

## МЕЖМЕМБРАННЫЕ КОНТАКТЫ В ЗАЩИТЕ КЛЕТКИ ОТ СТРЕССОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Н.В. Озолина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, Россия, [ozol@sifibr.irk.ru](mailto:ozol@sifibr.irk.ru)

**Аннотация.** Рассмотрено участие межмембранных контактных сайтов в защите клетки от стрессового воздействия. В настоящее время определена физиологическая роль небольшого количества межмембранных контактных сайтов, главным образом связанных с ЭР, которая показала, что мембранные контактные сайты, являются регуляторами координации клеточной физиологии. Понимание роли мембранных контактных сайтов в защите клетки от стресса позволит направленно регулировать её адаптационные механизмы.

**Ключевые слова:** межмембранные контакты, стресс

**DOI:** 10.31255/978-5-94797-319-8-580-583

Межмембранные контакты (МК) – места сближения мембран двух органелл. Расстояние между мембранами в таких сайтах составляет 10-30 нм, где минимум соответствует размеру одного белка, но слияние мембран не происходит. Частота этих контактов достаточно велика: в клетках животных она составляет 2-5% от всей площади эндоплазматического ретикулума (ЭР). Первые МК были обнаружены электронной микроскопией в 1950-х годах на печени крыс [Bernhard et al., 1952], у растений эти контакты были обнаружены в 1971 году [Mogge et al., 1971]. Наиболее изучены МК между ЭР и митохондриями. Они могут составлять до 20% от поверхности митохондрии [Rizzuto et al., 1998]. Доказано, что МК могут регулироваться клеточным сигналингом [Tourlmay, Prinz, 2011]. На дрожжах показано, что МК, образованные митохондриальной мембраной с органеллами отличаются от таковых, образованных ЭР с вакуолями, плазмалеммой и пероксисомами. Сеть МК динамично связывает все органеллы, и составляет единое целое в клеточном метаболизме [Elbaz-Alon, 2017].

МК представляют собой мембранные домены, состоящие из специализированных липидов и белков. Они обогащены холестерином и кавеолином, что позволяет отнести их к липидным рафтам [Helle et al., 2013]. Рафтовая структура МК была неоднократно доказана целым рядом исследователей и упорядоченность липидов в зонах МК выше, чем в мембранах органелл, взаимодействие между которыми они обеспечивают. Наиболее интересной составляющей МК являются белки. Изменение в их составе меняют молекулярную композицию и функции этих структур. МК можно рассматривать как платформы, на которых специфические белки двух мембран взаимодействуют, и создают функционально специализированную зону [Hoffmann, Kukulski, 2017].

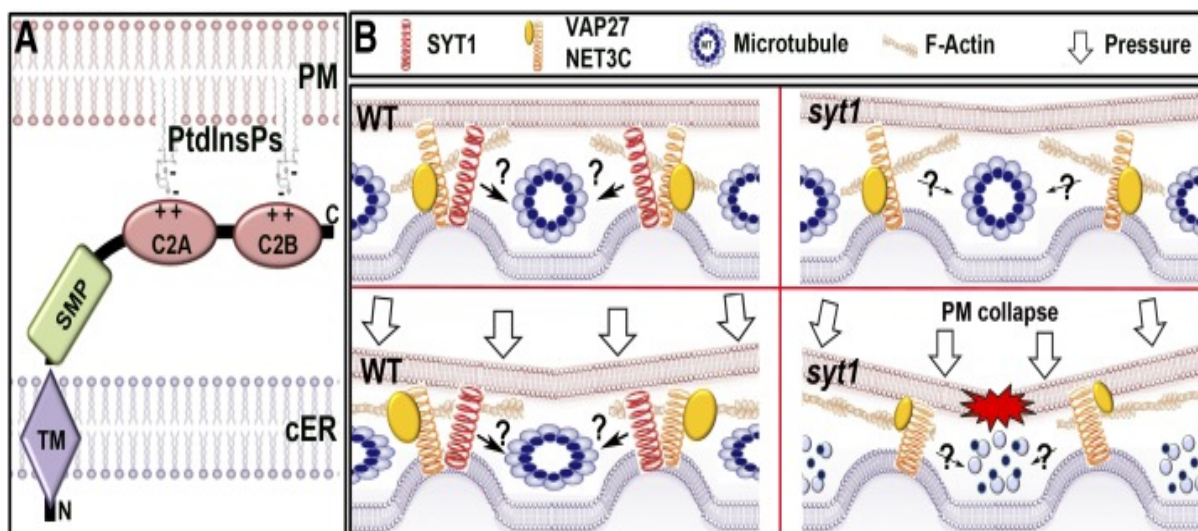
Разные МК могут участвовать в выполнении разных функций. В настоящее время установлено, что МК обеспечивают обмен липидов, ионов, и вторичных мессенджеров, принимают участие в процессе деления митохондрий, служат исходной точкой для образования аутофагосом, соединяют пути сигналинга и цитоскелет [Simmen, Tagaya, 2017]. По мере изучения новых МК выясняются и новые функции, в выполнение которых они принимают участие. Одна из таких функций – защита клетки от стрессовых воздействий. Рассмотрим известные на сегодня способы участия МК в антистрессовой защите клетки.

