

APOPTOZA, PROGRAMIRANA ČELIJSKA SMRT

Dejan Baskić¹, Ljubiša Aćimović², Predrag Đurđević³, Aleksandar Đukić³ i Nebojša Arsenijević¹

¹Institut za mikrobiologiju i imunologiju, ²Hirurška klinika, ³Institut za patofiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Jugoslavija

APOPTOSIS, THE PROGRAMMED CELL DEATH

Dejan Baskić¹, Ljubiša Aćimović², Predrag Đurđević³, Aleksandar Đukić³ and Nebojša Arsenijević¹

¹Institute of Microbiology and Immunology, ²Clinic for Surgery, ³Institute of Pathophysiology, Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Yugoslavia

Primljen/Received: 11. 10. 2002.

Prihvaćen/Accepted: 01. 11. 2002.

ABSTRACT

Apoptosis, also called programmed cell death, has attracted great attention in recent years. In 1999 there were over 9000 publications elucidating questions in the field of apoptosis. Today, we know that apoptosis is involved in many physiological processes and that there is hardly any disease whose pathogenesis can be explained without apoptosis (either too much or too little of it).

Apoptosis is characterized by membrane inversion, exposure of phosphatidylserine, blebbing, chromatin condensation, DNA degradation and fragmentation of the nucleus. Apoptosis is initiated by a variety of stimuli, including growth factor withdrawal, UV or gamma irradiation, chemotherapeutic drugs and by the so-called death receptor expressed on the cell surface.

During the recent years two distinct pathways leading to apoptosis have been identified. The first one is activated by oligomerization of death receptors, which recruit adapter protein to form the death inducing signaling complex involved in the activation of caspase-8. The second pathway depends on mitochondria. When the mitochondrion receives appropriate apoptotic cues, or is irreversibly damaged, pro-apoptotic molecules such as cytochrome c are released in the cytosol. Together with ATP, cytochrome c forms the complex, called apoptosome, with Apaf1 and procaspase 9, which is released in the active form. Initiator caspases such as caspases-8 and -9 initiates a caspase cascade downstream of the mitochondrion, which then ultimately leads to the execution of apoptosis.

Key words: apoptosis, death receptors, death ligands, caspases, mitochondria

SAŽETAK

Apoptoza, drugačije nazvana i programirana ćelijska smrt, privlači veliku pažnju istraživača. Samo u 1999 godini objavljeno je preko 9000 radova iz ove oblasti. Danas je dobro poznato da je apoptoza uključena u mnoge fiziološke ali i patološke procese.

Morfološke karakteristike apoptoze su brojne: inverzija citoplazmatske membrane, izlaganje fosfatidil serina, kondenzacija hromatina, fragmentacija DNK, degradacija jedra. Apoptozu mogu pokrenuti mnogobrojni stimuli (UV i gama zračenje, hemioterapeutici, aktivacija aporeceptora, ali i odsustvo inhibitornih signala). Ipak, bez obzira na početni stimulus, do danas su opisana samo dva signalna puta značajna u aktivaciji programa apoptoze.

Prvi se aktivira nakon angažovanja nekog od aporeceptora. Oligomerizacija receptora dovodi do nishodne asocijacije većeg broja proteina i nastanka signalnog kompleksa koji preko kaspaze 8 indukuje proces apoptoze. Drugi put ne zahteva aktivaciju aporeceptora, već nakon prijema apoptotičnog signala dolazi do aktivacije mitohondrija. Promenom integriteta membrane mitohondrija proapoptotični molekuli, kao što je citohrom c, dospevaju u citoplazmu i u sadejstvu sa citoplazmatskim proapoptotičnim molekulima (Apaf1, prokaspaza 9) grade kompleks, nazvan apoptozom. U daljem toku ove nishodne kaskade ova dva puta se susreću na taj način da inicijatorske kaspaze, kao što su kaspaza 8 i 9 aktiviraju efektorske kaspaze, kao što su kaspaza 3, 6 i 7. Aktivacija nishodne kaskade kaspaza ultimativno dovodi do izvršenja programa ćelijskog samoubistva.

Ključne reči: apoptoza, aporeceptori, apoligandi, kaspaze, mitohondrije

UVOD

Zdrav organizam je izvrstan primer integralne kolekcije diferenciranih ćelija koje se svakodnevno nalaze ne granici života i smrti. Sudbina ćelija koje čine jedan organizam je različita. Neke su nezamenljive, druge se po ispunjenju funkcije žrtvuju, dok se neke nakon kratkotrajnog života zamenjuju drugom generacijom istih ćelija. U najvećem broju slučajeva apoptoza predstavlja poslednju fazu životnog ciklusa jedne ćelije(1). Prvobitno otkrivena polovinom devetnaestog veka(2) (u radovima na morfolgiji umirućih ćelija vodozemaca), zatim zaboravljena, pa ponovo otkrivena u drugoj polovini prošlog veka(3), apoptoza danas privlači veliku pažnju čitave naučne zajednice. Apoptoza, drugačije nazvana i programirana ćelijska smrt, suštinski predstavlja kontrolisanu razgradnju ćelija. Danas je više nego dobro poznato da je apoptoza uključena u mnoge fiziološke(4), ali i patološke procese(5) i kao takva predstavlja integralni deo naših života.

NEKROZA I APOPTOZA

Postoji puno načina za umiranje, ali se u osnovi sve smrti mogu podvesti pod dva osnovna tipa: nekroza i apoptoza.

Umiranje spolja (nekroza), je posledica oštećenja tkiva i karakteriše se potpunom razgradnjom ćelijskih membrana. Oslobođeni sadržaj citosola i organela dospeva u mikrokruženje i indukuje zapaljenje, što normalno prate infiltracija leukocita i posledično (manje ili više) oštećenje tkiva. Umiranje iznutra (apoptoza) je visoko regulisano i uređena razgradnja ćelija koju karakterišu brojne promene. Inverzija (intaktne) membrane, izlaganje fosfatidil serina sa spoljašnje strane citoplazmatske membrane, fragmentacija nukleusa, kondenzacija hromatina i degradacija DNK(6). Ipak, iako drastične, ove promene se odigravaju na nivou ćelije, a ne tkiva, te ne dolazi do oslobađanja potencijalno štetnog intracelularnog sadržaja. Ćelije monocit/makrofagne linije mogu da prepoznaju ovako izmenjene, apoptotične, ćelije te da ih fagocituju i na bezbedan način uklone. *Otuda, ćelijska smrt u odsustvu inflamatornog odgovora može predstavljati jedan od najboljih načina za razlikovanje nekroze i apoptoze.*

POZITIVNA I NEGATIVNA INDUKCIJA APOPTOZE

Apoptozu mogu inicirati različiti stimuli kao što su UV i zračenje, hemioterapeutici, nedostatak faktora

