

Юрченко А. В., Ботько Д. В.
АПОПТОЗ ЖИВОТНОЙ КЛЕТКИ. ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ
Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Чаплинская Е. В.
Кафедра биологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Апоптоз – программируемая клеточная гибель. Клеточная смерть играет важную роль в индивидуальном развитии животных и растений и, как правило, не прекращается и у взрослых особей. Сегодня мы знаем, что подобная «нормальная» клеточная гибель, по сути, является самоубийством: клетка запускает внутреннюю программу смерти и управляемо убивает саму себя. Самой главной причиной апоптоза являются сильные и неисправимые повреждения ДНК, после которых клетки убивают себя, запуская апоптоз. Апоптоз также выполняет функцию контроля качества при индивидуальном развитии, уничтожая нездоровые, потенциально опасные для животного клетки.

Внутриклеточные механизмы, ответственные за апоптоз, схожи у всех животных клеток. Программа апоптотической гибели состоит из следующих основных этапов: 1) индукция, или запуск программы апоптоза; 2) активация проапоптотических белков; 3) каскад каспаз, расщепляющих белки-мишени; 4) разрушение внутриклеточных органелл или их перестройка; 5) фрагментация клетки на апоптотические тельца; 6) подготовка клетки и ее фрагментов к фагоцитозу макрофагами или соседними клетками. Каспазы синтезируются в клетках в виде неактивных предшественников, или прокаспаз, которые, как правило, активируются посредством протеолитического расщепления. Некоторые из прокаспаз, задействованных в апоптозе, запускают протеолитический каскад и называются инициаторными. Наилучшим образом описаны два пути активации каспазного каскада, который ведет к апоптозу в клетках млекопитающих — внешний и внутренний. Пути активации каспазного каскада:

1. Внешний:

Внеклеточные death-рецепторы связываются с сигнальными белками (например, Fas). После этого к доменам рецептора смерти присоединяются инициаторные прокаспазы-8 и/или -10. В результате образуется DISC-комплекс (сигнальный комплекс, индуцирующий смерть). Активные инициаторные каспазы активируют другие эффекторные прокаспазы и индуцируют апоптоз.

2. Внутренний:

Обычно возникает как ответ на стрессовое воздействие (повреждение ДНК, нехватка кислорода, питательных веществ). В цитоплазму выходят митохондриальные белки, которые активируют каспазный каскад. Цитохром c и IAF-фактор выходят в цитоплазму и связываются с адаптерным белком Araf-1, в результате чего он олигомеризуется, образуя апоптосому. Далее белки Araf-1 связывают инициаторные прокаспазы-9, которые, активируясь, активируют другие каспазы, запуская апоптоз. Также внутренний путь апоптоза контролируют Bcl2 белки.

Помимо каспазного в последние годы различают некаспазный механизм апоптотической гибели (Wang et al., 2002), при котором происходит выход из митохондрий и миграция в ядро флавопротеина AIF и эндонуклеазы G, вызывающих распад ядерной ДНК на крупные фрагменты. Таким образом, механизмы точной регуляции апоптоза ещё не до конца известны и находятся в стадии активного изучения.