

## Н. П. Канунникова

*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь*

### ИЗМЕНЕНИЯ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО БАЛАНСА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**Аннотация.** Болезнь Паркинсона (БП) является одной из наиболее распространенных нейродегенеративных патологий. Она характеризуется селективной гибелью ДА-нейронов в черной субстанции среднего мозга, обусловленной образованием избытка свободных радикалов и развитием окислительного стресса.

Попытки применения антиоксидантов как средств патогенетической терапии БП оказались безуспешными. Современные представления о развитии нейродегенеративных изменений при БП свидетельствуют о том, что важную роль в механизмах метаболических изменений, приводящих к гибели нейронов, играет не только усиление образования свободнорадикальных продуктов, но и недостаточная активность систем антиоксидантной защиты в ткани мозга. Важнейшими системами, участвующими в поддержании окислительно-восстановительного баланса в головном мозге, являются системы поддержания тиол-дисульфидного баланса, в частности система глутатиона (GSH/GSSG), а также тиоредоксин, глутаредоксины, пероксиредоксин. В обзоре представлены данные, свидетельствующие о выраженных изменениях редокс-потенциала системы глутатиона, тиол-дисульфидного баланса, S-глутатионирования белков в ткани мозга в экспериментальных моделях БП, а также в посмертных образцах ткани мозга пациентов с БП. Выяснение механизмов поддержания редокс-баланса в ткани мозга в условиях окислительного стресса при БП может послужить обоснованием для развития нового направления в нейропротекции и поиска новых средств патогенетической терапии БП.

**Ключевые слова:** нейродегенерация, болезнь Паркинсона, головной мозг, система глутатиона, тиол/дисульфид оксидоредуктазы

**Для цитирования:** Канунникова, Н. П. Изменения тиол-дисульфидного баланса при болезни Паркинсона / Н. П. Канунникова // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 108–118.

## N. P. Kanunnikova

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Grodno, Republic of Belarus*

### CHANGES OF THIOL-DISULFIDE BALANCE IN PARKINSON'S DISEASE

**Abstract.** Parkinson's disease (BP) is one of the most common neurodegenerative pathologies. It is characterized by a selective death of DA neurons in the black substance of the midbrain, resulting from the formation of an excess of free radicals and the development of oxidative stress.

Attempts to use antioxidants as a means of pathogenetic therapy of BP have been unsuccessful. Modern concepts of the understanding of the role of oxidative stress in the development of Parkinson's disease (PD), as well as other neurodegenerative diseases suggest that an important role in the mechanisms of metabolic changes leading to the death of nervous tissue is played not only by the enhancement of formation of free radical products but also by the weakening of antioxidant defense systems in brain tissue. The most important components of the thiol/disulphide buffer systems involved in maintaining the redox balance in the brain are pairs of oxidized and reduced glutathione (GSH/GSSG), as well as thiol/disulfide oxidoreductases. Controlling the intensity of formation of free radical products from cellular antioxidant redox enzymes, primarily glutathione and thioredoxin-dependent enzyme systems, is extremely important not only to prevent brain tissue damage due to oxidative stress, but also to maintain the redox balance. The review presents the data showing pronounced changes in the redox potential of the glutathione system, thiol-disulphide balance, S-glutathionylation of in brain tissue proteins in experimental PD models, and in postmortem brain tissue samples of patients with PD. The elucidation of the mechanisms of maintaining the redox balance in brain tissue under oxidative stress in PD can serve as a justification for a new direction in neuroprotection and a search for new agents for pathogenetic therapy of PD.

**Keywords:** neurodegeneration, Parkinson disease, brain, glutathione system, thiol/disulfide oxidoreductases

**For citation:** Kanunnikova N. P. Changes of thiol-disulfide balance in Parkinson's disease. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 108–118 (in Russian).

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) является одной из наиболее распространенных нейродегенеративных патологий. Она характеризуется селективной гибелью ДА-нейронов в черной субстанции среднего мозга, обусловленной образованием избытка свободных радикалов и развитием окислительного стресса [1, 2]. В то время как роль свободнорадикальных продуктов и окислительного стресса в различных нейродегенеративных заболеваниях человека хорошо изучена, исследование ключевых редокс-регулирующих систем в процессах нейродегенерации выходит на первый план только в последние годы [3–7]. Интерес к исследованиям в этом направлении в значительной степени возник в связи с тем, что попытки применения различных антиоксидантов с целью коррекции нейродегенеративных нарушений в нервной ткани оказались довольно успешными в экспериментальных моделях, но неэффективными при проведении антиоксидантной терапии в условиях клиники. Были высказаны предположения о важной роли нарушений редокс-баланса в развитии нейродегенерации. Важнейшими компонентами тиол-дисульфидных буферных систем, играющих ключевую роль в поддержании редокс-баланса, играют система глутатиона (GSH/GSSG), а также тиоредоксин (Trx), глутаредоксины (Grx) и пероксиредоксин (Prx) [3, 6, 7]. Исходя из этого, изучение изменений антиоксидантной защиты и тиол-дисульфидного баланса при БП и других видах нейродегенеративных нарушений приобретает все большую актуальность.

**Система глутатиона и болезнь Паркинсона.** Важную роль в развитии окислительного стресса в БП играют сдвиги редокс-баланса, обусловленные снижением восстановительного потенциала системы глутатиона [1, 2]. Доказательством этому, например, является уменьшение содержания GSH в посмертных образцах ткани мозга пациентов с БП по сравнению с тканью мозга пациентов без неврологической симптоматики [7]. Повышение экспрессии глутатионпероксидазы 1 (GPx1) оказывает выраженное защитное действие в отношении повреждений нейронов в экспериментальной модели БП, вызванной добавлением 6-ОН-дофамина (6-ОН-ДА) в клеточной культуре SH-SY5Y, а также при введении 6-ОН-ДА мышам [8].

Активация систем антиоксидантной защиты, которая сопровождается повышением уровня GSH, защищает ДА-нейроны от гибели [9]. Выявлены нарушения системы редокс-потенциала системы глутатиона в экспериментальной модели БП на крысах при введении ротенона [10].

Недавно установлено, что истощение GSH в модели дофаминергической  $\alpha$ -синуклеин сверхэкспрессии ведет к потере обонятельной функции с возрастом, а также к значительной нейродегенерации гломерулярных ДА-ергических нейронов [11]. Это сопровождается повышением уровня  $\alpha$ -синуклеина в не-ДА-клетках в гранулярном клеточном слое.

Обнаружены мутации GSH-зависимых ферментов, которые коррелируют с БП. Например, GST-P1 является изоформой глутатионтрансферазы (GST), которая принимает участие в регуляции многих клеточных процессов, включая клиренс ксенобиотиков и апоптоз [12, 13], и мутация этого фермента коррелирует с повышением риска развития БП [14]. Лимфоциты пациентов с генотипом Ile/Val или Val/Val в положении 105 имели значительно более низкую активность GST по сравнению с таковой у лиц с нормальным генотипом Ile/Ile [15]. По-видимому, GST-P1 играет важную роль не только в обеспечении выживания ДА-нейронов, но и в удалении электрофильных окислительных метаболитов ДА (типа дофахинона), защищая нейрональные белки от необратимых реакций с аддуктами реакций Михаэлиса.

