

МНОГОЛИКОСТЬ АУТОФАГИИ И ЕЕ НЕОДНОЗНАЧНАЯ РОЛЬ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

© 2019 г. С. Г. Зубова*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: egretta_julia@mail.ru

Поступила в редакцию 25.08.2019 г.

После доработки 17.09.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

Единой возникнув в эволюции, аутофагия обнаруживается практически у всех эукариот и принимает участие в широком спектре биологических процессов. В частности, участвуя в программе развития организма и определяя продолжительность жизни как одноклеточных, так и многоклеточных организмов, аутофагия не может не оказывать влияния на эволюционные процессы. Аутофагия играет цитопротективную роль в ответе клетки на стресс и в то же время, в других условиях, является формой гибели клеток. Настоящий обзор посвящен анализу неоднозначной роли аутофагии в нормальных биологических и патологических процессах.

Ключевые слова: аутофагия, старение, нейродегенеративные заболевания, эволюция

DOI: 10.1134/S0041377119120095

ПРОЦЕСС АУТОФАГИИ

Процесс аутофагии или самопереваривания был впервые описан Де Дювом при изучении функций лизосом у дрожжей (De Duve, 1966). Этот процесс эволюционно консервативен и наблюдается практически у всех эукариот (Hughes, Rusten, 2007). В ходе аутофагии дефектные белки и органеллы окружаются двойной мембраной, и аутофагосома, возникшая таким образом, в дальнейшем сливается с лизосомой. Содержимое аутофаголизосомы переваривается за счет лизосомальных ферментов, а образующиеся в результате аминокислоты используются в качестве строительных материалов для поддержания жизнедеятельности клетки (Mizushima, 2007).

Гены, контролирующие аутофагию, изначально были описаны на модели дрожжей. Это семейство генов получило название “autophagy-related genes” (*Atg*). Позже аналоги этих генов были описаны у млекопитающих (Kametaka et al., 1998). Эти гены осуществляют инициацию аутофагии, формирование и созревание аутофагосом. В настоящее время идентифицировано более 30 генов этого семейства у дрожжей. Аутофагия – важный механизм поддержания гомеостаза клетки (Levine, Klionsky, 2004). С его помощью удаляются неправильно упакованные белки, поврежденные органеллы, в первую очередь митохондрии.

Гены *Atg* формируют каскад взаимодействий, которые приводят к формированию и созреванию

аутофагосомы. Ген *Atg1* кодирует серинтреонинкиназу, которая необходима для аутофагии. Белок *Atg1* связывается с *Atg13*, который фосфорилируется киназой *mTORC1* (mammalian target of rapamycin complex 1) в условиях, богатых питательными веществами. При голодании или обработке рапамицином, белок *Atg13* дефосфорилируется. Белок *Atg8* важен для регуляции размера аутофагосомы. Он образует комплекс с белком *Atg2* и принимает участие в формировании аутофагосомы. *Atg8* – это небольшой гидрофильный протеин и его экспрессия увеличивается при голодании и является общепринятым маркером мембраны аутофагосомы (Ohsumi, 2014). Белок *Atg9* располагается на небольших мембранных везикулах, образующихся из аппарата Гольджи. Эти везикулы участвуют в образовании аутофагосом, в процессе нуклеации. *Atg12* – это уникальная убиквитин-подобная молекула, образует конъюгат с *Atg5* (Ohsumi, 2014). Большинство генов, кодирующих эти белки, имеют гомологов у млекопитающих, а также у растений, что говорит о консервативности процесса аутофагии у эукариот.

Роль аутофагии в подавляющем большинстве биологических процессов неоднозначна. С одной стороны, после повреждения и стресса аутофагия может индуцировать определенный аутофагический тип гибели клеток, а с другой стороны, может быть механизмом восстановления их жизнеспособности. То есть в одних условиях аутофагия может быть цитопротективной, а в иных – механизмом гибели.

Различают четыре типа аутофагии: макроаутофагию, микроаутофагию, селективную и шаперон-опосредованную (Galluzzi et al., 2017). При микроаутофагии обломки клеточных мембран и макромолекулы захватываются лизосомой. При макроаутофагии часть цитоплазмы и поврежденные органеллы окружаются мембранным компартментом. При шаперон-опосредованной аутофагии происходит направленный транспорт частично денатурированных белков из цитоплазмы в полость лизосомы. Этот тип аутофагии происходит при участии цитоплазматических белков семейства Hsc-70. Селективная аутофагия избирательна. Она определяется модификацией субстратов, например убиквитинированием. Она распространяется на поврежденные митохондрии, структуры эндоплазматического ретикулума, рибосомы, пероксисомы и т.д. (Galluzzi et al., 2017). Настоящий обзор посвящен макроаутофагии.

Одновременно с процессами аутофагии, контролирующими клеточный гомеостаз, в клетке существует путь убиквитин-протеосомной деградации белков (Ravikumar et al., 2010). Протеосомной деградации подвергаются неправильно сложенные цитоплазматические белки. В протеосоме (мультипротеиновом комплексе) белки расщепляются при помощи протеолиза. Для того чтобы белок расщепился протеосомой, он должен быть помечен убиквитином. В результате белки расщепляются на короткие пептиды. В отличие от протеосомной деградации, при аутофагии белки окружаются мембраной и деградируют до аминокислот, а кроме белков в аутофаголизосомах деградируют сахара, липиды и нуклеиновые кислоты. Важно подчеркнуть, что эти два процесса связаны в клетке взаимной регуляцией. Так, ингибирование протеосомной деградации активирует аутофагию, в то же время ингибирование аутофагии ведет к нарушению процесса деградации в протеосомах (Ravikumar et al., 2010). Открытие комплекса mTORC1 – регулятора старения, синтеза белка, а также протеосомной деградации и ингибитора аутофагии показало тесную связь между этими процессами (Zhao et al., 2015). Аутофагия, сама являясь катаболическим процессом, отвечает за баланс катаболических и анаболических процессов в клетке, в этом состоит ее основная двойственная роль в клетке. Кроме того, она отвечает за целостность и поддержание пула митохондрий (Gao et al., 2017).

