



Κυτταρική Βιολογία

Ενότητα **12** : Απόπτωση ή Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

Παναγιωτίδης Χρήστος
Τμήμα Φαρμακευτικής ΑΠΘ



Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.





Απόπτωση ή Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Σκοποί ενότητας

- Να τονισθεί η σημασία των βλαβών που υφίσταται το DNA.
- Η κατανόηση του ορισμού της απόπτωσης και της ρύθμισής της.
- Η περιγραφή του ρόλου των κασπασών και του μηχανισμού που οδηγεί τα κύτταρα σε απόπτωση.



Το DNA υφίσταται συνεχώς βλάβες

- Το DNA υφίσταται βλάβες, οι οποίες αφού αναγνωριστούν ενεργοποιούν σηματοδοτικά μονοπάτια που έχουν ως αποτέλεσμα:
 - την απόπτωση του κυττάρου
 - τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου
 - τη μεταγραφή ειδικών γονιδίων
 - την επιδιόρθωση της βλάβης.



Η επιδιόρθωση των βλαβών του DNA

- Για την επιδιόρθωση του DNA απαιτείται σύνθεση νέων και τροποποίηση υπαρχόντων πρωτεϊνών.
- Μεταγράφονται γονίδια απόκρισης και παράγονται ή ενεργοποιούνται πρωτεΐνες επιδιόρθωσης και ένζυμα σύνθεσης νουκλεοτιδίων.
- Τελικά επιδιορθώνονται οι βλάβες στο DNA.



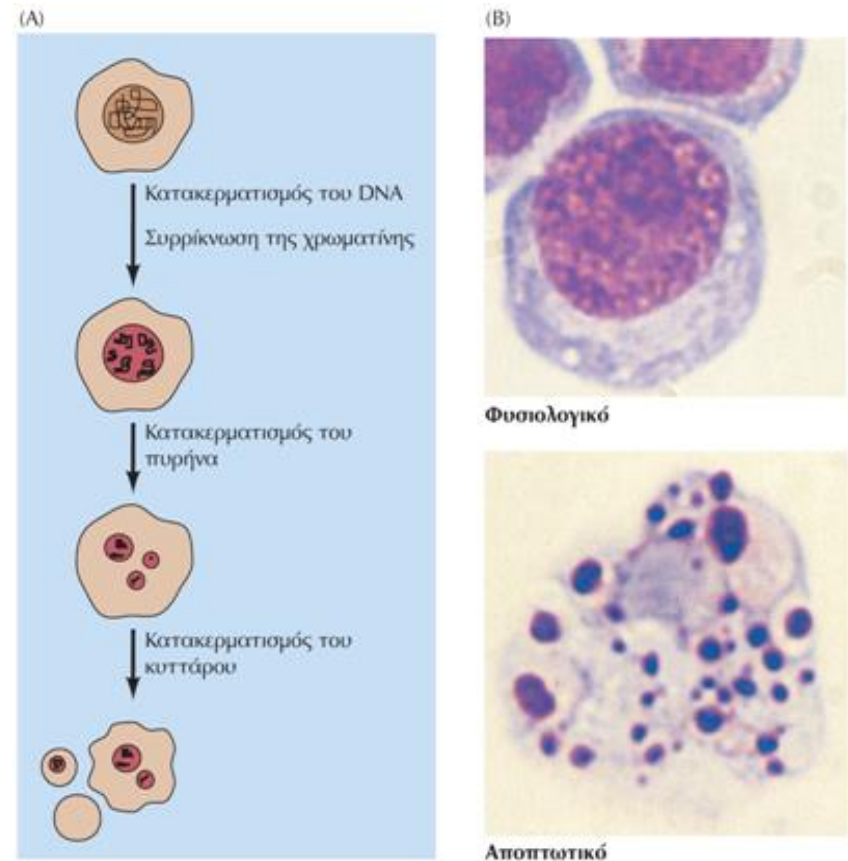
Απόπτωση

Όταν το κύτταρο αδυνατεί να επιδιορθώσει τις βλάβες του DNA τότε προβαίνει σε **προγραμματισμένο θάνατο ή απόπτωση.**



Στην απόπτωση αλλάζει η δομή του κυττάρου και του πυρήνα (1)

- Διαγραμματική παρουσίαση των βημάτων της απόπτωσης (A) .
- Φωτογραφίες φωτονικού μικροσκοπίου που δείχνουν φυσιολογικά και αποπτωτικά λευχαιμικά κύτταρα του ανθρώπου (B).
- Στις φωτογραφίες αυτές είναι προφανής η συρρίκνωση της χρωματίνης και ο κατακερματισμός του πυρήνα κατά την απόπτωση.



