

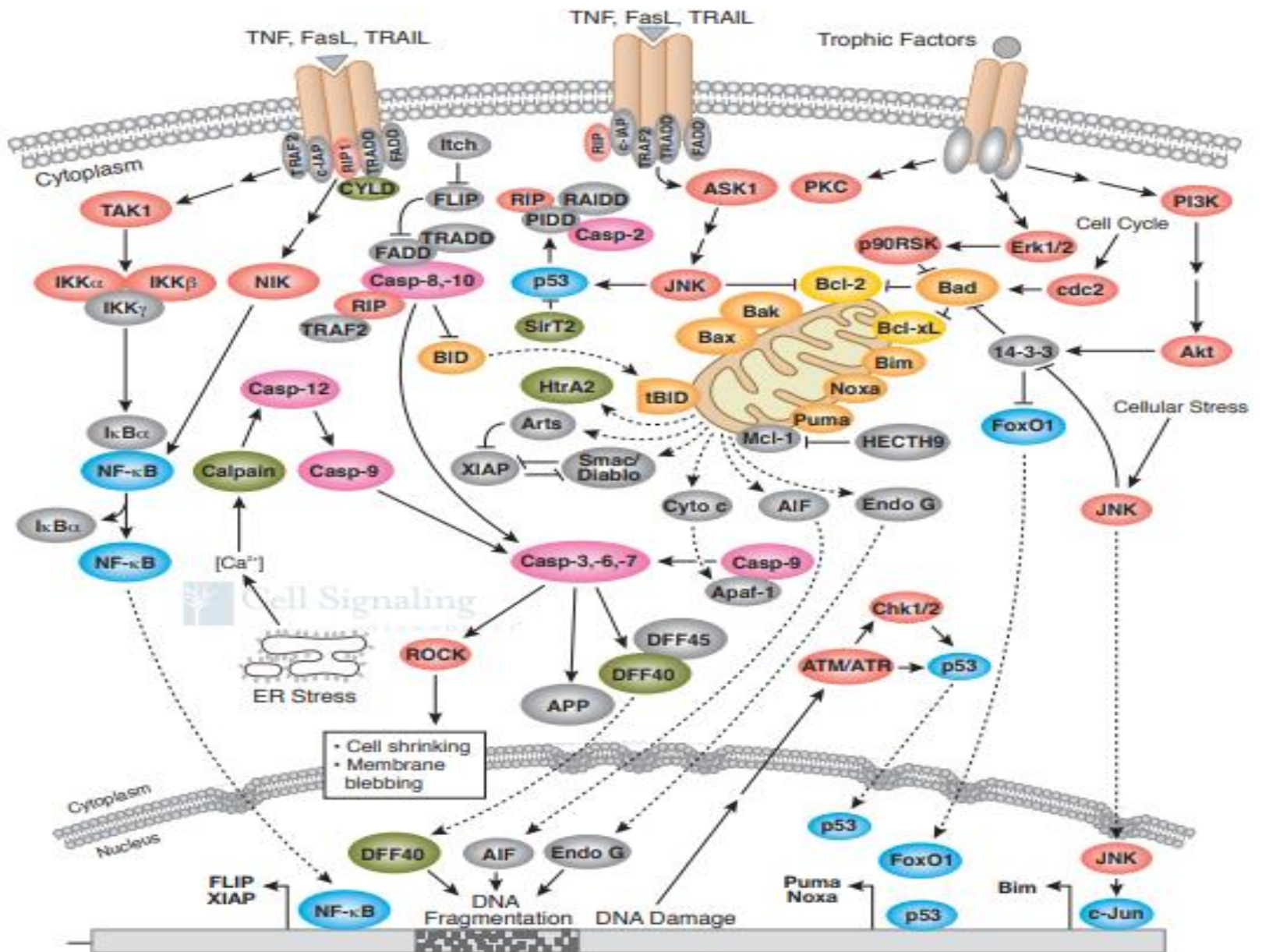
A photograph of a dense canopy of autumn leaves, primarily in shades of red, orange, and yellow, with some green leaves still visible. The leaves are illuminated by sunlight, creating a vibrant and textured scene. The Greek word 'ΑΠΟΠΤΩΣΗ' is overlaid in the center in a large, white, sans-serif font.

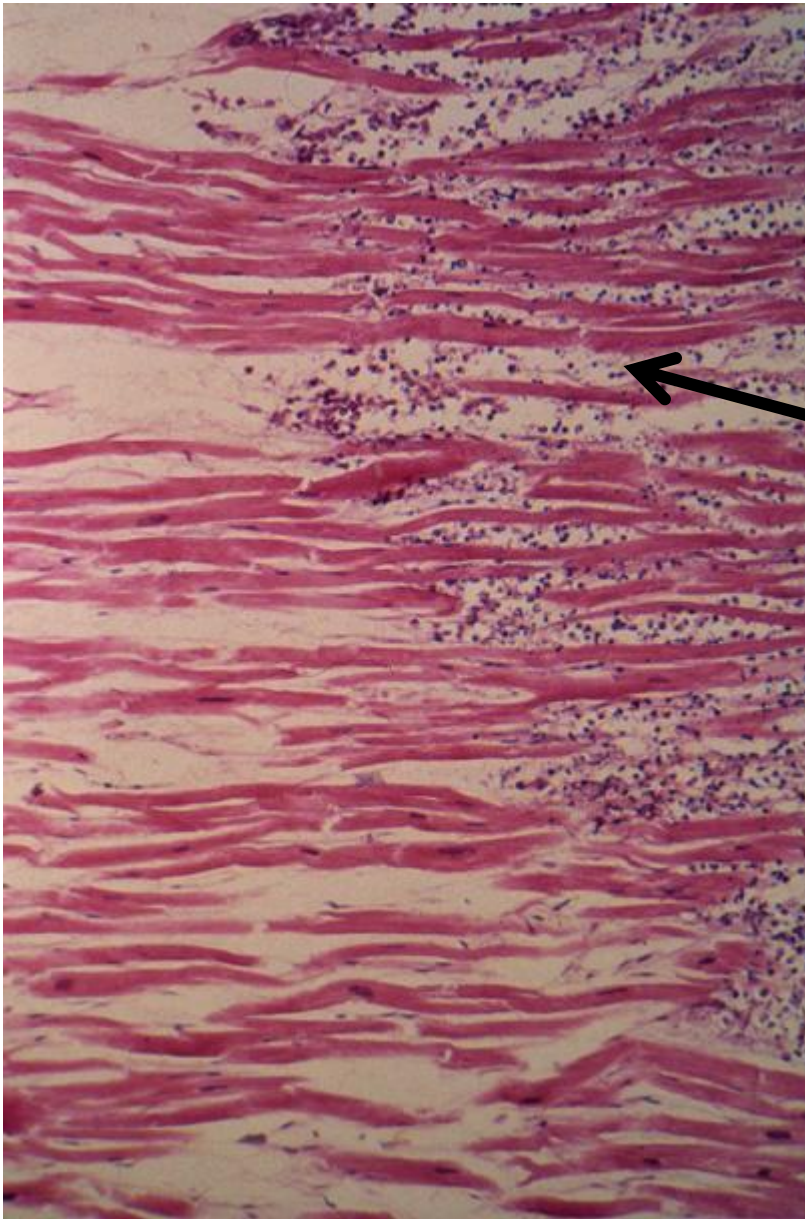
ΑΠΟΠΤΩΣΗ

# Απόπτωση

- Διαδικασία κυτταρικού θανάτου που επάγεται από ένα συντονισμένο πρόγραμμα αυτοκτονίας
- Ελέγχεται από εξειδικευμένα γονίδια
- Θραυσμάτωση του DNA
- Θραυσμάτωση του πυρήνα
- Αποπτωτικά σώματα απελευθερώνονται
- Φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών σωμάτων
- Όχι ουδετερόφιλα







