



УДК 616.2-002.1-036-092:576.32/.36

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).37-52](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).37-52)

# МЕХАНІЗМИ ІНІЦІАЦІЇ КСЕНОФАГІЇ ТА АУТОФАГІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**Абатуров О. Є., Токарєва Н. М.**

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро*

**Резюме.** *Вступ.* Розвиток ГРІ супроводжується ініціацією ксенофагії та аутофагії. Причинно-значущі мікроорганізми, що викликають ГРІ, можуть активувати ксенофагію як за рахунок безпосереднього пригнічення PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху, так і за рахунок збудження рецепторів, що беруть участь у рекогніції PAMP інфекційних агентів.

*Метою дослідження* стало висвітлення сучасних уявлень про молекулярні механізми ініціації ксенофагії при гострих респіраторних інфекційних захворюваннях.

*Матеріали та методи.* Проведено аналіз 84 наукових робіт, які були розміщені у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase Scopus, Web of Science и Elsevier та відібрані з 241 літературного джерела за ключовими словами: ініціація аутофагії, ксенофагії, гострі респіраторні інфекційні захворювання.

*Результати досліджень.* Активація ксенофагії знижує рівень бактеріальне навантаження та реплікації геному вірусів в інфікованих клітинах, викликає продукцію антимікробних пептидів; збудження PRR індукуює механізми не тільки ксенофагії, аутофагії, але і запальної відповіді. Ініціація ксенофагії пов'язана з ініціацією аутофагії, яка може призвести до деградації прозапальних молекул і, як наслідок, до пригнічення запальної реакції.

*Висновки.* Можна припустити, що диференційоване застосування лікарських засобів, які модулюють активність ініціації ксенофагії та аутофагії, стане новим напрямом лікування ГРІ, який запобігатиме виникненню несприятливого перебігу захворювання та сприятиме одужанню хворих.

**Ключові слова:** ініціація аутофагії, ксенофагії, гострі респіраторні інфекційні захворювання.

## **Mechanisms of xenophagy and autophagy initiation in acute respiratory infectious diseases**

*Abaturov O.E., Tokarieva N.M.*

**Abstract.** *Introduction.* The development of acute respiratory infections (ARI) is accompanied by the initiation of xenophagy and autophagy. Pathogenic microorganisms that cause ARI can activate xenophagy both through direct suppression of the PI3K/AKT/mTORC1 signaling pathway and through the activation of receptors involved in the recognition of PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) from infectious agents.

*The aim of this work* was to highlight current ideas about the molecular mechanisms of xenophagy initiation in Acute Respiratory Infectious diseases.

*Materials and methods.* An analysis of 84 scientific papers was conducted, which were placed in the databases Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase Scopus, Web of Science and Elsevier and selected from 241 literary sources

*Results.* Activation of xenophagy reduces bacterial load and viral genome replication in infected cells and induces the production of antimicrobial peptides. PRR (pattern recognition receptors) activation triggers mechanisms not only of xenophagy and autophagy but also of the inflammatory response. The initiation of xenophagy is linked to the initiation of autophagy, which may lead to the degradation of proinflammatory molecules, consequently suppressing the inflammatory response.

*Conclusions.* Therefore, it can be hypothesized that the targeted drugs using had initiated xenophagy and autophagy. These processes will become a new approach for treating ARI, preventing adverse disease progression and promoting patient recovery.

**Key words:** initiation of autophagy, xenophagy, Acute Respiratory Infectious diseases.

### **Вступ**

Виникнення та розвиток гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) залежить від потенційних можливостей різних механізмів захисту

макроорганізму, у тому числі і від ступеня активності аутофагії. Термін «аутофагія» у 1963 році вперше запровадив бельгійський цитолог і біохімік Крістіан Рене де Дюв (Christian René



de Duve), який разом із бельгійсько-американським біохіміком Альбертом Клодом (Albert Claude) та американським фахівцем із клітинної біології Джорджем Емілем Паладе (George Emil Palade), був нагороджений Нобелівською премією з фізіології та медицини у 1974 році [1–3]. Молекулярні механізми аутофагії, пов'язані з генами *AuTophaGy* (*Atg*), у дріжджах були відкриті японським молекулярним біологом Йосінорі Осумі (Yoshinori Ohsumi), який у 2016 році також був відзначений Нобелівською премією з фізіології та медицини [4–6].

Аутофагія є еволюційно консервативним механізмом деградації внутрішньоклітинних пошкоджених протеїнів, молекулярних агрегатів і пошкоджених чи надлишкових органел. Аутофагія може призвести до програмованої клітинної загибелі типу II (type II programmed cell death – PCII). На сьогодні ідентифіковано три основні форми аутофагії, які забезпечують розпізнавання та перенесення внутрішньоклітинного вантажу до лізосомального компартменту клітини для подальшої ферментативної деградації: макроаутофагія (macroautophagy), мікроаутофагія (microautophagy) та аутофагія, опосередкована шаперонами (chaperone-mediated autophagy – CMA) [7–10]. Макроаутофагія являє собою основну форму аутофагії, при якій внутрішньоклітинні пошкоджені або надлишкові убіквітіновані органели або протеїни секвеструються внутрішньоклітинною чашоподібною двомембранною пре-аутофагосомальною структурою (pre-autophagosomal structure – PAS), яка також відома під назвою «фагофор». Фагофор, зрештою, утворює аутофагосому, яка зливається з лізосоною, чий ферменти ефективно деградують ксенобіотичний вантаж аутофагосоми. При мікроаутофагії літичні органели, включаючи ендосоми або лізосоми, захоплюють безпосередньо частину цитоплазми, яка містить вантаж, що підлягає деградації. Механізми CMA мають селективність дії, елімінуючи білки, що несуть мотив, подібний до KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln), який розпізнається шаперонами HSPA8/HSC70 [11–14].

Також розрізняють селективну та неселективну аутофагію. Макроаутофагія поділяється на два типи: неселективну та селективну аутофагію, залежно від типів аутофагічного вантажу. При неселективній формі аутофагії секвеструється та деградується якась частина цитоплазми клітини, сприяючи забезпеченню живлення клітин. Механізми селективної аутофагії здійснюють дегра-

дацію певних внутрішньоклітинних мішеней. Селективна аутофагія, метою якої є ендоплазматичний ретикулум, дістала назву ER-фагія, лізосоми – лізофагія, мітохондрії – мітофагія, ядро клітини – нуклеофагія, пероксисоми – пексофагія, рибосоми – рибофагія, агреговані білки – агрефагія, ліпіди – ліпофагія, певні протеїни, наприклад, феритин – феритинофагія, внутрішньоклітинні інфекційні агенти та їх деривати – ксенофагія [15–17,19]. Деградація вірусів за допомогою ксенофагічних механізмів отримала назву вірофагія [20] за аналогією ксенофагію бактерій можна визначити як бактеріофагію, а грибів – як фунгофагію.

Встановлено, що активація механізмів ксенофагії дозволяє клітинам макроорганізму ефективно елімінувати внутрішньоклітинні інфекційні агенти. Активність ксенофагії зумовлює зниження ступеня бактеріального та вірусного навантаження та прямопропорційно пов'язана з рівнем виживання експериментальних тварин при летальних формах інфекційних захворювань. Однак у процесі еволюції патогенні мікроорганізми набули молекулярних систем, які протистоять або забезпечують ухилення від ксенофагічних механізмів. Співвідношення активності консервативних механізмів ксенофагії макроорганізму та систем мікроорганізмів, що перешкоджають їхній ксенофагічній деградації, багато в чому визначає як ймовірність розвитку інфекції, характер перебігу, так і результат інфекційного процесу [6,21].

Незважаючи на існуючі докази, що свідчать про значний вплив ксенофагії на саногенез, перебіг і результат гострих респіраторних інфекційних інфекцій, уявлення про її молекулярні механізми недостатньо представлені у вітчизняній науковій літературі.

### Мета дослідження

Метою дослідження стало висвітлення сучасних уявлень про молекулярні механізми ініціації ксенофагії при гострих респіраторних інфекційних захворюваннях.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз 84 наукових робіт, які були розміщені у базах даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase Scopus, Web of Science і Elsevier та відібрані з 241 літературного джерела за ключовими словами: ініціація аутофагії, ксенофагії, гострі респіраторні інфекційні захворювання.



## Результати досліджень

### 1. Загальні уявлення про ксенофагію

Ксенофагія є унікальною селективною формою аутофагії, в результаті якої відбувається деградація інфекційних агентів, розташованих інтрацелюлярно. Встановлено, що кілька видів клітин, включаючи епітеліальні клітини та макрофаги, використовують цей механізм для захисту організму від внутрішньоклітинно розташованих патогенів [22].

Вперше феномен ксенофагії був продемонстрований професором мікробіологом Університету штату Огайо США Yasuko Rikihisa у 1984 році, який встановив, що зараження грамнегативними бактеріями *Rickettsia* викликає формування аутофагосом у поліморфноядерних лейкоцитах [23]. На сьогодні ідентифіковано понад 40 білків, активація генів яких асоційована із процесом аутофагії (табл. 1) [24].

