

АПОПТОЗ. МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Выполнила: Каукалова А.А

гр.Б278

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АПОПТОЗА

Апоптоз – феномен наследственно запрограммированной смерти клеток. Каждая клетка при своем рождении как бы запрограммирована на самоуничтожение. Условие ее жизни – блокирование этой суицидальной программы.

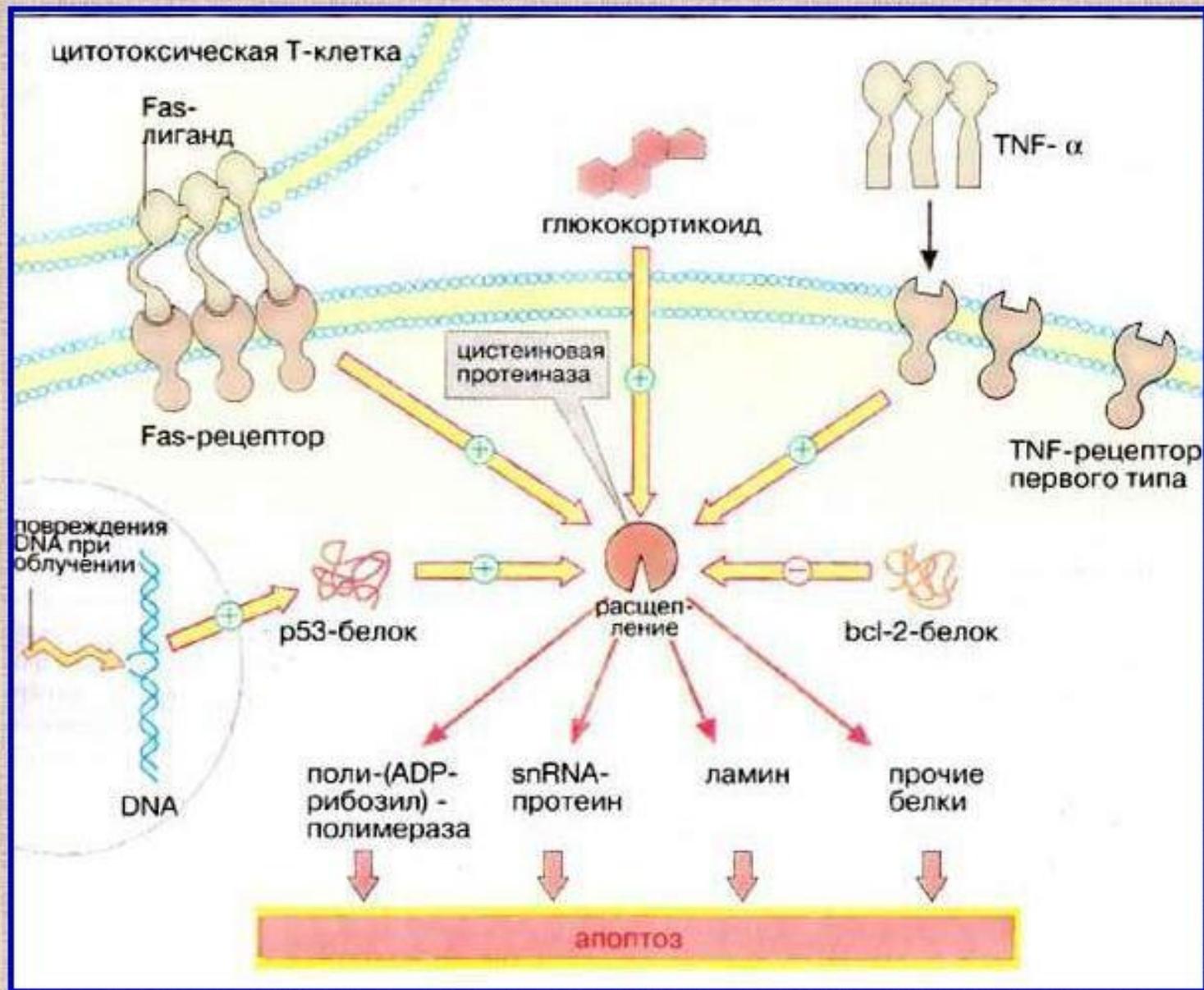


- **Апоптоз реализуется для клеток:**
 - = старых, отживших свой срок;
 - = клеток с нарушениями дифференцировки;
 - = клеток с нарушениями генетического аппарата;
 - = клеток, пораженных вирусами.
 - ***Морфологические признаки апоптоза.***
 - = сморщивание клетки;
 - = конденсация и фрагментация ядра;
 - = разрушение цитоскелета;
 - = буллезное выпячивание клеточной мембраны.
-

РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА

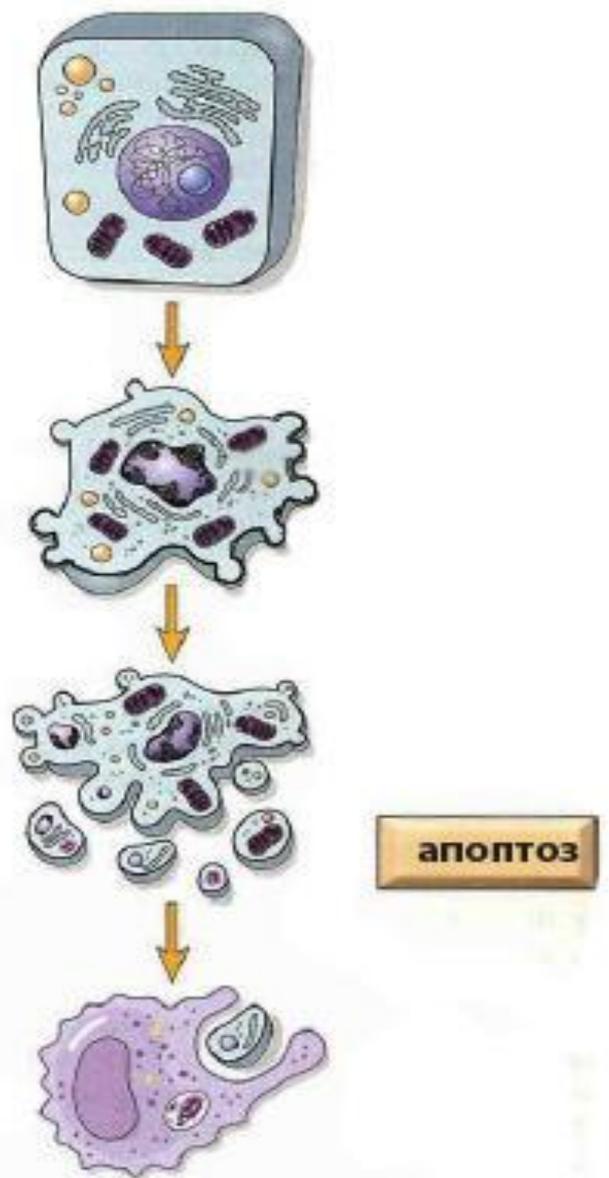
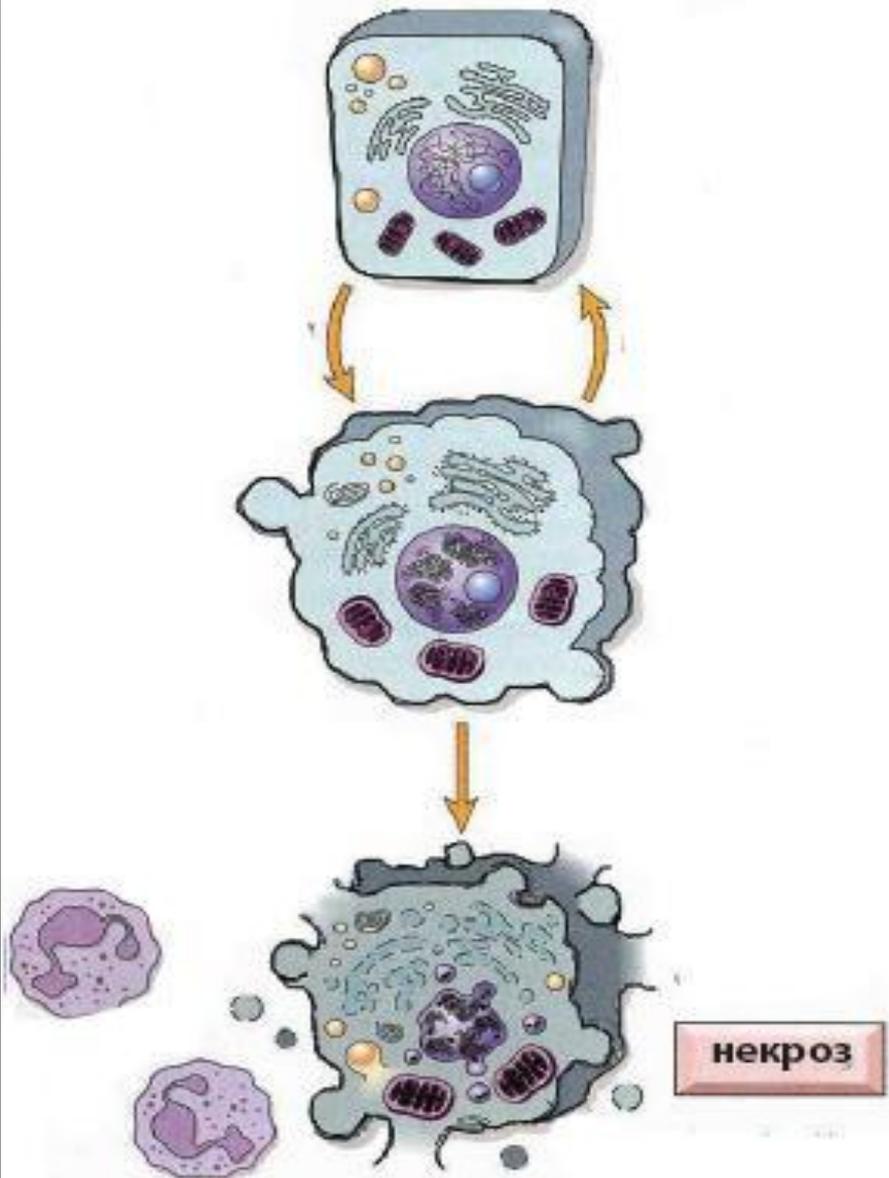
- Исследования последних лет привели к созданию модели апоптоза. По этой модели каждая клетка при своем рождении запрограммирована на самоуничтожение. Следовательно, условием ее жизни является блокирование этой суицидальной программы. *Основная задача регуляции апоптоза – держать эффекторные каспазы в неактивном состоянии, но быстро переводить их в активную форму в ответ на минимальное действие соответствующих индукторов.*
- Отсюда, понятие ингибиторов и активаторов апоптоза.
-
- Ингибиторы апоптоза (=антиапоптотические факторы). К наиболее серьезным ингибиторам апоптоза относятся ростовые факторы. Другие: нейтральные аминокислоты, цинк, эстрогены, андрогены, некоторые белки.
- Пример: Белки семейства IAP – подавляют активность каспаз 3 и 9. Запомнить: один из этих белков (Survivin) обнаружен в опухолевых клетках. С ним связывают резистентность опухолевых клеток к химиотерапии
-
- Активаторы апоптоза (=проапоптотические факторы). Это проапоптотические гены и их продукция: а) гены семейства BCL-2 (BAX и BID); б) гены Rb и P53 (запускают апоптоз, если клетка задержана механизмом checkpoint).
- Резюме. Патогенез многих заболеваний, в том числе и опухолевых, связан со снижением способности клеток подвергаться апоптозу. Отсюда накопление поврежденных клеток и формирование опухоли.
-

