

---

## ОБЗОРЫ

---

УДК 577.2

# НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ АУТОФАГИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

© 2025 г. Т. С. Усенко

Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова  
Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Гатчина, 188300 Россия  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022 Россия  
e-mail: usenko\_ts@pnpi.nrcki.ru

Поступала в редакцию 11.06.2024 г.

После доработки 17.07.2024 г.

Принята к публикации 23.08.2024 г.

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое характеризуется прогрессирующими двигательными нарушениями, обусловленными гибелю дофаминергических нейронов черной субстанции (ЧС) головного мозга. БП поражает более 1% населения в возрасте старше 60 лет во всем мире. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза БП, включая генетические и биохимические аспекты, современная терапия ограничивается симптоматическим лечением. Предполагается, что именно нарушение процессов аутофагии может приводить к накоплению аномальных белков, в частности  $\alpha$ -синуклеина, агрегированные формы которого нейротоксичны в отношении дофаминергических нейронов ЧС. Стоит отметить, что БП в основном носит спорадический характер, хотя описаны и моногенные формы заболевания. К наиболее распространенным формам с известной этиологией относят БП, ассоциированную с мутациями в гене *GBA1* или *LRRK2*. Обогащенная лейциновыми повторами киназа-2 (*LRRK2*), кодируемая геном *LRRK2*, и лизосомный фермент глюкоцереброзидаза (GCase), кодируемый геном *GBA1*, вовлечены в один и тот же эндолизосомный путь. Дисфункция *LRRK2* и GCase, наблюдаемая при БП, особенно в случае мутаций в генах, кодирующих эти белки, может приводить к нарушению эндолизосомного пути, лизосомной функции и, возможно, аутофагии. В обзоре освещены молекулярные механизмы аутофагии и перспективы таргетной терапии БП на основе использования индукции аутофагии путем влияния на ключевые звенья этого процесса.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, *GBA1*, *LRRK2*, аутофагия, mTOR, индукторы, таргетная терапия

**DOI:** 10.31857/S0026898425010053, **EDN:** HDEMSA

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — после болезни Альцгеймера второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, которым страдает около 1% населения мира старше 60 лет. В период с 1990 г. по 2016 г. число людей с

БП удвоилось и превысило 6 млн во всем мире [1]. По предварительным прогнозам, к 2040 году цифра может достигнуть 12 млн и более [2]. БП характеризуется моторными симптомами, такими как брадикинезия, трепор покоя и ригидность, а также немоторными — когнитив-

---

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона; ИПСК — индуцированные плиорипotentные стволовые клетки; КЭ — кондуритол- $\beta$ -эпоксид; МФП<sup>+</sup> (1-methyl-4-phenylpyridinium ion) — ион 1-метил-4-фенилпиридиния; МФТП (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) — 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; ЧС — черная субстанция; ШОА — шаперонопосредованная аутофагия; ЭР — эндоплазматический ретикулум; GCase (glucocerebrosidase) — глюкоцереброзидаза; GSA (G protein heterotrimeric  $\alpha$ -mediated receptor) — рецептор, опосредованный  $\alpha$ -субъединицей гетеротримера G-белка; IMPase (inositol monophosphatase) — инозитолмоноfosфатаза; Ins (inositol) — инозитол; IP3 (inositol 1,4,5-trisphosphate) — инозитол-1,4,5-трифосфат; LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) — обогащенная лейциновыми повторами киназа-2; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) — фосфоинозитид-3-киназа; PIP2 (phosphatidyl 4,5-bisphosphate) — фосфатидил-4,5-бифосфат; PIP3 (phosphatidylinositol 1,4,5-trisphosphate) — фосфатидилинозитол-1,4,5-трифосфат; PLC (phospholipase) — фосфолипаза.

ные нарушения и депрессия [3, 4]. Симптомы БП обусловлены гибелью дофаминергических нейронов в черной субстанции (ЧС) головного мозга. Считается, что в основе патогенеза БП лежит накопление и агрегация белка  $\alpha$ -синуклеина в ЧС головного мозга [5]. В основном БП носит спорадический характер, то есть возникает спонтанно или по неизвестной причине или этиологии. На долю спорадических форм БП приходится около 85% случаев. Семейные формы БП редки и составляют около 10–15% [6]. На сегодняшний день идентифицировано более 20 генов, мутации в которых приводят к развитию аутосомно-домinantных и аутосомно-рецессивных форм БП (*PARK7*, *LRRK2*, *APOE*, *PINK1*, *PRKN*, *GBA*, *VPS35*, *RAB39B*, *ATP13A2* (*PARK9*), *WDR45*, *FBXO7* и др.) [7, 8].

Среди форм БП с известной этиологией можно выделить две наиболее распространенные: одна ассоциирована с мутациями в гене *GBA1* (*GBA*-БП), а другая в гене *LRRK2* (*LRRK2*-БП) [9, 10].

Точные молекулярные механизмы БП, как спорадической формы, так и моногенной, остаются неизвестными, в следствие чего на сегодняшний день нет терапии, направленной на снижение и замедление гибели нейронов ЧС. Таким образом, идентификация мишени для таргетной терапии БП крайне актуальна.

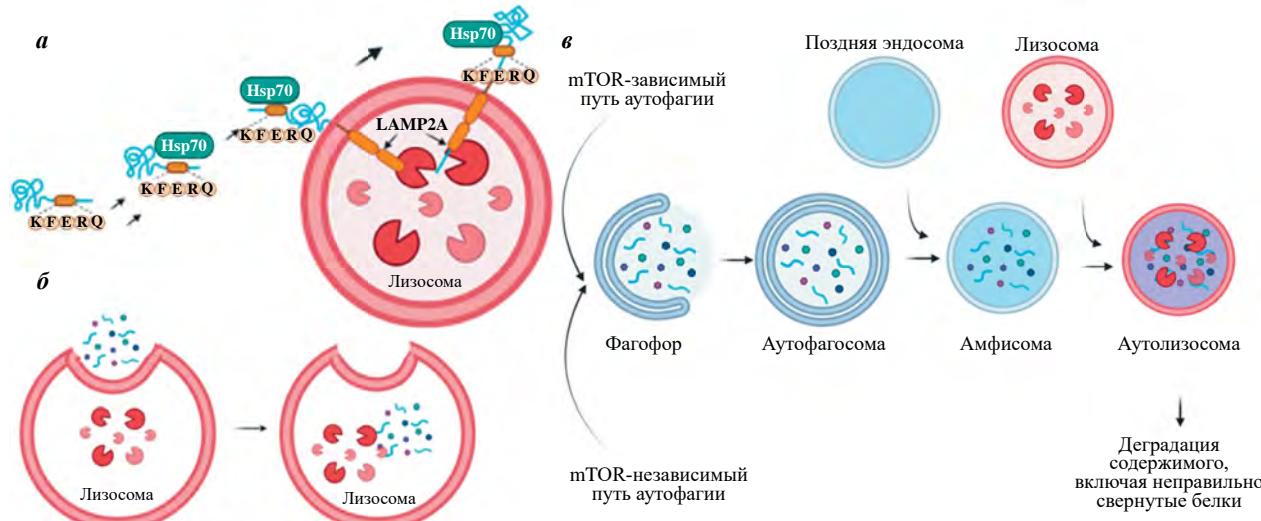
Исследования последних лет дают основания предположить, что нарушение аутофагии — процесса, в результате которого деградирует около половины белка  $\alpha$ -синуклеина, — может лежать в основе патогенеза БП [11, 12]. Понимание роли аутофагии в патогенезе БП очень

важно для разработки новых терапевтических подходов. В обзоре освещены ключевые звенья в молекулярном механизме аутофагии, которые могут быть связаны с развитием БП.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АУТОФАГИИ

Аутофагия играет ключевую роль в клетках при удалении неправильно свернутых белков, поврежденных клеточных органелл, обновлении органелл для клеточного гомеостаза, а также поддерживает энергетический гомеостаз во время голодания путем рециркуляции цитозольных компонентов, чтобы компенсировать недостаток питательных веществ. Аутофагия может активироваться различными стрессовыми состояниями клетки, такими как недостаток питательных веществ или голод, а также при накоплении неправильно свернутых белков [13]. Существует три типа аутофагии: шаперонопосредованная (ШОА), микроаутофагия и макроаутофагия.

ШОА представляет собой селективный механизм деградации специфических цитозольных белков внутри лизосом. В этом процессе цитозольные белки, содержащие пентаптид KFERQ или его аналоги, распознаются в цитозоле комплексом шаперона Hsp70 и его кошаперонов: Hsp40, Hsp90aa1 (Hsp90), Dnajb1 (Hsp40), St13 (Hip), Stip1 (Hop), Bag1. После распознавания белки, связанные с шаперонами, транспортируются к мембране лизосом, где транслоцируются в просвет лизосом с помощью ассоциированного с лизосомами мембранным белком типа 2A (LAMP2A) [14] (рис. 1a). Важно отметить, что



**Рис. 1.** Схематическое изображение процессов аутофагии. *a* — Шаперонопосредованная аутофагия; *b* — микроаутофагия; *в* — макроаутофагия. Здесь и далее: рисунки созданы с использованием программы BioRender (<https://www.biorender.com>).

LAMP2A, который представляет собой альтернативно сплайсированную форму, кодируемую геном *LAMP2*, считается лимитирующей стадией ШОА, так как активность этого процесса напрямую зависит от уровня белка LAMP2A в лизосомной мембране [15, 16]. Далее в мембране лизосом происходит образование цилиндрической поры, белки-субстраты окончательно проникают в лизосомы, где подвергаются деградации [17, 18]. ШОА считается одним из основных путей внутриклеточной деградации белка  $\alpha$ -синуклеина в клетках, накопление и агрегация которого рассматривается в настоящее время как причина нейродегенерации при БП [19–21].

Микроавтофагия относится к одной из наименее изученных типов аутофагии и заключается в прямом поглощении цитоплазматических субстратов лизосомами посредством инвагинации мембранны [22] (рис. 1б).

Основная и наиболее представленная форма аутофагии в клетке — макроавтофагия. В этом случае внутри клетки сначала образуются чашеобразные или палочковидные двумембранные секвестрирующие структуры, называемые фагофорами [23]. Мембранный источник фагофоров, предположительно, возникает из эндоплазматического ретикулума (ЭР), плазматической мембранны, митохондрий и мест контакта ЭР с митохондриями [24–28]. Во время удлинения фагофоры поглощают цитоплазматический “груз”, во время чего происходит преобразование белка LC3B (ассоциированный с микротрубочками белок 1A/1B легкой цепи 3; MAP1LC3B или ATG8F) путем аденилирования С-конца сначала в LC3B-I. После этого цитозольный LC3B-I ковалентно связывается с фосфатидилэтаноламином (РЕ), образуя липидсвязанную форму LC3B-II, которая рекрутируется в мембрану фагофора. Сигнал убиквитина в меченных белках связывается с белком p62 (секвестосома-1, или убиквитинсвязывающий белок p62), который взаимодействует с LC3B-II, что приводит к поглощению фагофором убиквитированных белков. Как только фагофор полностью поглощает свой “груз”, он образует аутофагосому. Впоследствии она сливаются с поздними эндоцитами, образуя связанные с одной мембраной гибридные органеллы, называемые амфисомами, которые, вероятно, действуют как сток для аутофагического и эндоцитарного путей [29]. Образовавшиеся амфисомы сливаются с лизосомами, образуя кислые аутолизосомы для последующей деградации содержимого (рис. 1в). Регуляция макроавтофагии в клетке идет по

двум основным путям: mTOR-зависимому и mTOR-независимому.

#### *mTOR-зависимая и mTOR-независимая регуляция процессов аутофагии*

Основной путь, который негативно регулирует макроавтофагию, — PI3K/AKT/mTOR [30–32]. В этот сигнальный каскад вовлечены фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), Akt и нижестоящая молекула mTOR. mTOR представляет собой каталитический компонент двух различных мультибелковых комплексов: mTORC1 и mTORC2 [33]. Чувствительный к рапамицину комплекс mTORC1 включает mTOR, Raptor и mLST8 и в основном регулирует рост и энергетический обмен клеток. Домен DEP, входящий в состав взаимодействующего с mTOR белка DEPTOR, и богатый пролином 40-кДа субстрат AKT PRAS40, относятся к вспомогательным компонентам, которые модулируют активность mTORC1. Кроме того, mTORC1 способствует синтезу липидов путем фосфорилирования липина-1, тем самым повышая активность белка-1, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP1). mTORC2, состоящий из mTOR, Rictor, mSin1 и mLST8, в основном участвует в реконструкции цитоскелета и выживании клеток и не чувствителен к рапамицину [34, 35] (рис. 2а).

Субъединица PI3K, нижестоящая в каскаде сигнализации эффекторных G-связанных белковых рецепторов и рецепторов тирозинкиназы, представляет собой гетеродимер, состоящий из каталитической субъединицы p110 и регуляторной субъединицы p85, обладающейвойной активностью: серин/ треониновой (Ser/Thr) киназы и фосфатидилинозитолкиназы [36]. PI3K играет важную роль в росте, выживании, дифференцировке, транспорте и метаболизме глюкозы в клетках [37].

