

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.5.17>

## Пероксисомы в нервной ткани

Т.Л. Аладьева, Р.Е. Лис

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №5. – С. 17-30.

## Peroxisomes in the nervous tissue

T.L. Aladyeva, R.E. Lis

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(5):17-30.

---

### Резюме.

Пероксисомы представляют собой одномембранные органеллы, которые принимают участие в широком спектре важных метаболических процессов в клетке ( $\alpha$ - и  $\beta$ -окисление длинноцепочечных жирных кислот; синтез желчных кислот, детоксикация глиоксилата у млекопитающих; образование и инактивация активных форм кислорода, в частности пероксида водорода; синтез плазмалогенов, которые имеют решающее значение в образовании и функционировании миелина; окисление D-аминокислот), благодаря содержанию многочисленных ферментов. Кроме того, пероксисомы также выполняют важные функции в защите от патогенов и вирусов, что подчеркивает их более широкое значение для здоровья и болезней человека.

Нарушение биогенеза пероксисом, приводящего к утрате или нарушению пероксисомальных функций в результате мутаций генов, кодирующих пероксины, пероксисомальные ферменты или белки-транспортеры, приводит к серьезным нарушениям обмена веществ у людей, в частности, к характерным поражениям ЦНС, в виде тяжелых неврологических расстройств, связанных с нарушением развития головного мозга, демиелинизацией, потерей целостности отростков нейронов, нейровоспалением или другими нейродегенеративными процессами. Пероксисомальная дисфункция также считается одной из причин, вызывающих болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз.

Цель данного обзора – систематизировать современные данные о биогенезе, регуляторных и метаболических функциях пероксисом, а также пексофагии в клетках нервной системы.

*Ключевые слова:* пероксисомы, пексофагия, нейроны, головной мозг, нервная система.

### Abstract.

Peroxisomes are single-membrane organelles that participate in a wide range of important metabolic processes in the cell ( $\alpha$ - and  $\beta$ -oxidation of long-chain fatty acids; synthesis of bile acids, detoxification of glyoxylate in mammals; formation and inactivation of reactive oxygen species, in particular hydrogen peroxide; synthesis of plasmalogens, which are crucial in the formation and functioning myelin; oxidation of D-amino acids), due to the content of numerous enzymes. In addition, peroxisomes also perform important defensive functions against pathogens and viruses, emphasizing their broader importance in human health and diseases.

Violation of peroxisome biogenesis, leading to loss or disruption of peroxisomal functions resulted from genes mutations of encoding peroxins, peroxisomal enzymes or transporter proteins, leads to serious metabolic disorders in humans, in particular, to characteristic lesions of the central nervous system, in the form of severe neurological disorders associated with impaired brain development, demyelination, loss of integrity processes of neurons, neuroinflammation or other neurodegenerative processes. Paroxysmal dysfunction is also considered one of the causes of Alzheimer's disease and multiple sclerosis.

The objective of this review is to systematize current data on biogenesis, regulatory and metabolic functions of peroxisomes, as well as pexophagy in the cells of the nervous system.

*Keywords:* peroxisomes, pexophagy, neurons, brain, nervous system.

---

## Введение

Пероксисомы представляют собой одномембранные органеллы, которые выполняют жизненно важные метаболические функции в клетке, такие как:  $\alpha$ - и  $\beta$ -окисление различных органических кислот, которые не подвергаются окислению в митохондриях: с очень длинной цепью (C22 и более), дикарбоновых; с разветвлённой цепью. Кроме того в пероксисомах печени происходит модификация боковых цепей желчных кислот, детоксикация глиоксилата у млекопитающих [1]; окисление D-аминокислот; образование и инактивация активных форм кислорода (АФК), в частности пероксида водорода [2]; образование плазмалогенов в нервной ткани, которые имеют решающее значение в образовании и функционировании миелина [3]. Плазмалогены – простые эфиры фосфолипидов, в которых у первого атома углерода глицерина остаток жирной кислоты (ЖК) замещён на остаток алифатического спирта с образованием простой эфирной связи

Образование пероксида водорода в пероксисомах при окислении органических веществ для всех типов пероксисом и его инактивация происходит по одной и той же схеме:  $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$ ;  $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ . Образующийся пероксид водорода каталаза пероксисом может использовать для окисления фенолов, муравьиной кислоты, этанола, формальдегида. Однако, основная метаболическая функция пероксисом, которая практически повсеместно присутствует у всех живых организмов, заключается в окислении органических кислот, которые не окисляются в митохондриях, а также модификации органических кислот с очень длинной углеродной цепью [4]. Образование и инактивация образующихся при этом АФК в пероксисомах – это вынужденная мера. В связи с образованием АФК в пероксисомах, пероксисомы участвуют в регуляции окислительно-восстановительного баланса в клетке.

Функционально пероксисомы интегрированы в сложную сеть коммуникаций, включающую другие субклеточные органеллы. Пероксисомы имеют очень тесные физические и метаболические связи с эндоплазматическим ретикуломом, митохондриями, липидными вакуолями [5].

Важность пероксисом для физиологии млекопитающих подчеркивается существованием целого ряда тяжелых наследственных заболеваний человека, вызванных полной или частичной потерей функций пероксисом. Эти заболевания

были подразделены на нарушения биогенеза пероксисом (peroxisome biogenesis disorders – PBD), при которых нарушается формирование функциональных пероксисом, и дефицит отдельных ферментов и транспортеров, при котором отсутствует ферментативная активность отдельных ферментов в пероксисомах. У пациентов, страдающих PBD, наблюдается большая совокупность симптомов, объединяемых в спектр расстройств Zellвегера и точечную ризомелическую хондродисплазию 1-го типа. Клиническими синдромами, составляющими спектр Zellвегера, являются синдром Zellвегера, неонатальная адренолейкодистрофия и детская болезнь Рефсума, которые описывают клинический спектр с уменьшающейся тяжестью [6].

В последние годы были открыты новые неметаболические функции пероксисом, касающиеся регуляции иммунного ответа хозяина на бактериальные инфекции посредством транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B [7]. Также пероксисомы являются ключевыми сигнальными платформами в клеточном противовирусном иммунитете. В ответ на вирусные инфекции клетки активируют сигнальный путь, которые приводят к экспрессии интерферонов (IFN), и генов, стимулируемых IFN, продукты которых подавляют репликацию вируса и ограничивают инфекцию [8]. Также многие вирусы используют пероксисомы в цикле заражения [4]. Образующиеся в пероксисомах длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК, такие как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота (ДГК), обладают противовоспалительными и провоспалительными свойствами в моноцитах и микроглии [9].

Кроме того, пероксисомы играют определённую роль в старении клеток. При старении происходит постепенное снижение функций пероксисом, что выражается в нарушении обмена карбоновых кислот, которые не метаболизируются в митохондриях. Одновременно возрастает количество АФК, так как нарастает дисфункция ферментов инактивации АФК. АФК вызывают разрушение биологических мембран, что критично для жизни клетки.

Нарушения в липидном обмене также вносят свою лепту в процесс старения. Одним из следствий нарушения липидного обмена в пероксисомах может выступать снижение выработки ДГК [10]. ДГК является важнейшей ЖК для структуры и функционирования мембран, особенно в головном мозге и сетчатке. Нигде потеря ДГК не

является такой пагубной, как в головном мозге, поскольку ДГК входит в состав ~30-40% фосфолипидов, содержащихся в сером веществе коры головного мозга. Так как наибольшее количество ДГК локализовано в мембранах синапсов и синаптических пузырьках, то уменьшение ее количества отрицательно сказывается на передаче нервного импульса [11].

### ***Пероксисомы: история открытия, методы исследования строения и функций***

Пероксисомы имеют размер от 0,1 до 1,0 мкм в диаметре и содержат мелкозернистый, гомогенный, плотный матрикс. Матрикс пероксисом содержит ферменты (а также субстраты и кофакторы), которые иногда могут образовывать структурированные и электронно-плотные кристаллоидные образования. Они встречаются практически во всех клетках эукариот и распределены по всей цитоплазме клетки, выполняют важную роль в клеточном метаболизме, но их количество, форма и содержание ферментов различны в разных организмах и тканях, а также при изменении условий окружающей среды [12].

