



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

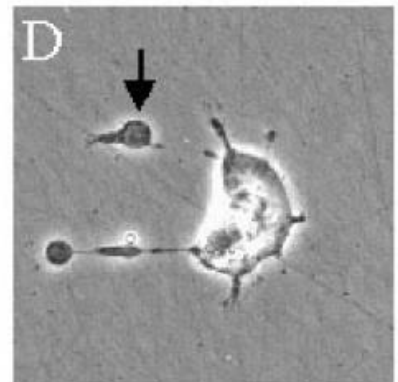
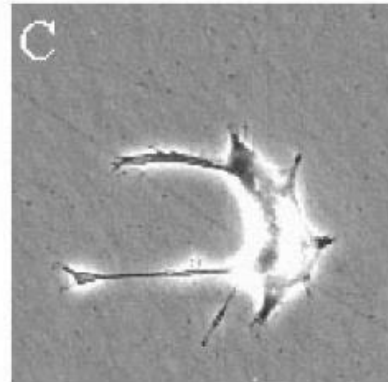
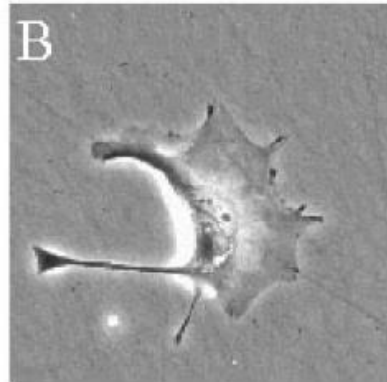
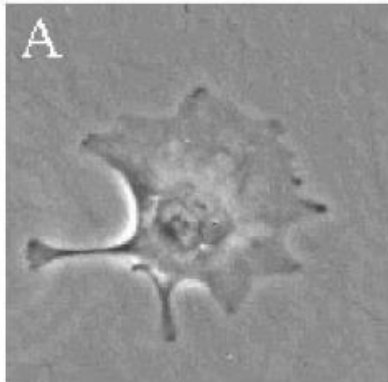
Patologické stavy spojené s ROS a RNS - 1.část

Apoptosa a její vztah k ROS, význam ROS a RNS na vzniku v progresi některých nemocí

PharmDr. Ján Vančo, Ph.D.
Ústav chemických léčiv, FaF VFU Brno

