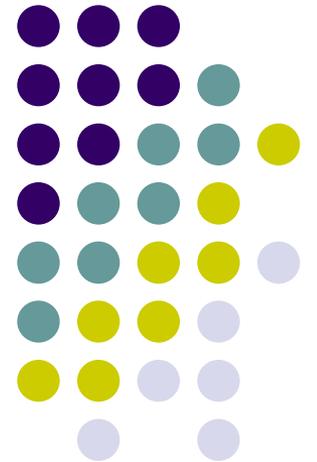




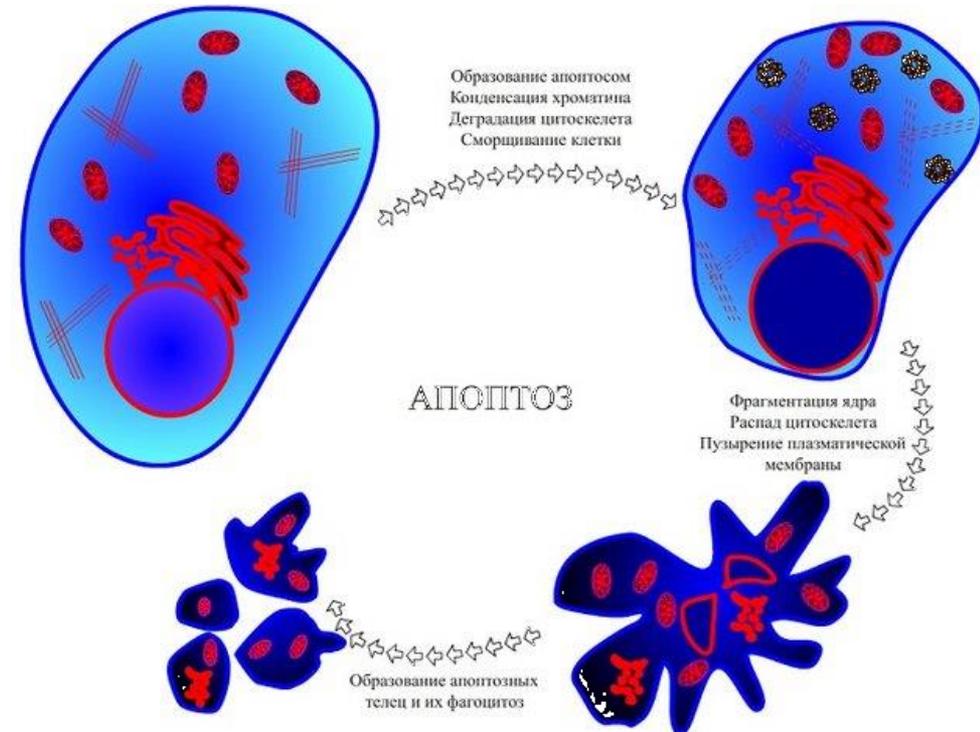
ΑΠΟΠΤΩΣΗ



- Апоптоз (от греч. *απόπτωσις* — отделение лепестков от цветов, листопад) — особый генетически запрограммированный и регулируемый тип гибели клетки путем разделения её на части.



- В настоящее время выделяют около 15 вариантов программированной клеточной гибели (ПКГ), среди которых одним из наиболее распространенных и хорошо изученных является апоптоз.

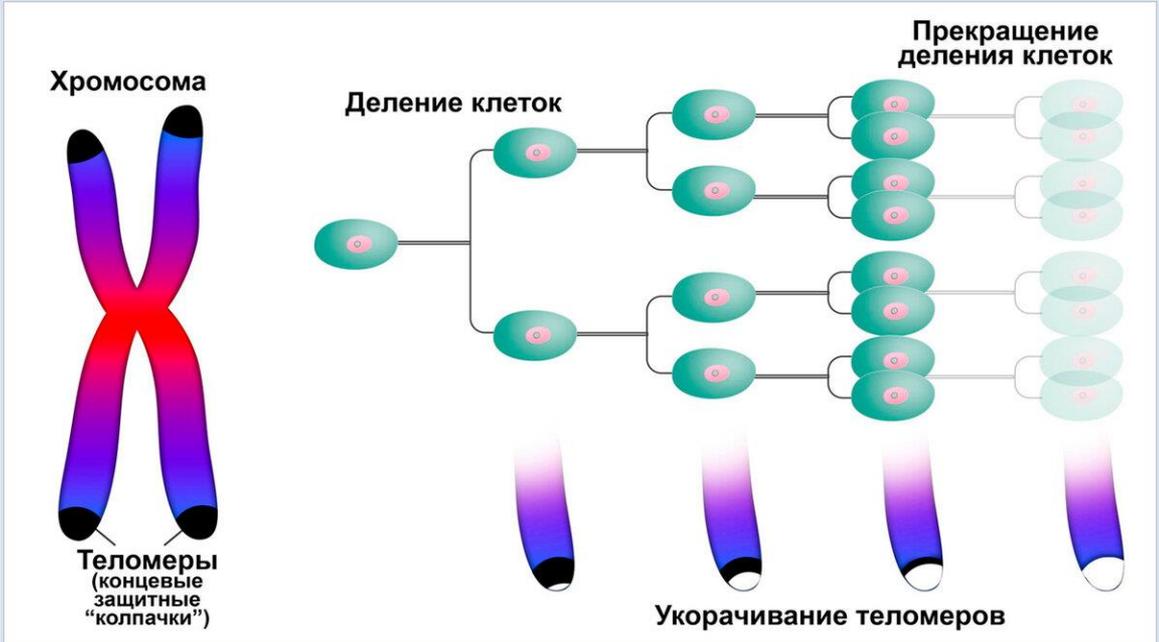


Лимит Хейфлика или биочасы

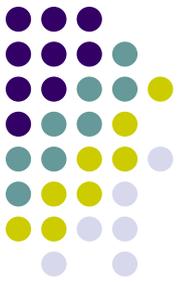
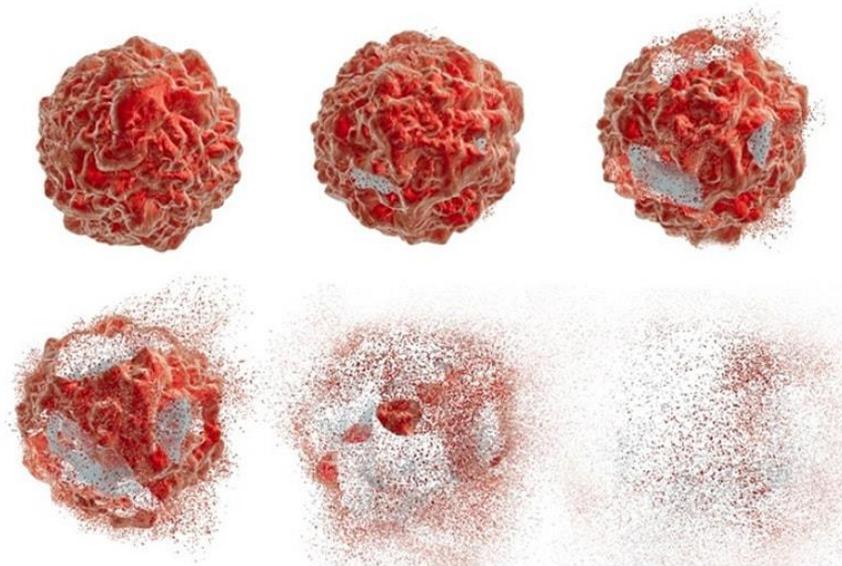


Граница количества делений соматических клеток, названа честь её открывателя Леонарда Хейфлика. В 1961 году Хейфлик наблюдал, как клетки человека, делящиеся в клеточной культуре, умирают приблизительно после 50 делений и проявляют признаки старения при приближении к этой границе.

