

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.122.8

**ХАНТИНГТИН, ГЛАВНЫЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ  
ХАНТИНГТОНА. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ  
ПРОТЕОЛИЗ****Наталья Николаевна Готманова, Анна Владимировна Бачева**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
химический факультет**Автор, ответственный за переписку:** Анна Владимировна Бачева,  
anbach@belozersky.msu.ru

**Аннотация.** Настоящий обзор посвящен рассмотрению патологических внутриклеточных механизмов, характерных для болезни Хантингтона (Гентингтона) и центральной роли белка хантингтина в этих процессах. Обсуждаются особенности утилизации агрегатов мутантного хантингтина посредством убиквитин-протеасомной системы и аутофагии, а также возможности гидролиза протеасомой полиглутамин-содержащих субстратов.

**Ключевые слова:** болезнь Хантингтона (Гентингтона), хантингтин, полиглутаминовый тракт, протеасома, аутофагия, агрегаты

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-228-234

**Финансирование.** Статья выполнена в рамках работ по теме № 121031300037-7 гос. задания.

**Для цитирования:** Готманова Н.Н., Бачева А.В. Хантингтин, главный фактор развития болезни Хантингтона. Основные функции и внутриклеточный протеолиз // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. Т. 65. № 3. S. 228–234.

## SCIENTIFIC REVIEW

**HUNTINGTIN, THE MAIN FACTOR IN HUNTINGTON'S DISEASE  
DEVELOPMENT. MAIN FUNCTIONS AND INTRACELLULAR  
PROTEOLYSIS****Nataliia N. Gotmanova, Anna V. Bacheva**

Moscow State University, Chemistry Department

**Corresponding author:** Anna V. Bacheva, anbach@belozersky.msu.ru

**Abstract.** This review is devoted to the consideration of pathological intracellular mechanisms characteristic of Huntington's disease and the central role of huntingtin protein in these processes. The features of mutant huntingtin aggregates utilization by the ubiquitin-proteasome system and autophagy, as well as the possibilities of polyglutamine-containing substrates hydrolysis by proteasome are discussed.

**Keywords:** Huntington's disease, huntingtin, polyglutamine tract, proteasome, autophagy, aggregates

**Financial support.** The work has been made within the framework of the state assignment No. 121031300037-7.

**For citation:** Gotmanova N.N., Bacheva A.V. Huntingtin, the Main Factor in Huntington's Disease development. Main Functions and Intracellular Proteolysis // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 3. S. 228–234.

## 1. Болезнь Хантингтона. Общие патологические закономерности

Болезнь Хантингтона (БХ) – наследственное неизлечимое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными нарушениями и постепенным угасанием когнитивных способностей [1]. Распространенность БХ составляет 4–10 случаев манифестации на 100 тыс. населения западноевропейского происхождения [2]. Заболевание характеризуется общими дистрофическими изменениями головного мозга и специфической дегенерацией средних шиповидных ГАВА-эргических нейронов в полосатом теле (стриатуме) [1].

Решающим генетическим фактором манифестации БХ является патологическая мутация в гене *HTT*, кодирующем хантингтин (Htt), повсеместно экспрессируемый белок с массой 348 кДа, состоящий из единой полипептидной цепи длиной 3144 а.о. [3]. Htt содержит полиглутаминовый (полиQ-)тракт, кодируемый непрерывными CAG-повторами в первом экзоне *HTT*. Аллели дикого типа содержат до 35 таких повторов, тогда как при мутации их насчитывается 36 или более [4]. Патологическое удлинение полиQ-тракта хантингтина приводит к образованию ядерных и цитоплазматических агрегатов белка, что в настоящее время рассматривается как основной механизм нейротоксичности в рамках БХ.

