

АУТОФАГИЯ И LC3-АССОЦИИРОВАННЫЙ ФАГОЦИТОЗ: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

Ибрагимов Б.Р., Скибо Ю.В., Абрамова З.И.

Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Резюме. Ранее аутофагия представлялась в качестве механизма, используемого клеткой при дефиците питательных веществ, необходимого для сохранения гомеостаза. Результаты исследований последнего десятилетия показали, что аутофагия является более сложным, неоднозначным механизмом, активация которого зависит от природы стимула, типа иммунных клеток и конечного результата. И каноническая и схожая с ней молекулярно, но имеющая свои отличительные черты неканоническая аутофагия являются ключевыми процессами в защите организма от проникновения внутриклеточных патогенов, поддержание в клетке необходимого уровня питательных веществ и удаление поврежденных органелл и клеток. Каноническая аутофагия, вероятно, развилась как гомеостатический ответ на клеточный стресс и недостаток питательных веществ, а неканоническая — в ответ на подавление воспаления. Неканоническая аутофагия, именуемая в дальнейшем LC3-ассоциированный фагоцитоз (LAP), сочетает в себе молекулярный механизм фагоцитоза с механизмом аутофагии, характеризующейся поглощением экзогенных патогенов, формированием фagosомы (лапосом) и усиленным слиянием с лизосомами, с последующей деградацией содержимого.

Существуют различия в процессах не канонической и схожей с ней по своему механизму действия канонической аутофагии. Наличие PI3K комплексов в обоих процессах, утилизация и деградация не нужных для клетки и организма «груза» внутри самой клетки за счет лизосомальной органеллы (лизосомы), задействование практически одних и тех же белков делают механизмы схожими. Однако различия в запуске процессов, разновидность самих PI3K-комплексов (у аутофагии PI3K III класса 1 и 2 типа, а у LAP PI3K III класса 3 типа), использование активных форм кислорода при LAP, разновидность использования регуляторных белков в процессах (при аутофагии это ULK1, FIP200, ATG13, Ambra1, WIPI2, ATG14; а при LC3-ассоциированном фагоцитозе это Rubicon и NOX2), разное количество слоев в мембранной структуре, в которой происходит лизис (двухмембранная аутофаголизосома и одномембранная лапосома) четко подчеркивают разновидность канонической и не канонической аутофагии. Разность выполняемых задач, а именно разновидность мишеней для утилизации (при аутофагии внутриклеточные патогены, дисфункциональные белки и органеллы, а при LAP внеклеточные патогены, апоптотические тельца, бактерии и др.) делают данные механизмы совершенно разными по своему значению.

Адрес для переписки:

Ибрагимов Булат Рафисович
Институт фундаментальной медицины и биологии
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный
университет»
420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Кремлевская, 18.
Тел.: 8 (999) 132-70-75.
E-mail: ibragimov94@inbox.ru

Address for correspondence:

Bulat R. Ibragimov
Institute of Fundamental Medicine and Biology,
Kazan (Volga Region) Federal University
18 Kremlevskaya St
Kazan
420008 Republic of Tatarstan
Russian Federation
Phone: +7 (999) 132-70-75.
E-mail: ibragimov94@inbox.ru

Образец цитирования:

Б.Р. Ибрагимов, Ю.В. Скибо, З.И. Абрамова
«Аутофагия и LC3-ассоциированный фагоцитоз:
сходства и различия» // Медицинская иммунология,
2023. Т. 25, № 2. С. 269-288.
doi: 10.15789/1563-0625-AAL-2569

© Ибрагимов Б.Р. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

B.R. Ibragimov, Yu.V. Skibo, Z.I. Abramova "Autophagy and
LC3-associated phagocytosis: similarities and differences",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2023, Vol. 25, no. 2, pp. 269-288.
doi: 10.15789/1563-0625-AAL-2569

© Ibragimov B.R. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-AAL-2569

В совокупности новые данные указывают на то, что аутофагия как каноническими, так и неканоническими путями превратилась в механизм защиты хозяина, способный противостоять иммунологическому и патогенному стрессу и опосредовать иммунологическую толерантность как к внутриклеточным, так и к внеклеточным угрозам. В представленном обзоре обсуждаются принципиальные молекулярные отличия каждого из механизмов, а также их роли в иммунитете с учетом последних литературных данных.

Ключевые слова: аутофагия, LC3-ассоциированный фагоцитоз, LC3, Beclin-1, Vps34, аутоиммунитет, воспаление

AUTOPHAGY AND LC3-ASSOCIATED PHAGOCYTOSIS: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

Ibragimov B.R., Skibo Yu.V., Abramova Z.I.

Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Abstract. Previously, autophagy was termed as a mechanism used by the cells with a lack of essential nutrients supporting homeostasis. Over the decade of studies, autophagy proved to be a more complex, ambiguous mechanism. Its activation depends on the nature of stimulus, type of immune cells and the final result. Both canonical and non-canonical autophagy, being similar in molecular events, but showing their own distinctive features, are key processes in protecting the body from penetration of intracellular pathogens, maintaining the required level of nutrients in the cell, and removing damaged organelles and cells. Canonical autophagy probably evolved as a homeostatic response to cellular stress and nutritional deficiencies, whereas non-canonical autophagy emerged as a response to suppression of inflammation. Non-canonical autophagy, hereinafter referred to as LC3-associated phagocytosis (LAP), combines the molecular mechanism of phagocytosis with an autophagy mechanism characterized by ingestion of exogenous pathogens, formation of phagosomes (luposomes) and enhanced fusion with lysosomes, followed by degradation of their contents.

Significant differences were found between the processes of LAP- and canonical autophagy, which are similar in its mechanism of action. The presence of PI3K complexes in both processes, utilization and intracellular degradation of the “cargo” which is not required for the cells and organism proceeding in the lysosomes, and involvement of almost the same proteins provide similarity of their mechanisms. However, there are differences in the initiation of the processes, e.g., different types of PI3K complexes (in autophagy, PI3K III class 1 and 2 types; in LAP PI3K III, class 3 type), usage of reactive oxygen species in LAP, different types of regulatory proteins involved (ULK1, FIP200, ATG13, Ambra1, WIPI2, ATG14 in autophagy; and Rubicon and NOX2 in LC3-associated phagocytosis), different number of layers in the membrane structure in which lysis occurs (double-membrane autophagolysosome and single-layer membrane in luposomes) clearly depict the variety of canonical and non-canonical autophagy. The two pathways are directed for different types of biological objects, i.e., intracellular pathogens, dysfunctional proteins and organelles in autophagy, and extracellular pathogens, apoptotic bodies, bacteria, utilized in LAP, thus making these mechanisms completely different in their significance.

Collectively, the new data indicate that autophagy performed via both canonical and non-canonical pathways, has evolved into a host defense mechanism capable of resisting immunological and pathogenic stress and mediating immunological tolerance to both intra- and extracellular threats. The present review discusses fundamental molecular differences between these mechanisms, as well as their role in immunity, based on the latest literature data.

Keywords: autophagy, LC3-associated phagocytosis, LC3, Beclin-1, Vps34, autoimmunity, inflammation

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров (Приоритет-2030).

Введение

Каноническая аутофагия

Аутофагия – эволюционно клеточный путь, представляющий собой лизис белков и других клеточных компонентов, необходимый для создания источников питательных веществ и огра-

нижения повреждений во время метаболического стресса (голодание, тепловой шок, окислительный стресс, накопление поврежденных или дисфункциональных органелл) (Martinez, 2011). Отсутствие аминокислот или факторов роста приводит к ингибированию рецептора рапамицина (mTOR), что приводит к запуску аутофагии. Во время аутофагии формируется *de novo* двойной мембранный компартмент, называемый аутофагосомой. Аутофагосома поглощает цитоплазматический материал и доставляет его для лизиса в лизосому (рис. 1).

Одним из первых этапов формирования двойной структуры является активация мультипротеинового комплекса (комплекс PI3K/Vps34/Bec1/Ambra 1) за счет снижения активности mTOR. Этот комплекс негативно регулируется Vcl-2 белком. Обычно контролируемые mTOR сигналы, индуцирующие аутофагию (такие как лишение питательных веществ), запускают активацию AMPK, чья киназная активность одновременно ингибирует mTOR и активирует преинициаторный комплекс (ULK1/2, ATG13, FIP200). Затем этот комплекс активирует комплекс PI3K класса

III, состоящий из VPS34 и Bec1-1, а также ATG14 или UVRAG. Комплекс PI3K класса III продуцирует фосфатидилинозитол-3-фосфат (PI3P), который действует как сигнал рекрутирования для нижестоящих убиквитин-подобных систем конъюгации, системы ATG12/ATG5 и системы LC3-PE (рис. 2).

Дальнейший рост аутофагосомы регулируется двумя убиквитино-подобными конъюгациями ATG5/12 и LC3. Комплекс Bec1-1/VPS34 дополняет изолирующую мембрану комплексом ATG5/12/16, который образуется при взаимодействии ковалентно-связанного ATG5/12 с ATG16. Параллельно второй убиквитино-подобный комплекс LC3 расщепляется до укороченной молекулы LC3-I с помощью ATG4. Затем LC3-I конъюгирует с липидным фосфатидилэтаноломином (PE), что приводит к образованию LC3-II белка. Комплекс ATG5/12/16 обеспечивает сайты стыковки для LC3-фосфатидилэтаноломина (LC3-II), представляющий собой вторую убиквитино-подобную конъюгацию.

Привлечение LC3-II белка способствует наращиванию мембраны до тех пор, пока она не зам-

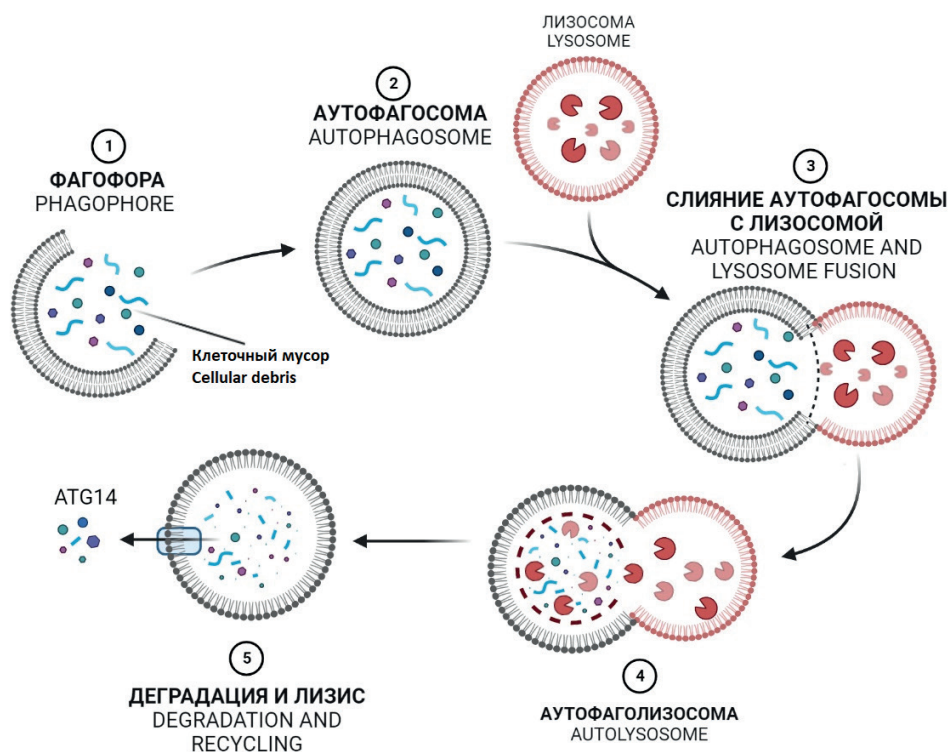


Рисунок 1. Механизм канонической аутофагии [21]

Примечание. Аутофагия представляет собой многоэтапный процесс, который включает инициацию, образование мембраны и фагофора, расширение фагофора, слияние с лизосомой и деградацию, которые, соответственно, регулируются белками, связанными с аутофагией (ATG).

Figure 1. Mechanism of canonical autophagy [21]

Note. Autophagy is a multistep process that includes initiation, membrane nucleation and phagophore formation, phagophore expansion, fusion with the lysosome, and degradation, which correspondingly are regulated by multiple proteins, referred to as autophagy-related proteins (ATGs).

кнется, образуя вокруг материала, подлежащего удалению, новую органеллу с двойной мембраной. Далее происходит слияние аутофагосомы с лизосомой, содержащая кислые гидролазы под действием которых происходит расщепление клеточного груза (белков, органелл). При критическом уровне клеточного стресса происходит полное расщепление содержимого цитозоля, что приводит к ее гибели [1].