На ДА-нейронах черного вещества крыс Garrido с соавт. [16] показали, что нокдаун синтеза GSH с помощью вирусного based RNAi против GCS или же сверхактивация синтеза GSH повышают гибель нейронов. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень GSH очень точно регулируется в здоровых нейронах, потому что и понижение, и значительное повышение его влияют на способность клетки к выживанию. Sabens с соавт. [17] показали, что снижение GSH при действии BSO (ингибитор GCS) значительно повышает чувствительность ДА-клеток SH-SY5Y к L-DOPA-индуцированному апоптозу.

При семейных формах БП отмечаются мутации некоторых специфических генов, регулирующих синтез белков, содержащих цистеиновые остатки, чувствительные к окислению. Так, в число редокс-чувствительных белков, характерных для семейных форм БП, входят паркин, DJ-1 и  $\alpha$ -синуклеин. Последний был первым белком, нарушения экспрессии которого были выявлены при семейных формах БП. Агрегирование этого белка участвует в образовании телец Леви и, соответственно, в гибели нейронов [18]. GSSG ускоряет это агрегирование [19], тогда как

в присутствии препаратов, способствующих повышению уровня GSH, гибель нейронов при действии на дрозophil  $\alpha$ -синуклеина снижается [9].

DJ-1 является важным клеточным редокс-сенсором, и мутации DJ-1 характерны для аутосомно-рецессивной формы БП [20]. Снижение функциональной активности DJ-1 белка вследствие окисления цистеина может привести к таким же эффектам. Нокдаун Grx1, первого фермента, ответственного за глутатионилирование, приводит к снижению содержания белка DJ-1 без изменения уровня mRNA [21]. Это свидетельствует о том, что участие антиапоптотической активности DJ-1 путем S-глутатионилирования цистеинов, чувствительных к окислению, может быть критическим фактором развития БП при действии DJ-1.

Паркин – это E3 лигаза, и, подобно DJ-1, мутации этого белка обнаружены при аутосомально-рецессивных формах БП. Паркин имеет цистеиновые остатки, чувствительные к окислительной модификации с соответствующим угнетением лигазной активности [22]. Дрозофилы с дефектом образования паркина проявляют повышенную склонность к нейродегенерации. Это указывает на то, что окислительные модификации влияют на белки, характерные для семейной формы БП.

**Глутатионилирование белков при нейродегенерации.** Маркерами окислительного стресса, которые наиболее часто обнаруживаются в посмертных экстрактах тканей пациентов с БП, являются белковые карбонилы, аддукты липоперекисления, продукты окисления ДНК [23]. Однако до сих пор не совсем ясно, являются ли эти изменения причиной или следствием нарушения функций белков и клеточных процессов. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств в пользу того, что ковалентные модификации цистеиновых остатков могут более эффективно влиять на повреждения тканей при окислительном стрессе при нейродегенеративных патологиях человека, чем реакции, связанные со свободными радикалами [3, 4, 24–26]. Реакции глутатионилирования/деглутатионилирования регулируются за счет экспрессии и активности глутаредоксина (Grx) и доступности субстрата GSH, который необходим для химического восстановления Grx.

В экспериментальной модели БП выраженное глутатионилирование белка изоцитратдегидрогеназы в мозге мышей при введении 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP) приводит к инактивации фермента [27]. Выключение экспрессии изоцитрат-ДГ под действием siRNA повышает чувствительность к апоптотическим стимулам [28]. Инактивация изоцитрат-ДГ усиливает апоптоз, индуцируемый введением (–)-эпигаллокатехин-3-галлата в клетках HeLa [29]. Очевидно, что важную роль в регуляции выживания клеток играет ферментативная активность изоцитрат-ДГ, а в развитии БП – окислительная дезактивация изоцитрат-ДГ. Однако в посмертных пробах ткани мозга пациентов с БП пока не обнаружено изменений глутатионилирования белков.

Ключевые пути, которые изменяются в зависимости от редокс-статуса и приводят к смерти, – это системы передающей сигнал апоптоза киназы (apoptosis signalling kinase) 1 (ASK1)/JNK и ASK1/p38MAPкиназы [30, 31]. Дисфункция митохондрий является одной из важнейших причин гибели клеток, так как она является источником повышения тиол-окисленных соединений активного кислорода и участвует в передаче апоптотических сигналов. Хотя в большинстве работ основное внимание уделяли митохондриям как источнику окислителей, которые участвуют в цитотоксичности, митохондрии также играют важную роль в удалении пероксида водорода, который генерируется редокс-циклированием таких соединений, как паракват [32, 33]. Никотинамид нуклеотид трансгидрогеназа работает на накопление митохондриального протонного градиента с образованием NADPH из NADH и NADP<sup>+</sup>, создавая таким образом связь между энергетикой и удалением пероксида водорода через системы Trx2/TrxR и Prx [34].

**Глутаредоксины.** Реакции глутатионилирования/деглутатионилирования регулируются за счет экспрессии и активности Grx и доступности субстрата GSH, который необходим для химического восстановления глутаредоксина (Grx). Глутаредоксины (Grxs) катализируют высвобождение GSH из смешанных дисульфидов белков и глутатиона (protein-SSG) [35]. Grx находится у человека по крайней мере в трех формах, однако в большинство работ уделяется внимание форме Grx1, находящейся в цитоплазме, и форме Grx2, находящейся в ядре и митохондриях. Даунрегуляция Grx предупреждает восстановление активности митохондриального комплекса I в стриатуме в экспериментальной модели БП после введения MPTP [36]. Подчеркивается критическая роль Grx для восстановления функции митохондрий в ткани мозга. В работе [37] изучен

механизм токсичности  $\beta$ -N-оксалил аминокислоты-L-аланина (BOAA). В то время как мышцы-самцы были чувствительны к потере активности митохондриального комплекса I и уменьшению уровня GSH, у овариэктомированных мышей-самок потеря нейронов вследствие нарушения функций митохондрий была незначительной. Экспрессия Grx, очень важная для поддержания активности комплекса I, регулируется эстрогенами; добавление эстрогена к клеткам SH-SY5Y повышает активность Grx1 и предохраняет от потери BOAA-обусловленного митохондриального мембранного потенциала (MMP). Позднее Lee с соавт. показали, что Grx2, участвующий в глутатионилировании белковых цистеин-сульфгидрильных остатков в митохондриях, необходим для биогенеза кластера железо-сера и поддержания активности комплекса I. После угнетения Grx2 *in vitro* активность комплекса I падает и параллельно с этим идет развитие неврологической симптоматики при БП [38]. Сопутствующий подъем внутриклеточного железа повышает чувствительность нейронов к окислительному стрессу. Karunakaran показал, что даунрегуляция Grx2 за счет использования antisense олигонуклеотидов в мозге мышей *in vivo* приводит к частичной потере активности комплекса I, что свидетельствует также о защитной роли Grx2 в поддержании функции комплекса I в митохондриях. Эти находки были подтверждены *in vitro* путем сверхэкспрессии Grx2 в клетках нейробластомы, поврежденных в результате воздействия 1-метил-4-фенилпиридина (MPP+), который применяют для моделирования БП [39]. Несмотря на локализацию в цитоплазме, даунрегуляция Grx1 за счет shRNA приводит к потере MMP, что связано с окислением тиолов на потенциал-зависимых ионных каналах [40]. Потеря MMP может быть предотвращена действием антиоксиданта  $\alpha$ -липоевой кислоты или циклоспорина А, ингибитора проницаемости митохондриальных мембран, что предполагает наличие прямого взаимодействия между Grx1 и белками митохондриальной мембраны.