## 2. Хантингтин

### 2.1. Биологические функции хантингтина

Хотя многие биологические функции Htt еще находятся на стадии активного изучения, на сегодняшний день охарактеризовано значительное

число клеточных путей и механизмов с его участием (таблица). Спектр функциональных групп, к которым принадлежат белковые партнеры Htt, их многочисленность (на сегодняшний день идентифицировано свыше 350 белок-белковых взаимодействий с участием Htt), а также большие размеры, особенности структуры и стабильность белка поддерживают действующую гипотезу о его фундаментальной биологической роли молекулярного каркаса при организации сложных многокомпонентных комплексов и координировании целого ряда важнейших внутриклеточных механизмов.

### 2.2. Механизмы нейротоксичности в рамках патогенеза БХ

По общепринятой версии, универсальный молекулярный механизм БХ имеет конформационно-зависимый характер. Превышение определенного числа (более 35) остатков глутамина в составе полиQ-тракта Htt приводит к постепенному конформационному преобразованию  $\alpha$ -спиральных и неструктурированных участков белка в  $\beta$ -листы, которые с помощью водородных связей формируют протяженные антипараллельные структуры по механизму «застегивания молнии» и представляют собой структурную основу образующихся белковых агрегатов [12].

N-концевые протеолитические фрагменты mHtt образуют наибольшее число полиглутаминсодержащих агрегатов в культурах клеток и приводят к самым ранним и тяжелым поведенческим нарушениям у трансгенных мышей *in vivo* [13, 14]. N-концевой фрагмент mHtt может возникать в клетках также в результате aberrантного сплайсинга [1]. Более

Биологические функции хантингтина

Функция	Описание	Ссылки
Регулятор транскрипции	Взаимодействует со множеством транскрипционных факторов (CREB, NeuroD, NF- $\kappa$ B, p53). Непосредственно взаимодействует с рядом активаторов и репрессоров транскрипции, контролируя широкий спектр клеточных ответов (например, активацию транскрипции гена нейротрофического фактора BDNF)	[5–7]
Участие в процессах внутриклеточного транспорта	Контролирует транспорт ряда органелл в нейронах в anterogradном и retrogradном направлениях. Способен осуществлять переключение транспорта везикул с микротрубочек на актиновые филаменты. Может увеличивать скорость перемещения везикул вдоль микротрубочек. Координирует процессы деления клетки и цитолизогенеза	[3, 8, 9]
Участие в аутофагии	Регулирует индукцию аутофагии, загрузку аутофагосом и их retrogradный транспорт вдоль аксонов	[3, 10, 11]

крупные фрагменты и полноразмерный белок также вовлечены в патогенез заболевания у пациентов [15, 16].

Молекулярный каскад нейродегенерации при БХ инициируется после транслокации N-концевого фрагмента mHtt (а.о. 1–586) в ядро нейрона [17]. В этом фрагменте присутствует сигнал ядерной локализации (а.о. 174–207 [18]). В ядрах пораженных нейронов обнаруживаются сферические амилоидоподобные отложения, содержащие протяженные полиглутаминовые цепи и убиквитин. На трансгенных животных (мышьях R6/2 или R6/5 с экспрессией экзона 1 mHtt, содержащего 115–156 остатков глутамина) показано, что развитию нейродегенерации предшествует образование внутриядерных включений [19]. В составе агрегатов были обнаружены фрагменты экзона 1 mHtt, содержащие около 50 остатков глутамина [20]. Связь ядерной локализации мутантных полиQ-фрагментов с дегенерацией и гибелью нейронов была подтверждена в ряде экспериментов. Так, инактивация сигнала ядерной локализации в составе рекомбинантных мутантных полиQ-белков, экспрессируемых в первичных культурах нейронов *in vivo*, либо, напротив, искусственное добавление сигнала ядерного экспорта в равной степени значительно снижали полиQ-опосредованную нейротоксичность [21].

