

МНОГОЛИКОСТЬ АУТОФАГИИ И ЕЕ НЕОДНОЗНАЧНАЯ РОЛЬ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

© 2019 г. С. Г. Зубова*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: egretta_julia@mail.ru

Поступила в редакцию 25.08.2019 г.

После доработки 17.09.2019 г.

Принята к публикации 20.09.2019 г.

Единожды возникнув в эволюции, аутофагия обнаруживается практически у всех эукариот и принимает участие в широком спектре биологических процессов. В частности, участвуя в программе развития организма и определяя продолжительность жизни как одноклеточных, так и многоклеточных организмов, аутофагия не может не оказывать влияния на эволюционные процессы. Аутофагия играет цитопротективную роль в ответе клетки на стресс и в то же время, в других условиях, является формой гибели клеток. Настоящий обзор посвящен анализу неоднозначной роли аутофагии в нормальных биологических и патологических процессах.

Ключевые слова: аутофагия, старение, нейродегенеративные заболевания, эволюция

DOI: 10.1134/S0041377119120095

ПРОЦЕСС АУТОФАГИИ

Процесс аутофагии или самопереваривания был впервые описан Де Дювом при изучении функций лизосом у дрожжей (De Duve, 1966). Этот процесс эволюционно консервативен и наблюдается практически у всех эукариот (Hughes, Rusten, 2007). В ходе аутофагии дефектные белки и органеллы окружаются двойной мембраной, и аутофагосома, возникшая таким образом, в дальнейшем сливается с лизосомой. Содержимое аутофаголизосомы переваривается за счет лизосомальных ферментов, а образующиеся в результате аминокислоты используются в качестве строительных материалов для поддержания жизнедеятельности клетки (Mizushima, 2007).

Гены, контролирующие аутофагию, изначально были описаны на модели дрожжей. Это семейство генов получило название “autophagy-related genes” (*Atg*). Позже аналоги этих генов были описаны у млекопитающих (Kametaka et al., 1998). Эти гены осуществляют инициацию аутофагии, формирование и созревание аутофагосом. В настоящее время идентифицировано более 30 генов этого семейства у дрожжей. Аутофагия — важный механизм поддержания гомеостаза клетки (Levine, Klionsky, 2004). С его помощью удаляются неправильно упакованные белки, поврежденные органеллы, в первую очередь митохондрии.

Гены *Atg* формируют каскад взаимодействий, которые приводят к формированию и созреванию

аутофагосомы. Ген *Atg1* кодирует серинтреонинкиназу, которая необходима для аутофагии. Белок *Atg1* связывается с *Atg13*, который фосфорилируется киназой mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) в условиях, богатых питательными веществами. При голодании или обработке рапамицином, белок *Atg13* дефосфорилируется. Белок *Atg8* важен для регуляции размера аутофагосомы. Он образует комплекс с белком *Atg2* и принимает участие в формировании аутофагосомы. *Atg8* — это небольшой гидрофильный протеин и его экспрессия увеличивается при голодании и является общепринятым маркером мембраны аутофагосомы (Ohsumi, 2014). Белок *Atg9* располагается на небольших мембранных везикулах, образующихся из аппарата Гольджи. Эти везикулы участвуют в образовании аутофагосом, в процессе нуклеации. *Atg12* — это уникальная убиквитин-подобная молекула, образует конъюгат с *Atg5* (Ohsumi, 2014). Большинство генов, кодирующих эти белки, имеют гомологов у млекопитающих, а также у растений, что говорит о консервативности процесса аутофагии у эукариот.

Роль аутофагии в подавляющем большинстве биологических процессов неоднозначна. С одной стороны, после повреждения и стресса аутофагия может индуцировать определенный аутофагический тип гибели клеток, а с другой стороны, может быть механизмом восстановления их жизнеспособности. То есть в одних условиях аутофагия может быть цитопротективной, а в иных — механизмом гибели.