

ΑΠΟΠΤÓΖΑ

M.Kohutiar
ÚLCHBCH 2.LF UK



Source: <http://www.sciencephoto.com/media/253985/enlarge>

Odpověď buňky na různé noxy

- Buněčná adaptace
- Akutní poškození
- Sekundární změny
- Akumulace
- Patologická kalcifikace

Poškození buňky a buněčná smrt

- Fyzikální příčiny
- Chemické příčiny
- Infekční agens
- Imunologické reakce
- Genetické poruchy
- Nutriční nerovnováha

Biochemické mechanismy buněčného poškození

- ATP (deficit, buněčný edém..)
- Defekty membránové permeability
- ROS
- Porucha

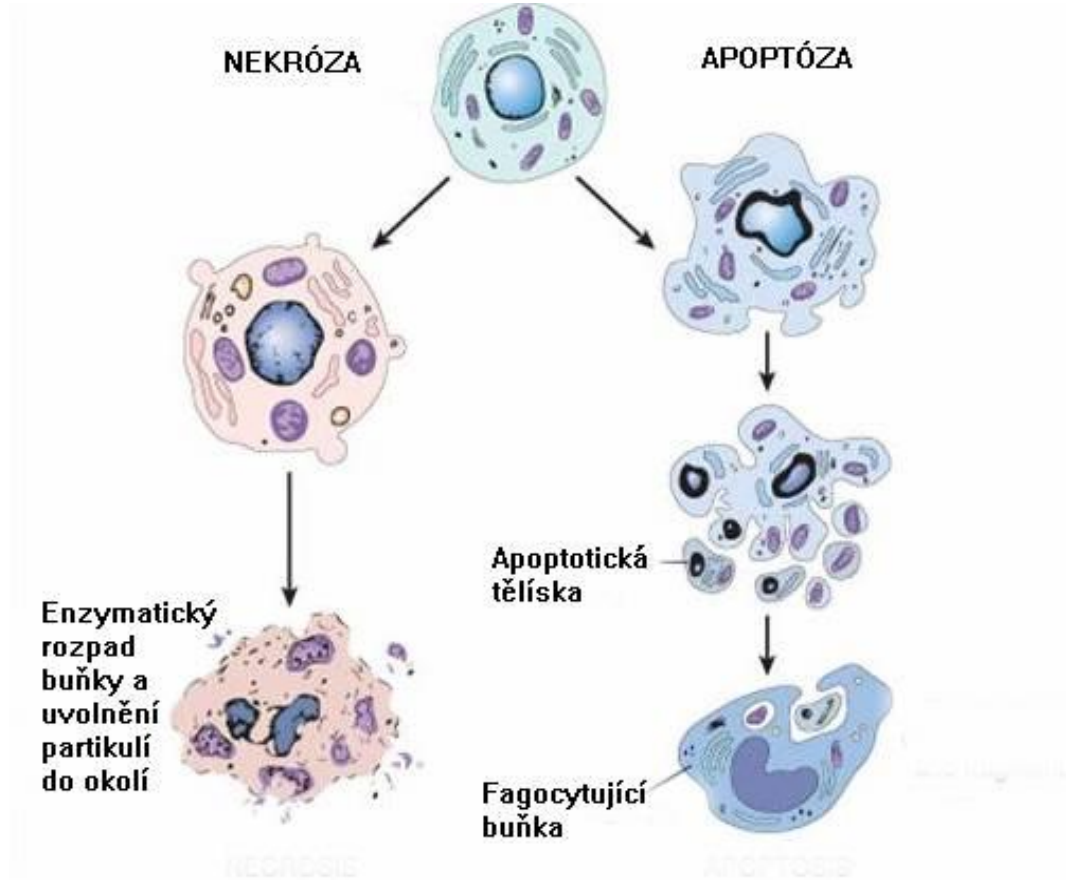
Buněčná smrt

- **Toxický faktor**

ireverzibilní poškození základní buněčné funkce

- **Indukovaná sebevražda** (Programmed Cell Death)

