
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

АУТОФАГИЯ КАК ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА И МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

© 2021 г. К. К. Калугина^{1, 2, *}, К. С. Сухарева¹, А. И. Чуркина¹, А. А. Костарева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: bagr97@mail.ru

Поступила в редакцию 01.02.2021 г.

После доработки 18.03.2021 г.

Принята к публикации 30.03.2021 г.

Аутофагия — консервативный процесс деградации внутриклеточных структур лизосомальными ферментами в специализированных компартментах — аутофаголизосомах играет роль во многих процессах, таких как дифференцировка, поддержание энергетического баланса и защита клеток при наличии деструктивных изменений. Аутофагия имеет особенное значение для функционирования скелетной и сердечной мускулатуры, а именно, для поддержания структурной и физиологической целостности саркомера при мышечном сокращении, а также при патологических изменениях в мышечном волокне. Активация процесса аутофагии происходит в ответ на разнообразные стрессовые стимулы, например, повреждение мышцы при интенсивной нагрузке, результатом чего является репарация ткани, в том числе за счет активации сателлитных клеток. В этом обзоре аутофагия рассматривается как защитный процесс, у которого выделяют несколько типов, различающихся по своим механизмам. В обзоре будут освещены молекулярные основы процесса аутофагии, ее роль в жизнедеятельности и функционировании клеток, а также терапевтический потенциал активаторов аутофагии в лечении тяжелых заболеваний человека, связанных с нарушениями скелетной и сердечной мускулатуры. Особое внимание будет уделено описанию фармакологических препаратов, способных усиливать активность аутофагии, а также механизмам их действия.

Ключевые слова: аутофагия, белковые агрегаты, миокард, скелетная мускулатура, терапевтическое влияние аутофагии

DOI: 10.31857/S0869813921060042

В настоящее время аутофагия активно изучается в контексте многих внутриклеточных событий в норме и при патологии [1]. Этот процесс обеспечивает деградацию цитоплазматических компонентов в специализированных клеточных компартментах — аутофаголизосомах. В зависимости от типа аутофагии, неправильно свернутые белки или поврежденные органеллы оказываются внутри аутофагосо-

Список сокращений: АК — аминокислоты, АФК — активные формы кислорода, МДД — миодистрофия Дюшенна, АМПК — 5'-активированная аденозинмонофосфат-протеинкиназа, Atg — гены, связанные с аутофагией, CASA — шаперон-зависимая селективная аутофагия (chaperon-assisted selective autophagy), СМА — шаперон-опосредованная аутофагия, HSP — белки теплового шока, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих, ULK1 — иницилирующая аутофагию киназа 1, LC3 — легкая цепь 3 ассоциированного с микротрубочками белка 1.

мы, которая формируется либо случайным образом, либо направленно образуется вокруг мишени. Аутофагия необходима для поддержания внутриклеточного протеостаза и структурного гомеостаза в условиях стресса [2]. Это особенно актуально для скелетной и сердечной мускулатуры, постоянно испытывающей механическую нагрузку различной силы [3].

В клетке существует несколько независимых путей деградации цитоплазматических компонентов, основными являются убиквитин-протеасомная деградация и аутофагия. Недавние исследования продемонстрировали, что протеасомная деградация активируется преимущественно на ранних этапах индуцируемого стресса, а аутофагия более активна при длительном воздействии стрессовых факторов [4].

Базальный уровень аутофагии может различаться в разных типах мышц. Так, было показано, что экспрессия маркерных белков аутофагии, таких как LC3, Beclin-1 и ATG7, была выше в окислительных мышечных волокнах, чем в гликолитических или смешанных [5]. Таким образом, мышцы, испытывающие постоянное тоническое напряжение, характеризуются более высоким уровнем аутофагии, что объясняется необходимостью удаления долгоживущих белков и поврежденных органелл [6]. В процессе мышечного сокращения происходят нарушения конформационной структуры белков, находящихся под постоянным механическим воздействием, в частности, белков Z-диска и белков саркомера. Поврежденные белки приобретают неправильную, агрегированную конформацию и тем самым дестабилизируют структурную и физиологическую целостность миофибрилл и нарушают процесс мышечного сокращения [7]. Кроме того, нарушение процесса аутофагии может приводить к серьезным патологическим изменениям или усиливать другие патологические процессы. Так, при саркопении вследствие старения мышечных волокон наблюдается снижение активности аутофагии. С возрастом в мышцах происходит накопление дисфункциональных митохондрий и увеличение содержания активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению сократительных белков и апоптозу. Поэтому снижение активности аутофагии, в частности митофагии, является одним из факторов возрастной атрофии мышц [8, 9]. Участие аутофагии в регенерации поврежденных мышц также было отмечено многими исследованиями [10].

В основе многих заболеваний сердца и скелетных мышц лежит нарушение пространственной структуры белков. Такие патологические состояния характеризуются скоплением белковых агрегатов, негативно влияющих на структуру, морфологию и физиологию мышечных клеток [11]. В мышечных тканях существует несколько причин нарушения процесса фолдинга белков, главными из которых являются мутации в генах белков, входящих в состав обнаруженных агрегатов (десмин, филламин), а также дисфункция белков-шаперонов и ко-шаперонов, принимающих непосредственное участие в правильной пространственной укладке белковых молекул (HSPA8, HSPB8, BAG3) [12]. Индукторы аутофагии могут потенциально использоваться при терапии тяжелых миофибрилярных миопатий для удаления поврежденных белков сократительного аппарата, агрегированная структура которых негативно влияет на функционирование мышечного волокна. Помимо этого, при многих миопатиях обнаруживается накопление дисфункциональных митохондрий, служащих источником цитохрома C, индуцирующего процесс апоптоза. Таким образом, избыток поврежденных митохондрий может служить причиной разрушения мышечных волокон и следующей за этим мышечной атрофии [13]. Именно поэтому на сегодняшний день поиск и изучение фармакологических агентов, увеличивающих активность аутофагии, имеет особую значимость для достижения позитивной динамики в лечении многих заболеваний скелетной и сердечной мускулатуры [14].

Целью данного обзора является описание процесса аутофагии и ее роли в физиологии и морфологии мышц, а также обобщение современных сведений о модуляции аутофагии как терапевтической мишени в лечении миопатий.

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ АУТОФАГИИ В МЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ

Аутофагия – это система лизосомальной деградации цитоплазматических компонентов, которая служит для поддержания энергетического и физиологического гомеостаза. Аутофагия вовлечена в различные клеточные процессы, например, утилизацию дефектных белков и поврежденных органелл, поддержку гомеостаза и протеостаза клетки при стрессовом голодании, а также в элиминацию патогенов [15]. Механизмы аутофагии консервативны для всех клеток, в том числе, и мышечных.

В зависимости от способа поступления элиминируемого материала в лизосому, аутофагия подразделяется на три вида – макроаутофагия, микроаутофагия и аутофагия, опосредованная шаперонами.

