

# Κυτταρικός θάνατος και κυτταρική ανανέωση

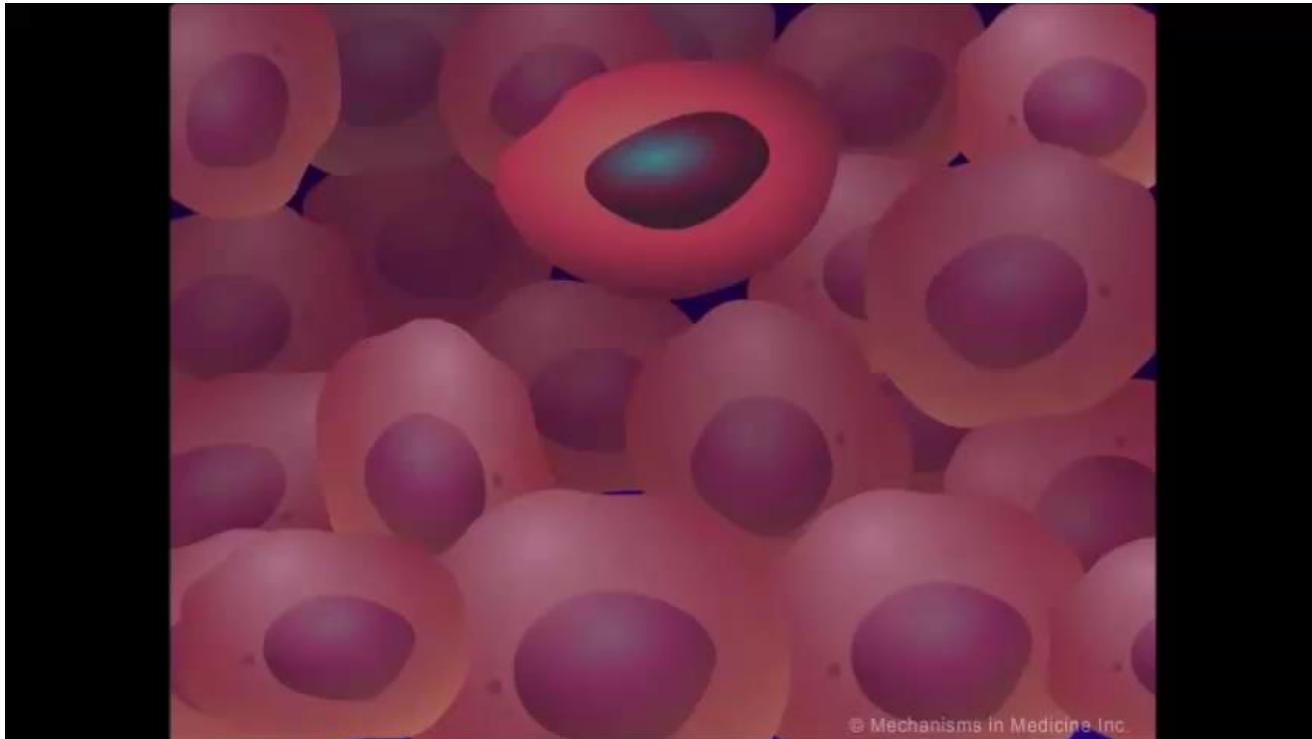
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 17

Λέξεις –κλειδιά: απόπτωση, νέκρωση, κασπάσες, οικογένεια Bcl-2, μονοπάτια προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου



# Ζωή πολυκύτταρων οργανισμών

- Κυτταρικός θάνατος-----κυτταρική ανανέωση

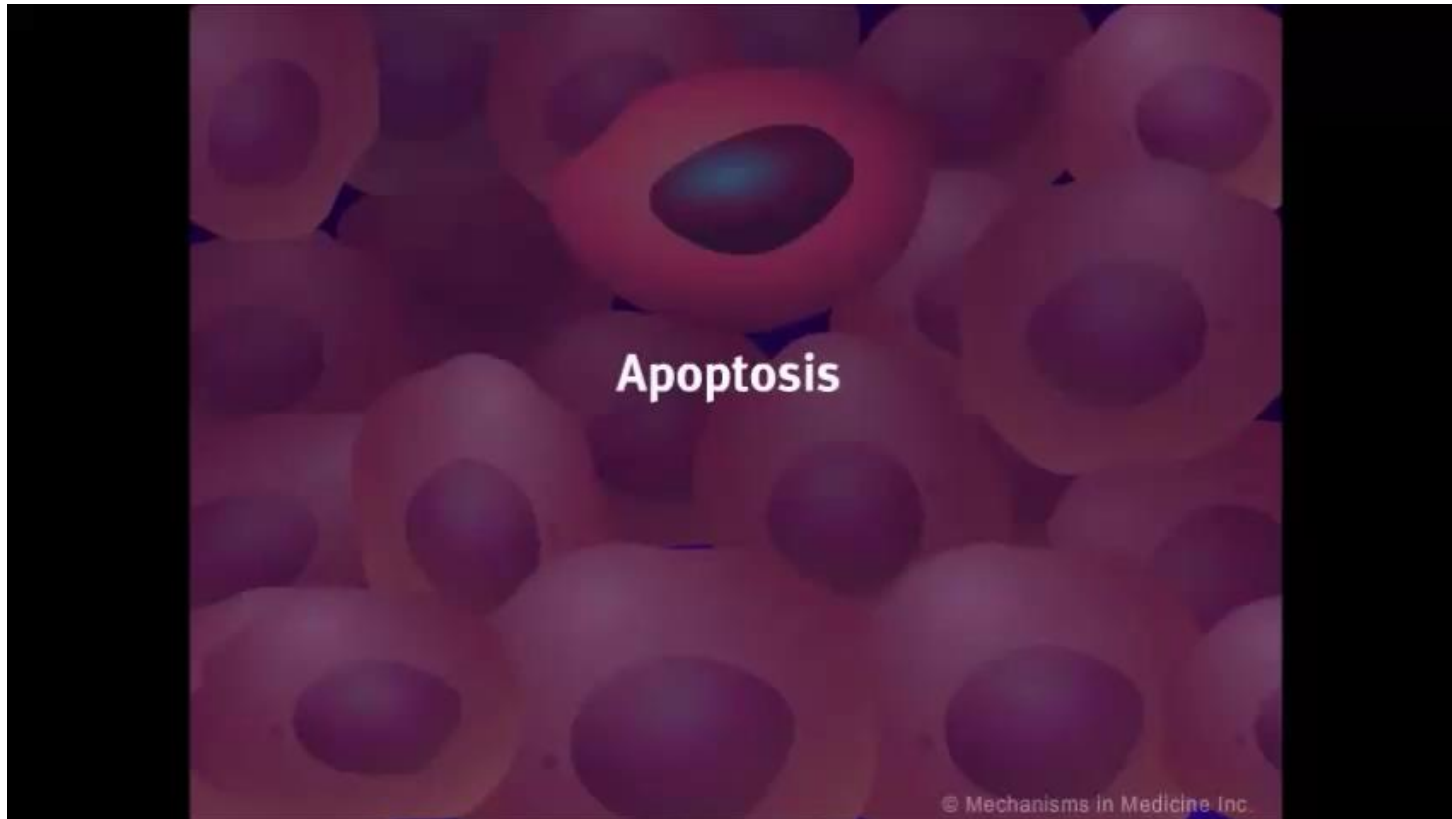


# Διαδικασία ανάπτυξη ζωικών οργανισμών

- Γρήγορος πολλαπλασιασμός εμβρυικών κυττάρων
- Διαφοροποίηση-. Δημιουργία πλήθους εξειδικευμένων τύπων κυττάρων (ιστοί και όργανα ενηλίκων)
- Κυτταρικός θάνατος

# Πότε είναι σημαντική διαδικασία;

- Ο κυτταρικός θάνατος παίζει σημαντικό ρόλο από την εμβρυική ανάπτυξη ως τη γήρανση.



© Mechanisms in Medicine Inc

# Που οφείλεται;

Σε τραυματισμό/καταστροφή

Μηχανική βλάβη

Έκθεση σε τοξικές ουσίες

Σε «αυτοκτονία»

Εσωτερικά σήματα

Εξωτερικά σήματα

# Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

## Κατά την ανάπτυξη

Απομάκρυνση όσων κυττάρων δεν χρειάζονται για τη λειτουργία συγκεκριμένου ιστού ή οργάνου

## Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και μορφογένεση

Morphogenetic apoptosis  
acting as a stone sculptor



Elimination of material  
by apoptosis



New shape revealed



Separation of the digits: an example of morphogenetic apoptosis acting as a stone sculptor. A schematic representation of a developing limb is shown with apoptosis indicated in red (up). When cells from the interdigital zones are removed, a new shape is revealed (down)

# Συνδακτυλία (αδυναμία απόπτωσης)

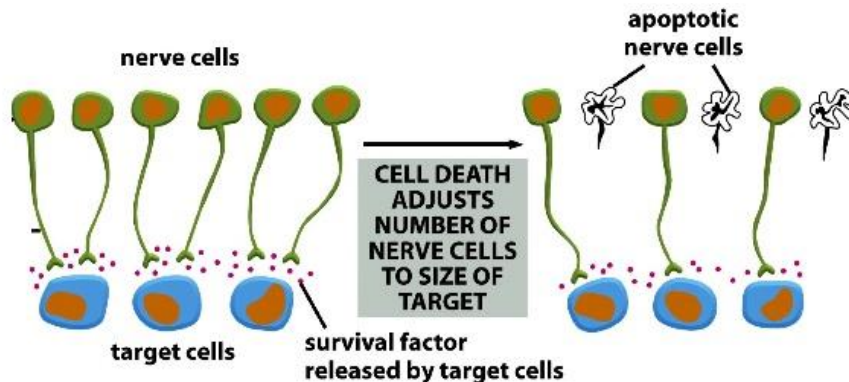




# Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και ανάπτυξη νευρικού συστήματος θηλαστικών

Νευρικό σύστημα θηλαστικών: αρχικά υπάρχουν περισσότεροι νευρώνες από ότι στο ενήλικο άτομο

- ~50% υφίστανται απόπτωση
- επιβιώνουν όσοι νευρώνες δημιουργούν σωστές συνδέσεις με τα κύτταρα-στόχους που εκκρίνουν σήματα επιβίωσης\*



\* **πολυπεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες συγγενικοί με τον νευροαυξητικό παράγοντα (NerveGrowthFactor) που επάγει**

1. την επιβίωση
2. τη διαφοροποίηση των νευρώνων μέσω της ενεργοποίησης ενός υποδοχέα-πρωτεϊνικής κινάσης τυροσίνης

# Ανοσοποιητικό

- Τα Τ λεμφοκύτταρα είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού που είναι υπεύθυνα για την καταστροφή μολυσμένων ή κατεστραμμένων κυττάρων. Ωριμάζουν στο θύμο και εισέρχονται στην κυκλοφορία αφού «ελεγχθούν» ούτως ώστε να είναι αποτελεσματικά εναντίον ξένων αντιγόνων ενώ δεν αντιδρούν με φυσιολογικά κύτταρα. Τα δυσλειτουργικά Τ λεμφοκύτταρα απομακρύνονται με απόπτωση.

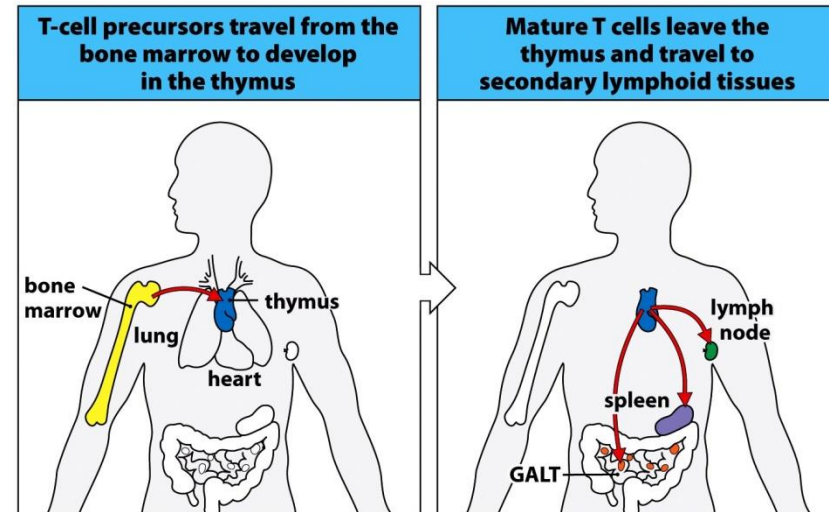


Figure 7.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

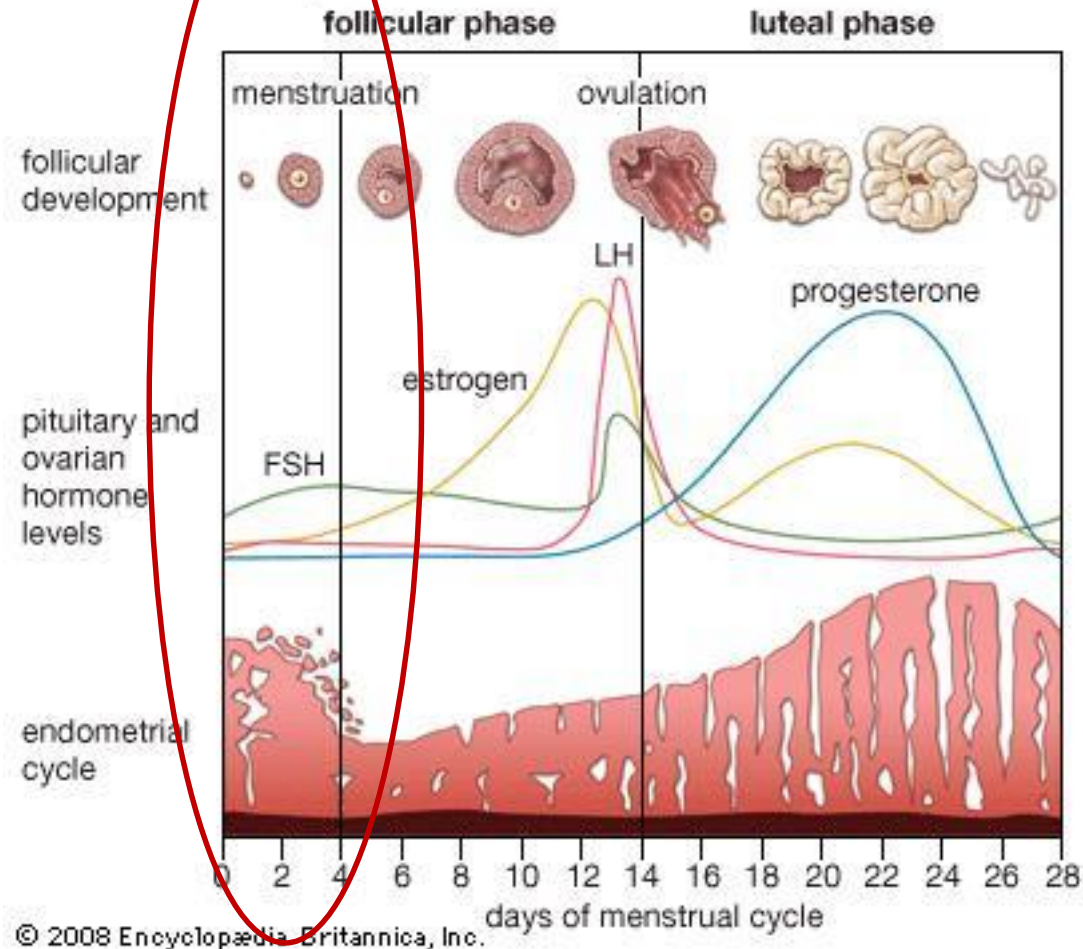
# Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

- Ενήλικα άτομα
  1. Ο κυτταρικός θάνατος πρέπει να εξισορροπείται από την κυτταρική ανανέωση. Οι περισσότεροι ιστοί διαθέτουν βλαστικά κύτταρα που μπορούν να αντικαταστήσουν εκείνα που χάνονται. Αντιστάθμιση κυτταρικού πολλαπλασιασμού-διατήρηση σταθερού αριθμού κυττάρων στους ιστούς που βρίσκονται σε διαδικασία κυτταρικής ανανέωσης
  2. αμυντικός μηχανισμός (κύτταρα με βλάβες, μολυσμένα από ιό, με δυνητικά βλαβερές μεταλλάξεις DNA).

# Απόπτωση του ενδομητρίου κατά την έμμηνο ρύση

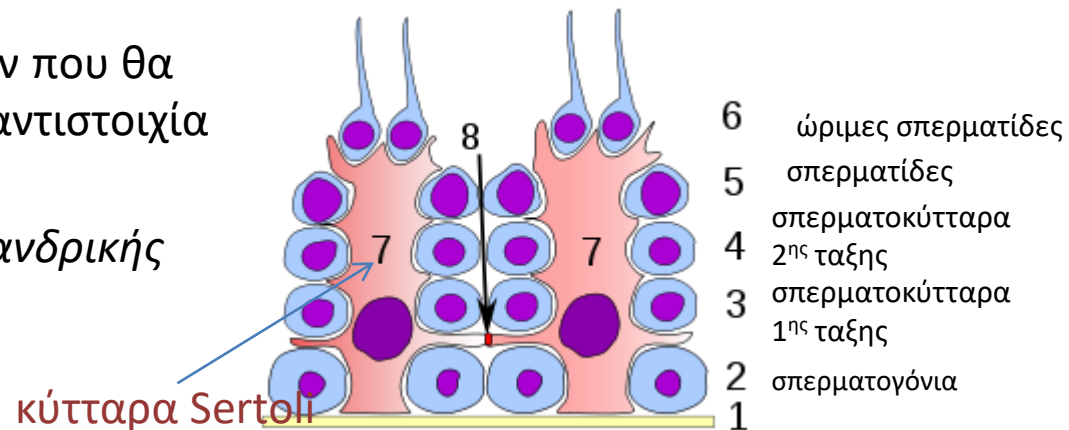
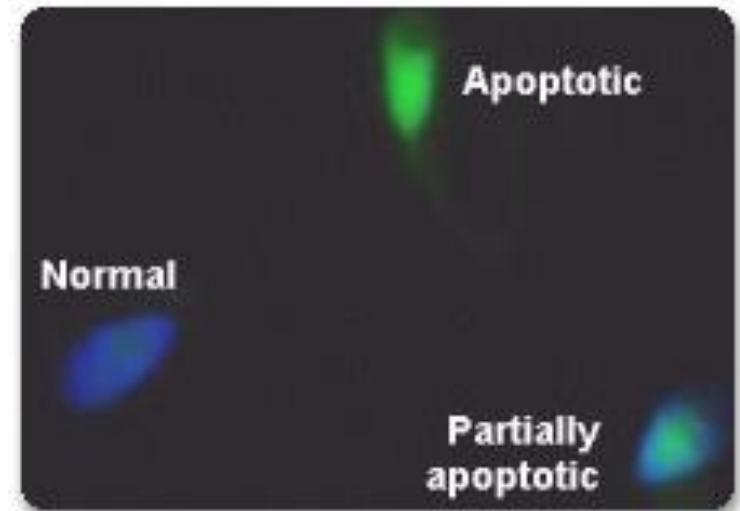
Ορμονοεξαρτώμενη φυσιολογική εκφύλιση και απόπτωση του ενδομητρίου κατά την έμμηνο ρύση και αντικατάστασή του από νέο στον επόμενο κύκλο

The menstrual cycle



# Απόπτωση και σπερματογένεση

- Εμβρυικός όρχις: κύμα μιτωτικού πολλαπλασιασμού βλαστικών γεννητικών κυτταρων-εκφύλιση με απόπτωση
- Άνδρας αναπαραγωγική περίοδος: Απόπτωση προμιτωτικών σπερματογονίων Β/σπερματοκυττάρων για να εξασφαλιστεί ελάττωση του πληθυσμού για
- σταθερό αριθμό σπερματοκυττάρων που θα συνεχίσουν στην πρόφαση MI και αντιστοιχία με τα κύτταρα Sertoli.
- *Εκτίμηση απόπτωσης: Διερεύνηση ανδρικής υπογονιμότητας, IVF.*



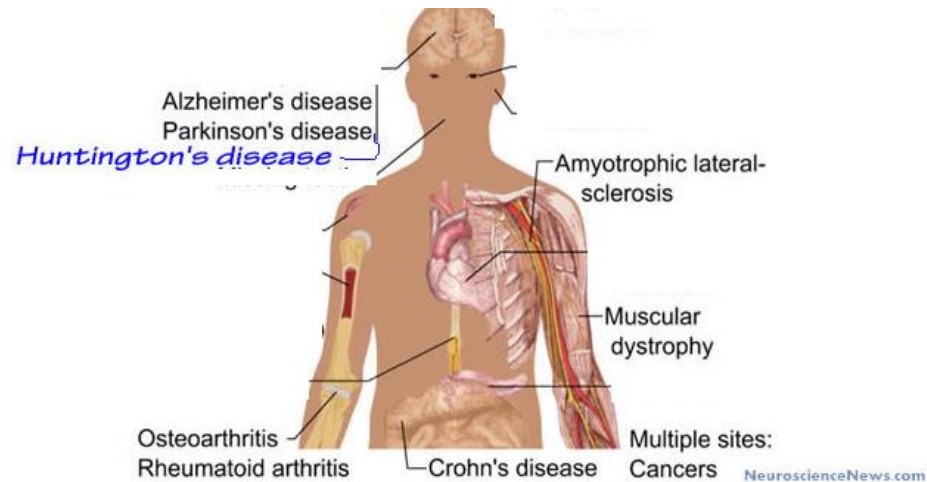
# Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος κατά τη διάρκεια ανάπτυξης ιστών

## Ρύθμιση των κυτταρικών συνδέσεων στους ιστούς\*\*

- \* Η επιλογή των κυττάρων (νευρώνες ή άλλοι τύποι) που επιβιώνουν: ικανότητα δημιουργίας σωστών συνδέσεων με τα κύτταρα-στόχους τα οποία εκκρίνουν **αυξητικούς παράγοντες** που σηματοδοτούν την κυτταρική επιβίωση και παρεμποδίζουν το πρόγραμμα κυτταρικού θανάτου) ή
- \*\* επαφή με γειτονικά κύτταρα ή με το εξωκυτταρικό στρώμα

# Ασθένειες που συνδέονται με δυσλειτουργία του κυτταρικού θανάτου

- Καρκίνος- αποτυχία μηχανισμών κυτταρικού θανάτου
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Parkinson's, Alzheimer's)



## ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ: Μηχανισμοί ρύθμισης του κυτταρικού θανάτου και της κυτταρικής ανανέωσης

-αξιοποίηση βλαστικών κυττάρων \* (ιδιαίτερα εμβρυϊκών β.κ. για την αντικατάσταση κατεστραμμένων ιστών.

