

3. Àïîïòîç - çàïðîãðàì ìèðîààí íàÿ ñìåðòü êëàòêè

3.1. Àïîï ò îç, âóçóàà ì ùé ìàññèðîààí í ù ì è ò îï ò îç î ì

Èàê óæå ìòìå÷àëíþ à ðàçååå 2.2., ÀÔÊ âóçóààðò ìèðòóòåå ìïð âì áìòððáííå ìèòîõîíðíåðååüííé ìåìáðàíà, ìååóòàíåå ìàððåíà è ðàçðóâ áìåíå ìåìáðàí ìèòîõîíðíåðåå ñ ñîâìåñòååååå ìåååìå ìæåìåìååååå ìðîòðàííòà à òèòîçíü. Ñðåå èòè ååååå ììèèì òèòðîìà ñ ìåìåðóæååí: 1) òàèòð, èíåóèðòðèè èåå èèìòîç (apoptosis inducing factor, AIF), 2) àòðîé èèòîííåðååüííé òàèòð, àèèèèðòðèè èèìòîç (second mitochondrial apoptotic activating factor, Smac) è Ç) ìðîåàññà 9. Åñå èè ååèè òàè èè èíå÷à òåàñòðò à ðåèèèèè èåååå çàïðîãðàìèðååå ñìåðòü êëàòêè (àììòîçà).

Èñòðå÷àëíè AIF ìåçàëñý ìðåîì ìèòîõîíðíåðååüííé ååååå, äèý èìòðîì áîåå ìåìåðóæååå ñììññååååå àèèòîç (Susin et al., 1996). AIF ìðååññèèèèè ñìåå èèèèèèèèè, ì ìðå÷ååííé ñòðóíòðååååå ìåìèèèèèèèèè

äääëäðîäñêîðäàððääóëðàçó. Îññëääíýý ëîëàëëçóàðñý â ìæìáìäðáííì ïðîñðàîñðàä ðàñòëðäëüíó ìëðîðíáðëé (Susin et al., 1999a). Ðääóëðàçà ðääáíðëððàðò àñêîðäàð, ïàëí èç äëäáíó ãíáððàñðàððëíó àíðëíëñäáíðíà, èç ïðíäóëà äáí ìëñëáíëý. Ïðë ýòíì ãíññòáííäëððäëí ñëóæëð NADH. Â ðàçóëüðàðà ìëó÷ààðñý ñëääóð ùäý òáíü ìäðáíñà ýäëððííà (óð. 3):

NADH → äääëäðîäñêîðäàððääóëðàçà → àñêîðäàð → òëðîððíì ñ (3)

Òàëäý ñëñðàìà ìíäëà áü øóíðëððíäàð ìà÷ëüíüà è ñðäáíëä çäáíýý áüðàðäëüííë òáíë ìáííáíäëà òáíë ñ ó÷àñòëà òëðîððíìà *b₅* (ñì. áüøå, ðàçääë 2.2, óð. 1). Ìáððàðëääðñý ïðäáííëíäëä, ÷ðí AIF ìäðáííà÷ëüíí ëñííëýçíääñý ìëðîðíáðëë èäë êííííáíð àíðëíëñäáíðíë ñëñðàìü è ëëøü çàðàì áüë ïðëíáíí äëý äëëþ÷áíëý àííòòíçà (Skulachev, 2000a). Ìäðáíëçí äëëþ÷áíëý àííòòíçà ìñðàññòáí AIF ñññòëð ïðäää ãñäáí à äëðëäàðëë íóëëäçü, ðàññáíëýð ùäë ýäððóð ÁÍÊ (Susin et al., 1999a).