**Νέκρωση ή Απόπτωση;**

# Συνέπειες του κυτταρικού θανάτου

- **Νέκρωση**

Απώλεια λειτουργικού ιστού

Δυσλειτουργία οργάνου, παροδική ή μόνιμη

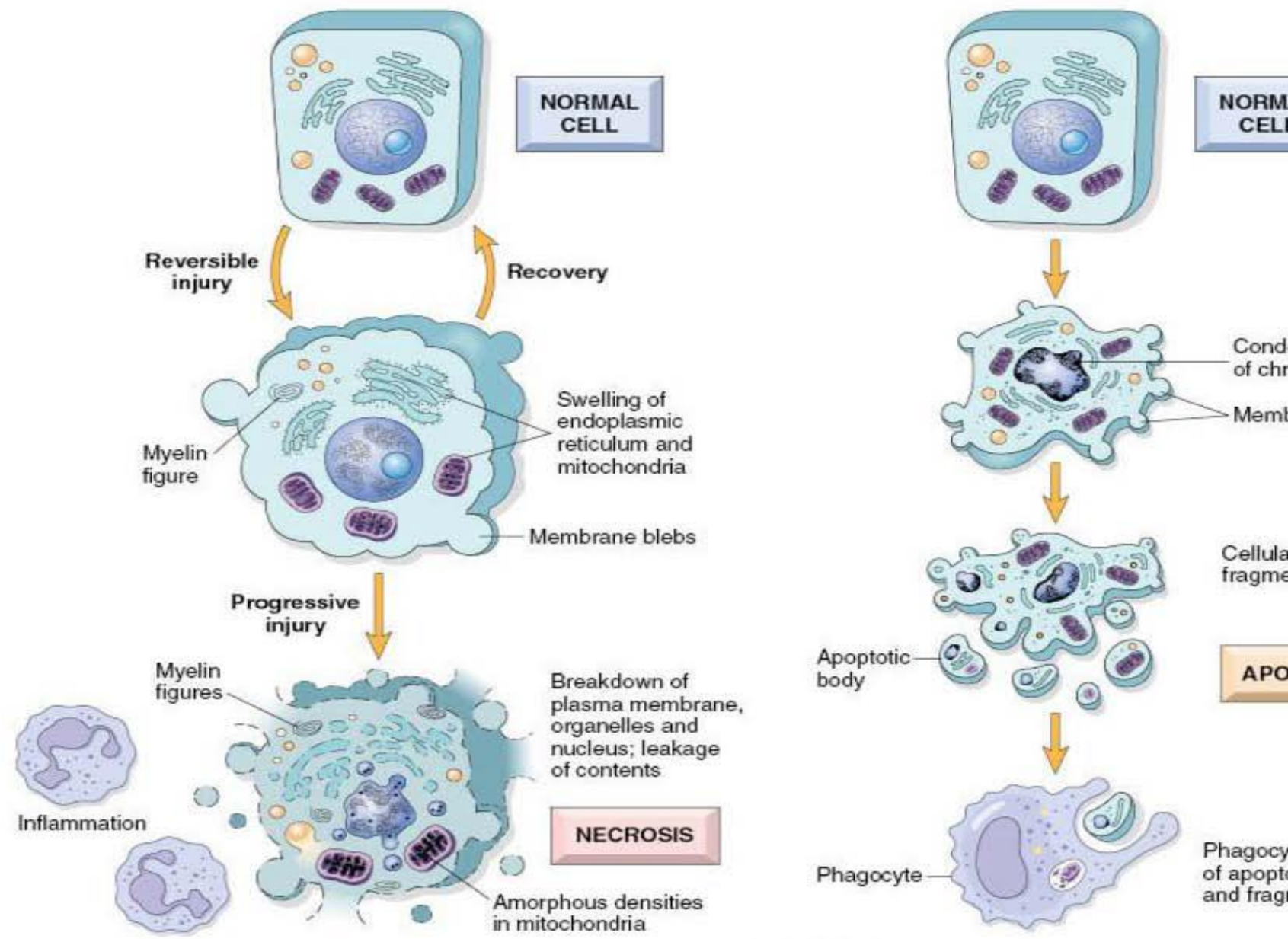
- **Απόπτωση**

Απομάκρυνση του ιστού που έχει υποστεί βλάβη ή των αχρείαστων κυττάρων



# Νέκρωση

# Απόπτωση



# Φυσιολογική απόπτωση

- Εμβρυογένεση και ανάπτυξη του εμβρύου
- Ορμονοεξαρτώμενη ανάπτυξη
- Προστατικό επιθήλιο μετά από ορχεκτομή
- Επαναφορά του θηλάζοντος μαστού μετά την γαλουχία
- Απώλεια κυττάρων σε πολλαπλασιαζόμενους πληθυσμούς
- Ανώριμα λεμφοκύτταρα
- Επιθηλιακά κύτταρα στο ΓΣ
- Απομάκρυνση των αυτό-ενεργών λεμφοκυττάρων
- Θάνατο των κυττάρων που έχουν επιτελέσει το έργο τους π.χ. Ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα

# Γενικά χαρακτηριστικά

## ΝΕΚΡΩΣΗ

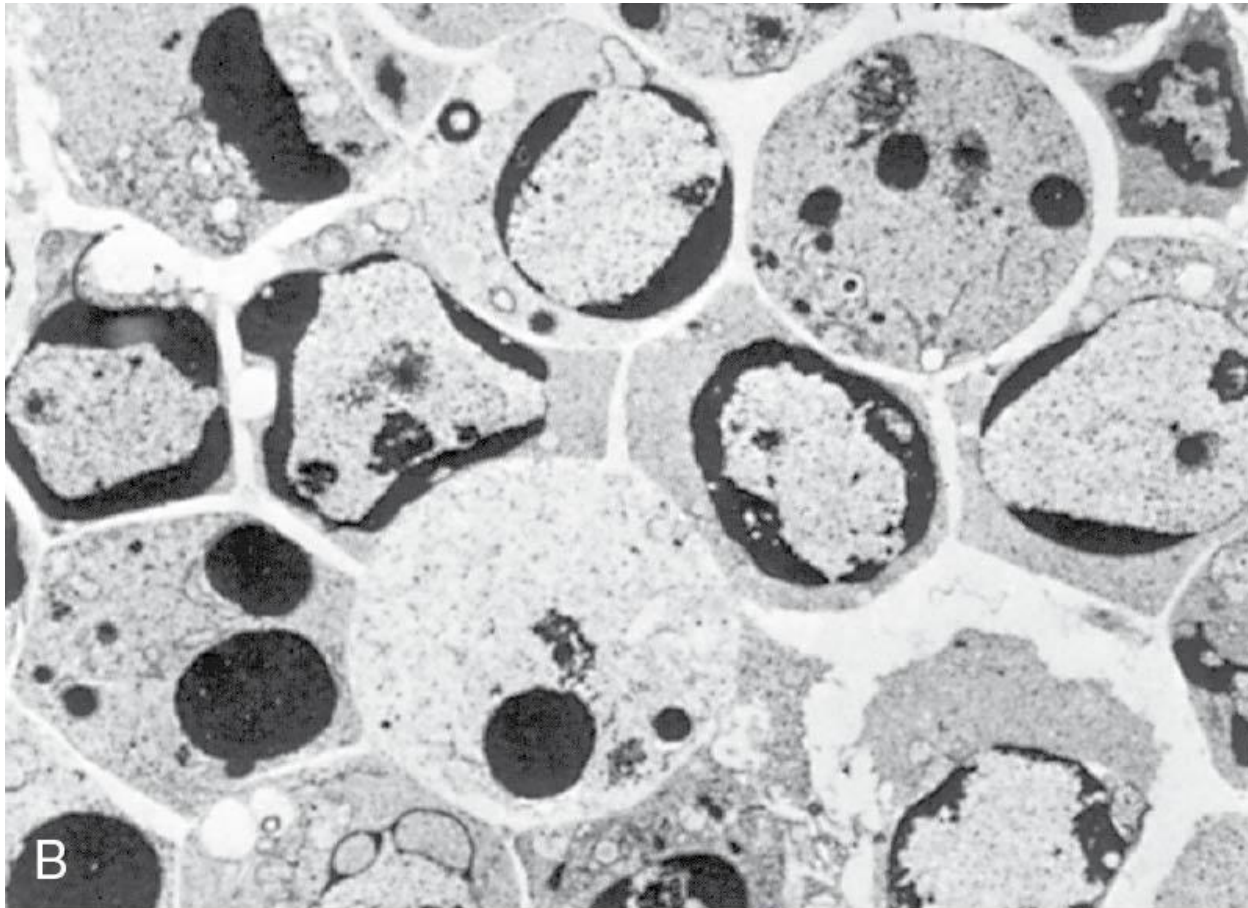
- Διάρρηξη της μεμβράνης ως τελικό γεγονός και το κυτταρικό περιεχόμενο απελευθερώνεται, που είναι χημειοτακτικό
- Χημειοτακτικοί παράγοντες προσελκύονται για να αποδομήσουν τα νεκρά κύτταρα

## ΑΠΟΠΤΩΣΗ

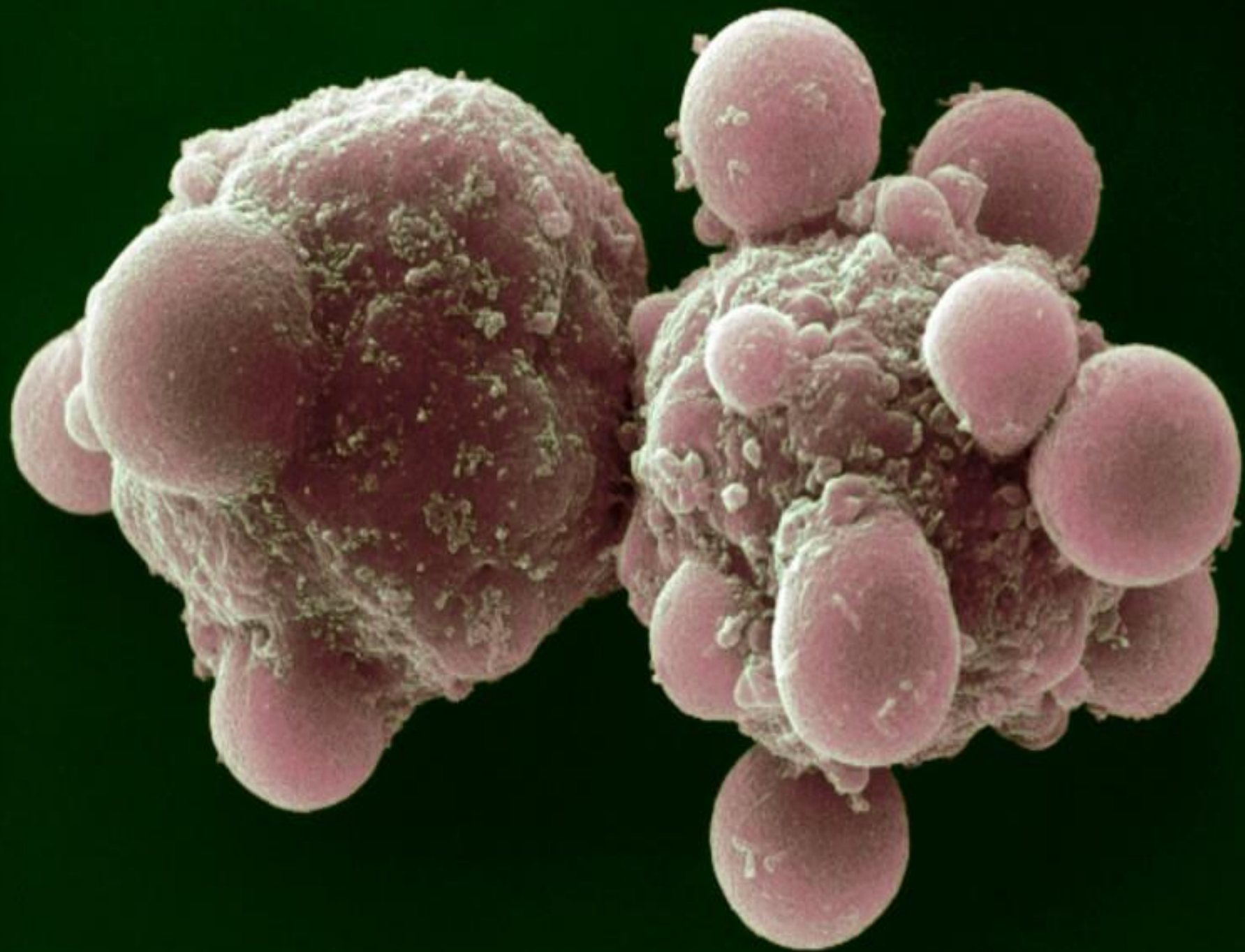
- Κύστες και αποπτωτικά σώματα που περιέχουν θραύσματα πυρήνων χύνονται
- Φαγοκυττάρωση των άθικτων αποπτωτικών σωμάτων, χωρίς χημειοτακτικούς παράγοντες να δημιουργούνται

