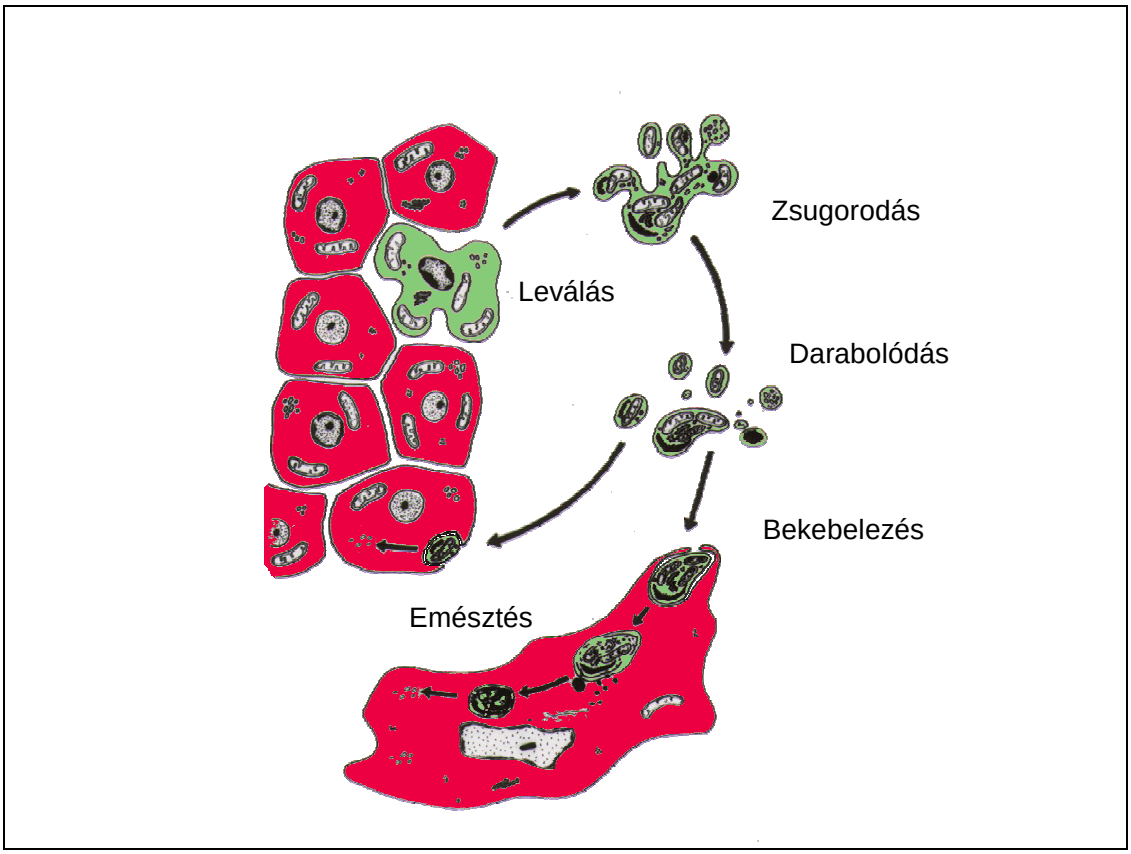
TERMÉSZETES SEJTHALÁL, PROGRAMOZOTT SEJTHALÁL, NEKRÓZIS, APOPTÓZIS

Fésüs László

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 a neutrophil granulocytáké gyulladásos jelenségek hiányában néhány óra, a vörösvértesteké átlagosan 120 nap. A testfelszínen a sejtkicserélődés 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 nekrózis* különböző formáinak feltárására irányult, ezeket a korabeli patológia- és kórszövettankönyvek 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 morfológiai jellegzetességeit. Feltételezték, hogy a megfigyelt alaki (morfológiai) változások hátterében kontrollállt szubcelluláris események sorozata zajlik, a sejtek öndestrukcióját elősegítendő. Ekkor jelenik meg az irodalomban az *aktív sejtelhalás*t 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 szervekben, 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

