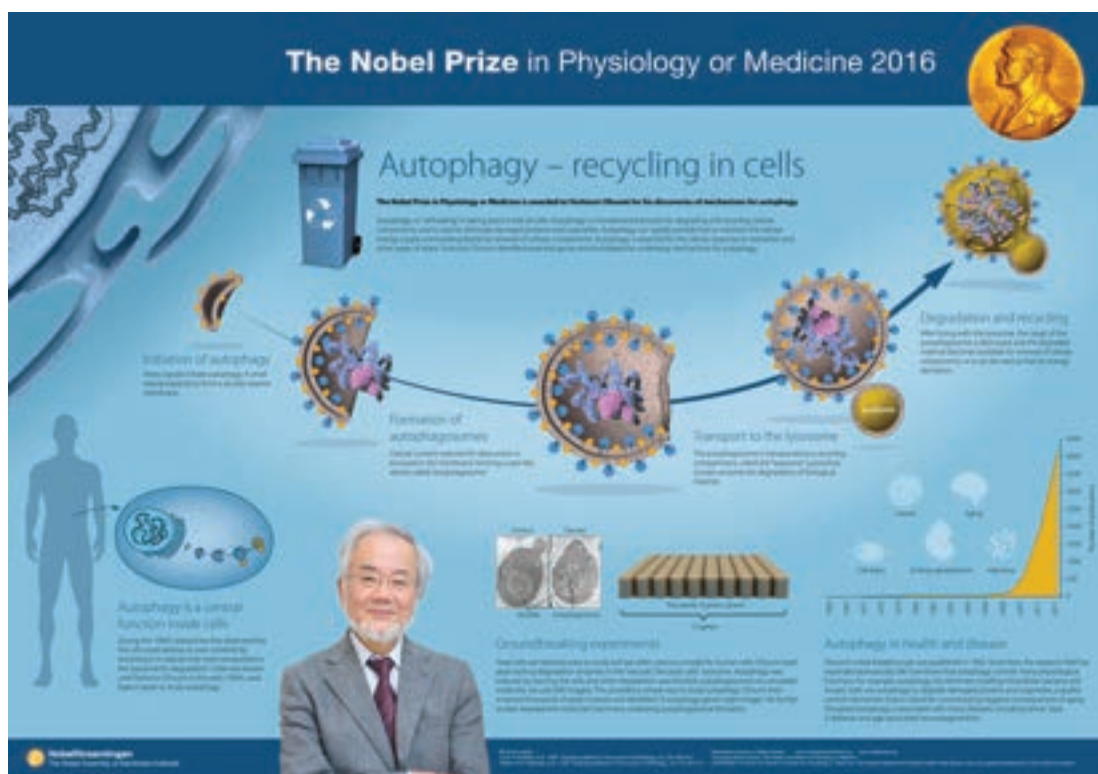
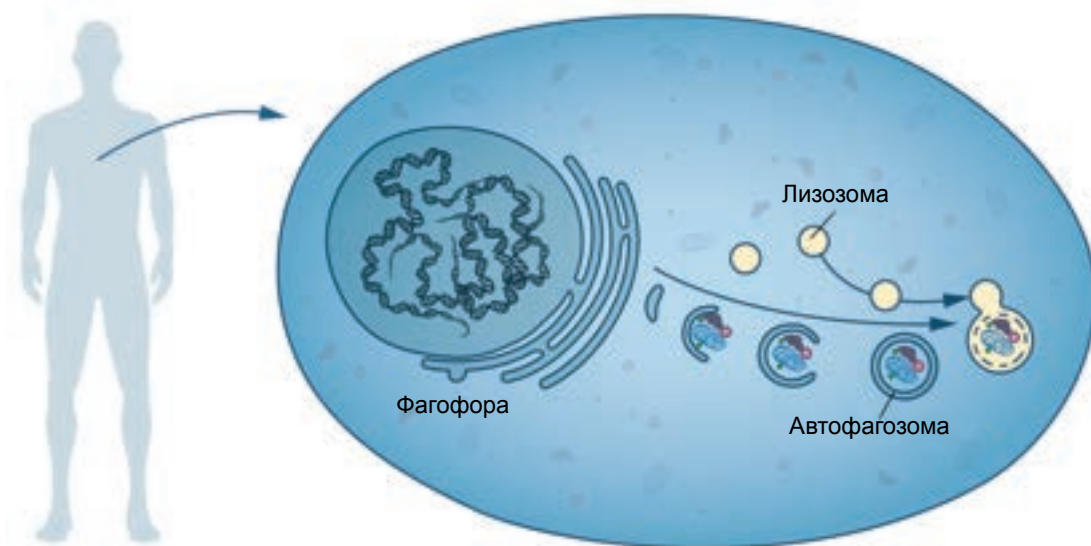


