

ГМУ г.Семей
Кафедра патологической физиологии
По дисциплине общая патология.

СРС:

Патофизиология апоптоза.

Подготовил: Есентаев Н.А.
319 ОМ

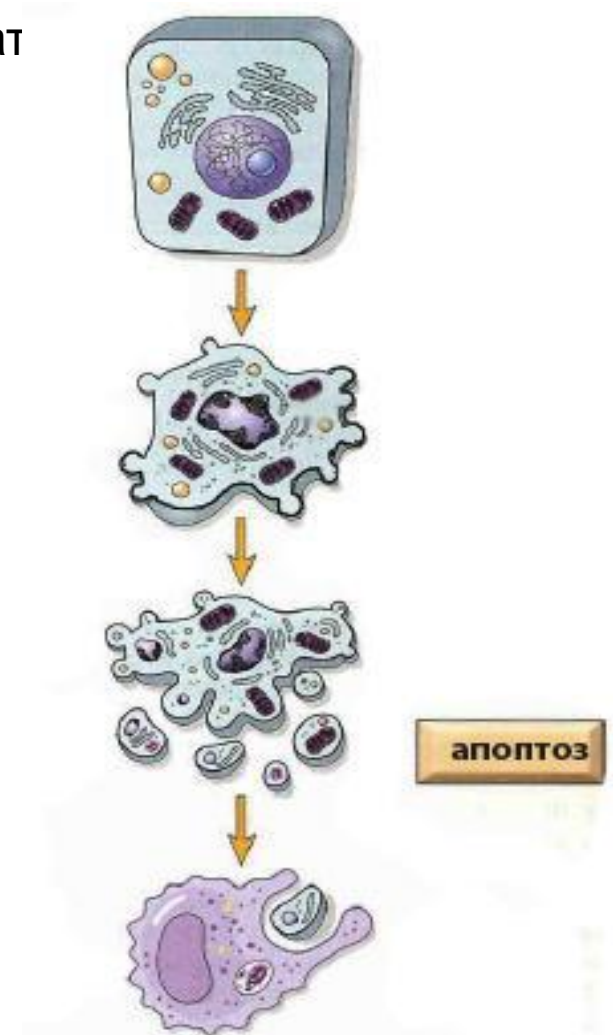
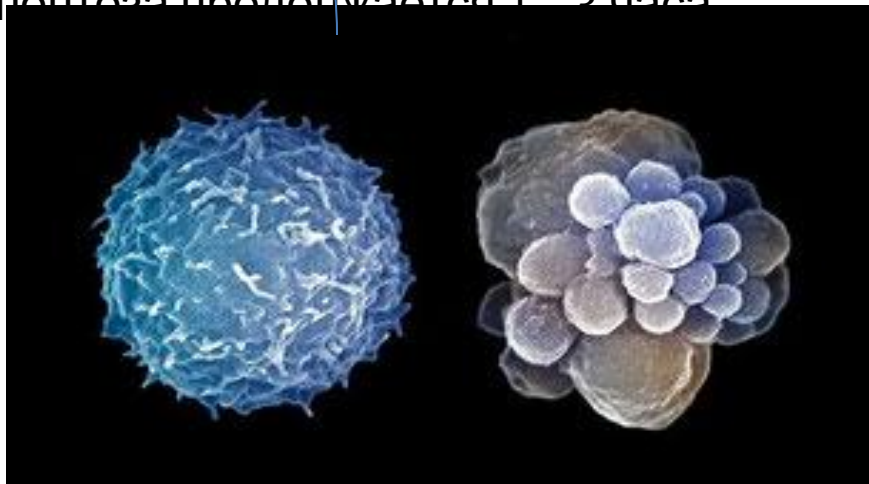
Проверил: д.м.н., профессор, академик
Жетписбаев Б.А.

План:

- Введение;
- Фазы апаптоза;
- Регуляция апаптоза;
- Роль апаптоза в организме;
- Патология, обусловленная нарушениями апоптоза;
- Вывод;
- Список использованной литературы.

Введение:

- **Апоптоз** – регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Морфологически регистрируемый процесс апоптоза продолжается 1–2 часа.



АПОПТОЗ

- Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных клеток. К тому же, апоптоз задействован в процессах *дифференциации* и *морфогенеза*, в поддержании клеточного *гомеостаза*, в обеспечении развития и функционирования *иммунной системы*.

