

schizofrenię, psychozy, zaburzenia snu, itp. Pierwsze tego typu badania dotyczyły wrażliwości na kokainę. Okazało się, że muszka reaguje na narkotyki zaburzeniami lokomotorycznymi, a stopień nasilenia objawów jest zależny od dawki. Owady wykazują również objawy uzależnienia – przestają reagować na małe dawki i aby uzyskać podobny efekt trzeba zwiększać ilość narkotyku. Na muszkach badano mechanizmy działania halucynogenów, takich jak LSD, wpływ alkoholu na zdolności poznawcze, rozwój tolerancji na narkotyki i leki, itp.

Dodatkową zaletą muszki owocowej jest możliwość otrzymania szczepów będących modelami licznych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimer. Większość chorób neurodegeneracyjnych jest spowodowana obumieraniem różnych grup neuronów i utratą połączeń neuronalnych, co doprowadza do upośledzenia funkcji poznawczych lub motorycznych. Molekularne podłoże tych zaburzeń jest bardzo podobne u muszek – modeli chorobowych, dzięki czemu możemy poznawać mechanizmy powstawania tych schorzeń, jak również testować nowe terapie.

W 2000 roku dzięki wywołaniu nadekspresji dwóch izoform α -synukleiny w mózgu muszki owocowej uzyskano pierwszy model choroby neurodegeneracyjnej – choroby Parkinsona. Nadekspresja tego genu u owocówki powoduje zamieranie neuronów dopaminergicznych, podobnie jak u ludzi. Dzięki badaniom prowadzonym na muszkach udało się ustalić, że nadmiar alfa-synukleiny powoduje zaburzenia funkcjonowania mitochondriów, nadekspresję białka opiekuńczego Hsp70 w neuronach dopaminergicznych

oraz tworzenie agregatów białkowych, w skład których wchodzi synukleina i parkina. Ustalenie molekularnego mechanizmu podłoża choroby pozwala na stworzenie nowych terapii lub ulepszenie już stosowanych. Udało się np. potwierdzić, dzięki doświadczeniom na muszkach, skuteczność dotychczas stosowanych leków – podanie substancji L-DOPA znosiło objawy zaburzeń lokomotorycznych i było bardziej skuteczne niż aplikacja agonistów receptorów dopaminowych.

Również choroba Alzheimer posiada swój model. Są to muszki z nadekspresją ludzkich izoform β -amyloidu w wybranych komórkach układu nerwowego. Nadekspresja w fotoreceptorach oka powoduje degenerację siatkóweczki i akumulację płytek amyloidowych, natomiast nagromadzenie amyloidu w mózgu w strukturach odpowiedzialnych za uczenie się i pamięć zaburza procesy pamięci węchowej. Zaburzenia te nasilają się z wiekiem. Liczne eksperymenty dowodzą, że skutecznym lekiem może okazać się neprylizyna – endopeptydaza, która po podaniu do mózgu redukuje poziom amyloidu, a także wydłuża czas życia modelowego organizmu. Eksperymenty na muszkach pozwalają więc nie tylko na badania podstawowe określające etiologię choroby, ale również ustalenie nowej terapii lub wyselekcjonowanie najbardziej skutecznego leku.

Przykłady wykorzystania *Drosophila melanogaster* w nauce można by mnożyć, gdyż ten mały owad ma wielkie zasługi dla nauki. Może więc warto spojrzeć na muszkę owocówkę nieco życzliwszym okiem – jak na sprzymierzeńca, a nie wroga?

Mgr Milena Damulewicz – absolwentka biologii UJ, ze specjalizacją biologia komórki. Obecnie doktorantka Zakładu Cytologii i Histologii UJ. W ramach pracy doktorskiej zajmuje się rytmami okołodobowymi układu wzrokowego muszki owocowej *Drosophila melanogaster*.

