

Ахременя А. И., Болотина А. А.

ПРОЦЕСС АУТОФАГИИ: БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Научный руководитель кандидат биологических наук, доцент Барабанова Е. М.,

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аутофагия — процесс, при котором компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации. О том, что аутофагия имеет несколько стадий, включающих инициацию, формирование аутофагосом, аутофаголизосом и запускается при наличии поврежденных органелл или в ответ на стрессовые стимулы и т. д. было известно уже давно. Однако до недавнего времени никто не видел ценности этих клеточных процессов для здоровья человека. Только в 2016 году открытия Ёсинори Осуми, японского ученого, прояснили возможности использования этих процессов при лечении различных заболеваний. Ученый выбрал в качестве объекта для экспериментов дрожжи — одноклеточные грибы, которые быстро размножаются бесполом путём. Выводя дрожжи, в клетках которых не работал тот или иной ген фермента для разложения белков, ученый смог определить, какие ферменты, разлагающие белки, находятся в вакуолях клеток дрожжей. Каждый фермент кодируется собственным геном, благодаря чему стало ясно, за какими генами нужно наблюдать, чтобы определить роль каждого из ферментов вакуолей. Используя метод случайного мутирования, Осуми выявил 13–15 генов (ATG1–15, AuTophaGy related) и соответствующих белковых продуктов, участвующих в образовании аутофагосом. В дальнейшем Е. Осуми клонировал некоторые ATG-гены и охарактеризовал их функции.

К примеру, ген ATG-1 кодирует серин/треониновую киназу. Также данный ген, под контролем TOR-киназы, существующей в двух изоформах, может формировать комплекс с белком, кодируемым геном ATG-13. В зависимости от питательных условий среды происходит, либо не происходит фосфорилирование ATG-13, что через ряд промежуточных процессов может привести либо к замедлению процессов аутофагии, либо к сборке пре-аутофагосомальной структуры (PAS). В дальнейшем комплекс ATG-13: ATG-1 соединяется с ATG-17, ATG-29 и ATG-31. Образование этого пентамерного комплекса является первым этапом в каскаде реакций, необходимых для формирования аутофагосомы.

В нормально растущих клетках дрожжей белок ATG-8 распределяется равномерно по всей цитоплазме. А в случае голодания этот же белок формирует крупные агрегаты, которые скапливаются в аутофагосомах.

Оказалось, что мембранная локализация гена ATG-8 зависит от двух убиквитинсопряженных реакций, которые работают последовательно. Они приводят к ковалентному присоединению ATG-8 к липидной мембране, а именно — к молекуле фосфатидилэтаноламина. Обе системы активируются одним и тем же ферментом — ATG-7.

Объяснив механизмы, Ёсинори Осуми продемонстрировал процесс аутофагии в динамике. Кроме того, ученый показал, что управление данным процессом имеет огромные перспективы, поскольку может кардинально изменить подход к борьбе с раковыми опухолями, психическими расстройствами, связанными с ухудшениями когнитивных функций и многими другими заболеваниями.