

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623471>

# Повышение активности ERK1/2 и p38MAPK сигнальных путей — общий механизм развития болезни Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерации?

Н.А. Муралёва\*

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Возраст — ведущий фактор риска болезни Альцгеймера (БА) — самой распространённой прогрессирующей сенильной деменции и возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая становится основной причиной потери зрения у людей старше 60 лет. Эффективных способов профилактики и лечения этих нейродегенеративных заболеваний нет, что обусловлено неполнотой знаний их патогенеза. Перекрываются факторы риска (курение, гипертония, гиперхолестеринемия, атеросклероз, ожирение, неправильное питание) и механизмы патогенеза БА и ВМД, среди которых усиленный окислительный стресс, воспаление, нарушение митохондриальных функций и поддержания протеостаза, проявлением которого становятся патологическая агрегация и накопление аномальных внеклеточных отложений — сенильных бляшек в мозге пациентов с БА, и в друзах больных ВМД. Развитие этих отклонений может быть ассоциировано с нарушением с возрастом регуляции MAPK сигнальных путей. Вклад нарушения передачи сигналов в этих путях в патогенез БА подтверждён результатами многочисленных исследований, и MAPK рассматривается как потенциальная мишень для терапевтических воздействий, в то время как информация об их изменениях с возрастом ограничена, а данных о состоянии в сетчатке при развитии ВМД практически нет.

**Цель исследования.** Сравнение изменений активности ERK1/2 и p38MAPK сигнальных путей в структурах мозга и сетчатке с возрастом и при развитии БА и ВМД. Работа выполнена на крысах Вистар и OXYS — модели преждевременного старения, одним из проявлений которого становится одновременное развитие признаков БА и ВМД.

На первом этапе анализировали уровни экспрессии генов, вовлечённых в ERK1/2 и p38MAPK сигнальные пути, сравнивая транскриптомы (данные RNA-seq) сетчатки, префронтальной коры и гиппокампа крыс OXYS и Вистар в возрасте 20 дней, когда у крыс OXYS признаки ВМД и БА отсутствуют, в период их манифестации (возраст 3–5 месяцев) и активной прогрессии (возраст 18 месяцев). Установлено, что изменения экспрессии генов, которые, согласно Rat Genome Database, относятся к ERK1/2 [1] и p38MAPK сигнальным путям, тканеспецифичны и зависят от генотипа животных. В сетчатке количество генов, вовлечённых в ERK1/2 и p38MAPK, с возрастом снижалось как у крыс Вистар, так и у крыс OXYS и в 18 месяцев было минимальным. Максимальные межлинейные различия в уровне экспрессии этих генов были выявлены в возрасте 20 дней, на «доклинической» стадии развития ВМД-подобной патологии у крыс OXYS. Среди дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) с повышенным уровнем мРНК были как активаторы, так и ингибиторы активности ERK1/2 и p38MAPK сигнальных путей. К возрасту 3 месяцев количество ДЭГ снижалось, при этом среди генов с повышенным уровнем мРНК преобладали гены-активаторы. И только в возрасте 18 месяцев в сетчатке крыс OXYS были выявлены признаки снижения активности сигнальных путей на уровне экспрессии генов.

В структурах мозга крыс обеих линий характер изменений с возрастом профиля экспрессии генов, вовлечённых в ERK1/2 [2] и p38MAPK [3, 4] сигнальные пути, у крыс Вистар отличался от того, что мы наблюдали в сетчатке. В префронтальной коре, как и в гиппокампе, с возрастом увеличивалось количество генов, экспрессия которых различалась у крыс OXYS и Вистар, но признаков значительной активации сигнального пути выявлено не было.

Уровень фосфорилирования ключевых киназ ERK1/2 и p38MAPK сигнальных путей — объективный показатель их активности. Далее мы оценили его на белковом уровне методом вестерн-блот анализа. Во всех исследованных тканях — в сетчатке, префронтальной коре и гиппокампе — выявлено значительное увеличение содержания фосфорилированных форм ERK1/2 и p38MAPK с возрастом у крыс обеих линий. При этом у крыс OXYS их накопление происходило более активно и усиливалось по мере прогрессии признаков БА и ВМД.

