© Коллектив авторов, 2020

Гулимов М.К.¹, Аммури Ю.И.¹, Селезнев А.С.², Давыдова Н.В.², Зверев В.В.^{1,2}, Свитич О.А.^{1,2}

Молекулярные механизмы эвазии вирусов от иммунного надзора при аутофагии

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 105064, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Аутофагия (АФ) – консервативный эволюционно сложившийся клеточный процесс, выполняющий функции поддержания гомеостаза клетки. Кроме того, клеточная программа АФ выступает в роли первичного механизма внутриклеточной защиты при инфицировании клетки вирусами и другими патогенами. Однако многие вирусы способны модулировать клеточную программу АФ путем индукции или ингибирования ее отдельных этапов посредством различных механизмов. В зависимости от вируса и типа клеток АФ может функционировать в роли как провирусного, так и антивирусного механизма в патогенезе инфекции. В данном обзоре рассмотрены актуальные исследования механизмов взаимодействия клеточной программы АФ и репликации вирусов, в частности флавивирусов, парамиксовирусов, коронавирусов и других. Изучение этих механизмов может быть важно для лучшего понимания патогенеза вирусных инфекционных заболеваний и идентификации новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: аутофагия; врожденный иммунитет; вирусная репликация; эвазия вирусов; обзор

Статья поступила 04.07.2020. Принята в печать 17.08.2020.

Для цитирования: Гулимов М.К., Аммури Ю.И., Селезнев А.С., Давыдова Н.В., Зверев В.В., Свитич О.А. Молекулярные механизмы эвазии вирусов от иммунного надзора при аутофагии. Иммунология. 2020; 41 (5): 448–457. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-448-457>

Финансирование. Гос. задание, рег. № НИОКТР: АААА-А19-119021890059-5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Гулимов Михаил Константинович –
младший научный сотрудник
отдела вирусологии
им. О.Г. Анджаридзе,
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова,
Москва, Российская Федерация
E-mail: waylander573@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8186-9127>

Gulimov M.K.¹, Ammour Yu.I.¹, Seleznev A.S.², Davydova N.V.², Zverev V.V.^{1,2}, Svitich O.A.^{1,2}

Molecular mechanisms of viral evasion from immune surveillance in autophagy

¹ I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Ministry of Science and High Education of the Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

Autophagy is a conservative evolutionary established cellular process functioning to maintain cell homeostasis. Furthermore, the cellular autophagy program acts as the primary mechanism of intracellular defense in the cells infected with viruses or other pathogens. However, many viruses are able to modulate the cellular autophagy program by induction or inhibition its individual stages through various mechanisms. Autophagy can function both, as proviral and antiviral mechanism, in the pathogenesis of infection depending on the virus and cell type. This review discusses relevant studies of the mechanisms of interaction between the cellular program of autophagy and viral replication, in particular, flaviviruses,

For correspondence
Mikhail K. Gulimov –
Junior Researcher
of the O.G. Andzhapardze
Virology Department
of the I.I. Mechnikov RIVS,
Moscow, Russian Federation
E-mail: waylander573@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8186-9127>

paramyxoviruses, coronaviruses and others. The study of these mechanisms may be important for a better understanding of the pathogenesis of viral infectious diseases and the identification of new therapeutic targets.

Key words: autophagy; innate immunity; viral replication; viral immune evasion; review

Received 04.07.2020. **Accepted** 17.08.2020.

For citation: Gulimov M.K., Ammour Yu.I., Seleznev A.S., Davydova N.V., Zverev V.V., Svitich O.A. Molecular mechanisms of viral evasion from immune surveillance in autophagy. *Immunologiya*. 2020; 41 (5): 448–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-448-457> (in Russian)

Funding. State task No. AAAA-A19-119021890059-5.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Макроаутофагия или аутофагия (АФ) представляет собой катаболитический и генетически контролируемый клеточный ответ на стресс или воздействие различных патогенов. В результате процесса АФ поддерживается самосохранение клетки путем предотвращения накопления поврежденных белков вследствие окислительного стресса, но чрезмерная активность данного процесса может приводить клетку к гибели, поэтому до сих пор ведутся споры о том, относится ли АФ к программируемой гибели клеток или является способом выживания [1].

Ключевым регулятором аутофагии является киназа mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень для рапамицина у млекопитающих), представляющая собой серин-треониновую протеинкиназу. Киназа mTOR существует как 2 отдельных мультипротеиновых комплекса mTORC1 и mTORC2, схожих по своим компонентам, регуляции, функциям и чувствительности к рапамицину, но влияние на АФ оказывает непосредственно mTORC1 [2]. Индукция комплекса mTORC1 в результате активации сигнальных путей Ras/Raf/MEK/ERK и PI3K/Akt различными факторами роста приводит к подавлению АФ, способствуя росту и выживанию клеток (рис. 1).

Ингибирование киназы mTORC1 приводит к активации киназы ULK1 (Unc-51 like autophagy activating kinase) и индукции фосфатидинозитолкиназы III класса (PI3k-III) в определенной области эндоплазматического ретикула (ЭПР), из которой формируются фагофоры [3]. Образовавшиеся фагофоры в дальнейшем формируют аутофагосомы и аутофаголизосомы (сливаясь с лизосомами), что в результате способствует расщеплению макромолекул для получения источника энергии или уничтожению патогенов.

АФ – сложный процесс, в котором участвуют более 30 различных белковых факторов, задействованных на разных стадиях и выполняющих определенные функции [4]. Инициация АФ происходит при слиянии белков Vps34 и Beclin-1 под контролем киназы mTORC1 и активации комплекса белков ATG9 (autophagosome related genes — аутофагосома-ассоциированные гены), ATG18 и ATG2, перемещающихся в цитоплазме

на мембрану ЭПР, где они принимают участие в образовании небольших выступов мембраны, так называемых омегасом [5].

Формирование полноценной аутофагосомы происходит во время стадии элонгации, где важную роль выполняют 2 комплекса генов: 1) *ATG12–ATG5*, кодирующий белки с убиквитин-подобной реактивностью *ATG5/ATG12/ATG16L*, и 2) *ATG8/LC3*, кодирующий белки LC3-I (light chain 3-I) и LC3-II. Белок LC3-II вовлечен также в перенос в аутофагосомы белков-адаптеров, в частности p62, посредством которых в последствии происходит избирательная доставка различных макромолекул и макромолекулярных комплексов для их деградации (например, вирусных частиц) [6].

Аутофагосомы созревают в аутофаголизосомы в результате слияния наружной мембраны аутофагосомы с мембраной лизосомы с помощью ГТФазы Rab7 (рис. 1), что приводит к утилизации содержащихся в ней макромолекул гидролазами и другими лизосомальными ферментами с целью получения энергии или уничтожения чужеродных агентов для защиты организма [7].

