

## ДЕФЕКТИ РЕГУЛЯТОРНИХ КОМПЛЕКСІВ TOR СПОВІЛЬНЮЮТЬ СТАРІННЯ ТА РОЗВИТОК КАРБОНІЛЬНОГО/ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ДРІЖДЖІВ *Saccharomyces cerevisiae*

Б. В. ГОМЗА, Р. А. ВАСИЛЬКОВСЬКА, Г. М. СЕМЧИШИН

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,  
Івано-Франківськ, Україна;  
e-mail: semchyshyn@pu.if.ua

Сигнальний шлях TOR (*target of rapamycin*), вперше описаний в дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, є висококонсервативним регулятором росту клітин еукаріотів, їхнього старіння та стійкості до стресу. Досить добре вивчений вплив джерел азоту, зокрема амінокислот, на активність сигнального каскаду TOR, натомість його взаємозв'язок із вуглеводами є мало дослідженим. Метою роботи було розширення наших уявлень про потенційну роль регуляторних комплексів TOR у розвитку карбонільного/оксидативного стресу, який може бути спричинений внаслідок культивування дріжджів у присутності глюкози і фруктози. Показано, що рівень  $\alpha$ -дикарбонільних сполук та карбонільних груп протеїнів зростає під час культивування дріжджів та є вищим у клітинах, які росли в присутності фруктози, що свідчить про їх швидше старіння та інтенсивніший розвиток карбонільного/оксидативного стресу порівняно із клітинами, які росли в присутності глюкози. Дефектні за протеїнами TOR штами, які культивували у присутності як глюкози, так і фруктози, мають нижчі показники стресу і старіння, ніж вихідний батьківський штаб. Таким чином, одержані результати підтверджують зроблений раніше висновок про те, що фруктоза, порівняно із глюкозою, є потужнішим фактором карбонільного/оксидативного стресу та прискореного старіння клітин *S. cerevisiae*. Проте дефекти регуляторних комплексів TOR сповільнюють старіння та розвиток стресу в дріжджів незалежно від типу вуглеводу в середовищі культивування.

*Ключові слова:* *Saccharomyces cerevisiae*, глюкоза, фруктоза, сигнальний шлях TOR, карбонільний/оксидативний стрес, старіння.

Сигнальний шлях TOR (*target of rapamycin*) є важливим регулятором різноманітних функцій в еукаріотів. Вперше він був описаний як мішень рапаміцину в дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* [1]. Рапаміцин – природний макроциклічний лактоновий антибіотик, що продукується ґрунтовою бактерією *Streptomyces hygroscopicus*, був відкритий як новий фунгіцидний препарат і своєрідне «дзеркальне відображення» пеніциліну [2]. Згодом з'ясувалося, що рапаміцин є потужним імунодепресантом [3] та протираковим агентом [4]. Механізм дії антибіотика був з'ясований завдяки дослідженню стійких до нього мутантів *S. cerevisiae* [1]. Показано, що рапаміцин інгібує сигнальний каскад, в якому центральне місце належить серин/треоніновій кіназі TOR [5].

На сьогодні відомо, що структурно і функціонально сигнальний шлях TOR є ви-

сококонсервативним механізмом регуляції клітинного росту, гомеостазу і метаболізму в різних представників еукаріотів: від дріжджів до людини [6–10]. Активна кіназа TOR стимулює анаболічні процеси, контролюючи транскрипцію, трансляцію, біогенез рибосом, мітохондріальний метаболізм і транспорт живильних речовин. Водночас вона пригнічує катаболічні процеси, зокрема деградацію мРНК, убіхітинзалежний протеоліз, а також автофагію та апоптоз [7, 10, 11].

Подальші дослідження різних штамів *S. cerevisiae* дозволили виявити дві основні гілки в сигнальному каскаді TOR, кожна з яких функціонує через структурно і функціонально відмінні багатопротеїнові комплекси TOR [12–15]. У пекарських дріжджів [9, 11], як й у ссавців [8, 10, 16, 17], є два функціональні комплекси: TOR complex 1 (TORC1) та TOR complex 2 (TORC2)

(рис. 1). У дріжджів TORC1 має в своєму складі або протеїн TOR1, або TOR2, які є ідентичними на 67%, з Мм 282 кДа і містять відповідно 2470 та 2474 амінокислотних залишки [9, 12]. Комплекс TORC2 містить протеїн TOR2 [14, 18]. Крім того, комплекси TORC1 і TORC2 відрізняються за чутливістю до рапаміцину та можуть мати як спільні, так і відмінні функції [9, 11, 17, 19]. Наприклад, TORC1 контролює метаболізм, апоптоз, автофагію, стійкість до стресу, а також здійснює регуляцію індивідуального росту клітини, тобто збільшення її розміру та маси. TORC2 має як спільні з TORC1, так і властиві тільки йому функції, які нечутливі до дії рапаміцину. Зокрема, TORC2 контролює поляризацію цитоскелета і просторову організацію клітини. Мутація  $\Delta$ TOR1 у дріжджів спричинює короткочасне (протягом одного покоління) або й взагалі

непомітне сповільнення росту клітин [9, 20, 21], а дефект  $\Delta$ TOR2 призводить до тривалішої зупинки росту клітин (протягом кількох генерацій) [6, 9, 20, 22].

