




SYLWIA CIESIELSKA

 <https://orcid.org/0000-0002-1051-0632>

Politechnika Śląska w Gliwicach

Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki

Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej

## Mechanizmy śmierci od komórki do całego organizmu Próba analogii

Populacja jest to zespół organizmów jednego gatunku, które wzajemnie na siebie wpływają oraz oddziałują ze sobą i środowiskiem<sup>1</sup>. Kolektywny wpływ organizmów na siebie zarówno w obrębie jednej populacji, jak i pomiędzy różnymi populacjami odbywa się w bardzo zróżnicowany sposób. Do opisu poszczególnych strategii zachowania stosuje się modele, które w głównej mierze obejmują regulację wymierania i przeżycia w danej populacji, m.in. poprzez wprowadzanie hierarchii, współzawodnictwa o pokarm lub zasoby środowiska.

W przypadku występowania w populacji hierarchicznej struktury samiec bądź samica alfa mają lepszy dostęp do pokarmu dla siebie i potomstwa oraz większe możliwości rozrodcze. W systemie hierarchii poza osobnikiem alfa wyróżnia się także osobnika beta, który dominuje nad wszystkimi poza osobnikiem alfa. W przypadku śmierci dominującego osobnika równowaga w populacji nie zostaje zachwiana, a dominację przejmuje osobnik beta. Przyrost populacji jest ściśle kontrolowany poprzez wewnątrzpopulacyjne mechanizmy zapewniające zachowanie równowagi. Hierarchizacja może służyć jako czynnik kontrolujący rozmiar populacji poprzez zapewnienie odpowiedniej ilości zasobów jednostkom dominującym, które w niektórych przypadkach jako jedyne mogą się rozmnażać<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> M. BEGON, M. MORTIMER, D. THOMPSON: *Population Ecology: A unified study of animals and plants*. Oxford 1981.

<sup>2</sup> I.D. CHASE: *Models of hierarchy formation in animal societies*. „Behavioral Science” 1974, nr 19(6), s. 374–382.

Wzajemne oddziaływanie pomiędzy populacjami może dotyczyć zagadnienia śmierci i przeżycia w sposób pośredni oraz współzawodnictwa o pokarm i inne zasoby środowiska. Współzawodnictwo to odnosi się do organizmów, które mają podobne wymagania życiowe i konkurują o dane czynniki w jednym środowisku. W przypadku ograniczonej liczby zasobów zdobywa je populacja silniejsza, wykazująca lepsze przystosowanie do danych warunków, a populacja słabsza musi migrować na inny teren, na którym jej szanse na przetrwanie będą większe bądź nie będzie naturalnych przeciwników.

W przypadku niektórych modeli tworzy się także ich interpretacje matematyczne, tzw. modele matematyczne, które mogą opisywać zjawiska zachodzące w przyrodzie. Są to modele napisane językiem matematyki próbujące w jak najdokładniejszy sposób odwzorować rzeczywistość. Modele matematyczne są z reguły bardzo uproszczone, ale symulowanie za ich pomocą procesów zachodzących w przyrodzie pozwala na określenie najważniejszych czynników wpływających na obserwowane zjawisko oraz przewidywanie przyszłości<sup>3</sup>.

Wśród wielu opisywanych modeli matematycznych istnieją także modele odnoszące się bezpośrednio do zjawiska śmierci w środowisku naturalnym. Jednym z takich modeli jest model Lotki-Volterry, inaczej nazywany modelem drapieżnik–ofiara<sup>4</sup>. Przedstawia on przejrzyście, jak w przyrodzie regulowane są dane zjawiska śmierci/przeżycia oraz w jaki sposób jakiegokolwiek zaburzenia w równowadze wpływają na środowisko.

