

# Apoptoza – śmierć niezbędna do życia

Myszę, że można powiedzieć, iż biologia to nauka o zależnościach między wieloma, często przeciwstawnymi procesami. Bez wątpienia najważniejszą jest równowaga życia i śmierci. Myszę, że poniższy artykuł pomoże Państwu zrozumieć, jak programowana śmierć komórki kształtuje złożone organizmy, w tym również nas. Gorąco namawiam do lektury artykułu Pani dr Anny Bielak-Żmijewskiej. Naprawdę warto!

■ ANNA BIELAK-ŻMIJEWSKA

## Apoptoza – programowana śmierć komórki

Śmierć, nawet jeśli dotyczy tylko komórki, kojarzy się z czymś negatywnym. Wbrew tym odczuciom jest ona niezbędnym elementem prawidłowego rozwoju i utrzymania homeostazy w organizmie wielokomórkowym. Jest więc procesem fizjologicznym. Między innymi dzięki niemu organizm nie jest bezbronny wobec niebezpiecznych zmian powstających w pojedynczych komórkach. Najczęstszym sposobem eliminacji komórek jest apoptoza, czyli śmierć programowana. Termin pochodzi od greckiego słowa *apoptosis* oznaczającego opadanie liści. Został użyty po raz pierwszy w roku 1972 przez J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie i A.R. Currie. Opisali oni śmierć komórki jako podstawowe zjawisko biologiczne o różnorodnej funkcji i uniwersalności. Zjawisko apoptozy opisano w roku 1972, a już po 30 latach, w roku 2002, S. Brenner, R. Horvitz i J.E. Sulston otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za odkrycia dotyczące genetycznej regulacji rozwoju organów i programowanej śmierci komórki. Obiektem badawczym wyżej wymienionych noblistów był mały nicień głębowy *Caenorhabditis elegans*. Jest on ideal-

nym organizmem do badania apoptozy, ponieważ prezentuje niezmienny wzór śmierci programowanej. Dorosły *Caenorhabditis elegans* zbudowany jest z 959 komórek. Podczas rozwoju zarodkowego, z 1090 komórek zawsze umiera 131. Można u niego prześledzić los poszczególnych komórek i dokładnie przewidzieć, która z nich umrze. Procesy apoptozy zbadane na tym organizmie modelowym są uniwersalne, a ich mechanizm wspólny dla różnych komórek organizmów wielokomórkowych.

Potencjalnie każda komórka ma zdolność realizacji programu apoptozy i wyposażona jest w maszynę niezbędną do odpowiedzi na sygnał uruchamiający procesy powodujące jej śmierć. Apoptoza towarzyszy najwcześniejszym etapom rozwoju zarodkowego. Gdyby nie była wpisana w program rozwojowy, nie doszłoby do prawidłowego rozwoju zarodka i organogenezy. Podczas formowania organizmu, pewne komórki, a czasem nawet całe organy przestają być potrzebne i muszą zniknąć. I tu z pomocą przychodzi apoptoza. Przykładowo masową eliminację komórek obserwuje się w linii żeńskich komórek rozrodczych ssaków. U człowieka ok. 99,9% oocytów ginie przez apoptozę. Z 7 milionów, które za-

siedlały jajnik w okresie prenatalnym, w momencie narodzin pozostaje już tylko 1–2 miliony, a do zakończenia okresu rozrodczego dotrwa jedynie 400 i tylko one będą owulowane. Apoptoza odgrywa też niebagatelną rolę w tworzeniu właściwych połączeń neuronalnych podczas rozwoju mózgu. Około 50% lub więcej neuronów jest eliminowanych jeszcze w okresie prenatalnym. Świetnym przykładem niezbędności apoptozy jest rozwój układu odpornościowego. Apoptoza eliminuje około 98% niedojrzałych limfocytów T w grasicy. Takich, które nie spełniają wymogów zapewnianych prawidłowe działanie układu odpornościowego. Innym przykładem jest, powszechny w różnych narządach, proces odnawiania nabłonek. Przy udziale apoptozy usuwane są zużyte i zbędne komórki. Na drodze apoptozy odbywa się również eliminacja komórek zainfekowanych wirusem, w której pośredniczą limfocyty cytotoksyczne. Limfocyty rozpoznają zarażoną komórkę i poprzez jej receptory błonowe uruchamiają program śmierci. Na drodze śmierci programowanej usuwane są też komórki uszkodzone, które mogłyby dać początek komórkom nowotworowym. Komórka bardzo często sama potrafi rozpoznać, że jest uszkodzona i umierając, „poświęca się” dla dobra całego organizmu. Działa tu zasada „lepiej umrzeć niż szkodzić”. Lepiej wyeliminować jedną komórkę (grupę komórek) niż ryzykować zagrożenie całego organizmu. Z tego też powodu apoptoza jest nazywana śmiercią samobójczą lub altruistyczną. **Powtórzmy jeszcze raz, apoptoza jest zjawiskiem fizjologicznym, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu.** Ciało człowieka zbudowane jest z około  $10^{14}$  komórek. W dorosłym organizmie każdego dnia biliony z nich umierają. Około 1 g komórek dziennie ulega apoptozie, aby zapewnić homeostazę organizmu.