\* Ικανότητα των βλαστικών κυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε ευρύ φάσμα κυτταρικών τύπων)

# Καρκίνος

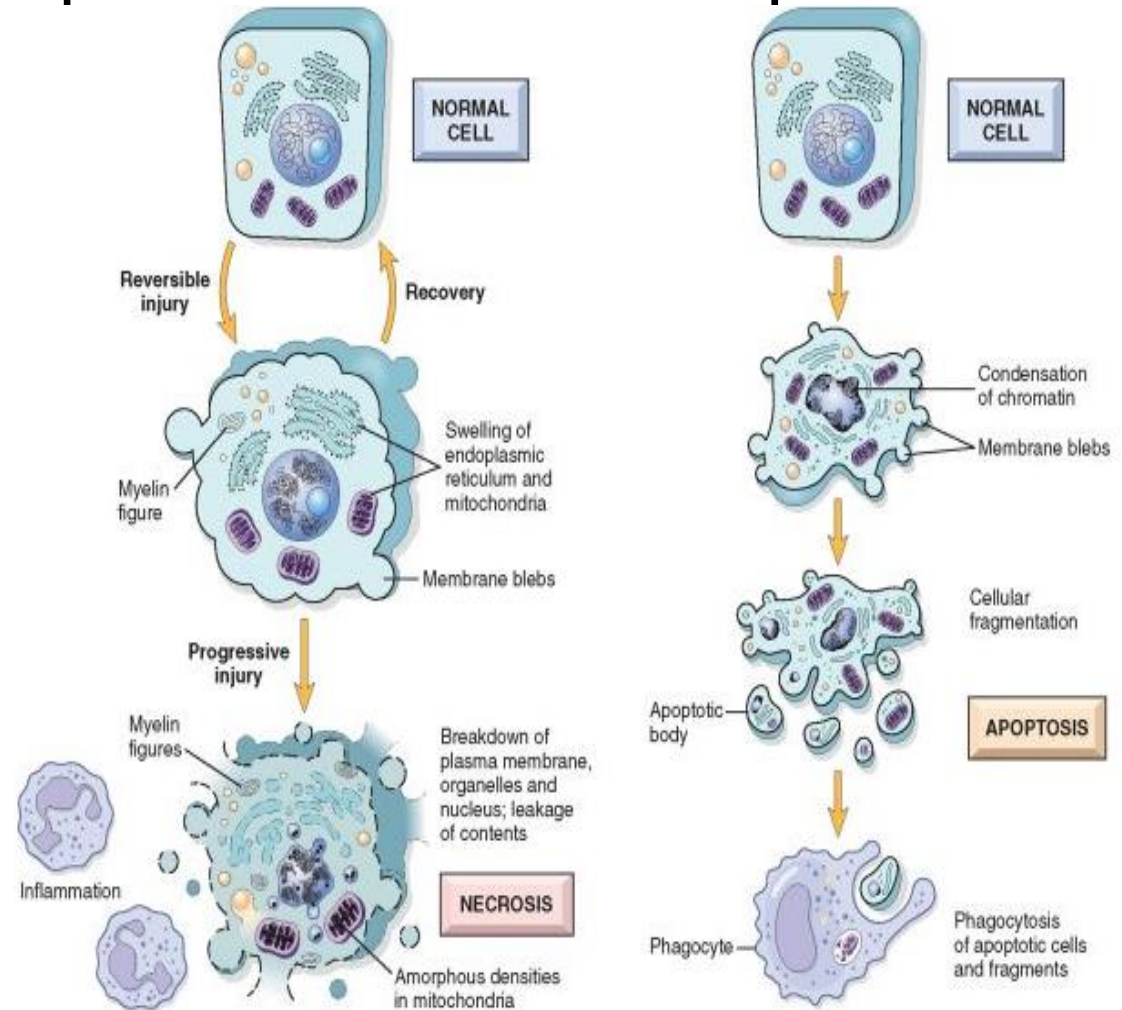


# Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

## Νέκρωση-----απόπτωση

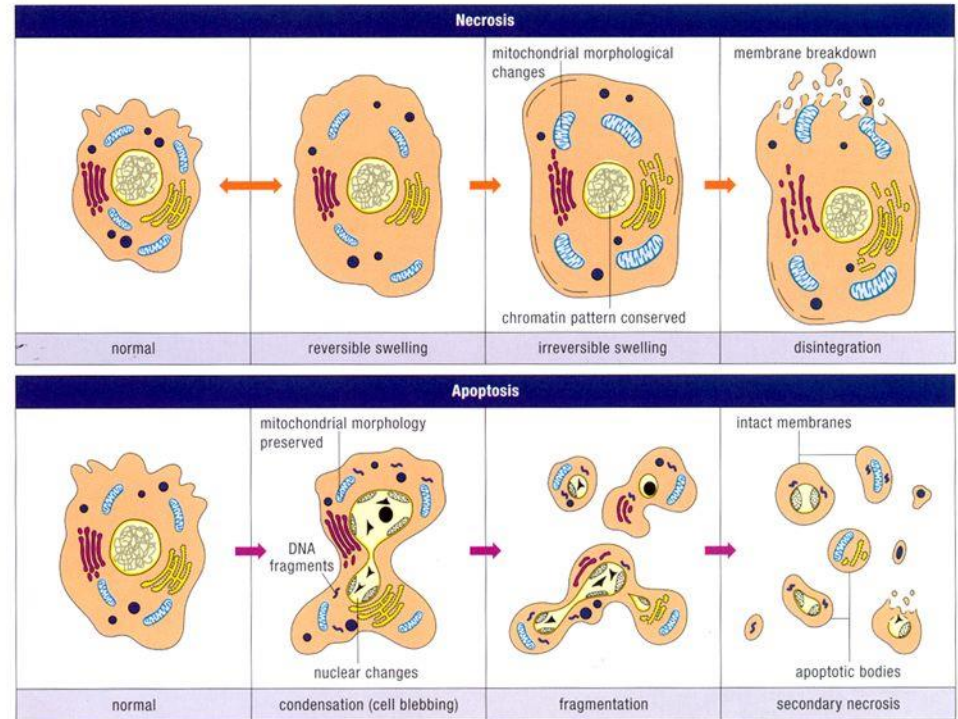
Διαφορές στη μορφολογία, μηχανισμούς και ρόλο στη φυσιολογία και την παθολογία

A. **Νέκρωση**  
B. **Απόπτωση**



## APOPTOSE versus NECROSE

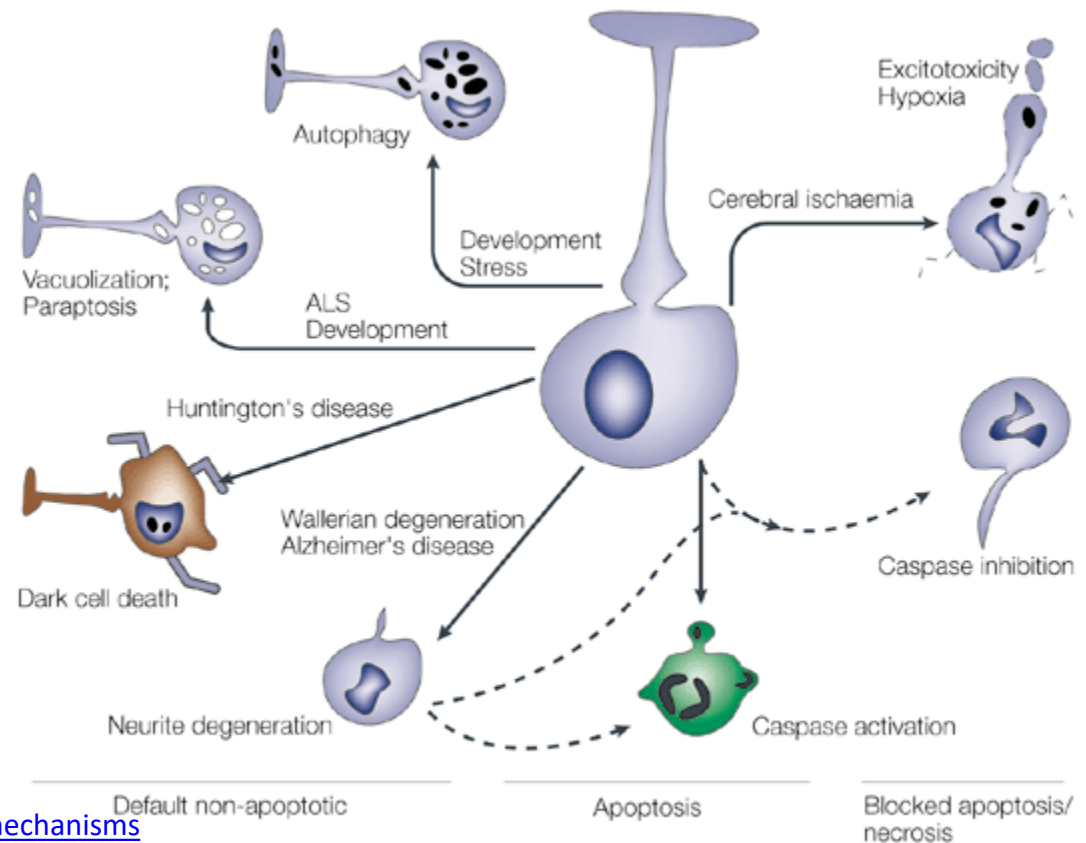
Απόπτωση	Νέκρωση
Συρρίκνωση	Διόγκωση του κυττάρου
Διάλυση μεμβρανών	άθικτες
Φαγοκυττάρωση, μη αντίδραση	Λύση του κυττάρου, φλεγμονώδης αντίδραση
Κασπάσες, ενδονουκλεάσες, πρωτεάσες	Εξάντληση ATP, τραυματισμός μεμβρανών
In vivo, αφορά ένα κύτταρο	In vivo, αφορά ολόκληρες περιοχές



[http://images.slideplayer.fr/1/469808/slides/slides\\_30.jpg](http://images.slideplayer.fr/1/469808/slides/slides_30.jpg)

## Developmental cell death occurs by caspase-dependent apoptosis

In various human diseases or animal models of them, **the dominant form of neuronal death is**, for example, dark cell death in a **Huntington's disease** model or **paraptosis** in a model of **amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**. Selective neurite degeneration occurs independently of caspase activation in different situations, and might eventually lead either to caspase-dependent apoptosis of cell bodies or to non-apoptotic death with irregular chromatin condensation. EXCITOTOXIC death may take many shapes and mechanisms, depending on the intensity of insult, the age of the animal and the region of the brain affected. It often results in mixed apoptotic–necrotic features, including cellular swelling, blebbing, nuclear PYKNOSIS, display of phosphatidylserine and some autophagic processes, such as uptake of mitochondria into lysosomes.



[Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms](#)

Marcel Leist and Marja Jäätelä

# Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

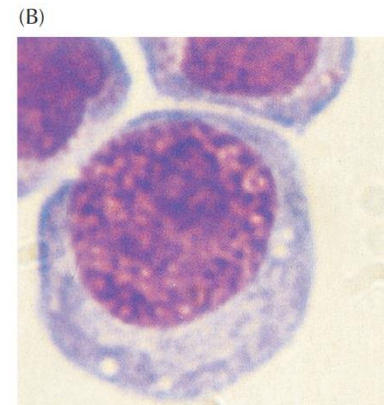
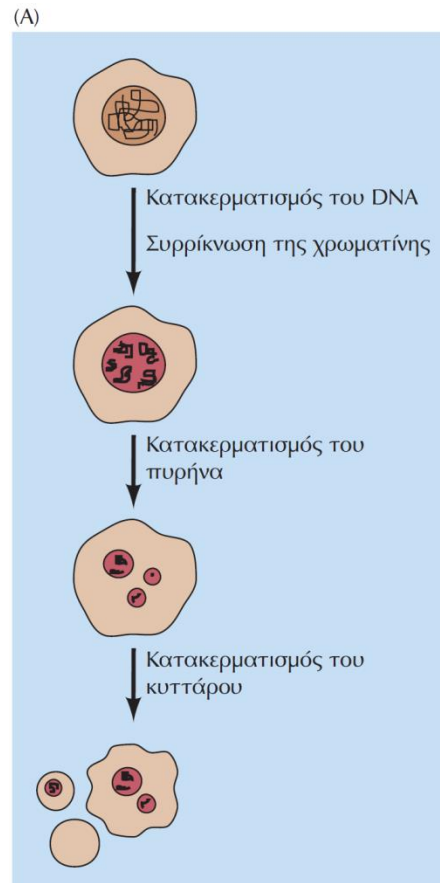
- **ρυθμίζεται**  
από τη συντονισμένη δράση ποικίλων  
σηματοδοτικών μονοπατιών που

Είτε επάγουν τον κυτταρικό θάνατο ή προάγουν την κυτταρική επιβίωση σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού

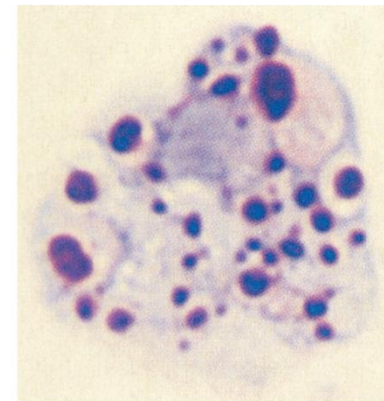


-κύτταρα που έχουν υποστεί σημαντικές βλάβες ή μολύνθηκαν ή έφτασαν στο τέλος λειτουργικά

# Απόπτωση



Φυσιολογικό



Αποπτωτικό

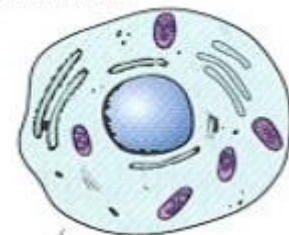
Introduction to Cancer Biology (Part 2)\_ Loss of Apoptosis.mp4 (1<sup>ο</sup> μέρος 1.40)

<https://www.youtube.com/watch?v=8VSgOeJy4dQ>

# Απόπτωση (apoptosis)

## Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

NORMAL



- -φυσιολογική ελεγχόμενη διαδικασία που συμβαίνει καθόλη τη διάρκεια της ζωής των πολυκύτταρων οργανισμών

-χαρακτηριστική και οργανωμένη σειρά διαδοχικών διαδικασιών/κυτταρικών μεταβολών

Κατακερματισμός DNA, πυρήνα, κυττάρου, **αποπτωτικά σωμάτια**

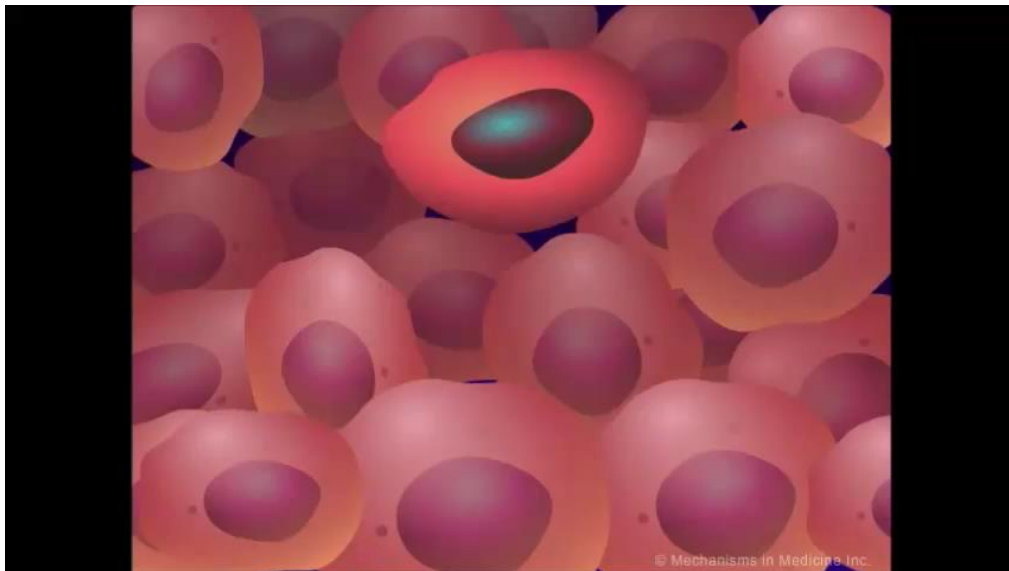
Φαγοκυττάρωση από μικροφάγα και από γειτονικά κύτταρα: ταχεία απομάκρυνση από τους ιστούς

-Συνδέεται με: Φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

- ανανέωση ιστών ενηλίκων
- -εμβρυική ανάπτυξη
- -ανοσιακή απάντηση
- Αποτροπή βλαβών στα γειτονικά κύτταρα ( διαφυγή λυσοσωματικών ενζύμων στο περικυττάριο περιβάλλον)



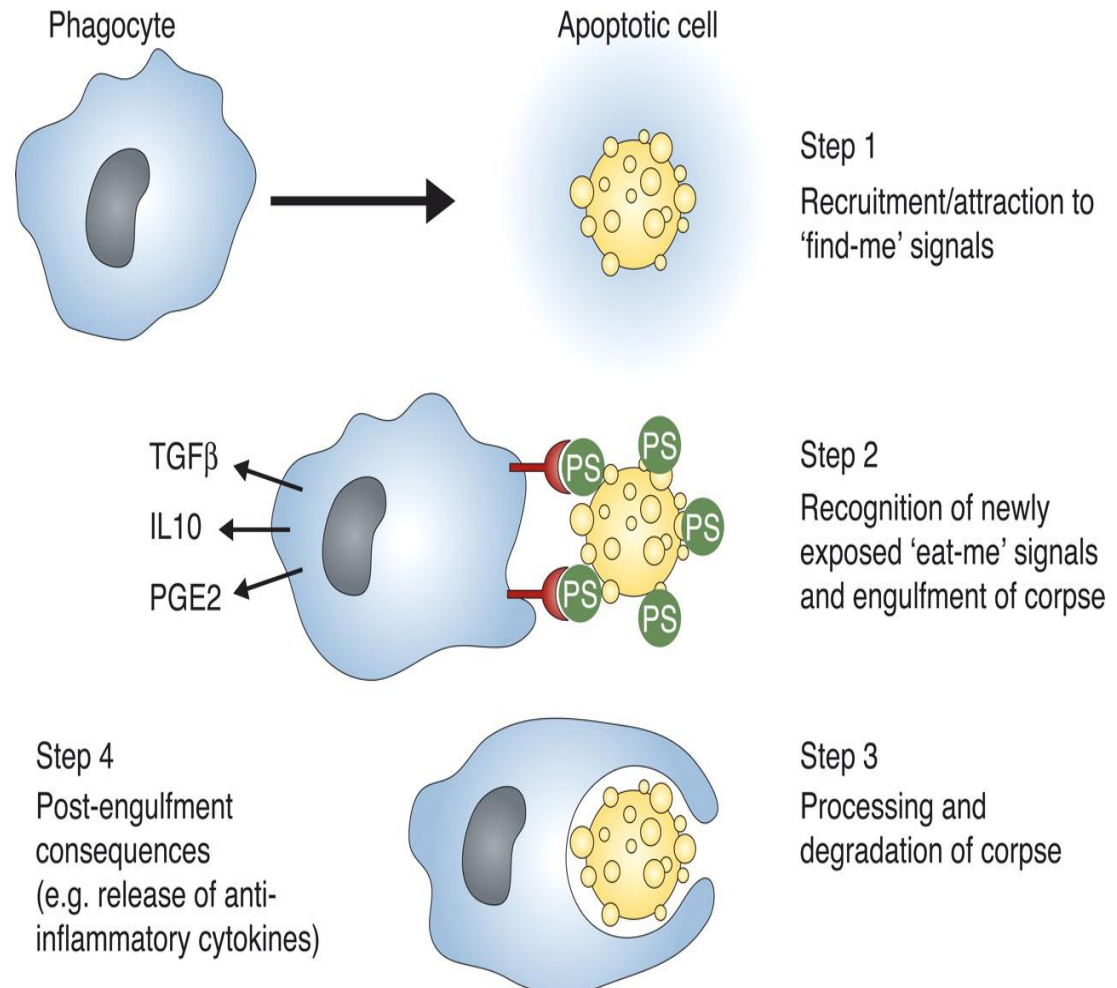
APOPTOSIS



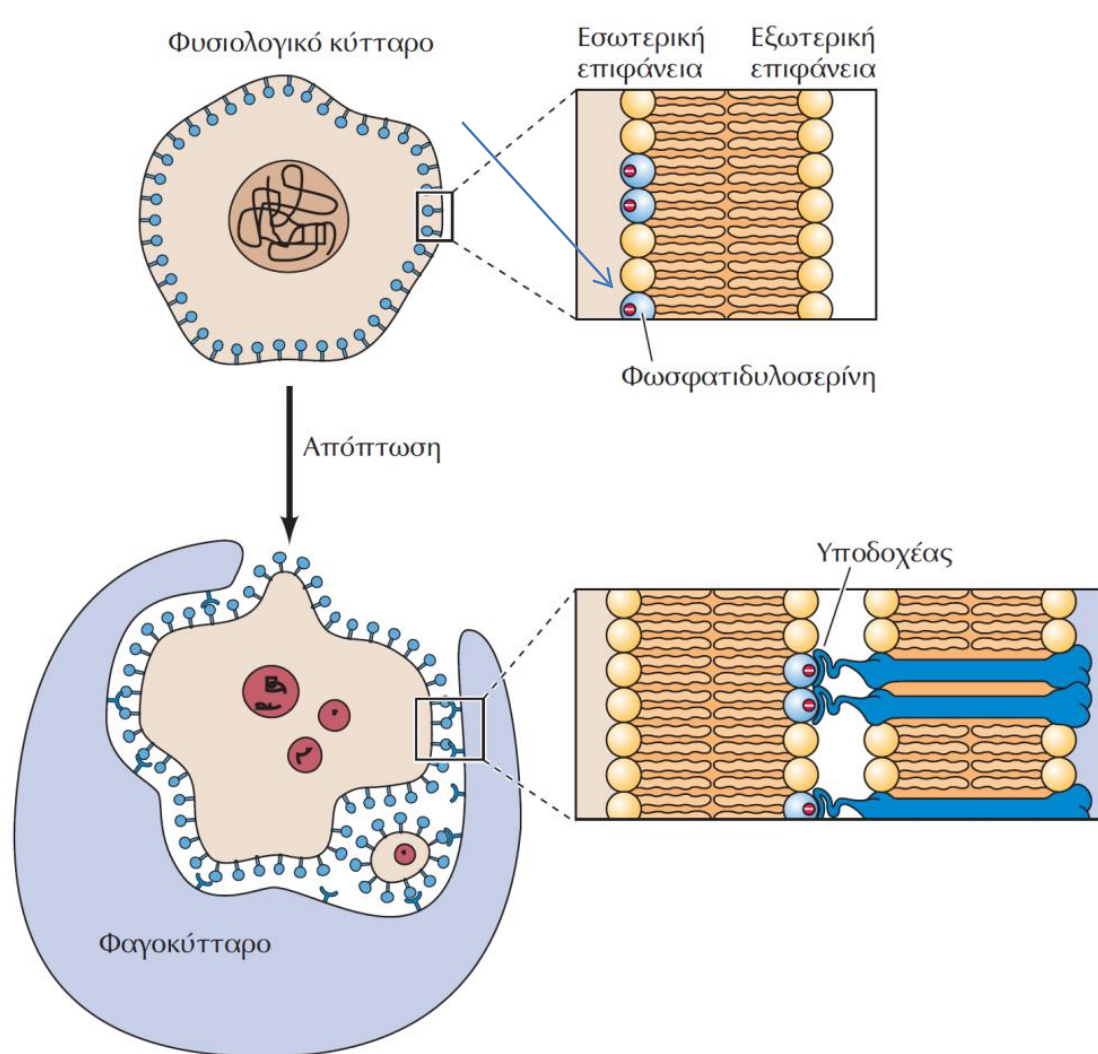
# Απομάκρυνση αποπτωτικών κυττάρων

- Έκφραση ειδικών σημάτων (**eat-me signals**) στην κυτταρική επιφάνεια
- Φωσφατιδυλοσερίνη αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς των φαγοκυττάρων

**PS** = φωσφατιδυλοσερίνη



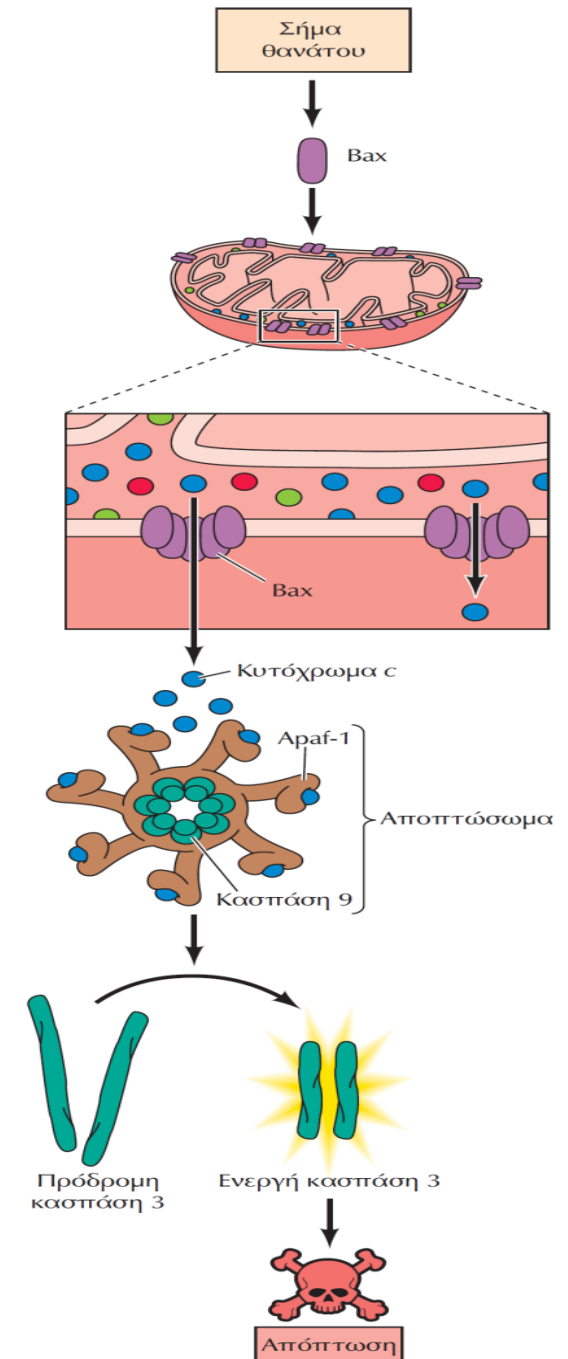




**ΕΙΚΟΝΑ 17.2 Φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων.** Αναγνώριση και εγκόλπωση αποπτωτικών κυττάρων και τμημάτων κυττάρων από φαγοκύτταρα. Ένα από τα σήματα που αναγνωρίζεται από τα φαγοκύτταρα είναι η φωσφατιδυλοσερίνη στην κυτταρική επιφάνεια. Σε φυσιολογικά κύτταρα, η φωσφατιδυλοσερίνη περιορίζεται στην εσωτερική στιβάδα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, αλλά μετακινείται και προς την κυτταρική επιφάνεια κατά την απόπτωση.

