

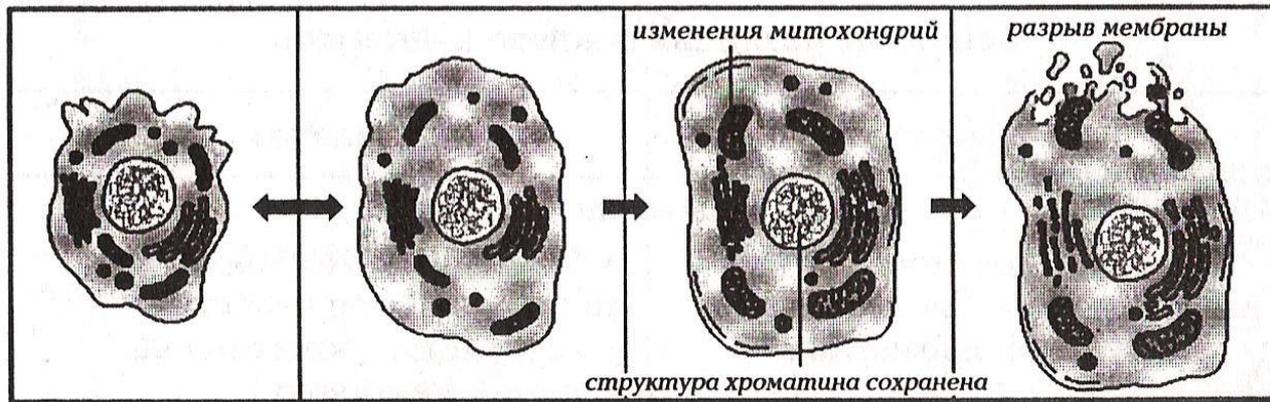
# АПОПТОЗ

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



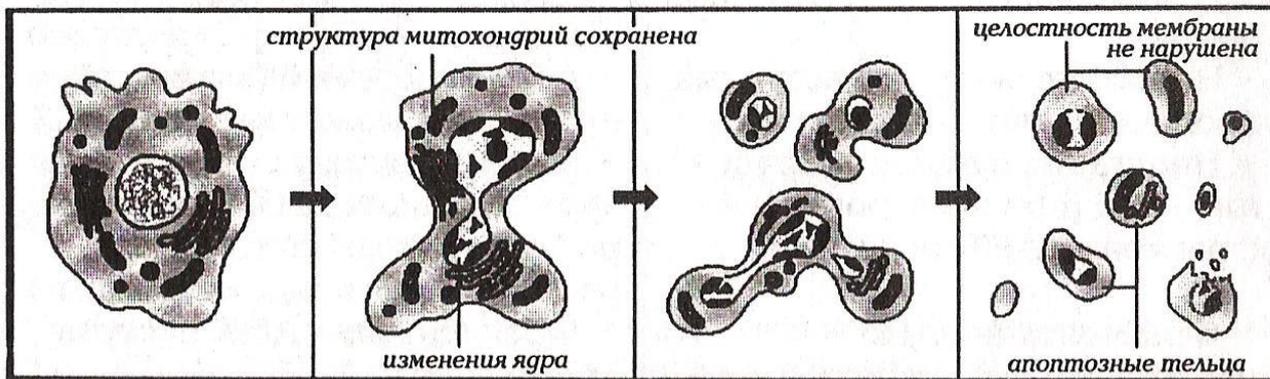
