарушения (подергивания, судороги, онемение мышц, слабость в конечностях), а также у более 50% больных АЛС проявляются симптомы когнитивных и поведенческих расстройств [132]. Практически у всех пациентов с АЛС *postmortem* в цитоплазме нейронов головного мозга обнаруживаются белковые агрегаты, включающие убиквитин и ДНК-связывающий белок TDP-43, который в норме присутствует только в ядрах нервных клеток [133]. Неправильная конформация и цитозольная локализация TDP-43 приводят к потере его функциональной активности, нарушая нормальное течение процессов транскрипции и трансляции в клетке. Более того, агрегаты TDP-43 являются токсичными для клеток и приводят к гиперактивации систем деградации белков, развитию нейровоспаления и гибели нейронов [134].

Исследование образцов головного мозга пациентов с АЛС показало колокализацию некоторых HSPs, в частности Hsp27, с агрегатами TDP-43, что свидетельствует о том, что в патологических условиях доступность этих шаперонов для выполнения их функций резко снижается, что ухудшает эффективность реакции нейронов на клеточный стресс и повышает их уязвимость [135]. Об участии HSPs в развитии

патологического процесса при АЛС свидетельствует также тот факт, что уровни некоторых HSPs, в частности, Hsp70 и Hsp90, повышены в сыворотке крови больных людей, начиная с ранних стадий развития заболевания [136].

На модели АЛС на первичной культуре нейронов мыши и у дрожжей показано, что увеличение содержания в клетках шаперона Hsp40 снижает токсичность и агрегацию TDP43-белков, при этом общее содержание TDP43 в клетках не меняется [137, 138]. Hsp40 способен поддерживать TDP-43 в растворимом конформационном состоянии, при этом не изменяя общее содержание TDP-43 в клетке. Таким образом, терапия с помощью активации ответа теплового шока или прямой индукции синтеза Hsp40 способна замедлить процесс патологического агрегирования TDP-43, интоксикации клеток и нейродегенерации [139].

В совокупности представленные результаты являются фундаментальным обоснованием для поиска нейропротективных препаратов, способных мобилизовать шаперонный механизм HSPs в нейронах головного мозга, с целью проведения превентивной или профилактической терапии конформационных заболеваний.

ИНДУКТОРЫ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА В ТЕРАПИИ КОНФОРМАЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Приведенные выше данные о нейропротективных эффектах HSPs в моделях нейродегенеративных заболеваний позволяют предположить, что фармакологические методы лечения, направленные на мобилизацию шаперонов в головном мозге, могут представлять собой потенциально новый подход к уменьшению в нейронах головного мозга количества токсичных белков с неправильной конформацией и замедлению процесса нейродегенерации при БП и других нейродегенеративных заболеваниях человека. Основным активатором транскрипции генов HSPs при развитии стресса является транскрипционный фактор теплового шока HSF1 [140]. У всех эукариотических организмов в состоянии покоя HSF1 находится в мономерном, связанном с Hsp90 состоянии. В ответ на стресс HSF1 освобождается от Hsp90, тримеризуется, фосфорилируется, транслоцируется в ядро и запускает транскрипцию стресс-индуцируемых генов *hsp* [141]. Старение организма и развитие конформационных заболеваний сопровождаются пониженным уровнем экспрессии и активности HSF1, а значит и сниженной способностью нейронов противостоять токсическим повреждениям и нейродегенерации [8]. Следовательно, для мобилизации защитных механизмов требуется активация HSF1. Поэтому поиск безопасных малых молекул-индукторов HSF1 является приоритетной задачей современной биомедицины.

Одним из первых изученных активаторов HSF1 стал ингибитор Hsp90, антибиотик гелданамицин. Его нейропротективные эффекты, основанные на повышенной экспрессии Hsp70, были продемонстрированы в моделях α -синуклеиновой токсичности. Показано, что терапия гелданамицином снижает количество α -синуклеиновых агрегатов и их токсичность, препятствует секреции α -синуклеина в межклеточное пространство и увеличивает выживаемость дофаминергических нейронов [142, 143]. Однако возможность применения гелданамицина в терапии конформационных заболеваний лимитирована его низкой растворимостью и слабой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер [144].

Другой активатор HSF1, аринокломол, лишен недостатков, свойственных гелданамицину, и поэтому проходит клинические испытания в качестве потенциального терапевтического агента для лечения АЛС [145]. Механизм действия аринокломола основан на его способности продлевать время пребывания HSF1 в связанном с ДНК состоянии и, таким образом, приводить к возрастанию экспрессии Hsp70 и других стресс-индуцируемых шаперонов. Однако терапевтическая эффективность

аримокломола для лечения людей, страдающих АЛС, пока не доказана, хотя подтверждена его безопасность и хорошая переносимость даже при ежедневном приеме в течение 12 месяцев [146].

Растительный препарат селастрол, длительное время применяемый в традиционной китайской медицине, также способен увеличивать содержание HSPs в нейронах за счет активации фосфорилирования HSF1. Терапия селастролом приводит к замедлению процесса нейродегенерации в различных моделях БП [147, 148]. Однако, несмотря на многообещающие нейропротективные эффекты, некоторые исследования свидетельствуют о негативном влиянии селастрола на работу печени и почек у экспериментальных животных, а также его токсичности у людей [144, 149].

Одним из многообещающих терапевтических агентов в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями является вещество растительного происхождения FLZ. Терапевтический потенциал FLZ изучен в различных моделях БП, и сейчас оно находится на первой стадии клинических испытаний. Нейропротективные эффекты FLZ основаны на его способности активировать HSF1 и увеличивать содержание HSPs в клетках [150].