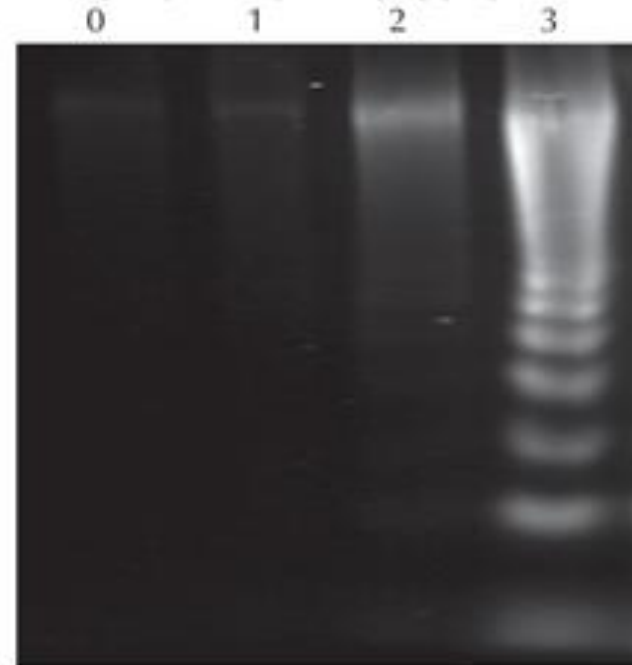
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Στην απόπτωση αλλάζει η δομή του κυττάρου και του πυρήνα (2)

- Ηλεκτροφόρηση DNA που απομονώθηκε από αποπτωτικά κύτταρα (Γ) .
- Είναι έκδηλος ο κατακερματισμός του DNA σε τμήματα με μεγέθη πολλαπλάσια των 200 ζευγών βάσεων (που αντιστοιχούν στο DNA των νουκλεοσωμάτων).
- Το γενετικό υλικό των δειγμάτων απομονώθηκε 1-4 ώρες μετά την επαγωγή της απόπτωσης.

(Γ) Ώρες μετά την επαγωγή της απόπτωσης

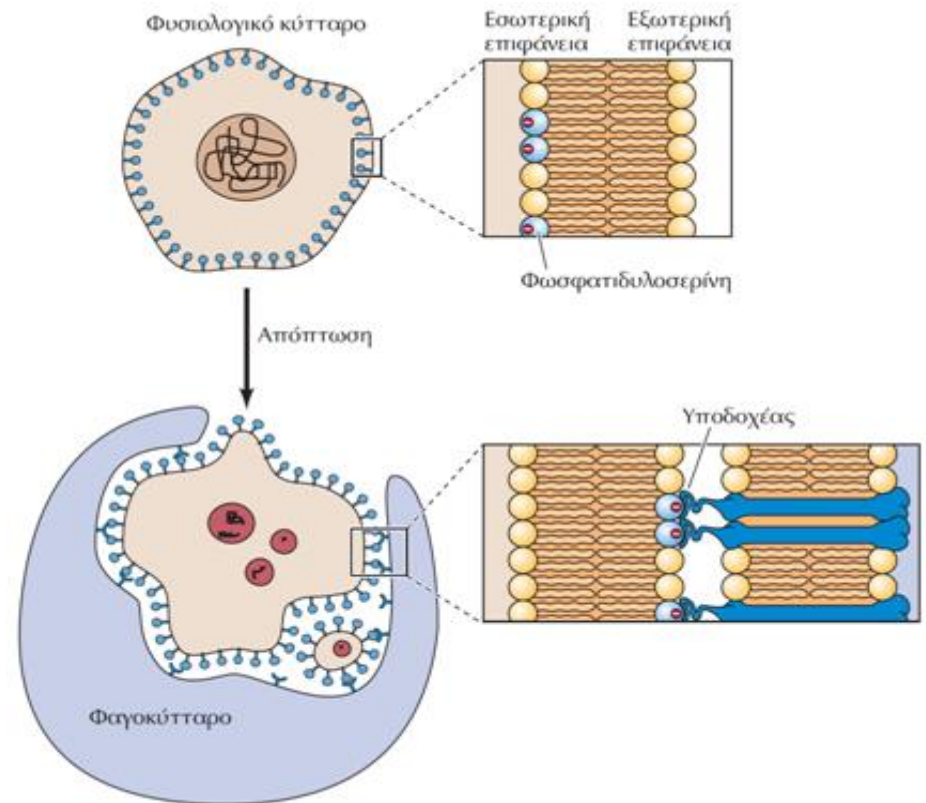


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Τα αποπτωτικά κύτταρα φέρουν σήματα φαγοκυττάρωσης