Пероксисомы были впервые выявлены в 1954 году в цитоплазме клеток проксимальных

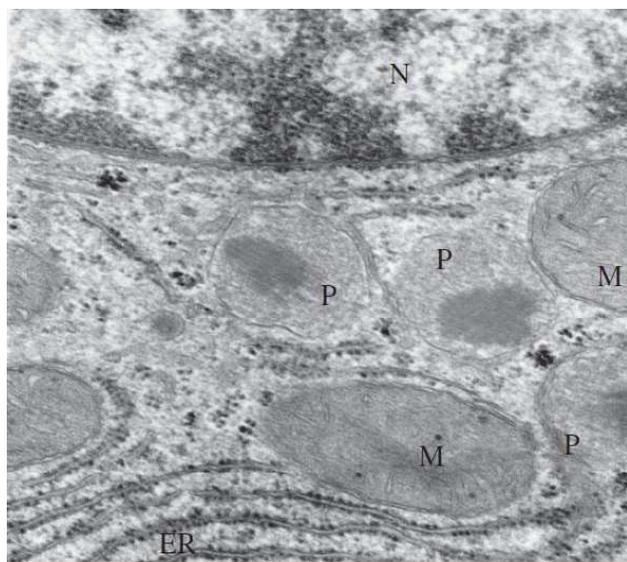


Рисунок 1 – На электронограмме показан фрагмент клетки печени крысы, где вокруг пероксисом (Р), находятся другие клеточные структуры: ядро (N), шероховатый эндоплазматический ретикулум (ER) и митохондрии (М). Внутри пероксисом имеется кристаллоид, образованный прочно связанным ферментным материалом. Фотография Дугласа Ф. Брэя (Летбриджский университет) [14].

канальцев почки мыши с помощью электронной микроскопии шведским аспирантом Родином, описаны как небольшие органеллы, заполненные гомогенным, электронноплотным матриксом и названы «микротелами» [13]. Затем де Дюве и Бодуэн выделили пероксиомы из печени крыс с помощью центрифугирования в градиенте плотности и дифференциального центрифугирования и биохимически охарактеризовали эти одиночные мембранные структуры как органеллы с матрицей, содержащей большое количество оксидаз, продуцирующих перекись водорода ( $H_2O_2$ ), и фермент, разрушающий  $H_2O_2$ , каталазу (рис. 1) [14]. В связи с тем, что в этих органеллах идентифицировали ферменты, как продуцирующие перекись водорода, так и разрушающие её, их назвали пероксисомами [15].

Для исследования топографии распределения пероксисом и их идентификации как в клетке, так и в органах, в настоящее время используются различные цитохимические методы определения ферментативной активности, ограниченной пероксисомами, например, выявление каталазы, оксидазы D-аминокислот (ДААО). Для идентификации и топографии распределения в пероксисомах мембранных рецепторов, белков-транспортёров, пероксинов в последнее время стали использовать различные методы флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения (наноскопии) на основе иммуногистохимических реакций [16]. Кроме того, используются различные виды электронной микроскопии.

Информация о функциях различных пероксинов, транспортных белков, ферментов была получена при изучении мутантных животных (мышей, рыбок данио-рерио), нокаутированных по генам, кодирующим данные белки [17].

### ***Функции пероксисом***

Пероксисомы содержат более 50 различных ферментов, которые выполняют широкий спектр метаболических, гомеостатических и протеостатических функций внутри клетки, которые варьируют в зависимости от типа клетки и условий окружающей среды. Как указывалось выше, основными функциями пероксисом являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -окисление различных органических кислот, которые не подвергаются окислению в митохондриях; образование плазмалогенов; детоксикация глиоксилата у млекопитающих; окисление D-аминокислот; образование и инактивация АФК.

β-окисление жирных кислот. Пероксисомы содержат механизм окисления ЖК, который по химическому составу идентичен механизму окисления ЖК в митохондриях. Несмотря на кажущееся сходство, системы окисления ЖК в митохондриях и пероксисомах во многом различаются [18] и служат разным целям в клетках млекопитающих, так как эти две системы катализируют окисление различных наборов ЖК. Митохондриальная система отвечает за окисление основной массы ЖК с длинной цепью, поступающих с рационом человека, включая пальмитиновую, олеиновую, линолевою и линоленовую кислоты, в то время как пероксисомы катализируют окисление только набора второстепенных жирных кислот, которые не могут быть использованы митохондриями. Эти ЖК также нуждаются в деградации, но не столько из-за их роли в обеспечении энергией, сколько из-за их токсичности при накоплении.

ЖК с длиной цепи более 22 атомов углерода в основном образуются путем удлинения цепи более короткоцепочечных ЖК для включения в различные виды липидов [19]. Для поддержания гомеостаза необходимо, чтобы ЖК с очень длинной цепью, высвобождающиеся при разложении этих липидов, окислялись или перерабатывались. Окисление таких ЖК, в частности C26:0 и ЖК с более длинной цепью, происходит исключительно в пероксисомах. Окисление ЖК с очень длинной цепью не завершается, а останавливается на уровне ацил-КоА со средней длиной цепи (например, C8). Звенья ацетил-КоА, образующиеся в процессе β-окисления, затем переносятся в митохондрии вместе со среднецепочечными ацил-КоА для полного окисления до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. В совокупности конечные продукты окисления ЖК в пероксисомах с укороченной цепью выходят из пероксисом либо в виде свободных кислот, либо в виде сложного эфира карнитина. Эти два конечных продукта затем могут перемещаться в митохондрии для полного окисления до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O, но также могут выходить из клетки для метаболизма в других органах.

По аналогии с окислением насыщенных ЖК, в пероксисомах происходит β-окисление мононенасыщенных ЖК, полиненасыщенных ЖК с очень длинной цепью (C22 и больше) – эруковой, докозопентаеновой. После укорочения цепи их судьба аналогична таковой для насыщенных жирных кислот: продукты могут перемещаться в митохондрии для полного окисления до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O, но также могут выходить из клетки для

метаболизма в других органах. Уникальным для пероксисом субстратом является тетракозагексаеновая кислота [C24:6 (n-3)], которая синтезируется из линоленовой кислоты [C18:3 (n-3)] в результате ряда реакций дегидрирования и удлинения цепи в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Синтезированный таким образом C24:6 (n-3)-CoA затем поступает в пероксисому для проведения одного цикла β-окисления с образованием сложного эфира CoA C22:6 (n-3), более известного как ДГК. Вместо того, чтобы подвергаться β-окислению в пероксисоме, ДГК выводится из пероксисомы для включения в различные виды фосфолипидов. Другим уникальным субстратом для пероксисомального β-окисления является арахидоновая кислота [C20:4 (n-6)] [20].

Пристановая кислота (2,6,10,14-тетраметилпентадекановая кислота) относится к разветвленным кислотам, которая либо поступает из пищевых источников, либо синтезируется эндогенно из фитановой кислоты (3,7,11,15-тетраметилгексадекановой кислоты) путем α-окисления, которая также поступает только из пищевых источников. Пристановая кислота подвергается трем циклам β-окисления в пероксисомах [21], после чего конечные продукты доставляются в митохондрии.

В пероксисомах печени происходит β-окисление промежуточных продуктов синтеза желчных кислот: дигидроксихолестановой и тригидроксихолестановой кислот до хенодезоксиколовой и холевой кислот, которые в виде тауро- и гликоконъюгатов выходят из пероксисом и выводятся из гепатоцитов в желчь.

Расщепление дикарбоновых кислот протекает как в пероксисомах, так и в митохондриях, однако пероксисомы являются основным, если не исключительным, местом окисления азелаиновой кислоты (C9), додекандиоевой кислоты (C12), тетрадекандиоевой кислоты (C14) и гексадекандиоевой кислоты (C16) [22]. Также в пероксисомах различные дикарбоновые кислоты могут быть объединены в более короткоцепочечные дикарбоновые кислоты с образованием сложных эфиров CoA янтарной (C4), адипиновой (C6), суBERиновой (C8) и себаценовой (C10) кислот, которые затем доставляются в митохондрии.

Пероксисомы играют незаменимую роль в образовании плазмалогенов всех видов, благодаря тому, что пероксисомы содержат единственный фермент, способный генерировать простую эфирную связь у первого атома углерода в

остатке глицерина в триглицеридах – 1-О-алкилдигидроксиацетон-3-фосфатсинтазу, который катализирует образование 1-алкилдигидроксиацетон-3-фосфата из 1-ацилдигидроксиацетонфосфат путем замены 1-ацильной цепи на длинноцепочечный жирный спирт [23].

**Детоксикация глиоксилата.** Глиоксилат является очень токсичным метаболитом, поскольку он является субстратом для фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ), который легко превращает глиоксилат в оксалат. В присутствии кальция происходит осаждение оксалатов в тканях, особенно в почках, что приводит к нефрокальцинозу и прогрессирующей почечной дисфункции, в конечном счете, приводящей к повреждению почек. Пероксисомы играют ключевую роль в поддержании содержания глиоксилата на низком уровне, катализируя окончательную детоксикацию глиоксилата посредством переаминирования глиоксилата в глицин, которое осуществляется ферментом аланин-глиоксилатаминотрансферазой [24].

**Образование и инактивация АФК.** Поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза. В рамках своей обычной каталитической активности оксидазы пероксисом продуцируют активные формы кислорода или азота в качестве побочных продуктов метаболизма. К этим оксидазам относятся: ацил-КоА-оксидаза, оксидаза L-пипеколиевой кислоты, оксидаза L- $\alpha$ -гидроксиацетил, ксантиноксидаза, уратоксидаза, оксидаза D-аминокислот и D-аспартатоксидаза. Все они генерируют  $H_2O_2$  при окислении своих субстратов [25].

