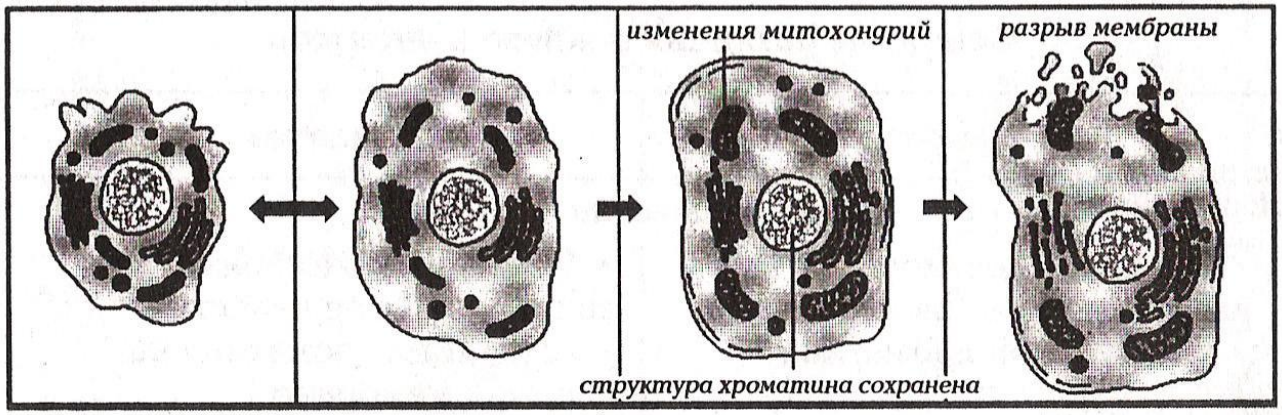
АПОПТОЗ

К.б.н. Грицаева Т.Ф.

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

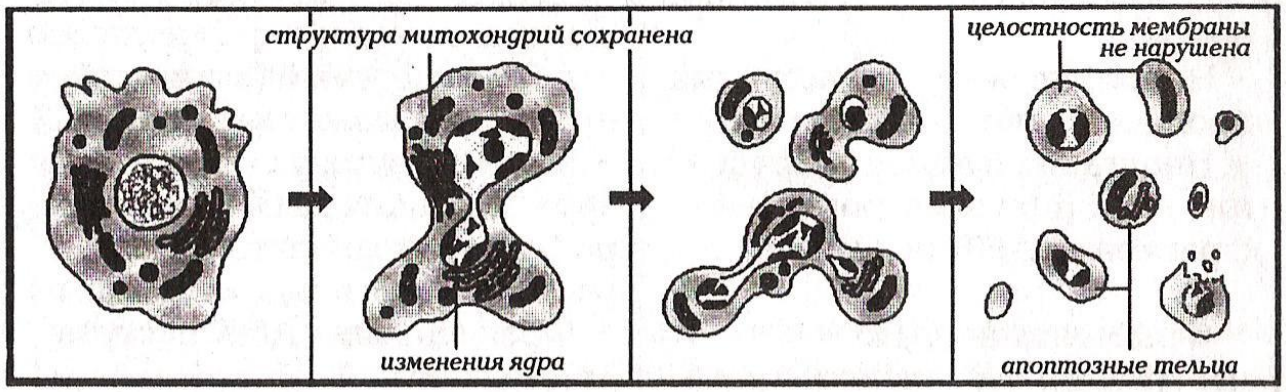
характеристика	*апоптоз*	*некробиоз и некроз*
Морфологическая картина	Конденсация и фрагментация цитоплазмы, конденсация и рексис ядра, аутофагия митохондрий, мембраны долго остаются стабильными. Нет перифокального воспаления и демаркации. Формируются апоптозные тельца, которые фагоцитируются.	Кариопикноз или кариолизис, набухание и последующее сморщивание и кальциноз в митохондриях, раннее разрушение мембран, аутолиз клетки, перифокальное воспаление, демаркационный вал
Патохимия	Нет выраженного энергодефицита, 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 энергодефицит, гипергидратация клетки, ацидоз, гидролиз, диффузная деградация хроматина. Прекращение белкового синтеза. Парез и агрегация элементов цитоскелета.
этиология	воздействие умеренно сильных повреждений и специальные неповреждающие триггерные сигналы (гормоны, цитокины)	воздействие мощных экстремальных факторов