Практически все перечисленные выше индукторы HSPs, помимо нейропротективных эффектов, обладают нежелательными побочными эффектами, ограничивающими их применение в клинической практике. Поэтому поиск безопасных индукторов шаперонов для лечения нейродегенеративных заболеваний активно продолжается. В связи с этим нами были проанализированы нейропротективные свойства нового индуктора HSF1 – нетоксичного низкомолекулярного хиноидного соединения U133. Это соединение получено из библиотеки низкомолекулярных веществ Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН. U133 является производным эхинохрома, основного пигмента дальневосточных морских ежей. Показано, что даже в высокой концентрации U133 не обладает цитотоксическим действием, при этом дозо-зависимо увеличивая содержание Hsp70 и других шаперонов в нейронах головного мозга. Терапия крыс в возрасте 8 и 20 мес. хиноидным соединением U133 в моделях БП приводила к значительному возрастанию уровня Hsp70 и Hsp40 в кЧС, двукратному повышению количества выживших нейронов и устранению моторных дисфункций [92, 151]. Показано, что возрастание уровня шаперонов коррелировало с уменьшением количества агрегатов α -синуклеина и нейровоспаления в нигростриатной и экстраингидральных системах. Защитные эффекты U133 также продемонстрированы в моделях канцерогенеза *in vitro* и *in vivo*. Нейропротективные эффекты U133 обусловлены его способностью активировать экспрессию генов *hsp* в различных типах клеток [152].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные литературы убедительно показывают, что HSPs, являясь эффективными молекулярными шаперонами, представляют собой первую линию защиты клеток от нейротоксичности конформационно дефектных белков при развитии нейродегенеративных болезней. Несмотря на сложность молекулярных механизмов работы HSP70 и sHSPs с агрегируемыми белками, ясно, что они нацелены на предотвращение прогрессирования нейродегенеративной патологии и могут рассматриваться как перспективная терапевтическая стратегия лечения конформационных болезней мозга. Судя по имеющимся результатам доклинических и лимитированных клинических испытаний рекомбинантного белка Hsp70 и его индукторов, есть все основания полагать, что в ближайшем будущем на рынке появятся нейропротективные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний, а сами эти заболевания перестанут именоваться “неизлечимыми”.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (в рамках государственного задания № АААА-А18-118012290427-7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kulak N.A., Geyer P.E., Mann M. Loss-less nano-fractionator for high sensitivity, high coverage proteomics. *Mol. Cell Proteomics*. 16: 694–705. 2017.
2. Zhang C., Saunders A.J. An emerging role for Ubiquilin 1 in regulating protein quality control system and in disease pathogenesis. *Discov. Med.* 8(40): 18. 2009.
3. Ellis R.J. The molecular chaperone concept. *Semin. Cell Biol.* 1: 1–9. 1990.
4. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 381: 571–579. 1996.
5. Dobson C.M. Protein folding and misfolding. *Nature*. 426(6968): 884. 2003.
6. Zaher H.S., Green R. Fidelity at the molecular level: Lessons from protein synthesis. *Cell*. 136: 746–762. 2009.
7. Jayaraj G.G., Hipp M.S., Hartl F.U. Functional Modules of the Proteostasis Network. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* a033951. 2019.
8. Chesnokova A.Y., Ekimova I.V., Pastukhov Y.F. Parkinson's disease and aging. *Adv. Gerontol.* 31(5): 668–678. 2018.
9. Hartl F.U., Bracher A., Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 475: 324–332. 2011.
10. Feder M.E., Hofmann G.E. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu. Rev. Physiol.* 61: 243–282. 1999.
11. Brehme M., Voisine C., Rolland T., Wachi S., Soper J.H., Zhu Y., Ge H. A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell Rep.* 9(3): 1135–1150. 2014.
12. Whitley D., Goldberg S.P., Jordan W.D. Heat shock proteins: a review of the molecular chaperones. *J. Vasc. Surg.* 29(4): 748–751. 1999.
13. Naidu S.D., Dinkova-Kostova A.T. Regulation of the mammalian heat shock factor 1. *FEBS J.* 284(11): 1606–1627. 2017.
14. Brocchieri L., De Macario E.C., Macario A.J. hsp70 genes in the human genome: Conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions. *BMC Evol. Biol.* 8(1): 19. 2008.
15. Itoh H., Komatsuda A., Ohtani H., Wakui H., Imai H., Sawada K. Mammalian HSP60 is quickly sorted into the mitochondria under conditions of dehydration. *Eur. J. Biochem.* 269: 5931–5938. 2002.
16. DeSantis M.E., Leung E.H., Sweeny E.A., Jackrel M.E., Cushman-Nick M., Neuhaus-Follini A. Operational plasticity enables hsp104 to disaggregate diverse amyloid and nonamyloid clients. *Cell*. 151: 778–793. 2012.
17. Mogk A., Kummer E., Bukau B. Cooperation of Hsp70 and Hsp100 chaperone machines in protein disaggregation. *Front. Mol. Biosci.* 2: 22. 2015.
18. Dong Y., Zhang S., Wu Z., Li X., Wang W.L., Zhu Y., Stoilova-McPhie S., Lu Y., Finley D., Mao Y. Cryo-EM structures and dynamics of substrate-engaged human 26S proteasome. *Nature*. 565: 49–55. 2019.
19. Ciechanover A., Laszlo A., Bercovich B., Stancovsk I., Alkalay I., Ben-Neriah Y. The ubiquitin-mediated proteolytic system: involvement of molecular chaperones, degradation of oncoproteins, and activation of transcriptional regulators. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 60: 491–501. 1995.
20. Ding Q., Keller J.N. Proteasome inhibition in oxidative stress neurotoxicity: implications for heat shock proteins. *J. Neurochem.* 77(4): 1010–1017. 2001.
21. Morozov A.V., Astakhova T.M., Garbuz D.G., Krasnov G.S., Bobkova N.V., Zatsepina O.G., Karпов V.L., Evgen'ev M.B. Interplay between recombinant Hsp70 and proteasomes: proteasome activity modulation and ubiquitin-independent cleavage of Hsp70. *Cell Stress Chaperone*. 22(5): 687–697. 2017.
22. Ebrahimi-Fakhari D., Wahlster L., McLean P.J. Molecular chaperones in Parkinson's disease—present and future. *J. Parkinsons Dis.* 1(4): 299–320. 2011.
23. Miller J., Gordon C. The regulation of proteasome degradation by multi-ubiquitin chain binding proteins. *FEBS Lett.* 579: 3224–3230. 2005.
24. Cha-Molstad H., Sung K.S., Hwang J., Kim K.A., Yu J.E., Yoo Y.D. Amino-terminal arginylation targets endoplasmic reticulum chaperone BiP for autophagy through p62 binding. *Nat. Cell Biol.* 17: 917–929. 2015.
25. Cuervo A.M., Dice J.F., Knecht E. A population of rat liver lysosomes responsible for the selective uptake and degradation of cytosolic proteins. *J. Biol. Chem.* 272: 5606–5615. 1997.

