11. Tullberg M. Effects of lowpower laser exposure on masseter muscle pain and microcirculation / M. Tullberg, P. J. Alstergren, M. M. Ernberg // Pain. – 2003. – 105(1–2). – P. 89–96.
12. Moopanar T. R., Allen D. G. Reactive oxygen species reduce myofibrillar calcium sensitivity in fatiguing mouse skeletal muscle at 37°C / T. R. Moopanar, D. G. Allen // J Physiol. – 2005. – 564(Pt1). – P. 189–199.
13. Williams W. O. Huxley's model of muscle contraction with compliance / W. O. Williams // J Elasticity. – 2011. – 105(1). – P. 365–380.
14. Debold E. P. The effect of low pH on single skeletal muscle myosin mechanics and kinetics / E. P. Debold, S. E. Beck, D. M. Warshaw // Am J Physiol Cell Physiol. – 2008. – 295(1). – P. 173–179.

Ноздренко Дмитрий, Нурищенко Наталия, Матвієнко Татьяна, Заводовский Данило, Мотузюк Александр, Белобров Владимир. Развитие мышечной усталости muscle soleus крыс при ожирении. В работе исследуется динамика развития усталостных процессов на фоне развития ожирения. Анализ проводили путем определения силы в начале и в конце одиночных тетанических сокращений и разницы между этими величинами, что и определяла динамический компонент падения силы на протяжении короткого промежутка непрерывной стимуляции. Измеряли время уменьшения силы сокращения до 50 и 30 % от начального уровня.

Результаты исследований показали, что при ожирении происходит значительное изменение сократительной активности скелетных мышц. Результаты исследований подтверждают наличие механизма, который обусловливает снижение сократительной способности скелетных мышц при ожирении независимо от их холинергического действия. Неспособность мышцы поддерживать постоянную величину силы при раздражении непосредственно через мышцу при отличии проявления таких патологий при раздражении через нерв свидетельствует не только о влиянии на сократительную активность развития ожирения, но и об отличиях в молекулярных механизмах генерации силового ответа и в развитии динамического движения мышечных волокон при развитии исследуемой патологии.

Таким образом, можно допустить, что нарушение работы СМ под действием деструктивных факторов, что инициируется развитием ожирения, происходят не только на уровне нервно-мышечной передачи, но и на уровне клетки и субклеточных структур. Отличия в работе мышце на протяжении исследуемых этапов сокращения можно объяснить разницей в процессах взаимодействия филаментов на этапах тетанического и дотетаничного сокращение и влиянием на эти процессы изменений в оболочках мышцы при развитии ожирения.

Ключевые слова: скелетная мышца, ожирение, сила сокращения.

Nozdrenko Dmytro, Nurishenko Nataliya, Matvienko Tetyana, Zavodovskiy Danylo, Motuzuyk Oleksandr, Belobrov Volodymer. The Development of Muscle Fatigue in Muscle soleus of Rats with Obesity. The process of muscle fatigue in skeletal muscle soleus of rats with the development of obesity was investigated. The results showed that during obesity there is a significant inhibition of contractile activity of skeletal muscles. It was established that a violation of contractile ability of skeletal muscles is a result of the noncholinergic effects of this disease.

Key words: skeletal muscle, obesity, power reduction.

Стаття надійшла до редколегії 21.09.2016 р.

УДК 577.22

Юлія Турчина

Характеристика та порівняння основних видів автофагії

Автофагія забезпечує виживання клітин за несприятливих умов, їх нормальний розвиток і бере участь у підтримці гомеостазу. Тому вичерпна характеристика автофагії потрібна для розуміння механізмів протидії клітини стресовим впливам. Мета цього огляду – узагальнення відомої інформації й висвітлення питань, що потребують подальших досліджень.

Ключові слова: мікроавтофагія, мікронуклеофагія, мікропексофагія, мікромітофагія, шаперон-опосередкована автофагія, макроавтофагія.