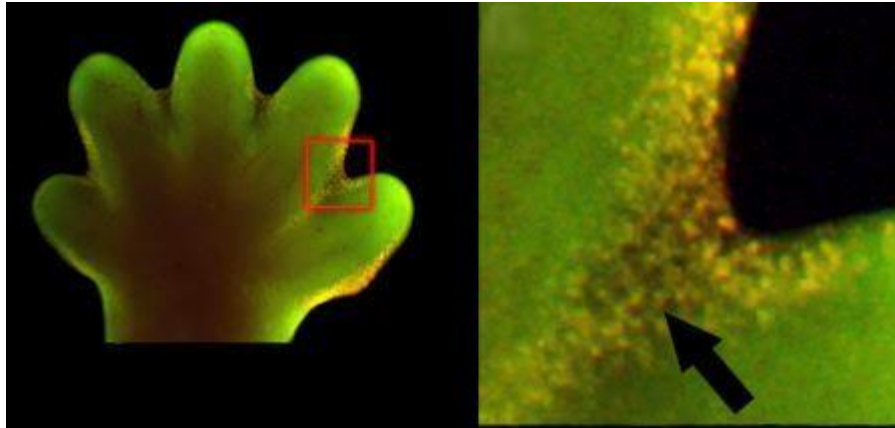


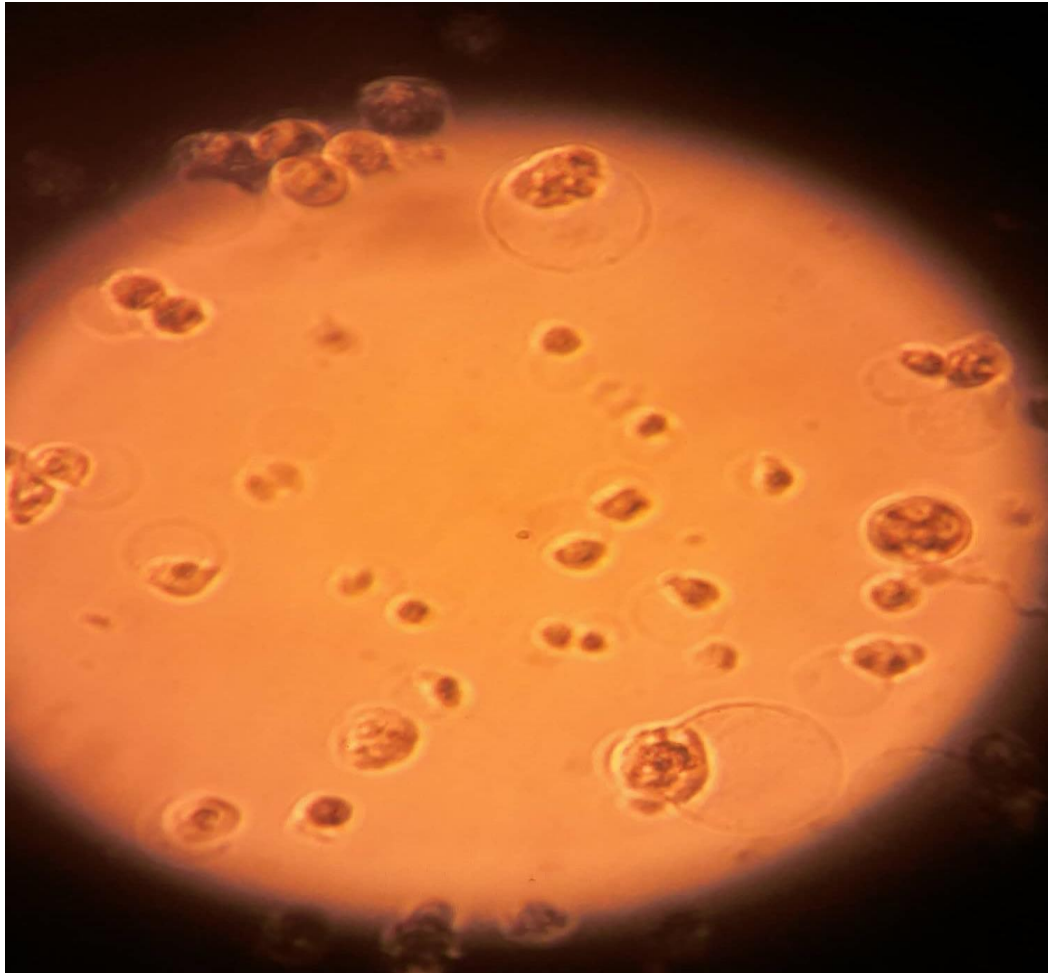
# Απόπτωση



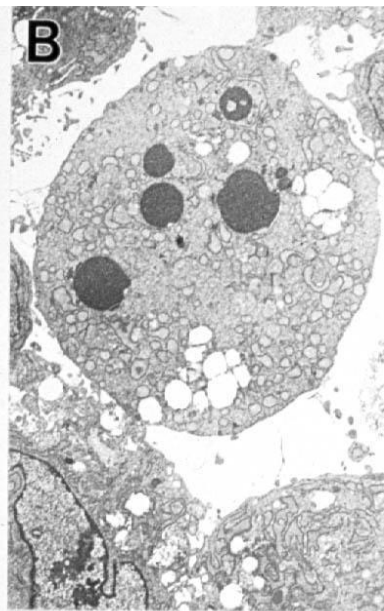
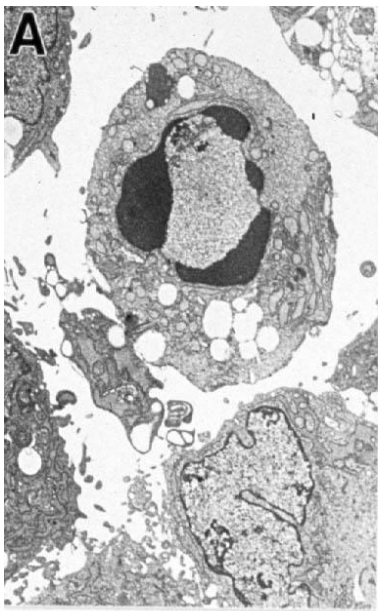
(From Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO (eds): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 5-29.)





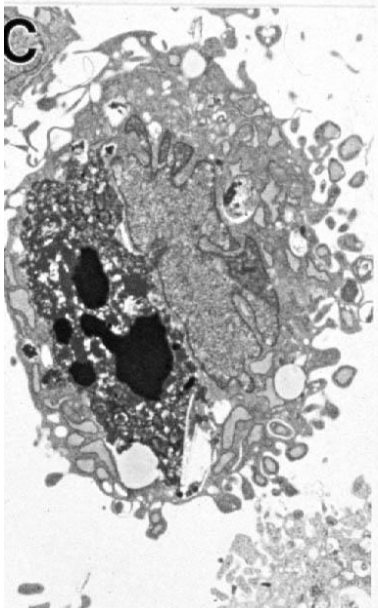






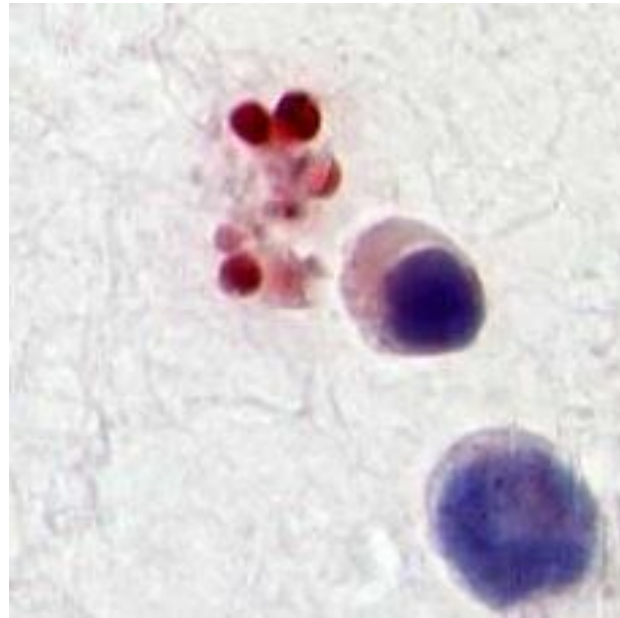
**A – πρώιμη απόπτωση.  
Περιθωριοποίηση χρωματίνης και  
συμπύκνωση**

