

АДАПТАЦИЈА, СТАРЕЊЕ И СМРТ ЋЕЛИЈЕ. МАЛИГНА ТРАНСФОРМАЦИЈА ЋЕЛИЈЕ

проф. др Снежана Живанчевић Симоновић
проф.др Олгица Михаљевић

Адаптивне промене ћелије

- промена **величине, броја** или **типа ћелија**
- Настају:
 - током **нормалног** животног циклуса или
 - дејством неког **стимулуса** из окружења
- могу бити:
 - **привремене** или
 - **трајне**
- **хипертрофија, атрофија, хиперплазија, метаплазија и дисплазија**

Атрофија

(смањење величине ћелије)

узроци атрофије:

- смањено **коришћење**
(енгл. *disuse atrophy*),
- поремећена **инервација**
(енгл. *denervation atrophy*),
- поремећаји у допремању
артеријске крви,
- одсуство **хормонских**
фактора и
- **старење** (енгл. *senile*

Хипертрофија

(повећање величине ћелије)

Врста хипертрофије:

- **физиолошка** хипертрофија
- **патолошка** хипертрофија
- **компензаторна** хипертрофија

Хиперплазија

(повећање броја ћелија)

врсте хиперплазије

- **физиолошка**

(жлездана и
компензаторна)

- **патолошка**

Метаплазија

реверзибилна замена једног ћелијског типа другим типом, у оквиру исте групе ткива

- **адаптивни одговор** на дуготрајну стимулацију или запаљење
- у епителним ћелијама настаје „**репрограмирањем**“ незрелих ћелија, а у мезенхимним ткивима **сазревањем** недиферентованих ћелија
- мењају се функцијске карактеристике новоформираних ћелија

Дисплазија

промена **величине, изгледа** и
организације ћелија

- **одговор ћелија** на дуготрајну стимулацију
- “**атиписна хиперплазија**”
- дисплазија **ниског степена** (енгл. *low grade*) и дисплазија **високог степена** (енгл. *high grade*)
- сматра се **предзнаком малигнитета**

Малигна трансформација ћелије

Канцерогенеза је процес акумулације генских грешака које изазивају поремећај неког сигналног пута и ремете нормалне механизме:

- Пролиферације
- Репарације грешака у грађи ДНК
- Смрти ћелије.

Малигна трансформација ћелије

Малигну трансформацију ћелије могу изазвати поремећаји у грађи и функцији:

- Онкогена
- Тумор-супресор гена
- Гена за ензиме репараторног система ћелије
- Гена који регулишу апоптозу.

Карциногени

Фактори који могу узроковати малигну трансформацију ћелије:

- Хемијки фактори (егзогени или ендогени; индукција оштећења ДНК и настанак соматских мутација)
- Физички фактори (јонизујуће и УВ зрачење)
- Биолошки фактори (онкогени вируси).

Карциногенеза

- Иницијација- оштећења ДНК, деоба погођене ћелије и фиксација насталих мутација
- Промоција – подстицање дејства карциногена –иницијатора; стимулација синтезе ДНК и размножавања

Повреда ћелије

степен повреде зависи од:

- **врсте** етиолошког фактора
- **интензитета** и **дужине** дејства етиолошког фактора
- **типа** ћелије
- других фактора
(**прокрвљености** и **нутриционих** **карактеристика**)

Подела етиолошких фактора

према природи

- **механички**
- **физички**
- **хемијски**
- **биолошки**

Механизми повреде ћелије:

- генетским факторима
- **слободним радикалима**
- **хипоксијом/исхемијом**
- физичким и механичким факторима
- хемијским факторима
- биолошким факторима
- у току имунских реакција
- услед дисбаланса нутриционих фактора

Повреда ћелије слободним радикалима

- у **спољашњој** електронској путањи имају један или више **неспарених електрона**
- неспарени електрони су узрок **нестабилности** молекула, тежи да пређе у стабилно стање
- у **хемиским реакцијама** са неорганским и органским молекулима из окружења формирају се нови слободни радикали
- слободни радикали реагују **са органским молекулима** унутар ћелије

