

*Малозёмов О.Ю., канд. пед. наук,
доцент кафедры физической культуры,
Зайцева А.А.,
студент лечебно-профилактического факультета,
Уральский государственный медицинский университет,
Андреев А.Л., Харламов А.И.,
старшие преподаватели кафедры физической культуры,
Уральский государственный горный университет
Россия, Екатеринбург*

АУТОФАГИЯ КАК ПРИРОДНО-ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ

Аннотация. В статье рассматривается один из природообусловленных процессов сохранения гомеостаза – аутофагия. Рассмотрены типы аутофагии. Показана роль данного природного феномена и факторы, способствующие его инициации.

Ключевые слова: аутофагия, голодание, двигательная активность.

*Malozemov O. Yu., kand. ped. sciences,
associate professor of the Department of physical culture,
Zaitseva A. A.,
student of the of medicine- prevention faculty,
Ural state medical university,
Andreev A. L., Kharlamov A. I.,
senior teachers of the Department of physical culture,
Ural state mining University,
Russia, Yekaterinburg*

AUTOPHAGY AS A NATURAL HEALTH MECHANISM

Annotation. The article deals with one of the natural processes of preserving homeostasis – autophagy. Types of autophagy are considered. The role of this natural phenomenon and the factors contributing to its initiation are shown.

Key words: autophagy, fasting, motor activity.

В настоящее время, как, впрочем, и во многие предшествующие эпохи, людей интересовали вопросы здорового существования и продления самой жизни. Многие в данной сфере сводятся к рационализации в образе жизни, аспектами которой являются: адекватная двигательная активность, рациональность в питании, своевременная медицинская помощь, снижение влияния заведомо вредных, опасных для здоровья аддикций и многое другое. В данном случае обратимся к рассмотрению феномена «аутофагии» – одного из интересных природных процессов, происходящем на клеточном уровне, позволяющем снизить риск многих заболеваний, способствующем здоровому психофизическому долголетию человека.

Процесс аутофагии это неотъемлемая часть жизнедеятельности любой клетки. Понятна заинтересованность в исследовании данного феномена, поскольку аутофагия является ключевым физиологическим процессом диссимиляции – выведением из клеток, повреждённых органелл, агрегированных белков и внутриклеточных патогенов [2]. Аутофагия (с греч. «самопоедание») – это процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул [1].

Основным стимулом к усилению процессов аутофагии может служить наличие чужеродных веществ, дефектных белков и агентов, а так же нехватка питательных веществ [2]. Кроме того аутофагия может быть индуцирована окислительным или токсическим стрессом. Из этого следует, что основным активатором аутофагии служит голодание, которое запускает процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул. Голодание для клетки является стрессором, который выступает как активатор аутофагии. Таким образом, обеспечивается альтернативный источник внутриклеточных строительных блоков и субстратов, а также энергия для обеспечения непрерывного выжи-

вания клеток. На сегодня процесс аутофагии представляют как один из видов программируемой клеточной смерти наряду с такими процессами, как апоптоз и некроптоз.

В 2016 году японский учёный Ясинори Осуми получил нобелевскую премию за «Открытие механизмов аутофагии». Именно он изучил механизм аутофагии, проводя исследования на дрожжевых грибах, обнаружив гены ATG (Autophagy-related Genes), отвечающих за индукцию, протекание и регуляцию аутофагии. В свете современных знаний механизм аутофагии представляет следующее. Выделяют три типа аутофагии: микроаутофагия, макроаутофагия и шаперон-зависимая аутофагия (рис.1).

