



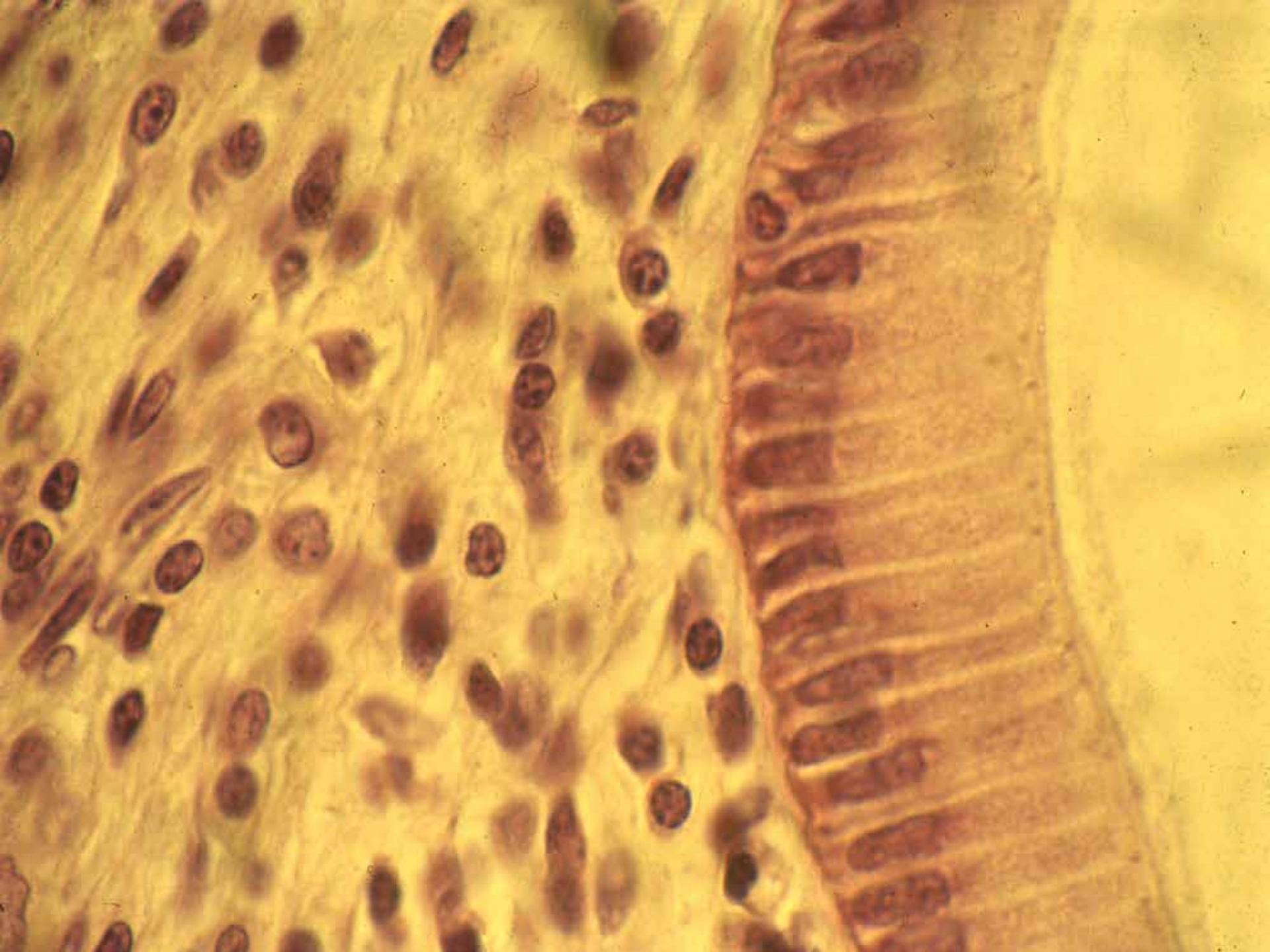
Универзитет у Крагујевцу
Факултет медицинских наука
Интегрисане академске студије стоматологије
Катедра за Хистологију и ембриологију

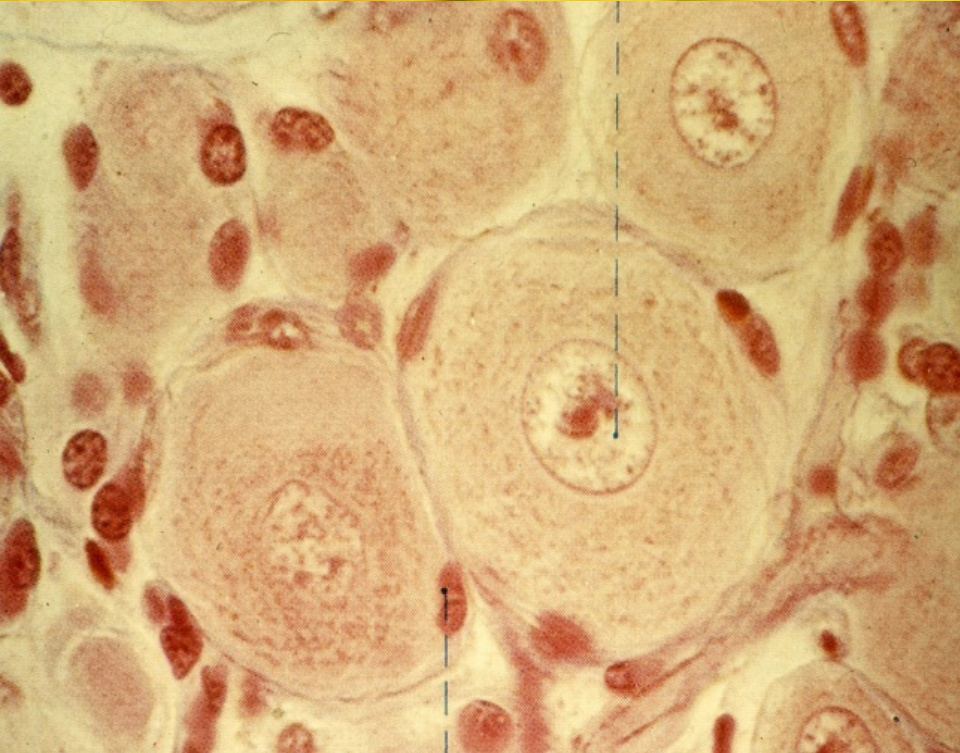
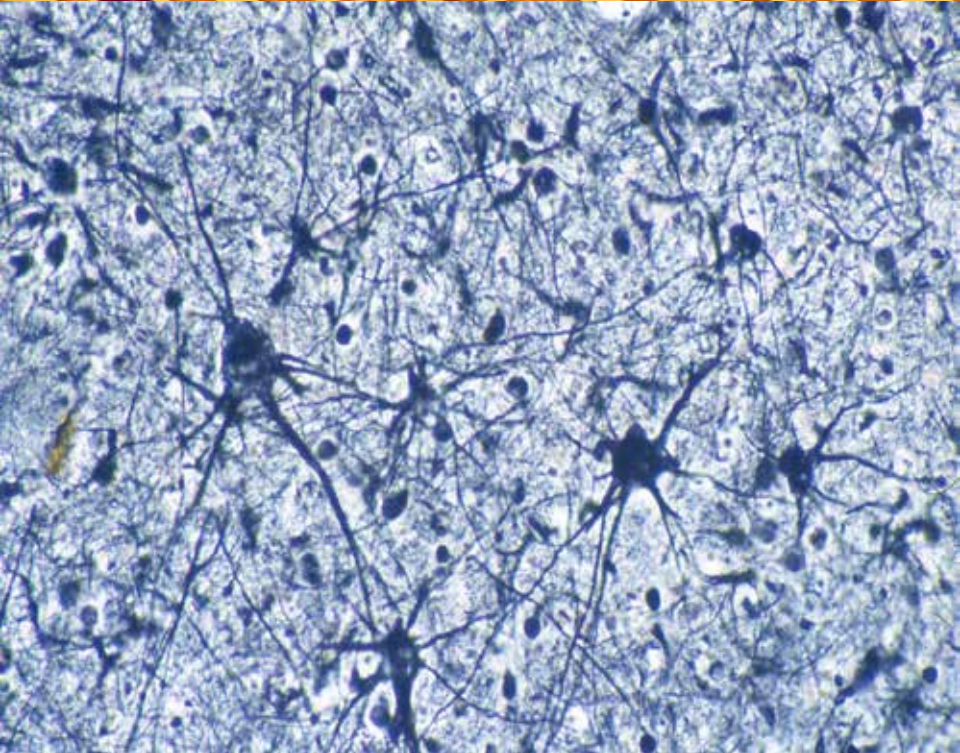
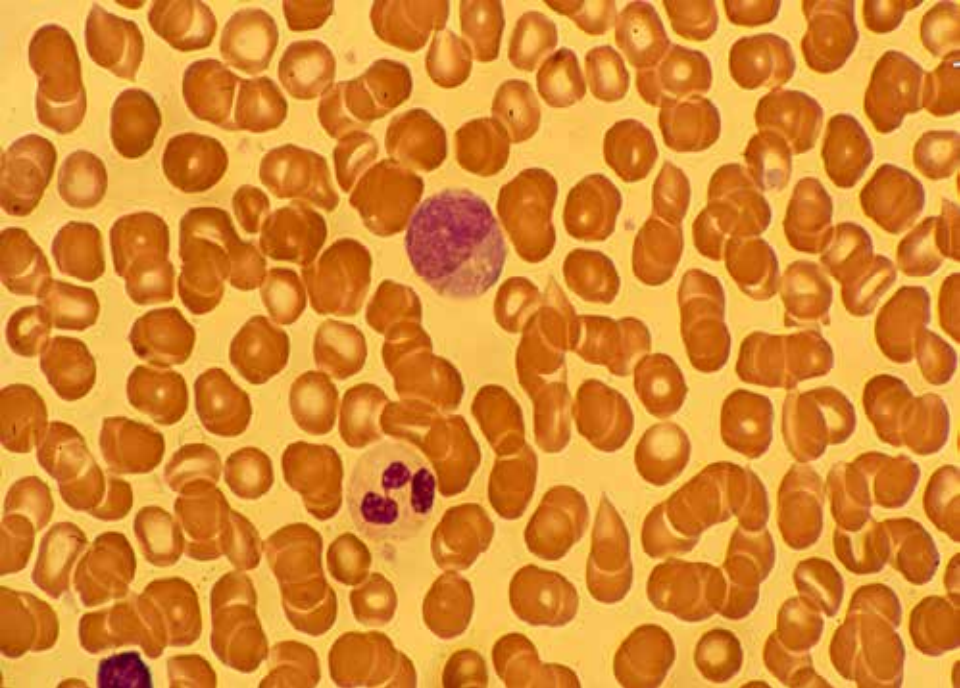
ЦИТОЛОГИЈА

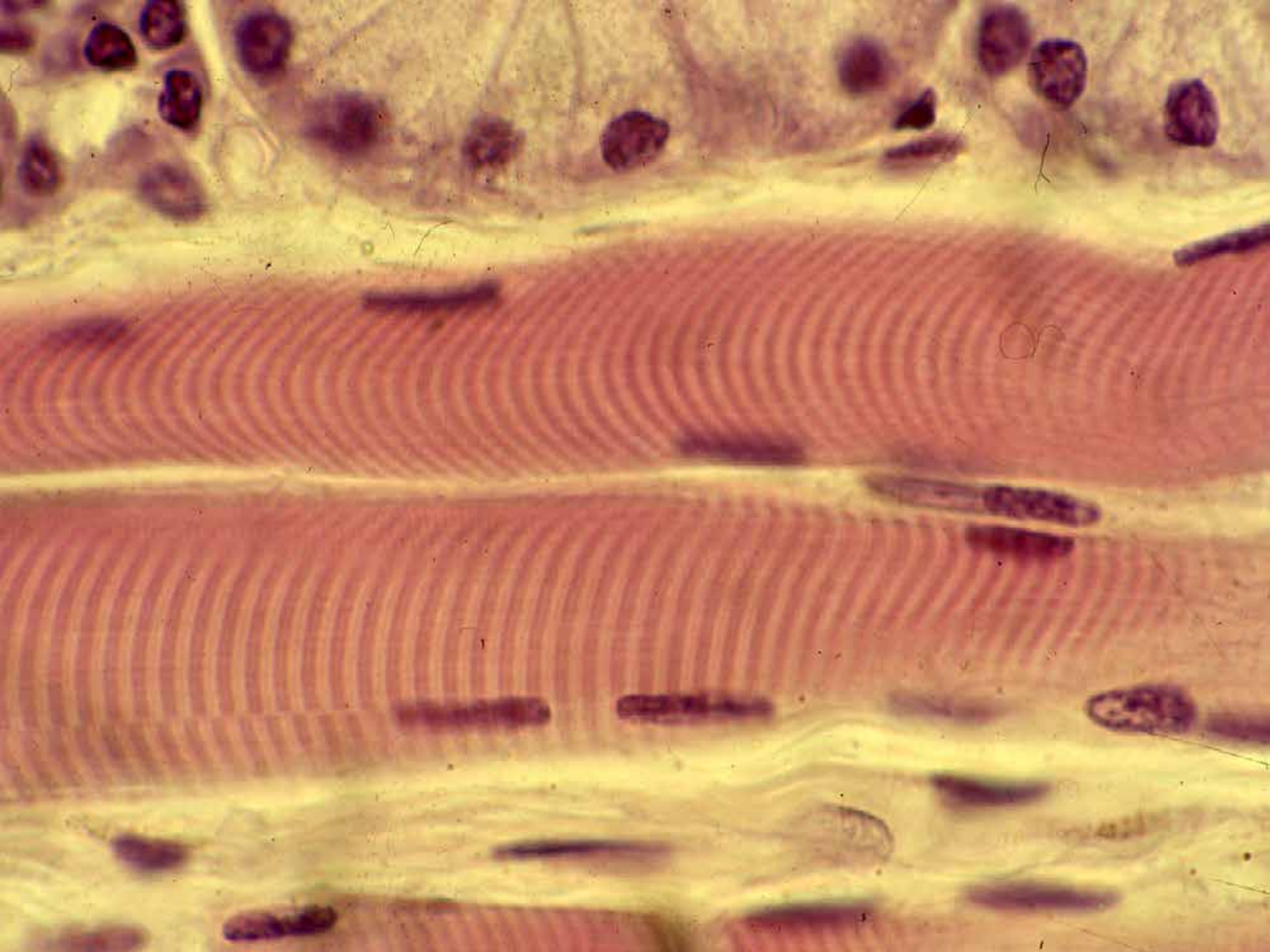
прва недеља наставе

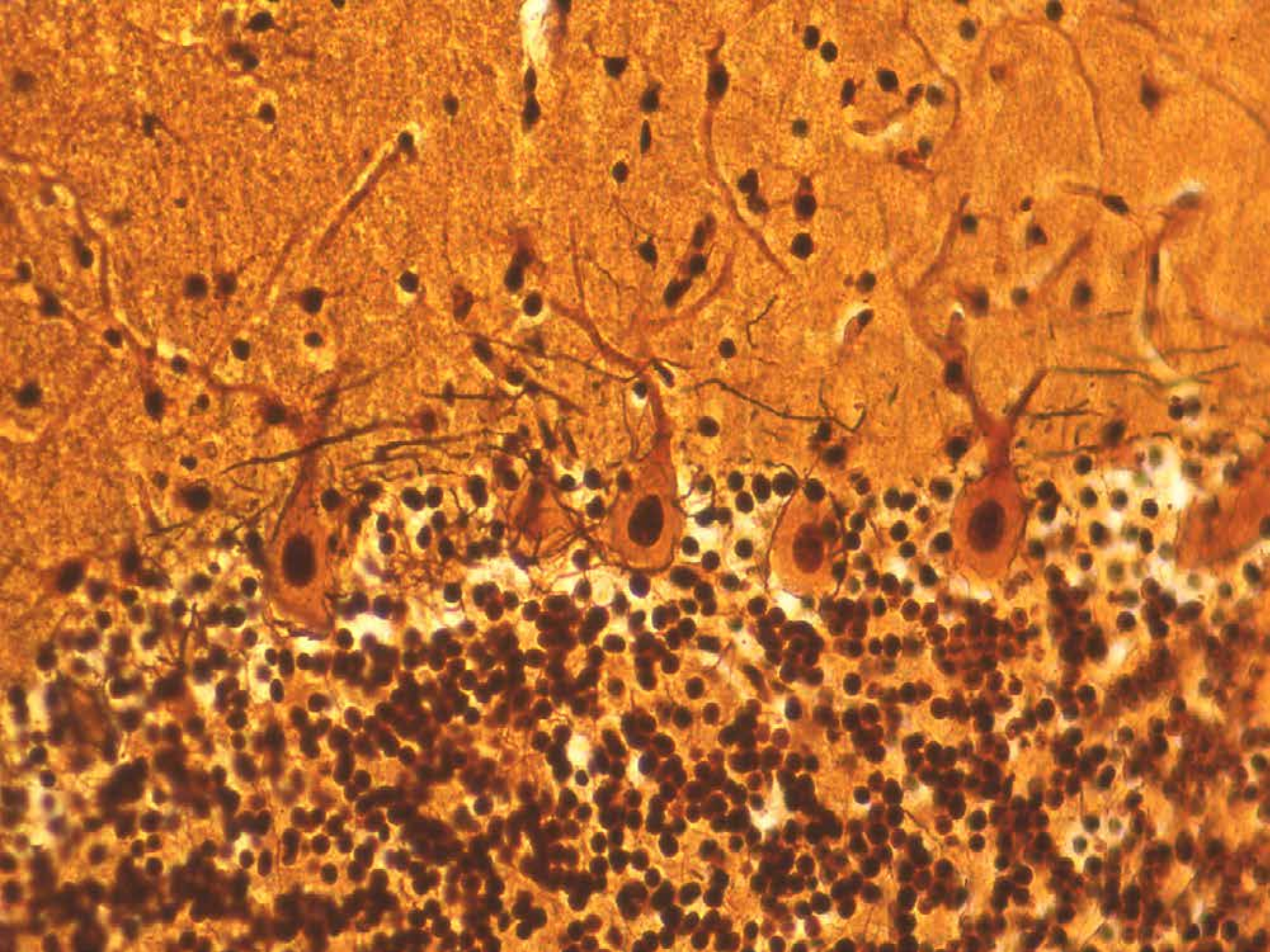
Ћелија

- Ћелије су основне морфофункционалне јединице свих живих организама.
- Постоје **две фундаментално различите врсте ћелија**, али оне показују толико **биохемијских сличности** да неки истраживачи претпостављају да се једна врста развила из друге:
- **Прокариотске ћелије**
Не садрже једро; поседују један интрацелуларни одељак обавијен плазмалемом (бактерије)
- **Еукариотске ћелије**
Садрже једро и бројне мембраном обавијене одељке, органеле (гљиве, биљке, животиње, човек)



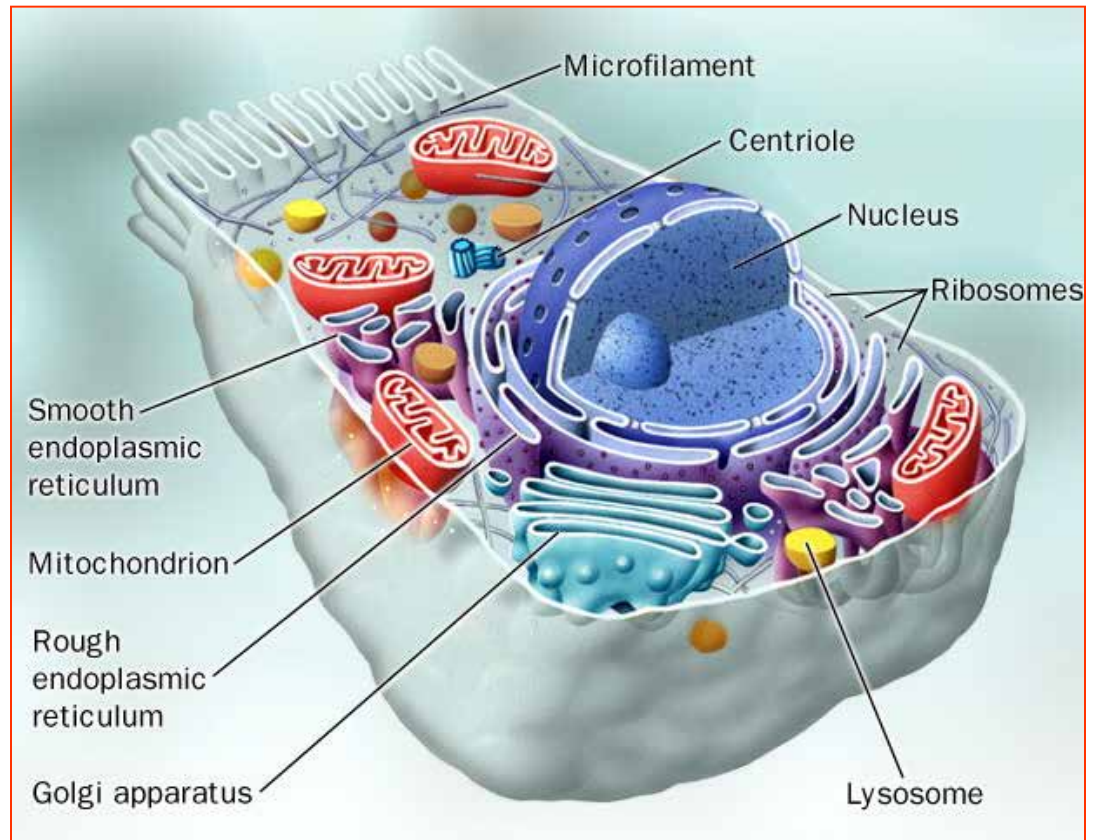






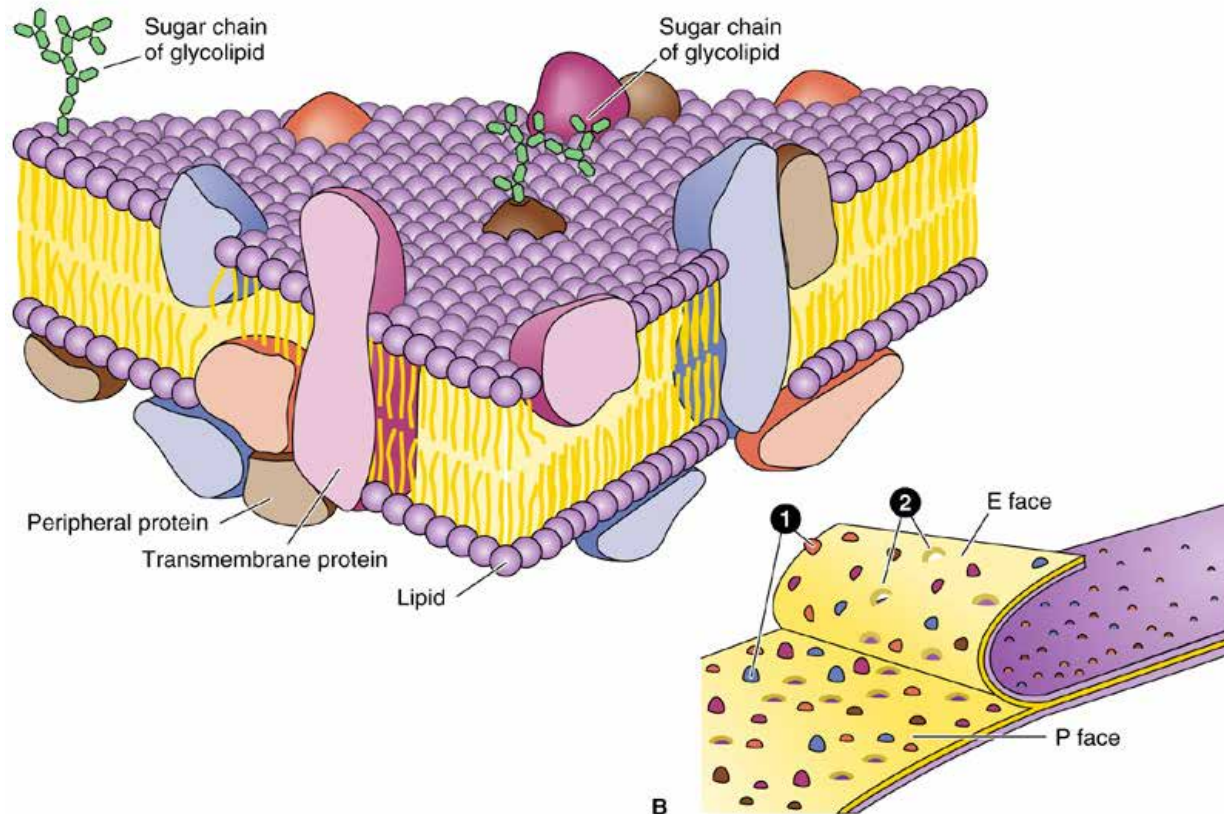
Основна грађа ћелије

- **Плазмалема** или
ћелијска мембрана
- **Цитоплазма**
 - Цитосол
 - Цитоскелет
 - Органеле
 - Инклузије
- **Једро**



