

АПОПТОЗ, ЯК УНІВЕРСАЛЬНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ КЛІТИНИ У НОРМІ ТА ПАТОЛОГІЇ

Левашова В. М., Селюкова Н. Ю.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра біології

vika55510@meta.ua

Вступ. У роботі розкрито сутність апоптозу, як фундаментального механізму життєдіяльності клітини. Механізм апоптозу є комплексною мережею блокаторів і індукторів клітинної загибелі, що діють різноспрямовано у тонкій рівновазі для досягнення належного тканинного гомеостазу.

Мета дослідження: дослідити механізм апоптозу, як універсальний біологічний процес життєдіяльності клітини, розглянути погляди науковців щодо практичного використання досягнень цієї галузі науки.

Методи дослідження: термінологічний та структурно-логічний аналіз.

Основні результати. Апоптоз – це нормальний процес елімінації зайвих клітин у процесі розвитку, у підтримці гомеостазу тканин та органів, а також аутореактивних імунних клітин, клітин з ушкодженнями, що представляють з будь-якої причини загрозу для організму. У ссавців ці регулятори зазвичай існують як мультигенне сімейство гомологів, кожен з яких має власний унікальний ініціатор експресії у різних тканинах.

Основна ознака апоптозу – фрагментація ДНК Ca^{2+} - Mg^{2+} -залежними ендонуклеазами, що розщеплюють ДНК у міжнуклеосомних відділах на 180-200-нуклеотидні олігомери. Цілий ряд генів, які тісно пов'язані з клітинною проліферацією і канцерогенезом, також асоційовані з апоптозом, отже, регуляція цих процесів має загальні механізми. Дерегуляція контролю клітинного циклу може привести клітину до процесу апоптозу, а дерегуляція апоптозу – сприяти канцерогенезу [2, с. 62].

До стресових факторів, здатним індукувати апоптоз, відносять: опромінення, ішемію, гіпоксію, вірусні інфекції, а також видалення ростових факторів. Дерегуляція апоптозу може привести до канцерогенезу або, навпаки, до небажаного посилення клітинної загибелі як при СНІДі та деяких нейродегенеративних захворюваннях.

Апоптоз – енергозатратний процес, що супроводжується активацією сигнальних систем в клітині. Процес апоптозу відбувається асинхронно в окремих клітинах або малочисельних клітинних угрупованнях. Цей процес спостерігається у різних тканинах людини і тварин у нормі, патології, під час ембріонального розвитку, а також у дорослих особин. Сигнали, що запускають генетичну програму апоптозу, мають особливу специфіку для клітин різних тканин.

До загальних *індукуючих сигналів відносяться наступні:*

1. Порушення балансу регуляторних впливів, що підтримують нормальне диференціювання і функціональну активність клітин, наприклад дефіцит стимулюючих факторів (гормонів, факторів росту, деяких цитокінів), втрата контакту з іншими клітинами або компонентами міжклітинної речовини, зміни при природному старінні та ін.

2. Вплив фізіологічних активаторів (індукторів) апоптозу: факторів некрозу пухлин, тканинспецифічних ефектів, які в клітинах одних тканин індукують апоптоз, тоді як в інших є його інгібіторами (факторами виживання).

3. Вплив різноманітних негативних факторів, як фізичних, так і хімічних (гіпертермії, гіпоксії, оксидантів, токсинів, ішемії, опромінення), помірних за інтенсивністю, які за підвищеної інтенсивності призводять до розвитку некрозу.

Причиною апоптозу зазвичай слугують фатальні пошкодження ДНК або різкі метаболічні порушення, дефіцит чинників росту, цитокінів, що регулюють розподіл і дозрівання клітини, а також гормонів, контролюючих розвиток клітин, ліганд CD95L (або FASL (ліганд – рецептор, що здійснює зв'язок) [3].

4. Серед внутрішньоклітинних сигналів до апоптозу можуть бути: надлишок H^+ (ацидоз), ліпідів і інших речовин, вільні радикали, підвищена температура, внутрішньоклітинні віруси, гормони (глюкокортикоїди, мінералокортикоїди), інфекції.

Структурно-функціональні зміни клітин при апоптозі починаються вже на ранніх етапах розвитку процесу, ще до виникнення структурних змін у цитоплазмі клітин. Протягом латентного періоду тривалістю близько 12 годин відбувається синтез ферментів, які необхідні для природного процесу загибелі клітини. Цю стадію проходить значно більша кількість клітин, ніж ті, що загинуть, оскільки частина клітин не гине в результаті активації генів інгібіторів апоптозу.

Біохімічні процеси апоптозу починаються із сигналу, що ініціює внутрішньоклітинну каталітичну реакцію, яка включає:

- 1) передачу сигналу у ядро клітини (забезпечується різними механізмами, опосередкованими іонами Ca^{+2} , фосфоліпазою);
- 2) активацію летальних або генів кілерів, що відповідають за розгортання програми апоптозу (FAS/APO-1, p53, ced-3);
- 3) включення процесів транскрипції і трансляції, у результаті яких здійснюється синтез апоптоз-специфічних білків;
- 4) активацію ряду ферментних систем, що викликають незворотні зміни в ядрі і цитоплазмі клітини.

