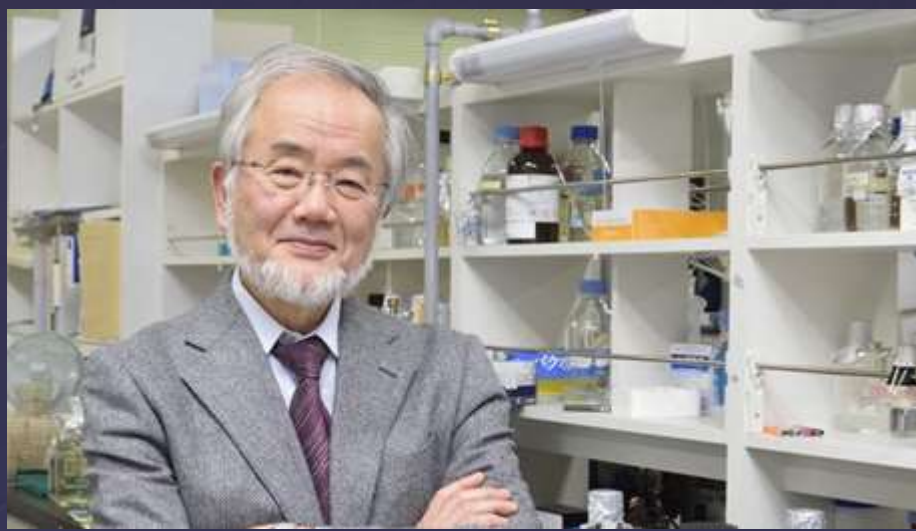


Ёсинори Осуми (Yoshinori OHSUMI)

*«Открытие аутофагии и расшифровка ее
молекулярного механизма»*

Нобелевская премия по физиологии и медицине в 2016 году

Райвола
11 марта 2017 года



1945 Родился в Фукуока за полгода до окончания второй мировой войны болезненным ребенком, долгое время был прикован к постели. Детство провел среди природы, собирая насекомых, наблюдая за звездами

1974 Получил степень доктора наук в Университете Токио

1974—1977 Работал в Университете Рокфеллера, Нью-Йорк

1977 Ассистент профессора в Университете Токио

1996 Профессор Института фундаментальной биологии, Оказаки

2009- Профессор Токийского технологического института



Christian de Duve
(1917-2013)

1955 Открытие лизосом

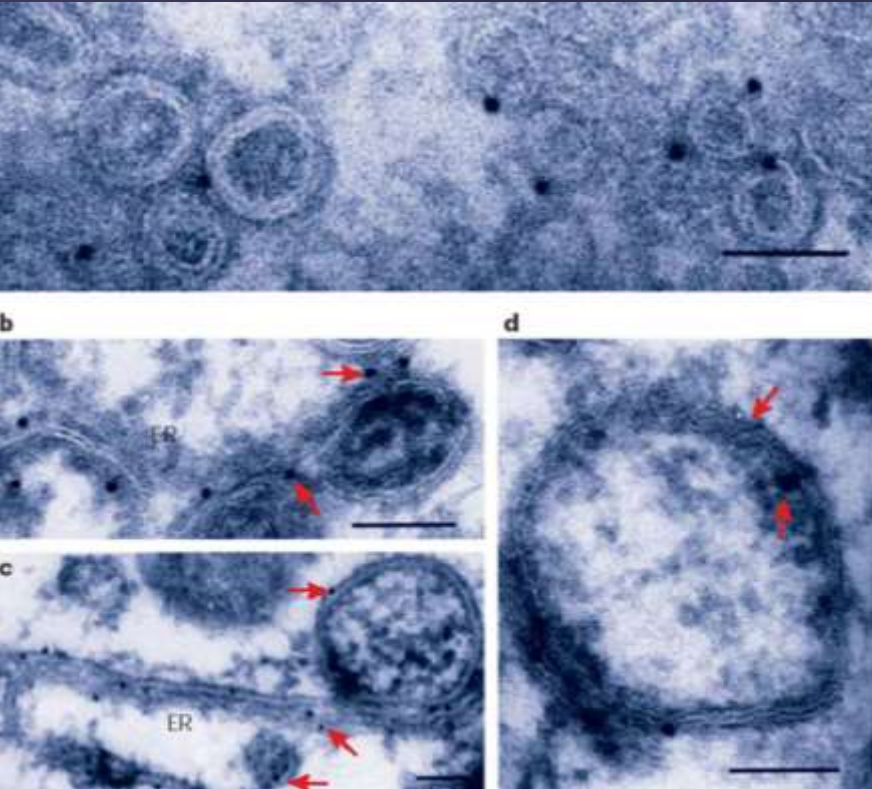
Лизосома — это клеточная органелла размером около 0,2 мкм, окруженная одной мембраной и содержащая гидролитические ферменты. Главной функцией таких пузырьков является расщепление веществ.

Нобелевская премия по медицине, 1974 год

За открытия, касающиеся структурной и функциональной организации клетки

1962

Термин аутофагия (самопоедание)



-Аутофагия обнаружена в клетках млекопитающих.

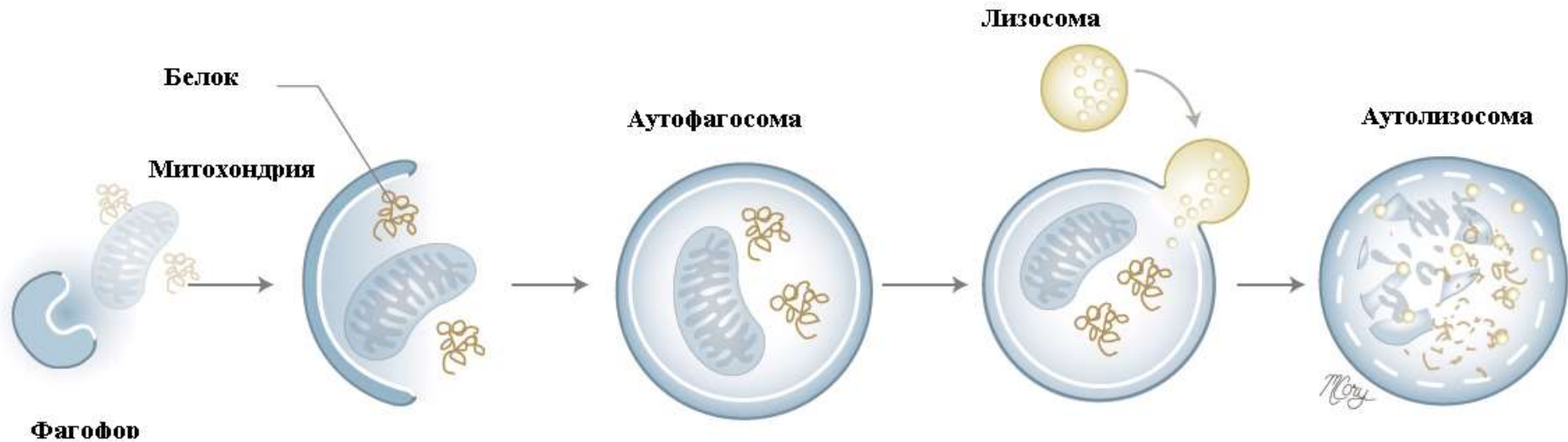
-Идет на низком уровне, увеличение в при дифференцировке тканей, включая мозг, кишечник, почки, легкие и другие органы.