НЕКРОЗ



Норма | Обратимое набухание | Необратимое набухание | Дезинтеграция

АПОПТОЗ

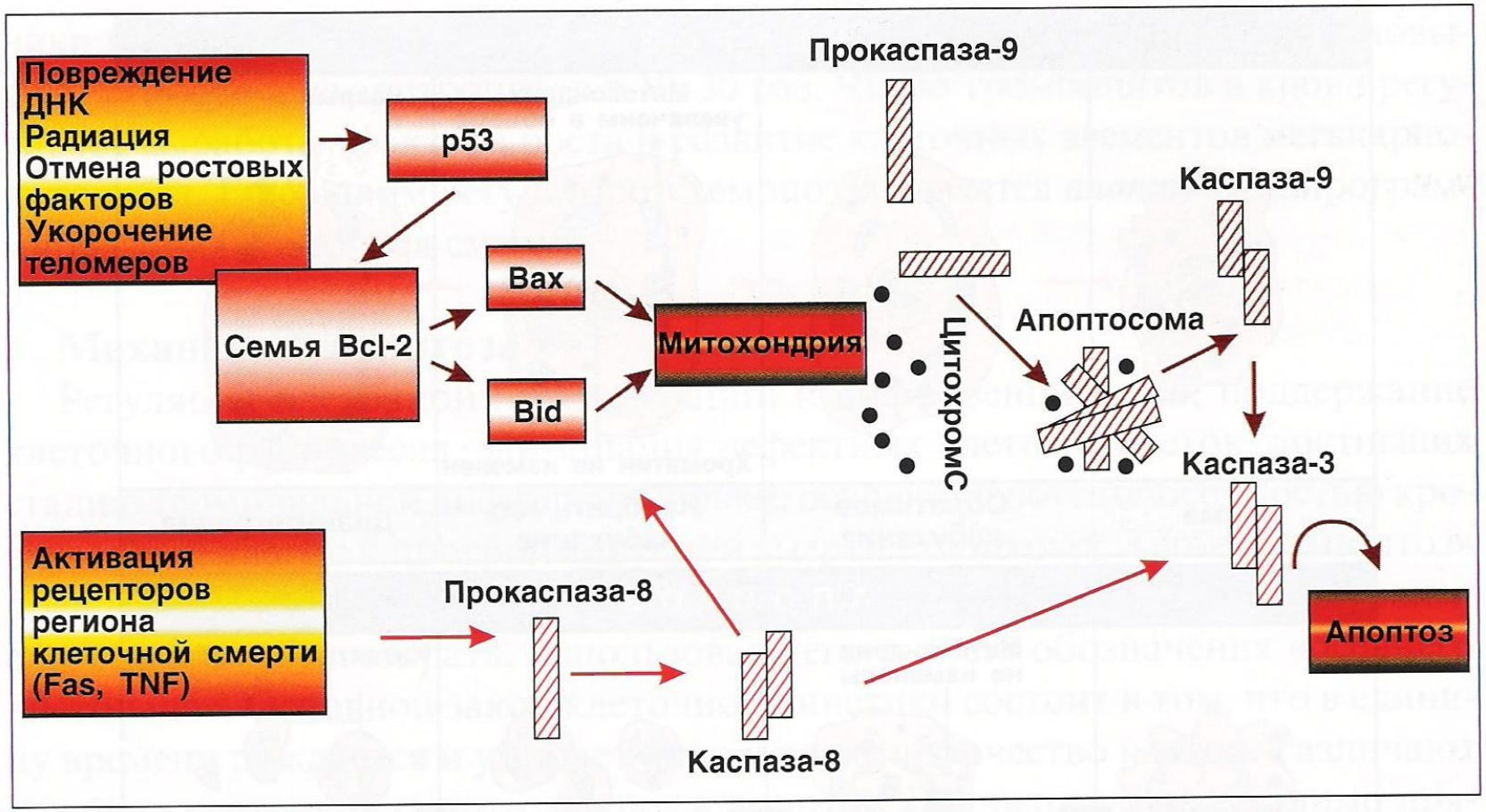


