

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 576.35:57.017.6+576.35:57.017.3+576.343

НЕКОТОРЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ВЗАИМОСВЯЗИ АУТОФАГИИ, КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ**Г.В. Моргунова^{*}, А.А. Клебанов, А.Н. Хохлов***Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12**^{*}e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru*

В обзоре кратко описываются основные типы аутофагии — макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия. Анализируются данные о характере влияния аутофагии на возникновение некоторых патологических процессов и старение у различных организмов. Отмечается, что такое влияние, как правило (хоть и не всегда), является положительным. Рассматриваются результаты исследований данного феномена в экспериментах на мышах, нематодах, дрозофилах, бактериях, дрожжах и культурах клеток высших организмов. Подчеркивается очевидная связь активации аутофагии с ограничением клеточной пролиферации, которую авторы считают основной причиной накопления с возрастом различных дефектов (наиболее важные из них — повреждения ДНК) в клетках и тканях, что приводит к увеличению вероятности смерти, т.е. к старению. Заключается, что изучение роли аутофагии в процессе старения наиболее целесообразно проводить на моделях хронологического старения дрожжей или “стационарного старения” клеточных культур.

Ключевые слова: аутофагия, цитогеронтология, репликативное старение, “стационарное старение”, постмитотические клетки, ограничение клеточной пролиферации, обзор.

Аутофагия переводится с греческого как “самопоедание”, что вполне отражает суть процесса — различные цитоплазматические субстраты клетки доставляются в её лизосомы, где происходит их разрушение. Существует три основных типа аутофагии, которые различаются объёмом поглощаемых субстратов и механизмом доставки элементов цитоплазмы в лизосомы. Наиболее изученной является **макроаутофагия (МАФ)**, в результате которой происходит деградация органелл клетки и крупных макромолекул, для чего образуются специальные мембранные структуры — аутофаголизосомы. Сначала участок цитоплазмы с поврежденными субстратами поглощается двумембранным образованием — фагофорой, затем фагофора замыкается и становится аутофагосомой, после чего она сливается с лизосомой и в результате формируется аутофаголизосома. С помощью МАФ клетка может обновлять внутриклеточный неядерный материал [1], разрушая старые структуры и создавая из полученных в ходе “переваривания” строительных блоков новые.

При **микроаутофагии** участки лизосом образуют впячивания и поглощают таким образом небольшие структуры и макромолекулы, аутофагосомы не образуются. Другое название микроаутофагии — базальная аутофагия [2], так как этот процесс поддерживается в клетках на постоянном уровне. Микроаутофагию клетки также используют, когда им не хватает энергии. Именно так, переваривая небольшие участки цитоплазмы, получают энергию дрожжи [3].

Шаперон-опосредованная аутофагия не требует перестройки мембраны лизосом — “испорченные” белки переносятся в лизосомы при участии белков-шаперонов [4]. Только растворимые цитозольные белки могут быть транспортированы таким способом, причём эти белки должны пройти через процесс развёртывания (unfolding), чтобы попасть внутрь лизосомы [5]. Активность МАФ и шаперон-опосредованной аутофагии резко возрастает в ответ на стресс, это помогает клеткам адаптироваться к условиям окружающей среды [2].

С помощью МАФ могут также поглощаться и перевариваться патогенные микроорганизмы (бактерии, вирусы, микоплазмы), этот частный случай называется ксенофагией [6].

МАФ подвержены все клеточные структуры, но особенно большое значение имеет “переваривание” митохондрий (митофагия) [4, 7], так как контроль качества этих органелл является необходимым условием долгого существования клетки. С МАФ тесно связан процесс митохондриального биогенеза, в некоторых случаях образование новых митохондрий возможно только с использованием строительных блоков, полученных клеткой из “старых” митохондрий [4].

