

Мамедова Рена Фирудин кызы,
Доктор философии по биологии
Преподаватель кафедры генетики,
Бакинский Государственный Университет

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА И РЕГУЛЯЦИЯ В ПАТОЛОГИИ

Аннотация. Апоптоз представляет собой генетически запрограммированную клеточную гибель, обеспечивающую поддержание тканевого баланса и удаление поврежденных структур без возникновения воспалительной реакции. На сегодняшний день известна роль апоптоза в ряде патологических состояний, таких, как злокачественные новообразования, синдром приобретенного иммунодефицита, некоторые нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания, инфекционные процессы. Изучение молекулярного механизма апоптоза и его регуляции способствует более глубокому и полному пониманию патофизиологии множества заболеваний, что, в свою очередь, необходимо для выработки новых подходов к лечению этих состояний.

Ключевые слова: Апоптоз, ДНК, клеточная смерть, семейство белков, патология.

1. Введение

Апоптоз – это форма запрограммированной клеточной смерти (ЗКС), характеризующаяся организованной и строго регулируемой последовательностью биохимических событий, приводящих к отчетливым морфологическим изменениям и, в конечном итоге, к гибели клеток без воспаления или повреждения окружающих тканей [1]. Этот процесс имеет решающее значение для поддержания клеточного гомеостаза путем удаления поврежденных, старых или ненужных клеток. В отличие от некроза, который обычно является реакцией на острое повреждение и приводит к разрыву клеток и воспалению, апоптоз протекает упорядоченным образом [2].

Апоптотические клетки претерпевают специфические изменения, включая уменьшение размера клеток, конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК, образование выпячиваний мембраны и формирование апоптотических тел, которые затем фагоцитируются соседними клетками или иммунными клетками, предотвращая воспалительную реакцию [3]. Апоптоз опосредуется двумя основными путями: внутренним (митохондриальным) путем, запускаемым внутренними стрессовыми сигналами, и внешним путем, который активируется внешними сигналами из клеточной среды [4]. Оба пути в конечном итоге приводят к активации каспаз, семейства цистеиновых протеаз, которые систематически разрушают клетку [5]. Этот саморазрушительный процесс необходим во многих физиологических контекстах, включая развитие, иммунный ответ и ремоделирование тканей, а также для предотвращения рака и других заболеваний, связанных с неконтролируемым ростом клеток [6].

Разрушая инфицированные клетки, апоптоз помогает контролировать инфекции и минимизировать повреждение окружающих тканей. Он способствует регуляции функций иммунной системы. Иммунная система использует апоптоз как для своего развития, так и для регулируемого ответа на инфекции и чужеродных захватчиков [8]. Апоптоз формирует популяции иммунных клеток и предотвращает аутоиммунные заболевания, устраняя иммунные клетки, которые могут атаковать собственные ткани организма. В тимусе апоптоз помогает удалять аутореактивные Т-клетки, процесс, известный как клональная делеция. Этот процесс имеет решающее значение для установления иммунной толерантности, предотвращая



атаку иммунной системой собственных клеток организма. Без апоптоза в процессе созревания иммунных клеток аутоиммунные заболевания стали бы более распространенными [9].

2. Молекулярные механизмы и пути апоптоза

Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, регулируется двумя основными путями: *внутренним (митохондриальным)* и *внешним (рецепторным)* путями. Эти пути, хотя и различаются по своему началу, тесно взаимосвязаны и сходятся для осуществления апоптоза, обеспечивая удаление поврежденных или ненужных клеток контролируемым и невоспалительным способом.

2.1 Внутренний путь

Внутренний путь в основном запускается внутренними стрессовыми сигналами, такими как повреждение ДНК, окислительный стресс или метаболическая дисфункция. Эти стрессоры приводят к пермеабилзации митохондриальной внешней мембраны (MOMP), важному событию, опосредованному семейством белков Bcl-2. Проапоптотические члены этого семейства, такие как Bax и Bak, олигомеризуются, образуя поры во внешней митохондриальной мембране, что позволяет высвобождать апоптотические факторы, включая цитохром c, в цитозоль. После высвобождения цитохром c связывается с Apaf-1 и АТФ, образуя апоптосомный комплекс.

