УДК 577.2:616,577.2:579

Роль аутофагии в развитии патологических состояний организма

У. С. Кенч[1,2], С. С. Сологова[2], В. С. Прасолов[1*], П. В. Спирин[1**]
[1]Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия
[2]Институт фармации им А.П. Нелюбина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, 119991 Россия
*E-mail: prassolov45@mail.ru
**E-mail: spirin.pvl@gmail.com
Поступила в редакцию 28.06.2023
Принята к печати 23.07.2023
DOI: 10.32607/actanaturae.23838

РЕФЕРАТ Аутофагия – это процесс утилизации клеточных органелл, участков цитоплазмы, а также разрушения микроорганизмов, проникающих в клетку, в лизосомах. Аутофагия сопряжена как с гибелью, так и с увеличением выживаемости клеток, а также вовлечена в развитие различных заболеваний, в том числе нейродегенеративных и онкологических, атеросклероза. Все это делает крайне важным поиск молекулярных мишеней, которые могут участвовать в регуляции аутофагии, и факторов, способных влиять на ее связь с патогенезом различных заболеваний. В представленном обзоре рассмотрены потенциальные молекулярные механизмы, участвующие в регуляции аутофагии, и ее вклад в гомеостаз клеток в здоровом организме и при патологиях.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА аутофагия, апоптоз, клеточная гибель, лизосомы.

ВВЕДЕНИЕ

Аутофагия – это механизм, связанный с утилизацией невостребованных и поврежденных органелл и областей цитозоля клетки, который рассматривают как компенсаторную реакцию, возникающую в результате недостатка питательных веществ в клетках, а также как ответную реакцию на стресс. В ряде случаев активация аутофагии приводит к клеточной гибели. Таким образом, аутофагия, с одной стороны, защищает клетки от неблагоприятных внешних и внутренних воздействий, а с другой – приводит к смерти клеток в случае невозможности их спасения, а также при вирусной или бактериальной инфекции.

1. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АУТОФАГИИ

В процессе аутофагии вокруг объекта, подлежащего утилизации, формируется аутофагосома, а затем этот объект подвергается лизису. Условно можно выделить следующие этапы аутофагии: инициация, элонгация, формирование аутофагосомы, формирование аутофаголизосомы с последующей ее деградацией (*рис. 1*).

Стадия I. Инициация аутофагии начинается с выпячивания участка мембраны шероховатого эндоплазматического ретикулума (ЭПР) с его последующим отщеплением. В ходе инициации на внешней стороне мембраны ЭПР собирается белковый ULK-комплекс и изменяется структура мембраны. ULK-комплекс, состоящий из белков ULK1, Atg13, FIP200, Atg101, образуется при дефосфорилировании белков Atg13 и ULK1 и одновременном снижении киназной активности mTORc1-комплекса. Дефосфорилирование белков Atg13 и ULK1 стимулирует сборку активного ULK-комплекса [1]. Дефосфорилированный Atg13, входящий в состав ULK-комплекса, связывает белок Atg14, входящий в PI3KC3-комплекс (Vps34), при этом ULK1 фосфорилирует белки Beclin1 (Atg6) и Vps34, что приводит к их активации (*рис. 1*).

Beclin1 является основным белком, необходимым для формирования PI3KC3-комплекса, а белок Vps34 вовлечен в образование фосфоинозитолтрифосфата из фосфоинозитолдифосфата (PI2P) на поверхности мембраны ЭПР. PI3P необходим для привлечения других белков, участвующих в формировании фагофора и его дальнейшего развития в аутофагосому.

Стадия II. PI3KC3-комплекс (фосфатидилинозитол-3-киназа класс 3) совместно с ULK-комплексом

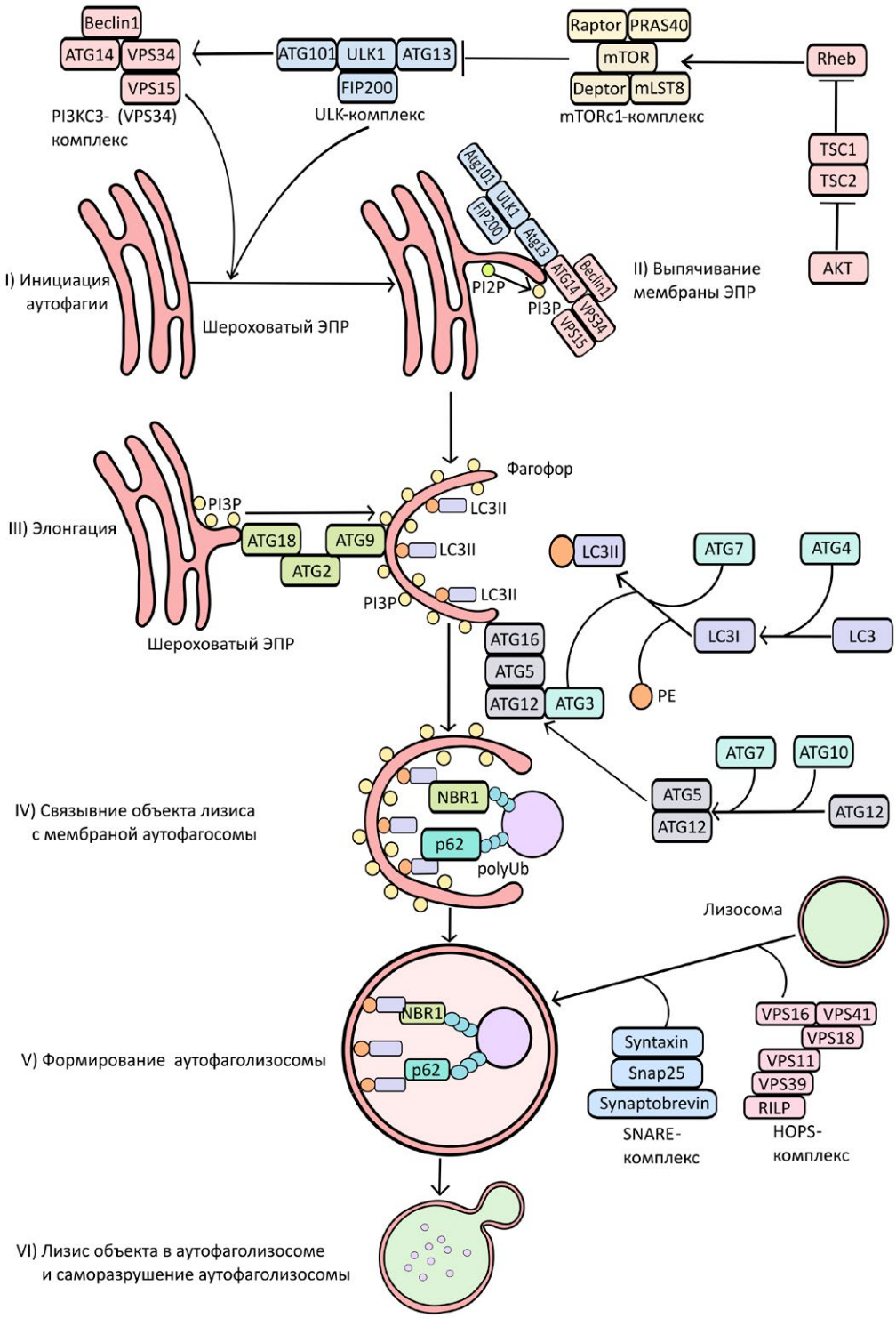


Рис. 1. Схематическое изображение процесса аутофагии. Аутофагия начинается с подавления работы mTORc1-комплекса, препятствующего сборке ULK-комплекса (mTORc1 фосфорилирует белок Atg13, что подавляет сборку активного ULK-комплекса). Стадия I – инициация аутофагии. Стадия II – выпячивание мембраны шероховатого эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Стадия III – элонгация. Стадия IV – присоединение лизируемого субстрата к аутофагосоме. Стадии V–VI – формирование аутофаголизосомы и лизис субстрата

способствует выпячиванию фрагмента мембраны ЭПР и ее последующему отщеплению с образованием фагофора [1].

