

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ბიოლოგიის დეპარტამენტი

ბიოქიმიის კათედრა

ბიბლიაშვილი ოთარი

სადოქტორო პროგრამა - „ბიოლოგია“

„უჯრედის კვდომის მოლეკულური მექანიზმები“

დარგობრივი სემინარი I

ხელმძღვანელი: თსუ, ბ.მ.დ პროფესორი
ნანა კოშორიძე

თბილისი

2026 წელი

სარჩევი

ანოტაცია	2
შესავალი	3
თემის აქტუალობა	4
1.უჯრედის სიკვდილის ზოგადი ბიოლოგიური მნიშვნელობა.....	5
2.აპოპტოზი.....	7
3.ნეკროზი	10
4.ნეკროპტოზი	13
5.პიროპტოზი	15
6.ფეროპტოზი	17
7.უჯრედული სიკვდილი დაავადებებში.....	20

ანოტაცია

უჯრედული სიკვდილი თანამედროვე ბიოლოგიაში ერთ-ერთ ყველაზე ფუნდამენტურ და ამავე დროს კომპლექსურ პროცესად მიიჩნევა. ისტორიულად იგი ხშირად აღიქმებოდა როგორც უჯრედის პასიური და გარდაუვალი კვდომა, თუმცა დღევანდელი წარმოდგენებით ნათელია, რომ საქმე გვაქვს მკაცრად რეგულირებულ მოლეკულურ მექანიზმებთან. ეს მექანიზმები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს როგორც ორგანიზმის განვითარებაში, ისე ჰომეოსტაზისა და იმუნური ბალანსის შენარჩუნებაში. აპოპტოზი, ნეკროზი, ნეკროპტოზი, პიროპტოზი და ფეროპტოზი სხვადასხვა პირობებში დომინირებს, თუმცა რეალურ ბიოლოგიურ სისტემებში ისინი იშვიათად მოქმედებენ იზოლირებულად. უფრო სწორია მათი განხილვა როგორც ურთიერთდაკავშირებული ქსელის ელემენტების, რომლის აქტივაცია მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული უჯრედის მეტაბოლურ მდგომარეობაზე, მიტოქონდრიულ ფუნქციაზე, რედოქს ბალანსზე, ლიპიდური მემბრანების შემადგენლობასა და რკინის ჰომეოსტაზზე. პრაქტიკული თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ისიც, რომ უჯრედული კვდომის სხვადასხვა ფორმა განსხვავებულ ბიოლოგიურ შედეგებს იწვევს: ზოგი უზრუნველყოფს უჯრედების შედარებით „ჩუმ“ ელიმინაციას ანთების გარეშე, ხოლო სხვები აქტიურად აძლიერებს ანთებით პასუხს და იმუნურ რეაქციებს. სწორედ ამიტომ, წარმოდგენილ ნაშრომში განხილულია რეგულირებული უჯრედული სიკვდილის ძირითადი ფორმების მოლეკულური საფუძვლები და მათი კავშირი უჯრედის მეტაბოლურ და ბიოქიმიურ მდგომარეობასთან.

შესავალი

ორგანიზმის არსებობა პრაქტიკულად შეუძლებელია უჯრედების რეგულირებული ელიმინაციის გარეშე. განვითარების პროცესში გარკვეული უჯრედები მიზანმიმართულად იღუპება ქსოვილთა სწორი ჩამოყალიბებისთვის, ხოლო ზრდასრულ ორგანიზმში იგივე მექანიზმები უზრუნველყოფს დაზიანებული ან ფუნქციურად არასრულფასოვანი უჯრედების მოცილებას. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ უჯრედული კვდომა იშვიათად განისაზღვრება ერთი კონკრეტული ფაქტორით. უჯრედები მუდმივად იღებენ მრავალ სიგნალს : გენოტოქსიკურ სტრესს, ჟანგვით დაზიანებას, საკვები ნივთიერებების დეფიციტს, ჰორმონულ და იმუნურ იმპულსებს. ამ ინფორმაციის ინტეგრაცია ხდება მიტოქონდრიებში, ციტოზოლურ სასიგნალო კასკადებსა და მემბრანულ კომპლექსებში, რის შედეგადაც ყალიბდება საბოლოო პასუხი: ადაპტაცია თუ თვითლიკვიდაცია . როგორც ჩანს, სწორედ მიტოქონდრია წარმოადგენს ამ გადაწყვეტილების ერთ-ერთ ცენტრალურ წერტილს. იგი არ არის მხოლოდ ენერგიის წარმომქმნელი ორგანო, არამედ მოქმედებს როგორც სენსორი, რომელიც აღიქვამს რედოქს მდგომარეობას, კალციუმის დინამიკას და მეტაბოლური სუბსტრატების ხელმისაწვდომობას. ამასთან ერთად, $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ -ის ბალანსი, ლიპიდური მემბრანების შემადგენლობა და რკინის კონცენტრაცია განსაზღვრავს, რომელი სიკვდილის პროგრამა გააქტიურდება კონკრეტულ პირობებში. ამ კონტექსტში შეიძლება ითქვას, რომ აპოპტოზი, ნეკროზი, ნეკროპტოზი, პიროპტოზი და ფეროპტოზი არ წარმოადგენს დამოუკიდებელ გზებს. ისინი უფრო ჰგავს ურთიერთდაკავშირებულ მოდულებს, რომლებიც სხვადასხვა სტრესულ სიტუაციაში განსხვავებული ინტენსივობით ერთვებიან პროცესში. სწორედ ამ ქსელური ბუნების გააზრება გვადლევს საშუალებას უკეთ გავიგოთ დაავადებების პათოგენეზი და შევიმუშაოთ მიზანმიმართული თერაპიული მიდგომები.

თემის აქტუალურობა

ჩემი აზრით, პროგრამირებული უჯრედული სიკვდილის შესწავლა დღეს განსაკუთრებით აქტუალურია, რადგან იგი ეხება პრაქტიკულად ყველა ძირითად ბიომედიცინურ მიმართულებებს, როგორებიცაა ონკოლოგია, ნეიროდეგენერაცია, იმუნოლოგია და რეპერფუზიულ დაზიანებები. ბოლო წლების კვლევებმა ნათლად აჩვენა, რომ უჯრედის ბედი არ განისაზღვრება მხოლოდ გენეტიკური ფაქტორებით; გადამწყვეტ როლს თამაშობს ასევე მეტაბოლური მდგომარეობა, რედოქს ბალანსი, ლიპიდური მემბრანების არქიტექტურა და რკინის ჰომეოსტაზი. ყურადსადღებოა, რომ მრავალი თანამედროვე თერაპიული სტრატეგია სწორედ ამ სიკვდილის მექანიზმების მოდულაციაზეა დაფუძნებული. მაგალითად, კიბოს მკურნალობაში აქტიურად მიმდინარეობს აპოპტოზისა და ფეროპტოზის მიზანმიმართული ინდუციის კვლევა, მაშინ როდესაც ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში ყურადღება გამახვილებულია ოქსიდაციური სტრესისა და რკინის დაგროვების კონტროლზე. ანალოგიურად, ანთებითი პათოლოგიების შემთხვევაში სულ უფრო ნათელი ხდება პიროპტოზისა და ნეკროპტოზის მნიშვნელობა ქსოვილოვანი დაზიანების განვითარებაში. ამასთანავე უნდა აღინიშნოს, რომ უჯრედული სიკვდილის გზები იშვიათად მოქმედებენ იზოლირებულად. რეალურ ბიოლოგიურ სისტემებში ისინი ქმნიან ურთიერთდაკავშირებულ ქსელს, სადაც ერთი მექანიზმის ჩახშობა ხშირად იწვევს ალტერნატიული გზების გააქტიურებას. სწორედ ეს ქსელური ბუნება ართულებს პათოლოგიური პროცესების პროგნოზირებას, მაგრამ ამავე დროს ქმნის ახალ შესაძლებლობებს კომბინირებული თერაპიული მიდგომებისთვის. ამ კონტექსტში, წარმოდგენილი თემის სიღრმისეული განხილვა არა მხოლოდ თეორიული ინტერესის საგანია, არამედ პრაქტიკული მნიშვნელობაც აქვს. პროგრამირებული უჯრედული სიკვდილის მოლეკულური და ბიოქიმიური საფუძვლების უკეთ გააზრება ქმნის საფუძველს უფრო ზუსტი დიაგნოსტიკური მარკერების აღმოჩენისა და პერსონალიზებული სამკურნალო სტრატეგიების განვითარებისთვის, რაც თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ მთავარ მიმართულებას წარმოადგენს.