- Αναγνώριση και εγκόλπωση αποπτωτικών κυττάρων και τμημάτων κυττάρων από φαγοκύτταρα.
- Ένα από τα σήματα που αναγνωρίζεται από τα φαγοκύτταρα είναι η φωσφατιδυλοσερίνη στην κυτταρική επιφάνεια.
- Σε φυσιολογικά κύτταρα, η φωσφατιδυλοσερίνη περιορίζεται στην εσωτερική στιβάδα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, αλλά μετακινείται και προς την κυτταρική επιφάνεια κατά την απόπτωση.
- Η φωσφατιδυλοσερίνη της μεμβράνης των αποπτωτικών κυττάρων αναγνωρίζεται από τα φαγοκύτταρα τα οποία και εγκολπώνουν και τελικώς πέπτουν τα αποπτωτικά κύτταρα.



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Ποιά σήματα ενεργοποιούν την απόπτωση;

- Η απόπτωση ενεργοποιείται από διάφορα σήματα όπως:
 - ακτινοβόληση του κυττάρου
 - απομάκρυνση απαραίτητων αυξητικών παραγόντων
 - γλυκοκορτικοειδή
 - ενεργοποίηση κυτταρικού υποδοχέα από προσδέτη
 - προσβολή από κυτταροτοξικό λεμφοκύτταρο.



Η πρωτεΐνη Fas και η ενεργοποίηση της απόπτωσης

Κατά την αλληλεπίδραση των κυττάρων, ο προσδέτης FasL ενός κυττάρου αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα Fas (FasR) ενός άλλου κυττάρου και τελικά ενεργοποιείται η απόπτωση του δεύτερου που φέρει τον υποδοχέα Fas.

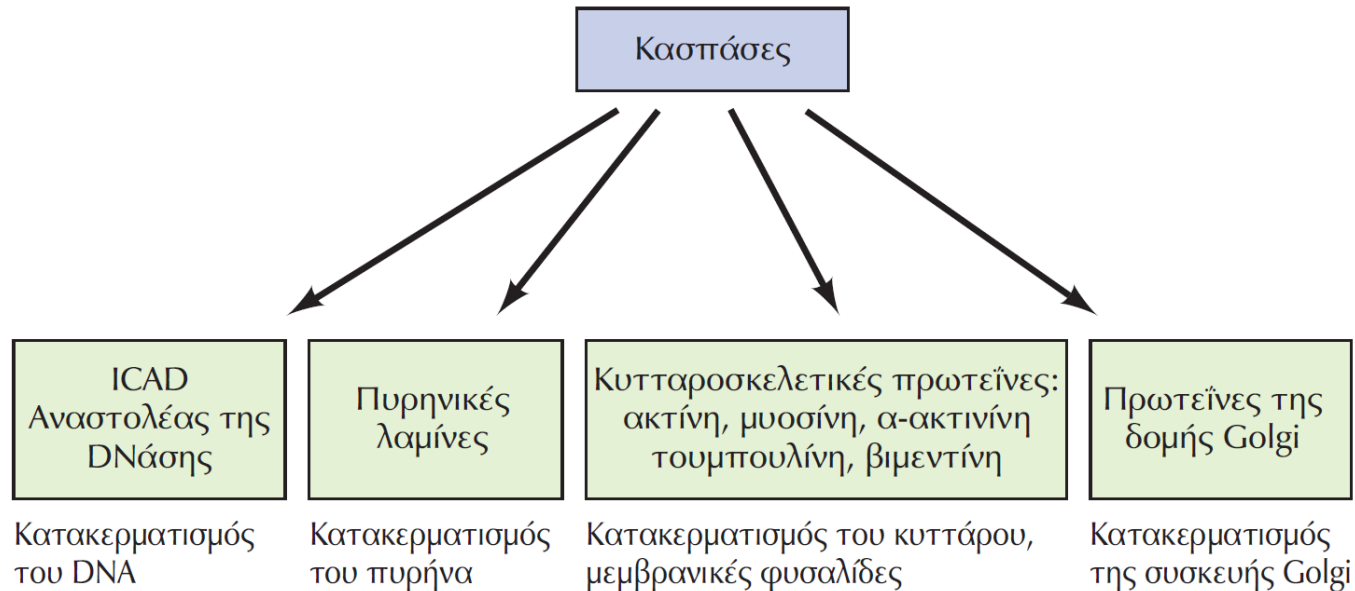


Ρύθμιση της απόπτωσης

Η απόπτωση ρυθμίζεται από εξωκυττάρια σήματα και από ενδοκυττάρια πρωτεΐνες.



