

## **AUTOFÁGIA (SEJTES DEGRADÁCIÓ)**

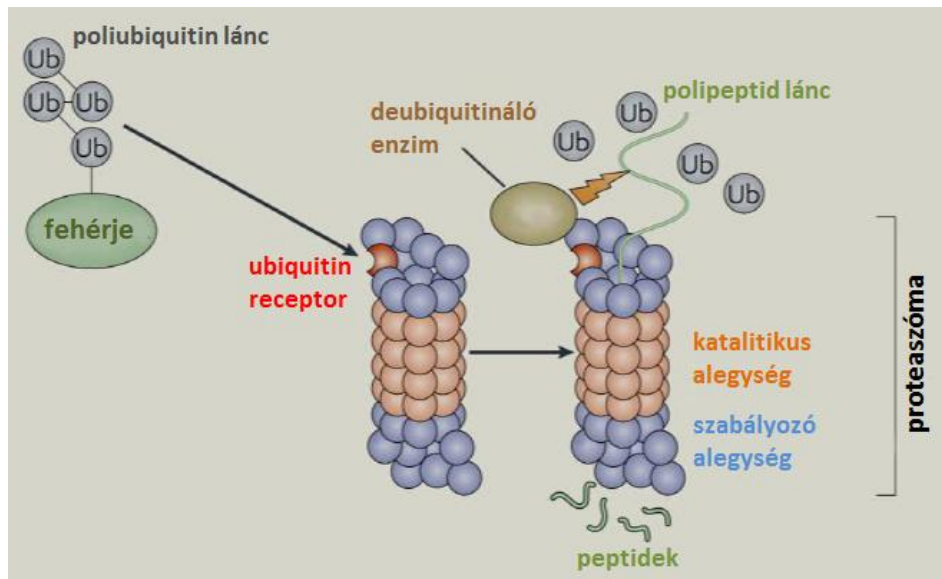
**Vellai Tibor**

### **Összefoglalás**

Az eukarióta sejtek mennyiségileg legjelentősebb lebontó (katabolikus) folyamata az autofágia („sejtes önemésztés”), amely során a citoplazma egy részlete szabályozott módon lizoszómába kerül, ahol az elkülönített citoplazmatikus beltartalom savas hidrolázok által degradálódik. A lizoszómás degradáció végtermékei energiát biztosíthatnak a sejt számára éhezés során, illetve építőkövekként hasznosulhatnak új makromolekulák szintéziséhez. Az autofágia tehát esszenciális a sejt túléléséhez stressz-körülmények között, valamint kitüntetett szerepet játszik a sejt anyagainak megújításában. A differenciáció során a citoplazma anyagainak tömeges átrendezése és a sejtes károsodások (pl. rossz szerkezetű fehérjék) eltávolítása szintén autofágiával megy végbe. Az autofág folyamat abnormális működése emberben számos patológiás folyamat kialakulásával kapcsolható össze. E kóros elváltozások közé tartoznak például a különböző ráktípusok, neurodegeneratív– tömeges idegsejt pusztulással jellemezhető – betegségek (ezek közül a legismertebbek az Alzheimer, Parkinson és Huntington kórok), a II. típusú cukorbetegség, izomsorvadás, agyvérzés, infarktus és intracelluláris paraziták (vírusok vagy baktériumok) által okozott fertőzések. Az autofág folyamat csökkent működése korai öregedésben (progéria) nyilvánulhat meg.

### **A sejt anyagainak lebontása**

Az eukarióta sejtek homeosztázisának – adott körülmények között megfigyelhető stabil működésének–egyik feltétele a lebontó és felépítő folyamatok egyensúlya; ezt nevezik makromolekula *turnover*nek. Új fehérjék képződése például a régi („lejáró”) és sérült (abnormális szerkezetű és ezért nem funkcionáló) fehérjék alkotóelemekre (aminosavak) történő lebontását igényli. Fehérje sérülést kémiai módosítások (pl. oxidáció) és fizikai behatások (pl. UV sugárzás) egyaránt okozhatnak, amely végül a fehérje szerkezet megváltozásához, letekeredéshez vagy aggregációhoz vezethet. A citoplazma anyagainak lebontása alapvetően két úton mehet végbe: egyrészt az ubiquitin-proteaszóma rendszeren keresztül, másrészt a lizoszóma-közvetített autofág degradáción keresztül. Az ubiquitin-proteaszóma rendszer specifikus fehérjék bontására szakosodott (*1. ábra*).



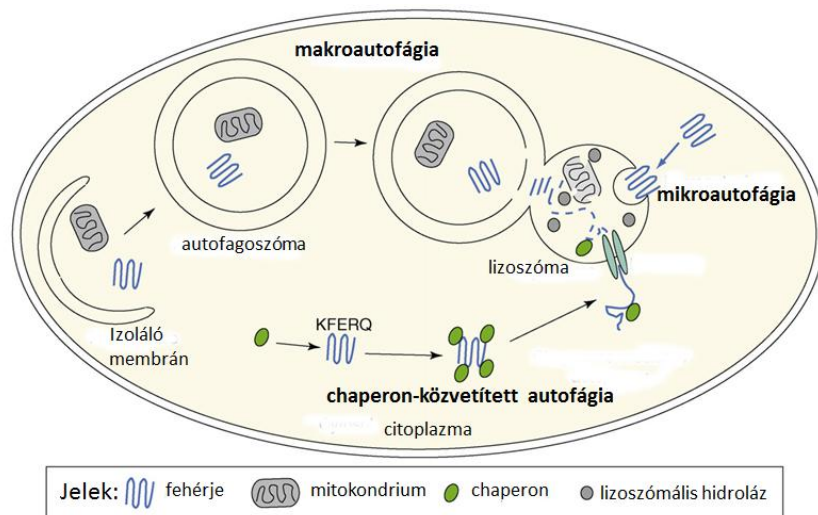
**1. ábra.** Az ubiquitin-proteasóma rendszer. A lebontásra kijelölt fehérje először poliubiquitinálódik (lebontásra kijelölődik), majd az ubiquitin csoportokon keresztül a proteasóma felszínén található ubiquitin receptorhoz kapcsolódik. A proteasóma egy nagyméretű fehérje komplex, amely több nagyobb alegységből épül fel. Deubiquitináló enzimek eltávolítják az ubiquitin csoportokat, így a lebontásra ítélt és proteasómához dokkolt fehérje letekeredik. A fehérje ezután áthalad a csőszerű proteasómán, és közben kisebb darabokra (peptidekre) hasítódik. A polipeptid lánc hasítása a proteasóma katalitikus alegységében megy végbe, amelyet számos enzim hatású fehérje épít fel.