За последние десять лет интерес исследователей, в том числе и геронтологов, к аутофагии значительно возрос. По-видимому, именно этот процесс помогает клеткам избавиться от “испорченных” органелл, появляющихся в них при старении. Кроме того, целый ряд фактов свидетельствует о влиянии аутофагии на продолжительность жизни

и старение. Известно, что её активность уменьшается с возрастом, а многие возрастные патологии связаны с нарушением этого процесса [1, 4]. Стимулирование аутофагии может обеспечивать омолаживающий эффект [8]. Также известно, что влияние ограничения питания на продолжительность жизни опосредуется в значительной степени через аутофагию [1]. На наш взгляд, действие этого процесса на продолжительность жизни ограничено. Клетки могут получать питательные вещества за счёт переваривания собственной цитоплазмы, они также могут удалять повреждённые органеллы и макромолекулы и обновлять их, но в случае, если повреждения образуются в ДНК — главной матрице клетки, аутофагия становится бесполезной.

В настоящем обзоре мы хотели бы кратко рассмотреть данные о связи аутофагии (главным образом, МАФ) со старением организмов или клеточных культур, а также изложить некоторые наши соображения, касающиеся как интерпретации данных, получаемых при исследовании аутофагии в цитогеронтологических экспериментах, так и методологии таких исследований.

Аутофагия и старение

Согласно определению, которого мы придерживаемся, старение — это совокупность возрастных изменений организма, приводящих к увеличению вероятности его смерти [9-12]. Со временем способность организма противостоять воздействию окружающей среды падает, ухудшается способность сопротивляться инфекциям, увеличивается риск развития возрастных болезней. Вероятно, снижение активности аутофагии вносит свой вклад во все эти изменения.

Положительное влияние аутофагии на продолжительность жизни было показано на модельных организмах. Фармакологические манипуляции, связанные с ингибированием комплекса TOR (target of rapamycin), которые (как и ограничение питания) продлевают жизнь *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*, активируют аутофагию [13, 14]. Генетическое ингибирование аутофагии у *C. elegans* приводит к тому, что продолжительность жизни не увеличивается при ограничении питания [15]. *D. melanogaster*, имеющие мутации в регулирующих аутофагию генах *Atg7* и *Atg8a* (*Atg* — autophagy-related genes), гиперчувствительны к окислительному стрессу и имеют более короткую продолжительность жизни, чем контрольные мушки [16, 17]. Усиление же экспрессии гена *Atg8a*, напротив, увеличивает их среднюю продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу [17]. У мутантов по гену *Atg7* наблюдается развитие нейродегенеративных патологий [16]. Кроме того, в нервной ткани *D. melanogaster* происходит возрастное снижение экспрессии генов аутофагии, которое влечёт за собой накопление маркёров нейродегенеративной патологии [17]. Нокаут генов *Atg5* и

Atg7 в мозге приводит к образованию включений в цитоплазме нейронов у мышей; подобные включения накапливаются в мозге при старении [18, 19]. Кроме того, было продемонстрировано, что эти гены необходимы для нормального функционирования центральной нервной системы — дефицит *Atg5* приводит к нарушениям в моторике [18], а дефицит *Atg7* — к нарушениям координации и к массовой потере нейронов в коре мозжечка и больших полушарий мозга у мышей [19]. В другой работе было показано, что нокаут гена *Atg7* в скелетной мускулатуре мышей приводит к атрофии мышечных волокон и развитию в них процессов дегенерации. У таких животных происходят накопление белковых агрегатов, повреждённых митохондрий и мембранных структур, а также растяжение саркоплазматического ретикулума, вакуолизация цитоплазмы и апоптоз в миоцитах [20]. Таким образом, поддержание активности аутофагии на определенном уровне — совершенно необходимое условие для нормального физиологического функционирования скелетных мышц и нейронов.

В стареющих клетках накапливаются повреждённые макромолекулы и органеллы [21, 22], этот материал является балластом, и клетке сложно от него избавиться. Причиной накопления подобного “мусора”, видимо, является в том числе и ухудшение аутофагии [23]. Необходимо подчеркнуть, что обновление клеточного материала с помощью МАФ крайне важно для постмитотических клеток, которые не могут делиться и обновлять таким способом своё содержимое. Сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания развиваются с возрастом как раз из-за того, что кардиомиоциты и нейроны накапливают в течение жизни организма балласт из белков и сломанных органелл. “Чистка” клеток с помощью аутофагии может помочь этим клеткам функционировать дольше.

