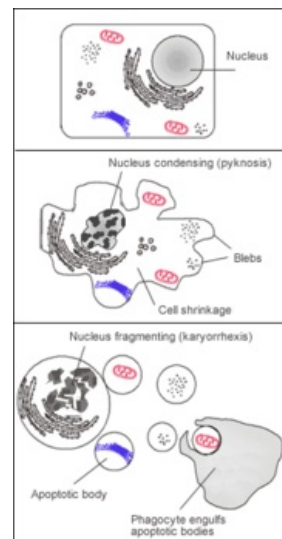


# Apoptóza

**Apoptóza**<sup>[1]</sup> (z řec. *apoptosis* – padání), neboli programovaná buněčná smrt je mechanismus sloužící k eliminaci nepotřebných či poškozených buněk. Jedná se o zánik buňky způsobený aktivací **cysteinových proteáz** kaspáz a následně pak **jaderných endonukleáz**. Dochází k poškození jaderné DNA a k zástavě všech biosyntetických pochodů v buňce. Velký význam hraje v ontogenezi, kdy napomáhá k formování orgánů.

Během apoptózy **nedochází** (na rozdíl od nekrózy) k bobtnání, prasknutí a vylití obsahu buňky, které by způsobilo zánětlivou reakci.

Kritérium	Nekróza	Apoptóza
Velikost buňky	↑↑↑	↓↓↓
Jádro	Bazofilie mizí, rozpad	Kondenzace chromatinu
Plazmatická membrána	Ruptura	Tvorba apoptotických tělísek
Organely	Oddálení + zduření	Shlukování + lýza
Zánětlivá reakce	Ano	Ne
Genetika	(Ne)	Ano
Výskyt	Kdekoli	Rychle dělí tkáň embrya, involuce



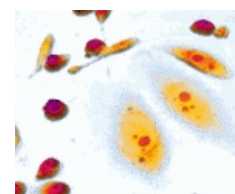
Změny buňky v průběhu apoptózy

## Morfologické projevy

Projevuje se pouze mikroskopicky. Kondenzací a fragmentací buňky dochází ke vzniku **apoptotických tělísek** (fragmenty rozpadlé buňky obalené membránou). Nikdy není natolik masivní, aby docházelo k makroskopickým změnám na orgánech.

### Základní projevy apoptózy

- **Pyknotizace jádra** – sraštění a ztmavnutí jádra.
- Sraštění celé buňky se zachováním celistvosti organel.
- Cytoplazma se stává tmavší a její části se odškrcují jako **apoptotická tělíska**. Ta jsou fagocytována okolními elementy (histiocyty, parenchymovými buňkami).



Apoptóza

Ve fagocytujících buňkách mohou po určitou dobu perzistovat jako lysozomální apoptotická tělíska. Např. při hepatitidách jsou v hepatocytech tzv. Councilmanova tělíska nebo v centrofolikulárních makrofázích lymfatických folikulů jsou Flemingova tělíska (apoptózy funkčně defektních B-lymfocytů).

## Příčiny a příklady apoptózy

### Apoptóza spontánní (fyziologická)

Redukce buněčných populací v embryogenezi. Zánik postnatálně se obměňujících buněk – krevní elementy, enterocyty, keratinocyty. Likvidace buněk v hyperplastické populaci. Jedná se o návrat k normě po hormonální stimulaci, případně redukce buněk při snížené hormonální stimulaci (např. zmenšení mléčné žlázy po ukončení laktace).

### Apoptóza indukovaná patologickým podnětem

Likvidace buněk infikovaných virem T<sub>C</sub> a NK lymfocyty. Numerická atrofie buněk po ucpání vývodů žláz. Případně se uplatňuje při chemoterapii nádorů.

## Molekulární dráhy apoptózy

Apoptóza je proces, který vyžaduje **aktivní účast** buňky na svém vlastním zániku. Je to energeticky náročný děj, který **potřebuje ATP**.

Samotný proces lze rozdělit do dvou fází – iniciační a efektorové (společná).

### Iniciační fáze apoptózy

Spouštěčem mohou být nejrůznější faktory. Látky které působí jako ligandy membránových či cytoplazmatických receptorů, porušení DNA, změna funkčního stavu mitochondrií, nedostatek růstových faktorů, radiace atd.

Samotné navození procesu buněčné smrti nastává nejčastěji dvojí cestou – vnitřní (intrinsická) a vnější (extrinsická).

### Vnitřní cesta

Fyziologicky nastává např. v embryogenezi nebo při ukončení hormonální stimulace. Dále může být vnitřní - mitochondriální apoptotická dráha iniciována řadou změn v mikroprostředí buňky včetně poškození DNA, defektní mitózou, stresem endoplazmatického retikula, reaktivními formami kyslíku atd.

V buňce se vyskytují **proapoptické** (Bax, Bak) a **protiapoptické** (Bcl-2, Bcl-X) faktory, jež regulují buněčnou smrt. Tyto faktory musí být ve vzájemné **rovnováze**. Při jejich vychýlení (↑ proapoptických) nastává apoptóza. Vyskytují se především **na vnější membráně** mitochondrií.

Působením **inhibičních faktorů** (Bim, Bid) na protiapoptické faktory dochází k jejich inaktivaci. Začnou převažovat faktory proapoptické, které začnou vytvářet kanály ve vnější membráně mitochondrie (MOMP z *angl.* mitochondrial outer membrane permeabilization). Skrz nově vzniklé kanály uniká **cytochrom C** do buněčné cytoplazmy, kde se váže na **APAF1** (*apoptotic peptidase activating factor 1*). Na tento komplex se dále váže prokaspáza 9. Takto vzniklý komplex nazýváme **apoptozom**. Jeho funkcí je vznik plně aktivní **kaspázy 9**, která je důležitá pro zahájení efektorové fáze (proteolytickou aktivaci exekučních kaspáz 3 a 7).

