

A TERMÉSZETES SEJTHALÁL LEGGYAKORIBB FORMÁJA AZ APOPTÓZIS

Fésüs László

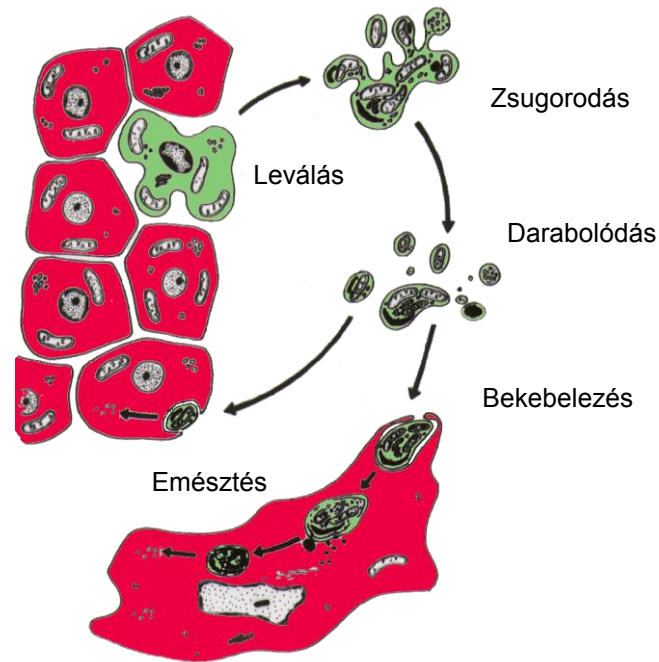
Összefoglaló

Az emberi szervezet sejtjeinek nagy többsége meghatározott idő után természetes módon elhal, helyette új sejtek képződnek. A sejtek elhalásának élettani formája az apoptózis, amelynek szabályozása, molekuláris részletei, orvosi jelentősége és terápiás befolyásolásának lehetőségei ma már jó ismertek.

Testünk számos sejtjének jelentősen rövidebb az életideje szervezetünk élettartamánál. Különösen a zord külvilág hatásainak jobban kitett sejtek (ilyenek például a bőr vagy a bélcsatorna sejtjei) cserélődnek igen gyorsan, így ezek meglehetősen rövid életűek. A csontvelőben képződő sejtek élettartama is rövid a vérben, így bizonyos fehérvérsejteké gyulladással járó jelenségek hiányában néhány óra, a vörösvértesteké átlagosan 120 nap. A testfelszínen a sejtcsere viszonylag könnyen megvalósul, hiszen a folytonosan képződő fiatal hámsejtek a felszínen fokozatosan elhasználódva egyszerűen lehámlanak, lesodródnak. Léteznek tehát *a sejthalál természetes formái*.

A természetes sejthalál bizonyos formáit már a 19. század során lejegyezték fénymikroszkópos vizsgálódásokat folytató szövettanászok és fejlődésbiológusok. Ezeket a spontán előforduló sejthalálformákat eleinte leggyakrabban ebihalak és rovarok metamorfózisa kapcsán észlelték, de leírták tranziens embrionális struktúrák, mint például a gerinchúr „felszívódása” kapcsán is. A fiziológiás sejthalál jelensége iránti érdeklődés azonban sokáig nem volt számottevő, a sejtbiológusokat jobban érdekelte a sejtek életének és szaporodásának megértése, mint a halála. A sejtelhalásra irányuló vizsgálódások többsége sem a természetes sejthalálformák vizsgálatát célozta, hanem a kóros körülmények között előforduló, erőteljes szövetkárosító hatásokra bekövetkező *passzív sejtelhalás*, *a nekrozis* különböző formáinak feltárására irányult, ezeket a korabeli patológia- és kórszövettan könyvek már meglehetősen részletesen taglalták. A természetes sejthalált egészen az 1960-as évekig csak fejlődéstani értelemben emlegették, továbbá feltételezték, hogy e sejthalálforma morfogenetikai célokat szolgál az embrionális fejlődés során. Az elektronmikroszkópia és az egyre fejlődő hisztológiai és hisztokémiai vizsgálóeljárások megjelenésével fokozatosan kezdték felismerni a spontán bekövetkező sejthalálforma jellegzetességeit. Feltételezték, hogy a megfigyelt alaki (morfológiai) változások hátterében kontrollált sejten belüli események sorozata zajlik, a sejtek öndestrukciónak elősegítendő. Ekkor jelenik meg az irodalomban az *aktív sejtelhalást* jelölő *programozott sejthalál* kifejezés (1964), amely részben genetikailag determinált eseményekre, részben az egyedfejlődés során előre eltervezett módon bekövetkező, időzített sejtelhalásra utal. Az igazi áttörés az 1970-es évek elején következett be, amikor felismerték, hogy a természetes sejthalál

