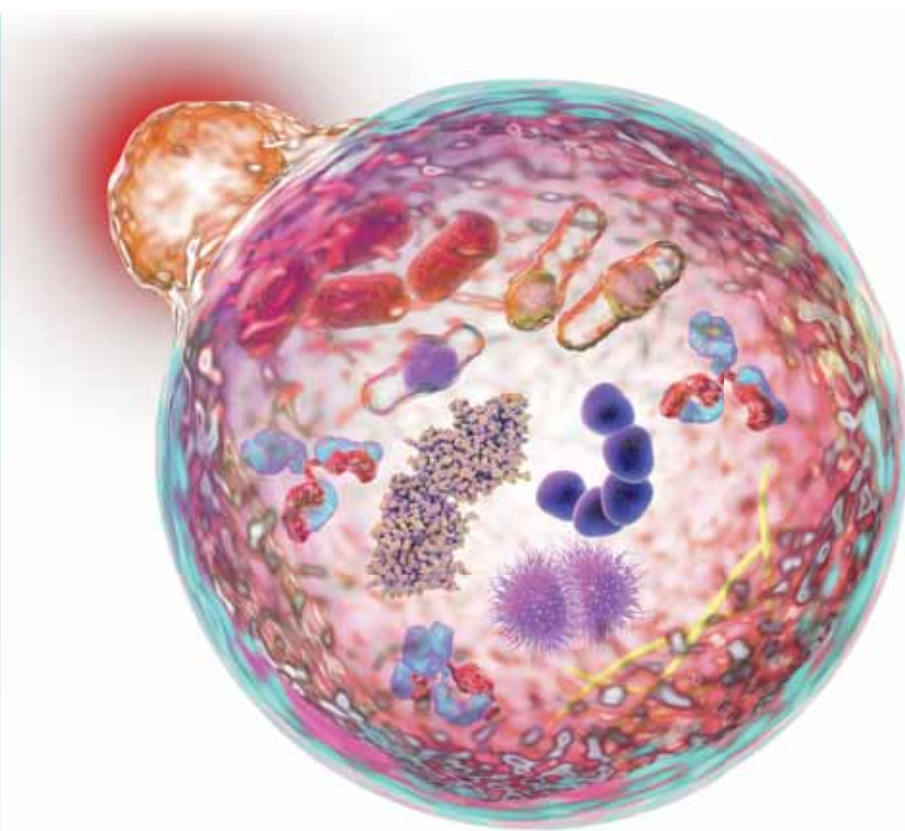


Автофагія: самопоїдання заради життя

В середині 50-х років минулого століття американський вчений Сем Кларк вперше побачив під мікроскопом невідомі клітинні структури, які знаходились в цитоплазмі, були приєднані до мембран та, як не дивно, містили змінені мітохондрії. Пізніше кілька дослідників підтвердили спостереження С. Кларка. Один з них, Едвард Еснер, у 1962 р. писав: «Якимось чином цитоплазма потрапляє в середину пухирців і там перетравлюється». Це був перший опис процесу, відомого сьогодні як автофагія (з давньогрец. — самопоїдання). В процесі автофагії клітина регульовано «споживає» власні компоненти

ЗА ЛАШТУНКАМИ КЛІТИННОГО ГОСПОДАРСТВА

В процесі автофагії знищується клітинне сміття — пошкоджені або непотрібні макромолекули та органели. Крім того, автофагія допомагає клітині пережити скрутні часи — голод та стрес, коли нестачу поживних речовин клітина компенсує, «перетравлюючи» власні компоненти, без яких може обійтись. У 2016 р. за відкриття та дослідження механізмів автофагії японського вченого Есінорі Осумі було відзначено Нобелівською премією з фізіології та медицини. Осумі описав так звану макроавтофагію, але саме її зазвичай і називають автофагією. Також відомі інші типи процесу самопоїдання клітини — мікроавтофагія та шаперонова автофагія.



