

Г.С. Айнагулова , А.А. Арипова ,
О.В. Булгакова , Р.И. Берсимбай* 

НИИ Клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет
имени Л.Н. Гумилева, г. Астана, Казахстан
*e-mail: ribers@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПАРКИНА И МИТОФИЛИНА В ТКАНИ ЛЕГКИХ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ ХРИЗОТИЛ АСБЕСТА

В работе был проведен анализ содержания белков паркина (PRKN) и митофилина (IMMT – Inner mitochondrial membrane transmembrane) в ткани легких крыс линии Вистар под действием хризотил асбеста. Для воспроизведения экспериментального асбестоза подопытным крысам в легкие интратрахеально вводилась хризотил-асбестная пыль, контрольным животным вводили физраствор. Животных разделили на три группы: 1) контрольная; 2) затравленная асбестом в дозе 25 мг; 3) затравленная асбестом в дозе 50 мг. Через два месяца после затравки асбестом извлекали легкие крыс и гомогенизировали. В гомогенатах определяли содержание PRKN и IMMT с помощью ИФА. Нами было показано, что под действием хризотил асбеста в тканях легких крыс наблюдается существенное снижение уровней белка PRKN, контролирующего митофагию митохондрии. Содержание IMMT в митохондриях ткани легких крыс после воздействия асбестом было ниже по сравнению с контрольной группой. Полученные нами ранее данные морфометрических показателей митохондрий позволили оценить степень ультраструктурных нарушений митохондрий, что может свидетельствовать о дисфункции митохондрий под действием асбеста. В совокупности эти результаты подтверждают связь между повреждением структуры митохондрий и дефектами дыхательного комплекса.

Ключевые слова: PRKN, IMMT, митохондрия, митохондриальная мембрана, АФК, хризотил асбест, митофагия.

G.S. Ainagulova, A.A. Aripova, O.V. Bulgakova, R.I. Bersimbay*
Eurasian National University named after L.N. Gumilyov, Astana, Kazakhstan
*e-mail: ribers@mail.ru

Study of the content of parkin and mitofilin in the lung tissue of rats exposed to chrysotile asbestos

The work analyzed the content of Parkin (PRKN) and mitofilin (IMMT – Inner mitochondrial membrane transmembrane) proteins in the lung tissue of Wistar rats under the influence of chrysotile asbestos. To reproduce experimental asbestosis, chrysotile asbestos dust was injected intratracheally into the lungs of experimental rats, and saline solution was injected into control animals. The animals were divided into three groups: 1) control; 2) poisoned with asbestos at a dose of 25 mg; 3) poisoned with asbestos at a dose of 50 mg. Two months after asbestos inoculation, the lungs of the rats were removed and homogenized. The content of PRKN and IMMT in homogenates was determined using ELISA. We have shown that under the influence of chrysotile asbestos in the lung tissues of rats, a significant decrease in the levels of the PRKN protein, which controls mitochondrial mitophagy, is observed. The IMMT content in mitochondria of rat lung tissue after exposure to asbestos was lower compared to the control group. Our previously obtained data on the morphometric parameters of mitochondria allowed us to assess the degree of ultrastructural disorders of mitochondria, which may indicate mitochondrial dysfunction under the influence of asbestos. Taken together, these results support a link between damage to mitochondrial structure and defects in the respiratory complex.

Key words: PRKN, IMMT, mitochondria, mitochondrial membrane, ROS, chrysotile asbestos, mitophagy.

Г.С. Айнагулова, А.А. Арипова, О.В. Булгакова, Р.І. Берсімбаи*

Жасушалық биология және биотехнология ғылыми-зерттеу институты,
А.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан
*e-mail: ribers@mail.ru

Хризотилді асбестпен әсер еткенде егеуқұйрықтардың өкпе ұлпасындағы паркин мен митофилиннің құрамын зерттеу

Жұмыста хризотилді асбест әсерінен Вистар егеуқұйрықтарының өкпе ұлпасындағы паркин (PRKN) және митофилин (IMMT – Inner mitochondrial membrane transmembrane) ақуыздарының құрамы талданған. Тәжірибелік асбестозды жасау үшін трахеяіші арқылы тәжірибелік егеуқұйрықтардың өкпесіне хризотил асбест шаңы, ал бақылау егеуқұйрықтарына тұзды ерітінді енгізілді. Жануарлар үш топқа бөлінді: 1) бақылау; 2) 25 мг дозада асбестпен уланған; 3) 50 мг дозада асбестпен уланған. Асбестті енгізгеннен бастап екі айдан кейін егеуқұйрықтардың өкпелері алынып, гомогенизацияланды. Гомогенаттардағы PRKN және митофилиннің мөлшері ИФТ көмегімен анықталды. Біз егеуқұйрықтардың өкпе ұлпаларындағы хризотил асбесттің әсерінен митохондриялық митофагияны бақылайтын PRKN ақуызы деңгейінің айтарлықтай төмендеуі байқалатынын көрсеттік. Асбестпен әсер еткеннен кейін егеуқұйрықтардың өкпе ұлпасының митохондрияларындағы митофилиннің мөлшері бақылау тобымен салыстырғанда төмен болды. Асбест әсерінен митохондриялардың морфометриялық көрсеткіштері туралы бұрын алынған мәліметтер, митохондриялардың ультрақұрылымдық бұзылыстарының дәрежесін бағалауға мүмкіндік беріп, митохондриялық дисфункцияны көрсетті. Бұл нәтижелер бірігіп митохондриялық құрылымның зақымдануы мен тыныс алу кешеніндегі ақаулар арасындағы байланысты растайды.

