

# 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.

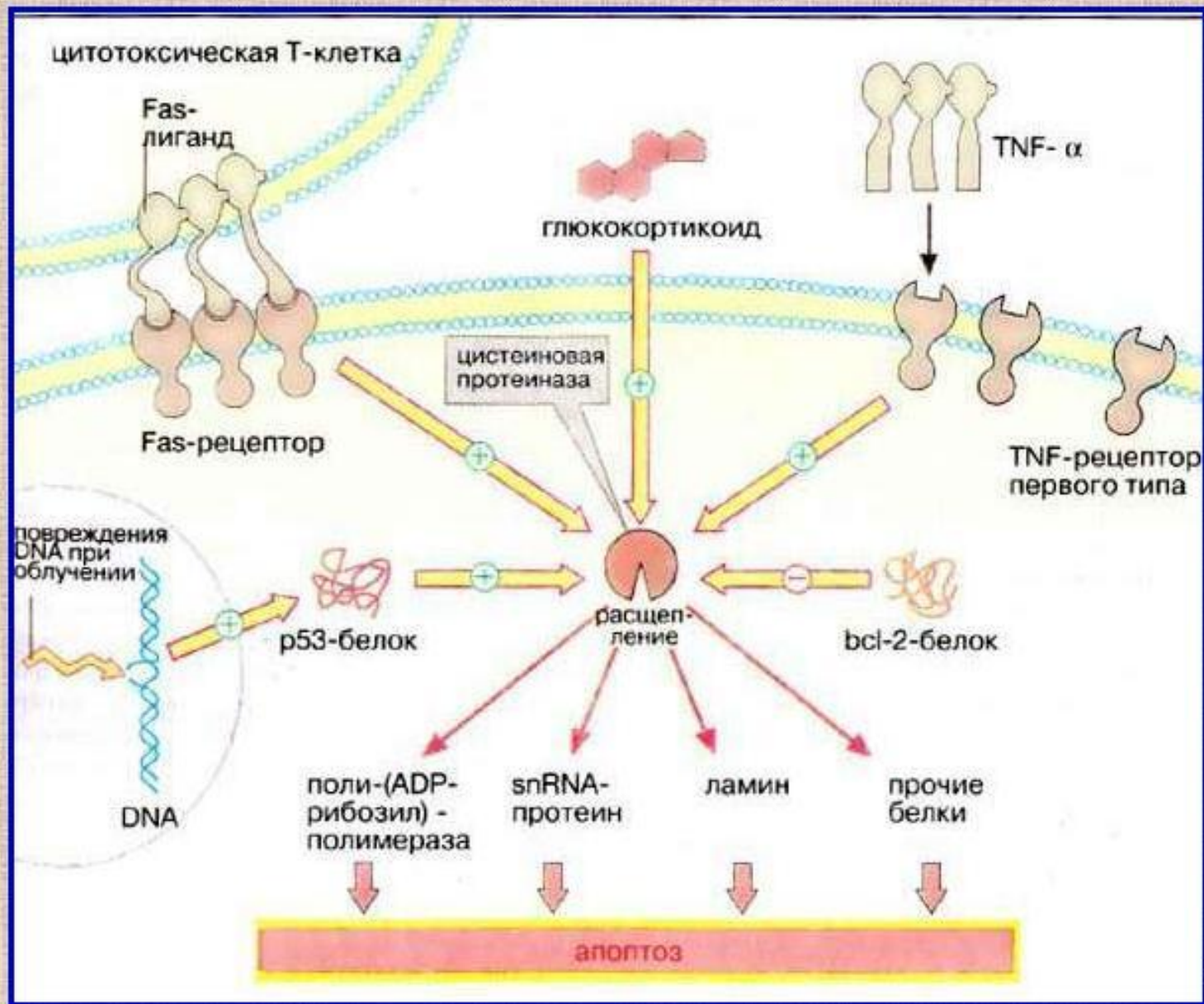


- **Апоптоз реализуется для клеток:**
  - = старых, отживших свой срок;
  - = клеток с нарушениями дифференцировки;
  - = клеток с нарушениями генетического аппарата;
  - = клеток, пораженных вирусами.
  - ***Морфологические признаки апоптоза.***
  - = сморщивание клетки;
  - = конденсация и фрагментация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

# РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА

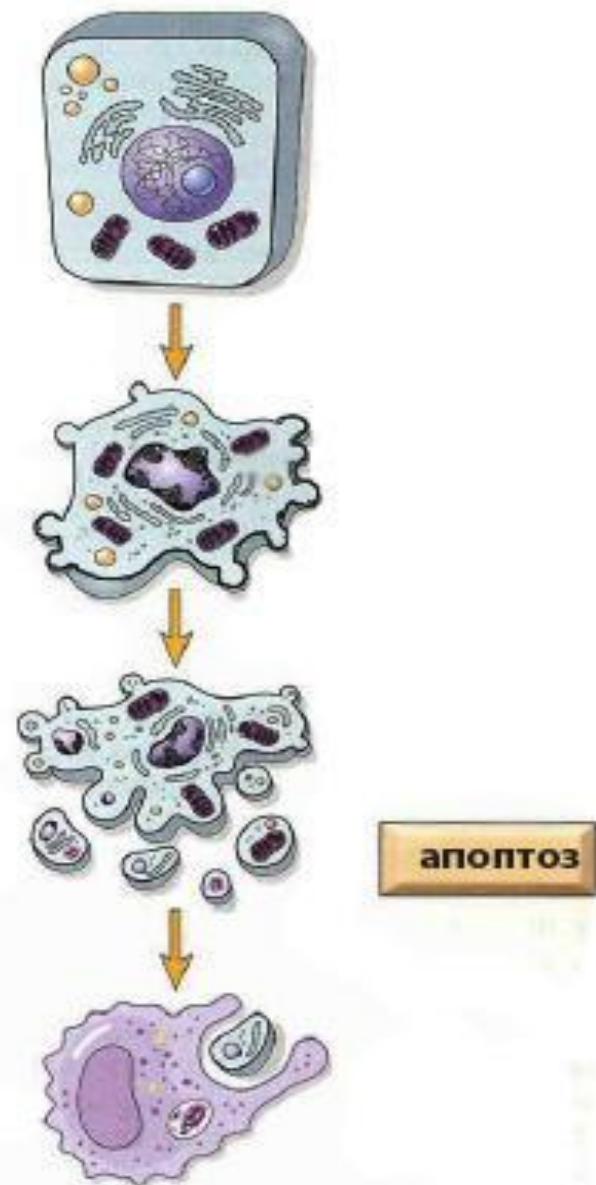
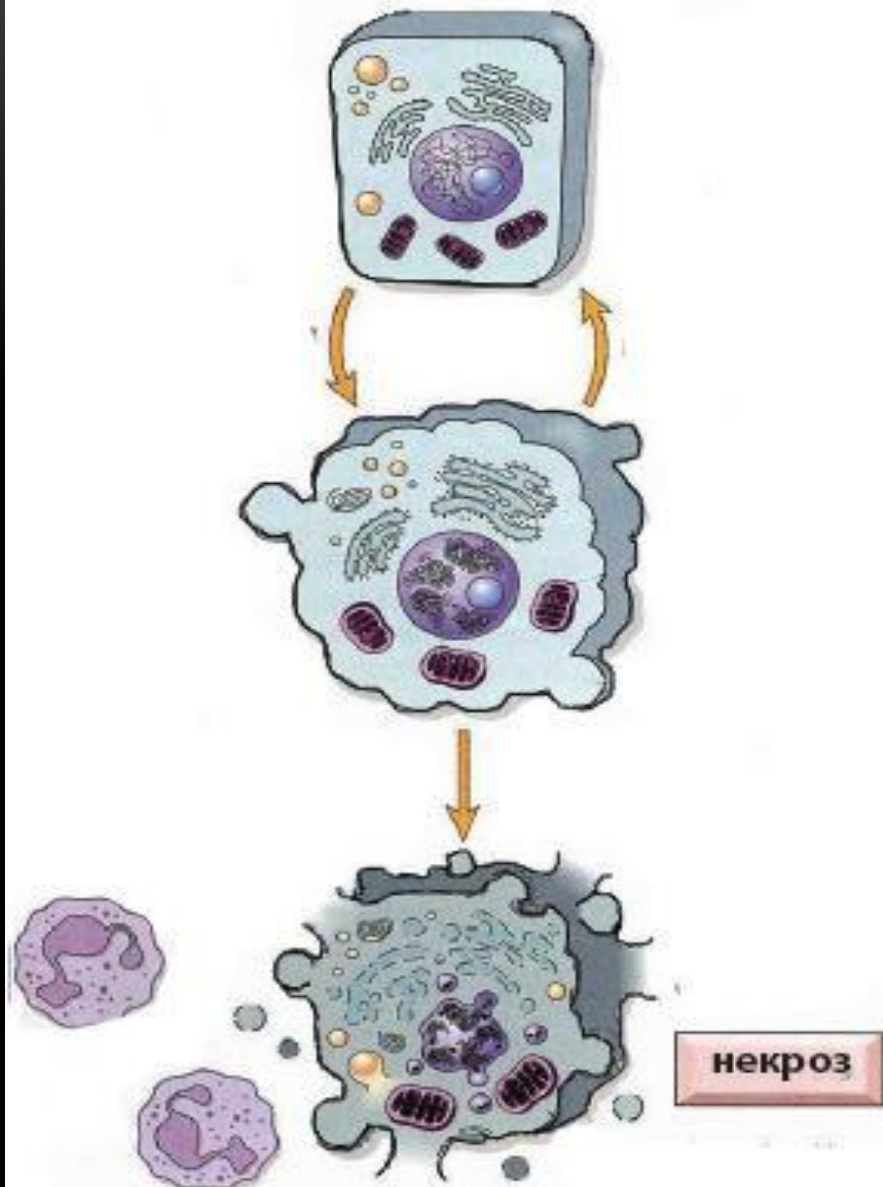
- Исследования последних лет привели к созданию модели апоптоза. По этой модели каждая клетка при своем рождении запрограммирована на самоуничтожение. Следовательно, условием ее жизни является блокирование этой суицидальной программы. *Основная задача регуляции апоптоза – держать эффекторные каспазы 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.