Многие вирусы противостоят процессу АФ и ингибируют ее этапы посредством различных механизмов, поскольку эта клеточная программа, с одной стороны, стимулирует возникновение иммунитета против вируса, а с другой – направлена на внутриклеточное секвестрирование вирусных компонентов с их последующей деградацией (рис. 2) [8].

Антивирусный механизм клеточной программы аутофагии

Главная функция клеточной программы АФ – поддержание гомеостаза клетки. Тем не менее, она способна индуцироваться в ответ на инфицирование вирусом, выступая в роли защитного антивирусного механизма. Учитывая тот факт, что селективная АФ – вирофагия – направлена на устранение внутриклеточного патогена, в настоящее время она рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов врожденного иммунного ответа на вирусное заражение. Так, при реакции на инфекцию вирусом гриппа CD8⁺-Т-клетки с нокаутом гена *ATG7* не способны достигать максимального эффекторного ответа и поддерживать жизнеспособность,

Рис. 1. Основные этапы формирования аутофаголизосом

Ростовые факторы, взаимодействуя с определенными рецепторами, запускают сигнальные пути *Ras/Raf/MEK/ERK* и *PI3K/Akt*, что приводит к активации *mTORC1* (1) и ингибированию аутофагии (АФ). Однако дефицит АТФ или воздействие патогена подавляют *mTORC1*. В результате ингибирования *mTORC1* происходит активация *ULK1* (2), который вместе с белками *Beclin-1* и *VSP34* способствует формированию фагофора. Дальнейшее образование полноценной аутофагосомы из фагофора требует участия 2 конъюгирующих комплексов *Atg5/Atg12/Atg16L* (3) и *Atg8/LC3-II* (4). На поздней стадии происходит слияние образованной аутофагосомы с лизосомой с помощью *Rab7*, что приводит к появлению аутофаголизосом (5).

что указывает на то, что эффекторным $CD8^+$ -Т-клеткам необходима АФ для сохранения жизнеспособности в ответ на вирусную инфекцию [9].

В свою очередь, плацентарные трофобласты защищают плод от вирусов, секретируя экзосомы, которые содержат микроРНК из кластера хромосомы 19, способные индуцировать АФ в соседних клетках, таким образом обеспечивая резистентность к вирусной инфекции [10].

Важную роль в антивирусном механизме АФ играет белок *ATG5*. При инфицировании плазматических дендритных клеток с дефицитом белка *ATG5* вирусом везикулярного стоматита была выявлена сниженная *TLR7*-зависимая продукция интерферона (ИФН) 1-го типа [11]. *ATG5* также способствует *TLR9*-опосредованной продукции ИФН- γ в плазматических дендритных клетках, инфицированных вирусом простого герпеса 1 (ВПГ-1) [11]. Однако некоторые РНК-вирусы способны влиять на конъюгацию белков *ATG5* и *ATG12*, приводя к нарушению иммунного ответа в результате взаимодействия *ATG5-ATG12* с ключевыми факторами врожденного иммунитета, такими как *IRS-1* и *RIG-1*, через *CARD*-домен, участвующий в процессах воспаления и апоптоза [12]. Описанные молекулярные взаимодействия способствуют ингибированию продукции ИФН 1-го типа, позволяя вирусу уклониться от защитных клеточных механизмов.

Также была показана связь АФ и гуморального иммунитета. У мышей с дефицитом гена *ATG7* в В-клетках сохранялась реакция антителообразования после контакта с вирусом гриппа, но развития вторичных иммунных реакций не наблюдалось, что в итоге приводило к увеличению продукции вируса и обширным повреждениям легочной ткани [13].

Кроме того, в модели на мышах с нокаутом гена *Beclin1* было показано, что нарушение процесса АФ приводит к снижению экспрессии МНС-2 (Major histocompatibility complex 2) при инфекции клеток респираторно-синцитиальным вирусом и, соответственно, к неспособности продуцировать ИФН- γ и интерлейкин(ИЛ)-17, что в результате препятствует созреванию дендритных клеток и инициации эффективного противовоспалительного иммунного ответа. Также было продемонстрировано, что у мышей с дефицитом *Beclin-1* экспрессия гранзима В в $CD8^+$ -Т-клетках подавляется [14].

Однако в процессе эволюции некоторые вирусы приобрели способность ингибировать клеточную программу АФ. Так, белок *ICP34.5* ВПГ-1, *Bcl-2*-подобный белок вируса саркомы Капоши, белок *Nef* ВИЧ-1 взаимодействуют с *Beclin-1* и препятствуют инициации АФ в инфицированных клетках. Такая супрессия АФ препятствует деградации вирусных белков в инфицирован-

Рис. 2. Механизмы манипуляции аутофагией вирусами

Большинство вирусов блокируют клеточную программу аутофагии (АФ) на определенном этапе ее формирования. Вирус простого герпеса 1 (HSV-1) с помощью белка *ICP34.5* взаимодействует с *Beclin-1*, нарушая процесс инициации АФ. Вирус парагриппа человека 3 (HPIV3) при помощи Р-белка связывается с *SNAP29*, что приводит к нарушению взаимодействия белков *VAMP8* и *SYN17*, участвующих в процессе слияния аутофagosом с лизосомами. Блокировать процесс образования аутофаголизосом во избежание внутриклеточной деградации могут: коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV, вирус Коксаки типа В (CVB) и вирус гриппа типа А (ВГА). Полиовирусы (PV) вызывают полную АФ, необходимую для созревания вирусных частиц. Некоторые вирусы используют несколько механизмов взаимодействия с процессом АФ, например, CVB способен также расщеплять белок-адаптер p62. Вирус гепатита С (HCV) и вирус Денге (DENV) могут индуцировать АФ через эндоплазматический стресс, активирующий развернутый белковый ответ (UPR) в ответ на инфицирование.

ных клетках и играет важную роль в патогенезе инфекции. Стоит добавить, что геном ВПГ-1 кодирует также белок *US11*, который ингибирует АФ посредством прямого взаимодействия с киназой *PKR*. Таким образом, ВПГ-1 кодирует по меньшей мере 2 белка, способных ингибировать АФ, что, в свою очередь, может говорить о важности АФ как защитного клеточного механизма против конкретного вируса [15].

Модулирование вирусами клеточной программы аутофагии

АФ может функционировать не только как антивирусный механизм, но и выступать в качестве провирусного фактора в зависимости от вируса и типа клеток. Так, многие РНК-вирусы способны индуцировать аутофагический процесс с целью изменения клеточной физиологии и метаболизма в пользу облегчения собственной репликации. Ускользание вируса от внутриклеточных защитных механизмов происходит за счет образования ремоделированных мембранных репликативных комплексов, так называемых двойных мембран-

ных везикул (ДМВ) [16]. Создание вирусных фабрик из мембранных внутриклеточных органелл имеет важное значение для размножения РНК-вирусов, накапливающих в своем жизненном цикле в виде репликативных промежуточных продуктов – диРНК.

