

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. В.Н. КАРАЗИНА**

АПОПТОЗ

**Выполнил:
студент 4 курса группы БГ-41
Василий СУХОВ**

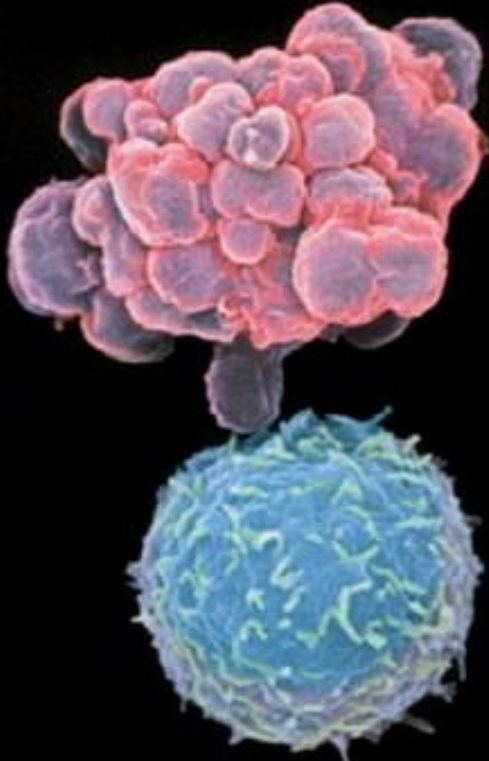
Исследования феномена программируемой клеточной смерти начались с конца 1960-х годов. Одним из первых в данной области был Джон Керр, который изучал гибель гепатоцитов при остром поражении печени крыс.

В 1972 году коллектив британских ученых во главе с Джоном Керром впервые предложили использовать термин "апоптоз" для обозначения программируемой клеточной смерти. 14 марта 2000 года Джон Керр был удостоен престижной премии Пауля Эрлиха и Людвиг Дармштедтера за свой вклад в исследования апоптоза.

Существует множество определений понятия "**апоптоз**".

- явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров апоптоза) и молекулярных процессов, имеющих различия у одноклеточных и многоклеточных организмов (т.е. изменений в строении и функционировании клетки, характерных для апоптоза).

- форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации (уплотнении) и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматической мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду.

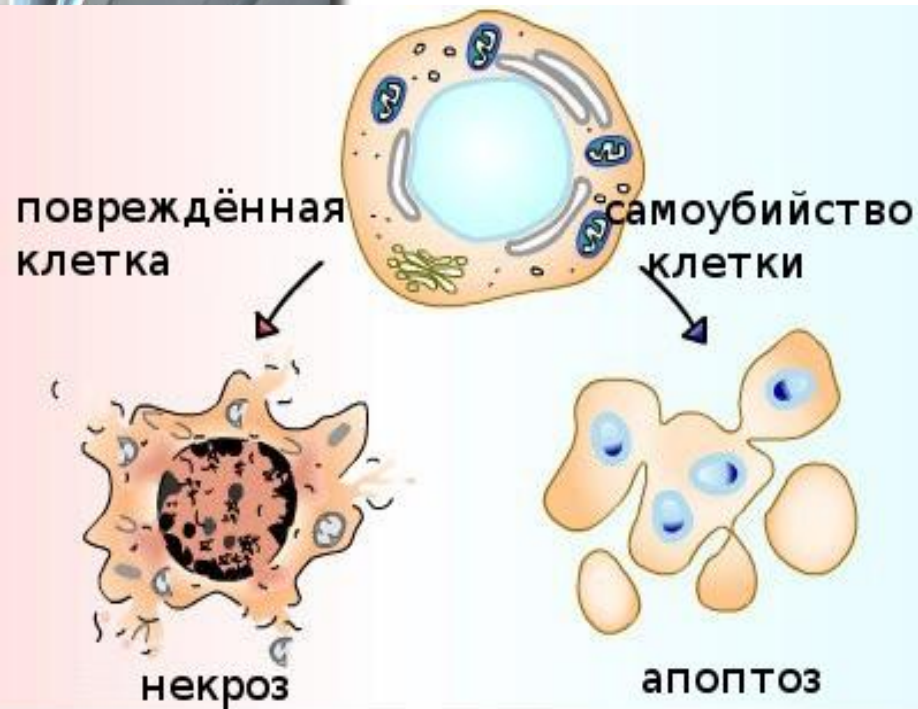


- **Суть апоптоза** заключается в том, что это программируемая клеточная гибель, т.е. существуют определенные механизмы, в результате реализации которых клетка сама завершает свое существование.

В многоклеточном организме апоптозом гибнут клетки в процессе эмбриогенеза, Т-клетки в процессе дифференцировки в тимусе, клетки, зараженные вирусами, измененные клетки (при недостаточной интенсивности апоптотических процессов развиваются онкологические заболевания) и мн. др

Основное **биологическое назначение апоптоза** состоит в том, чтобы в процессе эмбрионального морфогенеза создавать органы и ткани с эволюционно закрепленными конфигурациями и размерами и затем поддерживать эти параметры с допустимым значением в течение жизни. Важнейшим **проявлением этой функции апоптоза** после окончания развития человека и других млекопитающих является его участие в процессе физиологической регенерации (обновления) клеток разных тканей и органов и поддержании клеточного гомеостаза. Регенерации в разной степени выраженности на протяжении всей жизни подвержены практически все клетки нашего организма. Особенно интенсивно клеточное обновление протекает в клетках эпителия, соприкасающихся с внешней средой, кожи, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и легочной систем, а также в клетках крови, иммунной системы.

Формы клеточной гибели, их различия



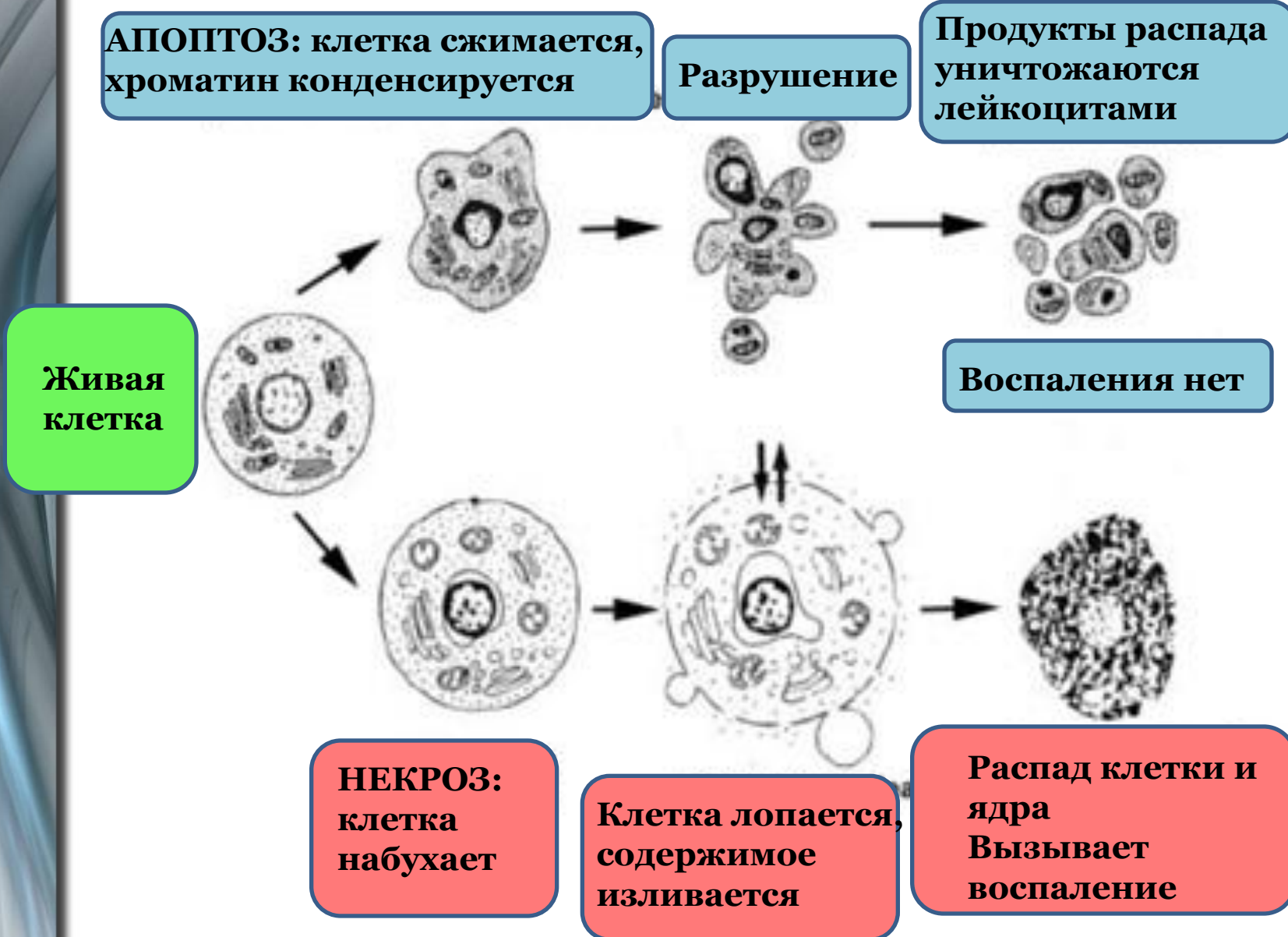
Клетка гибнет или путём апоптоза или путём некроза

