

3	תקציר
4	מבוא
5	פרק 1 – מהי אוטופאגיה
7	פרק 2 – מבנה מסלול האוטופאגיה ו-DDR
10	פרק 3 – תפקיד האוטופאגיה ב-DDR
14	פרק 4 – אוטופאגיה, DDR וסרטן
18	סיכום
20	ביבליוגרפיה
21	נספחים

מבוא

הגנום של התא מורכב מחומר גנטי הכולל דנ"א, רנ"א וכן, שינויים אפיגנטיים.

החומר הגנטי צריך לעבור באופן בטוח לדורות הבאים. יציבות הגנום של התא הינה חיונית למעבר מוצלח של המידע הגנטי לצאצאים וכן להמשך הישרדות. נזק לדנ"א יכול להיות מושרה על ידי פקטורים אקסוגניים (חוץ תאיים) כימיים ופיזיקליים או על ידי השפעות אנדוגניות (תוך תאיות) המשפיעים על המטבוליזם תאי.

על מנת להתגבר על כך, אאוקריוטיים פיתחו תגובות כנגד נזק לדנ"א – DNA damage response (DDR).

ה-DDR חש שמתרחש נזק לדנ"א ומפעיל מאגר של אנזימים לתיקון הנזקים [2].

אוטופאגיה הינה תהליך השמור אבולוציונית, בעל חלק אינטגרלי מתהליך ה-DDR. תהליך זה נחשב כמנגנון תאי הישרדותי, בעל תפקיד חשוב בבקרה על תיקון הדנ"א ושמירה על הומאוסטזיס של התאים [3].

זהו תהליך תאי המגן על תאי הגוף המצויים תחת תנאי רעב, סטרס או זיהום.

אוטופאגיה בעלת תפקיד חיוני לשימור הומאוסטזיס תאי, באמצעות תיווך דגרדציה של מרכיבים תוך-תאיים בתוך הליזוזומים, הכוללים מגוון רחב של ביומולקולות ביניהן חלבונים, ליפידים, קרבוהידראטים, חומצות גרעין, אורגנולות וכן, פתוגנים. כל אלו על מנת לשמור על יציבות התא. [4]

ישנם שלושה סוגים עיקריים של תהליכי אוטופאגיה. התהליך הראשון הינו, מאקרואוטופאגיה, הכולל יצירה של שלפוחית בעלת שתי ממברנות, אוטופאגוזום, שאחראית על הרס אורגנולות וביומולקולות. בנוסף, ישנו תהליך בשם מיקרואוטופאגיה, בו החומר הציטוזולי נבלע ישירות על ידי הליזוזום.

התהליך השלישי, אוטופאגיה המתווכת על ידי צ'פרונים. אלו חלבונים אשר מכוונים חלבונים אחרים להתקפלות תקינה, למען פעילות תקינה.

כיום, אנו יודעים כי תהליך האוטופאגיה הינו רגיש מאוד ולרוב מושרה כתגובה לסטרס המשפיע על הומאוסטזיס של התא. [5]

במסגרת סמינריון זה, אציג את תהליך האוטופאגיה, את מבנה המסלול, חלבונים חשובים המעורבים בתהליך. אציג את תפקידו המשמעותי כחלק ממערכת ה-DDR, באמצעות מחקרים עדכניים בתחום.

אסקור את הקשר בין אוטופאגיה לבין סרטן- פגיעה בתהליך האוטופאגיה יכולה להוביל להצטברות של נזקי דנ"א ולעודד התפתחות גידולים ממאירים. הידע בנושא יכול להיות לסייע, בעתיד, לשיפור הטיפול האנטי-סרטני וכן לפיתוח טיפולים סלקטיביים חדשים.

פרק 1 : מהי אוטופאגיה?

"אוטופאגיה", מילה אשר לקוחה מהשפה היוונית, שמשמעותה "אכילה-עצמית", הינה תהליך מבוקר ושמור מאוד אבולוציונית [3].