1.უჯრედის სიკვდილის ზოგადი ბიოლოგიური მნიშვნელობა

უჯრედის სიკვდილი ბიოლოგიაში არ წარმოადგენს მხოლოდ დესტრუქციულ მოვლენას; იგი ორგანიზებული სისტემის ნაწილია, რომელიც მთლიანობის შენარჩუნებას ემსახურება. ემბრიოგენეზის დროს მიზანმიმართული უჯრედული ელიმინაცია განსაზღვრავს ორგანოთა ფორმირებასა და ქსოვილთა არქიტექტურას. მაგალითად, ნერვული სისტემის განვითარებაში ზედმეტი ნეირონების აპოპტოზური მოცილება აუცილებელია სინაფსური ქსელების დახვეწისთვის, ხოლო იმუნური სისტემის ჩამოყალიბებისას ავტორეაქტიული ლიმფოციტების ელიმინაცია იცავს ორგანიზმს აუტოიმუნური რეაქციებისგან. ემბრიოგენეზის პროცესში უჯრედების მიზანმიმართული მოცილება განსაზღვრავს ორგანოთა ფორმირებასა და ქსოვილთა არქიტექტურას. მაგალითად, ნერვული სისტემის განვითარებაში ზედმეტი ნეირონების აპოპტოზური ელიმინაცია აუცილებელია სინაფსური ქსელების დახვეწისთვის. ანალოგიურად, იმუნური სისტემის ჩამოყალიბებისას ავტორეაქტიული ლიმფოციტების მოცილება იცავს ორგანიზმს აუტოიმუნური რეაქციებისგან. ამ კონტექსტში შეიძლება ითქვას, რომ უჯრედული სიკვდილი წარმოადგენს განვითარების ერთგვარ მექანიზმს. რომელიც უზრუნველყოფს ფუნქციურად ოპტიმალური სტრუქტურების ჩამოყალიბებას. ზრდასრულ ორგანიზმში რეგულირებული უჯრედული სიკვდილი ასრულებს ხარისხის კონტროლის ფუნქციას. ყოველდღიურად მილიონობით უჯრედი იღუპება და ჩანაცვლდება ახლით, განსაკუთრებით ისეთ ქსოვილებში, როგორიცაა ეპითელიუმი, ნაწლავის ლორწოვანი გარსი და ჰემატოპოეზური სისტემა. ეს მუდმივი განახლება აუცილებელია, რათა არ მოხდეს დაზიანებული ან მუტირებული უჯრედების დაგროვება. სავარაუდოა რომ . სწორედ ამ პროცესის დარღვევა წარმოადგენს მრავალი ქრონიკული დაავადების საწყის ეტაპს. საინტერესოა ისიც, რომ სიკვდილის სხვადასხვა ფორმა განსხვავებულ ბიოლოგიურ შედეგებს იწვევს. აპოპტოზური უჯრედები, როგორც წესი, ინარჩუნებენ მემბრანის მთლიანობას და სწრაფად ფაგოციტება მაკროფაგების ან მეზობელი უჯრედების მიერ. ეს პროცესი მიმდინარეობს პრაქტიკულად ანთების გარეშე და ხშირად აღიქმება როგორც „ჩუმი“ ელიმინაცია. ამის საპირისპიროდ, ნეკროპტოზი და პიროპტოზი იწვევს პლაზმური მემბრანის რღვევას და უჯრედშიდა კომპონენტების

გამოყოფას, რასაც მოყვება ძლიერი ანთებითი პასუხი. ასეთ შემთხვევაში სიკვდილი ადარ არის მხოლოდ ელიმინაცია იგი აქტიურად მონაწილეობს იმუნური პასუხის ფორმირებაში. აქ მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ, რომ უჯრედის სიკვდილის გადაწყვეტილება არასოდეს არის ერთმნიშვნელოვანი. უჯრედი მუდმივად აფასებს საკუთარ მდგომარეობას: რამდენად ეფექტურად მუშაობს მიტოქონდრიები, რამდენია ხელმისაწვდომი ATP, როგორია NADP⁺/NADPH თანაფარდობა, რა დონეზეა რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები და როგორია მემბრანების ლიპიდური შემადგენლობა. ეს პარამეტრები ქმნის ბიოქიმიურ ფონს, რომელსაც ე.წ. სტრესულ სიგნალებს უწოდებენ. ჩემი აზრით, მიტოქონდრია ამ პროცესში განსაკუთრებულ როლს ასრულებს. იგი არა მხოლოდ ენერგიის წარმომქმნელი ორგანელაა, არამედ მოქმედებს როგორც ინტეგრაციული „ქარხანად“, რომელიც აერთიანებს რედოქს მდგომარეობას, კალციუმის დინამიკას და მეტაბოლურ ნაკადებს. მიტოქონდრიული დისფუნქცია ხშირად წარმოადგენს გარდამტეხ მომენტს, როდესაც ადაპტაციური პასუხი გადადის სიკვდილის პროგრამაში. ასევე უნდა აღინიშნოს ლიპიდური მემბრანების მნიშვნელობა. ბოლო წლებში ნათლად გამოჩნდა, რომ ფოსფოლიპიდების შემადგენლობა, განსაკუთრებით პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა, მნიშვნელოვანად განსაზღვრავს უჯრედის მგრძნობელობას ფეროპტოზის მიმართ. ანალოგიურად, მემბრანის ფიზიკური თვისებები გავლენას ახდენს ნეკროპტოზისა და პიროპტოზის დროს ფორების ფორმირებაზე. რკინის ჰომეოსტაზიც წარმოადგენს კრიტიკულ ფაქტორს. უჯრედი თავისუფალ რკინის რაოდენობის მატება აძლევს დიდი პეროქსიდაციას და ზრდის ფეროპტოზული სიკვდილის ალბათობას. მაშინ როდესაც ეფექტური სეკვესტრაცია და ექსპორტი გარკვეულწილად იცავს უჯრედს. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ მეტალთა მეტაბოლიზმი უშუალოდ არის ჩართული უჯრედის კვდომის განსაზღვრებაში. ამ ყველაფრის გათვალისწინებით, უფრო სწორია უჯრედული სიკვდილი განვიხილოთ როგორც ინტეგრირებული ქსელი და არა როგორც ერთმანეთისგან დამოუკიდებელი გზების ერთობლიობა. ერთი მექანიზმის ჩახშობა ხშირად იწვევს ალტერნატიული სიკვდილის პროგრამის გააქტიურებას. მაგალითად, აპოპტოზის ინჰიბირებისას შეიძლება გაძლიერდეს ნეკროპტოზი, ხოლო ანტიოქსიდანტური სისტემების შემცირების

შემთხვევაში ფეროპტოზი. სწორედ ეს პლასტიურობა ხდის უჯრედულ სიკვდილს როგორც ბიოლოგიურად ეფექტურ, ასევე თერაპიულად რთულად სამართავ პროცესს. ამრიგად, უჯრედის სიკვდილის ზოგადი ბიოლოგიური მნიშვნელობა სცილდება ცალკეული მოლეკულური გზების აღწერას. იგი წარმოადგენს ორგანიზმის თვითრეგულაციის ფუნდამენტურ მექანიზმს, რომელიც აკავშირებს განვითარებას, მეტაბოლიზმს, იმუნიტეტს და პათოლოგიას ერთ მთლიან სისტემაში.

