

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР Nrf2 И МИТОХОНДРИИ – ДРУЗЬЯ ИЛИ ПРОТИВНИКИ В РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ

Обзор

© 2022 Г.А. Шиловский^{1,2,3*}, В.В. Ашапкин¹

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия; электронная почта: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119991 Москва, Россия

³ Институт проблем передачи информации РАН, 127051 Москва, Россия

Поступила в редакцию 17.10.2022

После доработки 24.11.2022

Принята к публикации 25.11.2022

На первый взгляд, главный регулятор активности антиоксидантных систем клетки, транскрипционный фактор Nrf2, и главный источник активных форм кислорода, митохондрии, должны играть противоположные роли в определении темпов старения. Однако, так же как причины старения далеко не исчерпываются окислительным стрессом, роль Nrf2 не исчерпывается регуляцией активности антиоксидантных систем, и тем более роль митохондрий не исчерпывается генерацией АФК. В данном обзоре мы постарались рассмотреть лишь один из частных аспектов этой проблемы – молекулярные механизмы взаимодействия Nrf2 и митохондрий, так или иначе влияющие на темпы старения и продолжительность жизни. Накопившиеся к сегодняшнему дню экспериментальные данные показывают, что активность Nrf2 положительно связана с митохондриальной динамикой и контролем качества митохондрий. Nrf2 может влиять на работу митохондрий разными способами: регулируя продукцию закодированных в ядерном геноме митохондриальных белков или изменяя баланс АФК и других существенных для функционирования митохондрий метаболитов. В свою очередь, многие регуляторные белки, функционально связанные с митохондриями, влияют также и на активность системы Nrf2 и даже образуют с ней взаимные регуляторные петли. Есть все основания полагать, что существование таких регуляторных петель связано с тонкой настройкой редокс-систем клетки, а возможно, и метаболизма в целом. Долгое время считалось, что все регуляторные сигналы митохондрий связаны с белками, закодированными в ядре, в то время как роль митохондриального генома сводится к кодированию небольшого числа структурных белков респираторной цепи и двух рибосомных РНК. Относительно недавно обнаружены и исследованы закодированные в митохондриальном геноме пептиды, играющие роль митохондриально генерируемых сигналов. Мы рассмотрим данные о молекулярных механизмах их взаимодействия с ядерными регуляторными системами, в первую очередь Nrf2, и возможной роли в определении темпов старения. Механизмы взаимодействия регуляторных каскадов, связывающих программы поддержания гомеостаза и ответа клетки на окислительный стресс, являются существенной частью программ старения и антистарения, а их понимание способствует поиску перспективных молекулярных мишеней для борьбы с болезнями преклонного возраста и старением в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Nrf2, митохондрия, старение, продолжительность жизни, окислительный стресс, возрастные нарушения, антиоксиданты.

DOI: 10.31857/S0320972522120065, **EDN:** NGGKHI

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ТФ – транскрипционный фактор; ARE – антиоксидант-респонс(ив)ный элемент (antioxidant response element); GSK3 β – киназа гликогенсинтазы 3 β ; Hmox1 – гемоксигеназа1; Keap1 – Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1); MOTS-c – mitochondrial open reading frame of the twelve S rRNA type-c; Nrf2 – ТФ 2 семейства NFE (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); SOD – супероксиддисмутаза.

* Адресат для корреспонденции.

ВВЕДЕНИЕ

К внутренним факторам, определяющим темпы старения и форму кривых выживания (*pace and shape of aging*), относятся программы старения и антистарения, представляющие собой, по современным представлениям, совокупность сигнальных генных каскадов [1]. Поддержание гомеостаза зависит от множества взаимозависимых реакций, и его эффективность ухудшается с возрастом [1–7]. Предполагается, что ядерный и митохондриальный геномы эволюционировали совместно и кодируют факторы взаимной регуляции, образуя генетически детерминированную систему двунаправленной коммуникации. Со времён D. Harman митохондрии считаются машиной, вызывающей клеточную гибель и в значительной степени определяющей продолжительность жизни (ПЖ) и скорость старения организма [8–10].

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) является ключевым транскрипционным фактором (ТФ) поддержания редокс-баланса клеток и играет центральную роль в снижении внутриклеточного окислительного стресса, замедлении старения и предотвращении возрастных заболеваний [1, 2, 11]. Nrf2 является одним из главных регуляторов клеточного гомеостаза. Он контролирует экспрессию более 200 генов человека, связанных с реакциями биотрансформации, редокс-гомеостазом, энергетическим метаболизмом, репарацией ДНК и протеостазом, которые в совокупности представляют собой мощную защитную систему клетки [1, 2].

Для борьбы с генерируемыми активными формами кислорода (АФК) клетки имеют эффективную антиоксидантную систему, состоящую из ферментативных и неферментативных антиоксидантов. Ферментативные антиоксиданты включают каталазу (CAT, находится в основном в пероксисомах и в меньшей степени в митохондриях), глутатионпероксидазу (GPX, находится как в цитоплазме, так и в митохондриях), глутатионредуктазу (GR, находится как в цитоплазме, так и в митохондриях), глутатион-S-трансферазу (GST, находится в цитозоле), NAD(P)H-оксидазу (в мембране и цитозоле), пероксиредоксины (в различных внутриклеточных компартментах) и супероксиддисмутазы (SOD). Последние включают три изоформы: SOD1 [Cu-Zn-супероксиддисмутазы], расположенную в митохондриях/межмембранном пространстве и цитозоле, SOD2 (Mn-SOD), расположенную в митохондриальном матриксе, и SOD3 (Cu-ZnSOD), расположенную во внекле-

точном пространстве [12]. Гены-мишени Nrf2 с *cis*-элементами антиоксидантного ответа (ARE), которые кодируют белки, относящиеся к митохондриям, включают, среди прочих, тиоредоксин, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу, глутатион-S-трансферазу, NAD(P)H:хинон-оксидоредуктазу 1 (Nqo1) и гемоксигеназу 1 (Hmox1) [13]. Эти белки относятся к системам антиоксидантной защиты, регенерации NADH и метаболизма железа. Таким образом, существует тесная связь между Nrf2 и гомеостазом митохондриальных АФК [14].

Старение имеет сложную природу, и его темпы зависят от многих факторов. Однако митохондрии и система антиоксидантной защиты Nrf2 являются важными «игроками» в регуляции этого процесса. В обзоре рассмотрены пути их взаимного влияния в редокс-опосредованной регуляции темпов старения.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕРЕКРЁСТНЫЕ ВЛИЯНИЯ МЕЖДУ ТФ Nrf2 И МИТОХОНДРИЯМИ

Регуляторные перекрёстные влияния между ТФ Nrf2 и митохондриями играют важную роль в клеточной биоэнергетике, биосинтезе и апоптозе. Для поддержания гомеостаза и контроля качества митохондрий митохондриальная морфология быстро изменяется в ответ на внешние воздействия и изменения метаболического статуса посредством слияния и деления (так называемая митохондриальная динамика), а повреждённые митохондрии удаляются посредством митофагии. Хотя митохондрии являются одним из источников АФК, сами они также уязвимы для окислительного стресса. Системы эндогенной антиоксидантной защиты играют важную роль в выживании клеток в физиологических и патологических условиях. Так, в противоположность известному пути ингибирования Nrf2 синовиолином (Hrd1) при стрессе эндоплазматического ретикулума (ЭР) [15], опосредуемая PERK активация Nrf2 при стрессе ЭР защищает митохондрии, стабилизируя динамику, метаболизм и контроль качества митохондрий [16].