Nekróza vs. apoptóza



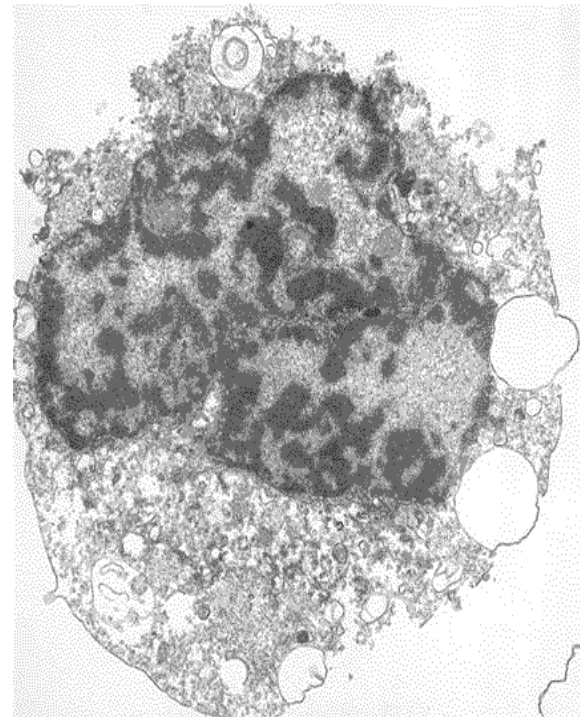
Význam apoptózy

- Nezbytný faktor pro vývoj organismu
- Eliminace potenciálně nebezpečných buněk

Morfologie apoptózy

1. Výskyt: jednotlivé buňky, rozptýleně
2. Objem buňky: zmenšený
3. Cytoplazmatická membrána: intaktní
4. Mitochondrie: Intaktní
5. Jádro: kondenzace chromatinu, váčky
6. Integrita: apoptotická tělíka
7. Blebbing
8. Porucha adherence

Blebbing membrány

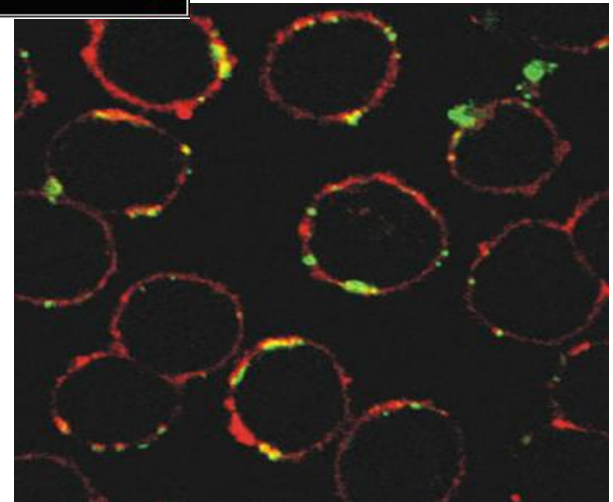
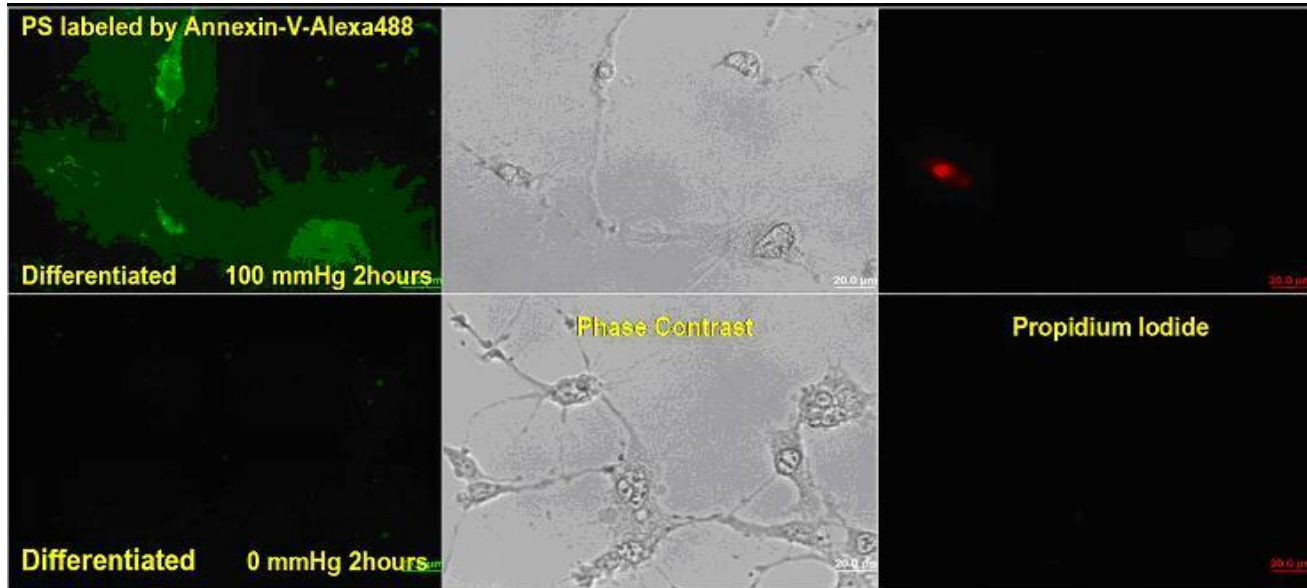