Більшість клітин захищені від процесу індукції загибелі ендogenousними інгібіторами апоптозу. Проте багато з них залучені до ініціації і прогресію канцерогенезу. Апоптоз, індукований рецепторами, може бути інгібований DED (містить білок FLIP – FADD-like inhibitor protein), який впливає на білку FADD/MORT 1 (Fas-associated death domain protein), або видаляє прокаспазу (протеолітичний фермент, що кодується геном – CASP1, та локалізований на довгому плечі (q-плечі) 11-ої хромосоми та грає центральну роль в клітинному імунітеті у якості ініціатора процесу запалення [4]) з Disc-комплексу, або перешкоджає її включенню у нього. Гіперекспресія FLIP виявлена в меланомах людини [2, с. 66].

Найбільш раннім морфологічним проявом апоптозу, що виявляється на електронно-мікроскопічному рівні, є втрата клітинами спеціалізованих поверхневих структур, (ворсинок та міжклітинних з'єднань), їх відмежування від сусідніх клітин. Відбувається стиснення та ущільнення ядра, накопичення великих грудочок хроматину, конденсація цитоплазми, яка також ущільнюється, зморщується та зменшується в розмірах, тому апоптоз ще називають «зморщеним некрозом». Ущільнення цитоплазми призводить до все більш компактного розташування органел, які при апоптозі на відміну від некрозу зберігають свою цілісність.

Зміни у ядрі при апоптозі приводить до розщеплення геномної ДНК в міжнуклеосомних ділянках на окремі нуклеосомні сегменти. Хроматин розташовується в ядрі у вигляді великих грудочок, після чого ядро розпадається на фрагменти, що оточені мембранною. Руйнування каріолеми не відбувається. При прогресуванні апоптозу, зменшення конденсації цитоплазми поєднується зі зміною форми клітини: вона утворює численні великі випуклості та випинання. Ці випинання містять життєздатні органели або фрагменти ядра, які далі відшнуровуються, формуючи великі оточені мембранною фрагменти округлої або овальної форми,

утворюючи апоптозні тіла. Утворення апоптозних тіл пов'язано з перетвореннями цитоскелету, під час якого, відбувається перерозподіл цитоплазми за участю мікрофіламентів, руйнування яких блокує хід апоптозу. Число і розміри утворених клітинних фрагментів (апоптозних тіл) варіює у широких межах і тим значніше, чим більше руйнується клітина. У деяких випадках клітина зморщується повністю, перетворюючись в одне сферичне апоптозне тіло. Апоптозні тіла швидко поглинаються сусідніми клітинами за допомогою фагоцитозу і розщеплюються, деякі з них поглинаються фагоцитами. Нейтрофіли не беруть участь в процесі фагоцитозу апоптозних тіл, тому запальна місцева реакція відсутня [1].

Процес апоптозу розвивається порівняно швидко і триває від декількох хвилин до декількох годин. Морфологічно зареєстровані його стадії від початку конденсації хроматину до повного розщеплення апоптозних тіл займають 1-3 години (рис 1, 2).

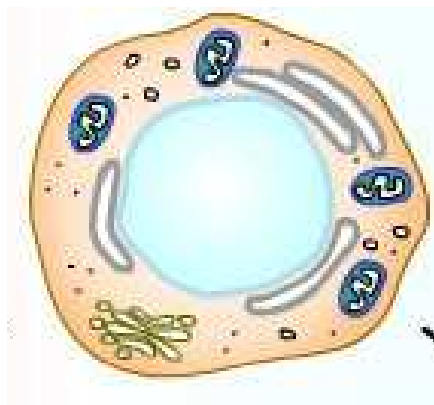


Рис.1. Нормальна клітина

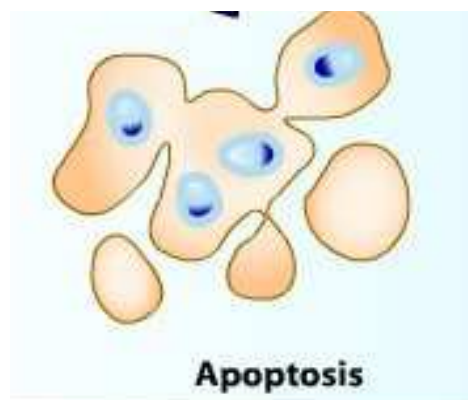


Рис. 2. Клітина, у якій відбувся процес апоптозу

Діяльність ферментних систем на завершальному етапі біохімічних перетворень апоптозної клітини генетично контролюється і координується, та відбувається у певному порядку.

Висновки. Таким чином, у підсумку можна відмітити, що апоптоз – це один з фундаментальних й універсальних біологічних механізмів, який пов'язаний з усіма проявами життєдіяльності клітин у нормі та патології. Особливо значна роль апоптозу в наступних процесах: ембріональному розвитку; видалення старіючих клітин у зрілих тканинах; інволюції зрілих тканин; імунних реакціях; реакції тканин на дію негативних факторів; розвитку ряду дегенеративних й інфекційних захворювань; пухлинного росту.

Визначено також, що причиною апоптозу зазвичай слугують фатальні пошкодження ДНК або різкі метаболічні порушення, дефіцит чинників росту, цитокінів, що регулюють розподіл і дозрівання клітини, а також гормонів, контролюючих розвиток клітин

Досліджуване питання, звісно, розкрите не в повному обсязі, інші аспекти даної теми є метою наступних досліджень.

Література

1. Сергеев О.С. Типовые патологические процессы. Воспаление. Учебное пособие для студентов медицинских институтов. – Самара, 2004. – 68 с.
2. Цыган В.Н. Роль апоптоза в регуляции иммунного ответа // Обзоры по клин, фармакол. и лек. терапии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 62-77.
3. <http://medbiol.ru/medbiol/angiogenin/00009455.htm>
4. <https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report>