**B – Ύστερη απόπτωση. Ο πυρήνας  
είναι θραυσματωμένος**



**C – Φαγοκυττάρωση υπολειμμάτων  
απόπτωσης από κύτταρο**

**D – Φουσκωμένο, νεκρωτικό  
κύτταρο**

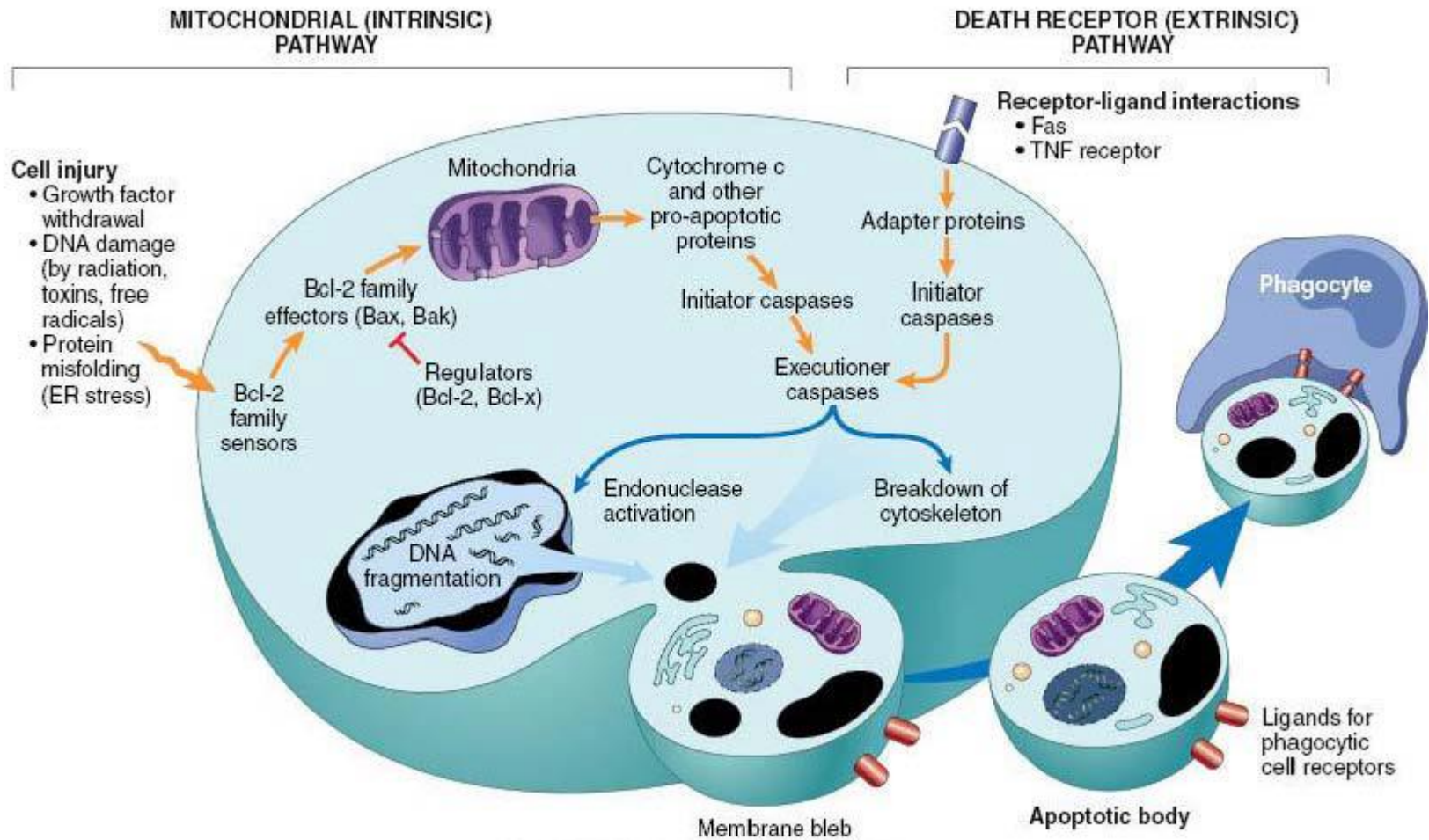


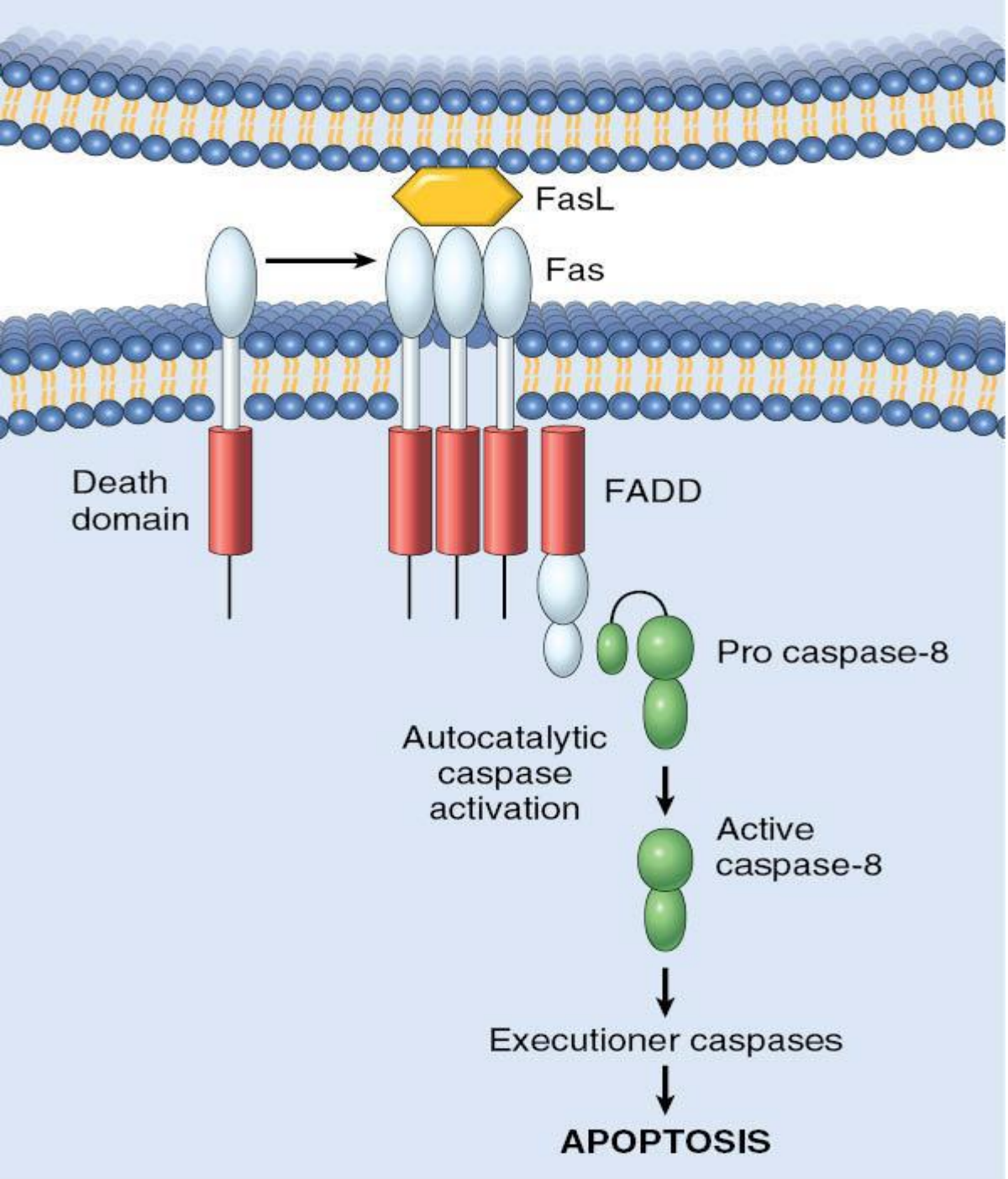


# Μηχανισμοί απόπτωσης

- Υποδοχείς θανάτου (**Εξωκυττάριο**)
- Μιτοχονδριακό μονοπάτι (**εσωκυττάριο**)
- Φάση της εκτέλεσης
- Φάση της απομάκρυνσης των νεκρών κυττάρων







Εξωκυτταρικός  
μηχανισμός

# Φάση εκτέλεσης

- Εσωτερικοί και εξωτερικοί μηχανισμοί οδηγούν στην ενεργοποίηση των κασπασών
- **Κασπάσες** (*cysteine-aspartic-acid-proteases*) είναι συντηρημένες μεταξύ των ειδών
- Συντίθενται ως ανενεργές πρόδρομες πρωτεΐνες, ενεργοποιούνται με πρωτεολυτική πέψη
- Οικογένεια 12 πρωτεασών, μερικές εμπλέκονται σε φλεγμονή και πολλές σε απόπτωση

# ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ **ΚΑΣΠΑΣΩΝ**

## ΟΝΟΜΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

**PARP (poly-ADP-ribose-polymerase)**

**Πυρηνικό αντιγόνο**

**ICAD (inhibitor of CAD)**

**Αναστολέας DNA νουκλεάσης CAD**

**Bid**

**Μιτοχονδριακή πρωτεΐνη**

**p21<sup>Cip1/Waf1</sup>**

**Αναστολέας κυτταρικού κύκλου**

**Γ(κ)ελσολίνη**

**Ρυθμιστής οργάνωσης κυτταροσκελετού ακτίνης**

**Λαμίνες-A, -B**

**Πυρηνικά αντιγόνα**

**Πρωτεϊνική Κινάση-C<sub>δ</sub>**

**Φωσφορυλίωση πρωτεϊνών**

**Προ-κασπάση-3**

**Πρωτεόλυση PARP, ICAD**

**Προ-κασπάση-8**

**Πρωτεόλυση Bid, προ-κασπάση-3**

## ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡ-ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ **Bcl-2**

### Αντι-αποπτωτική δράση

### Προ-αποπτωτική δράση

**Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-w, Mcl-1, A1**

**Bad, Bak, Bax, Bid, Bik, Bim**

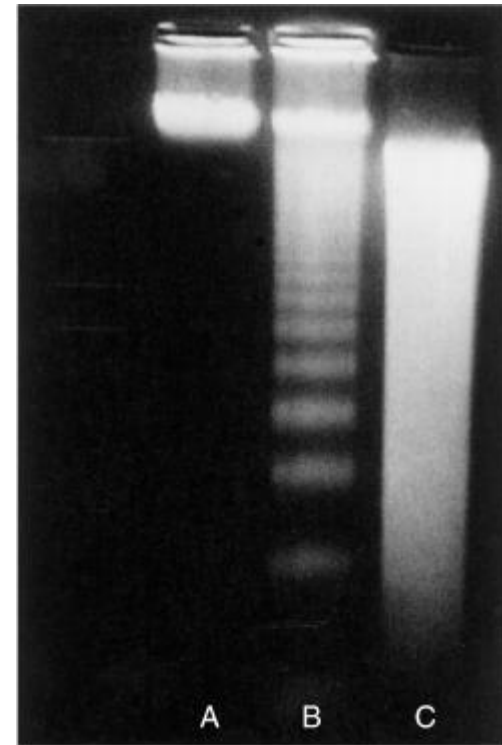


# Bcl-2 πρωτεΐνες

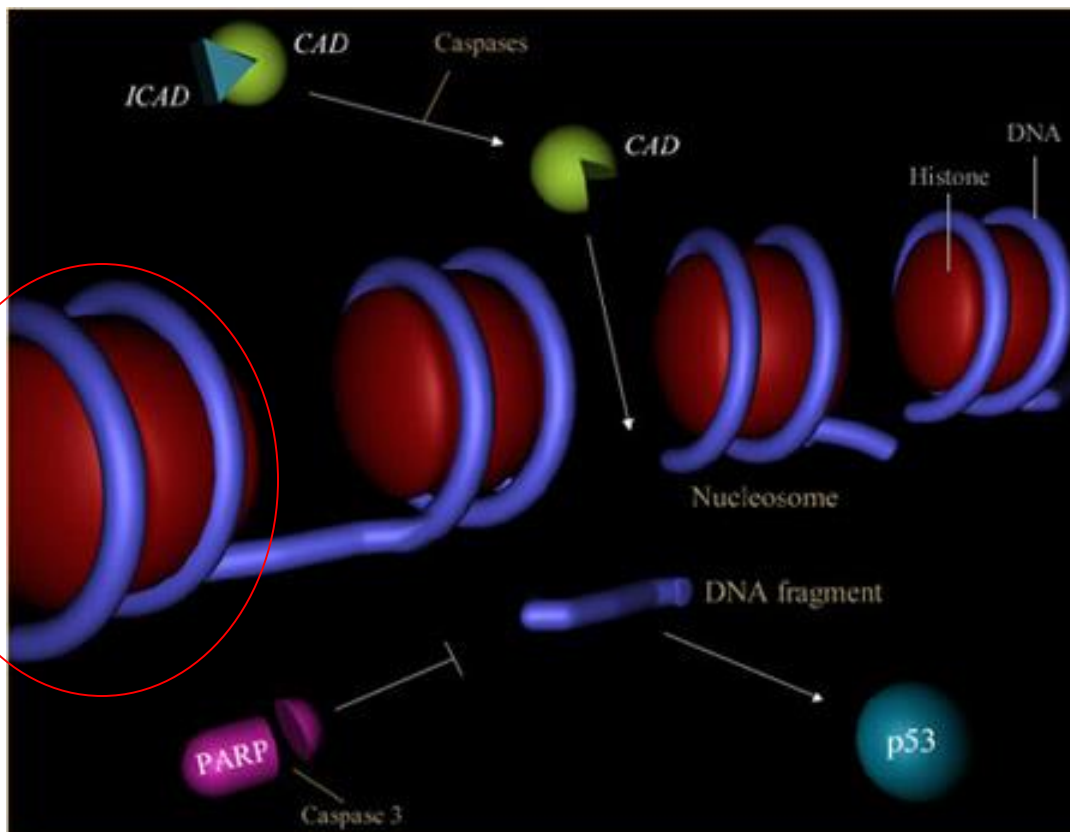
- Εμποδίζουν την απόπτωση μη επιτρέποντας την ελευθέρωση του κυτταροχρώματος c από τα μιτοχόνδρια
- Και επομένως την ενεργοποίηση των κασπασών

# Πως οι κασπάσες αποδομούν το κύτταρο

- Σπάσιμο δομικών πρωτεϊνών οδηγούν σε καταστροφή του πυρήνα
- Ενεργοποιούν την κυτταροπλασματική Δηάση
- Οι ΔΝάσες προκαλούν χαρακτηριστική ενδονουκλεωσική σπάσιμο του DNA