Постановка наукової проблеми та її значення. Автофагія (перетравлення клітиною власного вмісту) – це процес, спрямований на підтримку клітинного гомеостазу й виживання клітини за стресових умов [1, 2]. Існує три основні способи її реалізації: мікроавтофагія, шаперон-опосередкована автофагія й макроавтофагія [2, 2]. Для цілісного розуміння способів підтримки гомеостазу за до-

© *Турчина Ю., 2016*

помогою автофагії потрібно розуміти відмінності між її різновидами. Їх аналіз і висвітлення, а також виявлення «білих плям» у сучасному розумінні автофагії і є основною **метою** цієї роботи.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Автофагію спостерігають під час голодування [3], запалення [4], пошкодження клітинних структур [5]. Перетравлення клітинами власного вмісту простежують також у ході клітинної диференціації (наприклад видалення цитоплазми з міжмембранних проміжків шарів мієліну Шваннівських клітин) [6; 7]. Тобто автофагія не лише потрібна для виживання за несприятливих умов [8, 667], а й у нормі наявна в житті клітини.

Цей процес висококонсервативний серед еукаріотів [9, 1]. Основні модельні об'єкти для досліджень автофагії – миші (як представники ссавців) і дріжджеві гриби (як представники нетваринних організмів). Саме тому в цьому огляді досліджуватимемо автофагію на прикладі саме цих організмів.

1. Мікроавтофагія

Мікроавтофагія – це безпосереднє захоплення лізосомами (тобто випинаннями їх мембрани) близько розміщених ділянок цитоплазми [2, 2]. До головних функцій мікроавтофагії належать підтримка стабільного розміру органел, мембранного гомеостазу та виживання клітин за умови нестачі Нітрогену [10].

Мікроавтофагія може бути як селективною, так і неселективною. При неселективній деградуються випадкові порції цитоплазми, тоді як селективна залучена до деградації певних органел: мітохондрій, ядра або пероксисом. Залежно від цього вирізнять такі типи селективної мікроавтофагії, як мікромітофагія, мікронуклеофагія мікропексофагія [11, 674].

Оскільки мікроавтофагія в клітинах дріжджів вивчена набагато докладніше, доцільно розглянути мікроавтофагічні процеси для клітин дріжджів і ссавців окремо.

1.1. Мікроавтофагія в клітинах дріжджів

1.1.1. Неселективна мікроавтофагія.

Для неселективної мікроавтофагії в клітинах дріжджів характерні два механізми заключення субстрату в вакуолі. Перший – це захоплення невеликих часточок й елементів цитоплазми (наприклад деяких білків), що відбувається внаслідок формування трубчастих інвагінацій вакуолярної мембрани, від яких відщеплюються маленькі автофагічні везикули. Другий механізм неселективної мікроавтофагії реалізується при захопленні досить великих структур (наприклад мітохондріону) чи кластера органел (пероксисом). Клітинна структура, що буде розщеплена, захоплюється лізосомою внаслідок безпосередніх взаємодій із мембраною і / або внаслідок оточення цієї структури пальцеподібними випинаннями мембрани вакуолі [11, 674].

Механізми цього підвиду автофагії ще остаточно не з'ясовані. На сьогодні лише частково ідентифіковано елементи молекулярної машинерії цього процесу, але для чіткого з'ясування особливостей перебігу неселективної мікроавтофагії потрібні подальші дослідження.

1.1.2. Селективна мікроавтофагія;

1.1.2.1. Мікромітофагія.

Мікромітофагія – це процес захоплення й перетравленя лізосомами надлишкових, пошкоджених і нефункціональних мітохондрій [11, 675].

У клітинах дріжджів мітохондрія захоплюється цілком, у ссавців – окремими порціями. Початковим етапом мікромітофагії є утворення везикул, що відбруньковуються від мітохондрії. Оксидативний стрес стимулює формування таких везикул. Це селективні везикули, що формуються незалежно від машинерії мітохондріального поділу. Після відділення від мітохондрії вони формують мультивезикулярні тільця (форма пізніх ендосом) [8, 752]. Але молекулярні особливості мікромітофагії на сьогодні остаточно не з'ясовані.

1.1.2.2. Мікронуклеофагія.

Мікронуклеофагія – це процес захоплення й наступної лізосомальної деградації частинок ядра. Тобто таким чином розщеплюються лише невеликі частки ядерця та порції нуклеоплазми [11, 675]. Мікронуклеофагію зафіксовано лише для клітин *Saccharomyces cerevisiae*.

