



APOPTOSIS IN HUMANS

Yakubova Farida Temurovna

Senior Lecturer of the Department of Medicine

Alfraguns University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14005728>

ARTICLE INFO

Received: 22th October 2024

Accepted: 28th October 2024

Online: 29th October 2024

KEYWORDS

Apoptosis, apoptosis causes and regulation, ontogeny, diseases.

ABSTRACT

The problem of studying apoptosis and its relations with various diseases is relevant in both biology and medicine. Apoptosis is a complex and multifaceted phenomenon, which arose in the course of evolution since the emergence of multicellular organisms and serves to regulate the natural balance between the birth and death of cells being a necessary condition for the maintenance of homeostasis, and in this way establishes certain relations between individual cells in the whole organism. Due to these relations cells enter different stages of the life cycle: division, growth, development, differentiation, aging and death. Apoptosis is a common general biological mechanism responsible not only for maintaining constant number of cells, forming, culling of defective cells, but also for the development of various pathological conditions of individual cells, systems, and body as a whole.

АПОПТОЗА У ЧЕЛОВЕКА

Якубова Фариди Темуровна

Старший преподаватель кафедры Медицины

Университет Альфраганус

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14005728>

ARTICLE INFO

Received: 22th October 2024

Accepted: 28th October 2024

Online: 29th October 2024

KEYWORDS

Апоптоз, причины апоптоза и его регуляция, онтогенез, заболевания.

ABSTRACT

Апоптоз — это сложный и многогранный механизм, который возник в процессе эволюции с момента появления многоклеточных организмов, служит в целях регуляции естественного баланса между размножением и гибелью клеток и является необходимым условием поддержания гомеостаза, устанавливает определенные взаимоотношения между отдельными клетками в целостном организме. Благодаря этим взаимоотношениям клетки вступают в различные этапы жизненного



цикла — деления, роста, развития, дифференцировки, старения и гибели. Апоптоз является широко распространенным общебиологическим механизмом, ответственным не только за поддержание постоянства численности клеток, формирование, выбраковку дефектных клеток, но и за развитие различных патологических состояний отдельных клеток, систем и организма в целом.

Введение. Одним из открытий клеточной биологии XX столетия стала программируемая клеточная апоптоз, исследование которой является актуальной проблемой в биологии. Термин «апоптоз» введен в 1972 году Керром для обозначения формы гибели клеток, прототипом которой является гибель тимоцитов под действием глюкокортикоидов. Апоптоз является генетически запрограммированным защитным механизмом, который обеспечивает определенный по времени жизненный цикл клетки и при определенных физиологических или патологических условиях включает программу ее гибели, направленную на запуск самоуничтожения патологически измененных, мутировавших клеток (содержащих дефектные ДНК) ради сохранения целостности макроорганизма [5].

Цель исследования. Обзор литературных источников по вопросам причин, проявления, регуляции апоптоза, его роли в поддержании гомеостаза организма и в проявлении патологии.

Обсуждение. Апоптоз представляет собой процесс, посредством которого внутренние или внешние факторы, активируя генетическую программу, приводят к гибели клетки и ее эффективному удалению из ткани, и имеет ряд биохимических и морфологических признаков.

Биохимические изменения при апоптозе характеризуются активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, которые включают специфическое расщепление ядерной ДНК в межнуклеосомальных участках, рибосомальной РНК и белков на фрагменты, повышение внутриклеточного уровня ионов кальция, снижение митохондриального трансмембранного потенциала и высвобождение цитохрома С из митохондрий в цитоплазму, выделение фосфатидилсерина из внутренней плазматической мембраны в наружный монослой, активацией цистеиновых протеиназ (каспаз), образованием активных форм кислорода.

Морфологически апоптоз характеризуется: сжатием клетки, конденсацией хроматина, формированием в цитоплазме полостей и апоптотических телец, фрагментацией ДНК и изменением мембраны клетки. В конце концов клетка фрагментируется и подвергается фагоцитированию без развития воспаления [4].

Апоптоз осуществляется при воздействии как внешних, так и внутренних факторов, которые ведут к повреждению ДНК. При невозможном повреждении ДНК путем апоптоза происходит элиминация потенциально опасных для организма клеток. Различия в ответе клеток наблюдаются для разных клеток-мишеней и зависят от степени их дифференцировки и развития, от соотношения факторов, вызывающих



апоптоз и предотвращающих его, а также от регуляторных внутриклеточных механизмов [8].

К неспецифическим факторам апоптоза относят: температуру, токсические агенты, оксиданты, свободные радикалы, гамма-, рентген- и УФ-излучение, бактериальные токсины и другое.

К стрессовым факторам, способным индуцировать апоптоз, относятся: облучение, ишемия, гипоксия, вирусная инфекция, а также элиминация факторов роста.

