

Содержание

Предисловие к третьему изданию	3
Глава 1. ЯДРО: СИНТЕЗ ДНК И ТЕЛОМЕРАЗА	7
1.1. КОМПОНЕНТЫ ЯДРА	8
1.1.1. Введение	8
1.1.1.1. Ядросодержащие и безъядерные структуры	8
1.1.1.2. Содержимое ядра: общий обзор	8
1.1.2. Ядерная оболочка и кариоскелет	9
1.1.3. Хромосомы	10
1.1.3.1. Состав хромосом	10
1.1.3.2. ДНК хромосом	12
1.1.3.3. Организация ДНК в хромосомах	14
1.1.3.4. Кариотип человека	16
1.1.4. Ядрышки	18
1.2. РЕПЛИКАЦИЯ ОСНОВНОЙ ЧАСТИ ДНК	19
1.2.1. Место репликации ДНК в клеточном цикле	19
1.2.1.1. Схемы мейоза и митоза	19
1.2.1.2. Митотический цикл	21
1.2.1.3. Типы клеток по способности к делению, а значит и по способности к репликации ДНК	23
1.2.1.4. Выход клеток из митотического цикла	24
1.2.2. Общая характеристика репликации ДНК	24
1.2.2.1. Основные принципы	24
1.2.2.2. Особенности механизма	26
1.2.3. Компоненты ферментного комплекса	29
1.2.3.1. Введение	29
1.2.3.2. Белки, подготавливающие родительскую ДНК к репликации	29
1.2.3.3. Ферменты полимеризации	32
1.2.3.4. Ферменты, завершающие репликацию ДНК	35
1.3. РЕПЛИКАЦИЯ ТЕЛОМЕРНЫХ ОТДЕЛОВ ДНК	35
1.3.1. Репликативное укорочение хромосом	35
1.3.1.1. Природа укорочения: от концевой недорепликации — к «ДОХенизации» ДНК	35
1.3.1.2. Теломеры и их концы: структура и функции	39
1.3.1.3. Статистика укорочения теломер	42
1.3.2. Восстановление длины теломер	43
1.3.2.1. Удлинение теломер с помощью теломеразы	43
1.3.2.2. Один из механизмов ALT	44
1.3.2.3. Структура и механизм действия теломеразы	45
1.3.2.4. О методах определения активности теломеразы	47
1.3.2.5. Распространение теломеразы	49
1.4. ТЕЛОМЕРАЗА И СТАРЕНИЕ	51
1.4.1. Маятник парадигм	51
1.4.1.1. Исходные идеи Августа Вейсмана	51
1.4.1.2. Опровержение первого постулата Вейсмана Карделем	52

1.4.1.3. Опровержение Карреля Хейфликом	53
1.4.1.4. От чего зависит число делений клеток в культуре	55
1.4.2. Теломерная теория старения	56
1.4.2.1. Изложение теории	56
1.4.2.2. Экспериментальные данные в пользу теории	57
1.4.2.3. Осмысление результатов	58
1.4.3. Итоги. Критика теломерной теории старения	59
1.4.3.1. Сбывшиеся предсказания	59
1.4.3.2. Спорные предсказания	61
1.4.3.3. Заведомо неверные утверждения теории. Об эффекте Хейфлика	62
1.4.3.4. Заведомо неверные утверждения теории. О теломерах как основных субстратах старения	64
1.4.3.5. Тезис о том, что в линии половых клеток старение отсутствует	65
1.4.3.6. Концепция «АНЕРЕМ»	67
1.4.3.7. Метаморфозы теломерной теории	68
1.5. ТЕЛОМЕРАЗА И ОНКОГЕНЕЗ	70
1.5.1. Получение линий опухолевых клеток	70
1.5.1.1. Общие сведения	70
1.5.1.2. Иммуортализация <i>in vitro</i>	71
1.5.2. Теломеры и теломераза в трансформированных клетках	71
1.5.2.1. Исходные предположения	71
1.5.2.2. Клеточные линии: экспериментальные факты	72
1.5.2.3. Первичные опухоли: экспериментальные факты	73
1.6. МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК	74
1.6.1. Введение	74
1.6.2. Система рестрикции и модификации у бактерий	75
1.6.2.1. Исторический урок	75
1.6.2.2. Принцип функционирования системы	75
1.6.2.3. Действие ДНК-метилаз и рестриктаз	76
1.6.3. Метилирование ДНК и репарация ошибок репликации	78
1.6.4. Метилирование ДНК, инактивирующее гены	80
1.6.4.1. Влияние метилирования цитозина на активность генов	80
1.6.4.2. Метилирование ДНК как ключевой инструмент эпигенеза и научное основание эпигенетики	82
1.6.4.3. Некоторые интересные примеры метилирования ДНК	84
1.6.4.4. Как объяснить положительную корреляцию между метилированием ДНК и состоянием клетки	87
1.6.4.5. Динамика содержания 5-МЦ: параллели с теломерами	89
1.6.4.6. Метилирование ДНК по цитозину: проблема обратимости	90
1.6.4.7. Выводы	92
1.7. РЕПАРАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК	92
1.7.1. Общий взгляд на репарацию ДНК	92
1.7.1.1. Гарант жизни и причина смерти	92
1.7.1.2. Регистрируемые повреждения и способы их устранения	93
1.7.2. Конкретные репарационные ситуации	94
1.7.2.1. Нарушения правила комплементарности	94
1.7.2.2. Явления деградации молекул ДНК	98
1.7.2.3. Сшивки в молекулах ДНК	99
1.7.3. Заключение	102

Глава 2. ЯДРО: НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ В ДНК И ЕЁ ЭКСПРЕССИЯ

Глава 2. ЯДРО: НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ В ДНК И ЕЁ ЭКСПРЕССИЯ	105
2.1. ИНФОРМАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ДНК	106
2.1.1. Гены: общие представления	106
2.1.1.1. Что такое генетическая (наследственная) информация	106
2.1.1.2. Гены и геном: исходные определения	106
2.1.1.3. Экспрессия генетической информации	108
2.1.1.4. Основные свойства генетического кода	110
2.1.1.5. Генетический код	111
2.1.1.6. Спейсерные отделы ДНК	112
2.1.2. Организация генетического материала у бактерий	115
2.1.2.1. Общая схема оперона	115
2.1.2.2. Конститутивные гены и белки	117
2.1.2.3. Лактозный оперон — пример индуцибельных оперонов	118
2.1.2.4. Триптофановый оперон — пример репрессибельных оперонов	121
2.1.3. Организация наследственной информации у эукариот: примеры генов и транскрипционных факторов	123
2.1.3.1. Гены ряда белков и РНК	124
2.1.3.2. Транскрипционные факторы: вводные замечания	128
2.1.3.3. ДНК-связывающие белки первого типа	129
2.1.3.4. ДНК-связывающие белки второго типа. Общие факторы транскрипции	131
2.1.3.5. Белок р53 как важнейший транскрипционный фактор	134
2.1.4. «Неизвестная» ДНК эукариот	138
2.1.4.1. Парадоксы генома	139
2.1.4.2. Теоретическая оценка доли «неизвестной» ДНК в ядерной ДНК человека	141
2.1.4.3. Что известно про «неизвестную» ДНК	142
2.1.4.4. «Нулевая» гипотеза	145
2.1.4.5. Гипотеза о структурообразующей функции «избыточной» ДНК	146
2.1.4.6. Гипотеза о кодировании видовых размеров органов (начало)	147
2.1.4.7. Гипотеза о кодировании видовых размеров органов (продолжение)	148
2.1.4.8. Смежные вопросы и другие точки зрения на них	150
2.1.4.9. Программа развития и место в ней ДНК-повторов	152
2.1.4.10. Универсальный геном М. Шермана как исходный субстрат эволюции	154
2.2. ОТ ДНК — К РНК	156
2.2.1. Структура РНК	157
2.2.1.1. Общий план строения РНК	157
2.2.1.2. Особенности строения мРНК	159
2.2.1.3. тРНК: первичная, вторичная и третичная структуры	161
2.2.1.5. тРНК: взаимодействия с лигандами	162
2.2.1.5. Особенности структуры рРНК и рибосом	163
2.2.2. Синтез РНК (транскрипция ДНК)	165
2.2.2.1. Общая характеристика транскрипции	165
2.2.2.2. Стадии транскрипции	166
2.2.2.3. Дополнительные замечания	168
2.2.2.4. Продукты транскрипции	170
2.2.3. Созревание (процессинг) РНК	171
2.2.3.1. Удаление «лишних» последовательностей	172

2.2.3.2. Присоединение и модификация нуклеотидов	175
2.2.3.3. Интерференция РНК, или цензурирование генома	176
2.2.4. Другие системы синтеза РНК	177
2.2.4.1. Способы репликации генома РНК-содержащих вирусов	178
2.2.4.2. Вирусы, использующие РНК-синтетазу	179
2.2.4.3. Полинуклеотидфосфорилаза	181
2.2.5. Распад мРНК	182
2.2.5.1. Разрушение мРНК бактерий с 5'-конца: эффект положения	182
2.2.5.2. Разрушение мРНК эукариот с 3'-конца	183
2.2.5.3. Влияние продуктов трансляции на распад мРНК	186
2.2.5.4. Влияние лиганда белка на распад мРНК	187

Глава 3. ЦИТОПЛАЗМА:

ОБРАЗОВАНИЕ И РАСПАД БЕЛКОВ	191
3.1. ВВЕДЕНИЕ	192
3.2. ТРАНСЛЯЦИЯ мРНК	193
3.2.1. Подготовительные стадии. Центры рибосом	193
3.2.1.1. Связывание аминокислот с тРНК	193
3.2.1.2. Функциональные центры рибосом	194
3.2.1.3. Инициация трансляции	197
3.2.2. Элонгация и терминация трансляции	199
3.2.2.1. Стадии элонгации	199
3.2.2.2. Терминация трансляции	202
3.2.3. Полисомы и регуляция трансляции	203
3.2.4. Особенности трансляции у прокариот и в митохондриях	204
3.2.4.1. Прокариоты	204
3.2.4.2. Митохондрии	206
3.3. ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛЯЦИИ	207
3.3.1. Ингибирование трансляции у бактерий	207
3.3.2. Ингибирование трансляции у эукариот	208
3.3.2.1. Антибиотики	208
3.3.2.2. Дифтерийный токсин	209
3.3.2.3. Интерфероны	210
3.4. ФОЛДИНГ БЕЛКОВ: ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ	212
3.4.1. Строение белков	212
3.4.1.1. Первичная структура	212
3.4.1.2. Вторичная структура	213
3.4.1.3. Третичная структура	215
3.4.1.4. Четвертичная структура	218
3.4.2. Факторы, определяющие пространственную структуру белка	219
3.4.2.1. Роль первичной структуры	219
3.4.2.2. Роль лигандов	221
3.4.3. Модели сворачивания белков	224
3.4.3.1. Модель промежуточных состояний	224
3.4.3.2. Сворачивание по принципу «всё или ничего»	225
3.4.3.3. Феномен кооперативности	226
3.4.3.4. Отношение фолдинга к трансляции	227
3.5. ФАКТОРЫ ФОЛДИНГА	228
3.5.1. Открытие факторов фолдинга	228

3.5.2. Ферменты фолдинга.	229
3.5.2.1. Протеин-дисульфид-изомераза.	229
3.5.2.2. Пептидил-пролил-изомераза.	231
3.5.3. Шапероны.	232
3.5.3.1. Функции шаперонов.	232
3.5.3.2. Система DnaK/DnaJ у бактерий.	234
3.5.3.3. Система GroEL/GroES у бактерий. Шаперонины.	235
3.5.3.4. Роль шаперонов в формировании бактериофагов.	239
3.5.3.5. Шапероны и шаперонины у эукариот.	240
3.5.4. Нарушения фолдинга и нейродегенеративные заболевания.	242
3.5.4.1. Белок альфа-синуклеин.	242
3.5.4.2. Прионы как антишапероны.	242
3.6. СОРТИРОВКА И МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ.	245
3.6.1. Процессы в гранулярной ЭПС.	246
3.6.1.1. Структура гранулярной ЭПС.	246
3.6.1.2. Особенности трансляции.	247
3.6.1.3. Модификация белков в ЭПС.	249
3.6.2. Процессы в комплексе Гольджи.	252
3.6.2.1. Структура и функции комплекса Гольджи.	252
3.6.2.2. Сортировка белков.	254
3.6.3. Сортировка и транспорт белков митохондрий и ядер.	257
3.6.4. Образование коротких пептидов.	258
3.7. РАСПАД БЕЛКОВ.	259
3.7.1. Общие положения.	259
3.7.2. Компоненты системы протеосомного протеолиза.	260
3.7.2.1. Протеосомы как структурный аналог шаперонинов.	260
3.7.2.2. Система ферментов мечения белков убиквитином.	262
3.7.3. Последовательность событий протеолиза.	263
3.7.3.1. «Классическая» последовательность.	263
3.7.3.2. Вариабельность событий протеолиза.	264
3.7.4. Нарушения распада белков.	265
3.7.4.1. Онкогенез.	266
3.7.4.2. Нейродегенераторные заболевания (болезнь Паркинсона).	267
3.7.4.3. Обещания и реальности.	268

Глава 4. БИОМЕМБРАНЫ: СТРУКТУРА И УЧАСТИЕ

В МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ. 271

4.1. СТРУКТУРА БИОМЕМБРАН. 272

4.1.1. Общие представления.	272
4.1.1.1. Принцип строения.	272
4.1.1.2. Количественные характеристики.	274
4.1.1.3. Основные свойства мембран.	275
4.1.2. Мембранные липиды.	276
4.1.2.1. Классы мембранных липидов.	276
4.1.2.2. Влияние липидного состава на свойства мембран.	278
4.1.2.3. Различные способы «упаковки» амфифильных липидов.	282
4.1.2.4. Распределение фосфолипидов между слоями мембраны.	284
4.1.3. Белки мембран.	285
4.1.3.1. Функциональные виды мембранных белков.	285
4.1.3.2. Некоторые белки плазмолеммы эритроцитов.	288

4.2. ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ	292
4.2.1. Низкомолекулярные соединения:	
три способа помоллекулярного (поионного) переноса	292
4.2.1.1. Простая диффузия	293
4.2.1.2–I. Облегчённая диффузия	293
4.2.1.2–II. Подразделение каналов по фактору, иницирующему их открытие	295
4.2.1.3. Активный транспорт	297
4.2.2. Важнейшие системы переноса низкомолекулярных веществ	301
4.2.2.1. Na^+, K^+ -насос	301
4.2.2.2. Ионные каналы. Введение	306
4.2.2.3. K^+ -каналы	307
4.2.2.4. Na^+ -каналы	309
4.2.2.5. Катионные каналы в н-холинорецепторах	313
4.2.2.6. Катионные каналы в других ионотропных рецепторах	319
4.2.2.7. Хлорные каналы и тормозные ионотропные рецепторы	320
4.2.2.8. Системы транспорта ионов Ca^{2+} в поперечнополосатой мышечной ткани	321
4.2.2.9. Антибиотики как переносчики ионов	324
4.2.2.10. «Ионы Скулачёва» — митохондриально-адресованные антиоксиданты	327
4.2.2.11. Оценка «ионов» и взглядов В.П. Скулачёва	330
4.2.2.12. Транспорт глюкозы в почках	331
4.2.3. Мультимолекулярный перенос веществ через мембраны	333
4.2.3.1. Разновидности переноса	333
4.2.3.2. Экзоцитоз ацетилхолина (АХ)	335
4.3. АДГЕЗИВНАЯ ФУНКЦИЯ МЕМБРАН ПРИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ	338
4.3.1. Семейства адгезивных мембранных белков	338
4.3.1.1. Введение	338
4.3.1.2. Интегрины	339
4.3.1.3. Селектины	340
4.3.1.4. Адгезивные иммуноглобулины	342
4.3.1.5. Кадгерины и «внесистемные» адгезивные белки	345
4.3.2. Межклеточные взаимодействия при хоминге Т-лимфоцитов	346
4.3.2.1. Специфичность хоминга	346
4.3.2.2. Механизм хоминга Т-клеток	347
4.3.3. Межклеточные взаимодействия при воспалении	350
4.3.3.1. Медиаторы воспаления	350
4.3.3.2. Простейшая схема воспаления	354
4.3.3.3. Миграция лейкоцитов: адгезивные взаимодействия	359
4.3.4. Межклеточные взаимодействия в ходе иммунных реакций	361
4.3.4.1. Общие сведения об иммунных процессах и их участниках	362
4.3.4.2. Паттерны патогенности и повреждённости. Врождённый иммунитет	365
4.3.4.3. Приобретённый иммунитет: «приобретение» лимфоцитами генов рецепторов	369
4.3.4.4. Приобретённый иммунитет: лиганды рецепторов лимфоцитов	370

4.3.4.5. Приобретённый иммунитет: выставочные белки, или антигены ГКГ	372
4.3.4.6. Приобретённый иммунитет: иммунокомпетентные клетки	375
4.3.4.7. Приобретённый иммунитет: типы межклеточных взаимодействий	377
4.3.4.8. Схемы клеточных иммунных реакций	379
4.3.4.9. Схемы гуморальных иммунных реакций	383
4.3.4.10. Образование аутоантител	387
4.3.5. Постоянные адгезивные взаимодействия клеток: межклеточные контакты	389
4.3.5.1. Примеры и классификация контактов	389
4.3.5.2. Контакты простого, сцепляющего и запирающего типов	390
4.3.5.3. Контакты коммуникационного типа	393

Глава 5. ПЕРЕДАЧА ВНЕШНЕГО СИГНАЛА В КЛЕТКУ.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕДИАТОРЫ	397
5.1. ВВЕДЕНИЕ	398
5.2. МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА	399
5.2.1. Гормоны	400
5.2.1.1. Место образования и биологическое действие	400
5.2.1.2. О принципе «одна клетка — один гормон»	409
5.2.1.3. О химической природе гормонов	410
5.2.1.4. Общая схема действия гидрофильных гормонов	411
5.2.1.5. Общая схема действия гидрофобных гормонов	412
5.2.2. Гистогормоны	413
5.2.2.1. Определение и классификация	413
5.2.2.2. Резюме	416
5.2.2.3. Некоторые интерлейкины и факторы роста	416
5.2.3. Нейромедиаторы и нейромодуляторы	419
5.2.3.1. Исходные сведения	419
5.2.3.2. Краткая сводка нейромедиаторов	420
5.2.3.3. Нейромодуляторы	423
5.2.4. Резюме: механизмы действия сигнальных веществ	427
5.2.4.1. Перечень механизмов	427
5.2.4.2. Какой механизм и какие его узлы используются чаще всего	428
5.2.5. Адрено- и холинорецепторы: общая характеристика	431
5.2.5.1. Адренорецепторы	431
5.2.5.2. Холинорецепторы	435
5.3. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, НАЧИНАЮЩИЕСЯ ОТ МЕМБРАННОГО РЕЦЕПТОРА	439
5.3.1. цАМФ-опосредованные пути	439
5.3.1.1. Компоненты подобных путей	439
5.3.1.2. SP-AR-1 и SP-AR-2: стимуляция адреналином распада углеводов и жиров	442
5.3.1.3. SP-AR-3: спазмолитическое действие симпатомиметиков	445
5.3.1.4. SP-попAR-1: аденилатциклазная система эпителия кишечника	447
5.3.1.5. Рецепторы, связанные с G_i -белками	450
5.3.1.6. Влияние гормонов на гены через цАМФ	451

5.3.2. цГМФ-опосредованные пути (не зависящие от NO).....	452
5.3.2.1. Общее описание	452
5.3.2.2. SP-нонAR-2: НУФ и механизм его действия	454
5.3.2.3. SP-нонAR-3: гуанилатциклазная система в фоторецепторных клетках сетчатки глаза	455
5.3.2.4. Резюме: начало и конец сигнальных путей, содержащих цГМФ и ПК-G	459
5.3.3. цГМФ- и NO-опосредованные пути	460
5.3.3.1. Введение	460
5.3.3.2. Образование NO и NO-синтаза	461
5.3.3.3. Изоформы NO-синтазы	463
5.3.3.4. SP-нонAR-4: сосудорасширяющее действие NO	464
5.3.3.5. NO в нервной системе: введение	466
5.3.3.6. SP-нонAR-5: NO как внутриклеточный мессенджер в мозгу	467
5.3.3.7. SP-AR-4 SP-нонAR-6: NO как нейромедиатор и нейромодулятор в регуляции секреции люлиберина	468
5.3.3.8. И еще немного о регуляторной функции NO	471
5.3.3.9. Цитотоксическое действие NO	472
5.3.3.10. Токсичность продуктов превращений NO	473
5.3.4. Пути, опосредованные липидами (ДАГ, ИТФ) и ионами Ca^{2+}	475
5.3.4.1. Фосфолипаза C: изоформы, их активация и активность	475
5.3.4.2. Эффекты, вызываемые продуктами распада ФИД	478
5.3.4.3. SP-AR-5: сосудосуживающее действие симпатомиметиков	479
5.3.4.4. SP-AR-6: сосудорасширяющее действие симпатомиметиков	480
5.3.4.5. Интерференция регуляторных путей	482
5.3.4.6. Активация T-хелперов	484
5.3.5. Пути, опосредованные другими липидами (помимо ИТФ и ДАГ)	486
5.3.5.1. Эйкозаноиды: особенности структуры и образования	486
5.3.5.2. Функционирование эйкозаноидов	489
5.3.5.3. Сфингозин и его производные	491
5.3.5.4. Сфингозин в механизме действия фактора некроза опухолей	493
5.3.5.5. От ФИ-3К к mTOR и вообще ко всему	495
5.3.6. Пути, опосредованные белком Ras	498
5.3.6.1. Два типа Ras-содержащих сигнальных путей	498
5.3.6.2. Действие эпидермального фактора роста (ЭФР)	499
5.3.6.3. Инсулин: напоминание об известном	501
5.3.6.4. Инсулин: выброс из клеток и взаимодействие с рецепторами	502
5.3.6.5. Инсулин: фрагменты механизмов действия	505
5.3.7. Пути, не содержащие вторичного мессенджера	506

Глава 6. УЗЕЛ ПРОБЛЕМ: КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ, АПОПТОЗ И ОНКОГЕНЕЗ

6.1. РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА	513
6.1.1. Введение	513
6.1.1.1. Периоды клеточного цикла	513
6.1.1.2. Фазы митоза	514
6.1.1.3. Методы изучения регуляции клеточного цикла	519
6.1.2. Циклинзависимые киназы	522
6.1.2.1. Общее описание	522
6.1.2.2. Способы регуляции содержания и активности Cdk's	525

6.1.3. Сигнальные пути, идущие к циклинзависимым киназам	527
6.1.3.1. Действие митогенов	528
6.1.3.2. Действие антимитогенов	530
6.1.3.3. Прикрепление клетки к внеклеточному матриксу	533
6.1.3.4. Контактное торможение пролиферации	535
6.1.3.5. О достоверности и добросовестности	538
6.1.4. Механизм действия комплексов циклин-Cdk	539
6.1.4.1. Действие комплексов G_1 -периода	540
6.1.4.2. Действие комплексов S- и G_2 -периодов	544
6.1.4.3. Профаза и метафаза митоза: действие митотического комплекса (MPF)	546
6.1.4.4. Анафаза митоза: действие APC	549
6.1.4.5. Телофаза митоза: эффекты «отмены» MPF	550
6.1.4.6. О протеинкиназах и других регуляторных белках	552
6.1.5. Контроль клетки за прохождением клеточного цикла	554
6.1.5.1. Объекты контроля и сверочные точки	554
6.1.5.2. Механизм остановки цикла или перехода к апоптозу	556
6.2. АПОПТОЗ	558
6.2.1. Общие представления	558
6.2.1.1. Введение	558
6.2.1.2. «Апоптоз по внутренним показаниям»: пусковые факторы и биологическая роль	560
6.2.1.3. «Апоптоз по команде»: биологическая роль	562
6.2.1.4. Апоптоз и патология	566
6.2.1.5. «Апоптоз по команде»: пусковые факторы	568
6.2.1.6. Три фазы апоптоза	569
6.2.1.7. Морфология апоптоза и некроза	570
6.2.2. Непосредственные «орудия» апоптоза	573
6.2.2.1. Цитоплазматические протеазы — каспазы	573
6.2.2.2. Мишени эффекторных каспаз	577
6.2.2.3. Эндонуклеазы: образование «лесенки» ДНК	579
6.2.2.4. Эндонуклеазы: смена лидера	580
6.2.2.5. Прочие «орудия» апоптоза	585
6.2.3. Дополнительный «инструментарий» апоптоза	586
6.2.3.1. Митохондриальные факторы	586
6.2.3.2. Трансмембранный потенциал митохондрий при апоптозе	587
6.2.3.3. Регуляция митохондриальной «ветви» апоптоза	588
6.2.3.4. Белок p53: саморегуляция содержания и активности	591
6.2.3.5. Белок p53 как «диспетчер» апоптоза: факторы, изменяющие его содержание и активность	593
6.2.3.6. Белок p53 как «диспетчер» апоптоза: вызываемые им эффекты	596
6.2.4. Некоторые схемы апоптоза	599
6.2.4.1. Примерная схема «апоптоза по внутренним показаниям»	600
6.2.4.2. Примерная схема «апоптоза по команде». Ситуация 1	602
6.2.4.3. Примерная схема «апоптоза по команде». Ситуация 2	604
6.2.4.4. Апоптоз и дифференцировка	606
6.2.5. Роль апоптоза в созревании и функционировании иммунной системы	608
6.2.5.1. Вводные сведения о дифференцировке лимфоцитов	608

6.2.5.2. Антигеннезависимая дифференцировка: ранние стадии	610
6.2.5.3. Антигеннезависимая дифференцировка: количество образующихся клонов лимфоцитов	613
6.2.5.4. Антигеннезависимая дифференцировка: селекция Т-клеток	615
6.2.5.5. Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов. Ранние стадии	618
6.2.5.6. Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов. Поздние стадии	620
6.2.5.7. Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов. S_H -переключение	623
6.2.6. Принцип каскадной регуляции	626
6.2.6.1. Описание обобщённого регуляторного каскада	626
6.2.6.2. Вновь — к вопросу о роли белка mTOR	627
6.3. ОНКОГЕНЕЗ	628
6.3.1. Генетическая природа онкогенеза	628
6.3.1.1. Основные тезисы о природе рака	628
6.3.1.2. Можно ли рассматривать какие-либо виды рака как побочный результат борьбы клеток со своим старением?	631
6.3.1.3. Типы генов, отвечающих за онкогенез	633
6.3.1.4. Способы изменения генома клетки	636
6.3.2. Конкретные гены, имеющие отношение к онкогенезу	638
6.3.2.1. Пример вирусного онкогенеза:	638
6.3.2.2. Система регуляции клеточного цикла как «поставщик» протоонкогенов и опухолевых супрессоров	641
6.3.2.3. Апоптоз: связанные с ним протоонкогены и опухолевые супрессоры	645
6.3.2.4. Система репарации ДНК как источник мутаторных генов	647
6.3.3. mTOR и рак	648