Неканоническая аутофагия

В то время как каноническая аутофагия считается неспецифическим процессом, который изолирует и разрушает содержимое цитоплазмы в большом количестве, механизм аутофагии также может быть избирательно направлен на внутренние клеточные субстраты. Избирательная аутофагия может быть запущена для различных

стимулов, таких как поврежденные органеллы (митофагия для митохондрий), макромолекулы (липофагия для липидов) [38], внутрицитоплазматические микробы (ксенофагия) [51] или фагоцитированные частицы, такие как апоптотические клетки или внеклеточные патогены (LC3-ассоциированный фагоцитоз или LAP) [16, 45].

LC3-ассоциированный фагоцитоз (LAP) идентифицирован как феномен, отличающийся от канонической аутофагии [16]. Данный процесс протекает в фагоцитарных и дендритных клетках (рис. 3).

В LAP отсутствует классическая двухмембранная аутофагосома, вместо этого образуется одномембранная структура, за счет присоединения MAPLC3B белка (LC3-I) к фосфатидилэтанола-

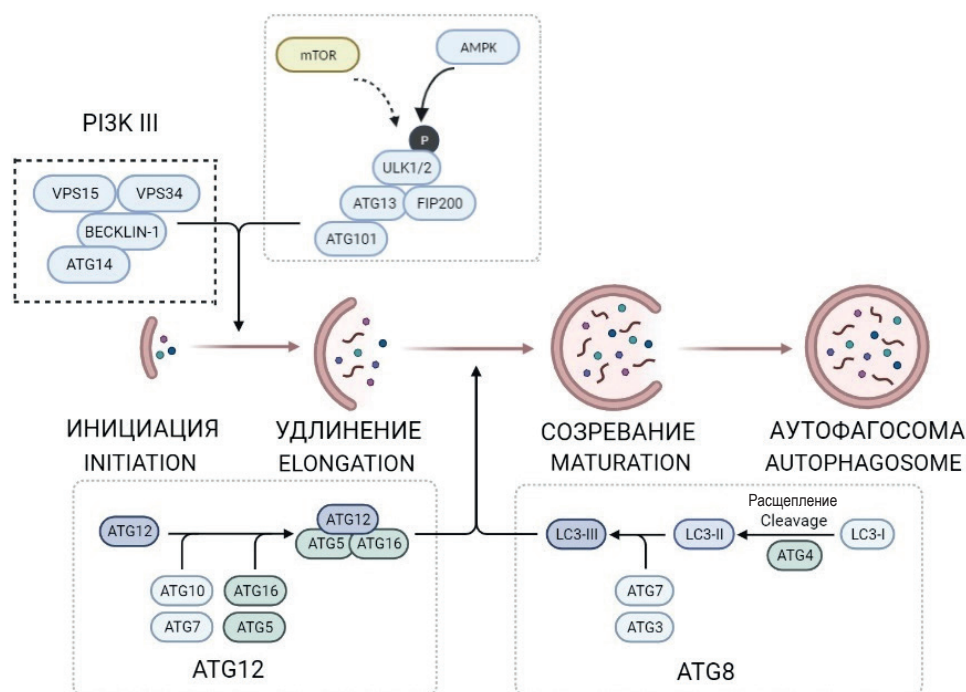


Рисунок 2. Механизм созревания аутофагосомы при канонической аутофагии [21]

Примечание. ATG собираются в несколько комплексов: комплекс инициации Унс-51-подобной киназы 1 (ULK1; Atg1 у дрожжей), комплекс зародышеобразования PI3K класса III и комплекс, связывающий фосфатидинозитол-3-фосфат (PI3P), который обеспечивает образование аутофагосомы и включает системы конъюгации ATG12 и связанных с белками LC3/ γ -аминомасляной кислоты (LC3/GABARAPs; Atg8 в дрожжах). В системе конъюгации ATG12 присоединяется к ATG5, который затем присоединяется к ATG16L1. Затем комплекс ATG12–ATG5–ATG16L1 способствует конъюгации LC3, в результате чего LC3 расщепляется протеазой ATG4 с образованием LC3-I, который затем конъюгирует с фосфатидилэтаноламином (PE) с образованием LC3-II. Этот конъюгат включается в преаутофагосомные и аутофагосомные мембраны, где LC3 может взаимодействовать с грузовыми рецепторами, которые содержат LC3-взаимодействующие мотивы (LIR).

Figure 2. Mechanism of autophagosome maturation in canonical autophagy [21]

Note. ATGs assemble into several complexes: the Unc-51-like kinase 1 (ULK1; Atg1 in yeasts) initiation complex, the class III PI3K nucleation complex and the phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3P)-binding complex, which directs the distribution of the machinery that enables autophagosome formation, and includes the ATG12 and the microtubule-associated protein light chain 3/ γ -aminobutyric acid receptor-associated proteins (LC3/GABARAPs; Atg8 in yeasts) conjugation systems. In the ATG12 conjugation system, ATG12 is attached to ATG5, which is then attached to ATG16L1. The ATG12–ATG5–ATG16L1 complex then promotes conjugation of LC3, whereby LC3 is cleaved by the protease ATG4 to form LC3-I, which is then conjugated with phosphatidylethanolamine (PE) to form LC3-II. This conjugate is incorporated into pre-autophagosomal and autophagosomal membranes, where LC3 can interact with cargo receptors, which harbour LC3-interacting motifs (LIRs).

мину и, как недавно выяснилось, фосфатидилсерину, на единственной окружающей мембране фагосомы. В отличие от канонической аутофагии, LAP не зависит от преинициаторного ком-

плекса ULK1/ULK2/mTOR [46]. LAP запускается поверхностными рецепторами: лектины С-типа, рецепторы IgG и Toll-подобные рецепторы, фосфатидилсериновые рецепторы (Tim-4) или ре-

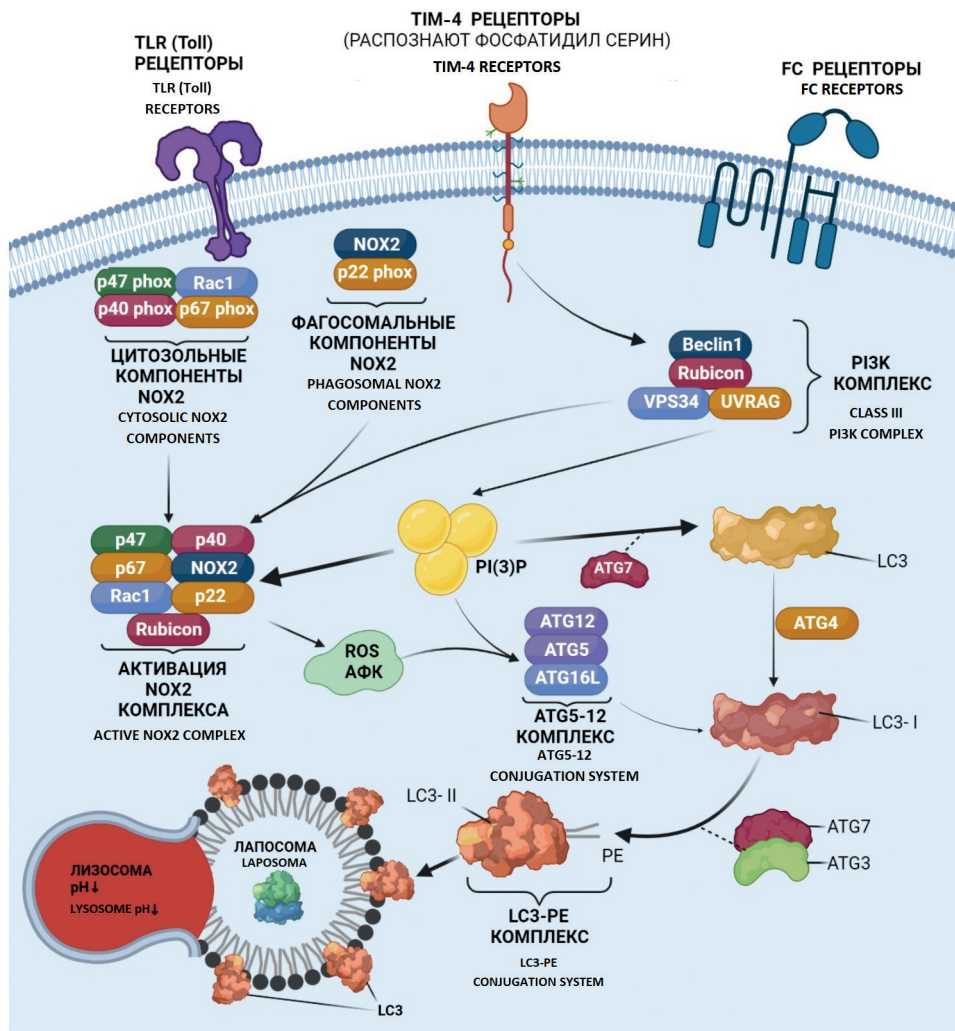


Рисунок 3. Механизм LC3-ассоциированного фагоцитоза [73]

Примечание. При поглощении стимулов, которые задействуют Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы фосфатидилсерина или рецепторы Fc (FCR), компоненты пути LAP рекрутируются на лапосому, содержащую груз. Комплекс PI3K класса III, состоящий из Beclin-1, VPS34, UVRAG и Rubicon, рекрутируется в TLR-вовлеченную фагосому. PI(3)P выполняет две функции: рекрутирование нижестоящих систем конъюгации (система конъюгации ATG5-12 и система конъюгации LC3-PE) и стабилизация комплекса NOX2 для производства АФК. Активный комплекс NOX2 собирается при взаимодействии с рецептором, когда цитозольные компоненты NOX2 (p47phox, p40phox, p67phox и Rac1) присоединяются к фагосомальным компонентам NOX2 (NOX2 и p22phox) в лапосоме. Следует отметить, что взаимодействие Рубикона также необходимо для стабилизации комплекса NOX2. И АФК, и PI(3)P (необходимы для последующей сборки и перемещения LC3-II на одиночную мембрану лапосомы), а LC3-II необходим для слияния с лизосомой и созревания лапосомы.

Figure 3. Mechanism of LC3-associated phagocytosis [73]

Note. Upon engulfment of stimuli that engage Toll-like receptors (TLR), phosphatidylserine receptors (PtdSer-R), or Fc receptors (FCR), components of the LAP pathway are recruited to the cargo-containing LAPosome. The Class III PI3K complex, composed of Beclin-1, VPS34, UVRAG, and Rubicon, assembles and associates with the vesicle and is critical to the sustained and localized production of PI(3)P at the LAPosome. PI(3)P serves two roles—the recruitment of the downstream conjugation systems (ATG5-12 Conjugation System and LC3-PE Conjugation System) and the stabilization of the NOX2 complex for the production of ROS. The active NOX2 complex is assembled upon receptor engagement when cytosolic NOX2 components (p47phox, p40phox, p67phox, and Rac1) join phagosomal NOX2 components (NOX2 and p22phox) at the LAPosome. Of note, Rubicon interaction is also required for the stabilization of the NOX2 complex. Both ROS and PI(3)P are required for the subsequent lipidation and translocation of LC3-II to the single membrane of the LAPosome, and LC3-II is required for fusion to the lysosome and maturation of LAPosome.

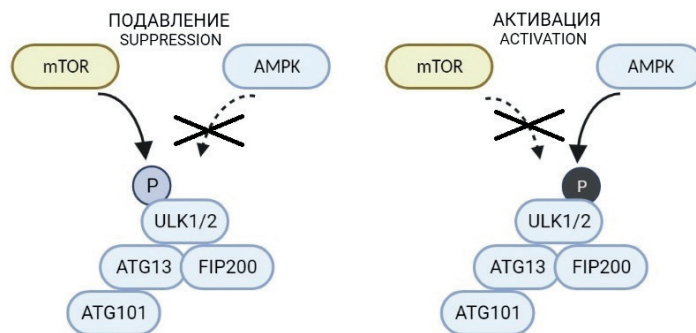


Рисунок 4. Механизм запуска канонической аутофагии [21]

Примечание. Ингибирование mTORC1 приводит к увеличению активности киназы ULK1/2. Затем ULK1/2 фосфорилирует ATG13 и FIP200, которые являются критическими субъединицами киназного комплекса ULK1/2.

Figure 4. Canonical autophagy trigger mechanism [21]

Note. Inhibition of mTORC1 results in increased ULK1/2 kinase activity. ULK1/2 then phosphorylates ATG13 and FIP200, which are critical subunits of the ULK1/2 kinase complex.