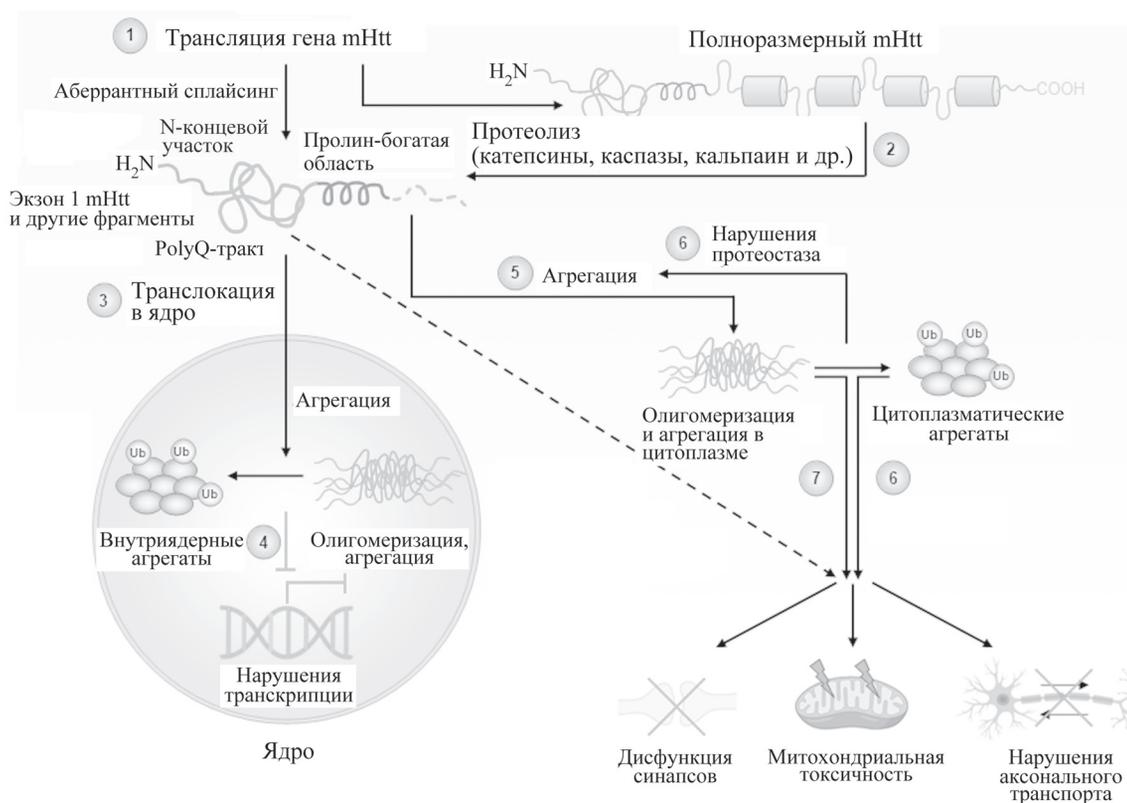
Поскольку протеолиз mHtt с образованием токсичных N-концевых продуктов происходит преимущественно при участии цитоплазматических протеаз, некоторые из этих фрагментов агрегируют еще до транслокации в ядро. Это приводит к формированию цитоплазматических агрегатов, которые, по всей вероятности, обладают меньшей нейротоксичностью по сравнению с ядерными. Во-первых, в цитоплазме возможна реализация более широкого спектра механизмов защиты клетки от протеотоксического стресса [22]. Во-вторых, накопление полиQ-агрегатов в ядре приводит к нарушению регуляции транскрипции генов, ответственных за поддержание протеостаза, продукцию нейротрофических факторов и т.д. [2].

При анализе БХ-ассоциированных механизмов нейротоксичности дифференцируют «ранние» (наиболее патогенные [23]) полиQ-содержащие растворимые олигомеры и конечные продукты агрегации – крупные нерастворимые тельца включения. Причинно-следственная связь между количеством последних и степенью дегенерации нейронов остается неочевидной,

что отмечалось у трансгенных мышьях с экспрессией mHtt [19] и в некоторых клеточных моделях БХ [24, 25]. Более того, формирование крупных телец включения может способствовать нейтрализации патогенных N-концевых фрагментов при истощении ресурсов системы протеостаза клетки [26]. Описано множество токсических эффектов, опосредованных mHtt, включая ингибирование убиквитин-протеасомной системы и аутофагии, митохондриальные аномалии и связанные с ними метаболические нарушения, нарушения эндоцитоза и внутриклеточного транспорта, дефицит синаптической активности, нарушение передачи сигналов  $Ca^{2+}$  и т.д. (рисунок) [21].

