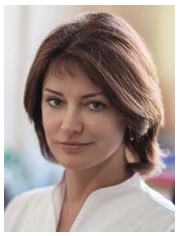
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-646-653

поступила 25.05.21
was received 25.05.21

Роль митофагии при наследственных оптических нейропатиях. Обзор литературы



Н.А. Андреева[1] Н.Л. Шеремет[1] Ю.К. Мураховская[1]

А.А. Даял[2], А.А. Минин[2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

[2] ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук
ул. Вавилова, 34, Москва,119334, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3S):646–653**

В обзоре литературы рассматривается роль митофагии при наследственных оптических нейропатиях. Митохондрии, внутриклеточные двухмембранные органеллы, одни из основных компонентов всех эукариотических клеток, выполняют множество различных функций в клетке. Однако основная функция митохондрий — снабжение клеток энергией в форме АТФ. Синтез АТФ осуществляется благодаря работе пяти белковых комплексов дыхательной цепи, основные компоненты которой располагаются на внутренней мембране митохондрий. Известно, что белки, образующие все комплексы дыхательной цепи (кроме II), кодируются и ядерными, и митохондриальными генами. Нарушения в работе электрон-транспортной цепи митохондрий приводят к развитию митохондриальных заболеваний, которые могут возникать в результате мутаций как в мтДНК, так и в яДНК. Наиболее распространенными митохондриальными заболеваниями органов зрения являются наследственные оптические нейропатии (НОН), такие как наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ). Основной причиной, приводящей к заболеванию, являются мутации генов митохондриальных белков, приводящие к нарушению работы комплексов дыхательной цепи (преимущественно I), что в результате приводит к повреждению митохондрий. Для своевременного удаления поврежденных митохондрий в клетках имеются специальные регуляторные системы, ответственные за обнаружение, изоляцию и деградацию этих органелл при помощи специфической формы аутофагии, митофагии. Для нормального функционирования клеткам необходимо поддерживать постоянный баланс между биогенезом митохондрий и процессами митофагии, нарушение этого баланса приводит к развитию заболеваний. Было выявлено, что при НОНЛ нарушена митофагия, которая является важным механизмом защиты ганглиозных клеток сетчатки. Таким образом, активация митофагии у таких пациентов может иметь определенное терапевтическое значение. Представлен обзор некоторых фармакологических препаратов, таких как рапамицин, трегалоза, метформин, спермидин, NAD^+, способных индуцировать митофагию и тем самым замедлять развитие патологического процесса у больных наследственными оптическими нейропатиями, в частности НОНЛ.

Ключевые слова: митохондриальные оптические нейропатии, наследственная оптическая нейропатия Лебера, наследственные оптические нейропатии, митофагия, аутофагия, активация митофагии

Для цитирования: Андреева Н.А., Шеремет Н.Л., Мураховская Ю.К., Даял А.А., Минин А.А. Роль митофагии при наследственных оптических нейропатиях. *Офтальмология.* 2021;18(3S):646–653. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-646-653

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Role of Mitophagy in Hereditary Optic Neuropathies. Literature Review

N.A. Andreeva[1], N.L. Sheremet[1], Yu.K. Murakhovskaya[1], A.A. Dayal[2], A.A. Minin[2]

[1] Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 1 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

[2] Institute of Protein Research of Russian Academy of Sciences
Vavilova str., 34, Moscow, 119334, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):646–653

The role of mitophagy in hereditary optic neuropathies is considering in this review. Mitochondria are intracellular double membrane organelles. They are one of the main components of all eukaryotic cells, they perform many different functions in the cell. However, the main function of mitochondria is to supply cells with energy in the form of ATP. The ATP synthesis is carried out due to the respiratory chain five protein complexes work, the main components of the chain are located in the inner mitochondrial membrane. It is known that proteins that form all respiratory chain complexes (except II) are encoded by both nuclear and mitochondrial genes. The mitochondrial electron transport chain dysfunction leads to the mitochondrial diseases development, which can be a result of mutations both in mtDNA and in nDNA. The most common eye mitochondrial diseases are hereditary optic neuropathies (HON), such as Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). The main cause leading to the disease are mtDNA mutations. These mutations lead to the respiratory chain complexes dysfunction (mainly I), which results in mitochondrial damage. To remove damaged mitochondria in time, cells have special regulatory systems. These systems are responsible for the damaged mitochondria detection, isolation and degradation through a specific form of autophagy, mitophagy. For normal functioning, cells need to maintain a constant balance between mitochondrial biogenesis and mitophagy. A violation of this balance leads to the disease. It was revealed that mitophagy, an important retinal ganglion cells protection mechanism, is impaired in patients with LHON. The mitophagy activation may have the therapeutic potential. Some pharmacological agents activate mitophagy and thereby slow down the disease development in patients with hereditary optic neuropathies, such as LHON. Some of them, such as rapamycin, trehalose, metformin, spermidine, NAD^+, are described in the review.