В пероксисомах, кроме  $H_2O_2$ , образуются как супероксидный анион-радикал ( $O_2^{\bullet-}$ ), так и еще более реакционноспособный гидроксильный радикал ( $\bullet OH$ ), который приводит к образованию различных алкилгидропероксидов ( $ROOH$ ). Образующийся  $O_2^{\bullet-}$  может вступать в реакцию с оксидом азота ( $NO$ ) с образованием аниона пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), обладающего выраженными окислительными свойствами. Если позволить этим активным частицам накапливаться, они могут привести к немедленному повреждению пероксисомальных белков, переокислению липидной мембраны органеллы и более длительным последствиям при попадании в цитозоль. Попадая в цитозоль, активные формы кислорода и азота могут вызывать окисление белков или повреждать рибосомы или РНК, а также нарушать окислительно-восстановительное состояние клеток [26]. Чтобы свести к минимуму такие потенциально разрушительные реакции, перок-

сисомы используют относительно простую стратегию: преобразуют весь  $O_2^{\bullet-}$  в  $H_2O_2$  настолько эффективно, насколько это возможно, и удаляют  $H_2O_2$  почти так же быстро, как он образуется. Для достижения этой цели в пероксисомах имеется супероксиддисмутаза. Высокая активность этого фермента обеспечивает чрезвычайно эффективное превращение  $O_2^{\bullet-}$  в  $H_2O_2$ , а комбинация пероксиредоксина, каталазы и глутатионпероксидазы позволяет безопасно удалять большую часть  $H_2O_2$ , в частности, используя  $H_2O_2$  для окисления и детоксикации множества других субстратов, включая спирты, формальдегид, полифенолы и муравьиную кислоту. Кроме того, согласно последним данным, внутрипероксисомный и цитозольный пулы глутатиона связаны между собой окислительно-восстановительными процессами благодаря проницаемости мембран пероксисом как для восстановленной, так и для окисленной форм глутатиона. Это свидетельствует о том, что глутатион играет ключевую роль в поддержании внутрипероксисомного окислительно-восстановительного гомеостаза [27].

### **Биогенез пероксисом**

Биогенез пероксисом – это собирательное название, используемое для следующих процессов: 1) образование пероксисомальных мембран, включая импорт пероксисомальных мембранных белков; 2) импорт белков пероксисомного матрикса; 3) рост, деление и пролиферация пероксисом; и 4) деградация пероксисом (пексофагия) [28].

### **Формирование пероксисомальных мембран.**

Пероксисома – это не только мембранная везикула, она имеет определённые функциональные белки как в составе мембраны, так и образующие её матрикс. Все пероксисомальные ферменты и мембранные белки содержат сигнальную последовательность, которая необходима и достаточна для взаимодействия с рецепторным (транспортным) белком, который перемещает их в пероксисомы и инициирует импорт. Эти процессы осуществляются белками PEX (кодируются ядерными генами PEX, так как пероксисомы не имеют собственной ДНК), которые участвуют либо в импорте матричных белков (PEX 1, 2, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 26), либо мембранных белков (PEX 3, 16 и 19) [29]. Так как отсутствие хотя бы одного из пероксинов будет приводить к различным, а зачастую, катастрофическим последствиям в функционировании пероксисом, то пероксины являются критическими в их биогенезе.

Образование собственно мембран пероксисом de novo происходит в ЭР. Отпочковывание пероксисом от ЭР происходит в ответ на активацию рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR), вследствие передачи сигнала белка PPAR-гамма-коактиватора-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) [30]. Как отмечалось выше, известно три пероксина, которые выполняют специфическую функцию в транспортировке пероксисомальных мембранных белков (PMP - peroxisomal membrane protein): PEX19, PEX3 и PEX16. PEX19 – это цитозольный белок, который связывается с недавно синтезированными PMP, и перемещается из цитозоля к пероксисомальной мембране и обратно [31]. PEX3 расположен в мембране пероксисом и функционирует как место контакта для PEX19, связанного с PMP. Путь через PEX19–PEX3 является стандартным путем импорта для большинства PMP, включая несколько пероксинов, и PMP с другими функциями, такими как транспортировка метаболитов. PEX16, который также расположен в пероксисомальной мембране, необходим для встраивания PEX3 в пероксисомальную мембрану и, таким образом, должен находиться в составе пероксисомной мембраны до PEX3 и PEX19. PEX3, PEX16 и PEX19 необходимы для образования и деления пероксисом: дисфункция или отсутствие любого из трех белков приводит к полному отсутствию в клетках пероксисомных мембран. PEX3 и PEX16 изначально интегрированы в мембранные везикул, отпочковывающихся от ЭР.

Транспортировка и импорт белков пероксисомного матрикса. После своего синтеза матриксные белки связываются в цитозоле с соответствующими транспортными рецепторными белками PEX5 или PEX7, после чего они транспортируются в пероксисомы. У человека этот транспорт строго зависит от PEX5; PEX7 должен взаимодействовать с изоформой PEX5L, чтобы попасть на мембрану пероксисом. Комплексы матричных белков с пероксидами прикрепляются к пероксисомной мембране посредством взаимодействия PEX5S или PEX5L/PEX7 с PEX13 и PEX14, которые также расположены в пероксисомной мембране. В дальнейшем матриксные белки импортируются в просвет пероксисом, после чего рецепторные белки высвобождаются из пероксисомной мембраны для следующего цикла импорта или направляются на деградацию в протеасому [32].

Особую роль в биогенезе пероксисом играет PEX14. Он выполняет несколько функций:

– является белком-«стыковщиком» в пероксисомах для рецепторов импорта, PEX5 и PEX7, и, следовательно, является «точкой пересечения» обоих путей импорта;

– вместе с рецептором белка пероксисомного матрикса PEX5 образует переходный ионопроводящий канал, который может увеличиваться в диаметре и, как предполагается, перемещает матриксные белки через мембрану пероксисом;

– PEX14 необходим для пексофагии. В клетках млекопитающих аутофагическое удаление избыточных пероксисом при голодании инициируется опосредованным PEX14 привлечением легкой цепи 3 белка 1A/1B, ассоциированного с микротрубочками (MT) (LC3);

– человеческий PEX14 необходим для морфогенеза и движения пероксисом на основе MT. Эта функция обусловлена наличием у PEX14 сайта связывания с С-концевой областью  $\beta$ -тубулина, которая также необходима для связывания моторных белков. PEX14, который не занят PEX5 при импорте матричных белков, функционирует как связующий фактор для MT, что обеспечивает связывание моторных белков и перемещение пероксисом для эффективного распределения пероксисом по всей клетке [33].

Рост, деление и пролиферация пероксисом. Предполагается, что в нормальных условиях новые пероксисомы также образуются и размножаются почкованием, или делением, из ранее существовавших пероксисом с последующим ростом за счет импорта матричных белков. Образование и деление новых пероксисом по модели «роста и деления» можно разделить на три последовательные стадии, включая удлинение, сужение и деление. Было идентифицировано несколько белков человека, которые играют роль в этих различных стадиях: PEX11(альфа-, бета-, гамма-), DLP1/DNM1L, FIS1 и MFF.

Белки PEX11 опосредуют деформацию и удлинение мембран пероксисом перед делением и PEX11 $\beta$  включает DLP1/DNM1L в мембрану пероксисом посредством взаимодействия с белками FIS1 (митохондриальный белок деления 1) и MFF (митохондриальный фактор деления). FIS1 и MFF – это мембранные белки, которые локализованы как в пероксисомах, так и в митохондриях. DLP1/DNM1L участвует в расщеплении пероксисом, а также митохондрий и, связываясь с мембранными белками FIS1 и MFF и активируясь PEX 11 $\beta$ , олигомеризуется в кольцеобразные структуры в местах сужения, что приводит к фактическому разделению органелл [28].

**Дегградация пероксисом (пексофагия).** Поддержание динамического равновесия пероксисом требует скоординированных механизмов для их деления, а также для их дегградации, которая происходит в результате избирательного аутофагического процесса, называемого пексофагией. Баланс между образованием и дегградацией важен для поддержания пероксисомного, окислительно-восстановительного и клеточного гомеостаза. Пексофагия может быть индуцирована как убиквитинзависимым, так и убиквитиннезависимым образом.