Норма

Обратимое  
набухание

Необратимое  
набухание

Дезинтеграция

## АПОПТОЗ



Норма

Конденсация

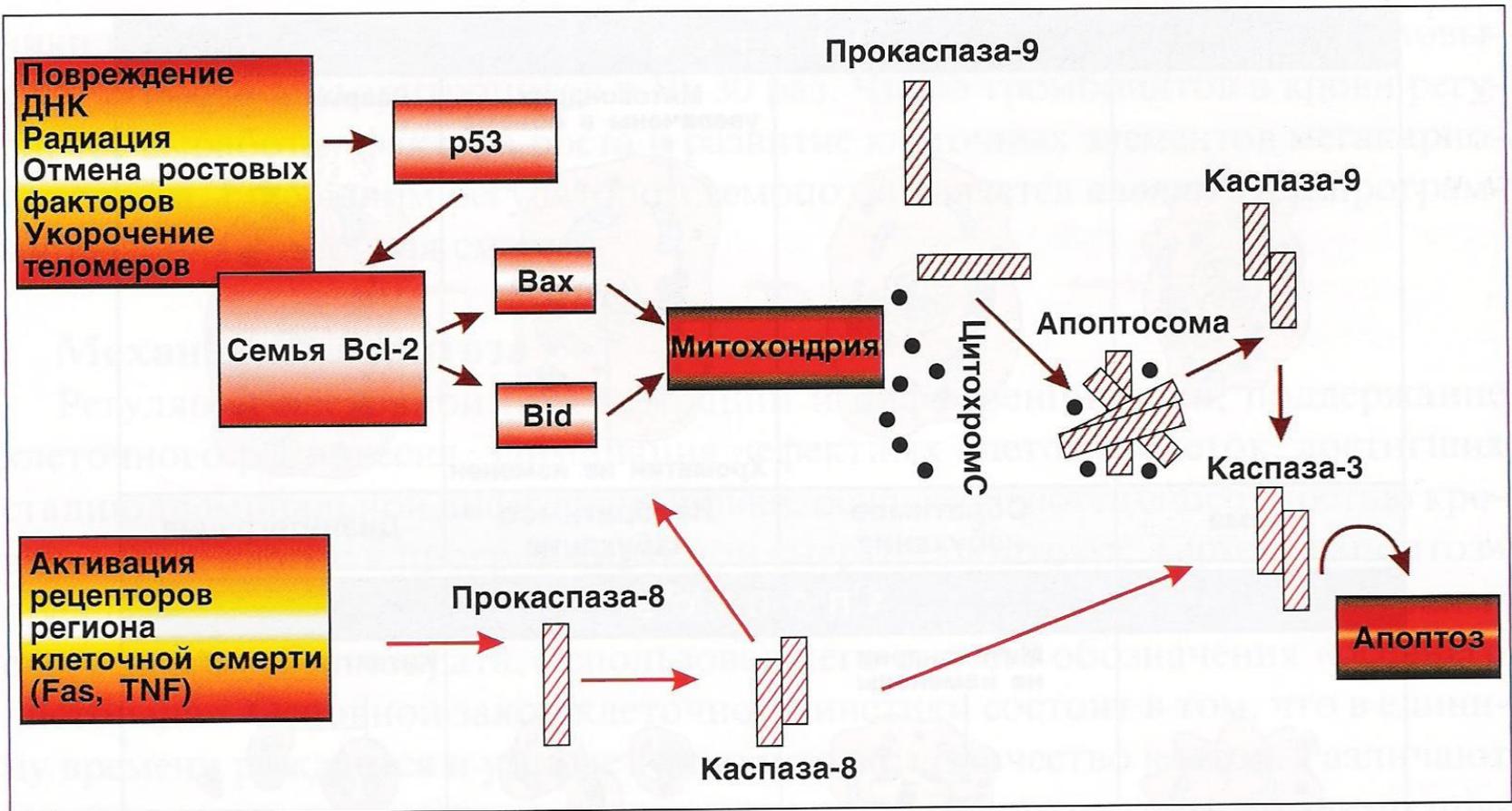