Обработка клеток L-DOPA ведет к инактивации Grx1 в ДА-клетках SHSY5Y, что, возможно, является следствием образования аддуктов дофахинона с Cys-22 фермента. Grx1 играет ключевую роль в выживании нейронов. Следовательно, нарушения регуляции глутатионилирования белков могут predisposing ДА-клетки к апоптозу [17, 41].

Пока мало данных по изучению Grx1 при нейродегенеративных заболеваниях человека. Однако в недавних работах по исследованию посмертных проб среднего мозга пациентов с БП показано, что содержание Grx1 при БП снижается, причем именно в ДА-ергических нейронах [42]. Это является дополнительным подтверждением роли редокс-потенциала в развитии БП. Повышение SNO-Prx2 было описано в мозге пациентов с БП, и S-нитрозилирование Prx2 угнетает и энзиматическую активность, и протекторную функцию при окислительном стрессе [43].

Нарушения регуляции глутатионилирования белков могут повреждать как сигнальные пути, ведущие к апоптозу, так и сигнальные пути, ведущие к выживанию. DAXX (the death associated protein downstream, белок, связанный с уменьшением гибели клеток) из ASK1 является важным передатчиком сигналов смерти клеток из ядра при БП. На основе изучения DJ-1, предполагаемого гена, рецессивно связанного с ранним началом БП, снижающего DAXX, показано, что в норме он содержится в ядре. DJ-1 в норме функционирует как антиоксидант, транскрипционный коактиватор и молекулярный шаперон, который поддерживает редокс-потенциал с помощью Grx1. Однако даунрегуляция Grx 1 приводит к потере активности белка DJ-1, транслокации DAXX из ядра и гибели клетки. Этот эффект не наблюдается в мутантах DJ-1 цис, которые нечувствительны к окислению или деградации, так как у них DAXX сохраняется в ядре [44]. На модели БП с использованием мозга мышей, нокаутных по DJ-1, показано, что животные, адаптированные к потере DJ-1, имели повышенное потребление пероксида водорода через апрегуляцию системы Trx/TrxR/Prx [45], поэтому возможно, что адаптация к отсутствию DJ-1 может быть ключевым фактором к проявлению заболевания. Хотя L-DOPA и используется для лечения БП, он вызывает окислительную дезактивацию Trx и Grx с сопутствующей активацией ASK1 [17, 46]. Sabens с соавт. [17] показали, что Grx подвергается необратимой аддукции с дофахиноном по его нуклеофильно активному месту Cys-22. Это вызывает ферментативную инактивацию, но не деградацию белка, что согласуется с результатами наблюдений после лечения L-DOPA. Участвует ли этот механизм в когнитивных нарушениях, наблюдающихся у больных БП, пока неясно.

**Тиоредоксин.** Trx восстанавливает активность окисленного пероксиредоксина (Prx) и в свою очередь рециклируется при избытке NADPH с помощью TrxR. Кроме регуляции экспрессией,

активность TrxR также регулируется пост-трансляционно с помощью тиоредоксин-ингибирующего белка (TxNIP). Вначале Trx был описан как нейротрофический фактор, а затем было установлено, что он участвует в сигналинге, опосредованном через ростовой фактор нервов (NGF) и играет критическую роль в NGF-опосредованном росте нейритов в клетках PC12 [47]. Trx существует как минимум в двух изоформах – Trx1 (в цитозоле) и Trx2 (в митохондриях). Trx1 – это небольшой 12-kDa, устойчивый и широко распространенный мультифункциональный белок с несколькими редокс-активными цистеиновыми остатками. Он восстанавливает дисульфидные связи сульфеновых кислот и проявляет транснаитрозилирующую активность [48–51]. Благодаря своей редуктазной активности он может регулировать апоптоз, рост клеток, их дифференцировку и развитие [52, 53]. В ядре Trx1 связывается непосредственно с разными транскрипционными факторами, включая p53, NF-κB и активаторный белок-1 (AP1), и таким образом модулирует их ДНК-связывающую активность [54]. В отношении угнетения апоптоза были идентифицированы по крайней мере три партнера связывания в цитоплазме: ASK-1, TxNIP и актин. Последний защищает Trx1 от разрушения и способствует сохранению его антиапоптотической функции [52]. Цитопротекторный белок DJ-1, мутации которого часто наблюдаются при БП, связывается с ASK1 в месте Cys-106 редокс-чувствительным способом и может быть восстановлен под действием Trx1 [55]. Было высказано предположение, что DJ-1 является атипичной пероксиредоксин-подобной пероксидазой, которая захватывает пероксид водорода посредством окисления Cys-106. У мышей WT наблюдалось увеличение Cys-106 окисленного DJ-1 после введения 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP) [56]. Предполагается, что DJ-1 действует как активатор фактора транскрипции, ядерного фактора NRF2 ((происходящий из эритроида)-2-подобный). NRF2 регулирует Trx, и его сверхэкспрессия угнетает ASK1/JNK и ASK1/p38 пути, которые часто активируются при нейродегенеративных заболеваниях [57]. В то время как сверхэкспрессия DJ-1 приводит к увеличению уровня белка NRF2, ядерная транслокация и связывание с ARE сайтом промотора Trx1, выключение NRF2 гасит опосредованную действием DJ-1 индукцию Trx1 и цитопротекцию против пероксида водорода [58]. У пациентов с БП, имеющих мутацию DJ-1, альтернативные активаторы NRF2 могут быть эффективными средствами для повышения экспрессии Trx1. Нейротоксины, повышающие риск развития БП, часто ассоциируются с окислением Trx и активацией отдельных путей. Например, паракват окисляет Trx1, ухудшая его ASK1-ингибиторную активность и приводя к активации JNK и каспазы 3, в то время как 1-метил-4-фенилпиридин (MPP+) и ротенон окисляют Trx2 без активации JNK пути [59]. Введение MPP+ в мозг мышей приводит к снижению уровня mRNA белка TrxR1 [60]. В других работах показано, что MPP+ токсичность связана со стрессом эндоплазматического ретикулума (ER-стресс), который можно подавить сверхэкспрессией Trx-1. Последний защищает нейроны от гибели, вызванной MPP+, за счет подавления ER-стресса [61]. Интересно, что Trx действует не только как восстанавливающий агент, но и как шаперон. При изучении мутантов Trx на модели БП на Pael-R-дрозофилах установлено, что в выживании клеток значение имеет скорее шаперон-активность, чем редокс-активность Trx [62]. Ранее показано, что при окислительном стрессе секреция Trx1 изменяется [63].