Η απόπτωση διεκπεραιώνεται σε μεγάλο βαθμό από τις κασπάσες



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Οι κασπάσες, αφού ενεργοποιηθούν, πέπτουν περισσότερες από 100 κυτταρικές πρωτεΐνες, προκαλώντας τις χαρακτηριστικές μορφολογικές τροποποιήσεις που παρατηρούνται κατά την απόπτωση.



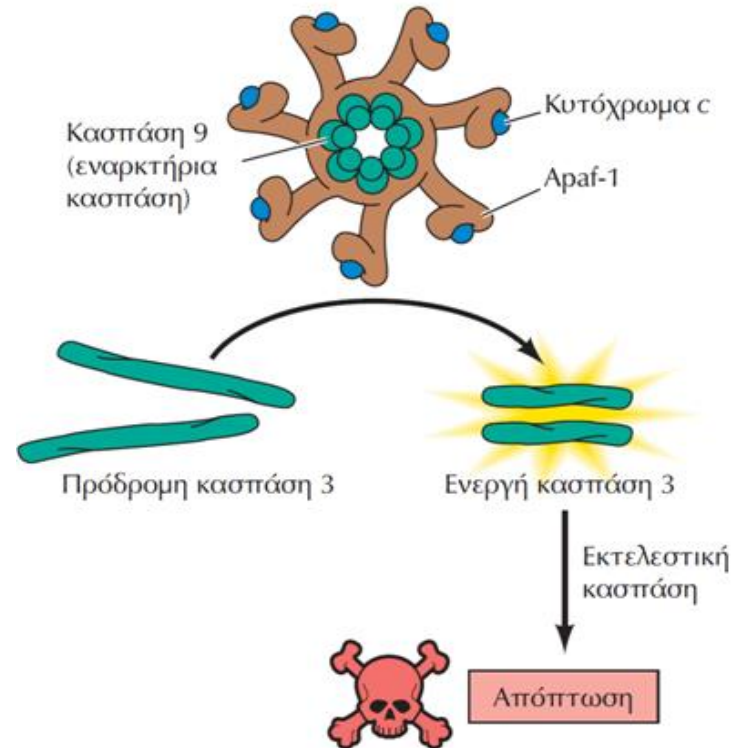
Οι κασπάσες είναι πρωτεάσες

Οι κασπάσες είναι πρωτεάσες που ενεργοποιούνται με διμερισμό και εξειδικευμένη πρωτεόλυση.



Ενεργοποίηση των κασπάσών

- Η εναρκτήρια κασπάση 9 των θηλαστικών ενεργοποιείται στο αποπτώσωμα ως σύμπλοκο με την Araf-1 και το κυτόχρωμα c.
- Στη συνέχεια, η κασπάση 9 πέπτει και ενεργοποιεί εκτελεστικές κασπάσες, όπως είναι η κασπάση 3.

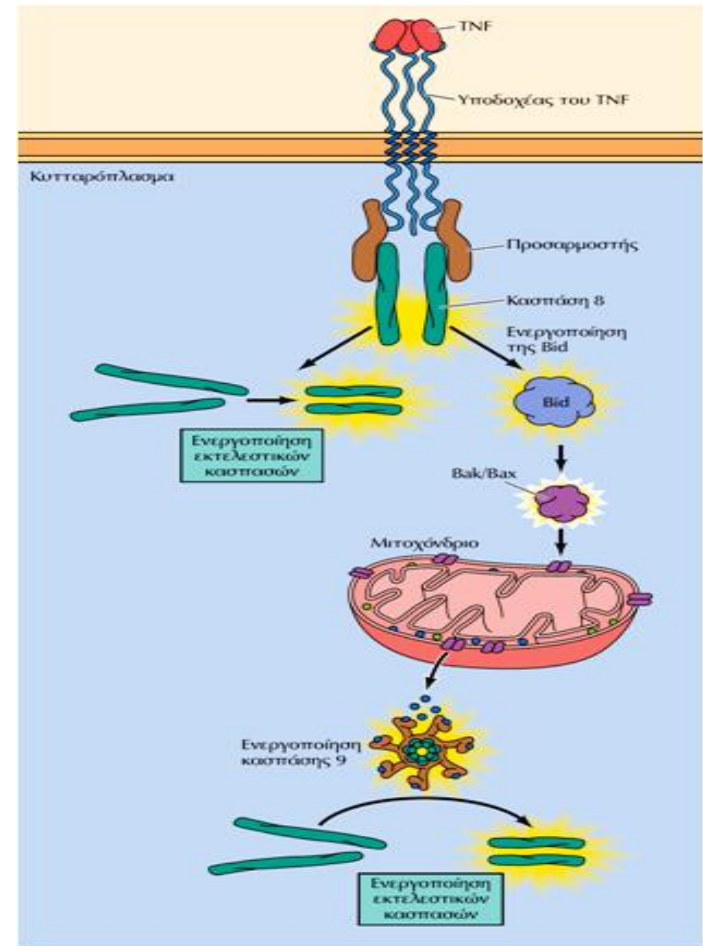


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Υποδοχείς κυτταρικού θανάτου