Макроаутофагия характеризуется образованием аутофагосомы – двумембранной везикулы, доставляющей цитоплазматический материал в лизосому, где он деградирует под действием лизосомальных кислых гидролаз. Как правило, под термином “аутофагия” подразумевается именно макроаутофагия. Отмечено, что именно макроаутофагия значительно активируется в ответ на физическую нагрузку в скелетных мышцах [16]. Микроаутофагия отличается тем, что деградируемый материал поглощается лизосомой в результате инвагинации ее мембраны без образования изолированной мембранной структуры – посредника [17]. Роль этого типа аутофагии в мышечных клетках недостаточно изучена [18]. Шаперон-опосредованная аутофагия (chaperon-mediated autophagy – CMA), как и микроаутофагия, происходит без предварительного образования аутофагосомы, но ключевую роль в ее реализации играют белки-шапероны, связывающие цитоплазматический материал и направляющие его в лизосому. Белковый субстрат для CMA должен содержать в своей аминокислотной последовательности KFERQ-подобный пентапептид, который будет распознаваться шапероном – белком теплового шока 70 кДа (hsp70). Этот шаперон-белковый комплекс распознается и связывается с ассоциированным с лизосомами мембранным белком типа 2A (LAMP-2A). После связывания субстратные белки подвергаются конформационным изменениям, опосредованным другими вспомогательными белками, такими как hsp, hsp и HSP40. Через транслокационный комплекс, образованный LAMP-2A, с помощью Hsc70 и Hsc90 белок переносится в лизосому, где деградирует [19]. Некоторые исследования подтверждают увеличение уровня белка LAMP-2A при однократных физических упражнениях [20].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МАКРОАУТОФАГИИ

Наиболее распространенным типом аутофагии является макроаутофагия, при которой происходит образование двумембранных везикул – аутофагосом, которые поглощают поврежденные и нефункциональные органеллы или неправильно свернутые белки. После этого аутофагосомы сливаются с лизосомами для последующей деградации содержимого посредством лизосомальных ферментов. В зависимости от субстрата, макроаутофагия может быть классифицирована на митофагию, липофагию, пексофагию, рибофагию и другие [21].

Аутофагия является эволюционно консервативным процессом [22]. Большинство генов, ответственных за аутофагию, были описаны в клетках дрожжей и названы *Atg* генами (autophagy-related genes). Белковые продукты этих генов участвуют в образовании аутофагосом. У млекопитающих есть гомологичные *Atg* гены. В процессе аутофагии выделяют пять этапов: 1) зарождение фагофора; 2) конъюгация ATG5–ATG12 и

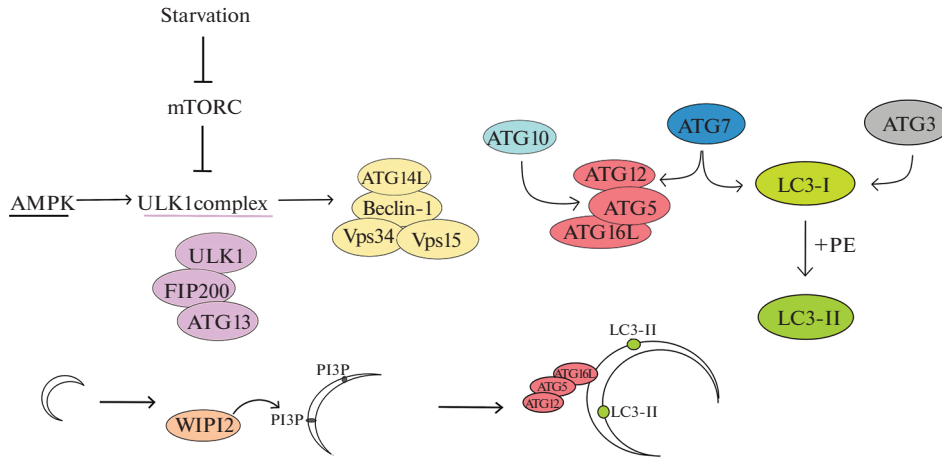


Рис. 1. Процесс формирования аутофagosомы. AMPK – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, mTORC1 – мишень рапамицина млекопитающих; ULK1 – инициирующая аутофагию киназа 1, FIP200 – фокальная адгезионная киназа 200 кДа, ATG – белковый продукт гена, связанного с аутофагией, Beclin-1 – беклин-1, vps 15\34 – вакуолярный белок – сортировщик 15\34, PI3P – фосфатидилинозитол-3-фосфат, WIPI2 – белок 2, взаимодействующий с WD-повторным доменом PI, LC3 – легкая цепь 3 ассоциированного с микротрубочками белка-1, PE – фосфатидилэтаноламин.

их взаимодействие с ATG16L и удлинение фагофора; 3) процессинг белка LC3 и вставка в расширяющуюся мембрану фагофора; 4) случайный или селективный захват мишеней аутофагии; 5) слияние аутофagosомы с лизосомой и деградация захваченных компонентов в образовавшейся аутофаголизосоме [23].

Источником мембраны для фагофора может служить эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии или плазматическая мембрана. Так, было показано, что во внешней и внутренней мембранах фagosомы присутствуют белки шероховатого эндоплазматического ретикулума [24]. Формирование фагофора в клетках млекопитающих инициируется ULK1-комплексом, состоящим из инициирующей аутофагию киназы ULK1/2, FIP200 и ATG13 (рис. 1). Он активируется 5'-активированной аденозинмонофосфатпротеинкиназой – AMPK. Этот комплекс может образовываться независимо от условий и функционировать в богатой питательными веществами среде. У млекопитающих существует мишень рапамицина mTORC1, которая ингибирует процесс зарождения фагофора. mTORC1 фосфорилирует ULK1/2, нарушая взаимодействие последнего с AMPK. При недостатке белковых субстратов, в частности при голодании, mTORC1 ингибируется, что приводит к его диссоциации от комплекса ULK1 с последующим дефосфорилированием и активацией ULK1 [25].

ULK1 фосфорилирует и таким образом активирует белок Beclin-1 (гомологичный ATG6 дрожжей), который в свою очередь взаимодействует с ATG14L и фосфатидилинозитол-3-фосфат-киназами Vps34 и Vps15. Этот комплекс белков индуцирует образование фосфатидилинозитол-3-фосфата (PI3P) в мембране зарождающегося фагофора [26], который в свою очередь способствует привлечению дополнительных специфичных для аутофагии эффекторов PI3P, таких как белок 2, взаимодействующий с WD-повторным доменом PI (WIPI2). Впоследствии WIPI2 рекрутирует комплекс конъюгации ATG12–ATG16L [27].

Удлинение фагофора осуществляется двумя убиквитин-подобными системами. Первый комплекс ATG12–ATG5–ATG16L1 ассоциируется с мембраной будущей

фагосомы. ATG12 активируется ATG7 – E1-подобным убиквитин-активирующим ферментом с гидролизом АТФ. На следующем этапе ATG12 конъюгирует с ATG5 посредством его активации ATG10 (E2 фермент). С ATG12–ATG5 взаимодействует ATG16L1. Образовавшийся комплекс ATG12–ATG5–ATG16L1 участвует в удлинении фагофора, а после завершения его формирования компоненты комплекса отделяются и возвращаются в цитоплазму [28].

Второй убиквитин-подобный комплекс образуется путем модификации белка LC3 [29]. Цитоплазматический LC3-I связывается с фосфатидилэтаноламином (PE) с помощью ATG7 и ATG3 с последующим отщеплением аминокислотного остатка и переходом в липидизированную форму LC3-II. Липидизированный LC3-II избирательно включается в формирующуюся аутофагосомальную мембрану и остается связанным с аутофагосомой до ее слияния с лизосомой, когда LC3-II, связанный с внешней мембраной, диссоциирует и рециркулирует, а LC3-II, связанный с внутренней мембраной, разлагается лизосомальными протеиназами вместе с аутофагосомным грузом. Именно поэтому изоформа LC3-II является маркером активации процесса аутофагии. Таким образом, детекция процесса аутофагии и его интенсивности может осуществляться посредством биохимической оценки перехода LC3-I в LC3-II форму, или микроскопически, путем наблюдения паттерна локализации флуоресцентно-меченного LC3-II [30].

Процесс образования аутофаголизосом скоординирован способностью аутофагосомы взаимодействовать с цитоскелетом клетки, в частности, с микротрубочками. Показано, что мембранная форма LC3-II способна связываться с моторным белком динеином [31]. Кроме того, LC3-II может напрямую связываться с микротрубочками через его N-концевой домен. Сборка аутофагосом происходит преимущественно на периферии клетки, и для образования аутофаголизосом они движутся вдоль микротрубочек к центру организации микротрубочек – ЦОМТ, вблизи которого локализованы лизосомы [32]. В дополнении к этому, в процессе аутофагии может участвовать и актиновый цитоскелет. Участие актина было отмечено в формировании аутофагосом в процессе митофагии [33], а также в слиянии лизосом во время деградации белковых агрегатов [34] или бактерий [35].