Стадия III. Элонгация фагофора сопряжена с его модификациями (обогащением мембраны фагофора PI3P, присоединением белка LC3II), которые необходимы для присоединения лизируемого объекта к мембране аутофагосомы. На этом этапе ключевую роль играет главный конъюгирующий Atg12/Atg5/Atg16-комплекс. Образование конъюгирующего комплекса начинается с процессинга убиквитинподобного белка Atg12, осуществляемого E1-убиквитинактивирующим ферментом Atg7 [2] и E2-убиквитинконъюгирующим ферментом Atg10

[3]. К активированному Atg12 присоединяются Atg5 и Atg16 (*рис. 1*). Конъюгирующий комплекс также необходим для привлечения других белков, участвующих в элонгации и обеспечении изгибания мембраны фагофора [1–3].

Стадия IV. На этой стадии происходит присоединение лизируемого субстрата и его фиксация внутри аутофагосомы при участии белка LC3II – продукта протеолитического расщепления LC3 цистеиновой протеазой Atg4 с образованием промежуточного продукта белка LC3I. При участии Atg7 и Atg3 происходит взаимодействие LC3I с фосфатидилэтаноламином (PE) с последующим образованием LC3II и его заякориванием на мембране фагофора [2, 4, 5]. Аналогичными с LC3II функциями обладают белки Atg8 и GABARAP [5].

Параллельно с процессингом LC3II происходит дополнительное обогащение фагофора PI3P, благодаря работе Atg9/Atg2/Atg18-комплекса, переносящего PI3P из ЭПР на фагофор (*рис. 1*, стадия III) [6]. Белок Atg13 инициирует образование Atg9/Atg2/Atg18-комплекса.

Для дальнейшего формирования аутофагосомы от фагофора должны отсоединиться белки, которые уже выполнили свою функцию. Одним из немногих белков, остающихся на мембране фагофора, является LC3II. Для того, чтобы объект, который должен быть разрушен, присоединился к LC3II, необходимы белки-адапторы. Одним из белков-адапторов является p62 (SQSTM1). Белок p62 вовлечен в регуляцию различных сигнальных путей, поскольку может связываться с полиубиквитинированными белками, компонентами ряда сигнальных путей и индуцировать их разрушение в аутофагосоме [7].

Стадия V. Аутофаголизосомы формируются в результате слияния аутофагосомы с лизосомой при участии комплекса белков, основным из которых является HOPS-комплекс, состоящий из белков VPS16, VPS41, VPS18, VPS11, VPS39, RILP, Rab7. Этот комплекс участвует в сближении мембран аутофагосомы и лизосомы [8]. Для слияния мембран необходим также SNARE/SNAP25-комплекс, в состав которого входят белки Syntaxin, SNAP25 (SNAP27) и Synaptobrevin.

Стадия VI. На этой стадии происходит разрушение субстрата внутри аутофаголизосомы при участии лизосомных ферментов. В конечном итоге аутофаголизосома разрушается под действием тех же ферментов, которые осуществляли деградацию объекта.

1.1 Роль mTORc1

Основным регулятором аутофагии является mTORc1-комплекс, в состав которого входят белки mTOR, PRAS40, Deptor, Raptor, mLST8 (*рис. 1*). На активность mTORc1 влияет множество сигнальных путей, основной из которых PI3K/AKT/mTOR. Позитивная регуляция mTORc1 связана с активным белком Rheb, который подавляется комплексом TSC1/2. Белок AKT, в свою очередь, действует как негативный регулятор TSC1/2 и функционирует, таким образом, в качестве одной из основных киназ, отвечающих за регуляцию аутофагии [9].

1.2 Роль кальция

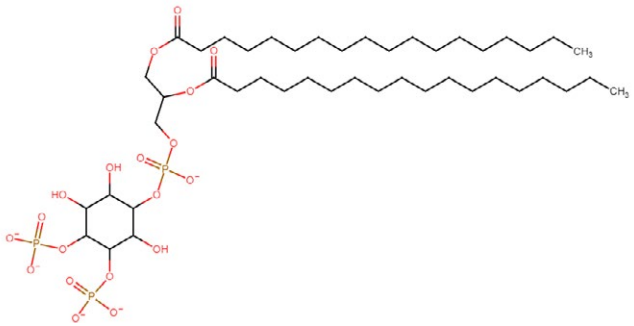
В регуляции аутофагии кальций способен действовать и как индуктор, и как репрессор.

Ингибирующее действие Ca^{2+} реализуется через его способность к активации кальпаина – кальций-зависимой цистеиновой протеазы, которая разрушает белки-инициаторы аутофагии (Atg5, Beclin1, PTEN).

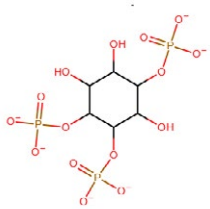
Активация фосфатазы PHLPP1β, обусловленная повышением уровня кальпаина, приводит к подавлению активности ERK1/2 и AKT, что нарушает работу лизосом. Естественным ингибитором кальпаина является внутриклеточный белок кальпастатин.

Действие Ca^{2+} на аутофагию реализуется через опосредованную киназой CaMKKβ активацию белка AMPK. AMPK ингибирует mTORc1-комплекс, а также активирует белки TSC1/2 и ULK1. Еще одна из мишеней кальция – кальмодулин-зависимый белок кальциневрин. Этот белок дефосфорилирует фактор транскрипции TFEB, что приводит к его активации (*рис. 2*). Активированный TFEB участвует в регуляции экспрессии генов, кодирующих белки, вовлеченные в аутофагию, в том числе LC3, Beclin1, p62. Кальмодулин, в свою очередь, активирует белок Vps34 и кальмодулин-зависимую киназу DAPK – прямой индуктор Beclin1 [10].

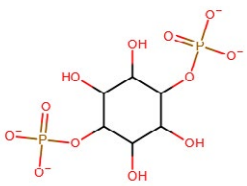
Уровень кальция в цитоплазме определяется активностью кальциевых каналов клетки, в число которых входит IP3R. IP3R – это кальциевый канал ЭПР, работа которого напрямую сопряжена с уровнем IP3, открывающего канал. Это приводит к выходу кальция из ЭПР в цитозоль. IP3R обладает антиаутофагическим эффектом, поскольку способен подавлять диссоциацию комплекса Beclin1/Bcl-2, снижая тем самым уровень свободного активного Beclin1 в клетке. В регуляции внутриклеточной концентрации IP3 участвуют белки PLC и IMP-аза, которые превращают фосфоинозитолдифосфат (PI2P) в инозитолтрифосфат (IP3), а инозитолмонофосфат (IP1) в инозитол соответственно. В свою очередь, инозитол может вернуться в исходное состояние – PI2P [10].



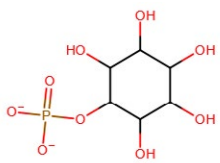
Фосфатидилинозитол-4,5-фосфат (PIP2)



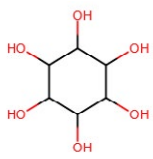
Инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3)



Инозитол-1,4-дифосфат (IP2)



Инозитол монофосфат (IP)



Инозитол (Ins)

Особое место в регуляции аутофагии занимает онкосупрессор p53. Белок p53, в зависимости от молекулярных мишеней, с которыми он взаимодействует, может выступать в качестве активатора или ингибитора аутофагии. Известно, что прямое взаимодействие p53 с антиапоптотическими белками семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-Xl, Mcl-1) приводит к подавлению их активности и, следовательно, к индукции апоптоза. В частности, взаимодействие p53 с Bcl-2 вызывает диссоциацию Bcl-2/Beclin1-комплекса с последующим высвобождением Beclin1 и инициацией аутофагии [11]. В качестве примера индукции аутофагии, опосредованной p53, можно привести активацию белков TSC1/2 и Beclin1 при прямом взаимодействии p53 с DAPK – активатором Beclin1. Белок p53 может также препятствовать инициации аутофагии, нарушая сборку ULK-комплекса, в результате своего присоединения к белку FIP200. Известно также, что p53 может ингибировать белок AMPK – один из важных активаторов аутофагии (*рис. 2*) [12].

Аутофагия, несмотря на ее адаптивную функцию, может быть причиной клеточной гибели, зависимой от аутофагии (летальная аутофагия), для которой характерно появление значительного количества вакуолей в клетках [13].