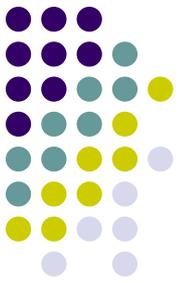
Данная граница была найдена в культурах всех полностью дифференцированных клеток как человека, так и других многоклеточных организмов



- 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.



КЛЕТОЧНЫЙ ГОМЕОСТАЗ



- ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК



- ГИБЕЛЬ КЛЕТОК АПОПТОЗОМ

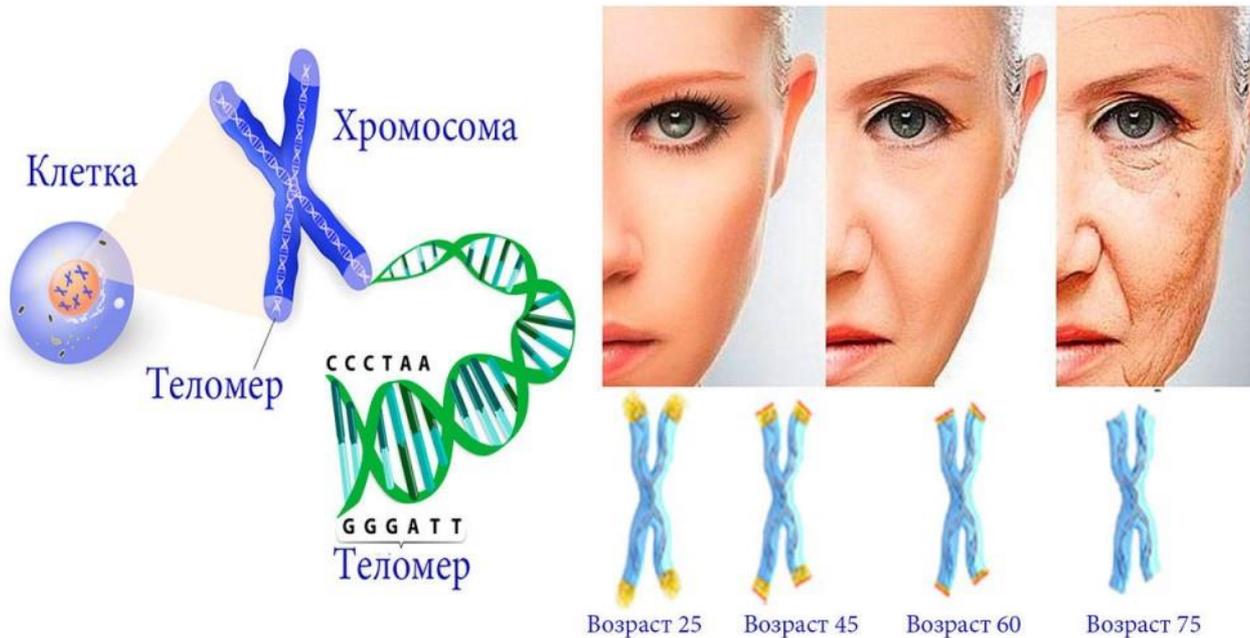
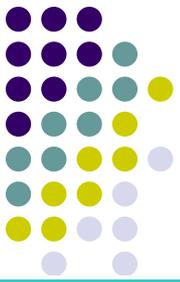


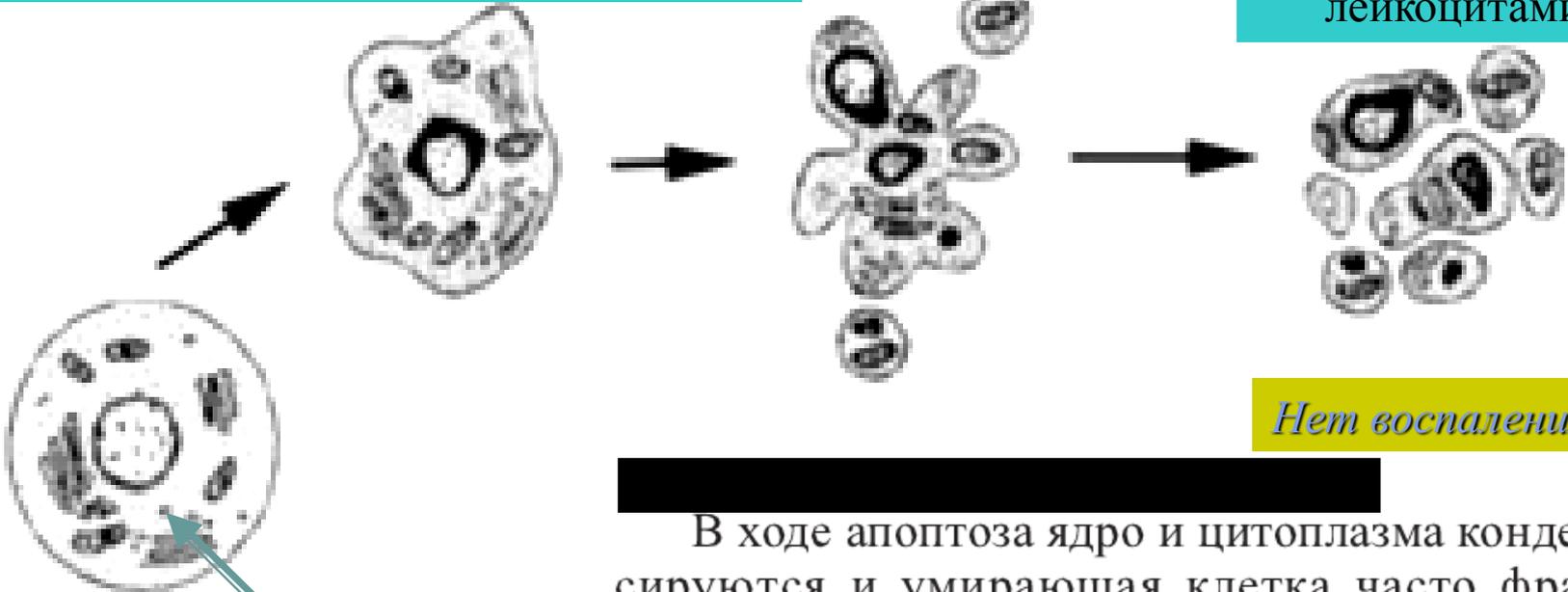
СХЕМА АПОПТОЗА



Клетка сжимается, хроматин конденсируется, ядро разрушается

Разрушение

Продукты распада уничтожаются лейкоцитами

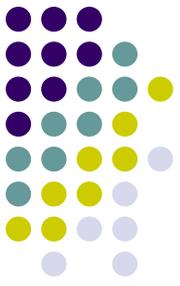


Живая клетка

Внешний или внутренний сигнал

Нет воспаления!

В ходе апоптоза ядро и цитоплазма конденсируются и умирающая клетка часто фрагментируется на апоптозные тела, окруженные мембранами, которые затем подвергаются фагоцитозу и перевариваются макрофагами или соседними клетками.



