

## Šūnu diferenciacija un nāve

15. tēma

## Šūnu augšana, diferenciacija un nāve

Šūnu augšana ir neatgriezeniska šūnas izmēru palielināšanās. Šūnas var palielināties osmotisko īpašību dēļ, taču augšanas gadījumā palielināšanās ir saistīta ar iekššūnas sintētiskiem procesiem. Šūnas izmērus kontrolē šūnu signālsistēma un telpas lielums starp kaimiņu šūnām. Šūnas augšanai pēc mitozes seko diferenciacija. Diferenciacijas turpinājumā iestājas šūnas nāve.

## Šūnu diferenciacija

Šūnu diferenciacija ir apskatāma kā visa organisma ontogēnēzes daļa.

Sākotnējie impulsi nāk no gēniem, kas bija ekspresēti mātes organismā, t.i., mRNS, un olbaltumvielas, kas atradās jau neapaugļotā olšūnā.

Tālākie etapi ir atkarīgi no zigotas gēniem, bet vēlāk arī no kaimiņu šūnu mijiedarbības.

- Diferenciaciju var apskatīt, atbilstoši organisma un šūnu izmaiņām, embrionālās attīstības gaitā. Dzīvniekiem var izdalīt četras embrionālās attīstības stadijas:
- drostalošanās,
  - formas veidošana,
  - diferenciacija,
  - augšana.

## Drostalošanās

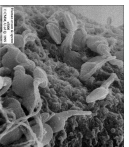
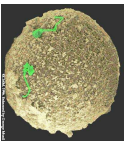
Zigotas mitoze un citokinēze veido daudz mazu šūnu. Katrai no tām ir genoms, kas ir identisks zigotas genomam. Drostalošanās beidzas ar blastulas (blastocistas) veidošanos. Šajā fāzē šūnas organizējas slāņos.

## Formas veidošana

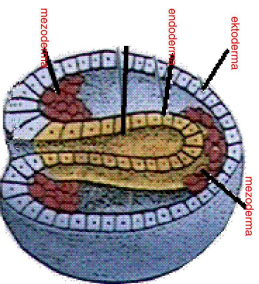
Formas veidošanas procesā parādās organisma *prekšpuse un aizmugure* (posterora un anteriorā puse), *vēderpuse un mugurpuse* (dorsālā un ventrālā puse), *labā un kreisā puse*. Gastrulācijas gaitā izveidojas sekojoši celmsūnu slāņi: *ektoderma, mezoderma un endoderma*. To veidošanos nosaka zigotas gēnu ekspresija. Formas veidošanas stadijā *nav redzamas morfoloģiskas atšķirības* starp šūnām. Dažādam šūnu grupām atšķiras regulējošo olbaltumvielu veidi, kas noteiks tālāko šūnu attīstību.

**Šajā etapā embrija šūnas diferencējas, t.i., veido daudzšūnu struktūras un iekššūnas struktūras, kas ir tipiskas pieaugušam organismam. Veidojas neironi, muskuļu šūnas, asins šūnas u.c. Tās apvienojas audos, audi – orgānos un orgāni – orgānu sistēmās.**

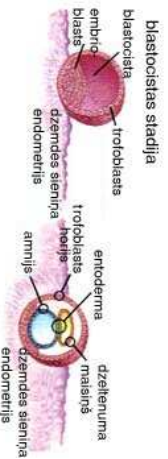
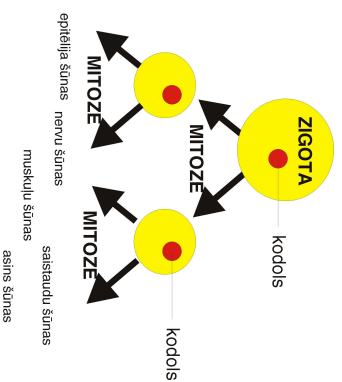
### Cilveka embrionālā attīstība



apauglota oīšūna	morula	blastocista	gastrula	embrijs
------------------	--------	-------------	----------	---------

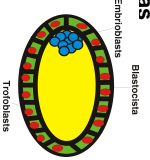


Ektoderma – epidermālais epitēlijs, nervu audi  
 Entoderma – entodermais epitēlijs  
 Mezoderma – endotēlijs, balstaudi, saistaudi, asinis



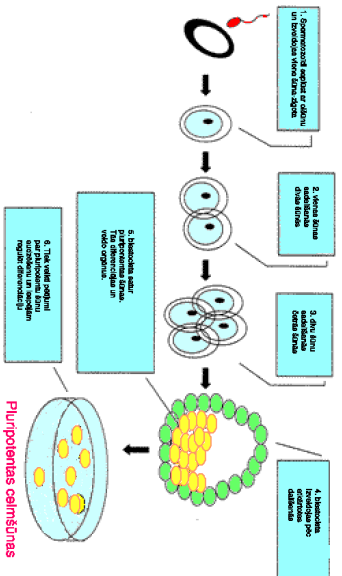
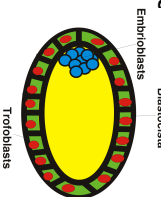
### Cilvēka šūnas

Metodes, kas ļauj iegūt transģēnas peles vai sapludināt bezkodola oīšūnu ar diferencētu aitas šūnu, tiek nedaudz izmaiņātas, lai tās izmantotu cilvēku embrionālo celmsūnu iegūšanai. Implantācijai izmantotajiem zīdītājdzīvnieku embrijiem ir blastocistas stadijā. To veido vairākas šūnu grupas: trofoblāsts – sfēriska šūnu grupa, kas ļauj implantēties dzemdē un veido ekstrāembrionālās membrānas; placenta; amnijs u.c. Iekšējā šūnu grupa veido jauno organismu. Šīs šūnas tiek uzskatītas par pluripotētām. Tas nozīmē, ka no tām var veidoties simtiem dažādu šūnu veidu – muskuļi, nervu šūnas u.c.



