



Sejtek öregedése és apoptózis

Láng Orsolya

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és
Immunbiológiai Intézet

Külső hatások

Szignál molekulák hiánya vagy jelenléte

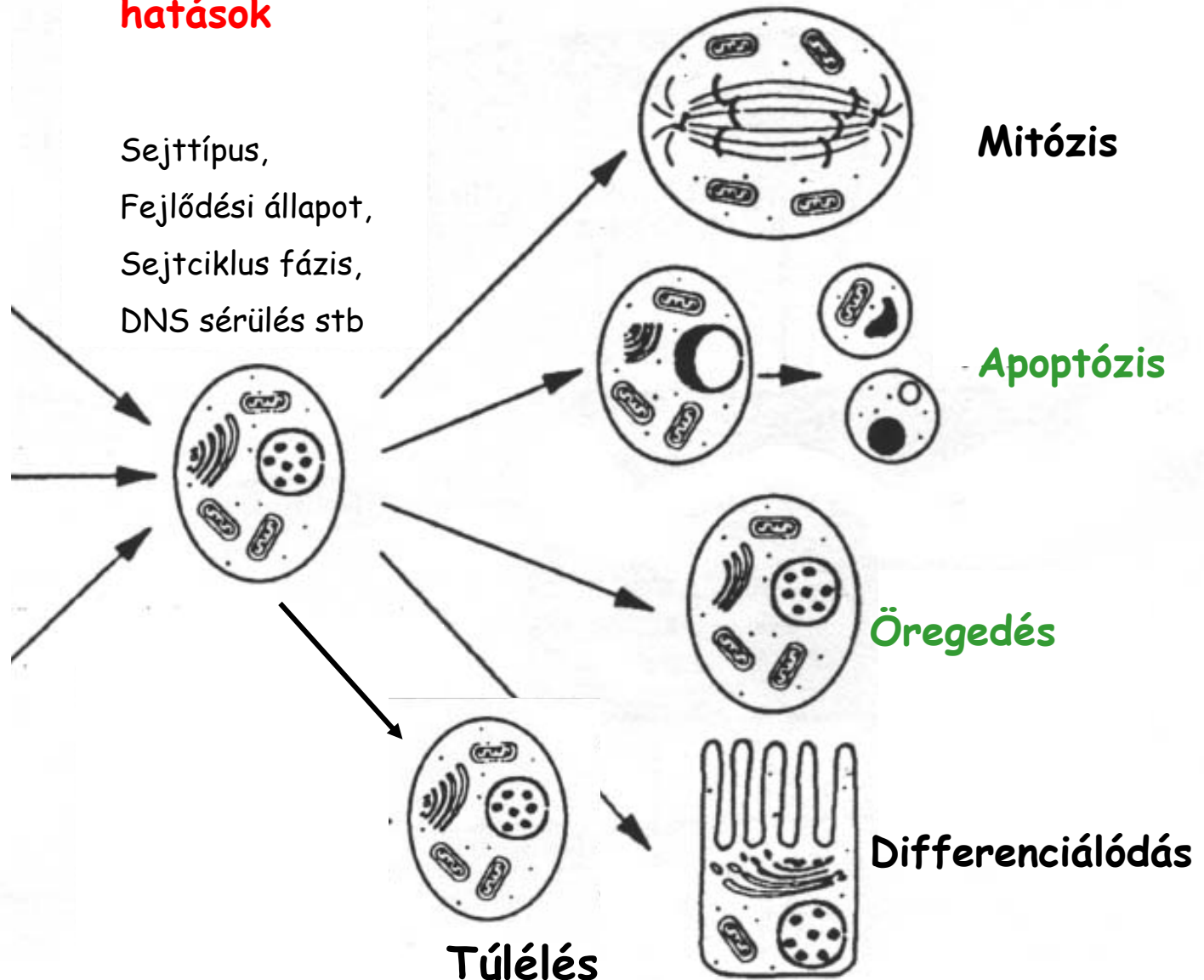
A szomszéd sejtekkel való kapcsolat vagy annak a hiánya

Az extracelluláris mátrixhoz való kapcsolódás vagy annak hiánya

Belső hatások

Sejttípus,
Fejlődési állapot,
Sejtciklus fázis,
DNS sérülés stb

A sejt válasza



Öregedés



Élet: kezdetben progresszív folyamatok dominálnak,
majd regresszív folyamatok

Csökkenő működési kapacitás



Öregedés különböző szinteken

Aszinkronitás

- **Molekuláris** - DNS-t kivéve folyamatosan cserélődnek (pl. proteaszóma)
- **Sejtorganellum** - autofagocitózis
- **Sejt** - főleg a differenciálódott sejtek (pl. ideg, izom)
- **Szövet** - kötőszövet jobban kitett (kollagén)
- **Szerv** - szív, idegrendszer
- **Szervezet**
- **Populáció**

Miért ?????

Korai öregedés

Progéria

Werner - szindróma



Gyermekkorban (1 éves kortól)

Laminin



46 évesen

Okok - magyarázatok

- Belső tényezők

- Külső tényezők

Programozott
események

Stochasztikus
események

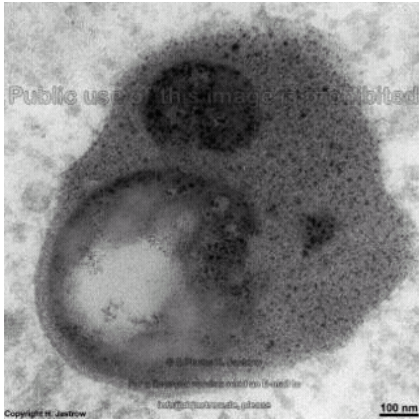
Melléktermék felhalmozódás
Keresztkötések
Szabadgyökök
Hibajavítás

Kalória megvonás

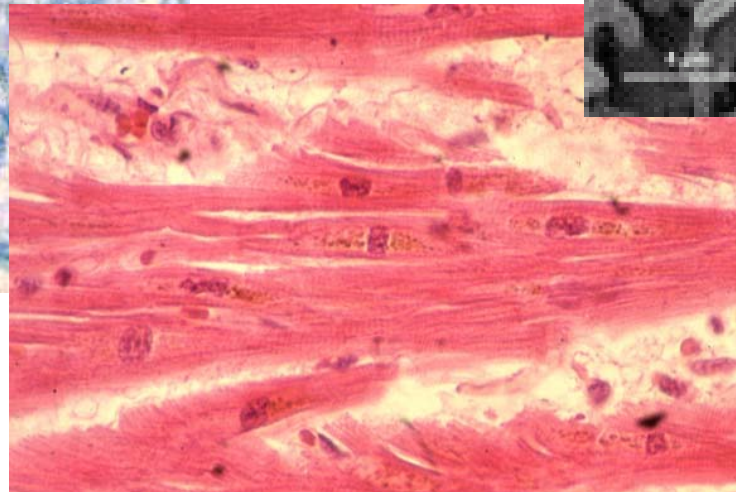
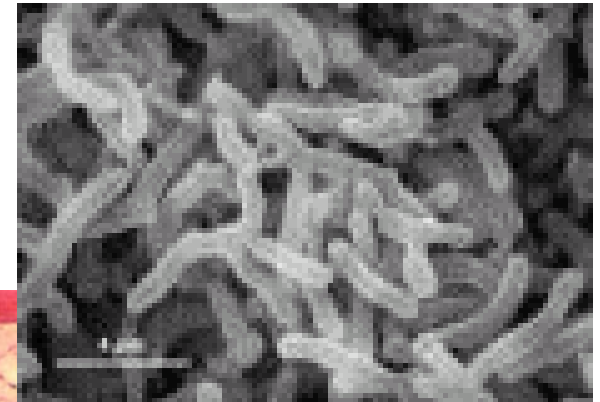
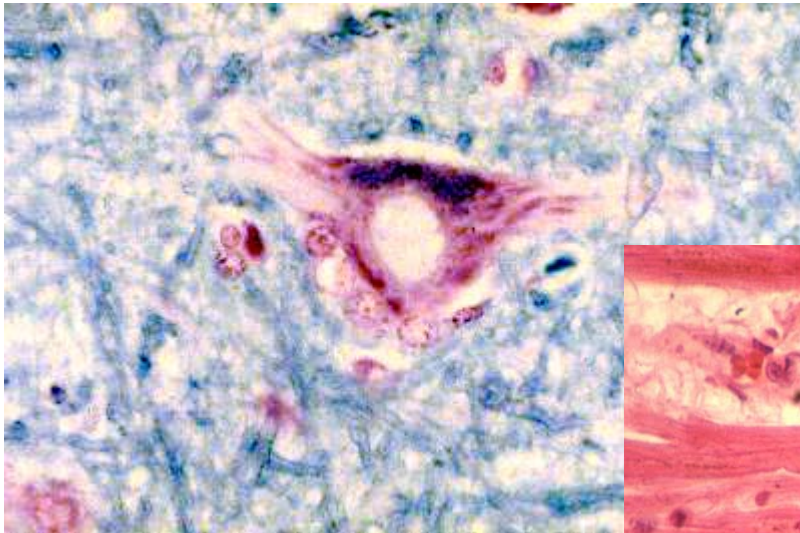


kombináció

Melléktermék felhalmozódási elmélet



- Többfajta bomlástermék halmozódik fel
 - lipofuszcín, vagy öregedési pigment
 - a lipid fehérjékhez kötődik
 - barna pigment
 - izom-, és idegsejtekben