## Ρόλος της απόπτωσης

- Απομάκρυνση κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη (βλάβες DNA, ιικές μολύνσεις, αποστέρωση/απουσία αυξητικών παραγόντων)





# *Caenorhabditis elegans*

- Ενήλικη μορφή: 1090 κύτταρα (τελικά 959)
- 131 «αυτοκτονίες» χρονικά και (γενετικά) προκαθορισμένες, σε όλα τα άτομα
- Αποπτωτικές διεργασίες πυροδοτούνται από σήματα που θέτουν σε λειτουργία αλυσίδα από πρωτεΐνες

## Press Release

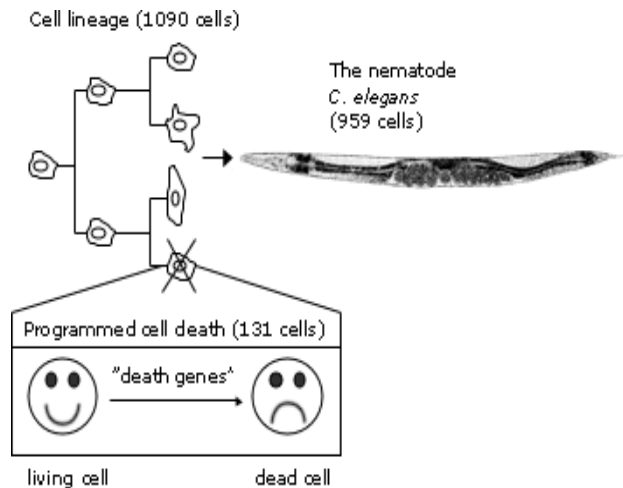
7 October 2002

[The Nobel Assembly at Karolinska](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2002/press.html)

[Institutet](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2002/press.html) has today decided to award The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2002 jointly to

**Sydney Brenner, H. Robert Horvitz and John E. Sulston**

for their discoveries concerning "**genetic regulation of organ development and programmed cell death**"



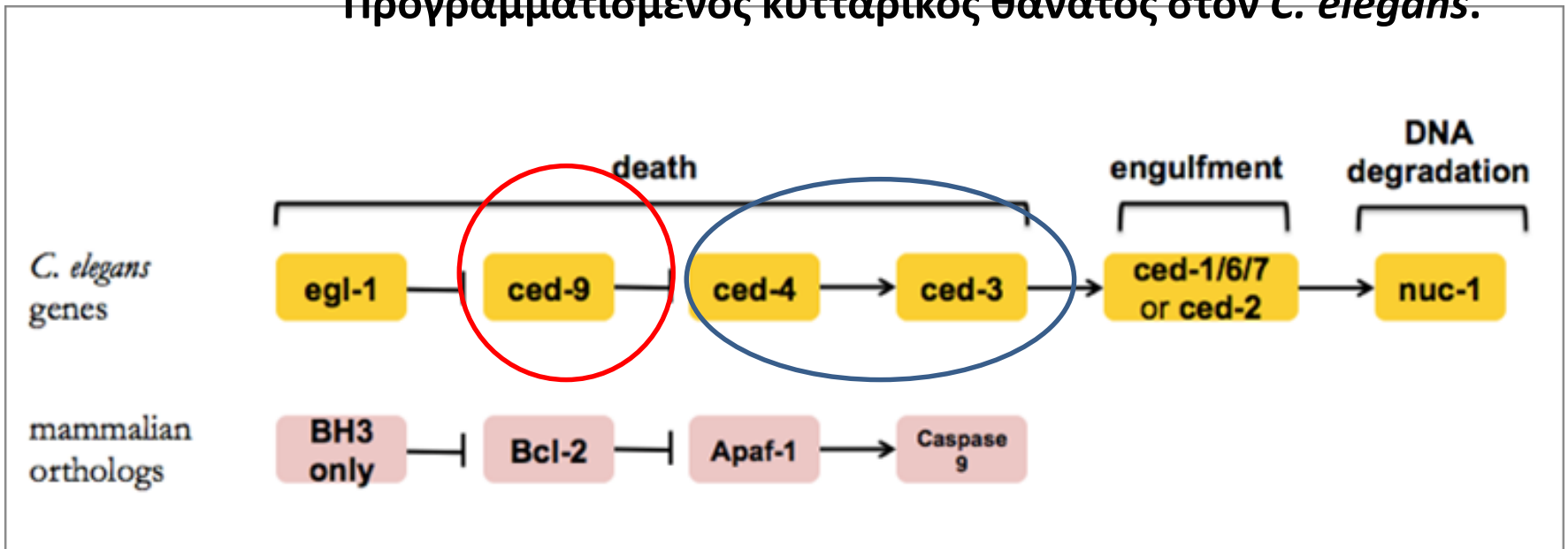
Using the nematode *C. elegans* this year's Nobel Laureates have demonstrated how organ development and programmed cell death are genetically regulated. They have identified key genes regulating programmed cell death and demonstrated that corresponding genes exist also in higher animals, including man. The figure schematically illustrates the cell lineage (top left) and the programmed cell death (below) in *C. elegans*. The fertilized egg cell undergoes a series of cell divisions leading to cell differentiation and cell specialization, eventually producing the adult organism (top right). In *C. elegans*, all cell divisions and differentiations are invariant, i.e. identical from individual to individual, which made it possible to construct a cell lineage for all cell divisions. During development, 1090 cells are generated, but precisely 131 of these cells are eliminated by programmed cell death. This results in an adult nematode, composed of 959 somatic cells.

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2002/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2002/press.html)

# Σημαντικά αποπτωτικά γονίδια

- κεντρικό ρυθμιστή της απόπτωσης = πρωτεΐνη **Ced-9** ( γονίδιο *ced-9*).
- πρωτεΐνες **Ced-3** (γονίδιο *ced-3*) και **Ced-4** (γονίδιο *ced-4*)
- \**CellDeath*

Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος στον *C. elegans*.

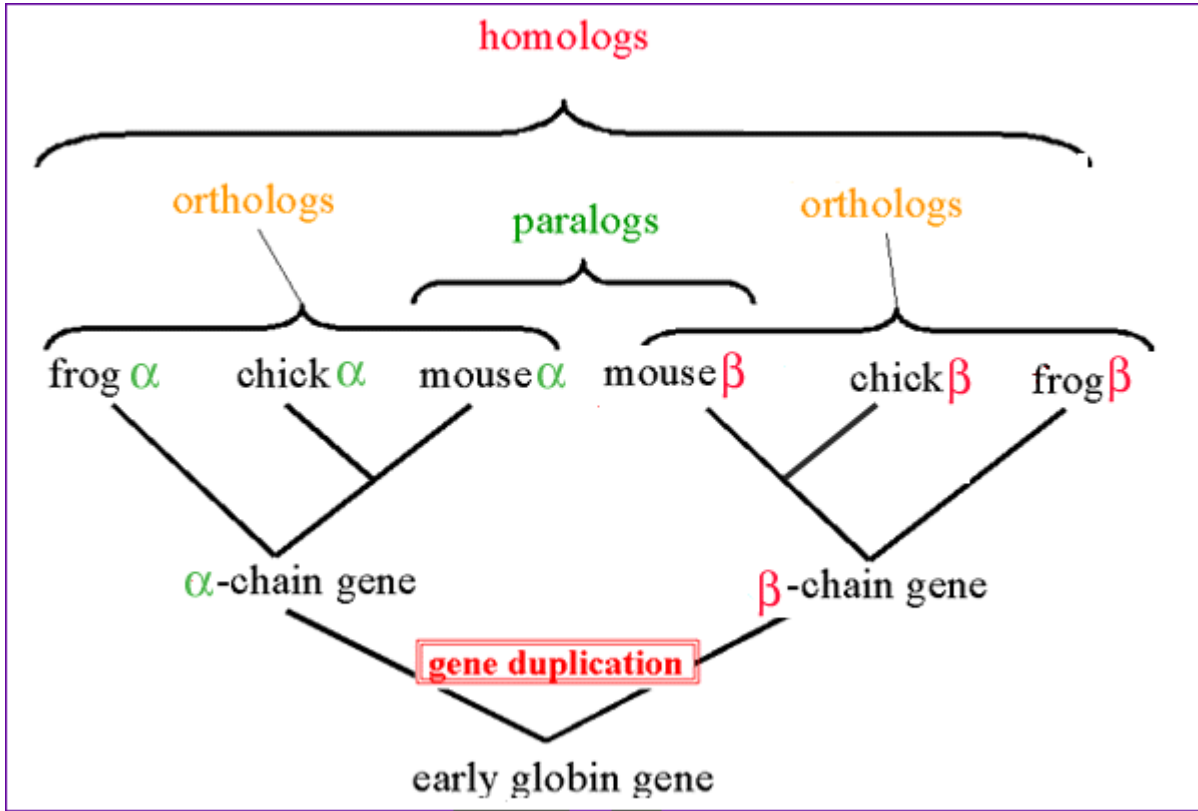


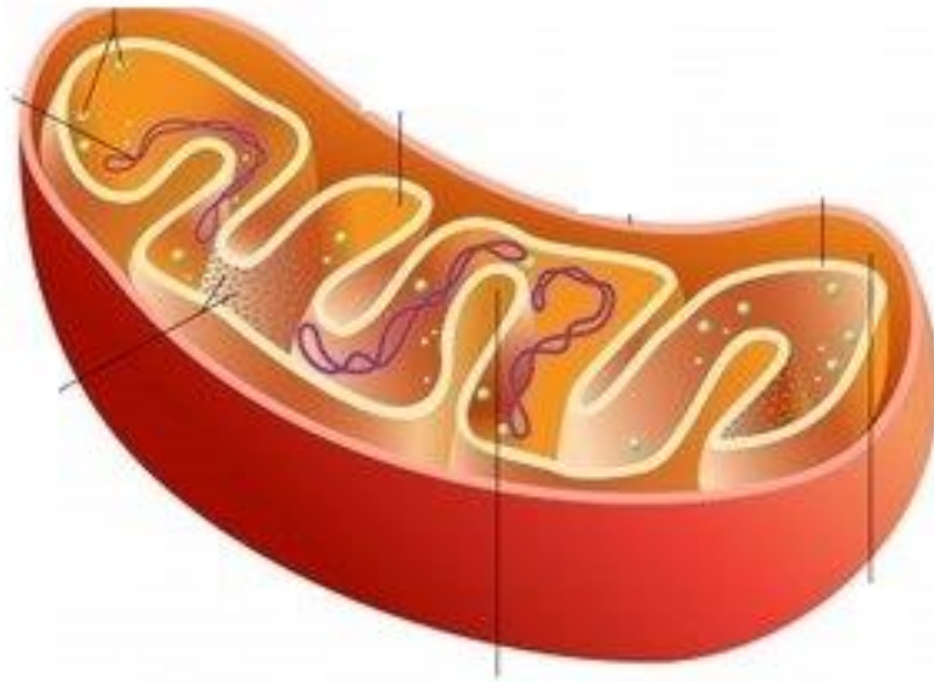
# Ορθόλογα γονίδια(orthologs)

- Ομόλογα: μόρια που έχουν κοινό πρόγονο και σημαντική ομοιότητα στην αλληλουχία αμινοξέων.

**Ορθόλογα= ομόλογα με πανομοιότυπες ή παρόμοιες λειτουργίες σε διαφορετικούς οργανισμούς**

**Β. Παράλογα= ομόλογα με διαφορετικές λειτουργίες στον ίδιο οργανισμό**





Αποπτωτικές πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων δημιουργούν πόρους στην εξωτερική μιτοχονδιακή μεμβράνη ----->απελευθέρωση πρωτεϊνών που ενισχύουν τη απόπτωση.

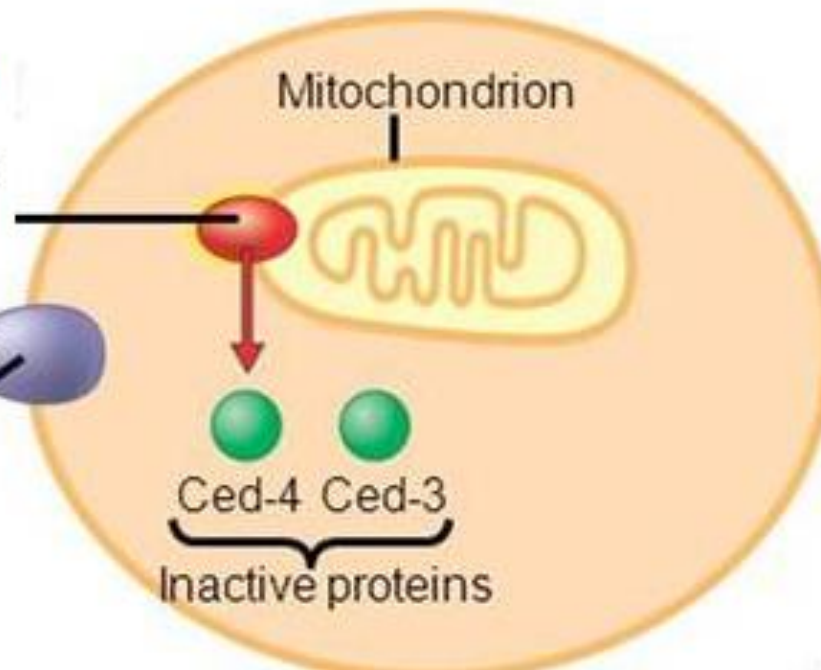
# Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην απόπτωση

- Υπάρχουν στα κύτταρα αλλά σε ανενεργό μορφή

Κεντρικός  
ρυθμιστής της  
απόπτωσης →

Ced-9  
Εξωτερική μεμβράνη  
μιτοχονδρίων  
(ενεργή) → αναστέλλει  
τη δράση της Ced-4

Υποδοχέας μορίου  
αποπτωτικής  
σηματοδότησης

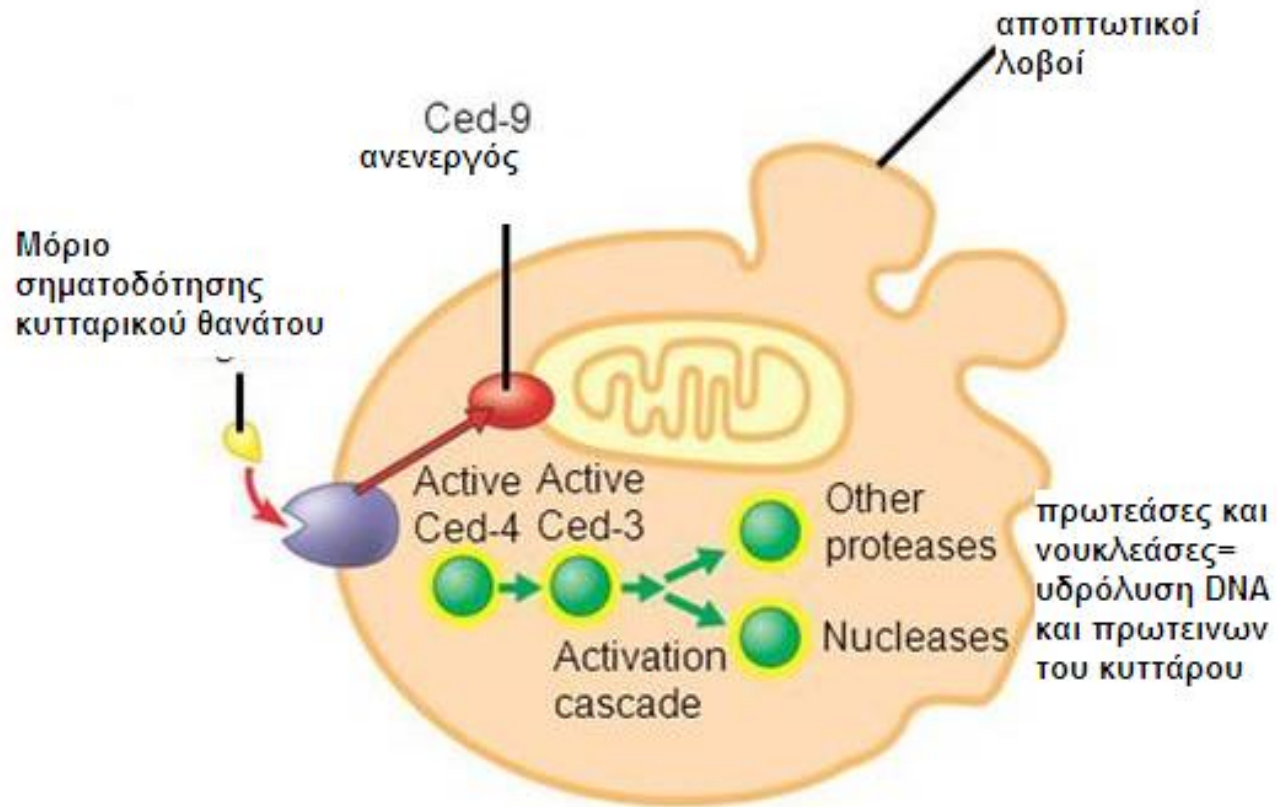




# Επομένως

- σε ένα αποπτωτικό μονοπάτι δεν ελέγχουμε τη σύνθεση αποπτωτικών πρωτεϊνών αλλά τη λειτουργικότητα τους δηλαδή την ενεργότητα των γονιδίων τους

# Λήψη σήματος θανάτου από το κύτταρο



Κυριότερες αποπτωτικές πρωτεάσες

## Κασπάσες(caspases)\*

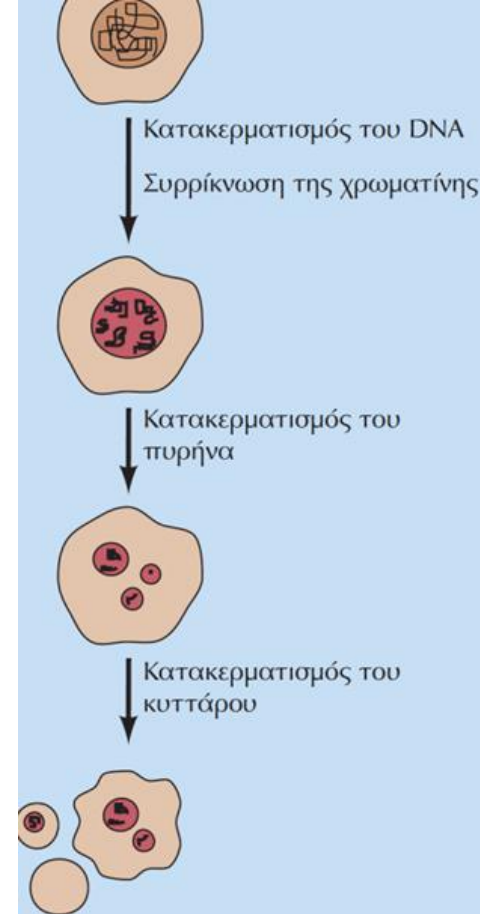
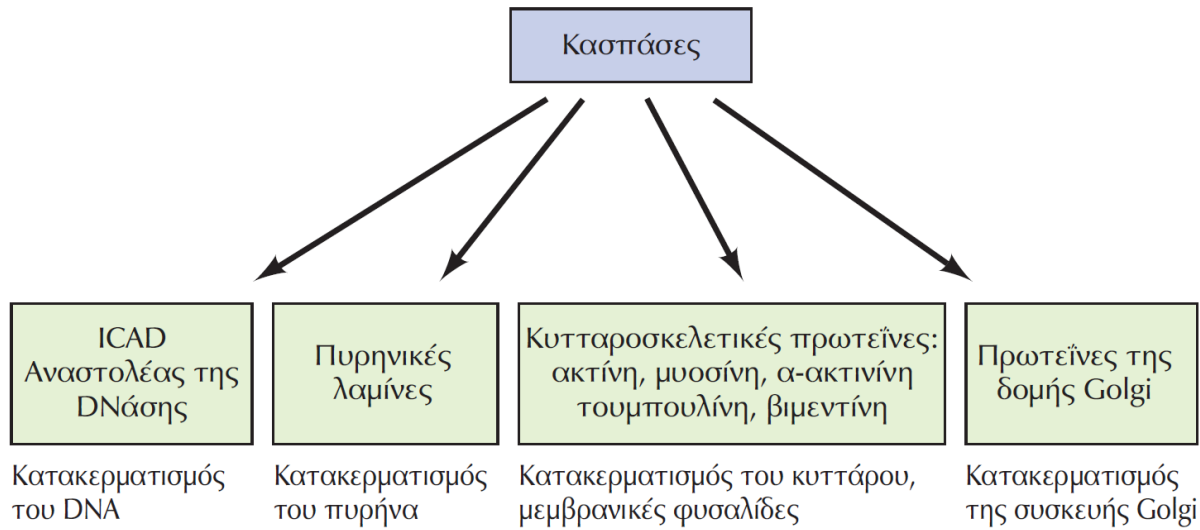
Οικογένεια πρωτεασών, τελεστές της απόπτωσης

