

Роль трансглутаминазы 2 в регуляции баланса между аутофагией и апоптозом в опухолевых клетках

Ю.А. Гненная¹, О.М. Семёнов¹, Н.А. Барлев^{1,2}

¹ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук»; Россия, 194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, 4;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»; Россия, 119121 Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Контакты: Юлия Андреевна Гненная gnennaya1996@mail.ru

В нормальной ткани клеточный гомеостаз в значительной степени обусловлен двумя катаболическими путями: апоптозом и аутофагией. Апоптоз, или запрограммированная клеточная гибель, регулируется проапоптотическими факторами и способствует уничтожению поврежденных клеток. Аутофагия, в свою очередь, включающая в себя 3 формы – макро-, микро- и шаперон-опосредованную аутофагию, – может как способствовать выживанию клеток путем избирательного удаления факторов, потенциально вызывающих апоптоз, так и повышать порог стресса, необходимого для индукции клеточной гибели. В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о существовании общих молекулярных путей между аутофагией и апоптозом, а также о влиянии каспазного матрикса на данные процессы. Одним из важных ферментов, участвующих в координации и регуляции этих процессов, является трансглутаминаза 2 (TG2). Различные типы активностей TG2 вовлечены в поддержание динамического баланса между внутриклеточным матриксом и внутриклеточными процессами аутофагии/апоптоза, в то время как их регуляция может способствовать развитию патогенеза различных заболеваний человека, включая онкогенез. Например, известно, что TG2 может благоприятствовать деградации проапоптотических белков и выживанию клеток почечно-клеточной карциномы в условиях недостатка питательных веществ, модулируя процесс аутофагии. В клетках различных тканей, лишенных TG2, наблюдается скопление агрегатов убиквитинированных белков и поврежденных митохондрий, что вызывает протеотоксический стресс и клеточную смерть. Наоборот, трансамидазная активность TG2 была замечена в ингибировании антиапоптотических сигналов на модели лейкоэмической моноцитарной лимфомы человека. В данном обзоре описываются важные функции TG2 в онкогенезе, а также подчеркивается двойственность роли этого фермента в модуляции таких противоположных процессов, как выживание клеток и их гибель.

Ключевые слова: трансглутаминаза 2, аутофагия, апоптоз, онкогенез, онкорегуляторы

Для цитирования: Гненная Ю.А., Семёнов О.М., Барлев Н.А. Роль трансглутаминазы 2 в регуляции баланса между аутофагией и апоптозом в опухолевых клетках. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(4):31–46. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-31-46>

The role of transglutaminase 2 in regulation of the balance between autophagy and apoptosis in tumor cells

Yu.A. Gnennaya¹, O.M. Semenov¹, N.A. Barlev^{1,2}

¹Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences; Russia, 4 Tikhoretsky Prospekt, St. Petersburg 194064, Russia;

²V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry; Bld. 8, 10 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russia

Contacts: Yulia Andreevna Gnennaya gnennaya1996@mail.ru

In normal tissue, cellular homeostasis is largely driven by two catabolic pathways: apoptosis and autophagy. Apoptosis, or programmed cell death, is regulated by pro-apoptotic factors, and promotes the removal of problematic cells. Autophagy, which in turn includes three forms: macro-, micro-, and chaperone-mediated autophagy, can promote both cell survival by selectively removing potentially apoptosis-inducing factors and raising the threshold of stress required for the induction of cell death. Recently, evidence has been accumulating suggesting the existence of common molecular pathways between autophagy and apoptosis, as well as the influence of the extracellular matrix on these processes. One of the important enzymes involved in the coordination and regulation of these processes is transglutaminase 2 (TG2). Different

types of TG2 activities are involved in maintaining the dynamic balance between extracellular matrix and intracellular autophagy/apoptosis processes, while dysregulation of these processes may contribute to the pathogenesis of various human diseases, including oncogenesis. For example, TG2 can promote the degradation of pro-apoptotic proteins and the survival of renal cell carcinoma cells under nutrient-deficient conditions by modulating the autophagy process. In cells of various tissues deprived of TG2, aggregates of ubiquitinated proteins and damaged mitochondria are observed, which in turn induces proteotoxic stress and cell death. Conversely, the transamidase activity of TG2 was observed to inhibit anti-apoptotic signaling in a human leukemic monocytic lymphoma model. In the present review, a number of important functions of TG2 in oncogenesis are described, along with the dual role of TG2 in modulating such opposite processes as cell survival and cell death.

Keywords: transglutaminase 2, autophagy, apoptosis, oncogenesis, oncoregulators

For citation: Gnennaya Yu.A., Semenov O.M., Barlev N.A., The role of transglutaminase 2 in regulation of the balance between autophagy and apoptosis in tumor cells. *Uspehi Molekularnoj Onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(4):31–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-31-46>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов развития, диагностики и лечения солидных опухолей, выживаемость пациентов с рецидивирующими/прогрессирующими онкологическими заболеваниями остается низкой. Гетерогенность компонентов микроокружения опухоли и возникновение химио- и радиорезистентности являются основными причинами ограниченности противоопухолевых стратегий. Несмотря на появление новейших комбинаций селективных химиотерапевтических препаратов, механизмы резистентности опухоли, обусловленные внутренними генетическими изменениями важнейших молекулярных каскадов или приобретенными эпигенетическими изменениями, уменьшают долгосрочные преимущества методов лечения.

Формирующиеся в солидных опухолях условия гипоксии и недостатка питательных веществ, а также воздействие иммунной системы организма оказывают влияние на раковые клетки, обуславливая динамику прогрессирования патологического процесса.

Активация механизмов выживания опухоли, направленных против проапоптотических сигналов, индуцированных физиологическими и фармакологическими условиями, способствует формированию агрессивного метастатического фенотипа. В настоящее время исследования подобных механизмов непременно включают изучение как микроокружения опухоли, так и реорганизации внеклеточного матрикса (ВКМ). Выделяемые опухолевыми стромальными клетками медиаторы воспаления — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α), трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), цитокины (интерлейкины-1 β (IL-1 β), -6 (IL-6), -8 (IL-8)) — модулируют злокачественность опухолей через внутриклеточные пути передачи сигналов [1, 2]. Взаимовлияние мутировавших клеток и опухолевой стромы может стать причиной активации эпителиально-ме-

зенхимального перехода, ключевыми параметрами которого являются биофизические характеристики ВКМ [3].

СЕМЕЙСТВО ТРАНСГЛУТАМИНАЗ

Трансглутаминазы (TGs) — это семейство эволюционно консервативных многофункциональных белков, 2 из которых (фибринстабилизирующий фактор XIII (FXIII) и TG1–7) катализируют Ca^{2+} -зависимую посттрансляционную модификацию белков путем образования ковалентных связей между свободными аминокислотными группами лизина и γ -карбоксамидными группами глутаминов, в то время как белок полосы 4.2 мембраны эритроцитов (EPB42) не имеет каталитической аминокислотной триады для осуществления трансамидазной активности (рис. 1) [4, 5]. Все члены семейства вовлечены в регуляцию физиологических процессов, происходящих в организме человека, а функциональные дефекты активностей TGs могут ассоциироваться с патологиями различной этиологии. К примеру, инактивацию FXIII, являющегося проангиогенным фактором, связывают с развитием хронической венозной недостаточности и неблагоприятным течением венозной трофической язвы нижних конечностей, что в том числе обуславливается нарушением инвазии макрофагов и миграции тромбоцитов к ране [6]. Дeregуляция работы TG1 и TG5 приводит к ороговению эпидермиса при коллоидном ихтиозе и синдрому акрального шелушения кожи соответственно [7, 8]. У нокаутных по *TGM3* (transglutaminase 3) мышей нарушается формирование волосяного покрова и наблюдается истощение лорикрина — основного компонента клеточной оболочки эпидермальных клеток [9]. Трансглутаминаза 4 участвует в формировании копулятивной пробки у мышей, в то время как повышенная экспрессия TG4 у человека приводит к развитию агрессивного фенотипа рака простаты [10, 11]. Трансглутаминаза 6 играет большую роль в возникновении ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Хантингтона [12]. Трансглутаминаза 7, предположительно, может быть связана со степенью злокачественности рака молочной железы (РМЖ),

однако данный фермент все еще остается малоизученным в отличие от другого члена семейства — TG2 [13].

УЧАСТИЕ ТРАНСГЛУТАМИНАЗЫ 2 В МЕЖБЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ

Трансглютаминаза 2 (тканевая трансглютаминаза) — фермент, который играет большую роль в прогрессии рака, поскольку способствует реорганизации ВКМ, адгезии опухолевых клеток, а также агрегации опухолевых стволовых клеток в сфероиды.

Многообразие функций TG2 определяется ее взаимодействиями с широким спектром внеклеточных, поверхностных и внутриклеточных белков. Трансглютаминаза 2 взаимодействует с фибронектином (FN) благодаря наличию фибронектин-связывающего домена, а нарушение данного взаимодействия может снижать адгезивный потенциал клеток к ВКМ [14]. Этот фермент также секретируется фибробластами, остеобластами и эндотелиальными клетками в ВКМ, где он опосредует взаимодействие с интегринами, SCD4 (синдекан 4, гепаран-сульфат), белками, связанными с рецепторами липопротеинов низкой плотности, и другими компонентами ВКМ [15, 16]. Трансглютаминаза 2 способствует клеточной адгезии и формированию фокальных контактов, соединяя домен II типа FN с субъединицами $\beta 1$ и $\beta 3$ интегринов, что приводит

к активации сигнального пути RhoA/ROCK (Rho-associated protein kinase) посредством подавления активности киназы Src и ингибирования белка 190RhoGAP [17]. Кроме того, сверхэкспрессия TG2 вызывает запуск сигнальной платформы PI3K (phosphoinositide-3-kinase)/mTOR (mammalian target of rapamycin), что, в свою очередь, способствует ингибированию активности белка FOXO3 (forkhead box O3) — ключевого фактора проапоптотической транскрипции [18]. ГТФазная активность TG2 вовлечена в неканоничную регуляцию опосредованной NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) активации HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), являющегося фактором транскрипции для ряда генов, таких как *Zeb1* (zinc finger E-box binding homeobox 1), *Zeb2*, *Snail* и *Twist*, белки которых участвуют в эпителиально-мезенхимальном переходе. Кроме того, сообщалось, что TGF- $\beta 1$, количество которого значительно больше в микроокружении рака яичников, приводит к накоплению TG2 путем активации NF- κ B, что влечет за собой повышение уровня белка SMAD (suppressor of mothers against decapentaplegic) и индукцию эпителиально-мезенхимального перехода, увеличивая процент CD44⁺/CD117⁺-клеток сфероидного фенотипа в перитонеальном метастазировании [19, 20]. Ca²⁺-связывающий белок CS100A4 стабилизирует открытую