Плазмалема

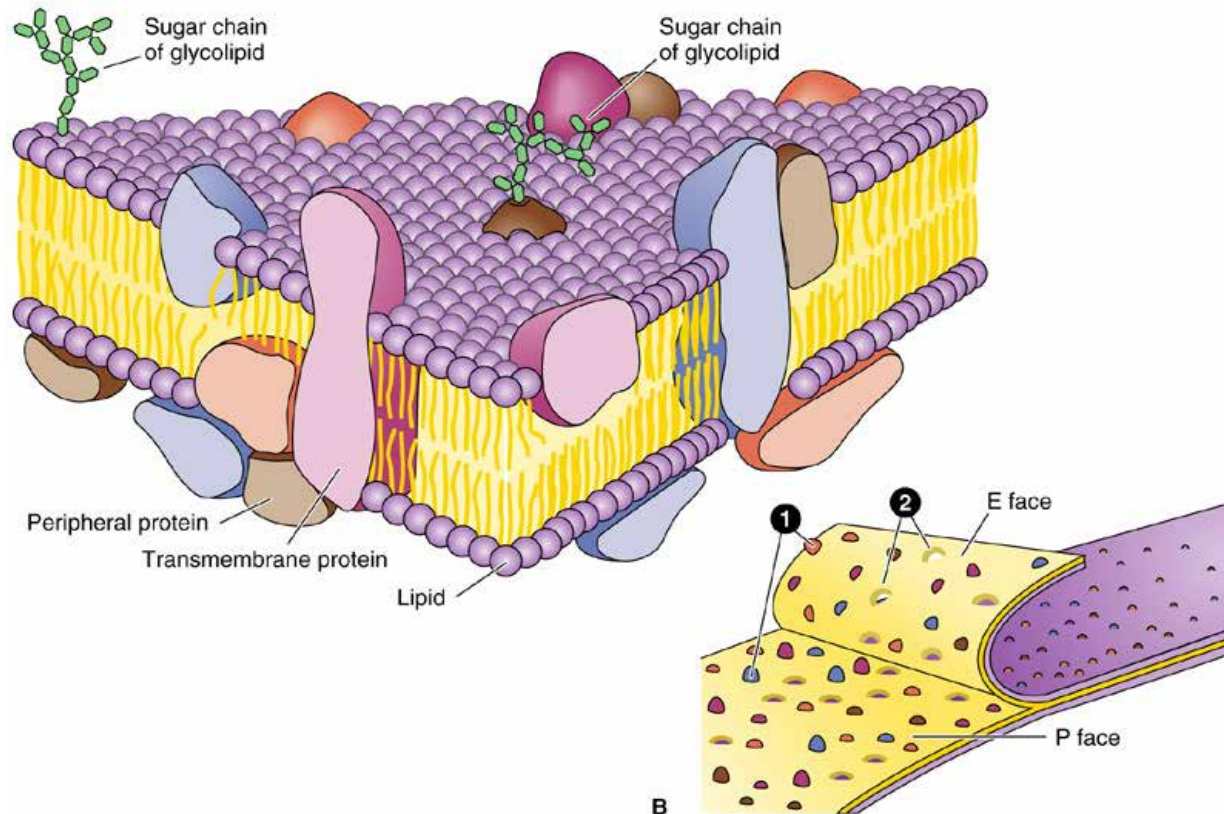
A Carbohydrate chains bound to lipids and proteins



- Дебљина плазмалеме износи 7,5-10 μm . На ТЕМ се запажа њена **трослојна грађа**:
- **Флуидни липидни двослој** у коме су расути **протеини** попут **мозаика** (Модел флуидног мозаика, 1972. Сингер и Николсон)

Плазмалема

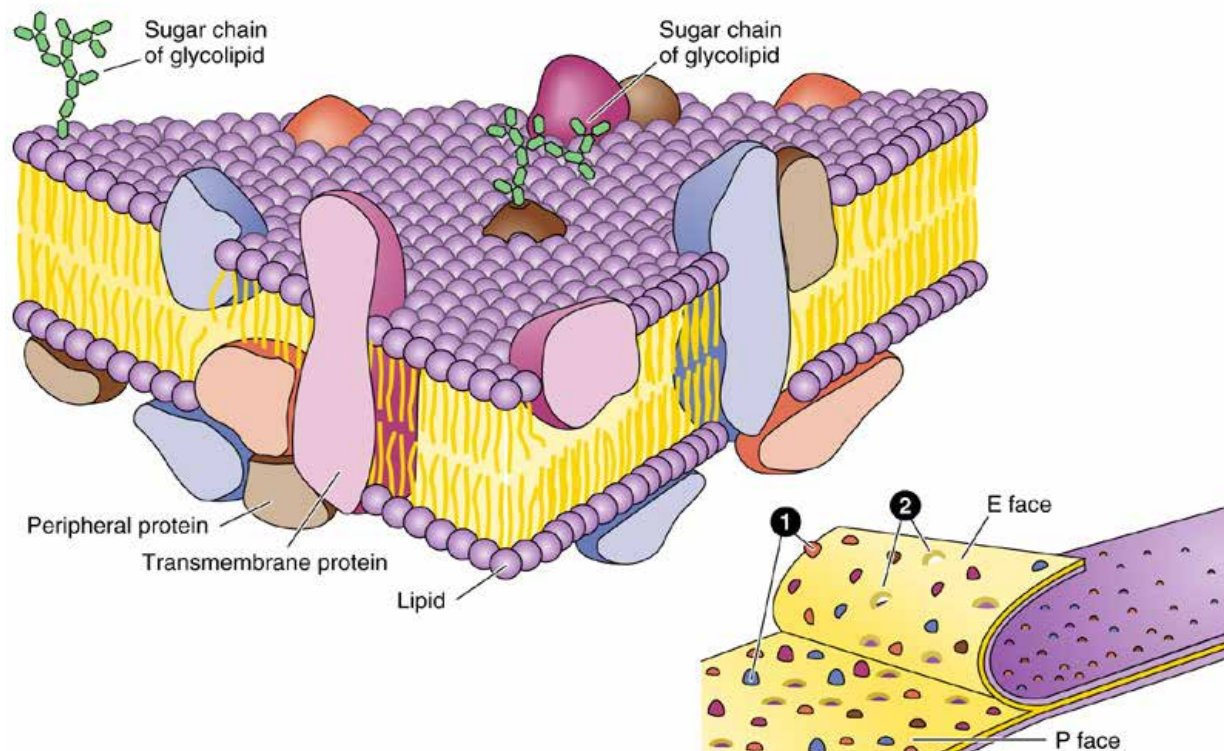
A Carbohydrate chains bound to lipids and proteins



- **Мембрански систем ћелије** чине све мембране органела и плазмалема.
- У састав плазмалеме улазе:

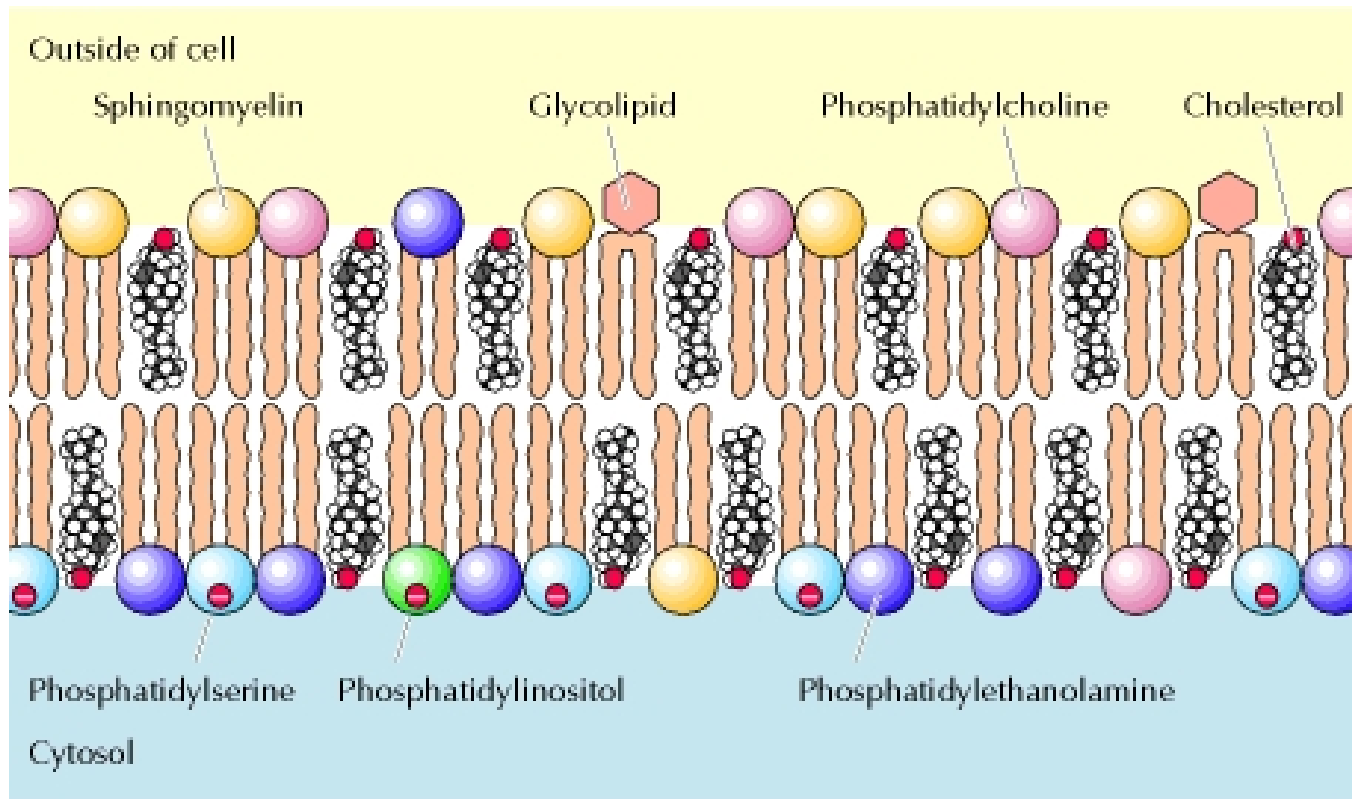
Плазмалема

A Carbohydrate chains bound to lipids and proteins



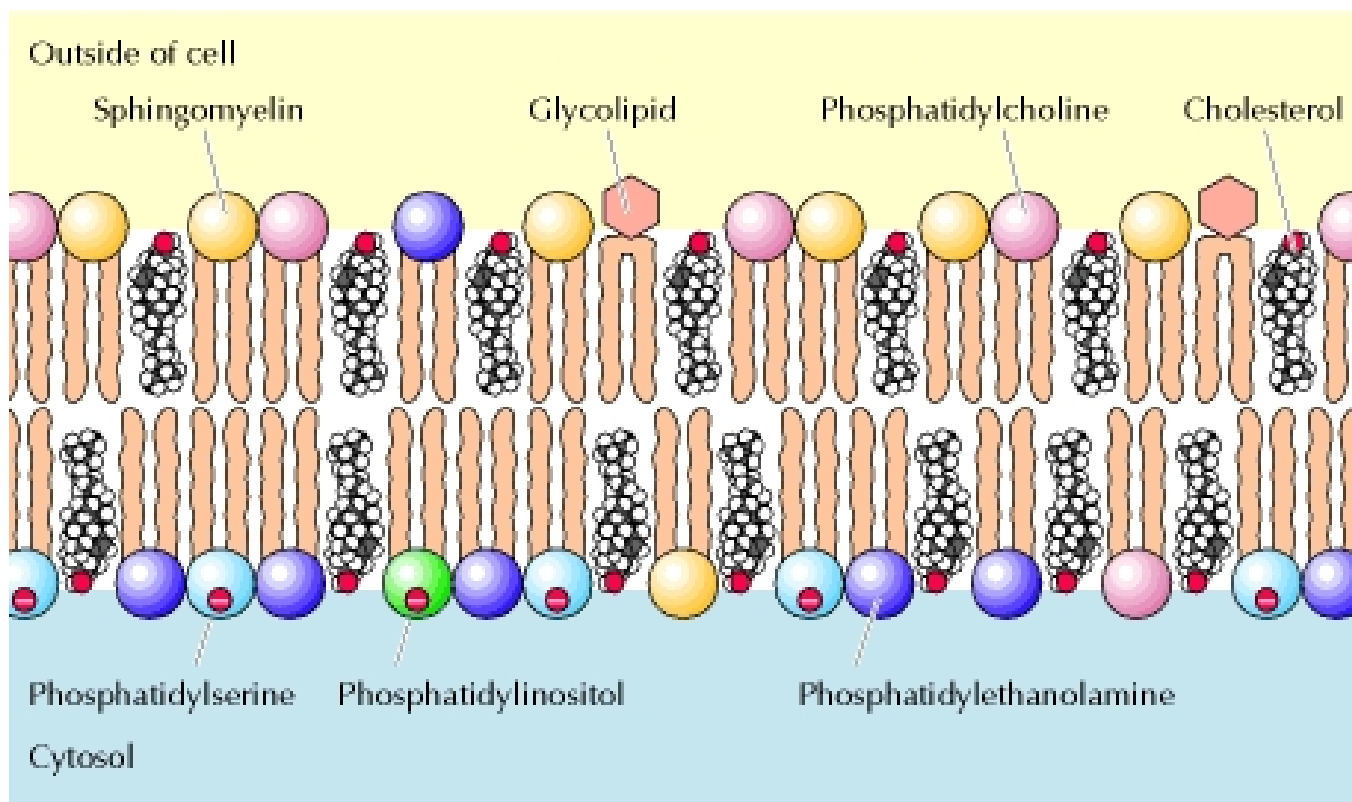
- **Липиди** – фосфолипиди (**глицеро**фосфолипиди и **сфинго**фосфолипиди), гликолипиди и холестерол.
- **Протеини** – *интегрални* (могу да пролазе кроз целу мембрану – трансмембрански) и *периферни* (везани су слабом електростатичним силама за хидрофилне главе фосфолипида)
- **Гликокаликс** (угљени хидрати плазмалеме на површини плазмалеме)

Липиди плазмалеме



- **Липиди** обухватају **фосфолипиде** (глицерофосфолипиде и сфингофосфолипиде), **гликолипиде** и **холестерол**.

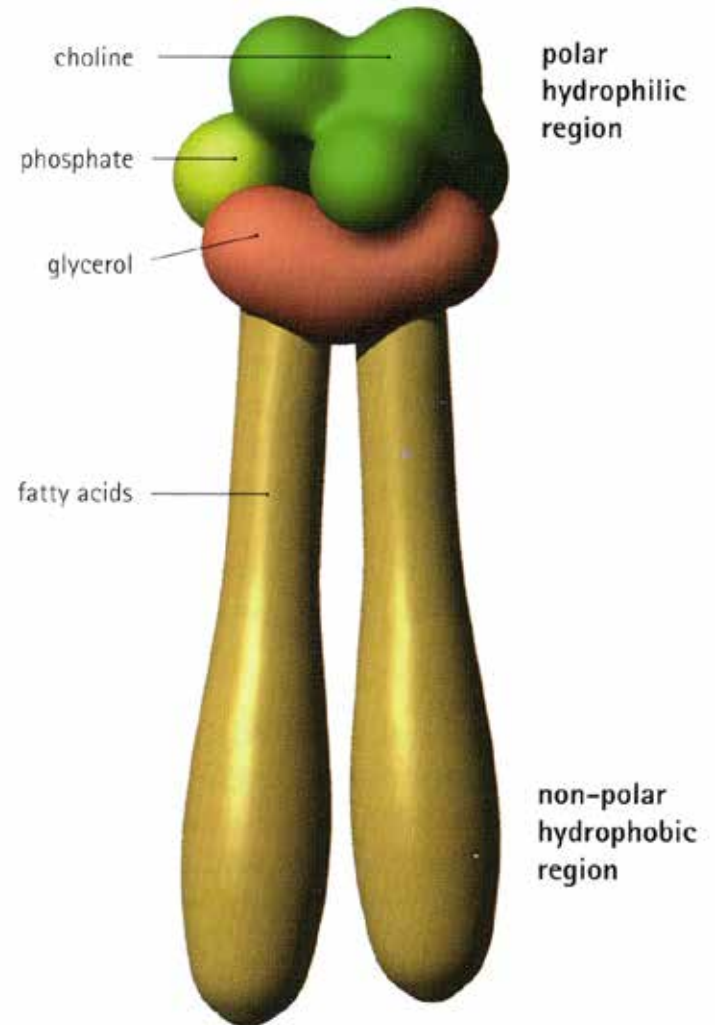
Фосфолипиди



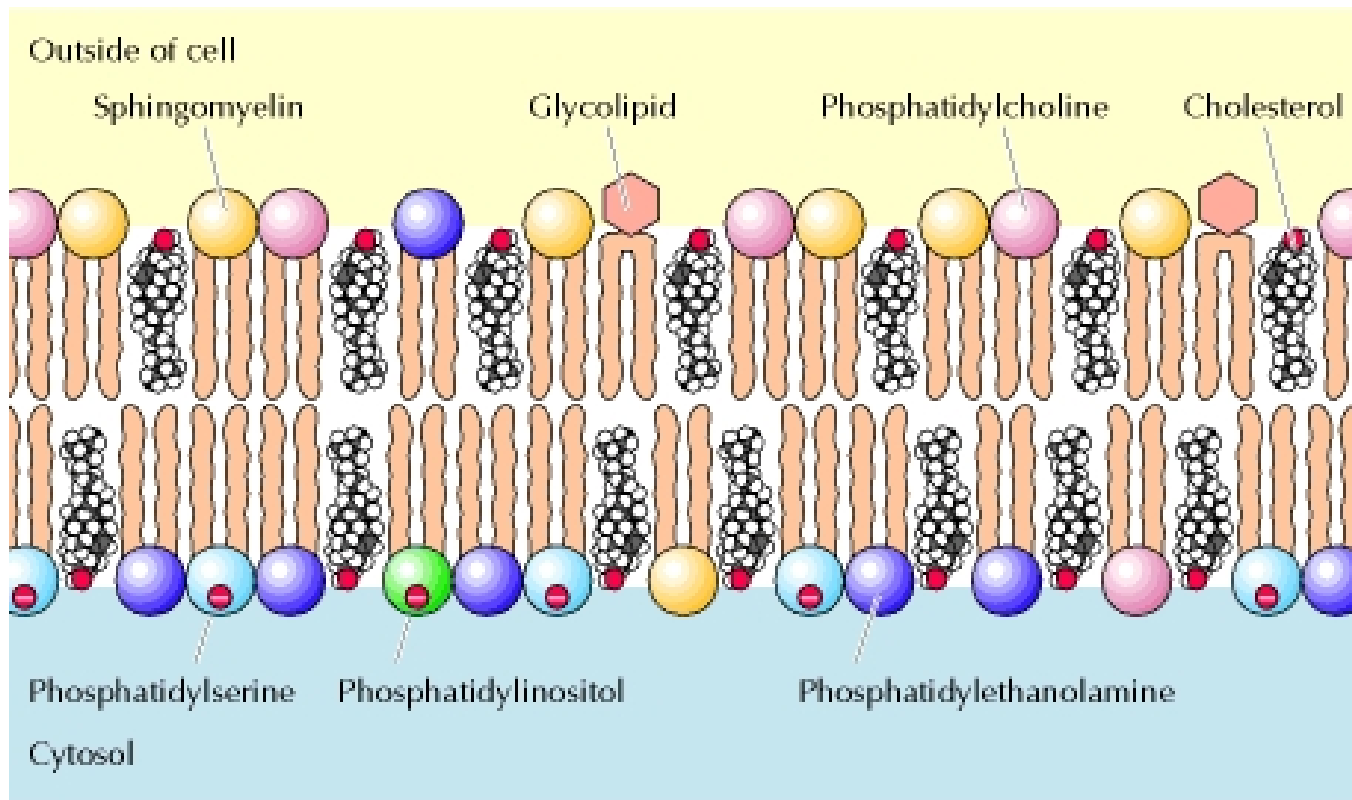
- **Фосфолипиди** се састоје од поларне, **хидрофилне главе** и неполарних **хидрофобних репова** (сфингомијелин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламин...).

Фосфолипиди

- **Фосфолипиди** се састоје од поларне, хидрофилне главе и неполарних **хидрофобних репова** (незасићене масне киселине које повећавају флуидност мембране).
- Уобичајено се деле на **глицеро-** и **сфинго-** фосфолипиде.
- У њих спадају: сфингомијелин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламин...

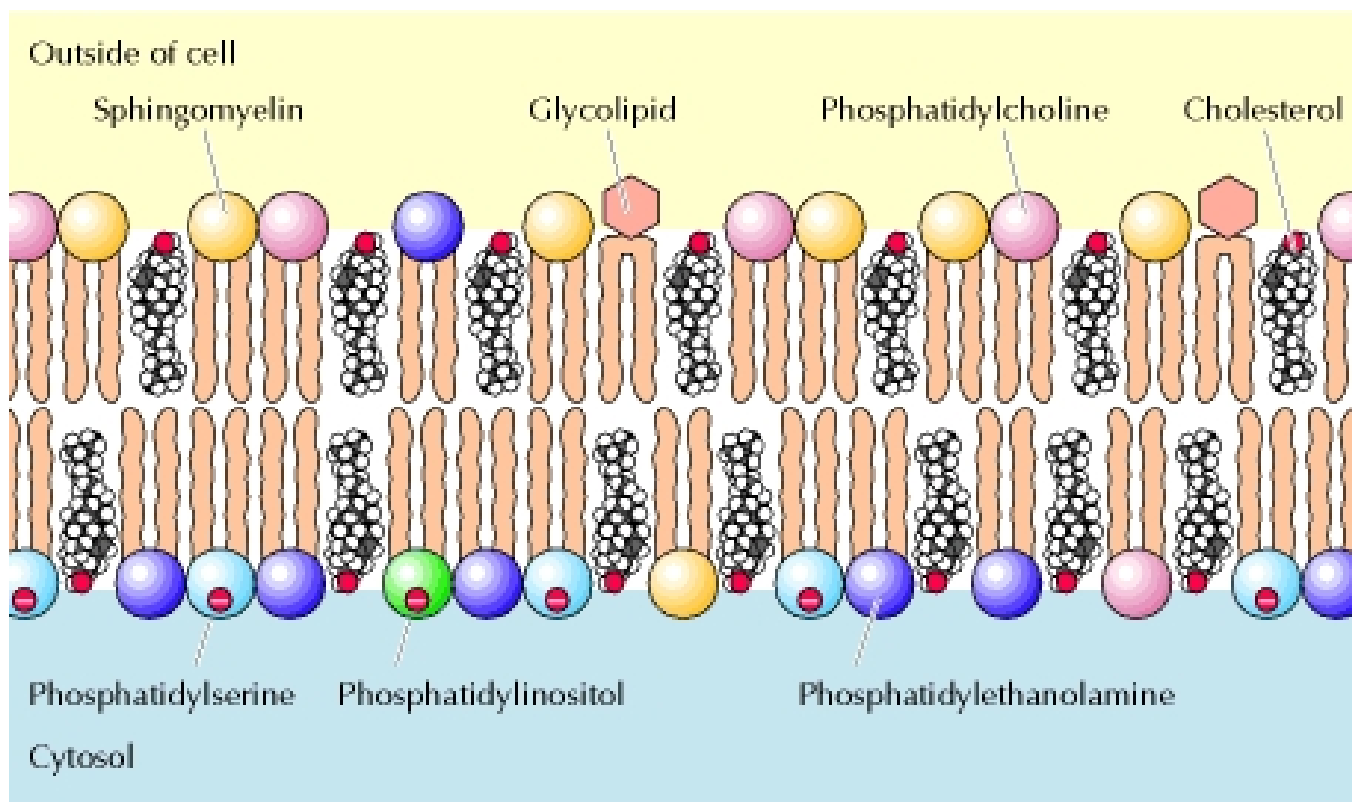


Холестерол

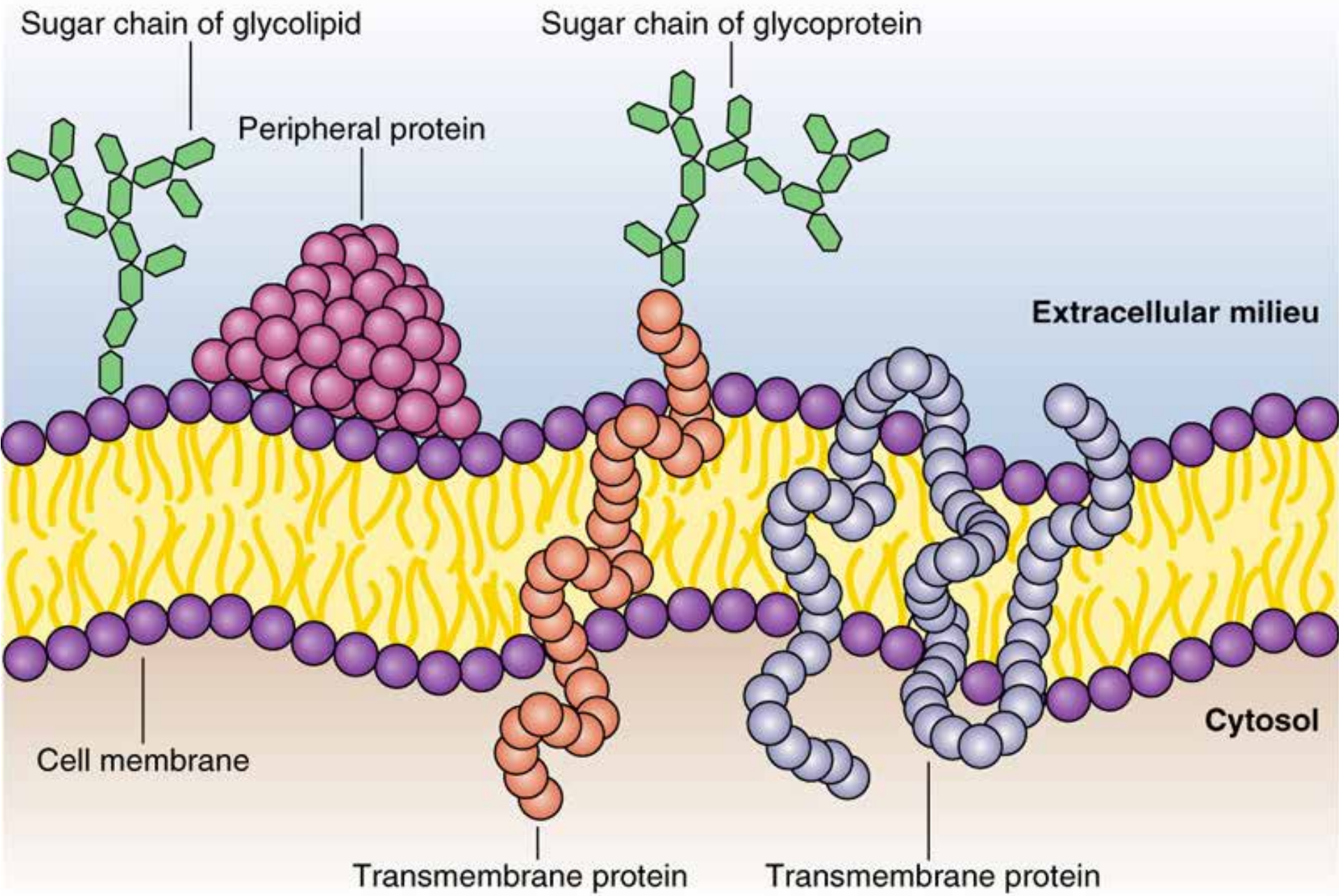


- **Холестерол** унутар хидрофобног дела повећава вискозност (наспрот **незасићеним масним киселинама** које повећавају флуидност) – холестерол стабилизује мембрану.