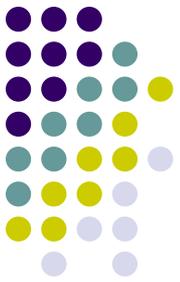
Апоптоз реализуется для клеток:

- 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.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕОРИИ АПОПТОЗА

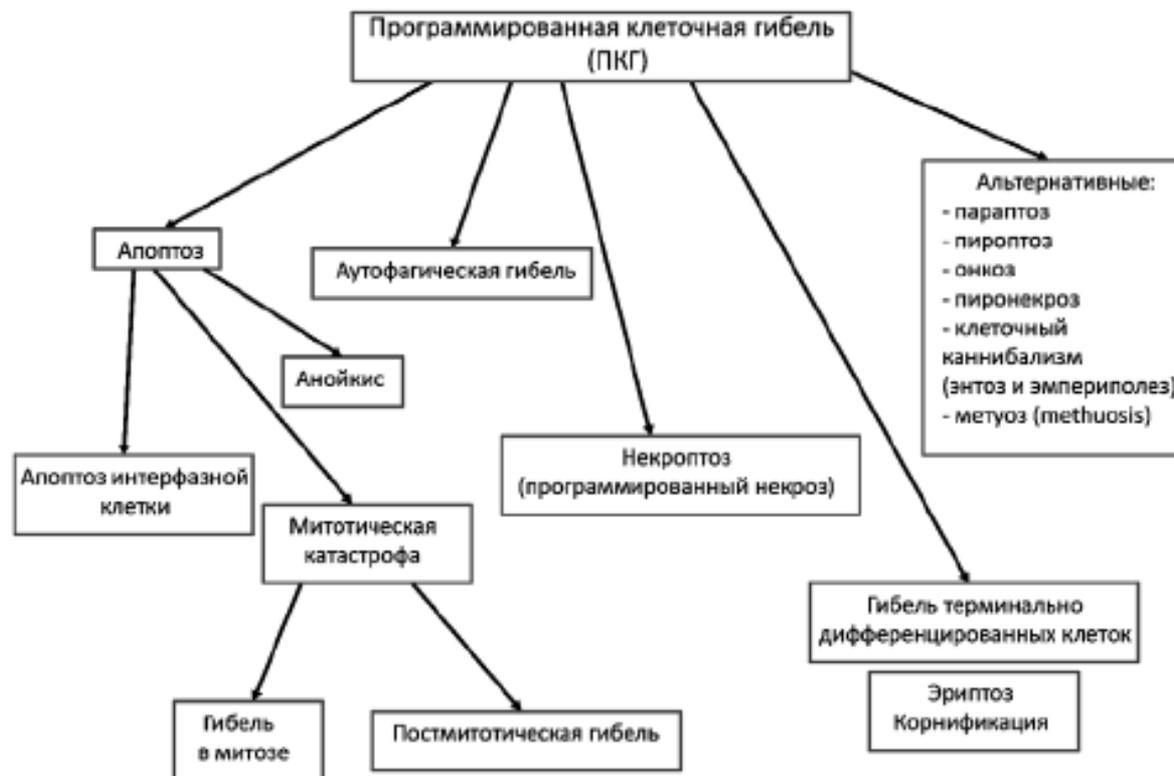


- В многоклеточном организме гибель клеток происходит постоянно, но в разных тканях и органах она наблюдается при определённых условиях.
- Гибель клеток осуществляется различными механизмами и проявляется в разных формах.
- Биологическая сущность гибели клеток неоднозначна

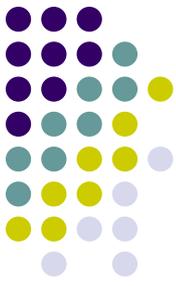
ВАРИАНТЫ ПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

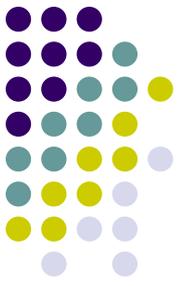


- Программированной клеточной гибелью (ПКГ) называют такую форму гибели клеток, которая включена в программу развития организма. Под программированностью подразумевается закономерная активация определенных генов, которые кодируют белки, запускающие процесс гибели клетки и осуществляющие уничтожение клетки как единицы живой материи.

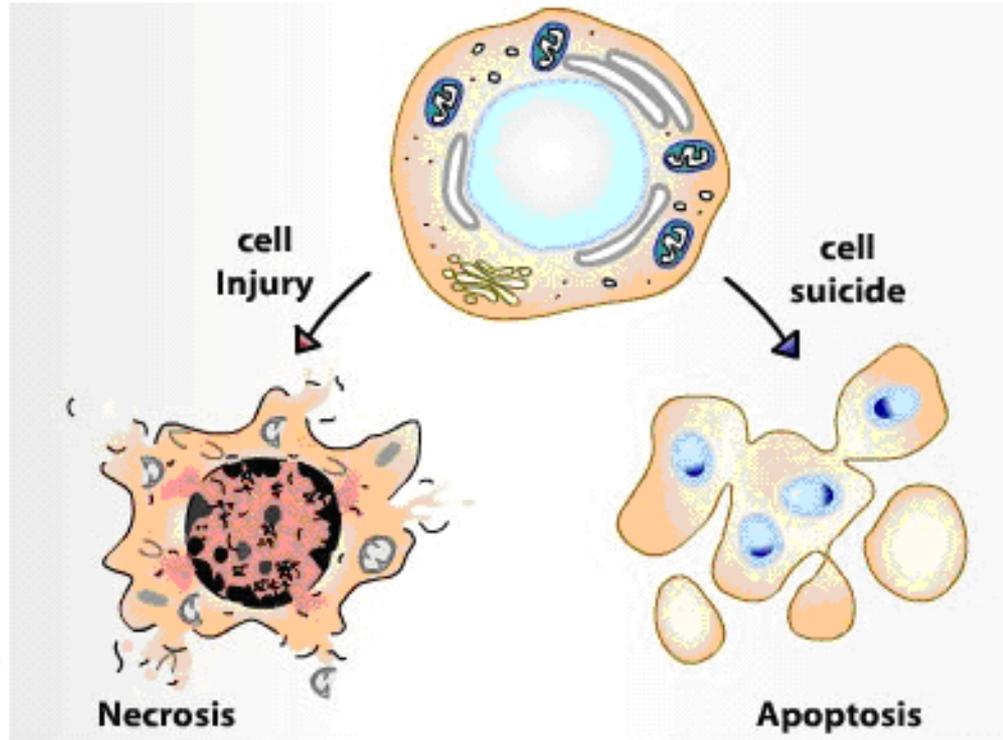


- Различают две основные формы клеточной гибели: некроз и программированную гибель клеток.
- Некроз можно описать как неспецифическое набухание клетки и ее мембранных органелл, которое завершается нарушением их целостности. В результате разрывов в плазматической мембране содержимое клетки оказывается во внеклеточном пространстве. Если некроз клеток происходит в организме многоклеточного животного, развивается воспалительный процесс.
- Принципиальным отличием программированной гибели клеток является то, что в процессе смерти плазматическая мембрана клетки, как правило, сохраняет свою целостность, и остатки клеток могут быть поглощены либо местными макрофагами, либо соседними клетками. Это означает, что в случае программированной гибели клеток отсутствует генерализованный ответ организма в виде воспалительной реакции.
- В условиях нормальной жизнедеятельности организма поддерживается тот баланс, который характерен для каждой ткани и органа в данный период существования. Нарушение баланса между размножением и гибелью клеток ведет к развитию многих заболеваний. В случае преобладания клеточного деления по сравнению с гибелью возникают опухоли. Если баланс сдвинут в сторону гибели клеток, то в тканях и органах начинаются дегенеративные процессы.