2. აპოპტოზი

აპოპტოზი წარმოადგენს რეგულირებული უჯრედული სიკვდილის ყველაზე დეტალურად შესწავლილ ფორმას. ეს არის ორგანიზებული პროცესი, რომლის დროსაც უჯრედი იშლება ისე, რომ მინიმალური ზიანი მიაღწეს მეზობელ ქსოვილებს. აპოპტოზის ცენტრალურ მახასიათებელს წარმოადგენს კასპაზების აქტივაცია ეს არის ცისტეინული პროტეაზები, რომლებიც სპეციფიკურად შლიან ასობით ცილას და უზრუნველყოფენ უჯრედის სტრუქტურული ელემენტების თანმიმდევრულ დაშლას. თუმცა, რათქმაუნდა, მხოლოდ კასპაზებზე ფოკუსირება არასაკმარისია. რეალურად, აპოპტოზის ჩართვა ბევრად ადრე იწყება იმ მომენტში, როდესაც მიტოქონდრიული გარე მემბრანა კარგავს თავის მთლიანობას. უჯრედშიდა, ანუ მიტოქონდრიული აპოპტოზის დროს სხვადასხვა ტიპის სტრესი — დნმ-ის დაზიანება, ოქსიდაციური სტრესი, საკვები ნივთიერებების დეფიციტი ან ზრდის ფაქტორების დაკარგვა საბოლოოდ მოქმედებს BCL-2 ოჯახის ცილებზე. ეს ოჯახი მოიცავს ანტიაპოპტოზურ წევრებს (BCL-2, BCL-XL, MCL-1), პროაპოპტოზურ ეფექტორებს (BAX, BAK) და BH3-only ცილებს, რომლებიც სტრესის სენსორებად ფუნქციონირებს. სტრესის პირობებში აქტიურდება BH3-ცილები (მაგალითად BIM, PUMA, NOXA ან BID), რომლებიც ანეიტრალენ ანტიაპოპტოზურ ფაქტორებს და ამავდროულად ხელს უწყობენ BAX/BAK-ის აქტივაციას. როდესაც პროაპოპტოზური სიგნალი აჭარბებს დამცავ ბარიერს, BAX და BAK ოლიგომერიზდება მიტოქონდრიულ გარე მემბრანაში და წარმოქმნის ფორებს. ამ პროცესს მიტოქონდრიული გარე მემბრანის გამტარობის მკვეთრი ზრდა ეწოდება, ამ მომენტიდან მიტოქონდრიიდან გამოიყოფა ციტოქრომ c და სხვა პროაპოპტოზური ფაქტორები.

ციტოქრომ c ციტოზოლში უკავშირდება სპეციალურ ადაპტორულ ცილას და ყალიბდება აპოპტოსომა მრავალცილოვანი კომპლექსი, რომელიც კასპაზების გააქტიურებას უზრუნველყოფს(ძურითადად კასპაზა-9 გააქტივება რომელიც შემდგომში კიდევ ააქტივებს სხვა კასპაზებს როგორიცაა კასპაზა-3,7,6) . ამის შემდეგ იწყება ე.წ. კასპაზური კასკადი, სადაც ერთ კასპაზას შეუძლია მრავალი სხვა კასპაზის გააქტიურება, რაც პროცესს ძლიერ აძლიერებს. აქტიური ეფექტორული კასპაზები შლიან ციტოქრომ c-ს, დნმ-ის რეპარაციის სისტემებს და სხვა მნიშვნელოვან სტრუქტურებს. შედეგად ბირთვი ფრაგმენტირდება, ქრომატინი კონდენსირდება, უჯრედი იკუმშება და ყალიბდება აპოპტოზური სხეულაკები, რომლებიც შემდგომ ფაგოციტირდება მაკროფაგების ან მეზობელი უჯრედების მიერ. ლოგიკურია ,რომ აპოპტოზი მკაცრად არის დამოკიდებული უჯრედის ენერგეტიკულ მდგომარეობაზე. რადგან საჭიროა ATP როგორც აპოპტოზომის ჩამოსაყალიბებლად, ისე ციტოქრომ c-ის რემოდელირებისთვის. სწორედ ამიტომ, როდესაც ენერგეტიკული რესურსები მკვეთრად მცირდება, უჯრედი ხშირად ვერ ასრულებს კლასიკურ აპოპტოზს და გადადის ნეკროზულ ან ნეკროპტოზულ გზებზე. ამ თვალსაზრისით შეიძლება ითქვას, რომ აპოპტოზი არის „მვირადღირებული“, მაგრამ ორგანიზმისთვის ყველაზე უსაფრთხო სიკვდილის ფორმა. აქვე მნიშვნელოვანია NAD^+ -ის როლი. მძიმე გენოტოქსიკური სტრესის დროს აქტიურდება დნმ-ის რეპარაციული ფერმენტები, რომლებიც სწრაფად ხარჯავენ NAD^+ -ს. თუ ეს დეფიციტი ღრმავდება, უჯრედი კარგავს ენერგეტიკულ პოტენციალს და აპოპტოზის ნაცვლად შეიძლება განვითარდეს ქაოტური ლიზისი. შესაბამისად, NAD^+ რეზერვები მნიშვნელოვანად განსაზღვრავს სიკვდილის რეჟიმს.მიტოქონდრიული რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებიც ორმაგ როლს ასრულებს. ზომიერი ROS მოქმედებს როგორც სიგნალი და ხელს უწყობს BH3-ცილების აქტივაციას, ხოლო ჭარბი ROS აზიანებს ლიპიდებსა და ცილებს და აჩქარებს მემბრანულ დესტაბილიზაციას. ამასთანავე, მიტოქონდრიული დინამიკა დაყოფასა და შერწყმას შორის ბალანსი პირდაპირ მოქმედებს აპოპტოზის მგრძნობელობაზე. მიტოქონდრიული ფრაგმენტაცია ხშირად ზრდის MOMP-ს. მიტოქონდრიული გარე მემბრანის პერმეაბილიზაციის (MOMP) შედეგად მიტოქონდრიის ინტერმემბრანული სივრციდან გამოიყოფა რამდენიმე

მნიშვნელოვანი პროაპოპტოზური ფაქტორი, მათ შორის ციტოქრომ c, Smac/DIABLO, Omi/HtrA2 და აპოპტოზის ინდუცირებადი ფაქტორი (AIF). ციტოქრომ c ციტოზოლში უკავშირდება Apaf-1-ს ATP-ის ან dATP-ის არსებობის პირობებში, რის შედეგადაც ყალიბდება აპოპტოსომა შვიდსუბერთეულიანი ცილოვანი კომპლექსი, რომელიც უზრუნველყოფს კასპაზა-9-ის რეკრუტირებასა და გააქტიურებას. აქტიური კასპაზა-9 შემდგომ ააქტიურებს ეფექტორულ კასპაზებს, ძირითადად კასპაზა-3-სა და კასპაზა-7-ს, რომლებიც შლიან ასობით უჯრედულ სუბსტრატს. მათ შორის არის PARP (რაც თიშავს დნმ-ის რეპარაციას), ICAD (რის შედეგადაც თავისუფლდება CAD ნუკლეაზა და იწყება დნმ-ის ფრაგმენტაცია), აგრეთვე ბირთვული ლამინები და ციტოქინინების ცილები. ეს კოორდინირებული პროტეოლიზი უზრუნველყოფს უჯრედის არქიტექტურის ორგანიზებულ დემონტაჟს. ამავე დროს, Smac/DIABLO ანეიტრალებს აპოპტოზის ინჰიბიტორ ცილებს (IAPs), რითაც ხელს უშლის კასპაზების ბლოკირებას და უზრუნველყოფს აპოპტოზური პროცესის შეუფერხებელ მიმდინარეობას.

