



Наставна јединица 2

МЕХАНИЗМИ ЋЕЛИЈСКЕ СМРТИ





Апоптоза

- механизам, улога и значај
- разлика некрозе и апоптозе.
- основни принципи ћелијске смрти индуковане рецепторима смрти (спољашњи сигнал)
- основни принципи ћелијске смрти као резултат губитка стимулуса за преживљавање (унутрашњи сигнал)

Аутофагија

- механизам, улога и значај


Некроза

- механизам, улога и значај

“Свему на свету има време. Има време за живот и време за смрт...”

Једина извесност живота је
његов крај, који нас,
данашње људе
несвикле да живе са смрћу,
увек изнова изненађује.





Колико ми данас знамо ћелије умиру на три начина:

- Некрозом- која је последица знатнијег **спољашњег** оштећења ћелије физичко-хемијским агенсима (хипоксија, екстремне температуре, деловање комплемента). Ћелија троши енергију **да преживи.**
- Апоптозом- која је последица активирања **унутрашњег** програма ћелијског самоубиства. Ћелија троши енергију **да умре.**
- Аутофагијом

АПОПТОЗА...

-програмирана ћелијска смрт-

... је високо регулисан процес који се дешава
у једној ћелији независно
од околних ћелија.

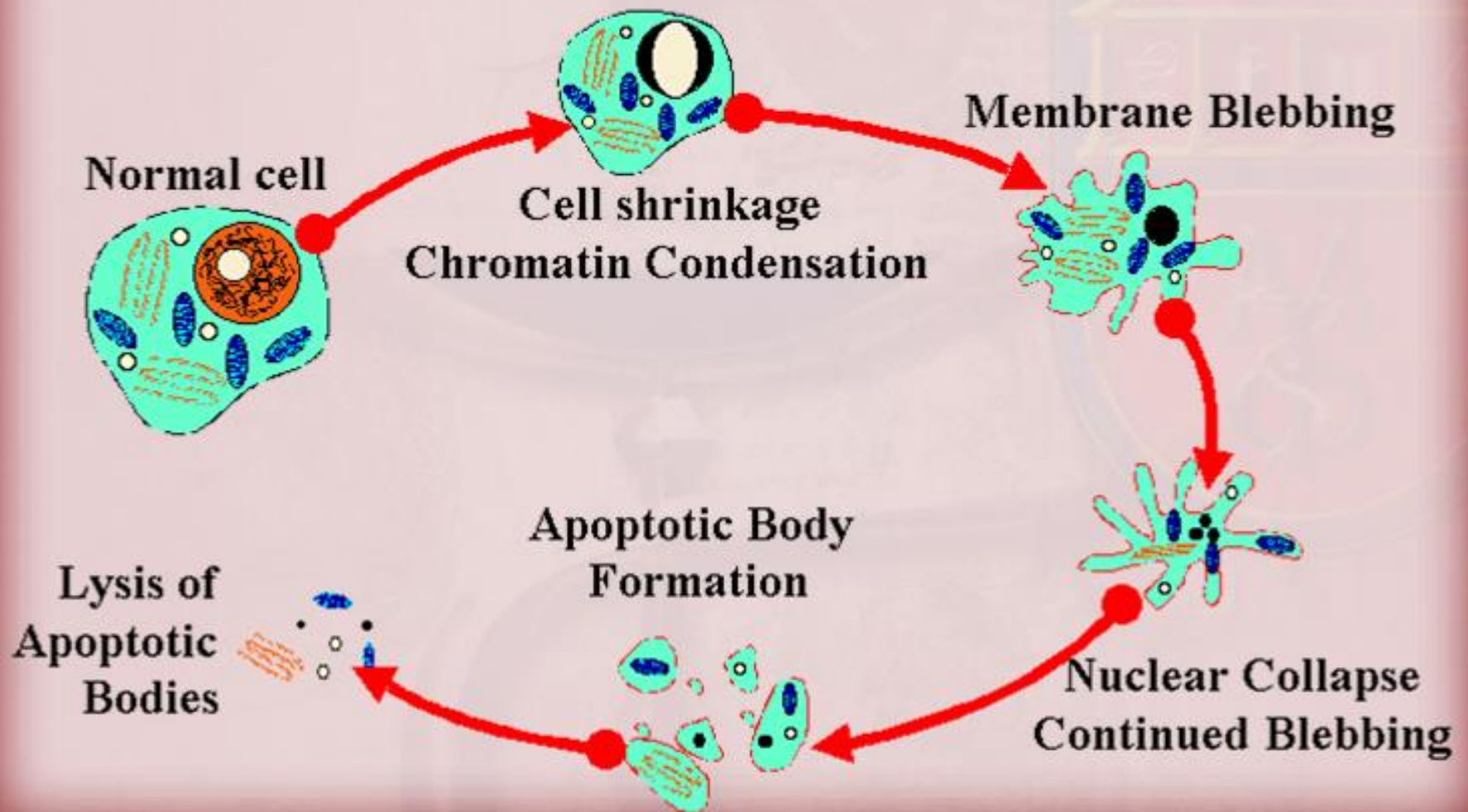


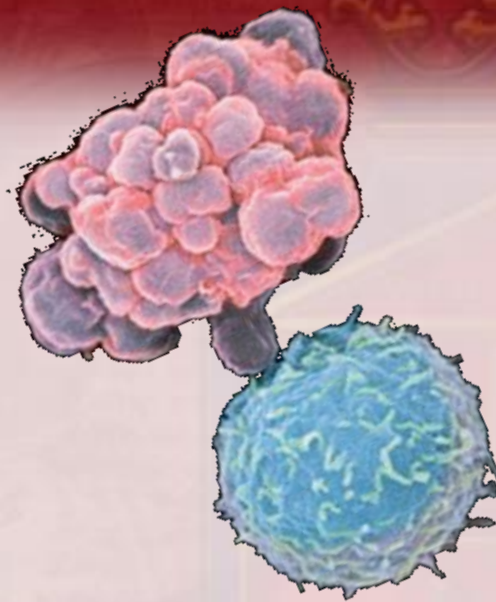
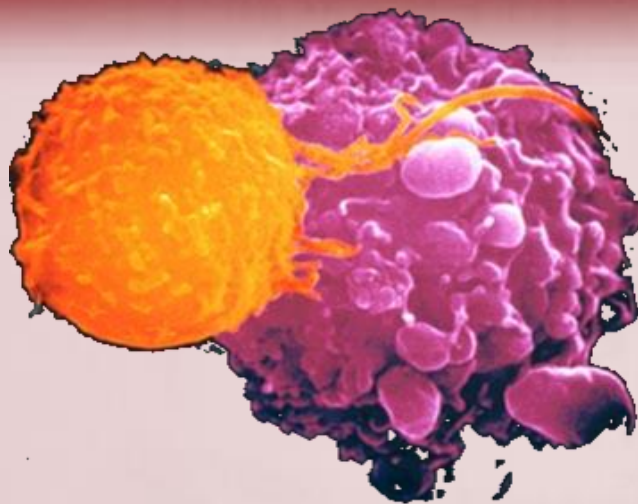
АПОПТОЗА

-основе морфологије програма-

- кондензација хроматина- пикноза једра;
- разарање ламинина и актинских филамената- смежување ћелије;
- згушњавање цитоплазме;
- бубрење ћелијске мембране- ћелија се заокругљује;
- инверзија мембране- излагање фосфатидилсерина и калретикулина (“*eat me*” сигнал);
- разарање ћелијског матрикса, фрагментација једра и распарчавање DNK;
- оштећење митохондрија и ослобађање цитохрома-с;
- стварање апоптотских телашаца која садрже цитоплазму и густо спаковане органеле, као и фрагменте једра;
- ова телашца фагоцитују ткивни макрофаги, који секретују анти-инфламаторне цитокине (IL-10, TGF- β).