Source:

<http://sciencepark.mdanderson.org/fcores/flow/files/apoptosis.html>

<http://www.theitunurse.com/post/4603844767>

Expozice fosfatidylserinu



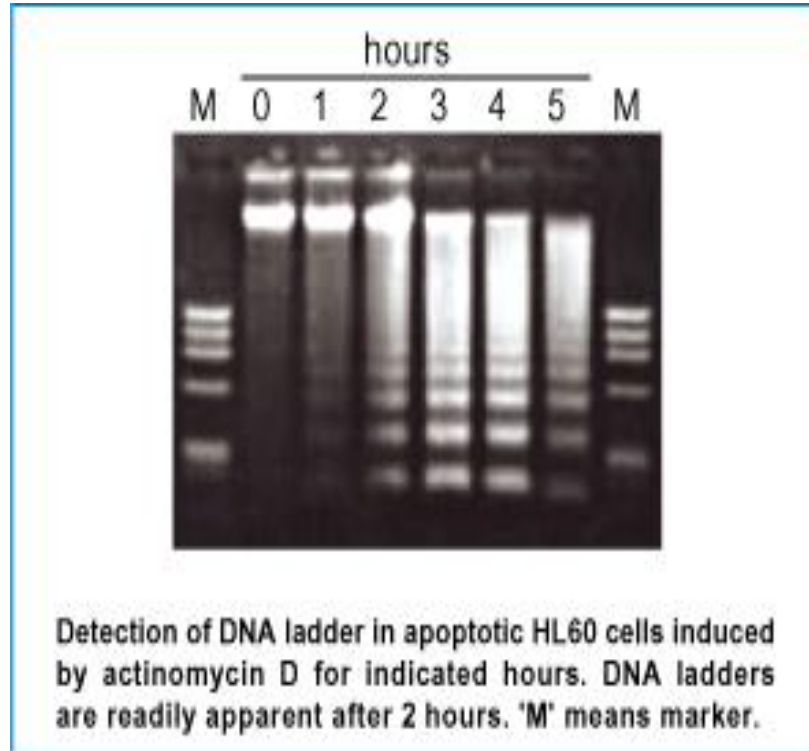
Source:

http://www.cas.cz/o_avcr/zakladni_informace/dokumenty/anotace/2008/5_sekce_biologickych_a_lekarskych_ved.html

http://nanostructure.usc.edu/research/CI_Stress.shtml

http://nanostructure.usc.edu/research/CI_Stress.shtml

DNA ladder



Source:

http://www.itsbio.co.kr/main/goods_view.php?category2=60&no=129

Mechanismy apoptózy

- **1. Vnitřní dráha**

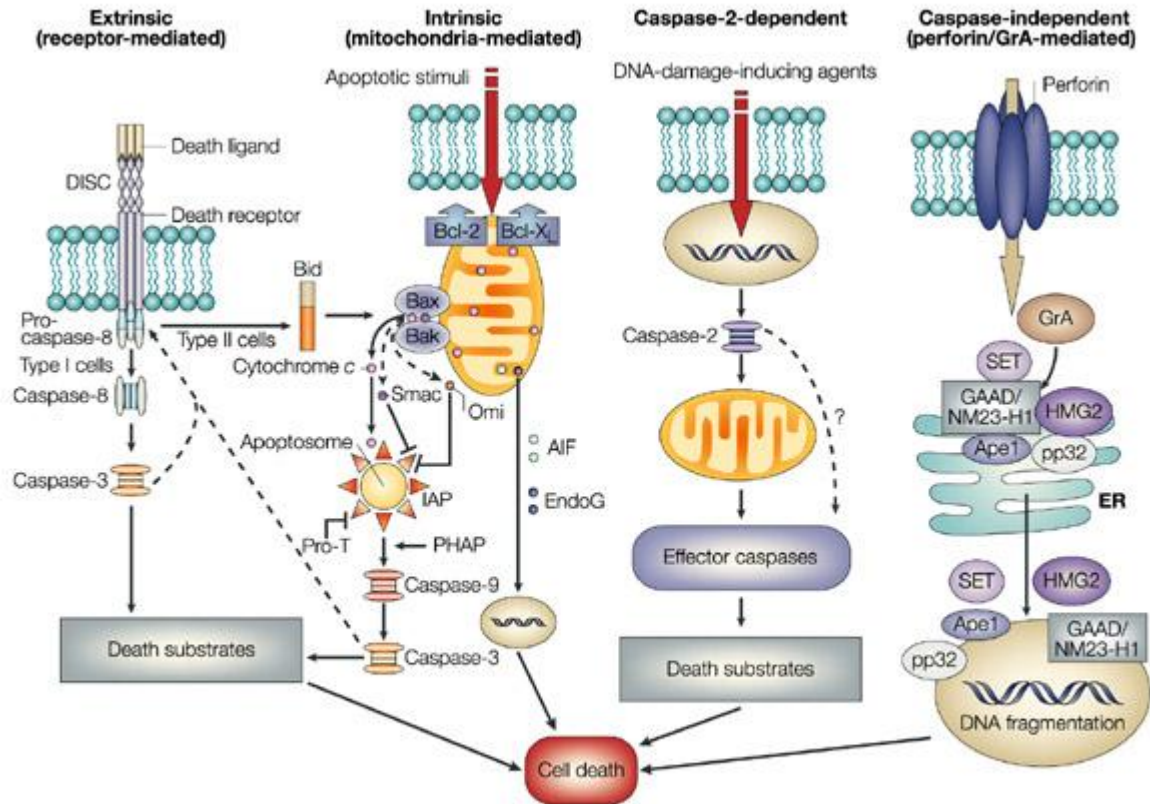
Většina signálů vycházejících především z mitochondrií

- **2. Vnější dráha**

Aktivace smrtících domén TNF-receptorové rodiny

UV, γ , betulínová kyselina, ceramid, perforin, granzym B ...

Apoptóza



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Source:

http://www.nature.com/nrm/journal/v4/n7/box/nrm1150_BX1.html

Mechanismy apoptózy

- 1. Odstranění pozitivního signálu

Růstové faktory

- 2. Přijetí negativního signálu

Poškození DNA, death ligands ..

Apoptotické signály

- **Endogenní:** p53 (p21 a inhibice CDK2)
- **Exogenní:** apoptotické signální molekuly

Glukokortikoidy

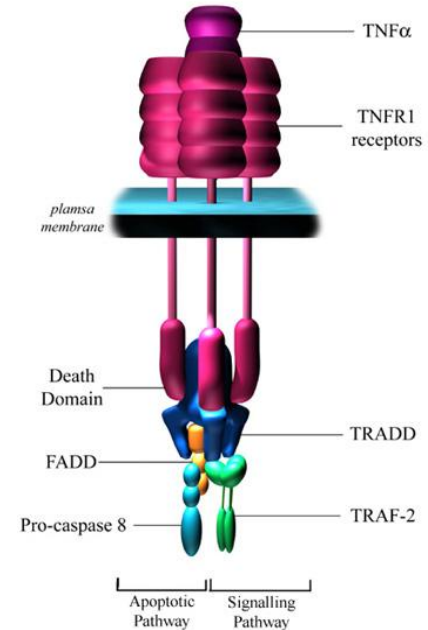
Cytokiny (IL-3, 4, 6)