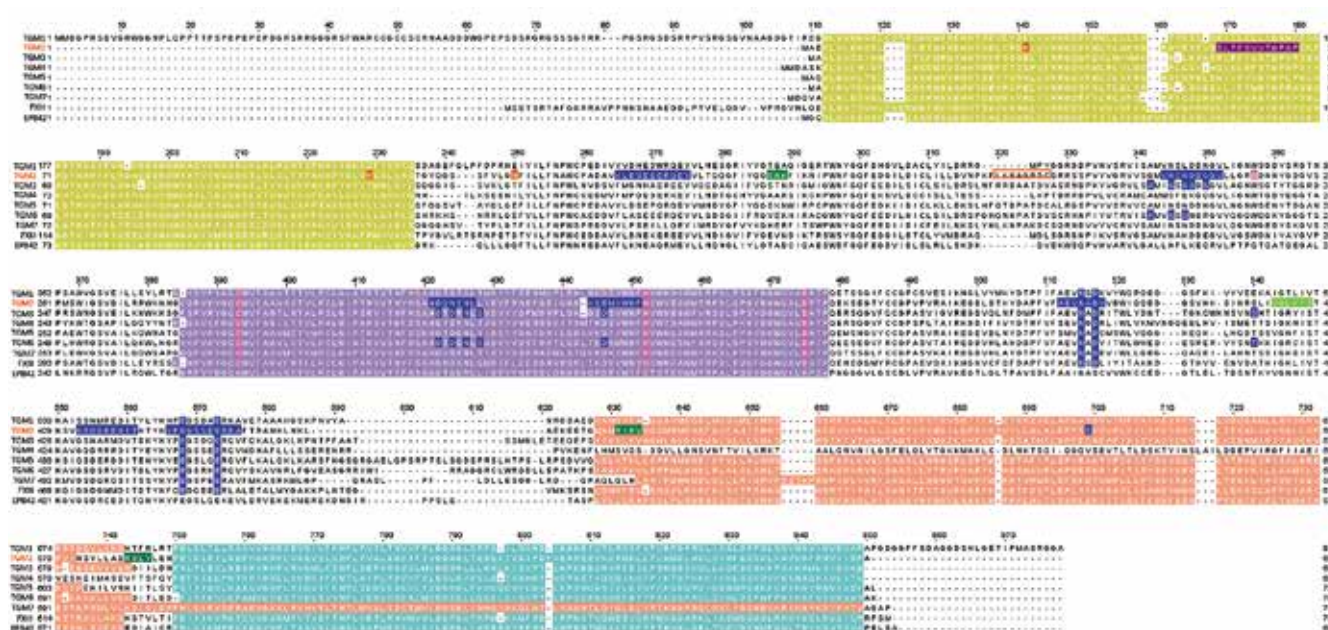


Рис. 1. Аминокислотные последовательности белков семейства трансглютаминаз (выравнивание проводилось с помощью программы ClustalO, домены идентифицированы в базе данных Eukaryotic Linear Motif): N-концевой домен (темно-желтый цвет); каталитический домен (сиреневый цвет); β -баррел 1 домен (светло-розовый цвет), β -баррел 2 домен (голубой цвет), каталитическая триада (темно-розовый цвет; для TG2 также отмечен W241); сайты связывания Ca²⁺ (синий цвет; для TG2 отмечены также участки связывания). Домены, охарактеризованные только для TG2: сайты связывания гуанозинтрифосфата (темно-зеленый цвет); сайты связывания фибронектина (оранжевый цвет); участок связывания регуляторного фактора интерферона (3IRF3) (светло-зеленый цвет); канонический LIR-мотив (LC3-взаимодействующий регион) (фиолетовый цвет); предполагаемый BH3-домен (красная рамка)

Fig. 1. Amino acid sequences of TGs family proteins was performed using the ClustalO program; domains were identified in the Eukaryotic Linear Motif database: N-terminal domain (dark yellow); catalytic domain (lilac); β -barrel 1 domain (light pink); β -barrel 2 domain (cyan); catalytic triad (dark pink, for TG2 additionally marked W241); Ca²⁺ binding sites (blue, for TG2 additionally marked binding sites). Domains characterized only for TG2: guanosine triphosphate binding sites (dark green); fibronectin binding sites (orange); interferon regulatory factor 3 (IRF3) binding site (light green); canonical LIR motif (LC3-interacting region) (purple); putative BH3 domain (red box)

конформацию TG2 в клетках эпителиальной карциномы A431, что способствует клеточной адгезии [21]. Активация пути MEK (mitogen-activated protein kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinase)/LHD (lactate dehydrogenase) при сверхэкспрессии TG2 увеличивает скорость протекания гликолиза и способствует пролиферации клеток РМЖ [22].

Трансглутаминаза 2 может выступать в роли маркера опухолеассоциированных фибробластов гепатоклеточной карциномы, являясь конечным звеном IL-6-опосредованной активации оси IL-6/IL6R/STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [23]. Кроме того, было показано, что TG2 способна регулировать сигнальную ось Wnt (Wingless-related integration site)/ β -catenin как напрямую, так и опосредованно — через взаимодействие с HSF1 (heat shock factor 1) [24]. Дерегуляция канонического каскада Wnt ассоциирована с развитием широкого спектра онкологических заболеваний [25, 26]. Интересно, что не только TG2, но и TG1 — другой член семейства трансглутаминаз — способна регулировать сигнальный путь Wnt, что было продемонстрировано на ряде клеточных линий рака желудка [27]. Необходимо отметить, что именно TG1 и TG2, в отличие от других членов семейства, имеют низкий показатель индекса повреждения генов (GDI) и находятся под сильным селективным отбором [28]. Генетическая абляция того или иного фермента из пары вызывает значительные изменения в уровнях транскриптов фибротических маркеров COL3A1 (collagen type III α -1), α -SMA (α -smooth muscle actin), CTGF (connective tissue growth factor), TGF- β 1 и CCND1 (cyclin D1) в сердечных фибробластах. Одновременно с этим были обнаружены корреляции между уровнями транскриптов *TGM1* или *TGM2* и уровнями нескольких профибротических, пролиферативных и апоптотических маркеров, таких как COL1A1, MMP-2 (matrix metalloproteinase 2), CTGF, CCNE2 и BAX/Bcl-2 (Bcl-2-associated X protein/B-cell lymphoma 2), что подтверждает возможную роль TG1 и TG2 в опосредовании определенных фибротических сигнальных процессов, клеточной пролиферации и реорганизации ВКМ [29].

Таким образом, члены семейства трансглутаминаз, в частности TG2, играют ключевую роль в регуляции не только внутриклеточных путей, стабилизирующих сигнальные каскады в условиях клеточного стресса, но и структуры и стабильности ВКМ. Уникальность TG2 заключается в ее повсеместном распределении в тканях человека и, как следствие, вовлеченности в регуляцию различных видов рака, что позволяет рассматривать этот фермент как прогностический биомаркер и терапевтическую мишень. Однако роль TG2 в онкогенезе остается противоречивой, поскольку в ряде исследований TG2 характеризуется как потенциальный опухолевый супрессор. В данном обзоре мы затронем роль TG2 в балансе аутофагия/апоптоз в контексте канцерогенеза, что определяет дальнейшие исследования механизмов, посредством которых

этот фермент оказывает влияние на внутри- и внеклеточный протеостаз.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРАНСГЛУТАМИНАЗЫ 2

Тканевую трансглутаминазу можно охарактеризовать как довольно универсальный белок, структурно схожий с членами своего семейства, за исключением наличия уникального сайта связывания гуанидиновых нуклеотидов. Помимо наличия у TG2 вышеуказанных трансамидазной и ГТФазной активностей, этот фермент может функционировать как дисульфид-изомераза и серин-треонин-специфическая киназа и обладает неферментативной активностью скаффолд-белков [30–32]. Полноразмерная форма TG2 состоит из 4 доменов: N-концевого (1–139 аминокислотных остатков (а. о.)), каталитического (140–454 а. о.) и 2 последовательно идущих β -баррельных доменов на С-конце (479–687 а. о.) [33]. Кроме того, последовательность TG2 включает в себя 3 сигнала ядерной локализации (NLS) и 1 сигнал ядерного экспорта (NES) [34]. Находящийся на N-конце FN-связывающий сайт соседствует с одним из сайтов связывания гуанозинтрифосфата (ГТФ), в то время как 2 других сайта связывания и гидролиза находятся в коровом и С-концевом доменах [28]. Таким образом, для гидролиза ГТФ необходимы 2 условия: снижение концентрации Ca^{2+} и сближение соответствующих сайтов посредством перехода TG2 в так называемую «закрытую» конформацию. В ГТФ-связанной форме доступ к активному сайту трансамидирования блокирован, а С77 активного сайта присоединен к остатку Y516 с помощью водородной связи [35, 36]. Интересно, что повреждающие несинонимичные одонуклеотидные варианты (nsNSV), нехарактерные для а. о. каталитического домена (C277, H335, D358 и W241), с избытком присутствуют в коротких линейных мотивах (SLiMs), участках взаимодействия с LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3) (LIRs) и регионах, необходимых для белок-белковых взаимодействий, что влияет не только на вне- и внутриклеточные функции TG2, но и на локализацию данного белка [28].

Кроме того, согласно данным литературы, существуют неполноразмерные формы TG2 с различными свойствами, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга: TG2-S, TG2-H2, TG2_{v1} и TG2_{v2}. Особенность сплайсированных изоформ заключается в отсутствии различных по длине участков С-конца, что влияет на их способность функционировать как ГТФазы и связывать PLCD1 (phospholipase C delta 1) [37]. Хотя некоторые из этих вариантов TG2 еще не изучены должным образом, изоформа TG2-S, которая, помимо прочего, не имеет NES и одного из NLS (что влияет на ее способность импортироваться в цитозоль), была ассоциирована с дифференцировкой клеток нейробластомы, болезнью Альцгеймера и лейкомогенезом [38, 39]. Внутриклеточная локализация TG2 также

имеет большое значение в ее функционировании. Основная часть фермента (около 73 %) локализована в цитозоле, где сосредоточены большинство субстратов TG2. Остальное количество TG2 распределено между мембраной (около 20 %) и ядром (около 5–7 %) и варьирует в зависимости от типа клеток и условий эксперимента [40]. Несмотря на то что данных о непосредственном нахождении TG2 в митохондриях нет, известно об участии этого фермента в митофагии и регуляции путей митохондриального дыхания [41]. Далее мы подробнее рассмотрим многофункциональную и противоречивую роль TG2 в регуляции клеточных гомеостаза, смерти и выживания.

Трансглутаминаза 2 в регуляции гомеостаза митохондрий. Впервые роль TG2 в катализе комплексов дыхательной цепи в митохондриях была продемонстрирована при анализе нокаутных по TG2 мышей. Оказалось, что отсутствие дисульфид-изомеразной активности TG2 приводит к дефектам правильной сборки АТФ-синтазы, нарушению секреции инсулина под действием глюкозы и дисфункции митохондриального транспортера АДФ/АТФ ANT1 (adenine nucleotide translocator 1), мутации в котором способствуют пресенильному варианту развития болезни Альцгеймера. Таким образом, данное исследование указывает на участие TG2 в регуляции динамики переноса протонов и, как следствие, ее влияние на развитие митохондриальной патофизиологии [41].

Митофагия является процессом избирательного поглощения и деградации дисфункциональных митохондрий, что необходимо для сохранения и поддержания всего митохондриального ретикула. В мышечных фибробластах (MEF), лишенных TG2, наблюдается накопление фрагментированных митохондрий со сниженным мембранным потенциалом, что, по всей видимости, может быть связано с уменьшением уровня термостабильного белка IF1 (inhibitor of the mitochondrial F1Fo ATPase1). В нормальных условиях IF1 индуцирует цикл деления — слияния митохондрий, способствуя транслокации с динамином белка DRP1 (dynamin-related protein 1) [42]. В отсутствие TG2 количество свободного DRP1 повышается наряду с другим ключевым белком-регулятором гомеостаза митохондрий — PINK1 (phosphatase and tensin (PTEN) homologue-induced kinase 1) [43]. С одной стороны, увеличение PINK1 способствует рекрутированию E3-убиквитинлигазы Parkin и убиквитин-подобного белка LC3 к мембране митохондрий, что благоприятствует митофагии [44]. С другой стороны, TG2-зависимое снижение IF1 приводит к реверсии F1Fo-АТФ-синтазы и нарушению накопления активных форм кислорода (АФК), что может вызывать апоптоз [41]. Наконец, результаты, полученные К. Lénárt и соавт., свидетельствуют о том, что при схожем с MEF фенотипе фрагментированных митохондрий мышечные преадипциты, нокаутные по TG2, демонстрируют гипометаболизм и значительное снижение продукции

АФК, а это может являться косвенной причиной аутофагии [45]. На клеточных моделях человеческой нейробластомы было показано, что TG2 индуцирует гиперполяризацию митохондриальной мембраны и в то же время способен на взаимодействие с проапоптотическим BAX, но не с антиапоптотическим, Bcl-2. В совокупности это сенситизирует клетки к внутреннему пути запрограммированной клеточной гибели [46, 47]. Напротив, TG2 ингибирует Ca^{2+} -индуцированный апоптоз в клетках HEK293 путем ковалентного сшивания BAX [48]. Таким образом, ферментативная активность TG2 может быть вовлечена в регуляцию как клиренса поврежденных белков и целых органелл, так и проапоптотического процесса (табл. 1). Дуальная роль TG2, характерная для малигнизированных клеток, подразумевает рассмотрение взаимодействия этого фермента с главными участниками клеточной судьбы — онкосупрессорами и онкоактиваторами.

