

УДК 615.277.3: 615.322:547.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-195-214>

Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе

Зенков Н.К.¹, Чечушков А.В.¹, Кожин П.М.¹, Мартинович Г.Г.²,
Кандалинцева Н.В.³, Меньщикова Е.Б.¹

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Белорусский государственный университет (БГУ) Республика Беларусь, 220030, г. Минск, пр. Независимости, 4

³ Новосибирский государственный педагогический университет (НГПУ) Россия, 630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

РЕЗЮМЕ

Аутофагия является основным катаболическим процессом удаления из клеток поврежденных органелл, агрегированных белков и внутриклеточных патогенов. Развитие окислительного стресса сопровождается усилением аутофагии, которая оказывает защитное действие посредством поддержания качественного состава митохондрий (митофагия) и пероксисом (пексофагия) с последующей лизосомальной деградацией органелл с высокой продукцией активных форм кислорода. Посредством агрефагии также удаляются токсические продукты, образующиеся при окислительном и карбонильном стрессе. Кроме того, аутофагия может активировать систему антиоксидант-респонсивного элемента и повышать экспрессию генов антиоксидантных ферментов. Защитная роль аутофагии может быть полезной при многих патологиях, сопровождающихся развитием окислительного стресса, и в то же время служить причиной химиорезистентности и снижать эффективность противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: аутофагия, окислительный стресс, митохондрии, пероксисомы, система Keap1/Nrf2/ARE.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант 16-54-00050 Бел_а) и БФФИ (грант М16Р-022).

Для цитирования: Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 195–214. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-195-214>.

УДК 615.277.3: 615.322:547.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-195-214>

Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress

Zenkov N.K.¹, Cheshushkov A.V.¹, Kozhin P.M.¹, Martinovich G.G.²,
Kandalintseva N.V.³, Menshchikova E.B.¹

✉ Меньщикова Елена Брониславовна, e-mail: lemen@centercem.ru.

¹ *Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

² *Belarusian State University (BSU)
4, Nezavisimosti Av., Minsk, 220030, Republic of Belarus*

³ *Novosibirsk State Pedagogical University
28, Vilyuiskaya Str., Novosibirsk, 630126, Russian Federation*

ABSTRACT

Autophagy is the main catabolic process required for the removal of damaged organelles, aggregated proteins and intracellular pathogens from cells. Oxidative stress is accompanied by an increase in autophagy, which has a protective effect by maintaining the qualitative composition of mitochondria (mitophagy) and peroxisomes (pexophagy) followed by lysosomal degradation of organelles with high production of reactive oxygen species. Aggrephagy also removes toxic products formed during oxidative and carbonyl stress. Furthermore, autophagy can activate the antioxidant response element system and increase the expression of antioxidant enzyme genes. The protective role of autophagy can be useful in many pathological processes accompanied by the development of oxidative stress while at the same time it may cause chemoresistance, reducing the effectiveness of anti-tumor therapy.

Keywords: autophagy, oxidative stress, mitochondria, peroxisomes, Keap1/Nrf2/ARE system.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research RFBR (Grant 16-54-00050 Bel_a) and Belarusian Foundation for Fundamental Research BFFR (Grant M16P-022).

For citation: Zenkov N.K., Chehushkov A.V., Kozhin P.M., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 195–214. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-195-214>.

ВВЕДЕНИЕ

Окислительный стресс (превышение продукции активных форм кислорода и азота над их инактивацией антиоксидантами) является важным патогенетическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, воспалительных и инфекционных патологий, злокачественных новообразований [1]. С возрастом снижается уровень антиоксидантной защиты клеток, что также усиливает патогенетическую роль окислительного стресса [2]. Это делает актуальным поиск и создание антиоксидантных препаратов для борьбы с окислительным стрессом. Исследования последних 20 лет выявили существенные противоречия между изучением антиоксидантных свойств препаратов в системах *in vitro* и их действием в организме [3]. Поэтому в последнее десятилетие особое внимание уделяется исследованиям эндогенных механизмов антиоксидантной защиты, в

числе которых в настоящее время рассматривается аутофагия [4].

Активированные кислородные метаболиты (АКМ) являются эффективными индукторами аутофагии [4–6]. При этом главным источником сигнальных АКМ, регулирующих аутофагию, являются митохондрии, а NADPH-оксидазы (Nox2) играют роль, по всей видимости, при LC3-фагоцитозе [4]. Возможно, это связано с тем, что аутофагия, являясь чрезвычайно чувствительной к снижению поступления нутриентов в клетку, участвует в регуляции энергетического баланса. При этом дефицит нутриентов вызывает дефицит АТФ и повышает нагрузку на цепь переноса электронов в митохондриях, что наряду с дефицитом переносчиков электронов (NADPH) сопровождается утечкой супероксидного анион-радикала $O_2^{\bullet-}$. Еще одной интересной особенностью редокс-регуляции аутофагии является участие пероксисом в этом процессе. Белок туберин (TSC2, tuberous sclerosis complex 2), участвующий в инициации

каскада аутофагии, локализуется на цитоплазматической поверхности пероксисом и активируется в ответ на продукцию АКМ этими органеллами [7].

В целом к настоящему моменту накопилось большое количество свидетельств того, что АКМ являются регуляторами активации аутофагии, и этот процесс необходим клеткам как для защиты от развития окислительного стресса, так и для устранения его последствий. В контексте окислительного стресса важность аутофагии определяется тем, что она участвует в удалении практически всех органелл и макромолекул, поврежденных в результате активного протекания свободнорадикальных процессов. Своевременная и эффективная активация аутофагии предотвращает необратимое накопление внутриклеточных белковых агрегатов [8], поврежденных митохондрий, которые являются инициаторами внутреннего пути апоптоза [9], и других поврежденных органелл и мембранных структур, которые в противном случае могут служить субстратом для патологических процессов. Развитие окислительного стресса, а также нарушения аутофагии являются характерной чертой всех заболеваний, связанных с дегенерацией тканей (нервной, мышечной), вызванной различными причинами: генетическими (болезни накопления, нейродегенеративные заболевания), ишемическими, травматическими [10, 11].

В настоящем обзоре нами проведен анализ механизмов защитного действия аутофагии в условиях развития окислительного стресса.

АУТОФАГИЯ

Термин «аутофагия» (от др.-греч. αὐτός – «сам» и φαγεῖν – «есть») был введен в 1963 г. бельгийским цитологом и биохимиком, лауреатом Нобелевской премии Кристианом де Дювом (Christian de Duve) для описания процесса получения питательных веществ в результате катаболизма внутриклеточных компартментов лизосомами. Аутофагия является основным катаболическим процессом удаления из клеток агрегированных белков, поврежденных органелл и внутриклеточных патогенов [12]. Филогенетический анализ позволяет говорить о том, что аутофагия сопровождала появление эукариот на Земле и является древнейшим механизмом поддержания клеточного гомеостаза и защиты от патогенной инвазии. Выделяют макроаутофагию (формирование фагофора с двойной изолирующей мембраной, захватывающего внутриклеточные структуры для слияния с лизосомами), микроаутофагию (захват содержимого цитоплазмы путем инвагинации мембраны лизосом) и шаперон-опосредованную аутофагию (поврежденные молекулы доставляются в лизосомы белками-шаперонами) (рис. 1).

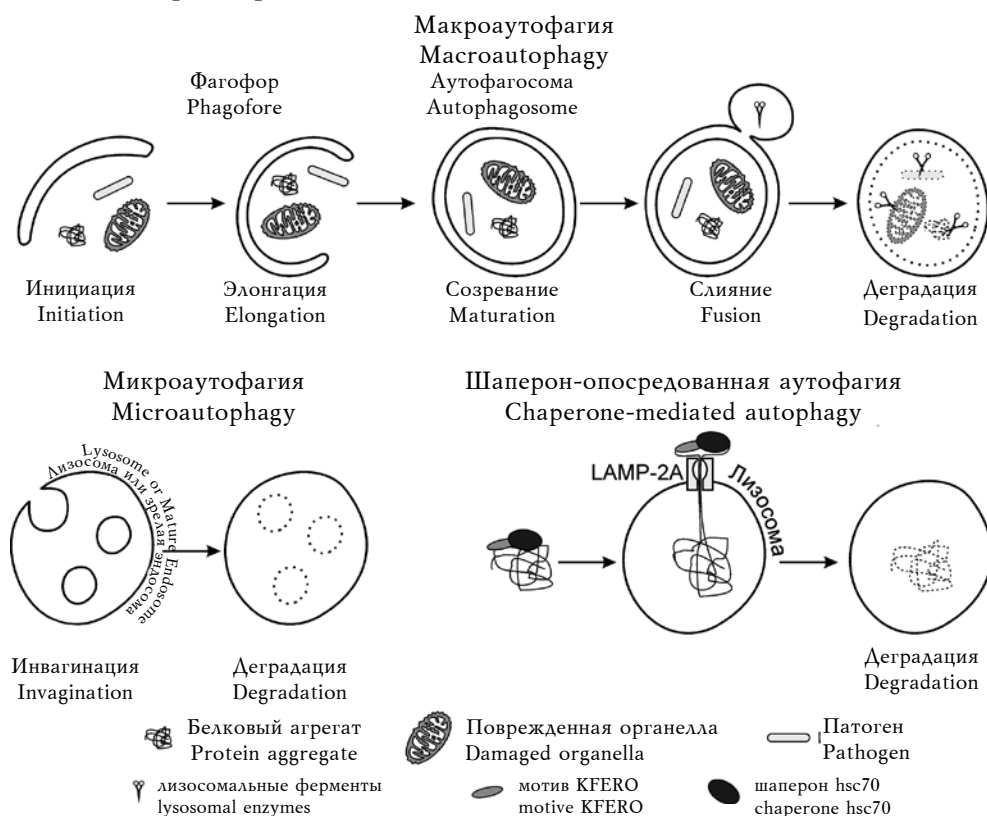


Рис. 1. Основные типы аутофагии

Fig. 1. The main types of autophagy

Макроаутофагия может быть неселективной, когда определенная область цитоплазмы окружается мембраной, или селективной, направленной на удаление белковых агрегатов (агрефагия), поврежденных митохондрий (митофагия), рибосом (рибофагия), пероксисом (пексофагия), эндоплазматического ретикулума (ретикулофагия), секреторных гранул (кринофагия), липидных капель (липофагия), а также различных внутриклеточных патогенов, бактерий и вирусов (ксенофагия) [13–15]. Главным механизмом поддержания клеточного гомеостаза является макроаутофагия, которую в последующем мы будем называть просто аутофагией.

Интенсивность аутофагии зависит от наличия и выраженности индукторов, к которым могут относиться как внутренние (нехватка питательных веществ, наличие поврежденных органелл, денатурировавших белков и их агрегатов, окислительный, метаболический или токсический стресс), так и внешние, например рапамицин, интерферон γ или витамин D_3 [16, 17]. После воздействия выраженного стимула индукция аутофагии развивается в течение 1 ч, однако через 24 ч процесс тормозится [18]. Важным внутриклеточным «выключателем» неселективной аутофагии является белковый комплекс mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1), который регулируется рядом киназ, таких как AMPK (AMP-activated protein kinase), поддерживает активность mTORC1 и отвечает на энергетическое голодание – недостаток АТФ; ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) ингибирует mTORC1 и усиливает аутофагию при нехватке аминокислот; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) активирует mTORC1 в ответ на действие факторов роста [19]. Исследования на клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* позволили выделить 35 необходимых для аутофагии генов, которые объединили в общую группу *Atg* (Autophagy-related genes). Многие аналоги дрожжевых белков *Atg* выявлены у млекопитающих, однако исследования показывают, что в процессы аутофагии в той или иной степени вовлекаются более 400 белков, поэтому его полная картина крайне запутана и не вполне понятна.

