

A grayscale electron micrograph showing a dense field of cells, likely from a developing embryo. The cells are roughly spherical or polygonal, with prominent nuclei containing dark, granular nucleoli. The cytoplasm is filled with various organelles and vesicles. The overall texture is highly detailed and granular.

19 мая 16-00

Конференц-зал ИЦиГ

публичная лекция

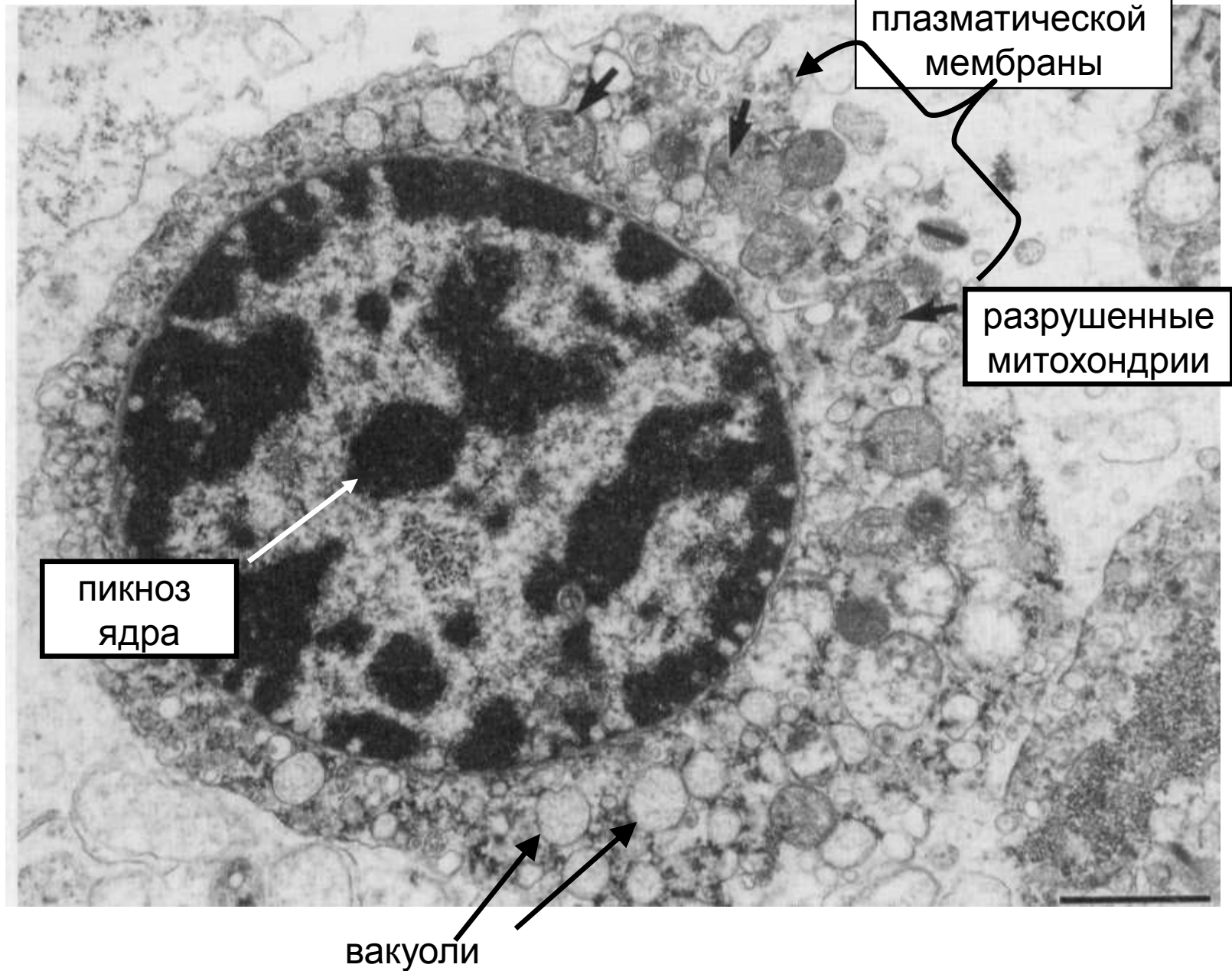
КЛЕТОЧНАЯ СМЕРТЬ В ПОДРОБНОСТЯХ

Губанова Н.В.
ИЦиГ СО РАН

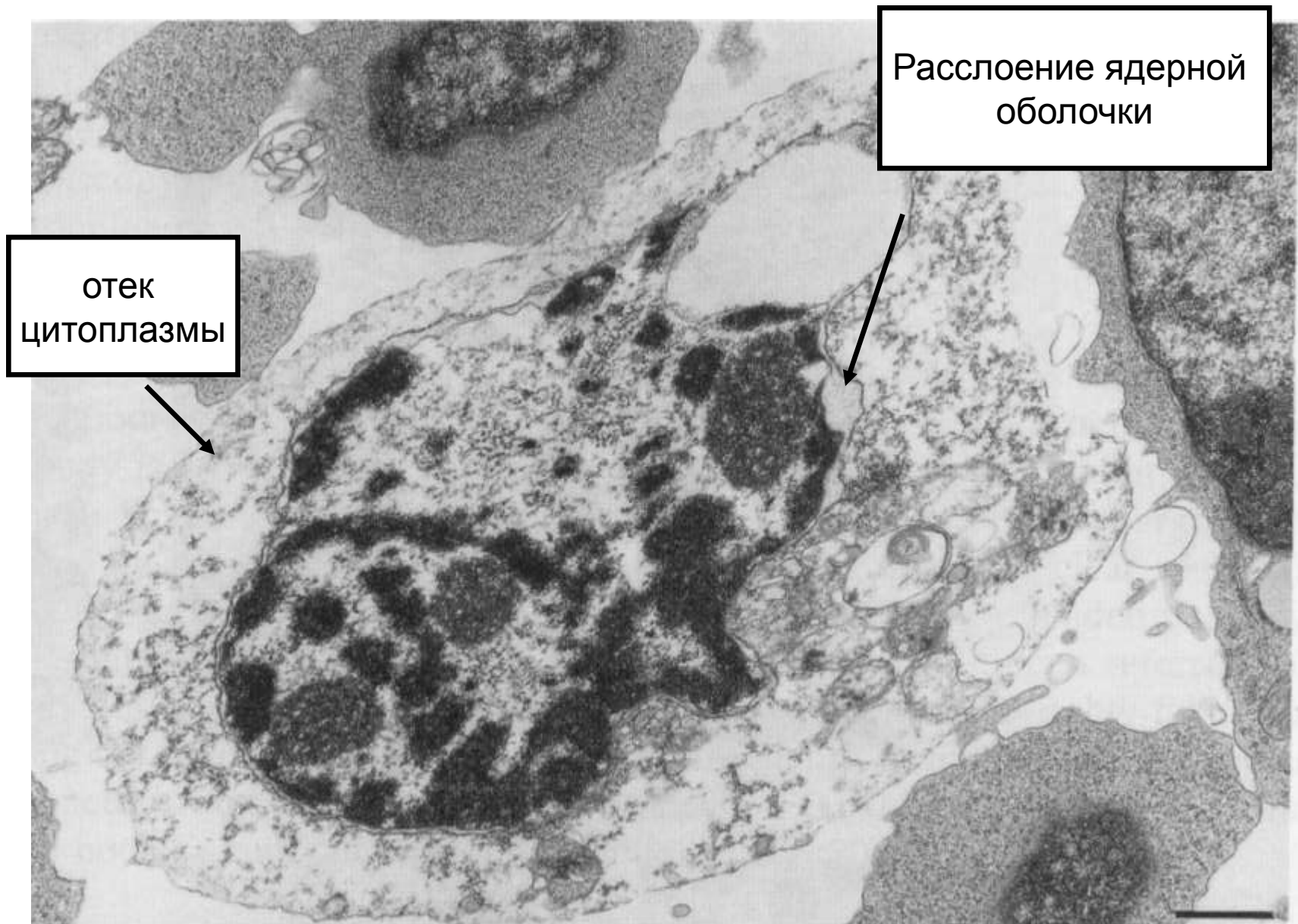
Некроз

- Необратимое прекращение жизнедеятельности клетки
- Нарушение целостности мембран, пикнотизация ядра, набухание клетки и цитоплазматических органелл, вакуолизация цитоплазмы, разрушение клетки
- Пассивный процесс, происходит без выработки энергии, сопровождается гидролитическим расщеплением белков, липидов, ДНК
- Завершается гетеролизом или аутолизом с воспалительной реакцией

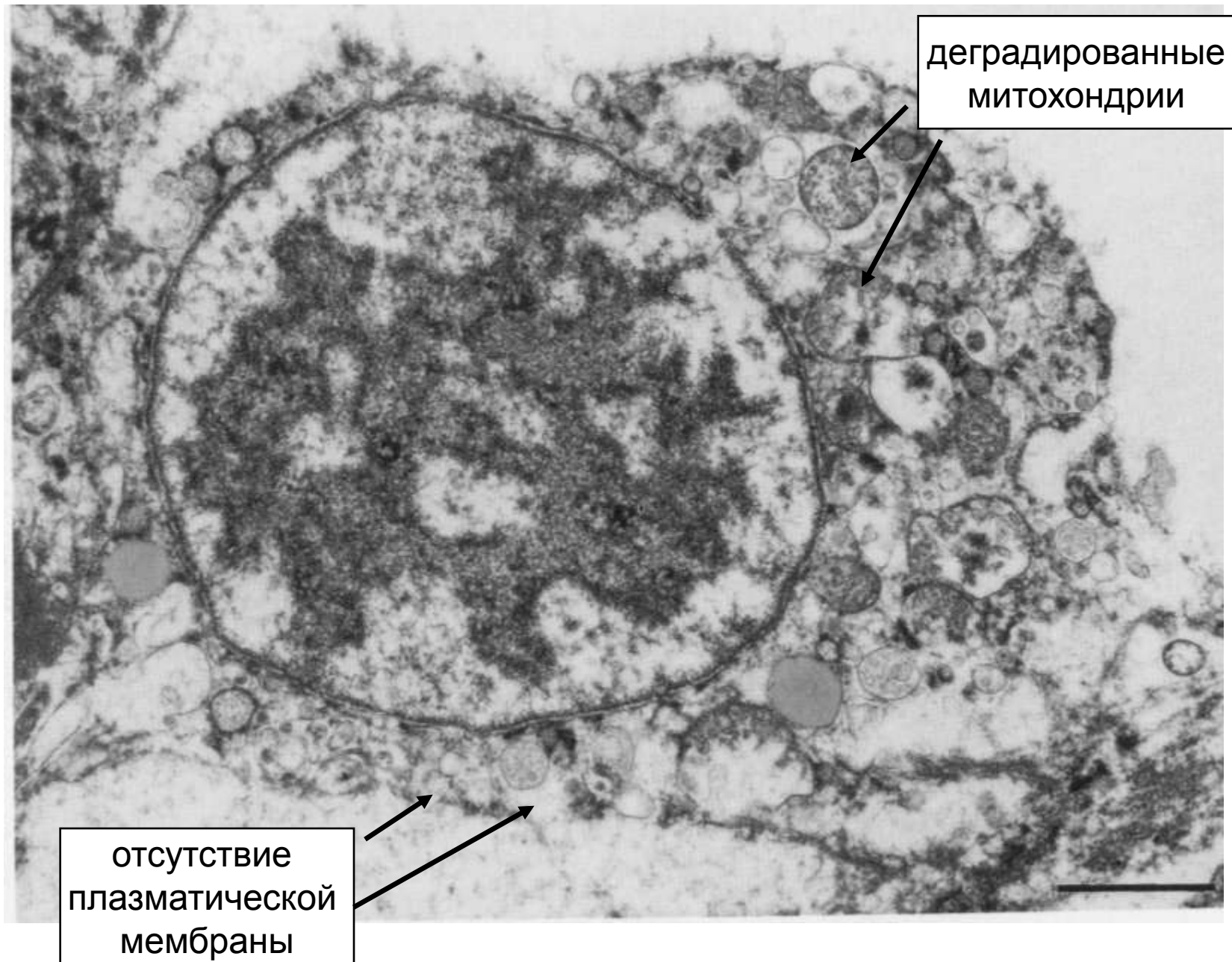
Некроз (ранняя стадия)



Некроз



Некроз (поздняя стадия)



APOPTOSIS: A BASIC BIOLOGICAL PHENOMENON WITH WIDE-RANGING IMPLICATIONS IN TISSUE KINETICS

J. F. R. KERR*, A. H. WYLLIE AND A. R. CURRIE†

From the Department of Pathology, University of Aberdeen

Received for publication April 1972

Summary.—The term apoptosis is proposed for a hitherto little recognized mechanism of controlled cell deletion, which appears to play a complementary but opposite role to mitosis in the regulation of animal cell populations. Its morphological features suggest that it is an active, inherently programmed phenomenon, and it has been shown that it can be initiated or inhibited by a variety of environmental stimuli, both physiological and pathological.

