

ОТ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ДО ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: РОЛЬ РЕТИКУЛОНОВ В ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

© К. Н. Морозова,^{1,2} * Е. В. Киселева¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630090, и

² Кафедра цитологии и генетики Новосибирского государственного университета, Новосибирск, 630090;

* электронный адрес: morozko@bionet.nsc.ru

Широкую известность семейство ретикулонов получило благодаря участию одного из членов, ретикулона RTN4A, в патогенезе нейродегенеративных заболеваний в качестве ингибитора роста нейронов и регенерации аксонов в центральной нервной системе. Настоящий обзор посвящен участию белков ретикулонов в развитии нейродегенеративных заболеваний человека (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический синдром, рассеянный склероз и др.), а также хронической болезни почек.

Ключевые слова: ретикулоны, эндоплазматический ретикулум, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, хроническая болезнь почек.

Принятые сокращения: а. о. — аминокислотный остаток, БАС — боковой амиотрофический синдром, НСП — наследственная спастическая параплегия, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦНС — центральная нервная система, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, RHD — домен гомологии ретикулонов (reticulon homology domain), RTN — ретикулон.

Ретикулоны — это группа эволюционно консервативных белков, относящихся к эндоплазматическому ретикулуму и играющих роль в транспорте между ЭПР и аппаратом Гольджи, формировании пузырьков, морфогенезе мембран и других процессах (Yang, Strittmatter, 2007). Ретикулоны обнаружены в геноме всех исследованных эукариот, за исключением архей и бактерий. У млекопитающих обнаружено 4 гена: *RTN1*, *RTN2*, *RTN3* и *RTN4*. Гены содержат некоторое количество экзонов и интронов и соответственно сплайсируются в разные изоформы. С-концевой район ретикулонов содержит высококонсервативный домен гомологии ретикулонов, в то время как другие части белка могут варьировать даже внутри клеточек одного и того же организма. Подробно структура и общие функции белков этого семейства описаны в предыдущем обзоре (Морозова, Киселева, 2017).

Общий структурный мотив всех ретикулонов — домен RHD (reticulon homology domain), содержащий гидрофобные последовательности, формирующие шпильки, которые встраиваются в двойной липидный слой клеточных мембран и вызывают их искривление и формирование трубчатой фракции ЭПР (Shnyrova et al., 2008; Blackstone et al., 2011). RHD-домены ретикулонов могут взаимодействовать с другими трансмембранными белками, участвующими в формировании и морфогенезе ЭПР (атластин, спастин и REEP) и мембранном транспорте (SNARE и AP2). Ретикулоны могут напрямую связывать ДНК или регулировать апоптоз и аутофагию через активацию каспаз и контроль белков семейства Bcl-2. Большинство разнообразных функций ретикулонов осуществляется посредством взаимодействия входящей в их со-

став гидрофильной петли Nogo66 с рецептором NgR (называемым также NogoR) или через взаимодействие их N-концевого фрагмента с целевым рецептором (Yang, Strittmatter, 2007). Разнообразие функций ретикулонов представлено на рис. 1.

В настоящем обзоре мы подробнее рассмотрим индивидуальные функции различных ретикулонов и остановимся на функциях, проявляющихся в серьезных заболеваниях человека.

Ретикулоны олигодендроцитов и их роль в ингибировании роста нейронов

Самая длинная изоформа RTN4, RTN4A, достаточно хорошо охарактеризована в ЦНС млекопитающих (см. обзор: Liu et al., 2006). Уже давно установлено, что в отличие от миелина периферической нервной системы функция миелина в ЦНС связана с регенерацией нейронов после повреждения. В 1988 г. при фракционировании миелина ЦНС крысы был обнаружен ингибитор роста нейронов с мол. массой 250 кДа (Caroni, Shwab, 1988). Этот белок был позже идентифицирован как новый ретикулон RTN4A, названный еще и Nogo-A из-за его ингибирующего влияния на регенерацию (Chen et al., 2000; GrandPré et al., 2000). Оказалось, что внутриклеточная и заякоренная в мембраны ЭПР часть Nogo-A с петлей длиной 66 а. о., названной Nogo66, является мощным ингибитором роста нейронов.

Известно, что после разрушения аксоны ЦНС взрослых млекопитающих не способны к регенерации. В ре-

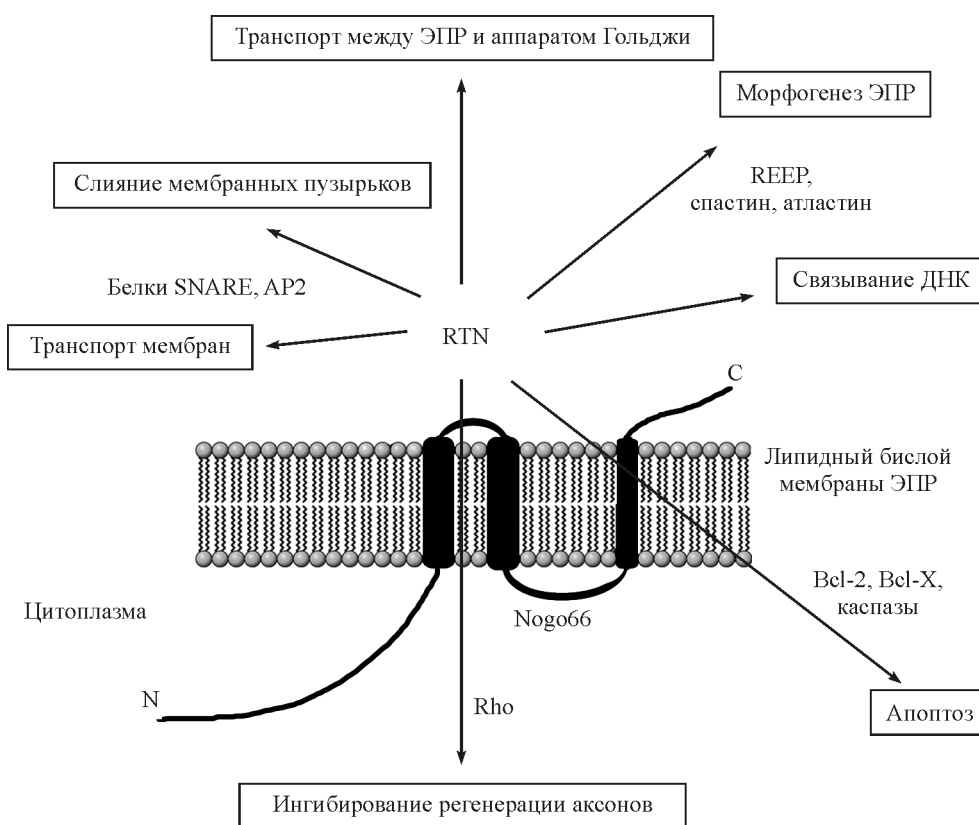


Рис. 1. Разнообразие функций ретикулонов (RTN).

Ретикулоны могут напрямую связывать ДНК своими гидрофобными доменами, а также выполнять различные функции посредством взаимодействия с другими белками: регулировать апоптоз через активацию каспаз и контроль белков семейства Bcl; участвовать в морфогенезе ЭПР при взаимодействии с трансмембранными белками (REEP, атластин и спастин), в мембранном транспорте и слиянии мембранных пузырьков (SNARE, AP2). Большинство разнообразных функций ретикулонов осуществляется посредством взаимодействия гидрофильной петли Nogob66 длиной 66 а. о. с рецептором NgR, или через взаимодействие их N-концевого хвоста (N) с целевым рецептором. Nogob66 разделяет гидрофобные участки C-концевого (C) RHD-домена RTN (черные прямоугольники).

зультате травма ЦНС приводит к серьезным и устойчивым функциональным нарушениям. Неспособность аксонов ЦНС к регенерации во многом связана с действием факторов, ингибирующих аксональную элонгацию. Это ингибирование опосредовано глиальным рубцом, включающим в себя астроциты, и миелин, связанный с Nogo. Nogo — это интегральный мембранный белок, локализуемый в миелине ЦНС. Исследования Nogo *in vitro* определили его функцию как белка, ингибирующего элонгацию аксонов. Нейтрализация активности Nogo *in vivo* приводит к усилению регенерации аксонов и функциональному восстановлению ЦНС. Эти данные подтверждают, что Nogo может быть определяющим фактором, не позволяющим развиваться и восстанавливаться нейронам ЦНС (GrandPré, Strittmatter 2001).

Исследование N-терминальной области Nogo-A продемонстрировало возможность вызвать нарушение конуса роста аксонов вне зависимости от NogoR через участок, названный $\Delta 20$, тогда как другой N-терминальный район, Nogo-24, как было установлено, увеличивает аффинность связывания Nogob66 с его рецептором (NgR) при их взаимодействии (Hu et al., 2005).