Стварање слободних радикала

- у **физиолошким** условима
- при дејству **етиолошких фактора**

Повреда ћелије слободним радикалима

- у физиолошким условима – стварање уравнотежено са елиминацијом
- у стањима која су праћена **повећаним стварањем** и/или **смањеном елиминацијом** слободних радикала може настати поремећај фрађе и функције ћелије

Стварање слободних радикала повећава:

- апсорпција енергије **јонизујућег и UV зрачења**
- **ензимска конверзија** хемијских материја
- **инактивација механизма елиминације** слободних радикала у исхемичном ткиву
- успостављање нормалног тока крви у исхемичном ткиву (**реперфузиона повреда**)

Слободни радикали реагују са:

- **DNK** (прекидају се DNK молекули)
- **протеинима** (цепају се полипептидни ланци)
- **липидима** (настаје липидна пероксидација)
- **угљеним хидратима**

Повреде изазване хипоксијом

хипоксија може настати услед:

- недовољне концентрације **кисеоника у ваздуху** (атмосферска хипоксија)
- болести **респираторног и кардиоваскуларног** система
- **анемије**
- **едема**
- **неспособности ћелије** да искористи кисеоник

У хипоксији:

- смањује се (и прекида) **оксидативни метаболизам**
- активишу ензими **анаеробне гликолизе**
- нагомилава се **млечна киселина** и снижава рН вредност

Повреда ћелије зависи од:

- **трајања** хипоксије
- **осетљивости ћелија** на недостатак кисеоника

у почетку – промене **реверзибилне**,
касније - **иреверзибилне**

Последице смањеног стварања АТР-а у хипоксији:

- неадекватно функционисање **Na-K пумпе**
- повећање концентрације јона **Na и воде**
- повећање **запремине ћелије**
- **дилатација** ендоплазматског ретикулума, **одвајање рибозома** (смањење синтезе протеина), повећање **пропустљивости ћелијске мембране**, смањење функционалне способности **митохондрија**
- повећање **концентрације јона Ca**
- **активација бројних ензима**

Реперфузиона повреда

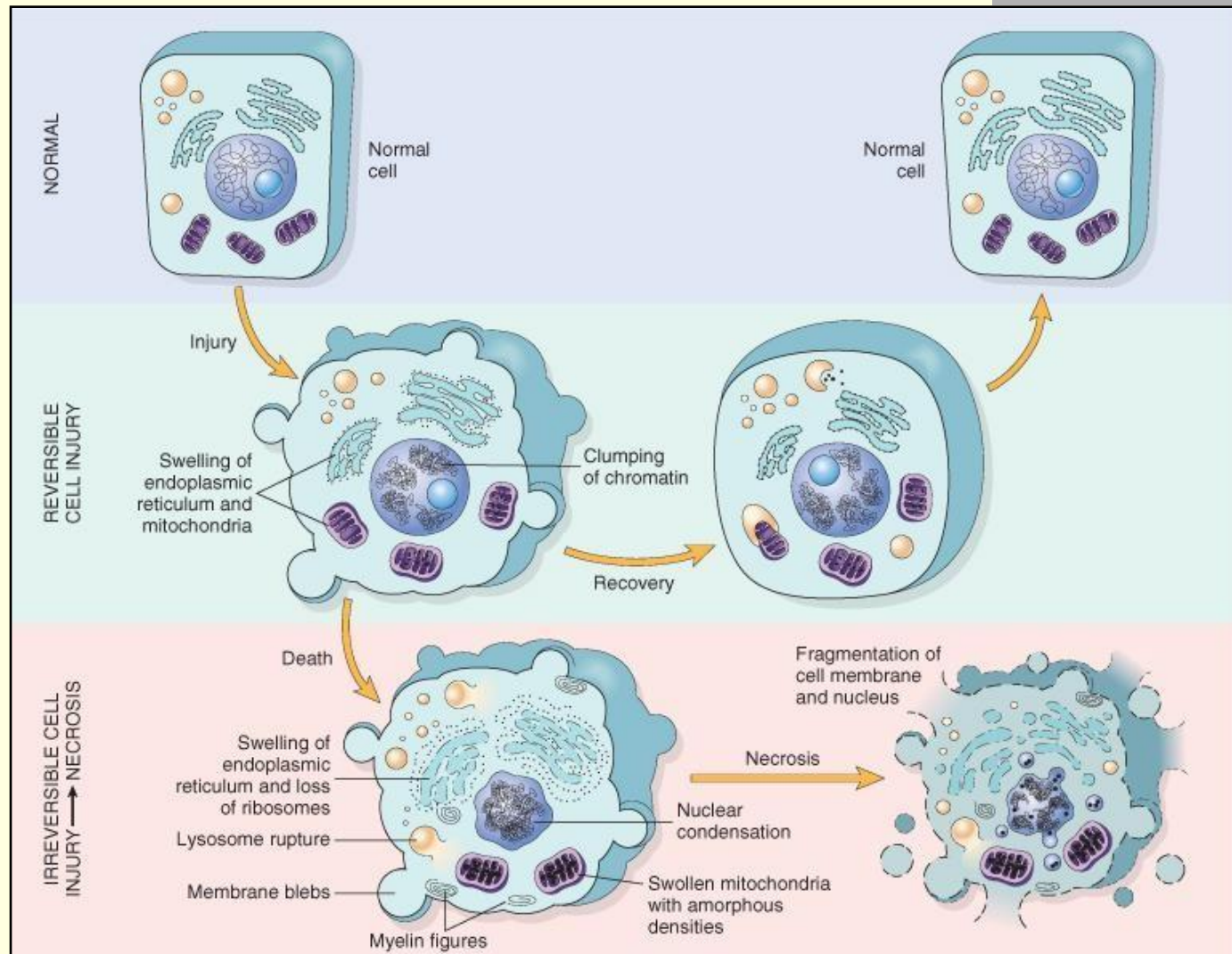
- нормализација **допремања кисеоника у исхемично подручје**
- повећано **стварање слободних радикала**
- смањена могућност разградње **оштећеним ензимским системима**
- додатна **оштећења ћелије**