У мікронуклеофагії виділяють п'ять етапів [12, 271]. На першому відбувається формування ядерно-вакуолярних містків. Це проходить за рахунок взаємодії трансмембранних білків – Vac8 (у мембрані вакуолі) та Nvj1 (у зовнішній мембрані ядра). На другому етапі частина ядра поглинається вакуолею внаслідок вгинання її мембрани. На третьому відбувається від'єднання часточки ядра від

самого ядра. Четвертим етапом є злиття країв вакуолярної мембрани й унаслідок цього – остаточне формування трьохмембранної структури: зовнішня мембрана вакуолярного походження та дві внутрішні – ядерного. На п'ятому етапі мікронуклеофагії вміст пухирця розщеплюється резидентними вакуолярними гідролазами.

У цьому підвиді автофагії задіяно основні Atg-білки (ключова автофагічна машинерія, au*t*opha*g*y-related proteins) [13], а також додаткові – Atg11 і Atg17.

1.1.2.3. Мікропексофагія.

Мікропексофагія – це захоплення й деградація пошкоджених і надлишкових пероксидом [11, 676].

Виділяють три етапи мікропексофагії. Перший – це формування випинань і нових компартментів вакуолі навколо гігантських кластерів пероксисом. Другий – формування мікропексофагічно-специфічного мембранного апарату (білковий комплекс), що опосередковує злиття кінчиків випинань вакуолі. Третім (завершальним) етапом є від'єднання пухирця з пероксисомами, оточеними вакуолярною мембраною від цієї мембрани. Після цього відбувається лізис пероксисом у кислотному середовищі вакуолі з одночасною дифузією білків пероксисоми у внутрішньовакуолярному просторі [11, 11].

Мікропексофагічно-специфічний мембранний апарат – це структура, що вибудовується на поверхні перосисом, оберненій до вакуолі. До її складу входять Atg-білки [13, 4492].

Цей процес вимагає наявності як основних Atg-білків, так і додаткових пексофагічно-специфічних факторів Atg11, Atg20, Atg24, Atg25, Atg 26, Atg 28, Atg 29, Atg 30. Ці допоміжні фактори забезпечують вибіркове поглинання пероксисом і розміри поглинутих структур [11, 676].

1.2. Мікроавтофагія в клітинах ссавців.

Уперше мікроавтофагію описано для клітин дріжджів [14]. Відповідно, для них вона вивчено набагато краще, у той час як щодо мікроавтофагії в клітинах ссавців залишилося багато невирішених питань.

У клітинах ссавців мікроавтофагія відбувається зовсім не так, як у клітинах дріжджів. Одна з основних відмінностей – те, що розщеплення клітинних компонентів відбувається в лізосомі. Структури, що будуть розщеплені, захоплюються мембраною первинних або вторинних лізосом безпосередньо [11, 667].

Ідентифіковано два типи морфологічно відмінних лізосом: типу А (мають чашоподібну структуру з електроннопрозорою ділянкою) і типу R (мають повністю електроннощільну будову). Висунуто припущення, що ці два типи лізосом опосередковують два різні типи мікроавтофагії [11, 667].

2. Шаперон-опосередкована автофагія.

Шаперон-опосердкована автофагія (CMA, *c*haperone-*m*ediated autophagy) – це внутрішньоклітинна високоспецифічна деградація білкових молекул унаслідок утворення комплексу з hsc70, конститутивним цитозольним шапероном (або hspa8) і наступної їх доставки в лізосоми [2].

Для шаперон-опосередкованої автофагії утворення мембранних структур не властиве [2, 2]. Таким чином відбувається розщеплення пошкоджених або нефункціональних білків, тобто реалізується контроль якості білкових молекул. Крім того, шаперон-опосередкована автофагія активується у відповідь на оксидативний стрес, гіпоксію, пошкодження ДНК і тривале голодування [15, 2–3].