Одним из возможных механизмов летальной аутофагии является активация церамидсинтазы 1 (CerS1), образующей церамид на внешней мембране митохондрий, что приводит к их разрушению, так как церамид взаимодействует с рецептором LC3II, локализованным на мембране аутофагосомы. Установлено, что значительное накопление церамида на мембране митохондрий в значительной степени повышает риск индукции летальной аутофагии [13].

Разрушение субстрата может происходить и без образования аутофагосомы и других специфических везикул – путем шаперон-ассоциированной аутофагии [14], которая начинается с формирования трансмембранного канала, формируемого олигомерным лизосомным белком LAMP2A (CD107). Этот канал образуется при появлении в цитозоле так называемого мисфолдинг-белка, имеющего неправильную конформацию и содержащего уникальный мотив KFERQ. Для формирования канала KFERQ-мотив неправильно свернутого белка должен присоединиться к комплексу белков, в состав которых входит белок HSC70, выполняющий функцию шаперона [10, 14]. После этого мисфолдинг-белок проходит через канал LAMP2A в лизосому, где и разрушается.

2. РОЛЬ АУТОФАГИИ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аутофагия вовлечена в развитие ряда заболеваний человека (атеросклероз, сахарный диабет, ишемия различной локализации, цирроз, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), причем как в развитие патологического процесса, так и в его купирование.

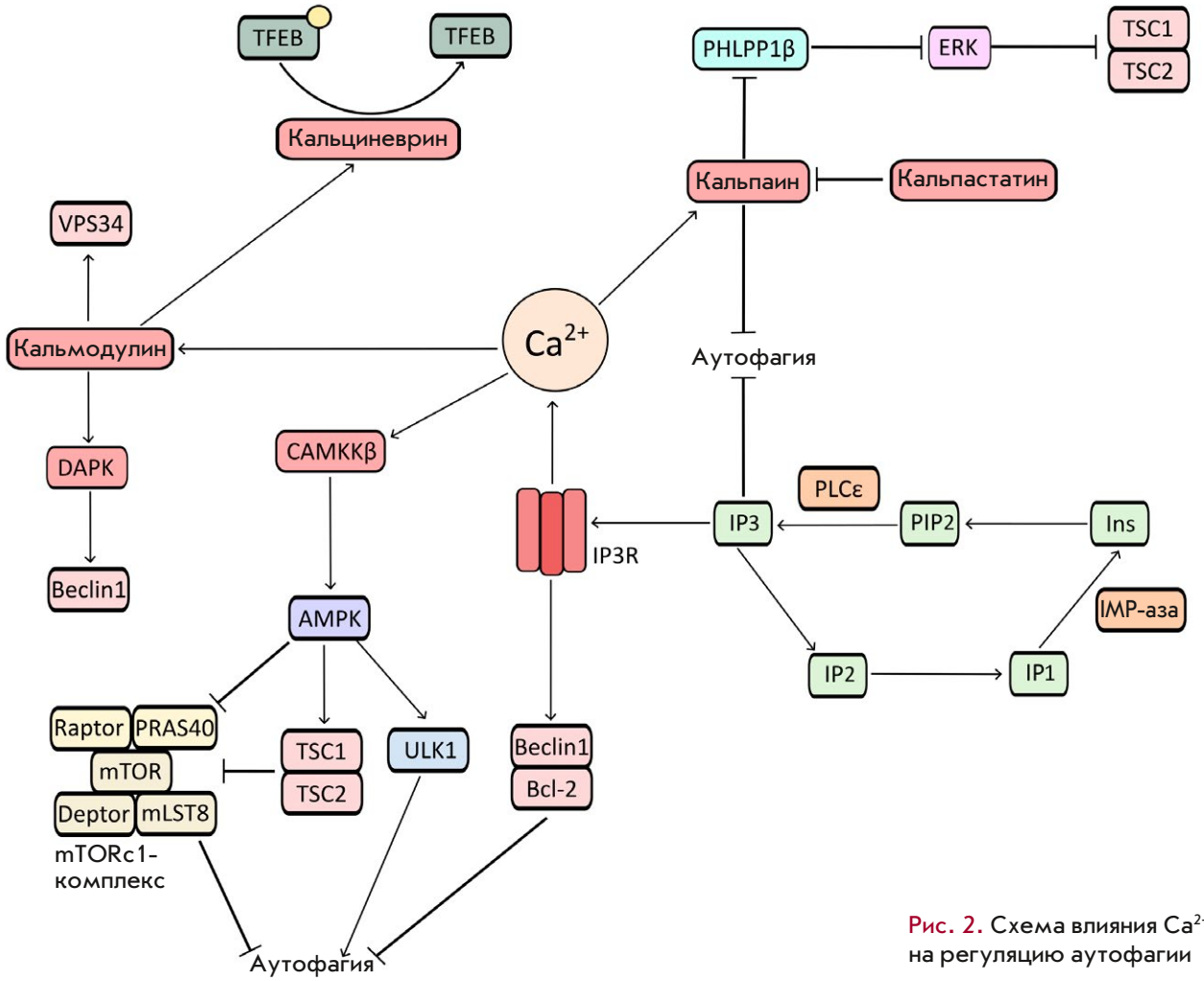


Рис. 2. Схема влияния Ca^{2+} на регуляцию аутофагии

2.1 Аутофагия и нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания составляют обширную группу патологических состояний, обусловленных гибелью клеток нервной системы. Механизмы развития таких заболеваний в полной мере не установлены, однако известно, что, как правило, они связаны с появлением и накоплением агломератов белков с аномальной структурой как в межклеточном пространстве, так и внутри самих клеток. В процесс нейродегенерации, в ходе которого происходит постепенное нарушение моторных, психологических и когнитивных функций, могут вовлекаться клетки как центральной, так и периферической нервной системы.

В клетке существует много механизмов элиминации мисфолдинг-белков, к числу которых относят и аутофагию. Аутофагия может запускаться как путем индукции ЭПР-стресса, в частности, PERK/eIF2A/ATF4-сигнального пути, в ответ на появление мисфолдинг-белков (*рис. 3*), так и опосредоваться шаперонами [15], и принимать участие в элиминации мисфолдинг-белков, характерных для каждого из нейродегенеративных заболеваний [1]. Нарушение утилизации мисфолдинг-белков приводит к их накоплению и дальнейшей агрегации в тельца и бляшки. При болезни Паркинсона в клетках образуются тельца Леви (α-sinuclein), а при болезни Альцгеймера – сенильные (β-амилоид) и нейрофибриллярные (тау-белок) бляшки.

Нарушение аутофагии при нейродегенеративных заболеваниях сопровождается накоплением лизосом и незрелых аутофагосом в нейронах. Этот феномен связан с нарушением инактивации фактора транскрипции TFEB, который регулирует экспрессию многих генов, кодирующих белки аутофагии (LC3, Beclin1, p62 и т.д.) и белки, участвующие в биогенезе лизосом.

В норме, в регуляции активности фактора транскрипции TFEB значительную роль играет