Реверзибилне и иреверзибилне повреде ћелије

Реверзибилне повреде: након престанка дејства штетног агенса, грађа и функција оштећених органела се поправља, са опоравком ћелије

Иреверзибилне повреде: покренут аутоматизам нежељених реакција, које се не могу зауставити нити контролисати, које доводе до разградње ћелијских органела (мембране митохондрија, лизозома, ћелијске мембране и ендоплазматског ретикулума)

Реверзибилне и иреверзибилне промене у ћелији



Реверзибилне промене:

- губитак резерви **гликогена**
- **аккумуляција** воде
- **почетне промене** у микротубулима и микрофиламентима
- **одвајање рибозома**

Иреверзибилне промене

- **запремина митохондрија** се енормно увећава
- у митохондријама се **губе кристе и јављају агломерати коагулисаних беланчевина**
- у ћелијској и субцелуларним **мембранама** формирају се **пукотине**
- настаје **лиза једра**

Иницијални догађаји у настанку иреверзибилне повреде ћелије

- **престанак синтезе једињења богатих енергијом** (у оштећеним митохондријама)
- **губитак способности одржања равнотеже јона** између унутарћелијске и ванћелијске средине
- **активација ензима фосфолипаза**, локализованих у ћелијској мембрани и лизозомима оштећених ћелија