Интересно отметить, что одного лишь района RHD, характерного для всех изоформ Nogo (RTN4), достаточно, чтобы блокировать регенерацию седалищного нерва после его нарушения (Kim et al., 2003).

Многочисленные исследования *in vivo* на животных показали, что генетическая абляция или фармакологиче-

ское ингибирование взаимодействия NogoA с рецептором NogoR способствует регенерации аксонов волокон кортикоспинального тракта после повреждения спинного мозга дорсальной гемисекцией у крыс и восстановлению поведенческих признаков (Li et al., 2004, 2005; Cafferty, Strittmatter, 2006; Wang et al., 2006). Существенное улучшение восстановления после схожего ингибирования действия Nogo-A было отмечено у больных после инсульта (Papadopoulos et al., 2006).

Следует отметить, что генетический фон может изменять эффекты ингибирования Nogo (Dimou et al., 2006). Масса доказательств роли Nogo-A как ингибитора роста нейронов и ограничителя роста аксона при повреждениях спинного мозга, однако, делает его простейшей мишенью для терапевтического вмешательства. Действительно, клинические испытания антител анти-Nogo идут уже полным ходом. Механизм ингибирования ретикулоном Nogo-A роста нейронов и регенерацию аксонов в ЦНС хорошо охарактеризован (Filbin, 2003; Mironova, Giger, 2013). Nogo-A на поверхности олигодендроцитов содержит два различных района ингибирования роста нейронов — Nogo $\Delta 20$ и петлю Nogob66, которые взаимодействуют с рецепторами NgR на поверхности нейронов, что приводит к торможению регенерации аксонов после повреждения посредством Rho-сигнализации (Mironova, Giger, 2013). Подробнее механизм ингибирования роста аксонов через NgR рассматривается на рис. 2. Активация NgR с рецептором нейтрофина p75 (p75NTR) активирует

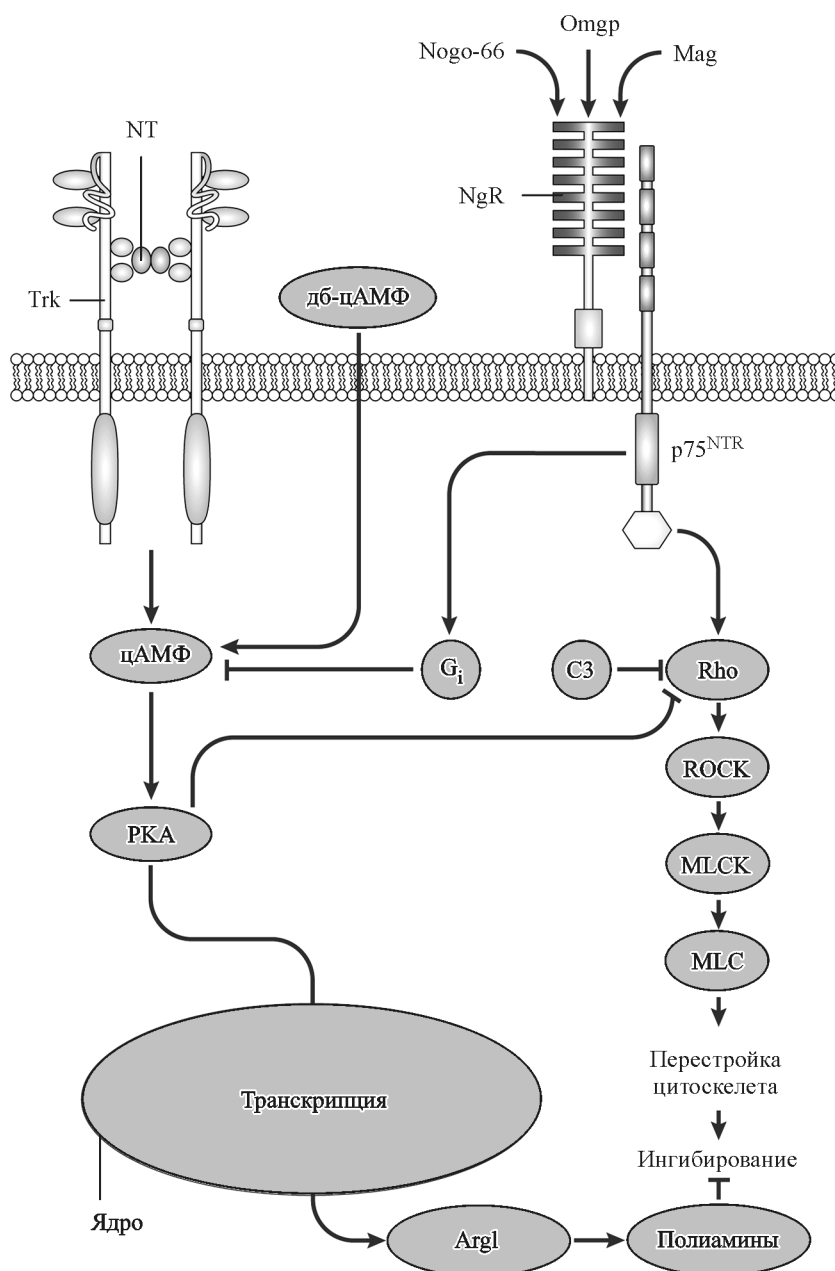


Рис. 2. Модель ингибирования роста аксонов через рецептор NgR.

Активация NgR с рецептором нейротрофина p75 (p75RTN) активирует Rho, который последовательно активирует Rho-киназу (ROCK), киназу легкой цепи миозина (MLCK) и легкую цепь миозина (MLC), что приводит к перестройке цитоскелета и торможению роста аксонов. Взаимодействие миелоассоциированного гликопротеина (Mag) или миелина с нейроном активирует белок G_i , который ингибирует аденилатциклазу, тем самым предотвращая увеличение цАМФ, когда нейроны подвергаются воздействию нейротрофинов (NT) и ингибитора одновременно. цАМФ активирует протеинкиназу (PKA), что может влиять на торможение непосредственно, инактивируя Rho, а также путем активации транскрипции генов для аргиназы I (Arg I), что приводит к увеличению синтеза полиаминов, которые блокируют ингибирование роста аксонов. C3 — *Clostridium botulinum* C3 энзим, дб-цАМФ — дибутрил-цАМФ, Omgp — гликопротеин миелина олигодендроцитов (по: Filbin, 2003, с разрешения издательства Nature Publishing Group).

Rho, которая последовательно активирует Rho-киназу (ROCK), киназу легкой цепи миозина (MLCK) и легкую цепь миозина (MLC), что приводит к перестройке цитоскелета и торможению роста аксонов (рис. 2). Взаимодействие ассоциированного с миелином гликопротеина (Mag) или миелина с нейроном активирует белок G_i , который ингибирует аденилатциклазу, тем самым предотвращая увеличение цАМФ, когда нейроны подвергаются воздействию нейротрофинов и ингибитора одновременно. цАМФ активирует протеинкиназу (PKA). PKA акти-

вирует транскрипцию генов аргиназы I (Arg I), что приводит к увеличению синтеза полиаминов, которые блокируют ингибирование роста нейронов (Filbin, 2003; Mironova, Giger, 2013).

NogoR — рецептор для района Nogo66 — был определен еще в 2001 г. (Li et al., 2006). Поскольку у этого рецептора отсутствует трансмембранный и сигнальный домен, он должен взаимодействовать с корецептором или другим преобразователем сигнала. На эту роль было предложено несколько кандидатов — нейротрофиновый

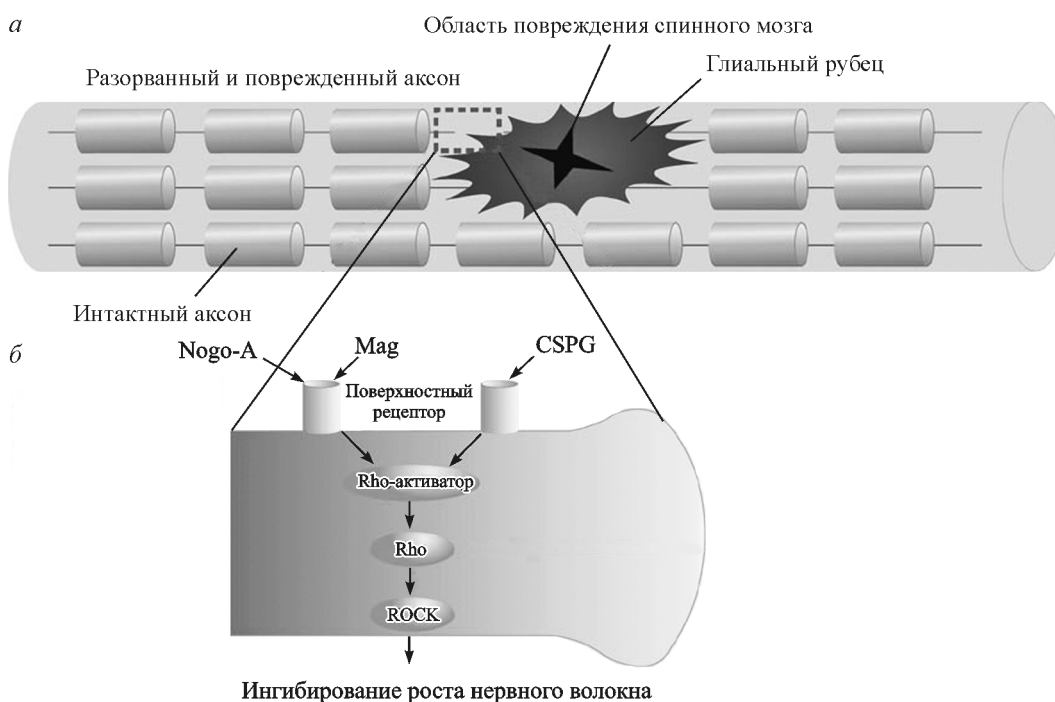


Рис. 3. Ингибирование роста аксона при повреждении спинного мозга.

