

УДК 576.311.347

Митофагия при возраст-зависимой нейродегенерации

В. С. Сухоруков^{1,2}, А. В. Егорова^{1,2*}, А. С. Романенко^{1,2}, М. С. Рябова^{1,2}, А. П. Красильникова³¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, 125367 Россия²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, 117513 Россия³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, 119234 Россия

*E-mail: AV_Egorova@bk.ru

Поступила в редакцию 18.04.2025

Принята к печати 02.07.2025

DOI: 10.32607/actanaturae.27674

РЕФЕРАТ Митохондриальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов повреждения нейронов в процессе старения. Высокая энергетическая зависимость нервных клеток делает их особо уязвимыми для возраст-ассоциированных изменений, которые сопровождаются окислительным стрессом и нарушением энергетического метаболизма. Поддержание пула функциональных митохондрий регулируется митофагией, обеспечивающей утилизацию поврежденных органелл и препятствуя прогрессированию митохондриальной дисфункции. Старение головного мозга сопровождается снижением активности митофагических процессов, нарастанием митохондриальной дисфункции и увеличением риска развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В данном обзоре освещаются молекулярные и сигнальные пути митофагии, ее дисрегуляция при физиологическом и патологическом старении, что представляет особый интерес для выявления фармацевтических мишеней и разработки потенциальной терапии нейродегенеративных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА митофагия, митохондрии, старение, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ БА – болезнь Альцгеймера, БП – болезнь Паркинсона.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастные изменения, неизбежно развивающиеся в головном мозге в процессе старения, представляют значительную социальную проблему, поскольку часто сопровождаются возникновением когнитивных нарушений и лежат в основе патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний [1, 2].

Особая роль в поддержании адекватного функционирования нейронов при возрастной и патологической инволюции головного мозга принадлежит митохондриям – органеллам, выполняющим широчайший спектр функциональной нагрузки по координации внутриклеточного гомеостаза [3]. Митохондриальная дисфункция значительно увеличивает риск развития возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний не только из-за энергетического дефицита, развивающегося в нервной ткани, но и в результате гиперпродукции активных форм кислорода, инициации апоптоза и воспалительных реакций, а также нарушения синаптической передачи [4].

Структурно-функциональные характеристики митохондрий постоянно находятся в состоянии быстрых преобразований, основные этапы которых принято называть «митохондриальной динамикой». Митохондриальная динамика, включающая такие ключевые процессы, как биогенез, деление и слияние этих органелл, нуждается также в адекватной системе их элиминации – митофагии [5].

Митофагия – процесс, направленный на утилизацию поврежденных органелл и регулирующий содержание митохондрий в клетках на уровне, необходимом для поддержания метаболического баланса [6]. При этом происходит поглощение дефектных митохондрий специализированными везикулами с последующим их слиянием с лизосомами, обеспечивающими деградацию дефектных органелл [7–9].

Особенности строения и функционирования нервной ткани, ее высокая потребность в энергетическом обеспечении, необходимость постоянного обновления компонентов цитоплазмы клеток определяют важ-

ность митофагии в поддержании функционального пула нейронов.

Старение головного мозга сопровождается снижением активности митофагических процессов, нарастанием митохондриальной дисфункции и увеличением риска развития нейродегенеративных заболеваний [10, 11]. Накопление нейротоксических белковых агрегатов, играющих центральную роль в патогенезе данной патологии, связывают, согласно современным представлениям, с мутациями в генах белков, запускающих митофагию (PINK1, Parkin, DJ-1) [12].

Несмотря на актуальность и высокую социальную значимость проблемы, многие аспекты старения головного мозга остаются недостаточно исследованными. Выяснение роли митохондриальной дисфункции и выявление ключевых маркеров митофагии в процессе возрастной инволюции представляются актуальной задачей современной геронтологии и необходимым этапом определения новых фармацевтических мишеней для воздействия на нейродегенеративные процессы.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ МАКРОАУТОФАГИИ. МИТОФАГИЯ

Утилизация крупных внутриклеточных субстратов, в частности, старых и поврежденных органелл, осуществляется при помощи макроаутофагии – вида аутофагии, при котором выявление и последующее разрушение дефектных структур происходит в аутофагосоме, образующейся при слиянии лизосомы и двумембранный органеллы – фагофора. Процессы аутофагии в клетке запускаются различными факторами, такими как накопление патологических белковых агрегатов, воздействие гипоксии, дефицит нутриентов, окислительный стресс. В восприятии инициирующих аутофагию сигналов и формировании аутофагосомы принимают участие различные белки, синтез которых кодируется генами *Atg* (Autophagy-related genes) [13]. Особая роль в процессе аутофагосомной деградации принадлежит белку LC3 (ATG8), который находится на мембране фагофора и связывается с предварительно убиквитинированной мишенью через белки-адаптеры [14]. Среди наиболее хорошо изученных адаптеров аутофагии выделяют p62 (основной адаптер практически во всех путях митофагии), NBR1 (участвует в деградации пероксидом), NDP52 (участвует в убиквитинависимой митофагии), TAX1BP1 и оптинейрин (OPTIN), необходимые для убиквитинависимой митофагии и аутофагии белковых агрегатов [15].

Потенциальными источниками построения фагофора являются цитолемма и органеллы клетки: комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум, митохондрии.