Фрагментация

Вторичный  
некроз

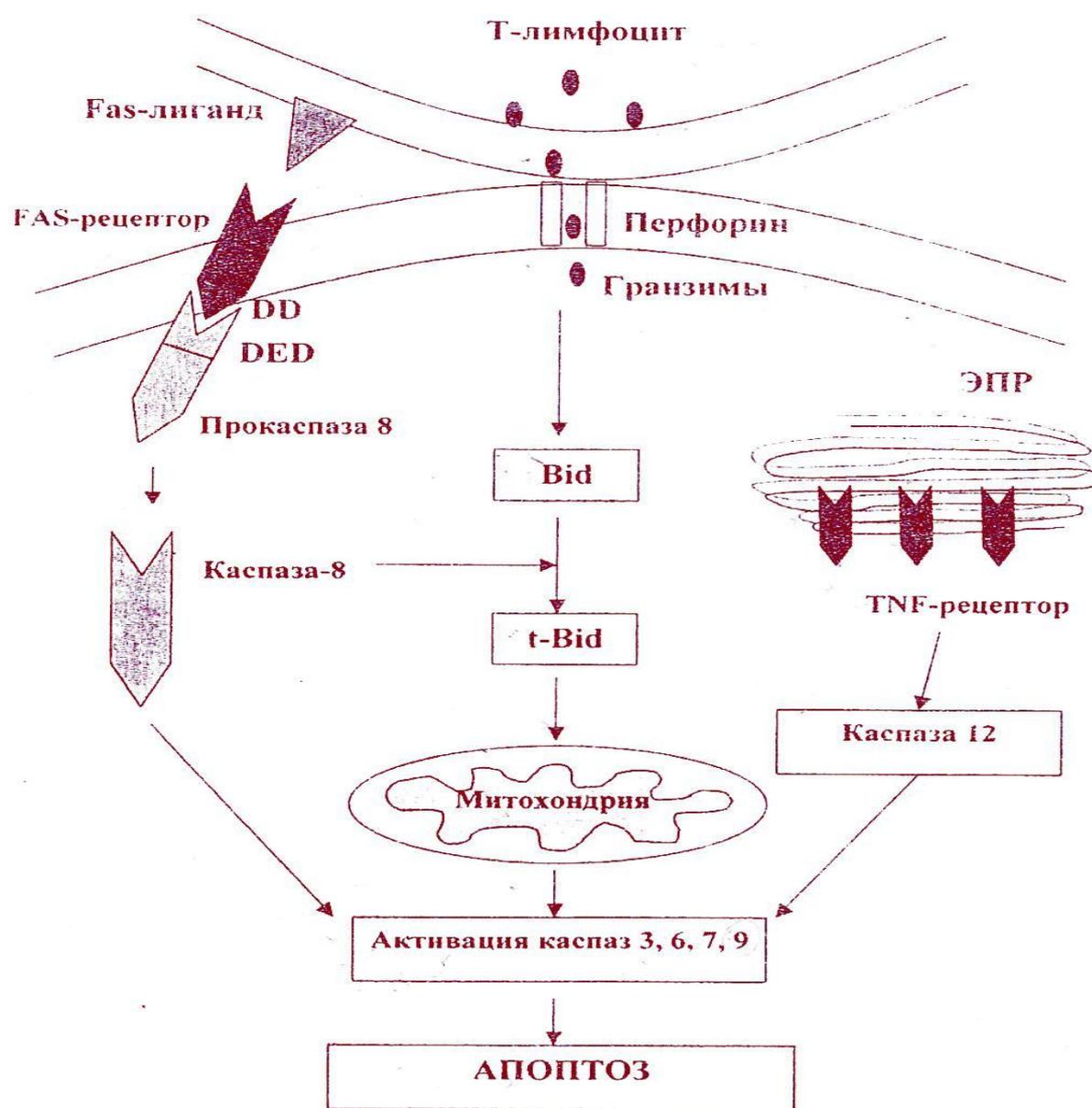
Схема морфологических изменений клетки при некрозе и апоптозе.

