

регенерации. Также происходит увеличение количества двуядерных гепатоцитов и увеличение размера ядер, что указывает на активацию внутриклеточной регенерации.

4. При токсическом гепатите преобладает процесс апоптоза в гепатоцитах. При введении ММСК+ГСК апоптотический индекс снижается.

Список литературы:

1. Исаева Н.М., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Информационное состояние биохимических и иммунологических показателей крови при патологии печени // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2013. - №11-1. – С. 63-64.

2. Макеев, О.Г. Принципы генно-клеточной терапии социально значимых заболеваний / О.Г. Макеев, А.В. Коротков, С.В. Костюкова, О.А. Сатонкина, Е.А. Шуман, В.А. Буханцев, М.С. Васильева, А.Е. Зверева, М.Ю. Герасимов, Ю.А. Симанова, Л.А. Власова, А.И. Пономарев, А.И. Улыбин, П.С. Зубанов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. - № 1 (43). – С.96-99. 58.

3. Мещанинов, В.Н. Использование клеточно-ориентированных метаболитов для коррекции биовозраста / В.Н. Мещанинов, И.В. Гаврилов, Е.Л. Ткаченко, С.В. Жарков, А.М. Попов, Т.Ю. Вержбицкая, Ю.Е. Катырева, В.В. Минин, К.В. Егорин // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2013. - № 4 (46). – С.94-97.

4. Ямалов Р.А., Гарипова З.А., Ахлямова А.А., Мударисова З.Т., Хисамутдинова Р.И. Аутологичная трансплантация клеточных культур костного мозга при циррозе печени и хроническом гепатите // Медицинский вестник Башкортостана, 2013. - Том 8, - №1. – С. 72-76.

5. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. Стволовые клетки, их свойства, источники получения и роль в регенеративной медицине. – Екатеринбург 2016. – С.282.

УДК 616-092.19

Рябов Р.В., Мануилов М.К., Гребнев Д.Ю. ШАПЕРОН-ОПОСРЕДОВАННАЯ АУТОФАГИЯ И ЕЕ РОЛЬ В СТАРЕНИИ

Кафедра патологической физиологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Ryabov R.V., Manuilov M.K., Grebnev D.Yu. CHAPERONE-MEDIATED AUTOPHAGY AND ITS ROLE IN AGING

Department of pathological physiology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: rrv2903@gmail.com

Аннотация. Данный обзор посвящен шаперон-опосредованной аутофагии (chaperone-mediated autophagy, CMA). Этот катаболический процесс способствует деградации внутриклеточных белков в лизосомах. Субстратные белки избирательно доставляются в лизосомы и перемещаются внутрь органеллы благодаря скоординированным действиям шаперонов, расположенных по обе стороны мембраны, а также специального комплекса транслокации белков. Основной задачей данного процесса является контроль качества клеток за счет удаления поврежденных белков.

Annotation. This review focuses on chaperone-mediated autophagy (CMA). This catabolic process promotes the degradation of intracellular proteins in lysosomes. Substrate proteins are selectively delivered to lysosomes and move inside the organelle due to the coordinated actions of chaperones located on both sides of the membrane, as well as a special protein translocation complex. The main task of this process is to control the quality of cells by removing damaged proteins.

Ключевые слова: шаперон-опосредованная аутофагия, функции, старение.

Key words: chaperone-mediated autophagy, functions, aging.

Введение

Внутриклеточные белки подвергаются постоянному обмену за счет скоординированного синтеза, деградации и рециклинга входящих в их состав аминокислот. Протеом - это совокупность экспрессированных белков в конкретном типе клеток, в данный период времени при данных условиях. Его постоянное обновление обеспечивает надлежащее функционирование клетки и позволяет осуществлять контроль внутриклеточного состава белков в качестве способа модуляции множественных внутриклеточных процессов [14]. Белки могут подвергаться катаболизму лизосомами. Доставка белков в лизосомы для деградации, или аутофагии, может происходить с помощью различных механизмов [11].