-Высказано предположение, что аутофагия служит для преодоления метаболического стресса в ответ на голодание и может играть роль в патогенезе заболеваний.

- Эволюционно-консервативный механизм.

Аутофагия

Процесс утилизации клеточных органелл и макромолекул

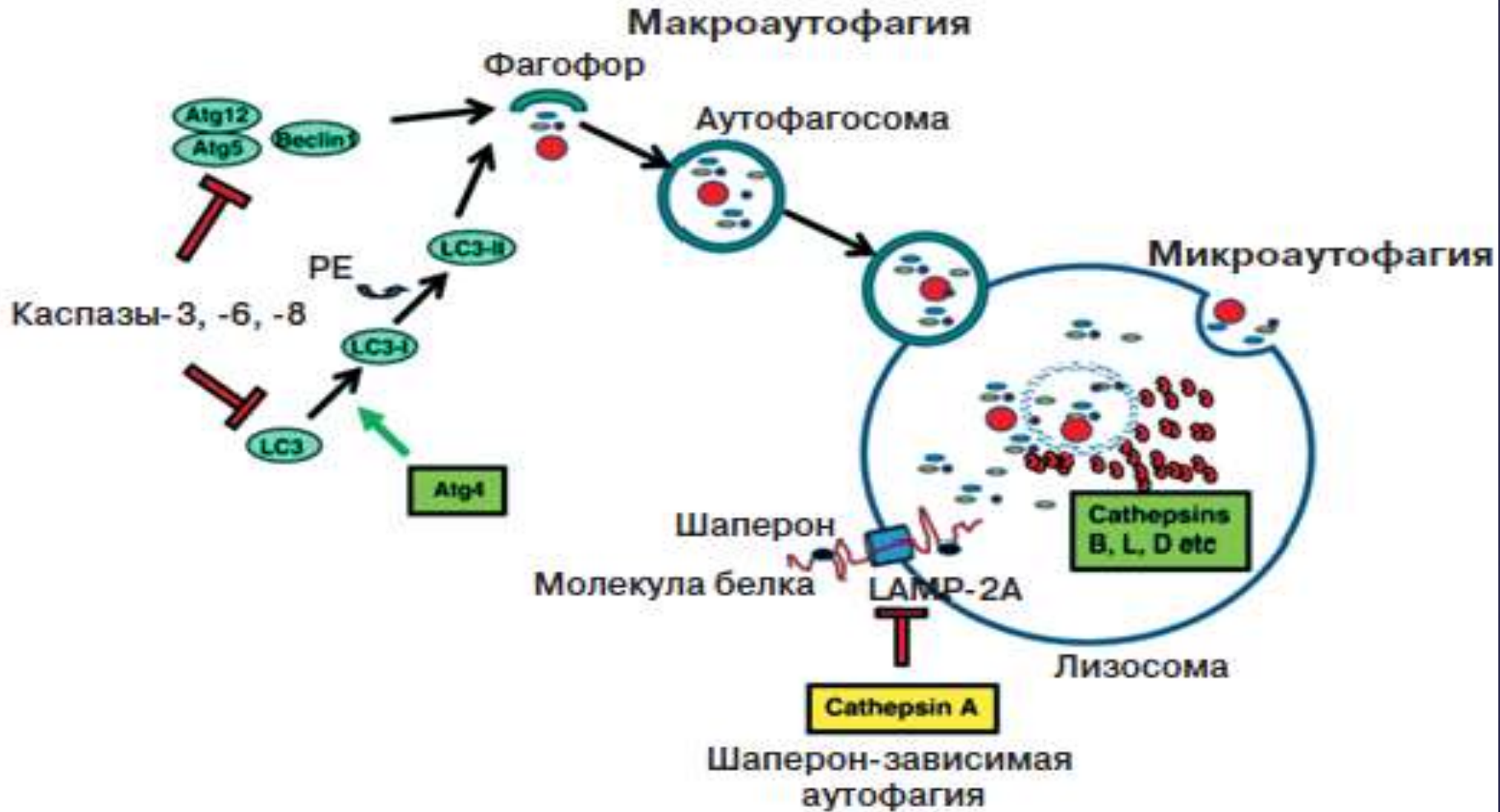


Аутофагосома - 400-1500 нм, имеет двойную мембрану, может происходить от цитоплазматического ретикулума, время жизни - 10-20 минут.

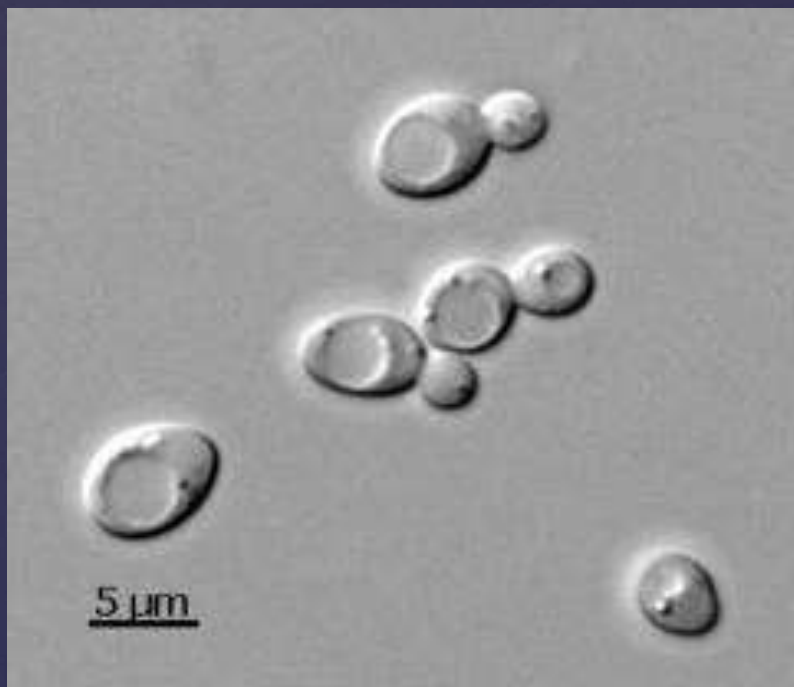
Две основные роли аутофагии

- Адаптация к тяжелым условиям
клетка жертвует частью собственных макромолекул
и органелл для синтеза новых макромолекул.
- Удаление из клетки поврежденных компонентов.

