

Fyziologie AUTOFAGIE

MUDr. JAN VARADY

KARIM FNO

29.1.2019



Autofagie



Autofagie

- ▶ Self-eating
- ▶ Regulovaný **katabolický** jev
- ▶ Degradace a **recyklace** buněčných cytoplasmatických komponent: malfunkční a staré **proteiny**, jejich komplexy a agregace, různé **organely** – mitochondrie, peroxisomy, ER, Golgiho aparát, atd. atd.
- ▶ Evolučně velmi stará a funkčně velmi podobná u všech jedno- i více-buněčných organismů
- ▶ Popsána již v 60-tých letech, ale za posledních 5-10 let doslova exploze objevů, prací a publikací (**3500 papers/year**)
- ▶ 大隅 良典
- ▶ Identifikoval geny a jejich funkce a přesně popsal jednotlivé kroky autofagie, její úlohu a některé její spouštěče

"For the greatest benefit to mankind"
Alfred Nobel



The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the

2016 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

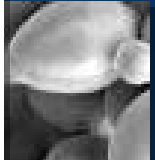
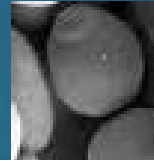


Yoshinori Ohsumi

"for his discoveries of mechanisms for autophagy"

Nobelprize.org

大隅 良典



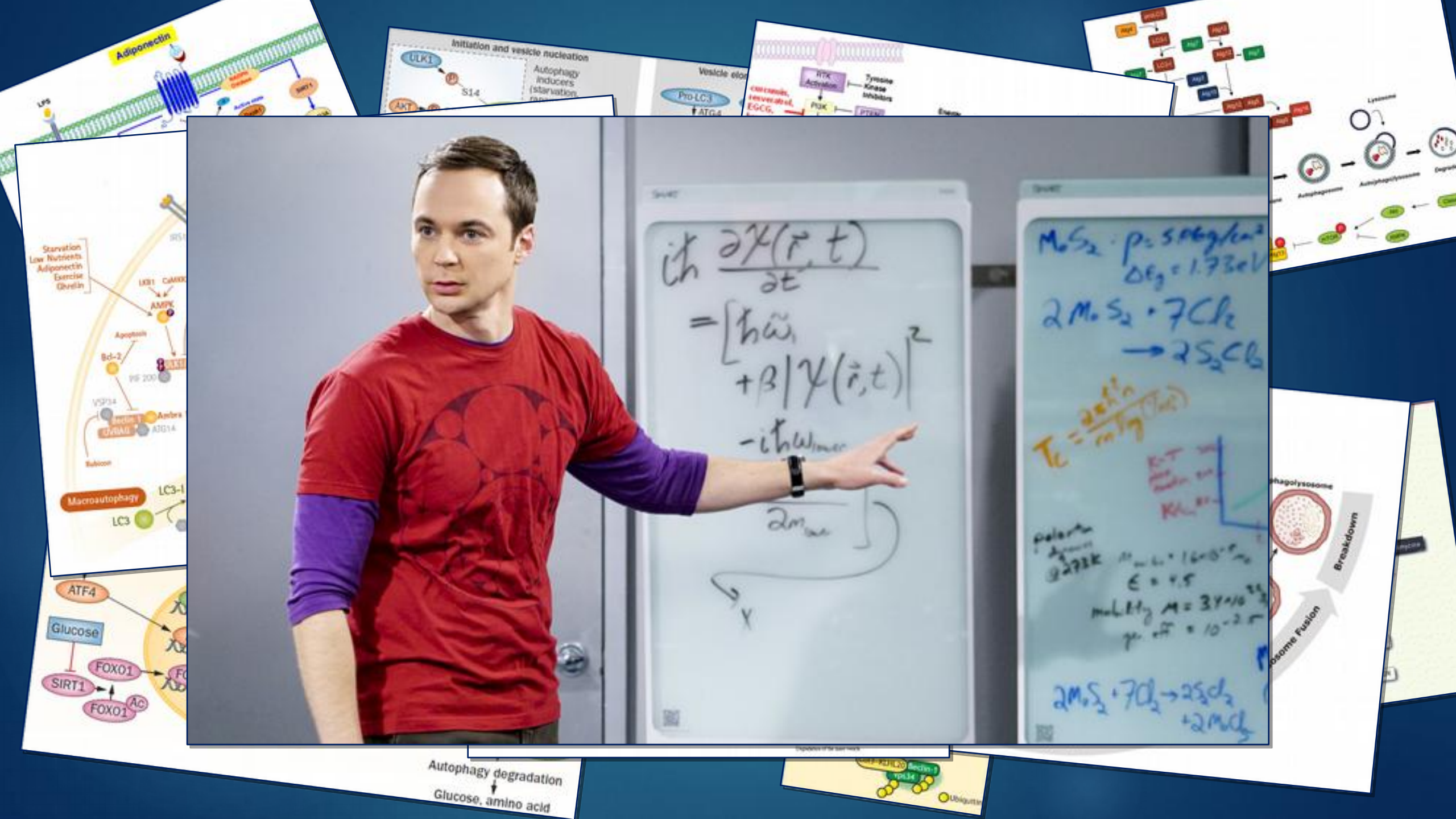
Sac

ces

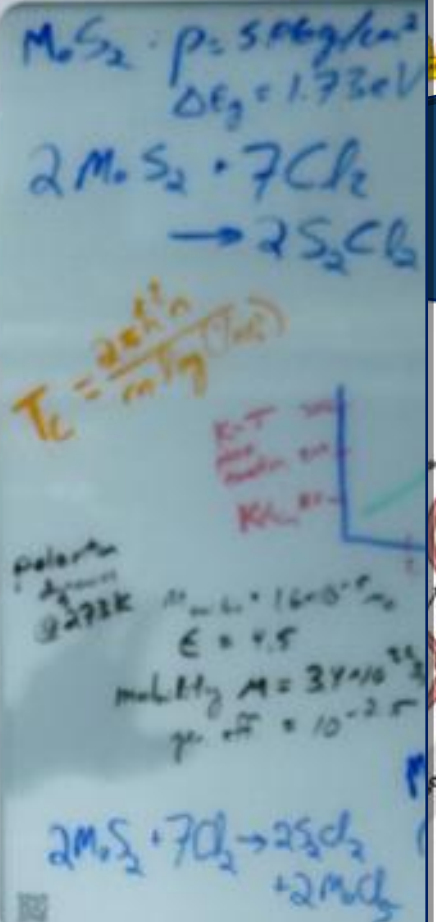
Autofagie

- ▶ **Lysozom** – enzymy schopné štěpit cukry, tuky, bílkoviny i nukleové kyseliny
- ▶ **Autofagozom** – dvojitou membránou ohraničená částice obsahující rozličný „náklad“ z cytoplasmy...určených k degradaci
- ▶ **Vznik** autofagozomu, jeho **elongace**, **maturace** i **fuse s lysozomem** je řízená kaskádovitou interakcí konkrétních regulačních proteinů a jejich komplexů, řadou faktorů a kofaktorů, vč. jejich četných pozitivních i negativních zpětných vazeb
- ▶ – akt. je známo přes 35 **nových** genů kódujících různé proteiny přímo regulující autofagii

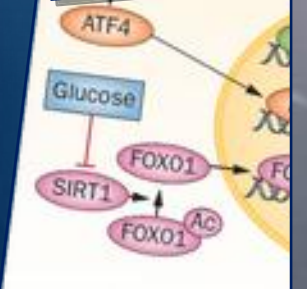
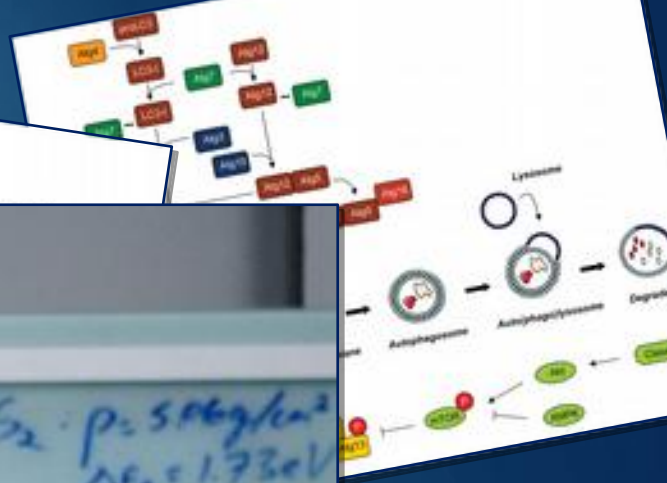
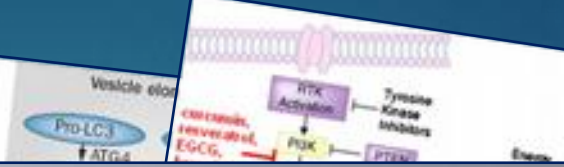
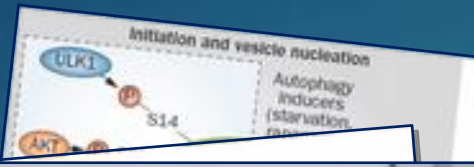
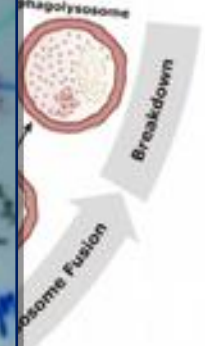
▶ ATGs