Rhodococcus

Keresztkötési elmélet

- A kötőszövetben kollagén, elasztin keresztkötött molekulák

Az évekkel nő a keresztkötések száma => csökken a hajlékonyság, rugalmasság

Vízvesztés => zsugorodik

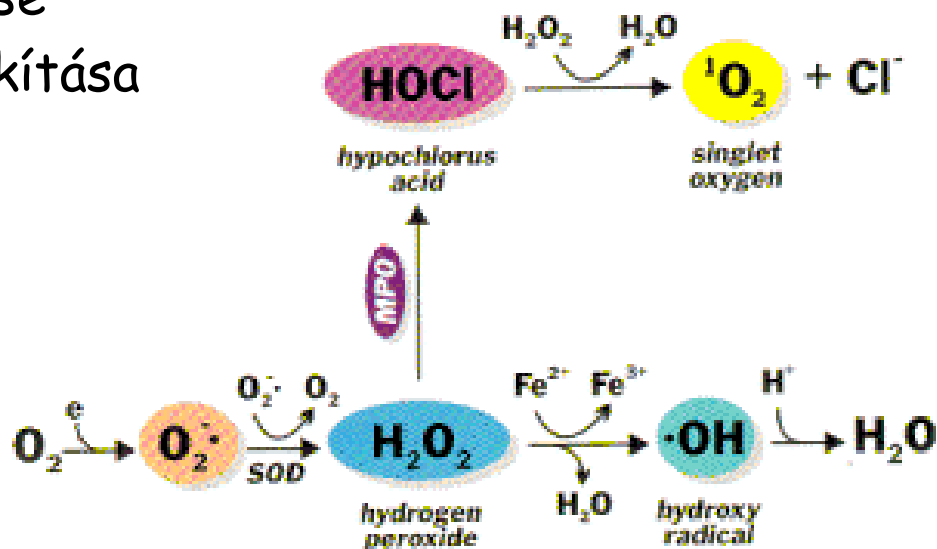
=> anyagcsere folyamatokat is gátolhatja

Más makromolekulákat is érinthet (pl. nukleinsavak)



Szabad gyökök elmélete

- Felhasznált O_2 1-5 % reaktív gyök (idősebbekben több)
- Bármelyik makromolekulával reagálhat (legsúlyosabb - DNS)
- Védekezés: Enzimek - **szuperoxid dizmutáz**, kataláz, peroxidáz
Antioxidánsok (A, C, E vitamin és a glutation)
- Keresztkötések kialakítása
- Öregedési pigment képződése
- Fehérje aggregátumok kialakítása



A hiba és a javítási elméletek

Idővel a biokémiai mechanizmusokban egyre több hiba keletkezik
Csökken a javító kapacitás

- **Mutációk** (spontán mutációk «-» repair)
mitokondriumban kisebb hatásfok (szabadgyök itt keletkezik, nincs hiszton)

⇒ Csökkent anyagcsere

- Hibakatasztrófa (Orgel)- **hibás enzimek**
proteaszóma kapacitás nem kielégítő
D-aminosavak halmozódnak fel

Kalóriamegvonás

- Csökkent energiatermelés
=> csökkent szabadgyök
termelés
- **Vitamin** és nem kalória



Genetikai óra



„Hayflick küszöb”- humán embrionális őssejt 50 osztódásra képes, felnőtt sejtek kevesebbre

Teloméra elmélet

- T, G gazdag régiók
- Egyedre és sejtípusra jellemző méret (kBp)
- Kromoszóma stabilitásban, integritásban fontos

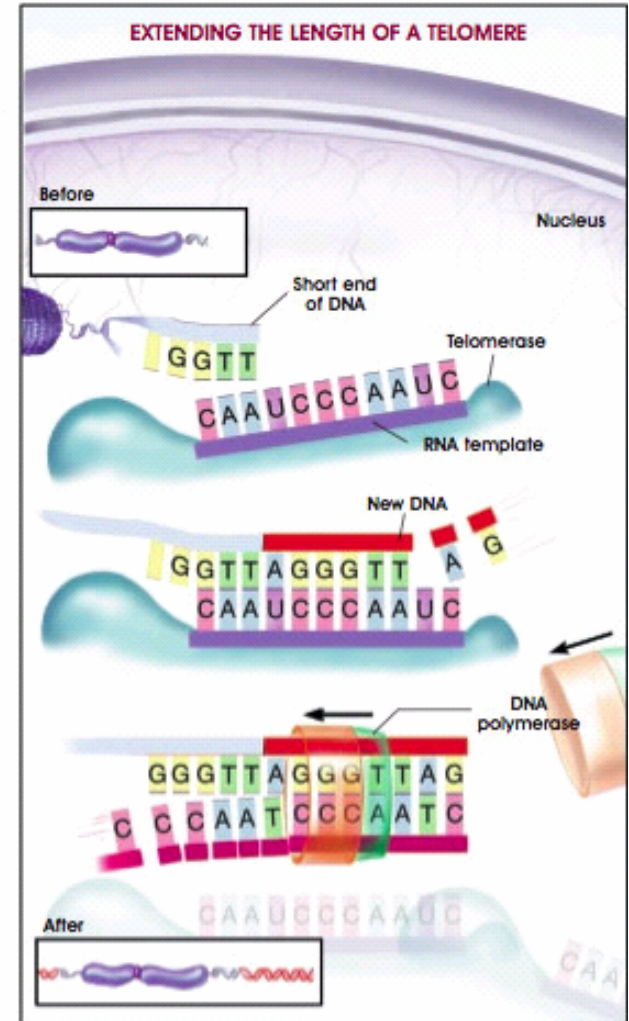
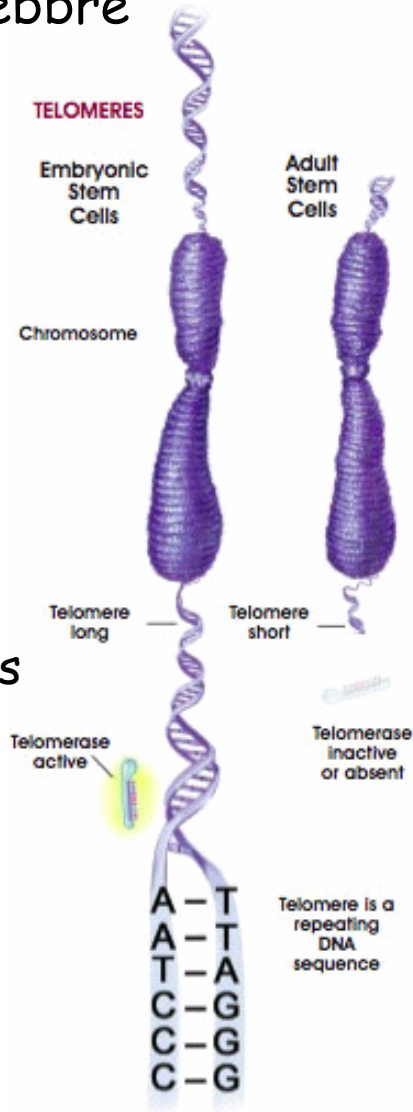
Alapja: 5'-3' irányú DNS szintézis

DNS polimeráz RNS templáttal

=> Rövidül/*ne*

telomeráz

Replikációs öregedés



Klotho gén

- Kiütésével idő előtti öregedést okoz egerekben
- Glükózidáz enzimcsaláddal rokon
- Humán homológja létezik- betegség azonban nem vezethető rá vissza
- Növényekben és bacikban is !!!
- Szfingolipid metabolizmusban játszhat szerepet



APOPTÓZIS

ΑΠΟ - ΠΤΩΣΙΣ

Apoptozis = falevelek hullása

1972 Kerr, Wyllie és Currie => **PROGRAMOZOTT SEJTHALÁL**

Jelentőség

A többsejtűek **sejtszámának állandóságában**
dinamikus egyensúly: osztódás—sejthalál

Tumoros sejtek eltávolítása

Vírus fertőzött sejtek eliminálása

Szabályozás

genetikai program által

kiváltható belső/külső hatásokkal

Caenorhabditis elegans

1090 szomatikus sejtje van
131 sejt apoptózissal pusztul el
116 az idegrendszer és az
ektoderma sejtje

