

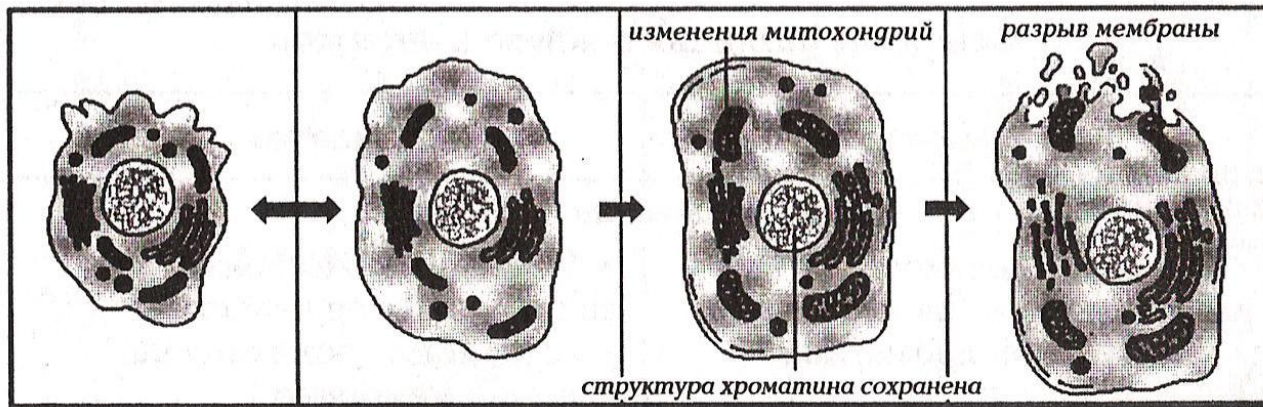
АПОПТОЗ

К.б.н. Грицаева Т.Ф.

**Типовые характеристики основных способов гибели клетки
(по В. С. Новикову и соавторам, с изменениями и дополнениями):**

<i>характеристика</i>	<i>апоптоз</i>	<i>некробиоз и некроз</i>
Морфологическая картина	Конденсация и фрагментация цитоплазмы, конденсация и рексис ядра, аутофагия митохондрий, мембраны долго остаются стабильными. Нет перифокального воспаления и демаркации. Формируются апоптозные тельца, которые фагоцитируются.	Кариопикноз или кариолизис, набухание и последующее сморщивание и кальциноз в митохондриях, раннее разрушение мембран, аутолиз клетки, перифокальное воспаление, демаркационный вал
Патохимия	Нет выраженного энергодифицита, упорядоченные межнуклеосомные разрывы ДНК, синтез БТШ, АРО-1 и других специальных белков, активация эндонуклеазы. Фрагментация цитоплазмы при участии цитоскелета. Тормозится блокаторами кальциевых каналов и актиномицином Д1	Выраженный энергодифицит, гипергидратация клетки, ацидоз, гидролиз, диффузная деградация хроматина. Прекращение белкового синтеза. Парез и агрегация элементов цитоскелета.
этиология	воздействие умеренно сильных поврежденных и специальные неповреждающие триггерные сигналы (гормоны, цитокины)	воздействие мощных экстремальных факторов