Түйін сөздер: PRKN, IMMT, митохондрия, митохондриялық мембрана, ОБФ, хризотил асбест, митофагия.

Сокращения и символы

PRKN – паркин; IMMT и Mic60 – митофилин, ИФА – иммуноферментный анализ; АФК – активные формы кислорода; MICOS – место контакта митохондрий и система организации крист; Mic60 и Mic10 – компонентные белки субкомплекса MICOS; PINK1 – паркин связывающий белок внешней мембраны; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; сц-мтДНК – свободно-циркулирующая митохондриальная ДНК; *TNF- α* – фактор некроза опухоли- α ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-4 – интерлейкин-4.

Введение

Митохондрии являются важными органеллами клетки, выполняющими центральные функции в клеточной энергетике, метаболизме и регуляции функциональной активности клеток. Они обладают своеобразной архитектурой с двумя мембранами [1]. Внешняя мембрана митохондрий окружает органеллу и имеет решающее значение для обмена молекул с цитозолем и другими клеточными органеллами. Внутренняя мембрана митохондрий состоит из внутренней пограничной мембраны, которая находится в непосредственной близости от внешней мембраны и мембраны крист. Складчатые мембраны крист

образуют впячивания различного размера и формы [2].

Внутренняя пограничная мембрана и мембрана крист митохондрий имеют разный белковый состав. Место контакта митохондрий и система организации крист (mitochondrial contact site and cristae organizing system, англ. MICOS), представляет собой важный белковый комплекс, который способствует образованию, поддержанию и стабильности митохондриальных крист [3, 4]. Субкомплексы Mic60 и Mic10 являются основными белковыми компонентами MICOS. Субкомплекс, содержащий Mic10, образует структурную основу соединений крист. Mic60/IMMT или митофилин представляет собой белок внутренней мембраны и имеет решающее значение для соединения внутренней и внешней мембран митохондрий в местах контакта. Он контролирует морфологию митохондриальных крист [5]. Дефицит MICOS сопровождается потерей структур соединения крист и отслоением крист от внутренней пограничной мембраны митохондрий [6, 7]. Аберрантная морфология митохондриальных крист и снижение функции митохондрий являются патологическими признаками, наблюдаемыми при многих заболеваниях человека, связанных с митохондриальной дисфункцией. Было показано, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в биоэнергетическом метабо-

лизме и патогенезе заболеваний легких, включая рак легкого [8].

Повреждение альвеолярных эпителиальных клеток является одним из важных событий, вовлеченных в патогенез легочной токсичности от различных агентов, включая различные виды асбеста [9]. Вдыхание асбестовых волокон приводит к прогрессирующему интерстициальному фиброзу легких у человека и экспериментальных животных. Асбест связан со спектром легочных заболеваний, таких как заболевания плевры (плевральный фиброз и плевральные бляшки), прогрессирующий легочный фиброз (асбестоз), мелкоклеточная и немелкоклеточная карцинома легких, злокачественная мезотелиома и рак легких [10, 11]. Асбестовые волокна усваиваются альвеолярными эпителиальными клетками вскоре после воздействия, что приводит к повреждению клеток, повышению проницаемости и пролиферации.

Воздействие асбеста вызывает повреждения как на клеточном, так и на геномном уровнях. Существует несколько механизмов, с помощью которых асбест может привести как к доброкачественным, так и к злокачественным заболеваниям, и они включают изменения на хромосомном уровне, активацию онкогенов, потерю генов-супрессоров опухолей, изменения путей передачи клеточных сигналов, образование активных форм кислорода (АФК), апоптоз и прямое механическое повреждение клеток асбестовыми волокнами [12, 13]. На клеточном уровне асбест вступает в реакцию с клетками легких, тем самым стимулируя выработку АФК и образованию свободных радикалов, что подавляет антиоксидантную защиту легких и вызывает перекисное окисление липидов, приводя к повреждению клеток и окислительному стрессу [14]. Повышенные уровни АФК являются цитотоксичными и могут приводить к повреждениям, включая гибель клеток, мутации, хромосомные aberrации и канцерогенез [15].

