

Válasz Dr. Boros Imrének az MTA doktori értekezésem bírálata kapcsán feltett kérdéseire

Köszönöm szépen Dr. Boros Imrének eddigi munkásságom pozitív értékelését, és a dolgozattal kapcsolatos kritikai megjegyzéseit. A rövid értekezési forma választása miatt bátorkodtam kompromisszumot tenni a mára már nagyra nőtt autofág szakirodalom részletes bemutatását illetően és jobban fókuszáltam a saját munkáinkra, mivel a vonatkozó szakirodalmi adatok a kutatási és összefoglaló jellegű cikkeinkben alaposan kitárgyalásra kerültek. Köszönöm mindhárom Bírálómnak, hogy vették a fáradságot és áttekintették az összesen több mint 300 oldalnyi, a dolgozattal együtt egy külön kötetben beadott, a disszertációm alapját képező publikációimat.

A feltett kérdésekre az alábbi válaszokat adom:

1. Mivel az autofagoszómát határoló két membrán közül csak a külső fúzionál a lizoszómáéval, ezért a belső membrán a lizoszómális hidrolázok hatására az autolizoszómában lebomlik. A külső membránt ettől feltehetően a lizoszóma membránjában található transzmembrán, gyakran erősen glikozilált fehérjék fúziót követő gyors diffúziója védi meg. Emiatt az emésztő lizoszómát határoló membrán mennyisége makroautofágia során növekszik. Ezt a membrán-expenziót több folyamat is képes ellensúlyozni. Egyrészt a mikroautofágia révén a lizoszóma által felvett lebontandó anyagot egy membránrészlet is burkolja, ami majd megint csak lebomlik. Másrészt az autolizoszóma membránja is reciklizációra kerülhet. Ennek egyik útja az úgynevezett autofág lizoszóma reciklizáció (ALR), amit Yu és mtsai (Nature. 2010 Jun 17;465(7300):942-6.) írtak le. A folyamat hosszas tápanyaghiány során figyelhető meg állati sejtekben: az autolizoszómákból membrántubulusok és vezikulák fűződnek le, melyek újra funkcionális lizoszómákká alakulhatnak. A membrán-reciklizáció egy lehetséges másik útjára Yamamoto és mtsai közleménye (J Cell Biol. 2012 Jul 23;198(2):219-33.) utal. A szerzők modellje szerint az Atg9 transzmembrán fehérjét tartalmazó apró, mintegy 50 nm átmérőjű vezikulumok a fagofór összeszerelődése után reciklizálódhatnak, feltehetően az autofagoszóma-vakuólum (élesztő lizoszóma) fúzió során vagy azt követően.

2. Általános nézet az, hogy a proteaszóma inkább rövid életidejű, míg az autofágia inkább hosszú életidejű szubsztrát fehérjéket preferál, és hibás szerkezetű fehérjék mindkét úton degradálódhatnak. Azonban még a proteaszómális lebontás egy klasszikus példája, a béta-katenin autofág degradációjára is egyre több adat van (Petherick és mtsai, EMBO J. 2013 Jul 3;32(13):1903-16. és Jia és mtsai, Cell Signal. 2014 Nov;26(11):2299-305.). Az ubikvitinációs mintázat feltehetően kulcsszerepet játszik a kétféle útvonal közötti választásban. A 48-as lizinen elágazó poliubikvitin láncnak zártabb a konformációja és a proteaszómális lebontást preferálhatja, míg a monoubikvitinált vagy más lizineken elágazó ubikvitin láncal jelölt fehérjék inkább autofág útra terelődnek. Ezt a döntést alapvetően az határozza meg, hogy az ubikvitinkötő adapterfehérjék közül melyik fog a lebontandó fehérjéhez kötni: a p62/SQSTM1 és hozzá hasonló adaptorok kötése autofág, míg a p97/VCP proteaszómális lebontás felé tereli az adott fehérjét. Természetesen a sejtek állapota (például gyorsan növekvő vagy éhező) is döntően befolyásolja, hogy egy adott szubsztrát melyik útvonalon bomlik le. Ebben a témában több összefoglaló cikk is

született (pl. Korolchuk és mtsai, FEBS Lett. 2010 Apr 2;584(7):1393-8. és Benbrook és Long, Exp Oncol. 2012 Oct;34(3):286-97.), melyekben további részletek és kísérletes adatokra vonatkozó hivatkozások találhatóak.

3. Toh és mtsai (Hum Mol Genet. 2013 Dec 20;22(25):5237-48.) kimutatták, hogy a *Myc* protoonkogén csendesítése humán sejtekben csökkenti a reaktív oxigéngyökök mennyiségét és a JNK1 stressz-indukált kináz aktivitását, ami miatt a Bcl2 JNK1 általi foszforilációja csökken. Mivel ez a foszforilációs esemény segíti a Bcl2-Beclin1 heterodimer disszociációját és így az autofág indukciót (Wei és mtsai, Mol Cell. 2008 Jun 20;30(6):678-88.), a *Myc* funkcióvesztése ezért gátolja az autofágiát tenyésztett humán sejtvonalonban. Wei és mtsai említett cikke alapján éhezési autofágiához szükséges a JNK1 aktivációja humán sejtekben. Ez azonban *Drosophila* esetén nem figyelhető meg (Wu és mtsai, Mech Dev. 2009 Aug-Sep;126(8-9):624-37.), így legyekben nem világos a pontos hatásmechanizmus. *Myc* túltermeléssel indukált egér tumorokban *Drosophila*-hoz hasonlóan szintén kimutatták az autofágia indukcióját, és hogy ez elősegíti a tumor progressziót (Hart és mtsai, J Clin Invest. 2012 Dec;122(12):4621-34.).

Budapest, 2016. 01. 22.

Juhász Gábor
tudományos főmunkatárs