Субъединица PI3K связывается с соответствующими рецепторами или рецепторсвязывающими белками на клеточной мембране: рецептором эпителиального фактора роста (EGFR), рецептором фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептором фактора роста фибробластов (FGFR), — что приводит к активации ее каталитической активности. Активированная PI3K, фосфорилируя фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (PI(4,5)P<sub>2</sub>; PIP<sub>2</sub>), катализирует образование фосфатидилинозитол-1,4,5-трифосфата (PIP<sub>3</sub>). В свою очередь PIP<sub>3</sub> служит мессенджером, который связывается с фосфоинозитидзависимой киназой-1 (PDK1) для последующего

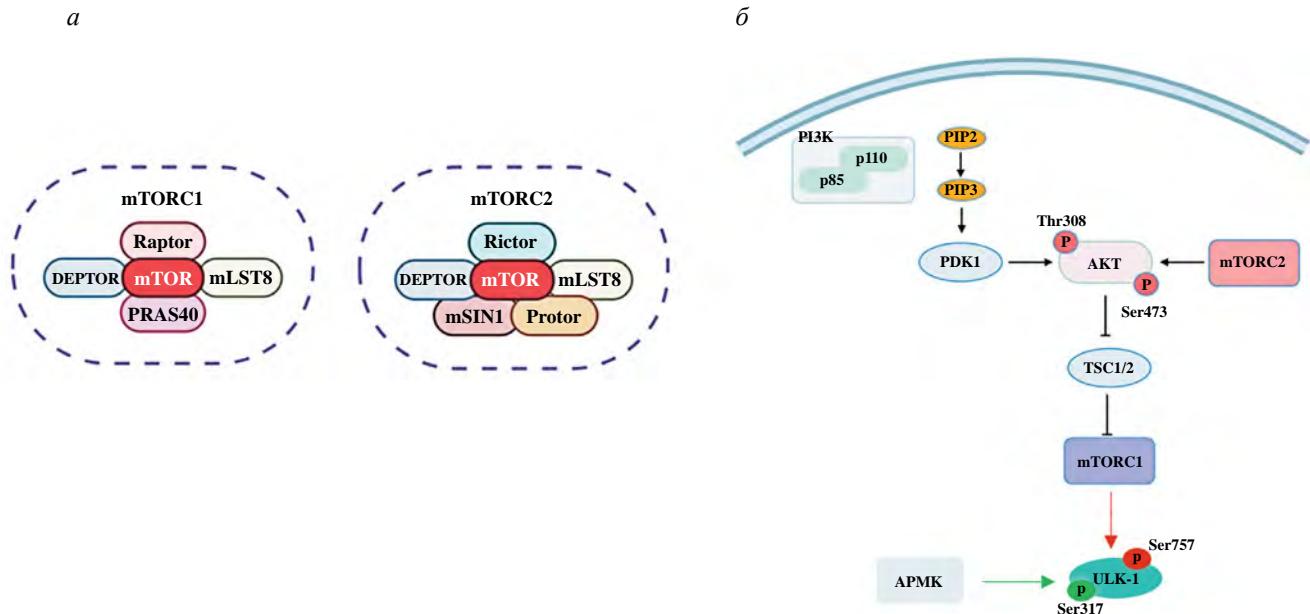


Рис. 2. Комплексы mTOR и регуляция макроаутофагии через путь mTORC1. а — Строение комплексов mTORC1 и mTORC2; б — активация mTORC1.

фосфорилирования протеинкиназы В (AKT) по Thr308 с целью ее активации.

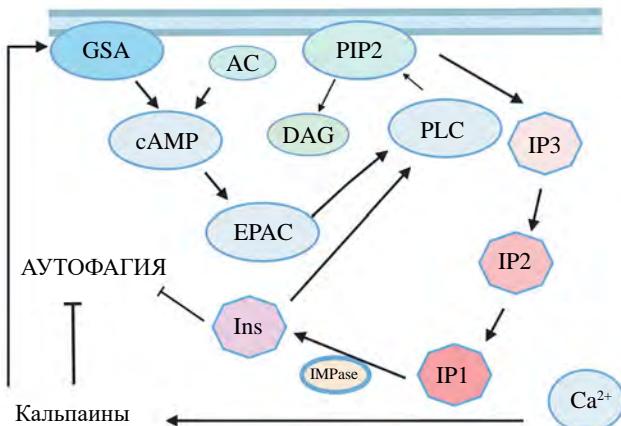
AKT также может регулироваться различными гормонами, включая инсулин и факторы роста [38]. Активированная AKT — ключевой белок сигнальной трансдукции, который фосфорилирует несколько субстратов и нижестоящих эффекторов, включая GSK-3, FOXOs, BAD, caspase-9, ядерный фактор транскрипции каппа-В (NF- $\kappa$ B), p21 и mTOR [39]. Активированная AKT фосфорилирует mTOR, что приводит к активации комплекса mTORC1. Также AKT может активировать mTORC1 посредством фосфорилирования белка TSC2 из комплекса туберозного склероза TSC1/TSC2 (гамартин/туберин). Фосфорилирование TSC2 приводит к инактивации функционального комплекса TSC1/TSC2 [40]. Когда комплекс TSC1/TSC2 находится в активном, то есть нефосфорилированном состоянии, TSC2 способствует гидролизу GTPазы Rheb (Rheb-GTP) до GDPазы, что приводит к инактивации mTORC1. Напротив, активация AKT через фосфорилирование TSC2 вызывает диссоциацию комплекса TSC1/TSC2 и освобождение Rheb-GTP, что стимулирует активность mTORC1. AKT может также активироваться путем ее фосфорилирования mTORC2 по позиции Ser473 [41] (рис. 2б), а инактивация TSC2 может происходить под действием 5'AMP-активируемой протеинкиназы (APMK) [42]. Киназа PI3K также может быть вовлечена в активацию mTORC2. Однако точный механизм остает-

ся неясным [43]. Далее инактивация mTORC1 приводит к индукции аутофагии через ингибирование mTORC1-зависимым фосфорилированием серин/треониновой протеинкиназы ULK1 в положении Ser757, которое известно как сайт антиаутофагии. Фосфорилирование в этой позиции приводит к изоляции ULK1 от молекулы APMK, которая активирует ULK1 путем фосфорилирования по позиции Ser317 (см. рис. 2б) [35]. Далее активированная киназа ULK1 фосфорилирует белки, необходимые для инициации процесса аутофагии и последующего формирования фагосомы, что описано выше [44].

Помимо классического пути mTOR, регулирующего макроаутофагию, недавно описаны mTOR-независимые пути, к которым относятся сигнальные каскады, включающие cAMP/EPAC/PLC-IP3, ионы  $Ca^{2+}$ /калльпанин и инозитол (Ins) [45–48]. Эти пути оказывают аддитивное влияние на mTOR-зависимую аутофагию.

Повышение внутриклеточных уровней циклического АМФ (cAMP) при усиении активности аденилатциклазы (AC) приводит к активации белка EPAC (exchange protein directly activated by cAMP). Путь стимулируется рецептором, опосредованным  $\alpha$ -субъединицей гетеротримера G-белка (GSA), что приводит к активации фосфолипазы C (PLC). PLC PIP2 на инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG). IP3 действует как вторичный мессенджер, связываясь со своими рецепторами (IP3R) на ЭР, что приводит к высвобождению

ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из ЭР в цитоплазму, индуцируя ряд клеточных ответов [49, 50]. Увеличение содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутри цитозоля активирует семейство  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых цистеиновых протеаз кальпанинов (ингибиторы аутофагии), которые расщепляют и в свою очередь активируют белок GSA. Это приводит к повышению активности AC и, как следствие, уровню cAMP, образуя тем самым петлю обратной связи. PIP2 расщепляется 5'-фосфатазой и инозитолполифосфат-1-фосфатазой (IPase) с образованием PIP1, который далее гидролизуется инозитолмонофосфатазой (IMPasе) в свободный инозитол — важный компонент последующего сигнального каскада [51, 52]. Повышение внутриклеточных уровней инозитола или IP3 ингибирует синтез аутофагосом [53]. Таким образом, активация этого пути подавляет аутофагию (рис. 3). Для ее инициации



**Рис. 3.** mTOR-независимая регуляция аутофагии через сигнальные пути cAMP/EPAC/PLC-IP3,  $\text{Ca}^{2+}$ /кальпаний и инозитол (Ins). Активация рецепторов через  $\alpha$ -субъединицу гетеротримерного G-белка (GSA) и аденилатциклазу (AC) приводит к увеличению уровня циклического AMP (cAMP), что активирует белок EPAC. Далее происходит активация фосфолипазы C (PLC), которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (PIP2), образуя инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG). IP3 связывается со своими рецепторами на эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), что вызывает высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму. Это активирует семейство  $\text{Ca}^{2+}$ - зависимых цистеиновых протеаз — кальпанинов, которые расщепляют и активируют GSA. Это, в свою очередь, усиливает активность AC, что повышает уровень cAMP и создает петлю обратной связи. PIP2 гидролизуется 5'-фосфатазой и инозитолфосфатазой (IPase) с образованием инозитол-1-фосфата, который далее расщепляется инозитолмонофосфатазой (IMPasе) до свободного инозитола, необходимого для передачи нижеследующего сигналинга. Повышение внутриклеточного уровня инозитола или IP3 ингибирует синтез аутофагосом.

необходимо снижение уровня инозитола или IP3. Этот циклический путь имеет множество мишней для индукции аутофагии.

## НАРУШЕНИЕ АУТОФАГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Дисфункция макроаутофагии, как mTOR-зависимой, так и mTOR-независимой, может вносить вклад в развитие нейродегенеративных заболеваний, особенно связанных с нарушениями сворачивания белков, за счет их накопления и последующей индукции клеточной токсичности [51].

Так, нарушение процессов как ШОА, так и макроаутофагии может быть связано с патогенезом БП. Мономерная форма белка  $\alpha$ -синуклеина удаляется из клетки через процесс ШОА [54–56]. В свою очередь, олигомерные формы  $\alpha$ -синуклеина могут разрушаться с помощью макроаутофагии [19, 57].

Нарушение процесса макроаутофагии обнаружено при посмертных исследованиях головного мозга пациентов с БП, в частности в ЧС выявлены повышенные уровни белка LC3B [54, 58, 59]. В других исследованиях в ЧС головного мозга пациентов с БП обнаружили снижение ключевых белков ШОА: Hsp70 и LAMP2A, — которое коррелировало с накоплением  $\alpha$ -синуклеина [54, 60]. Недавно показано, что deregуляция протеинкиназы mTOR, основного регулятора аутофагии, вовлечена в патогенез БП [61, 62], однако точный механизм неизвестен. Так, S. Gaasorro и др. [63] показали, что уровень mTOR значительно снижен в тканях головного мозга пациентов с БП. В тоже время как L. Crews и др. [64] нашли, что уровень mTOR положительно коррелировал с накоплением  $\alpha$ -синуклеина в тканях головного мозга пациентов с БП. Интересно отметить, что при гиперэкспрессии  $\alpha$ -синуклеина может происходить ингибирование процессов аутофагии на стадии формирования аутофагосом [65], а также за счет индукции активности mTOR [66]. Нельзя исключать существование петли обратной связи между уровнями  $\alpha$ -синуклеина и mTOR.

Современное понимание механизмов нейродегенерации при БП значительно продвинулось благодаря открытию наследственных форм этого заболевания и изучению молекулярных механизмов их патогенеза. В представленном обзоре рассмотрены гены, мутации в которых приводят к наиболее распространенным формам БП с известной этиологией, и белковые продукты

этих генов, участвующие в регуляции процессов аутофагии.

### *Ген LRRK2*

Ген *LRRK2* кодирует обогащенную лейциновыми повторами киназу-2 (*LRRK2*), которая представляет собой многофункциональную се-рин/треониновую киназу с активностью GTPазы. Мутации в гене *LRRK2* приводят к развитию ауто-сомно-домinantной формы БП (*LRRK2*-БП). Среди спорадических случаев частота мутаций в гене *LRRK2* составляет 0.7–1%, а среди семейных случаев до 7% в различных популяциях, в том числе в российской [67, 68]. Известно, что мутации, располагающиеся в GTPазном и киназном доменах *LRRK2*, увеличивают киназную активность. Например, мутация p.G2019S в киназном домене приводит к усилению киназной активности на порядок, а мутации в GTPазном, такие как p.R1441C/G, — в 4 раза. Это позволяет предположить, что избыточное фосфорилирование субстратов киназы вследствие повышенной активности *LRRK2* негативно влияет на жизнеспособность дофаминергических нейронов [69].