Поскольку апоптоз — физиологическое явление, то в организме имеются и специфические факторы, приводящие к апоптозу клетки: физиологические активаторы и ингибиторы. К физиологическим ингибиторам апоптоза относятся: факторы роста, экстрацеллюлярный матрикс, нейтральные аминокислоты, цинк, половые стероиды (эстрогены, андрогены), некоторые вирусные белки. К физиологическим активаторам апоптоза относят: недостаток факторов роста, потерю связи с матриксом, глюкокортикоиды, некоторые вирусы, свободные радикалы, ионизирующую радиацию.

Апоптоз — естественный этап в жизнедеятельности клеток животных. В организме в процессах онто- и эмбриогенеза апоптоз является механизмом для поддержания гомеостаза. Апоптоз обеспечивает физиологическое равновесие клеток и стабильность тканей за счет самоуничтожения генетически чужеродных и/или дефектных клеток. Посредством апоптоза организм избавляется от «ненужных» в функциональном отношении на данный момент клеток или «отработавших». При этом сохраняется целостность клеточных мембран, внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждения тканей и лейкоцитарная инфильтрация, сохраняется нормальное функционирование соседних клеток, что позволяет сохранить структуру органа [3].

Особенно большую роль апоптоз играет в эмбриогенезе (имплантация, органогенез), наблюдается при различных морфогенетических процессах и является механизмом постоянного контроля размеров органов. У зародышей апоптозу подвергаются избыточные половые клетки, избыточные нейробласты, лимфобласты, устраняются избыточные клетки нервного гребня в области 1-й и 3-й жаберных дуг, препятствуя тем самым образованию здесь мест прикрепления мышц. При развитии конечности позвоночных с помощью апоптоза уничтожаются излишние клетки межпальцевых областей (разделение пальцев у эмбриона). Благодаря апоптозу разрушаются зачатки молочных желез у самцов млекопитающих и каналцы мезонефроса позвоночных в период его замещения метанефросом, уничтожения избытка клеточного материала на ранней стадии развития нервной ткани, в частности, в нейронах, не установивших контакты с клетками-мишенями и лишенных таким образом трофической поддержки из этих клеток. Апоптоз играет большую роль при развитии глаза, нервной системы млекопитающих (в зрелом возрасте интенсивность апоптоза в центральной нервной системе млекопитающих существенно снижается), при иммунном ответе, при формировании сердца. Во время развития сердечной мышцы гибель клеток играет важную роль в формировании структурных элементов перегородок, клапанов и сосудов. Считается также, что нарушения, подавляющие



апоптоз кардиомиоцитов, ответственны за наличие дополнительных атриовентрикулярных проводящих путей. С другой стороны, усиление клеточной гибели в развивающемся миокарде также способствует развитию патологических процессов. Нарушение процесса апоптоза в эмбриогенезе может привести к внутриутробной гибели плода, врожденным уродствам, а также к различным заболеваниям, в том числе и злокачественным новообразованиям [2].

При развитии эмбриона различают следующие виды апоптоза: *морфогенетический, гистогенетический и филогенетический*.

Морфогенетический апоптоз участвует в разрушении различных тканевых зачатков. Примерами являются: разрушение клеток в межпальцевых промежутках; гибель клеток приводит к разрушению избыточного эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо; гибель клеток в дорсальной части нервной трубки во время смыкания, что необходимо для достижения единства эпителия двух сторон нервной трубки и связанной с ними мезодермы. Нарушение морфогенетического апоптоза в этих трех локализациях приводит к развитию синдактилии, расщеплению твердого неба и *spina bifida* соответственно.

Гистогенетический апоптоз наблюдается при дифференцировке тканей и органов, что наблюдается, например, при гормональнозависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков. Так, у мужчин клетками Сертоли в яичках плода синтезируется гормон, который вызывает регрессию протоков Мюллера (из которых у женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища) путем апоптоза.

Филогенетический апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона, например, пронефроса.

Во взрослом организме физиологический механизм апоптоза можно проследить в различных типах тканей как в медленно пролиферирующей популяции клеток (гепатоциты, клетки эпителия коры надпочечников), так и в быстро пролиферирующих клеточных популяциях. В первом случае он выполняет функцию гомеостатической регуляции оптимального объема ткани. Во втором — роль апоптоза в основном связана с дифференцировкой клеток [1].

Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных патологических состояний, связанных с усилением или ингибированием апоптоза, что прослеживается в патогенезе различных заболеваний: нейродегенеративных (избыток апоптоза приводит к потере клеток); раке (снижение апоптоза приводит к накоплению клеток); при атрофии паренхиматозных органов после обтурации выводных протоков (наблюдается в поджелудочной и слюнных железах, почках); сердечнососудистых и аутоиммунных заболеваниях.

Гибель клеток путем апоптоза происходит при уменьшении кровоснабжения органа, в том числе при различных ишемических состояниях сердца (ИБС), глаза, при глаукоме, абииотрофиях, катаракте, ретинобластоме, диабетической ретинопатии [6].