Внутриядерная регуляция трансглутаминазы 2. Как уже говорилось ранее, при изучении молекулярных механизмов функционирования TG2 необходимо иметь в виду окружающий клеточный контекст, в том числе взаимообратную регуляцию TG2 белками, многие из которых являются мастер-регуляторами систем передачи сигнала. Известно, что экспрессия *TGM2* может контролироваться рецепторами RARs (retinoic acid receptor) и RXRs (retinoic X receptor) [60]. Помимо ретиноидов, другие факторы, такие как NF- κ B-путь, HIF-1, цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α , интерферон- γ) и онкогены семейства *тус*, также модулируют экспрессию TG2 [61–65]. Сам фермент способен выступать в роли транскрипционного коактиватора и эпигенетического регулятора гистоновых модификаций [66–68]. Далее мы подробно рассмотрим взаимодействие как цитоплазматического, так и ядерного TG2 с онкорегуляторами, приводящее к регуляции выживания, дифференцировки и апоптоза клеток.

Взаимодействие трансглутаминазы 2 с онкорегуляторами в регуляции баланса аутофагия/апоптоз. Аутофагия представляет собой фундаментальную адаптивную стратегию выживания клеток путем деградации и рециркуляции белковых компонентов и нуклеиновых кислот. В клетках млекопитающих аутофагия реализуется с помощью 3 различных механизмов: микро-, макроаутофагии и шаперон-опосредованной аутофагии [69]. В данном обзоре под термином «аутофагия» подразумевается именно макроаутофагия, поскольку данный механизм в большей степени обеспечивает биоэнергетические потребности клетки, участвует в ответе на внеклеточный стресс (гипоксия, заражение и пр.), а также опосредуется множеством белков, некоторые из которых являются проапоптотическими. Аутофагия — это многоступенчатый процесс, стадии которого обеспечиваются белковыми комплексами, включающими белки ATG (autophagy-related genes). Образование фагофоры начинается с диссоциации mTORC1 и комплекса ULK1 (unc-51-like kinase 1),

Таблица 1. Влияние статуса трансглутаминазы 2 (TG2) на аутофагию/апоптоз в зависимости от типа тканевой локализации

Table 1. Effect of transglutaminase 2 (TG2) status on autophagy/apoptosis depending on the type of tissue localization

Экспериментальная модель/нокаутные по TG2 мыши (кардиомиоциты, гепатоциты) Experimental model/TG2 knockout mice (cardiomyocytes, hepatocytes)	Уровень TG2 в клетках The level of TG2 in cells	Механизм TG2-опосредованного влияния на аутофагию/апоптоз Mechanism of TG2-mediated effects on autophagy/apoptosis	Источник References
Нокаутные по TG2 мыши (кардиомиоциты, гепатоциты) TG2 knockout mice (cardiomyocytes, hepatocytes)	Отсутствует Absent	Подавление слияния аутофагосом с лизосомами, усиление активности каспазы-3 Suppression of autophagosomes fusion with lysosomes, enhancement of caspase-3 activity	M. D'Eletto и соавт., 2009, 2012 [49, 50], F. Rossin и соавт., 2012 [51] M. D'Eletto et al., 2009, 2012 [49, 50], F. Rossin et al., 2012 [51]
Почечно-клеточный рак Renal cell cancer	Высокий High	Подавление апоптоза вследствие TG2-опосредованной деградации p53 в аутофагосомах Suppression of apoptosis due to TG2-mediated degradation of p53 in autophagosomes	J. Kang и соавт., 2016 [52] J. Kang et al., 2016 [52]
Рак толстой кишки Colorectal cancer	Высокий High	Подавление апоптоза вследствие TG2-опосредованной деградации p53 в аутофагосомах Suppression of apoptosis due to TG2-mediated degradation of p53 in autophagosomes	P. Malkomes и соавт., 2021 [53] P. Malkomes et al., 2021 [53]
Фибробласты Fibroblasts	Низкий Low	Подавление слияния аутофагосом с лизосомами вследствие дальнейшего снижения уровня TG2 Suppression of autophagosome fusion with lysosomes due to further decrease in TG2 levels	S.D. Lamore и G.T. Wondrack, 2012 [54] S.D. Lamore and G.T. Wondrack, 2012 [54]
Лейкемическая моноцитарная лимфома Leukemic monocytic lymphoma	Низкий Low	Подавление апоптоза вследствие полимеризации pRb Suppression of apoptosis due to pRb polymerization	S. Oliverio и соавт., 1997 [55] S. Oliverio et al., 1997 [55]
Рак молочной железы Breast cancer	Низкий Low	Подавление апоптоза вследствие фосфорилирования pRb Suppression of apoptosis due to phosphorylation of Rb	S. Mishra и соавт., 2007 [56] S. Mishra et al., 2007 [56]
Рак молочной железы/мышинные фибробласты Breast cancer/mouse fibroblasts	Высокий High	Подавление апоптоза вследствие ингибирования активности PTEN Suppression of apoptosis due to inhibition of PTEN activity	Y. Wang и соавт., 2012 [57] Y. Wang et al., 2012 [57]
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Высокий High	Индукция аутофагии вследствие снижения уровня TG2 Induction of autophagy due to decreased TG2 levels	U. Akar и соавт., 2007 [58] U. Akar et al., 2007 [58]
Рак молочной железы Breast cancer	Низкий Low	Подавление апоптоза вследствие TG2-опосредованной дестабилизации нуклеофозмина — шаперона BAX Suppression of apoptosis due to TG2-mediated destabilization of the nucleophosmin — chaperone of BAX	R.-S. Park и соавт., 2009 [59] R.-S. Park et al., 2009 [59]
Нейробластома Neuroblastoma	Низкий Low	Индукция апоптоза вследствие TG2-опосредованного высвобождения цитохрома C Induction of apoptosis due to TG2-mediated release of cytochrome C	C. Rodolfo и соавт., 2004 [47] C. Rodolfo et al., 2004 [47]

включающего ATG13, ULK1, ULK2, RB1CC1 (RB1-inducible coiled-coil 1) и ATG101. ULK1 фосфорилирует AMBRA1 (activating molecule in beclin-1-regulated autophagy), способствуя реорганизации микротрубочек и высвобождению комплекса PI3KC3-C1 (VPS15 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit), VPS34/PIK3C3, ATG14, BECN1 (beclin-1), UVRAG (UV radiation

resistance-associated gene protein)), который, в свою очередь, взаимодействует с DFCP1 (double FYVE domain-containing protein 1), ATG2 и WIPI1 (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 1) и рекрутирует другие белки ATG. Белки ATG7 и ATG10 опосредуют образование комплекса ATG5-ATG12, который связывается с ATG16L1 для элонгации мембраны

и трансформации фагофора в двумембранную аутофагосому. Тем временем цитозольный LC3 под действием ATG4 расщепляется до LC3-IB, который при участии белков ATG7, ATG10 и комплекса ATG16L1 конъюгируется с фосфатидилэтаноламином, образуя LC3-II. Дальнейшее преобразование аутофагосомы и слияние с лизосомой опосредуются паралогами ATG8 и ATG18, комплексом ATG2A-ATG18, трансмембранным белком ATG9 и SNX18 (Sorting Nexin 18) [70–72].

В клетках нормальных тканей аутофагия обеспечивает надежный клиренс поврежденных органелл или белковых комплексов, в то время как конститутивный стресс может способствовать аутофагической гибели клеток [73]. Однако некоторые малигнизированные клетки способны долгое время выживать в условиях гипоксии и недостатка внешних питательных веществ, что говорит об адаптации механизмов аутофагии при нарушенной регуляции данного процесса со стороны онкосупрессоров [74].

Апоптоз является наиболее изученным механизмом запрограммированной клеточной гибели в ответ на различные внутриклеточные (повышение концентрации Ca^{2+} , накопление АФК, гипоксия, митогенная стимуляция) и внешние (бактериальные токсины, дерегуляция факторами роста и гормонами, генотоксические агенты) сигналы. В зависимости от сигнала, вызывающего апоптоз, были выделены 2 различных механизма апоптоза. Внутренний путь, характеризующийся пермеабиллизацией наружной мембраны митохондрий, начинается с активации белков с доменом Bcl-2 гомологии 3 (BH3) (BIM (BCL-2 interacting mediator of cell death), PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis), BID (BH3 interacting domain death agonist), BMF (Bcl-2-modifying factor), BAD (Bcl-2-associated agonist of cell death), BIK (Bcl-2-interacting killer), NOXA (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1), HRK (activator of apoptosis harakiri)), которые связываются с антиапоптотическими белками Bcl-2, не позволяя им ингибировать проапоптотические белки BAX/BAK (Bcl-2 homologous antagonist/killer). Активированные BAX/BAK образуют поры в мембране митохондрий, что приводит к высвобождению эффекторов апоптоза, включая второй митохондриальный активатор каспаз SMAC (second mitochondria-derived activator of caspase), сериновую протеазу OMI (protein HtrA2) и цитохром C. Цитохром C связывается с APAF1 (apoptotic protease activating factor 1) и каспазой-9 в цитозоле с образованием апоптосомы, которая затем активирует эффекторные каспазы 3 и 7, что приводит к гибели клетки. Внешний путь начинается со стимуляции специфических рецепторов смерти при связывании их лигандов, таких как TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) и TNF. Связывание лигандов вызывает тримеризацию рецепторов и привлечение FADD (Fas-associated death domain protein), прокаспазы-8 и прокаспазы-10 для формирования сигнального комплекса DISC (Fas-based death-inducing signaling

complex) с последующей активацией каспаз, что способствует гибели клеток путем активации эффекторных каспаз [75, 76].

Внешний и внутренний пути апоптоза заканчиваются активацией каспазы-3 с последующим высвобождением эндонуклеазы CAD (carbamoyl-phosphate synthetase 2) от специфического ингибитора ICAD (inhibitor of caspase-activated DNase), что приводит к деградации хромосомной ДНК. Также каспаза-3 вызывает реорганизацию цитоскелета путем расщепления гельсолина, образование апоптотических телец и протеолиз белка PARP1 (Poly-ADP-ribose polymerase 1), опосредующего репарацию ДНК [77, 78]. Опухолевые клетки могут приобретать устойчивость к апоптозу путем конститутивной экспрессии антиапоптотических белков, с одной стороны, и подавлением проапоптотических белков, с другой. К примеру, присутствие мутантного онкосупрессора p53, являющегося транскрипционным фактором для белков NOXA, PUMA, BAX, BID и APAF-1 (apoptotic protease activating factor-1) и также участвующего в активации каспазы-3 и каспазы-8, дестабилизирует механизм внутреннего пути апоптоза [79].