НЕКРОЗ



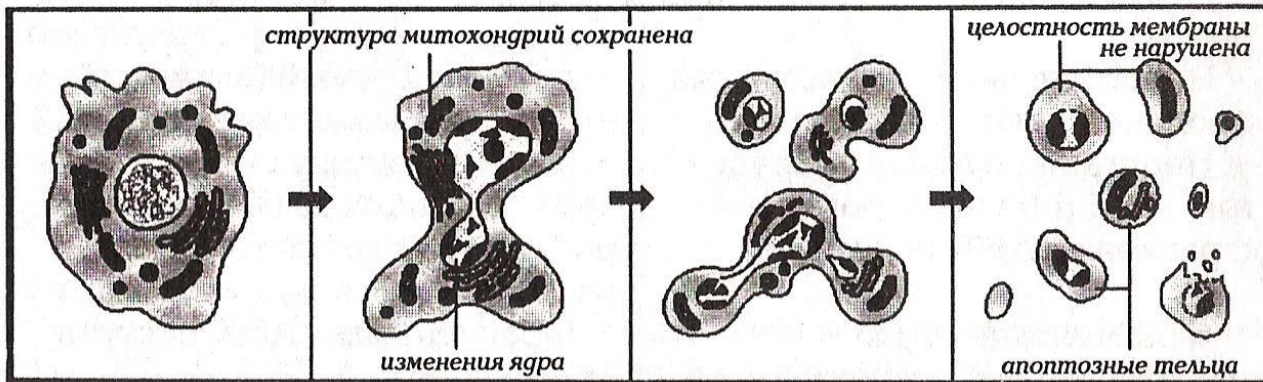
Норма

Обратимое
набухание

Необратимое
набухание

Дезинтеграция

АПОПТОЗ



Норма

Конденсация