26. Kaushik S., Cuervo A.M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19: 365–381. 2018.
27. Cuervo A.M., Stefanis L., Fredenburg R., Lansbury P.T., Sulzer D. Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*. 305: 1292–1295. 2004.
28. Sheikh S., Haque E., Mir S.S. Neurodegenerative diseases: multifactorial conformational diseases and their therapeutic interventions. *J. Neurodegener. Dis.* 2013.
29. Piff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., Nagelhus E.A. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 4(147): 147ra111–147ra111. 2012.
30. Smith A.J., Verkman A.S. The “glymphatic” mechanism for solute clearance in Alzheimer’s disease: game changer or unproven speculation?. *FASEB J.* 32(2): 543–551. 2017.
31. Leak R.K. Heat shock proteins in neurodegenerative disorders and aging. *J. Cell Commun. Signal.* 8(4): 293–310. 2014.
32. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Гужова И.В., Романова И.В., Артюхина З.Е. Содержание шаперона Hsp70 в дофаминергических нейронах черной субстанции возрастает при протеасомной дисфункции. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 97(7): 649–660. 2011. [Pastukhov Yu.F., Ekimova I.V., Guzhova I.V., Romanova I.V., Artiukhina Z.E. Content of chaperone Hsp70 in dopaminergic neurons of the black substance increases in proteasome dysfunction. *Russ. J. Physiol.* 97(7): 649–660. 2011. (In Russ.)].
33. Ekimova I.V., Plaksina D.V., Kalinin R.S. Age-related features of the resistance of the nigrostriatal system under proteasome dysfunction in rats. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 54 (6): 431–434. 2018.
34. Ciechanover A., Kwon Y.T. Protein quality control by molecular chaperones in neurodegeneration. *Front Neurosci.* 11: 185. 2017.
35. Plaksina D.V., Ekimova I.V. Study of age changes in compensatory processes on the model of neurodegeneration of nigrostriatal system in rats. *Adv. Gerontol.* 8 (4): 302–308. 2018.
36. Ekimova I.V., Plaksina D.V., Guzhova I.V., Meshalkina D.A. The role of inducible Hsp70 protein in modulation of neurodegenerative pathology in the nigrostriatal system typical to Parkinson’s disease. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 52(1): 80–83. 2016.
37. Ekimova I.V., Plaksina D.V. Effects of quercetin on neurodegenerative and compensatory processes in nigrostriatal system in a model of preclinical Parkinson’s disease stage in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 47 (9): 1029–1036. 2017.
38. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Чеснокова А.Ю. Молекулярные механизмы патогенеза болезни Паркинсона и перспективы превентивной терапии. Нейродегенеративные заболевания – от генома до целостного организма: Часть I: Моторная функция и ее регуляция в норме и при патологии. М. Научный мир. 2014. 1: 316–355. [Pastukhov Yu.F., Ekimova I.V., Chesnokova A.Yu. Molecular mechanisms of the pathogenesis of Parkinson’s disease and the prospects for preventive therapy. *Neurodegenerative diseases – from the genome to the whole organism: Part I: Motor function and its regulation in normal and pathological conditions.* Moscow. Nauchnii mir. 1: 316–355. 2014. (In Russ.)].
39. Labbadia J., Morimoto R.I. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu. Rev. Biochem.* 84: 435–64. 2015.
40. Kästle M., Grune T. Interactions of the proteasomal system with chaperones: protein triage and protein quality control. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 109: 113–160. 2012.
41. Mayer M.P. Hsp70 chaperone dynamics and molecular mechanism. *Trends Biochem. Sci.* 38(10): 507–514. 2013.
42. Kampinga H.H., Craig E.A. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11(8): 579. 2010.
43. Bracher A., Verghese J. GrpE, Hsp110/Grp170, HspBP1/Sil1 and BAG domain proteins: nucleotide exchange factors for Hsp70 molecular chaperones. *The Networking of Chaperones by Co-chaperones.* Springer. Cham. 1–33. 2015.
44. Arndt V., Dick N., Tawo R., Dreiseidler M., Wenzel D., Hesse M., Hoch M. Chaperone-assisted selective autophagy is essential for muscle maintenance. *Current Biology.* 20(2): 143–148. 2010.
45. Stricher F., Macri C., Ruff M., Muller S. HSPA8/HSC70 chaperone protein: structure, function, and chemical targeting. *Autophagy.* 9(12): 1937–1954. 2013.
46. Guzhova I.V., Lazarev V.F., Kaznacheeva A.V., Ippolitova M.V., Mironetz V.I., Kinev A.V., Margulis B.A. Novel mechanism of Hsp70 chaperone-mediated prevention of polyglutamine aggregates in a cellular model of huntington disease. *Hum. Mol. Gen.* 20 (20): 3953–3963. 2011.
47. Huang C., Cheng H., Hao S., Zhou H., Zhang X., Gao J., Sun Q.H., Hu H., Wang C.C. Heat shock protein 70 inhibits alpha-synuclein fibril formation via interactions with diverse intermediates. *J. Mol. Biol.* 364: 323–336. 2006.
48. Martín-Peña A., Rincón-Lima D.E., Fernández-Fúnez P. Engineered Hsp70 chaperones prevent A β 42-induced memory impairments in a *Drosophila* model of Alzheimer’s disease. *Sci. Rep.* 8. 2018.