Основными субстратами *LRRK2* служат белки Rab, которые относятся к семейству GTPаз и играют ключевую роль в различных клеточных процессах, включая поддержание функции лизосом [70]. Фосфорилирование белков Rab, опосредованное *LRRK2*, непосредственно связано с их функцией в поддержании лизосомной активности [71, 72]. Недавно показано, что киназа *LRRK2* вовлечена во внутриклеточный транспорт [73]. Повышенная киназная активность *LRRK2* нарушает транспорт везикул и функцию лизосом, а также способствует нейровоспалению [74]. Предполагается, что *LRRK2* играет важную роль в регуляции аутофагии. В частности, мутация p.G2019S в белке *LRRK2* оказалась связана с нарушением созревания аутофагосом. В нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов с *LRRK2*-БП, было выявлено снижение колокализации белка LC3 с LAMP1 [75]. В тоже время на культуре нейронов, обработанных *LRRK2*-in-1, ингибитором киназной активности *LRRK2*, наблюдали увеличение уровней белков LC3B-II и p62, что свидетельствует об активации процесса аутофагии [45]. Кроме того, киназа *LRRK2* недавно идентифицирована как важный игрок в процессе клеточной деградации α-синуклеина, где она влияет на ключевой белок аутофагии LAMP2A. Предполагается, что мутантная киназа *LRRK2* может нарушать лизосомную

деградацию белков и способствует накоплению и формированию олигомерных форм α-синуклеина в нейрональных клетках, блокируя его транслокацию в лизосомы [76–78].

Выявлено, что цитозольная форма *LRRK2* может разрушаться под действием ШОА. В свою очередь мутация p.G2019S в *LRRK2*, а также высокие концентрации *LRRK2* дикого типа могут ингибировать ШОА, блокируя образования транслокационного комплекса ШОА на лизосомной мембране, что приводит к накоплению LAMP2A [77]. Аналогичные результаты получены на культуре астроцитов, полученных из ИПСК человека *LRRK2*-G2019S, а также на эмбриональных фибробластах мышей, нокаутированных по *LRRK2*-R1441C [79, 80]. Недавно показано, что в дофаминергических нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с *LRRK2* p.G2019S, мутантная киназа фосфорилирует и тем самым активирует Leu-tРНК-синтетазу, которая присоединяет Leu к tРНК, что приводит к активации mTORC1 и подавлению процессов аутофагии [81]. Ингибирование киназной активности *LRRK2* в макрофагах, дифференцированных из ИПСК пациентов, и микроглии, приводило к увеличению уровня лизосомных белков и ферментов и к индукции процессов аутофагии [82]. Нами и другими авторами показано, что у пациентов с БП, ассоциированной с мутациями в гене *LRRK2*, при водящими к увеличению киназной активности белка, изменена активность лизосомных гидrolаз в крови [83–86]. Кроме того, ингибирование киназной активности *LRRK2* приводило к изменению уровня лизосомных белков и активности ферментов, включая GCase [87–89]. GCase кодируется геном *GBA1*, мутации в котором приводят к снижению активности GCase и считаются фактором высокого риска БП.

### *Ген GBA1*

Ген *GBA1* кодирует лизосомный фермент GCase, который участвует в обмене гликосфинголипидов. Мутации в гене *GBA1* относятся к факторам высокого генетического риска БП с известной этиологией — *GBA1*-БП — в 10–15% всех случаев, причем цифры разнятся в разных популяциях [90–95]. У пациентов с *GBA1*-БП наиболее распространены мутации p.N370S и p.L444P в GCase [10]. Биаллельные патогенные варианты *GBA1* приводят к развитию редкого ауто-сомно-рецессивного заболевания, относящегося к классу лизосомных болезней накопления, — болезни Гоше [90]. Одна из гипотез

связи дисфункции активности фермента GCase и, как следствие, нарушении функций лизосом и развития БП заключается в увеличении уровня олигомерных форм  $\alpha$ -синуклеина. Ранее нами и другими исследователями показано, что у пациентов с GBA1-БП снижена ферментативная активность GCase, а в крови и головном мозге идет накопление лизосфинголипидов и олигомерных форм  $\alpha$ -синуклеина [96–98]. В то же время выявлена петля обратной связи, заключающаяся в увеличении концентрации и последующем формировании агрегатов белка  $\alpha$ -синуклеина. Предполагается, что эти агрегаты препятствуют транспортировке белка GCase в лизосомы. Это приводит к накоплению его субстратов: глюкозилцерамида и глюкозилсфингозина — в лизосомах, что способствует ускоренному формированию олигомерных форм  $\alpha$ -синуклеина. [99, 100]. Кроме того, в дифференцированных из ИПСК человека дофаминергических нейронах, несущих мутацию в гене GBA1 в гетерозиготном состоянии, при добавлении в среду GCase снижалась концентрация глюкозилцерамида и, как следствие, уровень  $\alpha$ -синуклеина [101]. Накопление  $\alpha$ -синуклеина при дисфункции GCase, в том числе путем нарушения/ингибирования процессов аутофагии, показано и на других моделях БП [99, 102, 103]. Таким образом, можно предположить, что снижение активности GCase и накопление  $\alpha$ -синуклеина представляют собой звенья замкнутого круга, в котором повышение уровня  $\alpha$ -синуклеина снижает активность GCase, а это приводит к увеличению концентрации  $\alpha$ -синуклеина в клетках [104]. Недавно в исследовании, проведенном как на первичных нейронах мышей с дисфункцией GCase, так и на фибробластах, полученных от пациентов с GBA1-БП, обнаружен повышенный уровень фосфорилированного рибосомного белка — протеинкиназы S6 (phospho-S6K), — который является одним из субстратов и маркеров активности mTOR [105]. При сравнении транскриптомных паттернов первичной культуры макрофагов периферической крови пациентов с GBA1-БП, бессимптомных носителей мутаций в гене GBA1 и неврологически здоровых индивидов нами выявлено [106] нарушение сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в группе пациентов с GBA1-БП. Кроме того, аналогичные нарушения обнаружены при сравнении транскриптома ЧС мозга мышевой модели БП с дисфункцией GCase [107]. Эта модель была создана путем сочетанных инъекций 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) — золотого стандарта индукции паркинсонизма — и кондуритол- $\beta$ -эпоксида (КЭ) — ингибитора GCase, образующего с фер-

ментом ковалентную связь. Для сопоставления использовали данные транскриптома ЧС мозга мышей, которым вводили либо МФТП, либо КЭ по отдельности (рис. 4). Нарушение пути mTOR также было выявлено при анализе протеома дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК пациентов с GBA1-БП [108]. Также на моделях мух *Drosophila* с дефицитом dGba1 (ортолог гена GBA1) *in vivo* было выявлено нарушение процессов аутофагии и снижение уровня mTOR [109].

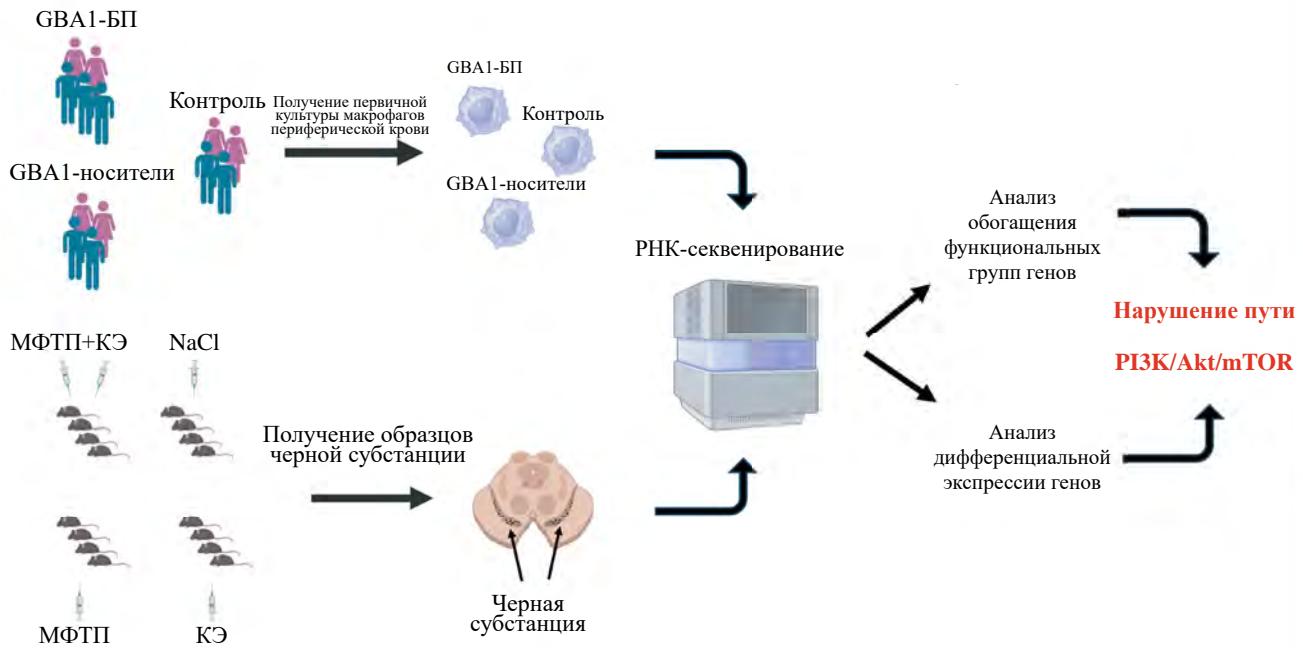
Таким образом, гомеостаз аутолизосомного пути тесно связан с БП, а нарушение аутофагии может вызывать накопление aberrантных белков и тем самым индуцировать гибель нейронов и ускорять прогрессирование заболевания [110]. В тоже время общность механизмов, приводящих к нарушению активности вовлеченных в процессы аутофагии ферментов GCase и LRRK2, как при моногенных, так и спорадических формах БП, позволяет надеяться на идентификацию общих терапевтических мишений — независимо от этиологии заболевания. Интересно отметить, что разрабатываемые препараты для моногенных форм БП (LRRK2-БП, GBA1-БП) тестируют и на пациентах со спорадической формой. При исследовании аутоптатов головного мозга пациентов со спорадической формой БП было обнаружено снижение активности GCase и повышение активности киназы LRRK2 [59, 111–113].

Таким образом, одним из перспективных потенциальных мишеней для разработки таргетной терапии как при GBA1-БП и LRRK2-БП, так и при спорадической форме БП могут быть гены и белки, вовлеченные в процессы аутофагии, в том числе участвующие в регуляции активности mTOR.

## МИШЕНИ И ИНДУКТОРЫ АУТОФАГИИ

### *Мишени mTOR-зависимой и mTOR-независимой аутофагии*

Как обсуждалось выше, аутофагия регулируется через два основных пути: mTOR-зависимый и mTOR-независимый. В mTOR-зависимом пути ключевую роль играет уровень фосфорилированного mTOR, в то время как в mTOR-независимом пути основным регулятором является уровень инозитола в клетке. На основе этих данных ведутся разработки препаратов, которые индуцируют процесс аутофагии. Эти индукторы можно распределить по мишениям, на которые они действуют в mTOR-зависимой и -независимой аутофагии.



**Рис. 4.** Схема РНК-секвенирования и анализа данных первичной культуры макрофагов периферической крови пациентов с GBA1-БП, бессимптомных носителей мутаций в гене *GBA1* (GBA1-носители) и неврологически здоровых индивидов, а также образцов ЧС мышей с сочетанной индукцией паркинсонизма при дисфункции GCase (МФТП+КЭ), мышей с индукцией паркинсонизма (МФТП), мышей с дисфункцией GCase (КЭ) и мышей с инъекцией NaCl (контроль).

Основная мишень для индукции mTOR-зависимой аутофагии — протеинкиназа mTOR. Самый известный препарат, действующий на комплекс mTORC1, — рапамицин. Этот антибиотик был выделен из почвенной бактерии *Streptomyces hygroscopicus* и применялся как противогрибковый препарат. Позже обнаружили, что это сильный иммунодепрессант с широким антитрополиферативным действием в клетках млекопитающих [114]. Для улучшения фармакокинетики рапамицина сконструировали несколько его производных: RAD001, CCI-779 и AP23573, — которые называли “рапалогами” [115–118]. Рапалоги, как и рапамицин, ингибируют mTORC1, но с меньшим иммуносупрессивным эффектом [119]. Позже разработали ATP-конкурентные ингибиторы mTOR, одновременно супрессирующие активность mTORC1 и mTORC2. Это торин-1 (ингибитор киназы mTOR), который блокирует фосфорилирование всех субстратов mTORC1 более эффективно, чем рапамицин, и индуцирует аутофагию, как в клеточных линиях мышей, так и человека, эффективнее, чем рапалоги [120]. Стоит отметить, что на сегодняшний день известны также и ингибиторы активности mTOR второго и третьего поколения. Ко второму поколению относятся

ATP-конкурентные ингибиторы протеинкиназы mTOR, которые действуют как на mTORC1, так и на mTORC2 (например, OSI-027) [121]. Ингибиторы третьего поколения проявляют двойную специфичность — к PI3K и mTOR — и могут ингибировать PI3K/mTOR (например, BEZ-235 и омипалисиб) [122].

