

УДК 577.24:577.3:612.67

РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С АНОМАЛЬНЫМ НАКОПЛЕНИЕМ БЕЛКОВЫХ АГРЕГАТОВ

Обзор

© 2021 Н.С. Ильинский^{1*}, С.В. Нестеров^{1,2}, Е.И. Шестопёрова¹,
А.В. Фонин^{1,3}, В.Н. Уверский^{1,4}, В.И. Горделий^{1,5,6}

¹ Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний,
Московский физико-технический институт, 141701 Долгопрудный,
Московская обл., Россия; электронная почта: ilinsky_nick@mail.ru

² Институт цитохимии и молекулярной фармакологии, 115404 Москва, Россия

³ Институт цитологии Российской академии наук, 194064 Санкт-Петербург, Россия

⁴ Отдел молекулярной медицины, Медицинский колледж им. Морсани,
Университет Южной Флориды, 33612 Тампа, США

⁵ Юлихский исследовательский центр, 52428 Юлих, Германия

⁶ Институт структурной биологии, 38000 Гренобль, Франция

Поступила в редакцию 08.08.2020

После доработки 21.08.2020

Принята к публикации 24.08.2020

Старение является системной первопричиной возрастных заболеваний, в частности протеинопатий. Действительно, большинство болезней, связанных с неправильным сворачиванием белка, являются спорадическими, а вероятность их возникновения растёт по мере старения организма. В данном обзоре рассмотрен процесс образования агрегатов белков и их патогенность, устройство клеточной системы поддержания протеостаза. Показано, как токсичность агрегатов нарушает важные клеточные процессы и приводит к протеинопатиям. Проанализировано, как проявления старения (дисфункция митохондрий, дисбаланс сигнальной системы, изменения генома и эпигенома) делают возможным патогенез протеинопатий – усиливают агрегацию напрямую и через дискоординацию стресс-ответов. Проведённый анализ позволяет наметить перспективы поиска воздействий для лечения протеинопатий и достижения здорового долголетия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протеостаз, агрегация белков, протеинопатия, старение, дисфункция митохондрий, мутации, эпигенетические изменения.

DOI: 10.31857/S0320972521030040

ВВЕДЕНИЕ: СТАРЕНИЕ СПОСОБСТВУЕТ НАРУШЕНИЮ ПРОТЕОСТАЗА

Старение является процессом постепенного нарушения гомеостаза, то есть функциональ-

ности клетки, различных систем и организма в целом. Одна из основных концепций старения утверждает, что данный процесс является запланированным и, возможно, базируется на программе развития организма [1]. Предполагается,

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; м- и тРНК – матричная и транспортная РНК; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; Akt – серин/треониновая протеинкиназа В; АМПК – протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом; АТФ – аденозинтрифосфат; *APOE* – ген, кодирующий белок аполипопротеин Е; APP – белок-предшественник амилоида; Аβ – бета-амилоид; ЕТС – электрон-транспортная цепь; FOXO – фактор транскрипции семейства «forkhead box» класса O; FUS – белок, ассоциированный с саркомой; Grp78 – белок, регулируемый глюкозой, 78; hNRNPA1 – гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1; HSF1 – транскрипционный фактор теплового шока; HSP – белок теплового шока, шаперон; IR/IGFR – рецепторы инсулина и инсулиноподобных факторов роста; IIS – инсулиновый и инсулиноподобный сигнальный каскад; mTOR – серин/треониновая протеинкиназа, мишень рапамицина млекопитающих; mtTERT – теломераза, локализованная в митохондриях; NAD⁺ – никотинамидадениндинуклеотид; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NBR1 – белок, кодируемый геном, соседствующим с *BRCA1*; NMDA – N-метил-D-аспартат; NRF2 – ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором; Pin1 – пептидил-пролил-*цис/транс*-изомераза 1; SIRT1 – сиртуин 1; SQSTM1/p62 – секвестосома-1, убиквитин-связывающий белок p62; SOD1 – супероксиддисмутаза 1; TDP-43 – ДНК-связывающий белок TAR; TFEB – транскрипционный фактор EB; TIA-1 – T-клеточный внутренний антиген 1; TRiC/CCT – TCP-1 кольцевой белковый комплекс (шаперонин, содержащий TCP-1); ULK1 – серин/треониновая протеинкиназа; UPR – стресс-ответ на несвёрнутые белки; UPS – убиквитин-протеасомная система.

* Адресат для корреспонденции.

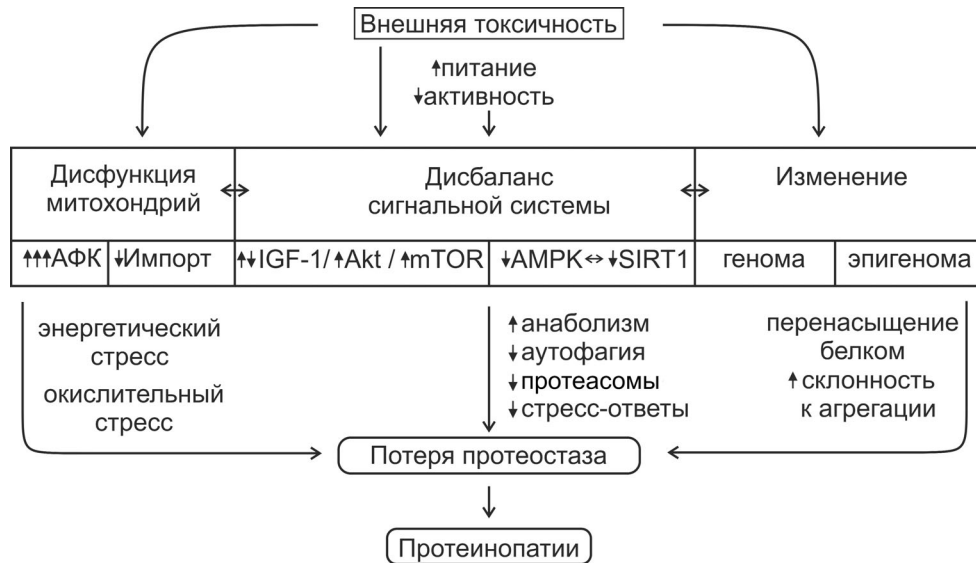


Рис. 1. Влияние дисфункции митохондрий, дисбаланса сигнальной системы, изменений генома и эпигенома на потерю протеостаза проявляется в усугублении действия стрессов (энергетического, окислительного, подавление стресс-ответов), увеличении склонности белков к агрегации (мутантные формы и перенасыщение белком), нарушении системы поддержания протеостаза (например, аутофагии)

что накопление с возрастом повреждений клетки, вызванных внешними, внутренними стрессами и ослаблением защитных механизмов, вместе с заложенной программой старения приводит к одряхлению индивида.

Протеостаз — гомеостаз белков, результат работы систем синтеза и контроля качества белков. Протеостаз заключается в наличии функциональных белков в клетке и вне её в нужных концентрациях, в нужное время и на правильный срок. Потеря протеостаза состоит в нарушении сворачивания белка и ослаблении системы контроля качества белков, что ведёт к накоплению токсичных белковых агрегатов и развитию протеинопатий. Под «агрегацией» в данной работе подразумевается неспецифичная и патогенная агрегация белков, которая приводит к потере функциональности (в отличие от естественной олиго- или полимеризации, формирующей функциональные белковые комплексы).

Клеточное старение характеризуется потерей протеостаза, дисфункцией митохондрий, изменением генома и эпигенома, нарушением работы сигнальной (управляющей) системы [2]. Эти повреждения усиливают друг друга, нарушая целостность гомеостаза клетки. Накопление большого количества повреждённых клеток приводит к возрастным заболеваниям, в том числе к протеинопатиям. О вкладе старения в патогенез болезней, связанных с аномальным накоплением белковых агрегатов, свидетельствует их преимущественно приобретённый,

спорадический характер и увеличение частоты возникновения с возрастом [3].

В настоящей работе представлены данные о том, как поддерживается протеостаз — основы сворачивания и агрегации белка, защитные механизмы против накопления агрегатов, возникновение протеинопатий как результат неэффективности системы поддержания протеостаза и нескомпенсированной токсичности агрегатов.

Наконец, проанализирована роль проявлений старения в нарушении протеостаза и развитии протеинопатий (рис. 1). Показано, что старение усугубляет действие стрессов и подавляет защитные механизмы, что напрямую и через ослабление системы поддержания протеостаза приводит к увеличению склонности белков к агрегации, способствует патогенезу протеинопатий. Изложены возможные вмешательства для лечения заболеваний, вызванных белковой агрегацией, в том числе как основа рассматривается профилактика старения.

ПРОЦЕСС АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ

В этом разделе рассмотрены основы фолдинга и агрегации белка, а также причины токсичности агрегатов.

Основы фолдинга, естественная агрегация. В геноме закодирована конечная пространственная структура белка (кроме внутренне неупорядоченных белков, см. ниже) и путь его достижения (фолдинг) [4]. Сворачивание многих белков

может быть осуществлено только с участием шаперонов [5]. Однако даже в физиологических условиях возможны сбои в сворачивании белков, что, в свою очередь, может привести к их агрегации [6]. Агрегация может возникнуть по ряду причин.

Во-первых, высокая концентрация макромолекул в клетке (макромолекулярный краудинг) может привести к взаимодействию между сворачивающейся аминокислотной цепью и другими молекулами, а также возникновению ненативных контактов участков полипептидной цепи [7].

Во-вторых, агрегация возникает из-за большого количества неспецифических взаимодействий подвижных участков полипептидной цепи, как правило, не входящих в упорядоченную вторичную структуру белка [8, 9].

В-третьих, склонность к агрегации проявляют «сложные» белки: многодоменные [9], мембранные [10], нуждающиеся в посттрансляционных модификациях для созревания [11].

В-четвёртых, к агрегации могут приводить невысокие энергетические барьеры между различными конформационными состояниями полипептидной цепи, присущие, в частности, внутренне неупорядоченным белкам (англ. абб. IDPs от *intrinsically disordered proteins*) [12].

Внутренне неупорядоченные белки являются особыми с точки зрения фолдинга. Само название подчёркивает, что неупорядоченность их структуры является неотъемлемым свойством этих белков. Фактически структура внутренне неупорядоченного белка находится в динамическом равновесии между различными конформерами, разделёнными незначительными энергетическими барьерами. Вследствие этого любое незначительное изменение внешних условий может приводить к существенному изменению энергетической поверхности белка. Это обеспечивает полифункциональность внутренне неупорядоченных белков. В эукариотическом протеоме более половины белков являются в той или иной степени неупорядоченными [13]. Мозаичная гетерогенная пространственно-временная организация IDPs способствует склонности этих белков к агрегации при изменении внешних условий. К внутренне неупорядоченным относится ряд белков, агрегация которых наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях (β -амилоид, тау-белок, островковый амилоидный полипептид, α -синуклеин и др.) [14].

