

MI TÖRTÉNIK AZ ELŐREGEDETT SEJTALKOTÓKKAL?

Az autofágia mint jelenség régóta ismert a biológiában. Minden sejt képes előregedett sejtalkotóit vagy a sejtben felhalmozódott káros anyagokat elbontani, és ezeket eltávolítani. Ennek egyik módja az autofágia, amelynek során a sejt főként a lizoszomális rendszeren keresztül szabadul meg a számára többé nem hasznos szerves és szervetlen alkotóelemektől.

Makroautofágia során a lebontani kívánt sejtalkotók vagy káros anyagok egy membránnal körülfalazott sejtservecskében, az autofagoszómában különülnek el a citoplazma többi részétől. Ha a sejtalkotók a lizoszómába a membrán befűződésével kerülnek, mikroautofágiáról beszélünk. Ez a folyamat számos gombafajban specifikus sejtservecskelbontásban játszik szerepet, míg fejlettebb eukariótákban nincs kifejezett speciális funkciója az általános katabolikus funkción kívül.

Egysejtűek esetén az autofágia főként éhezéskor jelentkezik. A folyamatban a sejt számára felesleges fehérjék és anyagok lebontásra kerülnek. A lebontásból felszabaduló aminosavakat a sejt újrahasznosítja és olyan fehérjék felépítése történik meg, melyek a túlélésében játszanak szerepet. Az első organizmus, amelyben az autofágia molekuláris mechanizmusát feltáró gént felfedezték, a *Saccharomyces cerevisiae* volt. Az itt megtalált Atg-géncsalád tagjai evolúciósan konzerváltak, minden eukarióta sejtben megtalálhatóak.

Magasabb szintű eukariótákban az autofágia nem csak éhezéskor aktívulódik. Az autofág-aktivitás függ a sejtek kommunikációjától és a lejátszódó jelátviteli utaktól. Az ecetmuslicák egyedfejlődésében például igen komoly szerepe van az autofágiának a lárvális zsírtest elbontásában. Atg-génekre mutáns egérembriók nem élnek túl a méhlepényen keresztüli táplálás és a szopás kezdete közötti időszakot, mivel az autofág rendszer nem tudja ellátni

az anyagok körforgásában betöltött szerepét. De nem csak az újszülött, Atg-gén mutáns egérembriók el. Az Atg null mutáns egérembriók ki sem fejlődnek, hiszen a megtermékenyítés és a beágyazódás közötti időszakban is elengedhetetlen az autofág folyamatok megléte. Tehát az autofágia fiziológias körülmények között az embrió fejlődésében, különböző sejtípusok érésében is fontos szerepet tölt be.

A folyamat kulcsfontosságú a különböző megbetegedésekben is, zavarva neurodegeneratív, máj- és szívbetegségek, miopátiák, daganatos kórképek kialakulásához vezethet. Az autofágia kezdetben főként tumorszuppresszív hatású: megakadályozza a sejtekben a károsodott sejtservecskék és a funkcióképtelen fehérjék felhalmozódását, elősegíti a sérült sejtek szenescenciáját, megakadályozza nekrozis és gyulladás kialakulását apoptózisra képtelen sejtekben, sejtihalál indukál kemoterápiára reagálva. Azonban bizonyos tumorméret után a tumorsejtek saját javukra fordítják az autofágiát, intenzív növekedésükhöz szükség van bizonyos megemelkedett autofágiaszintre, amely látszólagos ellentmondás. Neurodegeneratív betegségekben az autofágia fehérje-aggregátumok eltávolítását, károsodott sejtalkotók felhalmozódását segíti elő, azonban az autofagoszómákhoz kötődően patológias fehérjeösszecsapódás is létrejöhethet, amely nem lebontható, és az aggregátumok neuronpusztulást idézhetnek elő. Immunológiai folyamatokban az autofágia B-sejt és T-sejt érését, antigén prezen-

tálást, gyulladáshoz vezető folyamatokat befolyásol, azonban túlműködése esetén megnövekedett citokintermelés figyelhető meg, amelynek eredménye például a gyulladáshoz vezető bélbetegségek kialakulása lehet. Mikrobiális fertőzések esetén az immunválaszban nagy szerepe van a testbe kerülő kórokozók semlegesítésében, azonban a kórokozók adaptálódhatnak és az autofág folyamatokat a saját növekedésükre és terjedésükre is felhasználhatják. Szív- és érrendszeri folyamatokban, köztük az iszkémiában és magas vérnyomásban védő szerepe van, azonban érelzáródást követő reperfüzióban a szöveti károsodáshoz járulhat hozzá.

A jelenségnek az öregedésben is nagy szerepe van. Az autofág aktivitás az életkor előrehaladtával egyre csökken, így az előregedett és már funkciójukat betölteni képtelen fehérjék és sejtservecskék felhalmozódnak. Mivel így a feladatukat betölteni képtelen mitokondriumok is a sejtekben maradnak, biokémiai folyamatokon keresztül felesleges stressznek tehetik ki a sejtet.

A 2000-es évek eleje óta egyre nagyobb figyelem fordult az autofágia tanulmányozása felé. Mint sok más tudományterületen, itt is az elmúlt tíz év hozta meg a legnagyobb felfedezéseket. A legújabb kutatások szerint az autofágia indukcióját napi félóra testmozgással elősegíthetjük, így lassítva sejtjeink öregedését és a minél jobb sejtservecské- és fehérjeújraszerződést. Sejtjeink „jobb kondíciója” pedig akár egy hosszabb élet kulcsa is lehet.

WALTER FRUZZINA