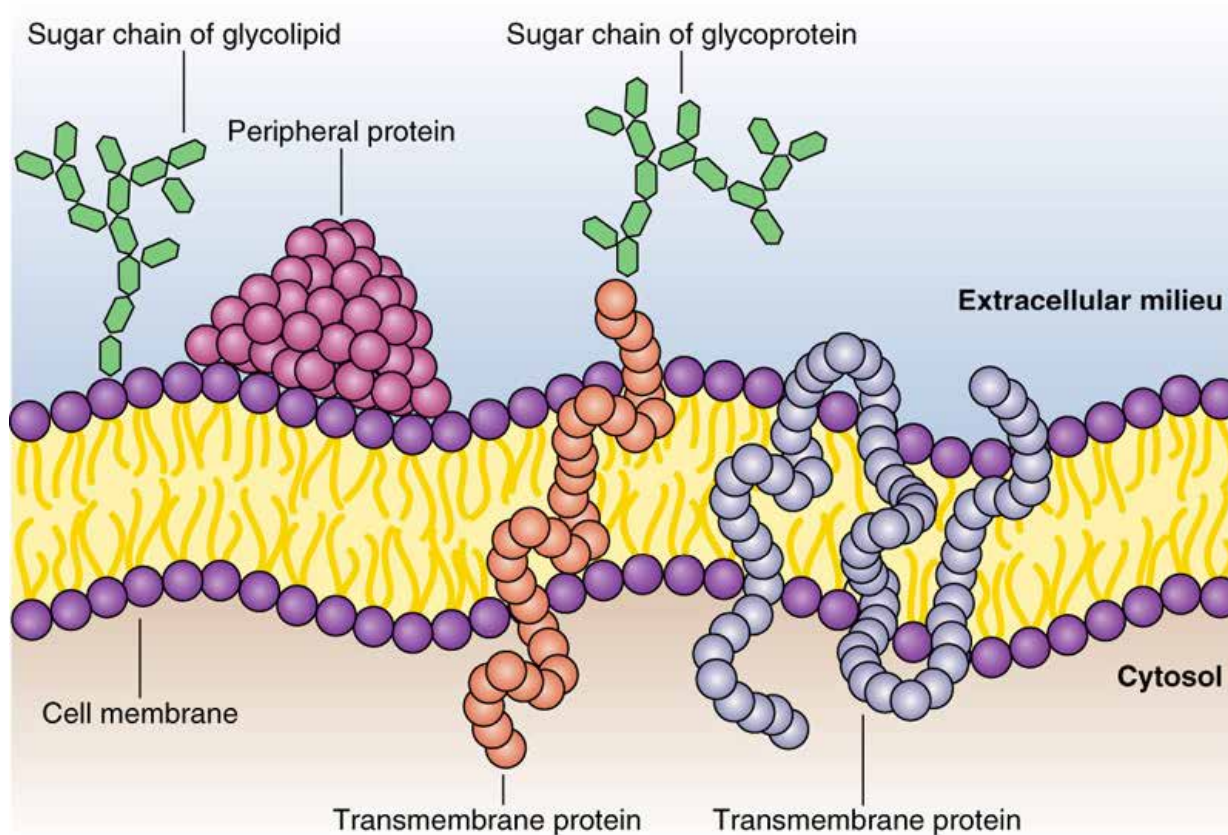
Гликолипиди



- **Гликолипиди** имају олигосахаридне ланце који се пружају са површине ћелијске мембране према споља и тако доприносе асиметричности липида.

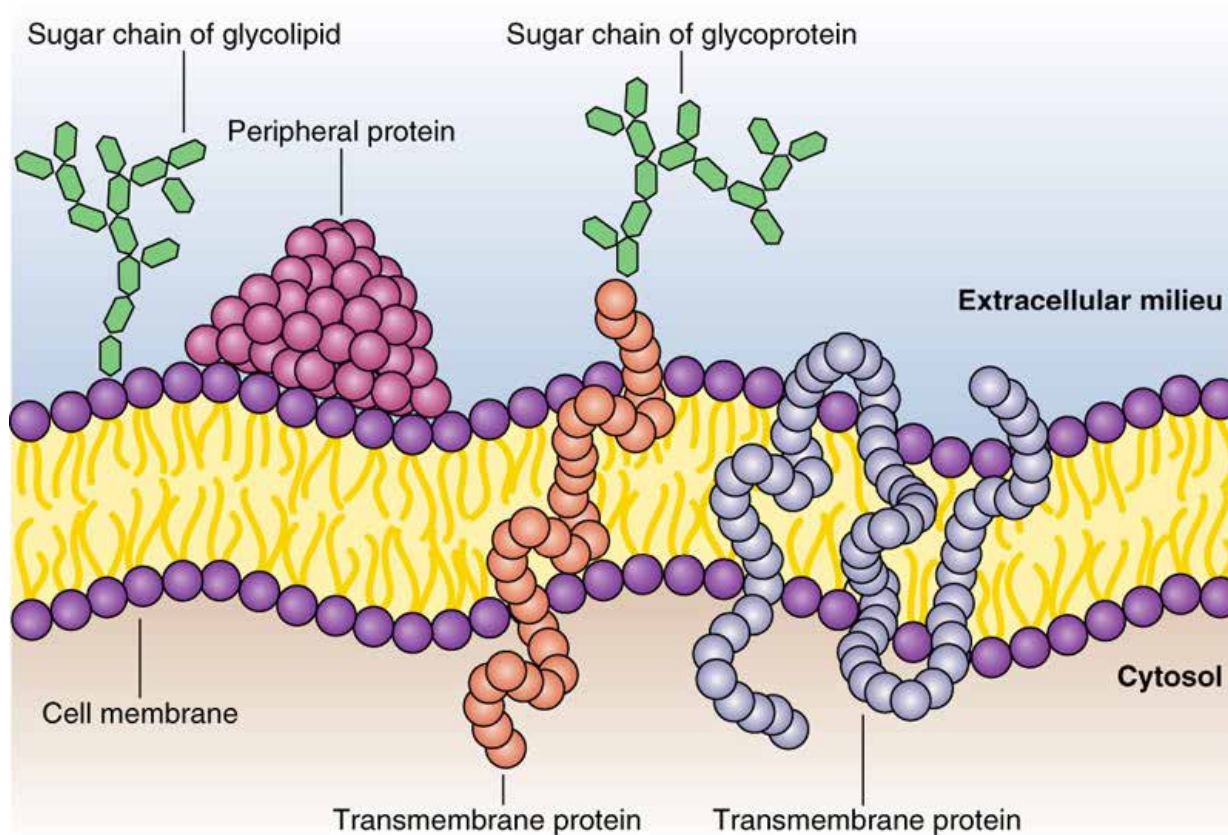


Протеини плазмалеме



- **Интегрални протеини** могу да се налазе уроњени у мембрану или да пролазе потпуно кроз њу- **трансмембрански протеини**.

Протеини плазмалеме



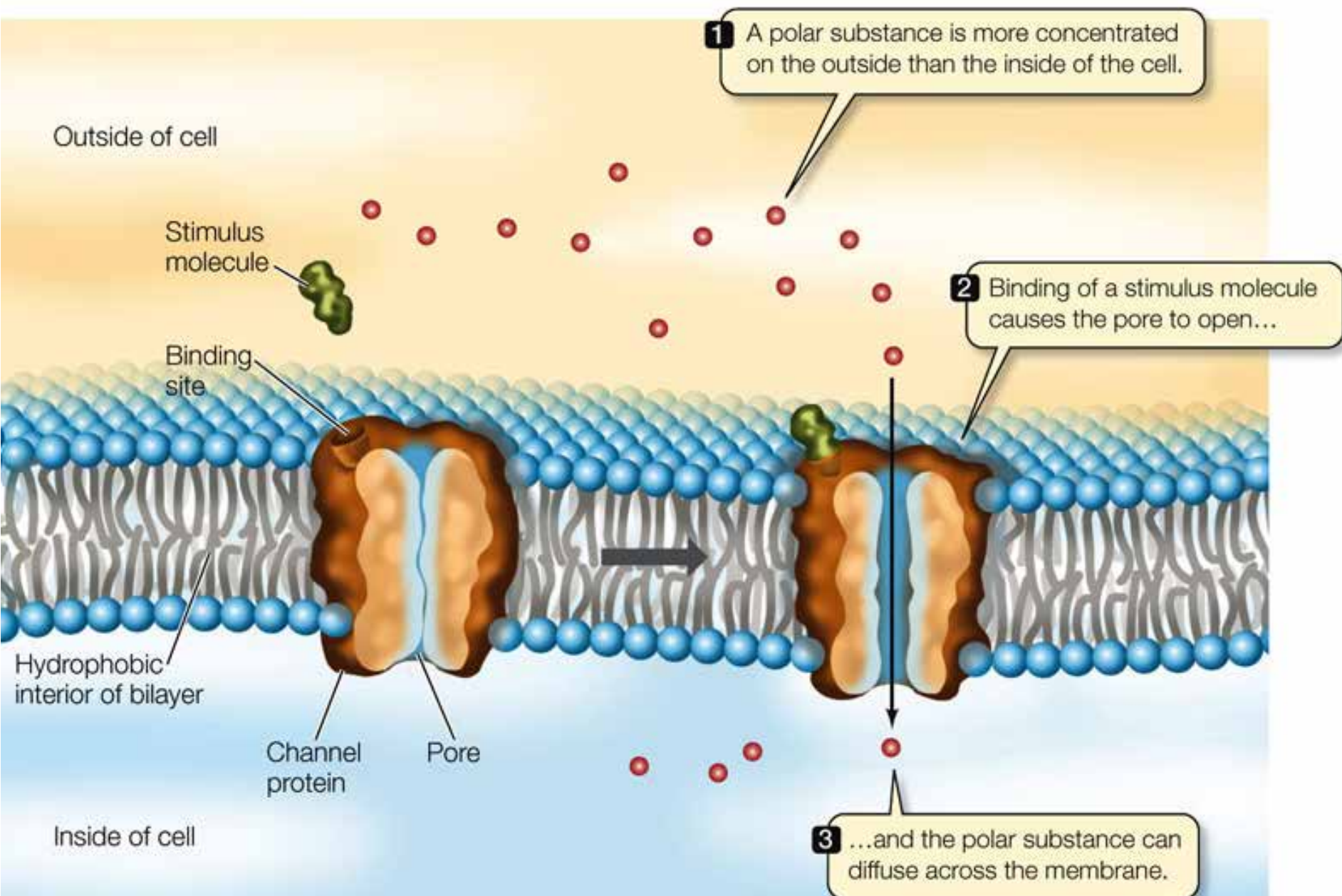
- **Периферни протеини** су слабирм електростатичким силама везани за хидрофилне главе фосфолипида.

Подела протеина плазмалеме према функцији

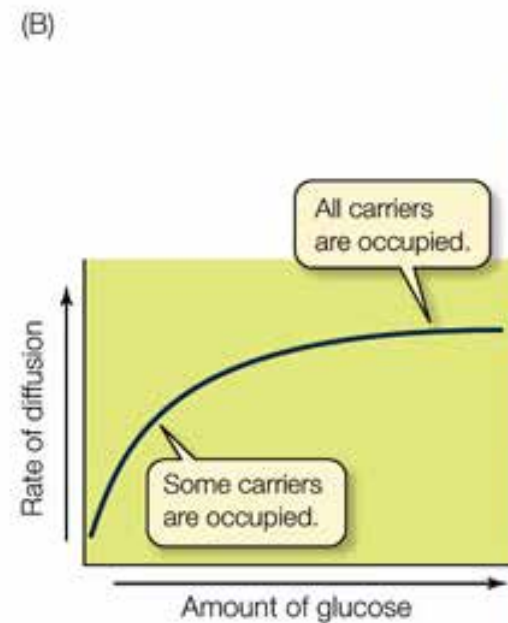
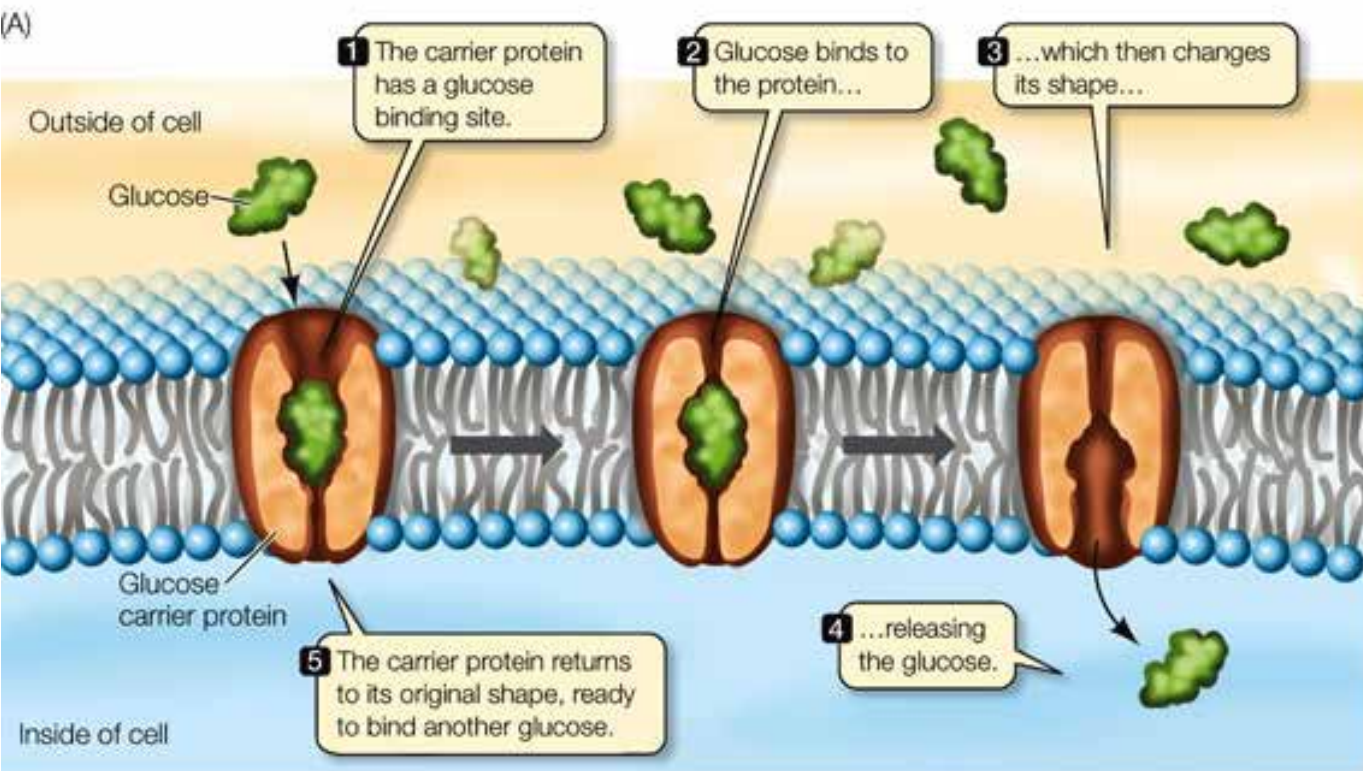
- **Транспортни протеини** – интегрални протеини укључени у транспорт супстанци кроз плазмалему. Њима припадају:
 - **Канални протеини** (протеински канали) који формирају узане канале кроз које пролазе јони и вода:
 - Јонски канали (могу да буду сензитивни и несензитивни)
 - Водени канали (аквапорини)
 - **Протеини ношачи** – трансмембрански протеини који поседују везујућа места за јоне и одговарајуће молекуле (када су укључени су у активни транспорт зову се пумпе)
- **Рецептори** – интегрални протеини или гликопротеини који поседују место за везивање сигналних молекула (лиганада) и способност преношења сигнала у унутрашњост ћелије.
- **Ензими** – интегрални протеини који спроводе каталитичко дејство на одговарајући супстрат
- **Структурни протеини** – учествују у међућелијским спојевима и причвршћују ћелије за екстрацелуларни матрикс.

Транспортни протеини

- Врста интегралних протеина укључених у пренос супстанци кроз плазмалему.
- Деле се на **каналне протеине** и **протеине носаче**
- Канални протеини формирају **јонске канале** (**сензитивне** (волтажно-, лиганд- и механо- сензитивне) и **несензитивне** (који су контролисани електрохемијским градијентом))
- Протеини носачи поседују везујућа места за јоне и молекуле који треба да уђу у ћелију.
- Након њиховог везивања долази до конформационе промене носача којом је омогућен улазак датог молекула/јона у ћелију (“пумпе”)



- Канални протеини формирају **јонске канале** (**сензитивне** (волтажно-, лиганд- и механо-сензитивне) и **несензитивне** (који су контролисани електрохемијским градијентом))



- **Протеини носачи** поседују везујућа места за јоне и молекуле који треба да уђу у ћелију.
- Након њиховог везивања долази до **конформационе промене носача** којом је омогућен улазак датог молекула/јона у ћелију (“пумпе”)

Рецептори

- **Рецептори** припадају групи **интегралних протеина** који поседују место за везивање **сигналних молекула** (лиганда) и **способност преношења сигнала унутар ћелије**.
- Сигнал узрокује **промену метаболичке активности ћелије**, покреће њену **пролиферацију** или активира процес програмиране смрти ћелије (**апоптозе**)

Ензими

- **Интегрални протеини** који испољавају **каталитичко дејство** на одговарајући супстрат **у околини ћелије** (нпр. дипептидазе учествују у терминалној дигестији протеина и угљених хидрата.

Структурни протеини

- Учетвују у **међућелијским спојевима** и у **причвршћивању ћелије** за екстрацелуларни матрикс.
- Налазе се у специјализованим регионима ћелије.
- Њима припадају **интегрини, кадхерини и конексини**.

Угљени хидрати плазмалеме

- Налазе се искључиво **на спољашњој страни плазмалеме.**
- Везани су **за липиде** градећи **гликолипиде, гликопротеине и протеогликане.**
- На тај начин се на спољашњој страни плазмалеме формира угљенохидратни слој који се назива **гликокаликс** (2-50 нм) који има заштитну функцију

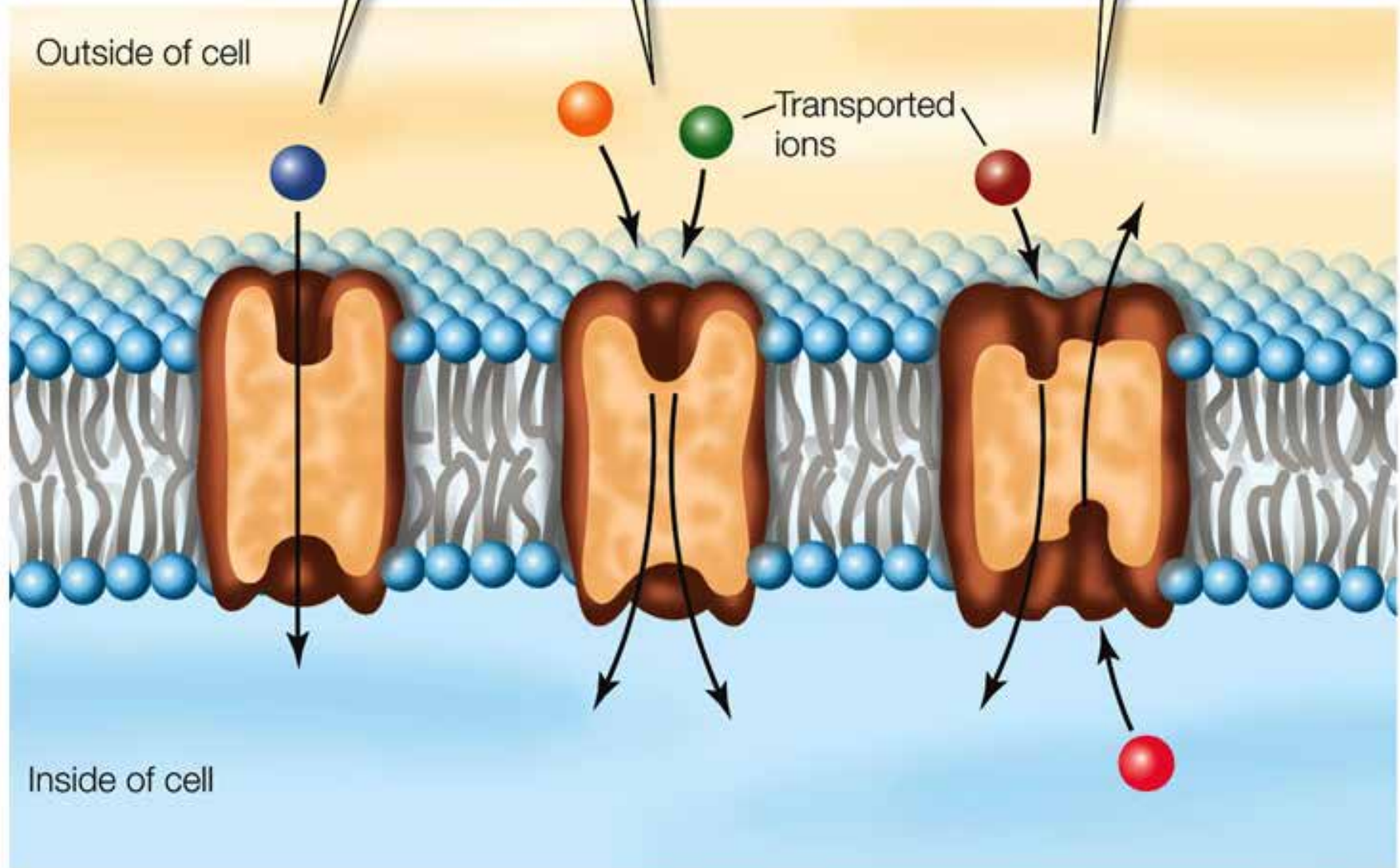
Врсте транспорта кроз плазмалему

- Условљен је **врстом супстанце, величином молекула, наелектрисањем и растворљивошћу** у липидима.
- Може да буде:
- **Пасивна дифузија** (условљена градијентом концентрације – јони и мали молекули)
- **Олакшана дифузија** (посредством протеина носача – глюкоза, аминокиселине)
- **Активни транспорт** (супротно градијенту уз АТП, преко пумпи, одржавање **разлике** у конц. јона)
- **Везикуларни транспорт** (макромолекули и крупне честице који не могу да прођу кроз плазмалему нити помоћу њених протеина транспортују се посредством везикула).
 - **Ендоцитоза**
 - **Пиноцитоза** – уноси се мала количина течности посредством **кавеола** које затим формирају пиноцитозну везикулу
 - Ендоцитоза посредована рецепторима или клатрин-зависна ендоцитоза – селективно уношење супстанци из ЕЦМ посредством **карго** рецептора
 - **Фагоцитоза** – ћелије фагоцити интернализују посредством рецептора бактерије, протозое, гљивице... Формирају везикуле (**фагозоми**) који се спајају са примарним лизозомима у секундарне лизозоме у којима се завршава деструкција фагоцитованог материјала.
 - **Егзоцитоза** – процес којим се из ћелије ослобађају недифузибилне супстанце – ензими, хормони, неуротрансмитери (конститутивном или регулисаном секр.)