ШАПЕРОН-АССИСТИРОВАННАЯ СЕЛЕКТИВНАЯ АУТОФАГИЯ (CASA) В МЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ

Первоначально аутофагия считалась неселективным путем деградации цитоплазматических компонентов в лизосомах. В дальнейшем был описан селективный вариант этого процесса. При достаточном уровне питательных веществ в клетках базальный уровень аутофагии служит системой контроля, обеспечивающей удаление дефектных белковых агрегатов и поврежденных органелл. Избирательность аутофагии обусловлена скоординированной работой белков шаперонов и ко-шаперонов, способных направлять убиквитинированные белки в аутофагосомы [36]. Шаперон-зависимая селективная аутофагия (chaperon-assisted selective autophagy – CASA) особенно важна для работы скелетных миоцитов и кардиомиоцитов с низким уровнем тканевого обновления и испытывающих постоянное механическое напряжение. В отличие от СМА, при которой цитоплазматический материал попадает в лизосому при помощи шаперонов и без образования везикулярного посредника, в CASA работа шаперонов направлена на селективное направление груза в формирующуюся аутофагосому. Нарушение данного процесса ассоциировано с развитием скелетных миопатий и кардиомиопатий. В комплекс белков, участвующих в CASA, входят шапероны HSPA8 и HSPB8, ко-шапероны BAG3 (ассоциированный с Bcl2 атаноген 3) и STUB1. HSPA8 и HSPB8 входят в семейство малых белков теплового шока (sHSP) массой 15–30 кДа и характеризуются

одним консервативным доменом из приблизительно 80 остатков, известным как домен α -кристаллина. Они экспрессируются с начала эмбрионального периода и в течение всей жизни, имея несколько разные механизмы и область действия. Недавно было показано, что они являются составной частью защитных механизмов при многих патологических состояниях. Часть шаперонов sHSP встречается повсеместно в разных тканях, однако существуют и тканеспецифичные представители этих белков. Например, *HSPB7* на высоком уровне экспрессируется в мышечных клетках, особенно в миокарде. Заболевания, ассоциированные с мутациями в генах *sHSP*, входят в группу патологий, связанных с образованием токсичных белковых агрегатов, могут поражать мышечную ткань [37]. Мутации, выявленные в гене *HSPB7*, напрямую связаны с развитием кардиомиопатий [38]. Повышение экспрессии *HSPB7* является ранним биомаркером инфаркта миокарда и текущего острого коронарного синдрома. Исследования на модели *Danio rerio* показали, что снижение экспрессии *HSPB7* нарушает формирование левой и правой осей сердца и влияет на его морфогенез [39], а генетические варианты в генах белков-шаперонов миокарда (частые однонуклеотидные полиморфизмы) ассоциированы с развитием хронической сердечной недостаточности и неблагоприятным ремоделированием сердца [40, 41].

CASA играет важную роль в поддержке структуры Z-диска в мышечных клетках [42]. Такой тип аутофагии опосредует деградацию актин-связывающего белка филamina, если в процессе сокращения мышечной клетки происходит дефект его вторичной и третичной структуры. Однако были проведены исследования, демонстрирующие, что нарушение фолдинга филamina, его накопление в виде агрегатов и накопление самих аутофагосом наблюдалось преимущественно в окислительных мышцах. Это может свидетельствовать о том, что эффективный контроль структуры белков необходим для тонических мышц [43]. Белок филамин является структурным компонентом Z-дисков и его участие показано при многих процессах в миокарде и скелетных мышцах. Постоянно возрастает количество заболеваний и патологий, ассоциированных с мутациями в гене филamina [44]. При нарушении фолдинга филamina он распознается комплексом шаперонов CASA HSPA8 и HSPB8, который связан с белком BAG3. BAG3 взаимодействует с HSPA8-ассоциированной убиквитинлигазой STUB1/CHIP и ее партнером UBE2D (убиквитин-конъюгирующий фермент E2D) в убиквитинировании связанного с шапероном FLNC [45]. Это дает сигнал для рекрутирования белка p62 (SQSTM1). При CASA BAG3 параллельно контактирует с комплексом белков VPS и SNARE, участвующих в слиянии мембран при образовании аутофаголизосомы [46].

p62 – адаптерный белок, который, обладая убиквитин-связывающим доменом (UBA), способен связываться с полиубиквитинированными белками. Доставляя такие белковые агрегаты в аутофагосомы, он связывается с мембранным липидизированным белком LC3-II, что в конечном итоге приводит к деградации этих компонентов в аутофаголизосоме [47]. Показано, что уровень p62 путем обратной связи коррелирует с активностью аутофагии. При мутациях в генах *Atg* или при нарушении процесса связывания аутофагосомы и лизосомы, происходит накопление p62-позитивных агрегатов [48]. Таким образом, процесс CASA представляет собой последовательные этапы связывания полиубиквитинированных белковых агрегатов с комплексом шаперонов, направляющих их в формирующуюся аутофагосому.

РОЛЬ АУТОФАГИИ В РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Аутофагия представляет собой уникальный адаптивный катаболический механизм, который активируется при голодании, истощении факторов роста, гипо-

ксии, экспансии чужеродных агентов. В процессе деградации белков посредством аутофагии генерируются свободные аминокислоты (АК) и жирные кислоты, которые участвуют в синтезе белка *de novo* или могут быть включены в цикл трикарбоновых кислот для продуцирования АТФ. Так, показано, что добавление метилпирувата (мембранопроницаемое производное пирувата) при дефиците факторов роста в клетках с нарушенным процессом аутофагии способствует поддержанию выработки АТФ и выживанию клеток [49].

Аутофагия может являться участником иммунного ответа. У позвоночных в противовирусной защите участвуют интерфероны, однако до развития системы интерферонов у эукариотических организмов был ограничен набор защитных механизмов [50]. В связи с этим ранние эукариотические предки могли использовать аутофагию для борьбы с внутриклеточными патогенами. Аутофагия и белки АТГ играют важную роль в деградации попавших в клетку бактериальных и паразитических патогенов, что подтверждено у *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* и *Mus musculus*. Этот механизм играет основную роль в противовирусной защите в системах, в которых отсутствуют другие иммунные механизмы [51]. Элиминация бактериальных и вирусных патогенов осуществляется как путем непосредственного ферментативного расщепления в лизосомах, так и путем выработки провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, INF- α в результате взаимодействия цитоплазматических рецепторов PRR (pattern recognition receptors) с молекулярными паттернами патогенов – PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Кроме того, аутофагия обеспечивает презентацию антигена в комплексе с молекулами МНС II класса, посредством транспорта процессированных патогенов на клеточную мембрану, индуцируя адаптивный иммунный ответ [52]. В ходе эволюции некоторые инфекционные агенты приобрели способность регулировать процесс аутофагии с целью обеспечения внутриклеточного выживания. Такие патогенные бактерии как *M. tuberculosis*, шигеллы, иерсинии, сальмонеллы и др. ингибируют формирование аутофагосомы, а также ее слияние с лизосомой, что является значимым механизмом избегания ксенофагии [53]. Также показано, что РНК-содержащие вирусы способны использовать аутофагию для образования репликационных мембранных органелл, которые, подобно аутофагосомам, происходят из эндоплазматического ретикула [54]. Таким образом, аутофагия является древней и эволюционно консервативной формой защиты от внутриклеточных патогенов [54–56].

