

GOGU I. GHIORGHITĂ

**MOARTEA CELULARĂ PROGRAMATĂ ȘI
MECANISMELE EI**

**PROGRAMMED CELL DEATH AND ITS
MECHANISMS**



Editura Academiei Oamenilor de Știință din România

București 2012

Referenți științifici:

Prof. univ. dr. Constantin Toma - membru titular al Academiei Române

Prof. univ. dr. Dumitru Cojocaru - Universitatea "Al. I. Cuza" din Iași

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

GHIORGHIȚĂ, GOGU

Moartea celulară programată și mecanismele ei /

Gogu Ghiorghită. - București : Editura Academiei Oamenilor
de Știință din România, 2012

Bibliogr.

Index

ISBN 978-606-8371-77-1

576.36

Coperta și punerea în pagină: biolog dr. Mihaela Hârțan.

Lucrarea de față a apărut cu sprijinul Universității de Vest "Vasile Goldiș" din Arad.

Dedic această lucrare, ca semn al neuitării, memoriei a trei distinse personalități dispărute prematur dintre noi, adevărați profesioniști, care au avut în comun strălucirea, dorința și ambiția de a performa în domeniul lor: prof. univ. dr. Ion Băra, prof. univ. dr. Ioniță Ichim și prof. gr. I Dana Palaghiță.

CUPRINS

| | Pag. |
|--|------|
| Cuvânt înainte | 13 |
| 1. Apoptoza – definiție, istoric | 17 |
| 2. Necroza și apoptoza – două forme diferite ale morții celulare | 22 |
| 3. Modificări biochimice prezente în apoptoză | 29 |
| 4. De ce a fost „inventată” apoptoza? | 32 |
| 5. Factori care induc și care inhibă apoptoza | 34 |
| 5.1. Factori care induc apoptoza | 34 |
| 5.2. Factori care inhibă apoptoza | 39 |
| 6. Fazele apoptozei | 42 |
| 7. Mecanismele moleculare ale apoptozei | 47 |
| 7.1. Semnale și receptori în apoptoză | 47 |
| 7.2. Gene, proteine adaptor și alte proteine implicate în apoptoză | 56 |
| 7.3. Caspazele și rolul lor în apoptoză | 75 |
| 7.3.1. Structura și clasificarea caspazelor | 75 |
| 7.3.2. Mecanismele de activare a caspazelor | 81 |
| 7.3.3. Substraturile din aval pe care acționează caspazele | 97 |
| 7.4. Căile de realizare a apoptozei | 99 |
| 7.5. Reglarea apoptozei | 104 |
| 8. Inducerea apoptozei în procesele fiziologice normale | 107 |
| 9. Apoptoza în procesele patologice | 116 |
| 9.1. Apoptoza în infecțiile virale și bacteriene | 116 |
| 9.2. Apoptoza și cancerul | 121 |
| 9.3. Boli determinate de dereglarea apoptozei | 127 |
| 9.4. Apoptoza și bolile autoimune | 128 |
| 10. Moartea celulară programată la plante (MCP) | 134 |
| 10.1. MCP în cursul creșterii vegetative a plantelor | 140 |
| 10.2. MCP în cursul dezvoltării reproductive a plantelor | 145 |
| 10.3. MCP în interacțiunea dintre plante și mediul abiotic și biotic | 147 |
| 10.3.1. MCP ca răspuns la stresul abiotic | 147 |
| 10.3.2. MCP ca răspuns la agenții patogeni | 153 |
| 10.4. Metacaspazele și paracaspazele | 157 |
| 10.5. Enzimele de procesare vacuolară (VPE) | 164 |
| 11. MCP la animale versus MCP la plante | 166 |
| Bibliografie | 173 |
| Glosar de termeni | 183 |
| Summary | 190 |