### Zmiany towarzyszące apoptozie

Apoptoza jest procesem aktywnym, wymagającym nie tylko energii (czyli udziału

ATP), ale i syntezy nowych białek, niezbędnych dla tego procesu, a nawet aktywacji nowych genów. Badania nicienia *Caenorhabditis elegans*, muszki *Drosophila melanogaster* oraz komórek ssaków wykazały, że molekularny mechanizm prowadzący do apoptozy jest wszędzie podobny (czyli silnie konserwowany ewolucyjnie). **W komórce, która otrzymała sygnał do apoptozy zachodzi szereg charakterystycznych zmian zarówno morfologicznych, jak i biochemicznych, takich jak: obkurczenie cytoplazmy na skutek utraty wody, kondensacja chromaty, fragmentacja DNA i wreszcie rozpad komórki na tzw. ciała apoptotyczne.** Podczas apoptozy nie dochodzi do uszkodzenia organelli komórkowych, które są rozdzielane do ciałek apoptotycznych, a integralność błony komórkowej zachowana jest bardzo długo. Ciała apoptotyczne, zawierające m. in. pofragmentowany DNA, są następnie usuwane przez komórki żerne, takie jak makrofagi. Po uszkodzonej komórce nie zostaje nawet ślad i dzięki temu nie rozwija się stan zapalny. Inaczej odbywa się to podczas śmierci nekrotycznej. Do nekrozy dochodzi na skutek nagłych i bardzo drastycznych zmian w komórce, wywołanych np. mechanicznie, silnymi toksynami lub promieniowaniem jonizującym. **Nekroza to zniszczenie komórki i jej organelli, z wylaniem się zawartości cytoplazmy (na skutek pęcznienia komórki) do środowiska międzykomórkowego.** Efektem nekrozy jest stan zapalny.