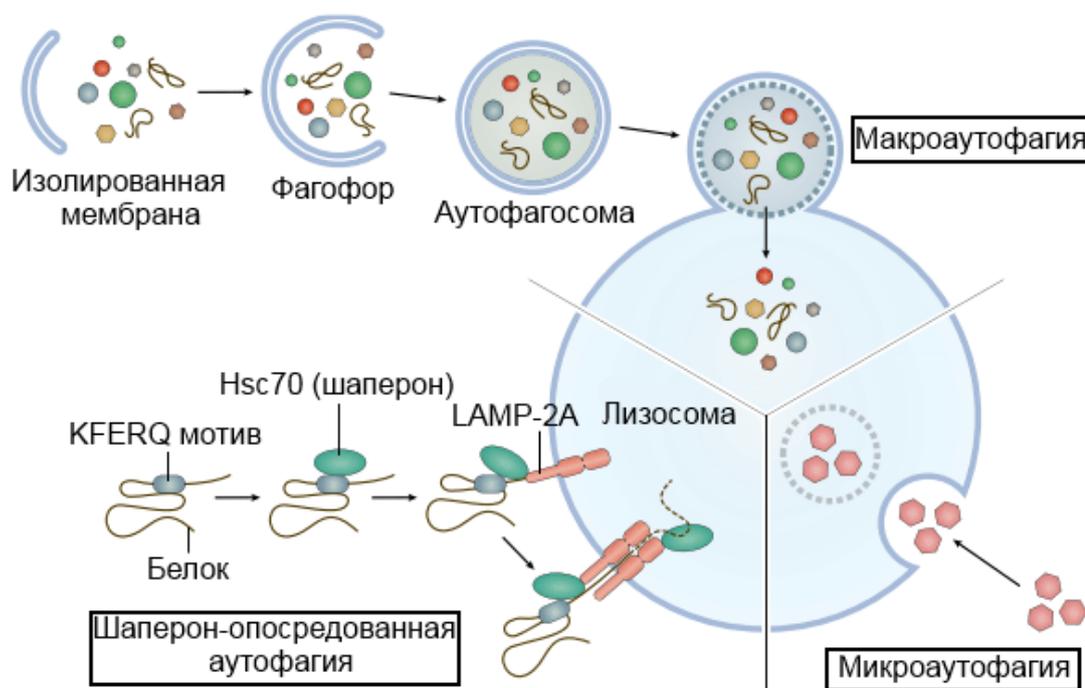


Рис.1. Типы аутофагии.

Процесс *микроаутофагии* заключается в том, что макромолекулы и остатки клеточных мембран за счёт инвагинации поступают в лизосому. Таким образом, сама клетка в период нехватки энергии или в отсутствие так называемого «строительного материала» может заставлять распадаться белки. Данный тип аутофагии детально описан у дрожжей, но довольно слабо изучен у млекопитающих [5].

При *макроаутофагии* locus цитоплазмы с содержимым клетки изолируется мембранным компартментом. В итоге данный участок отграничивает-

ся от остальной цитоплазмы двухмембранным барьером. Такой вид двухмембранных органелл является так называемыми аутофагосомами. В свою очередь аутофаголизосомы формируются за счёт соединения лизосомами с аутофагосой, в которых органеллы и другое содержимое аутофагосом разлагается. Именно данный вид аутофагии находится под контролем уникальных генов Atg (autophagy-related gene), регулирующих процесс деградации митохондрий, эндоплазматического ретикулаума, пероксисом, рибосом, а также различных белков, липидов и РНК [5].

Третий тип аутофагии – шаперон-зависимая, осуществляющая транспортировку частично денатурировавших белков из цитоплазмы через мембрану лизосомы во внутрь, где эти белки расщепляются. В процесс вовлечены цитоплазматические белки-шапероны семейства hsp-70 (heat shock protein 70), вспомогательные белки и LAMP-2 (lysosome-associated membrane protein type 2A), контролирующие данный процесс. Аутофагия подразделяется на стадии такие, как: инициация, элонгация, формирование аутофагосомы и, на завершающем этапе, формирование аутолизосомы [5].

На рисунке 2 достаточно лаконично представлены основные процессы и состояния, происходящие при участии рассматриваемого феномена и способствующие избеганию заболеваний.



Рис.2. Процессы, происходящие при участии аутофагии.

Понятно, что данный феномен является одним из природных источников поддержания гомеостаза, сохранения здоровья. Возникает закономерный вопрос: как активировать аутофагию для целей *борьбы со старением и со старческими заболеваниями?*

Зная гены, отвечающие за процесс аутофагии, можно выборочно инактивировать их у испытуемых организмов (*C.elegans*), тем самым можно выявить, какие изменения произойдут с организмом, например, при полном отсутствии этих генов. К примеру, если отключить ген *atg-7* и *atg-12*, являющиеся генами аутофагии, с помощью интерферирующих РНК, то в итоге происходит значительное уменьшение продолжительности жизни *C.elegans*. Ингибирование фактора TOR, подавляющего аутофагию, приводит к активации макроаутофагии, а так же к росту продолжительности жизни подопытных животных [6].

Шаперон-зависимая аутофагия как способ омоложения. В организме человека есть белок LAMP-A, являющийся рецептором клеточных лизосом, благодаря которому осуществляется шаперон-зависимая аутофагия. С возрастом уменьшается количество белка LAMP-A, в результате чего понижается действие шаперон-зависимой аутофагии, а в цитоплазме клеток происходит накопление повреждённых органелл. По результатам эксперимента доктора Куэрво было установлено, что при введении двадцати мышам двухмесячного возраста (возраст, соответствующий 80 годам человека) рецептора LAMP-A уменьшается количество дефектных белков в клетках, и восстанавливается функционирование органов животных. Таким образом, учёным удалось улучшить деятельность печени, можно сказать, что они в прямом смысле этого слова «омолодили» орган. Доктор Куэрво надеется, что это открытие будет способствовать предотвращению процесса старения путём уменьшения количества рецептора LAMP-A. В её планах создать препарат, замедляющего процессы старения и предотвращающего различные заболевания [7].