РОЛЬ АУТОФАГИИ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ И МИОКАРДА

Все больше данных свидетельствуют о том, что аутофагия необходима для поддержания мышечной массы, нормального функционирования мышечных клеток и целостности миофибрилл. Скелетные мышцы в течение всей жизни подвергаются нагрузкам различной степени силы и активности, находясь в постоянном состоянии ремоделирования. Такая мышечная пластичность позволяет мускулатуре адаптировать свои структурные и функциональные свойства под изменяющиеся условия среды, нередко приводя к видимым фенотипическим модификациям при определенной механической нагрузке [57].

Известно, что сокращение мышц при физической активности вызывает увеличение производства АФК [58]. Во время физических упражнений число свободных радикалов в митохондриях неуклонно растет и служит причиной нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза, окисление мтДНК и белков комплекса дыхательной цепи, ведет к накоплению дефектных митохондрий [59, 60]. В процессе удаления поврежденных белков и дисфункциональных органелл из мышечной клетки задействован процесс аутофагии, особенно избирательной митофагии.

Поврежденные митохондрии накапливают на внешней мембране белок PINK1 (PTEN-индуцированная киназа), что приводит к рекрутированию и фосфорилированию белка паркина – убиквитинлигазы E3. В результате димеризации и активации, паркин убиквитинирует белки внешней мембраны, благодаря чему происходит привлечение адаптерных белков LC3 к митохондриям и их деградация посредством митофагии [61].

В том случае, когда процесс аутофагии не может поддерживаться на необходимом уровне, в клетке начинают происходить патологические изменения. Так, тканеспецифичная делеция генов аутофагии, таких как *Atg7* и *Atg5*, приводит к скелетно-мышечной атрофии [62, 63].

Многочисленные исследования выявили особую значимость аутофагии в правильном физиологическом и структурном гомеостазе миокарда, поскольку основной объем его клеточной массы представлен непролиферирующими клетками – кардиомиоцитами. По аналогии со скелетно-мышечным поражением, накопление белковых агрегатов и дисфункциональных органелл наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, включая ишемическое повреждение при инфаркте и генетически-обусловленные кардиомиопатии [64]. Поэтому стимуляция аутофагии в терапевтических целях может стать перспективным направлением в устранении патологических изменений в сердце [65].

Так, с использованием модельного объекта *Drosophila melanogaster* были проведены эксперименты, направленные на оверэкспрессию транскрипционных факторов FoxO [66]. Семейство транскрипционных факторов forkhead box O отвечает за усиление экспрессии генов аутофагии и вследствие этого повышает общий уровень процессов аутофагии в клетках. Оверэкспрессия дикого типа FOXO сохраняла стойкий базальный уровень аутофагии на протяжении всей жизни *Drosophila melanogaster*, стимулируя экспрессию генов белков, участвующих в образовании аутофагосом, и снижение концентрации которых отмечается в процессе старения. В результате поддержания базального уровня аутофагии обеспечивалась защита скелетной мускулатуры мух от возрастной дисфункции и увеличивалась продолжительность их жизни [67]. Нарушение процесса аутофагии в стареющих скелетных мышцах наблюдается и у человека, являясь одной из причин развития саркопении [66]. Особенными биохимическими и физиологическими характеристиками отличается процесс старения миокарда. Так, с возрастом в миокарде наблюдается увеличение уровней апоптоза и некроза, рост объема миоцитов и накопление соединительной ткани [68]. Во время инфаркта в кардиомиоцитах отмечается сниженный уровень синтеза белков теплового шока, что в совокупности с возрастными изменениями в сердце способствует накоплению белковых агрегатов. Кроме того, в кардиомиоцитах отмечено накопление липофусцина, который негативно влияет на структуру миокарда [69]. Липидные гранулы и токсичные белковые агрегаты элиминируются благодаря аутофагии, тем самым снижается уровень воспаления и апоптоза при возрастных изменениях в сердце. Поскольку накопление липофусцина может препятствовать течению аутофагии, усиливающие ее химические агенты будут перспективны в борьбе с возрастными патологическими изменениями в сердце [70].

В отличие от миокарда, скелетные мышцы обладают развитой регенеративной способностью благодаря резидентным столовым клеткам, мышечным сателлитным клеткам. Поэтому в сочетании с работой макрофагов, удаляющих фрагменты поврежденных клеток, возможно полное восстановление морфологии мышц после травм. Аутофагия в данном случае необходима для успешной дифференцировки миообластов и имеет протективное влияние в отношении развития процесса апоптоза [71]. Относительно разреженная цитоплазма и митохондрии сателлитных клеток не могут обеспечить клетку достаточным количеством энергии при выходе из состояния по-

коя [72]. Благодаря аутофагии, клетки способны получить дополнительный источник энергии для активации, выхода из состояния покоя и пролиферации.

Ингибирование процесса аутофагии при травмах приводило к накоплению фрагментов поврежденного саркомера, что препятствовало правильному восстановлению саркомера во время регенерации [73]. Так, было показано, что при обработке кардиотоксином в волокнах со сниженной активностью аутофагии восстановление целостности сарколеммы не происходило. Исследования проводились на гипоморфной мышечной модели *Atg16L1*, характеризующейся сниженной экспрессией гена *Atg16L*, белковый продукт которого ответственен за формирование аутофагосом. В данной модели наблюдалось снижение уровня аутофагического потока, и в совокупности с обработкой кардиотоксином, в мышечных волокнах отмечались мембранные повреждения, что послужило причиной активной инфильтрации циркулирующими иммуноглобулинами, а также резкому повышению уровня внутриклеточного кальция. Таким образом, была выдвинута идея об участии аутофагии в поддержании целостности сарколеммы в ответ на повреждающие стимулы [74].

Кроме того, стареющие мышечные сателлитные клетки демонстрируют снижение уровня активности аутофагии и при повреждении подвержены апоптозу в большей степени, чем молодые клетки-сателлиты [75].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДУЛЯЦИИ АУТОФАГИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И МИОКАРДА

Как неоднократно указывалось, различные патологические изменения в мышечных клетках нередко сопровождаются полным или частичным нарушением процесса аутофагии [76]. Поэтому использование веществ, направленных на реактивацию аутофагии или повышение ее базального уровня, может служить перспективным терапевтическим подходом к лечению патологий скелетной и сердечной мускулатуры разного генеза.

Так, одной из главных групп лекарственных препаратов, применяемых при мышечных патологиях, является группа ингибиторов mTORC1. Они блокируют ингибирующее воздействие mTORC1 на комплекс ULK1, тем самым иницируя процесс аутофагии. Однако mTORC1 регулирует ряд клеточных процессов, связанных с метаболизмом и ростом клетки, таких как гликолиз и биосинтез белка. Несмотря на то, что использование ингибиторов mTORC1 может замедлить анаболические процессы в мышечном волокне, стимуляция аутофагии для удаления дефектных и поврежденных элементов стратегически более оправдано [77].

Наиболее известными блокаторами mTORC1 являются рапамицин и его аналоги. При миофибриллярных кардиомиопатиях, в том числе вызванных белковыми агрегатами десмина, было отмечено положительное влияние рр242 – селективного АТФ-конкурентного ингибитора mTORC1 [78]. В эксперименте было показано, что рапамицин может использоваться в лечении миодистрофии Дюшенна (МДД). Показано, что МДД сопровождается нарушением уровня аутофагии в поврежденных мышцах, что вносит существенный вклад в течение этого заболевания [79]. Рапамицин не предназначен для длительного лечения МДД у человека, так как блокирует рост и регенерацию мышц и обладает собственной токсичностью [80, 81]. В качестве аналога может рассматриваться использование акадезина (5-аминоимидазол-4-карбоксамид-1-β-D-рибофуранозид), который стимулирует AMPK, повышая уровень аутофагии, что способствует значительному улучшению мышечной структуры [82]. При МДД-ассоциированной кардиомиопатии также может использоваться ресвератрол – активатор экспрессии *SIRT1*. Сиртуин1, обладающий деацетилазной активностью, стимулирует аутофагию, предотвращая ацетиляцию

ние белков, участвующих в процессе аутофагии, таких как ATG5, ATG7 и LC3. Кроме того, сиртуин активирует транскрипционные факторы семейства FOXO млекопитающих, которые индуцируют экспрессию генов, связанных с аутофагией. Благодаря этим механизмам, в кардиомиоцитах происходит снижение уровня АФК путем эффективного удаления поврежденных митохондрий [83].