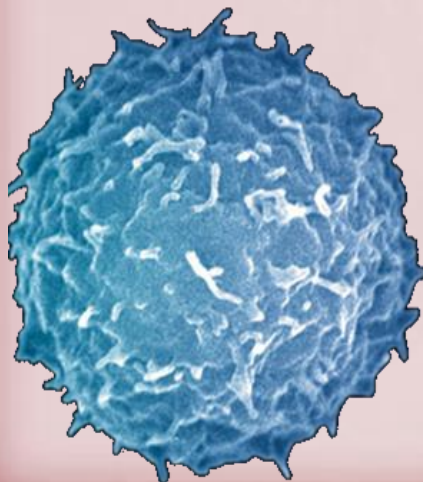
Apoptosis (Programmed Cell Death)



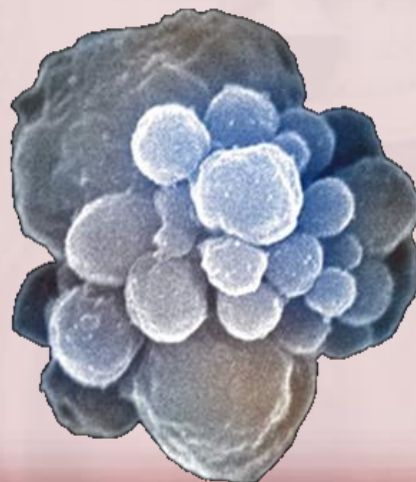


ΑΠΟΠΤΟΤΣΚΑ ΤΕΛΑΨΤΑ

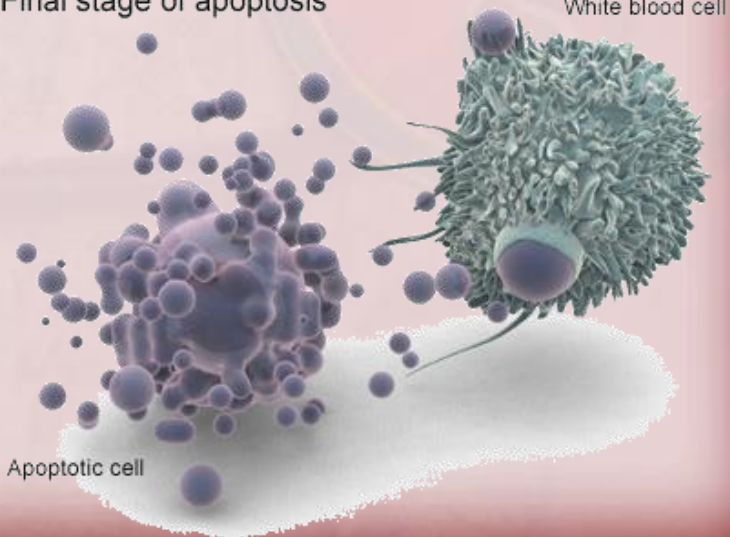
normal WBC



apoptotic WBC



Final stage of apoptosis





ЗНАЧАЈ АПОПТОЗЕ

за развој организма, апоптоза је значајна колико и митоза, јер:

дневно на овај начин умире 10 милијарди ћелија...
...што је одлучујуће за
обликовање ткива и органа током интраутериног
развоја и
...формирање неуронских синапси...
...лимфоцитног репертоара

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

ЗНАЧАЈ АПОПТОЗЕ

након рођења:

- током миграције кератиноцита из дубљих делова коже ка површини- орожавање;
- смрт ћелија које зависе од хормона (менструални циклус, атрофија оваријума у време менопаузе, атрофија простате након кастрације);
- елиминација аутореактивних Т и В лимфоцита;
- уклањање вирусима инфицираних ћелија, оштећених ћелија или ћелије са непоправљивим генетским грешкама.

ИСТОРИЈАТ АПОПТОЗЕ

Апоптоза је откривана више пута и исто толико пута заборављана:

- 1842. Vogt- ћелијска смрт код водоземаца;
- 1885. Flemming- ћелијска смрт зечијег de Graaf-овог фоликула (физиолошка функција, смрт услед лизе хромозома);
- 1972. John Kerr, хепатоцити- апоптоза или shrinkage necrosis.

(Kerr JF, et al. Br J Cancer 1972;26:239–57).



КАСПАЗЕ

индукција апоптозе обухвата активацију
цитосолних ензима- **каспаза**,

а то су ендопротеазе које уништавају
есенцијалне структурне компоненте
укључујући и генетски материјал ћелије.

Каспазе су присутне у свим ћелијама у форми
проензима који се активирају каскадно
протеолитичким цепањем, а редослед њихове
активације зависи од начина покретања апоптозе.

КАСПАЗЕ

данас се зна за 14 каспаза подељних у три функционалне групе:

- иницијаторске каспазе (2, 8, 9 и 10);
- ефекторске каспазе (3, 6 и 7);
- запаљенске каспазе (1, 4 и 6).



МЕХАНИЗМИ АПОПТОЗЕ

два главна пута индуковања апоптозе:

- **спољашњи пут** (рецептори смрти);
- **унутрашњи пут** (митохондрије);

данас се зна да су два поменута пута међусобно повезана и да молекули ангажовани у једном могу да покрену и други сигнални пут.

- **ЦИТОТОКСИЧНОСТ** (перфорини и гранзими А или В).



АПОПТОЗА УСЛЕД ГУБИТКА СТИМУЛУСА ЗА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ: УНУТРАШЊИ СИГНАЛ

када је ћелија лишена стимулуса за преживљавање или ако погрешно наступа апоптоза:

- губитак сталне стимулација или адхезије (**аноикис**);
- улога цитокина, фактора раста и неких хормона;
- оштећења ДНК такође покрећу апоптозу из саме ћелије (грешка у репликацији, дејство јонизујућег зрачења, хемиотерапеутици, лекови попут аналога нуклеозида...)
- реактивни кисеонични радикали могу активирати апоптозу- промена пермеабилности мембране митохондрија

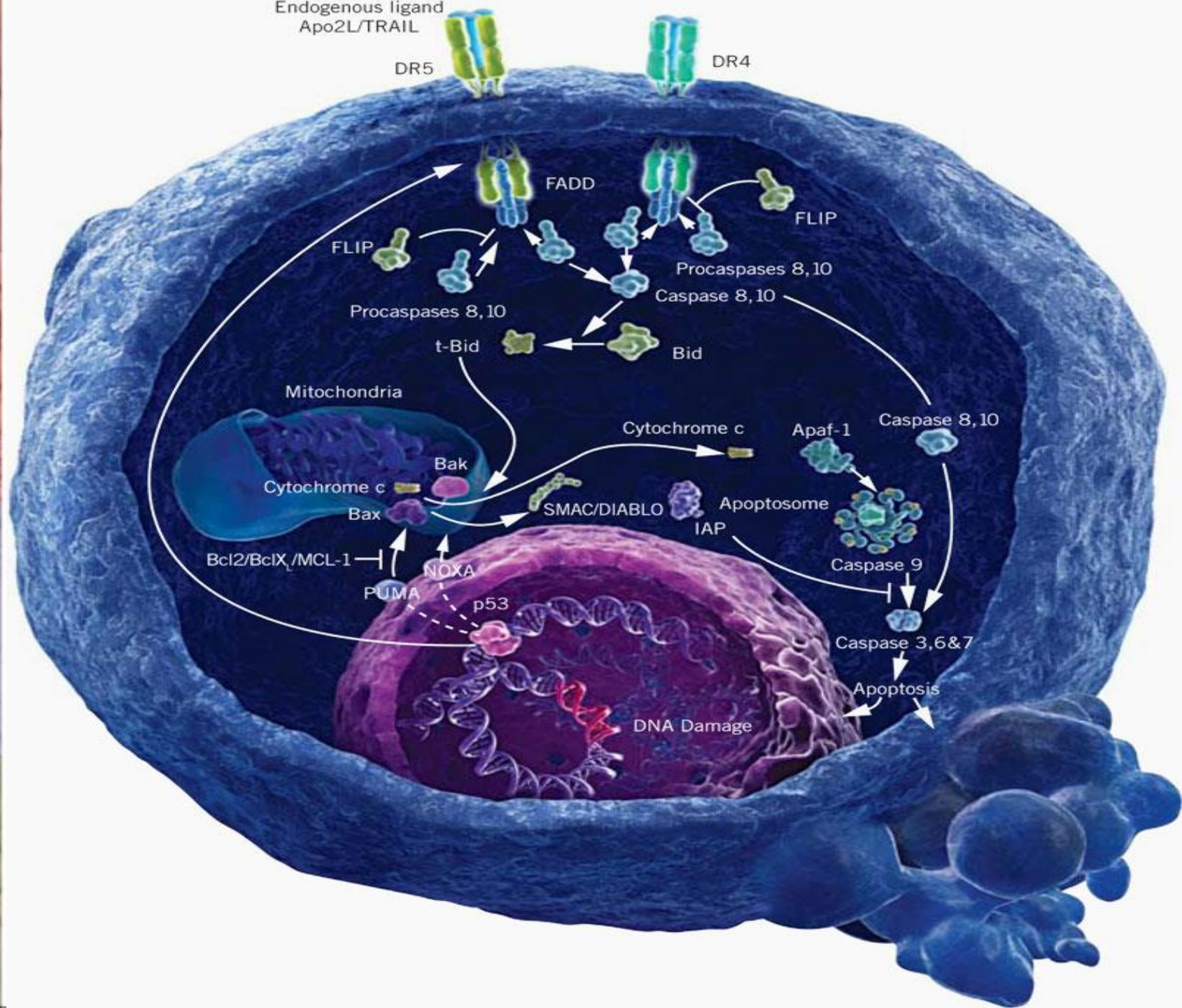
АПОПТОЗА УСЛЕД ГУБИТКА СТИМУЛУСА ЗА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ: УНУТРАШЊИ СИГНАЛ