49. *Ekimova I.V., Nitsinskaya L.E., Romanova I.V., Pastukhov Y.F., Margulis B.A., Guzhova I.V.* Exogenous protein Hsp70/Hsc70 can penetrate into brain structures and attenuate the severity of chemically-induced seizures. *J. Neurochem.* 115(4): 1035–1044. 2010.
50. *Ekimova I.V.* Somnogenic effect of exogenous heat shock protein 70 kDa is mediated by GABA (A) receptors in the preoptic area of the hypothalamus. *Dokl. Biol. Sci.* 449(1): 89–92. 2013.
51. *Ekimova I.V., Pastukhov Y.F.* The role of adenosine A2A receptors of the preoptic area in somnogenic activity of 70 kDa protein in pigeons. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 50(6): 492–499. 2014.
52. *Пастухов Ю.Ф., Чеснокова А.Ю., Якимчук А.А., Екимова И.В., Романова И.В., Худик К.А.* Изменения сна при дегенерации нейронов черной субстанции, вызванной ингибитором протеасомы лактацистином. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 96(12): 1190–1190. 2010. [*Pastukhov Yu.F., Chesnokova A.Yu., Yakimchuk A.A., Ekimova I.V., Romanova I.V., Khudik K.A.* Sleep changes during degeneration of neurons in the substantia nigra induced by inhibitor of proteasomes lactacystin in rats. *Russ. J. Physiol.* 96(12): 1190–1190. 2010. (In Russ.)].
53. *Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Гузев М.А., Мешалкина Д.А., Гужова И.В., Екимова И.В.* Шаперон Hsp70 вовлечен в молекулярные механизмы регуляции медленного сна. *Докл. АН.* 461(2): 228–231. 2015. [*Pastukhov Yu.F., Simonova V.V., Guzev M.A., Meshalkina D.A., Guzhova I.V., Ekimova I.V.* Hsp70 chaperone is involved in molecular mechanisms of slow wave sleep regulation. *Docl. AN.* 461(2): 228–231. 2015. (In Russ.)].
54. *Lapshina K.V., Ekimova I.V.* Study of protective effects of exogenous heat shock protein 70 kDa in model of sleep deprivation in pigeon *Columba livia*. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 46 (5): 461–470. 2010.
55. *Чернышев М.В., Сапач О.А.* Тепловое прекондиционирование снижает уровень тревожности у крыс. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105 (5): 556–564. 2019. [*Chernyshev M.V., Sapach O.A.* Thermal preconditioning reduces anxiety levels in rats. *Russ. J. Physiol.* 105(5): 556–564. 2019. (In Russ.)].
56. *Garbuz D.G., Zatssepina O.G., Evgen'ev M.B.* The major human stress protein Hsp70 as a factor of protein homeostasis and a cytokine-like regulator. *Mol Biol.* 53(2): 200–217. 2019.
57. *Thulasiraman V., Yang C.F., Frydman J.* In vivo newly translated polypeptides are sequestered in a protected folding environment. *EMBO J.* 18: 85–95. 1999.
58. *Kodha M., Chu A., Lazrak O., Stochaj U.* Stress inhibits nucleocytoplasmic shuttling of heat shock protein Hsc70. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 289: C1034–1041. 2005.
59. *Bercovich B., Stancovski I., Mayer A., Blumenfeld N., Laszlo A., Schwartz A.L., Ciechanover A.* Ubiquitin-dependent degradation of certain protein substrates in vitro requires the molecular chaperone Hsc70. *J. Biol. Chem.* 272: 9002–9010. 1997.
60. *Wong A.S., Cheung Z.H., Ip N.Y.* Molecular machinery of macroautophagy and its deregulation in diseases. *Biochem. Biophys. Acta.* 1812: 1490–7. 2011.
61. *Ni M., Zhang Y., Lee A.S.* Beyond the endoplasmic reticulum: atypical GRP78 in cell viability, signalling and therapeutic targeting. *Biochem. J.* 434(2): 181–188. 2011.
62. *Pfaffenbach K.T., Lee A.S.* The critical role of GRP78 in physiologic and pathologic stress. *Curr. Opin. Cell Biol.* 23(2): 150–156. 2011.
63. *Londono C., Osorio C., Gama V., Alzate O.* Mortalin, apoptosis, and neurodegeneration. *Biomolecules.* 2(1): 143–164. 2012.
64. *Osorio C., Sullivan P.M., He D.N., Mace B.E., Alzate O.* Mortalin is regulated by APOE in hippocampus of AD patients and by human APOE in TR mice. *Neurobiol. Aging.* 28: 1853–1862. 2007.
65. *Taylor R.P., Benjamin I.J.* Small heat shock proteins: a new classification scheme in mammals. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 38: 433–444. 2005.
66. *Kriehuber T., Rattei T., Weinmaier T., Bepperling A., Haslbeck M., Buchner J.* Independent evolution of the core domain and its flanking sequences in small heat shock proteins. *FASEB J.* 24: 3633–3642. 2010.
67. *Thériault J.R., Lambert H., Chávez-Zobel A.T., Charest G., Lavigne P., Landry J.* Essential role of the NH2-terminal WD/EPF motif in the phosphorylation-activated protective function of mammalian Hsp27. *J. Biol. Chem.* 279 (22): 23463–23471. 2004.
68. *Gusev N.B., Bogatcheva N.V., Marston S.B.* Structure and properties of small heat shock proteins (sHsp) and their interaction with cytoskeleton proteins. *Biochemistry.* 67(5): 511–519. 2002.
69. *Bakthisaran R., Tangirala R., Rao C. M.* Small heat shock proteins: role in cellular functions and pathology. *Biochim. Biophys. Acta.* 1854(4): 291–319. 2015.
70. *Rajaraman K., Raman B., Ramakrishna T., Rao C.M.* Interaction of human recombinant alphaA- and alphaB-crystallins with early and late unfolding intermediates of citrate synthase on its thermal denaturation. *FEBS Lett.* 497: 118–123. 2001.
71. *Carra S., Seguin S.J., Lambert H., Landry J.* HspB8 chaperone activity toward poly(Q)-containing proteins depends on its association with Bag3, a stimulator of macroautophagy. *J. Biol. Chem.* 283: 1437–1444. 2008.