Genetikailag determinált elhalási
program



Sejthalál formái



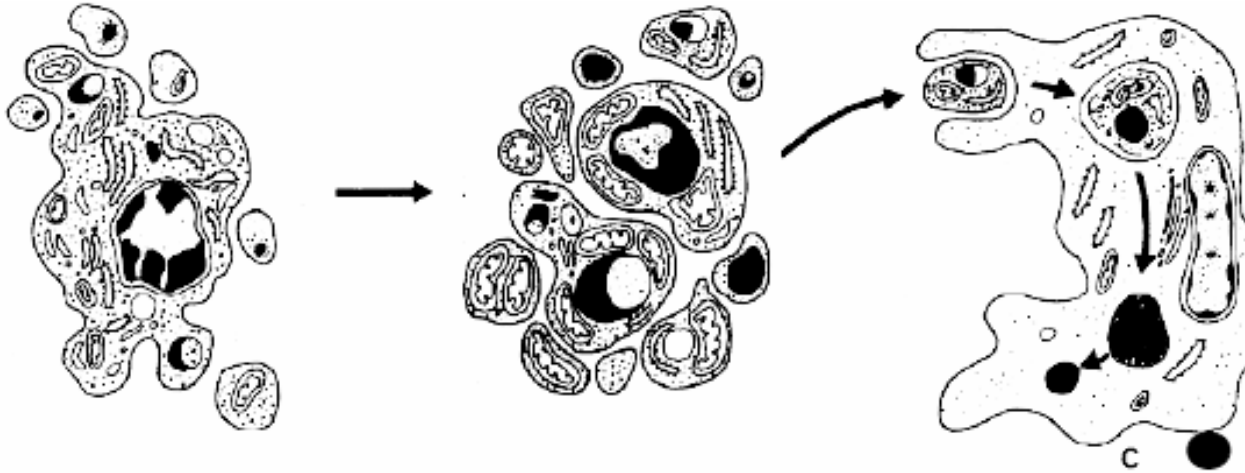
Apoptózis



Nekrózis

Morfológiai változások

Apoptózis



Sejttérfogat ↓

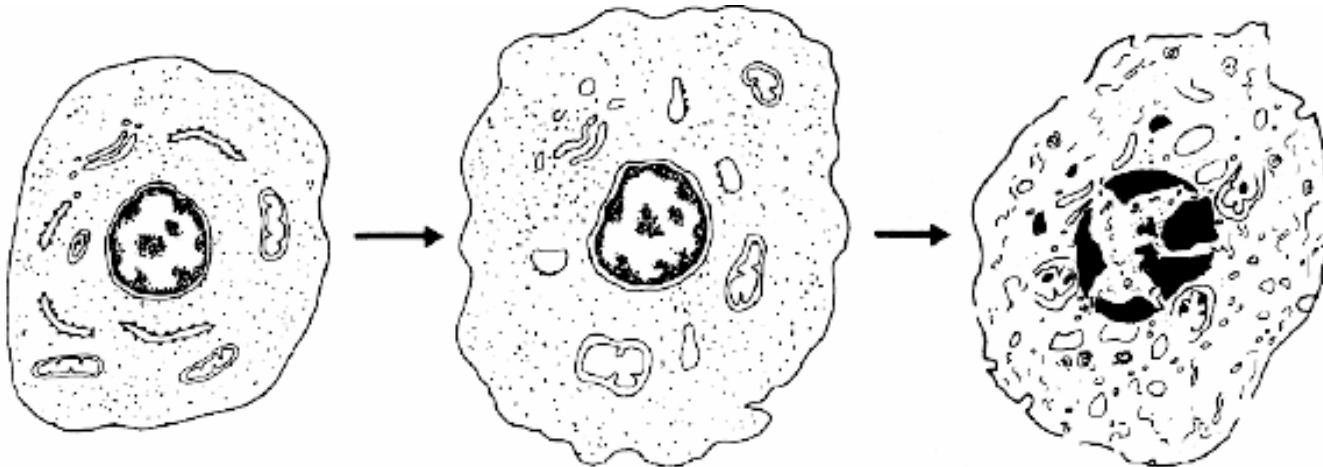
Membrán „blebbing”

Kromatin kondenzáció

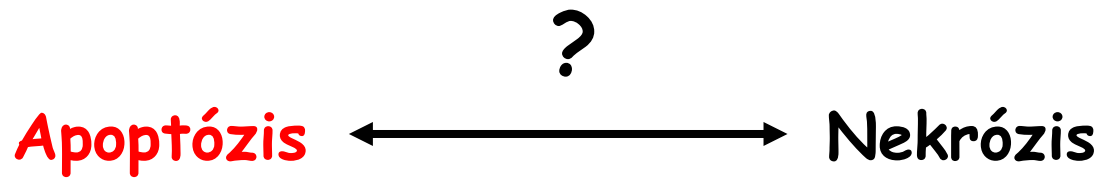
Sejtmag feltöredezik

Mitokondrium integritás ↓

Nekrózis



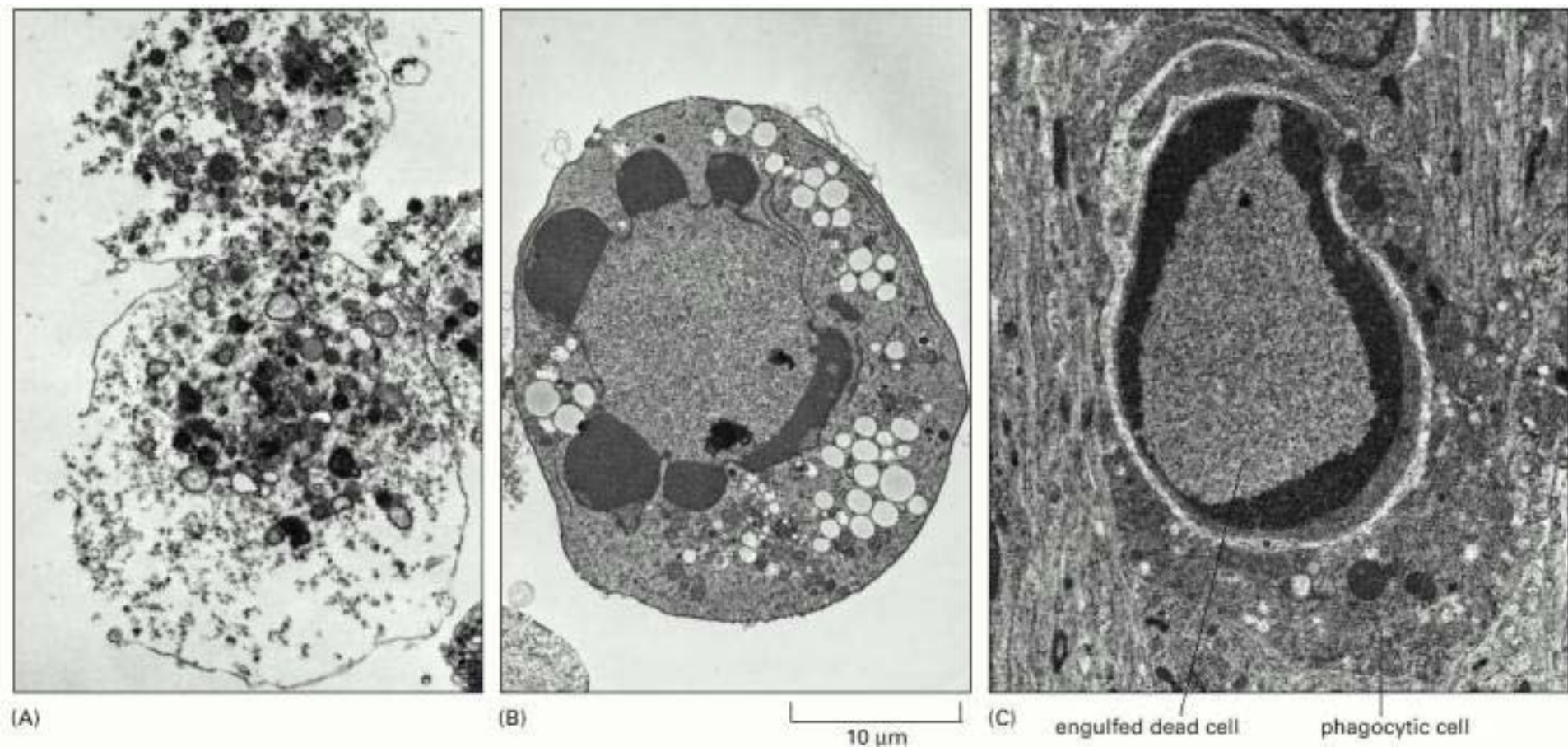
	Nekrózis	Apoptózis
Mechanizmus	passzív	aktív
Stimulus	hypoxia, éhezés, membrán fizikai-kémiai károsodása	Genetikai program, EC v. IC hatások
Szöveti lokalizáció	Sok sejt, nekrotikus zóna	Egyedi sejtek
Esemény sorrend	Véletlenszerű	konzervatív
Sejt térfogat	duzzadás	zsugorodás
Sejtmembrán	szétesés, a citoplazma kiáramlása	az asszimetria csökkenése
felszín	sima	csomók
Citoplazma	Autolízis	Új fehérjék szintézise
Sejt törmelék eltávolítás	Fagocitózis + gyulladás	Az apopt. testek fagocitózisa, nincs gyulladás
Sejtmag-kromatin	<i>Karyolízis</i> (diffúz degradáció)	<i>Heteropiknozis</i> (kondenzálódás), <i>marginizáció, karyohexis</i> (internucleosomális bomlás)