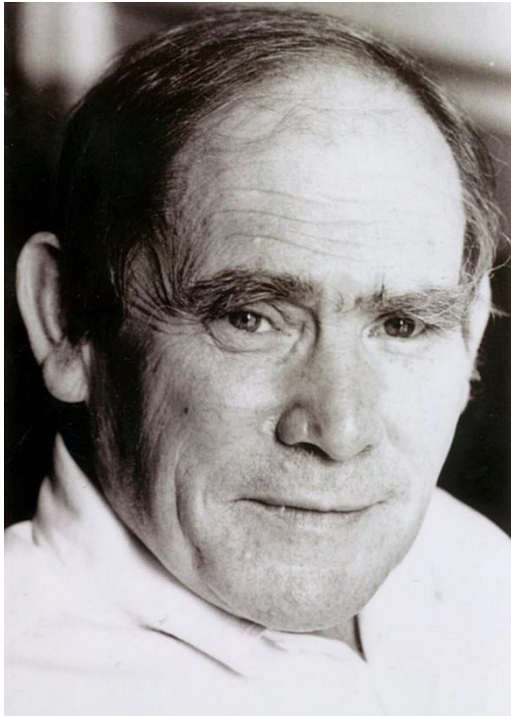


Апоптоз - клеточное харакири

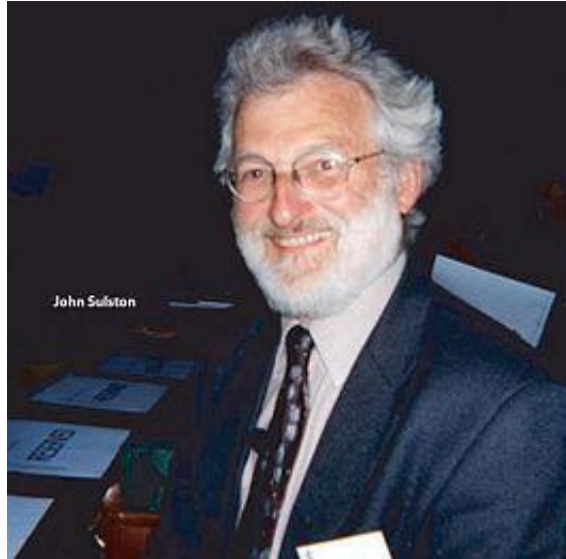
Краткие исторические

СВЕДЕНИЯ:

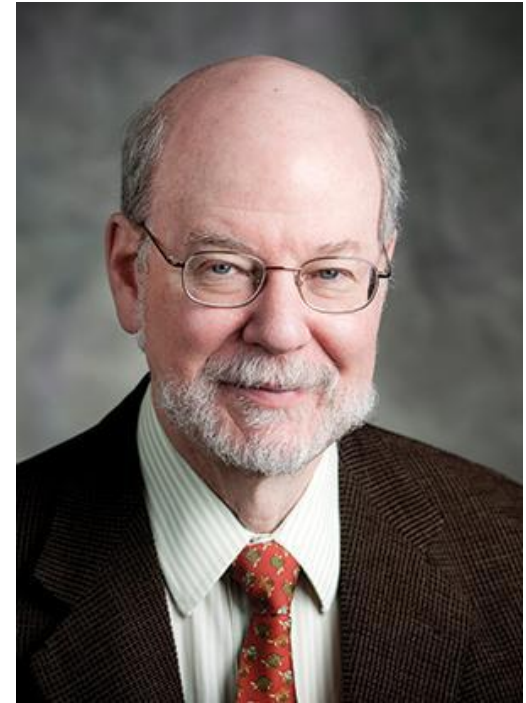
- Термин «апоптоз» был впервые употреблён в 1972 году в работе британских учёных — Дж. Керра, Э. Уайли и А. Керри.
- Одними из первых к изучению генетики и молекулярных механизмов апоптоза приступили **С. Бреннер, Дж. Салстон и Р. Хорвиц**, все трое в 2002 году были удостоены **Нобелевской премии по физиологии или медицине** за открытия в области генетической регуляции развития органов и за достижения в исследованиях программируемой клеточной смерти.