A folyamat során a lebontásra kijelölt fehérje először poliubiquitináció révén megjelölődik (több ubiquitin kapcsolódik hozzá energia felhasználásával), majd a proteasóma nevű fehérje komplexbe jut, ahol rövid peptidekké darabolódik. Az ubiquitin egy kisméretű fehérje. A poliubiquitinált fehérje az ubiquitin csoportokon keresztül a proteasóma felszínén található ubiquitin receptorhoz kapcsolódik. Ezután deubiquitináló enzimek eltávolítják az ubiquitin csoportokat, így a letekeredő polipeptid a csőszerű proteasóma „szájához” kerül. A proteasóma egy nagyméretű fehérje komplex, amely katalitikus és szabályozó alegységekből épül fel. Ahogy a lebontandó polipeptidlánc áthalad a proteasómán, bizonyos aminosavak után elhasítódik kisebb peptidekre. Az ubiquitin-proteasóma fehérje bontás olyan alapvető sejttani folyamatokban játszik szerepet, mint a transzkripció, apoptózis (programozott sejthalál), jelátvitel, DNS hibajavítás, sejtosztódás és immunválasz. Az ubiquitin-proteasóma rendszer által közvetített fehérje degradáció felfedezéséért Aaron Ciechanover, Avram Hershko és Irwin Rose 2004-ben kémiai Nobel díjban részesültek.

## Autofágia

Az autofágia kifejezés a görög *auto* (ön) és *phagein* (evés) szavakból származik, sejtes önmérsztést jelent. A folyamat során a citoplazma részei (makromolekulák és sejtservecskék, szélsőséges esetben akár a sejtmag is) szabályozott módon lizoszómákba kerülnek. A lizoszómák olyan membránnal határolt néhány mikrométer átmérőjű vezikulák, amelyekben makromolekulákat

bontó savas hidrolázok (peptidázok, lipázok, nukleázok, glikozidázok) találhatóak. Ezek a bontó hatású enzimek építőkövekké degradálják a fehérjéket, lipideket, nukleinsavakat és szénhidrátokat. A lebontásra kijelölt citoplazma tartalom lizozómába történő szállítása alapján az autofágia három fő típusa különböztethető meg: mikroautofágia, *chaperon*-közvetített autofágia és makroautofágia (2. ábra).

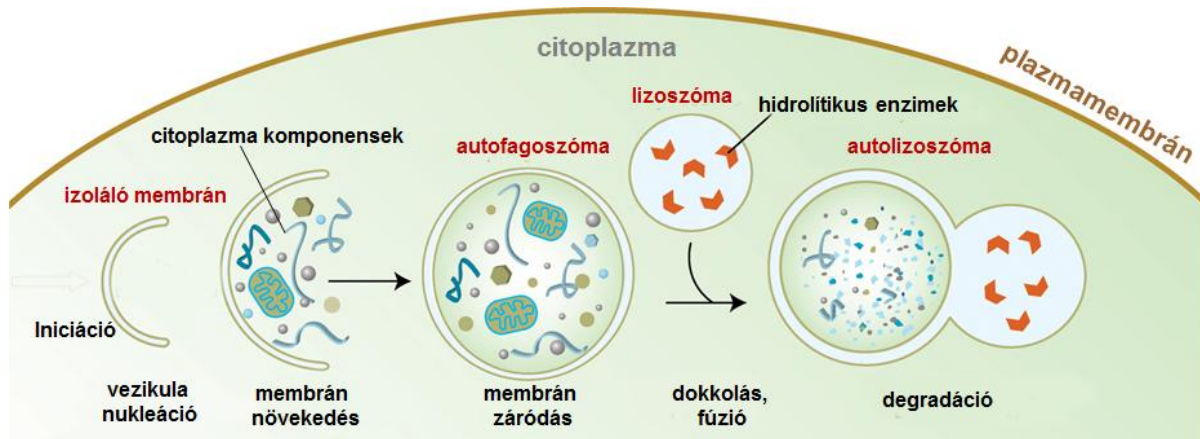


**2. ábra.** Az autofágia főbb típusai. Makroautofágia során a citoplazma egy részletét egy izoláló membrán határolja el. Miután a növekvő membrán vezikulává zárul, a kialakult struktúra (autofagoszóma) lizozómával egyesül (membrán fúzió). Ez a mennyiségileg és minőségileg legjelentősebb autofág folyamat. Mikroautofágia során a lizozóma membránja betűrődik, így közvetlenül jutnak citoplazmás komponensek a lizozóma üregébe. *Chaperon*-közvetített autofágia során bizonyos fehérjék (amelyek tartalmazzák a KFERQ pentapeptid motívumot) *chaperon* fehérjékkel megjelölődnek, majd a *chaperon* segítségével egy membrán fehérjén keresztül kerülnek a lizozóma üregébe. A lizozómába került citoplazma komponenseket (makromolekulák és sejtstruktúrák) végül savas lizozómális hidrolázok (proteázok, lipázok, nukleázok és glikozidázok) bontják le építőkövekre.

