

WIESŁAW DEPTUŁA, DARIA WILCZACKA

artykuł przeglądowy

Apoptoza – zagadnienia znane i nieznanne

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego,
ul. Felczaka 3a, 71-412 Szczecin

Ogólna charakterystyka apoptozy

Początek badań nad apoptozą łączy się z nazwiskami Glücksmanna i Saundersa (cyt. 13, 25 oraz 38). Jednak postępu w zrozumieniu i interpretacji tego zjawiska dokonał Kerr, śledzący ewolucję mięszu wątrobowego (27). W 1972 r. Kerr i wsp. (cyt. 20) wprowadzili termin apoptoza – z greckiego *apoptosis*, oznaczający opadanie płatków kwiatów lub liści drzew. Apoptoza przebiega w dwóch etapach, a mianowicie najpierw dochodzi do indukcji procesu samounicestwienia, a następnie następuje uaktywnienie genów, których produkty biorą udział w samounicestwieniu. W obrazie mikroskopowym (mikroskopu elektronowego) komórki ginącej śmiercią apoptotyczną widoczny jest pełny „komfort” organizacyjny struktur komórkowych, tj. mitochondria, siateczka śródplazmatyczna, a brak jest typowych objawów śmierci nekrotycznej (24, 26). Termin apoptozy zwany też samobójczą śmiercią komórki używa się zamiennie z pojęciem zaprogramowanej (programowanej) śmierci komórki (*programmed cell death – PCD*). Wiele faktów wskazuje jednak na istnienie różnic w obu procesach. Otóż termin – śmierć programowana – opisuje naturalną, fizjologiczną śmierć komórki będącej elementem wielokomórkowego organizmu, zwykle w wyniku jej starzenia się (54). Mówi się, że komórka altruistycznie popełnia samobójstwo dla dobra całego organizmu. Apoptoza zaś to termin opisujący śmierć komórki pod wpływem czynników uszkadzających, głównie zewnątrzkomórkowych (np. substancje karcynogenne, cytostatyki, czynniki fizyczne). Często apoptoza w swym przebiegu nie różni się jednak od śmierci programowanej. Stąd powszechnie przyjmuje się, że większość rodzajów PCD ma charakter śmierci apoptotycznej, która może przebiegać zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych (24, 35, 54). Apoptoza ma miejsce tak w komórkach prawidłowych jak i patologicznych np.: zakażonych wirusami, uszkodzonych pod wpływem promieniowania jonizującego i UV oraz w komórkach dotkniętych procesem nowotworowym (11, 22, 48, 54).

Zasięg apoptozy jest bardzo szeroki, tj. obejmuje tak metamorfozę jak i różne fazy rozwojowe zwi-

erzą. Fizjologiczna śmierć komórki (apoptoza) u ssaków ma miejsce m.in. w trakcie kształtowania jelit, rozwoju kończyn, chrząstek i kości, zrastania się podniebienia, formowania siatkówki, rozwoju śluzówki, nabłonka kory nadnerczy i podczas spermatogonii. Ma ona miejsce również w komórkach limfatycznych po aktywacji układu odpornościowego, gdzie służy jako mechanizm negatywnej selekcji (*grasica*), w którym pewne komórki z potencjalnymi możliwościami wywoływania autoreakcji, są usuwane przed osiągnięciem pełnej dojrzałości (cyt. 8 oraz 20, 28, 34). PCD jest niezbędna dla zachowania homeostazy komórek, ich struktury i poziomu przemian biochemicznych. Przykładem może być śmierć limfocytów B i T z nieprawidłowo rozmieszczonymi receptorami, śmierć zainfekowanych wirusem komórek gospodarza w wyniku działania cytotoksycznych limfocytów T, uwstecznienie gruczołu mlekowego po zakończeniu laktacji, macicy po porodzie czy zmiany organizacji błony śluzowej trzonu macicy w cyklu menstruacyjnym. Apoptoza obserwowana jest też w nadnerczach płodów i organizmów dorosłych np.: gruczole krokowym, jajnikach po ograniczeniu podaży hormonów ACTH, androgenów i progesteronu. Obecnie lista substancji wprowadzających komórki w apoptozę jest bardzo długa i są to m.in. czynniki o charakterze hormonów białkowych i peptydowych, witamin, cytokin, monokin, jonoforów, antymetabolitów, leków, przeciwciał, antygenów, antagonistów receptorów oraz białek szoku termicznego (HSP) (20, 26, 35). Zaprogramowana śmierć komórki obserwowana jest również w korze nadnerczy i grasicy po podaniu glukokortykoidów, a nawet w procesie przedwczesnej śmierci poszczególnych rodzajów neuronów podczas choroby Alzheimera i Parkinsona (cyt. 7, 8). Spadek zdolności komórek do apoptozy występuje wraz z wiekiem organizmu i jest postrzegany jako załamanie się sił obronnych. Najprawdopodobniej wynika to z faktu nagromadzenia się w organizmie uszkodzonych komórek, które nie mogą być usunięte wskutek zaburzeń w jego funkcjonowaniu. Stąd przyjmuje się, że apoptoza – to także jeden z wielu mechanizmów oporności organizmu (45).