BYĆ ALBO NIE BYĆ, CZYLI O AUTOFAGII SŁÓW KILKA

Justyna Ulańska, Grzegorz Tylko (Kraków)

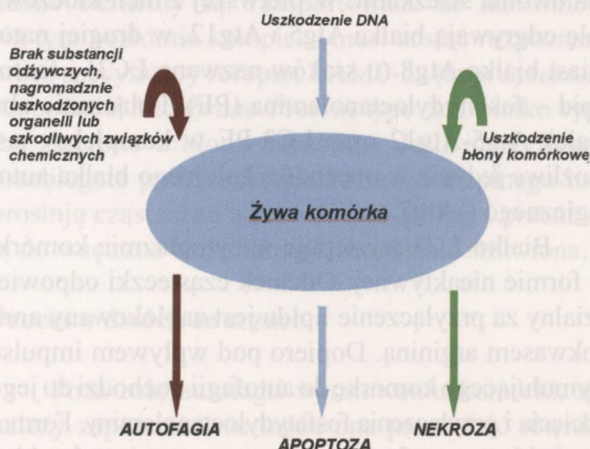
Świadomość zbliżającej się śmierci

Każda żywa komórka organizmu posiada określony, zaprogramowany w jej genomie czas życia. W warunkach fizjologicznych żywot komórki może zakończyć się na dwa sposoby: drogą apoptozy i autofagii. Proces apoptozy, nazywany jest programowaną śmiercią typu I i polega na uruchomieniu skomplikowanych mechanizmów wewnątrzkomórkowych prowadzących do całkowitego rozpadu komórki. Skazana na śmierć komórka obkurcza się, odłącza

od reszty tkanki i stopniowo dzieli cytoplazmę oraz jądro na fragmenty, zamykane ostatecznie w pęcherzykach apoptotycznych. Apoptoza odbywa się pod ścisłą kontrolą genów i białek, na przykład z rodziny Bcl-2, a sygnałem do jej rozpoczęcia może być uszkodzenie DNA (wywołane m. in. promieniowaniem jonizującym), spadek poziomu ATP, czy też długotrwały wzrost stężenia jonów wapnia w cytoplazmie. Zaletą kontrolowanego eliminowania komórek w postaci obłonionych pęcherzyków jest stopniowe zaangażowanie komórek żernych układu

odpornościowego bez wywoływania stanu zapalnego. W przeciwnym razie, kontakt komórek odpornościowych z obnażonym materiałem martwej komórki może wywołać ostrą reakcję ze strony układu immunologicznego.

W przeciwieństwie do apoptozy, która prowadzi wyłącznie do śmierci komórki, autofagia (programowana śmierć komórki typu II) odpowiada nie tylko za jej zagładę, ale przede wszystkim za przeżycie (ryc. 1).



Ryc. 1. Komórki mogą umierać trzema drogami. Śmierć nekrotyczna dotyczy głównie komórek z uszkodzoną błoną komórkową. Zawartość cytoplazmy wylewa się do przestrzeni pozakomórkowej, aktywuje komórki odpornościowe i wywołuje stan zapalny. Apoptoza jest zaprogramowanym umieraniem, które komórka prowadzi w przypadku nadmiernego uszkodzenia jej DNA lub po otrzymaniu „śmiertelnego” sygnału. Tutaj, izolowanie fragmentów cytoplazmy w obłonionych pęcherzykach umożliwia kontrolowaną eliminację pozostałości komórkowych. Proces autofagii ma raczej na celu przeprowadzenie komórki przez niekorzystne dla niej warunki życiowe (np. głód). Jednak zbyt długi okres w trudnym fizjologicznie stanie kończy się śmiercią, gdzie autofagia wspólnie z apoptozą dzieli komórkę na mniejsze fragmenty, eliminowane następnie przez układ odpornościowy.

Ja tu tylko sprzątam...

Autofagia została odkryta i opisana ponad pół wieku temu w komórkach ssaków przez Christiana de Duve’a i jego współpracowników z Rockefeller University. Badacze, posługując się mikroskopem elektronowym, zaobserwowali w komórkach wątroby szczura liczne pęcherzyki, w których zamknięte były fragmenty cytoplazmy z widocznymi ziarnistościami. Nazwano je następnie autofagosomami. Podobne struktury znaleziono między innymi w komórkach mięśnia sercowego, w neuronach, komórkach trzustki, a molekularne mechanizmy procesu zaczęto poznawać posługując się komórkami drożdży, nicieniem *Caenorabditis elegans* oraz muszką owocową (*Drosophila melanogaster*).

Proces autofagii odnosi się zatem do wielu rodzajów komórek, także nowotworowych. Nazwa wywodzi się od greckich słów „autos” – siebie i „phagos” – zjadać, przez co często jest nazywana

kanibalizmem komórkowym. Podstawową funkcją procesu jest utrzymanie porządku w obrębie cytoplazmy komórki i dotyczy ona białek o długim okresie półtrwania oraz uszkodzonych organelli komórkowych. Fakt ten odróżnia autofagiczny sposób eliminacji składników komórkowych od degradacji przy udziale proteasomów – wyspecjalizowanych organelli trawiących białka. Proteasomy są w stanie usuwać jedynie niewielkie cząsteczki „naznaczone” uprzednio specjalnym białkiem – ubikwitiną.

