

Дніпровський державний медичний університет

О. Є. Абатуров, Н. М. Токарева

РОЛЬ КСЕНОФАГІЇ В РОЗВИТКУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

*Рекомендовано вченою радою Дніпровського державного
медичного університету (протокол № 11 від 14.05.2025)*

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Волосовець О. П. – завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. А. А. Богомольця, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України;

Аряєв М. Л. – завідувач кафедри педіатрії і неонатології Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України.

А 13 Абатуров О. Є., Токарєва Н. М.
Роль ксенофагії в розвитку гострих респіраторних інфекцій. – Дніпро: ЛІРА, 2025. – 172 с.
ISBN 9978-617-8519-99-5

У науковому виданні представлено сучасні загальні відомості щодо ролі механізмів ксенофагії та аутофагії у розвитку гострих респіраторних інфекційних захворювань. Авторами наведено теоретичні основи механізмів ксенофагії та приділяється велика увага як практичним аспектам впливу інфекційних патогенів на розвиток ксенофагії, так і можливостям медикаментозної модуляції активності ксенофагії при лікуванні гострих інфекційних захворювань респіраторного тракту. Продемонстровано новітні дані про основні механізми дії препаратів різних класів, які модулюють активність механізмів аутофагії та ксенофагії, запропоновано використання модулаторів аутофагії та активаторів ксенофагії для лікування гострих респіраторних інфекцій, які характеризуються тяжким перебігом та/або високим ризиком розвитку несприятливого перебігу захворювання.

Наукове видання адресовано здобувачам освіти медичних факультетів, аспірантам та викладачам закладів вищої медичної освіти, а також фахівцям медичної галузі, лікарям загальної практики сімейної медицини, педіатрам.

УДК 616.9

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	5
Вступ.....	12
РОЗДІЛ 1.	
ІНІЦІАЦІЯ КСЕНОФАГІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЯХ.....	15
1.1. Загальні уявлення про ксенофагію	15
1.2. Стадії ксенофагії.....	21
1.2.1. Ініціація ксенофагії.....	23
1.2.1.1. Механізми ініціації ксенофагії	23
1.2.1.1.1. Активація комплексу ULK1/2.....	23
1.2.1.1.2. Мембранна нуклеація.....	25
1.2.1.1.3. Зародження фагофору	27
1.2.2. Вплив інфекційних агентів на ініціацію ксенофагії.....	30
1.2.2.1. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність комплексу ULK1/2.....	30
1.2.2.1.1. Безпосередній вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху.....	30
1.2.2.1.2. Опосередкований вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність аутофагії та ксенофагії. 32	32
1.2.2.1.2.1. TLR-опосередкована модуляція активності аутофагії	32
1.2.2.1.2.2. NLR-опосередкована модуляція активності аутофагії	33
1.2.2.2. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на мембранну нуклеацію.....	34
Список літератури.....	35

РОЗДІЛ 2.	
ЕЛОНГАЦІЯ ФАГОФОРУ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЯХ	45
2.1. Елонгація фагофору	45
2.1.1. Доставка ліпідів у мембрану ізолюючої структури	46
2.1.2. Рекрутинг аутофагічних протеїнів та їх кон'югація з мембраною фагофору	49
2.2. Секвестрація субстратів ксенофагії	52
2.2.1. Убіквітинування субстратів ксенофагії	52
2.2.1.1. Механізми убіквітинування субстратів ксенофагії... 52	
2.2.1.2. Вплив респіраторних інфекційних агентів на механізми убіквітинування протеїнів	55
2.2.2. Селективні аутофагічні рецептори	57
2.2.2.1. Характеристика селективних аутофагічних рецепторів	57
2.2.2.2. Вплив інфекційних агентів на експресію генів аутофагічних рецепторів	59
2.2.3. Взаємодія MAP1LC3/LC3 з комплексом убіквітинуваних продуктів інфекційних агентів та селективними аутофагічними рецепторами	63
Список літератури	64
РОЗДІЛ 3.	
ЗАВЕРШАЛЬНИЙ ЕТАП КСЕНОФАГІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЯХ	74
3.1. Завершальний етап ксенофагії та аутофагії	74
3.2. Закриття пори аутофагосоми	76
3.2.1. Механізми закриття пори аутофагосоми	76
3.2.2. Вплив респіраторних інфектів на закриття пори аутофагосоми	80
3.3. Дозрівання аутофагосоми	81
3.3.1. Стадії та механізми дозрівання аутофагосоми	81
3.3.2. Вплив респіраторних вірусів на процес злиття амфісоми з лізосоною	87
Список літератури	89

**РОЗДІЛ 4.
МЕДИКАМЕНТОЗНА МОДУЛЯЦІЯ АКТИВНІСТЮ КСЕНО- И АУТОФАГІЇ 97****4.1. Модулятори активності раннього періоду ксено- і аутофагії 98**

4.1.1. Активатори АМФ-активованої протеїнкінази	98
4.1.1.1. Бігуанідні препарати	99
4.1.1.1.1. Метформін.....	99
4.1.1.1.2. Буформін та фенформін	100
4.1.1.2. Дисахариди	101
4.1.1.2.1. Трегалоза	101
4.1.2. Модулятори активності mTORC1	101
4.1.2.1. Активатори mTORC1.....	103
4.1.2.1.1. Антикоагулянти.....	103
4.1.2.1.1.1. Гепарин.....	103
4.1.2.1.2. Агоністи канабіноїдних рецепторів	104
4.1.2.1.2.1. Канабідіол	104
4.1.2.1.3. Гормони.....	105
4.1.2.1.3.1. Глюкокортикостероїди	105
4.1.2.1.4. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту 2	106
4.1.2.2. Інгібітори mTORC1	109
4.1.2.2.1. Рапаміцин і його рапалоги	109
4.1.2.2.1.1. Рапаміцин	109
4.1.2.2.1.2. Ридафоролімус і темсиролімус	110
4.1.3. Інгібітори PI3K	111
4.1.3.1. Вортманін.....	111
4.1.3.2. 3-метиладенін	112
4.1.4. Інгібітори комплексу PI3KC3.....	112
4.1.5. Інгібітори ULK1	113
4.1.6. Інгібітори кальпаїнів	113
4.1.6.1. Кальпептин.....	115
4.1.6.2. Лейпептин	115
4.1.6.3. Препарат MDL-28170	115
4.1.7. Індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму.....	116

4.1.7.1. Прямі індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму.....	117
4.1.7.1.1. Брефельдін А.....	117
4.1.7.1.2. Тапсигаргін.....	118
4.1.7.1.3. Тунікаміцин.....	119
4.1.7.2. Інгібітори 26S-протеасоми.....	119
4.1.7.2.1. Бортезоміб.....	119
4.1.8. Інгібітори протеїну BCL-2.....	120
4.1.8.2. Навітоклакс.....	122
4.1.8.3. Обатоклакс.....	122
Список літератури.....	123
4.2. Модулятори активності завершального етапу ксено- і аутофагії.....	146
4.2.1. Агоністи фактору транскрипції TFEB.....	148
4.2.1.1. Прямі агоністи TFEB.....	149
4.2.1.1.1. Ресвератрол.....	149
4.2.1.2. Непрямі агоністи TFEB.....	151
4.2.1.2.1. Фізетин.....	151
4.2.1.2.2. Моринга А.....	154
4.2.2. Лізосомотропні агенти.....	155
4.2.2.1. Антагоністи двопорових каналів.....	156
4.2.2.1.1. Нарингенін.....	157
4.2.2.1.2. Тетрандрин.....	158
4.2.2.2. Інгібітори гем-полімерази.....	158
4.2.2.2.1. Хлорохін та гідроксихлорохін.....	158
4.2.2.3. Інгібітори тирозинкіназ.....	159
4.2.2.3.1. Інгібітори ALK.....	161
4.2.2.3.1.1. Кризотиніб.....	162
4.2.2.3.1.2. Лорлатиніб.....	162
4.2.2.3.2. Інгібітори тирозинкінази BCR–ABL.....	162
4.2.2.3.2.1. Босутиніб.....	163
4.2.2.3.2.2. Дазатиніб.....	163
4.2.2.3.2.3. Іматиніб.....	164
4.2.2.3.3. Інгібітори BTK.....	164
4.2.2.3.3.1. Акалабрутиніб.....	165

4.2.2.3.3.2. Занубрутиніб.....	166
4.2.2.3.3.3. Ібрутиніб	166
4.2.2.3.4. Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактору росту	167
4.2.2.3.4.1. Вандетаніб.....	167
4.2.2.3.4.2. Регорафеніб.....	168
4.2.2.4. Макролідні антибіотики.....	168
4.2.2.4.1. Азитроміцин	168
4.2.2.4.2. Бафіломіцин А1	170
4.2.2.5. Похідні артемізиніна.....	170
Список літератури.....	171
Висновки.....	195

Перелік умовних скорочень

- АКМ** – активні кисневмісні метаболіти
- АКМ** – активні кисневмісні метаболіти
- АМФ** – аденозинмонофосфат
- АПФ2/ACE2** – ангіотензинперетворювальний фермент 2 (angiotensin I converting enzyme 2)
- ГРІ** – гострі респіраторні інфекції
- ЕР** – ендоплазматичний ретикулум
- ЦД** – цукровий діабет
- 3CLpro** – 3-хімотрипсин-подібна протеаза (3-chymotrypsin-like protease)
- ACC** – Американський коледж кардіологів (American College of Cardiology),
- АНА** – Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association)
- ALIX** – білок X, який взаємодіє з ALG2 (ALG2-interacting protein X)
- ALK** – кіназа анапластичної лімфоми (anaplastic lymphoma kinase)
- AMPK** – АМФ-активована протеїнкіназа (AMP activated protein kinase)
- AP-1** – активаторний протеїн-1 (activator protein-1)
- ARIH** – гомолог протеїну ariadne-1 сімейства домену RBR (ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1)
- ATF6** – фактор 6, що активує транскрипцію (activating transcription factor 6)
- ATG9B** – білок 9B, пов'язаний з аутофагією (AuTophagy 9B)
- BCL-2** – протеїн 2 В-клітинної лімфоми (B-Cell Leukemia/Lymphoma 2)
- ВТК** – тирозинкіназа Брутона (Bruton's tyrosine kinase)
- CALCOCO2/NDP52** – протеїн, що містить кальцій-зв'язувальний домен та спіраль-спіральний домен 2 (calcium binding and coiled-coil domain 2)
- CB1** – канабіноїдні рецептори 1 типу (cannabinoid type 1)
- СbpC** – холінзв'язувальний протеїн С (choline-binding proteins)
- CHMP2A** – білок мультівезикулярних тілець 2А (charged multivesicular body 2A)
- CLEAR** – елемент координованої експресії та регуляція лізосомальних генів (coordinated lysosomal expression and regulation)
- СМА** – аутофагія, опосередкована шаперонами (chaperone-mediated autophagy)
- COPII** – везикули, облямовані комплексом II оболонкового протеїну (coat protein complex II)
- DMV** – везикули з подвійною мембраною (double membrane vesicles)
- DUB** – деубіквітинуючі ферменти (deubiquitinating enzymes)
- EGFR** – рецептор епідермального фактору росту (epidermal growth factor receptor)
- EGR1** – білок 1 реакції раннього зростання (early growth response 1)
- EIF2AK3/PERK** – кіназа 3 еукаріотичного фактору ініціації трансляції 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3/protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase)
- ERGIC** – проміжний компартмент апарату Гольджі (endoplasmic reticulum golgi intermediate compartment)
- ESC** – Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology)
- ESCRT** – ендосомальний сортувальний комплекс, необхідний для механізмів транспорту (endosomal sorting complexes required for transport)
- eVLP** – оболонкові вірусоподібні частинки (enveloped virus-like particles)

- FBX02** – протеїн 2, що містить F-box (F-box protein 2)
- FIIP200** – білок 200 кДа, що взаємодіє з сімейством кіназ фокальної адгезії (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa)
- GABARAP** – протеїн, асоційований з рецептором γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) А типу (GABA type A receptor-associated protein)
- GAP** – білки, що активують ГТФазу (GTPase-activating proteins)
- GAS** – бактерії *Streptococcus* групи А (Group A *Streptococcus*)
- GBF1** – гольджі брефельдін А резистентний фактор обміну гуанінових нуклеотидів (golgi brefeldin A resistant guanine nucleotide exchange factor 1)
- GEF** – фактор обміну гуанінових нуклеотидів (guanine nucleotide exchange factor)
- GlcNAc** – N-ацетилглюкозамін (N-acetylglucosamine)
- GRAMD1A** – протеїн 1A, що містить домен GRAM (GRAM domain containing 1A)
- HBHA** – гепарин-зв'язувальний гемагглютинін (heparin-binding hemagglutinin)
- HEp-245** – людські епітеліальні клітини 245 (human epithelial 245)
- HFSA** – Американське товариство серцевої недостатності (Heart Failure Society of America)
- HMPV** – людський метаневмовірус (human metapneumovirus)
- HOPS** – комплекс гомотипічного злиття та сортування білків (homotypic fusion and protein sorting)
- HRV** – риновірус людини (human rhinovirus)
- HyPAS** – гібридна пре-аутофагосомальна структура (hybrid pre-autophagosomal structure)
- IAV** – вірус грипу А (influenza A virus)
- IFITM** – інтерферон-індукований трансмембранний протеїн
- iPSCs** – людські індуковані стовбурові плюрипотентні клітини (induced pluripotent stem cells)
- IRE1** – фермент-1, що потребує інозитол (inositol-requiring enzyme-1)
- JAK** – янус кіназа (Janus kinase)
- K** – лізинінові залишки
- LAMP1** – протеїн 1, асоційований з мембраною лізосоми (lysosomal-associated membrane protein 1)
- LAP** – фагоцитоз, пов'язаний з MAP1LC3/LC3 (LC3-associated phagocytosis)
- LE/MVB** – пізня ендосома / мультівезикулярне тільце (late endosome / multivesicular body)
- LIR** – регіон, який взаємодіє з LC3 (LC3 interacting region)
- LRSAM1** – протеїн 1, багатий на лейцинові повтори і містить стерильний альфа-мотив (leucine rich repeat and sterile alpha motif containing 1)
- LUBAC** – комплекс складання лінійного убіквітину (linear ubiquitin assembly complex)
- M** – метіоніновий залишок
- M2** – вірусний матричний білок 2 (matrix protein 2)
- MAP1LC3/ LC3** – легкий ланцюг 3- β протеїну 1, асоційованого з мікротрубочками (microtubule-associated protein 1 light chain 3- β /light chain 3)
- MARCH8** – протеїн 8, що містить асоційований з мембраною домен RING пальця типу CH (membrane associated ring-CH-type finger 8)
- MCL-1** – мієлоїдний лейкоз 1 (myeloid leukemia 1)
- MCOLN1/ TRPML1** – муколіпін 1 або TRP катіонний канал 1 (mucolipin 1/TRP cation channel 1)
- MDP** – мураміддипептид (muramyl dipeptide)
- MERS** – близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome)
- MRSA** – метицилін-резистентний золотистий стафілокок (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

- mTORC1** – комплекс 1 мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin complex 1)
- NBR1** – рецептор аутофагічного вантажу NBR1 або протеїн сусіднього гена BRCA1 (NBR1 autophagy cargo receptor /neighbor of BRCA1)
- NF- κ B** – ядерний фактор каппа В (nuclear factor kappa B)
- NLR** – NOD-подібні рецептори (NOD-like receptors)
- NOX2** – НАДФН-оксидаза 2 (NADPH oxidase 2)
- NP** – нуклеопротеїн (nucleoprotein)
- OPTN** – оптиневрин (optineurin)
- PAMP** – патоген-асоційовані молекулярні патерни (pathogen-associated molecular pattern)
- PAS** – пре-аутофагосомальна структура (pre-autophagosomal structure)
- PcAV** – бактерицидні аутофагічні вакуолі (bactericidal autophagic vacuole)
- PCDII** – програмована клітинна загибель II типу (type II programmed cell death)
- PcLV** – фагосомоподібні вакуолі (phagosome-like vacuole)
- PE** – фосфатидилетаноламін (phosphatidylethanolamine)
- PGC1 α** – коактиватор ядерного рецептора α , активованого проліфератором пероксисом (co-activator of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor α)
- PGN** – пептидоглікан (peptidoglycan)
- PGRP** – рецептори пептидогліканів (peptidoglycan receptors)
- PI** – фосфатидилінозитол (phosphatidylinositol)
- PI3K** – фосфатидилінозитол-3-кіназа (phosphatidylinositol 3-kinases)
- PI3KC3** – комплекс фосфатидилінозитол 3-кінази III класу (class III phosphatidylinositol 3-kinase)
- PKC** – протеїнкіназа С (protein kinase C)
- PLEKHM1** – протеїн 1 сімейства М, що містить домен гомології плекстрину та домен RUN (pleckstrin homology and RUN domain containing M1)
- PLY** – пневмолізін (pneumolysin)
- PPAR γ** – рецептори γ , активовані проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors γ)
- PRKN** – RBR E3 убіквітин протеїнліаза PARKIN (PARKIN RBR E3 ubiquitin protein ligase)
- PRR** – рецептори розпізнавання образів (pattern recognition receptors)
- PtdIns(3)P** – фосфатидилінозитол-3-фосфат (phosphatidylinositol 3-phosphate)
- PTEN** – гомолог фосфатази та тензину (phosphatase and tensin homolog)
- RdRp** – РНК-залежна РНК-полімераза (RNA-dependent RNA polymerase),
- RILP** – протеїн, що взаємодіє з Rab (Rab interacting lysosomal protein)
- RIPK2** – серин-треонінова кіназа 2 (receptor interacting serine / threonine kinase 2)
- RLR** – RIG-I-подібні рецептори (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors)
- RNF31** – білок 31 містить домен RING пальця (ring finger protein 31)
- RSV** – респіраторно-синцитіальний вірус (respiratory syncytial virus)
- SASP** – секреторний фенотип, асоційований зі старінням (senescence-associated secretory phenotype)
- SERCA** – малий трансмембранний регулятор іонного транспортера 1 (small transmembrane regulator of ion transport 1)
- SLO** – стрептолізін О (streptolysin O)
- SLR** – рецептори, подібні до секвестосоми-1 (sequestosome-1-like receptors)
- SMURF1** – SMAD-специфічна E3 убіквітин протеїнліаза 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1)

- SNAP29** – білок 29, асоційований з синаптосомою (synaptosome-associated protein 29)
- SQSTM1/p62** – секвестосома 1 (sequestosome 1)
- STX17** – синтаксин 17 (syntaxin 17)
- Syk** – селезінкова тирозинкіназа (spleen tyrosine kinase)
- TAX1BP1** – білок 1, пов'язаний з Tax1 (Tax1 binding protein 1)
- TBC1D5** – білок 5 сімейства доменів TBC1 (TBC1 domain family member 5)
- TFEB** – фактор транскрипції EB (transcription factor EB)
- TGN** – мережа транс-Гольджі (trans-Golgi network)
- TipC** – протеїн трансферу ліпідів (lipid transfer protein)
- TLR** – Toll-подібні рецептори (toll-like receptors)
- TMPS2** – трансмембранна серинова протеаза 2 (transmembrane serine protease 2)
- TPC** – двопорові канали (two-pore channels)
- TRAF6** – фактор 6, асоційований з рецептором фактору некрозу пухлин (TNF receptor associated factor 6)
- TRAPPIII** – протеїновий комплекс транспортування білкових частинок III (transport protein particle III)
- TRIM5 α** – протеїн 5 α , що містить трипартитурний мотив (tripartite motif containing 5 α)
- TRK** – мітоген-активована протеїнкіназа (mitogeninase tropomyosin receptor kinase)
- UBA** – домен, асоційований з убіквітином (ubiquitin-associated domain)
- ULK1/2** – комплекс 1/2 серин-треонінової unc51-подібної аутофагічної кінази, що активує (unc51-like autophagy activating kinase)
- UPR** – відповідь на неправильно згорнуті білки (unfolded protein response)
- VAPA** – VAMP-асоційований білок A (VAMP associated protein A)
- VAPB** – VAMP-асоційований білок B (VAMP associated protein B)
- VEGFR** – рецептор судинного ендотеліального фактору росту (vascular endothelial growth factor receptor)
- VMP1** – протеїн 1 мембрани вакуолі (vacuole membrane protein 1)
- VPS** – вакуолярне сортування білків (vacuolar protein sorting)
- VPS13A** – гомолог A протеїну 13 сімейства вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting 13 homolog A)
- VPS34** – протеїн 34 вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting 34)
- β -CoV** – бета-коронавірус (β -coronavirus)

ВСТУП

Виникнення та перебіг гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) значною мірою залежать від ефективності захисних механізмів організму, зокрема від рівня активності аутофагії. Термін «аутофагія» було введено у науковий обіг у 1963 році бельгійським цитологом і біохіміком Крістіаном Рене де Дювом (Christian René de Duve). За свої дослідження структури та функцій клітин, він, разом із бельгійсько-американським біохіміком Альбертом Клодом (Albert Claude) та американським клітинним біологом Джорджем Емілем Паладе (George Emil Palade), був удостоєний Нобелівської премії з фізіології або медицини 1974 року [1–3]. Молекулярні основи аутофагії, зокрема роль генів *AuTophaGy* (*Atg*), були детально досліджені японським ученим Йосинорі Осумі (Yoshinori Ohsumi), який за свої відкриття також отримав Нобелівську премію з фізіології або медицини 2016 року [4–6].

Аутофагія є еволюційно консервативним механізмом, який забезпечує деградацію пошкоджених внутрішньоклітинних білків, молекулярних агрегатів і надлишкових або дефектних органел. Цей процес також може спричиняти програмовану клітинну смерть типу II (programmed cell death type II – PCDII). Наразі виділяють три основні форми аутофагії, що відповідають за розпізнавання та транспорт внутрішньоклітинного матеріалу до лізосом для ферментативного розщеплення: макроаутофагія, мікроаутофагія та аутофагія, опосередкована шаперонами (chaperone-mediated autophagy – CMA) [7–10]. Макроаутофагія є домінуючою формою цього процесу. Під час неї пошкоджені або надлишкові убиквітиновані органели чи білки ізолюються двоюмембранною структурою, відомою як фагофор або пре-аутофагосо-

мальна структура (pre-autophagosomal structure – PAS). Фарофор формує аутофагосому, яка зливається з лізосомою, де вміст розщеплюється лізосомальними ферментами. Мікроаутофагія передбачає пряме поглинання літичними органелами, такими як ендосоми чи лізосоми, частини цитоплазми з матеріалом, що підлягає деградації. Аутофагія, опосередкована шаперонами, характеризується високою селективністю та спрямована на білки з мотивом, подібним до KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln), які розпізнаються шапероном HSPA8/HSC70 [11–14].

Аутофагію поділяють на селективну та неселективну форми. Макроаутофагія, залежно від типу вантажу, може бути неселективною, коли секвеструється частина цитоплазми для забезпечення клітинного метаболізму, або селективною, коли деградується специфічні внутрішньоклітинні мішені. Селективна аутофагія охоплює такі процеси, як ЕР-фагія (деградація ендоплазматичного ретикулуму), лізофагія (деградація лізосом), мітофагія (деградація мітохондрій), нуклеофагія (деградація ядра клітини), пексофагія (деградація пероксисом), рибофагія (деградація рибосом), агрефагія (деградація агрегованих білків), ліпофагія (деградація ліпідів), феритинофагія (деградація феритину) та ксенофагія (деградація внутрішньоклітинних інфекційних агентів та їх дериватів) [15–19].

Ксенофагія, що спрямована на деградацію вірусів, отримала назву вірофагія [20]. За аналогією, ксенофагію бактерій можна позначити як бактеріофагію, а грибів – як фунгофагію.

Встановлено, що активація ксенофагічних механізмів дозволяє клітинам макроорганізму ефективно елімінувати внутрішньоклітинні патогени. Рівень активності ксенофагії прямо корелює зі зниженням бактеріального та вірусного навантаження, а також із виживанням експериментальних тварин у моделях летальних інфекційних захворювань. Проте в процесі еволюції патогенні мікроорганізми розвинули молекулярні механізми, які дозволяють протистояти або уникати ксенофагічної деградації.

Баланс між активністю ксенофагічних механізмів макроорганізму та системами патогенів, що перешкоджають їх дії, значною мірою визначає ймовірність розвитку інфекції, її перебіг і кінцевий результат [6; 21].

Незважаючи на численні докази важливості ксенофагії для саногенезу, перебігу та результату гострих респіраторних інфекцій, молекулярні механізми цього процесу залишаються недостатньо дослідженими у вітчизняній науковій літературі, що вказує на потребу подальших досліджень у цій сфері.

РОЗДІЛ 1. ІНІЦІАЦІЯ КСЕНОФАГІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЯХ

1.1. Загальні уявлення про ксенофагію

Ксенофагія є спеціалізованою формою селективної аутофагії, що забезпечує деградацію внутрішньоклітинних інфекційних агентів. Доведено, що цей механізм використовується різними типами клітин, зокрема епітеліальними клітинами та макрофагами, для захисту організму від патогенів, розташованих інтрацелюлярно [22]. Уперше феномен ксенофагії описала професорка мікробіології Університету штату Огайо (США) Ясуко Рікіхіса (Yasuko Rikihisa) у 1984 році (рис. 1). Її дослідження показали, що інфікування грамнегативними бактеріями роду *Rickettsia* спричиняє формування аутофагосом у поліморфноядерних лейкоцитах [23]. На сьогодні ідентифіковано понад 40 білків, гени яких асоційовані з регуляцією та виконанням процесів аутофагії (табл. 1) [24].



Рис. 1. Мікробіолог
Ясуко Рікіхіса

Таблиця 1

Коротка характеристика протеїнів сімейства ATG [25; 26]

Протеїни Atg дріжджів	Протеїни ATG ссавців	Функції	
		Аутофагічні	Неаутофагічні
Atg1	ULK1, 2	Кіназний комплекс ініціації аутофагії. Входить до складу комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200 і фосфорилує Becln1; взаємодіє з ATG13; бере участь в ініціації аутофагії, націлювання на мембрану, визначення викривлення мембрани та прив'язування ліпідних везикул	Впливає на транскрипцію, ендцитоз і передачу синаптичних везикул; регулює ліпідний обмін, обмін глюкози та інший обмін речовин; підтримує гомеостаз ER; регулює; пригнічує ріст клітин; регулює розвиток, старіння та загибель клітин
Atg2	ATG2A, ATG2B	Утворення аутофагосоми. Це частина комплексу ATG9/ATG12-WIP1, який є важливим для рекрутування ATG9 для розширення аутофагосоми	–
Atg3	ATG3	Індукція аутофагії. E2-подібний фермент у ліпидизації MAP1LC3/LC3; автокаталізується, утворюючи комплекс ATG12-ATG3 для підтримки мітохондріального гомеостазу	Регулює діяльність мітохондрій і вміст ліпідів; впливає на загибель клітин і біогенез хоріона
Atg4	ATG4A, 4B, 4C, 4D	Цистеїнова протеаза для обробки протеїнів ATG8 шляхом видалення його останньої амінокислоти; і декон'югують ATG8-фосфатидилетаноламін (phosphatidylethanolamine – PE); бере участь в активації та деліпидзації MAP1LC3/LC3	Регулює епідермальний гомеостаз і загибель клітин

Продовження табл. 1

Протеїни Atg дріжджів	Протеїни ATG ссавців	Функції	
		Аутофагіні	Неаутофагіні
Atg5	ATG5	Утворення аутофagosом. Є частиною комплексу ATG12-ATG5, що бере участь у формуванні / подовженні аутофagosом, діючи як E3-подібний фермент у ліпідизації MAP1LC3/LC3; взаємодіє з Atg16 і відіграє вирішальну роль в аутофагії	Впливає на пострадянську модифікацію білків і метилювання ДНК; регулює імунні сигнали шляхи та фагоцитоз; стримує проліферацію пухлинних клітин; сприяє каспазозалежній загибелі клітин
Atg6	BECLIN-1	Є субодиницею комплексу VPS34-P13K; набирає Atg14 або Vps38; взаємодіє з Bcl-2; зв'язування ліпідів і деформація мембрани	Сприяє відновленню дволанцюгових розривів ДНК і підвищує стабільність геному; модулює транскриптомний зсув, внутрішньоклітинний транспорт везикул, проростання пилку та ендцитоз; впливає на трансдукцію сигналу фактору росту та сигналізацію IFN типу I; регулює біогенез хоріона; впливає на клітинний цикл і загибель клітин
Atg7	ATG7	E1-подібний фермент, що взаємодіє з ферментом E2 Atg10 або Atg3, що бере участь у кон'югації MAP1LC3/LC3; ATG12; і утворює тіоестерний зв'язок з Atg8	Підтримує правильну збірку нуклеосом; підвищує стабільність CTNNB1/-катеніну та регулює транскрипцію генів; модулює активність EMT; шлях c-JUN/PTEN і шлях NF-κB; регулює зупинку і розвиток клітинного циклу
Atg8	MAP1LC3A/LC3A, MAP1LC3B/LC3B И MAP1LC3C/LC3C, GABARAP, GABARAPL1 И GABARAPL2	Убіквітиноподібний білок: утворення Atg8-PE	Впливає на передачу нейронних сигналів та передачу імунних сигналів; бере участь у неаутофагічному фагоцитозі та COPII-залежному виході з ендоплазматичного ретикулу (ER); впливає на розвиток

Продовження табл. 1

Протеїни Atg дріжджів	Протеїни ATG ссавців	Функції	
		Аутофагічні	Неаутофагічні
Atg9	ATG9A(ARPG9L1), TTG9B(ARPG9L2)	Утворення трансмембранний блок; взаємодіє з комплексом ATG2-WIP1; човники між PAS і периферичними органами для доставки ліпідів / факторів під час розширення фагофору; самовзаємодія	Регулює сигнальний шлях MARK/JNK і ріст нейритів; регулює некротизуючу програму смерті і формування актинового цитоскелету; пригнічує вроджену імунну відповідь, спричинену діДНК
Atg10	ATG10	Індукція аутофагії. E2-подібний фермент, котрий бере участь у кон'югації ATG12 з ATG5	Може діяти як фактор транскрипції
Atg11		Молекула-адаптер: включення API у везикулу Cvt дріжджів	–
Atg12	ATG12	Убіквітиноподібний білок комплексу ATG12-ATG5-ATG16L1, також ATG12 є позитивним медіатором мітохондріального апоптозу	Регулює мітохондріальний біогенез і клітинне дихання; регулює енергетичний обмін і загибель клітин
Atg13	ATG13	Є частиною комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200, який бере участь в ініціації аутофагії; спрямований на сигнальний шлях mTOR; взаємодіє з Atg1 і містками Atg1 і Atg17-Atg31-Atg29; рекрутує комплекс Vps34 через Atg14; зв'язується з MAP1LC3/LC3; і взаємодіє з Atg101	–
Atg14	ATG14, ATG14L, BARKOR	Є субодиницею комплексу VPS34-PI3K; взаємодіє з Vescin1 для складання аутофагічного специфічного комплексу; націлювання на мембрану та визначення кривини мембрани; сприяє злиттю мембран	–

Продовження табл. 1

Протеїни Atg дріжджів	Протеїни ATG ссавців	Функції	
		Аутофагічні	Неаутофагічні
Atg15		Ліпазоподібний білок: деградація аутофагічного тіла в дріжджах	–
Atg16	ATG16L1, ATG16L2	Утворення аутофагосом. Зв'язується з комплексом ATG5-ATG12, діючи як частина ферментного комплексу E3	Регулює транскрипцію генів; сприяє відновленню плазматичних мембран і підтримує гомеостаз холестерину; бере участь у сперматогенезі та утворенні джгутиків
Atg17	FIP200	Є частиною комплексу ULK-ATG13-ATG101-FIP200, який бере участь в ініціації аутофагії; взаємодіє з ATG13 і ATG9	–
Atg18	WIPI-1, 2	Білок, що зв'язується з PtdIns(3) P. Він є частиною комплексу ATG2-WIP1, який рекрутує ATG9 до аутофагосом	Сприяє транскрипції MITF-M і TYR
Atg19	–	Рецептор API у шляху Cvt (дріжджі)	–
Atg20	–	Білок, що зв'язує PtdIns(3) P, у шляху Cvt (дріжджі)	–
Atg21	WIPI-1, 2	Білок, що зв'язує PtdIns(3) P, у шляху Cvt (дріжджі)	–
Atg22	–	Мембранний білок вакуолей дріжджів	–
Atg23	–	Утворення везикул Cvt у дріжджах	–
Atg24	–	Шлях Cvt і деградація пероксисом (дріжджі)	–
Atg25	–	Розпад пероксисом у дріжджах	–
Atg26	–	Розпад пероксисом у дріжджах	–
Atg27	–	Білок, що зв'язує PtdIns(3) P, у шляху Cvt (дріжджі)	–

Закінчення табл. 1

Протеїни Atg дріжджів	Протеїни ATG ссавців	Функції	
		Аутофагічні	Неаутофагічні
Atg28	–	Розпад пероксисом у дріжджах	–
Atg29	–	Субодиниця кіназного комплексу Atg1 (індукція аутофагії?)	–
Atg30	–	Деградація пероксисом (пексофагія)	–
Atg31	–	Комплекс Atg17-Atg29-Atg31 в аутофагії, спричинений голодуванням	–
Atg32	BCL2L13	Деградація мітохондрій (мітофагія)	–
Atg33	–	Деградація мітохондрій (мітофагія)	–
Atg34	–	Транспорт альфа-манозидази	–
Atg35	–	Деградація пероксисом (пексофагія)	–
Atg36	–	Деградація пероксисом (пексофагія)	–
Atg37	ACBD5	Ацил-КоА-зв'язувальний білок для формування ізоляційної мембрани	–
Atg38	–	Взаємодіє з ATG14 і Vsp34. Відіграє роль лінкера між Vps15-Vsp14 і Vsp30/Atg6-Atg14	–
Atg39	–	Селективна аутофагія ядерної мембрани	–
Atg40	–	Селективна аутофагія ендоплазматичного ретикулуму	–
Atg41	–	Взаємодіє з Atg9 і бере участь у формуванні PAS	–
	ATG101	Взаємодіє з Atg13 і утворює комплекс ULK-ATG13-ATG101-FIP200	–

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

Основним завданням ксенофагії є деградація внутрішньоклітинних збудників інфекційних захворювань та їх продуктів життєдіяльності. Крім елімінації інфекційних внутрішньоклітинних патогенів, ксенофагія асоційована з аутофагією, яка сприяє зниженню активності прозапальних сигнальних шляхів, що призводить до запобігання виникненню надзвичайної запальної реакції та обмеженню пошкодження таргетних тканин [29].

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

1.2. Стадії ксенофагії

Процес елімінації внутрішньоклітинно розташованих інфекційних агентів та їх продуктів життєдіяльності реалізується у вигляді послідовних стадій раннього та завершального етапів ксенофагії. До раннього етапу як аутофагії, так і ксенофагії належать такі стадії, як ініціація та зародження фагофору; елонгація фагофору; а до завершального етапу – формування та дозрівання аутофагосом, а також деградація ксенобіологічних молекул [24; 32]. Стадії раннього етапу ксенофагії наведені на рис. 2.

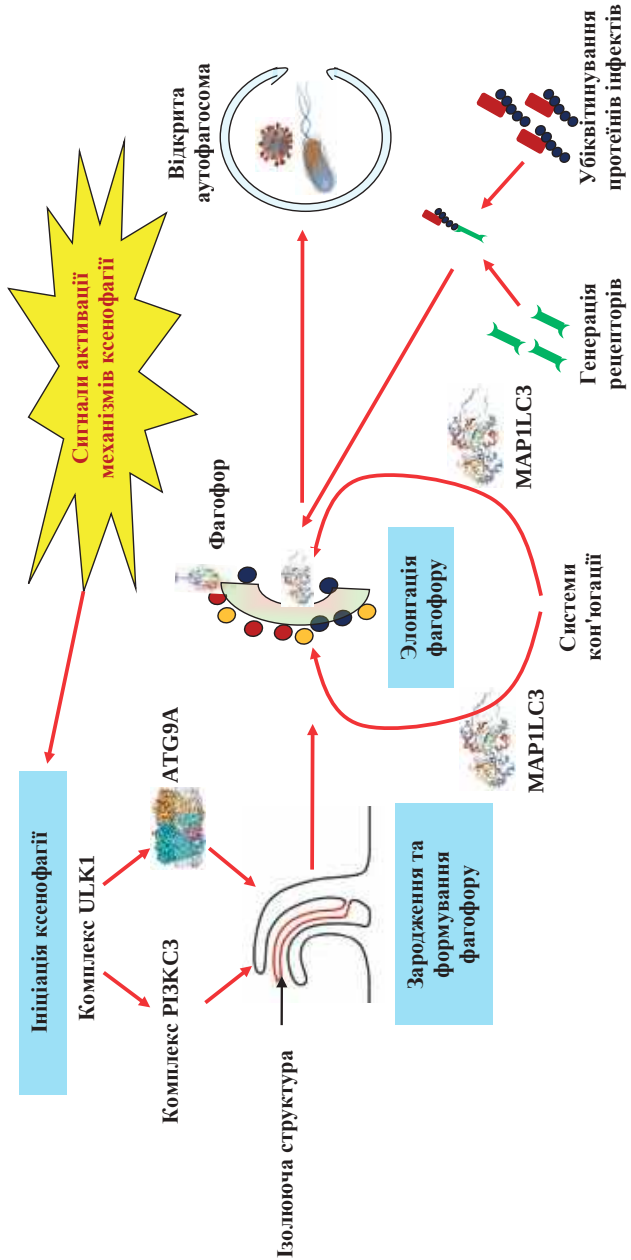


Рис. 2. Стадії раннього етапу ксенофагії

1.2.1. Ініціація ксенофагії

1.2.1.1. Механізми ініціації ксенофагії

1.2.1.1.1. Активація комплексу ULK1/2

В ініціації ксенофагії, як селективної форми макроаутофагії, бере участь комплекс ULK1/2, який складається з кінази ULK1/2, протеїну ATG13, що є мішенню mTORC1, ATG13-зв'язувального протеїну ATG101 та каркасного білка сімейства FAK – FIP200 (рис. 3) [33–35].

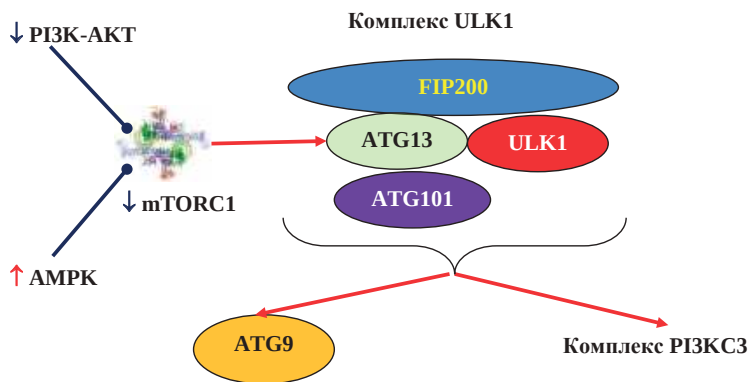


Рис. 3. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи ініціації ксенофагії

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

Внутрішньоклітинні молекулярні події, що призводять до зниження активності серин-треонінової кінази mTORC1, закономірно викликають активацію комплексу ULK1 та його транслокації до мембран рециркулюючих ендосом, які формуються при злитті везикул, таких як: везикули, відшнуровані від мережі транс-Гольджі (trans-Golgi network – TGN); везикули що походять з цитолеми або проміжного компартменту апарату Гольджі

(endoplasmic reticulum golgi intermediate compartment – ERGIC) або гібридної пре-аутофagosомальної структури (hybrid pre-autophagosomal structure – HyPAS). Відомо, що підвищення рівня активності кинази mTORC1 пов'язано з пригніченням аутофагії та посиленням синтезу нуклеотидів білків та ліпідів; а інактивація кинази mTORC1, опосередкована дефіцитом амінокислот або активацією протеїнкінази AMPK, обумовленої дефіцитом глюкози, викликає рекрутування комплексів ULK1 і PI3KC3 на мембрану ендосом та ініціацію аутофагії. В умовах, що відрізняються високим рівнем поживних речовин у внутрішньоклітинному просторі, спостерігається активація кинази mTORC1, яка гіперфосфорилує протеїн ATG13 та блокує взаємодію ATG13 з ULK1 та FIP200. Також встановлено, що фактори росту активують, а збудження рецептора інсуліну інгібує киназу mTORC1 [36; 37].

Після активації комплекс ULK1 фосфорилує власний протеїн 1 мембрани вакуолі (vacuole membrane protein 1 – VMP1) та протеїни BECN1 і ATG14L, що індукує каталітичну субодиноццю VPS34 комплексу PI3KC3 та призводить до суттєвого збільшення генерації фосфатидилінозитол-3-фосфат (phosphatidylinositol 3-phosphate – PtdIns(3) P) [38].

Також активований комплекс ULK1 на мембранних сайтах ініціації аутофагії сприяє рекрутингу єдиного трансмембранного протеїну сімейства ATG – ATG9. У ссавців ідентифіковано два гомологи протеїну ATG9 – ATG9A і ATG9B, причому ATG9A експресується убіквітарно, а ATG9B – у тканинах плаценти та гіпофізу [39; 40]. Протеїн ATG9 є фосфоліпідною скрамблазою, яка здійснює перерозподіл молекул фосфоліпідів у мембранах везикул та фагофору. У везикулярних мембранах протеїн ATG9 існує у вигляді тримера. Везикули, що містять ATG9, спочатку формуються в ЕР, з якого вони переміщуються в апарат Гольджі, де відбувається їхнє дозрівання. Зрілі везикули, що містять ATG9, походять з TGN. Надалі рециркулюючі зрілі везикули, що містять ATG9, транспортуються в цитоплазматичний компартмент,

розташований у безпосередній близькості від ЕР. Вважають, що везикули, які містять ATG9, є джерелом мембранного матеріалу, який використовується для формування ізолюючої мембранної структури та елонгації фагофорів під час раннього етапу аутофагії [36; 41].

1.2.1.1.2. Мембранна нуклеація

Везикули, що містять комплекс ULK1, та везикули, що містять комплекс ліпідкінази PI3KC3, транспортуються до сайтів ініціації аутофагії, які локалізуються на мембрані ЕР, де комплекс ULK1 активує комплекс PI3KC3. Ідентифіковано, що основними молекулярними компонентами комплексу PI3KC3 є протеїни, такі як ATG14, ATG15, фактор BECN1 (BECLIN 1) та представники системи вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting – VPS). Активованій комплекс PI3KC3 на мембрані ЕР фосфорилює молекулу фосфатидилінозитола (phosphatidylinositol – PI), зумовлюючи генерацію PtdIns(3) P. Накопичення молекул PtdIns(3) P на сайті ініціації аутофагії мембрани ЕР викликає: 1) формування омegasом на мембрані ЕР та 2) рекрутинг протеїнів, що беруть участь у складанні та елонгації чашоподібного двомембранного фагофору (рис. 4) [25; 38; 42].

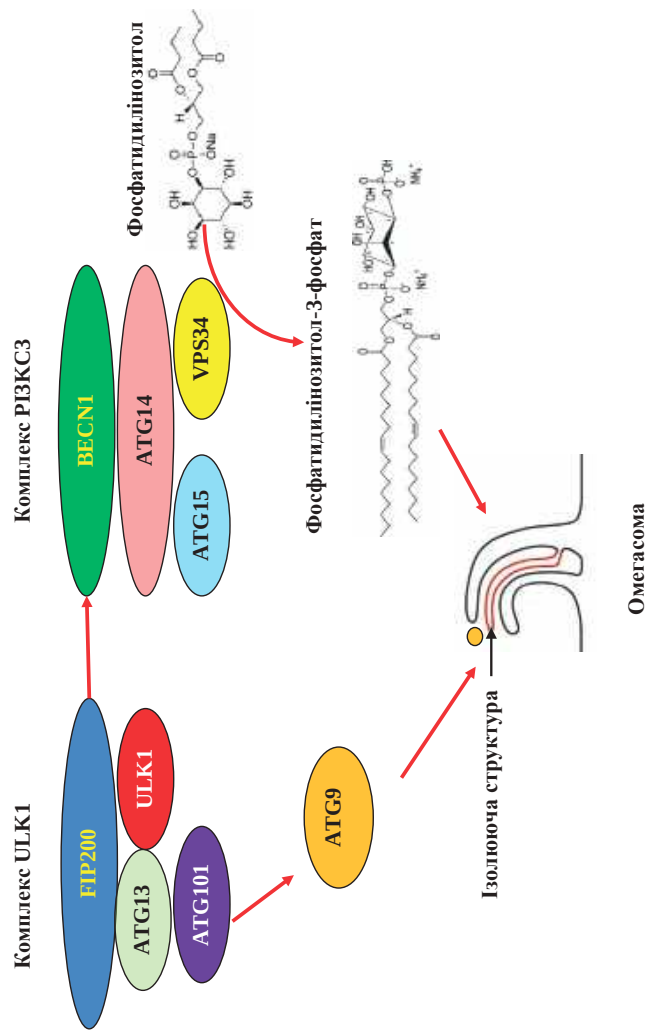


Рис. 4. Мембранна нуклеація

У ссавців комплекс PI3KC3 представлений двома варіантами: типом I (PI3KC3-CI) та типом II (PI3KC3-CII), які відрізняються варіантами протеїнів VPS, присутніх у цих комплексах. Комплекс PI3KC3-CI містить протеїн 34 вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting 34 – VPS34), а комплекс PI3KC3-CII – протеїн VPS38. Комплекс PI3KC3-CI є основним компонентом мембранної нуклеації, а комплекс PI3KC3-CII асоційований із дозріванням аутофагосом. Комплекс PI3KC3-CI складається з п'яти субодиниць: ATG14, BECN1, NRBF2, VPS15, VPS34. Протеїни ATG14, BECN1 і VPS34 пов'язують комплекс PI3KC3-CI з мембранами, а протеїнкіназа VPS15 функціонує як регуляторна субодиниця ферменту VPS34. Згенеровані на сайті ініціації аутофагії молекули PtdIns(3) P діють як сигнальні елементи, які викликають формування омegasом і рекрутують протеїни, такі як білок 2, що містить повтори домену WD, який взаємодіє з фосфоінозитідом (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2 – WIPI2B; ортолог ATG18) та білок 1, що містить домен цинкового пальця FYVE (zinc finger FYVE-type containing 1/double FYVE containing protein 1 – ZFYVE1/DFCP1), який володіє АТФазною активністю. Протеїн WIPI2 рекрутує комплекс ATG12-ATG5-ATG16L, який здійснює кон'югацію протеїнів ATG8 з молекулою PI мембрани фагофору [43–47].

1.2.1.1.3. Зародження фагофору

Фагофори формуються з цитоплазматичної мембрани та/або мембран клітинних органел, таких як: ER, TGN, рециркулюючі ендосоми, мітохондрії. Під час ксенофагії ER та апарат Гольджі відіграють ключову роль у біогенезі аутофагосом [48].

Локальне збагачення PtdIns(3) P мембрани ER призводить до формування мембранного субдомену, який отримав назву омegasома (omegasome). Омegasома є циліндричним випинанням мембрани ER, форма якої схожа на прописну грецьку літеру омега з графемою Ω. Встановлено, що акумульований PtdIns(3) P в мембрані ER приваблює протеїн ZFYVE1/DFCP1

і з центру ZFYVE1/DFCP1-позитивної кільцевої структури виникає LC3-позитивна ізолююча мембрана, яка щільно затиснута з двох сторін складками мембрани ER. Спочатку ізолююча мембрана фізично з'єднана з мембраною ER вузькою мембранною трубкою, у міру дозрівання ізолююча мембрана від'єднується від мембрани ER і стає самостійною чашоподібною структурою. Одна омegasома може брати участь у формуванні кількох фагофорів. Однак виснаження пулу протеїну ZFYVE1/DFCP1 не перешкоджає прогресу аутофагії [36; 42; 49–51].

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

При формуванні фагофорів як затравка використовуються везикули, які містять MAP1LC3/LC3, PI3KC3, ATG16L1, ULK1, а також везикули, які містять ATG9, які формуються з мембран TGN. У рекрутингу деяких везикул на ER беруть участь трансмембранні інтегральні білки: VAMP-асоційований білок А (VAMP associated protein A – VAPA), VAMP-асоційований білок В (VAMP associated protein B – VAPB) і синтаксин 17 (syntaxin 17 – STX17). Протеїни, асоційовані з везикулами, безпосередньо взаємодіють із протеїнами ULK1, FIP200 та WIPI2 везикул (рис. 5) [53; 54].

Везикули, що містять ATG9, мобілізуються в ізолюючу мембрану омegasоми та мембрану фагофору за допомогою протеїнового комплексу транспортування білкових частинок III (transport protein particle III – TRAPPIII). Показано, що в області ізолюючої мембрани збирається три везикули, що містять ATG9, причому кожна з них містить приблизно 27 молекул ATG9. Кількість молекул ATG9 на місці ініціації аутофагії спричиняє продуктивність генерації аутофагосом. Молекули ATG9 після фосфорилування комплексом ініціації аутофагії ULK1 рекрутують протеїни MAP1LC3A/LC3A та WIPI1/2 на мембрану фагофору [55–57].

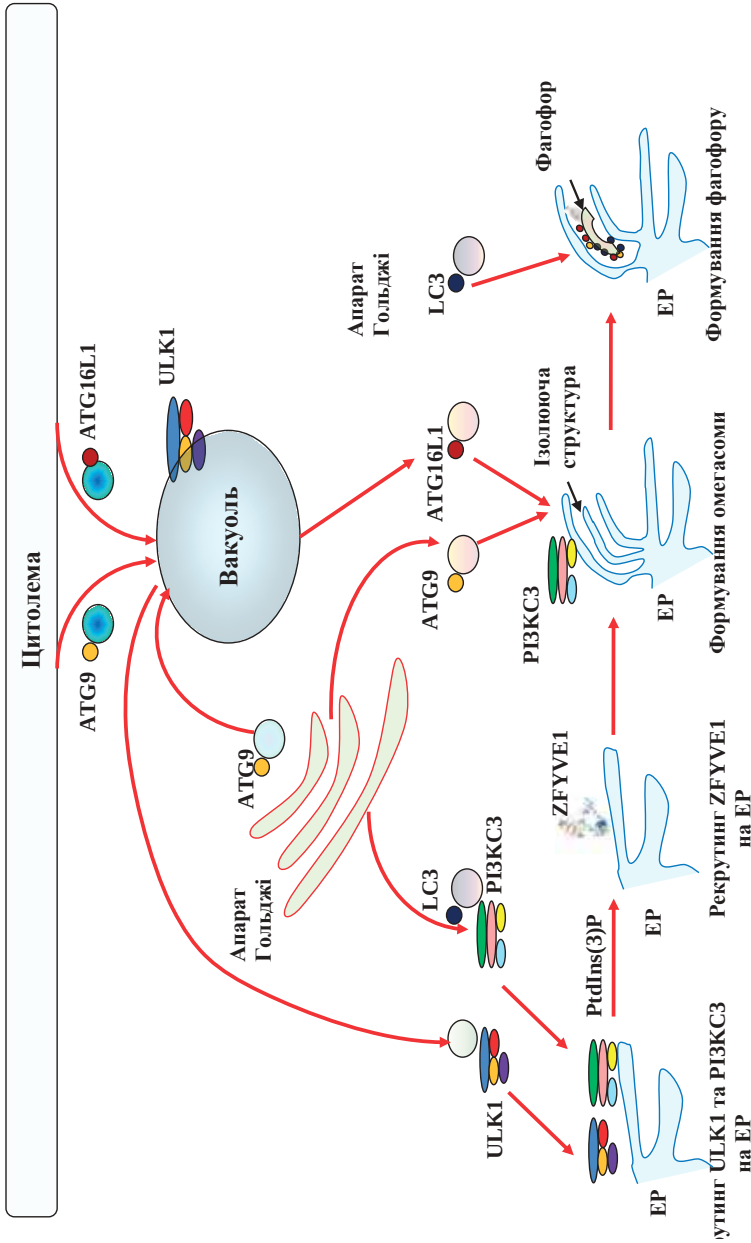


Рис. 5. Формування фагофора

Вважають, що везикули, які містять ATG9, після активації аутофагії переміщуються від TGN в ER до місця утворення фагофору і служать платформою для зародження початкової мембрани ізолюючої структури [41].