Известно, что поддержание функциональной митохондриальной сети опосредуется также белком PRKN, который представляет собой лигазу E₃ [16, 17]. Этот белок работает над избирательным распознаванием и устранением поврежденных митохондрий из клетки посредством аутофагии, называемой митофагией. Так как митохондриальная дисфункция может, приводить к выбросу токсичных уровней АФК, вызывающих гибель клеток, для борьбы с этим существует ряд систем контроля качества для

восстановления поврежденных митохондрий и защиты общей целостности митохондриальной сети. Однако, когда повреждение митохондрий слишком серьезное, чтобы его можно было восстановить, митохондрии могут избирательно разрушаться по пути митофагии [18] при участии PRKN.

PRKN физически взаимодействует с митофилином во внутренней мембране митохондрии и вызывает деградацию IMMT посредством убиквитинирования. Предполагается, что IMMT может действовать как новый субстрат для PRKN и что взаимодействие PRKN-IMMT может играть ключевую роль в митохондриальной дисфункции и гибели клеток [19].

Проведенный нами анализ ультраструктурных изменений митохондрий легких крыс после однократного интратрахеального введения животным хризотил-асбестовой пыли показали значительные изменения в митохондриях при затравке крыс асбестом [20]. В ультраструктуре митохондрий легких крыс, затравленных асбестовой пылью в дозах 25 мг и 50 мг, через два месяца наблюдалось присутствие множественных набуханий в матриксе, внешняя и внутренняя мембрана были редуцированы разрывами и явной разрушенной структурой. Прослеживалась вакуолизация и формирование миелоноподобных образований, показывающие нарушения целостности мембранных структур. Число крист сильно редуцировалось, они теряли параллельное расположение и не заполняли полностью внутреннее пространство митохондрий [20].

Типичная ультраструктура митохондрий является предпосылкой для функционирования митохондрий, которая, в свою очередь, имеет решающее значение для приспособленности клеток, тканей и организмов в норме. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе многочисленных функций белков митохондрий, в том числе и контролирующих митофагию, окажет большое влияние на наше понимание архитектуры и функции митохондрий и, в конечном итоге, на выяснение патологических процессов, связанных с митохондриальными изменениями при заболеваниях человека, в том числе заболеваний легких, вызванных действием асбеста.

В данной работе мы провели изучение влияния хризотил асбеста на уровень содержания белка PRKN, который регулирует клиренс дисфункциональных митохондрий путем митофагии и также белка митохондриальных крист IMMT в ткани легких крыс.

Материалы и методы исследования

Для исследования влияния различных доз (25 мг и 50 мг) асбестовой пыли на содержание PRKN и IMMT в тканях легких были использованы половозрелые белые крысы-самцы линии Вистар массой 200-250 грамм. Животные были распределены на 3 группы: 1 группа – контрольная, куда вошли интактные животные (n=6), 2 группа: животные (n=6), подвергшиеся воздействию асбеста в дозе 25 мг, 3 группа: животные (n=6), которым вводили асбест в дозе 50 мг. Животные находились на стандартном пищевом рационе, согласно требованиям по содержанию экспериментальных животных, соответственно санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник. Все манипуляции были выполнены в соответствии с Женевской конвенцией (1990 г.) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным и требованиям норм этики. Для воспроизведения экспериментального асбестоза подопытным крысам в легкие интратрахеально вводилась хризотил-асбестная пыль [20, 21]. Животным под поверхностным лекарственным наркозом вводили 1 мл суспензии хризотил-асбестной пыли (25 мг, 50 мг в зависимости от серии эксперимента). Для контрольных крыс вводили 1 мл физиологического раствора. В эксперименте был использован хризотил-асбест Джетыгаринского месторождения (Казахстан), его измельчали на вибрационном измельчителе 75Т-Др. Для окончательной доводки до величин, близких к дисперсности аэрозолей, измельчение было выполнено вручную в агатовой ступке. Перед введением крысам пылевые навески стерилизовались при 105°C, затем их обрабатывали на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т (частота 44 кГц). Крыс выводили из эксперимента путем эвтаназии через 60 дней от начала эксперимента под легким наркозом и забивали путем декапитации. Результаты морфометрических показателей митохондрий тканей легких во 2-ой и 3-ей группах сравнивали с контрольной группой. Легкие подопытных крыс были изъяты путем рассечения стерильным скальпелем брюшной, а затем грудной полости.