Этот комплекс активирует инициаторную каспазу-9, которая впоследствии активирует исполнительные каспазы, такие как каспаза-3 и каспаза-7. Эти эффекторные каспазы разрушают клетку, расщепляя структурные белки, ферменты и другие клеточные компоненты, что приводит к конденсации хроматина, фрагментации ДНК, образованию выпячиваний мембраны и разрушению клетки [11]. Антиапоптотические члены семейства Bcl-2, такие как Bcl-2 и Bcl-xL, противодействуют этому процессу, связывая Bax и Bak, тем самым предотвращая MOMP и высвобождение цитохрома c. Этот баланс между про- и антиапоптотическими белками имеет решающее значение для определения судьбы клетки и строго регулируется [10]. Нарушение этого баланса может привести к патологическим состояниям, таким как рак, при котором антиапоптотические белки часто экспрессируются в избытке, позволяя клеткам избегать смерти.

2.2 Внешний путь

Внешний путь инициируется внешними сигналами посредством связывания лигандов смерти, таких как FasL (лиганд Fas), TRAIL (лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF) или TNF- α , с соответствующими рецепторами смерти на поверхности клетки. Эти рецепторы, входящие в суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), включают Fas (CD95), DR4, DR5 и TNFR1. Связывание лиганда индуцирует олигомеризацию рецептора и рекрутирование адаптерных белков, таких как FADD (домен смерти, ассоциированный с Fas), что приводит к образованию комплекса, индуцирующего смерть (DISC). Внутри DISC прокаспаса-8 расщепляется до своей активной формы, каспазы-8, которая либо напрямую активирует нижестоящие каспазы-исполнители, либо расщепляет Bid, связывая внешний и внутренний пути. Каспазы, семейство цистеиновых протеаз, играют центральную роль в осуществлении апоптоза [12]. Они существуют в виде неактивных предшественников (зимогенов) и активируются в ответ на апоптотические сигналы. Иницирующие каспазы, такие как каспаза-8 и каспаза-9, служат начальными элементами ответа, активируя эффекторные каспазы, такие как каспаза-3 и каспаза-7.

Эффекторные каспазы разрушают клетку, расщепляя субстраты, такие как PARP (поли-АДФ-рибозилполимераза) и ядерные ламины, которые имеют решающее значение для поддержания ядерной структуры и целостности ДНК. Этот каскад обеспечивает упорядоченное разрушение клетки, сохраняя при этом целостность окружающих тканей. Регуляция активности каспаз необходима для предотвращения чрезмерного или



преждевременного апоптоза. Ингибиторы апоптоза (IAP), такие как XIAP (X-связанный ингибитор апоптоза), подавляют активацию каспаз для поддержания выживания клеток в условиях отсутствия стресса. Кроме того, SMAC/DIABLO, митохондриальный белок, высвобождаемый во время апоптоза, противодействует IAP, способствуя активации каспаз. Этот сложный баланс про- и антиапоптотических регуляторов гарантирует, что апоптоз происходит только в соответствующих условиях [13].

2.3 Взаимодействие между внутренним и внешним путями

Хотя внутренний и внешний пути запускаются различными стимулами, они тесно взаимосвязаны. Bid, член семейства Bcl-2, выступает в качестве ключевого посредника этого взаимодействия. Bid и tBid, каспаза-8, активированная во внешнем пути, расщепляет Bid до его активной формы, tBid. tBid перемещается в митохондрии, где он активирует Bax и Bak, способствуя MOMP и интегрируя внешний и внутренний пути. Усиление апоптоза: это взаимодействие обеспечивает усиление сигналов от внешних стимулов за счет участия митохондрий, что приводит к сильному и необратимому апоптотическому ответу [14].

Внутренний путь обусловлен митохондриальными изменениями, в то время как внешний путь реагирует на внешние сигналы смерти. Взаимодействие между этими путями обеспечивает сильный апоптотический ответ. Семейство белков Bcl-2 выступает в качестве важнейшего регулятора, балансирующего проапоптотические и антиапоптотические сигналы. Эта сложная регуляция апоптоза имеет решающее значение для поддержания тканевого гомеостаза и имеет глубокие последствия для понимания и лечения заболеваний, характеризующихся аномальной гибелью клеток, таких как рак, нейродегенеративные расстройства и аутоиммунные заболевания [15].

