

состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, осуществляющих связь центрального звена со всем организмом. Центральное звено находится в головном мозге — гипоталамусе, который выполняет функции «дозорного» ЦНС, получает информацию о появлении стрессора и запускает механизм стресс-системы. Центральное звено стресс-системы объединяет три основные группы нейронов, вырабатывающие кортикотропный гормон, гормон аргинин-вазопрессин и катехоламины. Периферические ветви стресс-системы представлены гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой и симпатoadреналовой системой надпочечников. Таким образом, основным результатом активации стресс-системы является повышенный выброс в кровь глюкокортикоидов и катехоламинов — главных стресс-гормонов, которые способствуют мобилизации функции органов и тканей, ответственных за адаптацию. Это ключевое состояние стресс-системы реализуется путем взаимодействия гормонов с рецепторами (рис. 4.1).

Рецепторы избирательно реагируют на определенные гормоны, что приводит к активации связанных с рецепторами ферментов, и образуются так называемые вторичные мессенджеры (цАМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерол и др.). Они служат для передачи внешнего гормонального сигнала внутрь клетки. Мессенджеры запускают внутриклеточные процессы, регулирующие активность протеинкиназ и повышающие внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} , которые контролируют функцию нервной клетки, ее энергообеспечение и состояние генетического аппарата. Последнее важно при формировании устойчивой адаптации при повторных действиях стрессора.

Отметим, что помимо прямых продуктов стресс-системы в процесс вовлечены вещества, вызывающие пролонгированные реакции организма, — ангиотензин, цитокины (интерлейкин).

4.6. АПОПТОЗ

В ответ на внешний сигнал клетки могут не только делиться, но и гибнуть. Этот процесс называют программированной гибелью, или апоптозом. Непрограммируемая смерть клетки (некроз) возникает в результате повреждения ее внешним воздействием. Напротив, при апоптозе внешний агент сам по себе безвреден для клетки, но включает цепь процессов, приводящих к ее гибели. В развитии апоптоза условно различают три фазы. *Начальная фаза*, или *фаза индукции* апоптоза (рис. 4.2), связана с ранними событиями, развивающимися без существенных изменений метаболизма и морфологии клетки, в результате которых принимается решение о самоуничтожении. Эта стадия лучше всего изучена на примере апоптоза, запускаемого лигандами («рецепторами гибели»), структура которых наиболее полно изучена на примере Fas-рецептора и рецептора фактора некроза опухоли ($TNF-\alpha$). В ответ

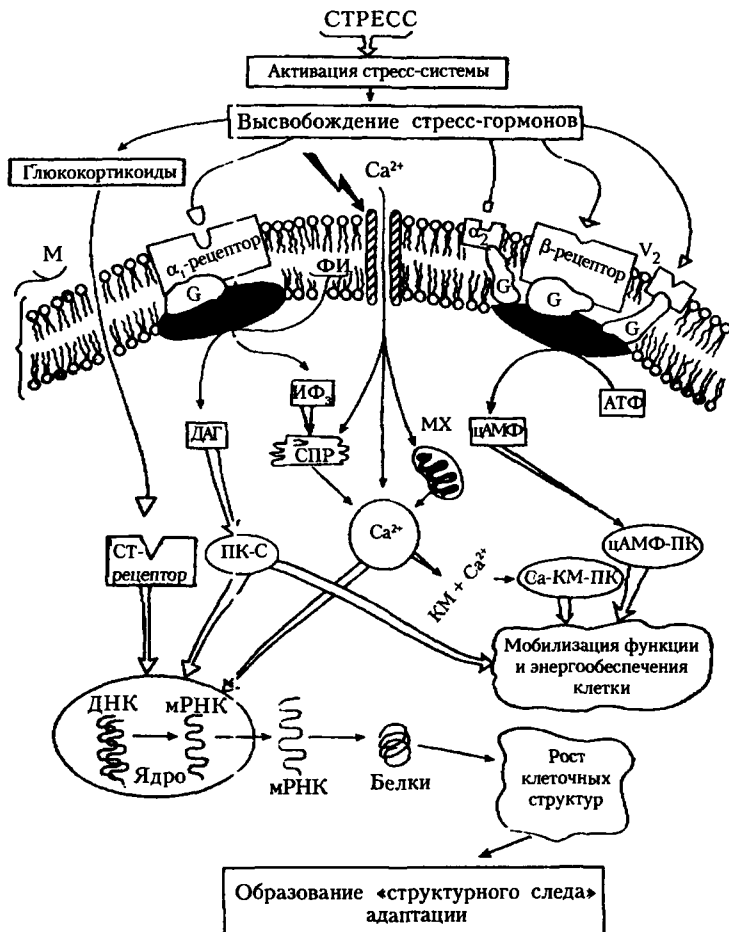


Рис. 4.1. Схема регуляции функционирования клетки при стрессе

на связывание с лигандом Fas-рецепторы образуют внутриклеточный кластер, состоящий из так называемых доменов смерти. Эти домены в свою очередь взаимодействуют с белком, который затем регулирует активность специфического фермента (прокаспазы-8), идентифицированным при исследовании апоптоза, сопровождающего онтогенез у кишечнорастворных *C. elegans*. В результате такой регуляции прокаспазы-8 претерпевает аутогидролиз с образованием активного фермента каспазы-8 (относится к семейству аспаргатузнающих цистеиновых протеаз). Установлено, что эффекторная каспаза-8 может активировать и другие каспазы (каспазу-3 и каспазу-7). Рассмотренные выше события составляют основу *второй, или исполнительной, фазы*, после чего про-

цесс становится необратимым и клетка входит в третью фазу — фазу самодеградациии (рис. 4.2).