а — повреждение спинного мозга, при котором внезапно смещаются кости и связки позвоночника и местно повреждается ткань мозга; далее каскад вторичных клеточных событий преобразует исходное место повреждения в рубцовую ткань (глиальный рубец); отрезанные и поврежденные аксоны нейронов, граничащие с местом травмы, не могут повторно отрастать из-за действия нескольких ингибиторов в глиальном рубце; *штриховой линией* выделен фрагмент, схематично представленный *ниже*. *б* — включение ингибиторами роста из микроокружения поврежденных аксонов хондроитинсульфат протеогликана (CSPG), миелоассоциированного белка (Mag) и белка ретикулона 4 (Nogo-A); каждый из этих лигандов может связываться с рецепторами на поверхности нейронов, вызывая внутриклеточные процессы, приводящие в конечном счете к необратимой остановке роста нервных волокон; ключевую роль в этих процессах играют Rho и Rho-ассоциированные белки, а также протеинкиназа ROCK; в участке повреждения спинного мозга вырабатываются соединения, блокирующие действие ингибитора роста, либо путем предотвращения лиганд-рецепторных взаимодействий на поверхности нейрона, либо путем ингибирования down-активации Rho (по: Fulmer, 2008, с разрешения Nature Publishing Group).

рецептор p75, трансмембранный белок LINGO-1 и фактор некроза опухоли TAJ/TROY, так как все они могут связываться с NogoR и участвовать в ингибировании роста нейронов в условиях *in vitro* (Mi et al., 2005; Shao et al., 2005). Косвенным проводником сигнала для NogoR может быть рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), киназная активность которого, как было показано, требуется для ингибирующего действия Nogo66 в культуре, однако EGFR не связывается с NogoR напрямую (Koprivica et al., 2005). Кристаллическая структура лигандсвязывающей области рецептора NogoR была определена в нескольких работах (Barton et al., 2003; He et al., 2003).

NogoR и все его предполагаемые корецепторы располагаются на малой ГТФазе RhoA (рис. 2). После активации RhoA в результате передачи сигналов NogoR Rho-активирующая киназа стимулирует актин-миозиновую активность, приводя к нарушению конуса роста нейрона (Fournier et al., 2000; Liu et al., 2006). Блокирование активности Rho либо фармакологически, либо доминантно-негативной RhoA высвобождает Nogo 66-опосредованное ингибирование роста нейронов *in vitro* (Dergham et al., 2002; Fournier et al., 2003).

Рис. 3 демонстрирует схему блокирования торможения роста аксонов при повреждении спинного мозга. В результате травмы внезапное смещение костей и связок позвоночника вызывает местные повреждения ткани спинного мозга. Далее запускается каскад вторичных клеточных событий, преобразующих исходное место по-

вреждения в рубцовую ткань (глиальный рубец). Отрезанные и поврежденные аксоны нейронов, граничащие с местом травмы, предотвращаются от повторного отрастания несколькими ингибиторами, присутствующими в глиальном рубце (рис. 3, *а*). Ингибиторы роста в микроокружении поврежденных аксонов включают в себя протеогликан хондроитинсульфат (CSPG), миелоассоциированный белок (MAG) и белок ретикулона 4 (Nogo; Nogo-A). Каждый из этих лигандов может связываться с рецепторами на поверхности нейронов, вызывая внутриклеточные процессы, приводящие в конечном счете к необратимому блокированию роста нервных волокон посредством Rho и Rho-ассоциированных белков и протеинкиназы ROCK (рис. 3, *б*).

Роль ретикулонов в нейродегенеративных заболеваниях

Наиболее интересные исследования ретикулонов находятся в области изучения нейродегенеративных заболеваний. Собраны доказательства того, что ретикулоны могут играть определенную роль в боковом амиотрофическом склерозе (БАС), болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и наследственной спастической параплегии.

Болезнь Альцгеймера, вероятно, является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, и хотя его этиология все еще неясна, она характеризуется наличием в мозге амилоидных бляшек и нейро-

фибрилярных клубков, скопления которых в конечном счете приводят к обширным потерям нейронов и прогрессирующему снижению когнитивной функции (Chiurchiù, Maccarrone, 2011; Huang, Mucke, 2012). Все четыре ретикулона человека взаимодействуют с ферментом β -секретазой BACE1 (бета-амилоидный предшественник расщепляющего белок энзима 1 beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme1), которая расщепляет белок-предшественник амилоида (APP) до β -амилоидного пептида (A β) — патологического фактора при болезни Альцгеймера. BACE-1 коиммунопреципитирует с ретикулонами RTN1, RTN2, RTN3 и RTN4, т. е. все они, по-видимому, участвуют в развитии болезни Альцгеймера (He et al., 2004). Мураяма и его коллеги провели скрининг белков, которые взаимодействуют с BACE1, и определили, что RTN3 и RTN4 взаимодействуют с BACE1, скорее всего, через RHD (He et al., 2004; Murayama et al., 2006). Избыточная экспрессия *RTN3* in vitro снижает уровень β -амилоида, производимого клетками НЕК-293, и наоборот, нокдаун *RTN3* РНК-интерференцией повышает уровень A β , подтверждая идею об ингибировании BACE1 ретикулоном RTN3 (Li et al., 2004). Следует отметить, что в гибридационных скринингах экспрессия гена *RTN3* человека подавляется в височных долях пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера (Yokota et al., 2006).

Предполагается, что третичная структура RTN3 и RTN4 критически влияет на ферментативную активность бета-секретазы BACE1 (Kume et al., 2009a, 2009b), однако важность этих ретикулонов для болезни Альцгеймера и их точная роль до сих пор остаются спорными. С одной стороны, был предложен механизм, с помощью которого RTN3 может функционировать как негативный модулятор производства A β . В основе этого механизма лежит ассоциация RTN3-BACE1, которая может изменять маршрут доставки, влияя, таким образом, на ферментативную активность BACE1, что наиболее заметно при исследовании эндосом аппарата Гольджи (Small, Gandy, 2006; Shi et al., 2009). С другой стороны, RTN3, по-видимому, действует как маркер болезни Альцгеймера, поскольку были показаны его олигомеризация и накопление постмортум в субпопуляции дистрофических нейронов в мозге с болезнью Альцгеймера (Hu et al., 2007). У трансгенных мышей с гиперэкспрессией *RTN3* развиваются дистрофические нейроны, которые морфологически сходны с теми, которые наблюдаются в головном мозге при болезни Альцгеймера (Hu et al., 2007). Хотя эти данные весьма интересны, точная роль ретикулонов при болезни Альцгеймера остается неизвестной, и необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения того, что эти белки могут быть потенциальной терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера.

Рассеянный склероз является хроническим воспалительным и прогрессирующим дегенеративным заболеванием, характеризующимся периодическими эпизодами демиелинизации и потери аксонов или повреждением ЦНС. Хотя его этиология еще не выяснена до конца, вполне вероятно, что и генетические, и экологические компоненты играют решающую роль в возникновении и развитии болезни. Установлено, в частности, что иммунологические механизмы являются спусковым крючком рассеянного склероза (Nosworthy et al., 2000; Chiurchiù, Maccarrone, 2011; Chiurchiù et al., 2013). Аутоиммунные антитела к RTN4A были обнаружены в сыворотке и спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным скле-

розом, причем в большей степени при повторном заболевании после ремиссии, чем при хроническом прогрессирующем рассеянном склерозе (Reindl et al., 2003). Интересно отметить, что введение экзогенных антител анти-RTN4A защищает нервные волокна от демиелинизации в модели рассеянного склероза у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом, поскольку у этих животных подавляется воспалительный ответ (Karnezis et al., 2004).

