

Поиск активаторов аутофагии и митофагии среди химических аналогов AICAR

Научный руководитель – Гусева Екатерина Алексеевна

Сокольская С.Я.¹, Мясников Б.П.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: 79854456463@yandex.ru*; 2 - МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий, Кафедра химии и технологии биологически активных соединений имени Н.А. Преображенского, Москва, Россия, *E-mail: borik.myasnik@yandex.ru*

Аутофагия – это один из фундаментальных молекулярных процессов, служащих для удаления поврежденных или плохо работающих компонентов клетки. Одним из подвидов аутофагии является митофагия. Ее нарушение приводит к развитию раковых, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [2]. На грызунах было показано, что активация упомянутых процессов с помощью фармакологических препаратов позволяет улучшить состояние животных с моделями инфаркта миокарда, различных типов кардиомиопатий и атеросклероза [1].

Известно, что вещества, стимулирующие процессы ауто- и митофагии способствуют увеличению продолжительности жизни, а также являются крайне перспективными для лечения нейродегенеративных заболеваний [3]. Известным активатором аутофагии является AICAR. Это соединение является высокоэффективным активатором аутофагии по АМПК-зависимому пути. Однако AICAR накапливается в клетках, вызывая множество побочных эффектов [4].

Основная цель нашей работы - поиск новых активаторов аутофагии среди синтезированных химических аналогов AICAR и исследование механизма их действия.

В ходе работы мы протестировали 44 аналога AICAR на способность активировать аутофагию с помощью флуоресцентной репортерной клеточной линии SH-SY5Y, экспрессирующей фьюжн GFP и LC3, а также RFP. Полученные результаты мы валидировали с помощью иммуноблоттинга на маркерный белок аутофагии – LC3. В ходе тестирования мы выявили 8 соединений, достоверно активировавших аутофагию в обоих экспериментах.

Далее мы изучили влияние лидерных соединений на белки каскада активации аутофагии. Для этого мы исследовали накопление фосфорилированных форм белков АМПК, ULK1 и 4E-BP1 при обработке клеточной линии SH SY5Y изучаемыми соединениями. Для семи соединений нам удалось детектировать активацию аутофагии по АМПК-зависимому пути. Для одного соединения механизм действия оказался связан с ингибированием mTORC1.

Мы также исследовали способность выбранных соединений активировать митофагию при помощи иммуноблоттинга на фосфорилированный убиквитин, накопление которого служит маркером митофагии. Мы показали, что три соединения активируют митофагию в клеточных культурах SH-SY5Y.

В дальнейшем мы планируем протестировать активность восьми лидерных соединений на нокаутных клеточных линиях по генам *Ampk* и *Parkin* и уточнить механизм их работы.

Источники и литература

- 1) Bravo-San Pedro J. M., Kroemer G., Galluzzi L. Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease // *Circulation Research*. 2017. Vol. 11 (120). P. 1812–1824.

- 2) Georgakopoulos N. D., Wells G., Campanella M. The pharmacological regulation of cellular mitophagy // *Nature Chemical Biology*. 2017. Vol. 2 (13). P. 136–146
- 3) Ryu D. [и др.]. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents // *Nature Medicine*. 2016. Vol. 8 (22). P. 879–888.
- 4) Višnjić D., Lalić H., Dembitz B., Smoljo T. . AICAr, a Widely Used AMPK Activator with Important AMPK-Independent Effects: A Systematic Review // *Cells*. 2021, Vol. 10 (5), P. 1095.