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПУТИ АУТОФАГИИ

Как уже говорилось выше, за подавление аутофагии отвечает регуляторный комплекс mTORC1, который присутствует только у эукариот и является эволюционно консервативным у множества видов от дрожжей до млекопитающих (Beauchamp, Plataniotis, 2013). mTORC1 помимо аутофагии регулирует множество аспектов жизнедеятельности. Актив-

ность mTORC1 регулируется наличием питательных веществ, уровнем энергии, ростовыми факторами. Комплекс mTORC1 ответственен за аутофагию, белковый синтез, синтез нуклеотидов и липидов, а также и биогенез митохондрий, лизосом и рибосом. Высокая активность mTORC1 ингибирует аутофагию, напрямую фосфорилируя ULK1 (ключевой компонент комплекса инициации аутофагии ULK1–Atg13–FIP200) по сайту Ser757, что приводит к диссоциации Ulk1 от комплекса и подавлению аутофагии, в то время как киназа AMPK (adenosine monophosphate kinase) активирует аутофагию, также фосфорилируя ULK1 по Ser317, Ser777 и Ser555 (Kim et al., 2011; Petricca et al., 2019).

Терминальной фазой аутофагии является процесс слияния аутофагосом с лизосомами. На мембранах лизосом локализуются оба ключевых регулятора канонической аутофагии (то есть той аутофагии, которая идет по всем правилам макроаутофагии) – mTORC1 и AMPK (Carroll, Dunlop, 2017). AMPK активируется при снижении уровня АТФ и изменении соотношения АДФ/АТФ. Кроме того, существует система регуляции AMPK, не зависящая от уровня АТФ. Лизосомальный v-АТФазный регуляторный комплекс, который тоже расположен на лизосоме, связывается с RAG, чтобы регулировать mTORC1, или с комплексом Axin-LKB1, чтобы активировать AMPK, который сидит на поздней лизосоме, слившейся с эндосомой. Таким образом, в зависимости от метаболической ситуации лизосомальный мембранный комплекс осуществляет переключение между AMPK и mTORC1, то есть между катаболическими и анаболическими процессами. Учитывая это, можно заключить, что именно лизосома служит необходимым инструментом в обеспечении баланса между аутофагией и синтезом белка (Sabatini, 2017).

Каноническая аутофагия связана с превращением белка LC3 (маркера аутофагосом) из цитоплазматической формы LC3I в связанную с липидом форму LC3II, которая ассоциирована с мембранами созревающих аутофагосом. Однако недавно были получены данные о том, что в гепатоцитах крысы макроаутофагия может реализовываться независимо от маркера аутофагосом белка LC3 (Szalai et al., 2015). В этом случае аутофагосомы формируются в отсутствие этого белка. Формирование аутофагосом также возможно без участия еще одного гена, аналога *Atg8* у человека, *GABARAP* (Nguyen et al., 2016). Однако при использовании двойных нокаутов по генам *LC3* и *GABARAP* было показано, что эти гены необходимы для слияния аутофагосомы с лизосомой, но не играют роли в биогенезе аутофагосом (Nguyen et al., 2016).

Важную роль в развитии процесса канонической аутофагии играет белок Beclin-1 (Mei et al., 2016), так как он участвует в каждом этапе активации аутофа-

гии от образования аутофагосом до их созревания. Он образует комплекс с киназой Vps34, в результате чего стимулируется наращивание липидной мембраны аутофагосомы, изолирование груза и созревание аутофагосомы. Кроме того, Beclin-1 участвует в реакциях, определяющих баланс между апоптозом и аутофагией. Он тоже высоко консервативен у эукариот. Beclin-1 считается опухолевым супрессором и в 40–75% опухолей груди, яичников и простаты он моноаллельно делетирован (Mei et al., 2016). Он играет важную роль в процессе эмбриогенеза, запуская аутофагию и очищая ткани от гибнущих клеток. Являясь ключевым регулятором аутофагии, Beclin-1 участвует в индукции апоптоза, вакуолярном сортировании, регуляции транскрипции, а также способствует созреванию аутофагосом (Mei et al., 2016).

Изучение экспрессии гена *Atg6* на модели риса (*Oryza sativa*) показало, что промоторный регион этого гена вовлечен в ответ на абиотические стрессы, например, такие, как жара, холод и засуха (Rana et al., 2012). Было обнаружено, что гены *OzATG6* содержат цис-действующие элементы, связанные с ответом на различные стрессы. Среди них ABRE, MYBCORE, W-box и другие. Возможно, на заре эволюции гены семейства *Atg* выполняли именно функции защиты от абиотических стрессов. С появлением многоклеточности функции генов семейства *Atg* расширяются, к ним прибавляется надзор за генетической стабильностью многоклеточного организма и функции поддержания гомеостаза. Недавно было показано, что эти функции включают в себя не только опухолевую супрессию, но еще и участие в DDR-ответе (DNA damage response). Аутофагия способствует гомологичной рекомбинации, вовлечена в такие репарационные процессы как эксцизионная репарация и mismatch-репарация. При помощи аутофагии деградируют протеины KAP1 (Kruppel associated box domain – associated protein 1), HP1 (heterochromatin protein 1) и белок p53. Аутофагия негативно регулирует такие белки как BRCA1 (breast cancer 1) и Rad 51. Модуляция HP1 меняет структуру хроматина и позволяет репарировать двуцепочечные разрывы (Gomes et al., 2017).

АУТОФАГИЯ В ЭВОЛЮЦИИ

По всей видимости, процесс аутофагии появляется в эволюции лишь единожды (Hughes, Rusten, 2007) и является важным эволюционным шагом, обеспечивающим преимущества для выживания тех или иных организмов в неблагоприятных условиях. Если бактерии используют протеазы для деградации белков, не окружая их мембраной (Hughes, Rusten, 2007), то в эукариотических клетках образуются специальные мембранные органеллы, чья функция состоит в изоляции и деградации содержимого (Hughes, Rusten, 2007).