В разных МК идентифицированы белки высоко консервативного семейства, осуществляющие транспорт стерина (Ltc/Lam). Недавно получены данные

показывающие, что члены этого семейства белков принимают участие в создании мембранных доменов, которые разделяют регуляторы TORC1 и TORC2 путей сигналинга которые координируют клеточную чувствительность к стрессу с гомеостазом стероидов [Murley et al., 2017].

Недавние исследования показали, что структура и биохимический состав МК зависит от клеточных условий, таких как стресс [Bravo et al., 2011]. Известно, что клеточный стресс влияет на метаболизм церамидов и соответственно на рафтовые структуры, являющиеся основой МК. Разрушение рафтовых структур или ингибирование синтеза церамидов в МК снижает содержание рецепторов, связанных с церамидами, которые расположены в МК. Эти рецепторы (sigma-1 receptor (Sig-1R)) являющиеся сенсорами стресса в ЭР (IRE1) участвуют в обеспечении выживания клетки. Они отвечают за удаление из митохондрий активных форм кислорода, и относятся к важным внутриклеточным регуляторам антистрессовой защиты клетки [Mori et al., 2013].

Важную роль в защите от стрессов, которые оказывают механические повреждения клеток, производят изменения в клеточном тургоре, играют МК между ЭР и плазмалеммой. Эти МК активно исследуют и достаточно много интересной информации об их функционировании получено не только на клетках животных и дрожжей, но и на клетках растений, в частности на арабидопсисе. В этих МК обнаружены белки семейства Synaptotagmin1 (SYT1), действующие как молекулярные мосты. [Perez-Sancho et al., 2015]. Ранее сообщалось, что SYT1 это важный компонент, защищающий мембрану от разрушения при замораживании и солевом стрессе. Показано, что пространственная локализация SYT1 может контролироваться микротрубочками цитоскелета, что обеспечивает структурную поддержку и необходимо для защиты клеток Arabidopsis при механическом стрессе (рисунок).



**Рисунок. Роль белка SYT1 в МК ЭР-плазмалемма в защитном механизме при механическом стрессовом воздействии. Отсутствие этого белка в зоне межмембранного контакта ведёт при механическом стрессе к разрушению плазматической мембраны.**

Важной функцией МК в плане защиты клетки от стресса является участие в обеспечении кальциевого обмена между компартментами клетки. Возможность перераспределения кальция между органеллами может служить для снижения его высоких концентраций в цитоплазме при нарушении метаболических процессов. Показано, что кальциевый канал присутствует на МК ЭР-митохондрия [Csordas et al.,

2006]. Кальций поступает через этот канал из ЭР в митохондрии. Регуляция потока кальция осуществляется в МК. Чрезмерное увеличение этого потока ведёт к апоптозу [Hajnoczky et al., 2006].

Один из интенсивно изучаемых в настоящее время видов стресса клетки связан с функциональным дисбалансом ЭР. Изучение особенностей этого стрессового воздействия на клетку показало, что при переходе от адаптивной фазы ЭР стресса к клеточной смерти в митохондриях происходило увеличение продукции АТФ, потребления кислорода и митохондриального трансмембранного потенциала. Также было отмечено хорошо заметное зависимое от микротрубочек цитоскелета движение, которое приводило к образованию дополнительных МК между митохондриями и ЭР. После чего увеличивался поток ионов кальция из ЭР в митохондрии для обеспечения метаболической поддержки. Затем связь между органеллами уменьшалась, все метаболические изменения аннулировались, – это показывает, что физическое взаимодействие между стрессированным ЭР и митохондрией необходимая первая ступень для увеличения митохондриального метаболизма. Предполагают, что объединение митондрий с ЭР и являющееся результатом увеличение поступления ионов кальция с одной стороны способствует увеличению митохондриального метаболизма как адаптивного ответа, но с другой стороны может приводить к дисфункции митондрий и апоптозу, если стресс не разовьётся [Bravo et al., 2011].

МК принимают активное участие в защите клетки от трофического стресса. На дрожжах было показано, что при продолжительном голодании наступает недостаток энергии в клетке, в результате чего начинает расширяться сеть МК между вакуолярной мембраной и ЭР, а также другими органеллами, например липидными каплями. Происходило увеличение МК между ЭР и вакуолью в ответ на метаболический стресс. Белки МК участвовали в образовании моста между мембранами. Например, показано увеличение латеральной кластеризации между белками в контактных центрах ядро – вакуоль [Millen et al., 2008], также между белками в контактных центрах вакуоль – липидная капля [Nagiri et al., 2018], что приводило к аутофагии. Доказана тесная метаболическая связь между трофическим стрессом и биогенезом липидных капель являющихся источником запасных питательных веществ в клетках дрожжей и всё это пространственно скоординировано с МК ЭР-вакуоль.