**Сидней
Бреннер**



**Джон Эдвард
Салстон**



**Ховард Роберт
Хорвиц**

- Интерес учёных связан с возможностью применения знаний о программируемой клеточной смерти в медицине при лечении *онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных* заболеваний.

- В организме среднестатистического взрослого человека в результате апоптоза погибает ежедневно порядка 50—70 миллиардов клеток. Для среднестатистического ребёнка в возрасте от 8 до 14 лет число клеток, погибших путём апоптоза, составляет порядка 20—30 миллиардов в день. Суммарная масса клеток, которые на протяжении 1 года жизни подвергаются разрушению, эквивалентна массе тела человека. Восполнение утраченных клеток обеспечивается за счёт *пролиферации* — увеличения клеточной популяции путём деления.



Апоптоз условно разделить на три фазы:

1. Сигнальная (индукторная)
2. Эффекторная
3. Деградационная (фаза экзекуции или деструкции)

Сигнальная фаза

- Инициация апоптоза может происходить посредством внешних или внутриклеточных факторов. Например, в результате гипоксии, гипероксии, субнекротического поражения химическими или физическими агентами, перекрёстного связывания соответствующих рецепторов, нарушения сигналов клеточного цикла, удаления факторов роста и метаболизма и т. д. Рецептор-зависимый процесс апоптоза начинается с взаимодействия внеклеточных лигандов с рецепторами клеточной гибели, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. Рецепторы относятся к суперсемейству TNF-рецепторов (англ.— «рецептор фактора некроза опухолей»). Наиболее изученными рецепторами смерти являются CD95 и TNFR1.