Норма | Конденсация | Фрагментация | Вторичный некроз

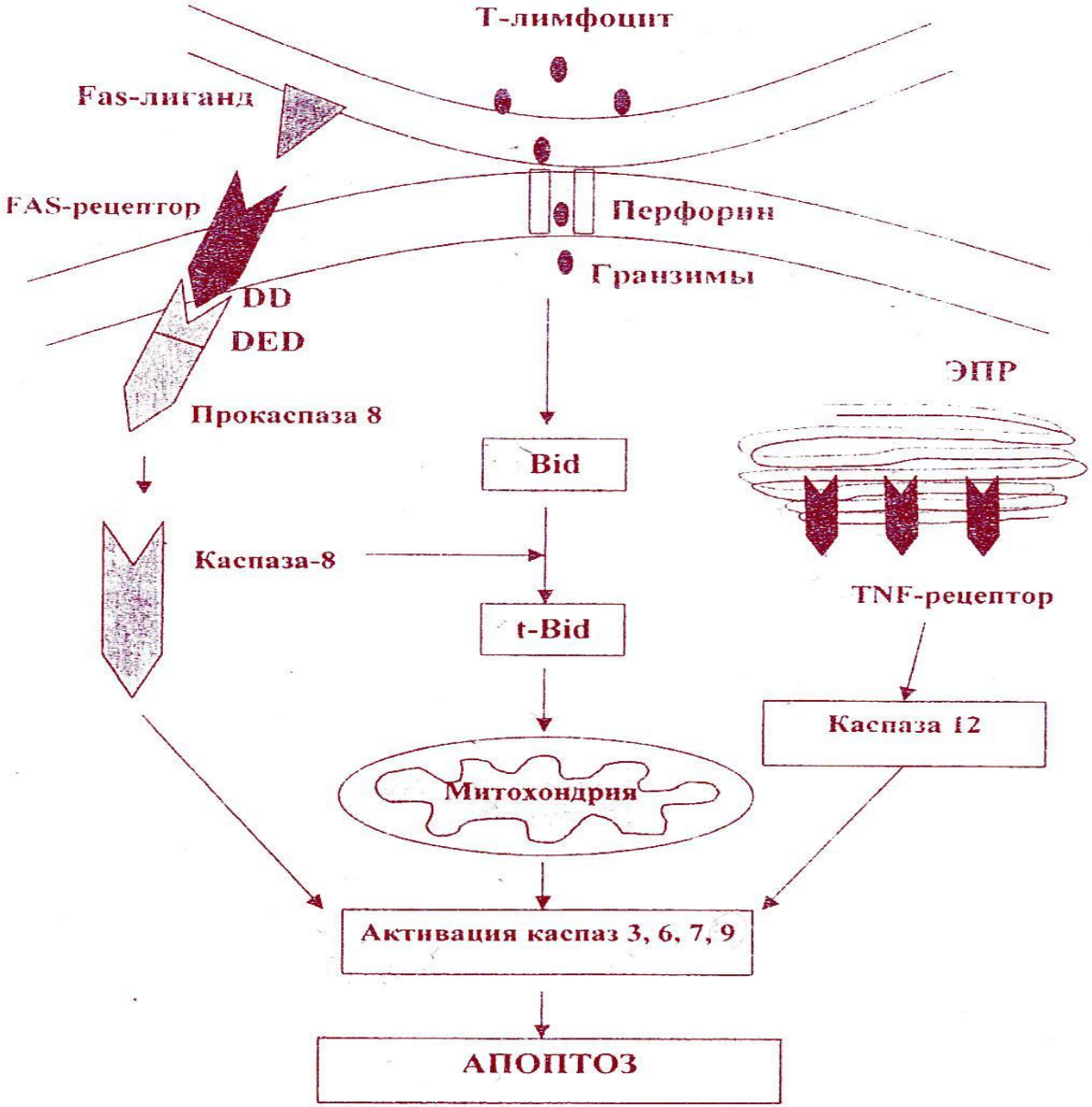
Схема морфологических изменений клетки при некрозе и апоптозе.

