

Апоптоз

морфологическое выражение *запрограммированной* клеточной гибели, результат реализации *генетической* программы

это *биохимически* специфический тип гибели клетки, который характеризуется *активацией* *нелизосомальных* *эндонуклеаз*, расщепляющих ядерную *ДНК* на маленькие фрагменты: продукты дробления клетки, *апоптозные тельца* представляют собой отдельные фрагменты, окруженные мембраной, которые *фагоцитируются* окружающими клетками и *МФ*

РОЛЬ АПОПТОЗА

В МНОГОКЛЕТОЧНОМ ОРГАНИЗМЕ

- поддержание **постоянства численности** клеток
- определение **формы** организма и его частей
- обеспечение **правильного соотношения** численности клеток различных клеток
- **удаление** генетически **дефектных** клеток

В КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

- поддержание **численности** клеток в **популяции** на заданном уровне
- определение **уровня численности** клеток и его изменение под влиянием внешних сигналов вплоть до элиминации данного типа клеток
- **селекция** разновидностей клеток внутри популяции

В ИММУННЫХ ПРОЦЕССАХ

- стадия до **формирования АГ** распознающего **рецептора**
- **селекция клонов** и дифференцировка субпопуляций
- **функционирование зрелых Т**-лимфоцитов

В формирующихся и обновляющихся популяциях клеток апоптозу принадлежит существенная роль фактора, **уравновешивающего процессы пролиферации и корригирующего дифференцировку**

Результатом апоптоза является **постепенное** и медленное **избавление** от "**ненужных**" в функциональном отношении на данный момент клеток. При этом не развивается воспаление и не нарушается нормальное функционирование соседних клеток, а также не происходит соединительнотканного замещения, что позволяет сохранить структуру органа

Большую роль апоптоз играет в **эмбриогенезе**, когда важно **постепенно избавляться** от выполнивших свою функцию клеток

Апоптоз необходим также для **элиминации** клеток, **выполнивших** на определенном этапе развития **свое функциональное значение** и ставших ненужными

апоптоз активно включается в процессы **уничтожения** клеток, **подвергшихся мутации**; в большей степени это относится к активно делящимся тканям (кроветворная, лимфатическая система и др.)

АПОПТОЗ

Участие апоптоза в формировании типовых патологических процессов

Гибель лимфоцитов и эритроцитов при стрессе

Гибель клеток при септическом шоке

Локальная гибель клеток при реоскигенации при ишемии

Повреждение Тк при аутоиммунных процессах

Изменение выраженности апоптоза

Ослабление

Повышение вероятности развития злокачественных опухолей

Аутоиммунные процессы

Усиление

Врожденные дефекты тканей, уродства

Первичные иммунодефициты

Бактериальные и вирусные инфекции

Нейродегенеративные процессы

В геноме любой клетки присутствуют гены, являющиеся **активаторами** и **блокаторами** этого процесса апоптоза