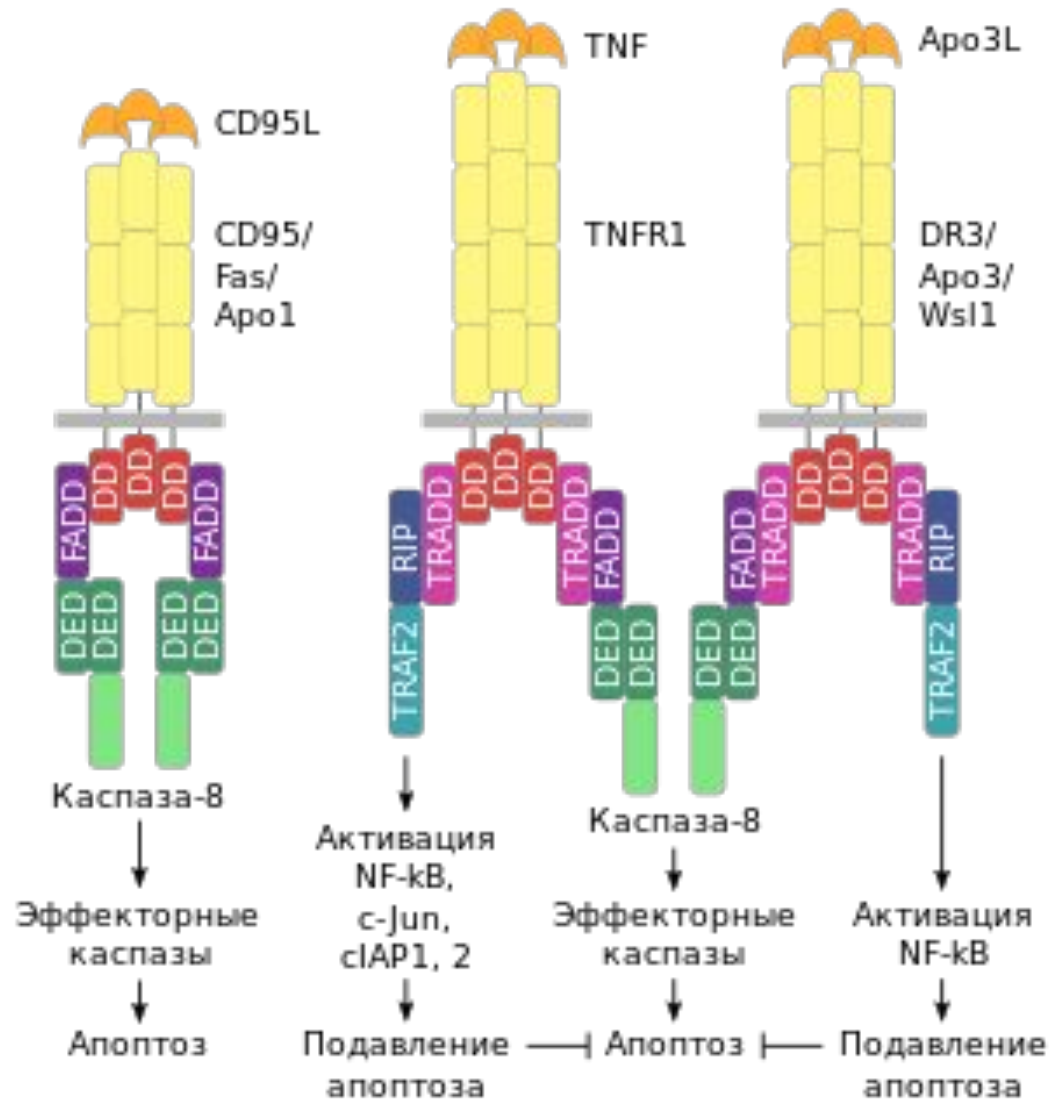


Схема передачи сигналов апоптоза при посредстве рецепторов смерти CD95, TNFR1 и DR3

Митохондриальный сигнальный путь

- Большинство форм апоптоза у позвоночных реализуется по митохондриальному пути. Митохондриальный сигнальный путь апоптоза реализуется в результате выхода апоптогенных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки. Высвобождение апоптогенных белков осуществляется двумя путями:
 1. За счёт разрыва митохондриальной мембраны
 2. За счет открытия высокопроницаемых каналов на внешней мембране митохондрий

- Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий.