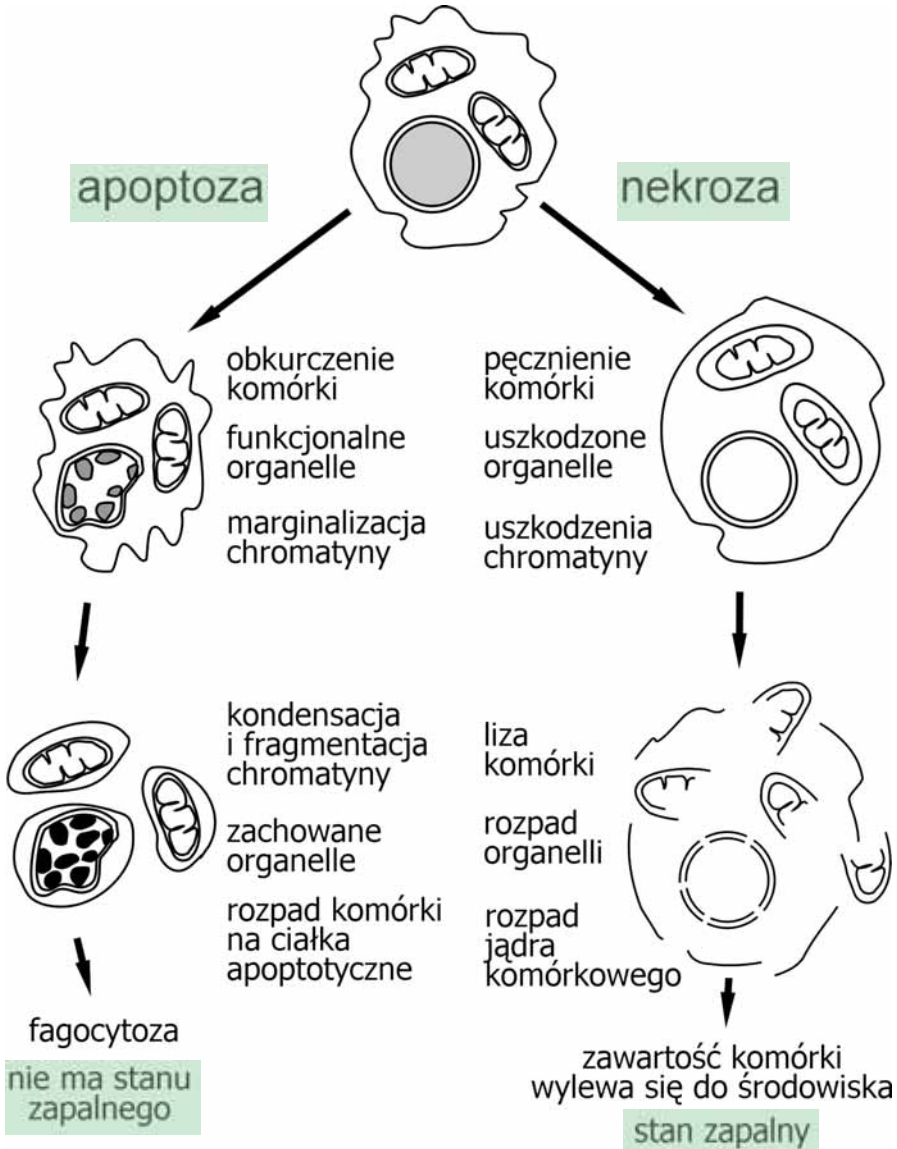
### Białka biorące udział w apoptozie

#### Kaspazy

Głównymi białkami zaangażowanymi w realizację apoptozy u wszystkich organizmów są **proteazy cysteinowe zwane kaspazami**. Termin ten użyty został po raz pierwszy w 1998 przez N.A. Thornberry i Y. Lazebnika. Od tego czasu kaspazy są nierozłącznie kojarzone z apoptozą. Działanie ich jest hierarchiczne, to znaczy, że są aktywowane w ściśle określonej kolejności. **Ich aktywacja jest regulowana wielostopniowo**

i bardzo precyzyjnie w celu uniknięcia przypadkowego uruchomienia programu śmierci. Kaspazy są syntetyzowane w postaci nieaktywnego proenzymu (prokaspazy, zymogenu) i w takiej właśnie formie występują we wszystkich komórkach somatycznych. Aktywacja kaspaz zachodzi na skutek proteolizy (cięcia) przez inne kaspazy (czasem autoproteolizy) i/lub ich oligomeryzacji.

Znanych jest 13 kaspaz, ale najistotniejszą rolę odgrywają kaspazy 8, 9 i 3. Kaspazy dzielimy umownie na inicjatorowe, rozpoczynające proces apoptozy (są to kaspazy 8, 9 i 10) oraz aktywowane przez nie kaspazy efektorowe, wykonawcze (do tej grupy należą kaspazy 3, 6 i 7). Substratami kaspaz są różne białka cytozolowe i jądrowe. Poznano ich ok. 200. Na skutek działa-



Rys. 1. Porównanie śmierci komórki na drodze apoptozy i nekrozy (rys. mgr Dariusz Maluchnik)

nia kaspaz niektóre białka są aktywowane, inne zaś ulegają inaktywacji. Do substratów kaspaz należą m.in. laminy jądrowe, histony, polimeraza PARP [poli (ADP-rybozo) polimeraza], białka cytoszkieletu, endonukleaza odpowiedzialna za fragmentację DNA (DFF40/CAD) oraz białka z rodziny Bcl-2.

### Endonukleazy odpowiedzialne za fragmentację DNA

Jedną z cech charakterystycznych apoptozy jest specyficzna fragmentacja DNA. Proces ścięcia DNA przebiega w ściśle określony sposób. Najpierw DNA cięty jest na odcinki o długości 50–300 tysięcy par zasad, a następnie na odcinki niskocząsteczkowe, tzw. oligonukleosomowe, o wielkości 180–200 par zasad (lub wielokrotność tej wartości). Za fragmentację oligonukleosomową odpowiedzialna jest endonukleaza DFF40/CAD (ang. DNA fragmentation factor 40/caspase activated DNase). W żywej komórce ta endonukleaza znajduje się na terenie cytoplazmy i jest związana z cząsteczką inhibitora. Pod wpływem kaspazy 3 cząsteczka inhibitora zostaje odłączona, a DFF40/CAD ulega oligomeryzacji i przechodzi do jądra, gdzie działa jako aktywna endonukleaza. Inną endonukleazą odpowiedzialną za fragmentację DNA na krótkie odcinki jest endonukleaza G, która w żywej komórce znajduje się w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów i uwalniana jest pod wpływem bodźca apoptotycznego.

