10.46235/1028-7221-17561-AAE

АРАХИДОНОВАЯ КИСЛОТА УСИЛИВАЛА МИТОФАГИЮ В ЦИБРИДАХ

Журавлев А. Д. [1],

Никифоров Н. Г. [1, 2],

Верхова С. С. [1],

Чегодаев Е. С. [1],

Эрдынеева Д. Б. [1],

Синёв В. В. [3],

Орехов А. Н. [4],

Егоров Е. Е. [2]

[1] ФГБНУ «Научно-Исследовательский Институт Общей Патологии и Патофизиологии», Москва, Россия

[2] ФГБУН Институт Молекулярной Биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

[3] ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, ш Каширское, 24, Москва, Россия

[4] Научно-Исследовательский Институт Атеросклероза, Москва, Россия

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

ARACHIDONIC ACID ENHANCES MITOPHAGY IN CYBRIDS

ZhuravlevA. D. [a],

NikiforovN. G. [a, b],

VerkhovaS. S. [a],

ChegodaevYe. S. [a],

ErdyneevaD. B. [a],

SinyovV. V. [c],

OrekhovA. N. [d],

YegorovYe. E. [b]

[a] Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

[b] Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[c] Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[d] Institute for Atherosclerosis Research, Moscow, Russia

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

Резюме

Митохондрии участвуют в энергетическом обмене, регуляции иммунных ответов и апоптозе. Для поддержания их функционального состояния клетки используют митофагию – селективную форму аутофагии, обеспечивающую удаление повреждённых митохондрий. Канонический путь митофагии запускается при потере митохондриального мембранного потенциала, сопровождающейся стабилизацией PINK1 и активацией Parkin. Нарушения в этом каскаде могут снижать эффективность митофагии. В связи с этим особый интерес представляют альтернативные PINK1/Parkin-независимые механизмы.

Арахидоновая кислота является полиненасыщенной жирной кислотой, участвующей в регуляции воспалительных процессов и в синтезе медиаторов воспаления. В настоящее время арахидоновая кислота рассматривается как потенциальный модулятор процессов аутофагии. Ранее было показано, что она способна усиливать аутофагию в ряде клеточных типов, включая клетки Сертоли, адипоциты и моноциты. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего уточнения.

В настоящем исследовании мы оценивали роль арахидоновой кислоты как потенциального модулятора митофагии в клетках с нарушениями в митофагии. Были использованы две цибридные клеточные культуры на основе THP-1: HSM2 (митофагия активировалась в ответ на добавление FCCP) и HSM1 (митофагия не активировалась). Клетки обрабатывали FCCP (2 μM) или арахидоновой кислотой (20 μM) в течение 2 ч. Митофагию оценивали по степени колокализации митохондрий (MitoTracker Green) и лизосом (LysoTracker Deep Red), которая рассчитывалась с использованием коэффициента Мандерса. Анализ проводили на изображениях, полученных методом прижизненной конфокальной микроскопии клеток, предварительно окрашенных митохондриальными и лизосомальными флуоресцентными зондами.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

Было показано, что FCCP активировал митофагию в HSM2, но не в HSM1. Арахидоновая кислота усиливала митофагию как в HSM2, так и в HSM1. Дополнительно анализ экспрессии генов выявил, что в HSM2 арахидоновая кислота и FCCP индуцировали повышение экспрессии *PRKN*, *ATG7*, *ULK2*, *ATG4B* и *TBK1*, а также *LAMP2*, *DNM1L* и *BNIP3*, что указывало на усиление аутофагии. В HSM1 транскрипционный ответ на FCCP был ослаблен, тогда как арахидоновая кислота преимущественно повышала экспрессию *ATG7*, *TBK1*, *ULK2* и *GABARAP*, что согласовывалось с активацией альтернативных путей митофагии.

Таким образом, полученные результаты демонстрировали, что арахидоновая кислота усиливала митофагию даже при нарушении классического PINK1/Parkin-зависимого ответа, вероятно, за счёт активации альтернативных путей аутофагии.