Существует две формы гибели клетки – **некроз** и **апоптоз**.

Некроз - это патологический процесс, выражающийся в местной гибели ткани в живом организме в результате какого-либо экзо- (внешнего) или эндогенного (внутреннего) ее повреждения. Некроз проявляется в набухании, денатурации и коагуляции (слипанию) цитоплазматических белков, разрушении клеточных органелл и, наконец, всей клетки.

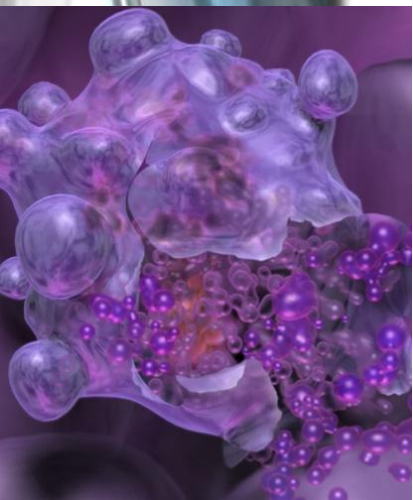
Главное отличие некроза и апоптоза состоит в том, что **апоптоз** - это программируемая гибель клетки, а **некроз** - это патологический процесс, запускающийся в ответ на какое-либо повреждающее воздействие (инфекция, химическое воздействие, облучение, недостаточное кровоснабжение и т.д.).

Процессы апоптоза и некроза



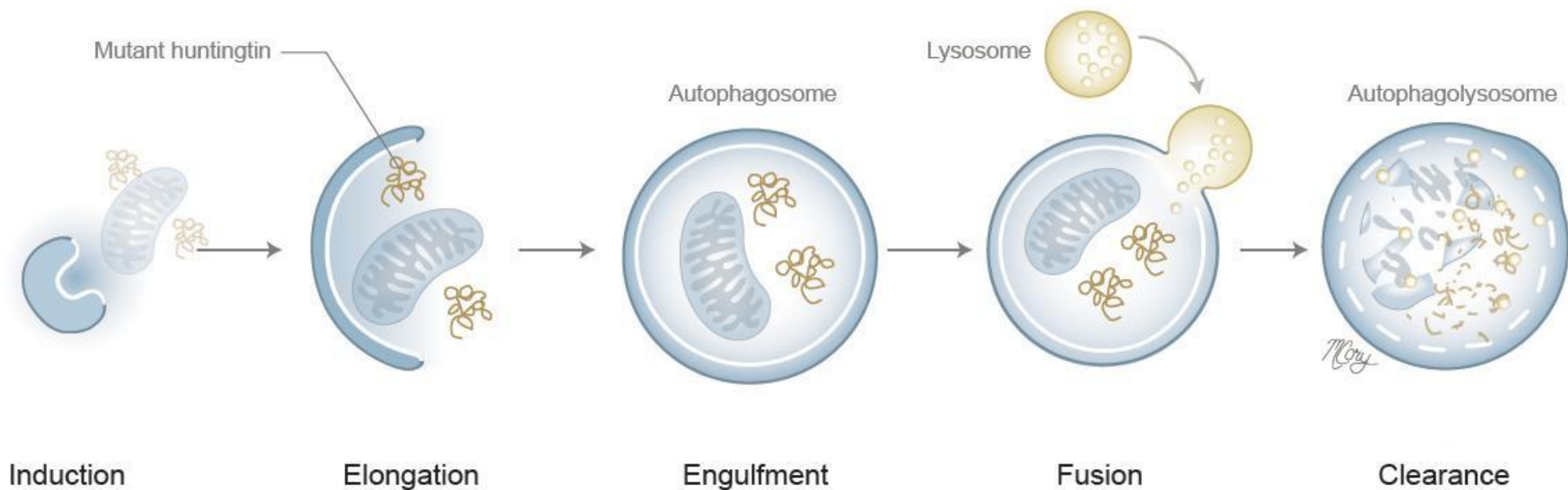
Отличие апоптоза от некроза

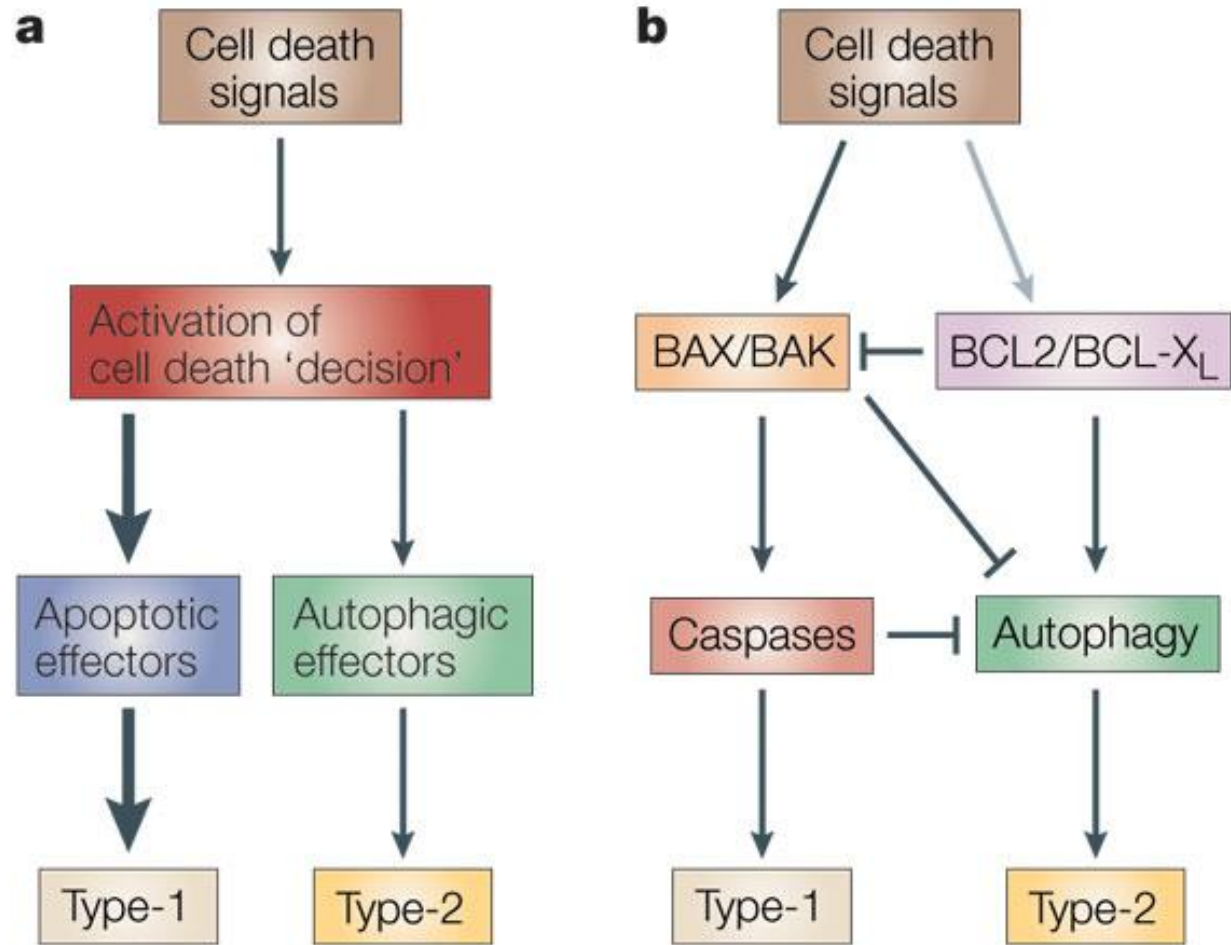
- Апоптоз захватывает всегда только отдельные клетки или их группы
- В отличие от некроза разрушение клетки происходит не активированными гидролитическими ферментами, а с участием специальных кальций-магниевых зависимых эндонуклеаз, которые разрезают ядро на множество фрагментов.
- Образующиеся фрагменты клеток - апоптозные тела - фагоцитируются близлежащими клетками - паренхиматозными и стромальными.
- Апоптоз не сопровождается развитием воспаления.