Сборка фагофора *de novo* инициируется двумя цитоплазматическими белковыми комплексами: PI3K (class III PI3K complex I) и Atg1/ULK1, состоящими из катализитических и регуляторных субъединиц [6, 16, 17]. Фосфорилирование комплекса PI3K индуцирует локальную продукцию мембранныго фосфолипида PI3Р (фосфатидилинозитол-3-фосфат) в характерных субдоменах эндоплазматического ретикулума, получивших название омегасомы [18]. PI3Р необходим для привлечения молекул фосфолипидов, участвующих в росте фагофора, посредством связывания эффекторных белков WIPI и DFCP. Последние обеспечивают взаимодействие PI3Р с двумя системами конъюгации LC3/ATG7/ATG3 и ATG5/12/ATG16L1 [19]. На следующем этапе происходит встраивание белков семейства Atg (autophagy-related proteins) в изолирующую мембрану и образование фагофора [20, 21]. Системы конъюгации при этом необходимы не только для расширения фагофора, но и для завершения формирования аутофагосомы и секвестрации груза. Избирательный захват различных мишеней обеспечивается рецепторными белками, локализующимися на поверхности объекта аутофагии, с помощью специализированных адаптерных белков аутофагосомы [22]. Адаптеры, несмотря на их большое количество, используют, по-видимому, общий механизм аутофагии: рекрутование комплекса ULK1/2 и связывание с субъединицей FIP200 (белок адгезии) для инициации образования аутофагосом [15, 23].

После деградации субстрата в аутофагосоме образуются макромолекулы, которые снова попадают в цитозоль и включаются в метаболические процессы клетки [16, 24]. Регуляция активности аутофагии обеспечивается в основном двумя сигнальными путями:

1. Путь PI3K/AKT/mTOR, ингибирующий аутофагию и препятствующий образованию аутофагосомы. На активность mTORC1 (рапамицин-чувствительный комплекс млекопитающих) влияет количество аминокислот, инсулина и ростовых факторов в клетке.
2. Сигнальный путь AMPK, реагирующий на уровень ATP, активируется при гипоксии [16, 25].

Роль в механизмах аутофагии таких сигнальных молекул, как сиртуины, TFEB (transcription factor EB) и др., изучена в меньшей степени и нуждается в детальном исследовании.

Процесс сборки фагофора регулируется в том числе и белками митохондрий. Так, хорошо известный белок Beclin 1, который является частью проаутофагического комплекса PI3K класса III и участвует в сборке фагофора, инициирует процесс Beclin 1-зависимой аутофагии как на уровне эндоплазматического ретикулума, так и на уровне митохондрий [26, 27].

Другой инициатор аутофагии – белок эндофилин B1 – в условиях стресса может рекрутироваться на внешней митохондриальной мембране, где активирует ранее описанный инициаторный комплекс PI3K класса III через связывание адаптера Beclin 1 [26].

Митофагия – это селективная утилизация митохондрий посредством аутофагосомной деградации. Процессу митофагии предшествуют изменения морфологии митохондрий. Так деление митохондрий, опосредованное белками DRP1 и Fis1, обеспечивает их периферическую фрагментацию и отделяет поврежденные участки органеллы для последующей утилизации [28].

Механизм классической митофагии основан на индукции белка митохондриальной мембраны серин-треониновой киназы PTEN 1 (PINK1) и белка паркин (PARK2), который является цитозольной убиквитин-Е3-лигазой. Таким образом, гены *PINK1* (*PARK7*) и *PARK2*, кодирующие белки, ассоциированные с семейными формами паркинсонизма, играют важную роль в контроле качества митохондрий. Сигналом для активации митофагии в этом случае служит потеря потенциала внутренней мембраны, сопутствующая повреждению митохондрий. К известным субстратам PINK1 относятся убиквитин и гомологичный убиквитину домен паркина. Фосфорилирование этих мишенией по консервативному остатку серина (S65) ведет к активации паркина, последующему захвату поврежденных митохондрий и формированию аутофагосом [29] (рис. 1).

Транслокация паркина из цитозоля на наружную мембрану митохондрий зависит от активности PINK1. Паркин в свою очередь катализирует убиквитинирование и протеасомную деградацию различных белков наружной митохондриальной мембранны, включая Drp1, Miro, митофузины 1 и 2 (MFN1/2). Этот механизм блокирует слияние митохондрий, позволяя изолировать поврежденные органеллы и инициировать процесс аутофагии через систему адаптерных белков.

При гипоксии и ряде токсических воздействий процесс митофагии реализуется PINK1–Parkin–независимым путем через рецепторы митохондриальных мембран, содержащие мотивы LIR:

- белки AMBRA1, BNIP3, FUNDC1 и NIX на внешней митохондриальной мембране;
- кардиолипин и PHB2 на внутренней митохондриальной мемbrane.

Убиквитинирование этих рецепторов служит сигналом для cargo-рецепторов p62/SQSTM1, NDP52, оптинейрина и других, связывающихся с убиквитином и белком аутофагосомных мембран LC3B, опосредуя митофагию [30].

