

APOPTÓZIS

szerkesztette

Kopper László
Fésüs László

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
BUDAPEST, 2002

TARTALOM

ELŐSZÓ 13

1. AZ APOPTÓZISKUTATÁS TÖRTÉNETE 15

Fésüs László, Tóth Réka, Mádi András

- Az apoptózis morfológiája 17
- A morfológiai változások biokémiai háttere 20
- A DNS fragmentációja 24
- A BCL-2 család és a sejthalálreceptorok 25
- A mitokondriumok és az apoptózis 26
- A sejtpusztulás mechanizmusa 27
- A *C. elegans*-sztori 29
- A közeljövő kérdései 32

2. APOPTÓZIS AZ EGYEDFEJLŐDÉSSEN 35

Fodor András

- Az apoptózis mint fenotípus 38
 - A *Caenorhabditis elegans* kísérleti rendszer 38
 - A *C. elegans* apoptotikus sejtjeinek morfológiája 42
- A programozott sejthalál genetikai szabályozása 43
 - A programozott sejthalál genetikai analizisének módszerei 43
 - Az apoptotikus sejthalál genetikai programja 47
 - Az „öngyilkos” útvonal 48
 - A „gyilkos” útvonal 51
- Az apoptózis gének és fehérjetermékeik 52
 - A *ced-9* gén és a CED-9 fehérje 52
 - A *ced-3* gén és a CED-3 fehérje 55
 - A *ced-4* gén és a CED-4 fehérje 55
- A bekebelezés 56
- A degradáció 57
- A programozott sejthalál speciális esetei különböző sejtípusokban 57
- A *C. elegans* sejtjeinek nem programozott sejthalála 58
- Összefoglalás helyett 59

3. HALÁLRECEPTOROK, HALÁLLIGANDOK 63

Peták István

- A halálreceptorok szerkezete és működése 65
- A halálligandok szerkezete és működése 68
- A receptorközvetített sejthalálprogram elemei 70

A sejthalálszignál-komplex	72
Haláldomén- és haláleffektordomén-fehérjék	72
TRAF-ok és más, nem haláldomén-fehérjék	77
A kaszpázkaskád	79
Az NF- κ B aktivációs kaskád	82
A MAP-kináz-kaskád	83
Foszfolipázok – a ceramid út	86
Hírvivő reaktív gyökök a halálreceptor-jelátvitelben	88
A TNF és a TNFR1	91
A FASL és receptorai (FAS, DcR3)	93
A TRAIL és receptorai (DR4, DR5, DCR1, DCR2)	96
DR3, DR3L és DR6	98

4. AZ APOPTÓZIS MITOKONDRIÁLIS ÚTJA 101

Barna Gábor, Kopper László

Mitochondrium: az apoptotikus jelek integrátora	103
A mitochondrium szerkezete és morfológiai változásai	106
A BCL-2 fehérjecsald	108
Elméletek a mitochondrium citokróm-c-kibocsátásáról	113
„Póruselmélet”	115
„Duzzadáselmélet”	116
Átmeneti permeabilitási póruskomplex	117
A kaszpáz-9 aktivációja, az apoptotikus gépezet beindulása	118

5. A KASZPÁZOK: AZ APOPTÓZIS SZABÁLYOZÓI ÉS MEGVALÓSÍTÓI 125

Bauer I. Pál, Kénesi Erzsébet

A prokaspázok és a kaszpázok szerkezete	126
A kaszpázaktiválódás menete	129
Kaspázaktiválódás a halálligand–halálreceptor úton keresztül	129
A mitokondriális citokróm-c-kiszabadulás okozta aktiválódás	131
A kaszpázok működésének szabályozása	132
A kaszpázok mennyiségének szabályozása	132
A kaszpázaktiválódás szabályozása	133
A kaszpázaktiválódás szabályozása a halálligand–halálreceptor úton	133
Szabályozás a citokróm-c-kiáramlás szintjén: a BCL-2 rendszer	134
Kaspázgátlók	136
Kaspázszubsztrátok	137
A kaszpázaktivitás befolyásolásának terápiás lehetőségei	140