Ћелија ће умрети апоптозом ако није заштићена стимулусима за преживљавање.

Унутрашњи путеви апоптозе названи су још и **пасивна** ћелијска смрт, јер оваква апоптоза не захтева активне сигнале са рецептора смрти.

Овај начин активације апоптозе означен је и као **смрт запостављањем**.







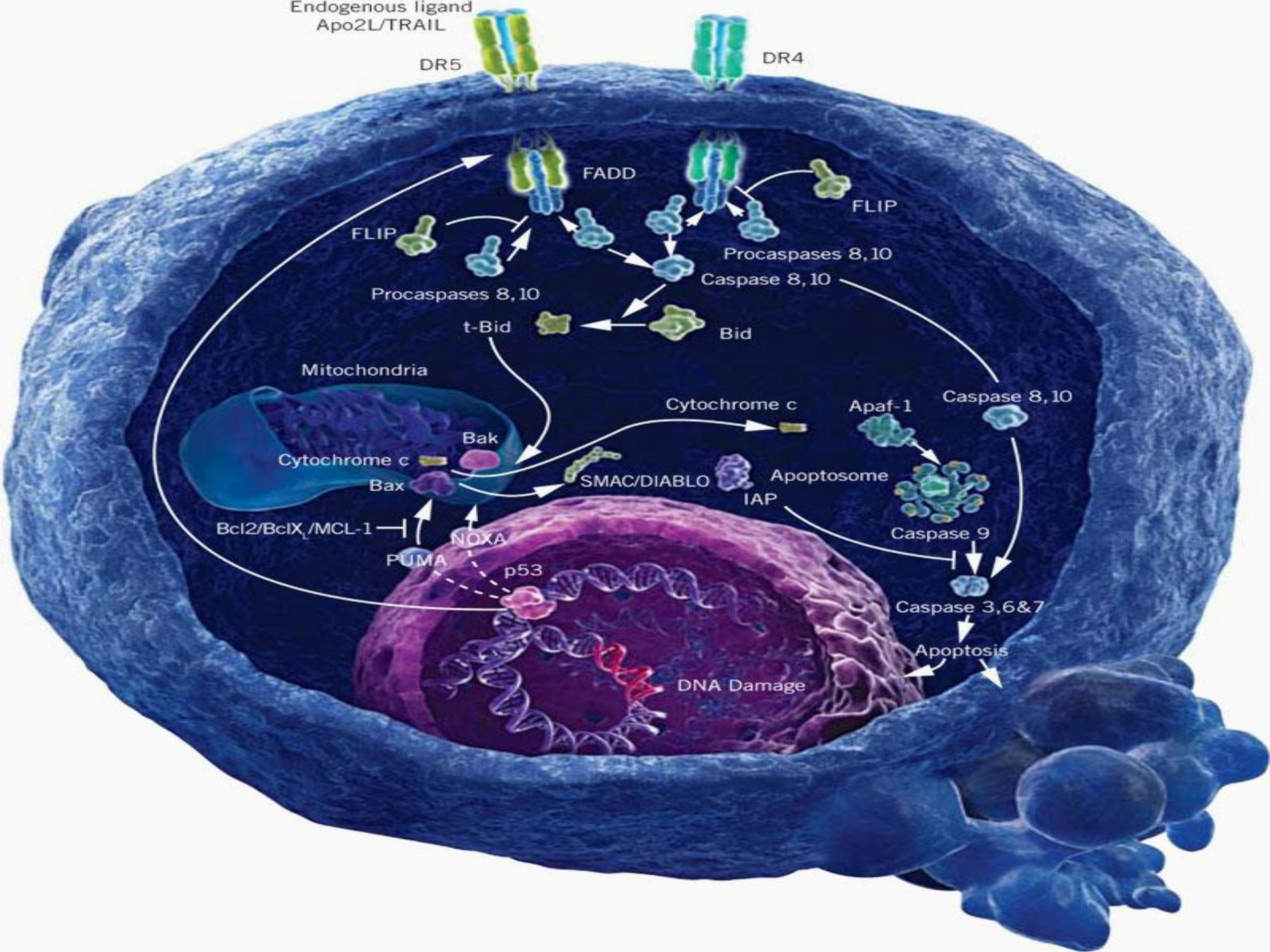
Bcl-2 proteins
& apoptosis

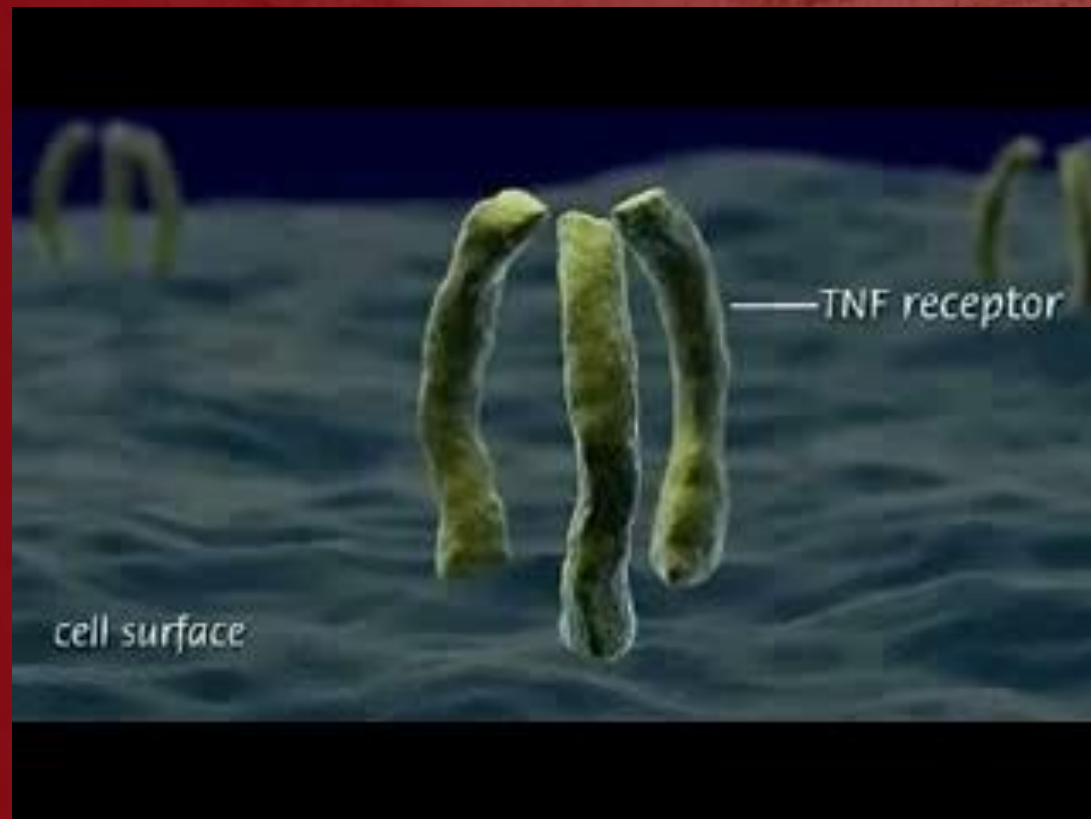


АПОПТОЗА ИНДУКОВАНА РЕЦЕПТОРИМА СМРТИ: СПОЉАШЊИ СИГНАЛ

апоптоза као последица везивање сигналних
молекула (лиганада) за трансмембранске
рецепторе смрти:

- TNF фамилија (TNFR, Fas...);
- хомотримерни молекули чији цитоплазматски делови садрже домене смрти;
- Fas лиганд, TNF- α , лимфотоксин (TNF- β) и TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL).





<https://www.youtube.com/watch?v=SyvOPXeg4ig>

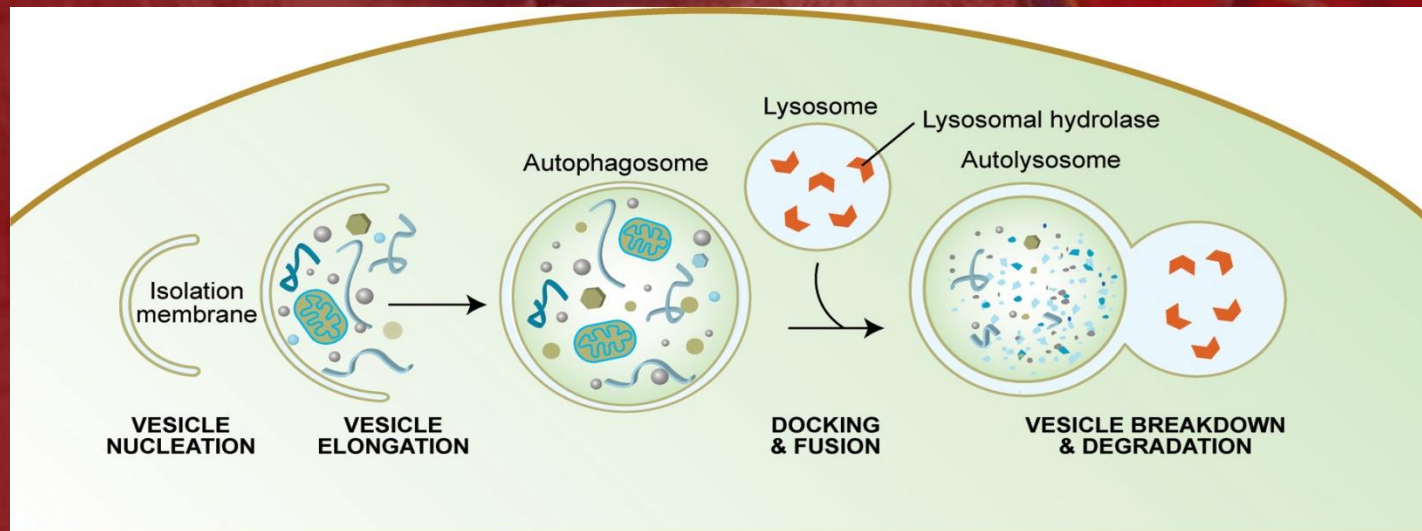


ЋЕЛИЈСКА СМРТ ИНДУКОВАНА ПЕРФОРИНИМА И ГРАНЗИМИМА

- цитотоксичност - лимфоцити **CTL** и **NK** ћелије
- **Перфорини**: разграђују ћелијску мембрану чиме омогућавају улазак ензима гранзима А и В
- **гранзим В**: серин естераза
 - директно активира каспазе 3, 7, 8 и 10 покреће апоптозу
 - активација про-апоптотичних Bid протеина
- **гранзим А**: каспаза независна апоптоза

АУТОФАГИЈА

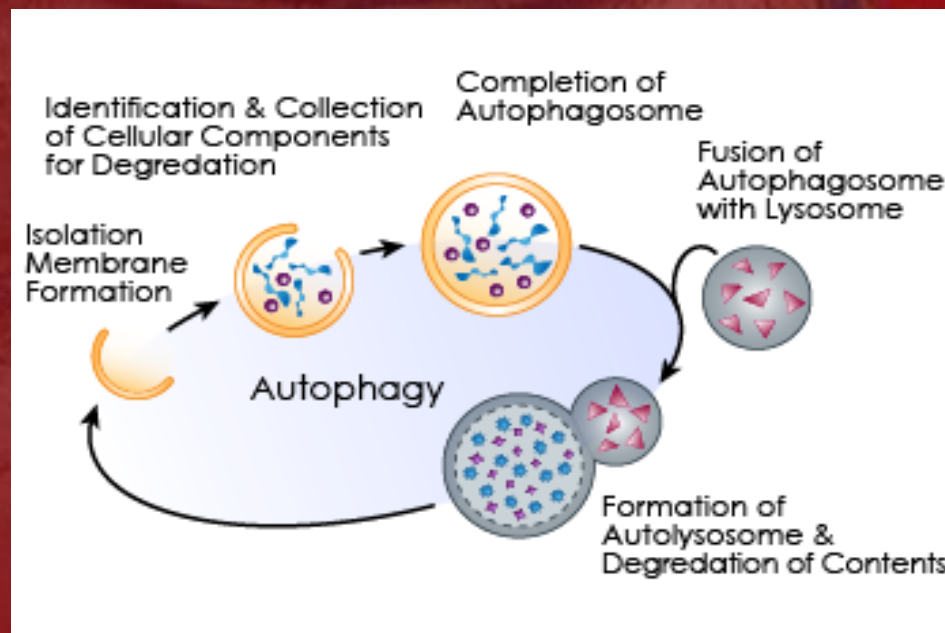
Аутофагија (аутофагоцитоза)- еволуционарно конзервирани катаболички процес деградације ћелијских компоненти лизосомалном машинеријом. Формирање **аутофагозома**, вакуола са двоструком мембраном, у цитосолу који окружују и увлаче у себе ћелијске органеле и цитоплазму. Спајање са лизомима- **аутолизозоми** у којима се увучене ћелијске компоненте разграђују и рециклирају за синтезу протеина и АТР-а.