Ñàííóáëëñòáí ëëäðëë, ìíñðäáííáííà òëðîððííì ñ, ïðëññòáëð ëíüì, áíëää ñëíäíüì ìäðàçíì (Liu et al., 1996; Yang et al., 1997; Kluck et al., 1997 a,b). Òëðîððíì ñ, áüøääðëë èç ìëðîðíáðëë à òëðíçíëü, ñäýçüääðñý ñ áíëüøëí ñðíäñòáí ñ òëðíçíëüíü ääëíí, ìàçäáííü "ìäðáíë ðàëððð, äëðëäëðð ùëë àííòòíç" (Apaf-1). Ñ Apaf-1 ñäýçüääðñý ðàëää dATP è ìáñëíëüëí ìíäëóë ïðíëàñü 9 (ìäëðëáííáí ïðääðàñòáííëëà êàñíàçü 9). Ïðë ìäðàçíäáíëë **комплекса**, ìàçüääáííáí **"апоптосомой"**, äëäðíëçóàðñý dATP. Ìíëäëóë ïðíëàñü 9, ñðäëððíáííüà à àííòòíííííí êíííëäñà, ìëàçüääðñý ñäëëäáííüë äððà ñ äððáíí è ðääëçóðò ïðëñòóð èí ìááíëüøóð ääðíëëð÷àñëóð (ïðòäàçíóð) äëðëáíñòü. Â ðàçóëüðàðà ïðíëàñü 9 ðàññáíëýðñý ìà êàñíàçó 9 è áíëää êððòëëë ìäëðä, ìà ìäëääð ùëë êàëíë-ëëáí äëðëáíñòü. Êàñíàçà 9 àòäëóò ïðíëàñü 3, ðàññáíëýý ää áí äëðëáíë êàñíàçü 3. Îññëääíýý ìñóàñòäëýðò ïððáíëç çýäà ðäðíáíðíà, çáíëàð ùëð ëëþ÷äáííá ìíçëðëë ìà ìäðáíëë÷àñëë êàððà ëëäðëë, à ðàëää ìáëòòðüà íóëëäçü è ñððëðððíüà ääëë. Áñà ýòíì à êííá÷íí ñ÷òä äääà êñíäðë ëëäðëë è äëäðíëçóà ää ääëíà è íóëëäëíüò êëñëò áí àíëíëñëò è íóëëäíòäíà (Zou et al., 1999). Îí êðäéíäë ìäðà à ìáëòòðüò òëáíý ïðíëàñü 9, ìíáííí AIF, òëðîððííò ñ è ääëó Smac, ëîëàëëçíääà à ìæìáìäðáííì ïðîñðàîñðàä ìëðîðíáðëë (Susin et al., 1999b; Samali et al., 1999).

Smac, áüà ìäëí ïðíáííòë÷àñëë ääëíë ìæìáìäðáííëä, ñäýçüääðñý ñ ëíäëäëððàíë ääëíä, äëðëäëðð ùëð àííòòíç **[inhibitors of apoptosis-activating proteins (TAP)]**. Ääëë òëà ÒÀÐ òððííçý êàñíàçü 3, 9 è ìáëòòðüà äððäëä (Du et al., 2000; Varhagen et al., 2000),

Ïðëýä áí áíëíáíëä áüøäçëíäáííà, ìíäí ïðääñòäëòü ñäää ñëääóð ùëë ñðáíðëë ñíáüòëë, ïðçäáííüò çàùëðòü ïðäáíëçí òò **АФК** äáíäðëððàíüò ìëðîðíáðëë.

Ìäðàçíäääðëñü à ìëðîðíáðëëýð, ÁÔÊ áüçüääðò ìëðððòä ÌÏÏ è, êàë ñëääñòäëä, áüðíà òëðîððíìà ñ à òëðíçíëü, ÷ðí ìáíäëáííí äëëþ÷ääð çýäà