### Białka z rodziny Bcl-2

Istotną rolę w apoptozie odgrywają białka z rodziny Bcl-2. W obrębie tej rodziny wyróżniamy dwie grupy – białka proapoptotyczne (czyli sprzyjające apoptozie) oraz antyapoptotyczne (chroniące przed apoptozą). Przykładami białek proapoptotycznych są białka Bid, Bax i Bad, a antyapoptotycznych – Bcl-2 i Bcl-Xl. Białka proapoptotyczne są aktywowane po rozpoczęciu procesu apoptozy na skutek ich defosforylacji lub homooligomeryzacji. Białko Bid jest łącznikiem pomiędzy zewnętrzną

i wewnętrzną drogą przekazywania sygnału do apoptozy (patrz akapit „Indukcja i szlaki przekazywania sygnału do apoptozy”). Białko Bax z kolei tworzy kanały (samo lub w towarzystwie innych białek) w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, dzięki czemu jeden z elementów maszynierii apoptotycznej, a mianowicie cytochrom c, jest uwalniany z mitochondriów do cytoplazmy. Białka antyapoptotyczne chronią komórkę przed rozpoczęciem apoptozy. Często oddziałują z białkami proapoptotycznymi, maskując ich właściwości wspierające apoptozę. Aby komórka mogła umrzeć, musi dojść do zahamowania aktywności białek chroniących przed apoptozą.

### Inhibitory apoptozy

W każdej prawidłowej komórce obecne są inhibitory apoptozy. Zapobiegają one przypadkowej i nieuzasadnionej indukcji śmierci. Należą do nich: białka FLIP – inhibitor kaspazy 8 i białka z rodziny IAP (IA-P1 i 2 i surwiwina), inhibitory kaspaz 9 i 3 (zapobiegają oligomeryzacji lub proteolizie prokaspazy). Poza nimi w komórce istnieją także inhibitory inhibitorów apoptozy, które w komórce nieapoptotycznej znajdują się w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów. Po uruchomieniu programu apoptozy wydostają się do cytoplazmy i działają jako inhibitory białek IAP i FLIP. Są to białka Omi/HtrA2 i SMAC/DIABLO.

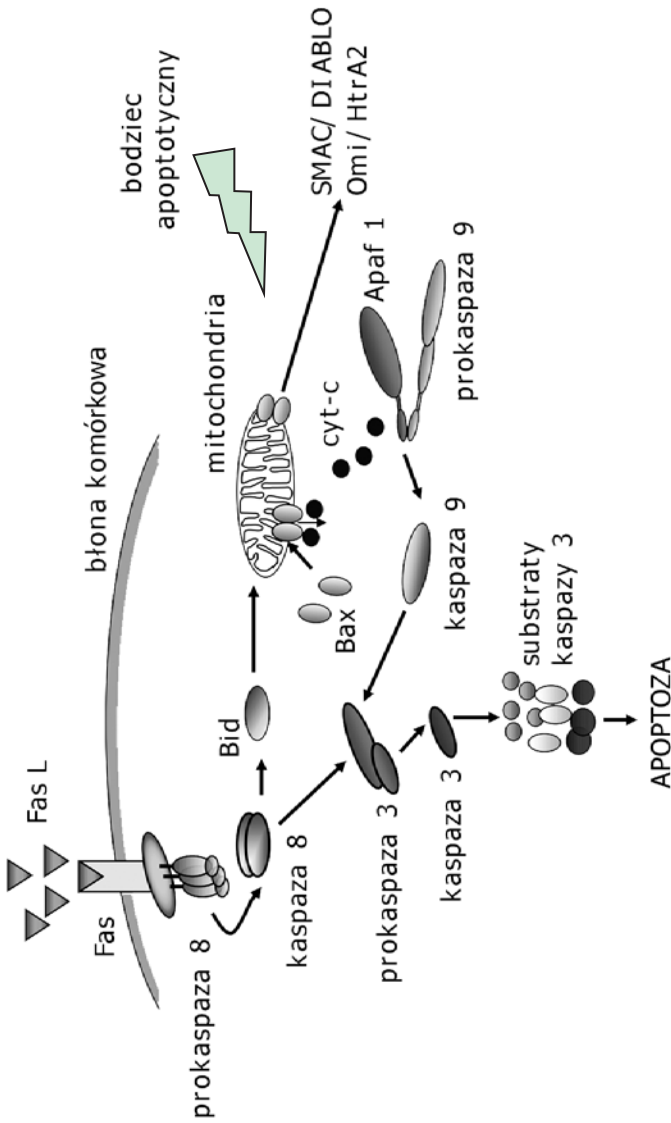
### Indukcja apoptozy i szlaki przekazywania sygnału do śmierci