Так, например при макроаутофагии, белки изолируются в везикулах, которые формируются в цитозоле, а затем сливаются с лизосомами, чтобы передать их содержимое для деградации. Другим вариантом является микроаутофагия, при которой белки задерживаются внутри везикул, которые формируются посредством инвагинации лизосомальной мембраны. Затем эти пузырьки отщепляются в просвет лизосом и разрушаются протеазами. Однако не весь транспорт в лизосомы опосредуется везикулами. Белки могут доставляться из цитозоля к лизосомальной мембране, непосредственно проникая через неё. Этот процесс известен как шаперон-опосредованная аутофагия (CMA) и является предметом настоящего обзора [6].

Цель исследования – описать и оценить механизм СМА в отношении физиологического старения.

Материалы и методы исследования

При написании работы использовались литературные данные баз PubMed и CyberLeninka с использованием ключевых слов «СМА», «chaperone-mediated autophagy», «aging».

Результаты исследования и их обсуждение

СМА - это стадийный процесс, который включает: распознавание субстрата и нацеливание на лизосомы, связывание и разворачивание субстрата, транслокация субстрата и деградация субстрата внутри лизосом. Распознавание субстратных белков происходит в цитозоле через связывание конститутивного шаперона, родственного белку теплового шока 70 кДа (hsc70). Субстратами СМА являются белки с С-концевым пентапептидным мотивом (KFERQ), присутствующим в 30% цитозольных белков и состоящим из инвариантных аминокислот [1]. После связывания с шапероном субстрат нацеливается на поверхность лизосом, где он взаимодействует с цитозольным хвостом интегрального трансмембранного белка типа 2А (LAMP-2А). Этот белок является одним из трех вариантов, которые происходят от альтернативного сплайсинга одного гена (LAMP2) и которые имеют разные цитозольные и трансмембранные домены, а также защищают лизосомальную мембрану от деградации лизосомальными гидролазами. LAMP-2А присутствует на лизосомальной мембране в виде мономеров, а в ассоциации с шаперонами образует мультибелковый комплекс, необходимый для транслокации субстрата [2]. Сборка LAMP-2А в этот комплекс динамична и обусловлена связыванием субстрата с этим рецепторным белком. При переходе от мономера к мультимеру стабильность LAMP-2А поддерживается за счет его взаимодействия с формой белка теплового шока 90 кДа (hsp90), расположенной на внутренней стороне лизосомальной мембраны. Субстрат может связываться с рецептором еще в свернутом состоянии, но для того, чтобы проникнуть через лизосомальную мембрану, субстрат должен подвергнуться разворачиванию. Этот процесс опосредован hsc70 и некоторыми его кошаперонами, обнаруженными на лизосомальной мембране, и завершается до того, как комплекс LAMP-2А полностью собран [13].

Транслокация субстратного белка через лизосомальную мембрану требует наличия формы hsc70 (lys-hsc70), обычно располагающейся в лизосомах. Транслокация осуществляется храповым механизмом, который обеспечивает свободное линейное или вращательное движение субстрата СМА только в одном направлении, блокируя движение в обратную сторону [3]. После транслокации субстрата в просвет лизосомы LAMP-2А отделяется от транслокационного комплекса, образуя мономеры, с которыми субстраты могут снова связываться. Связывание и транслокация субстратов СМА является скоординированными этапами, но они могут разобщаться в условиях, которые угнетают сборку LAMP-2А в транслокационный комплекс. Следовательно, скорость СМА может

модулироваться скоростью сборки или разборки транслокационного комплекса [2]. В регуляции этого процесса может участвовать множество факторов, например, изменения текучести лизосомальной мембраны, влияющие на латеральную подвижность или изменение плотности белков этой мембраны [7]. Скорость СМА также напрямую зависит от содержания LAMP-2A на лизосомальной мембране. Уровни LAMP-2A могут регулироваться с помощью транскрипционной позитивной регуляции, как в случае окислительного стресса [8], или через изменения скорости деградации LAMP-2A на лизосомальной мембране, как это происходит, когда СМА активируется во время длительного голодания [4].