Особливість макроавтофагії полягає у формуванні тимчасової двомембранної структури — фагофора. На відміну від секреторної транспортної везикули, яка відмежовується від органели вже з вантажем всередині, фагофор отримує свій вміст в процесі формування. Фагофор може з'явитися в цитоплазмі de novo як незалежна структура, а може виникнути на іншій органелі, наприклад, ендоплазматичному ретикулумі. За допомогою складної системи регуляції фагофор зростає та утворює незамкнену мембранну структуру, яка своєю формою нагадує капелюх. Цей «капелюх» оточує частину цитоплазми, а потім «закривається» та перетворюється на автофагосому, яка доставляє свій вміст до місця знищення — вакуолі (у рослин та грибів) або лізосоми (у тварин) — та зливається з ними. Саме автофагосому з мітохондрією всередині побачив Сем Кларк більше 60 років тому.

При мікроавтофагії макромолекули та уламки клітинних мембран просто захоплюються лізосомою. Таким шляхом клітина може перетравлювати субстрат як при нестачі поживних речовин, так і в нормальних умовах. Іноді в процесі мікроавтофагії перетравлюються цілі органели. Так, у дріжджів описані мікроавтофагія пероксисом і часткова мікроавтофагія ядер, при якій клітина зберігає життєздатність.

Для шаперонової автофагії характерний спрямований транспорт частково денатурованих білків із цитоплазми крізь мембрану лізосоми в її порожнину, де вони перетравлюються. Цей тип автофагії, описаний тільки для ссавців, індукується стресом та відбувається за участю цитоплазматичних білків-шаперонів.

Автофагія — не єдиний спосіб знищення компонентів клітини. Так, добре відома убіквітинзалежна деградація білків. Але автофагія забезпечує швидку переробку

великої кількості субстрату, що дуже важливо в стресовій ситуації, коли клітина терміново потребує «будівельних матеріалів» для адаптації та виживання. Крім того, автофагія — єдиний шлях утилізації цілих клітинних органел.

Наразі автофагію розглядають як критичний процес для підтримки клітинного гомеостазу та реакції на стреси, зокрема голодування. Автофагія відбувається в клітині постійно, але на низькому рівні, стреси ж значно посилюють її інтенсивність, що призводить до швидкого отримання «вторинної сировини», необхідної для збереження життєдіяльності клітини. Особливо важлива аутофагія в процесі ембріогенезу та росту організму.

ГОЛОДУВАННЯ ЯК СИГНАЛ

Автофагія — потужна руйнівна сила, яка потребує суворого контролю та тонкої регуляції для недопущення тотального знищення вмісту клітини. Декілька систем контролюють вміст в клітині білків, глюкози, енергії у формі АТФ та у разі їхньої нестачі «вмикають» автофагію. Наприклад, за балансом білків та клітинних факторів росту стежить TOR-комплекс 1, який у разі дефіциту цих сполук інактивується, запускаючи тим самим автофагію.

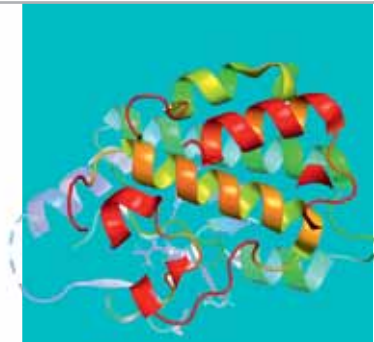
Коли надходить сигнал, що поживних речовин в клітині недостатньо, через 12 год активується макроавтофагія, проводиться ревізія вмісту клітини та найстаріші компоненти знищуються. Через 24 год голодування відбувається автофагія за участю шаперонів, і клітина починає «розбиратися» з дрібними, менш поживними компонентами.

КОЛИ АВТОФАГІЯ ВИХОДИТЬ З-ПІД КОНТРОЛЮ

Порушення регуляції автофагії відбуваються при багатьох різних патологіях — інфекційних, нейродегенеративних, онкологічних тощо. Очевидно, що розуміння того, що саме йде не так, може допомогти в лікуванні цих станів.

Інфекції. Ще з 80-х років минулого століття відомо, що при інфекційних захворюваннях відбувається індукція автофагії, але лише нещодавно було описано механізм так званої ксенофагії — знищення чужорідних агентів шляхом автофагії. В даному випадку автофагія виступає важливим учасником імунної відповіді організму на патоген, і свою роль в цьому процесі грають убіквітини, які «маркують» чужорідний агент для включення у фагофор. Виявилось також, що автофагія важлива не тільки для знищення патогенів, а й для контролю запалення при інфекційному процесі — для попередження його надмірної руйнівної дії.