Apoptoza może być wpisana w program rozwojowy komórki, a może też być skutkiem działania bodźców płynących ze środowiska zewnętrznego lub z wnętrza komórki. Indukcja apoptozy wpisanej w program rozwojowy i apoptozy eliminującej uszkodzone komórki zachodzi w różny sposób, ale z wykorzystaniem tych samych elementów komórkowych. Program rozwojowy jest ściśle związany z uruchamianiem kolejnych genów (to one decydują, która komórka musi umrzeć). Istotnym elementem związanym z programem rozwojowym jest również od-

# Szlaki prowadzące do apoptozy

Droga zewnętrzna

Droga wewnętrzna



**Rys. 2.** Drogi przekazywania sygnału powodującego apoptozę.

Droga wewnętrzna jest ściśle związana z udziałem mitochondriów. W odpowiedzi na bodziec apoptotyczny dochodzi do uwolnienia cytochromu c. Dzieje się to w wyniku utworzenia kanałów w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, w skład których wchodzi białko proapoptotyczne z rodziny Bcl 2 takie jak np. Bax. Cytochrom c wraz z cytoplazmatycznym białkiem Apaf1 tworzy apoptosom, dzięki któremu aktywowana jest kaspaza 9 (kaspaza inicjatorowa). Ona z kolei aktywuje kaspazę 3, główną kaspazę wykonawczą. W drogę zewnętrzną zaangażowane są receptory błonowe zwane receptorami śmierci. Przykładem jest tutaj receptor Fas, który po połączeniu z ligandem (Fas L) umożliwia aktywację kaspazy 8 (kaspaza inicjatorowa). Kaspaza 8 aktywuje następnie kaspazę 3. Białko proapoptotyczne Bid pełni rolę łącznika między drogą zewnętrzną i wewnętrzną i dzięki niemu dochodzi do wzmocnienia sygnału do śmierci poprzez dodatkowe uruchomienie drogi mitochondrialnej.

działywanie z innymi komórkami, sąsiadującymi lub nie z komórką przeznaczoną do usunięcia. Natomiast komórki niepełnowartościowe (np. autoreaktywne limfocyty), uszkodzone lub poddane silnemu stresowi otrzymują sygnał do apoptozy albo z wewnątrz (oddziaływanie z innymi komórkami), albo same taki sygnał generują (rozpoznają zmiany wewnątrzkomórkowe). Istnieją dwie drogi przekazywania sygnału do śmierci – wewnętrzna i zewnętrzna. Pierwsza z nich, wewnętrzna, jest aktywowana na skutek stresu komórkowego tj. uszkodzeń DNA (pod wpływem naświetlania promieniowaniem jonizującym, chemioterapii, działania związków cytotoksycznych, wolnych rodników tlenowych) albo zmian wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia. Kluczową rolę w tym szlaku odgrywiają mitochondria. **Po otrzymaniu sygnału indukującego apoptozę z mitochondriów do cytoplazmy uwalniany jest cytochrom c. Indukuje on powstanie kompleksu, w skład którego wchodzi cytochrom c i białko cytoplazmatyczne Apaf1. Kompleks ten zwany apoptosomem umożliwia aktywację kaspazy 9, która z kolei aktywuje kaspazę 3, czyli główną kaspazę wykonawczą.** Konsekwencją aktywacji kaspazy 3 jest degradacja komórkowych **substratów śmierci** (białka będące substratami kaspazy 3). Równocześnie z cytochromem c, z mitochondriów wydostają się białka SMAC/DIABLO oraz Omi/HtrA2, które przedostają się do cytoplazmy i wiążą się z inhibitorami apoptozy (IAP i FLIP), podobnie jak kaspazy. W ten sposób neutralizują inhibitory kaspaz i promują apoptozę.