Оскільки шлях TOR є основним регулятором росту клітин, він відіграє ключову роль у процесі старіння еукаріотів та їхній стійкості до стресу [7, 8, 10], а дерегуляція TOR в організмі людини призводить до таких метаболічних порушень, які лежать в основі м'язової дистрофії, раку, діабету, ожиріння тощо [16, 17, 23]. На сьогодні досить добре вивчений вплив джерел азоту, зокрема амінокислот, на активність комплексів TOR [11, 24, 25], натомість взаємозв'язок сигнального каскаду TOR з вуглеводами досліджений мало (рис. 1). Нещодавно було показано, що від концентрації та типу моносахариду в середовищі культивування за-

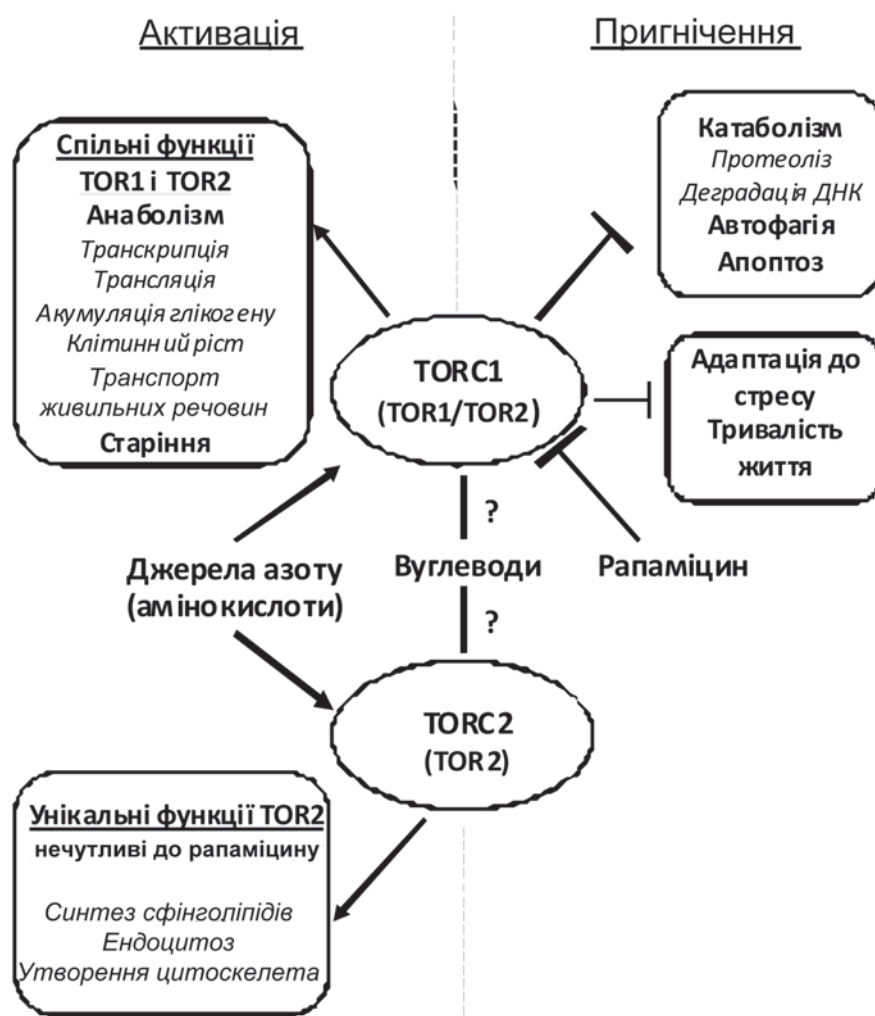


Рис. 1. Участь регуляторних комплексів TOR у контролі метаболізму та клітинного росту дріжджів *S. cerevisiae*

лежить швидкість старіння та репродуктивна здатність дріждів [26, 27], а також їхня стійкість до стресу [28]. Крім того, висловлюються припущення про нижчу інтенсивність утворення сполук – маркерів карбонільного/оксидативного стресу в умовах інгібування TOR [29], проте доказів на користь цього ще немає. Отже, метою роботи було розширення наших уявлень про взаємозв'язок регуляторних комплексів TOR з карбонільним/оксидативним стресом, який може бути спричинений внаслідок культивування дріжджів у присутності гексоз [26, 27, 30].

### Матеріали і методи

Досліджувані штами *S. cerevisiae* одержано з лабораторії професора Michael Hall (Базельський університет, Швейцарія): стандартний лабораторний штам JK9-3da (*MATa leu2-3,112 ura3-52 rme1 trp1 his4 GAL+ HMLa*) [1] та його похідні: MN349-3d (JK9-3da, *tor1::LEU2-4*) [12], SH121 (JK9-3da, *tor2::ADE2-3/YCplac111::tor2-2Its*) [31] і SH221 (JK9-3da, *tor1::HIS3-3 tor2::ADE2-3/YCplac111::tor2-2Its*) [13].

У роботі використовували такі реактиви: дріжджовий екстракт, пептон (Fluka, Німеччина); альбумін сироватки бика (БСА), 2,4-динітрофенілгідазин, етилендіамінтетраацетат (ЕДТА), кумасі яскраво-синій G-250, глюкоза, фруктоза, фенілметилсульфонілфторид, трихлороцтова кислота (ТХО), реактив Джіарда-Т (Sigma, США). Решта реактивів – вітчизняного виробництва (клас чда та вище).