# Заболевания, связанные с торможением или с индукцией апоптоза

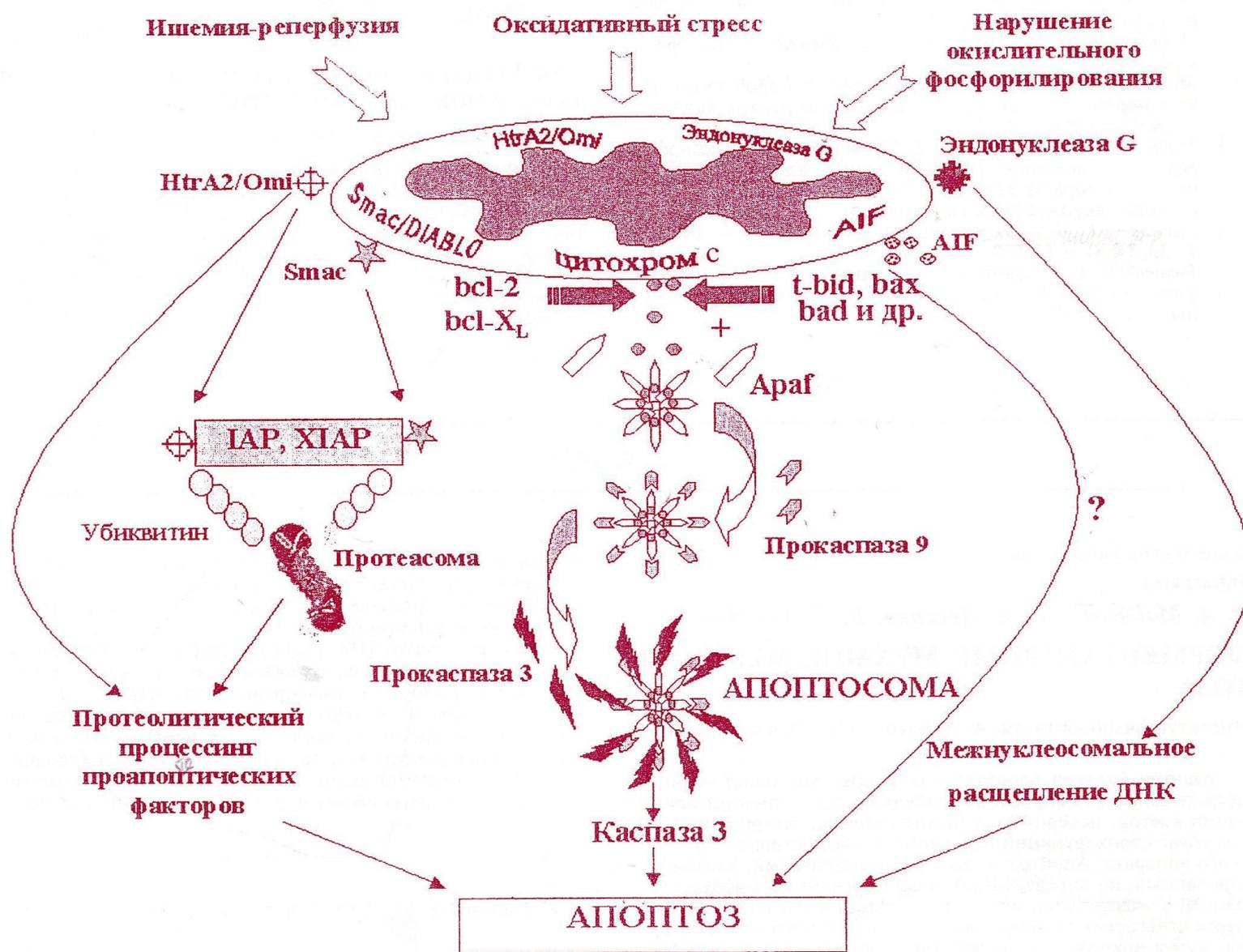
Болезни, связанные с торможением апоптоза	Болезни, связанные с усилением апоптоза
<p><b>1. Злокачественные опухоли:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>· некоторые острые лейкозы;</li><li>· ХМЛ с химерным abl/bcr геном;</li><li>· ЛГМ;</li><li>· НХЛ (фолликулярная лимфома);</li><li>· карцинома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