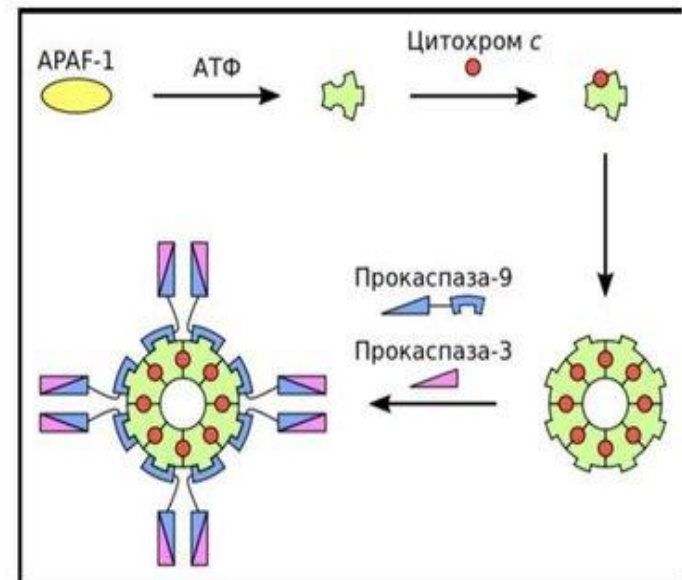
# Молекулярные механизмы апоптоза

## 2 механизма запуска апоптоза

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

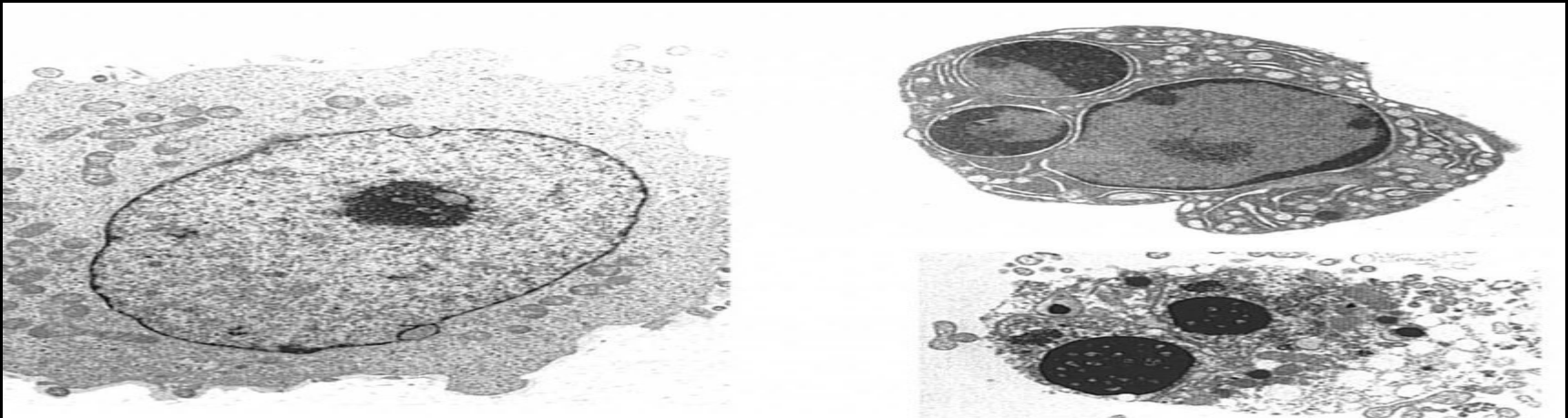
## Молекулярные этапы апоптоза

- 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