У нокаутных по *RTN4* мышей значительно задержано начало развития экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, а пассивная иммунизация иммуноглобулином с анти-Nogo подавляет воспалительные процессы, связанные с этим заболеванием (Karnezis et al., 2004). С учетом важности RTN4 в росте нейронов в головном мозге эти данные свидетельствуют о том, что его блокада может быть полезной для сохранения или, возможно, даже восстановления целостности нейронов после демиелинизации и потери аксонов после повреждения ЦНС при рассеянном склерозе. Тем не менее вакцинация с использованием пептидов, полученных из петлевого участка ретикулона RTN4, называемого Nogo66, может не только предотвратить, но и способствовать развитию энцефалитогенных реакций в зависимости от типа иммунного ответа (Fontoura et al., 2004). Более того, анализ демиелинизирующих поражений дендроцитов больных рассеянным склерозом показал, что RTN4A высоко экспрессируется в олигодендроцитах, в то время как его рецептор NgR идентифицируется именно в астроцитах и микроглии (Sato et al., 2005).

Биологический смысл этой различной экспрессии остается неизвестным, но именно это может повлиять на патогенез болезни и будущие терапевтические подходы при лечении рассеянного склероза (Lee, Petratos, 2013). Действительно, нарушение LINGO-1 или блокада его пути, а также сайленсинг *RTN4A* способствуют функциональному восстановлению и лимитируют степень тяжести клинического проявления рассеянного склероза. Рост и восстановление аксонов при ингибировании RTN4A стимулируются также в клетках MOG35-55 в экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита (Mi et al., 2007; Yang et al., 2010). Потенциальный механизм такого терапевтического эффекта, вероятно, включает в себя снижение NgR-зависимой сигнализации, которая ограничивает активацию фосфорилирования CRMP-2, ключевого тубулиноассоциированного белка, регулирующего рост аксонов, предотвращая, таким образом, дегенерацию аксонов и неврологические заболевания (Petratos et al., 2012).

Боковой амиотрофический склероз. Помимо болезни Альцгеймера и рассеянного склероза ретикулоны вовлечены в развитие бокового амиотрофического синдрома (БАС), который является смертельным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся гибелью одновременно верхних и нижних моторных нейронов головного мозга, ствола мозга, а также спинного мозга, приводящей в конечном итоге к прогрессирующей слабости и атрофии скелетных мышц (Mitchell, Borasio, 2007; Chiurchiù, Maccarrone, 2011). Замечено, что уровень RTN4A увеличивается в мышцах мышей дикого типа после хирургической денервации (Magnusson et al., 2003). Уровень RTN4 в биопсиях мышц пациентов с БАС коррелирует с тяжестью заболевания (Jokic et al., 2005).

В экспериментах на мышцах уровни RTN4A и RTN4B, которые слабо идентифицируются в мышцах зрелых здо-

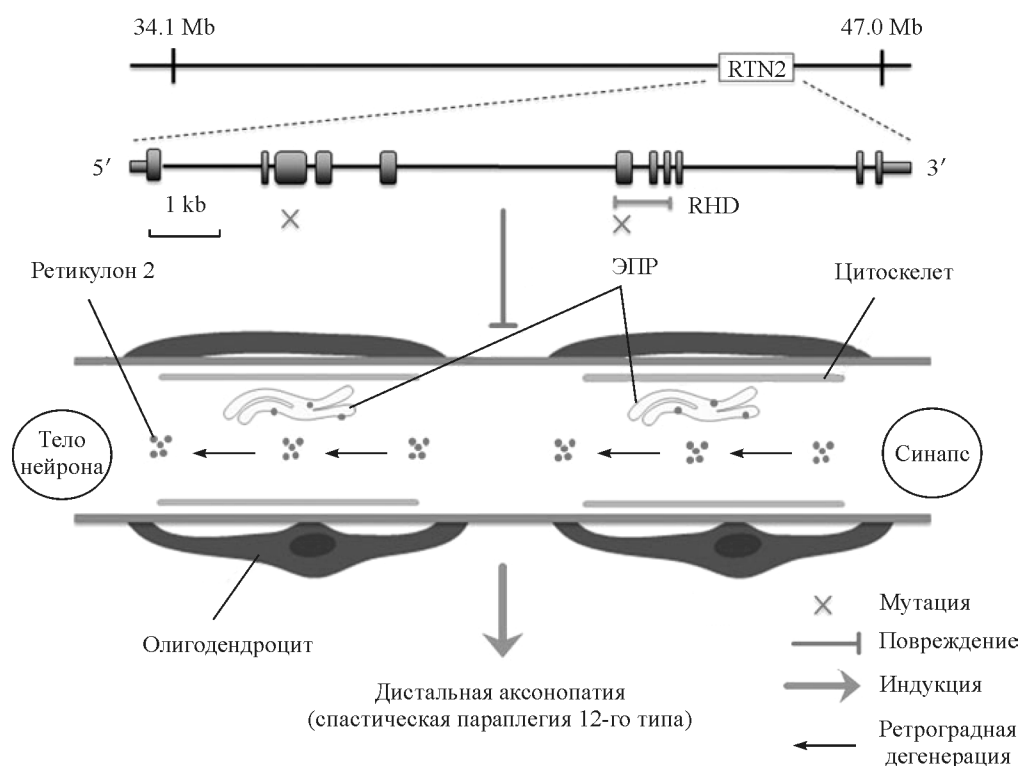


Рис. 4. Роль ретикулона RTN2 в наследственной спастической параплегии.

Схема представляет ген *RTN2* с участками, соответствующими консервативным белковым доменам, в том числе RHD, и выявленными мутациями (отмечены крестом). Гаплонедостаточность *RTN2* вызывает аутосомно-доминантную спастическую параплегию 12-го типа, которая проявляется в повреждении дистального аксона (аксонопатия) с последующей ретроградной дегенерацией от аксонов к телу нейрона (по: Chiurchiù et al., 2014, с разрешения издательства Springer).

ровых особей, увеличиваются у мышей с БАС и коррелируют с тяжестью заболевания, в то время как уровень высокоэкспрессирующей в норме изоформы *RTN4C* уменьшается (Dupuis et al., 2002; Jokic et al., 2005). Обнаружена связь между ранней гиперэкспрессией *RTN4A* в мышечных волокнах при БАС и повреждением нервно-мышечного соединения, в конечном итоге приводящем к дегенерации двигательных нейронов в мышечной модели БАС (Jokic et al., 2006). Генетический анализ модели БАС у мышей с мутантной супероксиддисмутазой показал, что *RTN4* значительно влияет на выживаемость особей (Jokic et al., 2006). Важно отметить, что этот эффект (выживание), по-видимому, не обусловлен прямым влиянием белков на уровень супероксиддисмутазы у мутантов, а может быть связан с ролью *RTN4A* в формировании и транспорте мембранных пузырьков (Yang, Strittmatter, 2007).

Экспрессия *RTN4A* в нижних моторных нейронах была описана как прогностический синдром БАС (Pradat et al., 2007), хотя другие исследователи не считают экспрессию *RTN4* уникальной для этого заболевания (Wojcik et al., 2006; Harel et al., 2009). В целом существует общее мнение о необходимости осторожного подхода при рассмотрении *RTN4* в качестве специфического маркера БАС и возможной мишени для новых препаратов, предназначенных для лечения этого заболевания (Tägerud et al., 2007; Chiurchiù et al., 2014).

Наследственная спастическая параплегия (НСП, синонимы — болезнь Штрюмпеля, семейный спастический паралич) — гетерогенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся глубоким спастиче-

ским парезом, т. е. параличом нижних конечностей. НСП включает в себя большую группу генетических расстройств, основной особенностью которых является прогрессирующая спастичность и слабость в нижних конечностях как результат непрерывной дистальной аксонопатии, вызванной дефектами в механизме транспорта белков и веществ вдоль аксонов (Blackstone et al., 2011, 2012; Fink, 2013). При этом у больных резко затруднены движения в нижних конечностях, но не из-за слабости мышц, а из-за повышения их тонуса.

По крайней мере четыре аутосомно-доминантных НСП вызваны мутациями в генах, кодирующих белки, участвующие в морфогенезе ЭПР и несущие внутримембранные петлевые шпильки, отвечающие за искривление и слияние мембран ЭПР. Эти белки включают в себя спастин — белок, наиболее часто мутирующий при НСП, атластин-1, REEP1 и ретикулон *RTN2* (Wakana et al., 2005; Orso et al., 2009; Blackstone, 2012). Неудивительно, что некоторые члены семейства ретикулонов взаимодействуют с вышеперечисленными белками. Действительно, *RTN3* и *RTN4* взаимодействуют с атластином-1 (Hu et al., 2009), а *RTN1* и *RTN3* взаимодействуют со спастинном (Mannan et al., 2006). Белок спастин, наиболее часто мутирующий при наследственной спастической параплегии, как выяснилось, взаимодействует также с *RTN1* и *RTN3*, что было обнаружено при дигибридном скрининге. Взаимодействие спастина с *RTN1* было подтверждено коиммунопреципитацией и колокализацией этих двух белков в клетках HeLa после трансфекции (Mannan et al., 2006).