Autofagia jest o tyle istotnym procesem, iż realizuje w komórce właściwą równowagę pomiędzy syntezą i rozpadem wielu jej składników. Na poziomie organizmu uczestniczy w przebudowie tkanek dorosłych osobników, a wraz z apoptozą modeluje je podczas rozwoju i przeobrażenia. Odgrywa także ważną rolę przy usuwaniu zniszczonych białek i uszkodzonych organelli. Szczególnie dotyczy to mitochondriów, które produkują znaczącą ilość reaktywnych form tlenu wpływających na układ strukturalny i funkcjonalny organelli. Nadmierne upośledzenie mitochondriów może być krokiem w kierunku kaskady zdarzeń prowadzących do uruchomienia procesu apoptozy i w efekcie – śmierci komórki.

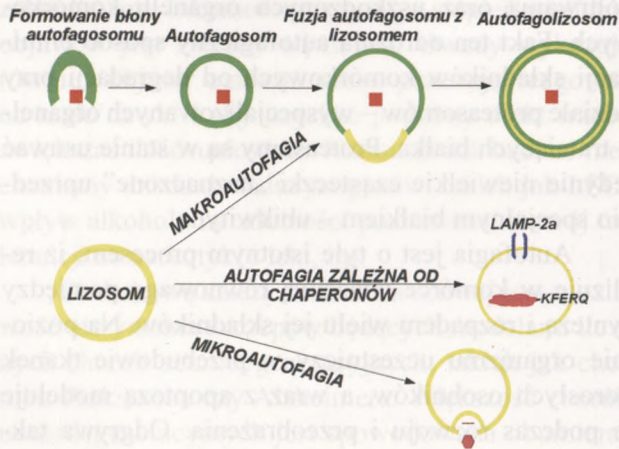
Istotną rolę autofagia odgrywa w przypadku komórek długożyjących, takich jak neurony. Dzięki niej komórki nerwowe mogą usuwać wszelkie zbędne, a nawet niebezpieczne elementy zawarte w cytoplazmie, takie jak uszkodzone białka, organelle i złogi amyloidowe. Te ostatnie prowadzą do rozwoju choroby Alzheimera, zatem dokładne zrozumienie procesu autofagii może przyczynić się do walki z chorobami neurodegeneracyjnymi.

Wszystkie drogi prowadzą do... lizosomu

Pod terminem „autofagia” kryje się szereg procesów, z których najlepiej poznanymi są: makroautofagia, mikroautofagia oraz tzw. autofagia zależna od białek opiekuńczych (chaperonów). Wszystkie łączy wspólna cecha: degradacja składników komórkowych przy współdziałaniu lizosomów. Na szybkość procesu autofagii mają wpływ m. in. brak składników pokarmowych w środowisku, wysoka temperatura, niedobór tlenu oraz obecność substancji toksycznych (ryc. 2).

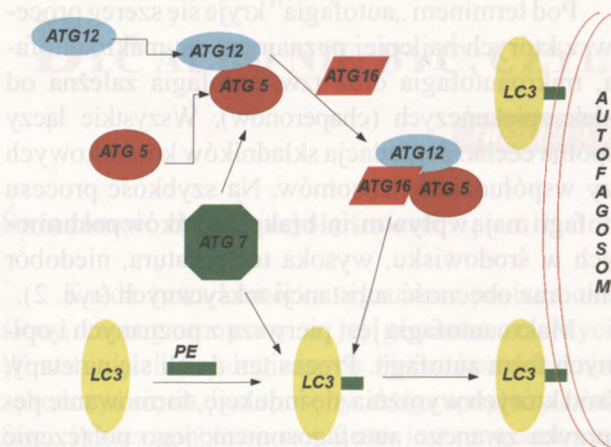
Makroautofagia jest pierwszą z poznanych i opisanych form autofagii. Proces ten dzieli się na etapy, wśród których wyróżnia się indukcję, formowanie pęcherzyka zwanego autofagosomem, jego połączenie z pęcherzykiem trawiennym (lizosomem), aż wreszcie strawienie zamkniętej zawartości. Autofagia rozpoczyna się między innymi w odpowiedzi komórki na niedobór aminokwasów. W przypadku komórek

ssaczych proces ten jest regulowany przez wiele składników, z których najważniejsze to białkowe kinazy, fosfatazy, białka sygnałowe oraz wapń.