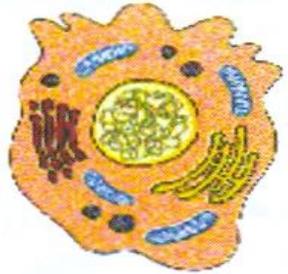
ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК



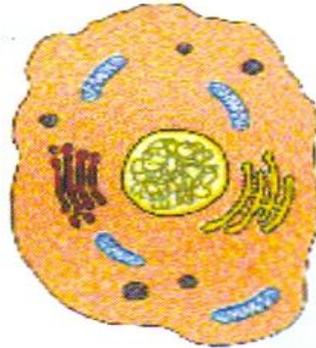
НЕКРОЗ

АПОПТОЗ

Некроз



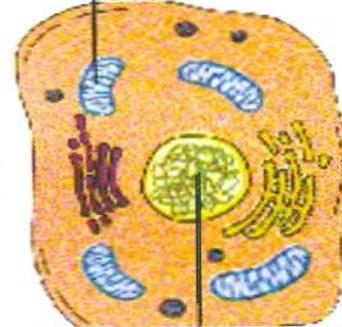
Норма



Обратимое набухание



митохондрии увели-
чены в объеме

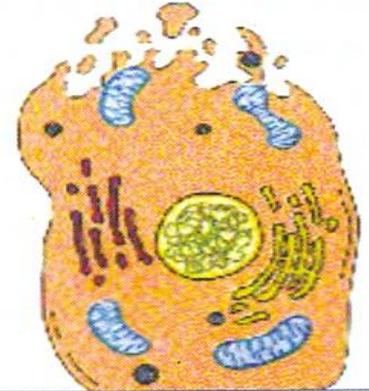


хроматин не изменен

Необратимое набухание



разрыв мембраны



Дезинтеграция

АПОПТОЗ



Норма



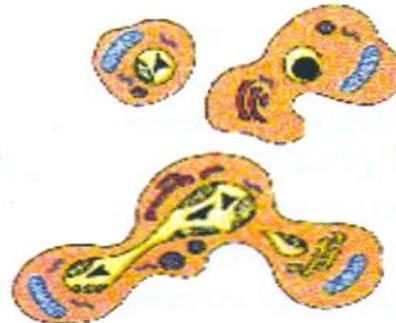
митохондрии не изменены



фрагменты
ДНК

изменения в ядре

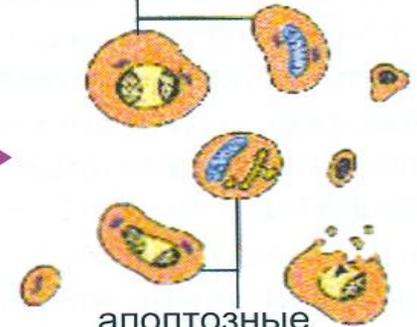
Конденсация



Фрагментация



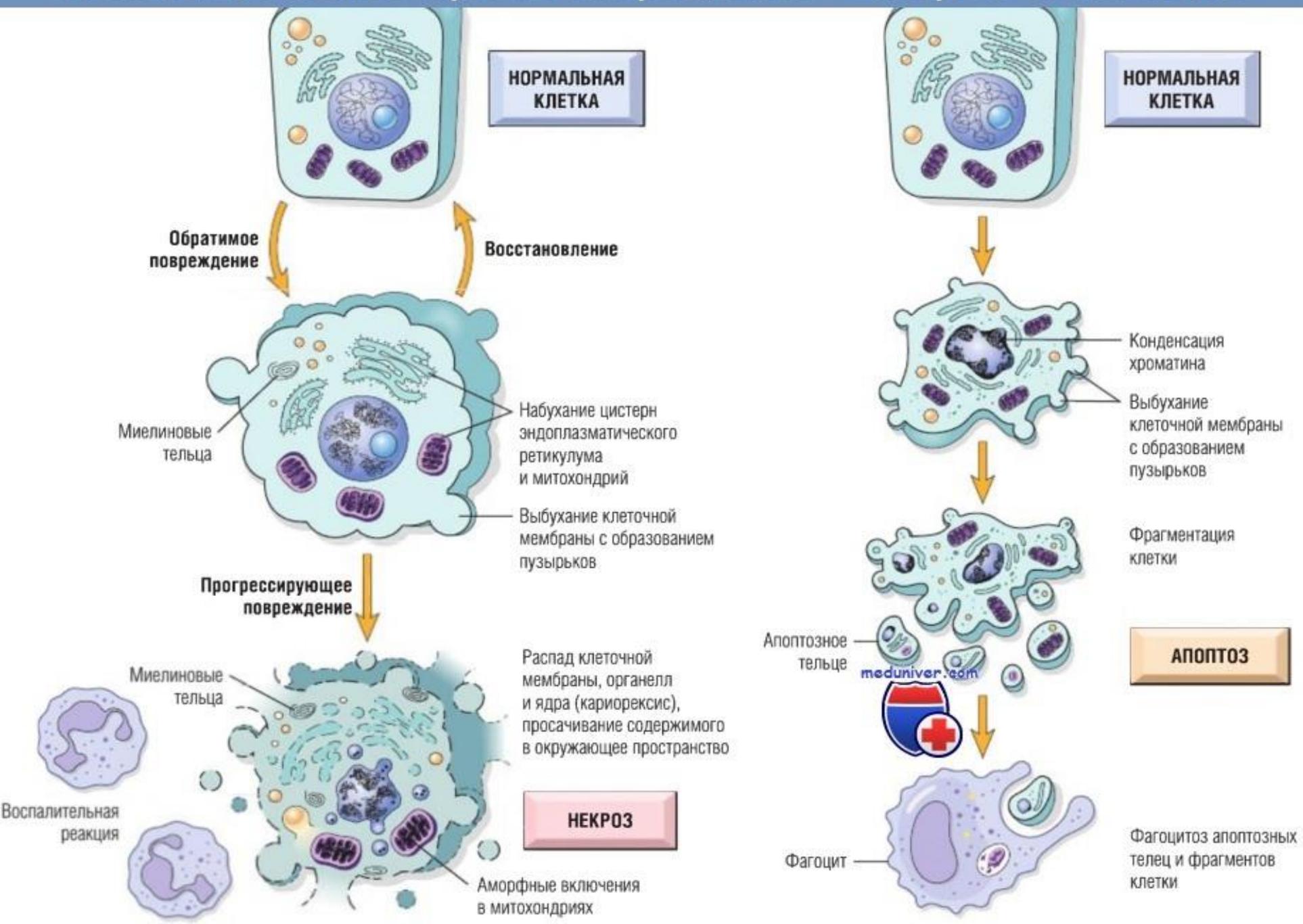
интактные мембраны



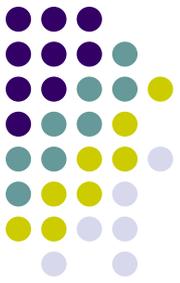
апоптотные
тельца

Вторичный некроз

Изменения клетки при ее повреждении - некрозе и апоптозе



Гистологические признаки апоптоза и некроза



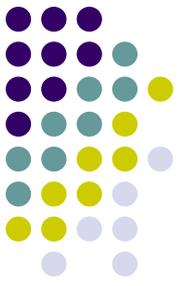
Апоптоз

- Поражает одиночные клетки
- Воспаление отсутствует

Некроз

- Поражает группы клеток
- Имеется ответная воспалительная реакция

Ультраструктурные признаки апоптоза и некроза



Апоптоз

- Ядерный хроматин-собран в компактные гранулярные массы
- Ядерная мембрана-становится прерывистой, хроматин оказывается среди органелл
- Цитоплазма-уплотнена
- Митохондрии-структурно не изменены
- Рибосомы-не изменены
- Клеточная мембрана-приобретает неправильные контуры, ограничивает образующиеся выпячивания цитоплазмы, а затем отшнурованные апоптозные тельца