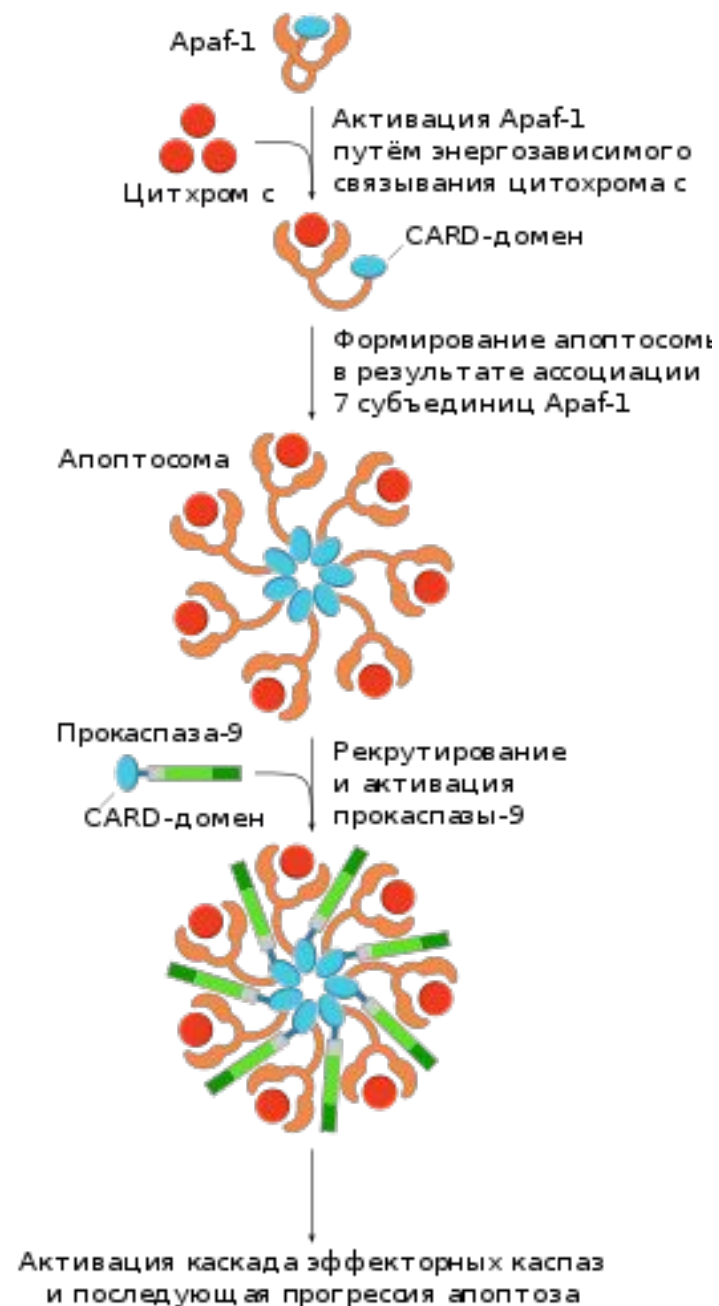
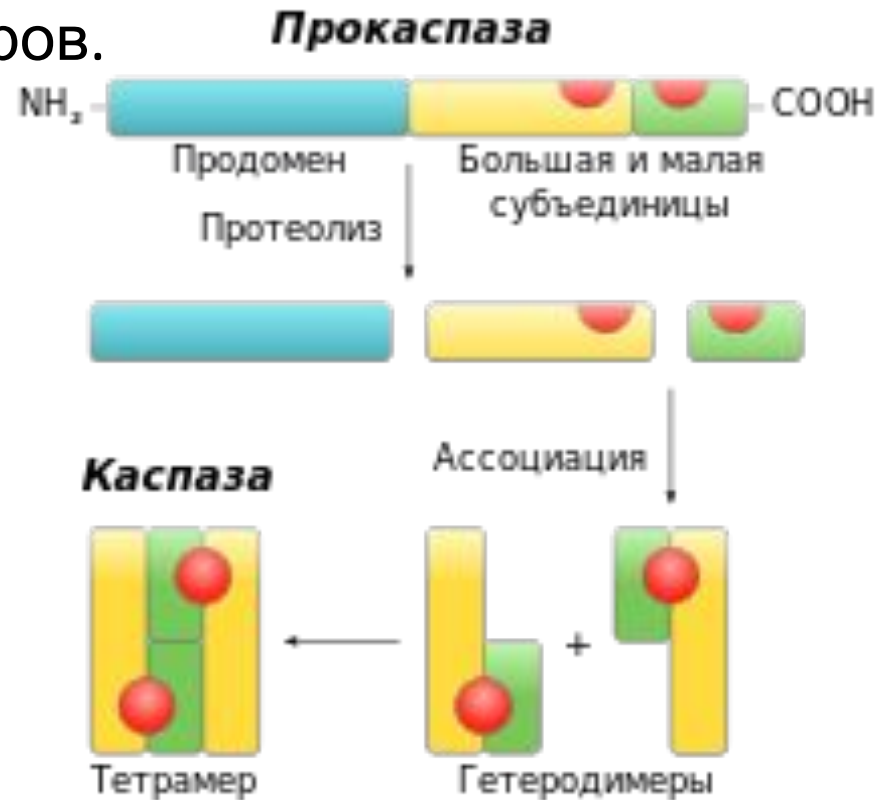