Регуляция апоптоза



ЧЕМ АПОПТОЗ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ НЕКРОЗА

- Главное различие между апоптозом и некрозом заключается в причине клеточной дегенерации. В первом случае источником разрушения служат молекулярные инструменты самой клетки, которые работают под строгим контролем и требуют затрат энергии АТФ. При некрозе происходит пассивное прекращение жизнедеятельности из-за внешнего повреждающего воздействия. Апоптоз – это естественный физиологический процесс, сконструированный таким образом, чтобы не вредить окружающим клеткам. Некроз – это неконтролируемое патологическое явление, возникающее в результате критических повреждений. Поэтому неудивительно, что механизм, морфология и последствия апоптоза и некроза во многом противоположны. Однако имеются и общие черты.



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА КЛЕТКИ

- Развитие апоптоза обуславливается совокупным действием двух молекулярных систем: индукционной и эффекторной. Первый блок отвечает за контролируемый запуск ЗГК. В него входят так называемые рецепторы смерти, Cys-Asp-протеазы (каспазы), ряд митохондриальных компонентов и проапоптических белков. Все элементы индукционной фазы можно разделить на триггеры (участвуют в индукции) и модуляторы, обеспечивающие трансдукцию сигнала смерти.

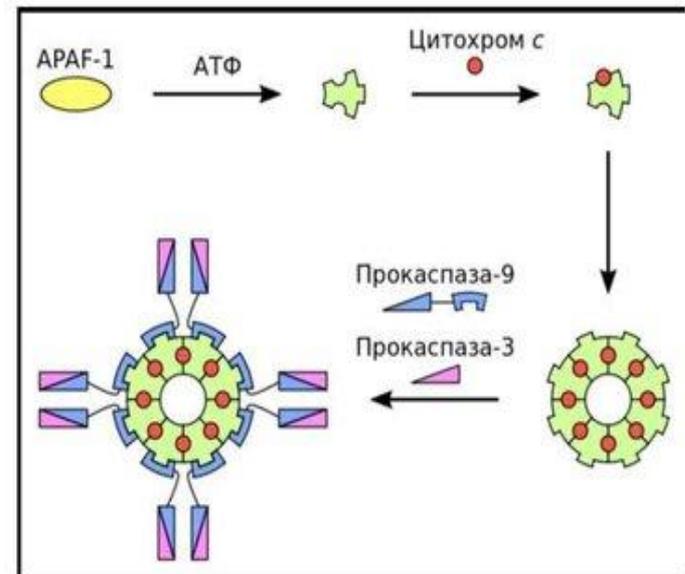
Молекулярные механизмы апоптоза

2 механизма запуска апоптоза

- 1 – (внутренний) митохондриальный
- 2 – (внешний) опосредованный рецепторами смерти

Молекулярные этапы апоптоза

- Активация рецепторов смерти Fas, TNF
- передают цитотоксический сигнал в цитозоль на адаптерные белки (FADD – Fas-ассоциированный сигнал клеточной гибели)
- Взаимодействие образовавшегося комплекса с инициаторной каспазой (8 или 9)
- Активация исполнительных каспаз (3)
- Расщепление белков и нуклеиновых кислот
- Появление на мембране клетки рецепторов для распознавания макрофагами