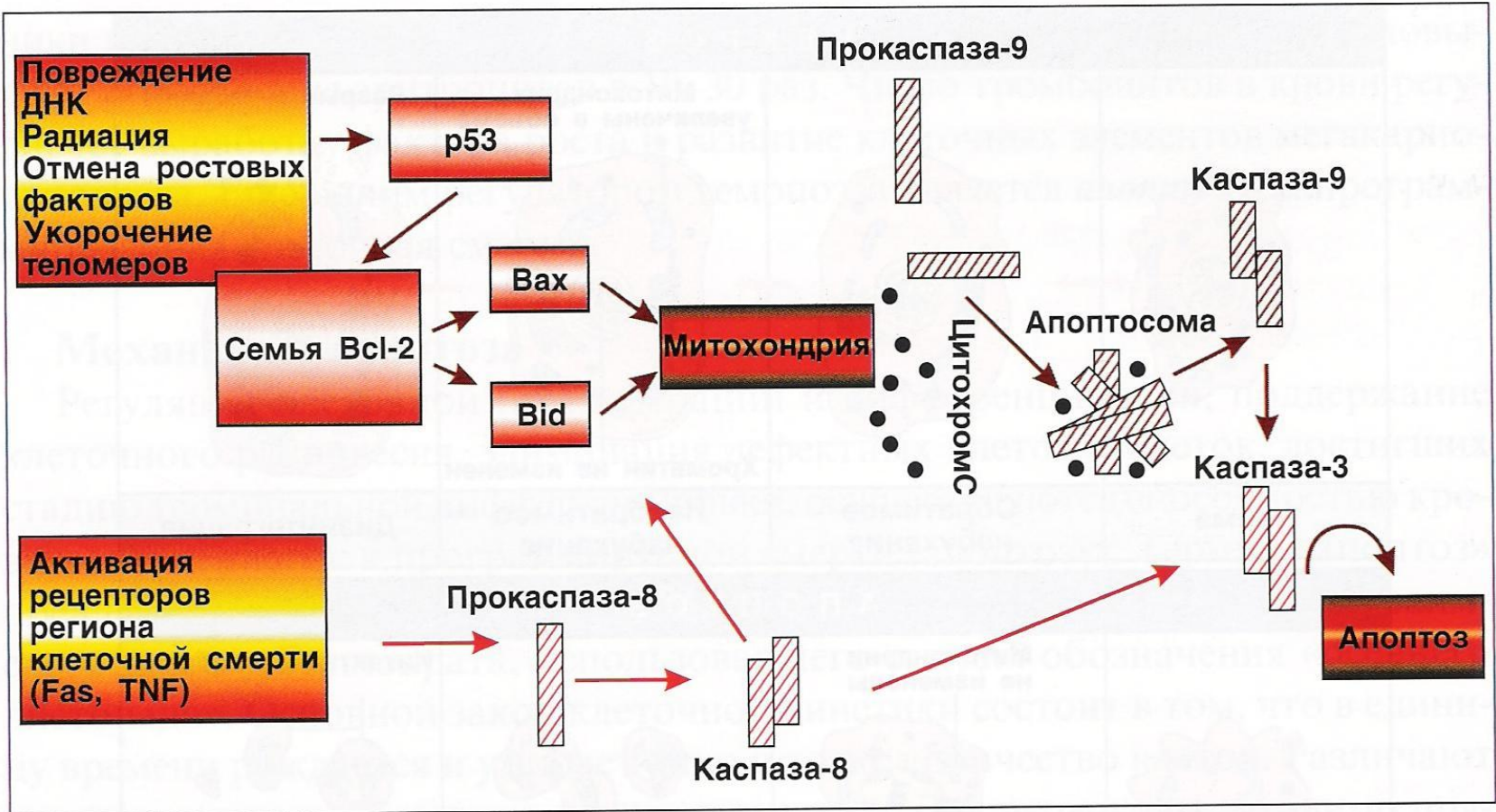
Фрагментация

Вторичный
некроз

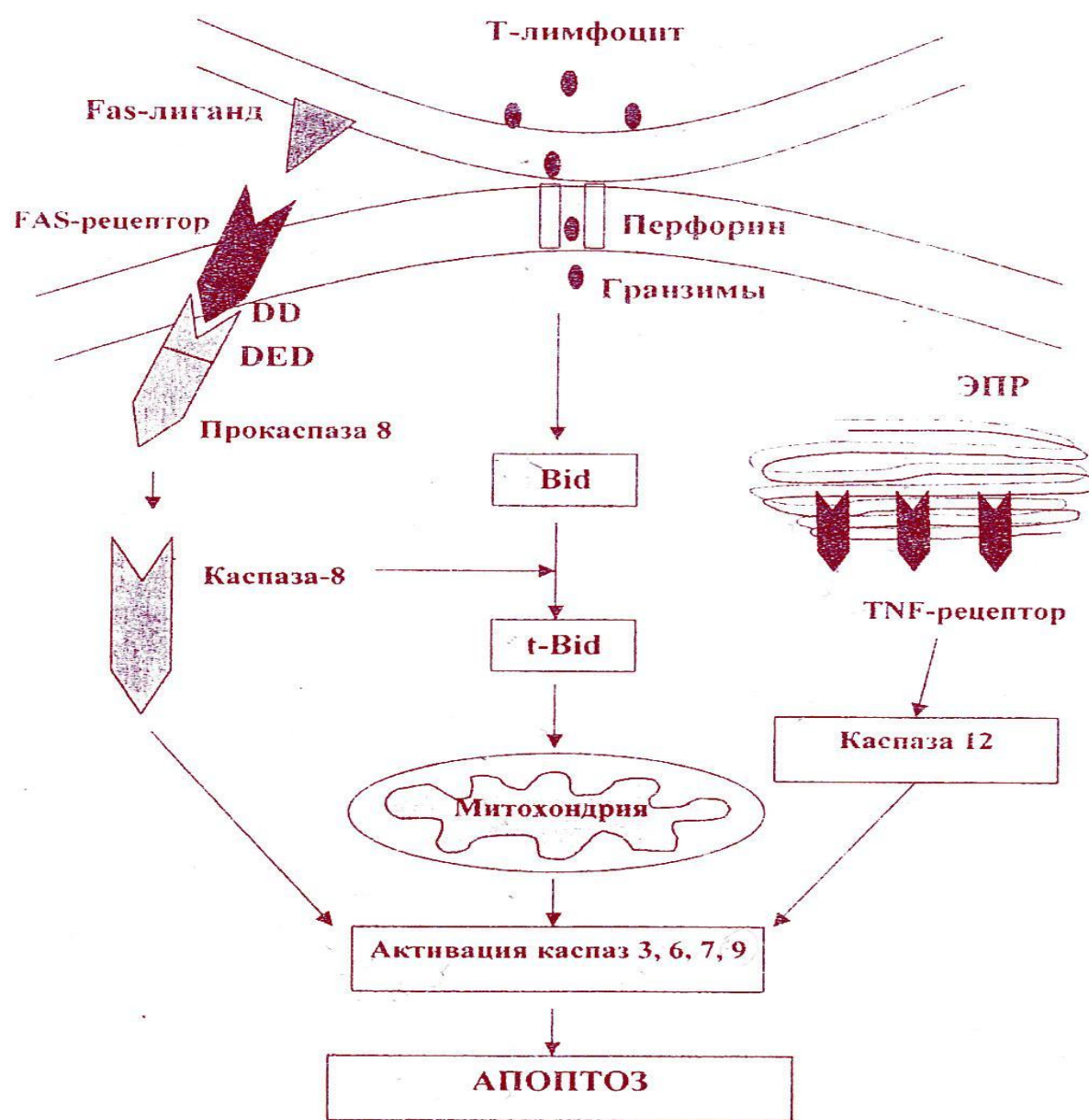
Схема морфологических изменений клетки при некрозе и апоптозе.