### 2.3. Роль убиквитин-протеасомной системы в поддержании протеостаза нормального и мутантного Htt

Присутствие убиквитина в составе полиQ-агрегатов как в посмертных образцах мозга, так и в модельных организмах *in vivo* [27, 28], сигнализирует об участии убиквитин-протеасомной системы в деградации mHtt. Компоненты протеасомного комплекса (протеолитическое ядро 20S и регуляторная субъединица 19S) наряду с другими участниками системы протеостаза также обнаруживаются в составе цитоплазматических и внутриядерных агрегатов [29]. На моделях БХ и подобных патологий показано, что введение ингибиторов протеасомы усиливает агрегацию мутантных полиQ-фрагментов в нейронах [30]. В свою очередь, ингибирование убиквитинирования подавляет образование нерастворимых телец включения mHtt и одновременно приводит к апоптозу нейронов [31]. И напротив, активация протеасомы сульфорафаном способствует элиминации mHtt в клетках НЕК293, временно трансфицированных плазмидой, кодирующей N-концевой фрагмент mHtt (1-470) с Q94 [32]. В то же время сверхэкспрессия субъединицы 19S-регулятора Rpn6 активизирует сборку 26S-протеасом и снижает интенсивность агрегации полиQ-фрагментов в модели БХ *C. elegans* [33]. Повышенный уровень другой субъединицы, Rpn11, корректирует возрастное снижение активности протеасом 26S, сдерживает агрегацию полиQ-фрагментов и нейродегенерацию в модели БХ *D. melanogaster* [34]. Редуцирование mHtt-опосредованной нейродегенерации в культурах нейронов стриатума также наблюдалось при повышенной экспрессии 11S-активатора протеасомы [35].



Патологические клеточные механизмы при БХ: 1 – трансляция гена мутантного хантингтина приводит к образованию полноразмерного mHtt или экзона 1 белка (результат аберрантного сплайсинга); 2 – полноразмерный mHtt подвергается протеолизу в цитоплазме; 3 – фрагменты белка проникают в ядро; 4 – фрагменты белка накапливаются и агрегируют в ядре, что приводит к образованию белковых включений и нарушениям регуляции транскрипции; 5 – фрагменты mHtt агрегируют; 6 – фрагменты mHtt накапливаются в цитоплазме в силу нарушений протеостаза; 7 – аберрантные формы mHtt приводят к глобальным клеточным нарушениям, включая синаптическую дисфункцию, митохондриальную токсичность и ухудшение аксонального транспорта (Ub – убиквитин). Адаптировано из [1]

Н-концевое убиквитинирование mHtt, а также тип/растворимость полиQ-агрегатов играют существенную роль в протеостазе mHtt *in vivo*. Искусственно синтезированные агрегаты mHtt не влияют на активность 26S-протеасомы *in vitro* [36], однако экстрагированные из образцов мозга мыши или человека растворимые убиквитинированные олигомеры mHtt ингибируют активность 26S-протеасомы в тех же условиях [37]. Тем не менее, *de novo* формирующиеся агрегаты mHtt в культуре клеток изначально лишены убиквитина, а степень убиквитинирования растворимого mHtt сравнительно невысока [38].