A mikroautofágia során a lizozóma membránja betűrődik (invagináció), majd a befűződött hólyag és citoplazma tartalom lefűződik, és így közvetlenül jutnak citoplazma komponensek a lizozóma belsejébe. A *chaperon*-közvetített autofágia szelektíven képes degradálni olyan fehérjéket, amelyek egy bizonyos pentapeptid motívumot (KFERQ) tartalmaznak. Ezeket a fehérjéket egy *chaperon* komplex ismeri fel (a *chaperonok* vagy *dajka* fehérjék más fehérjék térszerkezetének helyreállításában segédkeznek), majd a lizozómába juttatja egy specifikus lizozóma-membrán fehérjén keresztül.

A mennyiségileg és minőségileg legjelentősebb autofág folyamat a makroautofágia, amely során a lebontásra kijelölt citoplazma komponenseket egy növekvő kettős (ún. izoláló) membrán határolja el a citoplazma többi részétől (3. ábra). A növekvő izoláló membrán végül vezikulává zárul. Ezt a folyamatot nevezik szekvesztrációnak, a keletkezett struktúrát pedig autofagoszómának. Az autofagoszóma később membránfúzió révén lizozómával egyesül. Az így keletkezett képlet az autolizozóma, amelyben megtörténik az elkülönített citoplazma komponensek enzimatis bontása.

Mivel az autofagoszóma-lizoszóma fúzió során az autofagoszóma külső membránja vesz részt az egyesülési folyamatban, a belső membrán és az elhatárolt beltartalom teljes egészében a lizoszóma lumenébe kerül. A lizoszómban végbemenő emésztés után a keletkezett végtermékek és néhány kiindulási membrán komponens újra hasznosulhat.



**3. ábra.** Makroautofágia. A folyamat egy kettős membrán nukleációjával indul. Az izoláló kettős membrán eredete sokáig kérdéses volt, mára azonban világossá vált, hogy szinte bármely más membrán szerkezetből (mitokondrium membrán, endoplazmás retikulum membrán, Golgi membrán, stb.) kiindulhat. A membrán növekedése addig tart, amíg vezikulává (zárt hólyaggá) zárul. Ezt a struktúrát autofagoszómanak nevezik. A körülzárt citoplazma tartalom makromolekulákat és sejtszervecskéket egyaránt tartalmazhat. Az autofagoszóma ezután membránfúzióval lizoszómával egyesül, kialakítva az autolizoszómát. Az autolizoszóma beltartalma végül lizoszómás hidrolázok által bontódik le, a keletkezett bontási végtermékek pedig felhasználódhatnak a felépítő folyamatokban (makromolekula szintézis) vagy energiaként hasznosulhatnak a sejt számára.

Korábban azt feltételezték, hogy a makroautofágia nem szelektív módon megy végbe, vagyis a folyamat során az autofagoszóma által elhatárolt citoplazma részbe véletlenül kerülnek be intracelluláris komponensek. Ma már számos olyan fehérjét ismernek, amelyek receptorként szolgálnak a makroautofág degradációhoz. Ezek a receptorok először a lebontásra kijelölt fehérjékhez és sejtszervecskékhöz (leggyakrabban mitokondriumhoz) kapcsolódnak, majd a keletkező izoláló membrán bizonyos komponenseihez. Így bizonyos sejtalkotók specifikusan kerülhetnek az autofagoszóma belsejébe. Ezt a folyamatot nevezik szelektív autofágiának. Legismertebb formája a mitofágia, amely során károsodott mitokondriumok tömegesen és specifikusan kerülnek lebontásra.