Заболевания, связанные с торможением или с индукцией апоптоза

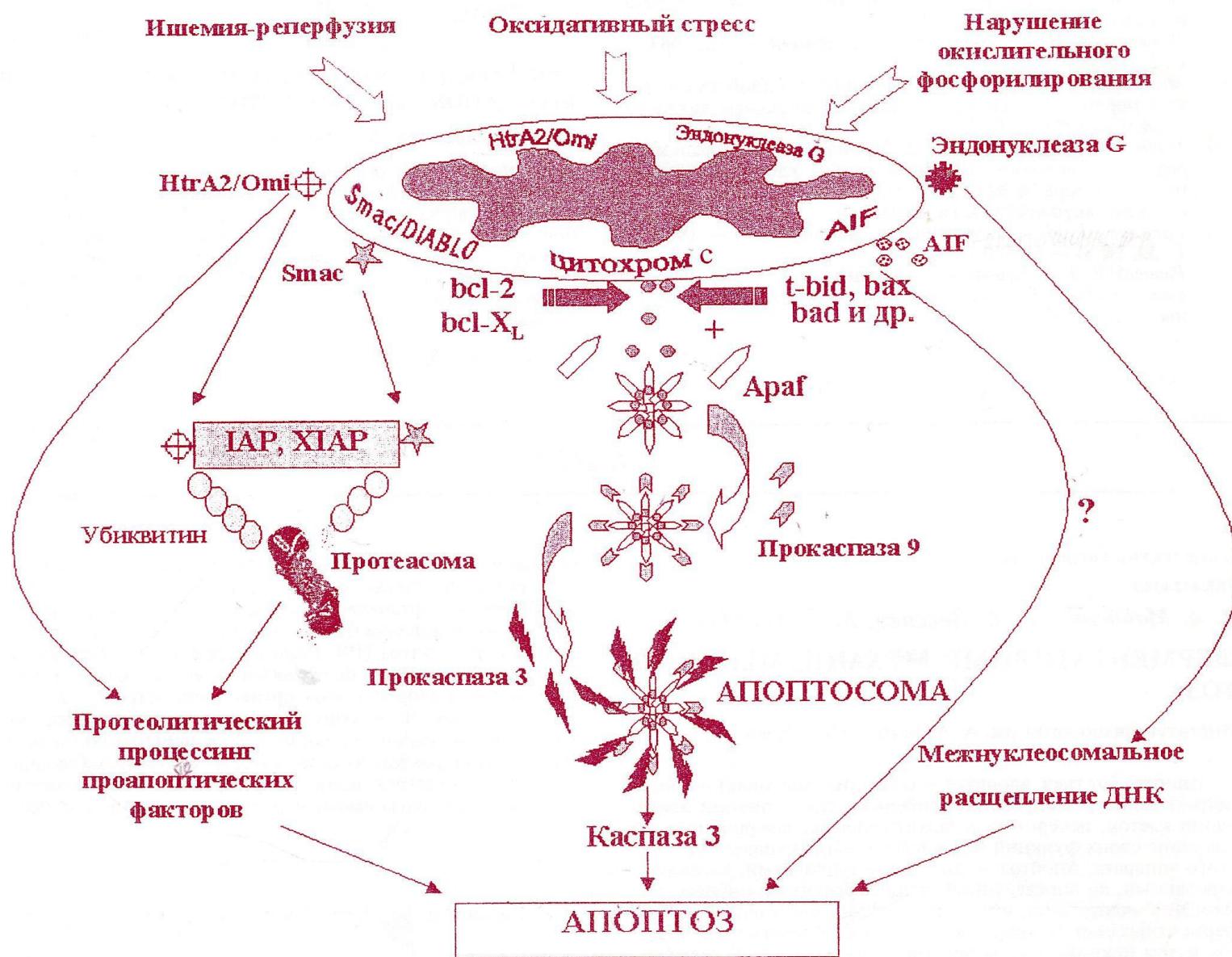
Болезни, связанные с торможением апоптоза	Болезни, связанные с усилением апоптоза
<p>1. Злокачественные опухоли:</p> <ul style="list-style-type: none">· некоторые острые лейкозы;· ХМЛ с химерным abl/bcr геном;· ЛГМ;· НХЛ (фолликулярная лимфома);· карцинома с мутацией гена Р-53;· гормонально-зависимые опухоли: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичника. <p>2. Аутоиммунные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none">· системная красная волчанка;· аутоиммунный гломерулонефрит; <p>3. Вирусные инфекции: вирусы герпеса, вирус оспы, аденовирусы.</p>	<p>1. СПИД.</p> <p>2. Нейродегенеративные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none">· болезнь Альцгеймера;· болезнь Паркинсона;· боковой амиотрофический склероз;· пигментная ретинопатия;· дегенерация мозжечка; <p>3. Миелодиспластические синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none">· рефрактерная анемия; <p>4. Гематологические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none">· апластическая анемия· лейкопении, связанные со снижением продукции нейтрофилов и усилением их разрушения в селезенке;· анемия Аддисона-Бирмера;· сидеробластные анемии;· талассемии. <p>5. Ишемические повреждения:</p> <ul style="list-style-type: none">· инфаркт миокарда;· реперфузионные поражения;· инсульт;· краш-синдром <p>6. Индуцированные токсинами повреждения печени:</p> <ul style="list-style-type: none">· алкогольный цирроз.