Склонность к образованию амилоидных фибрилл зависит от первичной структуры белка, однако при определённых условиях практически все белки могут переходить в форму амилоидных фибрилл [15, 16].

Внешние и внутренние стрессы, приводящие к агрегации. Генотоксический и протеотоксический стрессы нарушают процессы транскрипции и трансляции, а также сворачивания белка; они могут присутствовать в острой и хронической формах. Стабильность (растворимость) белка зависит от кислотности, ионного баланса, окислительно-восстановительного потенциала среды, температуры, давления, наличия соразвителей [6], присутствия химических токсинов, таких как тяжёлые металлы, пестициды [17], а также токсичных метаболитов, побочных продуктов обмена веществ [18]. Кроме того, сами агрегаты стимулируют вторичную и последующую агрегации, что обусловлено выгодностью взаимодействия между экспонированными гидрофобными участками неправильно свёрнутых белков и высокой конформационной стабильностью белковых агрегатов.

Молекулярные механизмы токсичности белковых агрегатов. Существуют две основные стабильные формы белковых агрегатов: аморфные агрегаты и амилоидные фибриллы. Несмотря на то, что аморфные агрегаты зачастую богаты β -листами, они не имеют высокой упорядоченности и реже ассоциированы с заболеваниями. Примером такой болезни может являться катаракта, при которой образуются аморфные агрегаты α -кристаллина (принадлежит к семейству малых шаперонов [19]). Как правило, формирование аморфных агрегатов является очень быстрым процессом.

Амилоидные фибриллы имеют упорядоченную β -структуру, в которой параллельные или антипараллельные β -нити сориентированы перпендикулярно оси агрегата. Кинетика спонтанного процесса фибриллообразования, как правило, описывается сигмоидальной кривой, где начальный период соответствует медленному процессу нуклеации, затем следует фаза экспоненциального роста фибрилл (элонгации), завершающаяся фазой равновесия. Некоторые амилоидные фибриллы обладают функцией в клетке, например, премеланосомный белок PMEL17 работает как шаблон для полимеризации меланина. Однако в большинстве случаев амилоиды токсичны для клетки. При этом совокупность данных свидетельствует о том, что растворимые протофибриллярные промежуточные агрегаты существенно более токсичны по сравнению со зрелыми фибриллами [3].

Можно выделить следующие основные причины токсичности агрегатов:

1. Ингибирование функциональности белка при агрегации через уменьшение числа его активных единиц в клетке.

2. Ингибирование активности белков при их включении в состав агрегатов (факторы транскрипции [20], шапероны [5], элементы протеасом [21], факторы ядерно-цитоплазматического транспорта [20]). Белки, склонные к связыванию с агрегатами, как правило, метастабильны, содержат внутренне неупорядоченные области (домены с низкой сложностью аминокислотной последовательности) [22]. Также коагрегации способствует подобие первичных структур участвующих в ней белков. При этом опасность представляют не только «аморфные» агрегированные тела, но и структурированные фибриллы [10].

3. Нарушение целостности мембран (порообразование растворимыми олигомерами [23], деформация или пронизывание фибриллами [24]), особенно критичное для митохондрий (приводящее к нарушению их функций при взаимодействии с мутантными белками гентингином, SOD1, β -амилоидом, α -синуклеином, паркином, DJ-1, PINK1 [25]) и плазматической мембраны нейронов.

Ослабление системы поддержания протеостаза способствует дальнейшему усилению агрегации (автокатализ), которое может привести к одновременному появлению двух разных протеинопатий, таких как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофической склероз или болезнь Паркинсона [26]. Наиболее выраженная роль белковой агрегации в старении проявляется в её ассоциации с клеточной дегенерацией, приводящей к возрастным заболеваниям [3]. Ключевые примеры таких болезней, поражающих центральную нервную систему, кратко описаны в справке «Протеинопатии».

СИСТЕМА ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОТЕОСТАЗА И ЕЁ ОСЛАБЛЕНИЕ ПРИ СТАРЕНИИ

Стрессы и природная предрасположенность белков к агрегации приводят к неправильному фолдингу или их (частичному) разворачиванию и образованию токсичных агрегатов. В данном разделе рассмотрены защитные механизмы, препятствующие появлению и накоплению агрегатов.

Система поддержания протеостаза в клетке человека включает в себя около 2 000 белков [27]. Шапероны участвуют в сворачивании вновь синтезируемых белков и в поддержании их нативных конформаций, в предотвращении неправильного сворачивания (в том числе при транспортировке) и агрегации, осуществлении дезагрегации (разборки), контролируемого разворачивания неправильно свёрнутых молекул

белка и их последующего исправления (рефолдинга), а также способствуют распознаванию протеолитическими системами неправильно свёрнутых белков, помогают поддерживать белки в пригодном к деградации состоянии [5].

Протеазы, убиквитин-протеасомная система и аутофагия осуществляют регулирующую деградацию неверно свёрнутых белков и агрегатов. Протеолитическая система также контролирует время функционирования белка, абсолютную и относительную концентрации белков-компонентов комплексов, обеспечивая осуществление всех основных клеточных функций [28].

Только согласованное функционирование всех систем протеостаза эффективно предотвращает накопление неправильно свёрнутых белков и токсичных агрегатов. Например, несмотря на наличие системы шаперонов, от 5 до 30% всех вновь синтезированных белков не сворачиваются должным образом, имеют склонность к агрегации и должны быть направлены на немедленную деградацию [27].

Увеличение, даже незначительное, по сравнению с физиологической нормой агрегационной способности белка и/или его внутриклеточной концентрации ведёт к агрегации [29]. Система контроля качества протеостаза, настроенная на норму для каждого белка, способна сдерживать снижение растворимости лишь до определенного предела. Было обнаружено, что белки с высоким уровнем экспрессии вносят основной вклад в общую агрегацию белков при достижении ими критической концентрации. Этот эффект называется перенасыщением белком (supersaturation) [30]. Подавление производства патологического, склонного к агрегации белка, приводит к разрушению накопившихся агрегатов и снимает симптомы заболевания [31].

Система шаперонов как основа системы поддержания протеостаза. Протеотоксические стрессы приводят к появлению ненативных конформаций белков. При недостаточности системы поддержания протеостаза HSF1 (транскрипционный фактор белков теплового шока) освобождается от ингибирующей связи с шаперонами [32] и запускает синтез новых шаперонов, обеспечивая стресс-ответ.

Цитозольный ответ на протеотоксический стресс выполняют АТФ-зависимые шапероны HSP70 (с кошаперонами HSP40, HSP110), HSP90, шаперонин TRiC/CCT (ассистирует сворачиванию 10% протеома). Подавление агрегации происходит через связывание шаперонов со склонными к агрегации конформациями, дезагрегацию, рефолдинг или деградацию. Уже сформировавшиеся агрегаты могут быть экра-

нированы шаперонами, что блокирует вредные взаимодействия, позволяет удалить такие агрегаты через разборку или аутофагию [33].

При старении в клетке происходит изменение профиля экспрессии шаперонов. Подавляется экспрессия АТР-зависимых шаперонов, повышается экспрессия АТР-независимых малых шаперонов sHSP, что позволяет поддерживать протеостаз при недостатке энергии [34]. В результате токсичные растворимые олигомеры не идут на разборку или рефолдинг, вместо этого запускается контролируемая агрегация. Малые шапероны объединяют агрегаты в тельца включения (содержат аморфные или амилоидные агрегаты), уменьшая реакционную поверхность агрегатов, сокращая таким образом требуемое число связанных шаперонов [35]. Соответственно, гиперэкспрессия малого шаперона HSP-16 может приводить к увеличению продолжительности жизни (у нематод [36]).

При транспортировке белка в определенный субклеточный компартмент цитозольные шапероны предотвращают преждевременное сворачивание белка. Шапероны защищают трансмембранные гидрофобные области мембранных белков от водной среды и обеспечивают прохождение через мембраны органелл. Шапероны присутствуют в эндоплазматическом ретикулу (ЭПР) (например, шаперон GRP78 [37]), в митохондриях (например, HSP60 [38]), где способствуют функциональному рефолдингу в месте назначения. Органельные шапероны также участвуют в нейтрализации цитозольных агрегатов. При тепловом стрессе определённые неправильно свёрнутые белки, не имеющие митохондриальной сигнальной последовательности, с помощью HSP104 направляются в митохондрии [39]. Более того, шапероны органелл играют критическую роль в обеспечении асимметричности деления в дрожжах [40] и стволовых клетках [41], способствующей уменьшению количества агрегатов в дочерней или стволовой клетке соответственно.

Отдельный набор шаперонов действует для поддержания функциональных конформаций секретрируемого протеома во внеклеточном пространстве (внеклеточная система контроля качества). Наличие такого стресс-ответа особенно важно при прионном течении болезни (см. справку «Протеинопатии»), поскольку он способствует поглощению клеткой неверно свёрнутых или агрегированных белков (в том числе прионных) для дальнейшей деградации [42].

Необходимо также упомянуть о существовании шаперонов-изомераз, обеспечивающих правильное сворачивание и стабильность белков че-

рез изомеризацию пролиновых остатков и образование дисульфидных связей [43]. Поскольку активность серин/треонин-специфических протеинкиназ сильно зависит от изомера пролина, пептидил-пролил-*цис/транс*-изомеразы Pin1 играют важную роль в контроле многих процессов, включая стресс- и иммунный ответ, клеточное развитие и рост, реакцию, дифференцировку и выживание нейронов [44].

Система шаперонов способна ингибировать агрегацию белков, определяющих патологию нейродегенеративных заболеваний [3]. У мутантных мышечей с пониженным уровнем белков теплового шока наблюдается ускоренное старение, а в долгоживущих линиях наблюдается высокая активность шаперонов [45]. Активация транскрипционного фактора теплового шока HSF1, сверхэкспрессия шаперонов или применение фармакологических шаперонов способствуют увеличению продолжительности жизни [46].

Эндоплазматический стресс и ответ на несвёрнутые белки: ингибирование трансляции. Эндоплазматический ретикулум обеспечивает синтез, сворачивание и процессирование около трети от общего числа белков. В случае длительного и неисправляемого аномального фолдинга белков возникает ЭПР-стресс, на который активируется ответ на несвёрнутые белки (англ. абб. UPR от unfolded protein response). UPR реализуется в трех направлениях. Во-первых, временно останавливается трансляция белков, характерных для бесстрессового режима, что уменьшает производство дефектных белков, снижает нагрузку на шапероны и системы деградации. Во-вторых, увеличивается производство шаперонов, запускается протеасомная деградация. В-третьих, при отсутствии снижения количества агрегатов в течение определённого времени UPR может вызвать апоптоз, потерю дифференцировки (дедифференцировку; показано для секретрирующих клеток), пироптоз, некроптоз [37].