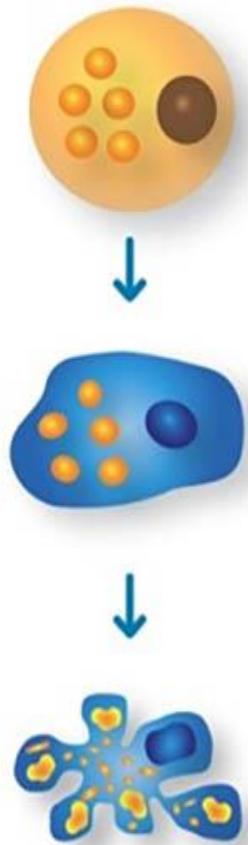
Некроз

- Ядерный хроматин-представлен глыбками, появляется в цитоплазме
- Ядерная мембрана-локальное или полное разрушение вместе с другими органеллами
- Цитоплазма-просветлена
- Митохондрии-набухшие, отечные, разрушенные
- Рибосомы-много свободных
- Клеточная мембрана-разрушается



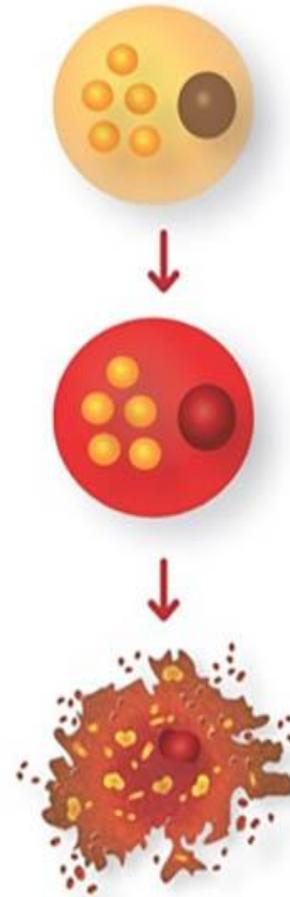
АПОПТОЗ

- Запускается физиологическими факторами
- Образование мембранных пузырей без нарушения целостности мембраны
- После апоптоза восстанавливаются клетки, аналогичные погибшим

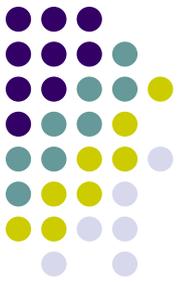


Некроз

- Запускается механическим повреждением
- Утрата целостности плазматической мембраны
- После некроза разрастается рубцовая соединительная ткань

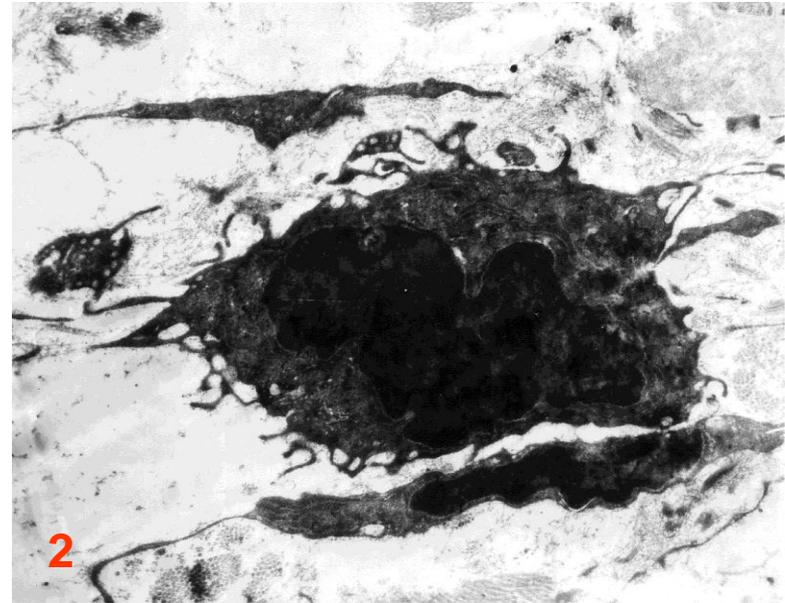
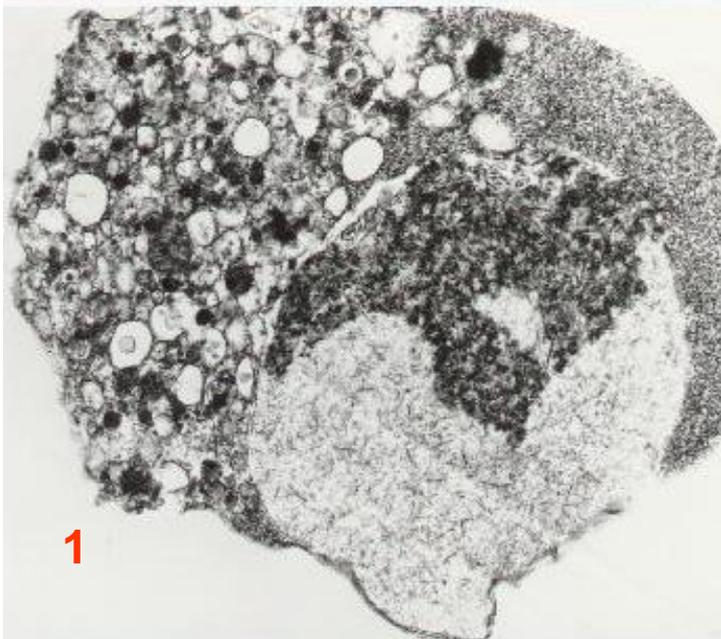
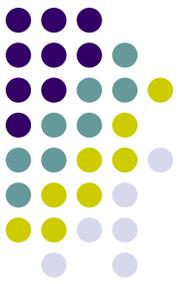


Флуорисцентная микроскопия



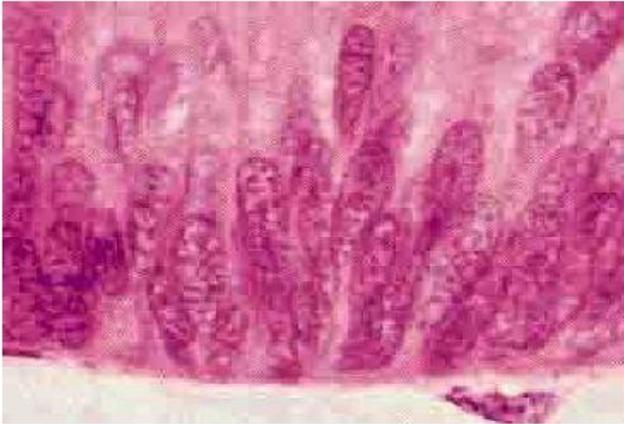
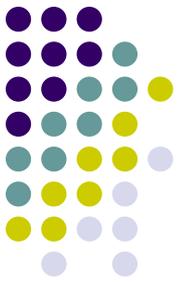
- Индикация апоптоза и некроза

Апоптоз и некроз (электронная микроскопия)