цепторы Fc (FCR) [25]. Участие белков аутофагии ускоряет созревание фагосом и способствует снижению выживаемости интернализованных патогенов. При LAP белки, связанные с механизмом аутофагии (Beclin1, VPS34, LC3-II), быстро рекрутируются в TLR-вовлеченную фагосому. Сборка комплекса PI3K, состоящего из Beclin-1, VPS34, UVRAG и Rubicon, имеет решающее значение для локализации PI(3)P комплекса на фагосоме. Далее PI(3)P способствует встраиванию систем конъюгации (ATG5/ATG12 и LC3-PE (LC3-II)) и стабилизации комплекса NOX2 для производства активных форм кислорода (АФК). Зависимость LAP от активных форм кислорода (АФК), продуцируемых НАДФН-оксидазой NOX2, является очередной отличительной чертой от аутофагии. Активные формы кислорода и PI(3)P необходимы для перемещения LC3-II на одиночную мембрану фагосомы. Белок LC3-II способствует слиянию фагосомы с лизосомой, с дальнейшим созреванием аутофаголизосомы и деградации клеточного груза и апоптотических тел.

Отличительные черты механизмов запуска канонической и неканонической аутофагии

Аутофагия запускается в ответ на метаболические стрессы, такие как голодание, тепловой шок, окислительный стресс, накопление поврежденных или дисфункциональных органелл и белков. Отсутствие аминокислот или факторов роста приводит к ингибированию рецептора рапамицина (mTOR), который участвует в передаче сигналов рецептора фактора роста, гипоксии, в регуляции уровня АТФ. Затем комплекс преинициации аутофагии ULK1/ATG13/FIP200/ATG101 освобождается от своего mTOR опосредованного ингибирования, что приводит к биосинтезу аутофасом [19]. ULK1-дефицитные клетки демонстрируют снижение биогенеза аутофасом и дефект аутофагии в ответ на недо-

статок питательных веществ (Chan, 2007). Важно отметить, что mTOR ингибирует аутофагию в условиях способствующих росту, это опосредовано его ингибирующим действием на активность киназы гомологов Atg1 [62]. Подавление TOR-киназы осуществляется сигналами при нехватке питательных веществ (рис. 4).

Противоположную роль рецептора рапамицина (mTOR) выполняет аденозит-5-монофосфатная (АМФ)-активируемая протеинкиназа (АМПК). Активация АМПК, в отличие от mTOR, не ингибирует аутофагию, а участвует в ее запуске. АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК) представляет собой высококонсервативный гетеротримерный киназный комплекс, состоящий из каталитической (α) субъединицы и двух регуляторных (β и γ) субъединиц. АМПК активируется в условиях энергетического стресса, когда уровни внутриклеточного АТФ снижаются, а внутриклеточный АМФ увеличивается, как это происходит при недостатке питательных веществ или гипоксии [31].

LC3-ассоциированный фагоцитоз, в отличие от аутофагии, не зависит от ULK1-комплекса. Данный процесс запускается поверхностными рецепторами, среди которых образ-распознающие рецепторы, такие как TLRs, Dectin-1, Dectin-2 и Mac-1/CR3/интегрины (α , m, β , 2), рецепторы IgG, такие как Fc γ R, и рецепторы, распознающие мертвые клетки, такие как Tim-4 [25].

Факторы, запускающие LC3-ассоциированный фагоцитоз

Toll-подобные рецепторы (TLR) активируют различные защитные механизмы в фагоцитах, включая созревания фагосом, с участием белков канонической аутофагии. Частица, взаимодействующая с TLR на макрофаге во время фагоцитоза, запускает быстрое рекрутирование маркера аутофасомы LC3. Это происходит при участии

белков, которые присутствуют в канонической аутофагии [63].

Toll-подобный рецептор-9 (TLR9) представляет собой рецептор, участвующий во врожденном восприятии внеклеточных ДНК в эндосомах фагоцитов. Это происходит за счет активации различных сигнальных путей, необходимых для стимулирования выработки провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа (IFN). После стимуляции TLR9 белок аутофагии LC3 и киназа IKK α встраиваются в эндосому, содержащую TLR9. Привлечение IKK α и LC3 к данным эндосомам происходит без участия белков необходимых для формирования классических аутофагосом, характерных для канонической аутофагии. Также было обнаружено, что данное привлечение происходит с участием ATG5 и без участия FIP200, характерных для аутофагии [24].

После стимуляции связанный с лигандом TLR9 димеризуется и рекрутирует сигнальный адаптер MyD88 и нижестоящие сигнальные молекулы, включая IRAK4, E3-лигазу и TRAF6. Аутоубиквитинирование TRAF6 опосредует рекрутирование TAK1 и его регуляторных белков TAB2/3, которые фосфорилируют и активируют IKK β . Это индуцирует опосредованную NF- κ B транскрипцию провоспалительных генов (эндосома NF- κ B). Активация TLR9 также запускает ATG5-зависимое рекрутирование LC3 на эндосомальную мембрану посредством процесса LAP. IKK α рекрутируется в LC3 через домены LIR-2 и LIR-3. AP-3 необходим для образования родственной лизосомам органеллы, несущей LAMP2. Рекрутирование IKK α на связанную с мембраной LC3 приближает эту киназу к IRF7, где она фосфорилирует IRF7 и активирует транскрипцию гена IFN I типа.

Помимо перечисленных рецепторов LC3-ассоциированный фагоцитоз запускают рецепторы семейства Dectin. Dectin-1 представляет собой рецептор (рецептор лектина C-типа), который необходим для врожденных иммунных ответов против грибов. Dectin-1 связывается β -глюканами на клеточной стенке грибов и запускает фагоцитоз, выработку активных форм кислорода НАДФН-оксидазой (NOX2) и выработку воспалительных цитокинов и хемокинов, которые способствуют иммунным реакциям хозяина против грибов. В дополнение к своей роли во врожденных антимикробных реакциях на грибы, Dectin-1 влияет на адаптивные иммунные реакции посредством стимуляции продукции IL-1 β , IL-6 и IL-23 [44].

Строение рецептора Dectin-1 схоже с рецепторами T-клеток, B-клеток и с рецепторами Fc, но в отличие от них имеет один остаток цитоплазматического тирозина, который при распознавании патогена фосфорилируется киназами семейства Src. Эти киназы вызывают активацию НАДФН-

оксидазы (NOX2-комплекс), что приводит к высвобождению антимикробного АФК.

Dectin-2 обладает исключительной специфичностью к маннозе, так как все идентифицированные гликановые лиганды грибов содержат маннозу. Связывание Dectin-2 с грибами активирует сигнальный путь тирозинкиназы (Syk) и иммуномодуляцию дендритных клеток, включая последующую продукцию цитокинов [37]. Механизм запуска LC3-ассоциированного фагоцитоза с участием рецептора Dectin-2 идентичен механизму запуска с участием рецептора Dectin-1 и так же вовлекается путем активации NOX2-комплекса.

Кроме того, LAP запускается путем взаимодействия рецептора Tim-4 либо с мертвыми клетками, на поверхности которых есть фосфатидилсерин (PtdSer), либо с липосомами содержащими PtdSer. Фосфатидилсерин основной липидный компонент внутренней части цитоплазматической мембраны, который экспонируется во внешнюю часть клеточной поверхности во время апоптоза и действует как сигнал для привлечения макрофагов. Таким образом, рецептор T-клеточного домена иммуноглобулина и Tim-4 взаимодействуют с фосфатидилсерином, находящимся на мертвой клетке или на апоптотическом тельце, тем самым запуская LC3-ассоциированный фагоцитоз [43].

Рецепторы-мусорщики представляют собой большое семейство рецепторов клеточной поверхности, которые участвуют в широком диапазоне биологических функций. Первоначально они были классифицированы на основе их способности связываться с модифицированными липопротеинами низкой плотности. Они распознают и удаляют разнообразные лиганды, включая эндогенные и модифицированные молекулы хозяина DAMS (молекулярные структуры, ассоциированные с повреждениями) и микробные патогены RAMP (молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами).

Фосфатидилсерин, экспонированный на поверхности клетки, функционирует как эндогенная структура, связанная с повреждениями. Липиды по всей плазматической мембране распределены ассиметрично. PtdSer локализован исключительно на внутренней стороне плазматической мембраны. Во время апоптоза распределение фосфатидилсериона нарушается и он экспонируется на внешнюю сторону мембраны и окисляется. Поглощение апоптотической клетки путем LC3-ассоциированного фагоцитоза в ряде литературных источников именуется как эфферезитоз.

Tim-4 является одним из наиболее хорошо охарактеризованных рецепторов фосфатидилсериона. Tim-4 первоначально был идентифицирован как белок, который взаимодействует с Tim-1, регулируя таким образом пролиферацию T-клеток.

Tim-4 состоит из относительно короткого цитоплазматического хвоста и внеклеточной области, содержащей IgV и домен муцина. Tim-4 привязывает апоптотические клетки к фагоцитам во время эффероцитоза, но сам не передает сигналы. Предполагается, что Tim-4 образует трехмерный комплекс с фибронектином 1 (Fn1) и интегринами, который обеспечивает эффективное распознавание апоптотических клеток и опосредует их поглощение за счет действия интегринов. Помимо роли Tim-4 в эффероцитозе, Tim-4 рецептор может способствовать инфекции патогенов. Патогены имитируют апоптотические клетки, воздействуя на PtdSer на своей клеточной мембране, делая его восприимчивым к Tim-4 рецептору фагоцитирующих клеток. Таким образом, Tim-4 активно участвует в фагоцитозе апоптотических клеток, а также используется вирусами для пассивного проникновения в клетку PtdSer-зависимым способом.

Отличительные черты механизма инициации канонической и неканонической аутофагии

Недавние исследования описали три комплекса PI3K класса III (PI3KC3), которые действуют во время аутофагии. PI3KC3 обычно содержат VPS34, каталитические субъединицы Beclin-1 и VPS15 (также называемый p150). Специфичность PI3KC3 определяется PI3KC3 различными сложными компонентами, которые связывают Beclin-1 [69].

Первый PI3KC3, содержащий ATG14, необходим для аутофагии, вызванной голоданием, и нацелен на формирование аутофагосом. Кроме того, было показано, что ATG14 увеличивает продукцию фосфатидилинозитол-3-фосфата с помощью VPS34, указывая на то, что во время канонической аутофагии ATG14 служит как агентом регуляции, так и регулятором активности PI3KC3. Известно, что простой фосфатидилинозитол-3-фосфат выполняет важные функции в эндоцитарном и фагоцитарном транспорте и необходим для аутофагических путей. При аутофагии фосфатидилинозитол-3-фосфат может формировать платформу для биогенеза аутофагосом [5].

Второй PI3KC3 лишен ATG14, но содержит UVRAG (ген, которого связан с устойчивостью к ультрафиолетовому излучению), Beclin-1-связывающий белок, являясь частью липид-киназного комплекса PI3KC3, способствует взаимодействию Beclin-1/VPS34, а также активности VPS34 [41]. UVRAG и Beclin-1 взаимозависимо индуцируют аутофагию. UVRAG-опосредованная активация Beclin-1/PI3KC3 способствует аутофагии. Роль UVRAG-содержащего PI3KC3 была противоречивой, так как некоторые исследования подтвердили его роль в формировании аутофагосом, в то время как другие исследования оспаривали эту роль и скорее подчеркивали роль PI3KC3 в эндоцитозе, переносе

эндосом, созревании аутофагосом через его взаимодействие с классом C-VPS/HOPS [68].

В случае аутофагии преинициаторный комплекс, состоящий из белков WIPI и ATG2, связывается с фосфатидилинозитол-3-фосфатом, образующийся в мембране-мишени. Связываясь как с фосфатидилинозитол-3-фосфатом, так и ATG16L1, комплекс WIPI/ATG2 рекрутирует комплекс конъюгации LC3, состоящий из систем конъюгации ATG12 и LC3, что приводит к присоединению LC3 к мембране мишени.

Третий PI3KC3 содержит как UVRAG, так и Rubicon. Этот комплекс является негативным регулятором аутофагии, взаимодействуя на множестве стадий аутофагического пути. Этот ингибирующий комплекс частично индуцируется основным регулятором аутофагии mTORC1. В условиях, богатых питательными веществами, mTORC1 связывает и фосфорилирует UVRAG, усиливая ассоциацию UVRAG с Rubicon и ингибируя аутофагию [34].

Rubicon, первоначально идентифицированный как партнер по связыванию с Beclin-1, локализующийся на ранних и поздних эндосомах, был описан так же, как и партнер по связыванию с VPS34 через его домен RUN. Это взаимодействие ингибировало активность липидкиназы VPS34 и образование аутофагосом [69, 80]. Клетки, дефицитные по Rubicon, демонстрируют повышенную активность с увеличением ATG16L. Тем не менее, Rubicon также играет роль в ингибировании стадии созревания аутофагосом, поскольку клетки с дефицитом Rubicon показывают более высокое соотношение аутофаголизосом по отношению к аутофагосомам [29].