The structural changes take place in two discrete stages. The first comprises nuclear and cytoplasmic condensation and breaking up of the cell into a number of membrane-bound, ultrastructurally well-preserved fragments. In the second stage these apoptotic bodies are shed from epithelial-lined surfaces or are taken up by other cells, where they undergo a series of changes resembling *in vitro* autolysis within phagosomes, and are rapidly degraded by lysosomal enzymes derived from the ingesting cells.

Apoptosis seems to be involved in cell turnover in many healthy adult tissues and is responsible for focal elimination of cells during normal embryonic development. It occurs spontaneously in untreated malignant neoplasms, and participates in at least some types of therapeutically induced tumour regression. It is implicated in both physiological involution and atrophy of various tissues and organs. It can also be triggered by noxious agents, both in the embryo and adult animal.

АПОПТОЗ

- Необратимое прекращение жизнедеятельности клетки
- Характеризуется потерей микроворсинок и межклеточных контактов, конденсацией хроматина и цитоплазмы, уменьшением объема клетки, блебингом, фрагментацией клетки с образованием апоптозных телец
- Гидролиз белков цитоплазмы и межнуклеосомный распад ДНК
- Завершается поглощением фрагментов клетки макрофагами и/или другими клетками без воспалительной реакции

Стресс-активированный апоптоз

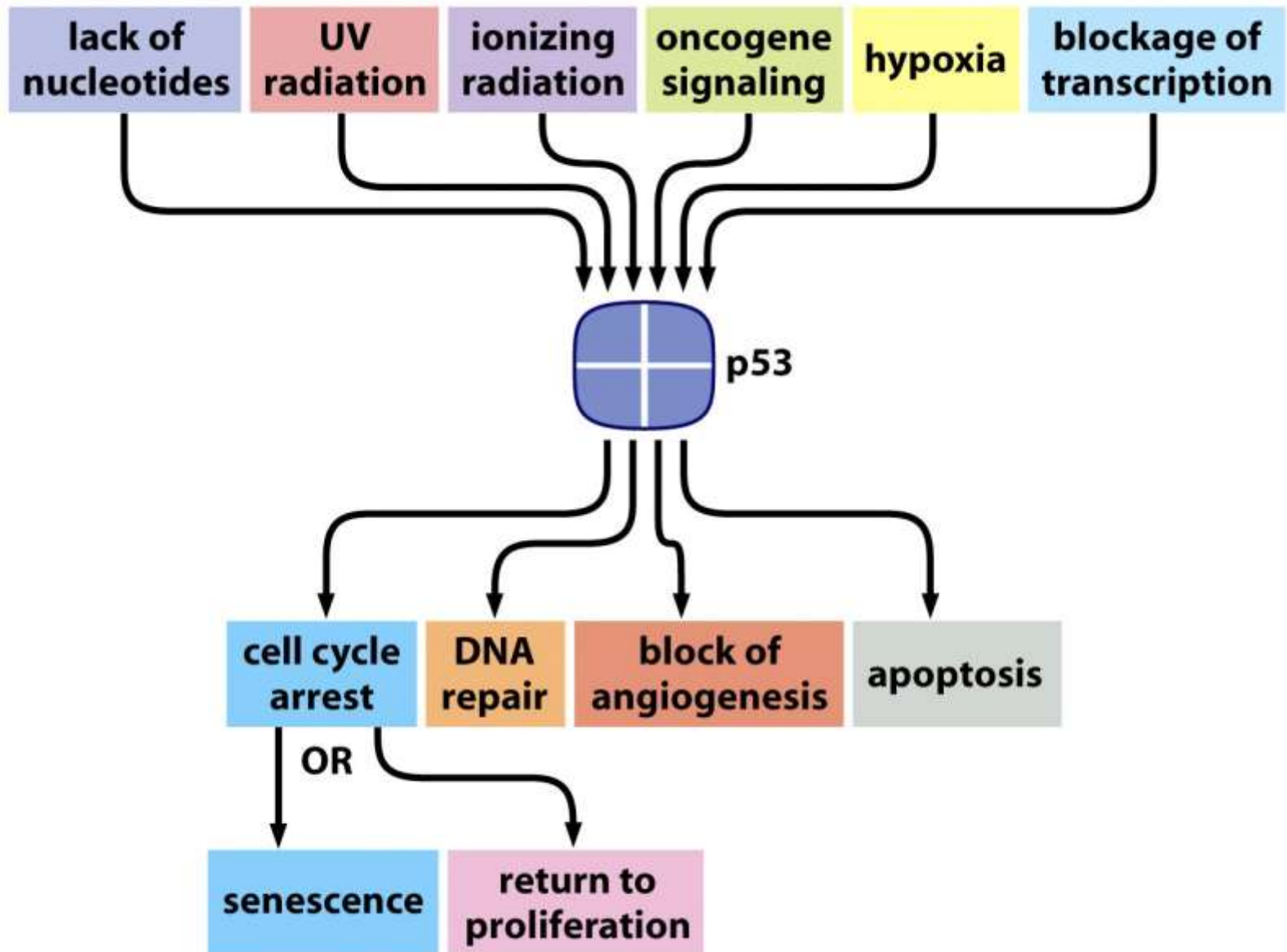


Figure 9-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Образование пор в митохондрии
и выход в цитоплазму апоптозных индукторов

