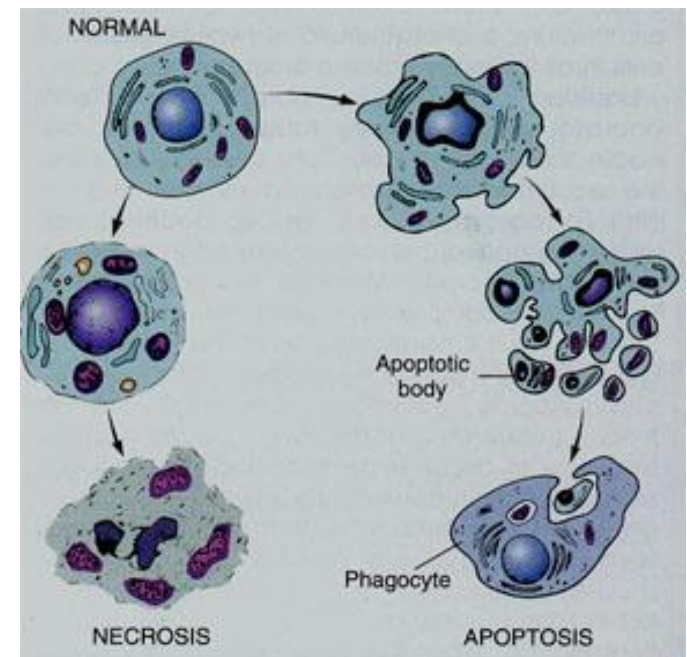


APOPTOZA

Apoptoza to proces fizjologicznego obumierania komórek

- mechanizm, który w naturalny sposób równoważy zjawisko proliferacji komórek
- nagroda Nobla z Fizjologii i Medycyny w roku 2002 za odkrycia z dziedziny regulacji zaprogramowanej śmierci komórki.
- zachodzi ona **bez naruszenia** integralności tkanek
- proces **aktywny** wymagający uaktywnienie wielu szlaków biochemicznych oraz syntezy wielu białek
- dotyczy ona pojedynczych komórek rozsianych w obrębie narząd

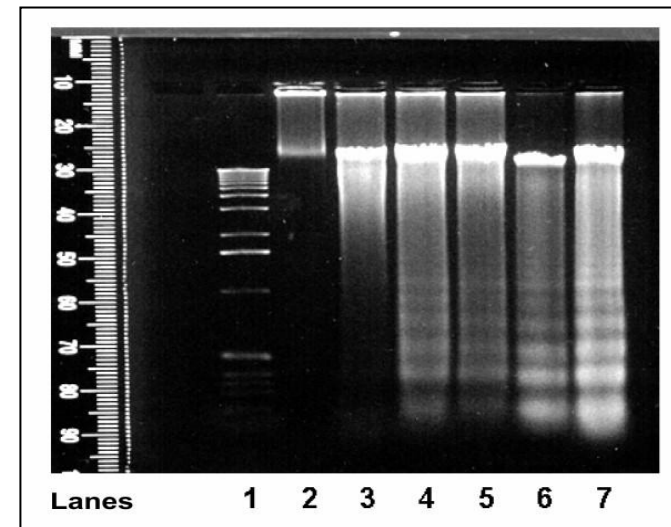
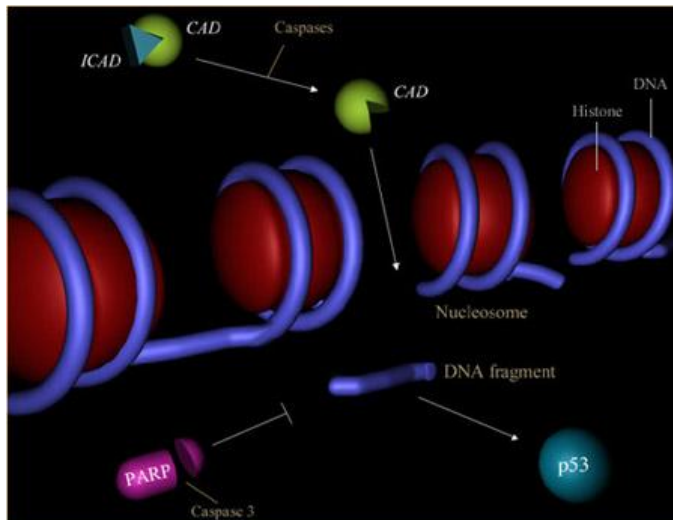


