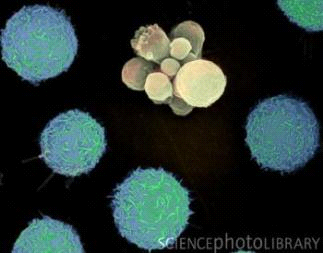
**Введение**

апоптоз смерть старение патологический

Апоптоз - физиологическая смерть клетки, представляющая собой своеобразную генетически запрограммированную самоликвидацию. Термин «апоптоз» в переводе с греческого означает «опадающий». Авторы термина дали такое название процессу запрограммированной смерти клеток потому, что именно с ним связано осеннее опадание увядших листьев. Кроме того, само название характеризует процесс как физиологический, постепенный и абсолютно безболезненный. У животных в качестве наиболее яркого примера апоптоза, как правило, приводят исчезновение хвоста у лягушки во время метаморфозы из головастика во взрослую особь. По мере взросления лягушонка хвост полностью исчезает, поскольку его клетки подвергаются постепенному апоптозу - запрограммированной смерти, и поглощению деструктированных элементов другими клетками. Явление генетически запрограммированной гибели клеток встречается у всех эукариотов (организмов, клетки которых имеют ядро). Прокариоты же (бактерии) имеют своеобразный аналог апоптоза. Можно сказать, что данный феномен характерен для всего живого, за исключением таких особых доклеточных форм жизни, как вирусы. Апоптозу могут подвергаться как отдельные клетки (как правило, дефектные), так и целые конгломераты. Последнее особенно характерно для эмбриогенеза. К примеру, опыты исследователей доказали, что благодаря апоптозу во время эмбриогенеза исчезают перепонки между пальцами на лапках у цыплят. Ученые утверждают, что у человека такие врожденные аномалии, как сросшиеся пальцы на руках и ногах, также возникают вследствие нарушения нормального апоптоза на ранних стадиях эмбриогенеза.

**1. История открытия**

Изучение механизмов и значения генетически программируемой клеточной смерти началось еще в шестидесятых годах прошлого века. Ученых заинтересовал тот факт, что клеточный состав большинства органов на протяжении жизни организма практически одинаков, а вот жизненный цикл различных типов клеток значительно отличается. При этом происходит постоянная замена многих клеток. Таким образом, относительное постоянство клеточного состава всех организмов поддерживается динамическим равновесием двух противоположных процессов - клеточной пролиферации (деление и рост) и физиологического отмирания отживших клеток. Авторство термина принадлежит британским ученым - Дж. Керру, Э. Уайли и А. Керри, которые впервые выдвинули и обосновали концепцию о принципиальном различии физиологической смерти клеток (апоптоз), и их патологической гибели (некроз). В 2002 году ученые из кембриджской лаборатории, биологи С. Бреннер, Дж. Салстон и Р. Хорвиц, получили Нобелевскую Премию по физиологии и медицине за раскрытие основных механизмов генетической регуляции развития органов и исследования программируемой клеточной смерти. Сегодня теории апоптоза посвящены десятки тысяч научных работ, раскрывающие основные механизмы его развития на физиологическом, генетическом и биохимическом уровнях. Ведется активный поиск его регуляторов. Особенно большой интерес представляют исследования, дающие возможность практического применения регуляции апоптоза при лечении онкологических, аутоиммунных и нейродистрофических 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. При этом восполнение утраченных клеток обеспечивается за счёт пролиферации - увеличения клеточной популяции путём деления.



Апоптоз человеческого лейкоцита

**2. Механизм**

Механизм развития апоптоза на сегодняшний день до конца не изучен. Доказано, что процесс может индуцироваться малыми концентрациями большинства веществ, вызывающих некроз. Однако в большинстве случаев генетически запрограммированная гибель клеток происходит при поступлении сигналов от молекул - клеточных регуляторов. В биохимическом механизме апоптоза выделяют 4 основных компонента: 1) CysAsp-протеазы илм каспазы; 2) так называемые «рецепторы серти» на поверхности клетки; 3) митохондрии и выходящий из них цитохром с и 4) специальные про-и антиапоптозные белки. Такие вторичные мессенджеры, как Са2+, активные формы кислорода (АФК) и окись азота (NO), также играют важную роль в апоптозе.