6. AZ UBIKVITIN–PROTEASZÓMA RENDSZER ÉS AZ APOPTÓZIS 143

Nagy Katalin, Mihalik Rudolf

Az ubikvitin–proteaszóma rendszer	144
Az ubikvitin–proteaszóma rendszer működése	145
Ubikvitinálás	145
A 26S proteázkomplex	147

Deubikvitinálás	148
Ubikvitinszerű fehérjék	149
A sejtciklust szabályozó fehérjék és a proteaszómarendszer	150
p53	150
NF- κ B	151
A sejtciklust szabályozó egyéb fehérjék	152
A BCL-2 fehérjecsald és a proteaszómarendszer	152
A kaszpázok és a proteaszómarendszer	154
A hősoikkfehérjék és a proteaszómarendszer	156
A sejt felszíni receptorok, a sejten belüli jelátvivő molekulák és az ubikvitin–proteaszóma rendszer	157
Összefoglalás helyett	157

7. AZ APOPTÓZIS TERMÉSZETES GÁTLÓI 159

Szondy Zsuzsa

A BCL-2 fehérjecsald	161
A BCL-2 fehérjecsald felfedezése	161
A BCL-2 fehérjecsald tagjainak dimerizációs képessége	164
Az antiapoptotikus fehérjék dimerizációja más fehérjékkel	168
A BCL-2 családba tartozó fehérjék antiapoptotikus hatásának lehetséges mechanizmusai	168
A BCL-2 családba tartozó fehérjék közömbösítése	169
IAP: apoptózist gátló fehérjecsald	171
Az IAP fehérjecsald felfedezése	171
Az IAP-k és az NF- κ B jelút kapcsolata	173
IAP-k és betegségek	174
Egyéb kaszpázgátló fehérjék	175
A hősoikkfehérjék szerepe az apoptotikus program gátlásában	176
Összefoglalás helyett	177

8. A SEJTPROLIFERÁCIÓ ÉS AZ APOPTÓZIS 181

Kopper László

A lehetséges döntések	183
Az ellenőrzőpontok	185
Ciklinek és ciklinfüggő kinázok	186
A ciklinfüggő kinázok gátlói	186
A Cip/Kip család tagjai és az apoptózis	186
Az INK4 család tagjai és az apoptózis	188
G1–S ellenőrzőpont	188
S fázis ellenőrzőpont	190
G2–M ellenőrzőpont	190
M fázis ellenőrzőpont	191
A DNS-károsodás és az apoptózis	191
ATM	192
ABL	193
TP53/p53	194
rb/pRb	197
E2F	198
MYC	199

RAS	201
BRCA1	202
Knock out modellek	202
A sejt öregedése és az apoptózis	203
A sejtmagi apoptoszóma	204

9. A B-SEJTEK ÉS AZ APOPTÓZIS 207

Sebestyén Anna

A B-sejtek fejlődése és az apoptózis	208
A csontvelői sejtek fejlődése	208
A pro-/pre-B-sejtek csontvelői apoptózisát befolyásoló tényezők	210
A pro-/pre-B-sejtekben és az éretlen B-sejtekben kialakuló apoptózis mechanizmusa	211
Érett B-sejtek a periférián, érett B-sejtek a csíracentrumokban	215
Az érett B-sejtek FAS-expressziója	218
Az apoptózis irányába elkötelezett érett B-sejtek túlélését biztosító mechanizmusok	220
B-sejt-receptor által közvetített jelátvitel	220
CD40/CD40L	225
FAS-rezisztencia	227
BCL-2 család	228
Az apoptózis szerepe a B-sejtes limfómák és más limfoproliferatív betegségek kialakulásában	229
Korai B-sejtes leukémiák/limfómák	230
Egyéb, B-sejt eredetű daganatos megbetegedések	231
Hodgkin-limfómák	231
Non-Hodgkin-limfómák	233
B-sejtes autoimmunitás, limfocitózis és agammaglobulinémia	235
Összefoglalás helyett	236