CONTENT

| | |
|---|-----|
| Foreword | 13 |
| 1. Apoptosis – definition, history | 17 |
| 2. Necrosis and apoptosis – two different forms of cell death | 22 |
| 3. Biochemical changes present during apoptosis | 29 |
| 4. Why was apoptosis „invented“? | 32 |
| 5. Factors that induce or inhibit apoptosis | 34 |
| 5.1. Factors that induce apoptosis | 34 |
| 5.2. Factors that inhibit apoptosis | 39 |
| 6. Phases of apoptosis | 42 |
| 7. Molecular mechanisms of apoptosis | 47 |
| 7.1. Signals and receptors in apoptosis | 47 |
| 7.2. Genes, adaptor proteins and other proteins involved in apoptosis ... | 56 |
| 7.3. Caspases and their role in apoptosis in animals | 75 |
| 7.3.1. Caspases – structure and classification | 75 |
| 7.3.2. Mecanism of activation of caspases | 81 |
| 7.3.3. Downstream substrates on which caspases manifest their role .. | 97 |
| 7.4. Methods of assessing apoptosis | 99 |
| 7.5. Apoptosis regulation | 104 |
| 8. Induction of apoptosis in physiologically normal processes | 107 |
| 9. Apoptosis during pathological processes | 116 |
| 9.1. Apoptosis during viral and bacterial infections | 116 |
| 9.2. Apoptosis and cancer | 121 |
| 9.3. Diseases caused by apoptosis disorders | 127 |
| 9.4. Apoptosis and autoimmune diseases | 128 |
| 10. Programmed cell death in plants (PCD) | 134 |
| 10.1. PCD during plant vegetative growth | 140 |
| 10.2. PCD during plant reproductive development | 145 |
| 10.3. PCD during the interaction plants - abiotic and biotic environment | 147 |
| 10.3.1. PCD in response to the abiotic stress | 147 |
| 10.3.2. PCD in response to the pathogens | 153 |
| 10.4. Metacaspases and paracaspases | 157 |
| 10.5. Vacuolar processing enzymes (VPE) | 164 |
| 11. PCD in animals versus PCD in plants | 166 |
| References | 173 |
| Index of terms | 183 |
| Summary | 190 |

ABREVIERI

ABA - acid abscisic
ADCC - Antibody dependant cellular cytotoxicity
AICD - Activation induced cell death
AIF - Apoptosis inducing factor
AKT - Protein kinaza B
AMC - 7-amido-4-metilcumarină
AMPc - Adenozin monofosfat cyclic
AL – apoptosis-like
ANT - Adenine nucleotide translocator
Anx-1 –anexina-1
AP-1 - Protein activator- 1
Apaf-1 - Apaf-1 Apoptotic Protease Activating Factor 1
Arc – activity-regulated cytoskeleton-associated protein
ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
BI-1 - Bax-Inhibitor 1
Bim – membru al familiei de proteine Bcl-2, BH3-only
Bmf – membru al familiei de proteine Bcl-2, BH3-only
bcl-2 - Proto-oncogenă ce codifică proteina Bcl-2, care inhibă sinuciderea celulară
CAPK- Kinază activată de ceramide
CARD - Caspase activation and recruitment domain
CD - Cell death (receptori de Ig de diverse densități)
Cdk - Kinaze ciclin-dependente
Ced - Cell death defective
CL - caspase-like
CMH - Complexul major de histocompatibilitate
CPT – camptotecină
CRADD - Caspase and RIP adapter with death domain
CrmA - Cytokine response modifier (proteină precoce a cowpox virus - virusul vaccinului)
CTL - Limfocite T citotoxice
DCC - Deleted in colorectal cancer
DED - Death effector domain
DD - Death domain
DIABLO - Direct inhibitor of apoptosis (IAP)-binding protein with low pI
DISC - Death inducing signalling complex
DR - Death receptor
EGR - Early growth response factor-1
ET - Elemente traheale
FADD/MORT1 - Fas-associated protein with death domain
Fas/CD95 - Proteină transmembranară ce poate iniția căile de semnalizare celulară spre apoptoză
FasL - Fas ligand
FITC - Fluorescein isothiocyanate
FLICE inhibitory protein (c-FLIP) - {FADD(Fas-associated death domain)-like IL- 1 β -converting enzyme} – este o proteină anti-apoptotică
fmk = fluoro-metil-cetonă
FLASH - Proteină ce conține semnalul de transducție a Fas, omoloagă cu Ced-4 fmk – fluorometilcetonă
GFP - Green fluorescent protein
GM-CSF - Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HGF - Hepatocyte growth factor
HR - Hypersensitive reaction or respons