Репликация некоторых представителей энтеровирусов, таких как **вирус полиомиелита** и **вирус Коксаки В3**, усиливает вирус-индуцированную АФ, что приводит к образованию аутофagosомоподобных везикул, ДМВ, служащих основным местом репликации вирусной РНК [16, 17]. Предполагается, что незначительный сдвиг рН в сторону кислого в подобных везикулах способствует созреванию вирионов до инфекционных частиц. Кроме того, вирус Коксаки В3 может блокировать слияние аутофagosом с лизосомами, что позволяет избежать лизосомальной деградации [18].

Таким образом, некоторые вирусы способны как модулировать процесс АФ, индуцируя одни и ингибируя другие этапы формирования аутолизосом с целью обеспечения защитной среды для поддержания своей репликации и предотвращения аутофагической деградации вирионов потомства (в этом случае следует

говорить о неполной АФ), так и индуцировать АФ до окончательного этапа образования аутолизосом, что приводит к полной АФ. Известно, что наиболее изученный адаптор аутофагической деградации – p62, может расщепляться вирусной протеазой, хотя некоторые исследования сообщают, что p62 остается интактным [19]. Тем не менее, исследования показывают, что при инфекции клеток вирусом Коксаки В3 не происходит деградации вируса вследствие АФ. Напротив, вирус полиомиелита способен индуцировать полную АФ, включая лизосома-зависимую деградацию p62 [17].

На модели чувствительной культуры клеток кролика SIRC было показано, что **вирус краснухи** замедляет процесс АФ, подавляя уровень конъюгации Atg12–Atg5 и ослабляя LC3В-липидизацию, а также снижает среднее количество и размер аутофагосом в клетке [20, 21]. Вирус краснухи также способен регулировать процесс АФ путем захвата омегасом для строительства комплексов репликации и дифференциально регулируя аутофагический каскад, что приводит к неполной АФ и нарушению элиминации вируса [22]. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что в процессе репликации вирус краснухи способен избирательно регулировать аутофагический каскад с последовательной стимуляцией инициации и сильным подавлением более поздних этапов. Таким образом, вирус краснухи может использовать антивирусный механизм для предотвращения деградации вирусного потомства и обеспечения своей репликации, дифференциально регулируя процесс АФ.

Флавивирусы, такие как вирус гепатита С, вирус Денге и другие, также способны влиять на аутофаголизосомальный аппарат. Интересно, что АФ, индуцированная инфицированием клетки вирусом Денге, способствует β -окислению клеточных липидов с образованием АТФ для репликации вируса [23], что является отличительной чертой вируса Денге от других вирусов.

Флавивирусы способны индуцировать АФ через развернутый белковый ответ (UPR), активирующийся в ответ на ЭПР-стресс – нарушение нормального фолдинга и накопление в просвете ЭПР аберрантных несвернутых или неправильно свернутых белков в результате вирусного инфицирования. Предполагается, что вирусные белки на ранней стадии инфекции могут взаимодействовать с ЭПР, индуцируя АФ, а при длительной инфекции вирус способен вызывать ЭПР-стресс, продуцируя при этом большое количество вирусных белков. Такие вирусы, как Денге, способны моделировать ЭПР-стресс, регулируя UPR и обеспечивая тем самым себе платформу для репликации [24].

Установлено, что некоторые факторы, включая протеинкиназоподобную киназу ЭПР (PERK), инозитол-зависимый белок-1 α (IRE1 α) и активирующий фактор транскрипции-6 (ATF6), выполняют роль посредников в передаче сигналов UPR при ЭПР-стрессе. Основная задача UPR заключается в уменьшении стрессовой реакции за счет ускорения сворачивания белка, уменьшения белковой нагрузки и ремоделирования мембраны ЭПР [25]. Показано, что PERK-опосредованный путь,

активируемый в ответ на ЭПР-стресс, усиливает выработку активных форм кислорода (АФК), индуцируя АФ при инфекции вирусом Денге и способствуя выработке зрелых инфекционных вирусных частиц. Однако вклад АФК в формирование аутофагосом незначителен по сравнению с PERK [26]. Таким образом, UPR играет важную роль в опосредовании и активации АФ, способствуя репликации вируса.

Другой представитель флавивирусов – вирус гепатита С (HCV), также способен индуцировать АФ путем активации UPR в ответ на ЭПР-стресс за счет связывания E1-E2-вирусного комплекса с мембраной ЭПР как *in vitro* так и *in vivo*, тем самым ингибируя апоптозный сигналинг в инфицированной клетке. При вестерн-блоттинге лизатов клеток печени, выделенных от пациентов с хроническим гепатитом, были установлены высокие уровни ЭПР-стресса и активности АФ, что указывает на влияние вирусной инфекции на ЭПР-стресс и, возможно, способствует индукции АФ [27].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что ЭПР-стресс и UPR необходимы для индукции АФ в инфицированных флавивирусами клетках. Соответственно, понимание молекулярных механизмов взаимосвязей этих процессов может помочь элиминации вируса путем ингибирования его репликации.

Кроме того, на ранних стадиях жизненного цикла HCV особую роль играет белок АФ ATG5, который участвует в трансляции вирусной РНК за счет связывания с неструктурными белками вируса, при этом не влияет на скорость репликации вируса [28]. Белки Beclin-1, ATG4В и ATG12 также выступают в качестве провирусных факторов, участвуя в вирусной репликации [29]. Стоит отметить, что HCV-инфекция приводит к митофагии – селективному разрушению митохондрий путем АФ с целью подавления апоптоза, что в целом оказывает положительное влияние на репликацию вируса [30].

Другие представители РНК-вирусов так же способны вызывать АФ. Известно, что заражение клеток **вирусом гриппа А** (ВГА) способствует формированию в них аутофагосом, но блокированию их слияния с лизосомами. Ряд исследований показывает, что штаммы H1N1, H3N2, H9N2 вызывают АФ в клетках HEK293, клетках почек обезьян и собак, альвеолярных эпителиальных клетках человека A549 и дендритных клетках мышей, в которых происходила репликация соответствующего штамма [31–33]. В исследовании на культуре клеток MEF с нокаутом гена *ATG7* также наблюдали значительное снижение количества белков и вирусной РНК, не влиявшее на проникновение вируса [34]. Полученные данные указывали, что ВГА модулирует АФ для вирусной репликации, не влияя на продукцию вирусных частиц, по-видимому, чтобы избежать защитного клеточного ответа.

Все больше данных говорит о том, что как вирусные белки, так и белки, связанные с клеточной АФ, играют важную роль во взаимодействии вируса и АФ, способствуя тем самым репликации вируса и инфекционному процессу. Было показано, что белки M2, NA, и NS1 ВГА

принимают участие в инициации формирования аутофагосом в инфицированных клетках [33]. Исследование взаимодействия между 9 белками ВГА и 44 белками, связанными с АФ, показало ассоциацию белков NP с ATG4C, белков BNIP3 и GOPC, NS1 – с ATG5 и GOPC, NS2 – с ATG5, ATG9, IRGM и UVRAG, PB1-F2 – с ATG5 и IRGM, PB2 – с SQSTM1 и M2 – с Beclin-1 [8, 35].