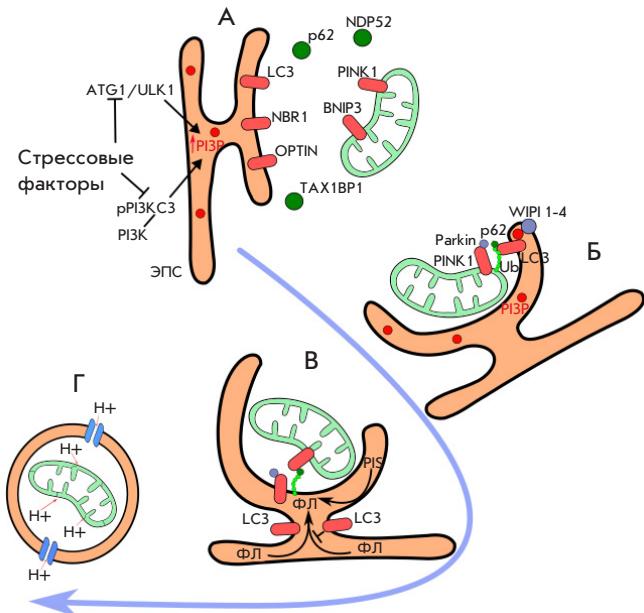


Рис. 1. Механизм митофагии. Стадии: А – инициация митофагии, Б – рецепторные взаимодействия, В – рост фагофора, Г – слияние везикулы с лизосомой. Инициация митофагии происходит под влиянием стрессовых факторов и сопровождается активацией ATG1/ULK1 и фосфорилированием PI3K, что индуцирует продукцию PI3P в ЭПС. PI3P необходим для связывания эффекторных белков WIP1, обеспечивающих взаимодействие с системой конъюгации LC3. Избирательный захват митохондрий реализуется при участии специализированных адаптерных белков (TAX1BP1, NDP52, p62, OPTIN, NBR1) (А). Далее происходит опосредованное паркином и убиквитином связывание LC3 с PINK1 на мемbrane митохондрий. WIP1–4, присоединяясь к PI3P, обеспечивает взаимодействие с LC3 и правильную работу комплекса (Б). Рост фагофора происходит посредством переноса ФЛ из просвета ЭПС при участии PI3P. Одновременно с этим в стенах фагофора активируется PIS, инициируя синтез фосфолипидов *de novo* (В). LC3 обеспечивает отщепление везикулы от ЭПС. Происходит ее слияние с лизосомой с последующей деструкцией содержимого (Г). PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PI3P – фосфатидилинозитол-3-фосфат; TAX1BP1 – Tax1-связывающий белок 1; NDP52 – рецептор аутофагии; OPTIN – оптинейрин; PINK1 – PTEN-индукционная киназа 1; BNIP3 – белок 3, взаимодействующий с белком BCL2; ФЛ – фосфолипиды; PIS – фосфатидилиноцитолсинтаза, ЭПС – эндоплазматическая сеть

МИТОФАГИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ

Дезорганизация митохондрий, прогрессирующая при старении, сопровождается развитием митохондриальной дисфункции, что подтверждается результатами электронно-микроскопических исследований [31].