HR-MCP - moarte celulară programată ca urmare a unui răspuns hipersensibil la plante
Hrk - Genele (proteinele) Harakiri
HtrA2/Omi – serin protează mitocondrială implicată în apoptoză
IAP - Inhibitor of apoptosis protein
ICE - Interleukin -1 β converting enzyme
IFN - Interferon
ITIM/ITAM - Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif
JNK - c-Jun N-terminal kinases; proteine de legare ADN, codificate de genele c-jun
KIR - Killer Ig like receptors
LGL - Large granular lymphocytes
LPC - Lysophosphatidylcholine
LPS - Lipopolizaharide
LSD1 - proteină ce monitorizează un semnal superoxid-dependent și funcționează ca regulator negativ al morții celulare la plante
MAP-1 - Modulator of apoptosis-1
MAPK - Mitogen-activated protein kinases
MCA - metacaspază
MCP – moarte celulară programată
MDM2 – mouse double minute 2
MMP – permeabilizarea membranei mitocondriale
NF- κ B - Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK cells - Natural Killer (celule care atacă direct structuri și antigene non-self)
NO - Oxid de azot
P2Z receptor - Receptor purinergic, responsabil de liza ATP-dependentă
PAR - poly-(ADP)-riboză
PARP - Poli-(ADP-ribozil)-polimeraza
PCR - Polymerase chain reaction
PI - Propidium iodide
PKA - Serin-treonin kinază
PKC - Protein kinaza C
PPT – porul permeabilității de tranziție
PPV – Protease precursor vesicles
PMM – permeabilitatea membranei mitocondriale
PRX - Peroxiredoxins
PS - Phosphatidylserine
PSR - Phosphatidylserine receptor
Pst - *Pseudomonas syringae* pv. *Tomato*
PTEN – phosphatase and tensin homolog
PTPC - complexul porului permeabilității de tranziție
RE - Reticulul endoplasmatic
RAIDD - RIP-associated ICH-1/Ced-3 homologous death domain protein
RIP - Receptor interacting protein
RM - rupturi monocatenare ale ADN
ROS/ROI - Reactive oxygen species/reactive oxygen intermediates
RuBisCO - Ribulozo-bifosfat-carboxilază
SA – acid salicilic
SAPK - Stress-activated protein kinases
SARP - Secreted apoptosis related proteins
SLE - Systemic lupus erythematosus
SMAC - Second mitochondria-derived activator of caspases
SOD - Superoxid dismutază
SRP - Signal recognition particle
STX – Staurosporină
TGF – transforming growth factor

TNF - Tumor necrosis factor
TNFR - Tumor necrosis factor receptor
TRADD - TNFR1 associated protein with death domain
TRAF - TNF-associated factor
TRAIL - TNF-related apoptosis-inducing ligand
TRX - Tioreodoxină
TSN - Tudor Staphylococcal Nuclease
TSP - Trombospondină
TUNEL - Terminal deoxynucleotidyl transferase –mediated dUTP nick end labeling
U1 - Particulă ribonucleoproteică din nucleu esențială în racordarea precursorilor ARNm
VDAC - voltage-dependent anion channel
VMN – virusul mozaicului napului
VMT – virusul mozaicului tutunului
VPE – enzime de procesare vacuolară
WAN-1 = proteină specifică *C. elegans*, ortolog al ANT de la mamifere
ZEN1 - *Zinnia* endonuclease-1
zVAD-fmk - Benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp-(OMe)-fluoromethylketone