Как аутофагия, так и апоптоз являются многофакторными процессами, задействующими большую часть ресурсов и машинерии клетки. Поэтому неудивительно, что некоторые канонические белки проявляют многозадачность и опосредуют тот или иной процесс в соответствии с окружающими условиями. Узлы перекрестного взаимодействия включают взаимодействия BECN1 с Bcl-2, UVRAG с BAX и ATG5 с FADD. Кальпаины, или Ca^{2+} -зависимые цистеиновые протеазы, участвующие в аутофагии, способны расщеплять Bcl-2, PARP1 и ATG5, способствуя апоптозу. Локализуясь в просвете аутофагосом члены семейства DAPK (death-associated protein kinase 1) могут диссоциировать BECN1 от Bcl-2 и выступать в роли медиаторов эффекторных каспаз [80]. Несмотря на то что p53 регулирует экспрессию проапоптотических белков, он также способствует активации модулятора аутофагии DRAM (damage-regulated autophagy modulator) и киназ Cdc42/JNK1 (cell division control protein 42 homolog/c-Jun N-Terminal protein kinase 1), которые, в свою очередь, фосфорилируют Bcl-2, нарушая его взаимодействие с BECN1 [72]. Трансглутаминаза 2 также может влиять на взаимодействие BECN1 с белками семейства Bcl-2, предположительно связываясь с последними через последовательность, на 80 % гомологичную последовательности BH3-домена (рис. 1). При этом TG2 участвует в сшивании комплекса BECN1/AMBRA1 [51, 81]. Кроме того, известно, что данный фермент, имеющий предполагаемый LIR-мотив, который обеспечивает распознавание LC3/ATG8, проявляет шаперонную активность, транспортируя грузы на мембрану фагофора [28]. Наконец, TG2 способна влиять как на p53, так и на другие онкосупрессоры, участвующие в регуляции процессов аутофагии и апоптоза.

Трансглутаминаза 2 способна модулировать функции белка ретинобластомы (pRb), который является ключевым регулятором клеточного цикла. Ядерная TG2 полимеризует pRb в клетках лейкоемической моноцитарной лимфомы человека, подвергающихся апоптозу, что приводит к потере антиапоптотического действия pRb, деградации фактора транскрипции E2F1 и ускорению апоптоза [55]. Однако в ряду других клеточных линий обработка ретиноевой кислотой продлевает TG2-опосредованное антиапоптотическое действие pRb, защищая его от деградации каспазой-7 [82]. Также было установлено, что pRb является субстратом для киназной активности TG2, а фосфорилирование pRb по Ser780 дестабилизирует комплекс pRb-E2F1 и усиливает апоптоз в клетках карциномы молочной железы MCF-7 [56]. Согласно результатам данных исследований, внутриядерная концентрация Ca^{2+} является определяющим фактором, опосредующим противоположные функции TG2 на pRb.

Транскрипционный фактор Sp1, регулирующий ряд генов, влияющих на выживание и пролиферацию

клеток, является еще одним транскрипционным фактором-субстратом для TG2 [83]. Гиперактивация TG2 в результате клеточного повреждения или стресса может приводить к чрезмерной олигомеризации Sp1, что способствует гибели клеток при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах. Так, обработка ациклическим ретиноидом приводит к активации каспазы-3, сшивающей способности TG2 и олигомеризации Sp1 в клетках гепатоклеточной карциномы [84]. При этом в клетках линии колоректального рака HCT116 TG2 подавляет тапсигаргин-опосредованный апоптоз путем сшивания и инактивации каспазы-3 [85].

Многофункциональный транскрипционный фактор p53 называют стражем генома ввиду его активации при накоплении повреждений ДНК и регуляции множества проапоптотических белков. В большинстве опухолей человека p53 либо мутирован, либо репрессирован сверхэкспрессией E3-убиквитинлигазы MDM2 (mouse double minute 2) [86]. Однако, по последним данным, есть основания полагать, что повышенная экспрессия TG2 в различных опухолях коррелирует

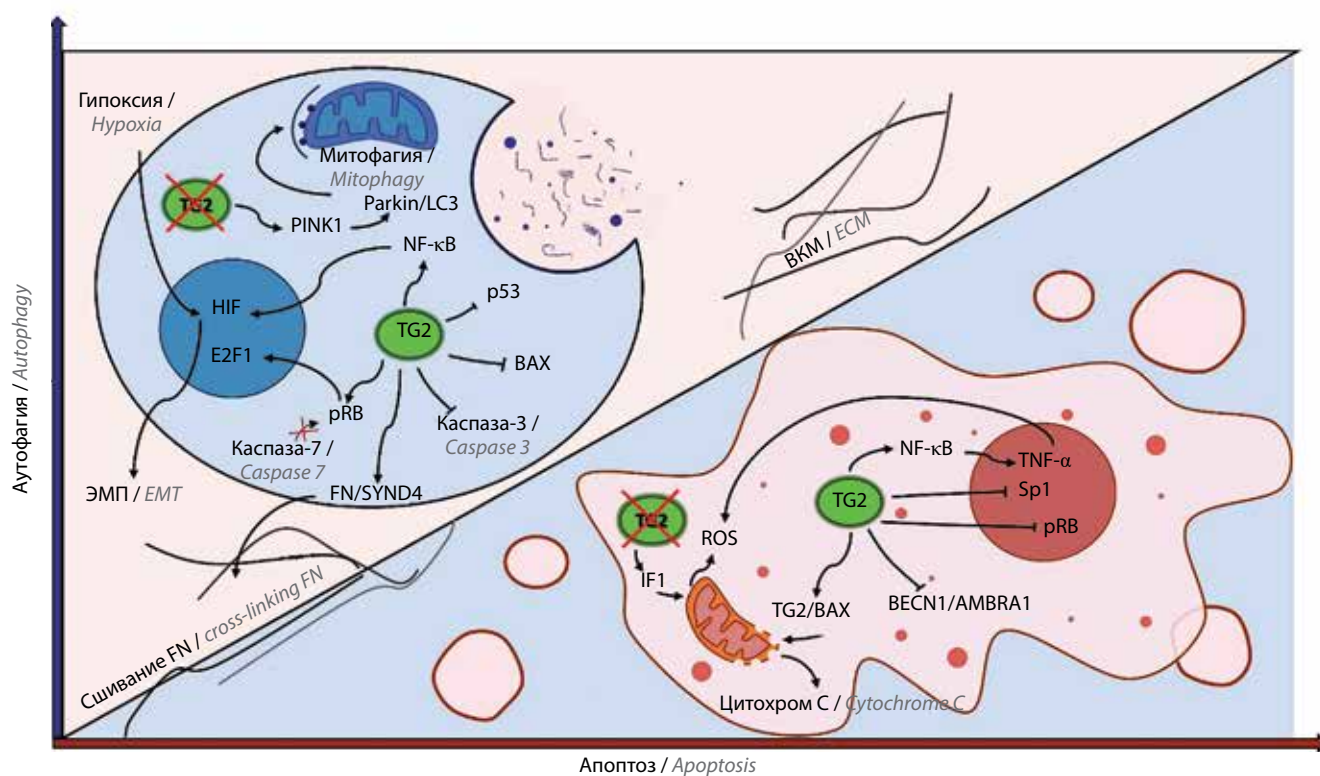


Рис. 2. Влияние трансглутаминазы 2 (TG2) на процессы аутофагии/апоптоза. Присутствие или отсутствие отдельных белков и сигнальных каскадов зависит от типа тканевой локализации. LC3 – убиквитин-подобный белок 1A/1B-легкая цепь 3; PINK1 – PTEN-индуцированная киназа 1; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор κB; HIF – фактор, индуцированный гипоксией; BAX – Bcl-2-ассоциированный X-белок; E2F1 – транскрипционный фактор 1 E2F; pRb – белок ретинобластомы; FN – фибронектин; SYND4 – синдекан 4; ROS – активные формы кислорода; BECN1 – беклин-1; AMBRA1 – активируемая молекула в beclin-1-регулируемой аутофагии; Sp1 – белок специфичности 1; IF1 – ингибитор митохондриальной F1Fo-АТФазы; TNF-α – фактор некроза опухоли α; БКМ – внеклеточный матрикс; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

Fig. 2. Effect of transglutaminase 2 (TG2) on autophagy/apoptosis processes (schematic). The presence or absence of individual proteins and signaling cascades depends on the type of tissue localization. LC3 – microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3; PINK1 – PTEN induced kinase 1; NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; HIF – hypoxia-inducible factor; BAX – Bcl-2-associated X protein; E2F1 – E2F transcription factor 1; pRb – retinoblastoma-protein; FN – fibronectin; SYND4 – syndecan 4; ROS – reactive oxygen species; BECN1 – beclin-1; AMBRA1 – activating molecule in beclin-1-regulated autophagy protein 1; Sp1 – specificity protein 1; IF1 – inhibitor of the mitochondrial F1Fo ATPase 1; TNF-α – tumor necrosis factor α; ECM – extracellular matrix; EMT – epithelial-mesenchymal transition

с нестабильностью p53. Трансглутаминаза 2 способствует протеасомной деградации p53, сшивая его с убиквитин-связывающим белком p62 и транслоцируя белки в аутофагосомы [52, 53, 87]. TG2-опосредованное истощение p53 способствует увеличению доступности кофактора p300, необходимого для активации HIF1A — субъединицы белка HIF-1, что приводит к индукции ангиогенеза в почечно-клеточном раке [88].

Еще одним важнейшим транскрипционным фактором, взаимодействующим с TG2, является NF-κB. Он не только участвует в формировании иммунного ответа, но также может способствовать прогрессированию различного типа опухолей [89]. Было показано, что TG2 полимеризует субъединицу комплекса NF-κB IκBα, создавая условия для диссоциации комплекса и транслокации NF-κB в ядро, что, в свою очередь, способствует TNF-α-опосредованному накоплению оксида азота и АФК [90, 91]. Кроме того, фосфорилирование TG2 по Ser 216 облегчает TG2-опосредованную активацию NF-κB и стимулирует подавление PTEN [57]. Трансглутаминаза 2 способствует деградации PTEN посредством убиквитинирования, активации сигнального пути FAK/AKT (focal adhesion kinase/protein kinase B) и, как следствие, выживанию опухолевых клеток поджелудочной железы [92].

Таким образом, TG2 выступает в роли еще одного перспективного регулятора перекрестного взаимодействия между аутофагией и апоптозом (см. рис. 2). В ряде работ показано участие TG2 в созревании аутофагосом, в то время как малейшее колебание внутриклеточных параметров может привести к функциональным изменениям активности TG2 и, как следствие, к нарушению баланса в сторону клеточной гибели [49, 50, 93]. Наконец, недавние исследования демонстрируют участие TG2 в еще одном типе клеточной гибели — ферроптозе, характеризующемся токсичным железозависимым накоплением перекисей липидов, что еще больше подчеркивает значимость изучения и понимания всех молекулярных процессов, в которые вовлечена TG2 [94].