У млекопитающих рецепторы аутофагии NBR1 и SQSTM1/P62 распознают пероксисомы, содержащие убиквитин, и направляют их в аутофагосомы для дегградации [34]. Важным триггером для этого пути пексофагии является убиквитинирование PEX 5. Моноубиквитинирование PEX5 лигазным комплексом PEX2–PEX10–PEX12 E3 требуется для его высвобождения из пероксисомальной мембраны с помощью комплекса PEX1-PEX6-PEX26. В клетках с дефицитом пероксисом и дефектом в PEX1, PEX6 или PEX26 процесс высвобождения PEX5 блокируется, вызывая накопление моноубиквитинированного PEX5 на мембране, что запускает пексофагию. Было также обнаружено, что PEX5 становится убиквитинированным в результате избыточной продукции АФК, например, из-за нефункциональных или менее функциональных пероксисом. Избыточная продукция АФК способствует опосредованному PEX5 нацеливанию киназы “мутантная атаксия-телеангиэктазия” (АТМ) на пероксисомы, во время или после чего АТМ-киназа фосфорилирует PEX5, что способствует убиквитинированию PEX5 комплексом PEX2-PEX10-PEX12. Затем убиквитинированный PEX5 распознается белком-адаптером аутофагии SQSTM1/P62, который направляет пероксисому по пути пексофагии, что в конечном итоге приводит к ее дегградации [35]. Пексофагия также может быть вызвана аминокислотным голоданием, которое приводит к убиквитинированию PEX5 и белка пероксисомной мембраны ABCD3 и, возможно, дополнительных белков пероксисомной мембраны с помощью PEX2.

Недавно была выявлена дополнительная роль PEX13 как нового регулятора пексофагии. Потеря PEX13 приводит к накоплению убиквитинированного PEX5 в пероксисомах и увеличению продуцируемых пероксисомами АФК, которые в совокупности индуцируют пексофагию. Эти данные указывают на то, что PEX13 необходим для

предотвращения дегградации нормально функционирующих пероксисом, и что компоненты механизма импорта белка пероксисомного матрикса способствуют контролю качества функций пероксисом путем активации пексофагии [36].

Для утилизации нефункциональных органелл и белков, которые больше не используются, в нейронах реализуются две формы аутофагии, общая и избирательная (собственно пексофагия). В случае общей аутофагии происходит дегградация белков и органелл, или их остатков, неизбирательно. Наличие общей аутофагии у нейронов связано с тем, что они не могут делиться, что делает их более уязвимыми, чем клетки, которые могут делиться и снижать концентрацию токсичного белка у дочерних клеток [37]. В отличие от неселективного удаления большого количества цитоплазматических компонентов, избирательная аутофагия включает в себя расщепление определенных органелл с помощью аутофагического пути, который был рассмотрен для пероксисом выше. Нейрональная аутофагия является компартмент-специфичной: она начинается в дистальной части отростка нейрона, после чего аутофагосомы из отростка перемещаются в перикарион. Перикарион также содержит собственные аутофагосомы. Нейроны реагируют на индукторы аутофагии иначе, чем клетки нейроглии: факторы, вызывающие аутофагию (голодание), вызывают более выраженную аутофагию в глиальных клетках, чем в нейронах. Это подчеркивает уникальность нейрональной аутофагии среди других форм аутофагии [38].

#### ***Пероксисомальный транспорт метаболитов***

Поскольку пероксисомы не имеют цикла лимонной кислоты и дыхательной цепи, они в значительной степени зависят от других органелл для метаболизма конечных продуктов, образующихся в них [4].

Некоторые из основных ферментов, таких как жирная ацил-КоА-редуктаза, ацил/алкил-ДНАР-редуктаза и некоторые ацил-КоА-синтетазы, связаны с внешней поверхностью пероксисомальной мембраны, но большинство ферментов находятся в пероксисомальном матриксе. Метаболические реакции, которые они катализируют, требуют импорта и экспорта субстратов, продуктов и кофакторов через пероксисомальную мембрану. Транспорт объемных молекул осуществляется специализированными белками-транспортерами, расположенными в перок-

сисомальной мембране. Однако для транспорта малых молекул в пероксисомальной мембране одновременно функционируют два типа транспортных белков: размер-селективные порообразующие белки и белки-переносчики.

Мембранные белки-транспортёры пероксисомальных метаболитов можно разделить на четыре группы:

1) порообразующие мембранные белки, облегчающие прохождение мелких метаболитов (Pex11 $\beta$ , PXMP2 (PMP22), ВАК).

2) АТФ-зависимые (ABCD1 (ALDP), ABCD2 (ALDRP) и ABCD3 (PMP70)).

3) белки, которые по сходству последовательностей относятся к разным семействам митохондриальных переносчиков растворенных веществ (SLC25A17 (PMP34), MCT1 (SLC16A1), MCT2 (SLC16A7)).

4) несколько неохарактеризованных к настоящему времени мембранных белков, которые могут принимать участие в пероксисомальном транспорте (PXMP4 (PMP24), TMEM135 (PMP52)) [31].

В последние годы стало ясно, что органеллы взаимодействуют друг с другом посредством тесных физических взаимодействий, известных как места контакта с мембраной. Для пероксисом также идентифицирован ряд белков, участвующих в формировании мест контакта мембраны с другими органеллами. Некоторые из этих белков облегчают транспорт метаболитов между пероксисомами и другими органеллами [39].

Пероксисомальный мембранный белок, содержащий ацил-КоА-связывающий домен 5 (ACBD5), взаимодействует с белками эндоплазматического ретикулума VAPA и VAPB что приводит к облегчению липидного обмена между этими двумя органеллами [40]. Связь между лизосомальным синаптоагмином VII (Syт7) и липидом P1(4,5)P2 на пероксисомальной мембране обеспечивает образование участков мембранного контакта пероксисом с лизосомами [41]. Учитывая, что пероксисомы играют важную роль в липидном обмене, неудивительно, что пероксисомы также образуют участки мембранного контакта с липидными вакуолями, посредством изоформы M1 белка спастина при взаимодействии с ABCD1 [42]. Метаболическая кооперация между пероксисомами и митохондриями предполагает необходимость, чтобы между двумя органеллами переносились многие метаболиты, включая ацетил-КоА, пропионил-КоА, ацил-КоА со средней длиной цепи, восстанавливающие эквива-

ленты НАДН, гликолат, глиоксилат, фосфолипиды, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, АТФ, НАД<sup>+</sup> и другие. Хотя некоторые из них могут транспортироваться посредством диффузии через цитозоль, их транспорт через места контакта между органеллами повысит эффективность функционирования органелл. Тем не менее, до сих пор в клетках млекопитающих не было обнаружено достоверных контактных сторон между этими двумя органеллами.

### *Пероксисомы головного мозга*

Мозг – наиболее сложный орган тела млекопитающих, состоящий из различных тканеспецифических типов клеток: нейронов (с сотнями различных подтипов), олигодендроцитов, астроцитов, эпендимоцитов и микроглии. Они различаются по структуре и функциям, но тесно взаимодействуют друг с другом для выполнения множества задач, выполняемых мозгом, а сложность структурной организации мозга требует точно скоординированного процесса развития для его правильного формирования. Центральная нервная система (ЦНС) и периферическая нервная система используют одни и те же механизмы для связи между нейронами, которые передают информацию через химические сигналы между клетками. Кроме того, эффективному распространению электрического сигнала (потенциала действия) по нервным волокнам способствует миелиновая оболочка отростков нейронов [3].

В головном мозге пероксисомы представляют собой электронно-плотные одиночные мембранные органеллы, которые были обнаружены во всех типах клеток нервной ткани - в нейронах и нейроглии. Пероксисомы нервной ткани меньше, чем пероксисомы других тканей (0,1-0,2 мкм против 0,3-0,9 мкм), и поэтому были названы микропероксисомами [43].

В процессе развития у крыс наивысшая концентрация пероксисом отмечается в период между 10 и 16 днями после рождения параллельно с началом нейрональной миелинизации. У человека максимум их содержания также отмечается при активизации процесса миелинизации (с 5 месяца внутриутробного развития до 24 месяца после рождения) [44].

Пероксисомы выполняют важную роль в функционировании клеток ЦНС. С одной стороны, пероксисомы генерируют строительные блоки (промежуточные продукты) для биосинтеза сложных липидов, таких как плазмалогены, кото-

рые являются важными компонентами миелина в нервных волокнах, покрывающего и изолирующего отростки нейронов; в пероксисомах происходит последняя стадия биосинтеза длинноцепочечной полиненасыщенной ДГК, при уменьшении синтеза которой страдает передача нервного импульса [11]. С другой стороны, пероксисомы разлагают токсичные соединения, которые могут либо мешать правильному формированию мозга, либо повреждать его структуры (например, фитановую кислоту). Кроме того, пероксисомальные ферменты расщепляют D-аминокислоты, такие как D-аспартат и D-серин, которые модулируют синаптическую передачу сигналов, изменяя эффективность синаптической передачи.