Если неспецифическая аутофагия активируется в ответ на голодание или гипоксию и захватывает широкий спектр внутриклеточных компонентов, то в индукции селективной аутофагии важная роль принадлежит «грузовым» рецепторам (cargo receptors), которые инициируют формирование фагофоров вокруг определенных клеточных структур [15, 20, 21]. «Грузовые» ре-

цепторы необходимы для обозначения поврежденных структур и индукции аутофагии, а для формирования аутофагофора и слияния его с лизосомами задействуются адаптерные белки двух семейств – LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) и GABARAP (γ -aminobutyric acid receptor-associated protein), которые являются ортологами дрожжевого белка Atg8 [13, 22]. Каждое семейство включает по четыре белка LC3 (LC3A, LC3B, LC3B2 и LC3C) и GABARAP (GABARAP, GABARAP-L1, GABARAP-L2/GATE-16 и GABARAP-L3) [23]. В зависимости от спектра привлекаемых рецепторов иногда выделяют убиквитин-зависимые и убиквитин-независимые формы аутофагии [24]. Так как аутофагия является одним из основных механизмов поддержания клеточного гомеостаза, в том числе при стрессовых ситуациях (нехватка АТФ или аминокислот), нами рассмотрены механизмы ее защитного действия в условиях развития окислительного стресса.

МИТОФАГИЯ

У большинства эукариот аэробное энергообразование осуществляется в митохондриях – специализированных сложно организованных внутриклеточных органеллах. Помимо основной функции образования АТФ, митохондрии участвуют в синтезе гема и стероидов, отвечают за процесс теплопродукции в клетках бурого жира, участвуют в регуляции гомеостаза ионов кальция, играют важную роль в развитии индуцированного разными факторами апоптоза и некроза. Количество митохондрий в клетках различных организмов существенно различается: так, некоторые зеленые водоросли имеют лишь одну гигантскую митохондрию, тогда как амеба *Chaos chaos* содержит до 500 тыс. этих органелл. Наибольшее количество митохондрий в пересчете на 1 г ткани млекопитающих выявляется в миокарде, мозге, мышцах, печени. В мышечных клетках на митохондрии приходится до 40% клеточного объема, в кардиомиоцитах – 22–37% [23, 25]. Поддержание качественного и количественного состава митохондрий важно для жизнедеятельности клеток. Митохондрии не образуются *de novo*, их количество поддерживается посредством деления и слияния, деградации в лизосомах посредством аутофагии, а также экспорта из клеток [23, 26].

В большинстве соматических клеток митохондрии являются основным потребителем молекулярного кислорода (до 95%), при этом они часто выступают главными внутриклеточными продуцентами активированных кислородных

метаболизм, образующихся в результате функционирования как дыхательной цепи, так и митохондриальных оксидоредуктаз [27–29]. Необходимо отметить, что существуют методические трудности точного измерения генерации АКМ в митохондриях, связанные с необходимостью сохранения целостности структуры органелл при выделении. Кроме того, митохондрии из разных органов существенно различаются между собой по содержанию антиоксидантов, а также по составу и активности электронпереносящих структур: в частности, активность комплексов I и III в митохондриях печени крыс в 10 и 6 раз ниже, чем в митохондриях из сердца и мышц.

Все это приводит к большому различию как научных результатов, так и научных взглядов на данный вопрос: некоторые исследователи полагают, что в нормальных условиях функционирования клетки АКМ в митохондриях не образуются или синтезируются в очень малых количествах (0,10–0,15% потребляемого кислорода), другие же считают митохондрии главным источником внутриклеточной генерации $O_2^{\bullet-}$ и оценивают его продукцию в 4–5% поглощаемого кислорода [28]. В любом случае, ни один из исследователей не отрицает возможности образования значительных количеств АКМ в митохондриях при патологических состояниях [29]. Применение различных ингибиторов и субстратов окисления позволяет идентифицировать в составе митохондрий не менее 10 ферментов и структурных элементов, способных продуцировать АКМ [27, 30].

Находящаяся на внешней мембране редуктаза цитохрома b_5 (NADH:феррицитохром- b_5 -оксидоредуктаза, КФ 1.6.2.2) является мембрансвязанным ферментом и локализована преимущественно на эндоплазматическом ретикулуме и внешней мембране митохондрий, некоторое количество ее также выявляется на цитоплазматической мембране. Основным назначением этого фермента считаются биосинтез ненасыщенных жирных кислот и холестерина, метаболизм ксенобиотиков, восстановление радикалов аскорбата и метгемоглобина в эритроцитах. Кроме того, редуктаза цитохрома b_5 может действовать как хинонредуктаза и восстанавливать липофильные антиоксиданты убихинон и витамин E, при этом может образовываться $O_2^{\bullet-}$. На внешней мембране митохондрий находятся моноаминоксидазы A и B (КФ 1.4.3.4), которые способны синтезировать H_2O_2 в процессе окисления биогенных аминов. Скорость генерации H_2O_2 моноаминоксидазами при окислительном дезаминировании катехоламинов на два порядка выше, чем скорость генерации H_2O_2 электрон-транспортной цепью ($4,5 \times 10^{-5}$ и $2,8 \times 10^{-7}$ Ms^{-1} соответственно) [31]. Во многих исследованиях показывается, что наиболее эффективными участками наработки $O_2^{\bullet-}$ в митохондриях являются комплекс I (NADH-дегидрогеназа, КФ 1.6.5.3, систематическое название «NADH: убихинонредуктаза (H^+ -транслоцирующая)») и комплекс III (убихинол-цитохром c -редуктаза, КФ 1.10.2.2, систематическое название «хинол-цитохром c -оксидоредуктаза»), рис. 2 [23, 29].

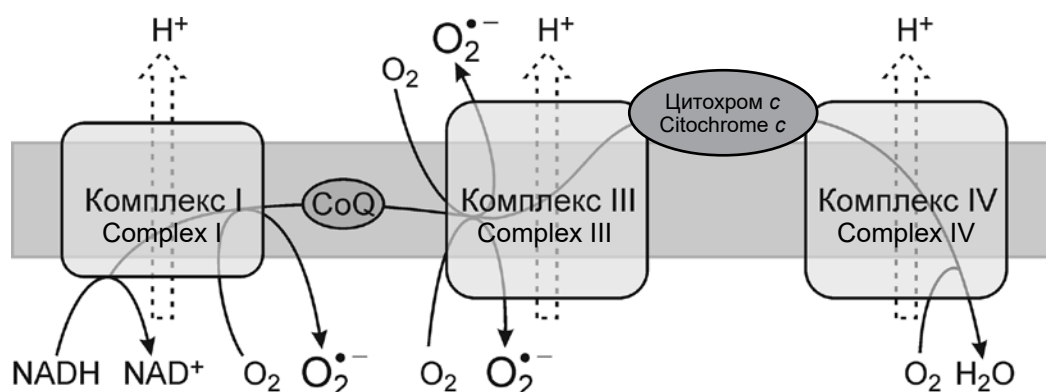


Рис. 2. Главные участки образования $O_2^{\bullet-}$ в дыхательной цепи митохондрий

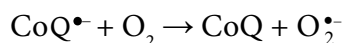
Fig. 2. The main sites of $O_2^{\bullet-}$ generation in the mitochondrial respiratory chain

Комплекс I дыхательной цепи является первым звеном окислительного фосфорилирования в митохондриях, у млекопитающих он включает 44 полипептида общей молекулярной массой около 970 кДа, семь белков комплекса кодиру-

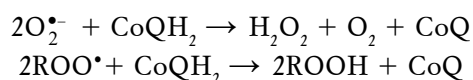
ются митохондриальной ДНК [28]. В состав комплекса NADH-дегидрогеназы входят один флавиновый мононуклеотид и восемь железосерных кластеров. Некоторые исследователи считают, что в нормальных условиях комплекс I электр-

транспортной цепи является главным источником образования $O_2^{\bullet-}$ в митохондриях. В основе такого мнения лежит тот факт, что введение ротенона (ингибитор комплекса I) существенно снижает продукцию супероксид-аниона. В комплексе I компонентами, с которых возможен перенос электронов на кислород, являются флавин, семиубихинон и не относящийся к основной цепи внутрибелкового переноса электронов железосерный центр N1a. Перенос электрона с иона железа или семихинонового радикала на кислород приводит к образованию $O_2^{\bullet-}$. Продуктами взаимодействия флавиновых коферментов с молекулярным кислородом могут являться $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 . Восстановление кислорода с участием комплекса I цепи переноса электронов в наибольшей степени определяется градиентом pH на внутренней мембране и в меньшей степени – мембранным потенциалом. Наибольшая продукция $O_2^{\bullet-}$ наблюдается в условиях индукции обратного транспорта электронов с убихинола на NAD^+ [30], такое явление наблюдается при реперфузии ишемизированного органа [32]. Следует также отметить, что образующийся на комплексе I супероксид-анион мигрирует в матрикс митохондрий.

Транспорт электронов от комплексов I и II на цитохром *c* осуществляется с участием убихинона, или коэнзима Q (CoQ). На внутренней мембране митохондрий со стороны матрикса CoQ восстанавливается до $CoQH_2$, мигрирует на другую сторону мембраны и высвобождает протоны в межмембранное пространство, а электроны поступают на простетические группы комплекса III (цитохромы *c*₁ и *b*) (см. рис. 2). Окисляясь и восстанавливаясь в процессе транспорта электронов, убихинон может образовывать семихиноновые радикалы (CoQ^{\bullet}), способные восстанавливать молекулярный кислород с образованием $O_2^{\bullet-}$:



При этом в восстановленном состоянии убихинон ингибирует супероксидный анион-радикал, восстанавливая его до H_2O_2 , также как и другие органические радикалы:



Таким образом, в митохондриях коэнзим Q является как основным прооксидантом, так и важным антиоксидантом. По некоторым оценкам, с участием убихинона образуется 70–80% продуцируемого митохондриями $O_2^{\bullet-}$ [33].

Митохондрии чрезвычайно уязвимы к действию АКМ. Митохондриальная ДНК накапли-

вает мутации в десятки раз быстрее ядерной, а система ее репарации существенно менее эффективна, чем система репарации ядерной ДНК [34]. Главным причиной мутаций является повреждение ДНК под действием АКМ, в частности $O_2^{\bullet-}$. В норме в клетках с постоянной низкой скоростью происходит аутофагосомальное удаление митохондрий (за сутки удаляется примерно 1 из 20 митохондрий), однако его темпы могут повышаться, например в условиях дефицита питательных веществ. При этом аутофагосомальной дегградации предшествует деполяризация митохондриальной мембраны, что свидетельствует о специфичности удаления именно поврежденных митохондрий. Деполяризация митохондриальных мембран происходит в результате активации пор переходной проницаемости (mPTP), которая, в свою очередь, является ответом на снижение эффективности продукции АТР, усиление генерации АКМ и нарушение обмена кальция между митохондриями и цитозолем [35]. Открытие mPTP также грозит клетке высвобождением цитохрома *c* и запуском внутреннего пути апоптоза, в связи с чем аутофагосомальная дегградация поврежденных митохондрий является важным механизмом предотвращения клеточной гибели.