Баланс митохондриального деления/слияния, оборота (биогенез/митофагия), гомеостаз кальция и АФК важны для поддержания нормального функционирования митохондрий [17]. При их нарушении митохондрии могут стать дисфункциональными, производя повышенное количество АФК и, соответственно, усиливая окислительный стресс, что может приводить к развитию патологий [17, 18].

АФК продуцируются в нескольких клеточных компартментах, таких как клеточная мембрана, цитоплазма, ЭР, пероксисомы и аппарат Гольджи, но основным их источником являются митохондрии [19, 20]. В зависимости от уровня продукции АФК митохондрии естественным образом влияют на активность Nrf2. В свою очередь, Nrf2, а также ТФ NRF1 (ядерный респираторный фактор 1) и коактиваторы транскрипции PGC-1 α и PGC-1 β являются ключевыми регуляторами митохондриального биогенеза (рисунок). Они участвуют в транскрипции ядерных генов, кодирующих митохондриальные белки и фактор транскрипции TFAM, контролирующей транскрипцию генов респираторной цепи, закодированных в мтДНК [21].

Так как Nrf2 является ядерным фактором, чувствительным к АФК, его активность изменяется в зависимости от уровня АФК. Адаптация клетки к таким изменениям затрагивает различные клеточные функции, в том числе гомеостаз глюкозы и липидов [18]. Нокаут гена, кодирующего белок Nrf2 (*Nfe2l2*), уменьшает потенциал митохондриальной мембраны и уровень продукции АТФ [22]. Ген разобщающего белка UCP3 содержит ARE и является мишенью Nrf2, который связывается с промотором *UCP3* после воздействия H₂O₂. Это позволяет предположить, что UCP3-опосредованная утечка протонов в ответ на H₂O₂ влияет на выживаемость клеток [23]. Ген ядерного респираторного фактора NRF1 также содержит ARE и регулируется ТФ Nrf2. Показано, что при гиперактивации Hmx1 в кардиомиоцитах происходит Nrf2-зависимая стимуляция экспрессии гена *NRF1* и митохондриального биогенеза [24].

От активности Nrf2 зависят многие аспекты митохондриальной физиологии и гомеостаза [25-27], такие как митохондриальная энергетика [28], биогенез митохондрий [29], окисление жирных кислот [30], дыхание [22], продукция АТФ [31], мембранный потенциал [32], окислительно-восстановительный гомеостаз [33], структурная целостность и защита от окислительного стресса [34], подвижность и динамика митохондрий [35]. Показано, что в условиях стресса Nrf2 поддерживает качество и целостность митохондрий, стимулируя p62-зависимую митофагию: ген, кодирующий белок p62 (*SQSTM1*), является прямой мишенью Nrf2, а сам белок p62 конкурирует с Nrf2 за связывание с белком-ингибитором Keap1 (Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1, Kelch-like ECH-associated protein 1) [26]. Nrf2 может влиять на активность митохондрий и косвенным образом, изменяя уровень метаболитов и антиоксидантов, существенных для функции

митохондрий [36-38]. Гены ключевых факторов биогенеза митохондрий, NRF1 и TFAM, являются прямыми мишенями Nrf2 [38]. Активность ключевого кофактора митохондриогенеза PGC-1 α также стимулируется Nrf2; в свою очередь, PGC-1 α инактивирует GSK3 β (киназу гликогенсинтазы 3 β), индуцирующую протеосомную деградацию Nrf2. Следовательно, существуют положительная регуляторная петля между ТФ Nrf2 и фактором митохондриогенеза PGC-1 α , играющая важную роль в поддержании количества митохондрий и редокс-гомеостаза. Взаимные регуляторные связи с Nrf2 описаны и для других митохондриальных белков, таких как DJ-1, PGAM5, фратаксин [38].

Помимо митохондриального биогенеза и гомеостаза, Nrf2 также играет хорошо известную роль в поддержании клеточного редокс-гомеостаза, контролируя выработку АФК посредством регулирования биосинтеза, использования и регенерации глутатиона (GSH), тиоредоксина и NADPH [39]. Активация Nrf2 индуцирует экспрессию митохондриальных антиоксидантных белков GR, GPX, тиоредоксинредуктазы 2, пероксиредоксина 3, пероксиредоксина 5 и SOD2, противодействуя увеличению продукции АФК в ответ на окислительный стресс [25].

Nrf2 также участвует в регуляции редокс-активности ионов металлов, в том числе в гомеостазе железа [40, 41]. Окисление железа тесно взаимосвязано с транспортом кислорода, потреблением и продукцией АФК [42]. Ген феррохелатазы, фермента, который осуществляет последнюю стадию биосинтеза гема путём встраивания двухвалентного железа в протопорфирин, является прямой мишенью Nrf2 [43]. Экспрессия генов, кодирующих обе цепи ферритина и ферропортин, также регулируется Nrf2 [42].

Особую роль в координации ответов на окислительный и другие стрессы между ядром и митохондриями могут играть митохондриальные пептиды. В мтДНК человека содержится только 13 генов, кодирующих белки дыхательной цепи, для которых не описано каких-либо сигнальных функций. Долгое время считалось, что активные пути митонуклеарной коммуникации опосредуются исключительно факторами, закодированными в ядерном геноме. Подавляющее большинство митохондриальных белков кодируется ядерными генами, позволяя ядру практически полностью контролировать биогенез, динамику и функцию митохондрий [44, 45]. Однако в последние несколько лет активно исследуется регуляторная роль биоактивных пептидов митохондриального происхождения (mitochondrial-derived peptides, MDPs), закодированных в коротких открытых

рамках считывания (short open reading frames, sORFs) в митохондриальном геноме [44]. В настоящее время описано восемь MDP: гуманин, MOTS-c (mitochondrial open reading frame of the twelve S rRNA type-c) и шесть небольших гуманиноподобных пептидов SHLP1-SHLP6 (small humanin-like peptides). Как ясно из названия, MOTS-c закодирован в 12S рРНК. Гуманин и SHLP1-6 закодированы в митохондриальной 16S рРНК. Гуманин имеет специфическое сродство к белку 3, связывающему инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3) [46], и к антиапоптотическому фактору Bcl-2 [47]. Он был идентифицирован во фракции мозга при болезни Альцгеймера как защитный фактор против токсинов, таких как β -амилоид, характерных для этой патологии [48], и как важный фактор для нормальной сердечной функции [49]. Систематическое применение митохондриальных пептидов в различных моделях метаболического стресса у грызунов обнаружило их благоприятное действие [50].

Существуют достаточно убедительные доказательства положительного влияния митохондриальных пептидов на состояния, связанные с заболеваниями преклонного возраста и возрастными нарушениями метаболизма. Уровни гуманина, SHLP2 и MOTS-c снижаются с возрастом, а их активность положительно коррелирует с долголетием [51-57]. Уровень гуманина у мыши и человека отрицательно регулируется связанной со старением сигнальной осью GH/IGF [58]. У долгоживущих GH-дефицитных мышей Ames уровень гуманина в крови повышен, а у короткоживущих GH-трансгенных мышей, наоборот, снижен [58].

