



خود خواری سلولی

پریسترابی

خود خواری
فرایندی
متابولیک و
تخریبی است که
منجر به تخریب
ماکرومولکول‌های
سلولی،
مولکول‌های
سمی یا
اندامک‌های
فرسوده سلول‌های
می‌شود

چکیده

فرایند خودخواری یکی از مهم‌ترین فرایندهای فیزیولوژیک سلولی است که در به وجود آمدن بسیاری از بیماری‌ها تأثیر دارد. همچنین در بسیاری از بیماری‌ها به علت تغییر شرایط سلولی، این مسیر تحت تأثیر قرار می‌گیرد و آثار ثانویه بیماری را نمایش می‌دهد. همچنین می‌توان از این مسیر به‌عنوان هدف بسیاری از داروها استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: خودخواری، رژیم کم‌کالری، گرسنگی سلولی، اپامایسین، مسیر mTOR.

مقدمه

هومئوستازی سلول یا به‌عنوان واکنشی ایمنولوژیک رخ می‌دهد و شاید بتوان آن را نوعی کانیبالسیم درون سلولی تعریف کرد. فرایندهای خودخواری به سه نوع دسته بزرگ تقسیم می‌شوند:

- ماکرو خودخواری (تخریب انتخابی یا غیرانتخابی اندامک‌ها یا مولکول‌های بزرگ)

خودخواری^۱ فرایندی متابولیک و تخریبی است که منجر به تخریب ماکرومولکول‌های سلولی، مولکول‌های سمی یا اندامک‌های فرسوده سلول‌ها می‌شود و با هدف استفاده مجدد از مواد غذایی و تجزیه آن‌ها به مولکول‌های سازنده قابل استفاده در سایر فرایندهای آنابولیک یا تولید ATP از آن‌ها، حفظ

خودخواری معمولا در پاسخ به تنش های محیطی به خصوص گرسنگی سلولی رخ می دهد

سیگنال های شروع کننده خودخواری به دو دسته وابسته به انسولین و وابسته به آمینواسید تقسیم می شوند

• میکرو خودخواری (تخریب انتخابی یا غیرانتخابی مولکول های کوچک)
• خودخواری به کمک چاپرون ها (تخریب انتخابی پروتئین های محلول کوچک)
در این بین، ماکرو اتوفاژی (که از این پس به اختصار خودخواری خوانده می شود) به علت تأثیر بر اندامک ها و توانایی ایجاد و کنترل برخی بیماری ها نظیر پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون (اغلب بیماری های مربوط به تخریب سلولی و یا تجمع پروتئین های نامناسب که می تواند منشأ محیطی یا ژنتیکی داشته باشد) با اهمیت ویژه ای مطالعه شده است.

فرایند خودخواری

خودخواری معمولا در پاسخ به تنش های محیطی به خصوص گرسنگی سلولی رخ می دهد. برای شروع آن ابتدا غشایی دو لایه در اطراف مولکول مورد نظر تشکیل می شود که به نام اتوفاگوزوم شناخته می شود و سپس ادغام لیزوزوم ها با این کیسه ها و تولید اتوفاگولیزوزوم ها و تجزیه مولکول محصور به کمک آنزیم های هیدرولاز اسیدی و در نهایت آزادسازی محصولات به درون سیتوپلاسم ادامه پیدا می کند.
مسیرهای خودخواری اولین بار در مخمرها کشف و مطالعه و ۳۴ ژن مرتبط با این فرایند گزارش شدند. مطالعات بعدی نشان دهنده حفاظت ژن ها و پروتئین های حاضر در این مسیر بود؛ به طوری که ۱۵ ژن کامل دست نخورده در پستانداران دیده می شد که خود نشان دهنده اهمیت این مسیر است. به طور مثال، در موش های ناک - اوت شده اختصاصی برای ATG^5 و ATG^7 در سلول های عصبی مسیر خودخواری به صورت ناقص در این سلول ها رخ می دهد و منجر به تخریب سلول های عصبی می شود. اغلب ناک - اوت ها برای پروتئین های ATG در موش کشنده اند.

تنظیم مولکولی

سیگنال های شروع کننده خودخواری به دو دسته وابسته به انسولین و وابسته به آمینواسید تقسیم می شوند.