При диабетической кардиомиопатии также отмечен положительный эффект индукторов аутофагии. Метаболические нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме, такие как гипергликемия и дислипидемия, могут быть токсичны для миокарда, приводя к апоптозу кардиомиоцитов. Увеличение апоптотической гибели клеток миокарда может в конечном итоге привести к нарушению структуры и функции сердца из-за ограниченной регенераторной способности кардиомиоцитов. Поэтому ингибирование апоптоза является важной стратегией лечения и профилактики диабетической кардиомиопатии. Одновременно с этим при сахарном диабете в кардиомиоцитах наблюдается нарушение процесса аутофагии. Использование полифенолов, таких как куркумин, благотворно влияет на состояние сердца при диабете. Куркумин восстанавливает уровень аутофагии и подавляет апоптоз, нарушая взаимодействие между Beclin1, Bcl-2 и Vim, что способствует улучшению функционирования миокарда [84]. Добавление куркумина ингибировало взаимодействие между beclin1 и Bcl-2 или Vim, тем самым высвобождая beclin1 для стимуляции аутофагии. Кроме того, связывание Vim с Bcl-2 также было нарушено под действием куркумина. Таким образом, нарушение взаимодействия между Beclin1, Bcl-2 и Vim может лежать в основе протективного действия куркумина, способствующего аутофагии и подавлению апоптоза в клетках сердца при сахарном диабете.

Важную роль аутофагия играет при наследственных заболеваниях, связанных с дефицитом коллагена VI (ColVI). Этот белок является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса мышц. Он обеспечивает структурную и механическую стабильность мышечной ткани, а также обладает широким спектром цитопротективных свойств, таких как защита от апоптоза и окислительного повреждения, регуляция процесса аутофагии и дифференцировки клеток [85]. Критическая роль ColVI в скелетных мышцах определяется тем, что мутации в генах, ответственных за кодирование ColVI, вызывают заболевания, влияющие на сократительную функцию мышц, включая врожденную мышечную дистрофию Ульриха и миопатию Бетлема. Данные патологии сопровождаются нарушением аутофагии, приводят к накоплению дефектных митохондрий и дегенерации миофибрилл. Индукция аутофагии с помощью фармакологических агентов при данных патологиях приводит к удалению поврежденных органелл и восстановлению функций мышечных волокон [86]. Так, показано, что лечение спермидином, естественным нетоксичным индуктором аутофагии, приводило к улучшению физиологического состояния пораженных мышц. Благоприятные эффекты спермидина, а также простота в его применении и отсутствие явных побочных эффектов могут дать возможность его использования для лечения мышечных заболеваний, характеризующихся нарушением процесса аутофагии [87]. Показано, что спермидин также эффективен при саркопении. Путем активации АМПК-зависимого пути аутофагии, спермидин способствует уменьшению атрофии мышц в процессе старения [88].

Исследования в области лечения саркопении демонстрируют, что мириканол — растительный вторичный метаболит, способен активировать SIRT1, который способствует уменьшению дегенерации мышечных белков и усилению активности аутофагии. Использование мириканола может стать потенциальным терапевтическим подходом для предотвращения или ослабления возрастной мышечной атрофии [89].

При боковом амиотрофическом склерозе (БАС) — быстро прогрессирующем заболевании с неблагоприятным прогнозом — происходит поражение мотонейронов,

приводящее к параличу и последующей атрофии мышц. Патологическим признаком БАС является наличие цитоплазматических убиквитин-положительных белковых агрегатов в пораженных двигательных нейронах, которые могут содержать неправильно свернутые формы белков SOD1 (супероксиддисмутазы-1), TARDBP (TAR ДНК-связывающего белка), FUS (ДНК/РНК-связывающего белка, вовлеченного в процессы репарации ДНК, регуляции транскрипции, сплайсинга, транспорта РНК и локальной трансляции) [90]. Кроме того, в клетках были обнаружены белковые включения, содержащие SQSTM1, а также накопление аутофагосом, что может указывать на участие аутофагии в патологическом процессе [91, 92]. Возможным терапевтическим подходом при БАС может выступать mTOR-независимый активатор аутофагии трегалоза, которая обладает нейропротективными свойствами. Показано увеличение интенсивности деградации белковых агрегатов и уменьшение агрегации SOD1 и SQSTM1/p62 при ее применении, что способствовало повышению выживаемости мотонейронов [93]. Использование трегалозы возможно и при спинально-бульбарной мышечной атрофии. Это заболевание из группы болезней мотонейронов обусловлено наличием мутаций в гене рецептора андрогена AR, которые приводят к увеличению количества триплетов CAG, что проявляется аномально длинной полиглутаминовой последовательностью в молекуле белка – polyQ. В этом случае направленное действие на аутофагию также является эффективной стратегией для снижения аномальных скоплений ARpolyQ. Трегалоза не только активирует основной процесс аутофагии (например, за счет активации транскрипционного фактора TFE3, который усиливает экспрессию SQSTM1/p62 и LC3), но также повышает экспрессию ключевых факторов CASA, такого как HSPB8, который помогает распознавать выбранный субстрат, избегая неконтролируемой деградации каждого внутриклеточного элемента [94].

Таким образом, на сегодняшний день определены несколько терапевтических стратегий лечения миопатий, связанных со стимуляцией аутофагии. К основным из них относятся ингибиторы mTORC1, такие как рапамицин и его аналоги, или активаторы AMPK, такого как 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид, обеспечивающие защиту и восстановление функциональной и структурной целостности клеток при различных патологических состояниях скелетных мышц и миокарда. Природные соединения, такие как спермидин, трегалоза, полифенолы – ресвератрол и куркумин – также могут считаться возможными вариантами терапии из-за их более низкой токсичности. Однако часть из перечисленных средств, стимулирующих аутофагию, параллельно влияют и на другие сигнальные пути, что может приводить к нежелательным побочным эффектам. В связи с этим разработка более специфичных индукторов аутофагии является важной целью будущих исследований.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Аутофагия играет важную роль в поддержании гомеостаза в скелетных миоцитах и кардиомиоцитах. Благодаря своей катаболической функции, этот процесс помогает клетке выжить в условиях дефицита питательных веществ, обеспечивая клетку дополнительными аминокислотами, образующимися в результате деградации клеточных структур. По пути аутофагии утилизируются поврежденные в ходе мышечных сокращений белки Z-диска и саркомера, а также поврежденные действием активно вырабатывающихся АФК клеточные структуры, в том числе митохондрии, обладающие про-апоптотическим действием. Аутофагия способствует поддержанию мышечной пластичности, снижению уровня апоптоза миоцитов, регенерации мышечных волокон и предотвращению клеточного старения. Снижение уровня аутофагии или полное ее нивелирование может выступать триггером или неблагоприятным фоном развития различных заболеваний, включая нейро-мышечные.