Схема образования апоптосомы

Эффекторная фаза

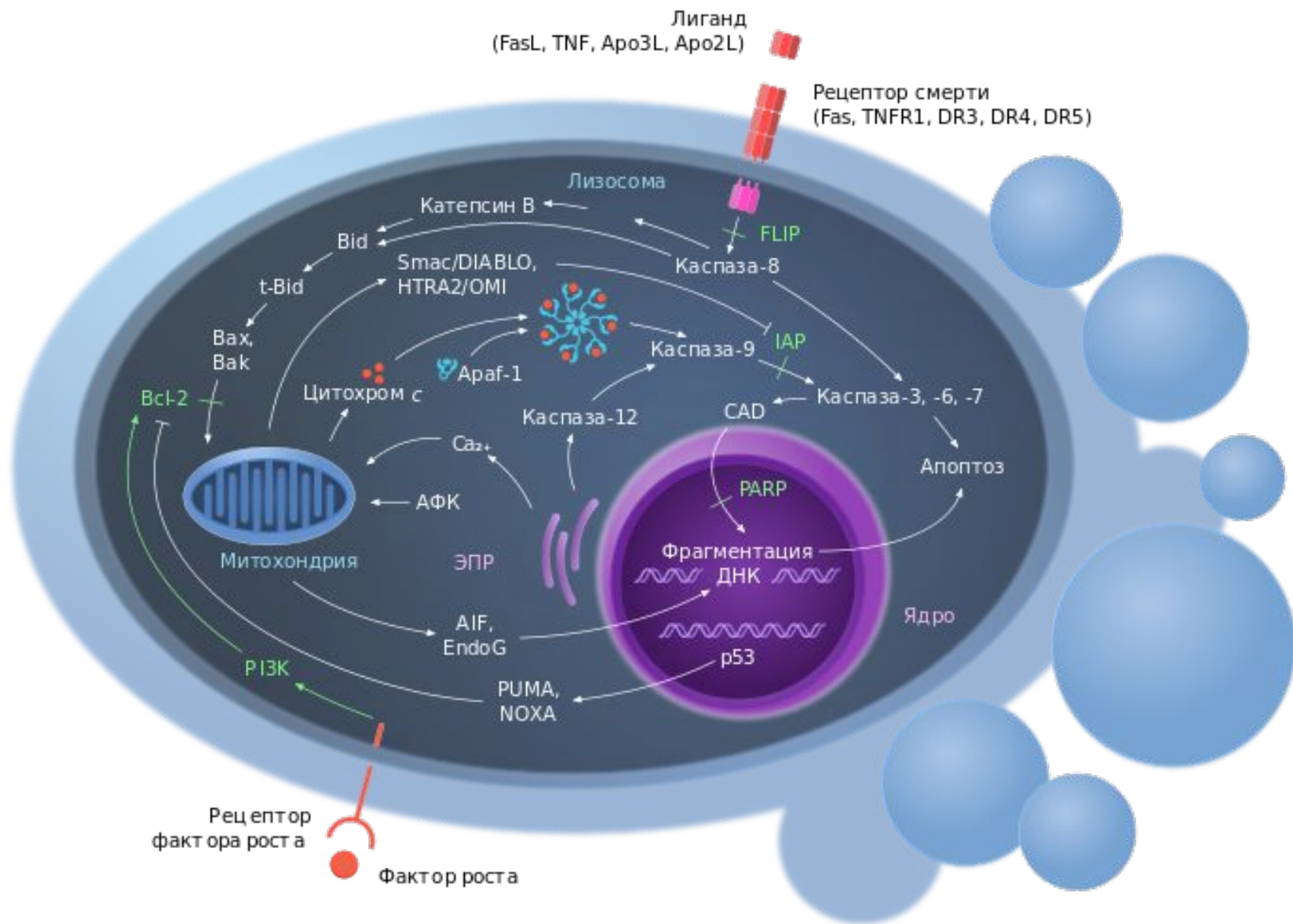
- В течение эффекторной фазы различные иницирующие пути конвертируются в один общий путь апоптоза. Как правило, происходит активация каскада белков-эффекторов.

Основными эффекторами апоптоза являются **каспазы**. В процессе активации они запускают каспазный каскад: сложно переплетённые цепочки взаимодействий иницирующих и эффекторных каспаз.



Деградационная фаза

- Итогом программируемой клеточной гибели вне зависимости от изначального инициирующего воздействия является деградация клетки путём **фрагментации** на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро (за 90 минут) фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции.



Обобщённая схема апоптоза млекопитающих

Регуляция апоптоза

- **Белки семейства Bcl-2** являются основными регуляторами митохондриального пути апоптоза. Они оказывают решающее воздействие на изменение проницаемости наружной мембраны митохондрий (МОМР). В семействе Bcl-2 различают проапоптотические и антиапоптотические белки.
- **Ингибиторы белков апоптоза** (англ. *inhibitors of apoptosis proteins, IAPs*). Основная роль ингибиторов белков апоптоза заключается в подавлении функционирования каспаз -3, -7, -9.
- FLIP — внутриклеточный ингибитор каспазы-8, блокирующий передачу сигнала апоптоза через рецепторы смерти.

Роль апоптоза в организме:

- Одной из главных функций апоптоза в организме является поддержание клеточного гомеостаза. Обеспечивается соотношение численности клеток разных типов, селекция клеток внутри популяции, удаление дефектных клеток.
- Во взрослом организме апоптоз обеспечивает обновление тканей путём поддержания сбалансированной численности клеток. Например увеличение численности эндотелиальных клеток и размера сосудов у мышей с прицельной инактивацией гена Braf, контролирующего апоптоз эндотелиальных клеток.