72. Miller J., Gordon C. The regulation of proteasome degradation by multi-ubiquitin chain binding proteins. *FEBS Lett.* 579: 3224–3230. 2005.
73. Arrigo A.P., Simon S., Gibert B., Kretz-Remy C., Nivon M., Czekalla A., Guillet D., Moulin M., Diaz-Latoud C., Vicart P. Hsp27 (HspB1) and alphaB-crystallin (HspB5) as therapeutic targets. *FEBS Lett.* 58: 3665–3674. 2007.
74. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 68: 384–386. 2007.
75. Prusiner S.B. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95(23): 13363–13383. 1998.
76. Carrell R.W., Lomas D.A. Conformational disease. *The Lancet.* 350(9071): 134–138. 1997.
77. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 79(4): 368–376. 2008.
78. Goldman J.G., Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.* 27: 434–441. 2014.
79. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J., Schrag A.-E., Lang A.E. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 3: 17013. 2017.
80. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 20(4): 415–455. 1973.
81. Пчелина С.Н., Емельянов А.К. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона. Нейродегенеративные заболевания – от генома до целостного организма: Часть I: Моторная функция и ее регуляция в норме и при патологии. М: Научный мир. 2014. 1: 233–251. [Pchelina S.N., Emelyanov A.K. Alpha-sinuclein as a biomarker of Parkinson's disease. Neurodegenerative diseases – from the genome to the whole organism: Part I: Motor function and its regulation in normal and pathological conditions. Moscow. Nauchnii mir. 1: 233–251. 2014. (In Russ.)].
82. Lawand N.B., Saadé N.E., El-Agnaf O.M., Safieh-Garabedian B. Targeting α -synuclein as a therapeutic strategy for Parkinson's disease. *Expert Opin. Ther. Targets.* 19(10): 1351–1360. 2015.
83. Wassouf Z., Schulze-Hentrich J.M. Alpha-synuclein at the nexus of genes and environment: the impact of environmental enrichment and stress on brain health and disease. *J. Neurochem.* 2019.
84. Olanow C.W., Schapira A.H. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 74(3): 337–347. 2013.
85. Угрюмов М.В. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. М. Научный мир. 2014. [Ugrumov M.V. Neurodegenerativnye zabolevaniya: ot genoma do celostnogo organizma [Neurodegenerative diseases - from the genome to the whole organism]. Moscow. Nauchnii mir. 2014].
86. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. Неврол. журн. 20(4): 4–13. 2015. [Illarioshkin S.N. Modern ideas about the etiology of Parkinson's disease. *Nevrol. J.* 20(4): 4–13. 2015. (In Russ.)].
87. Sarkar S., Raymick J., Imam S. Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson's disease: recent perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 17(6): 904. 2016.
88. Gao X., Carroni M., Nussbaum-Krammer C., Mogk A., Nillegoda N. B., Szlachet A., Bukau B. Human Hsp70 disaggregase reverses Parkinson's-linked α -synuclein amyloid fibrils. *Mol. Cell.* 59(5): 781–793. 2015.
89. Ganguly U., Chakrabarti S.S., Kaur U., Mukherjee A., Chakrabarti S. Alpha-synuclein, proteotoxicity and Parkinson's disease: search for neuroprotective therapy. *Curr. Neuropharmacol.* 16(7): 1086–1097. 2018.
90. Leverenz J.B., Umar I., Wang Q., Montine T.J., McMillan P.J., Tsuang D.W., Jin J., Pan C., Shin J., Zhu D., Zhang J. Proteomic identification of novel proteins in cortical lewy bodies. *Brain Pathol.* 17: 139–145. 2007.
91. Chu Y., Dodiya H., Aebischer P., Olanow C.W., Kordower J.H. Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: relationship to alpha-synuclein inclusions. *Neurobiol. Dis.* 35(3): 385–398. 2009.
92. Ekimova I.V., Plaksina D.V., Pastukhov Y.F., Lapshina K.V., Lazarev V.F., Mikhaylova E.R., Polonik S.G., Pani B., Margulis B.A., Guzhova I.V., Nudler E. New HSF1 inducer as a therapeutic agent in a rodent model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 306: 199–208. 2018.
93. Ciechanover A., Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp. Mol. Med.* 47(3): e147. 2015.
94. Klaips C.L., Jayaraj G.G., Hartl F.U. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *J. Cell Biol.* 217(1): 51–63. 2018.
95. Zeng B.Y., Medhurst A.D., Jackson M. Proteasomal activity in brain differs between species and brain regions and changes with age. *Mech. Ageing Dev.* 126(6–7): 760–766. 2005.