Porównanie martwicy i apoptozy

W każdym organizmie wielokomórkowym procesowi powstawania nowych komórek towarzyszy stale zjawisko eliminacji komórek zbędnych lub uszkodzonych. Komórki takie mają ginąć tzw. śmiercią martwiczą (nekrotyczną) lub poprzez tzw. zaprogramowaną śmierć komórki (22). Podstawowe różnice morfologiczne i biochemiczne między dwoma sposobami śmierci komórki przedstawia tab. 1.

Tab. 1. Podstawowe cechy apoptozy i nekrozy (24, 26, 32)

APOPTOZA (zaprogramowana śmierć komórki)	NEKROZA (martwica, nekrotyczna śmierć komórki)
rozkład DNA jest precyzyjny	rozkład DNA nie jest charakterystyczny
objętość komórki maleje	objętość komórki rośnie
struktury cytoplazmatyczne zachowują pełną integralność	uszkodzenie błon cytoplazmatycznych, obrzęk mitochondriów, pękanie komórki, wyciek składników
komórki rozpadają się, uwalniają ciała apoptotyczne i są fagocytowane przez sąsiednie komórki	fagocytoza przez makrofagi i inne komórki odczynu zapalnego
brak odczynu zapalnego	zawsze występuje odczyn zapalny

W martwicy wcześniej dochodzi do obrzęku mitochondriów, zaburzeń ich funkcji i komórka szybko przestaje utrzymywać homeostazę. Uszkodzeniu ulegają w pierwszej kolejności błony cytoplazmatyczne, w efekcie dochodzi do pęcznienia komórki i jej rozerwania, a zawartość komórki zostaje wyrzucona do otaczającej tkanki dając odpowiedź zapalną, która to wtórnie uszkadza tkankę (47, 49). W śmierci tej występują nadto rozległe ogniska martwicy, co w sposób swoisty odróżnia nekrozę od apoptozy. Rozkład DNA w tym sposobie obumierania polega na dezintegracji zarówno DNA jak i histonów (24, 26).

W przypadku śmierci apoptotycznej dominują zmiany w obrębie jądra komórkowego. W przeciwieństwie do martwicy w apoptozie pierwszą zmianą jest pofałdowanie błony komórkowej i wytworzenie na jej powierzchni wielu drobnych wypukleń (*zeiosis*) (47, 49). Komórka ulega obkurczeniu, cytoplazma zagęszcza się, a w jądrze komórki już po 2 godzinach od zadziałania czynnika apoptotycznego obserwuje się dezintegrację chromatyny (tzn. przekształca się w grube ziarna, które gromadzą się w obwodzie jądra). Taki uporządkowany układ ziaren w jądrze ginącej komórki wynika z działania endonukleaz (tj. enzymów zależnych od jonów Ca i Mg, hamowanych przez jony Zn, o masie 18 000, zawierających w cząsteczce aktywne

grupy SH-24, 54). Enzymy te tną dwuniciowy DNA między nukleosomami, dając w efekcie tzw. drabinę DNA (43), widoczną w czasie elektroforezy w żelu agarowym (w przypadku martwicy nieregularne rozszczepienie DNA daje obraz tzw. rozmazu DNA). Komórki ginące śmiercią apoptotyczną do czasu tzw. punktu nieodwracalności procesu, zachowują całkowitą integralność. W momencie rozpadu uwalniają ciała apoptotyczne, które są fagocytowane przez komórki sąsiadujące (np. w wątrobie przez komórki wątroby) stąd nie dochodzi do odczynu zapalnego (24, 54).