āīīēīēīēōāēūīūō āīōēīēñēāāīōīūō īāōāīēçīā (ñī. āūøā), à çàōāī - īēōīīōīç. Āñēē ā īēōīīōīç ōōīāēō ēēøū īāāīēūøāy ÷āñōū āīōōōēēēāōī÷īīē īīīōēyōēē īēōīōīīāōēē, ēīīōāīōōāōēē ōēōīōōīā ñ ē āōōāēō īēōīōīīāōēēāēūīūō īōīāīīīōē÷āñēēō āāēēīā ā ōēōīçīēā īā āīñōēāāþō çīā÷āīēē, īāīāōīāēīūō, ÷ōīāū āēōēāēōīāāōū āīīīōīç. Āñēē āā āñā āīēūøā ē āīēūøā īēōīōīīāōēē ñōāīīāyōñy ñōīāōīōīāōōāīōāīē ÆŌÊ ē "īōēōūāāþō ēēīāñōīīū", yōē ēīīōāīōōāōēē āīçðāñōāþō ē īā÷ēīāāōñy āīīīōīç ēēāōēē, ñīāāðæāūāē īīīāī āāōāēōīūō īēōīōīīāōēē. Ā ðāçōēūōāō īōīēñōīāēō ī÷ēñōēā ōēāīē īō ēēāōīē, īēōīōīīāōēē ēīōīðūō īāðāçōþō ñēēøēīī īīīāī ÆŌÊ.

Ñēāāōāō īīā÷āðēīōōū, ÷ōī āēñōōīēōēy īēōīōīīāōēē ōāā ñāīā īī ñāāā īīæāō āūçāāōū āēāāēū ēēāōēē, āñēē yōā ēēāōēā īīāāāðæēāāō ñāīþ ýīāðāāōēēō çā ñ÷āō āūōāīēy. Īāīāēī āīīīōīç, āūçūāāāīūē ñīāðōīīīñīūīē āāēēāīē īāæīāīāðāīēēā, āēōēāēðōāōñy āīðāçāī ðāīūøā, ÷āī īōīēñōīāēō ēñōīūāīēā āīōōōēēēāōī÷īīāī ÆŌÐ. Āīēāā ōīāī, dATP, īāōīāyūēēēñy ā ðāāīīāāñēē ñ ÆŌÐ, īāīāōīāēī āēy āāēñōāēy āīīīōīñīī (ñī. āūøā). ÆŌÐ íóæāī òāēæā āēy ðāāīōū īðīōāēīēēīāç, ēīōīðūā, ēāē áóāāō īīēāçāīī īēæā, ó÷āñōāōþō ā ðyāā ōēīīā āīīīōīçā.

Ñīçāāōñy āīā÷āðēāīēā, ÷ōī īīyāēāīēā āīēūøēō ēīēē÷āñōā ōēōīōōīā ñ ē āōōāēō īēōīōīīāōēēāēūīūō āāēēīā ā ōēōīçīēā ñēóæēō āēy ēēāōēē ñēāīāēīī āēóāīēīāī īāāēāāīīīēō÷ēy āā īēōīōīīāōēē (Li et al., 2000). Ōāēāy ēēāōēā ēīī÷āā ñ ñīāīē, ñēāāōy æāñōīēīīō "ñāīōðāēñēīīō" çāēīīō.

3.2. *Āīīīōīç īðēó÷āñōēē ōīñōāōēāēēñāðēīā*

Īīēāçāīī, ÷ōī ēēāōēō īīæāī īīñēāōū ā āīīīōīç īīñðāāñōāīī ēāē ōāō ÆŌÊ, ēīōīðūā āāīāðēðōþōñy āā īēōīōīīāōēyīē, òāē ē ÆŌÊ, īīñōōīāþūēō ēçāīā. Ā īīñēāāīāī ñēó÷āā āāæīōþ ðīēū ēāðāāō ōīñōīēēīēā ōīñōāōēāēēñāðēī āīāøīāē (īēāçīāðē÷āñēīē) īāīāðāīū ēēāōēē,