Таким образом, наши результаты показали, что при физиологическом старении крыс Вистар и при преждевременном старении крыс OXYS в сетчатке и структурах мозга значительных изменений активности ERK1/2 и p38MAPK сигнальных каскадов как на уровне экспрессии генов, так и на белковом уровне нет. При этом установлено, что как ма-

Рукопись получена: 12.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

нифестация, так и прогрессия признаков БА и ВМД у крыс OXYS происходят на фоне усиленного фосфорилирования ERK1/2 и p38MAPK, что позволяет рассматривать повышение активности MAPK сигнальных путей как общий механизм развития БА и ВМД уже на ранних стадиях этих заболеваний.

**Ключевые слова:** старение; нейродегенерация; болезнь Альцгеймера; возрастная макулярная дегенерация; MAPK сигнальный путь; фосфорилирование; крысы OXYS.

**Как цитировать:**

Муралёва Н.А. Повышение активности ERK1/2 и p38MAPK сигнальных путей — общий механизм развития болезни Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерации? // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 520–523. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623471>

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 22-25-00224).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muraleva N.A., Kolosova N.G. Alteration of the MEK1/2-ERK1/2 Signaling Pathway in the Retina Associated with Age and Development of AMD-Like Retinopathy // *Biochemistry. Biokhimiia*. 2023. Vol. 88, N 2. P. 179–188. doi: 10.1134/S0006297923020025
2. Muraleva N.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. MEK1/2-ERK Pathway Alterations as a Therapeutic Target in Sporadic Alzheimer's Disease: A Study in Senescence-Accelerated OXYS Rats // *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, N 7. P. 1058. doi: 10.3390/antiox10071058
3. Muraleva N.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. P38MAPK-dependent alphaB-crystallin phosphorylation in Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats // *Experimental gerontology*. 2019. Vol. 119. P. 45–52. doi: 10.1016/j.exger.2019.01.017
4. Muraleva N.A., Stefanova N.A., Kolosova N.G. SkQ1 Suppresses the p38MAPK Signaling Pathway Involved in Alzheimer's Disease-Like Pathology in OXYS Rats // *Antioxidants*. 2020. Vol. 9, N 8. P. 676. doi: 10.3390/antiox9080676

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* Н.А. Муралёва; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10; e-mail: [Myraleva@bionet.nsc.ru](mailto:Myraleva@bionet.nsc.ru)

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623471>

# Is alteration of ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways activity a general mechanism of Alzheimer's disease and age-related macular degeneration development?

N.A. Muraleva\*

Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Age is the primary risk factor for Alzheimer's disease (AD), the most prevalent progressive senile dementia, and age-related macular degeneration (AMD), the main cause of vision loss in individuals over 60. Effective prevention and treatment of these neurodegenerative conditions are lacking due to incomplete knowledge of their pathogenesis. Risk factors such as smoking, hypertension, hypercholesterolemia, atherosclerosis, obesity, and malnutrition intersect with the pathogenesis mechanisms of both AD and AMD. Oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, and impaired proteostasis maintenance are among the pathological factors associated with the aggregation and accumulation of abnormal extracellular deposits — senile plaques in the brains of AD patients and drusen in AMD patients. Alterations in the regulation of MAPK signaling pathways with age may be associated to the emergence of these abnormalities. Impaired MAPK signaling was confirmed as a significant contributor to the pathogenesis of AD through the results of numerous investigations. MAPK is a potential target for therapeutic interventions. Information on its age-related changes, however, is limited. Virtually no data exist on retinal MAPK activity during AD and AMD development. This study aims to compare changes in ERK1/2 and p38MAPK signaling activity in brain and retina structures with age and AD/AMD progression. Wistar and OXYS rats were used as models of accelerated aging that show concomitant signs of AD and AMD.

