

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-002. 612.11: 004. 681 (23.07)

**АПОПТОЗ КЛЕТКИ. БИОЛОГИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ**
(Обзор литературы).

Маматов С.М., Нартаева А.К.

Кыргызско-Российский Славянский
Университет,
г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Представлен обзор литературы, включающий общее понятие апоптоза, как запрограммированного процесса уничтожения клетки; исторические этапы и участие апоптоза в физиологических и патологических процессах.

Ключевые слова: апоптоз, физиологические и патологические процессы организма.

**КЛЕТКАНЫН АПОПТОЗУ. БИОЛОГИЯЛЫК
МААНИСИ ЖАНААНЫН РОЛУ**
(Адабият касереп).

Макалада клетканын жок болушунун алдын-ала программаланган процесс катары апоптоздун жалпы түшүнүгүн камтыган адабияттын жалпы сереби берилген; апоптоздун физиологиялык жана патологиялык процесстерге катышуусунун тарыхый этаптары баяндалган.

Негизги сөздөр: апоптоз

Апоптоз (от греческого – *apo* – «отделение» и *ptosis* – «падение») - явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров апоптоза) и молекулярных процессов, имеющих различия у одноклеточных и многоклеточных организмов. Другими словами, апоптоз – это запрограммированный процесс уничтожения клетки, вызванный внутренними (внутриклеточными) или внешними (внеклеточными) как физиологическими, так и патологическими факторами, активирующими генетическую программу гибели клетки и ее удаление из ткани»

Историческая справка. Феномен апоптоза – программированной клеточной гибели описан исследователями значительно позднее, чем это было сделано по отношению к некрозу.

Так *Рудольф Вирхов* еще в 1859 году описал гистологические изменения, которые происходят в

гибнущих клетках. Речь при этом шла о процессе, который *Вирхов* назвал “дегенерацией”, “некрозом”, “умиранием клеток”, и подчеркнул, что указанные изменения характерны для необратимых изменений в тканях.

Однако вскоре после этого в 1864 году известный зоолог и теоретик эволюционного учения *Август Вейсман* впервые описал локальную гибель клеток при метаморфозе у насекомых (превращение личинки во взрослую особь). С современной точки зрения это описание соответствует эмбриональному апоптозу. Позднее детальное описание смерти клеток, как физиологического явления, было дано в 1885 году немецким цитологом *В.Флемингом*, который описал распад клеток овариального эпителия на частицы (в последствие названные апоптозными тельцами), определив процесс быстрого исчезновения образовавшихся при распаде клеток фрагментов цитоплазмы и ядра, как *хроматолизис*. Физиологическую смерть клеток у эмбрионов в 1950 году детально описал *Л.Глусман*, назвав ее «программированной клеточной гибелью». Автор вполне понимая, что имеет дело с особым видом клеточной смерти, посчитал, что данное явление присуще только эмбриогенезу и принципиально отличается от клеточной гибели, характерной для взрослого организма.

Большинство работ, связанных с описанием апоптоза опухолевых клеток, клеток иммунной системы и некоторых других тканей относятся к концу прошлого века. Сам термин «апоптоз» был впервые применен в статье трех исследователей *J.F.R.Kerr, A.H.Wyllie, A.R.Currie (1972)*, опубликовавших в журнале *British J. of Cancer* материалы о программированной гибели клеток опухоли.

Значимость апоптоза и его роль в физиологических и патологических процессах была подтверждена присуждением в 2002 году нобелевской премии трем исследователям: *Сидни Бреннеру (S.Brenner)*, *Джону Салстону (J.Sulston)* и *Роберту Хорвицу (R.Horvitz)* за циклы работ, посвященных проблеме программированной клеточной гибели. В частности, *С.Бреннер* еще в 60-е годы прошлого века обнаружил гены, управляющие «жизнью и смертью» клеток органов в процессе их развития. *Д.Салстон* впервые обнаружил и описал мутации в генах апоптоза, а *Р.Хорвиц* механизмы взаимосвязи между генами, вовлеченными в процесс апоптоза.