2 κατηγορίες που οργανώνονται σε καταρράκτη γεγονότων που οδηγεί στην απόπτωση

-εναρκτήριες (initiator)

-εκτελεστικές (effector/executioner)

\* (cysteine activated aspartame derived proteases)

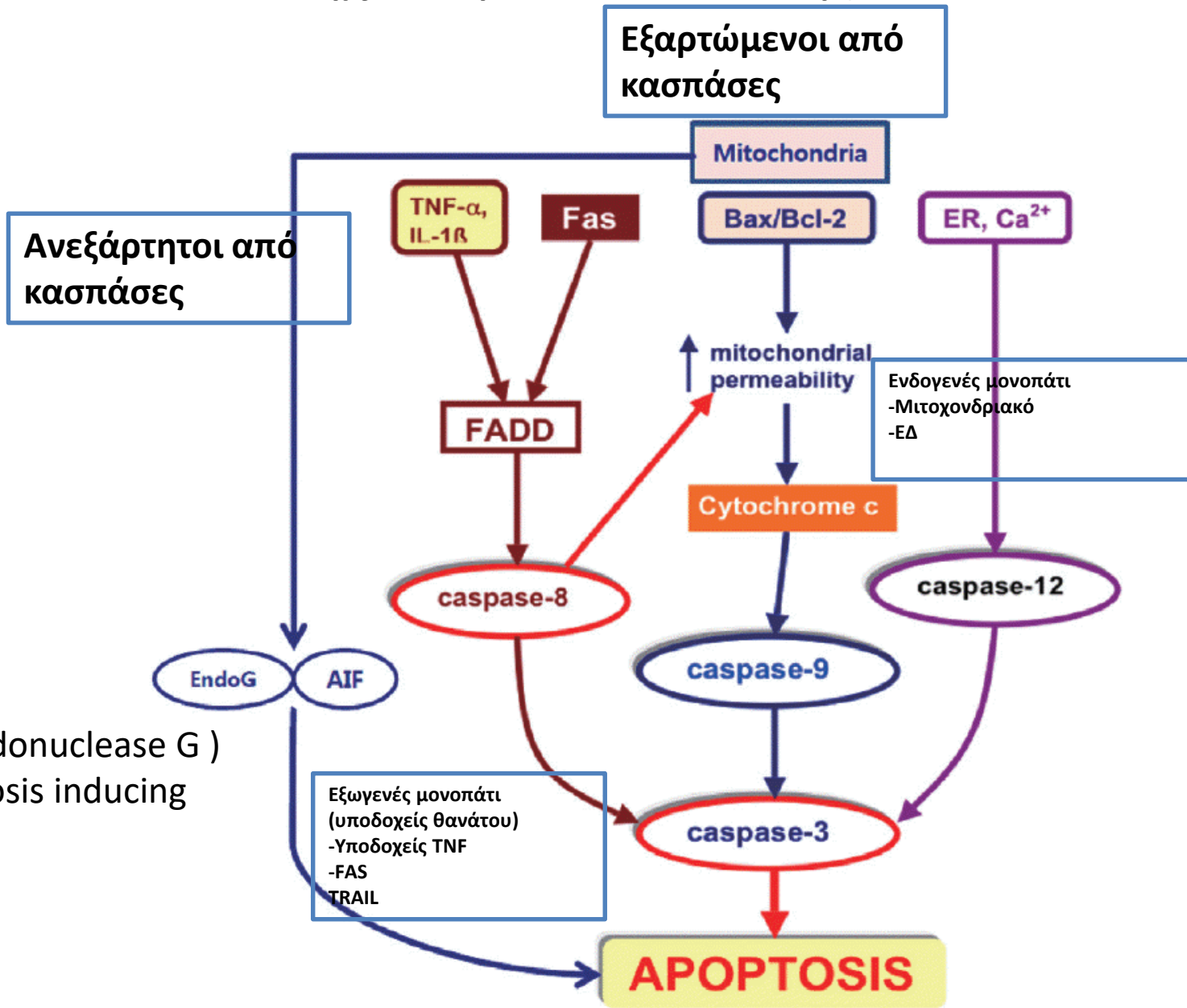


Πυρηνικού

### ΕΙΚΟΝΑ 17.4 Οι στόχοι των κασπασών.

Οι κασπάσες πέπτουν περισσότερες από 100 κυτταρικές πρωτεΐνες, προκαλώντας τις χαρακτηριστικές μορφολογικές τροποποιήσεις που παρατηρούνται κατά την απόπτωση. **Στους στόχους των κασπασών** συμπεριλαμβάνονται ένας αναστολέας μιας DNάσης (ICAD), πυρηνικές λαμίνες, πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού και πρωτεΐνες του συστήματος Golgi.

# Μηχανισμοί απόπτωσης

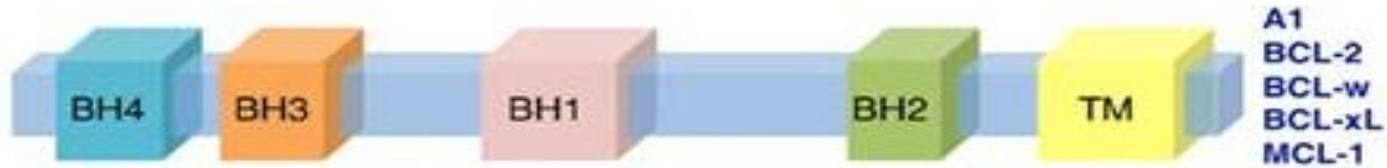


Endo G (endonuclease G)  
AIF (apoptosis inducing factor)

Κεντρικοί ρυθμιστές (ενεργοποίησης κασπασών) και  
απόπτωσης  
οικογένεια BCL-2

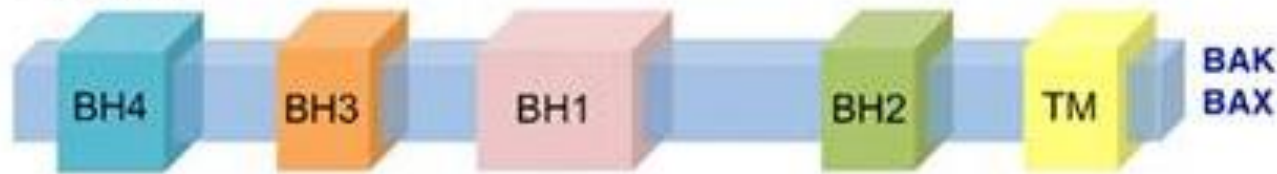
# Οικογένεια BCL-2

- Αντιαποπτωτικά μέλη (αναστολείς της απόπτωσης)



- Προαποπτωτικά μέλη (ενεργοποιητές της απόπτωσης)

*"Effectors"*



*"BH3 only"*

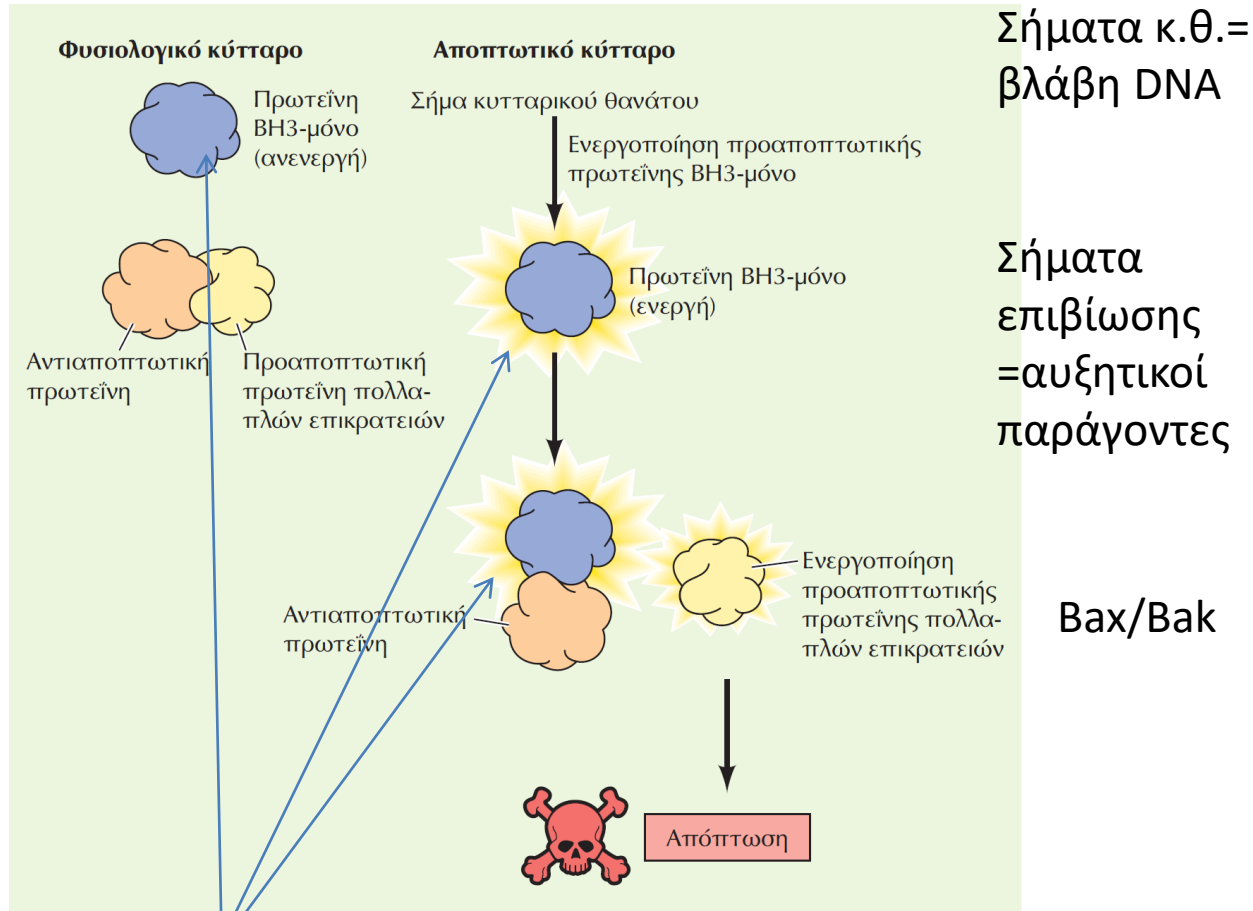


# Αλληλορύθμιση των 2 αυτών ομάδων πρωτεϊνών Bcl-2

- Κύριος ρόλος της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 : δεν επιτρέπει τη δράση των προαποπτωτικών πρωτεϊνών (Bax, Bak) που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία πόρων στα μιτοχόνδρια
- Η ισορροπία μεταξύ αντιαποπτωτικών (Bcl-2) και προαποπτωτικών μελών της οικογένειας καθορίζει αν το κύτταρο θα ξεκινήσει την απόπτωση.



# Η επιβίωση/θάνατος του κυττάρου καθορίζεται από την ισορροπία προαποπτωτικών/αντιαποπτωτικών μελών της οικογένειας Bcl-2

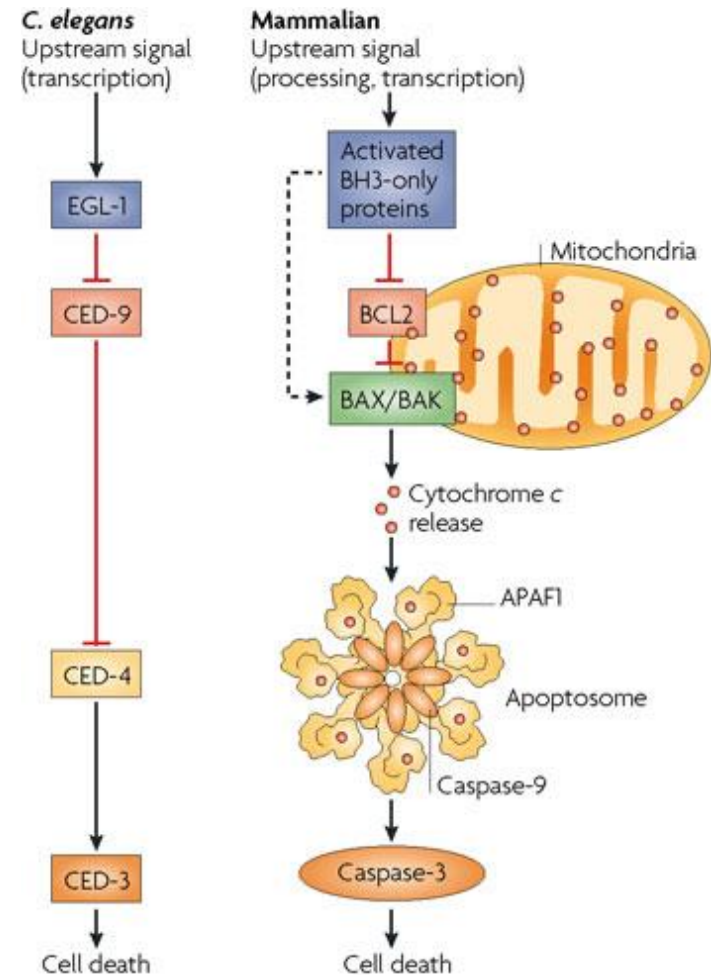


ΕΙΚΟΝΑ 17.7 Ρυθμιστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μελών της οικογένειας Bcl-2.

Σε φυσιολογικά κύτταρα, **οι προαποπτωτικές πρωτεΐνες** BH3-μόνο είναι ανενεργές, ενώ οι **προαποπτωτικές πρωτεΐνες πολλαπλών επικρατειών** αναστέλλονται εξαιτίας των αλληλεπιδράσεών τους με **αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες**. Οι πρωτεΐνες BH3-μόνο ενεργοποιούνται από σήματα κυτταρικού θανάτου και στη συνέχεια αλληλεπιδρούν με τις αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες, τις οποίες καταστέλλουν. Με τον τρόπο αυτό, οι πρωτεΐνες BH3-μόνο προκαλούν την ενεργοποίηση των προαποπτωτικών πρωτεϊνών πολλαπλών επικρατειών, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο.

# Αποπτωτικοί μηχανισμοί-Εξέλιξη

- Ομοιότητες στα αποπτωτικά γονίδια νηματωδών και θηλαστικών
- Απόπτωση (μονοκύτταροι-πολυκύτταροι οργανισμοί)
- Βασικοί αποπτωτικοί μηχανισμοί αναπτύχθηκαν νωρίς

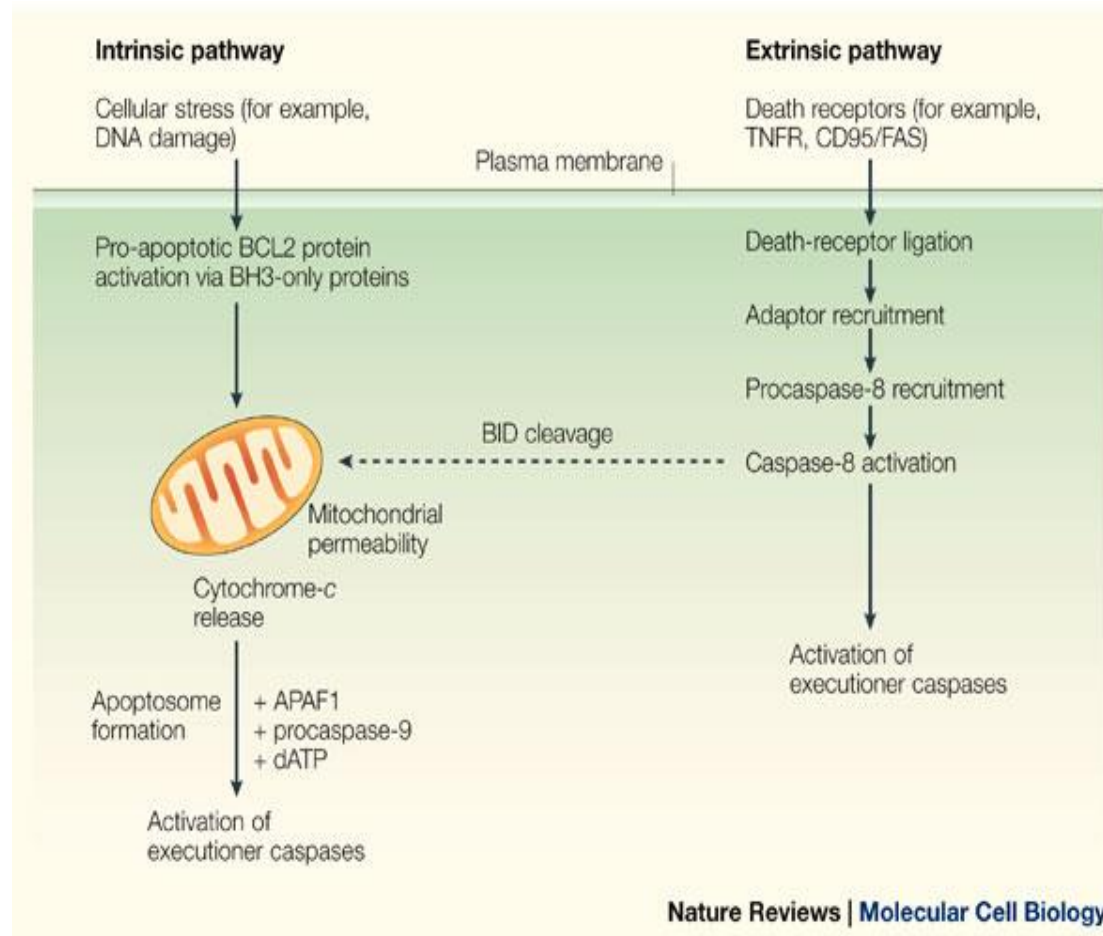


# Αποπτωτική διεργασία στον άνθρωπο/θηλαστικά

- Αρκετά σηματοδοτικά μονοπάτια
- Το ποιο μονοπάτι θα χρησιμοποιηθεί κάθε φορά εξαρτάται από τον κυτταρικό τύπο και το σήμα που επάγει την απόπτωση

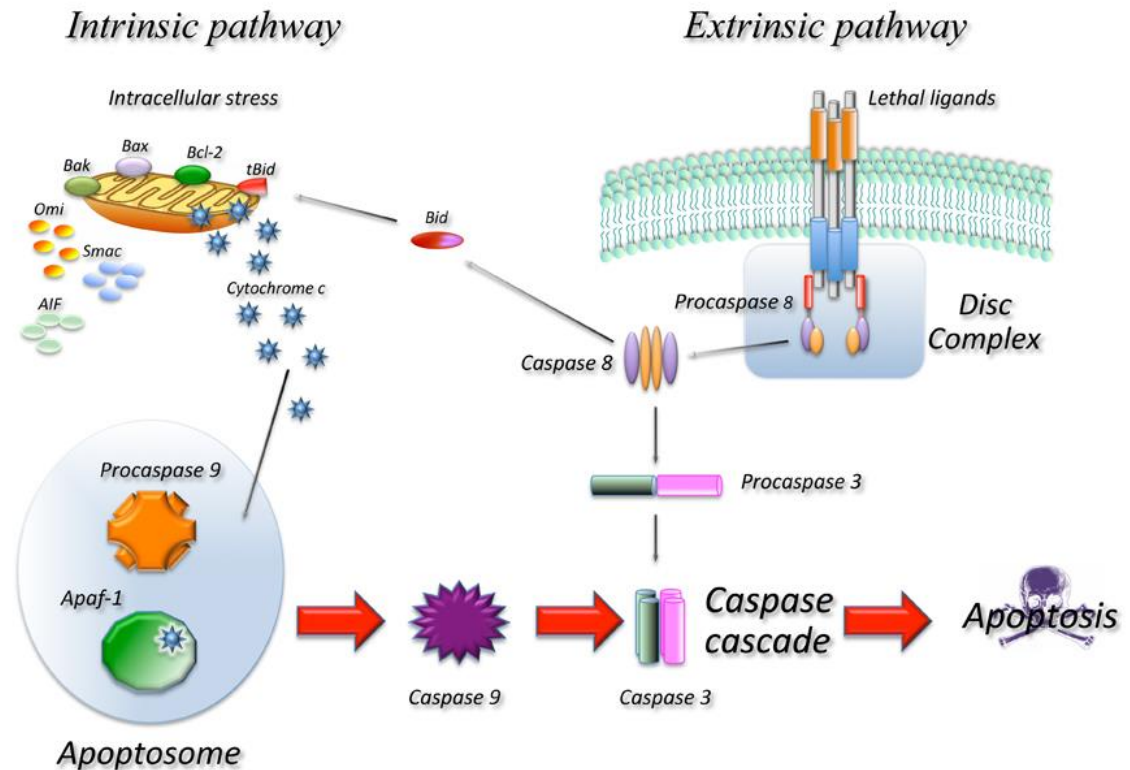
# Αποπτωτικά σήματα

- Από το εξωκυττάριο περιβάλλον (π.χ. από γειτονικό κύτταρο)
- Από το εσωτερικό του κυττάρου (π.χ. από τον πυρήνα-μη αναστρέψιμες βλάβες DNA ή από το ενδοπλασματικό δίκτυο-πολλά λάθη στις αναδιπλώσεις των πρωτεϊνών)



# Σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια που ρυθμίζουν/επάγουν την απόπτωση

- **Ενδογενές** ή μιτοχονδριακό\* (**intrinsic pathway**)(μιτοχόνδρια)
- **Εξωγενές** (**extrinsic pathway**) (υποδοχείς κυτταρικού θανάτου (death receptors,) συμμετοχή πρωτεϊνών οικογένειας Bcl2- εναρκτήρια κασπάση)



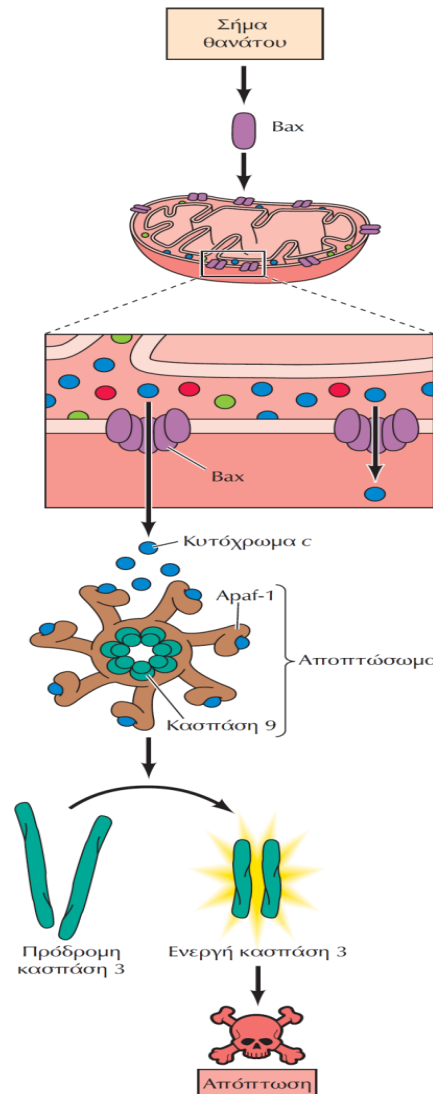
\*επάγεται από κυτταρικό στρες από βλάβες DNA, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία ιικές μολύνσεις, απουσία αυξητικών παραγόντων στο περιβάλλον του κυττάρου)