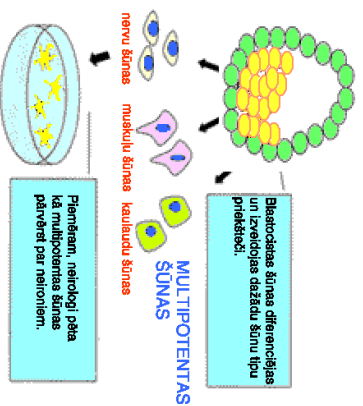
Ja no blastocistas atdala trofoblasta šūnas, var izdalīt iekšējo šūnu masu. Tās savukārt kopā ar fibroblastu šūnām var izmantot klonu veidošanai. Izveidojas praktiski nemirstīgu šūnu klons.

Pētījumi šajā virzienā parāda, kā darbojas cilvēka embrionālās attīstības ģenētiskie mehānismi un signālsistēma. Cilvēka embrionālo cilmsšūnu kultūras varētu izmantot dažādu diferencētu šūnu grupu iegūšanai, lai iegūtu insulīnu sekretojošas šūnas u.c. Cilmsšūnām būtu arī liela nozīme nefunkcionējošu cilvēku šūnu aizvietošanā.



## Cilmsšūnu veidi

- **Cilmsšūna** - nediferencēta šūna kas spēj dalīties un veidot citus specializētus šūnu veidus.
- **Totipotenta cilmsšūna** - cilmsšūna, kurai ir neirobežotas attīstības iespējas. Atrodamas embriogenezes sākumā, blastocistas stadijā.
- **Pluripotentas cilmsšūnas** - cilmsšūnas, kura ietver visus šūnu tipus, kādi atrodami embrijā pēc implantācijas, vai pieaugušā organismā.
- **Multipotenta cilmsšūna** - embrija šūna, kura veido daudzus diferencētu šūnu tipus.
- **Unipotenta cilmsšūna** - cilmsšūna, kura var izveidot tikai vienu diferencētu šūnu tipu.



## Ģenētiskās regulācijas problēmas

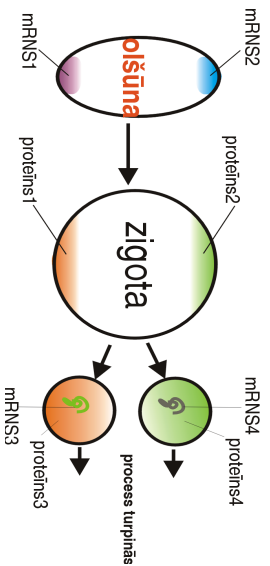
Zigotas genoms satur visus ģēnus, kas nepieciešami simtiem dažādu specializētu šūnu veidošanai, kas atrodas dažādās organisma daļās. Visi šie ģēni ietilpst divās grupās:

- “*housekeeping genes*” – ģēni, kas kodē RNS, kuru var izmantot visas šūnās, piemēram tRNS ģēni, enzīmi glikolīzei, membrānu struktūrolbaltumvielas u.c.
- *audu specifiski ģēni* – ģēni, kas kodē mRNS, kuru izmanto dažos šūnu veidos, piemēram, hemoglobīna ģēni, kuri ekspresējas tikai sarkano asiņu šūnu prekšēčos u.c.

Kā var panākt, ka specializēta šūna ekspresē tikai noteiktu ģēnu komplektu, nevis visus ģēnus?  
Regulējošie faktori sāk darboties no embrionālās attīstības sākuma.

- Apgaigota olšūna ir daudzkrāt lieklāka par normālu somatisku šūnu un tajā veidojas mRNS un olbaltumvielu koncentrāciju gradienti.
  - Drošaiološanās procesā zigota sadalās daudzās šūnās, kuras satur zīgotai identisku genomu.
  - Saīās šūnās ģēnu ekspresija ir atkarīga no olbaltumvielām (transkripcijas faktoriem u.c.), kas atrodas citoplazmā.
  - Šūnās transkripcijas faktoru veidi, daudzums un novietojums ir atkarīgs no to sākotnējās vietas zigotas citoplazmā.
  - Kad šūnās ir sasniegta specifiska ģēnu ekspresija, tās ar signālu palīdzību ietekmē kaimiņu šūnu attīstību.
- Tādā veidā pakāpeniski veidojas simtiem dažādu šūnu veidu.

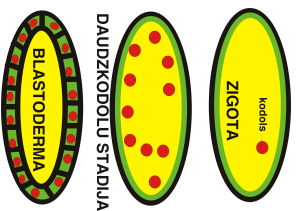
## Embrionālās attīstības sākums



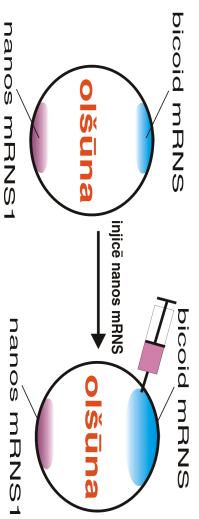
## Angļu mušīņas attīstības īpatnības

Angļu mušīņas *Drosophila* un citu insektu gadījumā drošstalošanās laikā notiek atkārtota mitoze, bet izpaliek citokinēze. Tādējādi veidojas šūna, kas satur daudzus tūkstošus kodolu. Attīstības gaitā tie migrē uz šūnas perifēriju, un notiek to atdalīšanās, veidojot mēliela izmēra šūnas. Rezultātā izveidojas blastodermma.