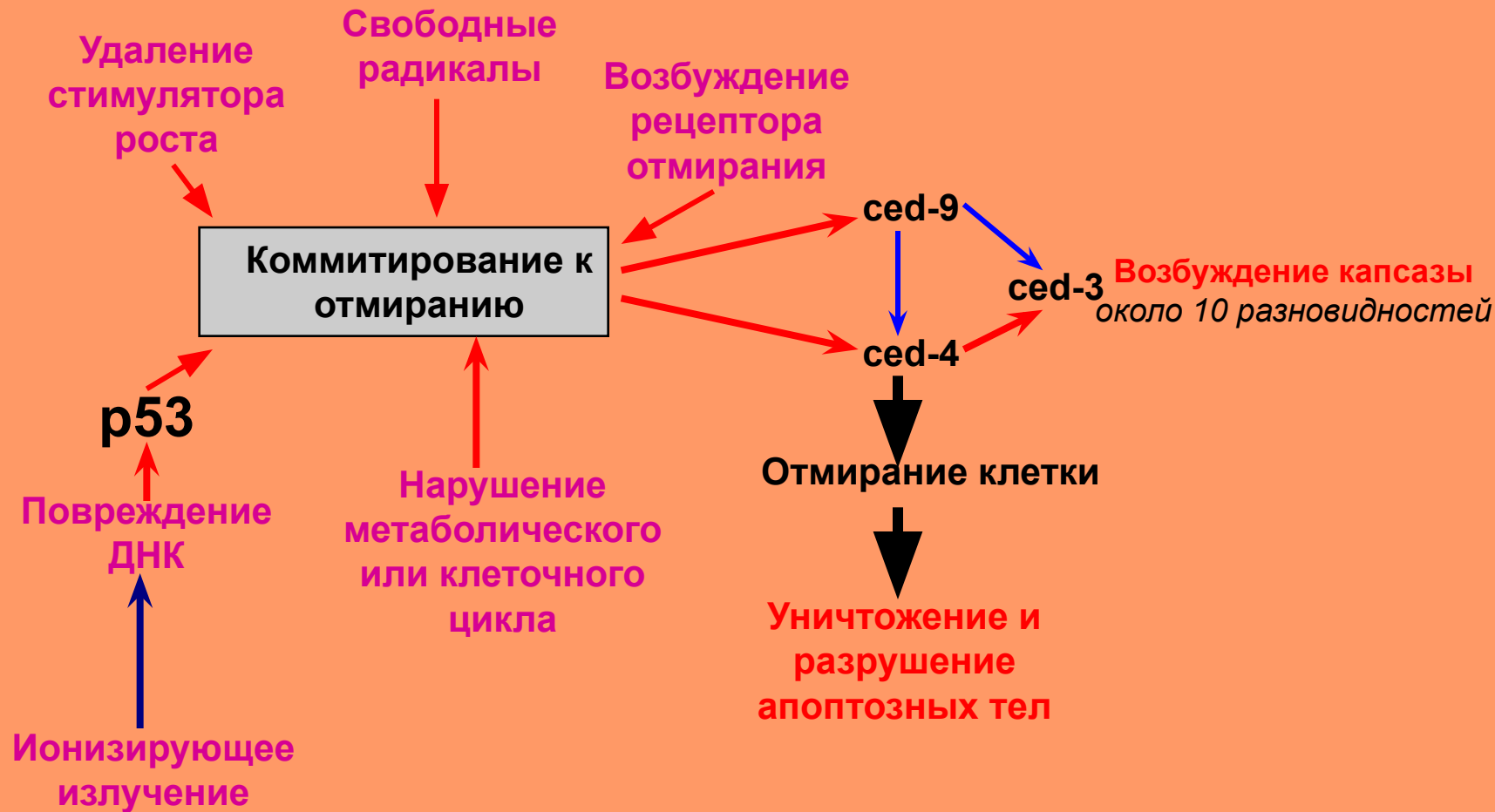
Геном, **стимулирующим** синтез внутриклеточных протеаз и вследствие этого **индуцирующим** апоптоз, является **p53**

Генами - **активаторами** апоптоза при заболеваниях **НС** являются также **Bax, Bcl-xS, c-fos, c-jun** и **p75NGFR**

Антагонистами гена **p53** по действию на апоптоз являются ген **Bcl2**, локализованный на хромосоме 18, а также **bcl-XL** и гены **СОД1** и **СОД2**, кодирующие **супероксиддисмутазу** типов 1 и 2

Механизм умирания клетки:

- 1) *поступление* индукторного сигнала
- 2) *активация* определенных **генов** (в первую очередь **p53**) и *синтез* специфических протеаз
- 3) *разрушение* цитоскелета
- 4) *формирование* и *отпочковывание* везикул, окруженных мембраной
- 5) *фрагментация* ДНК, затем *сморщивание* ядра
- 6) *поглощение* везикул и **остатков** клетки соседними клетками и тканевыми **МФ** без развития воспаления и соединительнотканного замещения



Облучение

ГК

CD3 TcR

Fas

ФНОR1

МЕМБРАНА

ЦИТОПЛАЗМА

Ca²⁺

Кальциневрин

NFAT

FADD
RIP

RAPP
FADD
RJP

КАСПАЗЫ

ЯДРО

Ядерные белки

(транскрипционные факторы,
регуляторы цикла)

Ядерные мишени
каспаз

Эндонуклеазы

Деградация

ДНК

ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

Разрывы ДНК

p53

Апоптоз – многоэтапный процесс

Первый этап – прием сигнала, в виде информации, поступающей к клетке извне или возникающей в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается **рецептором**. Далее сигнал последовательно передается **мессенджерам** и достигает **ядра**, где происходит **включение программы** клеточного самоубийства путем **активации летальных** и/или **репрессии антилетальных** генов

Апоптоз связан с **протеолитической активацией** каскада **каспаз** – семейства эволюционно консервативных цистеиновых протеаз, которые специфически **расщепляют белки**