



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

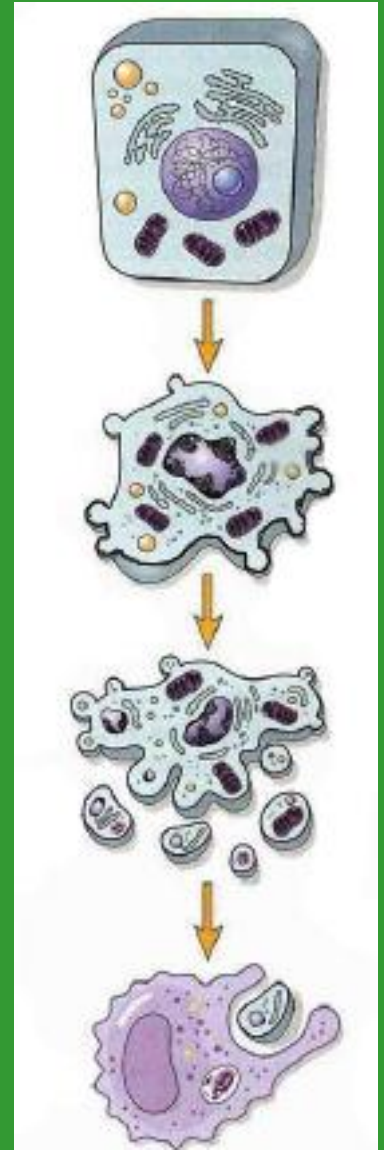
Классификация клеточной гибели

Номенклатурный комитет по клеточной гибели
(The Nomenclature Committee on Cell Death,
NCCD)

пятикратно – в 2005, 2009, 2012, 2015, 2018, 2023
годах – выпускал рекомендации по
номенклатуре и классификации клеточной
гибели