Рассмотрим, как работает аутофагия в случае со скелетными мышечными клетками. С возрастом мышечные волокна теряют клетки и атрофируются, это происходит из-за дисбаланса синтеза и распада белков [24]. При голодании, нарушении иннервации или травмах, как и при старении, также происходит избыточная активация катаболических путей, что приводит к потере мышечной массы, поэтому логично было бы предположить, что аутофагия скорее наносит вред мышечным волокнам, чем защищает их. Однако данные упомянутой выше работы Масiero и Сандри [20] противоречат этому предположению. Нейроны в ещё большей степени подвержены накоплению деградировавших белков с возрастом [24]. Основные возрастные нейродегенеративные заболевания людей — болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорea Хантингтона — связаны с накоплением “балласта” в нервных клетках [1, 25]. Было обнаружено, что при болезни Альцгеймера β -амилоид накапливается в аутофагосомах, но слияния аутофагосом с лизосомами не происходит, вследствие чего пептид не

разрушается, как это должно происходить в нормальных нервных клетках. Как на мышцах с нейродегенеративными повреждениями, так и на плодовых мушках, для которых разработана модель болезни Хантингтона, было показано, что количество агрегатов мутантного белка хантингина уменьшается, если индуцировать аутофагию [26]. В процесс избавления нервных клеток от “испорченных” органелл и белков вовлечены как МАФ, так и шаперон-опосредованная аутофагия. Поддержание этих типов аутофагии в “старых” нервных клетках на том же уровне, что и в “молодых”, вероятно, помогло бы избежать развития нейродегенеративных заболеваний.

Тем не менее, существует точка зрения, согласно которой аутофагии приписывают отрицательную роль в жизнедеятельности организма. Раковые клетки могут использовать этот процесс для выживания — например, после химиотерапии [27]. Было установлено, что воздействие противоопухолевых препаратов на клетки опухоли молочной железы и рака толстой кишки активирует аутофагию [28]. В то же время, для борьбы с опухолями некоторых типов используют ингибиторы аутофагии [29]. На наш взгляд, это лишний раз доказывает, что аутофагия — универсальный процесс, который помогает выживать любым клеткам. Как уже упоминалось в нашей предыдущей работе [30], важно различать влияние фактора на отдельные клетки внутри организма и влияние на сам организм. Например, переход клетки в “старческое” (senescent) состояние, с одной стороны, помогает организму, так как клетка не становится раковой, с другой — “старых” клеток становится много и они нарушают работу тканей и органов [31]. В случае, когда злокачественная опухоль уже образовалась, аутофагия не сможет помочь организму. Однако этот процесс могут использовать и нормальные клетки, особенно он нужен нейронам, кардиомиоцитам и долгоживущим иммунным клеткам памяти [4]. Мы всё же склонны считать, что аутофагия — это способ защиты клеток от неблагоприятных условий, а не инструмент для запуска их гибели.

Аутофагия, клеточное старение и ограничение пролиферации

В цитогеронтологии существуют две основные модели клеточного старения — модель Хейфлика (репликативное старение) [32, 33] и “стационарное старение” клеточных культур [21, 34–37]. При классическом репликативном старении “по Хейфлику” подсчитывают количество делений, которое совершили клетки. Нормальные клетки спустя определенное количество пассажей перестают делиться и становятся “состарившимися” (senescent), так как их теломеры сильно укорачиваются. На сегодняшний день часто используют модель, в которой клетки делают “сенесцентными”,

повреждая их, чтобы они не могли делиться. Это — так называемое стресс-индуцированное преждевременное старение (СИПС) [31, 35, 38]. Подобная постановка вопроса позволяет использовать в экспериментах не только нормальные, но и трансформированные клетки. Нужно заметить, что сторонники данной модели считают, что и аутофагия, и СИПС защищают организм от рака [39]. Существует также точка зрения, согласно которой аутофагия может служить пусковым механизмом, который активирует повреждение ДНК и запускает тем самым СИПС [40]. Нам кажется, что аутофагия в норме не должна индуцировать подобный процесс, этот эффект скорее связан с избыточной активацией аутофагии, которую вызывают, создавая не вполне физиологические условия (например, используя химиотерапию).