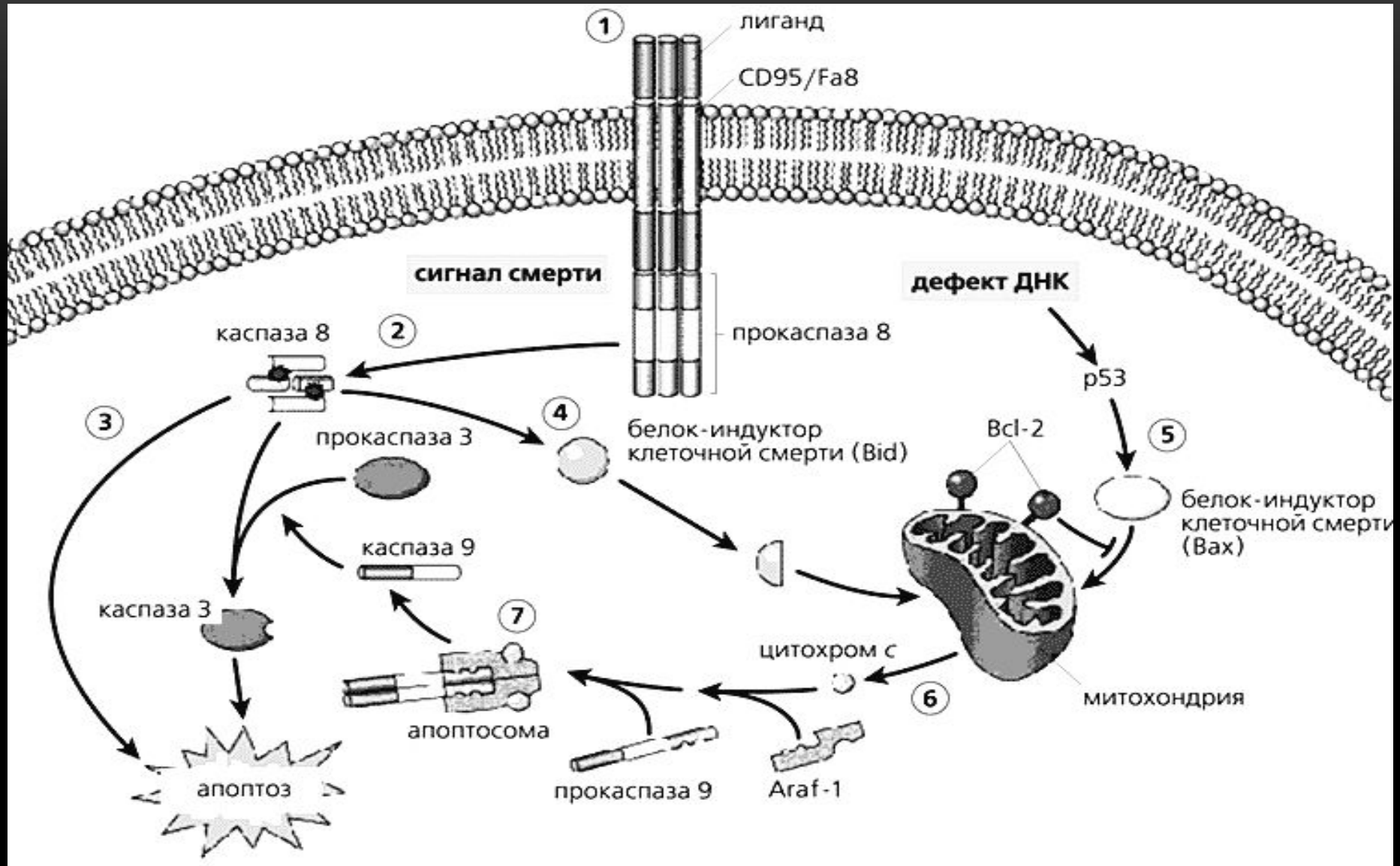
# ФАКТОРЫ АПОПТОЗА

- 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

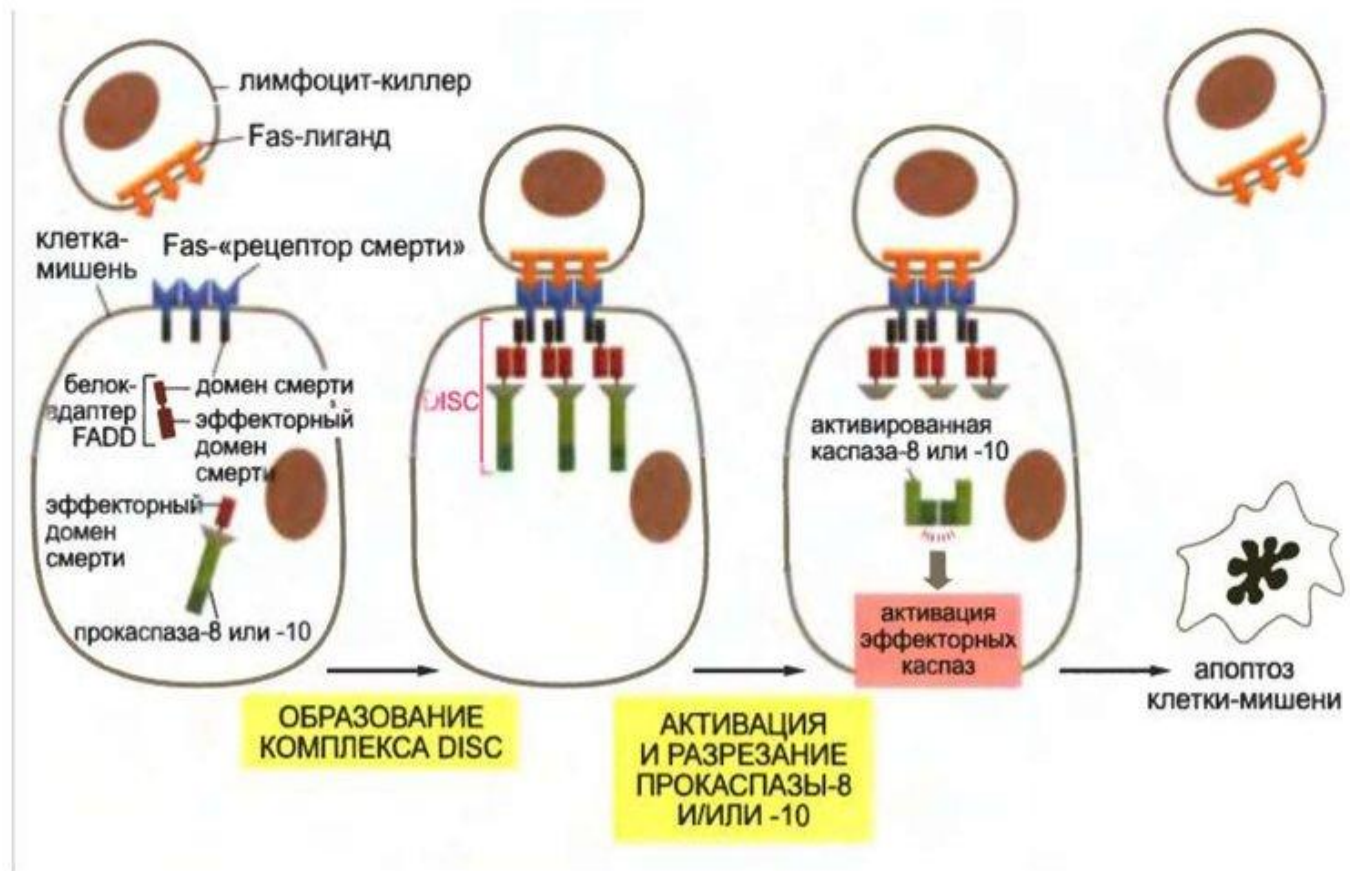
- Семейство каспаз включает 14 белков. Часть из них не задействована в апоптозе, а остальные подразделяются на 2 группы: инициаторные (2, 8, 9, 10, 12) и эффекторные (3, 6 и 7), которые иначе называются каспазами второго эшелона. Все эти белки синтезируются в виде предшественников – прокаспаз, активируемых 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.