MOTS-c действует как регулятор метаболического гомеостаза, который может предотвратить обусловленные диетой ожирение и инсулинорезистентность, а также возрастную инсулинорезистентность у мышей [53, 59, 60]. Клетки HEK293, сверхэкспрессирующие MOTS-c, устойчивы к метаболическому стрессу, вызванному депривацией глюкозы и сыворотки [44]. Показано, что в базовом состоянии клеток лишь небольшая часть MOTS-c локализована в ядре, а при различных видах клеточного стресса происходит быстрая индукция его транслокации в ядро, сопровождающаяся изменениями в экспрессии генов [44, 61]. Интересно, что уровень MOTS-c в митохондриях и цитоплазме при этом снижается. Складывается впечатление, что этот митохондриальный пептид играет роль стресс-индуцированного сигнала между клеточными компартментами. MOTS-c присутствует в плазме крови и явля-

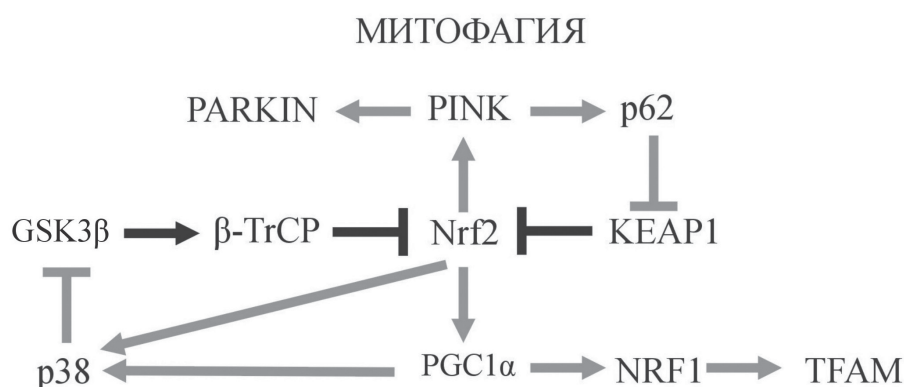
ется важным «митокином», то есть носителем митохондриальных сигналов, которые воздействуют на клетки разных органов подобным гормону способом [61]. Он предотвращает ожирение и инсулинорезистентность, вызванные неправильным питанием, возвращает чувствительность мышц к инсулину у пожилых мышей, активирует АМПК в скелетных мышцах, улучшает физическую выносливость к бегу независимо от веса тела, влияя на энергетический метаболизм и повышая адаптивный ответ на холодовой шок и вызванный упражнениями стресс в скелетных мышцах [61]. Показано, что MOTS-c обладает противовоспалительными и сосудопротекторными свойствами, снижая экспрессию факторов воспаления (TNF- α , IL-6, IL-1 β) [62, 63]. Все эти эффекты MOTS-c частично зависят от SIRT1 и АМПК [44, 53] – двух важных взаимосвязанных факторов, которые регулируют ПЖ у различных модельных организмов [64, 65]. Примечательно, что, перемещаясь в ядро при клеточных стрессах, MOTS-c регулирует экспрессию адаптивных генов путём взаимодействия с другими стресс-зависимыми ТФ, в том числе Nrf2 [44, 45, 61, 66]. Механизмы выбора генов-мишеней MOTS-c мало изучены. Судя по имеющимся данным, и транслокация в ядро, и взаимодействие с промоторами генов-мишеней зависят от его взаимодействия с ядерными белками [44]. Например, в экспериментах по совместной иммунупреципитации обнаружено физическое связывание MOTS-c с ТФ Nrf2. Тем не менее при действии индукторов стресса Nrf2 и MOTS-c транслоцируются в ядро независимо друг от друга [44]. Более того, в тестах ретардации в электрофоретическом геле обнаружено прямое связывание MOTS-c с последовательностями ДНК ARE-содержащих промоторных областей генов-мишеней Nrf2, таких как *Hmox1*, *Nqo1*, *Ugt1A1*, *Ugt1A6*, *Txn*, *Ftl* и *Gpx2*, а связывание Nrf2 с ARE-содержащими промоторными участками значительно стимулируется в присутствии MOTS-c. Однако сульфорафан (10 мкМ, 16 ч) вызывал Nrf2-зависимую экспрессию *Hmox1* даже в условиях истощения MOTS-c актиноном. Очевидно, MOTS-c – не единственный кофактор Nrf2 [67]. Можно предположить, что, нарушая функционирование дыхательной цепи, актинонин приводит к повышенной генерации АФК и, как следствие, перемещению Nrf2 в ядро и увеличению экспрессии *Hmox1* [68]. При ограничении глюкозы в клетках HEK293, трансфицированных суперэкспрессирующим MOTS-c вектором, изменялась экспрессия 802 генов (у 412 подавлялась

и у 390 повышалась) [44]. При этом часть генов, активируемых MOTS-с, совпадает с генами-мишенями Nrf2. В промоторах генов, регулируемых MOTS-с, также обнаружены мотивы активирующих факторов транскрипции 1 и 7 (ATF1, ATF7) и JUND, родственных Nrf2 и, как известно, *перекрёстно регулирующих гены с ARE* [69, 70]. И в этом случае гены-мишени TF ATF1 и JUND частично совпадают с генами, регулируемые MOTS-с. Интересно, что перекрывание между наборами генов-мишеней Nrf2, ATF1 и JUND также неполное, хотя все они регулируют экспрессию генов через ARE. Это указывает на сложный механизм отбора генов-мишеней такой регуляции.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ БИОГЕНЕЗ

Митохондриогенез – сложный строго регулируемый процесс, требующий тесной координации между митохондриальными и ядерными TF [71]. Маркеры митохондриального биогенеза включают соотношение мтДНК/ядДНК (ядерной ДНК) и уровни экспрессии генов, кодирующих регуляторные белки митохондрий, такие как PGC-1 α , TFAM, NRF1 и митохондриальный фактор транскрипции B1 (TFB1M). Помимо экспрессии митохондриальных генов, митохондриальный биогенез также требует синтеза нуклеотидов и фосфолипидов. Nrf2 способствует экспрессии генов, участвующих в пентозофосфатном пути, синтезе нуклеотидов *de novo* и продукции NADPH, биосинтезе пуринов и метаболизме глутамин путём активации передачи сигналов PI3K-Akt [72].

Белок PGC-1 α представляет собой коактиватор ядерного рецептора PPAR- γ , контролирующего развитие и метаболизм жировой ткани и мышц [73]. Вместе с Nrf2 PGC-1 α коактивирует NRF1 и затем при фосфорилировании Akt и инактивации GSK3 β активирует митохондриальный фактор транскрипции A (TFAM), необходимый для поддержания нормальных уровней мтДНК [74] (рисунок). Ещё один белок, кодируемый геном-мишенью Nrf2, Hmox1, стимулирует митохондриальный биогенез, активируя сигнальный каскад Akt-Nrf2-NRF1 в сердце мыши [24]. Позже в той же лаборатории показали, что митохондриальный биогенез связан с увеличением экспрессии двух противовоспалительных генов, *IL10* и *IL1Ra*, посредством редокс-регуляции Hmox1/CO и Nrf2 в митохондриях клеток гепатомы человека HepG2 и клетках печени *in vivo* [75]. PGC1- α не только является основным регулятором митохондриального биогенеза, но также участвует в антиоксидантной защите, в том числе путём модуляции транскрипции гена *SOD2* и уровня самой *SOD2* [74]. Сверхэкспрессия *PGC1- α* в клеточной линии НК-2 защищала клетки от окислительного стресса, индуцированного перекисью водорода [76]. С помощью нокаута гена, кодирующего белок Nrf2 (*Nfe2l2*), было показано, что это цитопротекторное действие опосредовано Nrf2. Оно подавлялось ингибитором p38; это позволило предположить, что в его основе лежит активация Nrf2 путём инактивации его негативного регулятора GSK3 β , которая, в свою очередь, вызывается активацией p38 (рисунок). С другой стороны, уменьшение продукции Nrf2 с помощью siRNA снижает уровни