Ключевую роль в запуске митофагии играют киназы PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) и Parkin [36–38]. Серин-треониновая киназа PINK1 (64 кДа; 581 аминокислота) преимущественно локализуется внутри митохондрий, а в цитоплазме быстро разрушается протеасомами. Напротив, убиквитин-Е3-лигаза Parkin (52 кДа; 465 аминокислот) находится в цитоплазме, она способна убиквитинировать широкий спектр белков [38]. Активация mtPTP приводит к локализации PINK1 на внешней мембране митохондрий, где она связывает и активирует Parkin посредством фосфорилирования его серинового остатка (Ser65) [39]. Также PINK1 препятствует высвобождению из митохондрий цитохрома *c*, чем ингибирует развитие апоптоза [40]. После активации Parkin начинает убиквитинировать широкий спектр мембранных белков, выявлено 36 таких белков [41]. С убиквитинированными белками связывается p62 (убиквитинсвязывающий белок p62, он же секвестосома 1), выступающий в качестве «грузового» рецептора [39, 42]. Ряд других белков, таких как оптиневрин (66 кДа), NDP52 (nuclear dot 52 kDa protein) и TAX1BP1 (Tax1-binding protein 1), также могут связываться с убиквитинированными белками и выступать в качестве «грузовых» рецепторов [38, 39, 43]. В ответ на действие H_2O_2 в клетках наблюдается увеличение содержания

Parkin [44]. У нокаутных по PINK1 мышей развивается гипертрофия миокарда, чего не наблюдается у нокаутов по Parkin ввиду компенсаторного действия других убиквитин-Е3-лигаз (MUL1, Mulan и MARCH5) [45, 46]. На различных моделях показано, что митохондриальная Е3-убиквитинлигаза 1 (MUL1: mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1) усиливает митофагию в ответ на ишемию [47]. Следует также отметить, что Parkin участвует в удалении внутриклеточных бактерий, поэтому снижение его содержания повышает чувствительность животных к *Mycobacterium tuberculosis* и *Salmonella typhi* [48]. Процесс убиквитинирования обратим: деубиквитидазы (USP15, USP30 и USP35) могут конкурировать с Parkin и деубиквитинировать белки, в результате чего происходит угнетение митофагии [12, 49].

Мембранные белки NIX (Nip3-like protein X), BNIP3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa-interacting protein-3), FUNDC1 (FUN14 domain-containing protein 1), PARK7 (Parkinsonism associated deglycase; синоним DJ-1), а также многофункциональный белок Drp1 (dynamin-related protein 1) могут запускать митофагию независимо от убиквитина [50–52]. Находящиеся на внешней мембране белки BNIP3 и NIX служат рецепторами митофагии, они связывают LC3 и играют ключевую роль в удалении митохондрий при созревании эритроцитов [21, 50]. У нокаутных по NIX животных наблюдается выраженная анемия [53]. Другой мембранный белок митохондрий

FUNDC1 функционирует как специфический рецептор, отвечающий на ишемию [39, 52]. В нормальных условиях FUNDC1 находится в фосфорилированном состоянии, что препятствует его взаимодействию с LC3, при ишемии же активность фосфатаз повышается, белок дефосфорилируется и индуцирует митофагию [39, 54]. Во взаимодействии с другими митохондриальными белками FUNDC1 участвует в регуляции слияния и фрагментации митохондрий [55]. Усиление тромбообразования у нокаутных по FUNDC1 животных повышает реперфузионное повреждение миокарда [54]. Посредством индукции факторов транскрипции HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) и FOXO3 (forkhead box O3) гипоксия также активирует экспрессию синтеза белков BNIP3 и NIX [56, 57].

При окислении остатка Cys106 редокс-чувствительного белка DJ-1, состоящего из двух 189-аминокислотных субъединиц, он из цитоплазмы перемещается в митохондрии, где взаимодействует с множеством других белков, в том числе LC3 [58]. Кроме того, DJ-1 является шапероном, а также ингибирует убиквитинирование транскрипционного фактора Nrf2 и повышает экспрессию генов антиоксидантных ферментов (каталазы, Mn-COD и тиоредоксина 1) [58, 59]. Белки NIX, Bnip3, FUNDC1 и DJ-1 содержат домены LIR (LC3-interacting region), что позволяет им прямо взаимодействовать с адаптерными белками семейств LC3 и GABARAP (рис. 3).

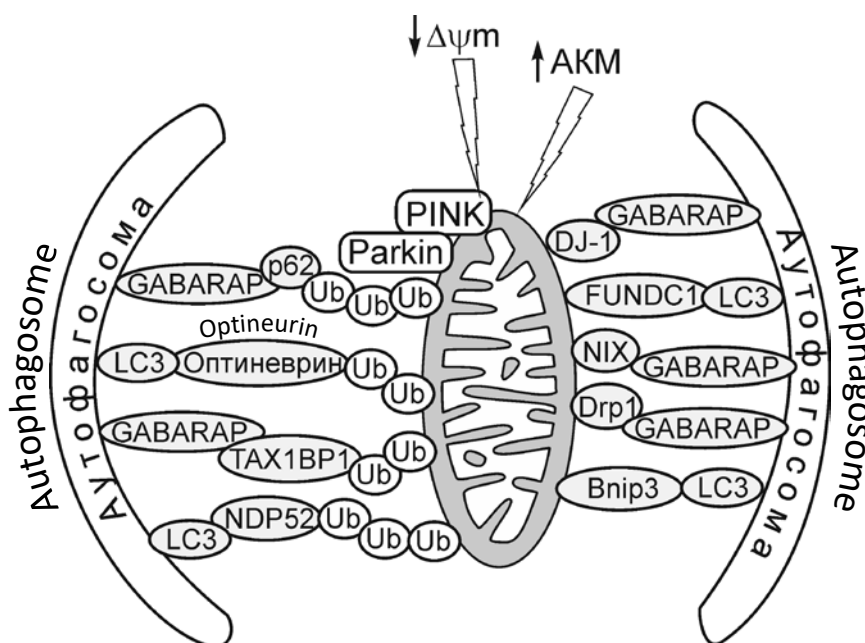


Рис. 3. Убиквитин-зависимые (левая часть) и убиквитин-независимые (правая часть) механизмы митофагии
Fig. 3. Ubiquitin-dependent (left side) and ubiquitin-independent (right side) mechanisms of mitophagy. Explanations in the text

Главной функцией белка Drp1 (dynamin-related protein 1) являются деление и фрагментация митохондрий, одновременно он может индуцировать митофагию и усиливать слияние аутофагосом с лизосомами [26, 51]. В клетках человека более 25 белков в той или иной степени участвуют в регуляции митофагии [60].

Митофагия играет ключевую роль в поддержании редокс-баланса в клетках [61, 62], что важно при нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваниях [26, 40, 45, 63], а также в индукции иммунного ответа и развитии воспаления [64, 65]. Способствуя уменьшению генерации АКМ, митофагия подавляет опухолевую трансформацию клеток, однако вместе с тем повышает устойчивость злокачественных новообразований к химиотерапии [5]. Сегодня выявлены прямые взаимосвязи между мутациями в генах белков, запускающих митофагию (PINK1, Parkin, DJ-1), и наследственными нейродегенеративными заболеваниями [66, 67]. Поэтому в последние годы идет активный поиск способов и средств регуляции аутофагии и митофагии [68–70]. В этом плане активно исследуются различные растительные продукты [70, 71], изучаются эффекты физических нагрузок и голодания [47, 68, 72], а также разрабатываются препараты с направленным на митохондрии действием [73].

ПЕКСОФАГИЯ

Пероксисомы представляют собой небольшие цитоплазматические структуры размером 0,3–1,5 мкм, окруженные одинарной мембраной и содержащие хорошо выраженный гранулярный матрикс. Как клеточные структуры пероксисомы впервые были описаны в 1954 г. шведским ученым Йоханнесом Родином (Johannes A.G. Rhodin), а как функциональные элементы – в 1965 г. бельгийским цитологом Кристианом де Дювом. Клетки дрожжей содержат 1–20 пероксисом, клетки млекопитающих – от нескольких сотен до тысяч, однако их нет в зрелых эритроцитах [74]. Количество, размеры и форма пероксисом варьируют в разных тканях: больше всего органелл в клетках печени и почек, меньше (и меньшего размера) – в клетках кожи и мозга. В пероксисомах локализуется более 50 ферментов, которые участвуют в окислении жирных кислот, разрушении токсичных соединений, синтезе желчных кислот и холестерина. При этом для переноса ферментов из цитоплазмы, где они синтезируются на рибосомах, внутрь пероксисом служит система избирательного транспорта. В клетках млекопитающих среднее время обновления пероксисом

составляет 1,3–2,2 сут, а их содержание определяется балансом между образованием новых и удалением существующих органелл [75]. Новые пероксисомы образуются в результате либо деления уже существующих, либо формирования *de novo* из эндоплазматического ретикулума. Дегградация пероксисом проходит по трем механизмам: 1) дегградация матриксных белков и ферментов протеазой Lon; 2) аутолиз с участием 15-липксигеназы, окисляющей мембранные липиды; 3) пексофагия с последующей дегградацией в лизосомах [75, 76]. Пексофагия является основным механизмом утилизации пероксисом, посредством нее удаляется 70–80% органелл [74].

В клетках наряду с митохондриями пероксисомы являются основными потребителями O_2 , который используется ферментами для отщепления атомов водорода от некоторых органических субстратов с образованием перекиси водорода, в последующем фенолов, формальдегида, этанола и других соединений [77]. Выступая эффективными продуцентами АКМ, пероксисомы также содержат большое количество ферментов их детоксикации (тиоредоксин 2, глутаредоксины 2 и 5, пероксиредоксины 3 и 5, глутатионпероксидазы и глутатионредуктаза, Cu,Zn- и Mn-супероксиддисмутазы), поэтому рассматриваются как один из главных регуляторов редокс-баланса в клетках [78]. Основными генераторами АКМ в пероксисомах выступают флавиновые оксидазы: полиаминоксидазы, оксидазы D- и L-аминокислот, ксантиноксидаза, уратоксидаза, которые восстанавливают молекулярный кислород до H_2O_2 [79]. Несмотря на высокое содержание каталазы, пероксисомы продуцируют 20–60% внутриклеточного пероксида водорода [29]. Кроме того, пероксисомы содержат ксантиноксидоредуктазу и индуцибельную NO-синтазу, являющиеся потенциальными источниками O_2^- и NO^* [80]. В отличие от O_2^- , не имеющие заряда молекулы NO^* и H_2O_2 достаточно легко диффундируют в цитоплазму. Посредством продукции АКМ пероксисомы взаимодействуют с митохондриями и совместно участвуют в регуляции широкого спектра редокс-зависимых процессов в клетках [78].

У дрожжей идентифицированы два рецептора, запускающих пексофагию: Atg30 (*P. pastoris*) и Atg36 (*S. cerevisiae*), которые активируются после фосфорилирования [75]. «Грузовыми» рецепторами для пексофагии в клетках млекопитающих являются пероксины, NBR1 (nuclear Dbf2-related kinase 1), NIX и p62, а главным запускающим процесс редокс-чувствительным

сенсором выступает серин-треониновая киназа ATM (ataxia-telangiectasia mutated kinase) (рис. 4) [21, 62, 75]. В ответ на действие АКМ посредством формирования дисульфидного мостика между остатками цистеина (Cys2991) двух молекул ATM-киназы образуются активные димеры, которые связываются с пероксисомами и фосфорилируют расположенный на их мембране рецептор PEX5 (протеин, играющий важную роль в импорте белков в пероксисомы) по остатку Ser141 [76, 81]. Фосфорилированный PEX5

убиквитинируется и взаимодействует с p62 или NBR1, которые, в свою очередь, связываются с LC3B с формированием фагофора [81, 82]. Кроме того, показано, что в условиях окислительного стресса ATM-киназа аутофосфорилируется по остатку Ser1981 и активирует каскад LKB1/AMPK/TSC2, тем самым ингибируя комплекс mTORC1 и активируя процесс аутофагии [82]. Помимо PEX5 убиквитинлигазной активностью обладают PEX2 и PEX3, которые активируются в ответ на недостаток аминокислот [12, 83].