Существуют и другие формы программируемой гибели, например, **аутофагия**.

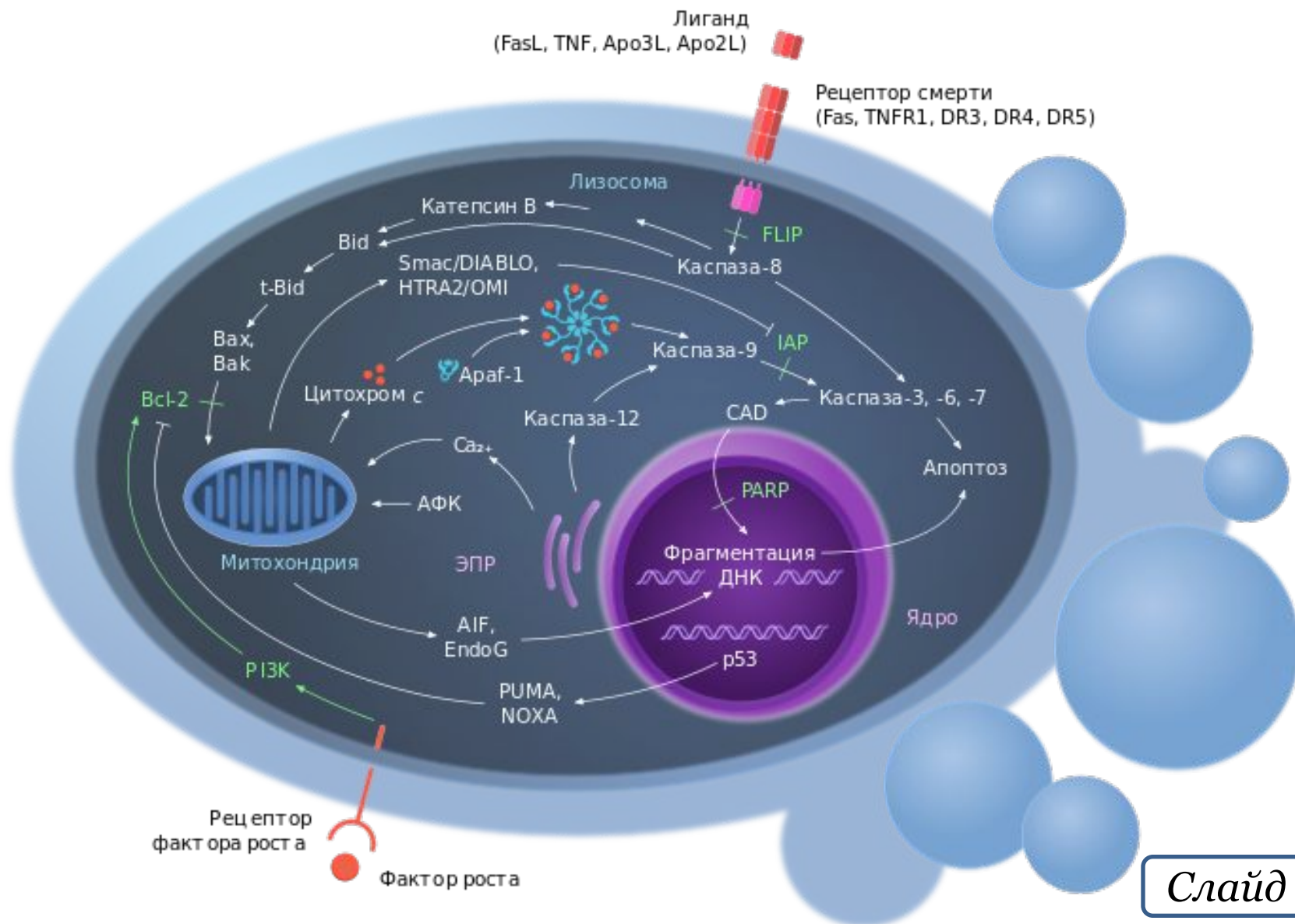
Процесс аутофагии заключается в том, что органеллы соединяются с лизосомами, где перевариваются лизосомальными ферментами. Затем остатки клетки поглощают макрофаги.