Еще одна мишень для индукции mTOR-зависимой аутофагии представляет собой молекула AMPK — вышестоящий негативный регулятор mTORC1. К препаратам, напрямую влияющим на активность AMPK, относятся дигуаниды, такие как метформин, который используют для терапии сахарного диабета 2 типа. Эффект индукции аутофагии метформином продемонстрирован на различных раковых клетках *in vitro*, а также на моделях *in vivo* [123, 124]. Хармол, представляющий собой алкалоид β-карболинов, как и метформин, активирует AMPK и ингибирует mTOR [125]. Этот препарат снижает активацию PI3K и AKT, что приводит к ингибированию mTOR и последующей индукции аутофагии [126]. Для мишени mTOR-зависимой аутофагии ULK1 разработан индуктор BL-918. Он увеличивает фосфорилирование ULK1 по Ser317 и Ser555 и снижает фосфорилирование Ser757. Это приводит к индукции аутофагии, так как повыш-

шается уровень аутофагических белков LC3B-II и усиливается аутофагический поток, что способствует образованию аутофагосом [127].

До сих пор неясно, необходима ли клетке mTOR-независимая аутофагия и ее индукция. Однако на сегодняшний день выявлен ряд соединений, которые активируют аутофагию независимо от mTOR. В качестве основной мишени для индукции mTOR-независимой аутофагии можно выделить инозитол. Препараты, снижающие уровень инозитола, такие как литий, карбамазепин или вальпроевая кислота [128], индуцируют аутофагию и способствуют выведению ее субстратов, не ингибируя активность mTORC1. Литий, например, в первую очередь действует на индукцию аутофагии путем ингибирования IMPase, тем самым предотвращая рециркуляцию инозитола и приводя к истощению его клеточного пула [129]. Аналогично вальпроевая кислота снижает уровень инозитола путем ингибирования мио-инозитол-1-fosfatсintазы (MIPS), катализирующей лимитирующую стадию биосинтеза инозитола [130]. Специфичность регуляции сигнального пути инозитола показана с использованием конкурентного ингибитора IMPase L-690,330 [131]. Этот ингибитор предотвращает дефосфорилирование инозитола, что приводит к истощению его клеточных уровней и, как следствие, стимуляции аутофагии. Также к основным мишениям индукции mTOR-независимой аутофагии относят  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Для их блокировки применяют такие препараты, как флуспирилен, трифлуперазин (антагонист дофамина), пимозид, нигулдипин, никардипин, амиодарон, а также лоперамид, пенитрем А [132]. К еще одной мишени можно отнести уровень внутриклеточного cAMP. Для его снижения используют ингибитор аденилаткиназы — 2'5'-дидезоксиаденозин, который блокирует преобразование ATP в cAMP, тем самым уменьшая концентрацию последнего [132]. Также наблюдается усиление аутофагии при применении кальпаинспецифичных ингибиторов, таких как кальпастатин [133, 134].

Еще к одной мишени mTOR-независимого пути относят аутофагические белки SQSTM1/p62 и LC3B. Показано, что трегалоза — дисахарид, который считают “химическим шапероном,” — может направленно индуцировать экспрессию двух аутофагических белков: SQSTM1/p62 и LC3B, — преобразование LC3B-I в его ассоциированную с аутофагосомами липидную форму, LC3B-II, а также ядерную транслокацию TFEB (фактор транскрипции EB, главный регу-

лятор экспрессии многих аутофаголизосомных компонентов) [135, 136].

Методом скрининга SMER (низкомолекулярные усилители) и SMIR (низкомолекулярные ингибиторы) выявлено 8 соединений, которые могут активировать аутофагию по mTOR-независимому пути [137]. Однако молекулярный механизм их действия неизвестен.

Многие из описанных выше и представленных в табл. 1 индукторов аутофагии могут найти терапевтическое применение при нейродегенеративных заболеваниях. Многие из них были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и уже внедрены в производство для терапии различных заболеваний, не связанных с процессами нейродегенерации. Например, метформин применяют для лечения сахарного диабета 2 типа, торин — при лечении депрессии, верапамил — для профилактики приступов стенокардии, аритмии и при лечении артериальной гипертензии, кальцептин — для коррекции нарушений кальциевого и других видов минерального обмена; трегалозу используют для похудения, правильного питания, в качестве натурального подсластителя и т.д.

На сегодняшний момент обсуждается возможность репозиционирования этих препаратов для терапии нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП. В то же время следует отметить, что аутофагия — регулируемый процесс, жизненно необходимый для функционирования клетки, поэтому следует всесторонне оценивать эффект потенциальных лекарственных средств, регулирующих этот процесс, при использовании в клинике.

#### *Подходы к терапии болезни Паркинсона через индукцию процессов аутофагии*

Исследования последних лет показали эффективность действия рапамицина, ингибитора mTOR (активатора mTOR-зависимой аутофагии). Так, известно, что рапамицин, ингибируя mTOR, индуцирует аутофагию, что приводит к снижению уровня белка  $\alpha$ -синуклеина и нейродегенерации. Это было продемонстрировано на мышиной модели паркинсонизма, индуцированного МФТП [139]. Также ингибирование mTOR приводило к усилиению клиренса мутантного  $\alpha$ -синуклеина в нейронных клетках, экспрессирующих ген SNCA с мутацией p.A53T [140]. В исследовании, проведенном на культу-

**Таблица 1.** Мишени mTOR-зависимой и mTOR-независимой аутофагии

Мишень	Препарат	Ссылка
<i>mTOR-зависимая аутофагия</i>		
mTORC1	рапамицин, CCI-779, глюкагоноподобный пептид-1, латрепирдин, торин 1	[115–118]
AMPK, APK, PI3K	метформин, хармол	[123–125, 138]
ULK1	BL-918	[123, 124]
<i>mTOR-независимая аутофагия</i>		
IMPase	литий, L-690,330	[129]
Инозитол	вальпроевая кислота	[129]
Кальпаин	кальпастатин, кальцептин	[115]
Ca <sup>2+</sup> -каналы	верапамил, лоперамид, амиодарон, нимодипин, нитрендипин, нигулдипин, пимозид	[128, 132]
cAMP	клонидин, рилменидин, 2'5'-дизоксиаденозин	[132]
GSA	NF449	[132]

вируемых с ингибитором протеинкиназы mTOR Торин-1 нейронах, дифференцированных из ИПСК, полученных от пациентов с нейропатической формой болезни Гоше (гомозиготные или компаундные носители мутаций в гене *GBA1*), было показано улучшение процессов биогенеза лизосом и аутофагии. “Улучшение процессов” в данном контексте означает повышение эффективности формирования и функции лизосом, а также активизацию механизмов клеточной очистки и переработки поврежденных или не- нужных компонентов клетки [141]. В то же время на клеточных моделях было продемонстрировано усиление клиренса мутантного  $\alpha$ -синуклеина под действием mTOR-независимых химических индукторов, таких как литий, карбамазепин, трегалоза, SMER, кальпастатин, рилменидин и блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов [142, 143].

Исходя из вышесказанного, к основным мишениям, которые могут быть использованы для разработки нейропротекторной терапии БП, можно отнести следующие: 1) прямые регуляторы пути PI3K/AKT/mTOR (AMPK, mTORC1, ULK1, PI3K); 2) регуляторы, которые необходимы для поддержания процесса аутофагии с момента формирования фагофора, включая beclin 1 и IMPase, а также 3) mTOR-независимую аутофагию, в частности TFEB, который участвует в формировании компонентов аутофагосом. Кро-

ме того, к важным мишениям относится киназа LRRK2, которая косвенно регулирует mTORC1 и вовлечена в регуляцию аутофагии на стадии формирования фагофора, и фермент GCase, который критичен для стадии слияния лизосомы с амфисомой [82, 144]. Воздействие на эти мишени может способствовать индукции аутофагии и усилиению клиренса неправильно свернутых белков, таких как  $\alpha$ -синуклеин, что может замедлить прогрессию БП, как показано в исследованиях на клеточных линиях и модельных животных [125, 128, 138, 145–149] (рис. 5). В настоящее время в клинических испытаниях находятся препараты, направленные на эти мишени: метформин, который влияет на индукцию mTOR-зависимой аутофагии через AMPK (фаза II клинических исследований; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05781711>); а также трегалоза, направленная на белок TFEB (фаза IV клинических исследований, в которые включены пациенты со спорадической формой БП и LRRK2-БП; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05355064>).

Следует заметить, что при разработке препаратов, влияющих на активность mTOR, фатальной для нейронов может быть как слишком высокая, так и слишком низкая активность mTOR. Необходимо точно контролировать баланс между активацией передачи сигналов mTOR и усилением аутофагии. Терапевтический потенциал

## БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

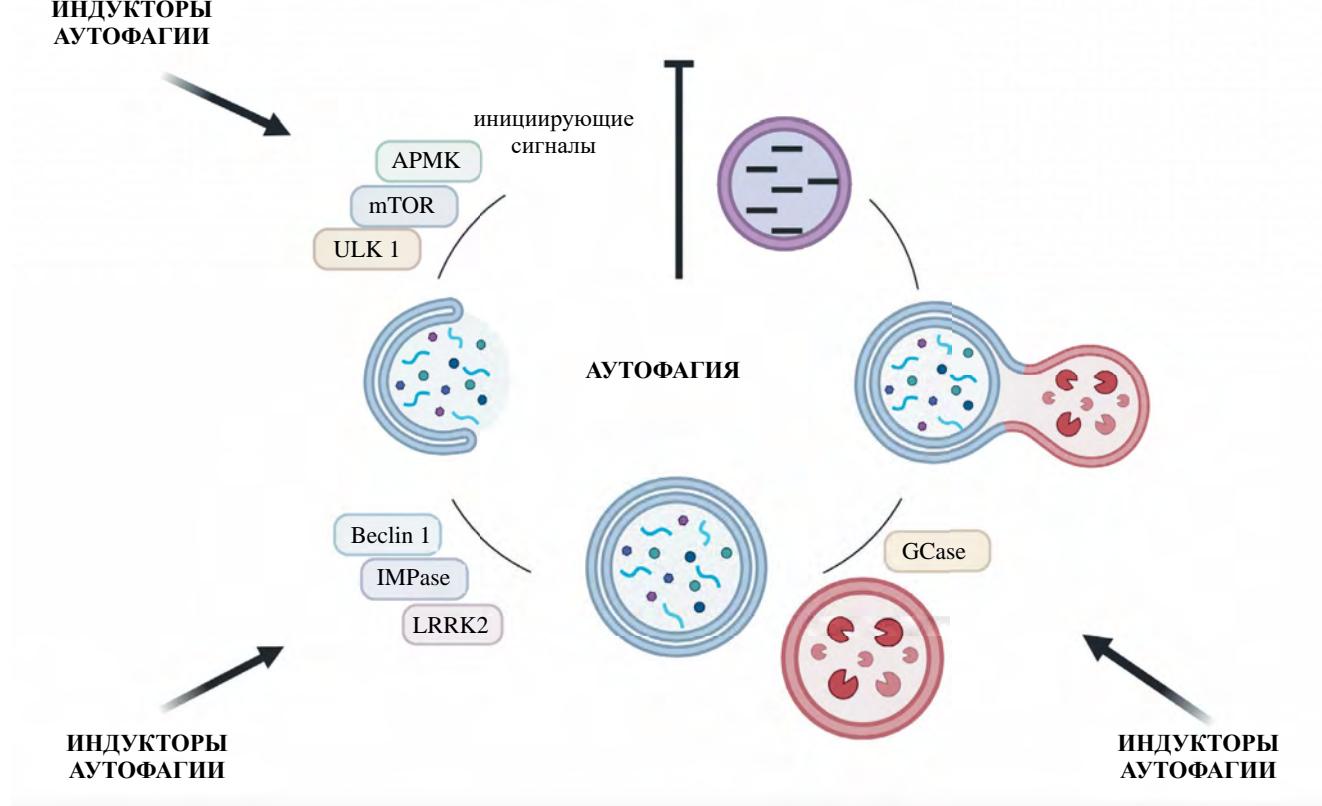


Рис. 5. Схематическое представление основных потенциальных мишеней аутофагии для терапии болезни Паркинсона.