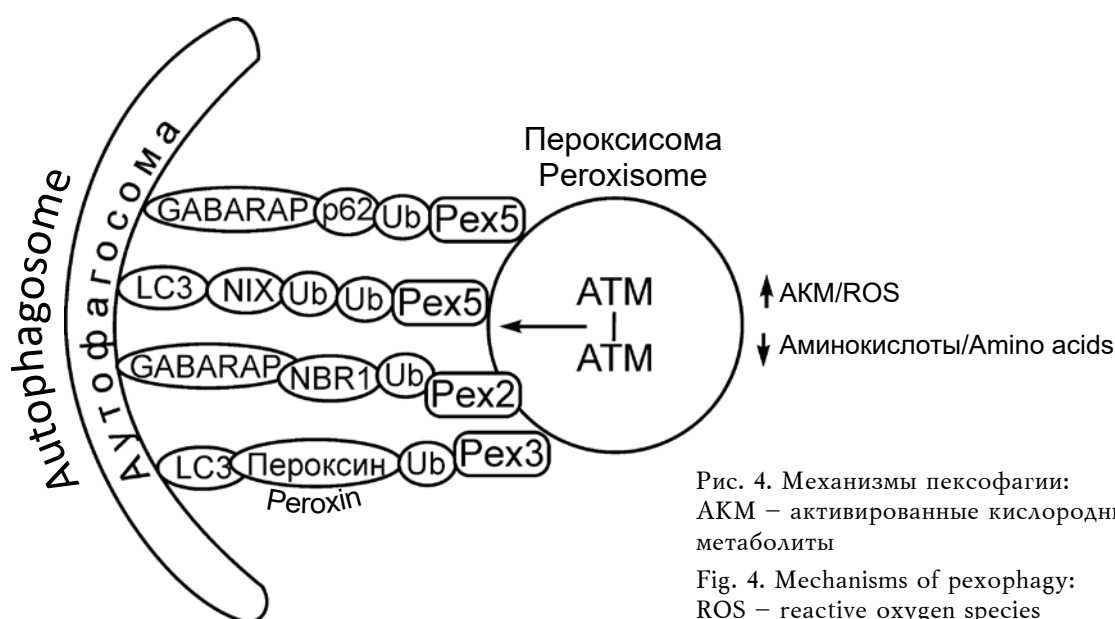


Рис. 4. Механизмы пексофагии: АКМ – активированные кислородные метаболиты

Fig. 4. Mechanisms of pexophagy: ROS – reactive oxygen species

Основная часть пероксисомных болезней связана с недостатком тех или иных ферментов, однако некоторые из них могут быть вызваны нарушениями процесса пексофагии [84]. Так, пероксисомный ААА-комплекс млекопитающих (complex of ATPases associated with diverse cellular activities), в состав которого входят белки PEX1, PEX6 и PEX26, подавляет пексофагию, элиминируя убиквитинированный PEX5; частота встречаемости носителей мутаций в генах *PEX1*, *PEX6* и *PEX26* среди пациентов с нарушениями биогенеза пероксисом составляет 65%, а среди лиц, страдающих одной из самых тяжелых клинических разновидностей этой группы заболеваний, синдромом Цельвегера, – 79% [85].

РЕТИКУЛОФАГИЯ

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) состоит из разветвленной сети трубочек и карманов, окруженных одинарной мембраной. Площадь мембран ЭПР составляет около половины общей площади всех мембран клетки [86]. Выделяют два

вида ЭПР: гранулярный (шероховатый) и агранулярный (гладкий). На поверхности гранулярного ЭПР находится большое количество рибосом, отвечающих за синтез белков, значительная часть которых (около 35%) транспортируется внутрь ЭПР, где подвергается фолдингу (от англ. folding – складывание) с помощью шаперонов и ферментов. Белки с корректной укладкой отправляются к месту назначения, а белки с нарушенной укладкой подвергаются ассоциированной с эндоплазматической сетью деградации. В задачи гладкого ЭПР входит синтез липидов и стероидов, необходимых для создания новых мембран, в частности ядерной оболочки после митоза, а также метаболизм углеводов, лекарственных веществ и других экзогенных продуктов. ЭПР содержит основной запас внутриклеточного кальция и поддерживает его гомеостаз [86]. Ионы кальция из цитоплазмы транспортируются в ЭПР Ca^{2+} -АТФазой. Совместно с митохондриями ЭПР участвует в регуляции многих кальций-зависимых процессов в клетках, в том числе аутофагии [87, 88].

ЭПР свойственна высокая степень окисленности: так, если в цитоплазме соотношение восстановленного и окисленного глутатиона GSH/GSSG (основной показатель редокс-баланса) составляет 50 : 1, то в просвете ЭПР – от 1 : 1 до 3 : 1 [89]. Эта особенность облегчает образование дисульфидных связей при формировании третичной структуры вновь синтезированных

белков (так называемый окислительный фолдинг); реакция протекает с участием изомеразы дисульфидов PDI (protein disulfide isomerase) и оксидоредуктазы ERO1 (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1), который служит главным продуцентом АКМ в ЭПР, так как акцептором протонов выступает молекулярный кислород (рис. 5) [90, 91].

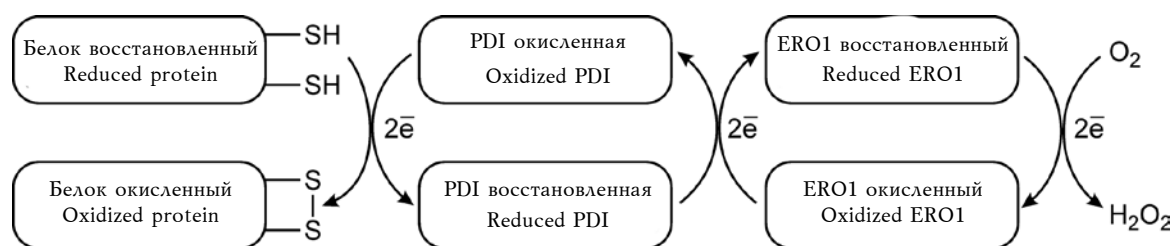


Рис. 5. Окислительный фолдинг белков с участием протеиндисульфидизомеразы PDI и оксидоредуксина ERO1 [84, 85]

Fig. 5. Oxidative protein folding by protein disulfide isomerase PDI and oxidoredoxin ERO1 [84, 85]

Образующаяся в результате окислительного фолдинга перекись водорода может мигрировать в цитоплазму, а также участвовать в окислении глутатиона. ERO1 выявляется у всех эукариот, начиная от простейших, у млекопитающих она представлена двумя изоформами, Ero1 α и Ero1 β [92]. Помимо ERO1, оксидоредуктазной активностью обладает ряд других белков, таких как QSOX (quiescin sulphhydryl oxidases), глутатионпероксидазы GPx7 и GPx8, пероксиредоксин Prx4 и др. [92].

Другим важным источником H₂O₂ в ЭПР является изоформа NADPH-оксидазы Nox4, которая в отличие других изоформ локализована на внутриклеточных мембранах (ЭПР, митохондрии, ядра) [93]. Семейство NADPH-оксидаз (КФ 1.6) включает семь основных членов: Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, а также Duox1 и Duox2, которые специализированы на продукции АКМ. Интересной особенностью Nox4 является то, что она синтезирует преимущественно не O₂^{•-}, а H₂O₂ – либо за счет прямой диоксигеназной активности, либо благодаря наличию уникального остатка гистидина, который может служить в качестве дополнительного источника протонов [94]. Кроме того, в отличие от иных изоформ Nox, для активации Nox4 не нужны другие внутриклеточные компоненты, в частности субъединицы p22^{phox} [93]. В эндотелиальных клетках Nox4 отвечает за синтез 1/3 внутриклеточной H₂O₂ и рассматривается как важный элемент поддержания неселективной аутофагии на физиологическом уровне [95, 96]. Предполагается, что разные изоформы

Nox выступают связующим звеном между нарушениями ЭПР и фолдинга белков, с одной стороны, и окислительным стрессом и апоптозом – с другой [93].

ЭПР не является стабильной структурой и подвержен частым изменениям, прежде всего посредством аутофагии. С ЭПР тесно взаимосвязаны митохондрии и рибосомы, поэтому при формировании аутофагосом ЭПР служит главным источником мембранной структуры [97, 98], в связи с чем все виды аутофагии сопровождаются удалением части ЭПР. Сегодня идентифицированы несколько рецепторов, запускающих селективную ретикулофагию: у дрожжей – белки Atg39 и Atg40, взаимодействующие с Atg8; у млекопитающих – мембрансвязанные белки FAM134 (family with sequence similarity 134), которые содержат домен LIR, позволяющий им прямо взаимодействовать с адаптерными белками семейств LC3 и GABARAP [99, 100].

Считается, что ретикулофагия представляет собой важный механизм защиты от стресса ЭПР, возникающего вследствие интенсивного окислительного фолдинга белков. В то же время очевидно, что ретикулофагия также является важным механизмом предотвращения окислительного стресса, поскольку окислительный фолдинг белков, как было описано выше, служит источником пероксида водорода, внося тем самым существенный вклад в нарушение редокс-гомеостаза [101, 102]. Кроме того, кальций, высвобождаемый из ЭПР при повреждении его мембран и нарушении активного транспорта ионов, быстро по-

глощается митохондриями, тесно связанными с мембранами ЭПР, приводя к активации mPTP и высвобождению цитохрома *c*, что в свою очередь компрометирует работу комплекса III электрон-транспортной цепи. Помимо этого, кальций повышает активность митохондриальных дегидрогеназ, участвующих в цикле Кребса, что влечет за собой увеличение потребления кислорода. Вместе это является причиной избыточной генерации АКМ и приводит к развитию окислительного стресса [103].

Формирование агрегированных структур при стрессе ЭПР запускает воспалительный процесс за счет активации факторов транскрипции NF-κB, AP-1 и индукции образования инфламмасом [102]. Поэтому аутофагия и ретикулофагия обладают выраженным противовоспалительным эффектом, и с нарушением этих процессов ассоциировано развитие многих заболеваний, связанных с хроническим воспалением, таких как атеросклероз, болезнь Крона, язвенный колит, болезнь Педжета, инфекционные заболевания (туберкулез), лизосомные болезни накопления, аутоиммунные нарушения (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, диабет I типа), злокачественные новообразования [1, 12, 102, 104, 105].

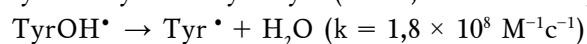
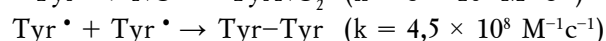
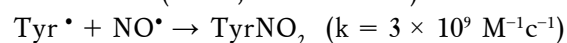
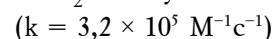
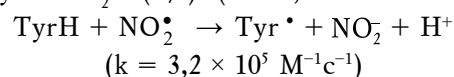
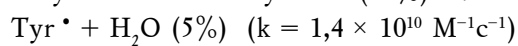
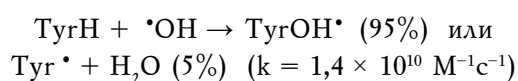
АГРЕФАГИЯ

Агрегированные структуры в цитоплазме клеток выявляются при многих заболеваниях и патологических процессах: агрегированные α-синуклеины при болезни Паркинсона [8, 106], агрегаты тау-белков и β-амилоиды при болезни Альцгеймера [60, 107, 108], ALIS (aggresome-like induced structures) при стрессовых и иммунных воздействиях [109], с возрастом накапливаются липофусцины [110], прионные агрегаты выявляются при целом ряде прионных заболеваний [108]. Сегодня причины и механизмы формирования белковых и белок-липидных агрегатов во многом не ясны, это могут быть всевозможные мутации, приводящие к нарушению транспорта и фолдинга белков, а также многочисленные индуцированные модификации, в том числе при действии АКМ и карбонильных соединений [8, 111]. Основная часть растворимых модифицированных белков (90%) удаляется 20S и 26S протеасомами, а также с помощью шаперонов hsp70 с последующей лизосомальной деградацией [110, 112], в то время как нерастворимые агрегированные белки удаляются только посредством агрефагии (aggregates + autophagy) [8, 110].