Uniport transports one substance in one direction.

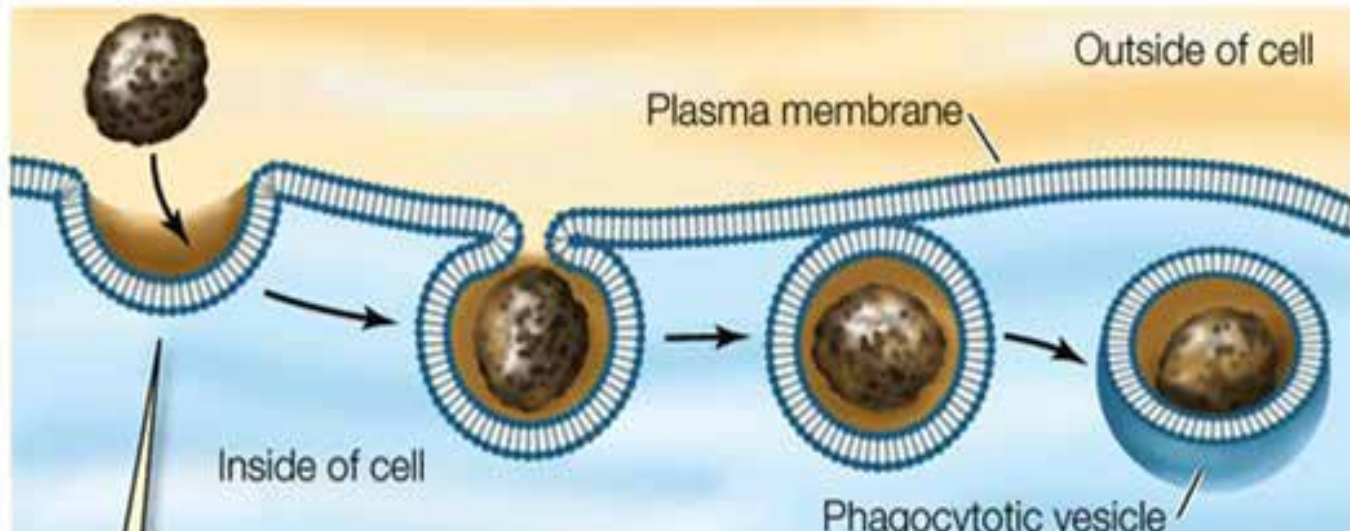
Symport transports two different substances in the same direction.

Antiport transports two different substances in opposite directions.



Ендоцитоза

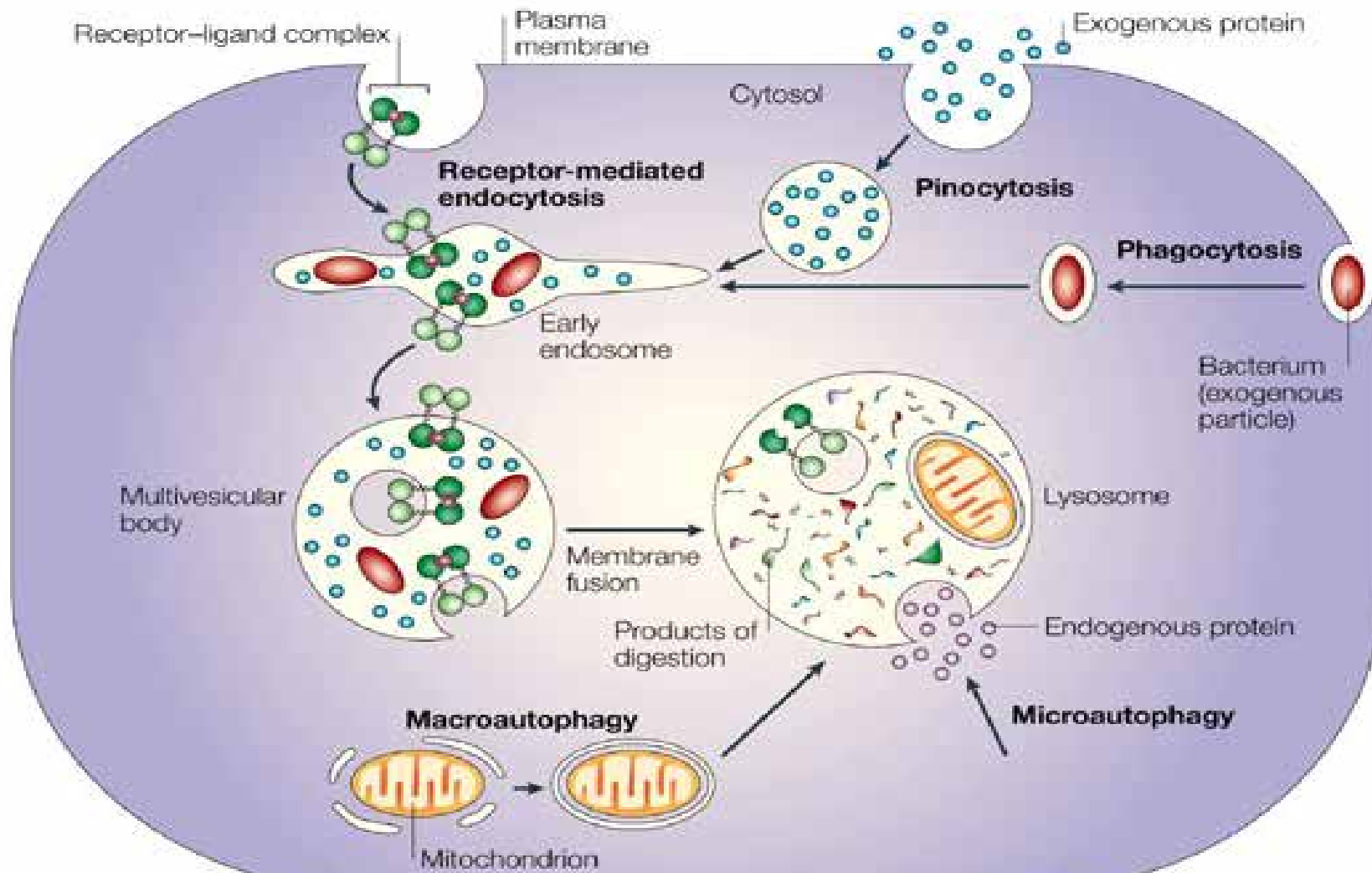
(A) Endocytosis



Ендоцитоза

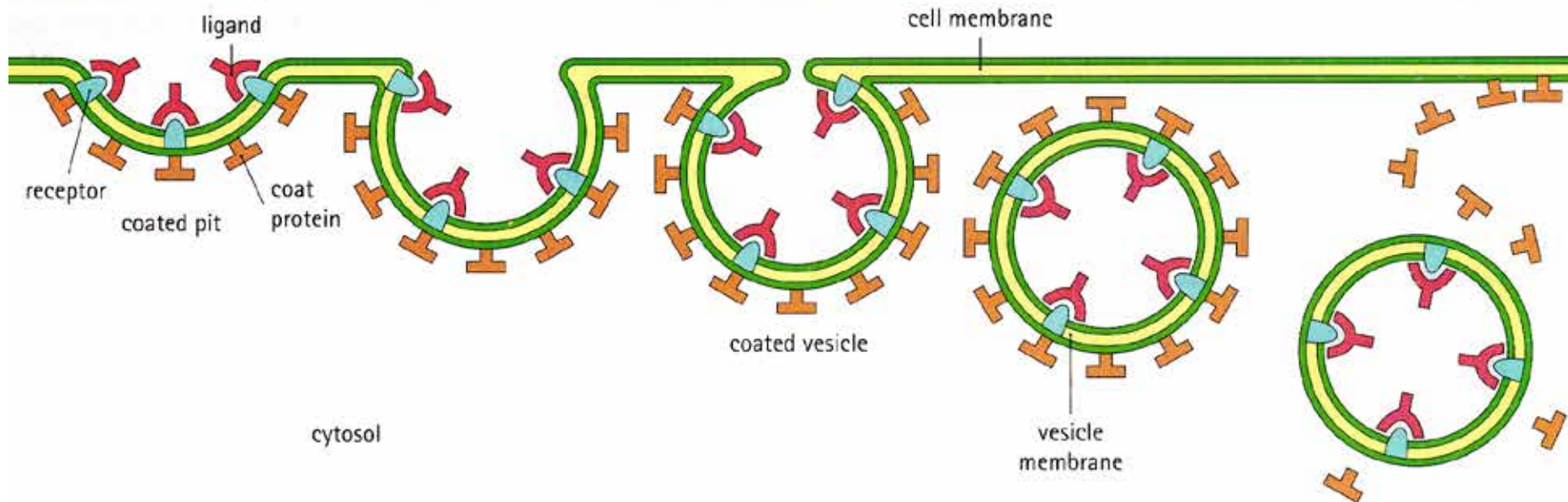
- | **Пиноцитоза** – уноси се мала количина течности посредством кавеола које затим формирају пиноцитозну везикулу
- | **Ендоцитоза посредована рецепторима или клатрин-зависна ендоцитоза** – селективно уношење супстанци из ЕЦМ посредством карго рецептора
- | **Фагоцитоза** – ћелије фагоцити интернализују посредством рецептора бактерије, протозое, гљивице... Формирају везикуле (**фагозоми**) који се спајају са примарним лизозомима у секундарне лизозоме у којима се завршава деструкција фагоцитованог материјала.

Пиноцитоза



- Пиноцитоза се одвија без учешћа рецептора.
- Уноси се мала количина течности посредством кавеола које затим формирају пиноцитозну везикулу
- Пиноцитозна везикула се фузионише са ендозомима и лизозомима чији ензими разграђују унете супстанце.

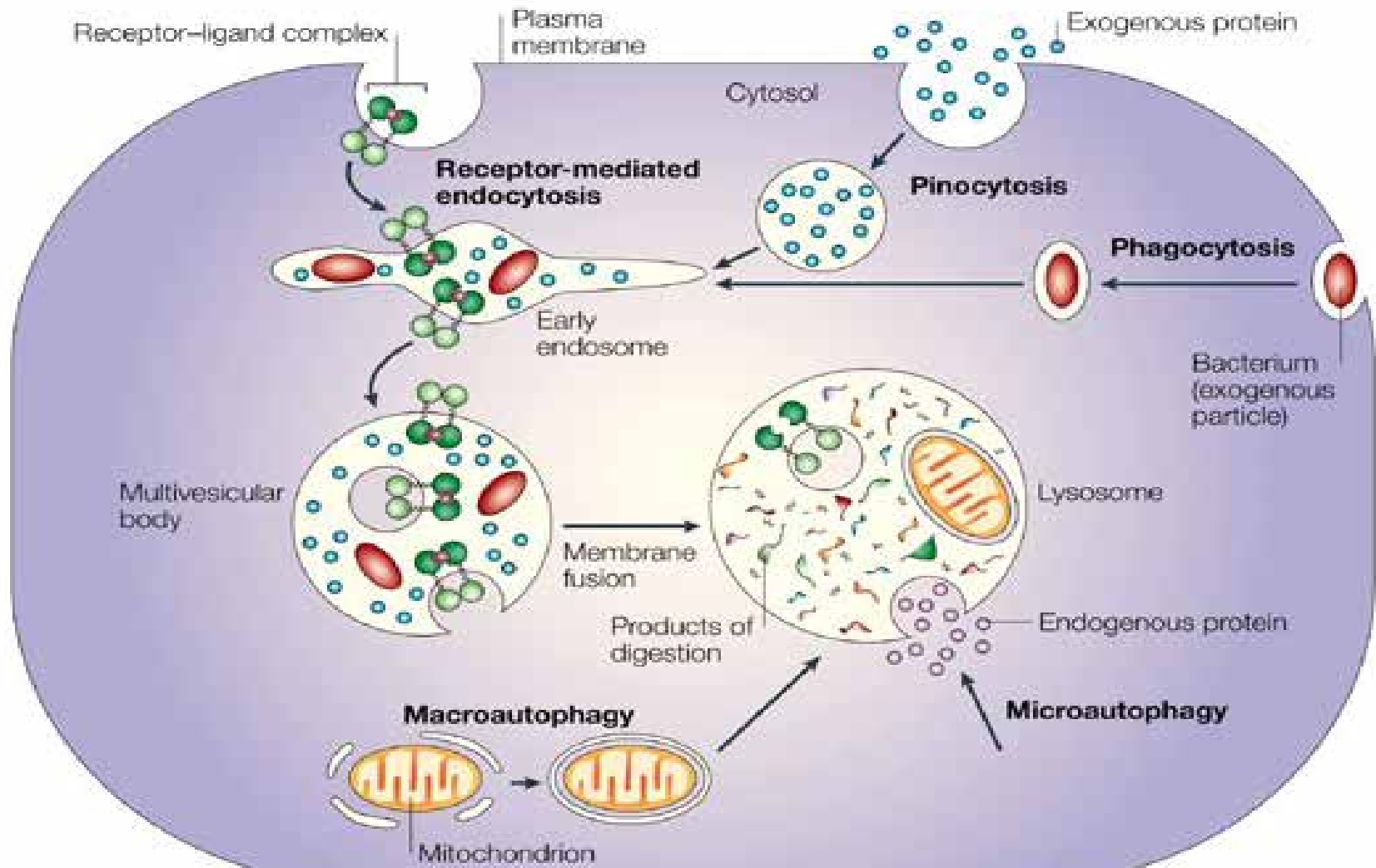
Рецептогена ендцитоза



На овај начин уносе се хормони, фактори раста, VLDL, трансферин, вируси и токсини-**лиганди**

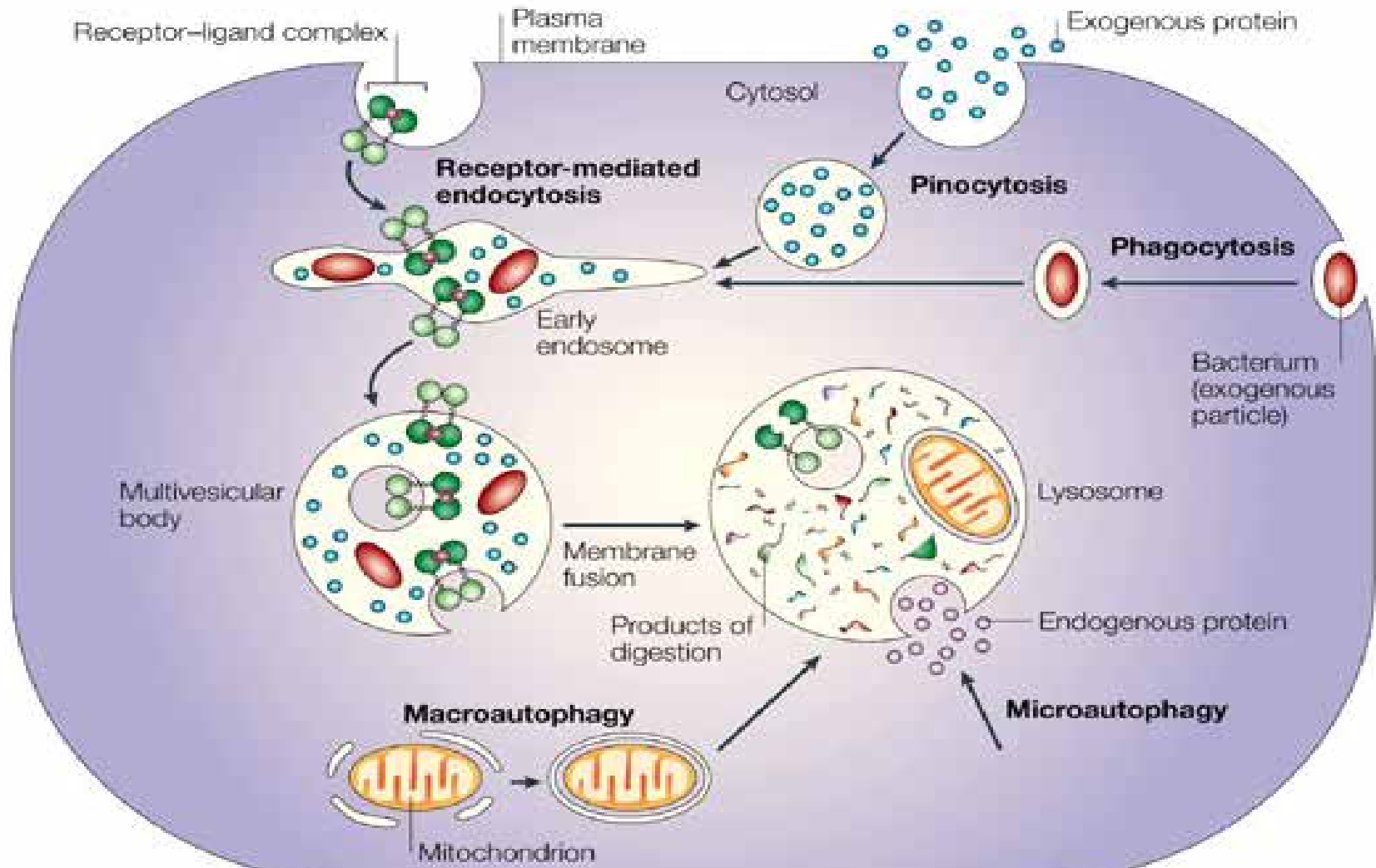
Карго рецептори интерреагују са протеином **клатрином**, који полимеризује и облаже најпре јамицу, затим и везикулу-клатрински омотач.

Рецептогена ендцитоза



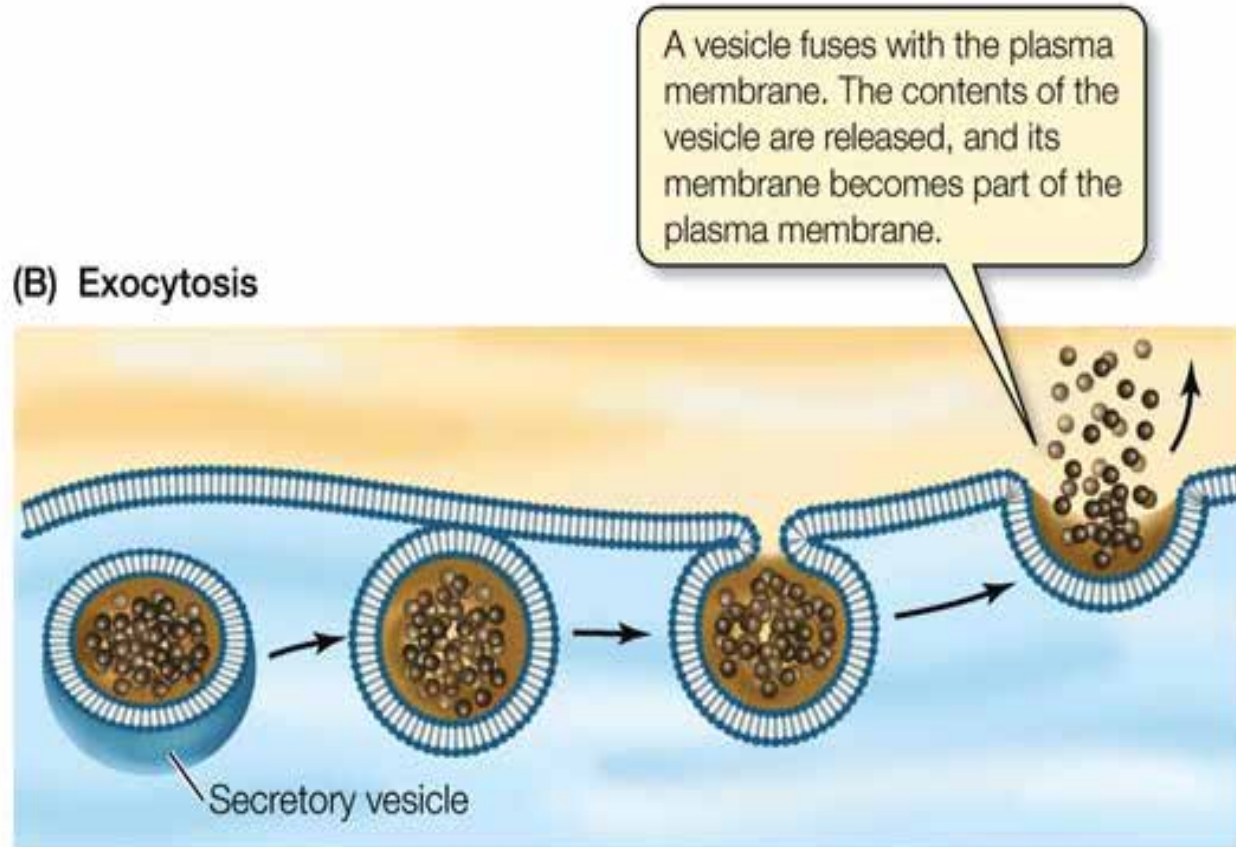
- Тако огољене везикуле стапају се међусобно формирајући **ране ендозоме**.
- **Касни ендозоми** настају или сазревањем раних или од већ постојећих структура - допуњавањем.
- Касни ендозоми се спајају са **лизозомима** у којима се под дејством ензима разлажу интернализоване супстанце.

Фагоцитоза



- Фагоцитозом се интернализују бактерије, протозое, гљивице, изумрле ћелије и њихови делови
- Макрофаг и неутрофил - фагоцити
- Рецептор се везује за страну честицу и фагоцит је псеудоподијом увлачи у цитоплазму
- Фагоцитна везикула-фагозом; стапањем са лизозомима-фаголизозоми-разградња

Егзоцитоза



- Егзоцитозом се ослобађа продукт ћелијске синтезе.
- Секреторна везикула се стапа са плазмалемом и продукт синтезе избацује екстрацелуларно

Цитоплазма

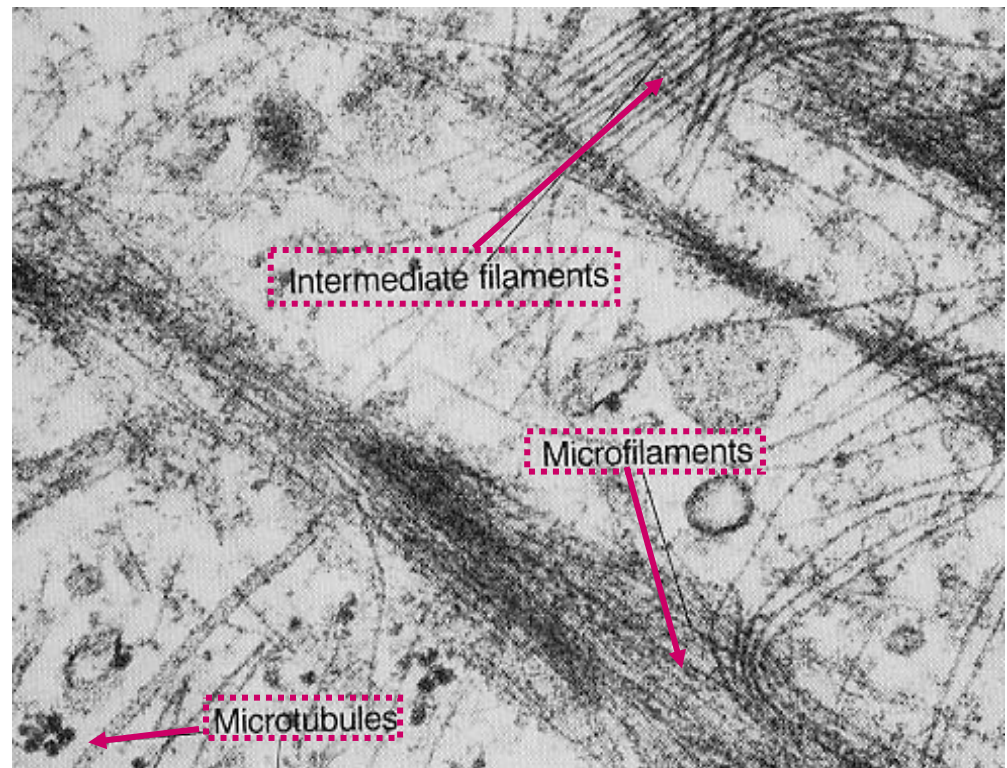
Цитоплазма

- **Цитоплазму** чини целокупан садржај ћелије који испуњава простор између једровог омотача и плазмалеме.
- Компоненте цитоплазме су:
- **Цитоскелет** – систем филамената и тубула укључених у одржавање облика ћелија, кретање ћелије, као кретање органела и макромолекула унутар ћелије.
- **Органеле** – метаболички активне субцелуларне структуре одговорне за различите активности ћелије.
- **Инклузије** – метаболички инертни продукти ћелијског метаболизма или депои хранљивих супстанци.
- **Цитосол** – флуидни матрикс кога сачињавају вода, нуклеотиди, аминокиселине, протеини, ензими, метаболички продукти, РНК, глукоза, АТП и неоргански јони.