Nrf2 играет важную роль в митохондриальном и клеточном гомеостазе. Представлена упрощённая схема путей митофагии и митохондриального биогенеза, опосредованных p62 и PGC1- α соответственно, при активации Nrf2, свидетельствующая о существовании регуляторной петли, включающей p62, Keap1 и Nrf2 и коррелирующей с митофагией, и другой регуляторной петли, включающей PGC1- α , p38, GSK3 β и Nrf2 и связанной с митохондриальным биогенезом. Стрелкой обозначено прямое стимулирующее воздействие, включая катализ; линией с тупым концом обозначено ингибирующее активностью Nrf2 действие

PGC1- α [77]. Повышенные уровни АФК, например, при раке, могут приводить к ретроградной передаче сигналов через путь JNK-PGC1- α с повышением фосфорилирования комплекса II электрон-транспортной цепи и усилением митохондриального биогенеза [78, 79]. Кроме того, при нокдауне Nrf2 в клеточной линии рака толстой кишки человека блокируется индуцированная гипоксией активация HIF-1 α [80].

АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК).

АМРК является основным сенсором энергии в эукариотических клетках, также известным как хранитель метаболизма и митохондриального гомеостаза [81], участвующим в нескольких важных митохондриальных процессах, таких как митофагия, митохондриальная динамика и транскрипция, а также митохондриальный биогенез. Она также влияет на циркадные ритмы путём фосфорилирования и дестабилизации белков CRY и PER. Известно, например, что АМРК фосфорилирует и тем самым способствует деградации белка циркадных биоритмов CRY1 [82]. С другой стороны, состав субъединиц АМРК, её субклеточная локализация и фосфорилирование субстратов зависят от времени суток [83]. Показано, что АМРК активирует Nrf2 путём ингибирования GSK3 β [84]. Конвергенция между путями АМРК и Nrf2 важна, например, для противовоспалительного действия берберина на макрофаги, стимулированные липополисахаридом, и мышей, подвергшихся эндотоксическому шоку [85].

Активация АМРК приводит к перепрограммированию метаболизма на усиление катаболизма и снижение анаболизма путём фосфорилирования ключевых факторов во многих биосинтетических путях, в том числе мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [81]. Nrf2 также может напрямую регулировать экспрессию гена *mTOR*, связываясь с его промотором [86]. Одним из активаторов АМРК является серин/треонин киназа LKB1 – известный опухолевый супрессор [87]. Эксперименты на тканеспецифических нокаутах гена *LKB1* у мышей показали, что в большинстве тканей именно LKB1 является главным посредником в адаптивной активации АМРК при энергетических стрессах. Это демонстрирует наличие связи между регуляцией энергетического метаболизма и подавлением опухолей.

Один из механизмов регуляции экспрессии антиоксидантных генов со стороны митохондрий связан с белком PGAM5. Имея сходство одновременно к белкам Nrf2 и Keap1, он образует с ними третичные комплексы, увлекая их к внешней мембране митохондрий за

счёт присутствующего в его молекуле сигнала митохондриальной локализации [88]. Нокдаун *Keap1* и/или *PGAM5* повышает активность Nrf2. Ингибитор PGAM5 – LFHP-1с усиливает активацию Nrf2 при ишемическом инсульте головного мозга, вызванном нарушением гематоэнцефалического барьера [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение связано с увеличением производства АФК и повышенным окислительным стрессом с одновременным снижением активности основных антиоксидантных систем, что способствует развитию широкого спектра заболеваний [90]. Возрастные изменения могут приводить к нарушению уровня экспрессии генов-мишеней Nrf2 (*Nqo1*, *Ho-1*, *GCL*) вследствие снижения общего уровня мРНК и белка Nrf2, уменьшения его содержания в ядре, ухудшения его связывания с ARE, негативной регуляции экспрессии, опосредованной Nrf2 (см. обзоры [91-93]). Так, возрастное снижение синтеза основного антиоксиданта клетки, глутатиона, может быть вызвано нарушением регуляции ARE-опосредованной экспрессии генов, но нацеленные на Keap1 хемопротекторные агенты, такие как липоевая кислота, сульфорафан и другие известные активаторы Nrf2, могут лишь частично (а с возрастом – всё хуже и хуже) компенсировать эту потерю [94-99], подавляя опосредованный Keap1 путь деградации Nrf2, но не предотвратить её. Функциональная связь между Nrf2 и митохондриальной сетью может реализоваться через прямое взаимодействие этого ТФ с некоторыми митохондриальными белками или через тонкую настройку баланса АФК. Хорошо известны механизмы ретроградного сигналинга митохондрий в ядро при реакциях на клеточный стресс, включая ответы на нарушения структуры митохондриальных белков (UPRmt) [100-102] и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP) [103]). Закодированный в митохондриальном геноме 16-аминокислотный пептид MOTS-c в ответ на метаболический стресс активно транслируется в ядро в координации с ядерной АМРК и SIRT1 и непосредственно регулирует экспрессию ARE-содержащих генов-мишеней в ядерном геноме, частично взаимодействуя с Nrf2. Взаимодействие с MOTS-c усиливает связывание Nrf2 с генами-мишенями. Сверхэкспрессия MOTS-c защищает клетки от стрессов депривации глюкозы и сыворотки. Эти результаты демонстрируют важную роль

транслоцируемого в ядро митохондриального пептида в ответах ядерных генов на метаболический стресс [44]. Эта и подобные ей функциональные связи потенциально могут стать краеугольным камнем для новых терапевтических подходов к борьбе с широким спектром возрастных патологий человека, включая онкологию [104]. Такие пептиды млекопитающих функционально сходны с пептидами эндосимбиотических протомитохондриальных бактерий, используемых ими для связи с клетками предков эукариот [105]. Вполне вероятно, что два генома эволюционировали совместно, чтобы перекрёстно регулировать друг друга для координации клеточных функций. Будущие исследования передачи сигналов Nrf2 и способности различных веществ, активирующих путь Nrf2, предотвращать хронические заболевания, связанные со старением, позво-

лят глубже понять роль активации Nrf2 как возможного вмешательства, способствующего долголетию.