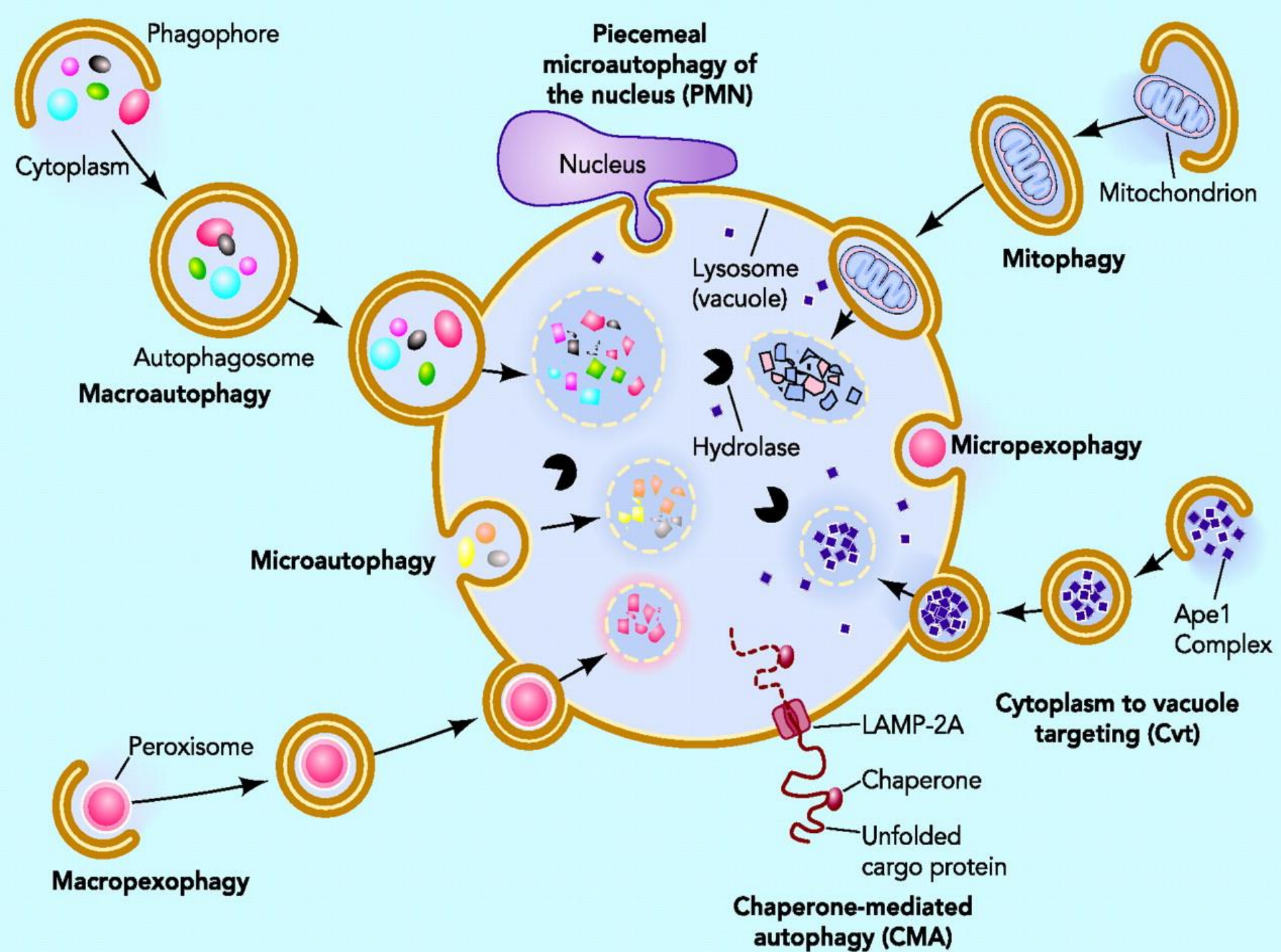


АУТОФАГИЈА

Микроаутофагија- кроз инвагинације на мембрани лизозома цитосолне структуре директно преузимају
Макроаутофагија- формирање вакуола а затим накнадно спајање са лизозомом у структуру звану аутолизозом

„Chaperone-mediated” аутофагија захтева присуство Hsc-70 протеина.

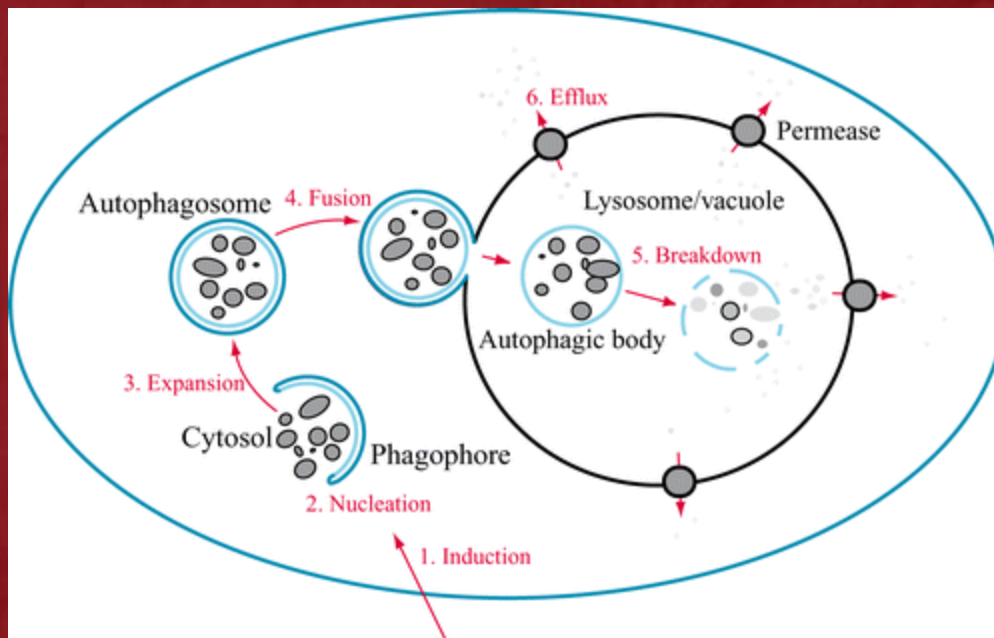




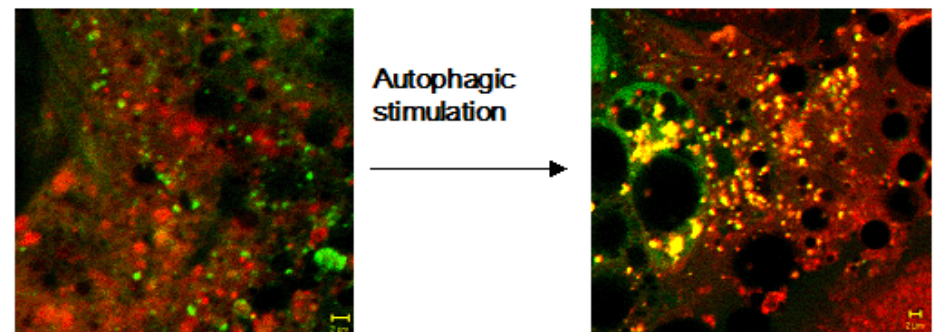
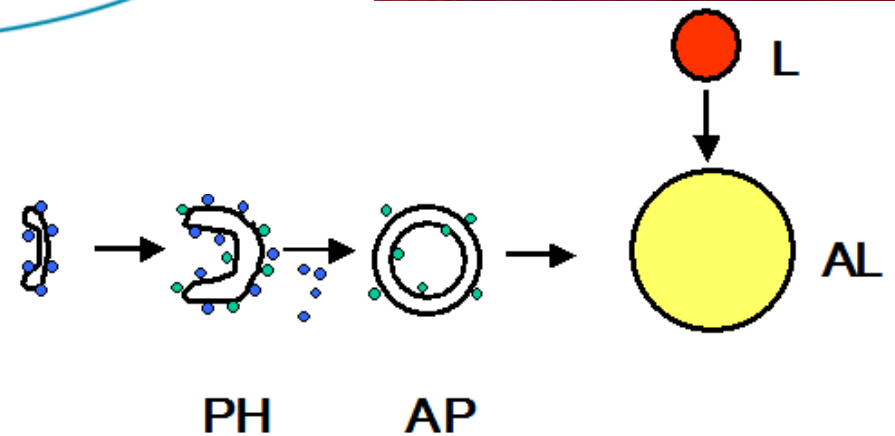
АУТОФАГИЈА

Аутофагија је регулисана преко PI3-киназа/AKT сигналног пута који представља везу доступности храњивих састојака ћелији и ћелијског метаболизма. У недостатку храњивих састојака у нормалним ћелијама се активира PI3-киназа/AKT сигнални пут који зауставља синтезу протеина и истовремено активира катаболичке процесе аутофагије.

И нормалне и туморске ћелије „користе“ аутофагију да преживе **метаболички стрес** (недостатак храњивих и градивних састојака).