ИФА на белки PRKN проводили с использованием коммерческого набора Rat E3 Ubiquitin-protein ligase parkin (PRKN) ELISA Kit (#abx540102, Abbeva, США), также проводили ИФА на белки IMMT с использованием коммерческого набора Rat IMMT ELISA Kit (#abx528321, Abbeva, США) по протоколу производителя.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Prism 9.5.1.733 для Windows, GraphPad Software, Бостон, Массачусетс, США). Все данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Различия между экспериментальными группами относительно контроля оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (для нормальной выборки) или Н-критерий Крускала-Уоллиса (не соответствовал нормальному распределению).

Результаты исследования и их обсуждение

Наши исследования по изучению влияния хризотил асбеста на содержание PRKN и митофилина в ткани легких крыс показали, что уровень белка PRKN в контрольной группе животных был равен 18959 пг/мл. При затравке животных асбестом в дозе 25 мг содержание PRKN в ткани легких составляло 10271 пг/мл, что ниже на 45,8% по сравнению с контрольной группой. Уровень PRKN у затравленных асбестом 50 мг был 18959 равен 16428 пг/мл, что ниже на 13,4% ($p<0,05$), в сравнении с контрольной группой. Подвергавшиеся воздействию асбеста в дозе 25 мг животные показали более низкий уровень PRKN на 37,5% ($p<0,05$) по сравнению с затравкой животных дозой 50 мг (рисунок 1).

Исследования показали, что уровни IMMT у подвергавшихся воздействию асбеста контрольной группы животных была 5608 пг/мл, а у подвергавшихся воздействию асбеста в дозе 25 мг 4399 пг/мл. Содержание IMMT в митохондриях ткани легких крыс после воздействия асбестом в дозе 50 мг равнялось 2365 пг/мл, что значительно ниже (более чем в 2 раза) по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).

Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, выявили многие важные механизмы участия митохондрий в молекулярных и клеточных механизмах заболеваний легких, вызванных воздействием асбеста [9, 10, 12]. Одним из основных повреждающих механизмов асбеста является индукция окислительного клеточного стресса. При взаимодействии асбестовой пыли с клетками человека, силикаты асбеста притягивают и связывают катионы, а в легких асбестовые волокна удерживают ионы на своей поверхности и тем самым способствуют выщелачиванию клеточной среды [15]. Эти процессы могут генерировать АФК, которые инициируют процессы повреждения клеток и ДНК, и объясняют генотоксичный эффект асбеста.

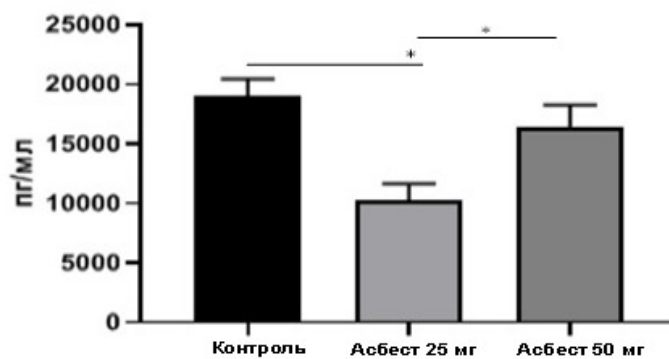


Рисунок 1 – Уровень PRKN в митохондриях ткани легких крыс в контрольной и экспериментальных группах, подвергавшихся воздействию асбеста в дозе 25 мг и 50 мг (контроль и 25 мг: $p=0,0097$; 25 мг и 50 мг: $p=0,0093$, контрольная группа и 50 мг $p<0,05$).

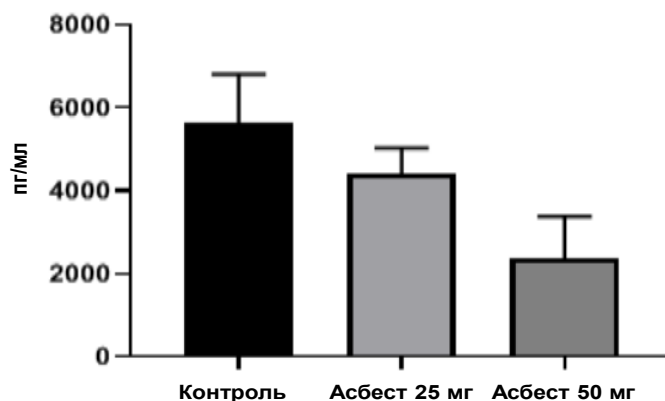


Рисунок 2 – Уровень IMMT в митохондриях ткани легких крыс в контрольной и экспериментальных группах, подвергавшихся воздействию асбеста в дозе 25 мг и 50 мг (контроль и 25 мг: $p=0,7012$; контроль и 50 мг: $p=0,550$; 25 мг и 50 мг: $p=0,95$).