بخش اول پروتئین های سیگنال دهنده وابسته به انسولین در فرادست پروتئین کیناز $mTOR$ (مسیر پاسخ دهنده به راپامایسین در پستانداران) (گیرنده انسولین، $PI^3K(I)$ و پروتئین کیناز B: پروتئین های تنظیمی متابولیسم چربی ها) و بخش دوم آن ها S^6k و $E-BP^{14}$: پروتئین های تنظیمی متابولیسم

پروتئین ها) در فرودست این پروتئین قرار دارند. کمپلکس TSK^1/TSK^2 فعالیت $IGTPase$ ای به روی G -protein کوچککی به نام Rheb می شود که فعال کننده $mTOR$ است. پروتئین کیناز B با فسفریلاسیون TSK^2 سبب مهار شدن مسیر $mTOR$ می شود.

همچنین آمینواسیدها (به ویژه لوسین) در غلظت های کم یا در غلظت های بسیار کم و در حضور فاکتورهای رشد نظیر انسولین سبب مهار $mTOR$ می شوند. مهار شدن $mTOR$ مسیر خودخواری را فعال می کند. که با مهار پروتئین سازی همراه است. برای شروع فرایند، $mTOR$ به عنوان تنظیم گر منفی عمل می کند. در شرایط طبیعی، $mTOR$ فعال است و با اعمال اثر روی ULK^1 ، ULK^2 ، ATG^{13} ، سبب غیرفعال شدن آن ها می شود. با کمک این پروتئین های فعال و پروتئین های دیگری مانند سیرتوین (موتانت معیوب آن عامل پارکینسون است)، غشاسازی (فاگوفور) تشکیل می شود. در پستانداران پروتئین بکلین (جایگزین ATG^6 در مخمر) در یک کمپلکس مهاری در ترکیب با پروتئین مهارگر مرگ سلولی به صورت $beclin/Bcl^2$ حضور دارد. پروتئین $UVRAG$ سبب آزاد شدن بکلین و اتصال آن به $PI^3K(III)$ و فعال شدن مسیر خودخواری می شود. یکی دیگر از روش های مهار خودخواری وابسته به آمینواسیدها افزایش کمپلکس $beclin/Bcl^2$ است.

تأثیرات بالینی

میزان بیان پروتئین های ATG و $sirtuin$ و سایر پروتئین های لازم برای خودخواری در بافت های مسن به ویژه مغز کاهش می یابد. همچنین کاهش بیان گیرنده IP^3 موجب کاهش حساسیت سلول به انسولین و در نهایت کاهش فرایند خودخواری وابسته به انسولین می شود که احتمالاً همین امر موجب رابطه مستقیم افزایش بیماری های مربوط به تخریب سلول های عصبی مانند آلزایمر با افزایش سن است. همچنین با افزایش سن، سطح بیان پروتئین $LAMP^2$ - که در فرایند خودخواری وابسته به چاپرون ها و ماکرو خودخواری دخیل است در سلول های کبدی متوقف می شود.

در افراد مبتلا به دیابت، چاقی مفرط، دارای رژیم غذای چرب و یا نقص ژنتیک لبتین، خودخواری در هیپاتوسیت ها متوقف می شود که نهایتاً منجر به تخریب بافتی کبد می شود.

در افراد مبتلا
به دیابت، چاقی
مفرط، دارای
رژیم غذایی
چرب و یا نقص
ژنتیک لپتین،
خود خواری در
هیپاتوسیت‌ها
متوقف می‌شود
که نهایتاً منجر
به تخریب بافتی
کبد می‌شود

خود خواری
اثر ویژه‌ای بر
هومئوستازی
پروتئین‌ها
و باز یابی
اندامک‌ها
دارد

در بسیاری از مواقع عامل اصلی تخریب سلول‌های عصبی، تجمع پروتئین‌های دارای تاخوردگی ناصحیح است که فرایند خود خواری قادر به حذف آن‌هاست. همچنین در سلول‌های تقسیم شونده، با مهار مسیر mTOR، سلول وارد فاز تقسیم میتوتیک نمی‌شود. همچنین از تمایز سلول‌های بنیادی جلوگیری می‌کند.

بیش فعالی مسیر mTOR با افزایش پروتئین‌سازی سبب غلظت بیش از حد برخی پروتئین‌ها و گاه ایجاد انواع سرطان می‌شود. فعال شدن خود خواری از این بیان بیش از حد جلوگیری خواهد کرد و مانع این رشد سریع و ایجاد سرطان خواهد شد. بسیاری از داروهای تجویزی برای سرطان هم روی همین مسیر تمرکز دارند. در مراحل ابتدایی رشد تومور، به علت کمبود مواد غذایی خود خواری افزایش می‌یابد؛ ولی با رشد تومور و رها سازی فاکتورهای آنژیوژنز، رگ‌های خونی جدید درون تومور شکل می‌گیرند، مواد غذایی به میزان مناسب در اختیار سلول‌ها قرار می‌گیرد و خود خواری به وسیلهٔ مهار سیگنال‌های وابسته به آمینواسید مهار می‌شود.