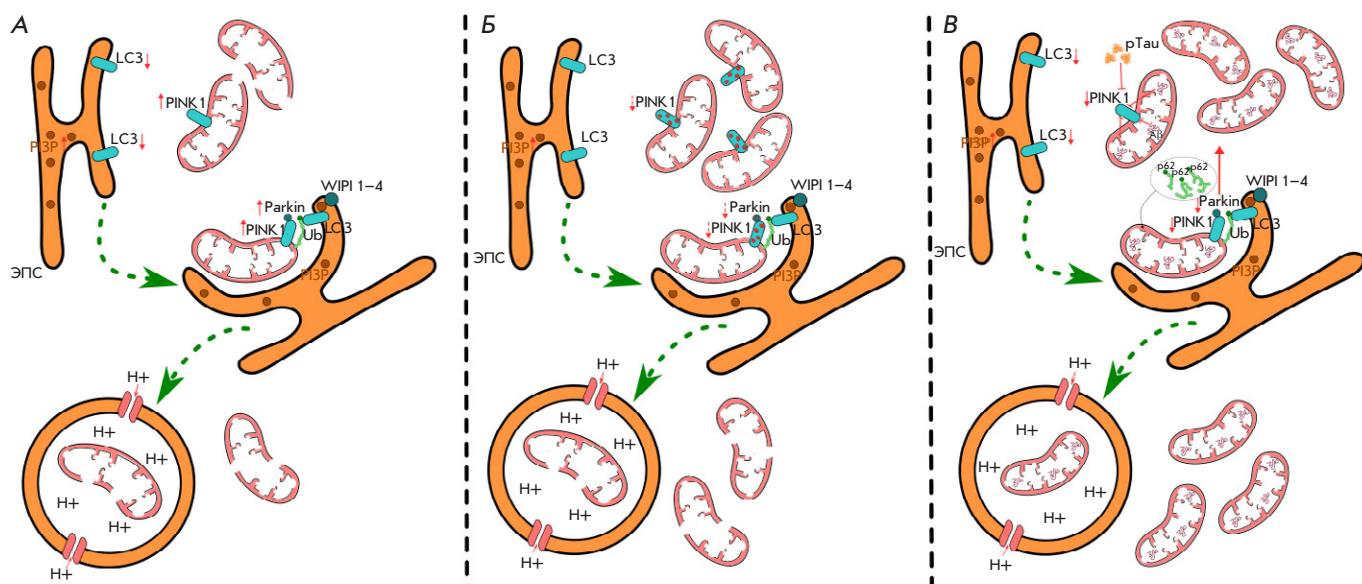


Рис. 2. Изменения процесса митофагии на стадии инициации и рецепторных взаимодействий при физиологическом старении и нейродегенеративных заболеваниях. *А* – старение. Характеризуется накоплением дефектных митохондрий и дисфункцией митофагического процесса. Прогрессирующая митохондриальная дезорганизация сопровождается компенсаторным увеличением уровня PINK1 и паркина. Снижение экспрессии LC3 нарушает взаимодействие рецепторов фагофора и митохондрий, что приводит к угнетению митофагии. *Б* – болезнь Паркинсона. Сопровождается снижением утилизации митохондрий. При генетических формах БП выявляются мутации в генах, кодирующих PINK1 и паркин, что приводит к инактивации соответствующих белков. *В* – болезнь Альцгеймера. Характеризуется значительным увеличением пула дефектных митохондрий и уменьшением интенсивности митофагии. Накопление патологических белковых агрегатов способствует повреждению митохондрий, снижению уровня PINK1 и паркина, увеличению LC3 и p62. PI3P – фосфатидилинозитол-3-фосфат; p62 – убиквитинсвязывающий белок p62. \downarrow – опосредованное влияние

При изучении ультраструктуры митохондрий в процессе физиологического старения было установлено уменьшение их длины и площади, модификация крист и мембран. Показано, что подобные морфологические изменения коррелируют с увеличением экспрессии маркера митохондриального деления – фосфорилированного Drp1, и снижением содержания белков слияния митохондрий Mfn2 и маркера аутофагии LC3B. Повышенная фрагментация митохондрий при старении приводила к изменению их функции: отмечалось, в частности, снижение транспорта ATP/ADP вследствие уменьшения уровня белка Vdac1 (участвует в регуляции проницаемости митохондриальной мембраны), а также увеличение окислительных повреждений. Для дефектных митохондрий был характерен разрыв внешней мембранны, выделение апоптогенов в цитоплазму с последующей гибелью клеток. Описанные морфофункциональные модификации органелл при старении приводили к снижению плотности нейронов и усилиению нейродегенерации [3].

Многочисленные работы подтверждают прогрессирующее снижение интенсивности аутофагических процессов в ходе возрастной инволюции и при возраст-ассоциированных заболеваниях [32–37].

Использование mt-Кеима-зонда (мономерный кислотоустойчивый флуоресцентный белок, обладающий сродством к митохондриальному матриксу) с целью количественной оценки митофагии в трансгенной линии мышей выявило возрастное снижение уровня митофагии в нейронах зубчатой фасции гиппокампа [33]. Сверхэкспрессия ключевых маркеров PINK1–Parkin-зависимой митофагии в моделях старения сопровождалась увеличением продолжительности жизни модельных организмов (*Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*) [34]. Повышение содержания паркина как в ткани, так и в сосудах головного мозга было зафиксировано в группе старых мышей (возраст 24 месяца) [35, 36]. Установлено, что увеличение экспрессии *Parkin* позволяет снизить количество точечных мутаций митохондриальной ДНК, приводящих к развитию митохондриальной дисфункции [37].

Увеличение апоптотической гибели нейронов в отсутствие PINK1 доказано на клеточных моделях, что подтверждает роль этого белка в выживании нервных клеток при старении [38].

Установлено, что потеря памяти в процессе старения коррелирует со снижением экспрессии генов *Mfn1*, *Mfn2*, *Opa1*, *LAMP2* и *LC3*, при этом экспрес-

сия генов *PINK1* и *Parkin* повышается, что сказывается на показателях митохондриального мембранныго потенциала. Подобные изменения в динамике экспрессии генов *LAMP2*, *LC3*, *PINK1* и *Parkin* указывают на дисфункцию процесса митофагии [3] (рис. 2).

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что физическая активность является эффективным стимулятором аутофагии, изменяет динамику митохондрий, поддерживая их в рабочем состоянии, и в целом обладает нейропротекторным эффектом. Установлено, что различные виды физических упражнений способны запускать аутофагию в коре головного мозга молодого или взрослого животного и ослаблять аутофагическую дисфункцию в пожилом мозге. В результате недавно проведенных исследований обнаружили, что физические нагрузки повышают уровни связанных с аутофагией белков *LC3-II/LC3-I*, *LC3-II*, *p62*, *Atg7*, *Bnip3L* и паркина, а также уровни *Mfn2* и *Drp1* [39]. Кроме того, Liu и соавт. показали, что изнурительные физические нагрузки индуцируют *PINK1*-зависимую митофагию у мышей mt-Keima [33].

Таким образом, баланс процессов митохондриальной динамики и митофагии является специфическим компенсаторным механизмом, играющим ключевую роль в поддержании стабильного функционирования данных органелл в стареющем мозге.

МИТОФАГИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Процессу митофагии принадлежит важнейшая роль в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), риск развития которых значительно повышается с возрастом [2].