Ryc. 2. Autofagia może odnosić się do trzech różnie przebiegających procesów. W każdym z nich materiał komórkowy przeznaczony do eliminacji jest zamykany w oblonionym pęcherzyku i trawiony. W trakcie makroautofagii pęcherzyk formowany jest od nowa (autofagosom), oplaszczając fragment cytoplazmy z uszkodzonymi organellami i łączy się z lizosomem w celu strawienia zawartości. Mikroautofagia wykorzystuje zjawisko wchłaniania większych kompleksów białkowych przez uformowany lizosom, natomiast autofagia zależna od białek opiekuńczych (chaperonów) wymaga od lizosomu obecności receptora LAMP-2a, który rozpoznaje białka z sekwencją aminokwasów KFERQ i transportuje je do wnętrza pęcherzyka.

Jedną z głównych ról w autofagii odgrywa kinaza białkowa mTOR (ang. *mammalian Target Of Rapamycin*), która odpowiada w komórce za regulację podstawowych procesów życiowych, takich jak: wzrost, proliferacja, transkrypcja, translacja oraz integruje wiele szlaków sygnalizacyjnych. W przypadku niedoboru składników pokarmowych mTOR jest blokowany. Spadek aktywności kinazy pozwala na uruchomienie kaskady reakcji, w których białka Atg (ang. *Autophagy related*; białka związane z autofagią), pełnią kluczową rolę.



Ryc. 3. Formowanie autofagosomu wymaga obecności białka LC3 połączonego z lipidem fosfatydyloetanoliną (PE). Proces jest koordynowany przez białko Atg7, które uczestniczy również w łączeniu białek Atg12 i Atg5 w kompleks. Ów kompleks dzięki połączeniu z białkiem Atg16 pozwala zaś LC3-PE wbudować się w błonę pęcherzyka autofagicznego.

Formowanie błony autofagosomu jest nadal niewyjaśnionym procesem. Badacze autofagii zakładają, że siateczka śródplazmatyczna jest głównym dawcą błon nowopowstającego pęcherzyka. W zapoczątkowaniu tej budowy bierze udział enzym kinaza 3-fosfoinozytolu klasy III (PI3K) oraz aktywujące je białko regulatorowe – Beklina-1 (Atg6). Sprawny przebieg tworzenia autofagosomu wymaga wspomnianych wcześniej białek Atg, które prowadzą proces dwoma ścieżkami. W pierwszej z nich kluczową rolę odgrywają białka Atg5 i Atg12, w drugiej natomiast białko Atg8 (u ssaków nazwane LC3) i fosfolipid – fosfatydyloetanoliną (PE). Połączenie obu białek Atg5-Atg12 oraz LC3-PE w kompleksy jest możliwe jedynie w obecności kolejnego białka autofagicznego – Atg7.

Białko LC3 występuje w cytoplazmie komórki w formie nieaktywnej. Odcinek cząsteczki odpowiedzialny za przyłączenie lipidu jest zablokowany aminokwasem arginina. Dopiero pod wpływem impulsu stymulującego komórkę do autofagii dochodzi do jego odcięcia i przyłączenia fosfatydyloetanoliną. Formowanie błony autofagosomu rozpoczyna się, gdy układ Atg5-Atg12 przyłączy dodatkowo białko Atg16 i spotka się z kompleksem LC3-PE. Najnowsze badania wykazały jednak, że zwiększenie ilości Atg5-Atg12 wpływa na powinowactwo LC3 do PE, wskazując na jego nadrzędność względem LC3-PE (ryc. 3).

Ostatnim etapem procesu jest utworzenie autofagolizosomu, struktury powstałej z połączenia dwóch organelli, zdolnej do trawienia swojej zawartości. Na początku ubiegłego roku naukowcy opublikowali pracę opisującą sposób łączenia się błony lizosomu i autofagosomu. Choć dokładny molekularny mechanizm nie jest jeszcze do końca poznany, wiemy już, że za istotę tego procesu odpowiadają dwa białka: LC3 (ang. *microtubule-associated protein 1 light chain 3*) występujące w zewnętrznej błonie pęcherzyka oraz NRB1 (ang. *Nuclear RNA Binding*), proteina zaangażowana w proces rozwoju niektórych nowotworów.