Вклад авторов. Г.А. Шиловский — концепция работы и написание текста статьи; В.В. Ашапкин — написание текста статьи; Г.А. Шиловский и В.В. Ашапкин — написание и редактирование текста статьи, подготовка таблиц и графиков

Благодарности. Авторы сердечно благодарят акад. В.П. Скулачёва за оригинальную идею и ценные советы в процессе написания статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В данной работе не было никаких исследований, в которых были использованы в качестве объектов люди или животные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., Skulachev, M. V., and Sadovnichii, V. A. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: focus on external or internal resources? *Aging (Albany NY)*, **12**, 5566-5584, doi: 10.18632/aging.102981.
- Lewis, K. N., Wason, E., Edrey, Y. H., Kristan, D. M., Nevo, E., and Buffenstein, R. (2015) Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 3722-3727, doi: 10.1073/pnas.1417566112.
- Skulachev, M. V., Severin, F. F., and Skulachev, V. P. (2015) Aging as an evolvability-increasing program which can be switched off by organism to mobilize additional resources for survival, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 95-109, doi: 10.2174/1874609808666150422122401.
- Skulachev, V. P., Holtze, S., Vyssokikh, M. Y., Bakeeva, L. E., Skulachev, M. V., Markov, A. V., Hildebrandt, T. B., and Sadovnichii, V. A. (2017) Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to "naked apes" (humans), *Physiol. Rev.*, **97**, 699-720, doi: 10.1152/physrev.00040.2015.
- Vyssokikh, M. Y., Holtze, S., Averina, O. A., Lyamzaev, K. G., Panteleeva, A. A., Marey, M. V., Zinovkin, R. A., Severin, F. F., Skulachev, M. V., Fasel, N., Hildebrandt, T. B., and Skulachev, V. P. (2020) Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 6491-6501, doi: 10.1073/pnas.1916414117.
- Barth, E., Srivastava, A., Wengerodt, D., Stojiljkovic, M., Axer, H., Witte, O. W., Kretz, A., and Marz, M. (2021) Age-dependent expression changes of circadian system-related genes reveal a potentially conserved link to aging, *Aging (Albany NY)*, **13**, 25694-25716, doi: 10.18632/aging.203788.
- Holtze, S., Gorshkova, E., Braude, S., Cellerino, A., Dammann, P., Hildebrandt, T. B., Hoeflich, A., Hoffmann, S., Koch, P., Terzibasi Tozzini, E., Skulachev, M. V., Skulachev, V. P., and Sahm, A. (2021) Alternative animal models of aging research, *Front. Mol. Biosci.*, **8**, 660959, doi: 10.3389/fmolb.2021.660959.
- Harman, D. (1972) The biologic clock: the mitochondria? *J. Am. Ger. Soc.*, **20**, 145-147, doi: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x.
- Austad, S. N. (2018) The comparative biology of mitochondrial function and the rate of aging, *Integr. Comp. Biol.*, **58**, 559-566, doi: 10.1093/icb/icy068.
- Son, J. M., and Lee, C. (2021) Aging: all roads lead to mitochondria, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **116**, 160-168, doi: 10.1016/j.semcdb.2021.02.006.
- Tebay, L. E., Robertson, H., Durant, S. T., Vitale, S. R., Penning, T. M., Dinkova-Kostova, A. T., and Hayes, J. D. (2015) Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease, *Free Radic. Biol. Med.*, **88**, 108-146, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
- Irato, P., and Santovito, G. (2021) Enzymatic and non-enzymatic molecules with antioxidant function, *Antioxidants*, **10**, 579, doi: 10.3390/antiox10040579.
- Tonelli, C., Chio, I. I. C., and Tuveson, D. A. (2018) Transcriptional regulation by Nrf2, *Antioxid. Redox Signal.*, **29**, 1727-1745, doi: 10.1089/ars.2017.7342.
- Shin, D., Kim, E. H., Lee, J., and Roh, J. L. (2018) Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer, *Free*

- Radic. Biol. Med.*, **129**, 454-462, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.426.
15. Wu, T., Zhao, F. Gao, B., Tan, C., Yagishita, N., Nakajima, T., Wong, P. K., Chapman, E., Fang, D., and Zhang, D. D. (2014) Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis, *Genes Dev.*, **28**, 708-722, doi: 10.1101/gad.238246.114.
 16. Almeida, L. M., Pinho, B. R., Duchen, M. R., and Oliveira, J. M. A. (2022) The PERKs of mitochondria protection during stress: insights for PERK modulation in neurodegenerative and metabolic diseases, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **97**, 1737-1748, doi: 10.1111/brv.12860.
 17. Bennett, C. F., Latorre-Muro, P., and Puigserver, P. (2022) Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 817-835, doi: 10.1038/s41580-022-00506-6.
 18. Zarkovic, N. (2020) Roles and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology, *Cells*, **9**, 767, doi: 10.3390/cells9030767.
 19. Sies, H., and Jones, D. P. (2020) Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 363-383, doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.
 20. Sies, H., Belousov, V. V., Chandel, N. S., Davies, M. J., Jones, D. P., Mann, G. E., Murphy, M. P., Yamamoto, M., and Winterbourn, C. (2022) Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 499-515, doi: 10.1038/s41580-022-00456-z.
 21. Bouchez, C., and Devin, A. (2019) Mitochondrial biogenesis and mitochondrial reactive oxygen species (ROS): a complex relationship regulated by the cAMP/PKA signaling pathway, *Cells*, **8**, 287, doi: 10.3390/cells8040287.
 22. Holmström, K. M., Baird, L., Zhang, Y., Hargreaves, I., Chalasani, A., Land, J. M., Stanyer, L., Yamamoto, M., Dinkova-Kostova, A. T., and Abramov, A. Y. (2013) Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration, *Biol. Open*, **2**, 761-770, doi: 10.1242/bio.20134853.
 23. Hirschenson, J., Melgar-Bermudez, E., and Mailloux, R. J. (2022) The uncoupling proteins: a systematic review on the mechanism used in the prevention of oxidative stress, *Antioxidants (Basel)*, **11**, 322, doi: 10.3390/antiox11020322.
 24. Piantadosi, C. A., Carraway, M. S., Babiker, A., and Suliman, H. B. (2008) Heme oxygenase-1 regulates cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2-mediated transcriptional control of nuclear respiratory factor-1, *Circ. Res.*, **103**, 1232-1240, doi: 10.1161/01.RES.0000338597.71702.ad.
 25. Itoh, K., Ye, P., Matsumiya, T., Tanji, K., and Ozaki, T. (2015) Emerging functional cross-talk between the Keap1-Nrf2 system and mitochondria, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **56**, 91-97, doi: 10.3164/jcbn.14-134.
 26. Holmström, K. M., Kostov, R. V., and Dinkova-Kostova, A. T. (2016) The multifaceted role of Nrf2 in mitochondrial function, *Curr. Opin. Toxicol.*, **1**, 80-91, doi: 10.1016/j.cotox.2016.10.002.
 27. Panieri, E., Pinho, S. A., Afonso, G. J. M., Oliveira, P. J., Cunha-Oliveira, T., and Saso, L. (2022) Nrf2 and mitochondrial function in cancer and cancer stem cells, *Cells*, **11**, 2401, doi: 10.3390/cells11152401.
 28. Dinkova-Kostova, A. T., Baird, L., Holmstrom, K. M., Meyer, C. J., and Abramov, A. Y. (2015) The spatio-temporal regulation of the Keap1-Nrf2 pathway and its importance in cellular bioenergetics, *Biochem. Soc. Trans.*, **43**, 602-610, doi: 10.1042/BST20150003.
 29. MacGarvey, N. C., Suliman, H. B., Bartz, R. R., Fu, P., Withers, C. M., Welty-Wolf, K. E., and Piantadosi, C. A. (2012) Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal *Staphylococcus aureus* sepsis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **185**, 851-861, doi: 10.1164/rccm.201106-1152OC.
 30. Ludtmann, M. H., Angelova, P. R., Zhang, Y., Abramov, A. Y., and Dinkova-Kostova, A. T. (2014) Nrf2 affects the efficiency of mitochondrial fatty acid oxidation, *Biochem. J.*, **457**, 415-424, doi: 10.1042/BJ20130863.
 31. Abdullah, A., Kitteringham, N. R., Jenkins, R. E., Goldring, C., Higgins, L., Yamamoto, M., Hayes, J., and Park, B. K. (2012) Analysis of the role of Nrf2 in the expression of liver proteins in mice using two-dimensional gel-based proteomics, *Pharmacol. Rep.*, **64**, 680-697, doi: 10.1016/S1734-1140(12)70863-0.
 32. De Oliveira, M. R., de Souza, I. C. C., and Brasil, F. B. (2021) Promotion of mitochondrial protection by emodin in methylglyoxal-treated human neuroblastoma SH-SY5Y cells: Involvement of the AMPK/Nrf2/HO-1 axis, *Neurotox. Res.*, **39**, 292-304, doi: 10.1007/s12640-020-00287-w.
 33. Hayes, J. D., and Dinkova-Kostova, A. T. (2014) The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism, *Trends Biochem. Sci.*, **39**, 199-218, doi: 10.1016/j.tibs.2014.02.002.
 34. Goodfellow, M. J., Borcar, A., Proctor, J. L., Greco, T., Rosenthal, R. E., and Fiskum, G. (2020) Transcriptional activation of antioxidant gene expression by Nrf2 protects against mitochondrial dysfunction and neuronal death associated with acute and chronic neurodegeneration, *Exp. Neurol.*, **328**, 113247, doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113247.
 35. O'Mealey, G. B., Plafker, K. S., Berry, W. L., Janknecht, R., Chan, J. Y., and Plafker, S. M. (2017) A PGAM5-Keap1-Nrf2 complex is required for stress-induced mitochondrial retrograde trafficking, *J. Cell Sci.*, **130**, 3467-3480, doi: 10.1242/jcs.203216.
 36. Jobbagy, S., Vitturi, D. A., Salvatore, S. R., Turell, L., Pires, M. F., Kansanen, E., Batthyany, C., Lancaster, J. R., Jr., Freeman, B. A., and Schopfer, F. J. (2019) Electrophiles modulate glutathione reductase acti-