Ключевые слова: цибриды, арахидоновая кислота, митофагия, аутофагия, FCCP, митохондрии.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Abstract

Mitochondria are involved in energy metabolism, regulation of immune responses, and apoptosis. To maintain their functional integrity, cells utilize mitophagy, a selective form of autophagy responsible for the removal of damaged mitochondria. The canonical mitophagy pathway is triggered by a loss of mitochondrial membrane potential, accompanied by stabilization of PINK1 and activation of Parkin. Disruptions in this cascade may reduce the efficiency of mitophagy. Therefore, alternative PINK1/Parkin-independent mechanisms are of particular interest.

Arachidonic acid is a polyunsaturated fatty acid involved in the regulation of inflammatory processes and the synthesis of inflammatory mediators. Currently, arachidonic acid is considered a potential modulator of autophagy-related processes. It has previously been shown to enhance autophagy in several cell types, including Sertoli cells, adipocytes, and monocytes. However, the molecular mechanisms underlying these effects remain insufficiently understood and require further clarification.

In the present study, we evaluated the role of arachidonic acid as a potential modulator of mitophagy in cells with impaired mitophagic function. Two cybrid cell cultures based on the THP-1 cell line were used: HSM2 (mitophagy was activated in response to FCCP treatment) and HSM1 (not activated). Cells were treated with FCCP (2 μM) or arachidonic acid (20 μM) for 2 hours. Mitophagy was assessed by quantifying the colocalization of mitochondria (MitoTracker Green) and lysosomes (LysoTracker Deep Red), calculated using Mander's coefficient. Analysis was performed on images obtained by live-cell confocal microscopy of cells stained with mitochondrial and lysosomal fluorescent probes.

It was shown that FCCP activated mitophagy in HSM2 but not in HSM1. In contrast, arachidonic acid enhanced mitophagy in both HSM2 and HSM1. Additional gene expression analysis revealed that in HSM2, arachidonic acid and FCCP induced increased expression of *PRKN*, *ATG7*, *ULK2*, *ATG4B*, and *TBK1*, as well as *LAMP2*, *DNM1L*, and *BNIP3*, indicating enhanced autophagy. In HSM1, the

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

transcriptional response to FCCP was attenuated, whereas arachidonic acid predominantly increased the expression of *ATG7*, *TBK1*, *ULK2*, and *GABARAP*, consistent with activation of alternative mitophagy pathways.

Thus, the obtained results demonstrated that arachidonic acid enhanced mitophagy even under conditions of impaired canonical PINK1/Parkin-dependent responses, likely through activation of alternative autophagy pathways.

Keywords: cybrids, arachidonic acid, mitophagy, autophagy, FCCP, mitochondria.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

1 Введение

Митохондрии – это органеллы, участвующие в энергетическом обмене, регуляции иммунных ответов и апоптозе [13]. Для поддержания качества митохондрий клетки используют специализированный механизм селективной аутофагии – митофагию, которая обеспечивает удаление повреждённых или дисфункциональных митохондрий [2]. Канонический механизм митофагии запускается при потере митохондриального мембранного потенциала, что приводит к накоплению PINK1 на внешней мембране митохондрий и последующей активации Parkin. Этот процесс способствует формированию аутофагосом, после чего происходит лизосомальная деградация митохондрий [3]. Однако нарушения могут возникать на различных этапах этого пути, потенциально снижая эффективность митофагии [12]. В условиях, когда канонический путь нарушен, особый интерес представляют альтернативные механизмы митофагии, функционирующие независимо от PINK1 и Parkin [14].

Одним из возможных регуляторов митофагии является арахидоновая кислота – полиненасыщенная жирная кислота, участвующая в синтезе липидных медиаторов и регуляции воспаления. Ранее было показано, что арахидоновая кислота могут модулировать процессы, связанные с аутофагией [4, 6, 8, 11]. В нашей предыдущей работе были выявлены цибридные клеточные культуры, различающиеся по FCCP-стимулированной митофагии. В частности, некоторые цибриды не демонстрировали усиления митофагии после обработки FCCP [9]. На основании этих наблюдений были отобраны две цибридные клеточные культуры (HSM1 и HSM2): с нарушениями и без нарушений в FCCP-стимулированной митофагии.