Изучение активностей DAAO и каталазы показало, что в голубом пятне мозга крысы пероксисомы с положительной реакцией на активность каталазы были обнаружены в различных типах клеток (как в нейронах, так и в глиальных клетках), тогда как пероксисомы с положительной реакцией на активность DAAO были выявлены только в глиальных клетках. Аналогичные результаты, помимо головного мозга, были получены и в периферической нервной системе [45]. Это показывает участие глии в образовании одного из компонентов гемато-энцефалического барьера. В мозжечке точечная каталазная иммунореактивность (характерная для пероксисомальной локализации) наблюдалась преимущественно в глии Бергмана (астроциты), тогда как в клетках Пуркинье каталаза распределялась равномерно в цитозоле, хотя белок пероксисомной мембраны PEX14 был обнаружен во всех типах клеток [46]. Пероксисомы обнаружены в большинстве областей мозга, однако количество пероксисом в различных областях головного мозга неодинаково, и некоторые области содержат лишь небольшое их количество [42]. Повидимому, такое гетерогенное распределение ферментов в головном мозге, ассоциированных с пероксисомами, отражает разнообразие функций различных отделов мозга.

Количество пероксисом меняется также в процессе развития нервной системы. В процессе развития мозга крыс пероксисомальная активность (представленная активностью каталазы) остается постоянной в коре головного мозга (типичная область серого вещества), тогда как в белом веществе активность меняется с течением времени с четким пиком, сопровождающим фазу миелинизации (17-31 дни постнатального развития) [47].

### ***Пероксисомы в нейронах***

Нейроны с их длинными отростками демонстрируют высокоспециализированную морфологию и клеточную полярность, что требует скоординированной организации внутриклеточного распределения и взаимодействия их основных субклеточных компартментов. В большинстве клеток организма пероксисомы равномерно распределены в цитозоле. Однако пероксисомы нейронов преимущественно локализируются в перикарионах и проксимальных отделах дендритов, а также накапливаются в окончаниях аксонов во время раннего постнатального развития, но практически отсутствуют в аксонах зрелых нейронов [42].

Для поддержания асимметричного распределения пероксисом в нейронах, требуются зависящие от микротрубочек регулируемые процессы переноса, как на большие, так и на короткие расстояния [48]. На подвижность пероксисом оказывают влияние множество факторов. Так, транспорт пероксисом на большие расстояния могут снизить: повышенный уровень цитозольного кальция, активация фосфолипазы A<sub>2</sub>, совместная стимуляция АТФ и лизофосфатидной кислоты и инактивация белка RhoA после обработки экзоферментом C3 из *Clostridium botulinum* [49]. Также распределение пероксисом зависит от физиологического состояния организма. Например, во время голодания пероксисомы перемещаются KIFC3-зависимым образом, образуя контакты с липидными вакуолями. Блокирование этой зависимой от транспорта ассоциации пероксисом и липидных вакуолей нарушает липолиз, это свидетельствует о том, что пероксисомный транспорт важен при заболеваниях с нарушенным липидным обменом, например, ожирении и диабете 2 типа [50].

### ***Роль нарушения строения, функционирования и биогенеза пероксисом в патогенезе заболеваний нервной системы***

Сложность нервной системы и тесное взаимодействие вовлеченных типов клеток делают эту систему восприимчивой к различным нарушениям. Соответственно, метаболическая дисфункция, связанная с полной потерей всех пероксисомных функций или отдельных ферментативных реакций, часто связана с нарушением формирования и функционирования головного мозга. Таким образом, отклонения в работе нервной системы являются характерными признаками большинства пероксисомальных расстройств. У мышей абляция специфического для ЦНС

PEX13 вызывает нарушение нейрогенеза и гибель как нейронов, так и глиальных клеток [51], а дефект ЦНС-специфической PEX5, которая имеет решающее значение для импорта белков в пероксисомы, приводит к нарушению двигательной функции, повреждению аксонов и демиелинизации мозолистого тела [52].

У человека пероксисомная дисфункция в ЦНС служит причиной целого ряда тяжелых наследственных заболеваний. Нарушения биогенеза пероксисом образуют генетически гетерогенную группу аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний с общим нарушением функционирования пероксисом из-за специфического дефекта в одном из процессов биогенеза пероксисом, которые определяют 14 пероксинов, известных на данный момент. Это синдром Зеллвегера, неонатальная аденолейкодистрофия, детская болезнь Рефсума, ризомелическая хондродисплазия I типа. При синдроме Зеллвегера наблюдается нарушение миграции нейронов, процессов миелинизации и развития мозга; при неонатальной аденолейкодистрофии у младенцев наблюдаются неврологические симптомы, такие как потеря слуха, невропатия и демиелинизация; при детской болезни Рефсума происходит накопление фитановой кислоты и других ЖК с очень длинной цепью в организме (результат мутации генов PEX), что приводит к неврологическим симптомам, таким как смешанная невропатия и потеря слуха; в основе патогенеза точечной ризомелической хондродисплазии лежат мутации пероксисомных генов, кодирующих белки, участвующие в синтезе плазмалогена, неврологическим симптомом является эпилепсия [53].

Симптомы у пациентов с дефицитом какого-нибудь пероксисомального единственного фермента или транспортера имеют широкую гетерогенность, связанную с различиями в физиологической роли пораженного метаболического пути или реакции [54].

Считается, что пероксисомальная дисфункция является также одной из причин болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [55].

У пациентов с рассеянным склерозом нарушается биогенез пероксисом в белом веществе головного мозга, а также происходит снижение уровня белка PMP70 и снижение иммунореактивности PMP70 и PEX3. PMP70 представляет собой АТФ-азу, присутствующую на мембранах пероксисом, которая активно транспортирует ЖК с длинной цепью в пероксисому для  $\beta$ -окисления.

Мутации в гене, кодирующем PMP70, ответственны за некоторые формы синдрома Зеллвегера [56]. Также при синдроме Зеллвегера и дефиците отдельных ферментов пероксисомального  $\beta$ -окисления возникают цитоархитектонические аномалии, включая дефекты миграции кортикальных нейронов, пороки развития мозжечка и нижних мозговых оливок [57].

В результате пероксисомальных нарушений возникают дегенерация и элиминация клеток Пуркиньи и клеток-зёрен в мозжечке [58], поражения спинного мозга [59].

Определение значения пероксисом в развитии мозга и поддержании его функционирования на сегодняшний день осложняется недостаточным знанием характера распределения пероксисом по областям мозга, типам клеток и их кинетике развития.

## Заключение

Согласно современным представлениям, различные патологические состояния головного мозга во многом определяются количеством и метаболизмом пероксисом. Однако пока остается неясным, вносят ли эти изменения пероксисом первичный вклад в патогенез заболеваний или они являются вторичными изменениями, связанными с общим снижением клеточных функций во время прогрессирования заболеваний.

Современные экспериментальные данные указывают на то, что информации, полученной при изучении печеночных пероксисом недостаточно для полного понимания метаболизма пероксисом в ЦНС. Поэтому необходимость изучения функционирования и распределения различных субпопуляций пероксисом в разных отделах ЦНС все еще остается актуальной и сейчас.

## Литература

1. Imanaka, T. Biogenesis, the function of peroxisomes, and their role in genetic disease: with a focus on the ABC transporter / T. Imanaka // *Yakugaku Zasshi*. 2018. Vol. 138, N 8. P. 1067–1083. doi: 10.1248/yakushi.18-00023
2. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease / M. Fransen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012 Sep. Vol. 1822, N 9. P. 1363–1373. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.12.001
3. Peroxisomes in brain development and function / J. Berger [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016 May. Vol. 1863, N 5. P. 934–955. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.12.005
4. The physiological functions of human peroxisomes / R. J. A. Wanders [et al.] // *Physiol. Rev*. 2023 Jan. Vol. 103, N 1. P.