### Az autofágia molekuláris mechanizmusa és szabályozása

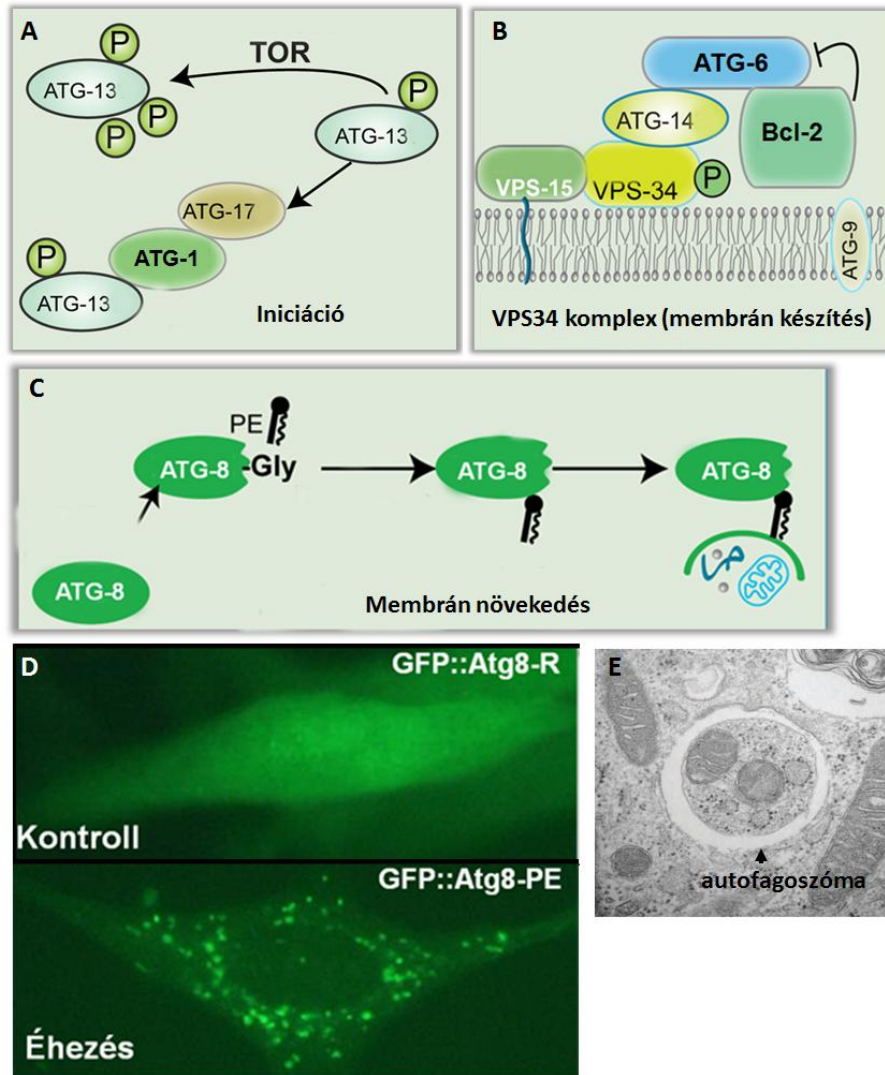
A lizoszómát a belga Christian de Duve azonosította először az 1950-es években. Ezt a felfedezést 1974-ben orvos biológiai Nobel díjjal jutalmazták. Érdekes módon az autofág struktúrák (autofagoszómak) elektronmikroszkópos azonosítása szintén a múlt század 50-es éveiben történt meg. A viszonylag korai felfedezések ellenére az autofág folyamat molekuláris háttéréről (biokémiai mechanizmusáról és genetikai szabályozásáról) sokáig szinte semmit sem tudtak. Ennek oka az autofág struktúrák kicsi méretével magyarázható: az autofagoszómak és autolizoszómák csupán néhány mikrométer átmérőjű membránnal határolt vezikulumok, amelyeket az 1990-es évekig csak

elektronmikroszkóppal (ultrastruktúrálisan) lehetett azonosítani. Márpedig elektronmikroszkópos detektálásra – amely egy bonyolult, drága és hosszadalmas kísérletes eljárás – épülő genetikai szűrésekre senki sem vállalkozott, így autofágia defektív mutáns törzseket sem tudtak izolálni, amelyek elvezethettek volna az autofág folyamatban szerepet játszó gének és géntermékek (fehérjék) azonosításához. A helyzet az 1990-es évek elején változott meg, amikor kiderült, hogy az egysejtű élesztőben az autofág struktúra (az ún. vakuólum) akkora méretű, amely már fénymikroszkóp segítségével is azonosítható, és ez a mérettartomány már a genetikusok számára is „látható”. Ezt felhasználva néhány év alatt számos autofágiában szerepet játszó ún. *atg* gént azonosítottak élesztőben. Mutagenezissel autofágiára nem képes (autofágia deficiens) mutáns élesztő törzseket izoláltak, majd az adott törzsekben klónozással (a pontos genomi pozíció meghatározásával) feltárták azokat a géneket, amelyekben a mutáció történt. Ezeket az eredményeket feltehetően a közeljövőben fogják Nobel díjjal honorálni. Magasabbrendűekben autofágia (*atg*) géneket kezdetben szekvencia elemzéssel azonosítottak: az élesztő *atg* gének szekvenciájával (nukleotid sorrendjével) hasonló géneket kerestek. Ez a szekvenciális (szerkezeti) hasonlóság általában funkcionális konzervációban is megnyilvánul.

Az *atg* gének funkciójuk alapján négy nagyobb csoportba sorolhatók: indukciót szabályozó gének, izoláló membrán-növekedést szabályozó gének, ATG-8 konjugációt szabályozó gének és reciklizációt (visszanyerést) szabályozó gének (4. ábra). Az autofágia indukcióját egy ATG-1 kináz (ún. iniciációs) komplex teszi lehetővé (a kinázok olyan fehérjék, amelyek más fehérjék bizonyos aminosav oldalláncait képesek foszforilálni, ezáltal befolyásolva a foszforilált fehérje funkcióját). Az ATG-1-en kívül a komplexet számos más fehérje (pl. ATG-13, ATG-17) alkotja. Nem indukált körülmények között a komplex bizonyos tagjai meghatározott aminosav oldalláncokon foszforilálódnak; ebben az állapotban a komplex nem képes autofágiát indukálni. Ezt a foszforilációt az ún. TOR kináz végzi. A TOR a rapamicin (egy orvos biológiai hatóanyag) kináz célpontja (angolul: *kinase target of rapamycin*), amely esszenciális szerepet játszik a sejt energia állapotának (ATP:AMP arány) érzékelésében. Tápanyaggal ellátott sejtekben a TOR kináz aktív és gátolja az ATG-1 komplex működését.

Éhezés során azonban a TOR inaktívul, ezáltal az ATG-1 komplex defoszforilálódik, és képes lesz autofágiát indukálni. A TOR tehát gátolja az autofágiát (4A. ábra).