Заболевания, связанные с торможением или с индукцией апоптоза

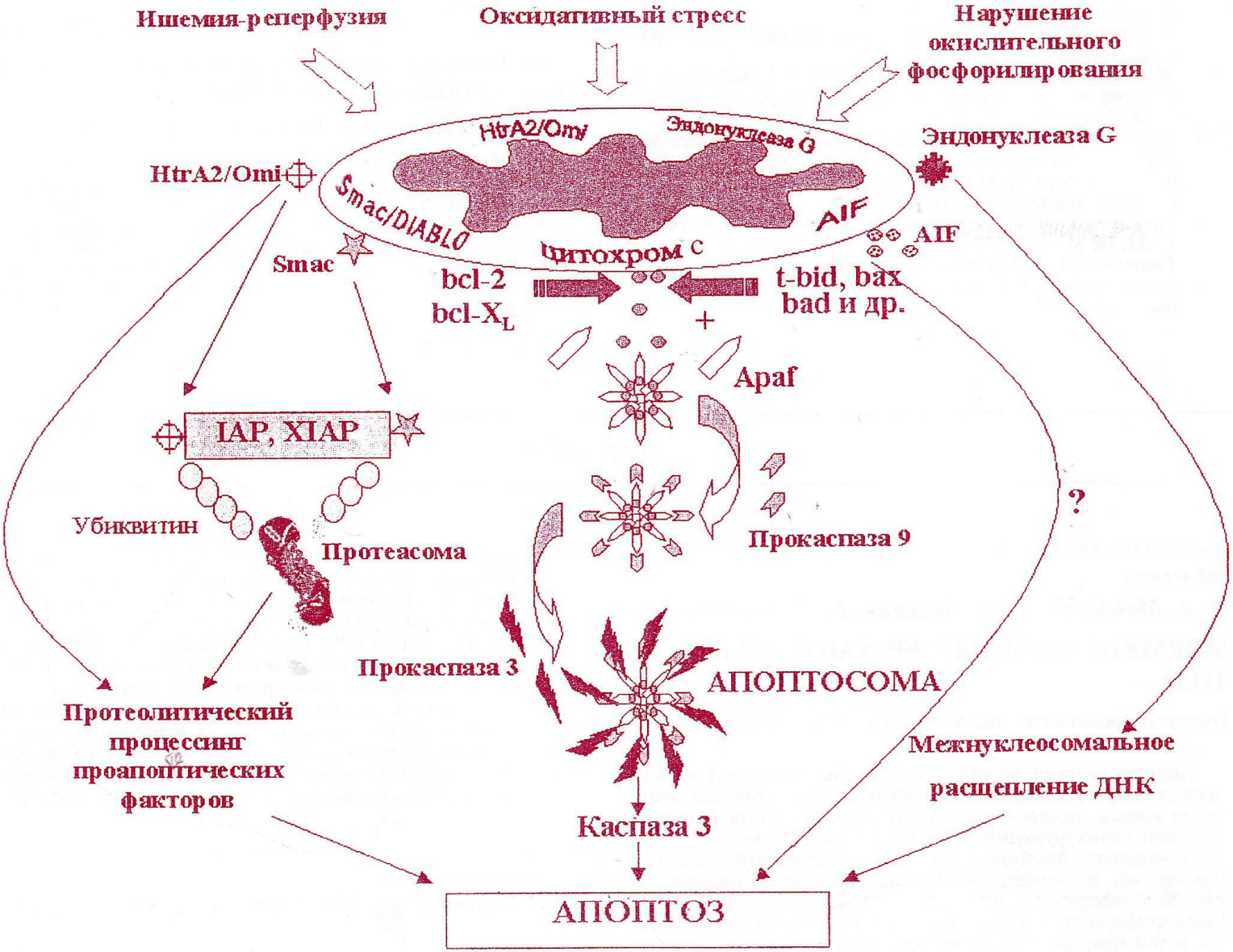
Болезни, связанные с торможением апоптоза	Болезни, связанные с усилением апоптоза
1. Злокачественные опухоли: · некоторые острые лейкозы; · ХМЛ с химерным abl/bcr геном; · ЛГМ; · НХЛ (фолликулярная лимфома); · карцинома с мутацией гена Р-53; · гормонально-зависимые опухоли: рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичника. **2. Аутоиммунные заболевания:** · системная красная волчанка; · аутоиммунный гломерулонефрит; **3. Вирусные инфекции:** вирусы герпеса, вирус оспы, аденовирусы.	**1. СПИД.** **2. Нейродегенеративные заболевания:** · болезнь Альцгеймера; · болезнь Паркинсона; · боковой амиотрофический склероз; · пигментная ретинопатия; · дегенерация мозжечка; **3. Миелодиспластические синдромы:** · рефрактерная анемия; **4. Гематологические заболевания:** · апластическая анемия · лейкопении, связанные со снижением продукции нейтрофилов и усилением их разрушения в селезенке; · анемия Аддисона-Бирмера; · сидеробластные анемии; · талассемии. **5. Ишемические повреждения:** · инфаркт миокарда; · реперфузионные поражения; · инсульт; · краш-синдром **6. Индуцированные токсинами повреждения печени:** · алкогольный цирроз.



