

возжающихся клиническими проявлениями, образование функциональных кист яичников может рассматриваться как один из вариантов физиологического функционирования яичников. Особенностью функциональных кист яичников и тесно связанных с ними таких осложнений, как апоплексии яичника, является их рецидивное течение. Изучение этиопатогенетических механизмов формирования функциональных кист яичников не только улучшит результаты лечения некоторых форм ановуляторного бесплодия, но и позволит предложить патогенетически обоснованные меры профилактики такой острой хирургической патологии, как апоплексия яичника.

Ключевые слова: яичники, функциональные кисты, апоплексия яичника.

formation. In subclinical cases ovarian functional cysts formation could be observed as one of variants of the ovaries physiological functioning. Ovarian functional cysts and close to them ovarian apoplexy peculiarities are their recurrent manifestation. Ovarian functional cysts ethyopathogenetic mechanisms investigation will not only improve the results of some forms of anovulatory fruitlessness treatment but also will allow to offer the pathogenetically grounded methods of prophylaxis of such acute surgical pathology as an ovarian apoplexy.

Keywords: ovaries, functional cysts, ovarian apoplexy.

УДК 576.3/7 + 616-071

АВТОФАГІЯ – ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ І ПРОБЛЕМИ

О.І. Дельцова, С.М. Енік
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Огляд присвячений основним фундаментальним питанням автофагії – біологічного процесу, який забезпечує можливість самоперетравлення окремих пошкоджених компонентів цитоплазми клітини з метою підтримання її нормального гомеостазу, і відіграє вирішальну роль у відновленні і виживанні клітини, процесах старіння і виникнення злоякісних пухлин. Розглянуто види автофагії – мікро-, макро- і шаперон-опосередковану. Звернута увага на II тип смерті клітини – автофагічний.

Ключові слова: клітина, автофагія, види автофагії, молекулярні механізми.

Термін “автофагія” був введений Крістіаном де Дювовом, який відкрив лізосоми і ініціював перші експерименти по вивченню участі лізосом у цьому процесі, його роботи мають велике фундаментальне значення для медичної науки [15]. Дослідження автофагії триває понад 40 років із моменту відкриття лізосом, але до цього часу механізми автофагії остаточно не вивчені. Відомий дослідник автофагії D.J. Klionsky [14] пише: [...якщо в 2000 році автофагія вважалася “модною” темою, то 9 років поспіль вона стала “новим апоптозом” і досягнення в її вивченні пов’язані з питаннями канцерогенезу, нейродегенерації та інших хвороб, перебіг яких впливає на тривалість життя]. Добутками останнього десятиліття став значний крок у встановленні факторів молекулярних основ автофагії, визначенні генетичного механізму цього процесу з відкриттям генів, що забезпечують автофагію [35, 16, 26, 45, 20].

Термін автофагія походить від двох грецьких слів “auto”, що означає само- і “phagein” – поглинати. Згідно Медичного словника Дорланда [1], цей термін має такий зміст: 1. кусання або поїдання власної плоті. 2. живлення організму через поїдання власних тканин. 3. відокремлення частини власного цитоплазматичного матеріалу клітини мембраною і його перетравлення після злиття відокремленої вакуолі з лізосомою. Це - процес, спрямований на підтримання гомеостазу клітини, за допомогою якого власні компоненти клітини доставляються до лізосом для їх подальшої глобальної деградації, є важливим регуляторним механізмом задля ліквідації пошкоджених органел, внутрішньоклітинних патогенів, зайвих частин цитоплазми, а також триваложивучих аномальних чи агрегованих білків (білки з коротким терміном існування ліквідуються переважно через протеасоми).

При розгляді питань автофагії використовуються такі основні морфологічні терміни: автофагосома – внутрішньоклітинна вакуоля, що містить елементи цитоплазми власної клітини. Вона зливається з лізосомою та утворює автофаголізосому, піддаючи свій вміст ензиматичному перетравлюванню за допомогою гідролітичних ферментів. Звідси, автофаголізосома – це органела клітини, яка утворюється при злитті автофагосоми з первинною лізосомою, в якій перетравлення внутрішньоклітинних елементів відбувається через автофагію. Якщо порівняти, із “гетерофагія”, то остання - це поглинання клітиною

екзогенного матеріалу шляхом фагоцитозу чи піноцитозу і перетравлювання поглинутого матеріалу після злиття новоутвореної вакуолі з лізосою. Для цього процесу характерною є гетерофагосома, а саме: цитоплазматична вакуоля, утворена фагоцитозом чи піноцитозом, що зливається з лізосою, піддаючи її вміст ферментативному перетравленню.