Нужно отметить, что временное снижение уровня трансляции является ключевым способом поддержания протеостаза и противодействия старению в целом [2]. Например, для уменьшения количества агрегатов с возрастом происходит адаптационное ингибирование трансляции (у нематод [47]). Изменение окислительно-восстановительного потенциала, дисфункция шаперонов-изомераз в ЭПР нарушают образование дисульфидных связей, подавляют UPR, приводят к накоплению неправильно свёрнутых белков и агрегации [37]. Устойчивая сверхактивация UPR (наблюдается при старении, избыточности питания и малой активности

организма) играет роль в развитии заболеваний. При хроническом подавлении трансляции происходит гибель нейронов из-за потери критических белков и активации апоптоза. Ингибирование UPR может стать средством лечения болезнью Крейтцфельдта–Якоба, Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона [48].

Стресс-гранулы. Защита от протеотоксичности через подавление трансляции может осуществляться независимо от шаперонов при образовании стресс-гранул. Стресс-гранулы представляют собой цитоплазматические немембранные компартменты, появляющиеся в клетке в ответ на стресс и распадающиеся после перехода клетки в нормальное состояние. Основная функция этих RNP (RNA/protein) структур состоит в регулировании стресс-ответа клетки и предотвращении повреждения генетического материала в неблагоприятных условиях. Регуляция состава и свойств стресс-гранул обеспечивается посттрансляционными модификациями каркасных белков этих образований, изменением pH, концентрации солей, температуры окружающей среды и другими факторами. Стрессовое воздействие на клетку вызывает арест трансляции и диссоциацию полирибосомального комплекса. Согласно современным представлениям, диссоциация полирибосомы и не успевшей подвергнуться трансляции мРНК параллельно сопровождается переходом каркасных внутренне неупорядоченных белков стресс-гранул в жидкокапельную фазу с последующим привлечением свободной мРНК и других компонентов этих немембранных органелл.

Ряд нейродегенеративных заболеваний, в том числе боковой амиотрофической склероз, сопровождается деградацией стресс-гранул вследствие включения в их состав мутантных форм белков FUS, TDP-43, hNRNPA1 с последующим образованием этими белками амилоидоподобных фибрилл. Образующие мутантными белками стресс-гранул амилоидоподобные фибриллы токсичны для клеток, однако конкретный механизм их действия неизвестен. Трансформация стресс-гранул в амилоидные фибриллы при нейродегенеративных заболеваниях может быть обусловлена включением в состав стресс-гранул мутантных белков FUS, TDP-43, hNRNPA1 и TIA-1. Нарушение деградации стресс-гранул также может привести к формированию в клетке упорядоченных амилоидных фибрилл [49].

Протеолитические системы как последняя стадия UPR. Несмотря на согласованную работу шаперонов и других защитных механизмов, из-за естественных причин и наличия протео-

токсических стрессов появляются неверно свернутые белки и агрегаты, которые должны быть подвержены избирательной деградации. Рассмотрим роль убиквитин-протеасомной и аутофаго-лизосомальной систем в патогенезе протеинопатий.

Убиквитин-протеасомная система (англ. абб. UPS от ubiquitin-proteasome system) состоит из системы маркировки подлежащих деградации белков убиквитином и протеасом, больших белковых комплексов, содержащих разрезающие субстрат протеазы [28]. Синхронизированная сборка протеасом является шаперон-зависимой. Протеасомы деградируют белки, экспортируемые из ЭПР, и цитозольные белки [37]. При этом деградация возможна только для растворимой формы белков, для чего требуются шапероны. С другой стороны, компоненты убиквитиновой системы имеют шаперонные функции [50]. Таким образом, шаперонная система и UPS взаимозависимы.

Количество протеасомных субъединиц увеличивается с возрастом, что, по-видимому, отражает попытку организма удалить aberrантные белки и компенсировать сниженную при старении активность протеасом [51]. Решающая роль UPS в протеинопатиях подтверждается повышением токсичности агрегатов белков при ингибировании протеасом [52]. Усиление экспрессии компонентов убиквитин-протеасомной системы и ингибирование деубиквитиназы повышает устойчивость к протеотоксическому стрессу, продлевает срок жизни дрожжей, нематод и клеток человека [51].

Нерастворимые агрегаты могут быть подвергнуты деградации с помощью аутофаго-лизосомальной системы. Аутофагия заключается в деградации субстрата, попадающего в лизосому напрямую (микроаутофагия), с помощью шаперонов (шаперон-опосредованная и шаперон-управляемая аутофагия) или при слиянии аутофагосомы и лизосомы (макроаутофагия). Также существует эндосомная микроаутофагия, которая осуществляется в поздних эндосомах [3].

Процесс макроаутофагии, позволяющий деградировать большие агрегаты и целые органеллы (митохондрии, пероксисомы), происходит в несколько этапов. Белки, кодируемые генами, связанными с аутофагией (англ. абб. ATG от autophagy-related genes), в частности беклин-1, координируют образование и функционирование фагофора – места сбора субстратов для деградации. Белки SQSTM1/p62, NBR1 захватывают и заносят в фагофор убиквитинированный субстрат, фагофор закрывается, образуя аутофагосому. Далее она сливается с плазматической мембраной (для выброса содержимого во

внеклеточную среду, нетрадиционный путь секреции белков) или с лизосомой (для деградации субстратов). Эффективность расщепления зависит от количества и функциональности лизосом. Синтез лизирующих ферментов и мембранных белков лизосомы контролируется транскрипционным фактором TFEB, для эффективной работы ферментов внутри лизосомы поддерживается рН 4,5–5,0 (АТР-зависимый механизм) [53]. Кроме описанной селективной макроаутофагии существует неизбирательный захват части цитоплазмы с последующим расщеплением [54], как происходит, например, при клеточной смерти через аутофагию.

В целом, лизосомы поддерживают правильное функционирование многих клеточных процессов через перераспределение внутренних резервов аминокислот, ионов, вносят критический вклад в старение [54]. Возрастное снижение эффективности аутофагии (подавление экспрессии генов, связанных с аутофагией, неэффективная митофагия при мутантном белке паркине, защелачивание лизосом и их загрузка липофусцином) определяет развитие протеинопатий [51]. Активация аутофагии (гиперэкспрессия транскрипционного фактора TFEB [55], усиление шаперон-опосредованной аутофагии [56], применение рапамицина, ограничение калорий [57]) является одним из способов борьбы с протеинопатиями.

Таким образом, шаперонная, убиквитин-протеасомная и аутофаго-лизосомальная системы взаимосвязаны и образуют целостную систему поддержания протеостаза.

Деление клеток как механизм уменьшения концентрации агрегатов. Долгоживущие клетки, такие как нейроны, наиболее уязвимы к протеинопатиям [3]. Нарушение описанных выше механизмов защиты протеостаза в этих клетках не компенсируется уменьшением концентрации агрегатов (или склонных к агрегации белков) при делении, как это происходит в митотических клетках. Восстанавливать функции клеток головного мозга помогают стволовые клетки, известные особой устойчивостью протеостаза. Например, в стволовых клетках пациентов с атаксией третьего типа не обнаружены полиглутаминовые (polyQ) агрегаты, в отличие от других клеток [16]. Это происходит благодаря высокой эффективности системы поддержания протеостаза (например, протеасомная активность [58], эффективная сборка комплекса шаперонина TRiC/CCT [59]). Уникальными защитными механизмами стволовых клеток являются возможность существования в неактивном (quiescent) состоянии с низким уровнем метаболизма, асимметричное разделение агрегатов белков

между стволовой и дочерней клеткой, предназначенной для дифференцировки [41].

Асимметричность деления достигается при согласованном действии цитоскелета (центросомы, актиновых, промежуточных, септиновых филаментов), мембраны клетки и органелл (ядра, лизосомы, ЭПР, митохондрий), создающих диффузионные барьеры, локальные каркасы для закоривания шаперонами агрегатов и телец включения, их направленного транспорта в одну из клеток [40].

Деление клеток и асимметричность деления стволовых клеток, прогениторных клеток при образовании долгоживущих, постмитотических клеток являются важными механизмами защиты от накопления агрегатов белков и поддержания гомеостаза в целом.

СПРАВКА. ПРОТЕИНОПАТИИ: ТОКСИЧНОСТЬ АГРЕГАТОВ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОТЕОСТАЗА

В данном разделе рассмотрены распространённые нейродегенеративные заболевания, возникающие из-за токсичности агрегатов определённых белков (см. подробный обзор [60]).

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространённым хроническим нейродегенеративным заболеванием, симптомы которого включают потерю памяти и деменцию. Наследуемые формы заболевания (которые составляют ~5% случаев) вызываются мутациями в белке-предшественнике амилоида (APP), пресенилинах 1 и 2. Полиморфизм генов, таких как варианты $\epsilon 4$ и $\epsilon 2$ гена *APOE*, могут влиять на предрасположенность к спорадической болезни Альцгеймера (обнаружены в ~50% случаев). Эти четыре гена ответственны за 30–50% наследственных случаев болезни. Аутосомно-доминантная форма болезни Альцгеймера очень редка (<1%). Физиологически заболевание характеризуется амилоидными отложениями в виде сенильных бляшек бета-амилоида (пептидов A β 40 и A β 42, дефектных продуктов разрезания APP) в нейритах и сосудах головного мозга. Другим маркёром болезни Альцгеймера является наличие нейрофибриллярных клубков из гиперфосфорилированных тау-белков в нейронных и глиальных клетках. Бета-амилоид подавляет мембранные функции (активность глутаматного NMDA-рецептора, функционирование митохондрий, гомеостаз кальция), активирование NADPH-оксидазы. Ингибирование NADPH-оксидазы защищает астроциты и нейроны [61].

Болезнь Паркинсона является вторым наиболее распространённым нейродегенеративным заболеванием, характеризуется двигательной дисфункцией и, во многих случаях, деменцией и депрессией. Основным белком, формирующим характерные для этой болезни аномальные амилоидные фибриллы (тельца Леви), является α -синуклеин. Для наследственных форм этой болезни характерны мутации белков паркин, LRRK2, PINK1, DJ-1 и ATRP13A2. Олигомерный α -синуклеин действует через повреждение мембранных функций (стабильное увеличение проницаемости, приводящее к выбросу ионов кальция) [62], изоляцию агрегатами важных белков (например, компонентов протеасомы [63]).