3. Роль апоптоза в регуляции патогенеза

Апоптоз – это жизненно важный процесс в организме, который поддерживает клеточный баланс, предотвращает заболевания и способствует правильному развитию тканей. Его точный контроль над гибелью клеток обеспечивает удаление вредных, поврежденных или избыточных клеток таким образом, чтобы избежать воспаления или повреждения окружающих клеток. В здоровом организме апоптоз необходим для развития, иммунной функции и тканевого гомеостаза. Однако при нарушении регуляции апоптоз вносит значительный вклад в развитие многочисленных заболеваний, таких как рак, нейродегенеративные заболевания и аутоиммунные состояния. В процессе развития апоптоз играет ключевую роль в формировании тканей и органов путем избирательного удаления ненужных или избыточных клеток.

Одним из хорошо задокументированных примеров является удаление клеток в перепонках между развивающимися пальцами эмбрионов, что формирует пальцы рук и ног. Этот процесс строго контролируется и обеспечивает достижение тканями правильной формы и функции. Аналогично, апоптоз жизненно важен для развития нервной системы, где он удаляет избыточные нейроны для уточнения синаптических связей и оптимизации нейронных сетей. Эта обрезка обеспечивает структурную и функциональную целостность мозга, позволяя эффективно обрабатывать информацию и адаптироваться. Исследования показали, что недостаточный или избыточный нейрональный апоптоз во время развития может привести к нейроразвивающим расстройствам, таким как аутизм и шизофрения, подчеркивая критически важный баланс, необходимый в этом процессе [16].

Апоптоз также лежит в основе развития и регуляции иммунной системы. Аутореактивные иммунные клетки, которые потенциально могут атаковать собственные ткани организма, элиминируются во время созревания в процессе, известном как отрицательная селекция. Это обеспечивает самотолерантность и предотвращает аутоиммунные заболевания. После иммунного ответа апоптоз уничтожает иммунные клетки,



такие как нейтрофилы и лимфоциты, после того как они выполнили свою функцию. Разрешение воспаления имеет решающее значение для предотвращения длительной иммунной активности, которая в противном случае могла бы привести к повреждению тканей или хроническому воспалению. В тканях взрослого организма апоптоз поддерживает тканевой гомеостаз, обеспечивая баланс клеточного обновления, особенно в тканях с высокой скоростью обновления, таких как эпителий кишечника, кожа и кровь.

Устраняя старые, поврежденные или дисфункциональные клетки, апоптоз предотвращает накопление потенциально опасных клеток, способных нарушить функцию органов или спровоцировать злокачественное перерождение. Так, например, пути апоптоза активируются в ответ на повреждение ДНК или окислительный стресс, предотвращая выживание клеток с мутациями, которые могли бы привести к развитию рака [17]. Важность апоптоза для поддержания клеточной целостности подтверждается его ролью в защите тканей от гиперплазии или гипертрофии, способных нарушить нормальное функционирование органов. Когда апоптотические пути нарушаются, они вносят значительный вклад в возникновение и прогрессирование различных заболеваний. В этом разделе мы подробно рассмотрим сложную роль апоптоза в патогенезе таких заболеваний, как рак, нейродегенеративные заболевания, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания, уделяя особое внимание молекулярным механизмам и патологическим последствиям его нарушения [7].

3.1. Роль апоптоза в патологии рака. В нормальных тканях апоптоз служит защитным механизмом для устранения клеток с генетическими аномалиями или онкогенными мутациями. Таким образом, он действует как барьер для инициации и прогрессирования опухоли. Например, элиминация мутированных клеток посредством апоптоза удаляет клетки, которые приобретают повреждения ДНК или подвергаются активации онкогенов, тем самым предотвращая их клональное размножение. Апоптотические процессы являются неотъемлемой частью функционирования иммунной системы, способствуя удалению потенциально злокачественных клеток посредством фагоцитоза макрофагами и другими иммунными клетками. В тканях с высокой скоростью обновления апоптоз обеспечивает баланс между пролиферацией и гибелью клеток, предотвращая гиперплазию и последующее развитие опухолей [18].