At the initial stage of the study, we examined the gene expression related to ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways via comparing the transcriptomes (RNA-seq data) of the retina, prefrontal cortex, and hippocampus of OXYS and Wistar rats. The analysis was conducted when the rats were 20 days old and showed no signs of AMD and AD symptoms, during their manifestation period (age 3–5 months) and active progression stage (age 18 months). Changes in gene expression, involved in ERK1/2 [1] and p38MAPK signaling pathways according to the Rat Genome Database, are tissue-specific and dependent on the animal genotype. In the retina, the number of genes associated with ERK1/2 and p38MAPK decreased in both Wistar and OXYS rats with age and was minimal at 18 months of age. The greatest differences in the expression levels of these genes were detected when the rats were 20 days old, at the preclinical stage of AMD-like pathology development in OXYS rats. Both activators and inhibitors of the ERK1/2 and p38MAPK pathways were present among the differentially expressed genes (DEGs) with increased mRNA levels. At 3 months, the number of DEGs decreased, while activator genes predominated among those with increased mRNA levels. At 18 months, the retina of OXYS rats displayed only signs of decreased activity in signaling pathways at the gene expression level.

Age-related changes in gene expression profiles related to the ERK1/2 [2] and p38MAPK [3, 4] signaling pathways in Wistar rats differed between brain structures and the retina. In the prefrontal cortex and hippocampus, the number of genes increased with age, and the expression differed between OXYS and Wistar rats. However, no signs of significant activation of the signaling pathway were observed.

The phosphorylation level of ERK1/2 and p38MAPK signaling pathway kinases serves as an objective indicator of their activity. For protein level evaluation via Western blot analysis, we examined these levels in the retina, prefrontal cortex, and hippocampus. In both rat strains, a significant increase in phosphorylated forms of ERK1/2 and p38MAPK was observed with aging in all examined tissues. Simultaneously, accumulation of the substance became more active in OXYS rats and increased with progression of AD and AMD symptoms.

Therefore, the results indicate that no significant changes in the activity of ERK1/2 and p38MAPK signaling cascades in the retina and brain structures are observed during normal aging of Wistar rats and accelerated aging of OXYS, both at the gene expression and protein level. AD and AMD pathological signs in OXYS rats were found to be associated with increased phosphorylation of ERK1/2 and p38MAPK, suggesting that enhancement of MAPK pathways may be a common mechanism for the early development of AD and AMD.

Received: 12.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

**Keywords:** aging; neurodegeneration; Alzheimer's disease; age-related macular degeneration; MAPK signaling pathway; phosphorylation; OXYS rats.

**To cite this article:**

Muraleva NA. Is alteration of ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways activity a general mechanism of Alzheimer's disease and age-related macular degeneration development? *Genes & Cells*. 2023;18(4):520–523. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623471>

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding sources.** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 22-25-00224).

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## REFERENCES

1. Muraleva NA, Kolosova NG. Alteration of the MEK1/2-ERK1/2 Signaling Pathway in the Retina Associated with Age and Development of AMD-Like Retinopathy. *Biochemistry. Biokhimiia*. 2023;88(2):179–188. doi: 10.1134/S0006297923020025
2. Muraleva NA, Kolosova NG, Stefanova NA. MEK1/2-ERK Pathway Alterations as a Therapeutic Target in Sporadic Alzheimer's Disease: A Study in Senescence-Accelerated OXYS Rats. *Antioxidants*. 2021;10(7):1058. doi: 10.3390/antiox10071058
3. Muraleva NA, Kolosova NG, Stefanova NA. P38MAPK-dependent alphaB-crystallin phosphorylation in Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats. *Experimental gerontology*. 2019;119:45–52. doi: 10.1016/j.exger.2019.01.017
4. Muraleva NA, Stefanova NA, Kolosova NG. SkQ1 Suppresses the p38MAPK Signaling Pathway Involved in Alzheimer's Disease-Like Pathology in OXYS Rats. *Antioxidants*. 2020;9(8):676. doi: 10.3390/antiox9080676

## AUTHOR'S CONTACT INFO

\* N.A. Muraleva; address: 10 Lavrentiev avenue, 630090 Novosibirsk, Russian Federation; e-mail: [Myraleva@bionet.nsc.ru](mailto:Myraleva@bionet.nsc.ru)