Возможно, что способностью к аутофагии обладал общий предок биконтов и униконтов. Униконты – это одноклеточные и многоклеточные эукариотические организмы, одноклеточные формы которых либо имеют один жгутик (Opisthokonta), либо обладают амебоидной формой без жгутиков (Amoebozoa). К Opisthokonta относятся многоклеточные животные и грибы. Растения и другие эукариотические организмы, одноклеточные формы которых обладают двумя жгутиками, относятся к биконтам. И биконты, и униконты содержат схожий набор генов *Atg*, необходимых для процесса аутофагии. В частности, у растения *Arabidopsis thaliana*, принадлежащего к филогенетической группе биконтов, имеется набор генов *Atg13*, *Atg8*, *Atg7*, *Atg5* и *Atg12*, характерных для филогенетической группы униконтов (Hughes, Rusten, 2007).

У дрожжей аутофагические процессы сходны с аутофагической системой клеток млекопитающих, но аналогом лизосом у них являются пищеварительные вакуоли. В условиях голодания в этих вакуолях появляются аутофагические тельца, окруженные мембраной и содержащие рибосомы, шероховатую ЭПС, гранулы гликогена и митохондрии. Пищеварительные вакуоли у дрожжей содержат различные виды гидролаз, как и лизосомы у млекопитающих (Baba et al., 1994).

Одной из форм селективной аутофагии является так называемая ксенофагия, направленная на изоляцию и уничтожение проникнувших в клетку патогенов (Casassa et al., 2019). Считается, что исходно аутофагия была направлена на защиту от бактерий и вирусов и, таким образом, функционировала как архаичная врожденная иммунная система (Hughes, Rusten, 2007). Как полагают, митохондрия является симбиотическим организмом (Mehta et al., 2018), а, возможно, ранее она была паразитическим организмом, численность которого в клетке надо ограничивать. Поэтому аутофагия, возможно, служила механизмом интеграции митохондрии в целостный организм клетки и ограничивала количество митохондрий в клетке. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что клетка может существовать вообще без митохондрий (Stiller et al., 1998), хотя, конечно, их присутствие сыграло важную роль для жизни организмов в аэробных условиях. Кроме того, доньше сохранились организмы, у которых отсутствуют митохондрии, например, это род свободно живущих амёб *Relobiontida* (Stiller et al., 1998) и паразитические лямблии *Giardia lamblia* (Adam, 2000).

Процесс аутофагии у эукариот и вирусы эволюционировали параллельно (Chiramel et al., 2013), и поэтому у вирусов сформировалась стратегия нарушения процессов генерации аутофагосом и их созревания. Некоторые вирусные белки используют белок Beclin-1, необходимый для аутофагии, в каче-

стве своей мишени. Действительно, инициация аутофагосомы блокируется при взаимодействии ICP34.5 нейровирулентного фактора α -герпес вируса (HSV-1) с Beclin-1 (Orvedahl et al., 2007). Вирус иммунодефицита человека первого типа (HIV) блокирует созревание аутофагосом в инфицированных макрофагах (Kyei et al., 2009). Аутофагия является мишенью для вирусов и ее выключение необходимо для развития вирусной инфекции.

В ответ на генотоксический стресс и повреждение ДНК может быть активирован процесс нуклеофагии. Этот процесс был впервые описан у дрожжей в 2003 г. (Luo et al., 2016). В нем задействованы такие гены семейства *Atg*, как *Atg3*, *Atg5*, *Atg8*, *Atg12* и *Atg16*. У млекопитающих слияние между лизосомой и аутофагосомой, содержащей поврежденный ядерный материал, было выявлено при созревании ооцита (Luo et al., 2016). В дальнейшем, процесс нуклеофагии был описан у подавляющего большинства эукариот, в том числе у древнего одноклеточного организма *Tetrahymena thermophila*, что говорит о том, что нуклеофагия, по-видимому, пример эволюционно-консервативного процесса у всех эукариот (Luo et al., 2016). Можно предположить, что процесс нуклеофагии, будучи активирован в ответ на стресс, также обеспечивает стабильность генома.

Эти данные подтверждают мысль о том, что процесс возникновения эукариот и возникновения аутофагии тесно связаны, и, возможно, они произошли одновременно (Hughes, Rusten, 2007). У паразитических видов, таких как *Trypanosoma* и *Plasmodium*, наблюдалась *Atg1*-независимая аутофагия, также не у всех паразитических видов обнаружен *Atg6* (Foldvari-Nagy et al., 2014). Это говорит о существовании у этих организмов альтернативного пути активации аутофагии и, возможно, свидетельствует о вторичном упрощении организации.

Функции аутофагии одинаковы у различных организмов, не имеющих родственных связей друг с другом. Аутофагия оказалась настолько важной для видообразования, что сохраняется у всех организмов. Так, она способствует продлению жизни у дрожжей, мух, червей и мышей (Nakamura et al., 2019). Аутофагия служит защитой от онкологических и нейродегенеративных заболеваний у мух, червей и мышей и человека, а также защитой от патогенов (Ravikumar et al., 2004; Carroll et al., 2013). Возможно, функции защиты от нейродегенеративных и онкологических заболеваний возникают независимо в разных группах организмов и служат примером конвергентного сходства, хотя сам процесс аутофагии эволюционно консервативен и возникает в эволюции лишь однажды.

Аутофагия играет определенную роль в ходе эволюции. Это эффективный механизм адаптации к неблагоприятным условиям и внеклеточным стрессам.

Главный регулятор аутофагии mTORC1, наряду с ATM и ATR, служит стражем целостности генома, хотя на разных уровнях. В пользу этого говорит тот факт, что при подавлении mTORC1 рапамицином, в клетках наблюдается геномная нестабильность (Ярцева и др., 2018). В эволюции аутофагия давала организму определенные эволюционные преимущества.

РОЛЬ АУТОФАГИИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Защита от нейродегенеративных заболеваний является важнейшей функцией аутофагии, обеспечивающей выживание организма. Нейродегенеративные заболевания характеризуются накоплением аномальных белковых агрегатов и прогрессирующей утерей функций нейронов. Аутофагия отвечает за утилизацию этих белков и поврежденных митохондрий. С возрастом интенсивность аутофагии в нейронах снижается, а также снижается экспрессия белка Beclin-1 (Shibata et al., 2006). Возможно, эти факты ответственны за возникновение нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и рассеянного склероза) именно в преклонном возрасте.