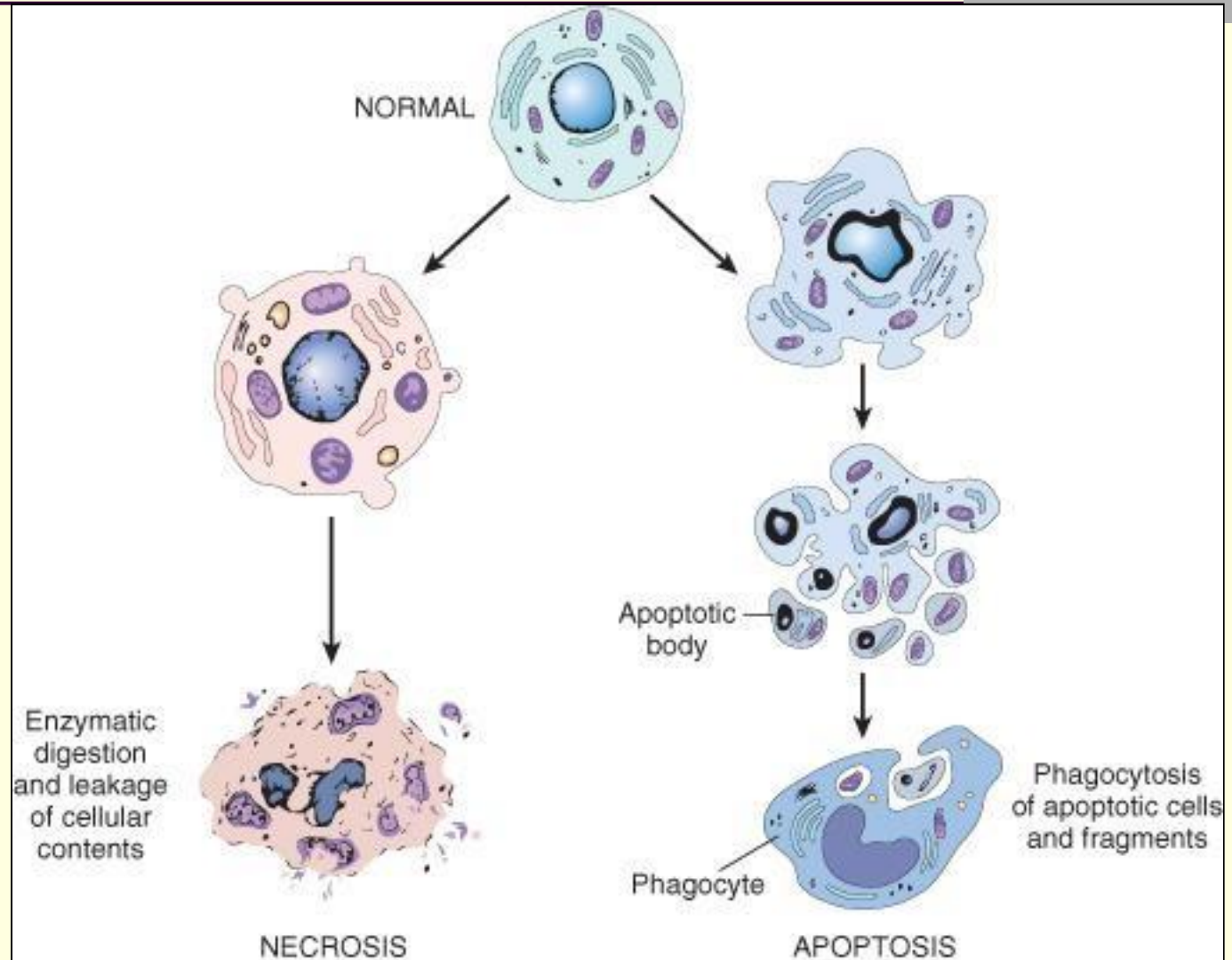
Повећана концентрација јона калцијума активише:

- **фосфолипазу А** (оштећује ћелијску и субцелуларне мембране)
- **фосфолипазу С** (разградњом фосфатидил-инозитола ствара инозитол-трифосфат и диацилглицерол)
- **протеолитичке ензиме** (разграђују беланчевине)
- **нуклеазе** (разграђују нуклеинске киселине)

Смрт иреверзибилно оштећених ћелија

- некроза
- апоптоза

Некроза и апоптоза



некроза	апоптоза	
патолошка	физиолошка или патолошка	
оток ћелије	смањење ћелије	
група ћелија	једна ћелија	
коагулациона некроза	кондензација хроматина	
разградња органела	апоптотска тела	
АТР деплеција	активација гена	
запаљење	нема запаљења	

АПОПТОЗА

- **апоптоза** (програмирана ћелијска смрт)
- среће се у **физиолошким** и у **патолошким** процесима
- ограничена на **појединачну ћелију**
- $\alpha\lambda\omega\pi\tau\omicron\sigma\iota\zeta$ – опадање лишћа са дрвећа или латица са цвећа
- **активан процес**

Програм ћелијске смрти се активише

- **везивањем активишућег лиганда** за рецептор на мембрани циљне ћелије
- **одсуством стимулуса** (хормона или цитокина) неопходних за преживљавање ћелије