Совсем недавно были продемонстрированы доказательства того, что мутации гена *RTN2* в 19-й хромосоме

вызывают аутосомно-доминантную спастическую параплегию (Montenegro et al., 2012). Ученые определили три мутации *RTN2*, вызывающие болезнь Штрюмпеля, причем в одном случае эти мутации приводили к полной делеции гена. Кроме того, было обнаружено взаимодействие *RTN2* с другим геном — *спастином*, результатом мутации которого является самая распространенная форма мышечной спастичности (Montenegro et al., 2012). Совокупность этих данных доказывает, что именно нарушения в процессе формирования ретикулона-2 приводят к дегенерации аксонов. В результате этого сигналы не проходят по нервным клеткам, что приводит к невозможности передачи сигнала между нейронами и серьезным заболеваниям, таким как рассеянный склероз. Роль ретикулона-2 в наследственной спастической параплегии схематично представлена на рис. 4. Мутация в гене *RTN2* в 19-й хромосоме вызывает аутосомно-доминантную параплегию (НСП 12-го типа), которая проявляется в повреждении дистального аксона с последующей дегенерацией от аксонов к телу нейрона (рис. 4).

Таким образом, предоставлено первое генетическое доказательство того, что член семьи ретикулонов непосредственно вызывает определенное расстройство: гаплонедостаточность ретикулона *RTN2*, вероятно, является молекулярным патологическим механизмом для аксонопатии (рис. 4; Chiurchiù et al., 2014). В экспериментах на дрозофиле было показано, что ген *RTN-like 1* (ортолог гена *RTN2* млекопитающих) необходим для организации ЭПР в дистальных моторных аксонах. Полученные результаты поддерживают концепцию, согласно которой наследственная спастическая параплегия может быть вызвана повреждением ЭПР в аксонах (O'Sullivan et al., 2012).

Индивидуальные функции отдельных ретикулонов. Связывание ДНК ретикулоном *RTN1*. Помимо участия в нейродегенеративных заболеваниях ретикулоны выполняют ряд других специфических функций, рассмотренных ниже. Первый член семейства ретикулонов в основном экспрессируется в нейронах и клетках нейроэндокринных тканей (Roebroek et al., 1998). Изоформа ретикулона-1 *RTN1C* является наиболее изученной и уже давно считается маркером дифференцировки нейронов, так как его экспрессия увеличивается при дифференцировке в клеточных линиях нейробластом (Hens et al., 1998).

Особый интерес представляет открытие того, что *RTN1C* является ДНК-связывающим белком, так как это добавляет новый уровень эпигенетической регуляции экспрессии генов к уже описанному механизму, включенному в нейродегенеративный процесс. В С-концевой области *RTN1C* последовательность GAKRH (гистона H4) проявляет высокую способность связывать и конденсировать ДНК. Такая связывающая активность *RTN1C* регулируется ацетилированием и деацетилированием и сопряжена с ингибированием активности деацетилазы гистонов (Nepravishita et al., 2010). К примеру, в клетках нейроэктодермальной опухоли ацетилирование *RTN1C* регулирует индукцию стресса ЭПР путем ингибирования активности ацетилаз гистонов (Fazi et al., 2009). По-видимому, уникальная способность *RTN1* влиять на эпигенетические модификации ДНК играет важную роль в его биологических функциях.

Интересные данные о функциональной роли N-концевого домена изоформ *RTN1* получены недавно в двух разных исследованиях. В одном сообщали, что *RTN1C*

способен моделировать зависимость от нитрозилирования активность белка дисульфидизомеразы, которая участвует в клеточной защите от неправильного сворачивания белка-шаперона, связанного со стрессом ЭПР (Bernardoni et al., 2013). В другом исследовании обнаружили, что внутриклеточный рецептор канала высвобождения кальция рианодин 2 (*RyR2*) может быть новым партнером связывания с *RTN1A* в нейронах *in vitro* и *in vivo* (Kaaya et al., 2013). Было также показано *RTN1A*-зависимое ингибирующее влияние на активность *RyR2*, с потенциальной причастностью высвобождения нейромедиатора и с дисрегуляцией ионов Ca^{2+} в процессе старения (Kaaya et al., 2013).

Ретикулон *RTN1* — ключевой белок хронической болезни почек. К одной из наиболее важных функций ретикулона-1 относится его ключевая роль в хронической болезни почек. В 2015 г. впервые установили, что пациенты с высоким уровнем экспрессии гена *RTN1* подвержены большему риску развития хронической болезни почек (Fan et al., 2015). Эксперименты на мышцах показали, что изменения в гене *RTN1*, приводящие к синтезу соответствующего белка *RTN1*, вызывают массовую гибель клеток почки. Результаты этого исследования способствовали лучшему пониманию хронической болезни почек, развитие которой, как правило, связано с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ожирением. Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется снижением функции почек, в частности скорости клубочковой фильтрации, и симптомами почечного повреждения (протеинурия, альбуминурия). Избыточная экспрессия гена *RTN1*, кодирующего ретикулон *RTN1*, приводит к изменению формы мембран ЭПР и запуску процесса самоуничтожения клетки (апоптоза). В числе генов, экспрессия которых повышалась по мере прогрессирования повреждения почек, был идентифицирован *RTN1*. У человека также генетические различия уровня экспрессии *RTN1* коррелировали с интенсивностью заболевания ХБП. В том же 2015 г. была опубликована статья о связи *RTN1* с терминальной стадией заболевания почек у человека (Bonomo et al., 2015). В этой работе продемонстрировали важную функцию *RTN1* в восприимчивости к прогрессирующей диабетической и недиабетической нефропатии. Была показана связь между общей генетической изменчивостью *RTN1* и терминальной стадией заболевания почек в популяциях африканского и европейского происхождения. Из трех интронных вариантов *RTN1*, связанных с диабетом II типа, изоформа *rs12434215* присутствует с более высокой частотой в европейской популяции, чем в африканской, и может способствовать более высокому уровню распространения терминальной стадии заболевания почек при диабете II типа среди населения Африки (Bonomo et al., 2015).

Ретикулон *RTN3* в репликации вирусов. *RTN3* был впервые выделен из сетчатки, а затем высокий уровень его экспрессии был обнаружен в ткани мозга (Moreira et al., 1999; Qi et al., 2003; Cai et al., 2005). Экспрессия *RTN3* в зрительных и обонятельных нервных клетках регистрируется как на стадии развития, так и во взрослом организме. Его колокализация с белком синаптофизин (основным белком синаптических пузырьков) в трубчатых и пузырьках ЭПР развивающегося аксона в культивируемых корковых нейронах предполагает важную роль *RTN3* в развитии аксонов (Kumamaru et al., 2004).

Была показана связь ретикулонов с репликацией вирусов. У дрожжей комбинированная делеция ретикулона RTN3 с белком *uor1p* семейства REEP (receptor expression enhancing proteins) приводит к ингибированию репликации нитей РНК вирусов (Diaz et al., 2010). Последние реплицируются на изгибах внутриклеточных мембранных компартментов, которые не формируются при дефектах ретикулонов и других белков, определяющих форму мембран. Идея о важности ретикулонов в репликации вирусов была подтверждена исследованиями на клетках млекопитающих, показавших, что RTN3 взаимодействует с факторами репликации вирусов и необходим для энтеровирусной репликации (Tang et al., 2007). В последнее время роль RTN3 была показана в развитии невртической дистрофии и когнитивных нарушений, при этом особый акцент делали на диабетически-индуцированной деменции (Deng et al., 2013; Shi et al., 2013; Zhao et al., 2013).

Ретикулон RTN4 в воспалительных процессах. RTN4, известный также как Nogo, является самым изученным членом семейства ретикулонов. Его изоформы RTN4A, RTN4B и RTN4C имеют отличные паттерны распределения по всей центральной и периферической нервной системе. RTN4A в центральной нервной системе экспрессируется, в частности, в коре головного мозга, гиппокампе, промежуточном мозге, мозжечке и спинном мозге, а за пределами ЦНС — в коже, скелетных мышцах, сердце, а также в определенных клетках иммунной системы, в частности в макрофагах (Schwab, 2010). Белок RTN4B синтезируется во многих тканях, а также в эндотелиальных клетках сосудов (Schwab, 2010). Что касается экспрессии RTN4C, то кодируемый им белок пока не локализован точно из-за отсутствия специфических антител. Тем не менее получены предварительные данные об уровне экспрессии этого гена в скелетных мышцах и некоторых типах нейронов ЦНС крысы, таких как клетки Пуркиньи мозжечка, выявлен также низкий уровень его экспрессии в печени и почках (Schwab, 2010; Josephson et al., 2001).