Нарушение процесса деградации в аутофагосомах поврежденных митохондрий – митофагии, может лежать в основе такого тяжелого заболевания, как болезнь Паркинсона. Последние исследования показали, что гены, связанные с болезнью Паркинсона, отвечают за гомеостаз митохондрий и митофагию (Gao et al., 2017). Патология болезни Паркинсона связана с накоплением неправильно упакованных белковых агрегатов, формирующих тельца Леви, основным компонентом которых является α -синуклеин (Gao et al., 2017). Это липофильный протеин, локализованный с митохондриями. Повышенная экспрессия α -синуклеина ингибирует нормальные функции внутренней мембраны митохондрии, на которой расположена электронно-транспортная дыхательная цепь. Кроме того, с повышенной экспрессией этого белка увеличивается число фрагментированных митохондрий, как показано *in vitro* (Gao et al., 2017). При терапии нейродегенеративных заболеваний стоит учитывать двойственную роль аутофагии, в частности, митофагии. Нельзя забывать, что помимо функции удаления поврежденных митохондрий, митофагия является катаболическим, т.е. разрушительным для клетки процессом в том случае, если она не ограничена. Необходимо определять точный уровень активации аутофагии, чтобы избежать летальных для клетки нарушений гомеостаза в результате неограниченной деградации клеточных компонентов.

Кроме того, как это ни парадоксально, аутофагия отвечает как за деградацию, так и за секрецию бета-

амилоида, который накапливается в клетках при болезни Альцгеймера (Nilsson, Saido, 2014). Часть груза, захваченного аутолизосомой, переваривается, но часть может оставаться интактной и подвергаться секреции. Таким образом, в аутолизосоме или амфисоме, образующейся от слияния аутофагосомы и эндосомы, существует определенный баланс между деградацией и секрецией белка, в частности, бета-амилоида в случае болезни Альцгеймера (Nilsson, Saido, 2014).

Клетки микроглии необходимы для защиты нейронов от микроорганизмов и повреждений. Обладая провоспалительным фенотипом M1, они экспрессируют множество провоспалительных цитокинов, таких как IL1, TNF- α , IL6, и т.д. Эти соединения нейротоксичны и могут способствовать нейродегенеративным заболеваниям. Ингибирование mTOR-сигнального пути, отвечающего за супрессию аутофагии, приводит к активации противовоспалительного фенотипа микроглии M2, который оказывает противовоспалительное действие на микроокружение (Wang et al., 2016).

Механизмы возникновения нейродегенеративных заболеваний эволюционно консервативны, что позволяет изучать их на моделях *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*. На этих моделях было показано, что вероятность нейродегенеративных заболеваний увеличивается с возрастом, что коррелирует со снижением интенсивности аутофагии в клетках (Sin, Nollen, 2015). Устойчивость к нейродегенеративным заболеваниям обеспечивает продолжительность жизни видов, поэтому является важным свойством в свете эволюции.

АУТОФАГИЯ В ЗАЩИТЕ И ГИБЕЛИ ОРГАНИЗМОВ

Общепринятым является взгляд на аутофагию, как на механизм выживания клеток в условиях стресса, в частности голодания, гипоксии и теплового шока (Kroemer et al., 2010). На уровне клетки аутофагия защищает от внутриклеточного стресса – поврежденных митохондрий, накопления агрегатов белков, патогенов. На мухах и червях показано, что в условиях голодания процесс аутофагии служит источником аминокислот, активует синтез белков, АТФ и жирных кислот. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что аутофагия является механизмом выживания на клеточном и организменном уровне. Однако последние исследования показали, что аутофагия может быть механизмом гибели клетки. Нокаун определенных аутофагических генов, например APG5 и Beclin-1, ингибирует неапоптотическую гибель различных клеточных типов (Shimizu et al., 2004).

Показано, что недостаточный уровень аутофагии во время голодания приводит к гибели червей

Caenorhabditis elegans (Kang et al., 2007). Однако у мутантов по гену *gpb-2* (отвечающего за мускариновый сигналинг) голодание индуцирует повышенный уровень аутофагии в клетках глоточной мускулатуры, что также приводит к гибели этих организмов. Таким образом, было установлено, что только физиологический уровень аутофагии приводит к выживанию *C. elegans* в условиях голодания, в то время как его недостаточный уровень или гиперактивация приводит к гибели этих червей (Kang et al., 2007). Нами было показано, что применение препарата pp242, ингибирующего киназу mTOR в комплексах mTORC1 и mTORC2 и активирующего аутофагию, приводит к гибели трансформированных клеток путем активации аутофагии, которая активирует апоптотическую программу в фибробластах (Gordeev et al., 2015). В то же время подавление аутофагии при помощи препарата бафиломицин приводит к каспазозависимой гибели клеток карциномы печени, нарушая аутофагический флюкс (Yan et al., 2016). Это наблюдение особенно важно в свете терапии опухолей. Опухолевая клетка использует процесс аутофагии для выживания и прогрессии, поэтому аутофагия рассматривается как эффективная мишень в терапии рака.

АУТОФАГИЯ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Роль аутофагии в раковых клетках зависит от стадии развития опухоли и профиля экспрессируемых онкогенов. Аутофагия, с одной стороны, служит тумор-супрессорным механизмом на стадии инициации опухоли, поддерживая стабильность генома, а с другой стороны, когда опухоль сформирована и в ней появились зоны, в которых опухоль испытывает недостаток питания, аутофагия способствует росту, выживанию и прогрессии опухоли. В условиях организма опухоль находится в стрессовых условиях и испытывает недостаток кислорода и питательных веществ, поэтому она использует аутофагию как эволюционно сформировавшийся ответ на стресс. В этом случае аутофагия, в конечном итоге, способствует выживанию клетки, но гибели целого организма.

Аутофагия играет двойственную роль и ее ингибирование с помощью бафиломицина может приводить к гибели В-клеток острых лимфобластных лейкозов детей (Yuan et al., 2015), а в других случаях играть цитопротективную роль и спасать от смерти нейрональные клетки (Pivtoraiko et al., 2010).