Исходя из этого, выявление механизмов, способных восстановить аутофагический баланс, крайне важно для разработки способов ослабления или полной элиминации патологических процессов в клетке, а фармакологические агенты, направленные на активацию аутофагии, могут служить перспективными методами лечения многих заболеваний, в число которых входят патологии скелетной мускулатуры и миокарда.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 20-15-00271

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Написание текста рукописи – К.К.К., Ч.А.И., обзор публикаций по теме статьи – К.К.К., С.К.С., редактирование – К.А.А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Condello M, Pellegrini E, Caraglia M, Meschini S* (2019) Targeting autophagy to overcome human diseases. *Int J Mol Sci* 20(3) 725.
<https://doi.org/10.3390/ijms20030725>
2. *Kirkin V, Rogov VV* (2019) A Diversity of Selective Autophagy Receptors Determines the Specificity of the Autophagy Pathway. *Mol Cell* 76: 268–285.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.005>
3. *Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y* (2019) Physical Exercise and Selective Autophagy: Benefit and Risk on Cardiovascular Health. *Cells* 8(11): 1436.
<https://doi.org/10.3390/cells8111436>
4. *Valenzuela CA, Ponce C, Zuloaga R, González P, Avendaño-Herrera R, Valdés JA, Molina A* (2020) Effects of crowding on the three main proteolytic mechanisms of skeletal muscle in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *BMC Vet Res* 16: 294.
<https://doi.org/10.1186/s12917-020-02518-w>
5. *Lira VA, Okutsu M, Zhang M, Greene NP, Laker RC, Breen DS, Hoehn KL, Yan Z* (2013) Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. *FASEB J* 27: 4184–4193.
<https://doi.org/10.1096/fj.13-228486>
6. *Jokl EJ, Blanco G* (2016) Disrupted autophagy undermines skeletal muscle adaptation and integrity. *Mamm Genome* 27(11): 525–537.
<https://doi.org/10.1007/s00335-016-9659-2>
7. *Bell RAV, Al-Khalaf M, Megeney LA* (2016) The beneficial role of proteolysis in skeletal muscle growth and stress adaptation. *Skelet Muscle* 6: 16.
<https://doi.org/10.1186/s13395-016-0086-6>
8. *Jiao J, Demontis F* (2017) Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol* 34: 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.009>
9. *Mammucari C, Rizzuto R* (2010) Signaling pathways in mitochondrial dysfunction and aging. *Mech Ageing Dev* 131: 536–543.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.07.003>
10. *Lee D, Bareja A, Bartlett D, White J* (2019) Autophagy as a Therapeutic Target to Enhance Aged Muscle Regeneration. *Cells* 8: 183.
<https://doi.org/10.3390/cells8020183>
11. *Dorsch LM, Schuldt M, Knežević D, Wiersma M, Kuster DWD, van der Velden J, Brundel BJJM* (2019) Untying the knot: protein quality control in inherited cardiomyopathies. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 471: 795–806.
<https://doi.org/10.1007/s00424-018-2194-0>

12. Vincent AE, Grady JP, Rocha MC, Alston CL, Rygiel KA, Barresi R, Taylor RW, Turnbull DM (2016) Mitochondrial dysfunction in myofibrillar myopathy. *Neuromuscul Disord* 26: 691–701. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.08.004>
13. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, Metzger D, Reggiani C, Schi-
affino S, Sandri M (2009) Autophagy Is Required to Maintain Muscle Mass. *Cell Metab* 10:
507–515. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.008>
14. Levine B, Packer M, Codogno P (2015) Development of autophagy inducers in clinical medicine. *J Clin Invest* 125: 14–24. <https://doi.org/10.1172/JCI73938>
15. Glick D, Barth S, Macleod KF (2010) Autophagy: Cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*
221: 3–12. <https://doi.org/10.1002/path.2697>
16. Parousis A, Carter HN, Tran C, Erlich AT, Mesbah Moosavi ZS, Pauly M, Hood DA (2018) Con-
tractile activity attenuates autophagy suppression and reverses mitochondrial defects in skeletal
muscle cells. *Autophagy* 14: 1886–1897. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1491488>
17. Levine B, Kroemer G (2019) Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell* 176: 11–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048>
18. Rodney GG, Pal R, Abo-Zahrah R (2016) Redox regulation of autophagy in skeletal muscle. *Free
Radic Biol Med* 98: 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.010>
19. Parzych KR, Klionsky DJ (2014) An overview of autophagy: Morphology, mechanism, and reg-
ulation. *Antioxidants Redox Signal* 20: 460–473. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371>
20. Kim YA, Kim YS, Song W (2012) Autophagic response to a single bout of moderate exercise in
murine skeletal muscle. *J Physiol Biochem* 68: 229–235. <https://doi.org/10.1007/s13105-011-0135-x>
21. Kaludercic N, Maiuri MC, Kaushik S, Fernández ÁF, De Bruijn J, Castoldi F, Chen Y, Ito J, Mukai R,
Murakawa T, Nah J, Pietrocola F, Saito T, Sebti S, Semenzato M, Tsansizi L, Sciarretta S, Mad-
rigal-Matute J (2020) Comprehensive autophagy evaluation in cardiac disease models. *Cardio-
vasc Res* 116: 483–504. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz233>
22. Kirkin V (2020) History of the Selective Autophagy Research: How Did It Begin and Where
Does It Stand Today? *J Mol Biol* 432: 3–27. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.010>
23. Hale AN, Ledbetter DJ, Gawriluk TR, Rucker EB (2013) Autophagy: Regulation and role in de-
velopment. *Autophagy* 9: 951–972. <https://doi.org/10.4161/auto.24273>
24. Reggiori F, Klionsky DJ (2013) Autophagic processes in yeast: Mechanism, machinery and reg-
ulation. *Genetics* 194: 341–361. <https://doi.org/10.1534/genetics.112.149013>
25. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ (2014) The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 24: 24–41. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.168>
26. Zhang J (2015) Teaching the basics of autophagy and mitophagy to redox biologists-Mecha-
nisms and experimental approaches. *Redox Biol* 4: 242–259. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.003>
27. Dooley HC, Razi M, Polson HEJ, Girardin SE, Wilson MI, Tooze SA (2014) WIPI2 Links LC3
Conjugation with PI3P, Autophagosome Formation, and Pathogen Clearance by Recruiting
Atg12-5-16L1. *Mol Cell* 55(2): 238–252. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.021>
28. Walczak M, Martens S (2013) Dissecting the role of the Atg12-Atg5-Atg16 complex during au-
tophagosome formation. *Autophagy* 9: 424–425. <https://doi.org/10.4161/auto.22931>
29. Wei Y, Liu M, Li X, Liu J, Li H (2018) Origin of the Autophagosome Membrane in Mammals. *Biomed Res Int* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1012789>
30. Tanida I, Ueno T, Kominami E (2008) LC3 and autophagy. *Methods Mol Biol* 445: 77–88. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-157-4_4