AR Mizushima N, Klionsky DJ. 2007.
Annu. Rev. Nutr. 27:19–40

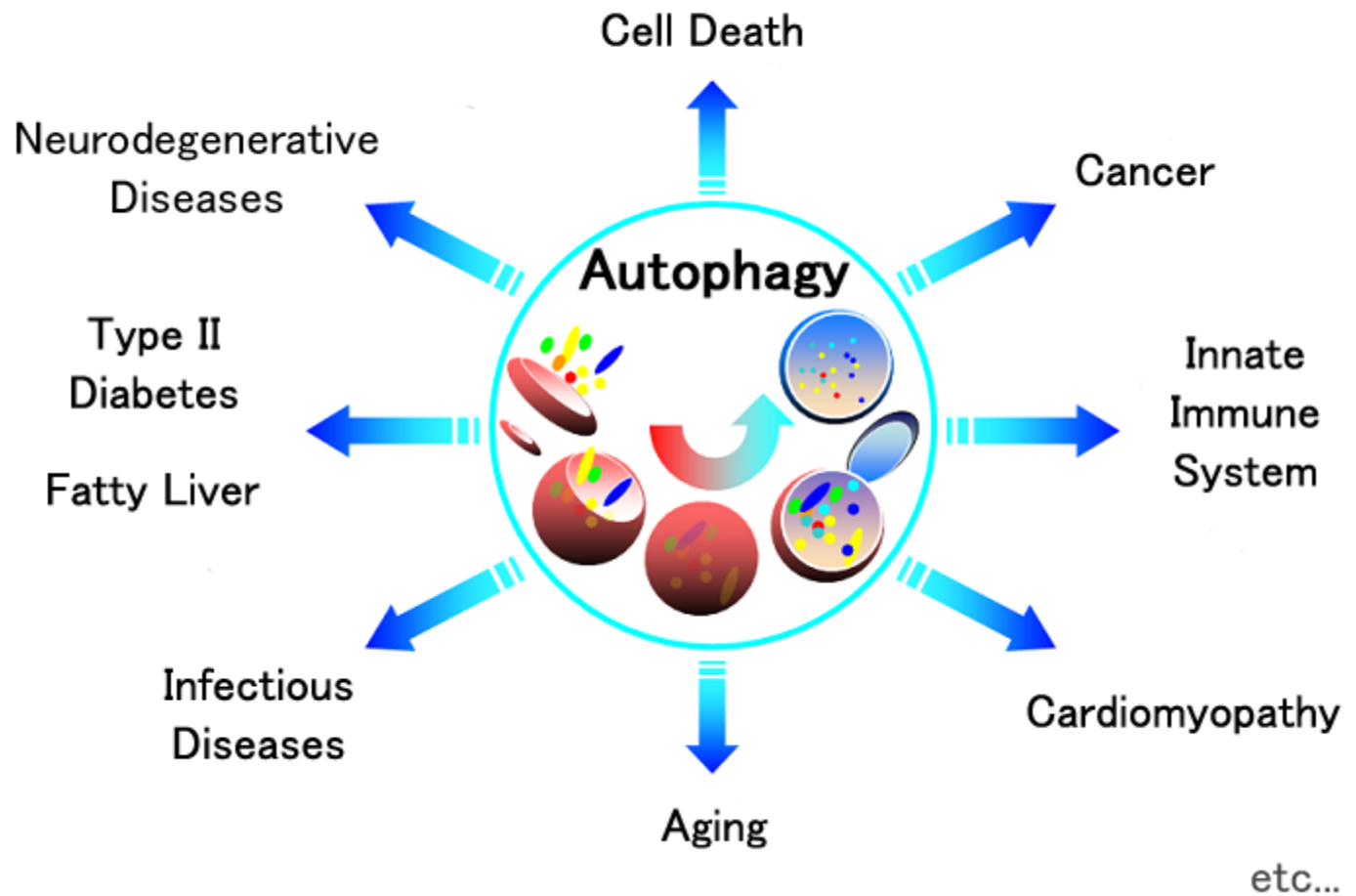


Ћелијска смрт тип II, цитоплазматска ћелијска смрт

Аутофагија је такође и форма ћелијске смрти, када се разгради већина ћелијских компоненти у ћелији и када је индукована програмирана ћелијска смрт у ћелијама које не могу „ући у апоптозу“.

Није увек јасно да ли је аутофагија укључена у иницијацију или у ефекторским фазама ћелијске смрти или једноставно представља неуспели случај преживљавања ћелије која је лишена храњивих/градивних састојака.