Цитоскелет

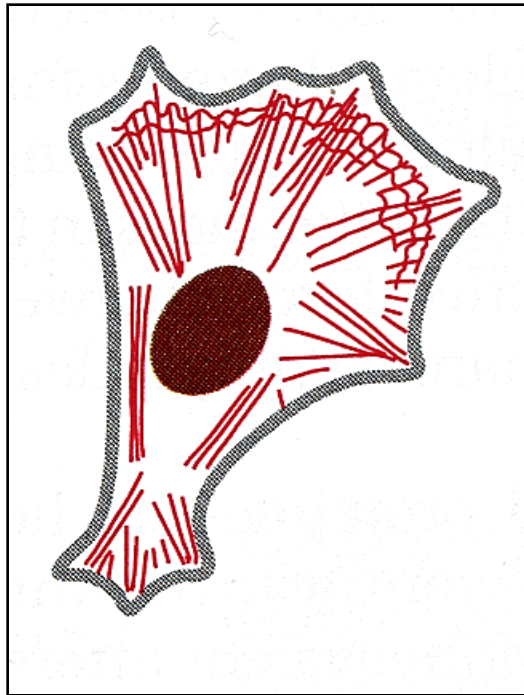
Цитоскелет

- Цитоскелет чини тродимензионална мрежа протеинских филамената и цевчица која пружа потпору ћелији, одређује њен облик и положај органела у цитоплазми.
- Компоненте цитоскелета су:
- **Микрофиламенти**
- **Интермедијарни филаменти**
- **Микротубули**

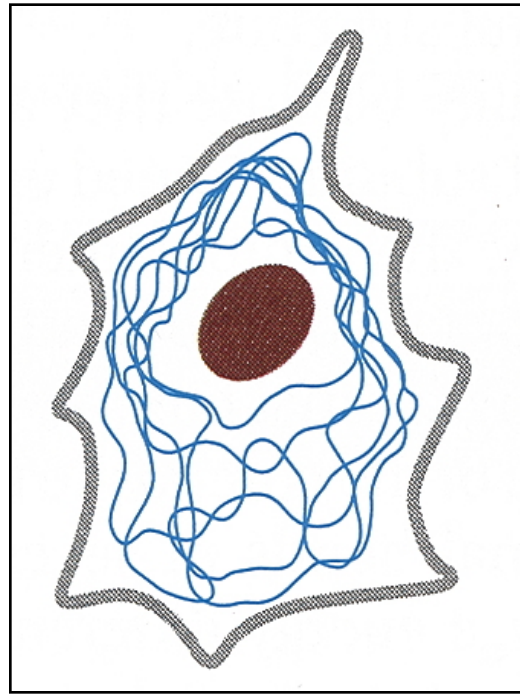


Елементи цитоскелета

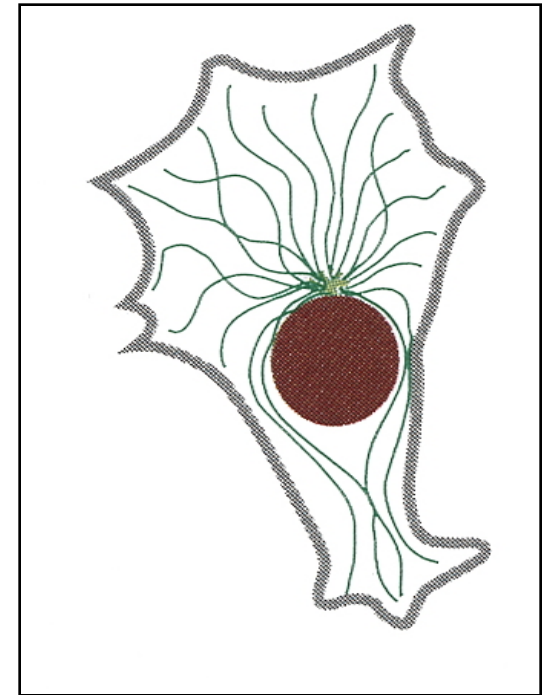
актински филаменти



интермедијарни филаменти

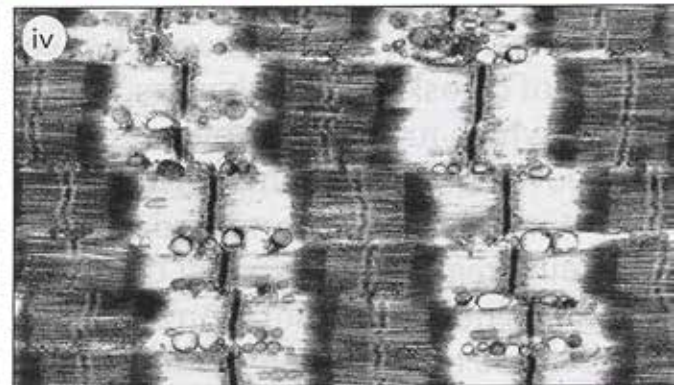
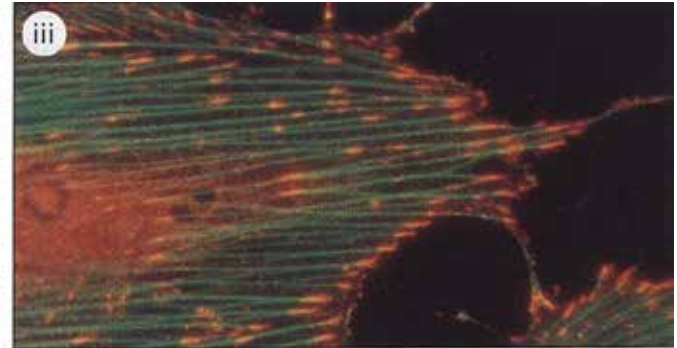
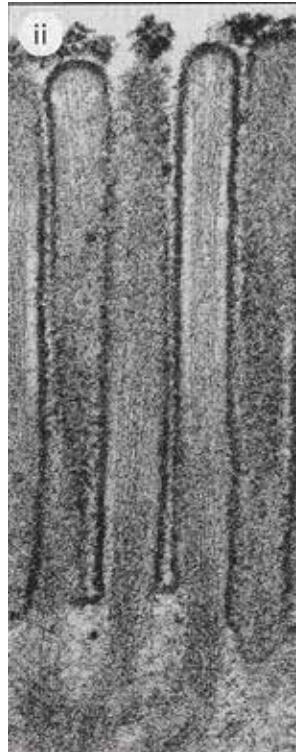
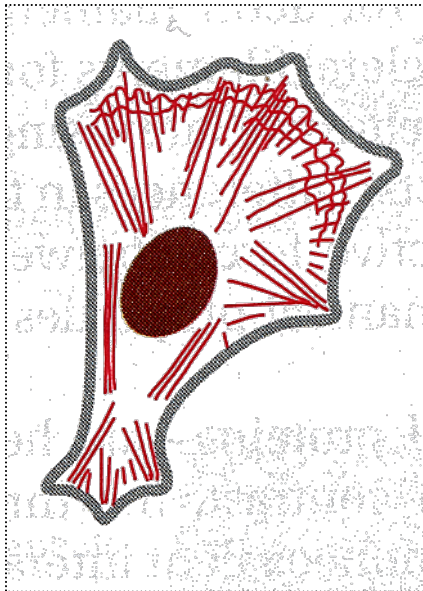


микротубули



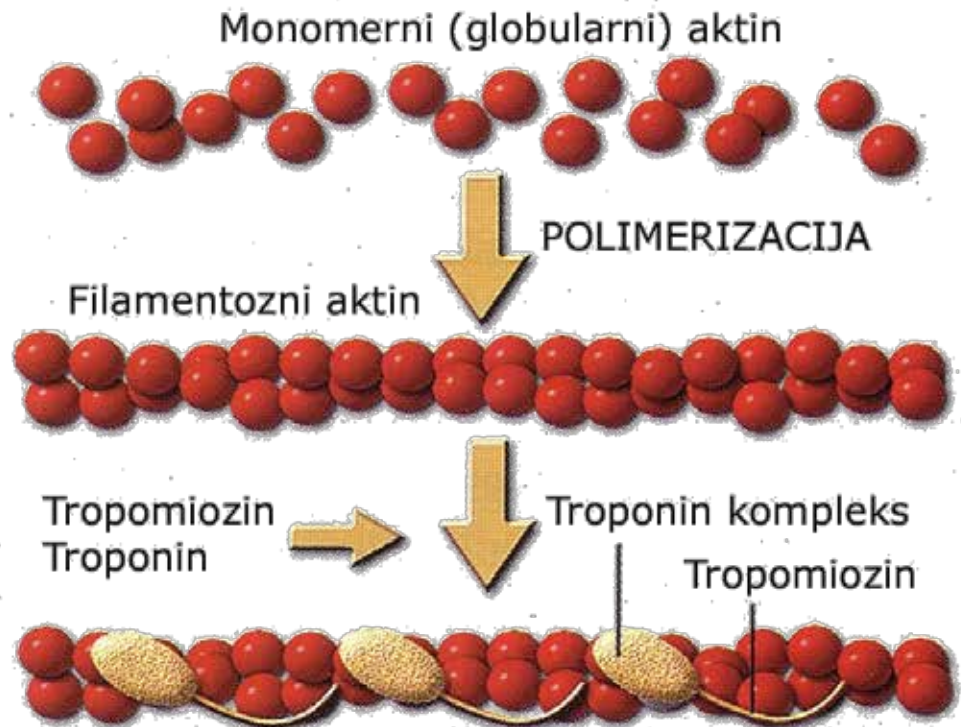
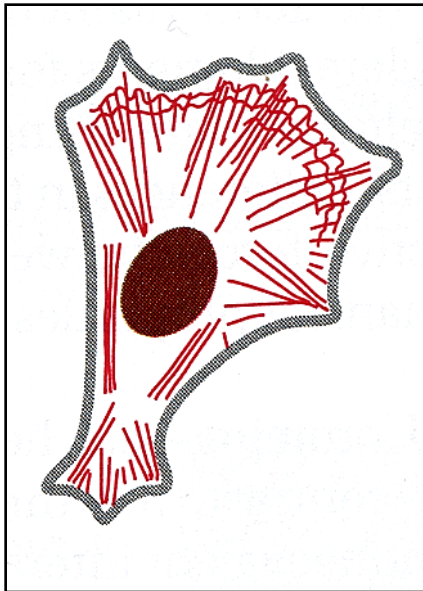
Актински филаменти и микротубули сталном поларизацијом и деполаризацијом мењају своју дужину, док су интермедијарни филаменти знатно стабилније структуре

Актински филаменти (микрофиламенти)



Најтањи филаменти цитоскелета (зову се још и **микрофиламенти**) просечног пречника 6нм. Настају полимеризацијом глобуларних субјединица Г актина. Формирају снопове у ћелији, дају потпору, како ћелији, тако **микровилима** и **стереоцилијама** (фимбрин и вилин)

Актински филаменти



Сачињавају их два ланца полимеризованих ланаца мономера **Г актина** (43кДа) распоређених у облику хеликса, са брзорастућим (+) (капа) и спорорастућим (-) полом градећи тако Ф актин или актински филамент (микрофиламент) (алфа, бета и гама)

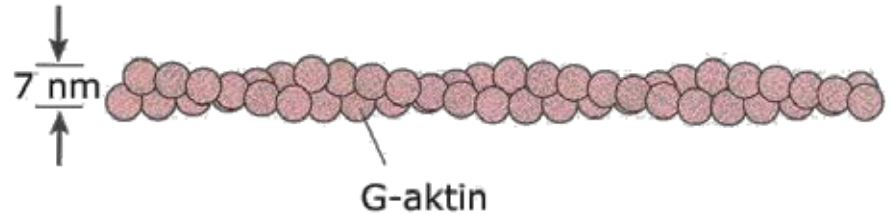
Актински филамент (Ф-актин)

- Јавља се у 6 изоформи

α – скелетни α – срчани

α – васкуларни α – ентерични

β и γ – цитоплазматски (у немишићним ћелијама)



- **Ф актин** своје бројне функције остварује у интеракцији са великим бројем **актин везујућих протеина**
 - **тропомиозин** – стабилизација Ф актина
 - **миозин II** – клижење Ф актина у мишићним ћелијама (контракција)
 - **миозин I** – кретање везикула дуж Ф актина
 - **фимбрин, фасцин и α – актинин** – уснопљавање актинских филамената
 - **филамин** – унакрсно повезивање Ф актина
 - **спектрин I/II** – унакрсно повезивање Ф актина у скелету ћелијске мембране

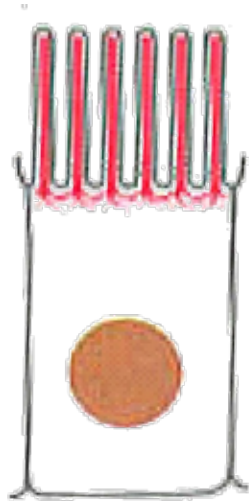
Половина Г актина је слободна у цитосолу, половина је полимеризована. Деполимеризацијом се мења вискозност и контрактилност цитоплазме

Функције актинских филамената

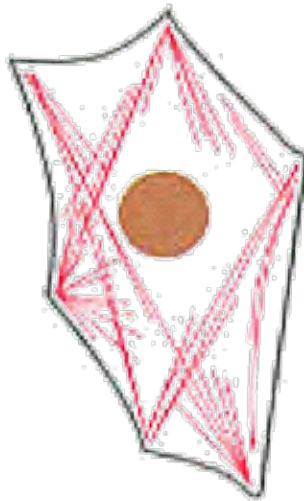
- Кретање ћелије ("пузање") **стрес** влакна
- Дају ћелијама контрактилну снагу
- Заједно са моторним протеином миозином одговорни за мишићну контракцију
- Учествоју у повезивању ћелије са суседним ћелијама и екстрацелуларним матриксом
- Чине скелет бројних специјализација слободних ћелијских површина (микровили, стереоцилије, филоподије, ламелоподије)

Распоред актинских филамената у ћелији

Микровили
и терминална мрежа



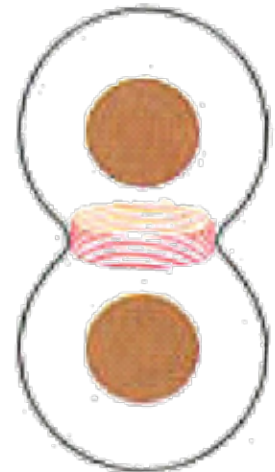
“Стрес” влакна
и ћелијски кортекс
ектоплазма
филамин



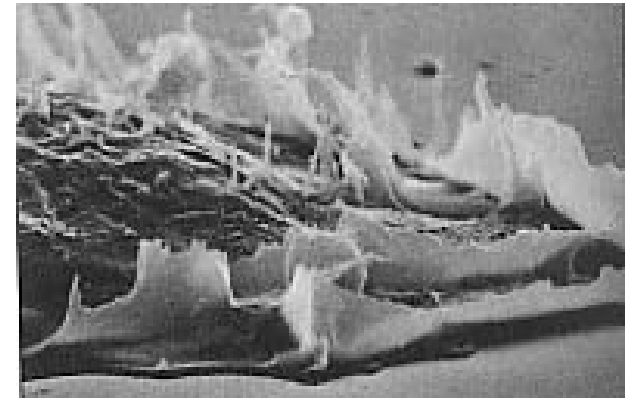
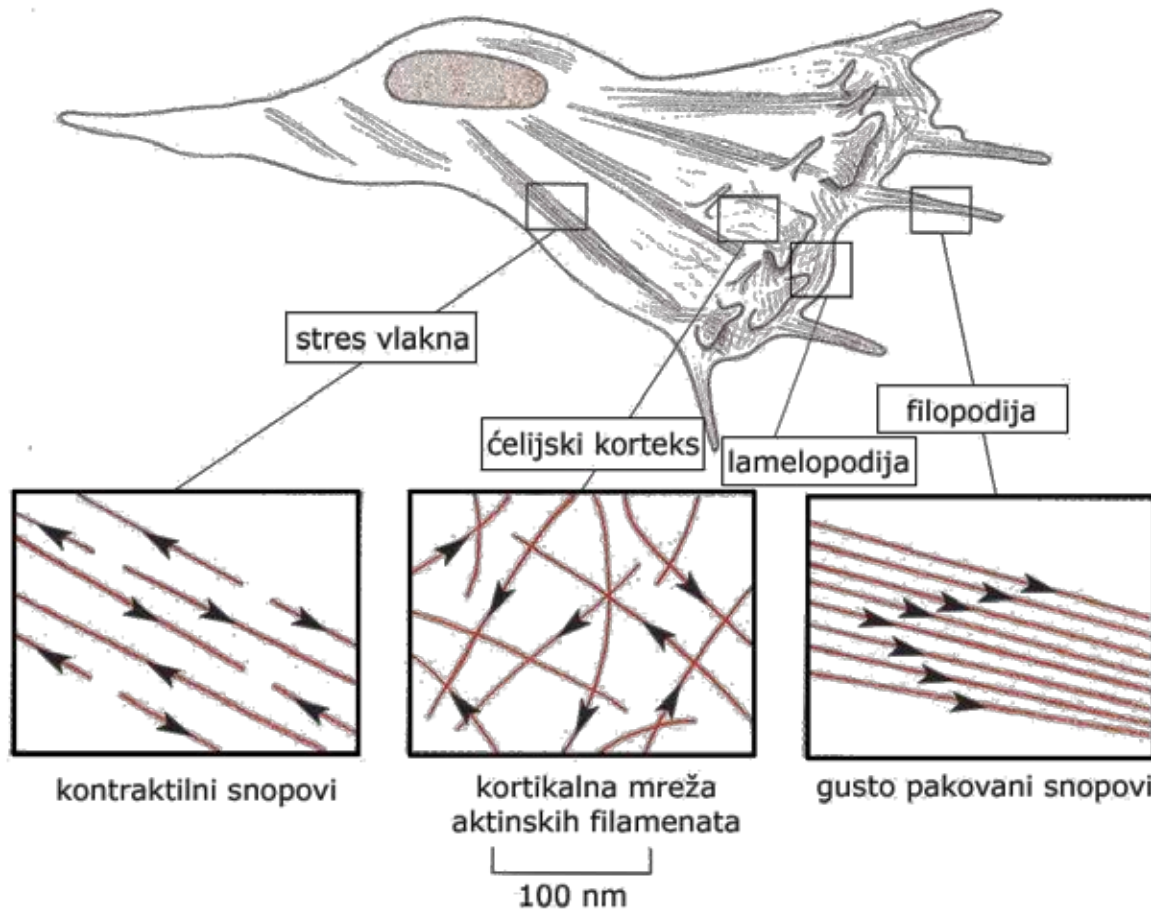
У филоподијама и
ламелоподијама



Контракtilни прстен
у току ћелијске деобе

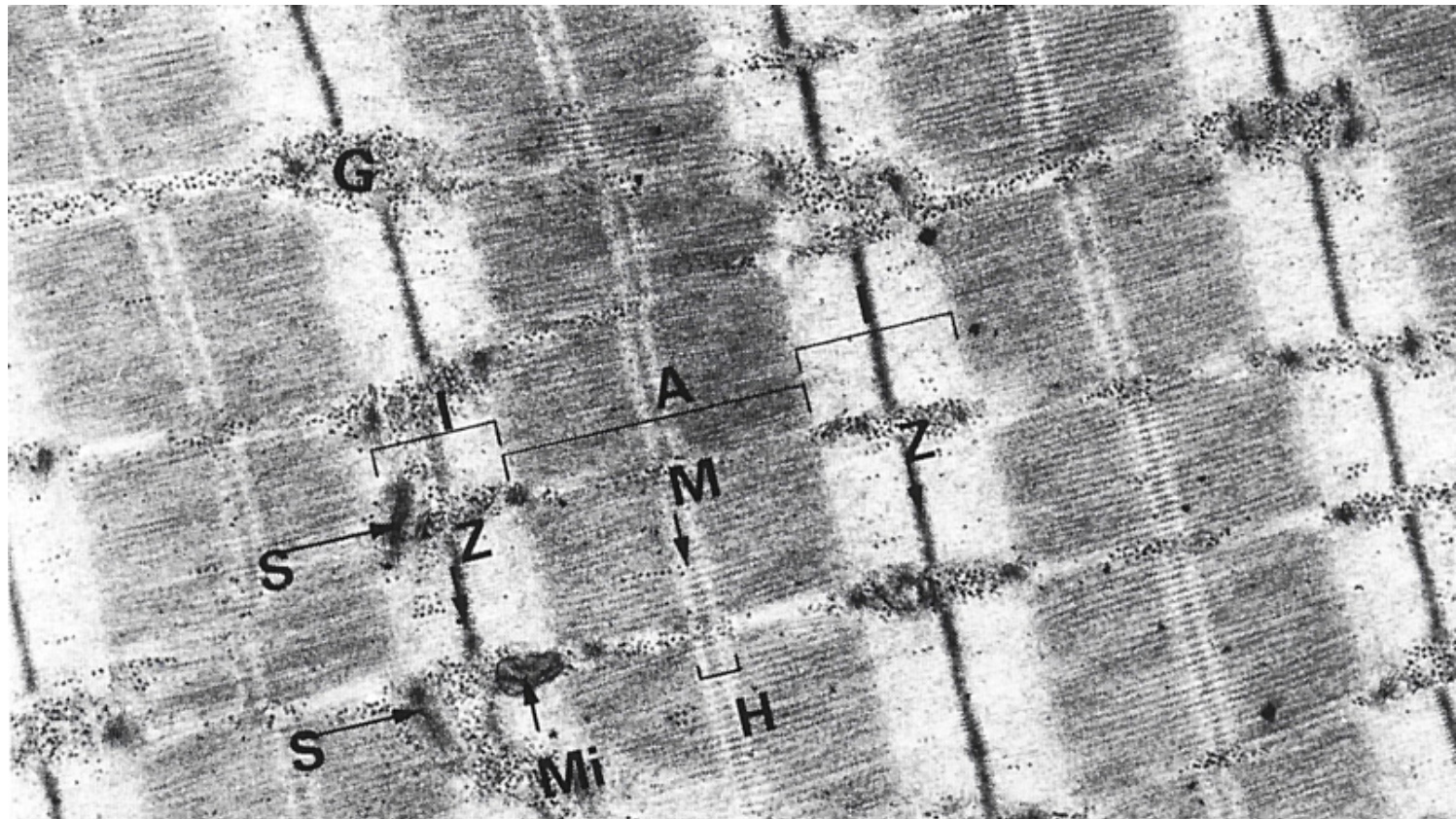


Распоред актинских филамената у ћелији



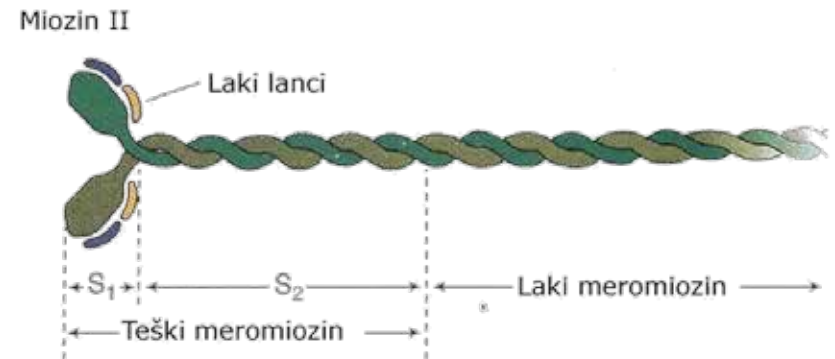
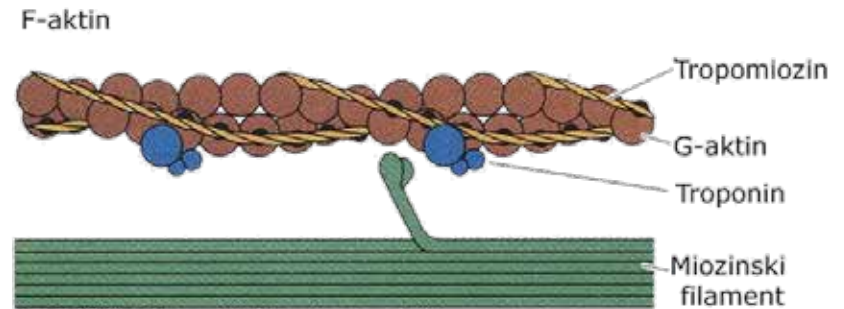
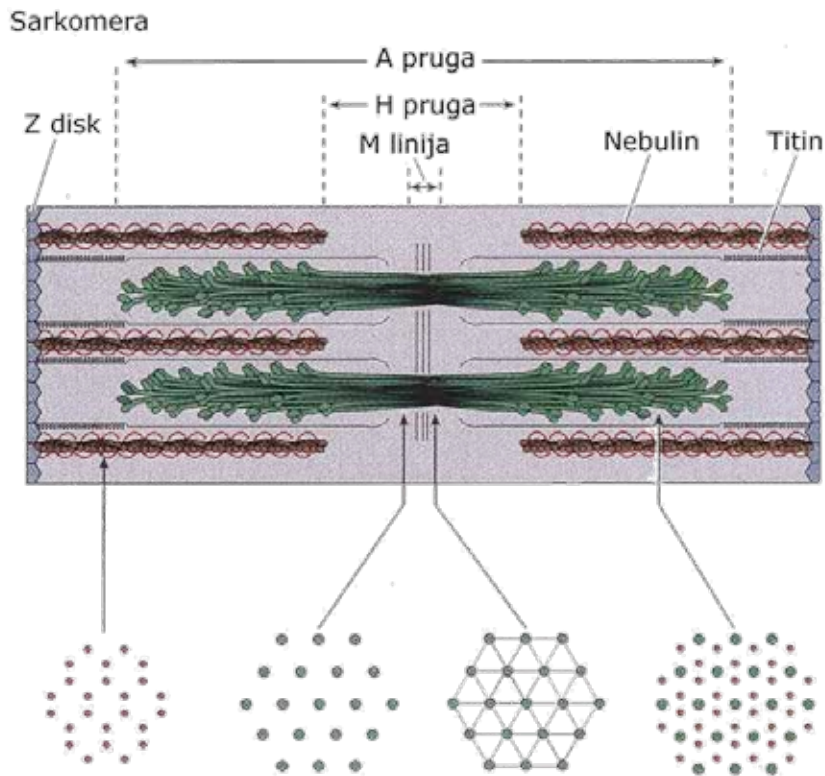
Постоје у три облика:
Ламелоподије и филоподије
Ћелијски korteks
Стрес влакна
Повезује их **филамин**