Keywords: mitochondrial optic neuropathies, Leber's hereditary optic neuropathy, hereditary optic neuropathies, mitophagy, autophagy, mitophagy activation, autophagy activation

For citation: Andreeva N.A., Sheremet N.L., Murakhovskaya Yu.K., Dayal A.A., Minin A.A. The Role of Mitophagy in Hereditary Optic Neuropathies. Literature Review. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3S):646–653. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-646-653

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИТОХОНДРИЙ. ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ

Митохондрии — внутриклеточные органеллы, окруженные двумя мембранами и являющиеся одним из основных компонентов всех эукариотических клеток. Наружная мембрана митохондрий проницаема для небольших молекул, не превышающих 5 кДа, в то время как внутренняя мембрана, окружающая матрикс, непроницаема для заряженных молекул, и на ней формируется трансмембранный потенциал. Основной функцией митохондрий является снабжение клеток энергией в форме АТФ. Помимо этого, митохондрии выполняют в клетке множество других функций, среди которых можно выделить метаболизм аминокислот, бета-окисление жирных кислот, синтез гема, мочевины и многих других важных компонентов [1, 2]. Кроме того, они участвуют в регуляции концентрации ионов кальция в цитоплазме и во многих других регуляторных процессах, включая программируемую клеточную смерть — апоптоз [3].

Практически все функции митохондрий зависят от их мембранного потенциала, основным источником которого является дыхательная цепь, компоненты которой расположены во внутренней мембране [1, 2]. Эти компоненты представляют собой пять белковых комплексов (I–V), каждый из которых состоит из нескольких белков и различных коферментов. При переносе электронов от углеводных субстратов к кислороду вдоль дыхательной цепи комплексы I, III и IV перекачивают протоны из матрикса митохондрий в межмембранное пространство, за счет этого со стороны матрикса внутренняя мембрана становится отрицательно заряженной, а со стороны межмембранного пространства положительно заряженной. Энергия трансмембранного потенциала затем расходуется на синтез АТФ в результате работы V АТФ-синтазного комплекса, через который протоны возвращаются из межмембранного пространства в матрикс [1]. Энергия потенциала расходуется не только на синтез АТФ, но и на АТФ/АДР-обмен между матриксом и межмембранным пространством, на транспорт различных компонентов (в том числе белков) внутрь митохондрий, ионов Ca^{2+} и др. [4].

В митохондриях определено около 1500 белков, кодирующихся в основном генами, расположенными в ядерной ДНК (яДНК), в то время как 13 белков, которые являются основными структурными компонентами I, III, IV и V комплексов дыхательной цепи, кодируются митохондриальной ДНК (мтДНК) [5, 6]. Таким образом,

белки, образующие все комплексы дыхательной цепи (кроме II), кодируются как ядерными генами, так и митохондриальными.

В I комплексе (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза), являющемся самым большим, 38 белков кодируются ядерными генами и 7 белков (ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6) — митохондриальными генами [7, 8]. III комплекс состоит из 11 полипептидов, среди которых цитохром b кодируется мтДНК, а гены остальных белков кодируются хромосомными генами. Митохондриальными генами кодируются также 3 полипептида IV комплекса и 2 полипептида V комплекса, состоящие из 13 белков каждый. II комплекс — единственный в дыхательной цепи, все субъединицы которого кодируются яДНК [8].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Нарушения в работе электрон-транспортной цепи митохондрий приводят к патологическим состояниям, известным как митохондриальные болезни, образующим большую группу. Среди них встречаются метаболические синдромы, нейродегенеративные заболевания, миопатии, онкологические заболевания, обусловленные генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, снижением синтеза АТФ, недостаточностью энергетического обмена [9–11]. Митохондриальные болезни возникают в результате мутаций как в мтДНК, так и в генах, кодирующих митохондриальные белки, в яДНК. Такие болезни встречаются с частотой 1,6 на 5000 [12]. В настоящее время установлено, что митохондриальные болезни являются результатом более чем 250 моногенных мутаций, обнаруженных в этих двух геномах [13]. В результате такого распределения генных дефектов митохондриальные заболевания являются очень разнородной группой и проявляются в любом возрасте, поражая разные типы тканей.

К настоящему времени выявлено более 200 заболеваний, причиной которых являются мутации мтДНК [12]. Наследование мутантных генов в мтДНК отличается от классического менделевского в трех важнейших аспектах: а) материнское наследование; б) гетероплазмия (одновременно существование в клетке нормальной и мутантной мтДНК); в) митотическая сегрегация (оба типа мтДНК в процессе деления клетки могут распределяться случайным образом между дочерними клетками). Такие особенности наследования митохондриальных болезней определяют выраженный фенотипический полиморфизм и разнообразие симптомов [14]. Они проявляются нарушением работы различных органов и систем с преимущественным поражением тканей с высоким потреблением энергии. В первую очередь страдают такие ткани, как нервная (энцефалопатии, полинейропатии), мышечная (миопатии), а также сердечная (кардиомиопатии), почки, печень, эндокринная система [15]. Неврологические симптомы митохондриальных заболеваний часто распространяются на различные органы.

Известно, что зрительный процесс требует больших затрат энергии [16, 17], по-видимому, поэтому наблюдается высокое содержание митохондрий в зрительных нейронах, представленных в основном ганглиозными клетками сетчатки (ГКС), и качество зрения зависит от функций митохондрий. Такой вывод основан на том, что с митохондриальной патологией часто связаны случаи оптической нейропатии и заболевания сетчатки, которые обычно приводят к полной потере зрения у пациентов [18, 19].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Наиболее распространенными митохондриальными заболеваниями органа зрения являются наследственные оптические нейропатии (НОН). По типу их наследования выделяют митохондриальные, аутосомно-доминантные, Х-сцепленные и аутосомно-рецессивные НОН [19]. Первой установленной митохондриальной болезнью была наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ).