Початковий етап шаперон-опосередкованої автофагії – розпізнавання hsc70 конститутивним цитозольним шапероном (або hspa8) пентапептидного мотиве білка-субстрату. Близько 30 % цитозольних білків містять цю амінокислотну послідовність (KFERQ) [2, 4]. Після зв'язування шаперону із субстратом комплекс спрямовується до лізосомальної поверхні й зв'язується з лізосомально-асоційованим мембранним білком 2А типу (LAMP-2A). Це запускає мультимеризацію LAMP-2A з наступним утворенням транслокаційного комплексу. Субстрат розгортається й транспортується люменальним резидентним шапероном (lys-hsc70) усередину лізосоми. Завершальний етап – деградація внаслідок дії лізосомальних протеаз, після чого комплекс LAMP-2A дисоціює від транслокаційного комплексу, приходячи в стан готовності до нового циклу зв'язування-транслокації [15, 3].

Шаперон-опосередкована автофагія чинить значний влив на клітинний метаболізм, а не лише постачає вільні амінокислоти внаслідок розпаду білків. CMA бере участь у регуляції гліколізу, контролюючи вміст у клітині гліколітичних ензимів, залучених до циклу трикарбонових кислот. Також CMA модулює надходження ліпідів у клітину й ліпогенез через деградацію білків, залучених до зв'язування та транспортування ліпідів. CMA визначає рівень ліполізу, селективно прибираючи з поверхні ліпідних краплин периліпіни, що уможливлює доступ цитозольних ліпаз і білків, задіяних в

автофагії, що ініціюють ліпофагію. Тобто цей вид автофагії бере участь у регуляції метаболізму як амінокислот, так і глюкози та ліпідів [15, 4].

3. Макроавтофагія.

Макроавтофагія полягає у внутрішньоклітинній деградації небажаних елементів цитоплазми, уключаючи пошкоджені органели й токсичні білкові агрегати, особливістю та початковим етапом якої є утворення de novo двомембранної структури – фагофору [9]. Цей процес відбувається на значній відстані від лізосом [2, 3].

Макроавтофагія, як і мікроавтофагія, може бути як селективною, так і неселективною. Селективність автофагії досягається через задіювання рецепторів мембранних структур, таких як SQSTM1/p62, CALCO2/NDP52, NBR1 і OPTIN, що опосередковують захоплення пошкоджених мітохондрій, токсичних агрегатів і патогенів [9, 2]. Вантаж, який потрапляє до автофагосом, розпізнається гідрофільними рецепторами й адапторними білками [15].

Макроавтофагія включає декілька етапів: індукцію, нуклеацію фагофору, розширення фагофору та перетворення в автофагосому; докінг і злиття з лізосомою / вакуолею; деградацію й виведення [9, 3].

Макроавтофагічні процеси в клітинах дріжджів і ссавців відрізняються, але не так сильно, як мікроавтофагічні. Тому для висвітлення цих відмінностей доцільно порівняти макроавтофагічні процеси, характерні для обох груп організмів не загалом, а поетапно.

3.1. Індукція автофагії.

Місце збирання фагофору (PAS, *p*hagophore *a*ssembly site) – це перивакуолярна структура в клітинах дріжджів, де протікає індукція автофагії. Автофагія запускається Atg1-кіназним комплексом Ser/Thr кінази Atg1, її регуляторною субодиницею Atg13 і Atg17-Atg31-Atg29 скефолд-комплексом. Регуляція процесу відбувається через TORC1 та інші, чутливі до поживних речовин кінази (серед них – і протеїнкіназа A) [18].

При відсутності дії на клітину стресових факторів ці кінази підтримують автофагію на базальному рівні. Це досягається через фосфорилювання певних протеїнів, уключаючи Atg1 та Atg13 [17]. При голодуванні (наприклад нестачі амінокислот) TORC1 і протеїнкіназа A інгібуються, унаслідок чого Atg1 та Atg13 дефосфорилюються. Atg1 активується й автофосфорилюється, посилюється його кіназна активність. Це є необхідною умовою рекрутування та активації інших автофагічних білків й уможливлює початок нуклеації та збірки фагофору [19].