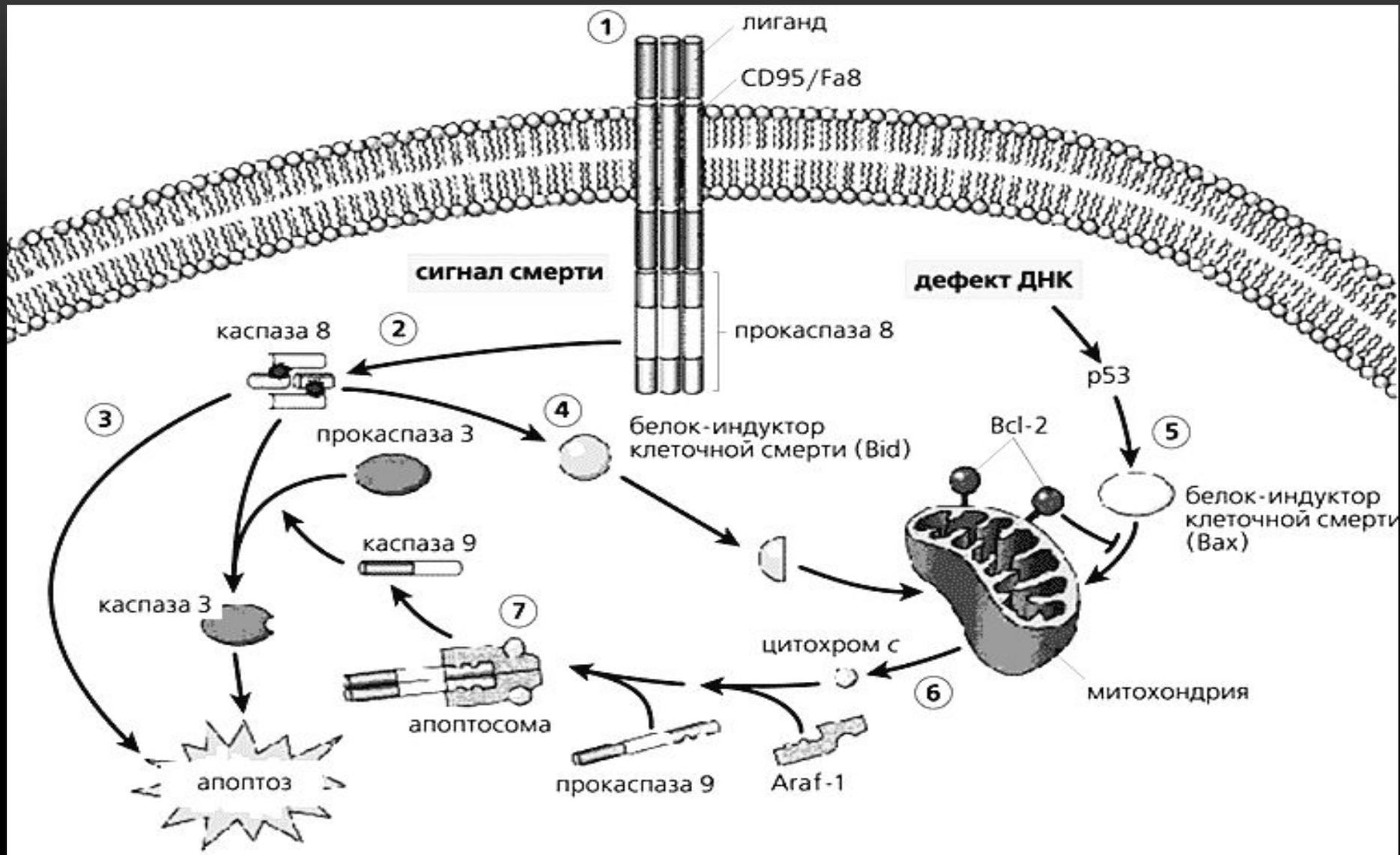
ФАКТОРЫ АПОПТОЗА

- Структурно-морфологические и биохимические изменения при апоптозе осуществляются определенным набором специализированных клеточных инструментов, среди которых наиболее важными являются каспазы, нуклеазы и мембранные модификаторы. Каспазы – группа ферментов, разрезающих пептидные связи по остаткам аспарагина, фрагментируя белки на крупные пептиды. До начала апоптоза присутствуют в клетке в неактивном состоянии из-за ингибиторов. Главной мишенью каспаз являются ядерные белки. Нуклеазы – ответственны за разрезание молекул ДНК. Особо важна в развитии апоптоза активная эндонуклеаза CAD, разрывающая участки хроматина в областях линкерных последовательностей. В результате образуются фрагменты длиной 120-180 нуклеотидных пар. Комплексное воздействие протеолитических каспаз и нуклеаз приводит к деформации и фрагментации ядра.