Powszechnie uważa się, że mechanizmem inicjującym apoptozę jest napływ jonów Ca do wnętrza komórki i aktywacja endonukleaz zależnych od jonów Ca (obecnie określanych jako kaspazy) i (lub) aktywacja ekspresji pewnych genów (*bcl-2*, *bax*, *c-myc*, *APO-1/Fas*, p 53) (12, 29, 37, 43). Wykazano (1, 46), że procesowi apoptozy ulegają głównie komórki wrażliwe, tj. o krótkim czasie przeżycia, komórki zaprogramowane do śmierci w rozwoju embrionalnym, komórki autoreaktywne, komórki starzejące się oraz komórki poddane krótkiemu działaniu wysokiej temperatury, a następnie umieszczone w 37°C. Identyfikację tego zjawiska w tkankach można prowadzić m.in. poprzez – mikroskopię świetlną, elektryczną, cytofluorometrię przepływową oraz metody czynnościowe (tab. 2).

Czynniki indukujące i hamujące apoptozę

Apoptozę może wywołać wiele czynników, wspomniane promieniowanie jonizujące, UV, szok ciepła i zimna, cytostatyki, wolne rodniki, glukokortykoidy, TNF-alfa (czynnik martwicy nowotworu), przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi Fas/Apo1 i niedobór czynników wzrostu (12, 31, 39, 42). Apoptozę indukują także czynniki uszkadzające DNA, które działają przez aktywację genu p53, np. HSP, mitomycyna C, cis-platyna, winblastyna, aktynomycyna D, 5-fluorouracyl, czynniki uszkadzające wrzeciono podziałowe (kolchicyna), czynniki podnoszące poziom wewnątrzkomórkowego wapnia (jonofor A23187 TNF- α) oraz nadmiar TGF- α (transformujący czynnik wzrostu α) lub MIP-1 (zapalna proteina makrofagowa).

Mimo znajomości tych faktów niewiele wiadomo na temat dróg przekazywania sygnału do apoptozy. Stwierdzono, że IL-3, GM-CSF (czynnik stymulujący kolonie granulocytno-makrofagowe), G-CSF (czynnik stymulujący kolonie granulocytno) i IL-6, hamują apoptozę w komórkach mieloidalnych linii

Tab. 2. Metody identyfikacji apoptozy (1, 46)

1. MIKROSKOPIA ŚWIETLNA

- a) preparaty barwione standardowo metodą May-Grünwald-Giemzy
- b) preparaty komórek barwionych przyżyciowo barwnikami łączącymi się z DNA komórkowymi (oranż akrydynowy, Hoechst 33342)

2. MIKROSKOPIA ELEKTRONOWA**3. CYTOFLUOROMETRIA PRZEPLYWOWA****4. METODY CZYNNOŚCIOWE**

- a) przeżywalność komórek mierzona metodą pochłaniania błękitu trypanu
- b) ocena klonogenności (hodowla komórek na podłożu półstałym i liczenie kolonii po określonej liczbie dni)

5. METODY OCENIAJĄCE DNA Z KOMÓREK, KTÓRE PRZESZŁY APOPTOZĘ

- a) ocena ilości DNA, który uległ fragmentacji pod wpływem uruchomienia programu śmierci
- b) elektroforeza na żelu agarozowym pofragmentowanego DNA i uzyskanie charakterystycznego wzoru „drabiny”, który może być uwidoczony w barwieniu bromkiem etydyny w świetle UV lub eksponującą kliszą autoradiograficzną na działanie wysuszonego żelu (DNA komórkowy przed procesami indukcji apoptozy, ekstradycji i elektroforezy musi być znakowany izotopem 125 lub $^3\text{H-TdR}$).

białaczkowych, wywoływana przez TGF- β (transformujący czynnik wzrostu β) i inne. Wykazano ponadto, że IL-6 hamuje apoptozę komórek mieloidalnej linii białaczkowej indukowaną przez białko p53, a IL-4 jest inhibitorem indukowanej hydrokortyzonem apoptozy w komórkach przewlekłej białaczki limfatycznej (35). Duke i wsp. (9, 10) wykazali, że limfocyty T pozbawione stymulacji IL-2 ulegają apoptozie. Stwierdzono, że w inicjowaniu tego procesu ważną rolę może odgrywać wiązanie się przeciwciał lub ligandów z receptorami błonowymi np. wykazano, że przeciwciała skierowane przeciw proteinom błonowym Apo-1/Fas, mogą indukować śmierć limfocytów T w mechanizmie apoptozy (54).