НОНЛ — заболевание, вызываемое мутациями генов в мтДНК, кодирующих белки первого комплекса дыхательной цепи, и встречающееся с частотой 1 на 30 000 [20]. В результате НОНЛ наблюдается окислительный стресс, который приводит к гибели ГКС и снижению зрения. В 90–95 % случаев у пациентов с НОНЛ определяется одна из трех наиболее часто встречающихся мутаций: m.11778G>A в гене *ND4*, m.3460G>A в гене *ND1* и m.14484T>C в гене *ND6*. Согласно данным международной базы Mitomap, помимо этих трех основных, к мутациям, вызывающим НОНЛ, относятся еще 16 более редких. Все эти мутации в разной степени приводят к нарушению функций I комплекса дыхательной цепи митохондрий, что приводит к патологии разной степени тяжести. Однако остается неясным, почему симптомы НОНЛ значительно чаще проявляются у мужчин, чем у женщин, и вообще не наблюдаются у некоторых носителей этих мутаций [20]. Хотя основными причинами, приводящими к заболеванию, являются мутации, нарушающие работу I комплекса дыхательной цепи, в настоящее время предполагается, что целый ряд вторичных генетических и эпигенетических факторов может также играть существенную роль в развитии клинической симптоматики НОНЛ [21, 22].

Поскольку мутации генов митохондриальных белков могут приводить к повреждениям митохондрий, предполагается, что степень патологических изменений на клеточном уровне зависит от эффективности контроля качества этих органелл. Для своевременного удаления поврежденных митохондрий в клетках имеются специальные регуляторные системы, ответственные за обнаружение, изоляцию и деградацию этих органелл при помощи аутофагии [23]. Можно предположить, что в ряде случаев отсутствие симптомов у носителей мутаций, характерных для НОНЛ, объясняется наличием высоко эффективной системы митофагии, специфической

формы аутофагии, ответственной за контроль качества митохондрий [24].

МИТОФАГИЯ

Митофагия — это тип избирательной аутофагии. В процессе митофагии некоторые митохондрии изолируются от всех остальных молекул и органелл клеток в двухмембранной органелле — аутофагасоме, в которой митохондрии доставляются в лизосомы, где происходит их разрушение [25]. Процесс начинается с формирования фагофоры в местах контактов эндоплазматического ретикулума и митохондрий. Фагофора постепенно удлиняется и замыкается на себя, формируя зрелую аутофагосому [26]. Избирательность аутофагии обусловливается наличием в клетках специальных белков рецепторов, которые физически связывают подлежащую разрушению структуру в цитоплазме (в случае митофагии — митохондрию) с белками на аутофагосоме. Рецепторы аутофагии связываются со структурами на митохондрии, которые служат сигналами к ее уничтожению, и одновременно взаимодействуют с белками семейства ATG8, которые закреплены в мембране фагофоры и аутофагосомы [25].

Некоторые из рецепторов распознают на поверхности митохондрий белок убиквитин, являющийся одним из сигналов аутофагии при снижении их потенциала. Одним концом эти рецепторы связываются с убиквитином, а другим — с белком ATG8. Такой тип митофагии называется убиквитин-зависимым. Другие рецепторы, например митохондриальный белок NIX, напрямую связываются с ATG8 на поверхности аутофагосом независимо от убиквитина [27]. В качестве рецептора митофагии может служить и липид кардиолипин, который при повреждении митохондрий меняет свою локализацию во внутренней мембране и оказывается на наружной поверхности митохондрии, где связываются с ATG8 [28]. В результате взаимодействия рецепторов митофагии и белков ATG8 аутофагосома избирательно окружает митохондрию. После этого митофагосома сливается с лизосомой, ферменты которой разрушают митохондрию, а продукты деградации выбрасываются обратно в цитоплазму, где могут быть повторно использованы [27].

В результате митофагии клетки избавляются как от поврежденных митохондрий, разрушение которых могло бы стать причиной апоптоза, так и от нормальных митохондрий при выполнении программ развития и дифференцировки [25]. Таким образом, митофагию можно разделить на три типа: 1) базальную, 2) вызванную стрессом и 3) программируемую.

В большинстве типов клеток есть некоторый постоянный, то есть базальный, уровень митофагии, при помощи которого поддерживается гомеостаз митохондриальной сети: удаляются старые или испортившиеся ее участки, а взамен синтезируются новые митохондрии. Таким образом, биогенез митохондрий и митофагия, являясь двумя противоположными процессами, регулируют гомеостаз митохондрий и поддерживают необходимое количество и качество митохондрий. Нарушение их баланса приводит к целому ряду патологий у людей [25].

Активация митофагии может быть вызвана и различными стрессовыми факторами. Повреждение белков цепи переноса электронов ведет к снижению мембранного потенциала митохондрий и увеличению концентрации активных форм кислорода, избыток которых может привести к апоптозу, и, чтобы его избежать, поврежденные митохондрии удаляются при помощи митофагии [29]. Одним из сигнальных путей, ответственных за индукцию митофагии, является использование киназы PINK1 и убиквитин-лигазы Parkin, мутации в которых были выявлены при болезни Паркинсона [30, 31]. В митохондриях с высоким мембранным потенциалом киназа PINK1 переносится на внутреннею мембрану митохондрий, где расщепляется специальной протеазой. При снижении потенциала PINK1 остается на внешней мембране митохондрий [30] и фосфорилирует Parkin, тем самым повышая его убиквитин-лигазную активность. Это запускает процесс убиквитинирования митохондрий, который служит сигналом для запуска митофагии [31].