Автофагосоми найліпше візуалізуються в електронному мікроскопі і прослідковується їх утворення з гладкої ендоплазматичної сітки [27, 43]. Автори вважають, що метод електронної мікроскопії є одним із методів моніторингу автофагії. На жаль, він потребує багато часу і зусиль і часто буває важко розпізнати автофагічні вакуолі від інших структур. Нині розроблені спеціальні методи флуоресцентної мікроскопії для виявлення і маніпуляцій з автофагічними утворами, які базуються на використанні маркерних білків щодо автофагічних вакуолей. Для досліджень *in vivo* використовуються трансгенні миші, в яких виявили активну автофагію в багатьох тканинах після голодування. Автофагічні вакуолі мають подвоєну мембрану або є мультимембранними. Вони зливаються з лізосомами і утворюють автофаголізосоми, в яких і відбувається деградація поглинутого матеріалу. Важливою умовою для повноцінної автофагії є набуття відповідних деградаційних властивостей автофагосом. Такої зрілості вони набувають при об'єднанні лізосомальних гідролаз з ендосомами. J.Morvan, R.Kohl [31] запропонували модель, в якій два типи ендосом, рання і пізня, зливаються з лізосомами і утворюють зрілі автофагічні вакуолі. Цей процес вимагає участі спеціального білка Rab7.

У процесі автофагії розрізняють 4 стадії. На першій стадії діють зовнішньо/внутрішні стимули (наприклад, недостатність живлення чи ішемія), mTOR (Target of Rapamycin) пригнічується, що призводить до запуску процесу автофагії. Ключовими генами в дріжджах є Atg1 і Atg13 (Atg - autophagy-related gene), у ссавців їх гомологи ще остаточно не визначені [28].

На другій стадії утворення автофагосом відбувається відокремлення білків цитозолу і органел у подвійні мембранні везикули, які походять з ендоплазматичної сітки [36]. Формування пухирців координується з комплексами генних білків Atg, частково Atg5 і Atg12, які зливаються за участі білків LC3 (Atg8) [6] та Beclin-1 (Atg6), що утворює комплекс з Atg14. Молекулярний механізм злиття з лізосою і наступне руйнування автофагічної вакуолі на наступних етапах вивчений недостатньо, хоча вважається, що в цьому процесі ключову роль відіграє ген автофагії LAMP-2 (lysosome-associated membrane protein type-2) [35, 48, 34].

Процеси автофагії, як у нижчих, так і в ссавців, мають “циркадіанний годинник”, який регулюється відповідними генами і контролює поглинання поживних речовин, гліколіз і проліферацію відповідно до певного часу доби. Але залишається до вивчення питання чи циркадіанний годинник прямо регулює автофагію, чи навпаки, автофагія відіграє роль у біологічному годиннику в ссавців [38], що потребує подальших досліджень задля застосування цих знань у вивченні патогенезу численних хвороб людини, включаючи старіння, нейродегенерацію і злоякісні пухлини.

Існує три шляхи автофагії – мікроавтофагія, макроавтофагія і шаперон-опосередкована автофагія [23, 30, 18, 4].

1. Мікроавтофагія - це перенесення цитозольних компонентів до лізосоми шляхом прямої інвагінації лізосомальної мембрани і наступним розміщенням пухирців у просвіт лізосоми. До автофагічної вакуолі секвеструються невеликі ділянки клітини зі швидким гідролізом молекул. Є повідомлення, що до процесів мікроавтофагії залучається ядро. У такому випадку запуск може відбутися або внаслідок голодування, або впливу рапаміцину, як інгібітора TOR-кінази [17]. Така мікроавтофагія ядра “шматками” має місце при ядерно-вакуольних сполученнях, які формують зв'язки між білком мембрани вакуолі Vac8p і білком Nvj1h зовнішньої ядерної мембрани. Ці сполуки дозволяють секвеструвати два протеїни, що беруть участь у ліпідному метаболізмі (Osh1p і Tsc13p). Останній білок необхідний для нормального біогенезу мікрофагічних везикул ядра. Відокремлення інших згаданих білків порушують проникність плазматичної мембрани.