გარდა უჯრედშიდა გზისა, არსებობს უჯრედგარე აპოპტოზიც, რომელიც იწყება პლაზმურ მემბრანაზე განლაგებული სიკვდილის რეცეპტორების, მათ შორის Fas-ის (CD95 კლასტერი დიფერენციაციის 95) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის რეცეპტორის TNFR1-ის (Tumor Necrosis Factor Receptor 1) აქტივაციით. ამ რეცეპტორებს უკავშირდება უჯრედგარე ლიგანდები, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF Tumor Necrosis Factor), რის შედეგადაც ხდება რეცეპტორული ტრიმერიზაცია და ციტოზოლური ადაპტორული ცილების რეკრუტირება. ამ ეტაპზე განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია Fas-თან ასოცირებული ადაპტორული ცილა death-domain-ით (FADD Fas-Associated protein with Death Domain), რომელიც უზრუნველყოფს ინიციატორი კასპაზა-8-ის მიბმას. ამის შედეგად ყალიბდება სიკვდილის ინდუცირებადი სასიგნალო კომპლექსი (DISC — Death-Inducing Signaling Complex), სადაც კასპაზა-8 დიმერიზაციისა და ავტოკატალიტური გააქტიურების გზით გადადის აქტიურ ფორმაში. გააქტიურებული კასპაზა-8 ზოგიერთ უჯრედში უშუალოდ ააქტიურებს კასპაზებს, ძირითადად კასპაზა-3-სა და კასპაზა-7-ს, რაც იწვევს აპოპტოზის სწრაფ განვითარებას მიტოქონდრიული ჩართულობის გარეშე. თუმცა ბევრ უჯრედულ ტიპში უჯრედგარე სიგნალი საჭიროებს

მიტოქონდრიულ გაძლიერებას. ასეთ შემთხვევაში კასპაზა-8 შლის BH3-only ცილას BID-ს (BH3 interacting-domain death agonist), რის შედეგადაც წარმოიქმნება მისი აქტიური, ტრანკირებული ფორმა tBID (truncated BID). tBID ტრანსლოკირდება მიტოქონდრიაზე და ხელს უწყობს BAX/BAK-ის გააქტიურებას, რაც იწვევს მიტოქონდრიული გარე მემბრანის გამტარობის მკვეთრი ზრდას და აერთიანებს უჯრედგარე და უჯრედშიდა გზებს ერთ საერთო კასკადში. უნდა აღინიშნოს, რომ მრავალი სიმსივნური უჯრედი მიზანმიმართულად თრგუნავს უჯრედგარე აპოპტოზის DISC კომპლექსის დონეზე. ერთ-ერთი მთავარი მექანიზმი არის უჯრედული FLICE-ის მსგავსი ინჰიბიტორული ცილა c-FLIP (cellular FLICE-Like Inhibitory Protein; FLICE წარმოადგენს კასპაზა-8-ის ისტორიულ სახელწოდებას), რომელიც სტრუქტურულად ჰგავს კასპაზა-8-ს, თუმცა არ გააჩნია პროტეაზული აქტივობა. c-FLIP კონკურენტულად ერთვება DISC კომპლექსში კასპაზა-8-ის ნაცვლად და ამით უშლის ხელს მის სრულ გააქტიურებას. ჩემი აზრით, c-FLIP შეიძლება ჩაითვალოს უჯრედგარე აპოპტოზის ერთ-ერთ მთავარ „მუხრუჭად“, რადგან მისი ზედმეტი ექსპრესია ხშირად გვხვდება კიბოს უჯრედებში და მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს თერაპიისადმი რეზისტენტობის ფორმირებას. ამავე დროს, კასპაზა-8-ის ინჰიბირება c-FLIP-ის მიერ გარკვეულ პირობებში ხელს უწყობს ნეკროპტოზული გზის გააქტიურებას, რაც კიდევ ერთხელ აჩვენებს, რომ უჯრედული სიკვდილის პროგრამები ერთმანეთთან მჭიდროდ არის დაკავშირებული და ქმნის ერთიან რეგულატორულ ქსელს.

3. ნეკროზი

ნეკროზი ისტორიულად ითვლებოდა უჯრედული სიკვდილის ყველაზე პრიმიტიულ და ქაოტურ ფორმად. მის ამ ქაოტურობას განაპირობებდა ის ფაქტი რომ , წარსულში იგი აღიქმებოდა როგორც შემთხვევითი, უკონტროლო პროცესი, რომელიც ვითარდება მხოლოდ უკიდურესი ფიზიკური ან ქიმიური დაზიანების შედეგად. თუმცა, ჩემი მიმაჩნია რომ, თანამედროვე ბიოქიმიური მონაცემები გვაიძულებს ნეკროზს უფრო ფართო კონტექსტში შევხედოთ. მიუხედავად იმისა, რომ კლასიკური ნეკროზი მართლაც შეიძლება იყოს არაპროგრამირებული, მისი მორფოლოგიური ნიშნები ხშირად

წარმოადგენს პროგრამირებულ სიკვდილის საბოლოო ეტაპს რითიც ცოტა პარადოქსულია. ნეკროზის ცენტრალურ ბიოქიმიურ საფუძველს წარმოადგენს ენერგეტიკული კოლაფსი. როდესაც უჯრედი კარგავს ATP-ის გამომუშავების უნარს, პირველ რიგში ზიანდება იონური ჰომეოსტაზი. Na^+/K^+ -ATP-ის დისფუნქცია იწვევს ნატრიუმის დაგროვებას ციტოზოლში, რასაც ლოგიკურია მოჰყვება წყლის პასიური შესვლა და უჯრედის შეშუპება. პარალელურად ვითარდება კალციუმის მასიური შესვლა უჯრედში, რაც ააქტიურებს კალპაინებს, ფოსფოლიპაზებსა და სხვა დესტრუქციულ ფერმენტებს ეს ყველაფერი კი იწვევს მიტოქონდრიულ დისფუნქციას. კალციუმით გადატვირთვა და ჟანგითი სტრესი ხელს უწყობს მიტოქონდრიული მემბრანის პოტენციალის დაკარგვას და ზოგიერთ შემთხვევაში მიტოქონდრიული ფორების გახსნას. შედეგად კიდევ უფრო მცირდება ATP-ის სინთეზი და ძლიერდება რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების წარმოქმნა (ROS). ეს ქმნის მანკიერ წრეს, სადაც ენერგეტიკული დეფიციტი და ოქსიდაციური დაზიანება ერთმანეთს აძლიერებს მსგავს მანკიერ წრეს არც თუ ისე იშვიათად ვხვდებით ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში. საინტერესოა, რომ ნეკროზის დროს ლიპიდური მემბრანაც განიცდის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. ფოსფოლიპაზების გააქტიურება არღვევს მემბრანის სტრუქტურას, ხოლო ROS ხელს უწყობს ლიპიდურ პეროქსიდაციას. შედეგად პლაზმური მემბრანა კარგავს მთლიანობას და უჯრედშიდა კომპონენტები უკონტროლოდ გამოდის ექსტრაცელულარულ სივრცეში, რასაც მოყვება ანტეგითი რეაქცია. ნეკროზის დროს ირღვევა პლაზმური მემბრანის მთლიანობა, რის შედეგადაც უჯრედშიდა კომპონენტები უკონტროლოდ გამოიყოფა ექსტრაცელულარულ სივრცეში. ასეთ პირობებში ნორმალურად ინტრაცელულარულად ლოკალიზებული მოლეკულები, მათ შორის დეოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ), ადენოზინტრიფოსფატი (ATP) და მაღალი ლომობიბის ჯგუფის ცილა 1 (HMGB1 — High Mobility Group Box 1), ფუნქციურად ტრანსფორმირდება *sogenannte* დაზიანებასთან ასოცირებულ მოლეკულურ ნაწილებად (DAMPs — Damage-Associated Molecular Patterns). ეს DAMP მოლეკულები აღიქმება თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედების მიერ ე.წ. პატერნ-ამომცნობი რეცეპტორების (PRRs — Pattern Recognition Receptors) საშუალებით, რომელთა შორის

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია Toll-like რეცეპტორები (TLRs) და NOD-მსგავსი რეცეპტორები (NLRs). მაგალითად, ექსტრაცელულარული დნმ-ს შეუძლია TLR9-ის გააქტიურება ენდოსომურ კომპარტმენტებში, მაშინ როდესაც ATP მოქმედებს პურინერგულ P2X7 რეცეპტორზე, რაც იწვევს კალციუმის იონების შემოდინებას და კალიუმის ეფერენტულ ნაკადს. ეს იონური დისბალანსი წარმოადგენს ძლიერ სიგნალს NLRP3 ინფლამასომის ასამბლეისთვის. პარალელურად, HMGB1 უკავშირდება TLR4-სა და RAGE რეცეპტორს (Receptor for Advanced Glycation End Products), რაც ააქტიურებს NF- κ B სასიგნალო გზას და აძლიერებს პროანთებითი გენების ტრანსკრიფციას. ამ კასკადების აქტივაციის შედეგად მაკროფაგები და დენდრიტული უჯრედები იწყებენ პროანთებითი ციტოკინების, მათ შორის ინტერლეუკინ-1 β -ის (IL-1 β), ინტერლეუკინ-6-ის (IL-6) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF — Tumor Necrosis Factor) ინტენსიურ სეკრეციას. ეს მედიატორები ზრდიან სისხლძარღვთა განვლადობას, ხელს უწყობენ ნეიტროფილების რეკრუტირებას დაზიანების ადგილას და აძლიერებენ ლოკალურ ანთებით პასუხს. ჩემი აზრით, სწორედ ამ მოლეკულური მექანიზმების გამო ნეკროზი იშვიათად რჩება მხოლოდ უჯრედის კვდომის დონეზე. იგი პრაქტიკულად ყოველთვის გადაიზრდება ანთებით პროცესში, რომელიც ხშირად აძლიერებს მეზობელი ქსოვილების დაზიანებას და ხშირად ასეთი ფორმით გამოირჩევნა სიმსივნური დაავადებები. ამ თვალსაზრისით ნეკროზი მკვეთრად განსხვავდება აპოპტოზისგან: თუ აპოპტოზური უჯრედები ფაგოციტირდება მინიმალური იმუნური აქტივაციის ფონზე, ნეკროზული კვდომა ქმნის ძლიერ პროანთებით გარემოს და აქტიურად მონაწილეობს პათოლოგიური პროცესის პროგრესირებაში, ზოგ შემთხვევაში კი ქრონიკული ანთების ჩამოყალიბებაშიც. გარდა სასიგნალო გზისა და მოლეკულური მექანიზმებისა სწორედ ეს განასხვავებს ნეკროზს აპოპტოზისგან ფუნდამენტურად. თუ აპოპტოზი უზრუნველყოფს ორგანიზმს და შედარებით უსაფრთხო ელიმინაციას, ნეკროზი წარმოადგენს ქაოტურ კოლაფსს, რომელიც ხშირად აზიანებს მეზობელ ქსოვილსაც. ამ მიზეზით, ნეკროზული სიკვდილი განსაკუთრებით დამახასიათებელია ისეთი მწვავე პათოლოგიებისთვის, როგორიცაა ინფარქტი, მძიმე ტრავმა ან ტოქსიკური დაზიანება. თუმცა თანამედროვე ხედვით ნეკროზი აღარ უნდა განვიხილოთ მხოლოდ როგორც შემთხვევითი პროცესი. ბევრ

სიტუაციაში იგი წარმოადგენს რეგულირებული ნეკროპტოზისა ან პიროპტოზის საბოლოო მორფოლოგიურ შედეგს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, მიუხედავად იმისა, რომ დასასრული ჰგავს კლასიკურ ნეკროზს, საწყისი სიგნალიზაცია ხშირად გენეტიკურად კოდირებულია და ორგანიზებულად მიმდინარეობს. საინტერესოა ის ფაქტიც რომ მიუხედავად ამ ყველაფრისა თუ უჯრედს აქვს დარჩენილი მცირეოდენი ATP შესაძლებელია უჯრედული კვდომა ნეკროზის მაგივრად წარიმართოს აპოპტოზით

4. ნეკროპტოზი

ნეკროპტოზი ყველაზე ხშირად აქტიურდება სიკვდილის რეცეპტორების სტიმულაციის შემდეგ, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც კასპაზა-8-ის აქტივობა დაქვეითებულია ან სრულად ინჰიბირებულია. ნორმალურ პირობებში კასპაზა-8 არა მხოლოდ აპოპტოზს ააქტიურებს, არამედ აქტიურად თრგუნავს ნეკროპტოზულ სიგნალიზაციას. სწორედ ამიტომ, მისი დაკარგვა ან ინაქტივაცია ქმნის პირობებს ალტერნატიული გზის ჩასართავად. სწორედ აქ ერთვება ნეკროპტოზი და ცენტრალურ როლს ასრულებენ RIPK1 და RIPK3 კინაზები. როდესაც კასპაზა-8 ვერ შლის RIPK1-ს, ეს უკანასკნელი უკავშირდება RIPK3-ს სპეციალური RHIM დომენების მეშვეობით და ყალიბდება ე.წ. ნეკროსომა მოლეკულური სასიგნალო კომპლექსი, რომელიც წარმოადგენს ნეკროპტოზის ბირთვს. ნეკროსომაში RIPK3 აქტიურდება ავტოფოსფორილაციის გზით და შემდგომ ფოსფორილაციას უკეთებს MLKL ცილას. MLKL-ის ფოსფორილირება იწვევს მის კონფორმაციულ ცვლილებას და ოლიგომერიზაციას. ამის შემდეგ MLKL ტრანსლოკირდება ციტოზოლიდან პლაზმურ მემბრანაზე, სადაც იგი ინტეგრირდება ლიპიდურ შრეში და ქმნის დესტაბილიზაციის კერებს, სწორედ ეს განაპირობებს ნეკროპტოზის დაწყებას რასაც თან მოსდებს იონური დისბალანსი, უჯრედის გაჯირჯება რადგანაც ხდება წყლის შესვლა და კალციუმის უკონტროლოდ შესვლა რაც კიდევ უფრო აზიანებს უჯრედს. ამ პროცესს თან ახლავს მიტოქონდრიული დეპოლარიზაცია და ენერგეტიკული კოლაფსი. განსხვავებით აპოპტოზისგან, ნეკროპტოზს არ სჭირდება მაღალი ATP დონე. პირიქით, იგი ეფექტურად მიმდინარეობს მაშინაც კი, როდესაც ენერგეტიკული რესურსები უკვე მნიშვნელოვნად შემცირებულია.

ეს კიდეც ერთხელ უსვამს ხაზს იმ ფაქტს, რომ ნეკროპტოზი ბუნებრივად არის მორგებული მძიმე სტრესულ პირობებზე. ხშირად ისმის კითხვა თუ რატომ და იქმნება დაბნეულობა, რადგან აქამდე უკვე ვახსენეთ რომ თუ კერ კიდე არის მცირე რაოდენობით ATP შეიძლება პროცესი გაგრძელდეს აპოპტოზით, სწორედ აქ იბნევიან რადგან მთავარი საკვანძო საკითხი გვაფიქრდება ამ პროცესისთვის აუცილებელია კასპაზა-8 ნორმალური აქტივაცია სწორედ მისი ინჰიბირება განაპირობებს იმ ფაქტს რომ პროცესი გადაერთცება ნეკროპტოზში. საინტერესოა, რომ ნეკროპტოზის დროს აქტიურად ერთვება მიტოქონდრიული რეაქტიული ჟანგბადის სახეობებიც. ROS არა მხოლოდ წარმოადგენს უჯრედული დაზიანების შედეგს, არამედ თავადაც აძლიერებს ნეკროპტოზულ სიგნალიზაციას. პარალელურად აქტიურდება NADPH ოქსიდაზები და იცვლება ლიპიდური მეტაბოლიზმი, რაც კიდეც უფრო ასუსტებს მემბრანების სტაბილურობას. ამგვარად ყალიბდება პოზიტიური უკუკავშირი, სადაც სიგნალიზაცია და ბიოქიმიური დაზიანება ერთმანეთს აძლიერებს. ეს ყველაფერი დასტურდება იმითაც რომ NADPH ოქსიდაზები თვითონვე იწვევენ მიტოქონდრიულ დისფუნქციას Drp1-ის მეშვეობით რომელიც ამ უკანასკნელს ახორციელებს 2 გზით: ხსნის მიტოქონდრიულ ფორებს და ასეც არღვევს ელექტროტრანსპორტს რასაც საკვირველია მივყავართ მიტოქონდრიულ დისფუნქციამდე

აღსანიშნავია ნეკროპტოზის ბიოლოგიური მნიშვნელობა რომელიც განსაკუთრებით ნათლად ჩანს ინფექციურ პროცესებში. მრავალი ვირუსი მიზანმიმართულად ბლოკავს აპოპტოზს, რათა უზრუნველყოს საკუთარი რეპლიკაცია. ასეთ შემთხვევაში ნეკროპტოზი საშუალებას აძლევს ორგანიზმს მაინც მოიშოროს ინფიცირებული უჯრედები, თუნდაც ანთების ფასად. ამდენად, ნეკროპტოზი შეიძლება ჩაითვალოს ევოლუციურად ჩამოყალიბებულ თავდაცვით მექანიზმად. მეორეს მხრივ, სწორედ ამ ანთებითმა ბუნებამ შეიძლება ნეკროპტოზი პათოლოგიურად აქციოს. ნეკროპტოზული უჯრედები გამოყოფენ დიდი რაოდენობით DAMP მოლეკულები (Damage-Associated Molecular Patterns — დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური ნიშნუშები) წარმოადგენს უჯრედშიდა კომპონენტებს, რომლებიც ნეკროპტოზის დროს პლაზმური მემბრანის რღვევის შედეგად გამოდის ექსტრაცელულარულ სივრცეში. ისინი მოქმედებენ როგორც

განგაშის სიგნალები, ააქტიურებენ მიმდებარე იმუნურ უჯრედებს და აძლიერებენ ანთებით პასუხს, რითაც ნეკროპტოზს გარდაქმნიან ძლიერ პროანთებით პროცესად.. ამიტომ ნეკროპტოზი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთი მდგომარეობების განვითარებაში, როგორიცაა პერფუზიული დაზიანება, ქრონიკული ანთება და ზოგიერთი დეგენერაციული დაავადება.

ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ნეკროპტოზი იშვიათად მოქმედებს იზოლირებულად. აპოპტოზის ჩახშობისას იგი ხშირად აქტიურდება როგორც ალტერნატიული გზა, ხოლო ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში შეიძლება პარალელურად ჩაერთოს ფეროპტოზული მექანიზმებიც. ეს კიდევ ერთხელ აჩვენებს, რომ უჯრედული სიკვდილი წარმოადგენს მოქნილ ქსელს და არა ხაზოვან კასკადს.ამრიგად, ნეკროპტოზი უნდა განვიხილოთ როგორც რეგულირებული, სიკვდილის პროგრამა, რომელიც ერთდროულად ასრულებს დამცავ და დამაზიანებელ ფუნქციებს. იგი უზრუნველყოფს უჯრედების ელიმინაციას აპოპტოზის მარცხის შემთხვევაში, თუმცა ამავე დროს შეიძლება გახდეს მძიმე ანთებითი პროცესების წყარო.

5.პიროპტოზი

პიროპტოზი განსაკუთრებით საინტერესოა იმით, რომ იგი აერთიანებს უჯრედულ სიკვდილს და იმუნურ სიგნალიზაციას ერთ საერთო პროცესში. თუ აპოპტოზი ძირითადად უზრუნველყოფს უჯრედების „ჩუმ“ მოცილებას, პიროპტოზი პირიქით მიზანმიმართულად ქმნის ანთებით გარემოს. სწორედ ამიტომ, პიროპტოზი განიხილება როგორც იმუნური სისტემის აქტიური ინსტრუმენტი, რომელიც ორგანიზმს ეხმარება ინფექციებთან და უჯრედშიდა დაზიანებასთან ბრძოლაში.

პიროპტოზის ინიციაცია დაკავშირებულია ინფლამასომების გააქტიურებასთან. ინფლამასომები წარმოადგენს მრავალცილოვან კომპლექსებს, რომლებიც ფუნქციონირებენ როგორც უჯრედშიდა სენსორები. ისინი აფიქსირებენ როგორც პათოგენებთან ასოცირებულ მოლეკულებს, ისე უჯრედის შიდა დაზიანების სიგნალებს. საინტერესოა, რომ ინფლამასომური აქტივაციისთვის ხშირად გადამწყვეტია ისეთი

ფიზიოლოგიური ცვლილებები, როგორიცაა კალიუმის ეფლუქსი, მიტოქონდრიული რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების მატება, მიტოქონდრიული დნმ-ის გამოყოფა ან ლიზოსომების დაზიანება.

ამ სიგნალების ინტეგრაციის შემდეგ ყალიბდება ინფლამასომური კომპლექსი, რომელიც ააქტიურებს ინიციატორ კასპაზებს. კლასიკურ, ანუ კანონიკურ გზაში (რაც წარმოადგენს პიროპტოზის ძირითად და ყველაზე კარგად შესწავლილ მექანიზმს), გადამწყვეტ როლს ასრულებს კასპაზა-1., ხოლო არაკანონიკურ შემთხვევაში კასპაზა-4 და კასპაზა-5 ადამიანში. ამ კასპაზების აქტივაცია წარმოადგენს პიროპტოზის ცენტრალურ მოლეკულურ მოვლენას. კასპაზების გააქტიურების შემდეგ იშლება გაზდერმინის ცილა. მისი N-ტერმინალური ფრაგმენტი ტრანსლოკირდება პლაზმურ მემბრანაზე და ოლიგომერიზდება, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ფართო ფორები. ეს ფორები არღვევს მემბრანის სელექციურობას და იწვევს იონების სწრაფ მოძრაობას ნატრიუმი და კალციუმი შედის უჯრედში, წყალი მიჰყვება ოსმოზის გზით და უჯრედი იწყებს შეშუპებას. ამავე დროს, სწორედ ამ ფორების მეშვეობით გამოიყოფა პროანთებითი ციტოკინები, როგორიცაა ინტერლეიკინი-1 β და ინტერლეიკინი-18. ეს ფაქტი, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია: პიროპტოზის დროს უჯრედი არ უბრალოდ იღუპება, არამედ აქტიურად გადასცემს სიგნალს საფრთხის შესახებ. გარკვეულწილად შეიძლება ითქვას, რომ პიროპტოზი წარმოადგენს სიკვდილს ისეთ ფორმას, რომელიც მიზანმიმართულად ააქტიურებს იმუნურ პასუხს. საინტერესოა ისიც, რომ პიროპტოზის მიმდინარეობა ყოველთვის არ არის მყისიერი. უჯრედს გააჩნია მემბრანის რემოდელირების მექანიზმები, განსაკუთრებით ESCRT სისტემის მონაწილეობით, ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport — ენდოსომური სორტირების კომპლექსი, რომელიც საჭიროა ტრანსპორტისთვის) წარმოადგენს მრავალცილოვან სისტემას, რომელიც მონაწილეობს მემბრანების რემოდელირებასა და დეფექტების ლოკალურ დახურვაში. პიროპტოზის დროს ESCRT უზრუნველყოფს გაზდერმინის ფორების ნაწილობრივ იზოლაციას, რაც უჯრედს აძლევს საშუალებას დროებით შეანელოს ლიზისი და გამოყოს პროანთებითი ციტოკინები სრულ დაშლამდე. ეს იძლევა შესაძლებლობას, რომ უჯრედმა ჯერ გამოყოს ციტოკინები და მხოლოდ შემდეგ

განიცადოს სრული ლიზისი. ამგვარად, პიროპტოზი შეიძლება ჩაითვალოს პროცესად, სადაც სიკვდილი და სიგნალიზაცია პარალელურად მიმდინარეობს. ბიოქიმიური თვალსაზრისით პიროპტოზი მჭიდროდ არის დაკავშირებული მიტოქონდრიულ ფუნქციასთან. მიტოქონდრიული ROS მოქმედებს როგორც ინფლამასომების აქტივაციის ერთ-ერთი სიგნალი, ხოლო კალციუმის დინამიკა დამატებით არეგულირებს პროცესის ინტენსივობას. ამასთანავე, იმუნურ უჯრედებში პიროპტოზი ხშირად თან ახლავს მეტაბოლურ გადართვას გლიკოლიზისკენ, რაც უზრუნველყოფს სწრაფ ენერგეტიკულ მხარდაჭერას ანთებითი პასუხისთვის. პიროპტოზის ბიოლოგიური მნიშვნელობა განსაკუთრებით ნათლად ჩანს ინფექციურ დაავადებებში. ინფიცირებული მაკროფაგების ან ეპითელიური უჯრედების პიროპტოზი ხელს უწყობს პათოგენის რეპლიკაციის შეზღუდვას და იმუნური უჯრედების რეკრუტირებას. თუმცა ამავე დროს, პიროპტოზის ჭარბმა ან უკონტროლო გააქტიურებამ შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე ქსოვილოვანი დაზიანება, რაც დამახასიათებელია სეფსისისა და ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობებისთვის. ამრიგად, ჩემი აზრით, პიროპტოზი უნდა განვიხილოთ როგორც რეგულირებული, ანთებითი სიკვდილის პროგრამა, რომელიც აერთიანებს მემბრანულ პორებს, კასპაზურ აქტივობასა და იმუნურ სიგნალიზაციას. იგი წარმოადგენს მნიშვნელოვან დამცავ მექანიზმს ინფექციის წინააღმდეგ, თუმცა ამავე დროს შეიძლება გახდეს პათოლოგიური ანთების ძლიერი წყარო.

6. ფეროპტოზი

ფეროპტოზი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე საინტერესო და შედარებით ახალ აღმოჩენილ ფორმას რეგულირებული უჯრედული სიკვდილისა, რადგან იგი პირდაპირ აკავშირებს მეტაბოლიზმს, რკინის ჰომეოსტაზს და მემბრანების ლიპიდურ არქიტექტურას უჯრედის სიცოცხლე-სიკვდილის რეგულაციასთან. განსხვავებით აპოპტოზისგან, რომელიც ძირითადად კასპაზებზეა დამოკიდებული, ან ნეკროპტოზისა და პიროპტოზისგან, რომლებიც მემბრანულ პორებს იყენებენ, ფეროპტოზის არსი მდგომარეობს მემბრანების ლიპიდური პეროქსიდაციული დაზიანებაში. ფეროპტოზის ცენტრალურ მექანიზმს წარმოადგენს რკინაზე დამოკიდებული თავისუფალი

რადიკალური რეაქციები. უჯრედში არსებული Fe^{2+} მონაწილეობს Fenton-ის ტიპის რეაქციებში ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH} + \text{OH}^-$), რაც იწვევს ჰიდროქსილური რადიკალების წარმოქმნას. ეს რეაქტიული ნაწილაკები განსაკუთრებით აქტიურად ესხმიან თავს პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარ ფოსფოლიპიდებს, რომლებიც პლაზმური და ორგანელური მემბრანების მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენენ. შედეგად იწყება ლიპიდური პეროქსიდაციის ჯაჭვური რეაქცია, რომელიც სწრაფად არღვევს მემბრანების სტრუქტურულ მთლიანობას. აღსანიშნავია, რომ ფეროპტოზი პრაქტიკულად ვერ მიმდინარეობს იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედში ეფექტურად მუშაობს ანტიოქსიდანტური სისტემები. აქ ცენტრალურ როლს ასრულებს სისტემა Xc^- — მემბრანული ანტიპორტერი, რომელიც ცისტინს შეჰყავს უჯრედში გლუტამატის ექსპორტის სანაცვლოდ და ამგვარად უზრუნველყოფს გლუტათიონის სინთეზისთვის აუცილებელი სუბსტრატის მიწოდებას. შემოსული ცისტინი გარდაიქმნება ცისტეინად და გამოიყენება გლუტათიონის წარმოსაქმნელად, რომელიც წარმოადგენს უჯრედის მთავარ ანტიოქსიდანტს. გლუტათიონი აუცილებელია გლუტათიონპეროქსიდაზა 4-ის (GPX4 — Glutathione Peroxidase 4) ფუნქციონირებისთვის — ფერმენტისთვის, რომელიც უშუალოდ ახდენს მემბრანებში ლიპიდური ჰიდროპეროქსიდების რედუქციას და ამგვარად აფერხებს ფეროპტოზის განვითარებას. GPX4 შეიძლება ჩაითვალოს ფეროპტოზის „კარიბჭედ“ — მისი ინჰიბირება ან გლუტათიონის დეფიციტი თითქმის ყოველთვის იწვევს ფეროპტოზულ სიკვდილს. ბოლო წლებში გამოვლინდა დამატებითი დამცავი მექანიზმიც FSP1–CoQ10 გზა, რომელიც მოქმედებს GPX4-ისგან დამოუკიდებლად. FSP1 (Ferroptosis Suppressor Protein 1 — ფეროპტოზის დამთრგუნველი ცილა 1) წარმოადგენს NADPH-ზე დამოკიდებულ ოქსიდორედუქტაზას, რომელიც აღადგენს კოენზიმ Q10-ს (CoQ10 — Coenzyme Q10, უბიქინონი) მის ანტიოქსიდანტურ ფორმამდე. აღდგენილი CoQ10 (უბიქინოლი) ლიპიდურ მემბრანებში უშუალოდ ანეიტრალებს თავისუფალ რადიკალებს და წყვეტს ლიპიდური პეროქსიდაციის ჯაჭვურ რეაქციას. ამგვარად, FSP1–CoQ10 სისტემა წარმოადგენს ფეროპტოზის ალტერნატიულ დამცავ მექანიზმს, რომელიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმ პირობებში, როდესაც გლუტათიონ–GPX4 ღერძი დაქვეითებულია. . ანალოგიურად, მიტოქონდრიული CoQ სისტემები და NADPH-

დამოკიდებული რედუქციული გზები მონაწილეობენ რედოქს ბალანსის შენარჩუნებაში. ფეროპტოზისადმი მგრძნობელობას მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს მემბრანების ლიპიდური შემადგენლობა. პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავებით მდიდარი ფოსფოლიპიდები ბევრად უფრო ადვილად იჟანგება, ვიდრე მონოუჯერი ან გაჯერებული ლიპიდები. ამიტომ უჯრედები, რომლებსაც აქვთ მაღალი PUFA ((Polyunsaturated Fatty Acids — პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები) წარმოადგენს მემბრანული ფოსფოლიპიდების მნიშვნელოვან კომპონენტს და მათი მრავალრიცხოვანი ორმაგი ბმების გამო განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ჟანგვითი დაზიანების მიმართ, რაც მათ ფეროპტოზის ცენტრალურ სუბსტრატებად აქცევს). შემცველობა, განსაკუთრებით დაუცველები არიან ფეროპტოზის მიმართ. ამ კონტექსტში შეიძლება ითქვას, რომ ლიპიდური მეტაბოლიზმი უშუალოდ არის ჩართული სიკვდილის გადაწყვეტილებაში. რკინის ჰომეოსტაზიც წარმოადგენს საკვანძო ფაქტორს. ტრანსფერინის მეშვეობით რკინის აქტიური შეყვანა, ფერიტინის დაშლა ან რკინის ექსპორტის შემცირება ზრდის თავისუფალი რკინის რაოდენობას და აძლიერებს ფეროპტოზულ ტენდენციას. პირიქით, თავისუფალი რკინის შემცირება ფერიტინის მეშვეობით გარკვეულწილად იცავს უჯრედს. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ რკინის მეტაბოლიზმი წარმოადგენს ფეროპტოზის ერთ-ერთ მთავარ რეგულატორს. ფეროპტოზის ბიოლოგიური მნიშვნელობა განსაკუთრებით თვალსაჩინოა კიბოსა და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების კონტექსტში. სიმსივნური უჯრედები ხშირად აჩვენებენ რკინის მომატებულ მეტაბოლიზმს და შეცვლილ ლიპიდურ პროფილს, რაც მათ უფრო მგრძნობიარეს ხდის ფეროპტოზის მიმართ. ამავე დროს, ნეირონებში რკინის აკუმულაცია და ქრონიკული ოქსიდაციური სტრესი ქმნის პირობებს ფეროპტოზული დაზიანებისთვის.. ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში იგი შეიძლება თანხვედრაში იყოს ნეკროპტოზთან ან პიროპტოზთან, ხოლო ანტიოქსიდანტური სისტემების ნაწილობრივი შენარჩუნებისას გადაიკვეთოს აპოპტოზურ სიგნალიზაციასთან. ამრიგად, ფეროპტოზი უნდა განვიხილოთ როგორც მეტაბოლური რეგულატორული წერტილი, რომელიც აერთიანებს რკინის ჰომეოსტაზს, ლიპიდურ ქიმიას და რედოქს ბალანსს. მისი შესწავლა არა მხოლოდ ფუნდამენტურ მნიშვნელობას

ატარებს, არამედ ქმნის ახალ შესაძლებლობებს მედიცინაში რომ შეიქმნას ტარგეტული თერაპიული საშუალებები, განსაკუთრებით ონკოლოგიასა და ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში.

7.უჯრედული სიკვდილი დაავადებებში

რეგულირებული უჯრედული სიკვდილის მნიშვნელობა ყველაზე მკაფიოდ სწორედ პათოლოგიურ მდგომარეობებში ჩანს. მიუხედავად იმისა, რომ ზემოთ განხილული მექანიზმები ფიზიოლოგიურად აუცილებელია ორგანიზმის ჰომეოსტაზისთვის, მათი დისრეგულაცია ხშირად წარმოადგენს დაავადებების განვითარების ცენტრალურ ბირთვს.სხვადასხვა პათოლოგიაში განსხვავებული სიკვდილის პროგრამები დომინირებს, თუმცა პრაქტიკულად არასოდეს მოქმედებს მხოლოდ ერთი გზა იზოლირებულად.ონკოლოგიური დაავადებების შემთხვევაში ერთ-ერთი მთავარი პრობლემა აპოპტოზის ჩახშობაა. სიმსივნური უჯრედები ხშირად იძენენ უნარს თავიდან აიცილონ მიტოქონდრიული მემბრანის გამტარობის მკვეთრი ზრდა BCL-2 ოჯახის ანტიაპოპტოზური წევრების ზედმეტი ექსპრესიის გზით ან p53-ის ფუნქციის დაკარგვით (tumor protein p53) არის სიმსივნის დამთრგუნველი ტრანსკრიფციული ფაქტორი, რომელიც სტრესის პირობებში აჩერებს უჯრედის ციკლს ან ააქტიურებს აპოპტოზს გენომური სტაბილურობის შესანარჩუნებლად . გენოტოქსიკური დაზიანების მიუხედავად, უჯრედები აგრძელებენ პროლიფერაციას. სწორედ ეს ქმნის საფუძველს ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობისთვის.

ამავე დროს, კიბოს უჯრედებში ხშირად აღინიშნება რკინის მომატებული მოხმარება და შეცვლილი ლიპიდური მეტაბოლიზმი, რაც მათ ფეროპტოზის მიმართ უფრო მგრძნობიარეს ხდის. ეს პარადოქსი აპოპტოზისადმი რეზისტენტობა და ფეროპტოზისადმი დაუცველობა დღესდღეობით აქტიურად განიხილება როგორც ახალი თერაპიული შესაძლებლობა. სულ უფრო მეტი კვლევა ცდილობს სიმსივნური უჯრედების მიზანმიმართულ გადაყვანას ფეროპტოზუ რეჟიმში.ნეიროდეგენერაციული

დაავადებების შემთხვევაში სურათი განსხვავებულია. აქ დომინირებს ქრონიკული, ნელი პროგრესირებადი უჯრედული დაზიანება, რომელიც დაკავშირებულია მიტოქონდრიულ დისფუნქციასთან, ოქსიდაციურ სტრესთან და რკინის აკუმულაციასთან. ნეირონები განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ენერგეტიკული დეფიციტისა და ROS-ის მიმართ. ამ კონტექსტში ფეროპტოზი სულ უფრო ხშირად განიხილება როგორც ნეიროდეგენერაციის ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი. ამასთანავე, ნეიროდეგენერაციაში აღინიშნება მიკროგლიის ქრონიკული აქტივაცია და დაბალი ინტენსივობის ანთება, რაც ქმნის პირობებს პიროპტოზისა და ნეკროპტოზის ეპიზოდური გააქტიურებისთვის. სვარაუდოა რომ სწორედ ამ მრავალმხრივი დაზიანების კომბინაცია განაპირობებს დაავადებების პროგრესირებას და ართულებს მათი მკურნალობას.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Galluzzi L. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 2018.
2. Galluzzi L. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the NCCD 2023. *Cell Death & Differentiation*, 2023.
3. Green D.R., Llamby F. *Cell Death Signaling*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2015.
4. Youle R.J., Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008.
5. Czabotar P.E. et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014.
6. Tait S.W.G., Green D.R. *Mitochondria and cell death*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2013.
7. West A.P. et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature*, 2015.
8. Vandenabeele P. et al. Molecular mechanisms of necroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010.
9. Pasparakis M., Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, 2015.
10. Wallach D. et al. Programmed necrosis in inflammation: toward identification of the effector molecules. *Science*, 2016.
11. Shi J. et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015.

12. Kayagaki N. et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 2015.
13. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Reviews Immunology*, 2016.
14. Evavold C.L., Kagan J.C. Inflammasomes: threat-assessment organelles of the innate immune system. *Immunity*, 2019.
15. Dixon S.J. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012.
16. Stockwell B.R. et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, 2017.
17. Yang W.S., Stockwell B.R. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends in Cell Biology*, 2016.
18. Bersuker K. et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019.
19. Doll S. et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*, 2019.
20. Chen X. et al. Ferroptosis in cancer and neurodegeneration. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021.
21. Conrad M. et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes & Development*, 2018.
22. Wang H. et al. RIPK1 kinase activity-dependent and -independent functions in inflammation and cancer. *Trends in Immunology*, 2014.
23. Linkermann A. et al. Regulated cell death in AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2014.
24. Kang R. et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, 2011.
25. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *Journal of Cell Biology*, 2011.
26. Sena L.A., Chandel N.S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell*, 2012.
27. Pavlova N.N., Thompson C.B. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism*, 2016.
28. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 2022.
29. Friedmann Angeli J.P. et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure. *Nature Cell Biology*, 2014.
30. Tang D. et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020.
31. Newton K. Multitasking kinases RIPK1 and RIPK3. *Trends in Immunology*, 2015.
32. Kroemer G. et al. Mitochondrial control of regulated cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022.