Rubicon-дефицитные клетки подвергаются нормальному уровню фагоцитоза, но не могут рекрутировать LC3-II на лапосому [45]. Комплекс PI3KC3, содержащий Rubicon/UVRAG, перемещается в аутофагосоме, не зависимо от активности преинициаторного комплекса. Эта ассоциация или стабильность всего комплекса PI3KC3 в аутофаголизосоме зависит от присутствия VPS34, поскольку потеря VPS34 приводит к потере Beclin-1, UVRAG и Rubicon из аутофагосомы. Хотя Rubicon ингибирует активность липидкиназы VPS34 во время канонической аутофагии, клетки с дефицитом Rubicon не могут продуцировать значительное количество фосфатидилинозитол-3-фосфата в ответ на стимулы запуска LC3-ассоциированного фагоцитоза [46].

Следующее фундаментальное отличие заключается в том, что генерация активных форм кислорода необходима для LAP, но необязательна для аутофагии [17]. Для производства активных форм кислорода необходим Rubicon, который выполняет стабилизацию NOX2-комплекса.

NOX2 представляет собой большой комплекс, состоящий из интегральных мембранных компонентов (gp91^{phox} и p22^{phox}) и цитозольных субъединиц (p67^{phox}, p47^{phox}, p40^{phox} и Rac1/2). Сборка активного комплекса NOX2 происходит при взаимодействии рецепторов. Цитозольные компоненты NOX2 (p47^{phox}, p40^{phox}, p67^{phox} и Rac1) присоединяются в фагосоме к фагосомальным компонентам NOX2 (NOX2 и p22^{phox}) [46]. НАДФН-оксидаза комплекса NOX2 в ответ на соответствующие сигнальные события, такие как передача сигналов, от рецепторов FcγR и TLR, собирается на зарождающейся фагосомальной мембране и генерирует супероксид путем переноса электронов от цитозольного НАДФН к кислороду в просвете фагосомы [58]. Супероксид обладает высокой реакционной способностью и вместе с образующимися из него активными формами кислорода непосредственно убивает микробы и другие патогены. В дополнение к своему прямому противомикробному действию NOX2-генерируемые АФК оказывают и другие действия, включая регуляцию pH, активацию каскада передачи сигналов. Мутация с потерей функции в компонентах НАДФН-оксидазы NOX2 приводит к хроническим гранулематозным болезням, тяжелому иммунодефициту, характеризующемуся восприимчивостью к бактериальным и грибковым патогенам [26].

Rubicon напрямую взаимодействует с p22^{phox} NOX2, необходимого для оптимальной продукции АФК. В отсутствие АФК рекрутирование нижестоящих компонентов LAMP, таких как ATG16L1, ATG7 и LC3-II, нарушается. Rubicon выполняет функцию активации и стабилизации комплекса NOX2, поскольку фосфатидилинозитол-3-фосфат, продуцируемый Rubicon-содержащим PI3K3, способствует сборке комплекса NOX2, а Rubicon связывает и стабилизирует p22^{phox} [48].

Отличительные черты LC3 комплекса канонической и неканонической аутофагии

Как при LAMP, так и при аутофагии привлечение белков к мембранам является ключевым процессом, который приводит к последующей деградации патогена. Комплекс конъюгации LC3, состоящий из систем конъюгации ATG12 и LC3, одинаков для аутофагии и LAMP. Но механизмы, направляющие комплекс конъюгации LC3 к мембране мишени, различаются между аутофагией и LAMP. В отличие от обычного пути аутофагии, где LC3 включается в двухмембранную фагосому, при LAMP LC3 белок рекрутируется непосредственно в одномембранную фагосому. Во время канонической аутофагии ATG8 конъюгируются с фосфатидилэтаноламином (PE) исключительно в двухмембранных аутофагосомах, за счет этого происходит удлинение мембраны и закрытие фагофора [30]. При неканонической аутофагии ATG8 конъюгируется с одной мембраной, эн-

долизосомными компартментами, такими как фагосомы, эндосомы или вакуоли. Этот процесс протекает с конъюгацией ATG8 с одиночными мембранами и включает альтернативную конъюгацию как с фосфатидилэтаноламином, так и фосфатидилсерин (рис. 5) [16].

Как было сказано ранее, в аутофагии рост аутофагосомы регулируется двумя убиквитиноподобными системами конъюгации. Одна из систем нуждается в убиквитиноподобном белке LC3-I, а другая состоит из ATG5/12/16. Убиквитиноподобная система конъюгации, состоящая из ATG7, ATG3 и ATG5/12/16 обеспечивает ковалентное связывание глицина с липидом (фосфатидилэтаноламином), через амидную связь с его головной группой. ATG16L1 действует как критический молекулярный узел, направляя каноническую и неканоническую аутофагию в разных сайтах через разные домены. Во время канонической аутофагии ATG16L1 рекрутируется для образования аутофагосом через свой спиральный домен, который взаимодействует с WIPI2 и FIP200, тем самым делая сайт конъюгации с ATG8 специфичным. Цитозольная форма LC3-I конъюгирована с фосфатидилэтаноламином (PE) и в этой форме (LC3-II) она встраивается в растущую мембрану аутофагосомы. Перед слиянием аутофагосом с лизосомами LC3-II, расположенный на внешней аутофагосомной мембране, высвобождается путем деконъюгации фосфатидилэтаноламина из LC3 за счет протеолитической активности ATG4. А LC3-II, связанный с внутренней мембраной, сохраняется, но в последствии расщепляется кислыми гидролазами внутри аутофаголизосомы [15, 54].

В LC3-ассоциированном фагоцитозе, подобно канонической аутофагии, ATG7 и ATG10 опосредуют конъюгацию ATG5 с ATG12 в ассоциацию с ATG16L1 с образованием стабилизирующего мультимерного комплекса. Конъюгация LC3-II с PE возможна благодаря ATG7 и ATG3 [46].

Не так давно было обнаружено, что помимо конъюгации ATG8 с фосфатидилэтаноламином, в LC3-ассоциированном фагоцитозе происходит конъюгация ATG8 с фосфолипидом – фосфатидилсерин. Фосфатидилсерин также несет аминокислотную группу в своей головной части, которая может быть конъюгирована с ATG8.

Фосфатидилсерин, расположенный на мембране аутофаголизосомы, на заключительной стадии LAMP, возможно, выполняет ту же функцию, что и при апоптозе, подавая сигнал на деградацию аутофаголизомы. Т. е. при апоптозе, клетка с фосфатидилсерин на наружной мембране находится вне фагоцитарной клетки, а при LAMP аутофаголизосома с фосфатидилсерин находится внутри клетки.

Таким образом, самое принципиальное отличие заключается в механизме активации про-

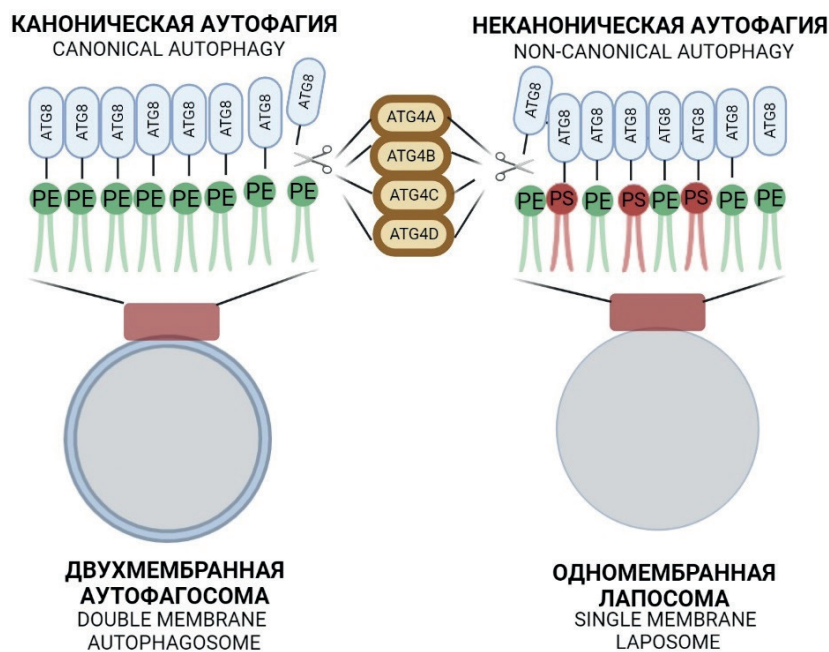


Рисунок 5. Схематичное изображение сформировавшихся структур (аутофосома, лапосома) канонической и неканонической аутофагии [16]

Примечание. Аутофагия – это фундаментальный катаболический процесс, в котором используется уникальная посттрансляционная модификация – конъюгация белка ATG8 с фосфатидилэтаноламином (PE). При LAP конъюгацией ATG8 протекает с одиночными мембранами и включает альтернативную конъюгацию как с фосфатидилэтаноламином, так и фосфатидилсерин (PS).

Figure 5. Schematic representation of the formed structures (autophagosome, laposome) of canonical and non-canonical autophagy [16]

Note. Autophagy is a fundamental catabolic process that uses a unique post-translational modification, the conjugation of ATG8 protein to phosphatidylethanolamine (PE). In LAP, ATG8 conjugation occurs with single membranes and involves alternative conjugation to both phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine (PS).

цессов. Каноническая аутофагия индуцируется киназами mTOR и ULK преинициаторным комплексом, в то время как неканоническая запускается поверхностными рецепторами. Далее запускается PI3KC3, в канонической аутофагии содержащий WIPI и ATG2, а в неканонической аутофагии содержащий Rubicon.

Второе фундаментальное отличие: необходимость генерации активных форм кислорода NOX2-комплексом в LC3-ассоциированном фагоцитозе, что отсутствует в канонической аутофагии.

Следующее отличие заключается в составе лизосомальной структуры: в аутофагии это белок фосфатидилэтаноламин, а в неканонической – фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. При аутофагии формируется двумембранная структура, а в неканонической аутофагии однослойная мембрана.

Роль аутофагии и LC3-ассоциированного фагоцитоза в развитии иммунного ответа

Аутофагия, в первую очередь ее неканоническая форма, выполняет четыре основные роли в иммунной системе: удаление внутриклеточных

патогенов (фагоцитоз), участие в секреторном пути (высокий уровень IL-1 α , секретируемый макрофагами, стимуляция провоспалительных цитокинов) [6], развитие лимфоцитов (активация Т-клеток путем презентации антигенов через молекулы I, II главного комплекса гистосовместимости (МНС), находящихся в макрофагах) и провоспалительная передача сигналов. Все эти процессы взаимосвязаны с фагоцитирующими клетками и с LC3-ассоциированным фагоцитозом [74].

LC3-ассоциированный фагоцитоз в защите от инфекционных патогенов

Аутофагия выполняет защитную функцию от эндогенных патогенов, в то время как LC3-ассоциированный фагоцитоз участвует в деградации экзогенных патогенов. По данным литературы, LAP, а не классическую аутофагию, идентифицировали как основной защитный путь, осуществляемый макрофагами в результате деградации бактериальных, дрожжевых патогенов, клеток опухоли и антигенов. LAP играет роль в распознавании и удалении мертвых клеток. LAP играет роль в распознавании и удалении мертвых

клеток. Утилизацию выполняют специализированные клетки фагоциты (макрофаги, дендритные клетки).

Фагоциты используют многочисленные Tim4-рецепторы, которые непосредственно распознают фосфатидилсерин или внеклеточные фосфатидилсериновые мостиковые молекулы [43]. У мышей с дефицитом этих рецепторов часто развиваются аутоиммунные заболевания, подобные симптомам системной красной волчанки (СКВ). Для лиц с СКВ характерно наличие апоптотических телец вследствие нарушения их клиренса, что приводит к развитию аутоиммунитета. Таким образом, поглощение и деградация апоптотических клеток является важным процессом поддержания гомеостаза. Неканоническая аутофагия требуется для эффективной деградации апоптотической клетки, а при отсутствии LAR происходит увеличение противовоспалительных цитокинов.

Другим примером LAR в иммунной системе является его участие при развитии инфекционных заболеваний [48]. На примере *Salmonella enterica serovar Typhimurium* было обнаружено, что дефицит ATG5 участвующего в LAR, снижает устойчивость клетки хозяина, в то время как дефицит ATG13, гена, ответственного за преинципаторный комплекс аутофагии, не выявил существенных изменений в ответ на внешний иммунный патоген. Данное явление указывает на распознавание макрофагами патогенного *Salmonella*, которое не зависит от запуска аутофагии, и что макрофаги нацелены на патоген LC3-ассоциированным фагоцитозом [28].