© Elsevier 2005

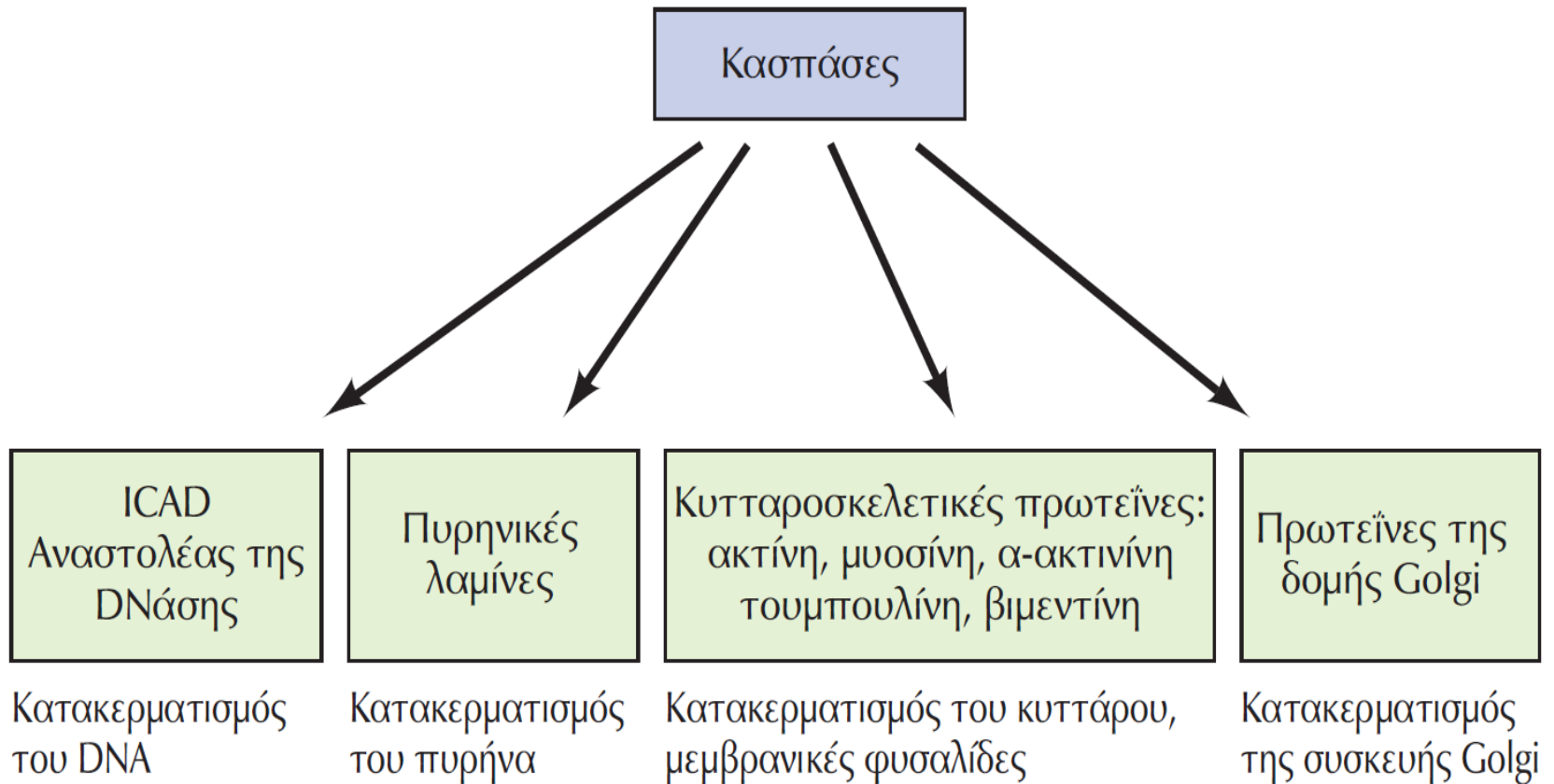


ΝΟΥΚΛΕΟΣΩΜΑ

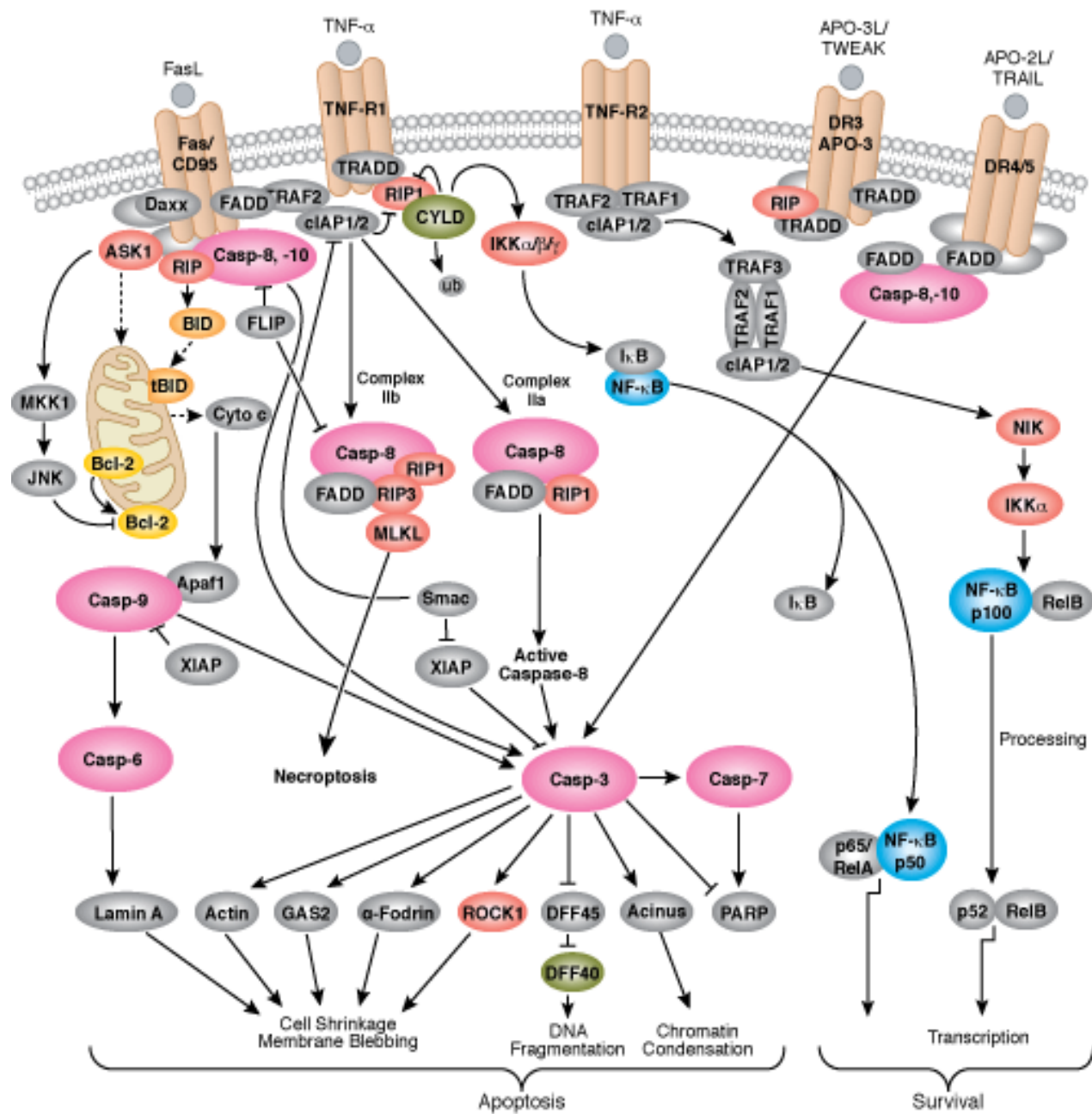
ΘΡΥΜΜΑΤΙΣΜΟΣ  
ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ DNA

Η ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ CAD  
ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΤΟΝ ΘΡΥΜΜΑΤΙΣΜΟ ΤΟΥ  
ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ DNA

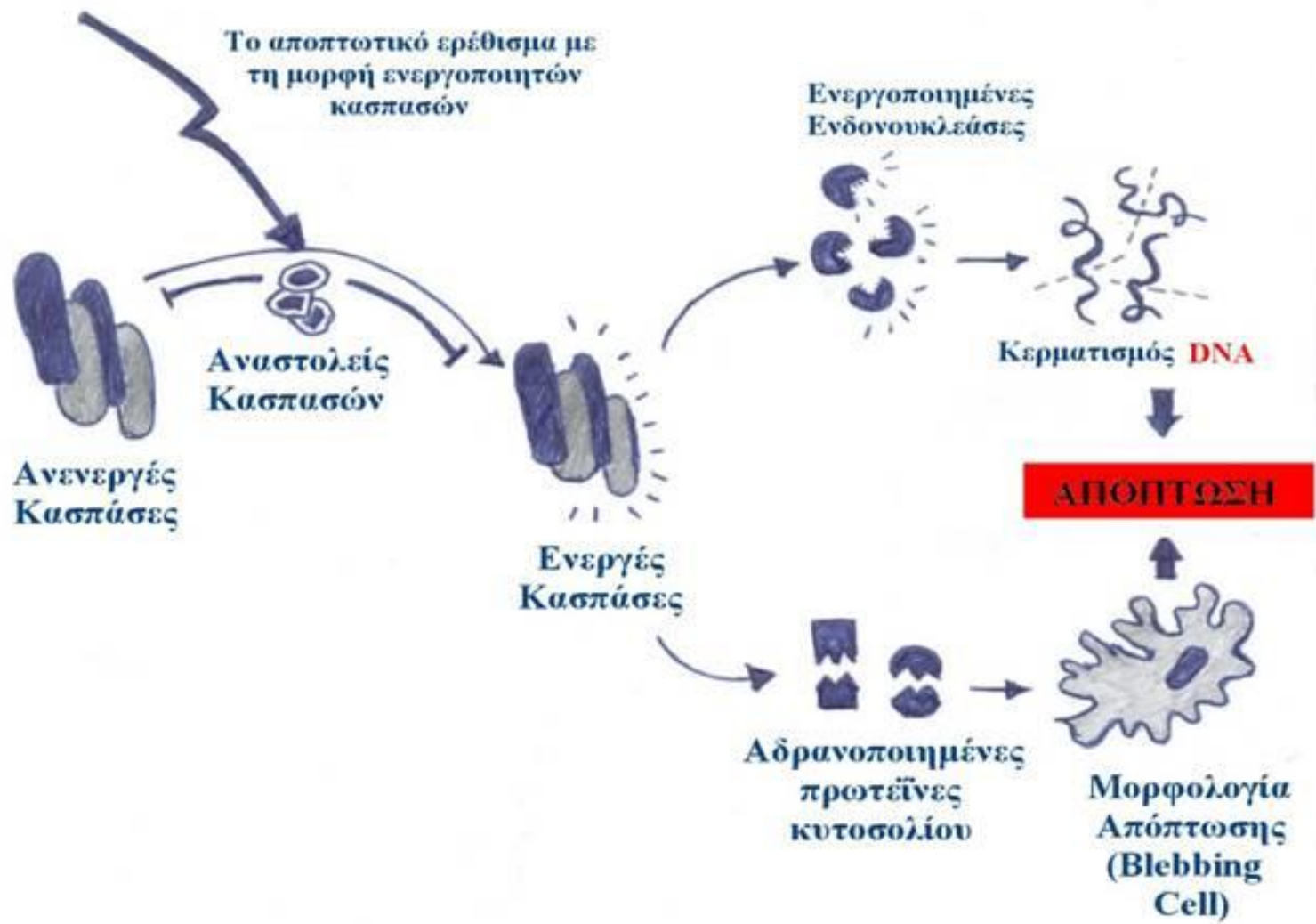
# Η απόπτωση διεκπεραιώνεται σε μεγάλο βαθμό από τις κασπάσες







# Ενεργοποίηση Κασπασών → ΑΠΟΠΤΩΣΗ



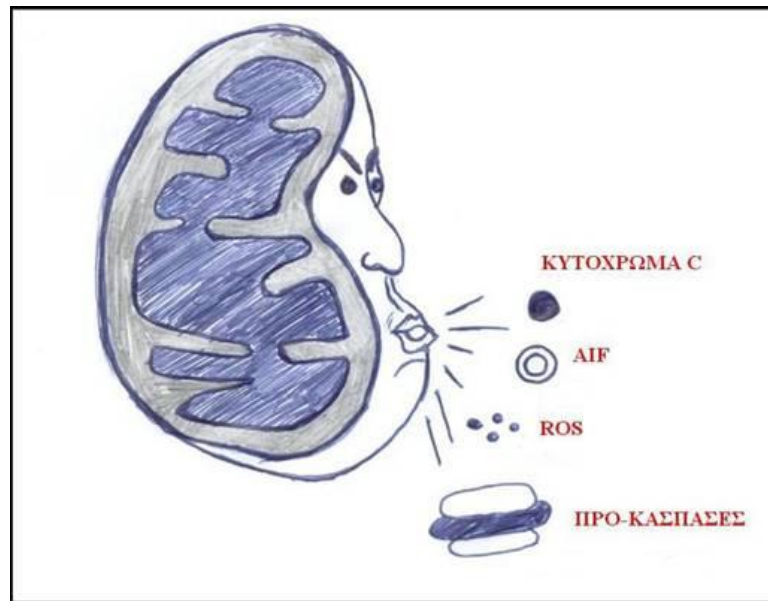
# Απόπτωση που σηματοδοτείτε από ενώσεις που περιέχουν ενεργό οξυγόνο

## Μιτοχονδριακό μονοπάτι

Στο μιτοχόνδριο κατά την απόπτωση παρατηρείται κατάρρευση του μηχανισμού μεταφοράς  $e^-$  (πτώση επιπέδων ATP), απελευθέρωση ενεργοποιητών πρωτεϊνικής φύσεως (CYTO-C / AIF) και απελευθέρωση ROS (reactive oxygen species).