В качестве модельного объекта для изучения аутофагии часто используют дрожжи, являющиеся одноклеточными эукариотическими организмами, причём эксперименты преимущественно проводят в рамках хронологической модели старения, когда клетки достигают стационарной фазы роста и их пролиферация останавливается [41, 42]. Активация МАФ продлевает жизнь “хронологически стареющим” дрожжам [43, 44], а её подавление приводит к преждевременной гибели клеток [45]. Ограничение количества аминокислот в питательной среде приводит к увеличению продолжительности жизни *Saccharomyces cerevisiae*, но при нарушении процесса аутофагии этот эффект исчезает [46]. Таким образом, эффект ограничения питания у дрожжей, вероятно, опосредуется через аутофагию. Также доказано, что короткоживущие мутанты *S. cerevisiae* имеют мутации в генах *Atg* [46].

У бактерий существует механизм, сходный по принципу с аутофагией эукариот, который проявляется в уменьшении размеров клеток (“dwarfing”), так как часть цитоплазмы подвергается “перевариванию”. Этот процесс активируется также в стационарной фазе роста культуры [47] и помогает клеткам выжить в условиях нехватки питательных веществ.

“Стационарное старение” культур клеток многоклеточных организмов сходно с хронологическим старением у дрожжей [42]. Клетки становятся “старыми” в стационарной фазе роста, когда культура достигает монослоя, в результате чего под действием контактного торможения останавливается пролиферация. Данная модельная система базируется на концепции, согласно которой ограничение пролиферации приводит к накоплению макромолекулярных повреждений в клетках культуры, сходных с повреждениями, накапливающимися в постмитотических клетках многоклеточного организма с возрастом [21, 22, 48, 49]. В наших собственных экспериментах [50] мы неоднократно наблюдали вакуолизацию цитоплазмы “стационарно старых” трансформированных клеток китайского хомячка или нормальных фибробластов

человека, что свидетельствует о процессе активного переваривания цитоплазматического материала, когда органеллы и макромолекулы внутри клеток приобретают множество дефектов. Однако в лишенных возможности размножаться клетках процесс деградации продолжается, поэтому аутофагия рано или поздно перестает их “выручать”. Если в постмитотической клетке повреждаются не цитоплазматические структуры, а ядерные — и, что наиболее важно, ДНК, — то предотвратить негативные последствия подобных нарушений для клеток может лишь система репарации ДНК, но и она не может устранить абсолютно все ошибки. Впрочем, если в цитоплазме не будет повреждённых митохондрий, то и избыточного образования активных форм кислорода не произойдёт, а значит, снизится риск повреждения ДНК. Следует всё же подчеркнуть, что существуют организмы, которые идут другим путём — они просто сбрасывают клетки, которые накопили дефекты и заменяют их новыми. Именно так поступает пресноводная гидра [51]. За счёт высокой скорости пролиферации в организме гидры происходит “разбавление” испорченных клеток новыми. Для высших организмов и, в первую очередь человека, этот способ не годится, так как именно наличие высокодифференцированных клеточных популяций обеспечивает нормальное функционирование особи, поэтому таким организмам приходится искать способ для

устранения дефектов в постмитотических клетках. Однако даже в жизни гидры аутофагия играет важную роль, помогая полипу выживать при голодании [52], подавляя обновление клеток организма.