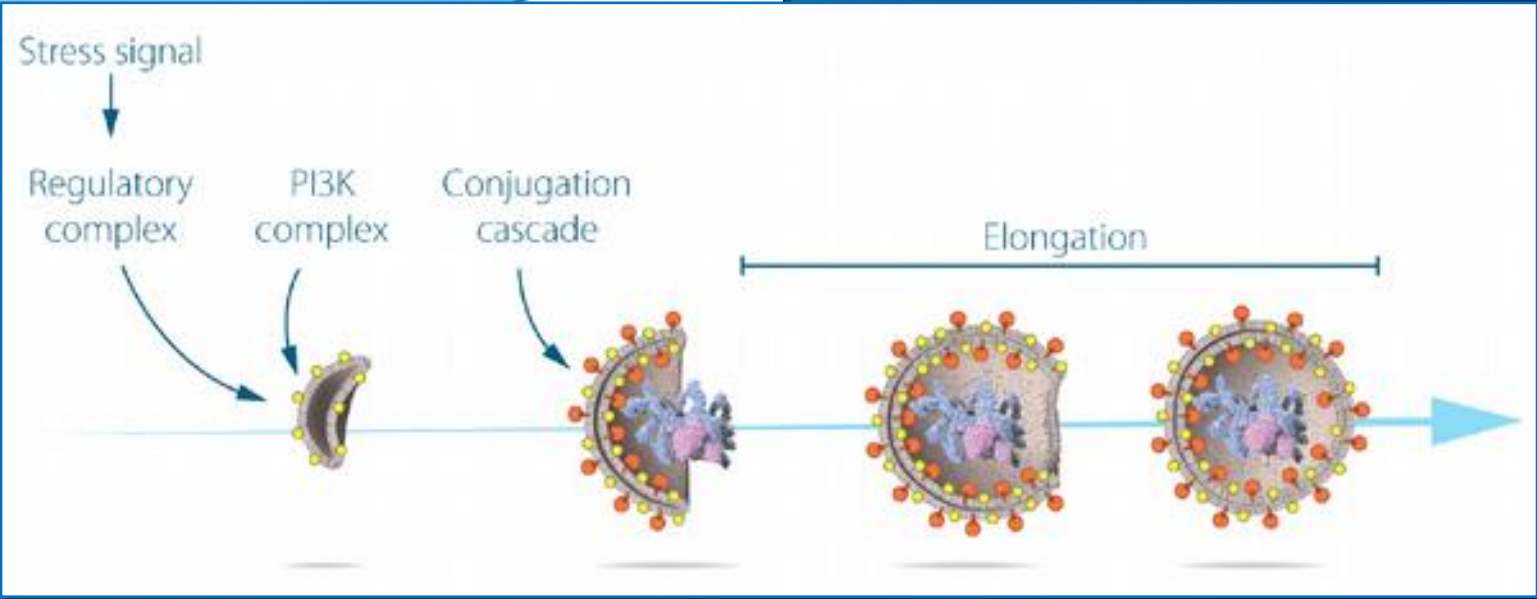