Культури дріжджів вирощували при 28 °C на шейкері (150 коливань за хвилину) протягом 24 год у середовищі YPD, яке містило 2% ензиматичного пептону, 1% дріжджового екстракту та 2% глюкози або 2% фруктози. Початкова кількість клітин становила  $75 \times 10^6$  кл/мл.

Криві росту досліджуваних культур виражали як зміну оптичного поглинання культурою дріжджів з часом. Оптичне поглинання реєстрували за допомогою спектрофотометра LabSystem Multiskan MCC/340.

Безклітинні екстракти одержували дезінтеграцією клітин на вортекс-міксері зі скляними кульками діаметром 450–500 мкм (Sigma, США) в середовищі гомогенізації, яке містило 50 мМ калій-фосфатного буфера (рН 7,0), 0,5 мМ ЕДТА і 1 мМ фенілметилсульфонілфториду. Скляні кульки і незруйновані рештки клітин

осаджували центрифугуванням при 13 000 g протягом 15 хв.

Вміст карбонільних груп протеїнів визначали за кількістю динітрофенілгідазонів, які утворювались внаслідок взаємодії цих груп із 2,4-динітрофенілгідазином [26]. Концентрацію динітрофенілгідазонів визначали спектрофотометрично при 370 нм. Для розрахунків використовували коефіцієнт молярного поглинання динітрофенілгідазонів  $22 \text{ мМ}^{-1}\text{см}^{-1}$  [26]. Результати представлено в нмолях на мг протеїну.

Вміст  $\alpha$ -дикарбонільних сполук встановлювали за їх взаємодією з реактивом Джіарда-Т [26]. Оптичне поглинання комплексу, який утворювався за взаємодії реагенту Джіарда-Т з  $\alpha$ -дикарбонільними сполуками у 30 мМ натрійтетраборатному буфері (рН 9,2), визначали за довжини хвилі 325 нм. Для розрахунків використовували коефіцієнт молярної абсорбції для гліоксалу  $18,8 \text{ мМ}^{-1}\text{см}^{-1}$  [26]. Результати представлено в гліоксалевих еквівалентах (нмоль) на мг протеїну.

Концентрацію протеїну в пробах визначали за його зв'язуванням із кумасі яскраво-синім G-250 [32], використовуючи як стандарт альбумін сироватки бика. Дані представлено як середні значення 4–8 незалежних визначень  $\pm$  похибка середнього. Статистичну обробку здійснювали, використовуючи критерій Стюдента.

### Результати та обговорення

Для багатьох організмів вуглеводи, зокрема глюкоза і фруктоза, є основним джерелом вуглецю. Проте взаємозв'язок між обміном вугледів та сенсором живильних речовин TOR, який одночасно є регулятором метаболізму, старіння і тривалості життя еукаріотів, є мало дослідженим. Водночас показано, що від типу моносахариду в середовищі культивування дріжджів істотно залежить інтенсивність метаболізму та швидкість старіння культури [26, 27]. З метою вивчення впливу протеїнів TOR на ріст пекарських дріжджів у присутності глюкози і фруктози нами було обрано вихідний батьківський штам *S. cerevisiae* JK9-3da, який не росте в присутності рапаміцину [1], та його похідні, стійкі до дії рапаміцину  $\Delta\text{TOR1}$ ,  $\Delta\text{TOR2}$  і  $\Delta\text{TOR1}\Delta\text{TOR2}$  [12, 13, 31].

Рис. 2 демонструє криві росту зазначених вище штамів у присутності глюкози (А) та фрук-

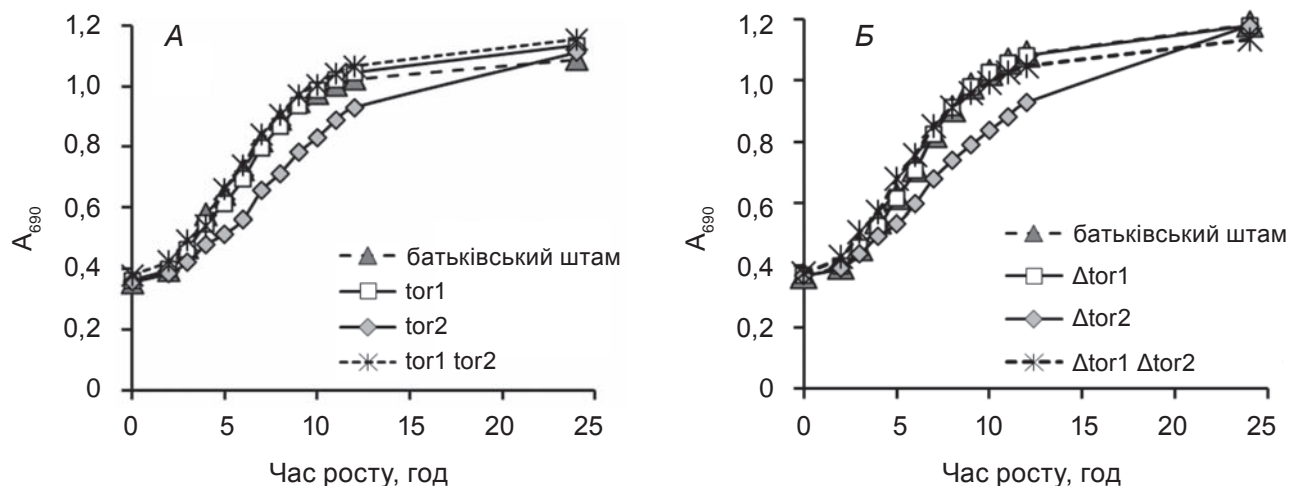


Рис. 2. Криві росту дріжджів *S. cerevisiae* JK9-3da (батьківський штам) та його похідних MH349-3d ( $\Delta TOR1$ ), SH121 ( $\Delta TOR2$ ) і SH221 ( $\Delta TOR1\Delta TOR2$ ) у живильному середовищі з глюкозою (А) та фруктозою (Б),  $n = 4$