На наш взгляд, запускать МАФ лучше всего естественным путем, а не используя вещества, имитирующие эффект ограничения питания — рапамицин, ресвератрол и др., так как со временем к ним может развиваться привыкание [30, 53]. Именно таким естественным путем этот процесс активируется в нашей модели “стационарного клеточного старения”.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что существует мнение об аутофагии как о негативном регуляторе жизнедеятельности, доказательств её полезности (в том числе и “геронтологической”) всё же больше. Все типы аутофагии тем или иным способом влияют на продолжительность жизни, продлевая её. Так как аутофагия имеет большое значение для постмитотических клеток, то исследование роли этого процесса в детерминации продолжительности жизни и регуляции старения организмов на модели “стационарного старения” клеточных культур, когда пролиферация клеток остановлена с помощью контактного торможения, представляется наиболее целесообразным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging // *Cell*. 2011. Vol. 146. N 5. P. 682–695.
2. Mortimore G.E., Lardeux B.R., Adams C.E. Regulation of microautophagy and basal protein turnover in rat liver. Effects of short-term starvation // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol. 263. N 5. P. 2506–2512.
3. Vicencio J.M., Galluzzi L., Tajeddine N., Ortiz C., Criollo A., Tasdemir E., Morselli E., Ben Younes A., Maiuri M.C., Lavandro S., Kroemer G. Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path — A mini-review // *Gerontology*. 2008. Vol. 54. N 2. P. 92–99.
4. Yen W.-L., Klionsky D.J. How to live long and prosper: Autophagy, mitochondria, and aging // *Physiology (Bethesda)*. 2008. Vol. 23. P. 248–262.
5. Massey A.C., Kiffin R., Cuervo A.M. Autophagic defects in aging. Looking for an “emergency exit”? // *Cell Cycle*. 2006. Vol. 5. N 12. P. 1292–1296.
6. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation // *Nature*. 2011. Vol. 469. N 7330. P. 323–335.
7. Gottlieb R.A., Carreira R.S. Autophagy in health and disease. 5. Mitophagy as a way of life // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. Vol. 299. N 2. P. C203–C210.
8. Madoe F., Tavernarakis N., Kroemer G. Can autophagy promote longevity? // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12. N 9. P. 842–846.
9. Khokhlov A.N. Does aging need an own program or the existing development program is more than enough? // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. Vol. 80. N 7. P. 1507–1513.
10. Khokhlov A.N., Wei L., Li Y., He J. Teaching cyto-gerontology in Russia and China // *Adv. Gerontol.* 2012. Vol. 25. N 3. P. 513–516.
11. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., Shilovsky G.A., Nasonov M.M., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 1. P. 10–14.
12. Khokhlov A.N. What will happen to molecular and cellular biomarkers of aging in case its program is canceled (provided such a program does exist)? // *Adv. Gerontol.* 2014. Vol. 4. N 2. P. 150–154.
13. Bjedov I., Toivonen J.M., Kerr F., Slack C., Jacobson J., Foley A., Partridge L. Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster* // *Cell Metab.* 2010. Vol. 11. N 1. P. 35–46.
14. Morselli E., Maiuri M.C., Markaki M., Megalou E., Pasparaki A., Palikaras K., Criollo A., Galluzzi L., Malik S.A., Vitale I., Michaud M., Madoe F., Tavernarakis N., Kroemer G. Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy // *Cell Death. Dis.* 2010. Vol. 1. e10.
15. Meléndez A., Tallóczy Z., Seaman M., Eskelinen E.L., Hall D.H., Levine B. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans* // *Science*. 2003. Vol. 301. N 5638. P. 1387–1391.
16. Juhász G., Érdi B., Sass M., Neufeld T.P. Atg7-dependent autophagy promotes neuronal health, stress tolerance, and longevity but is dispensable for metamorphosis in *Drosophila* // *Genes Dev.* 2007. Vol. 21. N 23. P. 3061–3066.
17. Simonsen A., Cumming R.C., Brech A., Isakson P., Schubert D.R., Finley K.D. Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila* // *Autophagy*. 2008. Vol. 4. N 2. P. 176–184.