**Пероксиредоксин.** По-разному распределены в структурах мозга и разных типах клеток 6 разных изомеров пероксиредоксинов (Prx). Prx1 и Prx6 экспрессируются в глиальных клетках, тогда как Prx2, Prx3, Prx4 и Prx5 – в нейронах [64]. Prx3 обнаружен в митохондриях. Prx6 отличается от других ферментов Prx и является 1-Cys Prx, в котором отсутствует внутренний важный цистеиновый остаток. Другие Prx ферменты млекопитающих являются 2-Cys Prx, где цистеин окисляется сначала в сульфеновую кислоту, а затем во второй важный цистеин с последующим образованием дисульфидной связи. Последняя восстанавливается при действии Trx и TrxR. Randall с соавт. [65] показали, что на некаталитическом остатке может происходить нитрирование, что может привести к повышению пероксидазной активности и устойчивости к сверхокислению. Prx2 может также подвергаться S-нитрозилированию с образованием SNO-Prx2 путем реакции с оксидом азота на двух критических цистеиновых остатках (C51 и C172). В противоположность эффекту нитрирования, это предотвращает его реакцию с пероксидами [31].

Роль Prx6 менее ясна. Так, апоптоз уменьшается при воздействии на бета-амилоид в клетках PC12 путем сверхэкспрессии дикого типа Prx6, но не в тех клетках, где произошла сверхэк-

спрессия каталитического мутанта C47S. Это указывает на то, что пероксидазная активность Prx6 защищает клетки PC12 от нейротоксичности, обусловленной бета-амилоидом [66]. Однако в модели на мышах после введения бета-амилоида нарушения памяти у трансгенных мышей были более выражены, чем у мышей C57BL/6. Кроме того, клетки астроцитов и микроглии у трансгенных мышей Prx6 после получения амилоида были более активированы, ПОЛ и уровень белковых карбониллов были выше, а уровень глутатиона ниже. Это предполагает, что Prx6 скорее усиливает, чем предупреждает окислительный стресс [67].

При БП наибольший интерес представляют изменения Prx1, Prx2 и Prx3. В клетках MN9D сверхэкспрессия Prx1 предохраняет от токсичности, обусловленной 6-оксидофамином, предупреждает р38 MAPK активацию и последующую активацию каспазы-3. И наоборот, сигналы апоптотической смерти усиливаются при восстановлении Prx1 вследствие обусловленного интерференцией РНК [105]. Ну с соавт. [68], изучив роль Prx2, показали, что Prx2 угнетал 6-оксидофамин-обусловленную активацию ASK1 посредством модулирования редокс-состояния Trx1, предупреждая таким образом его диссоциацию от ASK1. В клетках с экспрессированной мутацией гена общего р.G2019S LRRK2 (rs34637584:A4G), которая наблюдается в 30–40 % случаев БП в некоторых этнических популяциях, фосфорилирование Prx3 повышено. LRRK2 взаимодействует с Prx3 и мутации в домене LRRK2 киназы значительно повышают фосфорилирование, но снижают пероксидазную активность и повышают гибель нейронов [69].

**Заключение.** Современные концепции понимания окислительного стресса в развитии БП, как и других нейродегенеративных заболеваний, свидетельствуют о том, что механизмы инициации и развития нейродегенеративных нарушений включают не только окислительный стресс и изменения активности ключевых ферментов удаления активных радикалов, но и нарушения гомеостаза тиолов и сигнальных путей, нарушения конформации белков и агрегацию последних. Накоплено большое количество данных о том, что нарушения редокс-баланса играют важную роль в патогенезе БП. По-видимому, контроль интенсивности образования свободнорадикальных продуктов со стороны клеточных антиоксидантных редокс-ферментов, в первую очередь глутатион- и тиоредоксин-зависимых, имеет исключительно важное значение не только для предупреждения повреждений, обусловленных окислительным стрессом, но и для поддержания правильного редокс-сигналирования [4, 5, 70]. Очевидно, что поддержание редокс-баланса может быть перспективным направлением в поиске новых средств патогенетической терапии БП.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease / R. L. Miller [et al.] // *Neurochemical Research*. – 2008. – Vol. 34, N 1. – P. 55–65.
2. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease / E. Sofic [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 1992. – Vol. 142, N 2. – P. 128–130.
3. Gu, F. Glutathione redox imbalance in brain disorders / F. Gu, V. Chauhan, A. Chauhan // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18, N 1. – P. 89–95.
4. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation / J. Miewal [et al.] // *Antioxidants and redox signaling*. – 2008. – Vol. 10, N 11. – P. 1941–1988.
5. Aoyama, K. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration / K. Aoyama, T. Nakaki // *Intern. J. of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14, N 10. – P. 21021–21044.
6. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease / G. J. McBean [et al.] // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 186–194.
7. Johnson, W. M. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases / W. M. Johnson, A. L. Wilson-Delfosse, J. J. Miewal // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4, N 12. – P. 1399–1440.
8. Lentivirus-mediated expression of glutathione peroxidase: Neuroprotection in murine models of Parkinson's disease / J. L. Ridet [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 29–34.
9. Induction of the phase II detoxification pathway suppresses neuron loss in Drosophila models of Parkinson's disease / K. Trinh [et al.] // *J. of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 465–472.
10. Influence of glycyl-proline on the changes of the neuroactive amino acid metabolism and oxidative stress parameters in the rat brain in experimental Parkinson's model / N. Bashun [et al.] // *German Science. Herald*. – 2017. – N 1. – P. 13–18.
11. Inducible dopaminergic glutathione depletion in an alpha-synuclein transgenic mouse model results in age-related olfactory dysfunction / J. H. Kim [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 172. – P. 379–386.
12. Human glutathione S-transferase P1-1 interacts with TRAF2 and regulates TRAF2-ASK1 signals / Y. Wu [et al.] // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25, N 42. – P. 5787–5800.