## Vnější cesta

Proces, který je aktivován prostřednictvím **imunitních buněk** (např. cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, NK-buňky). Imunitní buňky se svými **ligandy** (Fas-ligand) vážou na **receptory smrti** na buněčné membráně (TNF-receptor, Fas-receptor).

Tyto receptory obsahují na intracelulární části tzv. **death doménu (DD)**. Ligandy jsou exprimovány pouze na površích imunitních buněk, receptory smrti jsou součástí membrány **všech buněk** tkání organismu.

Death doména (v případě interakce Fas-L + Fas-R to je FADD – *Fas associated death domain*) slouží k aktivaci **kaspázy 8**. Stejně jako kaspáza 9 u vnitřní cesty se kaspáza 8 podílí na zahájení efektorové fáze apoptózy.

## Efektorová fáze apoptózy

Dochází ke konvergenci obou dvou předchozích cest.<sup>[2]</sup>

Kaspázy 8 a 9 aktivují **efektorové kaspázy (3, 6, 7)**. Tyto kaspázy **štěpí buněčné proteiny** – aktin, lamin, reparační proteiny atd. Jejich působením dochází k aktivaci **endonukleázy**, která způsobí fragmentaci genomové DNA. Po aktivaci efektorových kaspáz je děj ireverzibilní.

I po genovém vyřazení kaspáz může dojít k apoptóze (apoptotická dráha nezávislá na kaspázách). Jedna z hypotéz popisuje, že vysoká intracelulární koncentrace vápníku (jako např. při těžkém nedostatku ATP) vede k aktivaci kalpainové proteázy, která uvolní apoptosu indukující faktor (AIF) z vnitřní mitochondriální membrány. AIF difunduje do cytosolu a do jádra, kde kondenzuje chromatin a navozuje apoptózu.<sup>[3]</sup>

Mutace v genech těchto proteinů vedoucí k inhibici apoptózy jsou jedním z kroků při nádorové transformaci.

## Průkaz apoptózy

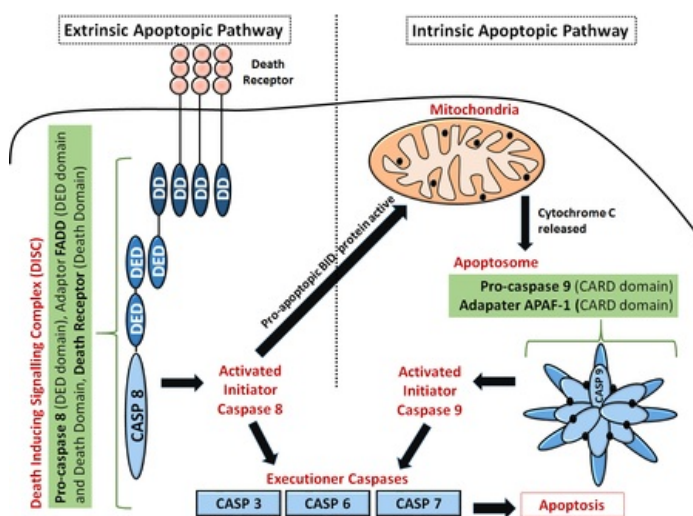
- Histologicky v HE (apoptotická tělíska), případně stříbření.
- Elektronová mikroskopie.
- Histochemicky – metoda TUNEL.
- Elektroforéza – průkaz fragmentů DNA.
- Propidinium jodid – znázorní i nekrotické buňky.
- Nexin – v tkáňových kulturách.

## Odkazy

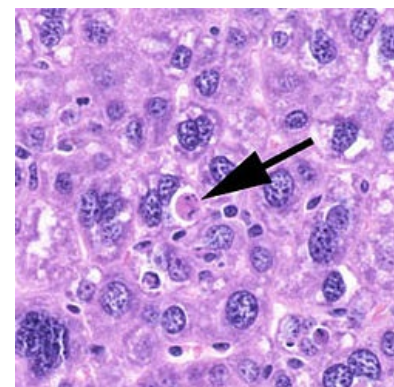
### Související články

- Poruchy signalizace apoptózy v nádorových buňkách
- Apoptóza a klinické důsledky poruch její regulace
- Nekróza
- Kaspázy
- T-lymfocyty
- NK buňky
- Genetické příčiny procesu stárnutí a smrti

## Zdroj



Vnitřní a vnější cesta apoptózy



Mikroskopický obraz buňky při apoptóze

- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. ©2004. [cit. 2011]. <<https://langenbeck.webs.com/>>.

## Reference

1. ALBERTS, B., D. BRAY a A. JOHNSON. *Základy buněčné biologie*. 2. vydání. Espero Publishing, 2005. 740 s. s. 584-587. ISBN 80-902906-2-0.
2. LE, Tao, Vikas BHUSHAN a J. TOLLES. *First aid for the USMLE Step 1*. 21. vydání. McGraw Hill, 2011. 578 s. s. 220. ISBN 0071742301.
3. [https://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis-inducing\\_factor](https://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis-inducing_factor)

## Doporučená literatura

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie buňky* [online] . 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, 2003. 344 s. Kapitola 2

Apoptóza. s. 240-257. Dostupné také z <<http://mefanet-motol.cuni.cz/clanky.php?aid=218>>. ISBN 80-239-1011-6.