Редукция хвоста у головастика при превращении в лягушку:



Головастик паракринии

У животных роль апоптоза в морфогенезе отдельных органов или их частей наиболее отчётливо

процессе эмбриогенеза (**автономный апоптоз**). Например утрата хвоста зародышами амфибий или атрофия у них гипохорды объясняются массовым апоптозом целых клеточных популяций.



Лягушонок с остатками хвоста

АВТОНОМНЫЙ АПОПТОЗ

1. *Морфогенетический апоптоз* участвует в разрушении различных тканевых зачатков. Его нарушение приводит к синдактилии, расщеплению твердого нёба.
2. *Гистогенетический* возникает при дифференцировке тканей и органов (гормональная дифференцировка половых органов).
3. *Филогенетический* апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона.

- Даже во взрослом организме, атрофия гормонально-зависимых тканей в условиях снижения концентрации соответствующих гормонов также обусловлена апоптозом. Например, такие процессы протекают в женских половых органах в течение менструального цикла, или же в предстательной железе при снижении концентрации андрогенов.



Гистологическое сечение лапы эмбриона мыши (15 дней эмбриогенеза). Между всеми пальцами заметны **рудиментарные скопления клеток**, которые погибают путём апоптоза в процессе формирования конечности

Патология, обусловленная нарушениями апоптоза:

- Обычно организмы с обширными дефектами, обусловленными нарушениями апоптоза, погибают ещё на ранних стадиях онтогенеза. Регистрируются лишь локальные дефекты развившиеся уже во взрослых организмах.



Сросшиеся указательный и средний пальцы, результат незавершившегося или нарушенного апоптоза на стадии эмбриогенеза

- Патологические процессы развиваются в случае подавления или усиления апоптоза. При недостаточности апоптоза прогрессируют аутоиммунные процессы и злокачественные новообразования. При усилении апоптоза возникают аплазии и дегенеративные процессы, а также некоторые уродства с дефектами тканей.

Таблица 3-2. Дифференциальные признаки некроза и апоптоза

Признаки	Некроз	Апоптоз
Пусковой фактор	Разрушение мембраны под действием патологических стимулов	Деградация ДНК под действием физиологических и патологических стимулов
Распространенность	Группа клеток	Одиночная клетка
Биохимические изменения в клетке	Активация лизосомальных ферментов	Активация эндонуклеаз, фрагментирующих ДНК
Энергозависимость	Нет	Есть
Целостность цитоплазматической и внутриклеточных мембран	Нарушена	Сохранена
Морфологические изменения клетки	Увеличение размеров клетки, разрыхление мембраны, набухание (окноз) цитоплазмы, митохондрий, лизис ядра и гранул	Уменьшение размеров клетки, уплотнение и вздутие мембраны, кариопикноз, кариорексис, маргинация хроматина, конденсация и уплотнение гранул
Воспалительный ответ	Есть	Нет
Элиминация гибнущей клетки	Лизис клетки, фагоцитоз	Фрагментация клетки, поглощение фрагментов клетки (мембранных везикул, апоптотических телец) соседними клетками и фагоцитами

Вывод:

- Апоптоз для организма играет большую роль, выполняя защитный механизм. Но также, апоптоз может нарушаться и приводить к непоправимым дефектам организма и патологиям. В настоящее время изучению апоптоза уделяется большое внимание, связанное с методами противоопухолевого лечения.

Список использованной литературы:

1. *Сербин М. Е., Щербак Е. В.* Апоптоз и его молекулярные эффекторы // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии : Сборник / под редакцией проф., д. м. н. Н. Н. Ильинских. — Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2004.
2. Кузнецов, Мушкамбаров, 2007, с. 83.
3. *Michael G E O'Rourke and Kay A O Ellem.* John Kerr and apoptosis (англ.). Medical Journal of Australia (2000).
4. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В.Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И.Уразовой. 2010.
5. *Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В.* Иммунологические проблемы апоптоза. — М.: Эдиториал УРСС, 2002.
6. Апоптоз с участием эндоплазматического ретикулума. Сайт humbio.ru. 2011 года.
7. *Льюин Б. и др.* Клетки. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.
8. *Alberts B. et al.* Molecular biology of the cell. — 5th edition. — Garland science, 2008.