nemcsak fejlődéstani szerepet tölt be, hanem a többsejtű élet alapvető jelensége, a kifejlett szervezetben, szövetekben a sejtosztódást ellensúlyozva biztosítja, hogy mindig az éppen szükséges sejtszám álljon rendelkezésre. A sejtek aktív módon lejátszódó, szabályozott molekuláris történések által meghatározott (programozott) öngyilkosságának jellegzetes alaki megjelenését (1. ábra) ekkor (1972) különítették el *apoptózis* (görög *apoptószisz* 'lehullás, levedlés, pl. faleveleké') néven a *nekrózis* (görög *nekrószisz* 'pusztulás, megölés') fogalmától.



1. ábra. Az apoptózis alaki jellemzői

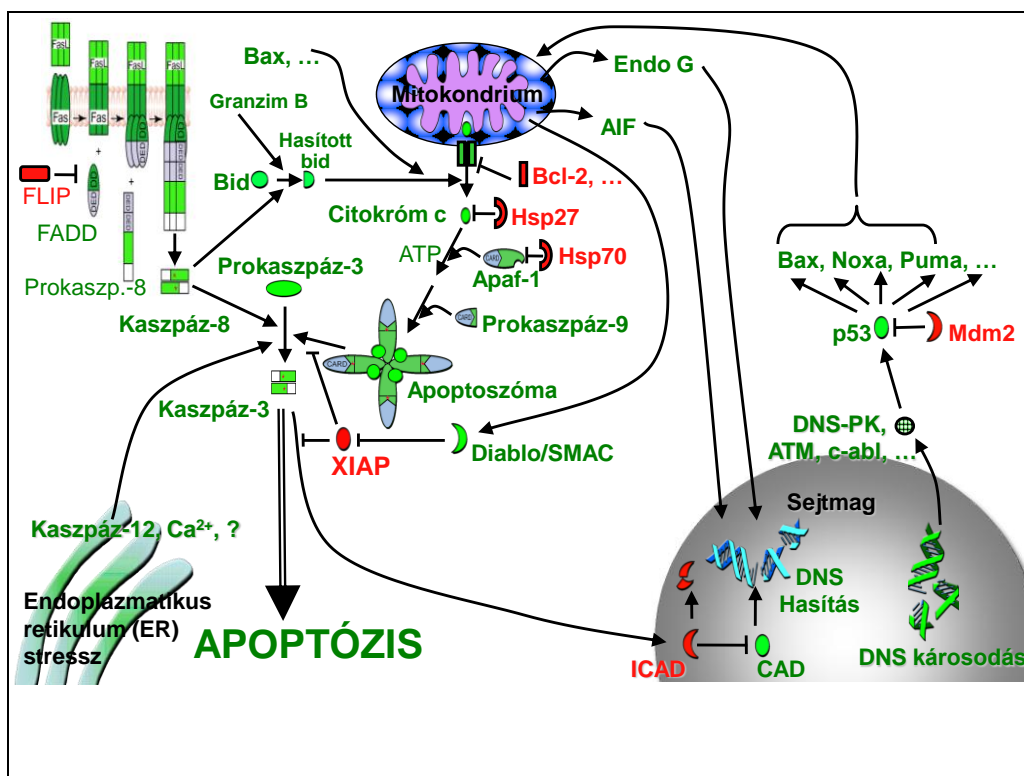
Ezzel elfogadottá vált, hogy a sejthalál nemcsak esetleges, mellékes része az életnek, hanem épp olyan fontos és szigorúan szabályozott módon zajló életjelenség, mint például a sejtosztódás, az anyagcsere, az axonnövekedés. Ma már tudjuk, hogy az emberi szervezetben naponta több tíz milliárd sejt hal el, és születik helyettük új. Az elhaló sejtek lesodródhatnak passzívan a testüregekbe vagy a külvilágba (pl. a bélhámról vagy a bőr felszínéről), jelentős részüket azonban a szöveti falósejtek és a szomszédos sejtek speciális receptorok segítségével felveszik és eleméztik.