Установлено, что ведущим патогенетическим звеном генетически обусловленных форм болезни Паркинсона являются митохондриальная дисфункция и окислительный стресс [40]. Генетические ранние формы БП могут быть вызваны мутациями в генах *PARK2* (*Parkin*), *PINK1* и *DJ-1*, которые кодируют белки, локализованные в митохондриях (рис. 2). Потеря этих белков приводит к повышенной чувствительности к окислительному стрессу и нарушению энергетического обмена [41]. Установлено, что сверхэкспрессия *PINK1* ингибитирует трансляцию мРНК *DRP1*, уменьшает его транслокацию из цитозоля на поверхность митохондрий, вызывая образование удлиненных цепочекных митохондрий и затрудняя процесс утилизации поврежденных органелл. Убиквитинирование *DRP1*, связанное с *PINK1*, приводит к его деградации в протеасомах и последующей инактивации, также

уменьшая таким образом интенсивность деления митохондрий [42]. При этом нокдаун *PINK1* увеличивает фрагментацию митохондрий [43].

Поскольку *PINK1* – единственная известная киназа, катализирующая фосфорилирование убиквитина, выявление S65-фосфоубиквитина может использоваться для оценки активности *PINK1* и рассматривается как биомаркер митохондриального стресса и аутофагии [44]. Повреждение митохондрий приводит к накоплению *PINK1* в результате нарушения его деградации протеазой PARL (presenilin-associated rhomboid-like protein), локализованной на внутренней мемbrane митохондрий [45]. В отличие от идиопатической болезни Паркинсона в аутопсийном материале, полученном от пациентов с мутациями *PINK1* или *Parkin*, тельца Леви в нейронах черной субстанции иногда не выявляются [46]. Предполагают, что это связано с участием *PINK1* и *Parkin* в долгосрочном выживании дофаминовых нейронов, а нарушение этого процесса ведет к их быстрой гибели без накопления патологических белков, что подтверждается и экспериментами с нокдауном *PINK1*.

В ходе исследований доказана дефектность и *PINK1*-*Parkin*-независимого пути, в реализации которого участвует кардиолипин [47]. Нейроны с мутацией *SNCA*, свойственной для болезни Паркинсона, характеризуются более интенсивным переходом кардиолипина на внешнюю мембрану митохондрий. В свою очередь, данный фосфолипид, способный к рефолдингу фибрилл а-синуклеина, путем взаимодействия с *LC3* в митохондриях усиливает митофагический оборот, что приводит к митохондриальной дисфункции, осложняющейся дефектами митофагии. Установлено, что на ранних стадиях БП синаптические митохондрии утрачивают кардиолипиновый кластер, что приводит к снижению интенсивности процесса митофагии [47, 48].

В ряде исследований показали, что многообещающей мишенью для поддержания митофагии при болезни Паркинсона может быть митохондриальная протеиндеубиквитиназа (USP30), снижение уровня которой в различных моделях данного заболевания приводило к оптимизации функции митохондрий [5, 49, 50].

Митохондриальная динамика и процесс митофагии нарушаются и при развитии болезни Альцгеймера (рис. 2). Об этом свидетельствует изменение экспрессии генов *ATG5*, *Beclin1*, *LC3A*, *LC3B*, *PINK1*, *TERT*, *BCL2*, *BNIP3L*, обнаруженное на мышиной модели БА [51].

Установлено снижение на 30–50% базального уровня митофагии в гиппокампе пациентов с БА, при этом наблюдается накопление поврежденных митохондрий, характеризующихся уменьшенным

размером, дезорганизованными кристами и снижением выработки ATP [52]. В гиппокампе пациентов с ранней стадией БА зафиксированы повышенные уровни PINK1, в то время как на поздней стадии увеличивается уровень паркина, что указывает на снижение митофагии из-за дефекта в инициации PINK1/Parkin-зависимого пути [45]. Отмечено также снижение рекрутирования активированного LC3 в мембранны фагофора, дисфункция сигнального каскада AMPK и нарушение слияния митофагосом с лизосомами [52].

В митохондриальных фракциях, полученных из образцов мозга пациентов с поздней стадией БА, обнаружено увеличение уровня p62, повышение соотношения LC3II/I и снижение уровня PINK1, что также указывает на сбой в митофагии [53]. Значительное влияние на динамику митохондрий и процессы митофагии оказывает накопление патологических белковых агрегатов при БА. Так, внутрижелудочковое введение β -амилоида приводило к снижению уровней PINK1, паркина и BCL-1, а также увеличению p62 в гиппокампе крыс [54]. Накопление общего и фосфорилированного таубелка сопровождается повышением мембранныго потенциала митохондрий, что препятствует стабилизации PINK1 на наружной митохондриальной мемbrane и предотвращает рекрутирование паркина. Уменьшение содержания PINK1 на внешней мемbrane митохондрий угнетает активацию паркина и E3-убиквитинлигазы, что приводит к нарушению последующих стадий ауто- и митофагии [55]. Сверхэкспрессия паркина восстанавливает митофагию и митохондриальный потенциал [56]. Изменения митохондриальной динамики, сопровождающие развитие данной патологии, заключаются в усилении деления органелл. Накопление токсичных таубелка и β -амилоида увеличивают фосфорилирование DRP1 и способствуют его транслокации в митохондрии [57]. Чрезмерная фрагментация митохондрий в конечном итоге вызывает гибель клеток и нейродегенерацию.

В одном из исследований упоминалось, что изменение гомеостаза ATP и NAD⁺ могут быть одной из причин нарушения митофагии при БА. Об этом свидетельствует тот факт, что при снижении уровня NAD⁺ в клетке запускается процесс агрегации неправильно свернутых белков, что способствует развитию дефектной аутофагии и последующей гибели нейрональных клеток [11].