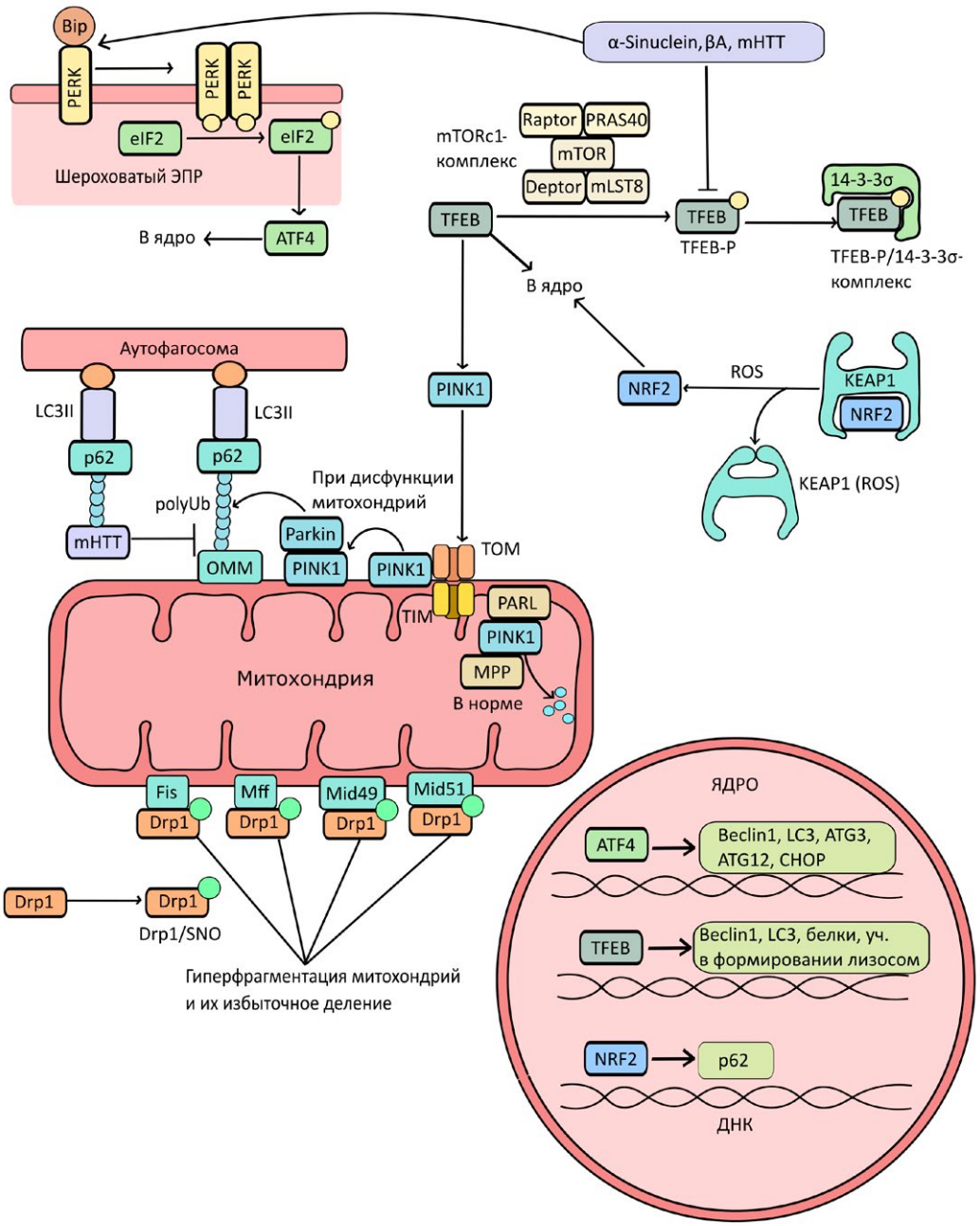


Рис. 3. Влияние мисфолдинг-белков, вызывающих активацию ЭПР-стресса, на регуляцию активности фактора TFEB, и комплекс mTORc1 при нейродегенеративных заболеваниях (α-sinuclein при болезни Паркинсона, β-амилоид и mHTT при болезнях Альцгеймера и Гентингтона). На мембране ЭПР находится гетеродимерный комплекс PERK/Bip. Шаперон Bip в комплексе с PERK препятствует активации ЭПР-стресса. Белок Bip распознает мисфолдинг-белки и направляет их в протеасомы для разрушения. Bip связывается с мисфолдинг-белками, что приводит к высвобождению PERK с его последующей димеризацией и активацией. Димер PERK фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF2, что приводит к его инактивации и подавлению трансляции многих белков, но не фактора транскрипции ATF4, который мигрирует в ядро и активирует там экспрессию генов аутофагии

mTORc1-комплекс, который подавляет импорт этого фактора в ядро путем его фосфорилирования с последующим образованием в цитоплазме 14-3-3σ/TFEB(P)-комплекса. При нейродегенеративных заболеваниях наблюдается снижение активности mTORc1-комплекса, что приводит к высвобождению белка TFEB из 14-3-3σ/TFEB(P)-комплекса и его переносу в ядро (*рис. 3*). Установлено также, что мисфолдинг-белки препятствуют инактивации TFEB, вызывая тем самым значительное увеличение экспрессии контролируемых ими генов. При нейродегенеративных процессах это можно рассматривать как компенсаторную реакцию клетки на снижение эффективности аутофагии [16].

Фактор транскрипции TFEB также участвует в регуляции белка PINK1 – серин/треониновой киназы, отвечающей за локализацию убиквитинлигазы паркин на внешней мембране митохондрий, вызванную снижением мембранного потенциала поврежденных митохондрий. Белок паркин полиубиквитинирует белки внешней мембраны митохондрий (OMM), что приводит к образованию сложного белкового OMM/polyUb-p62-LC3II-комплекса, необходимого для связывания аутофагосомы с ми-

тохондрией и ее разрушения в аутофаголизосоме. Процесс разрушения митохондрий в аутофаголизосоме получил название митофагия. В норме белок PINK1 переносится в матрикс митохондрий с помощью транслоказ TOM/TIM, где разрушается при участии протеаз PARL и MPP (*рис. 3*) [16].

2.1.1 Болезнь Гентингтона. Болезнь Гентингтона – аутосомно-доминантное заболевание, на ранней стадии которого наблюдается нейродегенерация базальных структур (стриатума) головного мозга, с последующей прогрессией вплоть до полной атрофии коры больших полушарий. Первые симптомы проявляются в возрасте 35–45 лет. На ранних стадиях возникает нарушение моторных функций, реже когнитивные и психические аномалии. По мере прогрессии заболевания более выраженными становятся психические нарушения, такие, как агрессивность, депрессия, панические атаки и т.д. Усиливаются нарушения памяти и моторные нарушения: брадикинезия, атаксия и снижение рефлексов. Смерть наступает через 15–20 лет после установления диагноза. Лекарственных средств от болезни Гентингтона на сегодняшний день не существует.

Патогенез болезни Гентингтона связан с экспансией числа тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT,* кодирующем белок гентингтин (Htt). В норме таких повторов должно быть не более шести. Накопление повторов имеет кумулятивный характер, т.е. чем больше повторов в гене *HTT*, тем выше риск развития заболевания, но критичным считается ⩾40 CAG-повторов [17, 18]. В нормальном состоянии белок гентингтин участвует в аксональном транспорте, являясь адапторным белком к кинезину. Мутантная форма Htt теряет способность к связыванию кинезина с везикулой, что приводит к нарушению везикулярного транспорта вдоль аксона [19]. Известно также, что мутантный белок (mHtt) может взаимодействовать с такими факторами транскрипции, как CREB, CBP, TFIID, p53, SP1 [19], нарушая их ДНК-связывающую активность. Это приводит к сниженному образованию белков, важных для жизни клетки. Мутантный белок гентингтин (mHtt), в отличие от Htt дикого типа, может индуцировать экспрессию генов аутофагии через активацию ЭПР-стресса (PERK/eIF2A/ATF4-сигнальный путь) (*рис. 3*) [15]. Известно, что mHtt может увеличивать дефосфорилирование фактора TFEB, что ведет к повышению транспорта этого фактора в ядро и экспрессии генов, кодирующих белки аутофагии (*рис. 3*).

Установлено, что mHtt может напрямую связываться с Beclin1, приводя к нарушению сборки комплекса PI3KC3 и, следовательно, к нарушению инициации аутофагии [18]. Таким образом, мутантный белок гентингтин может по-разному влиять на активность аутофагии. Нарушение утилизации mHtt вследствие нарушения аутофагии приводит к его накоплению в цитоплазме клеток с образованием белковых агрегатов, что, в конечном итоге, приводит к более агрессивному течению заболевания [15, 19].

Накопление mHtt в цитоплазме может приводить к его связыванию с p62 и нарушению работы белка LC3II на мембране аутофагасомы. Это влияет на формирование аутофагосомы вокруг объекта утилизации, в результате чего образуются пустые аутофагосомы с возможностью индукции некроптоза клетки [19, 20].

2.1.2 Болезнь Альцгеймера и роль аутофагии в ее развитии. Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенный тип старческой деменции, на ранних стадиях которой наблюдается нарушение краткосрочной памяти и снижение когнитивных функций. В дальнейшем утрачиваются коммуникативные функции, способность к самообслуживанию и нарушение речи, вплоть до полной афазии.

Механизмы патогенеза БА изучены не в полной мере. Существует несколько гипотез, описывающих механизмы развития данного заболевания, в том числе тау-гипотеза и гипотеза накопления сенильных бляшек. Также активно исследуется роль митохондрий в БА.