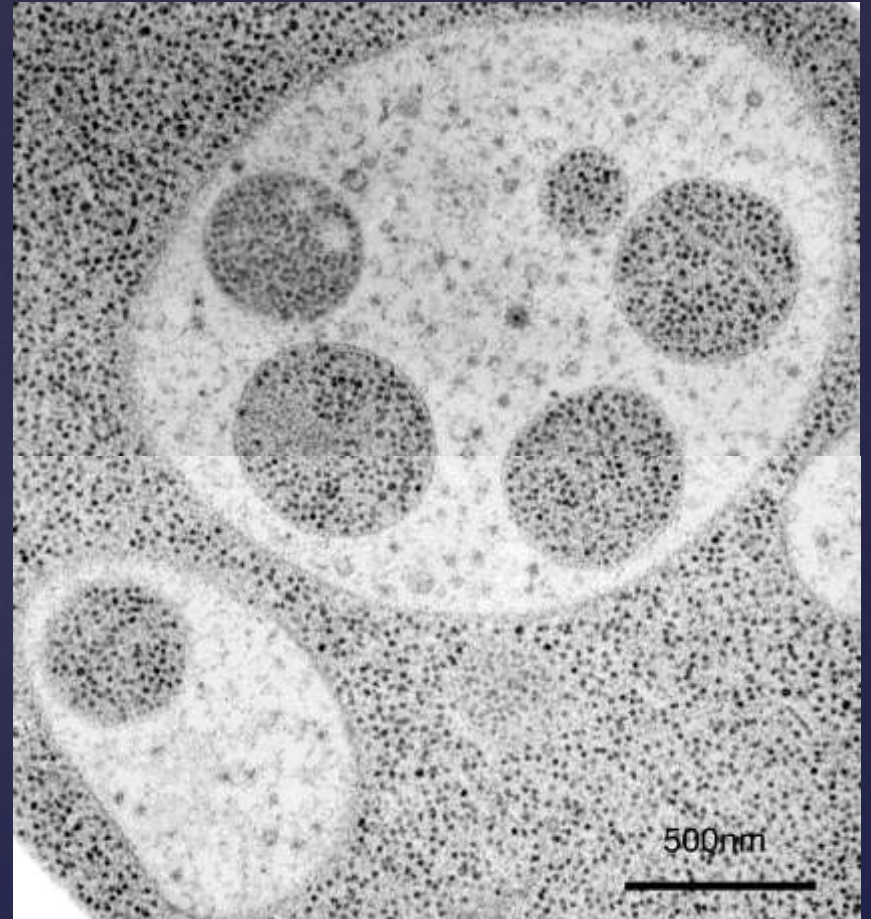
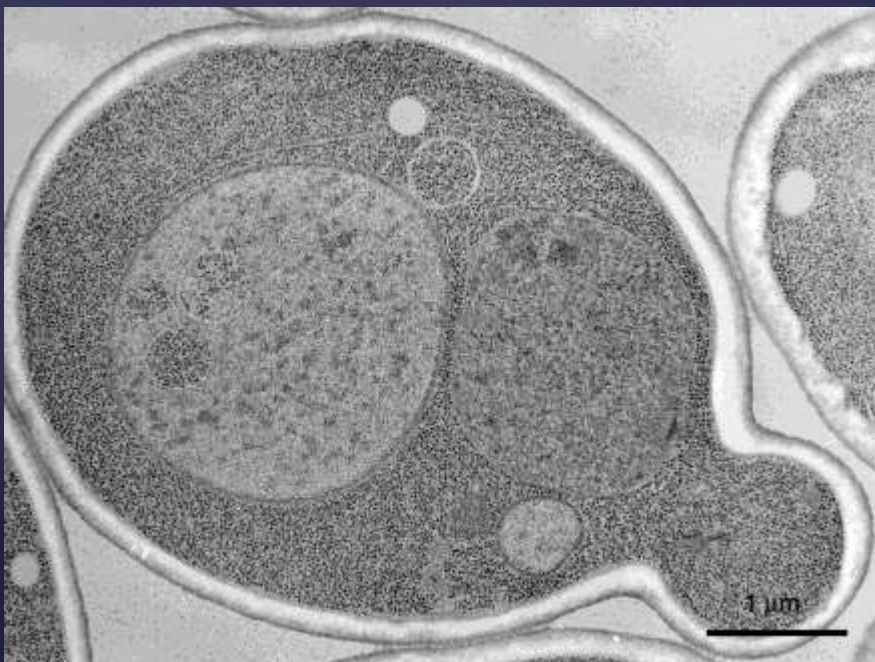
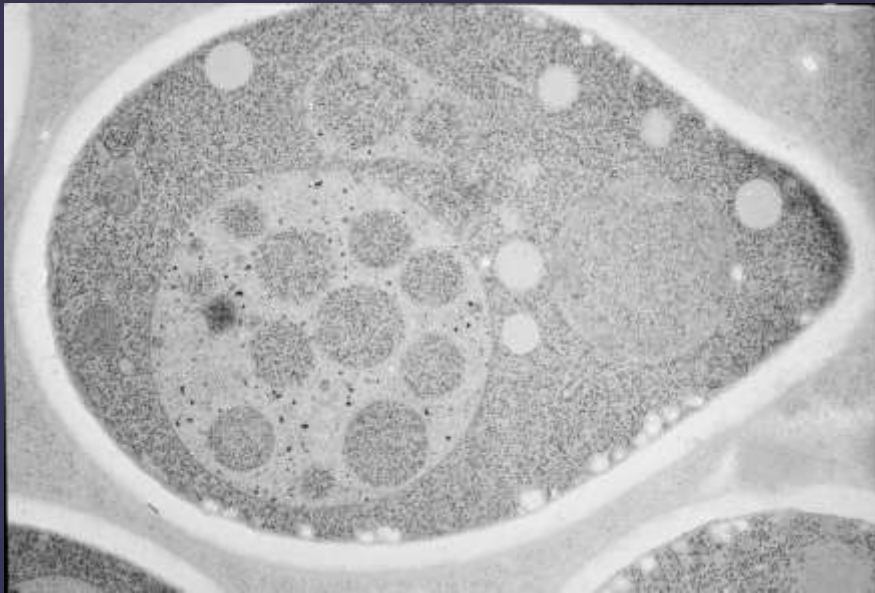
Типы аутофагии