2. При макроавтофагії формуються структури з подвійними мембранами, які отримали назву автофагосом. Останні секвеструють частку цитозолу клітини і доставляють їх до лізосом для наступної деградації. Деградація може бути селективною для специфічного видалення пошкоджених мітохондрій і неселективною – для розчинних білків цитозолу. Мітохондрії посідають важливе місце в аеробному енергетичному шляху еукаріотичних клітин. Оксид азоту є неминучим супутнім продуктом метаболізму мітохондрій і може викликати мутації і дисфункцію мітохондріальної ДНК. Процес починається зі змін

проникливості внутрішньої і зовнішньої мітохондріальної мембран. При цьому пошкодження охоплюється все більша кількість мітохондрій, прогресивно розвиваються автофагія, апоптоз і некроз у залежності від ступеня виснаженості АТФ і феномена некраптозу [19]. Пошкодження мітохондрій, безперечно, призводить до розгортання патологічних процесів у клітинах і тканинах організму. Тому, повернення мітохондріальної популяції до нормального стану є край важливим для клітини. Процес автофагічної доставки мітохондрій до лізосом із метою їх відновлення запропоновано назвати “мітофагією”, що означає деградацію мітохондрій шляхом автофагії [13].

Центральне місце в регуляції макроавтофагічного шляху посідає фермент TOR (Target of Rapamycin). Рапаміцин широко використовується як пригнічувач mTOR1 нутрієнт-чутливого сигнального комплексу [44]. TOR сприймає метаболічні, гормональні сигнали і сигнали від поживних речовин і в такий спосіб залучається в численні регуляторні процеси, пов'язані з енергетичним метаболізмом, включаючи ядерну локалізацію нутрієнт-регулюючих транскрипційних факторів [12]. TOR експресується у великих кількостях, коли є надлишковий вміст нутрієнтів, і пригнічує автофагію [3, 40]. Водночас інший ензим p70S6-кіназа пригнічує, у свою чергу, механізми TOR, і тим самим активно впливає на автофагію і максимально її індукує. Фосфаділ інозитол 3-кіназа є стимулюючим регулятором TOR і, відповідно, пригнічує програмовану автофагію [37, 41].

В останні роки розробляються питання молекулярних механізмів макроавтофагії і дослідники визначили ще кілька чинників, що впливають на ці процеси. Так, M.Hoyer-Hansen et al. [11] показали можливість вільного цитозольного кальцію Ca^{2+} індукувати макроавтофагію. Різні кальцій-мобілізуєчі агенти (вітамін D3, іономіцин, АТФ та інші) пригнічують активність TOR і індуюють масивну акумуляцію автофагосом за участі білків Beclin-1 і Atg7. Цей процес модулюється Ca^{2+} /кальмодулін-опосередкованою кіназою - кіназа-бета - і АТФ-активуючою білок кіназою і пригнічується ектопічним Bcl-2, розташованим в ендоплазматичній сітці. Таким чином, збільшення Ca^{2+} є можливим індуктором макроавтофагії і мішенню для антиавтофагічної дії Bcl-2, розташованого в ендоплазматичній сітці. Тобто, білки родини Bcl-2, крім участі в апоптозі, регулюють автофагію і тим самим здійснюють шлях до виживання клітини, який обмежує метаболічний стрес, нестабільність геному і туморогенез [10, 9]. Новий фосфорильно-модифікований механізм, який ґрунтується на взаємодії Beclin 1 із родиною білків Bcl-2 представили E.Zalcvar et al. [49] Встановлено, що недостатність (виснаження) холестеролу в клітині індукує макроавтофагію і це пов'язане з дефосфорильованням TOR. В електронному мікроскопі автофагічні вакуолі, індуковані недостатністю холестеролу, відрізнялися від таких, що утворилися внаслідок амінокислотного виснаження.

Попередні результати отримані щодо ролі p53 (головний тумор-пригнічуючий білок) у процесах автофагії [8]. Цей білок акумулює в клітині зміни ДНК у відповідь на пошкодження, пухлинну активацію та інші стреси. Він діє як фактор транскрипції ядра, який впливає на гени, залучені в апоптозі, регуляцію клітинного циклу та інших процесах, що спонукає до дослідження додаткової активності p53 в цитоплазмі, де він є тригером апоптозу, щодо пригнічення автофагії.