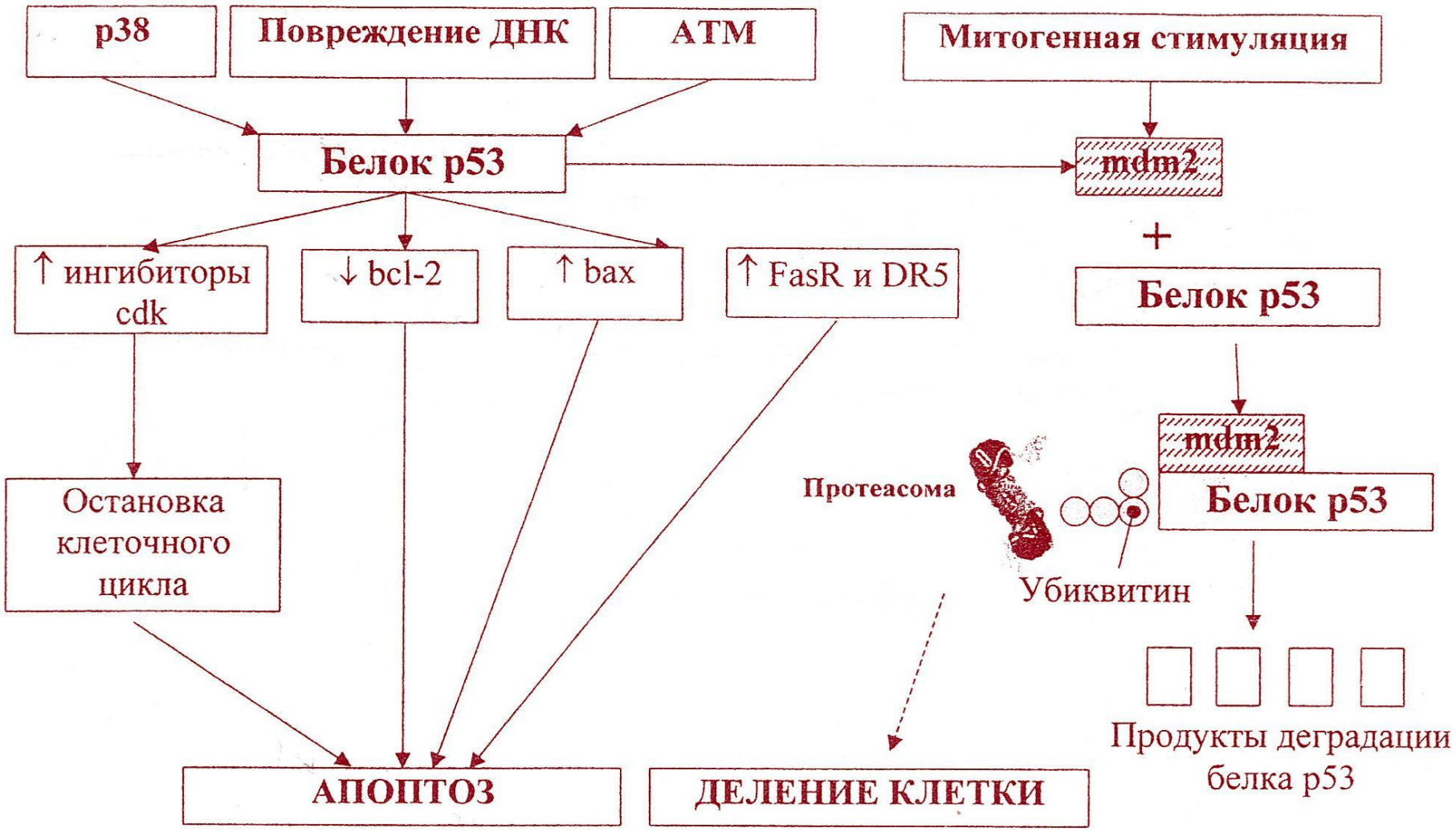
Молекулярные механизмы апоптоза. Выделяют два типа сигнальных путей, вызывающих апоптоз, – повреждение ДНК, радиация и другие факторы, вызывающие активацию каспазы-9 и сигналы, возникающие при активации Fas-рецептора с последующей активацией каспазы-8. Повреждение ДНК вызывает активацию гена p53, сигнал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