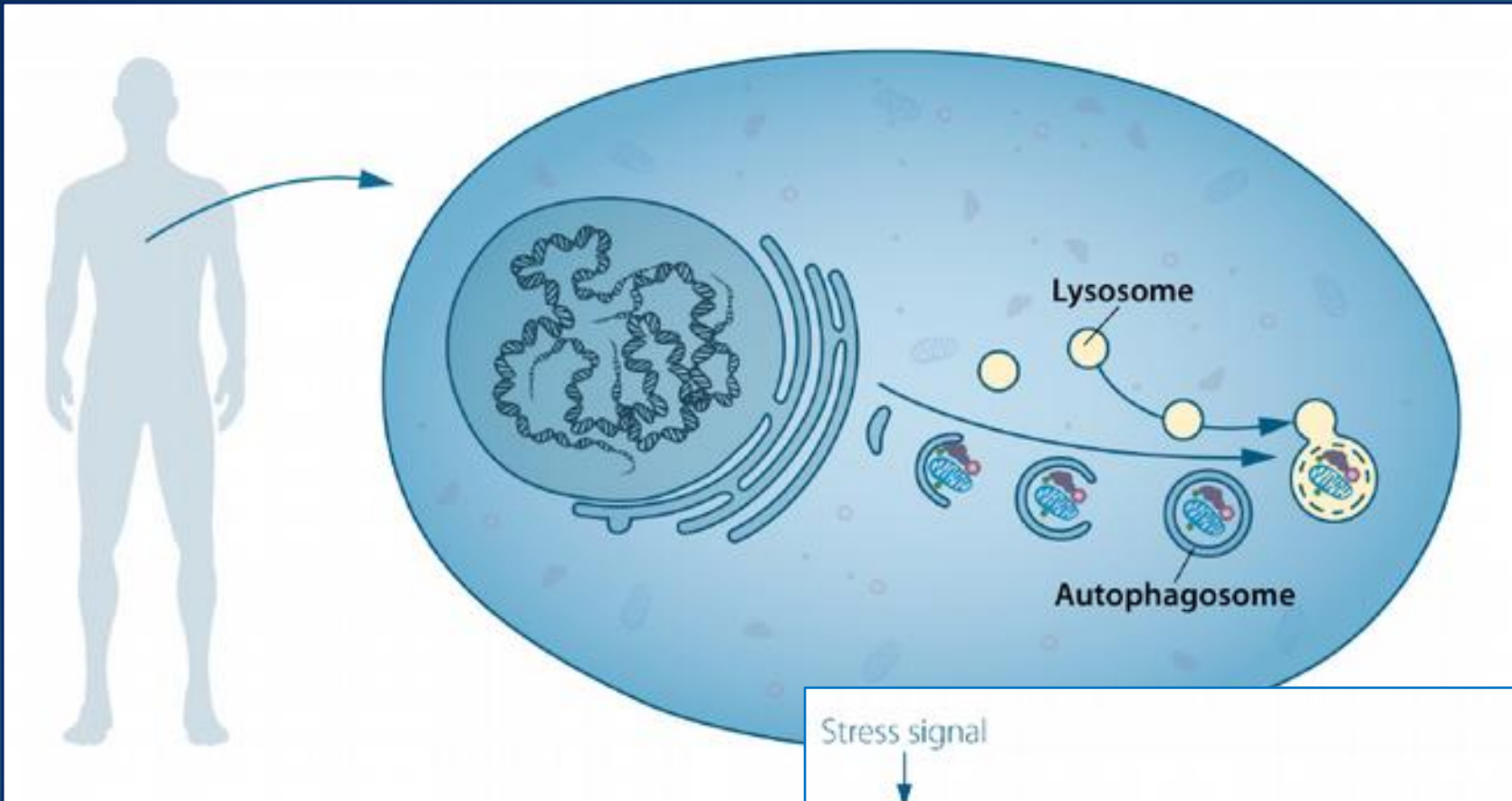


