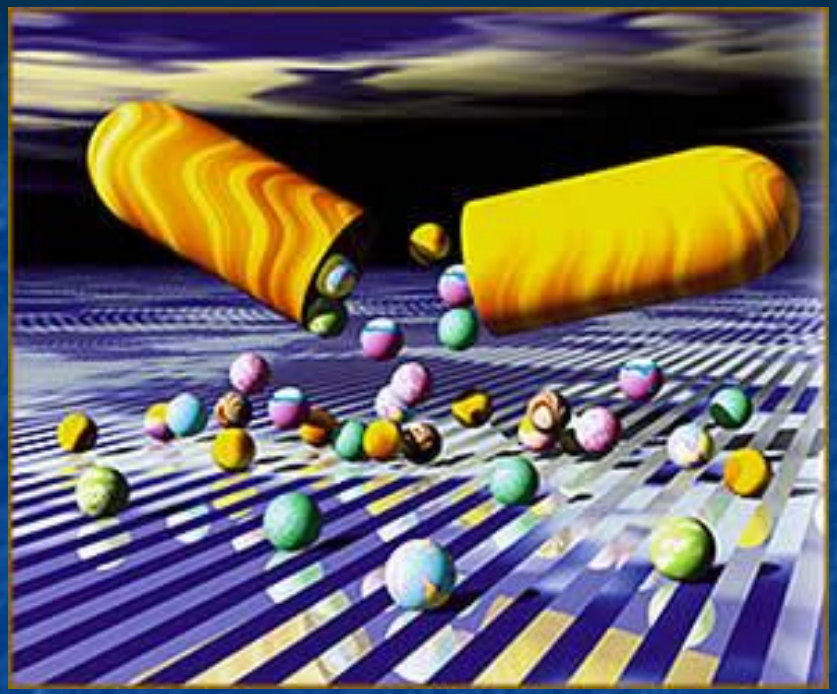


Сурвивин

полностью предотвращает гибель клеток

Задача

- Отважные ученые из Института химии создали уникальный лекарственный препарат, который при попадании в организм человека или других млекопитающих полностью предотвращает гибель его клеток. Какие физиологические и биохимические изменения в организме могут быть следствием приема препарата “Сурвивин”? Спрогнозируйте побочные эффекты этого препарата.

Что такое сурвивин

- В 1997 г. был обнаружен белок сурвивин (*survivin*, от англ. *to survive* - выживать), структурно сходный с ингибитором апоптоза бакуловирусов IAP. Сурвивин экспрессирован в клетках многих опухолей человека и практически отсутствует в здоровых тканях. Как полагают, этот белок предотвращает гибель опухолевых клеток при воздействии цитотоксических факторов.
- Ген *Survivin* выключает в генетически мутированных клетках программу клеточной смерти- *апоптоза*. 9 декабря 1999 учёные американского ракового центра в Йеле(Yale Cancer Center) под руководством профессора патологии йельской университетской школы медицины Dario C. Altieri сумели блокировать экспрессию гена *Survivin* in vitro двумя путями- блокировки передачи химического информационного сигнала, то есть считывания информации с этого гена и, собственно, созданием его нежизнеспособного мутанта. Исследование проводились на привитой лабораторным мышам меланоме. Авторы работы считают, что блокировка гена *Survivin* будет одной из центральных тем генной терапии рака в предстоящем десятилетии.

В чем смысл лекарства?

- Препарат избавляет клетки от гибели, а значит полностью препятствует механизмам апоптоза. Препарат – не что иное, как лекарство от старости. Но при этом препарат еще является и лекарством от жизни.

Апоптоз

- Апоптоз — это форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматических мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду.
- Программированная гибель — это активная форма гибели клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы или ответом на внешние силы и требующая затрат энергии и синтеза макромолекул de novo.

Повреждения, стресс
Киллерный лиганд (Fas-L, TNF-a, TRAIL)
Изменения гормонального статуса
p53
Активация рецепторов смерти (Fas и др.)
Проницаемость митохондриальной мембраны
Каспазы 8, 1, 10
Цитохром С
Каспаза 9
Эффекторные каспазы 3, 6, 7
Ключевые субстраты
Апоптоз

Некроз

- Апоптоз обычно противопоставляется другой форме гибели клеток — некрозу, который развивается при воздействии внешних по отношению к клетке повреждающих агентов и неадекватных условий среды (гипоосмия, крайние значения pH, гипертермия, механические воздействия, действие агентов, повреждающих мембрану, формирование пор в мембране с участием факторов комплемента) и проявляется набуханием клетки и разрывом мембраны вследствие повышения ее проницаемости с выходом содержимого клетки в среду.

Апоптоз как важный механизм

- Гибель клеток по механизму апоптоза рассматривается скорее как условие нормального существования организма.
- Назначение апоптоза (в сочетании с его альтернативой — пролиферацией) состоит в определении размеров и “архитектуры” организма.
- Апоптоз как бы спасает другие клетки и своих потомков от неприятных последствий - «смерть во благо жизни других»

Роль апоптоза в в процессе дифференцировки клеток и поддержания постоянства их численности

- Поддержание постоянства численности клеток.
- Определение формы организма и его частей.
- Обеспечение правильного соотношения численности клеток различных типов.
- Удаление генетически дефектных клеток (в т.ч. выбор лимфоцитов).