Распоред актинских филамената у ћелији

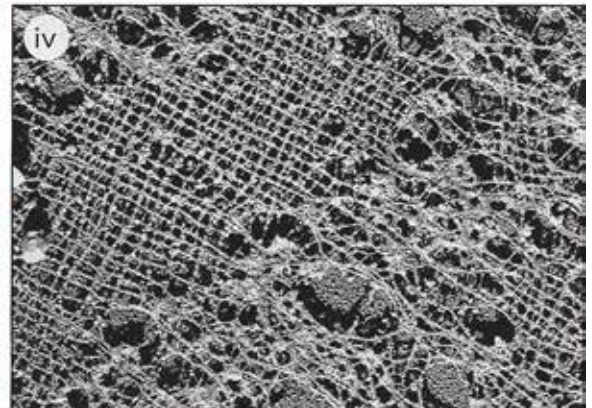
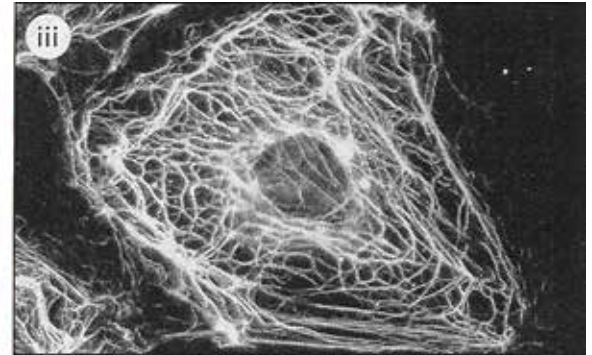
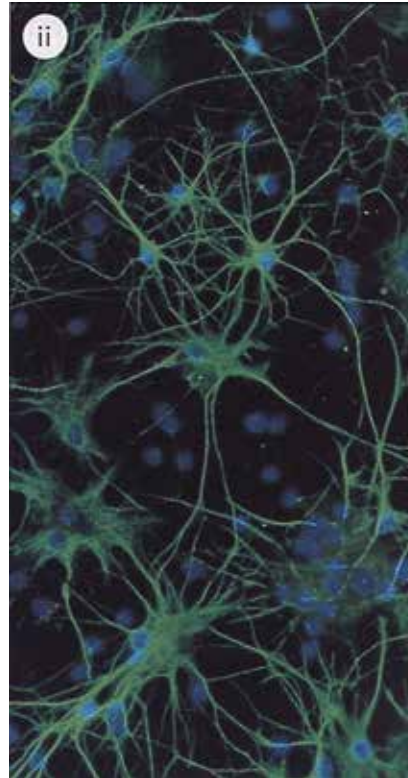
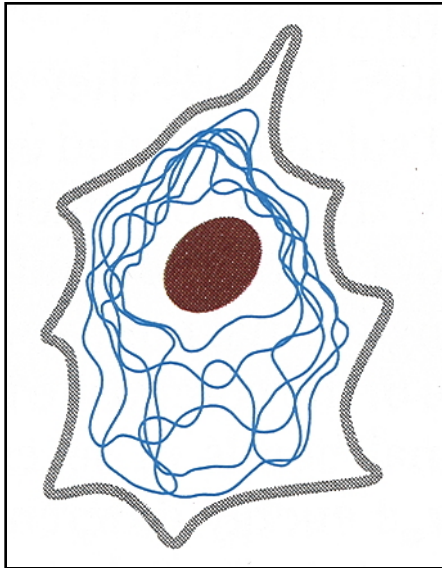


Заједно са дебелим миозинским филаментима актински филаменти граде **саркомеру** – основну контрактилну јединицу скелетне и срчане мишићне ћелије

Распоред актинских филамената у ћелији



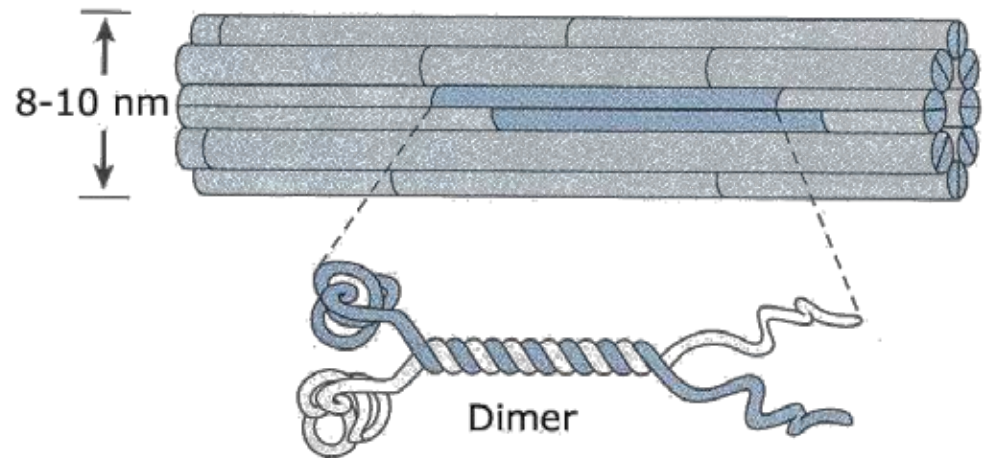
Интермедијарни филаменти



Ткивно-специфични филаменти цитоскелета просечног дијаметра од 10 до 12 нм

Интермедијарни филаменти

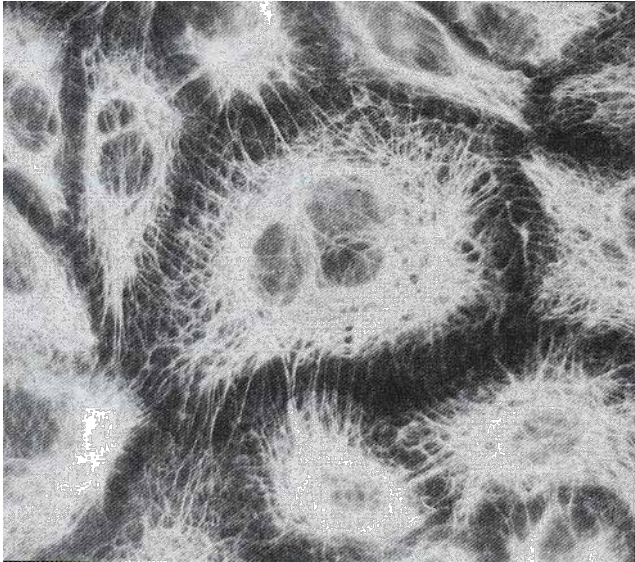
- Интермедијарни филаменти пружају механичку потпору ћелији.
- Одређују положај једра и органела.
- Учествоју у формирању дезмозома и хемидезмозома.



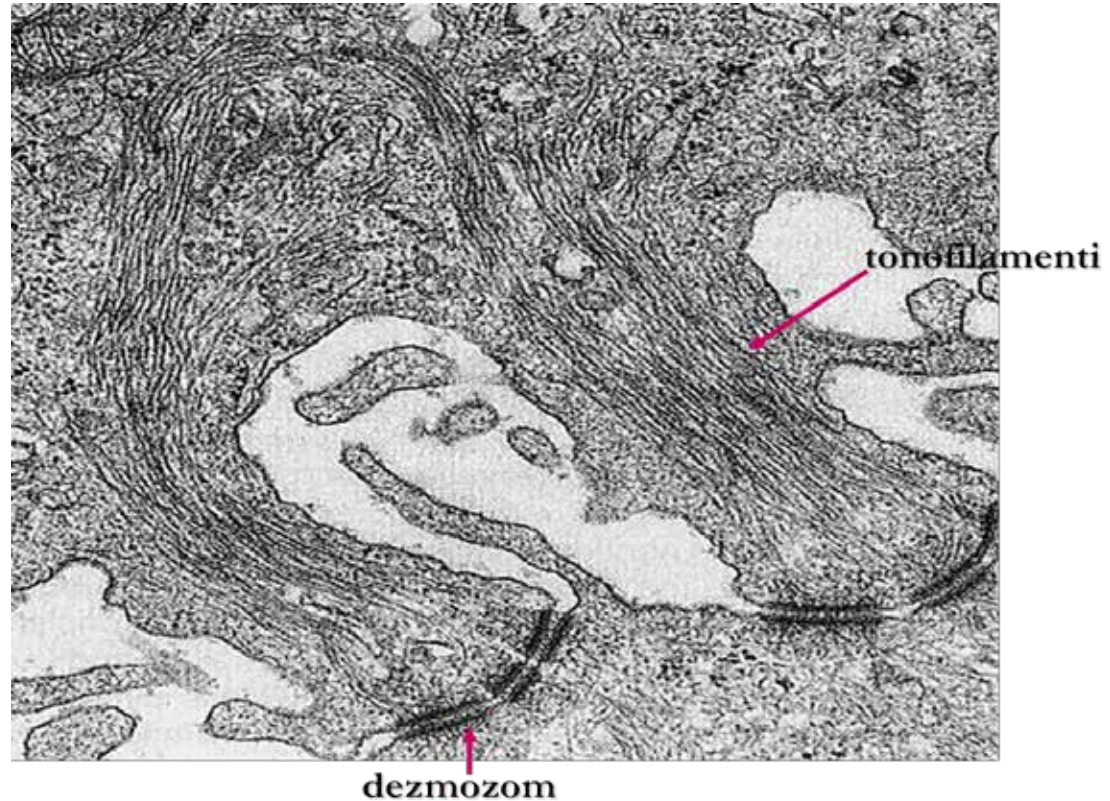
Интермедијарни филаменти

- У интермедијарне филаменте спадају:
- **Кератински филаменти** – цитокератини или тонофиламенти (присутни су у епителним ћелијама, посебно су изражени у кератиноцитима)
- **Виментински филаменти** (присутни су у ћелијама мезенхимског порекла)
- **Дезмински филаменти** (присутни су у мишићним ћелијама)
- **Неурофиламенти** (налазе се у неуронима, постоје три типа: NF-L, NF-M и NF-H)
- **Глијафиламенти (GFAP)** (налазе се у астроцитима, олигодендроцитима, микроглији)
- **Нуклеарни ламини (А, Б, Ц)** (локализовани су око једра, постоје три типа: филагрин, синамин и плектин)

Кератински филаменти - тонофиламенти



- Типични ИФ епителних ћелија
- Снопови око једра и у већем делу цитоплазме
- Постоји **преко 20 врста**

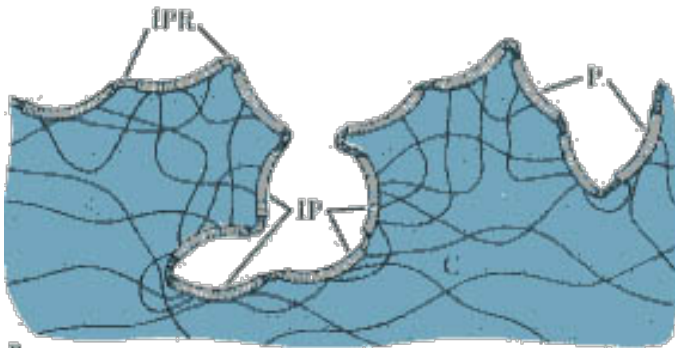


Кератински филаменти - тонофиламенти

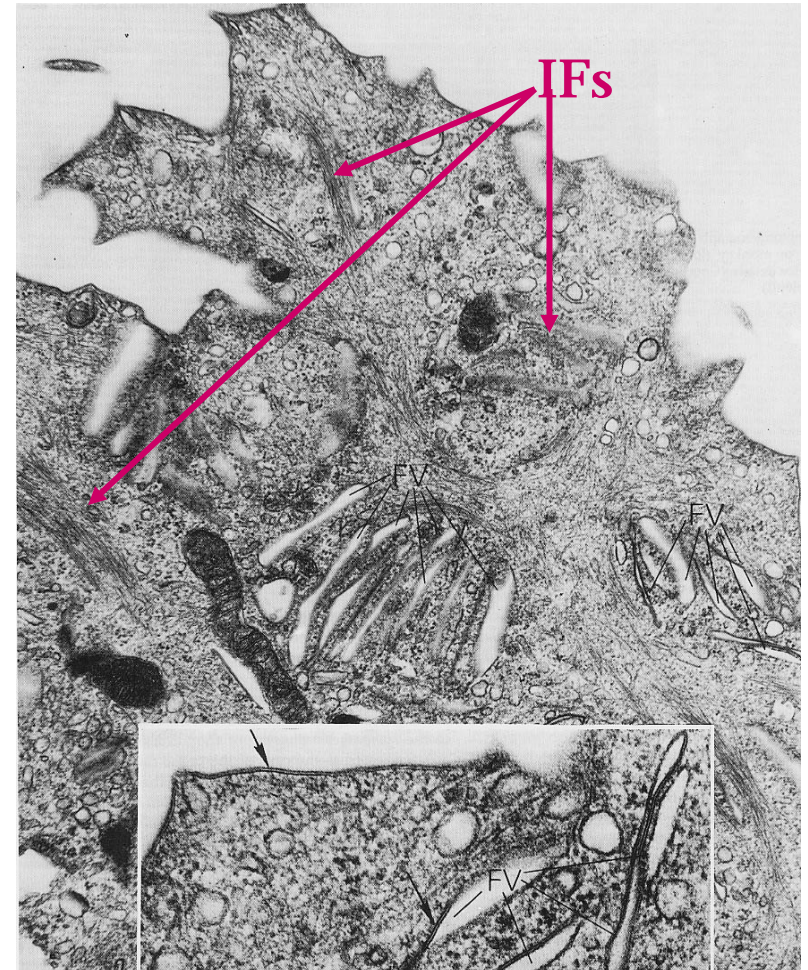
- Кератински ИФ посебно важну улогу играју при трансформацији епителних ћелија у прелазном епитељу мокраћне бешике



A *distendirana v. urinaria*

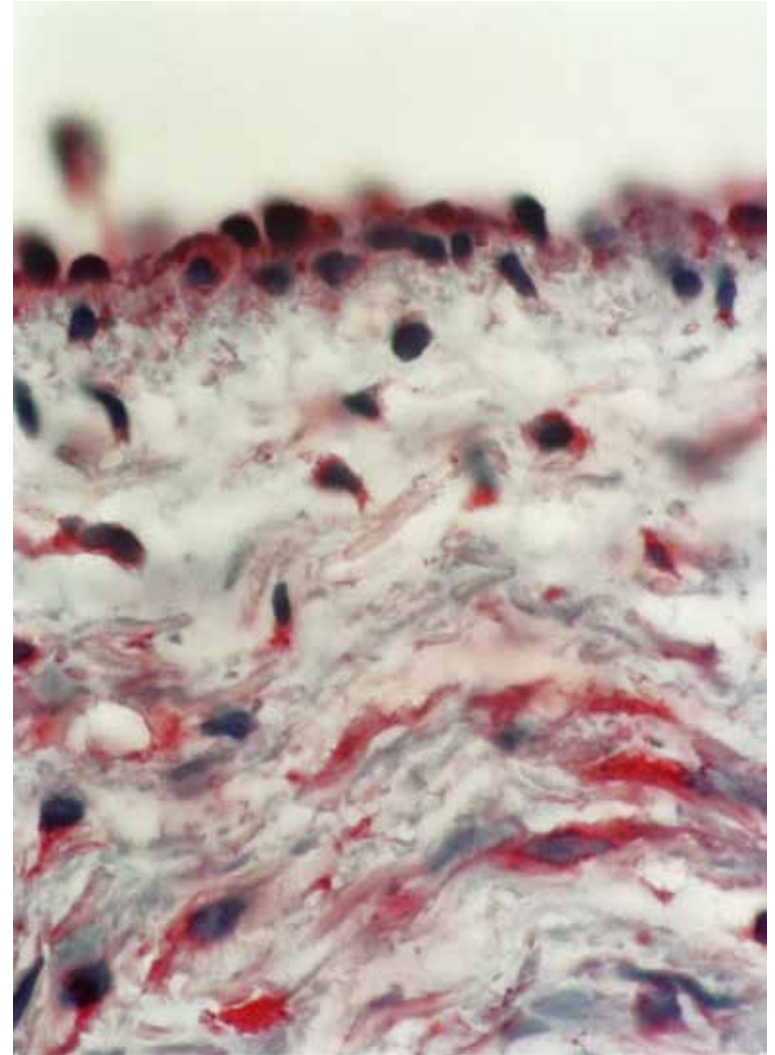


B *relaksirana v. urinaria*

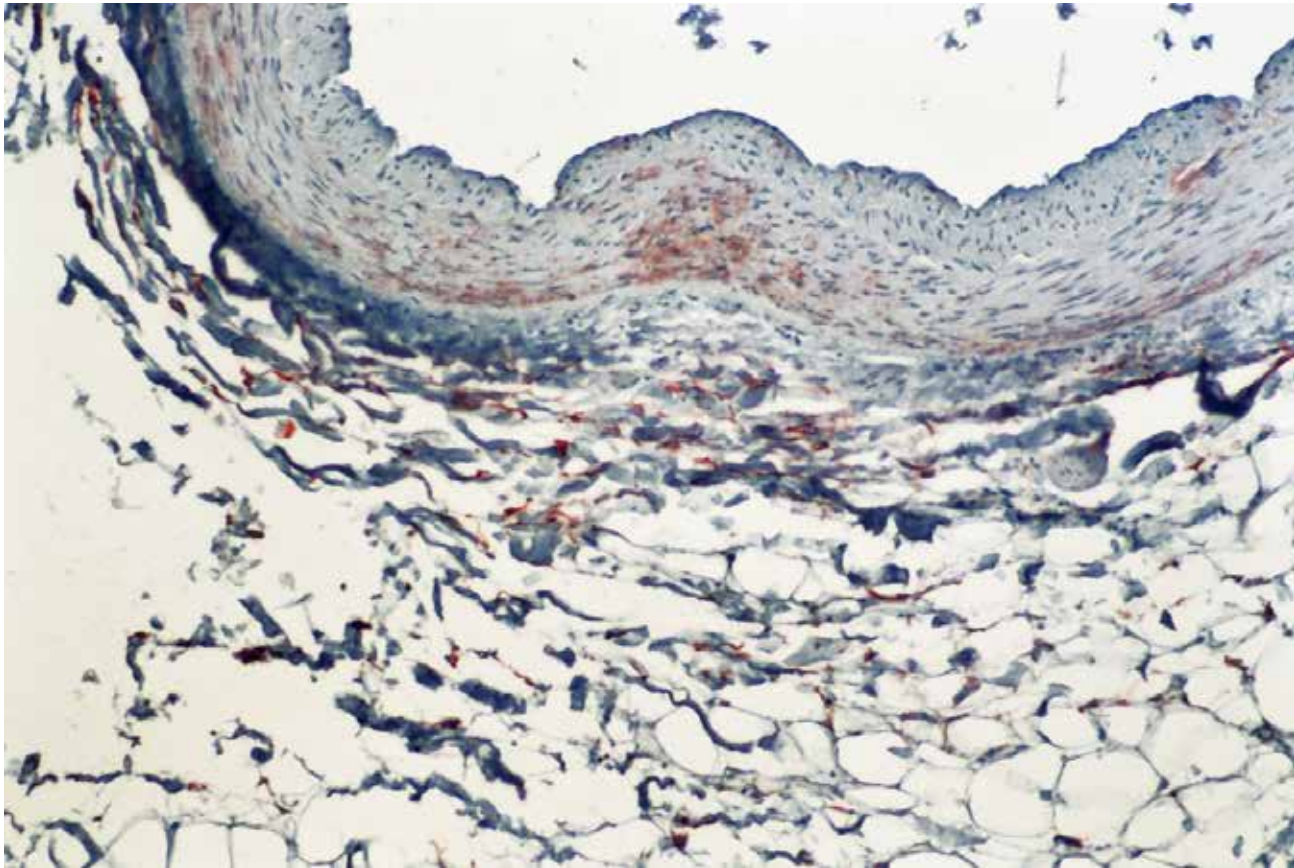


Виментински филаменти

- Виментински филаменти саграђени су од протеина виментина.
- Налазе се у цитоплазми ћелија **мезенхимског порекла**: фибробласта, ендотелних ћелија, глатких мишићних ћелија, хондроцита, лимфоцита и ћелија крви.
- Неке од наведених ћелијских популација **пored виментинских** садрже **и друге типове** интермедијарних филамената.
- Тако васкуларне глатке мишићне ћелије **коекспримирају виментин и дезмин**, а глијалне ћелије виментин и **кисели глијални протеин (ГФАП)**.



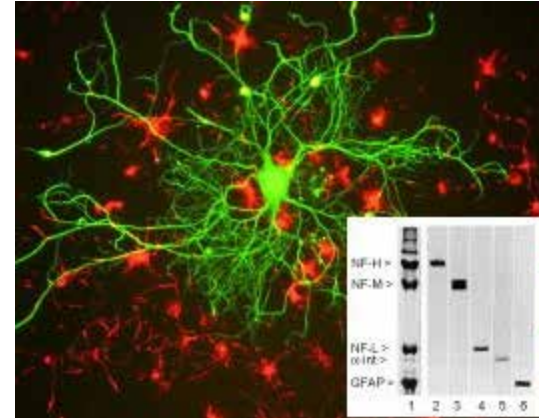
Дезмински филаменти



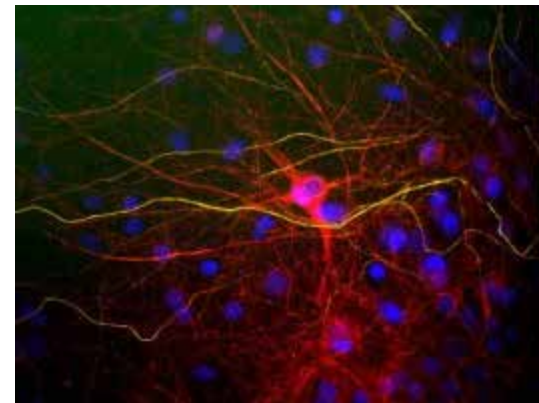
- Дезмински филаменти изграђени су од протеина дезмина. Заступљени су у цитоплазми дифернцираних глатких, скетених и срчаних мишићних ћелија.