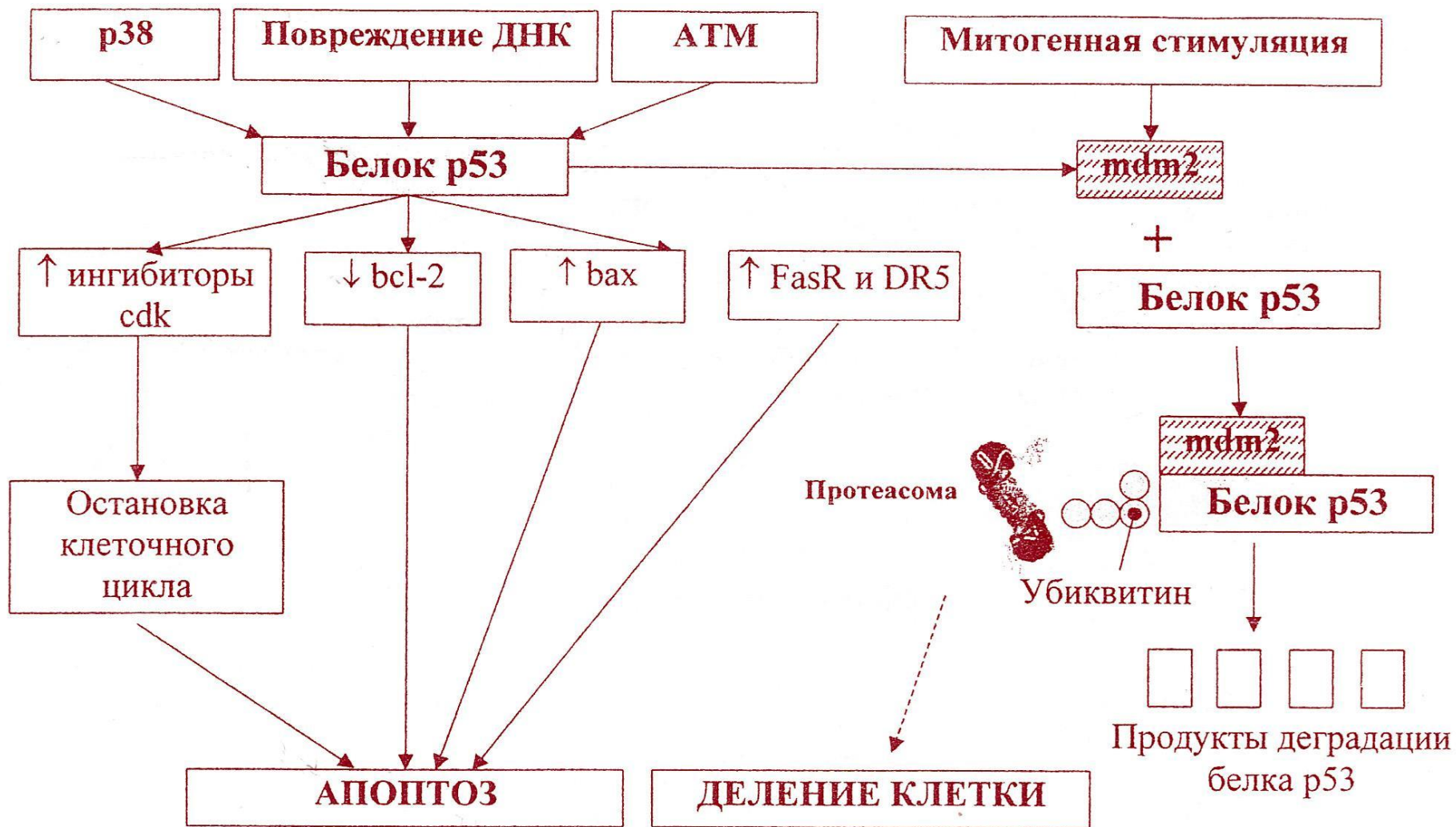
Молекулярные механизмы апоптоза. Выделяют два типа сигнальных путей, вызывающих апоптоз, – повреждение ДНК, радиация и другие факторы, вызывающие активацию каспазы-9 и сигналы, возникающие при активации Fas-рецептора с последующей активацией каспазы-8. Повреждение ДНК вызывает активацию гена p53, сигнал проходит через активацию генов семьи Bcl-2 (Bax и Bid). Белки этих генов вызывают повреждение мембраны митохондрий и выход в цитозоль цитохрома C, который активирует белок Араф-1, образуя апоптосому, где и происходит активация каспазы-9. Последняя активирует каспазу-3 и вместе с другими каспазами, протеазами ДНК-азами вызывает апоптоз