ингибиторов mTOR, например для усиления аутофагии, ограничен, так как этот комплекс помимо аутофагии регулирует множество других клеточных функций [150]. Так, на клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y в присутствии иона 1-метил-4-фенилпиридиния ( $\text{МФП}^+$ ) показано, что сочетанное действие рапамицина и метформина приводит к усилению индукции аутофагии, как и ожидалось, но также сопровождается индукцией клеточной гибели [115]. Это свидетельствует о том, что гиперактивация аутофагии может быть вредна для клетки. По-видимому, результат зависит от концентрации и механизма действия используемых препаратов. Так, и рапамицин, и метформин активируют mTOR-зависимую аутофагию, что может приводить к гиперактивации и других mTOR-регулируемых путей в клетке и тем самым вызывать ее гибель. На основании этих данных можно строить перспективный план одновременного использования индукторов mTOR-зависимой и mTOR-независимой аутофагии как многообещающей стратегии для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Например, индукция аутофагии комбинацией mTOR-зависимых и -независимых путей оказывает аддитивный эффект на клиренс мутантного  $\alpha$ -синуклеина в клетках PC12 при сочетанном использовании рапамицина и лития [48] или рапамицина и кальпастатина [151]. На мышьной модели БП, индуцированной МФПП, показано, что активация обоих путей регуляции аутофагии рапамицином и трегалазой приводит к снижению нейродегенерации и восстановлению когнитивной активности животных [48]. Положительные терапевтические результаты описаны для комбинации рапамицина с некоторыми mTOR-независимыми агонистами, в том числе с литием [115] или кальпастатином [48]. Эта терапевтическая стратегия может быть применима и при других протеинопатиях, таких как болезни Альцгеймера и Гентингтона, которые также характеризуются аномальным накоплением aberrантных белков в клетках и нарушением аутофагии, включая mTOR- зависимую. Для этих заболеваний было показано, что индукция аутофагии способствует улучшению клиренса белков [48, 152]. На сегодняшний день проводятся клинические испытания стадии III для оценки

эффективности метформина как препарата для лечения болезни Гентингтона (NCT04826692) и болезни Альцгеймера (NCT04098666).

Необходимы дальнейшие исследования по индукции аутофагии на моделях *in vivo* и *in vitro* при комбинированном использовании индукторов, чтобы определить эффективные концентрации и сочетания этих препаратов. Можно предложить стратегию, при которой одновременно с ингибированием комплекса mTOR идет супрессия активации других путей, регулируемых этим комплексом, — например, иммунного ответа, так как при гиперактивации mTOR не-контролируемый иммунный ответ индуцирует воспаление [153]. Известно, что повышенная секреция провоспалительных цитокинов характерна для пациентов с БП [154]. Одна из таких терапевтических мишеней, которая может быть предложена, белок STING (stimulator of interferon genes) — ключевой регулятор каскадов врожденного иммунитета [155]. Известно, что при БП, как спорадической, так и моногенной формы, активность STING повышена, что индуцирует нейровоспаление [156]. Таким образом, сочетанное использование ингибиторов STING и mTOR может рассматриваться как перспективный подход к терапии БП. Это подтверждается результатами недавно опубликованного исследования J. Hinkle и др. [156], в котором продемонстрировано улучшение клиренса белка  $\alpha$ -синуклеина и снижение гибели дофаминергических нейронов на мышиной модели паркинсонизма при ингибировании STING. Еще одно направление может заключаться в использовании сочетанного действия mTOR-зависимых или -независимых индукторов аутофагии и фармакологических шаперонов GCase или ингибиторов киназной активности LRRK2. Такие исследования могут стать следующим этапом по поиску мишеней для таргетной терапии БП как с известной этиологией, так и спорадической формы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одна из основных гипотез патогенеза БП заключается в том, что нарушение процессов аутофагии приводит к накоплению нейротоксичных форм  $\alpha$ -синуклеина в клетках, что, в свою очередь, способствует прогрессированию заболевания. Напротив, активация аутофагии рассматривается как потенциальный терапевтический подход, способный замедлить развитие БП. Понимание роли аутофагии в патогенезе БП значительно продвинулось благодаря исследованию наследственных форм заболевания.

Так, ассоциированные с развитием БП мутации в генах *LRRK2* и *GBA1* приводят к нарушению процесса аутофагии. Будем надеяться, что понимание молекулярных механизмов реализации как mTOR-зависимых, так и mTOR-независимых путей аутофагии в клетке со временем приведет к разработке стратегии комбинированного лечения БП. Логично предположить, что использование двух препаратов, активирующих аутофагию по разным механизмам, даст гораздо лучший эффект, чем монотерапия, и замедлит прогрессирование заболевания. Однако при этом придется учитывать, что чрезмерная индукция аутофагии может привести к гибели клеток из-за ускоренного накопления продуктов деградации. Эффект сложных взаимодействий между аутофагией и другими внутриклеточными процессами ставит вопрос, как именно индуцировать аутофагию, не влияя на гомеостаз клеток. Остается проблема с пониманием механизмов аутофагии в патогенезе БП и трансформацией уже известных индукторов аутофагии в клиническую практику. Таким образом, необходимо продолжать исследования роли аутофагии в патогенезе БП и возможность использования в качестве мишеней для таргетной терапии регуляторов аутофагии. Этот подход может быть применим и при других заболеваниях человека, связанных с накоплением токсичных белков в клетках.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (№ 24-25-00212).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rocca W.A. (2018) The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol.* **17**(11), 928–929.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30355-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30355-7)
2. Dorsey E.R., Bloem B.R. (2018) The Parkinson pandemic — a call to action. *JAMA Neurol.* **75**, 9–10.
3. Leentjens A.F.G., Dujardin K., Pontone G.M., Starkstein S.E., Weintraub D., Martinez-Martin P. (2014) The Parkinson anxiety scale (PAS): development and validation of a new anxiety scale. *Mov. Disord.* **29**(8), 1035–1043.  
<https://doi.org/10.1002/mds.25919>
4. Ben-Shlomo Y., Darweesh S., Llibre-Guerra J., Marras C., San Luciano M., Tanner C. (2024) The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet.* **403**(10423), 283–292.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8)

5. He S., Zhong S., Liu G., Yang J. (2021) Alpha-synuclein: the interplay of pathology, neuroinflammation, and environmental factors in Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis.* **20**(2–3), 55–64.  
<https://doi.org/10.1159/000511083>
6. Bobela W., Aebischer P., Schneider B.L. (2015) Alpha-synuclein as a mediator in the interplay between aging and Parkinson's disease. *Biomolecules*. **5**(4), 2675–2700.  
<https://doi.org/10.3390/biom5042675>
7. Shadrina M.I., Slominsky P.A. (2023) Genetic architecture of Parkinson's disease. *Biochemistry (Mosc.)*. **88**, 417–433.
8. Kalia L.V., Lang A.E. (2016) Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat. Rev. Neurol.* **12**(2), 65–66.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.249>
9. Simpson C., Vinikoor-Imler L., Nassan F.L., Shirvan J., Lally C., Dam T., Maserejian N. (2022) Prevalence of ten *LRRK2* variants in Parkinson's disease: a comprehensive review. *Parkinsonism Relat. Disord.* **98**, 103–113.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.05.012>
10. Riboldi G.M., Di Fonzo A.B. (2019) GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells*. **8**(4), 364.  
<https://doi.org/10.3390/cells8040364>
11. Cai Q., Ganeshan D. (2022) Regulation of neuronal autophagy and the implications in neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Dis.* **162**, 105582.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105582>
12. Rubinsztein D.C., Codogno P., Levine B. (2012) Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**(9), 709–730.  
<https://doi.org/10.1038/nrd3802>
13. Menzies F.M., Fleming A., Caricasole A., Bento C.F., Andrews S.P., Ashkenazi A., Füllgrabe J., Jackson A., Jimenez Sanchez M., Karabiyik C., Licitra F., Lopez Ramirez A., Pavel M., Puri C., Renna M., Ricketts T., Schlotawa L., Vicinanza M., Won H., Zhu Y., Skidmore J., Rubinsztein D.C. (2017) Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron*. **93**(5), 1015–1034.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.022>
14. Hubert V., Weiss S., Rees A.J., Kain R. (2022) Modulating chaperone-mediated autophagy and its clinical applications in cancer. *Cells*. **11**(16), 2562.  
<https://doi.org/10.3390/cells11162562>
15. Bandyopadhyay U., Cuervo A.M. (2008) Entering the lysosome through a transient gate by chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*. **4**(8), 1101–1103.  
<https://doi.org/10.4161/auto.7150>
16. Rout A.K., Strub M.P., Piszczeck G., Tjandra N. (2014) Structure of transmembrane domain of lysosome-associated membrane protein type 2a (LAMP-2A) reveals key features for substrate specificity in chaperone-mediated autophagy. *J. Biol. Chem.* **289**(51), 35111–35123.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.609446>
17. Cuervo A.M., Wong E. (2014) Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging. *Cell Res.* **24**(1), 92–104.  
<https://doi.org/10.1038/cr.2013.153>
18. Cuervo A.M., Dice J.F. (2000) Unique properties of lamp2a compared to other lamp2 isoforms. *J. Cell Sci.* **24**, 4441–4450.  
<https://doi.org/10.1242/jcs.113.24.444>
19. Fellner L., Gabassi E., Haybaeck J., Edenhofer F. (2021) Autophagy in  $\alpha$ -synucleinopathies—an overstrained system. *Cells*. **10**(11), 3143.  
<https://doi.org/10.3390/cells10113143>
20. Cuervo A.M., Stefanis L., Fredenburg R., Lansbury P.T., Sulzer D. (2004) Impaired degradation of mutant  $\alpha$ -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*. **305**(5688), 1292–1295.  
<https://doi.org/10.1126/science.1101738>
21. Yim W.W., Mizushima N. (2020) Lysosome biology in autophagy. *Cell Discov.* **6**, 6.  
<https://doi.org/10.1038/s41421-020-0141-7>
22. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R.J. (2011) Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy*. **7**(7), 673–682.  
<https://doi.org/10.4161/auto.7.7.14733>
23. Xicoy H., Peñuelas N., Vila M., Laguna A. (2019) Autophagic- and lysosomal-related biomarkers for Parkinson's disease: lights and shadows. *Cells*. **8**(11), 1317.  
<https://doi.org/10.3390/cells8111317>
24. Ylä-Anttila P., Vihtinen H., Jokitalo E., Eskelinen E.L. (2009) 3D tomography reveals connections between the phagophore and endoplasmic reticulum. *Autophagy*. **5**(8), 1180–1185.  
<https://doi.org/10.4161/auto.5.8.10274>
25. Yamamoto Y.H., Noda T. (2020) Autophagosome formation in relation to the endoplasmic reticulum. *J. Biomed. Sci.* **27**(1), 97.  
<https://doi.org/10.1186/s12929-020-00691-6>
26. Hamasaki M., Furuta N., Matsuda A., Nezu A., Yamamoto A., Fujita N., Oomori H., Noda T., Haraguchi T., Hiraoka Y., Amano A., Yoshimori T. (2013) Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature*. **495**(7441), 389–393.  
<https://doi.org/10.1038/nature11910> doi: 10.1038/nature11910
27. Ganeshan D., Cai Q. (2021) Understanding amphisomes. *Biochem. J.* **478**(10), 1959–1976.  
<https://doi.org/10.1042/BCJ20200917>
28. Ravikumar B., Moreau K., Jahreiss L., Puri C., Rubinsztein D.C. (2010) Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures. *Nat. Cell. Biol.* **12**(8), 747–757.  
<https://doi.org/10.1038/ncb2078>
29. Hailey D.W., Rambold A.S., Satpute-Krishnan P., Mitra K., Sougrat R., Kim PK., Lippincott-Schwartz J. (2010) Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell*. **141**(4), 656–667.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.04.009>