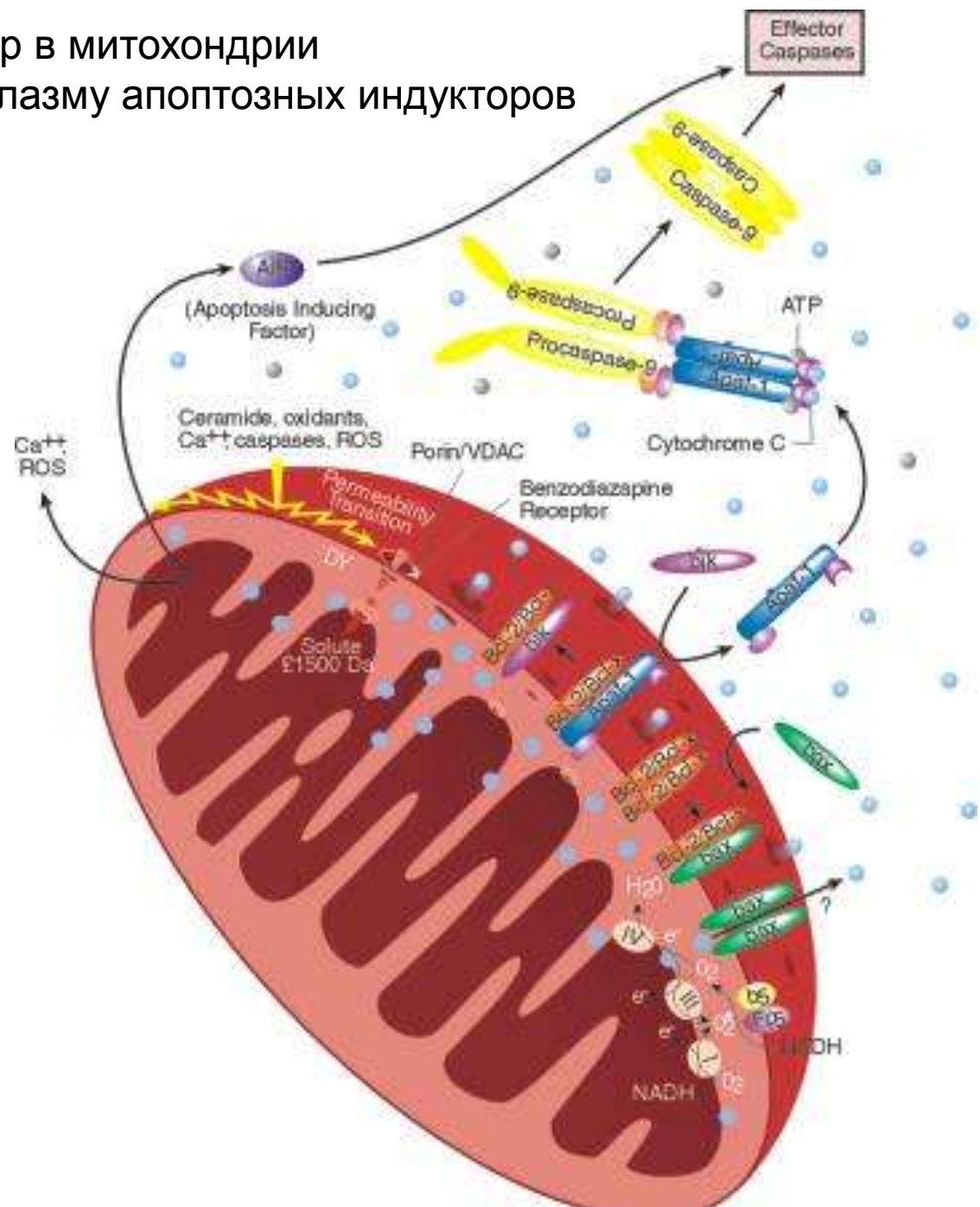
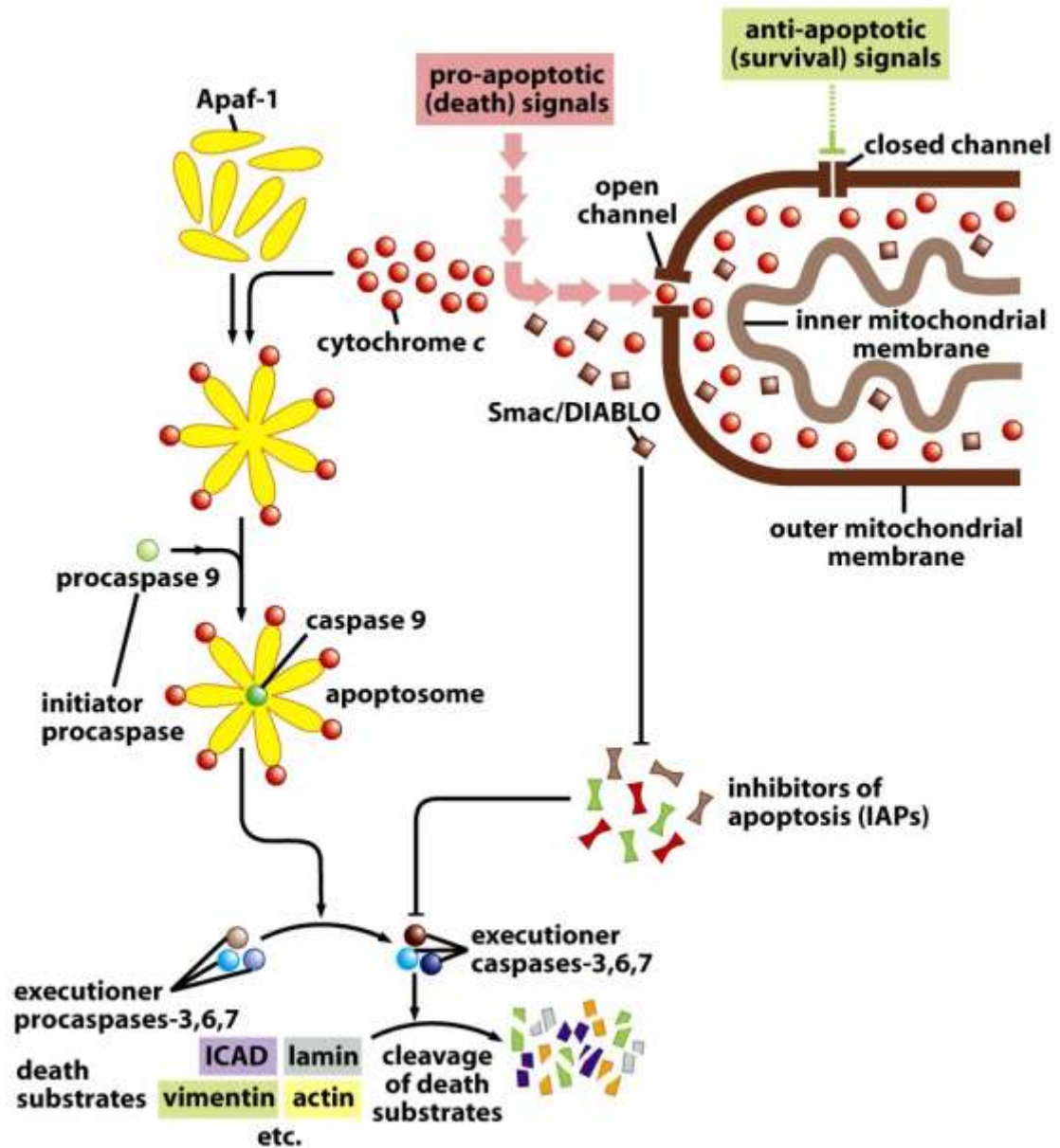
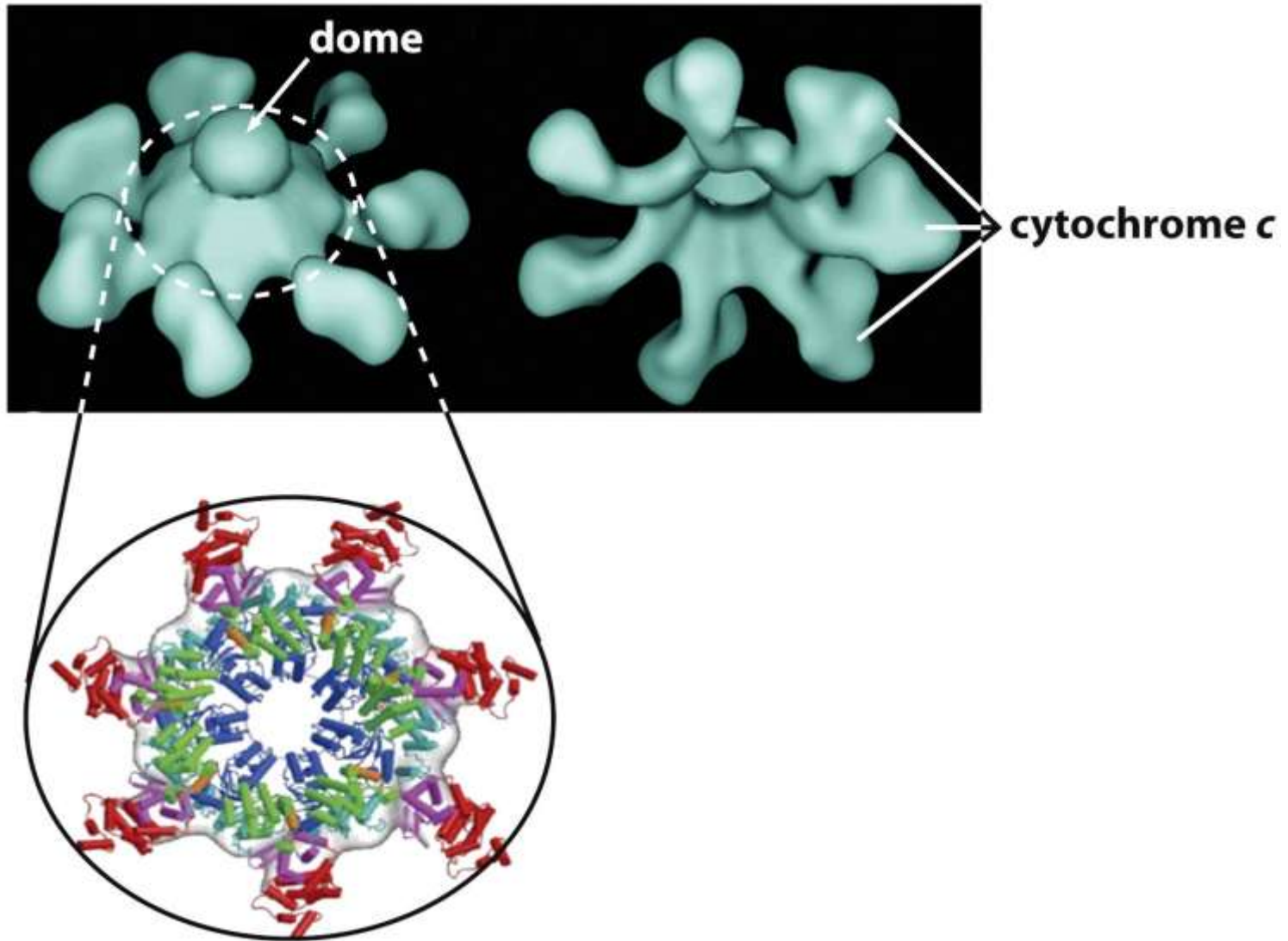
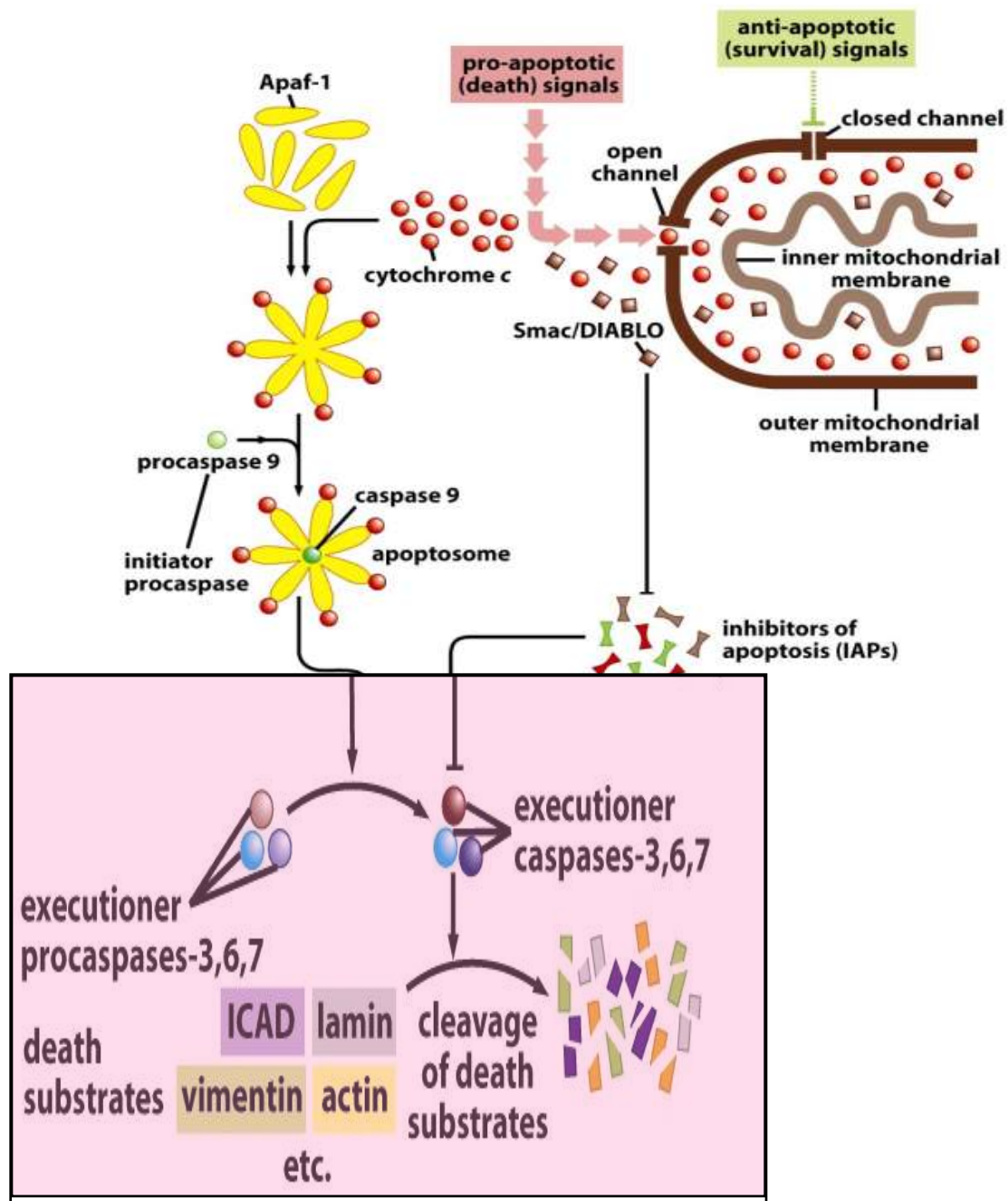


Схема стресс-активированного апоптоза



Строение апоптосомы





Рецептор-активированный апоптоз

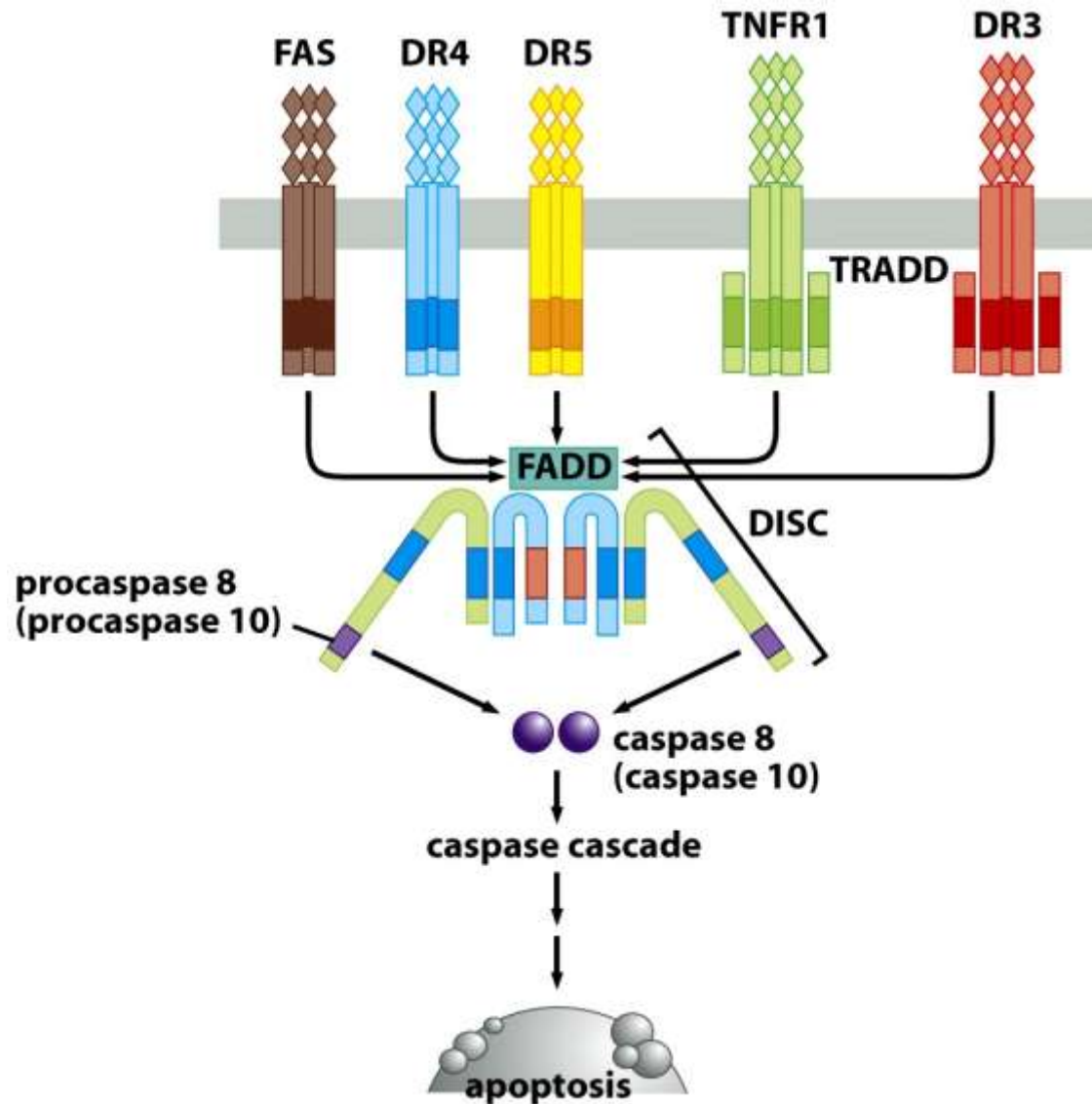


Figure 9-31a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Объединение стресс- и рецептор- активированных апоптозных путей