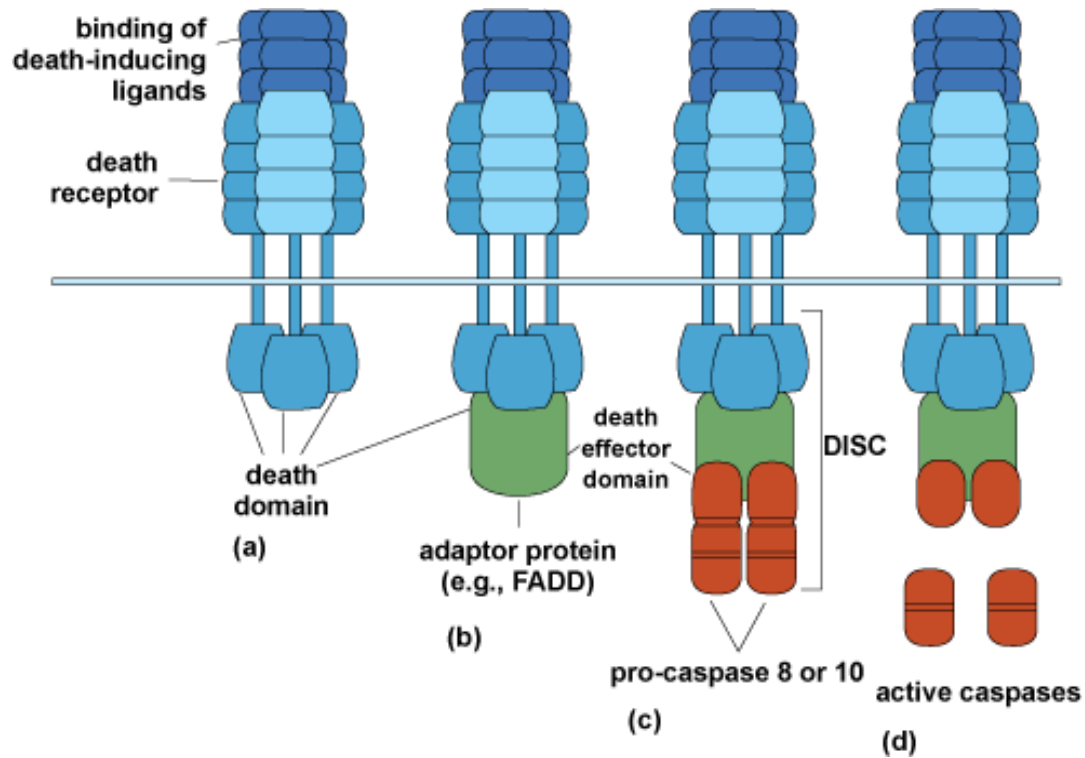
Fas receptor, TNFR1

Granzym B

Ligandy/receptory smrti

- Rodina TNF
 - Fas-L/Fas (CD95)
 - TRAIL-L/TRAIL-R
 - TNF α /TNFR1 a TNFR2
 - Extra/intracelulární doména (DD)
-
- TRAIL trimer \rightarrow tri/polymerizace receptorové molekuly \rightarrow hromadění FADD a TRADD na DD smrtícího receptoru \rightarrow aktivace prokaspázy 8

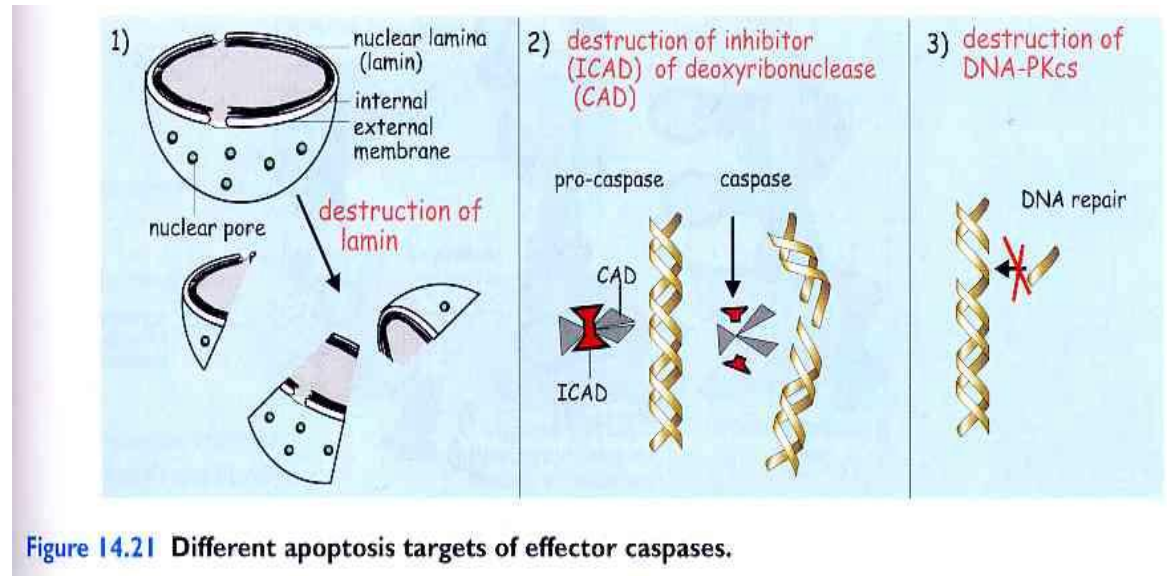
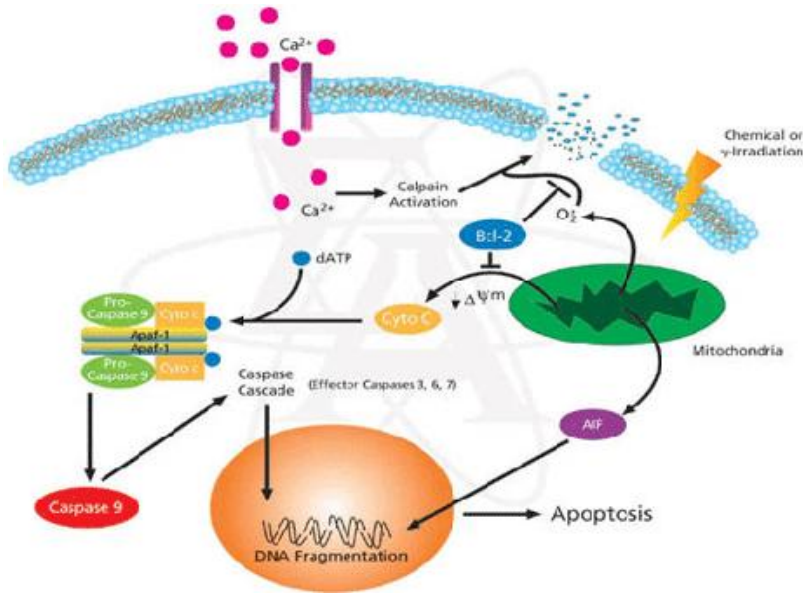