1.2.2. Вплив інфекційних агентів на ініціацію ксенофагії

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

Бактеріальні та вірусні патогени, що викликають гострі респіраторні інфекції (ГРІ), мають прямий та опосередкований вплив на механізми аутофагії та ксенофагії. Прямий вплив на ксенофагію патогени надають, переважно модулюючи активність внутрішньоклітинного PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху, а опосередкований вплив здійснюють, збуджуючи рецептори розпізнавання образів (pattern recognition receptors – PRR) клітин респіраторного тракту та імунної системи [58].

1.2.2.1.1. Безпосередній вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху

Більшість бактеріальних та вірусних респіраторних патогенів мають здатність модулювати активність внутрішньоклітинного PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху, що істотно впливає на ефективність ксенофагії та аутофагії клітин макроорганізмів. Так, пороутворювальний токсин бактерій *Streptococcus pneumoniae* пневмолізін (pneumolysin – PLY) індукує ауто- та ксенофагічну відповідь у нефагоцитарних клітинах макроорганізму. Продемонстровано, що PLY бактерії *Streptococcus pneumoniae* впливають на механізми аутофагії, безпосередньо інгібуючи PI3K/AKT/mTORC1-сигнальний шлях [59; 60]. Вірус грипу А (influenza A virus – IAV) також може індукувати механізми аутофагії [61]. Зокрема, вірусний матричний білок 2 (matrix protein 2 – M2) та нуклеопротейн (nucleoprotein – NP) IAV посилюють аутофагію,

інгібуючи АКТ/mTORC1-сигнальний шлях, що забезпечує сприятливі умови для реплікації вірусів [62]. Водночас у резидентних макрофагах легень під час грипозної інфекції спостерігається пролонгована активація mTORC1. Терапія інгібітором mTORC – рапаміцином – викликає регрес запального процесу у тканині легень, який характеризувався зниженням представництва макрофагів, Т-клітин та В-клітин в інфільтраті. Вважають, що активація mTORC1 підтримує активність запалення навіть після елімінації вірусного патогену [63]. Неструктурований протеїн NS1 вірусу IAV зв'язується з регуляторною р85β субодиницею PI3K, що призводить до фосфорилування фактору BECN1 і, як наслідок, до активації ксенофагії [64].

Віруси, такі як SARS-CoV-2 та респіраторно-синцитіальний вірус (respiratory syncytial virus – RSV), інфікуючи клітини макроорганізму, модулюють активність mTORC1-асоційованого сигнального шляху [65].

Показано, що спайковий білок псевдовіріонів SARS-CoV-2 інгібує активність mTORC1-асоційованого сигнального шляху в епітеліальних клітинах бронхів людини, підвищуючи внутрішньоклітинні рівні активних кисневмісних метаболітів (АКМ) і знижуючи рівень активності гліколізу та тим самим сприяє ініціації аутофагії та ксенофагії [20; 66]. Розвиток GPI, викликаной RSV, також супроводжується зниженням експресії в епітеліальних клітинах генів, що кодують протеїни mTORC1-асоційованого сигнального шляху (*AKT1*, *mTOR* та *TSC1*). Sarjana Shuchi та співавт. [67] вважають, що пригнічення mTORC1 сприяє ухиленню RSV від механізмів елімінації імунної системи. Активація аутофагії призводить до елімінації прозапальних факторів транскрипції та цитокінів. Цікавим є той факт, що у хворих, які отримують терапію інгібітором mTORC1, відзначається суттєво вищий рівень генерації як вірусних білків, так і нових віріонів під час RSV-інфекції. Інгібування кінази mTORC1 рапаміцином посилює аутофагію, але при цьому призводить до підвищення рівня ре-

плікації геному RSV в епітеліальних клітинах 245 (human epithelial 245 – HEp-245) людини [65]. Водночас продемонстровано, що у дітей, інфікованих RSV, спостерігається вища експресія гена mTORC1 у змивах з носа, порівняно з дітьми, інфікованими метапневмовірусом та риновірусом, а RSV індукує фосфорилування серинового залишку (Ser²⁴⁴⁸) протеїну mTORC1 у CD8⁺T-клітинах. Вірус-опосередковане підвищення активності mTORC1 викликає пригнічення експресії фактору транскрипції FoxP3, що супроводжується придушенням диференціювання наївних T-клітин у регулюючі Treg-клітини, сприяючи активності запального процесу [15].

1.2.2.1.2. Опосередкований вплив бактеріальних та вірусних патогенів на активність аутофагії та ксенофагії

Активация ксенофагії високо асоційована з патоген-асоційованим збудженням PRR, таких як: toll-подібні рецептори (toll-like receptor-TLR), NOD-подібні рецептори (NOD-like receptors – NLRs), скавенджер-рецептори, рецептори пептидогліканів (peptidoglycan receptors – PGRP), які беруть участь у рекогніції патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) мікроорганізмів [58; 68].

1.2.2.1.2.1. TLR-опосередкована модуляція активності аутофагії

Ключовими представниками PRR вродженої імунної системи є рецептори сімейства TLR, які розпізнають екстрацелюлярно та ендосомально розташовані PAMP бактеріальних та вірусних інфекційних агентів. Продemonстровано, що активация TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 та TLR7 індукує утворення аутофагосом, а TLR-опосередкована аутофагія супроводжується посиленням продукування антимікробних пептидів. Порушення TLR фагоцитарних клітин посилює активність фагоцитозу, пов'язаного з MAP1LC3/LC3 (LC3-associated phagocytosis – LAP), шляхом збудження селезінкової тирозинкінази (spleen tyrosine kinase –

Syk), протеїнкінази C (protein kinase C – PKC) та білка Rubicon. Механізм LAP бере участь в елімінації різних патогенів, включаючи бактерії, віруси та гриби [69; 70].

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

1.2.2.1.2.2. NLR-опосередкована модуляція активності аутофагії

Рецептори сімейства NLR (NOD1 і NOD2) після активації бактеріальними пептидогліканами (peptidoglycan – PGN), які є РАРМ грам-позитивних бактерій, індукують ксенофагію. Зокрема, показано, що мураміддипептид (muramyl dipeptide – MDP), який є дериватом PGN, взаємодіючи з NOD2, індукуює аутофагію в людських епітеліальних та дендритних клітинах [76; 77]. Однак патогенні бактерії можуть індукувати біогенез олігомерів рецептор взаємодіючої серин-треонінової кінази 2 (receptor interacting serine/threonine kinase 2 – RIPK2), які формують RИРосомы,

чия дія посилює NF- κ B-залежну запальну реакцію. Активація SQSTM1-залежних механізмів селективної макроаутофагії руйнує RІРосоми, рестрикуючи запальну відповідь [78; 79].

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

1.2.2.2. Вплив бактеріальних та вірусних патогенів на мембранну нуклеацію

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

Продемонстровано, що такий фактор вірулентності *Streptococcus pneumoniae*, як холінзв'язувальний протеїн С (choline-binding proteins – CbpC), експонований на поверхні пневмококових бактерій, зв'язується виключно з АТG14 і посилює генерацію PtdIns(3) Р, індуюючи зародження фагофору [81].

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

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

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

Список літератури

1. Tricot JP. Nobel prize winner Christian de Duve. From insulin to lysosomes. *Hormones (Athens)*. 2006 Apr-Jun; 5(2):151–5. doi: 10.14310/horm.2002.11179. PMID: 16807228.
2. Harnett MM, Pineda MA, Latré de Laté Pet. et al. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home. *Biomed J*. 2017 Feb; 40(1):9–22. doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28411887; PMCID: PMC6138802.
3. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1974/summary/>
4. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A. et al. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11; 295(37):12910–12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661197; PMCID: PMC7489918.
5. Kharaziha P, Panaretakis T. Dynamics of Atg5-Atg12-Atg16L1 Aggregation and Deaggregation. *Methods Enzymol*. 2017; 587:247–255. doi: 10.1016/bs.mie.2016.09.059. Epub 2016 Dec 3. PMID: 28253959.
6. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021 Oct 1; 40(19): e108863. doi: 10.15252/embj.2021108863. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34459017; PMCID: PMC8488577.
7. Abdrakhmanov A, Gogvadze V, Zhivotovsky B. To Eat or to Die: Deciphering Selective Forms of Autophagy. *Trends Biochem Sci*. 2020 Apr; 45(4):347–364. doi: 10.1016/j.tibs.2019.11.006. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044127.
8. Brest P, Benzaquen J, Klionsky DJ. et al. Open questions for harnessing autophagy-modulating drugs in the SARS-CoV-2 war: hope or hype? *Autophagy*. 2020 Dec; 16(12):2267–2270. doi: 10.1080/15548627.2020.1779531. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32521191; PMCID: PMC7751564.
9. Wang L, Klionsky DJ, Shen HM. The emerging mechanisms and functions of microautophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Mar;

- 24(3):186–203. doi: 10.1038/s41580-022-00529-z. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097284.
10. Zhang L, Cui T, Wang X. The Interplay Between Autophagy and Regulated Necrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2023 Mar; 38(7–9):550–580. doi: 10.1089/ars.2022.0110. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36053716; PMCID: PMC10025850.
 11. Kuchitsu Y, Taguchi T. Lysosomal microautophagy: an emerging dimension in mammalian autophagy. *Trends Cell Biol*. 2024 Jul; 34(7):606–616. doi: 10.1016/j.tcb.2023.11.005. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38104013.
 12. Murley A, Dillin A. Macroautophagy in quiescent and senescent cells: a pathway to longevity? *Trends Cell Biol*. 2023 Jun; 33(6):495–504. doi: 10.1016/j.tcb.2022.10.004. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36414491.
 13. Yamamoto H, Matsui T. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy. *J Nippon Med Sch*. 2024 Mar 9; 91(1):2–9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271546.
 14. Yao R, Shen J. Chaperone-mediated autophagy: Molecular mechanisms, biological functions, and diseases. *MedComm* (2020). 2023 Aug 30; 4(5): e347. doi: 10.1002/mco2.347. PMID: 37655052; PMCID: PMC10466100.
 15. de Souza AP, de Freitas DN, Antunes Fernandes KE. et al. Respiratory syncytial virus induces phosphorylation of mTOR at ser2448 in CD8 T cells from nasal washes of infected infants. *Clin Exp Immunol*. 2016 Feb; 183(2):248–57. doi: 10.1111/cei.12720. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26437614; PMCID: PMC4711155.
 16. Ma W, Lu Y, Jin X. et al. Targeting selective autophagy and beyond: From underlying mechanisms to potential therapies. *J Adv Res*. 2024 Nov; 65:297–327. doi: 10.1016/j.jare.2024.05.009. Epub 2024 May 14. PMID: 38750694; PMCID: PMC11518956.
 17. Rose KM, Spada SJ, Broeckel R. et al. From Capsids to Complexes: Expanding the Role of TRIM5 α in the Restriction of Divergent RNA Viruses and Elements. *Viruses*. 2021 Mar 10; 13(3):446. doi: 10.3390/v13030446. PMID: 33801908; PMCID: PMC7998678.

18. Vainshtein A, Grumati P. Selective Autophagy by Close Encounters of the Ubiquitin Kind. *Cells*. 2020 Oct 24; 9(11):2349. doi: 10.3390/cells9112349. PMID: 33114389; PMCID: PMC7693032.
19. Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T. et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Mar; 24(3):167–185. doi: 10.1038/s41580-022-00542-2. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302887.
20. Sargazi S, Sheervalilou R, Rokni M. et al. The role of autophagy in controlling SARS-CoV-2 infection: An overview on virophagy-mediated molecular drug targets. *Cell Biol Int*. 2021 Aug; 45(8):1599–1612. doi: 10.1002/cbin.11609. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33818861; PMCID: PMC8251464.
21. Miller K, McGrath ME, Hu Z, Ariannejad S, Weston S, Frieman M, Jackson WT. Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery. *Autophagy*. 2020 Dec; 16(12):2131–2139. doi: 10.1080/1548627.2020.1817280. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32964796; PMCID: PMC7755319.
22. Siqueira MDS, Ribeiro RM, Travassos LH. Autophagy and Its Interaction With Intracellular Bacterial Pathogens. *Front Immunol*. 2018 May 23; 9:935. doi: 10.3389/fimmu.2018.00935. PMID: 29875765; PMCID: PMC5974045.
23. Rikihisa Y. Glycogen autophagosomes in polymorphonuclear leukocytes induced by rickettsiae. *Anat Rec*. 1984 Mar; 208(3):319–27. doi: 10.1002/ar.1092080302. PMID: 6721227.
24. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet*. 2023 Jun; 24(6):382–400. doi: 10.1038/s41576-022-00562-w. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635405; PMCID: PMC9838376.
25. Li W, Zhang L. Regulation of ATG and Autophagy Initiation. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1206:41–65. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4_2. PMID: 31776979.
26. Matoba K, Noda NN. Structural catalog of core Atg proteins opens new era of autophagy research. *J Biochem*. 2021 Jul 3; 169(5):517–525. doi: 10.1093/jb/mvab017. PMID: 33576807.

27. Kawabata T, Yoshimori T. Autophagosome biogenesis and human health. *Cell Discov.* 2020 Jun 2; 6(1):33. doi: 10.1038/s41421-020-0166-y. PMID: 32528724; PMCID: PMC7264243.
28. Riaz M, Sultana R, Ahmad J. et al. Autophagy related genes mediated mitophagy in yeast, mammals and higher plants. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2024 Jan 31; 70(1):1–11. doi: 10.14715/cmb/2024.70.1.1. PMID: 38372120.
29. Pang Y, Wu L, Tang C. et al. Autophagy-Inflammation Interplay During Infection: Balancing Pathogen Clearance and Host Inflammation. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 22; 13:832750. doi: 10.3389/fphar.2022.832750. PMID: 35273506; PMCID: PMC8902503.
30. Choi Y, Bowman JW, Jung JU. Autophagy during viral infection – a double-edged sword. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Jun; 16(6):341–354. doi: 10.1038/s41579-018-0003-6. PMID: 29556036; PMCID: PMC6907743.
31. Miao G, Zhao H, Li Y. et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation. *Dev Cell.* 2021 Feb 22; 56(4):427–442.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2020.12.010. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33422265; PMCID: PMC7832235.
32. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Aug; 21(8):439–458. doi: 10.1038/s41580-020-0241-0. Epub 2020 May 5. PMID: 32372019.
33. Grasso D, Renna FJ, Vaccaro MI. Initial Steps in Mammalian Autophagosome Biogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2018 Oct 23; 6:146. doi: 10.3389/fcell.2018.00146. PMID: 30406104; PMCID: PMC6206277.
34. Jia M, Yue X, Sun W. et al. ULK1-mediated metabolic reprogramming regulates Vps34 lipid kinase activity by its lactylation. *Sci Adv.* 2023 Jun 2; 9(22): eadg4993. doi: 10.1126/sciadv.adg4993. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37267363; PMCID: PMC10413652.
35. Kim BW, Jin Y, Kim J. et al. The C-terminal region of ATG101 bridges ULK1 and PtdIns3K complex in autophagy initiation. *Autophagy.* 2018; 14(12):2104–2116. doi: 10.1080/15548627.2018.1504716. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30081750; PMCID: PMC6984762.
36. Nähse V, Stenmark H, Schink KO. Omegasomes control formation, expansion, and closure of autophagosomes. *Bioessays.* 2024 Jun;

- 46(6): e2400038. doi: 10.1002/bies.202400038. Epub 2024 May 9. PMID: 38724256.
37. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem.* 2017 Dec 12; 61(6):585–596. doi: 10.1042/EBC20170021. PMID: 29233870; PMCID: PMC5869855.
38. Hurley JH, Young LN. Mechanisms of Autophagy Initiation. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20; 86:225–244. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044820. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28301741; PMCID: PMC5604869.
39. Chiduzza GN, Garza-Garcia A, Almacellas E. et al. ATG9B is a tissue-specific homotrimeric lipid scramblase that can compensate for ATG9A. *Autophagy.* 2024 Mar; 20(3):557–576. doi: 10.1080/15548627.2023.2275905. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37938170; PMCID: PMC10936676.
40. Choi J, Jang H, Xuan Z. et al. Emerging roles of ATG9/ATG9A in autophagy: implications for cell and neurobiology. *Autophagy.* 2024 Nov; 20(11):2373–2387. doi: 10.1080/15548627.2024.2384349. Epub 2024 Aug 4. PMID: 39099167; PMCID: PMC11572220.
41. Holzer E, Martens S, Tulli S. The Role of ATG9 Vesicles in Autophagosome Biogenesis. *J Mol Biol.* 2024 Aug 1; 436(15):168489. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168489. Epub 2024 Feb 10. Erratum in: *J Mol Biol.* 2024 Dec 1; 436(23):168849. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168849. PMID: 38342428.
42. Wei Z, Hu X, Wu Y. et al. Molecular Mechanisms Underlying Initiation and Activation of Autophagy. *Biomolecules.* 2024 Nov 27; 14(12):1517. doi: 10.3390/biom14121517. PMID: 39766224.
43. Gong X, Wang Y, Tang Y. et al. ATG16L1 adopts a dual-binding site mode to interact with WIPI2b in autophagy. *Sci Adv.* 2023 Mar; 9(9):eadf0824. doi: 10.1126/sciadv.adf0824. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36857448; PMCID: PMC9977175.
44. Nähse V, Raiborg C, Tan KW. et al. ATPase activity of DFCP1 controls selective autophagy. *Nat Commun.* 2023 Jul 8; 14(1):4051. doi: 10.1038/s41467-023-39641-9. PMID: 37422481; PMCID: PMC10329651.
45. Park JS, Lee DH, Lee YS. et al. Dual roles of ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) in cytoprotection against lipotoxicity. *Autophagy.* 2020 Jan; 16(1):86–105. doi: 10.1080/15548627.2019.1598751. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30907226; PMCID: PMC6984596.

46. Ripszky Totan A, Greabu M, Stanescu-Spinu II. et al. The Yin and Yang dualistic features of autophagy in thermal burn wound healing. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2022 Jan-Dec; 36:3946320221125090. doi: 10.1177/03946320221125090. PMID: 36121435; PMCID: PMC9490459.
47. Zhen Y, Stenmark H. Autophagosome Biogenesis. *Cells*. 2023 Feb 20; 12(4):668. doi: 10.3390/cells12040668. PMID: 36831335; PMCID: PMC9954227.
48. Ktistakis NT. ER platforms mediating autophagosome generation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Jan; 1865(1):158433. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.03.005. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890442.
49. Nähse V, Schink KO, Stenmark H. ATPase-regulated autophagosome biogenesis. *Autophagy*. 2024 Jan; 20(1):218–219. doi: 10.1080/15548627.2023.2255967. Epub 2023 Dec 27. PMID: 37722386; PMCID: PMC10761139.
50. Norell PN, Campisi D, Mohan J. et al. Biogenesis of omegasomes and autophagosomes in mammalian autophagy. *Biochem Soc Trans*. 2024 Oct 30; 52(5):2145–2155. doi: 10.1042/BST20240015. PMID: 39392358; PMCID: PMC11555699.
51. Wang H, Li X, Zhang Q. et al. Autophagy in Disease Onset and Progression. *Aging Dis*. 2024 Aug 1; 15(4):1646–1671. doi: 10.14336/AD.2023.0815. PMID: 37962467; PMCID: PMC11272186.
52. Shizukuishi S, Ogawa M, Ryo A. et al. The multi-step mechanism and biological role of noncanonical autophagy targeting *Streptococcus pneumoniae* during the early stages of infection. *Autophagy*. 2020 Jun; 16(6):1152–1153. doi: 10.1080/15548627.2020.1743937. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32183577; PMCID: PMC7469546.
53. Ghanbarpour A, Valverde DP, Melia TJ. et al. A model for a partnership of lipid transfer proteins and scramblases in membrane expansion and organelle biogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 20; 118(16):e2101562118. doi: 10.1073/pnas.2101562118. PMID: 33850023; PMCID: PMC8072408.
54. Zhao YG, Liu N, Miao G. et al. The ER Contact Proteins VAPA/B Interact with Multiple Autophagy Proteins to Modulate Autophagosome Biogenesis. *Curr Biol*. 2018 Apr 23; 28(8):1234–1245.e4. doi: 10.1016/j.cub.2018.03.002. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628370.

55. Chumpen Ramirez S, Gómez-Sánchez R, Verlhac P. et al. –Atg9 interactions via its transmembrane domains are required for phagophore expansion during autophagy. *Autophagy*. 2023 May; 19(5):1459–1478. doi: 10.1080/15548627.2022.2136340. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36354155; PMCID: PMC10241002.
56. Mishra SK, Gao YG, Deng Y. et al. CPTP: A sphingolipid transfer protein that regulates autophagy and inflammasome activation. *Autophagy*. 2018; 14(5):862–879. doi: 10.1080/15548627.2017.1393129. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29164996; PMCID: PMC6070007.
57. van Vliet AR, Chiduza GN, Maslen SL. et al. ATG9A and ATG2A form a heteromeric complex essential for autophagosome formation. *Mol Cell*. 2022 Nov 17; 82(22):4324–4339.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2022.10.017. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36347259.
58. Wang Z, Li C. Xenophagy in innate immunity: A battle between host and pathogen. *Dev Comp Immunol*. 2020 Aug; 109:103693. doi: 10.1016/j.dci.2020.103693. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32243873.
59. Li P, Shi J, He Q. et al. Streptococcus pneumoniae induces autophagy through the inhibition of the PI3K-I/Akt/mTOR pathway and ROS hypergeneration in A549 cells. *PLoS One*. 2015 Mar 24; 10(3):e0122753. doi: 10.1371/journal.pone.0122753. PMID: 25803050; PMCID: PMC4372526.
60. Sun X, Wang D, Ding L. et al. Activation of Autophagy Through the NLRP3/mTOR Pathway: A Potential Mechanism for Alleviation of Pneumonia by QingFei Yin. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 17; 12:763160. doi: 10.3389/fphar.2021.763160. PMID: 35111047; PMCID: PMC8802069.
61. Wang X, Zheng T, Lin L. et al. Influenza A Virus Induces Autophagy by Its Hemagglutinin Binding to Cell Surface Heat Shock Protein 90AA1. *Front Microbiol*. 2020 Oct 7; 11:566348. doi: 10.3389/fmicb.2020.566348. PMID: 33117314; PMCID: PMC7575715.
62. Wang R, Zhu Y, Zhao J. et al. Autophagy Promotes Replication of Influenza A Virus In Vitro. *J Virol*. 2019 Feb 5; 93(4): e01984–18. doi: 10.1128/JVI.01984-18. PMID: 30541828; PMCID: PMC6363991.
63. Huckestein BR, Zeng K, Westcott R. et al. Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Activation in Macrophages Contributes to Persistent Lung Inflammation following Respiratory Tract Viral

- Infection. *Am J Pathol.* 2024 Mar; 194(3):384–401. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.11.017. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38159723; PMCID: PMC10913760.
64. Mehrbod P, Ande SR, Alizadeh J. et al. The roles of apoptosis, autophagy and unfolded protein response in arbovirus, influenza virus, and HIV infections. *Virulence.* 2019 Dec; 10(1):376–413. doi: 10.1080/21505594.2019.1605803. PMID: 30966844; PMCID: PMC6527025.
65. Huynh H, Levitz R, Huang R. et al. mTOR kinase is a therapeutic target for respiratory syncytial virus and coronaviruses. *Sci Rep.* 2021 Dec 24; 11(1):24442. doi: 10.1038/s41598-021-03814-7. PMID: 34952911; PMCID: PMC8709853.
66. Li F, Li J, Wang PH. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Dec 1; 1867(12):166260. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166260. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461258; PMCID: PMC8390448.
67. Shuchi S, Ratho RK, Mohi GK. et al. Modulation of autophagy and mTOR signaling pathway genes in respiratory epithelium by respiratory syncytial virus (RSV) in children suffering from acute lower respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2023 Mar; 95(3): e28666. doi: 10.1002/jmv.28666. PMID: 36912368.
68. Liu B, Yan Y, Wang X. et al. Locally generated C3 regulates the clearance of *Toxoplasma gondii* by IFN- γ -primed macrophage through regulation of xenophagy. *Front Microbiol.* 2022 Aug 4; 13:944006. doi: 10.3389/fmicb.2022.944006. PMID: 35992649; PMCID: PMC9386420.
69. Chen X, Su Q, Gong R. et al. LC3-associated phagocytosis and human diseases: Insights from mechanisms to therapeutic potential. *FASEB J.* 2024 Oct 31; 38(20): e70130. doi: 10.1096/fj.202402126R. PMID: 39446073.
70. Yuan J, Zhang Q, Chen S. et al. LC3-Associated Phagocytosis in Bacterial Infection. *Pathogens.* 2022 Jul 30; 11(8):863. doi: 10.3390/pathogens11080863. PMID: 36014984; PMCID: PMC9415076.
71. Bhatnagar A, Chopra U, Raja S. et al. TLR-mediated aggresome-like induced structures comprise antimicrobial peptides and attenuate intracellular bacterial survival. *Mol Biol Cell.* 2024 Mar 1; 35(3): ar34.

- doi: 10.1091/mbc.E23-09-0347. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38170582; PMCID: PMC10916861.
72. Magné J, Green DR. LC3-associated endocytosis and the functions of Rubicon and ATG16L1. *Sci Adv.* 2022 Oct 28; 8(43): eabo5600. doi: 10.1126/sciadv.abo5600. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288306; PMCID: PMC9604520.
73. Peña-Martínez C, Rickman AD, Heckmann BL. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis. *Sci Adv.* 2022 Oct 28; 8(43): eabn1702. doi: 10.1126/sciadv.abn1702. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288309; PMCID: PMC9604515.
74. Shao Y, Wang Z, Chen K. et al. Xenophagy of invasive bacteria is differentially activated and modulated via a TLR-TRAF6-Beclin1 axis in echinoderms. *J Biol Chem.* 2022 Mar; 298(3):101667. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101667. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35120925; PMCID: PMC8902612.
75. Wang Y, Ramos M, Jefferson M. et al. Control of infection by LC3-associated phagocytosis, CASM, and detection of raised vacuolar pH by the V-ATPase-ATG16L1 axis. *Sci Adv.* 2022 Oct 28; 8(43): eabn3298. doi: 10.1126/sciadv.abn3298. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288298; PMCID: PMC9604538.
76. Jin X, You L, Qiao J. et al. Autophagy in colitis-associated colon cancer: exploring its potential role in reducing initiation and preventing IBD-Related CAC development. *Autophagy.* 2024 Feb; 20(2):242–258. doi: 10.1080/15548627.2023.2259214. Epub 2024 Jan 25. PMID: 37723664; PMCID: PMC10813649.
77. You Y, Xiao Y, Lu Y. et al. Postbiotic muramyl dipeptide alleviates colitis via activating autophagy in intestinal epithelial cells. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 23; 13:1052644. doi: 10.3389/fphar.2022.1052644. PMID: 36506547; PMCID: PMC9727138.
78. Mehto S, Kundu S, Chauhan S. et al. RlPosomes are targets of IRGM-SQSTM1-dependent autophagy. *Autophagy.* 2023 Mar; 19(3):1045–1047. doi: 10.1080/15548627.2023.2166724. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36628446; PMCID: PMC9980646.
79. Zhang B, Chen H, Ouyang J. et al. SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 β and contributes to LIPUS-mediated anti-inflammatory effect. *Autophagy.*

- 2020 Jul; 16(7):1262–1278. doi: 10.1080/15548627.2019.1664705. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31500508; PMCID: PMC7469634.
80. Li M, Tripathi-Giesgen I, Schulman BA. et al. In situ snapshots along a mammalian selective autophagy pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Mar 21; 120(12): e2221712120. doi: 10.1073/pnas.2221712120. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36917659; PMCID: PMC10041112.
81. Ogawa M, Shizukuishi S, Akeda Y. et al. Molecular mechanism of *Streptococcus pneumoniae*-targeting xenophagy recognition and evasion: Reinterpretation of pneumococci as intracellular bacteria. *Microbiol Immunol*. 2023 May; 67(5):224–227. doi: 10.1111/1348-0421.13060. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36872456.
82. Twu WI, Lee JY, Kim H. et al. Contribution of autophagy machinery factors to HCV and SARS-CoV-2 replication organelle formation. *Cell Rep*. 2021 Nov 23; 37(8):110049. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110049. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34788596; PMCID: PMC8577994.
83. Ricciardi S, Guarino AM, Giaquinto L. et al. The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. *Nature*. 2022 Jun; 606(7915):761–768. doi: 10.1038/s41586-022-04835-6. Epub 2022 May 12. PMID: 35551511; PMCID: PMC7612910.
84. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D. et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat Commun*. 2019 Dec 18; 10(1):5770. doi: 10.1038/s41467-019-13659-4. PMID: 31852899; PMCID: PMC6920372.

РОЗДІЛ 2.

ЕЛОНГАЦІЯ ФАГОФОРУ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Ксенофагія відіграє ключову роль у ранньому захисті макроорганізму від патогенних респіраторних бактеріальних та вірусних агентів [1–3]. Однією з основних стадій ксенофагії є елонгація фагофору, яка характеризується збільшенням його мембрани, що призводить спочатку до формування чашоподібної мембранної структури, а надалі до сферичного двомембранного утворення – аутофагосоми. Утворення аутофагосоми зумовлює остаточну секвестрацію ксенобіологічних молекул, а потім і їхню елімінацію шляхом деградації лізосомальними ферментами [4]. Продемонстровано, що порушення елонгації фагофорів асоційовані з ризиком розвитку різних захворювань, тяжких клінічних проявів, у тому числі з ризиком виникнення несприятливого перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) [5–10].

2.1. Елонгація фагофору

Субстрати ксенофагії, будучи продуктами патогенних бактерій і вірусів, опосередковують елонгацію фагофору, що, зрештою, призводить до їх секвестрації в аутофагосомі. Елонгація фагофору є досить швидким біологічним процесом, який через декілька хвилин після ініціації ксенофагії завершується утворенням аутофагосоми. Для забезпечення елонгації фагофору у процесі еволюції сформувалися кілька вискоєфективних молекулярних механізмів, які забезпечують ліпідами і протеїнами

мембрани фагофору, що зародився або росте. Після завершення елонгації фагофору відбувається остаточне інкапсулювання стороннього біологічного матеріалу. Під час селективної аутофагії підготовка до секвестрації субстратів ксенофагії починається з убіквітинування субстратів і посилення експресії селективних аутофагічних рецепторів (selective autophagy receptor – SAR), які специфічно взаємодіють один з одним. Надалі комплекс убіквітинульованого субстрату та SAR фіксується на мембрані фагофору, зумовлюючи внутрішньоаутофагосомну локацію патогенів та продуктів їхньої життєдіяльності [11; 12].

2.1.1. Доставка ліпідів у мембрану ізолюючої структури

Згідно з результатами дослідження Thomas J. Melia та співавт. [13], для формування однієї аутофагосоми діаметром приблизно 400 нм потрібно до 3 000 000 ліпідних молекул. Швидкість надходження фосфоліпідів у мембрану фагофору становить приблизно 4 000 молекул в секунду [14]. Забезпечення фагофору ліпідами здійснюється за допомогою: 1) прямої екструзії ліпідів у мембрану фагофору з існуючих органел; 2) механізмів доставки ліпідів за допомогою везикул або трансмембранних протеїнових каналів; 3) синтезу ліпідів на місці комплексом PI3KC3 [13].

Ліпіди, які будуть використані для елонгації фагофору, можуть бути «видавлені» з мембран ЕР та мітохондрій у мембрану фагофору. Оскільки ЕР є ключовою ліпід-синтезуючою органелою клітини, він є основним джерелом ліпідів, які використовуються для елонгації фагофору [15].

У везикуло-опосередкованому перенесенні ліпідів на фагофори беруть участь: 1) везикули, що містять як ATG9, так і ATG16L1, утворені з ендосом, що рециркулюють; 2) везикули, облямовані комплексом II оболонкового протеїну (coat protein complex II–COPII), які походять з ERGIC1 та беруть участь у ліпидизації протеїнів MAP1LC3/LC3. Мембрани більшості везикул, зливаючись із фагофором, сприяють його елонгації. Водночас

у ссавців везикули, що містять ATG9, не зливаються і не коалесценують з мембраною фагофору, а лише опосередковують транспорт ліпідів та фосфатидилінозитол-4-кінази класу III PI4KIII β до мембрани ЕР та фагофору. Везикулярна скрамблаза ATG9 утворює комплекс з ліпідним каналом ATG2, сприяючи транспортуванню фосфоліпідів у мембрану фагофору [16]. Везикули СОРІІ відіграють важливу роль у транспорті ліпідів та білків та з мембран ЕР у фагофори [17].

Молекули, які безпосередньо транспортують ліпіди до фагофору, представлені білком ATG2A; протеїном 1A, що містить домен GRAM (GRAM domain containing 1A – GRAMD1A); гомологом А протеїну 13 сімейства вакуолярного сортування білків (vacuolar protein sorting 13 homolog A – VPS13A) і протеїном трансферу ліпідів (lipid transfer protein – TipC) [13; 18; 19].

Першим ідентифікованим представником групи протеїнів, що беруть участь у прямому перенесенні фосфоліпідів у фагофор, є білок ATG2A, який є ліпідним каналом, що зв'язує фагофори, які зростають, з мембранними джерелами ліпідів, такими як ЕР. Вважають, що ATG2-асоційована транспортна система відіграє ключову роль в елонгації фагофору та в закритті пори аутофагосоми. Відповідно до результатів криогенної електронної мікроскопії вздовж усієї довжини протеїну ATG2A проходить тунель, через який переміщуються молекули фосфоліпідів у мембрану фагофору [20]. Протеїн ATG2 рекрутується на фагофор за допомогою ATG9 та WIP14. Молекула ATG9, розташована на мембрані фагофору, прикріплюється до С-кінця протеїну ATG2. У той час, білки VMP1 та TMEM41B, асоційовані з мембраною ЕР, фіксують N-термінальний регіон протеїну ATG2 [21–24]. Протеїн WIP14 опосередковує зв'язування С-термінального регіону ATG2 протеїну з молекулою РІ мембрани фагофору. Ліпіди після стійкої фіксації ATG2-ліпідного каналу між везикулою, що містить ATG9, і фагофором; між ділянкою мембрани ЕР, що містить протеїн VMP1 і/або TMEM41B, і фагофором; – транслокуються з везикул і ЕР мембрани фагофору (рис. 6) [25–27].

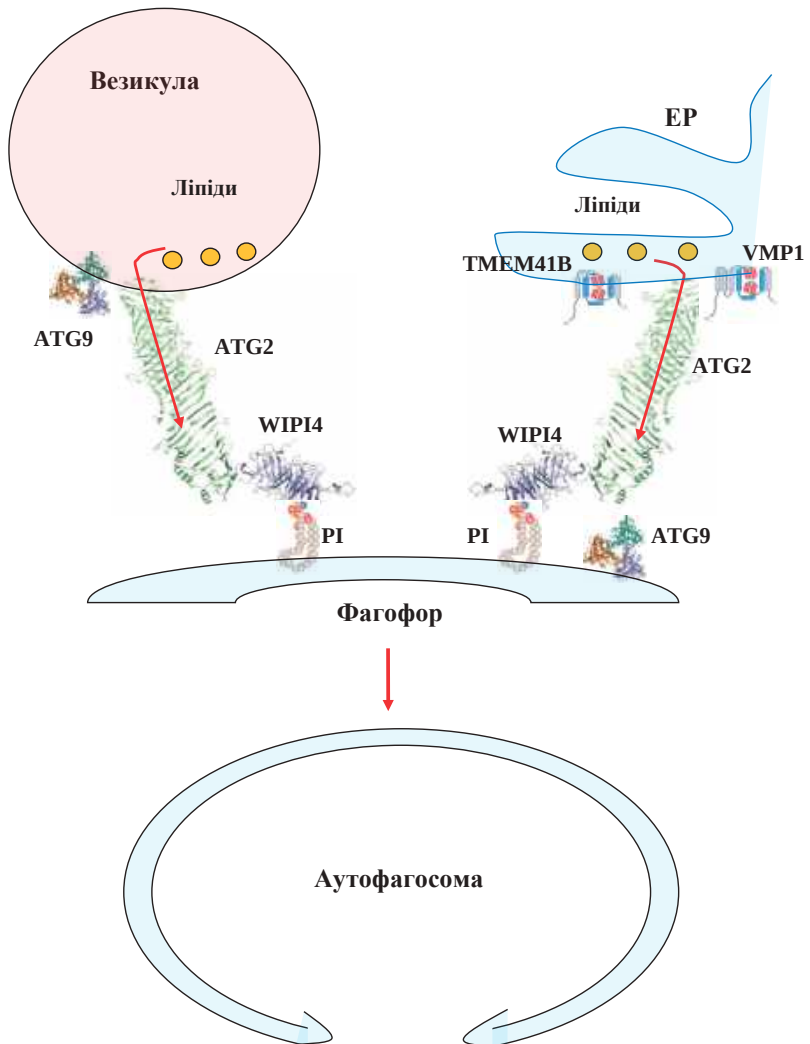


Рис. 6. Роль комплексу ATG9-ATG2 у формуванні фагофору

Примітка: модель комплексу ATG2-WIPI4 адаптована у Yang Wang та співавт. [133].

Продемонстровано, що транспортний протеїн GRAMD1A є необхідним компонентом у ранніх стадіях біогенезу аутофагосом, він безпосередньо бере участь в ініціації біогенезу аутофагосом за допомогою перенесення холестерину у фагофори та аутофагосом. Протеїн GRAMD1A містить домен GRAM і домен StAR T. Домен GRAM фіксує молекулу GRAMD1A, зв'язуючись з фосфатидилінозитол-3-фосфатом (phosphatidylinositol 3-phosphate – PtdIns(3) P) мембрани ER, а домен StAR захоплює холестерин. Показано, що протеїн GRAMD1A релокується до місця утворення фагофору PtdIns(3) P-залежним чином. Димер протеїну GRAMD1A специфічно зв'язується доменами GRAM з мембранної ізолюючої структури або фагофору, що зростає, у місцях ініціації аутофагії та переносить холестерин з мембрани ER в ізолюючу структуру або фагофор [28; 29].

Інгібування функціональної активності GRAMD1A, як і протеїну ATG2, призводить до припинення формування та елонгації фагофорів [30].

2.1.2. Рекрутинг аутофагічних протеїнів та їх кон'югація з мембраною фагофору

До місця зароджувального фагофору в періоді ініціації аутофагії рекрутуються WIPI2B, протеїнкіназа ULK1/2 та її партнери ATG13, FIP200, ATG101, які утворюють комплекс, що приваблює протеїни ATG9 та PI3KC3 (ATG14, BE4). Надалі в мембрану фагофору рекрутуються убіквітин-подібні білки сімейства ATG8 та її кон'югаційні системи, основною функцією яких є кон'югація протеїнів сімейства ATG8 з PE мембрани фагофору [31].

Активовані комплекси ULK1/2, PI3KC3 рекрутують білки, які беруть участь в елонгації фагофору та формуванні аутофагосом, включаючи убіквітин-подібні системи кон'югації, що формують комплекси ATG12-ATG5-ATG16L1 та ATG8-PE. Також комплекс ATG12-ATG5-ATG16L1 рекрутується протеїном WIPI2B, який регулює ліпідизацію протеїнів ATG8 [32].

Сімейство протеїнів ATG8 включає легкі ланцюги 3- β протеїну 1, асоційованого з мікротрубочками (microtubule-associated protein 1 light chain 3- β /light chain 3 – MAP1LC3/LC3), і протеїни, асоційовані з рецептором

γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) А типу (GABA type A receptor-associated protein – GABARAP). Протеїни MAP1LC3/LC3 представлені ізоформами А, В та С, а білки GABARAPL – також трьома лізоформами: 1, 2, 3. Попередники протеїнів ATG8 піддаються процесингу на С-кінцевому гліциновому залишку протеазою ATG4, і зрілі форми протеїнів ATG8 кон'югуються з РЕ мембрани фагофору за допомогою систем кон'югації, таких як комплекси ATG3-ATG7 та ATG12-ATG5-ATG16L [33–35].

Складання комплексу кон'югації з ATG5, ATG12 та позитивного регулятора ATG16L1 ініціюється взаємодією E1-подібного ферменту ATG7B з ATG12, що зумовлює утворення тіоетерного зв'язку між цистеїновим залишком ATG7B та гліциновим залишком гліциновим залишком С-термінального регіону молекули ATG12. Надалі активований ATG12 переноситься на цистеїновий залишок молекули E2-подібного ферменту ATG10, а потім С-термінальний регіон молекули ATG12 зв'язується через ізопептидний зв'язок з лізиновим залишком молекули ATG5, формуючи комплекс ATG12-ATG5. Два кон'югати ATG12-ATG5, взаємодіючи з димером ATG16L1, утворюють гетерогексамерний комплекс ATG12-ATG5-ATG16L1, який діє як E3-лігаза, забезпечуючи зв'язування убіквітин-подібних протеїнів сімейства ATG8 (друга система кон'югації) з молекулою фосфатидилетаноламіну мембрани фагофору (рис. 7). Фіксація комплексу ATG12-ATG5-ATG16L1 на мембрані фагофору забезпечується організацією зв'язку ATG12 з комплексом кінази ULK1 та ATG16L1 – з протеїном WIPI2B, який взаємодіє з PtdIns3P мембрани фагофору. Експериментальні тварини з нокаутом генів *Atg5*, *Atg12* або *Atg16/1* гинуть у першу добу після народження [36–38].

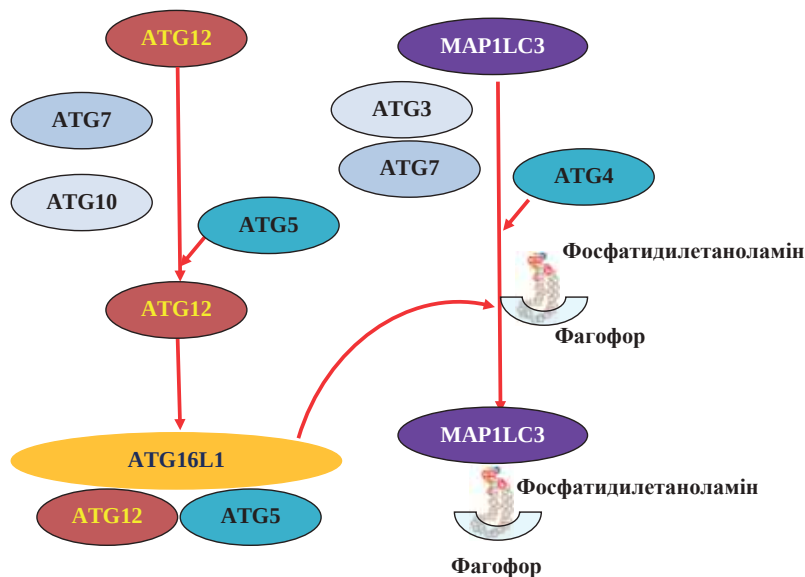


Рис. 7. Кон'югація MAP1LC3/LC3 з фосфатидилетаноламіном пре-аутофagosомної структури

Кінцеві продукти кон'югації протеїнів сімейства ATG8 – ліпідовані (PE-кон'юговані) MAP1LC3/LC3 (MAP1LC3/LC3-PE) та GABARAP (GABARAP-PE) – вважаються ключовими маркерами клітинної аутофагії. Моніторинг агрегації та дезагрегації комплексу ATG5-ATG12-ATG16L1 може бути використаний як засіб для вивчення динаміки аутофагії [36; 38].

Ліпідовані білки MAP1LC3/LC3 та GABARAP розташовуються як на внутрішній, так і зовнішній мембрані фагофору. Вони функціонують як адаптерні або каркасні структури, які рекрутують на фагофор протеїни, що містять регіон, що взаємодіє з LC3 (LC3 interacting region – LIR). Регіон LIR є коротким лінійним мотивом (short linear motifs – SLiM), який забезпечує зв'язування SAR з протеїнами сімейства ATG8, асоційованими з мембраною аутофagosоми [39]. На думку Malte Karow та співавт. [37], кон'ю-

гати MAP1LC3/LC3-PE і GABARAP-PE беруть участь не тільки у зв'язуванні протеїнів сімейства ATG8 з SAR, а також: 1) у фіксації на мембрані фагофору LIR-компонентів комплексів ініціації аутофагії; 2) мембранної нуклеації; 3) кон'югації ATG12–ATG5; 4) регуляції активності ферментоподібної цистеїнової протеази ATG4B, яка декон'югує ATG8-PE, зумовлюючи відщеплення протеїнів сімейства ATG8 від мембрани фагофору. Також MAP1LC3/LC3-PE і GABARAP-PE беруть участь в елонгації фагофору та злитті аутофагосом з лізосомами. Хоча спосіб участі протеїнів ATG8 (MAP1LC3/LC3 та GABARAP) у процесі елонгації фагофору та у формуванні аутофагосоми залишається невідомим. Вважають, що їхня кон'югація сприяє як залученню ліпідів з ER в мембрану фагофору, так і локальному синтезу жирних кислот [40].

2.2. Секвестрація субстратів ксенофагії

2.2.1. Убіквітинування субстратів ксенофагії

2.2.1.1. Механізми убіквітинування субстратів ксенофагії

Під час ксенофагічної реакції, на відміну від канонічної макроаутофагії, поглинені клітиною патогени та їх деривати маркуються однією або декількома молекулами убіквітину. Ця кон'югація убіквітину з лізиновим залишком інших білків є посттрансляційною модифікацією протеїнів, яка отримала назву «убіквітинування». В результаті убіквітинування з протеїновим субстратом може бути кон'югований як мономер, так і різної довжини полімери убіквітину. Вперше убіквітинування відкрито в 1984 році як процес, який забезпечує транспортування білків до 26S-протеасоми, яка деградує їх [41–43].

Убіквітинування ксенобіотичних протеїнових субстратів здійснюється каскадом трьох ферментів, який складається з ферменту, що активує убіквітин (E1), ферменту, що кон'югує убіквітин

(E2), і убіквітинліази (E3). Видалення убіквітину з субстрату каталізується класом деубіквітинуючих ферментів. Ферменти E1 здійснюють АТФ-залежну активацію молекули убіквітину за допомогою конформаційної модифікації її С-термінального регіону з подальшим перенесенням убіквітину на E2-фермент. За допомогою E3-ферменту E2-ферменти з активованим убіквітином кон'югуються з субстратним протеїном, що призводить до перенесення убіквітину з молекули E2-ферменту на субстрат. У людини ідентифіковано два представники сімейства E1-ферментів, приблизно 40 представників E2-ферментів і понад 600 представників E3-ферментів. Процес убіквітинування характеризується високим ступенем субстрат-специфічності, яка опосередкована E3-лігазами. Сукупність E3-лігаз складається з чотирьох типів ферментів: типу HECT (homologous to the E6AP carboxyl terminus), типу U-box, типу RING-finger (really interesting new gene), типу RBR (RING-between-RING) гібридних лігаз [43–45]. До групи ферментів людини, які селективно убіквітинують протеїни внутрішньоклітинних патогенів, належать тільки декілька E3 убіквітин-протеїнлігаз, такі як: RBR E3 убіквітин-протеїнлігаза PARKIN (PARKIN RBR E3 ubiquitin protein ligase – PRKN); SMAD-специфічна E3 убіквітин-протеїнлігаза 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1 – SMURF1); білок 31 містить домен RING пальця (ring finger protein 31 – RNF31); гомолог протеїну *ariadne-1* сімейства домену RBR (ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1 – ARIH); комплекс складання лінійного убіквітину (linear ubiquitin assembly complex – LUBAC); протеїн 1, багатий на лейцинові повтори і містить стерильний альфа-мотив (leucine rich repeat and sterile alpha motif containing 1 – LRSAM1); протеїн 8, що містить асоційований з мембраною домен RING пальця типу CH (membrane associated ring-CH-type finger 8 – MARCH8); фактор 6, асоційований з рецептором фактору некрозу пухлин (TNF receptor associated factor 6 – TRAF6). З цих E3 убіквітин протеїнлігаз MARCH8 найчастіше бере участь

в убіквітинуванні вірусних білків, призначених для ксенофагічної деградації [12; 46].

Рівень убіквітинування субстратів залежить від балансу активності системи убіквітинування і деубіквітинування, яке здійснюють деубіквітинуючі ферменти (deubiquitinating enzymes – DUB). Численні інфекційні агенти продукують DUB або DUB-подібні молекули, які перешкоджають процесу убіквітинування і інгібують механізми ксенофагії [47; 48].

Убіквітин має здатність утворювати ланцюги, використовуючи лізинові залишки (K) та метіоніновий залишок 1 (M1). Встановлено, що молекула убіквітину містить у своїй 76 амінокислотній послідовності сім K залишків, які розташовані на позиціях 6, 11, 27, 29, 33, 48, 63, і один M залишок, розташований у N-термінальному регіоні протеїну. Різні E3-лігази формують зв'язки з різними залишками убіквітину і генерують різні типи убіквітинових ланцюгів. Різноманітність довжини та комбінацій розгалуження поліубіквітинового ланцюга об'єктивно зумовлюють формування широкого спектра «убіквітинових кодів». Зокрема, E3-лігаза LRSAM1 генерує ланцюги K⁶ і K²⁷, а E3-лігази ARIH і HOIP1 формують ланцюг K⁴⁸ і ланцюг M1 відповідно [41].

Ефекти убіквітинування залежать від використаних сайтів молекули убіквітину. Так, формування убіквітинових ланцюгів за рахунок K⁶³-зв'язків обумовлює елімінацію субстрату за допомогою аутофагії, а формування убіквітинових ланцюгів за рахунок K⁴⁸- або K²⁷-зв'язків зумовлює протеасомну деградацію субстрату; тоді як використання M1-зв'язків сприяє: 1) активації NF-κB-асоційованих сигнальних шляхів і, як наслідок, розвитку запального процесу; 2) інгібуванню сигнальних шляхів, пов'язаних з IFN I типу, запобігаючи розвитку противірусної відповіді (рис. 8) [49–52].