С другой стороны, нарушение процесса аутофагии характерно для целого ряда опухолей. Активация mTORC1-пути, а, следовательно, подавление аутофагии сопровождается образованием целого ряда опухолей, например, опухоли груди, печени, кишечника, легких и языка (Hua et al., 2019). Активация mTORC1 промотирует не только рост опухоли, но и развитие метастазов. К подавлению процесса ауто-

фагии приводит не только активация mTORC1, но и ингибирование активности AMPK, что также приводит к образованию опухолей. Примерно 50% немелкоклеточных опухолей легких имеют мутации в гене LKB1, ключевой киназе, ответственной за активацию AMPK и активацию аутофагии (Sanchez-Cespedes, 2011).

Аутофагия играет двойственную роль в таком процессе как эпителиально-мезенхимный переход, в котором принимают участие опухолевые клетки. При переходе к мезенхимной дифференцировке опухоли легче метастазируют и распространяются по организму. В нескольких работах показано, что дефекты в аутофагическом процессе ограничивают распространение и метастатическое распластывание опухолевых клеток. При эпителиально-мезенхимном переходе аутофагия требуется для поддержания потенциально метастатических клеток, и в то же время аутофагия необходима для предотвращения эпителиально-мезенхимного перехода и его реверсии (Gugnoni et al., 2016).

СТАРЕНИЕ, АУТОФАГИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОРГАНИЗМОВ

Аутофагия, как важный эволюционный шаг, давала важные эволюционные преимущества, главным из которых можно назвать продление жизни организма. Оно обеспечивалось в различных ситуациях разными способами. Так, например, аутофагия обеспечивала защиту организма от бактериальных и вирусных инфекций, отвечала на абиотический и биотический стресс, обеспечивала защиту от нейродегенеративных и онкологических заболеваний у многоклеточных организмов.

Ингибирование активности TORC1 может замедлять процесс старения и продлевать жизнь организма, что показано на моделях дрожжей, червей, мух и мышей (Erdogan et al., 2016). Подавление пути TORC1 промотирует аутофагию, которая не только обеспечивает клетку питательными веществами и энергией, но и избавляет ее от поврежденных клеточных компонентов, выполняя цитопротективную функцию. Применение рапамицина, как специфического ингибитора TORC1, продлевает жизнь *Drosophila melanogaster* (Vjedov et al., 2010). Рапамицин соединяется с внутриклеточным протеином FKBP12, образуя комплекс, который ингибирует активность TORC1. Кроме того, рапамицин снижает фосфорилирование двух нижележащих мишеней TORC1 – белков S6K и 4E-BP. Это приводит к подавлению белкового синтеза и биогенеза рибосом. В норме (в отсутствие рапамицина) TORC1 фосфорилирует и деактивирует 4E-BP, который в нефосфорилированной форме инактивирует трансляцию мРНК, связывая фактор инициации 4E(eIF4E). После фосфорилирования с

помощью TORC1, 4E-BP1 диссоциирует от eIF4E, что инициирует трансляцию (Alain et al., 2012).

В эффектах рапамицина у *D. melanogaster* играет роль половой диморфизм. Он оказывает более выраженное влияние на продолжительность жизни самок, чем на продолжительность жизни самцов. Кроме того, рапамицин дозозависимо редуцирует плодовитость самок. Возможно, между продолжительностью жизни и этими феноменами есть зависимость, однако рапамицин продлевал жизнь и стерильных самок, несущих мутацию гена *ovoD* (Vjedov et al., 2010). Это говорит о том, что действие рапамицина связано не со способностью мух производить потомство, а именно с генотипом. Действительно, у некоторых организмов аутофагия играет основополагающую роль в вопросах фертильности. Так, аутофагия у мхов *Physcomitrella patens* отвечает за дифференцировку гамет. Было показано, что гены, опосредующие аутофагию (*Atg5* и *Atg7*) отвечают за дифференцировку жгутика, а значит, фертильность спермы. Подавление одного гена *Atg5* приводит к редукции плотности слизи, окружающей зрелое яйцо (Sanchez-Vera et al., 2017).

На модели мыши рапамицин также продлевает жизнь и улучшает возрастные параметры организма. Кроме защиты от опухолей, он имеет терапевтический эффект при сосудистых заболеваниях, ингибирует образование атеросклеротических бляшек (Zhang et al., 2014).

Рапамицин, а также другие ингибиторы mTOR обладают свойством замедлять развитие клеточного старения (Leontieva et al., 2015). Они подавляют геронконверсию в клетках, снижают гипертрофию, характерную для старых клеток, и изменяют морфологию клеток, подавляя экспрессию β -галактозидазы, также характерную для стареющих клеток. Такие клетки под воздействием этих ингибиторов восстанавливают пролиферативный потенциал (Leontieva et al., 2015).

В то же время, в нормальных фибробластах рапамицин может индуцировать экспрессию генов плюрипотентности *Oct4*, *Sox-2* и *Nanog* (Pospelova et al., 2013). Клетки после его применения утрачивают способность останавливаться в контрольных точках клеточного цикла после съвороточного голодания и действия этопозида. Действие рапамицина приводит к уменьшению размера клеток за счет активации mTORC-зависимой и LC3-опосредованной аутофагии и обретают способность пролиферировать, что отменяет процесс репликативного старения. Кроме того, в клетках наблюдаются определенные хромосомные перестройки, что может свидетельствовать о генетической нестабильности, затрагивающей определенные хромосомы и группы сцепления, изменения в которых поддерживаются отбором (Ярцева и др., 2018).

Удаление старых клеток является важнейшей проблемой онкологии, так как старые клетки проду-

цируют ростовые факторы и поддерживают рост опухоли. Известно, что старые клетки более устойчивы к цитостатикам и рентгеновскому облучению. Старые клетки метаболически активны и в них конститутивно активны многие гены. Возможно, среди них есть те, которые участвуют в ответе на стресс и определяют устойчивость и защиту (Zhou et al., 2019). Кроме того, возможно, что устойчивость связана с образованием гетерохроматиновых фокусов.