Загалом, дослідники сходяться на думці, що макроавтофагію індукує стрес ендоплазматичної сітки. Ендоплазматична сітка є першим локусом у контролі за протеїнами клітинної поверхні і органелами цитоплазми. Різноманітні “клітинні інсульти” змінюють гомеостаз ендоплазматичної сітки з порушенням збирання білків, спричиняють акумуляцію білків із порушеною структурою і активують автофагальний відгук. Однак, молекулярні сигнальні шляхи для вимушеної, індукованої через ендоплазматичну сітку, автофагії не вивчені. На думку K.Sakaki, R.J.Raufman [39], у цих процесах задіяні нові білки родини кінази C – PKC theta.

В еукаріотичних клітинах в ендоплазматичній сітці виявлена акумуляція невідомих до цього часу білків, які залучаються до індукції молекулярних шаперонів, трансляційного виснаження і деградації, пов'язаних з ендоплазматичною сіткою, що попереджує смерть клітини. Стресори ендоплазматичної сітки були використані в лікуванні нейроblastомних клітин. Вони посилювали процеси автофагії, що на думку дослідників, відіграє важливу роль у виживанні клітини після стресу ендоплазматичної сітки [33].

3. Шаперон-опосередкована автофагія має відношення до селективної деградації специфічних субстратів цитозольних білків, особливо, для селективного протеолізу при фізіологічних стресах, таких як голодування клітини. Цитозольні протеїни при цьому

розпізнаються комплексом молекулярних білків-шаперонів (у тому числі й білків теплового шоку 73 кДа-білок, hsc 73) і доставляються до лізосом подібно до механізмів імпорту протеїнів до мітохондрій, хлоропластів і ендоплазматичної сітки [22, 24]. Контактуючи з мембраною лізосом, вони взаємодіють із білками, зв'язаними з мембранами лізосом – специфічним рецепторами, які назвали білками, асоційованими з лізосомною мембраною типу-2A (LAMP-2A). Субстратні білки потім розвертаються і транспортуються в люмен лізосом для деградації. Шаперон-опосередкована автофагія активується за умов оксидативного стресу і в такому випадку рівень LAMP-2A збільшується через регуляцію транскрипції. Водночас, за зниження рівня LAMP-2A з використанням іРНК шляху, зменшуються процеси шаперон-опосередкованої автофагії, але макроавтофагічні процеси в клітині активуються [5].

Шаперон-опосередкована автофагія може стимулювати деградацію білків при макроавтофагії [2] за допомогою недавно відкритого нового комплексу HspB8 з родини HspB-молекулярних шаперонів, який є зміненим при нейроімунних хворобах, і Bag3 – із сумісних шаперонів родини Bag-доменних білків. Раніше тільки Bag3 був відомий як стимулятор макроавтофагії. Комплекс HspB8-Bag3, як вважають автори, здатний розпізнавати білки з порушеною структурою за рахунок HspB8, тоді як Bag3 у своєму багатому на пролін домені може доповнювати і активізувати механізм макроавтофагії.

Ненормальна шаперон-опосередкована автофагія може бути причиною важких пошкоджень клітин. Зокрема при хворобі Данона, спостерігається значне накопичення ненормальних автофагічних вакуолей у кардіоміоцитах, що пояснюється первинним лізосомальним дефектом [46]. У таких лізосомах зменшені можливості захоплення білків у лізосоми для їх деградації, що викликає порушення кардіоміоцитів і їх скоротливості.

Автофагія є основним шляхом для забезпечення нормальної будови і функцій пошкодженої клітини і тканини і цілому, для підтримання визначеної кількості клітин у клітинних популяціях [35, 25]. Клітина постійно знаходиться у процесі постійної адаптації до зовнішніх і внутрішніх пошкоджуючих факторів. Звичайно, за цих умов у клітині накопичуються продукти пошкодження, що призводить до погіршення стану клітин, зокрема, і тканин організму в цілому. Так, деякі рештки клітин в автофагічних вакуолях можуть не перетравлюватися і зберігатися в клітині як оточені мембраною залишкові тілця, наприклад ліпофусцинові гранули. Віковий пігмент ліпофусцин є продуктом оксидативного впливу на протеїни і ліпіди. При накопиченні в клітині ліпофусцин може генерувати подальше утворення оксиду азоту, цим пригнічувати функцію лізосом і призводити до автофагічної недостатності [29].