Считается, что аутофагические мембраны и белки АФ могут быть использованы вирусом для образования оболочки и/или для выхода вирусных частиц из инфицированных клеток. Инфекция, вызванная ВГА, приводит к накоплению аутофагических мембран, содержащих LC3 и доставляющихся на клеточную поверхность для почкования вируса, при этом белки, кодируемые генами *ATG*, участвуют в проникновении и высвобождении вируса [36–37].

Некоторые **парамиксовирусы** также моделируют АФ, что способствует репродукции вируса. Неструктурный белок С вируса кори (БК), подавляющий врожденный иммунный ответ путем нарушения передачи сигналов ИФН, также может индуцировать АФ через IRGM-зависимый путь (Immunity-related GTPase family M protein – М-белок семейства иммунитет-связанных ГТФаз), способствуя снижению образования синцития в инфицированной культуре клеток [35]. Другие белки БК могут быть также вовлечены во взаимодействие с белками, участвующими в АФ. Вероятно, БК может вызывать АФ через фузогеннозависимый механизм, опосредованный коэкспрессией белков слияния F и прикрепления H. Стоит отметить, что множество других РНК-вирусов, включая вирус гепатита С и ВИЧ, также взаимодействуют с белками семейства ГТФаз, ассоциированных с IRGM, приводя к индукции АФ [38]. Помимо того, что процесс АФ облегчает репликацию БК, он также может способствовать распространению вируса [39]. Для аттенуированного штамма БК Edmonston В характерна индукция АФ на ранних стадиях инфекции клеток, облегчая проникновение вируса, однако на более поздних стадиях в случае инфицирования вирулентным штаммом БК АФ участвует в его репликации [40, 41]. Кроме того, в отличие от других РНК-вирусов, инфицирование культур клеток БК индуцирует 2 последовательные волны АФ [39, 42]. 1-я волна индукции АФ возникает на самых ранних этапах инфицирования, примерно через 1,5 ч после заражения [39, 41]. Однако она характерна для аттенуированного штамма БК, но не для вируса дикого типа, что указывает на связь индукции АФ с вирусным проникновением через рецептор, использующийся вакцинным штаммом вируса – CD46. 1-я волна АФ непродолжительна, базальный уровень АФ восстанавливается уже через 3 ч после заражения [39]. Впоследствии 2-я волна индукции АФ происходит через 9 ч после заражения БК [39, 40]. Она характерна как для аттенуированного штамма, так и для БК дикого типа [39]. Более того, она поддерживается в течение длительного периода времени: даже через 48 ч после заражения число аутофагосом в инфицированных клетках намного превышало базальный уровень АФ в неинфицирован-

ных клетках [39, 40]. Появление 2 последовательных волн, одной ранней и одной поздней, свидетельствует, с одной стороны, о важности АФ для репликации БК, с другой стороны – о наличии различных молекулярных механизмов, вовлеченных в индукцию АФ в ходе репликации БК.

Другой парамиксовирус – вирус парагриппа человека 3, в свою очередь, специфически ингибирует созревание аутофагосом при инфицировании. Вирус кодирует белок Р, необходимый для репликации вирусной РНК. Во время нормального созревания аутофагосом промежуточный белок SNAP29, входящий в состав SNARE (soluble NSF attachment receptor), обеспечивает взаимодействие аутофагосомального белка Syntaxin17 (SYN17) с белком VAMP8, также входящего в состав SNARE и отвечающего за слияние мембраны аутофагосомы с мембраной лизосомы [43]. Белок Р связывается с SNAP29, нарушая взаимодействие белков SNARE и предотвращая созревание аутофагосом. Экспрессия белка Р достаточна для ингибирования созревания аутофагосом. Таким образом, инактивация SNAP29 является мощным механизмом блокирования АФ.

Кроме того, известно, что митофагия способствует репликации парамиксовирусов, в частности вируса болезни Ньюкасла, путем блокирования митохондриального пути апоптоза, что усиливает репликацию вируса [44].

В последние полтора десятилетия влияние АФ на репликацию **коронавирусов** (КВ) привлекло к себе значительное внимание, по-видимому, из-за вспышки атипичной пневмонии в 2002–2003 гг., сопровождавшейся одновременным всплеском исследований механизмов процесса АФ [45]. Репликация и транскрипция КВ зависят от образования репликационных комплексов в ДМВ [46]. Ранние исследования показали, что такие КВ, как вирус гепатита мыши (MHV), индуцировали образование ДМВ, схожих по своей структуре с аутофагосомами [47]. Кроме того, вирусные репликационные комплексы в ДМВ были колокализованы с аутофагическими белками LC3 и ATG12. При этом нокаут гена *ATG5* в эмбриональных стволовых клетках приводил к абортности репликации MHV. Авторы заключили, что АФ участвует в формировании ДМВ, а также в репликации MHV [48]. В дальнейшем исследователи обнаружили сходную колокализацию ключевых вирусных белков репликации КВ, SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus), nsp2, nsp3, nsp8 с эндогенным маркерным белком аутофагосомы LC3 [49], что предполагает связь между репликацией и образованием аутофагосом [50].

В других исследованиях сообщалось, что вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV) [51] и вирус эпидемической диареи свиней (PEDV) [52] могут вызывать АФ для стимуляции репликации. Однако связь между АФ и репликацией КВ была поставлена под сомнение рядом последующих сообщений. Так, в клетках Vero, инфицированных SARS-CoV, E.J. Snijder и соавт. [53] не обнаружили колокализацию LC3 (или GFP-LC3) с вирусными репликационно-транскрипци-

онными комплексами SARS-CoV. Дальнейшие исследования также показали, что ключевые белки АФ, ATG5 и ATG7 не влияли на скорость репликации КВ в зараженных клетках [48, 49, 54, 55]. Исследование влияния индукции и ингибирования АФ на репликацию КВ показало, что репликация TGEV негативно регулируется АФ [51], а рапамицин снижал инфекционность PEDV [52]. Таким образом, перечисленные исследования указывают, что механизм АФ непосредственно не вовлечен в процесс репликации вируса.

При этом существуют данные о возможном ингибирующем влиянии КВ на АФ. Инфицирование гепатоцитов КВ ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) избирательно активировало сигнальные пути ERK/MAPK и PI3K/AKT/mTOR, которые оказывают ингибирующее действие на АФ [56]. Гиперэкспрессия мембраносвязанной папаин-подобной протеазы PLP2 SARS-CoV и MERS-CoV в культурах клеток HEK293T, HeLa и MCF-7 приводила к ингибированию слияния аутофагосом и лизосом, что в результате подавляло АФ [57]. Кроме того, неструктурный белок MERS-CoV nsr6 блокирует слияние аутофагосом и лизосом [58]. В частности, авторы установили, что фармакологическое ингибирование убиквитинлигазы SKP2 повышает уровень Beclin-1, в свою очередь индукция АФ снижала репликацию MERS-CoV [58]. Следовательно, существует определенный тип взаимодействия между механизмом АФ и КВ-инфекцией, однако точный характер такого взаимодействия еще предстоит

выяснить. Расхождения в литературе, вероятно, связаны с различными используемыми вирусами и клеточными моделями, применяемыми при изучении АФ.