Известно, что в старых клетках количество гетерохроматиновых фокусов возрастает (Chandra, Kirschner, 2016). Количество гетерохроматиновых доменов коррелирует с устойчивостью к гамма-облучению, и это связано с более быстрой репарацией этих участков генома (Sato et al., 2014). В то же время оказалось, что старые клетки, экспрессирующие мутантный белок Ras, чувствительны к протеинкиназным ингибиторам MEK/ERK-пути. В стареющих Ras-экспрессирующих клетках аутофагосомы и лизосомы разобщены в пространстве, вследствие чего интенсивность их слияния снижена. Вследствие этого, клетки не могут завершить цитопротективную аутофагию в ответ на ингибирование MEK/ERK пути и гибнут апоптотически (Kochetkova et al., 2018). Ингибиторы MEK/ERK-пути останавливают цитопротективную аутофагию в этих клетках, что приводит к гибели Ras-экспрессирующих клеток. Авторами этой работы обсуждается существование альтернативного пути, подобного аутофагии, который поддерживает жизнеспособность старых клеток при подавлении mTORC1. Такие клетки выживают за счет формирования не аутофагических LC3-негативных вакуолей, содержащих поврежденные митохондрии, которые затем выводятся из клетки (Kochetkova et al., 2018).

По версии М.В. Благосклонного старение является квази-программой. Программой можно считать процесс развития. Гены, которые управляют развитием, имеют неоднозначную функцию и не выключаются, а становятся гиперактивны во взрослом состоянии, и эта их гиперфункция может нанести вред организму. Так, нокаут mTOR летален в эмбриогенезе, а его нокаут на взрослых особях продлевает жизнь (Blagosklonny, 2013).

Возможно, кроме mTOR существует еще несколько гиперактивных “ключей”, работа которых приводит к старению. Не исключено, что одним из них является транскрипционный фактор NF-κB, отвечающий за воспалительные процессы в организме (Sun, 2017). Сочетанное применение препаратов, модулирующих активность этих “ключей”, может способствовать прогрессу в решении задач увеличения времени жизни организма.

Одним из самых долгоживущих организмов считается водоросль *Posidonia oceanica*. Ее клоны могут достигать продолжительности жизни в тысячу лет

(Arnaud-Haond et al., 2012). К сожалению, процессы аутофагии у них не изучали. В культуре клеток фибробластов голубей и цыплят наблюдается усиленная активность процессов переваривания за счет аутофагии и продолжительность жизни этих птиц больше, чем млекопитающих сравнимого размера (Strecker et al., 2010). Известно, что чем больший размер имеет животное, тем больше его продолжительность жизни, хотя эта закономерность относительна.

Интересен феномен длительной продолжительности жизни (до 30 лет) у голых землекопов (*Heterocephalus glaber*) размером с полевую мышь. Это грызуны, живущие в норах в полусухих областях Африканского континента. Этот вид хорошо адаптирован к таким видам стресса как темнота, холод, гипоксия и окислительный стресс. Физиологические и биохимические процессы в их организме обеспечивают большую продолжительность жизни. Было показано, что голые землекопы имеют более высокий уровень аутофагии в клетках, чем короткоживущие мыши C57Bl/6 (Zhao et al., 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аутофагия играет неоднозначную роль в биологических и патобиологических процессах. Являясь эволюционно консервативным механизмом, она принимает участие в развитии организмов, их старении и гибели. Модуляция процессов аутофагии открывает пути не только успешной терапии многих опасных заболеваний, но и, возможно, будет способствовать увеличению продолжительности жизни организмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ярцева Н.М., Быкова Т.В., Зубова С.Г., Поспелов В.А., Поспелова Т.В. 2018. Изменения кариотипа и признаков трансформированного фенотипа клеточных линий крысы, селектированных с помощью ингибитора mTOR киназы рапамицина. Цитология 60(9) : 712–724. (Yartseva N.M., Bykova T.V., Zubova S.G., Pospelov V.A., Pospelova T.V. 2018. Chromosomal instability and evolution of features of transformed phenotype of cell lines derived from senescent rat embryonal fibroblasts by rapamycin selection. Tsitologiya 60(9) : 712–724).
- Adam R.D. 2000. The *Giardia lamblia* genome. Int. J. Parasitol. 30 : 475–484.
- Alain T., Sonenberg N., Topisirovic J.I. 2012. mTOR inhibitor efficacy is determined by the eIF4E/4E-BP ratio. Oncotarget 3 : 1491–1492
- Arnaud-Haond S., Duarte C.M., Diaz-Almela E., Marba N., Sintes T., Serrao E.A. 2012. Implication of extreme life span in clonal organisms: Millenary clones in meadows of the threatened seagrass *Posidonia oceanica*. Plos One. 7. doi pone 0030454
<https://doi.org/10.1371/journal>