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСГЛУТАМИНАЗЫ 2 В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ РАКА

В ряде исследований продемонстрирована роль TG2 в качестве прогностического маркера в различных типах онкологических заболеваний (табл. 2). Так, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование образцов биопсии карциномы почки показало, что в большинстве первичных опухолей уровень TG2 был ниже в 2,9 раза по сравнению с образцами нормального эпителия почки, независимо от гистопатологических параметров и метастазирования. При этом образцы с повышенным уровнем TG2 (в 1,9 раза относительно окружающей нормальной ткани) в 82 % случаев характеризовались увеличением сигнала от ITGB1 (integrin subunit beta 1) и SDC4. У пациентов с такими данными наблю-

дались метастазы и пониженный уровень некроза опухолевой ткани. При этом ферментативная активность TG2 в опухолевых клетках была снижена по сравнению с нормальной тканью. Авторы делают вывод, что TG2 связывает белки ВКМ и моделирует адгезионные взаимодействия клеток, способствуя их выживанию и распространению [95]. Другое ИГХ-исследование парафиновых срезов биоптатов карциномы почки, полученных от пациентов с метастазами (1-я группа) и без них (2-я группа), показало, что уровень сигнала TG2 в первичной опухоли в группе пациентов с наличием метастазов был выше, чем в группе без них. В 1-й группе разница в уровне TG2 между первичной опухолью и метастазами почти не отмечалась [96]. Кроме того, одно исследование парафиновых срезов 683 пациентов с карциномой почки, которым была выполнена полная/частичная нефрэктомия, продемонстрировало взаимосвязь высокого уровня сигнала TG2 с неблагоприятным клиническим прогнозом [97].

Исследование 100 образцов рака желчного пузыря и 28 образцов нормальной ткани выявило связь TG2 с развитием патологии. Положительный сигнал от TG2 наблюдался в 62 % опухолевых проб и в 21 % проб нормальной ткани. Более того, из 16 проб, полученных от пациентов с рецидивом, 15 были TG2-положительными. У больных, получавших паллиативную помощь, интенсивный сигнал TG2 в образцах опухоли коррелировал с низкими показателями выживаемости по сравнению с больными, биоптаты которых характеризовались пониженным уровнем TG2 [98].

Данные ИГХ-мечения TG2, полученные на образцах опухолей желудка, показали наличие интенсивного сигнала TG2 у пациентов на поздних стадиях с активной инвазией в окружающую ткань. В ходе экспериментов на клеточных линиях рака желудка с нокаутом гена *TGM2* выявлено влияние экспрессии *TGM2* на активацию сигнального пути ERK1/2, что способствовало выживанию, пролиферации и инвазии опухолевых клеток [99]. В другом исследовании биоптатов пациентов с раком желудка показана корреляция сигнала TG2 и маркера опухолевых макрофагов CD163. Повышенный сигнал TG2 в опухоли также был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Авторы выявили положительное влияние сверхэкспрессии TG2 на повышенную выработку хемокинов CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2) и CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10), привлекающих макрофаги в ответ на обработку IL-1β. При этом TG2 не влияла на уровень фосфорилирования NF-κB, отмечающегося при активации данного сигнального пути в ответ на воздействие IL-1β [100].

При исследовании материалов пациентов с карциномой пищевода показано, что сверхэкспрессия *TGM2* в 128 клинических образцах (по данным количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени) была ассоциирована с поздними стадиями, низкой дифференцировкой клеток и опухолевым

Таблица 2. Клинические данные об участии трансглутаминазы 2 (TG2) в онкогенезе

Table 2. Clinical data on the involvement of transglutaminase 2 (TG2) in oncogenesis

Локализация опухоли Tumor location	Метод исследования Research method	Прогностическое значение TG2 Prognostic value of TG2	Механизм действия TG2 Mechanism of action of TG2	Источник Reference
Почечно-клеточный рак Renal cell cancer	ИГХ IHC	Высокий уровень TG2 в опухоли относительно окружающей ткани коррелирует с наличием метастазов High levels of TG2 in the tumor relative to surrounding tissue correlate with the presence of metastasis	TG2 взаимодействует с внеклеточным матриксом и регулирует межклеточную адгезию TG2 interacts with the extracellular matrix and regulates intercellular adhesion	Е.М. Erdem и соавт., 2014 [95] E.M. Erdem et al., 2014 [95]
			—	Е.С. Erdem и соавт., 2015 [96] E.S. Erdem et al., 2015 [96]
		Высокий уровень TG2 соответствует поздним стадиям заболевания и коррелирует с низкими показателями опухолеспецифической выживаемости High TG2 level corresponds to late stages of the disease and correlates with low cancer-specific survival	—	М.Ж. Park и соавт., 2015 [97] M.J. Park et al., 2015 [97]
Карцинома желчного пузыря Gallbladder carcinoma	ИГХ IHC	Высокий уровень TG2 в опухоли относительно окружающей ткани коррелирует с вероятностью развития рецидива, связан с низкими показателями выживаемости в группе паллиативных пациентов High TG2 level in the tumor relative to the surrounding tissue correlates with the probability of recurrence and is associated with low survival in palliative patients	—	С. Gupta и соавт., 2020 [98] S. Gupta et al., 2020 [98]
Карцинома желудка Gastric carcinoma	ОТ-ПЦР в реальном времени, вестерн-блоттинг, ИГХ, клеточная модель, мышиная модель RT-PCR, western blot analysis, IHC, cell model, mouse model	Высокий уровень TG2 соответствует поздним стадиям заболевания и коррелирует с интенсивной инвазией опухоли High TG2 level corresponds to late stages of the disease and correlates with active tumor invasion	Положительное влияние TG2 на активацию ERK1/2-сигнального пути Positive effect of TG2 on the activation of ERK1/2 signaling pathway	Х. Wang и соавт., 2016 [99] X. Wang et al., 2016 [99]
	ОТ-ПЦР в реальном времени, вестерн-блоттинг, ИГХ, клеточная модель RT-PCR, western blot analysis, IHC, cell model	Высокий уровень TG2 коррелирует с низкими показателями общей выживаемости и наличием маркера опухолевых макрофагов CD163 High TG2 level correlates with low overall survival and the presence of CD163 marker of tumor-associated macrophages	Положительное влияние TG2 на выработку хемокинов CCL2 и CXCL10 при воздействии IL-1β Positive effect of TG2 on CCL2 and CXCL10 chemokine production upon IL-1β exposure	С.-Х. Cho и соавт., 2020 [100] S.-X. Cho et al., 2020 [100]
Карцинома пищевода Esophageal carcinoma	ОТ-ПЦР в реальном времени, ИГХ, клеточная модель RT-PCR, IHC, cell model	Повышенная экспрессия <i>TGM2</i> характерна для поздних стадий, низкой степени дифференцировки клеток и опухолеассоциированного воспаления Increased <i>TGM2</i> expression is associated with advanced stages, low cell differentiation and tumor-associated inflammation	Положительное влияние TG2 на устойчивость клеток к цисплатину Positive effect of TG2 on cell resistance to cisplatin	Д.Т. Leicht и соавт., 2014 [101] D.T. Leicht et al., 2014 [101]
	ИГХ, вестерн-блоттинг, клеточная модель IHC, western blot analysis, cell model	Высокий уровень TG2 коррелирует с инвазией опухоли и метастазированием в лимфатические узлы High TG2 level correlates with tumor invasion and metastasis to lymph nodes	—	Т. Kausar и соавт., 2011 [102] T. Kausar et al., 2011 [102]

Окончание табл. 2

The end of table 2

Локализация опухоли Tumor location	Метод исследования Research method	Прогностическое значение TG2 Prognostic value of TG2	Механизм действия TG2 Mechanism of action of TG2	Источник Reference
Карцинома гортани Laryngeal carcinoma	ИГХ IHC	Низкий уровень TG2 совместно с высоким уровнем белка BNIP3 соответствует высоким показателям общей выживаемости Low TG2 level with high BNIP3 protein level is associated with high overall survival	—	T. Jin и соавт., 2012 [103] T. Jin et al., 2012 [103]
Аденокарцинома поджелудочной железы Pancreatic carcinoma	ОТ-ПЦР в реальном времени, ИГХ, вестерн-блоттинг, клеточная модель, мышиная модель RT-PCR, IHC, western blot analysis, cell model, mouse model	Уровень TG2 негативно коррелирует с уровнем PTEN, что соответствует низким показателям общей выживаемости для пациентов с заболеванием II стадии TG2 level negatively correlates with PTEN level which is associated with low overall survival of patients with stage II disease	TG2 снижает активность фосфатазы PTEN, способствуя активации Akt-сигнального пути TG2 decreases PTEN phosphatase activity, promoting activation of the Akt-signaling pathway	A. Verma и соавт., 2008 [92] A. Verma et al., 2008 [92]
Колоректальная карцинома Colorectal carcinoma	ОТ-ПЦР в реальном времени, клеточная модель RT-PCR, cell model	Высокая экспрессия <i>TGM2</i> соответствует низким показателям общей выживаемости High <i>TGM2</i> expression is associated with low overall survival	Положительное влияние TG2 на пролиферацию клеток Positive effects of TG2 on cell proliferation	N. Miyoshi и соавт., 2010 [104] N. Miyoshi et al., 2010 [104]
	ОТ-ПЦР в реальном времени, ИГХ RT-PCR, IHC		—	M.J. Fernández-Aceñero и соавт., 2016 [105] M.J. Fernández-Aceñero et al., 2016 [105]

воспалением. Данные были подтверждены на уровне белка с помощью ИГХ-исследования. Резистентные к химиотерапии опухоли характеризовались сверхэкспрессией *TGM2*. Клеточная модель показала, что нокдаун TG2 на линии OE33 приводит к снижению резистентности клеток к цисплатину [101]. В других исследованиях получены данные о повышенных сигналах от рецептора 56, связанного с G-белком (GPR56), TG2 и NF- κ B в опухолевой ткани, по сравнению с нормальной тканью. Выявление этих 3 белков коррелировало с инвазией и метастазированием в лимфатические узлы. В ткани злокачественной опухоли TG2 определялась как в строме, так и в цитоплазме клеток [102].

В 148 клинических образцах ларингеальной плоскоклеточной карциномы была выявлена положительная взаимосвязь высокой экспрессии проапоптотического гена *BNIP3* (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3) и низкой экспрессии *TGM2* с общей выживаемостью. Оба гена регулируются транскрипционным фактором HIF1 и характерны для гипоксических клеток, устойчивых к терапии [103].

На клетках рака поджелудочной железы было продемонстрировано влияние сверхэкспрессии *TGM2* на стабильность фосфатазы PTEN, выступающей в качестве онкосупрессора. Сверхэкспрессия *TGM2* способствовала снижению уровня PTEN и повышала активацию

FAK/AKT-сигнального пути, благоприятствующего выживанию и пролиферации опухолевых клеток. На мышиной модели клетки с нокдауном гена *TGM2* формировали опухоли меньшего объема. Иммуногистохимическое мечение биоптатов пациентов с раком поджелудочной железы II стадии показало негативную корреляцию сигнала от TG2 и PTEN. Также авторы выявили, что TG2-опосредованная потеря PTEN выступает как независимый прогностический признак в данной группе пациентов [92].

Исследование с помощью ПЦР в реальном времени образцов колоректальных карцином и нормальной ткани выявило связь высокой экспрессии *TGM2* в образцах опухолей с низкими показателями общей выживаемости. Авторы показали на клеточной модели, что нокдаун *TGM2* уменьшал пролиферацию клеток [104]. В другом исследовании обнаружена ассоциация повышенной экспрессии *TGM2* на уровне матричной РНК (мРНК) с ранним рецидивом. При ИГХ-мечении образцов биоптатов было показано, что сигнал от TG2 в эпителиальных клетках значимо и независимо связан с метастазированием и со снижением показателей общей выживаемости. У пациентов без метастатического поражения уровень стромальной TG2 был значимо ассоциирован с низкими показателями выживаемости без рецидивов [105].