Rola apoptozy w procesach odpornościowych

Zaprogramowana śmierć komórki odgrywa kluczową rolę w wielu procesach odpornościowych. Mechanizm apoptozy jest odpowiedzialny za negatywną selekcję limfocytów T w grasicy, gdzie odbywa się przegrupowanie fragmentów genów odpowiedzialnych za syntezę receptora limfocytów T. Komórki te mając receptory o dużym powinowactwie do własnych antygenów, są eliminowane w procesie apoptozy. Przypuszcza się, że za pomocą apoptozy odbywa się eliminacja komórek T cytotoksycznych. Odbywa się to w ten sposób, że pobudzone obecnością antygeny limfocyty T pomocnicze, wytwarzają liczne czynniki m.in. IL-2 i 4. W tym czasie na powierzchni limfocytów cytotoksycznych zwiększa się ekspresja receptora dla IL-2. Wiązanie się IL-2 z receptorem swoistym dla niej, prowadzi do pobudzenia i proliferacji antygenowo specyficznych limfocytów T cytotoksycznych, które usu-

wając antygen giną w mechanizmie apoptozy wraz z komórkami docelowymi (9, 17, 25, 34).

W zespole nabytego niedoboru odporności (AIDS) pomocnicze limfocyty T są niszczone w ten sam sposób, z tym, że apoptoza może być powodowana przez wiele mitogenów (5, 17).

Apoptoza komórek nowotworowych

Apoptoza zapobiega powstawaniu nowotworów, ale także wpływa na ich progresję, stąd może być mechanizmem obronnym w procesie kancerogenezy (4, 16, 51). Zjawisko to w różnym nasileniu występuje w prawie wszystkich nie poddawanych leczeniu nowotworach, indukowanych prawdopodobnie przez limfocyty T cytotoksyczne i (lub) TNG- α uwalnianym przez makrofagi. Występowanie tego typu śmierci komórki w nowotworach wpływa na ich łagodny przebieg (51). Wśród genów biorących udział w regulacji apoptozy szczególną rolę odgrywa gen p53, którego podwyższona ekspresja wywołuje apoptozę w wielu komórkach (4, 40, 42). Stwierdzono także jego dużą ekspresję w komórkach z uszkodzonym DNA, jako że gen ten bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, gdyż zatrzymuje rozwój komórki w fazie G₁ i „daje jej czas” na naprawę DNA. Jeżeli komórka nie jest w stanie sprostać naprawie to „popelnia samobójstwo” w ucieczce przed transformacją nowotworową np. zarejestrowano to w tymocytach myszy pozbawionych genu p53 (16, 42). Wykazano także (57), że białko p53 (produkt genu p53) blokuje replikację obcego DNA, stąd wirusy powodujące proces nowotworzenia atakujące komórkę, muszą zneutralizować to białko. Tak właściwie działają adenowirusy ludzkie poprzez łączenie się swoistego białka (E1B) z biał-

kiem p53. W ten sposób dochodzi do neutralizacji białka P53, a to powoduje, że komórka nowotworowa bez czynnego białka P53 nie ulega apoptozie.

Badania wykazały, że wiele leków przeciwnowotworowych może indukować apoptozę, np.: leki alkilujące, niektóre antymetabolity, winkrystyna, czy glukokortykosteroidy (44). Działają one za pośrednictwem apoptozy i ma to szczególne znaczenie w guzach o małej frakcji proliferacyjnej, np. w chłoniakach o małym stopniu złośliwości, wykazujących dużą ekspresję genu *bcl-2* (gen hamujący śmierć komórek). Stąd sugeruje się, iż ze względu, że regresja wielu guzów nowotworowych zachodzi w mechanizmie apoptozy, jej selektywna indukcja w komórkach nowotworowych, może stać się nową metodą leczenia nowotworów. Wykazano, że przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw antygenowi powierzchniowemu Apo-1 obecnemu na komórkach wielu limfoidalnych linii nowotworowych, które podano myszom z przeszczepionymi ludzkimi limfoblastycznymi liniami nowotworowymi, powodowały całkowitą regresję nowotworu, którego komórki wykazywały typowe cechy apoptozy (17, 53).