- vity via alkylation and upregulation of glutathione biosynthesis, *Redox Biol.*, **21**, 101050, doi: 10.1016/j.redox.2018.11.008.
37. Piloni, N. E., Vargas, R., Fernández, V., Videla, L. A., and Puntarulo, S. (2021) Effects of acute iron overload on Nrf2-related glutathione metabolism in rat brain, *Biometals*, **34**, 1017-1027, doi: 10.1007/s10534-021-00324-x.
 38. Ryoo, I. G., and Kwak, M. K. (2018) Regulatory crosstalk between the oxidative stress-related transcription factor *Nfe2l2/Nrf2* and mitochondria, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **359**, 24-33, doi: 10.1016/j.taap.2018.09.014.
 39. Dinkova-Kostova, A. T., and Abramov, A. Y. (2015) The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function, *Free Radic. Biol. Med.*, **88**, 179-188, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036.
 40. Lim, P. J., Duarte, T. L., Arezes, J., Garcia-Santos, D., Hamdi, A., et al. (2019) Nrf2 controls iron homeostasis in haemochromatosis and thalassaemia via *Bmp6* and hepcidin, *Nat. Metab.*, **1**, 519-531, doi: 10.1038/s42255-019-0063-6.
 41. Duarte, T. L., Talbot, N. P., and Drakesmith, H. (2021) NRF2 and hypoxia-inducible factors: key players in the redox control of systemic iron homeostasis, *Antioxid. Redox Signal.*, **35**, 433-452, doi: 10.1089/ars.2020.8148.
 42. He, F., Ru, X., and Wen, T. (2020) NRF2, a transcription factor for stress response and beyond, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4777, doi: 10.3390/ijms21134777.
 43. Chorley, B. N., Campbell, M. R., Wang, X., Karaca, M., Sambandan, D., Bangura, F., Xue, P., Pi, J., Kleeberger, S. R., and Bell, D. A. (2012) Identification of novel NRF2-regulated genes by ChIP-Seq: influence on retinoid X receptor alpha, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 7416-7429, doi: 10.1093/nar/gks409.
 44. Kim, K. H., Son, J. M., Benayoun, B. A., and Lee, C. (2018) The mitochondrial-encoded peptide MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression in response to metabolic stress, *Cell Metab.*, **28**, 516-524, doi: 10.1016/j.cmet.2018.06.008.
 45. Mangalharra, K. C., and Shadel, G. S. (2018) A mitochondrial-derived peptide exercises the nuclear option, *Cell Metab.*, **28**, 330-331, doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.017.
 46. Ikonen, M., Liu, B., Hashimoto, Y., Ma, L., Lee, K. W., Niikura, T., Nishimoto, I., and Cohen, P. (2003) Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 13042-13047, doi: 10.1073/pnas.2135111100.
 47. Guo, B., Zhai, D., Cabezas, E., Welsh, K., Nouraini, S., Satterthwait, A. C., and Reed, J. C. (2003) Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation, *Nature*, **423**, 456-461, doi: 10.1038/nature01627.
 48. Hashimoto, Y., Niikura, T., and Tajima, H., Yasukawa, T., Sudo, H., et al. (2001) A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Abeta, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 6336-6341, doi: 10.1073/pnas.101133498.
 49. Widmer, R. J., Flammer, A. J., Herrmann, J., Rodriguez-Porcel, M., Wan, J., Cohen, P., Lerman, L. O., and Lerman, A. (2013) Circulating humanin levels are associated with preserved coronary endothelial function, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **304**, 393-397, doi: 10.1152/ajpheart.00765.2012.
 50. Merry, T. L., Chan, A., Woodhead, J. S. T., Reynolds, J. C., Kumagai, H., Kim, S. J., and Lee, C. (2020) Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **319**, 659-666, doi: 10.1152/ajpendo.00249.2020.
 51. Muzumdar, R. H., Huffman, D. M., Atzmon, G., Buettner, C., et al. (2009) Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action, *PLoS One*, **4**, e6334, doi: 10.1371/journal.pone.0006334.
 52. Bachar, A. R., Scheffer, L., Schroeder, A. S., Nakamura, H. K., Cobb, L. J., et al. (2010) Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect against oxidized LDL-induced oxidative stress, *Cardiovasc. Res.*, **88**, 360-366, doi: 10.1093/cvr/cvq191.
 53. Lee, C., Zeng, J., Drew, B. G., Sallam, T., Martin-Montalvo, A., et al. (2015) The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance, *Cell Metab.*, **21**, 443-454, doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.009.
 54. Cobb, L. J., Lee, C., Xiao, J., Yen, K., Wong, R. G., et al. (2016) Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers, *Aging*, **8**, 796-809, doi: 10.18632/aging.100943.
 55. Kim, S. J., Xiao, J., Wan, J., Cohen, P., and Yen, K. (2017) Mitochondrially derived peptides as novel regulators of metabolism, *J. Physiol.*, **595**, 6613-6621, doi: 10.1113/JP274472.
 56. Conte, M., Ostan, R., Fabbri, C., Santoro, A., Guidarelli, G., et al. (2019) Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **74**, 600-607, doi: 10.1093/gerona/gly153.
 57. D'Souza, R. F., Woodhead, J. S. T., Hedges, C. P., Zeng, N., Wan, J., et al. (2020) Increased expression of the mitochondrial derived peptide, MOTS-c, in skeletal muscle of healthy aging men is associated with myofiber composition, *Aging (Albany NY)*, **12**, 5244-5258, doi: 10.18632/aging.102944.
 58. Lee, C., Wan, J., Miyazaki, B., Fang, Y., Guevara-Aguirre, J., Yen, K., Longo, V., Bartke, A., and Cohen, P. (2014) IGF-I regulates the age-dependent signaling peptide humanin, *Aging Cell*, **13**, 958-961, doi: 10.1111/acel.12243.