Многочисленные свидетельства подтверждают роль RTN4 (особенно изоформы RTN4A) в качестве важного агента в процессе ингибирования роста нейронов и регенерации аксонов (GrandPré et al., 2000; Kim et al., 2003; Karnezis et al., 2004). Принятая на данный момент модель предполагает, что внеклеточная гидрофильная петля Nogo66 на поверхности олигодендроцитов или Шванновских клеток и связывается с рецептором аксонов Nogo66 (NgR) (O'Neill et al., 2004). Поскольку рецептор NgR локализован на внешнем слое плазматической мембраны и не несет трансмембранного домена, его сигнальный каскад вовлекает несколько белков-переносчиков сигнала и зависит от снижения активности Rho-A (Ellezam et al., 2002; Fournier et al., 2003). Эти сигнальные белки включают в себя рецептор нейротрофина р75, трансмембранный белок LINGO-1 и член семейства факторов некроза опухоли TAJ/TROY (Mi et al., 2005; Shao et al., 2005). В ряде исследований была показана решающая роль белков Nogo в развитии процесса воспаления, накоплении лейкоцитов в участках острого или хронического воспаления (Di Lorenzo et al., 2011; Schanda et al., 2011), миграции эндотелиальных клеток (Wälchli et al., 2013) и при патологиях печени (Zhang et al., 2011; Gao et al., 2013). Кроме того, Nogo ответствен за ингибирование пластичности синапсов и нарушение нейротрансмиссии в гиппокампе, что проявляется в ослаблении когнитивных функций, в

частности снижении пространственного обучения и запоминания (VanGuilder Starkey et al., 2013). В экспериментах на крысах было показано, что путь передачи сигналов NgR1 через RhoA, инициированный связыванием миелиноассоциированных ингибиторов (MAIs) с рецептором NgR1, подавляет рост нейронов и регенерацию аксонов в процессе развития, что приводит к разрушению ЦНС (VanGuilder Starkey et al., 2013). Молекулярные события, лежащие в основе этих процессов, вероятно, связаны с описанной выше способностью белков Nogo ассоциироваться с цитоскелетными структурами в иммунных клетках (Schanda et al., 2011). Интересно, что прохождение лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер и их последующее накопление в местах травматических повреждений признаются в настоящее время маркером нейродегенеративных заболеваний (Rezai-Zaden et al., 2009; Schwartz et al., 2009).

Заключение

Участие ретикулонов в серьезных заболеваниях человека делает их важным объектом для исследования. В то же время эти исследования затруднены из-за большого количества изоформ каждого ретикулона. Ситуация осложняется еще и тем, что пока неясны молекулярные события, инициированные ретикулонами, и не определены все сигнальные молекулы, обуславливающие влияние ретикулонов на заболевания человека.

Суммированные в данном обзоре результаты предполагают существование сложной сигнальной сети ретикулонов, которая влияет на иммунную функцию, вовлекая рецептор NgR или другие, еще не опознанные, N-концевые рецепторы. Таким образом, необходимы дополнительные исследования сигнального влияния N-концевых участков ретикулонов, для того чтобы обеспечить более глубокое понимание роли его древних рецепторов в генерации, пластичности и патологии нервной системы, а также в иммуноопосредованных процессах, типичных для нейродегенеративных заболеваний. Одними из самых интересных ключей для разработки новых терапевтических средств представляются различные паттерны экспрессии ретикулонов в здоровых и больных тканях.

Тем не менее фармакологический подход, нацеленный на ретикулоны, еще далек от практического применения и требует дальнейших исследований. Необходимо подтвердить, могут ли ретикулоны быть потенциальными терапевтическими мишенями при нейродегенеративных заболеваниях. Кроме того, будущие фармакологические стратегии должны также принимать во внимание многообразие физиологических функций ретикулонов, с тем чтобы обеспечить эффективное терапевтическое лечение. На настоящий момент единственным членом семейства ретикулонов, который может быть потенциальной мишенью, представляется ретикулон RTN2, для которого показана корреляция между мутацией кодирующего этот ретикулон гена и индукцией наследственной спастической параплегии.

В настоящее время исследования ретикулонов сосредоточены на роли каждого белка ретикулона в различных периферических участках организма, в здоровых и больных органах, и в этом направлении наверняка будет получена новая ценная информация. Лучшее понимание механизмов действия ретикулонов откроет возможность их использования в терапии серьезных заболеваний.

Авторы выражают глубокую благодарность издательствам Nature Publishing Group и Springer за разрешение на использование иллюстраций.

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного проекта 0324-2016-0003.

Список литературы

- Морозова К. Н., Киселева Е. В. 2017. Ретикулоны: классификация, структура и функциональная динамика в клеточных мембранах. Цитология. 59 (6) : 383—393. (Morozova K. N., Kiseleva E. V. 2017. Reticulons: classification, structure and Functional dynamics in cell membranes. Tsitologiya. 59 (6) : 383—393.)
- Barton W. A., Liu B. P., Tzvetkova D., Jeffrey P. D., Fournier A. E., Sah D., Cate R., Strittmatter S. M., Nikolov D. B. 2003. Structure and axon outgrowth inhibitor binding of the Nogo-66 receptor and related proteins. EMBO J. 22 : 3291—3302.
- Bernardoni P., Fazi B., Costanzi A., Nardacci R., Montagna C., Filomeni G., 2013. Reticulon1-C modulates protein disulphide isomerase function. Cell Death Dis. 4 : 581.
- Blackstone C. 2012. Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia. Ann. Rev. Neurosci. 35 : 25—47.
- Blackstone C., O'Kane C. J., Reid E. 2011. Hereditary spastic paraplegias: Membrane traffic and the motor pathway. Nat. Rev. Neurosci. 12 : 31—42.
- Bonomo J. A., Palmer N. D., He J. C., Fan Y., Hicks P. J., Lea J. P., Okusa M. D., Bowden D. W., Freedman B. I. 2015. Association analysis of the reticulon 1 gene in end-stage kidney disease. Amer. J. Nephrol. 42 : 259—264.
- Cafferty W. B., Strittmatter S. M. 2006. The Nogo-Nogo receptor pathway limits a spectrum of adult CNS axonal growth. J. Neurosci. 26 : 12 242—12 250.
- Cai Y., Saiyin H., Lin Q., Zhang P., Tang L., Pan X. 2005. Identification of a new RTN3 transcript, RTN3-A1, and its distribution in adult mouse brain. Mol. Brain Res. 138 : 236—243.
- Caroni P., Schwab M. E. 1988. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. J. Cell Biol. 106 : 1281—1288.
- Chen M. S., Huber A. B., van der Haar M. E., Frank M., Schnell L., Spillmann A. A. 2000. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. Nature. 403 : 434—439.
- Chiurchiù V., Cencioni M. T., Bisicchia E., De Bardi M., Gasperini C., Borsellino G., Centonze D., Battistini L., Maccarrone M. 2013. Distinct modulation of human myeloid and plasmacytoid dendritic cells by anandamide in multiple sclerosis. Annu. Neurol. 73 : 626—636.
- Chiurchiù V., Maccarrone M. 2011. Chronic inflammatory disorders and their redox control: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antiox. Redox. Signal. 15 : 2605—2641.
- Chiurchiù V., Maccarrone M., Orlacchio A. 2014. The role of reticulons in neurodegenerative diseases. Neuromol. Med. 16 : 3—15.
- Deng M., He W., Tan Y., Han H., Hu X., Xia K. 2013. Increased expression of reticulon 3 in neurons leads to reduced axonal transport of b-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1. J. Biol. Chem. 288 : 30 236—30 245.
- Dergham P., Ellezam B., Essagian C., Avedissian H., Lubell W. D., McKerracher L. 2002. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. J. Neurosci. 22 : 6570—6577.
- Diaz A., Wang X., Ahlquist P. 2010. Membrane-shaping host reticulon proteins play crucial roles in viral RNA replication compartment formation and function. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 107 : 16 291—16 296.
- Di Lorenzo A., Manes T. D., Davalos A., Wright P. L., Sessa W. 2011. Endothelial reticulon-4B (Nogo-B) regulates ICAM-1-mediated leukocyte transmigration and acute inflammation. Blood. 117 : 2284—2295.
- Dimou L., Schnell L., Montani L., Duncan C., Simonen M., Schneider R., Liebscher T., Gullo M., Schwab M. E. 2006. Nogo-A-deficient mice reveal strain-dependent differences in axonal regeneration. J. Neurosci. 26 : 5591—5603.
- Dupuis L., Gonzalez de Aguilar J. L., di Scala F., Rene F., de Tapia M., Pradat P. F. 2002. Nogo provides a molecular marker for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol. Dis. 10 : 358—365.
- Ellezam B., Dubreuil C., Winton M., Loy L., Dergham P., Selle's-Navarro I. 2002. Inactivation of intracellular Rho to stimulate axon growth and regeneration. Prog. Brain Res. 137 : 371—380.
- Fan Y., Xiao W., Li Z., Li X., Chuang P. Y., Jim B., Zhang W., Wei C., Wang N., Jia W., Xiong H., Lee K., He J. C. 2015. RTN1 mediates progression of kidney disease by inducing ER stress. Nat. Commun. 6 : 7841.
- Fazi B., Melino S., De Rubeis S., Bagni C., Paci M., Piacentini M. 2009. Acetylation of RTN-1C regulates the induction of ER stress by the inhibition of HDAC activity in neuroectodermal tumors. Oncogene. 28 : 3818—3824.
- Filbin M. T. 2003. Myelin-associated inhibitors of axonal regeneration in the adult mammalian CNS. Nat. Rev. Neurosci. 4 : 703—713.
- Fink J. K. 2013. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. Acta Neuropath. 126 : 307—328.
- Fontoura P., Ho P. P., DeVoss J., Zheng B., Lee B. J., Kidd B. A. 2004. Immunity to the extracellular domain of Nogo-A modulates experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Immunol. 173 : 6981—6992.
- Fournier A. E., Kalb R. G., Strittmatter S. M. 2000. Rho GTPases and axonal growth cone collapse. Methods Enzymol. 325 : 473—482.
- Fournier A. E., Takizawa B. T., Strittmatter S. M. 2003. Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. J. Neurosci. 23 : 1416—1423.
- Fulmer T. 2008. In the mood for regeneration. SciBX. 1 (36) : 1—4.
- Gao L., Utsumi T., Tashiro K., Liu B., Zhang D., Swenson E. S. 2013. Reticulon 4B (Nogo-B) facilitates hepatocyte proliferation and liver regeneration in mice. Hepatology. 57 : 1992—2003.
- GrandPré T., Nakamura F., Vartanian T., Strittmatter S. M. 2000. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a reticulon protein. Nature. 403 : 439—444.
- GrandPré T., Strittmatter S. M. 2001. Nogo: a molecular determinant of axonal growth and regeneration. Neuroscientist. 7 (5) : 377—386.
- Harel N. Y., Cudkowicz M. E., Brown R. H., Strittmatter S. M. 2009. Serum Nogo-A levels are not elevated in amyotrophic lateral sclerosis patients. Biomarkers. 14 : 414—417.
- He W., Lu Y., Qahwash I., Hu X. Y., Chang A., Yan R. 2004. Reticulon family members modulate BACE1 activity and amyloid-beta peptide generation. Nat. Med. : 959—965.
- He X. L., Bazan J. F., McDermott G., Park J. B., Wang K., Tessier-Lavigne M., He Z., Garcia K. C. 2003. Structure of the Nogo receptor ectodomain: a recognition module implicated in myelin inhibition. Neuron. 38 : 177—185.
- Hens J., Nuydens R., Geerts H., Senden N. H., Van de Ven W. J., Roebroek A. J. 1998. Neuronal differentiation is accompanied by NSP-C expression. Cell Tissue Res. 292 : 229—237.
- Hu F., Liu B. P., Budel S., Liao J., Chin J., Fournier A. 2005. Nogo-A interacts with the Nogo-66 receptor through multiple sites to create an isoform-selective. J. Neurosci. 25 : 5298—5304.
- Hu J., Shibata Y., Zhu P. P., Voss C., Rismanchi N., Prinz W. A. 2009. A class of dynamin-like GTPases involved in the generation of the tubular ER network. Cell. 138 : 549—561.
- Hu X., Shi Q., Zhou X., He W., Yi H., Yin X. 2007. Transgenic mice overexpressing reticulon 3 develop neuritic abnormalities. EMBO J. 26 : 2755—2767.
- Huang Y., Mucke L. 2012. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell. 148 : 1204—1222.