Заключение

Таким образом, АФ связана как с врожденным, так и с адаптивным иммунным ответом и играет важную роль как в подавлении и элиминации, так и в репликации инфекционных агентов. В свою очередь, вирусы способны прямо или косвенно оказывать влияние на клеточную программу АФ путем ее ингибирования, что приводит к изменению физиологии и метаболизма инфицированных клеток, препятствуя активации внутриклеточных защитных механизмов. Кроме того, они могут использовать молекулярные элементы, задействованные в АФ-ассоциированных сигнальных путях, для облегчения своей репликации. Изучение уникальных молекулярных механизмов взаимодействия репликации вируса и клеточной программой АФ имеет решающее значение для лучшего понимания патогенеза вирусных инфекционных заболеваний и идентификации новых терапевтических мишеней, что позволит снизить вирусную нагрузку и избежать тяжелых последствий.

Вклад авторов

Поиск литературы – Гулимов М.К., Аммури Ю.И.;
написание текста – Гулимов М.К., Давыдова Н.В., Аммури Ю.И.; рецензирование – Свитич О.А., Селезнев А.С., Зверев В.В.

Литература

- Deretic V., Levine B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe*. 2009; 5 (6): 527–49.
- Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M. et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008; 451 (7182): 1069–75.
- Rabanal-Ruiz Y., Otten E.G., Korolchuk V.I. mTORC1 as the main gateway to autophagy. *Essays Biochem*. 2017; 61 (6): 565–84.
- Parzych K.R., Klionsky D.J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid. Redox Signal*. 2014; 20 (3): 460–73.
- Delgado M., Singh S., De Haro S., Master S., Ponpuak M., Dinkins C. et al. Autophagy and pattern recognition receptors in innate immunity. *Immunol. Rev*. 2009; 227 (1): 189–202.
- Lamark T., Svenning S., Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm. *Essays Biochem*. 2017; 61 (6): 609–24.
- Kuchitsu Y., Fukuda M. Revisiting Rab7 functions in mammalian autophagy: Rab7 Knockout Studies. *Cells*. 2018; 7 (11): 215.
- Жирнов О.П. Взаимодействие вирусов с клетками. В кн.: Львов Д.К. (ред.). Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Москва: МИА, 2013: 103–20.
- Schlie K., Westerbäck A., DeVorkin L., Hughson L. R., Brandon J. M., MacPherson S. et al. Survival of effector CD8⁺ T cells during influenza infection is dependent on autophagy. *J. Immunol*. 2015; 194 (9): 4277–86.
- Delorme-Axford E., Donker R.B., Mouillet J.F., Chu T., Bayer A., Ouyang Y. et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (29): 12 048–53.
- Choi Y., Bowman J.W., Jung J.U. Autophagy during viral infection – a double-edged sword. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018; 16 (6): 341–54.
- Jounai N., Takeshita F., Kobiyama K., Sawano A., Miyawaki A., Xin K.Q. et al. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (35): 14 050–5.
- Chen M., Hong M.J., Sun H., Wang L., Shi X., Gilbert B.E. et al. Essential role for autophagy in the maintenance of immunological memory against influenza infection. *Nat. Med*. 2014; 20 (5): 503–10.
- Reed M., Morris S.H., Jang S., Mukherjee S., Yue Z., Lukacs N.W. Autophagy-inducing protein beclin-1 in dendritic cells regulates CD4 T cell responses and disease severity during respiratory syncytial virus infection. *J. Immunol*. 2013; 191 (5): 2526–37.
- Lussignol M., Queval C., Bernet-Camard M.F., Cotte-Laffitte J., Beau I., Codogno P. et al. The herpes simplex virus 1 Us11 protein inhibits autophagy through its interaction with the protein kinase PKR. *J. Virol*. 2012; 87 (2): 859–71.
- Shi J., Luo H. Interplay between the cellular autophagy machinery and positive-stranded RNA viruses. *Acta Biochim. Biophys. Sin*. 2012; 44 (5): 375–84.
- Richards A.L., Jackson W.T. Intracellular vesicle acidification promotes maturation of infectious poliovirus particles. *PLoS Pathogens*. 2012; 8 (11): e1003046.
- Wong J., Zhang J., Si X., Gao G., Mao I., McManus B.M. et al. Autophagosome supports coxsackievirus B3 replication in host cells. *J. Virol*. 2008; 82 (18): 9143–53.
- Shi J., Wong J., Piesik P., Fung G., Zhang J., Jagdeo J. et al. Cleavage of sequestosome 1/p62 by an enteroviral protease results in disrupted selective autophagy and impaired NFκB signaling. *Autophagy*. 2013; 9 (10): 1591–603.
- Pásztor K. et al. Rubella virus perturbs autophagy. *Med. Microbiol. Immunol*. 2014; 203 (5): 323–31.
- Orosz L., Megyeri K. Well begun is half done: Rubella virus perturbs autophagy signaling, thereby facilitating the construction of viral replication compartments. *Med. Hypotheses*. 2016; 89: 16–20.
- Гулимов М.К., Романцова Л.Р., Астапенко А.В., Щетинина Ю.Р., Прокофьева Е.В., Морсеев Г.В., Зверев В.В., Аммури Ю.И. Влияние аутофагии на репликацию вируса краснухи.

Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 1: 36–42.

23. Heaton N.S., Randall G. Dengue virus and autophagy. *Viruses*. 2011; 3 (8): 1332–41.

24. Lee Y.R., Kuo S.H., Lin C.Y., Fu P.J., Lin Y.S., Yeh T.M. et al. Dengue virus-induced ER stress is required for autophagy activation, viral replication, and pathogenesis both in vitro and in vivo. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 489.

25. Dash S., Chava S., Aydin Y., Chandra P.K., Ferraris P., Chen W. et al. Hepatitis C virus infection induces autophagy as a prosurvival mechanism to alleviate hepatic ER-stress response. *Viruses*. 2016; 8 (5): 150.

26. Datan E., Roy S.G., Germain G., Zali N., McLean J.E., Golshan G. et al. Dengue-induced autophagy, virus replication and protection from cell death require ER stress (PERK) pathway activation. *Cell Death Dis.* 2016; 7 (3): e2127.

27. Chandra P.K., Gunduz F., Hazari S., Kurt R., Panigrahi R., Poat B. et al. Impaired expression of type I and type II interferon receptors in HCV-associated chronic liver disease and liver cirrhosis. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e114456.

28. Dreux M., Gastaminza P., Wieland S.F., Chisari F.V. The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (33): 14 046–51.