Основным активатором аутофагии является белок Beclin-1. Профессор Левин в своей лаборатории открыл белок Beclin-1 – главный активатор аутофагии. Данный белок необходим для выживания в период голодания у нематод, поскольку он играет главную роль в процессе аутофагии у низших эукариотов. Пониженная же экспрессия Beclin-1 у человека приводит к повышению вероятности заболевания болезнью Альцгеймера.

Белок Beclin-1 содержит ВНЗ домен, который обеспечивает связывание этого белка с антиапоптотическими гомологами белка Bcl-2. Таким образом, при создании комплекса Beclin-1/Bcl-2 инактивируется аутофагия. Комплекс Bcl-2/Bcl-XL играет основную роль в регуляции работы белка Beclin-1 в процессе аутофагии. При лечении нейродегенеративных заболеваний можно использовать вещества, которые будут приводить к распаду комплекс Bcl-2/Bcl-XL. Этим можно активировать аутофагию, а при других заболеваниях можно наоборот ингибировать аутофагию [8].

Роль аутофагии при старении в период голодания. При наблюдении за нематодами, подверженными голоданию, выяснилось, что они живут существенно дольше, в сравнении с теми, у которых была пища постоянно. Возникает вопрос, отвечает ли за это аутофагия? Для выяснения этого вопроса учёные инактивировали у долгоживущих нематод-мутантов гены *bec-1* и *vps-34* (эти гены кодируют белки, участвующие в процессе аутофагии). В итоге нематоды, с нарушенным процессом аутофагии, жили примерно одинаково, как нормально питающиеся нематоды. Следовательно, именно аутофагия обеспечивает продление жизни у «голодающих» нематод.

Из этого можно сделать вывод, что аутофагия способствует предотвращению процессов старения в организме, поэтому она занимает важную нишу в медицине, ведь благодаря ей мы можем выглядеть моложе, иметь более здоровое тело за счёт активации её с помощью голодания [9].

Основные *способы вызвать процесс аутофагии* в организме человека: 1) аэробные физические упражнения, 2) краткосрочное голодание и ограничение калорий.

Было установлено, что при *аэробных физических упражнениях* происходит увеличение аутофагии в мышцах и нервной ткани. Связано это с тем, что при физических нагрузках на организм клетка испытывает стресс, способствующий активации аутофагии. Таким образом, физические нагрузки играют немаловажную роль в активации аутофагии, а значит – замедлению старения организма. Кроме того в одном из наблюдений было установлено, что при физических нагрузках аутофагия так же активируется и в мозге, предотвращая развитие нейродегенеративных заболеваний путём утилизации деструктивных белков из нейрона. Поэтому даже утренние пробежки могут быть одним из факторов активации аутофагии и улучшения общего состояния организма.

Как было показано выше, *голодание является неотъемлемой частью активации аутофагии*. Именно этот процесс может способствовать переработке дефектных органелл, деструктивных белков и даже раковых клеток, обеспечивая должную жизнедеятельность клетки при отсутствии внешних источников энергии. Следует также отметить, что голодание может довольно значительно снизить риск возникновения когнитивных расстройств, деменции, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Польза аутофагии для организма заключается в следующем.

1. *Продление продолжительности жизни*. Аутофагия препятствует процессам старения за счёт самоуничтожения «ненужных» ей органелл, усиливая тем самым метаболические процессы в организме человека. В частности, аутофагия задействована в удалении дисфункциональных митохондрий (митофагия), которые производят большое количество вредных активных форм кислорода, расщепляющих клетки. Таким образом, данный процесс продлевает жизнь за счёт деструкции внутриклеточных патогенов.

2. *Защита от психических расстройств*. Действие аутофагии наблюдается во всех тканях организма. В нервной ткани роль аутофагии также очень высока, поскольку благодаря ей осуществляется профилактика нейродегенеративных заболеваний, в частности такого заболевания, как Альцгей-

мер. Доказательством этому служат, опубликованные результаты аутопсии (посмертного вскрытия) мозга людей, страдающих при жизни депрессией или шизофренией, у которых был выявлен недостаток основных проводящих путей аутофагии.