Nekróza vs. Apoptóza

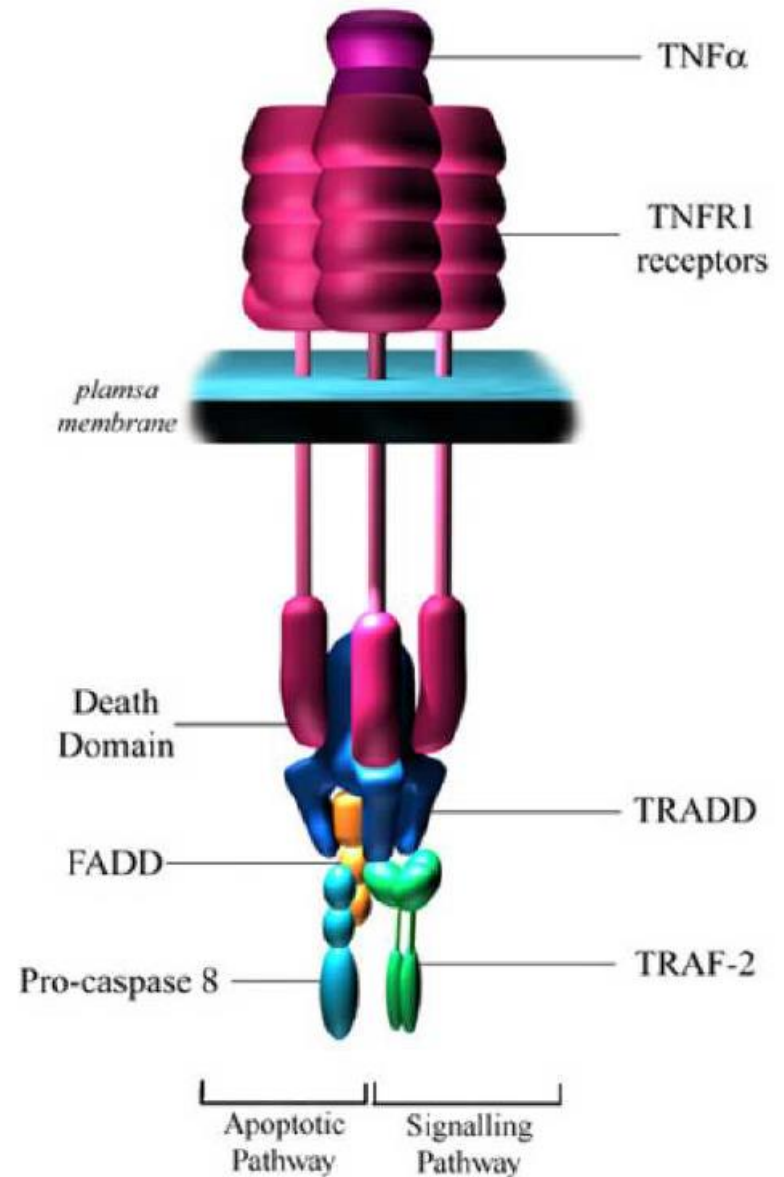
- rozdíl mezi těmito procesy – nekróza je spíše nahodilý děj, spojený s destrukcí vícero buněk, např. rozvoj osmotického gradientu, vyčerpání GSH a pod.
- apoptóza = plánovaná a dokonale kontrolovaná smrt většinou jediné buňky
- apoptózou jsou eliminované buňky nepotřebné pro další rozvoj organismu
- několik stimulů apoptózy – extracelulární, intracelulární (význam ROS)