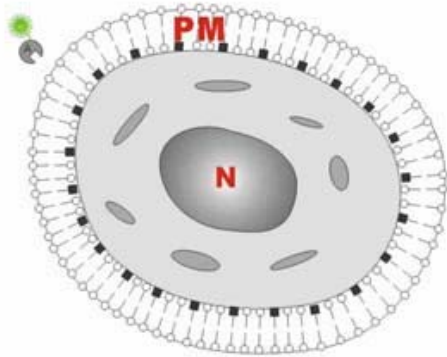
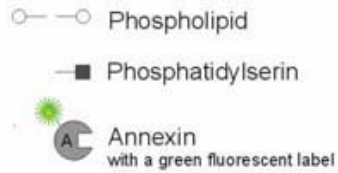
A kromatin kondenzáció és fragmentálódás

Nekrózis

Apoptózis



Foszfátidilszerin transzlokáció



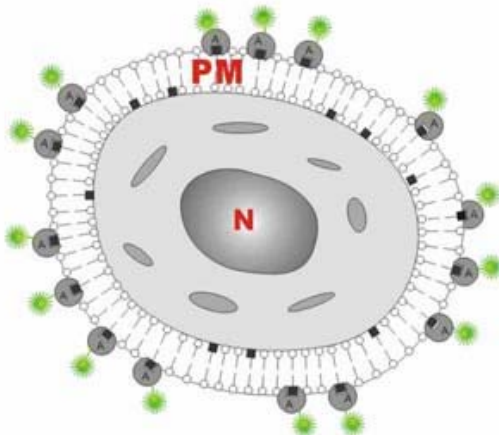
NORMAL, HEALTHY CELL



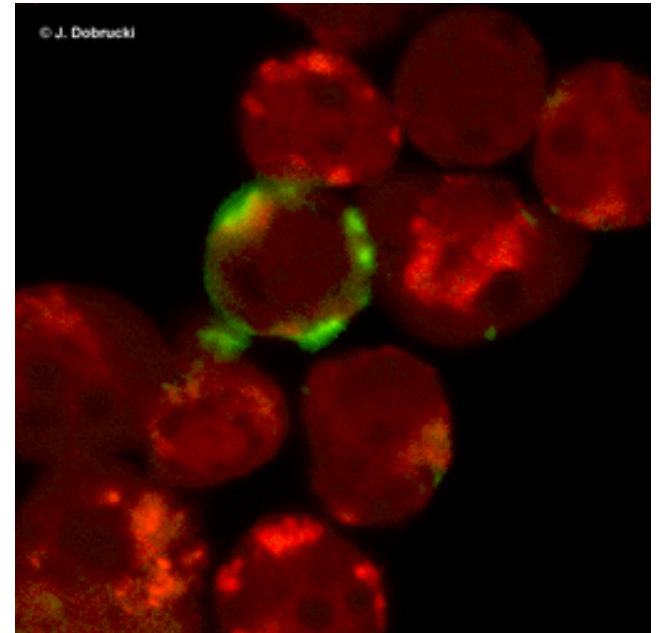
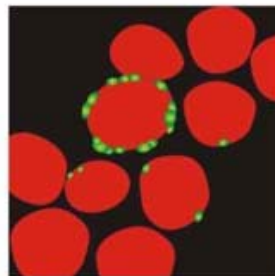
Membrán változások (korai jelenségek)

- Sphingomyelin → ceramid
- Foszfátidil-szerin kívülre kerül

=> fagocitózis indukció



APOPTOTIC CELL



Kaspázok

- cisztein-aszpartát-specifikus proteáz
ICE család (IL-1 converting enzyme)
- Asp mellett hasít
- Több mint 100 szubsztrát:

Inaktiválja a - Nuclearis laminát - laminok

DNS repair enzimeket - PARP (poly ADP-ribose polymerase)

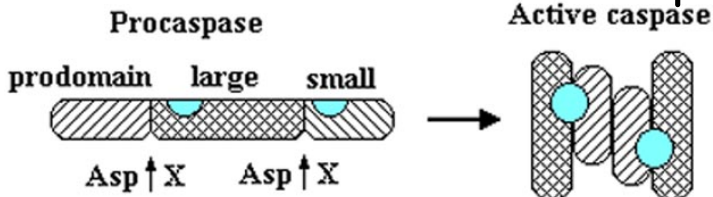
Citoszkeletális komponenseket - aktin (FAK, gelsolin)

Tumor szupresszor géneket - pRB (retinoblastoma protein)

Aktiválja - önmagát - autokatalízis

endonukleázokat (Caspase-activated DNS-ase)

más kaspázokat (effektor kaspáz)



Apoptózis folyamán - kaszpáz kaszkád

Típusai:

Iniciátor(8, 9) -

autokatalízis

aktíválja az effektorokat

Effektor (3) -

iniciátorok aktíválják

a morfológiai változásért felelős enzimeket aktíválják

caspase 1

ICE (interleukin-1b converting enzyme), pro-inflammatory

caspase 2

NEDD2/Ich-I_L

caspase 3

CPP32/YAMA/Apopain

caspase 4

ICE_{rel}II/Tx/Ich-2

caspase 5

ICE_{rel}III/Ty

caspase 6

Mch2

caspase 7

Mch3/CMH-1/ICE-LAP3

caspase 8

Mch5/FLICE/MACH

caspase 9

Mch6/ICE-LAP6

caspase 10

Mch4/FLICE-2

caspase 11

Férgek: 1

caspase 12

Légy: 7

caspase 13

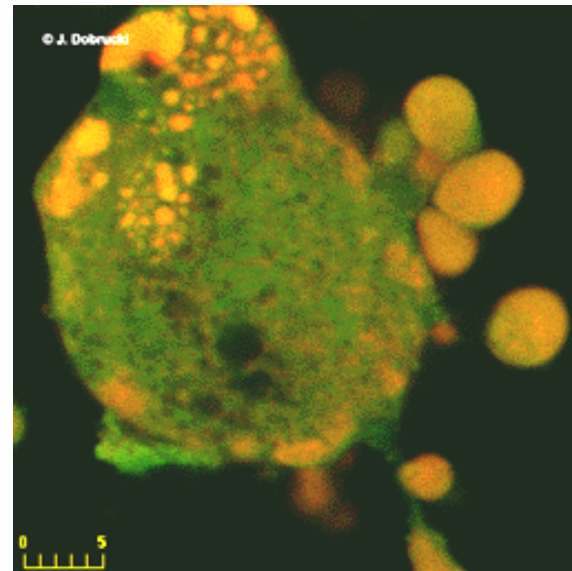
ERICE

caspase 14

Ember:14

Transzglutaminázok

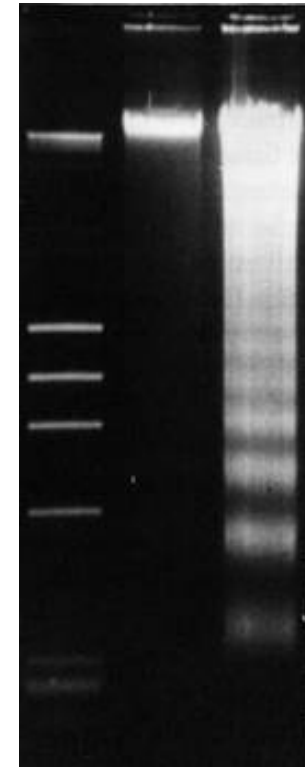
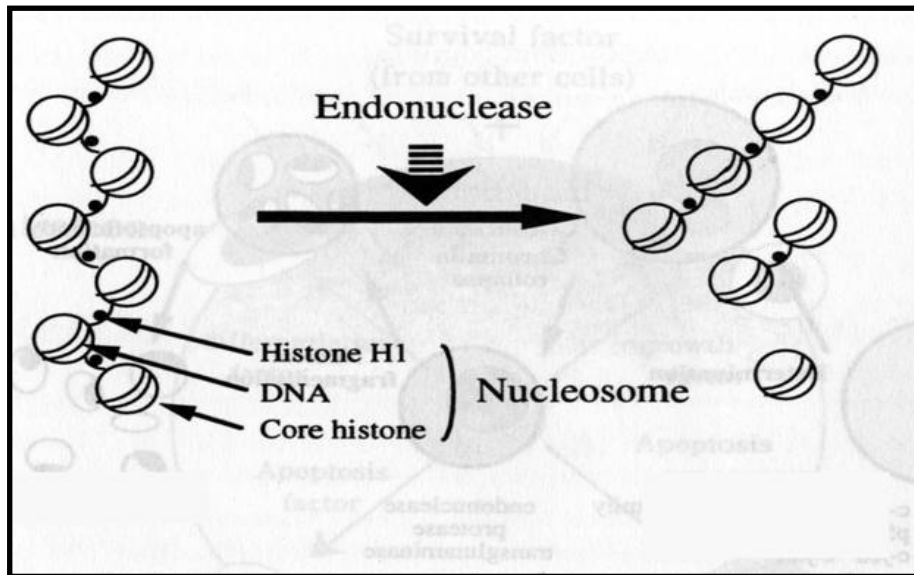
- Irreverzibilis protein keresztkötés (Glu-Lys)
- Ca^{++} -dependens
- Az apoptotikus testek stabilizációja