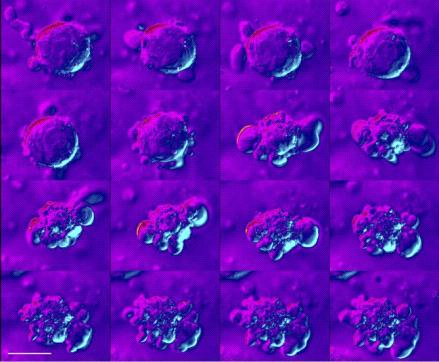
Каспазы (семейство CysAsp-протеаз) выполняют центральную роль в запуске апоптоза. У млекопитающих семейство каспаз состоит из 14 белков, постоянно синтезируемых практически во всех клетках в виде проферментов, активирующихся при апоптозе. Они принимают участие в развитии воспалительных процессов, а также, наряду с эффекторными каспазами, в пролиферации Т-лимфоцитов, терминальной дифференцировке эпителиальных клеток хрусталика и кератиноцитов.

Так называемые «рецепторы смерти». У млекопитающих апоптоз часто начинается с активации так называемых «индуцирующих смерть сигнальных комплексов» на плазматической мембране. Эти комплексы образуются при взаимодействии определенных внеклеточных лигандов - например, Fas или TNF (tumor necrosis factor) с белками семейства рецепторов фактора некроза опухолей (TNFR) на клеточной мембране, называемых «рецепторами смерти». При связывании лигандов они активируют каспазу-8, образуя «индуцирующий смерть сигнальный комплекс», содержащий «рецептор смерти», адаптеры TRADD (TNFR1-associated protein with death domain) или FADD (Fasassoccated protein with death domain) и профермент каспазы-8.

Митохондриям принадлежит центральная роль в осуществлении апоптоза у млекопитающих. Сигналы от рецепторов смерти или от поврежденных участков клетки сходятся на них, вызывая повышение проницаемости обеих мембран, снижение мембранного потенциала (∆Ψm) и высвобождение белков апоптоза - апоптоз-индуцирующего фактора (AIF), SMAC (second mitochondria derived activator of caspases) и некоторых прокаспаз - из межмембранного пространства.

Наряду со специфически апоптозными белками, в цитоплазму выходит цитохром c. Там он связывается с Apaf-1 (apoptotic protease activating factor-1) и формирует так называемый апоптосомный комплекс, инициирующий активацию каспазного каскада. С помощью Smac и Omi/HtrA2 (Omi stress regulated endopeptidase/high temperature requirement protein A2) цитохром с запускает Apaf-1 зависимую активацию каспазы-9. Каспаза-9 активирует каспазы-3 и -7 (рисунок); те в свою очередь расщепляют различные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков аоптоза.

**3. Фазы апоптоза**



Стадии апоптоза

Различают три физиологические фазы апоптоза:

**1. Сигнальная** (активация специализированных рецепторов).

Инициация апоптоза может происходить посредством внешних (внеклеточных) 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. Несмотря на разнообразие инициирующих факторов, выделяются два основных пути передачи сигнала апоптоза: рецептор**-**зависимый (внешний) сигнальный путь с участием рецепторов гибели клетки и митохондриальный(собственный) путь.

#### Рецептор-зависимый сигнальный путь

Процесс апоптоза часто (например, у млекопитающих) начинается с взаимодействия специфических внеклеточных лигандов с рецепторами клеточной гибели, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. Рецепторы, воспринимающие сигнал апоптоза, относятся к суперсемейству TNF-рецепторов (англ. tumor necrosis factor receptor или кратко TNFR - «рецептор фактора некроза опухолей»). Наиболее изученными рецепторами смерти, для которых описана и определена роль в апоптозе, являются CD95 (также известный как Fas или APO-1) и TNFR1 (также называемый p55 или CD120a). К дополнительным относятся CARI, DR3 (англ. death receptor 3 - «рецептор смерти 3»), DR4 и DR5.