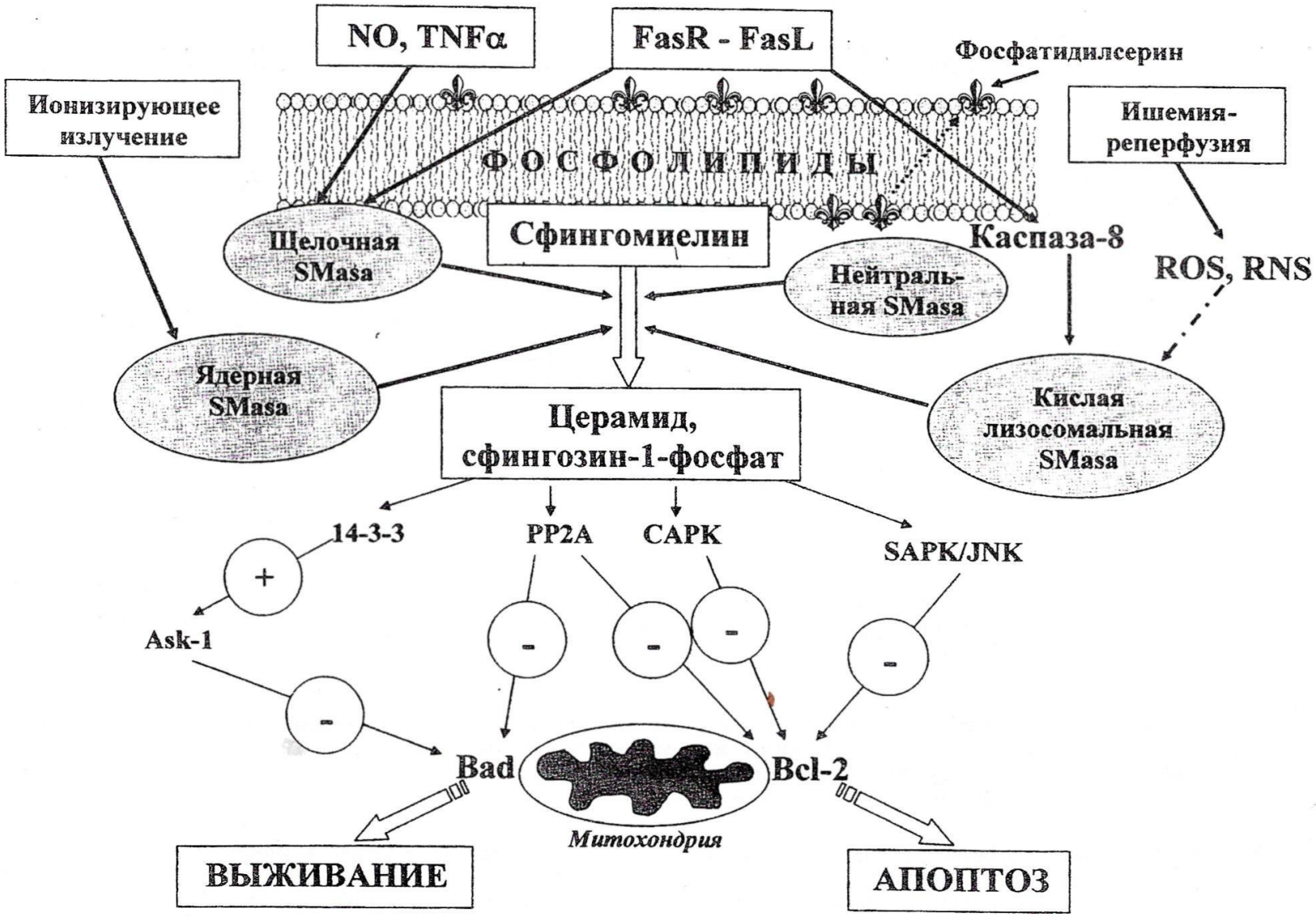
Мембранные механизмы апоптоза. *DD* — домен смерти; *DED* — эффекторный домен смерти; *Bid* — проапоптический член семейства bcl-2 (неактивная форма); *t-bid* — активная форма белка bid (truncated-bid); *ЭПР* — эндоплазматический ретикулум; *TNF-рецептор* — рецептор фактора некроза опухолей.