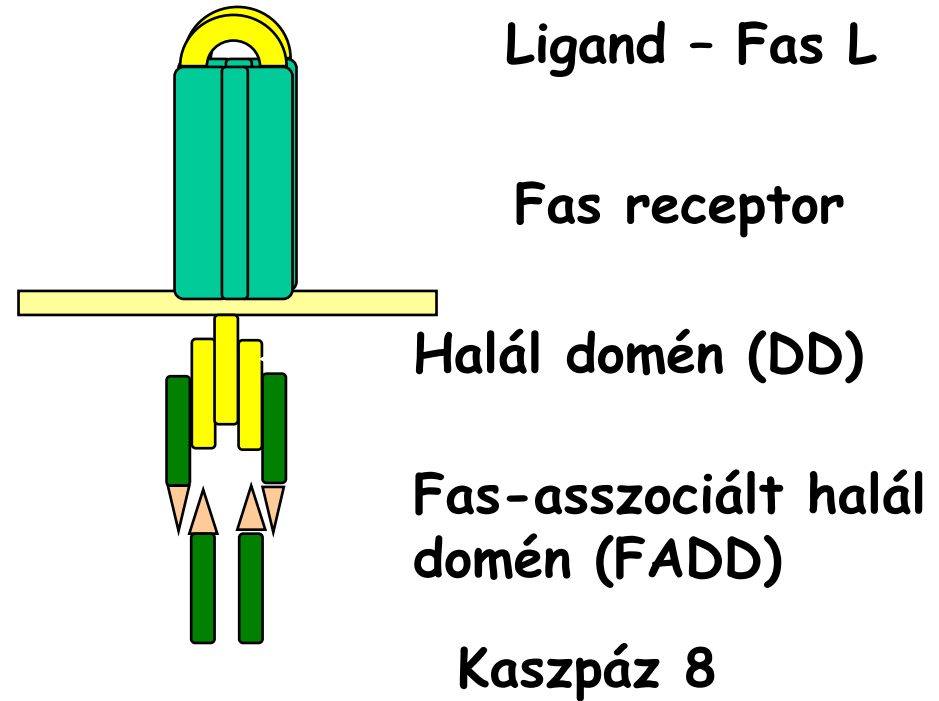
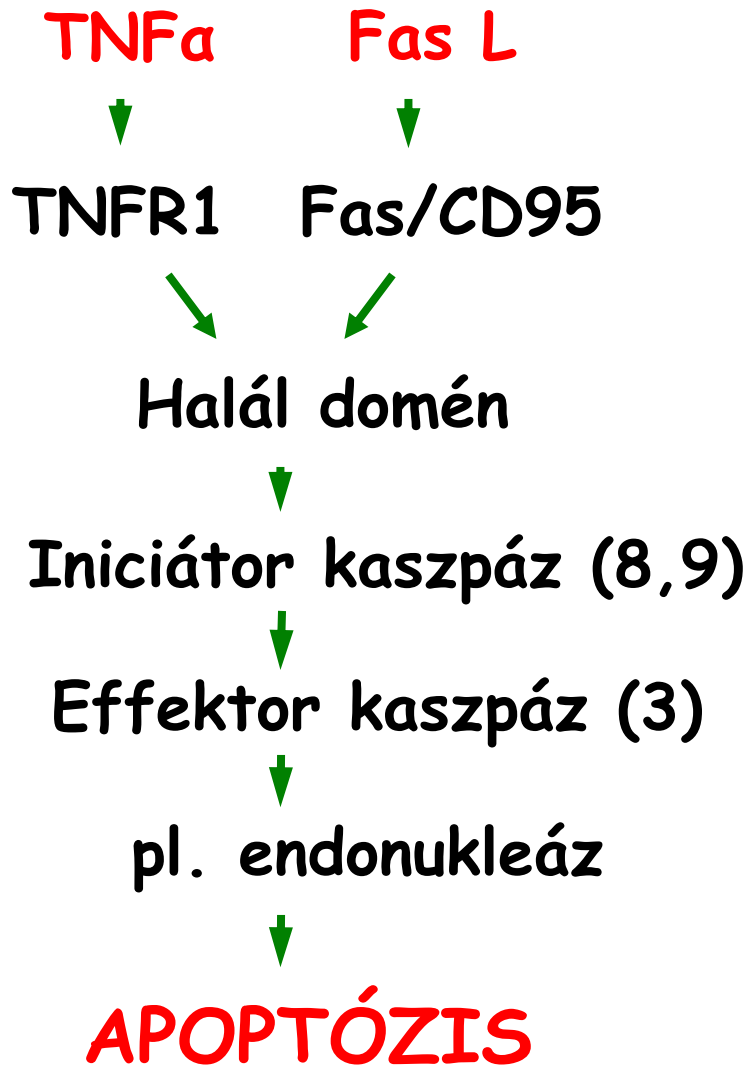
Endonukleázok

DNS hasítás

az internukleoszómalis (linker) régióban
180bp darabok = DNS létra

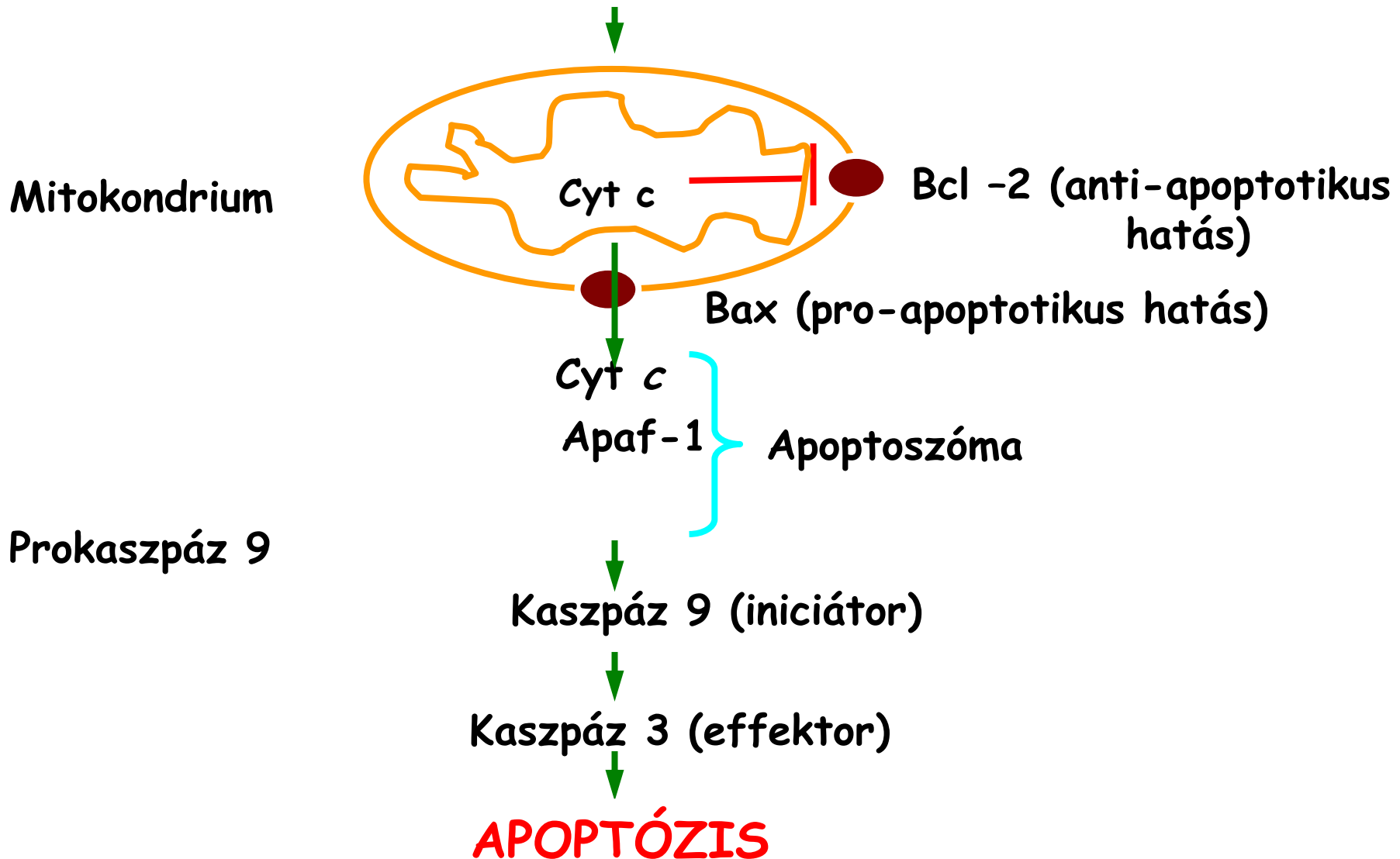


Halálreceptor mediált apoptózis (külső szignál)