Все рецепторы смерти представляют собой трансмембранные белки, характеризующиеся наличием общей последовательности из 80 аминокислот в цитоплазматическом домене. Данная последовательность называется доменомсмерти (англ. death domain или кратко DD) и является необходимой для трансдукции сигнала апоптоза.Внеклеточные участки рецепторов смерти взаимодействуют с тримерами лигандов (CD95L, TNF, Apo3L, Apo2L и т.п.). Тримеры лигандов в результате взаимодействия тримеризуют рецепторы смерти (то есть «сшивают» 3 молекулы рецептора). Активированный таким образом рецептор взаимодействует с соответствующим внутриклеточным адаптером (или адаптерами). Для рецептора CD95 (Fas/APO-1) адаптером является FADD (от англ. Fas-associated DD-protein - «белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора»). Для рецепторов TNFR1 и DR3 адаптером является TRADD (от англ. TNFR1-associated DD-protein - «белок, взаимодействующий с доменом смерти TNFR1-рецептора»).

Адаптер, ассоциированный с рецептором смерти, вступает во взаимодействие с эффекторами - пока ещё неактивными предшественниками протеаз из семейства инициирующих каспаз - с прокаспазами. В результате цепочки взаимодействия «лиганд-рецептор-адаптер-эффектор» формируются агрегаты, в которых происходит активация каспаз. Данные агрегаты именуются апоптосомами, апоптозными шаперонами или сигнальными комплексами, индуцирующими смерть (от англ. DISC - death-inducing signaling complex - «сигнальный комплекс, индуцирующий смерть»). Примером апоптосомы может служить комплекс FasL-Fas-FADD-прокаспаза-8, в котором активируется каспаза-8.

Рецепторы смерти, адаптеры и эффекторы взаимодействуют между собой сходными по структуре доменами: DD, DED, CARD. DD (от англ. death domain - «домен смерти») участвует во взаимодействии рецептора Fas с адаптером FADD и во взаимодействии рецепторов TNFR1 или DR3 с адаптером TRADD. Посредством домена DED (от англ. death-effector domain - «домен эффектора смерти») осуществляется взаимодействие адаптера FADD с прокаспазами −8 и −10. Домен CARD (от англ. caspase activation and recruitment domain - «домен активации и рекрутирования каспазы») участвует во взаимодействии адаптера RAIDD с прокаспазой-2.

Посредством рецепторов смерти могут быть активированы три инициирующие каспазы: −2; −8 и −10. Активированные инициирующие каспазы далее участвуют в активации эффекторных каспаз.

#### Митохондриальный сигнальный путь

Большинство форм апоптоза у позвоночных реализуется по митохондриальному пути, а не через рецепторы клеточной гибели. Митохондриальный сигнальный путь апоптоза реализуется в результате выхода апоптогенных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки. Высвобождение апоптогенных белков, предположительно, может осуществляться двумя путями: за счёт разрыва митохондриальной мембраны или же путём открытия высокопроницаемых каналов на внешней мембране митохондрий.

Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий (англ. Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization, MOMP). Существенную роль в повышении MOMP играют апоптотические Bcl-2 белки - Bax и Bak. Они встраиваются в наружную мембрану митохондрий и олигомеризуются. При этом, вероятно, нарушается целостность внешней мембраны митохондрий, по неизвестному пока механизму. При повышении MOMP из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль высвобождаются растворимые белки, участвующие в апоптозе: цитохром c - белок с молекулярной массой 15 кДа; прокаспазы −2, −3 и −9; AIF (от англ. apoptosis inducing factor - «фактор индуцирующий апоптоз») - флавопротеин с молекулярной массой 57 кДа.

Разрыв внешней мембраны митохондрий объясняется увеличением объема митохондриального матрикса. Данный процесс связывают с раскрытием пор митохондриальной мембраны, приводящим к снижению мембранного потенциала и высокоамплитудному набуханию митохондрий вследствие осмотического дисбаланса. Поры диаметром 2,6-2,9 нм способны пропускать низкомолекулярные вещества массой до 1,5 кДа. Раскрытие пор стимулируют следующие факторы: неорганический фосфат; каспазы; SH-реагенты; истощение клеток восстановленным глутатионом; образование активных форм кислорода; разобщение окислительного фосфорилирования протонофорными соединениями; увеличение содержания Ca2+ в цитоплазме; воздействие церамида; истощение митохондриального пула АТФ и др.