Genetyczne mechanizmy regulujące apoptozę

Programowana śmierć komórki to proces aktywny, wymagający ekspresji wielu genów, syntezy białek i RNA. Białka biorące udział w apoptozie w normalnych warunkach nie znajdują się w komórce i muszą być syntetyzowane *de novo*. Do dzisiaj udało się poznać kilka antagonistycznie działających „układów genów”. Są to geny: *ced-3*, *ced-4*, *ced-9*, geny *bcl-2* i *bax*, geny *bcl-x*, *ICE* i *crmA* (cyt. 8 oraz 19, 47, 49). Postęp w poznaniu genowej regulacji apoptozy związany jest z nicieniem *Caenorhabditis elegans*. Określono u niego czynność 10 genów tzw. układu *ced* (cell death abnormal) oraz konserwatywnego genu *clk-1* warunkującego poziom przemian fizjologicznych w komórce (cyt. 8 oraz 11). U obleńca tego w procesie morfogenezy umiera 131 komórek. W komórkach tych są aktywne tzw. geny „śmierci” *ced-3* i *ced-4*. Natomiast w pozostałych komórkach, które przeżywają okres morfogenezy jest aktywny gen *ced-9*, który jak wykazano hamuje apoptozę. Do dziś nie udało się wykryć u ssaków kompletnego zespołu genów zawiadujących apoptozą, odpowiadającego układowi *ced* u nicieni. Istnieją jednak pewne analogie i tak gen *ced-9* uznaje się za homologiczny z *bcl-2* u ssaków (22% homologii), gdyż przeniesiony ludzki gen *bcl-2* do komórki nicienia wywołuje w niej supresję PCD. Dowo-

dzi to, że to zjawisko, jak i niektóre mechanizmy kontrolujące go, zachowały się w ewolucji i występowały już począwszy od prymitywnych form istnienia.

Wykazano, że w wyborze między apoptozą a proliferacją może odgrywać rolę część genów modulujących przebieg cyklu komórkowego (np. protoonkogen *c-myc* zależnie od wzajemnych proporcji ekspresji tego genu i stężenia czynników wzrostu) (tab. 3). Stwierdzono, że protoonkogen *bcl-2*

Tab. 3. Geny biorące udział w regulacji apoptozy (15, 19, 21)

Rodzaj genu	Lokalizacja komórkowa białkowego produktu	Wpływ na apoptozę
<i>bcl-2</i>	błona mitochondrialna błona jądrowa siateczka endoplazmatyczna	blokowanie
<i>myc</i>	jądro	stymulacja
<i>p-53</i>	jądro	zmutowany – blokowanie niezmutowany – stymulacja
<i>APO-1/Fas</i>	błona komórkowa	stymulacja

należy do grupy genów zapobiegających naturalnej śmierci komórki i często obserwuje się jego nadmierną ekspresję w ludzkich chłoniakach z komórek B. Przyjmuje się, że prawdopodobnie gen *bcl-2* odgrywa bardzo ważną rolę w fizjologicznej regulacji procesów odpornościowych z udziałem limfocytów T utrzymując homeostazę tych komórek po aktywacji układu odpornościowego. Z regulacją cyklu komórkowego związany jest intensywnie badany dziś gen *p53*, nazywany strażnikiem genomu oraz ponad 10 innych genów (*RG1*, *WT-1*, *IRF-1*, *hMLH2*, *APC*, *NF-1*, *NF-2*, *MEN-1*, *MLM*, *DCC*, *MCC* (cyt. 8). Gen *p53* bierze udział w indukowaniu lub blokowaniu apoptozy (tab. 3), także w zatrzymywaniu komórek w fazie G1, inicjacji naprawy DNA i promocji różnicowania komórek. Przy braku genu *p53*, typu dzikiego, komórki nowotworowe nie reagują apoptozą na radio- czy chemoterapię (17). Działanie genu *p53* łączy się z jego zdolnością wiązania antygeny T wirusa SV40 niezbędnego do zapoczątkowania replikacji. Mutację genu *p53* stwierdzono w wielu nowotworach pierwotnych mózgu, głównie w gwiaździakach i rdzeniaku płodowym. Ostatnio bada się grupę genów tzw. CIEGS (cellular immediate – early genes), a głównie geny *c-fos*, *N-myc* i *c-jun* (6, 43, 47, 52). Geny te kodują czynniki transkrypcyjne uznawane za tzw. jądrowy trzeci przekładnik. Nie wyjaśniono jednak do końca

pytania czy ekspresja tych genów rzeczywiście indukuje apoptozę (6, 42). Większość badaczy uważa, że poznanie mechanizmów zawiadujących PCD może stworzyć nowe możliwości leczenia chorób, których istota łączy się z szeroko pojętymi zaburzeniami cyklu komórkowego (47, 49, 52).