Таким образом, целью настоящего исследования было определить, может ли арахидоновая кислота усиливать митофагию в клетках с нарушениями митофагии.

2 Материалы и методы

Ранее в нашей лаборатории были получены цибриды на основе моноцитарной клеточной линии THP-1. Эти цибриды были получены путём

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

слияния тромбоцитов пациентов, несущих различный митохондриальный геном, с клетками THP-1, лишёнными собственных митохондрий. В результате каждая цибридная культура содержала ядерный геном THP-1 и митохондриальный геном донора [10]. Для настоящего исследования были выбраны две цибридные клеточные культуры – HSM1 и HSM2.

Цибриды культивировали в среде RPMI-1640, дополненной глутамином (PanEko), 10% фетальной бычьей сывороткой (Biolot), 100 Ед/мл пенициллина и 100 μг/мл стрептомицина (PanEko). Среду меняли каждые три дня при поддержании плотности клеток на уровне 300 000 клеток/мл.

Митофагию оценивали методом конфокальной микроскопии с использованием MitoTracker Green (100 нМ) для окрашивания митохондрий и LysoTracker Deep Red (50 нМ) для окрашивания лизосом. После обработки FCCP (2 μМ, 2 ч) или арахидоновой кислотой (20 μМ, 2 ч) клетки высевали в конфокальные чашки для визуализации живых клеток и анализировали на конфокальной микроскопе Leica DMi8 STELLARIS 5. Параметры получения изображений оставались одинаковыми для всех экспериментальных групп.

Количественный анализ изображений выполняли с использованием CellProfiler 4.2. Уровень митофагии оценивали как степень колокализации митохондрий и лизосом. Для каждого поля зрения анализировали три канала – митохондрии, лизосомы и проходящий свет (для идентификации клеток). Сначала с помощью модуля IdentifyPrimaryObjects выполняли сегментацию клеток, после чего для каждой клетки колокализацию оценивали с использованием модуля MeasureColocalization. В качестве показателя использовали коэффициент Мандерса, отражающий долю митохондриального сигнала, перекрывающегося с лизосомальным сигналом. Коррекция фона и пороговая обработка выполнялись автоматически с помощью встроенных алгоритмов CellProfiler. В каждом образце анализировали не менее 500 клеток [1].

Для определения уровня экспрессии генов цибриды обрабатывали FCCP (2 μМ) или арахидоновой кислотой (20 μМ) в течение 2 ч. После обработки

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

клеточную суспензию собирали в эппендорфы, центрифугировали и удаляли супернатант. К клеточному осадку добавляли реагент ExtractRNA (Evrogen).

Выделение РНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции в соответствии с инструкцией производителя ExtractRNA. Обратную транскрипцию выполняли с использованием набора MMLV RT kit (Evrogen) согласно инструкции производителя. Количественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием 5X qPCRmix-HS SYBR (Evrogen).

Использованные праймеры: PRKN (F: gtgtttgtcaggttcaactcca; R: gaaaatcacacgcaactggtc), MAP1LC3B (F: aagcagcttcctgttctggat; R: gattggtgtggagacgctga), LAMP2 (F: gtgagttgtattggggttgatgtta; R: caatgatacttgtctgctggctac), DNM1L (F: aggagaagaaaatggggtggaag; R: tgtcgaatttcatcaaaatccgtgt), BNIP3 (F: cctcagcatgaggaacacga; R: aaaaggtgctggtggaggtt), ATG7 (F: cgttgcccacagcatcatct; R: caccatccttggtcccatgc), TBK1 (F: acccttttgaagggcctcgta; R: acaggcatgtctccactcca), GABARAP (F: agggcgagaagatccgaaag; R: agctcggagatgaattcgctt), ULK2 (F: ttgcaatggtggagacctcg; R: tgcgattggcataggacagc), ATG4B (F: gactgggaagatggacgcag; R: cccagtatccaaacgggctc), RPL37 (F: tggctctaaggcctaccacc; R: gcctcattcgaccagttccg).