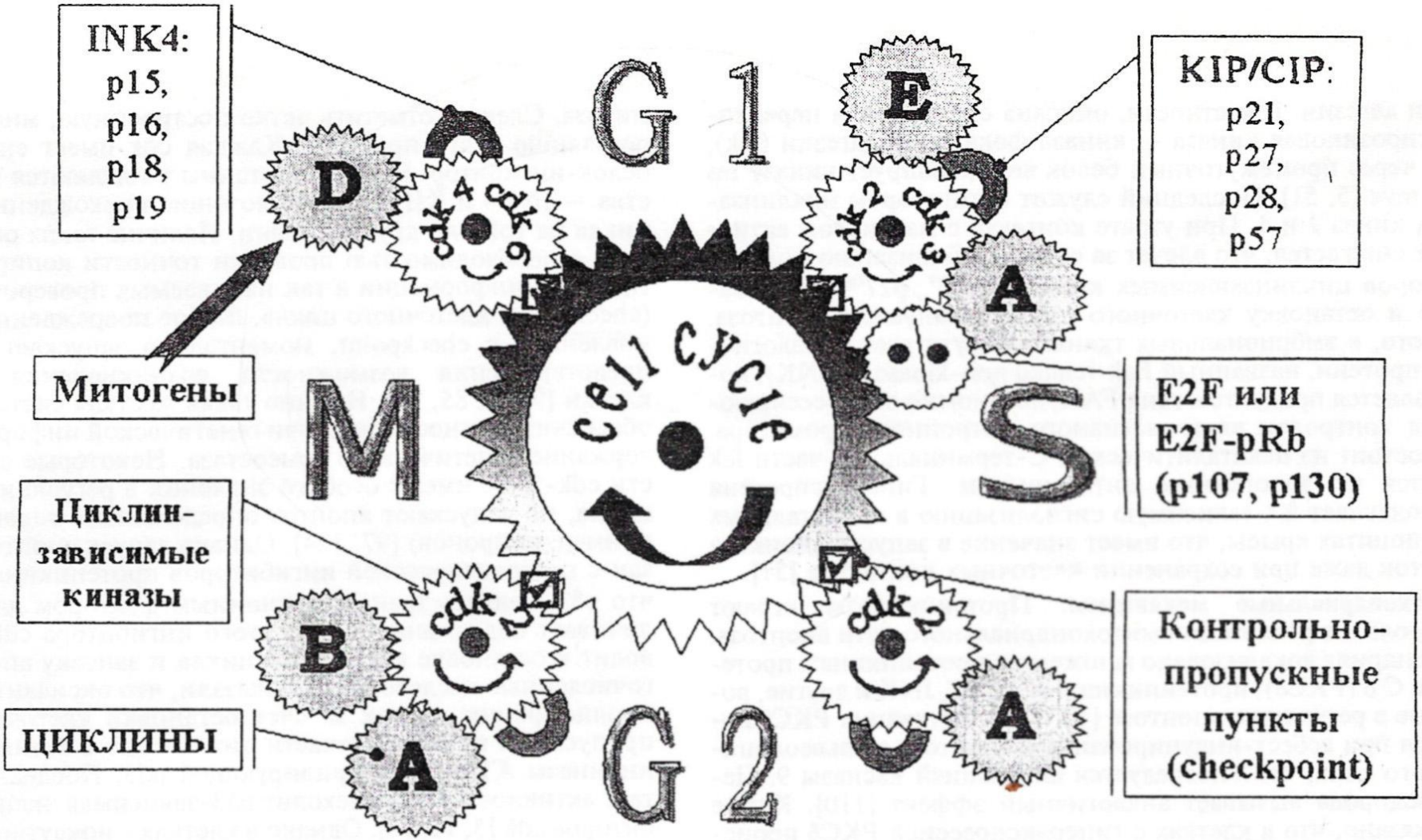
Митохондриальные механизмы запуска апоптоза. *HtrA2/Omi* (high temperature resistance A2/Omibnously) — сериновая протеиназа Omi; *Smac/DIABLO* (second mitochondrial activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI) — фактор убиквитинизации IAP; *AIF* — апоптозиндуцирующий фактор; *bcl-2,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