този (Б). Як бачимо, характер росту батьківського штаму та мутантів  $\Delta TOR1$  і  $\Delta TOR1\Delta TOR2$  є подібним незалежно від типу моносахариду в середовищі культивування. Водночас швидкість росту штаму, дефектного за протеїном TOR2, в експоненційній фазі є нижчою в обох випадках. Ці спостереження узгоджуються з попередніми роботами, які свідчать, що мутація  $\Delta TOR1$  у дріжджів може мати короточасний або навіть непомітний ефект на ріст клітин [9, 20, 21], а дефект  $\Delta TOR2$  призводить до помітного сповільнення росту культури [6, 9, 20, 22].

Разом TORC1 і TORC2 відповідають за часово-просторовий контроль росту дріжджів, проте ці комплекси мають і відмінні функції: TORC1 регулює індивідуальний ріст клітини (розмір і масу), а TORC2 – її коректну просторову організацію під час росту і брунькування [8, 9, 11, 20]. Крім того, інтенсивніший ріст штаму  $\Delta TOR1$  порівняно з  $\Delta TOR2$  можна пояснити тим, що деякі функції TOR1 і TOR2 є спільними для обох протеїнів, тобто TOR2, до певної міри, може дублювати TOR1. Разом з тим, TOR2 має унікальні функції, невластиві протеїну TOR1 [11, 12, 14].

У зв'язку із зазначеним вище дещо неочікуваною виявилась подібна до вихідного штаму швидкість росту подвійного мутанта  $\Delta TOR1\Delta TOR2$ , тим більше, що раніше на синтетичному середовищі штам  $\Delta TOR1\Delta TOR2$  демонстрував найповільніший ріст порівняно з іншими досліджуваними штамми [13]. Цю

особливість, на нашу думку, можна пояснити певними компенсаторними механізмами штаму  $\Delta TOR1\Delta TOR2$ , які активуються під час культивування клітин на багатому середовищі YPD. Наприклад, протеїнкінази Snf1p/AMP, Sch9, PKA, MAP подібно до TOR є сенсорами живильних речовин і також залучені в регуляцію метаболізму та росту дріжджів [11, 33].

Культивування дріжджів у присутності вуглеводів зазвичай супроводжується зростанням рівня активних карбонільних сполук та розвитком карбонільного стресу [26, 27, 30]. Результати, представлені на рис. 3, свідчать на користь висловленого вище. Як видно з рисунка, рівень  $\alpha$ -дикарбонільних сполук поступово зростає в клітинах всіх досліджуваних штамів протягом їх 5-денного культивування як у присутності глюкози (2,4–4,0 рази), так і фруктози (2,6–5,7 рази). Слід також зауважити, що в переважній більшості випадків показники, одержані під час росту дріжджів у присутності фруктози, є загалом вищими в 1,3–2,0 рази порівняно з відповідними показниками, одержаними для клітин, що росли на середовищі з глюкозою. Це повною мірою узгоджується з попередніми даними, які свідчать про інтенсивніший розвиток карбонільного стресу в дріжджів, які культивували в присутності фруктози, порівняно з клітинами, що росли в присутності глюкози [26, 27].

Із рис. 3 також видно, що рівень  $\alpha$ -дикарбонільних сполук у клітинах штамів,