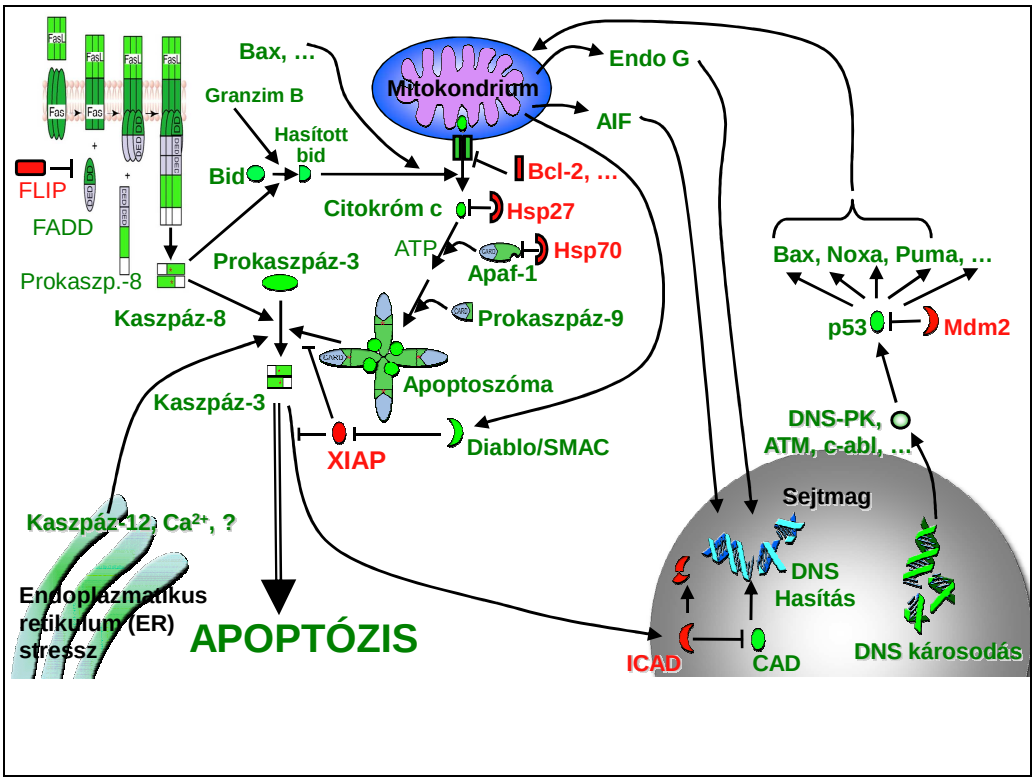
Ezzel elfogadottá vált, hogy a sejthalál nemcsak esetleges, mellékes része az életnek, hanem épp olyan fontos és szigorúan szabályozott módon zajló életjelenség, mint például a sejtosztódás, az anyagcsere, az axonnövekedés. Ma már tudjuk, hogy az emberi szervezetben naponta több tíz milliárd sejt hal 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 elemésztik.

Az 1980-as évektől sorra kezdték azonosítani az apoptózis kontrolljában szerepet játszó géneket, valamint a főbb molekuláris történéseket, és nemrégiben (2002) az orvosi Nobel-díjat éppen a programozott sejthalál genetikai regulációjában 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 sejtnek 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 keresztkötő transzglutaminázok.

Az apoptózis fő végrehajtó molekulái a kaszpázok 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 kaszpázok aktiválódásához: az intrinszik vagy mitokondriumfüggő és az extrinszik vagy halálreceptor-mediált útvonal. Az apoptózis extrinszik útvonalát sejtfelszíni receptorokhoz kötődő specifikus ligandok

aktiválják, míg az intrinszik 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 sejtorganellumok (pl. az endoplazmás retikulum), illetve a sejtmag is, bár ezek elsősorban szintén az intrinszik (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 fagocitózisát.



2. ábra. Négy sejtszervecskéből induló biokémiai útvonal vezethet kaszpázfüggő 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 sejtszervecskék. A zöld színnel bemutatott molekulák az apoptózist elősegítők, a piros színnel jelzettek az azt gátlók (mind a négy útvonal esetében van ilyen).

A halálreceptor-mediált útvonalat (az ábra bal oldalán) sejtfelszíni receptorok (pl. TNF-receptor, Fas) ligandjainak megkötődése aktiválja. A folyamat során adapter proteinek (pl. FADD, Fas associated death domain) közvetítésével kaszpáz-8 kötődik a receptorokhoz ún. homofil interakciós domének (DD, death domain; DED, death effector domain) révén. Ez a ligandindukált komplexképződés vezet a kaszpáz-8 aktiválódásához, ez azután proteolitikusan aktiválja a kaszpáz-3-at, illetve hasíthatja a Bcl-2 fehérjecsalád egyik proapoptotikus tagját, a BID-et, amely a mitokondriumokba transzlokálódva, a citokróm-C kiáramlásának facilitálásával bekapcsolja a sejthalál mitokondriális útvonalát. A kaszpáz-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 – APAF1 (apoptosis activating factor) és a kaszpáz-9 molekulákkal képez komplexet (apoptoszóma), ennek során a kaszpáz-9 aktiválódik. Az aktivált kaszpáz-9 ezt követően aktiválja a kaszpáz-3-at, illetve a többi effektor kaszpázokat. A szintén a mitokondriumokból kiszabaduló AIF (apoptosis inducing factor) és endonukleáz-G (EndoG) a magban fejti ki hatását, a SMAC/Diablo pedig kaszpázinhibitorok (IAP, inhibitor of apoptosis proteins) szekvesztrálásával segíti elő a sejthalál lezajlását. Az apoptózist gyakran a sejtmagban bekövetkező olyan génexpresszió-változás (lásd p53-hatás) indítja el, amely sejthalálligand- vagy -receptorszintézist, illetve mitokondriális hatást (citokróm-C-kiszabadulást) eredményez. A kaszpáz-3 a leghatékonyabb effektor kaszpáz, 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 inhibítorát, az ICAD-ot.

Az apoptózis igen nagy orvosbiológiai jelentőséggel bír, a folyamat élettani szabályozásának felborulása sok kórkép kialakulásában vesz részt. A sejtek szükséges elhalásának elmaradása rákos megbetegedésekhez vezet. Ha a sejtek elhalása gyakoribb, mint pótlásuk, vagy olyan sejteket érint, amelyek nem pótolhatók, úgy sorvadásos vagy szervi elégtelenségben megnyilvánuló betegségek alakulnak ki.

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