Таблиця 1

Коротка характеристика протеїнів сімейства ATG [25,26]

Протеїни Atg дріжджів	Протеїни ATG ссавців	Функції	
		Аутофагічні	Неаутофагічні
Atg1	ULK1, 2	Кіназний комплекс ініціації аутофагії. Входить до складу комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200 і фосфорилує Beclin1; взаємодіє з ATG13; бере участь у ініціації аутофагії, націлювання на мембрану, визначення викривлення мембрани та прив'язування ліпідних везикул	Впливає на транскрипцію, ендоцитоз і передачу синаптичних везикул; регулює ліпідний обмін, обмін глюкози та інший обмін речовин; підтримує гомеостаз ER; регулює; пригнічує ріст клітин; регулює розвиток, старіння та загибель клітин
Atg2	ATG2A, ATG2B	Утворення аутофагосоми. Є частиною комплексу ATG9/ATG12-WIP1, який є важливим для рекрутування ATG9 для розширення аутофагосоми	
Atg3	ATG3	Індукція аутофагії. E2-подібний фермент у ліпідзації MAP1LC3/LC3; автокаталізується, утворюючи комплекс ATG12-ATG3 для підтримки мітохондріального гомеостазу	Регулює діяльність мітохондрій і вміст ліпідів; впливає на загибель клітин і біогенез хоріона
Atg4	ATG4A, 4B, 4C, 4D	Цистеїнова протеаза для обробки протеїнів ATG8 шляхом видалення його останньої амінокислоти; і декон'югувати ATG8-фосфатидилетаноламін (phosphatidylethanolamine – PE); бере участь в активації та деліпідзації MAP1LC3/LC3	Регулює епідермальний гомеостаз і загибель клітин
Atg5	ATG5	Утворення аутофагосоми. Є частиною комплексу ATG12-ATG5, що бере участь у формуванні/подовженні аутофагосом, діючи як E3-подібний фермент у ліпідзації MAP1LC3/LC3; взаємодіє з Atg16 і відіграє вирішальну роль в аутофагії.	Впливає на посттрансляційну модифікацію білків і метилювання ДНК; регулює імунні сигнальні шляхи та фагоцитоз; стримує проліферацію пухлинних клітин; сприяє каспазозалежній загибелі клітин
Atg6	BECLIN-1	Є субодиницею комплексу VPS34-PI3K; набирає Atg14 або Vps38; взаємодіє з Vcl-2; зв'язування ліпідів і деформація мембрани	Сприяє відновленню дволанцюгових розривів ДНК і підвищує стабільність геному; модулює транскриптомний зсув, внутрішньоклітинний транспорт везикул, проростання пилку та ендоцитоз; впливає на трансдукцію сигналу фактора росту та сигналізацію IFN типу I; регулює біогенез хоріона; впливає на клітинний цикл і загибель клітин



Продовження табл. 1

Atg7	ATG7	E1-подібний фермент, що взаємодіє з ферментом E2 Atg10 або Atg3, що бере участь у кон'югації MAP1LC3/LC3і ATG12; і утворює тіоефірний зв'язок з Atg8	Підтримувати правильну збірку нуклеосом; підвищує стабільність CTNNB1/ $\beta$ -катеніну та регулює транскрипцію генів; модулює активність EMT, шлях sm $\mu$ r, шлях c-JUN/P $\mu$ TEN і шлях NF- $\kappa$ B; регулює зупинку і розвиток клітинного циклу
Atg8	MAP1LC3A/LC3A, MAP1LC3B/LC3B И MAP1LC3C/LC3C, GABARAP, GABARAPL1 И GABARAPL2	Убіквітиноподібний білок: утворення Atg8-PE	Впливає на передачу нейронних сигналів та передачу імунних сигналів; бере участь у неавтофагічному фагоцитозі та COPII-залежному виході з ендоплазматичного ретикулу (ER); впливає на розвиток
Atg9	ATG9A(APG9L1), TTG9B(APG9L2)	Утворення аутофагосоми. Транс-мембранний білок; взаємодіє з комплексом ATG2-WIP1; човники між PAS і периферичними органелами для доставки ліпідів/факторів під час розширення фагофора; і само-взаємодія	Регулює сигнальний шлях MAPK/JNK і ріст нейритів; регулює некритичую програмовану смерть і формування актинового цитоскелету; пригнічує вроджену імунну відповідь, спричинену дцДНК
Atg10	ATG10	Індукція аутофагії. E2-подібний фермент, котрий бере участь у кон'югації ATG12 з ATG5	Може діяти як фактор транскрипції
Atg11		Молекула-адаптер: включення API у везикулу Cvt дріжджів	
Atg12	ATG12	Убіквітиноподібний білок комплексу ATG12-ATG5-ATG16L1, також ATG12 є позитивним медіатором мітохондріального апоптозу	Регулює мітохондріальний біогенез і клітинне дихання; регулює енергетичний обмін і загибель клітин
Atg13	ATG13	Є частиною комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200, який бере участь в ініціації аутофагії; спрямований на сигнальний шлях mTOR; взаємодіє з Atg1 і містками Atg1 і Atg17-Atg31-Atg29; рекрутує комплекс Vps34 через Atg14; зв'язується з MAP1LC3/LC3; і взаємодіє з Atg101.	
Atg14	ATG14, ATG14L, BARKOR	Є субодиницею комплексу VPS34-PI3K; взаємодіє з Beclin1 для складання аутофагічного специфічного комплексу; націлювання на мембрану та визначення кривини мембрани; сприяє злиттю мембран	
Atg15		Ліпазоподібний білок: деградація аутофагічного тіла в дріжджах	
Atg16	ATG16L1, ATG16L2	Утворення аутофагосоми. Зв'язується з комплексом ATG5-ATG12, діючи як частина ферментного комплексу E3	Регулює транскрипцію генів; сприяє відновленню плазматичних мембран і підтримує гомеостаз холестерину; бере участь у сперматогенезі та утворенні джгутиків



Продовження табл. 1

Atg17	FIP200	Є частиною комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200, який бере участь в ініціації аутофагії; взаємодіє з ATG13 і ATG9	
Atg18	WIPI-1, 2	Білок, що зв'язується з PtdIns(3)P. Він є частиною комплексу ATG2-WIPI, який рекрутує ATG9 до аутофагосоми	Сприяє транскрипції MITF-M і TYR
Atg19		Рецептор API у шляху Cvt (дріжджі)	
Atg20		Білок, що зв'язує PtdIns(3)P, у шляху Cvt (дріжджі)	
Atg21	WIPI-1, 2	Білок, що зв'язує PtdIns(3)P, у шляху Cvt (дріжджі)	
Atg22		Мембранний білок вакуолей дріжджів	
Atg23		Утворення везикул Cvt у дріжджах	
Atg24		Шлях Cvt і деградація пероксисом (дріжджі)	
Atg25		Розпад пероксисом у дріжджах	
Atg26		Розпад пероксисом у дріжджах	
Atg27		Білок, що зв'язує PtdIns(3)P, у шляху Cvt (дріжджі)	
Atg28		Розпад пероксисом у дріжджах	
Atg29		Субодиниця кіназного комплексу Atg1 (індукція аутофагії?)	
Atg30		Деградація пероксисом (пексофагія)	
Atg31		Комплекс Atg17-Atg29-Atg31 в аутофагії, спричиненій голодуванням	
Atg32	BCL2L13	Деградація мітохондрій (мітофагія)	
Atg33		Деградація мітохондрій (мітофагія)	
Atg34		Транспорт альфа-маннозидази	
Atg35		Деградація пероксисом (пексофагія)	
Atg36		Деградація пероксисом (пексофагія)	
Atg37	ACBD5	Ацил-КоА-зв'язуючий білок для формування ізоляційної мембрани	
Atg38		Взаємодіє з ATG14 і Vsp34. Відіграє роль лінкера між Vps15-Vsp14 і Vsp30/Atg6-Atg14.	
Atg39		Селективна аутофагія ядерної мембрани.	
Atg40		Селективна аутофагія ендоплазматичного ретикулу.	
Atg41		Взаємодіє з Atg9 і бере участь у формуванні PAS.	
	ATG101	Взаємодіє з Atg13 і утворює комплекс ULK-ATG13-ATG101-FIP200	



У процес аутофагії залучені п'ять функціональних кластерів ATG: 1) серин-треонінової unc51-подібної аутофагічної кінрази, що активує 1, 2 (unc51-like autophagy activating kinase – ULK1/2); 2) комплекс фосфатиділінозитол 3-кінази III класу (class III phosphatidylinositol 3-kinase – PI3KC3); 3) система транспортування ATG9 (ATG9A та ATG2A); та 4) убіквітин-подібні білки двох систем кон'югації (ATG12, ATG5, ATG16 та ATG8, ATG7, ATG3). Комплекс ULK1/2 бере участь в ініціації аутофагії, комплекс PI3KC3 – у мембранній нуклеації; тример трансмембранного білка ATG9 – у формуванні та елонгації фагофора; системи кон'югації – в елонгації фагофору та формуванні аутофагосом [24,27,28].