Макроавтофагія в клітинах ссавців ініціюється ULK-кіназним комплексом [20]. Відповідниками Atg1 є ULK1 та ULK2 (автофагію активує 1 або 2 кіназа). Ці білки перебувають у стабільному комплексі з RB1CC1, гомологом Atg17; Atg13 ссавців і допоміжним білком Atg101 [21]. За наявності поживних речовин у достатній кількості механістична мішень рапаміцину (Ser/Thr кіназа), комплекс 1 (MTORC1) переважно зв'язана з ULK1/2, прямо інгібуючи аутофосфорилювання, фосфорилюючи Atg13 та ULK1/2. Для індукції автофагії (унаслідок як голодування, так і дії рапаміцину) MTORC1 від'єднується від ULK-кіназного комплексу й обидва білки дефосфорилюються. ULK1/2 кіназа активується та фосфорилює Atg13, RB1CC1 і саму себе, забезпечуючи таким чином подальше протікання аутофагії [22].

3.2. Нуклеація двомембранної структури.

Після первинного запуску автофагії наступним важливим етапом є перетворення фосфатидилінозитолу у фосфатидилінозитол-3-фосфат [23]. Це – сигнальна молекула, що стає центром комплексу Atg-білків, оскільки вони розпізнають фосфатидилінозитол-3-фосфат і можуть зв'язуватись із цією молекулою. У клітинах дріжджів збирання цього комплексу відбувається в PAS. Для ссавців утворення фагофору може протікати в різних периферичних ділянках цитоплазми.

3.3. Збільшення фагофору.

У процесі збільшення розмірів фагофору задіяно дві убіквітин-подібні кон'югаційні системи. Для дріжджів сюди входять два убіквітин-подібні білки – Atg8 та Atg12 і білки, що забезпечують ковалентні модифікації для утворення їх кон'югованих форм [24]. Відповідники цих білків у ссавців функціонують так само. Головною відмінністю є наявність численних гомологів Atg8 (LC3 і GABARAP підродини) [25].

Подальше розширення фагофору неможливе без доставки до місця його формування ліпідів, оскільки аутофагічні білки не каталізують синтез ліпідів. Механізм надходження ліпідів на сьогодні не з'ясований, але припускається, що він може бути пов'язаний із трансмембранним білком Atg9. Висунуто припушення, що в клітинах дріжджів транспорт мембран опосередкований переміщенням

Atg9 між місцем збирання фагофору та периферичними ділянками клітини (так звані Atg9-резервуари, тубуловезикулярні структури) [26]. Atg9 може олігомеризуватися [27] і формувати комплекс з іншими Atg-білками [28], завдяки чому відбувається цей рух. Такі переміщення Atg9 залежать від Atg11, Atg23 і Atg27 [28].

Atg9 у ссавців має таку саму локалізацію, які і його відповідник у грибах. Уважається, що цей білок тут виконує такі самі функції. За умови наявності поживних речовин у достатній кількості Atg9 міститься в апараті Гольджі (транс-бік). Але за умови їх нестачі цей білок виявляють у місці збирання фагофору [29]. Для переміщень Atg9 потрібні ULK1, PtdIns3K і WIPI2.

3.4. Злиття.

У результаті успішного злиття автофагосоми з лізосомою формуються автофагічні тільця (клітини дріжджів) або автолізосоми (складні еукаріоти). Відомо що білки, які беруть участь у цьому процесі, є складовими частинами клітинної машинерії, залученої до інших механізмів транспорту до лізосоми або вакуолі. Але всі молекулярні деталі перебігу процесу злиття лізосоми й фагофору на сьогодні чітко не з'ясовані [30].

3.5. Деградація й виведення.

Після злиття фагофору з лізосомою внутрішня мембрана аутофагосоми та її вміст деградуються різноманітними гідролазами. Метаболіти, що утворюються в результаті цього (уключаючи амінокислоти) викачуються в цитозоль і використовуються клітиною [31, 5].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Автофагія – це необхідний для підтримання клітинного гомеостазу процес. Найкраще вивченою є макроавтофагія, хоча навіть для неї багато залишається незрозумілим. Наприклад, механізми доставки ліпідів до місця формування фагофору чи молекулярні механізми злиття автофагосоми з лізосомою тощо. Багато невирішених питань ставить перед нами мікроавтофагія, особливо в ссавців. Ці питання переважно стосуються компонентів автофагічної машинерії й характеристики їх взаємодій.