Роль β-амилоида в патогенезе БА до сих пор не установлена, а недавние исследования поставили под сомнение представления о ведущей роли сенильных бляшек в нейродегенерации [21]. β-Амилоид (βA) представляет собой полипептид, состоящий из 42 аминокислотных остатков, стопки таких полипептидов формируют сенильные бляшки. βA образуется при протеолитическом амилоидогенном расщеплении предшественника β-амилоида (APP), ген которого расположен в хромосоме 21. APP участвует в клеточной адгезии, а также способствует увеличению выживаемости клеток. Расщепление APP с образованием βA опосредовано активностью β-секретазы (BACE1) и γ-секретазы. С-Конец молекулы APP расщепляет γ-секретаза, тогда как β-секретаза действует на N-конец. После протеолитического расщепления APP образуются мономеры βA, которые образуют внеклеточные белковые конгломераты – сенильные бляшки [22]. Эти структуры пространственно препятствуют образованию синаптических связей и инициируют местное воспаление, связанное с выделением многочисленных провоспалительных факторов из клеток микроглии. Такое воспаление вызвано взаимодействием

трансмембранного рецептора TREM2 с амилоидными бляшками, которое приводит к активации белков NF-κB и Syk-киназы, вовлеченных в активацию цитокинов и других факторов воспаления (IL-2, NO-синтазы), что приводит к гибели нейронов [23].

В патогенезе БА участвует также тау-белок, относящийся к семейству белков MAP, ассоциированных с микротрубочками. Белки MAP обеспечивают необходимую жесткость и прочность микротрубочек. Это связано со способностью тау-белка связываться с тубулином с образованием «ребер жесткости» вдоль всей длины микротрубочки. Эффективность такого связывания зависит от степени фосфорилирования тау-белка. Чем сильнее фосфорилирован тау-белок, тем меньше его сродство к тубулину. В норме в тау-белке фосфорилированы 2–3 аминокислотных остатка, но определенные мутации тау-белка вызывают увеличение фосфорилирования. К примеру, четыре миссенс-мутации (G272V, P301L, V337M и R406W) приводят к сверхфосфорилированию и отсоединению тау-белка от микротрубочек. Отсоединение тау-белка приводит к его накоплению в цитоплазме и его последующему экспорту в межклеточное пространство и агрегации в нейрофибриллярные бляшки [24]. Состояние, при котором происходит данная агрегация, получило название таупатия [25].

В последнее время появляется все больше сведений о роли митохондрий в патогенезе БА. Предшественник β-амилоида (APP) накапливается в митохондриях в результате переноса из цитоплазмы в межмембранное пространство митохондрий с помощью транслоказы TOMM40, где APP блокирует работу цитохромоксидазного комплекса (комплекс IV цепи переноса электронов), что приводит к снижению синтеза ATP [26]. Бета-амилоид связывается также с белком циклофилином D, участвующим в регуляции уровня кальция в митохондриях, а также в экспрессии митохондриальных генов. Вследствие этого нарушение функции циклофилина D приводит к снижению транскрипции митохондриальных генов и нарушению функций митохондрий [27].

Известно, что βA влияет на деление митохондрий. При делении митохондрий белки Drp1 формируют по ее центру кольцо перетяжки. Накопление βA приводит к образованию в клетке индуцибельной NO-синтазы (iNOS), участвующей в S-нитрозилировании Drp1 (Drp1/SNO) (*рис. 3*). Эта модификация нарушает контроль за олигомеризацией Drp1 на стенке митохондрий, что приводит к аномальной фрагментации и увеличению количества митохондрий [28, 29]. Присоединение Drp1 к мембране митохондрий осуществляется за счет ассоциации с адапторными трансмембранными белками Fis1, Mff, Mid49/51 (*рис. 3*) [29].

Аутофагия участвует в разрушении APP в везикулах. Нарушение аутофагии при БА связано с накоплением большого количества незрелых аутофагосом в нейронах в результате нарушения работы ESCRT-III-комплекса (цитозольного комплекса белков), участвующего в образовании мультивезикулярного тельца (MVB). Этот комплекс отвечает за перенос убиквитинированных мембранных белков в MVB. Нарушение формирования MVB приводит к невозможности их слияния с аутофагосомой, невозможности образования поздней эндосомы и дальнейшего разрушения APP в лизосомах [30, 31]. Прямое влияние аутофагии на патогенез БА связывают с белком Atg7, участвующим в транспорте βA в MVB. Таким образом, белок Atg7 участвует в накоплении в везикулах-экзосомах амилоидных агломератов и в их переносе в межклеточное пространство. Экспериментально показано, что подавление активности белка Atg7 с помощью интерферирующих РНК приводит к уменьшению продукции βA нейронами. Показано также, что дефицит белка Atg7 вызывает значительное накопление гиперфосфорилированного тау-белка. Таким образом, Atg7 активно участвует в деградации тау-белка и, следовательно, может быть непосредственно вовлечен в его оборот [31]. Накопленные данные свидетельствует о том, что белки, связанные с регуляцией аутофагии, могут участвовать в развитии БА.

Еще одним следствием БА считают накопление в нейронах активных форм кислорода (ROS). Образование ROS связано с NADPH-оксидазой 4 (NOX4), активация которой происходит при взаимодействии трансмембранного белка RAGE с молекулами βA. Важно отметить, что ROS может как активировать, так и ингибировать аутофагию.

Примером положительного воздействия ROS на аутофагию можно считать активацию сигнального пути ROS-KEAP1-NRF2-p62. ROS окисляют остатки цистеина в молекуле белка KEAP1, входящего в гетеродимерный комплекс KEAP1/NRF2. Это приводит к высвобождению фактора транскрипции NRF2, который усиливает экспрессию гена, кодирующего p62 (*рис. 3*) [32].

Негативное воздействие ROS на аутофагию связано со снижением активности фактора транскрипции HIF-1α. В активном состоянии этот фактор усиливает транскрипцию генов *LC3*, *BNIP3/NIX* и *REDD*, взаимодействуя с их энхансерами. При накоплении ROS в клетках остатки пролина в структуре HIF-1α подвергаются окислению, что приводит к полиубиквитинированию HIF-1α и его дальнейшему протеолизу [33].

2.2 Аутофагия и аутоиммунные заболевания

Причины развития аутоиммунных заболеваний многочисленны. Их развитие связывают, с одной стороны, с возникновением пула зрелых В-лимфоцитов (плазмоцитов), продуцирующих аутореактивные антитела, а с другой – с уменьшением активности или количества регуляторных Т-лимфоцитов [34]. Возникновение пула аутореактивных лимфоцитов может быть связано с нарушением селекции всего пула лимфоцитов, находящихся в центральных иммунных органах. Последующая защитная реакция организма от аутореактивных лимфоцитов заключается в их элиминации при взаимодействии с эпителиальными клетками медуллярной зоны стромы тимуса. Такие клетки продуцируют тканеспецифические антитела, взаимодействующие с аутореактивными лимфоцитами, что, в конечном счете, приводит к их гибели. Этот процесс называют ауторезистентностью. Считается, что нарушение ауторезистентности при аутоиммунных заболеваниях приводит к поддержанию пула аутореактивных лимфоцитов.

Помимо сохранения пула аутореактивных лимфоцитов, аномально агрессивных по отношению к нормальным клеткам организма человека, патологический иммунный ответ может быть связан с нарушением эффективной утилизации фрагментов поврежденных или мертвых клеток, компонентов патогенных микроорганизмов и других антигенов и их накоплением в результате нарушения активности аутофагии [35].

Аутофагия также способствует сборке MHC-комплексов, участвующих в презентации антигена на клеточной мембране. Такие комплексы служат сигналами активации иммунного ответа. Нарушение аутофагии приводит к нарушению сборки MHC II, так как не происходит фрагментация патогена в аутофаголизосоме и взаимодействие образующихся фрагментов с MHC II [35].