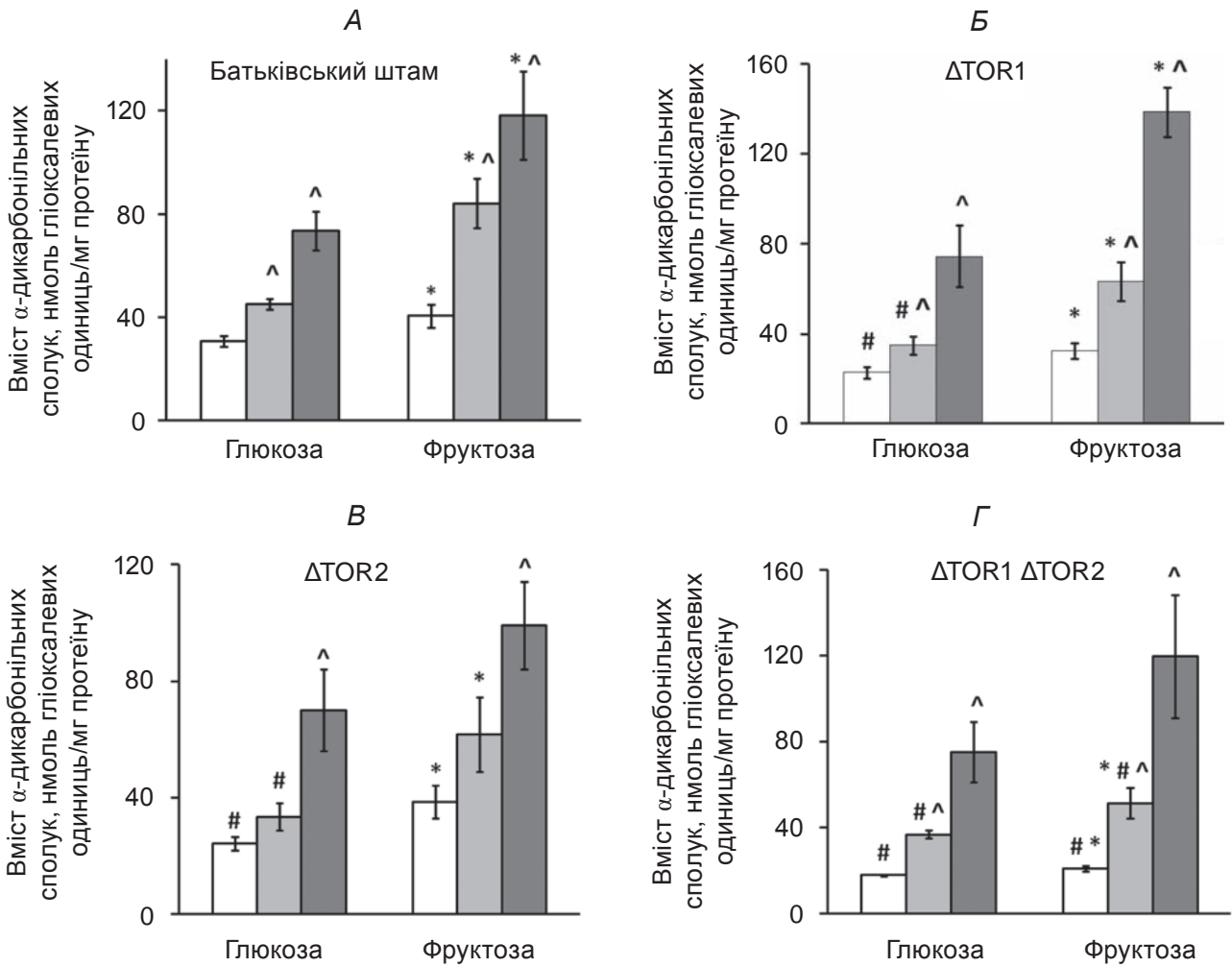


Рис. 3. Рівень  $\alpha$ -дикарбонільних сполук у дріжджів *S. cerevisiae* JK9-3da (батьківський штаб) та його похідних MH349-3d ( $\Delta$ TOR1), SH121 ( $\Delta$ TOR2) і SH221 ( $\Delta$ TOR1 $\Delta$ TOR2) за їх росту в присутності глюкози і фруктози:  $\square$  – 1-ша доба;  $\blacksquare$  – 3-тя доба;  $\blacksquare$  – 5-та доба. \* Вірогідно відмінно від відповідних значень, одержаних на глюкозі; # вірогідно відмінно від відповідних значень для батьківського штаму; ^ вірогідно відмінно від відповідних значень на 1-шу добу росту,  $P < 0,05$ ;  $n = 3-8$

дефектних за протеїнами TOR, загалом є нижчим, ніж у батьківського штаму. Так, у клітинах одинарних мутантів  $\Delta$ TOR1 і  $\Delta$ TOR2 на 1-шу та 3-тю добу показник у 1,3 раза є нижчим, ніж відповідні параметри батьківського штаму. Водночас у клітинах штаму  $\Delta$ TOR1 $\Delta$ TOR2 рівень  $\alpha$ -дикарбонільних сполук є нижчим, ніж у вихідного штаму за їх росту протягом 1–3 діб у присутності глюкози (1,3–1,7 раза) та фруктози (1,6–1,9 раза). Нижчий рівень  $\alpha$ -дикарбонільних сполук у дефектних штамів свідчить на користь нещодавно висловленого припущення про зниження інтенсивності утворення побічних продуктів гліколізу, зокрема  $\alpha$ -дикарбонільних сполук, в умовах інгібування TOR [29]. Це при-

пущення ґрунтується на експериментальних даних, які підтверджують пригнічення гліколізу внаслідок інгібування сигнального шляху TOR рапаміцином [34, 35], проте концентрацію  $\alpha$ -дикарбонільних сполук при цьому визначено не було.

Недослідженим на сьогодні залишається і взаємозв'язок між функціонуванням регуляторного комплексу TOR та іншим показником карбонільного стресу – рівнем карбонільних груп протеїнів. Цей параметр є також індикатором оксидативного стресу та старіння, оскільки його зростання свідчить про накопичення протягом життя або внаслідок дії несприятливих факторів модифікованих окислен-