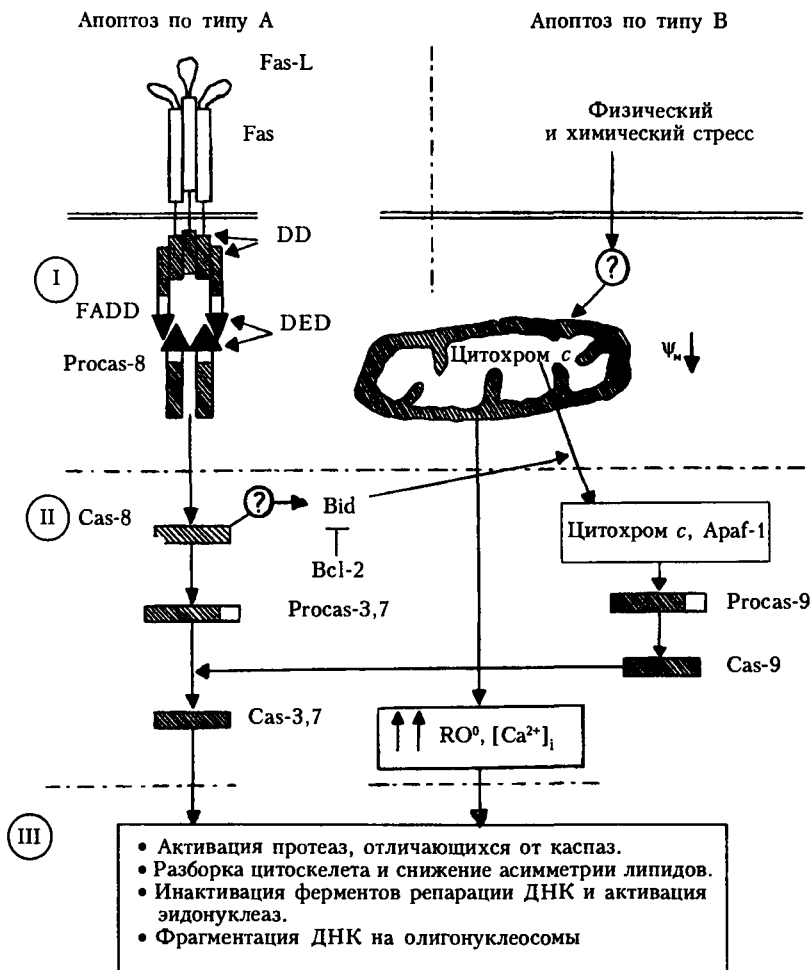


Рис. 4.2. Схема апоптоза

Наряду с исполнительными каспазами существенную роль в запуске фазы деградации играют АФК, и в частности супероксиданион (O_2^-), образующийся в митохондриях (на стадии цитохром с-оксидазного комплекса). Установлено, что продукция O_2^- резко увеличивается при образовании мегалпор во внутренней мембране митохондрий, приводящем к диссипации мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) — явлению,

сопутствующему клеточному апоптозу. АФК могут также возникнуть в ходе метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (цитохромом P_{450}) в эндоплазматическом ретикулуме и при функционировании НАДФ·Н-оксидазы плазматической мембраны. Супероксид дисмутаза приводит к катаболизму образовавшегося O_2^- до H_2O_2 и одного из наиболее токсичных продуктов этой реакции — гидроксилрадикала ($OH\cdot$) — инициатора свободнорадикального окисления липидов. В свою очередь высокореактивные перекиси липидов взаимодействуют с белками и нуклеиновыми кислотами с образованием шиффовых оснований.

Образование митохондриальных мегапор приводит к высвобождению цитохрома *c* и белка Araf-1. Появление белков в цитоплазме — достаточное условие для активации каспазы-9, которая способна стимулировать активность исполнительных каспаз. В случае апоптоза нарушение функционирования митохондрий обусловлено активацией белков-гомологов CED-9 (Bax, Bad, Bid), обладающих свойствами каналоформеров. Димеризация этих белков с другими представителями семейства CED-9 (Bcl-2, Bcl-X) блокирует их проапоптотические свойства. В. П. Скулачев предположил, что активация каспаз, приводящая к деструкции апоптотических клеток, является одной из составляющих в действии гомологов Bax как антиоксидантов.

Опухолевые трансформации делают клетку менее чувствительной или совсем нечувствительной к сигналам, вызывающим апоптоз. Например, прекращение кормления детей у мыши-самки приводит к апоптозу нормальных клеток ее молочной железы, но не вызывает гибели клеток доброкачественной и злокачественной опухоли этого органа.