При раке клетки приобретают способность избегать апоптоза, что способствует неконтролируемому росту и выживанию. Это отклонение является характерной чертой рака и происходит посредством различных механизмов, которые в совокупности обеспечивают прогрессирование опухоли [19]. Ключевые последствия включают неспособность раковых клеток подвергаться апоптозу, позволяет им продолжать делиться, несмотря на генетические аномалии и неблагоприятные микросредовые условия. Раковые клетки часто сталкиваются с гипоксией, окислительным стрессом и метаболическими проблемами в микроокружении опухоли. Устойчивость к апоптозу позволяет им выживать и адаптироваться в этих условиях. Избегая апоптоза, раковые клетки могут избегать обнаружения и уничтожения иммунной системой. Это особенно важно при метастатическом раке, где отклонение от иммунной системы способствует распространению в отдаленные участки [20].

3.2. Роль в гетерогенности и прогрессировании опухолей. Уклонение от апоптоза способствует развитию гетерогенности опухолей - критического фактора в прогрессировании рака и резистентности к терапии. Раковые клетки, которые выживают после воздействия апоптотических триггеров, таких как повреждение ДНК или химиотерапия, становятся доминирующей популяцией внутри опухоли. Это селективное давление способствует появлению более агрессивных и устойчивых к лечению клонов. Неспособность апоптоза удалять генетически нестабильные клетки позволяет накапливать мутации, способствуя



формированию более гетерогенной популяции опухолевых клеток с разнообразными фенотипическими и генотипическими признаками.

Апоптоз-устойчивость необходима для выживания раковых клеток во время открепления, циркуляции и колонизации в вторичных очагах. Клетки с улучшенными способностями к выживанию более вероятно образуют метастазы. Микроокружение опухоли играет значительную роль в модулировании апоптоза в раковых клетках. Взаимодействие между раковыми клетками и окружающей их стромой, иммунными клетками и внеклеточным матриксом может либо подавлять, либо стимулировать апоптотические пути.

3.3. Апоптоз и нейродегенеративные заболевания. Хотя недостаточный апоптоз лежит в основе прогрессирования рака, чрезмерный апоптоз является характерным признаком нейродегенеративных заболеваний. При таких состояниях, как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Хантингтона (БХ), хронический нейрональный апоптоз способствует прогрессирующей потере нейронных популяций и связанному с этим функциональному упадку. Накопление амилоидных бета-бляшек и гиперфосфорилированных тау-белки при болезни Альцгеймера вызывают окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, активируя внутренний апоптотический путь. Каспаза-3, ключевая каспаза-исполнитель, повышается в пораженных областях мозга, таких как гиппокамп и кора, что приводит к синаптической дисфункции и потере нейронов [21]. При болезни Паркинсона неправильно свернутые альфа-синуклеиновые белки образуют токсичные агрегаты, которые нарушают функцию митохондрий и инициируют апоптоз в дофаминергических нейронах черной субстанции, вызывая двигательную дисфункцию. Аналогичным образом, мутантный белок хантингтин при болезни Хантингтона нарушает динамику митохондрий и вызывает окислительный стресс, активируя апоптотические каскады, которые приводят к потере нейронов полосатого тела и прогрессирующим двигательным и когнитивным нарушениям.

4. Заключение

В заключение, нарушение регуляции апоптоза – будь то подавление или чрезмерная активация – играет центральную роль в патогенезе многих заболеваний. В то время как недостаточный апоптоз способствует прогрессированию рака, чрезмерный апоптоз лежит в основе нейродегенерации и хронического воспаления. Терапевтическая модуляция апоптотических путей обладает значительным потенциалом для лечения этих патологических состояний, вселяя надежду на улучшение результатов лечения заболеваний, начиная от злокачественных новообразований и заканчивая аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. По мере продолжения исследований, возможность тонкой настройки апоптотических ответов открывает возможности для разработки более целенаправленных и эффективных методов лечения широкого спектра заболеваний, прокладывая путь к достижениям в области прецизионной медицины и персонализированных терапевтических подходов.