$$i\hbar \frac{\partial \psi(\vec{r}, t)}{\partial t} = \left[\hbar^2 \nabla^2 + \beta |\psi(\vec{r}, t)|^2 - i\hbar W_{\text{time}} \right] \psi$$



Autophagy degradation
 ↓
 Glucose, amino acid





█

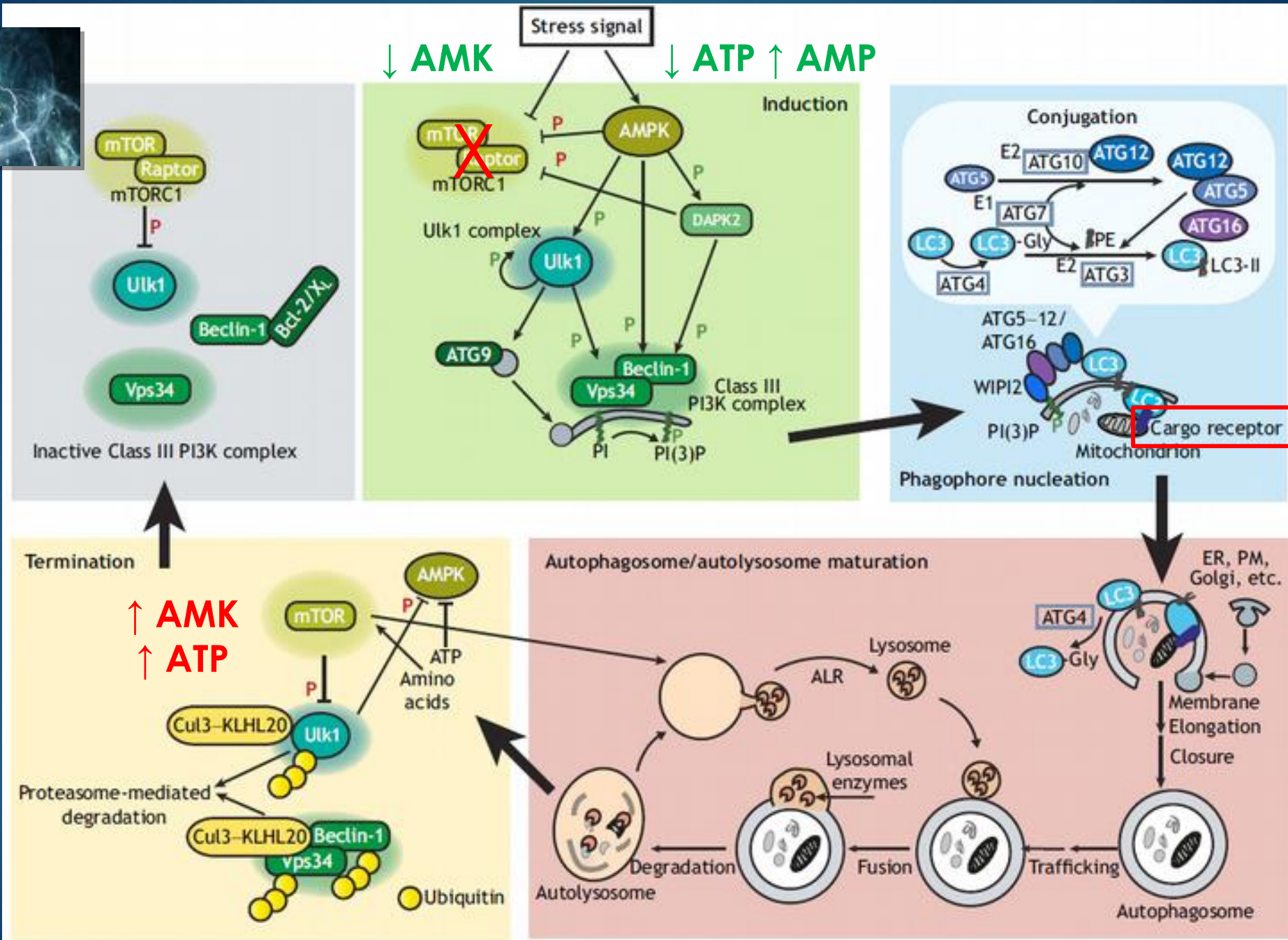
 ↑ **AMK**

 ↑ **ATP**

Glukosa

Insulin

Růstový hormon



► Makroautofagie

► Mikroautofagie

- – přímá invaginace lyzozomální membrány malých částí cytosolu bez předchozí sekvestrace