Тайната на клетъчното самоизяждане е разкрита

Галина Рагева



Нобеловата награда за физиология или медицина за 2016 г. беше присъдена на японския учен биолог Йошинори Осуми за неговите открития за механизмите на автофагията („самоизяждането“), фундаментален процес, чрез който клетката разгражда излишни или нефункционални нейни компоненти и се самообновява.



Схематично представяне на процеса автофагия: Образоването на автофагозомата се предшества от удължаването на фазофората, като се образува двойна мембрана на автофагозомата, която поглъща цитоплазмения материал. На следващия етап автофагозомата се слива с лизозома, където съдържанието на клетката се разгражда. Източник: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/advanced-medicineprize2016.pdf

71-годишният Осуми е професор в Технологичния институт в Токио, експериментите си започва през 1990 г., като използва хлябната мая (*Saccharomyces cerevisiae*), за да идентифицира гените, които контролират как клетките разрушават своето собствено съдържимо. Интересно е, че подобни механизми работят в човешките клетки и понякога са включени в генетични заболявания.

Новаторският принос на Осуми към изясняване на молекулярните механизми на автофагията и нейното физиологично значение се предхожда от откриването на два фундаментални процеса в клетката.

В средата на 50-те години на миналия век учените наблюдават, че клетката унищожава собствените си компоненти, като ги обгражда в мембрани, образувайки везикули, подобни на „чувалчета“, които се транспортират до друг неин компонент за рециклиране. Този нов компонент на клетката, съдържащ ензими, които разграждат протеини,

мазнини и въглехидрати, учените наричат лизозома. Нейната функция е да рециклира съдържимото в клетката. За откритието на лизозомата като отделен клетъчен органел с Нобелова награда за физиология или медицина през 1974 г. е удостоен белгийският учен Кристиан дьо Дюв (Christian de Duve). Скоро след откритието на лизозомата учените установяват, че части от цитоплазмата на клетката и дори цели органели понякога могат да бъдат намерени в лизозомата. Следователно клетката има стратегия за освобождаване на „голям товар“ в лизозомата. По-нататъшни биохимични изследвания и микроскопски анализи показват нов тип на везикула, транспортираща „товарите“ на клетката за разграждане в лизозомата. За да опише този процес, през 1963 г. Кристиан дьо Дюв формулира термина автофагия, „самоизяждане“, и широко дискутира концепцията си в обзор, публикуван няколко години по-късно. Новите везикули са наречени автофагозоми.

Думата автофагия произлиза от гръцките думи „авто“, което като приставка означава „същ, сам“, и „фаген“ – „ям“, т.е. тя означава „самоизяждане“. Нашите клетки имат различни специализирани отдели, едно от които е лизозомата, за която стана дума по-горе. Когато се образува автофагозомата, тя поглъща клетъчното съдържание като увредени протеини и органели. Автофагозомата се слива с лизозомата, където съдържанието се разгражда на по-малки съставки. Този процес осигурява на клетката хранителни вещества и градивни елементи за подновяване. Следователно деградицията е основна функция на всички живи клетки.

Поради трудностите в наблюдението на автофагията дълги години се е знаело малко за нея. Една от причините е, че автофагозомата е временна структура и съществува само 10 – 20 минути, преди да се слее с лизозомата, правейки морфологичните и биохимичните изследвания много трудни. През 70-те и 80-те години на миналия век изследователите се фокусират върху разграждането на друга система, използвана от клетката за деградицията на протеините, наречена протеозома. За изследванията си в тази област и откриването на „убиквитин“-медирираната деградиция на протеините, биохимиките Ъруин Роуз (Irwin Rose), Аарон Цихановер (Aaron Ciechanover) и Аврам Хершко (Avram Hershko) получават Нобелова награда за химия през 2004 г. Те откриват, че един от механизмите на избирателност на микроавтофагията е убиквитинирането, т.е. протеинът убиквитин се свързва с протеина, който трябва да бъде разграден, и по този начин позволява идентификацията му.