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics. Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли U-критерий Манна-Уитни, а для нормально распределённых данных – t-критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

3 Результаты и обсуждение

В нашей предыдущей работе было показано, что добавление FCCP цибридам не усиливало митофагию в некоторых культурах клеток [9]. При этом арахидоновая кислота способна активировать митофагию в различных типах клеток, включая адипоциты, клетки Сертоли и др. [4, 6, 8, 11]. В связи с этим мы решили проверить, может ли арахидоновая кислота индуцировать митофагию в клетках с нарушением митофагии при стимуляции FCCP.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

Для оценки способности арахидоновой кислоты модулировать митофагию были использованы две цибридные клеточные культуры: HSM1 (митофагия не активировалась на добавление FCCP) и HSM2 (митофагия активировалась). Клетки инкубировали в течение 2 ч с арахидоновой кислотой (20 μM) или FCCP (2 μM) (рис. 1A).

Обработка FCCP активировала митофагию в HSM2, но не в HSM1. Напротив, обработка арахидоновой кислотой сопровождалась усилением митофагии как в HSM2, так и в HSM1 (рис. 1B).

Далее, для оценки механизмов, активируемых при усилении митофагии в цибридных клетках, мы провели ПЦР в реальном времени для ряда генов, связанных с митофагией и аутофагией. В HSM2 после обработки FCCP и арахидоновой кислотой наблюдалась выраженная активация ряда генов, связанных с митофагией и аутофагией, включая PRKN, ATG7, ULK2, ATG4B и TBK1, а также повышение экспрессии LAMP2, DNM1L и BNIP3, что согласуется с активацией нескольких митофагических и аутофагических процессов (рис. 2).

HSM1 демонстрировал более ограниченный транскрипционный ответ. После обработки FCCP экспрессия нескольких генов, включая MAP1LC3B, DNM1L, BNIP3 и ATG4B, снижалась, тогда как экспрессия PRKN возрастала. Обработка арахидоновой кислотой в HSM1 преимущественно повышала экспрессию ATG7, TBK1, GABARAP и ULK2, что может указывать на активацию альтернативных путей, связанных с митофагией (рис. 2).

4 Обсуждение

FCCP вызывает деполяризацию митохондриального мембранного потенциала и широко используется как активатор канонической PINK1/Parkin-зависимой митофагии [5]. После деполяризации митохондрий PINK1 накапливается на внешней мембране митохондрий и активирует Parkin, инициируя убиквитинирование, которое способствует формированию аутофагосом и последующей деградации повреждённых митохондрий в аутолизосомах [3].

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

В HSM1 обработка FCCP в условиях настоящего эксперимента не приводила к увеличению митофагии, что позволяет предположить, что канонические механизмы митофагического ответа на FCCP могли быть функционально нарушены в этой цибридной культуре клеток.

В недавних исследованиях показано, что жирные кислоты могут рассматриваться как потенциальные модуляторы митофагии [7]. В частности, в ряде работ показано, что арахидоновая кислота выступает регулятор аутофагии и митофагии. При тепловом стрессе в клетках Сертоли мыши количество арахидоновой кислоты возрастало и через ROS-зависимую активацию KEAP1/NRF2 сопровождалась повышением LC3 и LAMP2, то есть индукцией аутофагии [6]. При протоковой аденокарценоме поджелудочной железы (мышиная модель) высокая концентрация арахидоновая кислота запускала митохондриальную Ca2+-перегрузку, митофагию и пироптоз [4]. В ROS1+/ALK+ немелкоклеточном раке лёгкого (человеческие опухолевые клеточные линии) арахидоновая кислота, усиливала аутофагический поток и уменьшала накопление аутофагосом [8]. Наконец, при репродуктивном старении арахидоновая кислота улучшала качество ооцитов и повышала лизосомальную активность в стареющих ооцитах мыши [11].

В настоящем исследовании добавление арахидоновой кислоты приводило к усилению митофагии в HSM1 и HSM2, а также увеличению экспрессии генов, связанных с аутофагией.

В совокупности наши данные и данные литературы указывали на то, что арахидоновая кислота могла усиливать митофагию даже в условиях отсутствия её активации при обработке FCCP. Поскольку FCCP являлся классическим индуктором PINK1/Parkin-зависимой митофагии, полученные результаты свидетельствовали о возможной активации митофагии арахидоновой кислотой через альтернативные механизмы.