Απελευθέρωση  
κυτοχρώματος C-  
>ενεργοποίηση  
κασπάσης 9

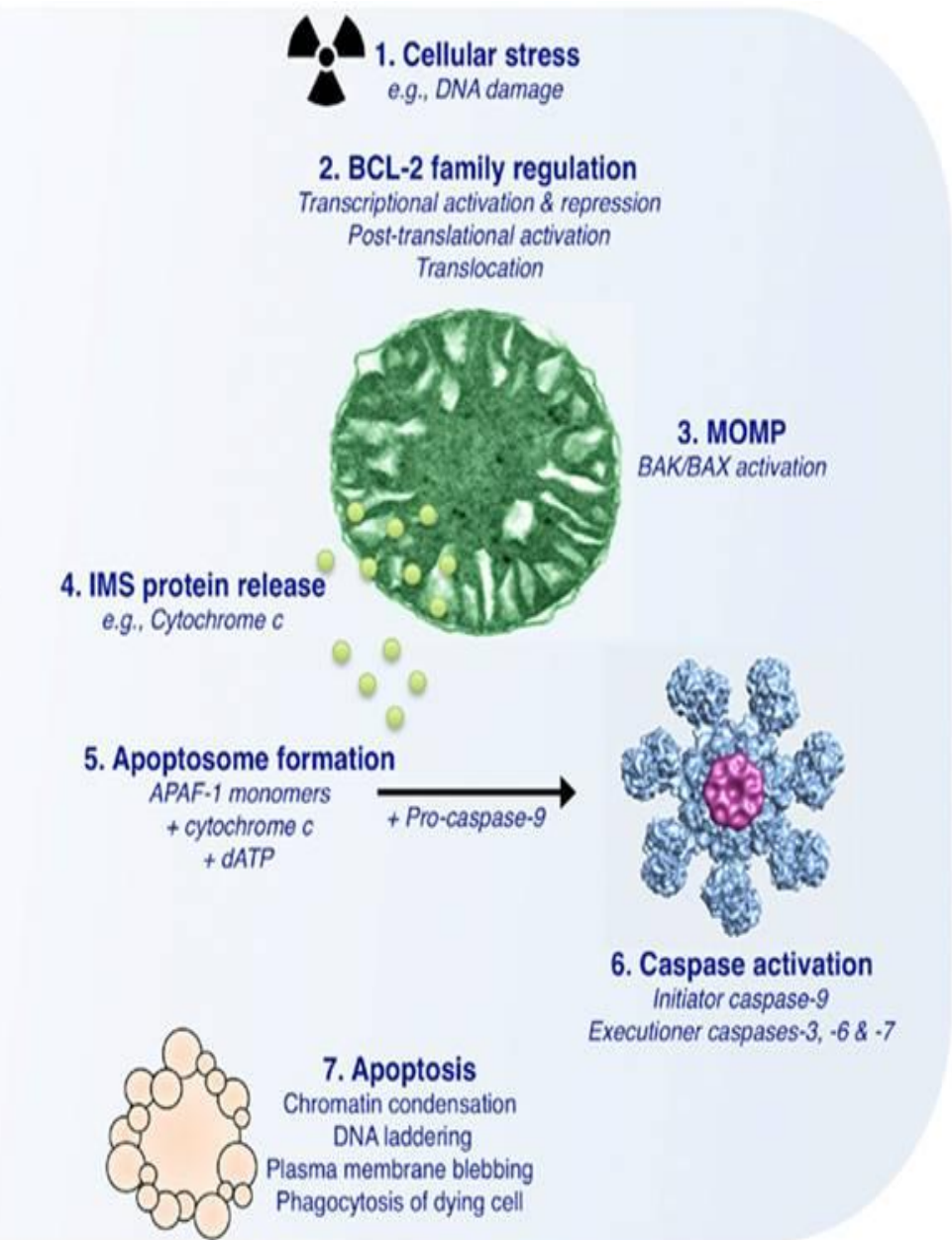
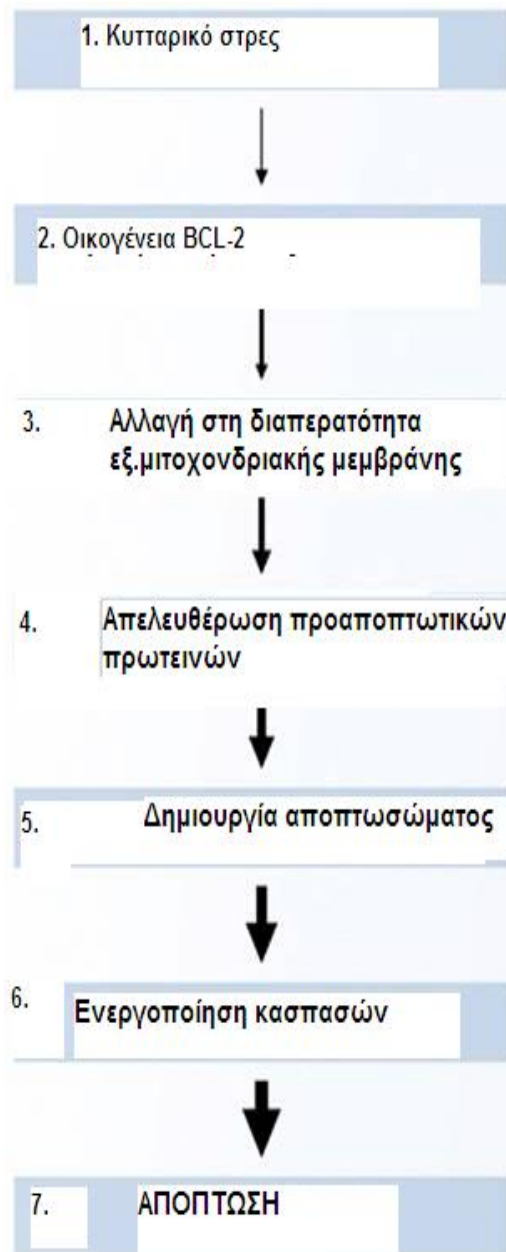
# Ενδογενές μονοπάτι

## Βασικά συστατικά στοιχεία

- **Αποπτωτικά σήματα:** ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια (κυτταρικό στρες: βλάβες DNA, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, ικές μολύνσεις, απουσία αυξητικών παραγόντων στο περιβάλλον του κυττάρου)
- Πρωτεΐνες οικογένειας BCL-2
- Κυτόχρωμα c
- Αποπτώσωμα
- Κασπάσες



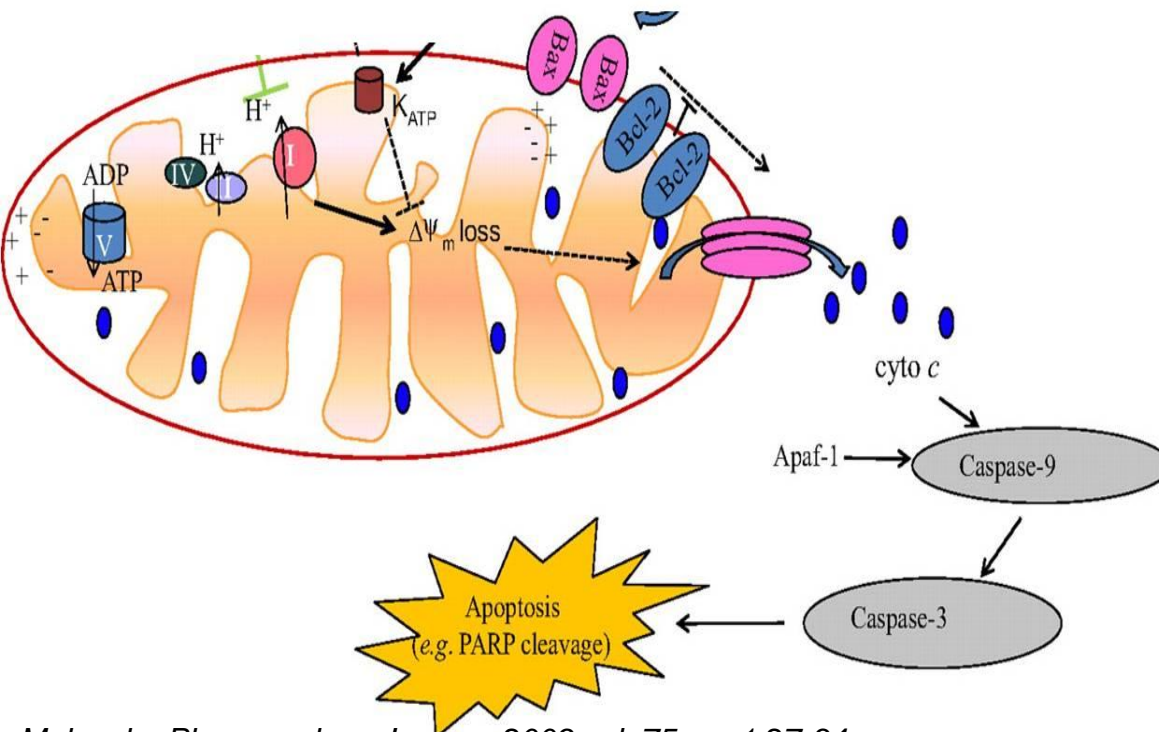
- Σχηματισμός πόρων στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη-αλλαγή στη διαπερατότητα
- Απελευθέρωση προαποπτωτικών πρωτεϊνών
- Δημιουργία αποπτωσώματος ενεργοποίηση Apaf-1, κασπάσης-9, κασπάσης -3
- Κυτταρικός θάνατος



# Bcl-2, κυτόχρωμα C

## Bax/Bak και

## απόπτωση



Η Bcl-2 βρίσκεται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων.

Η Bcl-2 τείνει να φράζει τους πόρους ενώ άλλα μέλη της οικογένειας Bcl-2 (Bax/Bak) στοχεύουν στο άνοιγμα των πόρων.

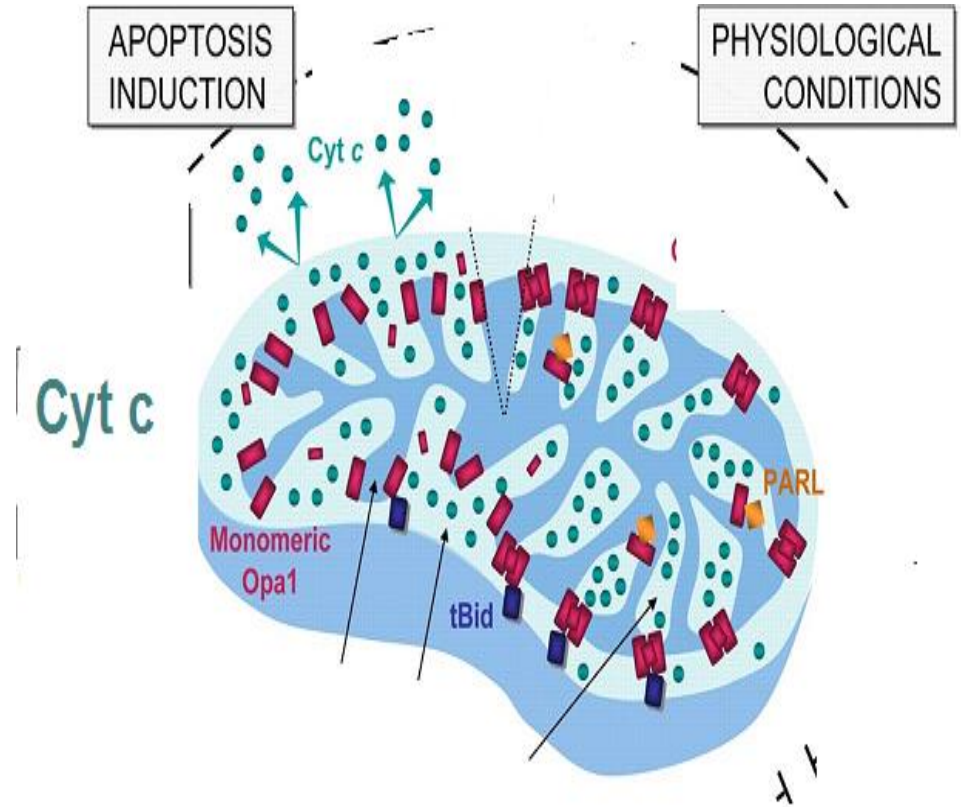
Η εξωτερική μεμβράνη περιορίζει το **κυτόχρωμα C** στο μιτοχόνδριο

Η αφθονία και η ενεργότητα των πρωτεϊνών εξαρτάται από κυτταρικά σήματα και όταν το κύτταρο υποβάλλεται σε στρες οι Bax/Bak υπερिशύουν της Bcl-2, οι πόροι ανοίγουν και απελευθερώνεται **κυτόχρωμα C** → **απόπτωση**



# Κυτοχρωμα C

- Φυσιολογικό συστατικό της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στα υγιή κύτταρα -βρίσκεται μέσα στο μιτοχόνδριο
- Δρα ως αποπτωτικός παράγοντας αν βρεθεί εκτός μιτοχονδρίου

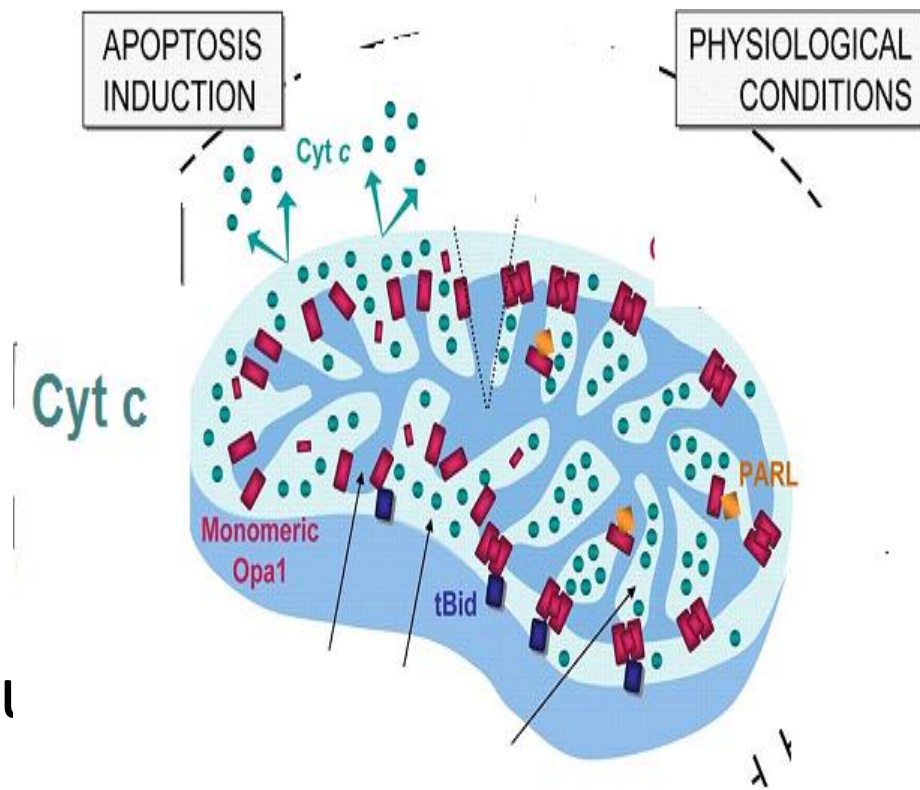


Physiological Reviews

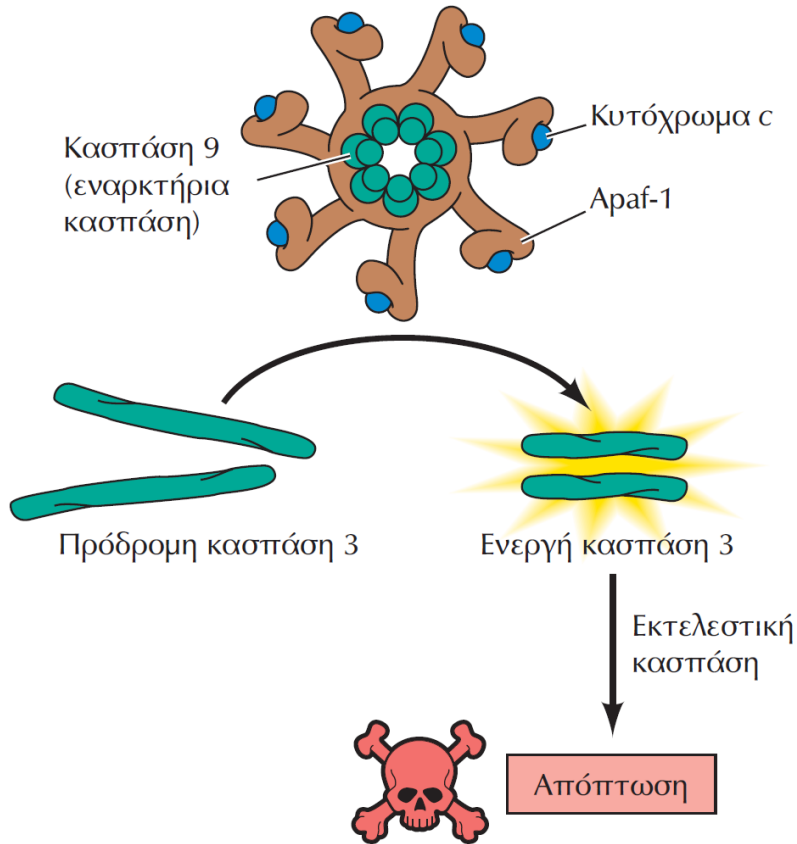
Guido Kroemer et al. *Physiol Rev* 2007;87:99-163

# Απόπτωση

Προαποπτωτικές πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων ανοίγουν τους πόρους στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη-> διαρροή-> απελευθέρωση κυτοχρώματος c και άλλων πρωτεϊνών

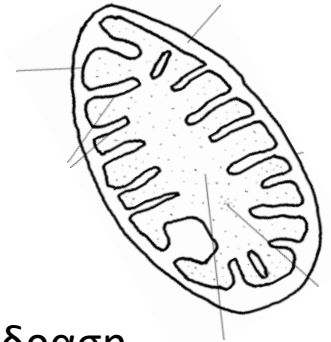


# Αποπτώσωμα-Ενεργοποίηση των κασπασών



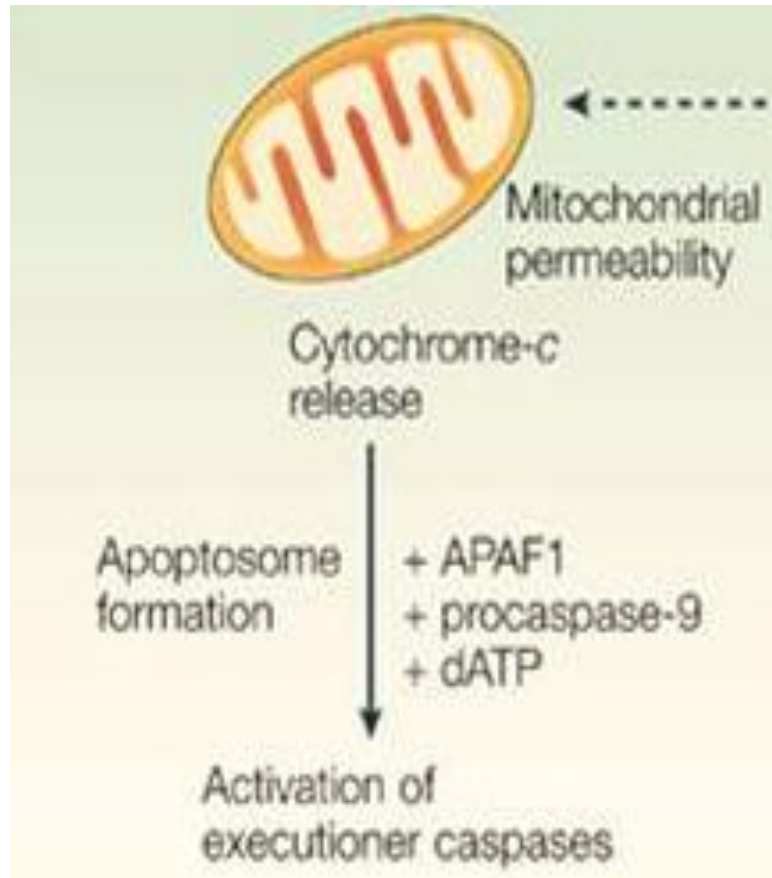
## Αποπτώσωμα (Apoptosome)

σύμπλοκο μέσα στο οποίο ενεργοποιείται η κύρια εναρκτήρια **κασπάση** των θηλαστικών (**κασπάση 9**) και για το σχηματισμό και τη λειτουργία του απαιτείται **κυτόχρωμα c** που απελευθερώνεται από τα **μιτοχόνδρια** (δράση ερεθισμάτων που επάγουν την απόπτωση)



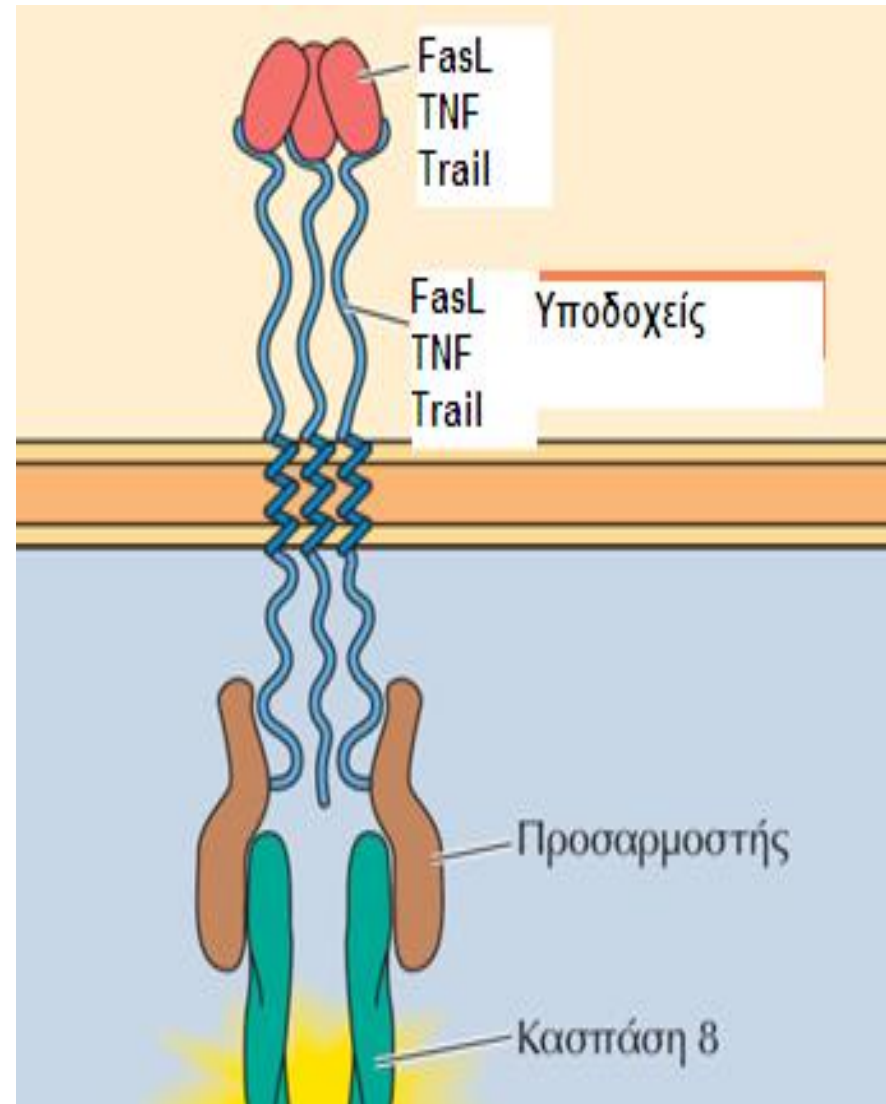
Η ενεργοποίηση μιας εναρκτήριας κασπάσης πυροδοτεί μια αλυσιδωτή αντίδραση ενεργοποίησης κασπασών που οδηγεί στο θάνατο του κυττάρου

Φυσιολογικές συνθήκες: **Κυτόχρωμα C** βρίσκεται στο μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό χώρο ενώ οι Araf-1 και κασπάση 9 στο κυτταρόπλασμα και έτσι παραμένει ανενεργή. Ενεργοποίηση **Bax/Bak** προκαλεί την απελευθέρωση του **κυτοχρώματος c** στο κυτταρόπλασμα όπου προσδένεται στην Araf-1 και πυροδοτεί το σχηματισμό του αποπτωσώματος με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κασπάσης 9.