Az indukciót követően egy másik kináz komplex végzi el az izoláló membrán szintézisét. Ennek a komplexnek a központi eleme a VPS34 kináz. Ez a fehérje más fehérjék vakuólumba történő szállításában is szerepet játszik, innen kapta a nevét (angolul: *vacuolar protein sorting-associated protein-34*). A komplex felépítésében részt vesznek még az ATG-6, ATG-15 és ATG-15 autofág fehérjék (4B. ábra). A VPS34 komplex funkciója esszenciális más típusú membránok előállításához is.



**4. ábra.** A makroautofágia mechanizmusa. A makroautofág folyamat 4 fő lépésre osztható. **A**, Az iniciációs lépés során egy ATG-1 fehérje komplex aktiválódik. Az ATG-1 kinázon kívül számos más ATG fehérje alkotja a komplexet (a kinázok más fehérjéket bizonyos aminosav oldalláncokon foszforiláló fehérjék). Az ATG-1 komplexet végső soron a TOR (a rapamicin molekula kináz célpontja – angolul: *target of rapamycin*) kináz gátolja foszforiláció útján. A TOR kináz a sejt energia szenzora, érzékeli a citoplazma energia-ellátottságát, pontosabban ATP:AMP arányát. **B**, Az iniciációt követően egy membrán-készítő fehérje komplex teszi lehetővé az új kettős membrán képződését. Ennek központi eleme a VPS34 (angolul: *vacuole protein sorting-34*) kináz fehérje. **C**, Az autofagoszóma képződés esszenciális lépése az ATG-8 nevű fehérje egy membrán (lipid) komponenshez, a PE-hez (foszfatidil-etanolamin; angolul: *phosphatidyl-ethanolamine*) történő kapcsolódása. A növekvő membrán így autofagoszóma membránként jelölődik ki. Az ATG-8 kezdetben oldható formában található meg a citoplazmában. Autofágiát indukáló körülmények között (pl. éhezés) az ATG-8 utolsó aminosava (amely egy glicin, Gly) lehasítódik, így a molekula C-terminális vége aktiválódik. Az aktív ATG-8 hozzákapcsolódik a PE-hez, és integrálódik a növekvő autofagoszóma membránba. Az ATG-8-PE komplex már citoplazmában oldhatatlan. Az autofagoszóma ezután lizoszómával egyesül, majd az így keletkezett autolizoszómában történik meg az elhatárolt citoplazma tartalom enzimatis bontása. A folyamatot bizonyos autofágia komponensek visszanyerése (reciklizáció) és a lebontott termékek hasznosítása zárja. **D**, Egy zöld riporter – jelző – fehérjével (GFP – zöld fluoreszcens fehérje; angolul: *green fluorescent protein*) fuzionáltatott ATG-8 fehérje (GFP::ATG-8 fúziós fehérje) citoplazmás eloszlása normális (felül) és autofágiát indukáló (alul) körülmények között. Normális körülmények között az ATG-8 citoplazmában oldható formában (ATG-8R) van jelen, a zöld szín (GFP fehérje) diffúz eloszlást mutat. Autofágiát indukáló körülmények között az ATG-8 az izoláló membránhoz kapcsolódik (ATG-8::PE), és a képződő autofagoszómákhoz lokalizálódik (GFP-pozitív zöld pontok az alsó képen). **E**, Egy autofagoszóma elektronmikroszkópos képe. Számos sejtszervecske látható az autofagoszóma belsejében. Az autofagoszóma külső és belső membránjai közötti rész világos térrésként jelölődik ki.

A növekvő izoláló membránnak autofagoszóma membránként kell azonosulnia. Ezt az ATG-8 ubiquitin-szerű fehérje membránhoz történő kapcsolódása (konjugációja) teszi lehetővé. Autofágiát nem indukáló körülmények között az ATG-8 egy citoplazmában oldható, szolubilis állapotban megtalálható fehérje. Indukciós hatásra az ATG-8 utolsó aminosava (egy glicin) lehasítódik, így C (karboxil) -terminálisa képes lesz kapcsolódni egy membrán komponenshez, a foszfatidil-etanolaminhoz (PE – angolul: *phosphatidyl-ethanolamine*). A PE-hez kapcsolt ATG-8 (ATG8-PE) már citoplazmában oldhatatlan, a képződő autofagoszóma struktúrákhoz lokalizálódik (*4C-D. ábrák*). Ebben a konjugációs folyamatban számos ATG fehérje játszik szerepet, amelyeket még nagyrészt az élesztő genetikusok azonosítottak az 1990-es években. Érdekes módon ez a reakciósorozat sok hasonlóságot mutat az ubiquitinációs reakciókkal (pl. ubiquitin aktiváló és konjugáló enzimeket igényel), sugallva e két fő sejtvesztés mechanizmus (ubiquitin-proteaszóma és autofágia) közös evolúciós eredetét.