НЕКРОЗА

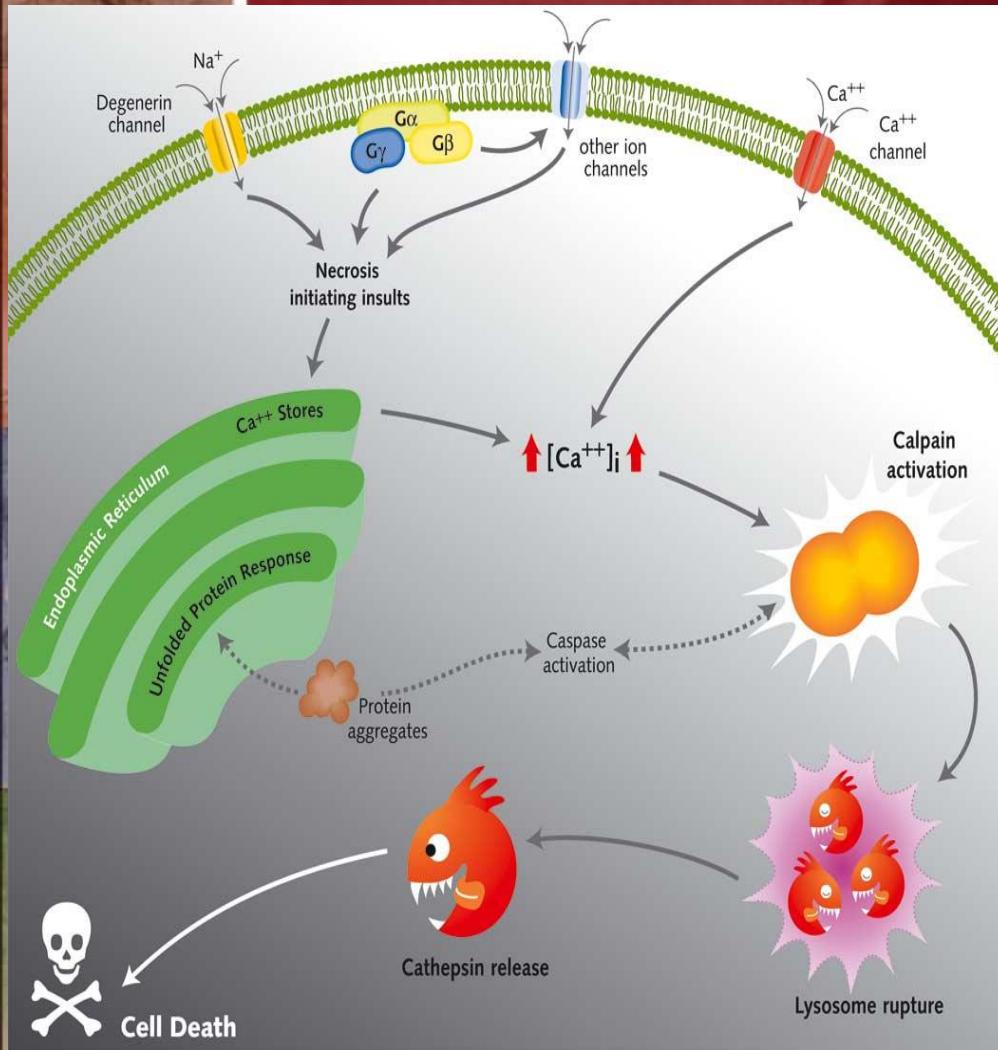
Грчка реч *nekros*- леш

Нерегулисана/непрограмирана ћелијска смрт

Брзо бубрење ћелије, ослобађање ћелијског садржаја, акутна запаљенска реакција



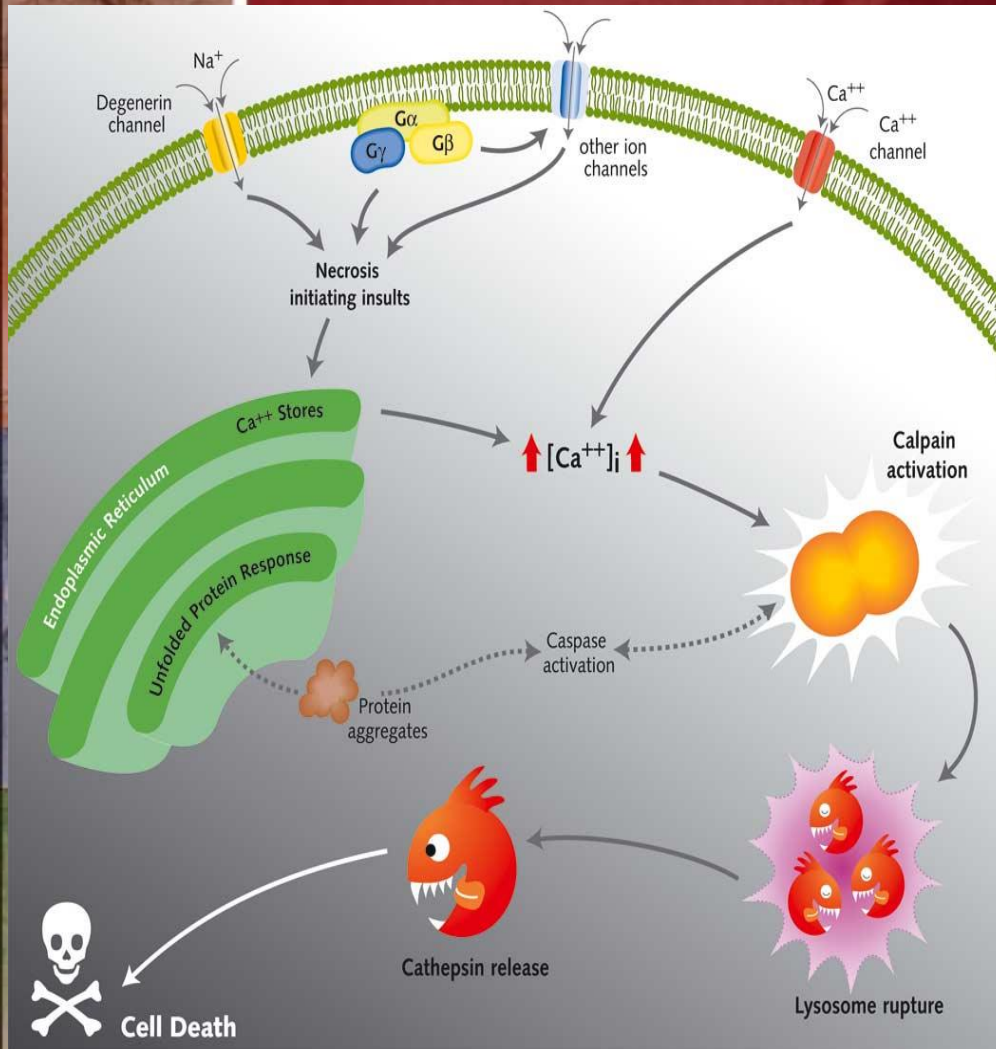
НЕКРОЗА



Последица знатнијег оштећења ћелије изазваног различитим физичко- хемијски агенсима (хипоксија, екстремне температуре, деловање комплемента).

Руптура ћелијске мембране, што за последицу има бубрење ћелије (осмотски притисак).

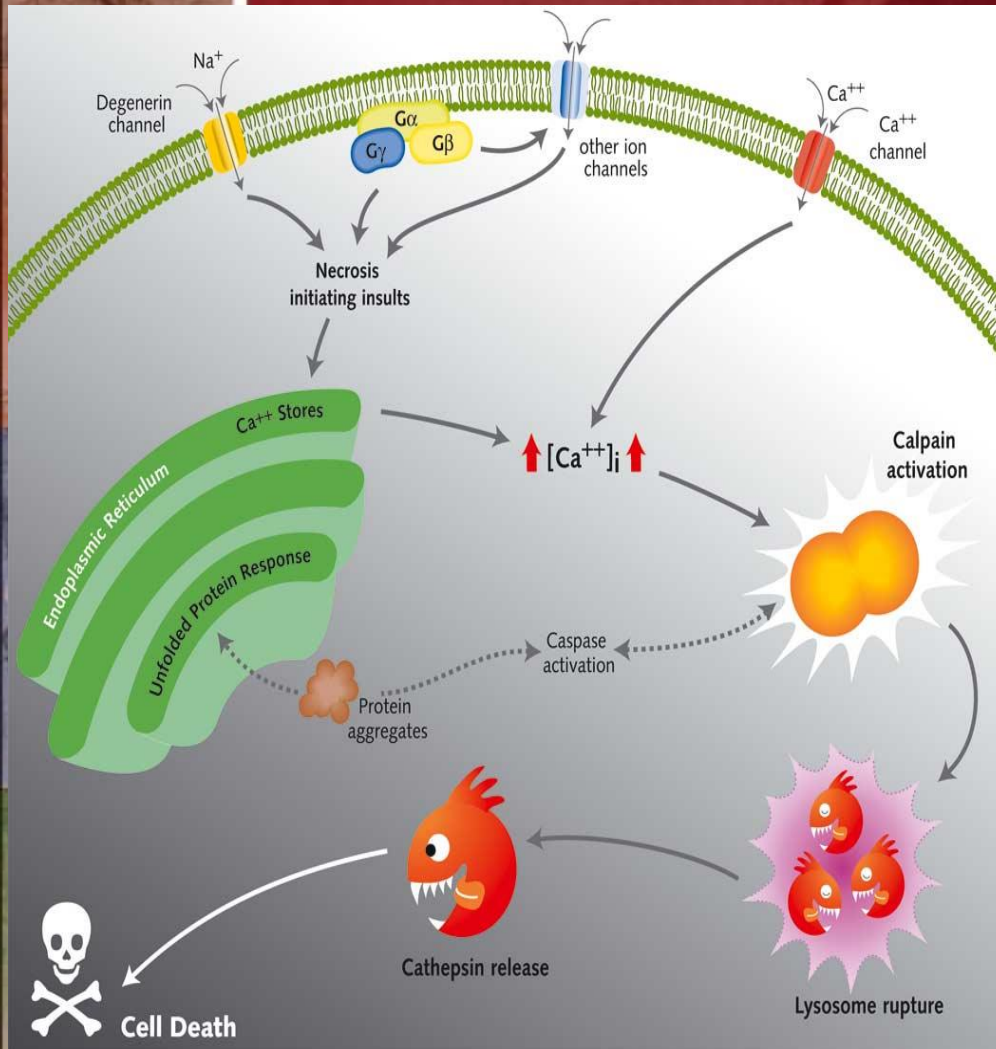
НЕКРОЗА



■ Јако оштећена ћелија не може да одржава равнотежу течности и електролита (јони Na и K улазе неконтролисано у ћелију).

■ Насумична деструкција ћелијских структура. Губитак интегритета ћелијске мембране резултира ослобађањем цитоплазматског садржаја у околно ткиво.