Существуют также механизмы, при которых аутофагия выступает в качестве негативного регулятора аутоиммунных процессов. В частности, аутофагия влияет на выживаемость и дифференцировку самих иммунных клеток. Об этом говорит тот факт, что дисфункция белка Atg5 в В-лимфоцитах приводит к нарушению дифференцировки про-В-клеток в пре-В-лимфоциты. При этом В-клетки с мутантным неактивным Atg5 менее жизнеспособны, чем клетки с нормальным Atg5. Аутофагия также может влиять на BCR-сигнальный путь, необходимый для активации В-лимфоцитов. Установлено, что в апоптотических В-лимфоцитах, в которых одновременно активирован BCR-сигнальный путь, аномально повышено образование аутофагосом и, соответственно, наступает их гибель. Это наблюдение указывает на то, что аутофагия может участвовать в подавлении аутореактивных В-лимфоцитов [36, 37].

Аутофагия является одним из факторов, опосредованно влияющих на жизнеспособность Т-лимфоцитов. Известно, что подавление образования компонентов комплекса инициатора аутофагии PI3KC3-C1 в Т-лимфоцитах приводит к нарушению утилизации поврежденных органелл, нарушению их дифференцировки и полномасштабной гибели [38]. Также известно, что выживаемость Т-лимфоцитов снижается при дефиците белков Atg7, Atg5 и Atg3.

2.2.1 Болезнь Крона и роль аутофагии в ее патогенезе. Как и в случае многих заболеваний аутоиммунного характера, патогенез болезни Крона, проявляющейся хроническим воспалением толстого кишечника, до конца не выяснен. Слизистая оболочка кишечника при этом выглядит, как «булыжная мостовая», с характерными утолщениями. Симптоматика схожа с обычными диспепсическими расстройствами: боли в животе, диарея, анорексия, тошнота, рвота, потеря веса. Область воспаления может распространиться по всему желудочно-кишечному тракту, вплоть до слизистой оболочки ротовой полости. При воспалении нарушается всасывание питательных веществ в кишечнике. Молекулярный механизм патогенеза болезни Крона не установлен, поэтому отсутствуют эффективные способы ее лечения [39].

В настоящий момент существует несколько гипотез о механизме возникновения и развития болезни Крона. Согласно одной из них, ключевую роль играют мутации в гене, кодирующем рецептор NOD2.

NOD2 – рецепторный цитозольный белок, прикрепленный к внутренней части цитоплазматической мембраны клетки, участвует в антибактериальном иммунном ответе. NOD2 содержит три характерных домена: NOD, LRR и CARD. Лигандом для активации NOD2 служит мурамилпептид (MDP) – компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий. Активация рецептора приводит к одновременному взаимодействию MDP с LRR-доменами двух молекул NOD2, что приводит к их димеризации (*рис. 4*). Это вызывает активацию рецептора NOD2 и связывание двух молекул RIP2 с CARD-доменом. К RIP2 затем присоединяется E3-убиквитинлигазный комплекс, содержащий белки cIAP1/2 и XIAP, что приводит к активации комплекса и образованию полиубиквитина на RIP2. На полиубиквитине образуется комплекс, состоящий из белков TAB1/2 и TAK, инициирующих сборку IKKα/β/γ-комплекса, участвующего

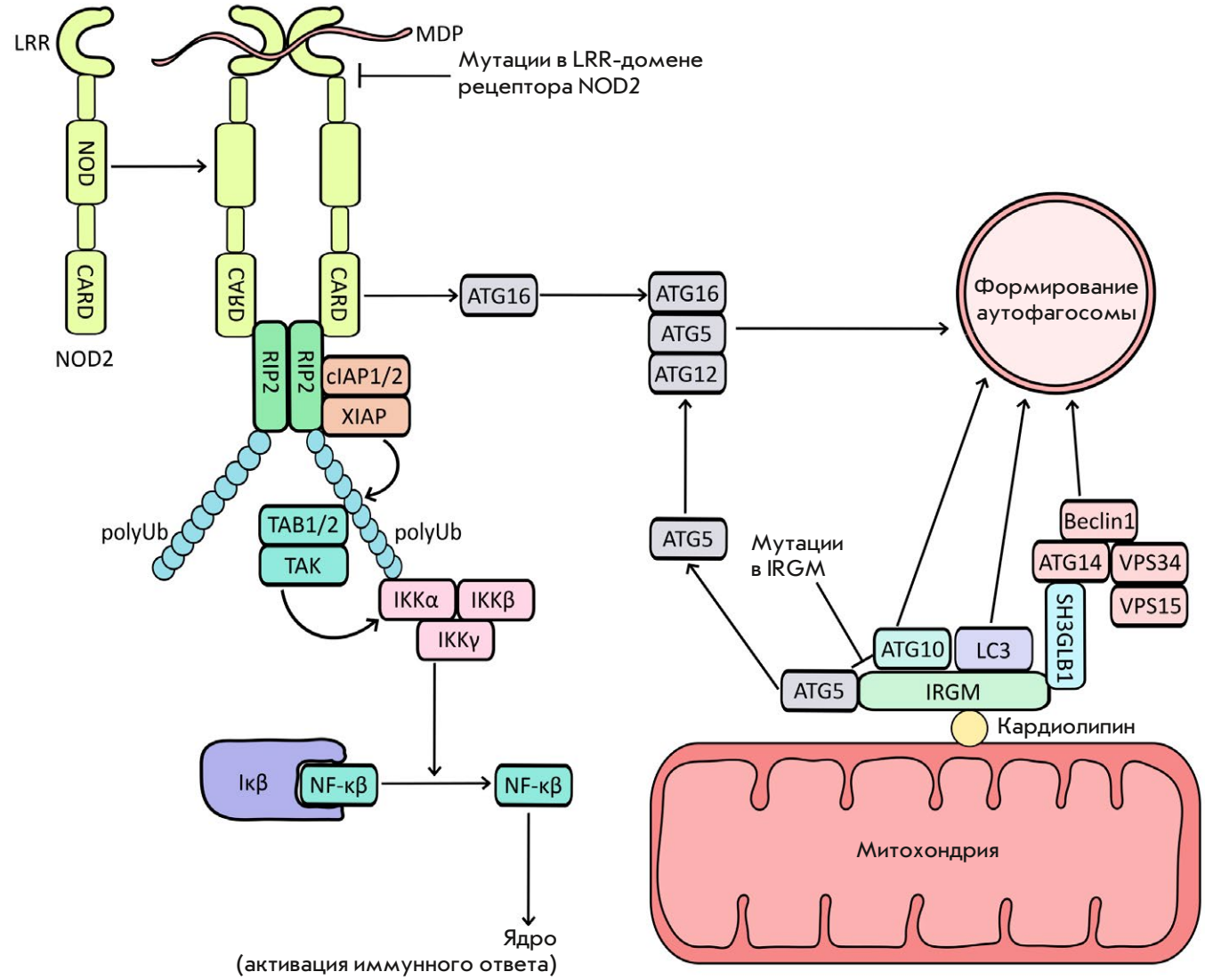


Рис. 4. Болезнь Крона и аутофагия. Схема активации внутриклеточного рецептора NOD2 и сигнальные пути, влияющие на сборку аутофагосомы и связь с митохондриями (пояснения в тексте)

в фосфорилировании белка Iκβ, входящего в состав комплекса с NF-κβ. Это приводит к высвобождению и активации фактора NF-κβ, который мигрирует в ядро [40]. NOD2 регулирует также активность α- и β-дефенсинов, которые образуют «отверстия» на мембране бактерий, приводящие, в конечном счете, к гибели клеток.

Установлено, что мутации в LRR-домене нарушают иммунный ответ и увеличивают выживаемость внутриклеточных патогенных бактерий. В конечном счете происходит увеличение продукции цитокина IL-23, приводящее к усиленному хемотаксису Th17-лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника [41, 42].

Связывание Atg16L с NOD2 приводит к образованию Agt12/Atg5/Atg16L-комплекса, необходимого для формирования аутофагосомы, окружающей бактерию, с дальнейшим ее лизисом. Данный подтип аутофагии получил название ксенофагии. При мутации в LRR-домене NOD2 Atg16L не привлекается к мембране. Это приводит к нарушению формирования аутофагосомы и способствует выживанию патогенных бактерий внутри клетки [41, 42].