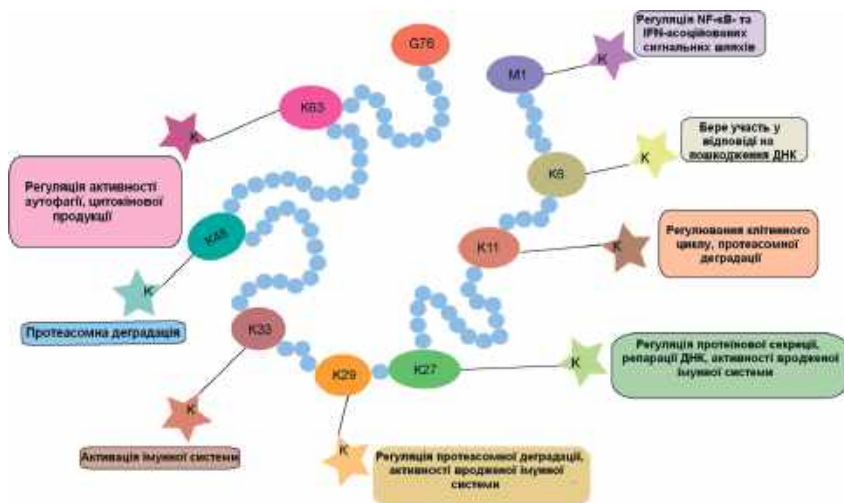


Рис. 8. Різні типи зв'язків молекули убіквітину з таргетними протеїнами та їх біологічні ефекти [11]

2.2.1.2. Вплив респіраторних інфекційних агентів на механізми убіквітинування протеїнів

Продемонстровано, що в процесі ксенофагії бактерій *Mycobacterium tuberculosis* беруть участь дві Е3-лігази: PRKN і SMURF1, які кон'югують убіквітинові ланцюги з молекулами факторів вірулентності бактерій. Лігаза PRKN убіквітинуює протеїн спеціалізованої системи секреції ESX-1 типу VII бактерій *Mycobacterium tuberculosis*, використовує K⁶³ залишок убіквітину, а SMURF1 – K⁴⁸ залишок убіквітину. Убіквітинові ланцюги, кон'юговані Е3-лігазами з PRKN та SMURF1, надалі розпізнаються селективними аутофагічними рецепторами CALCOCO2/NDP52, SQSTM1/p62 [53].

Розвиток грипозної інфекції супроводжується посиленням експресії Е3-лігази MARCH8, яка бере участь в убіквітинуванні вірусних глікопротеїнів, готуючи їх для подальшої аутофаголізосомиї деградації. Згідно з результатами конфокальної мікроскопії, аутофагічний рецептор MARCH8 захоплює вірусні глікопротеїни

у внутрішньоклітинному компартменті клітини. Вважають, що при здійсненні убіквітинування цитоплазматичних хвостів таргетних протеїнів Е3-лігаза MARCH8 використовує свій домен RING-CH. Основним індуктором експресії гена *MARCH8* є IFN I типу [54]. Результати експериментальних досліджень свідчать, що MARCH8 інгібує експресію глікопротеїнів оболонки різних вірусів, у тому числі аренавірусів, сарбековірусів (SARS-CoV-2), рабдовірусів, ретровірусів (ВІЛ-1), тогавірусів (альфавірусів) [55].

Показано, що Е3-лігаза MARCH8 суттєво інгібує пізню стадію реплікації геному та активність вивільнення ІАВ із клітин експериментальних інфікованих тварин [56]. Також Е3-лігаза MARCH8, каталізуючи поліубіквітинування вірусного матричного протеїну М2, формуючи зв'язки з K⁶³ і K⁷⁸ залишками убіквітину, пригнічує вивільнення віріонів з клітин макроорганізму і сприяє ксенофагії ІАВ [57]. Субстрати, убіквітинуюльовані Е3-лігазою MARCH8, розпізнаються рецептором CALCOCO2/NDP52. Високий рівень експресії гена та каталітичної активності протеїну MARCH8 супроводжується зниженням ступеня вірулентності нових віріонів штамів H3N2 та H1N1 ІАВ. Також мембранно-асоційована Е3-лігаза MARCH8, порушуючи зв'язування глікопротеїнів оболонки вірусів з рецепторними білками, розташованими на поверхні клітин макроорганізму, пригнічує включення останніх у процес формування нових віріонів [56; 58; 59].

У клітинах макроорганізму після інфікування вірусами SARS-CoV-2 спостерігається інгібування таких Е3-лігаз, як PRKN, MARCH8.

Молекула Е3-лігази PRKN сімейства RING-between-RING в С-термінальному регіоні містить домен RBR, який має каталітичний цистеїновий залишок, здатний кон'югувати Е2-ферменти з таргетними протеїнами [60; 61]. Встановлено, що основна вірусна протеаза (main protease – M_{pro}, яка також відома як 3-хімотрипсин-подібна протеаза (3-chymotrypsin-like protease – 3CL_{pro}), або протеїн Nsp5) коронавірусу SARS-CoV-2 піддається убіквітинуванню Е3-лігазою PRKN. Встановлено, що розвиток

SARS-CoV-2-асоційованого інфекційного процесу супроводжується інгібуванням експресії гена *PRKN* у тканинах легких хворих мишей. Водночас високий рівень активності *PRKN* супроводжується ефективним убівітинування протеїну Nsp5 і ксенофагічною елімінацією вірусу, а недостатність функціональної активності *PRKN* призводить до зниження активності убівітинування протеїну Nsp5, що сприяє реплікації геному вірусу [62].

У процесі убівітинування білка N вірусу SARS-CoV-2 бере участь E3-лігаза MARCH8. Мутація гена *March8* позбавляє клітину здібності ефективно деградувати протеїн N вірусу SARS-CoV-2 [63].

2.2.2. Селективні аутофагічні рецептори

2.2.2.1. Характеристика селективних аутофагічних рецепторів

Селективна форма відрізняється від неселективної форми аутофагії здатністю еліминувати певні молекулярні структури або органели клітини, використовуючи SAR, які взаємодіють із таргетними мішенями. Розрізняють два типи SAR: убівітин-зв'язувальні рецептори, які розпізнають убівітинінові ланцюги, пов'язані з аутофагічним вантажем, та рецептори аутофагічного вантажу, розташування якого асоційовано з певною внутрішньоклітинною локацією [64–66]. Різні типи селективної аутофагії використовують конкретні SAR для рекогніції таргетних убівітинуюльованих мішеней (табл. 2).

Таблиця 2

Типи аутофагії та селективні аутофагічні рецептори ссавців
[33 з доповненнями]

Тип аутофагії	Субстрат	Селективні аутофагічні рецептори
Агрефагія	Білковий агрегат	NBR1, OPTN, SQSTM1/p62
Глікофагія	Глікоген	Stbd1
ЕР-фагія	ЕР	ATL3, CCPG1, FAM134B, RTN3, SEC62, TEX264

Закінчення табл. 2

Тип аутофагії	Субстрат	Селективні аутофагічні рецептори
Зимофагія	Секреторна гранула	SQSTM1/p62
Ксенофагія (бактеріофагія)	Бактеріальні протеїни	CALCOCO2/NDP52, FBXO2, NBR1, SQSTM1/p62, TAX1BP1
Ксенофагія (вірофагія)	Вірусні протеїни	CALCOCO2/NDP52, OPTN, SQSTM1/p62, TRIM5α,
Лізофагія	Лізосома	CALCOCO2/NDP52, TRIM16
Пексофагія	Пероксисома	NBR1, SQSTM1/p62
Рибофагія	Рибосоми	NUFIP1
Убіквітин-залежна мітофагія	Мітохондрії	AMBRA1, CALCOCO2/NDP52, OPTN, SQSTM1/p62, TAX1BP1
Убіквітин-незалежна мітофагія	Мітохондрії	AMBRA1, Bcl2L13, BNIP3, FKBP8, FUNDC1, NIX, NLRX1, PHB2, кардіоліпін, керамід
Феритинофагія	Феритин	NC04A

Інфекційні агенти після інвазії в клітину макроорганізму індукують експресію генів убіквітин-зв'язувальних SAR, які мають: здатність взаємодіяти, з одного боку, з убіквітинульованими специфічними ксенобіотичними субстратами, а з іншого боку, використовуючи мотив LIR, з молекулами MAP1LC3/LC3, що розташовуються на поверхні внутрішньої мембрани фагофору [11; 67].

Убіквітинульовані продукти життєдіяльності вірусних та бактеріальних агентів зв'язуються такими SAR, як протеїн, що містить кальцій-зв'язувальний домен та спіраль-спіральний домен 2 (calcium binding and coiled-coil domain 2-CALCOCO2/NDP52); оптиневрин (optineurin – OPTN); протеїн 2, що містить F-box (F-box protein 2 – FBXO2); білок 1, пов'язаний з Tax1 (Tax1 binding protein 1 – TAX1BP1); протеїн 5α, що містить трипарти-турний мотив (tripartite motif containing 5α – TRIM5α); рецептор аутофагічного вантажу NBR1 або протеїн сусіднього гена BRCA1 (NBR1 autophagy cargo receptor /neighbor of BRCA1 – NBR1); секвестосома 1 (sequestosome 1 – SQSTM1/p62). Комплекси цих рецепторів та їх убіквітинульованих субстратів зв'язуються з молекулою MAP1LC3/LC3, прикріпленою до мембрани фа-

гофору, індукуючи його трансформацію в аутофагосому [49; 50; 66; 68]. Найбільш вивченими солютабними SAR у ссавців є рецептори, подібні до секвестосоми-1 (sequestosome-1-like receptors – SLR), такі як: CALCOCO2/NDP52, NBR1, OPTN, SQSTM1/p62, TAX1BP1 [54].

2.2.2.2. Вплив інфекційних агентів на експресію генів аутофагічних рецепторів

Розвиток респіраторних інфекцій супроводжується зміною рівня експресії генів, що кодують протеїни SAR, які беруть участь у бактеріофагії (CALCOCO2/NDP52, FBXO2, OPTN, SQSTM1/p62, TAX1BP1) або вірофагії (CALCOCO2/NDP52, SQSTM1) (табл. 3) [33; 69].

Таблиця 3

Респіраторні інфекти та таргетні аутофагічні рецептори [69–71]

Інфект	Таргетний протеїн інфекту	Аутофагічний рецептор
Бактерії		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	–	CALCOCO2/NDP52?
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Пнемолізін (PLY)	CALCOCO2/NDP52; SQSTM1/p62
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ацетилглюкозамін (GlcNAc) ?	FBXO2; CALCOCO2/NDP52; NBR1; SQSTM1/p62
Віруси		
IAV	Неструктурний допоміжний білок PB1-F2	CALCOCO2/NDP52
SARS-CoV-2	Капсидний білок М, білок N ORF3a ?	CALCOCO2/NDP52 SQSTM1/p62 TRIM5α
Риновірус	?	SQSTM1/p62

Інфікування клітин макроорганізму бактеріями *Streptococcus pneumoniae* супроводжується індукцією генів рецепторів CALCOCO2/NDP52, SQSTM1/p62 та протеїнів системи убіквітування. Протеїн CALCOCO2/NDP52 є представником сімейства білків ядерних точок, який містить домен зв'язування убіквітину

та бере участь у процесі ксенофагії і регулює процес дозрівання аутофагосоми, активність продукування цитокінів, а також клітинної адгезії шляхом зв'язування з міозином VI. Рецептор SQSTM1/p62 взаємодіє з убіквітинульованими субстратами патогенів через свій домен, асоційований з убіквітином (ubiquitin-associated domain – UBA) [72].

Після зв'язування з убіквітинульованими ланцюгами, кон'югованими з ксенобіотичними молекулами, рецептори SQSTM1/p62 мультимеризуються і транспортують убіквітинульований вантаж до мембрани фагофору, де вони зв'язуються з РЕ-кон'югованими протеїнами сімейства ATG8, фіксуючи ксенофагічний вантаж на мембрані фагофору. Крім того, протеїн SQSTM1/p62 бере участь у регуляції активності фактору транскрипції NF-κB та продукуванні IFN типу I [73].

Пневмококові бактерії на ранніх стадіях інфекційного процесу викликають формування незалежних від RB1CC1/FIP200 та SQSTM1-позитивних фагосомоподібних вакуолей (phagosome-like vacuole – PcLV). З часом PcLV перетворюються на бактерицидні аутофагічні вакуолі (bactericidal autophagic vacuole – PcAV). Продemonстровано, що активність формування PcLV досягає свого піка вже через одну годину, а PcAV – через дві години після інфікування бактеріями *Streptococcus pneumoniae*. Рецептор SQSTM1 SQSTM1/p62 має здатність зв'язуватися з протеїном ATG16L1 мембрани вакуолі. У пізній стадії інфекційного процесу на мембрани PcLV рекрутуються протеїни MAP1LC3/LC3, які сприяють індукції канонічної ксенофагії, що зумовлює деградацію пневмококів [74; 75]. Селективна аутофагія, що опосередкована рецепторами CALCOCO2/NDP52, перешкоджає зростанню бактеріальних колоній. Нокаут гена *Calcoco2/Ndp52* в експериментальних тварин супроводжується посиленням зростання стрептококової колонії та пригніченням активності ксенофагії [76]. Цікавим є те, що на ранній стадії стрептококової інфекції пригнічується експресія генів SAR [77].

Відомо, що бактерії *Streptococcus* групи А (Group A *Streptococcus* – GAS) відомі, як бактерії *Streptococcus pyogenes*, продукують пороутворювальний токсин – стрептолізин О (streptolysin O – SLO), який сприяє вивільненню бактерій з ендосом у цитоплазми нефагоцитуючих клітин людини та активує експресію убіквітин-зв'язувального рецептора аутофагії – FBXO2. Рецептор FBXO2 взаємодіє з убіквітинульованим бічним ланцюгом N-ацетилглюкозаміну (GlcNAc) поверхневого рамнозного полісахариду бактерій GAS та сприяє ефективності ксенофагії [78].

Убіквітинульований протеїн PB1-F2 вірусу IAV, взаємодіючи з рецептором CALCOCO2/NDP52, активує механізми ксенофагії. Зв'язування вірусного протеїну PB1-F2 з рецептором CALCOCO2/NDP52 активує трансдуктор сигналу TRAF6, що призводить до посилення активності прозапального фактору транскрипції NF-κB [79]. Відомо, що інгібування рецептора CALCOCO2/NDP52 призводить до зниження елімінації віріонів та підвищення рівня реплікації вірусного геному [80].

Вірусні убіквітинульовані протеїни SARS-CoV-2 взаємодіють із SAR, такими як: CALCOCO2/NDP52, SQSTM1/p62, TRIM5α.

Різні протеїни SARS-CoV-2 диференційовано впливають на активність експресії рецепторів SQSTM1/p62. Зокрема, протеаза Nsp5 SARS-CoV-2 знижує, а капсидний протеїн М і Orf3a SARS-CoV-2 підвищують рівні експресії гена *SQSTM1/p62*. Баланс між рівнем продукування протеїнів Nsp5 та М, Orf3a визначає рівень вірусного навантаження та активність запального синдрому у хворих на COVID-19. Так, з активністю експресії *Nsp5* пов'язане зниження рівня мРНК TNF-α, а з *Orf3a* – підвищення концентрації мРНК TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-33 [62; 81].

Інфікування культури клітин людини вірусом SARS-CoV-2 супроводжується акумуляцією рецепторів SQSTM1/p62 та підвищенням представництва MAP1LC3B/LC3B. Рецептор SQSTM1/p62 зв'язується з вірусним капсидним білком М і рекрутує SARS-CoV-2 аутофагосоми, що в кінцевому підсумку призводить до

лізосомальної деградації вірусу. Проте протеаза Nsp5 вірусу SARS-CoV-2, яка має здатність розщеплювати протеїн SQSTM1/p62 на два фрагменти, зумовлює уникнення вірусу від деградації аутофаголізосомними ферментами та неефективність процесу ксенофагії [81–83]. Продемонстровано, що у хворих на COVID-19 на початку захворювання спостерігається зниження рівня концентрації аутофагічного рецептора SQSTM1/p62, яке прямо пропорційно асоційоване з рівнем прозапальних цитокінів TNF- α , IL-8, IL-17 та IL-33. Нокаут гена *Sqstm1/p62* супроводжується проявами імуносупресії, а гіперекспресія гена *Sqstm1/p62* – ознаками значного запалення [83]. Рецептор CALCOCO2/NDP52 зв'язується з білком N вірусу SARS-CoV-2, який убіквітинуюється E3-лігазою MARCH8 та сприяє деградації цього білка SARS-CoV-2. Необхідно наголосити, що протеїн MARCH8, опосередковуючи деградацію глікопротеїнів S та M вірусу SARS-CoV-2, також пригнічує реплікацію вірусу CALCOCO2/NDP52. З огляду на те що білок N вірусу SARS-CoV-2 сприяє реплікації вірусного геному, інгібуючи експресію білка 1 реакції раннього зростання (early growth response 1 – EGR1), який підтримує інтерферонову відповідь, вважають, що достатня експресія CALCOCO2/NDP52 є необхідним компонентом саногенезу COVID-19 [63].

Білки TRIM беруть участь у регуляції аутофагії, апоптозу та захисних реакцій проти вірусів та бактерій. Зокрема, білки TRIM індукують активацію кінази ULK1, що ініціює аутофагію, та регулятора аутофагії протеїну BECN1 [84]. Протеїн TRIM5 α (RNF88 α) ідентифіковано як противірусний фактор проти вірусу імунodefіциту людини 1 (ВІЛ-1). Взаємодія TRIM5 α до ретровірусного капсиду індукує убіквітинлігазу E3 і призводить до активації прозапальних NF- κ B- і AP-1-асоційованих сигнальних шляхів [85; 86].

Продемонстровано, що у хворих із тяжким перебігом COVID-19 спостерігається суттєве зниження експресії TRIM5 α [87]. Мутації гена TRIM5 α супроводжуються підвищенням реплікації вірусів [88; 89].

2.2.3. Взаємодія MAP1LC3/LC3 з комплексом убіквітинуюваних продуктів інфекційних агентів та селективними аутофагічними рецепторами

Протеїн MAP1LC3/LC3, кон'югований з мембраною фагофору, зв'язується з SAR, які комплексовані з убіквітинуюваними субстратами ксенофагії (рис. 9) [90].

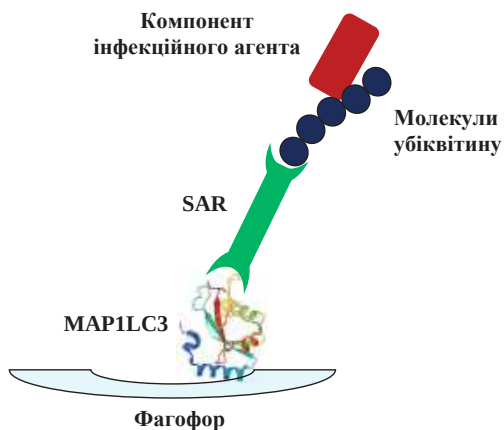


Рис. 9. Взаємодія MAP1LC3/LC3 з комплексом убіквітинуюваних субстратів та селективними аутофагічними рецепторами

До молекулярних комплексів, які сформовані убіквітинуюваними молекулами патогенів та SAR, долучається фагофор, кон'югований з протеїнами MAP1LC3/LC3. Зв'язування комплексу ксенобіотик-SAR з MAP1LC3/LC3 мембрани фагофору стимулює елонгацію фагофору, що в кінцевому підсумку призводить до інкапсулювання продуктів життєдіяльності патогенів та й самих патогенів в аутофагосому, що сприяє дозріванню аутофагосом та деградації стороннього матеріалу [11].

Список літератури

1. Yuk JM, Yoshimori T, Jo EK. Autophagy and bacterial infectious diseases. *Exp Mol Med*. 2012 Feb 29; 44(2):99–108. doi: 10.3858/emmm.2012.44.2.032. PMID: 22257885; PMCID: PMC3296818.
2. Kimmey JM, Stallings CL. Bacterial Pathogens versus Autophagy: Implications for Therapeutic Interventions. *Trends Mol Med*. 2016 Dec; 22(12):1060–1076. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.008. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27866924; PMCID: PMC5215815.
3. Ivanova T, Mariienko Y, Mehterov N. et al. Autophagy and SARS-CoV-2- Old Players in New Games. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 23; 24(9):7734. doi: 10.3390/ijms24097734. PMID: 37175443; PMCID: PMC10178552.
4. Cao W, Li J, Yang K, Cao D. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer*. 2021 Mar; 108(3):304–322. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33423775.
5. Lippai M, Szatmári Z. Autophagy-from molecular mechanisms to clinical relevance. *Cell Biol Toxicol*. 2017 Apr; 33(2):145–168. doi: 10.1007/s10565-016-9374-5. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27957648.
6. Hu W, Chan H, Lu L. et al. Autophagy in intracellular bacterial infection. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 May; 101:41–50. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.07.014. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31408699.
7. Liang S, Wu YS, Li DY. et al. Autophagy in Viral Infection and Pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Oct 15; 9:766142. doi: 10.3389/fcell.2021.766142. PMID: 34722550; PMCID: PMC8554085.
8. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021 Oct 1; 40(19): e108863. doi: 10.15252/embj.2021108863. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34459017; PMCID: PMC8488577.
9. Mizushima N, Levine B. Autophagy in Human Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15; 383(16):1564–1576. doi: 10.1056/NEJMra2022774. PMID: 33053285.
10. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet*. 2023 Jun; 24(6):382–400. doi: 10.1038/s41576-022-00562-w. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635405; PMCID: PMC9838376.

11. Lamark T, Johansen T. Mechanisms of Selective Autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2021 Oct 6; 37:143–169. doi: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34152791 Wang Z, Li C. Xenophagy in innate immunity: A battle between host and pathogen. *Dev Comp Immunol.* 2020 Aug; 109:103693. doi: 10.1016/j.dci.2020.103693. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32243873.
12. Melia TJ, Lystad AH, Simonsen A. Autophagosome biogenesis: From membrane growth to closure. *J Cell Biol.* 2020 Jun 1; 219(6): e202002085. doi: 10.1083/jcb.202002085. PMID: 32357219; PMCID: PMC7265318.
13. Chang C, Jensen LE, Hurley JH. Autophagosome biogenesis comes out of the black box. *Nat Cell Biol.* 2021 May; 23(5):450–456. doi: 10.1038/s41556-021-00669-y. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903736; PMCID: PMC8122082.
14. Schütter M, Giavalisco P, Brodesser S. et al. Local Fatty Acid Channeling into Phospholipid Synthesis Drives Phagophore Expansion during Autophagy. *Cell.* 2020 Jan 9; 180(1):135–149.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.005. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31883797.
15. Gomez RE, Lupette J, Chambaud C. et al. How Lipids Contribute to Autophagosome Biogenesis, a Critical Process in Plant Responses to Stresses. *Cells.* 2021 May 21; 10(6):1272. doi: 10.3390/cells10061272. PMID: 34063958; PMCID: PMC8224036.
16. Li Z, Huang W, Wang W. Multifaceted roles of COPII subunits in autophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020 Apr; 1867(4):118627. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118627. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31863790.
17. Li L, Tong M, Fu Y. et al. Lipids and membrane-associated proteins in autophagy. *Protein Cell.* 2021 Jul; 12(7):520–544. doi: 10.1007/s13238-020-00793-9. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151516; PMCID: PMC8225772.
18. Ugur B, Hancock-Cerutti W, Leonzino M. et al. Role of VPS13, a protein with similarity to ATG2, in physiology and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2020 Dec; 65:61–68. doi: 10.1016/j.gde.2020.05.027. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32563856; PMCID: PMC7746581.
19. Valverde DP, Yu S, Boggavarapu V. et al. ATG2 transports lipids to promote autophagosome biogenesis. *J Cell Biol.* 2019 Jun 3;

- 218(6):1787–1798. doi: 10.1083/jcb.201811139. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952800; PMCID: PMC6548141.
20. Hama Y, Morishita H, Mizushima N. Regulation of ER-derived membrane dynamics by the DedA domain-containing proteins VMP1 and TMEM41B. *EMBO Rep.* 2022 Feb 3; 23(2): e53894. doi: 10.15252/embr.202153894. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044051; PMCID: PMC8811646.
 21. Holzer E, Martens S, Tulli S. The Role of ATG9 Vesicles in Autophagosome Biogenesis. *J Mol Biol.* 2024 Aug 1; 436(15):168489. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168489. Epub 2024 Feb 10. Erratum in: *J Mol Biol.* 2024 Dec 1; 436(23):168849. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168849. PMID: 38342428.
 22. Tong J, Wang Q, Gao Z. et al. VMP1: a multifaceted regulator of cellular homeostasis with implications in disease pathology. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Jul 19; 12:1436420. doi: 10.3389/fcell.2024.1436420. PMID: 39100095; PMCID: PMC11294092.
 23. Zhu Y, Fujimaki M, Snape L. et al. Loss of WIPI4 in neurodegeneration causes autophagy-independent ferroptosis. *Nat Cell Biol.* 2024 Apr; 26(4):542–551. doi: 10.1038/s41556-024-01373-3. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38454050; PMCID: PMC11021183.
 24. James C, Kehlenbach RH. The Interactome of the VAP Family of Proteins: An Overview. *Cells.* 2021 Jul 14; 10(7):1780. doi: 10.3390/cells10071780. PMID: 34359948; PMCID: PMC8306308.
 25. Suzuki H, Osawa T, Fujioka Y. et al. Structural biology of the core autophagy machinery. *Curr Opin Struct Biol.* 2017 Apr; 43:10–17. doi: 10.1016/j.sbi.2016.09.010. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27723509.
 26. Wang Y, Dahmane S, Ti R. et al. Structural basis for lipid transfer by the ATG2A-ATG9A complex. *Nat Struct Mol Biol.* 2024 Aug 22. doi: 10.1038/s41594-024-01376-6. Epub ahead of print. PMID: 39174844.
 27. Laraia L, Friese A, Corkery DP. et al. The cholesterol transfer protein GRAMD1A regulates autophagosome biogenesis. *Nat Chem Biol.* 2019 Jul; 15(7):710–720. doi: 10.1038/s41589-019-0307-5. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31222192.
 28. Naito T, Saheki Y. GRAMD1-mediated accessible cholesterol sensing and transport. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021 Aug;

- 1866(8):158957. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.158957. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932585.
29. Xiao X, Kim Y, Romartinez-Alonso B. et al. Selective Aster inhibitors distinguish vesicular and nonvesicular sterol transport mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 12; 118(2): e2024149118. doi: 10.1073/pnas.2024149118. PMID: 33376205; PMCID: PMC7812747.
30. Zhen Y, Stenmark H. Autophagosome Biogenesis. *Cells*. 2023 Feb 20; 12(4):668. doi: 10.3390/cells12040668. PMID: 36831335; PMCID: PMC9954227.
31. Gubas A, Attridge E, Jefferies HB. et al. WIPI2b recruitment to phagophores and ATG16L1 binding are regulated by ULK1 phosphorylation. *EMBO Rep*. 2024 Sep; 25(9):3789–3811. doi: 10.1038/s44319-024-00215-5. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39152217; PMCID: PMC11387628.
32. Johansen T, Lamark T. Selective Autophagy: ATG8 Family Proteins, LIR Motifs and Cargo Receptors. *J Mol Biol*. 2020 Jan 3; 432(1):80–103. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.016. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31310766.
33. Taniguchi S, Toyoshima M, Takamatsu T. et al. Curvature-sensitive trans-assembly of human Atg8-family proteins in autophagy-related membrane tethering. *Protein Sci*. 2020 Jun; 29(6):1387–1400. doi: 10.1002/pro.3828. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31960529; PMCID: PMC7255505.
34. Wesch N, Kirkin V, Rogov VV. Atg8-Family Proteins-Structural Features and Molecular Interactions in Autophagy and Beyond. *Cells*. 2020 Sep 1; 9(9):2008. doi: 10.3390/cells9092008. PMID: 32882854; PMCID: PMC7564214.
35. Hamaoui D, Subtil A. ATG16L1 functions in cell homeostasis beyond autophagy. *FEBS J*. 2022 Apr; 289(7):1779–1800. doi: 10.1111/febs.15833. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33752267.
36. Karow M, Fischer S, Meßling S. et al. Functional Characterisation of the Autophagy ATG12~5/16 Complex in Dictyostelium discoideum. *Cells*. 2020 May 9; 9(5):1179. doi: 10.3390/cells9051179. PMID: 32397394; PMCID: PMC7290328.
37. Kharaziha P, Panaretakis T. Dynamics of Atg5-Atg12-Atg16L1 Aggregation and Deaggregation. *Methods Enzymol*. 2017; 587:247–255. doi: 10.1016/bs.mie.2016.09.059. Epub 2016 Dec 3. PMID: 28253959.

38. Peña-Martinez C, Rickman AD, Heckmann BL. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis. *Sci Adv.* 2022 Oct 28; 8(43): eabn1702. doi: 10.1126/sciadv.abn1702. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36288309; PMCID: PMC9604515.
39. Iriondo MN, Etxaniz A, Varela YR. et al. Effect of ATG12-ATG5-ATG16L1 autophagy E3-like complex on the ability of LC3/GABARAP proteins to induce vesicle tethering and fusion. *Cell Mol Life Sci.* 2023 Feb 2; 80(2):56. doi: 10.1007/s00018-023-04704-z. PMID: 36729310; PMCID: PMC9894987.
40. Chen RH, Chen YH, Huang TY. Ubiquitin-mediated regulation of autophagy. *J Biomed Sci.* 2019 Oct 21; 26(1):80. doi: 10.1186/s12929-019-0569-y. PMID: 31630678; PMCID: PMC6802350.
41. Ciechanover A, Finley D, Varshavsky A. Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85. *Cell.* 1984 May; 37(1):57–66. doi: 10.1016/0092-8674(84)90300-3. PMID: 6327060.
42. Upadhyay A, Joshi V. The Ubiquitin Tale: Current Strategies and Future Challenges. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024 Sep 4; 7(9):2573–2587. doi: 10.1021/acsptsci.4c00278. PMID: 39296276; PMCID: PMC11406696.
43. French ME, Koehler CF, Hunter T. Emerging functions of branched ubiquitin chains. *Cell Discov.* 2021 Jan 26; 7(1):6. doi: 10.1038/s41421-020-00237-y. PMID: 33495455; PMCID: PMC7835216.
44. Nag J, Patel J, Tripathi S. Ubiquitin-Mediated Regulation of Autophagy During Viral Infection. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2023; 10(1):1–8. doi: 10.1007/s40588-022-00186-y. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36685070; PMCID: PMC9839220.
45. Yang YC, Zhao CJ, Jin ZF. et al. Targeted therapy based on ubiquitin-specific proteases, signalling pathways and E3 ligases in non-small-cell lung cancer. *Front Oncol.* 2023 Mar 9; 13:1120828. doi: 10.3389/fonc.2023.1120828. PMID: 36969062; PMCID: PMC10036052.
46. Jacomin AC, Taillebourg E, Fauvarque MO. Deubiquitinating Enzymes Related to Autophagy: New Therapeutic Opportunities? *Cells.* 2018 Aug 19; 7(8):112. doi: 10.3390/cells7080112. PMID: 30126257; PMCID: PMC6116007.

47. Li Y, Reverter D. Molecular Mechanisms of DUBs Regulation in Signaling and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 20; 22(3):986. doi: 10.3390/ijms22030986. PMID: 33498168; PMCID: PMC7863924.
48. Sharma V, Verma S, Seranova E. et al. Selective Autophagy and Xenophagy in Infection and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2018 Nov 13; 6:147. doi: 10.3389/fcell.2018.00147. PMID: 30483501; PMCID: PMC6243101.
49. Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T. et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Mar; 24(3):167–185. doi: 10.1038/s41580-022-00542-2. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36302887.
50. Yang Q, Zhao J, Chen D. et al. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions. *Mol Biomed.* 2021 Jul 30; 2(1):23. doi: 10.1186/s43556-021-00043-2. PMID: 35006464; PMCID: PMC8607428.
51. White J, Suklabaidya S, Vo MT. et al. Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy. *Autophagy.* 2023 Jan; 19(1):44–53. doi: 10.1080/15548627.2022.2070331. Epub 2022 May 9. PMID: 35470757; PMCID: PMC9809930.
52. Shariq M, Quadir N, Alam A. et al. The exploitation of host autophagy and ubiquitin machinery by Mycobacterium tuberculosis in shaping immune responses and host defense during infection. *Autophagy.* 2023 Jan; 19(1):3–23. doi: 10.1080/15548627.2021.2021495. Epub 2022 Jan 9. PMID: 35000542; PMCID: PMC9809970.
53. Lun CM, Waheed AA, Majadly A. et al. Mechanism of Viral Glycoprotein Targeting by Membrane-associated-RING-CH Proteins. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Jan 26:2021.01.25.428025. doi: 10.1101/2021.01.25.428025. Update in: This article has been published with doi: 10.1128/mbio.00219-21. Update in: *mBio.* 2021 Mar 16; 12(2): e00219–21. doi: 10.1128/mBio.00219-21. PMID: 33532773; PMCID: PMC7852266.
54. Zhang Y, Ozono S, Tada T. et al. MARCH8 Targets Cytoplasmic Lysine Residues of Various Viral Envelope Glycoproteins. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb 23; 10(1): e0061821. doi: 10.1128/spectrum.00618-21. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35019698; PMCID: PMC8754143.
55. Villalón-Letelier F, Brooks AG, Londrigan SL. et al. MARCH8 Restricts Influenza A Virus Infectivity but Does Not Downregulate

- Viral Glycoprotein Expression at the Surface of Infected Cells. *mBio*. 2021 Oct 26; 12(5): e0148421. doi: 10.1128/mBio.01484-21. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34517760; PMCID: PMC8546552.
56. Liu X, Xu F, Ren L. et al. MARCH8 inhibits influenza A virus infection by targeting viral M2 protein for ubiquitination-dependent degradation in lysosomes. *Nat Commun*. 2021 Jul 20; 12(1):4427. doi: 10.1038/s41467-021-24724-2. PMID: 34285233; PMCID: PMC8292393.
57. Tada T, Zhang Y, Fujita H. et al. MARCH8: the tie that binds to viruses. *FEBS J*. 2022 Jul; 289(13):3642–3654. doi: 10.1111/febs.16017. Epub 2021 May 31. PMID: 33993615.
58. Tada T, Zhang Y, Kong D. et al. Further Characterization of the Antiviral Transmembrane Protein MARCH8. *Cells*. 2024 Apr 17; 13(8):698. doi: 10.3390/cells13080698. PMID: 38667313; PMCID: PMC11049619.
59. Dove KK, Klevit RE. RING-Between-RING E3 Ligases: Emerging Themes amid the Variations. *J Mol Biol*. 2017 Nov 10; 429(22):3363–3375. doi: 10.1016/j.jmb.2017.08.008. Epub 2017 Aug 19. PMID: 28827147; PMCID: PMC5675740.
60. Smit JJ, Sixma TK. RBR E3-ligases at work. *EMBO Rep*. 2014 Feb; 15(2):142–54. doi: 10.1002/embr.201338166. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24469331; PMCID: PMC3989860.
61. Zhou L, Liu R, Pathak H. et al. Ubiquitin Ligase Parkin Regulates the Stability of SARS-CoV-2 Main Protease and Suppresses Viral Replication. *ACS Infect Dis*. 2024 Mar 8; 10(3):879–889. doi: 10.1021/acsinfectdis.3c00418. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38386664; PMCID: PMC10928718.
62. Zhao Y, Sui L, Wu P. et al. EGR1 functions as a new host restriction factor for SARS-CoV-2 to inhibit virus replication through the E3 ubiquitin ligase MARCH8. *J Virol*. 2023 Oct 31; 97(10): e0102823. doi: 10.1128/jvi.01028-23. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37772822; PMCID: PMC10653994.
63. Adriaenssens E, Ferrari L, Martens S. Orchestration of selective autophagy by cargo receptors. *Curr Biol*. 2022 Dec 19; 32(24): R1357-R1371. doi: 10.1016/j.cub.2022.11.002. PMID: 36538890.
64. Faruk MO, Ichimura Y, Komatsu M. Selective autophagy. *Cancer Sci*. 2021 Oct; 112(10):3972–3978. doi: 10.1111/cas.15112. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34407274; PMCID: PMC8486182.

65. Wu MY, Li ZW, Lu JH. Molecular Modulators and Receptors of Selective Autophagy: Disease Implication and Identification Strategies. *Int J Biol Sci.* 2024 Jan 1; 20(2):751–764. doi: 10.7150/ijbs.83205. PMID: 38169614; PMCID: PMC10758101.
66. Liu Y, Zhou T, Hu J. et al. Targeting Selective Autophagy as a Therapeutic Strategy for Viral Infectious Diseases. *Front Microbiol.* 2022 Apr 28; 13:889835. doi: 10.3389/fmicb.2022.889835. PMID: 35572624; PMCID: PMC9096610.
67. Goodall EA, Kraus F, Harper JW. Mechanisms underlying ubiquitin-driven selective mitochondrial and bacterial autophagy. *Mol Cell.* 2022 Apr 21; 82(8):1501–1513. doi: 10.1016/j.molcel.2022.03.012. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35364016; PMCID: PMC9254164.
68. Viret C, Duclaux-Loras R, Nancey S. et al. Selective Autophagy Receptors in Antiviral Defense. *Trends Microbiol.* 2021 Sep; 29(9):798–810. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.006. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33678557.
69. Li W, He P, Huang Y. et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics.* 2021 Jan 1; 11(1):222–256. doi: 10.7150/thno.49860. PMID: 33391472; PMCID: PMC7681076.
70. Ylä-Anttila P. Autophagy receptors as viral targets. *Cell Mol Biol Lett.* 2021 Jun 24; 26(1):29. doi: 10.1186/s11658-021-00272-x. PMID: 34167456; PMCID: PMC8222950.
71. Fan S, Wu K, Zhao M. et al. The Role of Autophagy and Autophagy Receptor NDP52 in Microbial Infections. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 16; 21(6):2008. doi: 10.3390/ijms21062008. PMID: 32187990; PMCID: PMC7139735.
72. Tang D, Kang R. SQSTM1 is a therapeutic target for infection and sterile inflammation. *Cytokine.* 2023 Sep; 169:156317. doi: 10.1016/j.cyt.2023.156317. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37542833.
73. Ogawa M, Takada N, Shizukuishi S. et al. Streptococcus pneumoniae triggers hierarchical autophagy through reprogramming of LAPosome-like vesicles via NDP52-delocalization. *Commun Biol.* 2020 Jan 13; 3(1):25. doi: 10.1038/s42003-020-0753-3. PMID: 31932716; PMCID: PMC6957511.
74. Shizukuishi S, Ogawa M, Ryo A. et al. The multi-step mechanism and biological role of noncanonical autophagy targeting Streptococcus

- pneumoniae during the early stages of infection. *Autophagy*. 2020 Jun; 16(6):1152–1153. doi: 10.1080/15548627.2020.1743937. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32183577; PMCID: PMC7469546.
75. von Muhlinen N, Thurston T, Ryzhakov G. et al. NDP52, a novel autophagy receptor for ubiquitin-decorated cytosolic bacteria. *Autophagy*. 2010 Feb; 6(2):288–9. doi: 10.4161/auto.6.2.11118. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20104023.
76. Minowa-Nozawa A, Nozawa T, Okamoto-Furuta K. et al. Rab35 GTPase recruits NDP52 to autophagy targets. *EMBO J*. 2017 Sep 15; 36(18):2790–2807. doi: 10.15252/embj.201796463. Epub 2017 Aug 28. Erratum in: *EMBO J*. 2017 Nov 15; 36(22):3405. doi: 10.15252/embj.201798293. PMID: 28848034; PMCID: PMC5599792.
77. Yamada A, Hikichi M, Nozawa T. et al. FBXO2/SCF ubiquitin ligase complex directs xenophagy through recognizing bacterial surface glycan. *EMBO Rep*. 2021 Nov 4; 22(11): e52584. doi: 10.15252/embr.202152584. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34515398; PMCID: PMC8567282.
78. Leymarie O, Meyer L, Tafforeau L. et al. Influenza virus protein PB1-F2 interacts with CALCOCO2 (NDP52) to modulate innate immune response. *J Gen Virol*. 2017 Jun; 98(6):1196–1208. doi: 10.1099/jgv.0.000782. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28613140.
79. Cui S, Xia T, Zhao J. et al. NDP52 mediates an antiviral response to hepatitis B virus infection through Rab9-dependent lysosomal degradation pathway. *Nat Commun*. 2023 Dec 19; 14(1):8440. doi: 10.1038/s41467-023-44201-2. PMID: 38114531; PMCID: PMC10730550.
80. Zhang Y, Liu S, Xu Q. et al. Cleavage of the selective autophagy receptor SQSTM1/p62 by the SARS-CoV-2 main protease NSP5 prevents the autophagic degradation of viral membrane proteins. *Mol Biomed*. 2022 Jun 3; 3(1):17. doi: 10.1186/s43556-022-00083-2. PMID: 35654983; PMCID: PMC9162485.
81. Koepke L, Hirschenberger M, Hayn M. et al. Manipulation of autophagy by SARS-CoV-2 proteins. *Autophagy*. 2021 Sep; 17(9):2659–2661. doi: 10.1080/15548627.2021.1953847. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34281462; PMCID: PMC8496524.
82. Paunovic V, Vucicevic L, Misirkic Marjanovic M. et al. Autophagy Receptor p62 Regulates SARS-CoV-2-Induced Inflammation in

- COVID-19. *Cells*. 2023 Apr 28; 12(9):1282. doi: 10.3390/cells12091282. PMID: 37174682; PMCID: PMC10177105.
83. Ahsan N, Shariq M, Surolia A. et al. Multipronged regulation of autophagy and apoptosis: emerging role of TRIM proteins. *Cell Mol Biol Lett*. 2024 Jan 16; 29(1):13. doi: 10.1186/s11658-023-00528-8. PMID: 38225560; PMCID: PMC10790450.
84. Lascano J, Uchil PD, Mothes W. et al. TRIM5 Retroviral Restriction Activity Correlates with the Ability To Induce Innate Immune Signaling. *J Virol*. 2015 Oct 14; 90(1):308–16. doi: 10.1128/JVI.02496-15. PMID: 26468522; PMCID: PMC4702541.
85. Zhao Y, Lu Y, Richardson S. et al. TRIM5 α restricts poxviruses and is antagonized by CypA and the viral protein C6. *Nature*. 2023 Aug; 620(7975):873–880. doi: 10.1038/s41586-023-06401-0. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37558876; PMCID: PMC10447239.
86. Tavakoli R, Rahimi P, Hamidi-Fard M. et al. Impact of TRIM5 α and TRIM22 Genes Expression on the Clinical Course of Coronavirus Disease 2019. *Arch Med Res*. 2023 Feb; 54(2):105–112. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.12.010. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36621405; PMCID: PMC9794484.
87. Tenthorey JL, Young C, Sodeinde A. et al. Mutational resilience of antiviral restriction favors primate TRIM5 α in host-virus evolutionary arms races. *Elife*. 2020 Sep 15; 9: e59988. doi: 10.7554/eLife.59988. PMID: 32930662; PMCID: PMC7492085.
88. Rose KM, Spada SJ, Broeckel R. et al. From Capsids to Complexes: Expanding the Role of TRIM5 α in the Restriction of Divergent RNA Viruses and Elements. *Viruses*. 2021 Mar 10; 13(3):446. doi: 10.3390/v13030446. PMID: 33801908; PMCID: PMC7998678.
89. Kirkin V, Rogov VV. A Diversity of Selective Autophagy Receptors Determines the Specificity of the Autophagy Pathway. *Mol Cell*. 2019 Oct 17; 76(2):268–285. doi: 10.1016/j.molcel.2019.09.005. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31585693.
90. Zellner S, Schifferer M, Behrends C. Systematically defining selective autophagy receptor-specific cargo using autophagosome content profiling. *Mol Cell*. 2021 Mar 18; 81(6):1337–1354.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2021.01.009. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33545068.

РОЗДІЛ 3.

ЗАВЕРШАЛЬНИЙ ЕТАП КСЕНОФАГІЇ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Гострі респіраторні інфекції є найпоширенішими захворюваннями серед людської популяції у країнах світу. Основними механізмами, що зумовлюють виникнення, перебіг та результат цих захворювань, вважають механізми епітеліального бар'єра, аутофагії, вродженої та адаптивної імунної системи [1–3]. На завершальному етапі ксенофагії відбувається формування та дозрівання аутофагосоми. Кінцевим етапом дозрівання аутофагосоми є формування аутофаголізосоми, яке обумовлено злиттям аутофагосоми з лізосомою. В аутофаголізосомі відбувається деградація інфекційних агентів та продуктів їхньої життєдіяльності кислими протеазами лізосоми [4]. Однак численні інфекційні агенти можуть перешкоджати злиттю аутофагосом і лізосом та використовувати аутофагосому як притулок для свого безперешкодного внутрішньоклітинного розмноження [5]. Характер розвитку завершального етапу ксенофагії та аутофагії зумовлюють ефективність елімінації патогенів із клітин макроорганізму та перебіг інфекційних захворювань, у тому числі й ГРІ.

3.1. Завершальний етап ксенофагії та аутофагії

Внутрішньоклітинно розташовані інфекційні агенти та продукти їхньої життєдіяльності, зв'язуючись внутрішньою мембраною фагофору, індуюють його елонгацію, що призводить до формування сферичної двомембранної структури – аутофагосоми (рис. 10).

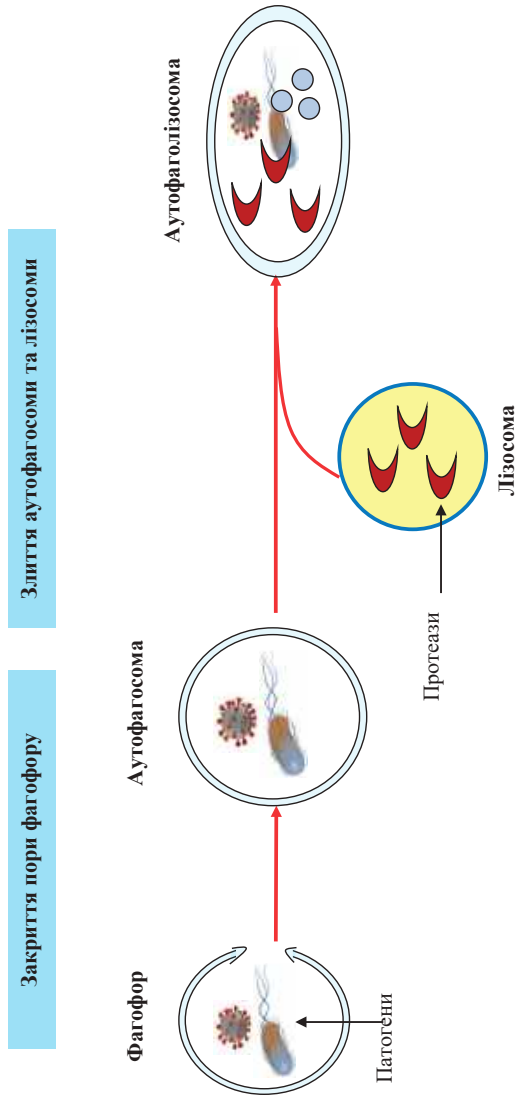


Рис. 10. Стадії завершального етапу ксенофагії

Закриття пори завершує формування аутофагосоми, секвеструючи сторонній матеріал бактеріального, вірусного або грибового походження. Надалі на першому етапі аутофагосома зливається з пізніми ендосомами, формуючи амфісому, а згодом на другому етапі амфісома зливається з лізосомою, утворюючи аутофаголізосому [6; 7].

3.2. Закриття пори аутофагосоми

3.2.1. Механізми закриття пори аутофагосоми

Розширення фагофору призводить до зближення країв його сферично викривленої мембрани. Незв'язані між собою мембранні краї фагофору формують пору, яка зберігає єдність внутрішнього континууму фагофору з цитоплазматичним простором клітини. Закриття пори є останнім кроком у процесі формування закритої аутофагосоми. Закриття пори фагофору дозволяє не тільки інкапсулювати ксенобіологічний вантаж, а й створити умови для ефективної ацидифікації внутрішнього середовища аутофагосоми. Процес закриття пори включає таку подію, як розщеплення мембрани по краю пори, яке опосередковано ендосомальними сортувальними комплексами, необхідними для механізмів транспорту (endosomal sorting complexes required for transport – ESCRT). Комплекси ESCRT (ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II, ESCRT-III) являють собою групи високо консервативних протеїнів вакуолярного сортування білків VPS, які беруть участь у процесах розщеплення клітинних мембран (табл. 4) [8; 9].

Комплекс ESCRT-I, що складається з протеїнів HRS, STAM-1 і відповідає за розпізнавання убіквітінульованих субстратів, утворює суперкомплекс з білком X, який взаємодіє з ALG2 (ALG2-interacting protein X – ALIX). Суперкомплекс ESCRT-I/ALG2 та ESCRT-II рекрутують на краї пори фагофору білок мультивезикулярних тілець 2A (charged multivesicular body 2A – CHMP2A) комплексу ESCRT-III. Надалі протеїни CHMP2A фор-

Таблиця 4

Протеїни комплексів ESCRT

Комплекс	Білки
ESCRT-0	HRS; STAM1,2
ESCRT-I	MVB12 A, B; TSG101; VPS28; VPS37 A, B, C, D
ESCRT-II	EAP20, EAP30, EAP45
ESCRT-III	CHMP1 A, B; CHMP2 A, B; CHMP3; CHMP4 A, B, C; CHMP5; CHMP6; CHMP7; CHMP8 (IST1)
AAA-АТФаза	ВТА1 (LIP5, SBP1); VPS4A/B (SKD1)
Деубіквітіназа	ALIX (AIP1)

мують мультимери, які мають здатність згинати й розривати мембрани фагофору. Розрив мембрани країв пори призводить до злиття мембранних країв пори фагофору, що зумовлює закриття пори, формування аутофагосоми та секвестрацію ксенобіотичних субстратів у внутрішньому континуумі аутофагосоми. Після закриття пори до мультимерів CHMP2A, розташованих на зовнішній мембрані аутофагосоми, рекрутуються молекули AAA⁺АТФази VPS4, які утворюють функціонально активний VPS4-гексамер. Використовуючи енергію, отриману в результаті гідролізу АТФ, VPS4 розбирає комплекс ESCRT-III та дисоціюється на свої неактивні протомери (рис. 11) [10–12].