В работе [39] идентифицированы два остатка лизина (6 и 9) в экзоне 1 mHtt, которые специфически моноубиквитинированы в головном мозге mHtt-трансгенных крыс. Экспрессия экзона 1 mHtt с заменой этих остатков лизина на аланин замедляет скорость появления агрегатов и уменьшает их размер, но в то же время значительно увеличивает число мелких олигомеров. Экспрессия «безлизиновой» фор-

мы mHtt также связана с повышенным уровнем смертности трансгенных животных и гибелью клеток в культуре нейронов. Полученные данные свидетельствуют о новой роли моноубиквитинирования по сайтам K6 и K9 – ослаблении патогенного эффекта mHtt. Рассмотренные данные позволяют сделать следующие выводы:

- 1) убиквитин-протеасомная система непосредственно участвует в деградации mHtt;
- 2) активность протеасомы снижается при аккумуляции mHtt,
- 3) активация протеасомы сдерживает агрегацию фрагментов mHtt и процессы нейродегенерации.

#### 2.4. Полиглутамин-содержащие фрагменты в качестве субстратов убиквитин-протеасомной системы

Сведения об эффективности гидролиза полиQ-фрагментов протеасомой, а также о влиянии этих фрагментов на активность убиквитин-протеасомной системы достаточно противоречивы.

Согласно некоторым данным, эффективность деградации полиQ-агрегатов по убиквитин-протеасомному механизму сравнительно невысока. Так, в клетках НЕК293 с временной трансфекцией полиQ-фрагментов наблюдается снижение активности протеасомы [40]. В работе [41] был зафиксирован FRET-перенос энергии между  $\beta 1$ -субъединицей иммунопротеасомы, меченной CFP, и N-концевыми фрагментами Htt-Q78-YFP, Htt-Q23-YFP и Ub-Q82-YFP, что указывает на стабильное связывание протеасомы с этими полиQ-субстратами. Вместе с тем прямое нацеливание полиQ-субстратов (Ub-Q16-FLAG или Ub-Q78-FLAG) на протеасомную деградацию приводит к их неполному протеолизу как *in vitro*, так и *in vivo*. В условиях временной сверхэкспрессии в клетках COS1 полиQ-субстраты с 25 или 103 остатками глутамина деградируются протеасомой, если они растворимы и содержат N-концевой сигнал деградации [42], при этом скорость протеолиза обратно пропорциональна длине полиQ-участка. Однако в ходе исследования не проверялось, подверглись ли данные субстраты исчерпывающей деградации. Возможно, протяженные полиQ-фрагменты образуют энергетически стабильную структуру, что предотвращает их попадание в протеолитическую камеру 20S-субъединицы [41].

Наличие у протеасомы трех типов субстратной специфичности (каспазоподобной, трипсиноподобной и химотрипсиноподобной) свидетельствует о ее способности гидролизовать пептидную связь после остатков кислых, основных и гидрофобных аминокислот соответственно, но глутамин не относится ни к одному из этих типов [43]. Очищенная эукариотическая 20S/26S-протеасома либо отщепляет лишь фланкирующие остатки синтетических пептидных Q<sub>10</sub>-субстратов, либо осуществляет гидролиз после первого остатка глутамина, но скорость протеолиза значительно увеличивается в присутствии 11S-регулятора [44, 45]. Авторы полагают, что полиQ-фрагменты, образующиеся в результате частичной деградации, не способны полностью диффундировать из протеолитического канала 20S-протеасомы и таким образом блокируют фермент, а 11S-регулятор, вероятно, ускоряет высвобождение продуктов протеолиза, обеспечивая возможность работы протеасомы. По результатам других исследований, значительного дефицита активности убиквитин-протеасомной системы при деградации полиQ-субстратов в мышинных моделях R6/2, клетках PC12, НЕК293 и HeLa не наблюдалось [46–48]. Ингибирование протеасомы в клетках Neuro-2a при экспрессии экзона 1 mHtt или в