10. A T-SEJTEK ÉS AZ APOPTÓZIS 239

Szondy Zsuzsa

Az apoptóziskutatás és az immunológia találkozása	241
A T-sejt-receptor vezérelte pozitív és negatív szelekció jelátviteli elemei	246
A TCR vezérelte sejtelhalást befolyásoló koreceptorok	250
A timociták elhalását kiváltó egyéb hatások jelátviteli útvonala	251
A timociták apoptózishoz vezető jelátviteli útvonala és a sejtciklus	253
A timociták apoptózisprogramjában részt vevő kaszpázok	254
A timociták apoptózisprogramját gátló molekulák	256
Apoptózist gátló fehérjék	256
BCL-2-szerű fehérjék	257
A perifériás nyugvó T-sejtek apoptózisa	257
Az aktivált és osztódó perifériás T-sejtek apoptózisa	258
A CD8 sejtek az apoptotikus program aktiválásával ölik el a kóros sejteket	262

A T-sejtek apoptózisának zavarai: autoimmunitás,
immunsejthiány 263

11. HORMONTERÁPIA ÉS APOPTÓZIS 267

Szende Béla

- Apoptózis az endokrin mirigyekben 268
 - Agyalapi mirigy 268
 - Gonádok 269
 - Petefészek 269
 - Here 270
 - Mellékvese 271
 - Pajzsmirigy 271
 - Tímusz 272
- Hormonok által szabályozott apoptózis 273
 - Apoptózis a normális emlőben 273
 - Hormonfüggő apoptózis emlőrákban 273
 - Hormonfüggő apoptózis a méhben 276
 - Hormonfüggő apoptózis a normális prosztatában 276
 - Hormonfüggő apoptózis prosztatarákban 277
 - A szomatostatinnal indukált apoptózist indukáló hatása daganatokban 279
 - Glükokortikoidok által keltett apoptózis 280

12. A VÍRUSOK ÉS AZ APOPTÓZIS 285

Krajcsi Péter

- Apoptózisgátlás: az antivirális immunválasz elleni védekezés eszköze 286
- Az apoptózis szabályozása mint a produktív vírusreplikáció egyik eszköze 290
- Az apoptózis gátlása mint a perzisztens/latens vírusfertőzés feltétele 292
- Az apoptózis szabályozása onkogén vírusokkal 294
- Összefoglalás helyett 296

13. APOPTÓZIS A KARDIOVASZKULÁRIS

RENDSZERBEN 301

Sótonyi Péter, Szentmáriay István

- Apoptózis a szív és az erek fejlődése során 302
 - Apoptózis a szív fejlődése során 302
 - Apoptózis az érrendszer fejlődése során 303
- Apoptózis az érrendszerben 305
- Apoptózis a miokardiumban 309

14. AZ APOPTÓZIS JELENTŐSÉGE AZ AGYI ISZKÉMIÁS SZÖVETKÁROSODÁS KIALAKULÁSÁBAN 319

Nagy Zoltán, Simon László, ifj. Nemes Zoltán

- Az iszkémiás nekrozis. A nekrotikus mag kialakulása 321
- Kalpainszkázád: proteolízis és sejtnekrozis 322
- Az iszkémiás penumbra. A penumbra rétegzettsége 323
- Gyulladásos folyamatok a penumbra területén 324
- Apoptózis 325
 - A kaspázkaszád és az apoptózis 325

- A BCL-2 család és az apoptózis 328
- Neurotrofikus faktorok 329
- Apoptózist gátló fehérjék 330
- IL-1 330
- Hősokkfehérjék 331
- Neuronális plaszticitás és apoptózis 332
- Agyi iszkémia – a genom instabilitásának koncepciója 332