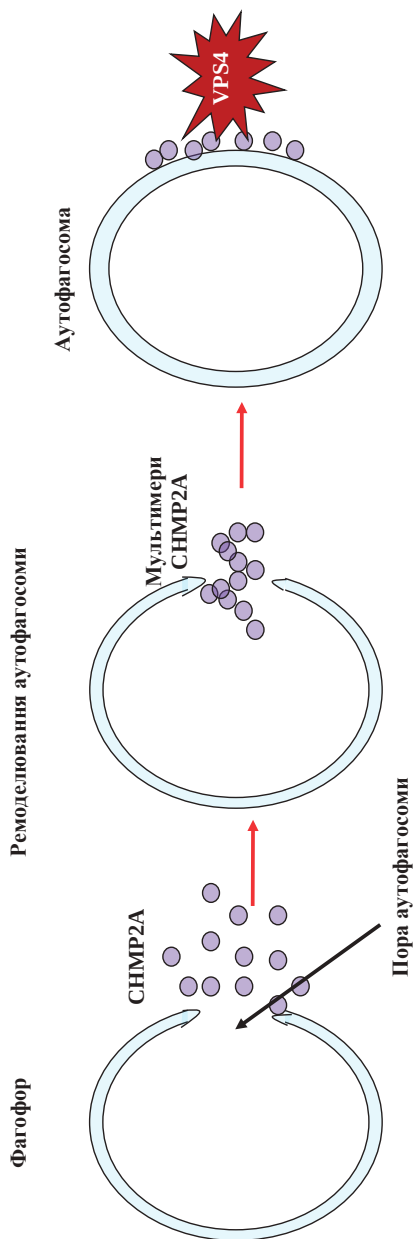


Рис. 11. Закриття пори фагофору

Окрім комплексів ESCRT, процес закриття пори фагофору контролюється білками ATG; Rab гідролазами, які зв'язують і гідролізують гуанозинтрифосфат (ГТФазами); Rab-пов'язаними протеїнами; рецепторами сольотабного фактору приєднання білків, чутливих до N-етилмалеїму (soluble NSF attachment receptor – SNARE); іонами кальцію та сфінгомієліном (табл. 5) [10].

Таблиця 5

Роль білків ATG, Rab ГТФаз, Rab-пов'язаних протеїнів, SNARE, сфінгомієліну та іонів кальцію у процесі закриття пори аутофагосоми [10]

Протеїн	Функціональна роль
Протеїни ATG	
ATG2	Протеїни ATG2A і ATG2B сприяють закриттю пори фагофору
ATG3	Протеїн ATG3 рекрутує MAP1LC3/LC3 до фагофору, що сприяє звуженню діаметра пори фагофору
ATG4A, B	Надекспресія домінантного негативного мутанта Atg4BC74A пригнічує кон'югацію MAP1LC3/LC3-PE і призводить до накопичення фагофорів
ATG5	Дефіцит ATG5 перешкоджає закриттю пори фагофору
GABARAPs	Порушення формування димера ATG2-GABARAP призводить до накопичення фагофорів
Rab ГТФази	
Модуль Vps21 (Rab ГТФаза Vps21, GEF Vps9)	Дефіцит Rab ГТФаз супроводжується збільшенням кількості фагофорів
Rab-пов'язаний протеїн	
СК1δ/Hrr25 казеїнкіназа (Rab1/Ypt1 ефектор)	СК1δ сприяє закриттю пори фагофору
Протеїн SNARE	
Синтаксин 13	Синтаксин 13 сприяє закриттю пори фагофору
Протеїн внутрішньоклітинного обміну везикулами	
TRAPC11	Субодиниця 11 комплексу транспортних білкових частинок (trafficking protein particle complex subunit 11 – TRAPC11) рекрутує ATG2B-WIP14
Інші	
Сфінгомієлін	Перешкоджає закриттю пори фагофору
Іони кальцію	Підвищення концентрації іонів кальцію блокує закриття пори фагофору

3.2.2. Вплив респіраторних інфектів на закриття пори аутофагосоми

Респіраторні віруси істотно впливають на процеси утворення амфісоми в інфікованих клітинах макроорганізму. Протеїни оболонкових вірусів, які містять домен L (late-budding domains), залучають компоненти системи ESCRT клітин макроорганізму. Вірус-опосередкований рекрутинг протеїнів системи ESCRT сприяє реплікації, дозріванню та відбрунькуванню від поверхні мембрани клітини причинно-значущих вірусів. Топологія відбрунькування оболонкових вірусів подібна до топології відбрунькування везикул у просвіт пізньої ендосоми / мультивезикулярного тільца (late endosome/multivesicular body – LE/MVB), яке відбувається в межах ендочитарного транспорту. Встановлено, що запозичення цитолемі клітини та вивільнення вірусів, таких як: ретровіруси, аеновіруси, рабдовіруси, філовіруси, реовіруси та параміксовіруси – з інфікованих клітин залежать від функціонування системи ESCRT [13–16]. Залучені вірусами протеїни комплексів ESCRT-0 та ESCRT-II сприяють інвагінації мембрани та остаточному формуванню оболонкових вірусоподібних частинок (enveloped virus-like particles – eVLP). Вивільнення новоствореної eVLP здійснює комплекс ESCRT-III [17]. Майже всі відомі оболонкові віруси під час брунькування рекрутують протеїн VPS4, який, на думку Yichen Ju та співавт. [18], є ключовим молекулярним компонентом відбрунькування eVLP.

Продемонстровано, що протеїни М параміксовірусу містить домен L, який рекрутує комплекс ESCRT. Так, протеїн М1 вірусу IAV пов'язується з фактором VPS28 комплексу ESCRT-I, що викликає індукцію брунькування вірусів. Водночас недостатність продукування ендогенного протеїну VPS28 не істотно впливає на брунькування IAV, тому що протеїн М2 вірусу IAV має здатність самостійно формувати везикулу [19; 20].

Віруси SARS-CoV-2 використовують пізній ендосомальний / лізосомальний шлях для вивільнення віріонів. Показано, що

представництво віріонів SARS-CoV-2 особливо високе в ендосомах, що марковані пізнім протеїном 1, асоційованим з мембраною лізосоми (lysosomal-associated membrane protein 1 – LAMP1). Інфікування SARS-CoV-2 призводить до значного підвищення рівнів LAMP1. Пізня ендосомальна / лізосомальна ГТФаза Rab7a бере участь в ендолізосомальному дозріванні і, мабуть, має вирішальне значення для вивільнення вірусу [21–23].

Продемонстровано, що цитоплазматичний хвіст S-глікопротеїну SARS-CoV-2 безпосередньо рекрутує білки TSG101 і ALIX системи ESCRT для індукції самоскладання eVLP і вивільнення вірусу з клітин [24].

Таким чином, віруси не тільки використовують систему ESCRT та мембрани клітини для формування eVLP, але й сприяють закриттю пори фагофору. Вважають, протеїни системи ESCRT є перспективними мішенями для медикаментозної терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій [18].

3.3. Дозрівання аутофагосоми

3.3.1. Стадії та механізми дозрівання аутофагосоми

Після секвестрації ксенобіотичних матеріалів розташованого в цитоплазмі клітини макроорганізму індукуються механізми, які сприяють дозріванню новоутворених двомембранних аутофагосом. Процес дозрівання аутофагосом характеризується двома наступними злиттями із внутрішньоклітинними смуговими органелами. Спочатку аутофагосоми зливаються з пізніми ендосомами / мультивезикулярними тільцями, а потім з лізосомою (рис. 12) [25].

Найважливішим етапом дозрівання аутофагосоми є її злиття з пізньою ендосомою, що зумовлює формування проміжної гібридної органели, яка отримала назву «амфісома» (amphisome). Ця подія дозволяє новоствореним аутофагосомам отримати транспортну рухливість і здатність пересуватися до клітинних

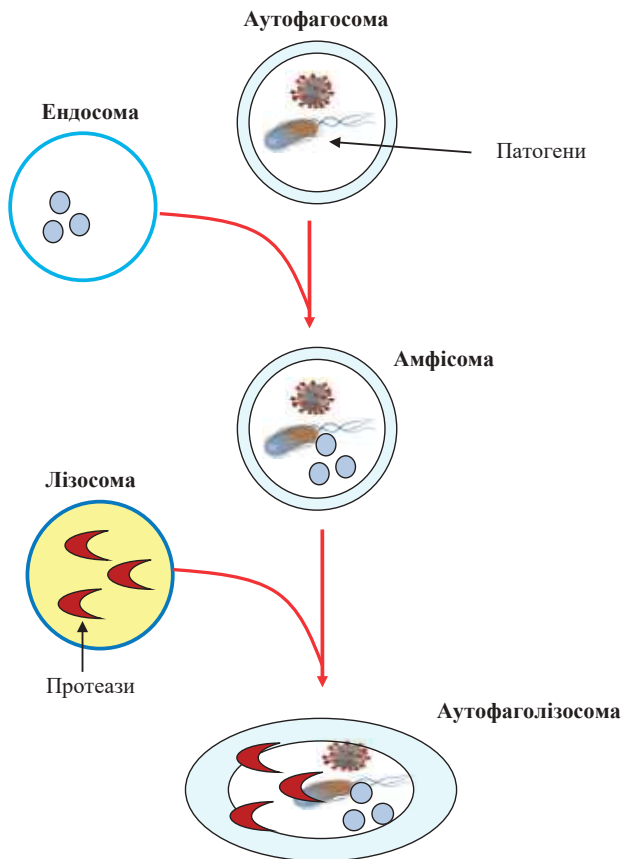


Рис. 12. Дозрівання аутофагосоми

компаратментів, де розташовуються протеолітично активні лізосоми. У процесі формування амфісом беруть участь малі Rab ГТФази, рецептори SNARE та сортувальні комплекси ESCRT [26].

У клітинах ссавців ідентифіковано приблизно 65 білків сімейства Rab ГТФаз, які, як відомо, є еволюційно консервативними регуляторами транспорту везикул-носіїв цитоскелетними доріжками. Основними функціями мембранозв'язаних малих Rab ГТФаз, які беруть участь в аутофагії, є: 1) регуляція транспортування

внутрішньоклітинних мембран у певні компартменти цитоплазми клітин, рекрутуючи до мембран моторні білки; 2) зв'язування мембран органел та везикул. Активність Rab ГТФаз контролюється функціонуванням специфічними факторами обміну гуанінових нуклеотидів (guanine nucleotide exchange factors – GEF) та білками, що активують ГТФазу (GTPase-activating proteins – GAP). Фактор GEF обумовлює обмін ГДФ на ГТФ на молекулі Rab ГТФази, що змінює конформацію останньої в таку, яка дозволяє Rab ГТФазі взаємодіяти з факторами зв'язування, закріпленими на мембрані ендосоми. Протеїни GAP стимулюють внутрішню активність ГТФази, що викликає гідроліз ГТФ до ГДФ і призводить до вивільнення молекули Rab ГТФази з мембрани клітини в цитоплазму. Рекрутування Rab ГТФазами моторних протеїнів сприяє цільовому переміщенню органел у певні компартменти клітини, де відбуватиметься їх злиття. Показано, що в процесі формування амфісоми під час ксенофагії беруть участь Rab5 та Rab7 ГТФази, асоційовані з мембранами ранніх та пізніх ендосом відповідно. Так, Rab5 ГТФаза опосередковує злиття ранніх ендосом із везикулами, а Rab7 ГТФаза – злиття пізніх ендосом з аутофагосою та амфісоми з лізосою. Необхідно зазначити, що для формування амфісоми та аутофаголізосоми необхідною є тільки Rab7 ГТФаза, яка сприяє подальшому складанню комплексу SNARE [26–29].

На поверхні мембрани ендосоми під час її транспортування збирається комплекс протеїнів v-SNARE (синаптобrevін), а на мембрану цільової везикули або органели рекрутується комплекс протеїнів t-SNARE (синтаксин 1, SNAP-25). При взаємодії v- та t-протеїнів SNARE, розташованих на мембранах різних структур, утворюється комплекс транс-SNARE (синаптобrevін, синтаксин 1 і дві молекули SNAP-25), який як зіпер зближує дві протилежні мембрани й зумовлює їхнє злиття [30–32].

Також у процесі злиття ендосом та аутофагосом беруть участь протеїни ESCRT. Зокрема, продемонстровано, що мутації генів, які кодують протеїни ESCRT, перешкоджають формуванню амфісом та пригнічують ефективність аутофагії. У злитті амфісоми та лізо-

соми беруть участь такі протеїни, як ГТФази Rab; протеїни SNARE; білок 29, асоційований із синаптосою (synaptosome-associated protein 29 – SNAP29); протеїн SNAP47; мембранні протеїни, асоційовані з везикулами 7 та 8 (vesicle-associated membrane protein – VAMP); STX17; протеїн 1 сімейства M, що містить домен гомології плекстрину та домен RUN (pleckstrin homology and RUN domain containing M1 – PLEKHM1); пальмітоїлтрансфераза YKT6 (palmitoyltransferase YKT6) та інші протеїни [26].

Амфісоми при участі Rab ГТФаз транспортуються до лізосом і зливаються з ними. Так, Rab7 ГТФаза зв'язується з протеїном, що взаємодіє з Rab (Rab interacting lysosomal protein – RILP), індукуює виникнення зв'язку між RILP і моторним комплексом динеїн-динактин. Активність моторного протеїну динеїну обумовлює транспортування амфісоми на мінус-кінець мікротрубочок до γ -тубулін-позитивних центросом для подальшого їх злиття з лізосомами [33; 34]. Втрата динеїну супроводжується порушенням злиття аутофагосоми та лізосоми. Переміщення аутофагосом від мембрани апарату Гольджі в центральну зону цитоплазми, яка оточує центр організації мікротрубочок («перинуклеарна хмара»), де локалізуються пізні ендосоми та лізосоми, зумовлює злиття аутофагосом та лізосом. Акумуляція лізосом на периферії цитоплазми клітини блокує злиття амфісоми та лізосоми [32; 35].

Вважають, що ключовими молекулярними гравцями, які зумовлюють злиття амфісоми та лізосоми, є протеїни STX17, SNAP29, YKT6 аутофагосоми та Rab7, VAMP7, VAMP8 лізосоми. Найбільш вивченими типами злиття амфісоми та лізосоми вважають процеси, в якому беруть участь комплекси STX17-SNAP29-VAMP7/VAMP8 та STX17-SNAP47-VAMP7/VAMP8. Протеїн STX17, розташований на мембрані амфісоми, зв'язується з синаптосомно-асоційованими білками SNAP29 або SNAP47, які своєю чергою асоціюються з везикуло-асоційованими мембранними білками VAMP7 або VAMP8, розташованими на мембрані лізосоми. У процесі злиття амфісоми та лізосоми також беруть участь інші фактори зв'язування, у тому числі ATG14 та комплекс

гомотипічного злиття та сортування білків (homotypic fusion and protein sorting – HOPS), який містить VPS11, VPS16, VPS18, VPS33, VPS39 і VPS41 [36; 37]. Протеїн STX17, розташований на мембрані амфісоми, та ГТФаза Rab7 лізосоми рекрутують комплекс HOPS до місця злиття мембран. Компоненти комплексу HOPS – VPS16, VPS33A – безпосередньо взаємодіють з протеїном STX17, що сприяє приєднанню аутофагосоми до лізосоми і подальшому злиттю аутофагосоми з лізосомою [38]. ГТФаза Rab7 лізосоми опосередковано рекрутує комплекс HOPS, залучаючи протеїн PLEKHM1, який також може зв'язуватися з білком MAP1LC3A аутофагосом (рис. 13) [36; 39; 40; 41].

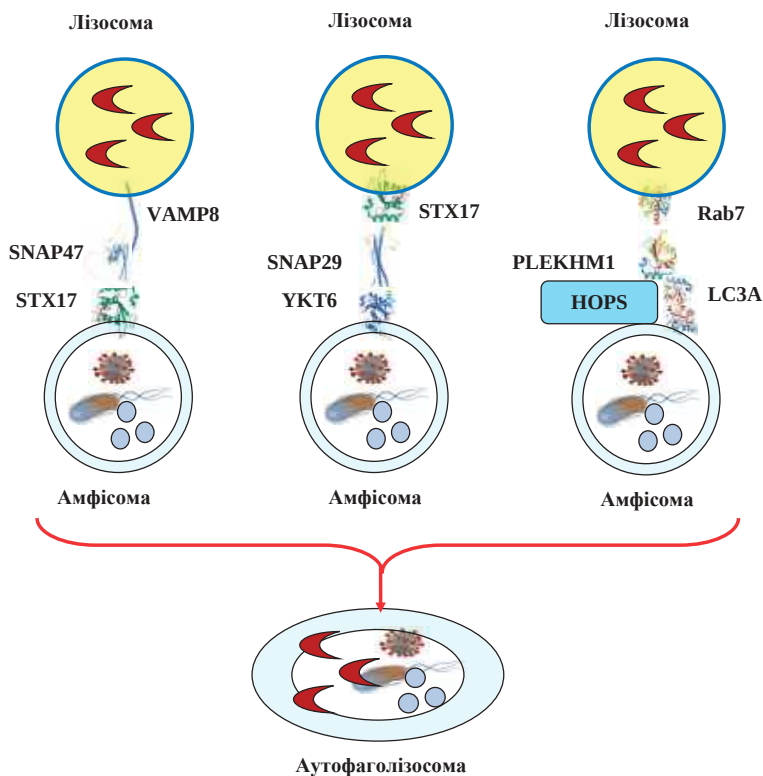


Рис. 13. Молекулярні механізми злиття аутофагосоми та лізосоми

Після остаточного формування аутофагосоми, вона зливається з лізосою, утворюючи аутофаголізосому, яка також називається аутолізосою. В аутофаголізосомі секвестровані протеїни та органели руйнуються лізосомальними ферментами [42; 43].

Лізосоми є ключовими внутрішньоклітинними органелами, які визначають ефективність завершального етапу аутофагії та ксенофагії. Ключовим протеїном, який регулює біогенез лізосом, є і фактор транскрипції EB (transcription factor EB – TFEB), який належить до сімейства факторів транскрипції лейцинової блискавки типу «спіраль-петля-спіраль» (helix-loop-helix – HLH). Активність TFEB регулюється трансляційними модифікаціями, такими як фосфорилювання, ацетилювання та інші [44–46]. Основним регулятором активності TFEB є комплекс mTORC1, який фосфорилює серинові залишки (S¹²², S¹⁴² та S²¹¹) амінокислотної послідовності протеїну TFEB, що запобігає його ядерному імпорту. Зниження активності mTORC1 супроводжується дефосфорилюванням та активуванням протеїну TFEB. Крім того, фактор транскрипції TFEB також може фосфорилюватися кіназами ERK2, AKT та GSK3 β [44; 47]. Активований фактор транскрипції TFEB транслокується в ядро клітини, де зв'язується з промоторами генів, що належать до мережі елемента координованої експресії та регуляція лізосомальних генів (coordinated lysosomal expression and regulation – CLEAR). Промотори генів цієї лізосомної мережі містять одну або кілька послідовностей з 10 пар основ (5'-GTACAGTGAC-3'). TFEB-опосередковане підвищення рівня експресії генів мережі CLEAR індукуює лізосомальний біогенез. Фактор транскрипції TFEB також сприяє експресії генів, пов'язаних з аутофагією, таких як ген селективного аутофагічного рецептора, включаючи гени сімейства секвестосоми SQSTM, білок 9B, пов'язаний з аутофагією (Autophagy 9B – ATG9B), MAP1LC3/LC3 [48–51]. Крім того, активація факторів транскрипції TFEB і TFE3 супроводжується посиленням деградації довгоживучих білків, протеїнів інфекційних агентів, ліпідних крапель та пошкоджених мітохондрій [47; 48].

Фізіологічна роль фактору транскрипції не обмежується участю TFEB у лізосомальному біогенезі, елонгації фагофору, посиленні злиття аутофагосоми та лізосоми [52]. Фактор транскрипції TFEB також підвищує рівень експресії власного гена, гена коактиватора ядерного рецептора α , активованого проліфератором пероксисом (co-activator of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor α – PGC1 α) [44]. Медикаментозна регуляція активності фактору транскрипції TFEB може використовуватися при лікуванні різних захворювань, у тому числі ГРІ [53].

3.3.2. Вплив респіраторних вірусів на процес злиття амфісоми з лізосомою

Деякі респіраторні віруси, такі як: IAV, SARS-CoV-2, вірус парагрипу (human parainfluenza virus – HPIV) – істотно впливають на процеси дозрівання аутофагосоми (табл. 6).

Таблиця 6

Вплив респіраторних вірусів на процес злиття амфісоми з лізосомою [5]

Вірус	Ефект впливу вірусів на злиття амфісоми з лізосомою
IAV	Протеїн M2 вірусу IAV інгібує взаємодію TBC1D5 з Rab7, що пригнічує злиття аутофагосом з лізосомами та індукуює накопичення амфісом
HPIV3	Фосфопротеїн вірусу HPIV3 зв'язується з SNAP29, тим самим запобігає взаємодії SNAP29 з STX17, що пригнічує злиття аутофагосоми та лізосоми
SARS-CoV-2	Протеїни ORF3a і ORF7a вірусу SARS-CoV-2 пригнічують злиття аутофагосом з лізосомами, використовуючи різні молекулярні механізми

Інфікування епітеліальних клітин легенів A549 вірусами IAV викликає збільшення кількості MAP1LC3/LC3⁺ аутофагосом, які не зливаються з лізосомами. Вважають, що протеїн M2 вірусу IAV блокує злиття амфісом з лізосомами [54]. Також матриксний протеїн M2 вірусу IAV скасовує зв'язування Rab7 ГТФази з білком 5 сімейства доменів TBC1 (TBC1 domain family member 5 – TBC1D5), який функціонує як GAP. Водночас асоціація Rab7

ГТФази з TBC1D5 сприяє залученню комплексу HOPS у місце злиття мембран та SNARE-залежному злиттю пізніх ендосом з аутофагосомами та амфісом з лізосомами [55]. Віруси грипу А в дендритних клітинах не тільки запобігають злиттю аутофагосом та лізосом, але й сприяють злиттю аутофагосом з компартментом МНС класу II (MHC), що сприяє презентації антигенів IAV пептидам МНС-II. Таким чином, IAV, з одного боку, інгібує злиття амфісом та лізосом, а з іншого – сприяє презентації антигенів IAV CD4⁺T-клітинам, що зумовлює посилення специфічної відповіді імунної системи [56]. Продемонстровано, що IAV-опосередковане інгібування злиття амфісом та лізосом сприяє персистенції бактерій *Streptococcus pneumoniae* у пневмоцитах, макрофагах та нейтрофілах макроорганізму. Ймовірно, зниження активності формування аутофаголізосоми при GPI, спричинені IAV, є основною причиною важкого та ускладненого перебігу наступних інфекцій, спричинених пневмококами [57].

Вірус парагрипу людини 3 типу (HPIV3), блокуючи злиття аутофагосом та лізосом, викликає неповну аутофагію, що призводить до збільшення реплікації вірусного геному, але не впливає на синтез вірусного білка. Фосфопротейн вірусу HPIV3 зв'язується з SNAP29, тим самим запобігає взаємодії SNAP29 з STX17, що пригнічує злиття аутофагосоми та лізосоми [58].

Віруси SARS-CoV-2 пригнічують злиття амфісоми та лізосоми, використовуючи білки ORF3a та ORF7a. Одним із можливих механізмів цього інгібування вважають здатність протеїну ORF3a вірусу SARS-CoV-2 індукувати акумуляцію протеїну VPS39, який є компонентом комплексу HOPS, на мембранах пізніх ендосом і лізосом, що призводить до придушення взаємодії комплексу HOPS з STX17 амфісоми [59–62]. Зв'язування вірусного протеїну ORF3a з VPS39 не тільки негативно впливає на складання комплексу HOPS, але і на формування комплексу STX17-SNAP29-VAMP8, який необхідний для злиття аутофагосоми та лізосоми [63]. Згідно з результатами дослідження Lennart

Коерке та співавт. [64] обидва протеїни ORF3a та ORF7a вірусу SARS-CoV-2 впливають на ефективність аутофагії. Якщо протеїн ORF3a запобігає злиттю аутофагосом і лізосом, то, на думку Peili Hou та співавт. [65], протеїн ORF7a має вплив на аутофагію, що викликає прямо протилежні ефекти. Так, протеїн ORF7a, з одного боку, ініціює аутофагію, використовуючи АКТ/mTORC1/ULK1 сигнальний шлях, а з іншого боку, він, активуючи каспазу 3, посилює розщеплення протеїну SNAP29, що перешкоджає злиттю амфісоми з лізосоною та сприяє акумуляції аутофагосом. Відомо, що ORF7a-опосередкована внутрішньоклітинна акумуляція аутофагосом призводить до посилення реплікації геному SARS-CoV-2. Продемонстровано, що протеїн ORF7a вірусу SARS-CoV-2 активує MAP1LC3-II/LC3-II та сприяє накопиченню аутофагосом у цитоплазмі інфікованих клітин [66; 67]. Також протеїн ORF7a знижує активність лізосом і, таким чином, пригнічує деградуючу потенцію аутофаголізосоми [68]. Також інші білки SARS-CoV-2, такі як М та Е, блокують злиття амфісоми й лізосоми та викликають накопичення аутофагосом [64].

Найважливішим аспектом інфекційного процесу, викликаного бактеріями *Mycobacterium tuberculosis*, є здатність їх протеїнів сімейства PE_PGRS, будова молекул яких характеризується наявністю домену PE та С-термінального регіону, що містить численні повтори Gly-Gly-Ala або Gly-Gly-Asn, суттєво пригнічувати активність. Внаслідок PE_PGRS-опосередкованої дисфункції ксенофагії збільшується виживання мікобактерій і туберкульозна інфекція набуває латентного перебігу [69].

Список літератури

1. Ganjian H, Rajput C, Elzoheiry M, Sajjan U. Rhinovirus and Innate Immune Function of Airway Epithelium. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Jun 19; 10:277. doi: 10.3389/fcimb.2020.00277. PMID: 32637363; PMCID: PMC7316886.
2. Sun X, Yu J, Wong SH, Chan MTV. et al. SARS-CoV-2 targets the lysosome to mediate airway inflammatory cell death. Autophagy. 2022

- Sep; 18(9):2246–2248. doi: 10.1080/15548627.2021.2021496. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35067165; PMCID: PMC9397439.
3. Myszor IT, Gudmundsson GH. Modulation of innate immunity in airway epithelium for host-directed therapy. *Front Immunol.* 2023 May 12; 14:1197908. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197908. PMID: 37251385; PMCID: PMC10213533.
 4. Li L, Tong M, Fu Y, Chen F. et al. Lipids and membrane-associated proteins in autophagy. *Protein Cell.* 2021 Jul; 12(7):520–544. doi: 10.1007/s13238-020-00793-9. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151516; PMCID: PMC8225772.
 5. Ke PY. Regulation of Autophagosome-Lysosome Fusion by Human Viral Infections. *Pathogens.* 2024 Mar 20; 13(3):266. doi: 10.3390/pathogens13030266. PMID: 38535609; PMCID: PMC10974352.
 6. Reggiori F, Ungermann C. Autophagosome Maturation and Fusion. *J Mol Biol.* 2017 Feb 17; 429(4):486–496. doi: 10.1016/j.jmb.2017.01.002. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28077293.
 7. Lőrincz P, Juhász G. Autophagosome-Lysosome Fusion. *J Mol Biol.* 2020 Apr 3; 432(8):2462–2482. doi: 10.1016/j.jmb.2019.10.028. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31682838.
 8. La Torre M, Burla R, Saggio I. Preserving Genome Integrity: Unveiling the Roles of ESCRT Machinery. *Cells.* 2024 Aug 5; 13(15):1307. doi: 10.3390/cells13151307. PMID: 39120335; PMCID: PMC11311930.
 9. Park J, Kim J, Park H. et al. ESCRT-III: a versatile membrane remodeling machinery and its implications in cellular processes and diseases. *Anim Cells Syst (Seoul).* 2024 Jul 25; 28(1):367–380. doi: 10.1080/19768354.2024.2380294. PMID: 39070887; PMCID: PMC11275535.
 10. Jiang W, Chen X, Ji C. et al. Key Regulators of Autophagosome Closure. *Cells.* 2021 Oct 20; 10(11):2814. doi: 10.3390/cells10112814. PMID: 34831036; PMCID: PMC8616111.
 11. Melia TJ, Lystad AH, Simonsen A. Autophagosome biogenesis: From membrane growth to closure. *J Cell Biol.* 2020 Jun 1; 219(6):e202002085. doi: 10.1083/jcb.202002085. PMID: 32357219; PMCID: PMC7265318.
 12. Kraft C, Reggiori F. Phagophore closure, autophagosome maturation and autophagosome fusion during macroautophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* 2024 Jan; 598(1):73–83. doi: 10.1002/1873-3468.14720. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37585559.

13. Meng B, Lever AML. The Interplay between ESCRT and Viral Factors in the Enveloped Virus Life Cycle. *Viruses*. 2021 Feb 20; 13(2):324. doi: 10.3390/v13020324. PMID: 33672541; PMCID: PMC7923801.
14. Dai J, Qiu X, Ding C. [Virus hijacking ESCRT system to promote self-replication: a review]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2023 Oct 25; 39(10):3948–3965. Chinese. doi: 10.13345/j.cjb.230323. PMID: 37877384.
15. Dai J, Feng Y, Liao Y. et al. ESCRT machinery and virus infection. *Antiviral Res*. 2024 Jan; 221:105786. doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105786. Epub 2023 Dec 24. PMID: 38147902.
16. El Safadi D, Mokhtari A, Krejbich M. et al. Exosome-Mediated Antigen Delivery: Unveiling Novel Strategies in Viral Infection Control and Vaccine Design. *Vaccines (Basel)*. 2024 Mar 7; 12(3):280. doi: 10.3390/vaccines12030280. PMID: 38543914; PMCID: PMC10974137.
17. Wang C, Chen Y, Hu S, Liu X. Insights into the function of ESCRT and its role in enveloped virus infection. *Front Microbiol*. 2023 Oct 6; 14:1261651. doi: 10.3389/fmicb.2023.1261651. PMID: 37869652; PMCID: PMC10587442.
18. Ju Y, Bai H, Ren L. et al. The Role of Exosome and the ESCRT Pathway on Enveloped Virus Infection. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 22; 22(16):9060. doi: 10.3390/ijms22169060. PMID: 34445766; PMCID: PMC8396519.
19. Bruce EA, Medcalf L, Crump CM. et al. Budding of filamentous and non-filamentous influenza A virus occurs via a VPS4 and VPS28-independent pathway. *Virology*. 2009 Aug 1; 390(2):268–78. doi: 10.1016/j.virol.2009.05.016. Epub 2009 Jun 13. PMID: 19524996.
20. Hu B, Siche S, Möller L. et al. Amphipathic Helices of Cellular Proteins Can Replace the Helix in M2 of Influenza A Virus with Only Small Effects on Virus Replication. *J Virol*. 2020 Jan 17; 94(3): e01605–19. doi: 10.1128/JVI.01605-19. PMID: 31694941; PMCID: PMC7000973.
21. He W, Gao Y, Zhou J. et al. Friend or Foe? Implication of the autophagy-lysosome pathway in SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2022 Jul 11; 18(12):4690–4703. doi: 10.7150/ijbs.72544. PMID: 35874956; PMCID: PMC9305279.
22. Chen D, Zhao YG, Zhang H. Endomembrane remodeling in SARS-CoV-2 infection. *Cell Insight*. 2022 May 17; 1(3):100031. doi: 10.1016/j.cellin.2022.100031. Erratum in: *Cell Insight*. 2024 Jan 30; 3(1):100148. doi: 10.1016/j.cellin.2024.100148. PMID: 37193051; PMCID: PMC9112566.

23. Ivanova T, Mariienko Y, Mehterov N. et al. Autophagy and SARS-CoV-2-Old Players in New Games. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 23; 24(9):7734. doi: 10.3390/ijms24097734. PMID: 37175443; PMCID: PMC10178552
24. Hoffmann MAG, Yang Z, Huey-Tubman KE. et al. ESCRT recruitment to SARS-CoV-2 spike induces virus-like particles that improve mRNA vaccines. *Cell.* 2023 May 25; 186(11):2380–2391.e9. doi: 10.1016/j.cell.2023.04.024. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37146611; PMCID: PMC10121106.
25. Zhao YG, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Nov; 22(11):733–750. doi: 10.1038/s41580-021-00392-4. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34302147; PMCID: PMC8300085.
26. Ganesan D, Cai Q. Understanding amphisomes. *Biochem J.* 2021 May 28; 478(10):1959–1976. doi: 10.1042/BCJ20200917. PMID: 34047789; PMCID: PMC8935502.
27. Arrazola Sastre A, Luque Montoro M, Lacerda HM. et al. Small GTPases of the Rab and Arf Families: Key Regulators of Intracellular Trafficking in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 23; 22(9):4425. doi: 10.3390/ijms22094425. PMID: 33922618; PMCID: PMC8122874.
28. Erol ÖD, Şenocak Ş, Aerts-Kaya F. The Role of Rab GTPases in the development of genetic and malignant diseases. *Mol Cell Biochem.* 2024 Feb; 479(2):255–281. doi: 10.1007/s11010-023-04727-x. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37060515.
29. Guadagno NA, Progida C. Rab GTPases: Switching to Human Diseases. *Cells.* 2019 Aug 16; 8(8):909. doi: 10.3390/cells8080909. PMID: 31426400; PMCID: PMC6721686.
30. Homma Y, Hiragi S, Fukuda M. Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions. *FEBS J.* 2021 Jan; 288(1):36–55. doi: 10.1111/febs.15453. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32542850; PMCID: PMC7818423.
31. Han J, Pluhackova K, Böckmann RA. The Multifaceted Role of SNARE Proteins in Membrane Fusion. *Front Physiol.* 2017 Jan 20; 8:5. doi: 10.3389/fphys.2017.00005. PMID: 28163686; PMCID: PMC5247469.
32. Tian X, Teng J, Chen J. New insights regarding SNARE proteins in autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2021 Oct; 17(10):2680–2688. doi: 10.1080/15548627.2020.1823124. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32924745; PMCID: PMC8525925.

33. Stroupe C. This Is the End: Regulation of Rab7 Nucleotide Binding in Endolysosomal Trafficking and Autophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2018 Oct 2; 6:129. doi: 10.3389/fcell.2018.00129. PMID: 30333976; PMCID: PMC6176412.
34. Schleinitz A, Pöttgen LA, Keren-Kaplan T. et al. Consecutive functions of small GTPases guide HOPS-mediated tethering of late endosomes and lysosomes. *Cell Rep.* 2023 Jan 31; 42(1):111969. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111969. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36640308; PMCID: PMC10018218.
35. Kast DJ, Dominguez R. The Cytoskeleton-Autophagy Connection. *Curr Biol.* 2017 Apr 24; 27(8): R318-R326. doi: 10.1016/j.cub.2017.02.061. PMID: 28441569; PMCID: PMC5444402.
36. Jian F, Wang S, Tian R. et al. The STX17-SNAP47-VAMP7/VAMP8 complex is the default SNARE complex mediating autophagosome-lysosome fusion. *Cell Res.* 2024 Feb; 34(2):151–168. doi: 10.1038/s41422-023-00916-x. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38182888; PMCID: PMC10837459.
37. Chen Y, Guo R, Huang S. et al. [Prokaryotic expression, protein purification and functional verification of human homotypic fusion and vacuole protein sorting complex subunit]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020 Jan 25; 36(1):133–142. Chinese. doi: 10.13345/j.cjb.190133. PMID: 32072788.
38. Zhu Y, Liu F, Jian F. et al. Recent progresses in the late stages of autophagy. *Cell Insight.* 2024 Feb 8; 3(2):100152. doi: 10.1016/j.cellin.2024.100152. PMID: 38435435; PMCID: PMC10904915.
39. Ke PY. Molecular Mechanism of Autophagosome-Lysosome Fusion in Mammalian Cells. *Cells.* 2024 Mar 13; 13(6):500. doi: 10.3390/cells13060500. PMID: 38534345; PMCID: PMC10968809.
40. Kriegenburg F, Bas L, Gao J. et al. The multi-functional SNARE protein Ykt6 in autophagosomal fusion processes. *Cell Cycle.* 2019 Mar-Apr; 18(6–7):639–651. doi: 10.1080/15384101.2019.1580488. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30836834; PMCID: PMC6464585.
41. Marwaha R, Arya SB, Jagga D. et al. The Rab7 effector PLEKHM1 binds Arl8b to promote cargo traffic to lysosomes. *J Cell Biol.* 2017 Apr 3; 216(4):1051–1070. doi: 10.1083/jcb.201607085. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28325809; PMCID: PMC5379943.
42. Levine B, Kroemer G. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell.* 2019 Jan 10; 176(1–2):11–42.

- doi: 10.1016/j.cell.2018.09.048. PMID: 30633901; PMCID: PMC6347410.
43. Wang H, Li X, Zhang Q. et al. Autophagy in Disease Onset and Progression. *Aging Dis.* 2024 Aug 1; 15(4):1646–1671. doi: 10.14336/AD.2023.0815. PMID: 37962467; PMCID: PMC11272186.
 44. Tan A, Prasad R, Lee C. et al. Past, present, and future perspectives of transcription factor EB (TFEB): mechanisms of regulation and association with disease. *Cell Death Differ.* 2022 Aug; 29(8):1433–1449. doi: 10.1038/s41418-022-01028-6. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35739255; PMCID: PMC9345944.
 45. Xu Y, Wan W. Acetylation in the regulation of autophagy. *Autophagy.* 2023 Feb; 19(2):379–387. doi: 10.1080/15548627.2022.2062112. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435793; PMCID: PMC9851266.
 46. Shariq M, Khan MF, Raj R. et al. PRKAA2, MTOR, and TFEB in the regulation of lysosomal damage response and autophagy. *J Mol Med (Berl).* 2024 Mar; 102(3):287–311. doi: 10.1007/s00109-023-02411-7. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38183492.
 47. Chen M, Dai Y, Liu S. et al. TFEB Biology and Agonists at a Glance. *Cells.* 2021 Feb 5; 10(2):333. doi: 10.3390/cells10020333. PMID: 33562649; PMCID: PMC7914707.
 48. Yang C, Wang X. Lysosome biogenesis: Regulation and functions. *J Cell Biol.* 2021 Jun 7; 220(6): e202102001. doi: 10.1083/jcb.202102001. Epub 2021 May 5. PMID: 33950241; PMCID: PMC8105738.
 49. Rusmini P, Cortese K, Crippa V. et al. Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation in models of motoneuron degeneration. *Autophagy.* 2019 Apr; 15(4):631–651. doi: 10.1080/15548627.2018.1535292. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30335591; PMCID: PMC6526812.
 50. Nnah IC, Wang B, Saqcena C. et al. TFEB-driven endocytosis coordinates MTORC1 signaling and autophagy. *Autophagy.* 2019 Jan; 15(1):151–164. doi: 10.1080/15548627.2018.1511504. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30145926; PMCID: PMC6287686.
 51. Zhang J, He J, Johnson JL. et al. Cross-regulation of defective endolysosome trafficking and enhanced autophagy through TFEB in UNC13D deficiency. *Autophagy.* 2019 Oct; 15(10):1738–1756. doi: 10.1080/15548627.2019.1596475. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30892133; PMCID: PMC6735675.

52. Xiao Y, Chen X, Huang S. et al. Iron promotes α -synuclein aggregation and transmission by inhibiting TFEB-mediated autophagosome-lysosome fusion. *J Neurochem*. 2018 Apr; 145(1):34–50. doi: 10.1111/jnc.14312. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29364516.
53. Chen H, Gong S, Zhang H. et al. From the regulatory mechanism of TFEB to its therapeutic implications. *Cell Death Discov*. 2024 Feb 16; 10(1):84. doi: 10.1038/s41420-024-01850-6. PMID: 38365838; PMCID: PMC10873368.
54. Wang R, Zhu Y, Zhao J. et al. Autophagy Promotes Replication of Influenza A Virus In Vitro. *J Virol*. 2019 Feb 5; 93(4): e01984–18. doi: 10.1128/JVI.01984-18. PMID: 30541828; PMCID: PMC6363991
55. Martin-Sancho L, Tripathi S, Rodriguez-Frandsen A. et al. Restriction factor compendium for influenza A virus reveals a mechanism for evasion of autophagy. *Nat Microbiol*. 2021 Oct; 6(10):1319–1333. doi: 10.1038/s41564-021-00964-2. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34556855; PMCID: PMC9683089.
56. Deng J, Lu C, Liu C. et al. Influenza A virus infection-induced macroautophagy facilitates MHC class II-restricted endogenous presentation of an immunodominant viral epitope. *FEBS J*. 2021 May; 288(10):3164–3185. doi: 10.1111/febs.15654. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33830641.
57. Hernandez-Morfa M, Reinoso-Vizcaino NM. et al. Intracellular *Streptococcus pneumoniae* develops enhanced fluoroquinolone persistence during influenza A coinfection. *Front Microbiol*. 2024 Jul 5; 15:1423995. doi: 10.3389/fmicb.2024.1423995. PMID: 39035445; PMCID: PMC11258013.
58. Ding B, Zhang G, Yang X. et al. Phosphoprotein of human parainfluenza virus type 3 blocks autophagosome-lysosome fusion to increase virus production. *Cell Host Microbe*. 2014 May 14; 15(5):564–77. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.004. PMID: 24832451.
59. Miao G, Zhao H, Li Y. et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation. *Dev Cell*. 2021 Feb 22; 56(4):427–442.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2020.12.010. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33422265; PMCID: PMC7832235.
60. Shariq M, Malik AA, Sheikh JA. et al. Regulation of autophagy by SARS-CoV-2: The multifunctional contributions of ORF3a. *J Med Virol*. 2023 Jul; 95(7): e28959. doi: 10.1002/jmv.28959. PMID: 37485696.

61. Su J, Shen S, Hu Y. et al. SARS-CoV-2 ORF3a inhibits cGAS-STING-mediated autophagy flux and antiviral function. *J Med Virol.* 2023 Jan; 95(1): e28175. doi: 10.1002/jmv.28175. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36163413; PMCID: PMC9538343.
62. Zhang Y, Sun H, Pei R. et al. The SARS-CoV-2 protein ORF3a inhibits fusion of autophagosomes with lysosomes. *Cell Discov.* 2021 May 4; 7(1):31. doi: 10.1038/s41421-021-00268-z. PMID: 33947832; PMCID: PMC8096138
63. Yim WW, Mizushima N. Autophagosome maturation stymied by SARS-CoV-2. *Dev Cell.* 2021 Feb 22; 56(4):400–402. doi: 10.1016/j.devcel.2021.02.002. PMID: 33621488; PMCID: PMC7898975.
64. Koepke L, Hirschenberger M, Hayn M. et al. Manipulation of autophagy by SARS-CoV-2 proteins. *Autophagy.* 2021 Sep; 17(9):2659–2661. doi: 10.1080/15548627.2021.1953847. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34281462; PMCID: PMC8496524.
65. Hou P, Wang X, Wang H. et al. The ORF7a protein of SARS-CoV-2 initiates autophagy and limits autophagosome-lysosome fusion via degradation of SNAP29 to promote virus replication. *Autophagy.* 2023 Feb; 19(2):551–569. doi: 10.1080/15548627.2022.2084686. Epub 2022 Jun 19. PMID: 35670302; PMCID: PMC9851267.
66. Li S, Li X, Liang H. et al. SARS-CoV-2 ORF7a blocked autophagy flux by intervening in the fusion between autophagosome and lysosome to promote viral infection and pathogenesis. *J Med Virol.* 2023 Nov; 95(11): e29200. doi: 10.1002/jmv.29200. PMID: 37916857.
67. Zhou H, Hu Z, Castro-Gonzalez S. Bidirectional interplay between SARS-CoV-2 and autophagy. *mBio.* 2023 Aug 31; 14(4): e0102023. doi: 10.1128/mbio.01020-23. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37436071; PMCID: PMC10470609.
68. Walia K, Sharma A, Paul S. et al. SARS-CoV-2 virulence factor ORF3a blocks lysosome function by modulating TBC1D5-dependent Rab7 GTPase cycle. *Nat Commun.* 2024 Mar 6; 15(1):2053. doi: 10.1038/s41467-024-46417-2. PMID: 38448435; PMCID: PMC10918171.
69. Sundaram K, Vajravelu LK. Functional Analysis of Genes in *Mycobacterium tuberculosis* Action Against Autophagosome-Lysosome Fusion. *Indian J Microbiol.* 2024 Jun; 64(2):367–375. doi: 10.1007/s12088-024-01227-4. Epub 2024 Mar 7. PMID: 39011011; PMCID: PMC11246336.

РОЗДІЛ 4.

МЕДИКАМЕНТОЗНА МОДУЛЯЦІЯ АКТИВНІСТЮ КСЕНО- И АУТОФАГІЇ

Гострі респіраторні інфекції протягом останніх десятиліть стійко посідають перше місце у структурі інфекційних захворювань [1–3].

Виникнення, розвиток рекурентного перебігу та ймовірність несприйнятливого результату ГРІ залежить від безлічі екзо- та ендогенних факторів, у тому числі від реакції механізмів неселективної та селективної аутофагії макроорганізму. Одна з форм селективної аутофагії, яка дістала назву «ксенофагія», зумовлює деградацію респіраторних інфектів та одужання хворих на ГРІ. Підвищення активності ксенофагії супроводжується посиленням кліренсу патогенних мікроорганізмів, включаючи високо вірулентні віруси, бактеріальні штами з множинною лікарською стійкістю (multidrug-resistant – MDR), та обмеженням активності запальної реакції макроорганізму на інвазію інфекційного агента [4; 5]. Рівень ефективності елімінації інфекційних агентів аутофагічними механізмами істотно залежить від збудника. Якщо ксенофагія при бактеріально-асоційованих інфекціях переважно сприяє елімінації патогену, зниженню запалення та одужанню хворих, то при вірус-асоційованих інфекціях аутофагічні ефекти мають етіозалежний характер. Наприклад, розвиток інфекції SARS-CoV-2 індукує аутофагію, яка може сприяти як активності реплікації вірусу, блокуючи ксенофагію та лізуючи протеїни, які сприяють інтерфероновій відповіді [6; 7], так і перешкоджати реплікації вірусу, деградуючи вірусні протеїни [8]. Також при гострій респіраторній вірусній інфекції, спричиненій IAV, активуються

механізми аутофагії та вірофагії, які відіграють критичну роль в елімінації вірусів та активації як уродженої, так і набутої імунної системи. Водночас IAV має здатність блокувати дозрівання аутофагосом, що створює умови для ефективної реплікації вірусу [9]. Результати численних досліджень продемонстрували, що застосування модуляторів неселективної та селективної аутофагії може мати вирішальний вплив на процеси саногенезу ГРІ [10–12].

Процеси аутофагії та ксенофагії є послідовністю декількох стадій внутрішньоклітинних подій, серед яких розрізняють період ініціації, асоційований з ранніми стадіями аутофагії, та період формування аутофаголізосоми й остаточної деградації вантажу, який спостерігається в пізні стадії аутофагії. На сьогодні розроблені лікарські засоби, які модулюють активність аутофагії в її ранній та пізній періоди [13].

Медикаментозна регуляція активності аутофагії і ксенофагії в їх ранній період з використанням препаратів, які впливають на mTORC1-залежні та mTORC1-незалежні сигнальні шляхи, стане новим напрямом терапії ГРІ, особливо з тяжким перебігом та несприятливим прогнозом результату захворювання.

4.1. Модулятори активності раннього періоду ксено- і аутофагії

4.1.1. Активатори АМФ-активованої протеїнкінази

АМФ-активована протеїнкіназа (AMP-activated protein kinase – AMPK) є ключовим сенсором поживних речовин та регулятором енергетичного балансу. Зниження внутрішньоклітинної концентрації аденозинмонофосфату (АМФ) активує AMPK, яка, фосфорилуючи підпорядковані молекулярні мішені, призводить до інгібування анаболічних та активації катаболічних процесів, що зумовлює відновлення енергетичного гомеостазу. Також AMPK

інгібує комплекс mTORC1 і, як наслідок, посилює аутофагію та пригнічує активність апоптотичної загибелі клітин [14; 15]. Першим лікарським засобом, що активує AMPK, був 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибонуклеозид. На сьогодні групу активаторів AMPK становлять численні препарати, а саме: метформін, фенформін, буформін, трегалоза, галегін, кверцетин, ресвератрол, бербамін, α -ліпоєва кислота, A-769662, МК-872, МТ-63–78, PF- 06409577, PF-249, PF-739 та інші (табл. 7) [16; 17].

Таблиця 7

Активатори АМФ-активованої протеїнкінази

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Бігуанідні препарати				
Метформін	IAV, SARS-CoV-2	Інгібування комплексу I дихального ланцюга	Активация аутофагії. Підвищення чутливості до інсуліну	[18; 19]
Фенформін Буформін	IAV, SARS-CoV-2	Інгібування комплексу I дихального ланцюга	Активация аутофагії. Підвищення чутливості до інсуліну	[20]
Дисахариди				
Трегалоза	SARS-CoV-2	Індукція AMPK, TFEB	Активация аутофагії	[21]

4.1.1.1. Бігуанідні препарати

Бігуанідні препарати є малими молекулами, препарати яких широко застосовуються при лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Продемонстровано, що під час епідемії грипу у 1971 році у хворих на ЦД 2 типу, які лікувалися бігуанідами, спостерігалася нижча частота захворюваності, ніж у хворих на ЦД 2 типу, які отримували препарати сульфонілсечовини [20].

4.1.1.1.1. Метформін

Метформін (1,1-диметилбігуанід, metformin) є лікарським засобом рослинного ґенезу, який був виділений з рослини козлятника лікарського (*Galega officinalis* L.) та схвалений FDA для

лікування ЦД 2 типу. Встановлено, що метформін має здатність опосередковано активувати AMPK за допомогою інгібування комплексу 1 ланцюга перенесення електронів, що призводить до зниження продукування АТФ. Слід зазначити, що інгібування комплексу I спостерігається лише за дії суперконцентрацій метформіну, які використовують у клінічних умовах [22; 23]. Метформін чинить протизапальну дію, інгібуючи ядерну транслокацію фактору транскрипції NF-κB. Однак слід зазначити, що метформін підвищує ефективність гліколізу, окисного фосфорилювання, окислення ліпідів, що може супроводжуватися активацією CD4⁺T- та CD8⁺T-клітин [24].

Результати ретроспективних та проспективних досліджень свідчать про ефективність терапії метформіном хворих на COVID-19 та грип [19; 25]. Застосування метформіну при лікуванні хворих на COVID-19 в осіб із ЦД 2 типу сприяє зниженню тяжкості респіраторного захворювання [26; 27]. Призначення метформіну особам, хворим на COVID-19, знижує ризик несприятливого результату захворювання [28; 29].

Сезонна вакцинація проти вірусу грипу осіб з ЦД 2 типу, лікованих метформіном, може призвести до пригнічення реакції інтерферону типу 1 і зрештою до недостатньої ефективності вакцинації [30].

4.1.1.1.2. Буформін та фенформін

Буформін (buformin) та фенформін (phenformin) сприяють зниженню тяжкості GPI, спричинених IAV або SARS-CoV-2. Продемонстровано, що терапія буформіном або фенформіном знижує рівень смертності від грипозної інфекції в експериментальних мишей, причому терапія буформіном ефективніша, ніж фенформіном. Інгаляційне введення буформіну або фенформіну при грипі та COVID-19 знижує ризик розвитку побічних ефектів цих препаратів [20].