- Jokic N., Gonzalez de Aguilar J. L., Dimou L., Lin S., Fergani A., Ruegg M. A. 2006. The neurite outgrowth inhibitor Nogo-A promotes denervation in an amyotrophic lateral sclerosis model. *EMBO Rep.* 7 : 1162—1167.
- Jokic N., Gonzalez de Aguilar J. L., Pradat P. F., Dupuis L., Echaniz-Laguna., Muller A. 2005. Nogo expression in muscle correlates with amyotrophic lateral sclerosis severity. *Annu. Neurol.* 57 : 553—556.
- Josephson A., Widenfalk J., Widmer H. W., Olson L., Spenger C. 2001. NOGO mRNA expression in adult and fetal human and rat nervous tissue and in weight drop injury. *Exp. Neurol.* 169 : 319—328.
- Karnezis T., Mandemaker W., McQualter J. L., Zheng B., Ho P. P., Jordan K. A. 2004. The neurite outgrowth inhibitor Nogo A is involved in autoimmune-mediated demyelination. *Nat. Neurosci.* 7 : 736—744.
- Kaya L., Meissner B., Riedl M. C., Muik M., Schwarzer C., Ferraguti F. 2013. Direct association of the reticulon protein RTN1A with the ryanodine receptor 2 in neurons. *Biochim. biophys. acta.* 1833 : 1421—1433.
- Kim J. E., Li S., GrandPré T., Qiu D., Strittmatter S. M. 2003. Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B. *Neuron.* 38 : 187—199.
- Koprivica V., Cho K. S., Park J. B., Yiu G., Atwal J., Gore B., Kim J. A., Lin E., Tessier-Lavigne M., Chen D. F. 2005. EGFR activation mediates inhibition of axon regeneration by myelin and chondroitin sulfate proteoglycans. *Science.* 310 : 106—110.
- Kumamaru E., Kuo C. H., Fujimoto T., Kohama K., Zeng L. H., Taira E. 2004. Reticulon3 expression in rat optic and olfactory systems. *Neurosci Lett.* 356 (1) : 17—20.
- Kume H., Konishi Y., Murayama K. S., Kametani F., Araki W. 2009a. Expression of reticulon 3 in Alzheimer's disease brain. *Neuropath. Appl. Neurobiol.* 35 : 178—188.
- Kume H., Murayama K. S., Araki W. 2009b. The twohydrophobic domain tertiary structure of reticulon proteins is critical for modulation of beta-secretase BACE1. *J. Neurosci. Res.* 87 : 2963—2972.
- Lee J. T., Petratos S. 2013. Multiple sclerosis: does Nogo play a role? *Neuroscience.* 19 : 394—408.
- Li M., Liu J., Song J. 2006. Nogo goes in the pure water: solution structure of Nogo-60 and design of the structured and buffersoluble Nogo-54 for enhancing CNS regeneration. *Protein Sci.* 15 : 1835—1841.
- Li S., Kim J. E., Budel S., Hampton T. G., Strittmatter S. M. 2005. Transgenic inhibition of Nogo-66 receptor function allows axonal sprouting and improved locomotion after spinal injury. *Mol. Cell Neurosci.* 29 : 26—39.
- Li S., Liu B. P., Budel S., Li M., Ji B., Walus L., Li W., Jirik A., Rabacchi S., Choi E. 2004. Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury. *J. Neurosci.* 24 : 10 511—10 520.
- Liu B. P., Cafferty W. B., Budel S. O., Strittmatter S. M. 2006. Extracellular regulators of axonal growth in the adult central nervous system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 361 : 1593—1610.
- Magnusson C., Libelius R., Tagerud S. 2003. Nogo (Reticulon 4) expression in innervated and denervated mouse skeletal muscle. *Mol. Cell Neurosci.* 22 : 298—307.
- Mannan A. U., Boehm J., Sauter S. M., Rauber A., Byrne P. C., Neesen J. 2006. Spastin, the most commonly mutated protein in hereditary spastic paraplegia interacts with Reticulon 1 an endoplasmic reticulum protein. *Neurogen.* 7 : 93—103.
- Mi S., Hu B., Hahm K., Luo Y., Kam Hui E. S., Yuan Q. 2007. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Med.* 13 : 1228—1233.
- Mi S., Miller R. H., Lee X., Scott M. L., Shulag-Morskaya S., Shao Z. 2005. LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. *Nat. Neurosci.* 8 : 745—751.
- Mironova Y. A., Giger R. J. 2013. Where no synapses go: gatekeepers of circuit remodeling and synaptic strength. *Trends Neurosci.* 36 : 363—373.
- Mitchell J. D., Borasio G. D. 2007. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 369 : 2031—2041.
- Montenegro G., Rebelo A. P., Connell J., Allison R., Babalini C., D'Aloia M. 2012. Mutations in the ER-shaping protein reticulon 2 cause the axon-degenerative disorder hereditary spastic paraplegia type 12. *J. Clin. Invest.* 122 : 538—544.
- Moreira E. F., Jaworski C. J., Rodriguez I. R. 1999. Cloning of a novel member of the reticulon gene family (RTN3): gene structure and chromosomal localization to 11q13. *Genomics.* 58 : 73—81.
- Murayama K. S., Kametani F., Saito S., Kume H., Akiyama H., Araki W. 2006. Reticulons RTN3 and RTN4-B/C interact with BACE1 and inhibit its ability to produce amyloid beta-protein. *Eur. J. Neurosci.* 24 : 1237—1244.
- Nepravishita R., Bellomaria A., Polizio F., Paci M., Melino S. 2010. Reticulon RTN1-C(CT) peptide: a potential nuclease and inhibitor of histone deacetylase enzymes. *Biochemistry.* 49 : 252—258.
- Noseworthy J. H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B. G. 2000. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 343 : 938—952.
- O'Neill P., Whalley K., Ferretti P. 2004. Nogo and Nogo-66 receptor in human and chick: implications for development and regeneration. *Develop. Dynamics.* 231 : 109—121.
- Orso G., Pendin D., Liu S., Toso J., Moss T. J., Faust J. E. 2009. Homotypic fusion of ER membranes requires the dynamin-like GTPase atlastin. *Nature.* 460 : 978—983.
- O'Sullivan N. C., Jahn T. R., Reid E., O'Kane C. J. 2012. Reticulon-like-1, the Drosophila orthologue of the hereditary spastic paraplegia gene reticulon 2, is required for organization of endoplasmic reticulum and of distal motor axons. *Hum. Mol. Genet.* 21 : 3356—3365.
- Papadopoulos C. M., Tsai S. Y., Cheatwood J. L., Bollnow M. R., Kolb B. E., Schwab M. E., Kartje G. L. 2006. Dendritic plasticity in the adult rat following middle cerebral artery occlusion and Nogo-a neutralization. *Cereb. Cortex.* 16 : 529—536.
- Petratos S., Ozturk E., Azari M. F., Kenny R., Lee J. Y., Magee K. A. 2012. Limiting multiple sclerosis related axonopathy by blocking Nogo receptor and CRMP-2 phosphorylation. *Brain.* 135 : 1794—1818.
- Pradat P. F., Bruneteau G., Gonzalez de Aguilar J. L., Dupuis L., Jokic N., Salachas F. 2007. Muscle Nogo-A expression is a prognostic marker in lower motor neuron syndromes. *Ann. Neurol.* 62 : 15—20.
- Qi B., Qi Y., Watari A., Yoshioka N., Inoue H., Minemoto Y. 2003. Pro-apoptotic ASY-Nogo-B protein associates with ASYIP. *J. Cell. Physiol.* 196 : 312—318.
- Reindl M., Khantane S., Ehling R., Schanda K., Lutterotti A., Brinkhoff C. 2003. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to Nogo-A patients with multiple sclerosis and acute neurological disorders. *J. Neuroimmunol.* 145 : 139—147.
- Rezaei-Zadeh K., Gate D., Town T. 2009. CNS infiltration of peripheral immune cells: D-Day for neurodegenerative disease? *J. Neuroimmune Pharmacol.* 4 : 462—475.
- Roebroek A. J., Contreras B., Pauli I. G., Van de Ven W. J. 1998. cDNA cloning, genomic organization, and expression of the human RTN2 gene, a member of a gene family encoding reticulons. *Genomics.* 51 : 98—106.
- Satoh J., Onoue H., Arima K., Yamamura T. 2005. Nogo-A and nogo receptor expression in demyelinating lesions of multiple sclerosis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 64 : 129—138.
- Schanda K., Hermann M., Stefanova N., Gredler V., Bandtlow C., Reindl M. 2011. Nogo-B is associated with cytoskeletal structures in human monocyte-derived macrophages. *BMC Res. Notes.* 4 : 6.
- Schwab M. E. 2010. Functions of Nogo proteins and their receptors in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 11 : 799—811.
- Schwartz M., London A., Shechter R. 2009. Boosting T-cell immunity as a therapeutic approach for neurodegenerative conditions: the role of innate immunity. *Neuroscience.* 158 : 1133—1142.
- Shao Z., Browning J. L., Lee X., Scott M. L., Shulga-Morskaya S., Allaire N. 2005. TAJ/TROY, an orphan TNF receptor fa-

