

RAKKUDE ELUIGA JA SURM

Sulev Kuuse, Toomas Remmelkoor, Andres Piirsoo

Rakkude eristumine organismis toimub juba ontogeneesi varastel etappidel, nii et postnataalse ea alguseks on formeerunud juba kõik koed ja organid spetsiifilisi funktsioone täitvate rakkudega. Erinevates kudedes toimub rakkude suremine ja asendumine uute rakkudega erineva kiirusega ja viimane sõltub paljudest faktoritest. Kui neuronid või maksa hepatotsüüdid normaalsetes tingimustes kudedes praktiliselt ei jagune, siis iseuuenevates kudedes toimub pidev rakkude asendumine uutega (näiteks vereloome), mis moodustuvad väheeristunud rakkude proliferatsiooni ja diferentseerumise teel. Kuigi rakkude funktsionaalse spetsialiseerituse tõusuga langeb proliferatiivne aktiivsus, on andmeid, et rakkude diferentseerumine ja proliferatsioon on reguleeritud siiski eraldi (5).

Rakkude surm organismis võib olla põhjustatud ühelt poolt nende funktsiooni ammendumisest. Nii näiteks surevad spetsialiseeritud vererakud pärast antikehade sünteesi lõppemist (B-lümfotsüüdid) või pärast intensiivset fago- ja pinotsütoosi (makrofaagid, granulotsüüdid). Teiseks rakkude suremise põhjuseks on nende funktsiooni (eelkõige rakkudevaheliste seoste) häirumine. On teada, et neuronite märkrakud (näiteks lihaskrakud) surevad, kui ontogeneesi teatud järkudel ei kujune seost normaalset innerveerivate neuronitega. Ja teiselt poolt, eemaldades eksperimentis lootelt näiteks jäseme*, surevad need motoneuronid, mis selle jäseme lihaseid innerveerivad.

Erineva spetsialiseerumisega rakkude proliferatiivne aktiivsus organismis on erinev ja see sõltub nii diferentseerumissuunast kui ka rakkude asendist diferonis. Heaks mudeliks sellealastele uurimistödele on vereloome süsteem, kus vereloome tüvirakk moodustab iseuueneva rakupopulatsiooni, mille diferentseerumine ja funktsionaalne spetsialiseerumine on mõjutatav.

Rakkude proliferatsioonivõime, vananemise ja surma uurimisel on olulist edu saavutatud koekultuuride meetodi rakendamisega. 1912. aastal eraldas Nobeli preemia laureaat Alexis Carrel kana südame fibroblastide kultuuri, mida kasvatati järgneva 34 aasta jooksul kui surematut rakuliini (3). A. Carreli arvamus, et rakud on koekultuuris surematud, püsis 1960. aastateni. Hiljem näitasid L. Hayflicki

* - Toimetus ei pea õigeks taoliste katsete läbiviimist kõrgmate loomadega.

rakukineetilised uurimistööd, et normalsed diploidsed rakud (uuriti eelkõige fibroblaste) omavad piiratud proliferatsioonivõimet. Inimese fibroblastide jagunemine koekultuuris piirdub ühtedel andmetel ca 50 põlvkonnaga (7), teistel andmetel võib see maksimaalselt ulatuda kuni 200 rakupõlvkonnani (9). On leitud teatud positiivne korrelatsioon ka rakkude proliferatsioonikordade ja organismi eluea vahel, s.t. mida suurem on rakkude proliferatsioonivõime primaarses koekultuuris, seda suurem on organismi eluiga (9).

Kui primaarne koekultuur areneb rakkude programmeeritud surma suunas, mis ilmselt peegeldab protsessi ka organismi kudedes, siis rakkude püsiliinide kultuurides on rakkude transformatsioon viinud rakkude tõelisele surematusele. On näidatud onkogeenide osa rakkude transformatsiooni-protsessides.

Välja on pakutud mitmeid konseptsioone rakkude surma klassifitseerimiseks (6). Eristatakse funktsionaalset, morfoloogilist või biokeemilist rakkude surma (1). Rakkude surm funktsionaalsel tasemel on vajalik kogu organismile - selline programmeeritud rakkude surm esineb näiteks organite ja jässete kujunemisel varajases ontogeneesis, hormoonsõltuvate kudede arengus, rakupõlvkondade vaheldumisel epiteelkoes. Morfoloogiliselt võib eristada nekroosi ja apoptoosi. Vähem on teada surma biokeemiliste protsesside kohta.

Nekroos defineeriti R. Virchowi poolt 1871. aastal kui rakkude surm, millega ei kaasne märgatavaid morfoloogilisi muutusi. Nüüdseks on selgunud, et nekrootiline surm on seotud rakkude membraani läbitavuse suurenemisega ja membraani ruptuuriga. Nekroosi põhjustavad välised tegurid (4).

Apoptoos on seotud raku osade ekstrusiooniga ja muutustega tuumas. Apoptoos on kiire ja embrüonaalses arengus rakkude programmeeritud surevuse, aga ka selgrootute metamorfoosi ja regeneratsiooni peamine mehhanism (8). Kõrgematel imetajatel on rakuorganellide destruktsioon programmeeritud näiteks vereloome histogeneesis (erütro- ja granulopoesis).

Kõrvuti antud mõistetega kasutatakse veel mõisteid *N-mortality* (nekroosi tüüpi surevus), *A-mortality* (apoptoosi tüüpi surevus), *acary* - reproduktsioonivõime kadumine, *apocysis* - raku osade eraldumine, mis pole tingimata seotud raku surmaga (4); *shedding* - rakkude pinna osaline eraldumine, mis pole samuti seotud surmaga (2).

K i r j a n d u s

1. Cohen, J.J. DNA Fragmentation in Targets of CTL: An Example of programmed Cell Death in the Immune System. - Mech. Cell-Mediat.Cytotoxicity. II. Proc. 2 Int. Workshop, 1985, 493-506 .
2. Doljanski, F., Kapeller, M. Cell Surface Shedding. The Phenomenon and Its Possible Signification. - J. theor. Biol., 1976, 62, 253-270.
3. Witkowski, J. The Myth of Cell Immortality. - Trends Biochem. Sci. (TIBS), 1985, 10, 258-260.
4. Wolman, M. Different Modes of Cell Death and Related Phenomena: a Proposal for a Meaningful Terminology in relation to Tests of Lethality. - J. theor. Biol., 1985, 114, 343-350.
5. Балаж А., Блажек И. Эндогенные ингибиторы клеточной пролиферации. Пер. с англ. М., 1982, 304 с.
6. Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей. Л., 1984, 53 - 66.
7. Лэмб М. Биология старения. Пер. с англ. М., 1980, 139 - 184.
8. Пигаревский В. Е. О молекулярном уровне некоторых общепатологических процессов. - Архив патологии, 1990, 52, 5 - II.
9. Биология клетки в культуре. Под. ред. Трошина А. С. Л., 1984, 280 с.
10. Хрущов Н. Г., Старостин В. И., Домацкая Е. И., Мичурина Т. В., Зотин А. А. Стволовые клетки крови. - Итоги науки и техники. ВИНТИ. Морфология человека и животных. М., 1988, 13, 173 с.