Polaritāti nosaka mātsūnā novietoto mRNA molekulu koncentrāciju gradienti.



Angļu mušīņu olās gēnam *bcd* - "bicoid" - veidojas mRNA gradients. Ola saņem transkriptus no pavadītājsūnām. Transporta virziens un signāls RNS molekulas 3' daļā nosaka augstu šo mRNA molekulu koncentrāciju anteriorajā daļā un zemu – pretējā pusē.



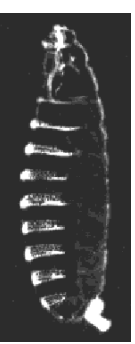
Pēc apaugļošanās sākas translācija. Izveidotā olbaltumviela ir atbildīga par kāpura galvas veidošanos. Savukārt olas pretējā pusē uzkrājas "nanos" olbaltumvielas, kuras ir atbildīgas par astes daļas veidošanos.

Vairāki eksperimenti parāda šo RNS molekulu nozīmi.

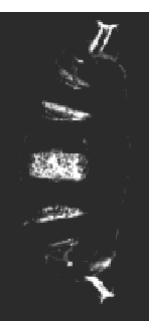
No šūnas anteriorās daļas tika atdalīta citoplazma, kura saturēja daudz *bcd* mRNA. Tās vietā ievadīja ar "nanos" mRNA bagātu citoplazmu no citas šūnas. Rezultātā izveidojās kāpurs ar asti abos galos. Citā eksperimentā citoplazmu ar "nanos" mRNA aizvietoja ar "bcd" saturošu citoplazmu. Tika iegūts pretējs rezultāts – kāpurs ar galvām abos galos.

Izveidoja arī transgēnas mušas, kuru gēnam, kas kodēja "nanos", tika pievienota 3' galā anteriorā novietojuma signālsekvence no *bcd* gēna. Tas lika "nanos" mRNA molekulām novietoties pretējā – anteriorajā pusē.

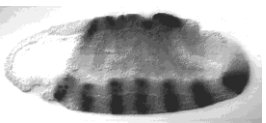
Normāls kāpurs.  
*E.Teilor un R.Lehman.*



Transgēns kāpurs.  
*E.Teilor un R.Lehman.*



- Līdzīgi citiem insektiem, tām ir posmaina uzbūve:
  - trīs segmenti veido galvas daļu ar mutēs daļām un antenām;
  - trīs segmenti veido krūtīs, kas satur trīs kāju pārus un vienu spārnu pāri;
  - astoņi segmenti veido vēdera daļu.
- Sākumā informāciju sniedz "bicoid" un "nanos" kodējošo mRNS molekulu gradienti, kuri veidojas pēc apaugļošanas.



Attēls no: P.A. Lawrence and BlacKwell Scientific Publications.

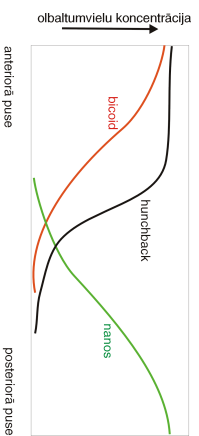
Gēns "pa pāriem trūkstošais" ("even-skipped" (*eve*)) tiek ekspresēts 7 no 14 augļu mušņas segmentiem.

*Eve* gēna promoteram ir piesaistīšanās vietas olbaltumvielām, kuras kodē "bicoid" (*bcd*), "hunchback" (*hb*), "giant" (*gt*), "Krüppel" (*Kr*).  
Gēna *eve* aktivācija tiek panākta ar "bicoid" un "hunchback" olbaltumvielu pievienošanu.  
Gēna *eve* represēšana tiek panākta ar "giant" un "Krüppel" olbaltumvielu pievienošanu.

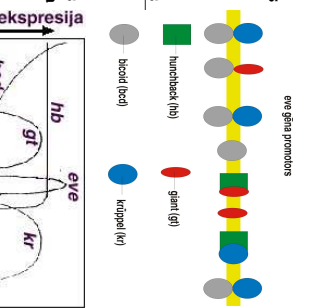
## Selektorģēni

*Ubx* pieder pie selektorģēnu grupas. Selektorģēni ir atbildīgi par citu gēnu ieslēgšanu vai izslēgšanu. Selektorģēni kodē transkripcijas faktoros. *Ubx* kodē transkripcijas faktoru, kas šajā segmentā T3 parasti tiek sintezēts lielā daudzumā. Tādējādi tā bojājumi kavē citu proteīnu sintēzi un izmaina segmenta morfoģenēzi.

Abas olbaltumvielas darbojas kā transkripcijas faktori. Olbaltumviela "bicoid" ieslēdz gēnu "hunchback" bet olbaltumviela "nanos" iepriekšminēto gēnu inaktivē. "Nanos" un "bicoid" darbības rezultātā izveidojas gēna daļā, bet tā ekspresija ir nomākta aizmugurē. Arī "hunchback" produkts ir transkripcijas faktors. Šo transkripcijas faktoru kombinācijas noteiktās embrija zonas regulē citu gēnu ieslēgšanos un izslēgšanos.



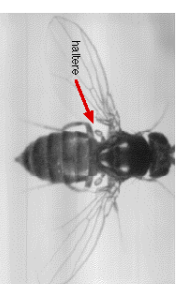
Vairākas vietas var kaļpot gan transkripcijas faktoru, gan inhibēšanas faktoru pievienošanai. Tāpēc liela nozīme ir šo proteīnu koncentrācijām šūnā, jo tas nosaka, cik liela mēra var ekspresēt *eve* gēnu.