Стоит отметить, что при БА также снижается активность двух нейропротекторных генов *Sirtuin1* (*SIRT1*) и *Sirtuin3* (*SIRT3*), кодирующих синтез одноименных белков. Функцией сиртуина-1 является индукция аутофагии/митофагии посредством дезацетилирования белков ATG5, ATG7 и ATG8/LC3.

Также сиртуин-1 способствует стабилизации PINK1 и повышает уровень LC3 и Nix/BNIP3, участвующих в митофагии [58]. Сиртуин-3, в свою очередь, активирует ген *FOXO3*, регулирующий апоптоз и аутофагию [59].

Следствием дефицита лизосом в тканях мозга, характерного для патогенеза БА, является изменение динамики активности лизосомальных ферментов. Это, в свою очередь, способствует нарушению резорбции аутофагических скоплений и также считается причиной дефектной митофагии. Так, при наследственной форме БА мутации в гене *PSEN1* (кодирует белок пресенилин 1) приводят к избыточному подщелачиванию лизосомальной среды, патологическому снижению гидролазы лизосом и увеличению уровня p62 [56].

Для многих заболеваний, включая нейродегенеративные, характерно избыточное накопление конечных продуктов гликирования, индуцирующих окислительный стресс и воспалительные процессы посредством выработки активных форм кислорода. Активные формы кислорода, в свою очередь, считаются основным фактором, инициирующим стресс-индуцированную митофагию. В постмортальных образцах мозга пациентов с БА обнаружено повышение экспрессии рецептора конечного продукта гликирования [60, 61].

Таким образом, участие PINK–Parkin-зависимого пути в механизмах митофагии и его роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний изучено достаточно хорошо, однако ряд вопросов при этом остается не исследованным. Так, пристальное внимание в последние годы уделяется изучению альтернативных путей процесса митофагии, таких, например, как деградация компонентов митохондрий с использованием везикул митохондриального происхождения, содержащих окисленные белки, липиды, мутантную митохондриальную ДНК, активные формы кислорода [43]. Недавно обнаружили связь между везикулами митохондриального происхождения, дефектами митофагии и аутоиммунными реакциями, следствием которых является гибель нейронов при БП [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс митофагии играет важную роль в поддержании физиологического гомеостаза, в механизмах старения и патогенезе нейродегенеративных расстройств. В настоящее время рассматриваются различные молекулы, изменяющие активность митофагии в нервной ткани, которые могут быть использованы для разработки потенциальных средств для терапии нейродегенеративных заболеваний. В то же время, учитывая разнообразие регулятор-

ных путей митофагии, нет сомнений в том, что этот перечень будет расширен за счет показателей, отражающих состояние митофагии в определенных типах клеток нервной ткани при воздействии факторов стресса различного генеза.

В целом следует отметить, что несмотря на интерес к роли митофагии в возрастной инволюции и в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний, механизмы ее влияния на старение организма изучены недостаточно. К спектру нерешенных вопросов можно отнести участие ряда регуляторных сигнальных молекул в координации взаимодействия между органеллами, особенности митохондриальной динамики, предваряющие митофагический процесс, механизмы деградации аутофагосом в условиях ми-

тохондриального стресса. Особого внимания заслуживают механизмы инициации (активации) классической и рецептор-опосредованной аутофагии.

Таким образом, крайне актуальным представляется дальнейшее изучение взаимосвязи между потенциальными ключевыми маркерами митофагии и их относительным вкладом в процессы нейродегенерации с целью выявления новых перспективных фармацевтических мишеней. ●