Rola apoptozy

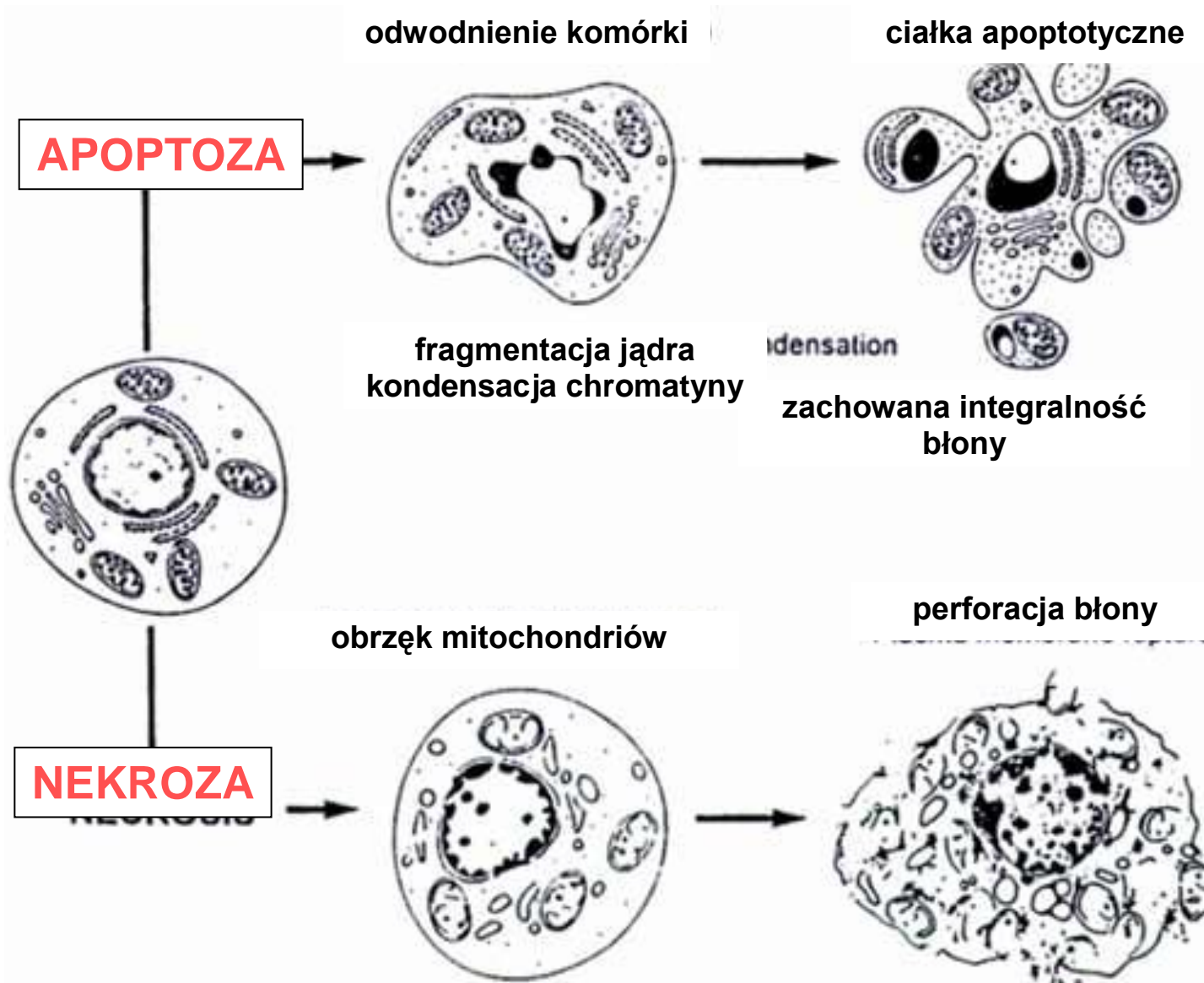
- ✓ dzięki apoptozie z organizmu eliminowane są nie tylko komórki stare, uszkodzone lub te wyprodukowane w nadmiarze;
- ✓ w embriogenezie (warunkuje prawidłowy rozwój tkanek i narządów);
- ✓ kontroluje nadmierną ilość bezużytecznych lub niewłaściwych komórek;
- ✓ w rozwoju i funkcjonowaniu układu immunologicznego (m.in. poprzez eliminacje autoreaktywnych niedojrzałych limfocytów T i B).