Результаты наших исследований показали, что при затравливании крыс разными дозами асбеста уровень PRKN снижались по сравнению с контрольной группой. Так как, здоровая митохондриальная сеть зависит от способности избирательно удалять и разрушать поврежденные митохондрии с помощью PRKN-зависимой митофагии, при повреждении митохондрий и деполаризации, PRKN накапливается во внешней митохондриальной мембране. PRKN подвергается фосфорилированию и активации, чтобы инициировать PINK1/PRKN-зависимую митофагию и деградацию дефектных митохондрий.

Кроме того, сообщалось о различных ролях PRKN в поддержании функции митохондрий посредством регуляции целостности митохондриальной ДНК [22]. В наших предыдущих исследованиях по изучению свободно-циркулиру-

ющих митохондриальных ДНК (сц-мтДНК) при воздействии асбеста было показано повышение числа копий сц-мтДНК, что указывает на потерю потенциала мембраны и увеличение проницаемости мембраны митохондрий. Это приводит к нарушению в митохондриях, и высвобождению сц-мтДНК и активации патологических механизмов [21].

PRKN также может играть непосредственную роль в контроле воспалительного процесса. Было показано, что дефицит PRKN демонстрирует повышение уровня IL-6 и увеличение уровня фактора некроза опухоли (*TNF-α*) в первичных эпителиальных клетках бронхов, что указывает на присущие паркину противовоспалительные свойства. И наоборот, недавняя работа показывает, что PRKN может опосредовать индуцированное эндотоксином острое вос-

паление в модели острого повреждения легких [17]. Мы наблюдали значительное увеличение количества воспалительных цитокинов (IL-6, *TNF-α* и IL-4) в ткани легких крыс, подвергшихся воздействию хризотил асбеста [21].

Было показано, что PINK1 связывает и фосфорилирует Mlc60/IMMT, что приводит к MICOS-зависимой стабилизации митохондриальных крист. Мутация этих сайтов фосфорилирования Mlc60, зависящих от PINK1-PRKN, приводит к аномалиям митохондриальных крист и митохондриальной дисфункции [18] включая снижение уровня IMMT под воздействием асбеста.

Aliagan и др. [19] относительно недавно показали, что дофамин и ротенон (стрессоры болезни Паркинсона) усиливают транслокацию митохондриального PRKN и его взаимодействие с митофилином в первичных клетках дофаминовых нейронов человека посредством убиквитинирования. Эти эффекты сопровождались нарушением ультраструктуры митохондрий и приводили к деградации IMMT и дисфункции митохондрий.

Araya и др. [24] наблюдали положительную корреляцию между PRKN и тестом функции легких, что указывало на то, что уровни белка PRKN могут быть вовлечены в механизм прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Авторы сообщили о накоплении фрагментированных и структурно искаженных митохондрий в эпителиальных клетках дыхательных путей легких при ХОБЛ. Для выяснения накопления поврежденных митохондрий, отражающих недостаточную митофагию, обусловленную дефицитом PRKN, проводили оценку с помощью электронной микроскопии. В эпителиальных клетках дыхательных путей мышей дикого типа, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, наблюдали накопление поврежденных митохондрий с аномальным набуханием и разрушением крист, которое было усилено у мышей с нокаутом *PRKN*. Умеренное, но значительное снижение уровня белка PRKN было обнаружено у мышей дикого типа, подвергшихся воздействию сигаретного дыма.

Akabane и др. [25] проанализировали структуру митохондриальных мембран клеток с нокаутом Mlc60, экспрессирующих Mlc60-3HA дикого типа или мутанта с помощью электронной микроскопии. Нокаут Mlc60 привел к исчезновению крист. Было показано, что фосфорилирование Mlc60 при участии PRKN нарушает митохондриальную локализацию MICOS систе-

мы и приводит к отделению PRKN от IMMT в структуре митохондриальной мембраны.

Проведенные нами ранее морфометрические измерения ультраструктуры митохондрий показали, что под действием асбеста в митохондриях клеток легких происходит увеличение в митохондриях площади, периметра, среднего диаметра внешних и внутренних мембран, диаметра крист и межмембранного пространства, а также уменьшение длины крист митохондрий [20]. Можно думать, что ультраструктурные изменения в митохондриях в клетках легких под действием асбеста, очевидно, являются результатом дисфункции системы MICOS. При разрушении крист уровень PRKN снижается, что приводит к ингибированию митофагии и накоплению поврежденных митохондрий. Асбест снижает мембранный потенциал митохондрий, усиливает окислительный стресс и структурные повреждения митохондрий, а также снижает выработку митохондриями АТФ, что нарушает функции митохондрий. Снижение уровня PRKN может происходить *через снижение IMMT при невозможности* удаления поврежденных митохондрий в клетках путем митофагии. Полученные результаты могут свидетельствовать о дисфункции митохондрий под действием асбеста. Сохранение структуры крист, которые содержатся во внутренней митохондриальной мембране, важно для нормальной функции митохондрий и производства АТФ.