- Baba M., Takeshige K., Baba N., Ohsumi Y. 1994. Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: Detection of autophagosomes and their characterization. *J. Cell Biol.* 124 : 903–913.
- Beauchamp E.M., Platanius L.C. 2013. The evolution of the TOR pathway and its role in cancer. *Oncogene.* 32 : 3923–3932.
- Bjedov I., Toivonen J.M., Kerr F., Slack C., Jacobson J., Foley A., Partridge L. 2010. Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab.* 11 : 35–46.
- Blagosklonny M.V. 2013. Aging is not programmed: Genetic pseudo-program is a shadow of developmental growth. *Cell Cycle.* 12 : 3736–3742.
- Carroll B., Dunlop E.A. 2017. The lysosome: A crucial hub for AMPK and mTORC1 signaling. *Biochem. J.* 474 : 1453–1466.
- Carroll B., Hewitt G., Korolchuk V.I. 2013. Autophagy and ageing: Implications for age-related neurodegenerative diseases. *Essays Biochem.* 55 : 119–131.
- Casassa A.F., Vanrell M.C., Colombo M.I., Gottlieb R.A., Romano P.S. 2019. Autophagy plays a protective role against *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Virulence.* 2019. 10 : 151–165.
- Chandra T., Kirschner K. 2016. Chromosome organisation during ageing and senescence. *Curr. Opin. Cell Biol.* 40 : 161–167.
- Chiramel A., Brady N.R., Bartenschlager R. 2013. Divergent roles of autophagy in virus infection. *Cell.* 2 : 83–104.
- De Duve C., Wattiaux R. 1966. Function of lysosomes. *Annu. Rev. Physiol.* 28 : 435–492.
- Erdogan C.S., Hansen B.W., Yang O. 2016. Are invertebrate relevant models in ageing research? Focus on the effects of rapamycin on TOR. *Mech. Ageing Dev.* 153 : 22–29.
- Foldvari-Nagy L., Ari E., Csermely P., Korcsmaros T., Vellai T. 2014. Starvation-response may not involve Atg1-dependent autophagy induction in non-unikont parasites. *Sci. Rep.* 4. <https://doi.org/10.1038/srep05829>
- Galluzzi L., Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P., Bravo-San Pedro J.M., Cecconi F. et al. 2017. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J.* 36 : 1811–1836.
- Gao F., Yang J., Wang D., Li C., Fu Y., Wang H., He W., Zhang J. 2017. Mitophagy in Parkinson's disease: Pathogenic and therapeutic implications. *Front. Neurol.* 8 : 527. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00527>
- Gomes L.R., Menck C.F.M., Leandro G.S. 2017. Autophagy roles in the modulation of DNA repair pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 18. <https://doi.org/10.33901/ijms18112351>
- Gordeev S.A., Bykova T.V., Zubova S.G., Bystrova O.A., Martynova M.G., Pospelov V.A., Pospelova T.V. 2015. mTOR kinase inhibitor pp242 causes mitophagy terminated by apoptotic cell death in E1A-Ras transformed cells. *Oncotarget.* 6 : 44905–44926.
- Gugnioni M., Sancisi V., Manzotti G., Gandolfi G., Ciarrechi A. 2016. Autophagy and epithelial-mesenchymal transition: An intricate interplay in cancer. *Cell Death. Dis.* 7 : e2520. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.415>
- Hua H., Kong Q., Zhang H., Wang J., Luo T., Jiang Y. 2019. Targeting mTOR for cancer therapy. *J. Hematol. Oncol.* 12 : 71–81.
- Hughes T., Rusten T.E. 2007. Origin and evolution of self-consumption: Autophagy. In: *Eukaryotic membranes and cytoskeleton: Origins and evolution.* N.-Y.: Landes Bioscience and Springer Science + Business Media. 111–118.
- Kametaka S., Okano T., Ohsumi M., Ohsumi Y. 1998. Apg14p and Apg6/Vps30p form a protein complex essential for autophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 273 : 22284–22291.
- Kang C., You Y., Avery L. 2007. Dual roles of autophagy in survival of *Caenorhabditis elegans* during starvation. *Genes Devel.* 21 : 21161–2171.
- Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. 2011. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat. Cell Biol.* 13 : 132–141.
- Kochetkova E.Y., Blinova G.I., Bystrova O.A., Martynova M.G., Pospelov V.A., Pospelova T.V. 2018. Suppression of mTORC1 activity in senescent Ras-transformed cells neither restores autophagy nor abrogates apoptotic death caused by inhibition of MEK/ERK kinases. *Ageing (Albany NY).* 10 : 3574–3589.
- Kroemer G., Marino G., Levine B. 2010. Autophagy and the integrated stress response. *Mol. Cell.* 40 : 280–293.
- Kyee G.B., Dinknis C., Davis A.S., Roberts E., Singh S.B., Dong C., Wu L., Kominami E., Ueno T., Yamamoto A., Federico M., Panganiban A., Vergne J., Deretic V. 2009. Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis regulates viral yields in macrophages. *J. Cell Biol.* 186 : 255–268.
- Leontieva O.V., Demidenko Z.N., Blagosklonny M.V. 2015. Dual mTORC1/C2 inhibitors suppress cellular geroconversion (a senescence program). *Oncotarget.* 6 : 23238–23248.
- Levine B., Klionsky D.J. 2004. Development by self-digestion: Molecular mechanisms and biological function of autophagy. *Dev. Cell.* 6 : 463–477.
- Luo M., Zhao X., Song Y., Cheng M., Zhou R. 2016. Nuclear autophagy: An evolutionary conserved mechanism of nuclear degradation in the cytoplasm. *Autophagy.* 12 : 1973–1983
- Mehta A.P., Supekova L., Chen J.H., Petonjasp K., Webster P., Ko Y., Henderson S.C., McDermott G., Supek F., Schullz P.G. 2018. Engineering yeast endosymbionts as a step toward the evolution of mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 115 : 11796–11801.
- Mei Y., Glover K., Su M., Sinha S. 2016. Conformational flexibility of BECN1: Essential to its key role in autophagy and beyond. *Protein Sci.* 25 : 1767–1785.
- Mizushima N. 2007. Autophagy: Process and function. *Genes Dev.* 21 : 2861–2873.
- Nakamura S., Oba M., Suzuki M., Takahashi A., Yamamuro T., Fujiwara M., Ikenaka K., Minami S., Tabata N., Yamamoto K., Kubo S., Tokumura A., Akamatsu K., Miyazaki Y., Kawabata T., Hamasaki M., Fukui K., Sango K., Watanabe Y., Takabatake Y., Kitajima T.S., Okada Y., Mochizuki H., Isaka Y., Antebi A., Yoshimori T. 2019. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. *Nat. Commun.* 10 : 847–857.