трансгенной мышинной модели увеличивало скорость агрегации N-концевых фрагментов с 60 остатками глутамина. Однако при увеличении длины полиQ-тракта до 150 остатков влияние на агрегацию оказалось незначительным. При этом протеасомной деградации подвергались как нормальный Htt, так и мутантный экзон 1, а скорость деградации снижалась с ростом протяженности полиQ-участка [49], что соответствует результатам работы [42]. Поскольку не удалось получить доказательства непосредственного блокирования полиQ-агрегатами активности 26S-протеасомы [36, 37], то полагают, что mHtt может косвенно провоцировать дисфункцию убиквитин-протеасомной системы, влияя либо на активность, либо на внутриклеточную локализацию/концентрацию модуляторов протеасомы. Дальнейшие эксперименты с участием отдельных нейронов и мышинных моделей позволили установить, что за первоначальным нарушением функций убиквитин-протеасомной системы следует их восстановление, совпадающее с формированием телец включения, а это предполагает некий адаптивный механизм [50, 51]. В противоположность данным работы [46] другие авторы показали, что протеасома способна эффективно и полностью гидролизовать протяженные полиглутаминовые субстраты [52] и динамически рекрутироваться к нерастворимым полиQ-агрегатам, которые не влияют на ее активность [48]. С применением подхода *single-cell* было показано, что среднее время жизни идентичных полиQ-пептидов сильно варьирует в популяции нейронов первичной культуры [50]. Таким образом, индивидуальные особенности протеостаза в нейронах различных типов также влияют на стабильность полиQ-фрагментов.

### 2.5. Htt/mHtt как субстраты аутофагосомно-лизосомной системы

В условиях снижения эффективности работы убиквитин-протеасомной системы под воздействием патогенных агрегатов mHtt оптимальным компенсаторным механизмом может стать запуск аутофагосомно-лизосомного пути. Так, макроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия сверхрегулированы у пациентов с БХ [53], но по мере прогрессирования заболевания постепенно утрачивают свою активность. При этом аутофагия является, вероятно, единственным механизмом, участвующим в деградации крупных внутриклеточных структур [54]. Получены многочисленные свидетельства колокализации агрегатов mHtt с компонентами аутофагосомной системы, такими как MAP1LC3B (LC3), p62 [55]

и др., а также непосредственного присутствия mHtt внутри аутофагосом [56].

Нормальный Htt играет существенную роль в организации структуры аутофагосом, их транспортировке и корректном распознавании субстратов [57]. Потеря или изменение этих функций в результате мутации ведет к нарушениям функционирования аутофагосомно-лизосомной системы и, следовательно, к ухудшению деструкции агрегатов самого mHtt. Нарушение аутофагосомного транспорта при подавлении экспрессии Htt также приводит к накоплению аутофагосом с неутилизованным грузом [10]. Поскольку подобные эффекты наблюдаются и в присутствии mHtt, можно предположить, что в норме Htt способен регулировать собственную деградацию [57]. В мозге пациентов с БХ зафиксировано повышенное число аутофагосомоподобных структур, лишенных субстрата, что может быть связано с mHtt-ассоциированным нарушением распознавания груза [58].

Возможно, агрегаты mHtt стимулируют аутофагию путем секвестрации mTOR [59], выполняя защитную функцию. Сверхэкспрессия генов, вовлеченных в регуляцию аутофагосомно-лизосомного пути, а также введение активаторов аутофагии, стимулируют утилизацию агрегатов mHtt, нивелируют протеотоксичность и коррек-

тируют поведенческие нарушения в мышинных моделях, в то время как ингибирование аутофагии приводит к увеличению числа агрегатов [60, 61]. Ингибирование mTOR рапамицином, запускающее процесс аутофагии, способствует снижению токсичности mHtt в клеточных и мышинных моделях, а также в *D. melanogaster* [62–64]. Аналогичным образом небольшие молекулы (генистеин, трегалоза, натрия вальпроат, кальпастан и др.), активирующие аутофагию, способствуют подавлению агрегации и снижению токсичности mHtt в дрожжевых и эукариотических системах, *D. melanogaster* и моделях млекопитающих [65]. Важно подчеркнуть, что стимуляция аутофагии приводит к довольно быстрой утилизации как растворимых, так и агрегированных форм mHtt.