Неурофиламенти

- Неурофиламенти су присутни у цитоплазми **неурона** и пружају се дуж аксона.
- Обухватају три основне класе филамената према тежини ланца: НФ-Л, НФ-М и НФ-Х.
- У неким ткивима (ретина – хоризонтални неурони) **коекспримирају се са виментином**.

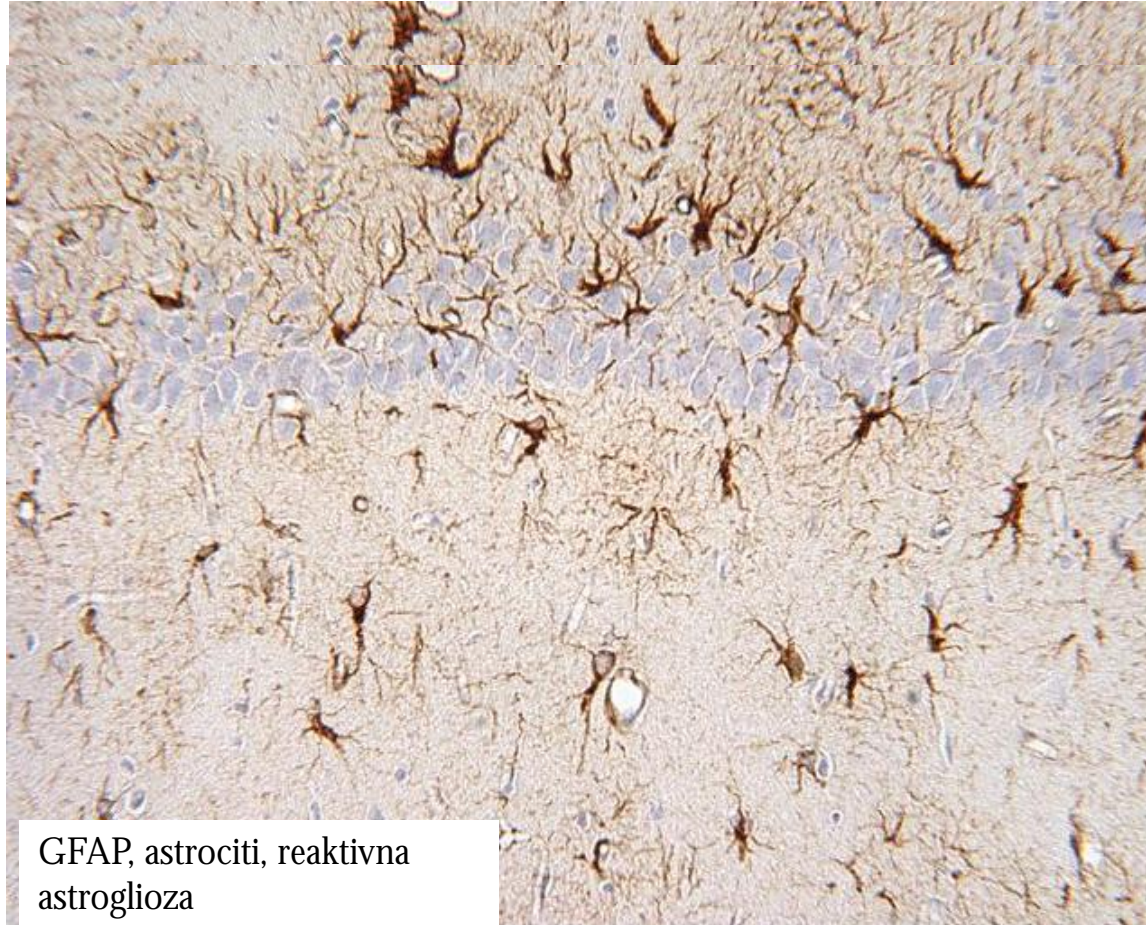


NF-L и α -interneksin



NF-H и NF-L

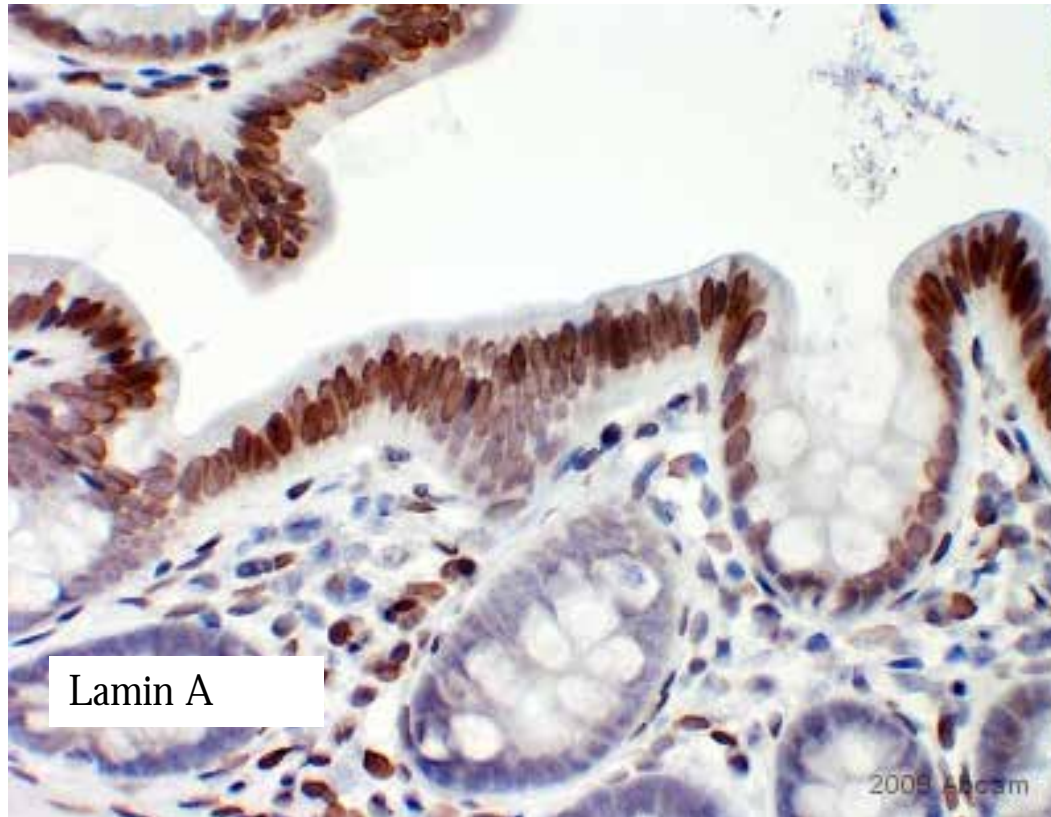
Глијални филаменти



GFAP, astrociti, reaktivna
astroglioza

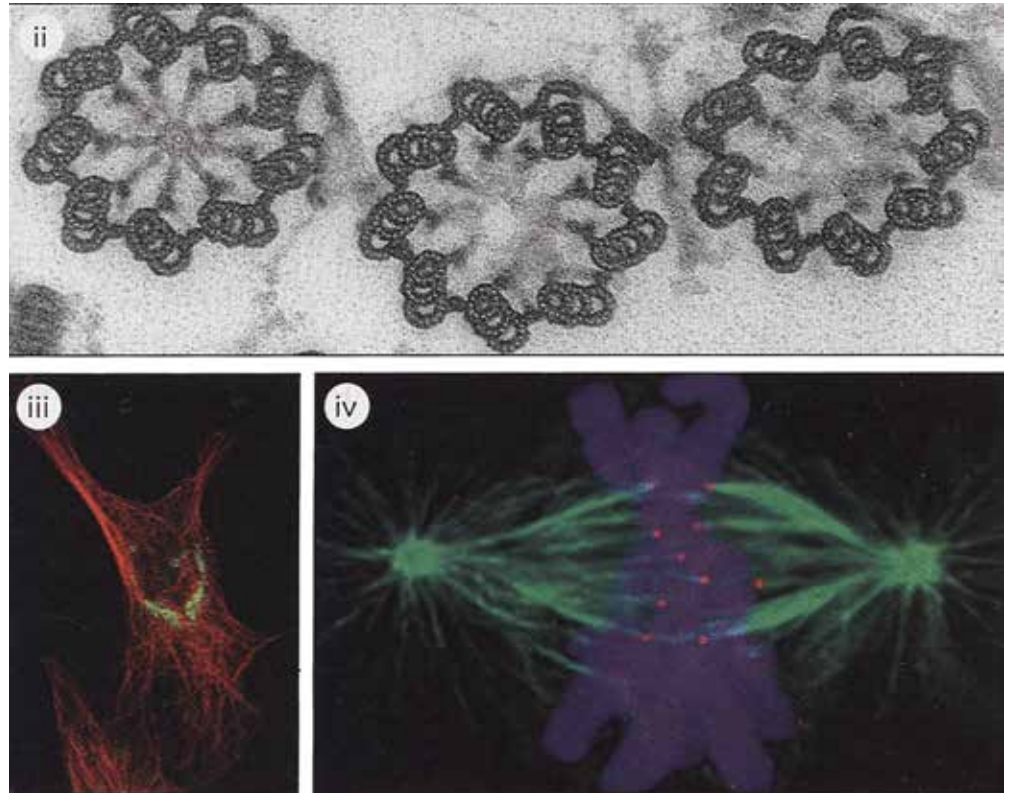
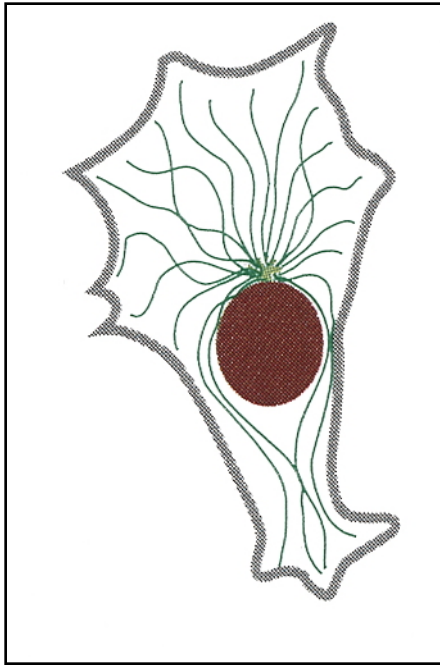
- **Глијафиламенти** (ГФАП) су интермедијарни филаменти астроцита, олигодендроцита, микроглије, Шванових и сателитских ћелија, као и ћелија које су пореклом од неуроглије (питуицити)

Нуклеарни ламини



- **Нуклеарни ламини** (А, Б, Ц) су нтермедијарни филаменти локализовани око једра ћелије: филагрин, синамин и плекин. Представљају кључне филаменте за одржавање интегритета једровог омотача и морфологије ћелије.

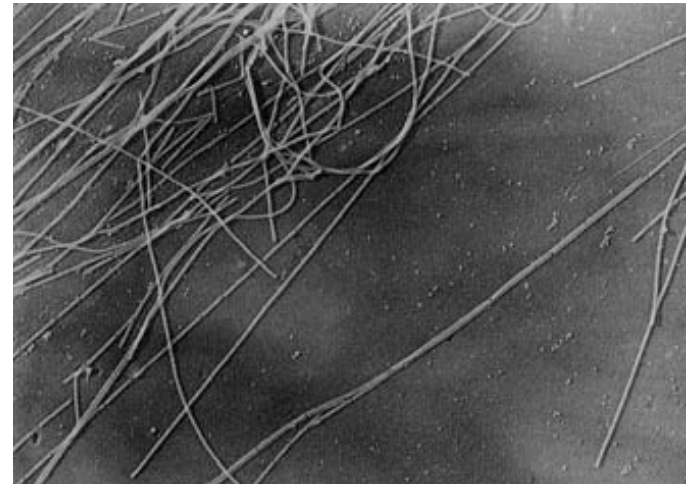
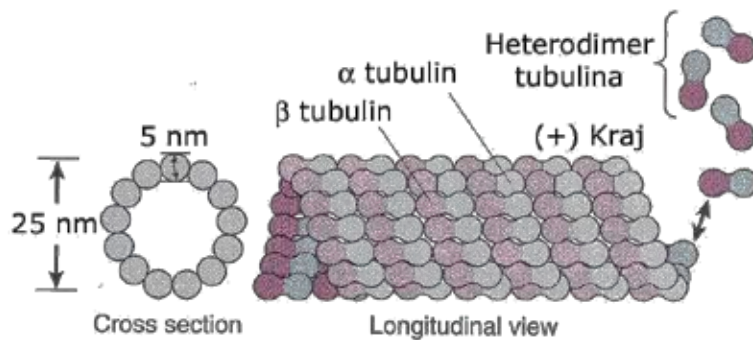
Микротубули



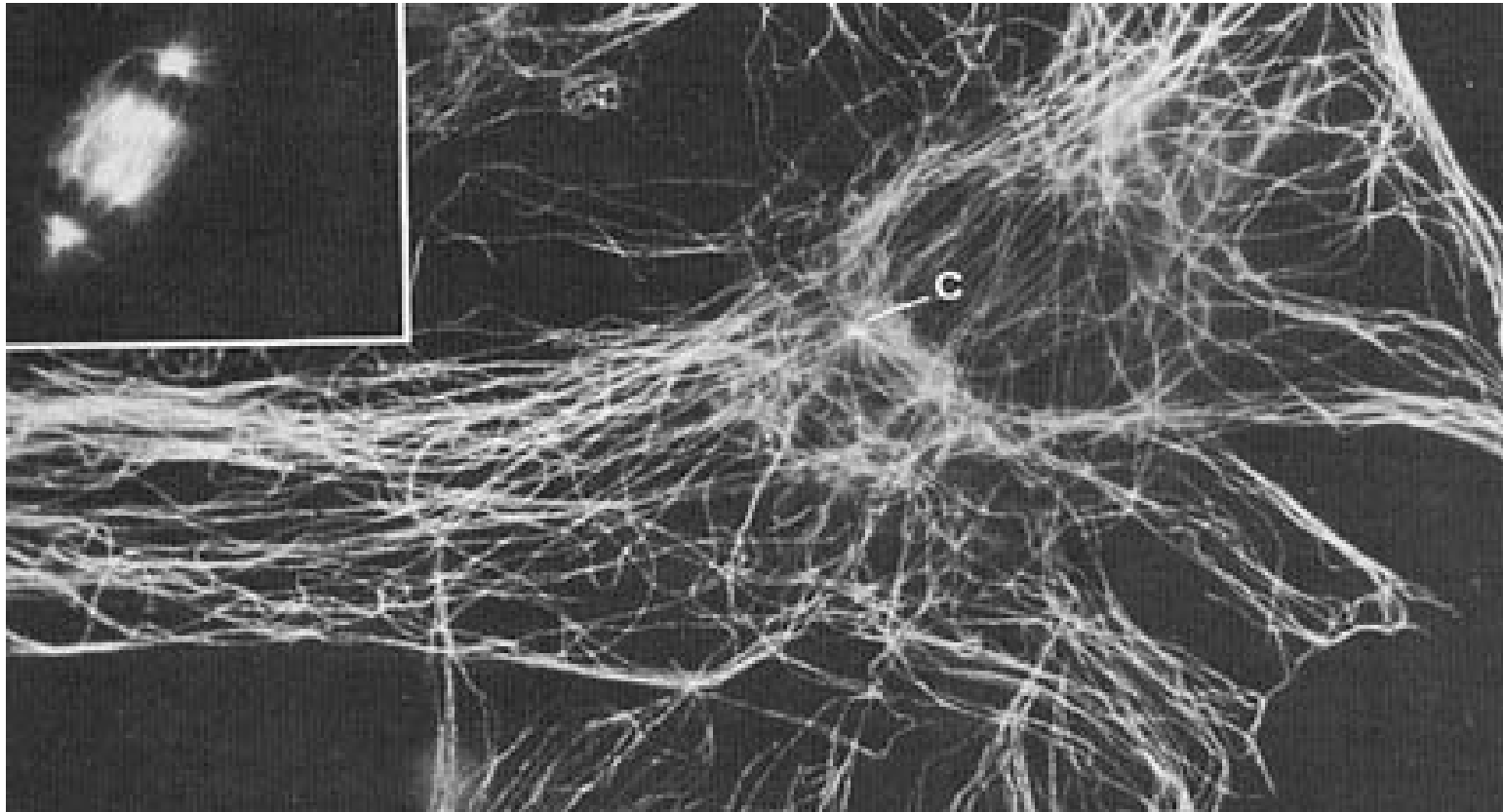
Најдебљи филаменти цитоскелета дијаметра 25 нм

Микротубули

- Представљају **најчвршће елементе** цитоскелета.
- Настају **полимеризацијом мономерних јединица**, хетеродимера α и β тубулина у протофиламенте.
- Зид микротубула садржи 13 протофиламената
- Играју важну улогу у **интрацелуларном транспорту**.
- Граде **центриол** и **деобно вретено**.
- Сачињавају скелет **киноцилија** и **флагела**.

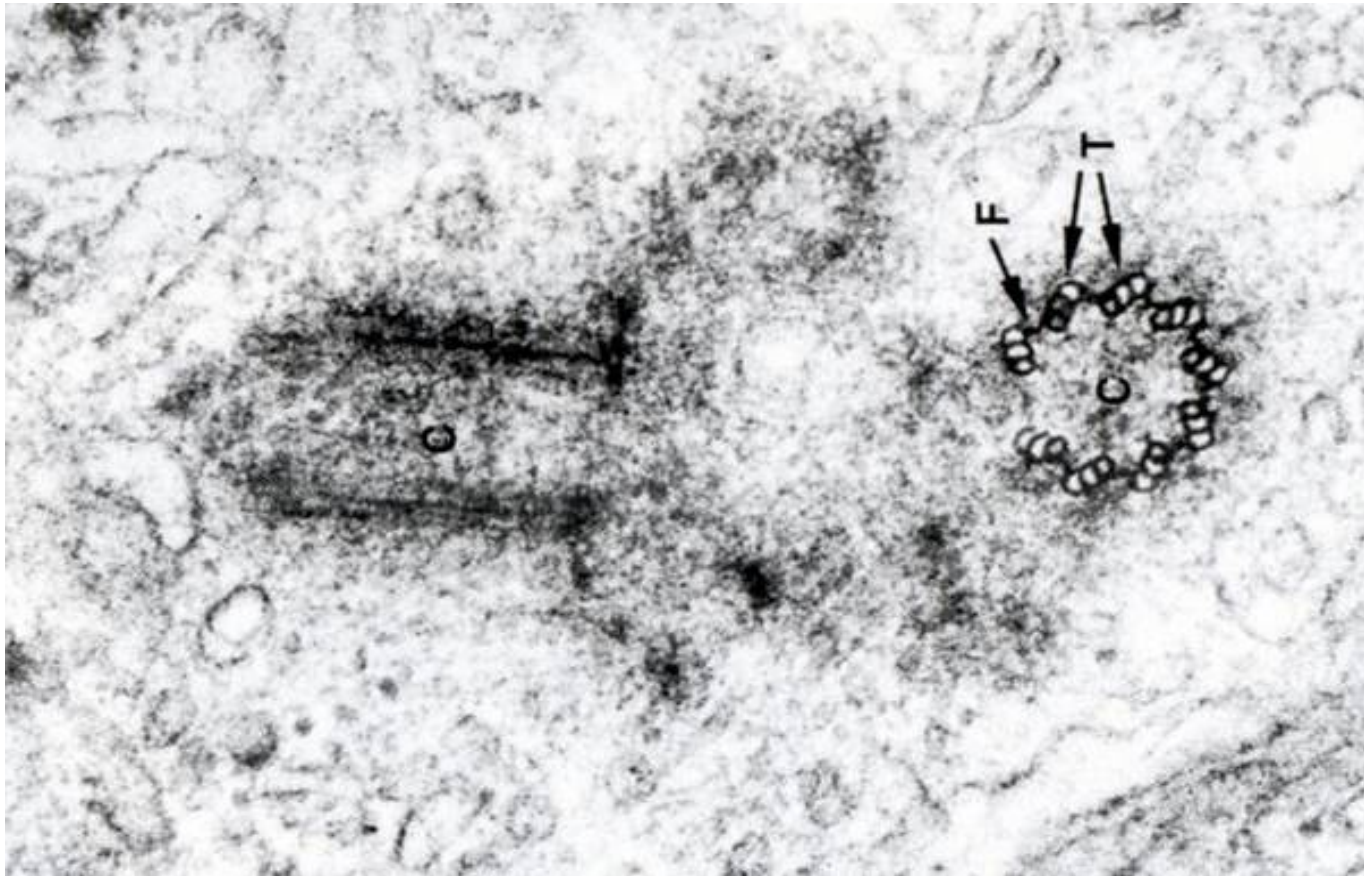


Распоред микротубула у ћелији



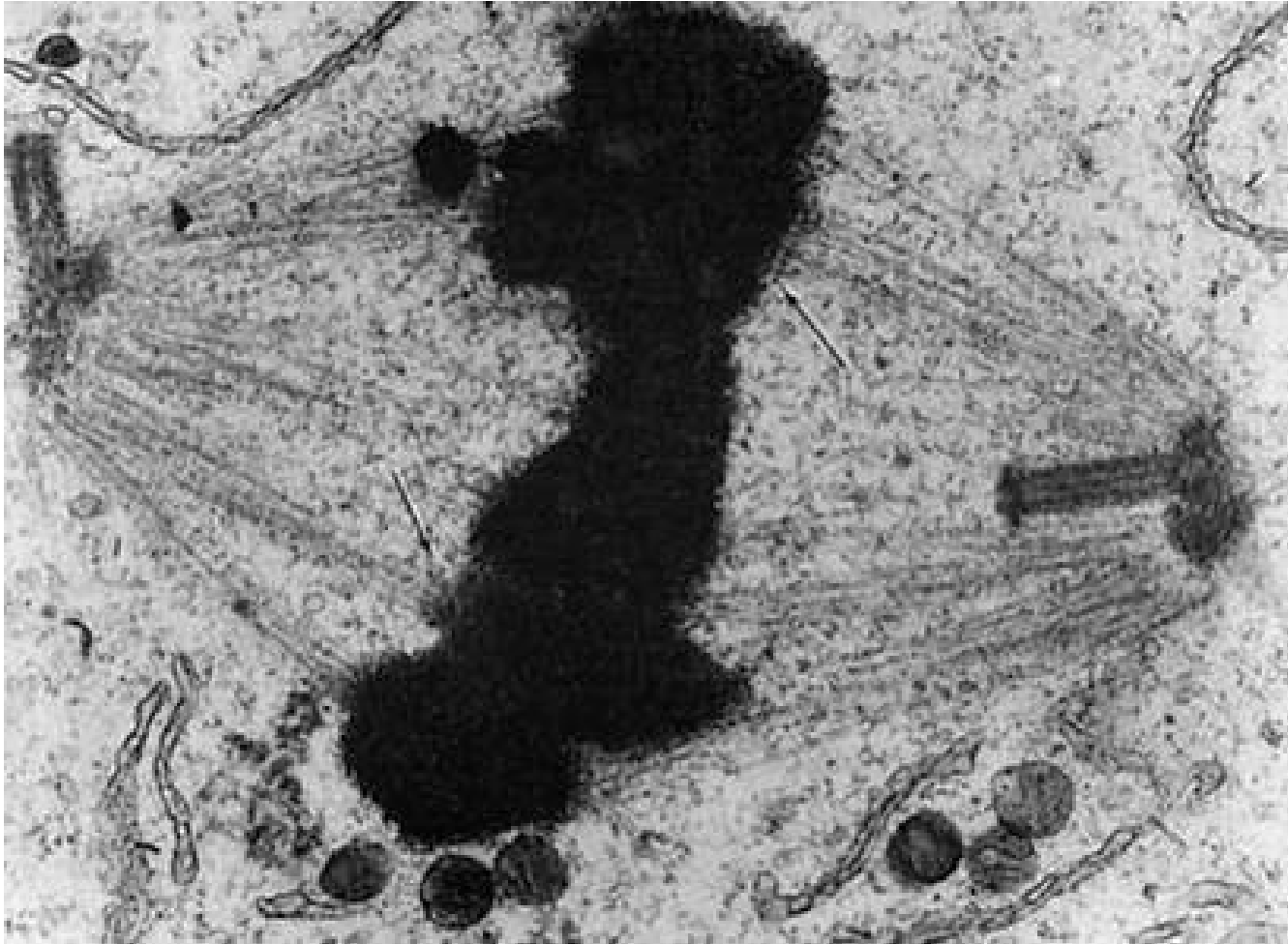
Распоред микротубула се разликује у зависности да ли је реч о **центриолу** и **базалном телу**, **микротубулима деобног вретена** или **скелету киноцилија** и **флагела**. Микротубули су **стабилизовани МАП протеинима** (**динеин** и **кинезин**), моторним протеинима који имају АТП-азну активност.