Дрожжи
Saccharomyces cerevisiae



Световая микроскопия



Динамика накопления частиц автофагии

0 min

15 min

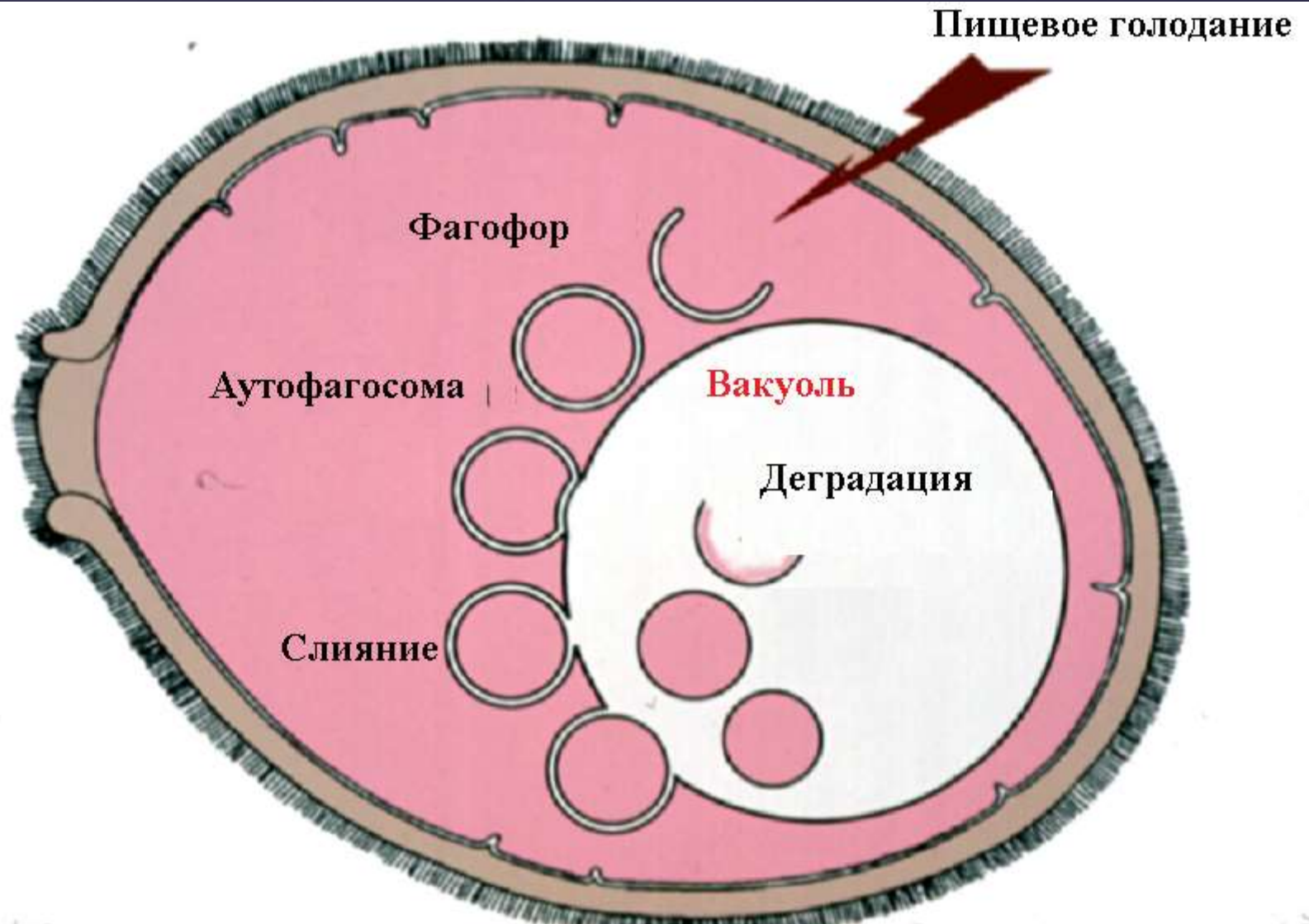
1 h

2 h

3 h



Процесс аутофагии в дрожжах



Выделение *atg* мутантов

EMS treated cells



first screen by plate assay for the loss viability
in SD(-N) medium 38000



second screen for lack of autphagic body accumulation
by light microscopy under starvation 2700