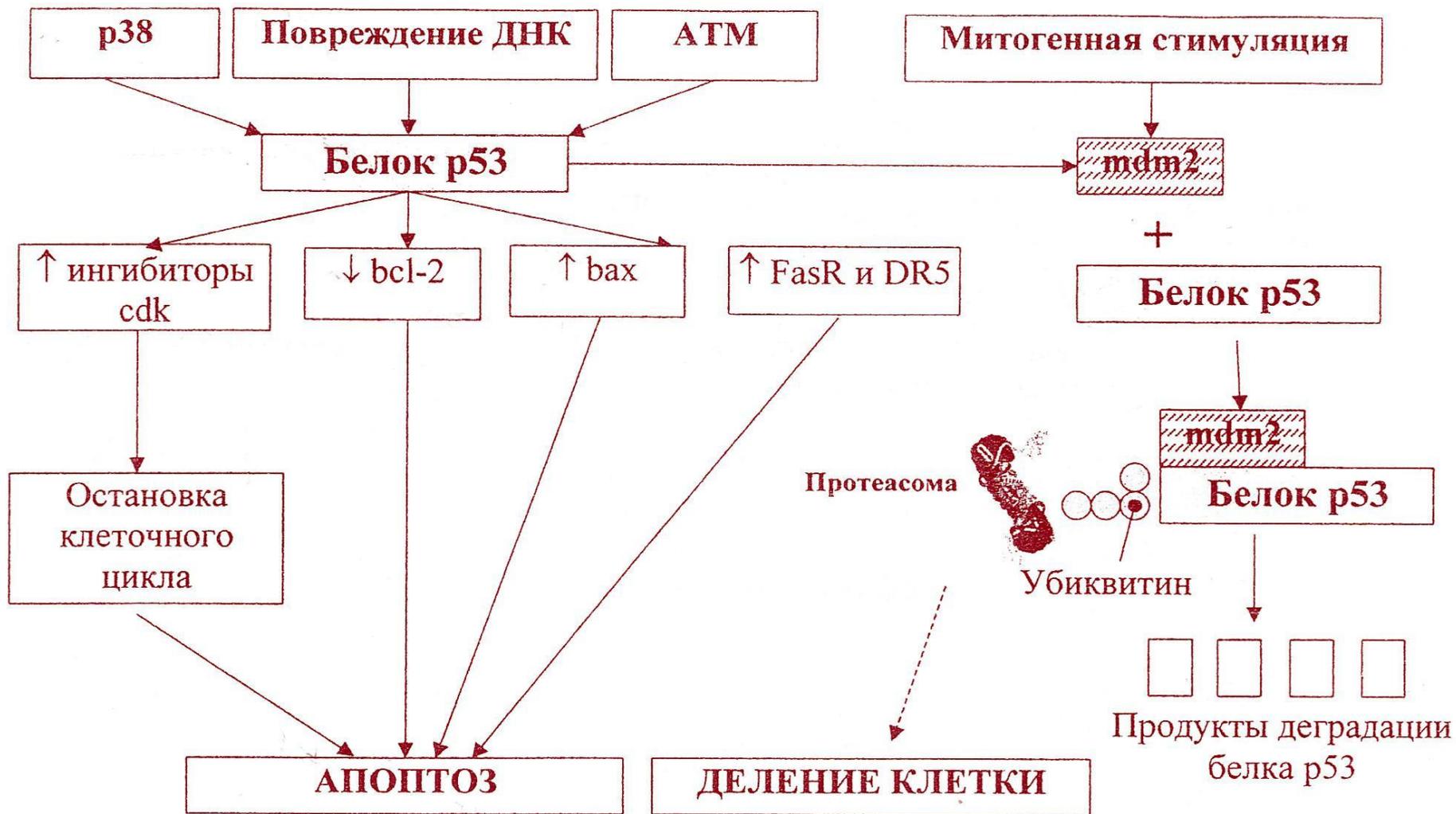
Молекулярные механизмы апоптоза. Выделяют два типа сигнальных путей, вызывающих апоптоз, – повреждение ДНК, радиация и другие факторы, вызывающие активацию каспазы-9 и сигналы, возникающие при активации Fas-рецептора с последующей активацией каспазы-8. Повреждение ДНК вызывает активацию гена p53, сигнал 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 Араф-1, образуя апоптосому, где и происходит активация каспазы-9. Последняя активирует каспазу-3 и вместе с другими каспазами, протеазами ДНК-азами вызывает апоптоз