*Работа поддержанна грантом Минобрнауки
России на проведение крупных научных
проектов по приоритетным направлениям
научно-технологического развития
(соглашение № 075-15-2024-638).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Loeffler DA. Influence of Normal Aging on Brain Autophagy: A Complex Scenario. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(49):1–16. doi: 10.3389/fnagi.2019.00049
2. Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;5:565–581. doi: 10.1038/s41582-019-0244-7
3. Mishra E, Thakur MK. Alterations in hippocampal mitochondrial dynamics are associated with neurodegeneration and recognition memory decline in old male mice. *Biogerontology.* 2022;23(2):251–271. doi: 10.1007/s10522-022-09960-3
4. Gleixner AM, Pulugulla SH, Pant DB, et al. Impact of aging on heat shock protein expression in the substantia nigra and striatum of the female rat. *Cell Tissue Res.* 2014;357(1):43–54. doi: 10.1007/s00441-014-1852-6
5. Cai Q, Jeong YY. Mitophagy in Alzheimer's Disease and Other Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Cell.* 2020;9(1):150. doi: 10.3390/cells9010150
6. Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis MI, Franco R. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy. *Mitochondrion.* 2020;51:105–117. doi: 10.1016/j.mito.2020.01.002
7. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. 215 с.
8. Oliver DMA, Reddy PH. Molecular Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Mitochondria. *J. Alzheimer's Dis.* 2019;72(s1):S95–116. doi: 10.3233/jad-190048
9. Lou G, Palikaras K, Lautrup S, et al. Mitophagy and Neuroprotection. *Trends Mol. Med.* 2020;26(1):8–20. doi: 10.1016/j.molmed.2019.07.002
10. Jang JY, Blum A, Liu J, Finkel T. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.* 2018;128(9):3662–3670. doi: 10.1172/jci120842
11. Sukhorukov V, Voronkov D, Baranich T, et al. Impaired Mitophagy in Neurons and Glial Cells during Aging and Age-Related Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10251. doi: 10.3390/ijms221910251
12. Fivenson EM, Lautrup S, Sun N, et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging. *Neurochem. Int.* 2017;109:202–209. doi: 10.1016/j.neuint.2017.02.007
13. Freidlin IS, Mammedova JT, Strikova EA. The Role of Autophagy in Infections. *Russ. J. Physiol.* 2019;105(12):1486–1501. doi: 10.1134/s0869813919120057
14. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Trends Biochem. Sci.* 2017;42(11):873–886. doi: 10.1016/j.tibs.2017.09.002
15. Turco E, Savova A, Gere F, et al. Reconstitution defines the roles of p62, NBR1 and TAX1BP1 in ubiquitin condensate formation and autophagy initiation. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5212. doi: 10.1038/s41467-021-25572-w
16. Walker SA, Ktistakis NT. Autophagosome Biogenesis Machinery. *J. Mol. Biol.* 2020;432(8):2449–2461. doi: 10.1016/j.jmb.2019.10.027
17. Nakatogawa H, Ichimura Y, Ohsumi Y. Atg8, a Ubiquitin-like Protein Required for Autophagosome Formation, Mediates Membrane Tethering and Hemifusion. *Cell.* 2007;130(1):165–178. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.021
18. Uemura T, Yamamoto M, Kametaka A, et al. A Cluster of Thin Tubular Structures Mediates Transformation of the Endoplasmic Reticulum to Autophagic Isolation Membrane. *Mol. Cell. Biol.* 2014;34(9):1695–1706. doi: 10.1128/mcb.01327-13
19. Müller AJ, Proikas-Cezanne T. Function of human WIPI proteins in autophagosomal rejuvenation of endomembranes? *FEBS Letters.* 2015;589(14):1546–1551. doi: 10.1016/j.febslet.2015.05.008
20. Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19(6):349–364. doi: 10.1038/s41580-018-0003-4
21. Melia TJ, Lystad AH, Simonsen A. Autophagosome biogenesis: From membrane growth to closure. *J. Cell Biol.* 2020;219(6): e202002085. doi: 10.1083/jcb.202002085
22. Lamark T, Johansen T. Mechanisms of Selective Autophagy. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2021;37(1):143–169. doi: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530
23. Vargas JNS, Wang C, Bunker E, et al. Spatiotemporal Control of ULK1 Activation by NDP52 and TBK1 during Selective Autophagy. *Mol. Cell.* 2019;74(2):347–362.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.010
24. Yim WWY, Mizushima N. Lysosome biology in autophagy. *Cell Discov.* 2020;6(1):6. doi: 10.1038/s41421-020-0141-7
25. Wang JL, Xu CJ. Astrocytes autophagy in aging and neurodegenerative disorders. *Biomed. Pharmacother.* 2020;122:109691. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109691
26. Rambold AS, Lippincott-Schwartz J. Mechanisms of mitochondria and autophagy crosstalk. *Cell Cycle.* 2011;10(23):4032–4038. doi: 10.4161/cc.10.23.18384
27. Wei Y, Liu M, Li X, et al. Origin of the Autophagosome Membrane in Mammals. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:1–9. doi: 10.1155/2018/1012789
28. Kleele T, Rey T, Winter J, et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature.*