18. Hara T., Nakamura K., Matsui M., Yamamoto A., Nakahara Y., Suzuki-Migishima R., Yokoyama M., Mishima K., Saito I., Okano H., Mizushima N. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice // *Nature*. 2006. Vol. 441. N 7095. P. 885–889.
19. Komatsu M., Waguri S., Chiba T., Murata S., Iwata J., Tanida I., Ueno T., Koike M., Uchiyama Y., Kominami E., Tanaka K. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice // *Nature*. 2006. Vol. 441. N 7095. P. 880–884.
20. Masiero E., Sandri M. Autophagy inhibition induces atrophy and myopathy in adult skeletal muscles // *Autophagy*. 2010. Vol. 6. N 2. P. 307–309.
21. Khokhlov A.N. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. N 1. P. 14–20.
22. Khokhlov A.N. Impairment of regeneration in aging: appropriateness or stochastics? // *Biogerontology*. 2013. Vol. 14. N 6. P. 703–708.
23. Cuervo A.M., Bergamini E., Brunk U.T., Dröge W., Ffrench M., Terman A. Autophagy and aging: the importance of maintaining “clean” cells // *Autophagy*. 2005. Vol. 1. N 3. P. 131–140.
24. Cuervo A.M., Dice J.F. How do intracellular proteolytic systems change with age? // *Front. Biosci.* 1998. Vol. 3. P. d25–d43.
25. Stefanova N.A., Kolosova N.G. Evolution of Alzheimer’s disease pathogenesis conception // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 1. P. 4–10.
26. Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J.E., Luo S., Oroz L.G., Scaravilli F., Easton D.F., Duden R., O’Kane C.J., Rubinsztein D.C. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 36. N 6. P. 585–595.
27. Gewirtz D.A. Autophagy and senescence. A partnership in search of definition // *Autophagy*. 2013. Vol. 9. N 5. P. 808–812.
28. Goehe R.W., Di X., Sharma K., Bristol M.L., Henderson S.C., Valerie K., Rodier F., Davalos A.R., Gewirtz D.A. The autophagy-senescence connection in chemotherapy: must tumor cells (self) eat before they sleep? // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 343. N 3. P. 763–778.
29. Degenhardt K., Mathew R., Beaudoin B., Bray K., Anderson D., Chen G., Mukherjee C., Shi Y., Gélinas C., Fan Y., Nelson D.A., Jin S., White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis // *Cancer Cell*. 2006. Vol. 10. N 1. P. 51–64.
30. Morgunova G.V., Klebanov A.A., Khokhlov A.N. Interpretation of data about the impact of biologically active compounds on viability of cultured cells of various origin from a gerontological point of view // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 2. P. 67–70.
31. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. Vol. 75. P. 685–705.
32. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. N 3. P. 585–621.
33. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1965. Vol. 37. N 3. P. 614–636.
34. Akimov S.S., Khokhlov A.N. Study of “stationary phase aging” of cultured cells under various types of proliferation restriction // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 854. P. 520.
35. Khokhlov A.N. Evolution of the term “cellular senescence” and its impact on the current cytoogerontological research // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2013. Vol. 68. N 4. P. 158–161.
36. Khokhlov A.N., Morgunova G.V., Ryndina T.S., Coll F. Pilot study of a potential geroprotector, “Quinton Marine Plasma”, in experiments on cultured cells // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2015. Vol. 70. N 1. P. 7–11.
37. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. On the constructing of survival curves for cultured cells in cytoogerontological experiments: a brief note with three hierarchy diagrams // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2015. Vol. 70. N 2. P. 67–71.
38. Jeyapalan J.C., Sedivy J.M. Cellular senescence and organismal aging // *Mech. Aging Dev.* 2008. Vol. 129. N 7–8. P. 467–474.
39. White E., Lowe S.W. Eating to exit: autophagy-enabled senescence revealed // *Genes Dev.* 2009. Vol. 23. N 7. P. 784–787.
40. Young A.R., Narita M., Ferreira M., Kirschner K., Sadaie M., Darot J.F., Tavaré S., Arakawa S., Shimizu S., Watt F.M., Narita M. Autophagy mediates the mitotic senescence transition // *Genes Dev.* 2009. Vol. 23. N 7. P. 798–803.
41. Fabrizio P., Longo V.D. The chronological life span of *Saccharomyces cerevisiae* // *Aging Cell*. 2003. Vol. 2. N 2. P. 73–81.
42. Khokhlov A.N. Which aging in yeast is “true”? // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 1. P. 11–13.
43. Alvers A.L., Wood M.S., Hu D., Kaywell A.C., Dunn W.A. Jr., Aris J.P. Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin // *Autophagy*. 2009. Vol. 5. N 6. P. 847–849.
44. Kaeberlein M., Burtner C.R., Kennedy B.K. Recent developments in yeast aging // *PLOS Genet.* 2007. Vol. 3. N 5. e84.
45. Herman P.K. Stationary phase in yeast // *Curr. Opin. Microbiol.* 2002. Vol. 5. N 6. P. 602–607.
46. Matecic M., Smith D.L., Jr., Pan X., Maqani N., Bekiranov S., Boeke J.D., Smith J.S. A microarray-based genetic screen for yeast chronological aging factors // *PLOS Genet.* 2010. Vol. 6. N 4. e1000921.
47. Nyström T. Stationary-phase physiology // *Annu. Rev. Microbiol.* 2004. Vol. 58. P. 161–181.
48. Khokhlov A.N. Decline in regeneration during aging: appropriateness or stochastics? // *Russ. J. Dev. Biol.* 2013. Vol. 44. N 6. P. 336–341.
49. Morgunova G.V., Kolesnikov A.V., Klebanov A.A., Khokhlov A.N. Senescence-associated β -galactosidase — a biomarker of aging, DNA damage, or cell proliferation restriction? // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2015. Vol. 70. N 4. P. 165–167.
50. Shram S.I., Shilovskii G.A., Khokhlov A.N. Poly(ADP-ribose)-polymerase-I and aging: experimental study of possible relationship on stationary cell cultures // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006. Vol. 141. N 5. P. 628–632.
51. Khokhlov A.N. On the immortal hydra. Again // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 4. P. 153–157.
52. Chera S., Buzgariu W., Ghila L., Galliot B. Autophagy in *Hydra*: A response to starvation and stress in early animal evolution // *BBA—Mol. Cell Res.* 2009. Vol. 1793. N 9. P. 1432–1443.
53. Alayev A., Berger S.M., Kramer M.Y., Schwartz N.S., Holz M.K. The combination of rapamycin and resveratrol blocks autophagy and induces apoptosis in breast cancer cells // *J. Cell Biochem.* 2015. Vol. 116. N 3. P. 450–457.