Другим белком, участвующим в патогенезе болезни Крона, является белок IRGM (immunity-related GTPase family M), обладающий GTP-азной активностью. Этот белок связывается с внешней мембраной митохондрий путем ассоциации с кардиолипином

на ее поверхности. Синтез IFN-γ в клетке, а также заражение клетки грамотрицательными бактериями приводят к увеличению активности IRGM. IRGM вовлечен в регуляцию механизмов внутриклеточного антибактериального иммунитета. Активный IRGM инициирует аутофагию, благодаря его взаимодействию с белками сборки аутофагосомы: Atg5, Atg10, Bif-1, LC3, SH3GLB1, UVRAG, Beclin1, Vps34 (*рис. 4*) [43].

Известно, что инактивирующие мутации в гене *IRGM* повышают риск развития болезни Крона. Показано, что введение делеции в промоторную область гена, кодирующего IRGM, или увеличение количества микроРНК-196, мишенью которой служит мРНК IRGM, приводят к снижению активности аутофагии [44].

2.3 Аутофагия и злокачественные заболевания

Как и в случае других заболеваний, аутофагия оказывает двоякий эффект на развитие злокачественных патологий. С одной стороны, аутофагия служит одним из источников питательных веществ для быстро делящихся раковых клеток, но с другой – способна тормозить деление или даже вызвать гибель раковых клеток [45].

В результате агрессивного бесконтрольного роста раковых клеток в опухоли развивается состояние гипоксии из-за отсутствия адекватного кровоснабжения. При этом изменяется метаболизм злокачественных клеток и активируются процессы гликолиза с последующим анаэробным катаболизмом. Ключевую роль в адаптации клеток к состоянию тканевой гипоксии играет фактор транскрипции HIF-1α, который усиливает ангиогенез в опухоли, запускает гликолиз и активирует процессы клеточной адаптации. Нарушение кислородиндуцирующего протеолиза HIF-1α в раковых клетках приводит к уменьшению его деградации и, как следствие, к его накоплению в цитозоле. Это, в свою очередь, приводит к усилению экспрессии генов, которые кодируют белки (Beclin1 и BNIP3), участвующие в аутофагии [33, 45].

Истощение энергетических запасов в раковых клетках приводит к активации AMP-киназы AMPK, индуцируемой недостатком ATP. Таким образом, AMPK является «сенсором» недостатка энергетических ресурсов клетки. Активированный белок AMPK фосфорилирует белки Beclin1 и ULK1 в положениях S93, S96 и T388 и в положениях S467, S555, T574 и S637, соответственно, что приводит к их активации. Также AMPK участвует в фосфорилировании белков mTORc1-комплекса, вызывающее его инактивацию (*рис. 2*). Данные процессы являются реакцией адаптации к недостатку питательных веществ и ведут к увеличению активности аутофагии и получению питательных веществ за счет разрушения компонентов злокачественной клетки [46].

Белок-адаптер p62 участвует в разрушении в аутофагосоме токсических веществ, которые образуются в процессе метаболизма в раковых клетках (*рис. 1*). Снижение количества p62 приводит к уменьшению темпа роста злокачественной опухоли. Повышенное содержание p62 выявлено в клетках рака поджелудочной железы, легкого и печени [47].

Помимо положительного влияния аутофагии на выживаемость раковых клеток, существуют и примеры ее негативного действия. Так, аутофагия может подавлять рост злокачественных клеток и вызывать их гибель за счет взаимодействия белка Beclin1 с мутантной рецепторной тирозинкиназой EGFR, вовлеченной в канцерогенез. При взаимодействии Beclin1–mEGFR митотическая активность мутантного рецептора блокируется, что приводит к подавлению роста злокачественной клетки. Также известно, что введение инактивирующей мутации в ген *BECN1*, кодирующий Beclin1, или экспериментальное снижение его экспрессии приводит к усилению роста опухолевых клеток [48]. В злокачественных клетках при раке молочной железы, предстательной железы и яичников нередко обнаруживают моноаллельную делецию гена *BECN1*. Такая мутация встречается в 40–75% случаев всех вышеперечисленных патологий, чаще мутации такого типа наблюдаются при раке молочной железы. Дефицит белка Beclin1 отмечен также при раке почки, немелкоклеточном раке легкого и холангиокарциноме. В различных лимфомах отмечена гиперэкспрессия гена, кодирующего белок Bcl-2, который может образовывать комплекс с Beclin1 (Beclin1/Bcl-2), ингибирующий аутофагию [49].

2.3.1 Фолликулярная лимфома. Лимфома – это заболевание лимфатической системы, развитие которой обусловлено бесконтрольным ростом лимфоцитов в центральных органах иммунной системы и лимфатических узлах. Одним из вариантов фолликулярной лимфомы является неходжкинская лимфома [50]. Это заболевание протекает медленно. Симптоматика проявляется на более поздних стадиях заболевания, наблюдается увеличение лимфоузлов в паховой области, на шее и в подмышечных впадинах, а также боли в пояснице и интоксикации. По мере прогрессирования заболевания происходит вытеснение иммунокомпетентных клеток и развитие иммунодефицитных состояний.

Патогенез фолликулярной лимфомы связан с хромосомной транслокацией t(14;18)(q32; q21), при которой происходит обмен между участком хромосомы 18, кодирующим антиапоптотический белок Bcl-2, и участком хромосомы 14, кодирующим энхансерную область гена тяжелой цепи иммуноглобулина. В результате этой транслокации образуется слитый ген, направляющий синтез Bcl-2 и отличающийся аномально высокой экспрессией. Как уже отмечено ранее, накопление белка Bcl-2 приводит к избыточному связыванию Bcl-2 с Beclin1, BNIP3 и другими белками, вовлеченными в аутофагию. В результате, в клетках с такой мутацией снижаются процессы аутофагии [49]. Одним из основных свойств белка Bcl-2 является его антиапоптотическая активность, поэтому накопление такого белка приводит к снижению апоптоза трансформированных незрелых В-лимфоцитов и разрастанию их пула. Еще одна мутация, которую нередко выявляют при лимфомах, связана с мутацией в гене *Bcl-6* t(3;14)(q27;q32). В данном случае происходит обмен фрагментами между хромосомами 3 и 14, в результате которого образуется последовательность гена, кодирующего мутантный Bcl-6, который не выполняет свою функцию, а именно, нормальную дифференцировку В-лимфоцитов [51].

Кроме того, в клетках фолликулярной лимфомы снижается содержание p62 и LC3II, что приводит к подавлению аутофагии и ассоциированной с аутофагией клеточной гибели [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аутофагия играет важную роль в жизни клеток. Нарушение аутофагии связано с развитием различных заболеваний, а ее активность может по-разному влиять на течение различных заболеваний. Необходимо также отметить, что, несмотря на активное изучение роли аутофагии в различных клеточных процессах и в патогенезе ряда заболеваний, вклад отдельных сигнальных путей, связанных с аутофагией, остается недостаточно изученным и представляет существенный интерес. ●

Благодарности. Сбор теоретического материала и написание текста манускрипта выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-14-00355).