4.1.1.2. Дисахариди

4.1.1.2.1. Трегалоза

Трегалоза (trehalose) – це дисахарид із двох молекул D-глюкози, пов'язаних α , α -1,1-глікозидним зв'язком, який активує SIRT1, PPAR- α , FOXO1, AMPK та TFEB, що дозволяє їй індукувати аутофагію [31–33]. Встановлено, що трегалоза AMPK-опосередковано знижує активність mTORC1, ініціюючи аутофагію та вірофагію, активує фактор транскрипції TFEB, сприяючи біогенезу лізосом, також стимулює злиття амфісоми та лізосоми для деградації як протеїнів віріонів, так і цілих вірусних агентів [21]. Встановлено, що при призначенні трегалози експериментальним мишам у дозі 1 г/кг на добу, що еквівалентно 4,8 г/добу на кожні 60 кг у людей, відзначається підвищення активності аутофагії у клітинах тканини легень [34]. Daisy Martinon та співавт. [21] пропонують використовувати трегалозу як безпечний препарат для лікування хворих з COVID-19.

4.1.2. Модулятори активності mTORC1

Серин-треонінова кіназа mTOR складається з двох білкових комплексів: mTORC1 та mTORC2. Комплекс mTORC1 інгібує аутофагію, а mTORC2 бере участь у висхідній регуляції активності фосфатидилінозитол-3-кінази (phosphatidylinositol 3-kinases – PI3K). Комплекс mTORC1 являє собою сигнальну молекулу, яка, індукуючи трансляцію мРНК, відіграє ключову роль у регуляції синтезу білків, проліферації клітин та аутофагії [35–37]. Більшість вірусів, інфікуючи клітину макроорганізму, активує комплекс mTORC1, що призводить до пригнічення стрес-індукованої аутофагії та активації механізмів апоптотичної клітинної загибелі [38–40]. Встановлено, що пригнічення mTORC1 активує протеїн ATG13 комплексу ULK1, який ініціює аутофагію. Інгібітори mTORC1 першого ряду представлені рапаміцином (сиролімусом) і його аналогами, такими як: гедатолімус, еве-

ролімус, зотаролімус, ридафоролімус, такролімус, темсіролімус, уміролімус – та гетероциклічними препаратами, такими як: імідазол, морфолін, піразин, тіофен, фуран, хіназолін, хінолін. Також активність mTORC1 модулюють гепарин, глюкокортикостероїди, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin converting enzyme 2 – АПФ2/ACE2), інгібітори AMPK, канабідіол [41; 42]. Інгібітори mTORC1 безпосередньо активують механізми ксенофагії і вважаються перспективними лікарськими засобами, які здатні елімінувати вірусні агенти [39; 43–45]. Зокрема, продемонстровано, що застосування деяких інгібіторів mTORC1 у хворих з важкою пневмонією, викликаною вірусом грипу А/Н1N1 і SARS-CoV-2 сприяє одужанню захворювання (табл. 8) [46].

Таблиця 8

Модулятори активності mTORC1

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Активатори mTORC1				
<i>Антикоагулянти</i>				
Гепарин	SARS-CoV-2	Запобігає адгезії вірусу SARS-CoV-2	Інгібування аутофагії	[47]
<i>Агоністи канабіноїдних рецепторів</i>				
Канабідіол	SARS-CoV-2	Перешкоджає адгезії вірусу SARS-CoV-2	Посилює або послаблює аутофагію та апоптоз клітин залежно від типу клітин	[48]
<i>Гормони</i>				
Глюкокортикостероїди	IAV H1N1 SARS-CoV-2, MERS	Інгібування рекрутингу протеїну MAP LC3/LC3	Інгібування аутофагії	[49]
<i>Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту 2</i>				
Інгібітори АПФ2	SARS-CoV-2	Перешкоджає адгезії вірусу	Інгібування аутофагії	[50]
Інгібітори mTORC1				
<i>Рапаміцин і його рапалоги</i>				
Рапаміцин (сиролімус)	SARS-CoV-2	Інгібування серин-треонінкінази mTORC1	Активация аутофагії	[51; 52; 53]

Закінчення табл. 8

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Ридафолімум	SARS-CoV-2	Інгібування серин-треонін кінази mTORC1	Активация аутофагії	[54]
Темсіролімум	SARS-CoV-2	Інгібування серин-треонін кінази mTORC1	Активация аутофагії	

4.1.2.1. Активатори mTORC1

4.1.2.1.1. Антикоагулянти

4.1.2.1.1.1. Гепарин

Гепарин (heparin) – це високосульфатований аніонний глікозаміноглікан, який має антикоагуляційну, протівірусну, протизапальну та протипухлинну активність. Гепарин пригнічує механізми аутофагії [11; 55].

Продемонстровано, що гепарин зв'язується з гепарин-зв'язувальним гемаглютиніном (heparin-binding hemagglutinin – HBHA) бактерій *Mycobacterium tuberculosis* та індукує mTORC1-асоційований сигнальний шлях у клітинах макроорганізму, що призводить до інгібування аутофагії [56].

Гепарин і низькомолекулярний гепарин – еноксапарин взаємодіють з доменом зв'язування з рецептором (receptor binding domain – RBD) субдиниці 1 шипоподібного (spike – S) глікопротеїну вірусу SARS-CoV-2, який зв'язується з рецепторною молекулою ACE2 клітинної мембрани. Зв'язування молекули гепарину або його похідних із субдиницею S1 S-глікопротеїну вірусу SARS-CoV-2 викликає конформаційну зміну субдиниці S1, що перешкоджає проникненню вірусу в клітини макроорганізму [47; 57; 58]. Терапія нефракціонованим або низькомолекулярним гепарином, вірогідно, знижує рівень ризику летального результату у хворих на COVID-19, перебіг якого супроводжується гіперкоагуляцією [59].

Зараз проводяться кілька клінічних випробувань (NCT04393805, NCT04427098, NCT04492254 та NCT04518735) для оцінювання ефективності застосування гепарину та його низькомолекулярних форм (еноксапарину, далтепарину, тинзапарину) при лікуванні хворих з COVID-19 [60].

4.1.2.1.2. Агоністи канабіноїдних рецепторів

4.1.2.1.2.1. Канабідіол

Канабідіол (cannabidiol) – терпеноїд, отриманий із рослини коноплі посівної (*Cannabis sativa*), який має знеболювальні, протизапальні, антидепресивні, анксіолітичні, протиепілептичні властивості. У різних типах клітин канабідіол індукує або пригнічує аутофагію. Показано, що канабіноїди активують PI3K/AKT/mTOR-асоційований сигнальний шлях у кількох типах імунних та неімунних клітин [11; 61; 62].

Канабідіол інгібує інфікування вірусом SARS-CoV-2 епітеліальних клітин респіраторного тракту мишей шляхом зниження рівня транскриптів ACE2 та інгібування активності трансмембранної серинової протеази 2 (transmembrane serine protease 2 – TMPRSS2). Крім блокування проникнення вірусу, канабідіол також пригнічує експресію вірусних протеїнів в інфікованих клітинах та активує інтерферон-асоційовані сигнальні шляхи клітин макроорганізму [63–66].

Крім противірусної дії канабідіол чинить і протибактеріальний вплив. Показано, що канабіноїди, включаючи канабідіол, Δ^9 -тетрагідроканабінол, канабігерол, канабіхромен, канабінол, їхні похідні, такі як канабідіолова кислота, канабіхроменова кислота, інгібують зростання бактерій метицилін-резистентного золотистого стафілокока (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) [67].

Фітоканабіноїди, впливаючи на ендоканабіноїдну систему, що, як відомо, контролює функціонування імунної системи, інгібують експресію циклооксигенази 2 і продукування прозапальних цитокінів та хемокінів, що зумовлює зниження активності

запальної реакції, викликаной інфекцією. Активація канабіноїдних рецепторів 1 типу (cannabinoid type 1 – CB1) пригнічує продукцію IL-12, IL-2, а рецепторів CB2 – IL-6, IL-12, TNF α , CXCL8/IL-8, CCL2, CCL7 [63; 68–70]. Також канабідіол, збуджуючи рецептори γ , активовані проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors γ – PPAR γ), індукує противірусні механізми захисту, пригнічує розвиток легеневого фіброзу та надає антиоксидантну дію [71; 72].

Застосування канабідіолу сприяє процесу одужання хворих із COVID-19 [73; 74]. Nicole Paland та співавт. [70] вважають, що медичний канабіс може бути використаний як профілактичний та терапевтичний препарат при лікуванні хворих з COVID-19. Однак для остаточного розв'язання питання щодо необхідності застосування канабідіолу у хворих з COVID-19 потрібне проведення подальших досліджень [75].

4.1.2.1.3. Гормони

4.1.2.1.3.1. Глюкокортикостероїди

Глюкокортикостероїди (glucocorticoids), як протизапальні та імунодепресивні препарати, успішно застосовуються при лікуванні хворих з тяжким перебігом COVID-19 та ГПІ, викликаних IAV, респіраторно-синцитіальним вірусом (respiratory syncytial virus – RSV) [49; 76; 77; 78; 79; 80].

Глюкокортикостероїди пригнічують аутофагію за допомогою блокади рекрутингу MAP1LC3/LC3 [12; 81].

Продемонстровано, що при інгаляційному шляху введення глюкокортикостероїди (будесонід, флутиказону фураат, циклесонід) знижують рівень експресії генів *ACE2* і *TMPRSS2*, що перешкоджає проникненню вірусів SARS-CoV-2 в епітеліоцити респіраторного тракту макроорганізму та сприяє одужанню хворих [82–87]

Глюкокортикостероїди зв'язуються з кількома ділянками поверхневого S-глікопротеїну вірусу SARS-CoV-2 і викликають у нього конформаційні зміни, які пригнічують взаємодію SARS-

CoV-2 з рецептором ACE2 клітин макроорганізму [88]. Водночас кортикостероїди пригнічують швидкість елімінації вірусу SARS-CoV-2 з організму хворого [89]. Глюкокортикостероїди знижують активність реплікації людського риновірусу (human rhinovirus – HRV) у клітинах HeLa, але збільшують рівень реплікації IAV [90; 91].

У зв'язку з потужною протизапальною дією глюкокортикостероїди широко застосовуються при гострих респіраторних вірусних інфекціях, що перебігають з вираженим загальнозапальним синдромом. Так, дексаметазон став засобом порятунку життя при тяжкій формі COVID-19, що супроводжується цитокіновим штормом [92; 93]. Результати рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що терапія дексаметазоном сприяє зниженню рівня летальності серед хворих з тяжким перебігом COVID-19, що супроводжується значним збільшенням продукування прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α) [94; 95]. Також продемонстровано, що прийом 40 мг метилпреднізолону кожні 12 годин протягом 5 діб знижує рівень смертності у хворих із тяжкою формою COVID-19 [96].

Водночас, згідно з результатами метааналізів, застосування глюкокортикостероїдів при грипі асоціюється з підвищенням ризику як розвитку внутрішньохпітальних інфекцій, так і летального результату захворювання [97].

4.1.2.1.4. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту 2

Фермент ACE2 є рецепторним протейном епітеліоцитів слизової оболонки респіраторного тракту, який забезпечує проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітину, і контррегулятором ренін-ангіотензинової системи, який регулює артеріальний тиск, функціонування міокарда і запобігає пошкодженню тканини легені, інгібуючи ангіотензин I-AT1R та активуючи вісь ангіотензин I–MasR-асоційовані сигнальні шляхи. Встановлено, що ангіотензин II збільшує кількість аутофагосом у клітинах з високим

рівнем рецепторів AT1. Інфікування клітин вірусами SARS-CoV-2, опосередковане рецепторним протеїном ACE2, індукує сигнальні шляхи аутофагії та апоптотичної загибелі епітеліоцитів слизової оболонки бронхів та ендотеліоцитів мікросудин. Інгібітори ACE2 не лише перешкоджають проникненню вірусу SARS-CoV-2 у клітину, а й пригнічують активність як апоптозу клітин, так і аутофагії [99–101]. Підвищений рівень експресії ACE2 асоційований із ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2. В осіб з генотипом GG SNV rs2285666 гена ACE2 відзначається дворазове збільшення ризику зараження вірусом SARS-CoV-2, трикратне збільшення ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання або летального результату COVID-19 [102].

Застосування інгібіторів АПФ (ІАПФ) сприяє зниженню ризику виникнення COVID-19. Продемонстровано, що у хворих з COVID-19, які отримували ІАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II, спостерігався нижчий рівень захворюваності та смертності від COVID-19 [78; 103].

На сьогодні розробляються кілька класів АПФ-опосередкованих препаратів, які перешкоджають адгезії вірусів SARS-CoV-2 до клітин макроорганізму (табл. 9).

Таблиця 9
АФ-опосередковані препарати, які запобігають адгезії вірусів SARS-CoV-2 [205]

Клас препаратів	Лікарський засіб	Механізм дії	Ефективність
Рекомбінантний білок ACE2	rsACE2 (APN01), sACE2 або sACE22 (димер) V38-CAP CTV-ACE2	Соплютабний рекомбінантний протеїн ACE2 знижує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та, зв'язуючись із SARS-CoV-2, перешкоджає зв'язуванню вірусу з мембраною зв'язаним ACE2	Клінічні дослідження (NCT04335136), які оцінювали безпеку, переносність і протівірусну активність hgsACE2 у хворих з тяжким перебігом COVID-19 показали, що hgsACE2 сприяє зниженню вірусного навантаження та рівня смертності
ACE2-навантажені позаклітинні везикули	evACE2 ACE2-EVs та ACE2-TMPRSS2-EVs sACE2-sEVs PM-ACE2-EVs	Позаклітинні везикули, що містять ACE2 і ACE2-TMPRSS2, знижують інфекційність псевдовірусу SARS-CoV-2 та мають протівірусну ефективність приблизно в 500–1500 разів вище, ніж hgsACE2	Інтраназальне введення evACE2 захищає трансгенних мишей з геном ACE2 людини (hACE2) від ушкодження легень і смертності, спричинених вірусом SARS-CoV-2
Антитіла, що імітують ACE2	P2C-1F11 S2K146	Антитіла, що імітують ACE2, нейтралізують S-глікопротеїн вірусу SARS-CoV-2	S2K146 ефективно нейтралізує омікрон
Пептидні або міні-білкові міметики ACE2	Інгібітори D-пептиду кансетин (kapsen) серії ANB1, CI, LCB1, NYBSP, P, Per, TRI, X S1-взаємодіючий домен рецептора ACE2	Діють як антагоністи вірусу SARS-CoV-2	
Пептиди, розроблені <i>de-novo</i>	Серії CTC-445, SIN Похідні LCB1	Взаємодіють з ACE2 залежно від величини білок-білкового афінітету	Немає даних

Експерти Американського коледжу кардіологів (American College of Cardiology – ACC), Американського товариства серцевої недостатності (Heart Failure Society of America – HFSA), Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association – AHA) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) не рекомендують скасовувати призначення інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензинових рецепторів в осіб із серцево-судинними захворюваннями, інфікованих SARS-CoV-2 [105].

Для розв'язання питання про необхідність призначення інгібіторів АПФ2 хворим з COVID-19 необхідні подальші рандомізовані дослідження [106].

4.1.2.2. Інгібітори mTORC1

Інфікування респіраторного тракту спричиняє активацію рецепторів розпізнавання патогенів (PRR) через взаємодію з патоген-асоційованими молекулярними патернами (PAMP) мікроорганізмів. Цей процес активує сигнальний шлях, асоційований із mTORC1, що запускає запальну реакцію та пригнічує механізми аутофагії й ксенофагії. Унаслідок цього фармакологічне інгібування mTORC1-асоційованого сигнального шляху може сприяти елімінації патогена та зменшенню запального процесу в респіраторному тракті.

4.1.2.2.1. Рапаміцин і його рапалоги

Peter J Mullen та співавт. [107] вважають, що пригнічення активності комплексу mTORC1 його прямими інгібіторами є однією з можливих стратегій лікування хворих із COVID-19.

4.1.2.2.1.1. Рапаміцин

Рапаміцин (rapamycin), або сиролімус (sirolimus, AY22989, I2190A, NSC226080, RAPA), являє собою протигрибковий агент з потужною протикандидозною активністю, який продукується штамом бактерій *Streptomyces hygroscopicus*, виділених зі зразків ґрунту острова Пасхи. Рапаміцин також надає протівірусну,

імуносупресивну та протипухлинну дію. Рапаміцин також має здатність протистояти старінню [108; 109; 110; 111].

Продемонстровано, що рапаміцин взаємодіє з РНК-залежною РНК-полімеразою (RNA-dependent RNA polymerase – RdRp), яка каталізує реплікацію РНК з РНК-матриці та з білком N, який сприяє правильному згортанню вірусної РНК та утворенню рибонуклеопротеїнового комплексу та реплікації РНК вірусу SARS-CoV-2 [53]. Використання рапаміцину сприяє зниженню вірусного навантаження в тканинах легень у пацієнтів із COVID-19 та MERS [107; 112–114]. Водночас рапаміцин та його рапалоги сприяють проникненню опосередкованому S-глікопротеїном вірусу SARS-CoV-2 в клітини макроорганізму, запускаючи деградацію противірусних інтерферон-індукованих трансмембранних протеїнів 2, 3 (interferon induced transmembrane protein 2, 3 – IFITM2 і IFITM3) шляхом активації макроаутофагії [54]. Призначення рапаміцину хворим на пневмонію, викликану вірусом SARS-CoV-2, не надає вірогідного впливу на перебіг та результат COVID-19 [115].

Слід зазначити, що рапаміцин не чинить противірусної дії проти штамів вірусів грипу H1N1, H3N2 [116]. До того ж введення рапаміцину, як і інших інгібіторів mTORC1, сприяє реплікації IAV і посилює тяжкість перебігу грипозної інфекції в експериментальних тварин [113; 116]. Однак поєднане застосування рапаміцину та озельтамівіру знижує ступінь ураження легеневої тканини, спричиненого вірусом грипу H1N1, активність осі mTORC1-NLRP3-IL-1 β та рівень вірусного навантаження.

Ефективність терапії рапаміцином хворих з COVID-19 вивчається у таких дослідженнях, як NCT04482712, NCT04341675, NCT04461340, NCT04371640 [53].

4.1.2.2.1.2. Рідафоролімус і темсиролімус

Рідафоролімус (ridaforolimus, AP23573, MK8668) і темсиролімус (temsirolimus, CCI-779) – це інгібітори mTORC1, які порівняно з рапаміцином мають вищий ступінь стабільності та розчинності у воді [117].

Рідафоролімус і темсиролімус впливають на реплікацію вірусу SARS-CoV-2 та активність ксенофагії аналогічно рапаміцину [39; 118; 119].

4.1.3. Інгібітори PI3K

Внутрішньоклітинний каскад PI3K/AKT/mTOR є сигнальним шляхом, який бере участь у регуляції росту, диференціюванні, проліферації клітин, анаболічних процесів та аутофагії. Прикріплення вірусів, таких як IAV та SARS-CoV-2, до рецепторів клітини викликає активацію PI3K-асоційованого-сигнального шляху, що сприяє проникненню, реплікації вірусів та збудженню вродженої імунної системи макроорганізму. Збудження PI3K/AKT/mTOR-асоційованого сигнального шляху сприяє активації запального процесу. Призначення інгібіторів PI3K індукує аутофагію, викликає противірусні ефекти, зокрема проти вірусів SARS-CoV-2 [120–122].

Інгібітори PI3K представлені пан-і селективними інгібіторами (табл. 10) [123; 124]. Селективні інгібітори PI3K3 мають переважний вплив на функціонування механізмів аутофагії, знижують вірусне навантаження, запобігають утворенню тромбів при гострих респіраторних вірусних інфекціях [125].

Таблиця 10

Інгібітори PI3K

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Вортманін	SARS-CoV-2	Інгібування PI3K	Інгібування аутофагії	[126]
3-метиладенін	SARS-CoV-2	Інгібування PI3K	Активация аутофагії	[127]

4.1.3.1. Вортманін

Вортманін (wortmannin) – пан-інгібітор PI3K, отриманий з гриба *Penicillium funiculosum*. Вортманін викликає загибель клітин і перешкоджає збагаченню мембрани фагофору молекулами фосфатидилінозитол-3-фосфату (phosphatidylinositol 3-phosphate – PI3P), що пригнічує формування фагофору. Незважаючи на його

здатність інгібувати PI3K/AKT/mTOR-асоційований сигнальний шлях, вортманін пригнічує активність аутофагії [128].

Відомо, що проникнення вірусу SARS-CoV-2 в альвеолоцити типу 2 включає: 1) зв'язування з тирозинкіназою рецептора епідермального фактору росту (ERB-b2 receptor tyrosine kinase 4 – ERBB4), який розміщується на плазматичній мембрані клітини; 2) індукцію макропіноцитозу та 3) катепсинове розщеплення S-глікопротеїну вірусу. Показано, що вортманін, що пригнічує макропіноцитоз, не впливає на реплікацію вірусу SARS-CoV-2. Вважають, що вортманін може бути використаний для лікування хворих з COVID-19 [121; 126; 129].

4.1.3.2. 3-метиладенін

Інгібітор PI3K – 3-метиладенін (3-methyladenine) – діє на комплекс PI3KC3 [130]. На відміну від вортманіну, 3-метиладенін сприяє аутофагії. Показано, що 3-метиладенін сприяє зниженню титрів вірусу SARS-CoV-2 в інфікованих епітеліальних клітинах, виділених з тканини товстої кишки (Caco2), та епітеліальних клітин, отриманих з нирок африканської зеленої мавпи (Vero clone E6) [6].

4.1.4. Інгібітори комплексу PI3KC3

Одним із компонентів комплексу PI3KC3 є протеїн VPS34, який як фосфатидилінозитол-3-кіназа класу III генерує фосфатидилінозитол-3-фосфат, необхідний для елонгації фагофору та формування аутофагосом. Інгібування протеїну VPS34 пригнічує аутофагію на ранніх стадіях її розвитку, перешкоджаючи ліпідизації протеїнів двомембранних везикул DMV [131; 132]. Ідентифіковано кілька прямих інгібіторів VPS34, таких як спаутин-1 (spautin-1, C43), аутофініб (autophinib) та Compound-5, Compound-31, PIK-III, SB02024, SAR405, VPS34-IN1 та VVPS34-IN [131]. З'єднання VPS34-IN1, PIK-III, націлені на протеїн VPS34, є потужними інгібіторами раннього етапу циклу реплікації вірусу SARS-CoV-2

[133]. Інгібування комплексу PI3KC3, який бере участь в ініціації канонічної та неканонічної аутофагії, за допомогою наномолярних концентрацій VPS34-IN1 та його аналога VVPS34-IN1 викликало вірогідне пригнічення реплікації вірусів SARS-CoV-2 у тканинах легень людини [134]. Інгібітори протеїну VPS34 збільшують секрецію хемотинів, що рекрутують Т-клітини [135].

4.1.5. Інгібітори ULK1

Серин-треонінова протеїнкіназа ULK1 відіграє ключову роль в ініціації аутофагії. Зниження активності комплексу mTORC1 індукує ULK1 та ATG13. Після активації комплекс ULK1 рекрутується до місця збирання фагофору, що сприяє зародженню аутофагосом. Інгібування комплексу ULK1 викликає пригнічення активності аутофагії. Основними блокаторами комплексу ULK1 є Compound 6, MRT67307, MRT68921, SBI-0206965, ULK1-100, ULK-101 [136; 137]. Вірус SARS-CoV-2 за допомогою папаїн-подібної протеази розщеплює молекулу ULK1, перешкоджаючи ксенофагії. Однак вплив комплексу ULK1 на реплікацію коронавірусу, вивчений на моделі інфекції, спричиненої β-коронавірусом мишачого гепатиту MHV-A59, залежить від фази захворювання. Так, у початковий період інфекційного процесу комплекс ULK1 пригнічує реплікацію вірусу, а на пізніх стадіях інфекції він може сприяти активності реплікації коронавірусу. Тому вважають, що терапія коронавірусної інфекції інгібіторами ULK1 повинна проводитися в пізній період інфекційного процесу [138]. Призначення малої молекули MRT67307 сприяє зниженню рівня інфільтрації імуніцитами вогнища запалення в легенях мишей, інфікованих SARS-CoV-2 [139].

4.1.6. Інгібітори кальпаїнів

Кальпаїни є внутрішньоклітинними кальцій-залежними цистеїновими протеазами, які беруть участь у регуляції аутофагії та

виживання клітин. Кальпаїн-опосередковане інгібування аутофагії зумовлене здатністю кальпаїнів деградувати супресор росту пухлин, який є гомологом фосфатази та тензину (phosphatase and tensin homolog – PTEN), що призводить до накопичення PI3P та активації комплексу mTORC1 [140; 141]. Підвищення активності комплексу mTORC1 викликає пригнічення аутофагічної активності [142].

Інфікування клітин макроорганізму вірусними агентами індукує підвищення позаклітинної концентрації іонів кальцію, що призводить до активації кальпаїну, який збуджує кальцієві канали TRPC5 та TRPC6, зумовлюючи підвищення рівня іонів кальцію у внутрішньому континуумі клітини та зниження їх концентрації в екстрацелюлярному просторі. Зниження концентрації сироваткового кальцію у пацієнтів із COVID-19 є однією з SARS-CoV-2-опосередкованих подій [143]. Проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітину макроорганізму опосередковано взаємодією вірусу зі специфічними рецепторами ACE2 клітин макроорганізму. Після того як домен RBD субодиниці S1 спайк-протеїну вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторним протеїном ACE2 клітин макроорганізму, відбувається TMPRSS2-опосередковане протеолітичне розщеплення S-глікопротеїну на межі субодиниць S1/S2, після якого конформаційно змінена субодиниця S2 опосередковує злиття мембран вірусу та клітин макроорганізму. Кальпаїн 2 індукує збільшення представництва молекул ACE2 на мембранах епітеліоцитів слизової оболонки респіраторного тракту, що взаємодіє з субодиницею S1 S-глікопротеїну вірусу SARS-CoV-2. Таким чином, кальпаїн 2 сприяє адгезії та проникненню вірусу SARS-CoV-2 у клітини респіраторного тракту макроорганізму [144]. Інгібітори кальпаїну 2 підвищують активність аутофагії, ксенофагії та пригнічують проникнення вірусів у клітини [145].

Інгібіторами кальпаїнів є кальпептин, лейпептин, АК295, E64с, MDL-28170 (табл. 11) [146–148].

Таблиця 11
Інгібітори кальпаїнів

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Кальпептин	SARS-CoV-2	Інгібування проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітини	Активация аутофагії	[149]
Лейпептин	SARS-CoV-2	Інгібування проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітини	Активация аутофагії	[150]

4.1.6.1. Кальпептин

Кальпептин (calpeptin) є надзвичайно потужним специфічним інгібітором цистеїнових протеаз, який перешкоджає проникненню вірусу SARS-CoV-2 у клітини макроорганізму [110]. Лікування кальпептином у дозі 1 мг/кг маси тіла золотистих сирійських хом'яків, інфікованих SARS-CoV-2, вірогідно знижує вірусне навантаження у тканинах трахеї. Вважають, що терапія кальпептином є перспективним підходом до лікування COVID-19 та інших вірусних інфекцій [149].

4.1.6.2. Лейпептин

Лейпептин (leupeptin) – є інгібітором широкого спектра серинових, цистеїнових та треонінових протеаз (кальпаїну 5 та катепсинів B6, H та L7) [41]. Продемонстровано, що лейпептин, взаємодіючи з трансмембранною сериною протеазою TMPRSS2, пригнічує проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітину [150; 151].

4.1.6.3. Препарат MDL-28170

Препарат MDL-28170 є інгібітором кальпаїнів, який протидіє реплікації вірусу SARS-CoV-2 у пневмоцитоподібних клітинах, отриманих з людських індукованих стовбурових плюрипотентних клітин (induced pluripotent stem cells – iPSCs) [152; 153].

4.1.7. Індуктори стресу ендоплазматичного ретикулу

Ендоплазматичний ретикулум клітини бере участь у підтримці протеостазу, забезпечуючи контроль за якістю внутрішньоклітинного пулу протеїнів. У процесі підтримки протеостазу беруть участь системи синтезу, протеасомної деградації протеїнів та механізми аутофагії. Порушення протеостазу, яке характеризується акумуляцією неправильно фолдованих та пошкоджених молекул протеїнів у цитоплазмі клітини, індукує розвиток ЕР-стресу. Виникнення ЕР-стресу призводить до підвищення експресії генів аутофагії та активації апоптозу, шляхом активації кінази 3 еукаріотичного фактору ініціації трансляції 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3/protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase – EIF2AK3/PERK), фермента-1, що потребує інозитол (inositol-requiring enzyme-1 – IRE1), та фактору 6, що активує транскрипцію (activating transcription factor 6 – ATF6) [154–156].

Під час вірусної інфекції синтезується значна кількість вірусних білків, зумовлюючи виникнення надлишку розгорнутих та неправильно фолдованих протеїнів у ЕР, що своєю чергою викликає ЕР-стрес. Розвиток ЕР-стресу пов'язаний з активацією трьох сигнальних шляхів (EIF2AK3, IRE1 та ATF6), що призводить до індукції клітинної відповіді на неправильно згорнуті білки (unfolded protein response – UPR). Стрес ендоплазматичного ретикулу індукує аутофагію, ксенофагію інфекційних агентів. Однак у процесі еволюції багато внутрішньоклітинних мікроорганізмів придбали молекулярні механізми, які пригнічують розвиток ЕР-стресу [134]. Зокрема, вірусний білок ORF3a, який індукує EIF2AK3-асоційований сигнальний шлях, вважають основним фактором, що викликає ЕР-стрес при інфікуванні клітин вірусом SARS-CoV-2, використовує систему убіквітину клітини і знижує свою проапоптичну й прозапальну потенцію [157–159]. З огляду на те що кіназа EIF2AK3 є ключовим індуктором ЕР-стресу при інфікуванні клітин вірусом SARS-CoV-2, розробка лікарських

засобів, спрямованих на її активацію, може стати основою нової стратегії терапії COVID-19 [106].

Прямими індукторами ЕР-стресу є брефельдін, тапсигаргін та тунікаміцин (табл 12).

Таблиця 12

Індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Прямі індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму				
Брефельдін А	SARS-CoV-2	Інгібування реплікації вірусу SARS-CoV-2	Активация аутофагії	[160]
Тапсигаргін	IAV SARS-CoV-2 MERS-CoV	Інгібування реплікації вірусу SARS-CoV-2	Активация аутофагії	[161]
Тунікаміцин	SARS-CoV-2	Інгібування реплікації вірусу SARS-CoV-2	Активация аутофагії	[162]
Інгібітори 26S-протеасоми				
Бортезоміб	SARS-CoV-2	Інгібування реплікації вірусу SARS-CoV-2	Активация аутофагії	[163]

4.1.7.1. Прямі індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму

4.1.7.1.1. Брефельдін А

Брефельдін А (brefeldin A) – препарат, який належить до групи лактонних антибіотиків. Брефельдін А був отриманий з анаморфного виду гриба *Penicillium brefeldianum*, а також виявлений у грибів курвуларія (*Curvularia lunata*) і в трав'янистій рослині анжеліка китайська (*Angelica sinensis*), або жіночому женьшені. Брефельдін А індукує формування непокритих мембранних трубочок, через які молекулярні компоненти Гольджі перерозподіляються на ЕР, та порушує везикулярний транспорт між апаратом Гольджі та ЕР. Показано, що брефельдін А безпосередньо взаємодіє з Гольджі брефельдіном А резистентним фактором обміну гуанінових нуклеотидів (golgi brefeldin A resistant guanine nucleotide exchange factor 1 – GBF1), який рекрутує оболонкові білки COPI білкам. Порушення рекрутингу білків COPI

призводить до блокади везикулярного транспорту, розвитку ЕР-стресу і, як наслідок, до посилення експресії генів, що беруть участь в аутофагії [164; 165].

Продемонстровано, що брефельдін А більш ніж на 98 % пригнічує реплікацію вірусу SARS-CoV-2 [104].

4.1.7.1.2. Тапсигаргін

Тапсигаргін (thapsigargin) – це сесквітерпеновий лактон типу гваяноліда, виділений з кореня та плодів середземноморської квіткової рослини тапсії (*Thapsia garganica*), що отримала народну назву «Смертельна морква». Встановлено, що тапсигаргін пригнічує активність малого трансмембранного регулятора іонного транспортера 1 (small transmembrane regulator of ion transport 1 – SERCA), що є Ca^{2+} АТФазою саркоплазматичного / ендоплазматичного ретикулumu, що індукує розвиток ЕР-стресу. Тапсигаргін застосовується при лікуванні мультиформної гліобластоми, гепатоцелюлярної карциноми, раку передміхурової залози, світлоклітинної нирковоклітинної карциноми [166; 167].

Sarah Al-Beltagi та колеги з Ноттінгемського університету Сполученого Королівства [125], а також група дослідників під керівництвом Джона Цибура (John Ziebuhr), Міхаеля Крахта (Michael Kracht) [168] продемонстрували, що тапсигаргін має виражену противірусну активність проти оболонкових РНК-вірусів, таких як коронавірус SARS-CoV-2, MERS-CoV, RSV і IAV. Тапсигаргін продемонстрував противірусну активність, яка перевищує таку, що спостерігається у ремдесивіру та рибавіріну [125]. У клітинах, інфікованих вірусом після обробки тапсигаргіном, спостерігається значне зниження рівня вмісту вірусних протеїнів. Вважають, що обмеження вмісту протеїнів SARS-CoV-2 обумовлено тапсигаргін-опосередкованою активацією аутофагії [167; 169].

Md Easin Mia та співавт. [170] вважають, що тапсигаргін є перспективним препаратом для лікування хворих з тяжкими формами COVID-19.

4.1.7.1.3. Тунікаміцин

Тунікаміцин (tunicamycin) є сумішшю натуральних сполук, які продукуються грам-позитивними бактеріями *Streptomyces clavuligerus*, *Streptomyces lysosuperficus* і мають антибактеріальні, противірусні та протипухлинні властивості. В основі механізму дії тунікаміцину лежить його здатність, знижуючи активність N-ацетилглюкозамін-1-фосфаттрансферази, інгібувати N-глікозилювання деяких глікопротеїнів, таких як: фетуїн, протеоглікан 1 рогівки, тиреоглобулін, імуноглобуліни. Інгібуючи приєднання гліканів до аспарагінових залишків глікопротеїнів, тунікаміцин зумовлює неправильне фолдування протеїнових молекул, що індукує розвиток ЕР-стресу [171–173]. Тунікаміцин раніше використовувався при лікуванні раку грудей, товстої кишки та підшлункової залози людини [174].

Продемонстровано, що тунікаміцин пригнічує N-глікозилювання протеїнів вірусу SARS-CoV-2, таких як E2, S, M, знижуючи рівень його вірулентності. Тунікаміцин-опосередковане інгібування N-глікозилювання зумовлює відсутність манози в гліканах, пов'язаних з S-глікопротеїном вірусу SARS-CoV-2, що призводить до появи нових дефектних віріонів, у яких S-глікопротеїн не має здатності взаємодіяти з ACE2 [162]. Продемонстровано, що тунікаміцин знижує позаклітинне інфекційне вірусне навантаження майже на 99 % [175].

Ali Adel Dawood та Mahmood Abduljabar Altobje [162] рекомендують використовувати тунікаміцин при лікуванні COVID-19.

4.1.7.2. Інгібітори 26S-протеасоми

4.1.7.2.1. Бортезоміб

Бортезоміб (bortezomib) є похідним боронової кислоти, що опосередковано активує аутофагію шляхом інгібування протеасомної активності. У клінічній практиці бортезоміб використовується для лікування неопластичних (множинної мієломи, недрібноклітинної карциноми легень, андроген-незалежної

карциноми простати, фолікулярної неходжкінської лімфоми, лімфоми з клітин мантийної зони) та аутоімунних захворювань [176; 177].

Tai-Wei Li та співавт. [163] встановили, що бортезоміб, взаємодіючи з неструктурованим білком Nsp14 вірусу SARS-CoV-2, пригнічує активність реплікації вірусу та запальної реакції. Неструктурований білок NSP14 має гуанін-N7-метилтрансферазну та 3'-5' екзорібонуклеазну активність, яка опосередковує високоточну реплікацію [178]. Надекспресія NSP14 пригнічує продукування ендогенних білків IFN-стимульованих генів [179].

Протеїн Nsp14 вірусу SARS-CoV-2 взаємодіє з інозин-5'-монофосфатдегідрогеназою 2 (inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 – IMPDH2), яка індукує транслокацію прозапального фактору транскрипції NF-κB в ядро клітини. Функціонування фактору транскрипції NF-κB викликає підвищення продукування IL-6 та CXCL8/IL-8 у легеневій тканині хворих з COVID-19 [163; 180].

4.1.8. Інгібітори протеїну BCL-2

Представники сімейства протеїнів 2 В-клітинної лімфоми (B-Cell Leukemia/Lymphoma 2 – BCL-2) є регуляторами мітохондріально опосередкованого апоптозу клітин, який відіграє ключову роль у патогенезі інфекційних захворювань, у тому числі викликаних респіраторними вірусами [51]. Сімейство BCL-2 складається з антиапоптотичних (BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BCLW та BFL-1) та проапоптотичних протеїнів. Проапоптотичні протеїни представлені групою тридоменних ефекторних білків (BAX, BAK і BOK) і групою білків, що містять тільки домен BH3 (BIM, BAD, NOXA, PUMA, BID, BIK, HRK) [181; 182]. Протеїн BCL-2 контролює цілісність зовнішньої мітохондріальної мембрани, запобігаючи апоптотичній загибелі клітин. Так, ортологи вірусного протеїну Bcl-2 впливають на білки BH3-only або безпосередньо блокують активність проапоптотичних протеїнів BAX та BAK, інгібуючи ініціацію процесу апоптозу [183–185].

Продemonстровано, що BCL-2 впливає на активність аутофагії шляхом формування гетеродимерних комплексів з ключовими аутофагічними протеїнами, такими як Beclin-1, який є ключовим компонентом у формуванні аутофагосом, і білок 3, який взаємодіє з BCL-2 (BCL2 interacting 3 – BNIP3). Молекула протеїну Beclin-1 несе мотив, подібний до BN3, який взаємодіє з білками сімейства BCL-2. Взаємодія протеїну BCL-2 з Beclin-1 і BNIP3 запобігає формуванню мультипротеїнового комплексу, що індукує складання аутофагосом [186–188].

Інгібітори протеїну BCL-2 (венетоклакс, навітоклакс, обатоклакс, сабутоклакс, AроG2, TW-37, YC137) сприяють активації протеїнів BAX, BAK, що призводить до індукції апоптозу, аутофагії та ксенофагії (табл. 13) [189].

Таблиця 13

Інгібітори протеїну BCL-2

Препарат	Таргетний вірус	Механізм дії	Ефект	Джерело
Венетоклакс	SARS-CoV-2	Інгібування проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітини	Активация аутофагії	[22]
Навітоклакс	SARS-CoV-2	Інгібування проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітини	Активация аутофагії	[190]
Обатоклакс	SARS-CoV-2 HMPV	Інгібування проникнення вірусу у клітини. Інгібування реплікації вірусу SARS-CoV-2	Активация аутофагії	[191; 192]

4.1.8.1. Венетоклакс

Венетоклакс (venetoclax, АВТ-199) є першим впровадженням у клінічну практику препаратом із групи високоселективних інгібіторів BCL-2 [193]. Венетоклакс – це сіркоорганічний лікарський засіб, призначений для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу. Крім протипухлинної активності, венетоклакс має здатність зв'язуватися з некаталітичною кишенею S-глікопротеїну вірусу SARS-CoV-2, перешкоджаючи проникненню вірусу в клітину макроорганізму [194; 195]. Венетоклакс індукує як аутофагію, так й апоптотичну загибель клітин [196].

4.1.8.2. Навітоклакс

Навітоклакс (navitoclax, ABT-737, ABT-263) має виражену протипухлинну активність. Застосування навітоклаксу продемонструвало високу ефективність при лікуванні дрібноклітинного раку легень, солідних пухлин, гострого лімфоцитарного лейкозу, мієлофіброзу. Навітоклакс індукує аутофагію, апоптоз клітин та пригнічує розвиток фіброзу тканин [197–199].

Встановлено, що протираковий препарат навітоклакс характеризується наявністю здатності зв'язуватися з консервативним доменом HR1 субодиниці S2 S-глікопротеїну вірусу SARS-CoV-2 та блокувати утворення шестиспирального ядра злиття (six-helix bundle – 6-HB), тим самим ефективно інгібувати проникнення вірусу в клітину. Вважають, що навітоклакс може бути розглянутий як ефективний та безпечний противірусний препарат для лікування COVID-19 [190].

4.1.8.3. Обатоклакс

Обатоклакс (obatoclax, GX15-070) – інгібітор протеїну BCL-2, який виявляє потужну протипухлинну активність при різних типах раку та гематологічних злоякісних неоплазіях. Обатоклакс індукує апоптоз активацією протеїнів BAX, BAK [200; 201].

Олександр Іаневські та співавт. [202] на підставі результатів скринінгу 136 противірусних препаратів широкого спектра дії встановили, що обатоклакс має достатню активність проти вірусу SARS-CoV-2, людського метаневмовірусу (human metapneumovirus – HMPV). Продемонстровано, що обатоклакс пригнічує вірусне ендоцитарне захоплення, впливаючи на клітинний білок диференціювання клітин мієлоїдного лейкозу (myeloid leukemia 1 – MCL-1) та фуринову протеазу. Також обатоклакс запобігає проникненню вірусу SARS-CoV-2 в клітину макроорганізму шляхом блокади ендоцитозу віріонів, знижуючи ендосомальну ацидифікацію та пригнічуючи ферментативну активність ендосомальної протеази цистеїну – катепсину L [191]. Крім того, обатоклакс інгібує реплікацію вірусів SARS-CoV-2 у первинних людських епітеліальних клітинах носа [192].

Список літератури

1. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P. et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021 Oct 2; 47(1):198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8. PMID: 34600591; PMCID: PMC8487331.
2. Detelich JF, Kempker JA. Respiratory Infections. *Clin Chest Med*. 2023 Sep; 44(3):509–517. doi: 10.1016/j.ccm.2023.03.007. PMID: 37517831.
3. Principi N, Autore G, Ramundo G et al. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2023 May 13; 15(5):1160. doi: 10.3390/v15051160. PMID: 37243246; PMCID: PMC10224029.
4. Siqueira MDS, Ribeiro RM, Travassos LH. Autophagy and Its Interaction With Intracellular Bacterial Pathogens. *Front Immunol*. 2018 May 23; 9:935. doi: 10.3389/fimmu.2018.00935. PMID: 29875765; PMCID: PMC5974045.
5. Viret C, Duclaux-Loras R, Nancey S et al. Selective Autophagy Receptors in Antiviral Defense. *Trends Microbiol*. 2021 Sep; 29(9):798–810. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.006. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33678557.
6. Khan A, Ling J, Li J. Is Autophagy a Friend or Foe in SARS-CoV-2 Infection? *Viruses*. 2024 Sep 20; 16(9):1491. doi: 10.3390/v16091491. PMID: 39339967; PMCID: PMC11437447.
7. Wei S, Xu T, Chen Y. et al. Autophagy, cell death, and cytokines in *K. pneumoniae* infection: therapeutic perspectives. *Emerg Microbes Infect*. 2023 Dec; 12(1):2140607. doi: 10.1080/22221751.2022.2140607. PMID: 36287114; PMCID: PMC9766508.
8. He W, Gao Y, Zhou J et al. Friend or Foe? Implication of the autophagy-lysosome pathway in SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2022 Jul 11; 18(12):4690–4703. doi: 10.7150/ijbs.72544. PMID: 35874956; PMCID: PMC9305279.
9. Zhou A, Zhang W, Dong X. et al. The battle for autophagy between host and influenza A virus. *Virulence*. 2022 Dec; 13(1):46–59. doi: 10.1080/21505594.2021.2014680. PMID: 34967267; PMCID: PMC9794007.
10. Kocak M, Ezazi Erdi S, Jorba G. et al. Targeting autophagy in disease: esd and netablishew strategies. *Autophagy*. 2022 Mar; 18(3):473–495. doi: 10.1080/15548627.2021.1936359. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241570; PMCID: PMC9037468.

11. Pereira GJDS, Leão AHFF, Erustes AG. et al. Pharmacological Modulators of Autophagy as a Potential Strategy for the Treatment of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 15; 22(8):4067. doi: 10.3390/ijms22084067. PMID: 33920748; PMCID: PMC8071111.
12. Sargazi S, Sheervalilou R. et al. The role of autophagy in controlling SARS-CoV-2 infection: An overview on virophagy-mediated molecular drug targets. *Cell Biol Int.* 2021 Aug; 45(8):1599–1612. doi: 10.1002/cbin.11609. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33818861; PMCID: PMC8251464.
13. Zahedi S, Fitzwalter BE, Morin A et al. Effect of early-stage autophagy inhibition in BRAFV600E autophagy-dependent brain tumor cells. *Cell Death Dis.* 2019 Sep 12; 10(9):679. doi: 10.1038/s41419-019-1880-y. PMID: 31515514; PMCID: PMC6742667.
14. Alghamdi F, Alshuweishi Y, Salt IP. Regulation of nutrient uptake by AMP-activated protein kinase. *Cell Signal.* 2020 Dec; 76:109807. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109807. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33038517.
15. Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Apr; 24(4):255–272. doi: 10.1038/s41580-022-00547-x. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36316383.
16. Russell FM, Hardie DG. AMP-Activated Protein Kinase: Do We Need Activators or Inhibitors to Treat or Prevent Cancer? *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 27; 22(1):186. doi: 10.3390/ijms22010186. PMID: 33375416; PMCID: PMC7795930.
17. Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jul; 18(7):527–551. doi: 10.1038/s41573-019-0019-2. PMID: 30867601.
18. Khalid T, Hasan A, Fatima JE. et al. Therapeutic role of mTOR inhibitors in control of SARS-CoV-2 viral replication. *Mol Biol Rep.* 2023 Mar; 50(3):2701–2711. doi: 10.1007/s11033-022-08188-1. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36538171; PMCID: PMC9764303.
19. Martin DE, Cadar AN, Bartley JM. Old drug, new tricks: the utility of metformin in infection and vaccination responses to influenza and SARS-CoV-2 in older adults. *Front Aging.* 2023 Oct 11; 4:1272336. doi: 10.3389/fragi.2023.1272336. PMID: 37886013; PMCID: PMC10598609.
20. Lehrer S. Inhaled biguanides and mTOR inhibition for influenza and coronavirus (Review). *World Acad Sci J.* 2020 May; 2(3):1.

- doi: 10.3892/wasj.2020.42. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32313883; PMCID: PMC7170270.
21. Martinon D, Borges VF, Gomez AC. et al. Potential Fast COVID-19 Containment With Trehalose. *Front Immunol.* 2020 Jul 7; 11:1623. doi: 10.3389/fimmu.2020.01623. PMID: 32733488; PMCID: PMC7358456
 22. Goel S, Singh R. et al. Metformin: Activation of 5' AMP-activated protein kinase and its emerging potential beyond anti-hyperglycemic action. *Front Genet.* 2022 Oct 31; 13:1022739. doi: 10.3389/fgene.2022.1022739. PMID: 36386794; PMCID: PMC9659887.
 23. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 2021 Jan 28; 42(1):77–96. doi: 10.1210/edrv/bnaa023. PMID: 32897388; PMCID: PMC7846086.
 24. Nojima I, Wada J. Metformin and Its Immune-Mediated Effects in Various Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 1; 24(1):755. doi: 10.3390/ijms24010755. PMID: 36614197; PMCID: PMC9821749.
 25. Erickson SM, Fenno SL, Barzilai N. Metformin for Treatment of Acute COVID-19: Systematic Review of Clinical Trial Data Against SARS-CoV-2. *Diabetes Care.* 2023 Jul 1; 46(7):1432–1442. doi: 10.2337/dc22-2539. PMID: 37339345; PMCID: PMC10300519.
 26. Bramante CT, Johnson SG, Garcia V. et al. Diabetes medications and associations with Covid-19 outcomes in the N3C database: A national retrospective cohort study. *PLoS One.* 2022 Nov 17; 17(11):e0271574. doi: 10.1371/journal.pone.0271574. PMID: 36395143; PMCID: PMC9671347.
 27. Johnson SG, Abedian S, Stürmer T et al. Prevalent Metformin Use in Adults With Diabetes and the Incidence of Long COVID: An EHR-Based Cohort Study From the RECOVER Program. *Diabetes Care.* 2024 Nov 1; 47(11):1930–1940. doi: 10.2337/DCa24-0032. PMID: 39287394; PMCID: PMC11502533.
 28. Li Y, Yang X, Yan P. et al. Metformin in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 19; 8:704666. doi: 10.3389/fmed.2021.704666. PMID: 34490296; PMCID: PMC8416892.
 29. Pedrosa AR, Martins DC, Rizzo M. et al. Metformin in SARS-CoV-2 infection: A hidden path – from altered inflammation to reduced mortality.

- A review from the literature. *J Diabetes Complications*. 2023 Feb; 37(2):108391. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108391. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36621213; PMCID: PMC9807268.
30. Saenwongsa W, Nithichanon A, Chittaganpitch M. et al. Metformin-induced suppression of IFN- α via mTORC1 signalling following seasonal vaccination is associated with impaired antibody responses in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020 Feb 24; 10(1):3229. doi: 10.1038/s41598-020-60213-0. PMID: 32094377; PMCID: PMC7039947.
 31. Jeong SJ, Stitham J, Evans TD. et al. Trehalose causes low-grade lysosomal stress to activate TFEB and the autophagy-lysosome biogenesis response. *Autophagy*. 2021 Nov; 17(11):3740–3752. doi: 10.1080/15548627.2021.1896906. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33706671; PMCID: PMC8632292.
 32. Pupyshv AB, Klyushnik TP, Akopyan AA. et al. Disaccharide trehalose in experimental therapies for neurodegenerative disorders: Molecular targets and translational potential. *Pharmacol Res*. 2022 Sep; 183:106373. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106373. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35907433.
 33. Vanaporn M, Titball RW. Trehalose and bacterial virulence. *Virulence*. 2020 Dec; 11(1):1192–1202. doi: 10.1080/21505594.2020.1809326. PMID: 32862781; PMCID: PMC7549927.
 34. Nosaka N, Martinon D, Moreira D. Autophagy Protects Against Developing Increased Lung Permeability and Hypoxemia by Down Regulating Inflammasome Activity and IL-1 β in LPS Plus Mechanical Ventilation-Induced Acute Lung Injury. *Front Immunol*. 2020 Feb 14; 11:207. doi: 10.3389/fimmu.2020.00207. PMID: 32117318; PMCID: PMC7033480.
 35. Jiang C, Tan X, Liu N. Nutrient sensing of mTORC1 signaling in cancer and aging. *Semin Cancer Biol*. 2024 Nov; 106–107:1–12. doi: 10.1016/j.semcancer.2024.08.001. Epub 2024 Aug 15. PMID: 39153724.
 36. Liu X, Guo B, Li Q. et al. mTOR in metabolic homeostasis and disease. *Exp Cell Res*. 2024 Aug 15; 441(2):114173. doi: 10.1016/j.yexcr.2024.114173. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39047807.
 37. Ragupathi A, Kim C, Jacinto E. The mTORC2 signaling network: targets and cross-talks. *Biochem J*. 2024 Jan 25; 481(2):45–91. doi: 10.1042/BCJ20220325. PMID: 38270460; PMCID: PMC10903481.