Понимание механизмов апоптоза дает представление о потенциальных методах лечения заболеваний, при которых апоптоз нарушен. Будущие исследования в области терапии, основанной на апоптозе, могут выявить новые апоптотические пути, такие как аутофагическая клеточная смерть и ферроптоз, которые могут предложить новые терапевтические мишени. Несмотря на сохраняющиеся значительные проблемы, терапия, основанная на апоптозе, обладает огромным потенциалом для лечения широкого спектра заболеваний, от рака до нейродегенеративных и аутоиммунных расстройств. По мере углубления нашего понимания апоптоза эти методы лечения призваны стать краеугольным камнем прецизионной медицины, обеспечивая более эффективное и менее токсичное лечение целого ряда заболеваний.



Список литературы:

1. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495-516. DOI: 10.1080/01926230701320337
2. Park W, et al. Diversity and complexity of cell death: A historical review. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023;55(8):1573-1594. DOI: 10.1038/s12276-023-01078-x
3. Núñez R, Sancho-Martínez SM, Novoa JML, López-Hernández FJ. Apoptotic volume decrease as a geometric determinant for cell dismantling into apoptotic bodies. *Cell Death and Differentiation*. 2010;17(11):1665-1671. DOI: 10.1038/cdd.2010.96
4. Jan R, Chaudhry G-S. Understanding apoptosis and apoptotic pathways targeted cancer therapeutics. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2019;9(2):205218. DOI: 10.15171/apb.2019.024
5. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):13521364. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.020
6. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2019;20(3):175193. DOI: 10.1038/s41580-018-0089-8
7. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: A comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications. *Cells*. 2024;13(22):1838. DOI: 10.3390/cells13221838
8. Buckner JH, Ziegler SF. Regulating the immune system: The induction of regulatory T cells in the periphery. *Arthritis Research & Therapy*. 2004;6(5):215. DOI: 10.1186/ar1226
9. Thapa P, Farber DL. The role of the thymus in the immune response. *Thoracic Surgery Clinics*. 2019;29(2):123-131. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.001
10. Kari S, Subramanian K, et al. Programmed cell death detection methods: A systematic review 32 Apoptosis-Mechanisms, Regulation in Pathology, and Therapeutic Potential DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1008890>
11. Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business. *Cell Death and Differentiation*. 2018;25(1): 46-55. DOI: 10.1038/cdd.2017.179
12. Diaz Arguello OA, Haisma HJ. Apoptosis-inducing TNF superfamily ligands for cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1543. DOI: 10.3390/cancers13071543
13. Guerrache A, Micheau O. TNF-related apoptosis-inducing ligand: Non-apoptotic signalling. *Cells*. 2024;13(6):521. DOI: 10.3390/cells13060521
14. Roy S, Nicholson DW. Cross talk in cell death Signaling. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(8):F21-F25
15. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Research*. May 2019;29(5):347-364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948788; PMCID: PMC6796845
16. Dekkers MPJ, Nikolettou V, Barde Y-A. Death of developing neurons: New insights and implications for connectivity. *Journal of Cell Biology*. 2013;203(3):385393. DOI: 10.1083/jcb.201306136
17. Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):485495. DOI: 10.1093/carcin/21.3.485
18. Ravichandran KS. Find-me and eat-me signals in apoptotic cell clearance: Progress and conundrums. *Journal of Experimental Medicine*. 2010;207(9):1807-1817. DOI: 10.1084/jem.20101157
19. Dandoti S. Mechanisms adopted by cancer cells to escape apoptosis—A review. *Biocell*. 2021;45(4):863-884. DOI: 10.32604/biocell.2021.013993
20. Feitelson MA, et al. Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Seminars in Cancer Biology*. 2015;35:S25-S54. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.02.006
21. Yuan J, Lipinski M, Degtarev A. Diversity in the mechanisms of neuronal cell death. *Neuron*. 2003;40(2):401-413. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00601-9.