Основним завданням ксенофагії є деградація внутрішньоклітинних збудників інфекційних захворювань та їх продуктів життєдіяльності. Крім елімінації інфекційних внутрішньоклітинних патогенів, ксенофагія асоційована з аутофагією, яка сприяє зниженню активності прозапальних сигнальних шляхів,

що призводить до запобігання виникненню надзвичайної запальної реакції та обмеженню пошкодження таргетних тканин [29].

Однак деякі респіраторні віруси, такі як ринновірус, вірус і бета-коронавірус ( $\beta$ -coronavirus –  $\beta$ -CoV), що викликає важкий гострий респіраторний коронавірусний синдром 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2) використовують механізми аутофагії посилення активності своєї реплікації [30,31].

## 2. Стадії ксенофагії

Процес елімінації внутрішньоклітинно розташованих інфекційних агентів та їх продуктів життєдіяльності реалізується у вигляді послідовних стадій раннього та завершального етапів ксенофагії. До раннього етапу як аутофагії, так і ксенофагії відносяться такі стадії, як ініціація ксенофагії активуючими сигналами; елонгація фагофору; а до завершального етапу – формування та дозрівання аутофагосом, а також деградація ксенобіологічних молекул [24,32]. Стадії раннього етапу ксенофагії представлені на рисунку 1.

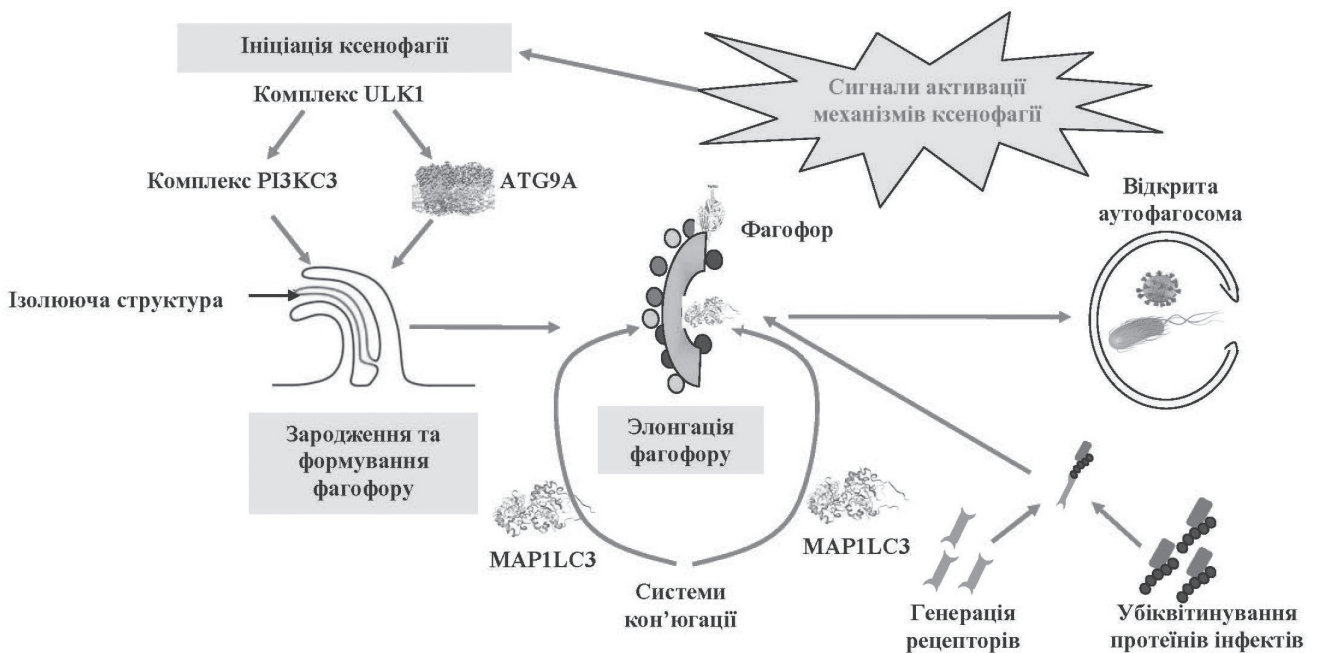


Рис. 1. Стадії раннього етапу ксенофагії.

### 2.1. Ініціація ксенофагії

#### 2.1.1. Механізми ініціації ксенофагії

##### 2.1.1.1. Активація комплексу ULK1/2

В ініціації ксенофагії як селективної форми макроаутофагії бере участь комплекс

ULK1/2, який складається з кінрази ULK1/2, протеїну ATG13, що є мішенню mTORC1, ATG13-зв'язуючого протеїну ATG101 та каркасного білка сімейства FAK – FIP200 (рис. 2) [33,34,35].

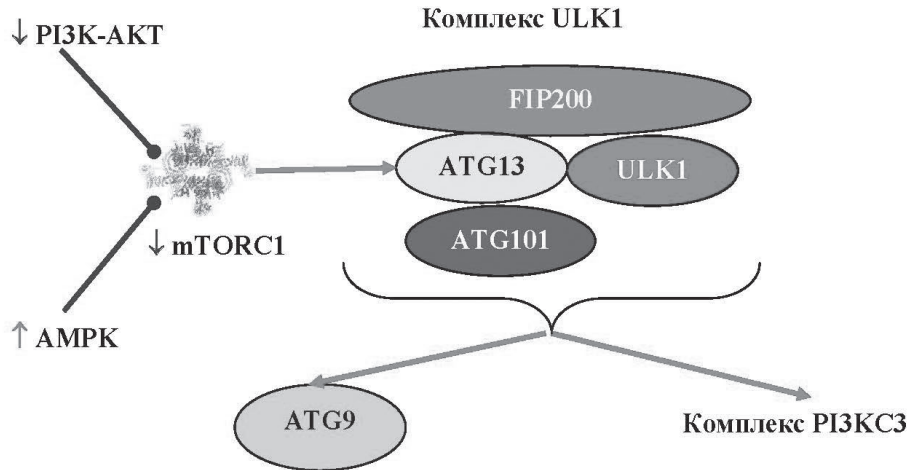


Рис. 2. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи ініціації ксенофагії.

Примітка: AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа (AMP activated protein kinase); mTORC1 – комплекс 1 мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin complex 1); FIP200 – білок 200 кДа, що взаємодіє з сімейством кіназ фокальної адгезії (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa).

Внутрішньоклітинні молекулярні події, що призводять до зниження активності серин-треонінової кінази mTORC1, закономірно призводять до активації комплексу ULK1 та його транслокації до мембран рециркулюючих ендосом, які формуються при злитті везикул, таких як, везикули, відшнуровані від мережі транс-Гольджі (trans-Golgi network – TGN); везикули, що походять із цитолемі або проміжного компартменту апарату Гольджі (endoplasmic reticulum golgi intermediate compartment – ERGIC) або гібридної пре-аутофагосомальної структури (hybrid pre-autophagosomal structure – HyPAS). Відомо, що підвищення рівня активності кінази mTORC1 пов'язане з пригніченням аутофагії та посиленням синтезу нуклеотидів білків і ліпідів, а інактивація mTORC1, опосередкована дефіцитом амінокислот або активацією АМФ-активованої протеїнкінази (AMP activated protein kinase – AMPK), обумовленої дефіцитом глюкози, викликає рекрутування комплексів ULK1 і PI3KC3 на мембрану ендосом та ініціацію аутофагії. В умовах, що відрізняються високим рівнем поживних речовин, спостерігається активація mTORC1, яка гіперфосфорилює протеїн ATG13 та блокує взаємодію ATG13 із ULK1 та FIP200. Також встановлено, що фактори росту активують, а збудження рецептора інсуліну інгібує кіназу mTORC1 [36,37].

Після активації комплекс ULK1 фосфорилює власний протеїн 1 мембрани вакуолі (vacuole membrane protein 1 – VMP1) та протеї-

ни BECN1 і ATG14L, що індукуює каталітичну субодиницю VPS34 комплексу PI3KC3 та призводить до суттєвого збільшення генерації фосфатидилінозитол-3-фосфат (phosphatidylinositol 3-phosphate – PtdIns(3)P) [38].

Також активований комплекс ULK1 на мембранних сайтах ініціації аутофагії сприяє рекрутингу єдиного трансмембранного протеїну сімейства ATG – ATG9. У ссавців ідентифіковано два гомологи протеїну ATG9 – ATG9A і ATG9B, причому ATG9A експресується убіквітарно, а ATG9B – у тканинах плаценти та гіпофізу [39,40]. Протеїн ATG9 є фосфоліпідною скрамблазою, яка здійснює перерозподіл молекул фосфоліпідів у мембранах везикул і фагофору. У везикулярних мембранах протеїн ATG9 існує у вигляді тримера. Везикули, що містять ATG9, спочатку формуються в ER, з якого вони переміщуються в апарат Гольджі, де відбувається їхнє дозрівання. Зрілі везикули, що містять ATG9, походять із TGN. Надалі рециркулюючі зрілі везикули, що містять ATG9, транспортуються в цитоплазматичний компартмент, розташований у безпосередній близькості від ER. Вважають, що везикули, що містять ATG9, є джерелом мембранного матеріалу, який використовується для формування ізолюючої мембранної структури та елонгації фагофорів під час раннього етапу аутофагії [36,41].