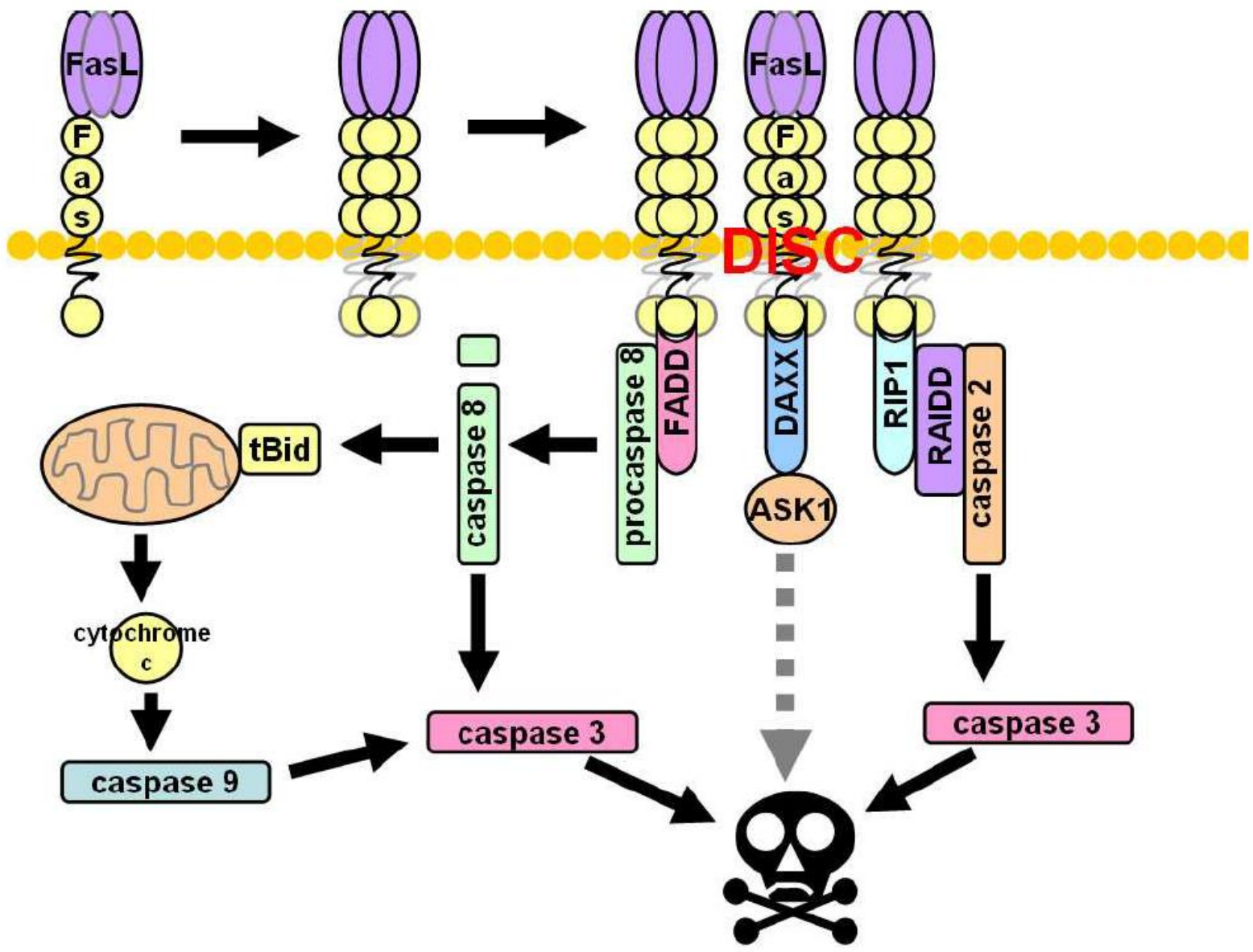
Apoptóza – extracelulární stimuly

• Extracelulární stimuly

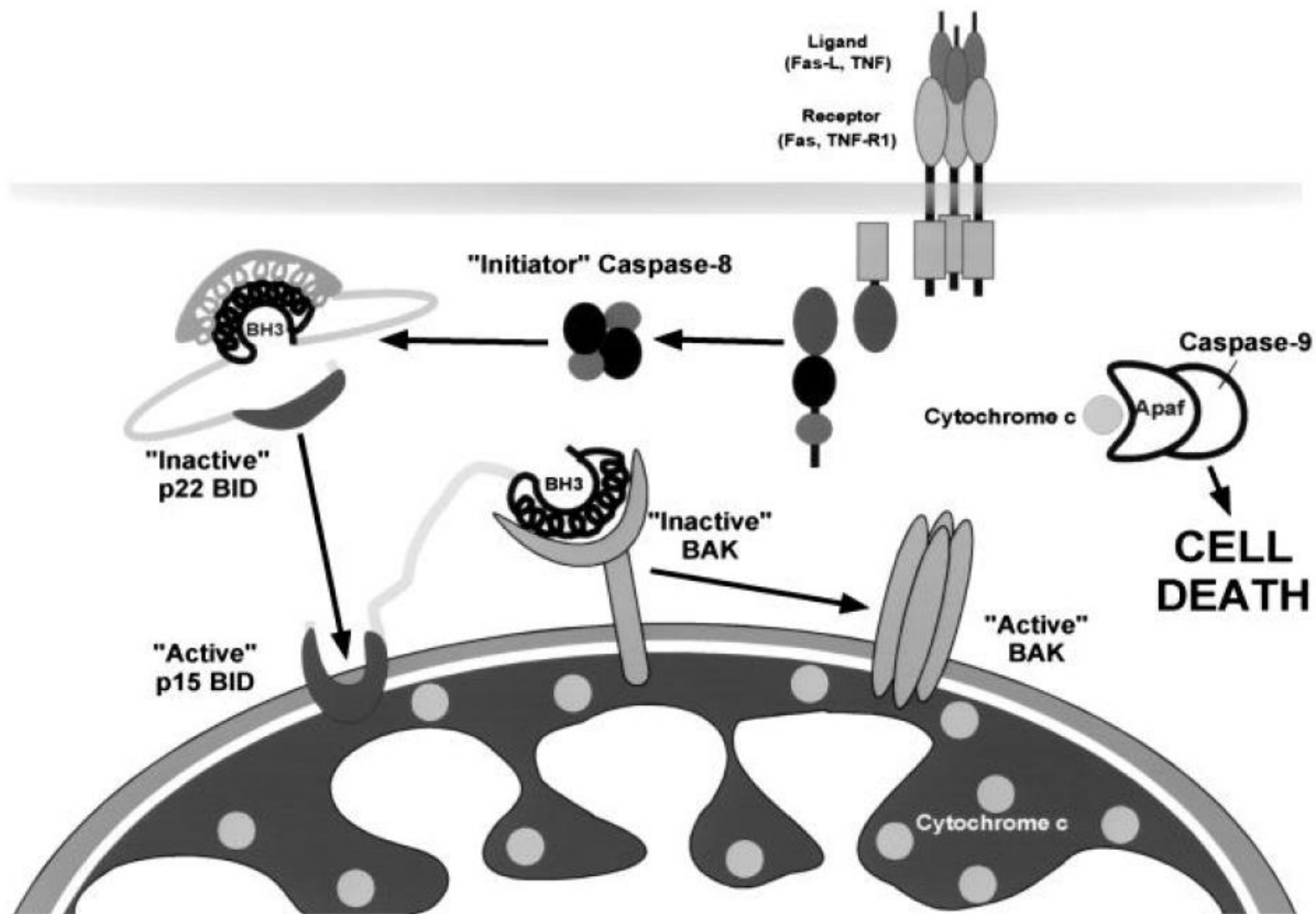
- aktivace death-receptoru, např. navázáním killer cells
- TNF- α – produkováný T-buňkami
- Fas (CD95) a TRAIL – analogie TNF
- LPS-indukovaná apoptóza
- Granzyme B – produkováný cytotoxickými T-lymfocyty a NK buňkami



