

Mechanizmy śmierci programowanej komórek (*apoptosis*) a choroba Alzheimera

The mechanisms of programmed cell death (apoptosis) and Alzheimer's disease

JERZY LESZEK

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu

STRESZCZENIE. Autor dokonuje przeglądu wybranych zagadnień aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów śmierci programowanej i możliwej jej roli w chorobie Alzheimera.

SUMMARY. The author reviews selected issues from the current state of knowledge on the mechanisms of programmed cell death and its possible contribution to Alzheimer's disease.

Słowa kluczowe: śmierć programowana komórek (apoptosis) / choroba Alzheimera / białko β -amyloidu
Key words: programmed cell death (apoptosis) / Alzheimer's disease / β -amyloid protein

Obumieranie komórki stanowi doniosły proces biologiczny, obejmujący swoim szerokim zasięgiem embriogenezę oraz różnicowanie się i wzrost komórek zarówno normalnej, prawidłowo rozwijającej się tkanki, jak i tkanki wykazującej cechy rozrostu nowotworowego (1).

Ustanie procesów życiowych komórki może być wynikiem nekrozy lub apoptozy. O ile pojawianie się komórek nekrotycznych wydaje się w dużej mierze przypadkowe i niekontrolowane, to śmierć komórek z programem do ich obumierania pozostaje pod ścisłą kontrolą genetyczną. Sugerowana jest obecność w genomie komórki "genu(ów) śmierci", których ekspresja determinuje programowane jej obumieranie i które pozostają w komórce w ujemnej korelacji z inhibitorami kwasu RNA i/lub syntezy białek w stanie spoczynku (7).

Sekwencja zjawisk biochemicznych zachodzących w komórce zdecydowanie różni oba te zjawiska. W komórkach nekrotycznych, powstających w następstwie niekorzystnych, polietiologicznych oddziaływań (zakażenie wirusami cytolitycznymi, uszkodzenie przez komplement, zewnątrzkomórkowe i wewnątrz-

trzkomórkowe uszkodzenia fizyczne lub chemiczne itp.), wczesne zmiany dotyczą głównie organelli cytoplazmatycznych (3, 9, 12). Dominują obrzęki mitochondriów, rozproszenie rybosomów oraz zaburzenia regulacji osmotycznej komórki, bez istotnych zmian w chromatinie jądrowej (11).

Programowane obumieranie komórek (*apoptosis* - z greckiego: opadanie płatków) obejmuje pojedyncze komórki i przebiega z kondensacją chromatyny jądrowej oraz następującą fragmentacją DNA do pojedynczych nukleosomów. Ponadto obserwuje się zmniejszenie rozmiarów komórki - w wyniku utraty wody - co prowadzi do zwiększenia jej ciężaru właściwego. Traci mikrosomki i połączenia międzykomórkowe. Siateczka endoplazmatyczna ulega rozciągnięciu, a powstałe cysterny łączą się z powierzchnią komórki tworząc tzw. kratery. Pory w błonie jądrowej zanikają, a jąderka ulegają rozpadowi. Z czasem błona komórkowa i błona jąderkowa tworzy uwypuklenia odrywające się od komórki w postaci tzw. ciałek apoptotycznych, w których uwięzione są morfologicznie nie zmienione organella komórkowe i chromatyna. Ciałka apoptotyczne są natychmiast tra-

wione przez makrofagi lub sąsiadujące komórki bez uwolnienia enzymów proteolitycznych, co nie wywołuje reakcji zapalnej (11, 12).

Apoptoza jest procesem aktywnym. Wskazuje na to między innymi jej hamowanie przez inhibitory mRNA i białka. Apoptozę może wywołać bardzo wiele czynników fizycznych: różnego rodzaju promieniowanie, wpływ cytostatyków, wolnych rodników tlenowych, szok zimny i ciepły, glukokortykoidy, czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* - TNF) lub niedobór czynników wzrostowych (7, 14). O tym, czy komórka ulegnie przypadkowej śmierci czy też uruchomi program apoptozy decyduje rodzaj i dawka czynnika stymulującego śmierć, czas ekspozycji komórki na jego działanie oraz typ komórek stymulowanych do śmierci (3). Niektórzy uważają, iż ten sam bodziec działając słabiej może indukować apoptozę, natomiast działając w większym nasileniu wywołuje martwicę komórek (3). Apoptoza prowadzi do śmierci komórkowej w procesie embriogenezy i atrofii niektórych organów po zaprzestaniu działania hormonów, a także odgrywa istotną rolę w fizjologicznym procesie wymiany komórek w różnych tkankach. Zjawisko apoptozy jest szczególnie ważne dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, ponieważ umożliwia eliminację autoreaktywnych, niedojrzałych limfocytów linii T i B (11). Niektórzy autorzy uważają, iż apoptoza komórek nerwowych zachodzi prawdopodobnie w chorobie Alzheimera (2, 4, 5, 6).

Obserwacje ostatnich lat zdają się potwierdzać fundamentalną hipotezę, że odkładanie się białka β -amyloidu zarówno w tkance, jak i w naczyniach mózgowych uruchamia kompleks zmian patologicznych prowadzących do choroby Alzheimera. Wskazuje się, że białko β -amyloidu może być bezpośrednio odpowiedzialne za zmiany zwyrodnieniowe w chorobie Alzheimera (8). Dokładnie nie wiadomo, w jaki sposób nieaktywne początkowo białko wywołuje po dłuższym czasie rozległe strukturalne i biochemiczne zmiany w aksonach i

dendrytach neuronów oraz komórkach glejowych. Niektórzy sądzą, iż samo białko pozostaje nieaktywne, ale odkładając się przez lata "ściąga" do złogów inne szkodliwe cząsteczki (10). Inni natomiast, iż białko β -amyloidu może być bezpośrednio odpowiedzialne za zmiany zwyrodnieniowe w chorobie Alzheimera (8).