Въпреки че протеозомата ефективно разгражда един по един протеините, механизмът не обяснява как клетката се „отървава“ от по-големите протеинови комплекси и от износените органели. Ето защо го началото на 1990 г., почти 30 години, след като Кристиан гоо Дюв формулира термина автофагия, процесът остава биологическа загадка.



Доц. Галина Рачева е завършила Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, специалност „Молекулярна биология“. Научната ѝ кариера се развива изцяло в Института по молекулярна биология при БАН. Основни интереси – молекулярна генетика на микроорганизмите, микробна екология.

В началото на 1990 г. Йошинори Осуми, тогава асистент в Университета на Токио, решава да изучава автофагията, използвайки дрождите *Saccharomyces cerevisiae* като моделна система. Първият въпрос, който той си поставя, е дали автофагията съществува в този едноклетъчен организъм. Дрождите съдържат органела вакуола, който е функционален еквивалент на лизозомата при клетките на бозайниците. Осуми предположил, че ако се наруши процесът на деградиция във вакуолата, докато протича автофагията, автофагозомите трябва да се натрупват във вакуолата и да се виждат под микроскоп.

За да тества тази хипотеза, той създава дрождени щамове с липса на вакуоларните ензими и открил, че автофаговите тела се акумулират във вакуолата, когато „създагените“ грожди растат на дефицитна по отношение на хранителни вещества среда, т.е. когато грождите „гладуват“. Гладувайки, те образуват вакуола без вакуоларни ен-

зими за разграждане, която може да се наблюдава под светлинен микроскоп.

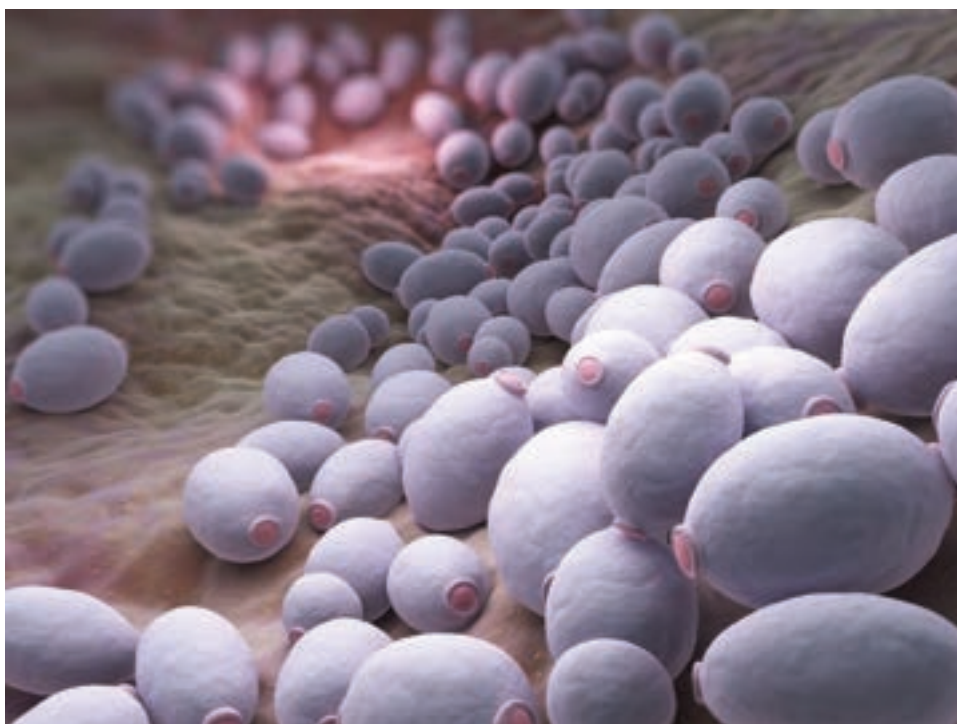
По този начин Осуми идентифицира уникален фенотип, който може да се използва за откриването на гени, които контролират индукцията на автофагията. Индуцирайки случайни мутации в дрождениите клетки с липсващи вакуолни протеази, Осуми идентифицира първия мутант, който не може да акумулира автофаговите телца във вакуолата. След което Осуми изучава хиляди дрождени мутанти и открива повече от 15 гена, основни за активирането на автофагията в еукариотните клетки.

