

**Регенерація. Фізіологічна
та репаративні
регенерація.
Старіння як етап
онтогенезу. Механізми
старіння**

РЕГЕНЕРАЦІЯ

Регенерація (від лат. *regeneration* – відновлення) – це, у самому широкому розумінні, заміщення різних структур організму (від частин клітин до великих частин тіла) після природного зношування або випадкової втрати.

До регенерації слід також віднести формування **додаткових** структур, які інколи з'являються у відповідь на пошкодження

Дуже важко провести межу між власне регенерацією та рядом інших процесів, певною мірою подібних до неї, таких як :

- вегетативне розмноження,*
- соматичний ембріогенез,*
- компенсаторні зміни пошкоджених органів,*
- пухлинний ріст*

Соматичним ембріогенезом називають формування особини із невеличких шматочків тіла за механізмами, подібними до її ембріонального розвитку

- Соматичний ембріогенез зустрічається у ряду нижчих хребетних, таких як:
 - *губки;*
 - *кишковопорожнинні;*
 - *плоскі черви*
- Токін Б.П. та Короткова Г.П. пропонують відносити до **соматичного ембріогенезу** лише ті випадки, коли *морфологічна вісь особини виникає заново*, а до **регенерації** – лише ті відновні процеси, при яких *стара вісь зберігається*

Традиційно, регенерацію поділяють на *фізіологічну* та *репаративну*

Фізіологічна регенерація

- **Фізіологічною регенерацією** називають **постійні** процеси відновлення, пов'язані з руйнуванням внутрішньоклітинних структур та із загибеллю клітин ході **нормальної** життєдіяльності організму
- У різних тканинах і органах пошкоджуваність внутрішньоклітинних структур і самих клітин є неоднаковою і залежить від багатьох факторів:
 - режиму функціонування,
 - ступеню спеціалізації,
 - дії ушкоджувальних факторів, тощо

Існують **два рівня фізіологічної регенерації**:

Внутрішньоклітинна регенерація, або регенерація на **молекулярно-субклітинному рівні** - це відновлення кількості внутрішньоклітинних елементів за допомогою біосинтетичного апарату клітини, що є характерним для всіх тканин і органів

- Є особливо важливою для тканин, клітини яких втратили здатність до регенерації шляхом клітинного розмноження

Проліферативна, або **клітинна** регенерація – це процес, що забезпечує поповнення кількості клітин шляхом поділу диференційованих клітин чи клітин ембріонального типу

- У багатьох тканинах, особливо в сполучній і епітеліальній, існують спеціальні **камбіальні** клітини і вогнища їхньої проліферації (крипти в епітелії тонкої кишки, червоний кістковий мозок, проліферативна зона в епітелії кришталика і в епідермісі шкіри, тощо)
- Диференційовані клітини цих тканин в результаті вузької спеціалізації можуть втрачати біосинтетичний апарат і здатність до регенерації на молекулярно-субклітинному рівні

- Темп і характер фізіологічної регенерації визначається **інтенсивністю** й **умовами функціонування** тканин
- *Оскільки в ході еволюції хребетних відбувалася інтенсифікація функцій багатьох (а можливо, й усіх) тканин і, відповідно, вдосконалювалося фізіологічне забезпечення цих функцій, то змінювалась й активність їхньої фізіологічної регенерації*
- **Тому інтенсивність функціонування органів і тканин і їхня фізіологічна регенерація у теплокровних тварин значно вища, ніж у холоднокровних тварин** (*наприклад, темп відновлення кишкового епітелію у риб і амфібій набагато нижчий, ніж у птахів і ссавців*)
- *Посилення механізмів фізіологічної регенерації як молекулярно-субклітинної, так і проліферативної, на фоні загальної інтенсифікації метаболічних процесів у вищих (теплокровних) тварин – один з важливих проявів їхньої прогресивної еволюції*

Репаративна регенерація

Репаративною регенерацією називають відновлення частини організму замість пошкодженої, штучно видаленої, інколи природно відкинутої, а також відновлення організму із його частин

Періоди репаративної регенерації:

- **закриття** рани (епітелізація і т.п.) й зміни, пов'язані безпосередньо з пошкодженням (запалення, фагоцитоз);
- **закладка** структур, що заново формуються;
- **ріст** та **диференціація** тканин;
- **включення** регенерату в організм (відновлення анатомічних зв'язків, іннервація, васкуляризація)

Клітинні джерела репаративної регенерації:

1. Малодиференційовані клітини:

- а) резервні (*сплячі*), що збереглися в ході ембріогенезу,
- б) стовбурові (*у тканинах з високою фізіологічною проліферативною регенерацією: кров, епідерміс шкіри, тощо*)

2. Диференційовані клітини. Їхнє рекрутування при репарації вимагає реалізації таких процесів, як

- а) *дедиференціація* з наступною *редиференціацією* (утворюються диференційовані клітини того ж типу), *регенераційна бластема*,
- б) *трансдиференціація* (утворюються диференційовані клітини іншого типу, але цього ж зародкового листка) і *метаплазія* (утворюються диференційовані клітини іншого зародкового листка),
- в) проліферації *функціонуючих клітин*

1а) Участь у регенерації малодиференційованих сплячих (резервних) клітин, що збереглися в ході ембріогенезу

У цьому випадку регенерацію забезпечують *представники тих же популяцій клітин, які у ході ембріогенезу були попередниками клітин, що формують тканини та органи*, які регенерують (невелика частина цих клітин, зберігається у вигляді резерву в дорослому організмі)

- У *кишковопорожнинних* наявні *інтерстиціальні клітини*, розташовані в обох зародкових листках поблизу базальної мембрани. Це *резервні камбіальні елементи*, які при регенерації скупчуються поблизу поверхні поранення. З них можуть виникати всі інші типи клітин (наприклад, у гідри – *епітеліально - м'язові, залозисті, жалкі тощо*)
- У *плоских червів* джерелом регенераційного матеріалу є *необласти*
- У *скелетній мускулатурі* наявні *міосателітоцити*, які є джерелом регенерації м'язових волокон після ушкодження

2а) Дедиференціація і редиференціація клітин дефінітивних тканин при регенерації

- при регенерації кінцівки у хвостатих амфібій клітини поблизу поверхні поранення, що вцілили після ушкодження кінцівки, переходять у недиференційований стан (*дедиференціюються*). У цьому місці утворюється *конусоподібне скупчення недиференційованих клітин – регенераційна бластема*, у якій клітини розмножуються і заново диференціюються у клітини того ж самого типу. *Ймовірно, що дедиференціація йде не до кінця і кожен тип клітин у ході редиференціації відтворює тільки самого себе*

2б) трансдиференціація і метаплазія при регенерації

– це перетворення одного типу диференційованих клітин у інші, але у межах *свого зародкового листка* (*трансдиференціація*), або ж у диференційовані клітини *іншого зародкового листка* (*метаплазія*)

Такі процеси описані в ряду безхребетних тварин, таких як кільчасті черви, немертини, кишковопорожнинні, асцидії

Приклади трансдиференціації:

Трансдиференціація (що не виходить за межі одного зародкового листка) - досить поширене серед хребетних явище, наприклад **вольфовська регенерація** - відновлення вилученого у дорослого тритону кришталика з верхнього краю райдужної оболонки ока

- починається з *глибокої дедиференціації* клітин краю райдужки, викидання з них пігментних гранул, підвищення вмісту РНК і відновлення здатності до мітотичних поділів і до переміщень. Після того, як ці клітини утворюють морфологічно помітний зачаток кришталику, в них у нормальній послідовності синтезуються типові для кришталика білки – **кристаліти**, тобто відбувається **трансдиференціація на молекулярному і клітинному рівнях**
- у щурів перетворення пігментного епітелію в сітківку можливо лише у **ранній ембріональний період**
- регенерація кінцівки тритону та аксолотля: перетворення сполучнотканинних клітин у м'язові і м'язових – у хрящові

Приклади метаблазії:

- *немертина Lineus* цілком відновлюється з передньої ділянки тіла, позбавленої ентодерми. При цьому клітини кишечника утворюються з мезенхімних елементів
- ціла *асцидія* може відновитися з ділянки зябрового кошика, який є органом ектодермального походження
- до метаблазії можна віднести глибоку трансдиференціацію клітин у *медуз*, у яких з ізольованої поперечно-посмугованої мускулатури може виникати непосмугована, жалкі, травні та інтерстиціальні клітини, а при наявності контактів з ентодермою – і нервові клітини

Форми репаративної регенерації

- **Відсутність репарації**
- Давно вважається, що орган не регенерує у відповідь на ушкодження внаслідок **відсутності** таких **специфічних ініціюючих факторів**, як *травмовані нерви* чи *епідерміс*, або ж *внаслідок генетичної нездатності відновлювати втрачені органи*. На сьогоднішній день є очевидними взаємини між регуляцією морфогенезу та ініціацією регенерації, тобто у деяких випадках причиною відсутності регенерації може бути **невідповідність чи втрата морфогенетичної інформації**
- **Типова регенерація** - повне відтворення форми, відбувається в результаті **епіморфної регенерації**
- **Атипова регенерація**

Форми прояву атипової регенерації

Гіпоморфна регенерація - неповне відновлення структур, *явище досить поширене у природі (після ампутації кінцівки у дорослих жаб або ящірок найчастіше формуються прості шиповидні структури. При регенерації кінцівок у комах і в деяких кільчастих черв'яків також має місце різко виражений гіпоморфізм)*

- Причини утворення гіпоморфних регенератів різні і не до кінця зрозумілі. Наприклад, у епіморфних системах гіпоморфізм може бути наслідком
 - недостатнього харчування,
 - тривалої деінервації,
 - рентгенівського опромінення,
 - метаморфозу,
 - застосування певних методичних прийомів, що впливають на морфогенетичні взаємодії

• При аналізі як ембріонального розвитку, так і регенерації, все більша увага приділяється дослідженню взаємин між **ростом** і морфогенезом. Не викликає сумнівів той факт, що в багатьох випадках гіпоморфні регенерати виникають у результаті **поступового припинення росту чи внаслідок формування неадекватних популяцій клітин у структурі, що розвивається**. Так, у планарій утворюється, власне кажучи, нормальні особини, але їхні розміри набагато менші, ніж у вихідних тварин, що були джерелом регенераційного матеріалу

Гіперморфна регенерація (суперрегенерація) – це процес репаративної регенерації, при якому формуються структури, більші за втрачені. У крайніх випадках це може призвести до пухлинного росту

Утворення додаткових структур в процесі регенерації

- Виникнення подвоєних регенератів, або ж формування у регенератах додаткових структур
- Утворення додаткових структур у регенераті можна стимулювати і без видалення вихідної тканини чи органу. Це, між іншим, свідчить про те, що ампутація не є обов'язковою для ініціації регенерації
- Можна штучно стимулювати після ампутації. Наприклад, при видаленні в планарії головного відділу та нанесенні на культю численних поздовжніх надрізів регенерують багатоголові планарії
- **закон Бейтсона** - додаткові кінцівки за будовою є дзеркальним відображенням одна одної

Гетероморфна генерація

- процес відновлення, при якому формується структура, що різке відрізняється від вихідної
- *Одними з перших гетероморфні регенерати були отримані у планарій – формування двох голів на одній з поверхонь короткого сегмента тіла*
- Інший різновид гетероморфних регенератів, які іноді називають **гомеозисними регенератами** – це регенерат, при формуванні якого ампутована кінцівка заміщується новою кінцівкою, що **належить іншому сегменту тіла**.
*Добре відомим прикладом цього типу регенерації є отримана Гербтсом (1896) регенерація антени на місці ока у ракоподібного *Palinurus**
- *Відомо також випадки регенерації кінцівки на місці антени у комах*

Способи прояву репаративної регенерації

Епіморфоз - формування регенераційної бластими шляхом *дедиференціації* і *проліферації* клітин на ампутованій поверхні та наступних

- *диференціації*,
- *морфогенезу*,
- *рості* бластими

з утворенням копії втраченої структури

При епіморфозі відновні процеси локалізовані в зоні рани і утворюють регенераційну бластему, чітко відмежовану від інших зон, які не включені у регенераційні процеси

- *Класичний приклад – регенерація кінцівки у хвостатих амфібій*
- Після ампутації з країв культі починають **мігрувати епідермальні клітини**, вкриваючи поверхню поранення. Потім відбувається **проліферація** цього одношарового епітелію, у наслідок чого утворюється апікальна **ектодермальна шапочка**. Клітини цієї шапочки здійснюють **глибоку перебудову**: кісткові, хрящові і нервові клітини, фібробласти, міозити, втрачають ознаки, характерні для їхнього диференційованого стану. В результаті, на місці добре структурованої області культі на межі розрізу безпосередньо під апікальною ектодермальною шапочкою формується **проліферуюча маса дедиференційованих клітин**, яку називають **регенераційною бластемою**. Її клітини продовжують проліферувати і диференціюватися з утворенням нових структур кінцівки. При руйнування бластемою регенерація не відбувається. Диференціюючись при утворенні бластемою, клітини знову отримують свою ембріональну пластичність.

Морфолаксис

- **реорганізація** частини тварини у цілий організм, **клітинні поділи і ріст при цьому не відбуваються**
- термін вперше запропонований **Морганом** для опису явищ регенерації у планарій
- регенерація у плоских червів можлива з невеличких шматків тіла. При цьому такий шматочок тіла перебудовується у цілий організм, однак менших розмірів
- морфолаксис виявлений у кишковопорожнинних. Так, у гідроїдного поліпа *Tubulera* після ампутації головного відділу кінець стебельця, що залишився закривається. Потім дистальна частина стебла проходить реорганізацію, в результаті якої на дистальному кінці стебла формується район нової голови.
- менш виражений морфолаксис спостерігається у кільчастих багатощетинкових червів. У них після ампутації голови починається регенераційний ріст, але паралельно з ним відбувається реорганізація шляхом морфолаксису деяких вцілілих тулубових сегментів поблизу місця ампутації у сегменти голови

Ендоморфоз (дифузна регенерація, регенераційна гіпертрофія)

- характерний для відновлення внутрішніх органів *теплокровних тварин*
- регенераційні процеси виникають в товщі тієї частини органу, що вціліла після пошкодження, вони не локалізовані в якійсь окремій зоні
- приклади: регенерація печінки, нирок, гонад.
- може відбуватися за рахунок переважання процесів :
 - розмноження клітин (наприклад, у печінці);
 - збільшення розмірів клітин (наприклад, у нирках).
- Для пояснення механізмів ендоморфозу запропоновано дві групи гіпотез:
 - *функціональні гіпотези* - регенерація запускається тому, що клітини, які вціліли після пошкодження, не справляються з функціональними навантаженнями
 - *гуморальні гіпотези* - регенерація запускається певними хімічними речовинами. Наприклад, припускають, що клітини органу виробляють певний *інгібітор*, який *блокує мітози даного органу*. При пошкодженні кількість клітин цього органу зменшується, відповідно зменшується і кількість інгібітору; в результаті блокада мітозу знімається. Але як тільки маса органа відновлюється, кількість інгібітору стає нормальною, і відновлюється блокада мітозів

Морфогенетична детермінація регенерації

- Організм поділений на морфогенетичні поля, які не мають чітких анатомічних границь, але їхні клітини формують чітко визначену структуру
- Морфогенетичне поле організовано таким чином, що при зміні кількості у ньому клітин клітини, що залишилися, знов встановлюють висхідні взаємини, і відновлюється нормальна структура тканини
- Регенерація у межах морфогенетичного поля контролюється регуляторними механізмами на основі позиційної інформації клітин цього поля
- *Розвиток гідри може слугувати ілюстрацією як градієнти, що взаємодіють, детермінують долю клітин, розміри організму та стратегію його регенерації*

Морфолаксис у гідри

- для гідри є характерною апікобазальна полярність. **Базальний кінець** представлений **базальним диском**, що секретує слиз, і за допомогою якого гідра прикріплюється до субстрату. На **апикальному кінці голови** розташований **гіпостом**, в центрі якого знаходиться рот, оточений вінчиком щупалець. Між гіпостомом та базальним диском розташовується **колонка тіла**.
- Якщо гідру перерізати навпіл, то половина, яка містить базальний диск, сформує новий гіпостом, а половина, що містить гіпостом – новий базальний диск. Більш того, якщо гідру розділити на декілька частин перпендикулярно вісі тіла, то серединні кільця тканини регенерують з утворенням повних, пропорційних більш дрібних, але нормальних тварин з гіпостомом та базальним диском. Ці частини заміщуються не в результаті клітинних поділів (як це відбувається при регенерації кінцівок у амфібій або імагінальних дисків у комах), а в результаті перерозподілу та зміни специфікації існуючих клітин дорослого організму

- будь яка частина тіла гідри може дати початок цілому організму. Однак гіпостоми формуються лише на апікальному кінці фрагментів, що забезпечується наявністю морфогенетичних градієнтів, що виникають на обох полюсах
- припускають існування градієнта **активатора голови** і градієнта **інгібітору голови**
- найвища концентрація **активатора голови** міститься на апікальному кінці і лінійно знижується у напрямку до базального. Цей градієнт є **стійким** і відповідає за формування гіпостому на апікальному кінці гідри
- джерелом градієнту **інгібітора голови** є також гіпостом, але інгібуючий фактор представлений **лабільними** і **легко дифундуючими молекулами**. Він перешкоджає формуванню голови у будь-якому іншому місті тільки при наявності інтактної голови
- якщо є голова, то функціонують обидва градієнти, при видаленні голови лабільний інгібітор зникає, у наслідок чого на дистальному кінці шматочка гідри з'являється голова
- базальний диск також є джерелом двох градієнтів, один з яких активує розвиток підошви, а інший інгібує її

- Встановлення позиційної інформації шляхом градієнтів припускає, що клітинна популяція буде диференціально реагувати на різницю в концентраціях розчинного морфогену
- Ця модель пояснює формування просторової організації у тварин, що розвиваються, та у тварин, у яких здійснюється регенерація за типом морфолаксису
- Однак, просторове формування органів, здійснюється за рахунок іншого типу регенерації – епіморфічної, яка створюється іншим типом позиційної інформації та включає проліферацію нових клітин
 - клітини, що залишились, зберігають інформацію яка зумовлює специфікацію положення новоутворених клітин
 - припускають, що нейрони вивільнюють фактор (фактор росту глії), що стимулює мітоз і збільшує проліферацію клітин бластами

- “Просторова організація виникає на основі впізнання клітинами свого відносного положення у популяції, що розвивається” (**Волперт**)
- *Тобто, клітина визначає своє фізичне положення в системі полярних координат. В цій системі кожна клітина має певне значення як по окружності, так і по радіусу. У випадку регенерації зовнішня окружність є проксимальною границею поля кінцівки, а центральна – найбільш дистальних*
- *Контактування тканин, які в нормі не контактують між собою, але належать до одного ж поля, викликає появу дуплікацій. Якщо ж тканини не відповідають одному полю, то дуплікація не виникає*

- На основі порівняльного аналізу епіморфічної регенерації кінцівок хребетних, кінцівок комах та імагінальних дисків комах, та ґрунтувались на ідеї **Волперта**, **Френч** із співав. запропонував ряд емпіричних правил стратегії регенерації:
 - **правило найкоротшої інтеркаляції** - якщо дві в нормі не сусідні клітини з'єднати, то у місці їхнього об'єднання починається ріст, який буде продовжуватися до тих пір, поки клітини між цими двома точками не отримають всі позиційні значення, що первинно існували між висхідними точками
 - **правило повного кола для дистальної інформації** - як тільки на поверхні поранення встановлюється повне коло позиційних значень, то клітини починають проліферувати і давати більш дистальні структури

Модель полярних координат

- *В наслідок того, що новоутворені клітини мали б позиційні значення, проміжні по відношенню до клітин, що залишилися, то буде відновлюватися відсутня частина тканини*
- Вважається, що оскільки в основі регенерації лежить впізнання різниці між відповідними тканинами, то епіморфне формування просторової організації в ході регенерації, як і нормальне формування просторової організації в ході розвитку ембріональної кінцівки, є результатом, скоріш за все, **близьких взаємодій між сусідніми клітинами, а ніж результатом градієнтів дальньої дії**

Реакційно-дифузна модель Т'югінга

- модель передбачає для певних речовин *чергування зон високої та низької концентрації*
- коли концентрація такої речовини перевищує пороговий рівень, клітина (або група клітин) отримує інструкції до диференціювання у певному напрямку
- хвильова стратегія створює просторову передорганізацію (*предпаттерн*) кінцівки
- реакційно-дифузний механізм *не виключає* наявність передлокалізаційних *морфогенів* або *градієнтів*
- на роль молекули, що задає таку хвильову механіку претендує трансформуючий фактор росту β (відомо, що цей білок стимулює свій власний синтез та утворення фібронектину)

***СТАРІННЯ
ЯК ЕТАП ОНТОГЕНЕЗУ***

СТУПІНЬ ВИРАЖЕНОСТІ Й ХАРАКТЕР ВІКОВИХ ЗМІН

- **ГЕТЕРОХРОННІСТЬ** – різниця в часі настання старіння окремих тканин, органів, систем.
- **ГЕТЕРОТОПНІСТЬ** – неоднакова вираженість процесу старіння в різних органах, в різних частинах одного органа.
- **ГЕТЕРОКІНЕТИЧНІСТЬ** – розвиток вікових змін з різною швидкістю.
- **ГЕТЕРОКАТЕФТЕНТНІСТЬ** – різноспрямованість вікових змін, зниження одних і активація інших життєвих процесів.

ТЕОРІЇ СТАРІННЯ

- **Аутоінтоксикаційні теорії**- Мечніков ,Суріков, Стрелер.
- **Нейроендокринні теорії** – Павлов, Чайлд, Дільман, Фролькіс, Нікітін.
- **Імунні теорії** – Кемпбелл, Барнетт.
- **Клітинні і молекулярні теорії старіння** – лізосомальна теорія старіння, вільнорадикальна теорія.
- **Генетичні теорії** – мутаційна (Даніель), теорія старіння внаслідок накопичення помилок (катастрофа помилок), генно-регуляторна теорія, теломерна теорія (Оловніков)
- **Адаптаційно-регуляторна теорія** (Фролькіс)
- **Психогенна теорія старіння**

***ДЯКУЮ
ЗА УВАГУ !***