5 Заключение

В заключение, при нарушении PINK1/Parkin-зависимого пути митофагии в клетке могут активироваться альтернативные механизмы её

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

регуляции. В HSM2 FCCP и арахидоновая кислота усиливали митофагию, тогда как в HSM1 эффект наблюдался только при обработке арахидоновой кислотой. Эти данные указывали на вовлечение альтернативных путей регуляции митофагии при обработке арахидоновой кислотой. Для уточнения механизмов её эффекта необходимы дальнейшие исследования.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (Грант № 22-15-00273-П).

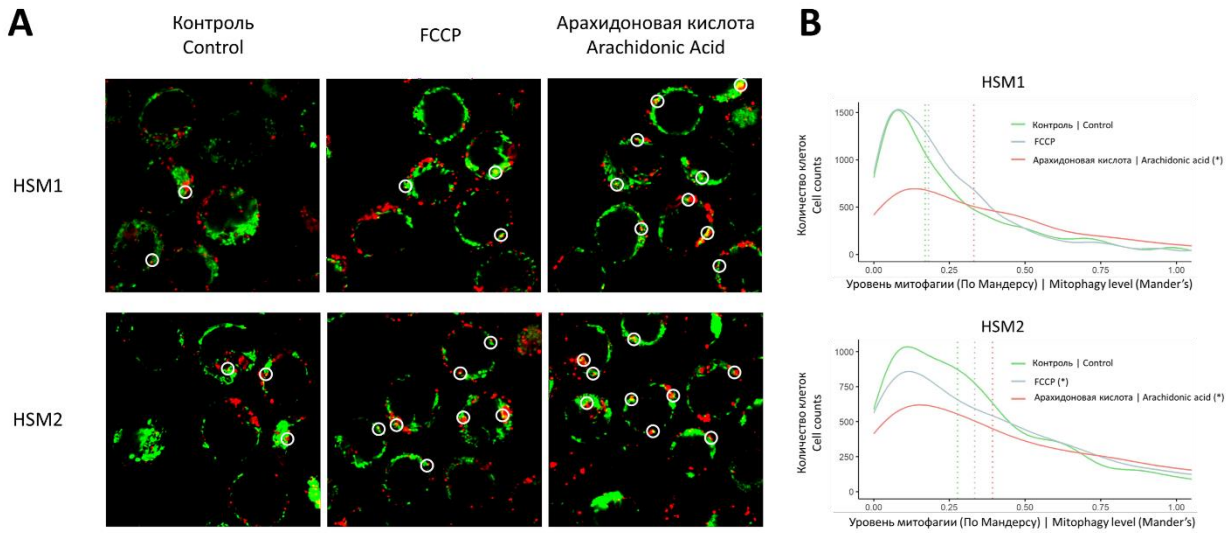
Мы благодарим Центр коллективного пользования ИБГ РАН за возможность использования оборудования.

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

РИСУНКИ

Рисунок 1. Митофагия в цибридах.

Figure 1. Mitophagy in cybrids.



Примечание: (A) Конфокальные изображения культур цибридов HSM1 (сверху) и HSM2 (снизу). Зелёный цвет – MitoTracker Green (митохондрии), красный – LysoTracker Deep Red (лизосомы). Белые окружности обозначают области колокализации. Слева – контроль, в центре – FCCP (2 ч, 2 μM), справа – арахидоновая кислота (2 ч, 20 μM). (B) График KDE, показывающий распределение уровня митофагии в двух цибридных культурах. По оси X – уровень митофагии (доля митохондрий, колокализованных с лизосомами), по оси Y – число клеток. Пунктирные линии обозначают медианы. * – $p < 0,01$ (U-критерий Манна-Уитни). Масштаб – 10 μм.