- 957–1024. doi: 10.1152/physrev.00051.2021
5. The peroxisome: an update on mysteries 3.0 / R. Kumar [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* 2024 Feb. Vol. 161, N 2. P. 99–132. doi: 10.1007/s00418-023-02259-5
  6. Peroxisome biogenesis disorders / S. J. Steinberg [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006 Dec. Vol. 1763, N 12. P. 1733–1748. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.09.010
  7. Peroxisome-mediated metabolism is required for immune response to microbial infection / F. Di Cara [et al.] // *Immunity.* 2017 Jul. Vol. 47, N 1. P. 93–106. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.016
  8. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity / E. Dixit [et al.] // *Cell.* 2010 May. Vol. 141, N 4. P. 668–681. doi: 10.1016/j.cell.2010.04.018
  9. Hjorth, E. Immunomodulation of microglia by docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid / E. Hjorth, Y. Freund-Levi // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012 Mar. Vol. 15, N 2. P. 134–143. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835017cc
  10. Van Veldhoven, P. P. Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism / P. P. Van Veldhoven // *J. Lipid. Res.* 2010 Oct. Vol. 51, N 1. P. 2863–2895. doi: 10.1194/jlr.R005959
  11. Oller do Nascimento, C. M. Long-chain polyunsaturated fatty acids essential for brain growth and development / C. M. Oller do Nascimento, L. M. Oyama // *Nutrition.* 2003 Jan. Vol. 19, N 1. P.66. doi: 10.1016/S0899-9007(02)00955-3
  12. Single-membrane-bounded peroxisome division revealed by isolation of dynamin-based machinery / Y. Imoto [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013 Jun. Vol. 110, N 23. P. 9583–9588. doi: 10.1073/pnas.1303483110
  13. The human peroxisome in health and disease: the story of an oddity becoming a vital organelle / J. Vamecq [et al.] // *Biochimie.* 2014 Mar. Vol. 98. P. 4–15. doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.019
  14. Gabaldon, T. Peroxisome diversity and evolution / T. Gabaldon // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2010 Mar. Vol. 365, N 1541. P. 765–773. doi: 10.1098/rstb.2009.0240
  15. De Duve, C. Peroxisomes (microbodies and related particles) / C. De Duve, P. Baudhuin // *Physiol. Rev.* 1966 Apr. Vol. 46, N 2. P. 323–357. doi: 10.1152/physrev.1966.46.2.323
  16. Galiani, S. Super-resolution microscopy and studies of peroxisomes / S. Galiani, C. Eggeling, K. Reglinski // *Biol. Chem.* 2023 Jan. Vol. 404, N 2/3. P. 87–106. doi: 10.1515/hsz-2022-0314
  17. Mouse models to study peroxisomal functions and disorders: overview, caveats, and recommendations / S. Kocherlakota [et al.] // *Methods Mol. Biol.* 2023. Vol. 2643. P. 469–500. doi: 10.1007/978-1-0716-3048-8\_34
  18. Wanders, R. J. Metabolic interplay between peroxisomes and other subcellular organelles including mitochondria and the endoplasmic reticulum / R. J. Wanders, H. R. Waterham, S. Ferdinandusse // *Front Cell. Dev. Biol.* 2015 Jan. Vol. 3. P. 83. doi: 10.3389/fcell.2015.00083
  19. Functional characterisation of peroxisomal beta-oxidation disorders in fibroblasts using lipidomics / K. Herzog [et al.] // *J. Inherit Metab. Dis.* 2018 May. V.41. P. 479–487. doi: 10.1007/s10545-017-0076-9
  20. The beta-oxidation of arachidonic acid and the synthesis of docosahexaenoic acid are selectively and consistently altered in skin fibroblasts from three Zellweger patients versus X-adrenoleukodystrophy, Alzheimer and control subjects / A. Petroni [et al.] // *Neurosci. Lett.* 1998 Jul. Vol. 250, N 3. P. 145–148. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00467-4
  21. Phytanic acid and pristanic acid are oxidized by sequential peroxisomal and mitochondrial reactions in cultured fibroblasts / N. M. Verhoeven [et al.] // *J. Lipid. Res.* 1998 Jan. Vol. 39, N 1. P. 66–74.
  22. The peroxisomal transporter ABCD3 plays a major role in hepatic dicarboxylic fatty acid metabolism and lipid homeostasis / P. Ranea-Robles [et al.] // *J. Inherit Metab. Dis.* 2021 Nov. Vol. 44, N 6. P. 1419–1433. doi: 10.1002/jimd.12440
  23. Alkyldihydroxyacetonephosphate synthase mechanism: 18O studies of fatty acid release from acyldihydroxyacetone phosphate / A. J. Brown [et al.] // *Biochemistry.* 1985 Dec. Vol. 24, N 27. P. 8012–8016. doi: 10.1021/bi00348a026
  24. Primary hyperoxaluria type 1 / D. S. Milliner [et al.] // *GeneReviews* [Electronic resource] / eds.: M. P. Adam [et al.]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993. Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301295/>. Date of access: 27.09.2024.
  25. Peroxisomes are oxidative organelles / V. D. Antonenkov [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* 2010 Aug. Vol. 13, N 4. P. 525–537. doi: 10.1089/ars.2009.2996
  26. Dowling, D. K. Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution / D. K. Dowling, L. W. Simmons // *Proc. Biol. Sci.* 2009 May. Vol. 276, N 1663. P. 1737–1745. doi: 10.1098/rspb.2008.1791
  27. The mammalian peroxisomal membrane is permeable to both GSH and GSSG - Implications for intraperoxisomal redox homeostasis / M. J. Ferreira [et al.] // *Redox. Biol.* 2023 Jul. Vol. 63. Art. 102764. doi: 10.1016/J.REDOX.2023.102764
  28. Schrader, M. Fission and proliferation of peroxisomes / M. Schrader, N. A. Bonekamp, M. Islinger // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012 Sep. Vol. 1822, N 9. P. 1343–1357. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.12.014
  29. Waterham, H. R. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders / H. R. Waterham, M. S. Ebberink // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012 Sep. Vol. 1822, N 9. P. 1430–1441. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.04.006
  30. Bagattin, A. Transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  promotes peroxisomal remodeling and biogenesis / A. Bagattin, L. Hugendubler, E. Mueller // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010 Nov. Vol. 107, N 47. P. 20376–20381. doi: 10.1073/pnas.1009176107
  31. Jones, J. M. PEX19 is a predominantly cytosolic chaperone and import receptor for class I peroxisomal membrane proteins / J. M. Jones, J. C. Morrell, S. J. Gould // *J. Cell. Biol.* 2004 Jan. Vol. 164, N 1. P. 57–67. doi: 10.1083/jcb.200304111
  32. Ubiquitination of mammalian Pex5p, the peroxisomal import receptor / A. F. Carvalho [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2007 Oct. Vol. 282, N 43. P. 31267–31272. doi: 10.1074/jbc.M706325200
  33. Competitive Microtubule Binding of PEX14 Coordinates Peroxisomal Protein Import and Motility / M. Reuter [et al.] // *J. Mol. Biol.* 2021 Mar. Vol. 433, N 5. Art. 166765. doi: 10.1016/j.jmb.2020.166765
  34. NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes / E. Deosaran [et al.] // *J. Cell. Sci.* 2013 Feb. Vol. 126, pt. 4. P. 939–952. doi: 10.1242/jcs.114819
  35. The peroxisome-autophagy redox connection: a double-edged sword? / H. Li [et al.] // *Front Cell. Dev. Biol.* 2021 Dec. Vol. 9. Art. 814047. doi: 10.3389/fcell.2021.814047
  36. PEX13 prevents pexophagy by regulating ubiquitinated PEX5 and peroxisomal ROS / N. D. Demers [et al.] // *Autophagy.*