Наиболее полно роль апоптоза изучена при опухолевом росте. С одной стороны, выраженное подавление апоптоза приводит к развитию опухоли (гиперплазии). С другой — усиление апоптоза имеет значение при регрессии опухолей, сегодня это одно



из актуальных направлений лечения опухолей (современная химиотерапия опухолей часто базируется на усилении апоптоза в раковых клетках). Решение об апоптозе клетки может принять она сама, соседние клетки или иммунные клетки. Если клетка не в состоянии произвести апоптоз из-за мутации или заражения вирусом, она может начать делиться бесконтрольно, что приводит к опухоли [7].

В настоящее время принято считать, что гены, участвующие в регуляции роста и развития опухолей (онкогены и гены-супрессоры опухолей), играют регулируемую роль в индукции апоптоза. К ним относятся: — bcl-2 онкоген, который ингибирует апоптоз, вызванный гормонами и цитокинами, что приводит к повышению жизнеспособности клетки; — белок bax (также из семейства bcl-2) формирует димеры bax-bax, которые усиливают действие активаторов апоптоза. Отношение bcl-2 и bax определяет чувствительность клеток к апоптотическим факторам и является «молекулярным переключателем», который определяет, будет ли происходить рост или атрофия ткани. Усиленный синтез белка, кодируемого bcl-2 геном, приводит к подавлению апоптоза и, соответственно, развитию опухолей; данный феномен обнаружен в клетках В-клеточной фолликулярной лимфомы. Источником сигнала апоптоза может быть и клеточное ядро. Так, продукт p53 гена следит за целостностью генома при митозе. Известно, что p53 необходим для апоптоза при повреждении клетки ионизирующим излучением. Белок p53 является геном супрессии опухолей (не играет особой роли в эмбриогенезе, не требуется при апоптозе, вызванном глюкокортикоидами и при старении) и необходим для супрессии опухолевого роста. Утрата клеткой белка p53 ведет к повышенной скорости роста опухоли. Например, человеческий папилломавирус использует свой ген E6, чтобы разрушить белок p53, критически важный для апоптоза.

В результате этот вирус приводит к развитию рака шейки матки, то есть является онковирусом. Изучение механизмов и факторов, регулирующих стадии апоптоза в различных типах клеток, позволит воздействовать на его отдельные этапы с целью их регуляции или коррекции, что имеет важное значение в разработке лекарственных препаратов для лечения и предупреждения различных заболеваний. Так, сведения о рецептор-опосредованной регуляции апоптоза клеток позволяют использовать их для терапии гормон-зависимых новообразований. С использованием андроген-блокирующей терапии лечат рак простаты. Рак молочной железы часто подвергается регрессии при применении антагонистов эстрогеновых рецепторов.

Информация о биохимических сигнал-передающих путях регуляции апоптоза позволяет эффективно применять антиоксидантную терапию, а также использовать препараты, регулирующие концентрацию кальция либо активирующие (ингибирующие) различные протеинкиназы, с целью коррекции апоптоза в различных типах клеток. Исследования нарушения функции многих генов, регулирующих апоптоз, дают возможность разрабатывать совершенно новые направления в терапии этих заболеваний. Так, некоторые интерфероны усиливают экспрессию гена p53, помогая апоптозу. В результате эти интерфероны помогают бороться с раком.

Заключение. Таким образом, актуальность изучения апоптоза связана с выявлением механизмов нарушения его регуляции, сопровождаемых конкретными



заболеваниями, что позволяет определять этиологию и патогенез данных заболеваний и возможность коррекции нарушения регуляции запрограммированной гибели клетки. Многообещающим является изучение связанных с регуляцией апоптоз-специфических генов, которые могут использоваться в генной терапии при лечении заболеваний, вызванных нарушением функционирования отдельных генов. Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболеваний, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии.

References:

1. Белушкина, Н. Н. Апоптоз в многоклеточном организме / Н. Н. Белушкина // Архив патологии. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 51–60.].
2. Введение в молекулярную медицину / под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — С. 436–441.].
3. Галицкий, В. А. Возникновение эукариотических клеток и происхождение апоптоза / В. А. Галицкий // Цитология. — 2005. — Т. 47, № 2. — С. 103–120.].
4. Лушников, Е. Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е. Ф. Лушников, В. М. Загребин // Архив патологии. — 1987. — № 49. — С. 84–89.].
5. Narayanan, V. Apoptosis in development of the nervous system. Naturally occurring death in the developing nervous system / V. Narayanan // *Pediatr Neurol*. — 1997. — Vol. 16. — P. 9–13.].
6. Nickells, R. W. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview / R. W. Nickells, D. J. Zack // *Ophthalmic-Genet*. — 1996. — Vol. 17 (4). — P. 145–165.].
7. Polygonatum cyrtonema lectin induces apoptosis and autophagy in human melanoma A375 cells through a mitochondriamediated ROS-p38-p53 pathway / B. Liu [et al.]// *Cancer Lett*. — 2009. — Vol. 275 (1). — P. 54–60.].
8. Уманский3, С. Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы / С. Р. Уманский // Молекулярная биология. — 1996. — Т. 30, № 3. — С. 487–502].