ნ. თევზაძე, ს. გიორგაძე, ნ. გუჯაბიძე, რ. რუხაძე

აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის მოლეკულები მწიფე ერითროციტებში (მოკლე მიმოხილვა)

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
ჰისტოლოგიის, ციტოლოგიის და ემბრიოლოგიის დეპარტამენტი

N. TEVZADZE, S. GIORGADZE, N. GUJABIDZE, R. RUKHADZE

THE COMPONENTS OF THE EXTRINSIC APOPTOTIC PATHWAY IN MATURE ERYTHROCYTES (BRIEF REVIEW)

Tbilisi State Medical University
The Department of Histology, Cytology and Embryology

Summary

The programmed cell death – apoptosis plays an important role in the life of the nucleated cells. It is a vital component of different processes, like normal cell cycle, embryonic development, development and functioning of the immune system, etc. There are at least two signalling pathways that lead to apoptosis of the nucleated cells – the extrinsic pathway of the apoptosis and the intrinsic pathway of the apoptosis. The extrinsic pathway of apoptosis begins outside a cell, when conditions in the extracellular environment determine that a cell must die. The intrinsic pathway of apoptosis begins when an injury occurs within the cell and the resulting stress activates the apoptotic pathway. Erythrocytes, like nucleated cells, may undergo a form of suicidal cell death called eryptosis. The fact is that erythrocytes, which are devoid of nuclei, contain most components of the receptor-dependent apoptotic pathway. The components of the extrinsic and intrinsic apoptotic pathways play a significant role at the different stages of erythropoiesis and even in mature erythrocytes. Mature erythrocytes contain most components of the receptor-dependent apoptotic pathway, however, common inducers of apoptosis do not activate this pathway. Studies based on an animal model suggested that other stimuli, such as ROS or cholesterol accumulation, could activate the extrinsic apoptotic pathway. The data also demonstrate important effects of caspases-8 and caspase-3 on red cell membrane and membrane skeleton proteins, which are crucial in determining cell shape and erythrocyte deformability and therefore erythrocyte survival in the circulation. Understanding all of these processes may help to explain the pathophysiology of anemia. Despite extensive research, it is still unclear what the direct mechanism of apoptosis of erythroid cells is.

შესავალი. ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ 120 დღეა. მწიფე ერითროციტი არ შეიცავს ბირთვს და ორგანელებს, შესაბამისად, ბირთვიანი უჯრედებისაგან განსხვავებით აპოპტოზს არ განიცდის. დაბერებული ერითროციტების ცირკულაციიდან გამოყვანის პროცესში წამყვან როლს მემბრანაში განვითარებული ცვლილებები ასრულებს. დაბერებული ერითროციტების მემბრანაში ზოლი 3 ცილას უკავშირდება ჰემიქრომები და ამ უკანასკნელს კომპლემენტის C3 ფრაგმენტისა და შესაბამისი ანტისხეულების სამიზნედ აქცევს. ოფსონიზაციის შემდგომ დაბერებულ ერითროციტებს მაკროფაგი შთანთქამს [1-3]. სიბერის დადგომამდე, ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების კვდომა ერიპტოზის გზით ხორციელდება, რომელიც ჰემოლიზის გარეშე აცილებს ორგანიზმს დაზიანებულ ერითროციტებს [4]. ბირთვიანი უჯრედების მსგავსად, რომლებიც აპოპტოზს განიცდიან, ერითროციტმა შესაძლოა განახორციელოს „თვითმკვლელობა“, ე.წ.

ერიპტოზი, რომელიც გარეგნულად საკმაოდ ჰგავს აპოპტოზის პროცესს [5]. კერძოდ, ვითარდება უჯრედის შეჭმუხვნა, მემბრანული ბუშტუკების წარმოქმნა და ფოსფატიდილსერინის გადანაცვლება უჯრედის გარსის შიგნითა ნახევრიდან გარეთა ნახევარში [6]. ერიპტოზი მკაცრად მართული პროცესია, რომელიც მრავალი რეცეპტორის, იონური არხის, ფერმენტის (ძირითადად კინაზების) და სასიგნალო მოლეკულის მონაწილეობით მიმდინარეობს [7]. ერიპტოზის დასაწყისი ყოველთვის უკავშირდება ციტოპლაზმაში Ca^{2+}-ის კონცენტრაციის მატებას, რასაც თან ახლავს Ca^{2+} დამოკიდებული კალიუმის არხების გახსნა, კალიუმის კონცენტრაციის მატება, სითხის დაკარგვა და უჯრედის შეჭმუხვნა. შემდგომი ცვლილებები მოიცავს ფოსფატიდილსერინის ადგილ-მონაცვლეობას, კალპეინის გააქტივებას, რაც ციტოჩონჩხის ცილების დაზიანებას და მემბრანული ბუშტუკების წარმოქმნას იწვევს [6, 7]. Ca^{2+}-ის კონცენტრაციის მატებით განპირობებულ ცვლილებებს აძლიერებს ცერამიდი, რომელიც მემბრანის სფინგომიელინების ჰიდროლიზის შედეგად წარმოიქმნება და ერიპტოზის მძლავრ სტიმულატორს წარმოადგენს [8]. ერიპტოზის გამომწვევი მიზეზები საკმაოდ მრავალფეროვანია, მათ შორის არის ოსმოსური შოკი [9], ოქსიდაციური სტრესი [10], ენერგიის დეფიციტი [11], ტემპერატურის მატება [12] და სხვ. თავის მხრივ ერიპტოზის ინჰიბირება შეუძლია აზოტის ოქსიდს [13], ერითროპოეტინს [14], ანტიოქსიდანტებს [7]. ერიპტოზსა და აპოპტოზს შორის გარეგნული მსგავსების მიუხედავად, უნდა აღინიშნოს, რომ მათი გამომწვევი მიზეზები და განვითარების მექანიზმი საკმაოდ განსხვავებულია. აღსანიშნავია, რომ მემრბანაში განვითარებული ცვლილები ნაკლები სიმძიმით გამოირჩევა, რაც სავარაუდოდ, ერითროციტში, ბირთვიანი უჯრედებისაგან განსხვავებით, მემბრანების მნიშვნელოვნად ნაკლები შემცველობით უნდა აიხსნას. წინამდებარე მიმოხილვაში ჩვენ შევეცდებით ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე განვსაზღვროთ აპოპტოზის როლი როგორც ერითროციტის წარმოქმნის პროცესში, ისე ცირკულაციაში მყოფი მწიფე ერითროციტის სიცოცხლისუნარიანობის თვალსაზრისით.

აპოპტოზის როლი ერითროციტოპოეზის რეგულაციაში. ძვლის წითელ ტვინში მუდმივად მიმდინარეობს ერითროციტების წარმოქმნა. მოზრდილი ჯანმრთელი ადამიანის ორგანიზმში დღეში დაახლოებით 200 მილიარდი ერითროციტი წარმოიქმნება. ძვლის წითელი ტვინიდან სისხლში გადადის რეტიკულოციტები, რომლებიც რამდენიმე დღეში, დამახასიათებელი ფორმის ჩამოყალიბებისა და ორგანელების ნარჩენებისაგან განთავისუფლების შემდეგ, მწიფე ერითროციტებად ყალიბდებიან. ერთი მხრივ, რეტიკულოციტების რაოდენობის მუდმივი შევსება და, მეორე მხრივ, ერითროციტების კვდომა, ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების რაოდენობრივ მუდმივობას უზრუნველყოფს. ამრიგად, ერითროციტოპოეზი ერითროციტების წარმოქმნისა და კვდომის ინტენსივობას შორის არსებული წონასწორობით რეგულირდება [15].

ერითროციტოპოეზის მართვა ხორციელდება მრავალი ფაქტორით, როგორიც არის ზრდის ფაქტორები და ციტოკინები (ერითროპოეტინი, SCF, G-SCF, IL-3), ვიტამინები (ფოლიუმის მჟავა, B12 და სხვ.), ჰორმონები (კორტიკოსტეროიდები, ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები, ანდროგენები), რკინის შემცველობა და მისი მარეგულირებელი ფაქტორები (ფერიტინი, ტრანსფერინი, ფეროპროტეინი და სხვ.), ტრანსკრიპციული ფაქტორები (GATA-1, STAT5A, STAT5B) და სხვ. [16]. აღსანიშნავია, რომ ერითროპოეზის რეგულაციაში აპოპტოზის გამომწვევი ორი სასიგნალო გზა მონაწილეობს: მიტოქონდრიაზე დამოკიდებული უჯრედშიდა გზა და კვდომის რეცეპტორთან დაკავშირებული უჯრედგარე გზა [17, 18].

უკანასკნელი ორი ათეული წლის მანძილზე მნიშვნელოვნად გაიზარდა მკვლევარების ყურადღება ერითროპოეზისა და მისი მარეგულირებელი მექანიზმების მიმართ. აღმოჩნდა, რომ ერითროციტების წარმოქმნის რეგულაციის ერთერთი წამყვანი გზა, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერითროპოეზის ყველა სტადიაზე, არის აპოპტოზის უჯრედგარე სარეგულაციო მექანიზმი. მრავალრიცხოვანი კვლევები ადასტურებს სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (TNF-α) მაინჰიბირებელ გავლენას ერითროციტების მომწიფების პროცესზე. არაპირდაპირ TNF-α გავლენას ახდენს ერითროიდული კოლონიის წარმოქმნაზე β ინტერფერონის მეშვეობით, რომელსაც ძვლის წითელი ტვინის უჯრედები გამოიმუშავებენ. მეორე მხრივ, TNF-α-ს აქვს უნარი პირდაპირ იმოქმედოს ერითროციტის წინამორბედ უჯრედებზე. საერთო ჯამში, TNF-α განიხილება როგორც უარყოფითი რეგულაციური ფაქტორი, რომელიც, როგორც პირდაპირი, ასევე არაპირდაპირი გზით თრგუნავს უმწიფარი ერითრობლასტების მომწიფებას და/ან შეუძლია არეგულიროს მათი რაოდენობა აპოპტოზის ინიცირების გზით [19, 20]. ექსპერიმენტული შრომები ასევე ადასტურებს, რომ ერითროპოეზის რეგულაციაში გარკვეულ როლს ასრულებს აპოპტოზის გამოწვევის FAS/FASL გზა. შესაბამისი სიკვდილის ლიგანდის (FASL) და რეცეპტორის (FAS) არსებობა შეინიშნება ბაზოფილური ერითრობლასტის სტადიამდე. ორივე ახორციელებს ერითროპოეზის ინჰიბირებას უმწიფარი ერითრობლასტების სტადიაზე [21-23]. რიგი კასპაზების გააქტივება ასევე მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა ერითრობლასტების დიფერენციაციის ადრეულ სტადიებზე. კასპაზა 1-3 და კასპაზა 5-9-ს პროფერმენტების შემცველობა უმაღლესია უმწიფარ ერითრობლასტებში. კასპაზა 3-ის მაღალი დონე დამახასიათებელია ბაზოფილური ერითრობლასტისათვის და იგი ძალიან მნიშვნელოვანია პოერითრობლასტის ბაზოფილურ ერითრობლასტად დიფერენციაციისათვის. კასპაზა-3-ის ინჰიბირება თრგუნავს ერითროციტების დიფერენციაციას, თუმცა გავლენას არ ახდენს უჯრედის საბოლოო დიფერენციაციაზე, კერძოდ ბირთვის კონდენსაციასა და გამოძევებაზე [24, 25].

აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზა და მწიფე ერითროციტი. მწიფე ერითროციტში ბირთვისა და ორგანელების არარსებობა გამორიცხავს უჯრედშიგა აპოპტოზური გზის არსებობას. ერითროციტებში აპოპტოზის მექანიზმის შემსწავლელი შრომები ცალსახად ადასტურებს, რომ უჯრედში კასპაზა-9, აპოპტოზური პროტეაზების გააქტივებელი ფაქტორი 1 (APAF 1) და ციტოქრომ C არ არსებობს. მაგრამ იგივე შრომებით დასტურდება კასპაზა-3-ის და კასპაზა-8-ის მნიშვნელოვანი შემცველობა [26]. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ აპოპტოზის კარგად ცნობილი გამომწვევები - CD95-მასტიმულირებელი ანტისხეულები და მიტომიცინ-c - უძლურია გააქტივოს ერითროციტის კასპაზა-3 და კასპაზა-8, მაშინ როდესაც იგივე სტიმულატორები იწვევენ აღნიშნული ფერმენტების გააქტივებას ბირთვიან უჯრედებში [27]. გააქტივებული კასპაზები შესაძლოა მონაწილეობდნენ ერითროციტის მემბრანული ცილების დეგრადაციაში, რაც თავის მხრივ ერითროციტის მემბრანის ფორმისა და მექანიკური თვისებების ცვლილებებს განაპირობებს. კასპაზა-8 მონაწილეობს β-სპექტრინის დეგრადაციაში. ექსპერიმენტულად გამოვლინდა, რომ ამ დროს იშლება სპექტრინის აქტინთან დამაკავშირებელი უბანი. ამ პროცესში 4.1 ზოლის ცილა მონაწილეობს [28]. მეორე მხრივ, ოქსიდაციური სტრესის პირობებში გააქტივებულ კასპაზა-3-ს აქვს უნარი დააზიანოს 3 ზოლის ცილის ციტოპლაზმური ნაწილი დაბერებულ ერითროციტებში. ამის შედეგად სუსტდება კავშირი 3 ზოლის ცილასა და 4.2 ზოლის ცილას შორის, რასაც საბოლოო ჯამში სპექტრინთან კავშირის შესუსტება ახლავს თან [29, 30]. ასევე არსებობს მონაცემები, რომ კასპაზა-3 იწვევს 3 ზოლის ცილის გროვების წარმოქმნას და ხელს უწყობს მაკროფაგების მიერ ერითროციტის

ფაგოციტოზს [31]. დამატებით, არსებობს მონაცემები, რომ ოქსიდაციური სტრესის პირობებში ერითროციტების მემბრანაში ფოსფატიდილსერინის გადანაცვლება მემბრანის გარეთა ნახევარში კასპაზა-3-თან არის დაკავშირებული [32].

ერითროციტის მემბრანაში ასევე გამოვლენილია FAS, FAS-ლიგანდი და FADD, რომლებსაც აპოპტოზის გამომწვევი უჯრედგარე სასიგნალო გზის განვითარებაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს. ყველა ეს კომპონენტი დაბერებული ან ოქსიდაციური სტრესის ქვეშ მყოფი ერითროციტების მემბრანაში მდებარეობს [32]. არსებობს მონაცემები, რომ დარიშხანით მოწამვლის პირობებში ერითროციტების FAS-ით განპირობებული კვდომა შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ოქსიდაციურ სტრესთან და ერითროციტის ციტოპლაზმში ქოლესტეროლის დაგროვებასთან [33]. ტყვიით ქრონიკული მოწამვლის შემთხვევაში, OH^- რადიკალის წარმოქმნისა და K^+-ის დიდი რაოდენობით დაკარგვის ფონზე ადგილი აქვს FAS-ის გადანაცვლებას ერითროციტის მემბრანაში და, შესაბამისად, აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის ჩართვას [34].

დასკვნები. მონაცემები მწიფე ერითროციტებში აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის ყველა კომპონენტის შენარჩუნების შესახებ მრავალ კითხვას ბადებს. ფაქტია, რომ აპოპტოზის ჩვეული გამომწვევები ამ გზის გააქტივებას ვერ ახერხებს. ამ მიმართულებით ჩატარებული მრავალი კვლევა საფუძველს გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ სხვა სტიმული, როგორიც არის თავისუფალი რადიკალების ან ქოლესტეროლის დაგროვება შესაძლოა გახდეს აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის გააქტივების მიზეზი. იგივე შრომები ადასტურებს, რომ მწიფე ერითროციტში არსებული კასპაზა-3 და კასპაზა-8 გავლენას ახდენს მემბრანასა და ციტოჩონჩხში განვითარებულ ცვლილებებზე, რაც მნიშვნელოვანია ერითორციტის დეფორმაბელობის შენარჩუნების, და, შესაბამისად, ცირკულაციაში მყოფი ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობის თვალსაზრისით. მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა ამ მიმართულებით, ჯერ კიდევ ბოლომდე გაურკვეველია აპოპტოზის მიმდინარეობის მექანიზმი ერითროიდული რიგის უჯრედებში. ამ მექანიზმების დაზუსტება ანემიების პათოფიზიოლოგიის უკეთ გარკვევის საწინდარი იქნება.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. P. Arese, F. Turrini, and E. Schwarzer, “Band 3/complement mediated recognition and removal of normally senescent and pathological human erythrocytes,” Cellular Physiology and Biochemistry, 2005, vol. 16, no. 4–6, pp. 133–146.
2. G. J. C. G. M. Bosman, F. L. A. Willekens, and J. M. Werre, “Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis?” Cellular Physiology and Biochemistry, 2005 vol. 16, no. 1– 3, pp. 1–8.
3. H. U. Lutz, “Innate immune and non-immune mediators of erythrocyte clearance,” Cellular and Molecular Biology, vol. 50, no. 2, pp. 107–116, 2004
4. Föller, M., Huber, S. M., and Lang, F. (2008b). Erythrocyte programmed cell death. IUBMB Life 2008, vol. 60, 661–668.
5. K.A.Pyrshev, A.S.Klymchenko, G. Csucs, A.P Demchenko `Apoptosis and eryptosis; Striking differences on biomembrane level~, BBA Biomembranes, 2018, vol. 1860, pp. 1362-1372.
6. Repsold, L., and Joubert, A. M. Eryptosis: an erythrocyte’s suicidal type of cell death. Biomed. Res. Intern. 2018:9405617.
7. Lang, E., and Lang, F. Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. Biomed. Res. Intern. 2015:513-518.

8. PA Lang, DS Kempe, V.Tanneur, BA Klark, S. Missina, G. Hesler, SM Huber, F.Lang, T.Wieder Stimulation of erythrocyte ceramide formation by platelet-activating factor J.Cell Sci., 2005, v. 118, pp1233-1243.
9. K. S. Lang, C. Duranton, H. Poehlmann et al., "Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes," Cell Death and Differentiation, 2003, vol. 10, no. 2, pp. 249–256.
10. F. Lang, M. Abed, E. Lang, and M. Foller, "Oxidative stress and suicidal erythrocyte death,"Antioxidants & Redox Signaling,2014, vol. 21, no. 1, pp. 138–153.
11. B. A. Klarl, P. A. Lang, D. S. Kempe et al., "Protein kinase C mediates erythrocyte "programmed cell death" following glucose depletion," The American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2006, vol. 290, no. 1, pp. C244–C253.
12. M. Foller, H. Mahmud, S. Gu et al., "Participation of leukotriene C4 in the regulation of suicidal erythrocyte death," Journal of Physiology and Pharmacology, 2009, vol. 60, no. 3, pp. 135–143.
13. J. P. Nicolay, G. Liebig, O. M. Niemoeller et al., "Inhibition of suicidal erythrocyte death by nitric oxide," Pflugers Archiv European Journal of Physiology, 2008, vol. 456, no. 2, pp. 293–305.
14. D. M. Vota, R. L. Crisp, A. B. Nesse, and D. C. Vittori, "Oxidative stress due to aluminum exposure induces eryptosis which is prevented by erythropoietin," 2012, Journal of Cellular Biochemistry, vol. 113, no. 5, pp. 1581–1589.
15. Senthil Velan Bhoopalan, Lily Jun-shen Huang, Mitchell J. Weiss, Erythropoetin regulation of Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. F1000Research 2020, 9; 1-17.
16. Listowski, M.A.; Heger, E.; Bogusławska, D.M.; Machnicka, B.; Kuliczkowski, K.; Leluk, J.; Sikorski, A.F. MicroRNAs: Fine tuning of erythropoiesis. Cell. Mol. Biol. Lett. 2012, 18, 34–46.
17. Testa, U. Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. Leukemia 2004, 18, 1176–1199.
18. Dzierzak, E.; Philipsen, S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013, 3, a011601.
19. Dicato, M.; Morceau, F.; Diederich, M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: Regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. Mediators Inflamm. 2009, 2009, 405016.
20. Li, J.; Yin, Q.; Wu, H. Structural Basis of Signal Transduction in the TNF Receptor Superfamily. Adv. Immunol. 2013, 119, 135–153.
21. Jacobs-Helber, S.M.; Roh, K.; Bailey, D.; Dessypris, E.N.; Ryan, J.J.; Chen, J.; Wickrema, A.; Barber, D.L.; Dent, P.; Sawyer, S.T. Tumor necrosis factor-alpha expressed constitutively in erythroid cells or induced by erythropoietin has negative and stimulatory roles in normal erythropoiesis and erythroleukemia. Blood 2003, 101, 524–531.
22. Grigorakaki, C.; Morceau, F.; Chateauvieux, S.; Dicato, M.; Diederich, M. Tumor necrosis factor alpha-mediated inhibition of erythropoiesis involves GATA-1/GATA-2 balance impairment and PU.1 over-expression. Biochem. Pharmacol. 2011, 82, 156–166.
23. Gibellini, D.; Bassini, A.; Re, M.C.; Ponti, C.; Miscia, S.; Gonelli, A.; La Placa, M.; Zauli, G. Stroma-derived factor 1alpha induces a selective inhibition of human erythroid development via the functional upregulation of Fas/CD95 ligand. Br. J. Haematol. 2000, 111, 432–440.
24. Boehm, D.; Mazurier, C.; Giarratana, M.C.; Darghouth, D.; Faussat, A.M.; Harmand, L.; Douay, L. Caspase-3 Is Involved in the Signalling in Erythroid Differentiation by Targeting Late Progenitors. PLoS ONE 2013, 8, e62303.
25. Carlile, G.W.; Smith, D.H.; Wiedmann, M. Caspase-3 has a nonapoptotic function in erythroid maturation. Blood 2004, 103, 4310–4316
26. Berg, C.P.; Engels, I.H.; Rothbart, A.; Lauber, K.; Renz, A.; Schlosser, S.F.; Schulze-Osthoff, K.; Wesselborg, S. Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis. Cell Death Differ. 2001, 8, 1197–1206.
27. Sagan, D.; Jermnim, N.; Tangvarasittichai, O. CD95 is not functional in human erythrocytes. Int. J. Lab. Hematol. 2010, 32, 244–247.
28. Toporkiewicz, M.; Grzybek, M.; Meissner, J.; Michalczyk, I.; Dubielecka, P.M.; Korycka, J.; Seweryn, E.; Sikorski, A.F. Release of an ~55kDa fragment containing the actin-binding domain of β-spectrin

by caspase-8 during FND-induced apoptosis depends on the presence of protein 4.1. Arch. Biochem. Biophys. 2013, 535, 205–213.
29. Mandal, D.; Baudin-Creuza, V.; Bhattacharyya, A.; Pathak, S.; Delaunay, J.; Kundu, M.; Basu, J. Caspase 3-mediated Proteolysis of the N-terminal Cytoplasmic Domain of the Human Erythroid Anion Exchanger 1 (Band 3). J. Biol. Chem. 2003, 278, 52551–52558.
30. Machnicka, B.; Grochowalska, R.; Bogusławska, D.M.; Sikorski, A.F. The role of spectrin in cell adhesion and cell–cell contact. Exp. Biol. Med. 2019, 1303–1312.
31. Miki, Y.; Tazawa, T.; Hirano, K.; Matsushima, H.; Kumamoto, S.; Hamasaki, N.; Yamaguchi, T.; Beppu, M. Clearance of oxidized erythrocytes by macrophages: Involvement of caspases in the generation of clearance signal at band 3 glycoprotein. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 363, 57–62.
32. Mandal, D.; Mazumder, A.; Das, P.; Kundu, M.; Basu, J. Fas-, caspase 8-, and caspase 3-dependent signaling regulates the activity of the aminophospholipid translocase and phosphatidylserine externalization in human erythrocytes. J. Biol. Chem. 2005, 280, 39460–39467.
33. Mandal, S.; Mukherjee, S.; Chowdhury, K.D.; Sarkar, A.; Basu, K.; Paul, S.; Karmakar, D.; Chatterjee, M.; Biswas, T.; Sadhukhan, G.C.; et al. S-allyl cysteine in combination with clotrimazole downregulates Fas induced apoptotic events in erythrocytes of mice exposed to lead. Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj. 2012, 1820, 9–23.
34. Biswas, D.; Banerjee, M.; Sen, G.; Das, J.K.; Banerjee, A.; Sau, T.J.; Pandit, S.; Giri, A.K.; Biswas, T. Mechanism of erythrocyte death in human population exposed to arsenic through drinking water. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008, 230, 57–66.

Н. ТЕВЗАДЗЕ, С. ГИОРГАДЗЕ, Н. ГУДЖАБИДЗЕ, Р. РУХАДЗЕ

ФАКТОРЫ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛЬНОЙ ПУТИ АПОПТОЗА В ЗРЕЛЫХ ЭРИТРОЦИТАХ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

Тбилисский Государственный Медицинский Университет
Департамент Гистологии, Цитологии и Эмбриологии

Резюме

Апоптоз играет значительную роль в жизнедеятельности ядросодержащих клеток, являясь жизненно важным регулирующим фактором различных процессов, в том числе нормального клеточного цикла, эмбрионального развития, функционирования иммунной системы и т.д. Эритроциты, наподобие ядросодержащих клеток, подвергаются апоптозо-подобной программированной гибели, известной как эриптоз. Одновременно, многие исследования подтверждают наличие в эритроидных клетках, в том числе и в зрелых эритроцитах, наличие почти всех факторов внеклеточной сигнальной пути апоптоза. Однако, обычные индукторы апоптоза не способны активировать внеклеточный сигнальный путь апоптоза, поскольку эритроциты лишены ядра и митохондрий. Эксперименты подтверждают, что активирование соответствующих факторов (TNF-α, FAS/FASL и др.) может быть вызвано накоплением свободных радикалов или холестерина. Активирование каспазы-3 и каспазы-8 влияет на мембрану и белки цитоскелета, что определяет состояние клеточной формы и деформабельности эритроцита и, соответственно, влияет на жизнеспособность циркулирующих эритроцитов. Несмотря на наличие множественных исследований, механизм апоптоза эритроидных клеток остается до конца неясным. Выяснение данных механизмов будет иметь большое значение для уточнения патофизиологии различных видов анемий.

ნ. თევზაძე, ს. გიორგაძე, ნ. გუჯაბიძე, რ. რუხაძე

აპოპტოზის უჯრედგარე სასიგნალო გზის მოლეკულები მწიფე ერითროციტებში
(მოკლე მიმოხილვა)

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
ჰისტოლოგიის, ციტოლოგიის და ემბრიოლოგიის დეპარტამენტი

რეზიუმე

აპოპტოზი, უჯრედის პროგრამული კვდომა, ბირთვიანი უჯრედების ცხოველმყოფელობის პროცესში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს. აპოპტოზი მონაწილეობს მრავალ სასიცოცხლო მნიშვნელობის პროცესში, როგორიცაა უჯრედის ციკლის რეგულაცია, ემბრიონული განვითარება, იმუნური სისტემის განვითარება და ფუნქციონირება და ა.შ. აპოპტოზის სარეგულაციო ორი ძირითადი - უჯრედგარე და უჯრედშიგა - გზა არის ცნობილი. ერითროციტები, რომლებიც უბირთვო უჯრედებია, ასევე განიცდის პროგრამულ კვდომას, რომელიც ერიპტოზის სახელით არის ცნობილი. ამასთან ერთად, მრავალრიცხოვანი კვლევები ადასტურებს, რომ ერითროიდული რიგის უჯრედებში, და მათ შორის მწიფე ერითროციტებშიც, გამოვლენილია აპოპტოზის სარეგულაციო გზის ფაქტორების დიდი უმეტესობა. ბუნებრივია, აღნიშნული ფაქტი განსაკუთრებულ ყურადღებას აღძრავს ერითროციტში აპოპტოზის მიმდინარეობის შესაძლებლობისა და თავისებურებების შესახებ. მწიფე ერითროციტში აპოპტოზის უჯრედგარე სარეგულაციო გზის ფაქტორების არსებობის მიუხედავად, აპოპტოზის გამომწვევები, როგორც წესი, ჩვეულ ეფექტს ვერ იწვევს. მეორე მხრივ, ამ ფაქტორების გააქტივება შესაძლოა გამოწვეული იყოს დამატებითი სტიმულატორებით, როგორიც არის ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების სიჭარბე, ქოლესტეროლის დაგროვება, მძიმე მეტალებით მოწამვლა და ა.შ. ერითროციტებში გამოვლენილი კასპაზა-3 და კასპაზა-8 გავლენას ახდენს ერითროიციტის ფორმისა და დეფორმაბელობის ცვლილებაზე, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს მოცირკულირე ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობაზე. ფაქტია, რომ მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა ამ მიმართულებით, ჯერ კიდევ ბოლომდე გაურკვეველია აპოპტოზის მიმდინარეობის მექანიზმი ერითროიდული რიგის უჯრედებში. ამ მექანიზმების დაზუსტება ანემიების პათოფიზიოლოგიის უკეთ გარკვევის საწინდარი იქნება.