29. Ploen D., Hildt E. Hepatitis C virus comes for dinner: how the hepatitis C virus interferes with autophagy. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (28): 8492–507.

30. Kim S.J., Syed G.H., Khan M., Chiu W.W., Sohail M.A., Gish R.G. et al. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (17): 6413–8.

31. Ren Y., Li C., Feng L., Pan W., Li L., Wang Q. et al. Proton channel activity of influenza A virus matrix protein 2 contributes to autophagy arrest. *J. Virol.* 2015; 90 (1): 591–8.

32. Khare D., Godbole N.M., Pawar S.D., Mohan V., Pandey G., Gupta S. et al. Calcitriol [1, 25(OH)₂ D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur. J. Nutr.* 2012; 52 (4): 1405–15.

33. Zhirmov O.P., Klenk H.D. Influenza A virus proteins NS1 and hemagglutinin along with M2 are involved in stimulation of autophagy in infected cells. *J. Virol.* 2013; 87 (24): 13 107–14.

34. Liu G., Zhong M., Guo C., Komatsu M., Xu J., Wang Y. et al. Autophagy is involved in regulating influenza A virus RNA and protein synthesis associated with both modulation of Hsp90 induction and mTOR/p70S6K signaling pathway. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016; 72: 100–8.

35. Grégoire I.P., Richetta C., Meyniel-Schicklin L., Borel S., Pradezynski F., Diaz O. et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. *PLoS Pathogens*. 2011; 7 (12): e1002422.

36. Beale R., Wise H., Stuart A., Ravenhill B.J., Digard P., Randow F. A LC3-interacting motif in the influenza A virus M2 protein is required to subvert autophagy and maintain virion stability. *Cell Host Microbe*. 2014; 15 (2): 239–47.

37. Pirooz S., He S., O'Connell D., Khalilzadeh P., Yang Y., Liang C. Viruses customize autophagy protein for efficient viral entry. *Autophagy*. 2014; 10 (7): 1355–6.

38. Grégoire I.P., Rabourdin-Combe C., Faure M. Autophagy and RNA virus interactomes reveal IRGM as a common target. *Autophagy*. 2012; 8 (7): 1136–7.

39. Richetta C., Grégoire I.P., Verlhac P., Azocar O., Baguet J., Flacher M. et al. Sustained autophagy contributes to measles virus infectivity. *PLoS Pathogens*. 2013; 9 (9): e1003599.

40. Rozières A., Viret C., Faure M. Autophagy in measles virus infection. *Viruses*. 2017; 9: 359.

41. Joubert P.E., Meiffren G., Grégoire I.P., Pontini G., Richetta C. et al. Autophagy induction by the pathogen receptor CD46. *Cell Host Microbe*. 2009; 6: 354–66.

42. Xia M., Gonzalez P., Li C., Meng G., Jiang A., Wang H., Gao Q., Debatin K.M., Beltinger C., Wei J. Mitophagy enhances oncolytic measles virus replication by mitigating DDX58/RIG-I-like receptor signaling. *J. Virol.* 2014; 88: 5152–64.

43. Ding B., Zhang G., Yang X., Zhang S., Chen L., Yan Q. et al. Phosphoprotein of human parainfluenza virus type 3 blocks autophagosome-lysosome fusion to increase virus production. *Cell Host Microbe*. 2014; 15 (5): 564–77.

44. Meng G., Xia M., Wang D., Chen A., Wang Y., Wang H. et al. Mitophagy promotes replication of oncolytic Newcastle disease virus by blocking intrinsic apoptosis in lung cancer cells. *Oncotarget*. 2014; 5 (15): 6365–74.

45. Yang N., Shen H.M. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int. J. Biol. Sci* 2020; 16 (10): 1724–31.

46. Carmona-Gutierrez D., Bauer M.A., Zimmermann A., Kainz K., Hofer S. J., Kroemer G. et al. Digesting the crisis: autophagy and coronaviruses. *Microb. Cell*. 2020; 7 (5): 119–28.

47. Gosert R., Kanjanahaluethai A., Egger D., Bienz K., Baker S.C. RNA replication of mouse hepatitis virus takes place at double-membrane vesicles. *J. Virol.* 2002; 76 (8): 3697–708.

48. Zhao Z., Thackray L.B., Miller B.C., Lynn T.M., Becker M.M., Ward E. et al. Coronavirus replication does not require the autophagy gene ATG5. *Autophagy*. 2007; 3: 581–5.

49. Cottam E.M., Maier H.J., Manifava M., Vaux L.C., Chandra-Schoenfelder P., Gerner W. et al. Coronavirus nsp6 proteins generate autophagosomes from the endoplasmic reticulum via an omegasome intermediate. *Autophagy*. 2011; 7: 1335–47.

50. Prentice E., Jerome W.G., Yoshimori T., Mizushima N., Denison M.R. Coronavirus replication complex formation utilizes components of cellular autophagy. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 10 136–41.

51. Zhu L., Mou C., Yang X., Lin J., Yang Q. Mitophagy in TGEV infection counteracts oxidative stress and apoptosis. *Oncotarget*. 2016; 7 (19): 27 122–41.

52. Guo X., Zhang M., Zhang X., Tan X., Guo H., Zeng W. et al. Porcine epidemic diarrhea virus induces autophagy to benefit its replication. *Viruses*. 2017; 9 (3): E53.

53. Snijder E.J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J., Onderwater J.J.M., van der Meulen J., Koerten H.K., Mommaas A.M. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J. Virol.* 2006; 80 (12): 5927–40.

54. Reggiori F., Monastyrska I., Verheije M.H., Cali T., Ulasli M., Bianchi S. et al. Coronaviruses Hijack the LC3-I-positive EDEMosomes, ER-derived vesicles exporting short-lived ERAD regulators, for replication. *Cell Host Microbe*. 2010; 7 (6): 500–8.

55. Schneider M., Ackermann K., Stuart M., Wex C., Protzer U., Schätzl H.M., Gilch S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus replication is severely impaired by MG132 due to proteasome-independent inhibition of M-calpain. *J. Virol.* 2012; 86 (18): 10 112–22.

56. Kindrachuk J., Ork B., Hart B.J., Mazur S., Holbrook M.R., Frieman M.B. et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinase analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (2): 1088–99.

57. Chen X., Wang K., Xing Y., Tu J., Yang X., Zhao Q., Li K., Chen Z. Coronavirus membrane-associated papain-like proteases induce autophagy through interacting with Beclin1 to negatively regulate antiviral innate immunity. *Protein Cell*. 2014; 5 (12): 912–27.

58. Gassen N.C., Niemeyer D., Muth D., Corman V.M., Martinelli S., Gassen A. et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat. Commun.* 2019; 10: 5770.

■ References

1. Deretic V., Levine B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe*. 2009; 5 (6): 527–49.

2. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008; 451 (7182): 1069–75.