Mikroautofagia, drugi typ autofagii, jest procesem bezpośrednim. Nie wymaga bowiem formowania błony wokół organelli przeznaczonych do strawienia. Wykorzystuje już istniejące błony otaczające lizosom. Przypomina nieco swym przebiegiem proces endocytozy, gdyż w tym wypadku błona lizosomu ulega wpukleniu, a sąsiadująca a nią cytoplazma, wraz z organellami, zostaje uwięziona we wnętrzu i zdegradowana.

Autofagia zależna od białek opiekuńczych (chaperonów), a więc trzeci typ procesu samotrąwienia, jest w przeciwieństwie do pozostałych, ściśle wyspecjalizowanym mechanizmem niszczącym tylko wybrane

białka. Uważa się, że bodźcem do zapoczątkowania tego typu autofagii jest stres tlenowy.

Autofagia zależna od białek opiekuńczych jest selektywna i rozpoznaje jedynie białka ze specyficzną sekwencją aminokwasową: KFERQ (lizyna-fenylalanina-kwas glutaminowy-arginina-glutamina). Taka kombinacja, umożliwia przyłączenie kompleksu białek pokrewnych białkom szoku cieplnego – hsc70. W formie wielobiałkowej struktury, uszkodzone elementy są transportowane do lizosomów. Na tym poziomie kompleks musi zostać rozpoznany przez specyficzny receptor LAMP-2a (ang. *Lysosome Associated Membrane Protein type 2A*; białko typu 2A związane z błoną lizosomu). Jeśli identyfikacja przebiegnie pomyślnie, białka szoku cieplnego rozpróżają cząsteczkę z sekwencją KFERQ i przeniosą ją do wnętrza lizosomu, gdzie zostanie strawiona.

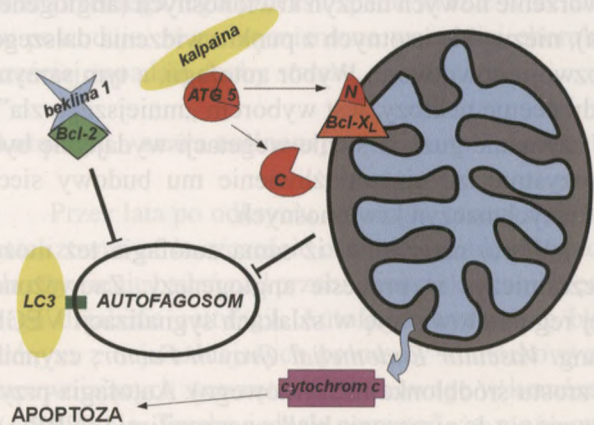
Proces o dwóch twarzach

Poza rolą autofagii w ratowaniu komórki, nie należy zapominać, że może ona prowadzić również do jej śmierci, nawet w fizjologicznych warunkach. Istnieje prawdopodobnie pewna granica, która wyznacza kierunek procesów wewnątrzkomórkowych prowadzących do apoptozy, autofagii lub nekrozy. Gdy komórka ma zbyt wiele uszkodzonych organelli lub żyje w niekorzystnych warunkach, nawet proces autofagii nie jest w stanie pomóc uniknąć jej samozniszczenia. Komórka trawi swoją zawartość, aż do zużycia większości komponentów i osiągnięcia etapu, po którym nie jest już w stanie funkcjonować.

Istnieje także hipoteza twierdząca, że autofagia uruchamia proces apoptozy. To kontrowersyjne założenie było trudne do zaakceptowania, gdyż sugerowało podwójną i przeciwstawną rolę autofagii. Proces miałby z jednej strony usuwać wadliwe składniki (organelle) i chronić komórkę przed uruchomieniem apoptozy, z drugiej zaś działać na rzecz rozpoczęcia i sprawnego przeprowadzenia programowanej śmierci. Okazało się, że tak jest w istocie. Mocno uszkodzone komórki, w których proces autofagii nie jest w stanie uporać się z samotrawieniem zniszczonych składników, włączają proces apoptozy. Wydaje się, że oba mechanizmy nie wykluczają się wzajemnie, ale są ze sobą powiązane.