- 2021;593(7859):435–439. doi: 10.1038/s41586-021-03510-6
29. Guan R, Zou W, Dai X, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke. *J. Biomed Sci.* 2018;25(1):87. doi: 10.1186/s12929-018-0487-4
30. Swerdlow NS, Wilkins HM. Mitophagy and the Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(24):9661. doi: 10.3390/ijms21249661
31. Skulachev VP, Vyssokikh MYu, Chernyak BV, et al. Six Functions of Respiration: Isn't It Time to Take Control over ROS Production in Mitochondria, and Aging Along with It? *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12540. doi: 10.3390/ijms241612540
32. Bondy SC. Mitochondrial Dysfunction as the Major Basis of Brain Aging. *Biomolecules.* 2024;14(4):402. doi: 10.3390/biom14040402
33. Liu YT, Sliter DA, Shammas MK, et al. Mt-Keima detects PINK1-PRKN mitophagy in vivo with greater sensitivity than mito-QC. *Autophagy.* 2021;17(11):3753–3762. doi: 10.1080/15548627.2021.1896924
34. Rana A, Oliveira MP, Khamoui AV, et al. Promoting Drp1-mediated mitochondrial fission in midlife prolongs healthy lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Nature Commun.* 2017;8(1):448. doi: 10.1038/s41467-017-00525-4
35. Liang W, Moyzis AG, Lampert MA, et al. Aging is associated with a decline in Atg9b-mediated autophagosome formation and appearance of enlarged mitochondria in the heart. *Aging Cell.* 2020;19(8):e13187. doi: 10.1111/acel.13187
36. Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, et al. Aging Impairs Mitochondrial Function and Mitophagy and Elevates Interleukin 6 Within the Cerebral Vasculature. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(23):e017820. doi: 10.1161/jaha.120.017820
37. Gaziev AI, Abdullaev S, Podlutsky A. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age. *Biogerontology.* 2014;15(5):417–438. doi: 10.1007/s10522-014-9515-2
38. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Yao Z, et al. PINK1 Is Necessary for Long Term Survival and Mitochondrial Function in Human Dopaminergic Neurons. Waldvogel H, editor. *PLoS One.* 2008;3(6):e2455. doi: 10.1371/journal.pone.0002455
39. Qin YY, Pan SY, Dai JR, et al. Alleviation of ischemic brain injury by exercise preconditioning is associated with modulation of autophagy and mitochondrial dynamics in cerebral cortex of female aged mice. *Exp. Gerontol.* 2023;178:112226. doi: 10.1016/j.exger.2023.112226
40. Dagda RK. Role of Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Brain Diseases, an Overview. *Brain Sci.* 2018;8(10):178. doi: 10.3390/brainsci8100178
41. Ma K, Zhang Z, Chang R, et al. Dynamic PGAM5 multimers dephosphorylate BCL-xL or FUNDC1 to regulate mitochondrial and cellular fate. *Cell Death Differ.* 2019;27(3):1036–1051. doi: 10.1038/s41418-019-0396-4
42. Sulkshane P, Ram J, Thakur A, et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia. *Redox Biology.* 2021;45:102047. doi: 10.1016/j.redox.2021.102047
43. Macdonald R, Barnes K, Hastings C, Mortiboys H. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically? *Biochem. Soc. Trans.* 2018;46(4):891–909. doi: 10.1042/bst20170501
44. Fiesel FC, Springer W. Disease relevance of phosphorylated ubiquitin (p-S65-Ub). *Autophagy.* 2015;11(11):2125–2126. doi: 10.1080/15548627.2015.1091912
45. Wong YC, Holzbaur ELF. Autophagosome dynamics in neurodegeneration at a glance. *J. Cell Sci.* 2015;128(7):1259–1267. doi: 10.1242/jcs.161216
46. Takanashi M, Li Y, Hattori N. Absence of Lewy pathology associated with PINK1 homozygous mutation. *Neurology.* 2016;86(23):2212–2213. doi: 10.1212/wnl.0000000000002744
47. Ryan T, Bamm VV, Stykel MG, et al. Cardiolipin exposure on the outer mitochondrial membrane modulates α -synuclein. *Nat. Commun.* 2018;9(1):817. doi: 10.1038/s41467-018-03241-9
48. Chung SY, Kishinevsky S, Mazzulli JR, et al. Parkin and PINK1 Patient iPSC-Derived Midbrain Dopamine Neurons Exhibit Mitochondrial Dysfunction and α -Synuclein Accumulation. *Stem Cell Reports.* 2016;7(4):664–677. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.012
49. Bingol B, Tea JS, Phu L, et al. The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy. *Nature.* 2014;510(7505):370–375. doi: 10.1038/nature13418
50. Bakula D, Scheibye-Knudsen M. MitophAging: Mitophagy in Aging and Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8(239). doi: 10.3389/fcell.2020.00239
51. Reddy PH, Yin X, Manczak M, et al. Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27(14):2502–2516. doi: 10.1093/hmg/ddy154
52. Fang EF, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 2019;22(3):401–412. doi: 10.1038/s41593-018-0332-9
53. Vaillant-Beuchot L, Mary A, Pardossi-Piquard R, et al. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains. *Acta Neuropathol.* 2020;141(1):39–65. doi: 10.1007/s00401-020-02234-7
54. Han Y, Wang N, Kang J, Fang Y. β -Asarone improves learning and memory in $\text{A}\beta$ 1-42-induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy. *Metab. Brain Dis.* 2020;35(7):1109–1117. doi: 10.1007/s11011-020-00587-2
55. Chen RH, Chen YH, Huang TY. Ubiquitin-mediated regulation of autophagy. *J. Biomed. Sci.* 2019;26(1):80. doi: 10.1186/s12929-019-0569-y
56. Martin-Maestro P, Sproul A, Martinez H, et al. Autophagy Induction by Bexarotene Promotes Mitophagy in Presenilin 1 Familial Alzheimer's Disease iPSC-Derived Neural Stem Cells. *Mol. Neurobiol.* 2019;56:8220–8236. doi: 10.1007/s12035-019-01665-y
57. Yan J, Liu XH, Han MZ, et al. Blockage of GSK3 β -mediated Drp1 phosphorylation provides neuroprotection in neuronal and mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2015;36(1):211–227. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.005
58. Lee IH. Mechanisms and disease implications of sirtuin-mediated autophagic regulation. *Exp. Mol. Med.* 2019;51(9):1–11. doi: 10.1038/s12276-019-0302-7
59. Meng H, Yan WY, Lei YH, et al. SIRT3 Regulation of Mitochondrial Quality Control in Neurodegenerative Diseases. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:313. doi: 10.3389/fnagi.2019.00313
60. Srikanth V, Maczurek A, Phan T, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2011;32(5):763–777. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.016
61. Sukhorukov VS, Mudzhiri NM, Voronkova AS, et al. Mitochondrial Disorders in Alzheimer's Disease. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(6):667–679. doi: 10.1134/s0006297921060055
62. Matheoud D, Sugiura A, Bellemare-Pelletier A, et al. Parkinson's Disease-Related Proteins PINK1 and Parkin Repress Mitochondrial Antigen Presentation. *Cell.* 2016;166(2):314–327. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.039