Цитохром *c* в цитоплазме клетки участвует в формировании апоптосомывместе с белком APAF-1 (от англ. Apoptosis Protease Activating Factor-1 - «активирующий фактор апоптотической протеазы-1»). Предварительно, APAF-1 претерпевает конформационные изменения в результате реакции, протекающей с затратой энергии АТФ. Предполагается, что трансформированный APAF-1 приобретает способность связывать цитохром *c*. К тому же открывается доступ CARD-домена APAF-1 для прокаспазы-9. В итоге происходит олигомеризация 7 субъединиц трансформированного белка APAF-1 с участием цитохрома *c* и прокаспазы-9. Так образуется апоптосома, активирующая каспазу-9. Зрелая каспаза-9 связывает и активирует прокаспазу-3 с образованием эффекторной каспазы-3. Высвобождающийся из межмембранного пространства митохондрий флавопротеин AIF является эффектором апоптоза, действующим независимо от каспаз.

2. Эффекторная (т.е. формирование из разнородных эффекторных сигналов единого пути апоптоза, и запуск каскада сложных биохимических реакций).

В течение эффекторной фазы различные инициирующие пути конвертируются в один (или несколько) общий путь апоптоза. Как правило, происходит активация каскада белков-эффекторов и регулирующих их белков-модуляторов. Основными эффекторами апоптоза являются каспазы. В процессе активации они запускают каспазный каскад: сложно переплетённые цепочки взаимодействий инициирующих и эффекторных каспаз:



Помимо каспазсуществуют и другие эффекторы апоптоза. Например, флавопротеин AIF, высвобождающийся из межмембранного пространства митохондрий, действует по независимому от каспаз пути. Попадая в клеточное ядро, AIF вызывает конденсацию хроматина и активирует эндонуклеазы, которые участвуют в фрагментации ДНК. На основании экспериментальных данных установлено, что апоптоз, протекающий в присутствии AIF, не предотвращается ингибитором каспаз. В качестве эффекторов апоптоза также рассматриваются кальпаины - представители семейства цитозольных Ca2+-активируемых цистеиновых протеаз. Их роль в апоптозе пока слабо охарактеризована.

. Деградационная (фаза экзекуции или деструкции).

Условно деградацию погибающей клетки можно разделить на три последовательных фазы: высвобождения**,** блеббинга **и** конденсации. Деградация большинства клеток начинается с высвобождения прикреплений внеклеточного матрикса и реорганизации фокальной адгезии. Внутри погибающей клетки деполимеризуются микротрубочки цитоскелета. Внутриклеточные актиновые микрофиламенты реорганизуются в связанные с мембраной периферийные (кортикальные) кольцевые пучки. В итоге клетка приобретает округлую форму. Следующая за высвобождением, стадия блеббинга, характеризуется сокращением периферийных актиновых колец. В результате сокращений клеточная мембрана образует вздутия, клетка как бы «кипит». Процесс блеббинга энергозависим и требует большого количества АТФ. Фаза блеббинга в нормальных условиях завершается примерно через час. В итоге клетка фрагментируется на маленькие апоптотические тела, либо целиком конденсируется, округляясь и уменьшаясь в размерах.

**Роль белка р53**

В нормальных клетках белок p53, как правило, находится в неактивной, латентной форме. Активация p53 происходит в ответ на повреждения ДНК, вызванные ультрафиолетовым или гамма-излучением, гиперэкспрессией онкогенов, вирусной инфекцией, оксидативным стрессом, гипо- и гипертермией и др.Активированный p53 координирует процесс репарации ДНК, а также регулирует транскрипцию ряда генов-активаторов апоптоза в случае необратимых повреждений ДНК или нарушений регуляции клеточного цикла. К тому же имеются указания на то, что p53 принимает участие в запуске апоптоза путём стимуляции рецепторов смерти, путём взаимодействия с промотором апоптоза - Bax, путём активации p53-зависимого модулятора апоптоза PUMA (англ. p53 upregulated modulator of apoptosis), который блокирует действие Bcl-2.Повышение уровня p53 в ответ на повреждения ДНК вызывает апоптоз, например, в клетках кожи, в тимоцитах, в клетках кишечного эпителия.