- 1- некроз лимфоцита
- 2- апоптоз лимфоцита

Апоптоз



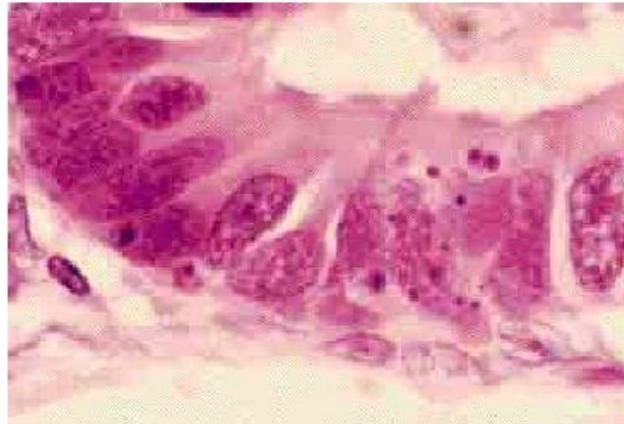
- Нормальный эпителий



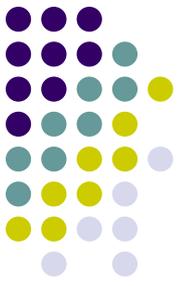
- Сморщивание клетки



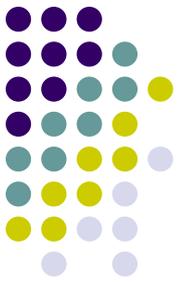
- Апоптотические тельца



- Фагоцитоз соседними клетками

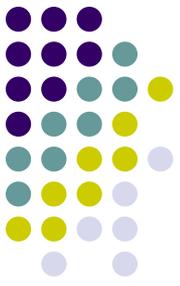


- Апоптоз следует отличать от обычной некротической гибели клеток.
- Некроз, как правило вызывается острым повреждением клетки, которое характеризуется быстрым ее набуханием и лизисом.
- Апоптоз часто часто сопровождается активацией нуклеаз, расщепляющих хромосомную ДНК сначала на большие (50-300тпн), а потом на более мелкие фрагменты.



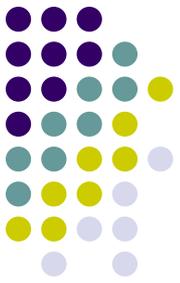
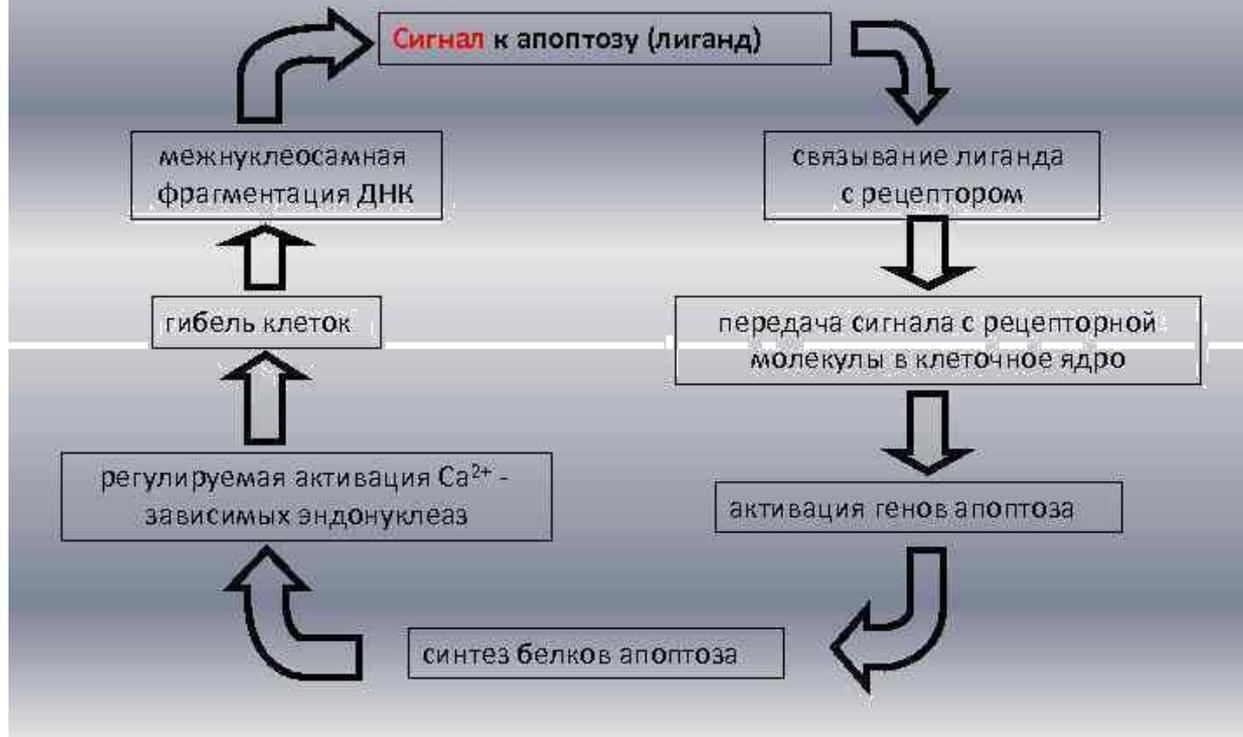
- Апоптоз играет важную роль в формировании организма, регулировании числа клеток в организме, как защитный механизм для удаления ненужных или потенциально опасных клеток, таких как самоактивирующиеся лимфоциты, клетки инфицированные вирусами, или опухолевые клетки.

Программа апоптотической гибели состоит из следующих основных этапов:



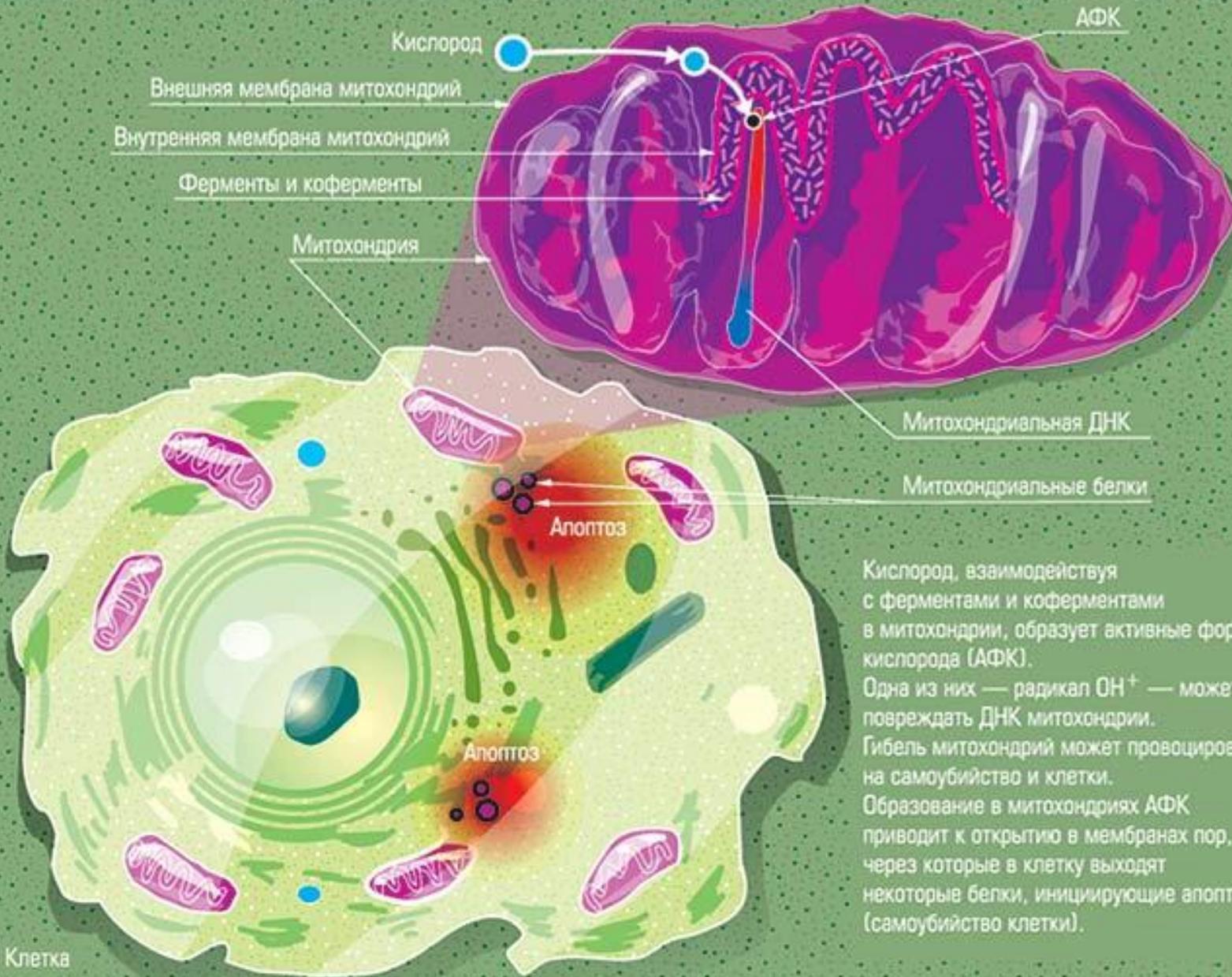
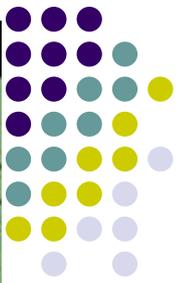
- 1) индукция, или запуск программы апоптоза;
- 2) активация проапоптотических белков;
- 3) каскад каспаз (цистеиновых протеаз), расщепляющих в конечном итоге белки-мишени;
- 4) разрушение внутриклеточных органелл или их перестройка;
- 5) фрагментация клетки на апоптотические тельца;
- 6) подготовка клетки и ее фрагментов к фагоцитозу макрофагами или соседними клетками.