Az 1980-as évektől sorra kezdték azonosítani az apoptózis kontrolljában szerepet játszó géneket, valamint a főbb molekuláris történéseket, és 2002-ben az orvosi Nobel-díjat épp a programozott sejthalál genetikai szabályozásáról a *Ceanorhabditis elegans* fonalféreg felhasználásával tett alapvető felfedezésekért ítélték oda (a Nobel-díjas előadások, köztük a sejthalálról szóló, megtekinthetők: <http://nobelprize.org/>).

A természetes sejthalált gyakran sejtfelszíni vagy magreceptorokhoz kötődő apoptotikus faktorok indítják el, de akkor is elindul az apoptózis molekuláris gépezete, ha a sejtek túlélését

biztosító faktoroknak (ezekre szinte minden sejtnél folyamatosan szüksége van) a koncentrációja csökken a sejtek környezetében. A sejthalált kivitelező, végrehajtó enzimek visszafordíthatatlan biokémiai folyamatokat indítanak el, ilyenek a fehérjebontó proteinázok, a DNS-t hasító endonukleázok (DN-ázok), a fehérjéket keresztköti transzglutaminázok.

Az apoptózis fő végrehajtó molekulái a kaspázok családjába tartozó proteinázok. Ezek a fehérjebontó enzimek speciális szignálok hatására aktiválódnak, nem „emésztik el” azonban a sejtet, hanem limitált proteolízis révén további molekulákat aktiválnak vagy gátolnak, amelyek együttesen felelnek a sejthalál alaki jellegzetességeinek kialakulásáért. Két fő szignalizációs útvonal vezethet a kaspázok aktiválásához: az intrinzikus vagy mitokondriumfüggő és az extrinzikus vagy halálreceptor-mediált útvonal. Az apoptózis extrinzikus útvonalát sejtfelszíni receptorokhoz kötődő specifikus ligandok aktiválják, míg az intrinzikus útvonalat a celluláris stressz, vagyis a sejtkárosító hatások (pl. sejtmérgek, szabadgyökök, fizikai ártalmak [hő- és ionizáló sugárzás], hipoxia), valamint a túlélési faktorok megvonása kapcsolja be. Az apoptózis beindításában a mitokondriumon kívül részt vehetnek más sejtorganellek (pl. az endoplazmás retikulum), illetve a sejtmag is, bár ezek elsősorban szintén az intrinzikus (mitokondriális) útvonal igénybevételével aktiválják az apoptotikus gépezetet (2. ábra). A különböző effektor mechanizmusok összehangoltan, egymást erősítve vezetnek a sejthalál molekuláris történéseinek levezényléséhez, amelynek során szétesik a cito- és nukleoszkeleton, feldarabolódik a DNS, a sejt apoptotikus testekre fragmentálódik, miközben a sejtfelszínen olyan változások zajlanak le, amelyek elősegítik az elhaló sejt fagocitózist.



2. ábra. Négy sejt-szervecséből induló biokémiai útvonal vezethet kaspáz függő sejthalálhoz

Az alábbiakban ennek az ábrának a részletes magyarázata található meg azok számára, akik el akarnak mélyülni az apoptózis molekuláris eseményeinek részletes megismerésében. Azok számára, akik megelégednek kevesebbel, az ábrának két lényeges üzenete van. Láthatók a sejthalál elindításában különböző esetekben szerepet játszó sejtservecskék. A zöld színnel bemutatott molekulák az apoptózist elősegítők, a piros színnel jelzettek az azt gátlók.