### **4. Роль апоптоза в процессах старения**

Предположение о роли апоптотической гибели в процессах старения было высказано ещё в 1982 году. Со временем выяснилось, что различные виды возрастзависимой дисрегуляции апоптоза присущи многим типам клеток. Например, в стареющем организме повышается чувствительность к индукции апоптоза для следующих типов клеток: гепатоцитов, кардиомиоцитов, макрофагов, мегакариоцитов, нейронов, ооцитов, спленоцитов, T-лимфоцитов, хондроцитов, эндотелиоцитов. Но в то же время, для фибробластовнаблюдается обратная тенденция к снижению чувствительности к апоптозу, а для кератиноцитов данная чувствительность не изменяется.

К настоящему времени имеются, как минимум, две точки зрения на связь апоптоза с процессами старения. Согласно одной из версий нормальные (гомеостатические) апоптотические процессы могут участвовать в развитии возрастных патологий и фенотипов старения. К примеру, с апоптотической гибелью постмитотических клеток (кардиомиоцитов, нейронов) связаны процессы старения сердечной мышцы или развитие возрастных нейродегенеративных патологий. Старение иммунной системы также связывают с программируемой гибелью различных типов лейкоцитов в результате возрастных изменений в соотношении про- и антиапоптозных факторов. Возрастная хрящевая дегенерация кореллирует с повышением уровня апоптоза хондроцитов в суставных хрящах у мышей и крыс, а также в межпозвоночных дисках при старении у человека. Согласно другой точке зрения накопление стареющих клеток в тканях объясняется возрастной резистентностью к апоптозу. В качестве примера, рассматривается устойчивость стареющих фибробластов к апоптозу, приводящая в итоге к преждевременному старению нормальных фибробластов и, возможно, к нарушению функций соединительной ткани.

### **5. Патология, связанная с усилением апоптоза**

Одной из групп заболеваний, связанных с усилением апоптоза, являются патологии системы крови**.** Чаще всего патологические процессы развиваются в результате гибели посредством апоптоза костномозговых клеток-предшественников. Причиной их гибели является недостаточность факторов выживания. Данный тип патологии приводит к развитию апластической анемии; анемии при дефиците железа, фолатов, витамина B12; талассемии; тромбоцитопении; лимфопении; нейтропении; панцитопении. Повышенная готовность к развитию апоптоза Т-лимфоцитов обнаружена при мультицентрической болезни Кастелмана.

Прогрессия некоторых инфекционных заболеваний может быть связана не только с подавлением, но и наоборот, с усилением апоптоза. Индукторами программируемой клеточной гибели при этом служат бактериальные эндо- и экзотоксины. Массовый апоптоз развивается при сепсисе. Гибель лимфоцитов путём апоптоза находится в положительной корреляции с быстрой прогрессией СПИДа**.**

Отдельную группу патологии составляют заболевания нервной системы, обусловленные атрофией определённых участков нервной ткани в результате апоптоза. Примерами таких заболеваний могут служить боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия и др.

Апоптоз является преобладающей формой гибели миоцитов в ранний период развития инфаркта. На основе экспериментальных данных было выявлено, что программируемая гибель кардиомиоцитов может быть обусловлена гипоксией, ишемией, перегрузкой клетки кальцием, воспалением, токсинами. В процессе токсического (в том числе и алкогольного) гепатита основная роль также отводится апоптозу.

Ряд патологических процессов, обусловленных усилением апоптоза, индуцируется внешними апоптогенными факторами**.** Апоптоз прогрессирует под воздействием ионизирующей радиации.При этом преимущественно гибнут лимфоидные клетки и развивается иммунная недостаточность. Аналогичный эффект дают многие химиотерапевтические препараты, используемые при лечении опухолей, а также гормоны, применяемые при лечении различных заболеваний.