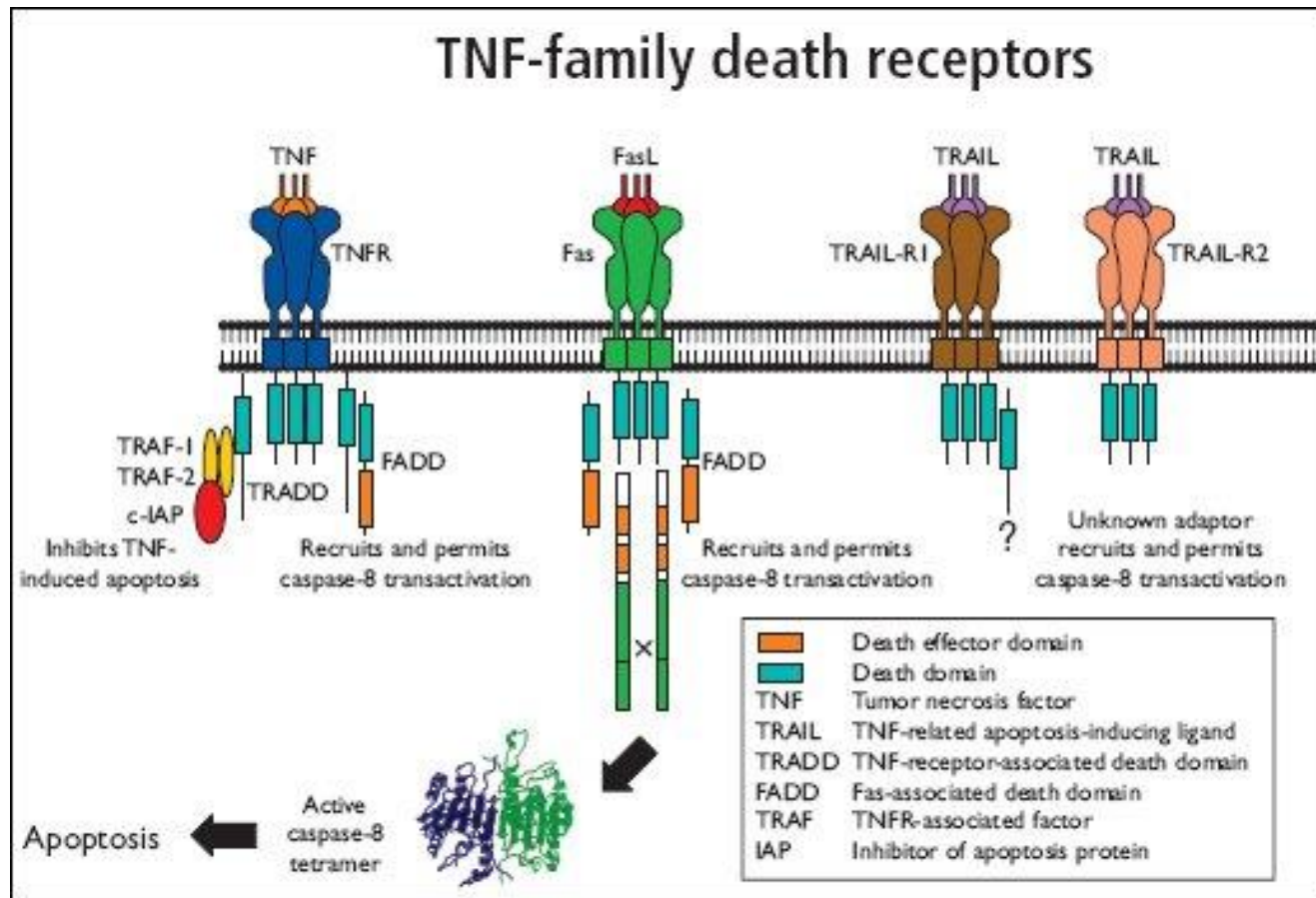
# Εξωγενές μονοπάτι απόπτωσης

- Εκκρινόμενα πολυπεπτίδια ενεργοποιούν υποδοχείς που επάγουν κυτταρικό θάνατο



Αδrian Cantley - Death Receptors.mp4  
1.23

Οι υποδοχείς FAS (ή FASR), TNFR, TRAILR και οι προσδέτες TNF, FASL, TRAIL = ζεύγη πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης των οποίων η αλληλεπίδραση πυροδοτεί μονοπάτι απόπτωσης.

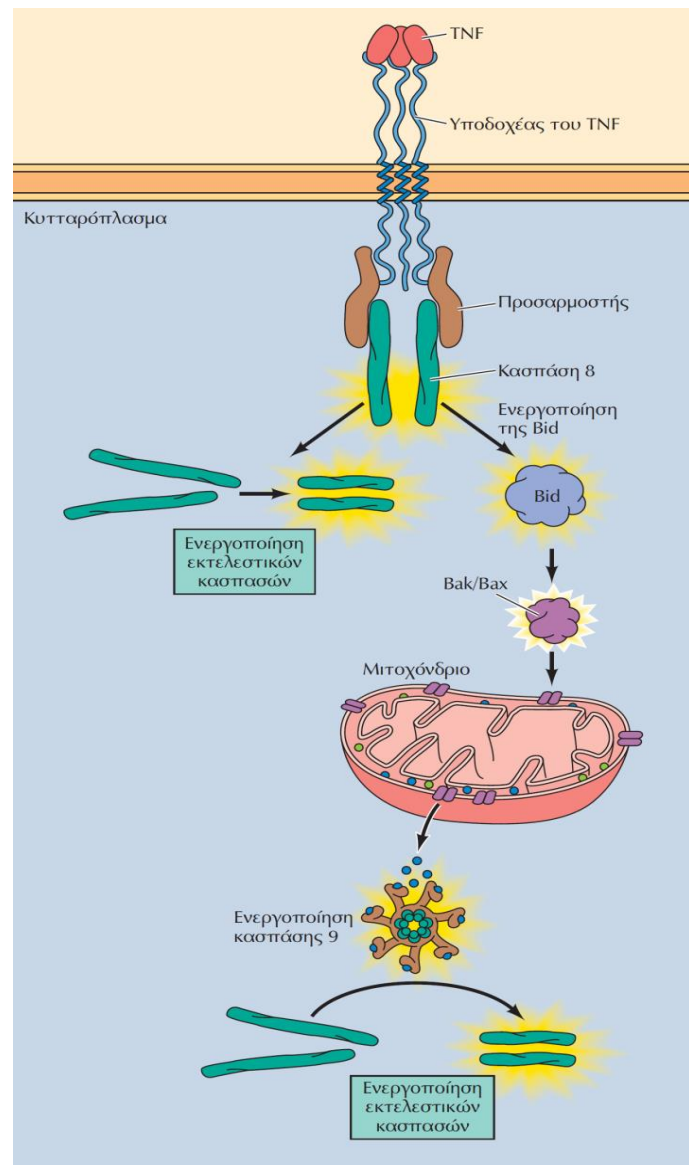


ΠΡΟΣΔΕΤΗΣ	ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ
FasL	Fas (CD95)
TNF	TNF-R
TRAIL	DR4 (TRAIL-R)

<https://www.bio-rad-antibodies.com/cell-membrane-antibodies.html>

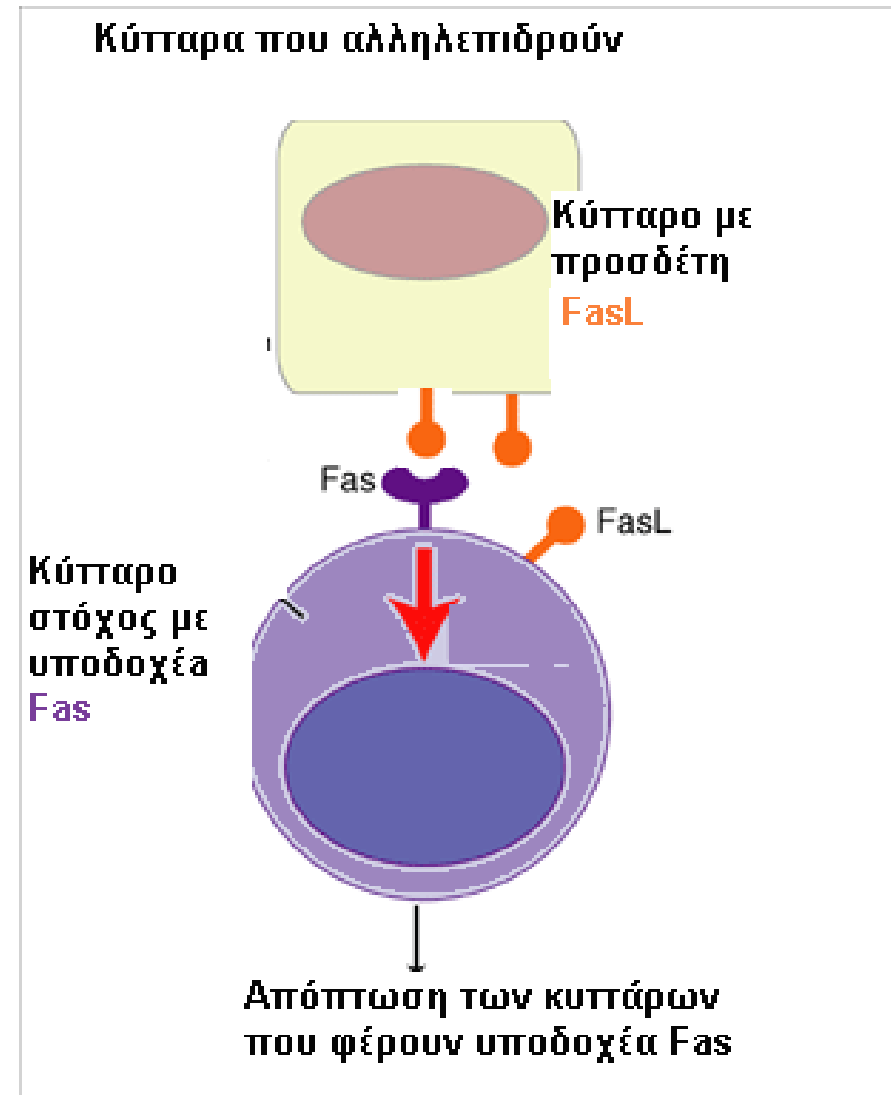
# Β.Εξωγενές μονοπάτι(extrinsic)

- Υποδοχείς κυτταρικού θανάτου (death receptors) (TNF, FAS). Ο υποδοχέας φέρει μια κυτταροπλασματική επικράτεια (θανάτου)(death domain) που συμμετέχει σε αλληλεπιδράσεις με άλλες πρωτεΐνες.
- Προσδέτες υποδοχών κυτταρικού θανάτου (ligands) TNF, FASL,
- Πρωτεΐνες προσαρμοστές (adaptor proteins)
- Κασπάσες
- Η **κασπάση 8** στρατολογείται στον υποδοχέα και ενεργοποιείται μέσω της αλληλεπίδρασής της με **μόρια-προσαρμοστές**
- Μετά την ενεργοποίησή της, η κασπάση 8 μπορεί άμεσα να πέψει και να ενεργοποιήσει εκτελεστικές κασπάσες. Επιπλέον, η κασπάση 8 πέπτει την πρωτεΐνη **Bid**(προαποπτωτική), η οποία μπορεί πλέον να ενεργοποιήσει το ενδογενές μονοπάτι απόπτωσης, μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης 9 (ενεργοποίηση του καταρράκτη δράσης των κασπασών και αποδόμηση υποστρωμάτων (κυτταροπλάσματος και πυρήνα)).



# Fas διεγείρει μηχανισμούς απόπτωσης

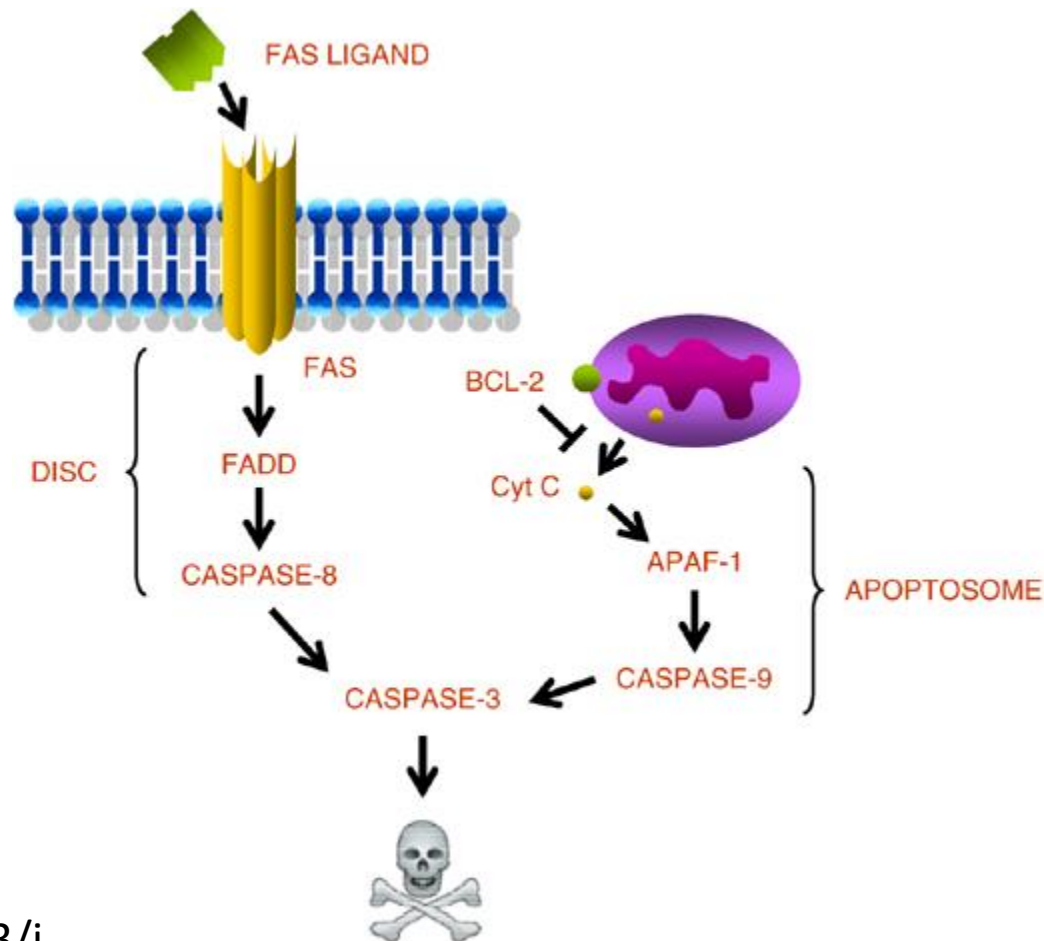
- Fas/FasL=μεμβρανικές πρωτεΐνες
- Αντίσωμα εναντίον της Fas σκοτώνει τα κύτταρα που εκφράζουν Fas στην επιφάνειά τους
- Το μονοπάτι της απόπτωσης πυροδοτείται μέσω κυτταρικής αλληλεπίδρασης





# Εξωγενές μονοπάτι απόπτωσης- FAS/FASL

Θανάτωση κυττάρων-  
στόχων του  
ανοσοποιητικού -  
καρκινικών ή  
-κυττάρων  
μολυσμένων με ιό ή  
-πλεόνασμα  
λεμφοκυττάρων  
όταν ολοκληρωθεί η  
ανοσολογική  
απόκριση



# Κυτταρικό στρες- Απουσία αυξητικών παραγόντων στο περιβάλλον

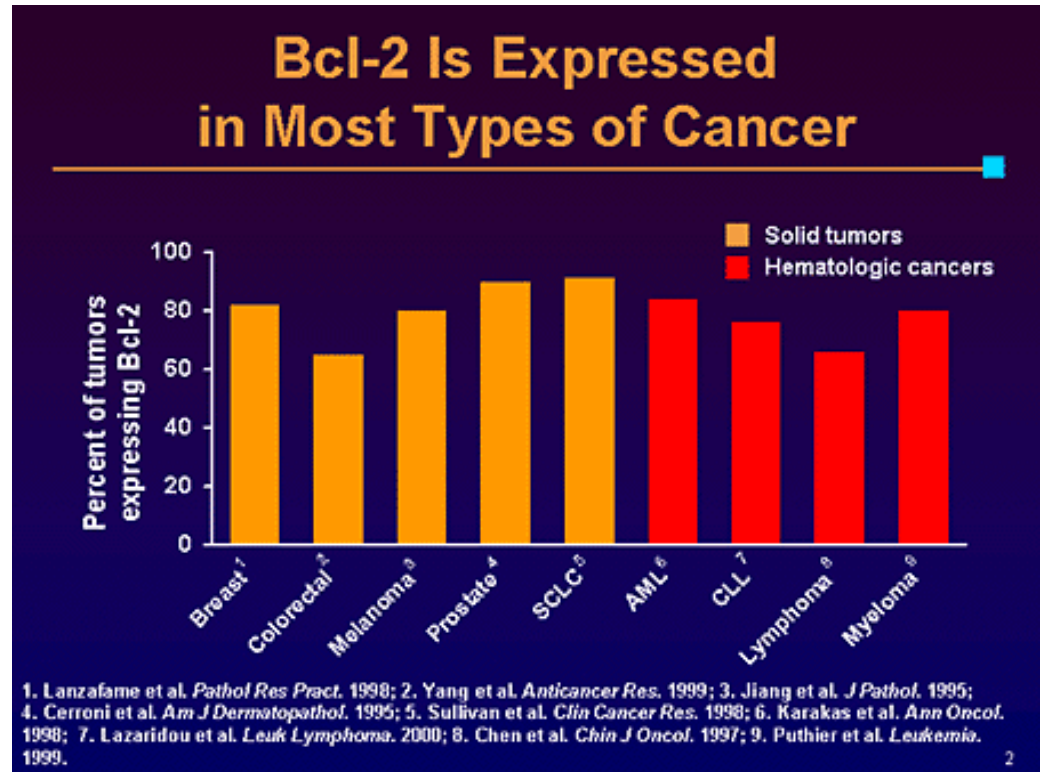
- Ενεργοποίηση του ενδογενούς μονοπατιού απόπτωσης
- Η απόπτωση αναστέλλεται από σηματοδοτικά μονοπάτια που προάγουν την κυτταρική επιβίωση ως απόκριση σε ερεθίσματα από αυξητικούς παράγοντες
- Αυτά τα σηματοδοτικά μονοπάτια ρυθμίζουν τη μοίρα διαφόρων τύπων κυττάρων η επιβίωση των οποίων εξαρτάται από εξωκυτταρικούς αυξητικούς παράγοντες ή από διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις

Τα περισσότερα κύτταρα των ανώτερων ζωικών οργανισμών είναι προγραμματισμένα να εισέλθουν στη διαδικασία της απόπτωσης εκτός και αν ο κυτταρικός θάνατος αναστέλλεται με ενεργό τρόπο μέσω της λήψης σημάτων επιβίωσης από άλλα κύτταρα