13. Bhattacharya, P. Protective role for ovarian glutathione S-transferase isoform during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced ovotoxicity / P. Bhattacharya, A. F. Keating // *Toxicology and Appl. Pharmacology*. – 2012. – Vol. 260, N 2. – P. 201–208.
14. The  $x_c^-$  cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: use of sulfasalazine / J. Guan J. [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacology*. – 2009. – Vol. 64, N 3. – P. 463–472.
15. Are glutathione S transferases involved in DNA damage signalling? Interactions with DNA damage and repair revealed from molecular epidemiology studies / M. Dusinska [et al.] // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2012. – Vol. 736, N 1–2. – P. 130–137.
16. Glutathione depletion and overproduction both initiate degeneration of nigral dopaminergic neurons / M. Garrido [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2011. – Vol. 121, N 4. – P. 475–485.
17. Sabens, E. A. Levodopa deactivates enzymes that regulate thiol-disulfide homeostasis and promotes neuronal cell death: Implications for therapy of Parkinson's disease / E. A. Sabens, A. M. Distler, J. J. Mieyal // *Biochemistry*. – 2010. – Vol. 49, N 12. – P. 2715–2724.
18. Exogenous  $\alpha$ -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death / L. A. Volpicelli-Daley [et al.] // *Neuron*. – 2011. – Vol. 72, N 1. – P. 57–71.
19. Oxidized glutathione stimulated the amyloid formation of  $\alpha$ -synuclein / S. R. Paik [et al.] // *FEBS Letters*. – 2003. – Vol. 537, N 1–3. – P. 63–67.
20. Differential effects of Parkinson's disease-associated mutations on stability and folding of DJ-1 / K. Görner [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2003. – Vol. 279, N 8. – P. 6943–6951.
21. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers Daxx translocation and cell death / U. Saeed [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 127–144.
22. Chung, K. K. S-nitrosylation in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders / K. K. Chung, V. L. Dawson, T. M. Dawson // *Methods Enzymology*. – 2005. – Vol. 396. – P. 139–150.
23. Bernhardt von, R. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms / R. von Bernhardt, J. Eugenin // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2012. – Vol. 16, N 9. – P. 974–1031.
24. Jones, D. P. Radical-free biology of oxidative stress / D. P. Jones // *Amer. J. of Physiology – Cell Physiology*. – 2008. – Vol. 295, N 4. – P. C849–C868.
25. Physiological and pharmacological significance of glutathione-conjugate transport / Y. C. Awasthi [et al.] // *J. of Toxicology and Environmental Health, Part B*. – 2009. – Vol. 12, N 7. – P. 540–551.
26. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives / A. Melo [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2011. – Vol. 2011. – 14 p.
27. Kil, I. S. Regulation of mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase activity by glutathionylation / I. S. Kil, J. W. Park // *J. of Biol. Chemistry*. – 2005. – Vol. 280, N 11. – P. 10846–10854.
28. Jung, K. H. Suppression of mitochondrial NADP(+) dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances curcumin-induced apoptosis in HCT116 cells / K. H. Jung, J. W. Park // *Free Radical Research*. – 2011. – Vol. 45, N 4. – P. 431–438.
29. Attenuated mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances EGCG-induced apoptosis / I. S. Kil [et al.] // *Biochimie*. – 2011. – Vol. 93, N 10. – P. 1808–1815.
30. Glutaredoxin deficiency exacerbates neurodegeneration in *C. elegans* models of Parkinson's disease / W. M. Johnson [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 1322–1335.
31. S-nitrosylation of peroxiredoxin 2 promotes oxidative stress-induced neuronal cell death in Parkinson's disease / J. Fang [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences*. – 2007. – Vol. 104, N 47. – P. 18742–18747.
32. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation / J. J. Mieyal [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2008. – Vol. 10, N 11. – P. 1941–1988.
33. An ASK1-p38 signalling pathway mediates hydrogen peroxide-induced toxicity in NG108-15 neuronal cells / K. Nomura [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2013. – Vol. 549. – P. 163–167.
34. Drechsel, D. A. Respiration-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> removal in brain mitochondria via the thioredoxin/peroxiredoxin system / D. A. Drechsel, M. Patel // *J. of Biol. Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, N 36. – P. 27850–27858.
35. Lopert, P. Thioredoxin reductase deficiency potentiates oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cell death in dopaminergic cells / P. Lopert, B. J. Day, M. Patel // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e50683.
36. Lopert, P. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (Nnt) links the substrate requirement in brain mitochondria for hydrogen peroxide removal to the thioredoxin/peroxiredoxin (Trx/Prx) system / P. Lopert, M. Patel // *J. of Biol. Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, N 22. – P. 15611–15620.
37. Gallogly, M. M. Mechanistic and kinetic details of catalysis of thiol-disulfide exchange by glutaredoxins and potential mechanisms of regulation / M. M. Gallogly, D. W. Starke, J. J. Mieyal // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2009. – Vol. 11, N 5. – P. 1059–1081.
38. Kenchappa, R. S. Glutaredoxin is essential for maintenance of brain mitochondrial complex I: studies with MPTP / R. S. Kenchappa, V. Ravindranath // *FASEB J*. – 2003. – Vol. 17, N 6. – P. 717–719.
39. Downregulation of glutaredoxin but not glutathione loss leads to mitochondrial dysfunction in female mice CNS: implications in excitotoxicity / L. Diwakar [et al.] // *Neurochemistry Intern*. – 2007. – Vol. 51, N 1. – P. 37–46.
40. A disruption in iron-sulfur center biogenesis via inhibition of mitochondrial dithiol glutaredoxin 2 may contribute to mitochondrial and cellular iron dysregulation in mammalian glutathione-depleted dopaminergic cells: implications for Parkinson's disease / D. W. Lee [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2009. – Vol. 11, N 9. – P. 2083–2094.
41. Constitutive expression and functional characterization of mitochondrial glutaredoxin (Grx2) in mouse and human brain / S. Karunakaran [et al.] // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1185. – P. 8–17.
42. Liedhegner, E. A. S. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: Implications for the treatment of Parkinson's disease / E. A. S. Liedhegner, K. M. Steller, J. J. Mieyal // *Chem. Research in Toxicology*. – 2011. – Vol. 24, N 10. – P. 1644–1652.

43. Knockdown of cytosolic glutaredoxin 1 leads to loss of mitochondrial membrane potential: implication in neurodegenerative diseases / U. Saeed [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, N 6. – P. e2459.
44. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers DAXX translocation and cell death / U. Saeed [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 127–144.
45. Lopert, P. Brain mitochondria from DJ-1 knockout mice show increased respiration-dependent hydrogen peroxide consumption / P. Lopert, M. Patel // *Redox Biology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 667–672.
46. Sabens Liedhegner, E. A. Mechanisms of altered redox regulation in neurodegenerative diseases – focus on S-glutathionylation / E. A. Sabens Liedhegner, X.-H. Gao, J. J. Mieyal // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2012. – Vol. 16, N 6. – P. 543–566.
47. Thioredoxin as a neurotrophic cofactor and an important regulator of neuroprotection / H. Masutani [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2004. – Vol. 29, N 3. – P. 229–242.
48. *In vivo* redox state of human thioredoxin and redox shift by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) / J. Ungerstedt [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 53, N 11. – P. 2002–2007.
49. Holmgren, A. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease / A. Holmgren, J. Lu // *Biochem. and Biophys. Research Communications*. – 2010. – Vol. 396, N 1. – P. 120–124.
50. Hashemy, S. I. Regulation of the catalytic activity and structure of human thioredoxin 1 via oxidation and S-nitrosylation of cysteine residues / S. I. Hashemy, A. Holmgren // *J. of Biol. Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, N 32. – P. 21890–21898.
51. Holmgren, A. Thioredoxin / A. Holmgren // *Annu. Rev. of Biochemistry*. – 1985. – Vol. 54. – P. 237–271.
52. Lillig, C. H. Thioredoxin and related molecules: from biology to health and disease / C. H. Lillig, A. Holmgren // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2007. – Vol. 9, N 1. – P. 25–47.
53. Powis, G. Properties and biological activities of thioredoxins / G. Powis, W. R. Montfort // *Annu. Rev. of Biophysics and Biomolecular Structure*. – 2001. – Vol. 30, N 1. – P. 421–455.
54. DJ-1 protects against oxidative damage by regulating the thioredoxin/ASK1 complex / J. Y. Im [et al.] // *Neuroscience Research*. – 2010. – Vol. 67, N 3. – P. 203–208.
55. DJ-1 gene deletion reveals that DJ-1 is an atypical peroxiredoxin-like peroxidase / E. Andres-Mateos [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences*. – 2007. – Vol. 104, N 37. – P. 14807–14812.
56. Redox Regulation of NF- $\kappa$ B activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus / Y. Kabe [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2005. – Vol. 7, N 3–4. – P. 395–403.
57. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis / M. Niso-Santano [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 48, N 10. – P. 1370–1381.
58. Extracellular cysteine (Cys)/cystine (CySS) redox regulates metabotropic glutamate receptor 5 activity / J. W. Zhu [et al.] // *Biochimie*. – 2012. – Vol. 94, N 3. – P. 617–627.
59. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells / W. Yang [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2009. – Vol. 191, N 2–3. – P. 203–210.
60. Downregulation of thioredoxin reductase 1 expression in the substantia nigra pars compacta of Parkinson's disease mice / Z. Liu [et al.] // *Neural Regeneration Research*. – 2013. – Vol. 8, N 35. – P. 3275–3283.
61. The role of thioredoxin-1 in suppression of endoplasmic reticulum stress in Parkinson disease / X. S. Zeng [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 67. – P. 10–18.
62. Thioredoxin suppresses Parkin-associated endothelin receptor-like receptor-induced neurotoxicity and extends longevity in drosophila / Y. Umeda-Kameyama [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, N 15. – P. 11180–11187.
63. Healthy ageing and depletion of intracellular glutathione influences T cell membrane thioredoxin-1 levels and cytokine secretion / R. B. Carilho Torrao [et al.] // *Chemistry Central J.* – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 150.
64. Hattori, F. Peroxiredoxins in the central nervous system / F. Hattori, S. Oikawa // *Peroxiredoxin Systems* / ed. : L. Flohé, J. R. Harris. – Dordrecht, 2007. – P. 357–374. – (Subcellular Biochemistry ; vol. 44).
65. Nitration transforms a sensitive peroxiredoxin 2 into a more active and robust peroxidase / L. M. Randall [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, N 22. – P. 15536–15543.
66. Protective effects of peroxiredoxin 6 overexpression on amyloid beta-induced apoptosis in PC12 cells / I. K. Kim [et al.] // *Free Radical Research*. – 2013. – Vol. 47, N 10. – P. 836–846.
67. Acceleration of the development of Alzheimer's disease in amyloid beta-infused peroxiredoxin 6 overexpression transgenic mice / H. M. Yun [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2013. – Vol. 48, N 3. – P. 941–951.
68. Oxidative modification of peroxiredoxin is associated with drug-induced apoptotic signaling in experimental models of Parkinson disease / Y. M. Lee [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, N 15. – P. 9986–9998.
69. Mutations in LRRK2 increase phosphorylation of peroxiredoxin 3 exacerbating oxidative stress-induced neuronal death / D. C. Angeles [et al.] // *Human Mutation*. – 2011. – Vol. 32, N 12. – P. 1390–1397.
70. D'Autreaux, B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis / B. D'Autreaux, M. Toledano // *Nature Rev. Molecular Cell Biology*. – 2007. – Vol. 8, N 10. – P. 813–824.