Jak więc odróżnić czy autofagia ma na celu ocalenie, czy zagładę komórki? Do rozstrzygnięcia tej kwestii potrzebna jest znajomość molekularnego łącznika pomiędzy obydwoma zjawiskami. Głównymi trybikami zarządzającymi, w którą stronę przebiegnie proces autofagii są wspomniane wcześniej białka: Beklina-1 oraz Atg5. Beklina 1, jedno z białek

rozpoczynających autofagię, może wiązać się z hamującym apoptozę białkiem Bcl-2. W zależności od siły związku tych dwóch białek, apoptoza może być hamowana lub promowana. Z kolei fragment białka Atg5, odpowiedzialnego za formowanie błony autofagosomu, może przemieszczać się do mitochondriów, gdzie ogranicza aktywność antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl, takich jak: Bcl-2 i Bcl-XL. Zablokowanie białek skutkuje wyciszeniem autofagii i wprowadzeniem komórek na drogę programowanej śmierci typu I (ryc. 4).



Ryc. 4. Apoptoza i autofagia przeplatają się wzajemnie. Jednym z mechanizmów hamujących autofagię jest wiązanie się antyapoptotycznego białka Bcl-2 do Bekliny-1 (Atg6), która współuczestniczy w tworzeniu kompleksu białkowego rozpoczynającego proces autofagii. Inny mechanizm polega na cięciu białka Atg5 przez kalpainę na fragment C- i N-końcowy. Ten ostatni jest czynnikiem hamującym antyapoptotyczne białko Bcl-XL. Rozpad Atg5 uniemożliwia z jednej strony formowanie się pęcherzyka autofagicznego, natomiast z drugiej - połączenie Bcl-XL z N-fragmentem Atg5 promuje proces apoptozy.

Walka o przetrwanie

Autofagia to nie tylko proces programowanej śmierci komórkowej, ale także szansa na przeżycie w niesprzyjających warunkach. Podobnie jak organizm w stanie głodu czerpie składniki odżywcze z zasobów tkanki tłuszczowej, komórki w sytuacji kryzysowej sięgają po energię zawartą w „mniej istotnych” elementach składowych cytoplazmy oraz ograniczają procesy wymagające wysokich nakładów energii. Prowadząc badania na drożdżach pozbawionych składników pokarmowych naukowcy odkryli, że dzięki procesowi autofagii komórki są w stanie przeżyć nawet kilka tygodni. Te same komórki, po zablokowaniu autofagii, przeżywały maksymalnie 2 dni.

Niestety zjawisko autofagii wykorzystywane jest także przez komórki nowotworowe, co sprawia, że stają się bardziej odporne na leczenie. Uszkodzone radio- lub chemioterapią mitochondria komórek nowotworowych mogłyby sprzyjać ich śmiertelności. Tymczasem sprawnie działająca autofagia skutecznie

eliminuje zniszczone organelle, utrzymując komórki przy życiu. Pomaga też przetrwać komórkom znajdującym się w głębokich warstwach guza, które w wyniku niedotlenienia i niedożywienia powinny umrzeć. Dlaczego zatem autofagia umożliwia przeżycie komórkom, które nie sprzyjają funkcjonowaniu organizmu gospodarza? Jedną z hipotez zakłada, że utrzymanie komórek guza w stanie wegetacji jest korzystniejsze dla organizmu, niż ich śmierć nekrotyczna. Nekroza prowadzi bowiem do powstania odczynu zapalnego. Uwalniane w tym czasie czynniki promują tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza), niezwykle istotnych z punktu widzenia dalszego rozwoju nowotworu. Wybór autofagii, a tym samym odrzucenie nekrozy, jest wyborem „mniejszego zła”. Utrzymanie guza w stanie wegetacji wydaje się być korzystniejsze niż umożliwienie mu budowy sieci własnych naczyń krwionośnych.

Warto nadmienić, iż sama autofagia też może uczestniczyć w procesie angiogenezy. Zauważono jej regulatorową rolę w szlakach sygnalizacji VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*; czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego). Autofagia przyczynia się do niszczenia białka neuropiliny 1 (NRP-1), które wraz z receptorem VEGF przyjmuje sygnał i odpowiada za tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Zablockowanie tego połączenia prowadzi więc do spadku aktywności mitotycznej i przemieszczania komórek do miejsc formowania naczynia. Skąpe unaczynienie guza skutkuje jego niewystarczającym natlenowaniem i odżywieniem, co w konsekwencji prowadzi do śmierci nowotworu.