A halálreceptor-mediált útvonalat (az ábra bal oldalán) sejt felszíni receptorok (pl. TNF-receptor, Fas) ligandjainak megkötődése aktiválja. A folyamat során adapter fehérjék (pl. FADD, Fas associated death domain) közvetítésével kaspáz-8 kötődik a receptorokhoz ún. homofil interakciós domének (DD, death domain; DED, death effector domain) révén. Ez a ligand indukált komplexképződés vezet a kaspáz-8 aktiválódásához, ez azután proteolitikusan aktiválja a kaspáz-3-at, illetve hasíthatja a Bcl-2 fehérjecsaldó egyik pro-apoptotikus tagját, a BID-et, amely a mitokondriumokba transzlokálódva, a citokróm-C kiáramlásának elindításával bekapcsolja a sejthalál mitokondriális útvonalát. A kaspáz-8 mellett a BID-et egyéb proteázok is aktiválhatják, például a citotoxikus T-lymphocyták granzim-B-je, illetve bizonyos lizoszomális katepszinek. A mitokondriális útvonal során (az ábra jobb oldalán) citokróm-C és más mitokondriális polipeptidek jutnak ki a citoplazmába. A citokróm-C a citoszólba jutva – ATP, illetve dATP jelenlétében – Apaf-1 (apoptosis activating factor) és a kaspáz-9 molekulákkal képez komplexet (apoptozóma), ennek során a kaspáz-9 aktiválódik. Az aktivált kaspáz-9 ezt követően aktiválja a kaspáz-3-at, illetve a többi effektor kaspázokat. A szintén a mitokondriumokból kiszabaduló AIF (apoptosis inducing factor) és endonukleáz-G (EndoG) a magban fejt ki hatását, a SMAC/Diablo pedig kaspáz inhibitorok (IAP, inhibitor of apoptosis proteins) szekvesztrálásával segíti elő a sejthalál lezajlását. Az apoptózist gyakran a sejtmagban bekövetkező olyan génkifejeződés változás indítja el, amely sejthalál ligand vagy receptor szintézist, illetve mitokondriális hatást (citokróm-C-kiszabadulást) eredményez. Az utóbbira példa a p53 fehérje DNS károsodás miatti aktiválódása, ami elindítja a Bax, Noxa, Puma pro-apoptotikus fehérjék kifejeződését). A kaspáz-3 a leghatékonyabb effektor kaspáz, szubsztrátjainak hasítása eredményezi az apoptózis morfológiai jellemzői közül a legtöbbnek a kialakulását. Aktiválja a sejtmagi DNS-ázt (CAD, caspase activated DNase) azzal, hogy lebontja annak inhibitorát, az ICAD-ot.

Az apoptózis igen nagy orvosi biológiai jelentőséggel bír, a folyamat élettani szabályozásának felborulása sok kórkép kialakulásában vesz részt. A sejtek szükséges elhalásának elmaradása rákos megbetegedésekhez vezet, a rákos sejtek elpusztítására az orvosi gyakorlatban gyakran vesszük igénybe az apoptózis molekuláris elindítóinak bekapcsolását. Ha a sejtek elhalása gyakoribb, mint pótlásuk, vagy olyan sejteket érint, amelyek nem pótolhatók, úgy sorvadásos vagy szervi elégtelenségben megnyilvánuló betegségek alakulnak ki. Ilyen esetekben az apoptózis gátlásával lehet eredményes terápiás beavatkozást végezni.

A szerző természetes sejthalálról szóló 2003. október 6-i előadása megtekinthető a Mindentudás Egyeteme weboldalán: <http://mindentudas.hu/elodasok-cikkek/item/20-a-termeszetes-sejthalal-titkai.html>

SZÓSZEDET

Apoptózis: aktív, szabályozott természetes sejthalál forma jellegzetes alaki és molekuláris jellemzőkkel

Nekrózis: a sejtek kóros külső behatásokra (oxigén hiány, fertőzés, mérgező anyag) bekövetkező passzív elhalása

Kaspáz: a sejtek apoptózisa során aktiválódó, abban meghatározó szerepet játszó fehérjebontó enzim