15. APOPTÓZIS A KÖZPONTI IDEGRENSZERBEN 335

ifj. Nemes Zoltán

- Az apoptózis értelmezése a központi idegrendszerben 337
- Élettani körülmények között zajló apoptózis a központi idegrendszerben 339
- Apoptózis a neurodegeneratív betegségekben 343
- Infantil spinális izomatrófiák 346
- „Zárványbetegségek” a központi idegrendszerben 347

16. APOPTÓZIS A MÁJBAN 355

Nagy Péter

- Sejthalál: apoptózis vagy nekrozis 356
- A máj apoptotikus folyamataiban leggyakrabban szerepet játszó mechanizmusok 358
- Halálreceptorok 358
 - CD95/APO-1/FAS 358
 - TNF-receptorok 359
 - TRAIL-receptorok 360
 - TGF β -receptorok 360
- Az apoptózisban szerepet játszó proteolitikus enzimek 361
- A BCL-2 család 361
- Az apoptózist moduláló egyéb tényezők 362
- Mitochondrium: az integrátor 365
- Az apoptózis és a vírushepatitisz 366
- Akut vírushepatitisz 367
- Krónikus hepatitisz 368
- Az apoptózis és a máj daganatai 371
- TGF β 372
- FAS 374
- TRAIL 374
- A kolesztázis és az apoptózis 375
- Az alkoholos májkárosodás és az apoptózis 376
- Az epeútbetegségek és az apoptózis 378
- Az apoptózis és a májtranszplantáció 379
- Összefoglalás helyett 380

17. DAGANATOK ÉS APOPTÓZIS 383

Kopper László, Peták István

- A daganatok keletkezése és az apoptózis 385
- Az apoptózist kiváltó mechanizmus zavara 386
- TP53/p53 387
- RB- és egyéb génhibák 387

Az apoptózis programjának zavara	389
A halálligand–halálreceptor út hibája	389
A mitokondriális út hibája	391
A két apoptózisút együttes hibája	392
A daganatok terápiája	394
Az apoptózis és a daganatellenes terápiás hatás kapcsolata	395
Az apoptózist indukáló hatás vizsgálata	
– a klonalitás teszt	396
A citotoxikus stressz okozta apoptózis jelútjai	399
A halálligand–halálreceptor út	400
A mitokondriális út	403
Daganatgátlás az apoptózisprogram befolyásolásával	405
A proapoptotikus hatás kiváltása/erősítése	405
Az antiapoptotikus hatás gátlása	410
Kemoprotekció	412
Összefoglalás helyett	413

18. AZ APOPTÓZIS MINT TERÁPIÁS CÉLPONT 415

Fésüs László, Fenyőfalvi György

Terápiás apoptózisindukció	417
Receptormediált apoptózisindukció	417
Az apoptotikus útvonalak (re)aktiválása	418
A mitogén szignáltranszdukciós útvonalak gátlása	420
Sejtciklusgátlás	421
Egyéb apoptózisinduktorok: nem szteroid gyulladásgátlók, COX-2- és 5-lipoxigenáz-gátlók	422
Terápiás apoptózisgátlás	424
Receptormediált apoptózisgátlás	424
Az apoptotikus útvonalak gátlása	424
A mitogén szignáltranszdukciós útvonalak gátlása	427
Perspektíva és potenciális problémák	428

19. AZ APOPTÓZIS MÉRÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI 431

Mihalik Rudolf

Kaspázaktiválódás	434
Sejtérfogat-csökkenés	438
A foszfolipidaszimmetria felbomlása	442
Membránpotenciál-változások a mitokondriumban	444
DNS-fragmentáció	448
A DNS-fragmentálódás kimutatása szövetmintákban	451
A DNS-fragmentálódás kimutatása áramlási citométerrel	453
Összefoglalás helyett	454

TÁRGYMUTATÓ 459

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK 473