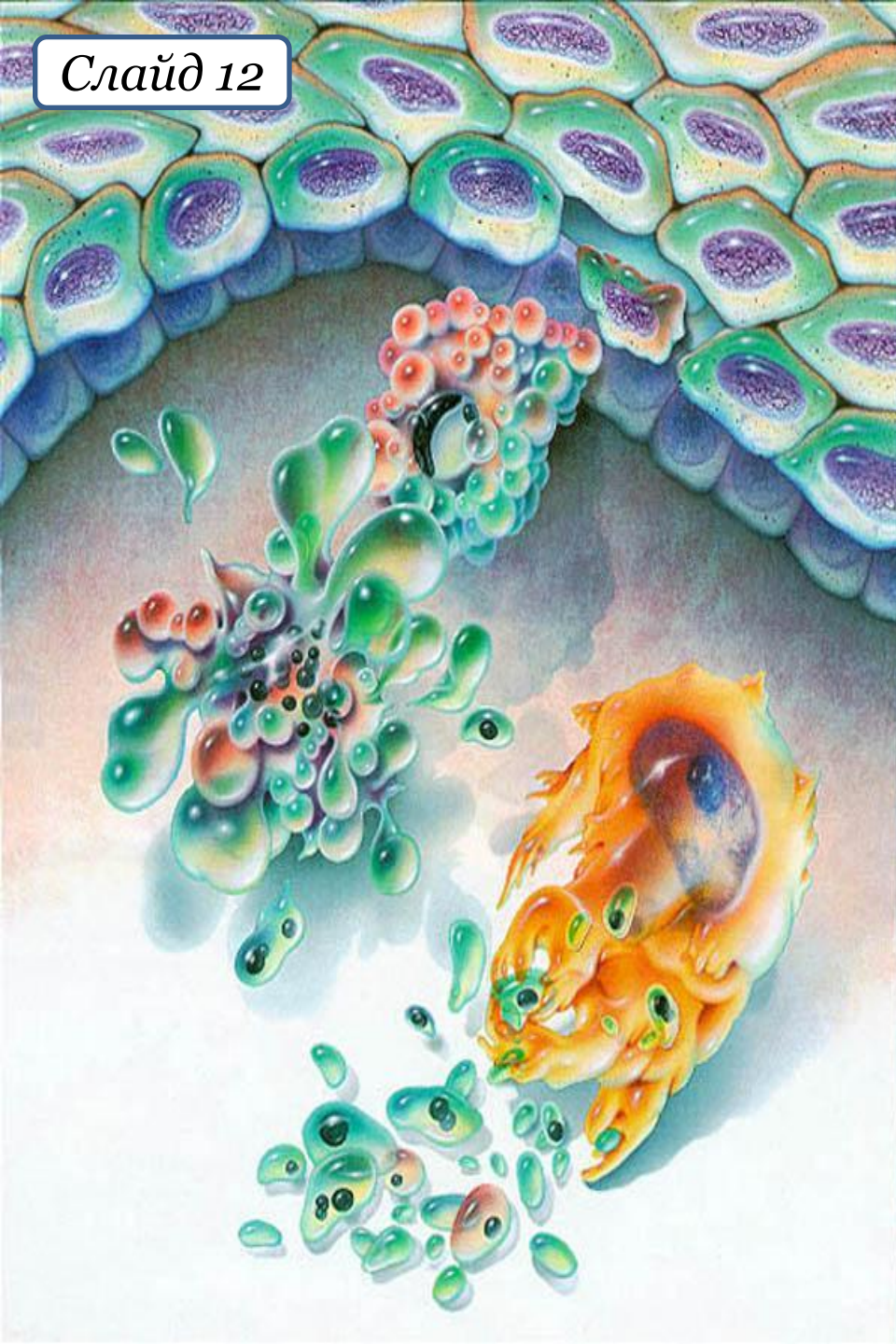




Модели баланса апоптоза и аутофагии:
а - кинетическая модель;
b – ингибиторная модель.

Обобщённая схема апоптоза млекопитающих





Механизмы апоптоза

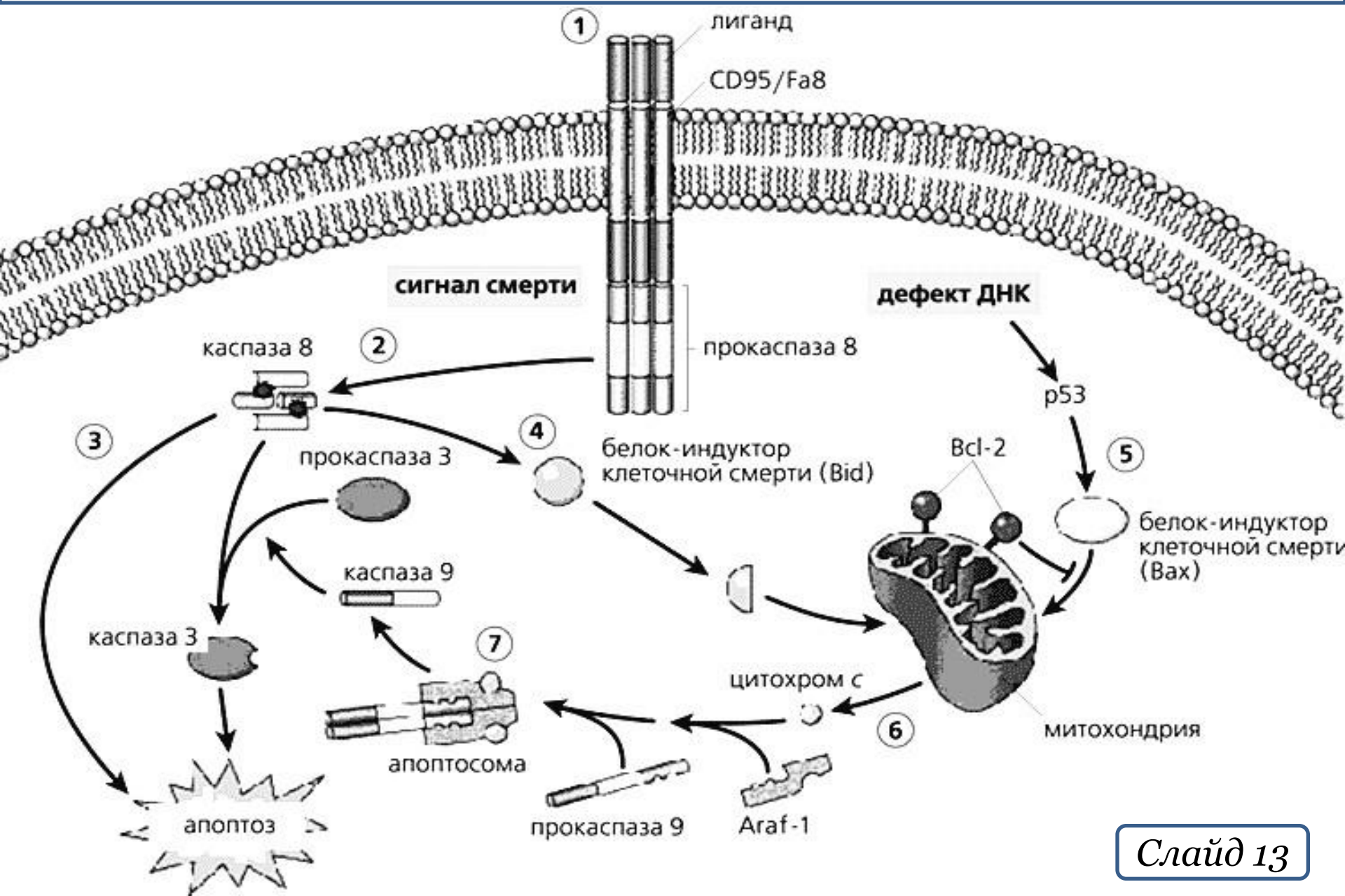
Первый этап - смертельный приказ

Клетка получает "приказ умереть", ее гибель необходима для дальнейшей жизнедеятельности организма. Это происходит с помощью сигналов из внеклеточной среды, которые клетка воспринимает с помощью своего рецепторного аппарата.

В результате контакта сигнальных молекул с наружной частью белка-рецептора этот рецептор претерпевает структурные изменения. Структурная перестройка захватывает и внутриклеточную часть молекулы рецептора. Изменение активности рецепторной молекулы приводит к активации фермента.