Apoptóza – extracelulární stimuly



Propojení na intracelulární stimulaci apoptózy – oligomerizace Bak



Apoptóza – intracelulární stimuly

- Intracelulární stimuly - poškození funkce mitochondrií – dochází k uvolnění cytochromu c
 - extracelulární aktivací apoptózy
 - výraznou nadprodukcí superoxidu v dýchacím řetězci
 - nedostatkem Mn-SOD
 - aktivace pro-apoptických proteinů – Bax, Bad, Bid (jsou regulovány proteiny ze skupiny bcl-2)
- Nevratné poškození DNA – např. radiční poškození, na zlomy se naváže PARP (poly(ADP)ribosapolymerasa), je indukován inhibiční transkripční faktor p53 aby nedocházelo k dělení buňky, aktivace apoptózy

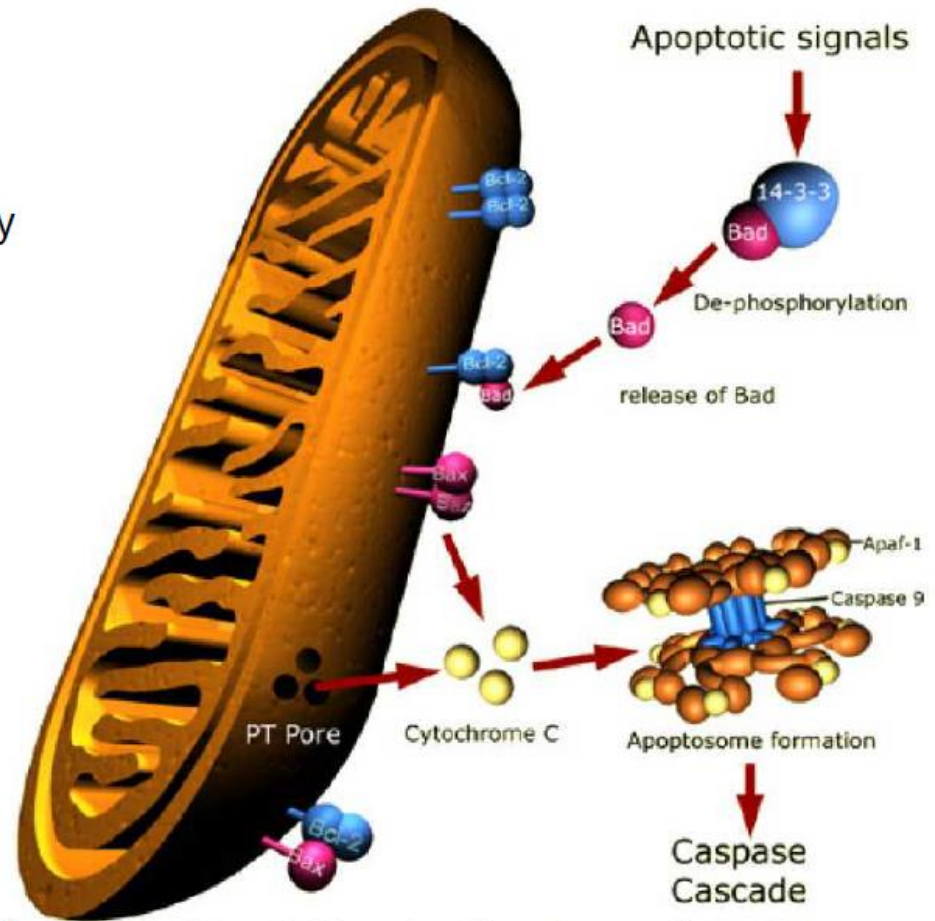


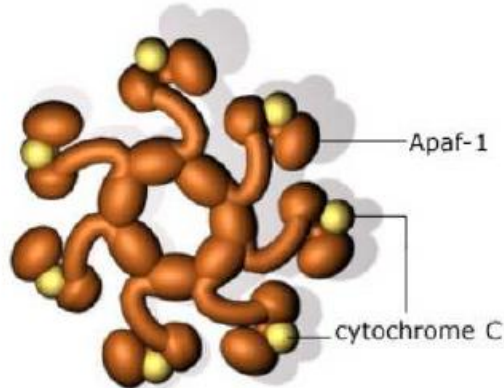
Figure 3: Illustration of the main apoptotic signalling pathways involving mitochondria

Apoptóza – apoptosom a hydrolýza jadrové DNA

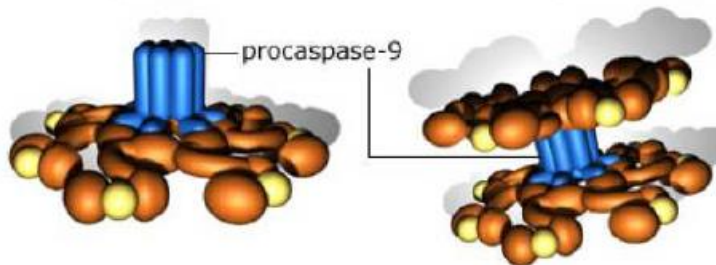
Degradace DNA:

- kaspasa 3 fragmentuje PARP
- kaspasa 6 fragmentuje laminy – proteiny udržující tvar jádra
- kaspasy aktivují CAD (rozštěpení komplexu ICAD/ CAD a inhibitoru ICAD, CAD štěpí jadrovou DNA