"Giant" un "Krüppel" angstā koncentrācija noved pie *eve* ekspresijas ierobežošanas un robežzonas izveidošanās. Trešajā joslā darbojas citi promotori, kas neļauj represēt šī gēna transkripciju. Tādējādi izveidojas regulējošu faktoru komplekss, kas rada atšķirības dažādu segmentu gēnu ekspresijā.

## Augļu mušņas segmenti

Insekta ķermenis sastāv no trim daļām. Vidējo daļu veido trīs segmenti: T1, T2 un T3. Katram no segmentiem ir divas kājas. Vairumam insektu segmentiem T2 un T3 ir arī spārnu pāri. Divspārņiem spārnu pāris veidojas segmentā T2. Segmentam T3 veidojas balansēšanas orgāni.



Augļu mušīgu T3 segmenta iekšienē darbojas gēns *Ubx*, kas trucē spārnu veidošanos. Profesors E.B. Lewis izveidoja mutantu organismu, kuram balansēšanas orgāni bija aizvietoti ar otru spārnu pāri. Tas lika augļu mušīgām paraudēt lido spēju. Spārniem ir sarežģīta struktūra. Pat aseviskāšs gēnu mutācijas izraisa atšķirīgu segmenta T3 uzbūvi.



## “Hox” grupa

“Hox” grupa apvieno 8 “homeobox” gēnus. Divi no tiem ir *Amp* un *Ubx*. Visi šie gēni atrodas uz vienas *Drosophila* hromosomas un apvienoti vienā klasterī. Daudzām dzīvnieku sugām ir pārbaudīts vienas vienas “Hox” klasteris. To gēni ir homoloģiski *Drosophila* gēniem. Pelām un cilvēkiem ir četras dažādas hromosomas novietot “Hox” klasteri, kas cilvēkiem sastāv no 39gēniem. Līdzīgi kā augļu mušīgas gadījumā, tie ieslēdzas atbilstoši to novietojumam hromosomā (sākumā pirmais utt.). Zīdītāju gadījumā ir parādīts, ka divu atbilstošo “Hox” gēnu mutāciju gadījumā priekšējās neizveidojas kauli. Tas rāda, ka embriju genomā selektorgēni atrodas līdzīgās vietās, taču izveido tie orgāni ir atkarīgi no pieredības sistematiskajai grupai.

## Šūnu nāve

Visām šūnām var iestāties nāve. Tas notiek ievainojuma rezultātā (*nekroze*) vai pašnāvības rezultātā (*programēta šūnas nāve*).

Šūnu ievainojumus izraisa mehāniski bojājumi un toksiski ķīmiski savienojumi. Šūnā tie izsauc izmaiņu kaskādi.

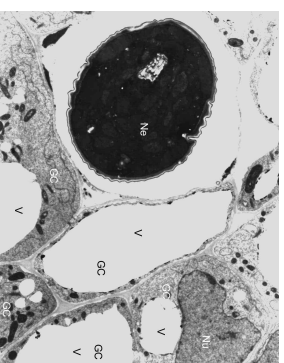
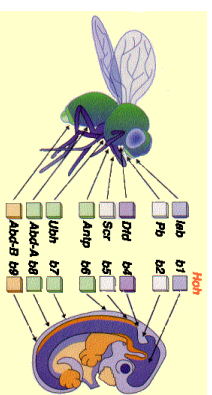
Šūnas un organelas plebriest. To izraisa membrānu selektīvās caurlaidības samazināšanās un ūdens daudzuma palielināšanās. Šūnu iekšējās sastāvdaļas un šūnas sadalās, kas noved pie iekaisuma reakcijas šajā audu daļā.

Parasti aktīvi ekspresē otru selektorgēnu *Amp* krāsu nodalījumā, bet represē galvas nodalījuma. Tādējādi *Amp* mutācijas var izraisīt tā ekspresiju galvas šūnās. Tad antenu vietā izveidojas kājas. *Amp* un *Ubx* gēni pieder pie “homeobox” grupas gēniem. Tas nozīmē, ka to kodējošā daļa satur apmēram 180 bp garu sekveni – “homeobox”. Sēdesmit aminoskābēs veido domēnu, kas atbild par olbaltumvielas molekulas pievienošanu DNS. Šī daļa, līdzīgi kā histonu olbaltumvielas, ir ārkārtīgi konservatīva. Piemēram, homoloģiskais peles gēns, līdzīgi kā *Amp*, antenu vienā var deteminēt kāju izveidošanos uz galvas.

Rezultātā var secināt, ka daudzos gēnos, kas veido organismu var ieslēgt vai izslēgt viens gēns. Šie selektorgēni var atsevišķā ķermeņa daļa nodrošināt sugai raksturīgā orgāna izveidošanos vai arī veidojas kāds cits orgāns, kas parasti veidojas citā ķermeņa daļā.

## “Homeobox” gēni:

- Kodē transkripcijas faktorus.
- Satur domēnus, kas pievienojas pie DNS.
- Darbojas noteiktā embrija zonā, atbilstoši novietojumam hromosomā.
- Veido divas grupas ANT-C un BX-C.