Накопичено багато даних, але водночас залишалося багато нез'ясованих питань, що є перспективою подальших досліджень.

Джерела та література

1. Guanghong J. Autophagy: A housekeeper in cardiorenal metabolic health and disease / J. Guanghong, J. R. Sowersa // Biochim Biophys Acta. – 2015. – 1852(2). – P. 219–224.
2. Parzych K. R. An overview of autophagy: Morphology, mechanism and regulation / K. R. Parzych, D. J. Klionsky // Antioxidants & Redox Signaling – 2013. – P. 1–39.
3. Devenish R. J. Autophagy: Starvation Relieves Transcriptional Repression of ATG / Genes R. J. Devenish, M. Prescott // Current Biology. – 2015. – Vol 25, No 6. – P. 238–240.
4. Liu Y. HMGB1-induced autophagy in Schwann cells promotes neuroblastoma proliferation / Y. Liu, L. Song // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – 8(1). – P. 504–510.
5. Thumm M., Simons M. Myelinophagy: Schwann cells dine in / M. Thumm, M. Simons // JCB. – 2015.– Vol. 210, No 1. – P. 9–10.
6. Autophagy Is Involved in the Reduction of Myelinating Schwann Cell Cytoplasm during Myelin Maturation of the Peripheral Nerve / S. Y. Jang, Y. K. Shin, S. Y. Park et al. // PLOS ONE. – 2015. – P. 1–14.
7. Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves / J. A. Gomez−Sanchez [et al] // J. Cell Biol. – Vol. 210 No. 1. – P. 153–168.
8. Lemasters J. J. Variants ofmitochondrialautophagy: Types1 and 2 mitophagy and micromitophagy (Type3) / J. J. Lemasters // RedoxBiology/ – 2(2014)/ – P. 749–754.
9. Autophagy core machinery : overcoming spatial barriers in neurons / A. R. Ariosa, D. J. Klionsky // J MolMed. – 2016. – P. 1–11.
10. Li W. Microautophagy: lesser-known self-eating / W. Li, J. Lib, J. Bao // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2012. – Vol. 69. Is 7. – P. 1125–1136.
11. Mijaljica D. Microautophagy in mammalian cells: Revisiting a 40-year-old conundrum / D. Mijaljica, M. Prescott, R. J. Devenish // Autophagy. – 2011. – 7:7. – P. 673–682.
12. Krick R. Piecemeal microautophagy of the nucleus / R. Krick // Autophagy. – 2009. – 5:2 – P. 270–272.
13. Mijaljica D. A Late Form of Nucleophagy in Saccharomyces cerevisiae / D. Mijaljica, M. Prescott, R. J. Devenish // PLoS ONE – 2012. – Vol. 7. Is.6. – P. 1–16.
14. Shpilka T. Shedding Light on Mammalian Microautophagy / T. Shpilka, Z. Elazar // Developmental Cell. – 2011. – 20. – P. 1–2.
15. Tasset I. Role of chaperone-mediated autophagy in metabolism / I. Tasset, A. M. Cuervo // The FEBS Journal. – 2016. – P. 1–11.