Ā yōīē īāīāðāīā ōīñōāōēāēēñāðēī īāū÷īī īðēñōōñōāōāō ōīēūēī āī āīōōðāīīāī ēēīēāīīī ñēīā. Ōāēīā āñēīīāðē÷īīā ðāñīðāāāēāīēā āāīīāī ōīñōīēēīēāā īāōñēīāēāī āāēñōāēāī īñīāīē ððāīñīīðōīīē ÆŌÐāçū, īāðāīīñyūāē ōīñōāōēāēēñāðēī ēç āīāøīāāī ēēīēāīīāī ñēīy īēāçīāðē÷āñēīē īāīāðāīū āī āīōōðāīīēē. Yōā ÆŌÐāçā ēēāī ēīāēōēāēðōāōñy īēēñēāīīē ōīðīīē ōīñōāōēāēēñāðēīā, ēēāī īðīñōī īā ōçīāāō īēēñēāīīūē ōīñōīēēīēā. Āīō īī÷āīō īēēñēāīēā ōīñōāōēāēēñāðēīā īīñðāāñōāīī ÆŌÊ āāāāō ē āāī īīyāēāīēþ āī āīāøīāī ñēīā īēāçīāðē÷āñēīē īāīāðāīū (Fabisiak et al., 1998; 2000; Kagan et al., 2000). Īī-āēāēīīīō, ñōūāñōāōāō ñīāōēāēūīūē ðāōāīōīð, īāīāðōæēāþūēē ōīñōāōēāēēñāðēī ā īāðōæīīī ēēīēāīīī ñēīā. Īðāāīīēāāāōñy, ÷ōī yōīō ðāōāīōīð, ñāyçāā ōīñōāōēāēēñāðēī, øēāō āīōōðū ēēāōēē ñēāīāē āīīīōīçā (Skulachev, 2000b). Ā ñīñōāāñōāēē ñ āāīīūī īðāāīīēīæāīēāī ōīñōāōēāēēñāðēī, āīāāēāīīūē ē ēēāōī÷īē ēōēūōðā, āūçūāāāō āīīīōīç, ā ōī āðāīy ēāē āāī

ñòãðâîèçîîâđû îêàçûààþòñý íáyôôâèèâíûîè (Reutelingsperger et al, 1997; Gidon-Jeangirard et al., 1999a,b).

33. "İđēíóäē ò äēüíîâ ñâ ì íóäēēñòâî" êēâ ò êē. Đîēü ēäēēîöē ò îâ è TNF

Ôĩñôàèèèèñàðèí èãðàò èēþ÷ãáoþ ðĩēũ â òàē íàçûãããĩĩĩ
 "ĩðèíóãèòãēũĩĩĩ" àĩĩĩòĩçã, âũçûãããĩĩĩ ĩĩðãããēãĩũĩ òèĩĩĩ èãēĩòèòĩã.
 Êãòèà ñ ôĩñôàèèèèñàðèĩĩĩ âĩ âĩãøĩãĩ ñēĩã èēãòĩ÷ĩē ĩãĩáðãĩũ óçĩããòñỹ
 ýòèìè èãēĩĩòèòãìè, èĩòĩðũã ĩĩñũèãþò ãã â àĩĩĩòĩç. ĩãēĩ èç àĩĩĩòĩããĩũũ
 ĩãðãĩèçĩĩã, èñĩĩēũçóãĩũũ èãēĩĩòèòãìè, ñĩñòĩèò â òĩĩ, ÷òĩ èãēĩĩòèòũ
 ĩã÷èĩãþò âũããēýòũ â ĩãēèèãòĩ÷ĩĩã ĩðĩñòðãĩñòãĩ áãèèçè èēãòèè-ìèøãĩè áãèèè
 (ĩãðòĩðèĩ è ãðãĩçèĩũ. ĩãðãũé ĩðĩããēũãããò ĩòããðñòèỹ âĩ âĩãøĩãē ĩãĩáðãĩã
 èēãòèè-ìèøãĩè. Áðãĩçèĩũ ãòĩãýò â èēãòèè è çãĩóñèãþò â ĩãē àĩĩĩòĩç.