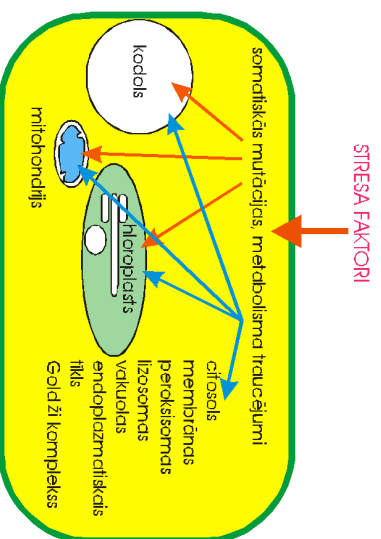


Kartupeļu šķirne Nicola inficēta ar vīrusu M. chitwoodi, vairākas gigantskāšs šūnas (GC) Novietots ap nematodi (Ne). Gigantskāšs šūnas redzama kondensēta citoplazma un palielināts kodols (Nu) un centrālā vakuola (V). [http://www.at-dream.nl/WP5\\_Results.htm](http://www.at-dream.nl/WP5_Results.htm)

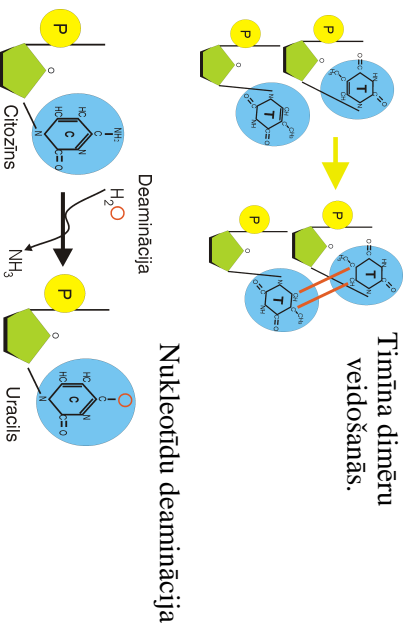
## Šūnu bojājumu cēloņi

- Mehāniski bojājumi;
- Fizikāli: temperatūra, UV un jonizējošā radiācija, mikroviļņi;
- Ķīmiski: skābekļa savienojumi, brīvie radikāļi, genotoksiski un proteotoksiski savienojumi;
- Barības vielu, skābekļa vai gaismas enerģijas trūkums;
- Patogēni: vīrusi, baktērijas, vienšūņi un sēnes.
- Programmēta šūnas nāve.

## Šūnu bojājumu veidi



## DNS bojājumu piemēri

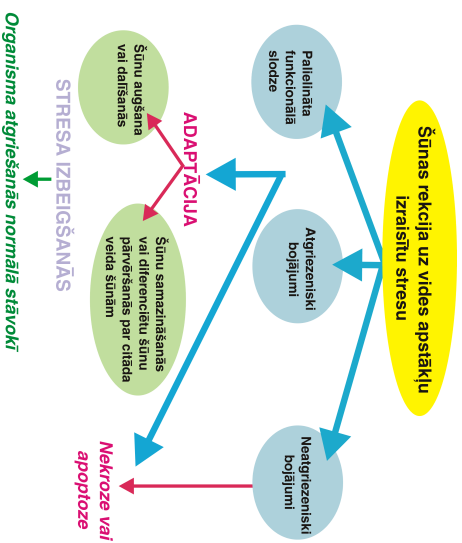


## Mehāniski bojājumi

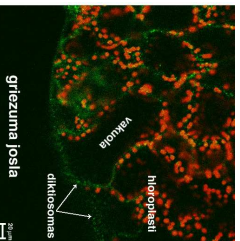
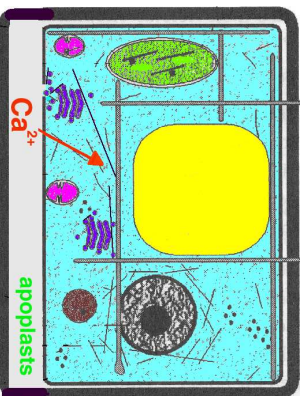
- Augu un dzīvnieku šūnas var bojāt mehāniski, patogēni vai zālēdāji. Organisma stratēģija ir vērstā uz atbildes reakcijas veidošanu organisma līmenī.

## Membrānas pārrāvumi

- Membrānas pārrāvums iēpludina  $Ca^{2+}$  citoplazmā.
- Maza bojājuma gadījumā: Iedarbojas šūnas signālsistēma; Sintezējas stressa hormoni;
- Goldži vezikulas ar aktīna mikrofilamentu palīdzību pārvietojas uz bojāto vietu.
- Liela bojājuma gadījumā notiek nekroze.



## Mazs membrānas bojājums



## Fizikālie un ķīmiskie stresa faktori

- iedarbojas uz nukleīnskābēm;
- iedarbojas uz olbaltumvielām (plazmatiskajā membrānā un protoplazmā);
- iedarbojas uz lipīdiem;
- (plazmatiskajā membrānā un organelu membrānās);
- izraisa oksidatīvo stresu (pastiprina aktīvu skābekļa savienojumu u.c. vielu veidošanos).

## Oksidatīvais stress

### Brīvie radikāļi normāla metabolisma apstākļos

Brīvie radikāļi un ūdeņraža peroksīds visvairāk veidojas:



Lizosomās;  
Peroksisomās;  
Mitohondrijos;  
Hloroplastos;  
Citosolā.

Superoksīda dismutāze;  
Glutatona peroksidāze;  
Katalāze;  
Tokoferols, u.c. enzīmi

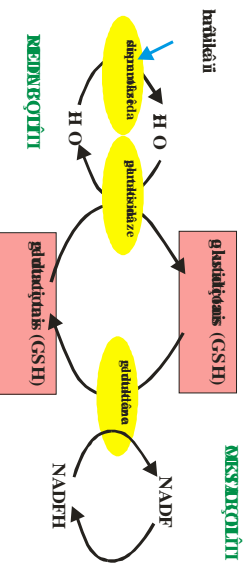
### Brīvie radikāļi stresa apstākļos



Lizosomās;  
Peroksisomās;  
Mitohondrijos;  
Hloroplastos;  
Citosolā.  
**PASTIPRINĀTI VEIDOLAS!!!**