Notes: (A) Confocal images of cybrid cell cultures HSM1 (top) and HSM2 (bottom). Green – MitoTracker Green (mitochondria), Red – LysoTracker Deep Red (lysosomes). White circles indicate regions of colocalization. Left – Control, middle – FCCP (2 h, 2 μM), right – Arachidonic acid (2 h, 20 μM). (B) Kernel density estimate (KDE) plot of mitophagy distribution in cells from the two cybrid cell cultures. The x-axis shows mitophagy level (fraction of mitochondria colocalized

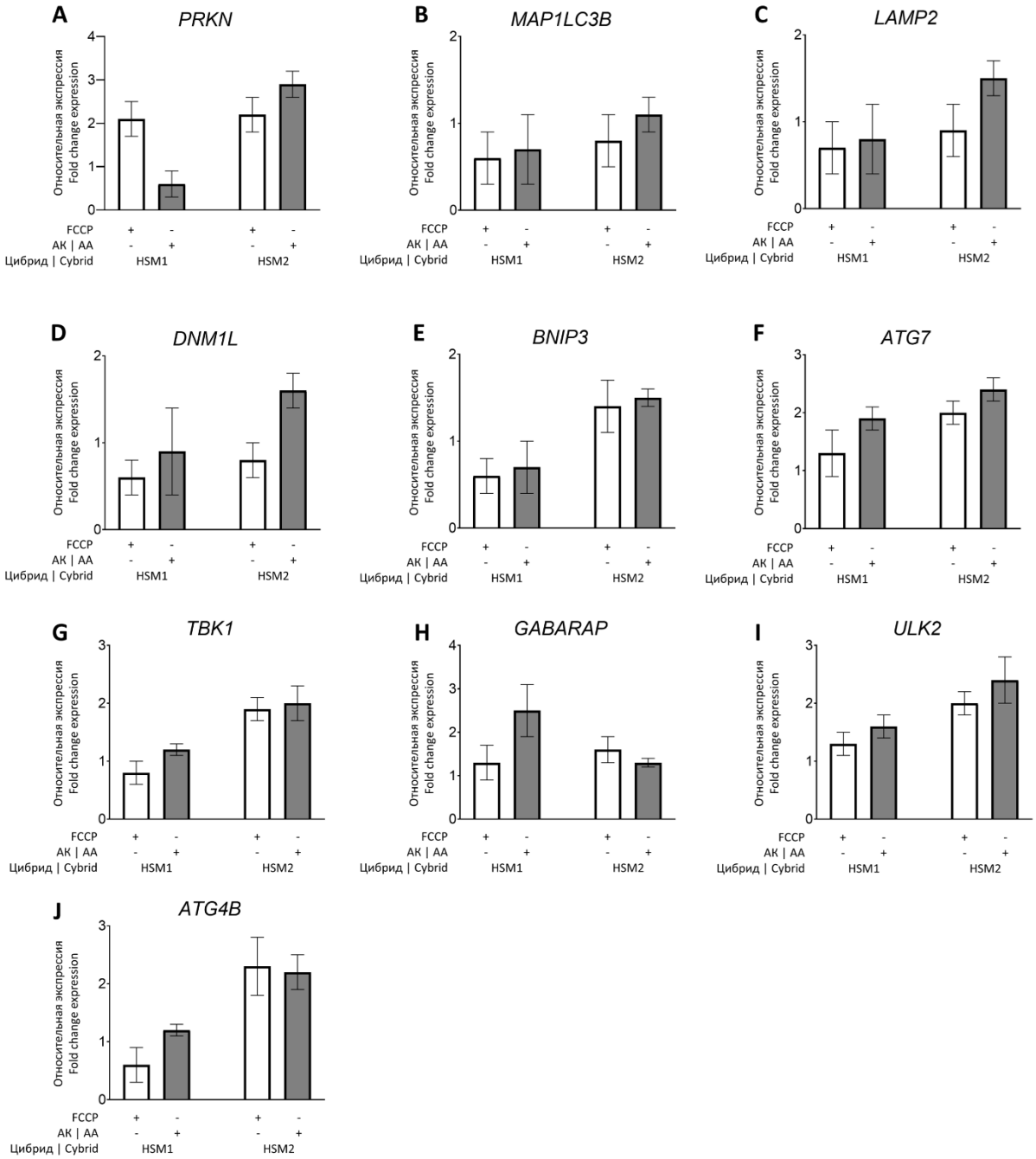
 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

with lysosomes), the y-axis shows cell count. Dashed lines indicate medians. * – $p < 0.05$ (Mann-Whitney U test). Scale – 10 μm.