38. Akbay B, Shmakova A, Vassetzky Y et al. Modulation of mTORC1 Signaling Pathway by HIV-1. *Cells*. 2020 Apr 28; 9(5):1090. doi: 10.3390/cells9051090. PMID: 32354054; PMCID: PMC7291251.
39. Aneva IY, Habtemariam S, Banach M. et al. Can We Use mTOR Inhibitors for COVID-19 Therapy? *Comb Chem High Throughput Screen*. 2022; 25(11):1805–1808. doi: 10.2174/1386207325666211130140923. PMID: 34847842.
40. Tang Y, Kwiatkowski DJ, Henske EP. mTORC1 hyperactivation in lymphangioleiomyomatosis leads to ACE2 upregulation in type II pneumocytes: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021 Feb 11; 57(2):2002737. doi: 10.1183/13993003.02737-2020. PMID: 33060154; PMCID: PMC7562695. 214.
41. Kench U, Sologova S, Smolyarchuk E et al. Pharmaceutical Agents for Targeting Autophagy and Their Applications in Clinics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Oct 11; 17(10):1355. doi: 10.3390/ph17101355. PMID: 39458996; PMCID: PMC11510022.
42. Mao B, Zhang Q, Ma L. et al. Overview of Research into mTOR Inhibitors. *Molecules*. 2022 Aug 19; 27(16):5295. doi: 10.3390/molecules27165295. PMID: 36014530; PMCID: PMC9413691.
43. Fattahi S, Khalifehzadeh-Esfahani Z, Mohammad-Rezaei M. et al. PI3K/Akt/mTOR pathway: a potential target for anti-SARS-CoV-2 therapy. *Immunol Res*. 2022 Jun; 70(3):269–275. doi: 10.1007/s12026-022-09268-x. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35107743; PMCID: PMC8808470.
44. Shi G, Chiramel AI, Li T. et al. Rapalogs downmodulate intrinsic immunity and promote cell entry of SARS-CoV-2. *bioRxiv [Preprint]*. 2022 Aug 30:2021.04.15.440067. doi: 10.1101/2021.04.15.440067. Update in: *J Clin Invest*. 2022 Dec 15; 132(24): e160766. doi: 10.1172/JCI160766. PMID: 33880473; PMCID: PMC8057238.
45. Shi G, Chiramel Santos-López G, Cortés-Hernández P et al. SARS-CoV-2: basic concepts, origin and treatment advances. *Gac Med Mex*. 2021; 157(1):84–89. English. doi: 10.24875/GMM.M21000524. PMID: 34125824.
46. Wang CH, Chung FT, Lin SM. et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and

- acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2014 Feb; 42(2):313–21. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a2727d. PMID: 24105455.
47. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *Thromb Haemost.* 2020 Dec; 120(12):1700–1715. doi: 10.1055/s-0040-1721319. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33368089; PMCID: PMC7869224.
48. Sea YL, Gee YJ, Lal SK et al. Cannabis as antivirals. *J Appl Microbiol.* 2023 Jan 23; 134(1): lxac036. doi: 10.1093/jambio/lxac036. PMID: 36626776.
49. El-Saber Batiha G, Al-Gareeb AI, Saad HM. et al. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. *Inflammopharmacology.* 2022 Aug; 30(4):1189–1205. doi: 10.1007/s10787-022-00987-z. Epub 2022 May 13. PMID: 35562628; PMCID: PMC9106274.
50. Shukla AK, Banerjee M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021 Mar; 28(2):129–139. doi: 10.1007/s40292-021-00439-9. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33635533; PMCID: PMC7908946.
51. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020 Feb; 46(2):315–328. doi: 10.1007/s00134-020-05943-5. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040667; PMCID: PMC7079862.
52. Jia X, Liu B, Bao L et al. Delayed oseltamivir plus sirolimus treatment attenuates H1N1 virus-induced severe lung injury correlated with repressed NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cell infiltration. *PLoS Pathog.* 2018 Nov 13; 14(11): e1007428. doi: 10.1371/journal.ppat.1007428. PMID: 30422993; PMCID: PMC6258564.
53. Patocka J, Kuca K, Oleksak P. et al. Rapamycin: Drug Repurposing in SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Mar 5; 14(3):217. doi: 10.3390/ph14030217. PMID: 33807743; PMCID: PMC8001969.
54. Shi G, Chiramel AI, Li T. et al. Rapalogs downmodulate intrinsic immunity and promote cell entry of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2022 Dec 15; 132(24): e160766. doi: 10.1172/JCI160766. PMID: 36264642; PMCID: PMC9753997.

55. Zheng Q, Li Z, Zhou S. et al. Heparin-binding Hemagglutinin of *Mycobacterium tuberculosis* Is an Inhibitor of Autophagy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Feb 7; 7:33. doi: 10.3389/fcimb.2017.00033. PMID: 28224118; PMCID: PMC5293787.
56. Zheng Q, Li Z, Zhou Y. Heparin-Binding Hemagglutinin of *Mycobacterium tuberculosis* Inhibits Autophagy via Toll-like Receptor 4 and Drives M2 Polarization in Macrophages. *J Infect Dis.* 2024 Aug 16; 230(2):323–335. doi: 10.1093/infdis/jiae030. PMID: 38266152.
57. Kalra RS, Kandimalla R. Engaging the spikes: heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jan 29; 6(1):39. doi: 10.1038/s41392-021-00470-1. PMID: 33514685; PMCID: PMC7844799.
58. Petitjean SJL, Eeckhout S, Delguste M. et al. Heparin-Induced Allosteric Changes in SARS-CoV-2 Spike Protein Facilitate ACE2 Binding and Viral Entry. *Nano Lett.* 2023 Dec 27; 23(24):11678–11684. doi: 10.1021/acs.nanolett.3c03550. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38055954.]
59. Wang P, Chi L, Zhang Z. et al. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym.* 2022 Nov 1; 295:119818. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119818. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35989029.
60. Flumignan RL, Civile VT, Tinôco JDS. et al. Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Mar 4; 3(3): CD013739. doi: 10.1002/14651858.CD013739.pub2. PMID: 35244208; PMCID: PMC8895460.
61. Fu Z, Zhao PY, Yang XP, Li H, Hu SD, Xu YX, Du XH. Cannabidiol regulates apoptosis and autophagy in inflammation and cancer: A review. *Front Pharmacol.* 2023 Jan 23; 14:1094020. doi: 10.3389/fphar.2023.1094020. PMID: 36755953; PMCID: PMC9899821.
62. Leinen ZJ, Mohan R, Premadasa LS. et al. Therapeutic Potential of Cannabis: A Comprehensive Review of Current and Future Applications. *Biomedicines.* 2023 Sep 25; 11(10):2630. doi: 10.3390/biomedicines11102630. PMID: 37893004; PMCID: PMC10604755.
63. Santos S, Barata P, Charmier A, Lehmann I, Rodrigues S, Melosini MM, Pais PJ, Sousa AP, Teixeira C, Santos I, Rocha AC, Baylina P, Fernandes R. Cannabidiol and Terpene Formulation Reducing SARS-CoV-2 Infectivity Tackling a Therapeutic Strategy. *Front Immunol.* 2022

- Feb 15; 13:841459. doi: 10.3389/fimmu.2022.841459. PMID: 35242142; PMCID: PMC8886108.
64. van Breemen RB, Muchiri RN, Bates TA. et al. Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. *J Nat Prod.* 2022 Jan 28; 85(1):176–184. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c00946. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007072; PMCID: PMC8768006.
65. van Breemen RB, Simchuk D. Antiviral activities of hemp cannabinoids. *Clin Sci (Lond).* 2023 Apr 26; 137(8):633–643. doi: 10.1042/CS20220193. PMID: 37083031; PMCID: PMC10133872.
66. Wang B, Kovalchuk A, Li D, Rodriguez-Juarez R. et al. In search of preventive strategies: novel high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 22; 12(22):22425–22444. doi: 10.18632/aging.202225. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33221759; PMCID: PMC7746344.
67. Mahmud MS, Hossain MS, Ahmed ATMF, Islam MZ, Sarker ME, Islam MR. Antimicrobial and Antiviral (SARS-CoV-2) Potential of Cannabinoids and Cannabis sativa: A Comprehensive Review. *Molecules.* 2021 Nov 28; 26(23):7216. doi: 10.3390/molecules26237216. PMID: 34885798; PMCID: PMC8658882.
68. Janecki M, Graczyk M, Lewandowska AA. et al. Anti-Inflammatory and Antiviral Effects of Cannabinoids in Inhibiting and Preventing SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 10; 23(8):4170. doi: 10.3390/ijms23084170. PMID: 35456990; PMCID: PMC9025270.
69. Kovalchuk A, Wang B, Li D. et al. Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 C. sativa cultivars tame cytokine storm in COVID-19? *Aging (Albany NY).* 2021 Jan 19; 13(2):1571–1590. doi: 10.18632/aging.202500. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33465050; PMCID: PMC7880317.
70. Paland N, Pechkovsky A, Aswad M. et al. The Immunopathology of COVID-19 and the Cannabis Paradigm. *Front Immunol.* 2021 Feb 12; 12:631233. doi: 10.3389/fimmu.2021.631233. PMID: 33643316; PMCID: PMC7907157.
71. Esposito G, Pesce M, Seguella L. et al. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol.* 2020 Nov; 177(21):4967–4970. doi: 10.1111/bph.15157. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32519753; PMCID: PMC7300643.

72. Vallée A. Cannabidiol and SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol.* 2022 Mar 24; 13:870787. doi: 10.3389/fimmu.2022.870787. PMID: 35401543; PMCID: PMC8987006.
73. Khalsa JH, Bunt G, Maggirwar SB. et al. COVID-19 and Cannabidiol (CBD). *J Addict Med.* 2021 Sep-Oct 01; 15(5):355–356. doi: 10.1097/ADM.0000000000000771. PMID: 33323690; PMCID: PMC8489583.
74. McGrail J, Martín-Banderas L, Durán-Lobato M. Cannabinoids as Emergent Therapy Against COVID-19. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022 Oct; 7(5):582–590. doi: 10.1089/can.2022.0018. Epub 2022 May 5. PMID: 35512732; PMCID: PMC9587773.
75. Holst M, Nowak D, Hoch E. Cannabidiol As a Treatment for COVID-19 Symptoms? A Critical Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023 Jun; 8(3):487–494. doi: 10.1089/can.2021.0135. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35881839.
76. Ferraù F, Ceccato F, Cannavò S. et al. What we have to know about corticosteroids use during Sars-Cov-2 infection. *J Endocrinol Invest.* 2021 Apr; 44(4):693–701. doi: 10.1007/s40618-020-01384-5. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32860209; PMCID: PMC7454136.
77. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM. et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019 Mar 27; 23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
78. Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2023 Jul; 108(1):52–57. PMID: 37440737.
79. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043983; PMCID: PMC7134694.
80. Young MJ, Clyne CD, Chapman KE. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J Endocrinol.* 2020 Nov; 247(2): R45-R62. doi: 10.1530/JOE-20-0260. PMID: 32966970.
81. Sato M, Ueda E, Konno A. et al. Glucocorticoids negatively regulates chaperone mediated autophagy and microautophagy. *Biochem*

- Biophys Res Commun. 2020 Jul 12; 528(1):199–205. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.04.132. Epub 2020 May 30. PMID: 32487317.
82. Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG. et al. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21; 389(12):1085–1095. doi: 10.1056/NEJMoa2209421. PMID: 37733308; PMCID: PMC10597427.
83. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A, Chowdhuri S. Potential therapeutic use of corticosteroids as SARS CoV-2 main protease inhibitors: a computational study. *J Biomol Struct Dyn*. 2022 Mar; 40(5):2053–2066. doi: 10.1080/07391102.2020.1835728. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33094701; PMCID: PMC7596904.
84. Hsu CK, Chao CM, Lai CC. Inhaled ciclesonide for outpatients with COVID-19: A meta-analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022 Dec; 55(6 Pt 1):1129–1130. doi: 10.1016/j.jmii.2022.08.002. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35995666; PMCID: PMC9359495.
85. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B. et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul; 9(7):763–772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub 2021 Apr 9. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jun; 9(6): e55. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00181-8. PMID: 33844996; PMCID: PMC8040526.
86. Sova M, Zela O. Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19 [Inhaled glucocorticoids in treatment of covid-19]. *Vnitr Lek*. 2021 Winter; 67(6):328–329. Czech. PMID: 35459373.
87. Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL. et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty*. 2020 Jul 20; 9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6. PMID: 32690096; PMCID: PMC7369569.
88. Hardy E, Fernandez-Patron C. Could Endogenous Glucocorticoids Influence SARS-CoV-2 Infectivity? *Cells*. 2022 Sep 21; 11(19):2955. doi: 10.3390/cells11192955. PMID: 36230917; PMCID: PMC9562004.
89. Yang JW, Yang L, Luo RG et al. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep; 26(9):1171–1177. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.020. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603802; PMCID: PMC7320691.

90. Kim SR, Song JH, Ahn JH. et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of budesonide against human rhinovirus infection mediated via autophagy activation. *Antiviral Res.* 2018 Mar; 151:87–96. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.01.012. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29407486.
91. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ. et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep.* 2014 Nov 24; 4:7176. doi: 10.1038/srep07176. PMID: 25417801; PMCID: PMC5384105.
92. Harvey BJ. Molecular mechanisms of dexamethasone actions in COVID-19: Ion channels and airway surface liquid dynamics. *Steroids.* 2024 Feb; 202:109348. doi: 10.1016/j.steroids.2023.109348. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38049079.
93. Munch MW, Granholm A, Maláska J, Stašek J. et al. Dexamethasone doses in patients with COVID-19 and hypoxia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024 Feb; 68(2):146–166. doi: 10.1111/aas.14346. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37881881.
94. Elkoshi Z. SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant: Corticosteroids Treatment/Respiratory Coinfection. *Front Immunol.* 2022 Mar 3; 13:856072. doi: 10.3389/fimmu.2022.856072. PMID: 35309339; PMCID: PMC8927656.
95. Rafiullah M, Siddiqui K. Corticosteroid use in viral pneumonia: experience so far and the dexamethasone breakthrough in coronavirus disease-2019. *J Comp Eff Res.* 2020 Dec; 9(18):1247–1254. doi: 10.2217/ce-2020-0146. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33245242; PMCID: PMC7694443.
96. Mohamed Khosroshahi L, Rokni M, Mokhtari T. et al. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *Int Immunopharmacol.* 2021 Apr; 93:107364. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107364. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33486333; PMCID: PMC7784533.
97. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020 Feb; 48(2):e98–e106. doi: 10.1097/CCM.0000000000004093. PMID: 31939808.
98. Zhou Y, Fu X, Liu X. et al. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic

- review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Feb 20; 10(1):3044. doi: 10.1038/s41598-020-59732-7. PMID: 32080223; PMCID: PMC7033254.
99. Jackson CB, Farzan M, Chen B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan; 23(1):3–20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611326; PMCID: PMC8491763.
100. Saponaro F, Rutigliano G, Sestito S. et al. ACE2 in the Era of SARS-CoV-2: Controversies and Novel Perspectives. *Front Mol Biosci.* 2020 Sep 30; 7:588618. doi: 10.3389/fmolb.2020.588618. PMID: 33195436; PMCID: PMC7556165.
101. Wang CW, Chuang HC, Tan TH. ACE2 in chronic disease and COVID-19: gene regulation and post-translational modification. *J Biomed Sci.* 2023 Aug 22; 30(1):71. doi: 10.1186/s12929-023-00965-9. PMID: 37608279; PMCID: PMC10464117.
102. Möhlendick B, Schönfelder K, Breuckmann K. et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenet Genomics.* 2021 Oct 1; 31(8):165–171. doi: 10.1097/FPC.0000000000000436. PMID: 34001841; PMCID: PMC8415730.
103. Kashour T, Bin Abdulhak AA, Tlayjeh H. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Mortality Among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2023 Jul-Aug 01; 30(4): e336-e346. doi: 10.1097/MJT.0000000000001281. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33201001.
104. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020 Jun 5; 126(12):1671–1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. Epub 2020 Apr 17. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Aug 28; 127(6): e147. doi: 10.1161/RES.0000000000000434. Rohit, Loomba [corrected to Loomba, Rohit]. PMID: 32302265; PMCID: PMC7265882.
105. Felber R, New W, Riskin SI. SARS-CoV-2 and the Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin 2 Receptor Blocker Utilization and a Shift Towards

- the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Classical Pathway. *Cureus*. 2024 Mar 5; 16(3): e55563. doi: 10.7759/cureus.55563. PMID: 38576704; PMCID: PMC10993924.
106. Katsi V, Pavlidis G, Charalambous G. et al. COVID-19, Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibition: Implications for Practice. *Curr Hypertens Rev*. 2022; 18(1):3–10. doi: 10.2174/1573402117666210121100201. PMID: 33475077.
107. Mullen PJ, Garcia G Jr, Purkayastha A, Matulionis N. et al. SARS-CoV-2 infection rewires host cell metabolism and is potentially susceptible to mTORC1 inhibition. *Nat Commun*. 2021 Mar 25; 12(1):1876. doi: 10.1038/s41467-021-22166-4. PMID: 33767183; PMCID: PMC7994801.
108. Blagosklonny MV. Cell senescence, rapamycin and hyperfunction theory of aging. *Cell Cycle*. 2022 Jul; 21(14):1456–1467. doi: 10.1080/15384101.2022.2054636. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35358003; PMCID: PMC9278457.
109. Cavazos R, Patil MS, Gowda SH. et al. Sirolimus for vascular anomalies in the first year of life: a systematic review. *J Perinatol*. 2024 Aug; 44(8):1087–1097. doi: 10.1038/s41372-024-01868-9. Epub 2024 Jan 20. PMID: 38245657.
110. Ganesh SK, Subathra Devi C. Molecular and therapeutic insights of rapamycin: a multi-faceted drug from *Streptomyces hygroscopicus*. *Mol Biol Rep*. 2023 Apr; 50(4):3815–3833. doi: 10.1007/s11033-023-08283-x. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36696023; PMCID: PMC9875782.
111. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003 May; 35(3 Suppl):7S-14S. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00211-2. PMID: 12742462.
112. Gates LE, Hamed AA. The Anatomy of the SARS-CoV-2 Biomedical Literature: Introducing the CovidX Network Algorithm for Drug Repurposing Recommendation. *J Med Internet Res*. 2020 Aug 20; 22(8): e21169. doi: 10.2196/21169. PMID: 32735546; PMCID: PMC7474417.
113. Maiese K. The Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR): Novel Considerations as an Antiviral Treatment. *Curr Neurovasc Res*. 2020; 17(3):332–337. doi: 10.2174/1567202617666200425205122. PMID: 32334502; PMCID: PMC7541431.

114. Schaller MA, Sharma Y, Dupee Z. et al. Ex vivo SARS-CoV-2 infection of human lung reveals heterogeneous host defense and therapeutic responses. *JCI Insight*. 2021 Sep 22; 6(18): e148003. doi: 10.1172/jci.insight.148003. PMID: 34357881; PMCID: PMC8492301.
115. Singla A, Harun N, Dilling DF, Merchant K, McMahan S, Ingledue R, French A, Corral JA, Korb L, Koprass EJ, Gupta N. Safety and efficacy of sirolimus in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Respir Investig*. 2024 Mar; 62(2):216–222. doi: 10.1016/j.resinv.2023.12.009. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38211546.
116. Huang CT, Hung CY, Chen TC. Rapamycin adjuvant and exacerbation of severe influenza in an experimental mouse model. *Sci Rep*. 2017 Jun 23; 7(1):4136. doi: 10.1038/s41598-017-04365-6. PMID: 28646236; PMCID: PMC5482837.
117. Wang L, Qiu Q, Yang D, Cao C, Lu Y, Zeng Y, Jiang W, Shen Y, Ye Y. Clinical research progress of ridaforolimus (AP23573, MK8668) over the past decade: a systemic review. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 22; 15:1173240. doi: 10.3389/fphar.2024.1173240. PMID: 38584599; PMCID: PMC10995224.
118. Bischof E, Siow RC, Zhavoronkov A. et al. The potential of rapalogs to enhance resilience against SARS-CoV-2 infection and reduce the severity of COVID-19. *Lancet Healthy Longev*. 2021 Feb; 2(2): e105-e111. doi: 10.1016/S2666-7568(20)30068-4. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33665645; PMCID: PMC7906698.
119. Elzupir AO. Inhibition of SARS-CoV-2 main protease 3CLpro by means of α -ketoamide and pyridone-containing pharmaceuticals using in silico molecular docking. *J Mol Struct*. 2020 Dec 15; 1222:128878. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128878. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32834113; PMCID: PMC7347502.
120. Ayllon J, García-Sastre A, Hale BG. Influenza A viruses and PI3K: are there time, place and manner restrictions? *Virulence*. 2012 Jul 1; 3(4):411–4. doi: 10.4161/viru.20932. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22722241; PMCID: PMC3478246.
121. Basile MS, Cavalli E, McCubrey J. et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway: A potential pharmacological target in COVID-19. *Drug Discov Today*. 2022 Mar; 27(3):848–856. doi: 10.1016/j.drudis.2021.11.002. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34763066; PMCID: PMC8574122.

122. Meineke R, Rimmelzwaan GF, Elbahesh H. Influenza Virus Infections and Cellular Kinases. *Viruses*. 2019 Feb 20; 11(2):171. doi: 10.3390/v11020171. PMID: 30791550; PMCID: PMC6410056.
123. He Y, Sun MM, Zhang GG. et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Dec 16; 6(1):425. doi: 10.1038/s41392-021-00828-5. PMID: 34916492; PMCID: PMC8677728.
124. Peng Y, Wang Y, Zhou C. et al. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol*. 2022 Mar 24; 12:819128. doi: 10.3389/fonc.2022.819128. PMID: 35402264; PMCID: PMC8987494.
125. Al-Beltagi S, Preda CA, Goulding LV. et al. Thapsigargin Is a Broad-Spectrum Inhibitor of Major Human Respiratory Viruses: Coronavirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus. *Viruses*. 2021 Feb 3; 13(2):234. doi: 10.3390/v13020234. PMID: 33546185; PMCID: PMC7913267.
126. Selvaraj G, Kaliamurthi S, Peslherbe GH, Wei DQ. Identifying potential drug targets and candidate drugs for COVID-19: biological networks and structural modeling approaches. *F1000Res*. 2021 Feb 18; 10:127. doi: 10.12688/f1000research.50850.3. PMID: 33968364; PMCID: PMC8080978.
127. Miller K, McGrath ME, Hu Z, Ariannejad S, Weston S, Frieman M, Jackson WT. Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery. *Autophagy*. 2020 Dec; 16(12):2131–2139. doi: 10.1080/15548627.2020.1817280. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32964796; PMCID: PMC7755319.
128. Turkoz Uluer E, Kilicaslan Sonmez P, Akogullari D. et al. Do Wortmannin and Thalidomide induce apoptosis by autophagy inhibition in 4T1 breast cancer cells in vitro and in vivo? *Am J Transl Res*. 2021 Jun 15; 13(6):6236–6247. PMID: 34306363; PMCID: PMC8290657.
129. Jiang Y, Yan Q, Liu CX. et al. Insights into potential mechanisms of asthma patients with COVID-19: A study based on the gene expression profiling of bronchoalveolar lavage fluid. *Comput Biol Med*. 2022 Jul; 146:105601. doi: 10.1016/j.compbiomed.2022.105601. Epub 2022 May 19. PMID: 35751199; PMCID: PMC9117163.

130. Yang F, Du L, Song G. et al. Rapamycin and 3-Methyladenine Influence the Apoptosis, Senescence, and Adipogenesis of Human Adipose-Derived Stem Cells by Promoting and Inhibiting Autophagy: An In Vitro and In Vivo Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Jun; 45(3):1294–1309. doi: 10.1007/s00266-020-02101-6. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33427891.
131. Lee Y, Tuan NM, Lee GJ. et al. Regulatory Mechanisms Governing the Autophagy-Initiating VPS34 Complex and Its inhibitors. *Biomol Ther (Seoul).* 2024 Nov 1; 32(6):723–735. doi: 10.4062/biomolther.2024.094. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39370737; PMCID: PMC11535298.
132. Ohashi Y. Activation Mechanisms of the VPS34 Complexes. *Cells.* 2021 Nov 11; 10(11):3124. doi: 10.3390/cells10113124. PMID: 34831348; PMCID: PMC8624279.
133. Williams CG, Jureka AS, Silvas JA, Nicolini AM, Chvatal SA, Carlson-Stevermer J, Oki J, Holden K, Basler CF. Inhibitors of VPS34 and fatty-acid metabolism suppress SARS-CoV-2 replication. *Cell Rep.* 2021 Aug 3; 36(5):109479. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109479. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34320401; PMCID: PMC8289695.
134. Chen L, Wei M, Zhou B. et al. The roles and mechanisms of endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy in animal viral infections. *Vet Res.* 2024 Sep 3; 55(1):107. doi: 10.1186/s13567-024-01360-4. PMID: 39227990; PMCID: PMC11373180.
135. Yu Y, Bogdan M, Noman MZ. et al. Combining VPS34 inhibitors with STING agonists enhances type I interferon signaling and anti-tumor efficacy. *Mol Oncol.* 2024 Aug; 18(8):1904–1922. doi: 10.1002/1878-0261.13619. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38506049; PMCID: PMC11306511.
136. Lu G, Wang Y, Shi Y. et al. Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target. *MedComm (2020).* 2022 Jul 10; 3(3): e150. doi: 10.1002/mco2.150. PMID: 35845350; PMCID: PMC9271889.
137. Pareek G, Kundu M. Physiological functions of ULK1/2. *J Mol Biol.* 2024 Aug 1; 436(15):168472. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168472. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38311233; PMCID: PMC11382334.
138. Mohamud Y, Xue YC, Liu H. et al. The papain-like protease of coronaviruses cleaves ULK1 to disrupt host autophagy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Feb 12; 540:75–82. doi: 10.1016/j.

- bbrc.2020.12.091. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33450483; PMCID: PMC7836930.
139. Ullah TR, Johansen MD, Balka KR. et al. Pharmacological inhibition of TBK1/IKK ϵ blunts immunopathology in a murine model of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2023 Sep 18; 14(1):5666. doi: 10.1038/s41467-023-41381-9. PMID: 37723181; PMCID: PMC10507085.
140. Cao W, Li J, Yang K. et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer.* 2021 Mar; 108(3):304–322. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33423775.
141. Li DL, Ding XY, Long J. et al. Identification of autophagy-related genes in diabetic foot ulcer based on bioinformatic analysis. *Int Wound J.* 2024 Mar; 21(3): e14476. doi: 10.1111/iwj.14476. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37909396; PMCID: PMC10898398.
142. Pan Z, Zhang H, Dokudovskaya S. The Role of mTORC1 Pathway and Autophagy in Resistance to Platinum-Based Chemotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 26; 24(13):10651. doi: 10.3390/ijms241310651. PMID: 37445831; PMCID: PMC10341996.
143. Sun JK, Zhang WH. et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY).* 2020 Jun 25; 12(12):11287–11295. doi: 10.18632/aging.103526. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32589164; PMCID: PMC7343468.
144. Zeng Q, Antia A, Casorla-Perez LA. et al. Calpain-2 mediates SARS-CoV-2 entry via regulating ACE2 levels. *mBio.* 2024 Mar 13; 15(3): e0228723. doi: 10.1128/mbio.02287-23. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38349185; PMCID: PMC10936414.
145. Juibari AD, Rezadoost MH, Soleimani M. The key role of Calpain in COVID-19 as a therapeutic strategy. *Inflammopharmacology.* 2022 Oct; 30(5):1479–1491. doi: 10.1007/s10787-022-01002-1. Epub 2022 May 30. PMID: 35635676; PMCID: PMC9149670.
146. Dókus LE, Yousef M, Bánóczy Z. Modulators of calpain activity: inhibitors and activators as potential drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2020 Apr; 15(4):471–486. doi: 10.1080/17460441.2020.1722638. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022614.

147. Donkor IO. An update on the therapeutic potential of calpain inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2020 Sep; 30(9):659–675. doi: 10.1080/13543776.2020.1797678. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32700591.
148. Khan H, Garg N, Singh TG. et al. Calpain Inhibitors as Potential Therapeutic Modulators in Neurodegenerative Diseases. *Neurochem Res*. 2022 May; 47(5):1125–1149. doi: 10.1007/s11064-021-03521-9. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982393.
149. Reinke PYA, de Souza EE, Günther S. et al. Calpeptin is a potent cathepsin inhibitor and drug candidate for SARS-CoV-2 infections. *Commun Biol*. 2023 Oct 18; 6(1):1058. doi: 10.1038/s42003-023-05317-9. PMID: 37853179; PMCID: PMC10584882.
150. Ramakrishnan J, Kandasamy S, Iruthayaraj A et al. Strong Binding of Leupeptin with TMPRSS2 Protease May Be an Alternative to Camostat and Nafamostat for SARS-CoV-2 Repurposed Drug: Evaluation from Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021 Jun; 193(6):1909–1923. doi: 10.1007/s12010-020-03475-8. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33512650; PMCID: PMC7844105.
151. Fu L, Shao S, Feng Y et al. Mechanism of Microbial Metabolite Leupeptin in the Treatment of COVID-19 by Traditional Chinese Medicine Herbs. *mBio*. 2021 Oct 26; 12(5): e0222021. doi: 10.1128/mBio.02220-21. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34579576; PMCID: PMC8546846.
152. Riva L, Yuan S, Yin X. et al. A Large-scale Drug Repositioning Survey for SARS-CoV-2 Antivirals. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Apr 17:2020.04.16.044016. doi: 10.1101/2020.04.16.044016. PMID: 32511357; PMCID: PMC7263415.
153. Riva L, Yuan S, Yin X et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. *Nature*. 2020 Oct; 586(7827):113–119. doi: 10.1038/s41586-020-2577-1. Epub 2020 Jul 24. Erratum in: *Nature*. 2024 Jul; 631(8019): E3. doi: 10.1038/s41586-024-07659-8. PMID: 32707573; PMCID: PMC7603405.
154. Chen X, Shi C, He M. et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Sep 15; 8(1):352. doi: 10.1038/s41392-023-01570-w. PMID: 37709773; PMCID: PMC10502142.

155. Liao H, Liu S, Ma Q. et al. Endoplasmic reticulum stress induced autophagy in cancer and its potential interactions with apoptosis and ferroptosis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2025 Jan; 1872(1):119869. doi: 10.1016/j.bbamcr.2024.119869. Epub 2024 Oct 26. PMID: 39490702.
156. Zhang J, Guo J, Yang N. et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury. *Cell Death Dis.* 2022 Dec 19; 13(12):1051. doi: 10.1038/s41419-022-05444-x. PMID: 36535923; PMCID: PMC9763476.
157. Kösele A, Sabirli R, Gören T. Endoplasmic Reticulum Stress Markers in SARS-COV-2 Infection and Pneumonia: Case-Control Study. *In Vivo.* 2020 Jun; 34(3 Suppl):1645–1650. doi: 10.21873/invivo.11956. PMID: 32503824; PMCID: PMC8378033.
158. Liu Z, Fu Y, Huang Y. et al. Ubiquitination of SARS-CoV-2 ORF7a Prevents Cell Death Induced by Recruiting BclXL To Activate ER Stress. *Microbiol Spectr.* 2022 Dec 21; 10(6): e0150922. doi: 10.1128/spectrum.01509-22. Epub 2022 Nov 3. Erratum in: *Microbiol Spectr.* 2024 Jan 11; 12(1): e0367023. doi: 10.1128/spectrum.03670-23. PMID: 36326498; PMCID: PMC9769937.
159. Su WQ, Yu XJ, Zhou CM. SARS-CoV-2 ORF3a Induces Incomplete Autophagy via the Unfolded Protein Response. *Viruses.* 2021 Dec 9; 13(12):2467. doi: 10.3390/v13122467. PMID: 34960736; PMCID: PMC8706696.
160. Zhang J, Kennedy A, de Melo Jorge DM. et al. SARS-CoV-2 remodels the Golgi apparatus to facilitate viral assembly and secretion. *bioRxiv [Preprint].* 2024 Mar 15:2022.03.04.483074. doi: 10.1101/2022.03.04.483074. PMID: 35291301; PMCID: PMC8923104
161. Al Otaibi A, Al Shaikh Mubarak S, Al Hejji F. et al. Thapsigargin and Tunicamycin Block SARS-CoV-2 Entry into Host Cells via Differential Modulation of Unfolded Protein Response (UPR), AKT Signaling, and Apoptosis. *Cells.* 2024 Apr 30; 13(9):769. doi: 10.3390/cells13090769. PMID: 38727305; PMCID: PMC11083125
162. Dawood AA, Altobje MA. Inhibition of N-linked Glycosylation by Tunicamycin May Contribute to The Treatment of SARS-CoV-2. *Microb*

- Pathog. 2020 Dec; 149:104586. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104586. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33091582; PMCID: PMC7573633
163. Li TW, Kenney AD, Park JG. et al. SARS-CoV-2 Nsp14 protein associates with IMPDH2 and activates NF- κ B signaling. *Front Immunol.* 2022 Sep 13; 13:1007089. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007089. PMID: 36177032; PMCID: PMC9513374.
164. Khine MN, Sakurai K. Golgi-Targeting Anticancer Natural Products. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 31; 15(7):2086. doi: 10.3390/cancers15072086. PMID: 37046746; PMCID: PMC10093635.
165. Paek SM. Recent Synthesis and Discovery of Brefeldin A Analogs. *Mar Drugs.* 2018 Apr 18; 16(4):133. doi: 10.3390/md16040133. PMID: 29670019; PMCID: PMC5923420.
166. Jaskulska A, Janecka AE, Gach-Janczak K. Thapsigargin-From Traditional Medicine to Anticancer Drug. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 22; 22(1):4. doi: 10.3390/ijms22010004. PMID: 33374919; PMCID: PMC7792614.
167. Suresh A, Bagchi D, Kaliappan KP. Thapsigargin: a promising natural product with diverse medicinal potential – a review of synthetic approaches and total syntheses. *Org Biomol Chem.* 2024 Nov 6; 22(43):8551–8569. doi: 10.1039/d4ob01239a. PMID: 39363839.
168. Shaban MS, Müller C, Mayr-Buro C. et al. Multi-level inhibition of coronavirus replication by chemical ER stress. *Nat Commun.* 2021 Sep 20; 12(1):5536. doi: 10.1038/s41467-021-25551-1. PMID: 34545074; PMCID: PMC8452654.
169. Shaban MS, Mayr-Buro C, Meier-Soelch J. et al. Thapsigargin: key to new host-directed coronavirus antivirals? *Trends Pharmacol Sci.* 2022 Jul; 43(7):557–568. doi: 10.1016/j.tips.2022.04.004. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35534355; PMCID: PMC9013669.
170. Mia ME, Howlader M, Akter F. et al. Preclinical and Clinical Investigations of Potential Drugs and Vaccines for COVID-19 Therapy: A Comprehensive Review With Recent Update. *Clin Pathol.* 2024 Jul 26; 17:2632010X241263054. doi: 10.1177/2632010X241263054. PMID: 39070952; PMCID: PMC11282570.
171. Dawood A, Alnori H. Tunicamycin anticancer drug may reliable to treat Coronavirus Disease-19. *OAMJMS.* 2020; 8(T1):129–133. doi: 10.3889/oamjms.2020.4954.

172. Yamamoto K, Ichikawa S. Tunicamycin: chemical synthesis and biosynthesis. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019 Dec; 72(12):924–933. doi: 10.1038/s41429-019-0200-1. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31235901.
173. Yoon D, Moon JH, Cho A. et al. Structure-Based Insight on the Mechanism of N-Glycosylation Inhibition by Tunicamycin. *Mol Cells*. 2023 Jun 30; 46(6):337–344. doi: 10.14348/molcells.2023.0001. Epub 2023 May 16. PMID: 37190766; PMCID: PMC10258461.
174. Banerjee S, Ansari AA, Upadhyay SP. et al. Benefits and Pitfalls of a Glycosylation Inhibitor Tunicamycin in the Therapeutic Implication of Cancers. *Cells*. 2024 Feb 25; 13(5):395. doi: 10.3390/cells13050395. PMID: 38474359; PMCID: PMC10930662.
175. Dawood AA. Determination of binding affinity of tunicamycin with SARS-CoV-2 proteins: Proteinase, protease, nsp2, nsp9, ORF3a, ORF7a, ORF8, ORF9b, envelope and RBD of spike glycoprotein. *Vacunas*. 2023 Jan-Mar; 24(1):1–12. doi: 10.1016/j.vacun.2022.10.006. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36349218; PMCID: PMC9633632.
176. Khalesi N, Korani S, Korani M. et al. Bortezomib: a proteasome inhibitor for the treatment of autoimmune diseases. *Inflammopharmacology*. 2021 Oct; 29(5):1291–1306. doi: 10.1007/s10787-021-00863-2. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34424482.
177. Robak P, Robak T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs R D*. 2019 Jun; 19(2):73–92. doi: 10.1007/s40268-019-0269-9. PMID: 30993606; PMCID: PMC6544598.
178. Grimes SL, Heaton BE, Anderson M. et al. The coronavirus nsp14 exoribonuclease interface with the cofactor nsp10 is essential for efficient virus replication and enzymatic activity. *bioRxiv [Preprint]*. 2024 Sep 26:2024.09.26.615217. doi: 10.1101/2024.09.26.615217. Update in: *J Virol*. 2025 Jan 10; e0170824. doi: 10.1128/jvi.01708-24. PMID: 39386528; PMCID: PMC11463354.
179. Rashid F, Xie Z, Suleman M. et al. Roles and functions of SARS-CoV-2 proteins in host immune evasion. *Front Immunol*. 2022 Aug 8; 13:940756. doi: 10.3389/fimmu.2022.940756. PMID: 36003396; PMCID: PMC9394213.
180. Li T, Kenney AD, Liu H. et al. SARS-CoV-2 Nsp14 activates NF- κ B signaling and induces IL-8 upregulation. *bioRxiv [Preprint]*. 2021

- May 26:2021.05.26.445787. doi: 10.1101/2021.05.26.445787. PMID: 34075374; PMCID: PMC8168382.
181. Li T, Kenney AD, Liu H. et al. SARS-CoV-2 Nsp14 activates NF- κ B signaling and induces IL-8 upregulation. *bioRxiv [Preprint]*. 2021 May 26:2021.05.26.445787. doi: 10.1101/2021.05.26.445787. PMID: 34075374; PMCID: PMC8168382.
182. Moldoveanu T, Czabotar PE. BAX, BAK, and BOK: A Coming of Age for the BCL-2 Family Effector Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020 Apr 1; 12(4): a036319. doi: 10.1101/cshperspect.a036319. PMID: 31570337; PMCID: PMC7111251.
183. Kvansakul M, Caria S, Hinds MG. The Bcl-2 Family in Host-Virus Interactions. *Viruses.* 2017 Oct 6; 9(10):290. doi: 10.3390/v9100290. PMID: 28984827; PMCID: PMC5691641.
184. Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond – mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018 Feb; 285(3):416–431. doi: 10.1111/febs.14186. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28755482.
185. Suraweera CD, Espinoza B, Hinds MG, Kvansakul M. Mastering Death: The Roles of Viral Bcl-2 in dsDNA Viruses. *Viruses.* 2024 May 30; 16(6):879. doi: 10.3390/v16060879. PMID: 38932171; PMCID: PMC11209288.
186. Fairlie WD, Tran S, Lee EF. Crosstalk between apoptosis and autophagy signaling pathways. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2020; 352:115–158. doi: 10.1016/bs.ircmb.2020.01.003. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32334814.
187. Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1206:109–126. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4_5. PMID: 31776982.
188. Zhang G, Xu Z, Yu M. et al. Bcl-2 interacting protein 3 (BNIP3) promotes tumor growth in breast cancer under hypoxic conditions through an autophagy-dependent pathway. *Bioengineered.* 2022 Mar; 13(3):6280–6292. doi: 10.1080/21655979.2022.2036399. PMID: 35200106; PMCID: PMC8973668.
189. Melo G, Silva CAB, Hague A. et al. Anticancer effects of putative and validated BH3-mimetic drugs in head and neck squamous cell carcinomas: An overview of current knowledge. *Oral Oncol.* 2022 Sep;

- 132:105979. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105979. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35816876.
190. Jiao F, Andrianov AM, Wang L. et al. Repurposing Navitoclax to block SARS-CoV-2 fusion and entry by targeting heptapeptide repeat sequence 1 in S2 protein. *J Med Virol.* 2023 Oct; 95(10): e29145. doi: 10.1002/jmv.29145. PMID: 37804480.
191. Mao B, Le-Trilling VTK, Wang K. et al. Obatoclax inhibits SARS-CoV-2 entry by altered endosomal acidification and impaired cathepsin and furin activity in vitro. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec; 11(1):483–497. doi: 10.1080/22221751.2022.2026739. PMID: 34989664; PMCID: PMC8843317.
192. Varghese FS, van Woudenberg E, Overheul GJ. et al. Berberine and Obatoclax Inhibit SARS-Cov-2 Replication in Primary Human Nasal Epithelial Cells In Vitro. *Viruses.* 2021 Feb 11; 13(2):282. doi: 10.3390/v13020282. PMID: 33670363; PMCID: PMC7918080.
193. Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI. et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell.* 2007 Mar 23; 128(6):1173–86. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.037. PMID: 17382885.
194. Chen CC, Zhuang ZJ, Wu CW. et al. Venetoclax Decreases the Expression of the Spike Protein through Amino Acids Q493 and S494 in SARS-CoV-2. *Cells.* 2022 Jun 14; 11(12):1924. doi: 10.3390/cells11121924. PMID: 35741053; PMCID: PMC9221610.
195. Ghosh S, Bhattacharjee D, Satpati P. et al. Venetoclax: a promising repurposed drug against SARS-CoV-2 main protease. *J Biomol Struct Dyn.* 2022; 40(22):12088–12099. doi: 10.1080/07391102.2021.1967786. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34424151.
196. Alhoshani A, Alatawi FO, Al-Anazi FE. et al. BCL-2 Inhibitor Venetoclax Induces Autophagy-Associated Cell Death, Cell Cycle Arrest, and Apoptosis in Human Breast Cancer Cells. *Onco Targets Ther.* 2020 Dec 31; 13:13357–13370. doi: 10.2147/OTT.S281519. PMID: 33414642; PMCID: PMC7783200.
197. Mohamad Anuar NN, Nor Hisam NS, Liew SL, Ugusman A. Clinical Review: Navitoclax as a Pro-Apoptotic and Anti-Fibrotic Agent. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 26; 11:564108. doi: 10.3389/fphar.2020.564108. PMID: 33381025; PMCID: PMC7768911.

198. Nor Hisam NS, Ugusman A, Rajab NF. et al. Combination Therapy of Navitoclax with Chemotherapeutic Agents in Solid Tumors and Blood Cancer: A Review of Current Evidence. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 28; 13(9):1353. doi: 10.3390/pharmaceutics13091353. PMID: 34575429; PMCID: PMC8468743.
199. Pandravada S, Sandler S. The Role of Navitoclax in Myelofibrosis. *Cureus*. 2021 Sep 14; 13(9): e17976. doi: 10.7759/cureus.17976. PMID: 34667663; PMCID: PMC8516617.
200. Han Z, Liang J, Li Y. et al. Drugs and Clinical Approaches Targeting the Antiapoptotic Protein: A Review. *Biomed Res Int*. 2019 Sep 29; 2019:1212369. doi: 10.1155/2019/1212369. PMID: 31662966; PMCID: PMC6791192.
201. Lima K, Vicari HP, Carlos JAEG. Obatoclax reduces cell viability of acute myeloid leukemia cell lines independently of their sensitivity to venetoclax. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Jan-Mar; 44(1):124–127. doi: 10.1016/j.htct.2021.01.004. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33753045; PMCID: PMC8885367.
202. Ianevski A, Yao R, Fenstad MH. et al. Potential Antiviral Options against SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2020 Jun 13; 12(6):642. doi: 10.3390/v12060642. PMID: 32545799; PMCID: PMC7354438.

4.2. Модулятори активності завершального етапу ксено- і аутофагії

Гострі респіраторні інфекції, викликані пневмотропними бактеріями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та іншими) або вірусами, особливо IAV, SARS-CoV-2, RSV, HMPV, є найпоширенішими захворюваннями. Незважаючи на досягнення медицини в розробці антибактеріальних, віроцидних та патогенетичних лікарських засобів для лікування ГРІ, останнім часом збільшується ризик розвитку несприятливого перебігу та рівня летальності при ГРІ як у дітей, так і у дорослих індивідуумів [1–6].

Одним із найдавніших еволюційних механізмів захисту від інфекційних агентів є селективна форма аутофагії – ксенофагія.

Аутофагія та ксенофагія відіграють важливу роль у розвитку ГРІ шляхом пригнічення вторгнення інфекційного агента в клітину та ерадикації патогену за допомогою лізосомальної деградації. Активність механізмів ксенофагії зумовлює ризик інфікування людини та розвитку несприятливого перебігу інфекційних захворювань, у тому числі і ГРІ. Нині лікування, спрямоване на аутофагію, викликає все більший практичний інтерес [7–10].

Завершальний етап аутофагії характеризується злиттям двомембранної аутофагосоми і лізосоми, що призводить до формування аутофаголізосоми, всередині якої лізосомальні гідролази деградують аутофагічний вантаж. У регуляції пізнього періоду аутофагії беруть участь малі RAB-ГТФази; білки ATG8; фактори гомотипного злиття та сортування білків вакуолі (homotypic fusion and vacuole protein sorting – HOPS); рецепторні солютабні комплекси солютабного протеїну прикріплення (soluble NSF attachment protein – SNARE); моторні протеїни [11; 12]. Деякі респіраторні віруси мають здатність втручатися у процес злиття аутофагосоми та лізосоми, що призводить до пригнічення аутофагії та підвищення ефективності реплікації вірусного геному. Більшість вірусів переривають складання комплексу SNARE, знижують експресію генів молекул, що беруть участь у злитті аутофагосоми та лізосоми. Зокрема, IAV, використовуючи протеїн M2, і вірус SARS-CoV-2 за допомогою протеїну відкритої рамки зчитування 3a (open reading frame 3a – ORF3a) пригнічують злиття аутофагосом з лізосомами. Порушення дозрівання аутолізосом сприяє реплікації вірусної РНК [11].

На сьогодні розроблено лікарські засоби, які регулюють завершальний етап аутофагії та ксенофагії. На біогенез лізосом впливають агоністи фактору транскрипції TFEB; а на процес формування аутофаголізосоми – лізосомотропні агенти [13; 14]. Проте у вітчизняній науковій літературі майже відсутні праці, присвячені впливу лікарських засобів на завершальний етап аутофагії та ксенофагії при ГРІ.

4.2.1. Агоністи фактору транскрипції TFEB

Фактор транскрипції TFEB відіграє ключову роль у регуляції лізосомального біогенезу та завершального етапу аутофагії. Субклітинна локалізація та біологічна активність фактору транскрипції TFEB регулюються mTORC1-опосередкованим фосфорилуванням молекули TFEB, що відбувається на поверхні мембрани лізосом. Фосфорильована молекула фактору транскрипції TFEB зберігається в цитоплазмі клітини, тоді як активна дефосфорильована молекула фактору транскрипції TFEB транслокується в ядро клітини, де індукує транскрипцію цільових генів. Таким чином, дефосфорильований фактор транскрипції TFEB індукує аутофагію, посилюючи експресію генів, пов'язаних з аутофагією та функціональною активністю лізосом [15; 16]. Фактор транскрипції TFEB координує експресію генів лізосомних гідролаз, лізосомних мембранних білків та білків аутофагії, а також бере участь у регуляції лізосомального екзоцитозу. Крім того, фактор транскрипції TFEB активує білок кальцієвого каналу – муколіпін 1 або TRP катіонний канал 1 (mucolipin 1/ TRP cation channel 1 – MCOLN1/TRPML1), що сприяє притоку кальцію та злиттю мембрани лізосоми та цитоплазматичної мембрани клітини.

Усі агоністи фактору транскрипції TFEB активують механізми завершального етапу аутофагії та ксенофагії. Розрізняють прямі та непрямі агоністи фактору транскрипції TFEB (табл. 14).

Таблиця 14

Коротка характеристика впливу модуляторів активності фактору транскрипції TFEB на аутофагію при GPI

Препарат	Інфекційний агент	Механізм дії	Ефект	Джерело
Прямі агоністи TFEB				
Аналог куркуміну – C1	?	Сполука C1 специфічно зв'язується з фактором транскрипції TFEB і сприяє його транслокації в ядро клітини	Активує аутофагію	[17]
Прогестин R5020	?	Сприяє транслокації TFEB в ядро клітини	Активує аутофагію	[18]
Ресвератрол	IAV RSV SARS-CoV-2 MERS	Сприяє транслокації TFEB в ядро клітини, підвищує експресію MAPLC31/LC3-II і знижує експресію SQSTM1/p62	Активує аутофагію. Інгібує реплікацію вірусів	[19–21]
Непрямі агоністи TFEB				
Фізетин	SARS CoV-2	Сприяє транслокації TFEB в ядро клітини	Активує аутофагію. Інгібує проникнення вірусів у клітину шляхом пригнічення активності TMPRSS2	[22; 23]
Рапаміцин	SARS-CoV-2	Активація TFEB	Активація аутофагії	[24]
Інгібітор та активатор фактору TFEB				
Моринга А	IAV	Активатор та інгібітор фактору TFEB	Активація та інгібування аутофагії	[25]

4.2.1.1. Прямі агоністи TFEB

4.2.1.1.1. Ресвератрол

Ресвератрол (resveratrol) – це поліфенольна сполука 3,4',5-тригідроксистильбен, яка вперше отримана зі шкірки червоного винограду (*Vitis vinifera*). Цей поліфенол ідентифікований у хучжані (*Polygonum cuspidatum*), журавлині (*Vaccinium macrocarpon*), червоній шовковиці (*Morus rubra*), арахісі.

Ресвератрол має найвищий рівень антиоксидантної активності серед лікарських антиоксидантів. Також ресвератрол характеризується наявністю протизапальних та протипухлинних властивостей [26–28].

Ресвератрол безпосередньо активує транскрипційний фактор TFEB, який є ключовим молекулярним регулятором аутофагії та лізосомального біогенезу. Крім того, ресвератрол індукує протеїн-фосфатазу 2A (protein phosphatase 2A – PP2A), яка зв'язується з фактором TFEB і дефосфорилує його молекулу, викликаючи транслокацію TFEB в ядро клітини, що призводить до посилення експресії цільових генів, які беруть участь в аутофагії та біогенезі лізосом. Зниження активності субодиниць PP2A значно пригнічує дефосфорилування протеїну TFEB [29; 30].