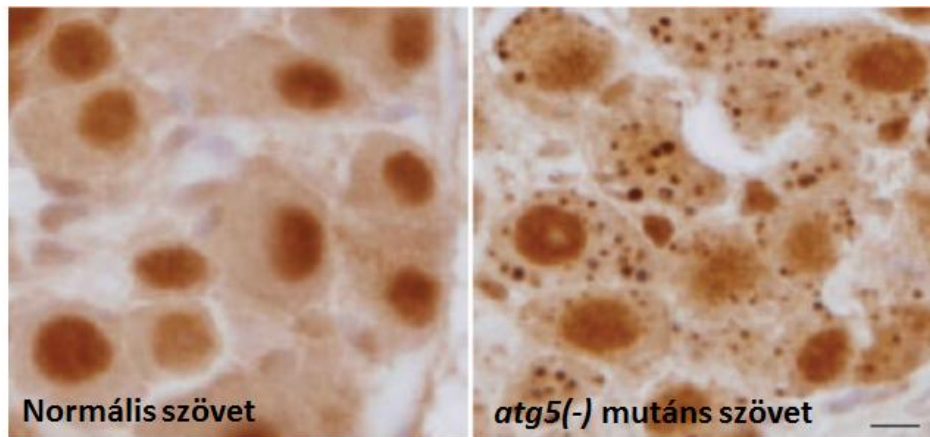
Miután elkészült az autofagoszóma (a növekvő izoláló membrán vezikulává zárult; *4E ábra*), külső membránja lizoszóma membránnal fuzionál. Így alakul ki az autolizoszóma (*3. ábra*), amelyben az elhatárolt (szekvesztrált) citoplazma anyagok végül lebomlanak. A folyamat végén még bizonyos autofág komponensek (ATG fehérjék) visszanyerődhetnek (reciklizáció), míg az autofág degradáció végtermékei felhasználódhatnak a felépítő folyamatokban (makromolekula *turnover*), illetve energiaként hasznosulhatnak a sejt számára éhezés során.

### **Autofág funkciók**

Az autofágia elsődlegesen a sejt túlélését lehetővé tevő (sejtvédő) stressz-indukált folyamat. Az első *atg* géneket is éhezésre képtelen élesztő törzsek izolálásán keresztül azonosították. Éhezés során a sejt „beleharap” saját citoplazmájába, és az így megemésztett komponensekből felszabaduló energiával képes egy bizonyos ideig túlélni. *atg* mutáns élesztő törzsek azonban nem képesek éhezni, a sejtek hamar elpusztulnak. Számos más környezeti stressz-faktor is potens autofágia indukciót eredményezhet. Ilyen például a magas hőmérséklet, az alacsony légköri oxigénszint, valamint számos DNS károsodást okozó vegyület.

Az autofágia egy másik fontos biológiai funkciója a károsodott sejtalkotók eltávolítása, ezen keresztül a sejtvesztés homeosztázis biztosítása. Az életműködések során számos sejtalkotó károsodhat. Bizonyos fehérjék például oxidatív módon módosulhatnak (oxidálódhatnak) vagy szerkezetük más faktorok hatására sérülhet. Ilyen oxidatív károsodás a természetes respiráció (mitokondriális légzés) során keletkezett molekulák hatására is végbemehet. A reaktív oxigén gyökök oxigén iont tartalmazó reaktív kismolekulák, amelyek szintén hatékonyan oxidálnak fehérjéket. Károsító faktorok nélkül is a fehérjék lejárati idejük (ún. féléletidő) után elvesztik normális biológiai aktivitásukat. A fehérjék szerkezetének megváltozása (pl. denaturálódás magas hőmérsékleten vagy aggregálódás más fehérjékkel) funkciójuk elvesztéséhez vezet. Az ilyen nem működő komponensek nem egyszerűen „csak” jelen vannak a sejtben, hanem aktív módon zavarják a normális sejtvesztés folyamatokat, például

jelátviteli folyamatokat blokkolhatnak. A károsodott sejtalkotók tehát sejtmelegként hatnak, eltávolításuk esszenciális a stabil sejtműködés fenntartásához. Az autofágia a legjelentősebb károsodásokat eltávolító folyamat. *atg-5* mutáns egerek agyában például a neuronok jelentős mennyiségű ubiquitinált fehérjét halmoznak fel (az ubiquitin a rossz szerkezetű fehérjékhez kapcsolódik), amely egy idő után az idegsejtek tömeges pusztulásához (neurodegeneráció) vezethet (5. ábra).



**5. ábra.** Autofágia hiánya abnormalis szerkezetű fehérjék felhalmozódásához vezethet idegsejtekben. Ubiquitin-specifikus antitesttel festett idegszövet normális (bal oldalt) és *atg-5(-)* mutáns (jobb oldalt) egerekből. Az ubiquitin a rossz szerkezetű fehérjékhez kapcsolódik. Az autofágia-deficiens *atg-5(-)* mutáns mintában jelentős mennyiségű ubiquitin-jelölt fehérje halmozódik fel az idegsejtekben (kicsi barna pontok). Ez a változás masszív idegsejt pusztuláshoz vezethet. A nagyobb méretű sötét foltok sejtmagokat jelölnek.

Az autofágia bazális aktivitása számos egyedfejlődési és differenciációs folyamatban is kimutatható. A teljes átalakulással fejlődő rovarokban például a lárvális szervek lebontása autofágiával történik; a gyümölcsleány (*Drosophila melanogaster*) metamorfózisa autofágia nélkül nem megy végbe. Fonalférgekben (pl. *Caenorhabditis elegans*-ban) a szóma-csíravonal szétválása szintén autofágia-függő folyamat. Autofágia deficiens *C. elegans* állatokban a szomatikus sejtek a csíravonalra jellemző fehérjéket expresszálnak. Ugyancsak fonalférgekben az alternatív egyedfejlődési állapotot jelentő dauer (értsd: kitaró) lárva fejlődése *atg* gének funkcióját igényli. Magas hőmérsékleten és éhezés hatására az állatok egy kitaró, környezeti stressznek nagymértékben ellenálló dauer lárvastádiumba fejlődnek, amelyben hónapokig is túlélnek. Autofágia deficiens mutáns fonalférgek nem képesek dauer lárva állapotba fejlődni még kedvezőtlen körülmények között sem. Autofágiával távolítódik el továbbá a hím ivarsejtek által a zigótába (megtermékenyített petesejt) juttatott mitokondriumok, így biztosítva a mitokondriális gének anyai öröklődését (az utódok a petesejt mitokondriumait öröklik). A sejtek normális növekedése és mérete szintén autofág aktivitást igényel. Emlősökben az egyedfejlődés legkorábbi lépéseit az anya által a petesejtbe pakolt géntermékek irányítják. Ezek az ún. anyai hatású faktorok. E korai stádiumban a fejlődő embrió még nem működteti saját (ún. zigotikus) génjeit, csupán a mama által a petesejtbe juttatott géntermékek funkcionálnak. A fejlődés előrehaladtával egyre inkább az embrió saját génjei veszik át a fejlődés