mily member, binds Nogo-66 receptor 1 and regulates axonal regeneration. *Neuron*. 45 : 353—359.

Shi Q., Prior M., He W., Tang X., Hu X., Yan R. 2009. Reduced amyloid deposition in mice overexpressing RTN3 is adversely affected by preformed dystrophic neurites. *J. Neurosci.* 29 : 9163—9173.

Shi Q., Prior M., Zhou X., Tang X., He W., Hu X. 2013. Preventing formation of reticulon 3 immunoreactive dystrophic neuritis improves cognitive function in mice. *J. Neurosci.* 33 : 3059—3066.

Shnyrova A., Frolov V. A., Zimmerberg J. 2008. ER biogenesis: self-assembly of tubular topology by protein hairpins. *Curr. Biol.* 18 : 474—476.

Small S. A., Gandy S. 2006. Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: intracellular pathways to pathogenesis. *Neuron*. 52 : 15—31.

Tägerud S., Libelius R., Magnusson C. 2007. Muscle Nogo-A: a marker for amyotrophic lateral sclerosis of for denervation? *Annu. Neurol.* 62 : 676.

Tang W. F., Yang S. Y., Wu B. W., Jheng J. R., Chen Y. L., Shih C. H. 2007. Reticulon 3 binds the 2C protein of enterovirus 71 and is required for viral replication. *J. Biol. Chem.* 282 : 5888—5898.

VanGuilder Starkey H. D., Bixler G. V., Sonntag W. E., Freeman W. M. 2013. Expression of NgR1-antagonizing proteins decreases with aging and cognitive decline in rat hippocampus. *Cell Mol. Neurobiol.* 33 : 483—488.

Wakana Y., Koyama S., Nakajima K., Hatsuzawa K., Nagahama M., Tani K. 2005. Reticulon 3 is involved in membrane traffic-

king between the endoplasmic reticulum and Golgi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 334 : 1198—1205.

Wälchli T., Pernet V., Weinmann O., Shiu J. Y., Guzik-Kornacka A., Decrey G., Yüksel D., Schmeider H., Vogel J., Ingber D. E., Vogel V., Frei K., Schwab M. E. 2013. Nogo-A is negative regulator of CNS angiogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 110 : 1943—1952.

Wang X., Baughman K. W., Basso D. M., Strittmatter S. M. 2006. Delayed Nogo receptor therapy improves recovery from spinal cord contusion. *Annu. Neurol.* 60 : 540—549.

Wojcik S., Engel W. K., Askanas V. 2006. Increased expression of Noga-A in ALS muscle biopsies is not unique for this disease. *Acta Myol.* 25 : 116—118.

Yang Y., Liu Y., Wei P., Peng H., Winger R., Hussain R. Z. 2010. Silencing Nogo-A promotes functional recovery in demyelinating disease. *Annu. Neurol.* 67 : 498—507.

Yang Y. S., Strittmatter S. M. 2007. The reticulons: a family of proteins with diverse functions. *Genome Biol.* 8 : 234.

Yokota T., Mishra M., Akatsu H., Tani Y., Miyauchi T., Yamamoto T. 2006. Brain site-specific gene expression analysis in Alzheimer's disease patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 36 : 820—830.

Zhang D., Utsumi T., Huang H. C., Gao L., Sangwung P., Chung C. 2011. Reticulon 4B (Nogo-B) is a novel regulator of hepatic fibrosis. *Hepatology.* 53 : 1306—1315.

Zhao B., Pan B. S., Shen S. W., Sun X., Hou Z. Z., Yan R. 2013. Diabetes-induced central neuritic dystrophy and cognitive deficits are associated with formation of oligomeric reticulon-3 via oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 288 : 15 590—15 599.

Поступила 6 II 2017

FROM ALZHEIMER'S DISEASE TO CHRONICAL KIDNEY DISEASE: RETICULONS IN HUMAN DISEASES

K. N. Morozova,^{1, 2, *} E. V. Kiseleva¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, 630090, and ² Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090;

* e-mail: morozko@bionet.nsc.ru

Reticulon family is well known because of reticulon RTN4A participation in the pathogenesis of neurodegenerative diseases as an inhibitor of neuronal growth and regeneration of axons in the central nervous system. This review is devoted to the participation of reticulon proteins in human neurodegenerative diseases development (Alzheimer's disease, lateral amyotrophic syndrome, multiple, sclerosis, etc.), as well as viral replication and chronic kidney disease.

Key words: reticulons, endoplasmic reticulum, neurogenetic diseases, Alzheimer's disease, chronic kidney disease.