АПОПТОЗА: контрола

физиолошки
рецепторски пут

унутрашњи
пут оштећења



каскадна активација ензима каспаза

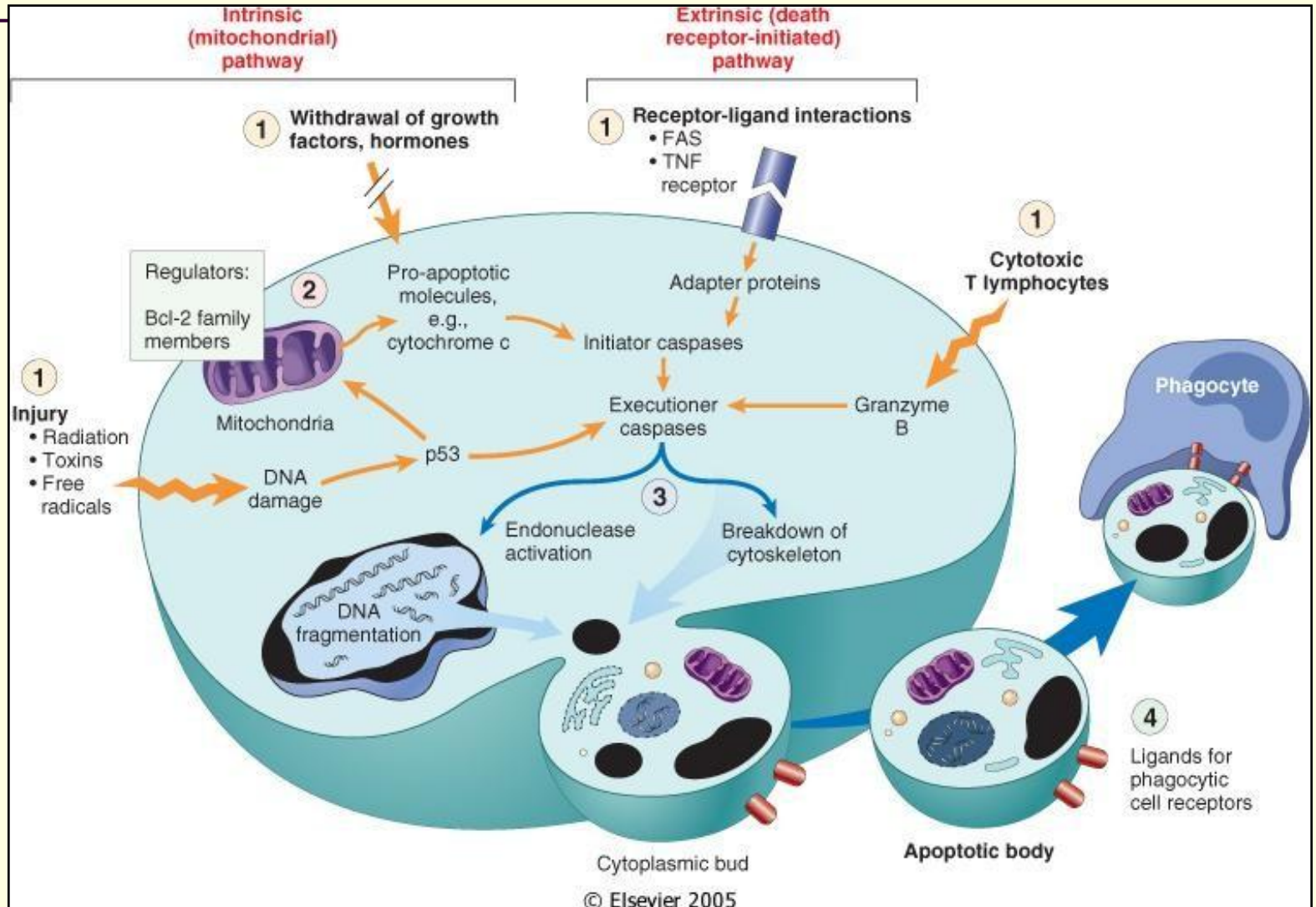
цепање протеина и DNK молекула

фагоцитоза апоптотичних тела, нема запаљења

Стадијуми апоптозе

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

Стадијуми апоптозе



Садржај предавања

- Адаптивне промене ћелије
- Малигна трансформација ћелије
- Карактеристике и механизам настанка реверзибилних повреда ћелије
- Карактеристике и механизам настанка иреверзибилних повреда ћелије
- Механизми настанка ћелијске смрти: апоптоза и некроза