Болезнь Гентингтона – это наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся деменцией, двигательными и психическими расстройствами. Вызывается увеличенным числом повторов CAG в ДНК, приводящих к образованию удлинённого полиглутаминового домена на N-конце белка гентингина, что определяет образование стабильных амилоидных агрегатов. Фрагменты гентингина нарушают митохондриальный транспорт, усиливают окислительный и энергетический стрессы [64], нарушают функции ключевых элементов внутриклеточной сигнализации и системы поддержания протеостаза [20].

Боковой амиотрофический склероз характеризуется двигательными нарушениями. Возникает при мутациях в *SOD1*, гене каркасных белков стресс-гранул TDP-43 (*TARDBP*), *FUS*, амплификации гексануклеотидного повтора в последовательности гена *C9orf72* [60]. В результате накапливаются агрегаты из *SOD1*, затвердевших стресс-гранул, нарушающих функциональность ядерной, митохондриальной мембран [25], подавляющих протеасомную активность [21].

Прионные болезни вызываются накоплением и амилоидной агрегацией аномальных изоформ прионного белка (PrP), возникающих внутри клетки либо попадающих извне (2% инфекционных случаев для трансмиссивных губчатых энцефалопатий) [60]. Прионоподобное распространение агрегатов в мозге вносит вклад в патогенез болезней Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона [65].

ВОЗРАСТНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАК ПРИЧИНА УСИЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ПРОТЕОСТАЗА

В данном разделе рассмотрена роль процессов естественного старения в повреждении бел-

ков и нарушении системы поддержания протеостаза.

Нефункциональные митохондрии: гормезис, окислительный и энергетический стрессы, митохондриально-лизосомальная ось. Митохондрии являются ключевыми регуляторами выживания, старения и смерти клеток [25]. При старении у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона наблюдается накопление делеций и точечных мутаций в митохондриальной ДНК (из-за ошибок репликации и окислительного повреждения), изменение морфологии митохондрий, дисбаланс в работе электрон-транспортной цепи (англ. абб. ETC от electron transport chain), АТР-синтазы, разобщающих и антиоксидантных белков. В результате снижается митохондриальный потенциал, производство АТР, генерируются активные формы кислорода (АФК), в том числе и в ответ на окислительный стресс [2]. Болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, боковой амиотрофический склероз характеризуются снижением активности комплексов ETC. Дисфункция митохондрий усиливается из-за возрастного нарушения циклов слияния и деления митохондрий [66], что приводит к увеличению их массы и размера [67], блокирует отщепление повреждённых частей митохондрий, нарушая процесс митофагии [68]. Механизмы, по которым дисфункция митохондрий приводит к нарушению протеостаза, показаны на рис. 2.

Мягкий окислительный стресс: гормезис, активация HSF1. Митохондрии являются одним из основных источников активных форм кислорода, которые в низких концентрациях выполняют сигнальную функцию, направленную в первую очередь на восстановление энергетики клетки и активацию стрессовых защитных ответов (эффект гормезиса). Такой мягкий окислительный стресс в том числе вызывает ремоделирование хроматина, активацию HSF1 и митохондриального ответа на неправильно свёрнутые белки, восстанавливает протеостаз и повышает продолжительность жизни (показано на нематодах [69]).

Нефункциональные митохондрии подавляют аутофагию, подчёркивая тем самым наличие митохондриально-лизосомальной оси. Нарушение работы комплекса I ETC ослабляет эффективность макроаутофагии из-за энергетического стресса [70]. Нefункциональные митохондрии могут блокировать работу лизосом, заполняя их липофусцином, который образуется в результате реакции железа Fe(II) и перекиси водорода. Возникающие при этом АФК способствуют появлению сшивков в белках (особенно гликопротеинах, конечных продуктах гликирования),

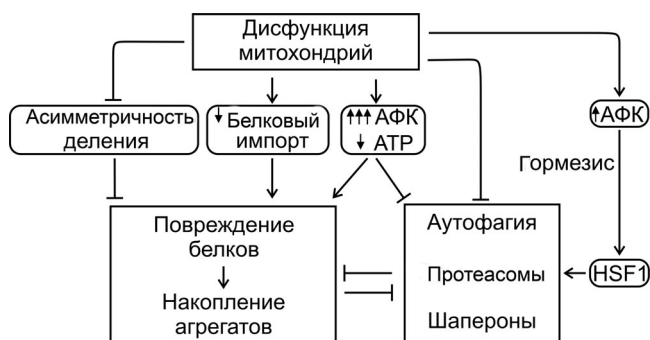


Рис. 2. Дисфункция митохондрий нарушает протеостаз. Умеренный синтез АФК митохондриями приводит к адаптивному стресс-ответу (эффект гормезиса). Избыточный синтез АФК (окислительный стресс) способствует повреждению белков, в том числе защитной системы. Снижение синтеза АТР (энергетический стресс) нарушает работу энергезависимой системы поддержания протеостаза. Нарушения импорта приводят к агрегации митохондриальных белков в цитозоле, недоступности митохондрии как вспомогательного места деградации цитозольных агрегатов. Снижение токсичности агрегатов путём разбавления и асимметричного распределения при делении клетки также ослабляется дисфункцией митохондрий

жирных кислот мембран митохондрии и лизосомы [71]. Нарушение лизосомальной активности препятствует дальнейшей митофагии и обновлению митохондрий. Восстановление работы лизосом может способствовать нормализации функционирования митохондрий (через эффективную митофагию), восстановлению протеостаза и обращению процесса старения отдельной клетки. Так проявляется необходимость согласованной работы митохондрий и лизосом [72].

Энергетический и острый окислительный стресс: повреждение ДНК и вредные посттрансляционные модификации белков. Митохондриальная дисфункция усугубляет окислительный стресс, вызывающий повреждения ДНК и белков. Одновременный дефицит АТР приводит к недостаточности репарации ДНК и работы АТР-зависимых шаперонов.

Окислительное повреждение ДНК затрагивает в основном промоторы генов и теломеры (см. раздел «Теломеры и теломераза»), которые по своей нуклеотидной последовательности более чувствительны к окислительному стрессу (богаты гуанином) и мало способны к восстановлению (не подвергаются транскрипции, сопровождающейся репарацией, или закрыты от репарации в шелтерине соответственно). За счёт такой запрограммированной уязвимости к окислению снижается экспрессия генов, поддерживающих синаптическую пластичность, везикулярный транспорт и митохондриальную функцию, одновременно повышается экспрес-

сия генов стресс-ответа, антиоксидантной защиты и репарации ДНК [25]. Повреждения ДНК и митохондрий усугубляются при недостаточности компенсаторных механизмов, что приводит к формированию положительной обратной связи, гибели клеток и воспалительным процессам [73].

Ковалентные модификации аминокислот в белках меняют поверхностный заряд и топологию, что может приводить к неверному сворачиванию полипептидных цепей или (частичному) разворачиванию уже свёрнутых белков. Окислительный стресс усиливает фосфорилирование тау-белка, сшивку гликопротеинов. Наибольший урон протеостазу наносят модификации шаперонов, которые особенно чувствительны к АФК. Усиление работы антиоксидантных ферментов снижает окислительный стресс и агрегацию белков [74].

Нарушение импорта белков. В митохондриях с пониженным потенциалом (один из признаков старения) нарушается система митохондриального импорта. В результате в цитозоле происходит накопление и агрегация белков, предназначенных для митохондрии [75]. При этом также не может осуществляться защитная функция митохондрий по деградации неправильно свёрнутых цитозольных белков [39]. Некоторые агрегирующие белки, например, мутантный гентингтин, могут встраиваться во внешнюю мембрану митохондрии и мешать импорту белка [64]. Это создаёт положительную обратную связь, усугубляющую нарушения протеостаза.

Нефункциональные митохондрии препятствуют асимметричному разделению агрегатов. Митохондрии заякоривают на себе агрегаты (с помощью HSP104), обеспечивая их несимметричное распределение между материнской и дочерней клетками (показано на дрожжах [40]), что нарушается при старении из-за изменения морфологии митохондрий. На культивируемых клетках млекопитающих было показано, что митохондрии связаны с агрегатами (специфический вид контролируемой агрегации неверно свёрнутых белков для аутофагосомной деградации, возникающий при загруженности убиквитин-протеасомной системы), которые неравномерно распределяются во время митоза. Белки, которые образуют агрегаты при некоторых дегенеративных заболеваниях, также связаны с мембраной митохондрий. Хотя эта связь потенциально может помочь ограничить распространение болезнетворных белков, она способствует дисфункции митохондрий [41].

Дисбаланс сигнальной системы. При сбалансированном метаболизме происходит периодическое чередование режимов анаболизма и ката-

болизма, контролируемое переключением между mTORC1 (у млекопитающих, далее для краткости mTOR) и AMPK (рис. 3). Периодическая активация катаболических процессов критически важна для всех неспособных к неограниченному росту многоклеточных организмов, не имеющих возможности для всех клеток снижать количество агрегатов и других нарушений путём деления [76]. При старении из-за хронического избытка питания и низкого использования энергии человеком нарушается периодичность переключения катаболизм—анаболизм, понижается чувствительность сенсоров энергии (AMPK, SIRT1) и питательных веществ (mTOR, IR/IGFR (рецепторов инсулина и инсулиноподобных факторов роста)). Синтез сложных соединений и рост клетки происходят при подавлении стресс-ответов, что приводит ко множеству клеточных дефектов. Рассмотрим, как повреждения метаболизма нарушают протеостаз (рис. 3).

Сигнальный путь инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (анаболизм) нарушает протеостаз. Каскад инсулина и инсулиноподобных лигандов (англ. абб. IIS от insulin/insulin-like signaling) состоит из рецептора IGF-1 (DAF-2 у нематод), PI3K (AGE-1) и Akt-белков, консервативен от червей к человеку, ускоряет старение, снижает устойчивость к стрессу и способность поддержания протеостаза (рис. 3). Эффект сигнального каскада определяется инактивацией факторов транскрипции FOXO (DAF-16, контролирующего синтез белков, управляющего продолжительностью жизни клеток, в том числе стресс-ответом), HSF1 (синтез шаперонов), NRF2 (SKN-1, синтез антиоксидантных белков), митохондриальной функции теломеразы TERT (см. раздел «Теломеры и теломеразы»). Нарушение протеостаза определяется также тем, что IIS активирует mTOR (см. ниже) [2].