#### 2.1.1.2. Мембранна нуклеація

Везикули, що містять комплекс ULK1, та везикули, що містять комплекс ліпідкінази



PI3KC3, транспортуються до сайтів ініціації аутофагії, які локалізуються на мембрані ER, де комплекс ULK1 активує комплекс PI3KC3. Ідентифіковано, що основними молекулярними компонентами комплексу PI3KC3 є протеїни, такі як ATG14, ATG15, фактор BECN1 (BECNIN 1) та протеїни вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting – VPS). Активованій комплекс PI3KC3 на мембрані

ER фосфорилує молекулу фосфатиділінозитула (phosphatidylinositol – PI), зумовлюючи генерацію PtdIns(3)P. Накопичення молекул PtdIns(3)P на сайті ініціації аутофагії мембрани ER викликає: 1) формування омегасом на мембрані ER та 2) рекрутинг протеїнів, що беруть участь у складанні та елонгації чашоподібного двомембранного фагофору (рис. 3) [25,38,42].

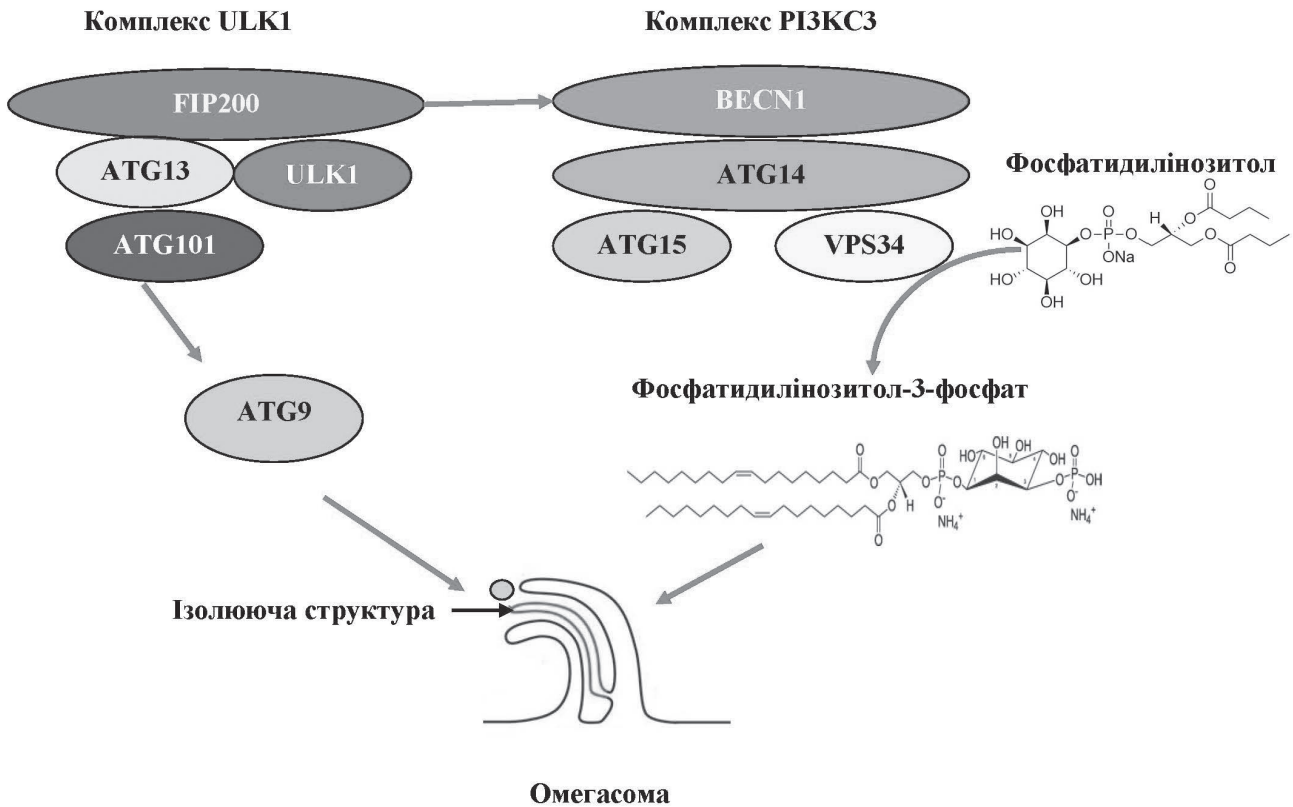


Рис. 3. Мембранна нуклеація.

У ссавців комплекс PI3KC3 представлений двома варіантами: типом I (PI3KC3-CI) та типом II (PI3KC3-CII), які відрізняються варіантами протеїнів VPS, присутніх у цих комплексах. Комплекс PI3KC3-CI містить протеїн 34 вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting 34 – VPS34), а комплекс PI3KC3-CII – протеїн VPS38. Комплекс PI3KC3-CI є основним компонентом мембранної нуклеації, а комплекс PI3KC3-CII асоційований із дозріванням аутофагосом. Комплекс PI3KC3-C1 складається з п'яти субодиниць: ATG14, BECN1, NRBF2, VPS15, VPS34. Протеїни ATG14, BECN1 і VPS34 пов'язують комплекс PI3KC3-C1 з мембранами, а протеїнкіназа VPS15 функціонує як регуляторна субодиниця ферменту VPS34. Згенеровані на сайті ініціації аутофагії молекули PtdIns(3)P діють як сигнальні елементи, які викликають форму-

вання омегасом і рекрутують протеїни, такі як білок 2, що містить повтори домену WD, котрий взаємодіє з фосфоінозитидом (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2 – WIPI2B; ортолог ATG18) та білок 1, що містить домен цинкового пальця FYVE/білок 1, що містить подвійний домен FYVE (zinc finger FYVE-type containing 1/double FYVE containing protein 1 – ZFYVE1/DFCP1), котрий володіє АТ-Фазною активністю. Протеїн WIPI2 рекрутує комплекс ATG12-ATG5-ATG16L, який здійснює кон'югацію протеїнів ATG8 із молекулою PI мембрани фагофора [43,44,45,45,47].

#### 2.1.1.3. Зародження фагофору

Фагофори формуються з цитоплазматичної мембрани та/або мембран клітинних органел, таких як ER, TGN, рециркулюючі ендосоми, мітохондрії. Під час ксенофагії ER та

апарат Гольджі відіграють ключову роль у біогенезі аутофагосом [48].

Локальне збагачення PtdIns(3)P мембрани ЕР призводить до формування мембранного субдомену, який отримав назву омегасома (omegasome). Омегасома є циліндричним випинанням мембрани ЕР, форма якої схожа на прописну грецьку букву омега з графемою Ω. Встановлено, що акумульований PtdIns(3)P у мембрані ЕР приваблює протеїн ZFYVE1/DFCP1 і з центру ZFYVE1/DFCP1-позитивної кільцевої структури виникає LC3-позитивна ізолююча мембрана, яка щільно затиснута з двох сторін складками мембрани ЕР. Спочатку ізолююча мембрана фізично з'єднана з мембраною ЕР вузькою мембранною трубкою, у міру дозрівання ізолююча мембрана від'єднується від мембрани ЕР і стає самостійною чашоподібною структурою. Одна омегасома може брати участь у формуванні кількох фагофорів. Однак висна-

ження пулу протеїну ZFYVE1/DFCP1 не перешкоджає прогресу аутофагії [36,42,49,50,51].

Формування омегасом відбувається через 3 хвилини, а перші аутофагосоми з'являються через 10 хвилин після індукції аутофагії [32]. Зрілі аутофагічні вакуолі ідентифікуються вже через 2 години після зараження бактеріями *Streptococcus pneumoniae* [52].

При формуванні фагофорів як затравки використовуються MAP1LC3/LC3- і PI3KC3-, ATG16L1-, ULK1-містячі везикули, а також везикули, які містять ATG9, котрі формуються з мембран TGN. У рекрутингу деяких везикул на ЕР беруть участь трансмембранні інтегральні білки: VAMP-асоційований білок А (VAMP), VAMP-асоційований білок В (VAMP associated protein B-VAPB) і сінтаксин 17 – STX17). Протеїни, асоційовані з везикулами, безпосередньо взаємодіють із протеїнами ULK1, FIP200 та WIPI2 везикул (рис. 4) [53,54].