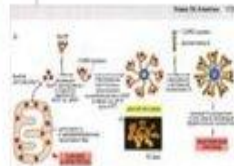
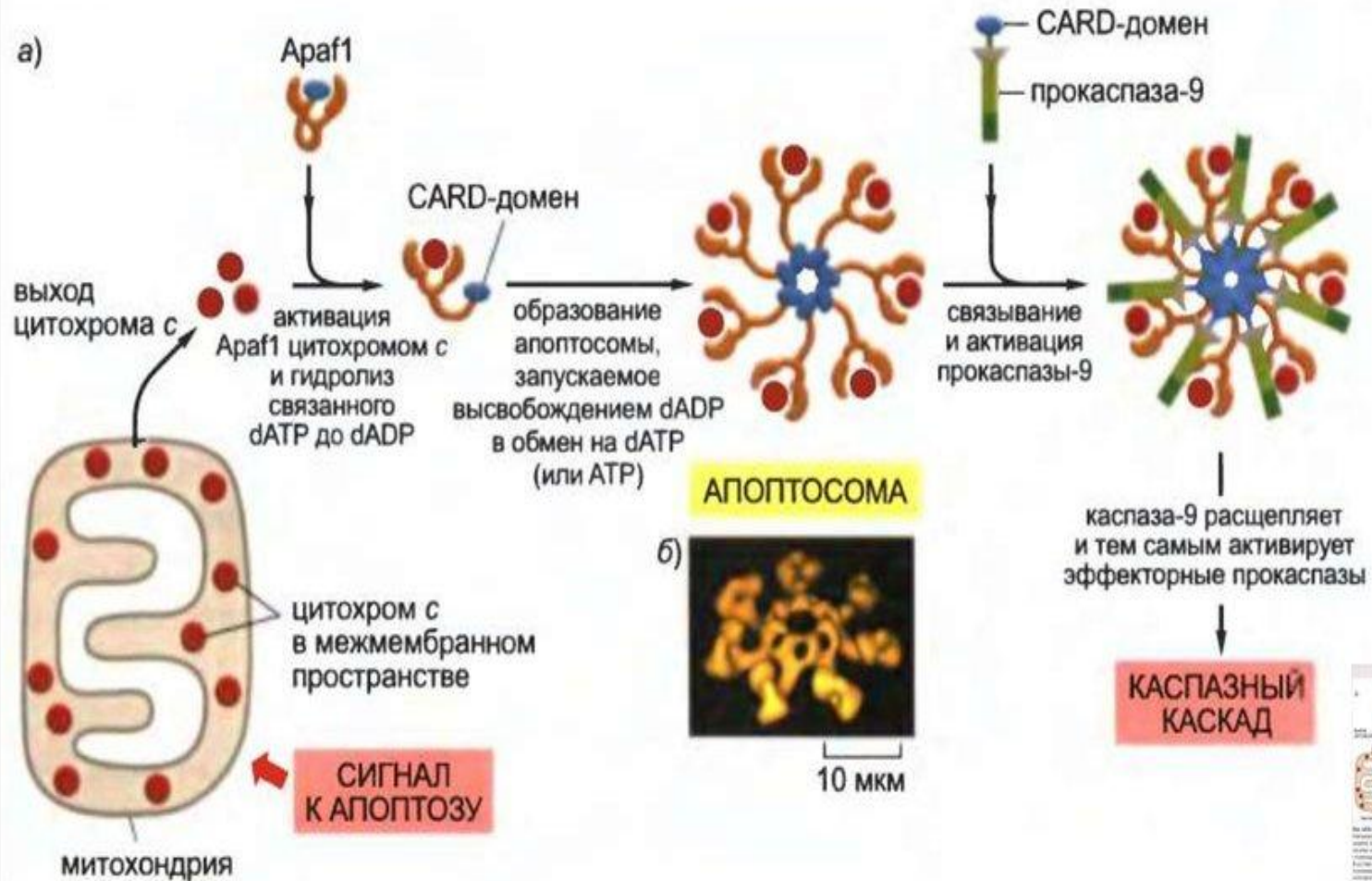
# Внешний путь апоптоза



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 с. Попадая в цитоплазму, этот компонент электротранспортной цепи связывается с белком Араf1 (апоптотический фактор активации протеаз), что приводит к активации последнего. Затем Араf1 связывают инициаторные прокаспазы 9, которые по механизму каскада запускают апоптоз. Контроль внутреннего пути осуществляется особой группой белков семейства Bcl12, 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)



Внутренний путь апоптоза. Сигнал к апоптозу вызывает выход цитохрома с из межмембранного пространства митохондрии. Цитохром с связывается с Араf1, что приводит к активации Араf1 и гидролизу связанного dATP до dADP. Высвобождение dADP в обмен на dATP (или ATP) приводит к образованию апоптосомы. Апоптосома состоит из Араf1 и цитохрома с. Апоптосома связывает и активирует прокаспазу-9. Активированная прокаспазы-9 расщепляет и тем самым активирует эффекторные прокаспазы, что приводит к каспазному каскаду.



***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!***