**6. Другие формы ПКС (программируемой клеточной смерти)**

· Аутофагию

· Некроз

Термином **«**Аутофагия**»** (Autophagy, от греческих слов: «Авто», означающими само- и «phagein означающее «поглощать») обозначают поглощение и переваривание в лизосомах «состарившихся» или поврежденных молекул или органелл собственной клетки. Аутофагия - необходимая часть обновления молекул и органелл клетки (вместе с образованием новых молекул и органелл). Внутриклеточный материал сначала включается в пузырьки, образуемые мембранами эндоплазматического ретикулума, а затем эти пузырьки сливаются с лизосомами.В каждой клетке печени за сутки разрушается около 100 митохондрий С/20 часть всех митохондрий).

При воспалительных процессах мембранные структуры клеток повреждаются, в том числе и мембраны лизосом. Лизосомные ферменты освобождаются и переваривают клетку; этот процесс может способствовать образованию язв. Разрушение соединительнотканного матрикса при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, миодистрофия, инфаркт миокарда, связано с освобождением лизосомальных ферментов. С другой стороны, гетерофагия и аутофагия участвуют в заживлении ран и воспалительных повреждений тканей, удаляя погибшие клетки или фрагменты клеток. Одна из важных функций эндоцитоза и лизосом связана с регуляцией количества рецепторов, экспонированных на поверхности клетки.

Некроз (от греч. νεκρός - мёртвый), или омертве́ние - это патологический процесс, выражающийся в местной гибели ткани в живом организме в результате какого-либо экзо- или эндогенного её повреждения.

Некроз проявляется в набухании, денатурации и коагуляции цитоплазматических белков, разрушении клеточных органелл и, наконец, всей клетки. Наиболее частыми причинами некротического повреждения ткани являются: прекращение кровоснабжения (что может приводить к инфаркту, гангрене) и воздействие патогенными продуктами бактерий или вирусов (токсины, белки, вызывающие реакции гиперчувствительности, и др.)

**7. Отличия между некрозом и апоптозом**

Отличия апоптоза от некроза связаны с различиями в их встречаемости, биохимическими, генетическими, морфологическими и клиническими реакциями. Главным отличием апоптоза от некроза является то, что апоптоз распространяется исключительно на отдельные клетки или их совокупности, в то время как некроз может уничтожить территорию начиная от части клетки вплоть до органа.

Апоптоз происходит в клетках при определённых генетических событиях, которые во многом ещё недостаточно проанализированы. При апоптозе увеличивается экспрессия генов, ответственных запролиферацию и дифференцировку клеток из совокупности клеточных онкогенов (c-fos, c-myc, c-bcl-2) и антионкогенов (p53). Активация клеточных онкогенов должна привести к увеличению пролиферации клеток, однако при параллельной активации антионкогена р53 происходит апоптоз. Описанные взаимоотношения между генами показывают возможность регуляции процессов пролиферации и гибели клеток, построенной в генетическом аппарате клеток. В связи с тем, что взаимодействия между генами происходят с помощью их белковых соединений, в момент апоптоза в клетке увеличивается белковый синтез. Ингибирование этого процесса может предотвращать апоптоз.

Морфологические отличия апоптоза от некроза.Эти отличия касаются в основном ультраструктурных перестроек. Но это не значит, что апоптоз невозможно наблюдать на светооптическом уровне. При световой микроскопии клетки в состоянии апоптоза и их фрагменты (апоптозные тельца) отличаются небольшими размерами, сравнимыми с размерами лимфоцитов, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми контурами и конденсированными хроматином и цитоплазмой. Существенным отличием является также отсутствие воспалительной реакции на апоптоз.

Ультраструктурные отличия апоптоза от некроза.Существуют следующие ультраструктурные отличия. - Потеря специализированных структур клеточной поверхности - микроворсинок, межклеточных контактов. Клетка приобретает округлую форму и теряет связь с соседними клетками. В отличие от некроза речь идет всегда об изменениях в отдельных клетках.

*-* Размеры клеток уменьшаются в связи с конденсацией цитоплазматических органелл; изменяется также и форма клетки. Часто клетка расщепляется на несколько апоптозных телец, каждое из которых имеет свой фрагмент ядра, ограниченный двухконтурной ядерной мембраной, и индивидуальный набор орга-нелл.