16. Suzuki H. Structural biology of the core autophagy machinery / H. Suzuki, T. Osawa, Y. Fujioka, N. N. Noda // Current Opinion in Structural Biology. – 2016. – 43. – P. 10–17.
17. Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy / Y. Kamada, K-I. Yoshino, C. Kondo [et al] // Mol Cell Biol. – 2010. – 30. – P. 1049–1058.
18. Atg17 functions in cooperation with Atg1 and Atg13 in yeast autophagy / Y. Kabeya, Y. Kamada, M. Baba et al. // Mol Biol Cell. – 2005. – 16. – P. 2544–2553.
19. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex / Y. Kamada, T. Funakoshi, T. Shintani [et al] // J Cell Biol. – 2000. – 150. – P. 1507–1513.
20. Mouse ULK2, a novel member of the UNC-51-like protein kinases: unique features of functional domains / J. Yan, H. Kuroyanagi, T. Tomemori et al. // Oncogene. – 1999. – 18. – P. 5850–5859.
21. Mercer C. A. A novel, human Atg13 binding protein, Atg101, interacts with ULK1 and is essential for macroautophagy / C. A. Mercer, A. Kaliappan., P. Dennis // Autophagy. – 2009. – 5. – P. 649–662.
22. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. Hosokawa / T. Hara, T. Kaizuka et al. // Mol Biol Cell. – 2009. – 20. – P. 1981–1991.
23. Distinct classes of phosphatidylinositol 3′-kinases are involved in signaling pathways that control macroautophagy in HT-29 cells / A. Petiot, E. Ogier-Denis, E. F. Blommaart, et al. // J Biol Chem. – 2000. – 275. – P. 992–998.
24. Apg7p/Cvt2p is required for the cytoplasm-to-vacuole targeting, macroautophagy, and peroxisome degradation pathways. / V. M. Dalton, K. P. Eggerton, et al. // Mol Biol Cell. – 1999. – 10. – P. 1337–1351.
25. LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation / Y. Kabeya, N. Mizushima, A. Yamamoto et al. // J Cell Sci. – 2004. – 117. – P. 2805–2812.
26. Atg9 cycles between mitochondria and the pre-autophagosomal structure in yeasts / F. Reggiori, T. Shintani, U. Nair, D. J. Klionsky // Autophagy. – 2005. – 1. – P. 101–109.
27. Self-interaction is critical for Atg9 transport and function at the phagophore assembly site during autophagy / M. Baba, Y. Cao, D. J. Klionsky // Mol Biol Cell. – 2008. – 19. – P. 5506–5516.
28. Atg27 is required for autophagy-dependent cycling of Atg9 / W.-L. Yen, J. E. Legakis, Nair U., D. J. Klionsky // Mol Biol Cell. – 2007. – 18. – P. 581–593.
29. Starvation and ULK1-dependent cycling of mammalian Atg9 between the TGN and endosomes / Hu XW et al // J Cell Sci. – 2006. – 119. – P. 3888–3900.
30. Abeliovich H. Emr S. D. Cytoplasm to vacuole trafficking of aminopeptidase I requires a t-SNARE-Sec1p complex composed of Tlg2p and Vps45p. / H. Abeliovich, T. Darsow, S. D. Emr // EMBO J. – 1999. – 18. – P. 6005–6016.
31. Autophagy: Principles and significance in health and disease / V. Todde, M. Veenhuis, I. J. Klei // Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. – 3–13. – P. 1–11.

Турчина Юлия. Характеристика и сравнение основных видов автофагии. Автофагия (процесс переваривания клеткой собственных структур как элементов цитоплазмы, так и частичек ядра) занимает важное место в жизни клетки. Это механизм, который не только обеспечивает выживание клеток (запускается при влиянии на клетку стрессовых факторов различного характера), но и нормальное их развитие. Кроме того, базальный уровень автофагии характерен для клеток в норме, что свидетельствует об участии автофагических процессов в поддержании клеточного гомеостаза. Зависимо от особенностей процесса доставки груза в лизосомы (в клетках млекопитающих) или вакуоли (в клетках дрожжей) выделяют микроавтофагию, шаперон-опосредованную автофагию и макроавтофагию. Чёткая и последовательная характеристика этого процесса путём сравнения этих трёх основных его видов имеет большое значение для понимания механизмов выживания клетки в стрессовых условиях. Но этот процесс изучен довольно фрагментарно. Именно поэтому целью данного обзора является систематизация известной информации касательно автофагии и выяснение направлений для будущих исследований.

Ключевые слова: микроавтофагия, микропексофагия, микромитофагия, шаперон-опосредованая автофагия, макроавтофагия.