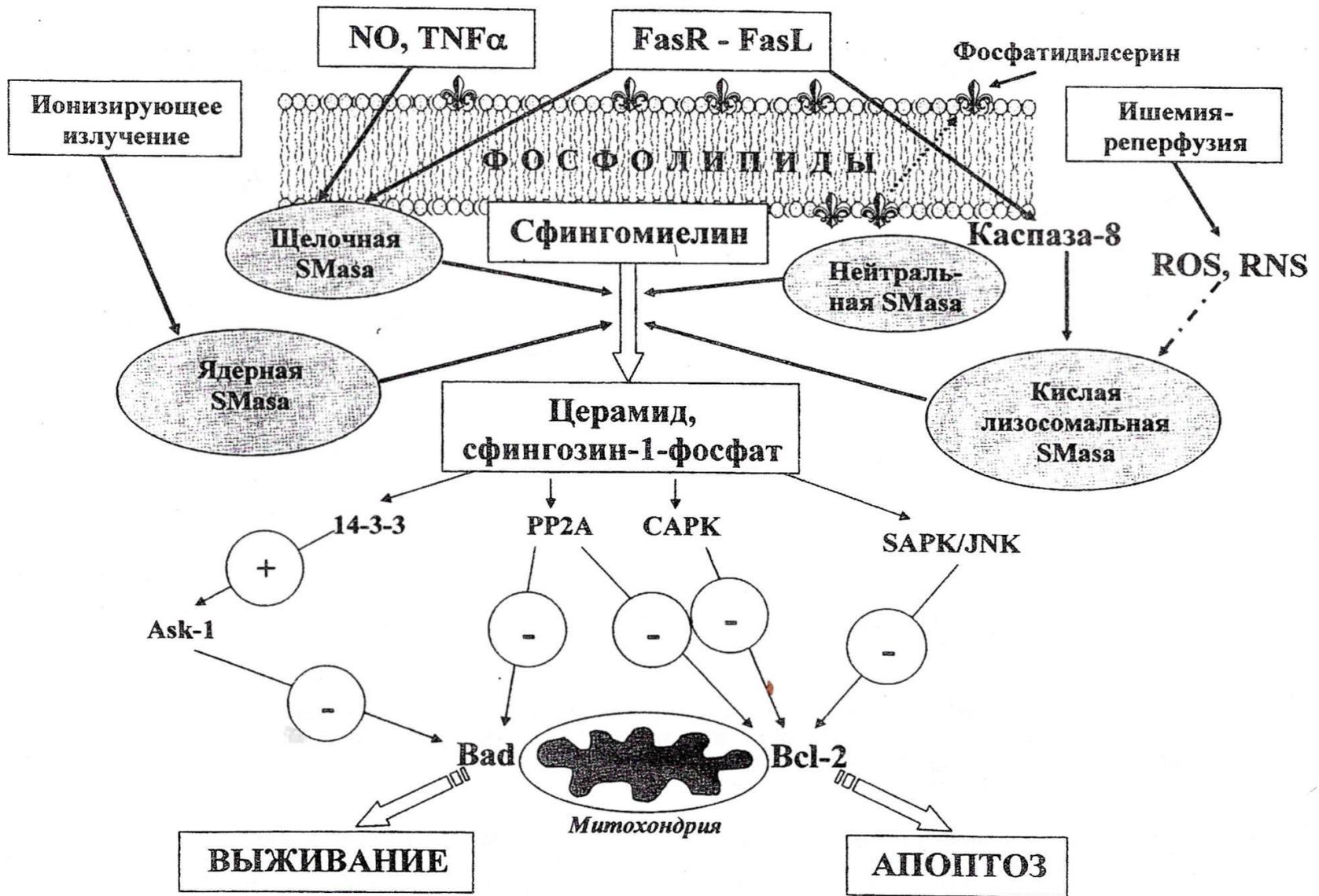
Мембранные механизмы апоптоза. *DD* — домен смерти; *DED* — эффекторный домен смерти; *Bid* — проапоптотический член семейства *bcl-2* (неактивная форма); *t-bid* — активная форма белка *bid* (truncated-*bid*); *ЭПР* — эндоплазматический ретикулум; *TNF-рецептор* — рецептор фактора некроза опухолей.