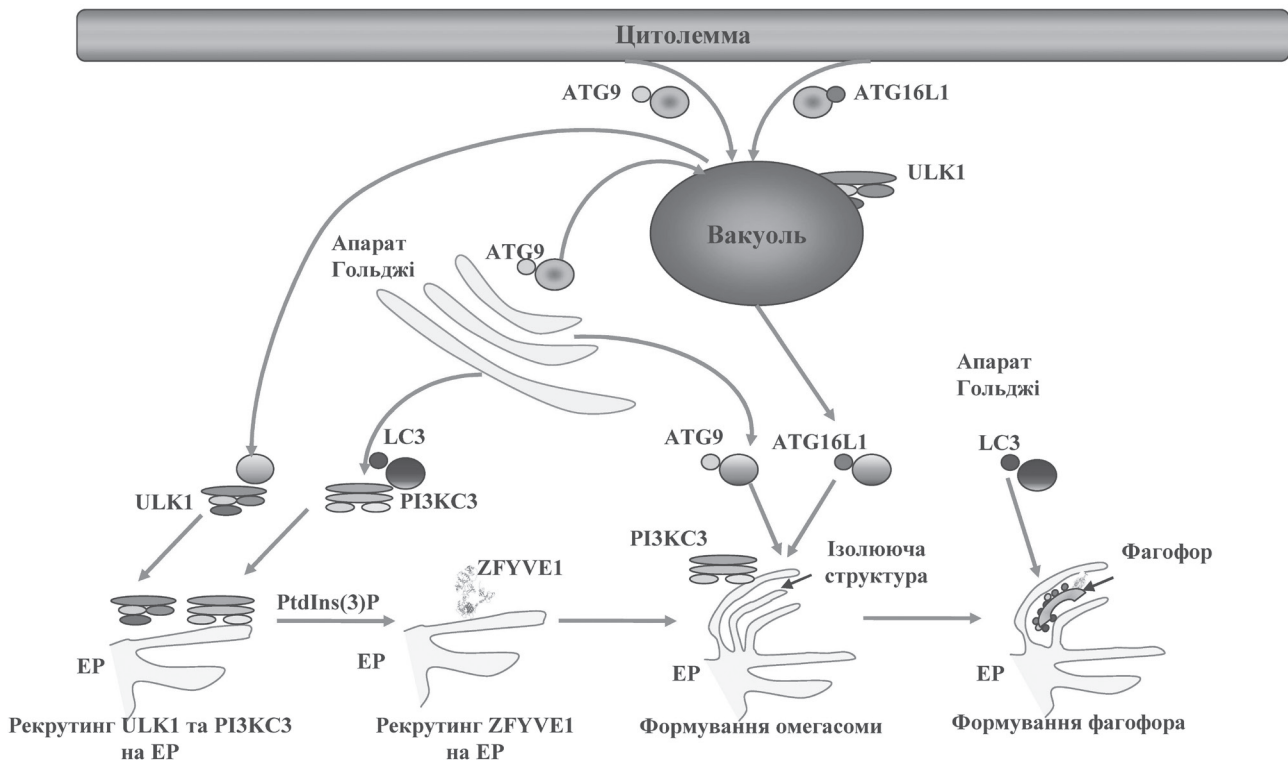


Рис. 4. Формування фагофора.

Везикули, що містять ATG9, мобілізуються в ізолюючу мембрану омегасоми та мембрану фагофору за допомогою протеїнового комплексу транспортування білкових частинок III (transport protein particle III – TRAPP3). Показано, що в ділянці ізолюючої мембрани збираються три везикули, що містять ATG9, причому кожна з них містить близько 27 молекул ATG9. Кількість молекул ATG9 на місці ініціації аутофагії спричиняє продуктивність

генерації аутофагосом. Молекули ATG9 після фосфорилування комплексом ініціації аутофагії ULK1 рекрутують протеїни MAP1LC3A/LC3A та WIPI1/2 на мембрану фагофору [55,56,57].

Вважають, що везикули, які містять ATG9, після активації аутофагії переміщуються від TGN в ЕР до місця утворення фагофору і слугують «наслідком» для зародження початкової мембрани ізолюючої структури [41].



## 2.2. Вплив інфекційних агентів на ініціацію ксенофагії

### 2.2.1. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність комплексу ULK1/2

Бактеріальні та вірусні патогени, що викликають гострі респіраторні інфекції, мають прямий та опосередкований вплив на механізми аутофагії та ксенофагії. Прямий вплив на ксенофагію патогени надають, переважно, модулюючи активність внутрішньоклітинного РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху, а опосередкований вплив, здійснюють збуджуючи образ-розпізнавальні рецептори (pattern recognition receptors – PRR) клітин респіраторного тракту та імунної системи [58].

#### 2.2.1.1. Безпосередній вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху

Більшість бактеріальних і вірусних респіраторних патогенів мають здатність модулювати активність внутрішньоклітинного РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху, що істотно впливає на ефективність ксенофагії та аутофагії клітин макроорганізмів. Так, пороутворюючий токсин бактерій *Streptococcus pneumoniae* пневмолізін (pneumolysin – PLY) індукуює ауто- та ксенофагічну відповідь у нефагоцитарних клітинах макроорганізму. Продемонстровано, що PLY бактерії *Streptococcus pneumoniae* впливають на механізми аутофагії, безпосередньо інгібуючи РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнальний шлях [59,60]. Вірус грипу А (influenza A virus – IAV) також може індукувати механізми аутофагії [61]. Зокрема, вірусний матричний білок 2 (matrix protein 2 – M2) та нуклеопротеїн (nucleoprotein – NP) IAV посилюють аутофагію, інгібуючи АКТ/мTORC1-сигнальний шлях, що забезпечуючи сприятливі умови для реплікації вірусів [62]. У той же час у резидентних макрофагах легень під час грипозної інфекції спостерігається прологована активація мTORC1. Терапія інгібітором мTORC – рапаміцином – викликає регрес запального процесу у тканині легень, який характеризувався зниженням представництва макрофагів, Т-клітин та В-клітин в інфільтраті. Вважають, що активація мTORC1 підтримує активність запалення навіть після елімінації вірусного патогену [63]. Неструктурований протеїн NS1 вірусу IAV зв'язується з регуляторною р85β субодиницею РІЗК, що призводить до фосфорилювання фактора BECN1 і, як наслідок, до активації ксенофагії [64].

Віруси, такі як SARS-CoV-2 та респіраторно-синцитіальний вірус (respiratory syncytial virus – RSV), інфікуючи клітини макроорганізму, модулюють активність мTORC1-асоційованого сигнального шляху [65].

Показано, що спайковий білок псевдовіріонів SARS-CoV-2 інгібує активність мTORC1-асоційованого сигнального шляху в епітеліальних клітинах бронхів людини, підвищуючи внутрішньоклітинні рівні активних кисневмісних метаболітів (АКМ) і знижуючи рівень активності гліколізу, тим самим сприяє ініціації аутофагії і ксенофагії [20,66]. Розвиток ГПІ, викликаного RSV, також супроводжується придушенням експресії в епітеліальних клітинах генів, що кодують протеїни мTORC1-асоційованого сигнального шляху (АКТ1, mTOR та TSC1). Sarjana Shuchi та співавт. [67] вважають, що пригнічення мTORC1 сприяє ухиленню RSV від механізмів елімінації імунної системи. Активація аутофагії призводить до елімінації прозапальних факторів транскрипції та цитокінів. Цікавим є той факт, що у хворих, які отримують терапію інгібітором мTORC1, відзначається суттєво більш високий рівень генерації як вірусних білків, так і нових віріонів під час RSV-інфекції. Інгібування кінзи мTORC1 рапаміцином посилює аутофагію, але при цьому призводить до підвищення рівня реплікації геному RSV в епітеліальних клітинах 245 (human epithelial 245 – HEp-245) людини [65]. У той же час продемонстровано, що у дітей, інфікованих RSV, спостерігається більш висока експресія гена мTORC1 у змивах із носа порівняно з дітьми, інфікованими метаневмовірусом і риновірусом, а RSV індукуює фосфорилювання серинового залишку (Ser<sup>2448</sup>) протеїну мTORC1 у CD8<sup>+</sup>Т-клітинах. Вірус-опосередковане підвищення активності мTORC1 викликає пригнічення експресії фактора транскрипції FoxP3, що супроводжується придушенням диференціювання наївних Т-клітин у регулюючі Трег-клітини, сприяючи активності запального процесу [15].

#### 2.2.1.2. Опосередкований вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність аутофагії та ксенофагії

Активація ксенофагії високо асоційована з патоген-асоційованим збудженням PRR, таких як toll-подібні рецептори (toll-like receptor-TLR), NOD-подібні рецептори (NOD-like receptors – NLRs), скавенджер рецептори, рецептори пептидогліканів (peptidoglycan receptors – PGRP), які беруть участь у реког-

ніції патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) мікроорганізмів [58,68].

#### 2.2.1.1.1. TLR-опосередкована модуляція активності аутофагії

Ключовими представниками PRR вродженої імунної системи є рецептори сімейства TLR, які розпізнають екстрацелюлярно та ендосомально розташовані PAMP бактеріальних і вірусних інфекційних агентів. Продемонстровано, що активація TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 і TLR7 індукує утворення аутофагосом, а TLR-опосередкована аутофагія супроводжується посиленням продукції антимікробних пептидів. Порушення TLR фагоцитарних клітин посилює активність фагоцитозу, пов'язаного з MAP1LC3/LC3 (LC3-associated phagocytosis – LAP), за рахунок збудження селезінкової тирозинкінази (spleen tyrosine kinase – Syk), протеїнкінази C (protein kinase C – PKC) і білка Rubicon. Механізм LAP бере участь у елімінації різних патогенів, включаючи бактерії, віруси та гриби [69,70].