Активация NOX2-комплекса и НАДФН-оксидазы является ключевым событием фагоцитоза в уничтожении патогенов в фагоцитирующих лейкоцитах. НАДФН-оксидаза, входящая в комплекс NOX2, характерная для LAR, необходима для образования АФК, который в свою очередь несет потенциально повреждающие свойства против внутриклеточных патогенов. НАДФН-оксидаза неактивна в покоящихся макрофагах и нейтрофилах, и активируется при передаче сигналов врожденного иммунитета через Toll-подобный рецепторный путь при проникновении микробов [76]. Роль НАДФН-оксидазы в защите от патогенов также иллюстрируется при хронической гранулематозной болезни, характеризующаяся грибковыми и бактериальными инфекциями, возникающая из-за нефункциональной НАДФН-оксидазы в фагоцитах [47]. НАДФН-оксидаза собирается на зарождающейся фагосомальной мембране и генерирует супероксид путем переноса электронов кислорода от цитозольного НАДФН. Супероксид обладает высокой реакционной способностью и вместе с образующимися из него АФК убивает патогены. Помимо своего прямого противомикробного

действия активные формы кислорода, генерируемые комплексом NOX2, участвуют в регуляции рН фагосом и уровня ионов калия, активации каскадов передачи сигналов и изменении экспрессии генов [35]. Мутации с потерей функции в компонентах НАДФН-оксидазы комплекса NOX2 приводят к хронической гранулематозной болезни и тяжелому иммунодефициту, характеризующемуся восприимчивостью к бактериальным и грибковым патогенам.

LAR приводит к более эффективному созреванию фагосом, чем обычный фагоцитоз. Участие белков аутофагии приводит к ускоренному созреванию фагосом и снижению выживаемости интернализованных патогенов.

Таким образом, LAR включает: конвергенцию фагоцитоза и аутофагического механизма; усиление противомикробных свойств аутолизосом по сравнению со стандартными фаголизосомами, участвующими в фагоцитозе; обнаружение микробных патогенов путем распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов врожденного иммунитета за счет участия Toll-подобных рецепторов (TLR); взаимосвязь ATG5 с гидролазными ферментами (ГТФазы) [80].

Роль аутофагии и LC3-ассоциированного фагоцитоза в секреторном пути

Процесс фагоцитоза и секреторный путь имеют много общих функций, включая перенос везикул и слияние мембран. Пути канонической и неканонической аутофагии, в частности их белки, также играют роль в секреторных путях. К примеру, у мышей с дефицитом белка ATG5 наблюдается высокий уровень IL-1 α , секретируемый макрофагами *in vitro* и *in vivo*, что приводит к чрезмерным воспалительным реакциям. LAR играет двойную роль в борьбе с туберкулезом: антибактериальную и противовоспалительную. У мышей, инфицированных *M. tuberculosis* в отсутствие белка ATG5, наблюдалось увеличение бактериальной нагрузки и чрезмерное воспаление легких, характеризующееся нейтрофильной инфильтрацией и реакцией IL-17 с повышенными уровнями IL-1 α . В то же время у макрофагов с нормальной работой ATG5 демонстрировался клеточно-автономный фенотип гиперсекреции IL-1 α , тогда как Т-клетки проявляли склонность к поляризации IL-17 во время неспецифической активации или при повторной стимуляции микробными антигенами [6].

Ингибирование LAR в антигенпрезентирующих клетках приводит к повышенной секреции IL-1 β *in vitro*. А индукция неканонической аутофагии снижает секрецию IL-1 β *in vivo* [23]. Недавно было показано, что регуляция АФК контролирует секрецию другого провоспалительного цитокина, фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) [12]. Это согласуется с тем, что дефекты в первую очередь не в канонической ау-

тофагии, а в LAP приводят к увеличению секреции провоспалительных цитокинов [39, 74].

Роль аутофагии и LAP в провоспалительной передаче сигналов

Недавние исследования показывают взаимосвязь между аутофагией и активацией ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных В-клеток (NF-κB). Например, активация NF-κB, опосредованная Т-клеточным рецептором, модулируется Bcl-10. Это происходит в ассоциации с адаптером аутофагии p62/SQSTM1 [56]. Адаптер-

ный белок Bcl-10 является критически важным медиатором передачи сигналов от Т-клеточного рецептора к NF-κB. Предполагается, что деградация Bcl-10 путем аутофагии снижает активацию Т-клеточного рецептора NF-κB. Участие TCR способствует полиубиквитинированию K63 Bcl-10, вызывая ассоциацию Bcl-10 с адаптером аутофагии p62. В совокупности эти данные показывают, что селективная деградация белка Bcl-10 путем аутофагии представляет собой внутренний гомеостатический путь, который модулирует

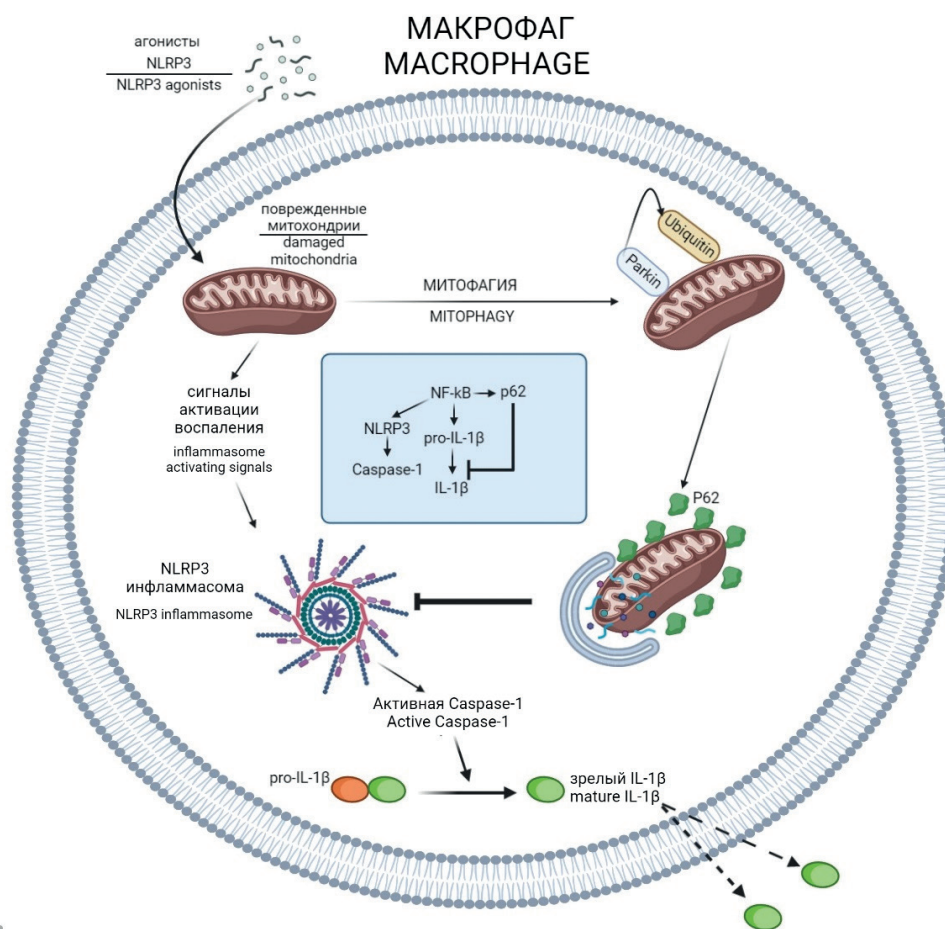


Рисунок 6. Влияние NF-κB на активацию воспаления путем устранения поврежденных митохондрий через аутофагию [81]

Примечание. Поврежденные митохондрии подвергаются паркинзависимой убиквитиновой конъюгации и специфически распознаются p62, что индуцирует их митофагический клиренс. Аблиция p62, специфичная для макрофагов, вызывает выраженное накопление поврежденных митохондрий и чрезмерное IL-1β-зависимое воспаление, усиливая гибель макрофагов. Следовательно, путь «NF-κB-p62-митофагия» представляет собой присущую макрофагам регуляторную петлю, посредством которой NF-κB сдерживает свою собственную активацию, способствующую воспалению, и организует самоограничивающийся ответ хозяина, который поддерживает гомеостаз и способствует восстановлению тканей.

Figure 6. Influence of NF-κB on the activation of inflammation by eliminating damaged mitochondria through autophagy [81]

Note. Damaged mitochondria undergo Parkin-dependent ubiquitin conjugation and are specifically recognized by p62, which induces their mitophagic clearance. Macrophage-specific p62 ablation causes pronounced accumulation of damaged mitochondria and excessive IL-1β-dependent inflammation, enhancing macrophage death. Therefore, the “NF-κB-p62-mitophagy” pathway is a macrophage-intrinsic regulatory loop through which NF-κB restrains its own inflammation-promoting activity and orchestrates a self-limiting host response that maintains homeostasis and favors tissue repair.

передачи сигналов TCR к NF-κB в эффекторных Т-клетках. Этот гомеостатический процесс может защитить Т-клетки от неблагоприятных последствий неограниченной активации NF-κB, таких как клеточное старение.

В макрофагах SQSTM1/p62-зависимый клиренс поврежденных митохондрий модулирует активацию NLRP3-инфламмосомы. Удаление комплекса SQSTM1/p62 приводит к повышенной активации инфламмосомы и перепроизводству IL-1β (рис. 6) [81].

NF-κB – ключевой активатор воспаления, инициирует активацию NLRP3-инфламмосомы, индуцируя экспрессию про-IL-1β и NLRP3.

Однако NF-κB также предотвращает чрезмерное воспаление и сдерживает активацию NLRP3-инфламмосом. NF-κB проявляет свою противовоспалительную активность, индуцируя накопление SQSTM1/p62. Внешние стимулы, активирующие NLRP3, запускают форму повреждения митохондрий, которая не зависит от каспазы-1. Далее происходит высвобождение прямых активаторов воспаления NLRP3, включая активные формы кислорода. Поврежденные митохондрии подвергаются убиквитино-вой конъюгации и специфически распознаются p62, что индуцирует митофагический клиренс. Удаление p62 вызывает выраженное накопле-

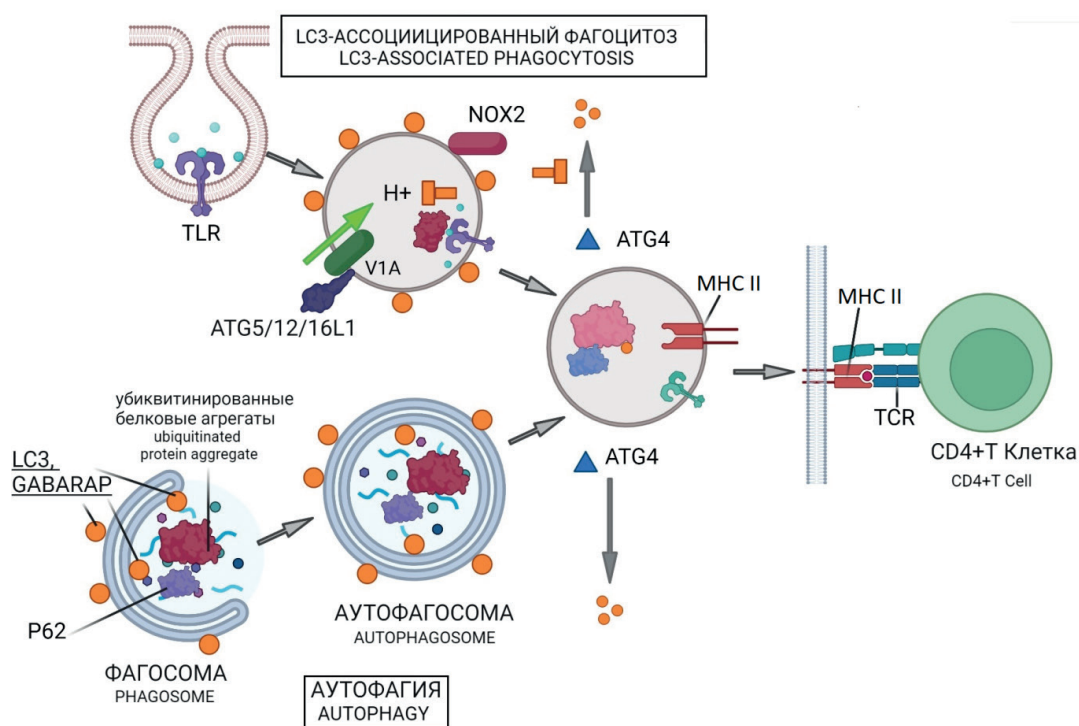


Рисунок 7. Презентация антигена для молекул главного комплекса гистосовместимости II класса с помощью канонической и неканонической аутофагии [52]

Примечание. Во время LC3-ассоциированного фагоцитоза (LAP) груз взаимодействует с определенными рецепторами, такими как Toll-подобные рецепторы (TLR), включая TLR2. Это осуществимо благодаря слиянию комплекса LC3 с вакуолярной субъединицей АТФазы V1A. Ассоциированные с LC3 фагосомы в конечном итоге сливаются с компартментами, содержащими МНС класса II (МНС II). В них их груз расщепляется и загружается на молекулы МНС класса II, которые затем транспортируются на клеточную поверхность для CD4⁺Т-клеток.