Помимо прямого участия в митофагии, PINK1 и Parkin участвуют и в регуляции апоптоза, снижая или повышая активность апоптотических факторов в зависимости от степени повреждения митохондрий [32]. Таким образом, митофагия служит защитным механизмом, направленным на сохранение целой клетки, при этом жертвуя только поврежденными митохондриями. Этот механизм может быть особенно полезным в неделящихся постмитотических клетках, таких как нейроны, для которых цена апоптоза слишком велика [30].

В процессе дифференцировки в некоторых клетках запускается путь программируемой митофагии, в результате которой клетки избавляются от нормальных органелл. Так, во время созревания эритроцитов ретикулоциты полностью избавляются от всей митохондриальной сети [33]. В других типах клеток митофагия наблюдается во время метаболического перепрограммирования, при котором они переключаются с окислительного фосфорилирования в качестве основного пути синтеза АТФ на гликолиз. Такой феномен хорошо описан для раковых клеток и для ганглиозных клеток сетчатки на этапах их созревания из нейробластов [34]. Метаболический переход в этих клетках сетчатки запускает гипоксия, которая является сильным стимулом митофагии [35]. Гипоксические условия приводят к усилению синтеза белка HIF1α, который предположительно усиливает синтез рецептора аутофагии NIX. Белок NIX запускает митофагию, что ведет к снижению количества митохондрий в созревающих ганглиозных клетках сетчатки и их переходу на гликолиз. В исследовании Esteban-Martínez и соавт. было показано, что у мышей,

у которых был выбит ген *Nix*, наблюдается сниженное количество дифференцировавшихся ганглиозных клеток в процессе развития сетчатки. Было также показано, что аксоны клеток сетчатки имеют выраженные нарушения морфологии. Такое перепрограммирование, сопровождаемое активной митофагией, является адаптацией к гипоксии. В постнатальном развитии метаболическое перепрограммирование ганглиозных клеток сетчатки идет в обратную сторону — от гликолиза к окислительному фосфорилированию [36]. Такой переход предполагает биогенез новых митохондрий, которых очень много в ганглиозных клетках сетчатки взрослого [37].

Таким образом, регуляция процессов митофагии и биогенеза митохондрий на разных этапах развития зрительных клеток, а в особенности ганглиозных клеток сетчатки, очень важна для нормального функционирования. Ее нарушения приводят к различным патологиям, в частности к НОНЛ, что вызывает серьезные нарушения зрения [38].

МИТОФАГИЯ ПРИ НОНЛ

Большой вклад в исследованиях патогенеза на клеточном уровне при НОНЛ внесли работы, использующие в качестве модели гибридные клетки, или цибриды. Такие клетки получены путем слияния лишенных ядер клеток с мутациями в мтДНК, взятых от больных, и нормальных клеток, в которых митохондрии искусственно лишены мтДНК. Такие цибриды имеют фенотип, обусловленный мутациями в мтДНК, независимо от генов яДНК. Таким образом, любые функциональные отличия между цибридами и контрольными клетками обусловлены мутациями в мтДНК [39].

Ранние исследования показали, что цибриды с «первичными» мутациями НОНЛ (m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C) продуцируют меньше АТФ, имеют низкий митохондриальный потенциал, производят больше активных форм кислорода (АФК) и имеют повышенную концентрацию ионов кальция в цитоплазме [40]. При культивировании в среде без глюкозы, но с галактозой такие клетки в большей степени подвержены апоптозу, чем контрольные клетки [41], поскольку в таких условиях гликолиз затруднен и основным источником АТФ является окислительное фосфорилирование. Эти данные позволяют предположить, что причиной смерти клеток является повреждение комплекса I, связанное с НОНЛ [41].

Однако неполная пенетрантность НОНЛ остается загадкой. Почему гибель клеток зрительных ганглиев не наблюдается у всех носителей мутаций? Так, при гомоплазмии мутаций НОНЛ симптомы наблюдаются у 50 % мужчин и у 10–15 % женщин от общего числа носителей. Иногда симптомы НОНЛ могут развиться у одного члена семьи, но отсутствовать у других [40]. Следовательно, «первичные» мутации НОНЛ необходимы, но недостаточны для развития заболевания. Предполагается, что нарушение I комплекса дыхательной цепи митохондрий может быть компенсировано несколькими разными способами и для проявления симптомов НОНЛ необходимы другие нарушения, связанные с этими компенсаторными механизмами.

Одним из таких механизмов является увеличение митохондриальной массы в клетках. Было показано, что в фибробластах у бессимптомных носителей мутаций НОНЛ количество митохондрий и мтДНК больше, чем у больных и даже чем у здоровых людей. В их клетках скорость биогенеза митохондрий была выше, и авторы предположили, что активный биогенез митохондрий у носителей может выполнять защитную роль, предотвращая проявление симптомов НОНЛ [42]. Другим способом компенсации может быть эффективное избавление от испорченных митохондрий, то есть повышенная митофагия.