След откриването на гените следва поредица от елегантни експерименти, за да се изучат функциите на протеините, кодирани от тези гени. Резултатите от тези изследвания показват, че автофагията се контролира от каскада от протеини и протеинови комплекси, всеки от които фина се

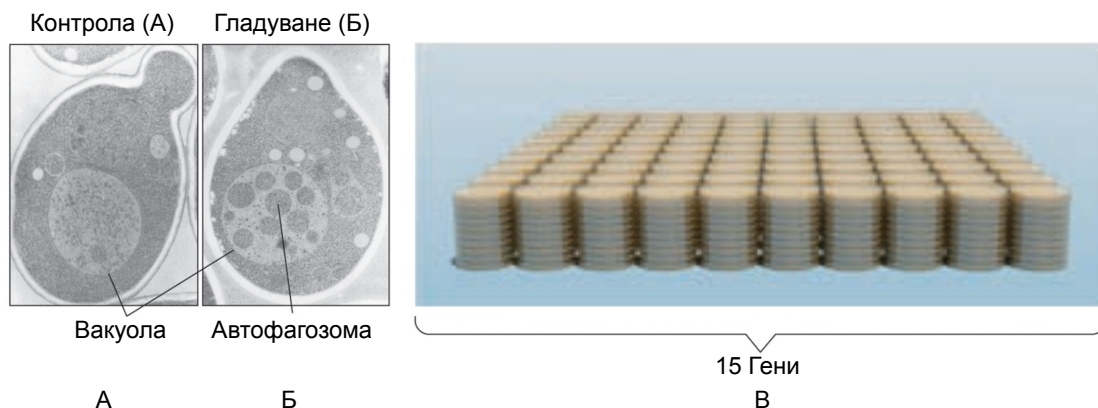
регулира на отделна стъпка от иницирането и образуването на автофагозомата.

Фундаменталното значение на автофагията важи за много физиологични процеси. Сред тях са клетъчната диференциация, ембриогенезата, приспособление към глад и реакция при инфекция. Мутациите в автофазиалните гени могат да причинят заболяване и автофазиалният процес е свързан с някои заболявания, включително рак и неврологични проблеми. Например при рака автофагията изглежда, че инхибира туморите в ранните етапи на растеж, но също може да ускори рака, след като се е разпространил.

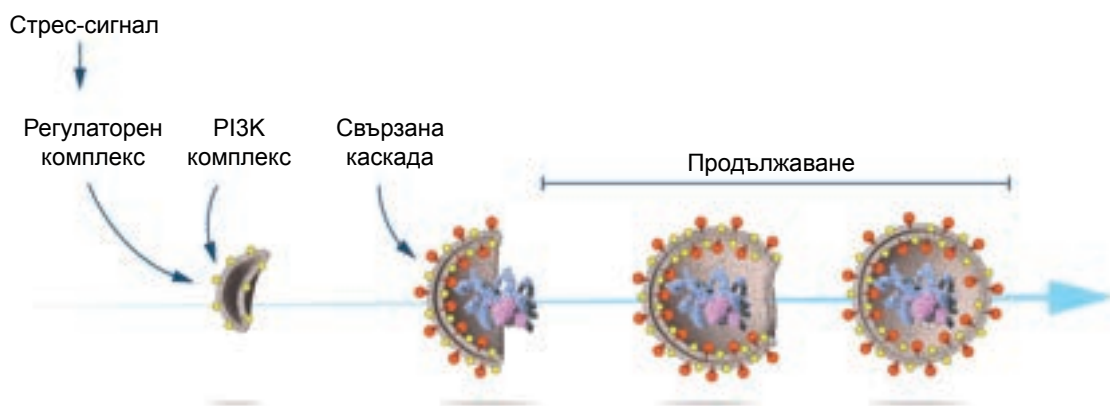
Откритията на Осуми доведоха до нов начин за разбиране как нашите клетки рециклират съдържимото си. Изследванията му ще позволят създаване на лекарства, които ще могат да атакуват автофагията при различни заболявания.