Было предложено различать два типа клеточной смерти: **апоптоз** и **некроз**. Главное отличие некроза от апоптоза, в том, что **некроз** — это смерть клетки

вследствие её повреждения (химического, термического, рентгеновского излучения и т. д.). **Апоптоз** — это запрограммированная клеточная гибель, которая происходит вследствие работы многих ферментов, как самой клетки, так, возможно, и других клеток-соседей. Во время некроза клетка вакуолизируется (изменяется строение наружной плазматической мембраны, по градиенту концентрации вода поступает внутрь клетки, все органеллы начинают набухать) лизосомы переваривают все содержимое клетки, клетка лопается. Её содержимое выбрасывается во внеклеточное пространство, что, следовательно, вызывает воспаление, и в дальнейшем поглощается фагоцитами.

Участие апоптоза в физиологических и патологических процессах. Апоптоз — это один из фундаментальных процессов в жизни клеток организмов, находящихся на самом различном уровне эволюционного развития. При описании каких же физиологических процессов мы сталкиваемся с явлением апоптоза?

Во-первых, это автономный апоптоз, протекающий в процессе эмбриогенеза. Различают три категории автономного эмбрионального апоптоза: *морфогенетический, гистогенетический и филогенетический апоптоз*. За счет морфогенетического апоптоза разрушаются различные, не нужные формирующемуся организму тканевые зачатки (например, разрушение клеток в межпальцевых промежутках). Гистогенетический апоптоз способствует дифференцировке органов и тканей. Этот вид апоптоза, в частности, сопровождает дифференцировку половых органов из тканевых зачатков (например, регрессию у мужчин зачатков протоков Мюллера, из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища). Филогенетический апоптоз вызывает ликвидацию рудиментарных органов и структур у эмбриона (например, инволюцию пронефроса — «предпочки», парного выделительного органа у низших позвоночных, который не развивается у высших позвоночных).

Физиологическим является и апоптоз, протекающий в медленно — и быстро пролиферирующих клеточных популяциях.

В первом случае речь идет о поддержании тканевого гомеостаза, удалении из ткани клеток, не способных к митозу в силу своего старения и «освобождении места» в ткани для молодых, активно делящихся клеток. Во втором — обеспечение дифференцировки и развития клеточных элементов быстро пролиферирующих клеточных популяций (например, кроветворной ткани). Следует указать, что в

данной лекции будет отдельно рассмотрен механизм апоптоза стареющих клеток, так как этот вид апоптоза имеет ряд специфических особенностей.

К участию апоптоза в физиологических процессах можно отнести и так называемую «гормон-зависимую инволюцию органов и тканей». Примером этого процесса может служить отторжение эндометрия во время менструального цикла и регрессия молочной железы у женщины после прекращения кормления ребенка грудью.

Чрезвычайно велика и роль апоптоза в целом ряде патологических процессов. Не останавливаясь на деталях этих процессов (некоторые из них будут рассмотрены в последующих разделах лекции), укажем, что апоптоз характерен для следующих патологических процессов, в которых он может играть как сано-, так и патогенетическую роль:

1. *Апоптоз клеток, имеющих повреждение ДНК.* Чаще всего мы сталкиваемся с повреждениями ДНК, обусловленными жесткой радиацией или длительным воздействием ультрафиолетового излучения. В том случае, если репарационные системы клетки не способны «залечить» поврежденную ДНК, включаются гены, ответственные за инициацию апоптоза и клетка гибнет. Таким образом, апоптоз предупреждает возможность появления клона клеток — мутантов, что всегда грозит тяжелыми последствиями для организма;

2. *Апоптоз опухолевых клеток.* В определенной степени, это частный случай апоптоза предыдущего вида. Приобретение клетками свойства безудержного размножения без явления созревания в результате воздействия на геном клетки вирусных онкобелков, канцерогенов или той же радиации, может привести к появлению клона малегнизированных клеток, что чревато развитием злокачественных опухолей;

3. *Апоптоз клеток ишемизированных органов и тканей.* Ишемия органов и тканей может приводить как к развитию некроза, так апоптоза. В первом случае в ткани будет образовываться рубец, во втором — рубца не будет, но количество нормально функционирующих клеток будет уменьшаться. Явления апоптоза отчетливо регистрируются в перинфарктной зоне при инфаркте миокарда, апоптоз «виновен» в гибели кардиомиоцитов на заключительных стадиях развития сердечной недостаточности. Механизмы этого явления будут рассмотрены в последующих разделах лекции;