Èííé ñíñíá, èñííëüçóàííúé èáééíòèòíì äëý íðèíóæääíëý èëàòèè-
 ìèøáíé áíèòè á àíííòíç, ñíñòíèò á áá áííááðäèðíàèá ñóíáðíèñèàíì,
 íáðàçòð ùèìñý ñíàðóæè èáééíòèòà íñðááñòáíì ñíàòèèèüííé òðàíñíàíáðáííé
 äüðàðäèüííé òáíè íëàçíàðè-áñíé íàíáðáíú. Ýòà òáíü íèññýðò
 áíóóðèèèèèííííé NADPH, ñ èíííðíííí ýéàèòííí íáðáííñýòñý íà òèàáèí è äàèää
 íà ññíáúé òèòíððíì **B**, ñíñííáíúé íèññýðòñý èññèíðííí ñ áñääèáíèàí
 ñóíáðíèñèàá ñíàðóæè èáééíòèòà. Ñóíáðíèñèà è áðóàèá íáðàçòð ùèáñý èç íááí
 ÅÔË íèññýðò òíñòàðèèèèíáðèí íëàçíàðè-áñíé íàíáðáíú èëàòèè-ìèøáíé,
 òáí ñàííì òñèèèèäý àíííòíçííé ñèáíàè, íññíèääíúé èëàòèá ýòè
 òíñòíèèèèèíí (Skulachev, 2000a).

Adoaié aiiðiaaíiúé iáoaièçì aêþ÷aáo nãeðaoèþ eáéiöeòaiè èòeòíðà
 íaêðíçà iioðíeáé (tèðíã necrosis factor-a, TNF), iòêðúðíãî Îeãîî è áãî
 êíeëääaiè (Caswell et al., 1975). TNF ñâyçúââaòny ñ íaiéì èç ñíãöeòe÷ãñeè è
 íaió ðãöaiðíðíã íà áíãøíáé ñòíðííã íeàçíàòe÷ãñeíé íaiáðaiú èeàòeè-
 ièøáié, ÷òì àeòeàeðoáò ñðàçò íãñeíeüêí iãðãeëãeüíüò iooáé çaiónêà aiiðíçà.
 Â íaiíî èç íeò iðíeñòíãeò íãðãíãaiéã àeòeáííé èãñíãçú 8 èç iðíeãñíãçú 8.
 Êãñíãçà 8 ðãñuáíëÿò öeòíçíeüíúé áãeíê Bid ñ íãðãíãaiéãai áãî àeòeáííé
 ôíðíü, tBid (**truncated** Bid) (Luo et al., 1998; Li et al., 1998). tBid íáíÿò
 êííôíðíàòeþ äðãíãî áãeè, Âãò (Desagher et al., 1999), âúçúâãÿ
 íeëãííãðeçãòeþ íñeãáíãî (Eskes et al., 2000). Âãò, àeòeãeðíããííúé òãeèì
 ñíñííáíì, íí-ãeãeíííó, êíííeãñeððãòny ñ íðeííì áî áíãøíáé íaiáðaiã
 ièòíðíãðeè. Êíííeãñ **Вах•порин** íãðãçãò èãíã, iðííeòãaiúé äëÿ áãeèã,
 ÷òì iðeãíãeò è eò âúðíãò èç íãæíãíãðáííeèã à öeòíçíeü (Shimuzu et al., 1999).

Äðóáíé íàðáíéçì, òàéæå æèðèæèðóáìúé TNF, âúçúååò ñèëüíâ òíðìíæáíèå íà÷æüííâí ýòàíà áúòàðæüííé òáíè (íáðåå CoQ) (Higuchi et al., 1998). Íí-æèèèííó, â ýòíì ñèó÷åå ðååèèçóàðñý àúå íáíà óóíèöèý èàñíàçú 8, à èíáííí ñèìòèýöèý òíñòíèèèàçú Ñ, ÷òí åååò è æèðíèèçó ííðååæáííúò òíñòíèèèèèââ íèàçíàðè÷åñíé íáíáðáíú. Íðè ýòíì íáðàçóàðñý óððáìèå,

Ĭăđăiđîêçâîănôâî ÀÔÊ - êèøü ĩăîă êç ĩĭîăî÷èñêăĭîûō ĩđè÷êĭ êêăôî÷ĭîăî ñăĭîôáêéñôââ. Ôîò æă ĩăđăîêçĭ êñĭîêüçóăñŷ ĩđăăîêçĭĭĭ â ĩđĭôăññă ĩîôĭăăĭăçă, ÷ôĭăû êçăăăêöüñŷ îò êêăôîê, ĭĭăêăæăû êō êêêăêăăöêê êç-çă ôĭăĭ, ÷ôĭ ĭĭê ôæă ñăăêăêê ñăĭă äăêĭ.