РОЛЬ КАСПАЗ В КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

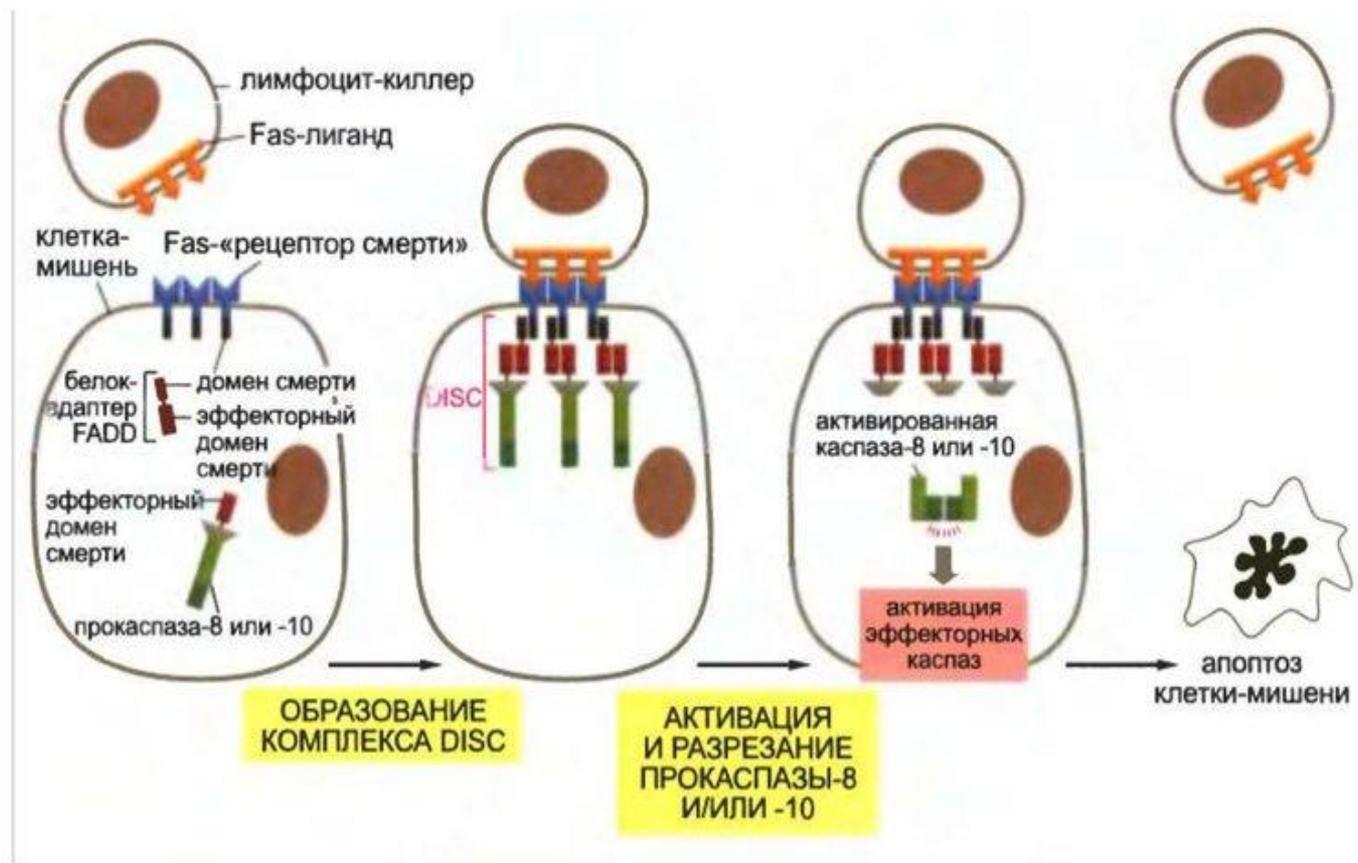
- Семейство каспаз включает 14 белков. Часть из них не задействована в апоптозе, а остальные подразделяются на 2 группы: инициаторные (2, 8, 9, 10, 12) и эффекторные (3, 6 и 7), которые иначе называются каспазами второго эшелона. Все эти белки синтезируются в виде предшественников – прокаспаз, активируемых протеолитическим расщеплением, суть которого состоит в отсоединении N-концевого домена и разделении оставшейся молекулы на две части, в последствии ассоциирующиеся в димеры и тетрамеры. Инициаторные каспазы необходимы для активации эффекторной группы, которая проявляет протеолитическую активность в отношении различных жизненно важных клеточных белков. К субстратам каспаз второго эшелона относятся: ферменты репарации ДНК; ингибитор белка p-53; поли-(ADP-рибозо)-полимераза; ингибитор ДНК-азы DFF (разрушение этого белка приводит к активации эндонуклеазы CAD) и др. Общее количество мишеней эффекторных каспаз насчитывает более 60 белков. Ингибирование апоптоза клеток еще возможно на стадии активации инициаторных прокаспаз. Когда эффекторные каспазы вступают в действие, процесс становится необратимым.