Source:
<http://accessscience.com/content/Death%20receptors/YB100016>

Proces apoptózy

- Proteolýza IC bílkovin
- **Kaspázy** (Cytosolic Aspartate-Specific cystein Proteases)
- Výskyt v cytosolu v inaktivní formě
- Signalizační 2,8,9,10: dlouhá doména může asociovat s receptory CD95, TNF-R1

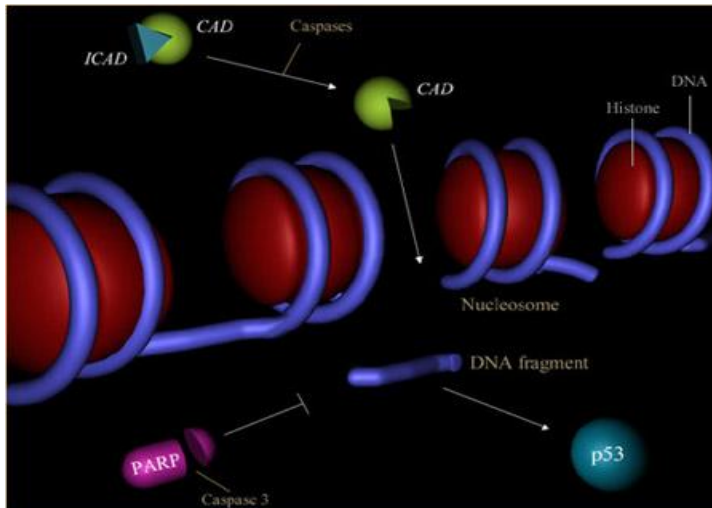


Cílové molekuly

- Laminy
- Poly-ADP-ribosa-polymerasa (PARP)
- DNA-dependentní proteinkinasa
- Aktin
- Cytoskeletální proteiny

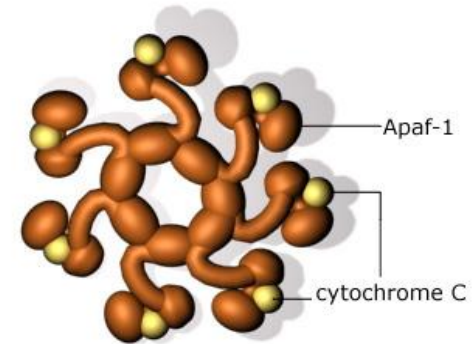
Alterace mitochondriální membrány

- Uvolnění cytochromu c
- Vazba na Apaf-1/pro-kaspáza 9 → apoptozom → aktivovaná kaspáza 9 → akt. K 3