- Το μιτοχόνδριο αποτελεί πεδίο μάχης, όπου γίνεται προσπάθεια αναστολής της απόπτωσης από πρωτεΐνες της BCL-2 πρωτεϊνικής οικογένειας (Bcl-2 / Bcl-xl).



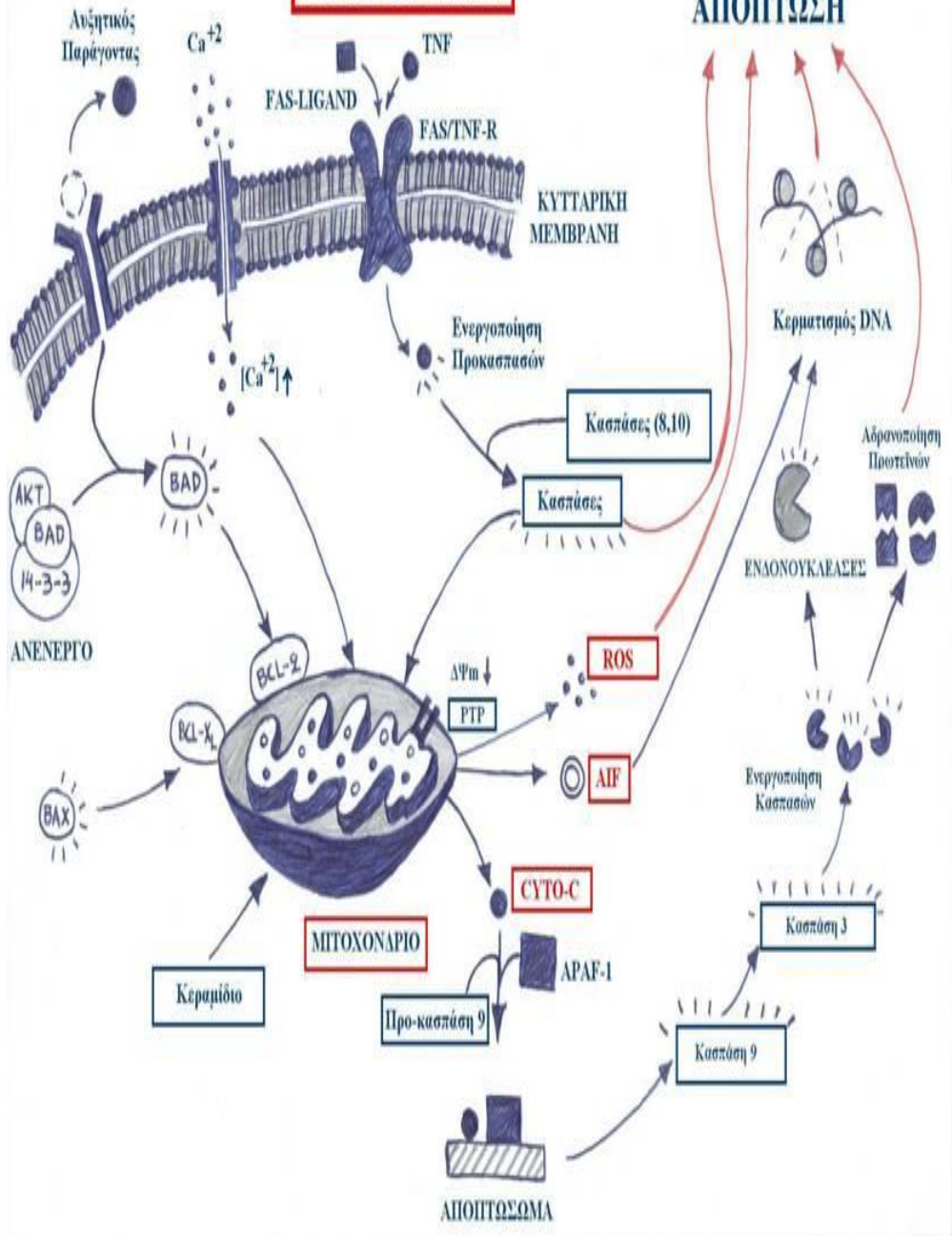
# Bcl-2 πρωτεΐνες

- Η πρωτεΐνη BCL-2 εκφράζεται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και δεσμεύει την πρωτεΐνη Araf-1,
- Παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του μονοπατίου της απόπτωσης.
- Κάποια βλάβη στο εσωτερικό του κύτταρο προκαλεί την απελευθέρωση της Araf-1 και την είσοδο στις μιτοχονδριακές μεμβράνες των προ-αποπτωτικών μορίων Bax και Bak

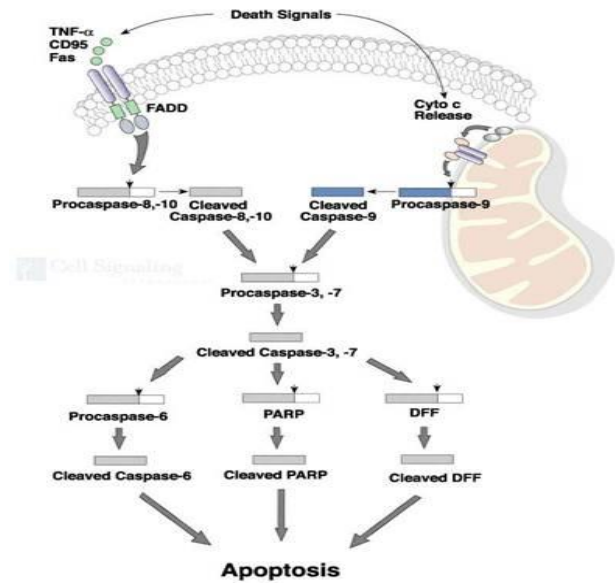
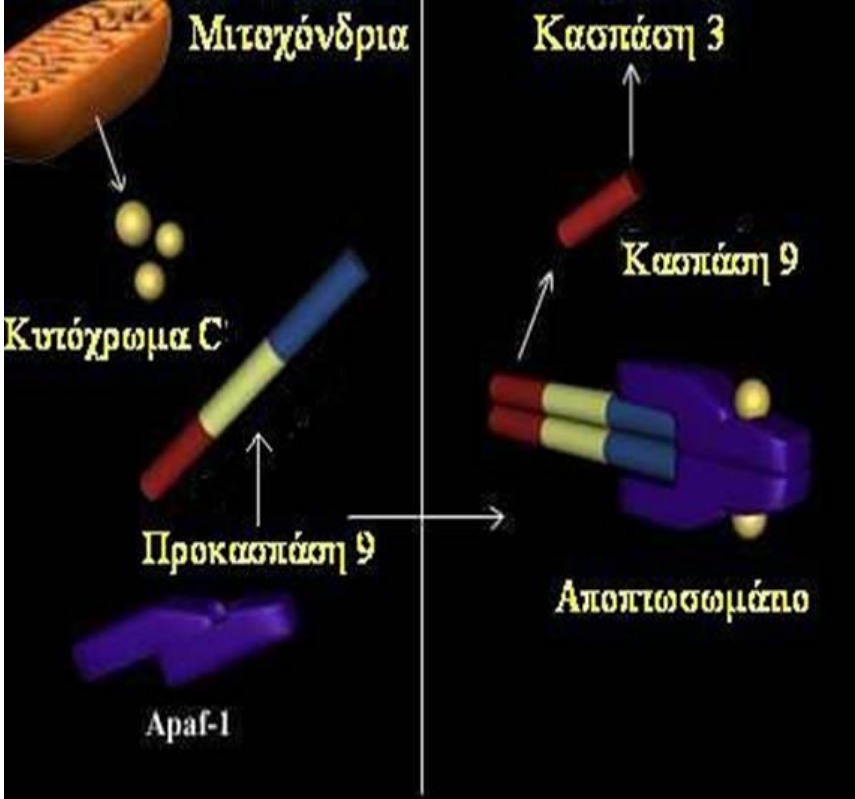