Рисунок 2. Относительная экспрессия генов, связанных с митофагией/аутофагией.

Figure 2. Relative expression of mitophagy/autophagy genes.



Примечание: Экспрессия генов в культурах цибридных клеток HSM1 и HSM2 после 2 ч обработки FCCP – белые столбцы или арахидоновой кислотой (АК)

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

– серые столбцы. Анализируемые гены: (A) *PRKN*, (B) *MAP1LC3B*, (C) *LAMP2*, (D) *DNM1L*, (E) *BNIP3*, (F) *ATG7*, (G) *TBK1*, (H) *GABARAP*, (I) *ULK2*, (J) *ATG4B*. Данные представлены как среднее ± SD. * – $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Notes: Gene expression in cybrid cell cultures HSM1 and HSM2 after 2 h treatment with FCCP – white column or arachidonic acid (AA) – grey column. Genes: (A) *PRKN*, (B) *MAP1LC3B*, (C) *LAMP2*, (D) *DNM1L*, (E) *BNIP3*, (F) *ATG7*, (G) *TBK1*, (H) *GABARAP*, (I) *ULK2*, (J) *ATG4B*. Data are presented as mean ± SD. * – $p< 0.05$ (Student t-test).

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Журавлев Александр Дмитриевич – младший научный сотрудник, Лаборатория Ангиопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Адрес для переписки: 125315, ул. Балтийская, дом 8, Москва, Россия

Тел: +79857917198

Факс: +7-495-601-2366

E-mail: Zhuravel17@yandex.ru

Zhuravlev Alexander Dmitrievich – Junior Researcher Fellow, Laboratory of Angiopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology

Address: 125315, Russia, Moscow

tel: +79857917198

fax: +7-495-601-2366

E-mail: Zhuravel17@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Никифоров Н. Г. – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИОПП, старший инженер, ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН.

Nikiforov N. G. – PhD, Leading Researcher of Institute of General Pathology and Pathophysiology, Senior Engineer of Engelhardt Institute of Molecular Biology.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

Верхова С. С. – старший лаборант ФГБНУ НИИОПП; аспирант ФГБНУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского.

Verkhova S. S. – Senior Assistant of Institute of General Pathology and Pathophysiology.

Чегодаев Е. С. – к.б.н., младший научный сотрудник ФГБНУ НИИОПП.

Chegodaev Y. S. – PhD, Junior Researcher Fellow of Institute of General Pathology and Pathophysiology.

Эрдынеева Д. Б. – старший лаборант ФГБНУ НИИОПП.

Erdyneeva D. B. – Senior Assistant of Institute of General Pathology and Pathophysiology.

Синёв В. В. – к.б.н., научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Sinyov V. V. – PhD, Researcher of N.N. Blokhin NMRCO.

Орехов А. Н. – д.б.н., профессор, директор НИИ атеросклероза.

Orekhov A. N. – PhD, Prof., Director of the Atherosclerosis Research.

Егоров Е. Е. – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17561-AAE

Yegorov Y. E. – PhD, Prof., Leading Researcher of Engelhardt Institute of Molecular Biology.

Блок 3. Метаданные статьи

АРАХИДОНОВАЯ КИСЛОТА УСИЛИВАЛА МИТОФАГИЮ В ЦИБРИДАХ

ARACHIDONIC ACID ENHANCES MITOPHAGY IN CYBRIDS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АРАХИДОНОВАЯ КИСЛОТА В ЦИБРИДАХ

ARACHIDONIC ACID IN CYBRIDS

Ключевые слова: цибриды, арахидоновая кислота, митофагия, аутофагия, FCCP, митохондрии.