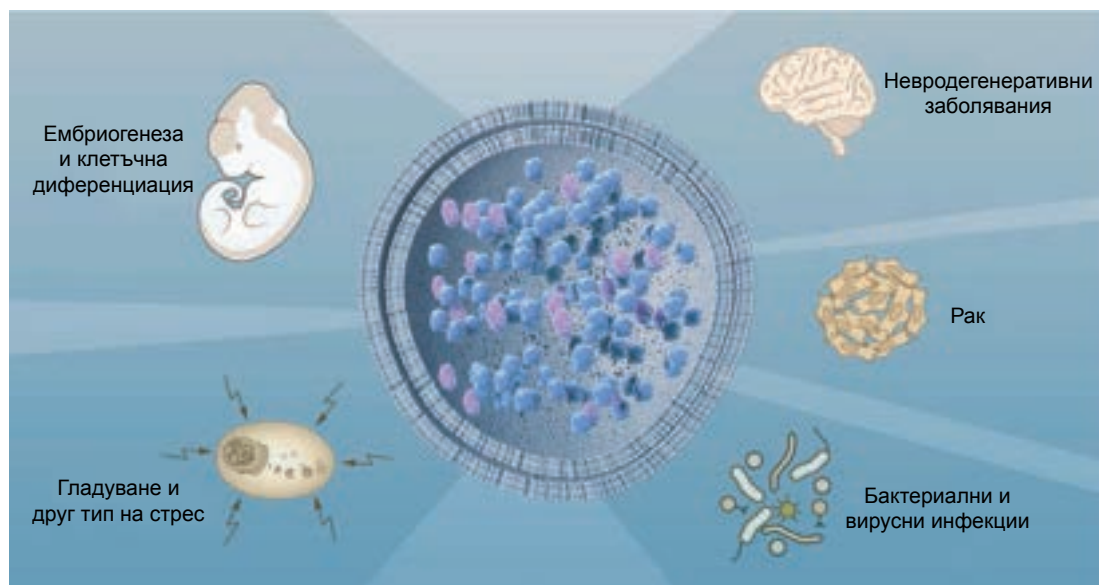
Дрожди *Saccharomyces cerevisiae* под микроскоп. Източник: <http://www.wired.co.uk/article/autophagy-cells-explained>



Автофагия при дрожди. Дрождите съдържат вакуола (А). Дрождени клетки, подложени на глад, съдържат автофагозоми, които бързо се натрупват във вакуолата (Б), което показва, че автофагията съществува при дрождите. На следващата стъпка Осуми изучава хиляди дрождени мутанти и идентифицира 15 гена, които са основни за автофагията (В). Източник: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html



Регулация на образуването на автофагозомата. Осуми изучава функцията на протеините, кодиращи ключовите гени за автофагията. Той обрисова как стрес-сигналите иницират автофагията и механизма, по който протеиновите комплекси „насърчават“ отделните етапи при образуването на автофагозомата. Източник: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/advanced-medicineprize2016.pdf



Автофагия при здрав и болен човек. Автофагията се свързва с физиологичните процеси, включващи ембриогенезата и клетъчната диференциация, приспособление към глад и друг тип на стрес, както и патологични условия, включващи невродегенеративни болести, рак и инфекции. Източник: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/advanced-medicineprize2016.pdf

Установено е, че когато автофагията не протича правилно, се ускорява процесът на стареене на клетката. Мутациите в автофагичните гени са свързвани и с болести като Алцхаймер и Паркинсон при възрастните хора, с диабет тип 2 и др.

Способността на автофагията да елиминира „нахлуващите“ микроорганизми, явление наречено ксенофагия, подчертава ключовата ѝ роля в активацията на имунния отговор и контрола на инфекциозните болести.

Пионерните открития на Осуми за фундаменталното значение на автофагията за физиологията и медицината му донесоха Нобеловата награда почти половин век, откакто се знае за съществуването

на този процес в клетката. Така Йошинори Осуми е 39-ят в историята учен, удостоен с Нобелова награда еднотично през 2016 г.

В своята реч на банкета в чест на Нобеловите лауреати Осуми казва: „Аз съм клетъчен биолог, който работи с дрожди почти 40 години. Бих искал да се възползвам от тази възможност да изразя благодарността си за многото уроци и прекрасните подаръци от дрождите – може би любимите ми от всичко, като се започне от саке и спиртни напитки“. ■

Статията е подготвена по материали на Нобеловия комитет.
www.nobelprize.org