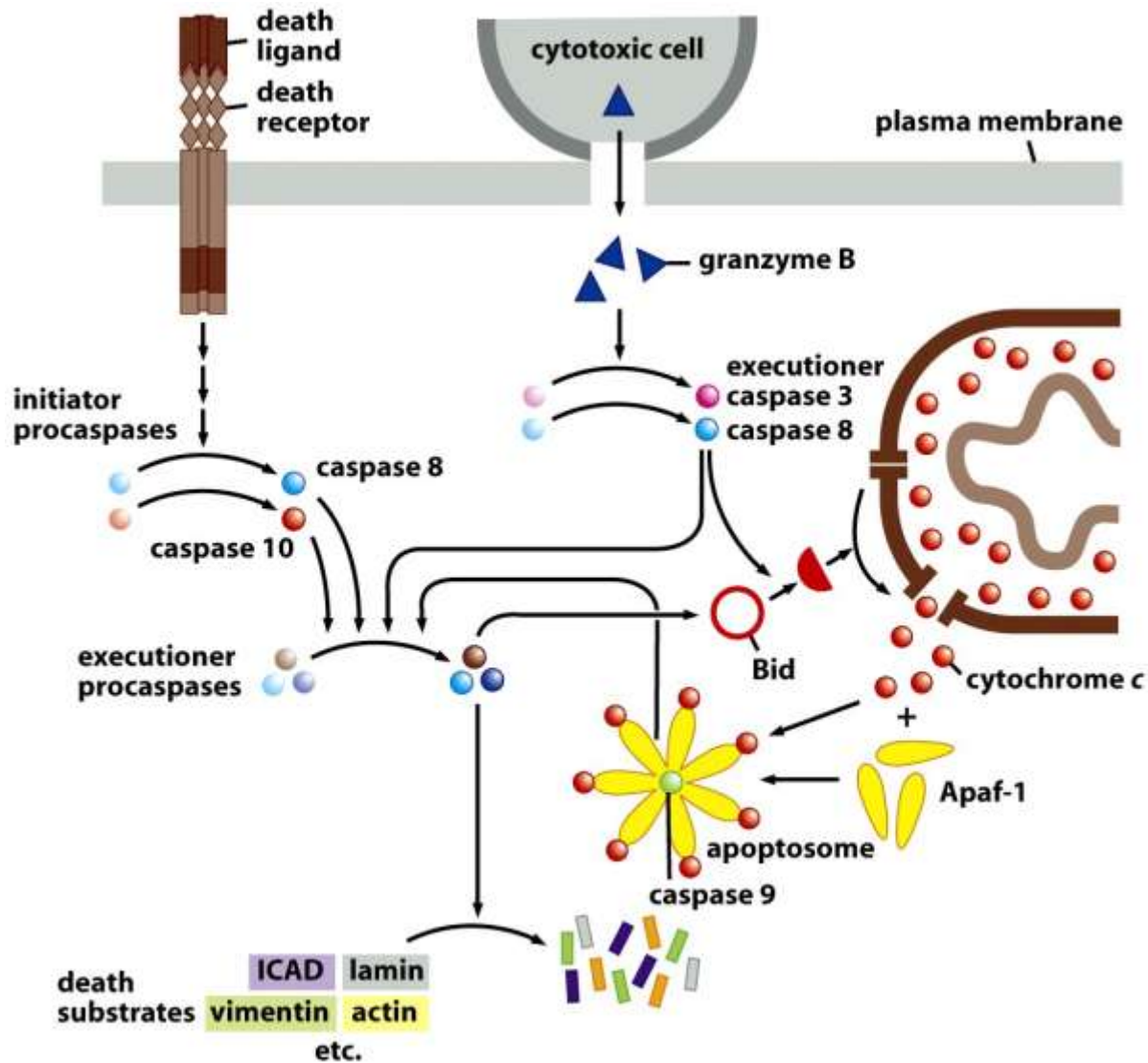
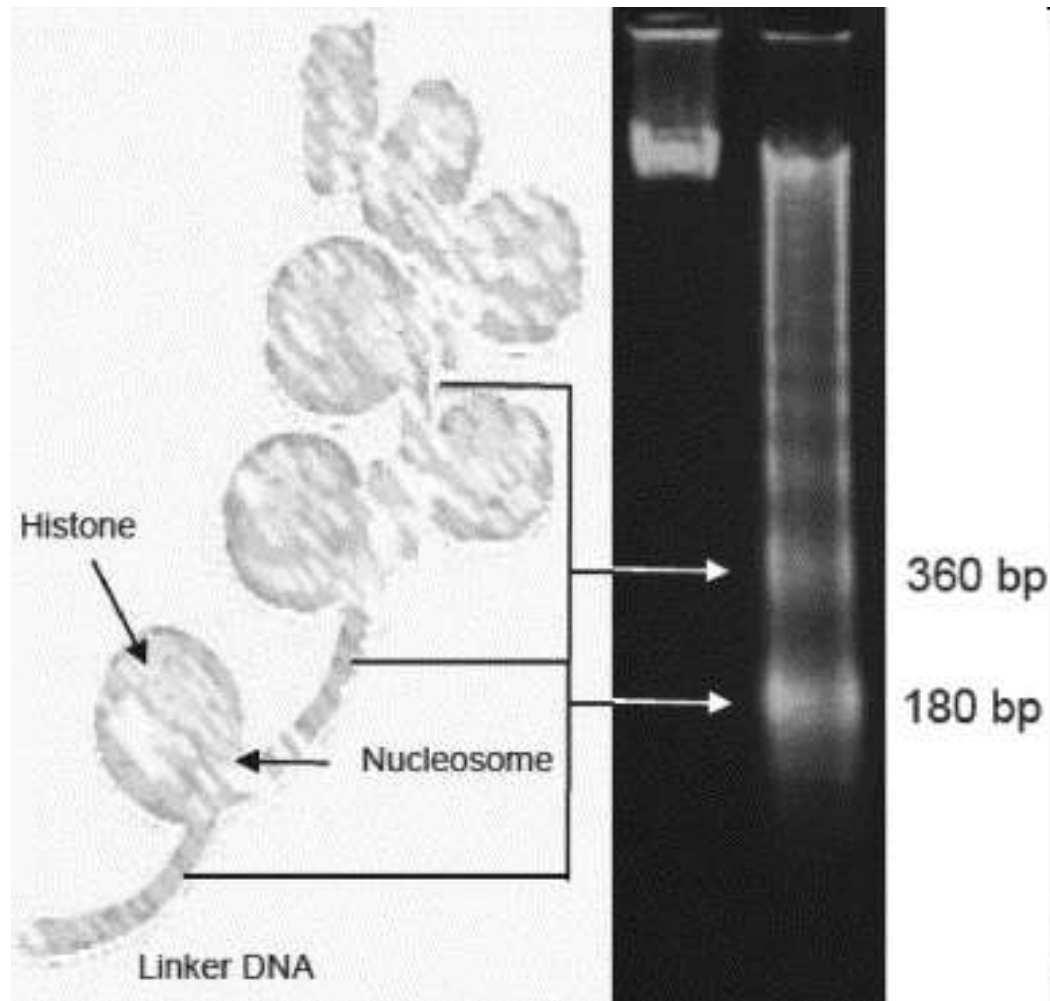


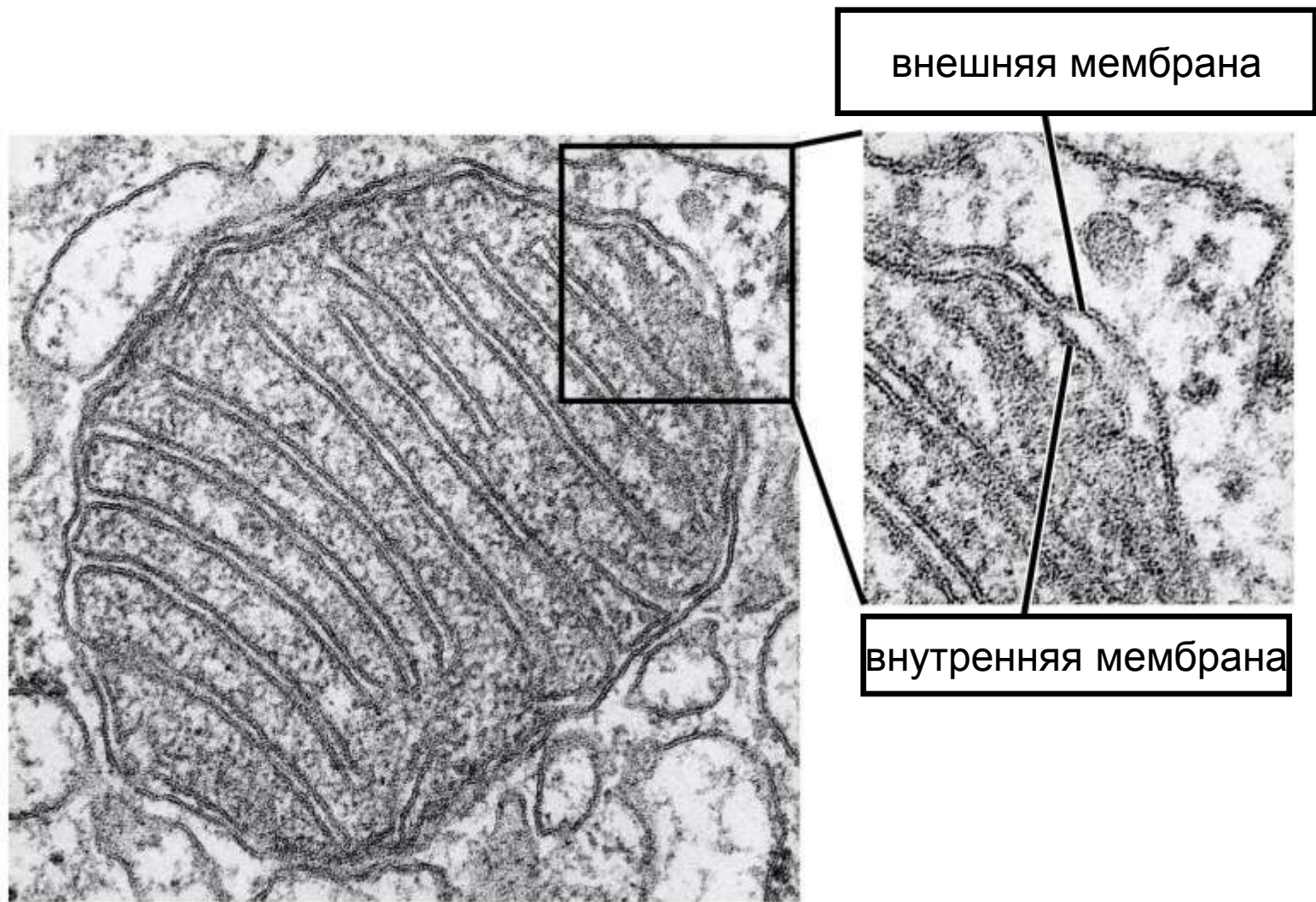
Figure 9-32 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Апоптозная лестница

Образование фрагментов ДНК кратных 180п.н. под действием нуклеазы CAD (caspas-activated nuclease), активированной каспазой 3