בשנות ה-50, כריסטיאן דה דובה, ביוכימאי אנגלי, אשר גילה והטביע שמות רבים של אורגנלות כאשר טיהורם ואפיונם תרמו לזכייתו בפרס הנובל לפיזיולוגיה ורפואה בשנת 1974. במחקריו על מטבוליזם של קרבוהידרטים ותפקיד האינסולין, הוא תיאר לראשונה את הליזוזום כגרנולות תוך תאיות המכילות אנזימים ביניהם, glucose-6-phosphatase ו-acid phosphatase בנוסף, ל-hydrolases, אנזימים אשר מאקטבים את בקיעת קשר קוולנטי באמצעות מים. תפקידם של כל האנזימים הללו, הינו לעכל, למחזר ולהסיר חומר תוך תאי כגון אורגנלות שנשחקו או ניזוקו ובליעת פתוגנים כחלק מתהליך הנקרא "אוטופאגיה" [5].

נזק לדנ"א יכול להיות מושרה על ידי מגוון רחב של פקטורים כימיים ופיזיקליים, הנוצרים באופן אקסוגניים או אנדוגניים על ידי קרינת UV, קרינה מייננת וכן, תגובות מטבוליות היוצרות reactive oxygen species (ROS) ו-reactive nitrogen species (RNS) [3]. האחרונים הינם ריאקטיבים מאוד כלפי ליפידים, חלבונים וכן, הדנ"א. בריכוזים גבוהים, יכולים להזיק בצורה חמורה להישרדות התא. ה-ROS הובילו לפיתוח הקונספט של סטרס כימצוני, מצב המתרחש בכל המערכות החיות, ונובע מחוסר איזון בין האוקסידנטים לבין הגנת האנטי-אוקסידנטים [5].

שלמות הגנום של התא הינה הכרחית למעבר מוצלח של מידע גנטי לצאצאי האורגניזם והישרדותו. תיקון מדויק של הדנ"א הינו הכרחי לשמירה על תקינות התא בפרט ותקינות האורגניזם בכלל [3]

לצורך כך, ישנה מערכת DNA damage response (DDR) שתפקידה להגיב כנגד הנזק שנגרם ולמנוע מוטציות ושינויים קטלניים באורגניזם. תהליך האוטופאגיה בעל חלק משמעותי במערכת זו, בנוסף לתפקידו לשמירה על הומאוסטזיס כתגובה למצבי סטרס ביניהם, סטרס חמצוני ומחסור בנוטריינטים. [1].

תיקון דנ"א ו-DNA damage response הינם חיוניים לא רק למען התקדמות נורמלית של תהליכים בסיסיים של שכפול ותעתוק אך גם למען שמירה על שלמות הגנום ומניעת התפתחות של מחלות נוירודגנרטיביות, מחלות הנובעות מכשל חיסוני, ממאירויות ועוד. בתנאים נורמלים, ישנו סנכרון בין זיהוי נזק לדנ"א והפעלה של מנגנון מתאים לתיקון, דבר המאפשר הפחתה בשינויים סומטיים בגנום.

סינדרומים תורשתיים ביניהם, סרטן השד והשחלות, נובעים מפגמים שהתרחשו במסלולי התיקון, דבר המדגיש את חשיבות שלמות הגנום כנגד פגיעות של עקה גנוטוקסית. [2]

אוטופאגיה הינה אחד מתהליכי הבקרה של התא בתגובה לנזק לדנ"א, אשר משמש תפקיד חיוני בהישרדות התא. בשנים האחרונות, מספר רב של מחקרים הציע כי אוטופאגיה בעלת תפקיד במסלולי דיכוי גידולים (Tumor suppressor). כאשר יש חוסר תפקוד של התהליך או פגיעה בתהליך, התא מועד לנזקים גדולים בדנ"א וכן, חוסר יציבות של הכרומוזום.