Keywords: cybrids, arachidonic acid, mitophagy, autophagy, FCCP, mitochondria.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

27.05.2026

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Aaron J.S., Taylor A.B., Chew T.L. Image co-localization - co-occurrence versus correlation. *Journal of Cell Science, 2018, Vol. 131, no. 3, pp. jcs211847.*	-	10.1242/jcs.211847
2	Ashrafi G., Schwarz T.L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death and Differentiation, 2013, Vol. 20, no. 1, pp. 31–42.*	-	10.1038/cdd.2012.81
3	Cao W., Li J., Yang K., Cao D. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bulletin Du Cancer, 2021, Vol. 108, no. 3, pp. 304–322.*	-	10.1016/j.bulcan.2020.11.004

4	Chu T., Liu Z., Liu H., Mu W., Zhi Y., Sheng N., Zhang J., Peng X., Lv S., Duan K., Lou F., Liu H., Wang C., Zhou J., Liu X., Yang H., Liu Y., Xu J., Fan Z., Wei F. Arachidonic acid induces pyroptosis via a non-autophagic function of mitophagy and enhances immunotherapy in a PDAC model. *Nature Communications, 2026, Vol. 17, pp. 1545.*	-	10.1038/s41467-025-68267-2
5	Gao F., Zhang Y., Hou X., Tao Z., Ren H., Wang G. Dependence of PINK1 accumulation on mitochondrial redox system. *Aging Cell, 2020, Vol. 19, no. 9, pp. e13211*.	-	10.1111/acel.13211
6	Hu Y., Luo N.J., Gan L., Xue H.Y., Luo K.Y., Zhang J.J., Wang X.Z. Heat stress upregulates arachidonic acid to trigger autophagy in sertoli cells via dysfunctional mitochondrial respiratory chain function. *Journal of Translational Medicine, 2024, Vol. 22, pp. 501*.	-	10.1186/s12967-024-05182-y

7	Jarocki M., Turek K., Saczko J., Tarek M., Kulbacka J. Lipids associated with autophagy: mechanisms and therapeutic targets. *Cell Death Discovery, 2024, Vol. 10, no. 1, pp. 460.*	-	10.1038/s41420-024-02224-8
8	Jie H., Lai H., Wang Z., Yi M., Liu Y., Urbanska E.M., Santoni-Rugiu E., Wei S., Chen Y., Li C., Wang T., Luo N., Liu L., Deng S., Guo C. Targeting of arachidonic acid-modulated autophagy to enhance the sensitivity of ROS1+ or ALK+ non-small cell lung cancer to crizotinib therapy. *Translational Lung Cancer Research, 2025, Vol. 14, no. 3, pp. 878–896.*	-	10.21037/tlcr-2025-105
9	Orekhov A.N., Zhuravlev A.D., Vinokurov A.Y., Nikiforov N.G., Omelchenko A.V., Sukhorukov V.N., Sinyov V.V., Sobenin I.A. Defective Mitophagy Impairs Response to Inflammatory Activation of Macrophage-Like Cells. *Current Medicinal Chemistry*, 2025, *Vol. 32, no. 1, pp. 111–122.*	-	10.2174/0109298673294643240228105957
10	Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., Sazonova M.D., Khasanova Z.B., Shkurat T.P., Karagodin V.P.,	-	10.3390/biom9090499

	Orekhov A.N., Sobenin I.A. Creation of Cybrid Cultures Containing mtDNA Mutations m.12315G>A and m.1555G>A, Associated with Atherosclerosis. *Biomolecules, 2019, Vol. 9, no. 9, pp. 499.*		
11	Tang J., Chen Y., Zhou M., Zhao L., Li Y., Li M., Yang F., He Z., Lv L. Arachidonic Acid Supplementation During Reproductive Aging Prevents Female Fertility Decline. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, *Vol. 26, no. 23, pp. 11332.*	-	10.3390/ijms262311332
12	Wang S., Long H., Hou L., Feng B., Ma Z., Wu Y., Zeng Y., Cai J., Zhang D., Zhao G. The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, Vol. 8, pp. 304.*	-	10.1038/s41392-023-01503-7
13	West A.P., Shadel G.S., Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nature reviews. Immunology, 2011, Vol. 11, no. 6, pp. 389–402.*	-	10.1038/nri2975

14	Yang M., Wei X., Yi X., Jiang D.-S. Mitophagy-related regulated cell death: molecular mechanisms and disease implications. *Cell Death & Disease, 2024, Vol. 15, no. 7, pp. 505*.	-	10.1038/s41419-024-06804-5