Innym pozytywnym aspektem w przeciwnowotworowej roli autofagii były wyniki badań, które ujawniły, że wprowadzenie białka Beklina-1 do linii komórkowej raka piersi MCF7 nie tylko przywracało w nich autofagię, ale również cofało ich nowotworowy charakter. Także dwa najlepiej poznane białka przeciwnowotworowe p53 i PTEN, które indukują apoptozę w uszkodzonych komórkach, mogą regulować autofagię chroniąc w ten sposób komórki przed nowotworzeniem.

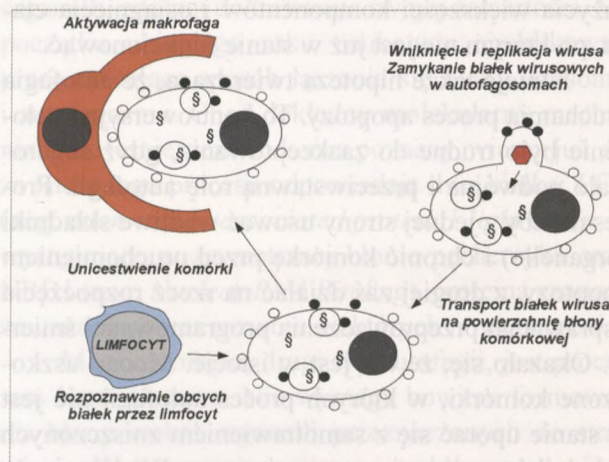
Wydaje się, że farmakologiczna ingerencja w mechanizm autofagii, celem zwalczania nowotworów, mogłaby przynieść pożądane skutki. Jednakże przyporządkowanie procesowi roli stymulatora sprzyjającego rozwojowi nowotworów lub hamującego ich wzrost jest jak widać niemożliwe. Sieć powiązań pomiędzy genami i białkami regulującymi autofagię (np. Beklina-1) i apoptozę (np. rodzina białek Bcl) jest skomplikowana i nie do końca poznana. Dodatkowo, ich wzajemne oddziaływania zależą od zewnętrznych sygnałów docierających do komórek oraz wewnętrznych

ścieżek sygnalizacji sprzyjających lub wstrzymujących nowotworzenie.

Pomocnik układu immunologicznego

Badania prowadzone przez zespół Klionsky'ego z Uniwersytetu Michigan wskazują, że autofagosomy mogą pochłaniać nie tylko komponenty komórki, ale także mikroorganizmy, które przeniknęły do niej z zewnątrz. Autofagia może być więc postrzegana jako druga linia obrony przeciwko groźnym drobnoustrojom, takim jak: prątki gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), patogeny jelitowe (*Shigella*, *Salmonella*), paciorkowce grupy A, *Francisella tularensis* (uznawana za najbardziej niebezpiecznego mikroba wykorzystywanego także do produkcji broni biologicznej) oraz *Toxoplasma gondii*.

Niestety, w tym przypadku także ujawnia się dwoistość procesu autofagii – z jednej strony chroni przed wieloma patogenami, z drugiej zaś umożliwia ich rozwój. Jednym z przykładów bakterii, która wykorzystuje autofagię jest *Legionella pneumophila*, wywołująca tzw. chorobę legionistów. *L. pneumophila* uniemożliwia fuzję autofagosomu z lizosomem, tak więc zamiast strawienia zamkniętego w pęcherzyku pasożyta, bakteria spokojnie rozwija się w jego wnętrzu. Zjawisko jest o tyle niepokojące, że z bakteriami *L. pneumophila* spotykamy się prawie codziennie. Pasożyt bytuje najczęściej w instalacjach klimatyzacji.



Ryc. 5. Autofagia może być jednym z mechanizmów eliminowania zakaźnych wirusów komórek. Po wniknięciu wirusa do wnętrza komórki następuje replikacja jego kodu genetycznego i budowa białkowych elementów wirusa. Podczas autofagii część elementów wirusa zostaje przypadkowo zamknięta w autofagosomie, trawiona, wbudowana w błonę pęcherzyka i przesunięta do błony komórkowej. Białka błonowe pochodzenia wirusowego są zaprezentowane komórkom układu odpornościowego, które eliminują je jako obce. Jednocześnie, prezentacja białek limfocytom uaktywnia produkcję przeciwciał przeciw otoczkom białkowym wirusów.