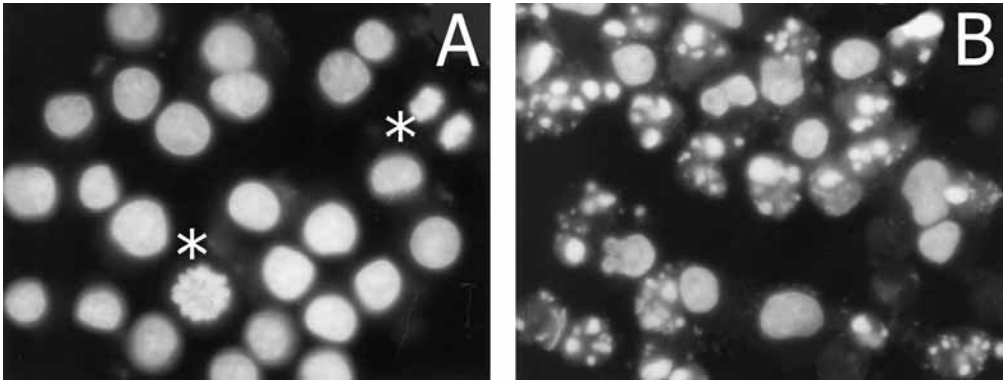
Uruchomienie drogi zewnętrznej związane jest z aktywacją receptorów błonowych zwanych **receptorami śmierci**. Mowa tu o receptorach z rodziny TNF (ang. tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworu). Do rodziny tej należy m. in. receptor Fas, powszechnie obecny na komórkach układu odpornościowego (również komórkach nowotworowych pochodzących z tego układu) oraz na komórkach gruczołu, wątroby i nerek. Wszystkie receptory śmierci wyposażone są

w domenę śmierci (DD – ang. death domain). Po przyłączeniu ligandu do receptora śmierci, receptor oddziałuje z białkiem adaptorowym (łącznik między receptorem śmierci a kaspazą) poprzez domeny DD na obydwu tych białkach. Częstka adaptorowa łączy się z nieaktywną formą kaspazy 8 lub 10, tworząc kompleks zwany DISC (ang. death-inducing complex). Powstanie kompleksu DISC aktywuje kaspazę 8/10, która z kolei aktywuje kaspazę 3. W niektórych typach komórek takie liniowe przejście od kompleksu DISC do aktywacji kaspazy 3 jest niewystarczające. Do realizacji programu śmierci niezbędne jest wzmocnienie sygnału (amplifikacja) poprzez aktywację ścieżki mitochondrialnej. Elementem łączącym drogę zewnętrzną z drogą wewnętrzną jest białko Bid z rodziny Bcl-2. Białko Bid, po aktywacji przez kaspazę 8, przemieszcza się do mitochondriów i umożliwia uwolnienie cytochromu c. W ten sposób sygnał biegnący od receptorów śmierci jest wzmacniany przez tworzenie i aktywację apoptosomu.

Jak można zauważyć, regulacja apoptozy jest procesem bardzo złożonym i wieloetapowym. Wiele białek współdziała ze sobą i wzajemnie na siebie oddziałuje poprzez aktywację lub inhibicję. Zapobiega to przypadkowej i nieuzasadnionej śmierci komórki. Można sobie wyobrazić, jak łatwo zaburzyć działanie tego skomplikowanego systemu, i jakie mogą być tego konsekwencje.

### Apoptoza patologiczna

Do utrzymania homeostazy w organizmie niezbędna jest równowaga między procesami proliferacji i śmierci komórek. Zachwianie tej równowagi powoduje poważne konsekwencje zdrowotne. Wszelkie zaburzenia uniemożliwiające realizację programu apoptozy prowadzą do bardzo poważnych i trudnych do wyleczenia chorób. Komórka, w której program śmierci nie może być uruchomiony dzieli się, mimo defektów, których nie powinna przekazywać komórkom potomnym. Nie może poświęcić się dla dobra organizmu.



**Rys. 3.** Na zdjęciu widoczne są jądra komórek nowotworowych linii Jurkat (ludzka białaczka pochodząca z limfocytów T), wybarwione barwnikiem Hoechst. A. komórki nietraktowane (kontrolne). Jądra komórkowe są okrągłego kształtu. Widać komórki podczas podziału (oznaczone gwiazdką). B. komórki umierające apoptotycznie na skutek naświetlania promieniowaniem UVC, które uszkadza DNA. Po 24h od zadziaływania bodźca morfologia jąder komórkowych ulega zmianie. Widać zaawansowaną fragmentację DNA. Kończącym efektem jest wytworzenie ciałek apoptotycznych, które w organizmie usuwane są przez komórki żerne (fot. dr Anna Bielak-Żmijewska)

To właśnie jest jedną z przyczyn rozwoju chorób nowotworowych. Utrata zdolności do realizacji programu apoptozy jest jedną z sześciu cech charakteryzujących komórkę nowotworową. W komórkach wielu typów nowotworów obserwuje się nadekspresję (zwiększony poziom syntezy) białek związanych z ochroną przed apoptozą (np. Bcl-2, IAP) lub obniżoną ekspresję białek zaangażowanych w egzekucję apoptozy (Bax, kaspazy). Innym przykładem obrazującym skutki wynikające z niesprawności aparatu apoptotycznego są choroby autoimmunologiczne. Są one skutkiem nieefektywnej, negatywnej selekcji, odpowiedzialnej za usuwanie autoreaktywnych limfocytów w układzie odpornościowym.