Ультраструктура нормальной митохондрии

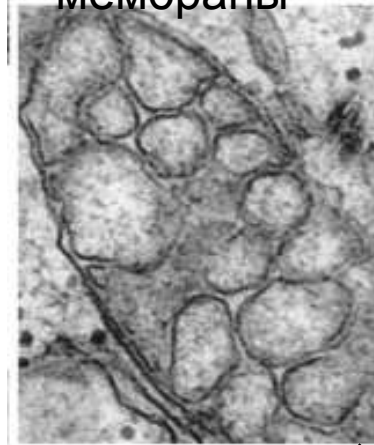


Изменения ультраструктуры митохондрий при апоптозе

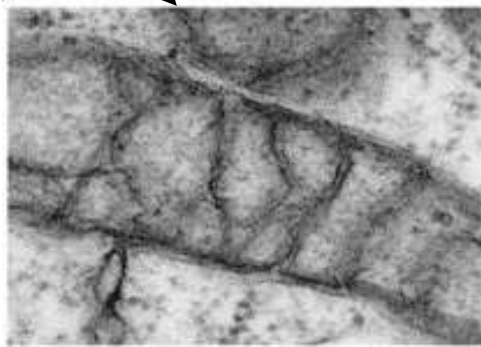
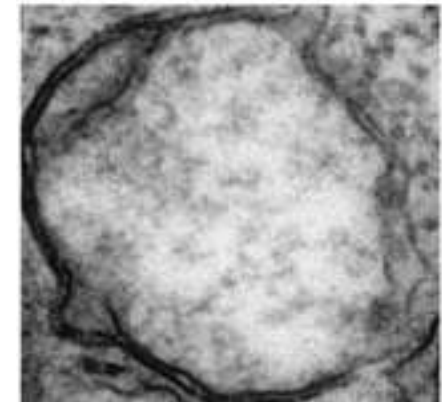
нормальная
митохондрия



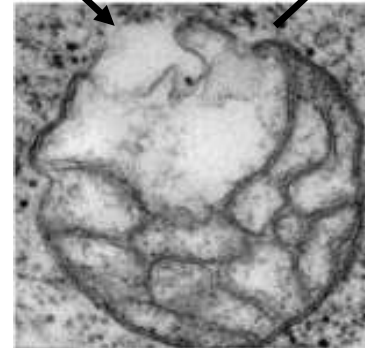
везикуляция
внутренней
мембраны



набухание
митохондрии



выход цитохрома с,
ремоделирование
внутренней мембраны



везикуляция/набухание
митохондрии, потеря
мембранного потенциала

Ультраструктура апоптических клеток: от конденсации хроматина до образования апоптозных тел

конденсация
хроматина

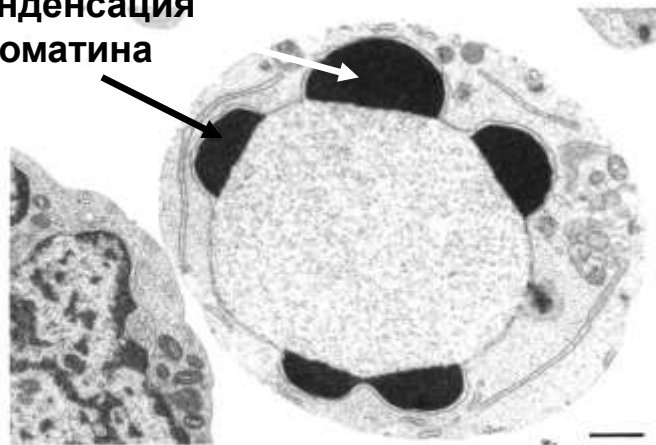


Fig. 2 Early stage of apoptosis of murine NS-1 cell occurring spontaneously in culture. Note convoluted of the nuclear outline and segregation of condensed chromatin in sharply circumscribed, uniformly fine granular masses that lie against the inner surface of the nuclear envelope. Bar: 1 μ m.

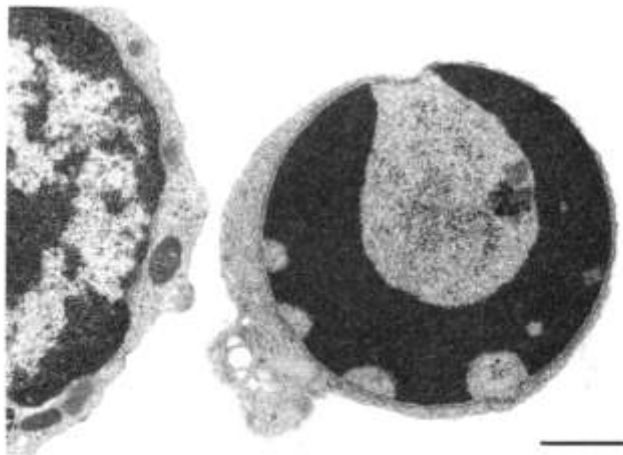
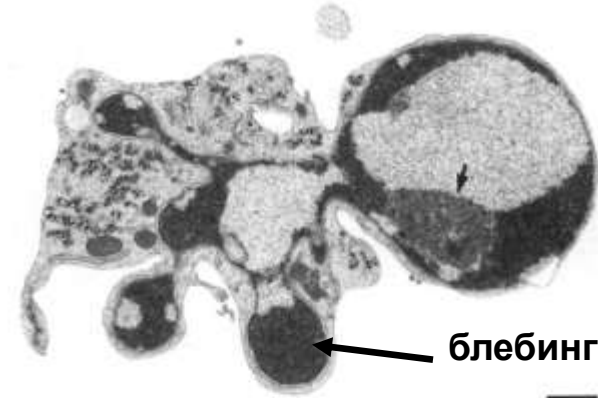
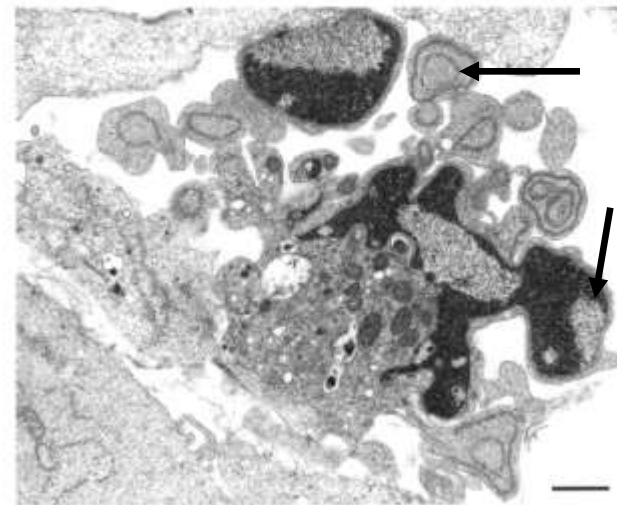


Fig. 3 Apoptosis of thymocyte from 21-day-old rat 4 hr after addition of hydrocortisone to culture at concentration of 10 μ M. Bar: 1 μ m.



блебинг

Fig. 5 Apoptosis of NS-1 cell; same culture illustrated in Fig. 2. Note convoluted of cell and nuclear outlines and compact nucleolar remnant (arrow). The dark bodies in the cytoplasm are virus particles. Bar: 1 μ m.



апоптозные
тела

Fig. 6 Apoptosis occurring in murine EMT6 tumor nodule 2 hr after heating at 44°C for 30 min. Note condensation of cytoplasm with preservation of integrity of organelles and convoluted of cell and nuclear outlines. Bar: 1 μ m.

Блебинг апоптической клетки и апоптозные тела, захваченные макрофагами

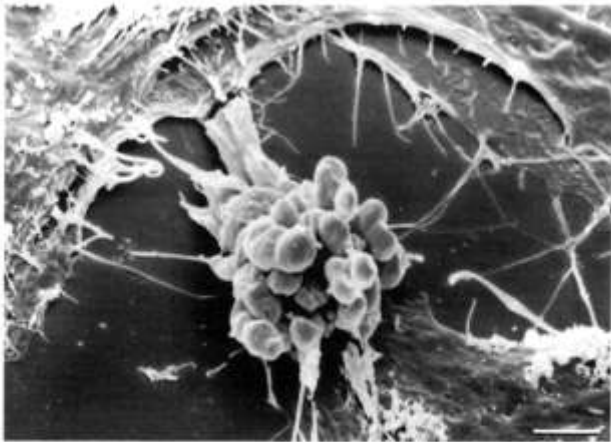


Fig. 9 Apoptosis in same HeLa cell culture illustrated in Fig. 4. The surface protuberances are graphically obvious using scanning electron microscopy. Bar: 2 μ m.

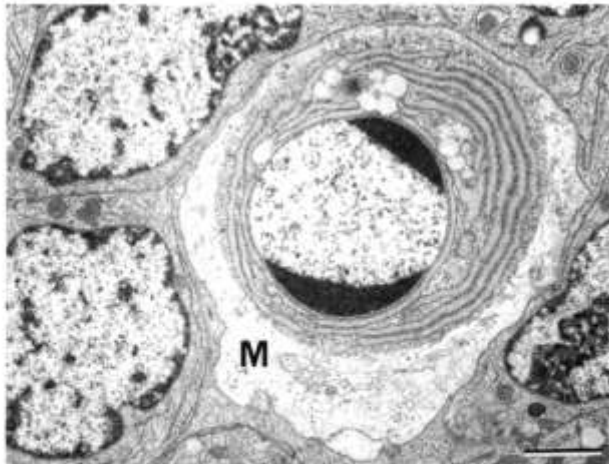


Fig. 10 Apoptotic body of epithelial cell origin, phagocytosed by intraepithelial macrophage (M) in rat ventral prostate 2 days after castration. The body shows early degenerative changes, but its apoptotic nature is still clearly evident. Bar: 2 μ m.