Нейродегенеративні захворювання. Важливу функцію автофагії є цитопротекція — захист клітин. Це яскраво ілюструє роль порушень автофагії у розвитку нейродегенеративних захворювань — хвороби Паркінсона, Гантінгтона та ін. Так, встановлено, що автофагія забезпечує знищення схильних до агрегації патологічних білків, таких як мутантний білок гантінгтин. У досліджах на тваринах активація автофагії дозволяла запобігти розвитку хвороби Гантінгтона.



З віком активність автофагії знижується, що, на думку вчених, є важливим чинником старіння організму. В кожній клітині поступово накопичуються дефектні макромолекули та неефективні органели, які спричиняють купу проблем — від порушень функцій до загибелі клітини. Можна припустити, що активація автофагії здатна уповільнити процес старіння. Ця ідея сподобалася не тільки вченим, а й дієтологам. Останні завжди казали, що ми з вами забагато їмо, і рекомендували періодично «розвантажуватися». Тепер вони отримали наукове обґрунтування користі голоду, який, на їхню думку, активує автофагію, що, своєю чергою, очищає клітини від усього зайвого та уповільнює старіння. Ця гіпотеза має підтвердження на тваринах, але її не підтверджено у людей. Навіть якщо вона виглядає логічною, не можна дотримуватись дієти та тим більше голодувати, не порадившись із лікарем



При хворобі Паркінсона одним з важливих чинників патогенезу є порушення мітофагії — процесу селективного знищення мітохондрій шляхом автофагії. Це не дивно, адже нейрони для нормального функціонування гостро потребують великої кількості АТФ, що синтезується в мітохондріях. Шляхом мітофагії селективно елімінуються пошкоджені мітохондрії, які не тільки неефективно утворюють АТФ, а й продукують багато реактивних форм кисню, що окислюють клітинні білки та ліпіди, а також пошкоджують ДНК, посилюючи клітинну дисфункцію. Загибель нейронів внаслідок окисдантного стресу при порушенні мітофагії — характерна ланка патогенезу хвороби Паркінсона.

Рак. Порушення автофагії грають роль також в процесі канцерогенезу. В 1999 р. було виявлено, що у мишей, які мають лише одну функціональну копію гена Becn1, пов'язаного з автофагією, підвищений ризик розвитку пухлин. Роль автофагії в блокуванні канцерогенезу на ранніх стадіях є доведеною, але далі все не так просто: в уже зрілих пухлинах автофагія сприяє їхньому виживанню, зокрема при хіміотерапії. Це можна пояснити тим, що в утворенні пухлин та їхньому зростанні задіяні різні механізми. Онкогенну трансформацію провокують стресові фактори, такі як геномна нестабільність, зміни метаболізму, порушення функції мітохондрій. Автофагія активно протистоїть цим стресам і таким чином пригнічує утворення пухлин. Але щойно пухлина сформувалася, правила «гри» радикально змінюються. Клітини в новоутворенні мають підвищені потреби в поживних речовинах для швидкого росту та проліферації, але ззовні вони отримують їх недостатньо. Вирішити цю проблему хоча б частково пухлинам допомагає активна автофагія. Нещодавно з'ясувалося, що пухлина активує автофагію також в клітинах мікрооточення та використовує вироблені там «будівельні матеріали» на власні потреби.

Теоретично, якщо ракові клітини використовують автофагію для виживання, то інгібування цього процесу можна розглядати як перспективний метод терапії раку. Однак обмеження автофагії підвищує чутливість організму до інфекцій та нейродегенеративних процесів, а також призводить до утворення нових пухлин. Отже, потрібні якісь більш тонкі важелі впливу на автофагію в ракових клітинах.

В механізмах та регуляції автофагії ще залишається багато питань — вчені лише на початку довгого шляху вивчення цього надважливого клітинного процесу. Однак не варто сумніватися, що розкриття всіх таємниць «самопоїдання» клітин допоможе знайти нові методи профілактики та лікування багатьох тяжких захворювань.

Підготувала Тетяна Кваченко, канд. біол. наук