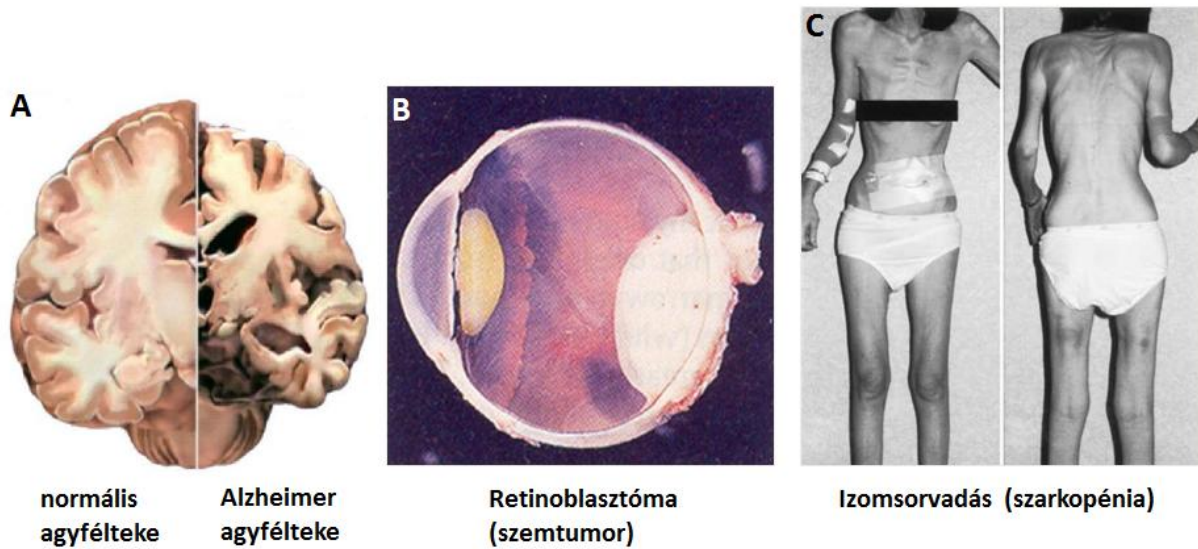
szabályozását. Ezzel párhuzamosan az anyai hatású faktorokat el kell távolítani, és ez autofágiával megy végbe. Az emlős újszülött világrajövelekor jelentősen átrendeződik az anyagcsere folyamatok többsége; míg a magzat az anyai vérkeringésből lélegzik, az újszülött saját tüdejét használja légzésre. A születéskor fellépő hirtelen oxigén-sokk csak autofágiával tolerálható (feltehetően a hirtelen intenzívvé váló metabolizmus igényli az autofág degradációt). Autofágia mutáns egér embriók a világrajövetelkor elpusztulnak. Az érett vörösvérsejtek (eritrociták) eritroblasztokból fejlődnek, és fejlődésük során elvesztik sejtmagjukat és más sejt szervecskéiket. Ez a differenciációs lépés szintén autofág degradációval megy végbe. A megérett vörösvérsejtekben aztán hemoglobin halmozódik fel. A limfociták (nyiroksejtek; bizonyos fehérvérsejtek) differenciációja ugyancsak autofágia függő folyamat. *atg7(-)* mutáns egerekben a T- és B-limfociták száma rendkívül alacsony. Ez részben a megnövekedett apoptotikus sejtpusztulás eredménye, illetve stimuláció hatására ezek a sejtek alig osztódnak. Az autoreaktív T sejtek (amelyek saját anyagot ismernek fel) eltávolítása a timuszban (*thymus*, csecsemőmirigy) autofágiával történik. A folyamat hiányában autoimmunitás alakulhat ki. Az intracelluláris anyagcsere masszív átalakításának egy másik szép példája az zsírszövet sejtjeiben a lipidcseppek tömeges lebontása. Nem meglepő módon ez a folyamat, és érdekes módon a lipidcseppek szintézise is, szigorúan autofágián keresztül megy végbe.

### **Autofágia-eredetű betegségek**

Fentebb láttuk, hogy a terminálisan differenciálódott sejtekben a homeosztázis (lebontó és felépítő folyamatok egyensúlya adott körülmények között) intenzív autofág degradációt igényel. Az előregedett, károsodott makromolekulák – elsősorban fehérjék – és sejt szervecskék eltávolítása létfontosságú a normális sejt működés fenntartásához. Sejtes károsodások abnormális felszaporodása a sejt funkciójának csökkenését, végül a sejt korai elpusztulását eredményezheti. E károsodások eltávolításának elsődleges eszköze az autofágia. A folyamat tehát a sejt összetevőinek megújításában játszik kitüntetett szerepet. Az öregedési folyamat a sejtes károsodások fokozatos felhalmozódásával jellemezhető. Nem véletlen, hogy az autofág folyamat elégtelen működése korai öregedésben nyilvánul meg. A jelenséget progériának (felgyorsult öregedés) nevezik. Ezek az autofágia deficiens élőlények gyorsabban öregszenek, korábban pusztulnak el, így élettartamuk is rövidebb, mint a normális autofág aktivitással rendelkező fajtársuké.