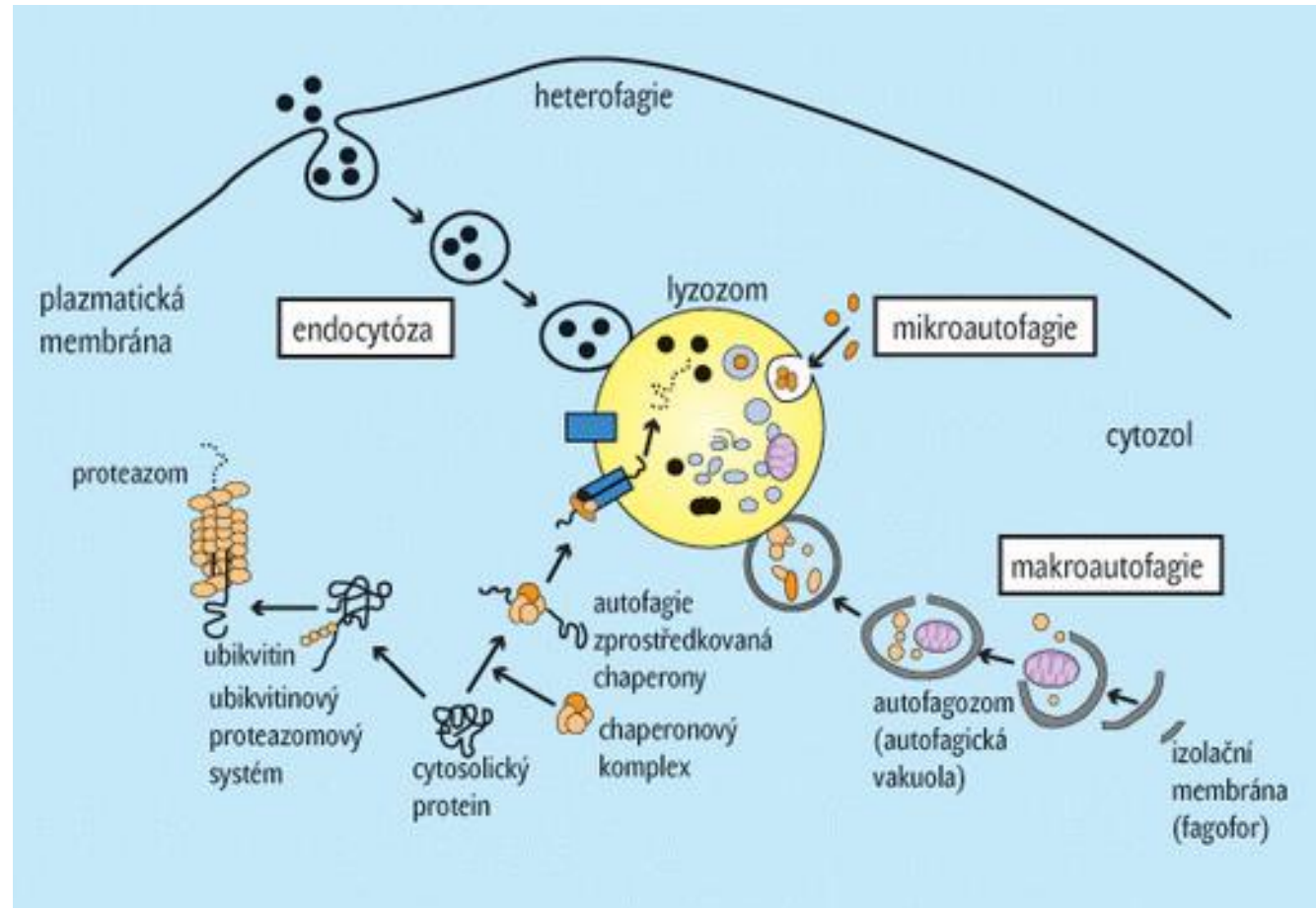
► Chaperony zprostředkovaná autofagie (CMA)

- – selektivní degradace proteinů
- – rozpadající se, staré, nefunkční proteiny obnažují pentapeptidovou sekvenci – tzv. **KFERQ** motiv – na tu se naváže chaperonový komplex (**hsp73**) a směřuje daný protein na **LAMP2** ve stěně lyzozomů = transportní kanál – importuje protein do lyzozomu

► Ubikvitin – proteázový systém

- - degradovaná bílkovina je označena ubikvitinem – rozpoznán proteazomem a rozložen (E1, E2, E3)

► Heterofagie – endocytosa, pinocytosa





Selektivita makroautofagie

Receptory autofagie

LC3 / GABARAP receptory

NiX

Ubiquitin

Autofagické adaptační proteiny: p62, NBR1– LIR domény

Hlavní funkce autofagie ?