- 2023 Jun. Vol. 19, N 6. P. 1781–1802. doi: 10.1080/1554862.7.2022.2160566
37. Evans, C. S. Quality control in neurons: mitophagy and other selective autophagy mechanisms / C. S. Evans, E. L. F. Holzbaur // *J. Mol. Biol.* 2019 Jan. Vol. 432, N 1. P. 240–260. doi: 10.1016/j.jmb.2019.06.031
  38. Differential regulation of autophagy during metabolic stress in astrocytes and neurons / A. Kulkarni [et al.] // *Autophagy*. 2020 Sep. Vol. 16, N 9. P. 1651–1667. doi: 10.1080/15548627.2019.1703354
  39. The peroxisome: an update on mysteries 3.0 / R. Kumar [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* 2024 Feb. Vol. 161, N 2. P. 99–132. doi: 10.1007/s00418-023-02259-5
  40. VAPs and ACBD5 tether peroxisomes to the ER for peroxisome maintenance and lipid homeostasis / R. Hua [et al.] // *J. Cell. Biol.* 2017 Feb. Vol. 216, N 2. P. 367–377. doi: 10.1083/jcb.201608128
  41. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts / B. B. Chu [et al.] // *Cell*. 2015 Apr. Vol. 161, N 2. P. 291–306. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.019
  42. Spastin tethers lipid droplets to peroxisomes and directs fatty acid trafficking through ESCRT-III / C. L. Chang [et al.] // *J. Cell. Biol.* 2019 Aug. Vol. 218, N 8. P. 2583–2599. doi: 10.1083/jcb.201902061
  43. Notes on synaptic vesicles and related structures, endoplasmic reticulum, lysosomes and peroxisomes in nervous tissue and the adrenal medulla / E. Holtzman [et al.] // *Histochem. Cytochem.* 1973 Apr. Vol. 21, N 4. P. 349–385. doi: 10.1177/21.4.349
  44. Arnold, G. Microperoxisomes in the central nervous system of the postnatal rat / G. Arnold, E. Holtzman // *Brain. Res.* 1978 Oct. Vol. 155, N 1. P. 1–17. doi: 10.1016/0006-8993(78)90300-1
  45. Arnold, G. Ultrastructural localization of D-amino acid oxidase in microperoxisomes of the rat nervous system / G. Arnold, L. Liscum, E. Holtzman // *J. Histochem. Cytochem.* 1979 Mar. Vol. 27, N 3. P. 735–745. doi: 10.1177/27.3.39097
  46. Peroxisomal localization in the developing mouse cerebellum: implications for neuronal abnormalities related to deficiencies in peroxisomes / T. Nagase [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004 Mar. Vol. 1671, N 1/3. P. 26–33. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.01.004
  47. Adamo, A. M. A possible relationship between concentration of microperoxisomes and myelination / A. M. Adamo, P. A. Aloise, J. M. Pasquini // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1986. Vol. 4, N 6. P. 513–517. doi: 10.1016/0736-5748(86)90003-1
  48. Optogenetic control of organelle transport and positioning / P. Van Bergeijk [et al.] // *Nature*. 2015 Feb. Vol. 518, N 7537. P. 111–114. doi: 10.1038/nature14128
  49. RhoA regulates peroxisome association to microtubules and the actin cytoskeleton / L. Schollenberger [et al.] // *PLoS ONE*. 2010 Nov. Vol. 5, N 11. Art. e13886. doi: 10.1371/journal.pone.0013886
  50. Spatiotemporal contact between peroxisomes and lipid droplets regulates fasting-induced lipolysis via PEX5 / J. Kong [et al.] // *Nat. Commun.* 2020 Jan. Vol. 11. Art. 578. doi: 10.1038/s41467-019-14176-0
  51. Impaired neurogenesis and associated gliosis in mouse brain with PEX13 deficiency / R. S. Rahim [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* 2018 Apr. Vol. 88. P. 16–32. doi: 10.1016/j.mcn.2017.11.015
  52. Absence of functional peroxisomes from mouse CNS causes dysmyelination and axon degeneration / L. Hulshagen [et al.] // *J. Neurosci.* 2008 Art. Vol. 28, N 15. P. 4015–4027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4968-07.2008
  53. Uzor, N. E. Peroxisomal dysfunction in neurological diseases and brain aging / N. E. Uzor, L. D. McCullough, A. S. Tsvetkov // *Front Cell. Neurosci.* 2020 Mar. Vol. 14. P. 44. doi: 10.3389/fncel.2020.00044
  54. Mi, J. Quantitative proteomic comparison of mouse peroxisomes from liver and kidney / J. Mi, E. Kirchner, S. Cristobal // *Proteomics*. 2007 Jun. Vol. 7, N 11. P. 1916–1928. doi: 10.1002/pmic.200600638
  55. Reductions in neuronal peroxisomes in multiple sclerosis grey matter / E. Gray [et al.] // *Mult. Scler.* 2014 May. Vol. 20, N 6. P. 651–659. doi: 10.1177/1352458513505691
  56. Gärtner, J. Mutations in the 70K peroxisomal membrane protein gene in Zellweger syndrome / J. Gärtner, H. Moser, D. Valle // *Nat. Genet.* 1992 Apr. Vol. 1, N 1. P. 16–23. doi: 10.1038/ng0492-16
  57. Gould, S. J. The peroxisome biogenesis disorders / S. J. Gould, G. V. Raymond, D. Valle // *The metabolic and molecular bases of inherited disease* / ed: C. R. Scriver [et al.]. New York : McGraw-Hill, 2001. P. 3181–3217.
  58. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata / A. M. Bams-Mengerink [et al.] // *Neurology*. 2006 Mar. Vol. 66, N 6. P. 798–803. doi: 10.1212/01.wnl.0000205594.34647.d0
  59. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy / J. M. Powers [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000 Feb. Vol. 59, N 2. P. 89–102. doi: 10.1093/jnen/59.2.89

Поступила 07.06.2023 г.

Принята в печать 18.10.2024 г.

## References

1. Imanaka T. Biogenesis, the function of peroxisomes, and their role in genetic disease: with a focus on the ABC transporter. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(8):1067-1083. doi: 10.1248/yakushi.18-00023
2. Fransen M, Nordgren M, Wang B, Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1822(9):1363-1373. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.12.001
3. Berger J, Dorminger F, Forss-Petter S, Kunze M. Peroxisomes in brain development and function. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1863(5):934-955. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.12.005
4. Wanders RJA, Baes M, Ribeiro D, Ferdinandusse S, Waterham HR. The physiological functions of human peroxisomes. *Physiol Rev*. 2023 Jan;103(1):957-1024. doi: 10.1152/physrev.00051.2021
5. Kumar R, Islinger M, Worthy H, Carmichael R, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 3.0. *Histochem Cell Biol*. 2024 Feb;161(2):99-132. doi: 10.1007/s00418-023-02259-5
6. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Braverman NE, Moser AB, Moser HW. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Dec;1763(12):1733-1748. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.09.010
7. Di Cara F, Sheshachalam A, Braverman NE, Rachubinski RA,

- Simmonds AJ. Peroxisome-mediated metabolism is required for immune response to microbial infection. *Immunity*. 2017 Jul;47(1):93-106.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.016
8. Boulant S, Zhang Y, Lee AS, Odendall C, Shum B, Hacoen N, et al. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*. 2010 May;141(4):668-681. doi: 10.1016/j.cell.2010.04.018
  9. Hjorth E, Freund-Levi Y. Immunomodulation of microglia by docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Mar;15(2):134-143. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835017cc
  10. Van Veldhoven PP. Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. *J Lipid Res*. 2010 Oct;51(10):2863-2895. doi: 10.1194/jlr.R005959
  11. Oller do Nascimento CM, Oyama LM. Long-chain polyunsaturated fatty acids essential for brain growth and development. *Nutrition*. 2003 Jan;19(1):66. doi: 10.1016/s0899-9007(02)00955-3
  12. Imoto Y, Kuroiwa H, Yoshida Y, Ohnuma M, Fujiwara T, Yoshida M, et al. Single-membrane-bounded peroxisome division revealed by isolation of dynamin-based machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun;110(23):9583-9588. doi: 10.1073/pnas.1303483110
  13. Vamecq J, Cherkaoui-Malki M, Andreoletti P, Latruffe N. The human peroxisome in health and disease: the story of an oddity becoming a vital organelle. *Biochimie*. 2014 Mar;98:4-15. doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.019
  14. Gabaldon T. Peroxisome diversity and evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010 Mar;365(1541):765-773. doi: 10.1098/rstb.2009.0240
  15. De Duve C, Baudhuin P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev*. 1966 Apr;46(2):323-357. doi: 10.1152/physrev.1966.46.2.323
  16. Galiani S, Eggeling C, Reglinski K. Super-resolution microscopy and studies of peroxisomes. *Biol Chem*. 2023 Jan;404(2-3):87-106. doi: 10.1515/hsz-2022-0314
  17. Kocherlakota S, Swinkels D, Van Veldhoven PP, Baes M. Mouse models to study peroxisomal functions and disorders: overview, caveats, and recommendations. *Methods Mol Biol*. 2023;2643:469-500. doi: 10.1007/978-1-0716-3048-8\_34
  18. Wanders RJ, Waterham HR, Ferdinandusse S. Metabolic interplay between peroxisomes and other subcellular organelles including mitochondria and the endoplasmic reticulum. *Front Cell Dev Biol*. 2016 Jan;3:83. doi: 10.3389/fcell.2015.00083
  19. Herzog K, Pras-Raves ML, Ferdinandusse S, Vervaart MAT, Luyf ACM, van Kampen AHC, et al. Functional characterisation of peroxisomal beta-oxidation disorders in fibroblasts using lipidomics. *J Inherit Metab Dis*. 2018 May;41(3):479-487. doi: 10.1007/s10545-017-0076-9
  20. Petroni A, Bertagnolio B, La Spada P, Blasevich M, Papini N, Govoni S, et al. The beta-oxidation of arachidonic acid and the synthesis of docosahexaenoic acid are selectively and consistently altered in skin fibroblasts from three Zellweger patients versus X-adrenoleukodystrophy, Alzheimer and control subjects. *Neurosci Lett*. 1998 Jul;250(3):145-148. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00467-4
  21. Verhoeven NM, Roe DS, Kok RM, Wanders RJ, Jakobs C, Roe CR. Phytanic acid and pristanic acid are oxidized by sequential peroxisomal and mitochondrial reactions in cultured fibroblasts. *J Lipid Res*. 1998 Jan;39(1):66-74.
  22. Ranea-Robles P, Chen H, Stauffer B, Yu C, Bhattacharya D, Friedman SL, Puchowicz M, et al. The peroxisomal transporter ABCD3 plays a major role in hepatic dicarboxylic fatty acid metabolism and lipid homeostasis. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Nov;44(6):1419-1433. doi: 10.1002/jimd.12440
  23. Brown AJ, Glish GL, McBay EH, Snyder F. Alkyldihydroxyacetonephosphate synthase mechanism: 18O studies of fatty acid release from acyldihydroxyacetone phosphate. *Biochemistry*. 1985 Dec;24(27):8012-8016. doi: 10.1021/bi00348a026
  24. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, Cogal AG, Lieske JC. Primary hyperoxaluria type 1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. (eds.) *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301295/>
  25. Antonenkov VD, Grunau S, Ohlmeier S, Hiltunen JK. Peroxisomes are oxidative organelles. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Aug;13(4):525-537. doi: 10.1089/ars.2009.2996
  26. Dowling DK, Simmons LW. Reactive oxygen species as universal constraints in life-history evolution. *Proc Biol Sci*. 2009 May;276(1663):1737-1745. doi: 10.1098/rspb.2008.1791
  27. Ferreira MJ, Rodrigues TA, Pedrosa AG, Gales L, Salvador A, Francisco T, et al. The mammalian peroxisomal membrane is permeable to both GSH and GSSG - Implications for intraperoxisomal redox homeostasis. *Redox Biol*. 2023 Jul;63:102764. doi: 10.1016/j.redox.2023.102764
  28. Schrader M, Bonekamp NA, Islinger M. Fission and proliferation of peroxisomes. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1822(9):1343-1357. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.12.014
  29. Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1822(9):1430-1441. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.04.006
  30. Bagattin A, Hugendubler L, Mueller E. Transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  promotes peroxisomal remodeling and biogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov;107(47):20376-20381. doi: 10.1073/pnas.1009176107
  31. Jones JM, Morrell JC, Gould SJ. PEX19 is a predominantly cytosolic chaperone and import receptor for class I peroxisomal membrane proteins. *J Cell Biol*. 2004 Jan;164(1):57-67. doi: 10.1083/jcb.200304111
  32. Carvalho AF, Pinto MP, Grou CP, Alencastre IS, Fransen M, Sá-Miranda C, et al. Ubiquitination of mammalian Pex5p, the peroxisomal import receptor. *J Biol Chem*. 2007 Oct;282(43):31267-31272. doi: 10.1074/jbc.M706325200
  33. Reuter M, Kooshapur H, Suda JG, Neuhaus GA, Brühl L, et al. Competitive Microtubule Binding of PEX14 Coordinates Peroxisomal Protein Import and Motility. *J Mol Biol*. 2021 Mar;433(5):166765. doi: 10.1016/j.jmb.2020.166765
  34. Deosaran E, Larsen KB, Hua R, Sargent G, Wang Y, Kim S, et al. NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes. *J Cell Sci*. 2013 Feb;126(Pt 4):939-952. doi: 10.1242/jcs.114819
  35. Li H, Lismont C, Revenco I, Hussein MA, Costa CF, Fransen M. The peroxisome-autophagy redox connection: a double-edged sword? *Front Cell Dev Biol*. 2021 Dec;9:814047. doi: 10.3389/fcell.2021.814047
  36. Demers ND, Riccio V, Jo DS, Bhandari S, Law KB, Liao W, et al. PEX13 prevents pexophagy by regulating ubiquitinated PEX5 and peroxisomal ROS. *Autophagy*. 2023 Jun;19(6):1781-1802. doi: 10.1080/15548627.2022.2160566
  37. Evans CS, Holzbaur ELF. Quality control in neurons: mitophagy and other selective autophagy mechanisms. *J Mol Biol*. 2020 Jan;432(1):240-260. doi: 10.1016/j.