96. Auluck P.K., Chan H.E., Trojanowski J.Q., Lee V.M.Y., Bonini N.M. Chaperone suppression of α -synuclein toxicity in a Drosophila model for Parkinson's disease. *Science*. 295(5556): 865–868. 2002.
97. Huang C., Cheng H., Hao S., Zhou H., Zhang X., Gao J., Sun Q.H., Hu H., Wang C.C. Heat shock protein 70 inhibits alpha-synuclein fibril formation via interactions with diverse intermediates. *J. Mol. Biol.* 364: 323–336. 2006.
98. Witt S.N. Hsp70 molecular chaperones and Parkinson's disease. *Biopolymers*. 93: 218–228. 2010.
99. Gorbatyuk M.S., Shabashvili A., Chen W., Meyers C., Sullivan L.F., Salganik M., Gorbatyuk O.S. Glucose regulated protein 78 diminishes α -synuclein neurotoxicity in a rat model of Parkinson disease. *Mol. Ther.* 20(7): 1327–1337. 2012.
100. Salganik M., Sergeyev V.G., Shinde V., Meyers C.A., Gorbatyuk M.S., Lin J.H., Gorbatyuk O.S. The loss of glucose-regulated protein 78 (GRP78) during normal aging or from siRNA knock-down augments human alpha-synuclein (α -syn) toxicity to rat nigral neurons. *Neurobiol. Aging*. 36(6): 2213–2223. 2015.
101. Dong Z., Wolfer D.P., Lipp H.P., Büeler H. Hsp70 gene transfer by adeno-associated virus inhibits MPTP-induced nigrostriatal degeneration in the mouse model of Parkinson disease. *Mol. Ther.* 11(1): 80–88. 2005.
102. Flower T.R., Chesnokova L.S., Froelich C.A., Dixon C., Witt S.N. Heat shock prevents alpha-synuclein-induced apoptosis in a yeast model of Parkinson's disease. *J. Mol. Biol.* 351(5): 1081–1100. 2005.
103. Ahn T.B., Jeon B.S. Protective role of heat shock and heat shock protein 70 in lactacystin-induced cell death both in the rat substantia nigra and PC12 cells. *Brain Res.* 1087(1): 159–167. 2006.
104. Gupta A., Puri A., Singh P., Sonam S., Pandey R., Sharma D. The yeast stress inducible Ssa Hsp70 reduces α -synuclein toxicity by promoting its degradation through autophagy. *PLoS Gen.* 14(10): e1007751. 2018.
105. Pastukhov Y.F., Plaksina D.V., Lapshina K.V., Ekimova I.V., Guzhova I.V. Exogenous protein Hsp70 blocks neurodegeneration in the rat model of the clinical stage of Parkinson's disease. *Dokl. Biol. Sci.* 457(1): 225–227. 2014.
106. Екимова И.В., Пазы М.Б., Плаксина Д.В. Оценка нейропротективного потенциала глюкозо-регулируемого белка теплового шока в модели болезни Паркинсона у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 104(7): 757–768. 2018. [Ekimova I.V., Pazy M.B., Plaksina D.V. Evaluation of the neuroprotective potential of glucosoregulated heat shock protein in the model of Parkinson's disease in rats. *Russ. J. Physiol.* 104(7): 757–768. 2018. (In Russ.)].
107. Ланшина К.В., Екимова И.В., Пастухов Ю.Ф. Профилактическое введение Hsp70 противоборется прогрессированию нейродегенерации в nigrostriальной системе в модели болезни Паркинсона у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 105(5): 533–543. 2019. [Lapshina K.V., Ekimova I.V., Pastukhov Yu.F. Prophylactic Administration of Hsp70 Counteracts the Progression of Neurodegeneration in Nigrostriatal System in Rat Model of Parkinson's Disease. *Ros. Fiziol. Journ. im. IM Sechenova*. 105(5): 533–543. 2019. (In Russ.)].
108. Klucken J., Shin Y., Masliah E., Hyman B.T., McLean P.J. Hsp70 reduces α -synuclein aggregation and toxicity. *J. Biol. Chem.* 279(24): 25497–25502. 2004.
109. Balchin D., Hayer-Hartl M., Hartl F.U. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science*. 353(6294): aac4354. 2016.
110. Gorbatyuk M.S., Gorbatyuk O.S. The molecular chaperone GRP78/BiP as a therapeutic target for neurodegenerative disorders: a mini review. *J. Genet. Syndr. Gene Ther.* 4(2). 2013.
111. Binger K.J., Ecroyd H., Yang S., Carver J.A., Howlett G.J., Griffin M.D.W. Avoiding the oligomeric state: α B-crystallin inhibits fragmentation and induces dissociation of apolipoprotein C-II amyloid fibrils. *FASEB J.* 27: 1214–1222. 2013.
112. Cox D., Whiten D.R., Brown J., Horrocks M.H., San Gil R., Dobson C.M., Ecroyd H. The small heat shock protein Hsp27 binds α -synuclein fibrils, preventing elongation and cytotoxicity. *J. Biol. Chem.* jbc-M117. 2018.
113. Anand R., Gill K.D., Mahdi A.A. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. *Neuropharmacology*. 76: 27–50. 2014.
114. Benilova I., Karran E., Strooper B.D. The toxic A β oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes. *Nat. Neurosci.* 15: 349–57. 2012.
115. Yoo B.C., Kim S.H., Cairns N., Fountoulakis M., Lubec G. Deranged expression of molecular chaperones in brains of patients with Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280(1): 249–258. 2001.
116. Repalli J., Meruelo D. Screening strategies to identify HSP70 modulators to treat Alzheimer's disease. *Drug Des. Devel. Ther.* 9: 321. 2015.