A legtöbb öregkori degeneratív betegség hátterében szintén sejtes károsodások állnak. (Érdemes észrevenni, hogy az öregedési folyamat és az öregkori patológiák hasonló molekuláris okok – sejtes károsodások – következtében alakulnak ki. Ennek tükrében nem meglepő, hogy ezek a degeneratív betegségek jellemzően idősebb korban jelennek meg.) Emberben számos degeneratív elváltozás jellemezhető a makromolekuláris öntisztulás hiányával, károsodott sejt komponensek felszaporodásával (6. ábra). Ezeket a betegségeket ma már autofágia-eredetű (pontosabban csökkent autofág funkció következtében kialakuló) patológiáknak is nevezik. Ilyen degeneratív betegség a rák különböző fajtái. Emlőrákban például kimutatták az ATG-6 fehérje csökkent szintjét a tumoros

szövetekben. A károsodott sejtalkotók eltávolításának hiánya gyakran okoz korai sejtpusztulást. Ez figyelhető meg a legtöbb neurodegeneratív betegség esetében. A leggyakrabban előforduló és mai napig nem gyógyítható formák közé tartoznak az Alzheimer, Parkinson és Huntington kórok. Az utóbbi években az Alzheimer és Parkinson betegségeket kifejezetten az autofág aktivitás hiányával



**6. ábra.** Autofágia-eredetű degeneratív betegségek.

**A,** Neurodegeneráció (tömeges idegsejt pusztulással jellemezhető) egyik példája az Alzheimer kór. A kép bal oldalán egy nem Alzheimer beteg páciensből származó agyfélteke, a jobb oldalon egy Alzheimer kórban elhunyt személyből származó agyfélteke. A beteg agyfélteke jelentősebb kisebb, ami intenzív idegsejtpusztulás eredménye.

**B,** Retinoblasztóma szemtumor. A tumoros szövet a szemfenék felszínén látható, fehér színű.

**C,** Izomsorvadás a vázizomzatot érintő masszív sejtpusztulás eredménye.

## SZÓSZEDET

**aminosav:** (amino-karbonsav) fehérjék építőkövei

**AMP:** adenzin-monofoszfát

**apoptózis:** programozott (genetikailag szabályozott) sejtpusztulás

**ATP:** adenzin-5'-trifoszfát (nagyenergiájú molekula)

**atg:** autofágiában szerepet játszó (abban résztvevő vagy azt szabályozó) gén

**autofágia:** az eukarióta sejtek lizoszóma-függő önméztő folyamata

**chaperon:** támasztó vagy „dajka” fehérje, amely más fehérjék szerkezetének stabilitását segíti elő

**citoplazma:** A sejt állománya, amely a sejtmembránon belül tartalmazza a sejt szervecskéket

**DNS:** dezoxiribonukleinsav (a leggyakoribb örökítő anyag)

**enzim:** kémiai reakciót katalizáló fehérje

**eukarióta:** valódi sejtmaggal rendelkező (sejt szervecskéket tartalmazó) sejtekből álló élőlények, amelyekben a transzkripció és transláció (fehérje szintézis) térben elkülönített

**foszforiláció:** fehérjék bizonyos aminosav oldalláncának foszfát csoporttal történő

kapcsolódása

**genetikai szűrés:** mutáció indukálása mutagén anyagokkal egy adott fenotípus kialakításához

**genom:** egy élőlény genetikai állományának összessége

**gén:** a genom azon funkcionális része, amely egy transzkriptum kialakításához szükséges genetikai információt tartalmazza

**hidroláz:** makromolekulákat bontó enzimek

**homeosztázis:** egyensúlyi működés

**katabolikus:** lebontó folyamat

**kináz:** olyan fehérje, amely egy másik fehérje aminosav oldalláncára foszfát csoportot helyez

**lizoszóma:** hidrolitikus enzimeket tartalmazó membránnal határolt hólyagszerű sejt szervecske

**metamorfózis:** az egyedfejlődés során a lárvális szervek tömeges lebontása és új (felnőtt állat) szervek kiépítése

**mitokondrium:** az eukarióta sejtek energiatermelő sejt szervecskéje

**mutáció:** a DNS molekula szerkezeti megváltozása (leggyakrabban a nukleotid sorrend megváltozása)

**mutagenézis:** mutációk indukálása az örökítő anyagban

**nukleotid:** DNS-t vagy RNS-t felépítő építőkö, amely egy pentóz szénhidrátból (ribóz vagy dezoxiribóz), egy N-tartalmú szerves bázisból (adenin, guanin, citozin, timin vagy uracil) és egy foszfátcsoportból áll

**peptid:** fehérje lánc (aminosavakból felépülő polimer)

**proteaszóma:** csőszerű fehérje komplex, amelyben bizonyos (korábban ubiquitinnel megjelölt) enzimek kisebb darabokra (peptidekre) történő hasítása történik meg

**RNS:** ribonukleinsav

**sejtmag:** a sejt magmembránnal elhatárolt része, amelyben a nukleáris genetikai anyag található, és ahol a transzkripció (gének átfordítása elsődleges RNS transzkriptummá) megtörténik meg

**transzkripció:** a DNS-ben kódolt információ átírata elsődleges RNS termékké (transzkriptummá)

**ubiquitin:** kisméretű fehérje, amely más fehérjékhez kapcsolódva lebontásra jelöli ki azokat

**vezikula:** membránnal körülvett hólyagocska

**zigóta:** megtermékenyített petesejt