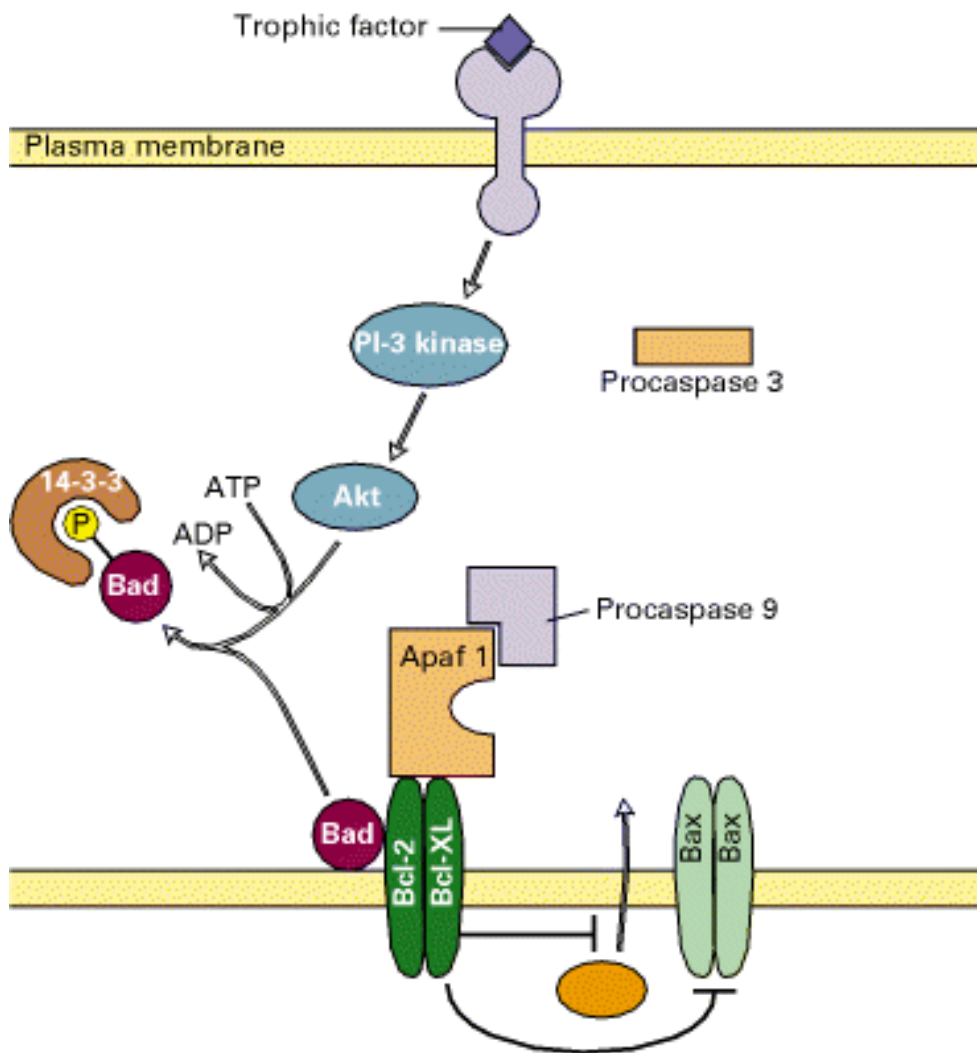


Mitokondrium mediált apoptózis

Stress hatás: oxidatív szerek, Ca^{++} , ceramid

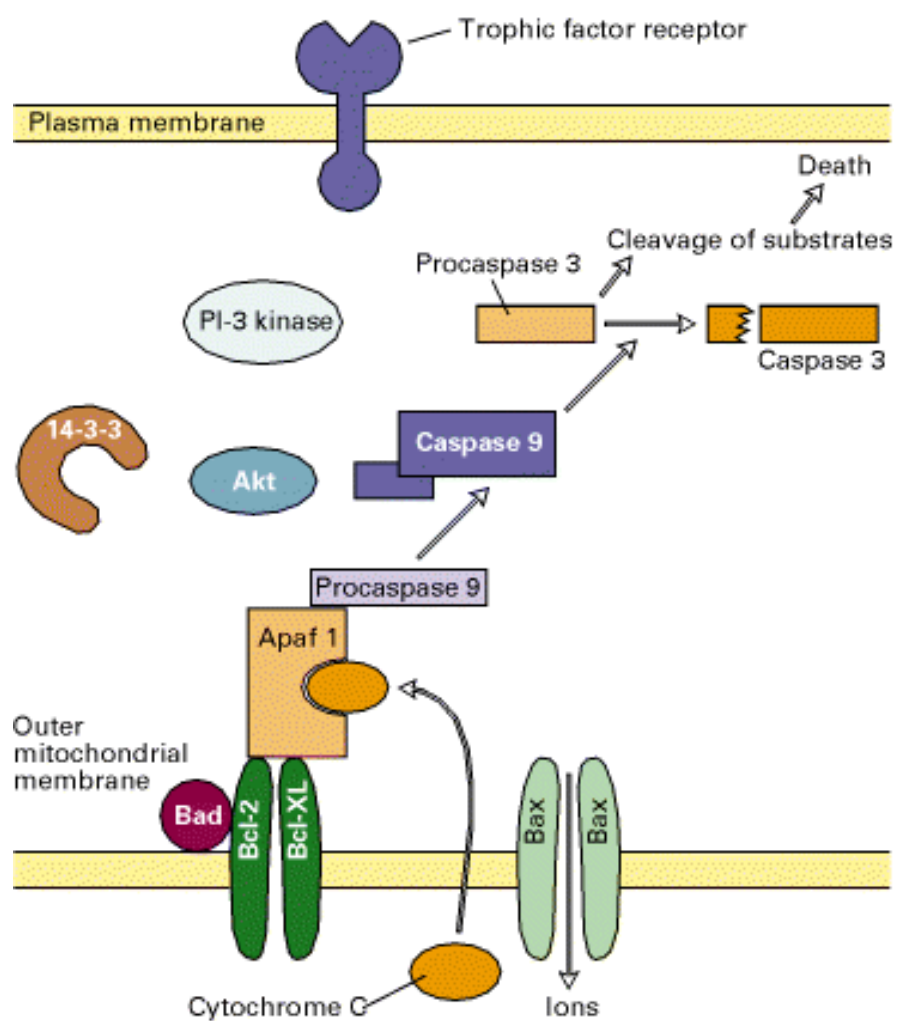


/ Presence of trophic factor: Inhibition of caspase activation



normál sejt

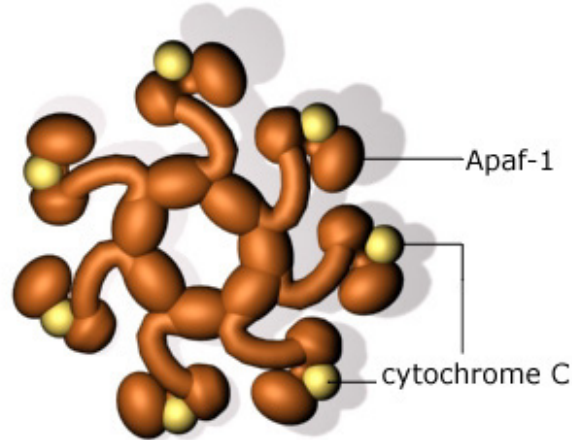
Absence of trophic factor: Caspase activation