30. Amaravadi R.K., Lippincott-Schwartz J., Yin X.M., Weiss W.A., Takebe N., Timmer W., DiPaola R.S., Lotze M.T., White E. (2011) Principles and current strategies for targeting autophagy for cancer treatment. *Clin. Cancer Res.* **17**(4), 654–666.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2634>
31. Galluzzi L., Pietrocola F., Bravo-San Pedro J.M., Amaravadi R.K., Baehrecke E.H., Cecconi F., Codogno P., Debnath J., Gewirtz D.A., Karantza V., Kimmelman A., Kumar S., Levine B., Maiuri M.C., Martin S.J., Penninger J., Piacentini M., Rubinsztein D.C., Simon H., Simonsen A., Thorburn A.M., Velasco G., Ryan K.M., Kroemer G. (2015) Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *EMBO J.* **34**(7), 856–880.  
<https://doi.org/10.15252/embj.201490784>
32. Russell R.C., Yuan H.X., Guan K.L. (2014) Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res.* **24**(1), 42–57.  
<https://doi.org/10.1038/cr.2013.166>
33. Zinzalla V., Stracka D., Oppliger W., Hall M.N. (2011) Activation of mTORC2 by association with the ribosome. *Cell.* **144**(5), 757–768.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.014>
34. Saxton R.A., Sabatini D.M. (2017) mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell.* **168**(6), 960–976.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
35. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. (2011) AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat. Cell Biol.* **13**(2), 132–141.  
<https://doi.org/10.1038/ncb2152>
36. Jiang B.H., Liu L.Z. (2009) PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv. Cancer Res.* **102**, 19–65.  
[https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(09\)02002-8](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(09)02002-8)
37. Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D., Bagrodia S., Cantley L.C., Abraham R.T. (2017) The PI3K pathway in human disease. *Cell.* **170**(4), 605–635.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
38. Fruman D.A., Rommel C. (2014) PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* **13**(2), 140–156.  
<https://doi.org/10.1038/nrd4204>
39. Xu F., Na L., Li Y., Chen L. (2020) Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci.* **10**(1), 54.  
<https://doi.org/10.1186/s13578-020-00416-0>
40. Inoki K., Li Y., Zhu T., Wu J., Guan K.L. (2002) TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat. Cell Biol.* **4**(9), 648–657.  
<https://doi.org/10.1038/ncb839>.
41. Dong C., Wu J., Chen Y., Nie J., Chen C. (2021) Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. *Front. Pharmacol.* **12**, 628690.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628690>
42. Lee Y.K., Lee W.S., Kim G.S., Park O.J. (2010) Anthocyanins are novel AMPK $\alpha$ 1 stimulators that suppress tumor growth by inhibiting mTOR phosphorylation. *Oncol. Rep.* **24**(6), 1471–1477.  
<https://doi.org/10.3892/or-00001007>
43. Thobe K., Sers C., Siebert H. (2017) Unraveling the regulation of mTORC2 using logical modeling. *Clin. Transl. Med.* **15**(1), 6.  
<https://doi.org/10.1186/s12964-016-0159-5>
44. Jain A., Arauz E., Aggarwal V., Ikon N., Chen J., Ha T. (2014) Stoichiometry and assembly of mTOR complexes revealed by single-molecule pulldown. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **111**(50), 17833–17838.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1419425111>
45. Manzoni C., Mamais A., Dihanich S., Abeti R., Soutar M.P.M., Plun-Favreau H., Giunti P., Tooze S.A., Bandopadhyay R., Lewis P.A. (2013) Inhibition of LRRK2 kinase activity stimulates macroautophagy. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* **1833**(12), 2900–2910.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.07.020>
46. Mizushima N., Yoshimori T. (2007) How to interpret LC3 immunoblotting. *Autophagy.* **3**(6), 542–545.  
<https://doi.org/10.4161/auto.4600>
47. Yoshii S.R., Mizushima N. (2017) Monitoring and measuring autophagy. *Int. J. Mol. Sci.* **18**(9), 1865.  
<https://doi.org/10.3390/ijms18091865>
48. Williams A., Sarkar S., Cuddon P., Ttofi E.K., Saiki S., Siddiqi F.H., Jahreiss L., Fleming A., Pask D., Goldsmith P., O’Kane C.J., Floto R.A., Rubinsztein D.C. (2008) Novel targets for Huntington’s disease in an mTOR-independent autophagy pathway. *Nat. Chem. Biol.* **4**(5), 295–305.  
<https://doi.org/10.1038/nchembio.79>
49. Wei Y., Zou Z., Becker N., Anderson M., Sumpter R., Xiao G., Kinch L., Koduru P., Christudass C.S., Veltri R.W., Grishin N.V., Peyton M., Minna J., Bhagat G., Levine B. (2013) XEGFR-mediated beclin 1 phosphorylation in autophagy suppression, tumor progression, and tumor chemoresistance. *Cell.* **154**(6), 1269–1284.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.015>
50. Tan X., Thapa N., Sun Y., Anderson R.A. (2015) A kinase-independent role for EGF receptor in autophagy initiation. *Cell.* **160**(1–2), 145–160.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.006>
51. Sarkar S. (2013) Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: atrophy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers. *Biochem. Soc. Trans.* **41**(5), 1103–1130.  
<https://doi.org/10.1042/BST20130134>
52. Berridge M.J. (2009) Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* **1793**(6), 933–940.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.10.005>
53. Schechter M., Sharon R. (2021) An emerging role for phosphoinositides in the pathophysiology of Parkinson’s disease. *J. Parkinsons Dis.* **11**(4), 1725–1750.  
<https://doi.org/10.3233/JPD-212684>

54. Alvarez-Erviti L., Rodriguez-Oroz M.C., Cooper J.M., Caballero C., Ferrer I., Obeso J.A., Schapira A.H.V. (2010) Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Arch. Neurol.* **67**(12), 1464–1472.  
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.198>
55. Martinez-Vicente M., Talloczy Z., Kaushik S., Massey A.C., Mazzulli J., Mosharov E.V., Hodara R., Fredenburg R., Wu D.C., Follenzi A., Dauer W., Przedborski S., Ischiropoulos H., Lansbury P.T., Sulzer D., Cuervo A.M. (2008) Dopamine-modified  $\alpha$ -synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J. Clin. Invest.* **118**(2), 777–888.  
<https://doi.org/10.1172/JCI32806>
56. Moors T., Paciotti S., Chiasserini D., Calabresi P., Parnetti L., Beccari T., van de Berg W.D.J. (2016) Lysosomal dysfunction and  $\alpha$ -synuclein aggregation in Parkinson's disease: diagnostic links. *Movement Disorders*. **31**(6), 791–801.  
<https://doi.org/10.1002/mds.26562>
57. Xilouri M., Vogiatzi T., Vekrellis K., Stefanis L. (2008)  $\alpha$ -synuclein degradation by autophagic pathways: a potential key to Parkinson's disease pathogenesis. *Autophagy*. **4**(7), 917–919.  
<https://doi.org/10.4161/auto.6685>
58. Tanji K., Mori F., Kakita A., Takahashi H., Wakabayashi K. (2011) Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiol. Dis.* **43**(3), 690–697.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.05.022>
59. Moors T.E., Paciotti S., Ingrassia A., Quadri M., Breedveld G., Tasegian A., Chiasserini D., Eusebi P., Duran-Pacheco G., Kremer T., Calabresi P., Bonifati V., Parnetti L., Beccari T., van de Berg W.D.J. (2019) Characterization of brain lysosomal activities in GBA-related and sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mol. Neurobiol.* **56**(2), 1344–1355.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1090-0>
60. Murphy K.E., Gysbers A.M., Abbott S.K., Spiro A.S., Furuta A., Cooper A., Garner B., Kabuta T., Halliday G.M. (2015) Lysosomal-associated membrane protein 2 isoforms are differentially affected in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **30**(12), 1639–1647.  
<https://doi.org/10.1002/mds.26141>
61. Zhou Q., Liu C., Liu W., Zhang H., Zhang R., Liu J., Zhang J., Xu C., Liu L., Huang S., Chen L. (2015) Rotenone induction of hydrogen peroxide inhibits mTOR-mediated S6K1 and 4E-BP1/eIF4E pathways, leading to neuronal apoptosis. *Toxicol. Sci.* **143**(1), 81–96.  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu211>
62. Xu Y., Liu C., Chen S., Ye Y., Guo M., Ren Q., Liu L., Zhang H., Xu C., Zhou Q., Huang S., Chen L. (2014) Activation of AMPK and inactivation of Akt result in suppression of mTOR-mediated S6K1 and 4E-BP1 pathways leading to neuronal cell death in *in vitro* models of Parkinson's disease. *Cell Signal.* **26**(8), 1680–1689.  
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.04.009>
63. Giacoppo S., Bramanti P., Mazzon E. (2017) Triggering of inflammasome by impaired autophagy in response to acute experimental Parkinson's disease: involvement of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Neuroreport*. **28**(15), 996–1007.  
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000871>
64. Crews L., Spencer B., Desplats P., Patrick C., Paulino A., Rockenstein E., Hansen L., Adame A., Galasko D., Masliah E. (2010) Selective molecular alterations in the autophagy pathway in patients with Lewy body disease and in models of  $\alpha$ -synucleinopathy. *PLoS One*. **5**(2), e9313.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009313>
65. Winslow A.R., Rubinsztein D.C. (2011) The Parkinson disease protein  $\alpha$ -synuclein inhibits autophagy. *Autophagy*. **7**(4), 429–431.  
<https://doi.org/10.4161/auto.7.4.14393>
66. Gao S., Duan C., Gao G., Wang X., Yang H. (2015) Alpha-synuclein overexpression negatively regulates insulin receptor substrate 1 by activating mTORC1/S6K1 signaling. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **64**, 25–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.03.006>
67. Emelyanov A.K., Usenko T.S., Tesson C., Senkevich K.A., Nikolaev M.A., Miliukhina I.V., Kopytova A.E., Timofeeva A.A., Yakimovsky A.F., Lesage S., Brice A., Pchelina S.N. (2018) Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set. *Neurobiol. Aging*. **71**, 267.e7–267.e10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.027
68. Tolosa E., Vila M., Klein C., Rascol O (2020) LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat. Rev. Neurol.* **16**(2), 97–107.  
<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0301-2>
69. Alessi D.R., Sammler E. (2018) LRRK2 kinase in Parkinson's disease. *Science*. **360**(6384), 36–37.  
<https://doi.org/10.1126/science.aar5683>
70. Steger M., Tonelli F., Ito G., Davies P., Trost M., Vetter M., Wachter S., Lorentzen E., Duddy G., Wilson S., Baptista M.A., Fiske B.K., Fell M.J., Morrow J.A., Reith A.D., Alessi D.R., Mann M. (2016) Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases. *Elife*. **5**, e12813.  
<https://doi.org/10.7554/elife.12813>
71. Eguchi T., Kuwahara T., Sakurai M., Komori T., Fujimoto T., Ito G., Yoshimura S.I., Harada A., Fukuda M., Koike M., Iwatsubo T. (2018) LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **115**(39), E9115–E9124.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1812196115>
72. Pfeffer S.R. (2023) LRRK2 phosphorylation of Rab GTPases in Parkinson's disease. *FEBS Lett.* **597**(6), 811–818.  
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.14492>
73. Inoshita T., Arano T., Hosaka Y., Meng H., Umezaki Y., Kosugi S., Morimoto T., Koike M., Chang H.Y., Imai Y., Hattori N. (2017) Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis through