117. Kundel F., De S., Flagmeier P., Horrocks M.H., Kjaergaard M., Shammas S.L., Klenerman D. Hsp70 inhibits the nucleation and elongation of tau and sequesters tau aggregates with high affinity. *ACS Chem. Biol.* 13(3): 636–646. 2018.
118. Bobkova N.V., Garbuz D.G., Nesterova I., Medvinskaya N., Samokhin A., Alexandrova I., Smirnov A.A. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 38(2): 425–435. 2014.
119. Hoshino T. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice. *J. Neurosci.* 31: 5225–34. 2011.
120. Evgen'ev M., Bobkova N., Krasnov G., Garbuz D., Funikov S., Kudryavtseva A., Nesterova I. The effect of human Hsp70 administration on a mouse model of Alzheimer's disease strongly depends on transgenicity and age. *J. Alzheimers Dis.* 1–14. 2018.
121. Choi M.L., Gandhi S. Crucial role of protein oligomerization in the pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *FEBS J.* 285(19): 3631–3644. 2018.
122. McColgan P., Tabrizi S.J. Huntington's disease: a clinical review. *Eur. J. Neurol.* 25(1): 24–34. 2018.
123. Plotkin J.L., Surmeier D.J. Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 53–62. 2015.
124. Gomez-Pastor R., Burchfiel E.T., Thiele D.J. Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19(1): 4. 2018.
125. Muchowski P.J., Wacker J.L. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nature Rev. Neurosci.* 6(1): 11. 2005.
126. Chafekar S.M., Wisén S., Thompson A.D., Echeverria A., Walter G.M., Evans C.G., Duennwald M.L. Pharmacological tuning of heat shock protein 70 modulates polyglutamine toxicity and aggregation. *ACS Chem. Biol.* 7(9): 1556–1564. 2012.
127. Monsellier E., Redeker V., Ruiz-Arlandis G., Bousse L., Melki R. Molecular interaction between the chaperone Hsc70 and the N-terminal flank of huntingtin exon 1 modulates aggregation. *J. Biol. Chem.* 290: 2560–2576. 2015.
128. Bersuker K., Hipp M.S., Calamini B., Morimoto R.I., Kopito R.R. Heat shock response activation exacerbates inclusion body formation in a cellular model of Huntington disease. *J. Biol. Chem.* 288(33): 23633–23638. 2013.
129. Лазарев В.Ф., Сверчинский Д.В., Ипполитова М.В., Казначеева А.В., Гужова И.В., Маргулис Б.А. Условия агрегации мутантных белков в клеточных моделях болезни Хантингтона и амиотрофического бокового склероза. *Acta Naturae.* 5(2): 17. 2013. [Lazarev V.F., Sverchinsky D.V., Ippolitova M.V., Kaznacheeva A.V., Guzhova I.V., Margulis B.A. Aggregation conditions of mutant proteins in cellular models of Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Naturae.* 5(2): 17. 2013. (In Russ.)].
130. Yu A., Shibata Y., Shah B., Calamini B., Lo D.C., Morimoto R.I. Protein aggregation can inhibit clathrin-mediated endocytosis by chaperone competition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111: E1481–E1490. 2014.
131. Elamin M., Bede P., Byrne S. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology.* 80: 1590–97. 2013.
132. van Es M.A., Hardiman O., Chio A., Al-Chalabi A., Pasterkamp R.J., Veldink J.H., Van den Berg L.H. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 390(10107): 2084–2098. 2017.
133. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 314: 130–133. 2006.
134. Tamaki Y., Shodai A., Morimura T., Hikiami R., Minamiyama S., Ayaki T., Urushitani M. Elimination of TDP-43 inclusions linked to amyotrophic lateral sclerosis by a misfolding-specific intrabody with dual proteolytic signals. *Sci Rep.* 8(1): 6030. 2018.
135. Kalmar B., Lu C.H., Greensmith L. The role of heat shock proteins in amyotrophic lateral sclerosis: the therapeutic potential of arimoclomol. *Pharmacol. Ther.* 141: 40–54. 2014.
136. Miyazaki D., Nakamura A., Hineno A., Kobayashi C., Kinoshita T., Yoshida K., Ikeda S.I. Elevation of serum heat-shock protein levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Sci.* 37(8): 1277–1281. 2016.
137. Park S.K., Arslan F., Kanneganti V., Barmada S. J., Purushothaman P., Verma S.C., Liebman S.W. Overexpression of a conserved HSP40 chaperone reduces toxicity of several neurodegenerative disease proteins. *Prion.* 12(1): 16–22. 2018.
138. Sun Z., Diaz Z., Fang X. Molecular determinants and genetic modifiers of aggregation and toxicity for the ALS disease protein FUS/TLS. *PLoS Biol.* 9(4): e1000614. 2011.
139. Chen H.J., Mitchell J.C., Novoselov S., Miller J., Nishimura A.L. The heat shock response plays an important role in TDP-43 clearance: evidence for dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 139(5): 1417–1432. 2016.
140. Wu C. Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11: 441–469. 1995.
141. Akerfelt M., Morimoto R.I., Sistonen L. Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11: 545–555. 2010.