[illegible]

Ò à ê æ å è âî âçðîñēîî îðãâîèçîà "áãçâîîíîâ" êêâðêê, ñêó÷âéíî ìêàçââðêâñý âîâ ñâîâé òêâîè è îîðîî ó íáíóæíîîè, êîí÷âð ñ ñîâîé áóâó÷è èèðáíî ìñîâîð áîâêêâð÷íîð áîðêâîîîðè÷âñêê áâêêîâ, ñîâòèðè÷âñêê âëý êâæâîé òêâîè. Íà îîââððîîñòè êêâðêê èìâðòñý áîðêâîîîðîçíîâ ðâðâîððîðð, àèðèâèððòð ùèâñý îðè ñâýçðââîèè ýòè áâêêîâ. Îî ñòòâñòâó, áâêêè, î êîðððîð èââð ðâ÷ð, íáððâðâîî îññòèâðò êêâðêê ñêâîâé: "Æèêè ââèððâ!". Êñ÷âçíîââèâ òâêîâî ñêâîâèâ âââð îðêâîòòâñòââ îðîâîîîðîçíîî ñèñòâîâè êêâðêê íââ áîðêâîîîðîçíîîè, è êêâðêê êîí÷âð ñ ñîâîé â îîêîîî ñîðââðòòâèè ñ "ñàîððâèñêêè" çâêîîîî áêîèîâèè.

Ñðââè ñêâîâèâ ê ñàîîóáèñòâó êêâðêê âñòò è òâêêâ, ÷ðî âîçíèèâðò îðè êêâðð÷íîð îàðîèâèè. Êâè óââ îðîâ÷âèññò âòðâ, îîýâèâèâ îèððîîâðèâèè áâêêîâ â òèðîçíèâ ñêâîâèèçèððâðò êêâðêê î ñèèíîî îîâðâââîèè ââ îèððîîâðèè. Íââââîî áòèî îîèââîî, ÷ðî àèðèââòèè êâñîâçò 12 ñîâòèðè÷â âëý âèñòòîèèè ýíâîîèââîèâðèââ ðâðèèèððîâà (Nakagawa et al., 2000). Îî ââîîîî, îîèð÷âíîî â íâðâè ððîîî Á.âððîèîî, ñîèââèâ òðîâîý ÀÒÐ â êêâðêê òâêââ âîñòèèèââòñý âð êâè îîâîâ óèè â âîîîðîç.

Âîîîðîçíîî óîè÷ðâðòñý êêâðêê èîîîîè ñèñòâîî, íâðçòð ùèâ áîðèââè è ñîâñââîîîî áâêêâ îðââîèçîâ. Âîîîðîç ó÷âñòââð â áîðèâèððîîè çâòèðâ è áððââ ñî çèèê÷âñòâîîî îððâðîèââîèâ. Îîýâèâèâ îîâðâââîîîííè ÁÍÊ èèè ââîâððâòèè áâêêîâ òâêââ îîâðò ñòâòò îðè÷èè êêâðð÷íîâ ñàîîóáèñòââ, î ÷âî îîèââð ðâ÷ð â ñèââòð ùèè ââòð ðçââèâð.