mical Methods in Cell Death

11

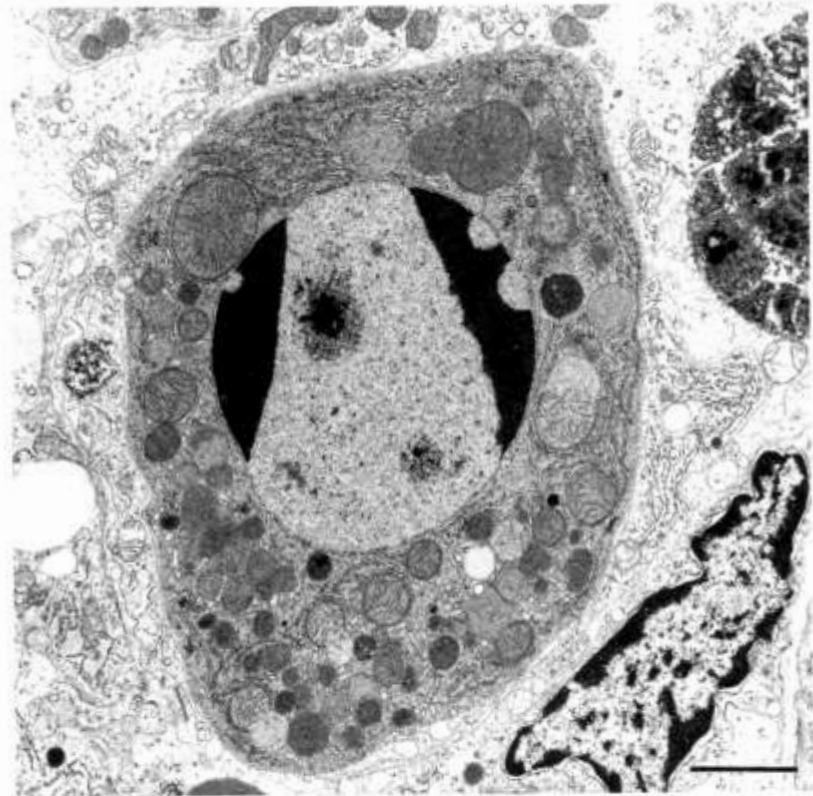
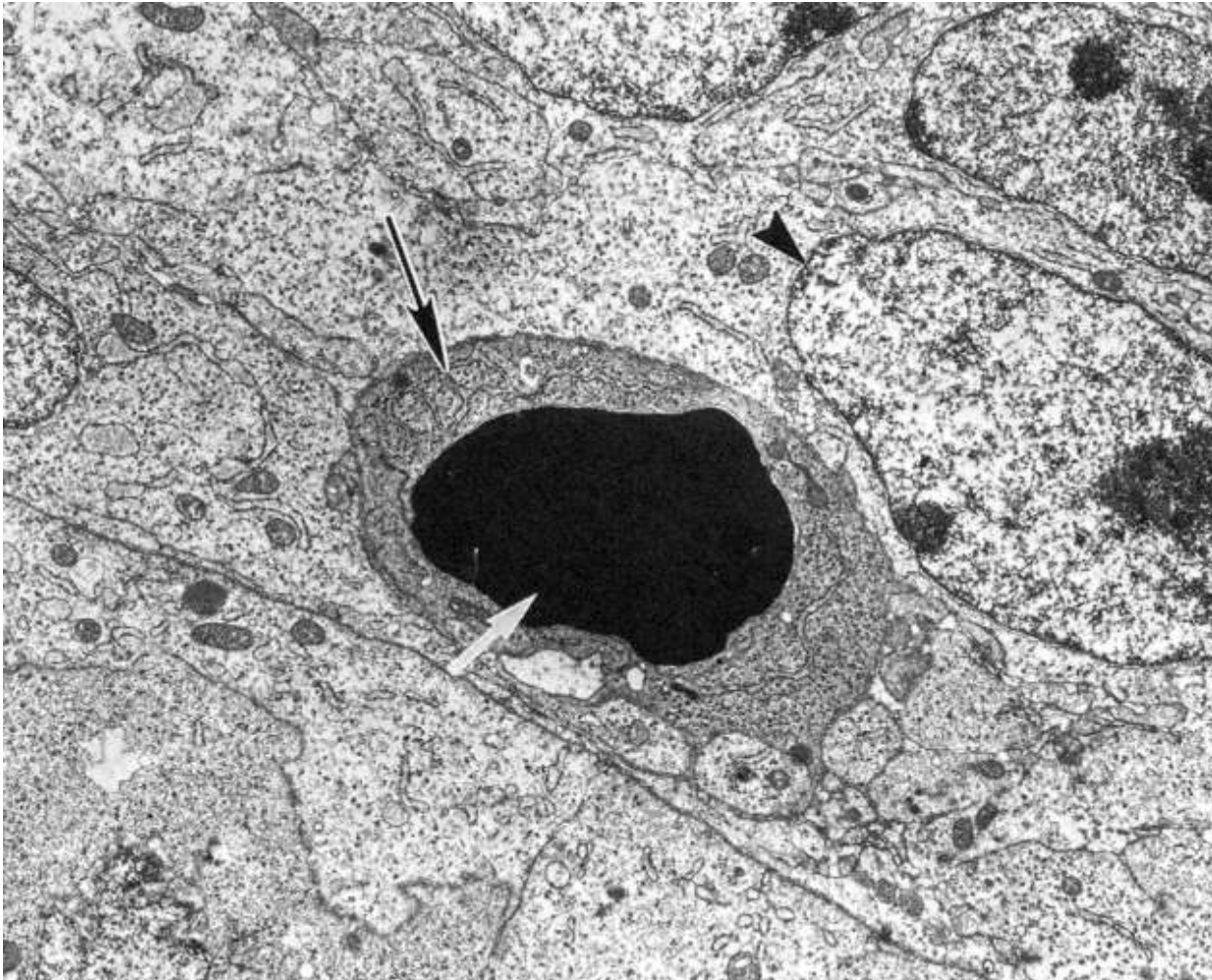


Fig. 11 Recently phagocytosed apoptotic body of hepatocyte origin within macrophage in median lobe of rat liver 3 days after ligation of the associated portal vein branch. In addition to a typical nuclear fragment, cytoplasmic condensation and preservation of the integrity of organelles are well shown. Bar: 2 μ m.

Апоптическая клетка на фоне нормальных (конденсация хроматина и цитоплазмы)



Вид апоптических клеток (световая микроскопия)

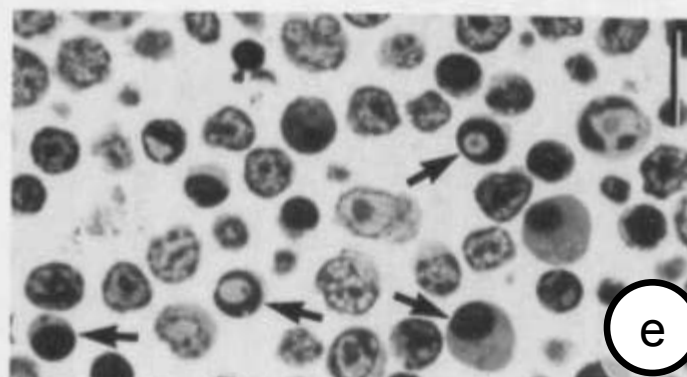
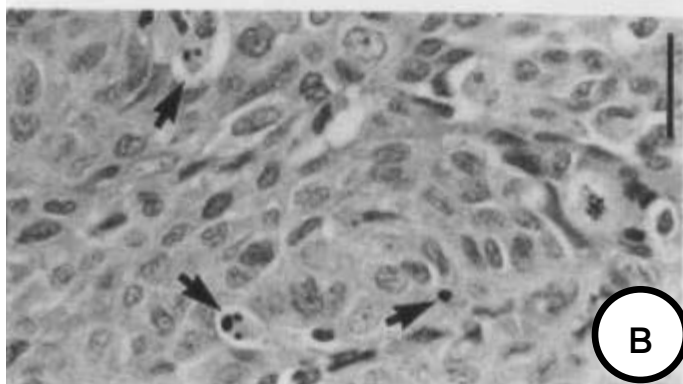
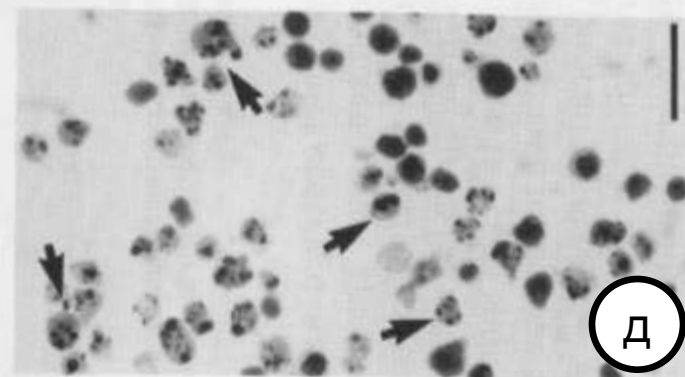
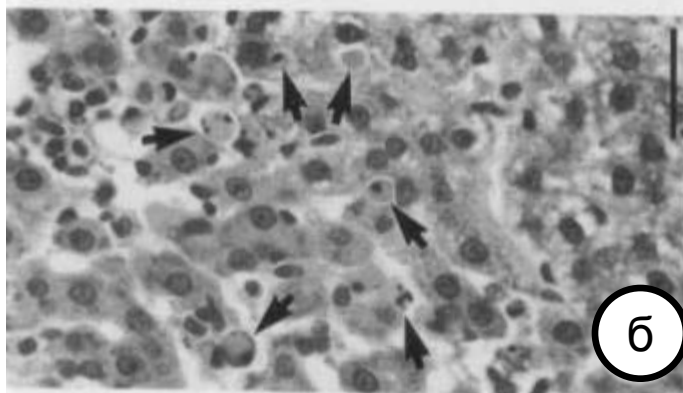
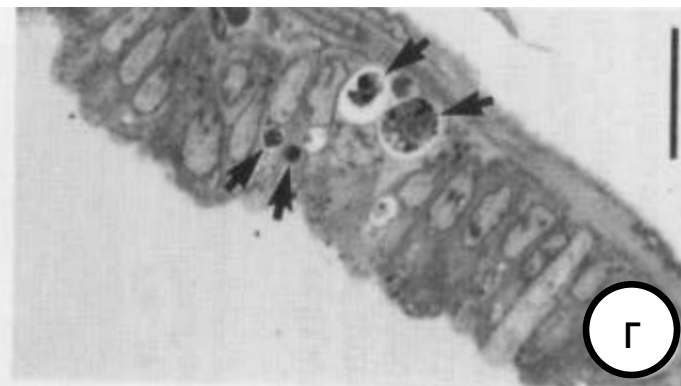
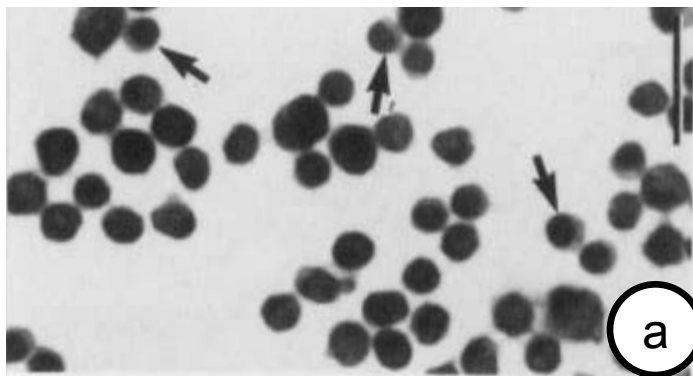


Table 9.3 Apoptosis versus necrosis

	Apoptosis	Necrosis
Provoking stimuli	programmed tissue remodeling maintenance of cell pool size genomic damage metabolic derangement hypoxia imbalances in signaling pathways	metabolic stresses absence of nutrients changes in pH, temperature hypoxia, anoxia
Morphological changes		
Affected cells	individual cells	groups of cells
Cell volume	decreased	increased
Chromatin	condensed	fragmented
Lysosomes	unaffected	abnormal
Mitochondria	morphologically normal initially	morphologically aberrant
Inflammatory response	none	marked
Cell fate	apoptotic bodies consumed by neighboring cells	lysis
Molecular changes		
Gene activity	required for program	not needed
Chromosomal DNA	cleaved at specific sites	random cleavage
Intracellular calcium	increased	unaffected
Ion pumps	continue to function	lost

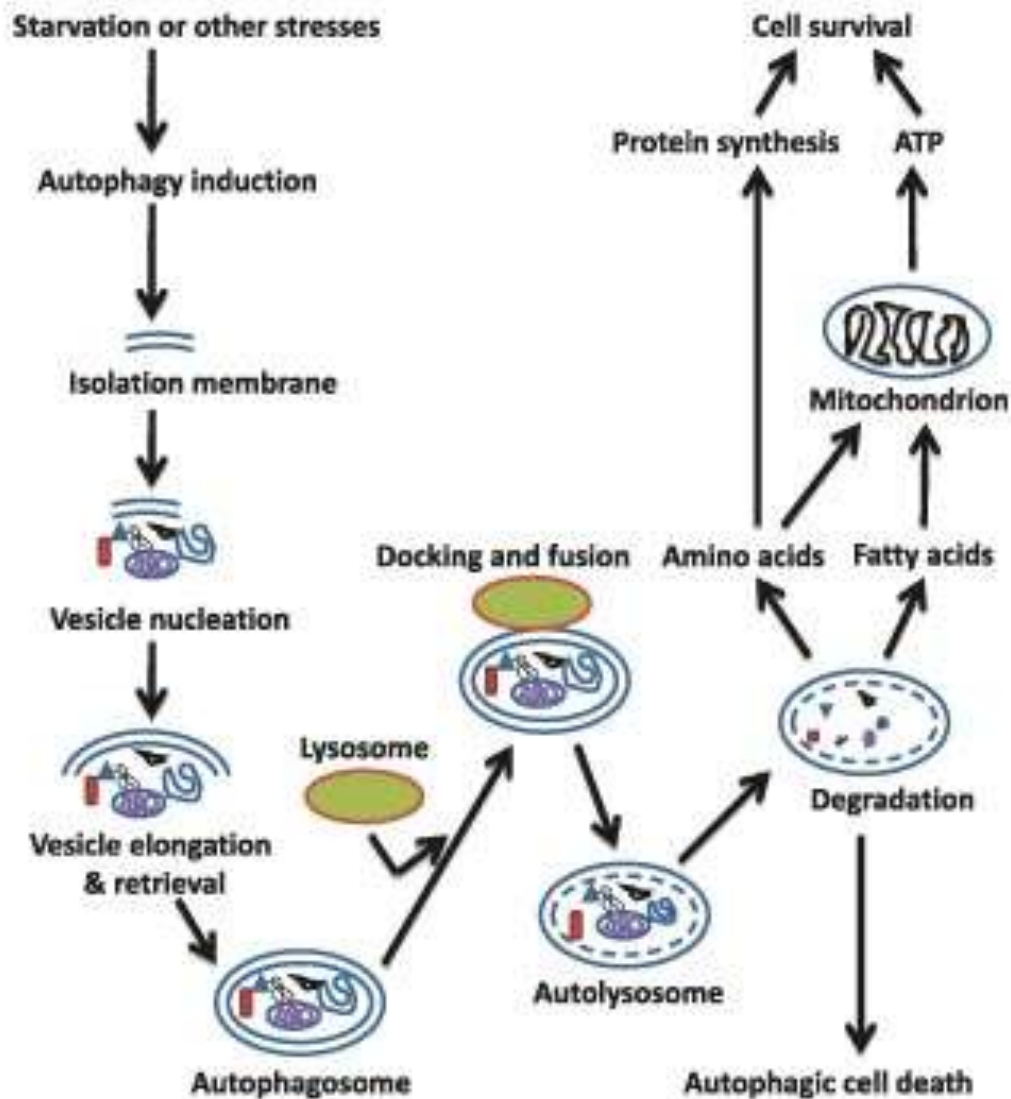
Adapted from R.J.B. King, Cancer Biology, 2nd ed. Harlow, UK: Pearson Education, 2000.

Аутофагия - процесс лизосомальной деградации цитоплазматического материала

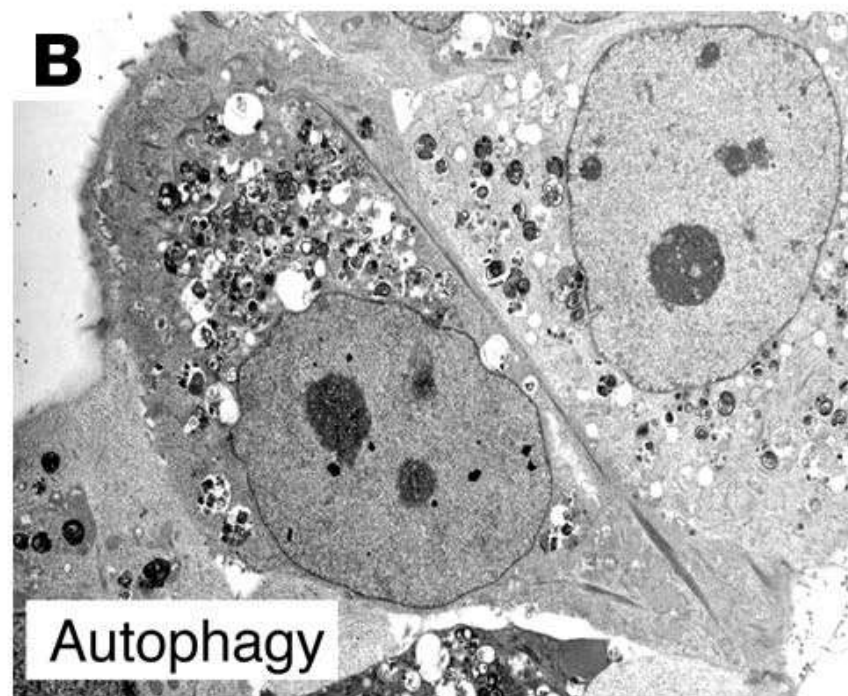
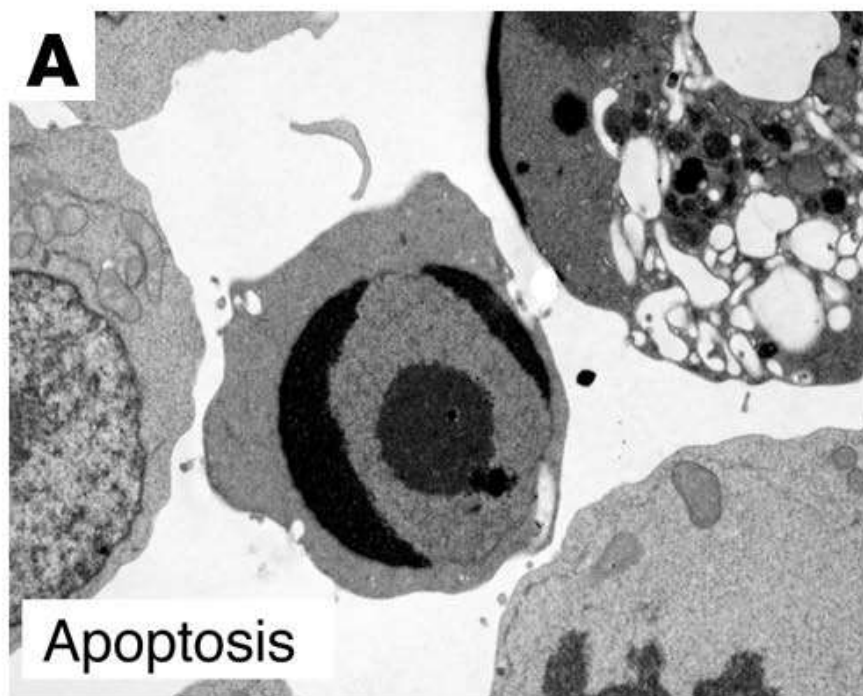


- При *шаперон-опосредованной аутофагии* происходит направленный транспорт частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они перевариваются
- при *микроаутофагии* макромолекулы и обломки клеточных мембран захватываются лизосомой и перевариваются.
- *Макроаутофагия* характеризуется образованием аутофагосом и аутолизосом

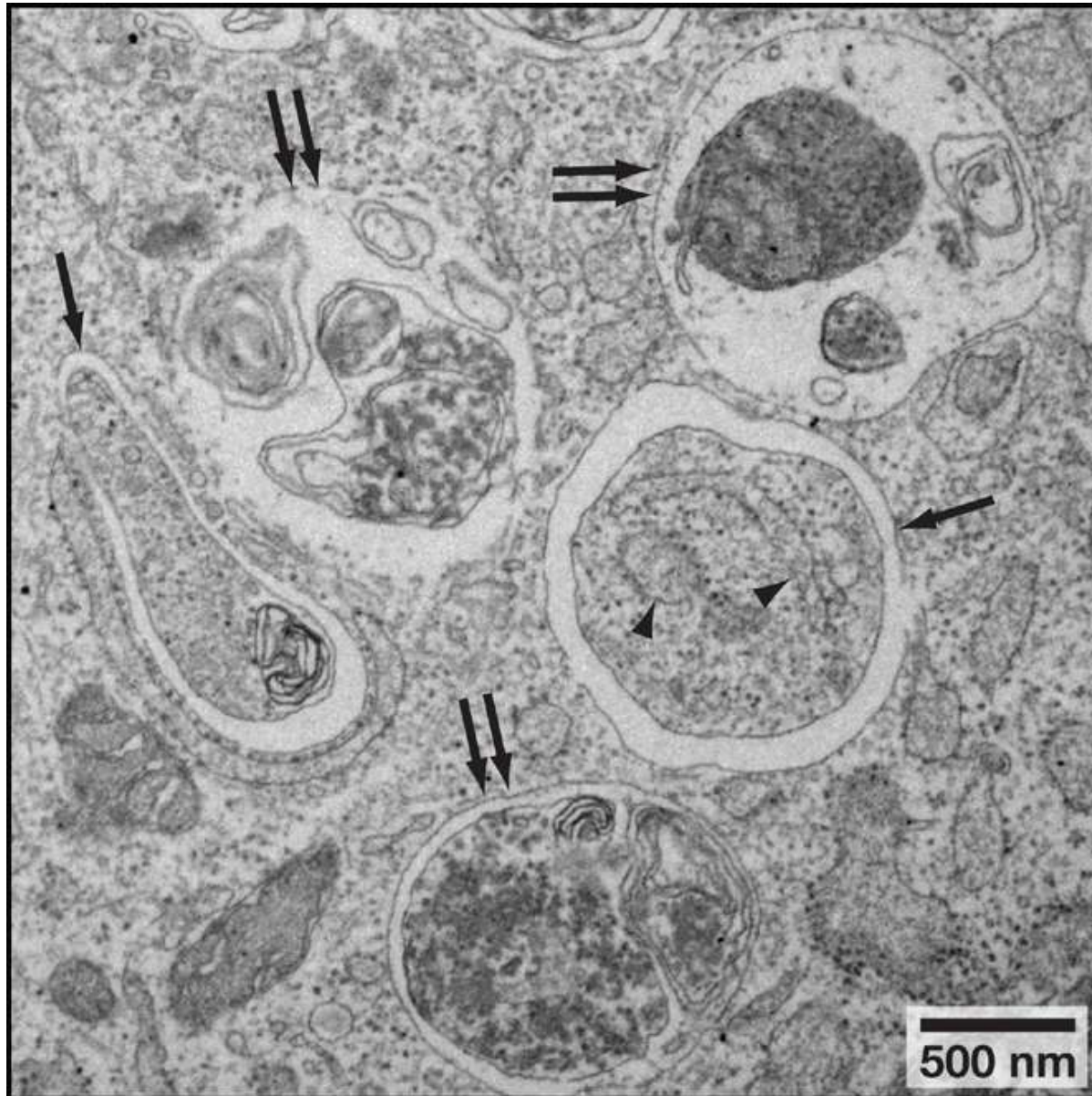
Модель аутофагии и аутофагического типа клеточной гибели



Сравнение ультраструктуры клеток при апоптозе и аутофагическом типе клеточной смерти



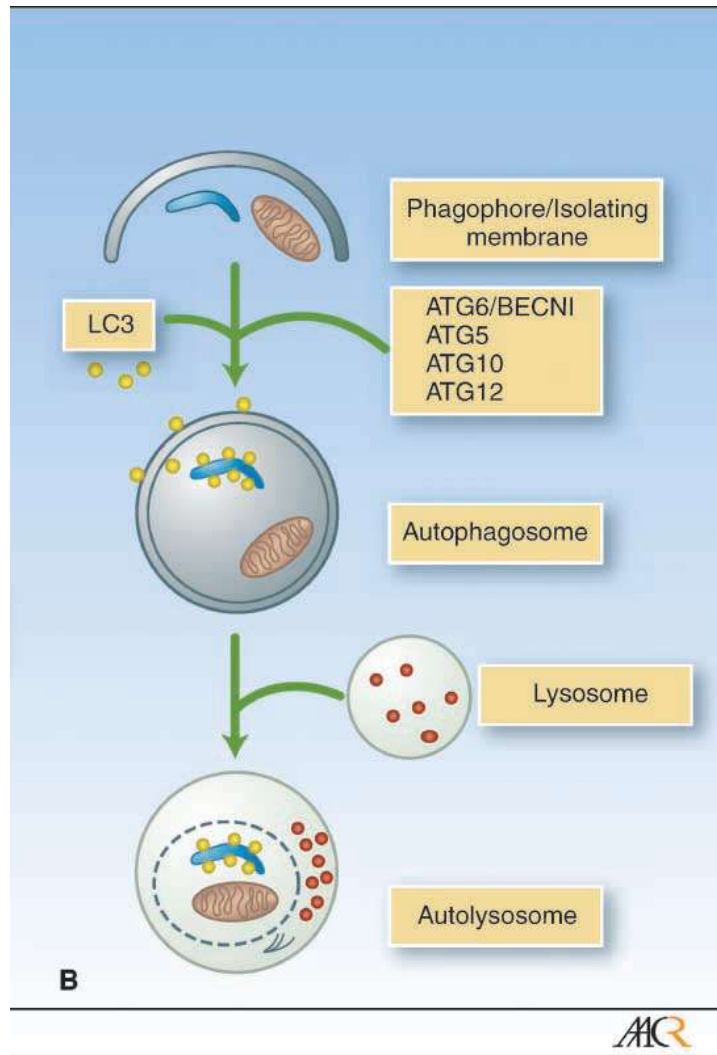
Ультраструктура аутолизосом и аутофагосом



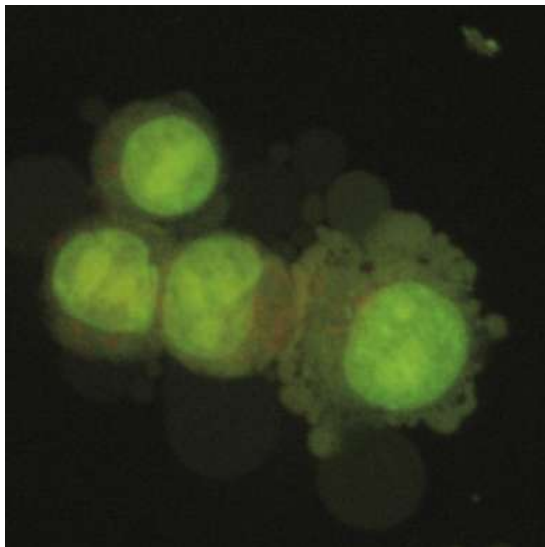
Аутофагосома-
одиночная стрелка

аутолизосома-
двойная стрелка

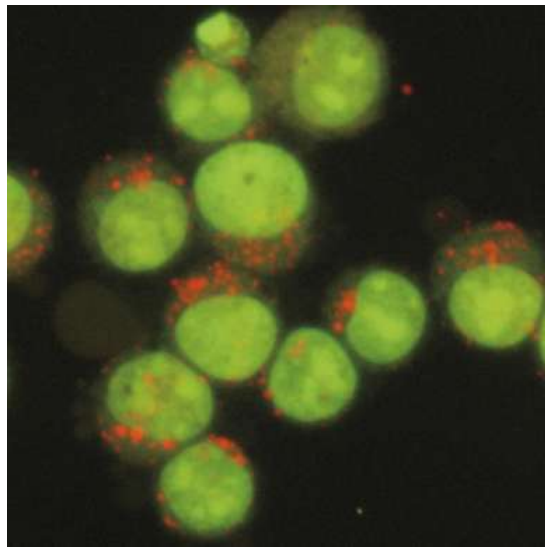
Белки, участвующие в формировании аутофагосом



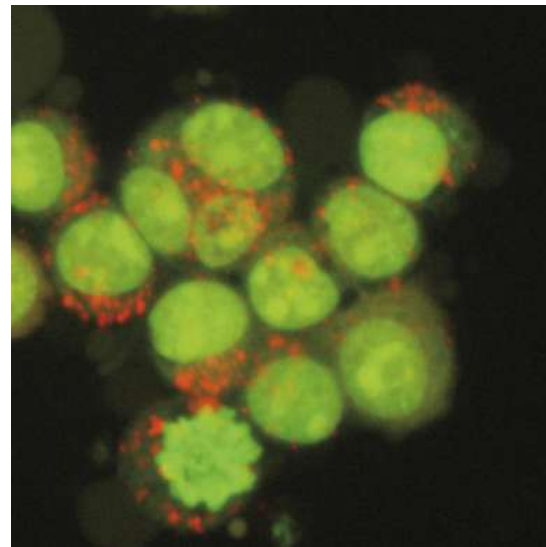
Образование аутолизосом при индукции аутофагии химическими соединениями
(окрашивание акридиновым оранжевым)



контроль

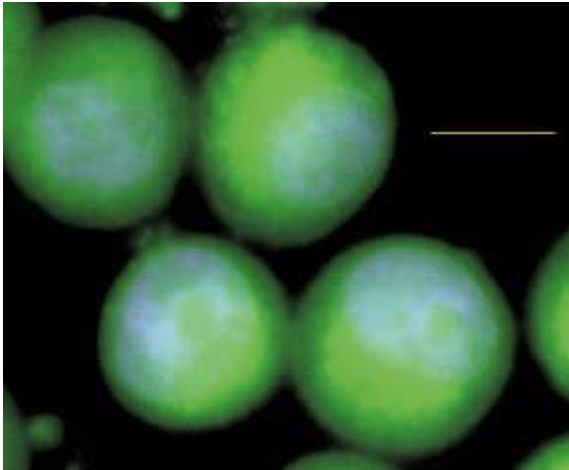


Индуктор аутофагии
ротенон

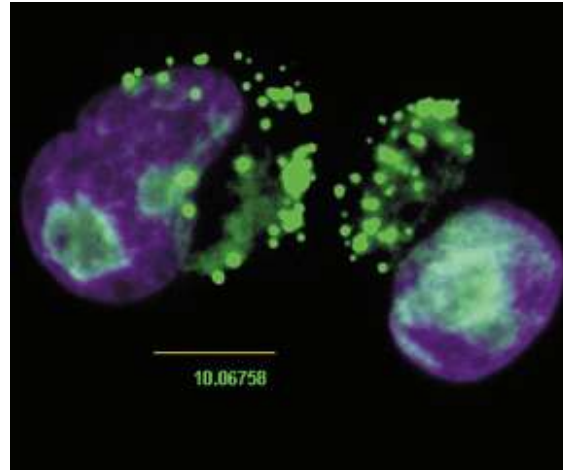


Индуктор аутофагии
2-метоксиэстрадиол

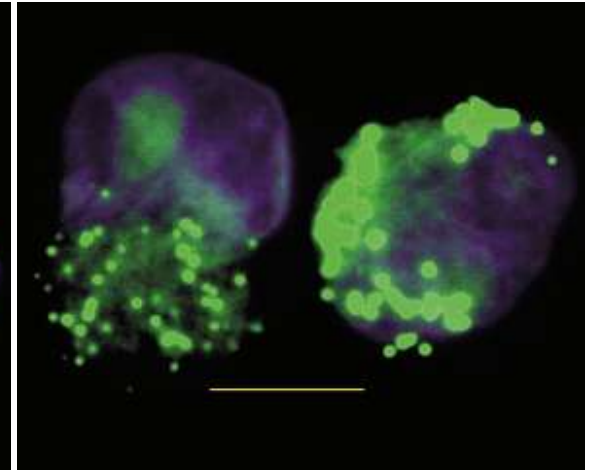
Распределение белка LC3-GFP в клетках HeLa



контроль



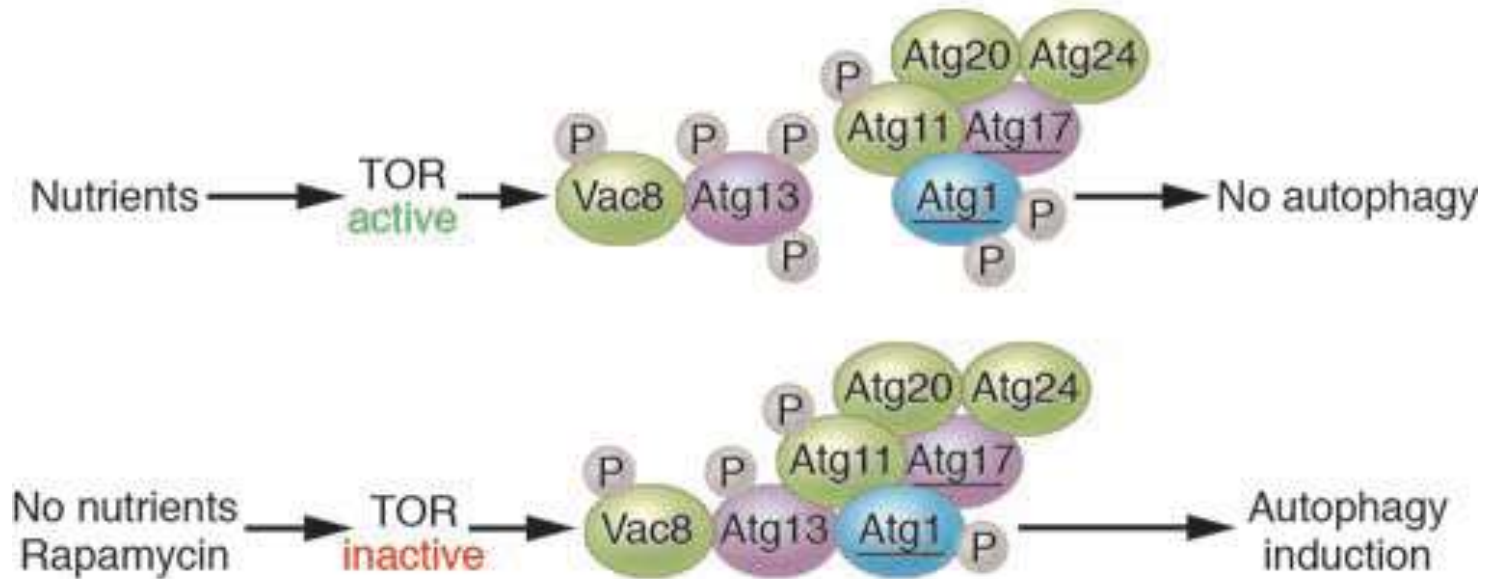
Голодание по
глутамину,
глюкозе, сыворотке,
пирувату натрия



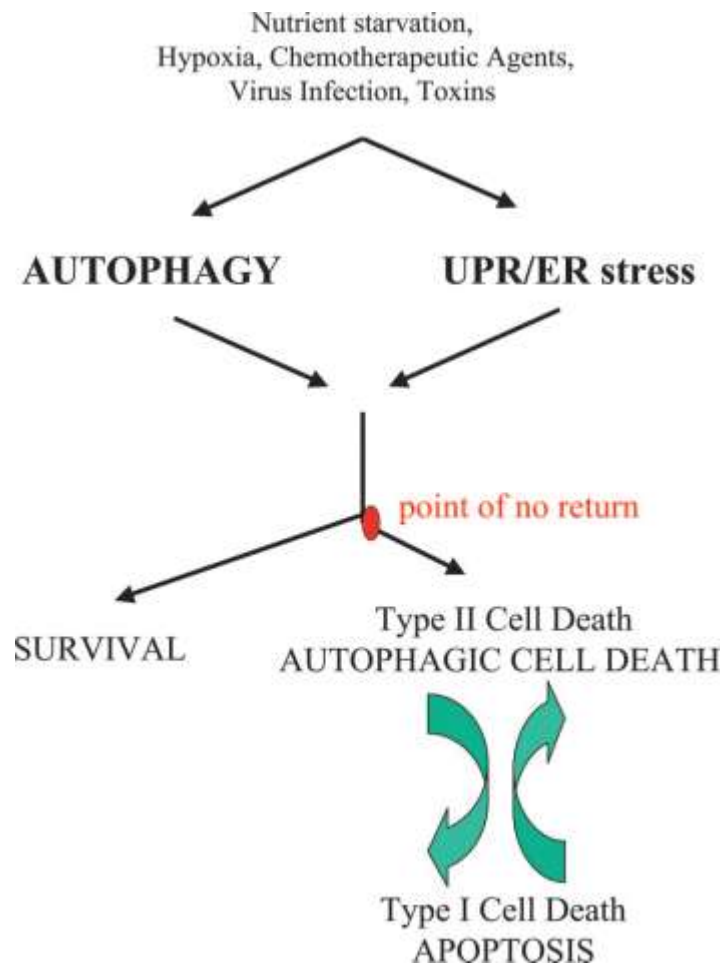
Голодание по
аминокислотам и
сыворотке

Индукция аутофагии

A Regulation of autophagy induction



Аутофагия может закончиться апоптозом, а апоптоз - аутофагией



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Некроз характеризуется нарушением целостности мембран, пикнотизацией ядра, набуханием клетки и цитоплазматических органелл, вакуолизацией цитоплазмы, нарушением выработки энергии, коагуляцией и гидролитическим расщеплением белков, липидов и ДНК. Завершается гетеролизом или аутолизом с воспалительной реакцией
- Апоптоз характеризуется потерей микроворсинок и межклеточных контактов, конденсацией хроматина и цитоплазмы, уменьшением объема клетки, блебингом, фрагментацией клетки с образованием апоптотных телец, гидролизом белков цитоплазмы и межнуклеосомным распадом ДНК. Завершается поглощением фрагментов клетки макрофагами и/или другими клетками без воспалительной реакции.
- Аутофагия характеризуется образованием аутофагосом, аутолизосом, распадом клетки на фрагменты. Завершается поглощением фрагментов клетки другими клетками без воспалительной реакции