59. Zarse, K., and Ristow, M. (2015) A mitochondrially encoded hormone ameliorates obesity and insulin resistance, *Cell Metab.*, **21**, 355-356, doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.013.
60. Lee, C., Kim, K. H., and Cohen, P. (2016) MOTS-c: a novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism, *Free Radic. Biol. Med.*, **100**, 182-187, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.015.
61. Mohtashami, Z., Singh, M. K., Salimiaghdam, N., Ozgul, M., Kenney, M. C. (2022) MOTS-c, the most recent mitochondrial derived peptide in human aging and age-related diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11991, doi: 10.3390/ijms231911991.
62. Fuku, N., Pareja-Galeano, H., and Zempo, H., et al. (2015) The mitochondrial-derived peptide MOTS-c: a player in exceptional longevity? *Aging Cell*, **14**, 921-923, doi: 10.1111/accel.12389.
63. Zempo, H., Fuku, N., Nishida, Y., Higaki, Y., Naito, H., Hara, M., and Tanaka, K. (2016) Relation between type 2 diabetes and m.1382 A>C polymorphism which occurs amino acid replacement (K14Q) of mitochondria-derived MOTS-c, *FASEB J.*, **30**, 956.1, doi: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.956.1.
64. Cantó, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J. N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J. C., Elliott, P. J., Puigserver, P., and Auwerx, J. (2009) AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity, *Nature*, **458**, 1056-1060, doi: 10.1038/nature07813.
65. Price, N. L., Gomes, A. P., Ling, A. J., Duarte, F. V., Martin-Montalvo, A., et al. (2012) SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function, *Cell Metab.*, **15**, 675-690, doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.003.
66. Wong, W. (2018) Going nuclear with stress, *Sci. Signal.*, **11**, eaav4285, doi: 10.1126/scisignal.aav4285.
67. Hirotsu, Y., Katsuoka, F., Funayama, R., Nagashima, T., Nishida, Y., Nakayama, K., Engel, J. D., and Yamamoto, M. (2012) Nrf2-MafG heterodimers contribute globally to antioxidant and metabolic networks, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 10228-10239, doi: 10.1093/nar/gks827.
68. Richter, U., Lahtinen, T., Marttinen, P., Myöhänen, M., Greco, D., Cannino, G., Jacobs, H. T., Lietzén, N., Nyman, T. A., and Battersby, B. J. (2013) A mitochondrial ribosomal and RNA decay pathway blocks cell proliferation, *Curr. Biol.*, **23**, 535-541, doi: 10.1016/j.cub.2013.02.019.
69. Chepelev, N. L., Zhang, H., Liu, H., McBride, S., Seal, A. J., et al. (2013) Competition of nuclear factor-erythroid 2 factors related transcription factor isoforms, Nrf1 and Nrf2, in antioxidant enzyme induction, *Redox Biol.*, **1**, 183-189, doi: 10.1016/j.redox.2013.01.005.
70. Willyard, C. (2017) The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats, *Nature*, **543**, 15, doi: 10.1038/nature.2017.21550.
71. Jornayvaz, F. R., and Shulman, G. I. (2010) Regulation of mitochondrial biogenesis, *Essays Biochem.*, **47**, 69-84, doi: 10.1042/bse0470069.
72. Mitsuishi, Y., Taguchi, K., Kawatani, Y., Shibata, T., Nukiwa, T., Aburatani, H., Yamamoto, M., and Motohashi, H. (2012) Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming, *Cancer Cell*, **22**, 66-79, doi: 10.1016/j.ccr.2012.05.016.
73. Chen, L., Qin, Y., Liu, B., Gao, M., Li, A., Li, X., and Gong, G. (2022) PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **10**, 871357, doi: 10.3389/fcell.2022.871357.
74. Gureev, A. P., Shaforostova, E. A., and Popov, V. N. (2019) Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways, *Front. Genet.*, **10**, 435, doi: 10.3389/fgene.2019.00435.
75. Piantadosi, C. A., Withers, C. M., Bartz, R. R., MacGarvey, N. C., Fu, P., Sweeney, T. E., Welty-Wolf, K. E., and Suliman, H. B. (2011) Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression, *J. Biol. Chem.*, **286**, 16374-16385, doi: 10.1074/jbc.M110.207738.
76. Choi, H. I., Kim, H. J., Park, J. S., Kim, I. J., Bae, E. H., Ma, S. K., and Kim, S. W. (2017) PGC-1 α attenuates hydrogen peroxide-induced apoptotic cell death by upregulating Nrf-2 via GSK3 β inactivation mediated by activated p38 in HK-2 cells, *Sci. Rep.*, **7**, 4319, doi: 10.1038/s41598-017-04593-w.
77. Whitman, S. A., Long, M., Wondrak, G. T., Zheng, H., and Zhang, D. D. (2013) Nrf2 modulates contractile and metabolic properties of skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic atrophy, *Exp. Cell Res.*, **319**, 2673-2683, doi: 10.1016/j.yexcr.2013.07.015.
78. Acín-Pérez, R., Carrasco, I., Baixauli, F., Roche-Molina, M., Latorre-Pellicer, A., et al. (2014) ROS-triggered phosphorylation of complex II by Fgr kinase regulates cellular adaptation to fuel use, *Cell Metab.*, **19**, 1020-1033, doi: 10.1016/j.cmet.2014.04.015.
79. Keerthiga, R., Pei, D. S., and Fu, A. (2021) Mitochondrial dysfunction, UPR(mt) signaling, and targeted therapy in metastasis tumor, *Cell Biosci.*, **11**, 186, doi: 10.1186/s13578-021-00696-0.
80. Kim, T. H., Hur, E. G., Kang, S. J., Kim, J. A., Thapa, D., Lee, Y. M., Ku, S. K., Jung, Y., and Kwak, M. K. (2011) Nrf2 blockade suppresses colon tumor angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of HIF-1 α , *Cancer Res.*, **71**, 2260-2275, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3007.
81. Herzig, S., and Shaw, R. J. (2018) AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 121-135, doi: 10.1038/nrm.2017.95.
82. Morgunova, G. V., and Klebanov, A. A. (2019) Age-related AMP-activated protein kinase alterations: from