همچنین، برخی بیماری‌ها می‌توانند فرایند خود خواری را تحت تأثیر قرار دهند. در دیابت نوع ۲ چون سلول‌های حساس به انسولین در این شرایط، در گرسنگی به سر می‌برند، همچنین بیان و پراکنش ترانسپورترهای وارد کنندهٔ آمینواسید کاهش می‌یابد که در نهایت منجر به افزایش خود خواری در این سلول‌ها می‌شود تا مانع آسیب رسیدن به میتوکندری‌ها و یا آپوپتوز شود.

پی‌نوشت‌ها

1. autophagy
2. AuTophagy related Gene:ATG

منابع

- 1-Alfred J. Meijer, Patrice Codogno, 2006, Signalling and autophagy regulation in health, aging and disease, INSERM. AZ, rev. 411-425
- 2-David C. Rubinsztein, Guillermo Marin and Guido Kroemer, 2011, Autophagy and Aging, rev. 10.1016/j.cell.2011.07.030
- 3-S Sarkar, B Ravikumar, RA Floto and DC Rubinsztein, Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies, Nature 2008, rev. 10.1038
- 4-Rubinsztein DC. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. Nature 2006; 443: 780-786
- 5- Roccio, M., Bos, J.L., Zwartkruis, F.J., 2006. Regulation of the small GTPase Rheb by amino acids. Oncogene 25, 657-664.

تأثیر خود خواری بر طول عمر، اولین بار در آزمایش‌هایی که روی *C.elegans* انجام گرفت، مشاهده شد. در این آزمایش‌ها با مهار فاکتورهای رشد شبه انسولینی (که مهار mTOR و فعال شدن مسیر خود خواری را در پی دارد)، مدت زندگی جاندار به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود و طرح زندگی متفاوتی داشت. همچنین موش‌هایی که تحت رژیم کم‌کالری قرار گرفته بودند نیز نتایج مشابهی را نشان دادند. مطالعات اپی ژنتیک هم نتایج مشابهی در انسان تأیید می‌کردند و میمون‌های رزوس (*Macaca mulatta*) تحت رژیم کم‌کالری و تیمار با راپامایسین، بسیار کمتر به سرطان، بیماری قلبی عروقی و آتروسی مغزی مبتلا شدند. دلیل این وقایع تأثیر mTOR بر روند کنترل رونویسی و بیان پروتئین‌های فرودست آن مثل S⁶K و E-BP⁴ و SIRT و غیره است.

راپامایسین که در ابتدا با تلخیص از خاک به دست می‌آمد و به‌عنوان آنتی‌بیوتیک و سرکوبگر پاسخ ایمنی برای جلوگیری از پیوند استفاده می‌شد، به‌عنوان مهارگر مسیر بیولوژیک mTOR و شروع فرایندهای ضدپیری (جلوگیری از افزایش بیش از حد و رشد سلول در شرایطی که منابع غذایی کافی وجود ندارد) و عملکردی مشابه رژیم‌های غذایی کم‌کالری دارد و می‌تواند جایگزین آن‌ها شود. بررسی‌ها نشان داده است که مصرف راپامایسین می‌تواند عمر جانداران آزمایشگاهی را ۲۵-۳۰ درصد افزایش دهد. اما مشکل از جایی آغاز شد که با گذشت زمان، بررسی‌ها نشان می‌دادند استفادهٔ طولانی مدت از راپامایسین، می‌تواند منجر به افزایش مقاومت به انسولین و در نمونه‌های انسانی سبب ایجاد دیابت شود. علت این پدیده نحوهٔ اثر متفاوت این دو محرک است. هر دو سنتز لیپیدها را مهار می‌کنند و رژیم‌های غذایی کم‌کالری اکسیداسیون لیپیدها افزایش می‌یابد و نتیجهٔ کلی ایجاد انرژی است؛ ولی مصرف راپامایسین تولید اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد که نهایتاً باعث مقاومت به انسولین می‌شود.

همچنین خود خواری اثر ویژه‌ای بر هومئوستازی پروتئین‌ها و باز یابی اندامک‌ها دارد. این اثر در سلول‌هایی که تقسیم نمی‌شوند، اهمیت به‌خصوص پیدا می‌کند و آثار ضدپیری برای سلول‌های خارج از niche سلول‌های بنیادی دارد.