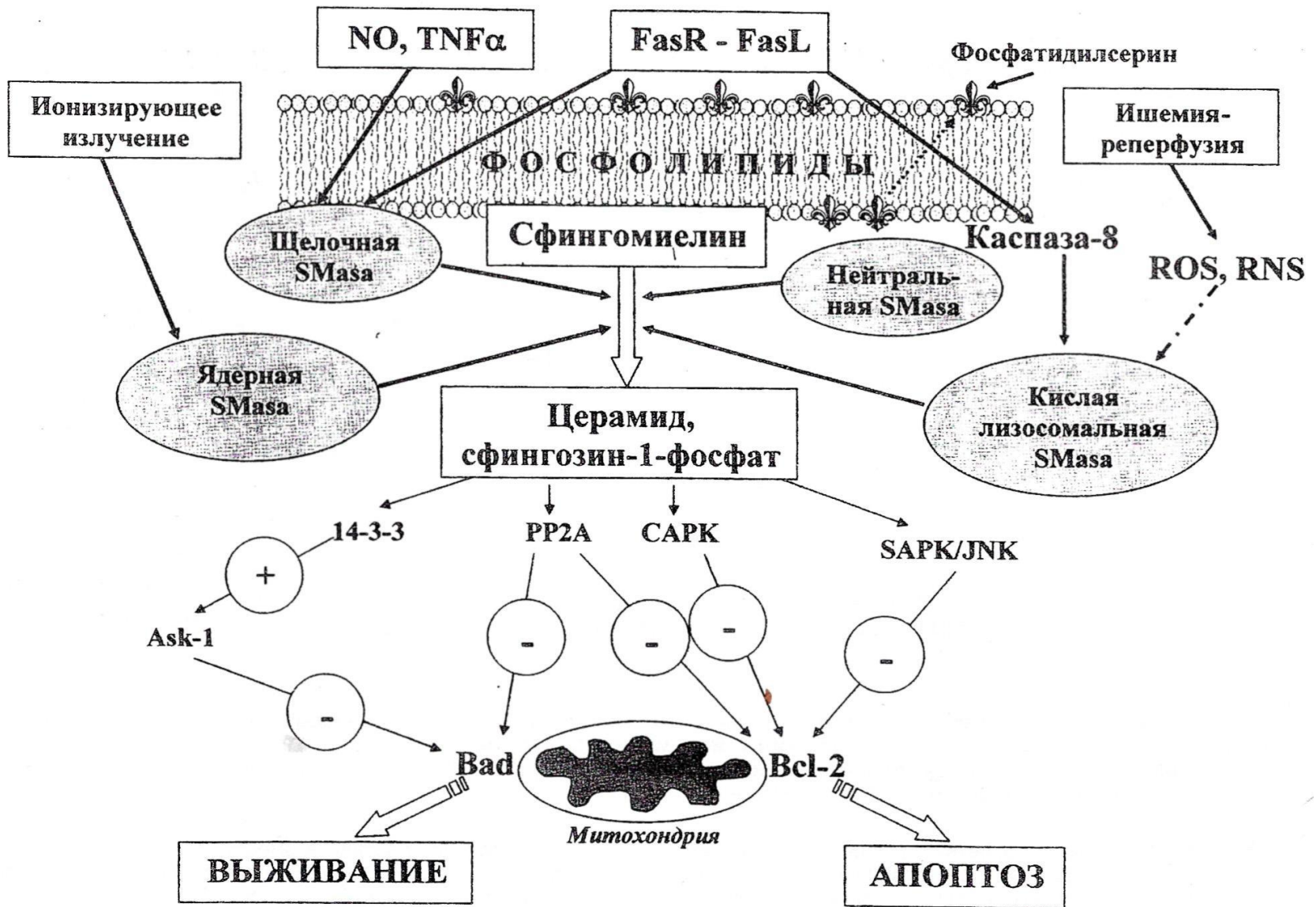
Мембранные механизмы апоптоза. *DD* — домен смерти; *DED* — эффекторный домен смерти; *Bid* — проапоптотический член семейства *bcl-2* (неактивная форма); *t-bid* — активная форма белка *bid* (truncated-*bid*); *ЭПР* — эндоплазматический ретикулум; *TNF-рецептор* — рецептор фактора некроза опухолей.