Макроаутофагия доставляет внутриклеточные антигены, такие как агрегаты убиквитинированных белков, которые рекрутируются в фагофоры рецепторами аутофагии, такими как p62, с аутофагосомами к МНС II. Затем эти внутриклеточные антигены также могут быть расщеплены лизосомальными гидролазами для загрузки на молекулы МНС класса II.

Figure 7. Antigen presentation for major histocompatibility complex class 2 molecules using canonical and non-canonical autophagy [52]

Note. During LC3 associated phagocytosis (LAP) the cargo engages certain receptors, such as Toll-like receptors (TLRs), including TLR2. This leads to the recruitment of the LC3 lipidation machinery (ATG5/12/16L1) via the vacuolar ATPase subunit V1A. LC3 associated phagosomes eventually fuse with MHC class II containing compartments (MHC II). In these their cargo is degraded and loaded onto MHC class II molecules which are then transported to the cell surface for CD4⁺T cell stimulation. Macroautophagy delivers intracellular antigens, such as ubiquitinated protein aggregates that are recruited into phagophores by autophagy receptors such as p62, with autophagosomes to MHC II. These intracellular antigens can then also be broken down by lysosomal hydrolases for loading onto MHC class II molecules.

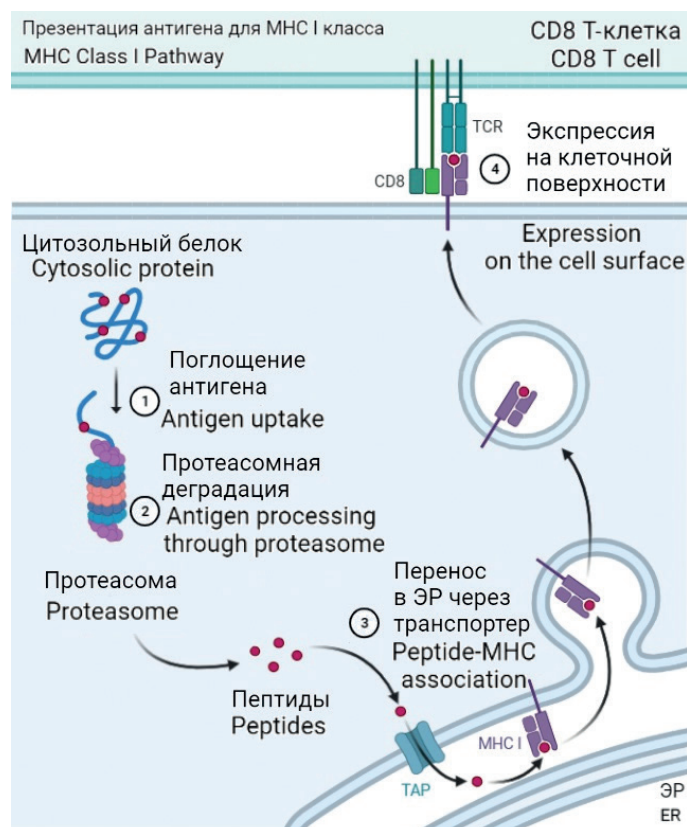


Рисунок 8. Презентация антигена для МНС I класса [14]

Примечание. Эндогенно синтезированные белки и дефектные рибосомные продукты превращаются в пептиды в цитозоле протеасомными и цитозольными протеазами. Затем пептиды транспортируются транспортером, осуществляемым с процессингом антигена (TAP), в эндоплазматический ретикулуме, где комплекс загрузки пептидов (PLC) реализуется пептидом, TAP, МНС класса I, β 2-микроглобулином (β 2m) и другими вспомогательными белками. Нагруженные молекулы МНС класса I транспортируются на поверхность клетки в секреторных везикулах.

Figure 8. Antigen presentation for MHC class I [14]

Note. Endogenously synthesized proteins and defective ribosomal products (DRiPs) are processed to peptides in the cytosol by the proteasome and cytosolic proteases. Peptides are then transported by transporter associated to antigen processing (TAP) to the ER where the peptide loading complex (PLC) is formed by a peptide, TAP, MHC class I, β 2-microglobulin (β 2m) and other assistant proteins. Loaded MHC class I molecules are transported to the cell surface in secretory vesicles.

ние поврежденных митохондрий и чрезмерное $\text{IL-1}\beta$ -зависимое воспаление, усиливая гибель макрофагов.

Эти данные свидетельствуют о том, что аутофагия может модулировать выживаемость и провоспалительную передачу сигналов многими путями, включая активацию NF- κ B во многих типах клеток. Поскольку аутофагия играет несколько ролей в иммунной системе, нарушение канонической и неканонической аутофагии влияет на развитие аутоиммунитета.

Презентация внутриклеточного антигена для МНС II класса при участии канонической аутофагии

Механизм аутофагии стимулирует как внутри-, так и внеклеточное представление антигена для ограниченной презентации МНС II класса CD4^+ T-клеткам. При LAP материал, подлежащий удалению, взаимодействует с определенными

ми рецепторами, такими как TLR, включая TLR2. Это осуществимо благодаря слиянию комплекса LC3 с вакуолярной субъединицей АТФазы V1A. Данное слияние стабилизируется NOX2, которая ингибирует расхождение LC3 путем окисления ATG4. LC3-ассоциированные фагосомы расщепляют иммунобиологический груз и сливаются с компартментами, содержащими МНС II класса, которые затем транспортируют антигены на клеточную поверхность CD4^+ T-клеток.

Каноническая аутофагия доставляет внутриклеточные антигены, такие как агрегаты убиквитинированных белков за счет рецепторов p62. Агрегаты белков в составе фагофор, содержащие белок аутофагии p62, сливаются с МНС II класса. Затем эти внутриклеточные антигены также расщепляются гидролазами для презентации CD4^+ T-клеткам (рис. 7).

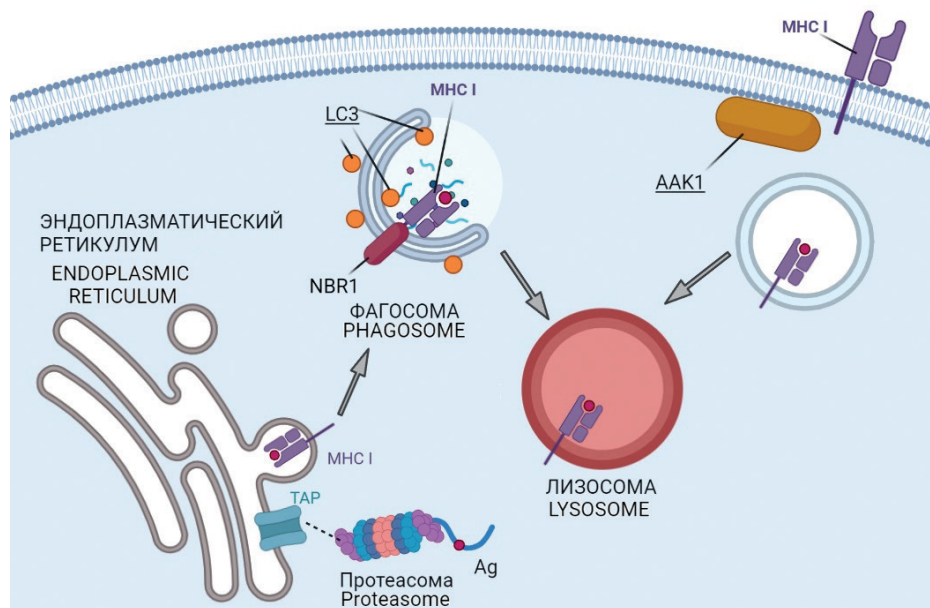


Рисунок 9. Подавление экспрессии МНС I класса путем аутофагии [52]

Примечание. Поверхностная экспрессия МНС класса I подавляется механизмом макроаутофагии. Молекулы МНС класса I загружаются в эндоплазматический ретикулум (ЭР) преимущественно пептидами, которые образуются в результате протеасомной деградации, а затем импортируются в ЭР через транспортер, связанный с презентацией антигена (TAP). На пути к клеточной мембране из ЭР молекулы МНС класса I становятся мишенью для макроаутофагии с помощью рецептора аутофагии NBR1, что приводит к их лизосомной деградации в клетках аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC). Кроме того, процессинг LC3 задействует части механизма интернализации молекул МНС класса I на клеточной мембране, включая киназу 1, ассоциированную с AP2 (AAK1). Это приводит к более быстрой интернализации и деградации молекул МНС класса I в дендритных клетках.

Figure 9. Suppression of MHC class I expression by autophagy [52]

Note. MHC class I surface expression is down-regulated by the macroautophagy machinery. MHC class I molecules are loaded in the endoplasmic reticulum (ER), primarily with peptides that originate from proteasomal degradation and are then imported into the ER via the transporter associated with antigen presentation (TAP). On their way to the cell membrane from the ER, MHC class I molecules are targeted for macroautophagy by the autophagy receptor NBR1, resulting in their lysosomal degradation in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) cells. In addition, LC3 lipidation recruits parts of the internalization machinery to MHC class I molecules at the cell membrane, including AP2 associated kinase 1 (AAK1). This leads to a more rapid internalization and degradation of MHC class I molecules in dendritic cells.

Каноническая аутофагия способствует доставке в МНС II класса как цитозольных, так и ядерных антигенов [40, 57, 59]. Лиганды главного комплекса гистосовместимости включают также ортологи ATG8, такие как LC3-II, GABAR и GABAR-L1, а также рецепторы аутофагии, такие как TAX1BP1 [13, 70]. Взаимодействие с данными рецепторами важно для типов клеток с ограниченной фагоцитарной активностью: В-клетки, эпителиальные и эндотелиальные клетки [55]. Предполагается, что механизм аутофагии необходим для загрузки МНС II в В-клетки. После активации антигенпрезентирующих клеток В-клетки могут стимулировать цитотоксические ответы CD4⁺T-клеток. Наравне с В-клетками, эпителиальные клетки тимуса также используют механизм аутофагии. В эпителиальных клетках, ответственных за образование Т-клеток, аутофагосомы сливаются с МНС II класса, однако дефицитные по ATG5 эпителиальные клетки тимуса представляют измененный состав пепти-

дов на своих молекулах МНС II класса. Это способствует изменению позитивной и негативной селекции CD4⁺T-клеток в тимусе. Происходит снижение позитивной селекции специфичных Т-клеточных рецепторов и увеличению количества аутореактивных Т-клеток. По литературным данным, потеря ATG5 в лимфатических эндотелиальных клетках приводит к потере регуляторной пролиферации фенотипа Т-клеток [22]. После этого в дендритных клетках запускается механизм аутофагии для поддержания регуляторной функции CD4⁺T-клеток, что приводит к аутоиммунитету [53]. И наоборот, регуляторные CD4⁺T-клетки должны подавить аутофагию в дендритных клетках во избежание аутоиммунитета [2]. Таким образом, регуляция аутофагии, при которой происходит презентация аутоантигена к МНС II в лимфатических эндотелиальных клетках и регуляция аутофагии в дендритных клетках влияет на функцию CD4⁺T-клеток.

Презентация внеклеточного антигена для МНС II класса при участии LAP

Презентация внеклеточного антигена МНС II к CD4⁺T-клеткам также осуществляется за счет LAP, который направляет продукты деградации внеклеточного груза для эффективной презентации антигена МНС II. Сниженная стимуляция CD4⁺T-клеток, поддерживаемая МНС II, в отсутствие LAP, а также ограниченная презентация антигена дендритными клетками приводит к аутоиммунному энцефаломиелииту и аутоиммунным заболеваниям ЦНС у мышей. Похожее явление происходит после адаптивного переноса аутоиммунных CD4⁺T-клеток у мышей с дефицитом ATG5 или NOX2 [3, 32, 33]. Было показано, что LAP фагоцитоз поддерживает процессинг бактериальных везикул наружной мембраны для стимуляции регуляторных CD4⁺T-клеток в кишечнике мыши [9]. Экспрессия ATG4B, которая нечувствительна к АФК продуцируемыми NOX2, ингибирует презентацию эндоцитарного дрожжевого антигена на молекулах МНС II класса к *Candida albicans* [42]. Следовательно, неканоническая аутофагия предоставляет информацию о внеклеточных антигенах во время фагоцитоза для более эффективной презентации антигена на молекулах МНС II класса к CD4⁺T-клеткам.

Презентация антигена для МНС I класса

Пептиды, представленные молекулами МНС I класса, образуются в результате протеасомной деградации в цитозоле и ядре [14]. Пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум транспортером, связанным с презентацией антигена (TAP). Как только высокоафинный окта- или пентамерный пептид встраивается в бороздку для связывания пептида, грузочный комплекс расформируется. Далее комплекс МНС I класса, содержащий необходимый пептид, транспортируется на клеточную поверхность для презентации CD8⁺T-клеткам (рис. 8).