Результатом развития окислительного стресса является повреждение многих молекул, в том

числе и белков [110]. Наиболее подвержены окислительной модификации аминокислотные остатки гистидина, цистеина, метионина, лейцина, а также ароматические аминокислоты (триптофан, тирозин, фенилаланин) [113]. В результате происходят различные варианты изменения физико-химических свойств молекул: формирование белок-белковых сшивок и S-S-мостиков, фрагментация молекул и их агрегация, изменение каталитической активности, вязкости, термической стабильности и подверженности протеолизу. Серосодержащие аминокислоты цистеин и метионин при окислении способны образовывать дисульфидные связи, которые могут вновь восстанавливаться в ферментативных реакциях с глутатионредуктазами, тиоредоксинредуктазами, пероксиредоксинами. Метионин также способен обратимо окисляться АКМ и восстанавливаться метионинсульфоксидредуктазами, которые используют в качестве восстановителя тиоредоксин.

Среди ароматических аминокислот с АКМ радикальной природы ($\cdot\text{OH}$, $\text{NO}\cdot$, $\text{RO}\cdot$) эффективно взаимодействует тирозин, имеющий легко окисляющуюся OH-группу. Образующиеся после отрыва атома водорода радикалы тирозина ($\text{Tyr}\cdot$) также достаточно реакционны и способны взаимодействовать с другими радикалами и между собой, поэтому реально в биологических системах протекают разные реакции модификации тирозиновых остатков:



В организме образование продуктов окисления тирозина может служить показателем развития окислительного стресса. В этом плане удобен для определения дитирозин (битирозин), так как он имеет интенсивную флуоресценцию в области 420 нм при действии возбуждающего излучения с длиной волны 284 нм (кислые растворы) или 315 нм (щелочные растворы). В липопротеинах низкой плотности, выделенных из атеросклеротических бляшек, содержание дитирозина было в 100 раз выше по сравнению с нормальными липопротеинами [114].

Фрагментация белков и образование внутри- и межбелковых сшивок сопровождаются

изменением конформации молекул, их агрегационных свойств и повышением способности к протеолизу. Рассмотрение устойчивости широкого спектра протеинов к повреждающему действию АКМ показывает, что нативные белки более устойчивы по сравнению с конформационно измененными. По-видимому, эволюционно отбирались и закреплялись именно устойчивые к изменению конформации молекулы. Воздействия АКМ в концентрациях, близких к физиологическим, повреждают молекулы и повышают их доступность для протеолитических ферментов, результатом чего является высвобождение свободных аминокислотных остатков, обладающих выраженным ингибирующим эффектом в отношении АКМ. Таким образом, в условиях развития окислительного стресса белки в нативном состоянии, ввиду их высокого содержания и в клетках и межклеточных жидкостях, противостоят повреждениям, с одной стороны, поддерживая оптимальную структуру, а с другой – усиливая антиоксидантную защиту. Это свойство белков чрезвычайно важно для живых организмов, так как позволяет сохранять структуру в условиях регулярных изменений концентраций АКМ.

Следствием накопления в клетках и тканях цитотоксических продуктов катаболизма свободно-радикальных процессов становится карбонильный стресс [115]. К карбонильным соединениям, содержащим группу C=O, относятся альдегиды, кето-

ны, сложные эфиры, амиды и другие соединения. Важным источником образования карбонильных соединений являются ферментативные и неферментативные реакции окисления липидов (рис. 6) [116, 117]. Усиленный синтез карбонильных соединений при диабете связан с неферментативным гликированием белковых аминогрупп, приводящим к образованию вначале легко обратимых шиффовых оснований в ходе реакции Майяра с последующим их превращением в более стабильные продукты Амадори, которые могут диссоциировать с высвобождением свободной глюкозы и молекулы протеина, но могут также, через стадию 3-деоксиглюкозона, медленно превращаться в стабильные и неподдающиеся расщеплению конечные продукты неферментативного гликирования (КПНГ; advanced glycation end-products, AGEs) [118, 119]. Формирование КПНГ может индуцироваться и другими α -оксальальдегидами – глиоксалем и метилглиоксалем, образующимися из трехуглеродных интермедиатов гликолиза – глицеральдегид-3-фосфата и дигидроацетонфосфата. Все эти α -оксальальдегиды – 3-деоксиглюкозон, глиоксаль и метилглиоксаль – реагируют с лизиновыми и аргининовыми остатками протеинов, формируя специфические КПНГ. Карбонильные соединения могут восстанавливаться карбонилредуктазами, вместе с тем, однажды сформировавшись, КПНГ остаются стабильными и накапливаются в клетках, связываясь с белками [120].

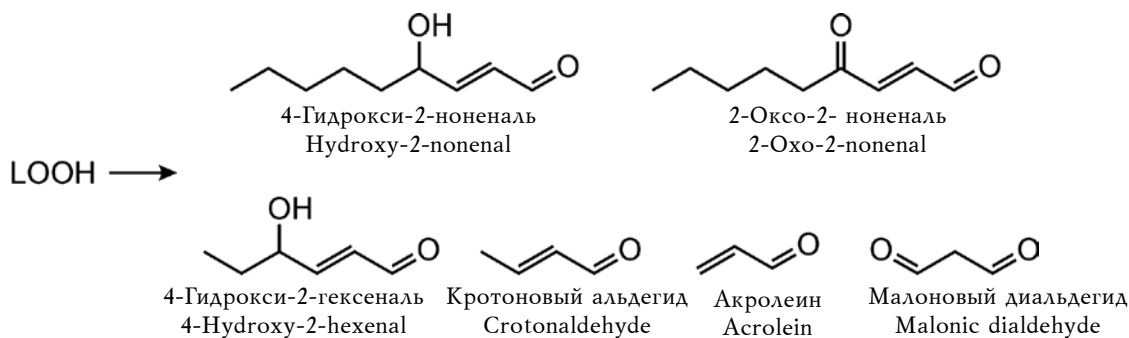


Рис. 6. Образование карбонильных соединений при свободнорадикальном окислении ненасыщенной жирной кислоты

Fig. 6. Formation of carbonyl compounds following the free radical oxidation of an unsaturated fatty acid

Агрегированные белки подвергаются убиквитинированию E3-лигазами. С убиквитинированными белками связываются p62 и NBR1, которые, в свою очередь, через свои LIR-домены взаимодействуют с LC3 и способствуют формированию аутофагофора [8, 15, 121]. При этом p62 можно рассматривать как связующее звено между двумя главными механизмами удаления поврежденных

белков: протеасомальной деградацией и агрегацией. Следует также отметить, что p62 может запускать и аутофагию протеасом [122]. Взаимодействие p62 с убиквитинированными белками значительно усиливается при фосфорилировании его сериновых остатков (S349, S403, S407), важную роль в этом играет фактор транскрипции HSF1 (heat shock transcription factor 1) [123].

Цитозольный белок оптиневрин индуцирует митофагию, ксенофагию и агрефагию, при этом, в отличие от p62 и NBR1, OPTN может стимулировать агрефагию без убиквитинирования белков [124, 125]. Множественное моноубиквитинирование также является триггером агрегации синуклеина и образования телец Леви при болезни Паркинсона. Предполагается, что убиквитинлигаза SIAH (seven in absentia homolog) специфически моноубиквитинирует синуклеин по нескольким определенным остаткам лизина, что способствует образованию массивных агрегатов этого белка и гибели нейронов [126]. Картина агрегации значительно усложняется тем, что агрегированные структуры могут заключаться в специальные компартменты, такие как ALIS, NuAGM и CytoAGM (nuclear and cytosolic aggresome) [8].

Считается, что такая изоляция в агросомах необходима для защиты от прионной токсичности. Несмотря на то, что агрегированные структуры выявляются при многих заболеваниях, на сегодняшний день не предложено каких-либо эффективных методов индукции агрегации для борьбы с такими структурами. Вместе с тем неспецифическая активация АМПК и аутофагии метформином дает выраженный защитный эффект при нейродегенеративных заболеваниях и прионных болезнях, многие из которых прямо ассоциированы с накоплением агрегированных структур (β-амилоидов, α-синуклеинов, прионов) [127].

РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ Keap1/Nrf2/ARE

Фактор транскрипции Nrf2 играет ключевую роль в поддержании клеточного редокс-баланса при стрессовых воздействиях. В нормальных условиях транскрипционная активность Nrf2 находится на низком уровне вследствие его быстрого убиквитинирования и деградации в 26S-протеасомах, а также благодаря различным модификациям аминокислотных остатков транскрипционного фактора, регулирующих его транспорт в ядро и связывание с ДНК [128]. Если белки Nrf2 после убиквитинирования удаляются протеасомами, то комплексы его ингибитора Keap1 могут удаляться посредством аутофагии [128]. Этому предшествует агрегирование белка Keap1 с помощью адаптерного белка аутофагии p62/SQSTM1, который содержит в своей структуре участки для связывания с Keap1 и LC3 [129]. Домен KIR в составе p62 сходен по структуре с ETGE-последовательностью Nrf2, что позволяет ему взаимодействовать с Keap1, нарушая взаимосвязь с Nrf2 и его убиквитинирование, при этом взаимодействие p62 с Keap1 приводит к деградации последнего

посредством аутофагии. Индукция синтеза p62 в клетках гепатомы мышей Hера-1c1c7 приводила к двукратному снижению времени жизни ($t_{1/2}$) Keap1, с 21,1 до 11,3 ч [130]. Считается, что аутофагия является основным независимым от протеасом механизмом деградации Keap1.

Регуляция SQSTM1/p62 осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Синтез мРНК гена *SQSTM1* регулируется факторами транскрипции Nrf2, NF-κB, AP-1 и FXR. Тесная взаимосвязь p62 выявляется с редокс-чувствительной сигнальной системой Keap1/Nrf2/ARE, активация которой приводит к усилению синтеза p62 [131]. Аффинность p62-KIR и Keap1 немного ниже, чем у DLGex-, и существенно ниже, чем у ETGE-домена Nrf2. Поэтому такое структурно-функциональное сходство доменов p62 и Nrf2 не играет роли в классической активации системы Nrf2/Keap1/ARE электрофильными соединениями. Для того чтобы p62-опосредованная индукция Nrf2 имела место, необходимы условия, в которых домен p62-KIR оказывается способным конкурировать с доменами DLGex и ETGE за связывание с Keap1. Одним из таких условий может быть увеличение концентрации p62, что повышает вероятность конкурентного вытеснения Nrf2-DLGex из комплекса с Keap1. Этот механизм, вероятно, работает при длительной активации Nrf2 благодаря тому, что Nrf2, связываясь с промотором гена *p62*, повышает его экспрессию. Увеличивающееся в результате количество белка p62 секвестрирует на себе Keap1, а это, в свою очередь, стабилизирует Nrf2 и поддерживает активность последнего [128].