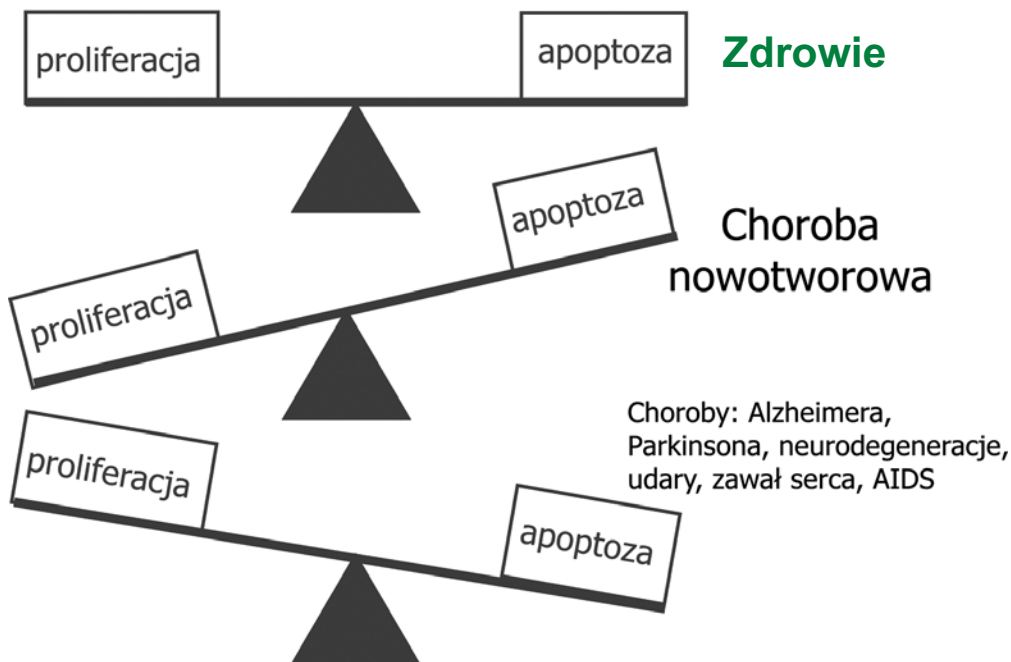
Możliwa jest też odwrotna sytuacja, gdy w organizmie dochodzi do nadmiernej utraty komórek. Jest to równie niepożądane zjawisko, prowadzące do chorób degeneracyjnych. Z taką sytuacją mamy do czynienia w chorobie Alzheimera, Parkinsona, AIDS, w chorobach neurodegeneracyjnych, udarach i zawałach serca. Prawie połowa wszystkich chorób związana jest ze zbyt małą lub zbyt dużą umieralnością komórek. W związku z tym, że zarówno nadmiar, jak i niedostatek apoptozy może mieć negatywne skut-

ki, trwają próby opracowania terapii prowadzącej zarówno do zahamowania (choroby degeneracyjne), jak i indukowania apoptozy (nowotwory). W przypadku chorób nowotworowych białka regulujące apoptozę są jednym z celów współczesnej terapii.

### Inne rodzaje śmierci komórkowej

Istnieją również inne rodzaje śmierci komórkowej. Wcześniej już była mowa o nekrozie, śmierci nagłej i nieuporządkowanej, będącej przyczyną wystąpienia stanu zapalnego. Komórka może przechodzić również **katastrofę mitotyczną**. Termin został wprowadzony przez P. Russella i P. Nursa na określenie zjawiska odkrytego u drożdży. Obecnie wiadomo, że proces ten jest uniwersalny i występuje np. u *Drosophila melanogaster* i u ssaków. **Katastrofa mitotyczna jest śmiercią na skutek wadliwej mitozy.** Związana jest z tworzeniem tzw. mikrojąder i znacznym zwiększeniem rozmiarów komórki zawierającej uszkodzone chromosomy. Proces ten więc morfologicznie odbiega od apoptozy i nekrozy. **Katastrofę mitotyczną mogą indukować również czynniki odpowiedzialne za uszkodzenie mikrotubul wrzeciona podziałowego.** Zjawisko to obserwuje się zarówno w przypadkach patologicznych

## Równowaga procesów życia i śmierci komórki



Rys. 4. Równowaga procesów życia i śmierci

np. u pacjentów z chorobą Alzheimera, jak i podczas normalnego rozwoju kurzych zarodków. Mechanizm katastrofy mitotycznej nie jest w pełni poznany. Uważa się, że końcowym etapem tego rodzaju śmierci może być apoptoza.