В клетках СМА выполняет ряд важных функций. Первая функция СМА заключается в осуществлении рециркуляции аминокислот во время длительного голодания, при котором СМА максимально активна. Различные уровни базальной активности СМА можно обнаружить почти во всех клетках, но голодание является одним из наиболее характерных стимулов для СМА. В отличие от макроаутофагии, которая активируется вскоре после голодания и достигает своего пика через 4-6 часов, СМА активируется постепенно, через 8-10 часов голодания, и сохраняет свою максимальную активность до трех дней [10]. Другой важной функцией, которую СМА выполняет в клетках, является контроль качества, напрямую связанный со способностью этого процесса избирательно удалять отдельные белки из цитозоля. СМА активируется во время окислительного стресса и способствует деградации окисленных белков [8]. В дополнение к этим общим функциям СМА существуют и другие примеры, в которых активация СМА способствует модуляции специфичных для типа клеток функций. Например, деградация транскрипционного фактора Pax2 с помощью СМА в почках важна для контроля роста канальцевых клеток и объясняет, почему в таких условиях, как диабет, когда СМА нарушена, почки подвергаются выраженной гипертрофии [5]. СМА регулирует активность фактора усиления миоцитов 2D (MEF2D), транскрипционного фактора, необходимого для выживания нейронов, также участвующего в контроле дифференцировки и развития мышечных и нервных клеток.

При физиологическом старении происходит функциональное снижение СМА. Снижение активности СМА наблюдалось во многих типах клеток и тканях старых грызунов, а также в клетках, полученных от людей в возрасте. Возраст-зависимое ингибирование СМА вызвано возрастными изменениями липидных составляющих лизосомальной мембраны, которые изменяют динамику и стабильность LAMP-2A в лизосомах старых организмов. В то время как транскрипция, синтез и лизосомальное нацеливание белка LAMP-2A во время биогенеза лизосом остаются неизменными вне зависимости от возраста особей, стабильность LAMP-2A на лизосомальной мембране значительно ухудшается с увеличением возраста [9]. Нежелательные изменения липидного состава лизосомальной мембраны аномально усиливают деградацию LAMP-2A в просвете лизосом, и в результате связывание и транслокация субстратных белков

лизосомами заметно снижается у более старых организмов. Интересно, что подобные липидные изменения могут индуцироваться с помощью диет с высоким содержанием липидов, что подчеркивает важность диеты в контроле этого аутофагического пути и возможное ускорение его снижения с возрастом [12].

Экспериментальная блокировка активности СМА в культивируемых клетках указывает на то, что прямым следствием возрастной недостаточности СМА является потеря СМА-опосредованного гомеостаза, который включает в себя процессы удаления окислительно-поврежденных белков и реакцию на стрессоры [10]. Следовательно, возрастное снижение СМА может быть основным усугубляющим фактором ускорения патологических изменений при многих возрастных расстройствах. Генетическая манипуляция для сохранения функции СМА у старых грызунов путем экспрессии экзогенной копии LAMP-2A в печени мыши доказала свою эффективность в улучшении продолжительности жизни старых животных. Восстановленные функции СМА у трансгенных животных приводят к улучшению клеточного гомеостаза, повышению устойчивости к различным стрессорам и сохранению функций органов. Столь выраженный положительный эффект в отношении продолжительности жизни выделяет СМА как важный механизм против старения.

Выводы.

1. СМА является важным механизмом регуляции внутриклеточного гомеостаза, обеспечивая деградацию поврежденных белков до аминокислот, необходимых для рециклинга и поддержания обменных процессов в клетке.

2. Важно отметить, что СМА является адаптивным процессом в условиях воздействия различных стрессорных агентов на клетки, эффекторным механизмом контроля качества цитозольных белков, а также направляющим фактором дифференцировки и развития различных специализированных клеток.