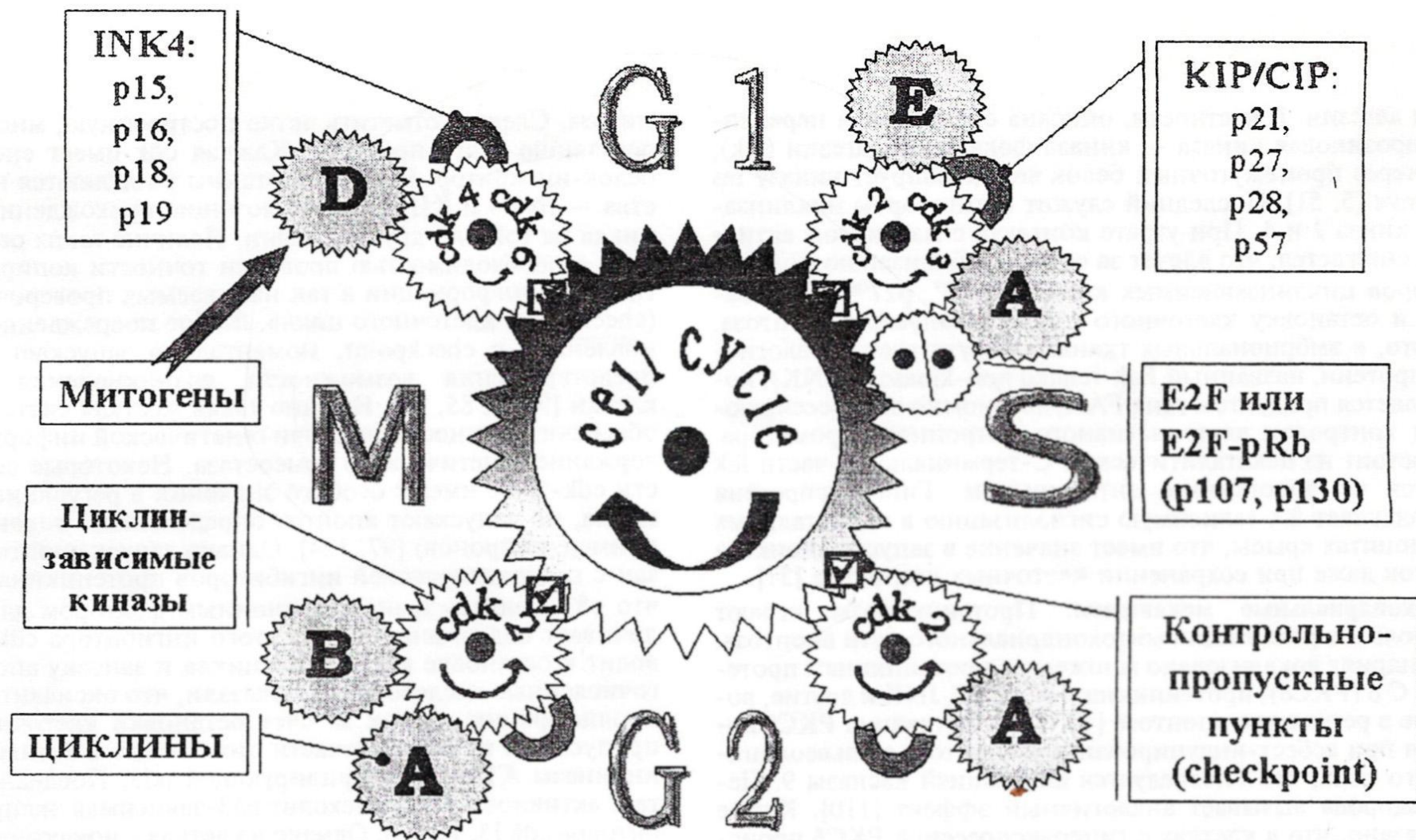
Митохондриальные механизмы запуска апоптоза. *HtrA2/Omi* (high temperature resistance A2/Omibnously) — сериновая протеиназа Omi; *Smac/DIABLO* (second mitochondrial activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI) — фактор убиквитинизации IAP; *AIF* — апоптозиндуцирующий фактор; *bcl-2*, *bcl-X_L* — антиапоптотические белки семейства *bcl-2*; *t-bid*, *bax*, *bad* — проапоптотические белки семейства *bcl-2*; *Apaf* — апоптозаактивирующий фактор; *IAP* — ингибитор апоптоза; *XIAP* — X-связанный ингибитор апоптоза.