Таким образом, несмотря на некоторые противоречия в данных, касающихся функционирования убиквитин-протеасомной системы при БХ, можно заключить, что активный протеолиз мутантного хантингина приводит к улучшению состояния нейронов и уменьшению нейродегенерации. Активация деградации хантингина возможна как с помощью улучшения работы протеасомы, так и путем усиления аутофагии под действием различных низкомолекулярных веществ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bates G.P. et al. // Nat. Rev Dis. Primers. 2015. Vol. 1. N 1. P. 15005.
2. Jimenez-Sanchez M. et al. // Cold Spring Harb Perspect Med. 2017. Vol. 7, N 7. P. a024240.
3. Saudou F., Humbert S. // Neuron. 2016. Vol. 89. N 5. P. 910.
4. Reiner A., Dragatsis I., Dietrich P. // International Review of Neurobiology. Elsevier, 2011. Vol. 98. P. 325.
5. Steffan J.S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000. Vol. 97. N 12. P. 6763.
6. Marcora E., Gowan K., Lee J.E. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003. Vol. 100. N 16. P. 9578.
7. Zuccato C. et al. // Nat Genet. 2003. Vol. 35. N 1. P. 76.
8. Pal A. et al. // The Journal of Cell Biology. 2006. Vol. 172. N 4. P. 605.
9. Zala D. et al. // Cell. 2013. Vol. 152. N 3. P. 479.
10. Wong Y.C., Holzbaur E.L.F. // J. Neurosci. 2014. Vol. 34. N 4. P. 1293.
11. Ochaba J. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2014. Vol. 111. N 47. P. 16889.
12. Mier P., Andrade-Navarro M.A. // Genome Biology and Evolution / ed. Eyre-Walker A. 2021. P. evab246.
13. Cooper J. // Human Molecular Genetics. 1998. Vol. 7. N 5. P. 783.
14. Hackam A.S. et al. // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B / ed. Perutz M.F., Harper P.S., Ferguson-Smith M.A. 1999. Vol. 354. N 1386. P. 1047.
15. Mende-Mueller L.M. et al. // J. Neurosci. 2001. Vol. 21. N 6. P. 1830.
16. Toneff T. et al. // Journal of Neurochemistry. 2002. Vol. 82. N 1. P. 84.
17. Graham R.K. et al. // Cell. 2006. Vol. 125. N 6. P. 1179.
18. Desmond C.R. et al. // Journal of Biological Chemistry. 2012. Vol. 287. N 47. P. 39626.
19. Davies S.W. et al. // Cell. 1997. Vol. 90. N 3. P. 537.
20. Scherzinger E. et al. // Cell. 1997. Vol. 90. N 3. P. 549.
21. Illarioshkin S.N. et al. // Biochemistry Moscow. 2018. Vol. 83. N 9. P. 1030.
22. Santiago A.M., Gonçalves D.L., Morano K.A. // Experimental Cell Research. 2020. Vol. 395. N 2. P. 112240.
23. Cabanas M. et al. // JHD. 2020. Vol. 9. N 1. P. 33.
24. Saudou F. et al. // Cell. 1998. Vol. 95. N 1. P. 55.
25. Kim M. et al. // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. N 3. P. 964.
26. Rubinsztein D.C., Wyttenbach A., Rankin J. // J. Med. Genet. 1999. Vol. 36. N 4. P. 265.
27. Paine S. et al. // Neuroscience Letters. 2009. Vol. 460. N 3. P. 205.