31. Kimura S, Noda T, Yoshimori T (2008) Dynein-dependent movement of autophagosomes mediates efficient encounters with lysosomes. *Cell Struct Funct* 33:109–122. <https://doi.org/10.1247/csf.08005>
32. Monastyrska I, Rieter E, Klionsky DJ, Reggiori F (2009) Multiple roles of the cytoskeleton in autophagy. *Biol Rev* 84: 431–448. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2009.00082.x>
33. Tang D, Kang R, Zeh HJ, Lotze MT (2011) High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease. *Antioxidants Redox Signal* 14: 1315–1335. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3356>
34. Lee J-Y, Koga H, Kawaguchi Y, Tang W, Wong E, Gao Y-S, Pandey UB, Kaushik S, Tresse E, Lu J, Taylor JP, Cuervo AM, Yao T-P (2010) HDAC6 controls autophagosome maturation essential for ubiquitin-selective quality-control autophagy. *EMBO J* 29: 969–980. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.405>
35. Mostowy S (2014) Multiple Roles of the Cytoskeleton in Bacterial Autophagy. *PLoS Pathog* 10: e1004409. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004409>
36. Shaid S, Brandts CH, Serve H, Dikic I (2013) Ubiquitination and selective autophagy. *Cell Death Differ* 20: 21–30. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.72>
37. Mercer EJ, Lin YF, Cohen-Gould L, Evans T (2018) Hspb7 is a cardioprotective chaperone facilitating sarcomeric proteostasis. *Dev Biol* 435: 41–55. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.005>
38. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hindes A, Kang MY, Druley TE, Vallania FLM, Mitra RD, Reilly MP, Cappola TP, Dorn GW (2010) Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest* 120: 280–289. <https://doi.org/10.1172/JCI39085>
39. Lahvic JL, Ji Y, Marin P, Zuflacht JP, Springel MW, Wosen JE, Davis L, Hutson LD, Amack JD, Marvin MJ (2013) Small heat shock proteins are necessary for heart migration and laterality determination in zebrafish. *Dev Biol* 384: 166–180. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.10.009>
40. Hong KW, Lim JE, Kim JW, Tabara Y, Ueshima H, Miki T, Matsuda F, Cho YS, Kim Y, Oh B (2014) Identification of three novel genetic variations associated with electrocardiographic traits (QRS duration and PR interval) in East Asian. *Human Mol Genetics* 23(24): 6659–6667. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu374>
41. Ranek MJ, Stachowski MJ, Kirk JA, Willis MS (2018) The role of heat shock proteins and co-chaperones in heart failure. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 373(1738): 20160530. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu374>
42. Ulbricht A, Höhfeld J (2013) Tension-induced autophagy: May the chaperone be with you. *Autophagy* 9: 920–922. <https://doi.org/10.4161/auto.24213>
43. Schuld J, Orfanos Z, Chevessier F, Eggers B, Heil L, Uszkoreit J, Unger A, Kirfel G, Van Der Ven PFM, Marcus K, Linke WA, Clemen CS, Schröder R, Fürst DO (2020) Homozygous expression of the myofibrillar myopathy-associated p.W2710X filamin C variant reveals major pathomechanisms of sarcomeric lesion formation. *Acta Neuropathol Commun* 8. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01001-9>
44. Verdonshot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, Helderma-van den Enden ATJM, Hoeijmakers JGJ, Hellebrekers DMEI, de Haan A, Christiaans I, Lekanne Deprez RH, Boen HM, van Craenenbroeck EM, Loeys BL, Hoedemaekers YM, Marcelis C, Kempers M, Brusse E, van Waning JI, Baas AF, Dooijes D, Asselbergs FW, Barge-Schaapveld DQCM, Koopman P, van den Wijngaard A, Heymans SRB, Krapels IPC, Brunner HG (2020) A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat* 41: 1091–1111. <https://doi.org/10.1002/humu.24004>
45. Arndt V, Dick N, Tawo R, Dreiseidler M, Wenzel D, Hesse M, Fürst DO, Saftig P, Saint R, Fleischmann BK, Hoch M, Höhfeld J (2010) Chaperone-Assisted Selective Autophagy Is Essential for Muscle Maintenance. *Curr Biol* 20:143–148. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.11.022>
46. Ulbricht A, Gehlert S, Leciejewski B, Schiffer T, Bloch W, Höhfeld J (2015) Induction and adaptation of chaperone-assisted selective autophagy CASA in response to resistance exercise in human skeletal muscle. *Autophagy* 11: 538–546. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1017186>
47. Bjørkøy G, Lamark T, Brech A, Outzen H, Perander M, Øvervatn A, Stenmark H, Johansen T (2005) p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on

- huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol* 171: 603–614.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200507002>
48. Bartlett BJ, Isakson P, Lewerenz J, Sanchez H, Kotzebue RW, Cumming R, Harris GL, Nezis IP, Schubert D, Simonsen A, Finley KD (2011) p62, Ref(2)P and ubiquitinated proteins are conserved markers of neuronal aging, aggregate formation and progressive autophagic defects. *Autophagy* 7: 572–583.
<https://doi.org/10.4161/auto.7.6.14943>
 49. Lum JJ, Bauer DE, Kong M, Harris MH, Li C, Lindsten T, Thompson CB (2005) Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell* 120: 237–248.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.046>
 50. Mehrbod P, Ande SR, Alizadeh J, Rahimizadeh S, Shariati A, Malek H, Hashemi M, Glover KKM, Sher AA, Coombs KM, Ghavami S (2019) The roles of apoptosis, autophagy and unfolded protein response in arbovirus, influenza virus, and HIV infections. *Virulence* 10: 376–413.
<https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1605803>
 51. Yordy B, Iwasaki A (2011) Autophagy in the control and pathogenesis of viral infection. *Curr Opin Virol* 1: 196–203.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.05.016>
 52. Levine B, Mizushima N, Virgin HW (2011) Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 469: 323–335.
<https://doi.org/10.1038/nature09782>
 53. Deretic V, Levine B (2009) Autophagy, Immunity, and Microbial Adaptations. *Cell Host Microbe* 5: 527–549. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.05.016>
 54. Wong HH, Sanyal S (2020) Manipulation of autophagy by (+) RNA viruses. *Semin Cell Dev Biol* 101: 3–11.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.07.013>
 55. Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, Yamamoto A, Yamaguchi H, Kamimoto T, Nara A, Funao J, Nakata M, Tsuda K, Hamada S, Yoshimori T (2004) Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science* 306: 1037–1040.
<https://doi.org/10.1126/science.1103966>
 56. Ogawa M, Yoshimori T, Suzuki T, Sagara H, Mizushima N, Sasakawa C (2005) Escape of intracellular *Shigella* from autophagy. *Science* 307: 727–731.
<https://doi.org/10.1126/science.1106036>
 57. Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC (2012) Respiratory muscle plasticity. *Compr Physiol* 2: 1441–1462.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c110050>
 58. Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, Sarraf SA, Wang C, Burman JL, Sideris DP, Fogel AI, Youle RJ (2015) The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature* 524: 309–314.
<https://doi.org/10.1038/nature14893>
 59. Moylan JS, Reid MB (2007) Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. *Muscle and Nerve* 35: 411–429.
<https://doi.org/10.1002/mus.20743>
 60. Di Meo S, Napolitano G, Venditti P (2019) Mediators of physical activity protection against ros-linked skeletal muscle damage. *Int J Mol Sci* 20(12): 3024.
<https://doi.org/10.3390/ijms20123024>
 61. Laker RC, Drake JC, Wilson RJ, Lira VA, Lewellen BM, Ryall KA, Fisher CC, Zhang M, Saucerman JJ, Goodyear LJ, Kundu M, Yan Z (2017) Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy. *Nat Commun* 8: 1–13.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-00520-9>
 62. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, An Z, Loh J, Fisher J, Sun Q, Korsmeyer S, Packer M, May HI, Hill JA, Virgin HW, Gilpin C, Xiao G, Bassel-Duby R, Scherer PE, Levine B (2012) Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature* 481: 511–515.
<https://doi.org/10.1038/nature10758>
 63. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, Blaauw B, Loro E, Komatsu M, Metzger D, Reggiani C, Schiaffino S, Sandri M (2009) Autophagy Is Required to Maintain Muscle Mass. *Cell Metab* 10: 507–515.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.008>
 64. Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J (2016) Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 95:19–25.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.10.032>