Ограничение калорий, активация AMPK и SIRT1 (переход на катаболизм) способствуют поддержанию протеостаза. Ограничение рациона питания (сокращение потребления пищи без недоедания) является наиболее действенным вмешательством для увеличения продолжительности жизни и задержки возрастной дисфункции в организмах от дрожжей до млекопитающих. Ограничение калорий напрямую и через AMPK и SIRT1 ингибирует mTOR. AMPK (через отношение AMP/ATP) и SIRT1 (через отношение NAD⁺/NADH) детектируют низкоэнергетическое состояние клетки, являются взаимноактивируемыми. SIRT1 активирует факторы транскрипции стресс-ответа FOXO (DAF-16 у нематод), HSF1 и NRF2 (через PGC-1 α). AMPK (через ингибирование mTOR и активацию

ULK1) и SIRT1 (активируя AMPK, через взаимодействие с PGC-1 α /TFEB) активируют аутофагию. Возрастное снижение чувствительности AMPK и SIRT1 способствует дисрегуляции аутофагии [2].

Подавление анаболических процессов (через ингибирование mTOR) даёт возможность протеканию катаболических процессов (протеасомной и лизосомной деградации). Сенсор достаточности уровня аминокислот mTOR запускает трансляцию, на транскрипционном уровне усиливает биосинтез нуклеиновых кислот, липидов, окислительное фосфорилирование и гликолиз. С другой стороны, mTOR подавляет деградацию белков, органелл и других компонентов клетки (ингибируя TFEB, ULK1). Активность mTOR увеличивается в процессе старения, в том числе из-за хронической избыточности питания при малой активности организма. Длительная активация анаболических систем может приводить к хроническим эндоплазматическому и окислительному стрессам, развитию нейродегенерации и возрастного ожирения. Клетка может противодействовать стрессам за счёт включения ответа на несвёрнутые белки. Блокирование избы-

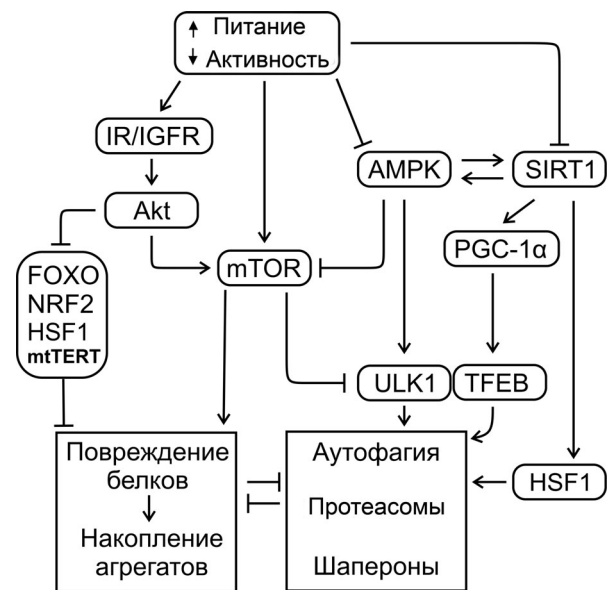


Рис. 3. Дисбаланс сигнальной системы приводит к нарушению протеостаза. Сигнальный каскад инсулина и инсулиноподобных факторов, действуя через ряд звеньев, в том числе IR/IGFR (рецепторы инсулина и инсулиноподобных факторов роста), киназу Akt, активирует mTOR (переводит клетку в режим анаболизма). Киназа Akt подавляет факторы стресс-ответа (FOXO, NRF2, HSF1, митохондриальную функцию теломеразы (mtTERT)). SIRT1, AMPK, детектируя недостаток энергии, определяют переключение метаболизма на катаболизм (ингибируют mTOR), в том числе активируя аутофагию (ULK1, TFEB). Деацетилаза SIRT1 активирует фактор биогенеза митохондрии (PGC-1 α) и факторы стресс-ответа (FOXO, HSF1)

точных анаболических сигналов может быть реализовано в подавлении IIS (отрицательная обратная связь), что может приводить к инсулинорезистентности и развитию диабета 2 типа [77]. В результате инсулинорезистентности может возникнуть гиперинсулинемия, усиливающая окислительный стресс и накопление окисленных белков [78].

Таким образом, подавление mTOR является важным терапевтическим вмешательством для поддержания протеостаза и продления жизни. Рассмотрим возможности сохранения протеостаза через воздействия на метаболическую сигнальную систему клетки.

Активация стресс-ответа независимо от mTOR. Активация транскрипционных факторов FOXO через ингибирование IIS (Akt не фосфорилирует FOXO) и усиление работы SIRT1 (деацетилюет FOXO) индуцирует стресс-ответ, в том числе активирует протеасомную деградацию. Активация сиртуинов может быть достигнута добавлением NAD⁺ (или усилением его синтеза через добавление никотинамидмононуклеотида NMN и активацию никотинамидфосфорибозилтрансферазы NAMPT), что способствует сохранению протеостаза (деацетилирование HSF1 и снижение уровня карбонилирования белков), усилению аутофагии и антиоксидантной защиты [79]. Другим независимым от mTOR способом усиления аутофагии является влияние на сборку фагофора, например, через подавление сигнального пути инозитола (используя препараты лития и карбамазепин), что

позволяет смягчить симптоматику нейродегенеративных заболеваний [80].

Ингибирование mTOR через IIS. При отсутствии сигналов инсулина/IGF1 происходит частичное ингибирование mTOR, подавляется трансляция, усиливается аутофагия и уменьшается количество агрегатов белков. В результате возрастные изменения протеома существенно менее выражены у долгоживущих DAF-2 мутантов *C. elegans*, дефектных по IIS [2]. Однако недостаток АТР может привести к неэффективности аутофагии, поэтому одновременно усиливается контролируемое малыми шаперонами (АТР-независимыми) образование телец включения из префибрилярных олигомеров. Так, под контролем инсулинового каскада реализуется отказоустойчивый защитный механизм поддержания протеостаза [35].

Ингибирование mTOR через SIRT1 и AMPK. При ингибировании хронического анаболизма и активации катаболизма происходит восстановление активности инсулинового каскада, ликвидация гиперинсулиемии. Снижение окислительного стресса и активация аутофагии играют важную роль в восстановлении протеостаза. Это обстоятельство позволяет рассматривать применение сенсibilizаторов инсулина в качестве перспективных стратегий для восстановления протеостаза. Было показано, что ресвератрол (активатор SIRT1) [81] и метформин (активатор AMPK, антидиабетическое средство) обладают нейропротекторными свойствами [82].

Прямое ингибирование mTOR. Ингибирование mTOR может производиться ограничением калорий, а также фармакологически, при помощи рапамицина и ряда других веществ. Рапамицин показал способность увеличивать продолжительность жизни мышей, был применён для усиления аутофагии в *in vivo* моделях болезней Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и других заболеваний. Предпринимаются меры по снижению побочного действия рапамицина для возможности его широкого применения [83].

Изменения генома и эпигенома как причина нарушения протеостаза. ДНК претерпевает изменения с увеличением возраста организма. При этом происходит нарушение стабильности генома, изменение эпигенетического профиля ДНК и укорочение теломер (рис. 4).

Рассмотрим, как изменения генома и эпигенома приводят к нарушению протеостаза.

Генетическая нестабильность: мутации, приводящие к нарушению протеостаза. Нестабильность генома напрямую связана с возрастными протеинопатиями, вызывая наследственные и приобретённые (в большинстве случаев)

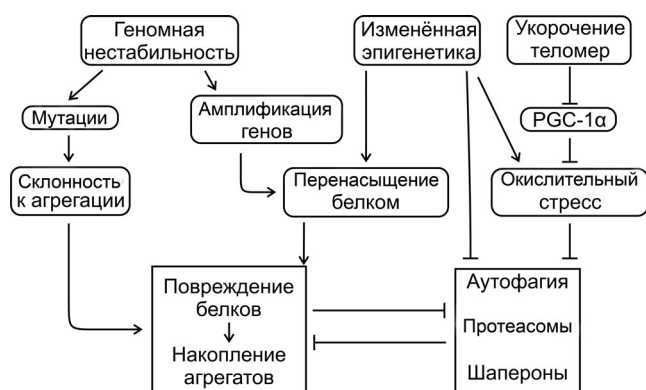


Рис. 4. Изменения генома и эпигенома как причина нарушения протеостаза. Геномная нестабильность увеличивает склонность белка к агрегации и его общую концентрацию. Эпигенетические изменения усиливают окислительный стресс через подавление экспрессии генов ключевых компонентов митохондрий и системы поддержания протеостаза, способствуют повышению экспрессии белков, склонных к агрегации. Укорочение теломер подавляет фактор биогенеза митохондрий PGC-1 α , способствуя окислительному стрессу

формы болезней [3]. Система поддержания протеостаза способствует исправлению или сглаживанию результатов ошибок даже при наличии соответствующих мутаций в геноме. Нарушение защитных механизмов с возрастом объясняет позднее проявление семейных форм протеинопатий [1]. Повреждение генома приводит к ускоренному старению и ряду возрастных заболеваний [2], хотя не все мутации ДНК определяют патологическое изменение белка [84].

Данные крупномасштабного секвенирования указывают на присутствие в человеческой популяции большого количества однонуклеотидных полиморфизмов (точечных замен) (англ. абб. SNP от single nucleotide polymorphism) в областях генома, кодирующих белок, которые должны влиять на его стабильность и сворачивание [85]. Мутации возникают из-за особенностей химической структуры ДНК, неидеальности и ослабления процессов репликации, рекомбинации, репарации при старении, длительной экспозиции организма генотоксичным стрессовым факторам [2]. Особенно подвержен мутациям митохондриальный геном (см. раздел «Нефункциональные митохондрии»). Возрастное увеличение числа подвижных элементов генома (ретробиом, таких как ретротранспозон LINE-1), возникающее из-за иммуносенесцентности [2], также может нарушить структуру генов.

Нестабильность генома приводит к появлению белков, ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями. Мутации, меняющие рамку считывания гена (например, PTV – англ. абб. от protein-truncating variant), приводят к появлению дефектных безостановочных, укороченных мРНК. Их трансляция приводит к блокировке рибосом полипептидными цепями, неспособными к сворачиванию, либо к получению усечённой версии белка с неправильным сворачиванием [84]. Для противодействия рибосомальному стрессу существует механизм контроля качества рибосом (англ. абб. RQC от ribosome quality control), нарушения которого связано с возрастной нейродегенерацией [86].