Поверхностная экспрессия МНС класса I подавляется механизмом макроаутофагии. Молекулы МНС I загружаются в эндоплазматический ретикулум (ЭР) преимущественно пептидами, которые образуются в результате протеасомной деградации, а затем импортируются в ЭР через транспортер, связанный с презентацией антигена (TAP). На пути к клеточной мембране из эндоплазматического ретикулума молекулы МНС класса I становятся мишенями для макроаутофагии с помощью рецептора аутофагии NBR1, что приводит к их лизосомной деградации в клетках аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC). Кроме того, встраивание белков LC3 задействует части механизма интернализации молекул МНС класса I на клеточной мембране, включая киназу-1, ассоциированную с AP2 (AAK1). Это приводит к более быстрой ин-

тернализации и деградации молекул МНС класса I в дендритных клетках (рис. 9).

Таким образом, механизм аутофагии нацелен на молекулы МНС I класса для лизосомальной деградации в клетках, позволяя им избежать иммунного контроля, опосредованного CD8 T-клетками.

Заключение

Самое принципиальное отличие между канонической и неканонической аутофагией заключается в механизме активации процессов. Каноническая аутофагия индуцируется киназами mTOR и ULK-преинициаторным комплексом, в то время как неканоническая запускается поверхностными рецепторами. Далее запускается PI3K-комплекс, в канонической аутофагии содержащий WIPI и ATG2, а в неканонической аутофагии содержащий Rubicon.

Второе фундаментальное отличие необходимости генерации активных форм кислорода NOX2-комплексом в LAP, что отсутствует в канонической аутофагии.

Следующее отличие заключается в составе лизосомальной структуры: в аутофагии это белок фосфатидилэтаноламин, а в неканонической – фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. Также в аутофагии двумембранная структура, а в неканонической аутофагии однослойная мембрана.

Помимо структурных молекулярных отличий наблюдаются различия в значимости в иммунной системы, такие как участие в захвате и деградации внутренних и внешних патогенов, участие в секреторном пути, участие в провоспалительной передаче сигналов, а также презентация антигена для главного комплекса гистосовместимости МНС. Стоит заметить, что помимо участия аутофагии в презентации антигена для главного комплекса гистосовместимости МНС II класса, в нем участвует и LAP.

В последние годы стало ясно, что в дополнение к канонической функции механизма аутофагии во время ограниченной презентации антигена МНС II класса, части этого механизма используются для регуляции LAP, для деградации молекул МНС I класса и секреции антигенов во внеклеточных везикулах, включая различного рода патогенов.

Важно отметить, что неканоническая аутофагия присуща только фагоцитирующим клеткам и что нарушение протекания LAP ведет к появлению аутоиммунных ответов.

Макрофаги, лишённые или плохо выполняющие LAP, продуцируют повышенное количество провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6), а также наблюдается снижение противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β), что приводит к развитию аутоиммунных или аутово-

спалительных заболеваний. Одна из возможных причин нарушения правильного протекания LAMP является дефицит фосфатидилсериновых рецепторов, необходимых для запуска процесса [60]. Взаимодействие фосфатидилсерина с TIM-4 рецепторами необходимо для утилизации макрофагами апоптотических теллец и правильного протекания LAMP [43]. Следующей возможной причиной возникновения нарушений протекания LAMP являются мутации в гене Rubcn, ответственного за правильное функционирование белка Rubicon [73]. Данные нарушения приводят к СКВ подобным явлениям, относящимся к аутоиммунным заболеваниям, приводящим к нарушению иммунной системы. Схожие СКВ подоб-

ные явления встречаются в других аутоиммунных заболеваниях.

Замечено, что у больных аутоиммунными заболеваниями нарушено своевременное поглощение и утилизация макрофагами апоптотических клеток, вследствие чего наблюдаются снижение апоптоза и фагоцитарной активности, а затем и накопление апоптотических клеток. Предполагается, что в патогенезе аутоиммунных заболеваний существенную роль занимает нарушенный клиренс мертвых клеток. Нарушение процесса гибели клеток в сочетании с их дефектным удалением приводит к накоплению внутриклеточных аутоантигенов, а затем и к аутоиммунитету.

Список литературы / References

1. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели // Гены и Клетки, 2018. Т. 13, № 1. С. 6-19. [Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern ideas about cell death. *Geny i Kletki = Genes and Cells*, 2018, Vol. 13, no. 1, pp. 6-19. (In Russ.)]
2. Alissafi T., Banos A., Boon L., Sparwasser T., Ghigo A., Wing K., Vassilopoulos D., Boumpas D., Chavakis T., Cadwell K., Verginis P. Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity. *J. Clin. Invest.*, 2017, Vol. 127, no. 7, pp. 2789-2804.
3. Bhattacharya A., Parillon X., Zeng S., Han S., Eissa N. T. Deficiency of autophagy in dendritic cells protects against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 38, pp. 26525-26532.
4. Birmingham C.L., Canadien V., Gouin E., Troy E.B., Yoshimori T., Cossart P., Higgins D.E., Brummel J.H. *Listeria monocytogenes* evades killing by autophagy during colonization of host cells. *Autophagy*, 2007, Vol. 3, no. 5, pp. 442-451.
5. Burman C., Ktistakis N.T. Regulation of autophagy by phosphatidylinositol 3-phosphate. *FEBS Lett.*, 2010, Vol. 584, no. 7, pp. 1302-1312.
6. Castillo E.F., Dekonenko A., Arko-Mensah J., Mandell M.A., Dupont N., Jiang S., Delgado-Vargas M., Timmins G. S., Bhattacharya D., Yang H., Hutt J., Lyons C. R., Dobos K. M., Deretic V. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 46, pp. 168-176.
7. Chan E.Y., Kir S., Tooze S.A. siRNA screening of the kinome identifies ULK1 as a multidomain modulator of autophagy. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 35, pp. 25464-25474.
8. Cheung P.F., Yang J., Fang R., Borgers A., Krengel K., Stoffel A., Althoff K., Yip C.W., Siu E.H.L., Ng L.W.C., Lang K.S., Cham L.B., Engel D.R., Soun C., Cima I., Scheffler B., Striefler J.K., Sinn M., Bahra M., Pelzer U., Oettle H., Markus P., Smeets E.M.M., Aarntzen E.H.J.G., Savvatakis K., Liffers S.T., Lueong S.S., Neander C., Bazarna A., Zhang X., Paschen A., Crawford H.C., Chan A.W.H., Cheung S.T., Siveke J.T. Progranulin mediates immune evasion of pancreatic ductal adenocarcinoma through regulation of MHC1 expression. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 156. doi: 10.1038/s41467-021-27088-9.
9. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A. H., Vasconcelos A.C., Cunha L.D., Mayer A. E., Shen Y., Wu W.L., Kambal A., Targan S.R., Xavier R.J., Ernst P.B., Green D.R., McGovern D.P., Virgin H.W., Mazmanian S.K. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*, 2016, Vol. 352, no. 6289, pp. 1116-1120.
10. Cresswell P. A personal retrospective on the mechanisms of antigen processing. *Immunogenetics*, 2019, Vol. 71, no. 3, pp. 141-160.
11. Crotzer V.L., Blum J.S. Autophagy and its role in MHC-mediated antigen presentation. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 6, pp. 3335-3341.
12. de Castro C.P., Jones S.A., Cheallaigh C.N., Hearnden C.A., Williams L., Winter J., Lavelle E.C., Mills K.H., Harris J. Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 8, pp. 4144-4153.
13. Dengjel J., Schoor O., Fischer R., Reich M., Kraus M., Müller M., Kreymborg K., Altenberend F., Brandenburg J., Kalbacher H., Brock R., Driessen C., Rammensee H.G., Stevanovic S. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2005, Vol. 102, no. 22, pp. 7922-7927.
14. Dersh D., Holly J., Yewdell J.W. A few good peptides: MHC class I-based cancer immunosurveillance and immunoevasion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 2, pp. 116-128.
15. Dikic I., Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 19, no. 6, pp. 349-364.

16. Durgan J., Lystad A.H., Sloan K., Carlsson S.R., Wilson M.I., Marcassa E., Ulferts R., Webster J., Lopez-Clavijo A.F., Wakelam M.J., Beale R., Simonsen A., Oxley D., Florey O. Non-canonical autophagy drives alternative ATG8 conjugation to phosphatidylserine. *Mol. Cell*, 2021, Vol. 81, no. 9, pp. 2031-2040.
17. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.*, 2015, Vol. 22, no. 3, pp. 377-388.
18. Florey O., Gammoh N., Kim S.E., Jiang X., Overholtzer M. V-ATPase and osmotic imbalances activate endolysosomal LC3 lipidation. *Autophagy*, 2015, Vol. 11, no. 1, pp. 88-99.
19. Ganley I.G., Lam du H., Wang J., Ding X., Chen S., Jiang X. ULK1.ATG13.FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 284, no. 18, pp. 12297-12305.
20. Gluschko A., Herb M., Wiegmann K., Krut O., Neiss W.F., Utermöhlen O., Krönke M., Schramm M. The β 2 Integrin Mac-1 Induces Protective LC3-Associated Phagocytosis of *Listeria monocytogenes*. *Cell Host Microbe*, 2018, Vol. 23, no. 3, pp. 324-337.
21. Hansen M., Rubinsztein D.C., Walker D.W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2018, Vol. 19, pp. 579-593.
22. Harlé G., Kowalski C., Dubrot J., Brighouse D., Clavel G., Pick R., Bessis N., Niven J., Scheiermann C., Gannagé M., Hugues S. Macroautophagy in lymphatic endothelial cells inhibits T cell-mediated autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2021, Vol. 218, no. 6, e20201776. doi: 10.1084/jem.20201776.
23. Harris J., Hartman M., Roche C., Zeng S.G., O'Shea A., Sharp F.A., Lambe E.M., Creagh E.M., Golenbock D.T., Tschopp J., Kornfeld H., Fitzgerald K.A., Lavelle E.C. Autophagy controls IL-1 β secretion by targeting pro-IL-1 β for degradation. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 11, pp. 9587-9597.
24. Hayashi K., Taura M., Iwasaki A. The interaction between IKK α and LC3 promotes type I interferon production through the TLR9-containing LAPosome. *Sci. Signal.*, 2018, Vol. 11, no. 528, eaan4144. doi: 10.1126/scisignal.aan4144.
25. Herb M., Gluschko A., Schramm M. LC3-associated phagocytosis – The highway to hell for phagocytosed microbes. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2020, Vol. 101, pp. 68-76.
26. Heyworth P.G., Cross A.R., Curnutte J. T. Chronic granulomatous disease. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003, Vol. 15, no. 5, pp. 578-584.
27. Holmström K.M., Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014, Vol. 15, no. 6, pp. 411-421.
28. Huang L., Guo Z., Wang F., Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2021, Vol. 6, no. 1, pp. 1-20.
29. Itakura E., Kishi C., Inoue K., Mizushima N. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol. Biol. Cell*, 2008, Vol. 19, no. 12, pp. 5360-5372.
30. Johansen T., Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J. Mol. Biol.*, 2020, Vol. 432, no. 1, pp. 80-103.
31. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.*, 2005, Vol. 1, no. 1, pp. 15-25.
32. Keller C.W., Kotur M.B., Mundt S., Dokalis N., Ligeon L. A., Shah A.M., Prinz M., Becher B., Münz C., Lünemann J.D. CYBB/NOX2 in conventional DCs controls T cell encephalitogenicity during neuroinflammation. *Autophagy*, 2021, Vol. 17, no. 5, pp. 1244-1258.
33. Keller C.W., Sina C., Kotur M.B., Ramelli G., Mundt S., Quast I., Ligeon L.A., Weber P., Becher B., Münz C., Lünemann J.D. ATG-dependent phagocytosis in dendritic cells drives myelin-specific CD4⁺ T cell pathogenicity during CNS inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2017, Vol. 114, no. 52, pp. 11228-11237.
34. Kim Y.M., Jung C.H., Seo M., Kim E.K., Park J.M., Bae S.S., Kim D.H. mTORC1 phosphorylates UVRAG to negatively regulate autophagosome and endosome maturation. *Mol. Cell*, 2015, Vol. 57, no. 2, pp. 207-218.
35. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Braughton K.R., Whitney A.R., Nauseef W.M., Malech H.L., DeLeo F.R. Gene expression profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous disease. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 1, pp. 636-643.
36. Lam G.Y., Cemma M., Muise A.M., Higgins D.E., Brumell J.H. Host and bacterial factors that regulate LC3 recruitment to *Listeria monocytogenes* during the early stages of macrophage infection. *Autophagy*, 2013, Vol. 9, no. 7, pp. 985-995.
37. Lamprinaki D., Zhekova A., Wittmann A., James S., Dicks J., Iwakura Y., Saijo S., Wang X., Chow C.W., Roberts I., Korcsmaros T., Mayer U., Wileman T., Kawasaki N. LC3-Associated Phagocytosis Is Required for Dendritic Cell Inflammatory Cytokine Response to Gut Commensal Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Immunology*, 2022, Vol. 8, 1397. doi: 10.3389/fimmu.2017.01397.
38. Lazarou M., Sliter D.A., Kane L.A., Sarraf S.A., Wang C., Burman J.L., Sideris D.P., Fogel A.I., Youle R.J. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*, 2015, Vol. 524, no. 7565, pp. 309-314.
39. Lee J.P.W., Foote A., Fan H., Castro C.P., Lang T., Jones S.A., Gavrilescu N., Mills K.H.G., Leech M., Morand E.F., Harris J. Loss of autophagy enhances MIF/macrophage migration inhibitory factor release by macrophages. *Autophagy*, 2016, Vol. 12, no. 6, pp. 907-916.
40. Leung C.S., Haigh T.A., Mackay L.K., Rickinson A.B., Taylor G.S. Nuclear location of an endogenously expressed antigen, EBNA1, restricts access to macroautophagy and the range of CD4 epitope display. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 5, pp. 2165-2170.
41. Liang C., Feng P., Ku B., Dotan I., Canaani D., Oh B.H., Jung J.U. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat. Cell Biol.*, 2006, Vol. 8, no. 7, pp. 688-699.