28. Orth M. et al. // *Journal of Neurochemistry*. 2003. Vol. 87. N 1. P. 1.
29. Riguet N. et al. // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12. N 1. P. 6579.
30. Wyttenbach A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. Vol. 97. N 6. P. 2898.
31. Cummings C.J. et al. // *Neuron*. 1999. Vol. 24. N 4. P. 879.
32. Liu Y. et al. // *J. Neurochem*. 2014. Vol. 129. N 3. P. 539.
33. Vilchez D. et al. // *Nature*. 2012. Vol. 489. N 7415. P. 263.
34. Tonoki A. et al. // *Molecular and Cellular Biology*. 2009. Vol. 29. N 4. P. 1095.
35. Seo H. et al. // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2. N 2. P. e238.
36. Bennett E.J. et al. // *Molecular Cell*. 2005. Vol. 17. N 3. P. 351.
37. Diaz-Hernandez M. et al. // *J. Neurochem*. 2006. Vol. 98. N 5. P. 1585.
38. Hipp M.S. et al. // *J. Cell Biology*. 2012. Vol. 196. N 5. P. 573.
39. Hakim-Eshed V. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. Vol. 117. N 31. P. 18661.
40. Bence N.F., Sampat R.M., Kopito R.R. // *Science*. 2001. Vol. 292. N 5521. P. 1552.
41. Holmberg C.I. et al. // *EMBO J*. 2004. Vol. 23. N 21. P. 4307.
42. Michalik A., Van Broeckhoven C. // *Neurobiology of Disease*. 2004. Vol. 16. N 1. P. 202.
43. Huber E.M. et al. // *Cell*. 2012. Vol. 148. N 4. P. 727.
44. Venkatraman P. et al. // *Molecular Cell*. 2004. Vol. 14. N 1. P. 95.
45. Kriachkov V.A. et al. // *IJMS*. 2023. Vol. 24. N 17. P. 13275.
46. Bett J.S. et al. // *PLoS ONE* / ed. Mueller U. 2009. Vol. 4. N 4. P. e5128.
47. Maynard C.J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. Vol. 106. N 33. P. 13986.
48. Schipper-Krom S. et al. // *FEBS Letters*. 2014. Vol. 588. N 1. P. 151–159.
49. Jana N.R. // *Human Molecular Genetics*. 2001. Vol. 10. N 10. P. 1049.
50. Mitra S., Tsvetkov A.S., Finkbeiner S. // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. Vol. 284. N 7. P. 4398.
51. Ortega Z. et al. // *J. Neurosci*. 2010. Vol. 30. N 10. P. 3675.
52. Juenemann K. et al. // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288. N 38. P. 27068.
53. Magalhães J.D. et al. // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9. N 11. P. 1625.
54. Glick D., Barth S., Macleod K.F. // *J. Pathol*. 2010. Vol. 221. N 1. P. 3.
55. Bjørkøy G. et al. // *J. Cell Biology*. 2005. Vol. 171. N 4. P. 603.
56. Tung Y.-T. et al. // *Cell Mol. Neurobiol*. 2010. Vol. 30. N 5. P. 795.
57. Martin D.D.O. et al. // *Trends in Neurosciences*. 2015. Vol. 38. N 1. P. 26.
58. Yang J., Chen X., Xu H. // *Autophagy*. 2021. Vol. 17. N 10. P. 3256.
59. Wanker E.E. et al. // *J. Neurochem*. 2019. Vol. 151. N 4. P. 507.
60. Walter C. et al. // *Neuropharmacology*. 2016. Vol. 108. P. 24.
61. Singer E. et al. // *Neuropharmacology*. 2020. Vol. 162. P. 107812.
62. Ravikumar B. et al. // *Nat Genet*. 2004. Vol. 36. N 6. P. 585.
63. Ravikumar B. // *Human Molecular Genetics*. 2002. Vol. 11. N 9. P. 1107.
64. Sarkar S. et al. // *Cell Death Differ*. 2009. Vol. 16. N 1. P. 46.
65. Sarkar S. et al. // *Nat Chem Biol*. 2007. Vol. 3. N 6. P. 331.

### Информация об авторах

Наталья Николаевна Готманова – инженер 1-й категории кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, got.nataliia@gmail.com;

Анна Владимировна Бачева – доцент кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук, anbach@belozersky.msu.ru.

### Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 30.10.2023;  
одобрена после рецензирования 12.11.2023;  
принята к публикации 14. 11.2023