- cellular energetics to longevity, *Cell Biochem. Funct.*, **37**, 169-176, doi: 10.1002/cbf.3384.
83. Jordan, S. D., and Lamia, K. A. (2013) AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **366**, 163-169, doi: 10.1016/j.mce.2012.06.017.
 84. Joo, M. S., Kim, W. D., Lee, K. Y., Kim, J. H., Koo, J. H., and Kim, S. G. (2016) AMPK facilitates nuclear accumulation of Nrf2 by phosphorylating at serine 550, *Mol. Cell. Biol.*, **36**, 1931-1942, doi: 10.1128/MCB.00118-16.
 85. Mo, C., Wang, L., Zhang, J., Numazawa, S., Tang, H., et al. (2014) The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice, *Antioxid. Redox Signal.*, **20**, 574-588, doi: 10.1089/ars.2012.5116.
 86. Bendavit, G., Aboukassim, T., Hilmi, K., Shah, S., and Batist, G. (2016) Nrf2 transcription factor can directly regulate mTOR: linking cytoprotective gene expression to a major metabolic regulator that generates redox activity, *J. Biol. Chem.*, **291**, 25476-25488, doi: 10.1074/jbc.M116.760249.
 87. Shackelford, D. B., and Shaw, R. J. (2009) The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression, *Nat. Rev. Cancer*, **9**, 563-575, doi: 10.1038/nrc2676.
 88. Lo, S. C., and Hannink, M. (2008) PGAM5 tethers a ternary complex containing Keap1 and Nrf2 to mitochondria, *Exp. Cell Res.*, **314**, 1789-1803, doi: 10.1016/j.yexcr.2008.02.014.
 89. Gao, C., Xu, Y., Liang, Z., Wang, Y., Shang, Q., et al. (2021) A novel PGAM5 inhibitor LFHP-1c protects blood-brain barrier integrity in ischemic stroke, *Acta Pharm. Sin. B*, **11**, 1867-1884, doi: 10.1016/j.apsb.2021.01.008.
 90. Ungvari, Z., Tarantini, S., Kiss, T., Wren, J. D., Giles, C. B., et al. (2018) Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature, *Nat. Rev. Cardiol.*, **15**, 555-565, doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.
 91. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Morgunova, G. V., Seliverstov, A. V., Ashapkin, V. V., and Skulachev, V. P. (2021) A crosstalk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: dual role of glycogen synthase kinase-3, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 433-448, doi: 10.1134/S0006297921040052.
 92. Shilovsky, G. A. (2022) Lability of the Nrf2/Keap/ARE cell defense system in different models of cell aging and age-related pathologies, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 70-85, doi: 10.1134/S0006297922010060.
 93. Zinovkin R. A., Kondratenko, N. D., and Zinovkina, L. A. (2022) Does NRF2 appear to be a master regulator of mammalian aging? *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1465-1476, doi: 10.1134/S0006297922120045.
 94. Robledinos-Antón, N., Fernández-Ginés, R., Manda, G., and Cuadrado, A. (2019) Activators and inhibitors of NRF2: a review of their potential for clinical development, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 9372182, doi: 10.1155/2019/9372182.
 95. Cuadrado, A., Manda, G., Hassan, A., Alcaraz, M. J., Barbas, C., et al. (2018) Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach, *Pharmacol. Rev.*, **70**, 348-383, doi: 10.1124/pr.117.014753.
 96. Hushpulier, D. M., Ammal Kaidery, N., Ahuja, M., Poloznikov, A. A., Sharma, S. M., et al. (2021) Challenges and limitations of targeting the Keap1Nrf2 pathway for neurotherapeutics: Bach1 derepression to the rescue, *Front. Aging Neurosci.*, **13**, 673205, doi: 10.3389/fnagi.2021.673205.
 97. Ulasov, A. V., Rosenkranz, A. A., Georgiev, G. P., and Sobolev, A. S. (2021) Keap1/ARE signaling: towards specific regulation, *Life Sci.*, **291**, 120111, doi: 10.1016/j.lfs.2021.120111.
 98. Ushakova, N. A., Brodsky, E. S., Tikhonova, O. V., Dontsov, A. E., Marsova, M. V., et al. (2021) Novel extract from beetle *Ulomoides dermestoides*: a study of composition and antioxidant activity, *Antioxidants (Basel)*, **10**, 1055, doi: 10.3390/antiox10071055.
 99. Qin, X., Xu, X., Hou, X., Liang, R., Chen, L., Hao, Y., Gao, A., Du, X., Zhao, L., Shi, Y., and Li, Q. (2022) The pharmacological properties and corresponding mechanisms of farrerol: a comprehensive review, *Pharm. Biol.*, **60**, 9-16, doi: 10.1080/13880209.2021.2006723.
 100. Jovaisaite, V., and Auwerx, J. (2015) The mitochondrial unfolded protein response – synchronizing genomes, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **33**, 74-81, doi: 10.1016/jceb.2014.12.003.
 101. Zinovkin, R. A., Skulachev, M. V., and Skulachev, V. P. (2016) Mitochondrial genome and longevity, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1401-1405, doi: 10.1134/S0006297916120014.
 102. Miskevich, D., Chaban, A., Dronina, M., Abramovich, I., Gottlieb, E., et al. (2021) Glutamine homeostasis and its role in the adaptive strategies of the blind mole rat, *Spalax, Metabolites*, **11**, 755, doi: 10.3390/metabo11110755.
 103. Galluzzi, L., Kepp, O., and Kroemer, G. (2012) Mitochondria: master regulators of danger signalling, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 780-788, doi: 10.1038/nrm3479.
 104. Miller, B., Kim, S. J., Kumagai, H., Yen, K., and Cohen, P. (2022) Mitochondria-derived peptides in aging and healthspan, *J. Clin. Invest.*, **132**, e158449, doi: 10.1172/JCI158449.
 105. Waters, C. M., and Bassler, B. L. (2005) Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **21**, 319-346, doi: 10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001.

**TRANSCRIPTION FACTOR Nrf2 AND MITOCHONDRIA –
FRIENDS OR FOES IN THE AGING PACE REGULATION****Review****G. A. Shilovsky^{1,2,3*} and V. V. Ashapkin¹**

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia; e-mail: gregory_sh@list.ru, grgerontol@gmail.com*

² *Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia*

³ *Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, 127051 Moscow, Russia*

At the first sight, the transcription factor Nrf2, being the master regulator of cellular antioxidant systems, and mitochondria, being the main source of reactive oxygen species (ROS), should play opposite roles in determination of the aging pace. However, as much as the aging causes could not be confined to oxidative stress, Nrf2 role could not be confined to the antioxidant system regulation, and even more so, the role of mitochondria is not confined to ROS production. Indeed, significance of both Nrf2 and mitochondria in aging has been studied for a long time rather successfully. In the current review, we will discuss a small aspect of this problem only, specifically, molecular mechanisms of Nrf2-mitochondria interaction that, one way or another, influence the pace of aging and the lifespan. Experimental data accumulated so far show that Nrf2 activity positively affects both the mitochondrial dynamics and quality control. Nrf2 could affect the mitochondrial function via different modes, either directly via regulation of nuclear encoded mitochondrial proteins or indirectly via changing balance of ROS or other metabolites affecting mitochondrial functioning. In turn, multiple regulatory proteins functionally associated with mitochondria affect Nrf2 activity and even form mutual regulatory loops with Nrf2. It will be suggested that these loops enable fine-tuning of the cellular redox balance and possibly the cellular metabolism as a whole. It has been believed for quite a long time that all mitochondrial regulatory signals are mediated by the nuclear genome encoded proteins whereas the mitochondrial genome has been considered to encode a few respiratory chain proteins and two ribosomal RNAs. Relatively recently, mtDNA encoded signal peptides were discovered and investigated. In this paper, we will discuss data concerning molecular features of their interaction with nuclear regulatory systems, Nrf2 in the first place, and their possible involvement in determining the pace of aging. Mechanisms of interaction of regulatory cascades that link programs of the cellular homeostasis and cellular responses to oxidative stress are a significant part of the aging and anti-aging programs. Therefore, the respective knowledge should be of great help in searching the promising molecular targets to counteract the aging diseases and the aging *per se*.

Keywords: Nrf2, mitochondria, aging, lifespan, oxidative stress, aging diseases, antioxidants