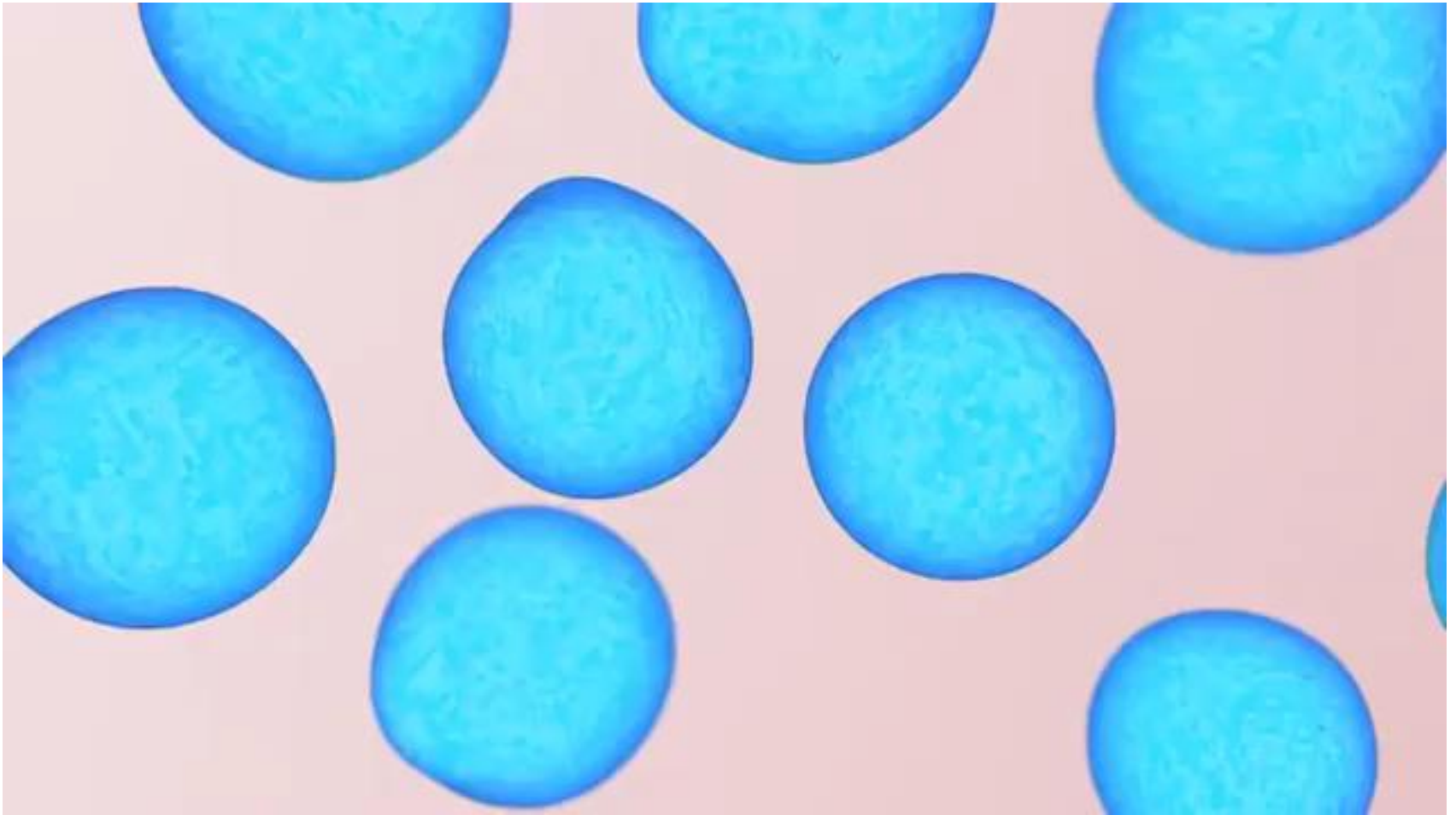
**BCL-2**

# Bcl-2 στόχος για θεραπεία Ca

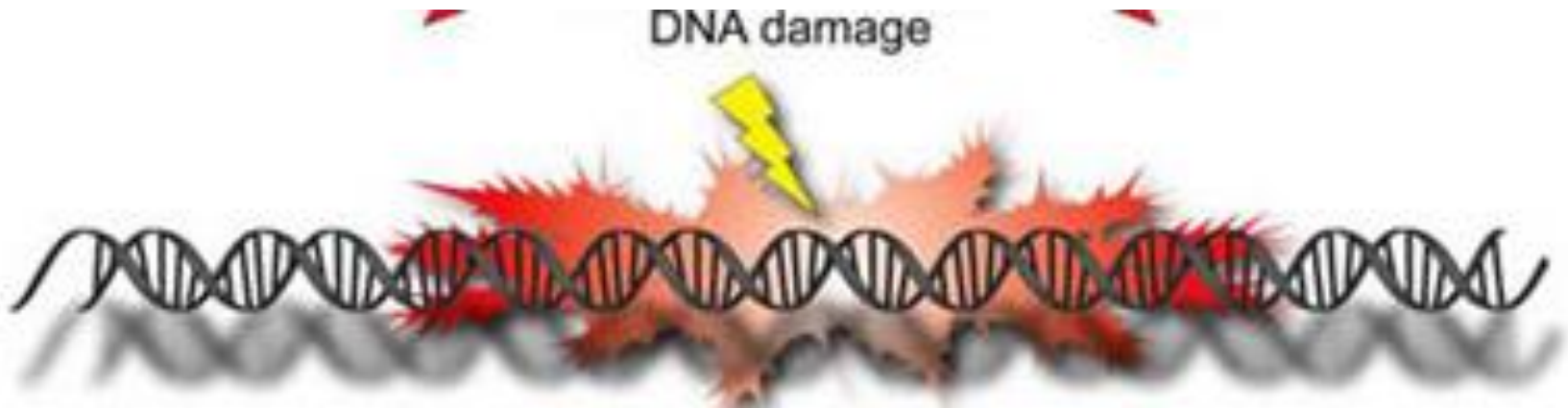
- Πολλοί τύποι καρκίνου συνδέονται με υπερέκφραση της BCL-2 (CLL, AML, ALL, συμπαγείς όγκοι
- Ρυθμιστής απόπτωσης



# Venetoclax

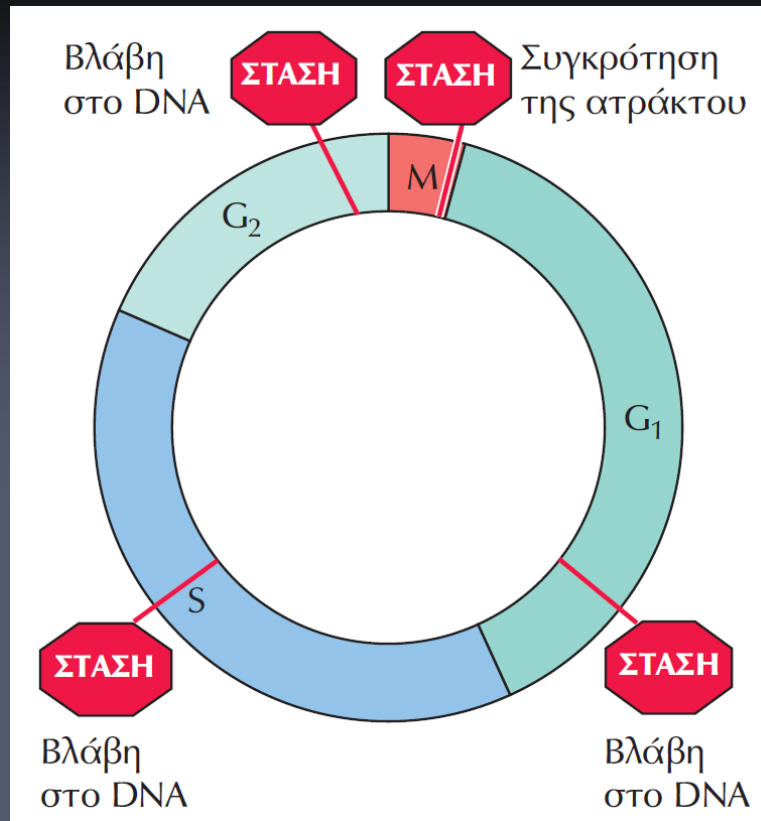


Venclexta/Venclyxto (venetoclax). Mechanism of Action. AbbVie/Roche  
<https://www.youtube.com/watch?v=MQnkeAkhAaU>



Μεταλλάξεις? Αναπτυξη καρκίνου?

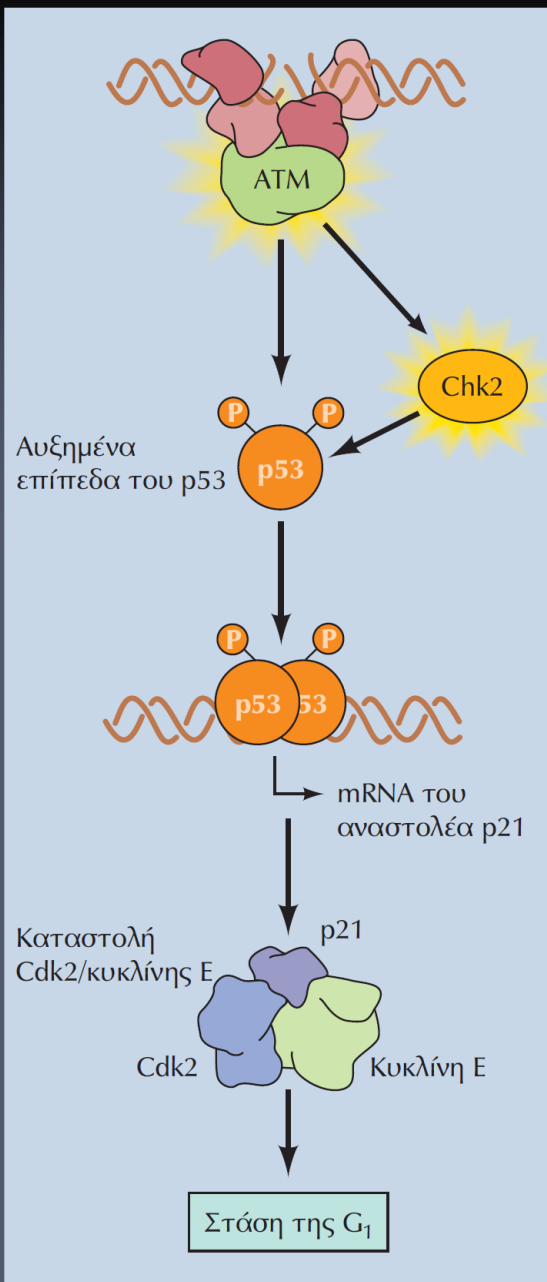
# **ΒΛΑΒΕΣ DNA-ΚΥΡΙΟ ΈΝΑΥΣΜΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΈΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΘΑΝΆΤΟΥ**



**ΕΙΚΟΝΑ 16.7** Σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου.

Πολλαπλά σημεία ελέγχου διασφαλίζουν τη μεταβίβαση ακέραιων γονιδιωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα. Τα σημεία ελέγχου βλαβών στο DNA στις φάσεις G<sub>1</sub>, S και G<sub>2</sub> προκαλούν τη στάση του κυτταρικού κύκλου αν υπάρχει ελαττωματικό ή μη αντιγραμμένο DNA. Το σημείο ελέγχου συγκρότησης της ατράκτου διακόπτει τη μίτωση όταν τα χρωμοσώματα δε στοιχίζονται σωστά στη μιτωτική άτρακτο.



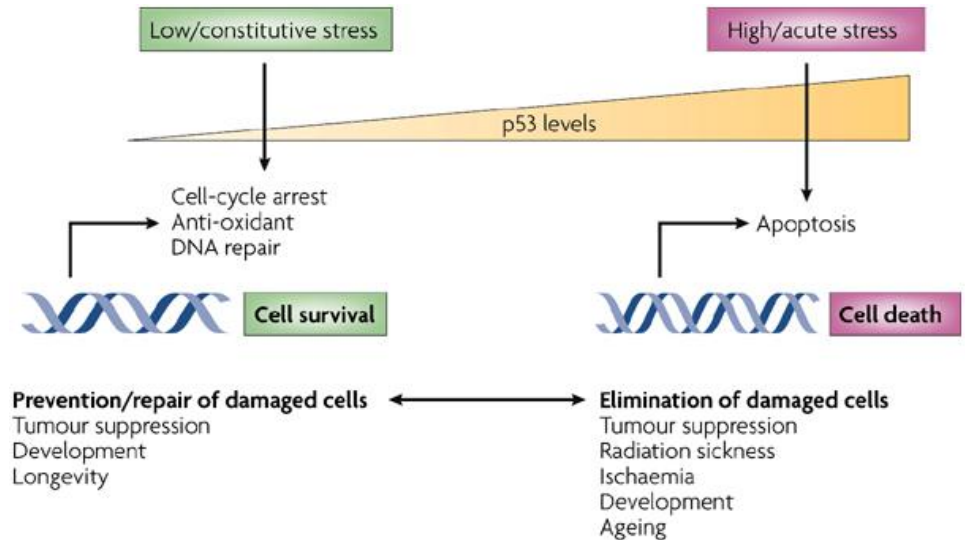


## ΕΙΚΟΝΑ 16.20 Ο ρόλος της πρωτεΐνης p53 κατά τη στάση στη φάση G<sub>1</sub>.

Η πρωτεΐνη p53 έχει ρόλο-κλειδί στο σταμάτημα του κυτταρικού κύκλου στο σημείο ελέγχου της G<sub>1</sub> στα κύτταρα των θηλαστικών. Η p53 σταθεροποιείται με φωσφορυλίωση από τις ATM και Chk2, με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή της να αυξάνεται ταχύτατα ως απόκριση στην ύπαρξη βλαβών στο DNA. Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη p53 ενεργοποιεί τη μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί τον αναστολέα των Cdk p21, επιφέροντας έτσι την καταστολή των συμπλόκων Cdk2/κυκλίνης E και τη στάση του κυτταρικού κύκλου.

# Απομάκρυνση κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη -προγραμματισμένος κυτταρικός- θάνατος-ανάπτυξη καρκίνου

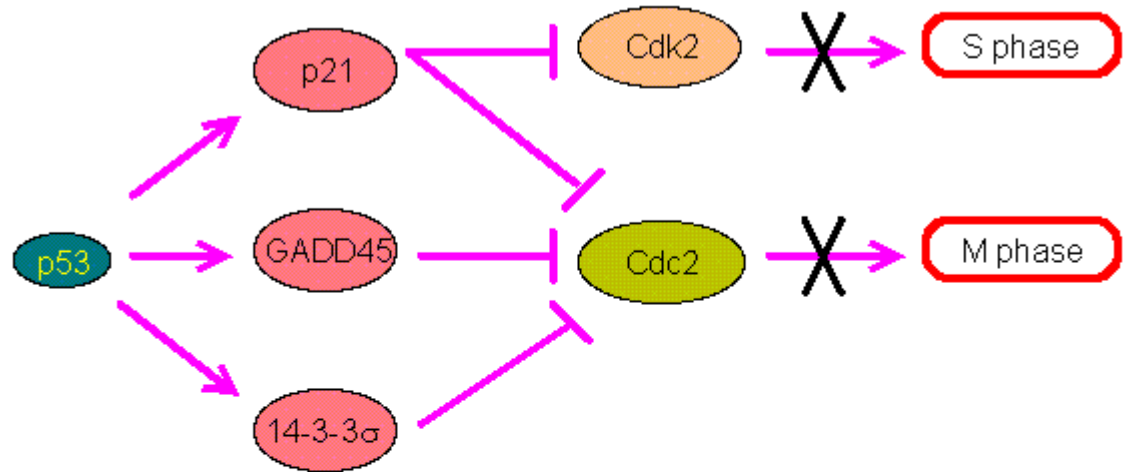
- Πολλά σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου(κ.κ.) αποκρίνονται σε βλάβες DNA - ανακοπή πορείας του κυτταρικού κύκλου –επιδιόρθωση βλαβών
- Θηλαστικά: μεταγραφικός παράγοντας p53 που προκαλεί την έκφραση γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA\* συμμετέχει στο κύριο μονοπάτι απόκρισης σε βλάβες DNA που προκαλεί στάση του κ.κ.
- p21, αναστολέα της CDK(cyclin-dependent kinase)



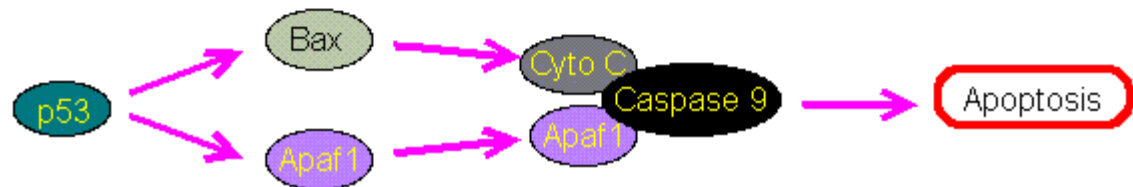
# P53 συμμετέχει

- Στάση του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1
- Απόπτωση ως απόκριση σε βλάβες DNA

(a) Growth Arrest

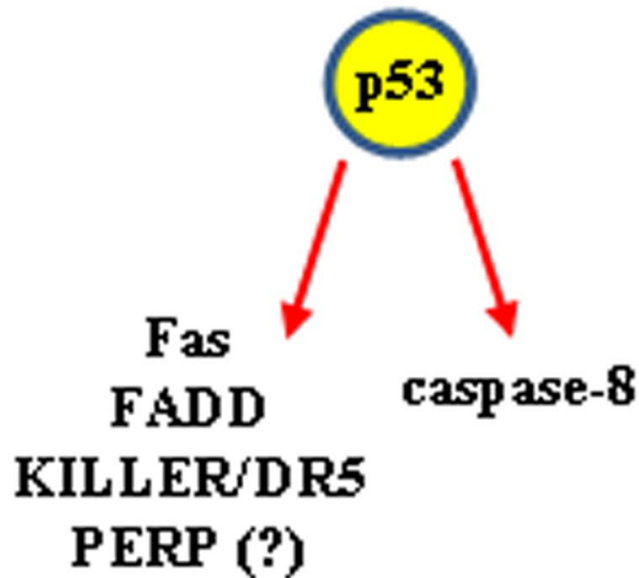


(b) Apoptosis

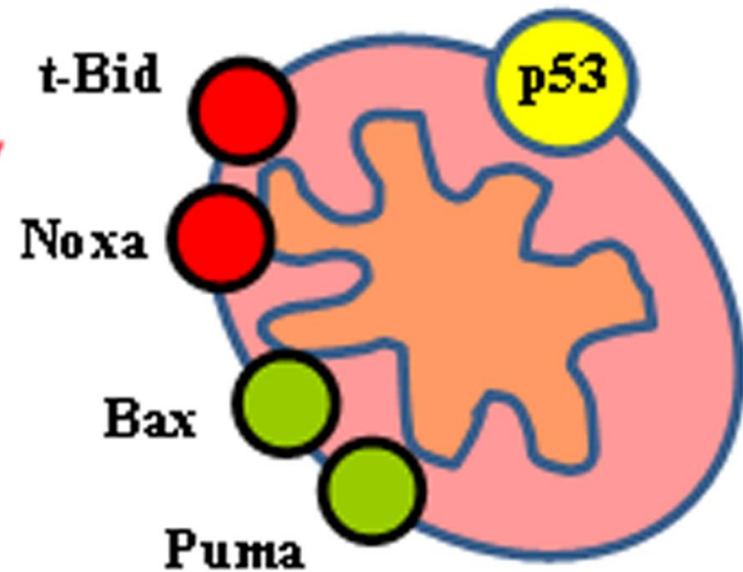


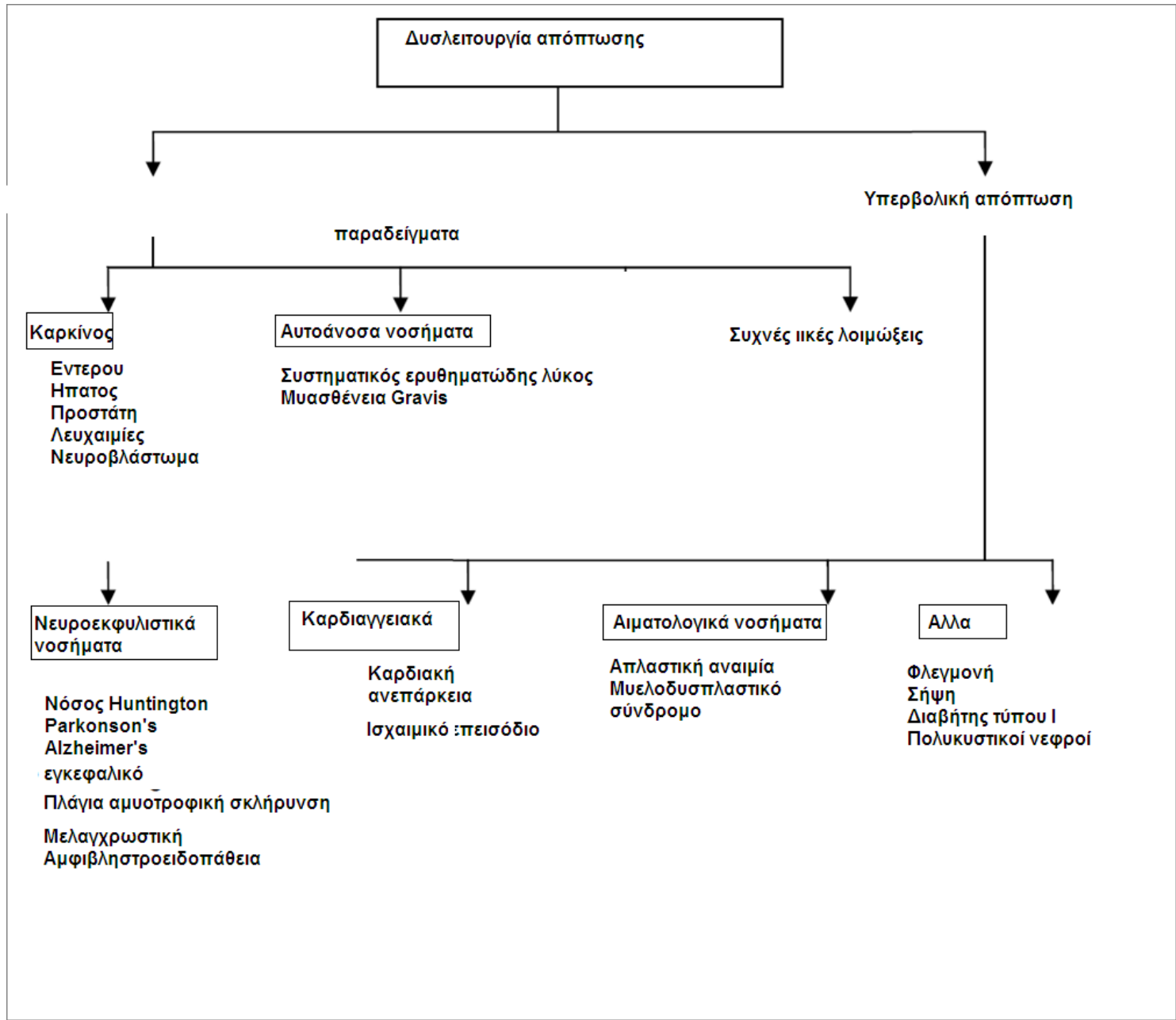
# Role of p53 in both the extrinsic and the intrinsic pathway and their convergence through t-Bid.

