УДК[576.33:57.053]:591.044 **Андрющенко О.П.**

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ АДАПТАЦІЙНИХ ЗМІН У КЛІТИНАХ В УМОВАХ СТРЕСУ

Реакція клітинного стресу є відповіддю на зміни або коливання позаклітинних умов, які пошкоджують структуру та функцію макромолекул. Різні стресори викликають різні клітинні реакції, а саме ініціюють механізми відновлення клітин, індукують клітинні відповіді, які призводять до тимчасової адаптації до деяких стресорів, провокують аутофагію або викликають загибель клітин. Постійний клітинний стрес часто підвищує сприйнятливість до раку, діабету, серцево - судинних та нейродегенеративних захворювань.

Ключові слова: клітинний стрес, адаптаційна відповідь, стресові чинники.

The cellular stress response is a response to changes or fluctuations in extracellular conditions that damage the structure and function of macromolecules. Different stressors trigger different cellular responses, namely, they initiate cell repair mechanisms, induce cellular responses that lead to temporary adaptation to certain stressors, provoke autophagy, or cause cell death.Constant cellular stress often increases susceptibility to cancer, diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases.

Key words: cellular stress, adaptive response, stress factors.

Клітини піддаються впливу багатьох внутрішніх та зовнішніх подразників, коли вони є частиною нормальної тканини або коли ростуть у культурі, деякі з яких спричиняють стрес. Стресори можуть викликати різні стресові реакції. Залежно від тяжкості і тривалості стресу клітини або відновлюють клітинний гомеостаз до колишнього стану, або приймають змінений стан в новому середовищі. Наприклад, подразники можуть пошкоджувати внутрішньоклітинні макромолекули, включаючи білки, ДНК, РНК та ліпіди. Це призводить або до відновлення клітин, або їх загибелі [1]. Існує чотири основні типи відповідей . Стресові чинники можуть ініціювати механізми репарації клітин, індукувати клітинні реакції, які призводять до тимчасової адаптації, викликати аутофагію або призводити до загибелі клітин [2]. Більшість заходів спрямовані на відновлення нормальної фізіології клітин. У процесі можуть використовуватися значна кількість ресурсів. Найменш систематично повідомляється про реакції, що призводять до тимчасової адаптації до стресу. Тим не менш, багато біологічних та біомедичних дослідників в цій області незалежно документували адаптивні реакції організмів після впливу низьких доз стресорів [2]. Наприклад, невелика доза мутагена захистила б від пошкодження при подальшому впливі того ж, а іноді й іншого мутагена [3, 5].

Інші приклади адаптації до низьких доз стресорів включають повідомлення про вплив низьких доз радіації , та інших хімічних речовин [4]. Крім того, ефекти багатьох стресорів, що омолоджують і продовжують життя, таких як, обмеження калорій, вказують у тому ж напрямку [5].

Зовнішні та внутрішні стресори можуть ініціювати клітинну адаптацію до стресу. Потужними індукторами клітинного стресу всередині та зовні клітин є надмірні кількості окислювачів. Оскільки деякі активні форми кисню є необхідними для нормального функціонування організму, саме окислювальний/антиоксидантний дисбаланс призводить до клітинного стресу [9]. Зв'язок між внутрішньоклітинним подразником та потенційною адаптацією встановити ще важче. Стресори можуть викликати клітинні реакції як усередині неї так і з боку імунної системи. Відповіді на подразник неімунних клітин іноді описуються як внутрішня реакція, тоді як стресові реакції імунної системи називаються зовнішньою стресовою реакцією [6].

Транскрипція багатьох генів, що беруть участь в імунній відповіді, регулюється NF-κB, який є фактором, що сприяє зростанню та поділу, і, таким чином, може перетворюватися на онкоген. Внутрішніми стресами можуть бути пошкодження ДНК, гіпоксія, низький рівень глюкози та амінокислот, втручання у мітохондріальний та рибосомальний біогенез, дія деяких токсинів, тощо. Білок 53, пов'язаний із трансформацією фактора транскрипції (p53). P53 також регулює багато генів, які запобігають пошкодженню ДНК або допомагають у відновленні ДНК. Гіпоксія, рівні глюкози, мітохондріальний та рибосомальний біогенез регулюються взаємодіями генів шляху p53 з траєкторіями інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1)/mTOR та регуляцією ендосомального компартменту генами, що індукуються p53 [7]. На додаток до своїх функцій як фактор транскрипції в ядрах, цитоплазматичний p53 має транскрипційно-незалежну активність [8]. P53 неактивний у ненапружених клітинах. Сигнал стресу призводить до підвищення рівня p53 за рахунок посттрансляційних модифікацій, які вибірково активуються різними сигналами стресу. Це призводить до транскрипції різних наборів генів які в свою чергу спричиняють зупинку клітинного циклу, апоптозу або клітини втрачають здатність до поділу (старіють). Активація шляхів, що включають p53 або NF-κB є взаємовиключною в клітинах. Посилення діяльного стану p53 призводить до уповільнення гліколізу та відновлення окисного фосфорилювання, в той час як активація шляху NF-κB ініціює клітинний поділ та утилізує велику кількість глюкози [6].

Висновки. Зіткнення зі стресорами є нормальним наслідком життя у мінливому навколишньому середовищі; отже, клітини виробили механізми пом'якшення стресу чи пристосування до нього. Це досягається за рахунок усунення пошкоджень, адаптації, повторного використання ресурсів та обмеженої загибелі клітин. Життя зі стресорами неминуче у житті організмів і клітин, тому їм доводиться задіювати принаймні частину своїх ресурсів з інших шляхів, щоб упоратися з наслідками стресу. Наші клітини добре адаптовані до дії легкого стресу протягом короткого часу, але вплив

тривалого стресу може призвести до потенційно серйозних наслідків. Тому, розкриття докладних механізмів реакцій клітин на подразник важливо для благополуччя нормальних клітин і може стати основою для розробки профілактичних заходів та методів лікування захворювань, на які значною мірою впливає постійний стрес, таких як рак, діабет, серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Milisav I. Sabine Wislet-Gendebien., редактор. Реакції клітинного стресу, досягнення регенеративної медицини. 2011. ISBN: 978-953-307-732-1, InTech. Режим доступу: http://www.intechopen.com/articles/show/title/cellular-stress-responses
2. Calabrese EJ. Отримання дози – неправильна відповідь: чому гормезис став маргіналізованим, а порогову модель прийнято. Арк. Токсикол. 2009 рік; 83 (3):227–247. [PubMed] [Google Scholar]
3. NCBI [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362434/
4. Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Адаптивна відповідь лімфоцитів людини на низькі концентрації радіоактивного тимідину. Наука. 1984 рік; 223 (4636):594–597. [PubMed] [Google Scholar]
5. Хаффман Д.М. Вправи як імітатор обмеження калорій: наслідки для покращення здорового старіння та довголіття. Інтердисцип Топ Геронтол. 2010 рік; 37 :157–174. [PubMed] [Google Scholar]
6. Ak P, Levine AJ. p53 і NF-KB: різні стратегії реагування на стрес призводять до функціонального антагонізму. FASEB J. 2010; 24 (10):3643–3652. [PubMed] [Google Scholar]
7. Сенгупта С., Петерсон Т.Р., Сабатіні Д.М. Регуляція шляху комплексу mTOR 1 поживними речовинами, факторами росту та стресом. Mol Cell. 2010 рік; 40 (2): 310–322. [Безкоштовна стаття PMC] [PubMed] [Google Scholar]
8. Speidel D. Незалежний від транскрипції апоптоз p53: альтернативний шлях до смерті. Trends Cell Biol. 2010 рік; 20 (1):14–24. [PubMed] [Google Scholar]
9. Полжак Б., Мілісав І. Занедбане значення «антиоксидативного стресу» читайте в Oxid Med Cell Longev 2012. 2012 480895. doi: 10.1155/2012/480895 [безкоштовна стаття PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Науковий керівник кандидатка біологічних наук, доцентка Шкуропат А.В.