42. Ligeon L.A., Pena-Francesch M., Vanoaica L.D., Núñez N.G., Talwar D., Dick T.P., Münz C. Oxidation inhibits autophagy protein deconjugation from phagosomes to sustain MHC class II restricted antigen presentation. *Nat. Commun.*, 2021, Vol. 12, no. 1, 1508. doi: 10.1038/s41467-021-21829-6.
43. Ma J., Becker C., Lowell C.A., Underhill D.M. Dectin-1-triggered recruitment of light chain 3 protein to phagosomes facilitates major histocompatibility complex class II presentation of fungal-derived antigens. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, no. 41, pp. 34149-34156.
44. Martinez J., Almendinger J., Oberst A., Ness R., Dillon C.P., Fitzgerald P., Hengartner M.O., Green D.R. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (LC3)-associated phagocytosis is required for the efficient clearance of dead cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, no. 42, pp. 17396-17401.
45. Martinez J., Cunha L.D., Park S., Yang M., Lu Q., Orchard R., Li Q.Z., Yan M., Janke L., Guy C., Linkermann A., Virgin H.W., Green D.R. Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells. *Nature*, 2016, Vol. 533, no. 7601, pp. 115-119.
46. Martinez J., Malireddi R.K., Lu Q., Cunha L.D., Pelletier S., Gingras S., Orchard R., Guan J.L., Tan H., Peng J., Kanneganti T.D., Virgin H.W., Green D.R. Molecular characterization of LC3-associated phagocytosis reveals distinct roles for Rubicon, NOX2 and autophagy proteins. *Nat. Cell Biol.*, 2015, Vol. 17, no. 7, pp. 893-906.
47. Martire B., Rondelli R., Soresina A., Pignata C., Broccoletti T., Finocchi A., Rossi P., Gattorno M., Rabusin M., Azzari C., Dellepiane R.M., Pietrogrande M.C., Trizzino A., di Bartolomeo P., Martino S., Carpino L., Cossu F., Locatelli F., Maccario R., Pierani P., Putti M.C., Stabile A., Notarangelo L.D., Ugazio A.G., Plebani A., de Mattia D. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 126, no. 2, pp. 155-164.
48. Masud S., Prajsnar T.K., Torraca V., Lamers G.E.M., Benning M., Vaart M.V.D., Meijer A.H. Macrophages target Salmonella by Lc3-associated phagocytosis in a systemic infection model. *Autophagy*, 2019, Vol. 15, no. 5, pp. 796-812.
49. Mitchell G., Cheng M.I., Chen C., Nguyen B.N., Whiteley A.T., Kianian S., Cox J.S., Green D.R., McDonald K.L., Portnoy D.A. *Listeria monocytogenes* triggers noncanonical autophagy upon phagocytosis, but avoids subsequent growth-restricting xenophagy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2018, Vol. 115, no. 2, pp. 210-217.
50. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev.*, 2007, Vol. 21, no. 22, pp. 2861-2873.
51. Mostowy S., Cossart P. Bacterial autophagy: restriction or promotion of bacterial replication? *Trends Cell Biol.*, 2012, Vol. 22, no. 6, pp. 283-291.
52. Münz C. Canonical and non-canonical functions of the autophagy machinery in MHC restricted antigen presentation. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 868888. doi: 10.3389/fimmu.2022.868888.
53. Niven J., Madelon N., Page N., Caruso A., Harlé G., Lemeille S., Seemayer C.A., Hugues S., Gannagé M. Macroautophagy in dendritic cells controls the homeostasis and stability of regulatory T cells. *Cell Rep.*, 2019, Vol. 28, no. 1, pp. 21-29.
54. Noda T., Fujita N., Yoshimori T. The Ubi brothers reunited. *Autophagy*, 2008, Vol. 4, no. 4, pp. 540-541.
55. Paludan C., Schmid D., Landthaler M., Vockerodt M., Kube D., Tuschl T., Münz C. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science*, 2005, Vol. 307, no. 5709, pp. 593-596.
56. Paul S., Kashyap A.K., Jia W., He Y.W., Schaefer B.C. Selective autophagy of the adaptor protein Bcl10 modulates T cell receptor activation of NF- κ B. *Immunity*, 2012, Vol. 36, no. 6, pp. 947-958.
57. Pérez L., McLetchie S., Gardiner G.J., Deffit S.N., Zhou D., Blum J.S. LAMP-2C Inhibits MHC Class II Presentation of Cytoplasmic Antigens by Disrupting Chaperone-Mediated Autophagy. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 196, no. 6, pp. 2457-2465.
58. Quinn M.T., Gauss K.A. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, Vol. 76, no. 4, pp. 760-781.
59. Riedel A., Nimmerjahn F., Burdach S., Behrends U., Bornkamm G.W., Mautner J. Endogenous presentation of a nuclear antigen on MHC class II by autophagy in the absence of CRM1-mediated nuclear export. *Eur. J. Immunol.*, 2008, Vol. 38, no. 8, pp. 2090-2095.
60. Rodriguez-Manzanet R., Sanjuan M.A., Wu H.Y., Quintana F.J., Xiao S., Anderson A.C., Weiner H.L., Green D.R., Kuchroo V.K. T and B cell hyperactivity and autoimmunity associated with niche-specific defects in apoptotic body clearance in TIM-4-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 19, pp. 8706-8711.
61. Romao S., Gasser N., Becker A.C., Guhl B., Bajagic M., Vanoaica D., Ziegler U., Roesler J., Dengjel J., Reichenbach J., Münz C. Autophagy proteins stabilize pathogen-containing phagosomes for prolonged MHC II antigen processing. *J. Cell Biol.*, 2013, Vol. 203, no. 5, pp. 757-766.
62. Sabatini D.M. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat. Rev. Cancer*, 2006, Vol. 6, no. 9, pp. 729-734.
63. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W., Moshiah S., Dorsey F., Connell S., Komatsu M., Tanaka K., Cleveland J.L., Withoff S., Green D.R. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature*, 2007, Vol. 450, no. 7173, pp. 1253-1257.
64. Sanjuan M.A., Green D.R. Eating for good health: linking autophagy and phagocytosis in host defense. *Autophagy*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 607-611.
65. Sanjuan M.A., Milastra S., Green D.R. Toll-like receptor signaling in the lysosomal pathways. *Immunol. Rev.*, 2009, Vol. 227, no. 1, pp. 203-220.
66. Satyavarapu E.M., Nath S., Mandal C. Desialylation of Atg5 by sialidase (Neu2) enhances autophagosome formation to induce anchorage-dependent cell death in ovarian cancer cells. *Cell Death Discov.*, 2021, Vol. 7, no. 1, 26. doi: 10.1038/s41420-020-00391-y.

67. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, 2004, Vol. 306, no. 5698, pp. 990-995.
68. Song Z., An L., Ye Y., Wu J., Zou Y., He L., Zhu H. Essential role for UVRAG in autophagy and maintenance of cardiac function. *Cardiovasc. Res.*, 2014, Vol. 101, no. 1, pp. 48-56.
69. Sun Q., Zhang J., Fan W., Wong K.N., Ding X., Chen S., Zhong Q. The RUN domain of rubicon is important for hVps34 binding, lipid kinase inhibition, and autophagy suppression. *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, no. 1, pp. 185-191.
70. Suri A., Walters J.J., Rohrs H.W., Gross M.L., Unanue E.R. First signature of islet beta-cell-derived naturally processed peptides selected by diabetogenic class II MHC molecules. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 6, pp. 3849-3856.
71. Tattoli I., Sorbara M.T., Yang C., Tooze S.A., Philpott D.J., Girardin S.E. Listeria phospholipases subvert host autophagic defenses by stalling pre-autophagosomal structures. *EMBO J.*, 2013, Vol. 32, no. 23, pp. 3066-3078.
72. Wild P., McEwan D.G., Dikic I. The LC3 interactome at a glance. *J. Cell Sci.*, 2014, Vol. 127, Pt 1, pp. 3-9.
73. Wong S.W., Sil P., Martinez J. Rubicon: LC3-associated phagocytosis and beyond. *FEBS J.*, 2018, Vol. 285, no. 8, pp. 1379-1388.
74. Wu D.J., Adamopoulos I.E. Autophagy and autoimmunity. *Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 176, pp. 55-62.
75. Yamamoto K., Venida A., Yano J., Biancur D.E., Kakiuchi M., Gupta S., Sohn A.S.W., Mukhopadhyay S., Lin E.Y., Parker S.J., Banh R.S., Paulo J.A., Wen K.W., Debnath J., Kim G.E., Mancias J.D., Fearon D.T., Perera R.M., Kimmelman A.C. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I. *Nature*, 2020, Vol. 581, no. 7806, pp. 100-105.
76. Yang C.S., Lee J.S., Rodgers M., Min C.K., Lee J.Y., Kim H.J., Lee K.H., Kim C.J., Oh B., Zandi E., Yue Z., Kramnik I., Liang C., Jung J.U. Autophagy protein Rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell Host Microbe*, 2012, Vol. 11, no. 3, pp. 264-276.
77. Yoshikawa Y., Ogawa M., Hain T., Yoshida M., Fukumatsu M., Kim M., Mimuro H., Nakagawa I., Yanagawa T., Ishii T., Kakizuka A., Sztul E., Chakraborty T., Sasakawa C. Listeria monocytogenes ActA-mediated escape from autophagic recognition. *Nat. Cell Biol.*, 2009, Vol. 11, no. 10, pp. 1233-1240.
78. Yu L., Strandberg L., Lenardo M.J. The selectivity of autophagy and its role in cell death and survival. *Autophagy*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 567-573.
79. Zhao Z., Fux B., Goodwin M., Dunay I.R., Strong D., Miller B.C., Cadwell K., Delgado M.A., Ponpuak M., Green K.G., Schmidt R.E., Mizushima N., Deretic V., Sibley L.D., Virgin H.W. Autophagosome-independent essential function for the autophagy protein Atg5 in cellular immunity to intracellular pathogens. *Cell Host Microbe*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 458-469.
80. Zhong Y., Wang Q.J., Li X., Yan Y., Backer J.M., Chait B.T., Heintz N., Yue Z. Distinct regulation of autophagic activity by Atg14L and Rubicon associated with Beclin 1-phosphatidylinositol-3-kinase complex. *Nat. Cell Biol.*, 2009, Vol. 11, no. 4, pp. 468-476.
81. Zhong Z., Umemura A., Sanchez-Lopez E., Liang S., Shalpour S., Wong J., He F., Boassa D., Perkins G., Ali S.R., McGeough M.D., Ellisman M.H., Seki E., Gustafsson A.B., Hoffman H.M., Diaz-Meco M.T., Moscat J., Karin M. NF- κ B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell*, 2016, Vol. 164, no. 5, pp. 896-910.

Авторы:

Ибрагимов Б.Р. — аспирант кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии, младший научный сотрудник НИЛ «Иммунопатология», Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Скибо Ю.В. — к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ «Иммунопатология», Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Абрамова З.И. — д.б.н., профессор кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии, главный научный сотрудник НИЛ «Иммунопатология», Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Республика Татарстан, Россия

Authors:

Ibragimov B.R., Postgraduate Student, Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Junior Research Associate, Laboratory of Immunopathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Skibo Yu.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Immunopathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Abramova Z.I., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Chief Research Associate, Laboratory of Immunopathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

Поступила 17.08.2022
Отправлена на доработку 23.08.2022
Принята к печати 08.11.2022

Received 17.08.2022
Revision received 23.08.2022
Accepted 08.11.2022