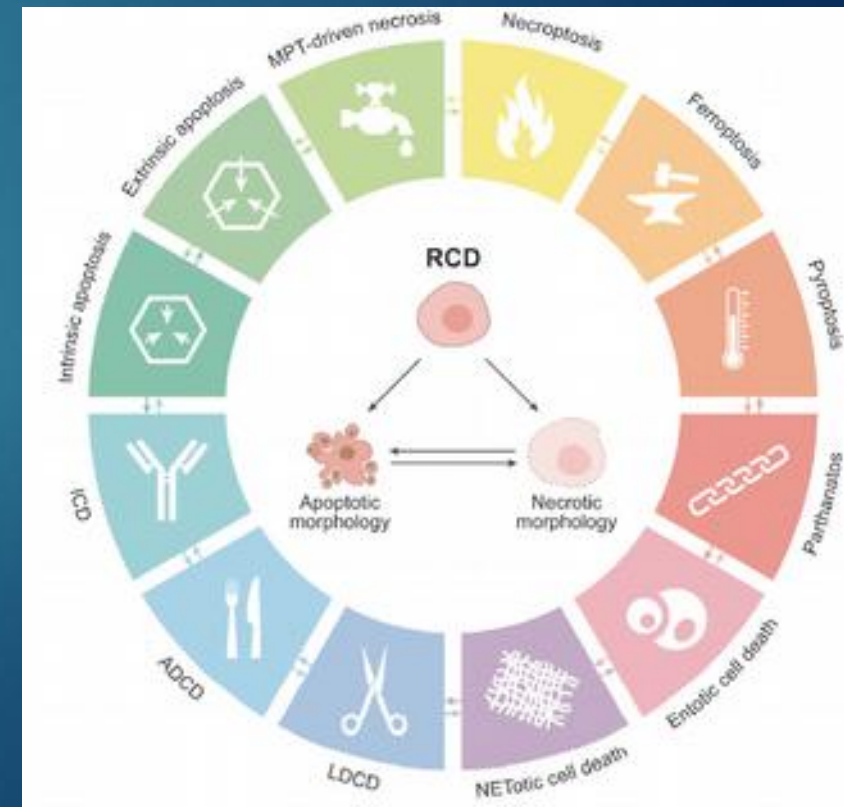
- ▶ Udržování homeostázy – rovnováha mezi syntézou a degradací, recyklace proteinů
- ▶ Zdroj energie a stavebního materiálu v případě nedostatku – ATP, AMK – adaptace na metabolický stres
- ▶ „Úklid“:
 - ▶ Poškozených organel – mitochondrie (ROS) = mitofagie, peroxisomy = pexofagie, ER, Golg. ap...
 - ▶ Proteinových agregací – Alzheimer, Parkinson, Huntington, ... priony
- ▶ Obrana:
 - ▶ Infekce – bakterie a viry - xenofagie + modulace zánětlivé odpovědi
 - ▶ Selhání nebo nedostatečná autofagie vede pak ke vzniku mnoha nemocí. Tento vztah je zatím asi nejlépe popsán u vzniku různých nádorů – četné nádorové buňky však naopak umí autofagii dobře využít k vlastnímu přežití při chemoterapii nebo při nedostatku nutrientů
- ▶ Programované odstraňování některých organel při specializované diferenciaci nebo odstraňování celých buněk např. při embryonální morfogenezi – RCD - ADCD

Autofagie a smrt buňky

- ▶ Starší klasické rozdělení -typ I apoptosa (kaspasy, karyorrhexis)
- ▶ -typ II autofagie
- ▶ -typ III nekrosa (zánětlivá odpověď)

- ▶ Nomenclature Committee on Cell Death 2018:
- ▶ Accidental Cell Death x **Regulated** Cell Death

- ▶ ADCD – Autophagy Dependent Cell Death



- ▶ Dobře fungující a často aktivovaná autofagie je jedním z klíčů ke zdraví a dlouhověkosti
- ▶ Budme fyzicky aktivní, jezme střídavě a nebojme se čas od času zůstat i o hladu



Děkuji za pozornost