Telomerowa hipoteza starzenia się komórek

Ze zjawiskiem apoptozy łączy się telomerowa hipoteza starzenia się komórek. Wykazano, że powielanie cząsteczki DNA przed podziałem komórki przebiega w taki sposób, że po każdym cyklu powstają coraz to krótsze potomne cząsteczki DNA. Aby proces ten nie zabijał komórki, natura stworzyła telomery – heterochromatynowy obszar na końcach ramion chromosomów organizmów *Eucaryota*, zawierających odcinki DNA skompleksowane z białkami (18, 23, 28, 55). Nie są one genami, jednak odgrywają bardzo ważną rolę w życiu komórki, m.in. chronią chromosomy przed obecnymi w komórce czynnikami degradującymi DNA i uniemożliwiają „zlepianie się” (fuzję) końców dwu chromosomów. Po każdym podziale komórki, cząsteczki DNA skracają się o kilka fragmentów telomerowych. Po wielu podziałach kończy się rezerwa telomerowa i komórka ginie. Niektórzy badacze widzą w skracaniu telomerów jedną z przyczyn starzenia się wielokomórkowego organizmu (41). Przykładem istnienia telomerów jest hodowla *in vitro* linii komórek nowotworowych, które mogą się dzielić nieograniczoną liczbą razy i dlatego otrzymały nazwę nieśmiertelnych. Taki stan komórki te mogą utrzymać, gdyż występuje w nich enzym telomeraza, która odbudowuje skracające się po każdym powieleniu DNA, telomery. Obecnie opracowano bardzo czuły test na telomerazę i wykazano, że w wielu typach komórek i tkanek, telomeraza jest aktywna np.: aż w 98% w niektórych nieśmiertelnych komórkach ludzkich (53, 56). Stwierdzono, że telomeraza nie była aktywna w próbkach komórek pobranych z nowotworów niezłośliwych (53, 56). Obserwacje te stworzyły nadzieję, że oznaczenie aktywności tego enzymu może stać się ważnym testem diagnostycznym, szczególnie przy określaniu wczesnych stadiów rozwoju nowotworów, a także różnicowania ich pod kątem stopnia złośliwości. Przyjmuje się, że poznanie mechanizmów aktywacji i hamowania aktywności telomerazy, może stać się jednym z elementów zabiegów opóźniających starzenie się komórki, tkanek i całego organizmu (3, 53, 56). Teoria telomerowa jest obecnie jedną z najbardziej interesujących teorii starzenia się komórek. Jeżeli okaże się do końca prawdziwa, można będzie myśleć o szukaniu inhibitorów telomerazy i możliwym ich stosowaniu jako leków przeciwnowotworowych lub być może jako substancji o możliwościach manipulujących długością życia organizmów (2, 3). Ostatnio stwierdzono, że jest ona bardzo konserwatywna i wyka-

zuje podobieństwo nie tylko wśród ssaków ale także do bezkręgowców, co powoduje że można będzie ją i jej inhibitory, stosunkowo łatwo otrzymać (21).

Podsumowanie

Niewiele czasu upłynęło, odkąd rozpoczęto badania nad apoptozą – zaprogramowaną śmiercią komórki, dlatego m.in. próby leczenia chorób poprzez ingerencję w ten proces znajdują się ciągle jeszcze w stosunkowo wczesnym stadium (50). Obecnie nie można nie zauważyć, że ostateczną fazą tego procesu jest niszczenie chromatyny za pomocą swoistych proteaz, ale także, że wykonanie planu śmierci komórki łączy się z okolicznościami programu życia (32). Stwierdzono, że wadliwa regulacja apoptozy prowadzi do nadmiernego umierania komórek i prawdopodobnie przyczynia się do występowania wielu chorób w tym zespołów neurodegeneracyjnych, charakteryzujących się stopniową utratą neuronów w mózgu w takich schorzeniach, jak: choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, stwardnienie zanikowe boczne (zwane chorobą Lou-Gehringa), a nawet AIDS i osteoporoza (7, 10, 17, 30). Z kolei upóźnienie apoptozy w sensie ograniczonego jej pobudzenia może być przyczyną rozwoju wielu typów nowotworów, chorób autoagresyjnych i zakażeń wirusowych (10, 33). Wykazano u koni, że np. mutacja genu z P53, prowadząca do zaburzeń apoptozy jest przyczyną zwiększonej zapadalności tych zwierząt na mięśniaki, zaś u bydła na brodawczycę (4). Badania genetyczne, biochemiczne i morfologiczne wykazały, że organizmy żywe w toku ewolucji wykształciły system sterujący obumieraniem komórek, funkcjonujący w różnych tkankach i narządach w trakcie życia płodowego i pozapłodowego. Proces ten przynajmniej częściowo jest zaprogramowany genetycznie i podlega wielu sygnałom fizjologicznym i patologicznym ze strony środowiska zewnętrznego i wewnętrznego. Obecnie wiadomo, że apoptoza odgrywa istotną rolę w procesach embriogenezy (ontogenezy) i organogenezy, w tym fizjologicznej atrofii organów i starzeniu się tkanek. W dojrzałym organizmie utrzymuje właściwą homeostazę tkanek zapobiegając np. procesom nowotworowym i powstawaniu klonów autoreaktywnych i niedojrzałych limfocytów T i B w układzie odpornościowym. Szczególnie interesujący jest jej udział w wspomnianych procesach karcynogenezy i procesach kinetyki wzrostu nowotworów (14, 17, 20).