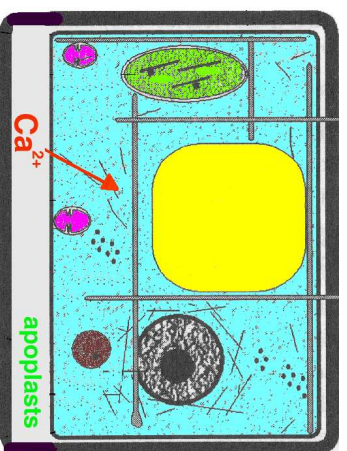
Superoksīda dismutāze/katalāze;  
Glutatona peroksidāze/reduktāze;  
Tokoferols, u.c. enzīmi.  
**NOĀRDA TIKAI DAĻU NO SAVIENOJUMIEM!!!**

Brīvos radikāļus sadala par ņidēni, molekulāro skābekli u.c. netoksiskiem savienojumiem:



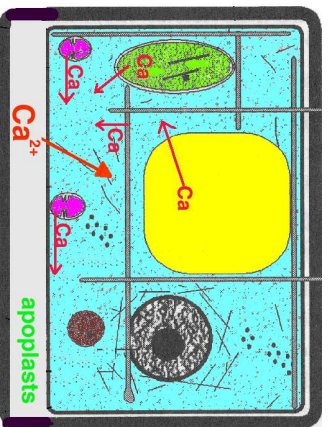
Antioksidācijas sistēma šūnā nodrošina augstu  $\text{H}_2\text{O}_2$ , reducētā glutatona un NADPH koncentrāciju.  
Stresa gadījumā pieaug  $\text{H}_2\text{O}_2$ , oksidētā glutatona un  $\text{NADP}^+$  koncentrācija.

## Oksidatīvais stress izraisa $\text{Ca}^{2+}$ importu citoplazmā





**Ca<sup>2+</sup> imports citoplazmā izraisa Ca<sup>2+</sup> izdalīšānu no organelām**

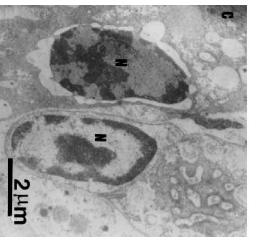


**Ca<sup>2+</sup> koncentrācijas pieaugums izraisa nekrozi**

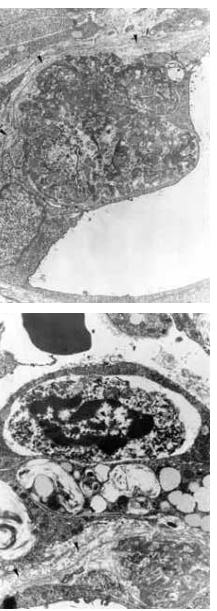
- Aktīvā Ca<sup>2+</sup> atkarīgās fosfolipāzes (noārdā membrānu lipīdus);
- aktīvā Ca<sup>2+</sup> atkarīgās proteāzes (noārdā citoplazmas olbaltumvielas);
- aktīvā Ca<sup>2+</sup> atkarīgās endonukleāzes (noārdā DNS un RNS);
- noārdā citoskeletu;
- dzīvnieku šūnas fragmentējas;
- augros saglabājas šūnu sienīņas.

### Kodolu nekroze

Paplašinās kodola apvalka starpmembrānu telpa; kodola centrā kondensējas hromatīns; citoplazma kļūst tumšāka - olbaltumvielas noārdas (izšķīst).



### Šūnas nekroze



1. Nekroze endotēlija šūnās. 2. Nekrotiska šūna makrofāgā.

Michal Walski & Barbara Gajkowska (2001) *The changes in the ultrastructure of the cerebrovascular junction after traumatic injury of the cerebral cortex in rats. Neuroendocrinology Letters*, 22: 19-26

### Skābekļa trūkums / hipoksija

**Pavājinās ATF sintēze mitohondrijos.**

- ATF trūkuma dēļ pavājinās aktīvais transports caur membrānām.
- Aktivējas glikolīze.
- pH citoplazmā pazeminās.
- Mainās attiecība starp kataboliskajām un anaboliskajām reakcijām.

### Skābekļa trūkums / hipoksija

**aktīvā transporta pavājināšanās**

↓  
**šūnu piebrišana**

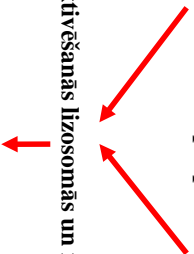
↓  
**šūnu salīpšana**

↓  
**membrānu atgrīzeniski/neatgrīzeniski bojājumi**

↓  
**Ca<sup>2+</sup> imports citosolā**

## Skābekļa trūkums / hipoksija

Ca<sup>2+</sup> imports citosolā      pH pazemināšanās citoplazmā



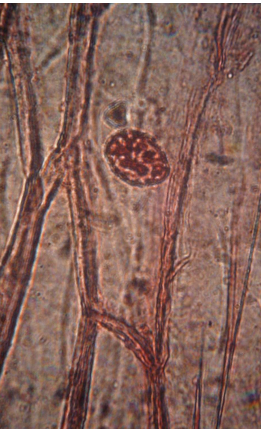
hidrolāžu aktīvēšanās lizosomās un izkļūšana citoplazmā

šūnas autolīze

Visi šie procesi seko stingri noteiktā secībā. Tāpēc bieži lieto terminu “programmēta šūnas nāve”. Šis process ir tikpat dabisks kā mitoze. Programmēto šūnas nāvi sauc arī par “apoptozi”.

Vārds apoptoze ir cēlies no latīņu valodas vārda “ptosis”, kas nozīmē izslēgšana, izdalīšana.