142. Auluck P.K., Meulener M.C., Bonini N.M. Mechanisms of Suppression of {alpha}-Synuclein Neurotoxicity by Geldanamycin in Drosophila. *J. Biol. Chem.* 280: 2873–2878. 2005.
143. Shen H.Y., He J.C., Wang Y., Huang Q.Y., Chen J.F. Geldanamycin induces heat shock protein 70 and protects against MPTP-induced dopaminergic neurotoxicity in mice. *J. Biol. Chem.* 280: 39962–39969. 2005.
144. Friesen E.L., De Snoo M.L., Rajendran L., Kalia L.V., Kalia S.K. Chaperone-based therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease.* 2017.
145. Lanka V., Wieland S., Barber J., Cudkovic M. Arimocloamol: a potential therapy under development for ALS. *Expert Opin. Investig Drugs.* 18: 1907–1918. 2009.
146. Benatar M., Wu J., Andersen P.M., Atassi N., David W., Cudkovic M., Schoenfeld D. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimocloamol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology.* 90(7): e565–e574. 2018.
147. Cleren C., Calingasan N.Y., Chen J., Beal M.F. Celastrol protects against MPTP- and 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. *J. Neurochem.* 94: 995–1004. 2005.
148. Faust K., Gehrke S., Yang Y., Yang L., Beal M.F., Lu B. Neuroprotective effects of compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties in a Drosophila model of Parkinson's disease. *BMC Neurosci.* 10: 109. 2009.
149. Wu M., Chen W., Yu X., Ding D., Zhang W., Hua H., Zhang A. Celastrol aggravates LPS-induced inflammation and injuries of liver and kidney in mice. *Am. J. Transl. Res.* 10(7): 2078. 2018.
150. Bao X.Q., Wang X.L., Zhang D. FLZ attenuates α -synuclein-induced neurotoxicity by activating heat shock protein 70. *Mol. Neurobiology.* 54(1): 349–361. 2017.
151. Екимова И.В., Плаксина Д.В., Пазу М.Б., Никотина А.Д. Индуктор шаперонов U133 в стратегии нейротропной терапии при болезни Паркинсона: экспериментальное исследование. *Ассиметрия.* 12(4): 192–203. 2018. [Ekimova I.V., Plaksina D.V., Pazu M.B., Nikotina A.D. Inductor of U133 chaperones in the strategy of neuroprotective therapy in Parkinson's disease: an experimental study. *Asymmetry.* 12(4): 192–203. 2018. (In Russ.)].
152. Yurchenko E.A., Menchinskaya E.S., Polonik S.G., Agafonova I.G., Guzhova I.V. Hsp70 Induction and Anticancer Activity of U-133, the Acetylated Trisglucosydic Derivative of Echinchrome. *Med. Chem.* 5: 263–271. 2015.

Heat Shock Proteins in Conformational Diseases of the Brain

D. V. Belan^{a,*} and I. V. Ekimova^a

^aSechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

*e-mail: daf205@yandex.ru

Abstract—An increase in the number of fatal chronic neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, etc., is observed worldwide. These diseases are classified as conformational diseases of the brain because the pathogenesis of this type of disease is a violation of the three-dimensional spatial folding of certain neuronal protein molecules, which is accompanied by a change in the conformation of proteins, the formation of toxic oligomers and insoluble protein aggregates in affected cells. To maintain proteostasis and prevent the accumulation of potentially toxic protein aggregates, cells use interconnected molecular networks. This review presents current data on the organization of the proteostasis network, which includes mechanisms that control biogenesis, folding, transport, disaggregation, and degradation of proteins. The focus is on heat shock proteins of the HSP70 family and small chaperones sHSPs, which act as central coordinators of the proteostasis network. Clinical and morphological manifestations and pathogenetic mechanisms of the development of the most common conformational diseases of the brain are reviewed, and recent data on the key role of the HSP70 chaperones and sHSPs in protecting cells against the consequences of improper folding and protein aggregation are presented. The main achievements of preclinical studies of currently known pharmacological inducers of heat shock proteins in the neuroprotective therapy of conformational diseases of the brain are reviewed.

Keywords: proteostasis, heat shock proteins, neurodegenerative diseases, pharmacological inducers of Hsp70, neuroprotection

ЦИТИРОВАТЬ:

Белан Д.В., Екимова И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях мозга. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(12): 1465–1485.
DOI: 10.1134/S0869813919120021

TO CITE THIS ARTICLE:

Belan D.V., Ekimova I.V. Heat Shock Proteins in Conformational Diseases of the Brain. Russian Journal of Physiology. 105(12): 1465–1485.
DOI: 10.1134/S0869813919120021