У більшості випадків автофагія сприяє виживанню клітин через їхню адаптацію до стресу. У цьому контексті механізми автофагії являють собою неапоптичну програму смерті клітини і її називають автофагічною або клітинною смертю II типу (до I типу належить апоптична смерть) [21, 43]. Це твердження ґрунтується на даних про те, що в окремих випадках загибель клітини супроводжується значною автофагальною вакуолізацією [7]. При акумуляції в клітині автофагічних вакуолей вона піддається клітинній смерті з визначеними ознаками апоптозу такими як втрата мітохондріального трансмембранного потенціалу, активація каспаз і конденсація хроматину. Дійсно, взаємини між апоптозом і автофагією вирізняються складністю і залишається незрозумілим на перших етапах, яким шляхом буде прямувати клітина до своєї смерті – через апоптоз чи автофагію. Н.Okazawa [32] висловив думку про зв'язок функціональних розладів у нейронах при нейродегенеративних хворобах, включаючи хворобу Альцгеймера і поліглутамінові хвороби, із клітинною смертю і окреслив це, як їх клітинну смерть III типу – TRIAD (transcriptional repression-induced atypical death).

Підсумок

Загалом, основними рисами процесу автофагії вважають не тільки клітинне перетравлення, місцеве збереження триваложивучих білків і органел (напр. мітохондрій), але й виконання специфічних функцій у процесі розвитку клітин (напр. еритроцитів із виштовхуванням ядер, автофагії і деградації органел) [42, 47 та інші].

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. В останні роки у фундаментальній і клінічній медицині все більше накопичується даних про роль автофагії в перебігу, прогнозі і спробах використання основних моментів механізму автофагії в діагностиці, лікуванні і попередженні різних хвороб. Розгляд цих питань ми плануємо розглянути в подальших публікаціях.