Однако дальнейшие исследования на цибридах показали, что у больных НОНЛ процесс митофагии недостаточно активен. Было показано, что в цибридах, полученных из клеток больных из нескольких китайских семей с мутацией в гене ND5 (m.12338T>C), наблюдалось снижение митофагии и усиление апоптоза [43]. В другом исследовании было также показано, что в цибридах с мутациями m.11778G>A и m.3460G>A процесс митофагии был существенно нарушен. Активация митофагии при помощи рапамицина или трегалозы приводила к снижению апоптоза [44]. В еще одной работе было обнаружено, что цибриды с высоким уровнем гетероплазмии (более 80 %) по «первичным» мутациям m.3460G>A и m.11778G>A формировали меньше аутофагосом в галактозной среде, чем цибриды дикого типа. Эти же цибриды синтезировали меньше рецепторов аутофагии — NIX, что может говорить о нарушениях процессов аутофагии [45]. Важное наблюдение было сделано в работе на цибридах, полученных из клеток, содержащих как нормальные, так и митохондрии с мутацией m.11778G>A. Индукция митофагии рапамицином вызывала избирательное уничтожение митохондрий в цибридах. Инкубация таких клеток с рапамицином в течение 20 недель приводила к снижению уровня гетероплазмии в мтДНК (m.11778G>A) с 71 до 13 %, при этом количество мтДНК в клетках не снижалось, свидетельствуя об избирательном уничтожении поврежденных митохондрий [46].

Разница в уровне биогенеза митохондрий и митофагии между носителями НОНЛ, больными и здоровыми людьми может объяснить феномен неполной пенетрантности. Недостаточный уровень митофагии ведет к гибели ганглиозных клеток сетчатки, но если митофагия эффективна, а уровень биогенеза достаточно высок, то клетки не погибают и симптомы НОНЛ не проявляются.

Несмотря на то что мутации при НОНЛ передаются как мужчинам, так и женщинам, заболеваемость среди мужчин преобладает. Так, было показано, что женские ткани имеют большее количество функциональных

митохондрий, мтДНК, митохондриальных белков, факторов транскрипции митохондриальных генов, а также эффективнее поддерживают мембранный потенциал митохондрий в ответ на стресс [47]. Предполагается, что одной из причин таких различий может быть наличие половых гормонов [48]. Так, на митохондриях ганглиозных клеток сетчатки были обнаружены специфические рецепторы ERβ к эстрогенам — женским половым гормонам. При добавлении фитоэстрогенов, природных эстрогеноподобных соединений, к цибридам клеток, несущим мутацию НОНЛ m.11778G>A, наблюдалось снижение апоптоза и усиление митохондриального биогенеза [49]. Такой эффект можно объяснить активацией аутофагии, так как в большинстве типов клеток активация рецепторов ERβ ведет и к ее активации [48].

Все эти результаты дают основания полагать, что митофагия является важным механизмом защиты ганглиозных клеток сетчатки от апоптоза. Степень активности митофагии может быть одним из важных факторов, объясняющим неполную пенетрантность НОНЛ. Более того, данные о снижении апоптоза в цибридах, несущих мутации НОНЛ, после активации митофагии [44, 46] указывают на возможность разработки эффективной лекарственной терапии при НОНЛ.

ИНДУКЦИЯ МИТОФАГИИ КАК СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ НОНЛ

Из сказанного выше следует, что увеличение клиренса поврежденных митохондрий за счет активации митофагии замедляет развитие патологического процесса либо смягчает симптоматику при различных нейродегенеративных заболеваниях, например болезни Альцгеймера [50]. Поскольку активацию митофагии можно вызвать при помощи некоторых известных фармакологических препаратов (например, рапамицина), мы рассмотрим сведения о них отдельно.

Рапамицин. Одним из наиболее хорошо изученных активаторов аутофагии является рапамицин, который ингибирует протеинкиназу mTOR. Одним из следствий ингибирования mTOR рапамицином является активация митофагии [51]. Исследования на клеточных моделях с мутациями НОНЛ показали эффективность рапамицина в предотвращении апоптоза и снижении количества митохондрий с мутантной ДНК [44, 46]. Эффективность рапамицина при лечении зрительных нарушений была также показана на мышах с нокаутом ядерного гена *Ndufs4*, кодирующего одну из субъединиц I комплекса дыхательной цепи. Воздействие рапамицином (8 мг/кг) улучшало зрительные функции, а также выживаемость клеток сетчатки [52]. Проверка действия рапамицина на мышах с синдромом Лея (митохондриальное заболевание, при котором отсутствует субъединица дыхательной цепи Ndufs4 (NADH-дегидрогеназа (убихинон) Fe-S-белок) показала, что он задерживает появление неврологических симптомов и предотвращает поражение головного мозга [53]. Эти данные позволяют рассматривать рапамицин как потенциальное средство, способное улучшать симптоматику НОНЛ.

Трегалоза. Трегалоза — это дисахарид, который индуцирует аутофагию в результате активации киназы AMPK. Положительный эффект трегалозы на клетки с мутациями НОНЛ был показан на модели цибрид [44]. В то же время у мышей с симптомами паркинсонизма трегалоза снижала апоптоз допаминэргических нейронов, усиливая аутофагию белковых агрегатов [54]. Известно, что трегалоза активирует транскрипционный фактор TFEB, который повышает экспрессию лизосомальных генов и генов аутофагии [50]. Интересно, что на мышиной модели болезни Паркинсона был показан положительный аддитивный эффект от совместного применения трегалозы и рапамицина [55].

Метформин. Метформин, широко известный противодиабетический препарат, который подавляет активность киназы mTOR, как и рапамицин, активирует процессы митофагии. Некоторые пилотные исследования показали, что метформин улучшает течение болезни Альцгеймера, а также улучшает функции памяти при умеренных когнитивных нарушениях у мышей [50]. Эффекты метформина на течение НОНЛ только предстоит выяснить.