Ресвератрол також пригнічує PI3K/AKT/mTORC1-асоційований сигнальний шлях, викликаючи індукцію аутофагії [31].

Відомо, що ресвератрол чинить потужну протизапальну дію, пригнічуючи активність факторів транскрипції, таких як ядерний фактор каппа В (nuclear factor kappa B – NF-κB), активаторний протеїн-1 (activator protein-1 – AP-1), що зумовлює зниження рівня експресії генів, які кодують прозапальні цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни, молекули адгезії [27].

Ресвератрол має виражену противірусну дію проти IAV, RSV, HRV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV [26; 32; 33]. Продемонстровано, що похідне ресвератролу – транс-3,4,3',5'-тетрагідроксистильбен або 3'-гідроксиресвератрол – інгібує проникнення в клітину макроорганізму IAV H1N1 і H3N2, безпосередньо зв'язуючись з субодиницею 2 гемаглютиніну вірусу, що блокує злиття мембран IAV та клітин макроорганізму [60]. Інший аналог ресвератролу – птеростильбен – ефективно інгібує реплікацію IAV, переважно впливаючи на механізми завершального етапу аутофагії. Водночас птеростильбен, взаємодіючи з неструктурованим протеїном NS1 вірусу грипу, пригнічує аутофагічну деградацію RIG-I-подібних рецепторів (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors – RLR),

що посилює активність IFN-асоційованих сигнальних шляхів. Продemonстровано, що збільшення представництва рецепторів RLR у цитоплазмі клітин посилює продукування інтерферонів І типу і, як наслідок, підвищує активність протівірусних механізмів [34].

Ресвератрол, взаємодіючи з гепарансульфатпротеогліканами мембрани епітеліоцитів, перешкоджає взаємодії гепарансульфатпротеогліканів з поверхневими протеїнами RSV, такими як білок злиття (F) та глікопротеїн (G). Блокування гепарансульфатпротеогліканів пригнічує активність проникнення RSV у клітину макроорганізму [35].

Встановлено, що ресвератрол, зв'язуючись із рецепторним протеїном ACE2 макроорганізму, пригнічує проникнення і коронавірусів у клітини макроорганізму [32; 36].

4.2.1.2. Непрямі агоністи TFEB

4.2.1.2.1. Фізетин

Фізетин (fisetin) – це флавоноїдна сполука (3,3',4',7– тетрагідроксифлавоон), молекула якої складається з двох ароматичних кілець, пов'язаних через тривуглецеве кисневмісне гетероциклічне кільце. Біологічна активність фізетину обумовлена наявністю в молекулі гідроксильних груп в положеннях 3, 7, 3', 4' і оксогрупи в положенні 4 з подвійним зв'язком між C2 і C3. Фізетин міститься в різних ягодах, фруктах та овочах, таких як: полуниця, яблука, цибуля та огірки, а також у різних деревах та чагарниках, що належать до сімейств бобових (Fabaceae) та фісташкових (Anacardiaceae), хвойних (Pinophyta) рослин [37–39]. Показано, що фізетин активує процеси завершального етапу аутофагії та виявляє протівірусну, протизапальну та протипухлинну дію.

Продemonстровано, що фізетин індукує фактор транскрипції TFEB та пригнічує активність PI3K/AKT/mTORC1-асоційованого сигнального шляху, що призводить до активації аутофагії [40; 41].

Як і багато інших флавоноїдів, фізетин виявляє протівірусну дію, надаючи пряму віроцидну дію, інгібуючи проникнення в клітину та/або пригнічуючи реплікацію геному респіраторних вірусів, зокрема IAV, SARS-CoV-2, RSV (табл. 15) [42; 43].

Таблиця 15

Протівірусна активність деяких флавоноїдів

Флавоноїд	Вірус		
	IAV	RSV	SARS-CoV-2
Аментофлавон (amentoflavone)	+	+	+
Байкалейн / байкалін (baicalein/baicalin)	+	+	+
Гесперетин (hesperetin)	?	+	+
Гесперидин (hesperidin)	+	?	+
Дельфінідин (delphinidin)	?	?	+
Епігалокатехінгалат (epigallocatechin-3-gallate)	+	+	+
Ізорамнетин (isorhamnetin)	+	?	+
Кверцетин (quercetin)	+	+	+
Кемпферол (kaempferol)	+	?	+
Куркумін (curcumin)	+	?	+
Лутеолін (luteolin)	+	+	+
Мірицетин (myricetin)	+	+	+
Нарінгенін (naringenin)	?	+	+
Пуерарин (puerarin)	+	?	+
Рутин (rutin)	+	+	+
Теазіненсін А (theasinensin A)	?	?	+
Теафлавін-3-галлат (theaflavin-3-gallate)	?	?	+
Фізетин (fisetin)	?	?	+

Фізетин пригнічує проникнення вірусів SARS-CoV-2 в клітину шляхом інгібування протеази TMPRSS2 [116].

Застосування фізетину викликає пригнічення продукування прозапальних молекул, таких як IL-1 β , IL-6, CXCL8/IL-8, продукування яких асоційована з активністю Th₁-клітин, IL-13, IL-4 та IL-5, пов'язаних з активністю Th₂- клітин [44–46].

Останнім часом доведено, що фізетин належить до групи сенотерапевтичних препаратів та має здатність запобігати

старінню. Майже всі сенотерапевтичні препарати сприяють підвищенню активності протівірусних та протибактеріальних механізмів захисту макроорганізму. Серед сенотерапевтичних засобів розрізняють сенолітики та сеноморфіки. Сенолітики є препаратами, які індукують апоптотичну загибель сенесцентних (старіючих) клітин. До сенолітиків належать: фітоінгібітори PI3K/AKT/mTORC1-асоційованого сигнального шляху (фізетин, кверцетин); інгібітори тирозинкіназ (наприклад, дазатиніб); інгібітори протеїнів Bcl-2 (наприклад, навітоклакс). Сеноморфіками є лікарські засоби, які пригнічують продукування факторів, які сприяють виникненню секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням (senescence-associated secretory phenotype – SASP). До цієї групи сенотерапевтичних препаратів належать: активатори AMPK (метформін); інгібітори mTORC1 (рапаміцин та його рапалоги), протизапальні моноклональні антитіла (анакінра, тоцилізумаб) [47–52].

Інфекції, спричинені респіраторними вірусами, такими як RSV, SARS-CoV-2, індукують розвиток старіння, яке фактично не відрізняється від інших форм клітинного старіння та супроводжується формуванням SASP [53; 54]. Зокрема, у хворих під час COVID-19 були виявлені маркери фенотипу старіння у слизовій оболонці дихальних шляхів *in situ* та підвищені рівні факторів SASP у сироватці крові, таких як: прозапальні молекули; протеїни, що руйнують позаклітинний матрикс; активатори комплементу та прокоагуляційні фактори, які удосталь секретуються старіючими (сенесцентними) клітинами [49; 55]. Своєю чергою фактори SASP у хворих на COVID-19 сприяють розвитку «цитокінового шторму», інфільтрації легеневої тканини імунними клітинами, деструкції легеневої тканини, виникненню ендотеліїту, фіброзу та мікротромбозу. Тому у людей похилого віку COVID-19 асоційований з високим ризиком несприятливого перебігу та летального результату. Вважають, що застосування сенолітиків, зокрема фізетину, які сприяють зниженню представ-

ництва сенесцентних клітин, є новим терапевтичним напрямом лікування осіб сенильного віку, хворих на COVID-19 [55].

На сьогодні проводиться кілька клінічних випробувань (NCT04771611, NCT04537299, NCT04476953), метою яких є визначення ефективності терапії фізетином хворих на COVID-19 [50].

Проте Adrian Luna та співавт. [56] не підтвердили того факту, що сенолітичні агенти знижують рівень маркерів старіння при респіраторних вірусних інфекціях.

4.2.1.2.2. Моринга А

Моринга А (*moringa A*) була виявлена в насінні рослини моринги олійної (*Moringa oleifera*), що росте в тропічних регіонах [57; 58].

З'єднання моринга А пригнічує реплікацію IAV у клітинах макроорганізму та захищає інфіковані клітини від вірус-індукованого цитопатичного ефекту. Продемонстровано, що моринга А доставляється в інфіковані клітини екзосомами, які генеруються M_2 -макрофагами. Молекули моринги А, які інкапсульовані в екзосоми, по досягненню інфікованих таргетних клітин макроорганізму активують в них лізосомальний TFEB-залежний шлях ксенофагії, що зумовлює деградацію IAV [25]. Водночас показано, що моринга А може інгібувати експресію та ядерну транслокацію фактору транскрипції TFEB і, як наслідок, пригнічувати активність аутофагії в інфікованих клітинах [59; 60].

Крім того, моринга А має суттєвий протизапальний вплив. Вона знижує рівень продукування прозапальних інтерлейкінів, інтерферонів та цитокінів (IL-1 β , IL-6, IFN- β , TNF- α) інфікованими вірусами IAV H1N1 клітинами RAW264.7 – макрофагами, які були виділені з мишачої пухлини, викликаної вірусом [59; 60].

4.2.2. Лізосомотропні агенти

Вперше термін «лізосомотропні агенти» запропонував майбутній лауреат Нобелівської премії бельгійський біохімік Крістіан Рене де Дюв (Christian René de Duve) з колегами у 1974 році [61]. Лізосомотропні агенти є групою лікарських засобів, які характеризуються вираженою лізосомотропністю. Всі лізосомотропні агенти є гідрофобними сполуками і слабкими органічними основами ($pK_a > 6$), що дозволяє їм цілеспрямовано накопичуватися в кислому середовищі лізосом і впливати на функціональний стан лізосом. Накопичення лізосомотропних сполук у просвіті лізосом призводить до підвищення рівня лізосомального рН з 4,5–5 до 6–6,5, а зниження ацидифікації вмісту лізосомального люмена інактивує більшість лізосомальних ферментів. Підлужування люмена лізосом особливо характерне для хлорохіна та гідроксихлорохіна. Препарати цієї групи модулюють ефективність аутофагії за допомогою модуляції злиття амфісоми з лізосоною. Більшість лізосомотропних агентів пригнічує активність реплікації геному вірусів за допомогою підлужування кислого середовища в ендолізосомальній системі [62; 63].

До групи лізосомотропних агентів належать: антагоністи двопорових каналів (нарингенін, тетрандрин), інгібітори гем-полімераз (хлорохін, гідроксихлорохін, езурипімтростат), інгібітори тирозинкіназ, макроліди (азитроміцин, бафіломіцин A1, кларитроміцин, еритроміцин), похідні артемізиніна (артесунат) [62–66].

Також лізосомотропними агентами є: трициклічні антидепресанти (амітриптилін, дезіпрамін, докsepін, іміпрамін, мапротилін, нортриптилін, протриптилін, триміпрамін); селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (норфлуоксетин, пароксетин, сетралін, флуоксетин); антипсихотики (левомепромазин, промазин, прометазин, фенотіазини, хлорпромазин); нейролептики (перазин, тіоридазин, трифлупромазин, хлорпротиксен); блокатори кальцієвих каналів (амлодипін; беприділ; фендилін);

антигістамінні препарати (астемізол, терфенадін, ципрогептадин, піметексен); антихолінергічні препарати (бензатропін) [67; 68].

4.2.2.1. Антагоністи двопорових каналів

Двопорові канали (two-pore channels – TPC) – це катіонні канали, які розташовуються на мембранах ендолізосомальних компартментів і беруть участь у різних патофізіологічних процесах, включаючи обмін речовин, аутофагію, зростання та розвиток клітин. Функціонування TPC визначає злиття ендосом та лізосом, а також контролює флуктуацію рівня pH у лізосомах. Показано, що значне збільшення експресії генів TPC1 та TPC2 супроводжується посиленням активності аутофагії, що проявляється підвищенням вмісту MAP1LC3/LC3-II та зниженням рівня селективного аутофагічного рецептора секвестосоми 1 – SQSTM1/p62 [69–73]. Двопорові канали клітин макроорганізму беруть участь у життєдіяльності вірусів, включаючи SARS-CoV-2. Майже всі оболонкові віруси, у тому числі і SARS-CoV-2, використовують механізми ендоцитозу при проникненні в епітеліальні клітини легень макроорганізму. Показано, що TPC беруть участь у проникненні SARS-CoV-2 у клітини, які експресують ACE2 [69; 74]. Антагоністи TPC пригнічують як проникнення оболонкових вірусів у клітину макроорганізму, так і активність реплікації геному вірусів [75]. Цікаво, що деякі антагоністи кальцієвих каналів, наприклад: амлодипін, ніфедипін, і верапаміл – блокують TPC і сприяють одужанню хворих при респіраторних вірусних захворюваннях [76; 77].

Коротка характеристика основних антагоністів двопорових каналів, які впливають на аутофагію протягом гострих респіраторних вірусних інфекцій, наведена в табл. 16.

Таблиця 16

Коротка характеристика впливу антагоністів двопорових каналів на аутофагію при ГРІ

Препарат	Інфекційний агент	Механізм дії	Ефект	Джерело
Нарингенін	SARS-CoV-2	Інгібування TPC	Інгібування аутофагії	[78]
Тетрандрин	SARS-CoV-2	Інгібування TPC	Активізація аутофагії	[79]

4.2.2.1.1. Нарингенін

Нарингенін (4',5,7-тригідроксифлавонон, naringenin) – є флавоноїдом, який присутній у цитрусових і томатах. Вважають, що нарингенін надає цитрусовим і помідорам смаку гіркоти. Нарингенін має протівірусну, імуномодулюючу, протизапальну, антиоксидантну та протиракову дію [80].

Показано, що нарингенін пригнічує механізми пізніх стадій аутофагії, проте має виражений протівірусний вплив. Нарингенін, прикріплюючись до рецепторного протеїну ACE2, пригнічує проникнення вірусів SARS-CoV-2 у клітини макроорганізму. Також нарингенін, прикріплюючись до вірусних протеїнів SARS-CoV-2, таких як: макродоменна РНК-полімераза (NSP3), РНК-залежна РНК-полімераза (NSP12) та 3-хімотрипсин-подібна серинова протеаза, перешкоджає ефективній реплікації геному вірусу [81; 82].

Нарингенін має виражений протизапальний вплив. Так, продемонстровано, що нарингенін пригнічує активність прозапальних M_1 -макрофагів, інгібує диференціювання наївних Т-лімфоцитів у Th_1 - та Th_{17} -клітини, знижує рівень продукування прозапальних цитокінів, інтерлейкінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та хемокинів (CXCL8/IL-8) [71; 83; 82].

Nicola Clementi та співавт. [84] вважають, що нарингенін є безпечним та ефективним лікарським засобом для лікування хворих на COVID-19. На сьогодні проводяться клінічні випробування для оцінювання ефективності терапії нарингеніном хворих на COVID-19 (NCT04308317) [78].

4.2.2.1.2. Тетрандрин

Тетрандрин (tetrandrine, C₃₈H₄₂N₂O₆) – це біс-бензилізохіноліновий алкалоїд, що має здатність блокувати TPC. Тетрандрин є основним алкалоїдом кореня дводольної рослини стефанії чотиритичинкової (*Stephania tetrandra* S. Moore) сімейства Menispermaceae [79]. Тетрандрин, блокуючи TPC2, пригнічує вивільнення геному SARS-CoV-2 з ендолізосомальної системи [85]. Також тетрандрин має явну протифіброзну дію шляхом інгібування диференціювання та колонізації фіброзних клітин [86].

Згідно з результатами аналізу вестерн-блот, тетрандрин одночасно пригнічує експресію комплексу mTORC1, протеїну Bcl-2 та посилює експресію генів, що кодують протеїни BECLIN-1 та ATG7. Крім того, тетрандрин індукує формування аутофагосом, підвищує експресію MAP1LC3/LC3 та сприяє збільшенню зв'язування селективного аутофагічного рецептора SQSTM1/p62 з промотором гена фактору транскрипції NFE2L2 (NFE2 як bZIP transcription factor 2). Вважають, що тетрандрин індукує аутофагію, що супроводжується цитопротекторними ефектами [87; 88].

Shiying Chen та співавт. [89] вважають, що призначення тетрандрину підвищує ефективність терапії хворих на COVID-19, а сам тетрандрин є перспективним природним протівірусним засобом лікування COVID-19.

4.2.2.2. Інгібітори гем-полімерази

4.2.2.2.1. Хлорохін та гідроксихлорохін

Хлорохін (chloroquine – CQ) і гідроксихлорохін (hydroxychloroquine – HCQ) є 4-амінохінолінами, які мають протималарійну, протівірусну, протизапальну та протипухлинну активність. Фактично CQ/HCQ є єдиними інгібіторами аутофагії, які використовуються в клінічних умовах [90].

Обидва препарати викликають: 1) підлужування лізосом та ендосом; що запобігає злиттю лізосом з аутофагосомами в процесі аутофагії; 2) інгібування активності амфотерину – протеїну

групи високої мобільності бокс 1 (high-mobility group box 1 – HMGB1) та NETоза, перешкоджаючи процесу запалення; 3) зниження експресії хемокінового рецептора C–X–C типу 4 (C–X–C chemokine receptor type 4 – CXCR4), що пригнічує онкогенез; 4) зміну внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію; 5) придушення механізмів тромбоутворення [91]. Продемонстровано, що CQ, HCQ акумулюються в клітинній ендолізосомальній мережі, сприяють підлученню кислого середовища в ендолізосомальній системі та блокують злиття амфісоми і лізосоми, тим самим знижують ефективність не тільки аутофагії, але і вивільнення нових віріонів. Призначення CQ, HCQ сприяють зниженню вірусного навантаження при інфікуванні SARS-CoV-2 та IAV [13; 92].

Згідно з даними багатоцентрових досліджень призначення CQ або HCQ підвищує виживання хворих із COVID-19 [93; 94]. Натомість Eli S. Rosenberg та співавт. [95] показали, що лікування HCQ/азитроміцином або обома препаратами одночасно не впливало на ймовірність летального результату COVID-19. У 2020 році FDA США відкликло свій дозвіл на екстрене використання CQ/HCQ у хворих на COVID-19 [<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>].

4.2.2.3. Інгібітори тирозинкіназ

Сімейство тирозинкіназ являє собою групу протеїнів, що здійснює перенесення фосфатної групи з молекули АТФ на тирозинові залишки таргетних протеїнів, які беруть участь у регуляції росту, диференціювання, загибелі клітин та процесу аутофагії. Серед групи інгібіторів тирозинкінази розрізняють: 1) АТФ-конкурентні інгібітори тирозинкінази, які конкурують із внутрішньоклітинним АТФ за фосфорилювання каталітичного сайту тирозинкіназ (гефітиніб, пазопаніб, руксолітиніб та вандетаніб); 2) не-АТФ-конкурентні інгібітори тирозинкінази, які індукують зміни конформації молекули тирозинкінази (імаїтиніб, сорафеніб, аксіїтиніб, нілотиніб). Певні представники не-АТФ-

конкурентних тирозинкіназних інгібіторів мають переважний вплив на рецепторні тирозинкінази, такі як кіназа анапластичної лімфоми (anaplastic lymphoma kinase – ALK), мітоген-активована протеїнкіназа (mitogeninase tropomyosin receptor kinase – TRK), тирозинкіназа Брутона (Bruton's tyrosine kinase – BTK), тирозинкіназа рецептора судинного ендотеліального фактору росту (vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR), тирозинкіназа рецептора епідермального фактору росту (epidermal growth factor receptors – EGFR); янус кіназа (Janus kinase – JAK), кіназа BCR-ABL (кіназа Абельсона) [96–99].

Продемонстровано, що в регуляції макроаутофагії беруть участь рецепторні тирозинкінази, а їх медикаментозне інгібування активує аутофагію та ксенофагію внутрішньоклітинних інфекційних агентів (табл. 17) [100; 101].

Таблиця 17

Коротка характеристика впливу інгібіторів тирозинкіназ на аутофагію при ГРІ

Інгібітори тирозинкіназ	Інфекційний агент	Ефект	Джерело
Інгібітори ALK			
Кризотиніб	SARS-CoV-2	Зниження вірусного навантаження, цитопротекція	[102]
Лорлатиніб	SARS-CoV-2	Цитопротекція	[103]
Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL			
Босутиніб	SARS-CoV-2, бактерії	Зниження бактеріального та вірусного навантаження, цитопротекція	[104; 105]
Дазатиніб	SARS-CoV-2, MERS-CoV	Інгібування реплікації вірусів, цитопротекція	[106; 107]
Іматиніб	SARS-CoV-2, MERS-CoV	Інгібування реплікації вірусів, цитопротекція	[106]
Інгібітори BTK			
Акалабрутиніб	SARS-CoV-2	Інгібування реплікації вірусів	[108]
Занубрутиніб	SARS-CoV-2	Інгібування запального процесу, цитопротекція	[109]

Закінчення табл. 17

Інгібітори тирозинкіназ	Інфекційний агент	Ефект	Джерело
Ібрутиніб	IAV, SARS-CoV-2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Інгібування запального процесу, цитопротекція	[110]
Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактору росту			
Вандетаніб	SARS-CoV-2	Інгібування запального процесу, цитопротекція	[111]
Регорафеніб	SARS-CoV-2	Інгібування запального процесу, цитопротекція	[112]

Крім того, деякі інгібітори тирозинкіназ, такі як: босутиніб, дакомітиніб, кризотиніб та олмутиніб – селективно інгібують папаїн-подібну пептидазу, яка необхідна для реплікації коронавірусів [102].

4.2.2.3.1. Інгібітори ALK

На сьогодні FDA США схвалено для клінічного використання п'ять інгібіторів ALK, які становлять три генерації препаратів: першого покоління – кризотиніб; другого покоління – церитиніб, алектиніб, бригатиніб; третього покоління – лорлатиніб [113]. Інактивація ALK супроводжується індукцією аутофагії. Відомо, що ALK, який діє як трофічний фактор, активує mTORC1, використовуючи як MEK/ERK-, так і PI3K/AKT-асоційовані шляхи. Враховуючи, що інгібування ALK призводить до інактивації mTORC1-асоційованого сигнального шляху, інгібітори ALK мають значний проаутофагічний потенціал [114]. Інгібітори ALK значно знижують рівень кліренсу патогенних бактерій, зокрема бактерій *Streptococcus pneumoniae*, пригнічують формування та збудження NLRP3-інфламасоми і, як наслідок, обмежують ступінь вивільнення функціонально активної форми прозапального IL-1 β . У зв'язку з чим інгібітори ALK можуть бути рекомендовані при лікуванні станів, що супроводжуються надвисоким рівнем запальної реакції. Розвиток інтерстиціальної пневмонії є рідкіс-

ним, але серйозним небажаним явищем у хворих, які отримують інгібітори ALK [115; 116].

4.2.2.3.1.1. Кризотиніб

Кризотиніб (crizotinib) – інгібітор тирозинкінази ALK, який схвалений FDA для лікування ALK-позитивного або ROS1-позитивного недрібноклітинного раку легень, рефрактерних запальних ALK-позитивних міофібробластичних пухлин та рецидивуючої / рефрактерної ALK-позитивної анапластичної великоклітинної лімфоми [117].

Продемонстровано пряму противірусну інгібуючу дію кризотинібу на реплікацію вірусів SARS-CoV-2 шляхом пригнічення активності папаїн-подібної пептидази. Кризотиніб знижує фосфорилування АКТ, mTORC1, що сприяє підвищенню активності аутофагії та апоптозу клітин [102; 118; 119].

4.2.2.3.1.2. Лорлатиніб

Лорлатиніб (lorlatinib) – потужний високоселективний інгібітор ALK третього покоління, який був розроблений для лікування ALK-позитивного недрібноклітинного раку легень [120; 121]. Лорлатиніб індукує механізми протекторної аутофагії та апоптозу клітин [122].

Показано, що поєднане застосування противірусного препарату фавіпіравіру та інгібітору тирозинкінази ABL лорлатинібу у хворих з недрібноклітинною аденокарциномою легені та з легким перебігом COVID-19 сприяло одужанню від вірусної інфекції [103].

4.2.2.3.2. Інгібітори тирозинкінази BCR–ABL

До групи інгібіторів тирозинкінази BCR–ABL належать бозутиніб, дазатиніб, іматиніб, нілотиніб, понатиніб [123].

Інгібітори тирозинкінази BCR–ABL (бозутиніб, дазатиніб, іматиніб) індукують аутофагічні механізми та пригнічують реплікацію коронавірусів [124; 125].

4.2.2.3.2.1. Босутиніб

Босутиніб (bosutinib) – інгібітор тирозинкінази BCR-ABL для перорального застосування при лікуванні хворих з уперше діагностованою хронічною філадельфійською хромосомно-позитивною (Ph+) мієлоїдною лейкемією [126; 127].

Встановлено, що бозутиніб сприяє кілінгу бактеріальних інфекційних агентів та пригнічує реплікацію деяких респіраторних вірусів.

Продемонстровано, що бозутиніб стимулює мишачі та людські макрофаги для здійснення ефективного кілінгу бактерій. Вважають, що бозутиніб посилює експресію маркерів поглинання бактерій DECTIN-1 та CD14, стимулює ксенофагію, генерацію активних кисневмісних метаболітів. Одноразове внутрішньочеревне введення або кілька місцевих аплікацій бозутинібом на рану експериментальних тварин знижують бактеріальне навантаження приблизно в 10 разів [105].

Бозутиніб має виражений інгібуючий вплив на реплікацію SARS-CoV-2 [107]. Застосування босутинібу при лікуванні COVID-19 асоційовано зі зниженням ризику несприятливого перебігу захворювання та ймовірності госпіталізації хворого [104].

4.2.2.3.2.2. Дазатиніб

Дазатиніб (dasatinib) – інгібітор тирозинкінази BCR-ABL другого покоління, рекомендований для призначення при різноманітних формах лейкозів та неоплазми. Дазатиніб за ефективністю перевищує іматиніб більш ніж у 300 разів [128].

Встановлено, що дазатиніб індукує аутофагію шляхом супресії PI3K/Akt/mTORC1-асоційованого сигнального шляху [129].

Дазатиніб має інгібуючу дію на реплікацію коронавірусів, підтверджуючи високу значущість внутрішньоклітинного сигнального шляху, асоційованого з тирозинкіназою BCR-ABL, у життєвому циклі цих вірусних агентів. Встановлено, що інгібітори тирозинкінази BCR-ABL ефективно пригнічують процес злиття

вірусів SARS-CoV та MERS-CoV з клітинами макроорганізму [130; 106; 107].

4.2.2.3.2.3. Іматиніб

Іматиніб (imatinib) – селективний інгібітор тирозинкінази BCR–ABL рецепторів тромбоцитарного фактору зростання – був розроблений у 2001 році. Препарат іматиніб схвалений для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу та гастроінтестинальної стромальної пухлини [131; 132].

Іматиніб, як і дазатиніб, пригнічує реплікацію коронавірусів, пригнічуючи процес злиття вірусів з клітиною макроорганізму [107]. Відомо, що проникнення в клітини макроорганізму та реплікація геному SARS-CoV-2 залежить від активності кінази ABL2. Так, продемонстровано, що іматиніб блокує проникнення SARS-CoV-2 у легеневі та товстокишкові органоїди, отримані з людських плюрипотентних стовбурових клітин [133]. Однак іматиніб не проявляє противірусну активність у бронхіальному епітелії дихальних шляхів людини та не знижує активність реплікації геному SARS-CoV-2 у тканині легень. Franck Touret та співавт. [175] вважають, що використання іматинібу як противірусного препарату для лікування COVID-19 вимагає більш ретельного дослідження.

На сьогодні проводяться чотири клінічні дослідження (NCT04394416, NCT04422678, NCT04346147 та NCT04357613) для оцінювання ефективності терапії іматинібом хворих на COVID-19 [14; 134–137].

4.2.2.3.3. Інгібітори ВТК

До групи інгібіторів ВТК належать акалабрутиніб, бранебрутиніб, дазатиніб, евобрутиніб, занубрутиніб, ібрутиніб, інозитулу 1,3,4,5-тетракісфосфат, піртобрутиніб, спебрутиніб, матиніб та XL418 [109; 123; 138].

Вважають, що тирозинкіназа Брутона відіграє ключову роль у підтримці нейтрофільного захисту від бактерій *Streptococcus pneumoniae* та *Klebsiella pneumoniae* [139; 140].

Вирішальне значення у саногенезі інфекцій має експресія ВТК у нейтрофілах, але не у В-клітинах. Дефіцит тирозинкінази ВТК супроводжується збільшенням навантаження легеневої тканини бактеріями *Klebsiella pneumoniae* приблизно в 100 разів. Водночас ібрутиніб пригнічує запалення паренхіми легень, яке спричинене бактеріями *Streptococcus pneumoniae* або *Klebsiella pneumoniae*, в експериментальних тварин [87; 140; 141].

Експериментальні дані свідчать про те, що ВТК бере участь у розвитку інфекційного вірус-асоційованого процесу та в циклі життєдіяльності вірусів IAV, SARS-CoV-2, а також в ініціації запалення легеневої тканини. Показано, що TLR макрофагів розпізнають патоген-асоційовані патерни вірусів SARS-CoV-2 і ініціюють ВТК-залежну активацію NF-κB-асоційованого сигнального шляху, індукуючи запалення інфікованих тканин. Пригнічення активності ВТК призводить до зниження ступеня запального процесу. Порівняння ефективності дії інгібіторів ВТК на основі результатів обчислювальних досліджень показало, що занубрутиніб та ібрутиніб мають найвищу розрахункову протівірусну активність [109; 142; 143].

Інгібування активності ВТК мінімізує прояви вірус-асоційованих морфологічних змін респіраторного тракту, збільшує виживання експериментальних тварин при летальних формах інфекції, спричинених IAV, та запобігає втраті маси тіла під час інфекційного процесу [144].

Інгібування ВТК супроводжується зниженням рівня ушкодження тканин легень у хворих із тяжкою формою COVID-19 [145].

Необхідно зазначити, що призначення акалабрутинібу та ібрутинібу сприяє скороченню тривалості штучної вентиляції легень та зниженню ймовірності летального результату у госпіталізованих хворих з тяжкою формою COVID-19 [146].

4.2.2.3.3.1. Акалабрутиніб

Акалабрутиніб (acalabrutinib) – високоселективний інгібітор тирозинкінази Брутона другого покоління, який рекомендований

для лікування хворих з різними гематологічними захворюваннями, мантийноклітинною лімфомою, злоякісними солідними новоутвореннями [147–149].

Застосування акалабрутинібу при лікуванні хворих на COVID-19 запобігає тяжкому ураженню тканини легень [145].

Зараз проводиться чотири клінічні дослідження (NCT04647669, NCT04346199, NCT04380688 та NCT04564040), метою яких є оцінювання ефективності терапії акалабрутинібом хворих на COVID-19 [108].

4.2.2.3.3.2. Занубрутиніб

Занубрутиніб (zanubrutinib) – незворотний інгібітор тирозинкінази Брутона другого покоління, розроблений для лікування злоякісних В-клітинних новоутворень [150].

Продемонстровано, що занубрутиніб індукує аутофагію через пригнічення активності кінази mTORC1 [151].

Занубрутиніб виявляє значну противірусну активність проти SARS-CoV-2. За даними Satyavani Kaliamurthi та співавторів [109], ібрутиніб і занубрутиніб діють через різні механізми, пригнічуючи проникнення та реплікацію вірусу SARS-CoV-2. Застосування занубрутинібу сприяє швидкому зменшенню клінічних проявів захворювання та зниженню рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові у пацієнтів із COVID-19 [109].

4.2.2.3.3.3. Ібрутиніб

Ібрутиніб (ibrutinib) – інгібітор тирозинкінази Брутона, який рекомендований для лікування хворих зі злоякісними В-клітинними новоутвореннями, дорослих з хронічною реакцією «трансплантат проти господаря» та хворих з хронічними запальними й аутоімунними захворюваннями [152–155].

Призначення ібрутинібу пригнічує активність запального процесу, що асоціюється з бактеріальною інвазією [1404 141; 156]. Також продемонстрована висока ефективність терапії

ібрутинібом при лікуванні COVID-19, що перебігає з цитокиновим штормом [157].

Для оцінювання ефективності терапії ібрутинібом хворих на COVID-19 проводяться два клінічні дослідження (NCT04375397, NCT04439006) [108].

4.2.2.3.4. Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактору росту

Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактору росту представлені такими лікарськими засобами, як регорафеніб, сорафеніб, тівозаніб, вандетаніб, нінтеданіб, пегаптиніб, аксітиніб, кабозантиніб, ленватиніб, пазопаніб [158]. Продemonстровано, що фактор VEGF відіграє істотну роль у розвитку запалення при респіраторній інфекції, викликаній SARS-CoV-2. Підвищення рівня продукування фактору VEGF, яке спостерігається у хворих на COVID-19, асоційоване з високим ризиком розвитку набряку легень. Інгібування активності VEGF-VEGFR-осі значно полегшує перебіг COVID-19 [111; 159; 160].

4.2.2.3.4.1. Вандетаніб

Показано, що вандетаніб ефективно блокує розвиток цитокинового шторму під час COVID-19. Відповідно до результатів досліджень Ана С Puhl та співавт. [161; 162] застосування вандетанібу у експериментальних мишей з інфекцією, викликану SARS-CoV-2, сприяє зменшенню концентрації прозапальних цитокінів IL-6, IL-10, TNF- α та хемокінів CCL2, CCL3 і CCL4 в інфікованій тканині легень, але не призводить до зниження вірусного навантаження. Водночас Hye Jin Shin та співавт. [163] продемонстрували, що вандетаніб має виражену противірусну активність проти SARS-CoV-2. Вандетаніб знижує ефективність поширення вірусів SARS-CoV-2 у легеневій тканині та знижує ступінь активності SARS-CoV-2-опосередкованого запалення легень у експериментальних тварин.

4.2.2.3.4.2. Регорафеніб

Регорафеніб (regorafenib) – багатоцільовий інгібітор тирозинкіназ. Він являє собою похідне сорафенібу, яке впливає на тирозинкінази, пов'язані з ангиогенезом (VEGFR 1–3), онкогенезом (KIT, RET, RAF1, BRAF, BRAFV600E) та підтримкою мікросередовища пухлини (PDGFRA, PDGFRB та FG). Цей препарат схвалений для терапії метастатичного колоректального раку та гепатоцелюлярної карциноми [164–166].

Регорафеніб безпосередньо стабілізує фосфосеринамінотрансферазу 1 (phosphoserine aminotransferase 1 – PSAT1), що призводить до активації AMPK, яка ініціює аутофагію та інгібує RAB11A-опосередковане злиття аутофагосом та лізосом [167].

Враховуючи результати інтерпретації моделей ризику, отриманих на основі машинного навчання, Thomas Linden та співавт. [112] пропонують розглядати регорафеніб як потенційний лікарський засіб для лікування COVID-19.

4.2.2.4. Макролідні антибіотики

Макролідні антибіотики – азитроміцин, бафіломіцин A1, кларитроміцин, еритроміцин – пригнічують механізми макроаутофагії (табл. 18).

Таблиця 18

Коротка характеристика впливу макролідних антибіотиків на аутофагію при ГРІ

Препарат	Інфекційний агент	Механізм дії	Ефект	Джерело
Азитроміцин	IAV, SARS-CoV-2	Зв'язується із субодинолицю S50 бактеріальної рибосоми	Інгібування аутофагії	[168]
Бафіломіцин A1	IAV, SARS-CoV-2, вірус імунодефіциту людини типу 1	Зв'язується із субодинолицю S50 бактеріальної рибосоми	Інгібування аутофагії	[169]

4.2.2.4.1. Азитроміцин

Азитроміцин (9-дезоксо-9а-метил-9а-аза-9а-гомоеритроміцин А, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, azithromycin) – це макролідний антибіотик

другого покоління з 16-членним лактонним кільцем, який має бактеріостатичну дію, S-3. Азитроміцин пригнічує синтез протеїнів бактерій, запобігаючи рекрутингу аміноацил-тРНК до бактеріальної рибосоми [170]. Крім антибактеріальної активності, азитроміцин має досить виражені протівірусні властивості, пригнічуючи реплікацію геному різних вірусів, включаючи HRV, IAV, у тому числі вірус грипу H1N1, α - і β -коронавіруси, ентеровіруси, еболавіруси, віруси Зіка [171–173;]. Азитроміцин також має протизапальні властивості. Терапія азитроміцином викликає пригнічення активності: 1) факторів транскрипції (NF- κ B і AP-1); 2) інфламасом; 3) продукування прозапальних цитокінів та інтерлейкінів (TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-12p40), хемокінів (CXCL8) та перфोरину [174–177].

Встановлено, що лікування азитроміцином у середньотерапевтичних дозах супроводжується збільшенням кількості аутофагосом у макрофагах. Однак збільшення представництва аутофагосом обумовлено азитроміцин-опосередкованим пригніченням лізосомального закислення, що призводить до пригнічення активності кліренсу аутофагосом. Підвищення рівня pH у лізосомальному просторі перешкоджає активності лізосомальних гідролітичних ферментів. Також азитроміцин безпосередньо взаємодіє з кератином-18 та α / β -тубуліном, що спричиняє порушення внутрішньоклітинного транспорту лізосом [176; 178; 179].

Інгібування аутофагії азитроміцином пов'язане з убіквітуванням НАДФН-оксидази 4 (NADPH oxidase 4 – NOX4) шляхом підвищення активності E3 убіквітинлігази, такий як протеїн 1, який містить гомолог STIP1 і U-box (STIP1 homology and U-box containing protein 1 – STUB1). Зниження рівня активності аутофагії сприяє саногенезу COVID-19 та пригнічує активність механізмів інтерстиціального легеневого фіброзу [180; 181].

Ali Danish Khan Yousafzai та співавт. [182], враховуючи недостатню клінічну ефективність терапії азитроміцином хворих на COVID-19 та наявність загрози розвитку антибактеріальної ре-

зистентності, рекомендують азитроміцин виключити з протоколів лікування COVID-19.

4.2.2.4.2. Бафіломіцин A1

Бафіломіцин A1 (bafilomycin A1) має виражену протівірусну дію. Він, інгібуючи ендосомальне закислення, пригнічує реплікацію IAV, SARS-CoV-2. Однією з найважливіших властивостей бафіломіцину A1 вважають його здатність інгібувати процеси аутофагії, у тому числі і ксенофагії. Бафіломіцин A1 при високій концентрації пригнічує активність V-АТФази, що сприяє накопиченню аутофагічних вакуолей і запускає Вах-залежний апоптоз клітин [183]. Бафіломіцин A1 викликає порушення структури та функцій лізосом, сприяючи накопиченню неестерифікованого холестерину в лізосомах [184].

4.2.2.5. Похідні артемізиніна

Артемізинін (artemisinin) – це природний сесквітерпеновий лактон, отриманий з трави однорічного полину (*Artemisia annua* L.). Застосування артемізиніна викликає протималарійні та протиракові ефекти. Найвідомішими похідними артемізиніна є дигідроартемізинін та артесунат (дигідроартемізинін-12- α -сукцинат) [185–187].

Артемізинін та його похідні, особливо артесунат, надають протизапальну дію, інгібуючи експресію генів цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-17 і TNF- α , та антиоксидантну дію, пригнічуючи генерацію активних кисневмісних метаболітів і активуючи NFE2L2- та HO-1-асоційовані сигнальні шляхи [188; 189].

Результати переважної більшості досліджень свідчать про здатність артесунату індукувати аутофагію. Продемонстровано, що артесунат посилює аутофагію, знижуючи активність комплексу mTORC1 та підвищуючи експресію генів AMP-активованої протеїнкінази, BECLIN-1, MAP1LC3/LC3 II/I [190; 191].

Артесунат має протівірусну дію на різні вірусні агенти, у тому числі на герпесвіруси, коронавіруси, цитомегаловіруси,

віруси гепатиту В і С [192–194]. Згідно з результатами дослідження Yuyong Zhou та співавт. [195], артезунат є найпотужнішим противірусним лікарським засобом із похідних артемізинінів проти SARS-CoV-2. Призначення артезунату в дозі 60 мг двічі на день протягом 10 діб хворим на COVID-19 суттєво знижує вірусне навантаження, скорочує тривалість захворювання та сприяє зниженню ризику несприятливого перебігу хвороби [196]. Вважають, що артезунат має значний терапевтичний потенціал, який дозволяє використовувати його при лікуванні респіраторних інфекційних захворювань [192; 197].

На сьогодні проводиться II фаза клінічного випробування NCT04387240, що вивчає вплив артезунату на рівень вірусного навантаження при COVID-19 [<https://www.clinicaltrials.gov/> (accessed on 2 January 2021)].

Список літератури

1. Cillóniz C, Pericàs JM, Rojas JR, et al/Severe Infections Due to Respiratory Viruses. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Feb; 43(1):60–74. doi: 10.1055/s-0041-1740982. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172359.
2. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2024 Sep; 24(9):974–1002. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00176-2. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38636536; PMCID: PMC11339187.
3. Li Y, Wang X, Blau DM, et al; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28; 399(10340):2047–2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0. Epub 2022 May 19. PMID: 35598608; PMCID: PMC7613574.

4. Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024 Mar; 183(3):1129–1136. doi: 10.1007/s00431-023-05366-6. Epub 2023 Dec 19. PMID: 38112800; PMCID: PMC10950989.
5. Niederman MS, Torres A. Respiratory infections. *Eur Respir Rev*. 2022 Oct 19; 31(166):220150. doi: 10.1183/16000617.0150-2022. PMID: 36261160; PMCID: PMC9724828.
6. Principi N, Autore G, Ramundo G. et al. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses*. 2023 May 13; 15(5):1160. doi: 10.3390/v15051160. PMID: 37243246; PMCID: PMC10224029.
7. Carinci M, Palumbo L, Pelliello G. et al. The Multifaceted Roles of Autophagy in Infectious, Obstructive, and Malignant Airway Diseases. *Biomedicines*. 2022 Aug 11; 10(8):1944. doi: 10.3390/biomedicines10081944. PMID: 36009490; PMCID: PMC9405571.
8. Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism. *Immunity*. 2021 Mar 9; 54(3):437–453. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.018. PMID: 33691134; PMCID: PMC8026106.
9. Gheitani H, Sabbaghian M, Fadaee M, Mohammadzadeh N, Shekarchi AA, Poortahmasebi V. The relationship between autophagy and respiratory viruses. *Arch Microbiol*. 2024 Mar 4; 206(4):136. doi: 10.1007/s00203-024-03838-3. PMID: 38436746.
10. Lin F, Chen Y, Mo W. et al. A bibliometric analysis of autophagy in lung diseases from 2012 to 2021. *Front Immunol*. 2022 Dec 16; 13:1092575. doi: 10.3389/fimmu.2022.1092575. PMID: 36591291; PMCID: PMC9802149.
11. Ke PY. Regulation of Autophagosome-Lysosome Fusion by Human Viral Infections. *Pathogens*. 2024 Mar 20; 13(3):266. doi: 10.3390/pathogens13030266. PMID: 38535609; PMCID: PMC10974352.
12. Lőrincz P, Juhász G. Autophagosome-Lysosome Fusion. *J Mol Biol*. 2020 Apr 3; 432(8):2462–2482. doi: 10.1016/j.jmb.2019.10.028. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31682838.
13. Lu G, Wang Y, Shi Y. et al. Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target. *MedComm* (2020). 2022 Jul 10; 3(3): e150. doi: 10.1002/mco2.150. PMID: 35845350; PMCID: PMC9271889.

14. Pereira GJDS, Leão AHFF, Erustes AG. et al. Pharmacological Modulators of Autophagy as a Potential Strategy for the Treatment of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 15; 22(8):4067. doi: 10.3390/ijms22084067. PMID: 33920748; PMCID: PMC8071111.
 15. Franco-Juárez B, Coronel-Cruz C, Hernández-Ochoa B. et al. TFEB; Beyond Its Role as an Autophagy and Lysosomes Regulator. *Cells.* 2022 Oct 7; 11(19):3153. doi: 10.3390/cells11193153. PMID: 36231114; PMCID: PMC9562866.
 16. Puertollano R, Ferguson SM, Brugarolas J. et al. The complex relationship between TFEB transcription factor phosphorylation and subcellular localization. *EMBO J.* 2018 Jun 1; 37(11): e98804. doi: 10.15252/embj.201798804. Epub 2018 May 15. PMID: 29764979; PMCID: PMC5983138.
 17. He W, Wu F, Xiong H. et al. Promoting TFEB nuclear localization with curcumin analog C1 attenuates sensory hair cell injury and delays age-related hearing loss in C57BL/6 mice. *Neurotoxicology.* 2023 Mar; 95:218–231. doi: 10.1016/j.neuro.2023.02.004. Epub 2023 Feb 14. Erratum in: *Neurotoxicology.* 2024 May; 102:121–122. doi: 10.1016/j.neuro.2024.04.006. PMID: 36792013.
 18. Tan S, Bajalovic N, Wong ESP. et al. Ligand-activated progesterone receptor B activates transcription factor EB to promote autophagy in human **breast** cancer cells. *Exp Cell Res.* 2019 Sep 1; 382(1):111433. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.05.014. Epub 2019 May 14. PMID: 31100306.]
 19. Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K. et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis.* 2005 May 15; 191(10):1719–29. doi: 10.1086/429694. Epub 2005 Apr 13. PMID: 15838800.
 20. Pasquereau S, Nehme Z, Haidar Ahmad S. et al. Resveratrol Inhibits HCoV-229E and SARS-CoV-2 Coronavirus Replication In Vitro. *Viruses.* 2021 Feb 23; 13(2):354. doi: 10.3390/v13020354. PMID: 33672333; PMCID: PMC7926471.
 21. Ter Ellen BM, Dinesh Kumar N, Bouma EM. et al. Resveratrol and Pterostilbene Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Air-Liquid Interface Cultured Human Primary Bronchial –963. doi: 10.18632/aging.101202. PMID: 28273655; PMCID: PMC5391241.
- : 10.3390/v13071335. PMID: 34372541; PMCID: PMC8309965

22. Mishra A, Kaur U, Singh A. Fisetin 8-C-glucoside as entry inhibitor in SARS CoV-2 infection: molecular modelling study. *J Biomol Struct Dyn*. 2022 Jul; 40(11):5128–5137. doi: 10.1080/07391102.2020.1868335. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33382023; PMCID: PMC7784833.
23. Verdoorn BP, Evans TK, Hanson GJ. et al. Fisetin for COVID-19 in skilled nursing facilities: Senolytic trials in the COVID era. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Nov; 69(11):3023–3033. doi: 10.1111/jgs.17416. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34375437; PMCID: PMC8447437.
24. Shi G, Chiramel AI, Li T, Lai KK, Kenney AD, Zani A, Eddy A, Majdoul S, Zhang L, Dempsey T, Beare PA, Kar S, Yewdell JW, Best SM, Yount JS, Compton AA. Rapalogs downmodulate intrinsic immunity and promote cell entry of SARS-CoV-2. *bioRxiv [Preprint]*. 2022 Aug 30:2021.04.15.440067. doi: 10.1101/2021.04.15.440067. Update in: *J Clin Invest*. 2022 Dec 15; 132(24): e160766. doi: 10.1172/JCI160766. PMID: 33880473; PMCID: PMC8057238.
25. Lv C, Li R, Yang D, Song S, Cheng X, Chen T, Chen L, Xiong Y. Broad-spectrum antiviral effect of MoringaA-loaded exosomes against IAV by mediating the GCN5-TFEB-autolysosome pathway. *J Med Virol*. 2024 Sep; 96(9): e29906. doi: 10.1002/jmv.29906. PMID: 39262090.
26. Inchingolo AD, Inchingolo AM, Bordea IR. et al. SARS-CoV-2 Disease Adjuvant Therapies and Supplements Breakthrough for the Infection Prevention. *Microorganisms*. 2021 Mar 4; 9(3):525. doi: 10.3390/microorganisms9030525. PMID: 33806624; PMCID: PMC7999785.
27. Meng T, Xiao D, Muhammed A. et al. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*. 2021 Jan 5; 26(1):229. doi: 10.3390/molecules26010229. PMID: 33466247; PMCID: PMC7796143.
28. Zhou DD, Luo M, Huang SY, Saimaiti A, Shang A, Gan RY, Li HB. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 11; 2021:9932218. doi: 10.1155/2021/9932218. PMID: 34336123; PMCID: PMC8289612.
29. Chen M, Dai Y, Liu S. et al. TFEB Biology and Agonists at a Glance. *Cells*. 2021 Feb 5; 10(2):333. doi: 10.3390/cells10020333. PMID: 33562649; PMCID: PMC7914707.
30. Shao R, Shi J, Du K,. Resveratrol promotes lysosomal function via ER calcium-dependent TFEB activation to ameliorate lipid accumulation.

- Biochem J. 2021 Mar 12; 478(5):1159–1173. doi: 10.1042/BCJ20200676. PMID: 33605996.
31. Pavlova JA, Guseva EA, Dontsova OA. et al. Natural Activators of Autophagy. *Biochemistry (Mosc)*. 2024 Jan; 89(1):1–26. doi: 10.1134/S0006297924010012. PMID: 38467543.
 32. Bijelić K, Hitl M, Kladar N. Phytochemicals in the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2-Clinical Evidence. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 13; 11(11):1614. doi: 10.3390/antibiotics11111614. PMID: 36421257; PMCID: PMC9686831.
 33. Lin SC, Ho CT, Chuo WH, Li S, Wang TT, Lin CC. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 13; 17(1):144. doi: 10.1186/s12879-017-2253-8. PMID: 28193191; PMCID: PMC5307780.
 34. Wu W, Ye Y, Zhong Y. et al. Pterostilbene effectively inhibits influenza A virus infection by promoting the type I interferon production. *Microbes Infect*. 2023 Mar-Apr; 25(3):105062. doi: 10.1016/j.micinf.2022.105062. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36280208.
 35. Xiong Y, Tao K, Li T, Ou W, Zhou Y, Zhang W, Wang S, Qi R, Ji J. Resveratrol inhibits respiratory syncytial virus replication by targeting heparan sulfate proteoglycans. *Food Funct*. 2024 Feb 19; 15(4):1948–1962. doi: 10.1039/d3fo05131e. PMID: 38270052.
 36. Junior AG, Tolouei SEL, Dos Reis Lívero FA, Gasparotto F, Boeing T, de Souza P. Natural Agents Modulating ACE-2: A Review of Compounds with Potential against SARS-CoV-2 Infections. *Curr Pharm Des*. 2021; 27(13):1588–1596. doi: 10.2174/1381612827666210114150607. PMID: 33459225.
 37. Corina D, Bojin F, Ambrus R. et al. Physico-chemical and Biological Evaluation of Flavonols: Fisetin, Quercetin and Kaempferol Alone and Incorporated in beta Cyclodextrins. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017; 17(4):615–626. doi: 10.2174/1871520616666160621105306. PMID: 27338298.
 38. Kashyap D, Garg VK, Tuli HS. et al. Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential. *Biomolecules*. 2019 May 6; 9(5):174. doi: 10.3390/biom9050174. PMID: 31064104; PMCID: PMC6572624.

39. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T. et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL–XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)*. 2017 Mar 8; 9(3):955signaling in LPS-induced RAW264.7 cells. *Food Nutr Res*. 2021 Mar 25; 65. doi: 10.29219/fnr.v65.6355. PMID: 33841067; PMCID: PMC8009086.
40. Kim S, Choi KJ, Cho SJ. et al. Fisetin stimulates autophagic degradation of phosphorylated tau via the activation of TFEB and Nrf2 transcription factors. *Sci Rep*. 2016 Apr 26; 6:24933. doi: 10.1038/srep24933. PMID: 27112200; PMCID: PMC4844953.
41. Sun Y, Qin H, Zhang H. Fisetin inhibits inflammation and induces autophagy by mediating PI3K/AKT/mTOR Epithelial Cells. *Viruses*. 2021 Jul 10; 13(7):1335. doi
42. Liu X, Wang Q. Effect of natural products on host cell autophagy induced by Influenza A virus infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Sep 30; 14:1460604. doi: 10.3389/fcimb.2024.1460604. PMID: 39403204; PMCID: PMC11471636.
43. Pizzorno J. Are Antiviral Flavonoids Part of the Solution to the COVID-19 Pandemic? *Integr Med (Encinitas)*. 2021 Dec; 20(6):8–13. PMID: 35250397; PMCID: PMC8887228.
44. Borghi SM, Zaninelli TH, Carra JB. Therapeutic Potential of Controlled Delivery Systems in Asthma: Preclinical Development of Flavonoid-Based Treatments. *Pharmaceutics*. 2022 Dec 20; 15(1):1. doi: 10.3390/pharmaceutics15010001. PMID: 36678631; PMCID: PMC9865502.
45. Kim TW. Fisetin, an Anti-Inflammatory Agent, Overcomes Radioresistance by Activating the PERK-ATF4-CHOP Axis in Liver Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 22; 24(10):9076. doi: 10.3390/ijms24109076. PMID: 37240422; PMCID: PMC10218992.
46. Wu MY, Hung SK, Fu SL. Immunosuppressive effects of fisetin in ovalbumin-induced asthma through inhibition of NF- κ B activity. *J Agric Food Chem*. 2011 Oct 12; 59(19):10496–504. doi: 10.1021/jf202756f. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21899296.
47. Aguado J, Amarilla AA, Taherian Fard A. et al. Senolytic therapy alleviates physiological human brain aging and COVID-19 neuropathology. *Nat Aging*. 2023 Dec; 3(12):1561–1575. doi: 10.1038/

- s43587-023-00519-6. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37957361; PMCID: PMC10724067.
48. Lagoumtzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021 Aug 1; 171:169–190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003. Epub 2021 May 12. PMID: 33989756.
 49. Lee S, Yu Y, Trimpert J. et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature*. 2021 Nov; 599(7884):283–289. doi: 10.1038/s41586-021-03995-1. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34517409.
 50. Li Z, Tian M, Wang G. et al. Senotherapeutics: An emerging approach to the treatment of viral infectious diseases in the elderly. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Mar 29; 13:1098712. doi: 10.3389/fcimb.2023.1098712. PMID: 37065192; PMCID: PMC10094634.
 51. Robbins PD, Jurk D, Khosla S. et al. Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021 Jan 6; 61:779–803. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997601; PMCID: PMC7790861.
 52. Zhu H, Shen F, Liao T. et al. Immunosenescence and macrophages: From basics to therapeutics. *Int J Biochem Cell Biol*. 2023 Dec; 165:106479. doi: 10.1016/j.biocel.2023.106479. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37866656.
 53. Li H, Wan L, Liu M. SARS-CoV-2 spike-induced syncytia are senescent and contribute to exacerbated heart failure. *PLoS Pathog*. 2024 Aug 5; 20(8): e1012291. doi: 10.1371/journal.ppat.1012291. PMID: 39102426; PMCID: PMC11326701.
 54. Matacchione G, Gurău F, Silvestrini A.,. Anti-SASP and anti-inflammatory activity of resveratrol, curcumin and β -caryophyllene association on human endothelial and monocytic cells. *Biogerontology*. 2021 Jun; 22(3):297–313. doi: 10.1007/s10522-021-09915-0. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704623; PMCID: PMC8084815.
 55. Schmitt CA, Tchkonja T, Niedernhofer LJ. et al. COVID-19 and cellular senescence. *Nat Rev Immunol*. 2023 Apr; 23(4):251–263. doi: 10.1038/

- s41577-022-00785-2. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198912; PMCID: PMC9533263.
56. Luna A, Chou KN, Wragg KM. et al. Senolytic treatment attenuates immune cell infiltration without improving IAV outcomes in aged mice. *Aging Cell*. 2025 Jan 3; e14437. doi: 10.1111/accel.14437. Epub ahead of print. PMID: 39754380.
 57. Ercan K, Geceseffa OF, Taysi ME. et al. *Moringa Oleifera*: A Review of Its Occurrence, Pharmacological Importance and Oxidative Stress. *Mini Rev Med Chem*. 2021; 21(3):380–396. doi: 10.2174/1389557520999200728162453. PMID: 32723270.
 58. Mushtaq BS, Hussain MB, Omer R. et al. *Moringa Oleifera* in Malnutrition: A Comprehensive Review. *Curr Drug Discov Technol*. 2021; 18(2):235–243. doi: 10.2174/1570163816666191105162722. PMID: 31692437.
 59. Xiong Y, Rajoka MSR, Mehwish HM. et al. Virucidal activity of *Moringa A* from *Moringa oleifera* seeds against Influenza A Viruses by regulating TFEB. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jun; 95:107561. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107561. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33744778.
 60. Xiong Y, Riaz Rajoka MS, Zhang M. et al. Isolation and identification of two new compounds from the seeds of *Moringa oleifera* and their antiviral and anti-inflammatory activities. *Nat Prod Res*. 2022 Feb; 36(4):974–983. doi: 10.1080/14786419.2020.1851218. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33251874.
 61. de Duve C, de Barse T, Poole B. et al Commentary. Lysosomotropic agents. *Biochem. Pharmacol*. 1974, 23, 2495–2531.
 62. Korolenko TA, Johnston TP, Vetvicka V. Lysosomotropic Features and Autophagy Modulators among Medical Drugs: Evaluation of Their Role in Pathologies. *Molecules*. 2020 Oct 30; 25(21):5052. doi: 10.3390/molecules25215052. PMID: 33143272; PMCID: PMC7662698.
 63. Pisonero-Vaquero S, Medina DL. Lysosomotropic Drugs: Pharmacological Tools to Study Lysosomal Function. *Curr Drug Metab*. 2017; 18(12):1147–1158. doi: 10.2174/1389200218666170925125940. PMID: 28952432.
 64. Bestion E, Zandi K, Belouzard S. et al. GNS561 Exhibits Potent Antiviral Activity against SARS-CoV-2 through Autophagy Inhibition. *Viruses*. 2022 Jan 12; 14(1):132. doi: 10.3390/v14010132. PMID: 35062337; PMCID: PMC8778678.

65. Norinder U, Tuck A, Norgren K. et al. Existing highly accumulating lysosomotropic drugs with potential for repurposing to target COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 Oct; 130:110582. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110582. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32763818; PMCID: PMC7392152.
66. Tian AL, Wu Q, Liu P. et al. Lysosomotropic agents including azithromycin, chloroquine and hydroxychloroquine activate the integrated stress response. *Cell Death Dis.* 2021 Jan 6; 12(1):6. doi: 10.1038/s41419-020-03324-w. PMID: 33414432; PMCID: PMC7790317.
67. Markus Blaess, Lars Kaiser, Martin Sauer. et al. Lysosomotropic active compounds – hidden protection against COVID-19 / SARS-CoV-2 infection? Preprints (www.preprints.org) | NOT PEER-REVIEWED | Posted: 5. May 2020 doi:10.20944/preprints202005.0061.v1.
68. Trybus W, Trybus E, Król T. Lysosomes as a Target of Anticancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 22; 24(3):2176. doi: 10.3390/ijms24032176. PMID: 36768500; PMCID: PMC9916765.
69. Chao YK, Chang SY, Grimm C. Endo-Lysosomal Cation Channels and Infectious Diseases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2023; 185:259–276. doi: 10.1007/112_2020_31. PMID: 32748124.
70. García-Rúa V, Feijóo-Bandín S, Rodríguez-Penas D. et al. Endolysosomal two-pore channels regulate autophagy in cardiomyocytes. *J Physiol.* 2016 Jun 1; 594(11):3061–77. doi: 10.1113/JP271332. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26757341; PMCID: PMC4887684.
71. Khazeei Tabari MA, Iranpanah A. et al. Flavonoids as Promising Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Infection: A Mechanistic Review. *Molecules.* 2021 Jun 25; 26(13):3900. doi: 10.3390/molecules26133900. PMID: 34202374; PMCID: PMC8271800.
72. Jin X, Zhang Y, Alharbi A. et al. Targeting Two-Pore Channels: Current Progress and Future Challenges. *Trends Pharmacol Sci.* 2020 Aug; 41(8):582–594. doi: 10.1016/j.tips.2020.06.002. PMID: 32679067; PMCID: PMC7365084.
73. Rosato AS, Tang R, Grimm C. Two-pore and TRPML cation channels: Regulators of phagocytosis, autophagy and lysosomal exocytosis. *Pharmacol Ther.* 2021 Apr; 220:107713. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107713. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33141027.

74. Glebov OO. Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing. *FEBS J.* 2020 Sep; 287(17):3664–3671. doi: 10.1111/febs.15369. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32428379; PMCID: PMC7276759.
75. Sperandio LP, Lins IVF, Erustes AG. et al. Blocking Autophagy by the Two-Pore Channels Antagonist Tetrandrine Improves Sorafenib-Induced Death of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Toxicol In Vitro.* 2023 Aug; 90:105603. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105603. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37121360.
76. Chen X, Cao R, Zhong W. Host Calcium Channels and Pumps in Viral Infections. *Cells.* 2019 Dec 30; 9(1):94. doi: 10.3390/cells9010094. PMID: 31905994; PMCID: PMC7016755.
77. Lundstrom K, Hromić-Jahjefendić A, Bilajac E. et al. COVID-19 signalome: Potential therapeutic interventions. *Cell Signal.* 2023 Mar; 103:110559. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110559. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36521656; PMCID: PMC9744501.
78. D'Amore A, Gradogna A, Palombi F. et al. The Discovery of Naringenin as Endolysosomal Two-Pore Channel Inhibitor and Its Emerging Role in SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2021 May 7; 10(5):1130. doi: 10.3390/cells10051130. PMID: 34067054; PMCID: PMC8150892.
79. Lima EN, Lamichhane S, Bahadur KCP, Ferreira ES, Koul S, Koul HK. Tetrandrine for Targeting Therapy Resistance in Cancer. *Curr Top Med Chem.* 2024; 24(12):1035–1049. doi: 10.2174/0115680266282360240222062032. PMID: 38445699; PMCID: PMC11259026.
80. Liu S, Zhong M, Wu H. et al. Potential Beneficial Effects of Naringin and Naringenin on Long COVID-A Review of the Literature. *Microorganisms.* 2024 Feb 4; 12(2):332. doi: 10.3390/microorganisms12020332. PMID: 38399736; PMCID: PMC10892048.
81. Aleebrahim-Dehkordi E, Ghoshouni H, Koochaki P. et al. Targeting the vital non-structural proteins (NSP12, NSP7, NSP8 and NSP3) from SARS-CoV-2 and inhibition of RNA polymerase by natural bioactive compound naringenin as a promising drug candidate against COVID-19. *J Mol Struct.* 2023 Sep 5; 1287:135642. doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135642. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37131962; PMCID: PMC10131750.
82. Tutunchi H, Naeini F, Ostadrahimi A. et al. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: A promising treatment strategy

- against COVID-19. *Phytother Res.* 2020 Dec; 34(12):3137–3147. doi: 10.1002/ptr.6781. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32613637; PMCID: PMC7361426.
83. Liu Z, Niu X, Wang J. Naringenin as a natural immunomodulator against T cell-mediated autoimmune diseases: literature review and network-based pharmacology study. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023; 63(32):11026–11043. doi: 10.1080/10408398.2022.2092054. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35776085.
84. Clementi N, Scagnolari C, D'Amore A, Palombi F. et al. Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection in vitro. *Pharmacol Res.* 2021 Jan; 163:105255. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105255. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33096221; PMCID: PMC7574776.
85. Heister PM, Poston RN. Pharmacological hypothesis: TPC2 antagonist tetrandrine as a potential therapeutic agent for COVID-19. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Oct; 8(5): e00653. doi: 10.1002/prp2.653. PMID: 32930523; PMCID: PMC7503088.
86. Xi Y, Zhang HJ, Ye ZG. et al. [Research development on modern pharmacological effect of tetrandrine]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2020 Jan; 45(1):20–28. Chinese. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20190830.401. PMID: 32237407.
87. Liu Y, Zhong W, Zhang J. et al. Tetrandrine Modulates Rheb-mTOR Signaling-Mediated Selective Autophagy and Protects Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 22; 12:739220. doi: 10.3389/fphar.2021.739220. PMID: 34880752; PMCID: PMC8645995.
88. Wang Y, Xu T, Wang H, Xia G. et al. Inhibition of autophagy induced by tetrandrine promotes the accumulation of reactive oxygen species and sensitizes efficacy of tetrandrine in pancreatic cancer. *Cancer Cell Int.* 2024 Jul 10; 24(1):241. doi: 10.1186/s12935-024-03410-5. PMID: 38987818; PMCID: PMC11238362.
89. Chen S, Liu Y, Ge J. et al. Tetrandrine Treatment May Improve Clinical Outcome in Patients with COVID-19. *Medicina (Kaunas).* 2022 Sep 1; 58(9):1194. doi: 10.3390/medicina58091194. PMID: 36143871; PMCID: PMC9503147.
90. Gasmi A, Peana M, Noor S. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: the never-ending story. *Appl Microbiol*

- Biotechnol. 2021 Feb; 105(4):1333–1343. doi: 10.1007/s00253-021-11094-4. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515285; PMCID: PMC7847229.
91. Niemann B, Puleo A, Stout C. et al. Biologic Functions of Hydroxychloroquine in Disease: From COVID-19 to Cancer. *Pharmaceutics*. 2022 Nov 22; 14(12):2551. doi: 10.3390/pharmaceutics14122551. PMID: 36559044; PMCID: PMC9787624.
 92. Gies V, Bekaddour N, Dieudonné Y. et al. Beyond Anti-viral Effects of Chloroquine/Hydroxychloroquine. *Front Immunol*. 2020 Jul 2; 11:1409. doi: 10.3389/fimmu.2020.01409. PMID: 32714335; PMCID: PMC7343769.
 93. Mikami T, Miyashita H, Yamada T. et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2021 Jan; 36(1):17–26. doi: 10.1007/s11606-020-05983-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32607928; PMCID: PMC7325642.
 94. Schilling WHK, Mukaka M, Callery JJ. et al. Evaluation of hydroxychloroquine or chloroquine for the prevention of COVID-19 (COPCOV): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2024 Sep 12; 21(9): e1004428. doi: 10.1371/journal.pmed.1004428. PMID: 39264960; PMCID: PMC11392261.
 95. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 Jun 23; 323(24):2493–2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.
 96. Aveic S, Pantile M, Polo P. et al. Autophagy inhibition improves the cytotoxic effects of receptor tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell Int*. 2018 Apr 24; 18:63. doi: 10.1186/s12935-018-0557-4. PMID: 29713246; PMCID: PMC5916832.
 97. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *J Hematol Oncol*. 2020 Oct 27; 13(1):143. doi: 10.1186/s13045-020-00977-0. PMID: 33109256; PMCID: PMC7590700.
 98. Pottier C, Fresnais M, Gilon M. Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Breakthrough and Challenges of Targeted Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 20; 12(3):731. doi: 10.3390/cancers12030731. PMID: 32244867; PMCID: PMC7140093.

99. Semih B, Tuğçe Nur Y, Mehmet Sinan D. et al. Tyrosine kinase inhibitors and COVID-19. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Dec; 26(8):2072–2073. doi: 10.1177/1078155220967081. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081581.
100. Elshazly AM, Xu J, Melhem N. et al. Is Autophagy Targeting a Valid Adjuvant Strategy in Conjunction with Tyrosine Kinase Inhibitors? *Cancers (Basel).* 2024 Aug 28; 16(17):2989. doi: 10.3390/cancers16172989. PMID: 39272847; PMCID: PMC11394573.
101. Frentzel J, Sorrentino D, Giuriato S. Targeting Autophagy in ALK-Associated Cancers. *Cancers (Basel).* 2017 Nov 27; 9(12):161. doi: 10.3390/cancers9120161. PMID: 29186933; PMCID: PMC5742809.
102. Puhl AC, Lane TR, Ekins S. Learning from COVID-19: How drug hunters can prepare for the next pandemic. *Drug Discov Today.* 2023 Oct; 28(10):103723. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103723. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37482237; PMCID: PMC10994687.
103. Buyukkor M, Tay F, Ates O. Experiences of the combined use of Favipiravir in patients using Lorlatinib and Brigatinib. *J Oncol Pharm Pract.* 2022 Dec; 28(8):1906–1909. doi: 10.1177/10781552221083321. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35225067.
104. Civettini I, Antolini L, Brioschi F. et al. Single-center study on SARS-CoV-2 infection in patients affected by CML: Vaccination status and bosutinib therapy as possible protective factors for hospitalization. *Cancer Med.* 2023 Apr; 12(8):9662–9667. doi: 10.1002/cam4.5923. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37039261; PMCID: PMC10166942.
105. da Silva RAG, Stocks CJ, Hu G. et al. Bosutinib Stimulates Macrophage Survival, Phagocytosis, and Intracellular Killing of Bacteria. *ACS Infect Dis.* 2024 May 10; 10(5):1725–1738. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00086. Epub 2024 Apr 11. PMID: 38602352; PMCID: PMC11091880.
106. Nabavi SF, Habtemariam S, Clementi E. et al. Lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV: FDA-approved Abelson tyrosine-protein kinase 2 inhibitors may help us combat SARS-CoV-2. *Arch Med Sci.* 2020 Apr 14; 16(3):519–521. doi: 10.5114/aoms.2020.94504. PMID: 32399097; PMCID: PMC7212214.
107. Yang L, Pei RJ, Li H. Identification of SARS-CoV-2 entry inhibitors among already approved drugs. *Acta Pharmacol Sin.* 2021 Aug;

- 42(8):1347–1353. doi: 10.1038/s41401-020-00556-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116249; PMCID: PMC7594953.
108. Zhu S, Jung J, Victor E. et al. Clinical Trials of the BTK Inhibitors Ibrutinib and Acalabrutinib in Human Diseases Beyond B Cell Malignancies. *Front Oncol.* 2021 Oct 28; 11:737943. doi: 10.3389/fonc.2021.737943. PMID: 34778053; PMCID: PMC8585514.
109. Kaliamurthi S, Selvaraj G, Selvaraj C. et al. Structure-Based Virtual Screening Reveals Ibrutinib and Zanubrutinib as Potential Repurposed Drugs against COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 30; 22(13):7071. doi: 10.3390/ijms22137071. PMID: 34209188; PMCID: PMC8267665.
110. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology.* 2021 Dec; 164(4):722–736. doi: 10.1111/imm.13416. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34534359; PMCID: PMC8561098.
111. Lampropoulou DI, Bala VM, Zerva E. et al. The potential role of the combined PARP-1 and VEGF inhibition in severe SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *J Infect Dev Ctries.* 2022 Jan 31; 16(1):101–111. doi: 10.3855/jidc.15386. PMID: 35192527.
112. Linden T, Hanses F, Domingo-Fernández D. et al. Machine Learning Based Prediction of COVID-19 Mortality Suggests Repositioning of Anticancer Drug for Treating Severe Cases. *Artif Intell Life Sci.* 2021 Dec; 1:100020. doi: 10.1016/j.ailsci.2021.100020. Epub 2021 Dec 17. Erratum in: *Artif Intell Life Sci.* 2022 Dec; 2:100032. doi: 10.1016/j.ailsci.2022.100032. PMID: 34988543; PMCID: PMC8677630.
113. Poei D, Ali S, Ye S. et al. ALK inhibitors in cancer: mechanisms of resistance and therapeutic management strategies. *Cancer Drug Resist.* 2024 May 23; 7:20. doi: 10.20517/cdr.2024.25. PMID: 38835344; PMCID: PMC11149099.
114. Espinos E, Lai R, Giuriato S. The Dual Role of Autophagy in Crizotinib-Treated ALK+ ALCL: From the Lymphoma Cells Drug Resistance to Their Demise. *Cells.* 2021 Sep 23; 10(10):2517. doi: 10.3390/cells10102517. PMID: 34685497; PMCID: PMC8533885.
115. Leonetti A, Facchinetti F, Zielli T et al. COVID-19 in lung cancer patients receiving ALK/ROS1 inhibitors. *Eur J Cancer.* 2020 Jun; 132:122–124. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.004. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32344292; PMCID: PMC7177080.

116. Wang X, Zhao Y, Wang D. et al. ALK-JNK signaling promotes NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis via NEK7 during *Streptococcus pneumoniae* infection. *Mol Immunol*. 2023 May; 157:78–90. doi: 10.1016/j.molimm.2023.03.016. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37001294.
117. Musa S, Amara N, Selawi A. et al. Overcoming Chemoresistance in Cancer: The Promise of Crizotinib. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 7; 16(13):2479. doi: 10.3390/cancers16132479. PMID: 39001541; PMCID: PMC11240740.
118. Puhl AC, Godoy AS, Noske GD, Nakamura AM, Gawriljuk VO, Fernandes RS, Oliva G, Ekins S. Discovery of PLpro and Mpro Inhibitors for SARS-CoV-2. *ACS Omega*. 2023 Jun 14; 8(25):22603–22612. doi: 10.1021/acsomega.3c01110. PMID: 37387790; PMCID: PMC10275482.
119. Santiago-O'Farrill JM, Blessing Bollu A, Yang H. et al. Crizotinib Enhances PARP Inhibitor Efficacy in Ovarian Cancer Cells and Xenograft Models by Inducing Autophagy. *Mol Cancer Res*. 2024 Sep 4; 22(9):840–851. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0680. PMID: 38780897; PMCID: PMC11372360.
120. Baba K, Goto Y. Lorlatinib as a treatment for ALK-positive lung cancer. *Future Oncol*. 2022 Aug; 18(24):2745–2766. doi: 10.2217/fon-2022-0184. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35787143.
121. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F. et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383(21):2018–2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187. PMID: 33207094.
122. Lu C, Yu R, Zhang C. et al. Protective autophagy decreases lorlatinib cytotoxicity through Foxo3a-dependent inhibition of apoptosis in NSCLC. *Cell Death Discov*. 2022 Apr 22; 8(1):221. doi: 10.1038/s41420-022-01027-z. PMID: 35459209; PMCID: PMC9033765.
123. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Protein Kinase Inhibitors. 2024 Nov 13. PMID: 31643906.
124. Calabretta B, Salomoni P. Suppression of autophagy by BCR/ABL. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012 Jan 1; 4(2):453–60. doi: 10.2741/278. PMID: 22202070; PMCID: PMC7405106.

125. Sisk JM, Frieman MB, Machamer CE. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol*. 2018 May; 99(5):619–630. doi: 10.1099/jgv.0.001047. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29557770; PMCID: PMC6537626.
126. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia*. 2020 Aug; 34(8):2125–2137. doi: 10.1038/s41375-020-0915-9. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572189; PMCID: PMC7387243.
127. Hoy SM. Bosutinib: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs*. 2024 Mar; 26(2):209–214. doi: 10.1007/s40272-023-00608-4. PMID: 38060099.
128. Fauziya, Gupta A, Nadaf A. et al. Dasatinib: a potential tyrosine kinase inhibitor to fight against multiple cancer malignancies. *Med Oncol*. 2023 May 10; 40(6):173. doi: 10.1007/s12032-023-02018-5. PMID: 37165283.
129. Ho JN, Byun SS, Kim D. et al. Dasatinib induces apoptosis and autophagy by suppressing the PI3K/Akt/mTOR pathway in bladder cancer cells. *Investig Clin Urol*. 2024 Nov; 65(6):593–602. doi: 10.4111/icu.20240250. PMID: 39505519; PMCID: PMC11543652.
130. Hussman JP. Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 29; 11:1169. doi: 10.3389/fphar.2020.01169. PMID: 32848776; PMCID: PMC7406916.
131. Cohen P, Cross D, Jänne PA. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jul; 20(7):551–569. doi: 10.1038/s41573-021-00195-4. Epub 2021 May 17. PMID: 34002056; PMCID: PMC8127496.
132. Lam TJR, Udonwa SA, Masuda Y. et al. A systematic review and meta-analysis of neoadjuvant imatinib use in locally advanced and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg*. 2024 Jul; 48(7):1681–1691. doi: 10.1002/wjs.12210. Epub 2024 May 17. PMID: 38757916.
133. Han Y, Duan X, Yang L. et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. *Nature*. 2021 Jan; 589(7841):270–275. doi: 10.1038/s41586-020-2901-9. Epub 2020 Oct 28. Erratum in:

- Nature. 2024 Jun; 630(8016): E7. doi: 10.1038/s41586-024-07593-9. PMID: 33116299; PMCID: PMC8034380.
134. Bernal-Bello D, Morales-Ortega A, Isabel Farfán-Sedano A. et al. Imatinib in COVID-19: hope and caution. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep; 9(9):938–939. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00266-6. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34147143; PMCID: PMC8409974.
135. Emadi A, Chua JV, Talwani R. et al. Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020 Oct 28; 21(1):897. doi: 10.1186/s13063-020-04819-9. PMID: 33115543; PMCID: PMC7594416.
136. Morales-Ortega A, Farfán-Sedano AI, Izquierdo-Martínez A. et al. Antibody formation against SARS-CoV-2 in imatinib-treated COVID-19 patients. *J Infect*. 2022 Feb; 84(2):248–288. doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.034. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34437930; PMCID: PMC8381632.
137. Zhao H, Mendenhall M, Deininger MW. Imatinib is not a potent anti-SARS-CoV-2 drug. *Leukemia*. 2020 Nov; 34(11):3085–3087. doi: 10.1038/s41375-020-01045-9. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32999432; PMCID: PMC7527150.
138. von Hundelshausen P, Siess W. Bleeding by Bruton Tyrosine Kinase-Inhibitors: Dependency on Drug Type and Disease. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 4; 13(5):1103. doi: 10.3390/cancers13051103. PMID: 33806595; PMCID: PMC7961939.
139. de Porto AP, Liu Z, de Beer R. et al. Bruton's Tyrosine Kinase-Mediated Signaling in Myeloid Cells Is Required for Protective Innate Immunity During Pneumococcal Pneumonia. *Front Immunol*. 2021 Sep 6; 12:723967. doi: 10.3389/fimmu.2021.723967. PMID: 34552589; PMCID: PMC8450579.
140. Nguyen GT, Shaban L, Mack M, et al. SKAP2 is required for defense against *K. pneumoniae* infection and neutrophil respiratory burst. *Elife*. 2020 Apr 30; 9: e56656. doi: 10.7554/eLife.56656. PMID: 32352382; PMCID: PMC7250567.
141. de Porto APNA, Claushuis TAM, van der Donk LEH, de Beer R, de Boer OJ, Florquin S, Roelofs JJTH, Hendriks RW, van der Poll T, Van't Veer C, de Vos AF. Platelet Btk is Required for Maintaining

- Lung Vascular Integrity during Murine Pneumococcal Pneumosepsis. *Thromb Haemost.* 2019 Jun; 119(6):930–940. doi: 10.1055/s-0039-1681046. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30873567.
142. Dawoodi S, Rizvi SAA, Zaidi AK. Innate immune responses to SARS-CoV-2. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2024; 202:127–154. doi: 10.1016/bs.pmbts.2023.11.003. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38237984.
143. Mantovani S, Oliviero B, Varchetta S. et al. TLRs: Innate Immune Sentries against SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 29; 24(9):8065. doi: 10.3390/ijms24098065. PMID: 37175768; PMCID: PMC10178469.
144. Florence JM, Krupa A, Booshehri LM. et al. Inhibiting Bruton's tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018 Jul 1; 315(1): L52-L58. doi: 10.1152/ajplung.00047.2018. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29516781; PMCID: PMC6087894.
145. Kifle ZD. Bruton tyrosine kinase inhibitors as potential therapeutic agents for COVID-19: A review. *Metabol Open.* 2021 Sep; 11:100116. doi: 10.1016/j.metop.2021.100116. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34345815; PMCID: PMC8318668.
146. Rada M, Qusairy Z, Massip-Salcedo M. et al. Relevance of the Bruton Tyrosine Kinase as a Target for COVID-19 Therapy. *Mol Cancer Res.* 2021 Apr; 19(4):549–554. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0814. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33328281.
147. Kriegsmann K, Kriegsmann M, Witzens-Harig M. Acalabrutinib, A Second-Generation Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor. *Recent Results Cancer Res.* 2018; 212:285–294. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_14. PMID: 30069636.
148. Markham A, Dhillon S. Acalabrutinib: First Global Approval. *Drugs.* 2018 Jan; 78(1):139–145. doi: 10.1007/s40265-017-0852-8. PMID: 29209955.
149. Wolska-Washer A, Robak T. Acalabrutinib: a bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2022 Mar; 15(3):183–194. doi: 10.1080/17474086.2022.2054800. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35296194.
150. Tam CS, Muñoz JL, Seymour JF et al. Zanubrutinib: past, present, and future. *Blood Cancer J.* 2023 Sep 11; 13(1):141. doi: 10.1038/

- s41408-023-00902-x. Erratum in: *Blood Cancer J.* 2023 Oct 2; 13(1):154. doi: 10.1038/s41408-023-00926-3. PMID: 37696810; PMCID: PMC10495438.
151. Chen S, Wei Y, Li S. et al. Zanubrutinib attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting the TGF- β 1 signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec; 113(Pt A):109316. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109316. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36252483.
152. De Bondt M, Renders J, Struyf S. et al. Inhibitors of Bruton's tyrosine kinase as emerging therapeutic strategy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2024 May; 23(5):103532. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103532. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38521213.
153. Kean SJ. Ibrutinib: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs.* 2023 Jan; 25(1):127–133. doi: 10.1007/s40272-022-00543-w. PMID: 36352302.
154. Mizutani Y, Ueda T, Fujita J. et al. Ibrutinib as a Secondary Treatment for Steroid-Refractory or Steroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Case Series of 11 Patients During the COVID-19 Era. *Cureus.* 2024 Oct 14; 16(10): e71474. doi: 10.7759/cureus.71474. PMID: 39539855; PMCID: PMC11560293.
155. Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I. et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. *Molecules.* 2023 Mar 6; 28(5):2400. doi: 10.3390/molecules28052400. PMID: 36903645; PMCID: PMC10005125.1.
156. Liu Z, De Porto APNA, De Beer R. et al. Bruton's Tyrosine Kinase in Neutrophils Is Crucial for Host Defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Innate Immun.* 2023; 15(1):1–15. doi: 10.1159/000524583. Epub 2022 May 10. PMID: 35537415; PMCID: PMC10643901.
157. Maynard S, Ros-Soto J, Chaidos A. et al. The role of ibrutinib in COVID-19 hyperinflammation: A case report. *Int J Infect Dis.* 2021 Apr; 105:274–276. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.056. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33607304; PMCID: PMC7885681.
158. Sobczuk P, Cholewiński M, Rutkowski P. Recent advances in tyrosine kinase inhibitors VEGFR 1–3 for the treatment of advanced metastatic melanoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2024 Apr; 25(5):501–510. doi: 10.1080/14656566.2024.2342403. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38607407.

159. Abel T, Moodley J, Khaliq OP. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential in Preeclampsia Comorbidity with Human Immunodeficiency Virus and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 9; 23(22):13752. doi: 10.3390/ijms232213752. PMID: 36430232; PMCID: PMC9691176.
160. Sahebnasagh A, Nabavi SM, Kashani HRK. et al. Anti-VEGF agents: As appealing targets in the setting of COVID-19 treatment in critically ill patients. *Int Immunopharmacol*. 2021 Dec; 101(Pt B):108257. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108257. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34673299; PMCID: PMC8519896.
161. Puhl AC, Gomes GF, Damasceno S. et al. Vandetanib Reduces Inflammatory Cytokines and Ameliorates COVID-19 in Infected Mice. *bioRxiv [Preprint]*. 2021 Dec 20:2021.12.16.472155. doi: 10.1101/2021.12.16.472155. PMID: 34981062; PMCID: PMC8722599.
162. Puhl AC, Gomes GF, Damasceno S. et al. Vandetanib Blocks the Cytokine Storm in SARS-CoV-2-Infected Mice. *ACS Omega*. 2022 Aug 29; 7(36):31935–31944. doi: 10.1021/acsomega.2c02794. PMID: 36097511; PMCID: PMC9454268.
163. Shin HJ, Lee W, Ku KB. et al. SARS-CoV-2 aberrantly elevates mitochondrial bioenergetics to induce robust virus propagation. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 May 11; 9(1):125. doi: 10.1038/s41392-024-01836-x. PMID: 38734691; PMCID: PMC11088672.
164. Fassi E, Amoroso V, Cosentini D. et al. Regorafenib-related erythrocytosis in metastatic extra-gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Front Oncol*. 2024 Aug 6; 14:1398055. doi: 10.3389/fonc.2024.1398055. PMID: 39165680; PMCID: PMC11333830.
165. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 21; 7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Feb 12; 10(1):10. doi: 10.1038/s41572-024-00500-6. PMID: 33479224.
166. Mongiardi MP, Pallini R, D'Alessandris QG. et al. Regorafenib and glioblastoma: a literature review of preclinical studies, molecular mechanisms and clinical effectiveness. *Expert Rev Mol Med*. 2024

- Apr 2; 26: e5. doi: 10.1017/erm.2024.8. PMID: 38563164; PMCID: PMC11062143.
167. Jiang J, Zhang L, Chen H. et al. Regorafenib induces lethal autophagy arrest by stabilizing PSAT1 in glioblastoma. *Autophagy*. 2020 Jan; 16(1):106–122. doi: 10.1080/15548627.2019.1598752. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30909789; PMCID: PMC6984601.
168. Ali AS, ASattar MA, Karim S, Kutbi D, Aljohani H, Bakhshwin D, Alsieni M, Alkreathy HM. Pharmacological basis for the potential role of Azithromycin and Doxycycline in management of COVID-19. *Arab J Chem*. 2021 Mar; 14(3):102983. doi: 10.1016/j.arabjc.2020.102983. Epub 2021 Jan 10. PMID: 34909062; PMCID: PMC7797177.
169. Amini Pouya M, Afshani SM, Maghsoudi AS, Hassani S, Mirnia K. Classification of the present pharmaceutical agents based on the possible effective mechanism on the COVID-19 infection. *Daru*. 2020 Dec; 28(2):745–764. doi: 10.1007/s40199-020-00359-4. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734518; PMCID: PMC7391927.
170. Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A. et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 2022 Jun; 36(6): e24427. doi: 10.1002/jcla.24427. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35447019; PMCID: PMC9169196.
171. Du X, Zuo X, Meng F. et al. Direct inhibitory effect on viral entry of influenza A and SARS-CoV-2 viruses by azithromycin. *Cell Prolif*. 2021 Jan; 54(1): e12953. doi: 10.1111/cpr.12953. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33211371; PMCID: PMC7744835.
172. Khoshnood S, Shirani M, Dalir A. et al. Antiviral effects of azithromycin: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2022 Mar; 147:112682. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112682. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35131658; PMCID: PMC8813546.
173. Long B, Gottlieb M. Azithromycin for Treatment of COVID-19. *Am Fam Physician*. 2022 Mar 1; 105(3): Online. PMID: 35289584.
174. Firth A, Prathapan P. Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem*. 2020 Dec 1; 207:112739. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112739. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32871342; PMCID: PMC7434625.71.
175. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 Dec;

- 71:102095. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102095. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34740749; PMCID: PMC8563091.
176. Yan Y, Wu L, Li X. et al. Immunomodulatory role of azithromycin: Potential applications to radiation-induced lung injury. *Front Oncol.* 2023 Mar 8; 13:966060. doi: 10.3389/fonc.2023.966060. PMID: 36969016; PMCID: PMC10030824.
177. Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res.* 2020 Jun; 48(6):300060520932104. doi: 10.1177/0300060520932104. PMID: 32589092; PMCID: PMC7323306.
178. Poh WP, Kicic A, Lester SE. et al. COPD-Related Modification to the Airway Epithelium Permits Intracellular Residence of Nontypeable *Haemophilus influenzae* and May Be Potentiated by Macrolide Arrest of Autophagy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Jun 4; 15:1253–1260. doi: 10.2147/COPD.S245819. PMID: 32581530; PMCID: PMC7279738.
179. Takano N, Hiramoto M, Yamada Y, Kokuba H, Tokuhisa M, Hino H, Miyazawa K. Azithromycin, a potent autophagy inhibitor for cancer therapy, perturbs cytoskeletal protein dynamics. *Br J Cancer.* 2023 May; 128(10):1838–1849. doi: 10.1038/s41416-023-02210-4. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36871041; PMCID: PMC10147625.
180. Paul P, Münz C. Autophagy and Mammalian Viruses: Roles in Immune Response, Viral Replication, and Beyond. *Adv Virus Res.* 2016; 95:149–95. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.02.002. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27112282.
181. Tsubouchi K, Araya J, Minagawa S. et al. Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4. *Autophagy.* 2017 Aug 3; 13(8):1420–1434. doi: 10.1080/15548627.2017.1328348. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28613983; PMCID: PMC5584851.
182. Yousafzai ADK, Bangash AH, Asghar SY. et al. Clinical efficacy of Azithromycin for COVID-19 management: A systematic meta-analysis of meta-analyses. *Heart Lung.* 2023 Jul-Aug; 60:127–132. doi: 10.1016/j.hrtlng.2023.03.004. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36996755.
183. Zhang C, Wei B, Liu Z. et al. Bafilomycin A1 inhibits SARS-CoV-2 infection in a human lung xenograft mouse model. *Virology.* 2023 Jan

- 31; 20(1):18. doi: 10.1186/s12985-023-01971-x. PMID: 36721152; PMCID: PMC9887234.
184. Song B, Korolkova O. Bafilomycin A1 Inhibits HIV-1 Infection by Disrupting Lysosomal Cholesterol Transport. *Viruses*. 2024 Aug 29; 16(9):1374. doi: 10.3390/v16091374. PMID: 39339852; PMCID: PMC11435809.
185. Fan X, Yan Y, Li Y. Anti-tumor mechanism of artesunate. *Front Pharmacol*. 2024 Oct 25; 15:1483049. doi: 10.3389/fphar.2024.1483049. PMID: 39525639; PMCID: PMC11549674.
186. Wen L, Chan BC, Qiu MH. et al. Artemisinin and Its Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Molecules*. 2024 Aug 16; 29(16):3886. doi: 10.3390/molecules29163886. PMID: 39202965; PMCID: PMC11356986.
187. White NJ, Chotivanich K. Artemisinin-resistant malaria. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Dec 10; 37(4): e0010924. doi: 10.1128/cmr.00109-24. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39404268; PMCID: PMC11629630.
188. Shi Q, Xia F, Wang Q. et al. Discovery and repurposing of artemisinin. *Front Med*. 2022 Feb; 16(1):1–9. doi: 10.1007/s11684-021-0898-6. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35290595; PMCID: PMC8922983.
189. Zhu M, Wang Y, Han J. et al. Artesunate Exerts Organ- and Tissue-Protective Effects by Regulating Oxidative Stress, Inflammation, Autophagy, Apoptosis, and Fibrosis: A Review of Evidence and Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jun 3; 13(6):686. doi: 10.3390/antiox13060686. PMID: 38929125; PMCID: PMC11200509.
190. Li L, Chen J, Zhou Y, Zhang J. et al. Artesunate alleviates diabetic retinopathy by activating autophagy via the regulation of AMPK/SIRT1 pathway. *Arch Physiol Biochem*. 2023 Dec; 129(4):943–950. doi: 10.1080/13813455.2021.1887266. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33661722.
191. Sun X, Yan P, Zou C. et al. Targeting autophagy enhances the anticancer effect of artemisinin and its derivatives. *Med Res Rev*. 2019 Nov; 39(6):2172–2193. doi: 10.1002/med.21580. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30972803.
192. Panahi Y, Dadkhah M, Talei S. et al. Can anti-parasitic drugs help control COVID-19? *Future Virol*. 2022 Mar; 10.2217/fvl-2021–0160. doi: 10.2217/fvl-2021-0160. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35359702; PMCID: PMC8940209.

193. Roy S, Kapoor A, Zhu F. et al. Artemisinins target the intermediate filament protein vimentin for human cytomegalovirus inhibition. *J Biol Chem.* 2020 Oct 30; 295(44):15013–15028. doi: 10.1074/jbc.RA120.014116. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32855235; PMCID: PMC7606667.
194. Ruwizhi N, Maseko RB, Aderibigbe BA. Recent Advances in the Therapeutic Efficacy of Artesunate. *Pharmaceutics.* 2022 Feb 25; 14(3):504. doi: 10.3390/pharmaceutics14030504. PMID: 35335880; PMCID: PMC8951414.
195. Zhou Y, Gilmore K, Ramirez S. et al. In vitro efficacy of artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. *Sci Rep.* 2021 Jul 16; 11(1):14571. doi: 10.1038/s41598-021-93361-y. PMID: 34272426; PMCID: PMC8285423.
196. Lin Y, Wu F, Xie Z. et al. Clinical study of artesunate in the treatment of coronavirus disease 2019. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020 Apr; 32(4):417–420. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200312-00412. PMID: 32527344.
197. Zhang J, Li Y, Wan J. et al. Artesunate: A review of its therapeutic insights in respiratory diseases. *Phytomedicine.* 2022 Sep; 104:154259. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154259. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35849970.

ВИСНОВКИ

Розвиток GPI призводить до активації механізмів аутофагії та селективної форми аутофагії – ксенофагії, які забезпечують як ранню елімінацію респіраторних патогенів, так і контроль за рівнем запалення тканин респіраторного тракту. Своєчасна та достатня за силою ініціація ксенофагії зумовлює ефективність ранньої елімінації патогенних респіраторних бактерій та вірусів з інфікованих клітин організму людини. У більшості випадків початок GPI супроводжується ініціацією ксенофагії та аутофагії. Причинно-значущі мікроорганізми, що викликають GPI, можуть активувати ксенофагію як шляхом безпосереднього пригнічення PI3K/AKT/mTORC1-сигнального шляху, так і шляхом збудження рецепторів, що беруть участь у рекогніції PAMP інфекційних агентів. Активація ксенофагії знижує рівень бактеріального навантаження та реплікації геному вірусів в інфікованих клітинах. Також збудження TLR епітеліоцитів викликає продукування антимікробних пептидів, а макрофагів – індукцію канонічної ксенофагії та MAP1LC3/LC3-пов'язаного фагоцитозу. Однак збудження PRR індукує механізми не тільки ксенофагії, аутофагії, але й запальної відповіді. Необхідно зазначити, що ініціація ксенофагії пов'язана з ініціацією аутофагії, яка може призвести до деградації прозапальних молекул і, як наслідок, до пригнічення запальної реакції.

Потенційні можливості механізмів ксенофагії зумовлюють імовірність виникнення та характер перебігу захворювань, викликаних бактеріями або вірусами. Під час інфекційних захворювань, у тому числі й GPI, стадія елонгації фагофору, яка характеризується збільшенням площі мембрани фагофору та секвестрацією патогенних бактерій та вірусів, залежить від

ефективності специфічної взаємодії між продуктами життєдіяльності патогенів та селективними аутофагічними рецепторами. Однак селективні аутофагічні рецептори беруть участь у рекогніції убіквітину, а не збудників респіраторних інфекцій. Тому для здійснення секвестрації інфекційних агентів та їх продуктів протеїни патогенів піддаються попередньому спеціалізованому убіквітинуванню. Порушення експресії конкретних специфічних Е3-лігаз, селективних аутофагічних рецепторів та протеїнів сімейства ATG8 (MAP1LC3/LC3 та GABARAP) може призвести до зниження рівня елімінації збудників та пролонгованої персистенції конкретного патогену. Однак надмірне продукування селективних аутофагічних рецепторів може викликати розвиток запального процесу.

Завершальний етап ксенофагії та аутофагії характеризується формуванням аутофаголізосоми, ферменти якої лізують причинно-значущі патогенні мікроорганізми, сприяючи саногенезу ГРІ. Однак деякі аутофагічні мембранні структури під час інфекційного процесу, викликаного вірусними агентами, можуть бути використані збудниками для підтримки своєї життєдіяльності. Таким чином, з одного боку, ксенофагія забезпечує ефективну деградацію патогенів, а з іншого – структури, що виникають при активації аутофагії, наприклад аутофагосоми, сприяють реплікації вірусного геному. Більшість респіраторно-тропних вірусів мають здатність пригнічувати злиття аутофагосоми та лізосоми, що призводить до підвищення кількості аутофагосом та, як наслідок, до посилення ефективності реплікації вірусів. Вірус-асоційоване пригнічення злиття амфісом та лізосом може стати причиною пролонгованої персистенції бактерій *Streptococcus pneumoniae*.

Лікування та профілактика ГРІ є складною проблемою, яка потребує нових інноваційних терапевтичних підходів, які б сприяли неускладненому перебігу захворювання. Медикаментозна модуляція активності одного з найдавніших механізмів першої лінії захисту від внутрішньоклітинних інфекційних агентів, які

мають тропність до тканин респіраторного тракту, може стати новим та ефективним напрямом лікування тяжких форм ГРІ.

Медикаментозна активація аутофагії та ксенофагії в період ініціації, особливо при ГРІ вірусного генезу, сприяє пригніченню реплікації вірусних агентів та критично впливає на процеси елімінації причинно-значущого збудника з організму хворого. Водночас у випадках тяжкого перебігу ГРІ, які асоційовані з вираженим загальнозапальним синдромом, застосування препаратів, що інгібують механізми ініціації аутофагії та активність прозапальних механізмів також сприяє одужанню хворих при ГРІ. Підвищення активності ксенофагії сприяє елімінації патогенів, у той час як посилення аутофагії може призвести до зниження рівня запальної реакції за допомогою деградації образ-розпізнавальних рецепторів, факторів транскрипції NF- κ B, AP-1 та інших прозапальних чинників. Однак деякі респіраторні віруси мають здатність інгібувати злиття аутофагосом і лізосом, що призводить до збільшення кількості аутофагосом, в яких відбувається безперешкодна реплікація вірусів. Продемонстровано, що медикаментозна регуляція активності аутофагії та посилення ксенофагії сприяють позитивному результату ГРІ. На сьогодні для лікування ГРІ, які характеризуються тяжким перебігом та/або високим ризиком несприятливого перебігу захворювання, пропонують використовувати модулятори активності механізмів завершального етапу аутофагії та активаторів ксенофагії.

Препарати, що впливають на механізми раннього періоду аутофагії та ксенофагії, представлені такими групами: 1) активатори АМФ-активованої протеїнкінази; 2) модулятори активності mTORC1; 3) інгібітори фосфатидилінозитол-3-кінази; 4) інгібітори комплексу фосфатидилінозитол 3-кінази III класу; 5) інгібітори комплексу серин-треонінової unc51-подібної аутофагічної активуючої кінази 1; 6) інгібітори кальпаїнів; 7) індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму; 8) інгібітори протеїну BCL-2. Основними лікарськими засобами, які активують механізми

ініціації аутофагії і ксенофагії та сприяють одужанню хворих на ГРІ, є: активатори АМФ-активованої протеїнкінази, зокрема метформін, трегалоза; інгібітори активності mTORC1, такі як рапаміцин та його аналоги; інгібітори PI3K, крім вортманіну; інгібітори кальпаїнів, такі як кальпептин, лейпептин; інгібітор 26S-протеасоми бортезоміб; інгібітори протеїну BCL-2, у тому числі венетоклакс, навітоклакс, обатоклакс; індуктори стресу ендоплазматичного ретикулуму – брефельдін А, тапсигаргін, тунікаміцин та бортезоміб. При ГРІ, що перебігають із вираженим запальним процесом, можна рекомендувати застосування препаратів, що пригнічують ініціацію аутофагії. Ця група лікарських засобів включає: активатори mTORC1 (гепарин, агоністи канабіноїдних рецепторів, глюкокортикостероїди) та інгібітори АПФ2.

Найбільш вивченими модуляторами активності механізмів завершального етапу аутофагії є фітоагоністи фактору транскрипції TFEB (ресвератрол, фізетин, моринга А) та лізосомотропні агенти, представлені такими лікарськими групами: антагоністами двопорових каналів, інгібіторами гем-полімерази, інгібіторами тирозинкінази, макролідами, похідними артемізиніна. До препаратів, що активують аутофагію, належать ресвератрол, фізетин, моринга А, тетрандрин, майже всі інгібітори рецепторних тирозинкіназ, артесунат; а до препаратів, що пригнічують аутофагію за допомогою блокування злиття амфісоми та лізосоми – нарингенін, хлорохін та гідроксихлорохін, макролідні антибіотики, особливо азитроміцин, бафіломіцин А1. Активатори аутофагії більшою мірою сприяють ксенофагії та зниженню рівня запальної реакції у відповідь на інфікування респіраторними бактеріальними або вірусними агентами, а інгібітори аутофагії, як правило, перешкоджають інфікуванню коронавірусами клітин респіраторного тракту та пригнічують реплікацію РНК ІАВ, SARS-CoV-2 (макроліди). Ефективність модуляторів активності механізмів завершального етапу аутофагії переважно продемонстрована при лікуванні хворих на ГРІ, які викликані вірусами грипу та

коронавірусами. При бактеріально-асоційованих респіраторних інфекціях показана ефективність використання інгібіторів тирозинкіназ, таких як босутиніб та ібрутиніб. Деякі модулятори злиття амфісоми та лізосоми мають особливі властивості, які зумовлюють їх застосування в певних умовах. Зокрема, фітоінгібітор mTORC1-асоційованого сигнального шляху – фізетин – має суттєву сенолітичну дію. Враховуючи цей бік механізму дії фізетину, його рекомендують використовувати при лікуванні важких форм COVID-19 у людей похилого віку.

Необхідно наголосити, що на сьогодні майже не проведено досліджень профілактичних можливостей модуляторів аутофагії. У тому числі не вивчена ефективність застосування модуляторів аутофагії у хворих з рекурентними респіраторними інфекціями. Ми вважаємо, що в недалекому майбутньому медикаментозне управління активністю аутофагії та методи активації ксенофагії займуть своє гідне місце у лікарській практиці лікування тяжких та ускладнених форм ГРІ.

Наукове видання

**Абатуров Олександр Євгенійович
Токарева Наталія Михайлівна**

РОЛЬ КСЕНОФАГІЇ В РОЗВИТКУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ

В авторській редакції

Підписано до друку 2.10.2025.
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк цифровий. Ум. друк. арк. 11,63
Наклад 300 прим. Зам. № 148.

Видавництво та друкарня ПП «Ліра ЛТД».
вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного
реєстру видавців, виготовлювачів та розповсюджувачів видавничої
продукції ДК № 6042 від 26.02.2018.