Kāpēc šūnām iestājas programmēta nāve? To nosaka bioloģiskais pulkstenis, līdzīgi kā mitozes iestāšanās. Tas notiek, piemēram, kurkuļa astes rezorbcijas gadījumā. Līdzīgi embrionālās attīstības gaitā notiek arī cilvēku ausu atmiršana, veidojot pirkstus, vai pārpalikušo šūnu atmiršana pēc sinapšu veidošanās starp smadzeņu neironu šūnām.



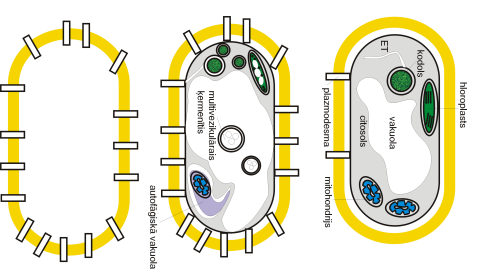
## Programmēta nāve sīpola šūnā

## Pašnāvība

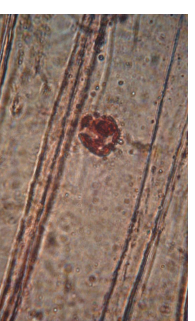
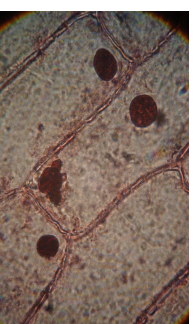
Šūnas cenšas uzturēt savas dzīvības funkcijas bezgalīgi, bet, kad šūnas virsmu sasniedz signālmolekulas, kuru ietekmē šūna nevar pārvarēt, ieslēdzas šūnas iznīcināšanas programma. Šūnas kuras ir ierosinātas izdarīt pašnāvību:

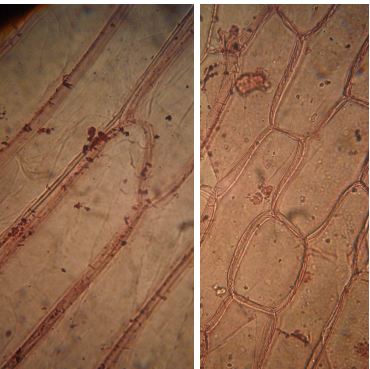
- izstiepjās;
- to mitohondriji sadalās, izdalot citohromu;
- ārpusē veido burbulveida izaugumus;
- kodola DNS un olbaltumvielas fragmentējas, un veidojas mikrokodoli;
- membrānu iekšienē novietotais fosfolipīds - fosfotidilserīns - tiek pavērsts pret membrānas ārpusi;
- pievienojas fagocitāro šūnu, piemēram, makrofāgu, membrānu receptoriem, un fagocitozes ceļā šūnu fragmenti tiek sadalīti fagocītu lizosomās;
- fagocitāro šūnu sekretētie citokīni kavē iekaisumu

## Programmēta nāve augu šūnā

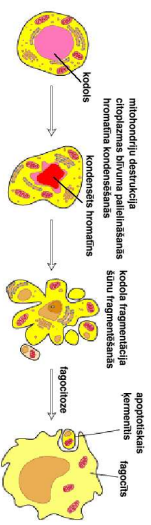


Apoptoze augu šūnā beidzas ar traheidveidīgo šūnu izveidošanos.

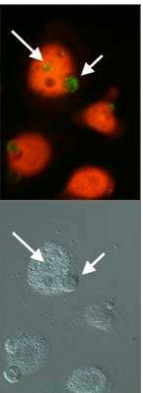
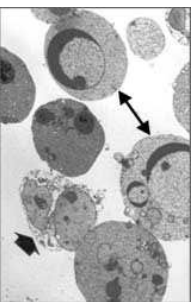




## Aoptoze dzīvnieku šūnā

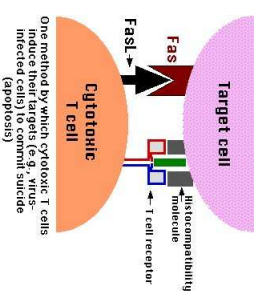


Aoptoze dzīvnieku šūnā nosleddzas ar šūnas fragmentāciju.



<http://www.apocytic.co.uk/apocytic/science/>

Programmētu šūnas nāvi izraisa arī bojātu šūnu parādīšanās. Tā notiek ar vīrusu inficētās šūnās. Pie tām tuvumā esošās T limfocītu šūnas nosūta signālmolekulas, kas izraisa aoptozi.



## Pozitīvie un negatīvie signāli

Šūnu aoptozi izraisa divi faktori: pozitīvu signālu trūkums un negatīvu signālu parādīšanās.

Šūnu izdzīvošanai nepieciešama nepārtraukta pozitīvu signālu klātbūtne. Tādi var nākt no citām šūnām vai pat no adhezijas ar kādu vīrsmu – ārpusšūnas matrkisu vai mēģenes sieniņu.

Neironiem par pozitīvo signālu kalpo augšanas faktors.

Limfocītiem, savukārt, ir svarīga mitozī veicinošās olbaltumvielas - Interleikīna-2 (IL-2) - klātbūtne.

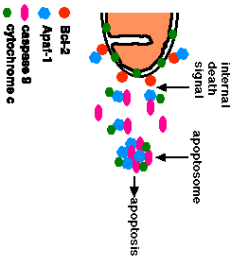
Imūnsistēmas darbības rezultātā efektoru šūnās tiek izaukta pašiznīcināšanās programma, lai novērstu to ietekmi uz citām šūnām. Aoptoze var notikt pat pašās T limfocītu šūnās. Mutāciju rezultātā aoptotiskajā sistēmā rodas traucējumi, kas noved pie sliktām, kas saistītas ar autoimunitāti.