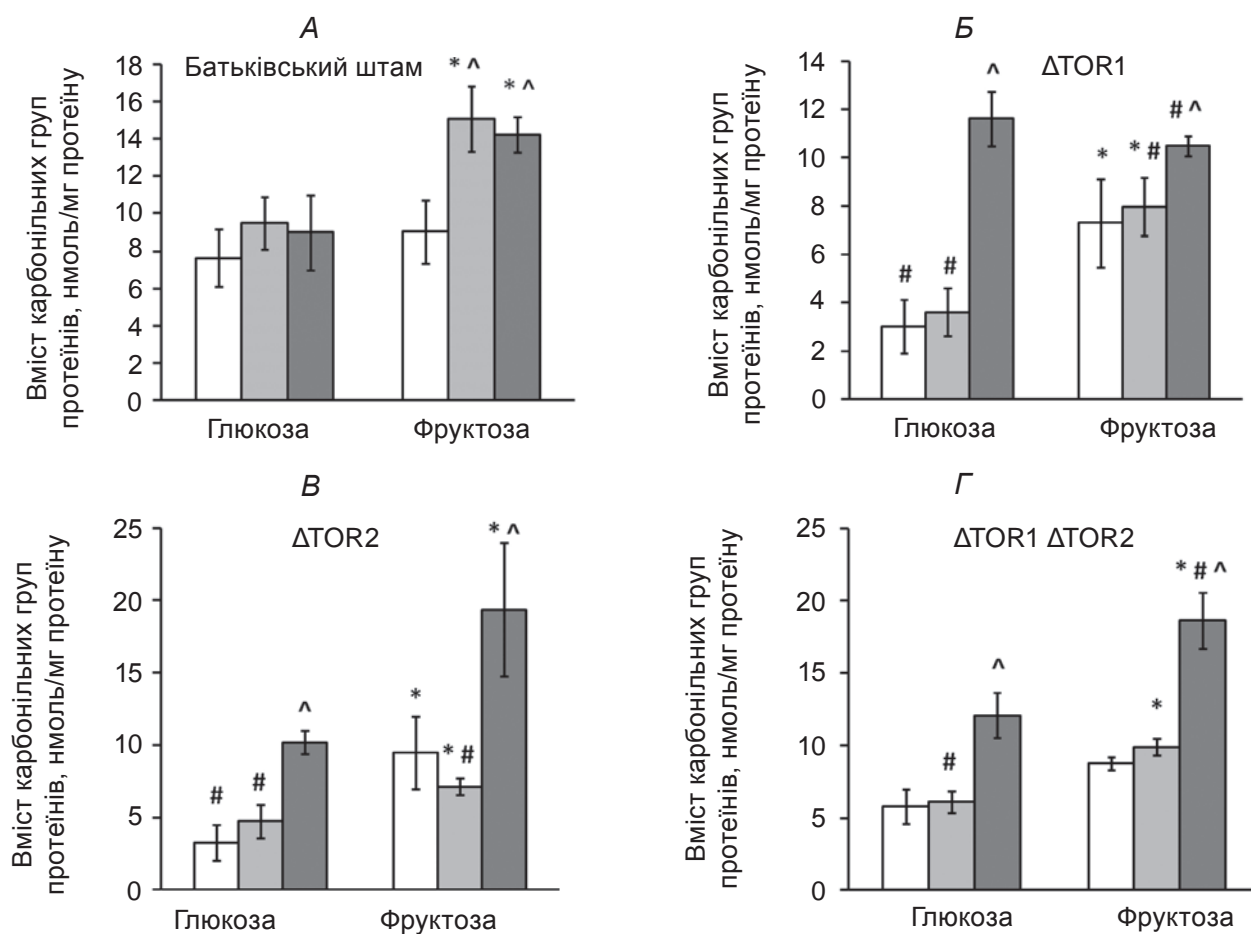


Рис. 4. Рівень карбонільних груп протеїнів у дріжджів *S. cerevisiae* JK9-3da (батьківський штамп) та його похідних MH349-3d ( $\Delta$ TOR1), SH121 ( $\Delta$ TOR2) і SH221 ( $\Delta$ TOR1 $\Delta$ TOR2) за їх росту у присутності глюкози і фруктози: □ – 1-ша доба; ■ – 3-тя доба; ■ – 5-та доба. \* Вірогідно відмінно від відповідних значень одержаних на глюкозі; # вірогідно відмінно від відповідних значень для батьківського штаму; ^ вірогідно відмінно від відповідних значень на 1-шу добу росту,  $P < 0,05$ ;  $n = 3-7$

ням протеїнів [10, 36–39]. Сучасні дослідження демонструють, що інгібування регуляторного комплексу TOR збільшує тривалість життя та пригнічує пов'язані зі старінням дисфункції в мишей, черв'яків та дріжджів [10, 29, 35, 40–46]. Порівняння концентрації карбонільних груп протеїнів у батьківського та дефектних штамів свідчить загалом про нижчий показник у клітинах штамів-мутантів, незалежно від типу вуглеводу в середовищі культивування (рис. 4), що підтверджує повільніше старіння мутантних клітин. Із рисунка бачимо, що загалом рівень карбонільних груп протеїнів зростає протягом 5-добового культивування дріжджів та в переважній більшості випадків є вищим у клітинах, які росли в присутності фруктози.

Таким чином, аналіз даних (рис. 3 і 4) свідчить про те, що обидва показники – рівень

$\alpha$ -дикарбонільних сполук та карбонільних груп протеїнів – подібним чином залежать від умов культивування дріжджів та генетичних особливостей досліджуваних штамів. Зростання обох показників із часом культивування дріжджів та вищі величини їх у клітинах, які росли в присутності фруктози, зумовлює швидше старіння їх та інтенсивніший розвиток карбонільного/оксидативного стресу порівняно із клітинами, які росли в присутності глюкози. Одержані результати підтверджують зроблений раніше висновок про те, що за певних умов фруктоза порівняно із глюкозою може бути потужнішим фактором карбонільного/оксидативного стресу та швидкого старіння у *S. cerevisiae* YPH250 [26, 27]. Проте дефекти в регуляторних комплексах TOR сповільнюють старіння *S. cerevisiae* та розвиток стресу за вико-

ристанях у цьому дослідженні експериментальних умов.