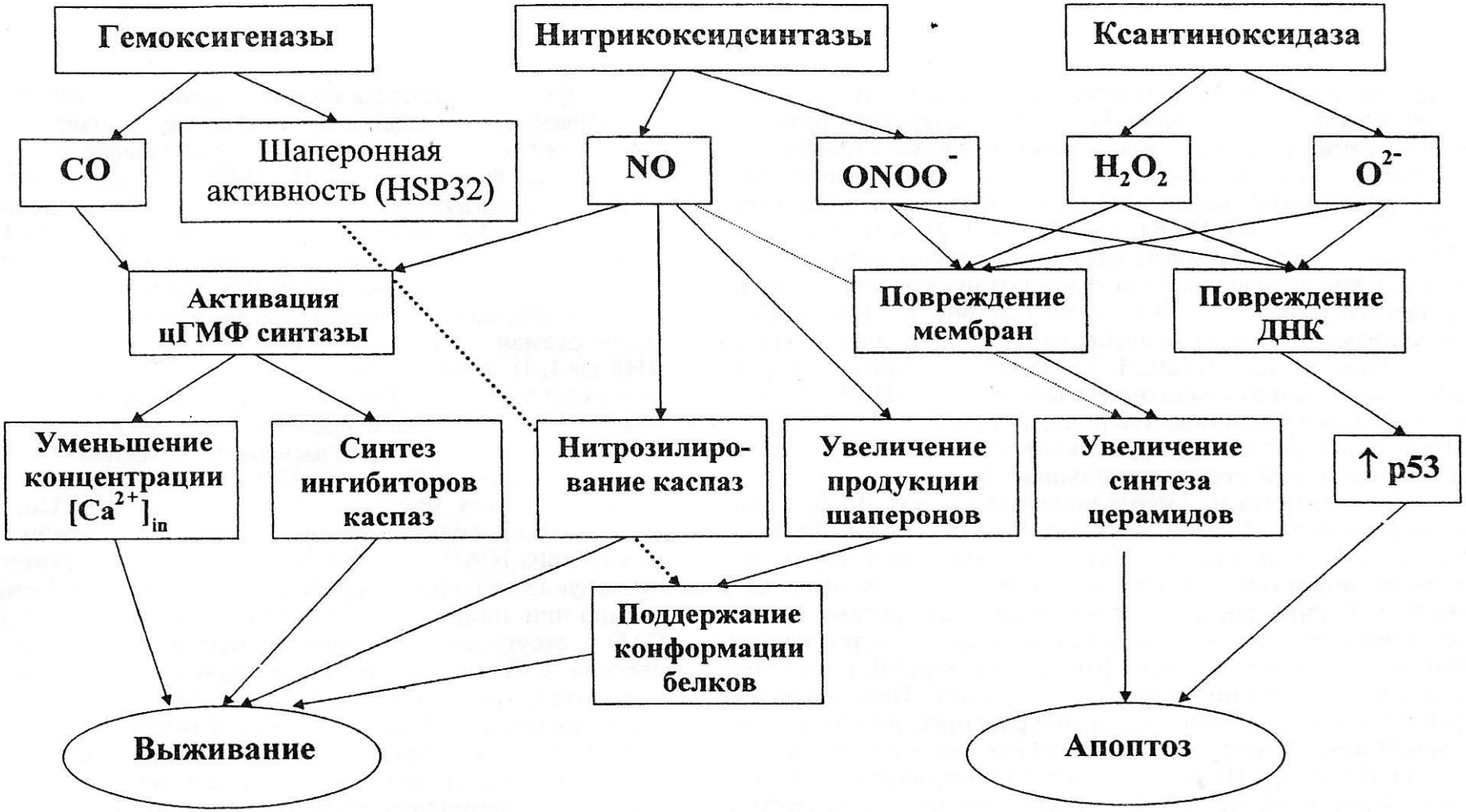
Ядерные механизмы запуска апоптоза. *p38* — митоген-активируемая протеинкиназа с мол. массой 38 кД; *ATM* — белок атаксии телеангиэктазии; p53 — протеин с мол. массой 53 кД, фактор транскрипции; *cdk* — циклинзависимые протеинкиназы; *bcl-2*, *bax* — представители семейства белков bcl-2; *FasR* — Fas-рецептор; *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, *TNFα* — фактор некроза опухолей α, *SMase* — сфингомиелиназа, *PS* — фосфатидилсерин, *ROS* — реактивные формы кислорода, *RNS* — реактивные формы азота, *PP2A* — протеинфосфатаза 2А, *CAPK* — церамидактивируемая протеинкиназа, *SAPK* — 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, H_2O_2 — перекись водорода, O_2^- — супероксиданион радикал, *HSP32* — белок теплового шока 32, *p53* — протеин с мол. массой 53 кД.