Література

1. Медичний ілюстрований словник Дорланда / [ред. П.Джуль] .- Львів: Наутилус. – 2007. – Том 1. – 1201 с.
2. Carra S. HspB8 and Bag3: a new chaperon complex targeting misfolded pronteins to macroautophagy / S.Carra, S.J.Seguín, J. Landry // *Autophagy*. – 2008. – Vol.4, №2. – P.237-239.
3. Chung J. Rapamycin-FKBP specially blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70kd S6 protein kinases / J.Chung // *Cell*. – 1992. – Vol.68. – P.1227-1236.
4. Cuervo A.M. Lysosomes, a meeting point of proteins, chaperons, and proteases / A.M.Cuervo, J.F.Dice // *J.Mol.Med*. – 1988. – Vol.76, №1. – P.6-12.
5. Dice J.F. Chaperone-mediated autophagy / J. F. Dice // *Autophagy*. – 2007. – Vol.3, №4. – P.295-299.
6. Dunn W.A. Studies on the mechanisms of autophagy: formation of the autophagic vacuole / W.A.Dunn // *J. Cell Biol*. – 1990. – Vol.110, №6. – P.1923-1933.
7. Gonzalez-Polo R.A. The apoptosis/autophagy paradox: autophagic vacuolization before apoptic death / R. A. Gonzales-Polo, P.Boya, A.L.Pauleau [et al.] // *Cell Sci*. – 2005. – Vol.118. – P.3091-3102.
8. Green D.R. Cytoplasmic functions of the tumor suppressor p53 / D.R.Green, G.Kroemer // *Nature*. – 2009. – Vol.458, №7242. – P.1127-1130.
9. Heath-Engel H.M. The endoplasmic reticulum in apoptosis and autophagy: role of the BCL-2 protein family / *Oncogene*. – 2008. – Vol.27(50). – P.6419-6433.
10. Hertz C.A. ER sterss signaling and the BCL-2 family of proteins: from adaptation to irreversible cellular damage / C.A.Hertz // *Antioxid. Redox Signal*. – 2007. – Vol.9, №12. – P.2345-2355.
11. Hoyer-Hansen M. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase-beta, and Bcl-2 / M. Hoyer-Hansen, L.Bastholm, P.Szyniarowski [et al.] // *Mol. Cell*. – 2007. – Vol.25. – P.193-205.
12. Jacinto E. Tor signaling in bugs, brain and brawn // E.Jacinto and M.N.Hall. // *Nature Rev. Mol. Biol*. – 2003. – Vol.4. – P.117-126.
13. Kim I. Selective degradation of mitochondria by mitophagy / I.Kim, S.Rodriguez-Enriquez, J.J.Lemasters // *Zrch. Biochem. Biophys*. – 2007. – Vol.462, №2. – P.245-253.
14. Klionsky D.J. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade / D.J.Klionsky // *Nat.Rev.Mol. Cell Biol*. – 2007. – Vol.8, №11. – P.931-937.
15. Klionsky D.J. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve / D/J/Klionsky // *Autophagy*. – 2008. – Vol.4, №6. – P.740-743.
16. Klionsky D.J. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes / D.J.Klionsky, J.M.Cregg, W.A.Dunn [et al.] // *Dev. Cell*. – 2003. – Vol.5, №4. – P.539-545.
17. Kwam E. Nucleus-vacuole junctions and piecemeal microautophagy of the nucleus in *S.cerevisiae* / E.Kwam, D.S.Goldfarb // *Autophagy*. – 2007. – Vol.3, №2. – P.85-92.
18. Lemasters J.J. Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autiphagy / J.J.Lemasters, T.Qian, L.He [et al.] // *antioxid. Redox Signal*. – 2002. – Vol.4, №5. – P.768-781.
19. Lemasters J.J. Modulation of mitochondrial membrane permeability in pathogenesis, autophagy and control of metabolism / J.J.Lemasters // *J.Gastroenterol. Hepatol*. – 2007. – Vol.22, Suppl.1. – P. S31-37.
20. Levine B. Development by seft-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy // *Dev. Cell*. – 2004. – Vol.6, №4. – P.463-477.
21. Lockshin R.A. Apoptosis, autophagy, and more / R.A.Lockshin and Z.Zakeri // *Int.J.Biochem. Cell Biol*. – 2004. – Vol.36, №12. – P.2405-2419.
22. Majeski A.E. Mechanisms of chaperone-mediated autophagy / A.E. Majeski and J.F.Dice // *Int. J. Bioch. Cell Biol*. – 2004. – Vol.36, №12. – P.2435-2444.
23. Marzella L. Autophagy, heterophagy, microautophagy and crinophagy as the means for intracellular degradation / L.Marzella, J.Ahlberg, H.Glaumann // *Virchows Arch.B. Cell. Pathol. Incl. Mol Pathol*. – 1981. – Vol.36, №2-3. – P.219-234.
24. Massey A. Pathophysiology of chaperone-mediated autophagy / A.Massey // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. – 2004. – Vol.36, №12. – P.2420-2434.
25. Meijer A.J. Autophagy and signalling: their role in cell survaval and cell death / A.J.Meijer and P.Cologno // *Cell Death and Diff*. – 2005. – Vol.12. – P.1509-1518.
26. Melendez A. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extention in *C.elegans* / A.Melendez // *Science*. – 2003. – Vol.301, №5638. – P.1387-1389.
27. Mizushima N. Methods for monitoring autophagy / N.Mizushima // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. – 2004. Vol.36, №12. – P 2491-2502.
28. Mizuchima N. Autophagy: process and function / N.Mizuchima // *Cell Mol. Life Sci*. – 2008. – Vol.65, №6. – P.862-894.
29. Moore M.N. Autophagy as a second level protective process in conferring resistance to enviromentally-induced oxidative stress / M.N.Moore // *Autophagy*. – 2008. – Vol.4, №2. – P.254-256.
30. Mortimore G.E. Quantitative correlation between proteolysis and macro- and microautophagy in mouse hepatocytes during starvation and refeeding / G/E/Mortimore, N.J.Hutson, C.A.Surmacz // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. – 1983. – Vol.80, №8. – P.2179-2183.