Механизм апоптоза



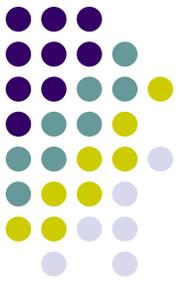
- В запуске апоптоза участвуют различные органеллы, такие как плазматическая мембрана, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, ядро, центросома и центриоли

Ядовитый кислород может привести к самоубийству клетки



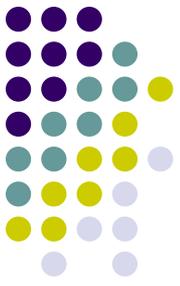
Кислород, взаимодействуя с ферментами и коферментами в митохондрии, образует активные формы кислорода (АФК). Одна из них — радикал OH^+ — может повреждать ДНК митохондрии. Гибель митохондрий может провоцировать на самоубийство и клетки. Образование в митохондриях АФК приводит к открытию в мембранах пор, через которые в клетку выходят некоторые белки, инициирующие апоптоз (самоубийство клетки).

ВАЖНЕЙШИЕ ФУНКЦИИ АПОПТОЗА



- защита клеток от поврежденных органелл
- защита тканей от поврежденных клеток
- удаление тканей, временно появляющихся в онтогенезе
- защита организма от нежелательных агентов

Роль апоптоза в многоклеточном организме

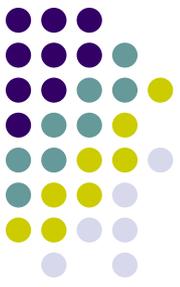


- Клеточный гомеостаз и морфогенез
- Одной из главных функций апоптоза в многоклеточном организме является поддержание клеточного гомеостаза, то есть постоянства клеточной популяции. При этом обеспечивается правильное соотношение численности клеток различных типов, селекция разновидностей клеток внутри популяции, удаление генетически дефектных клеток.
- Роль апоптоза в морфогенезе отдельных органов или их частей наиболее отчётливо прослеживается в процессе эмбриогенеза. К примеру, утрата хвоста зародышами амфибий или атрофия у них гипохорды объясняются массовым апоптозом целых клеточных популяций



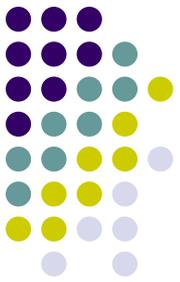
Роль апоптоза в иммунных процессах

В иммунной системе животных программируемая клеточная смерть задействована в обеспечении целого ряда жизненно важных функций иммунитета. Для начала следует отметить, что процесс апоптоза заложен в основу позитивной и негативной селекции T- и B-лимфоцитов, обеспечивая выживание антигенспецифичных клонов и последующую выбраковку аутореактивных лимфоцитов. На обоих этапах селекции клетки, не прошедшие отбор, погибают в результате апоптоза.



Роль апоптоза в процессах старения

В стареющем организме повышается чувствительность к индукции апоптоза для следующих типов клеток: гепатоцитов, кардиомиоцитов, макрофагов, мегакариоцитов, нейронов, ооцитов, спленоцитов, T-лимфоцитов, хондроцитов, эндотелиоцитов.



Патология, обусловленная нарушениями апоптоза

Патология, связанная с ослаблением апоптоза

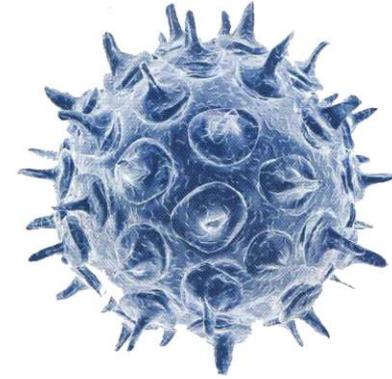
- Опухолевые заболевания
- Вирусные заболевания
- Аутоиммунные заболевания

Патология, связанная с усилением апоптоза

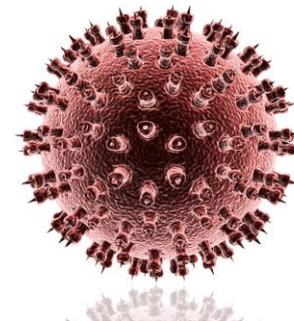
- Патологии системы крови
 - Заболевания нервной системы
- Ряд других патологических процессов

Ослабление апоптоза

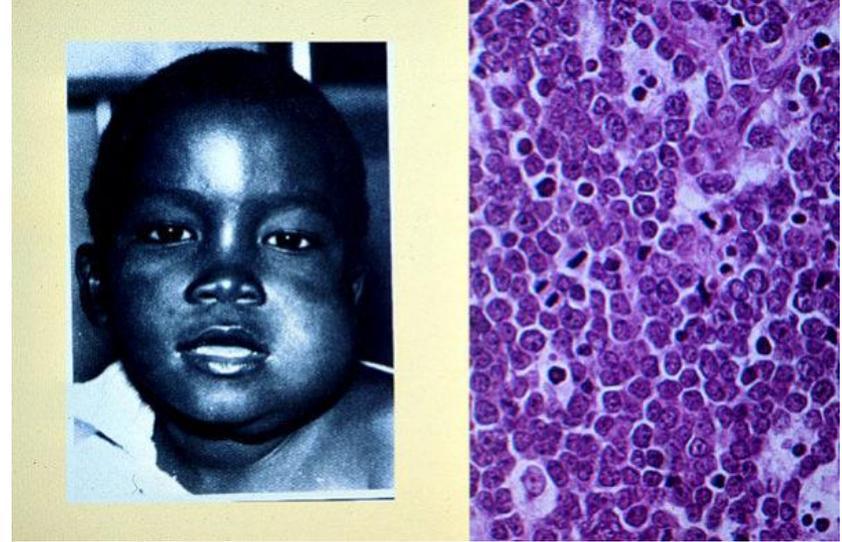
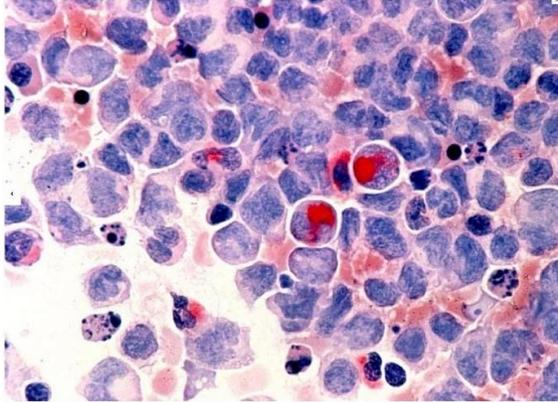
Вирусные заболевания