Фосфорилирование p62 в положении Ser349 у человека или Ser351 у мыши (предположительно mTORC1-киназой) существенно увеличивает его сродство к Keap1, которое становится больше, чем взаимодействие Keap1 с Nrf2-ETGE (и, тем более, с Nrf2-DLGex) [132]. Такая модификация возможна только после предварительного фосфорилирования p62 в положении Ser403 киназой ТВК1 и последующего формирования агрегатов p62 друг с другом и с убиквитинированными мишенями. Эти агрегаты являются, с одной стороны, мишенями для аутофагии, а с другой – служат сайтами секвестрирования Keap1, в результате которого происходит индукция Nrf2/ARE. При этом деградация агрегатов аутофагией снижает активацию Nrf2, тогда как дисфункция аутофагии, вызванная нокаутом гена *Atg7*, служит причиной персистирующей активации Nrf2, связанной с накоплением белка p62 и его

агрегатов [133]. Убиквитинирование Keap1 также усиливает его взаимодействие с p62, однако наиболее значительный вклад в это взаимодействие могут вносить сестрины. Свое название семейство сестринов, состоящее из трех членов (Sesn1, Sesn2 и Sesn3), получило от итальянского городка Сестри-Леванте, где впервые было показано структурное сходство этих стресс-индуцируемых белков. Высокая антиоксидантная активность и способность индуцировать Nrf2 были выявлены у Sesn2, который способен формировать комплексы с p62 и Keap1, а также ингибировать mTORC1, что активирует аутофагию. Наличие в промоторе гена *Sesn2* последовательности ARE усиливает его активирующее действие на систему Keap1/Nrf2/ARE [134].

В промоторах многих генов аутофагии содержатся последовательности ARE, благодаря чему транскрипционный фактор Nrf2 активирует аутофагию [135, 136]. Анализ нуклеотидной последовательности ДНК человека выявил последовательности ARE в промоторах 16 генов, кодирующих белки аутофагии [135]. Транскрипционная активность семи генов повышалась при действии сульфорафана. В промоторе гена, кодирующего белок p62, обнаружено четыре последовательности ARE [135]. Активация сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE снижала токсические эффекты развития стресса эндоплазматического ретикулума и оказывала защитный эффект на моделях сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний: назначение α -липоевой кислоты, производных фумаровой кислоты уменьшает размер инфаркта миокарда и сохраняет сердечную функцию, куркумин ослабляет индуцированную доксорубицином кардиомиопатию, аллицин предотвращает ремоделирование миокарда и сердечную недостаточность при моделировании гипертрофии левого желудочка [137]; аналог куркумина ASC-JM17 снижает токсичность мутантного андрогенового рецептора в модели спинобульбарной мышечной атрофии, диметилфумарат уменьшает гибель дофаминергических нейронов черного вещества при α -синуклеинопатии (модель болезни Паркинсона), в том числе за счет индукции аутофагии [136].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Защитная функция аутофагии при окислительном стрессе не ограничивается только ролью «чистильщика», удаляющего из клеток потенциально опасные источники АКМ (митофагия, пексофагия), а также токсических продуктов окислительного стресса (агрефагия, липофагия),

посредством аутофагии может активироваться сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE. Важной особенностью этих внутриклеточных механизмов является взаимность регуляции и способность непосредственно активироваться в ответ на интенсивное образование в клетках АКМ, что позволяет рассматривать аутофагию как важный элемент антиоксидантной защиты, возможно, один из самых ранних в эволюционной истории эукариот, поскольку гены и функции белков аутофагии крайне консервативны среди всех представителей этого домена живых организмов.

В настоящее время положительный эффект применения активаторов и ингибиторов аутофагии выявлен при многих заболеваниях, связанных с развитием окислительного стресса (воспалительных, нейродегенеративных, аутоиммунных, атеросклерозе, злокачественных новообразованиях). Разные формы аутофагии открывают новое направление борьбы с возрастными патологиями, что хорошо согласуется со свободнорадикальной теорией старения [138]. Неоднозначная роль аутофагии наблюдается при опухолевых процессах: считается, что она защищает опухолевые клетки в условиях гипоксии и является одной из причин химиорезистентности [139]. Однако следует отметить, что сегодня ученые находятся только на начальном этапе поиска способов и средств эффективного управления процессами аутофагии. Свидетельством тому является экспоненциальный рост числа публикаций по теме «аутофагия».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008: 284. [Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA Publ., 2008: 284 (in Russ.)].
2. Lionaki E., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Mitochondria, autophagy and age-associated neurodegenerative diseases: New insights into a complex interplay. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1847 (11): 1412–1423. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.04.010.
3. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT Acad. Publishing, 2012: 496. [Men'shchikova Ye.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. Phenolic antioxidants in biology and medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT Acad. Publishing Publ., 2012: 496 (in Russ.)].
4. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic

- needs. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (3): 377–388. DOI: 10.1038/cdd.2014.150.
5. Galadari S., Rahman A., Pallichankandy S., Thayyulathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 104: 144–164. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.004.
 6. Hewitt G., Korolchuk V.I. Repair, reuse, recycle: The expanding role of autophagy in genome maintenance. *Trends Cell Biol.* 2017; 27 (5): 340–351. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.11.011.
 7. Zhang J., Kim J., Alexander A., Cai S., Tripathi D.N., Dere R., Tee A.R., Tait-Mulder J., Di Nardo A., Han J.M., Kwiatkowski E., Dunlop E.A., Dodd K.M., Folkert R.D., Faust P.L., Kastan M.B., Sahin M., Walker C.L. A tuberous sclerosis complex signalling node at the peroxisome regulates mTORC1 and autophagy in response to ROS. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15 (10): 1186–1196. DOI: 10.1038/ncb2822.
 8. Tan S., Wong E. Kinetics of protein aggregates disposal by autophagy. *Methods Enzymol.* 2017; 588: 245–281. DOI: 10.1016/bs.mie.2016.09.084.
 9. Wallace K.B. Mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017; 391: 1. DOI: 10.1016/j.tox.2017.08.005.
 10. Matsuzawa-Ishimoto Y., Hwang S., Cadwell K. Autophagy and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2018; 36: 73–101. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053253.
 11. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
 12. Anding A.L., Baehrecke E.H. Cleaning house: Selective autophagy of organelles. *Dev. Cell.* 2017; 41 (1): 10–22. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
 13. Khaminets A., Behl C., Dikic I. Ubiquitin-dependent and independent signals in selective autophagy. *Trends Cell Biol.* 2016; 26 (1): 6–16. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.08.010.
 14. Morel E., Mehrpour M., Botti J., Dupont N., Hamai A., Nascimbeni A.C., Codogno P. Autophagy: A druggable process. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2017; 57: 375–398. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104936.
 15. Svenning S., Johansen T. Selective autophagy. *Essays Biochem.* 2013; 55: 79–92. DOI: 10.1042/bse0550079.
 16. Navarro-Yepes J., Burns M., Anandhan A., Khalimonchuk O., del Razo L.M., Quintanilla-Vega B., Pappa A., Panayiotidis M.I., Franco R. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 21 (1): 66–85. DOI: 10.1089/ars.2014.5837.
 17. Scherz-Shouval R., Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem. Sci.* 2011; 36 (1): 30–38. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.07.007.
 18. Пупышев А.Б. Репаративная аутофагия и аутофаговая гибель клетки. Функциональные и регуляторные аспекты. *Цитология.* 2014; 56 (3): 179–196. [Pupyshev A.B. Reparative autophagy and autophagic cell death. Functional and regulatory aspects *Tsitologiya – Cytology.* 2014; (3): 179–196 (in Russ.)].
 19. Lin M.G., Hurley J.H. Structure and function of the ULK1 complex in autophagy. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2016; 39: 61–68. DOI: 10.1016/j.ceb.2016.02.010.
 20. Kim B.W., Kwon D.H., Song H.K. Structure biology of selective autophagy receptors. *BMB Rep.* 2016; 49 (2): 73–80. DOI: 10.5483/BMBRep.2016.49.2.265.
 21. Xu Z., Yang L., Xu S., Zhang Z., Cao Y. The receptor proteins: pivotal roles in selective autophagy. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2015; 47 (8): 571–580. DOI: 10.1093/abbs/gmv055.
 22. Schaaf M.B., Keulers T.G., Vooijs M.A., Rouschop K.M. LC3/GABARAP family proteins: autophagy-(un)related functions. *FASEB J.* 2016; 30 (12): 3961–3978. DOI: 10.1096/fj.201600698R.
 23. Hamacher-Brady A., Brady N.R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73 (4): 775–795. DOI: 10.1007/s00018-015-2087-8.
 24. Mancias J.D., Kimmelman A.C. Mechanisms of selective autophagy in normal physiology and cancer. *J. Mol. Biol.* 2016; 428 (9 Pt A): 1659–1680. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.02.027.
 25. Kornfeld O.S., Hwang S., Disatnik M.H., Chen C.H., Qvit N., Mochly-Rosen D. Mitochondrial reactive oxygen species at the heart of the matter: new therapeutic approaches for cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2015; 116 (11): 1783–1799. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.305432.
 26. Gao J., Wang L., Liu J., Xie F., Su B., Wang X. Abnormalities of mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases. *Antioxidants (Basel).* 2017; 6 (2): 25. DOI: 10.3390/antiox6020025.
 27. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях. *Биохимия.* 2005; 70 (2): 246–264. [Andreyev A.Yu., Kushnareva Yu.E., Starkov A.A. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc.)*. 2005; 70 (2): 200–214 (in Russ.)]. DOI: 10.1007/s10541-005-0102-7.
 28. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биологической химии.* 2013; 53: 245–296. [Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc.)*. 2013; 78 (13): 1490–1511 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0006297913130087.
 29. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 1245049. DOI: 10.1155/2016/1245049.
 30. Scialo F., Fernandez-Ayala D.J., Sanz A. Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: Potential roles in health and disease. *Front. Physiol.* 2017; 8: 428. DOI: 10.3389/fphys.2017.00428.

31. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. Минск: БГУ, 2008: 159. [Martinovich G.G., Cherenkevich S.N. Redox processes in cells. Minsk: BSU Publ., 2008: 159 (in Russ.).]
32. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 117: 76–89. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.
33. Wohlgemuth S.E., Calvani R., Marzetti E. The interplay between autophagy and mitochondrial dysfunction in oxidative stress-induced cardiac aging and pathology. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 71: 62–70. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.007.
34. Yakes F.M., Van Houten B. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94 (2): 514–519.
35. Kaludercic N., Giorgio V. The Dual Function of Reactive Oxygen/Nitrogen Species in Bioenergetics and Cell Death: The Role of ATP Synthase. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 3869610. DOI: 10.1155/2016/3869610.
36. Barodia S.K., Creed R.B., Goldberg M.S. Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration. *Brain Res. Bull.* 2017; 133: 51–59. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.004.
37. Rub C., Wilkening A., Voos W. Mitochondrial quality control by the Pink1/Parkin system. *Cell Tissue Res.* 2017; 367 (1): 111–123. DOI: 10.1007/s00441-016-2485-8.
38. Yamano K., Matsuda N., Tanaka K. The ubiquitin signal and autophagy: an orchestrated dance leading to mitochondrial degradation. *EMBO Rep.* 2016; 17 (3): 300–316. DOI: 10.15252/embr.201541486.
39. Yoo S.M., Jung Y.K. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. *Mol. Cells.* 2018; 41 (1): 18–26. DOI: 10.14348/molcells.2018.2277.
40. Islam M.T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol. Res.* 2017; 39 (1): 73–82. DOI: 10.1080/01616412.2016.1251711.
41. Matic I., Strobbe D., Di Guglielmo F., Campanella M. Molecular biology digest of cell mitophagy. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2017; 332: 233–258. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2016.12.003.
42. Kim I., Rodriguez-Enriquez S., Lemasters J.J. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 462 (2): 245–253. DOI: 10.1016/j.abb.2007.03.034.
43. Verstrepen L., Verhelst K., Carpentier I., Beyaert R. TAX1BP1, a ubiquitin-binding adaptor protein in innate immunity and beyond. *Trends Biochem. Sci.* 2011; 36 (7): 347–354. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.004.
44. Brennan L., Khoury J., Kantorow M. Parkin elimination of mitochondria is important for maintenance of lens epithelial cell ROS levels and survival upon oxidative stress exposure. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017; 1863 (1): 21–32. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.09.020.
45. Bravo-San Pedro J.M., Kroemer G., Galluzzi L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2017; 120 (11): 1812–1824. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.311082.
46. Wang X., Cui T. Autophagy modulation: a potential therapeutic approach in cardiac hypertrophy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 313 (2): H304–H319. DOI: 10.1152/ajpheart.00145.2017.
47. Lee Y., Kwon I., Jang Y., Song W., Cosio-Lima L.M., Roltch M.H. Potential signaling pathways of acute endurance exercise-induced cardiac autophagy and mitophagy and its possible role in cardioprotection. *J. Physiol. Sci.* 2017; 67 (6): 639–654. DOI: 10.1007/s12576-017-0555-7.
48. Manzanillo P.S., Ayres J.S., Watson R.O., Collins A.C., Souza G., Rae C.S., Schneider D.S., Nakamura K., Shiloh M.U., Cox J.S. The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens. *Nature.* 2013; 501 (7468): 512–516. DOI: 10.1038/nature12566.
49. Bingol B., Sheng M. Mechanisms of mitophagy: PINK1, Parkin, USP30 and beyond. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 100: 210–222. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.015.
50. Ney P.A. Mitochondrial autophagy: Origins, significance, and role of BNIP3 and NIX. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1853 (10 Pt B): 2775–2783. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.02.022.
51. Wu Q., Luo C.L., Tao L.Y. Dynamin-related protein 1 (Drp1) mediating mitophagy contributes to the pathophysiology of nervous system diseases and brain injury. *Histol. Histopathol.* 2017; 32 (6): 551–559. DOI: 10.14670/HH-11-841.
52. Yamaguchi O., Murakawa T., Nishida K., Otsu K. Receptor-mediated mitophagy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 95: 50–56. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.010.
53. Sandoval H., Thiagarajan P., Dasgupta S.K., Schumacher A., Prchal J.T., Chen M., Wang J. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature.* 2008; 454 (7201): 232–235. DOI: 10.1038/nature07006.
54. Zhang W., Siraj S., Zhang R., Chen Q. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial homeostasis and protects the heart from I/R injury. *Autophagy.* 2017; 13 (6): 1080–1081. DOI: 10.1080/15548627.2017.1300224.
55. Chen M., Chen Z., Wang Y., Tan Z., Zhu C., Li Y., Han Z., Chen L., Gao R., Liu L., Chen Q. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy. *Autophagy.* 2016; 12 (4): 689–702. DOI: 10.1080/15548627.2016.1151580.
56. Li L., Tan J., Miao Y., Lei P., Zhang Q. ROS and autophagy: Interactions and molecular regulatory mechanisms. *Cell Mol. Neurobiol.* 2015; 35 (5): 615–621. DOI: 10.1007/s10571-015-0166-x.
57. Liu L., Sakakibara K., Chen Q., Okamoto K. Receptor-mediated mitophagy in yeast and mammalian systems. *Cell Res.* 2014; 24 (7): 787–795. DOI: 10.1038/cr.2014.75.

58. Milani P., Ambrosi G., Gammoh O., Blandini F., Cereda C. SOD1 and DJ-1 converge at Nrf2 pathway: a clue for antioxidant therapeutic potential in neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013; 2013: 836760. DOI: 10.1155/2013/836760.
59. Im J.Y., Lee K.W., Woo J.M., Junn E., Mouradian M.M. DJ-1 induces thioredoxin 1 expression through the Nrf2 pathway. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (13): 3013–3024. DOI: 10.1093/hmg/dds131.
60. Kerr J.S., Adriaanse B.A., Greig N.H., Mattson M.P., Cader M.Z., Bohr V.A., Fang E.F. Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci.* 2017; 40 (3): 151–166. DOI: 10.1016/j.tins.2017.01.002.
61. Lee J., Giordano S., Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signaling. *Biochem. J.* 2012; 441 (2): 523–540. DOI: 10.1042/BJ20111451.
62. Yan Y., Finkel T. Autophagy as a regulator of cardiovascular redox homeostasis. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 109: 108–113. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.003.
63. Moyzis A.G., Sadoshima J., Gustafsson A.B. Mending a broken heart: the role of mitophagy in cardioprotection. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 308 (3): H183–H192. DOI: 10.1152/ajpheart.00708.2014.
64. Jin H.S., Suh H.W., Kim S.J., Jo E.K. Mitochondrial control of innate immunity and inflammation. *Immune Netw.* 2017; 17 (2): 77–88. DOI: 10.4110/in.2017.17.2.77.
65. Picca A., Lezza A.M.S., Leeuwenburgh C., Pesce V., Calvani R., Landi F., Bernabei R., Marzetti E. Fueling inflamm-aging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (5): E902. DOI: 10.3390/ijms18050933.
66. Springer M.Z., Macleod K.F. Mitophagy: mechanisms and role in human disease. *J. Pathol.* 2016; 240 (3): 253–255. DOI: 10.1002/path.4774.
67. Trempe J.F., Fon E.A. Structure and function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the three musketeers of neuroprotection. *Front. Neurol.* 2013; 4: 38. DOI: 10.3389/fneur.2013.00038.
68. Galluzzi L., Bravo-San Pedro J.M., Levine B., Green D.R., Kroemer G. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16 (7): 487–511. DOI: 10.1038/nrd.2017.22.
69. Palikaras K., Daskalaki I., Markaki M., Tavernarakis N. Mitophagy and age-related pathologies: Development of new therapeutics by targeting mitochondrial turnover. *Pharmacol. Ther.* 2017; 178: 157–174. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.005.
70. Wang Z.Y., Liu J.Y., Yang C.B., Malampati S., Huang Y.Y., Li M.X., Li M., Song J.X. Neuroprotective natural products for the treatment of Parkinson's disease by targeting the autophagy-lysosome pathway: A systematic review. *Phytother. Res.* 2017; 31 (8): 1119–1127. DOI: 10.1002/ptr.5834.
71. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kandantseva N.V., Martinovich G.G., Menshchikova E.B. Plant phenols and autophagy. *Biochemistry (Mosc.)* 2016; 81 (4): 297–314. DOI: 10.1134/S0006297916040015.
72. Sanchez A.M., Bernardi H., Py G., Candau R.B. Autophagy is essential to support skeletal muscle plasticity in response to endurance exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307 (8): R956–R969. DOI: 10.1152/ajpregu.00187.2014.
73. Wani W.Y., Gudup S., Sunkaria A., Bal A., Singh P.P., Kandimalla R.J., Sharma D.R., Gill K.D. Protective efficacy of mitochondrial targeted antioxidant MitoQ against dichlorvos induced oxidative stress and cell death in rat brain. *Neuropharmacology.* 2011; 61 (8): 1193–1201. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.008.
74. Till A., Lakhani R., Burnett S.F., Subramani S. Pexophagy: the selective degradation of peroxisomes. *Int. J. Cell Biol.* 2012; 2012: 512721. DOI: 10.1155/2012/512721.
75. Zientara-Rytter K., Subramani S. Autophagic degradation of peroxisomes in mammal. *Biochem. Soc. Trans.* 2016; 44 (2): 431–440. DOI: 10.1042/BST20150268.
76. Zhang J., Tripathi D.N., Jing J., Alexander A., Kim J., Powell R.T., Dere R., Tait-Mulder J., Lee J.H., Paull T.T., Pandita R.K., Charaka V.K., Pandita T.K., Kastan M.B., Walker C.L. ATM functions at the peroxisome to induce pexophagy in response to ROS. *Nat. Cell Biol.* 2015; 17 (10): 1259–1269. DOI: 10.1038/ncb3230.
77. Fransen M., Nordgren M., Wang B., Apanasets O. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822 (9): 1363–1373. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.001.
78. Pascual-Ahuir A., Manzanares-Estreder S., Proft M. Pro- and antioxidant functions of the peroxisome-mitochondria connection and its impact on aging and disease. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 9860841. DOI: 10.1155/2017/9860841.
79. Antonenkov V.D., Grunau S., Ohlmeier S., Hiltunen J.K. Peroxisomes are oxidative organelles. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 13 (4): 525–537. DOI: 10.1089/ars.2009.2996.
80. Del Rio L.A., Lopez-Huertas E. ROS generation in peroxisomes and its role in cell signaling. *Plant Cell Physiol.* 2016; 57 (7): 1364–1376. DOI: 10.1093/pcp/pcw076.
81. Tripathi D.N., Zhang J., Jing J., Dere R., Walker C.L. A new role for ATM in selective autophagy of peroxisomes (pexophagy). *Autophagy.* 2016; 12 (4): 711–712. DOI: 10.1080/15548627.2015.1123375.
82. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012; 24 (5): 981–990. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
83. Sargent G., van Zutphen T., Shatseva T., Zhang L., Di Giovanni V., Bandsma R., Kim P.K. PEX2 is the E3 ubiquitin ligase required for pexophagy during starvation. *J. Cell Biol.* 2016; 214 (6): 677–690. DOI: 10.1083/jcb.201511034.

