

Apoptóza a klinické důsledky poruch její regulace

Apoptóza je **fyziologický proces**, při kterém je **spotřebovávána energie**. **Nevyvolává zánětlivou reakci** (na rozdíl od nekrózy). Je významná pro embryonální vývoj, při hormon-dependentních cyklech (endometrium, mléčná žláza, prostata) i pro obnovu buněk (střevní epitel apod.). Poruchy regulace apoptózy mohou vést jak k nádorovému bujení, tak k hypotrofiím orgánů (např. ledviny) nebo k vrozeným vývojovým vadám (např. syndaktylie).

Fáze apoptózy

1. Signál pro apoptózu - rozhodnutí zemřít,
2. exekuce apoptózy,
3. degradace apoptotických tělísek fagocytózou.

Signál pro apoptózu

- Může přicházet zevní nebo vnitřní cestou,
- **zevní cesta** - nedostatek růstových faktorů, cytotoxické cytokiny (FasL, TNF), morfogeny, glukokortikoidy atd.,
- **vnitřní cesta** - signály vychází především z mitochondrií, řízeno rodinou genů Bcl-2 (gen bax a bcl-2).

Signály pro přežití

- Růstové faktory, cytokiny, hormony, virový protein p53.

Signály pro apoptózu

- Morfogeny, viry, glukokortikoidy, genotoxické vlivy, cytotoxické cytokiny (TNF, FasL), T-lymfocyty a NK-buňky (granzym B, perforiny).

Geny - supresory apoptózy

- Bcl-2, bag, Rb.

Geny - induktory apoptózy

- bax, bak, bad, TP53.

Exekuce apoptózy

- Signály pro apoptózu kaskádovitě aktivují **ICE (kaspázy)**, což vyvolá vlastní exekuci apoptózy,
- kondenzace chromatinu a jeho agregace v periferii jádra, štěpení DNA mezi nukleosomy (fragmenty jsou 180 až 200 bp dlouhé),
- zvětšuje se ER, vytváří kapsy a spojuje se s cytoplazmatickou membránou,
- vznikají vakuoly a agregují se filamenta,
- praskají mitochondrie a uvolňují **cytochrom C**,
- na konec vznikají **apoptotická tělíska**.

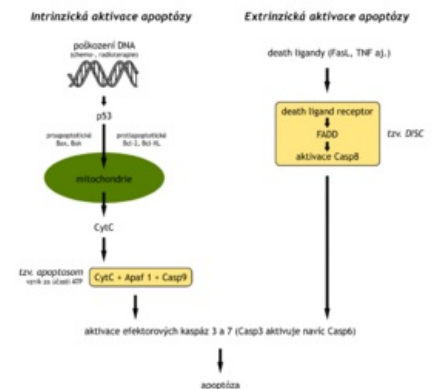
Fagocytóza apoptotických tělísek

- Pohlcení makrofágy a okolními buňkami.

Geny a proteiny související s apoptózou

Gen Rb produkuje protein p105, který je v G1 kontrolním bodě na nejméně 10 místech fosforylován komplexem cyklin/cdk (cyklin D/cdk 4, 6 a cyklin E/cdk2), čímž se mění jeho schopnost asociovat s proteinem E2F, který vytváří heterodimerní komplexy s DP1. E2F a DP1 jsou transkripční faktory, které indukují expresi genů nutných k rozvoji S-fáze (např. DNA-polymeráza, thymidinkinázy, dihydrofolátreduktázy, c-myc, c-mycb a cdc2). To znamená, že gen Rb je nezbytný pro rozvoj S-fáze a suprimuje apoptózu. Mutace genu Rb vyvolávají retinoblastom, nádory kostí, prsou, plic, prostaty nebo močového měchýře.

Gen TP53 je tumor supresorový gen, jehož klíčová úloha také spočívá v regulaci G1 kontrolního bodu. Produkt genu TP53, protein p53, je transkripční faktor, který aktivuje expresi genů pro faktory inhibující proliferaci buněk. Jedním z nich je protein p21, který zastaví rozvoj cyklu buněčného dělení, takže může dojít k reparaci DNA. Pokud je poškození DNA nereparovatelné, podílí se p53 na indukci apoptózy. Mutace TP53 jsou přítomné u 50% nádorů, vrozená mutace tohoto genu vede ke vzniku Li Fraumeni syndromu.



Cesty aktivace apoptózy

Schéma apoptosomu

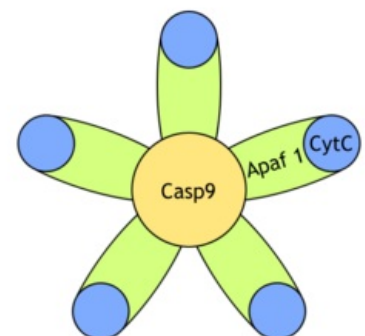


Schéma apoptosomu

Bcl-2 a bax jsou geny, jejichž produkty vytvářejí jak homodiméry, tak spolu heterodiméry. Bcl-2 apoptózu suprimuje, bax indukuje. Heterodiméry Bcl-2-bax nedělají nic. Podle toho, zda převažuje množství homodimerů bax-bax nebo bcl2-bcl-2 k apoptóze dojde nebo nedojde.

Protein p35 je kódován některými viry. Inhibuje apoptózu, aby vir mohl v hostitelské buňce dále žít a šířit se. Protein p35 je štěpen kaspázami místo dalších jejich substrátů, a tím jim znemožňuje účinnou indukci apoptózy.

Buňky také potřebují ke svému životu stimulaci **faktory pro přežití** (*hormony, cytokiny, růstové faktory*). Pokud jimi nejsou stimulovány, vede to k apoptóze. Patří sem například PDGF, FGF, HGF, IGF atd.

Fas receptor je transmembránový receptor, který se řadí do rodiny TNF. Přenos signálu z něj je prostřednictvím kaspáz. FasL je transmembránový protein, který ale může být z membrány alternativně odštěpen. FasL exprimují T-lymfocyty, makrofágy a NK-buňky. Fas indukovaná apoptóza je důsledkem kontaktu mezi Fas receptorem a FasL (ligand). Tento druh apoptózy se podílí na selekci T-lymfocytů v periferní krvi, cytotoxickém efektu T-buněk a NK-buněk a na ukončení imunitní odpovědi (umírání klonů imunitních buněk).

Kaspázy jsou proteázy, které se podílejí na různých cestách indukce apoptózy. Dosud jich bylo popsáno 11. Jsou syntetizovány jako prekurzory a mohou být aktivovány např. prostřednictvím Fas receptorů nebo TNF receptorů atd. Po aktivaci dochází ke kaskádovité aktivaci kaspáz (podobné jako např. u hemokoagulační reakci), která vede až k exekuci apoptózy.

Odkazy

Související články

- Apoptóza
- Nekroptóza
- Kaspázy
- Poruchy signalizace apoptózy v nádorových buňkách

Externí odkazy

- Článek Apoptóza na české Wikipedii
- Článek Nekroptóza na české Wikipedii

Použitá literatura

- KAPRAS, Jan a Milada KOHOUTOVÁ. *Kapitoly z lékařské genetiky III.*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2009. sv. 1. ISBN 80-246-0001-3.