ПУТИ АКТИВАЦИИ АПОПТОЗА

Передача сигнала для запуска апоптоза клетки может быть осуществлена двумя путями: рецепторным (или внешним) и митохондриальным. В первом случае процесс активируется через специфические рецепторы смерти, воспринимающие внешние сигналы, которыми служат белки семейства TNF (фактора некроза опухолей) или Fas-лиганды, расположенные на поверхности Т-киллеров. В состав рецептора входит 2 функциональных домена: трансмембранный (предназначенный для связи с лигандом) и ориентированный внутрь клетки "домен смерти", индуцирующий апоптоз. Механизм рецепторного пути основывается на образовании DISC-комплекса, активирующего инициаторные каспазы 8 или 10. Сборка начинается со взаимодействия домена смерти с внутриклеточными адапторными белками, которые, в свою очередь, связывают инициаторные прокаспазы. В составе комплекса последние превращаются в функционально-активные каспазы и запускают дальнейший апоптозный каскад.

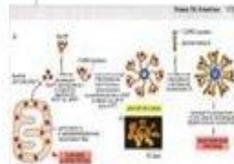
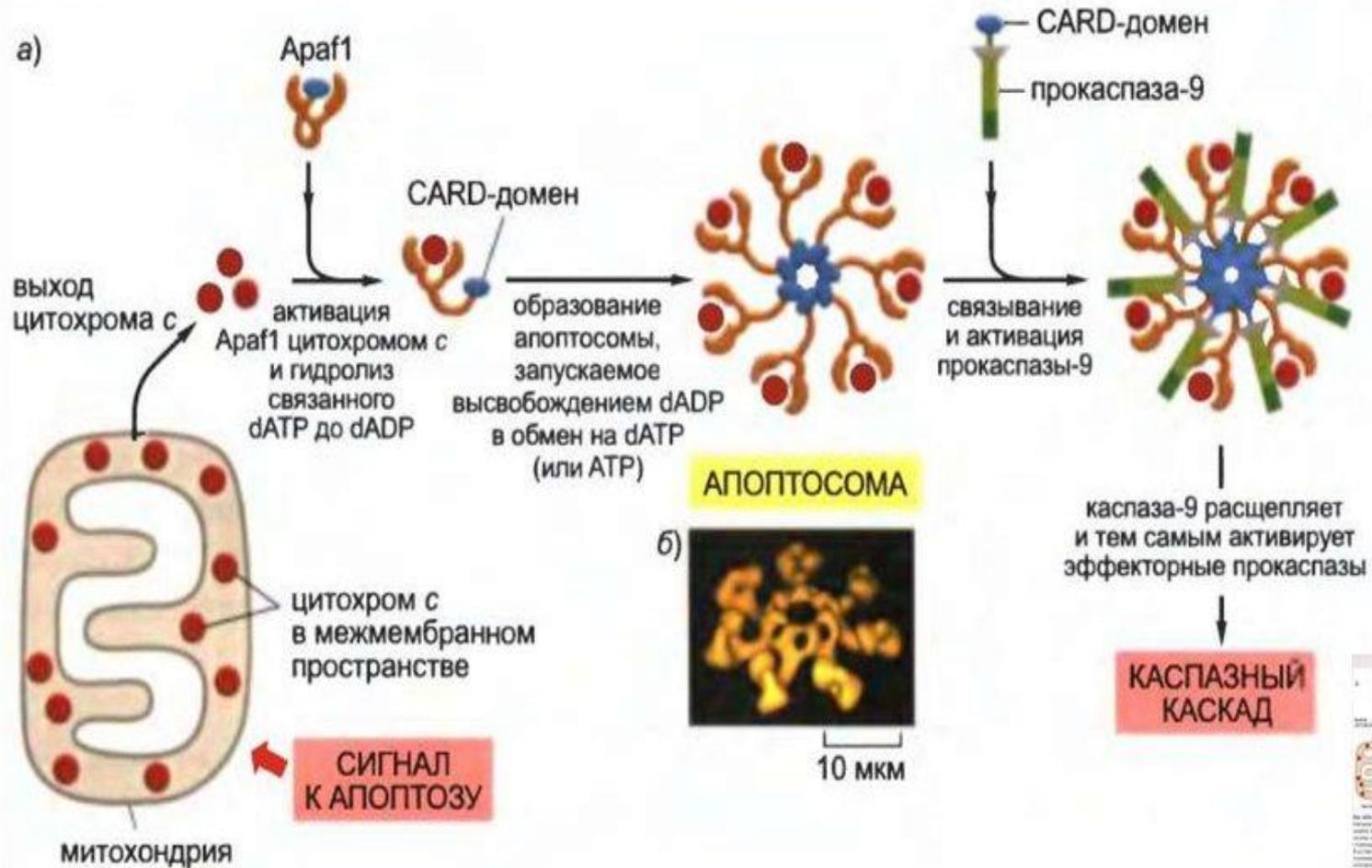
Внешний путь апоптоза