- В норме инфицированные клетки погибают в результате активации рецептор-зависимого апоптоза, дабы предотвратить распространение вируса. Однако некоторые вирусы способны нарушать нормальную регуляцию механизма программируемой клеточной гибели, или даже активно предотвращать апоптоз.
- Например, [вирус ветряной оспы](#) продуцирует [серпины](#), блокирующие гранзим В и каспазу-8. Тем самым, инфицированная клетка избегает воздействия со стороны цитотоксических лимфоцитов, а также избегает апоптоза.
- Другой пример: [вирус герпеса](#) продуцирует белок v-FLIP, который блокирует апоптоз, реализуемый с участием рецепторов клеточной гибели



Опухолевые заболевания



- Лимфома Беркитта и фолликулярная лимфома
 - Транслокация и гиперэкспрессия генов *bcl-2* и *c-myc*; ослабление апоптоза
- Гемобластозы. Солидные опухоли (рак желудка как следствие атрофического гастрита и метаплазии эпителия)
- -Мутации гена *p53* приводят к ослаблению апоптоза, что коррелирует с прогрессированием и метастазированием опухолей и их устойчивостью к терапии

Аутоиммунные заболевания



- Аутоиммунный атрофический гастрит, метаплазия эпителия желудка по кишечному типу. Системная красная волчанка, ревматоидный артрит.
- Ослабление апоптоза невыясненного генеза.



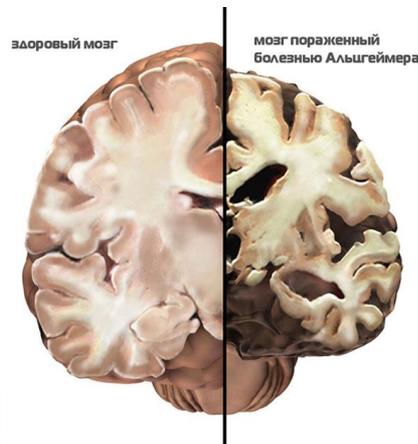
Патология, связанная с усилением апоптоза

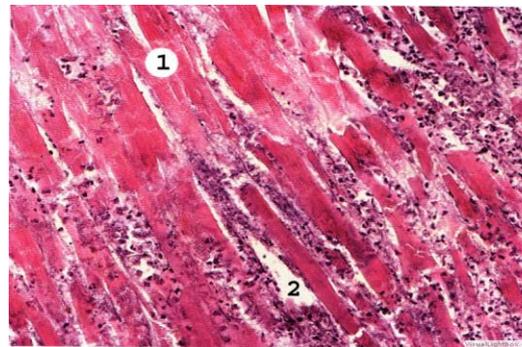
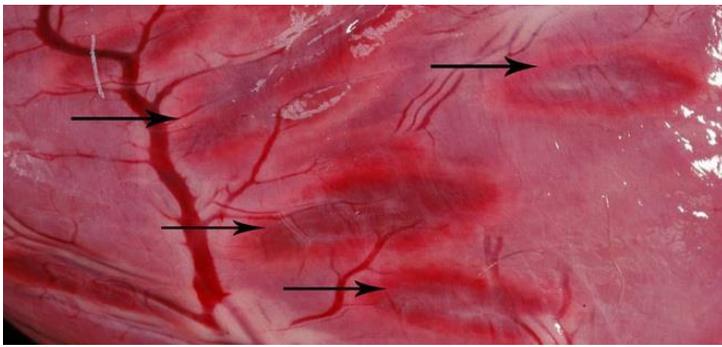


Дегенеративные и атрофические заболевания нервной системы

- Боковой амиотрофический склероз,
- болезнь Альцгеймера,
- спинальная мышечная атрофия

Происходит усиление апоптоза нейронов и других клеток в определенных участках центральной нервной системы.



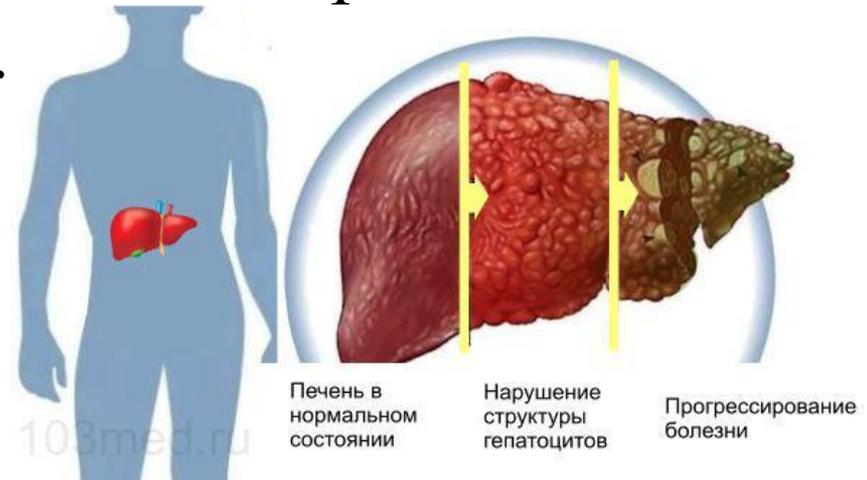


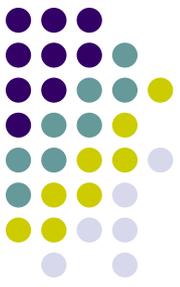
- Инфаркт миокарда

- Преобладание апоптоза кардиомиоцитов в период «реперфузии» миокарда

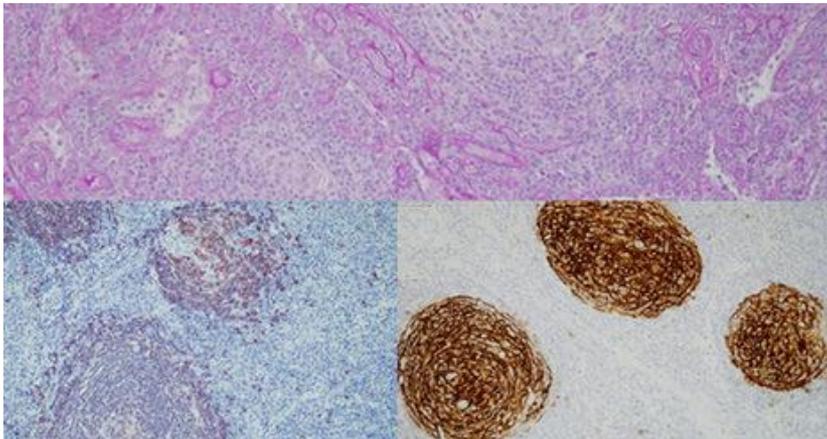
- Токсические гепатиты

- Апоптоз гепатоцитов под действием различных ядов, в том числе этанола.





- Болезни крови (цитопении)
 - Миелодисплазии;
 - апластическая, Fe-, фолат-, В12-дефицитные анемии;
 - Тромбоцитопения;
 - нейтропения;
 - болезнь Кастлемана;
- Усиление апоптоза клеток отдельных или всех ростков кроветворения в процессе их развития.



Гиалино-васкулярный
тип болезни
Кастлемана,
локализованная
форма