Мутации, дестабилизирующие свёрнутое состояние белка или влияющие на кинетику его сворачивания, приводят к повышению склонности белков к агрегации [87]. Сайленс-мутации (при которых замены аминокислоты в синтезируемом белке не происходит, меняется лишь нуклеотидная последовательность) могут также влиять на процесс трансляции и скорость сворачивания [88]. Мутации антикодона тРНК вызывают замедление трансляции [89]. В результате зарождающаяся полипептидная цепь может занять неверно свёрнутую промежуточную конформацию, ведущую к агрегации белка. Такие метаста-

бильные белки отвлекают на себя компоненты системы поддержания протеостаза. В результате появляются белки (мутантные или неправильно процессированные), приводящие к развитию нейродегенеративных заболеваний [25].

Зачастую увеличение уровня экспрессии выше критической концентрации (мутация в промоторе, амплификация гена), а не наличие патогенных аминокислотных мотивов, служит причиной амилоидных заболеваний. Так, трипликация гена α -синуклеина приводит к наследственной форме болезни Паркинсона [90].

Перспективным способом лечения нейродегенеративных заболеваний, вызванных мутациями в отдельных генах, является антисмысловая РНК-интерференция (подавление трансляции мРНК с мутацией) [3]. Ещё одним перспективным подходом является увеличение внутриклеточной концентрации никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), который необходим для защиты от окислительного стресса и обеспечения репарации ДНК [79].

Эпигенетические изменения как причина нарушения протеостаза. Существуют свидетельства об эпигенетическом подавлении с возрастом уровня экспрессии фактора транскрипции NRF2 (антиоксидантная защита) [91], шаперонов (HSP70, что способствует развитию болезни Паркинсона [92]), белков аутофагии [93], протеаз, способных к деградации амилоидов [94], ключевых компонентов митохондрий, лизосом и протеасом, что в совокупности способствует нарушению протеостаза [2]. Также возрастные эпигенетические изменения приводят к повышению экспрессии белков, склонных к агрегации [95].

Эпигенетическое репрограммирование способствует восстановлению профиля экспрессии генов, характерного для молодого организма. Контролируемая экспрессия факторов Яманаки достаточна для замедления старения модельных животных и клеточных культур, в том числе для нормализации протеостаза путём активации протеасом и уменьшения окислительного стресса [96].

Было показано, что обработка спермидином вызывает ингибирование гистонацетилтрансфераз и деацетилирование гистона H3 (по лизинам K9, K14, K18), гиперацетилирование которого происходит с возрастом вследствие истощения полиаминов. Изменённый статус ацетилирования хроматина приводит у дрожжей, мух, червей и клеток человека к подавлению окислительного стресса, некроза, значительной активации аутофагии [97].

Гиперэкспрессия SIRT6 через деацетилирование лизина гистона H3K9 подавляет инсули-

новый каскад, способствует переходу на катаболизм и нормализации протеостаза, в том числе в случае ожирения, вызванного диетой [2].

Теломеры и теломераза, стволовые клетки, сенесцентность. Истощение запасов нейрональных стволовых клеток, накопление сенесцентных глиальных клеток, усугубляемое иммуносенесцентностью, вносят важный вклад в патогенез болезней Альцгеймера и Паркинсона [98]. Дисфункция стволовых клеток во многом происходит из-за нарушения активности теломеразы, сенесцентности клеток ниши, то есть из-за укорачивания теломер.

Активация теломеразы улучшает общее состояние организма и увеличивает продолжительность жизни [2]. Обеспечение протеостаза с помощью теломеразы может проходить по двум механизмам. Во-первых, при поддержании длины теломер не уменьшается экспрессия PGC-1 α/β , что способствует рециркуляции митохондрий и снижению окислительного стресса [2]. Во-вторых, неканоническое митохондриальное функционирование теломеразы снижает окислительный стресс. Стоит отметить, что ограничение калорий снижает побочный эффект активации теломеразы (риск развития рака) и, за счёт подавления Akt-киназы, должно усиливать теломеразный антиоксидантный стресс-ответ (см. рис. 3) [99]. Баланс протеостаза способствует активности теломеразы за счёт TRiC/CCT-опосредованной сборки функциональной теломеразы [100].

ВЫВОДЫ

Белковая агрегация является результатом естественной нестабильности, действия протеотоксических стрессов на белки, особенно на те, которые входят в систему поддержания протеостаза. Дисбаланс клеточных процессов и истощение ресурсов для восстановления, происходящие при старении, усиливают нарушения протеостаза.

Увеличивающаяся со старением дисфункция митохондрий вызывает усиление действия внешнего окислительного стресса. При этом работа систем репарации ДНК и защиты белков подавлена недостатком производства АТФ. Преобладание анаболизма над катаболизмом, характерное для старения, негативно сказывается на

протеостазе из-за усиления трансляции, подавления деградации белков и ослабления стресс-ответов. Возрастные изменения генома и эпигенома увеличивают склонность белков к агрегации (мутантные формы и перенасыщение белком), подавляют систему поддержания протеостаза, усиливают окислительный стресс. Нарушения протеостаза в совокупности с дисфункцией митохондрий, дисбалансом сигнальной системы, изменениями генома и эпигенома вызывают истощение запасов стволовых клеток, что на организменном уровне приводит к ослаблению регенерации нейронов и других клеток мозга.

В результате накопления нарушений и, возможно, согласно заложенной программе, наступает дисбаланс появления и удаления агрегатов. Их токсическое взаимодействие с мембранами и включение важных белков в состав агрегатов учащаются и приводят к развитию протеинопатий.

Таким образом, нарушение протеостаза и старение являются взаимосвязанными и взаимоусиливающимися процессами, синергия которых приводит к катастрофическому, нелинейному во времени нарастанию дисфункций организма. Для профилактики протеинопатий важны воздействия, замедляющие старение – хорошая экология, поддержание здорового образа жизни, иммунитета, развитие устойчивости к эмоциональным стрессам, лечение хронических заболеваний (таких как диабет). В целом, показанное воздействие старения на протеостаз подтверждает необходимость поддержания гомеостаза организма для противодействия возрастным заболеваниям и достижения здорового долголетия.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-14-50506.

Благодарности. Ильинский Н. С. выражает благодарность Министерству науки и высшего образования Российской Федерации за поддержку (соглашение № 075-00337-20-03, проект FSMG-2020-0003).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor, R. C., and Dillin, A. (2011) Aging as an event of proteostasis collapse, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 3, a004440, doi: 10.1101/cshperspect.a004440.
2. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013) The hallmarks of aging, *Cell*, 153, 1194-1217, doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

3. Hipp, M. S., Kasturi, P., and Hartl, F. U. (2019) The proteostasis network and its decline in ageing, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **20**, 421-435, doi: 10.1038/s41580-019-0101-y.
4. Onuchic, J. N., Luthey-Schulten, Z., and Wolynes, P. G. (1997) Theory of protein folding: the energy landscape perspective, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **48**, 545-600, doi: 10.1146/annurev.physchem.48.1.545.
5. Hartl, F. U., Bracher, A., and Hayer-Hartl, M. (2011) Molecular chaperones in protein folding and proteostasis, *Nature*, **475**, 324-332, doi: 10.1038/nature10317.
6. Chiti, F., and Dobson, C. M. (2009) Amyloid formation by globular proteins under native conditions, *Nat. Chem. Biol.*, **5**, 15-22, doi: 10.1038/nchembio.131.
7. Ellis, R. J., and Minton, A. P. (2006) Protein aggregation in crowded environments, *Biol. Chem.*, **387**, 485-497, doi: 10.1515/BC.2006.064.
8. Vendruscolo, M., Paci, E., Karplus, M., and Dobson, C. M. (2003) Structures and relative free energies of partially folded states of proteins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 14817-14821, doi: 10.1073/pnas.2036516100.
9. Wright, C. F., Teichmann, S. A., Clarke, J., and Dobson, C. M. (2005) The importance of sequence diversity in the aggregation and evolution of proteins, *Nature*, **438**, 878-881, doi: 10.1038/nature04195.
10. Gusach, A., Luginina, A., Marin, E., Brouillette, R. L., Besserer-Offroy, E., et al. (2019) Structural basis of ligand selectivity and disease mutations in cysteinyl leukotriene receptors, *Nat. Commun.*, **10**, 5573, doi: 10.1038/s41467-019-13348-2.
11. Walsh, G., and Jefferis, R. (2006) Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins, *Nat. Biotechnol.*, **24**, 1241-1252, doi: 10.1038/nbt1252.
12. Tokuriki, N., and Tawfik, D. S. (2009) Protein dynamism and evolvability, *Science*, **324**, 203-207, doi: 10.1126/science.1169375.
13. Uversky, V. N., and Dunker, A. K. (2010) Understanding protein non-folding, *Biochim. Biophys. Acta*, **1804**, 1231-1264, doi: 10.1016/j.bbapap.2010.01.017.
14. Uversky, V. N., and Fink, A. L. (2004) Conformational constraints for amyloid fibrillation: the importance of being unfolded, *Biochim. Biophys. Acta*, **1698**, 131-153, doi: 10.1016/j.bbapap.2003.12.008.
15. Lang, L., Kurnik, M., Danielsson, J., and Oliveberg, M. (2012) Fibrillation precursor of superoxide dismutase 1 revealed by gradual tuning of the protein-folding equilibrium, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 17868-17873, doi: 10.1073/pnas.1201795109.
16. Lindner, A. B., and Demarez, A. (2009) Protein aggregation as a paradigm of aging, *Biochim. Biophys. Acta*, **1790**, 980-996, doi: 10.1016/j.bbagen.2009.06.005.
17. Coppedè, F., Mancuso, M., Siciliano, G., Migliore, L., and Murri, L. (2006) Genes and the environment in neurodegeneration, *Biosci. Rep.*, **26**, 341-367, doi: 10.1007/s10540-006-9028-6.
18. Golubev, A., Hanson, A. D., and Gladyshev, V. N. (2017) Non-enzymatic molecular damage as a prototypic driver of aging, *J. Biol. Chem.*, **292**, 6029-6038, doi: 10.1074/jbc.R116.751164.
19. Horwitz, J. (1992) Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10449-10453, doi: 10.1073/pnas.89.21.10449.
20. Kim, Y. E., Hosp, F., Frottin, F., Ge, H., Mann, M., et al. (2016) Soluble oligomers of PolyQ-expanded huntingtin target a multiplicity of key cellular actors, *Mol. Cell*, **63**, 951-964, doi: 10.1016/j.molcel.2016.07.022.
21. Guo, Q., Lehmer, C., Martínez-Sánchez, A., Rudack, T., Beck, F., et al. (2018) *In situ* structure of neuronal C9orf72 Poly-GA aggregates proteasome recruitment, *Cell*, **172**, 696-705.e12, doi: 10.1016/j.cell.2017.12.030.
22. Olzscha, H., Schermann, S. M., Woerner, A. C., Pinkert, S., Hecht, M. H., et al. (2011) Amyloid-like aggregates sequester numerous metastable proteins with essential cellular functions, *Cell*, **144**, 67-78, doi: 10.1016/j.cell.2010.11.050.
23. Anguiano, M., Nowak, R. J., and Lansbury, P. T., Jr. (2002) Protofibrillar islet amyloid polypeptide permeabilizes synthetic vesicles by a pore-like mechanism that may be relevant to type II diabetes, *Biochemistry*, **41**, 11338-11343, doi: 10.1021/bi020314u.
24. Milanese, L., Sheynis, T., Xue, W.-F., Orlova, E. V., Hellewell, A. L., et al. (2012) Direct three-dimensional visualization of membrane disruption by amyloid fibrils, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 20455-20460, doi: 10.1073/pnas.1206325109.
25. Lin, M. T., and Beal, M. F. (2006) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Nature*, **443**, 787-795, doi: 10.1038/nature05292.
26. Tsigelny, I. F., Crews, L., Desplats, P., Shaked, G. M., Sharikov, Y., et al. (2008) Mechanisms of hybrid oligomer formation in the pathogenesis of combined Alzheimer's and Parkinson's diseases, *PLoS One*, **3**, e3135, doi: 10.1371/journal.pone.0003135.
27. Klaipe, C. L., Jayaraj, G. G., and Hartl, F. U. (2018) Pathways of cellular proteostasis in aging and disease, *J. Cell Biol.*, **217**, 51-63, doi: 10.1083/jcb.201709072.
28. Dikic, I. (2017) Proteasomal and autophagic degradation systems, *Annu. Rev. Biochem.*, **86**, 193-224, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044908.
29. Tartaglia, G. G., Pechmann, S., Dobson, C. M., and Vendruscolo, M. (2007) Life on the edge: a link between gene expression levels and aggregation rates of human proteins, *Trends Biochem. Sci.*, **32**, 204-206, doi: 10.1016/j.tibs.2007.03.005.
30. Ciryam, P., Tartaglia, G. G., Morimoto, R. I., Dobson, C. M., and Vendruscolo, M. (2013) Widespread aggregation and neurodegenerative diseases are associated with supersaturated proteins, *Cell Rep.*, **5**, 781-790, doi: 10.1016/j.celrep.2013.09.043.
31. Yamamoto, A., Lucas, J. J., and Hen, R. (2000) Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease, *Cell*, **101**, 57-66, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80623-6.
32. Gomez-Pastor, R., Burchfiel, E. T., and Thiele, D. J. (2018) Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 4-19, doi: 10.1038/nrm.2017.73.
33. Behrends, C., Langer, C. A., Boteva, R., Böttcher, U. M., Stemp, M. J., et al. (2006) Chaperonin TRiC promotes the assembly of polyQ expansion proteins into nontoxic oligomers, *Mol. Cell*, **23**, 887-897, doi: 10.1016/j.molcel.2006.08.017.
34. Brehme, M., Voisine, C., Rolland, T., Wachi, S., Soper, J. H., et al. (2014) A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease, *Cell Rep.*, **9**, 1135-1150, doi: 10.1016/j.celrep.2014.09.042.
35. Cohen, E., Bieschke, J., Perciavalle, R. M., Kelly, J. W., and Dillin, A. (2006) Opposing activities protect against age-onset proteotoxicity, *Science*, **313**, 1604-1610, doi: 10.1126/science.1124646.
36. Walker, G. A., and Lithgow, G. J. (2003) Lifespan extension in *C. elegans* by a molecular chaperone dependent upon insulin-like signals, *Aging Cell*, **2**, 131-139, doi: 10.1046/j.1474-9728.2003.00045.x.
37. Hetz, C., and Papa, F. P. (2018) The unfolded protein response and cell fate control, *Mol. Cell*, **69**, 169-181, doi: 10.1016/j.molcel.2017.06.017.
38. Shpilka, T., and Haynes, C. M. (2018) The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implica-