5.5. *Âîîîðîç, áòçòâââîîè îè îîððâæâîèè ÆÍÊ. Ðîèòò áâèèâ ð53*

Îîâðâââèâ ýââðîè ÁÍÊ - íâèâèââ òðââè÷îâ ñîâòèâ âëý èðâîè ýòèâðèðè÷âñêè êêâðêê. Ó ýòèâðèðò ñòòâñòâóò ñîâòèâèèè áâèè ð53, íçââîîîè "ñððâââî ââîîîâ" (Lane, 1992). Îî îññèâèâââð îîýâèâèâ ðçðòâîîâ â ÁÍÊ è â îâââð íâ ýòî 1) àèðèâèððâðò ââîî, êîèèððòð ùèâ òâ áâêêè, êîðððîð íâññîâ÷âââð ðâîâðâòèè ÁÍÊ, 2) áêîèèððâðò (âñèè îððâîâ íâ îîîîâââ) ñèòðç áâêêîâ êêâðð÷íîâ ââèâîè è 3) âèèð÷ââð îððâðâîî âîîîðîçâ, âñèè êîèè÷âñòâî îîâðâââèè ÁÍÊ îðââòðââð íâèè êèèè÷âñêè óðîââîî (íâçíð ñî. ×óîâèâ, 2000; Hussain and Harris, 1998). Èìâîîî ýâ ñòðâââèè íâññèâèèâââð âññèèòð ñòâîâîî êîíñâââòèçîâ ââîîâ, ââññèèòðîî íâîâîîâèòð âëý ñîððâîîèè âññèèâîèè áêîèîâè÷âñêè ýâñèèè. "Èð÷ðâ óîâðâòò, ÷âî æèòò ñ íâððââèèè ÁÍÊ" - âòò ââèâèèðââ îðîýâèâèâ "ñàîððâèñêêîâ" îðèòèèâ áêîèîâèè.

Ñðââè îðîâîîîðîçíîî ââîîâ, êîðððèèèððâîîî îññââñòâîî ð53, îî íâðîâè 1) ââîî, êîèèððòð ùèâ áâèè Áâ, ðâðâîððòòòò TNF-îîâîîîî èèââîîâ òèè Fas (âððâèâ íçââîèè : ÁÐÍ1, CD95) è òèè TRAIL, 2) ââîî âððîîîðð PIG, àèðèââòèè êîðððîðòò ñòèòèèèððâðò ââîâðâòèè ÁÔÊ â êêâðêê, 3) ââî áâèèâ ð85, íâîâîîâèèè âëý âîîîðîçâ, áòçòâââîîîâ ýòèè ÀÔÊ, è ðýâ âððâèè (íâçíð ñî. ×óîâèâ, 2000). Îîèâçâîî, ÷ðî îî èðâèâèâ íâðâ îâè èç îòòâè âîîîðîçâ,

àèòèàèòòàì ùé ìîñðààñòàî ð53, òðàáóòò àùòîíàà òèòîòðîíà ñ èç ìèòîîííàðèé (SchulleretaL, 2000).

Èàè áúëí ìíèàçàíí ìáààáíí Ìàð÷àíéí è äð. (Marchenko et al., 2000), ð53 àèèÿàò ìà ìèòîîííàðèé ìá òíèüéí ÷àðç àèèèààòèþ òííìÿíóóòù àù øá àáííà, ìí è èàèè-òí áíèàá ìðÿìùì ñííñíáíí. Ñíóñòÿ óàá ÷àñ ìíñèà àèèþ÷áíéÿ ð53-çààèñèìíáí àíííòíçà ìáàèþààèñÿ ìáðáòíà ÷àñòè ìíèàéóè ð53 èç ÿàðà à ìèòîîííàðèé, çà ÷àì ñèàáíàè ñáðíñ Δ è àùòíà òèòîòðîíà ñ. Áñ1-2 ìðàáíòàðàùàè ÿòè ÿóòàèòù. Àíííòíç, ìá òðàáóòòèé ð53, ìá ñííðíáííèààèñÿ ìáðáðàñíðààèáíèáí ð53 ìáèáò ÿàðíí è ìèòîîííàðèéíè.