## References

1. Miller R. L., James-Kracke M., Sun G. Y., Sun A. Y. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochemical Research*, 2008, vol. 34, no. 1, pp. 55–65. DOI: 10.1007/s11064-008-9656-2
2. Sofic E., Lange K. W., Jellinger K., Riederer P. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 1992, vol. 142, no. 1, pp. 128–130. DOI: 10.1016/0304-3940(92)90355-b
3. Gu F., Chauhan V., Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 89–95. DOI: 10.1097/mco.0000000000000134

4. Mieczal J., Gallogly M. M., Qanungo S., Sabens E. A., Shelton M. D. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2008, vol. 10, no. 11, pp. 1941–1988. DOI: 10.1089/ars.2008.2089
5. Aoyama K., Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, vol. 14, no. 10, pp. 21021–21044. DOI: 10.3390/ijms141021021
6. McBean G. J., Aslan M., Griffiths H. R., Torrão R. C. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*, 2015, vol. 5, pp. 186–194. DOI: 10.1016/j.redox.2015.04.004
7. Johnson W. M., Wilson-Delfosse A. L., Mieczal J. J. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients*, 2012, vol. 4, no. 12, pp. 1399–1440. DOI: 10.3390/nu4101399
8. Ridet J. L., Bensadoun J.-Ch., Déglon N., Aebischer P., Zurn A. D. Lentivirus-mediated expression of glutathione peroxidase: Neuroprotection in murine models of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 2006, vol. 21, no. 1, pp. 29–34. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.06.003
9. Trinh K., Moore K., Wes P. D., Muchowski P. J., Dey J., Andrews L., Pallanck L. J. Induction of the phase II detoxification pathway suppresses neuron loss in Drosophila models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 465–472. DOI: 10.1523/jneurosci.4778-07.2008
10. Bashun N., Kanunnikova N., Semenovich D., Raduta E., Lis R. Influence of glycyl-proline on the changes of the neuroactive amino acid metabolism and oxidative stress parameters in the rat brain in experimental Parkinson's model. *German Science Herald*, 2017, no. 1, pp. 13–18. DOI: 10.19221/201714
11. Kim Y. H., Lussier S., Rane A., Choi S. W., Andersen J. K. Inducible dopaminergic glutathione depletion in an alpha-synuclein transgenic mouse model results in age-related olfactory dysfunction. *Neuroscience*, 2011, vol. 172, pp. 379–386. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.072
12. Wu Y., Fan Y., Xue B., Luo L., Shen J., Zhang S., Jiang Y., Yin Z. Human glutathione S-transferase P1-1 interacts with TRAF2 and regulates TRAF2-ASK1 signals. *Oncogene*, 2006, vol. 25, no. 42, pp. 5787–5800. DOI: 10.1038/sj.onc.1209576
13. Bhattacharya P., Keating A. F. Protective role for ovarian glutathione S-transferase isoform during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced ovotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, vol. 260, no. 2, pp. 201–208. DOI: 10.1016/j.taap.2012.02.014
14. Guan J., Lo M., Dockery P., Mahon S., Karp C. M., Buckley A. R., Lam S., Gout P. W., Wang Y. Z. The  $x_c^-$  cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: use of sulfasalazine. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 2009, vol. 64, no. 3, pp. 463–472. DOI: 10.1007/s00280-008-0894-4
15. Dusinska M., Staruchova M., Horska A., Smolkova B., Collins A., Bonassi S., Volkovova K. Are glutathione S transferases involved in DNA damage signalling? Interactions with DNA damage and repair revealed from molecular epidemiology studies. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2012, vol. 736, no. 1–2, pp. 130–137. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.03.003
16. Garrido M., Tereshchenko Y., Zhevtsova Z., Taschenberger G., Bähr M., Kügler S. Glutathione depletion and overproduction both initiate degeneration of nigral dopaminergic neurons. *Acta Neuropathologica*, 2011, vol. 121, no. 4, pp. 475–485. DOI: 10.1007/s00401-010-0791-x
17. Sabens E. A., Distler A. M., Mieczal J. J. Levodopa deactivates enzymes that regulate thiol-disulfide homeostasis and promotes neuronal cell death: Implications for therapy of Parkinson's disease. *Biochemistry*, 2010, vol. 49, no. 12, pp. 2715–2724. DOI: 10.1021/bi9018658
18. Volpicelli-Daley L. A., Luk K. C., Patel T. P., Tanik S. A., Riddle D. M., Stieber A., Meaney D. F., Trojanowski J. Q., Lee V. M.-Y. Exogenous  $\alpha$ -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron*, 2011, vol. 72, no. 1, pp. 57–71. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.08.033
19. Paik S. R., Lee D., Cho H.-J., Lee E.-N., Chang Ch.-S. Oxidized glutathione stimulated the amyloid formation of  $\alpha$ -synuclein. *FEBS Letters*, 2003, vol. 537, no. 1–3, pp. 63–67. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00081-4
20. Görner K., Holtorf E., Odoy S., Nuscher B., Yamamoto A., Regula J. T., Beyer K., Haass Ch., Kahle Ph. J. Differential effects of Parkinson's disease-associated mutations on stability and folding of DJ-1. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 279, no. 8, pp. 6943–6951. DOI: 10.1074/jbc.m309204200
21. Saeed U., Ray A., Valli R. K., Kumar A. M. R., Ravindranath V. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers Daxx translocation and cell death. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 127–144. DOI: 10.1089/ars.2009.2832
22. Chung K. K., Dawson V. L., Dawson T. M. S-nitrosylation in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Methods in Enzymology*, 2005, vol. 396, pp. 139–150. DOI: 10.1016/S0076-6879(05)96014-X
23. Bernhardt von R., Eugenin J. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2012, vol. 16, no. 9, pp. 974–1031. DOI: 10.1089/ars.2011.4082
24. Jones D. P. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 2008, vol. 295, no. 4, pp. C849–C868. DOI: 10.1152/ajpcell.00283.2008
25. Awasthi Y. C., Chaudhary P., Vatsyayan R., Sharma A., Awasthi S., Sharma R. Physiological and pharmacological significance of glutathione-conjugate transport. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2009, vol. 12, no. 7, pp. 540–551. DOI: 10.1080/10937400903358975
26. Melo A., Monteiro L., Lima R. M. F., Oliveira D. M., Cerqueira M. D., El-Bachá R. S. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011, vol. 2011, 14 p. DOI: 10.1155/2011/467180
27. Kil I. S., Park J. W. Regulation of mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase activity by glutathionylation. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no. 11, pp. 10846–10854. DOI: 10.1074/jbc.m411306200
28. Jung K. H., Park J. W. Suppression of mitochondrial NADP<sup>(+)</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances curcumin-induced apoptosis in HCT116 cells. *Free Radical Research*, 2011, vol. 45, no. 4, pp. 431–438. DOI: 10.3109/10715762.2010.540574