65. Tannous P, Zhu H, Johnstone JL, Shelton JM, Rajasekaran NS, Benjamin IJ, Nguyen L, Gerard RD, Levine B, Rothermel BA, Hill JA (2008) Autophagy is an adaptive response in desmin-related cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 9745–9750.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0706802105>
66. Jiao J, Demontis F (2017) Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol* 34: 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.009>
67. Demontis F, Perrimon N (2010) FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell* 143: 813–825.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.10.007>
68. Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, Zablocki DK, Sadoshima J (2016) Aging and Autophagy in the Heart. *Circ Res* 118: 1563–1576.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307474>
69. Kakimoto Y, Okada C, Kawabe N, Sasaki A, Tsukamoto H, Nagao R, Osawa M (2019) Myocardial lipofuscin accumulation in ageing and sudden cardiac death. *Sci Rep* 9: 1–8.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-40250-0>
70. De Meyer GRY, Martinet W (2009) Autophagy in the cardiovascular system. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1793: 1485–1495.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.12.011>
71. McMillan EM, Quadriatero J (2014) Autophagy is required and protects against apoptosis during myoblast differentiation. *Biochem J* 462: 267–277.
<https://doi.org/10.1042/BJ20140312>
72. Ryall JG (2017) Simultaneous measurement of mitochondrial and glycolytic activity in quiescent muscle stem cells. In: *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc 1556: 245–253.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6771-1_13
73. Perrotta C, Cattaneo MG, Molteni R, De Palma C (2020) Autophagy in the Regulation of Tissue Differentiation and Homeostasis. *Front Cell Dev Biol* 8: 1563.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.602901>
74. Paolini A, Omairi S, Mitchell R, Vaughan D, Matsakas A, Vaiyapuri S, Ricketts T, Rubinsztein DC, Patel K (2018) Attenuation of autophagy impacts on muscle fibre development, starvation induced stress and fibre regeneration following acute injury. *Sci Rep* 8.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-27429-7>
75. Lee DE, Bareja A, Bartlett DB, White JP (2019) Autophagy as a Therapeutic Target to Enhance Aged Muscle Regeneration. *Cells* 8(2): 183.
<https://doi.org/10.3390/cells8020183>
76. Xie Z, Lau K, Eby B, Lozano P, He C, Pennington B, Li H, Rathi S, Dong Y, Tian R, Kem D, Zou MH (2011) Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes* 60: 1770–1778.
<https://doi.org/10.2337/db10-0351>
77. Bibee KP, Cheng YJ, Ching JK, Marsh JN, Li AJ, Keeling RM, Connolly AM, Golumbek PT, Myerson JW, Hu G, Chen J, Shannon WD, Lanza GM, Weihl CC, Wickline SA (2014) Rapamycin nanoparticles target defective autophagy in muscular dystrophy to enhance both strength and cardiac function. *FASEB J* 28: 2047–2061.
<https://doi.org/10.1096/fj.13-237388>
78. Cabet E, Batonnet-Pichon S, Delort F, Gausserès B, Vicart P, Lilienbaum A (2015) Antioxidant Treatment and Induction of Autophagy Cooperate to Reduce Desmin Aggregation in a Cellular Model of Desminopathy. *PLoS One* 10: e0137009.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137009>
79. De Palma C, Morisi F, Cheli S, Pambianco S, Cappello V, Vezzoli M, Rovere-Querini P, Moggio M, Ripolone M, Francolini M, Sandri M, Clementi E (2012) Autophagy as a new therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Death Dis* 3.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2012.159>
80. Pallafacchina G, Calabria E, Serrano AL, Kahlvode JM, Schiaffino S (2002) A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 9213–9218.
<https://doi.org/10.1073/pnas.142166599>
81. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP (2013) Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -Cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes* 62: 2674–2682.
<https://doi.org/10.2337/db13-0106>
82. Pauly M, Daussin F, Burelle Y, Li T, Godin R, Fauconnier J, Koechlin-Ramonatxo C, Hugon G, Lacampagne A, Coisy-Quivy M, Liang F, Hussain S, Matecki S, Petrof BJ (2012) AMPK activation stimulates autophagy and ameliorates muscular dystrophy in the mdx mouse diaphragm. *Am J*

- Pathol 181: 583–592.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.04.004>
83. Kuno A, Hosoda R, Sebori R, Hayashi T, Sakuragi H, Tanabe M, Horio Y (2018) Resveratrol Ameliorates Mitophagy Disturbance and Improves Cardiac Pathophysiology of Dystrophin-deficient mdx Mice. *Sci Rep* 8: 1–12.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-33930-w>
 84. Yao Q, Ke Z qiang, Guo S, Yang X song, Zhang F xue, Liu X fen, Chen X, Chen H guang, Ke H ya, Liu C (2018) Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis. *J Mol Cell Cardiol* 124: 26–34.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.10.004>
 85. Cescon M, Gattazzo F, Chen P, Bonaldo P (2015) Collagen VI at a glance. *J Cell Sci* 128: 3525–353.
<https://doi.org/10.1242/jcs.169748>
 86. Allamand V, Briñas L, Richard P, Stojkovic T, Quijano-Roy S, Bonne G (2011) ColVI myopathies: where do we stand, where do we go? *Skelet Muscle* 1: 30.
<https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-30>
 87. Chrisam M, Pirozzi M, Castagnaro S, Blaauw B, Polishchuck R, Cecconi F, Grumati P, Bonaldo P (2015) Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. *Autophagy* 11: 2142–2152.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1108508>
 88. Fan J, Yang X, Li J, Shu Z, Dai J, Liu X, Li B, Jia S, Kou X, Yang Y, Chen N (2017) Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway. *Oncotarget* 8(11): 17475–17490.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.15728>
 89. Shen S, Liao Q, Liu J, Pan R, Lee SMY, Lin L (2019) Myricanol rescues dexamethasone-induced muscle dysfunction via a sirtuin 1-dependent mechanism. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10(2): 429–444.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12393>
 90. Blokhuis AM, Groen EJM, Koppers M, Van Den Berg LH, Pasterkamp RJ (2013) Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 125: 777–794.
<https://doi.org/10.1007/s00401-013-1125-6>
 91. Gal J, Ström A-L, Kilty R, Zhang F, Zhu H (2007) p62 Accumulates and Enhances Aggregate Formation in Model Systems of Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Biol Chem* 282: 11068–11077.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M608787200>
 92. Sasaki S (2011) Autophagy in spinal cord motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 70: 349–359.
<https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182160690>
 93. Li Y, Guo Y, Wang X, Yu X, Duan W, Hong K, Wang J, Han H, Li C (2015) Trehalose decreases mutant SOD1 expression and alleviates motor deficiency in early but not end-stage amyotrophic lateral sclerosis in a SOD1-G93A mouse model. *Neuroscience* 298: 12–25.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.061>
 94. Cicardi ME, Cristofani R, Crippa V, Ferrari V, Tedesco B, Casarotto E, Chierichetti M, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Carra S, Pennuto M, Rusmini P, Poletti A (2019) Autophagic and proteasomal mediated removal of mutant androgen receptor in muscle models of spinal and bulbar muscular atrophy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 569.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00569>

Autophagy as a Link in Pathogenesis and a Target for Therapy in Diseases of the Musculoskeletal System

K. K. Kalugina^{a, b, *}, K. S. Sukhareva^a, A. I. Churkina^a, and A. A. Kostareva^a

^aAlmazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

^bSaint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

*e-mail: bagr97@mail.ru

Autophagy is a conservative process of degradation of intracellular structures by lysosomal enzymes in specialized compartments such as autophagolysosomes plays a role in many processes, such as differentiation, maintenance of energy homeostasis, and protection of cells in the presence of destructive changes. Autophagy is of particular impor-

tance for the functioning of skeletal and cardiac muscles, namely, to maintain the structural and physiological integrity of the sarcomere during muscle contraction, as well as for pathological changes in the muscle fiber. Activation of the autophagy process occurs in response to a variety of stressful stimuli, such as muscle damage during intense exercise, resulting in tissue Repair, including through the activation of satellite cells. In this review, autophagy is considered as a protective process, in which several types are distinguished, differing in their mechanisms. The review will cover the molecular basis of the autophagy process, its role in the vital activity and functioning of cells, as well as the therapeutic potential of autophagy activators in the treatment of severe human diseases associated with disorders of skeletal and cardiac muscles. Special attention will be paid to the description of pharmacological drugs that can enhance the activity of autophagy, as well as the mechanisms of their action.

Keywords: autophagy, myocardium, protein aggregates, skeletal muscles, therapeutic effect of autophagy