Спермидин. Полиамины, такие как спермидин, являются активаторами аутофагии и также рассматриваются как перспективные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний. Было высказано предположение, что их внутриклеточный уровень понижается в процессе старения и при сопутствующих заболеваниях. Так, анализ метаболического профиля методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии 16 линий фибробластов, каждая из которых несла одну из «первичных» мутаций НОНЛ, выявил снижение концентрации протеиногенных аминокислот, спермидина, пяти типов сфиногомиелина и других метаболитов [56]. Было показано, что применение спермидина понижает индуцированную гибель допаминэргических нейронов у нематод и сопровождается активацией аутофагии [57].

NAD^+. Окисленная форма кофермента NAD^+ также является активатором митофагии. При снижении концентрации NAD^+ по мере старения организма снижается и уровень митофагии. При возрастном истощении сетчатки (макулодистрофия) наблюдается снижение митофагии в клетках пигментного эпителия сетчатки, сопровождаемое снижением концентрации NAD^+ [24]. Добавление NAD^+ к культурам клеток, взятых у людей с возрастной макулодистрофией, снижало апоптоз, активируя митофагию [58]. Использование *NAD^+* на моделях мышей с болезнью Альцгеймера улучшало синаптическую передачу, двигательные процессы и память [59].

Таким образом, митофагия представляет собой защитную систему различных клеток и в первую очередь нейронов, позволяющую избегать апоптоза при повреждении митохондрий. От нормального функционирования этой системы зависит степень нарушений, которые