29. Kil I. S., Jung K. H., Nam W. S., Park J.-W. Attenuated mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances EGCG-induced apoptosis. *Biochimie*, 2011, vol. 93, no. 10, pp. 1808–1815. DOI: 10.1016/j.biochi.2011.06.025
30. Johnson W. M., Yao Ch., Siedlak S. L., Wang W., Zhu X., Caldwell G. A., Wilson-Delfosse A. L., Mיעאל J. J., Chen S. G. Glutaredoxin deficiency exacerbates neurodegeneration in *C. elegans* models of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 2015, vol. 24, no. 5, pp. 1322–1335. DOI: 10.1093/hmg/ddu542
31. Fang J., Nakamura T., Cho D.-H., Gu Z., Lipton S. A. S-nitrosylation of peroxiredoxin 2 promotes oxidative stress-induced neuronal cell death in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, vol. 104, no. 47, pp. 18742–18747. DOI: 10.1073/pnas.0705904104
32. Mיעאל J. J., Gallogly M. M., Qanungo S., Sabens E. A., Shelton M. D. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2008, vol. 10, no. 11, pp. 1941–1988. DOI: 10.1089/ars.2008.2089
33. Nomura K., Lee M., Banks Ch., Lee G., Morris B. J. An ASK1-p38 signalling pathway mediates hydrogen peroxide-induced toxicity in NG108-15 neuronal cells. *Neuroscience Letters*, 2013, vol. 549, pp. 163–167. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.05.045
34. Drechsel D. A., Patel M. Respiration-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> removal in brain mitochondria via the thioredoxin/peroxiredoxin system. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, vol. 285, no. 36, pp. 27850–27858. DOI: 10.1074/jbc.m110.101196
35. Lopert P., Day B. J., Patel M. Thioredoxin reductase deficiency potentiates oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cell death in dopaminergic cells. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 11, p. e50683. DOI: 10.1371/journal.pone.0050683
36. Lopert P., Patel M. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (Nnt) links the substrate requirement in brain mitochondria for hydrogen peroxide removal to the thioredoxin/peroxiredoxin (Trx/Prx) system. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, vol. 289, no. 22, pp. 15611–15620. DOI: 10.1074/jbc.m113.533653
37. Gallogly M. M., Starke D. W., Mיעאל J. J. Mechanistic and kinetic details of catalysis of thiol-disulfide exchange by glutaredoxins and potential mechanisms of regulation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2009, vol. 11, no. 5, pp. 1059–1081. DOI: 10.1089/ars.2008.2291
38. Kenchappa R. S., Ravindranath V. Glutaredoxin is essential for maintenance of brain mitochondrial complex I: studies with MPTP. *FASEB Journal*, 2003, vol. 17, no. 6, pp. 717–719. DOI: 10.1096/fj.02-0771fje
39. Diwakar L., Kenchappa R. S., Annepu J., Ravindranath V. Downregulation of glutaredoxin but not glutathione loss leads to mitochondrial dysfunction in female mice CNS: implications in excitotoxicity. *Neurochemistry International*, 2007, vol. 51, no. 1, pp. 37–46. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.03.008
40. Lee D. W., Kaur D., Chinta S. J., Rajagopalan S., Andersen J. K. A disruption in iron-sulfur center biogenesis via inhibition of mitochondrial dithiol glutaredoxin 2 may contribute to mitochondrial and cellular iron dysregulation in mammalian glutathione-depleted dopaminergic cells: implications for Parkinson's disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2009, vol. 11, no. 9, pp. 2083–2094. DOI: 10.1089/ars.2009.2489
41. Karunakaran S., Saeed U., Ramakrishnan S., Koumar R. Ch., Ravindranath V. Constitutive expression and functional characterization of mitochondrial glutaredoxin (Grx2) in mouse and human brain. *Brain Research*, 2007, vol. 1185, pp. 8–17. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.019
42. Liedhegner E. A. S., Steller K. M., Mיעאל J. J. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: Implications for the treatment of Parkinson's disease. *Chemical Research in Toxicology*, 2011, vol. 24, no. 10, pp. 1644–1652. DOI: 10.1021/tx200082h
43. Saeed U., Durgadoss L., Valli R. K., Joshi D. C., Joshi P. G., Ravindranath V. Knockdown of cytosolic glutaredoxin 1 leads to loss of mitochondrial membrane potential: implication in neurodegenerative diseases. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 6, p. e2459. DOI: 10.1371/journal.pone.0002459
44. Saeed U., Ray A., Valli R. K., Kumar A. M., Ravindranath V. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers DAXX translocation and cell death. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 127–144. DOI: 10.1089/ars.2009.2832
45. Lopert P., Patel M. Brain mitochondria from DJ-1 knockout mice show increased respiration-dependent hydrogen peroxide consumption. *Redox Biology*, 2014, vol. 2, pp. 667–672. DOI: 10.1016/j.redox.2014.04.010
46. Sabens Liedhegner E. A., Gao X.-H., Mיעאל J. J. Mechanisms of altered redox regulation in neurodegenerative diseases – focus on S-glutathionylation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2012, vol. 16, no. 6, pp. 543–566. DOI: 10.1089/ars.2011.4119
47. Masutani H., Bai J., Kim Y.-Ch., Yodoi J. Thioredoxin as a neurotrophic cofactor and an important regulator of neuroprotection. *Molecular Neurobiology*, 2004, vol. 29, no. 3, pp. 229–242. DOI: 10.1385/mn:29:3:229
48. Ungerstedt J., Du Y., Zhang H., Nair D., Holmgren A. *In vivo* redox state of human thioredoxin and redox shift by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA). *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, vol. 53, no. 11, pp. 2002–2007. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.019
49. Holmgren A., Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, vol. 396, no. 1, pp. 120–124. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.083
50. Hashemy S. I., Holmgren A. Regulation of the catalytic activity and structure of human thioredoxin 1 via oxidation and S-nitrosylation of cysteine residues. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 32, pp. 21890–21898. DOI: 10.1074/jbc.m801047200
51. Holmgren A. Thioredoxin. *Annual Review of Biochemistry*, 1985, vol. 54, pp. 237–271. DOI: 10.1146/annurev.bi.54.070185.001321
52. Lillig C. H., Holmgren A. Thioredoxin and related molecules: from biology to health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2007, vol. 9, no. 1, pp. 25–47. DOI: 10.1089/ars.2007.9.25
53. Powis G., Montfort W. R. Properties and biological activities of thioredoxins. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 2001, vol. 30, no. 1, pp. 421–455. DOI: 10.1146/annurev.biophys.30.1.421