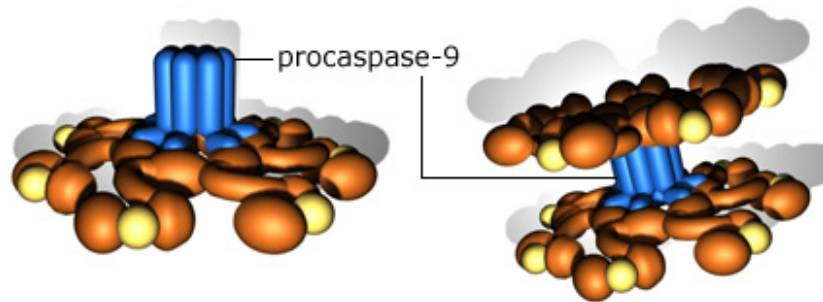
apoptózis

Apoptozóma

First stage of apoptosome formation



Recruitment of
procaspase-9



Caspase Activation

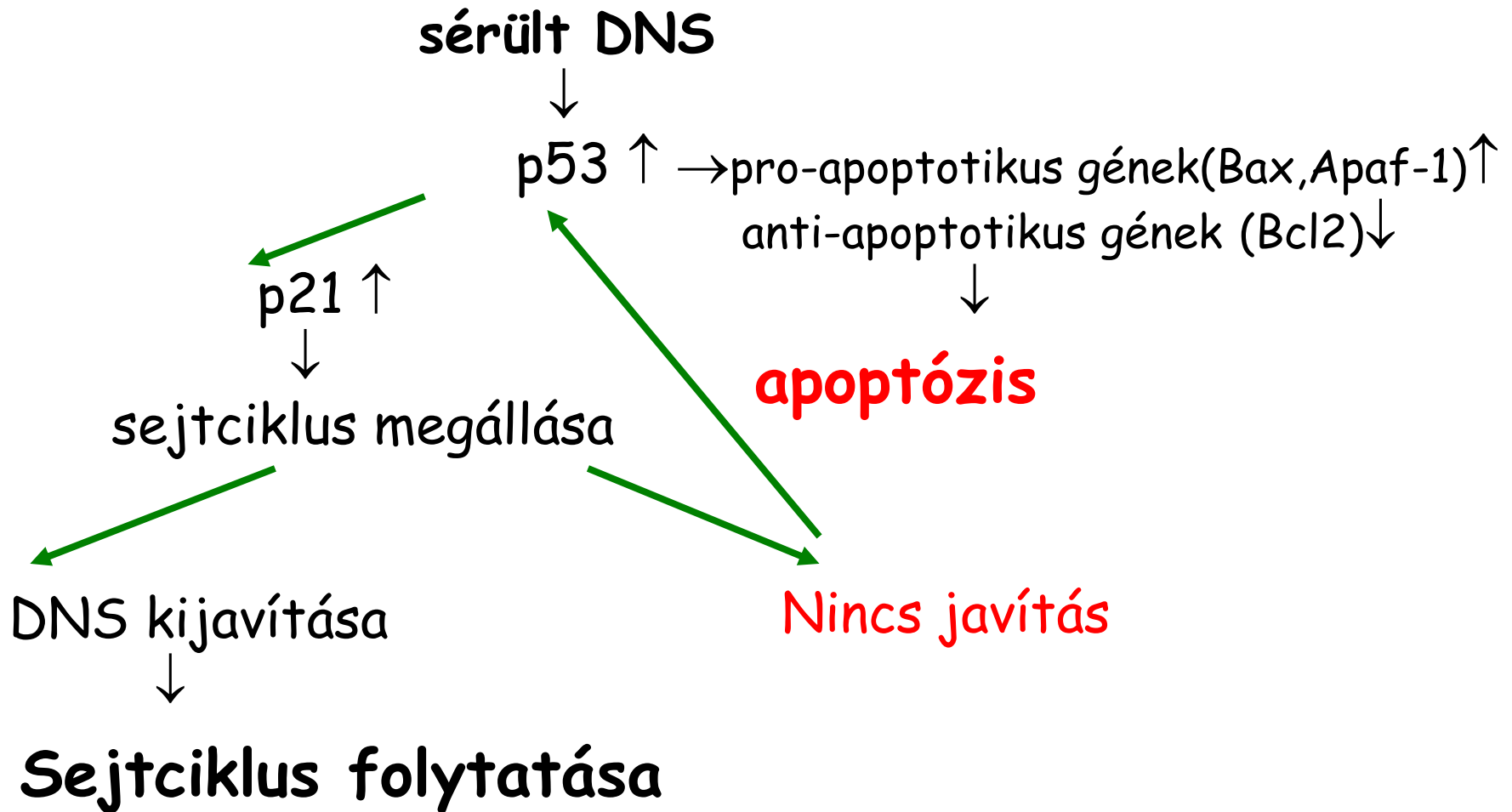
Proapoptotikus faktorok

- Tumor szuppresszorok
 - ★ p53 , bax, bak
 - Kijavithatatlan DNS sérülés (mutáció)
- Stress
 - ★ Ozmotikus, pH
 - ★ Stress fehérjék (hősokk fehérjék)
 - ★ ROI, NO

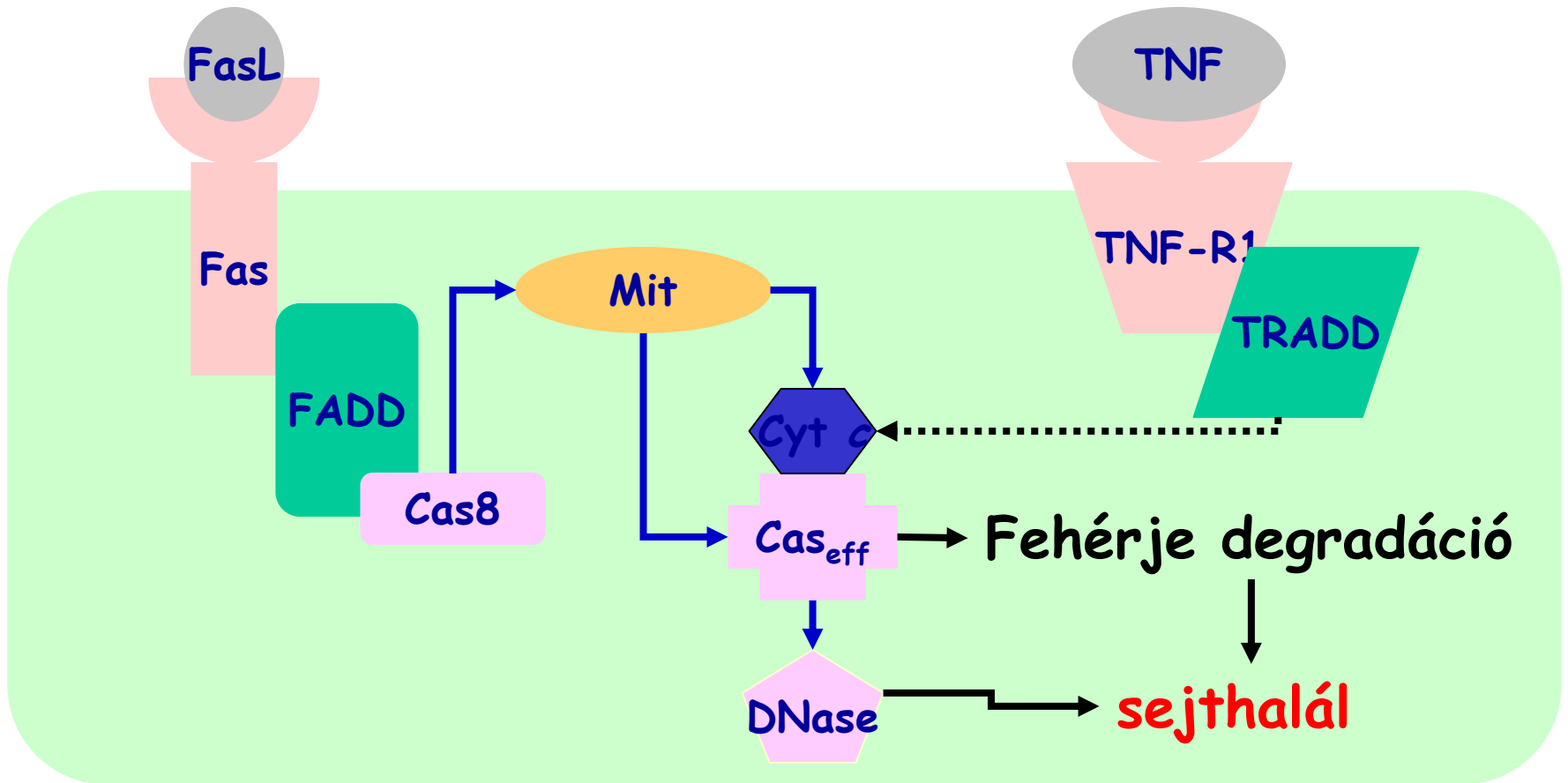
Apoptózis gátlói

- Intercelluláris
 - Növekedési faktorok (túlélés)
 - NGF
 - Tumor promoter hatóanyagok
- Intracelluláris
 - vírus proteinek
 - protooncogének (bcl-2, bcl-xl, bcl-w)
 - bcl család

p53 szerepe az apoptózisban



Apoptózis feltételezett mechanizmusa



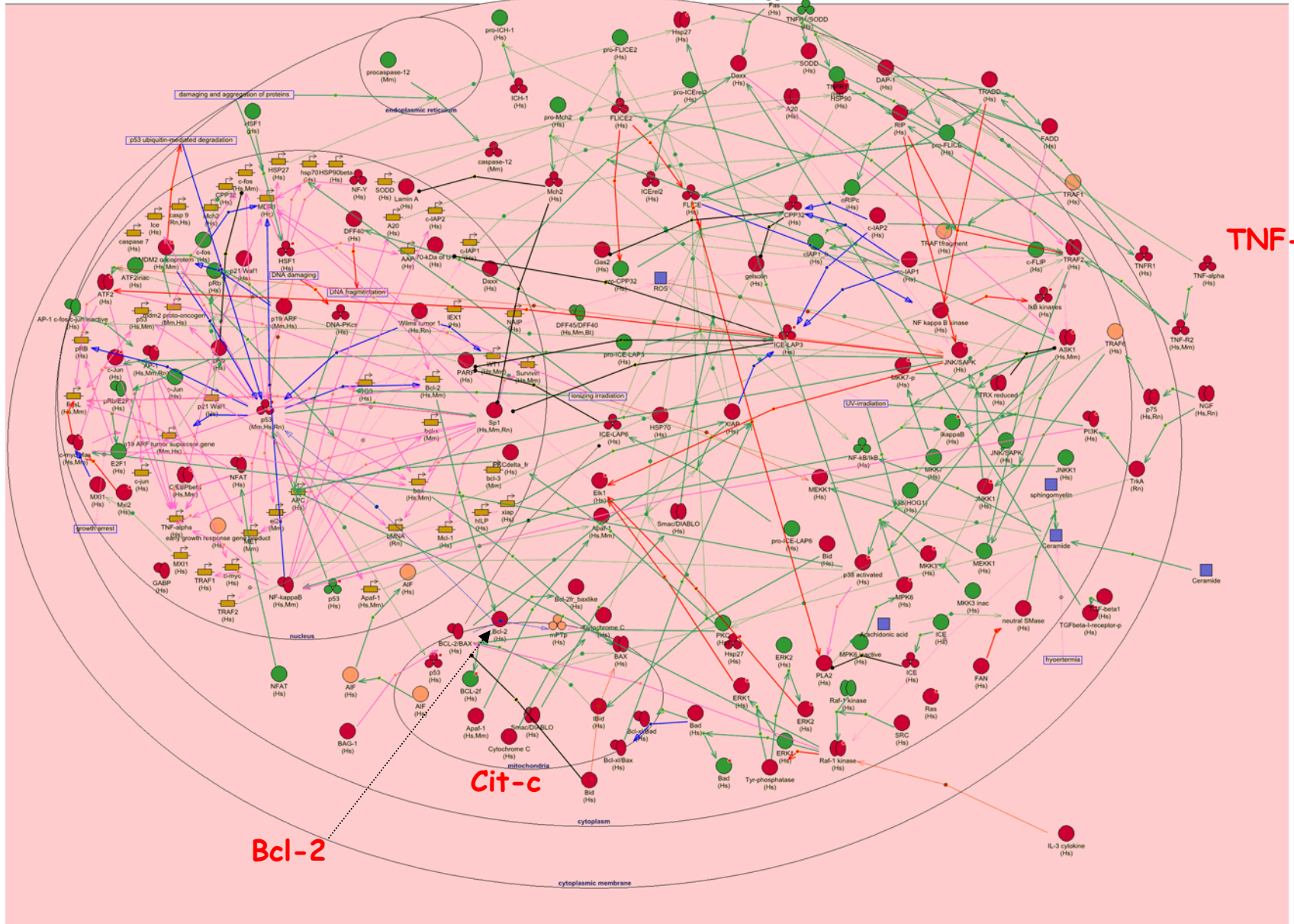
FASL

FAS

TNF- α

Cit-c

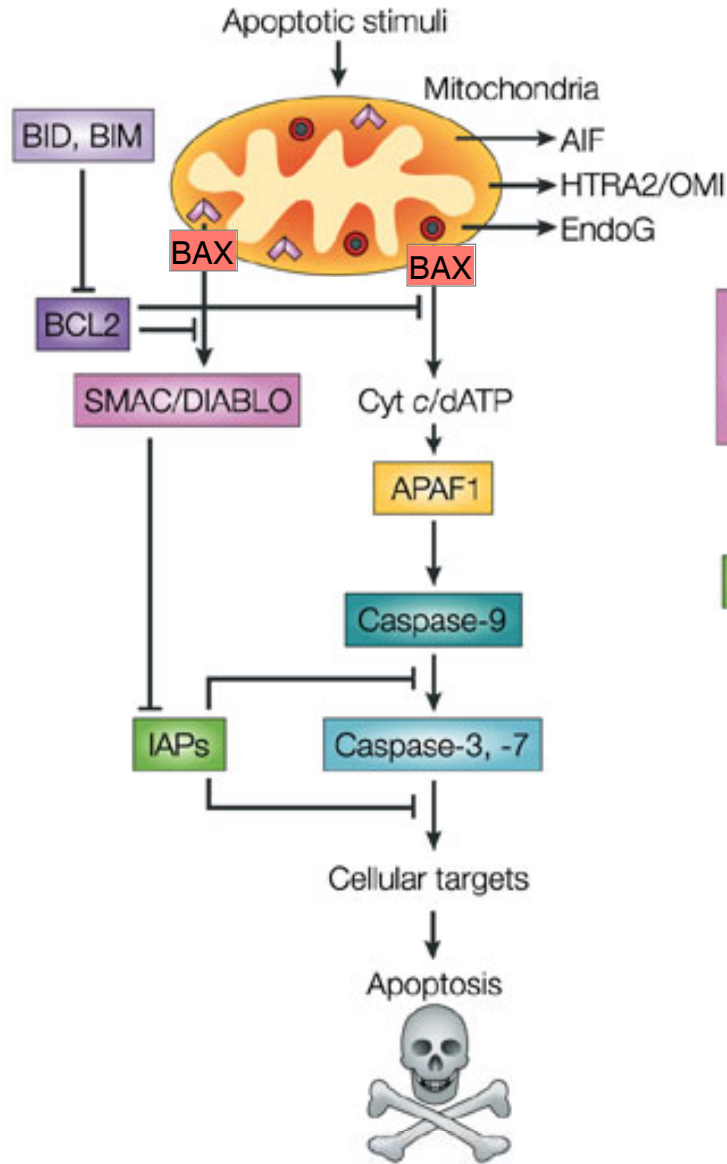
Bcl-2



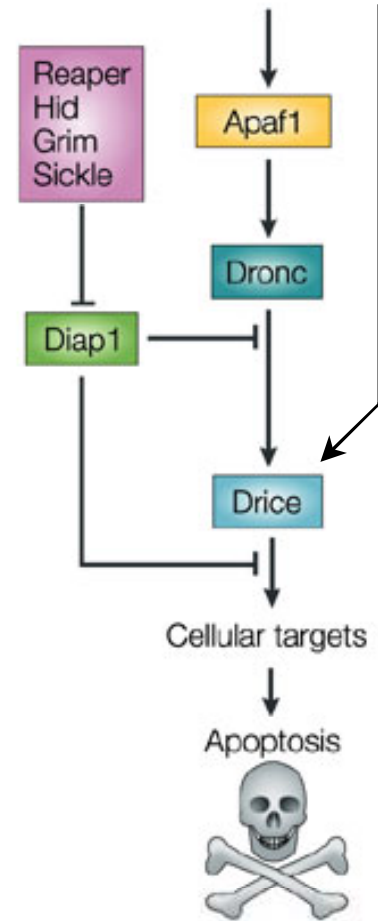
Nemodes



Mammals



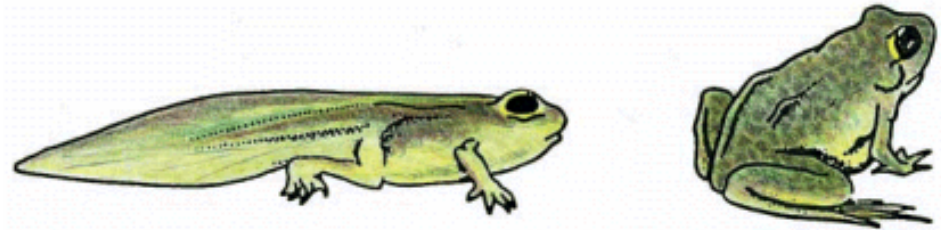
Fruitflies



regulator
adaptor
effektor

Az apoptózis jelentősége

- Ontogenezisben
 - Embrionális fejlődésben
 - Post-embrionális korban



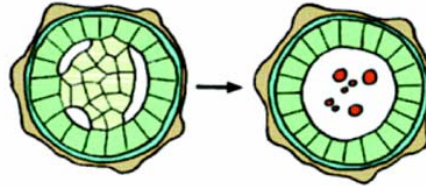
- Betegségekben
 - Fokozott apoptózis
 - Degeneratív betegségek
 - Csökkent apoptózis
 - Tumor
 - Anti-tumor terápia

Apoptózis az ontogenezis során

- **Feleslegessé vált sejtek eltávolítása**

- Embriionális szervek

- Amnion üreg



- Pronephros (gerincesek), mesonephros (emlősök)

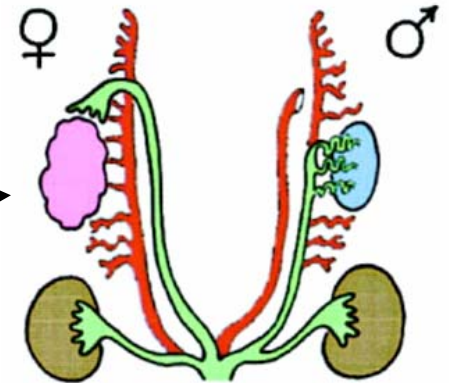
- Müller cső, Wolf cső

- Idegrendszer

- neuron, oligodendrocita (NGF, mint túlélő faktor; sejtek 50% elpusztul)

- Ujjak

- Autoreaktív T-limfociták (thymus)





Apoptózis betegségekben

- Fokozott apoptózis
 - Neurodegeneratív betegségek
 - Am. lateral sclerosis
 - Iap hiány (apoptosis gátló)
 - Alzheimer-kór (bcl2), Parkinsonizmus
 - Immunhiányok
 - AIDS
 - Toxin (ethanol) indukálta máj cirrhosis
 - Congenitalis malformációk
 - Ischaemia- infarktus

- **Csökkent** apoptózis

- Autoimmun betegségek
autoreactiv T-sejtek jelenléte
 - Syst. lupus erythematosus (Fas)
- Vírus fertőzések
 - Antiapoptotikus vírus fehérjék
 - Herpes, Pox
- Tumorok
 - Folliculáris lymphoma (bcl2 transzlokáció és túltermelés)
 - Sok tumors (p53 tumor szupresszor gén)

Terápiában

- **Probléma:** szelektivitás, célzás
- Apoptosis indukció
 - Tumor terápia
 - Mutagén hatások
 - Besugárzás, kemoterápia
 - FASL agonisták
- Apoptózis gátlás
 - Degeneratív betegségek
 - Flupirtine

p53 indukció kemoterápia során