Активація неканонічного типу аутофагії LAP стабілізує НАДФН-оксидазу 2 (NADPH oxidase 2 – NOX2), що призводить до стійкої генерації АКМ та підвищення рівня внутрішньовакуолярного рН. Підвищення рівня рН, зі свого боку, індукує на мембрані везикули складання АТФази, яка пов'язує ATG16L1 для рекрутингу основного комплексу кон'югації MAP1LC3/LC3 із мембраною фагофору – ATG5-ATG12-ATG16L1. Також підвищення концентрації АКМ призводить до ліпідизації протеїну MAP1LC3/LC3 та його кон'югації з одномембранною фагосомою, що зумовлює формування везикули, декорованою легкого ланцюга 3 протеїну MAP1LC3/LC3, який називається LAPосомою. Злиття LAPосоми з лізосомами формує фаголізосому, яка ефективно деградує поглинені патогени та продукти їхньої життєдіяльності. На відміну від канонічної аутофагії, яка орієнтована на деградацію внутрішньоклітинних ксенобіотиків, механізм LAP елімінує позаклітинні утворення. Також комплекс V-АТФаза-ATG16L1 активується в нефагоцитарних клітинах і зумовлює кон'югацію MAP1LC3/LC3 із везикулами, що містять патогени, які були захоплені у позаклітинному просторі [71,72,73,74,75].

#### 2.2.1.1.2. NLR-опосередкована модуляція активності аутофагії

Рецептори сімейства NLR (NOD1 і NOD2) після активації бактеріальними пептидогліканами (peptidoglycan – PGN), які є PAMP грам-

позитивних бактерій, індукують ксенофагію. Зокрема, показано, що мураміддипептид (muramyl dipeptide – MDP), яка є дериватом PGN, взаємодіючи з NOD2, індукує аутофагію в людських епітеліальних і дендритних клітинах [76,77]. Однак патогенні бактерії можуть індукувати біогенез олігомерів рецептор взаємодіючої серин/треонінової кінази 2 (receptor interacting serine/threonine kinase 2 – RIPK2), які формують RIPосоми, чия дія посилює NF-κB-залежну запальну реакцію. Активація SQSTM1-залежних механізмів селективної макроаутофагії руйнує RIPосоми, рестрикуючи запальну відповідь [78,79].

Деякі фактори вірулентності інфекційних агентів розпізнаються галектином-8, який являє собою цитозпоазматичний β-галактозид-зв'язуючий лектин, що призводить до інактивації mTORC1 і, отже, формування фагофорів [80].

#### 2.2.2. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на мембранну нуклеацію

Розвиток гострих респіраторних інфекцій, спричинених деякими патогенними бактеріями або вірусами, регулюють активність аутофагії та ксенофагії, надаючи прямий чи опосередкований вплив на комплекс РІЗК3.

Продемонстровано, що такий фактор вірулентності *Streptococcus pneumoniae*, як холінзв'язуючий протеїн C (choline-binding proteins – CbpC), експонований на поверхні пневмококових бактерій, зв'язується виключно з ATG14 і посилює генерацію PtdIns(3)P, індукуючи зародження фагофора [81].

Згідно з результатами досліджень, після інфікування клітин практично будь-яким вірусом активується киназа РІЗК3. Вірус-індукована РІЗК3 сприяє не тільки формуванню фагофору, а також і вірусних везикул з подвійною мембраною (double membrane vesicles – DMV). Ця реплікаційна органела, пов'язана з мембраною ER, забезпечує ефективну реплікацію РНК вірусів [4]. Зниження активності комплексу РІЗК3 значно знижує активність аутофагії та реплікації вірусного геному [82].

У процесі внутрішньоклітинної життєдіяльності SARS-CoV-2 використовують чинники макроорганізму, які беруть участь у формуванні аутофагосом, і насамперед комплекс РІЗК3. Висока експресія вірусних протеїнів NSP3 та NSP4, які беруть участь у формуванні вірусних DMV, через конкуренцію за PtdIns(3)P може призвести до придушення формування фагофору [82,83].



Водночас коронавірус, що викликає близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome – MERS), сприяє деградації BECN1, попереджаючи мембранну нуклеацію [84].

### Висновки

Своєчасна та достатня за силою ініціація ксерфагії зумовлює ефективність ранньої елімінації патогенних респіраторних бактерій та вірусів з інфікованих клітин людей. У більшості випадків розвиток ГРІ супроводжується ініціацією ксенофагії та аутофагії. Причинно-значущі мікроорганізми, що викликають ГРІ, можуть активувати ксенофагію як за рахунок безпосереднього пригнічення РІЗК/АКТ/мTORC1-сигнального шляху, так і за рахунок збудження рецепторів, що беруть участь у рекогніції РАРМ інфекційних агентів. Активація ксенофагії знижує рівень бактеріальне наван-

таження та реплікації геному вірусів в інфікованих клітинах. Також збудження TLR епітеліоцитів викликає продукцію антимікробних пептидів, а макрофагів – індукцію канонічної ксенофагії, а й фагоцитозу, пов'язаного з MAP1LC3/LC3. Однак збудження PRR індукує механізми не тільки ксенофагії, аутофагії, але і запальної відповіді. Необхідно відзначити, що ініціація ксенофагії пов'язана з ініціацією аутофагії, яка може призвести до деградації прозапальних молекул і, як наслідок, до пригнічення запальної реакції. Можна припустити, що диференційоване застосування лікарських засобів, які модулюють активність ініціації ксенофагії та аутофагії, стане новим напрямом лікування ГРІ, який запобігатиме виникненню несприятливого перебігу захворювання та сприятиме одужанню хворих.

**Конфлікт інтересів:** автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

### REFERENCES

1. Tricot JP. Nobel prize winner Christian de Duve. From insulin to lysosomes. *Hormones (Athens)*. 2006 Apr-Jun;5(2):151-5. doi: 10.14310/horm.2002.11179. PMID: 16807228.
2. Harnett MM, Pineda MA, Latré de Laté Pet. et al. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home. *Biomed J*. 2017 Feb;40(1):9-22. doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28411887; PMCID: PMC6138802.
3. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1974/summary/>
4. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A. et al. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661197; PMCID: PMC7489918.
5. Kharaziha P, Panaretakis T. Dynamics of Atg5-Atg12-Atg16L1 Aggregation and Deaggregation. *Methods Enzymol*. 2017;587:247-255. doi: 10.1016/bs.mie.2016.09.059. Epub 2016 Dec 3. PMID: 28253959.
6. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021 Oct 1;40(19):e108863. doi: 10.15252/embj.2021108863. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34459017; PMCID: PMC8488577.
7. Abdrakhmanov A, Gogvadze V, Zhivotovsky B. To Eat or to Die: Deciphering Selective Forms of Autophagy. *Trends Biochem Sci*. 2020 Apr;45(4):347-364. doi: 10.1016/j.tibs.2019.11.006. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044127.
8. Brest P, Benzaquen J, Klionsky DJ. et al. Open questions for harnessing autophagy-modulating drugs in the SARS-CoV-2 war: hope or hype? *Autophagy*. 2020 Dec;16(12):2267-2270. doi: 10.1080/15548627.2020.1779531. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32521191; PMCID: PMC7751564.
9. Wang L, Klionsky DJ, Shen HM. The emerging mechanisms and functions of microautophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Mar;24(3):186-203. doi: 10.1038/s41580-022-00529-z. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097284.
10. Zhang L, Cui T, Wang X. The Interplay Between Autophagy and Regulated Necrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2023 Mar;38(7-9):550-580. doi: 10.1089/ars.2022.0110. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36053716; PMCID: PMC10025850.
11. Kuchitsu Y, Taguchi T. Lysosomal microautophagy: an emerging dimension in mammalian autophagy. *Trends Cell Biol*. 2024 Jul;34(7):606-616. doi: 10.1016/j.tcb.2023.11.005. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38104013.
12. Murley A, Dillin A. Macroautophagy in quiescent and senescent cells: a pathway to longevity? *Trends Cell Biol*. 2023 Jun;33(6):495-504. doi: 10.1016/j.tcb.2022.10.004. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36414491.