наблюдаются при митохондриальных болезнях. В соответствии с этим использование компонентов системы митофагии в качестве мишени при лечении больных НОНЛ, как и других нейродегенеративных заболеваний, представляется перспективным.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Андреева Н.А. — написание текста;
Шеремет Н.Л. — научное редактирование;
Мураховская Ю.К. — написание текста;
Даял А.А. — написание текста;
Минин А.А. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nicholls D.G., Budd S.L. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev*. 2000;80(1):315–360. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.1.315
2. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145–1159. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.035
3. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33
4. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: Channels, exchangers, and permeability transition. *Physiol. Rev.* 1999;79(4):1127–1155. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1127
5. Gorman G.S., Chinnery P.F., DiMauro S., Hirano M., Koga Y., McFarland R., Suomalainen A., Thorburn D.R., Zeviani M., Turnbull D.M. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16080. DOI: 10.1038/nrdp.2016.80
6. Keogh M.J., Chinnery P.F. Mitochondrial DNA mutations in neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1847(11):1401–1411. DOI: 10.1016/j.bbabio.2015.05.015
7. Carroll J., Fearnley Ian M., Skehel J. Mark, Shannon Richard J., Hirst J, John E. Walker. Bovine Complex I Is a Complex of 45 Different Subunits. *J. Biol. Chem*. 2006;281:32724–32727. DOI: 10.1074/jbc.M607135200
8. Benard G., Faustin B., Passerieux E., Galinier A., Rocher C., Bellance N., Delage J.-P., Casteilla L., Letellier T., Rossignol R. Physiological diversity of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Am. J.* Physiol. *Cell Physiol.* 2006;291:1172–1182. DOI: 10.1152/ajpcell.00195.2006
9. Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet*. 2005;6(5):389–402. DOI: 10.1038/nrg1606
10. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:91–123. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094302
11. Wallace D.C. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Environ Mol Mutagen*. 2010;51(5):440–450. DOI: 10.1002/em.20586
12. Stenton S.L., Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine.* 2020;56:102784. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102784
13. Chow J., Rahman J., Achermann J.C., Dattani M.T., Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):92–104. DOI: 10.1038/nrendo.2016.151
14. Глоба О.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Тихомиров Е.Е., Басаргина Е.Н., Семенова Н.Ю., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Пинелис В.Г. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей. Современные проблемы науки и образования. 2008;4:52–53. [Globa O.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Tikhomirov E.E., Basargina E.N., Semenova N.Iu., Maslova O.I., Kuzenkova L.M., Pinelis V.G. Clinical mtochondrial dysfunction polymorphism in children. Modern problems of science and education = Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2008;4:52–53 (In Russ.)].
15. Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):53–89. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2003.10.003
16. Wong-Riley M.T. Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain.* 2010;2:99–116. DOI: 10.2147/EB.S9078
17. Niven J.E., Laughlin S.B. Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems. Journal of Experimental Biology. 2008;211(11):1792–1804. DOI: 10.1242/jeb.017574
18. Chhetri J., Gueven N. Targeting mitochondrial function to protect against vision loss. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(6):721–736. DOI: 10.1517/14728222.2015.1134489
19. Fraser J.A., Biousse V., Newman N.J. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(4):299–334. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.10.002
20. Kim U.S., Jurkute N., Yu-Wai-Man P. Leber Hereditary Optic Neuropathy-Light at the End of the Tunnel. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(4):242–245. DOI: 10.22608/APO.2018293
21. Yu-Wai-Man P., Griffiths P., Chinnery P.F. Mitochondrial optic neuropathies — Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2-2):81–114. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002
22. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Шмелькова М.С., Цыганкова П.Г. Митохондриальный биогенез при наследственных оптических нейропатиях. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):85–91. [Sheremet N.L., Andreeva N.A., Shmelkova M.S. Tsigankova P.G. Mitochondrial Biogenesis In Hereditary Optic Neuropathies. Russia Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(5):85–91 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913505185
23. Lemasters J.J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res*. 2005;8(1):3–5. DOI: 10.1089/rej.2005.8.3
24. Skeie J.M., Nishimura D.Y., Wang C.L., Schmidt G.A., Aldrich B.T., Greiner M.A. Mitophagy: An Emerging Target in Ocular Pathology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(3):22. DOI: 10.1167/iovs.62.3.22
25. 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
26. Mizushima N., Ohsumi Y., Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct Funct.* 2002 ;27(6):421–429. DOI: 10.1247/csf.27.421
27. Khaminets A., Behl C., Dikic I. Khaminets A, Behl C, Dikic I. Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy. *Trends Cell Biol*. 2016;26(1):6–16. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.08.010
28. Shen Z., Li Y., Gasparski A.N., Abeliovich H., Greenberg M.L. Cardiolipin Regulates Mitophagy through the Protein Kinase C Pathway. *J Biol Chem.* 2017;292(7):2916–2923. DOI: 10.1074/jbc.M116.753574
29. Baixauli F., López-Otín C., Mittelbrunn M. Exosomes and autophagy: coordinated mechanisms for the maintenance of cellular fitness. *Front Immunol*. 2014;5:403. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00403
30. Palikaras K., Lionaki E., Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol*. 2018;20(9):1013–1022. DOI: 10.1038/s41556-018-0176-2
31. Takatori S., Ito G., Iwatsubo T. Cytoplasmic localization and proteasomal degradation of N-terminally cleaved form of PINK1. *Neurosci Lett*. 2008;430(1):13–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.10.019
32. Wanderoy S., Hees J.T., Klesse R., Edlich F., Harbauer A.B. Kill one or kill the many: interplay between mitophagy and apoptosis. *Biol Chem*. 2020;402(1):73–88. DOI: 10.1515/hsz-2020-0231
33. Schweers R.L., Zhang J., Randall M.S., Loyd M.R., Li W., Dorsey F.C., Kundu M., Opferman J.T., Cleveland J.L., Miller J.L., Ney P.A. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(49):19500–19505. DOI: 10.1073/pnas.0708818104
34. Chandel N.S., Jasper H., Ho T.T., Passegué E. Metabolic regulation of stem cell function in tissue homeostasis and organismal ageing. *Nat Cell Biol*. 2016;18(8):823–832. DOI: 10.1038/ncb3385
35. Zhang H., Bosch-Marce M., Shimoda L.A., Tan Y.S, Baek J.H., Wesley J.B., Gonzalez F.J., Semenza G.L. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2008;283(16):10892–10903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200
36. Esteban-Martínez L., Sierra-Filardi E., McGreal R.S., Salazar-Roa M., Mariño G., Seco E., Durand S., Enot D., Graña O., Malumbres M., Cvekl A., Cuervo A.M., Kroemer G., Boya P. Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation. *EMBO* J. 2017 Jun 14;36(12):1688–1706. DOI: 10.15252/embj.201695916
37. Lathrop K.L., Steketee M.B. Mitochondrial dynamics in retinal ganglion cell axon regeneration and growth cone guidance. *Journal of ocular biology.* 2013;1(2):9.
38. Kisilevsky E., Freund P., Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(3):294–311. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.11.001
39. King M.P., Attardi G. Human cells lacking mtDNA: repopulation with exogenous mitochondria by complementation. *Science*. 1989;246(4929):500–503. DOI: 10.1126/science.2814477
40. Kirches E. LHON: Mitochondrial Mutations and More. *Curr Genomics*. 2011;12(1):44–54. DOI: 10.2174/138920211794520150
41. Ghelli A., Zanna C., Porcelli A.M., Schapira A.H., Martinuzzi A., Carelli V., Rugolo M. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) pathogenic mutations induce mitochondrial-dependent apoptotic death in transmitochondrial cells incubated with galactose medium. *J Biol Chem.* 2003;278(6):4145–4150. DOI: 10.1074/jbc.M210285200
42. Giordano C., Iommarini L., Giordano L., Maresca A., Pisano A., Valentino M.L., Caporali L., Liguori R., Deceglie S., Roberti M., Fanelli F. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2014;137(Pt 2):335–353. DOI: 10.1093/brain/awt343
43. Zhang J., Ji Y., Lu Y., Fu R., Xu M., Liu X., Guan M.X.. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)-associated ND5 12338T>C mutation altered the assembly and function of complex I, apoptosis and mitophagy. *Hum Mol Genet*. 2018;27(11):1999–2011. DOI: 10.1093/hmg/ddy107
44. Sharma L.K., Tiwari M., Rai N.K., Bai Y. Mitophagy activation repairs Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial dysfunction and improves cell survival. *Human molecular genetics*. 2019;28(3):422–433. DOI: 10.1093/hmg/ddy354
45. Kodroń A., Hajieva P., Kulicka A., Paterczyk B., Jankauskaite E., Bartnik E. Analysis of BNIP3 and BNIP3L/Nix expression in cybrid cell lines harboring two LHON-associated mutations. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(4):427–435. DOI: 10.18388/abp.2019_2837
46. Dai Y., Zheng K., Clark J., Swerdlow R.H., Pulst S.M., Sutton J.P., Shinobu L.A., Simon D.K.. Rapamycin drives selection against a pathogenic heteroplasmic