31. Morvan J. In vitro reconstruction of fusion between immature autophagosomes and endosomes / J.Morvan, R.Kohl // *Autophagy*. – 2008. – Vol.5, №5. – P.676-689.
32. Okazawa H. [TRIAD – a form of type cell death] / H.Okazawa // *Brain Nerve*. – 2009. – Vol.61, №3. – P.285-292.
33. Ogata M. Autophagy Is Activated for Cell Survival after Endoplasmic Reticulum Stress / M.Ogata, S.Nino, A.Saito [et al.] // *Mol. Cell Biol*. – 2006. – Vol.26, №24. – P.9220-9231.
34. Pattingere S. Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes / S.Pattingere, L.Espert, M. Biard-Piechaczyk [et al.] // *Biochemie*. – 2008. – Vol.90, №2. – P.313-323.
35. Reggiori F. Autophagy in the Eukaryotic Cell / F.Reggiori and D.J.Klionsky // *Eukaryot. Cell*. – 2002. – Vol.1. – P.11-21.
36. Reggiori F. Autophagosomes: biogenesis from scratch? / F.Reggiori, D.J.Klionsky // *Curr. Opin. Cell Biol*. – 2005. – Vol.17, №4. – P.415-422.
37. Rusten T.E. Programmed autophagy in the Drosophila fat body is induced by ecdysone through regulation of the PI3K pathway / T.E.Rusten // *Develop. Cell*. – 2004. – Vol.7. – P.179-192.
38. Sachdeva U.M. Diurnal rhythms of autophagy: Implications for cell biology and human disease // U.M.Sachdeva, C.B.Thompson // *Autophagy*. – 2008. – Vol.4, №5. – P.581-589.
39. Sakaki K. Regulation of ER stress-induced macroautophagy by protein kinase C / K.Sakaki, R.J.Kaufman // *Autophagy*. – 2008. – Vol.4, №6. – P.841-843.
40. Scott R.C. Role and regulation of starvation-induced autophagy in the Drosophila fat body / R.C.Scott // *Develop. Cell*. – 2004. – Vol.7. – P.167-178.
41. Sun Q. Regulation of Beclin 1 in autophagy / Q.Sun, W.Fan and Q.Zhong // *Autophagy*. – 2008. – Vol.5, №5. – P.713-716.
42. Takano-Ohmuro H. Autophagy in embryonic erythroid cells : its role in maturation / H.Takano-Ohmuro, M.Mukaida, E.Komiyama [et al.] // *Eur. J. Cell Biol*. – 2000. – Vol.79, №10. – P.759-764.
43. Tasdemir E. Methods for assessing autophagy and autophagic cell death / E.Tasdemir // *Meth. Mol. Biol*. – 2008. – Vol.445. – P.29-76.
44. Thoreen C.C. Rapamycin inhibits mTOR1, but not completely / C.C. Thoreen and Sabatini D.M. // *Autophagy*. – 2008. – Vol.5, №5. – P.725-726.
45. Wang C.W. The molecular mechanism of autophagy / C.W.Wang and D.J.Klionsky // *Mol. Med*. – 2003. – Vol.9, №3-4. – P.65-76.
46. Woods K. Abnormal chaperone-mediated autophagy / K.Woods, P.A.Townsend // *Fol. Neuropathol*. – 2007. – Vol.45, №3. – P.133-139.
47. Xue L. Mitochondria are selectively eliminated from eukaryotic cells after blockage of caspases during apoptosis / L.Xue, G.C.Fletcher and A.M.Tolkovsky // *Curr. Biol*. – 2001. – Vol.11, №5. – P.361-365.
48. Yorimitsu T. Autophagy: molecular machinery for self-eating // T.Yorimitsu and D.J.Klionsky // *Cell Death Differ*. – 2005. – Vol.12 Suppl.2. – P.1542-1552.
49. Zalckvar E. Phosphorylation of beclin 1 by DAP-kinase promotes autophagy by weakening its interactions with Bcl-2 and Bcl-X_L / E.Zalckvar, H.Berissi, M.Eisenstein [et al.] // *Autophagy*. – 2008. – Vol.5, №5. – P.720-722.

Резюме

АВТОФАГИЯ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРОБЛЕМЫ Дельцова Е.И., Генык С.Н.

Обзор посвящен основным фундаментальным вопросам автофагии – биологического процесса, какой обеспечивает возможность самопереваривания отдельных поврежденных компонентов цитоплазмы клеток с целью поддержания ее нормального гомеостаза, и играет решающую роль в восстановлении и выживании клетки, процессах старения и возникновения злокачественных опухолей. Рассмотрены виды автофагии – микро-, макро- и шаперон-опосредованная. Привлечено внимание ко II типу смерти клетки - автофагическому.

Ключевые слова: клетка, автофагия, виды автофагии, молекулярные механизмы.

AUTOPHAGY – FUNDAMENTAL MECHANISMS AND PROBLEMS Deltsova O.I., Genyk S.M.

The review is devoted to the principle fundamental questions of the autophagy – the biological process, which provided the ability of self-eating the separate damaged components of cytoplasm with purpose for supporting the cells' homeostasis, and it is decisive role in recover and survive of the cell, the processes of aging and development of cancer. Micro-, macro- and shaperon-mediated autophagy is examination. The death of cells type II (autophagic death) is consider.

Key words: cell, autophagy, types of autophagy, molecular machinery.