13. Yamamoto H, Matsui T. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy. *J Nippon Med Sch.* 2024 Mar 9;91(1):2-9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2024\_91-102. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271546.
14. Yao R, Shen J. Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms, biological functions, and diseases. *MedComm (2020).* 2023 Aug 30;4(5):e347. doi: 10.1002/mco2.347. PMID: 37655052; PMCID: PMC10466100.
15. de Souza AP, de Freitas DN, Antunes Fernandes KE. et al. Respiratory syncytial virus induces phosphorylation of mTOR at ser2448 in CD8 T cells from nasal washes of infected infants. *Clin Exp Immunol.* 2016 Feb;183(2):248-57. doi: 10.1111/cei.12720. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26437614; PMCID: PMC4711155.
16. Ma W, Lu Y, Jin X. et al. Targeting selective autophagy and beyond: From underlying mechanisms to potential therapies. *J Adv Res.* 2024 Nov;65:297-327. doi: 10.1016/j.jare.2024.05.009. Epub 2024 May 14. PMID: 38750694; PMCID: PMC11518956.
17. Rose KM, Spada SJ, Broeckel R. et al. From Capsids to Complexes: Expanding the Role of TRIM5 $\alpha$  in the Restriction of Divergent RNA Viruses and Elements. *Viruses.* 2021 Mar 10;13(3):446. doi: 10.3390/v13030446. PMID: 33801908; PMCID: PMC7998678.
18. Vainshtein A, Grumati P. Selective Autophagy by Close Encounters of the Ubiquitin Kind. *Cells.* 2020 Oct 24;9(11):2349. doi: 10.3390/cells9112349. PMID: 33114389; PMCID: PMC7693032.
19. Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T. et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Mar;24(3):167-185. doi: 10.1038/s41580-022-00542-2. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302887.
20. Sargazi S, Sheervalilou R, Rokni M. et al. The role of autophagy in controlling SARS-CoV-2 infection: An overview on virophagy-mediated molecular drug targets. *Cell Biol Int.* 2021 Aug;45(8):1599-1612. doi: 10.1002/cbin.11609. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33818861; PMCID: PMC8251464.
21. Miller K, McGrath ME, Hu Z, Ariannejad S, Weston S, Frieman M, Jackson WT. Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery. *Autophagy.* 2020 Dec;16(12):2131-2139. doi: 10.1080/15548627.2020.1817280. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32964796; PMCID: PMC7755319.
22. Siqueira MDS, Ribeiro RM, Travassos LH. Autophagy and Its Interaction With Intracellular Bacterial Pathogens. *Front Immunol.* 2018 May 23;9:935. doi: 10.3389/fimmu.2018.00935. PMID: 29875765; PMCID: PMC5974045.
23. Rikihisa Y. Glycogen autophagosomes in polymorphonuclear leukocytes induced by rickettsiae. *Anat Rec.* 1984 Mar;208(3):319-27. doi: 10.1002/ar.1092080302. PMID: 6721227.
24. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet.* 2023 Jun;24(6):382-400. doi: 10.1038/s41576-022-00562-w. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635405; PMCID: PMC9838376.
25. Li W, Zhang L. Regulation of ATG and Autophagy Initiation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1206:41-65. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4\_2. PMID: 31776979;.
26. Matoba K, Noda NN. Structural catalog of core Atg proteins opens new era of autophagy research. *J Biochem.* 2021 Jul 3;169(5):517-525. doi: 10.1093/jb/mvab017. PMID: 33576807.
27. Kawabata T, Yoshimori T. Autophagosome biogenesis and human health. *Cell Discov.* 2020 Jun 2;6(1):33. doi: 10.1038/s41421-020-0166-y. PMID: 32528724; PMCID: PMC7264243;.
28. Riaz M, Sultana R, Ahmad J. et al. Autophagy related genes mediated mitophagy in yeast, mammals and higher plants. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2024 Jan 31;70(1):1-11. doi: 10.14715/cmb/2024.70.1.1. PMID: 38372120;.
29. Pang Y, Wu L, Tang C. et al. Autophagy-Inflammation Interplay During Infection: Balancing Pathogen Clearance and Host Inflammation. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 22;13:832750. doi: 10.3389/fphar.2022.832750. PMID: 35273506; PMCID: PMC8902503.
30. Choi Y, Bowman JW, Jung JU. Autophagy during viral infection – a double-edged sword. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Jun;16(6):341-354. doi: 10.1038/s41579-018-0003-6. PMID: 29556036; PMCID: PMC6907743.
31. Miao G, Zhao H, Li Y. et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation. *Dev Cell.* 2021 Feb 22;56(4):427-442.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2020.12.010. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33422265; PMCID: PMC7832235.
32. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Aug;21(8):439-458. doi: 10.1038/s41580-020-0241-0. Epub 2020 May 5. PMID: 32372019.



33. Grasso D, Renna FJ, Vaccaro MI. Initial Steps in Mammalian Autophagosome Biogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2018 Oct 23;6:146. doi: 10.3389/fcell.2018.00146. PMID: 30406104; PMCID: PMC6206277.
34. Jia M, Yue X, Sun W. et al. ULK1-mediated metabolic reprogramming regulates Vps34 lipid kinase activity by its lactylation. *Sci Adv.* 2023 Jun 2;9(22):eadg4993. doi: 10.1126/sciadv.adg4993. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37267363; PMCID: PMC10413652.
35. Kim BW, Jin Y, Kim J. et al. The C-terminal region of ATG101 bridges ULK1 and PtdIns3K complex in autophagy initiation. *Autophagy.* 2018;14(12):2104-2116. doi: 10.1080/15548627.2018.1504716. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30081750; PMCID: PMC6984762.
36. Nähse V, Stenmark H, Schink KO. Omegasomes control formation, expansion, and closure of autophagosomes. *Bioessays.* 2024 Jun;46(6):e2400038. doi: 10.1002/bies.202400038. Epub 2024 May 9. PMID: 38724256.
37. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem.* 2017 Dec 12;61(6):585-596. doi: 10.1042/EBC20170021. PMID: 29233870; PMCID: PMC5869855.
38. Hurley JH, Young LN. Mechanisms of Autophagy Initiation. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:225-244. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044820. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28301741; PMCID: PMC5604869.
39. Chiduzza GN, Garza-Garcia A, Almacellas E. et al. ATG9B is a tissue-specific homotrimeric lipid scramblase that can compensate for ATG9A. *Autophagy.* 2024 Mar;20(3):557-576. doi: 10.1080/15548627.2023.2275905. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37938170; PMCID: PMC10936676.
40. Choi J, Jang H, Xuan Z. et al. Emerging roles of ATG9/ATG9A in autophagy: implications for cell and neurobiology. *Autophagy.* 2024 Nov;20(11):2373-2387. doi: 10.1080/15548627.2024.2384349. Epub 2024 Aug 4. PMID: 39099167; PMCID: PMC11572220.
41. Holzer E, Martens S, Tulli S. The Role of ATG9 Vesicles in Autophagosome Biogenesis. *J Mol Biol.* 2024 Aug 1;436(15):168489. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168489. Epub 2024 Feb 10. Erratum in: *J Mol Biol.* 2024 Dec 1;436(23):168849. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168849. PMID: 38342428.
42. Wei Z, Hu X, Wu Y. et al. Molecular Mechanisms Underlying Initiation and Activation of Autophagy. *Biomolecules.* 2024 Nov 27;14(12):1517. doi: 10.3390/biom14121517. PMID: 39766224.
43. Gong X, Wang Y, Tang Y. et al. ATG16L1 adopts a dual-binding site mode to interact with WIPI2b in autophagy. *Sci Adv.* 2023 Mar;9(9):eadf0824. doi: 10.1126/sciadv.adf0824. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36857448; PMCID: PMC9977175.
44. Nähse V, Raiborg C, Tan KW. et al. ATPase activity of DFCP1 controls selective autophagy. *Nat Commun.* 2023 Jul 8;14(1):4051. doi: 10.1038/s41467-023-39641-9. PMID: 37422481; PMCID: PMC10329651.
45. Park JS, Lee DH, Lee YS. et al. Dual roles of ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) in cytoprotection against lipotoxicity. *Autophagy.* 2020 Jan;16(1):86-105. doi: 10.1080/15548627.2019.1598751. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30907226; PMCID: PMC6984596.
46. Ripszky Totan A, Greabu M, Stanescu-Spinu II. et al. The Yin and Yang dualistic features of autophagy in thermal burn wound healing. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2022 Jan-Dec;36:3946320221125090. doi: 10.1177/03946320221125090. PMID: 36121435; PMCID: PMC9490459.
47. Zhen Y, Stenmark H. Autophagosome Biogenesis. *Cells.* 2023 Feb 20;12(4):668. doi: 10.3390/cells12040668. PMID: 36831335; PMCID: PMC9954227.
48. Ktistakis NT. ER platforms mediating autophagosome generation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020 Jan;1865(1):158433. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.03.005. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890442.
49. Nähse V, Schink KO, Stenmark H. ATPase-regulated autophagosome biogenesis. *Autophagy.* 2024 Jan;20(1):218-219. doi: 10.1080/15548627.2023.2255967. Epub 2023 Dec 27. PMID: 37722386; PMCID: PMC10761139.
50. Norell PN, Campisi D, Mohan J. et al. Biogenesis of omegasomes and autophagosomes in mammalian autophagy. *Biochem Soc Trans.* 2024 Oct 30;52(5):2145-2155. doi: 10.1042/BST20240015. PMID: 39392358; PMCID: PMC11555699.
51. Wang H, Li X, Zhang Q. et al. Autophagy in Disease Onset and Progression. *Aging Dis.* 2024 Aug 1;15(4):1646-1671. doi: 10.14336/AD.2023.0815. PMID: 37962467; PMCID: PMC11272186.
52. Shizukuishi S, Ogawa M, Ryo A. et al. The multi-step mechanism and biological role of noncanonical autophagy targeting *Streptococcus pneumoniae* during the early stages of infection. *Autophagy.* 2020 Jun;16(6):1152-1153. doi: 10.1080/15548627.2020.1743937. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32183577; PMCID: PMC7469546.