Olbaltumviela p53 pārbauda DNS bojājumus šūnas cikla G1 un G2 periodā. DNS mutācijas gadījumā tā šūnas veidojas pastiprināti. Ja notiek mutācijas olbaltumvielas p53 kodējošā gēnā, tas noved pie vēža veidošanās, jo šī olbaltumviela kavē aoptozi.

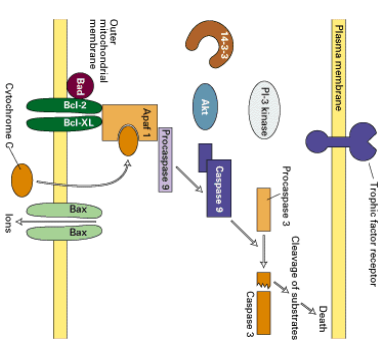
## Apoptozes mehānismi

Apoptozi var izraisīt signāli, kuri rodas šūnas iekšienē. Ārējās signālmolekulas var kalpot par apoptozes aktivizētājiem, kuri pēc tam pievienojas pie šūnas plazmas membrānas. Vislabāk izpētītie ir TNF, limfotīns un Fas ligande.

- Par negatīvajiem signāļiem kalpo:
- oksidantu paaugstināšanās šūnā;
  - DNS bojājumi, kurus var izraisīt UV un jonizējošā radiācija u.c.;
  - signālmolekulas, kuras pievienojas pie noteiktiem receptoriem un inducē apoptozes programmu. Šāda signālmolekula ir tumora nekrozes faktors alfa (TNF), kurš pievienojas pie TNF receptoriem; limfotoksīns (tumora nekrozes faktors beta), kurš ar l pievienojas pie TNF receptoriem; Fas ligande, kas pievienojas pie šūnu virsmas receptora Fas u.c.

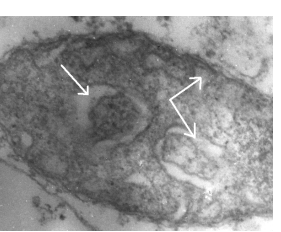
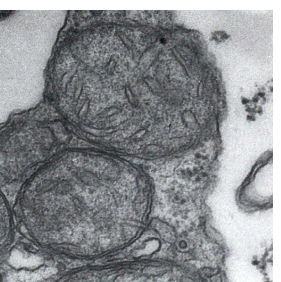


Apoptozes gadījumā pie mitohondrijiem pievienojas signālmolekulas. Tās izraisa citohroma c atdalīšanos no mitohondriju membrānas un to transportu uz citosolu. Citosolā tās izsauc proteolītisku kompleksu veidošanos.



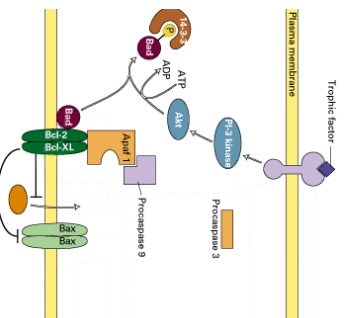
Trofiska faktora trūkuma gadījumā, pro apoptotiskā olbaltumviela *Bad* pievienojas pie anti apoptotiskām olbaltumvielām *Bcl-2* un *Bcl-XL*, kuras atrodas mitohondriju membrānā. Tas traucē šīm olbaltumviela sabīsties ar membrānas olbaltumvielu *Bax*. Tā rezultātā *Bax* membrānā veido kanālus, kas pasīpina jonu plūsmu. Tas noved pie citohroma c atdalīšanās mitohondriju starpmembrānu telpā. Citohroms c savienojas ar adaptorolbaltumvielu *Apaf-1*. Tas izraisa kaspāžu aktivēšanas kaskādi, kas noved pie šūnas nāves. Pec B, Petmana un C.E. Hendersona (1998), Neuron 20, 633.

## Kristu deformācija stresa apstākļos



Mitohondrija kristas aktīvā funkcionālā stāvoklī

Mitohondrijs ar kondensētām kristām



Trofiska faktora klātbūtne vairākas šūnas aktīve proteīnkināzes *PI-3* aktivizēti. Tas aktivē proteīnkināzi *Akt*, kura fosforilē *Bad*. Fosforilētais *Bad* veido kompleksu ar olbaltumvielu 14-3-3. Fosforilētais *Bad* veido kompleksu ar olbaltumvielām *Bcl-2* un *Bcl-XL* inhibitor *Bax* aktivizēti. Tas novērš citohroma c izdalīšanos citosolā un neļauj iedarbināt kaspāžu aktivēšanas kaskādi.

Pec B, Petmana un C.E. Hendersona (1998), Neuron 20, 633.

## Apoptoze un vēzis

Daudzu vēža veidu gadījumā apoptotiskā sistēma nedarbojas. Cilvēku papilomas vīruss (HPV) var izraisīt vairākus vēža veidus. Viena no gadījumiem tiek ražota olbaltumviela E6, kas piesaistās pie p53 gēna promotora. Epšteina-Bara vīruss (EBV) izraisa Burkīta limfomu. Šis slimības gadījumā tiek ražota olbaltumviela, kas atgādina *Bcl-2*. Turklāt cita, slimībai raksturīga, olbaltumviela izraisa šūnas pašas olbaltumvielas *Bcl-2* sintēzes aktivizēšanos. Rezultātā šūnas kļūst rezistentas pret apoptozi un turpina vairošanās un augšanas procesu.

Melanomas gadījumā vīrusi nav iesaistīti. Dažos B-šūnu leikēmijas un limfomas gadījumos notiek aktīva *Bcl-2* sintēze. To izraisa *Bcl-2* gēna translokācija. Tādējādi var secināt, ka iekššūnas mehānismi var izraisīt gan programētu šūnas nāvi, gan šo procesu inaktivēt .