- the endosomal pathway in *Drosophila*. *Hum. Mol. Genet.* **26**(15), 2933–2948.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddx179>
74. Taylor M., Alessi D.R. (2020) Advances in elucidating the function of leucine-rich repeat protein kinase-2 in normal cells and Parkinson's disease. *Curr. Opin. Cell Biol.* **63**, 102–113.  
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.01.001>
75. Sánchez-Danés A., Richaud-Patin Y., Carballo-Carballo I., Jiménez-Delgado S., Caig C., Mora S., Di Guglielmo C., Ezquerra M., Patel B., Giralt A., Canals J.M., Memo M., Alberch J., López-Barneo J., Vila M., Cuervo A.M., Tolosa E., Consiglio A., Raya A. (2012) Disease-specific phenotypes in dopamine neurons from human iPS-based models of genetic and sporadic Parkinson's disease. *EMBO Mol. Med.* **4**(5), 380–395.  
<https://doi.org/10.1002/emmm.201200215>
76. Berwick D.C., Heaton G.R., Azeggagh S., Harvey K. (2019) LRRK2 biology from structure to dysfunction: research progresses, but the themes remain the same. *Mol. Neurodegener.* **14**(1), 49.  
<https://doi.org/10.1186/s13024-019-0344-2>
77. Orenstein S.J., Kuo S.H., Tasset I., Arias E., Koga H., Fernandez-Carasa I., Cortes E., Honig L.S., Dauer W., Consiglio A., Raya A., Sulzer D., Cuervo A.M. (2013) Interplay of LRRK2 with chaperone-mediated autophagy. *Nat. Neurosci.* **16**(4), 394–406.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3350>
78. Pang S.Y., Lo R.C.N., Ho P.W., Liu H.F., Chang E.E.S., Leung C.T., Malki Y., Choi Z.Y., Wong W.Y., Kung M.H., Ramsden D.B., Ho S.L. (2022) LRRK2, GBA and their interaction in the regulation of autophagy: implications on therapeutics in Parkinson's disease. *Transl. Neurodegener.* **11**(1), 5.  
<https://doi.org/10.1186/s40035-022-00281-6>
79. di Domenico A., Carola G., Calatayud C., Pons-Espinal M., Muñoz J.P., Richaud-Patin Y., Fernandez-Carasa I., Gut M., Faella A., Parameswaran J., Soriano J., Ferrer I., Tolosa E., Zorzano A., Cuervo A.M., Raya A., Consiglio A. (2019) Patient-specific iPSC-derived astrocytes contribute to non-cell-autonomous neurodegeneration in Parkinson's disease. *Stem Cell Rep.* **12**(2), 213–229.  
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.12.011>
80. Ho P.W.L., Leung C.T., Liu H., Pang S.Y.Y., Lam C.S.C., Xian J., Li L., Kung M.H.W., Ramsden D.B., Ho S.L. (2020) Age-dependent accumulation of oligomeric SNCA/α-synuclein from impaired degradation in mutant LRRK2 knockin mouse model of Parkinson disease: role for therapeutic activation of chaperone-mediated autophagy (CMA). *Autophagy*. **16**(2), 347–370.  
<https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1603545>
81. Ho D.H., Kim H., Nam D., Sim H., Kim J., Kim H.G., Son I., Seol W. (2018) LRRK2 impairs autophagy by mediating phosphorylation of leucyl-tRNA synthetase. *Cell Biochem. Funct.* **36**(8), 431–442.  
<https://doi.org/10.1002/cbf.3364>
82. Yadavalli N., Ferguson S.M. (2023) LRRK2 suppresses lysosome degradative activity in macrophages and microglia through MiT-TFE transcription factor inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **120**(31), e2303789120.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2303789120>
83. Usenko T.S., Timofeeva A., Beletskaya M., Basharova K., Baydakova G., Bezrukova A., Grunina M., Emelyanov A., Miliukhina I., Zakharova E., Pchelina S. (2024) The effect of p.G2019S mutation in the *LRRK2* gene on the activity of lysosomal hydrolases and the clinical features of Parkinson's disease associated with p.N370S mutation in the *GBA1* gene. *J. Integr. Neurosci.* **23**(1), 16.  
<https://doi.org/10.31083/j.jin2301016>
84. Usenko T.S., Senkevich K.A., Basharova K.S., Bezrukova A.I., Baydakova G.V., Tyurin AA, Beletskaya M.V., Kulabukhova D.G., Grunina M.N., Emelyanov A.K., Miliukhina I.V., Timofeeva A.A., Zakharova E.Y., Pchelina S.N. (2023) *LRRK2* exonic variants are associated with lysosomal hydrolase activities and lysosphingolipid alterations in Parkinson's disease. *Gene*. **882**, 147639.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147639>
85. Alcalay R.N., Wolf P., Levy O.A., Kang U.J., Waters C., Fahn S., Ford B., Kuo S.H., Vanegas N., Shah H., Liang C., Narayan S., Pauciulo M.W., Nichols W.C., Gan-Or Z., Rouleau G.A., Chung W.K., Oliva P., Keutzer J., Marder K., Zhang X.K. (2018) Alpha galactosidase A activity in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* **112**, 85–90.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.012>
86. Sosero Y.L., Yu E., Krohn L., Rudakou U., Mufti K., Ruskey J.A., Asayesh F., Laurent S.B., Spiegelman D., Fahn S., Waters C., Sardi S.P., Bandres-Ciga S., Alcalay R.N., Gan-Or Z., Senkevich K. (2021) LRRK2 p.M1646T is associated with glucocerebrosidase activity and with Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*. **103**, 142.e1–142.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.02.018>
87. Ysselstein D., Nguyen M., Young T.J., Severino A., Schwake M., Merchant K., Krainc D. (2019) LRRK2 kinase activity regulates lysosomal glucocerebrosidase in neurons derived from Parkinson's disease patients. *Nat. Commun.* **10**(1), 5570.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13413-w>
88. Sanyal A., Novis H.S., Gasser E., Lin S., LaVoie M.J. (2020) LRRK2 kinase inhibition rescues deficits in lysosome function due to heterozygous *GBA1* expression in human iPSC-derived neurons. *Front. Neurosci.* **14**, 442.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00442>
89. Kedariti M., Frattini E., Baden P., Cogo S., Civiero L., Ziviani E., Zilio G., Bertoli F., Aureli M., Kaganovich A., Cookson M.R., Stefanis L., Surface M., Deleidi M., Di Fonzo A., Alcalay R.N., Rideout H., Greggio E., Plotegher N. (2022) LRRK2 kinase activity regulates GCase level and enzymatic activity differently depending on cell type in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* **8**(1), 92.  
<https://doi.org/10.1038/s41531-022-00354-3>
90. Zhang Y., Shu L., Sun Q., Zhou X., Pan H., Guo J., Tang B. (2018) Integrated genetic analysis of racial

- differences of common GBA variants in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Front. Mol. Neurosci.* **11**, 43. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00043>
91. Chen Y., Gu X., Ou R., Zhang L., Hou Y., Liu K., Cao B., Wei Q., Li C., Song W., Zhao B., Wu Y., Cheng J., Shang H. (2020) Evaluating the role of SNCA, LRRK2, and GBA in Chinese patients with early-onset Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **35**(11), 2046–2055. <https://doi.org/10.1002/mds.28191>
  92. Yu Z., Wang T., Xu J., Wang W., Wang G., Chen C., Zheng L., Pan L., Gong D., Li X., Qu H., Li F., Zhang B., Le W., Han F. (2015) Mutations in the glucocerebrosidase gene are responsible for Chinese patients with Parkinson's disease. *J. Hum. Genet.* **60**(2), 85–90. <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.110>
  93. Zhang Y., Sun Q.Y., Zhao Y.W., Shu L., Guo J.F., Xu Q., Yan X.X., Tang B.S. (2015) Effect of GBA mutations on phenotype of Parkinson's disease: a study on Chinese population and a meta-analysis. *Parkinsons Dis.* **2015**, 916971. <https://doi.org/10.1155/2015/916971>
  94. Smith L., Schapira A.H.V. (2022) GBA variants and Parkinson's disease: mechanisms and treatments. *Cells.* **11**(8), 1261. <https://doi.org/10.3390/cells11081261>
  95. Creese B., Bell E., Johar I., Francis P., Ballard C., Aarsland D. (2018) Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: review and meta-analyses. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **177**(2), 232–241. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32549>
  96. Alcalay R.N., Levy O.A., Waters C.C., Fahn S., Ford B., Kuo S.H., Mazzoni P., Pauciulo M.W., Nichols W.C., Gan-Or Z., Rouleau G.A., Chung W.K., Wolf P., Oliva P., Keutzer J., Marder K., Zhang X. (2015) Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations. *Brain.* **138**(9), 2648–2658. <https://doi.org/10.1093/brain/awv179>
  97. Rocha E.M., Smith G.A., Park E., Cao H., Brown E., Hallett P., Isaacson O. (2015) Progressive decline of glucocerebrosidase in aging and Parkinson's disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2**(4), 433–438. <https://doi.org/10.1002/ACN3.177>
  98. Pchelina S., Emelyanov A., Baydakova G., Andoskin P., Senkevich K., Nikolaev M., Miliukhina I., Yakimovskii A., Timofeeva A., Fedotova E., Abramycsheva N., Usenko T., Kulabukhova D., Lavrinova A., Kopytova A., Garaeva L., Nuzhnyi E., Illarioshkin S., Zakharova E. (2017) Oligomeric  $\alpha$ -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in GBA-associated Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* **636**, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.039>
  99. Mazzulli J.R., Xu Y.H., Sun Y., Knight A.L., McLean P.J., Caldwell G.A., Sidransky E., Grabowski G.A., Krainc D. (2011) Gaucher disease glucocerebrosidase and  $\alpha$ -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell.* **146**(1), 37–52. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.001>
  100. Fredriksen K., Avazidis S., Sharma K., Burbidge K.J., Pitcairn C., Zunke F., Gelyana E., Mazzulli J.R. (2021) Pathological  $\alpha$ -syn aggregation is mediated by glycosphingolipid chain length and the physiological state of  $\alpha$ -syn *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **118**(50), e2108489118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2108489118>
  101. Zunke F., Moise A.C., Belur N.R., Gelyana E., Stojkovska I., Dzaferbegovic H., Toker N.J., Jeon S., Fredriksen K., Mazzulli J.R. (2018) Reversible conformational conversion of  $\alpha$ -synuclein into toxic assemblies by glucosylceramide. *Neuron.* **97**(1), 92–107.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.012>
  102. Murphy K.E., Halliday G.M. (2014) Glucocerebrosidase deficits in sporadic Parkinson disease. *Autophagy.* **10**(7), 1350–1351. <https://doi.org/10.4161/auto.29074>
  103. Du T.T., Wang L., Duan C.L., Lu L.L., Zhang J.L., Gao G., Qiu X.B., Wang X.M., Yang H. (2015) GBA deficiency promotes SNCA/ $\alpha$ -synuclein accumulation through autophagic inhibition by inactivated PPP2A. *Autophagy.* **11**(10), 1803–1820. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1086055>
  104. Toffoli M., Smith L., Schapira A.H.V. (2020) The biochemical basis of interactions between glucocerebrosidase and alpha-synuclein in GBA1 mutation carriers. *J. Neurochem.* **154**(1), 11–24. <https://doi.org/10.1111/jnc.14968>
  105. Magalhaes J., Gegg M.E., Migdalska-Richards A., Doherty M.K., Whitfield P.D., Schapira A.H.V. (2016) Autophagic lysosome reformation dysfunction in glucocerebrosidase deficient cells: relevance to Parkinson disease. *Hum. Mol. Genet.* **25**(16), 3432–3445. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw185>
  106. Usenko T., Bezrukova A., Rudenok M.M., Basharova K., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Zakharova E., Pchelina S. (2023) Whole transcriptome analysis of substantia nigra in mice with MPTP-induced parkinsonism bearing defective glucocerebrosidase activity. *Int. J. Mol. Sci.* **24**(15), 12164. <https://doi.org/10.3390/ijms241512164>
  107. Usenko T., Bezrukova A., Basharova K., Pantaleeva A., Nikolaev M., Kopytova A., Miliukhina I., Emelyanov A., Zakharova E., Pchelina S. (2021) Comparative transcriptome analysis in monocyte-derived macrophages of asymptomatic GBA mutation carriers and patients with GBA-associated Parkinson's disease. *Genes (Basel).* **12**(10), 1545. <https://doi.org/10.3390/genes12101545>
  108. Bogetofte H., Ryan B.J., Jensen P., Schmidt S.I., Vergoossen D.L.E., Barnkob M.B., Kiani L.N., Chughtai U., Heon-Roberts R., Caiazza M.C., McGuinness W., Márquez-Gómez R., Vowles J., Bunn F.S., Brandes J., Kilfeather P., Connor J.P., Fernandes H.J.R., Caffrey T.M., Meyer M., Cowley S.A., Larsen M.R., Wade-Martins R. (2023) Post-translational proteomics platform identifies neurite

- outgrowth impairments in Parkinson's disease GBA-N370S dopamine neurons. *Cell Rep.* **42**(3), 112180. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112180>
109. Kinghorn K.J., Grönke S., Castillo-Quan J.I., Woodling N.S., Li L., Sirka E., Gegg M., Mills K., Hardy J., Bjedov I., Partridge L. (2016) A *Drosophila* model of neuronopathic Gaucher disease demonstrates lysosomal-autophagic defects and altered mTOR signaling and is functionally rescued by rapamycin. *J. Neurosci.* **36**(46), 11654–11670. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4527-15.2016>
110. Lu J., Wu M., Yue Z. (2020) Autophagy and Parkinson's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1207**, 21–51. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5-2>
111. Atashrazm F., Hammond D., Perera G., Dobson-Stone C., Mueller N., Pickford R., Kim W.S., Kwok J.B., Lewis S.J.G., Halliday G.M., Dzamko N. (2018) Reduced glucocerebrosidase activity in monocytes from patients with Parkinson's disease. *Sci. Rep.* **8**(1), 15446. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33921-x>
112. Di Maio R., Hoffman E.K., Rocha E.M., Keeney M.T., Sanders L.H., De Miranda B.R., Zharikov A., Van Laar A., Stepan A.F., Lanz T.A., Kofler J.K., Burton E.A., Alessi D.R., Hastings T.G., Greenamyre J.T. (2018) LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.* **10**(451), eaar5429. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar5429>
113. Neumann J., Bras J., Deas E., O'Sullivan S.S., Parkkinen L., Lachmann R.H., Li A., Holton J., Guerreiro R., Paudel R., Segarane B., Singleton A., Lees A., Hardy J., Houlden H., Revesz T., Wood N.W. (2009) Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain* **132**(7), 1783–1794. <https://doi.org/10.1093/brain/awp044>
114. Faivre S., Kroemer G., Raymond E. (2006) Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**(8), 671–688. <https://doi.org/10.1038/nrd2062>
115. Sarkar S., Ravikumar B., Floto R.A., Rubinsztein D.C. (2009) Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death Differ.* **16**(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.110>
116. Steele J.W., Ju S., Lachenmayer M.L., Liken J., Stock A., Kim S.H., Delgado L.M., Alfaro I.E., Bernales S., Verdile G., Bharadwaj P., Gupta V., Barr R., Friss A., Dolios G., Wang R., Ringe D., Protter A.A., Martins R.N., Ehrlich M.E., Yue Z., Petsko G.A., Gandy S. (2013) Latrepirdine stimulates autophagy and reduces accumulation of α-synuclein in cells and in mouse brain. *Mol. Psychiatry* **18**(8), 882–888. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.115>
117. Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J.E., Luo S., Oroz L.G., Scaravilli F., Easton D.F., Duden R., O'Kane C.J., Rubinsztein D.C. (2004) Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat. Genet.* **36**(6), 585–595. <https://doi.org/10.1038/ng1362>
118. Choi A.M.K., Ryter S.W., Levine B. (2013) Autophagy in human health and disease. *N. Engl. J. Med.* **368**(7), 651–662. doi:10.1056/nejmra1205406
119. Thoreen C.C., Kang S.A., Chang J.W., Liu Q., Zhang J., Gao Y., Reichling L.J., Sim T., Sabatini D.M., Gray N.S. (2009) An ATP-competitive mammalian target of rapamycin inhibitor reveals rapamycin-resistant functions of mTORC1. *J. Biol. Chem.* **284**(12), 8023–8032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900301200>
120. Zhao J., Zhai B., Gygi S.P., Goldberg A.L. (2015) MTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**(52), 15790–15797. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521919112>
121. Tian T., Li X., Zhang J. (2019) mTOR signaling in cancer and mTOR inhibitors in solid tumor targeting therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **20**(3), 755. <https://doi.org/10.3390/ijms20030755>
122. Hua H., Kong Q., Zhang H., Wang J., Luo T., Jiang Y. (2019) Targeting mTOR for cancer therapy. *J. Hematol. Oncol.* **12**(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0754-1>
123. Buzzai M., Jones R.G., Amaravadi R.K., Lum J.J., DeBerardinis R.J., Zhao F., Viollet B., Thompson C.B. (2007) Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* **67**(14), 6745–6752. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4447>
124. Xie Z., Lau K., Eby B., Lozano P., He C., Pennington B., Li H., Rathi S., Dong Y., Tian R., Kem D., Zou M.H. (2011) Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes* **60**(6), 1770–1778. <https://doi.org/10.2337/db10-0351>
125. Xu J., Ao Y.L., Huang C., Song X., Zhang G., Cui W., Wang Y., Zhang X.Q., Zhang Z. (2022) Harmol promotes α-synuclein degradation and improves motor impairment in Parkinson's models via regulating autophagy-lysosome pathway. *NPJ Parkinsons Dis.* **8**(1), 100. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00361-4>
126. Abulimiti G., Zeng J., Aimaiti M., Lei X., Mi N. (2022) Harmol hydrochloride dihydrate induces autophagy in neuro cells and promotes the degradation of α-Syn by Atg5/Atg12-dependent pathway. *Food Sci. Nutr.* **10**(12), 4371–7379. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3031>
127. Liu W., Zhu S.O., Guo Y.L., Tu L.F., Zhen Y.Q., Zhao R.Y., Ou-Yang L., Kurihara H., He R.R., Liu B. (2023) BL-918, a small-molecule activator of ULK1, induces cytoprotective autophagy for amyotrophic lateral sclerosis therapy. *Acta Pharmacol. Sin.* **44**(3), 524–537. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00972-w>