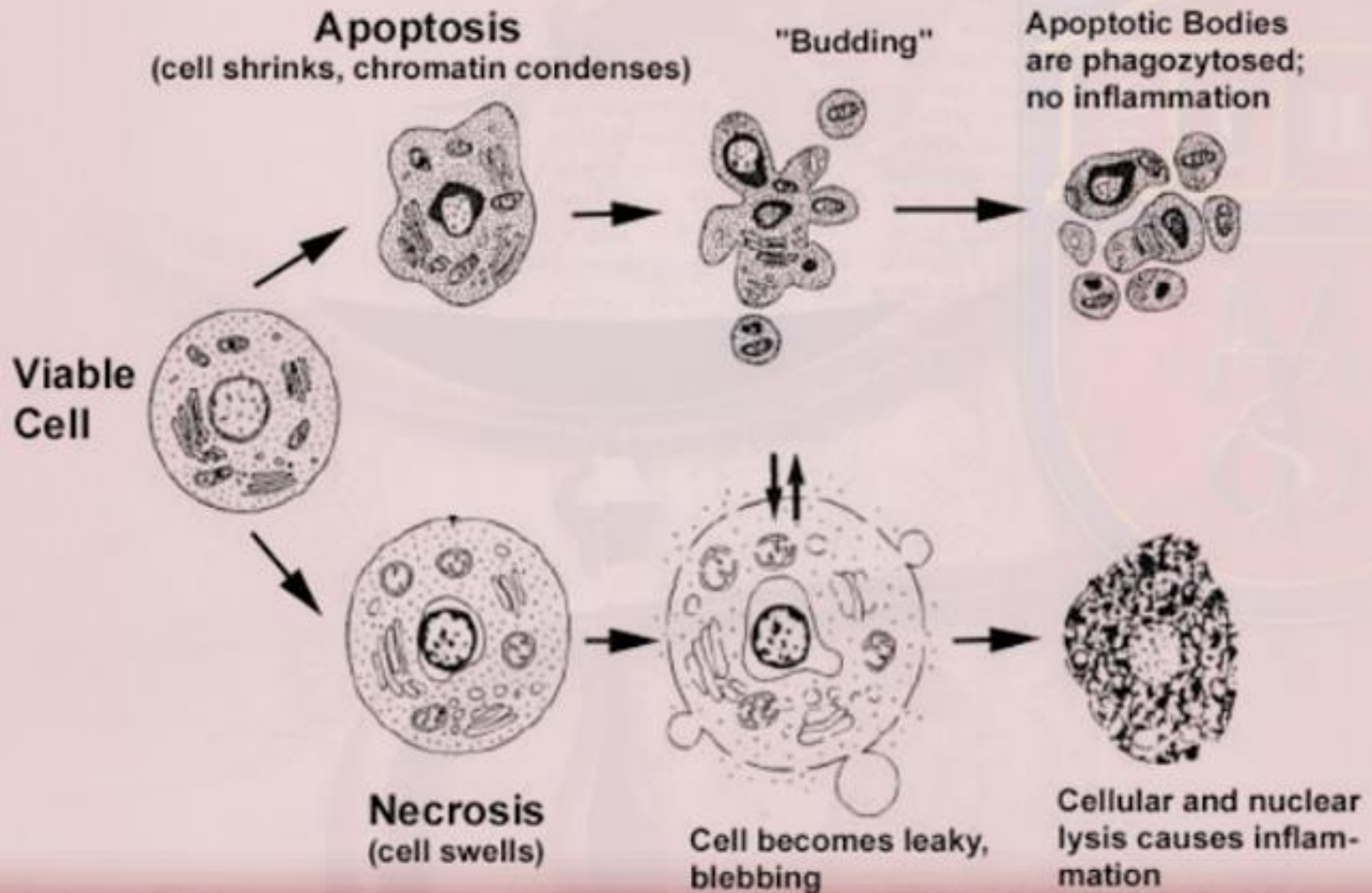
НЕКРОЗА



- Ћелијски протеини (ензими) који се ослобађају и доспевају у међућелијски простор, покрећу запаљенску реакцију.
- Запаљење омогућава ограничавање могуће инфекције, али и оштећење околног ткива.
- Некроза обично обухвата велики број ћелија.

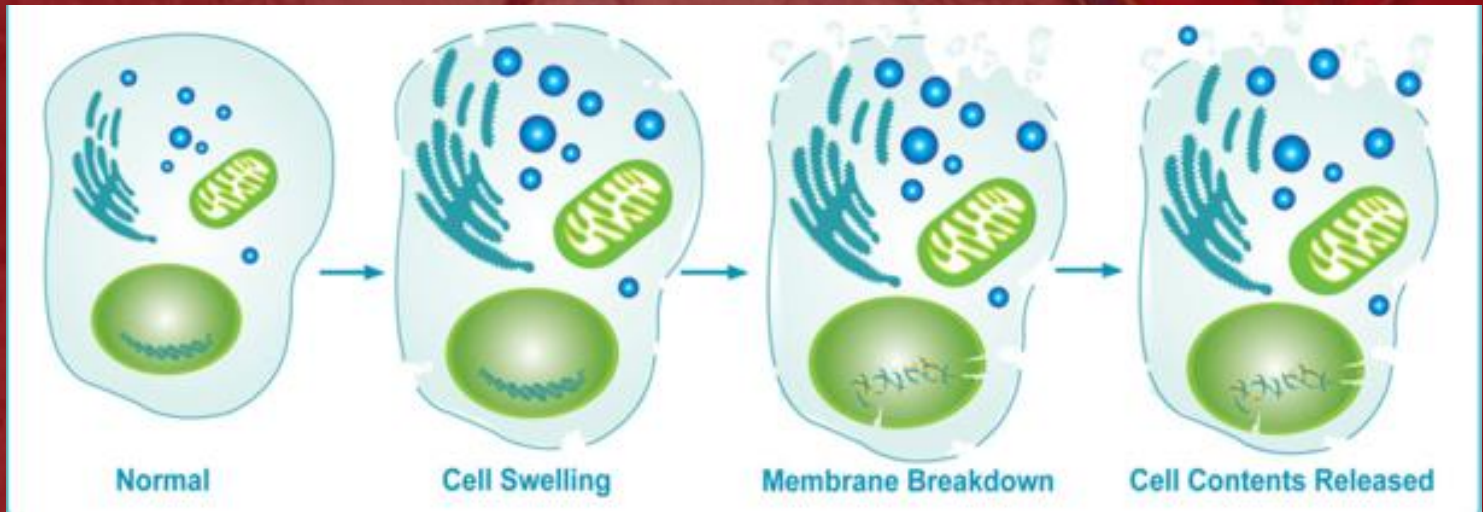
https://www.youtube.com/watch?v=7WRkY8q_F3k

ΑΠΟΠΤΟΣΗ VS. ΝΕΚΡΟΣΗ



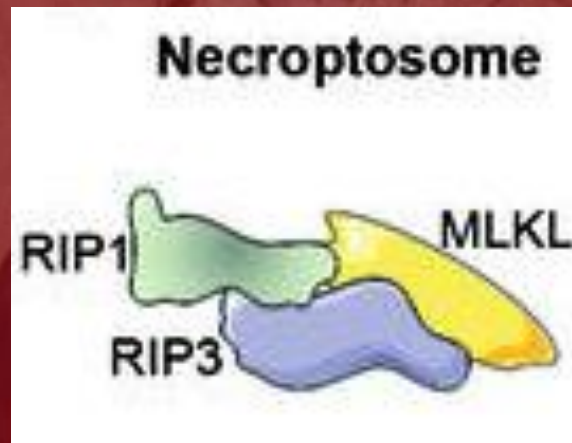
НЕКРОПТОЗА

- Некроптоза је облик програмиране некрозе
- Механизам за спречавање инфекције вирусима који инхибирају апоптозу
- Резултује променом пермеабилности плазма мембране и ослобађањем садржаја ћелије и молекула- молекулски обрасци повезани са оштећењем ћелија



НЕКРОПТОЗА

- RIP киназе (енгл Receptor-interacting protein kinase, RIP), серин-треонин киназе
- У активном облику граде некрозом, иницијација некроптозе
- Када су каспазе активне, некрозом се не формира јер каспаза 8 цепа активне RIP киназе



НЕКРОПТОЗА

- Ембрионални раст и развој
- Одбрамбени механизам против интрацелуларних патогена
- Инфаркт миокарда
- Мождани удар
- Атеросклероза
- Ишемијско-реперфузиона повреда
- Панкреатитис
- Инфламаторне болести црева