Whitson i wsp. (13) zauważyli, iż peptyd składający się z pierwszych 28 aminokwasów β -amyloidu wywołuje efekty troficzne w hodowli neuronów podwzgórza szczura. Następnie Yankner i wsp. (15) wykazali, iż cała cząsteczka białka β -amyloidu wykazuje zarówno aktywność stymulującą rozwój neuronów, jak i wywiera pośrednie działanie neurotoksyczne. W odpowiednich warunkach niewielkie dawki amyloidowego białka β pełnej długości zwiększają przeżywalność świeżych hodowli neuronów szczurzych. Po nieznacznym podwyższeniu ilości dodawanego białka i prowadzeniu hodowli przez 4 dni, dostrzeżono w niektórych neuronach efekty toksyczne. Ustalono, iż za te zjawiska odpowiedzialny jest odcinek białka β -amyloidowego (między pozycjami 25 a 35) (15).

Jedną z prawdopodobnych hipotez tłumaczących mechanizm działania neurotoksycznego β -amyloidu jest hipoteza indukowania przez niego śmierci neuronalnej na drodze apoptozy. Forloni i wsp. (5) badali aktywność neurotoksyczną syntetycznych peptydów homologicznych z fragmentami oczyszczonego białka β -amyloidu 25-35 w hodowli neuronalnej hipokampa 17-dniowych embrionów szczurzych. Oceniano wpływ jednorazowego lub wielokrotnego podawania białka β -amyloidu 25-35 na strukturę neuronów. Następnie badano mechanizm śmierci neuronalnej indukowanej przez amyloid. Wykazano, iż przewlekłe ekspozowanie na β -amyloid neuronów szczura - w przeciwieństwie do jednorazowego - indukuje śmierć komórkową na drodze apoptozy, skorelowaną pozytywnie z wysokością dawki peptydu. Stwierdzono charakterystyczne dla procesu apoptozy zmiany morfologiczne: redukcję wymiarów komórki,

pączkowanie błonowe, kondensację chromatydy jądrowej i fragmentację cząsteczek kwasu DNA na odcinki o długości oligonukleosomów. Zdaniem autorów, uzyskane wyniki sugerują, iż białko β -amyloidu może indukować mechanizmy śmierci programowanej w ludzkim mózgu, powodujące zmiany alzheimerowskie. Podobnie sądzą inni autorzy (2). Przyjmuje się również, iż zjawisko powyższe może występować w procesie fizjologicznego starzenia się oraz w innych chorobach zwyrodnieniowych tkanki mózgowej. Zakłada się, iż procesowi śmierci programowanej ulega znaczna część neuronów (być może połowa) (11). Dokładne poznanie roli białka β -amyloidowego w patogenezie zmian zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego prowadzących do choroby Alzheimer, jak również czynników inicjujących i hamujących mechanizmy śmierci programowanej, może prowadzić do wypracowania nowych strategii terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Carson D.A., Ribeiro J.M.: Apoptosis and disease. *Lancet* 1993, 341, 1251-1254.
2. Cotman C.W. i wsp.: Apoptosis cell death in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 1994, 15, suppl. 1, 126.
3. Cotter T.G.: Induction of apoptosis in cells of the immune system by cytotoxic stimuli. *Sem. Immunol.* 1992, 4, 399-405.
4. Forloni G.: Neurotoxicity of β -amyloid. *Funct. Neurology* 1993, 8, 211-225.
5. Forloni G. i wsp.: Apoptosis mediated neurotoxicity induced by chronic application of β -amyloid fragment 25-35. *Neuro-Report* 1993, 4, 523-526.
6. Forloni G. i wsp.: Apoptosis as a neurotoxicity mechanism in cerebral amyloidosis. W: Gibbs C., Ceromi H. (ed.): *Biological bases of neurodegeneration in spongiform encephalopathies* (w druku).
7. Golstein P., Ojcius D.M., Young J.D.: Cell death mechanism and the immune system. *Immunol. Rev.* 1991, 121, 29-65.
8. Leszek J.: Białko amyloidu - przyczyna czy skutek choroby Alzheimer? *Post. Hig. Med. Dośw.* 1994, 48, 1-18.
9. Ovens G.P.: Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol. Cell. Biol.* 1991, 8, 4177-4179.
10. Sisodia S.S. i wsp.: Evidence that β -amyloid protein in Alzheimer's disease is not derived by normal processing. *Science* 1990, 248, 492-495.
11. Server A.C., Mobley W.C.: Neuronal cell death and the role of apoptosis. W: Tomei L.D., Cope F.O. (ed.): *Apoptosis: The molecular basis of cell death*. Cold Spring Harbor Lab. Press 1991, 263-278.
12. Sikora E.: Mechanizmy śmierci programowanej komórek (apoptozy). *Post. Biochemii* 1994, 40, 150-160.
13. Whiston i wsp.: β -amyloid protein promotes neurotrophic branching in hippocampal cultures. *Neurosci. Lett.* 1990, 110, 319-324.
14. Wyllie A.: Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1990, 284, 555-559.
15. Yankner B.A., Duffy L.K., Kirschner D.A.: Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid β -protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 1991, 250, 279-282.

*Adres: Dr Jerzy Leszek, Katedra i Klinika Psychiatrii AM,
ul. Kraszewskiego 25, 50-229 Wrocław*