

РОЛЬ ПУТИ АУТОФАГИИ SIRT6/CAVEOLIN-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Трифонюк И. В., Сидорик А. А.

Гродненский государственный медицинский университет

Научный руководитель: к.м.н., доц. Наумов А. В.

Актуальность. Атеросклероз (АС) – это серьезное сердечно-сосудистое заболевание, которое является распространенной причиной смертности во всем мире. Возникает вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождаются отложением атероматозных бляшек. Сахарный диабет (СД) является одним из основных фактором риска в развитии АС, где важную роль играет аутофагия [3]. Данный процесс представляет собой путь лизосомального распада, необходимый для поддержания гомеостаза. Аутофагия способствует, например, утилизации деацетилированного белка кавеолина-1, тем самым снижая его уровень в эндотелиальных клетках сосудов [2].

Кавеолин-1 (Caveolin-1) – основной структурный белковый компонент мембранных доменов кавеол (50-100 нм) колбообразных впячиваний плазматической мембраны в эндотелиальных клетках, адипоцитах, альвеолоцитах I типа и проч., недостаток которого у пациентов с СД приводит к увеличению поглощения атерогенных липопротеинов.

Нарушение процесса аутофагии, вследствие дефицита деацетилазы сиртуина-6 (Sirt6-НАД-зависимого фермента), в цитоплазме клеток при высоком содержании глюкозы в крови может стимулировать транцитоз (клеточный транспорт) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые затем будут откладываться в макрофагах субэндотелиального пространства. Данная картина как раз характерна для начальной стадии атеросклероза при СД.

Цель. Найти в литературе доказательства взаимосвязи уровня деацетилаз на транцитоз ЛПНП.

Методы исследования. Статьи, представленные в PubMed за последние 15 лет.

Результаты и их обсуждение. В работах, проведенных Zhao Y. et al, показано, что при нормальных уровнях глюкозы большая часть Sirt6 транспортируется из ядра в цитоплазму, что приводит к деацетилированию Caveolin-1. Деацетилированный Caveolin-1 связывается с структурным белком LC3B (биомаркер аутофагии) и снижает транцитоз ЛПНП [1].

В условиях высокого уровня глюкозы в крови только небольшое количество Sirt6 транспортируется из ядра в цитоплазму, что увеличивает уровни ацетилированного Caveolin-1, который не распознается LC3B. Это предотвращает его аутофагический распад и способствует транцитозу ЛПНП [1].

Выводы. По полученным данным можно сказать, что именно Sirt6 контролирует ацетилирование Caveolin-1, что определяет его аутофагическую

деградацию и резко повышает стимулированный глюкозой транскитоз ЛПНП. Таким образом, аутофагический путь Sirt6/Caveolin-1 играет решающую роль в диабетическом АС, а сверх экспрессия или активация Sirt6 является новой терапевтической стратегией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhao, Y., Deacetylation of Caveolin-1 by Sirt6 induces autophagy and retards high glucose-stimulated LDL transcytosis and atherosclerosis formation / Ying Zhao [et al.] // J. Metabolism. – 2021. – Vol. 57. – P. 1026-1495.
2. Frank, P G, Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis / P G Frank [et al.] // J. Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2004. – Vol. 24. – P. 98-105.
3. Bai, X, CAV1-CAVIN1-LC3B-mediated autophagy regulates high glucose-stimulated LDL transcytosis / X. Bai [et al.] // J. Autophagy. – 2020. – Vol. 16. – P. 1111-1129.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TP53 ПРИ РАКЕ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Трошко И. В., Патюпо Е. О.

Гродненский государственный медицинский университет

Научный руководитель: Каравай А. В.

Актуальность. Колоректальный рак в настоящее время – третий по распространенности в общемировом масштабе (и второй – у мужчин). Индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5-6% [1]. Для улучшения результатов лечения рака ободочной кишки является поиск неблагоприятных факторов прогноза. Ген-супрессор опухолей TP53, продуктом которого является фосфопротеин p53, кодирует фактор транскрипции, являющийся ключевым медиатором во многих клеточных процессах, в первую очередь регуляции клеточного цикла и инициации репарации ДНК и апоптоза. В нормальной клетке фосфопротеин неактивен. При чрезвычайных событиях он активируется и выполняет защитную роль, осуществляя различные противораковые функции. Такая охранная функция белка p53 обусловлена несколькими его активностями, основанными, прежде всего, на способности регулировать транскрипцию большой группы генов, белковые продукты которых выполняют ряд физиологических функций [3]. Во-первых, стимулируя синтез белков, участвующих в детоксикации активных форм кислорода, p53 предохраняет клетки от оксидативного стресса и вызываемого им мутагенеза. Во-вторых, функционируя как транскрипционный фактор и, кроме того, вступая в различные белок-белковые взаимодействия, p53 осуществляет позитивную регуляцию различных систем репарации поврежденной ДНК. В-третьих, в результате участия в контроле репликации центриолей