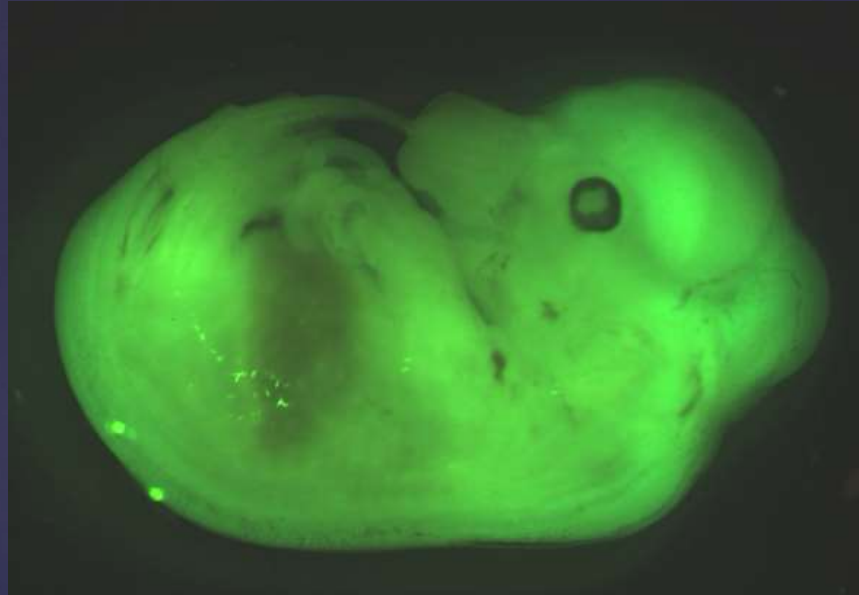
complementation analysis 99



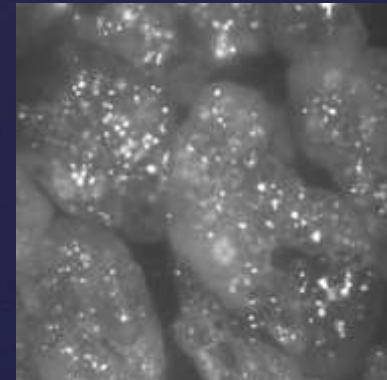
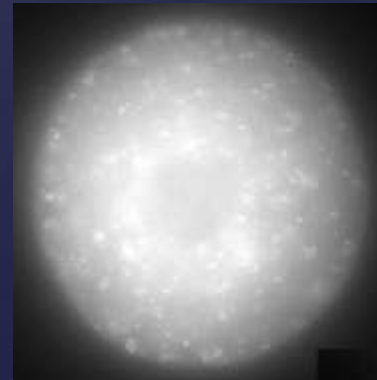
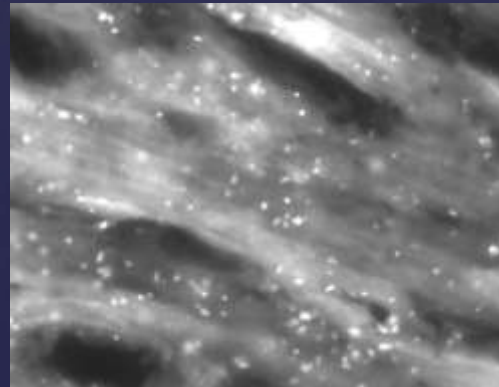
apg (atg) mutants 14

	Yeast	Mammalian	Plant(Arab.)
Atg1 kinase and its regulators	<ul style="list-style-type: none"> Atg1 Atg13 Atg17 Atg29 Atg31 	<ul style="list-style-type: none"> ULK1/2 Atg13 FIP200 Atg101 	<ul style="list-style-type: none"> AtATG1a-1c,1t AtATG13a,13b - - -
PtdIns 3-kinase complex	<ul style="list-style-type: none"> Atg6/Vps30 Atg14 Vps34 Vps15 	<ul style="list-style-type: none"> Beclin-1 Atg14 Vps34 p150 	<ul style="list-style-type: none"> AtATG6 - AtVps34 AtVps15
Atg2-Atg18 complex and Atg9	<ul style="list-style-type: none"> Atg2 Atg9 Atg18 	<ul style="list-style-type: none"> Atg2s Atg9Ls WIPs 	<ul style="list-style-type: none"> AtATG2 AtATG9 AtATG18a-18h
Atg12 conjugation system	<ul style="list-style-type: none"> Atg12 Atg7 Atg10 Atg5 Atg16 	<ul style="list-style-type: none"> Atg12 DFCP1 Atg7 Atg10 Atg5 Atg16Ls 	<ul style="list-style-type: none"> AtATG12a,12b AtATG7 AtATG10 AtATG5 AtATG16L
Atg8 conjugation system	<ul style="list-style-type: none"> Atg4 Atg8 Atg3 	<ul style="list-style-type: none"> Atg4s LC3/Atg8s Atg3 	<ul style="list-style-type: none"> AtATG4a,4b AtATG8a-8i AtATG3