Ciekawym i istotnym procesem odgrywającym ważną rolę w regulacji homeostazy jest zjawisko **autofagii**. Nie jest to klasyczny rodzaj śmierci komórkowej, a raczej „porządkowania” komórki, i tylko w skrajnych przypadkach może doprowadzić do jej śmierci. **Autofagia prowadzi do degradacji zbytecznych lub uszkodzonych elementów w komórce. Jest jedną z dwóch dróg usuwania białek (oprócz systemu ubikwityna-proteasom).** Jest częścią „codziennej” aktywności komórki i odpowiedzią na stres spowodowany zmniejszoną ilością pokarmu, stres związany ze środowiskiem tj. brak czynników wzrostu, wysoka temperatura,

niedostatek tlenu, stymulacja hormonalna lub stres wewnątrzkomórkowy (uszkodzenie organelli, akumulacja zmutowanych białek, inwazja mikroorganizmów). Autofagia zwana jest również autokanibalizmem. Pewien poziom autofagii występuje prawdopodobnie w każdej normalnej komórce i zapobiega akumulacji agregatów białkowych oraz uszkodzonych struktur komórkowych. **Indukcja autofagii związana jest z rearanżacją błony w celu tworzenia pęcherzyków otoczonych podwójną błoną zwanych autofagosomami.** Błona otacza zawartość cytoplazmatyczną, która ma ulec degradacji. Taki pęcherzyk następnie łączy się z lizosomami, które uwalniają do jego wnętrza enzymy trawiące, powodując liżę zgromadzonych tam elementów. Liżę odbywa się więc w zamkniętym pęcherzyku i w jej wyniku powstają wolne nukleotydy, aminokwasy i kwasy tłuszczowe, które mo-

gą być ponownie wykorzystane przez komórkę. Taki obrót „surowcami wtórnymi” może pomóc komórce przetrwać okres niedoboru czynników odżywczych. Tego typu zachowanie promuje przetrwanie komórki. Ale w pewnych przypadkach może się także przyczynić do jej śmierci. Za autofagię odpowiedzialny jest zestaw pewnych, konkretnych genów. Usunięcie lub zablokowanie tych genów uniemożliwia przebieg tego procesu. **Zablokowanie autofagii zwiększa śmiertelność komórek podczas rozwoju zarodkowego, co świadczy o tym, że zjawisko to jest fizjologicznie niezbędne.** Proces jest uniwersalny dla różnych typów komórek. Może się wydawać, że autofagia i apoptoza to procesy przeciwstawne. Apoptoza prowadzi do śmierci komórki, a autofagia (zależnie od nasilenia zjawiska) promuje przeżycie. Gdy poziom autofagii jest bardzo wysoki, prowadzi on w konsekwencji do takiego samego efektu, jak apoptoza. W przypadku tego zjawiska również niezbędne jest zachowanie równowagi. Zbyt wysoki lub zbyt niski poziom autofagii może prowadzić do powstania pewnych chorób serca, mięśniowo-szkieletowych, chorób wątroby, sprzyja infekcjom, powoduje neurodegenerację oraz nowotwory.

Stwierdzenie, że śmierć jest elementem życia nie jest niczym nowym. Ale w przypadku komórek składających się na orga-

nizm wielokomórkowy, można posunąć się jeszcze dalej i powiedzieć, że śmierć jest niezbędna do życia. Dotyczy to zarówno rozwoju i kształtowania organizmu, jak i ochrony przed patologiami „życia codziennego”. Śmierć komórki jest równie ważna, jak jej podział. Bez współdziałania tych dwóch procesów świat nie istniałby w takiej formie, w jakiej istnieje obecnie.

dr ANNA BIELAK-ŻMIJEWSKA

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN

## PIŚMIENNICTWO

- Danial NN, Korsmeyer SJ. 2004. Cell death: critical control points. *Cell* 116 (2): 205-19.
- Fischer U, Schulze-Osthoff K. 2005. New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacol Rev.* 57 (2): 187-215.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* 100 (1): 57-70.
- Levine B. 2007. Cell biology: autophagy and cancer. *Nature* 446 (7137): 745-7.
- Nagata S. 2000. Apoptotic DNA fragmentation. *Exp Cell Res.* 256 (1): 12-18.
- Okada H, Mak TW. 2004. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer.* 4 (8): 592-603.
- Samejima K, Earnshaw WC. 2005. Trashing the genome: the role of nucleases during apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 6 (9): 677-88.
- Tilly JL. 2001. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2 (11): 838-48.
- Wang S, El-Deiry WS. 2003. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene* 22 (53): 8628-33.