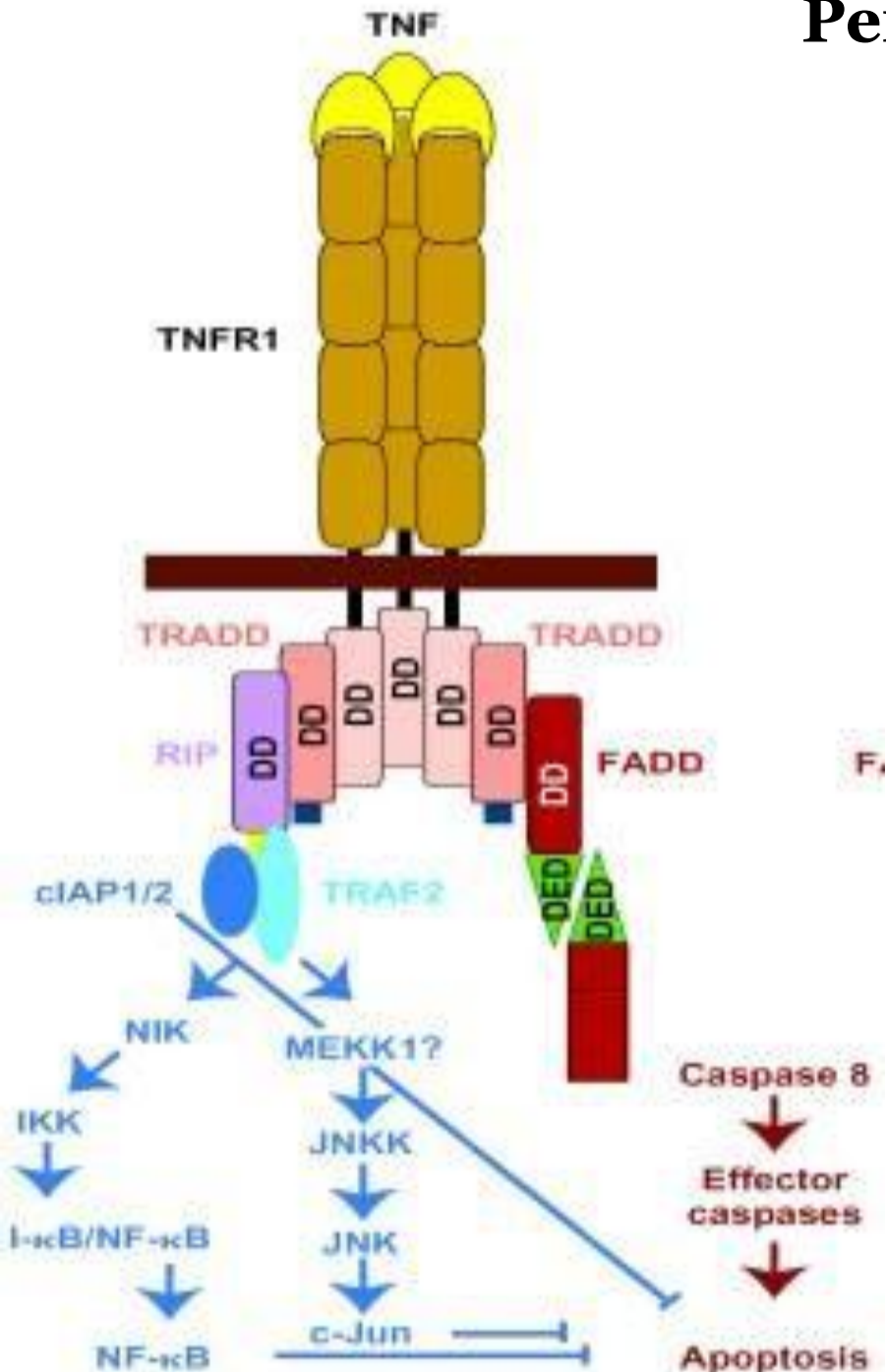
Это ведет к присоединению или отсоединению остатков фосфата от молекул белковых регуляторов (фосфорилирование), способных влиять на генетический аппарат клетки.