4. *Атрофия гормон-зависимых органов в результате апоптоза при недостатке (отсутствии) соответствующего регулирующего гормона.* В патологии эндокринной системы хорошо известен так называемый «синдром отмены» — тяжелая патология, связанная с гибелью клеток и,

как следствие, прекращением выработки кортикостероидов надпочечниками при отмене длительной терапии кортикоидными препаратами некоторых патологических процессов. Другим примером этого процесса может служить атрофия предстательной железы после кастрации;

5. *Апоптоз клеток, находящихся в состоянии «клеточного стресса».* Перегревание клеток, воздействие на клетки активных форм кислорода (кислородных радикалов) по интенсивности не способное вызвать некроз, может приводить к иницированию апоптоза;

6. *Апоптоз клеток, зараженных вирусами.* Это очень важная защитная функция организма. Гибель зараженной вирусом клетки с одной стороны препятствует циклу его размножения, а с другой, - препятствует малегнизации ткани за счет появления быстро пролиферирующего клона мутировавших под действием вирусных онкобелков клеток. Следует указать, что некоторые вирусы (например, вирус Эпштейна-Барра) проникая в клетку, способен синтезировать белки, препятствующие апоптозу. С другой стороны, некоторые вирусы (например, вирус СПИДа) способен вызывать апоптоз Т-хелперов и, тем самым, приводить к развитию иммунодефицита;

7. *Апоптоз клеток «хозяина», индуцированный цитотоксическими Т-лимфоцитами при трансплантации иммунокомпетентной ткани.* В иммунологии хорошо известна реакция «трансплантат против хозяин». При пересадке иммунокомпетентной ткани (например, костного мозга) иммунные клетки трансплантата способны уничтожать клетки реципиента. При этом уничтожение клеток идет как за счет повреждения клеток протеолитическими ферментами Т-киллеров, так и за счет индукции в клетках хозяина апоптоза.

Выводы:

1. Во-первых, процесс гибели клетки запрограммирован в ее генетическом аппарате. Иначе говоря, клетка при рождении уже несет в себе механизмы своей гибели, то есть в геноме клетки содержатся гены, активация которых запускает механизм ее гибели.
2. Во-вторых, апоптоз может инициироваться как при протекании нормальных физиологических процессов, так и при развитии определенной патологии;
3. В-третьих, механизм клеточной гибели может запускаться как факторами, образующимися в самой клетке (то есть, внутриклеточными факторами), так и сигналами, переданными клетке от других клеток.

Ученые, присвоившие феномену запрограммированной клеточной гибели термин

«апоптоз», имели в виду некий художественный образ: осеннее опадание листы. Именно так, обреченно и спокойно деревья осенью теряют свою листву. К слову сказать, и действительно, отделение черенка листа от древесной ветки происходит благодаря апоптозу слоя растительных клеток. Так невольно художественный образ совпал с существом физиологического процесса.

Литература

1. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего. Ж микробиол 1997; 2: 88–94.
2. Новожилова А.П., Плужников Н.Н., Новиков В.С. и др. Программированная клеточная гибель. СПб: Наука 1996; 276.
3. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии // Актуальные проблемы патофизиологии. Под ред. Б.Б.Мороза. – М.: Медицина, 2001. – С. 13–56.
4. Bu S.Z., Yin D.L., Ren X.H. et al. Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. Cancer 1997; 79: 10: 1944–1950.
5. Kerr Y.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26: 2: 239–257.
6. Owen-Schaub L.B. Fas/Apo-1: A cell surface protein mediating apoptosis. Cancer Bull 1994; 46: 2: 141–145.
7. Yunchara S., Nishimura Y., Kishi S., Ishii A. Expression and function of apoptosis antigen Fas on T cells in thymus and periphery. Tiss antigens 1993; 42: 4: 253.

Apoptosis of cells. The biological significance and its role (Survey of the literature).

Nartaeva A.K., Mamatov S.M.

Kyrgyz-Russian Slavic University,
Bishkek, Kyrgyz Republic

The article presents survey of the literature, including the general concept of apoptosis as programmed cell destruction; the historical stages of apoptosis and its participation in physiological and pathological processes.

Keywords: apoptosis, physiological and pathological processes in the body.