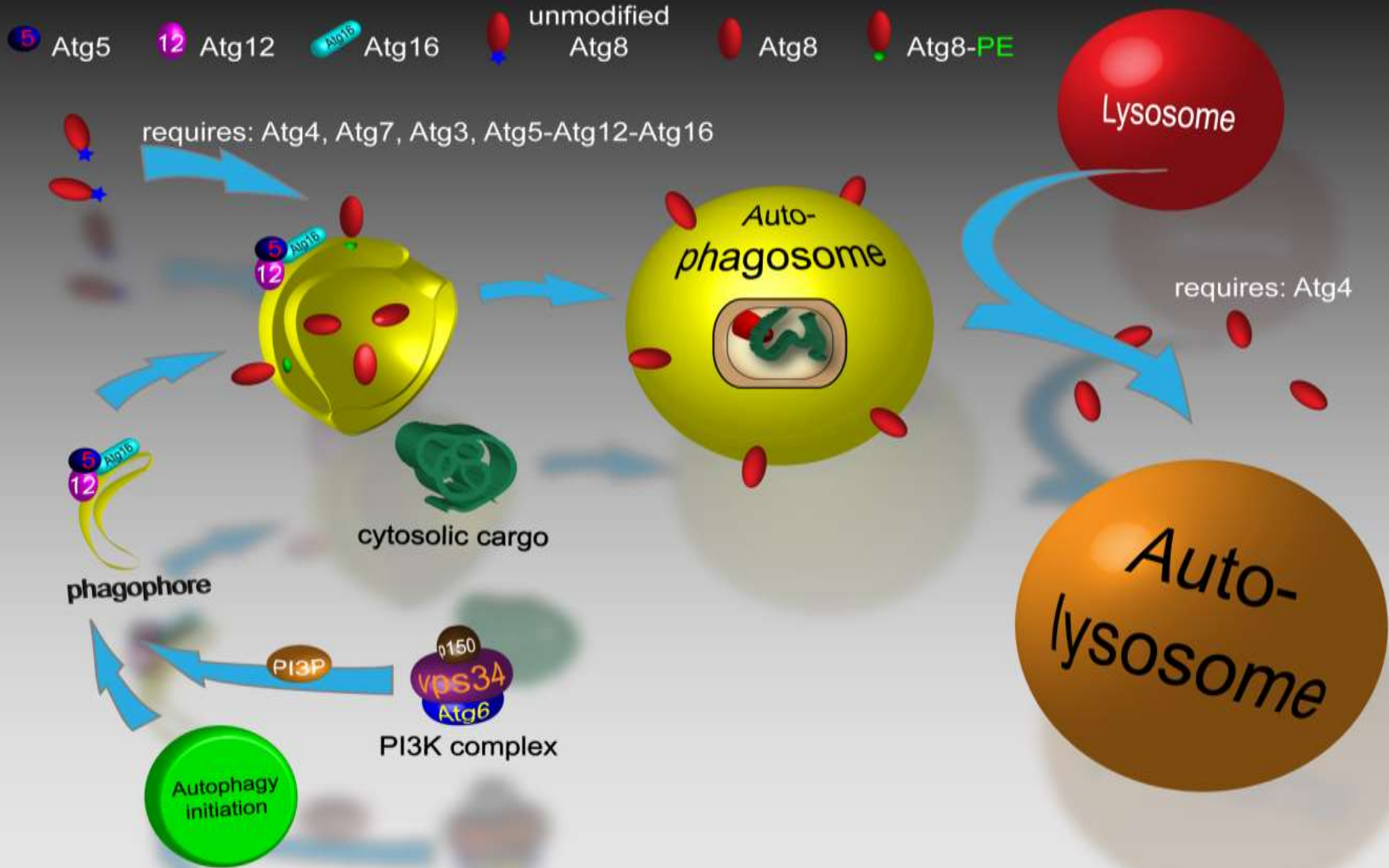
Аутофагия в целом организме



GFP-LC3
Трансгенная
МЫШЬ



Механизм аутофагии



Аутофагия в норме и при патологиях

Эмбриогенез и
дифференцировка



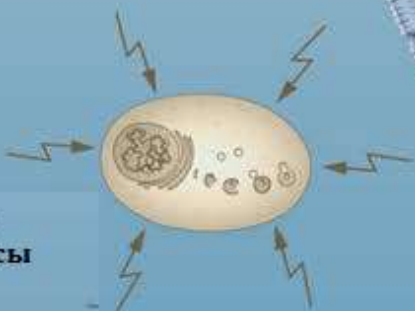
Неродегенеративные
заболевания



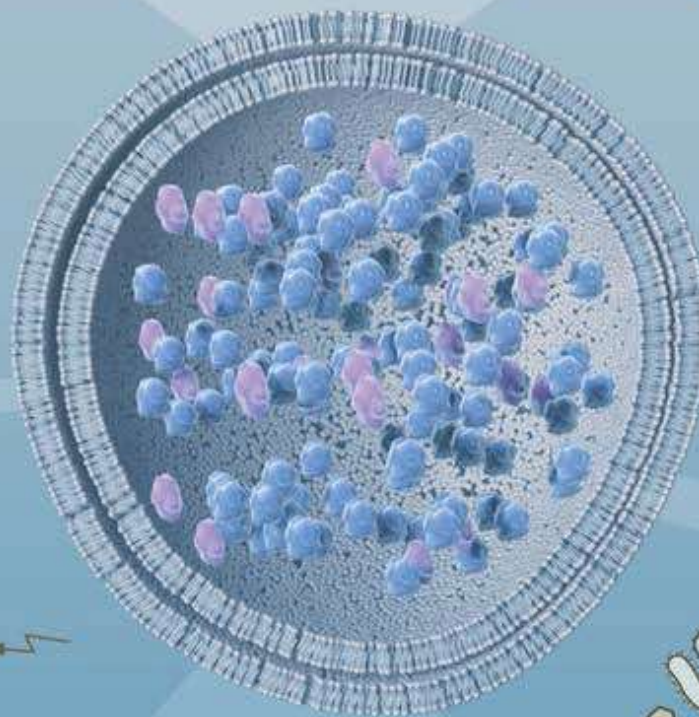
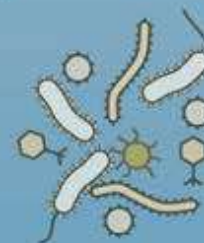
Канцерогенез