Piśmiennictwo

1. Allen P. D., Bustin S. A., Newland A. C.: Blood Rev., 7, 63, 1994.
2. Bartosz G.: Wszechświat 11, 277, 1994.
3. Blackburn E. H.: Annual Rev. Biochem. 61, 113, 1992.
4. Bucher K., Salai G., Marti E., Griot-Wenk M. E., Lazary S.: Res. vet. Sci. 61, 114, 1996.
5. Carson D. A., Ribeiro J. M.: Lancet 341, 1251, 1993.

6. Chen S. C., Curran T., Morgan J. J.: J. Clin. Pathol, 48, 7, 1995.
7. Cohen J. J., Duke R. C., Fadok V. A., Sellins K. S.: Annual Rev. Immunol. 10, 267, 1992.
8. Deptuła W., Wróblewska A.: Centaur Lubuski 3, 10, 1995.
9. Duke R. C.: Sem. Immunol. 4, 407, 1992.
10. Duke R. C., Ojcius D. M., Young J. D.: Świat Nauki 2, 26, 1997.
11. Ewbank J. J., Barnes T. M., Lakowski B., Lussier M., Bussey H., Hekimi S.: Science 275, 980, 1997.
12. Genestier L., Bonnefoy-Berara N., Ronault J-P., Flacher M., Revillard J. P.: Int. Immunology 7, 533, 1994.
13. Gerschenson L. E., Rotello R. J.: Fasheh J. 6, 2480, 1992.
14. Golstein P., Ojcius M., Ding E., Young J.: J. Exp. Med. 121, 29, 1991.
15. Gorczyca W., McLamed M. R., Darzynkiewicz S.: Patologia Pol. 44, 115, 1993.
16. Gottlieb E., Hoffner R., von Ruden T., Wagner E. F., Oren M.: EMBOJ. 13, 1368, 1994.
17. Góra-Tybor J., Robak T.: Post. Hig. 48, 215, 1994.
18. Harley C. V.: Telomeres and aging. w.: Telomeres, Red. G. Gall Cold Spring Harbor Lab. Press 1995, s. 247.
19. Hawkins Ch. J., Vaux D. L.: Immunological Rev. 142, 127, 1994.
20. Hedgecock E. M., Salston J. E., Thomson J. N.: Science 220, 1277, 1983.
21. Hornington L., McPail T., Har V., Zhon W., Oulton R., Bass M. B., Arrnola I., Robinson M. D.: Science 275, 973, 1997.
22. Janiak M. K.: Center-Europ. J. Immunol. Supl. 1, 21, 1996.
23. Jaruga E.: Post. Bioch. 40, 161, 1994.
24. Jendryczko A.: Post. Nauk. Med. 8, 267, 1995.
25. Jones J., Morgan B. P.: Immunology 86, 651, 1995.
26. Kamiński M.: Medycyna Pracy, 45, 267, 1994.
27. Kerr J. F. R.: J. Pathol. Bacteriol. 90, 419, 1965.
28. Kirschner M.: Trends Biochem. Sci. 17, 281, 1992.
29. Kopeć-Szlezak J.: Post. Biol. Kom. 23, 445, 1996.
30. Korsmeyer S. J.: Trends Genetics, 11, 101, 1995.
31. Lennon S. V., Martin S. J., Cotter T. G.: Cell Profil 24, 203, 1991.
32. Martin S. J., Green D. R.: Cell 82, 349, 1995.
33. Munger W. E., Berrebi G., Henkart P. A.: Immunol. Rev. 103, 99, 1988.
34. Osborne B. A.: Current Opinion Immunol. 8, 245, 1996.
35. Poccia F., Piselli P., Fendetti S., Bach S., Amendola A., Placido R., Colizzi V.: Immunology 88, 6, 1996.
36. Radziszewska E.: Post. Biol. Kom. 22, 247, 1995.
37. Reed C. J.: Hematol. Oncol. Clin. N. A. 9, 451, 1995.
38. Saunders J. W.: Science 154, 604, 1966.
39. Sen S.: Biol. Rev. 67, 287, 1992.
40. Shaw P., Bovey R., Tardy S., Sahli R., Sordat B., Costa J.: Proc. natn. Acad. Sci USA 89, 4495, 1992.
41. Siedlecki J. A.: Nowotwory 45, 89, 1995.
42. Sikora E.: Post. Bioch. 40, 156, 1994.
43. Sikora E.: Przekazywanie sygnałów wywołujących śmierć komórki. w.: Molekularne mechanizmy przekazywania sygnałów w komórce, Red. L. Konarska, Warszawa, PWN, 1995, s. 221.
44. Sikora E.: Kosmos 44, 354, 1995.
45. Sikora E.: Post. Bioch. 42, 108, 1996.
46. Skotnicki A. B., Gruszka A. M.: Acta Hemat. Polonica, 25, 298, 1994.
47. Słowiński J., Harabin-Słowińska M., Kuzuła J.: Post. Biol. Kom. 23, 300, 1996.
48. Smeets L. A.: Anti-Cancer Drugs 5, 3, 1994.
49. Stewart B.: J. Natl Cancer Inst. 86, 1286, 1994.
50. Thompson C. B.: Science 267, 1456, 1995.
51. Trafna R.: Przegł. Dermatol. 82, 245, 1995.
52. Veda K., Ganem D.: J. Virology 70, 1375, 1996.
53. Watanabe-Fukunanaga R., Brannan C. J., Copelanol N. G., Jenkins N. A., Nagata S.: Nature 356, 314, 1992.
54. Wyllie A. H.: Cell death: a new classification separating apoptosis from necrosis. Chapman and Hale, London, New York 1981.
55. Zakian V. A.: Science 270, 1601, 1995.
56. Żekanowski C.: Wszechświat 96, 275, 1995.
57. Zukaw B.: Science 274, 373, 1996.