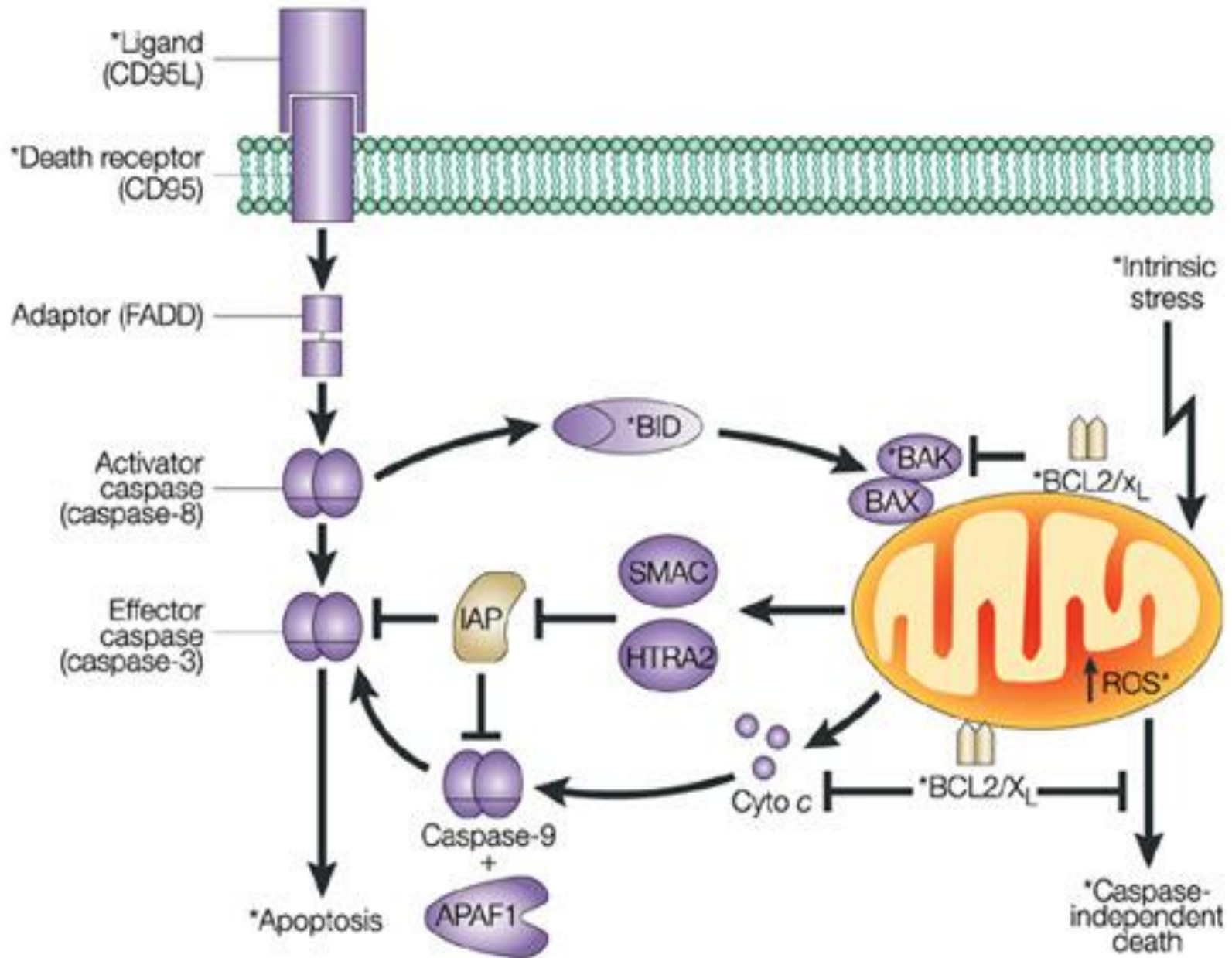
Схема активации апоптоза

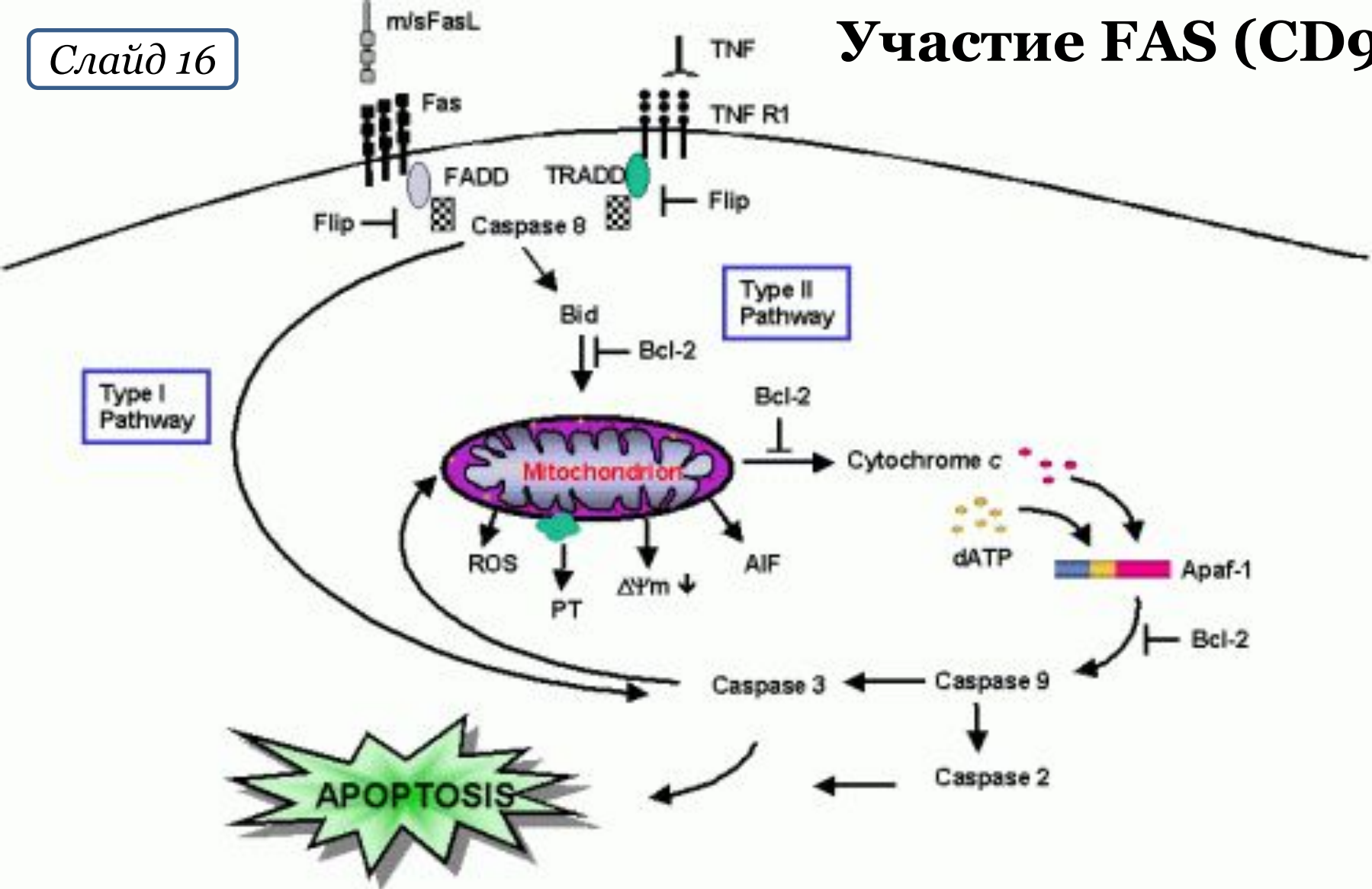


Рецепторы, воспринимающие "летальный сигнал"

Известны два структурно гомологичных рецептора TNF, p55 и p75 (TNF-RI и TNF-II, соответственно), относящиеся к трансмембранным белкам I типа. Кроме этого задействованы "рецепторы смерти" CD95. CD95 и TNF-R1 имеют дополнительную гомологичную последовательность во внутриклеточной части молекул. Этот «домен смерти» абсолютно необходим для трансдукции цитотоксического (повреждающего клетку) сигнала. Цитоплазматический С-конец CD95 содержит также "домен спасения", удаление которого усиливает цитотоксическую активность рецептора.







Этот путь передачи летального сигнала схематически можно изобразить следующим образом: индукторы - рецепторы - адаптеры - каспазы первого эшелона - регуляторы - каспазы второго эшелона.

Каспазы



Каспазы - семейство эволюционно консервативных сериновых протеаз, которые специфически расщепляют белки после остатков аспарагиновой кислоты.

На основе структурной гомологии каспазы подразделяются на подсемейства

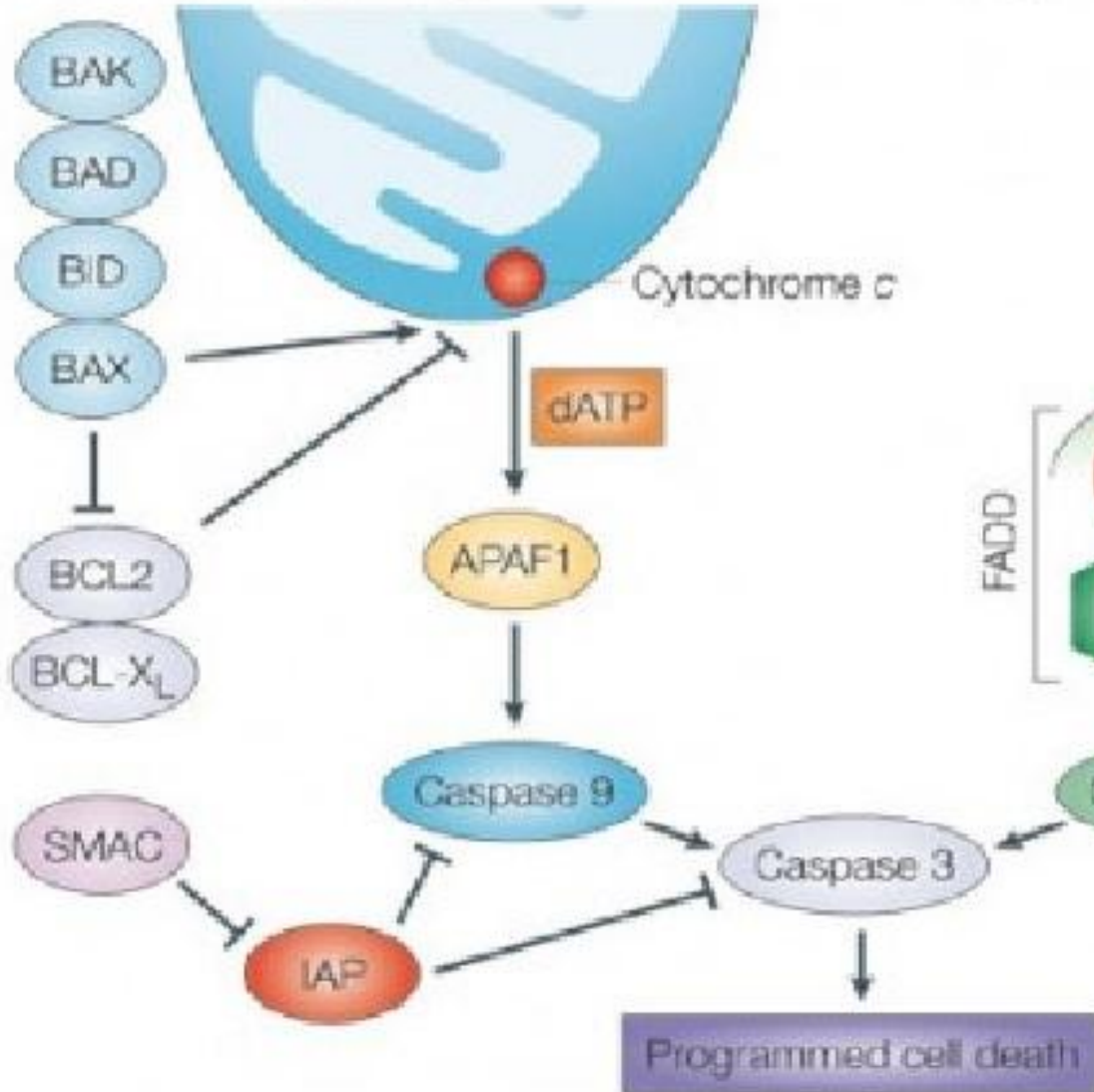
- каспазы-1 (каспазы 1, 4, 5),
- каспазы-2 (каспазы 2) и
- каспазы-3 (каспазы 3, 6–10).