84. Nazarko T.Y. Pexophagy is responsible for 65% of cases of peroxisome biogenesis disorders. *Autophagy*. 2017; 13 (5): 991–994. DOI: 10.1080/15548627.2017.1291480.
85. Waterham H.R., Ebberink M.S. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1822 (9): 1430–1441. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.04.006.
86. Дедов И.И., Смирнова О.М., Горельшев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (5): 57–65. [Dedov I.I., Smirnova O.M., Gorelyshev A.S. Endoplasmic reticulum stress: a cytological scenario of human disease pathogenesis. *Problems of Endocrinology*. 2012; 58 (5): 57–65 (in Russ.)].
87. Заводник И.Б. Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (3): 311–317. [Zavodnik I.B. Mitochondria, calcium homeostasis and calcium signaling. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62 (3): 311–317 (in Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20166203311.
88. Bootman M.D., Chehab T., Bultynck G., Parys J.B., Rietdorf K. The regulation of autophagy by calcium signals: Do we have a consensus? *Cell Calcium*. 2018; 70: 32–46. DOI: 10.1016/j.ceca.2017.08.005.
89. Bhandary B., Marahatta A., Kim H.R., Chae H.J. An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 14 (1): 434–456. DOI: 10.3390/ijms14010434.
90. Delaunay-Moisan A., Appenzeller-Herzog C. The anti-oxidant machinery of the endoplasmic reticulum: Protection and signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 83: 341–351. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.019.
91. Zito E. ERO1: A protein disulfide oxidase and H₂O₂ producer. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 83: 299–304. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.011.
92. Araki K., Inaba K. Structure, mechanism, and evolution of Ero1 family enzymes. *Antioxid. Redox Signal.* 2012; 16 (8): 790–799. DOI: 10.1089/ars.2011.4418.
93. Laurindo F.R., Araujo T.L., Abrahao T.B. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20 (17): 2755–2775. DOI: 10.1089/ars.2013.5605.
94. Takac I., Schroder K., Zhang L., Lardy B., Anilkumar N., Lambeth J.D., Shah A.M., Morel F., Brandes R.P. The E-loop is involved in hydrogen peroxide formation by the NADPH oxidase Nox4. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (15): 13304–13313. DOI: 10.1074/jbc.M110.192138.
95. Forte M., Palmerio S., Yee D., Frati G., Sciarretta S. Functional role of Nox4 in autophagy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 982: 307–326. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_16.
96. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017; 11: 613–619. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
97. Cebollero E., Reggiori F., Kraft C. Reticulophagy and ribophagy: regulated degradation of protein production factories. *Int. J. Cell Biol.* 2012; 2012: 182834. DOI: 10.1155/2012/182834.
98. Hayashi-Nishino M., Fujita N., Noda T., Yamaguchi A., Yoshimori T., Yamamoto A. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation. *Nat. Cell Biol.* 2009; 11 (12): 1433–1437. DOI: 10.1038/ncb1991.
99. Khaminets A., Heinrich T., Mari M., Grumati P., Huebner A.K., Akutsu M., Liebmann L., Stolz A., Nietzsche S., Koch N., Mauthe M., Katona I., Qualmann B., Weis J., Reggiori F., Kurth I., Hubner C.A., Dikic I. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*. 2015; 522 (7556): 354–358. DOI: 10.1038/nature14498.
100. Nakatogawa H., Mochida K. Reticulophagy and nucleophagy: New findings and unsolved issues. *Autophagy*. 2015; 11 (12): 2377–2378. DOI: 10.1080/15548627.2015.1106665.
101. Fan T., Chen L., Huang Z., Mao Z., Wang W., Zhang B., Xu Y., Pan S., Hu H., Geng Q. Autophagy decreases alveolar macrophage apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress and oxidative stress. *Oncotarget*. 2016; 7 (52): 87206–87218. DOI: 10.18632/oncotarget.13560.
102. Zhang C., Syed T.W., Liu R., Yu J. Role of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and inflammation in cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017; 4: 29. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00029.
103. Cao S.S., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 21 (3): 396–413. DOI: 10.1089/ars.2014.5851.
104. Lapaquette P., Guzzo J., Bretillon L., Bringer M.A. Cellular and molecular connections between autophagy and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 398483. DOI: 10.1155/2015/398483.
105. Linxweiler M., Schick B., Zimmermann R. Let's talk about Secs: Sec61, Sec62 and Sec63 in signal transduction, oncology and personalized medicine. *Signal Transduct. Target Ther.* 2017; 2: 17002. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.2.
106. Dias V., Junn E., Mouradian M.M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2013; 3 (4): 461–491. DOI: 10.3233/JPD-130230.
107. Correia S.C., Resende R., Moreira P.I., Pereira C.M. Alzheimer's disease-related misfolded proteins and dysfunctional organelles on autophagy menu. *DNA Cell Biol.* 2015; 34 (4): 261–273. DOI: 10.1089/dna.2014.2757.
108. Currais A., Fischer W., Maher P., Schubert D. Intraneuronal protein aggregation as a trigger for inflammation and neurodegeneration in the aging brain. *FASEB J.* 2017; 31 (1): 5–10. DOI: 10.1096/fj.201601184.
109. Fujita K., Srinivasula S.M. TLR4-mediated autophagy in macrophages is a p62-dependent type of selective autophagy of aggresome-like induced structures

- (ALIS). *Autophagy*. 2011; 7 (5): 552–554. DOI: 10.4161/auto.7.5.15101.
110. Hohn A., Jung T., Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 71: 70–89. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.02.028.
 111. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободно-радикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета. *Кардиология*. 2016; 56 (12): 97–105. [Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Free radical processes play an important role in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis and diabetes. *Cardiology*. 2016; 56 (12): 97–105 (in Russ.)].
 112. Jackson M.P., Hewitt E.W. Cellular proteostasis: degradation of misfolded proteins by lysosomes. *Essays Biochem.* 2016; 60 (2): 173–180. DOI: EBC20160005 [pii].
 113. Trnkova L., Drsata J., Bousova I. Oxidation as an important factor of protein damage: Implications for Maillard reaction. *J. Biosci.* 2015; 40 (2): 419–439.
 114. Heinecke J.W. Oxidized amino acids: culprits in human atherosclerosis and indicators of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 32 (11): 1090–1101. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)00792-X.
 115. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза. Журнал НАМН України. 2014; 20 (1): 25–34. [Davydov V.V., Bozhkov A.I. Carbonyl stress as a nonspecific factor of pathogenesis. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014; 20 (1): 25–34 (in Russ.)].
 116. Gaschler M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 482 (3): 419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
 117. Hauck A.K., Bernlohr D.A. Oxidative stress and lipotoxicity. *J. Lipid Res.* 2016; 57 (11): 1976–1986. DOI: 10.1194/jlr.R066597.
 118. Ансари Н.А., Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака. *Биомедицинская химия*. 2010; 56 (2): 168–178. [Ansari N.A., Rasheed Z. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer. *Biomedical Chemistry*. 2010; 56 (2): 168–178 (in Russ.)].
 119. Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 18 (1): 1–14. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
 120. Rashid M.A., Haque M., Akbar M. Detoxification of carbonyl compounds by carbonyl reductase in neurodegeneration. *Adv. Neurobiol.* 2016; 12: 355–365. DOI: 10.1007/978-3-319-28383-8_19.
 121. Kenific C.M., Debnath J. NBR1-dependent selective autophagy is required for efficient cell-matrix adhesion site disassembly. *Autophagy*. 2016; 12 (10): 1958–1959. DOI: 10.1080/15548627.2016.1212789.
 122. Cohen-Kaplan V., Ciechanover A., Livneh I. p62 at the crossroad of the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Oncotarget*. 2016; 7 (51): 83833–83834. DOI: 10.18632/oncotarget.13805.
 123. Watanabe Y., Tsujimura A., Taguchi K., Tanaka M. HSF1 stress response pathway regulates autophagy receptor SQSTM1/p62-associated proteostasis. *Autophagy*. 2017; 13 (1): 133–148. DOI: 10.1080/15548627.2016.1248018.
 124. Korac J., Schaeffer V., Kovacevic I., Clement A.M., Jungblut B., Behl C., Terzic J., Dikic I. Ubiquitin-independent function of optineurin in autophagic clearance of protein aggregates. *J. Cell Sci.* 2013; 126 (Pt 2): 580–592. DOI: 10.1242/jcs.114926.
 125. Ying H., Yue B.Y. Optineurin: The autophagy connection. *Exp. Eye Res.* 2016; 144: 73–80. DOI: 10.1016/j.exer.2015.06.029.
 126. Бунеева О.А., Медведев А.Е. Роль атипичного убиквитинирования в клеточной регуляции. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (5): 496–509. [Buneeva O.A., Medvedev A.E. Role of atypical ubiquitination in cell regulation. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62 (5): 496–509 (in Russ.)]. DOI: 10.18097/PBMC20166205496.
 127. Shah S.Z.A., Zhao D., Hussain T., Yang L. Role of the AMPK pathway in promoting autophagic flux via modulating mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases: Insight into prion diseases. *Ageing Res. Rev.* 2017; 40: 51–63. DOI: 10.1016/j.arr.2017.09.004.
 128. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Лабиринты регуляции Nrf2. *Биохимия*. 2017; 82 (5): 757–767. [Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Mazers of Nrf2 Regulation. *Biochemistry (Mosc.)*. 2017; 82 (5): 556–564 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0006297917050030.
 129. Katsuragi Y., Ichimura Y., Komatsu M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *FEBS J.* 2015; 282 (24): 4672–678. DOI: 10.1111/febs.13540.
 130. Copple I.M., Lister A., Obeng A.D., Kitteringham N.R., Jenkins R.E., Layfield R., Foster B.J., Goldring C.E., Park B.K. Physical and functional interaction of sequestosome 1 with Keap1 regulates the Keap1-Nrf2 cell defense pathway. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (22): 16782–16788. DOI: 10.1074/jbc.M109.096545.
 131. Bellezza I., Giambanco I., Minelli A., Donato R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim. Biophys. Acta*. 2018; 1865 (5): 721–733. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.02.010.
 132. Ichimura Y., Waguri S., Sou Y.S., Kageyama S., Hasegawa J., Ishimura R., Saito T., Yang Y., Kouno T., Fukutomi T., Hoshii T., Hirao A., Takagi K., Mizushima T., Motohashi H., Lee M.S., Yoshimori T., Tanaka K., Yamamoto M., Komatsu M. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol. Cell*. 2013; 51 (5): 618–631. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.003.
 133. Ishimura R., Tanaka K., Komatsu M. Dissection of the role of p62/Sqstm1 in activation of Nrf2 during xenophagy.

- agy. *FEBS Lett.* 2014; 588 (5): 822–828. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.01.045.
134. Rhee S.G., Bae S.H. The antioxidant function of sestrins is mediated by promotion of autophagic degradation of Keap1 and Nrf2 activation and by inhibition of mTORC1. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88 (Pt B): 205–211. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.007.
135. Pajares M., Jimenez-Moreno N., Garcia-Yague A.J., Escoll M., de Ceballos M.L., Van Leuven F., Rabano A., Yamamoto M., Rojo A.I., Cuadrado A. Transcription factor NFE2L2/NRF2 is a regulator of macroautophagy genes. *Autophagy.* 2016; 12 (10): 1902–1916. DOI: 10.1080/15548627.2016.1208889.
136. Pajares M., Cuadrado A., Rojo A.I. Modulation of proteostasis by transcription factor NRF2 and impact in neurodegenerative diseases. *Redox Biol.* 2017; 11: 543–553. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.006.
137. Cominacini L., Mozzini C., Garbin U., Pasini A., Stranieri C., Solani E., Vallerio P., Tinelli I.A., Fratta Pasini A. Endoplasmic reticulum stress and Nrf2 signaling in cardiovascular diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88 (Pt B): 233–242. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.027.
138. Nakamura S., Yoshimori T. Autophagy and longevity. *Mol. Cells.* 2018; 41 (1): 65–72. DOI: 10.14348/molcells.2018.2333.
139. Das C.K., Mandal M., Kogel D. Pro-survival autophagy and cancer cell resistance to therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37 (4): 749–766. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10555-018-9727-z.

Сведения об авторах

Зенков Николай Константинович, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярных механизмов свободно-радикальных процессов, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-1476-4098.

Чечушков Антон Владимирович, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск.

Кожин Пётр Михайлович, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярных механизмов свободно-радикальных процессов, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0002-9989-9778.

Мартинovich Григорий Григорьевич, д-р биол. наук, зав. кафедрой биофизики, БГУ, г. Минск. ORCID iD 0000-0003-1972-6891.

Кандалинцева Наталья Валерьевна, канд. хим. наук, директор Института естественных и социально-экономических наук, НГПИУ, г. Новосибирск.

Меньщикова Елена Брониславовна, д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярных механизмов свободно-радикальных процессов, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID iD 0000-0003-2367-0114.

✉ **Меньщикова Елена Брониславовна**, e-mail: lemen@centercem.ru

Поступила в редакцию 23.03.2018
Подписана в печать 14.12.2018

Authors information

Zenkov Nikolay K., DBSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Free Radical Processes, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1476-4098.

Chechushkov Anton V., PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Free Radical Processes, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Kozhin Peter M., PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Mechanisms of Free Radical Processes, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9989-9778.

Martinovich Grigory G., DBSc, Head of the Department of Biophysics, Belarusian State University, Minsk, Belarus. ORCID iD 0000-0003-1972-6891.

Kandalintseva Natalia V., PhD, Director of the Institute of Natural and Social and Economic Sciences, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation.

Menshchikova Elena B., DM, Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Free Radical Processes, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2367-0114.

✉ **Menshchikova Elena B.**, e-mail: lemen@centercem.ru

Received 23.03.2018
Accepted 14.12.2018