Adres autora: prof. dr hab. Wiesław Deptuła, ul. Brązowa 43/10, 70-781 Szczecin



Polskie Towarzystwo Zootechniczne im. Michała Oczapowskiego z okazji jubileuszu 75-lecia swego istnienia wydało II tom „Kart z dziejów zootechniki polskiej”.

Na 168 stronach zostały przedstawione dalsze dzieje PTZ w latach 1972–1997, opracowane przez Zbigniewa Stalińskiego, oraz dorobek nauk zootechnicznych w omawianym ćwierćwieczu obejmujący działy:

- genetyka populacji i metody hodowlane autorstwa Andrzeja Filiśłowicza, Zygmunta Reklewskiego i Bolesława Zuka;
- markery genetyczne – Krzysztofa Waławskiego i Jolanty Kurył;
- cytogenetyka – Marka Świtońskiego;
- biologia rozrodu – Jerzego Strzeżka;
- żywienie i paszoznawstwo – Teresy Zebrowskiej i Jana Kowalczyka;
- hodowla szczegółowa i technologie produkcji zwierzęcej – Zygmunta Litwińczuka;
- etologia zwierząt – Tadeusza Jezierskiego;
- zoohigiena – Stanisława Winnickiego.

W drugiej części książki zamieszczono biografie 62 zasłużonych zootechników polskich oraz wymieniono nazwiska 71 osób, których postacie nie powinny ulec zapomnieniu.

II tom „Kart z dziejów zootechniki polskiej” można nabyć w siedzibie Polskiego Towarzystwa Zootechnicznego przy ul. Kałiskiej 9, 02-316 Warszawa, lub za zaliczeniem pocztowym po przesłaniu zamówienia na wyżej podany adres. Na życzenie zamawiającego wystawiany rachunek uproszczony lub fakturę VAT, pod warunkiem podania NIP i przesłania upoważnienia do wystawienia faktury VAT bez podpisu odbiorcy.

Cena pojedynczego egzemplarza wynosi 45 złotych.

Każdy zootechnik powinien mieć w swojej fachowej bibliotece „Karty z dziejów zootechniki polskiej”.