Роль апоптоза в популяциях неделящихся клеток

- Поддержание численности клеток в популяции на заданном уровне.
- Определение этого уровня и его изменение под влиянием внешних (по отношению к клетке) сигналов вплоть до полной элиминации данного типа клеток.
- Селекция разновидностей клеток внутри популяции (в том числе элиминация клеток с генетическими дефектами).

Промежуточный вывод

- В реализации и контроле апоптоза участвуют многочисленные внутриклеточные факторы, он может быть вызван действием разнообразных внешних агентов, и от его осуществления зависят многие важные процессы, реализуемые на уровне организма. Из этого следует неизбежность существования патологии, связанной с нарушениями в звеньях индукции и регуляции апоптоза.

«Сурвивин»
Организм
Блокировка апоптоза
Бессмертие клеток
Негативные последствия

Положительные моменты приема лекарства «Сурвивин»

- Несмотря на негативное влияние, лекарство может повлиять и положительно на организм человека.

Блокировка апоптоза при развитии ряда дегенеративных и инфекционных заболеваний

- Резкое уменьшение количества нейронов – причина болезни Альцгеймера, паркинсонизма etc. Этого можно избежать, блокируя апоптоз.
- Заражение ВИЧ приводит к разрушению клеток иммунной и нервной систем апоптозом. Выключение апоптоза поможет справиться с этой болезнью.
- Вирусы могут блокировать программу апоптоза. Такие вирусы обычно вызывают онкологические заболевания.

Апоптоз в реакции тканей на действие повреждающих факторов – положительная роль «Сурвивина»

- Апоптоз развивается при умеренном повреждении клетки, e.g. Инфаркт миокарда, инсульт.
- При отсутствии апоптоза можно избежать повреждающего эффекта в клетках, не получивших необратимых повреждений.

Патологические процессы, обусловленные отсутствием апоптоза

- Недостаточность проявления апоптоза должна отразиться на процессах морфогенеза, элиминации клеток с генетическими поломками, становлении аутотолерантности и проявляться в форме разного рода дефектов развития, аутоиммунных процессах и злокачественных опухолях.

Введение «Сурвивина» в эмбрион

- Избыточные образования огромного количества клеток не блокируются апоптозом, 40-85% нейронов ЦНС не гибнет, гисто- и органо- генез нарушен.
- Отсутствует регрессия частей эмбриональных зачатков, образование трубчатых органов.
- Итог: «неведома зверюшка»

Блокировка апоптоза стареющих клеток в зрелых тканях

- Старение клеток, независимо от скорости, с которой оно происходит, в физиологических условиях завершается апоптозом. Развитие апоптоза индуцируется вследствие накопления клеточных ошибок и снижения чувствительности клетки к стимулирующим ростовым сигналам.
- Старение клеток блокировано в результате приема «Сурвивина», и, следовательно, клетка продолжает накапливать генетические ошибки.

Блокировка апоптоза при инволюции зрелых тканей

- Отсутствие редукции гормонально-зависимых органов после прекращения гормональной стимуляции.
- В данном случае органы не редуцируются, но и не могут выполнят свою функцию вполне, так как отсутствует гормональная подпитка.

Проблемы иммунной системы

- Механизмом апоптоза гибнет большая часть лимфоцитов, не прошедших селекцию, т.е. не располагающих набором рецепторов, необходимых для осуществления их нормальной работы.
- Нарушение работы лимфоцитов и, как следствие, блокировка возрастной инволюции тимуса и других органов иммунной системы, а также неустойчивость ко многим заболеваниям. (Иммунитет не в силах противостоят заболеванию)

Апоптоз в опухолевом росте

- Угнетение апоптоза – причина канцерогенеза. В опухолевых клетках инактивированы регуляторные факторы (вспомним сурвивин). Для многих опухолей характерна инактивация индуктора апоптоза гена p53 или усиленная экспрессия гена bcl-2, чей продукт блокирует апоптоз.
- Индукция апоптоза лимфоцитов опухолевыми клетками – механизм защиты опухолей от разрушения иммунной системой. Лимфоциты умирают апоптозом, опухолевые клетки живут.

p53 - ключевой компонент внутриклеточной охранной системы, предотвращающей накопление в организме аномальных клеток

Повреждения ДНК

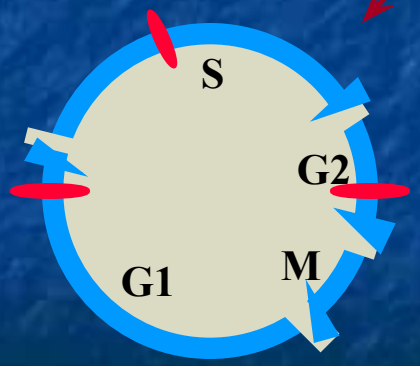
Активация онкогенов, вирусная инфекция

Оксидативный стресс, гипоксия, гипо- и гипертермия

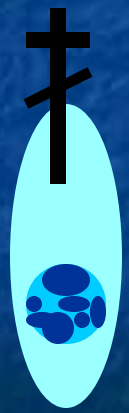
Изменения архитектуры клетки

Survive ne

Активация p53



Активация “чекпойнтов”, остановка клеточного цикла



Апоптоз

Нарушения функции p53

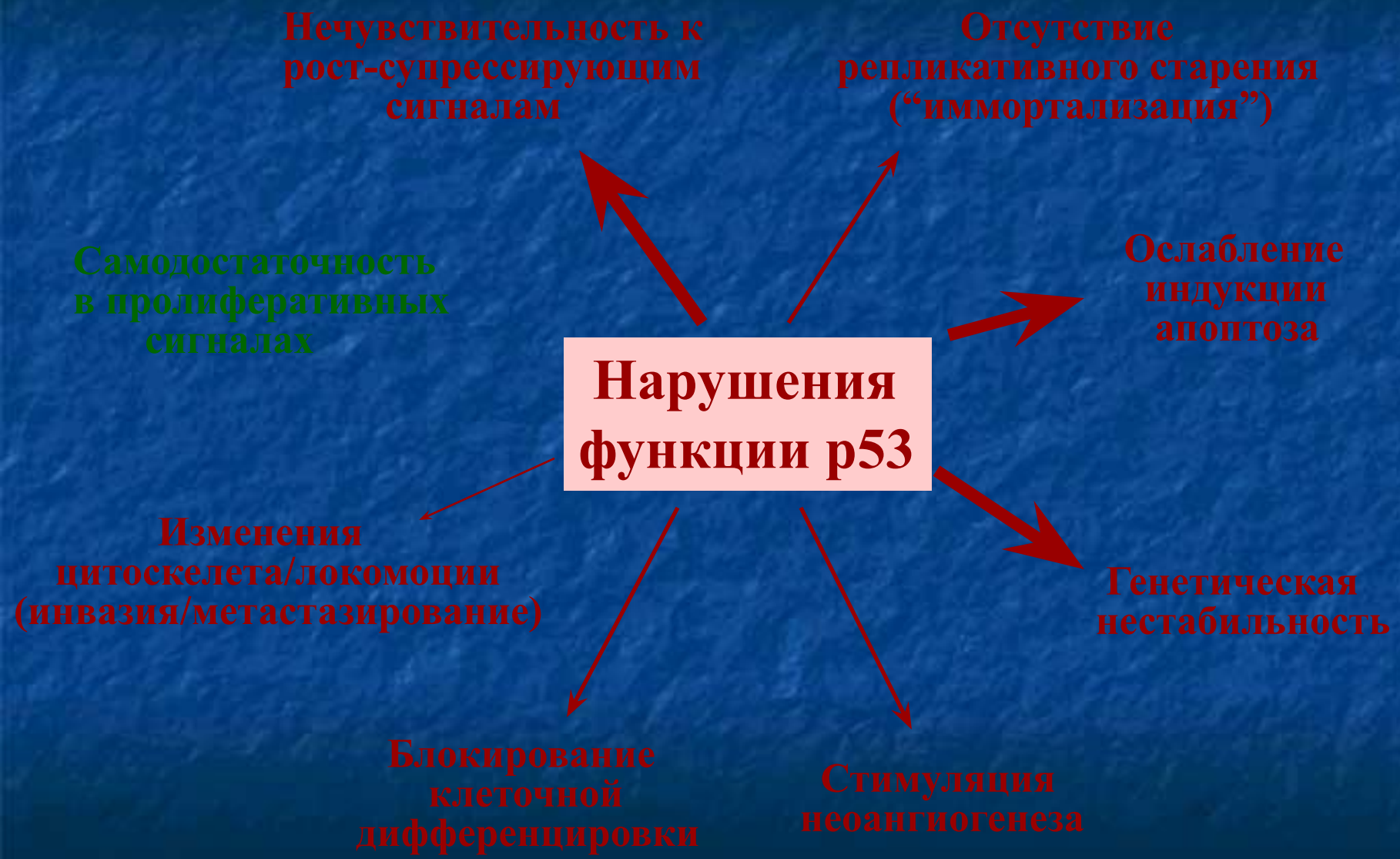
Нормальная клетка

Резкое увеличение вероятности возникновения новообразования (синдром Ли-Фраумени и др.)

Опухолевая клетка

Прогрессия новообразования (увеличение агрессивности, устойчивость к химиотерапии)

Нарушения функции p53 ответственны за важнейшие свойства неопластической клетки



Вывод

- Таким образом, лекарство «Сурвивин» хоть и может как-то положительно повлиять на организм человека, но тем не менее имеет очень много побочных эффектов, оказывающихся впоследствии смертельными. Поэтому прием препарата, блокирующего гибель клеток, категорически запрещен.