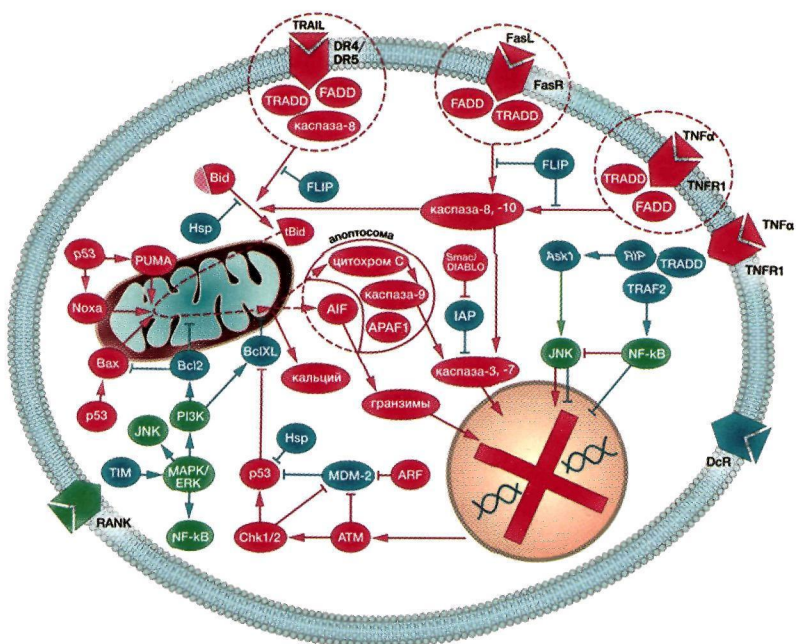


ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК



УДК 615.0
ББК 52.81
Ф24

Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток /
Ф24 В.А. Черешнев, В.Н. Цыган, М.М. Одинак, А.М. Иванов, В.А. Бубнов,
Н.В. Цыган / Под ред. В.А. Черешнева. – СПб. : Наука, 2011. – 255 с.

ISBN 978-5-02-037117-0

В монографии изложены современные представления о механизмах программированной гибели клеток, методология изучения апоптоза как основного типа программированной гибели клеток. На основе анализа данных об апоптозе при патологических процессах авторами представлена роль нарушений программированной гибели клеток в патогенезе различных заболеваний.

Рассмотрены особенности действия фармакологических препаратов нового поколения, созданных в последние годы для целенаправленной коррекции нарушений механизмов апоптоза при широком спектре заболеваний. Приведены данные о механизмах действия и терапевтической эффективности препаратов, молекулярными мишенями которых являются молекулы, непосредственно участвующие в реализации апоптоза, а также других типов программированной гибели клеток.

Монография предназначена для специалистов различных областей – биологов, онкологов, неврологов, терапевтов, врачей других специальностей, фармакологов, научных сотрудников, студентов медико-биологического профиля и всех интересующихся проблемами программированной гибели клеток. Библиогр. 802 назв. Ил. 17. Табл. 14.

УДК 615.0
ББК 52.81

Рецензент
профессор С.В. Ченур

Pharmacological regulation of programmed cell death / V.A. Chereshnev,
V.N. Tsygan, M.M. Odinak, A.M. Ivanov, V.A. Bubnov, N.V. Tsygan / Ed. by
V.A. Chereshnev. – St. Petersburg : Nauka, 2011. – 255 p.

ISBN 978-5-02-037117-0

The monograph presents a modern concept of programmed cell death mechanisms, methodology of research in apoptosis – basic type of programmed cell death. Analysis of existing knowledge about apoptosis in different pathologic processes allowed the authors to show the role of programmed cell death in different diseases.

Therapeutic actions of the novel generation of drugs – direct apoptosis regulators – in a quantity of diseases are considered. Special attention is paid to the mechanisms of action and therapeutic efficacy of drugs, aimed at the molecules, which take part in apoptosis and other types of programmed cell death.

The monograph is intended for biologists, practical doctors (oncologists, neurologists, therapists), pharmacologists, medical researchers, and a wide audience interested in the problems of programmed cell death.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1	
ТИПЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК	12
Глава 2	
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРАММИРОВАННОЙ	
ГИБЕЛИ КЛЕТОК.....	17
2.1. Апоптоз.....	17
2.1.1. Каспазы – ключевые эффекторы апоптоза	18
2.1.2. Внеклеточный путь инициации апоптоза.....	22
2.1.2.1. Лиганды и рецепторы смерти	23
2.1.2.2. Механизмы развития апоптоза при активации	
рецепторного аппарата	29
2.1.3. Внутриклеточная регуляция апоптоза	34
2.1.3.1. Митохондриальные механизмы	34
2.1.3.2. Эндогенные ингибиторы каспаз.....	38
2.1.4. Другие внутриклеточные посредники апоптоза	39
2.1.4.1. Протеазы, не входящие в семейство каспаз	39
2.1.4.2. Белки теплового шока	41
2.1.5. Генетический контроль апоптоза	42
2.2. Аутофагия	44
Глава 3	
МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ АПОПТОЗА	
<i>(совместно с проф. Г.Н. Бисагой, д.м.н. И.А. Вознюком,</i>	
<i>д.м.н. О.Н. Гайковой, д.м.н. А.Ю. Емелиным,</i>	
<i>д.м.н. И.В. Литвиненко, к.б.н. Л.С. Онищенко)</i>	48
3.1. Основные принципы	49
3.2. Морфофункциональные исследования	56
3.2.1. Выявление интегральных структурно-функциональных	
признаков апоптоза	56
3.2.2. Определение специфичных для апоптоза изменений	
плазматической мембраны клеток	58
3.2.3. Оценка митохондриальных процессов	59
3.2.4. Изучение характера фрагментации ДНК	61
3.3. Молекулярно-диагностические исследования	64
3.3.1. Оценка рецепторных механизмов гибели	64
3.3.2. Определение функциональной активности ключевых	
регуляторных белков	65
3.3.3. Изучение активности каспаз	65

3.3.4. Базовые методы молекулярно-генетической диагностики	66
3.3.4.1. ПЦР-диагностика генетического аппарата.....	67
3.3.4.2. Малые интерферирующие РНК и сайленсинг генов в диагностике механизмов программированной гибели клеток	69

Глава 4

НАРУШЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	73
4.1. Апоптоз и онкогенез	74
4.1.1. Резистентность к проапоптотическим стимулам	74
4.1.2. Дефекты основных звеньев апоптоза	77
4.1.2.1. Апоптотические механизмы	77
4.1.2.2. Митохондриальные процессы	80
4.1.2.3. Постмитохондриальная стадия	81
4.1.2.4. Эффекторная каскада	84
4.1.2.5. Другие протеазы	85
4.1.3. Взаимосвязь нарушений апоптотического и неапоптотических типов гибели клеток при онкогенезе	87
4.2. Апоптоз и иммунологическая реактивность.....	89
4.2.1. Механизмы формирования иммуноtolерантности.....	90
4.2.1.1. Фагоцитоз апоптотических клеток и его молекулярные посредники	91
4.2.1.2. Иммуноtolерантность к апоптозу: дендритные клетки и Т-регуляторные лимфоциты	92
4.2.2. Нарушение иммуноtolерантности при различных патологических процессах	94
4.2.2.1. Аутоиммунные заболевания	94
4.2.2.2. Иммунореактивность при трансплантации	96
4.2.2.3. Роль апоптоза в развитии сепсиса	98
4.3. Заболевания сердечно-сосудистой системы	101
4.4. Заболевания и травмы центральной нервной системы.....	102
4.4.1. Болезнь Паркинсона	103
4.4.2. Болезнь Альцгеймера	105
4.4.3. Болезнь Гентингтона	107
4.4.4. Рассеянный склероз	107
4.4.5. Боковой амиотрофический склероз	108
4.4.6. Спинальная мышечная атрофия	109
4.4.7. Острое ишемическое повреждение центральной нервной системы	110
4.4.8. Травматическое повреждение центральной нервной системы	111

Глава 5

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК	113
5.1. Фармакологическая коррекция нарушений механизмов апоптоза	114
5.1.1. Регулирование рецепторно-опосредованных процессов	114
5.1.1.1. Инициация программированной гибели трансформированных клеток	114
5.1.1.2. Целенаправленное регулирование лиганд-рецепторных взаимодействий при различных заболеваниях	120
5.1.2. Регулирование активности каспаз	124
5.1.2.1. Активация каспаз	124
5.1.2.2. Ингибирование каспаз	137
5.1.3. Активация митохондриальных механизмов апоптоза	144
5.1.3.1. Регуляторы активности белков суперсемейства Bcl-2	144
5.1.3.2. Непосредственное регулирование проницаемости мембран митохондрий	152
5.1.4. Регулирование активности p53	155
5.1.5. Белки теплового шока как мишени в противоопухолевой терапии	157
5.2. Атипичный апоптоз, аутофагия и некроз – возможности терапевтического регулирования.....	159
5.2.1. Атипичный апоптоз	159
5.2.1.1. Индукция апоптоза	159
5.2.1.2. Митотическая катастрофа и фармакологическое регулирование клеточного цикла	161
5.2.2. Активация аутофагии в противоопухолевой терапии апоптоз-резистентных опухолей	163
5.2.3. Промежуточные формы гибели клеток	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	167
Список терминов и сокращений	170
Предметный указатель.....	177
Литература	179