Поскольку многие нейродегенеративные заболевания связаны с накоплением отмерших нейронов и повреждённых белков, то результатом становится утрата умственных способностей. Аутофагия выступает в роли защитника организма от подобных заболеваний. У пациентов с болезнью Хантингтона (генетическое заболевание нервной системы) аутофагия удаляет белок гентингтин (НТТ), у пациентов с болезнью Альцгеймера – амилоид β (созданный из белка APP), у пациентов с болезнью Паркинсона – α -синуклеин (SNCA), а у пациентов с деменцией – тау-белок (МАРТ) [3].

3. Помощь в борьбе с инфекционными заболеваниями. Аутофагия использует такие механизмы защиты от инфекций, как удаление чужеродного микроорганизма из самой клетки, в том числе и выведение токсина из клетки, а так же она регулирует иммунный ответ организма. Инфекционные микробы (такие как микобактерии туберкулёза и стрептококк группы А), а также вирусы (такие как ВИЧ), удаляются из организма при помощи процессов аутофагии.

4. Помощь в регулировании воспаления. Аутофагия способна усиливать или ослаблять воспалительные процессы в организме. При увеличении воспалительного процесса аутофагия сигнализирует о повышенной концентрации титра антител в организме заболевшего человека. Уменьшение воспаления свидетельствует об утилизации антигенов из клетки, то есть действие иммунного ответа.

5. Участие в профилактике онкологических заболеваний. Аутофагия может замедлять рост раковых клеток на начальных стадиях канцерогенеза. Например, мыши с генетически модифицированным (нарушенным) уровнем аутофагии более склонны к раковым заболеваниям. Аутофагия выступает в роли супрессора развития новообразований. Например, экспрессия экзоген-

ного Beclin-1 (одного из главных регуляторов молекулярных механизмов аутофагии) снижает пролиферативную способность опухолевых клеток *in vitro*, а также их канцерогенный потенциал *in vivo* [4].

Итак, можно подытожить основные выводы из вышеизложенного.

1. Аутофагия наблюдается во многих процессах жизнедеятельности клеток, и её нарушения наблюдаются при многих заболеваниях.

2. На клеточном уровне аутофагия проявляется в: 1) поддержании гомеостаза во время неустойчивости питательной среды, 2) удалении дисфункциональные, вредные органеллы. На организменном уровне аутофагия способствует: 1) уменьшению онкогенеза, 2) поддержанию функции нейронов, 3) уменьшению воспаления, 4) улучшению мобилизации липидов, 5) улучшению эффероцитоза. В целом – продлевает жизнь.

3. Медико-биологическое знание находится ещё в начале изучения данного механизма и в способности его применения на человеческом организме (например, в виде препаратов). Поэтому исследователям предстоит большой объём работы в развитии использования данного механизма в лечении больных.

4. Эксперименты и доказанные гипотезы о положительном воздействии аутофагии на организм, говорят о том, что мы можем самостоятельно запускать данный процесс.

5. Даже имеющаяся неполная информация об этом феномене даёт представление о его важности для любого организма на планете.

Библиографический список

1. Зенков Н.К. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе / Н.К. Зенков, А.В. Чечушков, П.М. Кожин, Г.Г. Мартинович, Н.В. Кандалинцева, Е.Б. Меньщикова // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18. – С.195-214.

2. Ковалёва О.В. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? / О.В. Ковалёва, М.С. Шитова, И.Б. Зборовская // Клиническая онкогематология. – 2014. – №2. – С.103-113.

3. Аутофагия сила естественного очищения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mayorov.online/> (дата обращения 15.04.20).

4. Liang X.H., Jackson S., Seaman M. et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672–6.

5. Anding A.L., Baehrecke E.H. Cleaning house: Selective autophagy of organelles. *Dev. Cell.* 2017; 41 (1): 10–22. DOI: 10.1016/j.devcel. 2017.02.016.

6. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R.J. Microautophagy in mammalian cells: Revisiting a 40-year-old conundrum. *Autophagy* 2011; 7: 673–82.

7. Ravikumar, B., Futter, M., Jahreiss, L., Korolchuk, V. I., Lichtenberg, M., Luo, S., Massey, D. C. O., Menzies, F. M., Narayanan, U., Renna, M., Jimenez-Sanchez, M., Sarkar, S., Underwood, B., Winslow, A. and Rubinsztein, D. C. Mammalian macroautophagy at a glance. *Journal of Cell Science*. Volume 122 (11) June 1, 2009.

8. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722716/?tool=pubmed> (дата обращения 15.04.20).

9. A *C.elegans* mutant that lives twice as long as wild type. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8247153?ordinalpos=75&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum (дата обращения 15.04.2020).