*Автори щиро вдячні професору Michael Hall за люб'язно надані штами *S. cerevisiae*.*

**ДЕФЕКТЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ TOR ЗАМЕДЛЯЮТ СТАРЕНИЕ И РАЗВИТИЕ КАРБОНИЛЬНОГО/ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ДРОЖЖЕЙ *Saccharomyces cerevisiae***

Б. В. Гомза, Р. А. Васильковская,  
Г. Н. Семчишин

Прикарпатский национальный университет имени Василя Стефаныка, Ивано-Франковск, Украина;  
e-mail: semchyshyn@pu.if.ua

Сигнальный путь TOR, впервые описанный у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, является высококонсервативным регулятором роста клеток эукариотов, их старения и резистентности к стрессу. Достаточно хорошо изучено влияние источников азота, в частности аминокислот, на активность сигнального каскада TOR, но его взаимосвязь с углеводами исследована мало. Целью работы было расширение наших представлений о потенциальной роли регуляторных комплексов TOR в развитии карбонильного/окислительного стресса, который может возникать вследствие культивирования дрожжей в присутствии глюкозы и фруктозы. Показано, что уровень  $\alpha$ -дикарбонильных соединений и карбонильных групп протеинов возрастает во время культивирования дрожжей и демонстрирует высшие величины в клетках, росших в присутствии фруктозы, что свидетельствует об их более быстром старении и более интенсивном развитии у них карбонильного/окислительного стресса, по сравнению с клетками, растущими в присутствии глюкозы. Дефектные по протеинам TOR штаммы, росшие в присутствии как глюкозы, так и фруктозы, характеризуются более низкими показателями стресса и старения, чем исходный родительский штамм. Таким образом, полученные результаты подтверждают сделанное ранее заключение о том, что фруктоза по сравнению с глюкозой является более сильным фактором карбонильного/окислительного стресса и ускоренного старения клеток *S. cerevisiae*. Однако дефекты регуляторных

комплексов TOR замедляют старение и развитие стресса у дрожжей независимо от типа углевода в среде культивирования.

**Ключевые слова:** *Saccharomyces cerevisiae*, глюкоза, фруктоза, сигнальный путь TOR, карбонильный/окислительный стресс, старение.

**DEFECTS IN TOR REGULATORY COMPLEXES RETARD AGING AND CARBONYL/OXIDATIVE STRESS DEVELOPMENT IN YEAST *Saccharomyces cerevisiae***

B. V. Homza, R. A. Vasylykowska,  
H. M. Semchyshyn

Vassyl Stefanyk Precarpathian National University, Ivano-Frankivsk, Ukraine;  
e-mail: semchyshyn@pu.if.ua

TOR signaling pathway first described in yeast *S. cerevisiae* is the highly conserved regulator of eukaryotic cell growth, aging and stress resistance. The effect of nitrogen sources, in particular amino acids, on the activity of TOR signaling pathway is well studied, however its relation to carbohydrates is poor understood. The aim of the present study is expanding of our understanding of potential role of TOR regulatory complexes in development of carbonyl/oxidative stress that can result from yeast cultivation on glucose and fructose. It has been shown that the level of  $\alpha$ -dicarbonyl compounds and protein carbonyl groups increased with time of yeast cultivation and was higher in cells grown on fructose that demonstrated their accelerated aging and carbonyl/oxidative stress development as compared with cells grown on glucose. The strains defective in TOR proteins cultivated in the presence of glucose as well as fructose demonstrated lower markers of the stress and aging than parental strain. Thus these data confirmed the previous conclusion on fructose more potent ability to cause carbonyl/oxidative stress and accelerated aging in *S. cerevisiae* as compared with glucose. However, defects in TOR regulatory complexes retard aging and development of the stress in yeast independent on the type of carbohydrate in the cultivation medium.