Прогностическое значение TG2 показано и для эндометриального рака. Так, было изучено содержание ряда белков в плазме крови с помощью мультиплексного иммуноферментного анализа материалов, полученных от 45 пациенток с опухолью эндометрия, 11 пациенток с эндометриозом, и в 20 контрольных образцах. Выявлено, что одновременное повышение уровней TG2, маркера стволовых клеток CD44 и молекул адгезии EpcAM являлось надежным признаком поздних стадий эндометриального рака [106]. В другом исследовании образцов плазмы крови здоровых доноров, больных эндометриальным раком и доброкачественной миомой с помощью иммуноферментного анализа было также показано, что высокое содержание TG2 и EpcAM и ряда других белков свидетельствует о раке эндометрия. При этом уровень TG2 в группе пациенток после операции был ниже по сравнению с группой больных, не подвергавшихся хирургическому вмешательству [107]. Тем не менее статистическое исследование данных базы «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) не выявило прогностического значения этого фермента в группе эндометриального рака, характеризующейся наличием мутантного белка FBXW7 (F-box/WD repeat-containing protein 7), так же как и связи экспрессии TG2 с мутацией в FBXW7 [108].

Анализ 24 первичных культур клеток, выделенных из образцов менингиомы арахноидеи, показал повышенный уровень TG2 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование 82 образцов опухолей также выявило высокий уровень этого фермента. Ингибирование экспрессии *TGM2* с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) и блокировка цистамином способствовали гибели клеток через снижение АКТ и активацию каспазы-3 [109]. Еще одно исследование 50 образцов менингиомы показало, что сигнал от TXNIP (thioredoxin-interacting-protein) в 28 (56 %) из 50 проб положительно коррелировал с ранними стадиями и низкой окраской на маркер пролиферации Ki-67, в то время как сигнал от TG2 в 21 (42 %) из 50 случаев, наоборот, был ассоциирован с поздними стадиями и высоким уровнем Ki-67 [110].

Исследование выделенных клеток пациентов с радиорезистентной глиобластомой с помощью тандемной масс-спектрометрии показало повышенное содержание в них SDC1 и TG2, что способствовало неблагоприятному прогнозу. Такие клетки характеризовались активной аутофагией. В ходе исследования эффектов от нокдауна *TGM2* авторы выявили механизм, при котором SDC1 запускает транспортировку TG2 в лизосомы с поверхности клетки при воздействии радиации. При этом TG2, взаимодействуя с LC3, способствовала созреванию аутофагосом [111].

Для меланомы, характеризующейся наибольшим числом мутаций в *TGM2* среди всех онкологических заболеваний человека, было показано, что TG2 — единственный белок семейства, экспрессия которого

ассоциирована с лучшими показателями общей выживаемости. Исследования выявили положительную взаимосвязь сверхэкспрессии *TGM2* на уровне мРНК и противоопухолевым иммунитетом [112].

Анализ данных 511 пациентов с острым миелоидным лейкозом с помощью протеомного анализа показал повышение уровня TG2 при рецидивах. Уровень этого фермента коррелировал с экспрессией молекул адгезии и рядом апоптотических белков [113]. В другом исследовании на образцах пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом продемонстрирована положительная корреляция между экспрессией TG2 и синдромом дифференцировки, возникающим при терапии триоксидом свинца и транс-ретиноевой кислотой [114].

Согласно результатам при ИГХ-исследовании образцов 120 пациентов с раком легких, у 102 из которых была аденокарцинома, выживаемость без рецидивов в этой группе не коррелировала с уровнем TG2 в опухолях. Однако среди больных, проходивших терапию ингибиторами тирозинкиназ, выживаемость без прогрессирования была выше при низком уровне TG2 [115]. Исследование образцов 194 пациентов с немелкоклеточным раком легкого показало, что экспрессия *TGM2* (на уровне мРНК и белка) была выше в раковой ткани по сравнению с окружающей нормальной тканью. Низкая экспрессия гена *TGM2* в раковой ткани коррелирована с более высокими показателями общей выживаемости и выживаемости без рецидивов [116].

Прогностическая роль TG2 показана и при РМЖ. Так, в ретроспективном ИГХ-исследовании 253 образцов ткани РМЖ и 40 образцов нормальной ткани выявлен более высокий по сравнению с нормальной тканью уровень стромальной TG2 в 114 (45,0 %) из 253 опухолевых проб. В инвазивных протоковых карциномах уровень TG2 был повышен в 97 (57,7 %) из 168 случаев. В этой группе высокое содержание TG2 в строме соответствовало низким показателям выживаемости. В данных пробах в строме выявлялся N-ε-(γ-L-глутамил) — лизин, наличие которого говорит о ферментативной активности TG2 [117]. К тому же исследование выявило связь между высоким уровнем TG2 в ткани и меньшим количеством метастазов в лимфатических узлах. Снижение инвазивности клеток MDA-MB-231 было продемонстрировано в ходе заселения клетками матригеля с добавлением TG2 [118]. Клетки РМЖ с нокдауном *TGM2* уменьшали выработку IL-6. На мышиной модели продемонстрировано снижение их способности формировать опухоли и метастазировать в легкие. Исследование 412 проб пациентов показало, что на поздних стадиях экспрессия *TGM2* в первичной опухоли коррелирует с низкими показателями выживаемости без рецидивов и метастазов. Анализ доступных баз данных продемонстрировал, что для совместной экспрессии *TGM2* и *IL-6* характерны худшие показатели выживаемости без метастазирования по сравнению со случаями, где была повышена только экспрессия

IL-6 [119]. В исследовании D. Ху и соавт. также показано, что повышенный уровень TG2 является неблагоприятным прогностическим признаком. На клеточной модели РМЖ авторы выявили влияние этого фермента на активацию гликолиза в клетках через MEK-ERK-LDH-сигнальный путь, обеспечивающий метаболизм и выживание клеток [22].

Наконец, метаанализ (февраль 2023 г.), в который включены данные 11 исследований различных типов солидных опухолей (2864 пациентов), показывает прогностическое значение TG2 для этих злокачественных новообразований. Было выявлено, что высокий уровень TG2 на уровне как мРНК, так и белка соответствует низким показателям общей выживаемости [120].

Данные об участии TG2 в онкогенезе представлены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приобретение клетками злокачественности характеризуется как изменениями во внешних белковых

взаимодействиях и реорганизации ВКМ, так и дестабилизацией процессов выживания и гибели. Известно, что аутофагия может играть двойственную роль в онкогенезе, способствуя подавлению проапоптотических сигналов и выживанию опухолевых клеток. Кроме того, мутации в онкосупрессорах, регулирующих экспрессию важнейших участников, стабилизирующих клеточный гомеостаз, также стимулируют нарушение баланса аутофагия/апоптоз. Обнаружение и изучение функций молекулярных узлов перекрестного взаимодействия могут способствовать расширению представлений о регуляции данных процессов. Одним из них является многофункциональный фермент TG2, являющийся координатором оси ВКМ – апоптоз – аутофагия. Разработка тканеспецифичных селективных агентов, направленных на модуляцию определенных активностей TG2, может способствовать повышению сенсibilизации опухолевых клеток к обработке генотоксическими препаратами и, как следствие, клеточной гибели.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brauer H.A., Makowski L., Hoadley K.A. et al. Impact of tumor microenvironment and epithelial phenotypes on metabolism in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(3):571–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2123
2. Lee H.-M., Lee H.-J., Chang J.-E. Inflammatory cytokine: an attractive target for cancer treatment. *Biomedicine* 2022;10(9):2116. DOI: 10.3390/biomedicine10092116
3. Tian H., Shi H., Yu J. et al. Biophysics role and biomimetic culture systems of ECM stiffness in cancer EMT. *Global Challenges* 2022;6(6):2100094. DOI: 10.1002/gch2.202100094
4. Odii B.O., Coussons P. Biological functionalities of transglutaminase 2 and the possibility of its compensation by other members of the transglutaminase family. *Sci World J* 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/714561
5. Suzuki K., Ikebuchi H., Terao T. Mercuric and cadmium ions stimulate phosphorylation of band 4.2 protein on human erythrocyte membranes. *J Biol Chem* 1985;260(7):4526–30. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)89295-X
6. Muszbek L., Bereczky Z., Bagoly Z. et al. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev* 2011;91(3):931–72. DOI: 10.1152/physrev.00016.2010
7. Kárpáti S., Sárdy M., Németh K. et al. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: the phenomena of epitope spreading and functional compensation. *Exp Dermatol* 2018;27(8):807–14. DOI: 10.1111/exd.13449
8. Kiritsi D., Cosgarea I., Franzke C.-W. et al. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol* 2010;130(6):1741–6. DOI: 10.1038/jid.2010.23
9. John S., Thiebach L., Frie C. et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is required for proper hair development, but not the formation of the epidermal barrier. *PLoS One* 2012;7(4):e34252. DOI: 10.1371/journal.pone.0034252
10. Dean M.D. Genetic disruption of the copulatory plug in mice leads to severely reduced fertility. *PLoS Genet* 2013;9(1):e1003185 PMID: 23341775. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003185
11. Csobán-Szabó Z., Bécsi B., El Alaoui S. et al. Biochemical characterisation of human transglutaminase 4. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12448. DOI: 10.3390/ijms22212448
12. Schulze-Krebs A., Canneva F., Stemick J. et al. Transglutaminase 6 is colocalized and interacts with mutant huntingtin in Huntington disease rodent animal models. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8914. DOI: 10.3390/ijms22168914
13. Martin T.A., Gomez K., Watkins G. et al. Expression of breast cancer specific gene-1 (BCSG-1/ γ -synuclein) is associated with tumor grade but not with clinical outcome of patients with breast cancer. *Oncol Rep* 2006;16(1):207–12. DOI: 10.3892/or.16.1.207
14. Soluri M.F., Boccafroschi F., Cotella D. et al. Mapping the minimum domain of the fibronectin binding site on transglutaminase 2 (TG2) and its importance in mediating signaling, adhesion, and migration in TG2-expressing cells. *FASEB J* 2019;33(2):2327–42. DOI: 10.1096/fj.20180054RRR
15. Belkin A.M. Extracellular TG2: emerging functions and regulation. *FEBS J* 2011;278(24):4704–16. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08346.x
16. Telci D., Wang Z., Li X. et al. Fibronectin-tissue transglutaminase matrix rescues RGD-impaired cell adhesion through syndecan-4 and $\beta 1$ integrin co-signaling. *J Biol Chem* 2008;283(30):20937–47. DOI: 10.1074/jbc.M801763200
17. Janiak A., Zemskov E.A., Belkin A.M. Cell surface transglutaminase promotes RhoA activation via integrin clustering and suppression of the Src-p190RhoGAP signaling pathway. *Mol Biol Cell* 2006;17(4):1606–19. DOI: 10.1091/mbc.e05-06-0549
18. Jambrović K., Botó P., Pap A. et al. Transglutaminase 2 associated with PI3K and PTEN in a membrane-bound signalosome platform blunts cell death. *Cell Death Dis* 2023;14(3):217. DOI: 10.1038/s41419-023-05748-6
19. Wang Z., Perez M., Lee E.-S. et al. The functional relationship between transglutaminase 2 and transforming growth factor $\beta 1$ in the regulation of angiogenesis and endothelial-mesenchymal transition. *Cell Death Dis* 2017;8(9):e3032-e. DOI: 10.1038/cddis.2017.399
20. Kumar S., Mehta K. Tissue transglutaminase constitutively activates HIF-1 α promoter and nuclear factor- κB via a non-canonical pathway. *PLoS One* 2012;7(11):e49321. DOI: 10.1371/journal.pone.0049321
21. Biri B., Kiss B., Király R. et al. Metastasis-associated S100A4 is a specific amine donor and an activity-independent binding partner of transglutaminase-2. *Biochem J* 2016;473(1):31–42. DOI: 10.1042/BJ20150843