Ядерные механизмы запуска апоптоза. *p38* — митоген-активируемая протеинкиназа с мол. массой 38 кД; *ATM* — белок атаксии телеангиэктазии; *p53* — протеин с мол. массой 53 кД, фактор транскрипции; *cdk* — циклинзависимые протеинкиназы; *bcl-2*, *bax* — представители семейства белков *bcl-2*; *FasR* — *Fas*-рецептор; *DR5* — рецептор смерти 5; *mdm2* (mouse double minute) — фактор убиквитинизации *p53*.



Роль производных сфингомиелина в регуляции апоптоза. *NO* — монооксид азота, *FasR* — Fas-рецептор, *FasL* — Fas-лиганд, *TNF α* — фактор некроза опухолей α , *SMase* — сфингомиелиназа, *PS* — фосфатидилсерин, *ROS* — реактивные формы кислорода, *RNS* — реактивные формы азота, *PP2A* — протеинфосфатаза 2A, *SAPK* — церамидактивируемая протеинкиназа, *SAPK/JNK* — стрессактивируемая протеинкиназа, *Ask1* — регулируемая апоптотическим сигналом киназа-1, *bad*, *bcl-2* — про- и антиапоптотические белки семейства bcl-2.



Схематическое изображение комплекса механизмов (машинерии), обеспечивающих регуляцию клеточного цикла. *cdk* — циклинзависимые киназы; *INK* и *KIP/CIP* — семейства ингибиторов циклинзависимых киназ; *E2F*, *Rb* — регуляторы клеточного цикла.



Роль оксидоредуктаз в развитии апоптоза. *CO* — монооксид углерода, *NO* — монооксид азота, *ONOO⁻* — пероксинитрит, *H₂O₂* — перекись водорода, *O₂⁻* — супероксиданион радикал, *HSP32* — белок теплового шока 32, *p53* — протеин с мол. массой 53 кД.