mitochondrial DNA mutation. *Hum Mol Genet.* 2014;23(3):637–647. DOI: 10.1093/hmg/ddt450
47. Hoekstra R.F. Evolutionary origin and consequences of uniparental mitochondrial inheritance. *Human Reproduction.* 2000;15 Suppl. 2:102–111. DOI: 10.1093/humrep/15.suppl_2.102
48. Wei Y., Huang J. Role of estrogen and its receptors mediated-autophagy in cell fate and human diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;191:105–380. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105380
49. Pisano A., Preziuso C., Iommarini L., Perli E., Grazioli P., Campese A.F., Maresca A., Montopoli M., Masuelli L., Sadun A.A., d'Amati G., Carelli V., Ghelli A., Giordano C. Targeting estrogen receptor β as preventive therapeutic strategy for Leber›s hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet.* 2015;24(24):6921–6931. DOI: 10.1093/hmg/ddv396
50. Djajadikerta A., Keshri S., Pavel M., Prestil R., Ryan L., Rubinsztein D.C. Autophagy Induction as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2799–2821. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.12.035
51. Пупышев А.Б., Короленко Т.А., Тихонова М.А. Терапевтическая мишень торможения нейродегнерации: Аутофагия. *Журнал высшей нервной деятельности* 2016;66(5):515–554. [Pupyshev A.B., Korolenko T.A., Tikhonova M.A. A Therapeutic Target for Inhibition of Neurodegeneration: Autophagy. Neuroscience and Behavioral Physiology = *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti.* 2016;66(5): 515–554 (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s11055-017-0519-7
52. Yu A.K., Datta S., McMackin M.Z., Cortopassi G.A. Rescue of cell death and inflammation of a mouse model of complex 1-mediated vision loss by repurposed drug molecules. *Hum Mol Genet.* 2017;26(24):4929–4936. DOI: 10.1093/hmg/ddx373
53. Johnson S.C., Yanos M.E., Kayser E.B., Quintana A., Sangesland M., Castanza A., Uhde L., Hui J., Wall V.Z., Gagnidze A., Oh K., Wasko B.M., Ramos F.J., Palmiter R.D., Rabinovitch P.S., Morgan P.G., Sedensky M.M., Kaeberlein M. mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of Leigh syndrome. *Science.* 2013;342(6165):1524–1528. DOI: 10.1126/science.1244360
54. Rodríguez-Navarro J.A., Rodríguez L., Casarejos M.J., Solano R. M., Gómez A., Perucho J., Cuervo A.M., García de Yébenes J., Mena M.A. Trehalose ameliorates dopaminergic and tau pathology in parkin deleted/tau overexpressing mice through autophagy activation. *Neurobiology of disease.* 2010;*39*(3), 423–438. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.05.014
55. Pupyshev A.B., Tikhonova M.A., Akopyan A.A., Tenditnik M.V., Dubrovina N.I., Korolenko T.A.. Therapeutic activation of autophagy by combined treatment with rapamycin and trehalose in a mouse MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:1–11. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.12.005
56. Chao de la Barca J.M., Simard G., Amati-Bonneau P., Safiedeen Z., Prunier-Mirebeau D., Chupin S., Gadras C., Tessier L., Gueguen N., Chevrollier A., Desquiret-Dumas V. The metabolomic signature of Leber's hereditary optic neuropathy reveals endoplasmic reticulum stress. *Brain.* 2016;139(11):2864–2876. DOI: 10.1093/brain/aww222
57. Büttner S., Broeskamp F., Sommer C., Markaki M., Habernig L., Alavian-Ghavanini A., Carmona-Gutierrez D., Eisenberg T., Michael E., Kroemer G., Tavernarakis N., Sigrist S.J., Madeo F. Spermidine protects against α-synuclein neurotoxicity. *Cell Cycle.* 2014;13(24):3903–3908. DOI: 10.4161/15384101.2014.973309
58. Wei Q., Hu W., Lou Q., Yu J. NAD+ inhibits the metabolic reprogramming of RPE cells in early AMD by upregulating mitophagy. Discov Med. 2019;27(149):189–196.
59. Hou Y., Lautrup S., Cordonnier S., Wang Y., Croteau D.L., Zavala E., Zhang Y., Moritoh K., O'Connell J.F., Baptiste B.A., Stevnsner T.V., Mattson M.P., Bohr V.A. NAD$^+$ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(8):E1876–E1885. DOI: 10.1073/pnas.1718819115

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Андреева Наталья Алексеевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7329-5725

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Шеремет Наталия Леонидовна
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4597-4987

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Мураховская Юлия Константиновна
клинический ординатор
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1251-6405

ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук
Даял Александр Абдулаевич
инженер-исследователь
ул. Вавилова, 34, Москва,119334, Российская Федерация

ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук
Минин Александр Александрович
ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук, заведующий отделом клеточной биологии
ул. Вавилова, 34, Москва,119334, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Andreeva Nataliya A.
PhD, researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7329-5725

Research Institute of Eye Diseases
Sheremet Nataliya L.
MD, chief researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4597-4987

Research Institute of Eye Diseases
Murakhovskaya Iulia K.
resident
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1251-6405

Institute of Protein Research of Russian Academy of Sciences
Dayal Alexander A.
research engineer
Vavilova str., 34, Moscow, 119334, Russian Federation

Institute of Protein Research of Russian Academy of Sciences
Minin Alexander A.
candidate of biological sciences, leading researcher, head of the Cell Biology Department
Vavilova str., 34, Moscow, 119334, Russian Federation