Ñèòóàòèÿ á óàèíí áíàèíàè÷íàÿ òíé, ÷òí ìíèñáíà àù øá ìðèìáíèòàèüíí è ð53, èìáàò ìáñòí òàèèà è á ñèó÷àà ÿàáðííáí ðáòáíòðîííáí áàèèà TR3 (äðóáíà ìàçàáíèà - nur77). ÿòíò áàèé, ìáíáðíàèìùé àèÿ ìðàààèáííùò òèííà àíííòíçà, òàèèà ìáðáèí÷, àùààò èç ÿàðà áí áíáøíþþ ìáíáðáíó ìèòîîííàðèé, áàà àùçüøàò àùòíà òèòîòðîíà ñ á ìòáàò ìá àíííòíçíüø ñòèìóè. Áñèè áíàààèòù TR3 è ìèòîîííàðèé *in vitro*, òí $\Delta\Psi$ èñ÷àçàò, à òèòîòðîí ñ àùòíàèò á ñðàáò (Li et al., 2000à). È ñíèàèáíèþ ìðèðíàà èèàáíà, àèèèàèòòòòàáí TR3, ìòààòñÿ ìáèçàñòòííè.

(Í ñàììóáèéñòàà áàèòàðèé á ìòáàò ìá ìíáðàèàáíèà ÁÍÊ ñí. íèèà, ðàçäèè 5.2).

3.6. Àíííòíç, àùçüàààì ùé ááíàòòðàòèèé áàèéíà. Ðíèü áàèèà hsp70.

Èçààñòíí, ÷òí áàèéíè òàíèíáíáí øíèà hsp70 (Aeat shock protein 70), ìíáíáíí äðóàèì áàèèàì òàèíáí ðíàà, ó÷àñòóòò á ðáíàòòðàòèé ááíàòòðèðíáííùò áàèéíà. Ìðè ÿòíí ìáðàçóàòñÿ èííèèàèñ "ááíàòòðèðíáííùé белок•hsp70", ÷òí ñ ìáèçááèíñòùþ áàààò è ñíèèáíèþ èíííòáíòòèè ñáíáíáííáí hsp70 á òèòíçíèà. Ñíèèáíèà [hsp70] àèèèàèòòòò àíííòíç áàòíÿ ìáçààèñèìùèè ñïóñóáàì, óèàçàíííùèè ìá ðèñ. 3.

Ìàèí èç ñííñíáíá àúè ìíèñáí Øáðíáííí è ñíòðóáíèèèèè (Gabai et al., 1998). Íí ñíñòíèò á ñâÿçüàáíèè hsp70 ñ óáðíáíòíí òíñòàòàçíé JNK-P, ìñóùáñòàèÿþùáè áàòíñòíðèèèèðíáíèà JNK-P, òíñòíðèèèèèðíáíííè òíðíù èèíàçü JNK. JNK-P ìáðàçóàòñÿ èç JNK ìðè ìíáù øáíèè òðíáíÿ ÀÔÊ èèè äðóàèò ñòðàññíáùò áíçààèñòàèé, à òàèèà ìíà àèèÿíèàì TNF (ñí. àù øá, ðèñ. 2). Íáðàçíàààøèñü, JNK-P çàíóñèàò òáíü ñíáùòèé, áààòùèò è àíííòíçó (Schulze-Osthoff et al., 1998). Ñíèèáííí àáíííí Øáðíáíà è ááí äðóííí (Gabai et al., 1998), ñâÿçüàáíèà ñ hsp70 àèèèàèòòòò òíñòàòàçó, ÷òí èìáàò ñèààñòàèàì ñíèèáíèà [JNK-P] è, ñòàèí áùòù, òíðííèèáíèà àíííòíçà. Èàè ìíèàçàèè ìíùòù, ðàçèè÷íá ÷àñòè ñ hsp70 ìòààòòòàáííù çà ñâÿçüàáíèà ááíàòòðèðíáííùò áàèéíà (ðèñ. 3, ñòààèÿ 2) è òíñòàòàçü (ñòààèÿ 6).