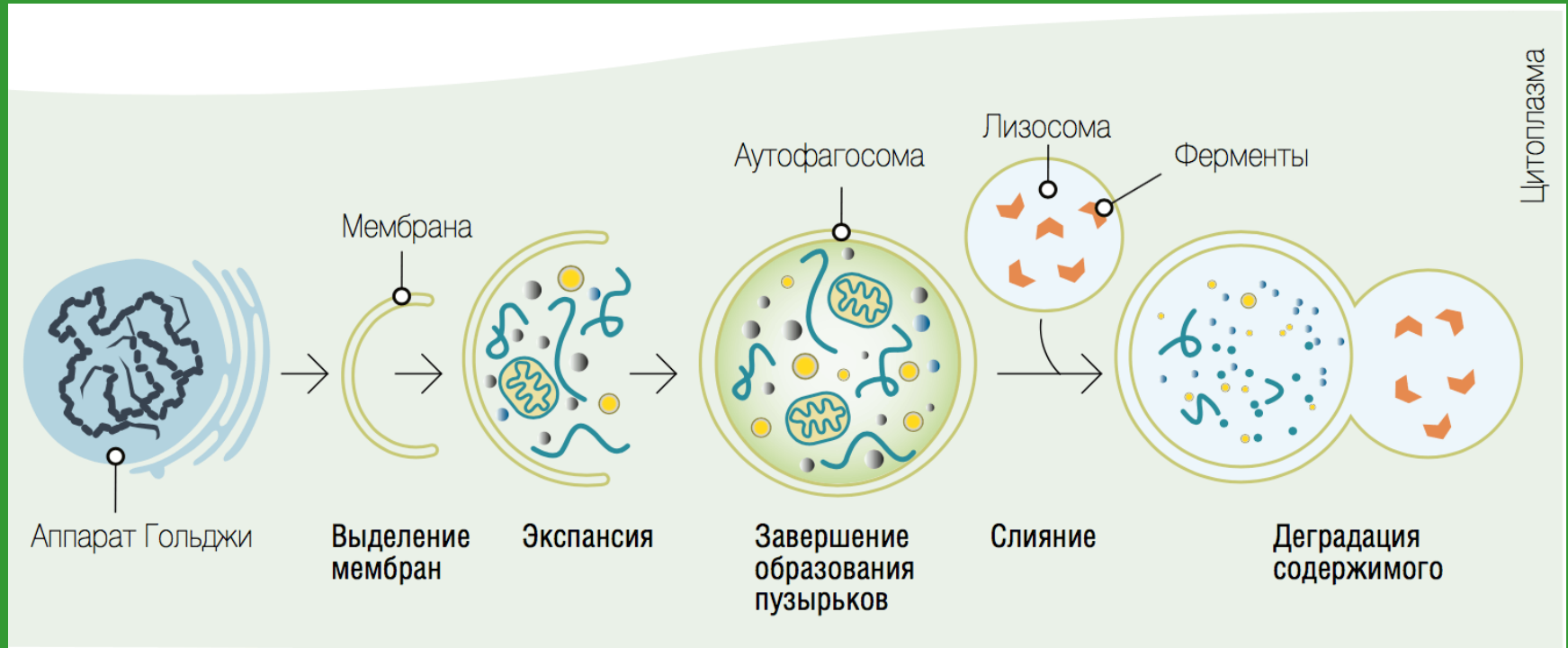
Морфологическая классификация

- 1) гибель, проявляющаяся уменьшением объема цитоплазмы, кариопикнозом, кариорексисом, вакуолизацией цитоплазмы с органеллами, и фагоцитозом образованных вакуолей соседними клетками или профессиональными фагоцитами, что характерно для апоптоза



Морфологическая классификация

- 2) тотальная цитоплазматическая вакуолизация с лизосомальным уничтожением образованных вакуолей и их содержимого или фагоцитозом, что характерно для аутофагии



Морфологическая классификация

- 3) гибель клетки, не сопровождающаяся выше описанными изменениями с последующим удалением погибших клеток без участия лизосом и фагоцитов

Классификация клеточной гибели

- 1) непрограммируемые
2) программируемые
- 1) каспаз-зависимые
2) каспаз-независимые
- по участию в нормальном (физиологическом)
или патологическом гистогенезе

Клеточная гибель

По участию каспаз

Каспаз-зависимые:

- корнификация
- аноикис
- пироптоз
- внешний путь апоптоза
- каспаз-зависимый внутренний путь апоптоза

Каспаз-независимые:

- аутофагия
- каспаз-независимый внутренний путь апоптоза
- митотическая катастрофа
- некроптоз
- некроз, связанный с повышенной митохондриальной проницаемостью
- нетоз
- партанатоз
- некроз
- онкоз
- ферроптоз
- иммуногенная гибель
- клеточная гибель, зависящая от лизосом

По участию в процессах гистогенеза

Физиологический гистогенез:

- корнификация
- внешний путь апоптоза
- аноикис
- аутофагия
- клеточная гибель, зависящая от лизосом

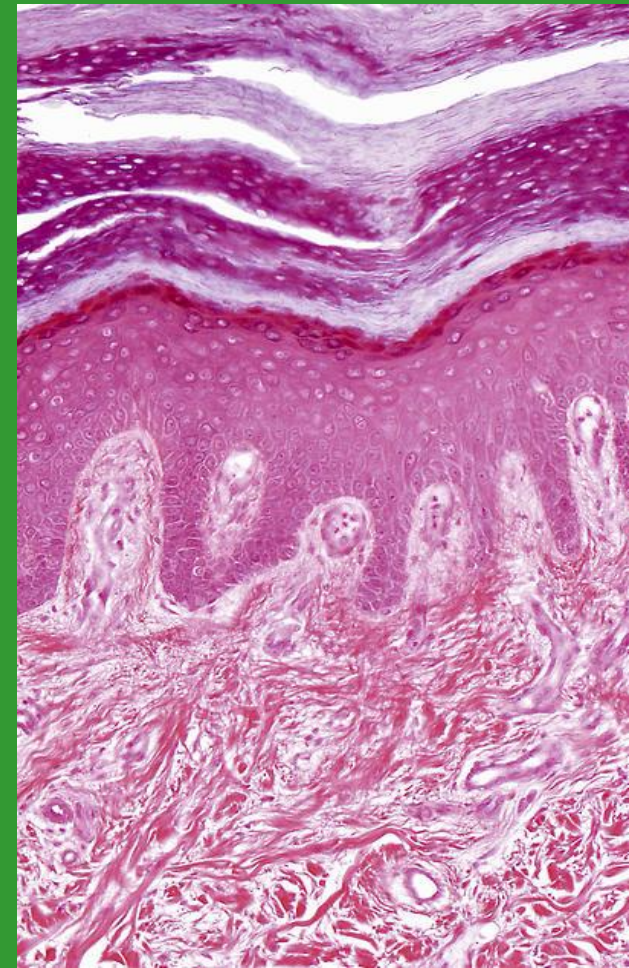
Патологический гистогенез:

- внутренний путь апоптоза
- некроптоз
- пироптоз
- нетоз
- митотическая катастрофа
- партанатоз
- энтоз
- некроз, связанный с повышенной митохондриальной проницаемостью
- ферроптоз
- иммуногенная гибель
- некроз
- онкоз

Виды клеточной гибели, реализующиеся в ходе физиологического гистогенеза

1. Корнификация

каспаз-зависимый вид клеточной гибели, который характерен для кератиноцитов, одновременно представляющий собой терминальный этап их дифференцировки, в результате которого формируется роговой слой, состоящий из погибших клеток



2. Апоптоз. Внешний путь.

- Апопто́з – регулируемый процесс запрограммированной клеточной гибели, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазмалеммой
- Апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками без развития воспалительной реакции

2. Апоптоз. Внешний путь.

осуществляется через поверхностные рецепторы
клеточной гибели:

- специализированные рецепторы гибели – TNFR1
- неспециализированные рецепторы – UNC5A-D,
DCC

3. Аноикис

- специфический тип апоптоза (частный случай апоптоза), характеризующийся гибелью клетки вследствие нарушения ее интегрин-опосредованного контакта с внеклеточным матриксом либо нарушения контакта друг с другом

4. Аутофагия

- вид клеточной гибели, при котором происходит деградация органелл и цитоплазматического материала клетки, осуществляющаяся при участии внутриклеточных мембранных структур, путём активации аутофагосом и активного функционирования лизосом

- Причиной запуска аутофагической гибели клеток могут являться различного вида клеточные «стрессы», такие как: повреждение ДНК, цитозольная перегрузка кальцием, ионизирующие излучения, действие активных форм кислорода и др
- Различают три формы аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия

5. Клеточная гибель, зависящая от **ЛИЗОСОМ**

- реализуется в связи с повышением проницаемости лизосомальных мембран, выходом в цитоплазму повреждающих органеллы катепсинов и, в ряде случаев, активирующих каспазы и белок проницаемости внешней митохондриальной мембраны
- осуществляется при уменьшении объема молочной железы после лактации, при физиологической атрофии половых желез, нейродегенерации

Формы клеточной гибели, реализующиеся в ходе патологического гистогенеза

6. Внутренний (митохондриальный) путь апоптоза

- развивается при повреждении ДНК, воздействия активных форм кислорода, цитозольной перегрузке Ca^{2+}
- факторы, прежде всего, влияют на мембраны митохондрий, либо нарушается их целостность, либо происходит открытие ионных каналов
- В зависимости от того, какие белки являются основными эффекторами в развитии последующего каскада реакций, различают каспаз-зависимый и каспаз-независимый путь внутреннего апоптоза

7. Некроптоз

- вид запрограммированной гибели клеток, протекающий с морфологическими проявлениями некроза, но при этом индуцированный внешними или внутренними по отношению к клетке причинами через посредство «рецепторов смерти»
- в отличие от апоптоза, некроптоз сопровождается выраженным воспалительным ответом

8. Пироптоз

- запрограммированный провоспалительный вид гибели лейкоцитов, прежде всего моноцитов и макрофагов, который индуцируется каспазой-1 или другими каспазами
 - инициация происходит при попадании в цитоплазму агентов бактериального происхождения
 - под воздействием каспазы-1 происходит образование перфораций в мембране, которое приводит к осмотическому набуханию клетки и лизису, происходит фрагментация ДНК
- цитокины, высвобождающиеся из погибающей клетки, активируют макрофаги, Т-ЛФ, НК-клетки

9. Нетоз

- своеобразный вид клеточной гибели, описанный для нейтрофилов, а также эозинофилов, тучных клеток и базофилов, особенностью которого является выброс деконденсированного хроматина, связанного с гистоновыми белками и внутриклеточными гранулами с образованием т.н. «нейтрофильных ловушек»