В результате действия каспаз происходит:

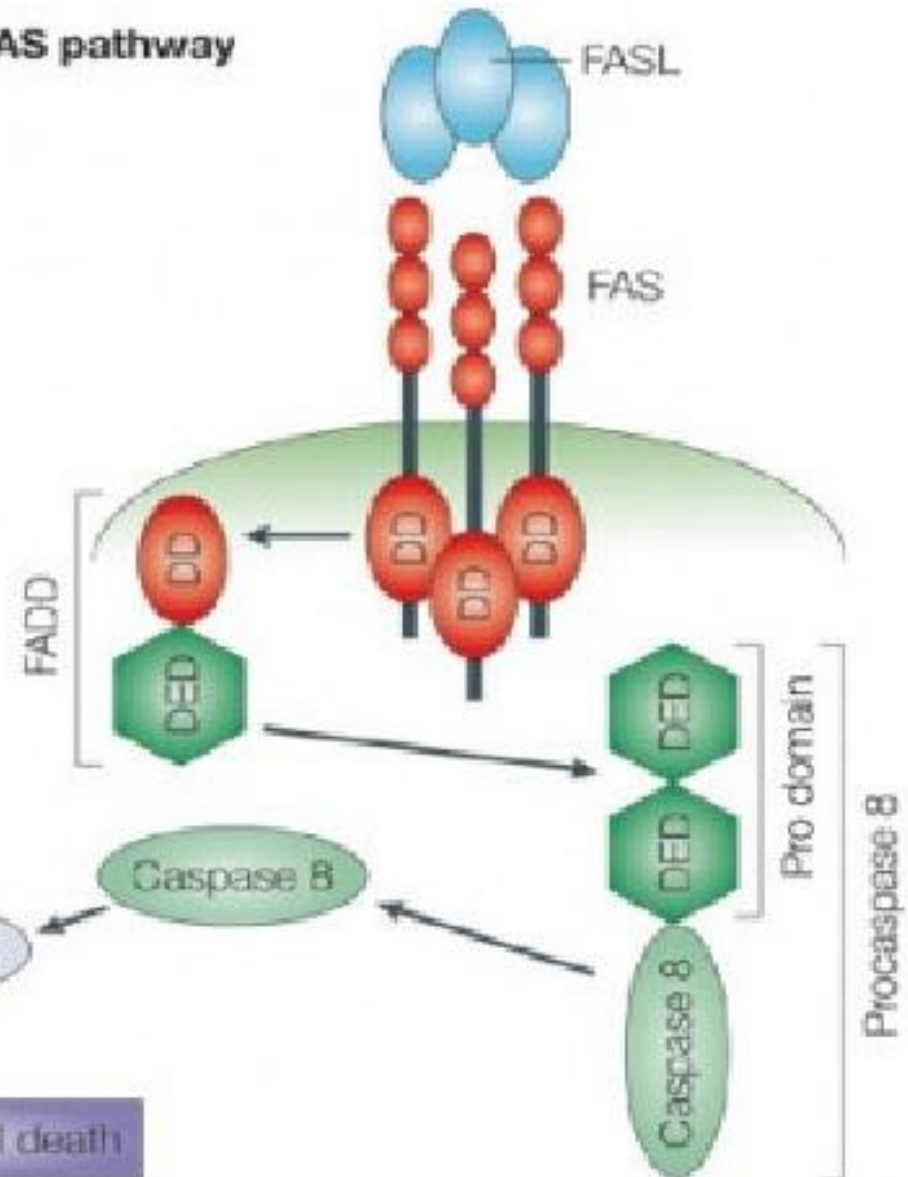
1. Активация прокаспаз с образованием каспаз;
2. Расщепление антиапоптозных белков семейства Bcl-2. Подвергается протеолизу ингибитор ДНКазы, ответственный за фрагментацию ДНК.
3. Гидролиз белков ламинов, армирующих (укрепляющих) ядерную мембрану. Это ведет к конденсации хроматина;
4. Разрушение белков, участвующих в регуляции цитоскелета;
5. Инактивация и нарушение регуляции белков, участвующих в репарации ДНК, сплайсинге мРНК, репликации ДНК.