First stage of apoptosome formation



Recruitment of procaspase-9



Caspase Activation

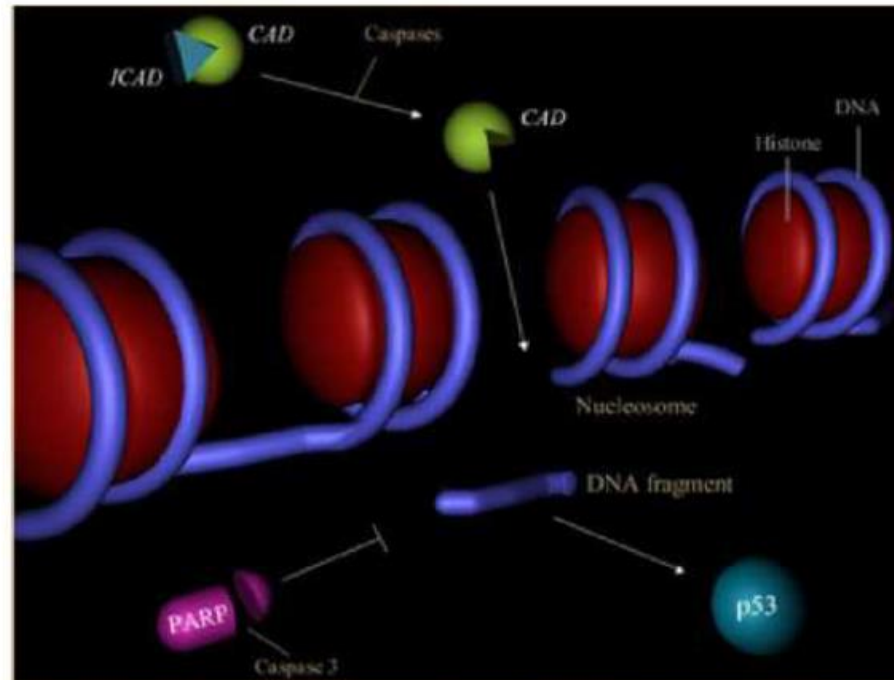


Figure 5: Breakdown of chromatin during apoptosis

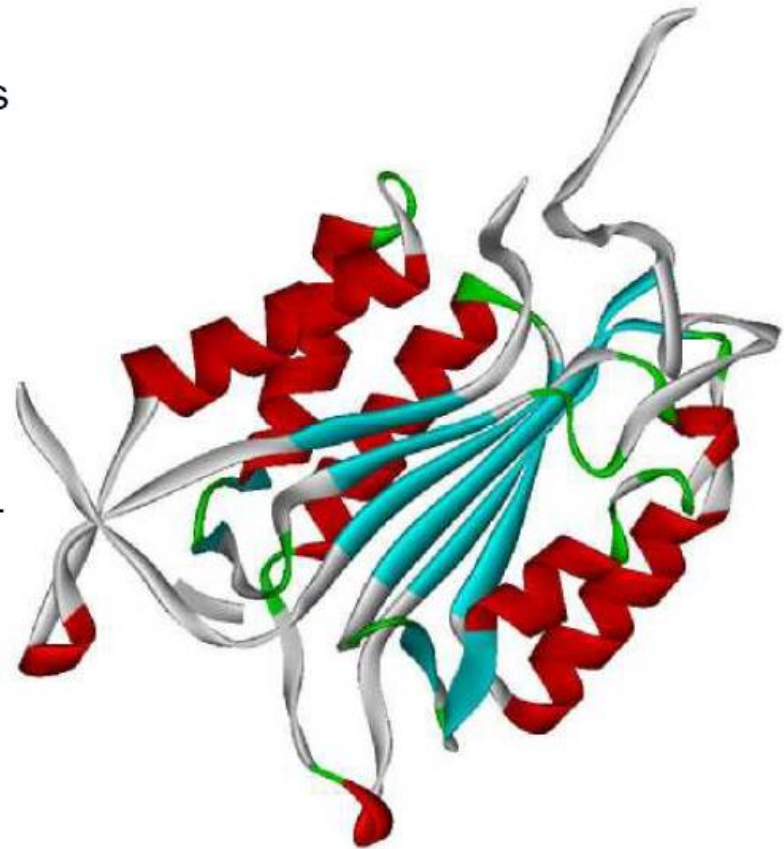
Apoptóza – kaspasy

Kaspasy – skupina hydrolytických enzymů s klíčovým významem v procesu apoptózy

- patří do skupiny cysteinových endopeptidas
- štěpí polypeptidový řetězec při Cys následujícím po Asp
- jsou aktivovány limitovanou proteolysou z prokaspas
- většinou je aktivní formou homodimer
- dnes známých celkem 14 kaspas (CASP1 - CASP15, CASP11=CASP5, z toho 12 je humánních)

Dle funkce se dělí na:

- kaspasy iniciatorové (apikální) – štěpí pro-formy efektorových kaspas na účinnou formu, patří sem kaspasy 2,8,9 a 10
- kaspasy efektorové (výkonné) – štěpí proteiny cytoskeletu buňky, patří sem kaspasy 3,6 a 7