Nieprawidłowe funkcjonowanie autofagii zostało również wykorzystane przez wirusa HIV. Jedno

z białek kapsydu tego wirusa potrafi uruchomić i nasilić proces samotrąwienia w komórkach układu odpornościowego. W wyniku szybko postępującego trawienia, limfocyty giną, ich liczba maleje, a wirus rozprzestrzenia się i doprowadza do rozwoju AIDS.

Współpraca autofagii z układem immunologicznym nie ogranicza się jedynie do usuwania patogenów, ale także do informowania wyspecjalizowanych komórek układu odpornościowego o obecności intruza. Wirus przedostający się do wnętrza komórki, jest początkowo niedostrzegalny dla strażników odporności – limfocytów. Namnaża swoje białka wewnątrz komórki, które wraz z cytoplazmą są sukcesywnie zamykane w autofagosomach drogą makroautofagii. W wyniku pochłonięcia białek wirusa, ich częściowego strawienia w autofagolizosomie, obce składniki są transportowane na powierzchnię błony komórkowej i prezentowane komórkom układu odpornościowego. Dopiero taka prezentacja mobilizuje limfocyty, by rozpoznawały i unicestwiała wirusa (ryc. 5).

Dzięki aktywności autofagosomów uruchamiana jest także odpowiedź nieswoista, w którą zaangażowane są receptory TLR (ang. *Toll-like receptor*). Same receptory nie są zdolne do rozpoznawania patogenów wewnątrzkomórkowych. Pośrednikami w identyfikacji intruza są endosomy – pęcherzyki powstające w wyniku wpuklenia błony komórkowej. Autofagosomy, które zamknęły fragment cytoplazmy z białkami drobnoustrojów, wypełniają nią endosomy. Obecne w błonie endosomu receptory TLR spotykają się tam z obcymi cząstkami i natychmiast uruchamiają proces eliminacji patogenów, bez oczekiwania na rozwój odpowiedzi swoistej.

Eliksir młodości

W ostatnich latach pojawiło się wiele artykułów, mówiących o tym, że dieta i okazjonalne głodówki sprzyjają zdrowiu oraz zapewniają dłuższe życie ich propagatorom. Można by pomyśleć, że to kolejny chwyt pism kobiecych, by zwiększyć sprzedaż i zainteresować czytelnika. A jednak, historia ta ma

naukowe uzasadnienie. Niedobór pożywienia sprzyja bowiem autofagii, która jest uznawana za proces opóźniający starzenie się organizmu. Żyjemy w czasach, w których codzienne pożywienie dostarcza nam więcej energii niż jesteśmy w stanie zużyć w ciągu dnia. Autofagia nie działa więc u nas na tzw. „pełnych obrotach”. To spowolnienie procesu prowadzi do nagromadzenia się w komórkach uszkodzonych białek i organelli, zwiększając tym samym szanse na wystąpienie choroby neurodegeneracyjnej i nowotworowej. Wielu badaczy autofagii uważa także, że intensywność przebiegu tego procesu spada wraz z wiekiem, co powoduje, że na wymienione wcześniej choroby częściej zapadają osoby starsze.

Autofagia – szara eminencja

Przez lata po odkryciu autofagii, proces był bagatelizowany. Na szczęście ostatnia dekada przyniosła ożywienie badań nad przebiegiem i skutkami błędnego działania autofagii. Autofagia wydaje się być jednym z najważniejszych procesów komórkowych zapewniających wewnętrzną równowagę w komórce i organizmie. Trzeba jednak pamiętać, że może ona być i strażnikiem ładu, i katem realizującym wyrok śmierci. Autofagia wraz z apoptozą będzie usuwać komórki podczas rozwoju embrionalnego, chronić przed zaburzeniami rozwoju, ale również przyczyniać się do zmiany tempa starzenia organizmów. Rola autofagii w regulacji czynności układu odpornościowego, szczególnie takich chorób jak AIDS, daje impuls do lepszego poznania mechanizmów samego procesu i jego związku z obecnością wirusa HIV. W przypadku zaangażowania autofagii w unicestwienie nowotworów lub wspomaganie ich rozwoju, mogą otworzyć się nowe możliwości terapii. Odpowiednie ukierunkowanie, hamowanie lub przyspieszanie określonych elementów reakcji autofagicznych, być może pozwoli ograniczać wzrost guza bądź prowadzić do jego zamierania.

Justyna Ulańska – studentka V roku Biologii, Zakład Cytologii i Histologii, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Grzegorz Tylko – adiunkt, Zakład Cytologii i Histologii, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie