



АПОПТОЗ

Авторы: В. Б. Черняк, В. П. Скулачёв

АПОПТОЗ (от греч. ἀπόπτωσις – опадение), процесс саморазрушения клеток по генетически детерминированной программе в ответ на определённые внешние или внутр. стимулы; один из видов запрограммированной гибели клеток (ЗГК). В отличие от случайной гибели клеток при повреждении, А. – нормальный физиологич. процесс. Иные формы ЗГК встречаются намного реже и изучены значительно хуже, чем А., поэтому термины «А.» и «ЗГК» часто используются как синонимы. А. характерен для всех многоклеточных эукариот. ЗГК с рядом признаков А. наблюдается также у дрожжей, где она играет роль в поддержании равновесия в популяции клеток. В большинстве случаев А. служит проявлением т. н. самурайского закона биологии («лучше умереть, чем ошибиться»). Согласно этому закону, живая система обладает механизмами самоликвидации, которые включаются, если она не справляется со своей функцией и оказывается нежелательной для систем с более высоким положением в биологич. иерархии. Явления запрограммированной гибели описаны также для митохондрий (митоптоз), групп клеток и органов (органоптоз) и целого организма (феноптоз).

ЗГК хорошо известна в биологии как один из механизмов эмбрионального развития (напр., отмирание хвоста у головастика, ранние этапы формирования пальцев у эмбриона позвоночных). Концепция А. как общей биологич. программы сформулирована англ. учёными Дж. Керром, А. Вилли и А. Кьюрри в 1972. Они же предложили и сам термин. Уравновешивая деление клеток (митоз), А. участвует в поддержании гомеостаза организма. Играет центр. роль в иммунных процессах, обеспечивая, в частности, гибель незрелых Т-лимфоцитов, реагирующих на «свои» антигены, и формирование разнообразия В-лимфоцитов. Выключение программы А. ведёт к развитию рака и аутоиммунных заболеваний. Защитная функция А. проявляется в самоуничтожении клеток, повреждённых стрессами или заражённых

вирусами. Этот механизм направлен на предотвращение развития инфекции, образования генетически изменённых клеток и клеток, образующих токсичные для организма вещества. У высших растений гибель клеток, окружающих заражённый участок (т. н. гиперчувствительный ответ), является осн. механизмом защиты от инфекции. Избыточный А. клеток вокруг повреждённых участков ткани ведёт к развитию ишемич. нарушений в сердце (инфаркт) и в мозге (инсульт), а также к посттравматическим повреждениям позвоночника. А. нервных клеток определяет развитие нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона), а А. лимфоцитов, по-видимому, лежит в основе развития СПИДа.

Осн. морфологич. признаками А. являются округление и сжатие клетки, приводящие к её отделению от ткани, образование короткоживущих вздутий («блеббов») на её поверхности, сжатие и фрагментация ядра и, наконец, распад на окружённые мембраной фрагменты – апоптозные тельца. Один из ранних признаков А. – появление на поверхности клетки фосфатидилсерина – фосфолипида, который в норме находится на внутренней поверхности клеточной мембраны. Это служит сигналом для макрофагов и др. фагоцитирующих клеток, которые поглощают апоптозные клетки и тельца, не позволяя их содержимому выйти в окружающую среду и вызвать воспалит. реакцию. Важнейшие отличит. признаки А. – конденсация хроматина (ядерного комплекса ДНК и белков) и последовательная упорядоченная фрагментация ДНК при участии ферментов – ядерных эндонуклеаз, которые активируются при А. и последовательно расщепляют хромосомную ДНК на фрагменты до 200 пар нуклеотидов.

Изучение А. у нематоды и у др. эукариот позволило идентифицировать гены, контролирующие эту программу. Один из них кодирует специфич. протеазу, гомологи которой (каспазы) составляют целое семейство (известно 12) у высших эукариот. Расщепляя и активируя друг друга в ходе каскада реакций, каспазы усиливают первонач. сигнал и обеспечивают разрушение клетки.

Сигнал к запуску А. может поступить клетке извне от специфических рецепторов некоторых цитокинов (напр., фактора некроза опухолей) или от внутриклеточных систем (напр., при репликации ДНК, секреции белков и др.) при нарушении их

функционирования. В обоих случаях передача сигнала А. требует дополнит. механизмов усиления, которые обеспечиваются др. белками, принадлежащими к т. н. семейству Bcl-2. Их активация сопровождается выходом в цитоплазму белков из межмембранного пространства митохондрий, в т. ч. цитохрома с, участвующего в клеточном дыхании. При его связывании в цитоплазме с адапторным белком Araf-1 образуется гигантский комплекс – апоптосома, в котором происходит активация одной из каспаз. Наряду с цитохромом с из митохондрий выходит белок AIF, вызывающий независимую от каспаз фрагментацию ДНК и гибель клетки, а также неск. др. белков, усиливающих апоптоз.

Важную роль в механизме А. играют ионы Ca^{2+} , церамид (продукт гидролиза сфинголипидов) и активные формы кислорода (АФК). При повышении их концентрации в цитоплазме запускаются и усиливаются сигнальные механизмы А. Долгоживущие АФК (напр., пероксид водорода) участвуют также в межклеточной передаче сигнала апоптоза.

В семейство Bcl-2 входят также белки, блокирующие выход цитохрома с из митохондрий и ингибирующие А. Др. семейство белков (IAP) включает ингибиторы каспаз, блокирующие А. на завершающих стадиях. Активация антиапоптозных белков (наряду с инактивацией проапоптозных, таких, как белок p53) характерна для мн. типов опухолей, что обеспечивает бесконтрольное размножение раковых клеток и их повышенную устойчивость к химио- и радиотерапии.

Литература

Лит.: Самуилов В. Д., Олескин А. В., Лагунова Е. М. Программируемая клеточная смерть // Биохимия. 2000. Т. 65. № 8; Strasser A., O'Connor L., Dixit V. M. Apoptosis signaling // Annual Review of Biochemistry. 2000. Vol. 69. № 7; Apoptosis: the molecular biology of programmed cell death. N. Y., 2002; When cells die II: a comprehensive evaluation of apoptosis and programmed cell death. Hoboken, 2003; Danial N. N., Korsmeyer S. J. Cell death: critical control points // Cell. 2004. Vol. 116. № 2.