- tions in ageing, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 109-120, doi: 10.1038/nrm.2017.110.
39. Ruan, L., Zhou, C., Jin, E., Kucharavy, A., Zhang, Y., et al. (2017) Cytosolic proteostasis through importing of misfolded proteins into mitochondria, *Nature*, **543**, 443-446, doi: 10.1038/nature21695.
 40. Miller, S. B. M., Mogk, A., and Bukau, B. (2015) Spatially organized aggregation of misfolded proteins as cellular stress defense strategy, *J. Mol. Biol.*, **427**, 1564-1574, doi: 10.1016/j.jmb.2015.02.006.
 41. Moore, D. L., Pilz, G. A., Araúz-Bravo, M. J., Barral, Y., and Jessberger, S. (2015) A mechanism for the segregation of age in mammalian neural stem cells, *Science*, **349**, 1334-1338, doi: 10.1126/science.aac9868.
 42. Wyatt, A. R., Yerbury, J. J., Ecroyd, H., and Wilson, M. R. (2013) Extracellular chaperones and proteostasis, *Annu. Rev. Biochem.*, **82**, 295-322, doi: 10.1146/annurev-biochem-072711-163904.
 43. Wilkinson, B., and Gilbert, H. F. (2004) Protein disulfide isomerase, *Biochim. Biophys. Acta*, **1699**, 35-44, doi: 10.1016/j.bbapap.2004.02.017.
 44. Lu, K. P., Finn, G., Lee, T. H., and Nicholson, L. K. (2007) Prolyl *cis-trans* isomerization as a molecular timer, *Nat. Chem. Biol.*, **3**, 619-629, doi: 10.1038/nchembio.2007.35.
 45. Min, J.-N., Whaley, R. A., Sharpless, N. E., Lockyer, P., Portbury, A. L., and Patterson, C. (2008) CHIP deficiency decreases longevity, with accelerated aging phenotypes accompanied by altered protein quality control, *Mol. Cell Biol.*, **28**, 4018-4025, doi: 10.1128/mcb.00296-08.
 46. Calamini, B., Silva, M. C., Madoux, F., Hutt, D. M., Khanna, S., et al. (2012) Small molecule proteostasis regulators for protein conformational diseases, *Nat. Chem. Biol.*, **8**, 185-196, doi: 10.1038/nchembio.763.
 47. Walthers, D. M., Kasturi, P., Zheng, M., Pinkert, S., Vecchi, G., et al. (2015) Widespread proteome remodeling and aggregation in aging *C. elegans*, *Cell*, **161**, 919-932, doi: 10.1016/j.cell.2015.03.032.
 48. Moreno, J. A., Halliday, M., Molloy, C., Radford, H., Verity, N., et al. (2013) Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice, *Sci. Transl. Med.*, **5**, 206ra138, doi: 10.1126/scitranslmed.3006767.
 49. Alberti, S., and Hyman, A. A. (2016) Are aberrant phase transitions a driver of cellular aging? *Bioessays*, **38**, 959-968, doi: 10.1002/bies.201600042.
 50. Esser, C., Alberti, S., and Höhfeld, J. (2004) Cooperation of molecular chaperones with the ubiquitin/proteasome system, *Biochim. Biophys. Acta*, **1695**, 171-188, doi: 10.1016/j.bbamcr.2004.09.020.
 51. Menzies, F. M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C. F., Andrews, S. P., et al. (2017) Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities, *Neuron*, **93**, 1015-1034, doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.022.
 52. Kitamura, A., Inada, N., Kubota, H., Matsumoto, G., Kinjo, M., et al. (2014) Dysregulation of the proteasome increases the toxicity of ALS-linked mutant SOD1, *Genes Cells*, **19**, 209-224, doi: 10.1111/gtc.12125.
 53. Parkitko, A. A., Favorova, O. O., and Henske, E. P. (2013) Autophagy: mechanisms, regulation, and its role in tumorigenesis, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 355-367.
 54. Carmona-Gutierrez, D., Hughes, A. L., Madeo, F., and Ruckenstein, C. (2016) The crucial impact of lysosomes in aging and longevity, *Ageing Res. Rev.*, **32**, 2-12, doi: 10.1016/j.arr.2016.04.009.
 55. Decressac, M., Mattsson, B., Weikop, P., Lundblad, M., Jakobsson, J., and Björklund, A. (2013) TFEB-mediated autophagy rescues midbrain dopamine neurons from α -synuclein toxicity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, E1817-1826, doi: 10.1073/pnas.1305623110.
 56. Xilouri, M., Brekk, O. R., Landeck, N., Pitychoutis, P. M., Papanikolaou, T., et al. (2013) Boosting chaperone-mediated autophagy *in vivo* mitigates α -synuclein-induced neurodegeneration, *Brain*, **136**, 2130-2146, doi: 10.1093/brain/awt131.
 57. Leeman, D. S., Hebestreit, K., Ruetz, T., Webb, A. E., McKay, A., et al. (2018) Lysosome activation clears aggregates and enhances quiescent neural stem cell activation during aging, *Science*, **359**, 1277-1283, doi: 10.1126/science.aag3048.
 58. Vilchez, D., Boyer, L., Morantte, I., Lutz, M., Merkwirth, C., et al. (2012) Increased proteasome activity in human embryonic stem cells is regulated by PSMD11, *Nature*, **489**, 304-308, doi: 10.1038/nature11468.
 59. Noormohammadi, A., Khodakarami, A., Gutierrez-Garcia, R., Lee, H. J., Koyuncu, S., et al. (2016) Somatic increase of CCT8 mimics proteostasis of human pluripotent stem cells and extends *C. elegans* lifespan, *Nat. Commun.*, **7**, 13649, doi: 10.1038/ncomms13649.
 60. Shelkownikova, T. A., Kulikova, A. A., Tsvetkov, F. O., Peters, O., Bachurin, S. O., et al. (2012) Proteinopathies, neurodegenerative disorders with protein aggregation-based pathology, *Mol. Biol.*, **46**, 362-374.
 61. Angelova, P. R., and Abramov, A. Y. (2017) Alpha-synuclein and beta-amyloid – different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **483**, 1110-1115, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.103.
 62. Ludtmann, M. H. R., Angelova, P. R., Horrocks, M. H., Choi, M. L., Rodrigues, M., et al. (2018) α -synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease, *Nat. Commun.*, **9**, 2293, doi: 10.1038/s41467-018-04422-2.
 63. Snyder, H., Mensah, K., Theisler, C., Lee, J., Matouschek, A., and Wolozin, B. (2003) Aggregated and monomeric alpha-synuclein bind to the S6' proteasomal protein and inhibit proteasomal function, *J. Biol. Chem.*, **278**, 11753-11759, doi: 10.1074/jbc.M208641200.
 64. Orr, A. L., Li, S., Wang, C.-E., Li, H., Wang, J., et al. (2008) N-terminal mutant huntingtin associates with mitochondria and impairs mitochondrial trafficking, *J. Neurosci.*, **28**, 2783-2792, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0106-08.2008.
 65. Brundin, P., Melki, R., and Kopito, R. (2010) Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 301-307, doi: 10.1038/nrm2873.
 66. Ozawa, T. (1997) Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging, *Physiol. Rev.*, **77**, 425-464, doi: 10.1152/physrev.1997.77.2.425.
 67. Lee, H.-C., Yin, P.-H., Chi, C.-W., and Wei, Y.-H. (2002) Increase in mitochondrial mass in human fibroblasts under oxidative stress and during replicative cell senescence, *J. Biomed. Sci.*, **9**, 517-526, doi: 10.1007/BF02254978.
 68. Bernhardt, D., Müller, M., Reichert, A. S., and Osiewacz, H. D. (2015) Simultaneous impairment of mitochondrial fission and fusion reduces mitophagy and shortens replicative lifespan, *Sci. Rep.*, **5**, 7885, doi: 10.1038/srep07885.
 69. Labbadia, J., Brielmann, R. M., Neto, M. F., Lin, Y.-F., Haynes, C. M., and Morimoto, R. I. (2017) Mitochondrial stress restores the heat shock response and prevents proteostasis collapse during aging, *Cell Rep.*, **21**, 1481-1494, doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.038.
 70. Thomas, H. E., Zhang, Y., Stefely, J. A., Veiga, S. R., Thomas, G., et al. (2018) Mitochondrial complex I activity is required for maximal autophagy, *Cell Rep.*, **24**, 2404-2417.e8, doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.101.