Turchyna Yuliia. Characteristic Traits and Comparative Studies of Main Types of Autophagy. During the process known as autophagy the cell degrades its own structures. Autophagic mechanisms play an important role in the cell`s life, maintaining the homeostasis within the cell. Autophagy not only provides an opportunity for the cell to survive (autophagic processes are induced as a response to various adverse factors – pathogen invasion or starvation), but is also needed for cell differentiation. Besides from that, there are some evidences that autophagy is carried out by the specific cell proteins not only temporary, awaken by specific cell needs, but constantly (at the specific basal level). Depending on the ways of cargo trafficking towards the lysosomes (in mammalian cells) or vacuoles (in the yeast cells) three main pathways of autophagy are distinguished: macroautophagy, chaperone-meadiated autophagy and microautophagy. Accurate and consecutive characterization of this process is necessary for understanding the mechanisms by

which cell live through unfavorable conditions. Nevertheless presently studies concerning autophagy are rather fragmentary. And this review makes an attempt to summarize present knowledge of intracellular self-digestion mechanisms and to ground on this basis the most important directions for further studies.

Key words: microautophagy, micronucleophagy, micromitophagy, chaperone-mediated autophagy, macroautophagy.

Стаття надійшла до редколегії 11.09.2016 р.

УДК 579.222: 546.23

Наталія Сусол,
Ірина Петрух,
Богдан Чех,
Дмитро Остапів,
Василій Влізло

Гематологічні та біохімічні показники крові лабораторних щурів за введення новосинтезованих полімерних носіїв олігодезоксинуклеотидів

Досліджено вплив на гематологічні та біохімічні показники крові лабораторних щурів полімерних носіїв на основі диметиламіноетилметакрилату: МР-27,МР-2 таМР-3. Установлено, що носії МР-2 і МР-3 спричиняють зниження гемопоезу та зміни в активності амінотрансфераз. Носії МР-27 суттєвих змін не викликали й характеризувалися низькою токсичністю.

Ключові слова: щурі, олігодезоксинуклеотиди, полімери, гемопоез, амінотрансфераза, креатинін.

Постановка наукової проблеми та її значення. Широкого застосування нині набувають антисенстехнології для лікування багатьох протеїнопатій, у тому числі й нейродегенеративного характеру [4; 11]. За умов комплексного підходу до конструювання потрібних послідовностей олігодезоксинуклеотидів (ОДН) і підбору для них носіїв можна сподіватися на розробку ефективних засобів лікування різних захворювань [5].

Аналіз досліджень цієї проблеми. Олігодезоксинуклеотиди – перспективний клас синтетичних препаратів. Такі сполуки можуть бути розроблені для будь-яких видів і послідовностей клітинної ДНК або іРНК. Вплив на експресію генів ОДН реалізовують двома способами стерично блокуючи процес зв'язування рибосом із мРНК та запускаючи механізм гідролізу мРНК за допомогою РНКази Н. У результаті реалізації цих механізмів або їх синергічної дії утворення білкового продукту експресії гена не відбувається [3]. При використанні ОДН виникають певні труднощі, внаслідок нестабільності та розщеплення їх у крові, тому ефективність їх застосування залежить від вибору носіїв для них [2; 9].

Полімерні катіонні носії забезпечують суттєві переваги стосовно спрямування й доставки олігодезоксинуклеотидів і відіграють роль одного з найважливіших інструментів в антисенстерапії [7; 10]. Водночас проблемою для їх використання є токсичний вплив на організм тварин [8]. Тому особливої актуальності набувають розробка та дослідження нових полімерних носіїв і вивчення їх впливу на організм.

Мета роботи – дослідити вплив трьох зразків новосинтезованих олігоелектролітних полімерних носіївОДН на стан організму лабораторних щурів (Rattusnorvegicusvar. alba, лінії Wistar), зокрема, вивчити вплив носіїв на кровотворні функції тварин, визначити вміст креатиніну та сечовини в сироватці крові, дослідити активність амінотрансфераз, а також визначити вміст загального білка й профіль протеїнів плазми крові щурів.

Методика досліджень. У дослідженнях ми використовували олігоелектролітніполімерні носії ОДН на основі диметиламіноетилметакрилату (ДМАЕМ), а саме: PEG-DMAEM-MP-27 (МР-27), PEG- DMAEM-MP-2 (МР-2), PEG- DMAEM-MP-3 (МР-3)

© Сусол Н., Петрух І., Чех Б., Остапів Д., Влізло В., 2016