Заключение

Резюмируя изложенное, можно заключить, что митохондриальная дисфункция имеет решающую роль в биоэнергетическом метаболизме и патогенезе многих заболеваний легких. Митохондрии посредством генерации АФК и редокс-зависимой передачи сигналов могут контролировать общий клеточный метаболизм и регулировать физиологию всей клетки. При влиянии хризотил асбеста наблюдается существенное снижение уровней белка митофагии PRKN и IMMT в тканях легких крыс. Нарушение баланса белкового комплекса митохондрий MICOS и аномалии митофагии при участии PRKN являются результатом нарушения ультраструктурной морфологии митохондрий, выработки АФК с образованием свободных радикалов, что указывает на наличие дисфункции митохондрий. В совокупности эти данные подтверждают связь между повреждением структуры митохондрий и дефектами дыхательного комплекса.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Национальной программы грантов Казахстана на 2020-2023 годы. Финансирование предоставлено Министерством образования и науки Республики Казахстан в рамках бюджетной программы «Научные исследования в области естествен-

ных наук» и подпрограммы «Фундаментальные исследования в области биологии», грант № AP09259700, договор №171/36-21-23 от «13» апреля 2021 г.

Конфликт интересов

Между авторами нет конфликта интересов.

Литература

1. Kuhilbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complex // *BMC Biology*. – 2015. – № 13:89.
2. Van der Laan M., Horvath S.E., Pfanner N. Mitochondrial contact site and cristae organizing system // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2016. – P. 33-42.
3. Eramo M.J., Lisnyak V., Formosa L.E., Ryan M.T. The 'mitochondrial contact site and cristae organising system' (MICOS) in health and human disease // *J. Biochem.* – 2020. – Vol. 167, № 3. – P. 243–255.
4. Wollweber F., Von der Malsburg K., Van der Laan M. Mitochondrial contact site and cristae organizing system: A central player in membrane shaping and crosstalk // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* – 2017. – Vol. 1864, №9. – P. 1481-1489.
5. John G.B., Shang Y., Li L., Renken C., Mannella C.A., Selker J.M., et al. The mitochondrial inner membrane protein mitofilin controls cristae morphology // *Mol Biol Cell*. – 2005. – Vol. 16, №3. – P. 1543–54.
6. Mannella C.A. The relevance of mitochondrial membrane topology to mitochondrial function // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2006. – P. 140-147.
7. Li H., Ruan Y., Zhang K., Jian F., Hu C., Miao L., Gong L., Sun L., Zhang X., Chen S., Chen H., Liu D., Song Z. Mic60/Mitofilin determines MICOS assembly essential for mitochondrial dynamics and mtDNA nucleoid organization // *Cell Death Differ.* – 2016. – Vol. 23. – P. 380-392.
8. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism // *Nat. Cell Biol.* – 2018. – № 20. – P. 745-754.
9. Solbes E., Harper R.W. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease // *J Investig Med.* – 2018. – P. 1-7.
10. Musk A.W., Klerk N., Reid A., Hui J., Franklin P., Brims F. Asbestos-related diseases // *Int.J.Tuber.Lung Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 562-566.
11. Берсимбаев Р.И., Айнагулова Г.С. Роль митохондрий в клеточных механизмах заболеваний легких, вызванных воздействием асбеста // *Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия Биология*. – 2024. – Т. 146, №1. – С. 160-187. (каз)
12. Liu G., Cheres P., Kamp D.W. Molecular basis of asbestos-induced lung disease // *Annu Rev Pathol.* – 2013. – Vol. 24, № 8. – P. 161-187.
13. Bersimbaev R., Bulgakova O., Aripova A., Kussainova A., Ilderbayev O. Role of microRNAs in Lung Carcinogenesis Induced by Asbestos // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11, №2. – P. 97.
14. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases // *J Transl Med.* – 2017. – Vol. 15, № 1:207.
15. Ospina D., Vilegas V.E., Rodriguez-Leguzamon R., Endos-Lagos M. Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos // *Cancer Management and Research*. – 2019. – No11. – P. 4997-5012.
16. Terešak P., Lapao A., Subic N., Boya P., Elazar Z., Simonsen A. Regulation of PRKN-independent mitophagy // *Autophagy*. – 2022. – Vol. 18, №1. – P. 24-39.
17. Rub C., Wilkening A., Voos W. Mitochondrial quality control by the Pink1/Parkin system // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 367, №1. – P. 111-123.
18. Tsai P.-I., Lin C.-H., Hsieh C.-H., Papakyrikos A.M., Kim M.J., Napolioni V., Schoor C., Couthouis J., Wu R.-M., Wszolek Z.K., Winter D., et al. PINK1 phosphorylates MIC60/mitofilin to control structural plasticity of mitochondrial crista junctions // *Mol. Cell*. – 2018. – № 69. – P. 744-756.
19. Aliagan A.I., Ahwazi M.D., Tombo N., Feng Y., Bopassa J.C. Parkin interacts with Mitofilin to increase dopaminergic neuron death in response to Parkinson's disease-related stressors // *Am J Transl Res.* – 2020. – Vol. 12, №11. – P. 7542-7564.
20. Айнагулова Г., Рзаев Ф., Гасымов Э., Берсимбай Р. Морфометрическая характеристика ультраструктуры митохондрий легких крыс после введения животным хризотил асбеста // *Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия Биологические науки*. – 2023. – Т. 143, № 2. – С. 123-140.
21. Ainagulova G., Bulgakova O., Ilderbayev O., Manekenova K., Tatayeva R., Bersimbaev R. Molecular and immunological changes in blood of rats exposed to various doses of asbestos dust // *Cytokine*. – 2022. – № 159.156016.
22. Letsiou E., Sammani S., Wang H., et al. Parkin regulates lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses in acute lung injury // *Transl Res.* – 2017. – № 181. – P. 71-82.