**Key words:** *Saccharomyces cerevisiae*, glucose, fructose, TOR signaling pathway, carbonyl/oxidative stress, aging.

1. Heitman J., Movva N. R., Hall M. N. // *Science*. – 1991. – **253**, N 5022. – P. 905–909.
2. Vezina C., Kudelski A., Sehgal S. N. // *J. Antibiot.* (Tokyo). – 1975. – **28**, N 10. – P. 721–726.
3. Sigal N. H., Dumont F. J. // *Annu. Rev. Immunol.* – 1992. – **10**. – P. 519–560.
4. Guba M. von Breitenbuch P., Steinbauer M. et al. // *Nat. Med.* – 2002. – **8**, N 2. – P. 128–135.
5. Kunz J., Henriquez R., Schneider U. et al. // *Cell*. – 1993. – **73**, N 3. – P. 585–596.
6. Wullschleger S., Loewith R., Hall M. N. // *Cell* – 2006. – **124**. – P. 471–484.
7. Hall M. N. // *Transplant. Proc.* – 2008. – **40**, N 10. – P. 5–8.
8. Kapahi P., Kockel L. / In book: *Handbook of the Biology of Aging*. – 7th edition. Editors: E. J. Masoro, S. N. Austad. – 2011. – P. 203–213.
9. Loewith R., Hall M. N. // *Genetics* – 2011. – **189**, N 4. – P. 1177–1201.
10. Cornu M., Albert V., Hall M. N. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2013. – **23**, N 1. – P. 53–62.
11. Semchyshyn H. M., Bayliak M. M., Lushchak V. I. / In book: *Biology of Starvation in Humans and Other Organisms*, Editor: T. C. Merkin – 2011. – P. 103–150.
12. Helliwell S. B., Wagner P., Kunz J. et al. // *Mol. Biol. Cell*. – 1994. – **5**. – P. 105–118.
13. Helliwell S. B., Howald I., Barbet N. et al. // *Genetics* – 1998. – **148**, N 1. – P. 99–112.
14. Loewith R., Jacinto E., Wullschleger S. et al. // *Molecular Cell*. – 2002. – **10**, N 3. – P. 457–468.
15. Martin D. E., Hall M. N. // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2005. – **17**, N 2. – P. 158–166.
16. Laplante M., Sabatini D. M. // *J. Cell Sci.* – 2009. – **122**. – P. 3589–3594.
17. Laplante M., Sabatini D. M. // *Cell*. – 2012. – **149**. – P. 274–293.
18. Wedaman K. P., Reinke A., Anderson S. et al. // *Mol. Biol. Cell*. – 2003. – **14**. – P. 1204–1220.
19. Shimobayashi M., Oppliger W., Moes S. et al. // *Mol. Biol. Cell*. – 2013. – **24**, N 6. – P. 870–881.
20. Loewith R., Hall M. N. / In book: *Cell Growth: Control of Cell Size*, Editors: M. N. Hall, M. Raff, and G. Thomas. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. Loewith R. E. – 2004. – P. 139–166.
21. Xiao L. J., Grove A. // *Curr. Genomics*. – 2009. – **10**, N 3. – P. 198–205.
22. Crespo J. L., Hall M. N. // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2002. – **66**, N 4. – P. 579–591.
23. Bentzinger C. F., Lin S., Romanino K. et al. // *Skelet Muscle*. – 2013. – **3**, N 1. – P. 6.
24. Efeyan A., Zoncu R., Sabatini D. M. // *Trends Mol. Med.* – 2012. – **788**. – P. 1–10.
25. Ljungdahl P. O., Daignan-Fornier B. // *Genetics*. – 2012. – **190**, N 3. – P. 885–929.
26. Semchyshyn H., Lozinska L., Miedzobrodzki J. et al. // *Carbohydr. Res.* – 2011. – **346**. – P. 933–938.
27. Лозінська Л. М., Семчишин Г. М. // *Укр. біохім. журн.* – 2011. – **83**, № 4. – С. 62–71.
28. Semchyshyn H., Lozinska L. // *FEMS Yeast Res.* – 2012. – **12**, N 7. – P. 761–773.
29. Hipkiss A. R. // *Mol. Aspects Med.* – 2011. – **32**, N 4–6. – P. 267–278.
30. Лозінська Л., Семчишин Г. // *Укр. біохім. журн.* – 2012. – **84**, № 5. – С. 16–37.
31. Schmidt A., Kunz J., Hall M. N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – **93**, N 24. – P. 13780–13785.
32. Bradford M. M. // *Anal. Biochem.* – 1976. – **72**. – P. 248–254.
33. Busti S., Coccetti P., Alberghina L. et al. // *Sensors (Basel)*. – 2010. – **10**, N 6. – P. 6195–6240.
34. Kapahi P., Chen D., Rogers A. N. et al. // *Cell. Metab.* – 2010. – **11**. – P. 453–465.
35. Evans D. S., Kapahi P., Hsueh W.-C. et al. // *Aging Res. Rev.* – 2010. – **10**. – P. 225–237.
36. Lushchak V. I. // *Acta Biochim. Pol.* – 2006. – **53**, N 4. – P. 679–684.
37. Lushchak V. // *Biochemistry (Moscow)*. – 2007. – **72**, № 8. – С. 809–827.
38. Lushchak V. I., Gospodaryov D. V. // *Cell. Biol. Int.* – 2005. – **29**, N 3. – P. 187–192.
39. Lushchak V. // *Biochemistry (Moscow)*. – 2010. – **75**, № 3. – С. 281–296.
40. Partridge L. // *Phil. Trans. R. Soc. B*. – 2010. – **365**. – P. 147–154.
41. Bonawitz N. D., Chatenay-Lapointe M., Pan Y. et al. // *Cell. Metab.* – 2007. – **5**, N 4. – P. 265–277.
42. Stanfel M. N., Shamieh L.S., Kaeberlein M. et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2009. – **1790**. – P. 67–74.
43. Madeo F., Eisenberg T., Buttner S. et al. // *Autophagy*. – 2010. – **6**. – P. 160–162.
44. Morselli E., Marino G., Bennetzen M. V. et al. // *J. Cell Biol.* – 2011. – **192**. – P. 615–629.
45. Pan Y., Schroeder E. A., Ocampo A. et al. // *Cell. Metab.* – 2011. – **13**, N 6. – P. 668–678.
46. Pan Y. // *Exp. Gerontol.* – 2011. – **46**, N 11. – P. 847–852.

Отримано 01.04.2013