Работы по подготовке манускрипта к печати в журнале поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 20-54-76005).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao W., Li J., Yang K., Cao D. // Bull. Cancer. 2021. V. 108. № 3. P. 304–322. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.004
2. Xiong J. // Protein & Cell. 2015. V. 6. № 10. P. 722–734. https://doi.org/10.1007/s13238-015-0195-8
3. Xie K., Liang C., Li Q., Yan C., Wang C., Gu Y., Zhu M., Du F., Wang H., et al. // Cancer. 2016. V. 139. № 7. P. 1564–1573. https://doi.org/10.1002/ijc.30205
4. Kuma A., Matsui M., Mizushima N. // Autophagy. 2007. V. 3. № 4. P. 323–328. https://doi.org/10.4161/auto.4012
5. Schaaf M.B.E., Keulers T.G., Vooijs M.A., Rouschop K.M.A. // FASEB. J. 2016. V. 30. № 12. P. 3961–3978. https://doi.org/10.1096/fj.201600698R
6. Gómez-Sánchez R., Rose J., Guimarães R., Mari M., Papinski D., Rieter E., Geerts W.J., Hardenberg R., Kraft C., Ungermann C., et al. // J. Cell. Biol. 2018. V. 217. № 8. P. 2743–2763. https://doi.org/10.1083/jcb.201710116
7. Katsuragi Y., Ichimura Y., Komatsu M. // FEBS J. 2015. V. 282. № 24. P. 4672–4678. https://doi.org/10.1111/febs.13540
8. McEwan D.G., Popovic D., Gubas A., Terawaki S., Suzuki H., Stadel D., Coxon F.P., Miranda de Stegmann D., Bhogaraju S., et al. // Mol Cell. 2015. V. 57. № 1. P. 39–54. doi: 10.1016/j.molcel.2014.11.006
9. Dibble C.C., Cantley L.C. // Trends Cell Biol. 2015. V. 25. № 9. P. 545–555. doi: 10.1016/j.tcb.2015.06.002
10. Decuypere J.P., Bultynck G., Parys J.B. // Cell Calcium. 2011. V. 50. № 3. P. 242–250. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2011.04.001
11. Tasdemir E., Maiuri M.C., Orhon I., Kepp O., Morselli E., Criollo A., Kroemer G. // Cell Cycle. 2008. V. 7. № 19. P. 3006–3011. https://doi.org/10.4161/cc.7.19.6702
12. Mrakovcic M., Fröhlich L.F. // Biomolecules. 2018. V. 8. № 2. P. 14. https://doi.org/10.3390/biom8020014
13. Bialik S., Dasari S.K., Kimchi A. // J. Cell Sci. 2018. V. 131. № 18. https://doi.org/10.1242/jcs.215152
14. Majeski A.E., Dice J.F. // Internat. J. Biochem. Cell Biol. 2004. V. 36. № 12. P. 2435–2444. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.02.013
15. Banerjee R., Beal M.F., Thomas B. // Trends Neurosci. 2010. V. 33. № 12. P. 541–549. https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.001
16. Dou C., Zhang Y., Zhang L., Qin C. // Animal Models Exp. Med. 2022. V. 6. № 1. P. 10–17. https://doi.org/10.1002/ame2.12229
17. Moumné L., Betuing S., Caboche J. // Front. Neurol. 2013. V. 4. P. 127. https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00127
18. Saudou F., Humbert S. // Neuron. 2016. V. 89. № 5. P. 910–926. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003
19. Croce K.R., Yamamoto A. // Neurobiol. Disease. 2019. V. 122. P. 16–22. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.010
20. Martin D.D.O., Ladha S., Ehrnhoefer D.E., Hayden M.R. // Trends Neurosci. 2015. V. 38. № 1. P. 26–35. https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.09.003
21. Piller C. // Science. 2022. V. 377. № 6604. P. 358–363. https://doi.org/10.1126/science.add9993
22. Vetrivel K.S., Thinakaran G. // BBA - Mol. Cell. Biol. Lipids. 2010. V. 1801. № 8. P. 860–867. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.007
23. Gratuze M., Leyns C.E.G., Holtzman D.M. // Mol. Neurodegeneration. 2018. V. 13. № 1. P. 66. https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9
24. Iqbal K., Liu F., Gong C.-X., Grundke-Iqbal I. // Curr.

Alzheimer Res. 2010. V. 7. № 8. P. 656–664. https://doi.org/10.2174/156720510793611592
25. Chi H., Sang T.-K., Chang H.-Y. // Cognitive Disorders, IntechOpen. 2019. V. 8. http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73198
26. Monzio Compagnoni G., Di Fonzo A., Corti S., Comi G.P., Bresolin N., Masliah E. // Mol. Neurobiol. 2020. V. 57. № 7. P. 2959–2980. https://doi.org/10.1007/s12035-020-01926-1
27. Swerdlow R.H. // J. Alzheimer's Dis. 2018. V. 62. № 3. P. 1403–1416. https://doi.org/10.3233/JAD-170585
28. Nakamura T., Cieplak P., Cho D.-H., Godzik A., Lipton S.A. // Mitochondrion. 2010. V. 10. № 5. P. 573–578. https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.04.007
29. Losón O.C., Song Z., Chen H., Chan D.C. // Mol. Biol. Cell. 2013. V. 24. № 5. P. 659–667. https://doi.org/10.1091/mbc.E12-10-0721
30. Babst M., Katzmann D.J., Estepa-Sabal E.J., Meerloo T., Emr S.D. // Dev. Cell. 2002. V. 3. № 2. P. 271–282. https://doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00220-4
31. Uddin M.S., Stachowiak A., Mamun A.A., Tzvetkov N.T., Takeda S., Atanasov A.G., Bergantin L.B., Abdel-Daim M.M., Stankiewicz A.M. // Front. Aging Neurosci. 2018. V. 10. № 4. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00004
32. Wang Y., Mandal A.K., Son Y.O., Pratheeshkumar P., Wise J.T.F., Wang L., Zhang Z., Shi X., Chen Z. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2018. V. 353. P. 23–30. https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.06.003
33. Choi H., Merceron C., Mangiavini L., Seifert E.L., Schipani E., Shapiro I.M. // Autophagy. 2016. V. 12. № 9. P. 1631–1646. https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1192753
34. Dominguez-Villar M., Hafler D.A. // Nat. Immunol. 2018. V. 19. P. 665–673. https://doi.org/10.1038/s41590-018-0120-4
35. Yang Z., Goronzy J.J., Weyand C.M. // J. Mol. Med. 2015. V. 93. № 7. P. 707–717. https://doi.org/10.1007/s00109-015-1297-8
36. Pierdominici M., Vomero M., Barbati C., Colasanti T., Maselli A., Vacirca D., Giovannetti A., Malorni W., Ortona E. // FASEB J. 2012. V. 26. № 4. P. 1400–1412. https://doi.org/10.1096/fj.11-194175
37. Miller B.C., Zhao Z., Stephenson L.M., Cadwell K., Pua H.H., Lee H.K., Mizushima N., Iwasaki A., He Y.-W., Swat W., et al. // Autophagy. 2008. V. 4. P. 309–314. https://doi.org/10.4161/auto.5474
38. Yang G., van Kaer L. // Cell Death Dis. 2020. V. 11. № 5. P. 334. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2568-z
39. Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L. // Lancet. 2017. V. 389. № 10080. P. 1741–1755. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1
40. Al Nabhani Z., Dietrich G., Hugot J.P., Barreau F. // PLoS Pathogens. 2017. V. 13. № 3. P. e1006177. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006177
41. Boyapati R., Satsangi J., Ho G.T. // F1000Prime Rep. 2015. V. 7. P. 44. https://doi.org/10.12703/P7-44
42. Travassos L., Carneiro L., Ramjeet M., Hussey S., Kim Y.G., Magalhães J.G., Yuan L., Soares F., et al. // Nat. Immunol. 2010. V. 11. P. 55–62. https://doi.org/10.1038/ni.1823
43. Petkova D.S., Viret C., Faure M. // Front. Immunol. 2013. V. 3. P. 426. https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00426
44. Carrière J., Darfeuille-Michaud A., Nguyen H.T. // World J. Gastroenterol. 2014. V. 20. № 34. P. 12102–12117. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12102
45. Yun C.W., Lee S.H. // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 11. P. 3466. https://doi.org/10.3390/ijms19113466
46. Vega-Rubín-de-Celis S. // Biology. 2020. V. 9. № 1. P. 4. https://doi.org/10.3390/biology9010004
47. Amaravadi R.K., Kimmelman A.C., Debnath J. // Cancer Discov. 2019. V. 9. № 9. P. 1167–1181. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0292
48. Rohatgi R.A., Janusis J., Leonard D., Bellve K.D., Fogarty K.E., Baehrecke E.H., Corvera S., Shaw L.M. // Oncogene. 2015. V. 34. № 42. P. 5352–5362. https://doi.org/10.1038/onc.2014.454
49. Pattingre S., Tassa A., Qu X., Garuti R., Liang X.H., Mizushima N., Packer M., Schneider M.D., Levine B. // Cell. 2005. V. 122. № 6. P. 927–939. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.07.002
50. Carbone A., Roulland S., Gloghini A., Younes A., von Keudell G., Lopez-Guillermo A., Fitzgibbon J. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. V. 5. № 1. P. 83. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0132-x
51. Ott G., Rosenwald A. // Haematologica. 2008. V. 93. № 12. P. 1773–1776. https://doi.org/10.3324/haematol.2008.001495
52. McCarthy A., Marzec J., Clear A., Petty R.D., Coutinho R., Matthews J., Wilson A., Iqbal S., Calaminici M., Gribben J.G., Jia L. // Oncotarget. 2014. V. 5. №. 22. P. 11653–11668. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2605