Model ten bardzo obrazowo pokazuje, jak śmierć jednostek będących częścią większej populacji wpływa na zachowanie ogólnej równowagi, w której wszelkie zmiany są szybko regulowane – w tym przypadku poprzez zwiększenie lub zmniejszenie się danej populacji drapieżników bądź ofiar. Im więcej ofiar, tym więcej drapieżników ze względu na dostępność pożywienia, im więcej drapieżników, tym mniej ofiar, które stanowią pokarm. Im mniej ofiar, tym mniej drapieżników ze względu na brak pożywienia. Im mniej drapieżników, tym więcej ofiar, proces wraca do punktu wyjścia, cykl powtarza się (Rys. 1). Model Lotki-Volterry został równolegle przedstawiony jako model populacyjny przez Vita Volterrę i przez Alfreda Lotkę jako łańcuch reakcji biochemicznych w latach 20. XX wieku. Powstanie modelu było efektem sytuacji mającej miejsce po pierwszej wojnie światowej, kiedy to w Adriatyku pojawiło się więcej ryb drapieżnych. Sytuację tę wyjaśnił w swoim modelu Volterra, wskazując na przyczynę zaprzestanie połowów przez rybaków, dzięki czemu populacja ryb drapieżnych mogła wrócić do swojej naturalnej liczebności<sup>5</sup>. Model drapieżnik–ofiara nie jest pozbawiony wad, jednak ze względu na swoją uniwersalność doczekał się bardzo wielu interpretacji, w których uwzględnia się dodatkowe elementy, takie

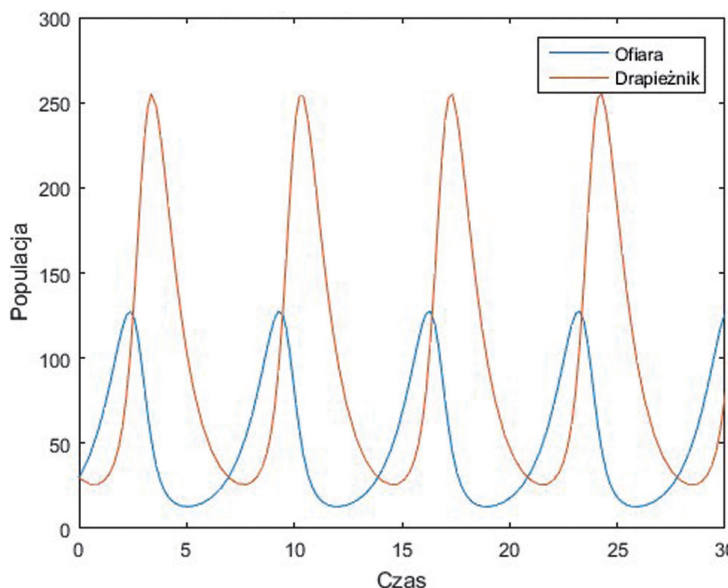
<sup>3</sup> Ibidem.

<sup>4</sup> J.D. MURRAY: *Wprowadzenie do biomatematyki*. Przeł. U. FORYŚ, M. BODNAR. Warszawa 2006.

<sup>5</sup> U. FORYŚ: *Matematyka w biologii*. Warszawa 2005.

jak na przykład kryjówek dla ofiar<sup>6</sup>, możliwość choroby populacji ofiar<sup>7</sup> oraz warianty obejmujące więcej ofiar, jednego drapieżnika<sup>8</sup>. Interpretacje te pozwalają na wszechstronne wykorzystanie modelu nie tylko w sensie ekologicznym.

Z przedstawionego modelu jednoznacznie wynika, że podstawą współistnienia w świecie jest śmierć, która w przyrodzie jest regulowana samoistnie, a pojawiające się drobne odchyłki (jak w przypadku połowów ryb przez rybaków), prowadzące do zmian w środowisku, po zniknięciu dodatkowych czynników wracają do naturalnej równowagi.



Rys. 1. Zmiany liczebności populacji dla drapieżników (czerwony) oraz ofiar (niebieski) w modelu Lotki-Volterra

Źródło: Opracowanie własne, wykres uzyskany w programie Matlab

Podobnie jak w modelach populacji osobniczych w makroskali, tak i w mikroskali w populacjach komórek obserwuje się zbliżone mechanizmy regulacji zapewniające usuwanie ze środowiska (w przypadku komórek z organizmu) jednostek starych lub chorych (uszkodzonych), które nie są już dłużej potrzebne.

<sup>6</sup> Y. HUANG, F. CHEN, L. ZHONG: *Stability analysis of prey predator model with Holling type-III response function incorporating a prey refuge*. „Applied Mathematics and Computation” 2006, nr 182, s. 672–683.

<sup>7</sup> H.W. HETHCOTE, W. WANG, L. HAN, Z. MA: *A predator-prey model with infected prey*. „Theoretical Population Biology” 2004, nr 66(3), s. 259–268.

<sup>8</sup> X. SONG, Z. XIANG: *The prey-dependent consumption two-prey one-predator models with stage structure for the predator and impulsive effects*. „Journal of Theoretical Biology” 2006, nr 242(3), s. 683–698.

Badania na pojedynczych populacjach komórkowych, a tym samym na pojedynczych komórkach są możliwe dzięki badaniom *in vitro*, które stanowią alternatywę dla badań *in vivo* przeprowadzanych na żywych organizmach<sup>9</sup>. Badania *in vitro* prowadzone w warunkach laboratoryjnych poza żywym organizmem odnoszą się głównie do modeli pojedynczych populacji komórkowych. Obejmują one badania nie tylko na komórkach zdrowych, ale także nowotworowych, a procesy w nich zachodzące mogą być podstawą do definiowania procesów ogólnie zachodzących w żywych organizmach.

Najmniejszą jednostką materii, która jest w stanie przeprowadzać procesy życiowe, jest komórka. Komórki mogą powstawać na drodze podziału z żyjącej już komórki na dwie komórki potomne. Różnią się od siebie rozmiarem, kształtem i funkcjami. Składają się z nich wszystkie żywe organizmy, które mogą istnieć zarówno jako pojedyncza komórka, jak i współpracujące zespoły komórek. Ich ilość jest różna w zależności od gatunku, w ludzkim ciele znajduje się około  $10^{13}$ – $10^{14}$  komórek 300 różnych typów.

W procesie podziału komórkowego (Rys. 2) zwanego cyklem komórkowym regularnie wytwarzane są nowe komórki. Ich ilość jest regulowana w procesie zaprogramowanej śmierci – apoptozy, w którym stare lub uszkodzone komórki popełniają samobójstwo i są usuwane z organizmu. Jest to zjawisko naturalne, a wszystkie zaburzenia cyklu komórkowego i apoptozy mogą skutkować zaburzeniami w funkcjonowaniu całego organizmu<sup>10, 11</sup>.



Rys. 2. Podział komórki na dwie komórki potomne. Komórka z podwojonym materiałem DNA –  $4n$  dzieli się na dwie komórki potomne –  $2n$  każda.

Źródło: Opracowanie własne

W organizmach żywych rozróżnia się wiele rodzajów śmierci komórkowej takie jak, np. apoptoza, nekroza, autofagia, katastrofa mitotyczna, etc., jednak dwa główne typy śmierci stanowią apoptoza i nekroza. Pośród wielu opisywanych rodzajów śmierci komórkowej fenomenem pozostaje apoptoza – samobójcza śmierć komórki. W dorosłych organizmach apoptoza stanowi balans dla

<sup>9</sup> W. KILARSKI: *Strukturalne podstawy biologii komórki*. Warszawa 2012.

<sup>10</sup> B. ALBERTS, D. BRAY, K. HOPKIN: *Podstawy biologii komórki. Wprowadzenie do biologii molekularnej*. Przeł. H. KMITA, P. WOJTASZEK. Warszawa 1999.

<sup>11</sup> EIDEM: *Molecular biology of cell, 4th edition*. New York 2002.

cyklu komórkowego. Komórka organizmu wielokomórkowego jest członkiem zorganizowanej struktury. Jeśli komórki są niepotrzebne, popełniają samobójstwo – apoptozę przez wewnątrzkomórkowy program śmierci. Kiedy komórka jest uszkodzona albo poddana stresorowi, może się zabić, aktywując prokaspazy i agregując te, które pobudzają mitochondria do wydzielania cytochromu c. Apoptoza występuje podczas rozwoju i starzenia się jako mechanizm utrzymujący homeostazę, ma na celu utrzymanie populacji komórek w tkankach w odpowiedniej kondycji. Występuje również jako mechanizm ochronny dla organizmu, zapewniając usuwanie uszkodzonych komórek. Alternatywną śmiercią komórki jest nekroza, która jest aktywowana przez toksyczne czynniki zewnętrzne. We wszystkich procesach śmierci uczestniczą ścieżki sygnałowe, które powodują przesyłanie sygnałów do jądra oraz cytoplazmy<sup>12,13</sup>.

Nekroza jest to proces patologicznej śmierci komórki wywołany uszkodzeniem komórki czynnikami zewnętrznymi fizycznymi lub chemicznymi. Nekroza dotyczy całych grup komórek. Poszczególne organella komórkowe ulegają rozpadowi, uwalniając całą zawartość do przestrzeni międzykomórkowej, co w organizmach wyższych, wielokomórkowych prowadzi do wystąpienia lokalnego odczynu zapalnego<sup>14,15</sup>.

Mechanizmy śmierci i przeżycia stanowią podstawowy element wpływający na zachowanie równowagi w otaczającym świecie. Pomimo że śmierć w sensie ludzkim jest pojmowana jako zjawisko negatywne, bolesne i nieodwracalne, to jej ostateczność w szerszym rozumieniu może być zanegowana przez konieczność jej istnienia dla zachowania harmonii, ładu i spójności. Płynność całego procesu rodzenia się, a następnie śmierci – czy to w przypadku pojedynczej, wyspecjalizowanej komórki będącej częścią większej struktury, czyli organizmu, czy pojedynczego organizmu jako elementu całej populacji, czy też ostatecznie samego człowieka jako cząstki wszechświata – jest kluczowym elementem możliwości współistnienia. Egzystencja każdego bytu, szczególnie tego, który jest oswojony, tego, który ma nazwę (to, co nie ma nazwy, nie istnieje) w szerszym rozumieniu świata funkcjonującego jako większa całość, jest równie nikła i ulotna jak żywot każdej komórki będącej częścią organizmu czy też organizmu będącego częścią populacji. Jednakowoż jest ze znaczeniem śmierci pojedynczych organizmów dla ich populacji i gatunku. Pomimo że każdy z organizmów ma szczególne znaczenie w zorganizowanej strukturze i pełni w niej określone funkcje, to dla populacji jako całości, czy też względem całego gatunku, jego

<sup>12</sup> Ibidem.

<sup>13</sup> S. ELMORE: *Apoptosis: a review of programmed cell death*. „Toxicologic Pathology” 2007, nr 35(4), s. 495–516.

<sup>14</sup> R. PADUCH, M. KLATKA, J. KLATKA: *Rodzaje śmierci komórki*. „Pomeranian Journal of Life Sciences” 2015, vol. 61, nr 4, s. 411–418.

<sup>15</sup> A. STĘPIEŃ, M. IZDEBSKA, A. GRZANKA: *Types of cell death*. „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2007, nr 61, s. 420–428.

śmierć nie ma większego znaczenia. W takich zorganizowanych strukturach dopiero masowe wymieranie może być postrzegane jako znaczące, jednak nie jest istotne w przypadku rozpatrywań odnoszących się do pojedynczego elementu większego zbioru, który może zostać zastąpiony.

Z przedstawionych informacji dotyczących regulacji śmierci komórkowej oraz analizy podstawowych modeli populacyjnych występujących w przyrodzie, ze szczególnym uwzględnieniem modelu drapieżnik–ofiara, można zauważyć analogię pomiędzy prezentowanymi mechanizmami śmierci. Zarówno w pojedynczych komórkach, jak i w całych populacjach pojawiają się zbliżone profile regulacji zjawiska śmierci.

Podobnie jak w populacji komórkowej regulowanej poprzez cykl komórkowy i apoptozę, tak w oddziaływaniach pomiędzy całymi populacjami organizmów utrzymywana jest równowaga osiągnięta poprzez regulację mechanizmów śmierci i przeżycia. Zachowanie homeostazy w organizmie jest uzależnione od prawidłowego działania systemu śmierci/przeżycia, analogicznie wzory utrzymywania równowagi w przyrodzie (tutaj opisane w relacji pomiędzy ofiarami i drapieżnikami) opierają się o podobne profile regulacji. Powyższe prowadzi do wniosku, że śmierć jest zjawiskiem naturalnym, utrzymującym stan równowagi w świecie.

Autorka składa podziękowania prof. dr hab. Joannie Rzeszowskiej-Wolny za inspirację oraz wsparcie merytoryczne i krytyczne uwagi dotyczące przedstawionego opracowania. Badania autorki nad prezentowaną tematyką zostały wykonane w ramach projektu BKM-586/Rau-1/2019 (02/010/BKM/0164/t7(S.C.)).

## Abstract

### Mechanisms of death from cell to whole organism An attempt at analogy

*In vitro* studies are alternative for *in vivo* studies carried on living organisms. They involve cell populations for both normal and cancer cells. The processes inside cells might be base for defining whole body processes. Starting with fundamental unit of every living organism which is cell, we can distinguish two main types of cell death – apoptosis and necrosis. Human organism is built from  $10^{13}$ – $10^{14}$  cells of 300 different cell types. During cell division new cells are created and their number is strictly controlled in programmed cell death – apoptosis. Mainly old or damaged cells commit suicide and are removed from organism. This is natural phenomenon and every change in mechanisms of proliferation or apoptosis cause changes and damage in whole organism. Homeostasis in organism depends on correct action of death and survival system. The patterns of equilibrium in nature relies on similar regulation profiles, in which it is similar to death of singular organisms in population or species. It implicates death as natural phenomenon maintaining balance in the world.

## Keywords:

apoptosis, mathematical models in biology, cell death, homeostasis, predator–prey model

**Абстракт**

## Механизмы смерти: от клетки ко всему организму

## Попытка аналогии

Тесты *in vitro* являются альтернативой экспериментам *in vivo*, проводимым на живых организмах. Они относятся главным образом к моделям отдельных популяций клеток, не только здоровых, но и раковых, а процессы, происходящие в них, могут быть основой для определения общих процессов в организме. Начиная с основного строительного блока организма, представляющего собой клетку, существует несколько видов смертей, основными из которых являются апоптоз и некроз. Организм человека состоит из  $10^{13}$ – $10^{14}$  клеток 300 различных типов, количество которых строго контролируется. Во время клеточных делений создаются новые клетки, и их количество регулируется в процессе запрограммированной смерти – апоптоза, в котором в основном старые или поврежденные клетки совершают самоубийство и выводятся из организма. Это естественное явление, и любые нарушения пролиферации или апоптоза приводят к нарушениям жизнедеятельности всего организма. Сохранение гомеостаза в организме зависит от правильного функционирования системы гибели/выживания клеток. Аналогично, механизмы поддержания равновесия в природе основаны на сходных профилях регулирования, в которых гибель отдельных организмов имеет соответствующее значение для популяции и видов. Это делает смерть естественным явлением, которое поддерживает баланс в мире.

**Ключевые слова:**

апоптоз, математические модели в биологии, гибель клеток, гомеостаз, модель хищник–жертва