Митохондриальный путь

Mitochondrial pathway



FAS pathway



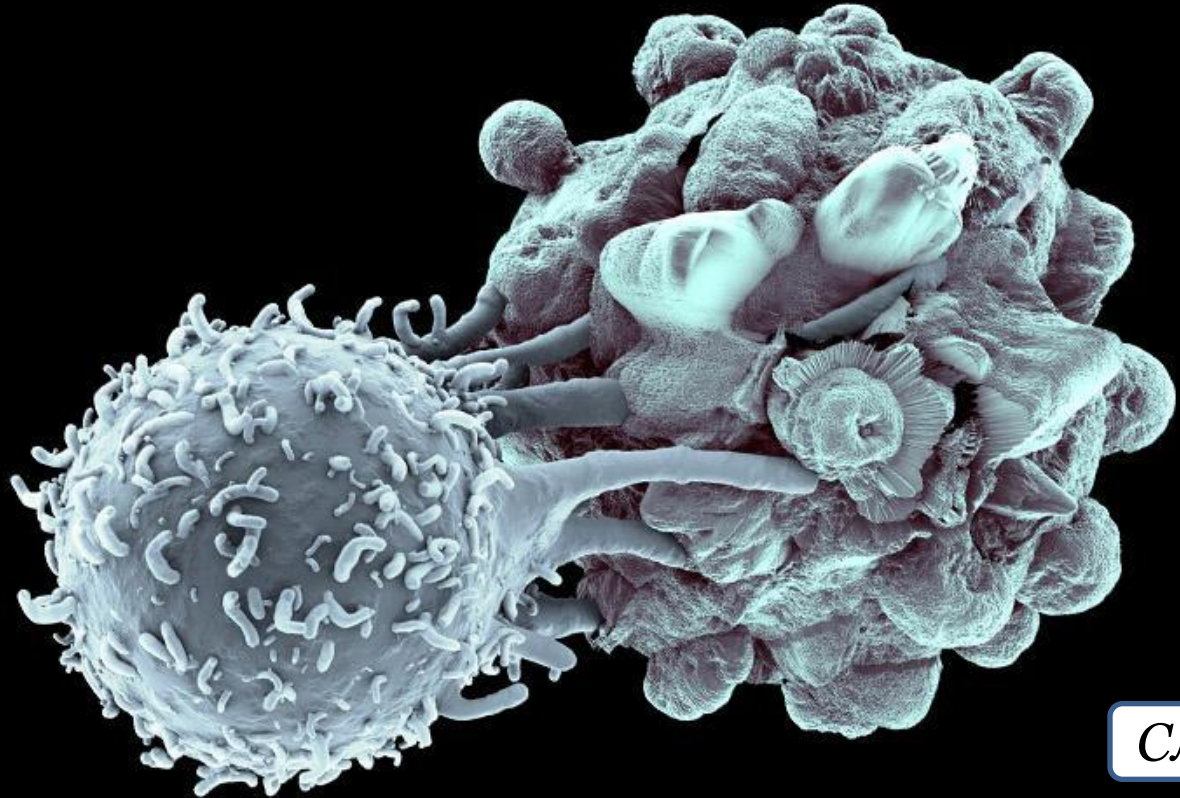
Другие пути

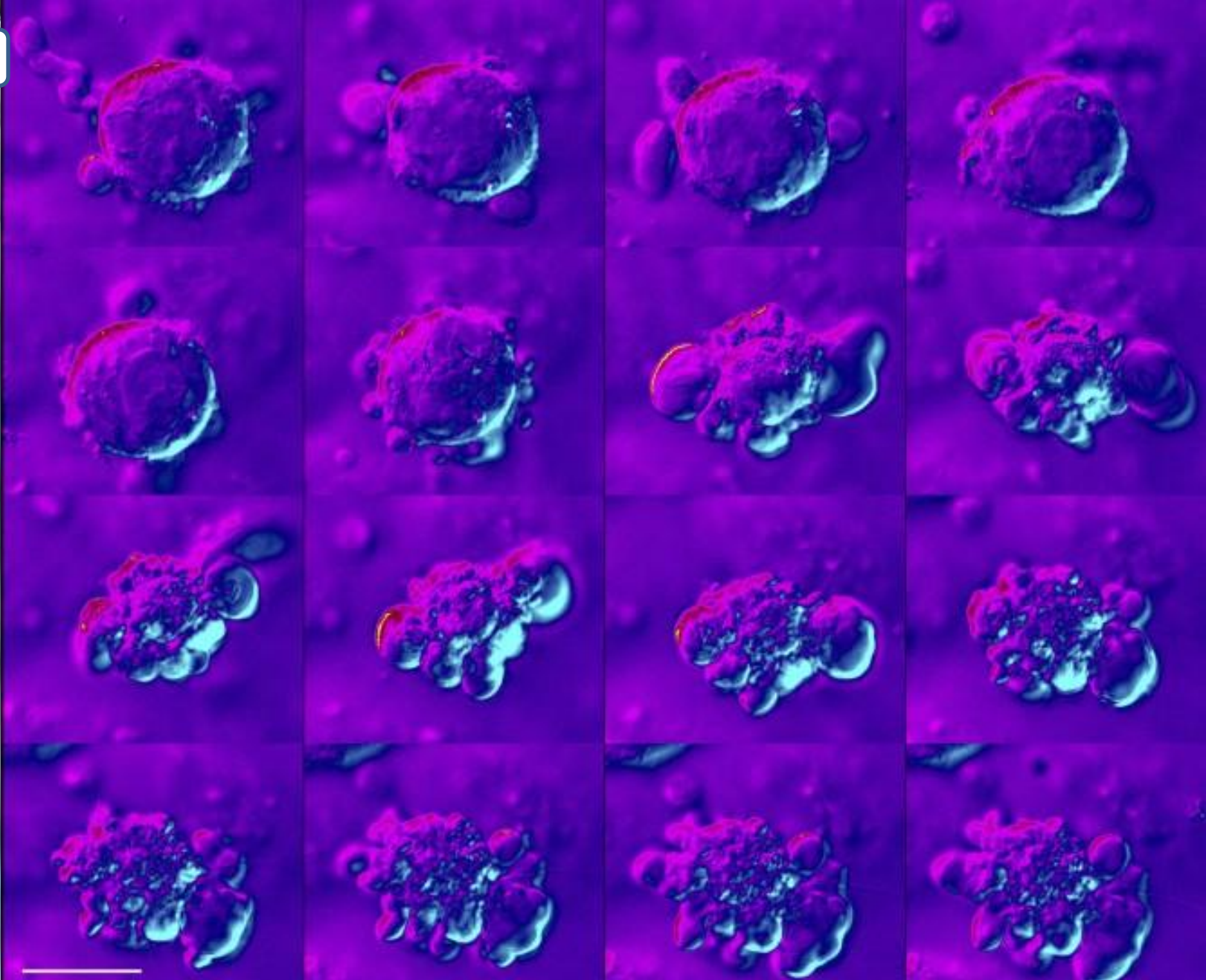
- В ряде случаев апоптоз реализуется в результате комбинированного действия двух путей – с участием и рецепторов плазматической мембраны, и митохондриального цитохрома С. Так, повреждение ДНК ведет к накоплению в клетке белкового продукта гена p53, который может останавливать деление клеток и/или индуцировать апоптоз.
- Существует путь передачи летального сигнала с участием эндоплазматического ретикулума (ЭР).
- Цитотоксические лимфоциты, Т-киллеры, могут вызывать апоптоз у инфицированных клеток с помощью белка перфорины.
- Взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом осуществляется с помощью интегринов. Интегрины – большое семейство гетеродимерных мембранных белков, которые участвуют в адгезии клеток, связывая внутриклеточный цитоскелет с лигандами внеклеточного матрикса. Нарушение адгезии клеток индуцирует апоптоз.
- Особую форму апоптоза претерпевают эритроциты млекопитающих.

Второй этап- активация генов... а затем конец

На втором этапе запрограммированной смерти клеток внутриклеточные регуляторы, получив важные инструкции, вносят поправки в работу отдельных генов. Работа эта, как известно, заключается в образовании РНК, а затем и белков. Таким образом, в результате срабатывания генетической программы, первоначально запущенной сигналом с рецептора, происходит изменение набора внутриклеточных РНК и белков. В конечном счете появляются или активируются ферменты - протеазы и нуклеазы.

Ферменты расщепляют содержимое клетки, которое затем поглощается фагоцитами.





Стадии апоптоза

Апоптоз и старение

Известный американский ученый **Леонард Хейфлик** в Медицинском центре детской больницы Северной Каролины впервые доказал, что **естественная продолжительность жизни человека обусловлена числом митозов, которое могут совершить клетки данного организма.**



Леонард Хейфлик
20.05.1928



В настоящее время для объяснения молекулярно-генетических механизмов старения организма предложено три гипотезы.



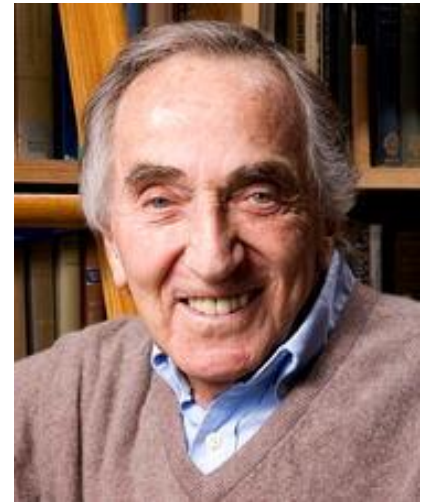
Жорес Медведев
14.11.1925

1. Старение это процесс накопления ошибок в процессах транскрипции и трансляции и возникновении ферментов с дефектным функционированием. При этом механизмы репарации не могут справиться со все возрастающим количеством дефектов. (Ж. Медведев, Л. Орджелом)

2. Чем больше избыточной ДНК, тем больше продолжительность жизни данного вида. (Ж. Медведев)

3. Возрастные изменения представляют собой продолжение нормальных генетических сигналов, регулирующих развитие животного от момента его зачатия до полового созревания.

Старение организма - это по существу старение и апоптоз ключевых клеток, гибель которых способна повлиять на физиологию всего организма.



Лесли Орджел
12.01.1927-27.10.2007

В 1982 году С.Р. Уманский предложил гипотезу, согласно которой старение может быть следствием плейотропного эффекта группы генов, несущих информацию о программированной гибели клетки (апоптозе). С одной стороны, эта программа необходима для развития и функционирования многоклеточного организма. Вместе с тем она делает неизбежной гибель клеток у взрослого организма. В таком случае старение является следствием постепенной убыли функционально активных клеток (Уманский, 1982).



Владимир Скулачев
21.02.1935

Часть исследователей во главе с академиком Скулачевым являются сторонниками теории клеточного апоптоза. Старение, с точки зрения Скулачева, – результат того, что в организме гибнет больше клеток, чем рождается, а отмирающие функциональные клетки заменяются соединительной тканью. Суть его работы – поиск методов противодействия разрушению клеточных структур свободными радикалами. По мнению ученого, старость – это болезнь, которую можно и нужно лечить, программу старения организма можно вывести из строя и тем самым выключить механизм, сокращающий нашу жизнь.

Кстати...

- Ежедневно у здорового человека возникает от 50 до 70 миллиардов новых клеток, и такое же количество их гибнет, в основном за счёт *апоптоза*. За год обновляется столько клеток, что их общий вес равен весу тела.