- jmb.2019.06.031
38. Kulkarni A, Dong A, Kulkarni VV, Chen J, Laxton O, Anand A, et al. Differential regulation of autophagy during metabolic stress in astrocytes and neurons. *Autophagy*. 2020 Sep;16(9):1651-1667. doi: 10.1080/15548627.2019.1703354
  39. Kumar R, Islinger M, Worthy H, Carmichael R, Schrader M. The peroxisome: an update on mysteries 3.0. *Histochem Cell Biol*. 2024 Feb;161(2):99-132. doi: 10.1007/s00418-023-02259-5
  40. Hua R, Cheng D, Coyaud É, Freeman S, di Pietro E, Wang Y, et al. VAPs and ACBD5 tether peroxisomes to the ER for peroxisome maintenance and lipid homeostasis. *J Cell Biol*. 2017 Feb;216(2):367-377. doi: 10.1083/jcb.201608128
  41. Chu BB, Liao YC, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, et al. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell*. 2015 Apr;161(2):291-306. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.019
  42. Chang C. L., Weigel A., Ioannou M. S., Pasolli H. A., Xu C. S., Peale D. R., et al. Spastin tethers lipid droplets to peroxisomes and directs fatty acid trafficking through ESCRT-III. *J Cell Biol*. 2019 Aug;218(8):2583-2599. doi: 10.1083/jcb.201902061
  43. Holtzman E, Teichberg S, Abrahams SJ, Citkowitz E, Crain SM, Kawai N, et al. Notes on synaptic vesicles and related structures, endoplasmic reticulum, lysosomes and peroxisomes in nervous tissue and the adrenal medulla. *Histochem Cytochem*. 1973 Apr;21(4):349-385. doi: 10.1177/21.4.349
  44. Arnold G, Holtzman E. Microperoxisomes in the central nervous system of the postnatal rat. *Brain Res*. 1978 Oct;155(1):1-17. doi: 10.1016/0006-8993(78)90300-1
  45. Arnold G, Liscum L, Holtzman E. Ultrastructural localization of D-amino acid oxidase in microperoxisomes of the rat nervous system. *J Histochem Cytochem*. 1979 Mar;27(3):735-745. doi: 10.1177/27.3.39097
  46. Nagase T, Shimozawa N, Takemoto Y, Suzuki Y, Komori M, Kondo N. Peroxisomal localization in the developing mouse cerebellum: implications for neuronal abnormalities related to deficiencies in peroxisomes. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Mar;1671(1-3):26-33. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.01.004
  47. Adamo AM, Aloise PA, Pasquini JM. A possible relationship between concentration of microperoxisomes and myelination. *Int J Dev Neurosci*. 1986;4(6):513-517. doi: 10.1016/0736-5748(86)90003-1
  48. Van Bergeijk P, Adrian M, Hoogenraad CC, Kapitein LC. Optogenetic control of organelle transport and positioning. *Nature*. 2015 Feb;518(7537):111-114. doi: 10.1038/nature14128
  49. Schollenberger L, Gronemeyer T, Huber CM, Lay D, Wiese S, Meyer HE, et al. RhoA regulates peroxisome association to microtubules and the actin cytoskeleton. *PLoS One*. 2010 Nov;5(11):e13886. doi: 10.1371/journal.pone.0013886
  50. Kong J, Ji Y, Jeon YG, Han JS, Han KH, Lee JH, et al. Spatiotemporal contact between peroxisomes and lipid droplets regulates fasting-induced lipolysis via PEX5. *Nat Commun*. 2020 Jan;11:578. doi: 10.1038/s41467-019-14176-0
  51. Rahim RS, St John JA, Crane DI, Meedeniya AC. Impaired neurogenesis and associated gliosis in mouse brain with PEX13 deficiency. *Mol Cell Neurosci*. 2018 Apr;88:16-32. doi: 10.1016/j.mcn.2017.11.015
  52. Hulshagen L, Krysko O, Böttelbergs A, Huyghe S, Klein R, Van Veldhoven PP, et al. Absence of functional peroxisomes from mouse CNS causes dysmyelination and axon degeneration. *J Neurosci*. 2008 Apr;28(15):4015-4027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4968-07.2008
  53. Uzor NE, McCullough LD, Tsvetkov AS. Peroxisomal dysfunction in neurological diseases and brain aging. *Front Cell Neurosci*. 2020 Mar;14:44. doi: 10.3389/fncel.2020.00044
  54. Mi J, Kirchner E, Cristobal S. Quantitative proteomic comparison of mouse peroxisomes from liver and kidney. *Proteomics*. 2007 Jun;7(11):1916-1928. doi: 10.1002/pmic.200600638
  55. Gray E, Rice C, Hares K, Redondo J, Kemp K, Williams M, et al. Reductions in neuronal peroxisomes in multiple sclerosis grey matter. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):651-659. doi: 10.1177/1352458513505691
  56. Gärtner J, Moser H, Valle D. Mutations in the 70K peroxisomal membrane protein gene in Zellweger syndrome. *Nat Genet*. 1992 Apr;1(1):16-23. doi: 10.1038/ng0492-16
  57. Gould SJ, Raymond GVD. The peroxisome biogenesis disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS. (eds.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 3181-3217.
  58. Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, Wanders RJ, Van HJ, Scheurer CD, et al. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctuate. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):798-803. doi: 10.1212/01.wnl.0000205594.34647.d0
  59. Powers JM, DeCiero DP, Ito M., Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Feb;59(2):89-102. doi: 10.1093/jnen/59.2.89

Submitted 07.06.2023

Accepted 18.10.2024

#### Сведения об авторах:

Т.Л. Аладьева – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет;

Р.Е. Лис – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: r.lis@mail.ru – Лис Руслан Евгеньевич.

#### Information about authors:

T.L. Aladyeva – lecturer of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University;

R.E. Lis – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University, e-mail: r.lis@mail.ru – Ruslan E. Lis.