23. Han R., Liu Y., Li Sh., Li X-J., Yang W. PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between in vitro and in vivo // *Autophagy*. – 2023. – Vol. 19, № 5. – P. 1396-1405.
24. Araya J., Tsubouchi K., Nahoko S., Ito S., Minagawa Sh., Hara H., Yusuke H., Ichikawa A. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis // *Autophagy*. – 2019. – Vol. 15, №3. – P. 510-526.
25. Akabane Sh., Uno M., Tani N., Shimazaki Sh., Ebara N., Kato H., Kosako H., Oka T. PKA Regulates PINK1 Stability and Parkin Recruitment to Damaged Mitochondria through Phosphorylation of MIC60 // *Mol Cell*. – 2016. – Vol. 62, №3. – P. 371-384.

References

- Ainagulova G., Bulgakova O., Ilderbayev O., Manekenova K., Tatayeva R., Bersimbaev R. (2022) Molecular and immunological changes in blood of rats exposed to various doses of asbestos dust. *Cytokine*, no 159.156016.
- Ainagulova G., Rzayev F., Gasymov E., Bersimbay R. (2023) Morfometricheskaya kharakteristika ul'trastruktury mitokhondriy legkikh krysh posle vvedeniya zhiivotnym khrizotil asbesta [Morphometric characteristics of the ultrastructure of mitochondria in the lungs of rats after the administration of chrysotile asbestos to the animals]. *Vestnik Yevraziyskogo natsional'nogo universiteta imeni L.N. Gumileva. Seriya Biologicheskoye nauki*, vol. 143, no 2, pp. 123-140.
- Akabane Sh., Uno M., Tani N., Shimazaki Sh., Ebara N., Kato H., Kosako H., Oka T. (2016) PKA Regulates PINK1 Stability and Parkin Recruitment to Damaged Mitochondria through Phosphorylation of MIC60. *Mol Cell*, vol. 62, no 3, pp. 371-384.
- Aliagan A.I., Ahwazi M.D., Tombo N., Feng Y., Bopassa J.C. (2020) Parkin interacts with Mitofilin to increase dopaminergic neuron death in response to Parkinson's disease-related stressors. *Am J Transl Res*, vol. 12, no 11, pp. 7542-7564.
- Araya J., Tsubouchi K., Nahoko S., Ito S., Minagawa Sh., Hara H., Yusuke H., Ichikawa A. (2019) PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis. *Autophagy*, vol. 15, no 3, pp. 510-526.
- Bersimbayev R.I., Aynagulova G.S. (2024) Rol' mitokhondriy v kletochnykh mekhanizmakh zabolevaniy legkikh, vyzvannykh vozdeystviyem asbesta. *Vestnik Yevraziyskogo natsional'nogo universiteta imeni L.N. Gumileva. Seriya Biologiya*, t. 146, nom. 1. str. 160-187. (kaz)
- Bersimbaev R., Bulgakova O., Aripova A., Kussainova A., Ilderbayev O. (2021) Role of microRNAs in Lung Carcinogenesis Induced by Asbestos. *J Pers Med*, vol. 11, no 2, pp. 97.
- Eramo M.J., Lisnyak V., Formosa L.E., Ryan M.T. (2020) The 'mitochondrial contact site and cristae organising system' (MICOS) in health and human disease. *J Biochem*, vol. 167, no 3, pp. 243-255.
- Han R., Liu Y., Li Sh., Li X-J., Yang W. (2023) PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between in vitro and in vivo. *Autophagy*, vol. 19, no 5, no 1396-1405.
- John G.B., Shang Y., Li L., Renken C., Mannella C.A., Selker J.M., et al. (2005) The mitochondrial inner membrane protein mitofilin controls cristae morphology. *Mol Biol Cell*, vol. 16, no 3, pp. 1543-54.
- Kuhilbrandt W. (2015) Structure and function of mitochondrial membrane protein complex. *BMC Biology*, no13:89.
- Letsiou E., Sammani S., Wang H., et al. (2017) Parkin regulates lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses in acute lung injury. *Transl Res*, no 181, pp. 71-82.
- Li H., Ruan Y., Zhang K., Jian F., Hu C., Miao L., Gong L., Sun L., Zhang X., Chen S., Chen H., Liu D., Song Z. (2016) Mic60/Mitofilin determines MICOS assembly essential for mitochondrial dynamics and mtDNA nucleoid organization. *Cell Death Differ*, vol. 23, pp. 380-392.