22. Xu D., Xu N., Sun L. et al. TG2 as a novel breast cancer prognostic marker promotes cell proliferation and glycolysis by activating the MEK/ERK/LDH pathway. *BMC Cancer* 2022;22(1):1267. PMID: 36471278. DOI: 10.1186/s12885-022-10364-2
23. Jia C., Wang G., Wang T. et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition via the TRANSGLUTAMINASE 2-dependent IL-6/IL6R/STAT3 axis in hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Sci* 2020;16(14):2542. DOI: 10.7150/ijbs.45446
24. Rossin F., Costa R., Bordini M. et al. Transglutaminase type 2 regulates the Wnt/ β -catenin pathway in vertebrates. *Cell Death Dis* 2021;12(3):249. DOI: 10.1038/s41419-021-03485-2
25. Reya T., Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005;434(7035):843–50. DOI: 10.1038/nature03319
26. Tammela T., Sanchez-Rivera F.J., Cetinbas N.M. et al. A Wnt-producing niche drives proliferative potential and progression in lung adenocarcinoma. *Nature* 2017;545(7654):355–9. DOI: 10.1038/nature22334
27. Huang H., Chen Z., Ni X. Tissue transglutaminase-1 promotes stemness and chemoresistance in gastric cancer cells by regulating Wnt/ β -catenin signaling. *Exp Biol Med* 2017;242(2):194–202. DOI: 10.1177/1535370216670541
28. Thangaraju K., Király R., Demyen M.A. et al. Genomic variants reveal differential evolutionary constraints on human transglutaminases and point towards unrecognized significance of transglutaminase 2. *PLoS One* 2017;12(3):e0172189. DOI: 10.1371/journal.pone.0172189
29. Al-U'datt D.A.G., Tranchant C.C., Al-Husein B. et al. Involvement and possible role of transglutaminases 1 and 2 in mediating fibrotic signalling, collagen cross-linking and cell proliferation in neonatal rat ventricular fibroblasts. *PLoS One* 2023;18(2):e0281320. DOI: 10.1371/journal.pone.0281320
30. Fesus L., Piacentini M. Transglutaminase 2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends Biochem Sci* 2002;27(10):534–9. DOI: 10.1016/S0968-0004(02)02182-5
31. Mishra S., Murphy L.J. Tissue transglutaminase has intrinsic kinase activity: identification of transglutaminase 2 as an insulin-like growth factor-binding protein-3 kinase. *J Biol Chem* 2004;279(23):23863–8. DOI: 10.1074/jbc.M311919200
32. Akimov S.S., Belkin A.M. Cell-surface transglutaminase promotes fibronectin assembly via interaction with the gelatin-binding domain of fibronectin: a role in TGF β -dependent matrix deposition. *J Cell Sci* 2001;114(16):2989–3000. DOI: 10.1242/jcs.114.16.2989
33. Liu S., Cerione R.A., Clardy J. Structural basis for the guanine nucleotide-binding activity of tissue transglutaminase and its regulation of transamidation activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):2743–7. DOI: 10.1073/pnas.042454899
34. Shrestha R., Tatsukawa H., Ishibashi N. et al. Molecular mechanism by which acyclic retinoid induces nuclear localization of transglutaminase 2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis* 2015;6(12):e2002. DOI: 10.1038/cddis.2015.339
35. Begg G.E., Carrington L., Stokes P.H. et al. Mechanism of allosteric regulation of transglutaminase 2 by GTP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(52):19683–8. DOI: 10.1073/pnas.0609283103
36. Király R., Demény M., Fésüs L. Protein transamidation by transglutaminase 2 in cells: a disputed Ca^{2+} -dependent action of a multifunctional protein. *FEBS J* 2011;278(24):4717–39. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08345.x
37. Lai T.-S., Greenberg C.S. TGM2 and implications for human disease: role of alternative splicing. *Front Biosci* 2013;18(2):504. DOI: 10.2741/4117
38. Tee A.E., Marshall G.M., Liu P.Y. et al. Opposing effects of two tissue transglutaminase protein isoforms in neuroblastoma cell differentiation 2. *J Biol Chem* 2010;285(6):3561–7. DOI: 10.1074/jbc.M109.053041
39. Lai T.-S., Liu Y., Li W. et al. Identification of two GTP-independent alternatively spliced forms of tissue transglutaminase in human leukocytes, vascular smooth muscle, and endothelial cells. *FASEB J* 2007;21(14):4131. DOI: 10.1096/fj.06-7598com
40. Kuo T.F., Tatsukawa H., Kojima S. New insights into the functions and localization of nuclear transglutaminase 2. *FEBS J* 2011;278(24):4756–67. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08409.x
41. Altuntas S., D'Eletto M., Rossin F. et al. Type 2 transglutaminase, mitochondria and Huntington's disease: ménage à trois. *Mitochondrion* 2014;19:97–104. DOI: 10.1016/j.mito.2014.09.008
42. Pavez-Giani M.G., Sánchez-Aguilera P.I., Bomer N. et al. Atpase inhibitory factor-1 disrupts mitochondrial Ca^{2+} handling and promotes pathological cardiac hypertrophy through camkii δ . *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4427. PMID: 33922643. DOI: 10.3390/ijms22094427
43. Rossin F., D'Eletto M., Falasca L. et al. Transglutaminase 2 ablation leads to mitophagy impairment associated with a metabolic shift towards aerobic glycolysis. *Cell Death Differ* 2015;22(3):408–18. DOI: 10.1038/cdd.2014.106
44. Kawajiri S., Saiki S., Sato S. et al. PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy. *FEBS Lett* 2010;584(6):1073–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.02.016
45. Lénárt K., Bankó C., Ujlaki G. et al. Tissue transglutaminase knock-out preadipocytes and beige cells of epididymal fat origin possess decreased mitochondrial functions required for thermogenesis. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):5175. DOI: 10.3390/ijms23095175
46. Piacentini M., Grazia Farrace M., Piredda L. et al. Transglutaminase overexpression sensitizes neuronal cell lines to apoptosis by increasing mitochondrial membrane potential and cellular oxidative stress. *J Neurochem* 2002;81(5):1061–72. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00898.x
47. Rodolfo C., Mormone E., Matarrese P. et al. Tissue transglutaminase is a multifunctional BH3-only protein. *J Biol Chem* 2004;279(52):54783–92. DOI: 10.1074/jbc.M410938200
48. Cho S.-Y., Lee J.-H., Bae H.-D. et al. Transglutaminase 2 inhibits apoptosis induced by calcium overload through down-regulation of Bax. *Exp Mol Med* 2010;42(9):639–50. DOI: 10.3858/em.2010.42.9.063
49. D'Eletto M., Grazia Farrace M., Falasca L. et al. Transglutaminase 2 is involved in autophagosome maturation. *Autophagy* 2009;5(8):1145–54. DOI: 10.4161/auto.5.8.10040
50. D'Eletto M., Farrace M., Rossin F. et al. Type 2 transglutaminase is involved in the autophagy-dependent clearance of ubiquitinated proteins. *Cell Death Differ* 2012;19(7):1228–38. DOI: 10.1038/cdd.2012.2
51. Rossin F., D'Eletto M., Macdonald D. et al. TG2 transamidating activity acts as a reostat controlling the interplay between apoptosis and autophagy. *Amino Acids* 2012;42:1793–802. DOI: 10.1007/s00726-011-0899-x
52. Kang J., Lee J., Hong D. et al. Renal cell carcinoma escapes death by p53 depletion through transglutaminase 2-chaperoned autophagy. *Cell Death Dis* 2016;7(3):e2163. DOI: 10.1038/cddis.2016.14
53. Malkomes P., Lurger I., Oppermann E. et al. Transglutaminase 2 promotes tumorigenicity of colon cancer cells by inactivation of the tumor suppressor p53. *Oncogene* 2021;40(25):4352–67. DOI: 10.1038/s41388-021-01847-w
54. Lamore S.D., Wondrak G.T. Autophagic-lysosomal dysregulation downstream of cathepsin B inactivation in human skin fibroblasts exposed to UVA. *Photochem Photobiol Sci* 2012;11(1):163–72. DOI: 10.1039/c1pp05131h
55. Oliverio S., Amendola A., Di Sano F. et al. Tissue transglutaminase-dependent posttranslational modification of the retinoblastoma gene product in promonocytic cells undergoing apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997;17(10):6040–8. DOI: 10.1128/MCB.17.10.6040
56. Mishra S., Melino G., Murphy L.J. Transglutaminase 2 kinase activity facilitates protein kinase A-induced phosphorylation of retinoblastoma protein. *J Biol Chem* 2007;282(25):18108–15. DOI: 10.1074/jbc.M607413200