128. Williams R.S.B., Cheng L., Mudge A.W., Harwood A.J. (2002) A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*. **417**(6886), 292–295. <https://doi.org/10.1038/417292a>
129. Sarkar S., Floto R.A., Berger Z., Imarisio S., Cordenier A., Pasco M., Cook L.J., Rubinsztein D.C. (2005) Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J. Cell Biol.* **170**(7), 1101–1111. <https://doi.org/10.1083/jcb.200504035>
130. Shaltiel G., Shamir A., Shapiro J., Ding D., Dalton E., Bialer M., Harwood A.J., Belmaker R.H., Greenberg M.L., Agam G. (2004) Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biol. Psychiatry*. **56**(11), 868–874. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.027>
131. Sarkar S., Rubinsztein D.C. (2014) Inositol and IP3 levels regulate autophagy. *Autophagy*. **2**(2), 132–134. <https://doi.org/10.4161/auto.2387>
132. Zhang L., Yu J., Pan H., Hu P., Hao Y., Cai W., Zhu H., Yu A.D., Xie X., Ma D., Yuan J. (2007) Small molecule regulators of autophagy identified by an image-based high-throughput screen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **104**(48), 19023–19028. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709695104>
133. Menzies F.M., Garcia-Arencibia M., Imarisio S., O’Sullivan N.C., Ricketts T., Kent B.A., Rao M.V., Lam W., Green-Thompson Z.W., Nixon R.A., Saksida L.M., Bussey T.J., O’Kane C.J., Rubinsztein D.C. (2015) Calpain inhibition mediates autophagy-dependent protection against polyglutamine toxicity. *Cell Death Differ.* **22**(3), 433–444. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.151>
134. Bensaada I., Robin B., Perez J., Salemkour Y., Chipont A., Camus M., Lemoine M., Guyonnet L., Lazareth H., Letavernier E., Hénique C., Tharaux P.L., Lenoir O. (2021) Calpastatin prevents angiotensin II-mediated podocyte injury through maintenance of autophagy. *Kidney Int.* **100**(1), 90–106. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.024>
135. Khan S.H., Kumar R. (2017) Trehalose induced conformational changes in the amyloid- $\beta$  peptide. *Pathol. Res. Pract.* **213**(6), 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.018>
136. Chen X., Li M., Li L., Xu S., Huang D., Ju M., Huang J., Chen K., Gu H. (2016). Trehalose, sucrose and raffinose are novel activators of autophagy in human keratinocytes through an mTOR-independent pathway. *Sci. Rep.* **6**, 28423. <https://doi.org/10.1038/srep28423>
137. Sarkar S., Perlstein E.O., Imarisio S., Pineau S., Cordenier A., Maglathlin R.L., Webster J.A., Lewis T.A., O’Kane C.J., Schreiber S.L., Rubinsztein D.C. (2007) Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington’s disease models. *Nat. Chem. Biol.* **3**(6), 331–338. <https://doi.org/10.1038/nchembio883>
138. Wu Y., Li X., Zhu J.X., Xie W., Le W., Fan Z., Jankovic J., Pan T. (2011) Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson’s disease. *Neurosignals*. **19**(3), 163–174. <https://doi.org/10.1159/000328516>
139. Zheng X.F., Fiorentino D., Chen J., Crabtree G.R., Schreiber S.L. (1995) TOR kinase domains are required for two distinct functions, only one of which is inhibited by rapamycin. *Cell*. **82**(1), 121–130. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90058-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90058-6)
140. Jiang T.F., Zhang Y.J., Zhou H.Y., Wang H.M., Tian L.P., Liu J., Ding J.Q., Chen S.D. (2013) Curcumin ameliorates the neurodegenerative pathology in A53T  $\alpha$ -synuclein cell model of Parkinson’s disease through the downregulation of mTOR/p70S6K signaling and the recovery of macroautophagy. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **8**(1), 356–369. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9431-7>
141. Brown R.A., Voit A., Srikanth M.P., Thayer J.A., Kingsbury T.J., Jacobson M.A., Lipinski M.M., Feldman R.A., Awad O. (2019) MTOR hyperactivity mediates lysosomal dysfunction in Gaucher’s disease iPSC-neuronal cells. *Dis. Model Mech.* **12**(10), dmm038596. <https://doi.org/10.1242/dmm.038596>
142. Webb J.L., Ravikumar B., Atkins J., Skepper J.N., Rubinsztein D.C. (2003)  $\alpha$ -Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome. *J. Biol. Chem.* **278**(27), 25009–25013. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300227200>
143. Sarkar S., Davies J.E., Huang Z., Tunnacliffe A., Rubinsztein D.C. (2007) Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and  $\alpha$ -synuclein. *J. Biol. Chem.* **282**(8), 5641–5652. <https://doi.org/10.1074/jbc.M609532200>
144. Hull A., Atilano M.L., Gergi L., Kinghorn K.J. (2024) Lysosomal storage, impaired autophagy and innate immunity in Gaucher and Parkinson’s diseases: insights for drug discovery. *Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **379**(1899), 20220381. <https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0381>
145. Kopytova A.E., Rychkov G.N., Nikolaev M.A., Baydakova G.V., Cheblokov A.A., Senkevich K.A., Bogdanova D.A., Bolshakova O.I., Miliukhina I.V., Bezrukikh V.A., Salogub G.N., Sarantseva S.V., Usenko T.C., Zakharova E.Y., Emelyanov A.K., Pchelina S.N. (2021) Ambroxol increases glucocerebrosidase (GCase) activity and restores GCase translocation in primary patient-derived macrophages in Gaucher disease and Parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* **84**, 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.003>
146. Kopytova A.E., Rychkov G.N., Cheblokov A.A., Grigor’eva E.V., Nikolaev M.A., Yarkova E.S., Sorogina D.A., Ibatullin F.M., Baydakova G.V., Izumchenko A.D., Bogdanova D.A., Boitsov V.M., Rybakov A.V., Miliukhina I.V., Bezrukikh V.A., Salogub G.N., Zakharova E.Y., Pchelina S.N., Emelyanov A.K. (2023) Potential binding sites of pharmacological chaperone NCGC00241607 on mutant  $\beta$ -glucocerebrosidase and its efficacy

- on patient-derived cell cultures in Gaucher and Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **24**(10), 112–121. <https://doi.org/10.3390/ijms24109105>
147. West A.B. (2017) Achieving neuroprotection with LRRK2 kinase inhibitors in Parkinson disease. *Exp. Neurol.* **298**(Pt. B), 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.07.019>
148. Lu J.H., Tan J.Q., Durairajan S.S.K., Liu L.F., Zhang Z.H., Ma L., Shen H.M., Chan H.Y.E., Li M. (2012) Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of  $\alpha$ -synuclein in neuronal cells via inducing autophagy. *Autophagy*. **8**(1), 98–108. <https://doi.org/10.4161/auto.8.1.18313>
149. Ouyang L., Zhang L., Zhang S., Yao D., Zhao Y., Wang G., Fu L., Lei P., Liu B. (2018) Small-molecule activator of UNC-51-like kinase 1 (ULK1) that induces cytoprotective autophagy for Parkinson's disease treatment. *J. Med. Chem.* **61**(7), 2776–2792. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01575>
150. Norradee C., Khwanraj K., Balit T., Dharmasaroja P. (2023) Evaluation of the combination of metformin and rapamycin in an MPP<sup>+</sup>-treated SH-SY5Y model of Parkinson's disease. *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.* **2023**, 3830861. <https://doi.org/10.1155/2023/3830861>
151. Pupyshev A.B., Tenditnik M.V., Ovsyukova M.V., Akopyan A.A., Dubrovina N.I., Tikhonova M.A. (2021) Restoration of Parkinson's disease-like deficits by activating autophagy through mTOR-dependent and mTOR-independent mechanisms in pharmacological and transgenic models of
- Parkinson's disease in mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* **171**(4), 425–430. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05242-z>
152. Van Skike C.E., Hussong S.A., Hernandez S.F., Banh A.Q., DeRosa N., Galvan V. (2021) mTOR attenuation with rapamycin reverses neurovascular uncoupling and memory deficits in mice modeling Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **41**(19), 4305–4320. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2144-20.2021>
153. Deleidi M., Gasser T. (2013) The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cell Mol. Life Sci.* **70**(22), 4259–4273. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1352-y>
154. Weichhart T., Hengstschläger M., Linke M. (2015) Regulation of innate immune cell function by mTOR. *Nat. Rev. Immunol.* **15**(10), 599–614. <https://doi.org/10.1038/nri3901>
155. Hinkle J.T., Patel J., Panicker N., Karuppagounder S.S., Biswas D., Belingon B., Chen R., Brahmachari S., Pletnikova O., Troncoso J.C., Dawson V.L., Dawson T.M. (2022) STING mediates neurodegeneration and neuroinflammation in nigrostriatal  $\alpha$ -synucleinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **119**(15), e2118819119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2118819119>
156. Lee J.J., Andreazza S., Whitworth A.J. (2020) The STING pathway does not contribute to behavioural or mitochondrial phenotypes in *Drosophila Pink1/parkin* or mtDNA mutator models. *Sci. Rep.* **10**(1), 2693. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59647-3>

## Autophagy Impairment in Parkinson's Disease: Approaches to Therapy

© 2025 T. S. Usenko

*Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina, 188300 Russia*

*Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, 197022 Russia*

*e-mail: usenko\_ts@pnpi.nrcki.ru*

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders characterized by progressive motor impairment due to the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain. PD affects more than 1% of the population over 60 years of age worldwide. Despite significant progress in understanding the pathogenesis of PD, including genetic and biochemical aspects, current therapies are limited to symptomatic treatment. Recent evidence suggests that impaired autophagy leads to the accumulation of abnormal proteins, particularly  $\alpha$ -synuclein, aggregated forms of which are neurotoxic to dopaminergic neurons in the substantia nigra. Notably, PD is predominantly sporadic. However, monogenic forms of the disease have also been described. Among the most common PD forms with known etiology are PD associated with mutations in the *GBA1* gene and PD associated with mutations in the *LRRK2* gene. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), encoded by the *LRRK2* gene, and the lysosomal enzyme glucocerebrosidase (GCase), encoded by the *GBA1* gene, are involved in the same endolysosomal pathway. The LRRK2 and GCase dysfunction reported in PD, especially in the case of mutations in the genes encoding them, can lead to impairment of the endolysosomal pathway, lysosomal function, and possibly autophagy. This review highlights the molecular mechanisms of autophagy and prospects for targeted therapy of PD based on the induction of autophagy by influencing key players in this process.

**Keywords:** Parkinson's disease, *GBA1*, *LRRK2*, autophagy, mTOR, inducers, target therapy