3. Rabanal-Ruiz Y., Otten E.G., Korolchuk V.I. mTORC1 as the main gateway to autophagy. *Essays Biochem.* 2017; 61 (6): 565–84.

4. Parzych K.R., Klionsky D.J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid. Redox Signal.* 2014; 20 (3): 460–73.

5. Delgado M., Singh S., De Haro S., Master S., Ponpuak M., Dinkins C., et al. Autophagy and pattern recognition receptors in innate immunity. *Immunol. Rev.* 2009; 227 (1): 189–202.
6. Lamark T., Svenning S., Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm. *Essays Biochem.* 2017; 61 (6): 609–24.
7. Kuchitsu Y., Fukuda M. Revisiting Rab7 functions in mammalian autophagy: Rab7 Knockout Studies. *Cells.* 2018; 7 (11): 215.
8. Zhimov O.P. Virus-host interactions. In: Lvov D.K. (eds). *Viruses and Viral infections.* Moscow: MIA, 2013: 103–0. (in Russian)
9. Schlie K., Westerback A., DeVorkin L., Hughson L. R., Brandon J. M., MacPherson S., et al. Survival of effector CD8+ T cells during influenza infection is dependent on autophagy. *J. Immunol.* 2015; 194 (9): 4277–86.
10. Delorme-Axford E., Donker R.B., Mouillet J.F., Chu T., Bayer A., Ouyang Y., et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (29): 12 048–53.
11. Choi Y., Bowman J.W., Jung J.U. Autophagy during viral infection – a double-edged sword. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16 (6): 341–54.
12. Jounai N., Takeshita F., Kobiyama K., Sawano A., Miyawaki A., Xin K.Q., et al. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (35): 14 050–5.
13. Chen M., Hong M.J., Sun H., Wang L., Shi X., Gilbert B.E., et al. Essential role for autophagy in the maintenance of immunological memory against influenza infection. *Nat. Med.* 2014; 20 (5): 503–10.
14. Reed M., Morris S.H., Jang S., Mukherjee S., Yue Z., Lukacs N.W. Autophagy-inducing protein beclin-1 in dendritic cells regulates CD4 T cell responses and disease severity during respiratory syncytial virus infection. *J. Immunol.* 2013; 191 (5): 2526–37.
15. Lussignol M., Queval C., Bernet-Camard M.F., Cotte-Laffitte J., Beau I., Codogno P., et al. The herpes simplex virus 1 Us11 protein inhibits autophagy through its interaction with the protein kinase PKR. *J. Virol.* 2012; 87 (2): 859–71.
16. Shi J., Luo H. Interplay between the cellular autophagy machinery and positive-stranded RNA viruses. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2012; 44 (5): 375–84.
17. Richards A.L., Jackson W.T. Intracellular vesicle acidification promotes maturation of infectious poliovirus particles. *PLoS Pathogens.* 2012; 8 (11): e1003046.
18. Wong J., Zhang J., Si X., Gao G., Mao I., McManus B.M., et al. Autophagosome supports coxsackievirus B3 replication in host cells. *J. Virol.* 2008; 82 (18): 9143–53.
19. Shi J., Wong J., Piesik P., Fung G., Zhang J., Jagdeo J., et al. Cleavage of sequestosome 1/p62 by an enteroviral protease results in disrupted selective autophagy and impaired NFκB signaling. *Autophagy.* 2013; 9 (10): 1591–603.
20. Pásztor K., et al. Rubella virus perturbs autophagy. *Med. Microbiol. Immunol.* 2014; 203 (5): 323–31.
21. Orosz L., Megyeri K. Well begun is half done: Rubella virus perturbs autophagy signaling, thereby facilitating the construction of viral replication compartments. *Med. Hypotheses.* 2016; 89: 16–20.
22. Gulimov M.K., Romantsova L.R., Astapenko A.V., Shchetinina Y.R., Prokof'eva E.V., Movsesyan G.V., Zverev V.V., Ammour Y.I. Autophagy regulation by rubella virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019; 1: 36–42. (in Russian)
23. Heaton N.S., Randall G. Dengue virus and autophagy. *Viruses.* 2011; 3 (8): 1332–41.
24. Lee Y.R., Kuo S.H., Lin C.Y., Fu P.J., Lin Y.S., Yeh T.M., et al. Dengue virus-induced ER stress is required for autophagy activation, viral replication, and pathogenesis both in vitro and in vivo. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 489.
25. Dash S., Chava S., Aydin Y., Chandra P.K., Ferraris P., Chen W., et al. Hepatitis C virus infection induces autophagy as a prosurvival mechanism to alleviate hepatic ER-stress response. *Viruses.* 2016; 8 (5): 150.
26. Datan E., Roy S.G., Germain G., Zali N., McLean J.E., Golshan G., et al. Dengue-induced autophagy, virus replication and protection from cell death require ER stress (PERK) pathway activation. *Cell Death Dis.* 2016; 7 (3): e2127.
27. Chandra P.K., Gunduz F., Hazari S., Kurt R., Panigrahi R., Poat B., et al. Impaired expression of type I and type II interferon receptors in HCV-associated chronic liver disease and liver cirrhosis. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e114456.
28. Dreux M., Gastaminza P., Wieland S.F., Chisari F.V. The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (33): 14 046–51.
29. Ploen D., Hildt E. Hepatitis C virus comes for dinner: how the hepatitis C virus interferes with autophagy. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (28): 8492–507.
30. Kim S.J., Syed G.H., Khan M., Chiu W.W., Sohail M.A., Gish R.G., et al. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (17): 6413–8.
31. Ren Y., Li C., Feng L., Pan W., Li L., Wang Q., et al. Proton channel activity of influenza A virus matrix protein 2 contributes to autophagy arrest. *J. Virol.* 2015; 90 (1): 591–8.
32. Khare D., Godbole N.M., Pawar S.D., Mohan V., Pandey G., Gupta S., et al. Calcitriol [1, 25(OH)₂ D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur. J. Nutr.* 2012; 52 (4): 1405–15.
33. Zhimov O.P., Klenk H.D. Influenza A virus proteins NS1 and hemagglutinin along with M2 are involved in stimulation of autophagy in infected cells. *J. Virol.* 2013; 87 (24): 13 107–14.
34. Liu G., Zhong M., Guo C., Komatsu M., Xu J., Wang Y., et al. Autophagy is involved in regulating influenza A virus RNA and protein synthesis associated with both modulation of Hsp90 induction and mTOR/p70S6K signaling pathway. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016; 72: 100–8.
35. Grégoire I.P., Richetta C., Meyniel-Schicklin L., Borel S., Pradezynski F., Diaz O., et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. *PLoS Pathogens.* 2011; 7 (12): e1002422.
36. Beale R., Wise H., Stuart A., Ravenhill B.J., Digard P., Randow F. A LC3-interacting motif in the influenza A virus M2 protein is required to subvert autophagy and maintain virion stability. *Cell Host Microbe.* 2014; 15 (2): 239–47.
37. Pirooz S., He S., O'Connell D., Khalilzadeh P., Yang Y., Liang C. Viruses customize autophagy protein for efficient viral entry. *Autophagy.* 2014; 10 (7): 1355–6.
38. Grégoire I.P., Rabourdin-Combe C., Faure M. Autophagy and RNA virus interactomes reveal IRGM as a common target. *Autophagy.* 2012; 8 (7): 1136–7.
39. Richetta C., Grégoire I.P., Verlhac P., Azocar O., Baguet J., Flacher M., et al. Sustained autophagy contributes to measles virus infectivity. *PLoS Pathogens.* 2013; 9 (9): e1003599.
40. Rozières A., Viret C., Faure M. Autophagy in measles virus infection. *Viruses.* 2017; 9: 359.
41. Joubert P.E., Meiffren G., Grégoire I.P., Pontini G., Richetta C., et al. Autophagy induction by the pathogen receptor CD46. *Cell Host Microbe.* 2009; 6: 354–66.
42. Xia M., Gonzalez P., Li C., Meng G., Jiang A., Wang H., Gao Q., Debatin K.M., Beltinger C., Wei J. Mitophagy enhances oncolytic measles virus replication by mitigating DDX58/RIG-I-like receptor signaling. *J. Virol.* 2014; 88: 5152–64.
43. Ding B., Zhang G., Yang X., Zhang S., Chen L., Yan Q., et al. Phosphoprotein of human parainfluenza virus type 3 blocks autophagosome-lysosome fusion to increase virus production. *Cell Host Microbe.* 2014; 15 (5): 564–77.
44. Meng G., Xia M., Wang D., Chen A., Wang Y., Wang H., et al. Mitophagy promotes replication of oncolytic Newcastle disease virus by blocking intrinsic apoptosis in lung cancer cells. *Oncotarget.* 2014; 5 (15): 6365–74.
45. Yang N., Shen H.M. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16 (10): 1724–31.
46. Carmona-Gutierrez D., Bauer M.A., Zimmermann A., Kainz K., Hofer S. J., Kroemer G., et al. Digesting the crisis: autophagy and coronaviruses. *Microb. Cell.* 2020; 7 (5): 119–28.
47. Gosert R., Kanjanahaluethai A., Egger D., Bienz K., Baker S.C. RNA replication of mouse hepatitis virus takes place at double-membrane vesicles. *J. Virol.* 2002; 76 (8): 3697–708.
48. Zhao Z., Thackray L.B., Miller B.C., Lynn T.M., Becker M.M., Ward E., et al. Coronavirus replication does not require the autophagy gene ATG5. *Autophagy.* 2007; 3: 581–5.
49. Cottam E.M., Maier H.J., Manifava M., Vaux L.C., Chandra-Schoenfelder P., Gerner W., et al. Coronavirus nsp6 proteins generate autophagosomes from the endoplasmic reticulum via an omegasome intermediate. *Autophagy.* 2011; 7: 1335–47.