Таким образом, МК, являясь «сердцем» координации клеточной физиологии [Honscher et al., 2014] принимают самое активное участие в защите клетки от стрессового воздействия. Пока изучена физиологическая роль очень небольшого количества МК, главным образом связанных с ЭР. Десятки других МК между разными органеллами ждут своих исследователей. Понимание функционирования МК и их роли в защите от стрессовых воздействиях даст возможность направленно повысить эффективность защитных механизмов клетки.

#### Литература

Bernhard W., Rouiller C. Close topographical relationship between mitochondria and ergastoplasm of liver cells in a definite phase of cellular activity // *J. Biophys. Biochem. Cytol.* – 1956. – V. 2. – P. 73–78.

Bravo R., Vicencio C., Parra V., Troncoso R., Munoz J.P., Bui M., Quiroga C., Rodriguez A.E., Verdejo H.E., Ferreira J. Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress // *J. Cell Sci.* – 2011. – V. 124. – P. 2143–2152.

Csordas G., Renken C., Varnai P., Walter L., Weaver D., Buttle K., Balla T., Mannella C.A., Hajnoczky G. Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria // *J. Cell Biol.* – 2006. – V. 174. – P. 915–921.

Elbaz-Alon Y. Mitochondria-organelle contact sites: the plot thickens // *Biochem. Soc. Trans.* – 2017. – V. 45, No. 2. – P. 477–488.

Hajnoczky G., Gsordas G., Das S., Garcia-Perez C., Saotome M., Sinha Roy S., Yi M. Mitochondrial calcium signaling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondria  $\text{Ca}^{2+}$  uptake in apoptosis // *Cell Calcium*. – 2006. – V. 40. – P. 553–560.

Helle S.C., Kanfer G., Kolar K., Lang A., Michel A.H., Kornmann B. Organization and function of membrane contact sites // *Biochem. Biophys. Acta*. – 2013. – V. 1833. – P. 2526–2541.

Hoffmann P.C., Kukulski W. Perspective on architecture and assembly of membrane contact // *Biol. Cell*. – 2017. – V. 109. – P. 1–9.

Honscher C., Mari M., Auffarth K., Bohnert M., Griffith J., Geerts W., van de Laan M., Cabrera M., Reggiori F., Ungermann C. Cellular metabolism regulates contact sites between vacuoles and mitochondria // *Dev. Cell*. – 2014. – V. 30, No. 1. – P. 86–94.

Mori T., Hayashi T., Hayashi E. Su T.P. Sigma-1 reseptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediated the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival // *PLoS One*. – 2013. – V. 8, No. 10. – e76941.

Morre D.J., Merritt W.D., Lembi C.A. Connections between mitochondria and endoplasmic reticulum in rat liver onion stem // *Protoplasma*. – 1971. – V. 73. – P. 43–49.

Murley A., Yamada J., Niles B.J., Toulmay A., Prinz W.A., Powers T., Nunnari J. Sterol transporters at membrane contact sites regulate TORC1 and TORC 2 signaling // *J. Cell Biol.* – 2017. – V. 216, No. 2 – P. 2679–2689.

Perez-Sancho J., Vanneste S., Lee E., McFarlane H.E., del Valle A.E., Valpuesta V., Friml J., Botella M.A., Rosado A. The Arabidopsis Synaptogmin1 is enriched in endoplasmic reticulum-plasma membrane contact sites and confers cellular resistance to mechanical stress // *Plant Physiol.* – 2015. – V. 168. – P. 132-143.

Rizzuto R., Pinton P., Carrington W., Fay F.S., Fogarty K.E., Lifshitz L.M., Tuft R.A., Pozzan T. Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  responses // *Science* – 1998. – V. 280 – P. 1763–1766.

Simmen T., Tagaya M. Organelle communication at membrane contact sites (MCS): from curiosity to center stage in cell biology and biomedical research // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – V. 997. – P. 1–12.

Tagaya M., Simmen T. Organelle contact sites. From molecular mechanism to disease. – Springer, 2017. – DOI 10.1007/978-981-10-4567-7\_1

Toulmay A., Prinz W.A. Lipid transfer and signaling at organelle contact sites: the tip of the iceberg // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2011. – V. 23, No. 4. – P. 458–463.

## MEMBRANE CONTACT SITES TO PROTECT CELLS FROM STRESS

N.V. Ozolina

Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia, [ozol@sifibr.irk.ru](mailto:ozol@sifibr.irk.ru)

**Abstract.** The participation of membrane contact sites in the protection of cells from stress. Currently, the physiological role of a small number of membrane contact sites, mainly associated with ER, which showed that membrane contact sites, are regulators of coordination of cellular physiology. Understanding the role of membrane contact sites in protecting cells from stress will allow to regulate its adaptive mechanisms.

**Keywords:** *membrane contact sites, stress*