Механизм внутреннего пути основан на активации протеолитического каскада особыми митохондриальными белками, выброс которых контролируется внутриклеточными сигналами. Выход компонентов органоидов осуществляется через образование огромных пор. Особая роль в запуске принадлежит цитохрому c. Попадая в цитоплазму, этот компонент электротранспортной цепи связывается с белком Araf1 (апоптотический фактор активации протеаз), что приводит к активации последнего. Затем Araf1 связывают инициаторные прокаспазы 9, которые по механизму каскада запускают апоптоз. Контроль внутреннего пути осуществляется особой группой белков семейства Bcl2, которые регулируют выход межмембранных компонентов митохондрий в цитоплазму. В составе семейства имеются как проапоптотические, так и антиапоптотические белки, баланс между которыми и определяет, будет ли запущен процесс. К одним из мощных факторов, запускающих апоптоз по митохондриальному механизму, относятся реактивные формы кислорода. Еще одним значимым индуктором является белок p53, который активирует митохондриальный путь при наличии ДНК-повреждений. Иногда запуск апоптоза клеток сочетает в себе сразу два пути: как внешний, так и внутренний. Последний обычно служит для усиления рецепторной активации.

Внутренний путь апоптоза

а)



Small text at the bottom right corner, likely a reference or source information.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