53. Ghanbarpour A, Valverde DP, Melia TJ. et al. A model for a partnership of lipid transfer proteins and scramblases in membrane expansion and organelle biogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 20;118(16):e2101562118. doi: 10.1073/pnas.2101562118. PMID: 33850023; PMCID: PMC8072408.
54. Zhao YG, Liu N, Miao G. et al. The ER Contact Proteins VAPA/B Interact with Multiple Autophagy Proteins to Modulate Autophagosome Biogenesis. *Curr Biol*. 2018 Apr 23;28(8):1234-1245.e4. doi: 10.1016/j.cub.2018.03.002. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628370.
55. Chumpen Ramirez S, Gómez-Sánchez R, Verlhac P. et al. --Atg9 interactions via its transmembrane domains are required for phagophore expansion during autophagy. *Autophagy*. 2023 May;19(5):1459-1478. doi: 10.1080/15548627.2022.2136340. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36354155; PMCID: PMC10241002.
56. Mishra SK, Gao YG, Deng Y. et al. CPTP: A sphingolipid transfer protein that regulates autophagy and inflammasome activation. *Autophagy*. 2018;14(5):862-879. doi: 10.1080/15548627.2017.1393129. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29164996; PMCID: PMC6070007.
57. van Vliet AR, Chiduzza GN, Maslen SL. et al. ATG9A and ATG2A form a heteromeric complex essential for autophagosome formation. *Mol Cell*. 2022 Nov 17;82(22):4324-4339.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2022.10.017. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36347259.
58. Wang Z, Li C. Xenophagy in innate immunity: A battle between host and pathogen. *Dev Comp Immunol*. 2020 Aug;109:103693. doi: 10.1016/j.dci.2020.103693. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32243873.
59. Li P, Shi J, He Q. et al. Streptococcus pneumoniae induces autophagy through the inhibition of the PI3K-I/Akt/mTOR pathway and ROS hypergeneration in A549 cells. *PLoS One*. 2015 Mar 24;10(3):e0122753. doi: 10.1371/journal.pone.0122753. PMID: 25803050; PMCID: PMC4372526.
60. Sun X, Wang D, Ding L. et al. Activation of Autophagy Through the NLRP3/mTOR Pathway: A Potential Mechanism for Alleviation of Pneumonia by QingFei Yin. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 17;12:763160. doi: 10.3389/fphar.2021.763160. PMID: 35111047; PMCID: PMC8802069.
61. Wang X, Zheng T, Lin L. et al. Influenza A Virus Induces Autophagy by Its Hemagglutinin Binding to Cell Surface Heat Shock Protein 90AA1. *Front Microbiol*. 2020 Oct 7;11:566348. doi: 10.3389/fmicb.2020.566348. PMID: 33117314; PMCID: PMC7575715.
62. Wang R, Zhu Y, Zhao J. et al. Autophagy Promotes Replication of Influenza A Virus In Vitro. *J Virol*. 2019 Feb 5;93(4):e01984-18. doi: 10.1128/JVI.01984-18. PMID: 30541828; PMCID: PMC6363991.
63. Huckestein BR, Zeng K, Westcott R. et al. Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Activation in Macrophages Contributes to Persistent Lung Inflammation following Respiratory Tract Viral Infection. *Am J Pathol*. 2024 Mar;194(3):384-401. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.11.017. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38159723; PMCID: PMC10913760.
64. Mehrbod P, Ande SR, Alizadeh J. et al. The roles of apoptosis, autophagy and unfolded protein response in arbovirus, influenza virus, and HIV infections. *Virulence*. 2019 Dec;10(1):376-413. doi: 10.1080/21505594.2019.1605803. PMID: 30966844; PMCID: PMC6527025.
65. Huynh H, Levitz R, Huang R. et al. mTOR kinase is a therapeutic target for respiratory syncytial virus and coronaviruses. *Sci Rep*. 2021 Dec 24;11(1):24442. doi: 10.1038/s41598-021-03814-7. PMID: 34952911; PMCID: PMC8709853.
66. Li F, Li J, Wang PH. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Dec 1;1867(12):166260. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166260. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461258; PMCID: PMC8390448.
67. Shuchi S, Ratho RK, Mohi GK. et al. Modulation of autophagy and mTOR signaling pathway genes in respiratory epithelium by respiratory syncytial virus (RSV) in children suffering from acute lower respiratory tract infections. *J Med Virol*. 2023 Mar;95(3):e28666. doi: 10.1002/jmv.28666. PMID: 36912368.
68. Liu B, Yan Y, Wang X. et al. Locally generated C3 regulates the clearance of *Toxoplasma gondii* by IFN- $\gamma$ -primed macrophage through regulation of xenophagy. *Front Microbiol*. 2022 Aug 4;13:944006. doi: 10.3389/fmicb.2022.944006. PMID: 35992649; PMCID: PMC9386420.
69. Chen X, Su Q, Gong R. et al. LC3-associated phagocytosis and human diseases: Insights from mechanisms to therapeutic potential. *FASEB J*. 2024 Oct 31;38(20):e70130. doi: 10.1096/fj.202402126R. PMID: 39446073.
70. Yuan J, Zhang Q, Chen S. et al. LC3-Associated Phagocytosis in Bacterial Infection. *Pathogens*. 2022 Jul 30;11(8):863. doi: 10.3390/pathogens11080863. PMID: 36014984; PMCID: PMC9415076.



71. Bhatnagar A, Chopra U, Raja S. et al. TLR-mediated aggresome-like induced structures comprise antimicrobial peptides and attenuate intracellular bacterial survival. *Mol Biol Cell*. 2024 Mar 1;35(3):ar34. doi: 10.1091/mbc.E23-09-0347. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38170582; PMCID: PMC10916861.
72. Magné J, Green DR. LC3-associated endocytosis and the functions of Rubicon and ATG16L1. *Sci Adv*. 2022 Oct 28;8(43):eabo5600. doi: 10.1126/sciadv.abo5600. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288306; PMCID: PMC9604520.
73. Peña-Martinez C, Rickman AD, Heckmann BL. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis. *Sci Adv*. 2022 Oct 28;8(43):eabn1702. doi: 10.1126/sciadv.abn1702. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288309; PMCID: PMC9604515.;
74. Shao Y, Wang Z, Chen K. et al. Xenophagy of invasive bacteria is differentially activated and modulated via a TLR-TRAF6-Beclin1 axis in echinoderms. *J Biol Chem*. 2022 Mar;298(3):101667. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101667. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35120925; PMCID: PMC8902612.;
75. Wang Y, Ramos M, Jefferson M. et al. Control of infection by LC3-associated phagocytosis, CASM, and detection of raised vacuolar pH by the V-ATPase-ATG16L1 axis. *Sci Adv*. 2022 Oct 28;8(43):eabn3298. doi: 10.1126/sciadv.abn3298. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288298; PMCID: PMC9604538.
76. Jin X, You L, Qiao J. et al. Autophagy in colitis-associated colon cancer: exploring its potential role in reducing initiation and preventing IBD-Related CAC development. *Autophagy*. 2024 Feb;20(2):242-258. doi: 10.1080/15548627.2023.2259214. Epub 2024 Jan 25. PMID: 37723664; PMCID: PMC10813649.
77. You Y, Xiao Y, Lu Y. et al. Postbiotic muramyl dipeptide alleviates colitis via activating autophagy in intestinal epithelial cells. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 23;13:1052644. doi: 10.3389/fphar.2022.1052644. PMID: 36506547; PMCID: PMC9727138.
78. Mehto S, Kundu S, Chauhan S. et al. RlPosomes are targets of IRGM-SQSTM1-dependent autophagy. *Autophagy*. 2023 Mar;19(3):1045-1047. doi: 10.1080/15548627.2023.2166724. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36628446; PMCID: PMC9980646.
79. Zhang B, Chen H, Ouyang J. et al. SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 $\beta$  and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect. *Autophagy*. 2020 Jul;16(7):1262-1278. doi: 10.1080/15548627.2019.1664705. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31500508; PMCID: PMC7469634.
80. Li M, Tripathi-Giesgen I, Schulman BA. et al. In situ snapshots along a mammalian selective autophagy pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Mar 21;120(12):e2221712120. doi: 10.1073/pnas.2221712120. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36917659; PMCID: PMC10041112.
81. Ogawa M, Shizukuishi S, Akeda Y. et al. Molecular mechanism of *Streptococcus pneumoniae*-targeting xenophagy recognition and evasion: Reinterpretation of pneumococci as intracellular bacteria. *Microbiol Immunol*. 2023 May;67(5):224-227. doi: 10.1111/1348-0421.13060. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36872456.
82. Twu WI, Lee JY, Kim H. et al. Contribution of autophagy machinery factors to HCV and SARS-CoV-2 replication organelle formation. *Cell Rep*. 2021 Nov 23;37(8):110049. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110049. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34788596; PMCID: PMC8577994.
83. Ricciardi S, Guarino AM, Giaquinto L. et al. The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. *Nature*. 2022 Jun;606(7915):761-768. doi: 10.1038/s41586-022-04835-6. Epub 2022 May 12. PMID: 35551511; PMCID: PMC7612910.
84. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D. et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun*. 2019 Dec 18;10(1):5770. doi: 10.1038/s41467-019-13659-4. PMID: 31852899; PMCID: PMC6920372.

Отримано 28.04.2025 р.