57. Wang Y., Ande S.R., Mishra S. Phosphorylation of transglutaminase 2 (TG2) at serine-216 has a role in TG2 mediated activation of nuclear factor-kappa B and in the downregulation of PTEN. *BMC Cancer* 2012;12:1–12. DOI: 10.1186/1471-2407-12-277
58. Akar U., Ozpolat B., Mehta K. et al. Tissue transglutaminase inhibits autophagy in pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Res* 2007;5(3):241–9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0229
59. Park K.-S., Han B.-G., Lee K.H. et al. Depletion of nucleophosmin via transglutaminase 2 cross-linking increases drug resistance in cancer cells. *Cancer Lett* 2009;274(2):201–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.007
60. Wu J., Wang J., Wang L. et al. Topical retinoic acid induces corneal strengthening by upregulating transglutaminase 2 in murine cornea. *Exp Eye Res* 2022;214:108850. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108850
61. Kuncio G.S., Tsyganskaya M., Zhu J. et al. TNF- α modulates expression of the tissue transglutaminase gene in liver cells. *Am J Physiol* 1998;274(2):G240–5. DOI: 10.1152/ajpgi.1998.274.2.G240
62. Brown K.D. Transglutaminase 2 and NF- κ B: an odd couple that shapes breast cancer phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):329–36. DOI: 10.1007/s10549-012-2351-7
63. Jang G.-Y., Jeon J.-H., Cho S.-Y. et al. Transglutaminase 2 suppresses apoptosis by modulating caspase 3 and NF- κ B activity in hypoxic tumor cells. *Oncogene* 2010;29(3):356–67. DOI: 10.1038/onc.2009.342
64. Suto N., Ikura K., Sasaki R. Expression induced by interleukin-6 of tissue-type transglutaminase in human hepatoblastoma HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993;268(10):7469–73.
65. Bayardo M., Punzi F., Bondar C. et al. Transglutaminase 2 expression is enhanced synergistically by interferon- γ and tumor necrosis factor- α in human small intestine. *Clin Exp Immunol* 2012;168(1):95–104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04545.x
66. Piacentini M., D'Eletto M., Farrace M.G. et al. Characterization of distinct sub-cellular location of transglutaminase type II: changes in intracellular distribution in physiological and pathological states. *Cell Tissue Res* 2014;358(3):793–805. DOI: 10.1007/s00441-014-1990-x
67. Mishra S., Saleh A., Espino P.S. et al. Phosphorylation of histones by tissue transglutaminase. *J Biol Chem* 2006;281(9):5532–8. DOI: 10.1074/jbc.M506864200
68. Ballestar E., Abad C., Franco L. Core histones are glutaminylation substrates for tissue transglutaminase. *J Biol Chem* 1996;271(31):18817–24. DOI: 10.1074/jbc.271.31.18817
69. Parzych K.R., Klionsky D.J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(3):460–73. DOI: 10.1089/ars.2013.5371
70. Lu G., Wang Y., Shi Y. et al. Autophagy in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic target. *MedComm* 2022;3(3):e150. DOI: 10.1002/mco2.150
71. Bhutia S.K., Mukhopadhyay S., Sinha N. et al. Autophagy: cancer's friend or foe? *Adv Cancer Res* 2013;118:61–95. DOI: 10.1016/B978-0-12-407173-5.00003-0
72. Su M., Mei Y., Sinha S. Role of the crosstalk between autophagy and apoptosis in cancer. *J Oncol* 2013;2013:102735. DOI: 10.1155/2013/102735
73. Kroemer G., Levine B. Autophagic cell death: the story of a misnomer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(12):1004–10. DOI: 10.1038/nrm2527
74. Maiuri M.C., Tasdemir E., Ciriolo A. et al. Control of autophagy by oncogenes and tumor suppressor genes. *Cell Death Differ* 2009;16(1):87–93. DOI: 10.1038/cdd.2008.131
75. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 2018;25(3):486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4
76. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20(3):175–93. DOI: 10.1038/s41580-018-0089-8
77. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007;35(4):495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337
78. Chaitanya G.V., Alexander J.S., Babu P.P. PARP-1 cleavage fragments: signatures of cell-death proteases in neurodegeneration. *Cell Commun Signal* 2010;8:1–11. DOI: 10.1186/1478-811X-8-31
79. Aubrey B.J., Kelly G.L., Janic A. et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumor suppression? *Cell Death Differ* 2018;25(1):104–13. DOI: 10.1038/cdd.2017.169
80. Fan Y., Ullman E., Zong W.-X. The cellular decision between apoptosis and autophagy. *Beyond Apoptosis* 2008:141–56. DOI: 10.5732/cjc.012.10106
81. Villella V.R., Esposito S., Bruscia E.M. et al. Targeting the intracellular environment in cystic fibrosis: restoring autophagy as a novel strategy to circumvent the CFTR defect. *Front Pharmacol* 2013;4:1. DOI: 10.3389/fphar.2013.00001
82. Boehm J.E., Singh U., Combs C. et al. Tissue transglutaminase protects against apoptosis by modifying the tumor suppressor protein p110 Rb. *J Biol Chem* 2002;277(23):20127–30. DOI: 10.1074/jbc.C200147200
83. Han J.A., Park S.C. Transglutaminase-dependent modulation of transcription factor Sp1 activity. *Mol Cells* 2000;10:612–8. DOI: 10.1007/s10059-000-0612-5
84. Tatsukawa H., Sano T., Fukaya Y. et al. Dual induction of caspase 3- and transglutaminase-dependent apoptosis by acyclic retinoid in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer* 2011;10:1–11. DOI: 10.1186/1476-4598-10-4
85. Yamaguchi H., Wang H.-G. Tissue transglutaminase serves as an inhibitor of apoptosis by cross-linking caspase 3 in thapsigargin-treated cells. *Mol Cell Biol* 2006;26(2):569–79. DOI: 10.1128/MCB.26.2.569-579.2006
86. Chène P. Inhibiting the p53–MDM2 interaction: an important target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(2):102–9. DOI: 10.1038/nrc991
87. Kang J.H., Lee S.-H., Cheong H. et al. Transglutaminase 2 promotes autophagy by LC3 induction through p53 depletion in cancer cell. *Biomol Ther (Seoul)* 2019;27(1):34. DOI: 10.4062/biomolther.2018.140
88. Lee S.-H., Kang J.H., Ha J.S. et al. Transglutaminase 2-mediated p53 depletion promotes angiogenesis by increasing HIF-1 α -p300 binding in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):5042. DOI: 10.3390/ijms21145042
89. Xia L., Tan S., Zhou Y. et al. Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther* 2018;2063–73. DOI: 10.2147/OTTS.161109
90. Lee J., Kim Y.-S., Choi D.-H. et al. Transglutaminase 2 induces nuclear factor- κ B activation via a novel pathway in BV-2 microglia. *J Biol Chem* 2004;279(51):53725–35. DOI: 10.1074/jbc.M407627200
91. Kim J., Lee S., Park J. et al. TNF- α -induced ROS production triggering apoptosis is directly linked to Romo1 and Bcl-XL. *Cell Death Differ* 2010;17(9):1420–34. DOI: 10.1038/cdd.2010.19
92. Verma A., Guha S., Wang H. et al. Tissue transglutaminase regulates focal adhesion kinase/AKT activation by modulating PTEN expression in pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):1997–2005. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1533
93. D'Eletto M., Rossin F., Fedorova O. et al. Transglutaminase type 2 in the regulation of proteostasis. *Biol Chem* 2019;400(2):125–40. DOI: 10.1515/hsz-2018-0217
94. Gagliardi M., Saverio V., Rossin F. et al. Transglutaminase 2 and ferroptosis: a new liaison? *Cell Death Discov* 2023;9(1):88. DOI: 10.1038/s41420-023-01394-1
95. Erdem M., Erdem S., Sanli O. et al. Up-regulation of TGM2 with ITGB1 and SDC4 is important in the development and metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014;32(1):25e13–25.
96. Erdem S., Yegen G., Telci D. et al. The increased transglutaminase 2 expression levels during initial tumorigenesis predict increased risk of metastasis and decreased disease-free and cancer-specific survivals in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015;33(10):1553–60. DOI: 10.1007/s00345-014-1462-7

97. Park M.J., Baek H.W., Rhee Y.-Y. et al. Transglutaminase 2 expression and its prognostic significance in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol Trans Med* 2015;49(1):37–43. DOI: 10.4132/jptm.2014.10.25
98. Gupta S., Garg S., Kumar V. et al. Study of tumor transglutaminase 2 expression in gallbladder cancer – is it a novel predictor of survival? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020;24(4):460–8. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.4.460
99. Wang X., Yu Z., Zhou Q. et al. Tissue transglutaminase-2 promotes gastric cancer progression via the ERK1/2 pathway. *Oncotarget* 2016;7(6):7066. DOI: 10.18632/oncotarget.6883
100. Cho S.-Y., Oh Y., Jeong E.M. et al. Amplification of transglutaminase 2 enhances tumor-promoting inflammation in gastric cancers. *Exp Mol Med* 2020;52(5):854–64. DOI: 10.1038/s12276-020-0444-7
101. Leicht D.T., Kausar T., Wang Z. et al. TGM2: a cell surface marker in esophageal adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 2014;9(6):872–81. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000229
102. Kausar T., Sharma R., Hasan M.R. et al. Clinical significance of GPR56, transglutaminase 2, and NF- κ B in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Invest* 2011;29(1):42–8. DOI: 10.3109/07357907.2010.512597
103. Jin T., Lin H.-X., Lin H. et al. Expression TGM2 and BNIP3 have prognostic significance in laryngeal cancer patients receiving surgery and postoperative radiotherapy: a retrospective study. *J Transl Med* 2012;10:1–9. DOI: 10.1186/1479-5876-10-64
104. Miyoshi N., Ishii H., Mimori K. et al. TGM2 is a novel marker for prognosis and therapeutic target in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(4):967–72. DOI: 10.1245/s10434-009-0865-y
105. Fernández-Aceñero M.J., Torres S., Garcia-Palmero I. et al. Prognostic role of tissue transglutaminase 2 in colon carcinoma. *Virchows Arch* 2016;469(6):611–9. DOI: 10.1007/s00428-016-2020-z
106. Torres A., Pac-Sosińska M., Wiktor K. et al. CD44, TGM2 and EpCAM as novel plasma markers in endometrial cancer diagnosis. *BMC Cancer* 2019;19(1):1–11. DOI: 10.1186/s12885-019-5556-x
107. Lan T., Mu C., Wang Z. et al. Diagnostic and prognostic values of serum EpCAM, TGM2, and HE4 levels in endometrial cancer. *Front Oncol* 2020;10:1697. DOI: 10.3389/fonc.2020.01697
108. Lehrer S., Rheinstein P.H. Druggable genetic targets in endometrial cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022;30:100502. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100502
109. Huang Y.-C., Wei K.-C., Chang C.-N. et al. Transglutaminase 2 expression is increased as a function of malignancy grade and negatively regulates cell growth in meningioma. *PLoS One* 2014;9(9):e108228. DOI: 10.1371/journal.pone.0108228
110. Harb O.A., Elsayed W.S., Ismail E.I. et al. Thioredoxin-interacting-protein [TXNIP] and transglutaminase 2 [TGM2] expression in meningiomas of different grades and the role of their expression in meningioma recurrence and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(8):2299. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.8.2299
111. Zheng W., Chen Q., Liu H. et al. SDC1-dependent TGM2 determines radiosensitivity in glioblastoma by coordinating EPG5-mediated fusion of autophagosomes with lysosomes. *Autophagy* 2023;19(3):839–57. DOI: 10.1080/15548627.2022.2105562
112. Muccioli S., Ciaccio R., Brillo V. et al. Promising prognostic value of transglutaminase type 2 and its correlation with tumor-infiltrating immune cells in skin cutaneous melanoma. *Cell Death Discov* 2022;8(1):294. DOI: 10.1038/s41420-022-01087-1
113. Pierce A., Whetton A.D., Meyer S. et al. Transglutaminase 2 expression in acute myeloid leukemia: association with adhesion molecule expression and leukemic blast motility. *Proteomics* 2013;13(14):2216–24. DOI: 10.1002/pmic.201200471
114. Mohammadzadeh Z., Omidkhoda A., Chahardouli B. et al. The impact of ICAM-1, CCL2 and TGM2 gene polymorphisms on differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia. *BMC Cancer* 2021;21(1):1–7. DOI: 10.1186/s12885-021-07783-y
115. Jeong J.-H., Cho B.C., Shim H.S. et al. Transglutaminase 2 expression predicts progression free survival in non-small cell lung cancer patients treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Korean Med Sci* 2013;28(7):1005–14. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.7.1005
116. Chihong Z., Yutian L., Danying W. et al. Prognostic value of transglutaminase 2 in non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget* 2017;8(28):45577. DOI: 10.18632/oncotarget.17374
117. Assi J., Srivastava G., Matta A. et al. Transglutaminase 2 overexpression in tumor stroma identifies invasive ductal carcinomas of breast at high risk of recurrence. *PLoS One* 2013;8(9):e74437. DOI: 10.1371/journal.pone.0074437
118. Mangala L.S., Arun B., Sahin A.A. et al. Tissue transglutaminase-induced alterations in extracellular matrix inhibit tumor invasion. *Mol Cancer* 2005;4(1):1–8. DOI: 10.1186/1476-4598-4-33
119. Oh K., Ko E., Kim H.S. et al. Transglutaminase 2 facilitates the distant hematogenous metastasis of breast cancer by modulating interleukin-6 in cancer cells. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):1–12. DOI: 10.1186/bcr3034
120. Gao J., Wang S., Wan H. et al. Prognostic value of transglutaminase 2 in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2023;27(2):36–43. DOI: 10.1089/gtmb.2022.0088

Вклад авторов

Ю.А. Гненная, О.М. Семёнов, Н.А. Барлев: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

Y.A. Gnennaya, O.M. Semenov, N.A. Barlev: the main author, literature review on the topic of the article, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Гненная / Yu.A. Gnennaya: <https://orcid.org/0000-0002-3571-333X>

О.М. Семёнов / O.M. Semenov: <https://orcid.org/0000-0003-2042-361X>

Н.А. Барлев / N.A. Barlev: <https://orcid.org/0000-0001-7111-2446>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (грант № 19-75-10059).

Funding. The work was carried out by Russian Science Foundation grant (grant No. 19-75-10059).

Статья поступила: 11.08.2022. Принята к публикации: 25.09.2023.

Article submitted: 11.08.2022. Accepted for publication: 25.09.2023.