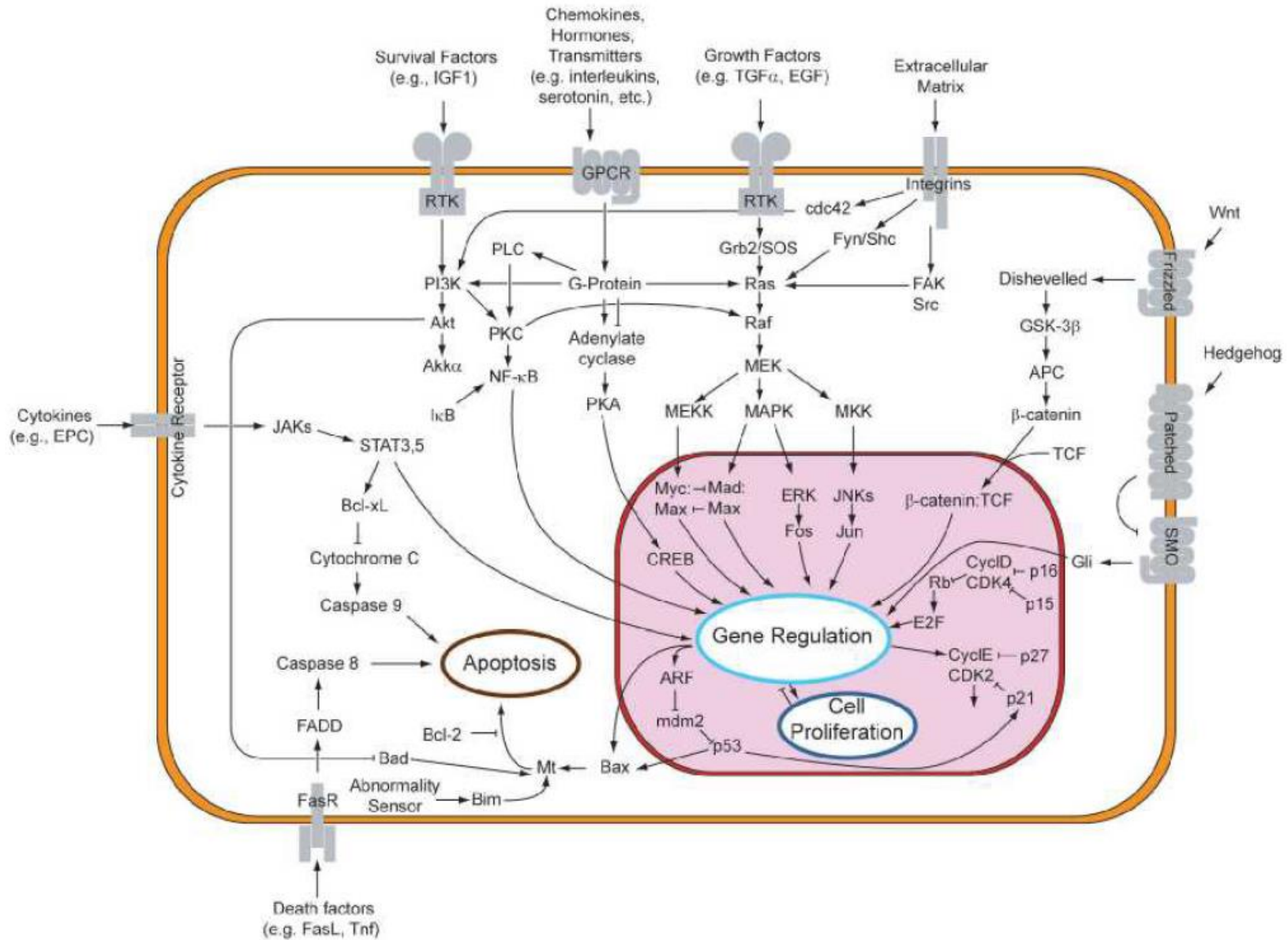
Krystalová struktura kaspasy 3, PDB: 2dko

Apoptóza – kaspasy

Caspase	Synonyms	References
caspase-1	ICE	(Cerretti et al., 1992; Thornberry et al., 1992)
caspase-2	ICH-1, Nedd2	(Kumar et al., 1994; Wang et al., 1994)
caspase-3	CPP32, Yama, Apopain, LICE, IRP	(Fernandes Alnemri et al., 1994; Tewari et al., 1995; Nicholson et al., 1995)
caspase-4	TX, ICH-2, ICE _{rel} II	(Munday et al., 1995; Kamens et al., 1995; Faucheu et al., 1995)
caspase-5	ICE _{rel} III, TY	(Munday et al., 1995)
caspase-6	Mch2	(Fernandes Alnemri et al., 1995)
caspase-7	Mch3, ICE-LAP3, CMH-1	(Fernandes-Alnemri et al., 1995; Duan et al., 1996; Lippke et al., 1996)
caspase-8	MACH, Flice, Mch5, CAP4	(Boldin et al., 1996; Muzio et al., 1996)
caspase-9	ICE-LAP6, Mch6	(Srinivasula et al., 1996; Duan et al., 1996)
caspase-10	Mch4, Flice2	(Fernandes-Alnemri et al., 1996)
caspase-11	ICH-3	(Van de Craen et al., 1997; Wang et al., 1996)
caspase-12	CED-3, drICE, DCP-1, XICE-A, XICE-B	(Van de Craen et al., 1997), (Yuan et al., 1993), (Fraser and Evan, 1997; Song et al., 1997)