50. Prentice E., Jerome W.G., Yoshimori T., Mizushima N., Denison M.R. Coronavirus replication complex formation utilizes components of cellular autophagy. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 10 136–41.

51. Zhu L., Mou C., Yang X., Lin J., Yang Q. Mitophagy in TGEV infection counteracts oxidative stress and apoptosis. *Oncotarget.* 2016; 7 (19): 27 122–41.

52. Guo X., Zhang M., Zhang X., Tan X., Guo H., Zeng W., et al. Porcine epidemic diarrhea virus induces autophagy to benefit its replication. *Viruses.* 2017; 9 (3): E53.

53. Snijder E.J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J., Onderwater J.J.M., van der Meulen J., Koerten H.K., Mommaas A.M. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J. Virol.* 2006; 80 (12): 5927–40.

54. Reggiori F., Monastyrska I., Verheije M.H., Cali T., Ulasli M., Bianchi S., et al. Coronaviruses Hijack the LC3-I-positive EDEMosomes, ER-derived vesicles exporting short-lived ERAD regulators, for replication. *Cell Host Microbe.* 2010; 7 (6): 500–8.

55. Schneider M., Ackermann K., Stuart M., Wex C., Protzer U., Schätzl H.M., Gilch S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus replication is severely impaired by MG132 due to proteasome-independent inhibition of M-calpain. *J. Virol.* 2012; 86 (18): 10 112–22.

56. Kindrachuk J., Ork B., Hart B.J., Mazur S., Holbrook M.R., Frieman M.B., et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (2): 1088–99.

57. Chen X., Wang K., Xing Y., Tu J., Yang X., Zhao Q., Li K., Chen Z. Coronavirus membrane-associated papain-like proteases induce autophagy through interacting with Beclin1 to negatively regulate antiviral innate immunity. *Protein Cell.* 2014; 5 (12): 912–27.

58. Gassen N.C., Niemeyer D., Muth D., Corman V.M., Martinielli S., Gassen A., et al. SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection. *Nat. Commun.* 2019; 10: 5770.

Сведения об авторах

Гулимов Михаил Константинович – м.н.с. отдела вирусологии им. О.Г. Анджарапаридзе ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация; e-mail: waylander573@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8186-9127>

Аммур Юлия Игоревна – к.б.н., зав. лабораторией ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация; e-mail: yulia.ammour@yahoo.fr, <https://orcid.org/0000-0003-0223-5738>

Селезнев Александр Сергеевич – к.м.н., доц., старший преподаватель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: kaf-microb-pmgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7971-457X>

Давыдова Наталья Владимировна – к.м.н., преподаватель, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: kaf-microb-pmgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2362-3724>

Зверев Виталий Васильевич – акад., РАН, д.б.н., проф., главный научный сотрудник ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация; e-mail: vitalyzverev@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

Свитич Оксана Анатольевна – член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация; e-mail: svitichoa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Authors' information

Mikhail K. Gulimov – Junior Researcher of the O.G. Andzhaparidze Virology Department of the I.I. Mechnikov RIVS, Moscow, Russian Federation; e-mail: waylander573@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8186-9127>

Yuliya I. Ammur – PhD, Head of Laboratory of the I.I. Mechnikov RIVS, Moscow, Russian Federation; e-mail: yulia.ammour@yahoo.fr, <https://orcid.org/0000-0003-0223-5738>

Aleksander S. Seleznev – PhD, Associate Prof., Senior Faculty Member, I.M. Sechenov FMSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: kaf-microb-pmgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7971-457X>

Nataliya V. Davydova – PhD, Faculty Member, I.M. Sechenov FMSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: kaf-microb-pmgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2362-3724>

Vitaliy V. Zverev – Member of RAS, Dr.Sci, Prof., Head Researcher of the I.I. Mechnikov RIVS, Moscow, Russian Federation; e-mail: vitalyzverev@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

Oksana A. Svitich – Corresponding Member of RAS, MD, Prof., Director of the I.I. Mechnikov RIVS, Moscow, Russian Federation; e-mail: svitichoa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>