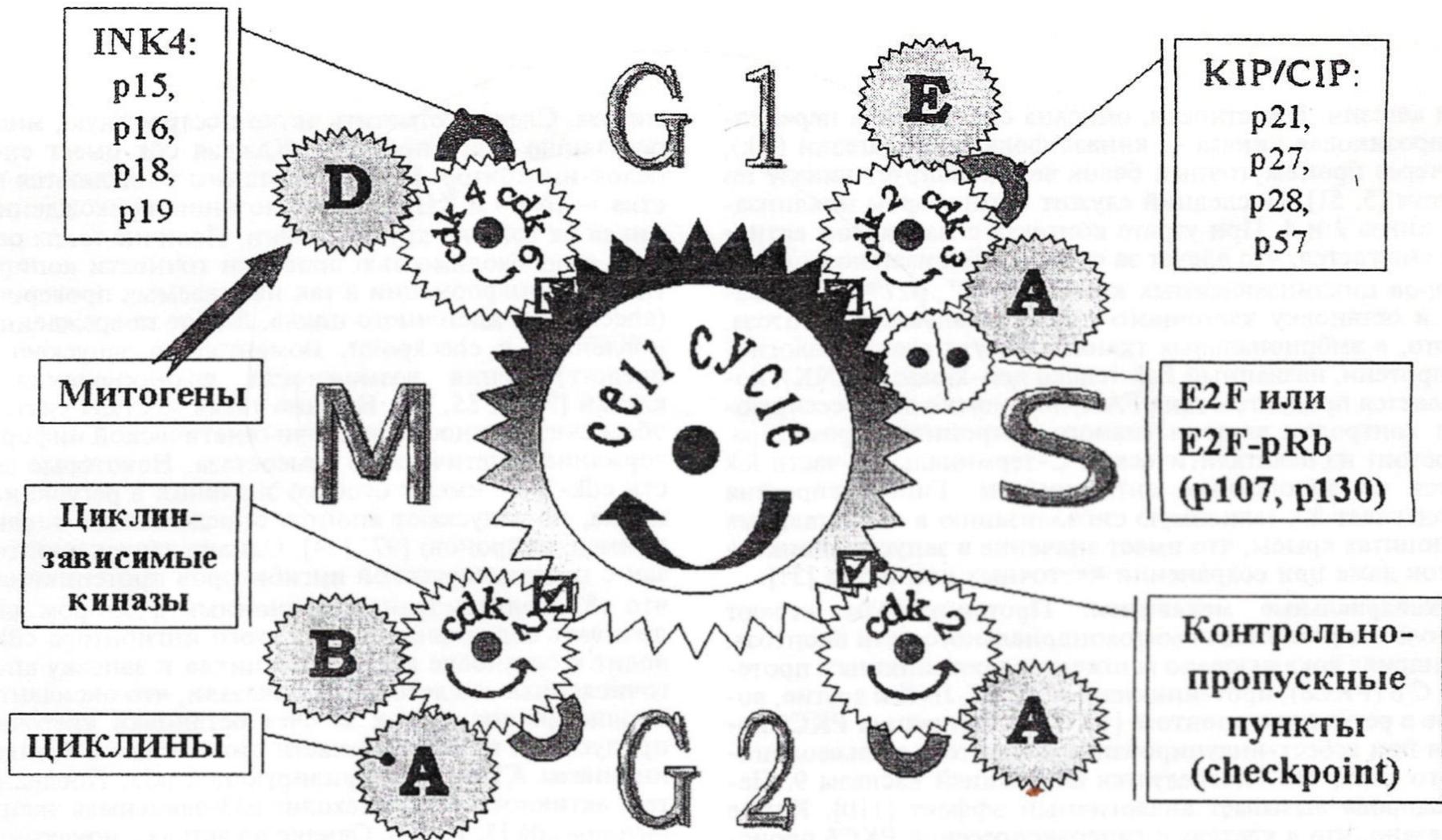
Митохондриальные механизмы запуска апоптоза. *HtrA2/Omi* (high temperature resistance A2/Omibnously) — сериновая протеиназа Omi; *Smac/DIABLO* (second mitochondrial activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI) — фактор убиквитинизации IAP; *AIF* — апоптозиндуцирующий фактор; *bcl-2, bcl-X<sub>L</sub>* — 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 $\alpha$*  — фактор некроза опухолей  $\alpha$ , *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<sup>-</sup>* — пероксинитрит, *H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>* — перекись водорода, *O<sub>2</sub><sup>-</sup>* — супероксиданион радикал, *HSP32* — белок теплового шока 32, *p53* — протеин с мол. массой 53 кД.