В отличие от некроза при апоптозе имеется сохранность и интегративность органелл. Митохондрии не набухают, в них не происходит разрыва внутренней мембраны. Характерными для апоптоза являются такие ультраструктурные изменения, как агрегация рибосом в полукристаллоидные структуры, появление пучков микрофиламентов под цитолеммой, расположенных параллельно мембране. Почти всегда наблюдается кратковременная дилатация агранулярной эндоплазматической сети с формированием пузырей, наполненных жидкостью, которые выводятся из клетки. При изучении в сканирующем электронном микроскопе поверхность клетки приобретает кратерообразные выпячивания. - Наиболее яркое отличие апоптоза от некроза связано с изменениями ядерного хроматина, который конденсируется под кари-олеммой в виде полусфер и глыбок. В ядре обнаруживаются ос-миофильные тельца, сформированные транскрипционными комплексами, поступающими из ядрышек. Ядро меняет свою форму, становится изрезанным, фрагментирустся, ядерные поры концентрируются только в участках, где отсутствует маргинации хроматина.

Клетка в состоянии апоптоза становится объектом фагоцито-за для соседних паренхиматозных и стромальных клеток в прежде всего для макрофагов. Фагоцитоз происходит настолько быстро, что в условиях in vivo апоптозные клетки сохраняются лини, и течение нескольких минут, что затрудняет их наблюдение.

**Заключение**

В генетическом аппарате каждой клетки многоклеточного организма имеется специальная программа, которая при определенных обстоятельствах может привести клетку к гибели. При нормальном развитии эта программа направлена на удаление избыточно образовавшихся клеток - «безработных», а также клеток - «пенсионеров», переставших заниматься общественно полезным трудом. Другая важная функция клеточной гибели - удаление клеток - «инвалидов» и клеток «диссидентов» с серьезными нарушениями структуры или функции генетического аппарата. В частности, апоптоз - один из основных механизмов самопрофилактики онкологических заболеваний

Система программируемой клеточной смерти - существенный фактор иммунитета, поскольку гибель зараженной клетки может предотвратить распространение инфекции по организму. Другое дело, что некоторые инфекционные агенты выработали специальные меры для предотвращения преждевременной гибели зараженных клеток. Нарушения системы программируемой гибели клетки - причина серьезной патологии. Ослабление способности к апоптозу может вести к развитию злокачественных опухолей. Некоторые заболевания, в частности дегенеративные повреждения нервной системы, - результат избыточного апоптоза.

Воздействие на программу клеточной гибели - перспективное направление лекарственного лечения. Так, одна из важных задач противораковой терапии - стимуляция апоптозной системы. В других случаях задача врача, наоборот, предотвратить вредное для организма клеточное самоубийство. Таким образом, какие-то компоненты каждой клетки по праву могли бы нести микроскопическое изображение черепа со скрещенными костями. Однако следует признать, что наличие такого смертельного механизма - обстоятельство не только необходимое, но в конечном итоге крайне благоприятное. Без системы программируемой клеточной гибели мы с вами не могли бы появиться на свет такими, какими мы рождаемся. И поддержание порядка в наших организмах в течение дальнейшей жизни в значительной степени обеспечивается именно способностью наших клеток к программируемой смерти.

**Список использованной литературы**

1. А.В. Гордеева, Ю.А. Лабас, Р.А Звягильская: «АПОПТОЗ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ: МЕХАНИЗМЫ И ЭВОЛЮЦИЯ» Обзор. Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва, 2004 год.

2. Анисимов В.Н.: «Молекулярные и физиологические механизмы старения» в 2 Т., СПб, 2008, 2-ое издание дополненное и переработанное.

. В.И. Агол: «Генетически запрограммированная смерть клетки», Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова, Соровский образовательный журнал №6, 2006 год.

. Бра М. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели / М. Бра, Б. Квинан, С.А. Сузин // Биохимия. 2005. - Т.70. - №2.

. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. М.: Медицина, 2001. - 192 с.

. http://www.tiensmed.ru/news/apoptoz-c9t.html

. http://humbio.ru/humbio/apon/000079c2.htm

. http://immunology-allergy.org/

9. http://pathologi.com/index.php? option=com\_content&view=article&id=197:2010-09-11-09-54-44&catid=36:2010-09-10-15-43-45&Itemid=57

10. http://lektsii.net/1-59720.html

. http://tsitologiya.cytspb.rssi.ru/49\_5/shirokova.pdf