- Liu G., Cheresch P., Kamp D.W. (2013) Molecular basis of asbestos-induced lung disease. *Annu Rev Pathol*, vol. 24, no 8, pp. 161-187.
- Liu X., Chen Z. (2017) The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J Transl Med*, vol. 15, no 1:207.
- Mannella C.A. (2006) The relevance of mitochondrial membrane topology to mitochondrial function. *Biochim. Biophys. Acta*, pp. 140-147.
- Musk A.W., Klerk N., Reid A., Hui J., Franklin P., Brims F. (2020) Asbestos-related diseases. *Int.J.Tuber.Lung Dis*, vol. 24, no 6., pp. 562-566.
- Ospina D., Vilegas V.E., Rodriguez-Leguzamon R., Endos-Lagos M. (2019) Analyzing biological and molecular characteristics and genomic damage induced by exposure to asbestos. *Cancer Management and Research*, no 11, pp. 4997-5012.
- Solbes E., Harper R.W. (2018) Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Investig Med*, pp. 1-7.
- Spinelli J.B., Haigis M.C. (2018) The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat. Cell Biol*, no 20, pp. 745-754.
- Rub C., Wilkening A., Voos W. (2017) Mitochondrial quality control by the Pink1/Parkin system. *Cell Tissue Res*, vol. 367, no 1, pp. 111-123.
- Terešak P., Lapao A., Subic N., Boya P., Elazar Z., Simonsen A. (2022) Regulation of PRKN-independent mitophagy. *Autophagy*, vol. 18, no 1, pp. 24-39.
- Tsai P.-I., Lin C.-H., Hsieh C.-H., Papakyrikos A.M., Kim M.J., Napolioni V., Schoor C., Couthouis J., Wu R.-M., Wszolek Z.K., Winter D., et al. (2018) PINK1 phosphorylates MIC60/mitofilin to control structural plasticity of mitochondrial crista junctions. *Mol. Cell*, no 69, pp. 744-756.
- Van der Laan M., Horvath S.E., Pfanner N. (2016) Mitochondrial contact site and cristae organizing system. *Current Opin in Cell Biology*, pp. 33-42.
- Wollweber F., Von der Malsburg K., Van der Laan M. (2017) Mitochondrial contact site and cristae organizing system: A central player in membrane shaping and crosstalk. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, vol. 1864, no 9, pp. 1481-1489.

Information about authors:

Ainagulova Galiya Siyundukovna – doctoral student of the Eurasian National University named after L.N. Gumilyov (Astana, Kazakhstan, e-mail: galiya211083@yandex.ru)

Aripova Akmaral Altynbaevna – PhD, senior lecturer of the Eurasian National University named after L.N. Gumilyov (Astana, Kazakhstan, e-mail: aripova001@gmail.com)

Bulgakova Olga Vladimirovna – PhD, Acting Professor of the Eurasian National University named after L.N. Gumilyov (Astana, Kazakhstan, e-mail: ya.summer13@yandex.kz)

Bersimbay Rakhmetkazhy Iskenderovich – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Cell Biology and Biotechnology of the L.N. Gumilyov Eurasian National University (Astana, Kazakhstan, e-mail: ribers@mail.ru)

Сведения об авторах:

Айнагулова Галия Сиундуковна – докторант Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Астана, Казахстан, e-mail: galiya211083@yandex.ru)

Арипова Акмарал Алтынбаевна – PhD, старший преподаватель Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Астана, Казахстан, e-mail: aripova001@gmail.com)

Булгакова Ольга Владимировна – PhD, и.о. профессора Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Астана, Казахстан, e-mail: ya.summer13@yandex.kz)

Берсимбай Рахметкажы Искендерович – д.б.н., профессор, директор Научно-исследовательского Института клеточной биологии и биотехнологии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Астана, Казахстан, e-mail: ribers@mail.ru)

Поступила: 22 апреля 2024 года

Принята: 20 августа 2024 года