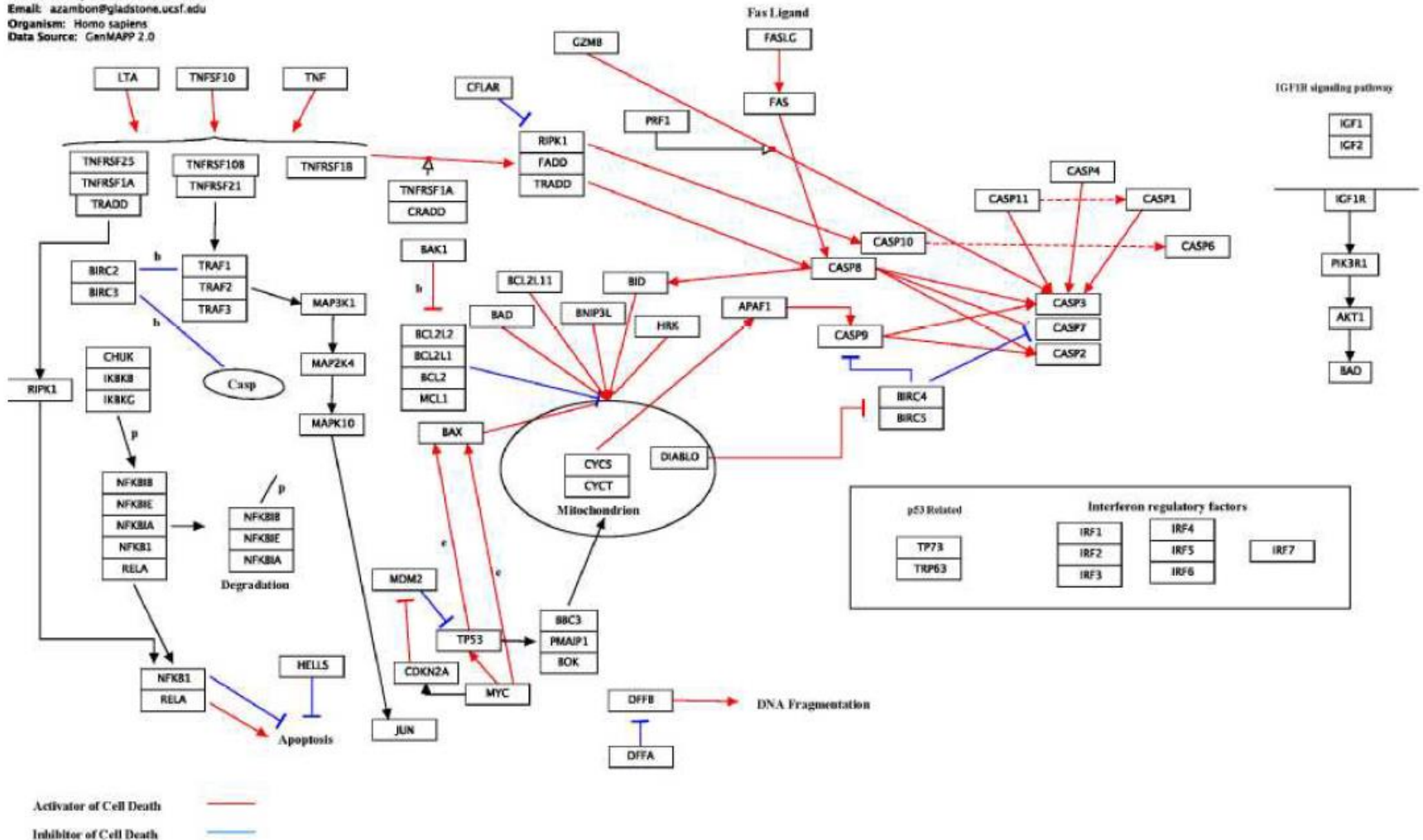
Kaspasy 4 a 5 jsou exprimovány při některých autoimunitních nemocích a některých formách vitiliga, kaspasa 14 se neúčastní apoptózy, ale má význam při remodelaci kůže

Regulace apoptózy – startovací signály a inhibiční faktory



Regulace apoptózy – startovací signály a inhibiční faktory

Name: Apoptosis Mechanisms
 Maintained by: Alexander C. Zambon
 Email: azambon@gladstone.ucsf.edu
 Organism: Homo sapiens
 Data Source: GenMAPP 2.0



Vzdělávací videa

http://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=DR80Huxp4y8

http://www.proteinlounge.com/Animation/Default.aspx#video_box