GERONTOLOGY

SOME REMARKS ON THE RELATIONSHIP BETWEEN AUTOPHAGY,
CELL AGING, AND CELL PROLIFERATION RESTRICTION*G.V. Morgunova**, *A.A. Klebanov*, *A.N. Khokhlov**Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,
Leninskiye gory 1-12, Moscow, 119234, Russia***e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru*

In the review the main types of autophagy (macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy) are shortly described. Data about character of influence of autophagy on the aging process and on the development of some neurodegenerative diseases in various organisms are analyzed. It is noted that this effect is usually (though not always) beneficial. Results of investigations of the phenomenon in experiments on mice, nematodes, fruit flies, bacteria, yeasts, and higher organisms' cell cultures are considered. Obvious relationship between autophagy activation and cell proliferation restriction is emphasized. The latter the authors believe to be the main cause of age-related accumulation in cells and tissues of various defects (the most important — DNA damage) that leads to the increase of death probability — i.e., to aging. It is concluded that studies of the role of autophagy in the aging process on the models of chronological aging in yeast or stationary phase aging of cell cultures could be considered as the most appropriate approach to the problem solution.

Keywords: *autophagy, cytogerontology, replicative aging, stationary phase aging, postmitotic cells, cell proliferation restriction, review.*

Сведения об авторах

Моргунова Галина Васильевна — аспирантка сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

Клебанов Александр Александрович — научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: klebanov@mail.bio.msu.ru

Хохлов Александр Николаевич — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru