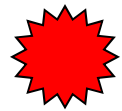




Слободанка Љ. Митровић



смрт ћелије је један од најважнијих догађаја у биологији



расветљавање овог феномена у разумевању бројних биолошких процеса (морфогенеза, ткивна хомеостаза, старење и карциногенеза) има исти, фундаментални значај као и пролиферација са диференцијацијом

”

“
■

Weissmann, 1881.



-

-

-

■
■

ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ОШТЕЋЕЊА ЋЕЛИЈЕ И СМРТИ

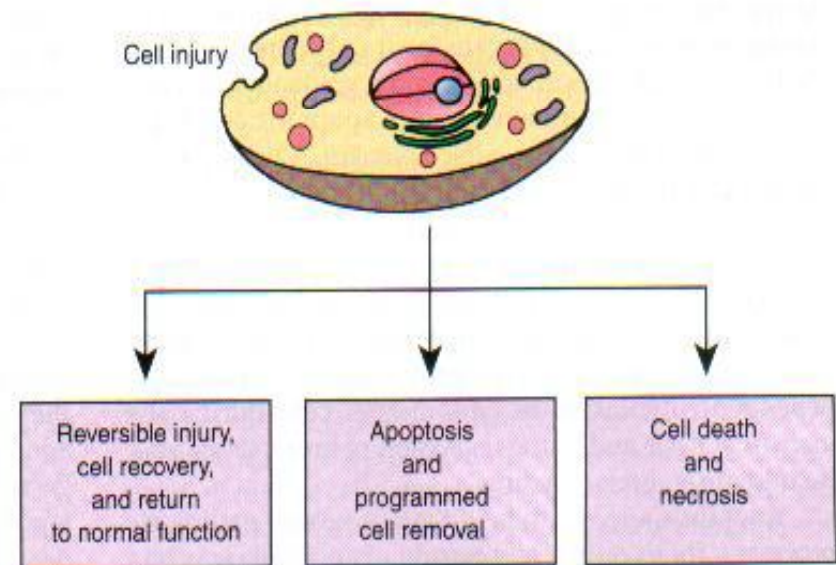
- ❖ механички
- ❖ физички
- ❖ хемијски
- ❖ биолошки

МЕХАНИЗМИ ОШТЕЋЕЊА И СМРТИ ЋЕЛИЈЕ

- ❖ хипоксија/исхемија
- ❖ генетски фактори
- ❖ физички и хемијски фактори
- ❖ инфективни агенси
- ❖ аутоимуне реакције
- ❖ слободни радикали
- ❖ дисбаланс нутритивних фактора.....

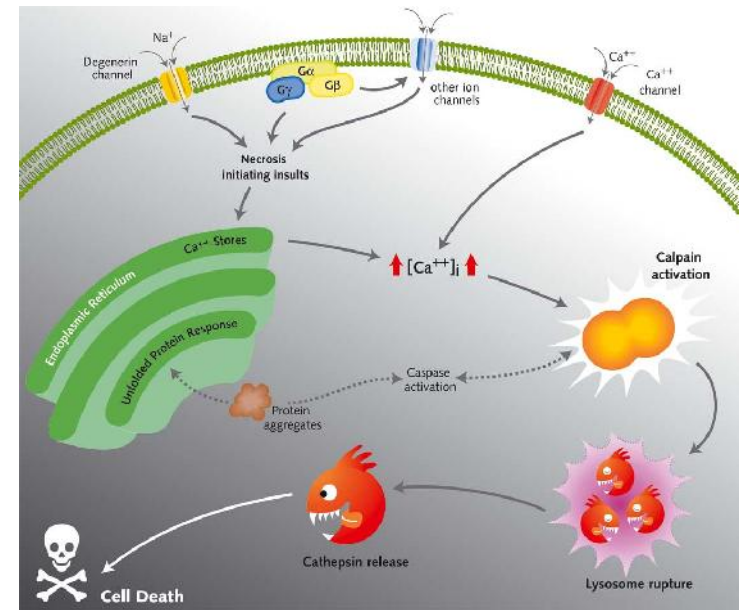
СТЕПЕН ОШТЕЋЕЊА И НАСТАНАК СМРТИ ЋЕЛИЈЕ ЗАВИСЕ ОД:

- ❖ типа етиолошког фактора
- ❖ јачине дејства
- ❖ трајање дејства
- ❖ врсте ћелије
- ❖ прокрвљености ткива
- ❖ нутритивног статуса ћелије.....



ПОСЛЕДИЦЕ ОШТЕЋЕЊА :

- ❖ поремећај $Na-K$ пумпе са повећањем конц. јона Na и воде
- ❖ едем ћелије
- ❖ дилатација ЕР, одвајање рибозома
- ❖ повећање пропусности ћелијске мембране
- ❖ смањење функције митохондрија
- ❖ повећање концентрације јона Ca
- ❖ активација бројних ензима

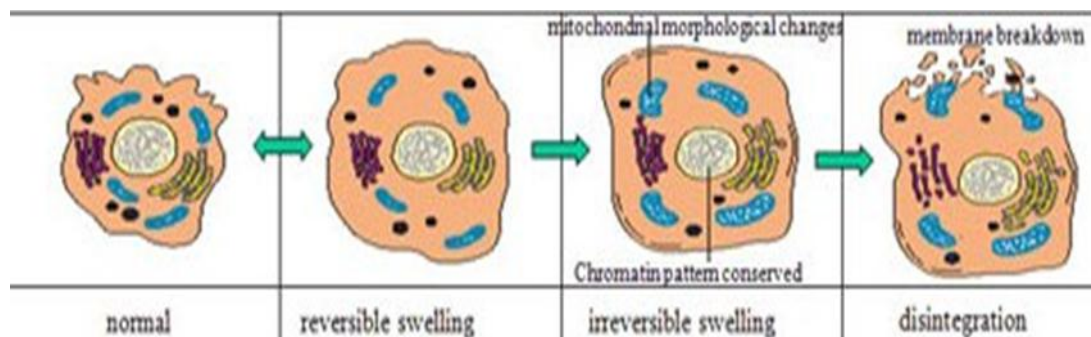


РЕВЕРЗИБИЛНЕ :

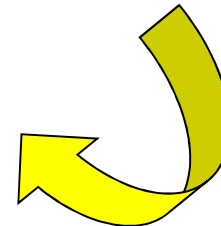
након престанка дејства штетног агенса, грађа и функција оштећених органела се поправља (губитак резерви гликогена, акумулација воде, почетне промене у микротубулима и микрофиламентима, одвајање рибозома)

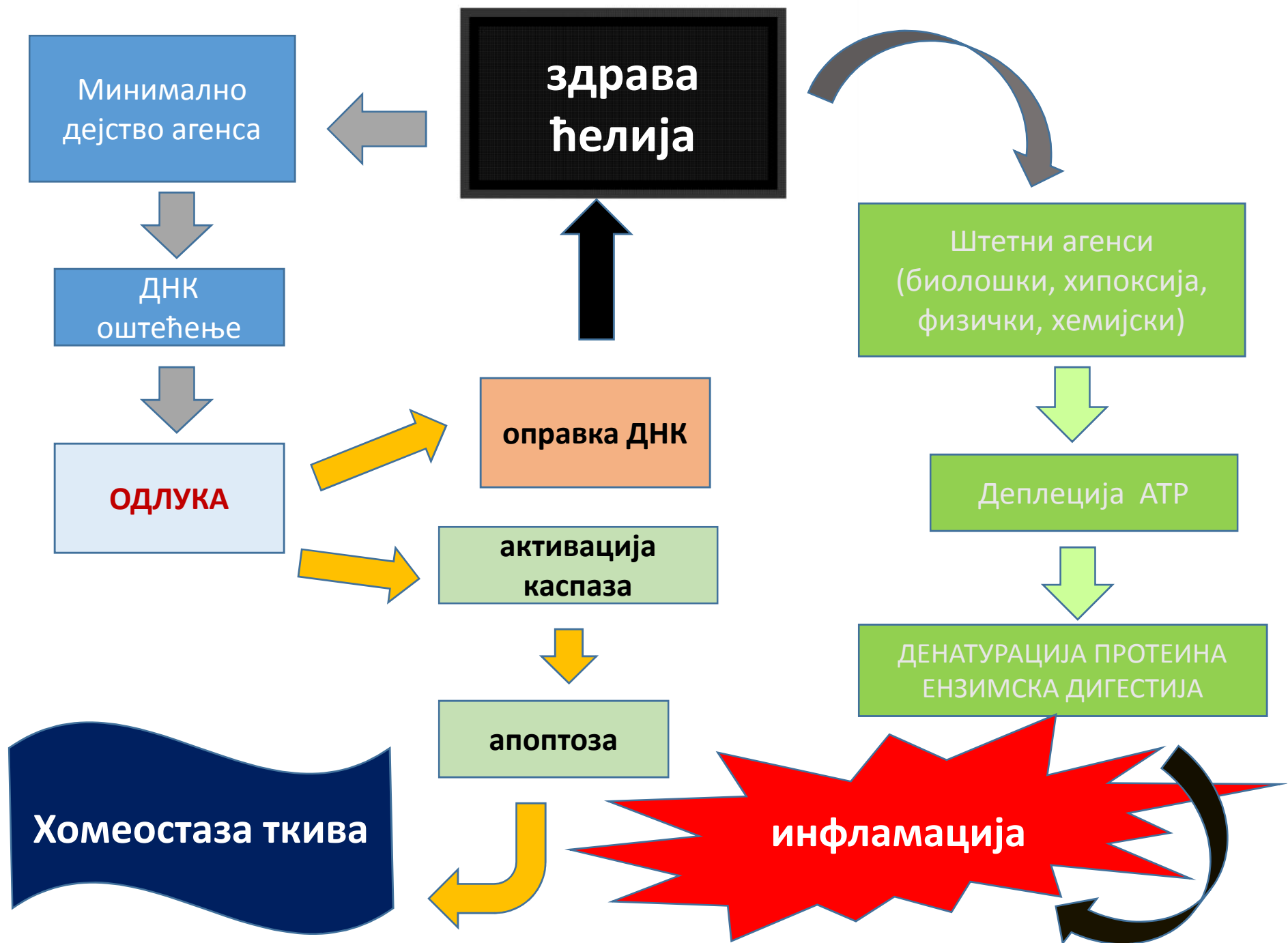
ИРЕВЕРЗИБИЛНЕ :

покренути аутоматизам нежељених реакција се не може зауставити нити контролисати, доводи до разградње ћелијских органела (мембране митохондрија, лизозома, ћелијске мембране и ендоплазматског ретикулума)



СМРТ ЋЕЛИЈЕ





Ћелије умиру на два начина:

- **НЕКРОЗА**

последица знатнијег оштећења ћелије физичко-хемијским агенсима

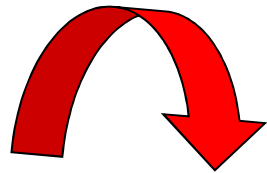
- **АПОПТОЗА**

самоубиство

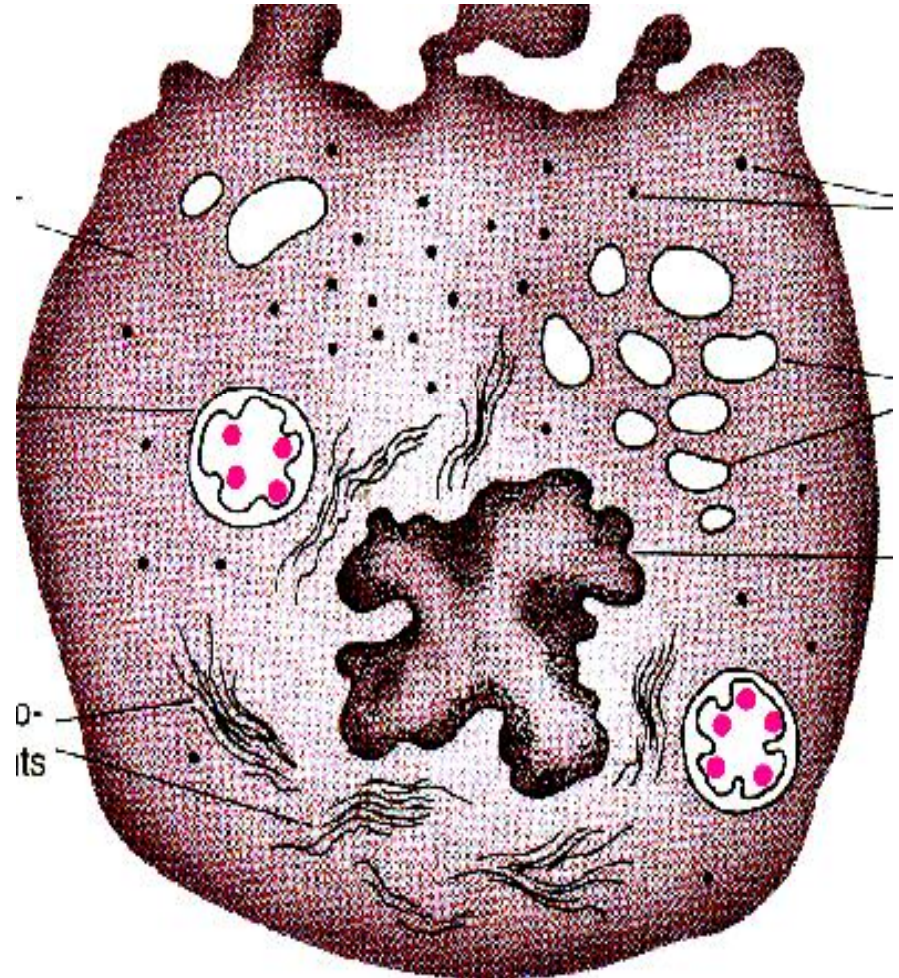
НЕКРОЗА



*Спектар
морфолошких
промена које прате
ћелијску смрт у
живом ткиву*



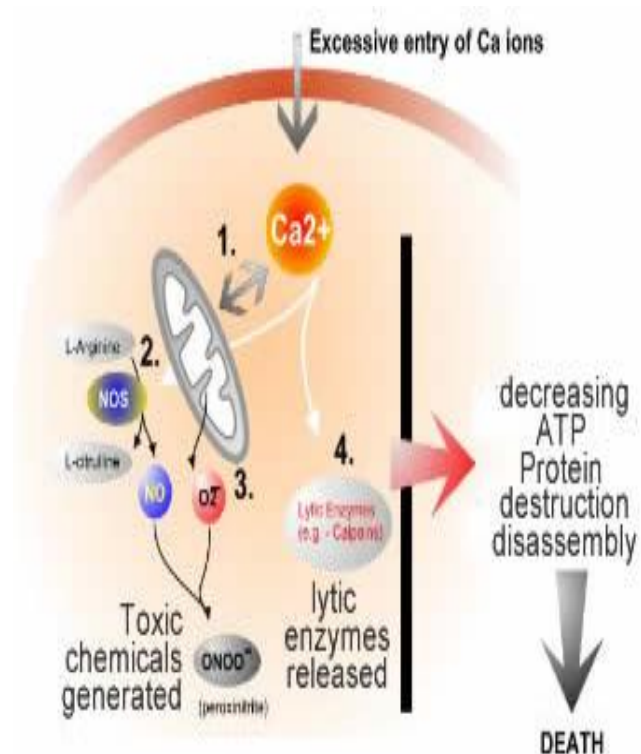
*морфолошка
експресија ћелијске
смрти*

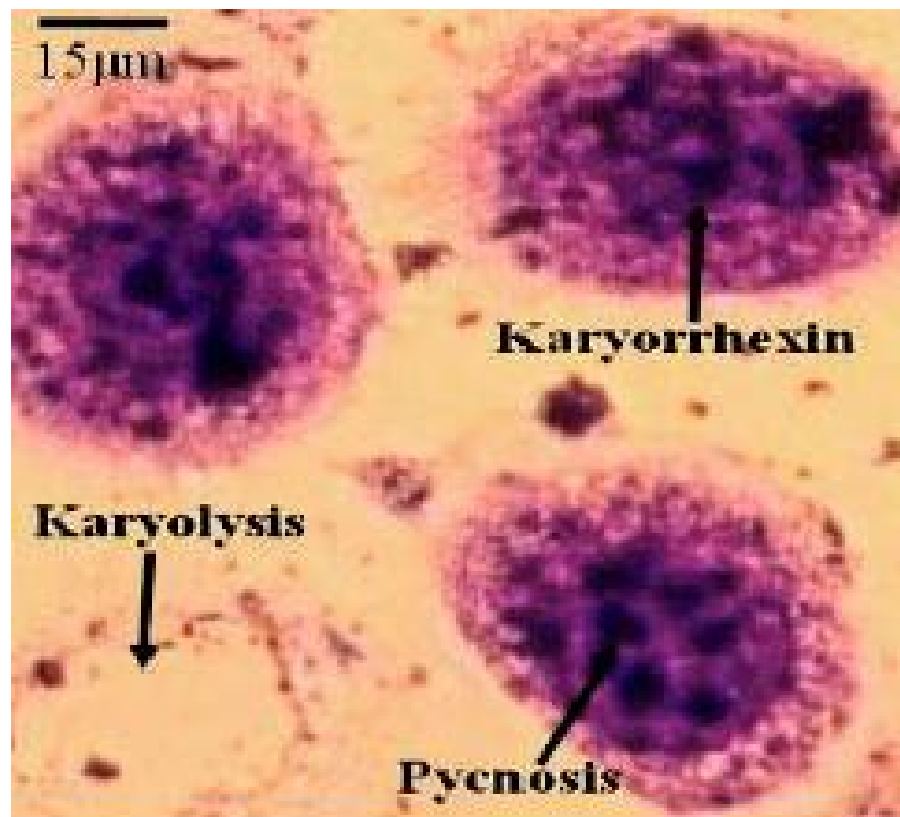


❖ некроза настаје као последица
знатнијег оштећења ћелије
изазваног различитим агенсима

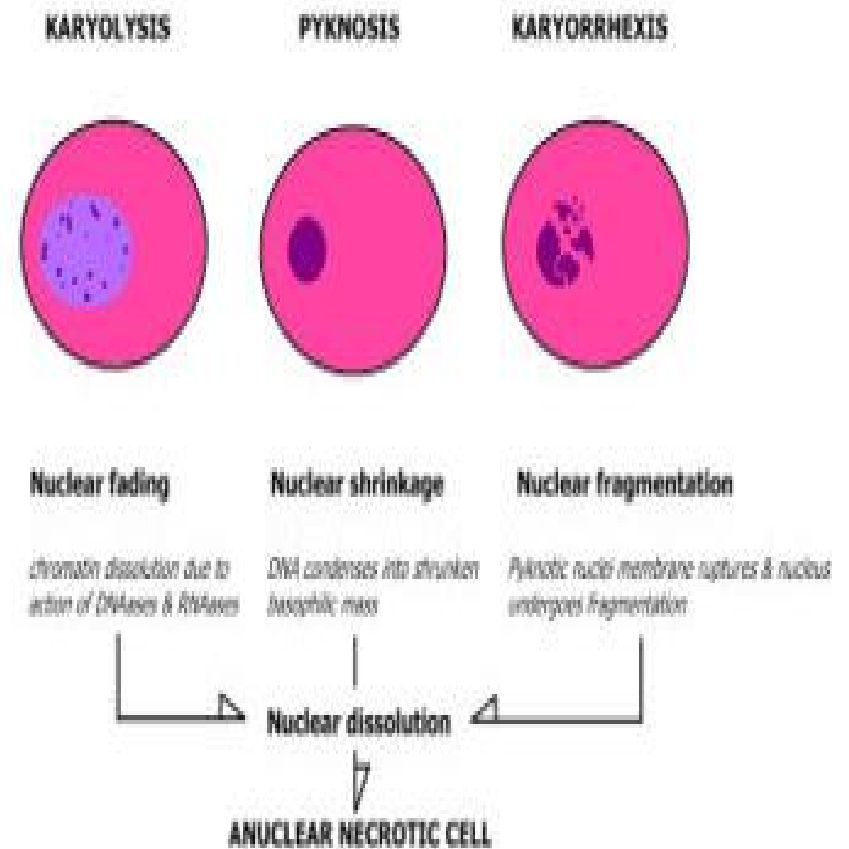
❖ резултат је прекорачења
способности прилагођавања
ћелије на утицаје околине

- ❖ Едем (губитак способности одржања екстра/интраћелијске равнотеже јона)
- ❖ Вакуолизација митохондрија (кристоллиза, престанак синтезе једињења богатих енергијом, инфлукс ослобођеног Ca^{2+})
- ❖ Одвајање рибозома од ЕР
- ❖ Лиза ЕР
- ❖ Пукотине у ћелијској мембрани (ослобађањем цитоплазматског садржаја у околно ткиво)
- ❖ Лизозоми пуцају ослобађајући РНазе, ДНазе, протеазе, фосфатазе, гликозидазе
- ❖ Једро: кариорекса, кариопикноза и кариолиза

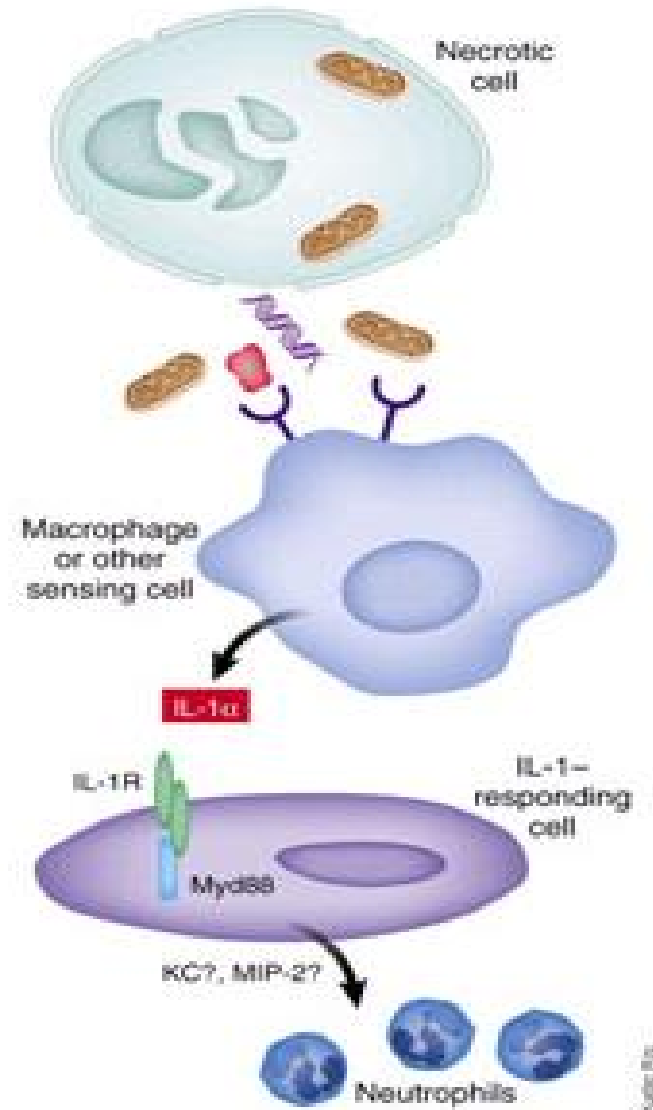




(b)





- деструкција ћелијских структура је насумична
- деструкција ћелијске мембране резултира ослобађањем цитоплазматског садржаја у околно ткиво
- ослобођени протеински молекули представљају хемоатрактанте који покрећу запаљенску реакцију
- запаљење омогућава и ограничавање инфекције и оштећење околног ткива што условљава да некроза обухвата већи број ћелија.



ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Некроза укључује два конкурентна процеса:

 денатурација
протеина  коагулациона
некроза

 ензимска дигестија
(аутолиза и
хетеролиза)  коликвациона
некроза

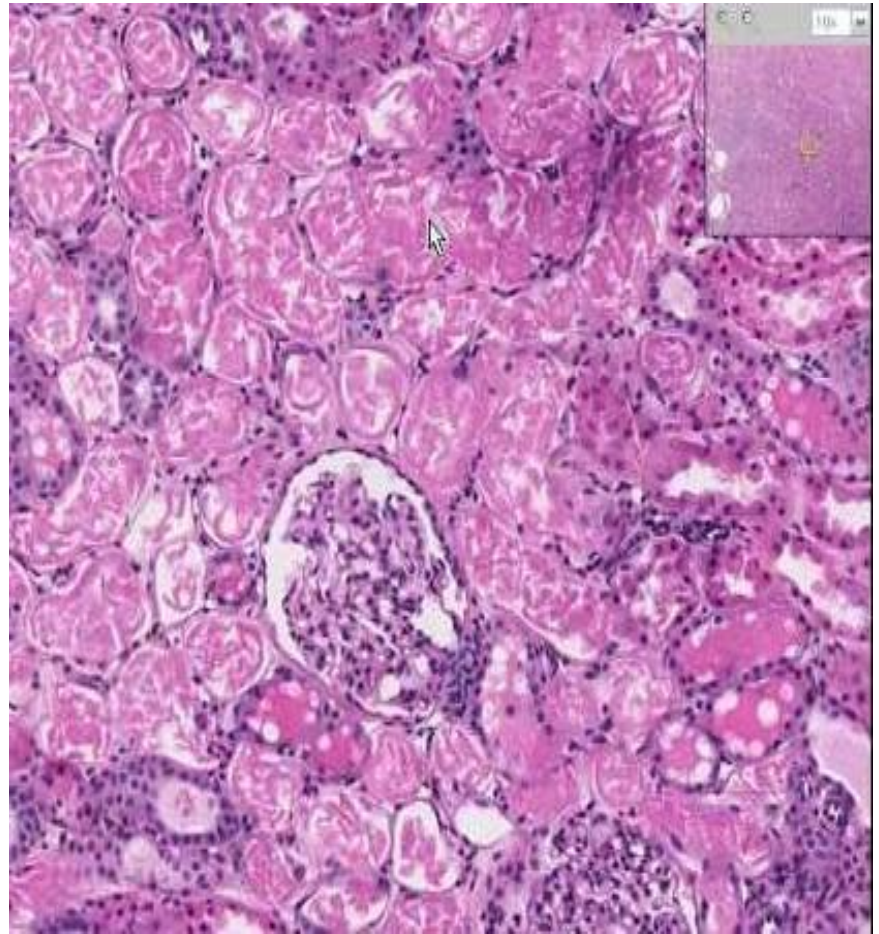
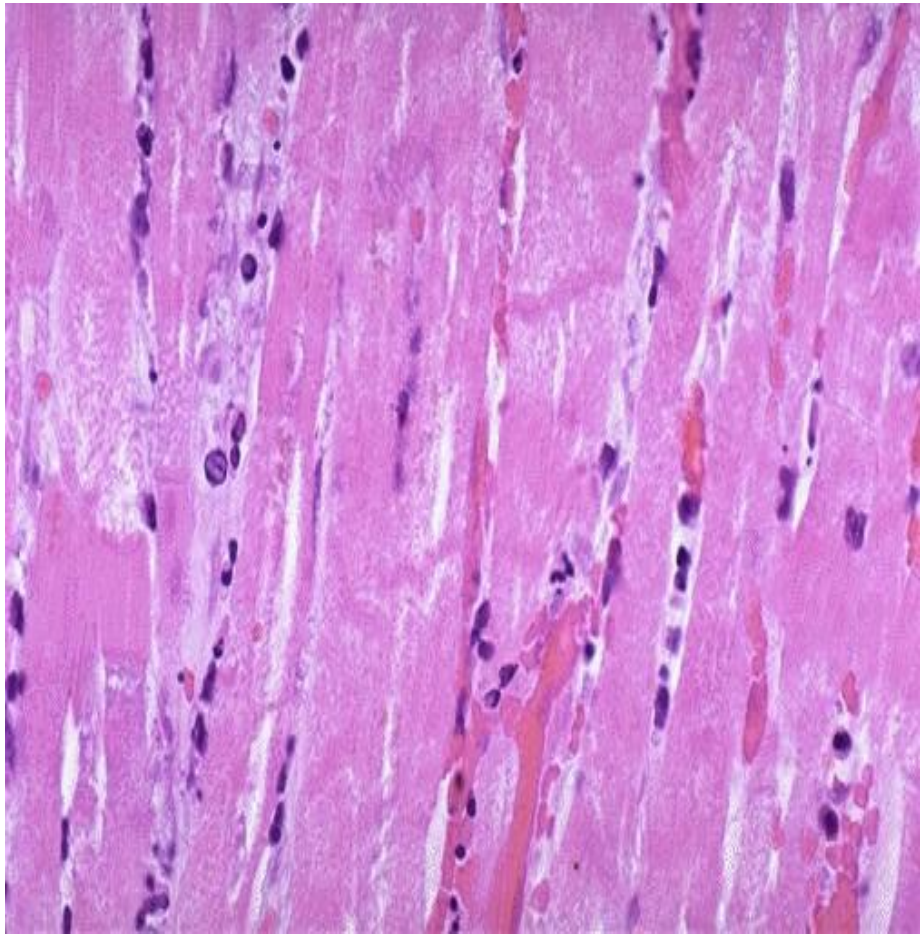
МОРФОЛОШКЕ ФОРМЕ НЕКРОЗЕ

КОАГУЛАЦИОНА НЕКРОЗА

- Денатурација протеина (и ензима, чиме се зауставља проеолиза) и губитак воде
- Ишемијска, структурална
- Некротичне ћелије се одстрањују фрагментацијом и фагоцитозом
- Макроскопски изглед: мутно-жућкасте боје, суво и чврсто јасно ограничено поље
- Паренхиматозни органи богати беланчевинама



КОАГУЛАЦИОНА НЕКРОЗА



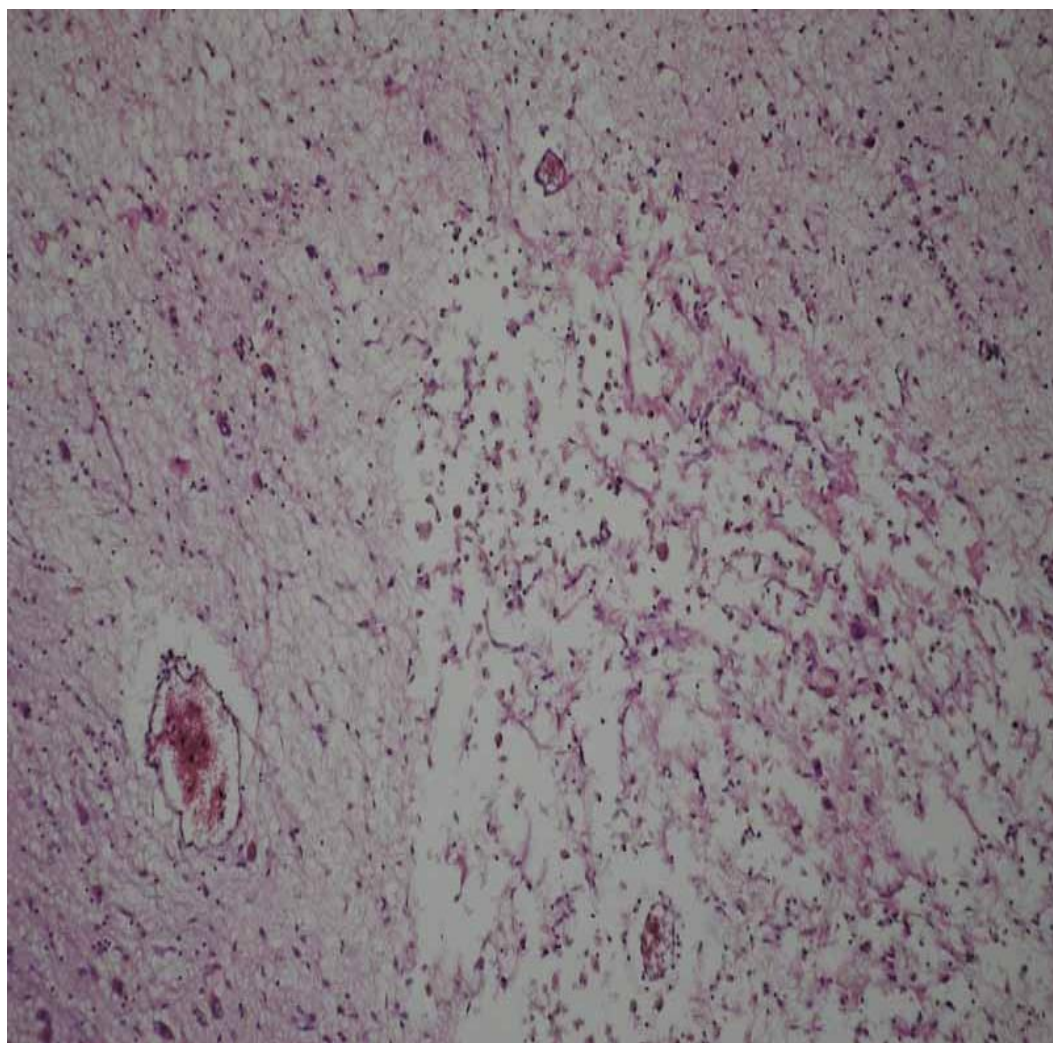
МОРФОЛОШКЕ ФОРМЕ НЕКРОЗЕ

КОЛИКВАЦИОНА НЕКРОЗА

- резултат дејства хидролитичких ензима
- преминација аутолизе и хетеролизе, над денатурацијом
- Безструктурална
- Макроскопски изглед: нејасно ограничено, размекшано поље, без обриса ткивних елемената
- Фагоцитоза и реапсорпција
- Мозак, жаришта гнојних инфекција



КОЛИКВАЦИОНА НЕКРОЗА

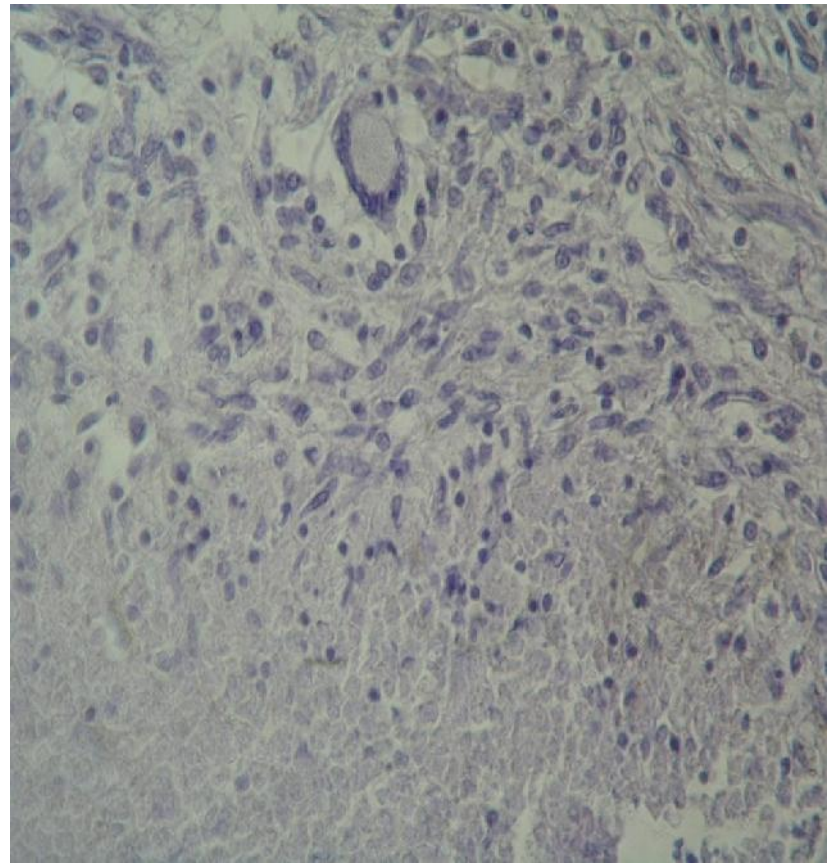
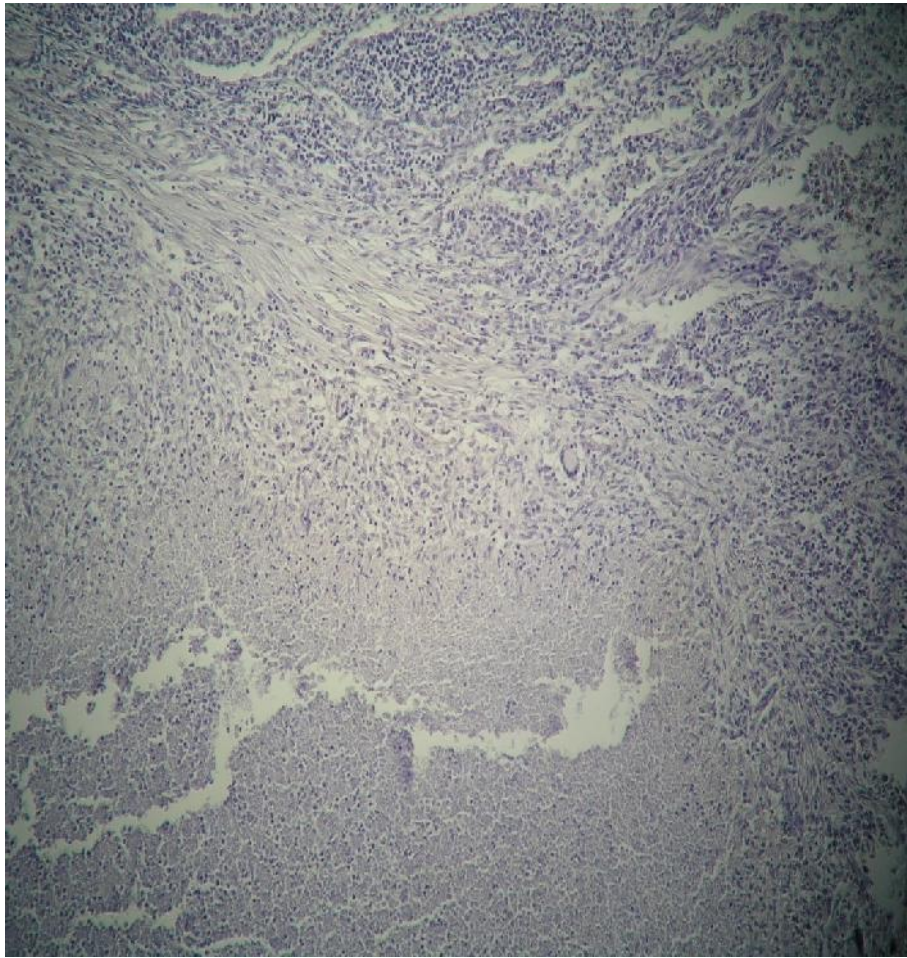


МОРФОЛОШКЕ ФОРМЕ НЕКРОЗЕ

КАЗЕОЗНА НЕКРОЗА

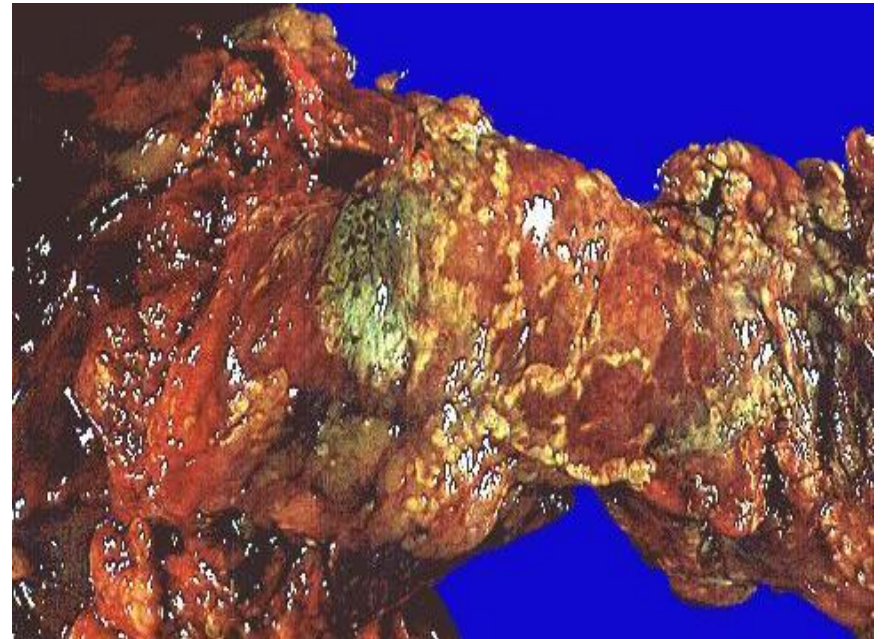
- Комбинација коагулационе и коликвационе некрозе
- Безструктурална, сираста
- ТБЦ, сифилис, туларемија, неке гљивичне инфекције
- Макроскопски изглед: јасно ограничено, безструктурно поље, трошне конзистенције
- Фагоцитоза и реапсорпција





МОРФОЛОШКЕ ФОРМЕ НЕКРОЗЕ

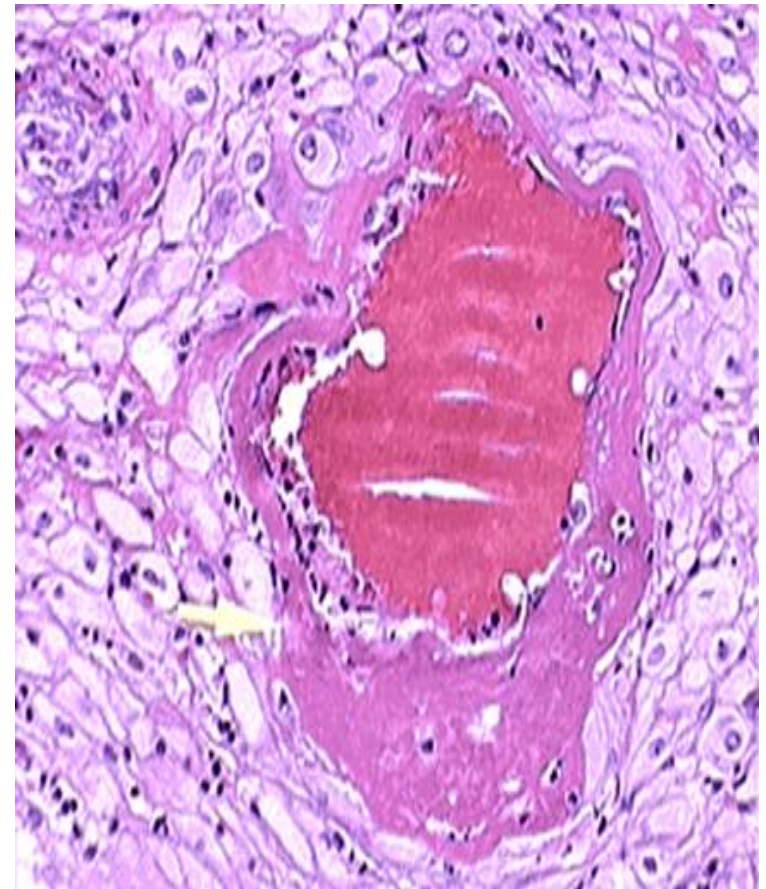
- резултат дејства ослобађања активираних ензима панкреаса
- Акутни панкреатитис
- Макроскопски изглед: жуто-беличаста поља, кредасте конзистенције (мрље парафина од свеће)
- Стварање сапуна, праћено запаљењем и крвављењем због деструкције крвних судова
- панкреас, масно ткиво



МОРФОЛОШКЕ ФОРМЕ НЕКРОЗЕ

ФИБРИНОИДНА НЕКРОЗА

- Имунопатолошки процес
- Некротичну масу чине фибрин и други протеини плазме, везивни матрикс и некротични остаци ћелија
- Крвни судови и колагено везиво
- Микроскопски изглед: аморфна, еозинофилна маса, са хистиоцитном демаркацијом
- Колагенозе, реуматска грозница, реуматоидни артрит, малигна нефросклероза, полиартеритис



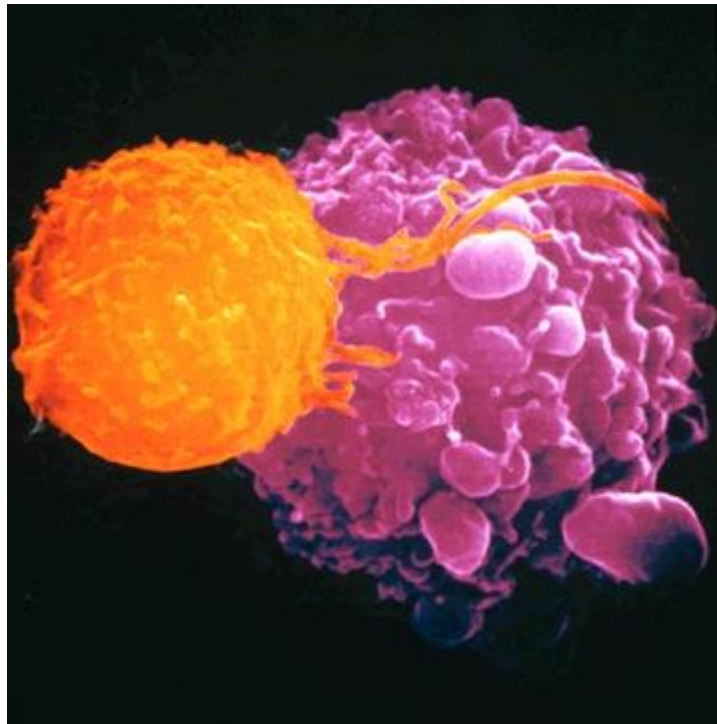
МОРФОЛОШКЕ ФОРМЕ НЕКРОЗЕ

- Примарна коагулациона, секундарна коликвациона некроза
- Ишемија + сек. бакт. инфекција
- сува (доминира коагулација), влажна (доминира ликвефакција) и гасна гангрена (анаероби)
- Макроскопски изглед: зависи од типа (црнкаста или сивкасто-зеленкаста пребојеност, пенушаво суво или влажно поље, периферија екстремитета или унутр. органи)
- Атеросклероза, дијабетес...



ИСХОД НЕКРОЗЕ

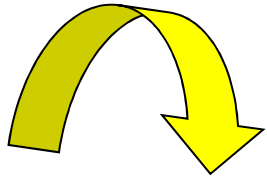
- реактивно запаљење
- регенерација
- организација
- улцерација, псеудоциста, каверна
- секвестрација
- калцификација



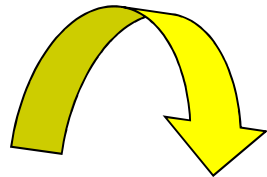
*Разлози довољни за живот ћелије
довољни су разлози и за њену смрт.*

ΑΠΟΠΤΟΣΑ

Απωπτοσις

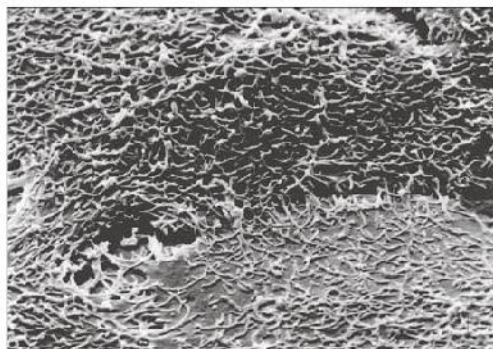
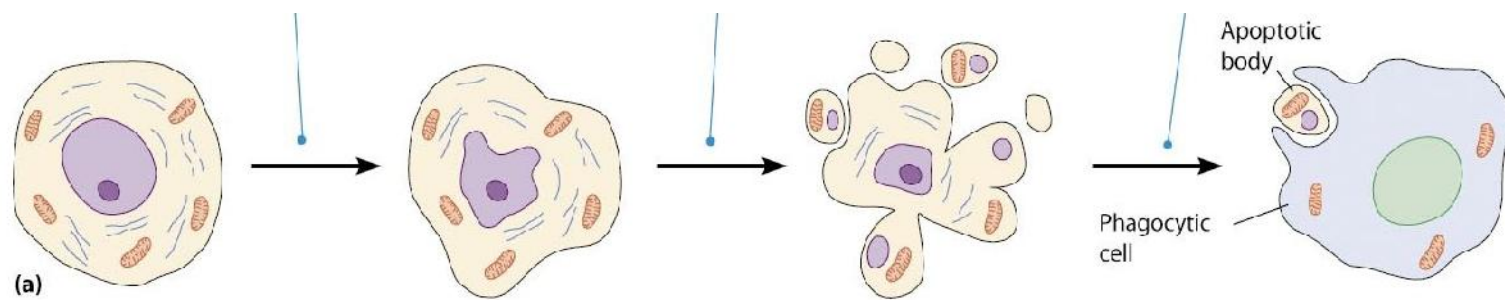


falling of

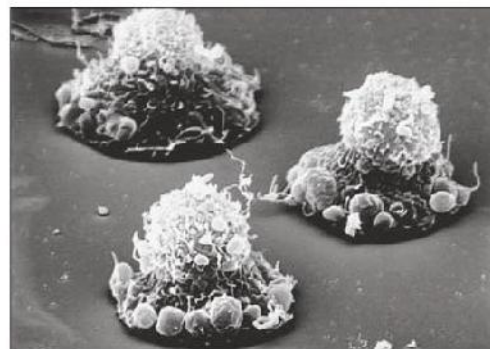


опадање
(лишћа)

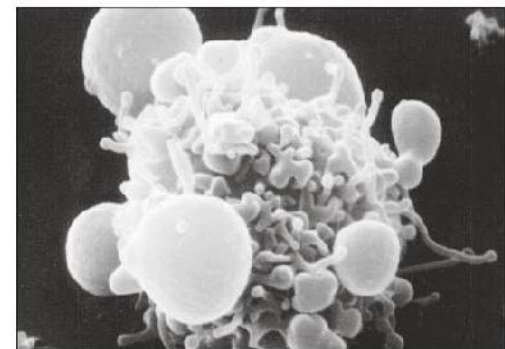




(b)

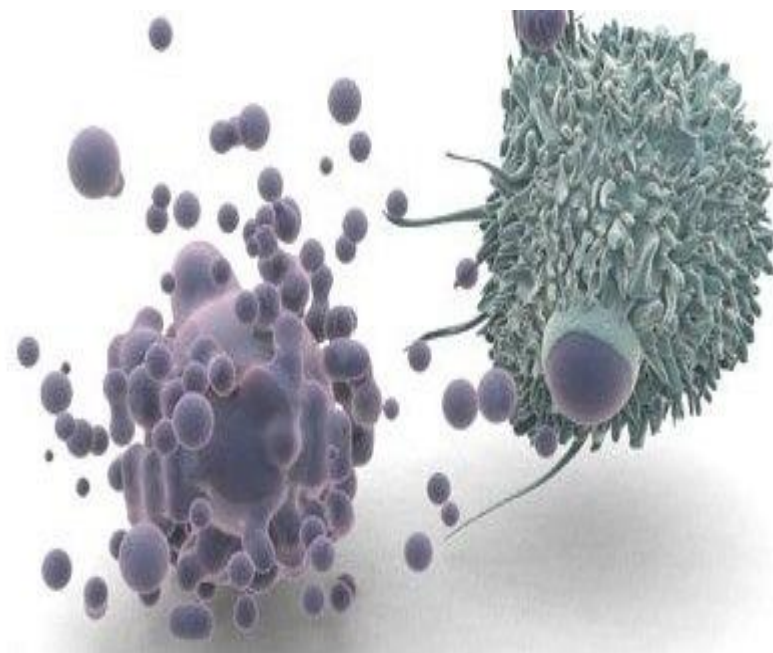


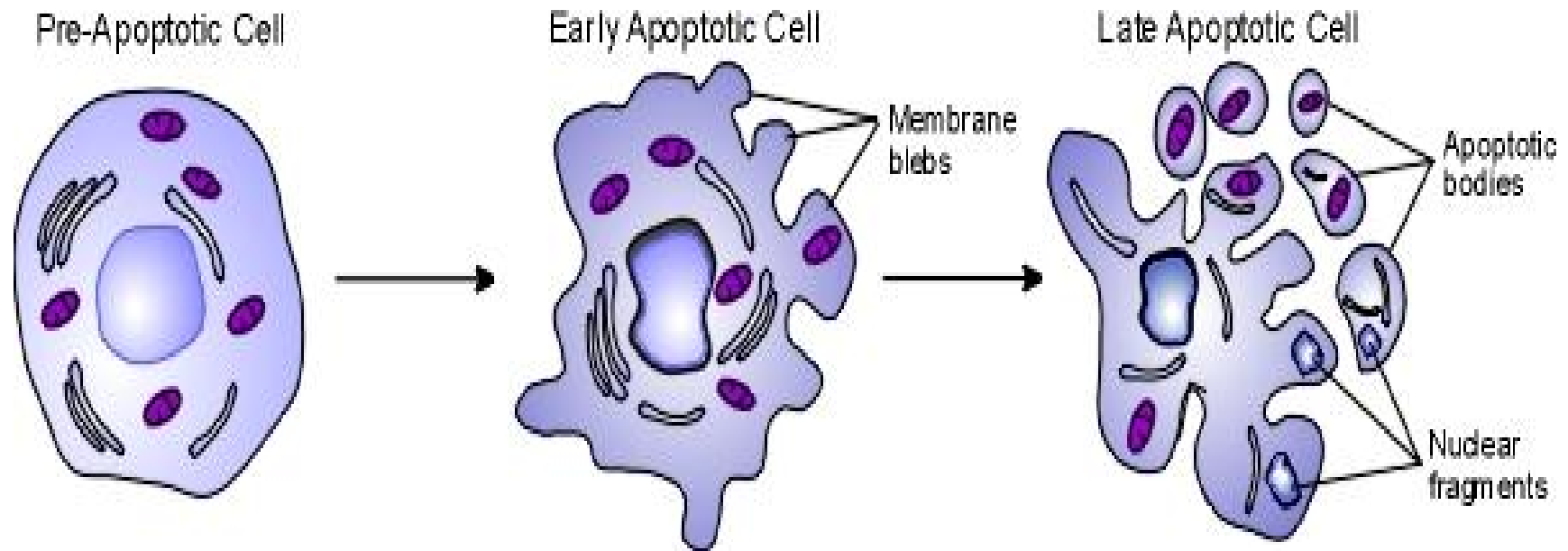
(c)



(d)

- програмирана, генетски регулисана, самоубилачка или спонтана ћелијска смрт
- Активан процес елиминисања нефункционалних или непожељних ћелија
- среће се у физиолошким и у патолошким процесима
- пратећи процес органогенезе и старења
- у одржавању ткивне и ћелијске хомеостазе има комплеметарну улогу са МИТОЗОМ
- Ограничена је на једну ћелију и није праћена запаљенском реакцијом





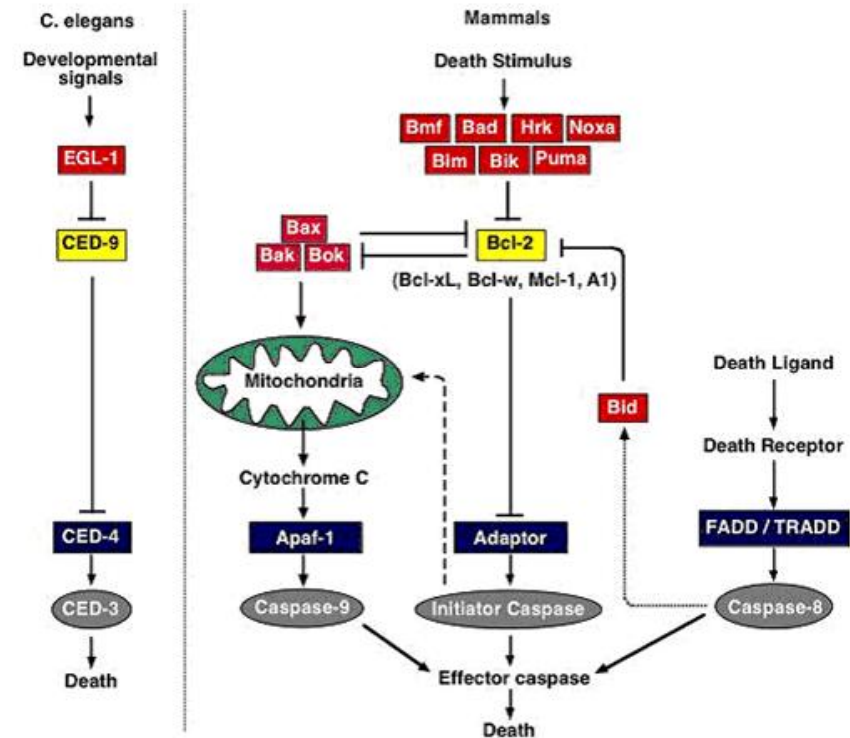
1842. *VOGT* ()

1885. *FLEMING* ()

1972. *KERR JF* ()

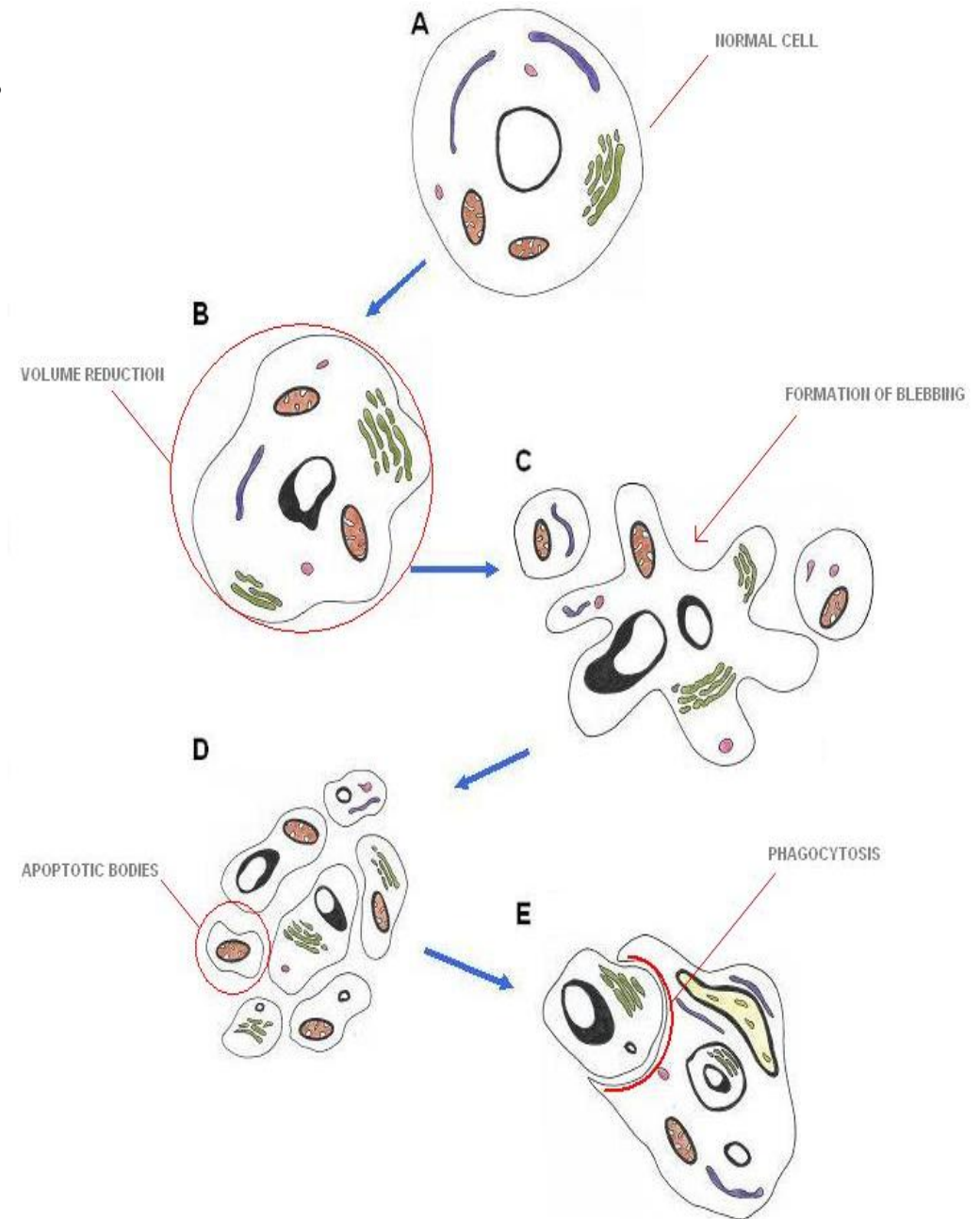
KERR JF, WYLLIE AH, CURRIE AR. APOPTOSIS: A BASIC BIOLOGICAL PHENOMENON WITH WIDE-RANGING IMPLICATIONS IN TISSUE KINETICS. BR J CANCER, 1972;26:239–57

- Прва знања о апоптози:
испитивање развоја нематоде *Caenorhabditis elegans*
- формирање одраслог црва:
потребно је 1090 соматских ћелија, од којих 131 подлеже апоптози
- 131 ћелија умире у тачно одређеним моментима током развоја црва, што демонстрира изузетну тачност и контролу овог система
- проапоптотички: *CED3* и 4
- антиапоптотички: *CED9*



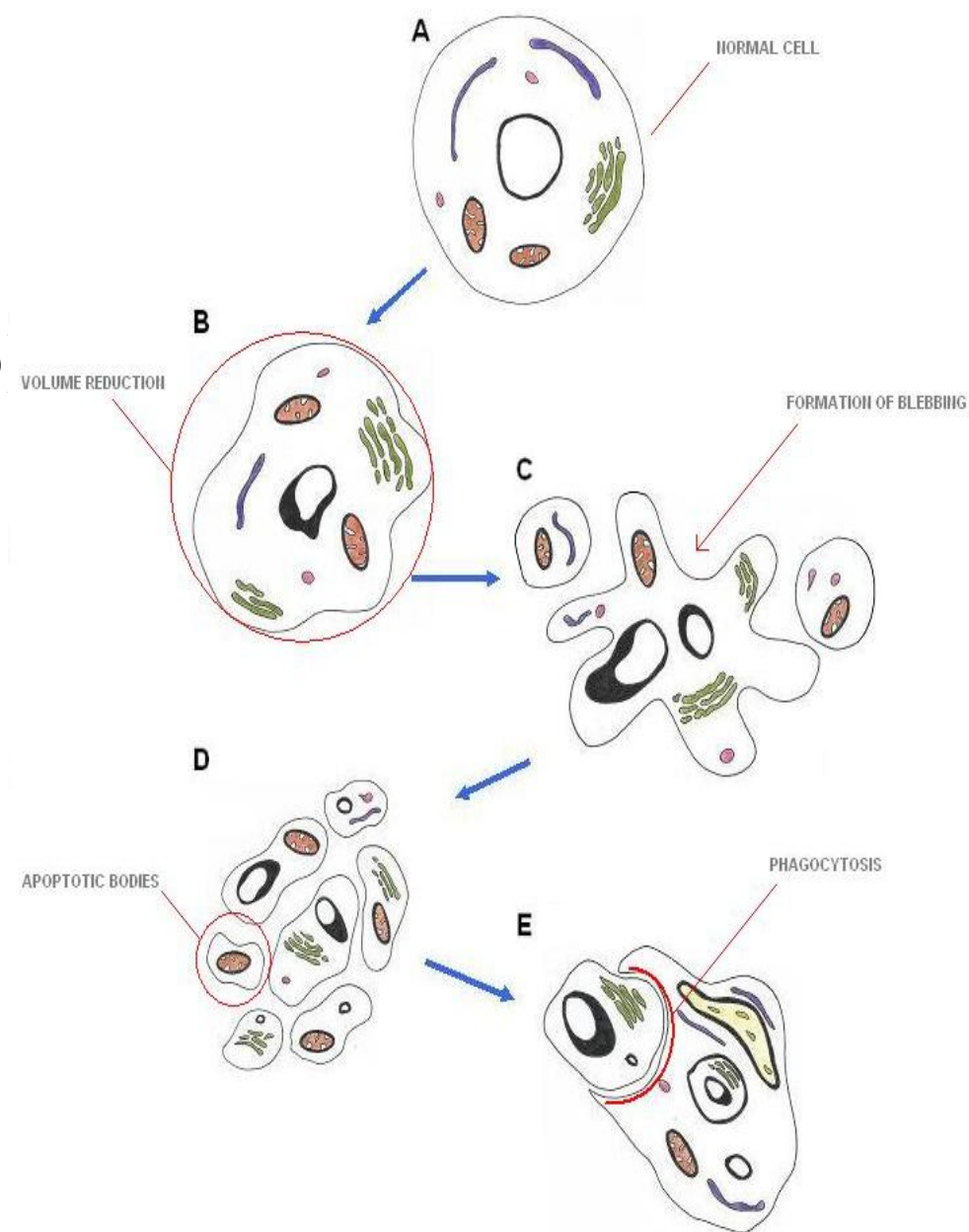
МОРФОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ

- Смежуравање ћелије (разарање ламинина и актинских филамената)
- Кондензација (пикноза) једра
- Смањивање волумена и заокруљивање ћелије
- оштећење митохондрија и ослобађање цитохрома-ц
- Разарање ћелијског матрикса
- Фрагментација ДНК



МОРФОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ

- бубрење ћелијске мембране и стварање апоптотских тела (цитоплазма, органеле, једро)
- Инверзија мембране и откривање фосфатидил-серина, нормално сакривеног (*eat me signal*)
- фагоцитоза ткивних макрофага
- фагоцити секретују анти-инфламаторне цитокине (IL-10, TGF- β)





(TNF, IL-3), : DNA



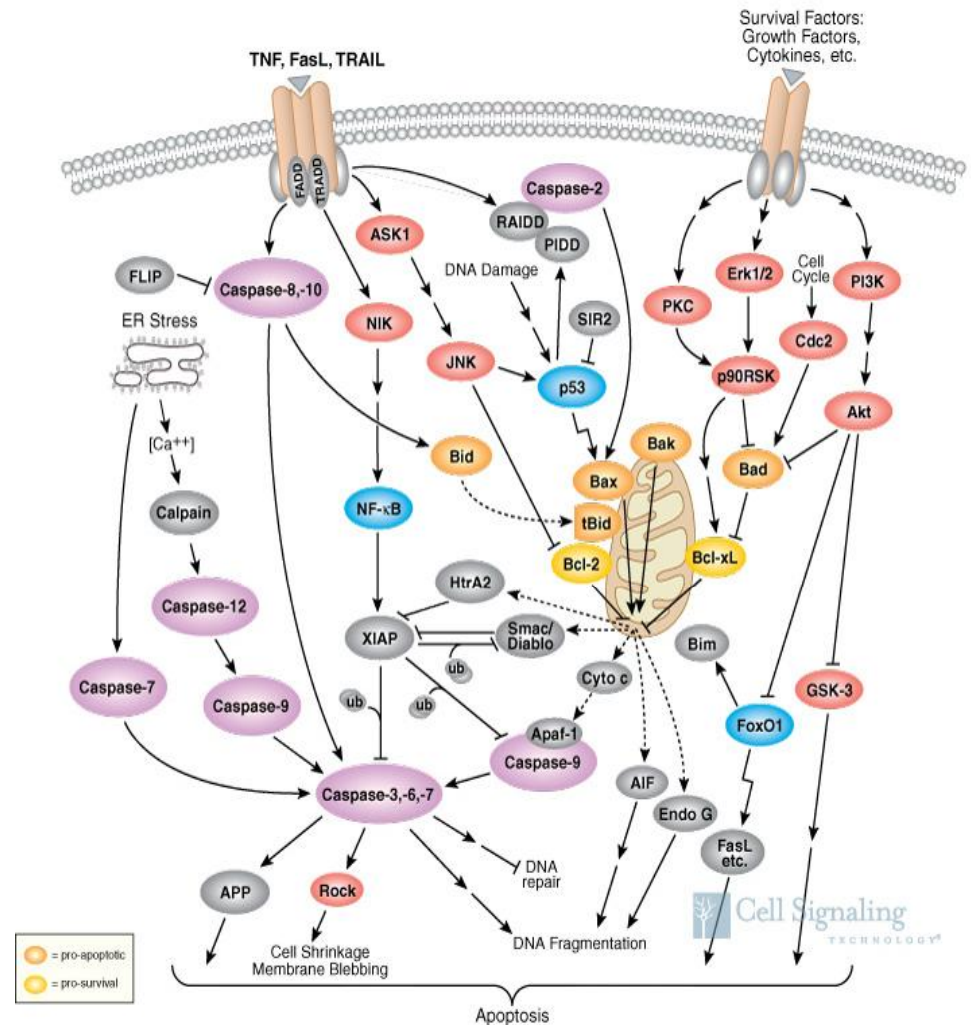
a

) e (

СТАДИЈУМИ АПОПТОЗЕ

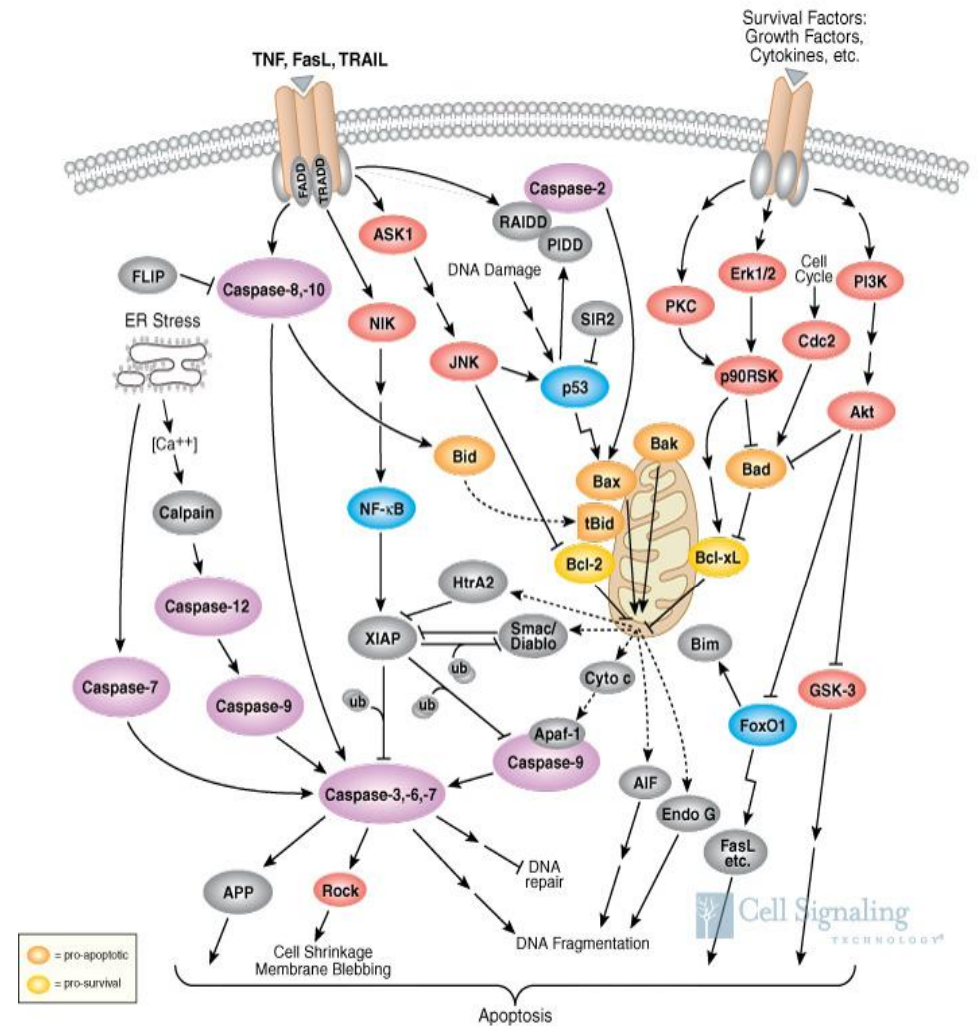
- **иницијација** (преношење сигнала кроз ћелијску мембрану или до једра ћелије)
- **контрола или интеграција** (активација молекула под чијом је контролом процес апоптозе)
- **извршни стадијум** (каскада протеолитичких реакција у којима каспазе формирају апоптотска тела)
- **стадијум уклањања** (делова мртвих ћелија фагоцитозом)

- кључни догађај у индукцији апоптозе је **активација каспаза** - ендопротеаза које разарају структурне компоненте и генетски материјал ћелије.
- инактивна форма (проензими)
- активирају се **каскадно** протеолитичким цепањем
- редослед активације зависи од начина покретања апоптозе



**Caspase – cystein
containing
aspartat proteases**

- ова каскада, у којој једна каспаза активира следећу, појачава апоптотски сигнал и води ка брзој смрти
- 14 каспаза (1-14)
- иницијаторске, започињу процес (2,8,9 и 10), ефекторне или извршне, цепају субстрате (3,6 и 7) и запаљенске каспазе (1,4,6)

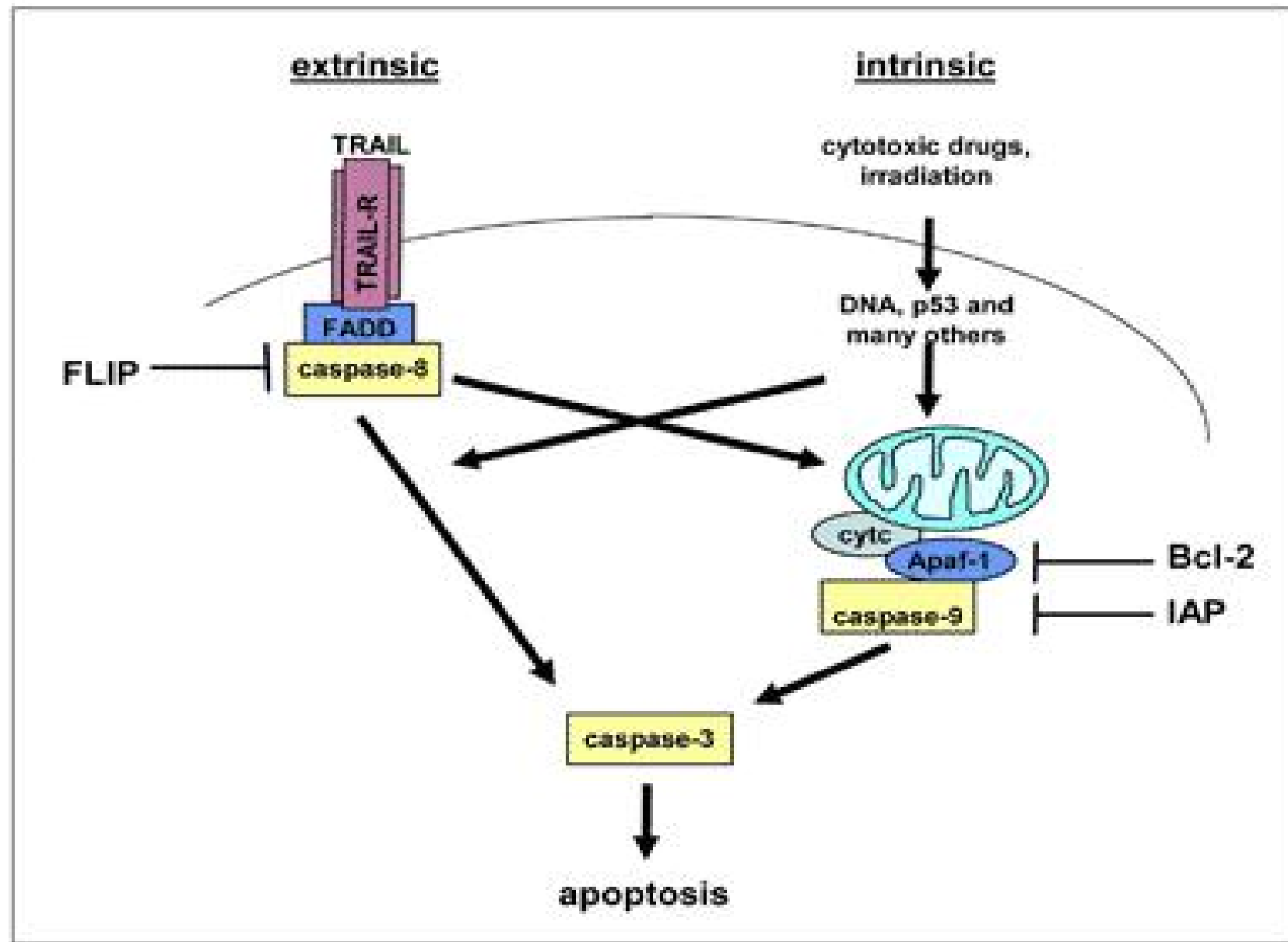


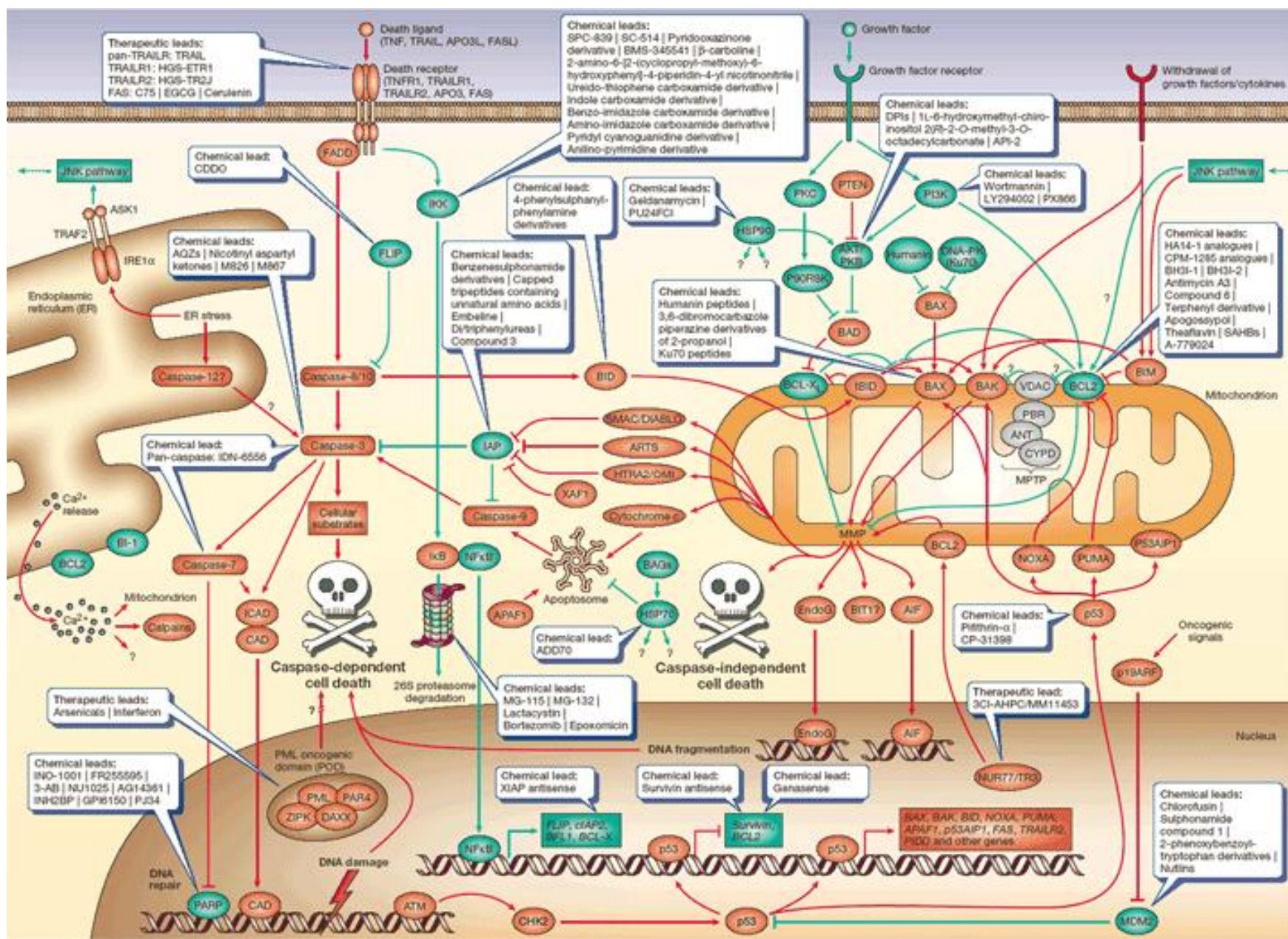
Caspase – cystein containing aspartat proteases



постоје два основна начина или пута индуковања апоптозе (и трећи, и...), који се међусобно укрштају, при чему молекули ангажовани у једном, могу да покрену и други сигнални пут:

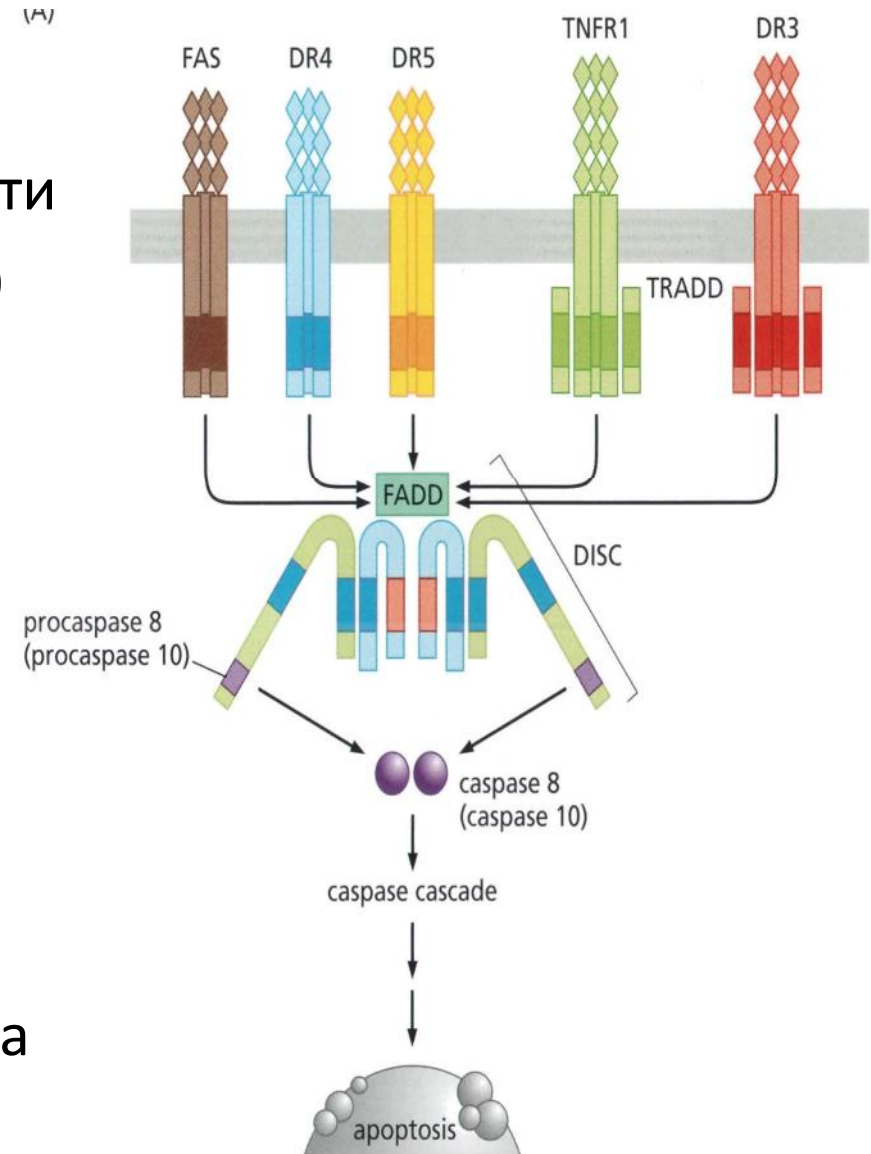
- **спољашњи пут** (рецептори смрти)
- **унутрашњи пут** (митохондрије)
- трећи пут: Т- ћелијска цитотоксичност



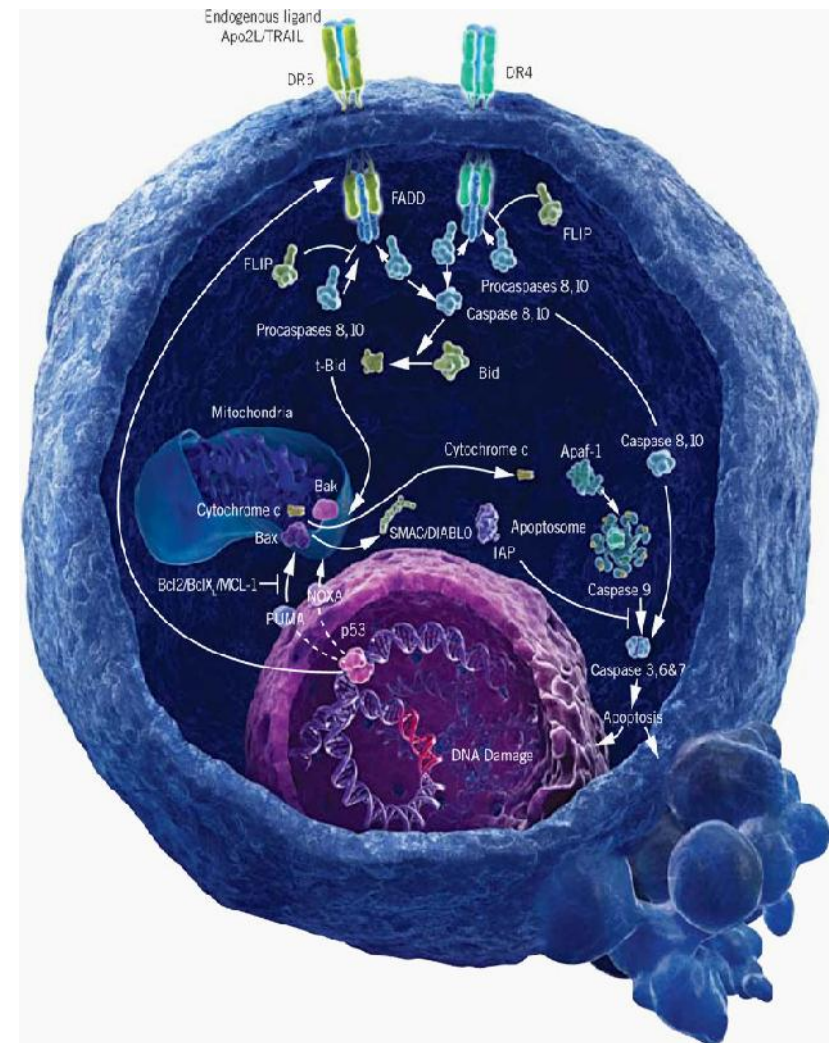


АПОПТОЗА ИНДУКОВАНА РЕЦЕПТОРИМА СМРТИ:

- ❖ започиње везивањем сигналних молекула (лиганада) за трансмембранске рецепторе смрти
- ❖ **CD95/apo-1/fas** (TNFR фамилија)
- ❖ везивање лиганда узрокује тримеризацију рецептора и активацију протеина који формирају **DISC** (*death initiating signalling complex*)
- ❖ везивање Ц терминауса **CD95** и FAD протеина, Н терминауса FAD протеина (DED домени) и **FLICE/прокаспаза 8** активира се каскада каспаза

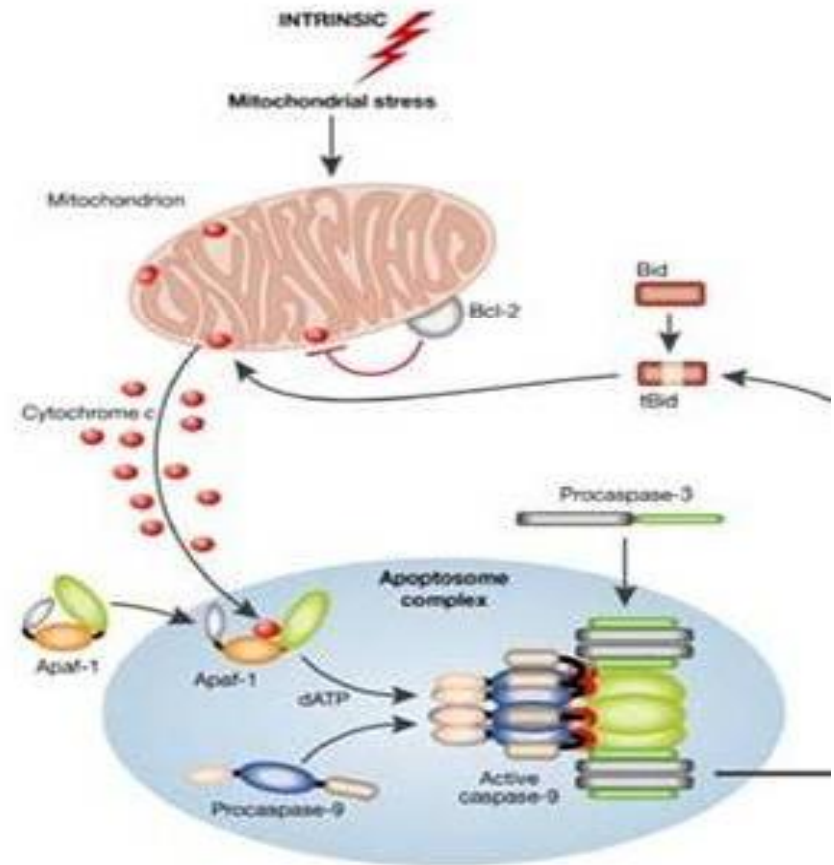


АПОПТОЗА УСЛЕД ГУБИТКА СТИМУЛУСА ЗА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ (пасивна ћелијска смрт):



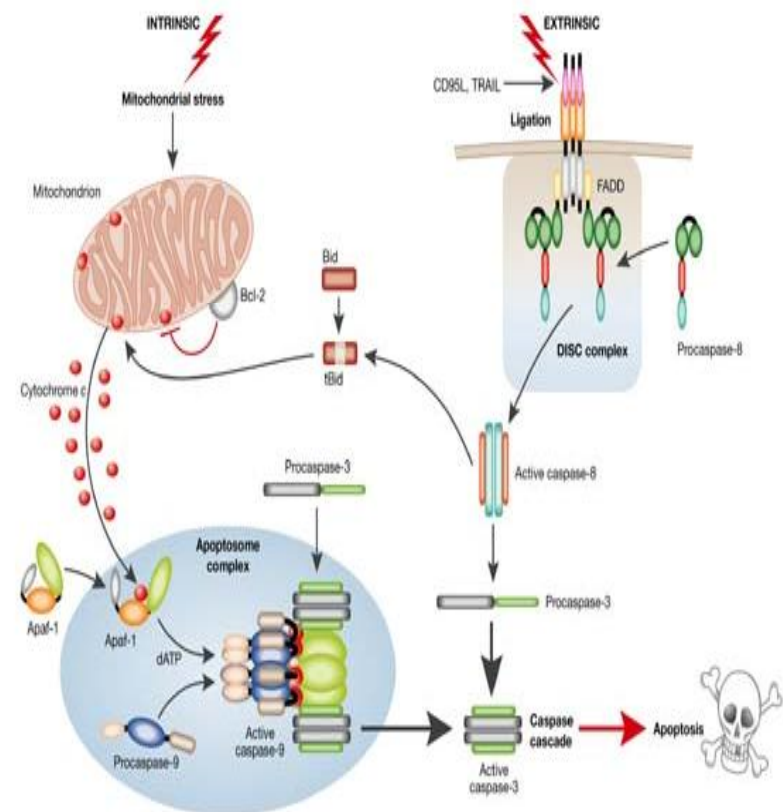
АПОПТОЗА УСЛЕД ГУБИТКА СТИМУЛУСА ЗА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ (пасивна ћелијска смрт):

- Сви наведени стимулуси узрокују промену интегритета унутрашње митохондријалне мембране, што резултује отварањем „пора митохондријалног транспорта“, губитком трансмембранског потенцијала и ослобађањем про-апоптотичних протеина
- Цитохром-Ц и *Smac/DIABLO* активирају каспаза-зависан пут.



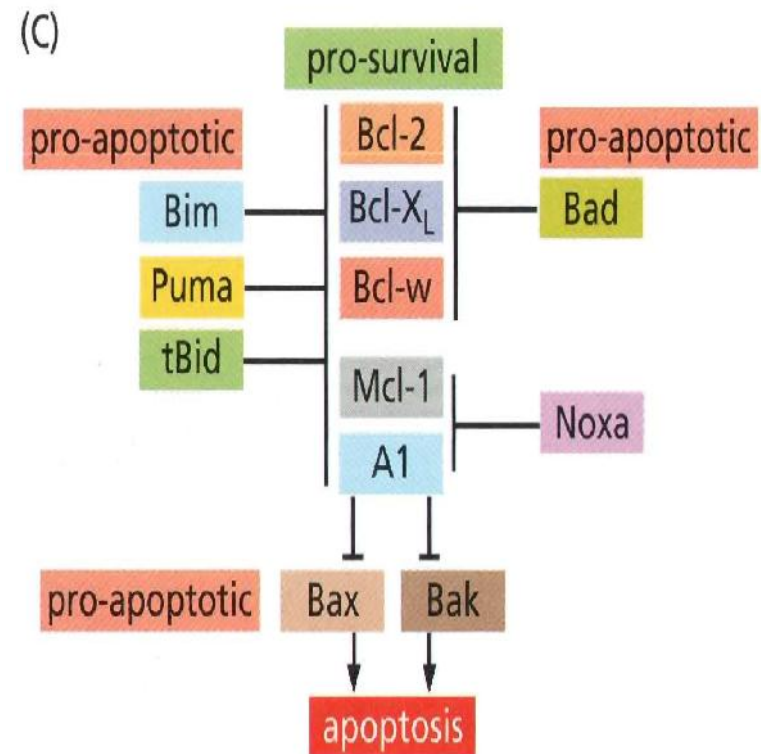
АПОПТОЗА УСЛЕД ГУБИТКА СТИМУЛУСА ЗА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ (пасивна ћелијска смрт):

- цитохром С формира комплекс са *Araf-1* (апо.актив.факт.1).
- Комплекс активира **каспазу-9**, те заједно са њом гради апоптозом
- Апоптозом активира **каспазу 3**, ефекторни протеин који изазива деградацију ћелије: сече актинске нити цитоскелета, ћелија се одваја, бубри, избочује се плазма мембрана- одвајају се мехурићи (*blebs*), апоптотска телашца



Bcl-2

(25)



: *Bcl-2, Bcl-x,*

Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-w, BAG

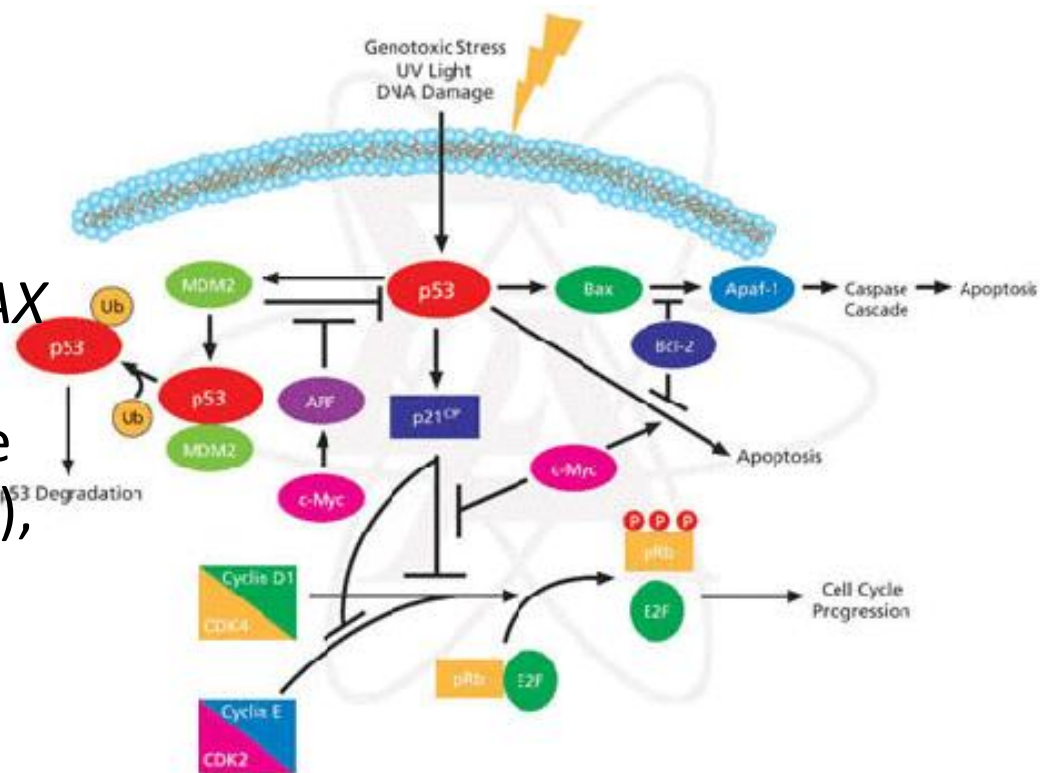
: *Bcl-10,*

Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik Blk.

■ **p53** појачава експресију *p21/CIP1*, који је супресор регулаторних киназа ћелијског циклуса (циклин зависне киназе- CDKs).

■ Висок ниво овог инхибитора блокира активност *CDK*, што доводи до застоја ћелијског циклуса у G_1 фази

■ **p53** индукује експресију *BAX* протеина, *FAS* и других рецептора смрти из фамилије фактора некрозе тумора (TNF), чије ангажовање индукује апоптозу





,

.



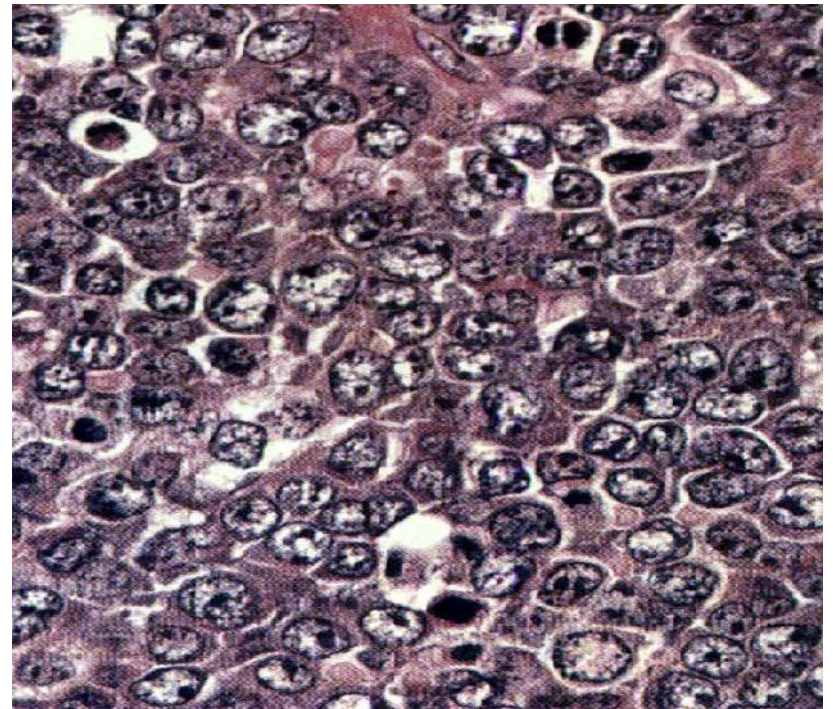
- ***Bcl-2***

- 20% t(14;18): 85%

BCL2
14.

18.

- „ BCL2



•

BCL2

,

,

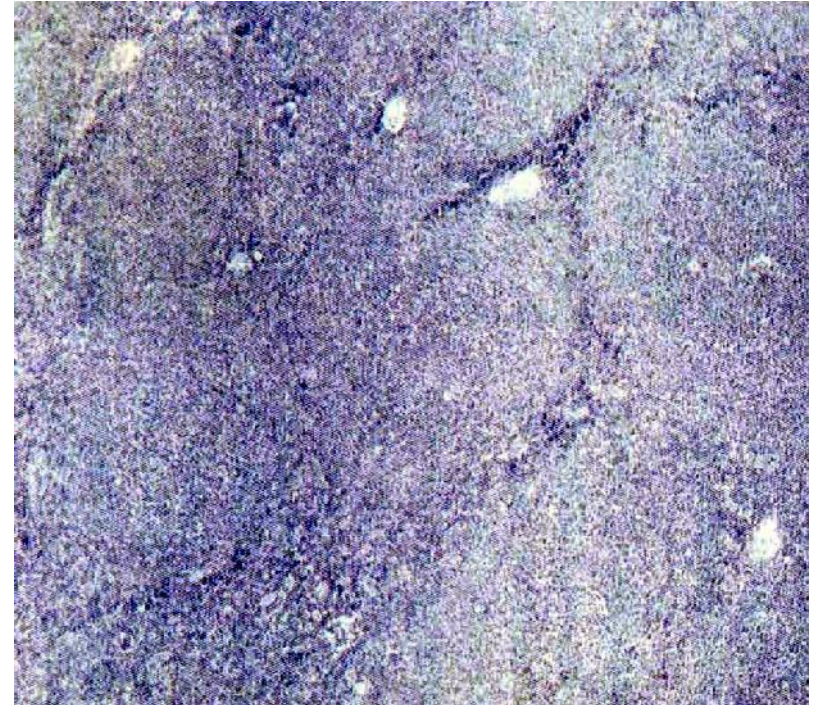
c-myc.

•

Bcl-2/c-myc

,

▪



РАЗВОЈ ОРГАНИЗМА (равнотежа раста и умирања):

- ✓ формирање неуронских синапси,
- ✓ имплантација јајне ћелије,
- ✓ кератиноцити при миграцији из дубљих делова коже ка површини подлежу апоптози стварајући дебео заштитни слој
- ✓ елиминација епителних ћелија са дна крипти до врха ресица у лумен танког црева,
- ✓ 95% еритробласта се елиминише током хематопоезе,
- ✓ елиминација Т и Б лимфоцита у процесу имунске толеранције, инволутивни процеси зависни од хормона (менструални циклус, атрофија оваријума у време менопаузе, атрофија простате након кастрације)

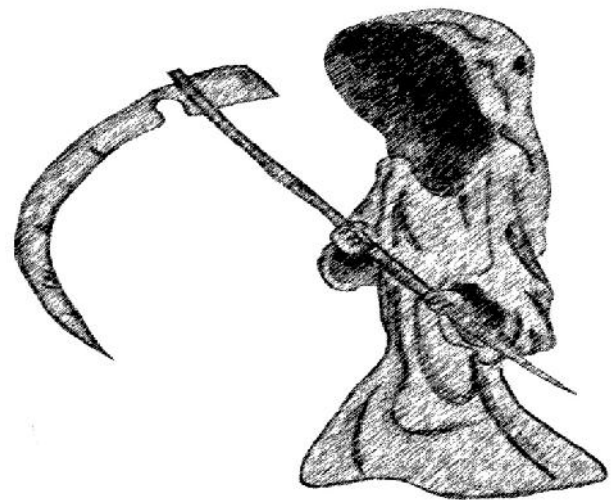
ЕМБРИОГЕНЕЗА (обликовање ткива и органа):

✓ одвајање прстију уклањањем ткива које их спаја,
✓ затварање дуктуса артериозуса

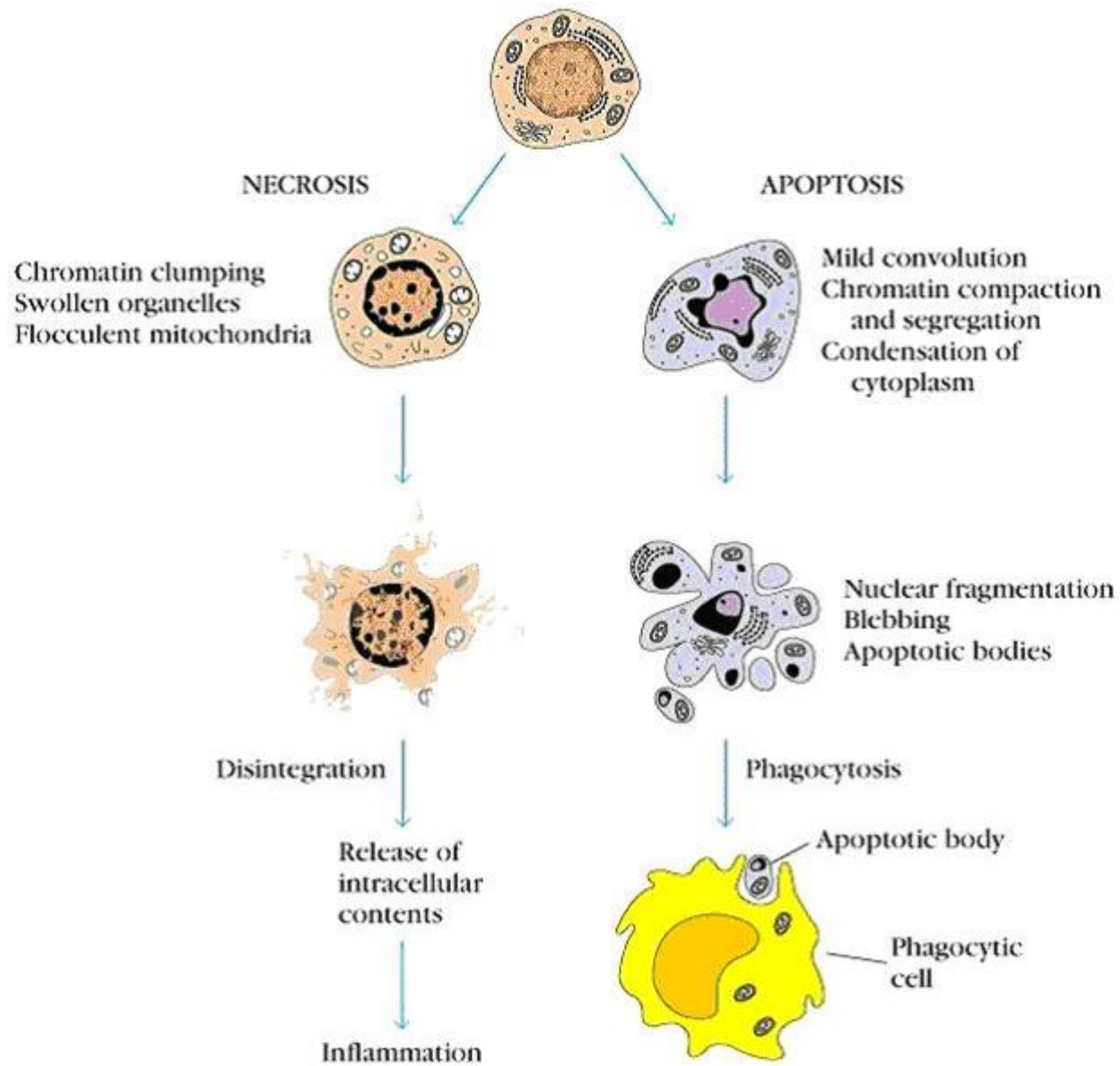
ПАТОЛОШКИ ПРОЦЕСИ:

✓ елиминација ћелија инфицираних вирусима,
✓ елиминација ћелија са непоправљеним генским грешкама,
✓ елиминација ћелија оштећених зрачењем, антитуморском терапијом, антибиотцима, оксидативним стресом, деловањем токсина

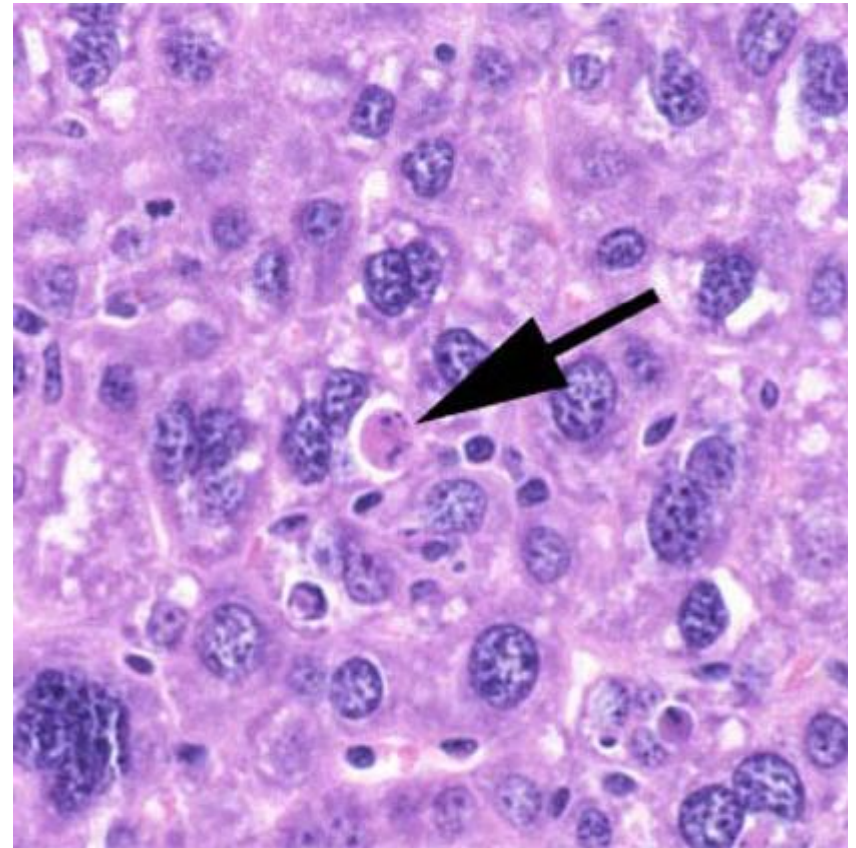
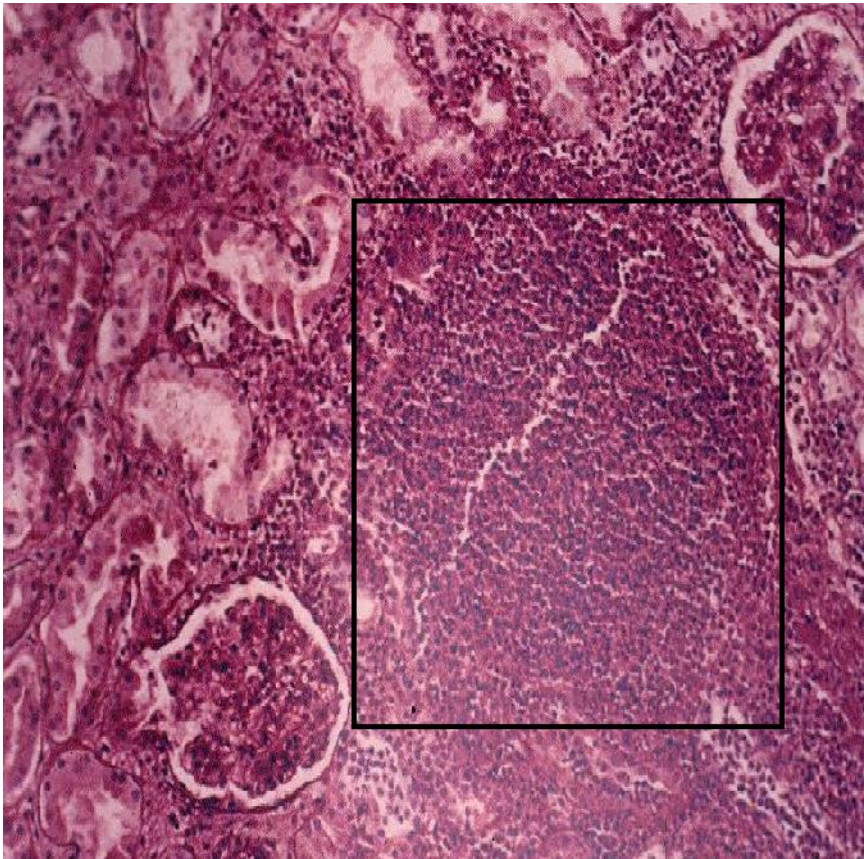
/



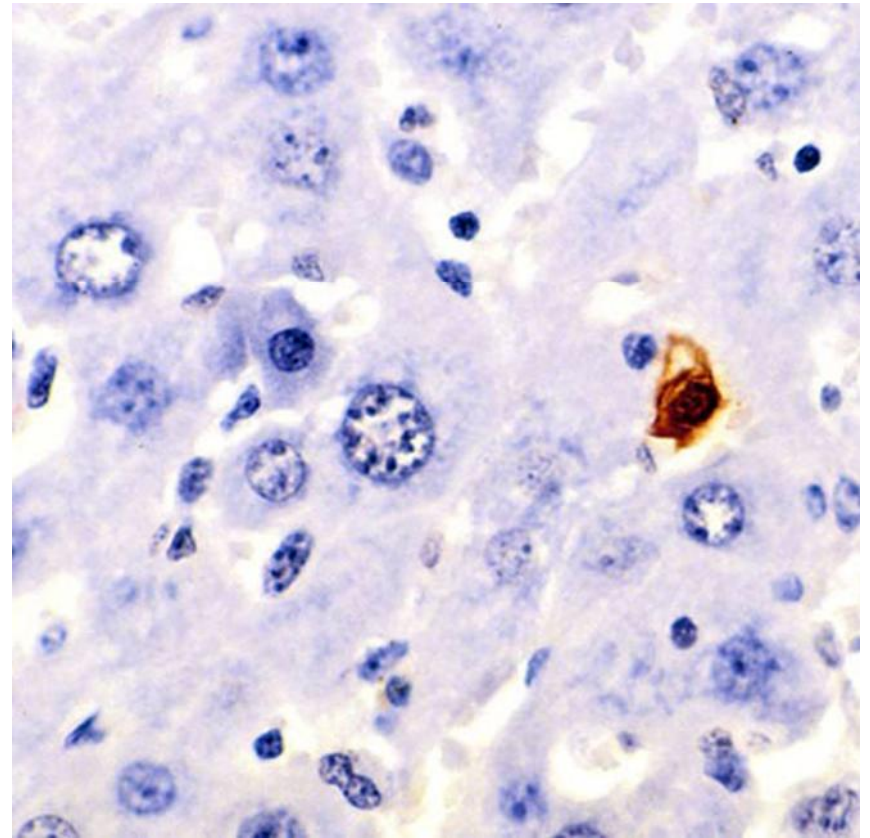
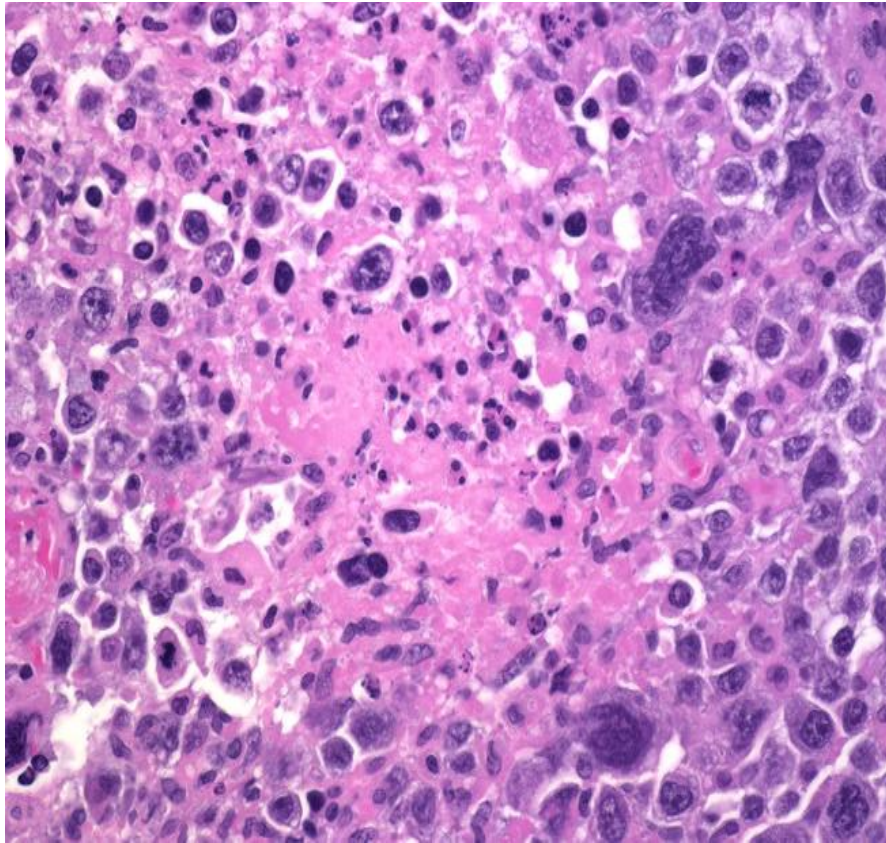
: / /	
ATP ()	()



/



/



!