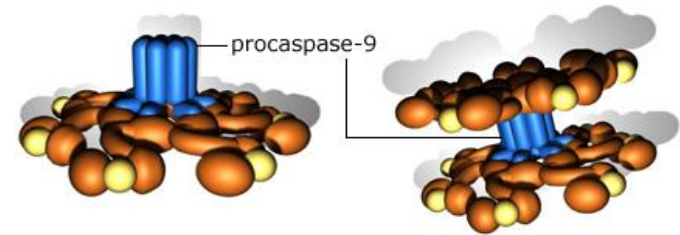


Source:
<http://www.sgul.ac.uk/depts/immunology/~dash/apoptosis/caspases.htm>

First stage of apoptosome formation



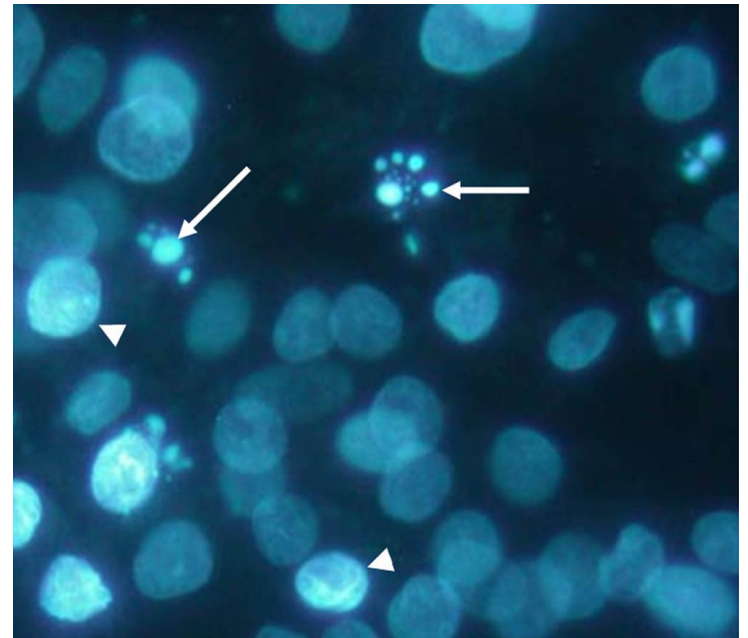
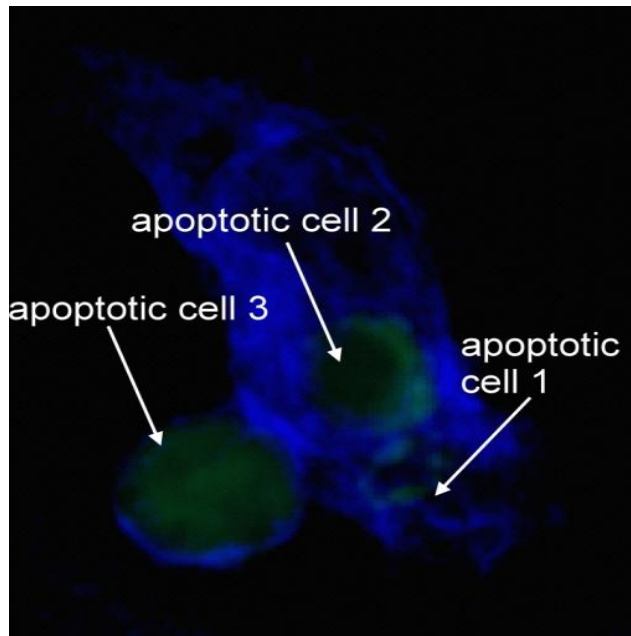
Recruitment of procaspase-9



Caspase Activation

Tvorba apoptotických tělísek

- Fagocytóza
- **Bez zánětlivé reakce!**



Regulace apoptózy

- Pro-apoptotické geny a proteiny

Bax

- Anti-apoptotické geny a proteiny

Bcl-2

- p53

Perforin, granzym B

Summary

- **1. Vnitřní mitochondriální dráha**
cyt c/Apaf-1/kaspáza 9

2. Vnější dráha

CD95/TNF-R1,2 → komplexy → DISC

Použitá a doporučená literatura

- MASOPUST, J. *Patobiochemie buňky*.
- KALOUSOVÁ, M. *Patobiochemie ve schématech*.
- VOET, VOET. *Principles of biochemistry*.
- DEVLIN. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*.