3. Старение является проявлением накопления клеточных повреждений, в котором СМА служит механизмом повышения выживаемости клеток. При старении функциональная эффективность данного процесса падает, из-за ухудшения динамики и стабильности белков LAMP-2A на мембранах лизосом. Из этого следует, что сохранение нормального уровня рецепторов СМА до конца жизни организма имеет ценность для предотвращения множества возрастных заболеваний.

Список литературы.

1. Цыркунов В.М. Лизосомально-зависимая гибель гепатоцитов при хроническом гепатите с / В.М. Цыркунов, В.П. Андреев, Р.И. Кравчук // Гепатология и гастроэнтерология. - 2020. - Т.4. - №1. - С. 34-44.

2. Bandyopadhyay U. The chaperone-mediated autophagy receptor organizes in dynamic protein complexes at the lysosomal membrane / U. Bandyopadhyay, S. Kaushik, L. Varicovski, A.M. Cuervo // Molecular and Cellular Biology. - 2008. - V.28. - N.18. - P. 5747-5763.

3. Cuervo A.M. A Population of Rat Liver Lysosomes Responsible for the Selective Uptake and Degradation of Cytosolic Proteins / A.M. Cuervo, J.F. Dice, E. Knecht // *Journal of Biological Chemistry*. - 1997. - V.272. - N.9. - P. 5606-5615.
4. Cuervo A.M. Unique properties of lamp2a compared to other lamp2 isoforms / A.M. Cuervo, J.F. Dice // *Journal of Cell Science*. - 2000. - N.113. - P. 4441-4450.
5. Franch A.H. A mechanism regulating proteolysis of specific proteins during renal tubular cell growth / A.H. Franch, S. Sooparb, J. Du, N.S. Brown // *Journal of Biological Chemistry*. - 2001. - V.276. - N.22. - P. 19126-19131.
6. Kaushik S. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world / S. Kaushik, A.M. Cuervo // *Trends Cell Biology*. - 2012. - V.22. - N.8. - P. 407-417.
7. Kaushik S. Lysosome membrane lipid microdomains: novel regulators of chaperone-mediated autophagy / S. Kaushik, A.C. Massey, A.M. Cuervo // *The EMBO Journal*. - 2006. - V.25. - N.17. - P. 3921-3933.
8. Kiffin R. Activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress / R. Kiffin, C. Christian, E. Knecht, A.M. Cuervo // *Molecular Biology of the Cell*. - 2004. - V.15. - N.11. - P. 4829-4840.
9. Kiffin R. Altered dynamics of the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy with age / R. Kiffin, S. Kaushik, M. Zeng, U. Bandyopadhyay // *Journal of Cell Science*. - 2007. - V.120. - N.5. - P. 782-791.
10. Massey A.C. Consequences of the selective blockage of chaperone-mediated autophagy / A.C. Massey, S. Kaushik, G. Sovak, R. Kiffin // *Proceeding of the National Academy of Science*. - 2006. - V.103. - N.15. - P. 5805-5810.
11. Mizushima N. Autophagy fights disease through cellular self-digestion / N. Mizushima, B. Levine, A.M. Cuervo, D.J. Klionsky // *Nature*. - 2008. - V.451. - N.7182. - P. 1069-1075.
12. Rodriguez-Navarro J.A. Inhibitory effect of dietary lipids on chaperone-mediated autophagy / J.A. Rodriguez-Navarro, S. Kaushik, H. Koga, C. Dall'Armi // *Proceeding of the National Academy of Science*. - 2012. - V.109. - N.12. - P. 705-714.
13. Salvador N. Import of a cytosolic protein into lysosomes by chaperone-mediated autophagy depends on its folding state / N. Salvador, C. Aguado, M. Horst, E. Knecht // *Journal of Biological Chemistry*. - 2000. - V.275. - N.35. - P. 27447-27456.

УДК 577.121

**Селиванова А. С., Шайдурова Э. В., Ванчугова Н. Н.
БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИЕТ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ МАССЫ
ТЕЛА**

Кафедра биохимии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Selivanova A. S., Shaidurova E. V., Vanchugova N. N.