- Nilsson P., Saito T.C. 2014. Dual roles for autophagy degradation and secretion of Alzheimer's disease A β peptide. *BioEssays*. 36 : 570–578.
- Nguyen T.N., Padman B.S., Usher J., Oorschot V., Ramm G., Lazarou M. 2016. Atg8 family LC3/GABARAP proteins are crucial for autophagosome-lysosome fusion, but not autophagosome formation during PINK1/Parkin mitophagy and starvation. *J. Cell Biol.* 215 : 857–874.
- Ohsumi Y. 2014. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res.* 24 : 9–23.
- Orvedahl A., Alexander P., Talloczy Z., Sun Q., Wey Y., Zhang W., Burns D., Leib D.A., Levine B. 2007. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin-1 autophagy protein. *Cell Host Microbe*. 1 : 23–35.
- Petricca S., Flati V., Cellenza G., Di Gregorio J., Lizzi A.R., Luzi C., Cristiano L., Cinque B., Rossi G., Festuccia C., Iorio R. 2019. Tebuconazole and econazole act synergistically in mediating mitochondrial stress, energy imbalance, and sequential activation of autophagy and apoptosis in mouse sertoli TM4 cells: Possible role of AMPK/ULK1 axis. *Toxicol. Sci.* 169 : 209–223.
- Pivtoraiko V.N., Harrington A.J., Mader B.J., Luker A.M., Caldwell G.A., Caldwell K.A., Roth K.A., Shacka J.J. 2010. Low-dose bafilomycin attenuates neuronal cell death associated with autophagy-lysosome pathway dysfunction. *J. Neurochem.* 114 : 1193–1204.
- Pospelova T.V., Bykova T.V., Zubova S.G., Katolikova N.Y., Yartzeva N.M., Pospelov V.A. 2013. Rapamycin induces pluripotent genes associated with avoidance of replicative senescence. *Cell Cycle*. 12 : 3841–3851.
- Rana R.M., Dong S., Ali Z., Huang J., Zhang Y.S. 2012. Regulation of Atg6/Beclin1 homologs by abiotic stresses and hormones in rice (*Oryza sativa* L.) *Genet. Mol. Res.* 11 : 3676–3687.
- Ravikumar B., Sarkar S., Davies J.E., Futter M., Garcia-Arencibia M., Green-Thompson Z.W., Jimenes-Sanchez M., Korolchuk V.I., Lichtenberg M., Luo S., Massey D.C.O., Menzies F.M., Morean K., Narayanan U., Renna M., Siddiqi F.H., Underwood B.R., Winshow A.R., Rubinsztein D.C. 2010. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 90 : 1385–1435.
- Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J.E., Luo S., Oroz L.G., Scaravilli F., Easton D.F., Duden R., O'Kane C.J., Rubinsztein D.C. 2004. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat. Genet.* 2004. 36 : 585–595.
- Sabatini D.M. 2017. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114 : 11818–11825.
- Sanchez-Céspedes M. 2011. The role of LKB1 in lung cancer. *Fam. Cancer* 10 : 447–453.
- Sanchez-Vera V., Kenchappa C.S., Landberg K., Bressendorff S., Schwarzbach S., Martin T. 2017. Autophagy is required for gamete differentiation in the moss *Physcomitrella patens*. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1366406>
- Sato K., Imai T., Okayasu R., Shimokawa T. 2014. Heterochromatin domain number correlates with X-ray and carbon-ion radiation resistance in cancer cells. *Radiat. Res.* 182 : 408–419.
- Shibata M., Lu T., Furuy T., Degterev A., Muzushima N., Yoshimori T., MacDonald M., Yankner B., Yuan J. 2006. Regulation of intracellular accumulation of mutant Huntingtin by Beclin-1. *J. Biol. Chem.* 281 : 14474–14485.
- Shimizu S., Kanaseki T., Mizushima N., Mizuta T., Arakawa-Kobayashi S., Thompson C.B., Tsujimoto Y., Kanaseki T. et al. 2004. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat. Cell Biol.* 6 : 1221–1228.
- Sin O., Nollen E.A. 2015. Regulation of protein homeostasis in neurodegenerative diseases: The role coding and non-coding genes. *Cell Mol Life Sci.* 72 : 4027–4047.
- Stiller J.W., Duffield E.C., Hall B.D. 1998. Amitochondriate amoebae and the evolution of DNA-dependent RNA polymerase II. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 : 11769–11774.
- Strecker V., Mai S., Muster B., Beneke S., Brurkle A., Bereiter-Hahn., Jendrach M. 2010. Aging of different avian cultured cells; Lack of ROS-induced damage and quality control mechanisms. *Mechanisms Ageing Dev.* 131 : 48–59.
- Sun S.C. 2017. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 17 : 545–558.
- Szalai P., Hagen L.K., Sxtre F., Luhr M., Sponheim M., Overbye A., Mills I.G., Seglen P.O., Engedal N. 2015. Autophagic bulk sequestration of cytosolic cargo is independent of LC3, but requires GABARAPs. *Exper. Cell Res.* 333 : 21–38
- Wang L.D., Yao Y., Chen L., Liu G., Zhang R., Liu Q., Shi F.D., Hao J. 2016. mTOR pathway disruption ameliorates brain inflammation following stroke via a shift in microglia phenotype from M1 type to M2 type. *FASEB J.* 30 : 3388–3399.
- Yan Y., Jiang K., Liu P., Zhang X., Dong X., Gao J., Liu Q., Barr M.P., Zhang Q., Hou X., Meng S., Gong P. 2016. Bafilomycin A induces caspase-independent cell death in hepatocellular carcinoma cells via targeting of autophagy and MAPK pathways. *Sci. Rep.* <https://doi.org/10.1038/srep37052>
- Yuan N., Song L., Zhang S., Lin W., Cao Y. 2015. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematol.* 100 : 345–356.
- Zhang Y., Bokov A., Gelfond J., Soto V., Ikeno I., Hubbard G., Diaz V., Sloanc L., Maslin K., Treaster S., Rendon S., Remmen H., Ward W., Javors M., Richardson A., Austad S.N., Fischer K. 2014. Rapamycin extends life and health in C57Bl/6 mice. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69A : 119–130.
- Zhao J., Zhai B., Gypi S.P., Goldberg A.L. 2015. mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 112 : 15790–15797.
- Zhao S., Luo H., Kan G., Zhao Y., Lin L., Tang Q., You C., Sun W., Cui S. 2014. The protective role of autophagy in *Heterocephalus glaber* hepatic stellate cells exposed to H₂O₂ or nutritional stress. *Cell. Physiol. Biochem.* 34 : 463–473.
- Zhou L., He B., Deng J., Pang S., Tang H. 2019. Histone acetylation promotes long-lasting defense responses and longevity following early the heat stress. *PLOS Genet.* 15 : e1008122. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008122>

THE DIVERSITY OF AUTOPHAGY AND ITS CONTROVERSIAL ROLE IN BIOLOGICAL PROCESSES

S. G. Zubova*

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064 Russia

**e-mail: egretta_julia@mail.ru*

Once arising in evolution, autophagy is found in almost all eukaryotes and takes part in a wide range of biological processes. In particular, participating in the program of the development of the organism and determining the life span of both unicellular and multicellular organisms, autophagy affect evolutionary processes. Autophagy plays a cytoprotective role in the response of cells to stress. At the same time, under other conditions autophagy is a form of cell death. The review is devoted to the analysis of the controversial role of autophagy in normal biological and pathological processes.

Keywords: autophagy, aging, neurodegenerative diseases, evolution