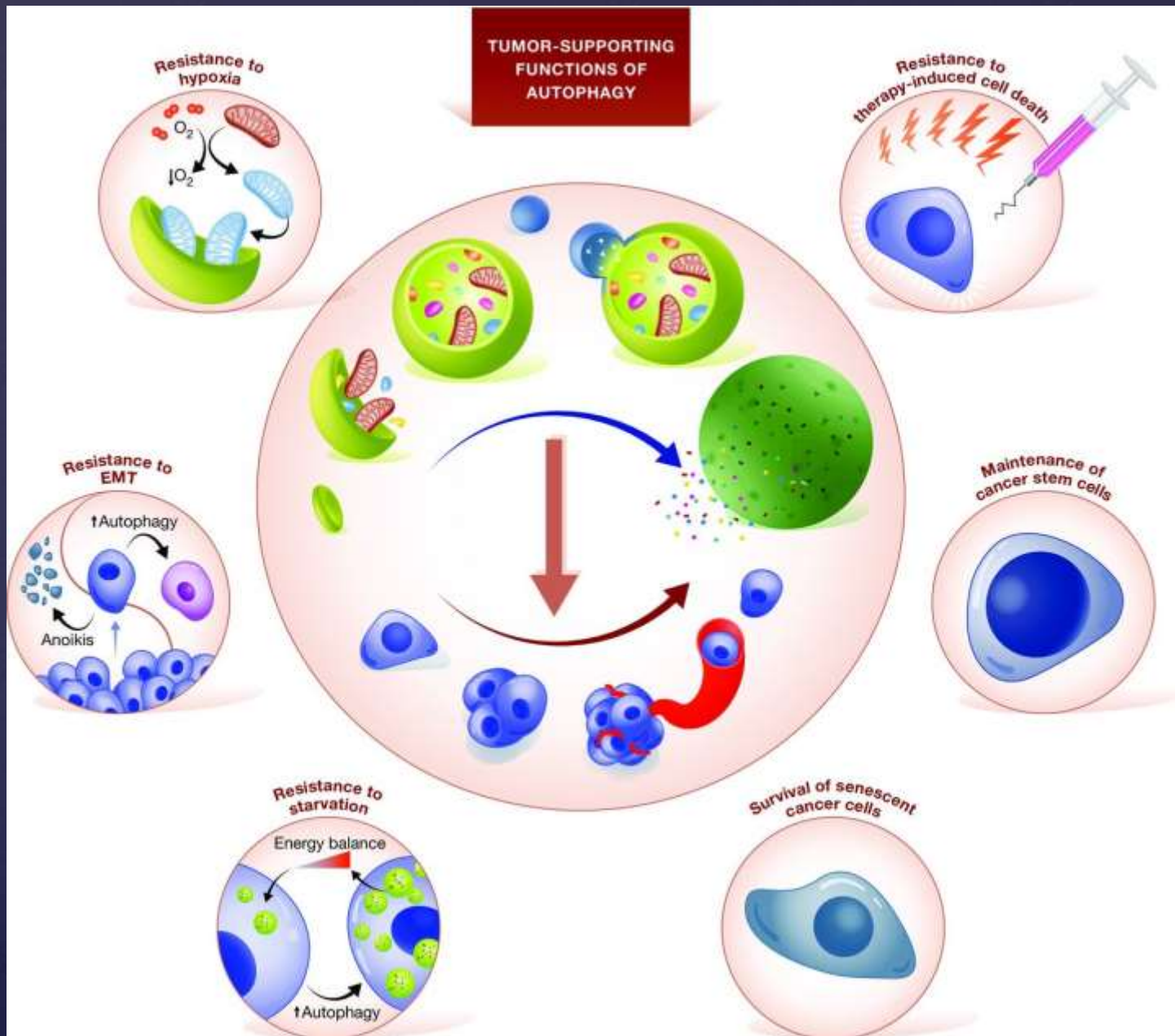
Голодание и
другие стрессы



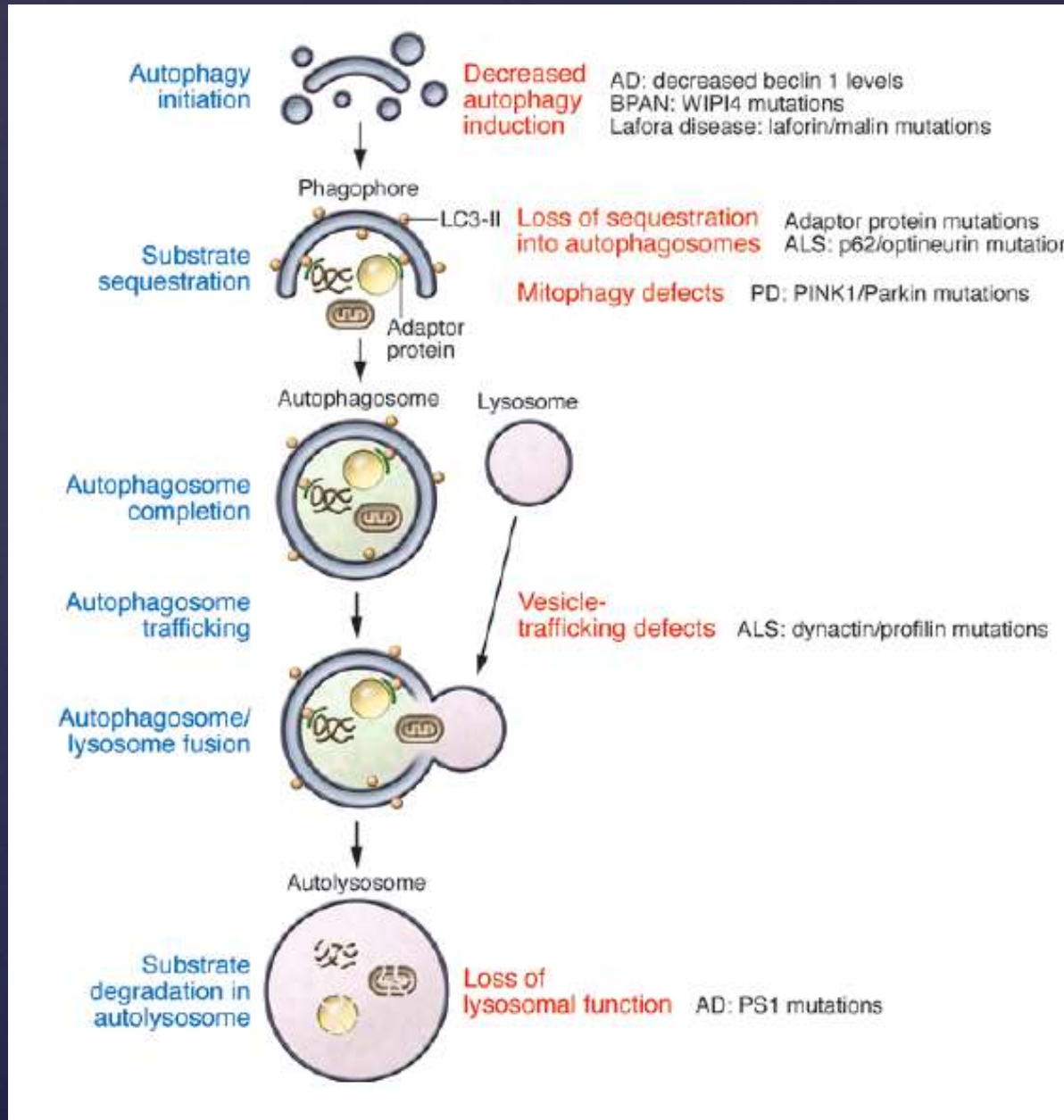
Бактериальные и
вирусные инфекции



Роль аутофагии в канцерогенезе



Нейродегенеративные заболевания



Фундаментальные вопросы, на которые нет ответа

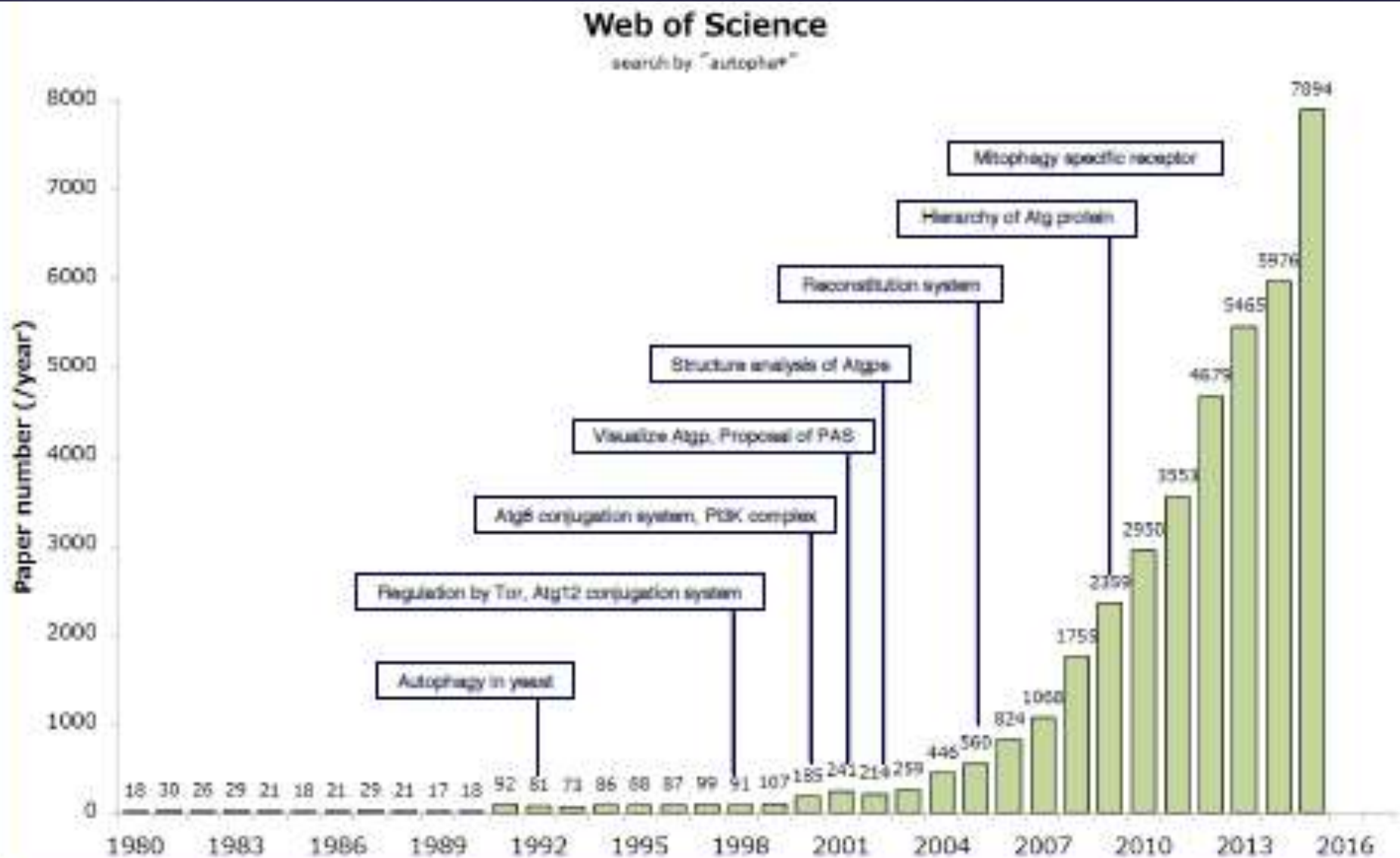
--Условия индукции

-- Идентификация мишеней аутофагии

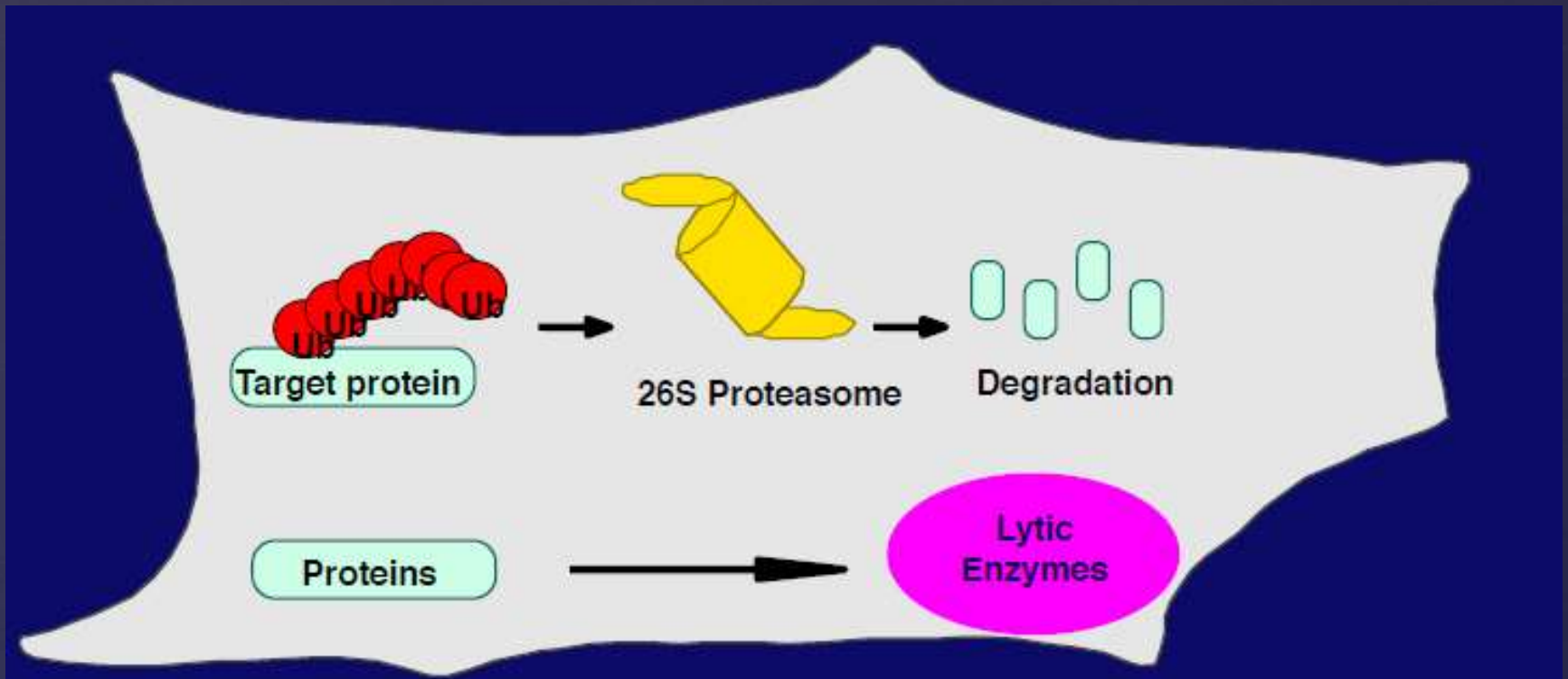
---Идентификация и судьба деградируемых продуктов, их эффект на клеточный метаболизм

--Типы аутофагии и их точные молекулярные механизмы

Изучение аутофагии



Две основные внутриклеточные системы деградации белков



Убиквитин/Протеосомная система
Специфическое распознавание
Белки с коротким сроком жизни
Нобелевская премия по химии 2004
года
Aaron Ciechanover
Avram Hershko

Лизосомы/вакуоли
Массовая и
неселективная
Долгоживущие белки

Спасибо за внимание