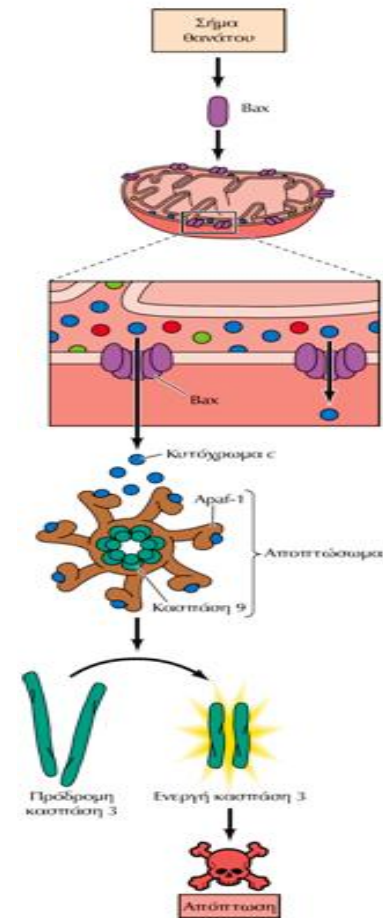
- Τόσο οι παράγοντες TNF όσο και άλλοι προσδέτες υποδοχέων κυτταρικού θανάτου αποτελούνται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, με αποτέλεσμα να επάγουν τον τριμερισμό των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου στους οποίους προσδένονται.
- Ενεργοποίηση των υποδοχέων οδηγεί σε στρατολόγηση και ενεργοποίηση της κασπάσης 8 μέσω της αλληλεπίδρασής της με μόρια-προσαρμοστές (εξωγενές μονοπάτι απόπτωσης).
- Μετά την ενεργοποίησή της, η κασπάση 8 μπορεί άμεσα να πέψει και να ενεργοποιήσει εκτελεστικές κασπάσες.
- Επιπλέον, η κασπάση 8 πέπτει την BH3-μόνο πρωτεΐνη Bid, η οποία μπορεί πλέον να ενεργοποιήσει το ενδογενές μονοπάτι απόπτωσης μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης 9.
- Η ενεργοποίηση της κασπάσης 9 προκαλείται από την απελευθέρωση κυτοχρώματος C από τα μιτοχόνδρια (δες προηγούμενη και επόμενη διαφάνεια).



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Ο μιτοχονδριακός δρόμος απόπτωσης

- Στα κύτταρα των θηλαστικών, συχνά τα σήματα κυτταρικού θανάτου επάγουν απόπτωση μέσω ενός μηχανισμού στον οποίο εμπλέκονται τα μιτοχόνδρια.
- Πρόκειται για το ενδογενές μονοπάτι απόπτωσης. Όταν ενεργοποιηθούν οι προαποπτωτικές πρωτεΐνες πολλαπλών επικρατειών της οικογένειας Bcl-2 (οι Bak και Bax), σχηματίζουν ολιγομερή στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, προκαλώντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος *c* από τον διαμεμβρανικό χώρο.
- Η απελευθέρωση του κυτοχρώματος *c* οδηγεί στον σχηματισμό αποπτωσωμάτων στα οποία συμμετέχουν η Araf-1 και η κασπάση 9.
- Η κασπάση 9 ενεργοποιείται μέσα στα αποπτωσώματα και στη συνέχεια ενεργοποιεί, με πρωτεολυτική πέψη, καθοδικές κασπάσες, όπως είναι η κασπάση 3.



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Τα πλεονεκτήματα της απόπτωσης

- Ποιά είναι τα πλεονεκτήματα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου;
- Επιτελείται μόνο όταν ο οργανισμός θέλει να καταστρέψει «ήσυχα» κάποια κύτταρα που έχουν ανωμαλίες;





Τέλος ενότητας

Επεξεργασία: Τσαχουρίδου Βασιλική
Θεσσαλονίκη, Εαρινό Εξάμηνο 2013-2014



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