Apoptoza

- **maleje objętość** komórki (odwodnienie kom)
- zmiana kształtu na wydłużony
- struktury cytoplazmatyczne komórki **zachowują integralność**
- **rozkład DNA** na skutek działania endonukleaz na fragmenty o wielkości 180-200 par zasad (odpowiada odcinkom pomiędzy nukleosomami)

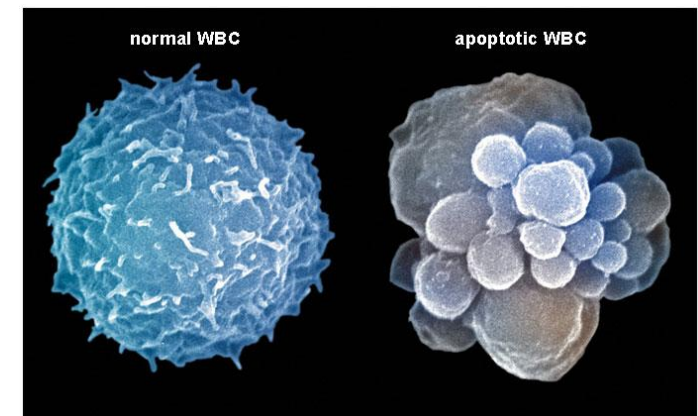


Apoptoza i martwica - porównanie



Apoptoza

- zwiększona przepuszczalność zewnętrznej błony mitochondrialnej i uwolnienie cytochromu c → aktywacja kaspaz
- **kaspazy** = proteazy hydrolizują wiązania peptydowe po reszcie kwasu asparaginowego; w cytoplazmie w formie nieaktywnych proenzymów,
- komórka tworzy wypustki, z których powstają tzw. ciałka apoptyczne, zawierające czasem fragmenty chromatyny i zawsze **funkcjonalne** organelle
- **sąsiednie komórki** fagocytują ciałka apoptyczne
- apoptoza nie wywołuje więc odczynu zapalnego
- nie powoduje ogniskowego uszkodzenia tkanki



Apoptoza

- ✓ proces dzieli się na dwa etapy:
 1. **indukcji** czyli wprowadzania do apoptozy
 2. **egzekucji** czyli wykonywania apoptozy

- ✓ indukcja poprzez :

szlak zewnątrzpochodny: czynnik martwicy nowotworów (TNF- α)

FAS-ligand, TRAIL, TNF- receptory „receptory śmierci”,
część cytoplazmatyczna zawiera sekwencję zwaną
domeną śmierci (DD)

szlak wewnątrzpochodny:

(a) czynniki uszkodzające DNA (promieniowanie jonizujące,
wolne rodniki, leki alkilujące)

(b) niekontrolowana aktywacja proliferacji komórek
(białko p53)

(c) działanie glikokortykoidów (apoptoza tymocytów,
tymocyty = prekursorowe komórki obwodowych limfocytów T.

Czynniki regulujące apoptozę

- **cytokiny** z jednej strony stymulują zjawisko proliferacji , zaś z drugiej hamują zjawisko apoptozy komórkowej
- endogenne inhibitory apoptozy: **Bcl-2, Bcl-xL**
- czynniki **uszkodzające** lub **stresowe** jak np. niedotlenienie, obecność wolnych rodników, promieniowanie UV, czy
- **brak** właściwego przytwierdzenia do podłoża (**anoikis**)
- **gen supresorowy** gen p53 - Białko p53 jest zarówno inhibitorem podziałów komórkowych jak i czynnikiem indukującym apoptozę
- .
- wykazano, że **ceramidy** mogą wywołać apoptozę komórki (powstałe z rozpadu błonowych sfingomielin = ceramid + fosfocholina)