71. Brunk, U. T., and Terman, A. (2002) The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis, *Eur. J. Biochem.*, **269**, 1996–2002, doi: 10.1046/j.1432-1033.2002.02869.x.
72. Park, J. T., Lee, Y.-S., Cho, K. A., and Park, S. C. (2018) Adjustment of the lysosomal-mitochondrial axis for control of cellular senescence, *Ageing Res. Rev.*, **47**, 176–182, doi: 10.1016/j.arr.2018.08.003.
73. Nesterov, S. V., Yaguzhinsky, L. S., Podoprighora, G. I., and Nartsissov, Ya. R. (2018) Autocatalytic cycle in the pathogenesis of diabetes mellitus: biochemical and pathophysiological aspects of metabolic therapy with natural amino acids in the example of glycine, *Diabetes Mellitus*, **21**, 283–292, doi: 10.14341/DM9529.
74. Korovila, I., Hugo, M., Castro, J. P., Weber, D., Höhn, A., et al. (2017) Proteostasis, oxidative stress and aging, *Redox Biol.*, **13**, 550–567, doi: 10.1016/j.redox.2017.07.008.
75. Wrobel, L., Topf, U., Bragoszewski, P., Wiese, S., Sztolsztemer, M. E., et al. (2015) Mistargeted mitochondrial proteins activate a proteostatic response in the cytosol, *Nature*, **524**, 485–488, doi: 10.1038/nature14951.
76. Nesterov, S. V., Yaguzhinsky, L. S., Podoprighora, G. I., and Nartsissov, Ya. R. (2020) Amino acids as regulators of cell metabolism, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 393–408, doi: 10.1134/S000629792004001X.
77. Özcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.-H., Iwakoshi, N. N., et al. (2004) Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes, *Science*, **306**, 457–461, doi: 10.1126/science.1103160.
78. Anisimov, V. N. (2003) Insulin/IGF-1 signaling pathway driving aging and cancer as a target for pharmacological intervention, *Exp. Gerontol.*, **38**, 1041–1049, doi: 10.1016/s0531-5565(03)00169-4.
79. Oka, S.-I., Hsu, C.-P., and Sadoshima, J. (2012) Regulation of cell survival and death by pyridine nucleotides, *Circ. Res.*, **111**, 611–627, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247932.
80. Sarkar, S. (2013) Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers, *Biochem. Soc. Trans.*, **41**, 1103–1130, doi: 10.1042/BST20130134.
81. Wu, Y., Li, X., Zhu, J. X., Xie, W., Le, W., et al. (2011) Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease, *Neurosignals*, **19**, 163–174, doi: 10.1159/000328516.
82. Anisimov, V. N., Semenchenko, A. V., and Yashin, A. I. (2003) Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors, *Biogerontology*, **4**, 297–307, doi: 10.1023/a:1026299318315.
83. Martinez-Vicente, M. (2015) Autophagy in neurodegenerative diseases: from pathogenic dysfunction to therapeutic modulation, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **40**, 115–126, doi: 10.1016/j.semcdb.2015.03.005.
84. Kosmicki, J. A., Samocha, K. E., Howrigan, D. P., Sanders, S. J., Slowikowski, K., et al. (2017) Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples, *Nat. Genet.*, **49**, 504–510, doi: 10.1038/ng.3789.
85. Lek, M., Karczewski, K. J., Minikel, E. V., Samocha, K. E., Banks, E., et al. (2016) Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans, *Nature*, **536**, 285–291, doi: 10.1038/nature19057.
86. Choe, Y.-J., Park, S.-H., Hassemer, T., Körner, R., Vincenz-Donnelly, L., et al. (2016) Failure of RQC machinery causes protein aggregation and proteotoxic stress, *Nature*, **531**, 191–195, doi: 10.1038/nature16973.
87. Boucher, J. I., Bolon, D. N. A., and Tawfik, D. S. (2016) Quantifying and understanding the fitness effects of protein mutations: laboratory versus nature, *Protein Sci.*, **25**, 1219–1226, doi: 10.1002/pro.2928.
88. Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J. M., Kim, I.-W., Sauna, Z. E., Calcagno, A. M., et al. (2007) A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity, *Science*, **315**, 525–528, doi: 10.1126/science.1135308.
89. Nedialkova, D. D., and Leidel, S. A. (2015) Optimization of codon translation rates via tRNA modifications maintains proteome integrity, *Cell*, **161**, 1606–1618, doi: 10.1016/j.cell.2015.05.022.
90. Singleton, A. B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., et al. (2003) alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease, *Science*, **302**, 841, doi: 10.1126/science.1090278.
91. Silva-Palacios, A., Ostolga-Chavarria, M., Zazueta, C., and Königsberg, M. (2018) Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging, *Ageing Res. Rev.*, **47**, 31–40, doi: 10.1016/j.arr.2018.06.003.
92. Harries, L. W. (2014) MicroRNAs as mediators of the ageing process, *Genes (Basel)*, **5**, 656–670, doi: 10.3390/genes5030656.
93. Lapiere, L. R., Kumsta, C., Sandri, M., Ballabio, A., and Hansen, M. (2015) Transcriptional and epigenetic regulation of autophagy in aging, *Autophagy*, **11**, 867–880, doi: 10.1080/15548627.2015.1034410.
94. Nalivaeva, N. N., Belyaev, N. D., Kerridge, C., and Turner, A. J. (2014) Amyloid-clearing proteins and their epigenetic regulation as a therapeutic target in Alzheimer's disease, *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 235, doi: 10.3389/fnagi.2014.00235.
95. Konsoula, Z., and Barile, F. A. (2012) Epigenetic histone acetylation and deacetylation mechanisms in experimental models of neurodegenerative disorders, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **66**, 215–220, doi: 10.1016/j.vascn.2012.08.001.
96. Sarkar, T. J., Quarta, M., Mukherjee, S., Colville, A., Paine, P., et al. (2020) Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells, *Nat. Commun.*, **11**, 1545, doi: 10.1038/s41467-020-15174-3.
97. Eisenberg, T., Knauer, H., Schauer, A., Büttner, S., Ruckstuhl, C., et al. (2009) Induction of autophagy by spermidine promotes longevity, *Nat. Cell Biol.*, **11**, 1305–1314, doi: 10.1038/ncb1975.
98. Bussian, T. J., Aziz, A., Meyer, C. F., Swenson, B. L., van Deursen, J. M., and Baker, D. J. (2018) Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline, *Nature*, **562**, 578–582, doi: 10.1038/s41586-018-0543-y.
99. Rosen, J., Jakobs, P., Ale-Agha, N., Altschmied, J., and Haendeler, J. (2020) Non-canonical functions of telomerase reverse transcriptase – impact on redox homeostasis, *Redox Biol.*, **34**, 101543, doi: 10.1016/j.redox.2020.101543.
100. Freund, A., Zhong, F. L., Venteicher, A. S., Meng, Z., Veenstra, T. D., et al. (2014) Proteostatic control of telomerase function through TRiC-mediated folding of TCAB1, *Cell*, **159**, 1389–1403, doi: 10.1016/j.cell.2014.10.059.

ON THE ROLE OF NORMAL AGING PROCESSES IN THE EMERGENCE AND PATHOGENESIS OF THE DISEASES ASSOCIATED WITH THE ABNORMAL ACCUMULATION OF PROTEIN AGGREGATES

Review

**N. S. Ilyinsky^{1*}, S. V. Nesterov^{1,2}, E. I. Shestoperova¹,
A. V. Fonin^{1,3}, V. N. Uversky^{1,4}, and V. I. Gordeliy^{1,5,6}**

¹ *Research Center for Molecular Mechanisms of Aging and Age-related Diseases, Moscow Institute of Physics and Technology, 141701 Dolgoprudny, Moscow Region, Russia; E-mail: ilinsky_nick@mail.ru*

² *Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, 115404 Moscow, Russia*

³ *Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, 194064 Saint-Petersburg, Russia*

⁴ *Morsani College of Medicine, University of South Florida, 33612 Tampa, USA*

⁵ *Forschungszentrum Juelich, 52428 Juelich, Germany*

⁶ *Institut de biologie structurale, 38000 Grenoble, France*

Aging is a prime systemic cause of various age-related diseases, in particular, proteinopathies. In fact, most diseases associated with protein misfolding are sporadic, and their incidence increases with aging. This review examines the process of protein aggregate formation, the toxicity of such aggregates, the organization of cellular systems involved in proteostasis, and the impact of protein aggregates on important cellular processes leading to proteinopathies. We also analyze how manifestations of aging (mitochondrial dysfunction, dysfunction of signaling systems, changes in the genome and epigenome) facilitate pathogenesis of various proteinopathies either directly, by increasing the propensity of key proteins for aggregation, or indirectly, through dysregulation of stress responses. Such analysis might help in outlining approaches for treating proteinopathies and extending healthy longevity.

Keywords: proteostasis, protein aggregation, proteinopathy, aging, mitochondrial dysfunction, mutations, epigenetic changes