54. Im J. Y., Lee K.-W., Junn E., Mouradian M. M. DJ-1 protects against oxidative damage by regulating the thioredoxin/ASK1 complex. *Neuroscience Research*, 2010, vol. 67, no. 3, pp. 203–208. DOI: 10.1016/j.neures.2010.04.002
55. Andres-Mateos E., Perier C., Zhang L., Blanchard-Fillion B., Greco T. M., Thomas B., Ko H. S., Sasaki M., Ischiropoulos H., Przedborski S., Dawson T. M., Dawson V. L. DJ-1 gene deletion reveals that DJ-1 is an atypical peroxiredoxin-like peroxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, vol. 104, no. 37, pp. 14807–14812. DOI: 10.1073/pnas.0703219104
56. Kabe Y., Kabe Y., Ando K., Hirao S., Yoshida M., Handa H. Redox Regulation of NF- $\kappa$ B activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2005, vol. 7, no. 3–4, pp. 395–403. DOI: 10.1089/ars.2005.7.395
57. Niso-Santano M., González-Polo R. A., Bravo-San Pedro J. M., Gómez-Sánchez R., Lastres-Becker I., Ortiz-Ortiz M. A., Soler G., Morán J. M., Cuadrado A., Fuentes J. M. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, vol. 48, no. 10, pp. 1370–1381. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.024
58. Zhu J. W., Yuan J. F., Yang H. M., Wang S. T., Zhang Ch. G., Sun L. L., Yang H., Zhang H. Extracellular cysteine (Cys)/cystine (CySS) redox regulates metabotropic glutamate receptor 5 activity. *Biochimie*, 2012, vol. 94, no. 3, pp. 617–627. DOI: 10.1016/j.biochi.2011.09.013
59. Yang W., Tiffany-Castiglioni E., Koh H. Ch., Son I.-H. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicology Letters*, 2009, vol. 191, no. 2–3, pp. 203–210. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.08.024
60. Liu Z., Jing Y., Yin J., Mu J., Yao T., Gao L. Downregulation of thioredoxin reductase 1 expression in the substantia nigra pars compacta of Parkinson's disease mice. *Neural Regeneration Research*, 2013, vol. 8, no. 35, pp. 3275–3283. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.35.002
61. Zeng X. S., Jia J. J., Kwon Y., Wang S. D., Bai J. The role of thioredoxin-1 in suppression of endoplasmic reticulum stress in Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, vol. 67, pp. 10–18. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.013
62. Umeda-Kameyama Y., Tsuda M., Ohkura Ch., Matsuo T., Namba Y., Ohuchi Y., Aigaki T. Thioredoxin suppresses Parkin-associated endothelin receptor-like receptor-induced neurotoxicity and extends longevity in drosophila. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, vol. 282, no. 15, pp. 11180–11187. DOI: 10.1074/jbc.m700937200
63. Carilho Torrao R. B., Dias I. H. K., Bennett S. J., Dunston Ch. R., Griffiths H. R. Healthy ageing and depletion of intracellular glutathione influences T cell membrane thioredoxin-1 levels and cytokine secretion. *Chemistry Central Journal*, 2013, vol. 7, no. 1, p. 150. DOI: 10.1186/1752-153X-7-150
64. Hattori F., Oikawa S. Peroxiredoxins in the central nervous system. *Peroxiredoxin Systems*. Dordrecht, 2007, pp. 357–374. DOI: 10.1007/978-1-4020-6051-9\_17
65. Randall L. M., Manta B., Hugo M., Gil M., Batthyány C., Trujillo M., Poole L. B., Denicola A. Nitration transforms a sensitive peroxiredoxin 2 into a more active and robust peroxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, vol. 289, no. 22, pp. 15536–15543. DOI: 10.1074/jbc.m113.539213
66. Kim I. K., Lee K. J., Rhee S., Seo S. B., Pak J. H. Protective effects of peroxiredoxin 6 overexpression on amyloid beta-induced apoptosis in PC12 cells. *Free Radical Research*, 2013, vol. 47, no. 10, pp. 836–846. DOI: 10.3109/10715762.2013.833330
67. Yun H. M., Jin P., Han J.-Y., Lee M.-S., Han S.-B., Oh K.-W., Hong S.-H., Jung E.-Y., Hong J. T. Acceleration of the development of Alzheimer's disease in amyloid beta-infused peroxiredoxin 6 overexpression transgenic mice. *Molecular Neurobiology*, 2013, vol. 48, no. 3, pp. 941–951. DOI: 10.1007/s12035-013-8479-6
68. Lee Y. M., Park S. H., Shin D.-I., Hwang J.-Y., Park B., Park Y.-J., Lee T. H., Chae H. Z., Jin B. K., Oh T. H., Oh Y. J. Oxidative modification of peroxiredoxin is associated with drug-induced apoptotic signaling in experimental models of Parkinson disease. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 15, pp. 9986–9998. DOI: 10.1074/jbc.m800426200
69. Angeles D. C., Gan B.-H., Onstead L., Zhao Y., Lim K.-L., Dachsel J., Melrose H., Farrer M., Wszolek Z. K., Dickson D. W., Tan E.-K. Mutations in LRRK2 increase phosphorylation of peroxiredoxin 3 exacerbating oxidative stress-induced neuronal death. *Human Mutation*, 2011, vol. 32, no. 12, pp. 1390–1397. DOI: 10.1002/humu.21582
70. D'Autréaux B., Toledano M. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, vol. 8, no. 10, pp. 813–824. DOI: 10.1038/nrm2256

#### Информация об авторе

Канунникова Нина Павловна – д-р биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: n.kanunnikava@gmail.com.

#### Information about the author

Nina P. Kanunnikava – D. Sc. (Biol.), Assistant Professor, Leading researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: n.kanunnikava@gmail.com.