## Extrinsic pathway



## Intrinsic pathway

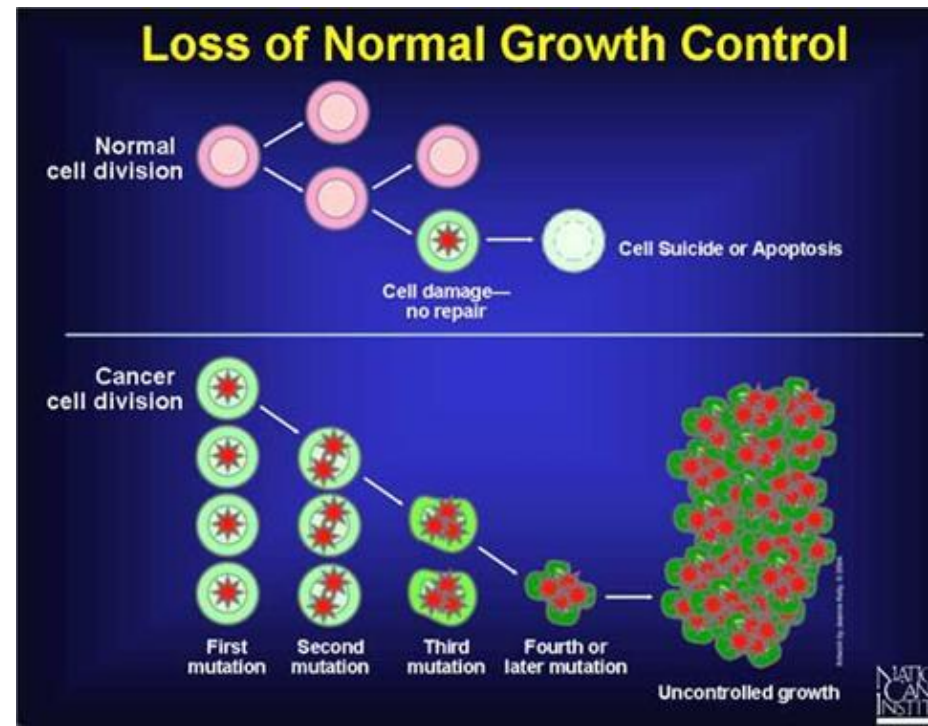




**ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

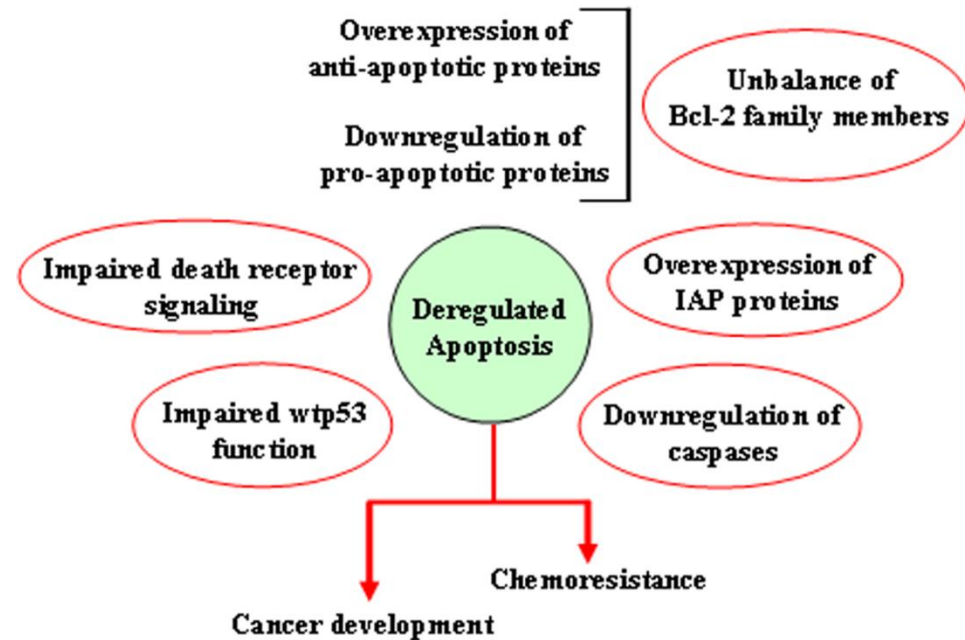
# Καρκίνος

- Συχνά πολύ μικρή απόπτωση
- Συσσώρευση μεταλλάξεων – ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός
- Θεραπείες



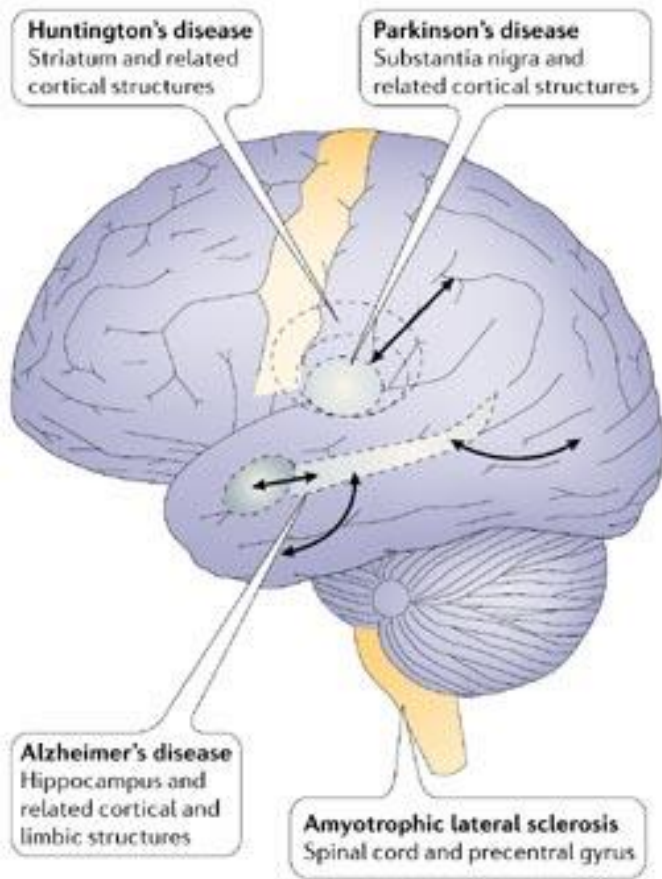
# Ρύθμιση απόπτωσης-σημαντικά γονίδια

- Η απόπτωση απομακρύνει κύτταρα με βλάβες
- BCL2, p53
- Μεταλλάξεις ή υπερέκφραση αυτών ----  
----→Ca
- Υψηλά επίπεδα αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών  
Ή χαμηλά προαποπτωτικών πρωτεϊνών

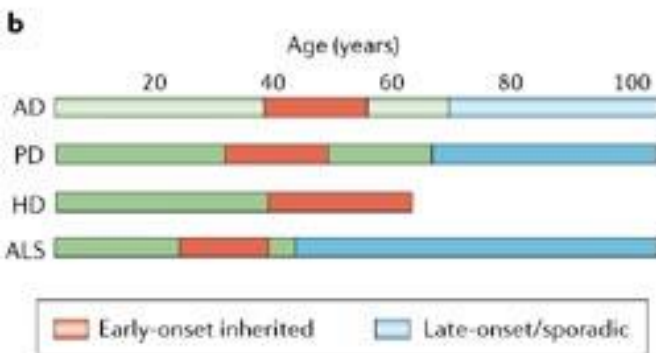




# ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



- Alzheimer's: Απόπτωση νευρώνων του ιπποκάμπου και του προμετωπιαίου φλοιού
- Νόσος Huntington: απόπτωση νευρώνων του ραβδωτού σωματίου (striatum) που ελέγχουν την κίνηση του σώματος .
- Parkinson's απόπτωση ντοπαμινεργικών στη μέλανα ουσία (substantia nigra )
- Πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS) απόπτωση κινητικών νευρώνων



[Ageing and neuronal vulnerability](#)

Mark P. Mattson & Tim Magnus

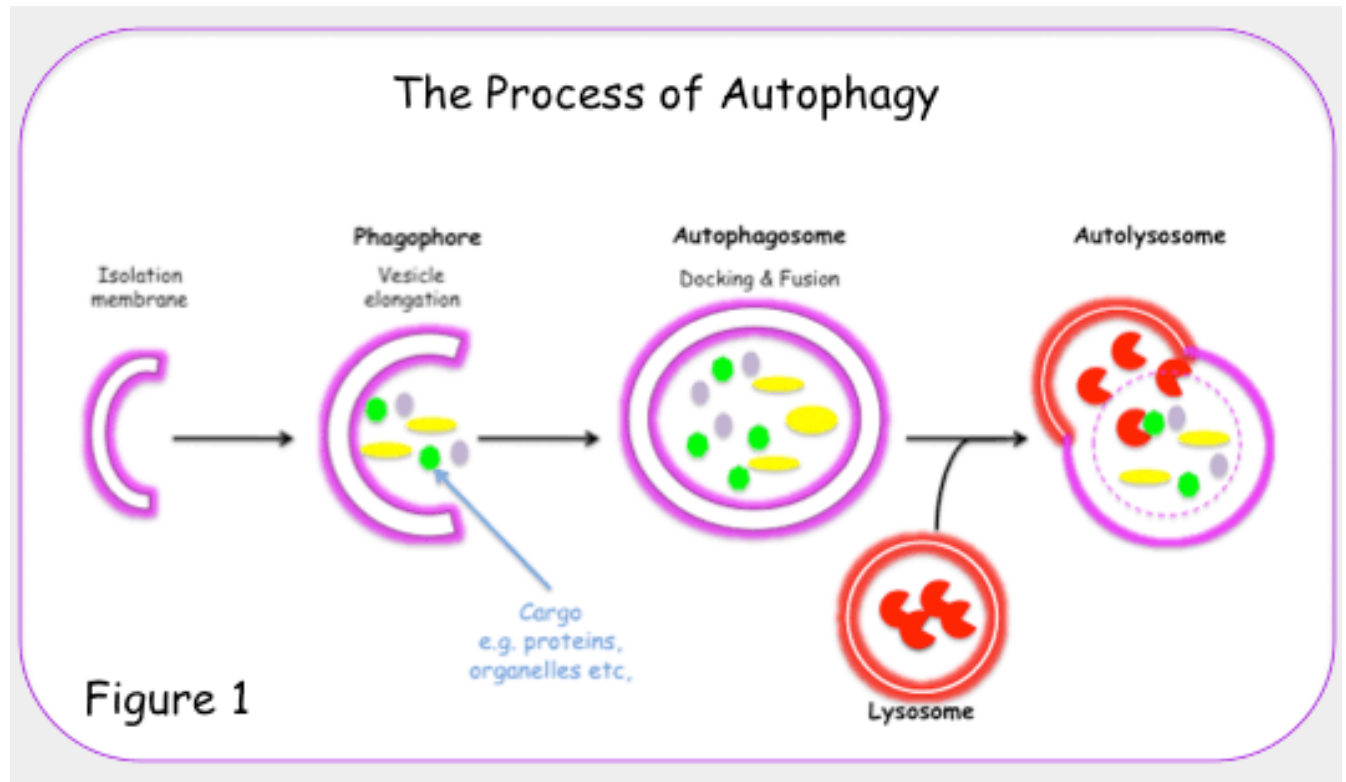
Nature Reviews Neuroscience 7, 278-294 (April 2006)

# Εναλλακτικά μονοπάτια κυτταρικού θανάτου (μη αποπτωτικά)

- Αυτοφαγία
- Μορφές κυτταρικής νέκρωσης

# Αυτοφαγία (autophagy, autophagic cell death)

- μηχανισμός σταδιακής ανανέωσης των συστατικών του κυττάρου
- Μηχανισμός κυτταρικής επιβίωσης
- Εναλλακτικό μονοπάτι κυτταρικού θανάτου, χωρίς κασπάσες (συσσώρευση λυσοσωμάτων vs μορφολογικά χαρακτηριστικά απόπτωσης)



[https://i1.wp.com/33.media.tumblr.com/dfaedf614f8437868a92ef8ffa5e3ea6/tumblr\\_inline\\_nou1egzI0a1sv92o6\\_540.gif](https://i1.wp.com/33.media.tumblr.com/dfaedf614f8437868a92ef8ffa5e3ea6/tumblr_inline_nou1egzI0a1sv92o6_540.gif)

# κυτταρική επιβίωση

- προάγει την κυτταρική επιβίωση σε συνθήκες αστικής (αποικοδόμηση κυτταρικών πρωτεϊνών/οργανιδίων-παραγωγή ενέργειας και ανακύκλωση συστατικών τους= εφικτές οι ζωτικής σημασίας λειτουργίες του κυττάρου)

# Αυτοφαγία

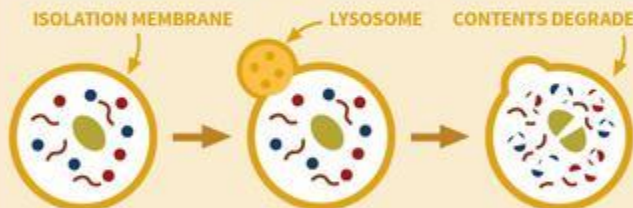
- Δεν χρειάζονται κασπάσες
- Εναλλακτικό μονοπάτι όταν έχει ανασταλεί η απόπτωση (π.χ. απουσία Bak/Bax)-> μπορεί να ενεργοποιηθεί από το κυτταρικό στρες

# 2016 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016 was awarded to **Yoshinori Ohsumi** for establishing the mechanisms of autophagy – the process by which cells degrade and recycle their components.

## AUTOPHAGY: WHAT IT IS AND HOW IT WORKS



'Autophagy' originates from Greek and means 'self-eating'. It refers to a process where cells disassemble unnecessary or malfunctioning cell components.

The components to be degraded are encapsulated in membranes, then transported to the lysosome, the part of the cell which degrades them.

Yoshinori Ohsumi used yeast cells to investigate autophagy. He proved that autophagy occurs in yeast cells, and identified the genes essential for the process. He eventually identified the proteins that control autophagy.



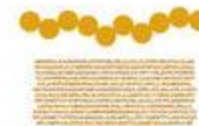
1992

IDENTIFIES AUTOPHAGY  
IN YEAST CELLS



1993

IDENTIFIES GENES  
INVOLVED IN AUTOPHAGY



1998

IDENTIFIES  
CONTROL PROTEINS



AUTOPHAGY

CREATES ENERGY FOR CELLS

HELPS ELIMINATE BACTERIA/VIRUSES

CONTRIBUTES TO EMBRYO DEVELOPMENT

ELIMINATES DAMAGED CELL COMPONENTS

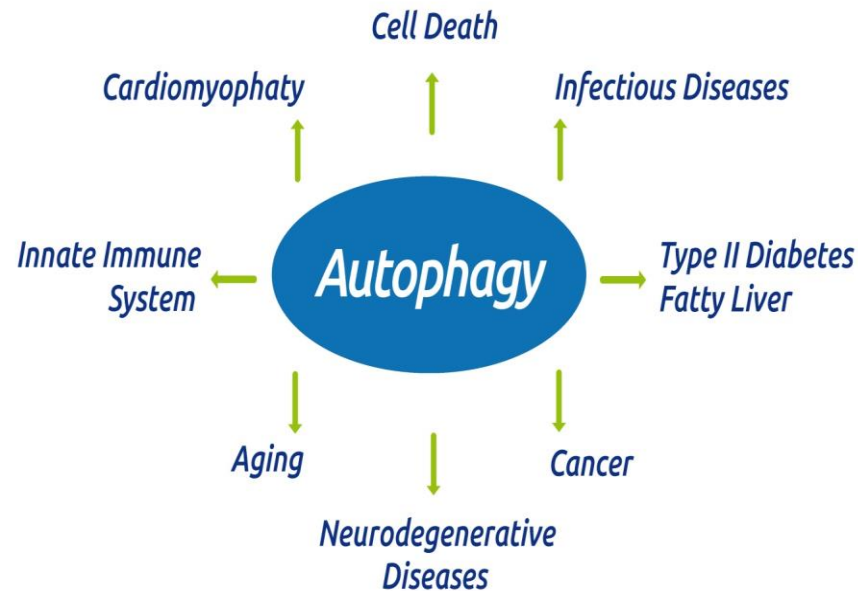
DISTURBANCES LINKED TO DISEASE

## WHY DOES THIS RESEARCH MATTER?

Autophagy provides energy and building materials for cellular components. It also removes damaged cell components, important for combating the aging process. Parkinson's, diabetes, and cancer have all been linked to disruptions in the autophagy process.

Nobel Prize in Medicine or Physiology Press release: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2016/press.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html)

# Αυτοφαγία και νοσήματα στον άνθρωπο



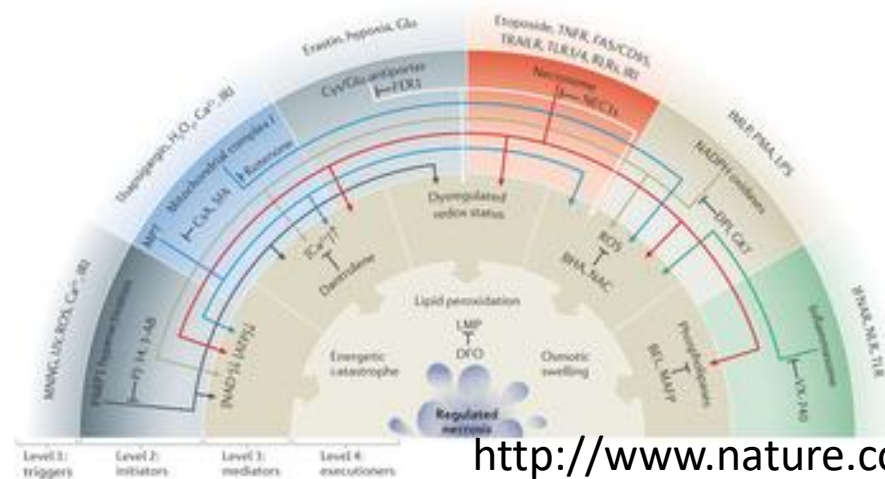
More and more findings indicate that alterations in the autophagic degradation process, especially mutations in the ATG genes (autophagy-related genes) can be linked to a number of neurodegenerative diseases, infectious diseases, cancers and other diseases

Thus, increasing interest in drug discovery and fundamental research is directed towards autophagy-modulating compounds.



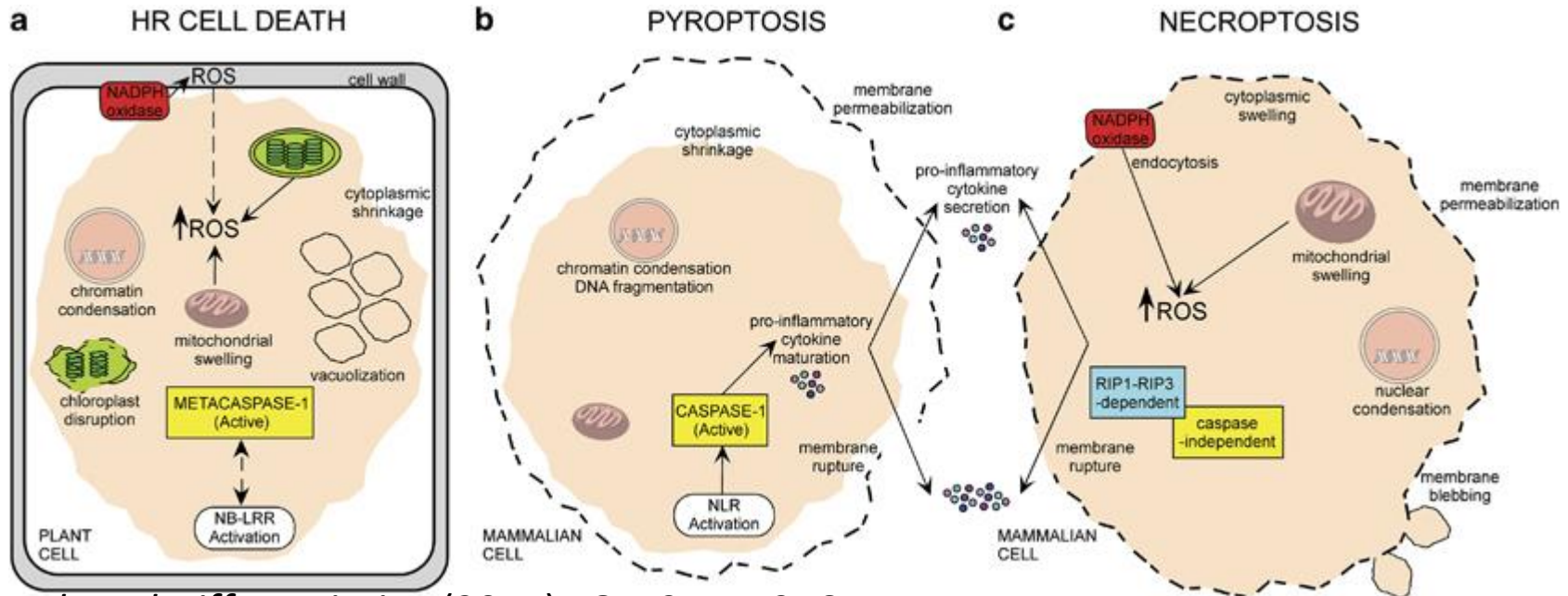
# Μορφές νέκρωσης

- Προγραμματισμένη απόκριση σε ερεθίσματα (μόλυνση, βλάβη DNA)
- Αποτέλεσμα τραυματισμού
- Εναλλακτικό μονοπάτι κυτταρικού θανάτου όταν δεν πραγματοποιείται απόπτωση



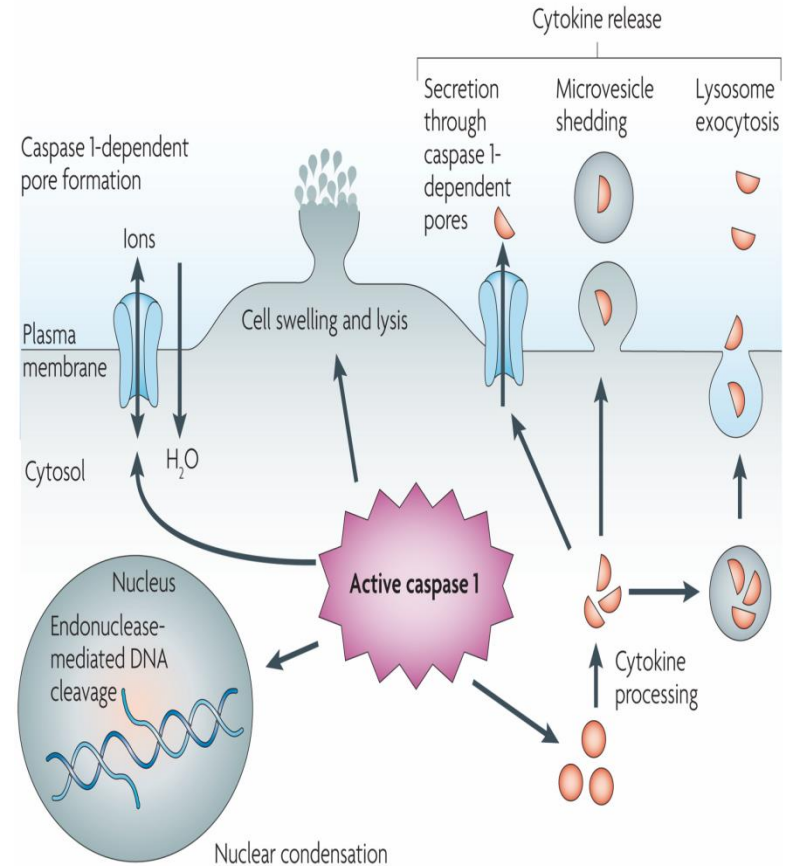
# Πυρόπτωση, νεκρόπτωση

Κυτταρικός θάνατος, απάντηση σε μόλυνση. Χαρακτηριστικά διαφορετικών τύπων προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου σε φυτά και θηλαστικά.



# Πυρόπτωση (Pyroptosis ή εξαρτώμενος από την κασπάση- 1 κυτταρικός θάνατος

- Φλεγμονώδης, προκαλείται από πολλές παθολογικές αιτίες όπως εγκεφαλικό, καρδιακή προσβολή, καρκίνο, σημαντική για τον έλεγχο μικροβιακών λοιμώξεων.



# Videos

-Apoptotic Pathways.mp4

( <https://www.youtube.com/watch?v=SyvOPXeg4ig>)

-Cancer: Death Receptors

([https://www.youtube.com/watch?v=fN9O\\_CizhSE](https://www.youtube.com/watch?v=fN9O_CizhSE))

-Introduction to Cancer Biology (Part 2): Loss of Apoptosis

(<https://www.youtube.com/watch?v=8VSgOeJy4dQ>)

-Necrosis VS apoptosis.mpg

([https://www.youtube.com/watch?v=7WRkY8g\\_F3k](https://www.youtube.com/watch?v=7WRkY8g_F3k))

-The PI3K/AKT signalling pathway

(<https://www.youtube.com/watch?v=ewgLd9N3s-4>)

-Translocation

(<https://www.youtube.com/watch?v=eUZYACO236c>)

-Venclexta/Venclyxto (venetoclax). Mechanism of Action. AbbVie/Roche

(<https://www.youtube.com/watch?v=MQnkeAkhAaU>)

-"What is Apoptosis?" The Apoptotic Pathways and the Caspase Cascade

(<https://www.youtube.com/watch?v=-vmtK-bAC5E&t=4s>)