**ΟΙ ΟΛΟΙ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ**

**ΑΠΟΠΤΩΣΗ**

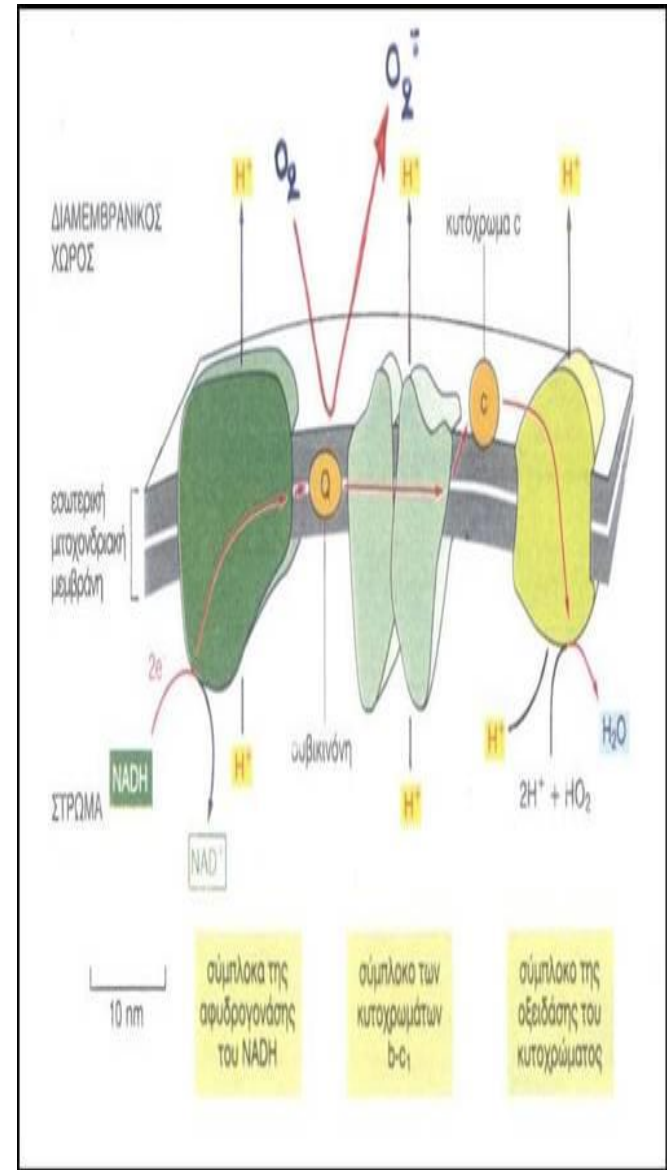


- Το κυτόχρωμα C πυροδοτεί την ενεργοποίηση κασπασών μέσω της δημιουργίας του αποπτωσωματίου (Cyto-C/Apaf-1/Pro-caspase 9/ATP).
- Το Cyto-C αποτελεί την «εκκίνηση» ενός μηχανισμού ενεργοποίησης ενός μεγάλου αριθμού κασπασών, ο οποίος και τελικά θα οδηγήσει στην απόπτωση.

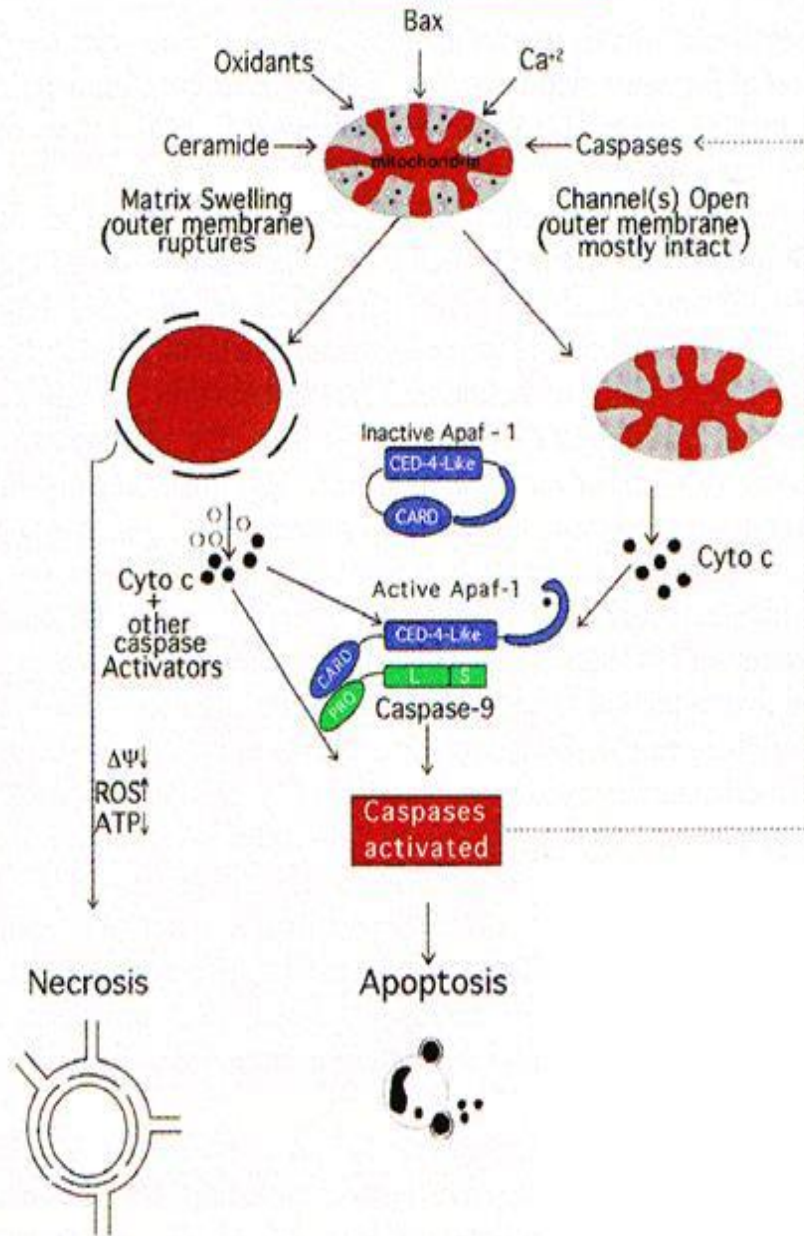


## Ο Παράγοντας AIF (Apoptosis Inducing Factor)

- προκαλεί συμπύκνωση της χρωματίνης και μεγάλης κλίμακας κερματισμό του DNA. Αναστέλλεται από τον παράγοντα z VAD - fmk.
- Σημαντικός είναι και ο ρόλος των **ROS** (Reactive Oxygen Species),
- Η κατάρρευση της μεταφοράς e- στην αναπνευστική αλυσίδα έχει ως συνέπειες την παραγωγή ROS, την πτώση των επιπέδων του ATP, λόγω διάρρηξης της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την νέκρωση.
- Πχ νευρώνες
- Είναι ανεξάρτητο από της κασπάσες

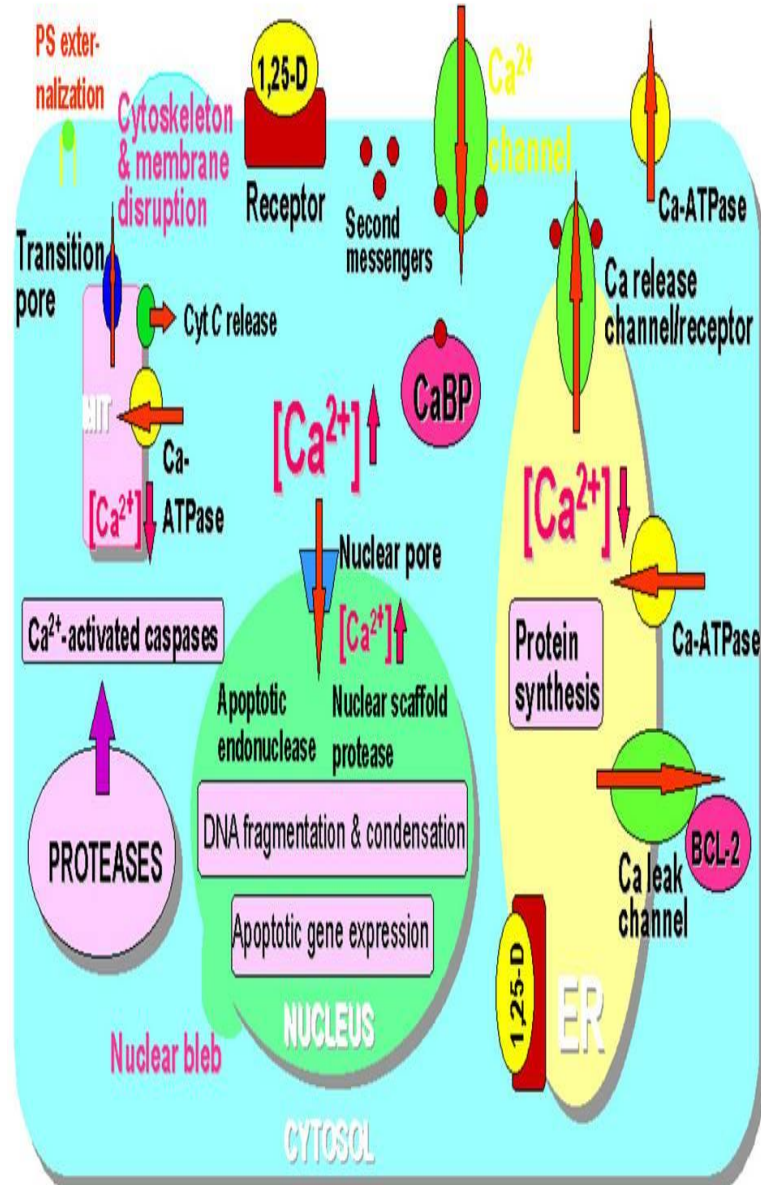


# Cell Death Triggers





# Intracellular $\text{Ca}^{2+}$ and Apoptosis



## Παραδείγματα Απόπτωσης

### Ειδική ενεργοποίηση των υποδοχέων του θανάτου

- **Βλάβη DNA- Συσσώρευση του p53 στα κύτταρα που έχουν βλάβες και σταματούν τον κυτταρικό κύκλο. Μεταλλάξεις στο p53 ή απουσία από μερικούς καρκίνους και δεν ξεκινά η διαδικασία**
- **Πρωτεϊνική αναδίπλωση- απόκριση ξεδιπλωμένων πρωτεϊνών και στρες ενδοπλασματικού δικτύου – ασθένειες Alzheimer, Parkinson και Huntington**
- **Οικογένεια υποδοχέων TNF**
- **Κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα**



# Απόπτωση σε παθολογικές καταστάσεις

- Ιονίζουσα ακτινοβολία
- Χημειοθεραπευτικά φάρμακα (κυτταροτοξικά)
- Μέτριο θερμικό τραύμα
- Κυτταρική βλάβη σε μερικές ιογενείς λοιμώξεις
- Παθολογική ατροφία μετά από φράγη του αγωγού
- Κυτταρικός θάνατος σε νεοπλασίες
- Τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την απόπτωση των λεμφοκυττάρων