активация нейтрофила → «дыхательный взрыв» -
процесс образования активных форм кислорода →
индукция ферментов, приводящих к деконденсации
хроматина → расширение перинуклеарного
пространства нейтрофилов → разрушение ядерной
мембраны с формированием пузырьков →
содержимое ядра выходит в цитозоль → гистоны и
антимикробные белки гранул распределяются внутри
клетки → экструзия содержимого цитоплазмы
(считается, что выход содержимого клетки происходит
в результате повышения осмотического давления из-
за быстрого поступления воды через разрывы в
мембране, благодаря чему деконденсированный
хроматин с встроенными в него белками
взрывообразно выбрасывается из клетки наружу) →
гибель клетки

10. Митотическая катастрофа

- **гибель клетки в результате грубых нарушений митоза, таких как отставание хромосом в мета- и анафазе, К-митозы (нарушена организация веретена деления и выстраивание хромосом в виде метафазной пластинки), мультиполюсные и многогрупповые мета- и анафазы**
- **завершается митотическая катастрофа образованием апоптотических телец**

11. Партанатоз

- вид клеточной гибели, зависящий от фермента PARP-1
 - инициация связана с повреждением ДНК и активации фермента PARP-1, что приводит к образованию полимера PAR и затрудняет протекание биохимических процессов в клетке
- для активации фермента PARP-1 требуется НАД⁺ который так же участвует в энергообеспечении клетки, его использование приводит к истощению ресурсов клетки и тем самым способствует гибели

12. Энтоз («клеточный каннибализм»)

- вид клеточной гибели, характеризующиеся интернализацией одной клетки в другую
- для этого клетка активирует актин-миозиновый комплекс и вдаётся в полость другой клетки, причем по современным воззрениям речь идет именно о проникновении в другую клетку, а не о фагоцитозе
- процессами энтоза, как правило, пользуются опухолевые клетки для защиты от иммунной системы, при этом большая часть здоровых клеток погибает

13. Некроз, связанный с повышенной митохондриальной проницаемостью (MPT-опосредованный некроз)

- форма запрограммированной клеточной гибели, развивающаяся в ответ на сильный окислительный стресс и цитозольную перегрузку Ca^{2+}
 - морфологически проявляется признаками дистрофии с последующим некрозом
- развитие этих изменений связано с нарушением функционирования протеинового комплекса, обеспечивающего проницаемость внутренней и внешней митохондриальных мембран

14. Ферроптоз

- тип запрограммированной клеточной гибели, осуществляемая посредством Fe-зависимой генерации активных форм кислорода под контролем глутатионпероксидазы 4
- морфологически характерно уменьшение числа митохондрий в клетке, уплотнение и (или) разрушение их крист и разрыв внешней мембраны

15. Иммуногенная клеточная гибель

- вид клеточной гибели, опосредуемый эндо- и экзогенным антигенами (вирусная инфекция, результат лучевой или лекарственной индукции), приводящими к высвобождению молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), которые индуцируют иммунную (воспалительную) реакцию, то есть гибель в результате изменений в клетке, достаточных для адаптивного иммунного ответа в иммунокомпетентных организмах

16. Некроз

- **патологическое состояние, характеризующееся необратимыми изменениями в ткани с разрушением образующих её клеток при условии сохранения жизнеспособности**
- **морфологические проявления некроза – кариопикноз, кариорексис, кариолизис, аутолиз**

17. Онкоз («ишемическая гибель клетки»)

- вид гибели от внешних причин, связанный с прогрессированием гипоксической альтерации клеток
- морфологические проявления: «зернистая дистрофия» – состоянием отека и резкого увеличения в размерах митохондрий; гидропическая и баллонная дистрофия с последующем разрывом плазмолеммы и гибелью

5 фаз онкоза, реализуемых при продолжающемся кислородном голодании:

- 1 - внутриклеточный ацидоз вследствие накопления
лактата из-за активации гликолиза**
 - 2 - декомпенсация работы Na^+/K^+ -АТФазы вследствие
недостатка энергопродукции и начало гидратации
клетки за счет устремления воды из внеклеточного
пространства по градиенту ионов внутрь клетки**
 - 3 - гидратация митохондрий и их увеличение в размерах**
 - 4 - разрыв мембран митохондрий, ЭПР и КГ**
 - 5 - разрыв кариолеммы и плазмалеммы на фоне
нарастающей гидратаци**
- погибшие клетки удаляются путем фагоцитоза на
фоне воспалительной реакции**