Распоред микротубула у ћелији



Карактеристични триплети микротубула у центриолу

Распоред микротубула у ћелији



Микротубули деобног вретена

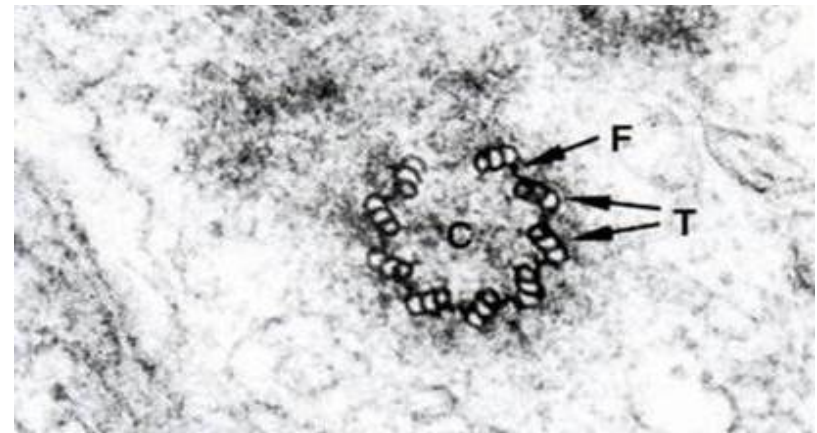
Ћелијске органеле

Ћелијске органеле

- **Органеле** су компоненте, одн. одељци цитоплазме који се одликују одговарајућим обликом, величином, структуром и обликом.
- Органеле се могу поделити у две групе:
- **Мембранске**
 - Ендоплазмин ретикулум (гранулисани и глатки)
 - Голџијев апарат
 - Лизозоми
 - Пероксизоми
 - Митохондрије
- **Немембранске**
 - Центриоли
 - Рибозоми

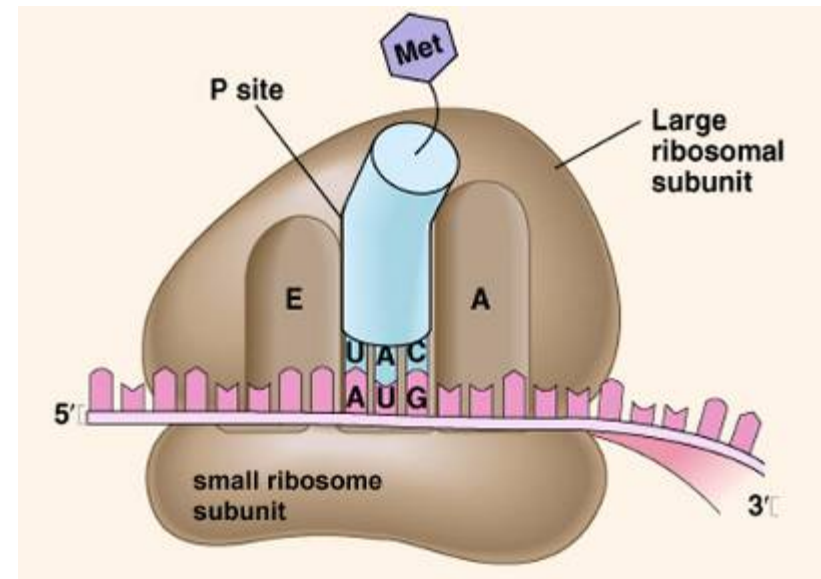
Центриоли

- Центриол је цилиндрична структура са тамним зидом и светлом централном шупљином.
- Зид центриола састављен је од **9 триплета микротубула**, поређаних у круг.
- Триплет чине **три делимично фузионисана микротубула** (А - најближи средњој оси, Б и Ц).
- Микротубул А повезан је са микротубулом Ц суседног триплета посредством **филамената**.
- Микротубул **А** је **комплетан**, одн. садржи **13 протофиламената**.
- Ћелије које се не деле, као и пролиферишуће ћелије у интерфази ћелијског циклуса садрже два центриола – **диплозом**.
- Безједарне ћелије **не поседују центриоле**.
- Део ћелије који садржи пар центриола и перичентриолски материјал назива се **центрозом** (МОЦ)
- Центрозоми управљају полимеризацијом микротубула, њиховим усмеравањем и формирањем микротубула цитоплазме, деобног вретена и аксонеме киноцилија и флагела.
- **Репликација центриола** почиње у **S фази** ћелијског циклуса.

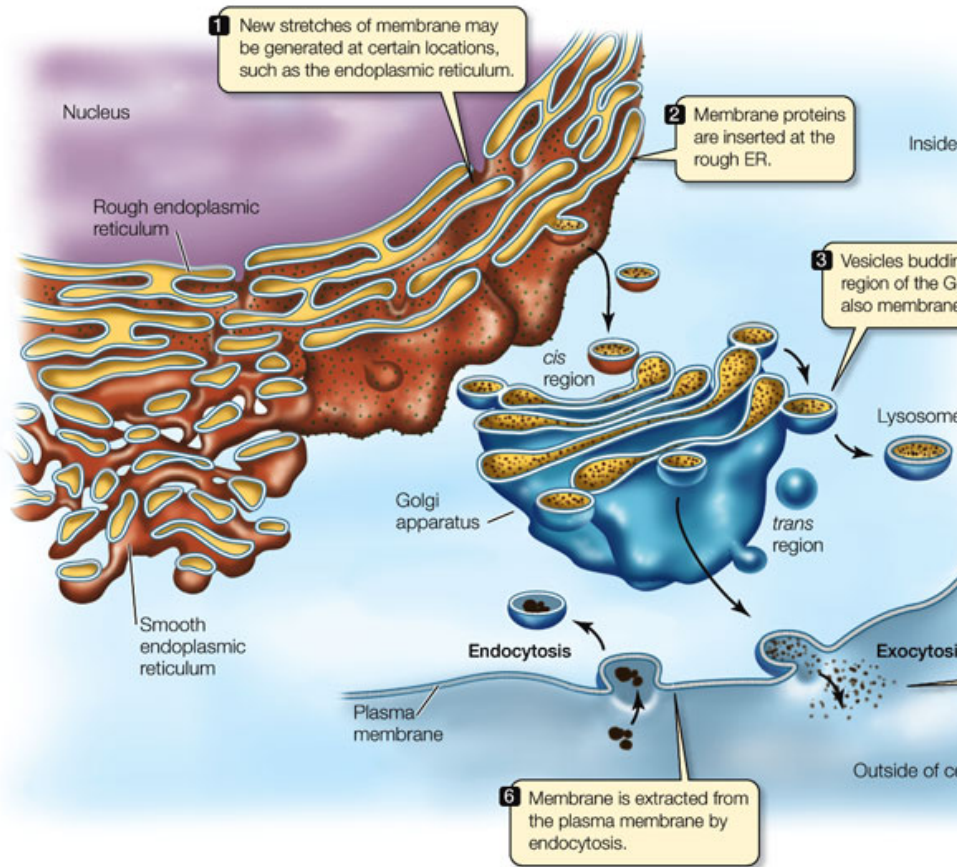


Рибозоми

- Представљају **ситне електронотамне грануле**, пречника око 20 nm.
- Присутни су у **свим ћелијама** и учествују у **синтези протеина**.
- Саграђени су из **две неједнаке субјединице**.
- Мања субјединица садржи 1 молекул rRNA и 33 протеина.
- Већа субјединица садржи 3 молекула rRNA и 49 протеина.
- Рибозомске RNA настају у нуклеолусу, док се протеинске компоненте синтетишу у цитоплазми, а затим улазе у једро и једарце где се удружују са rRNA.
- Због тога ћелије које стварају велику количину **протеина** поседују крупно **једарце** или више њих.
- Субјединице напуштају једро кроз поре и спајају се у цитоплазми.
- **Рибозоми** могу да буду појединачни (**монорибозоми**) или нанизани дуж ланца rRNA (**поли(рибо)зоми**)
- **Полизомии** могу да буду **слободни** у цитосолу или **везани** за мембрану ЕР и спољашњег једровог омотача.

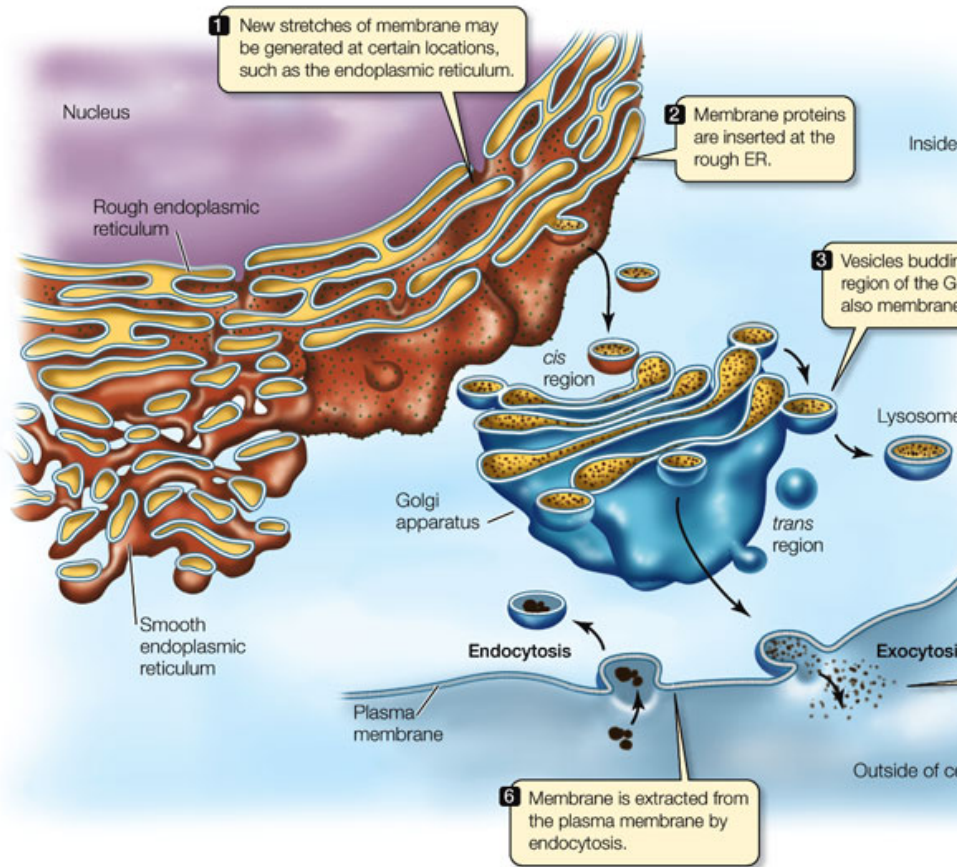


Ендоплазмин ретикулум



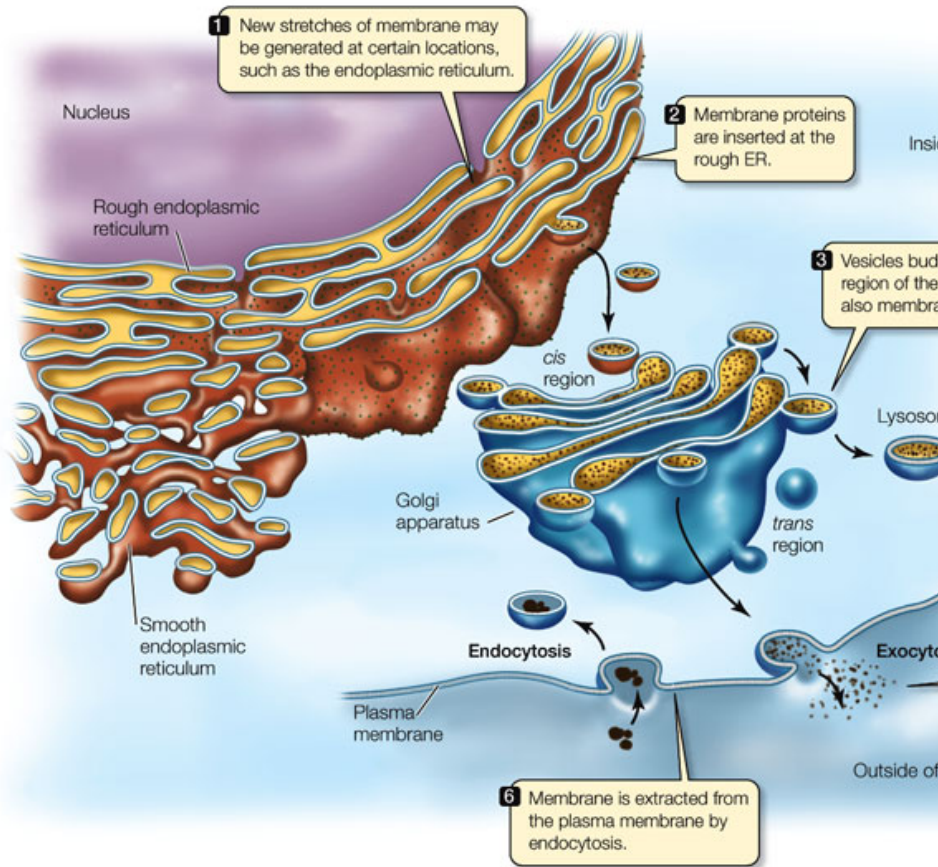
- **Ендоплазмин ретикулум** представља систем повезаних унутарћелијских шупљина одвојених сопственом мембраном.
- ЕР се јавља у два облика који се разликују по структури и функцији:
- **Гранулисани ЕР** (грЕР) чија је мембрана посута полирибозомима
- **Глатки ЕР** (глЕР) чија је мембрана без рибозома.
- Способност синтезе протеина поседује само грЕР.

Гранулисани ендоплазмин ретикулум



- **Гранулисани ЕР** састоји се од паралелних цистерни повезаних кратким тубулима.
- Мембране грЕР су у континуитету са спољашњом једровом мембраном, а шупљине комуницирају са перинуклеусним простором.
- На мембранама грЕР налазе се **полирибозоми** на којима се синтетишу протеини за секрецију или за потребе саме ћелије.
- Ову органелу садрже **све ћелије осим еритроцита**, а посебно је изражена код ћелија које синтетишу: секрет протеинске природе, компоненте ЕЦМ, специфичне протеине (нпр. имуноглобулине)...

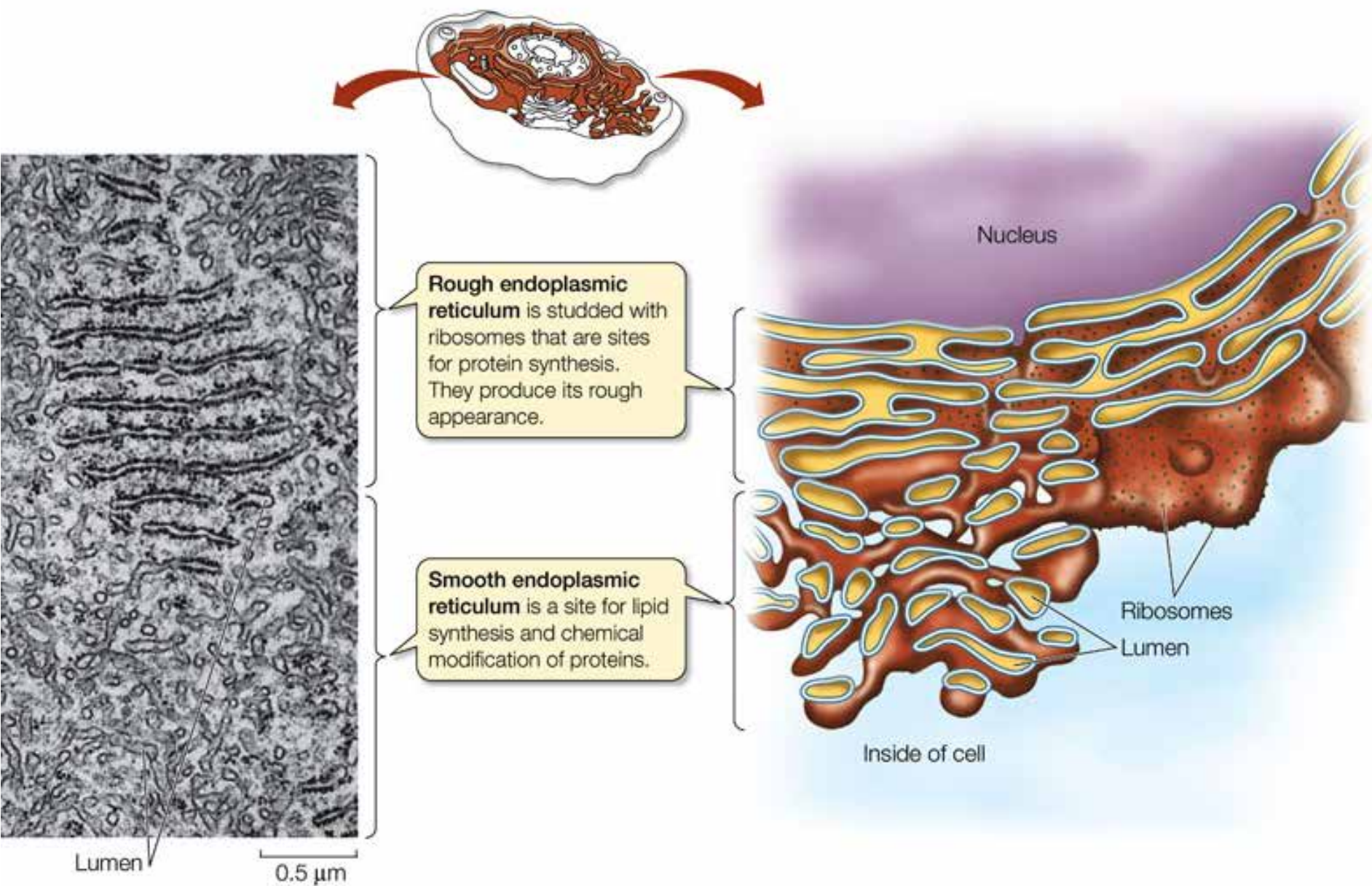
Глатки ендоплазмин ретикулум



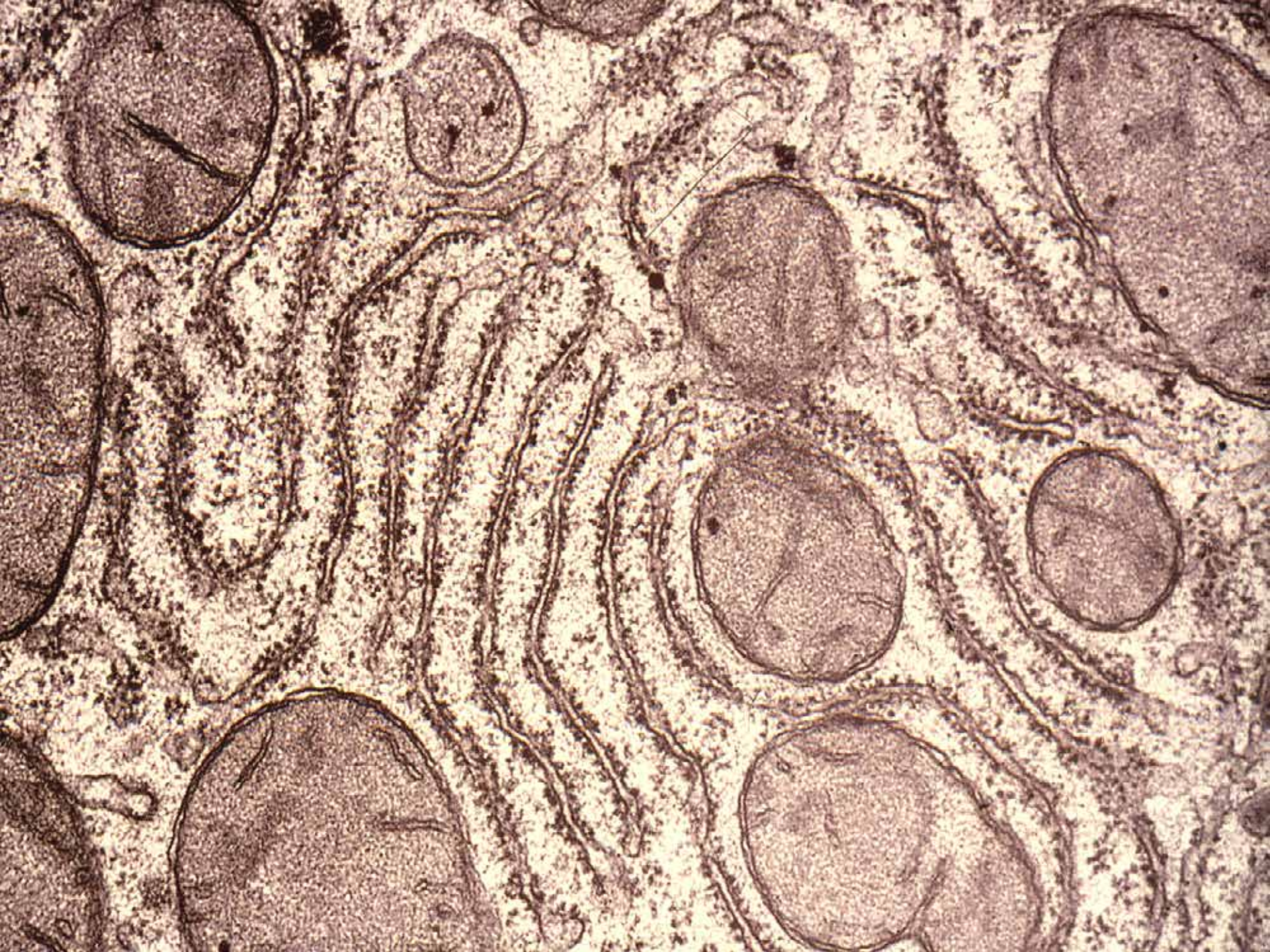
LIFE 8e, Figure 5.5

LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition

- **Глатки ЕР** представља мрежу богато повезаних цевастих шупљина које **нису у вези са рибозомима**.
- Мембрански систем глЕР повезан је са мембранама грЕР и цистернама Голџи апарата.
- У глЕР одвија се **биосинтеза липида**, која се одвија у свим ћелијама, као и **синтеза стероидних хормона, гликогенолиза, детоксикација** метаболита у појединим типовима ћелија.
- Најизраженији је у **хепатоцитима**.
- **Ензими** одговорни за синтезу липида везани су за **мембрану глЕР**.
- Специфичан облик и функцију глЕР има у скелетним и срчаним мишићним ћелијама – **саркоплазмин ретикулум**.

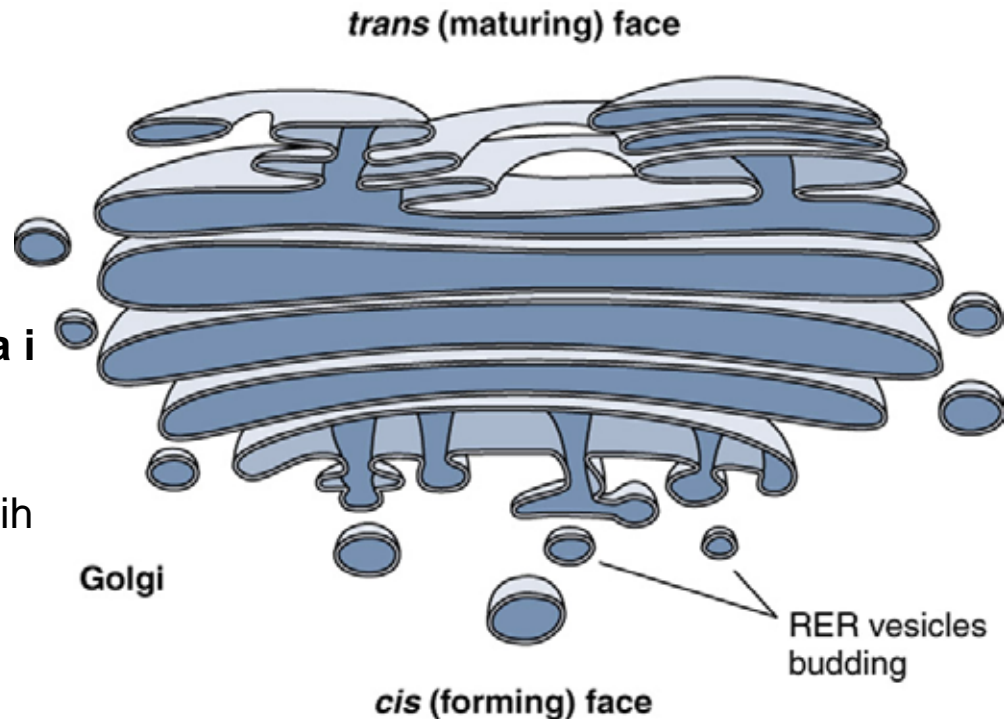


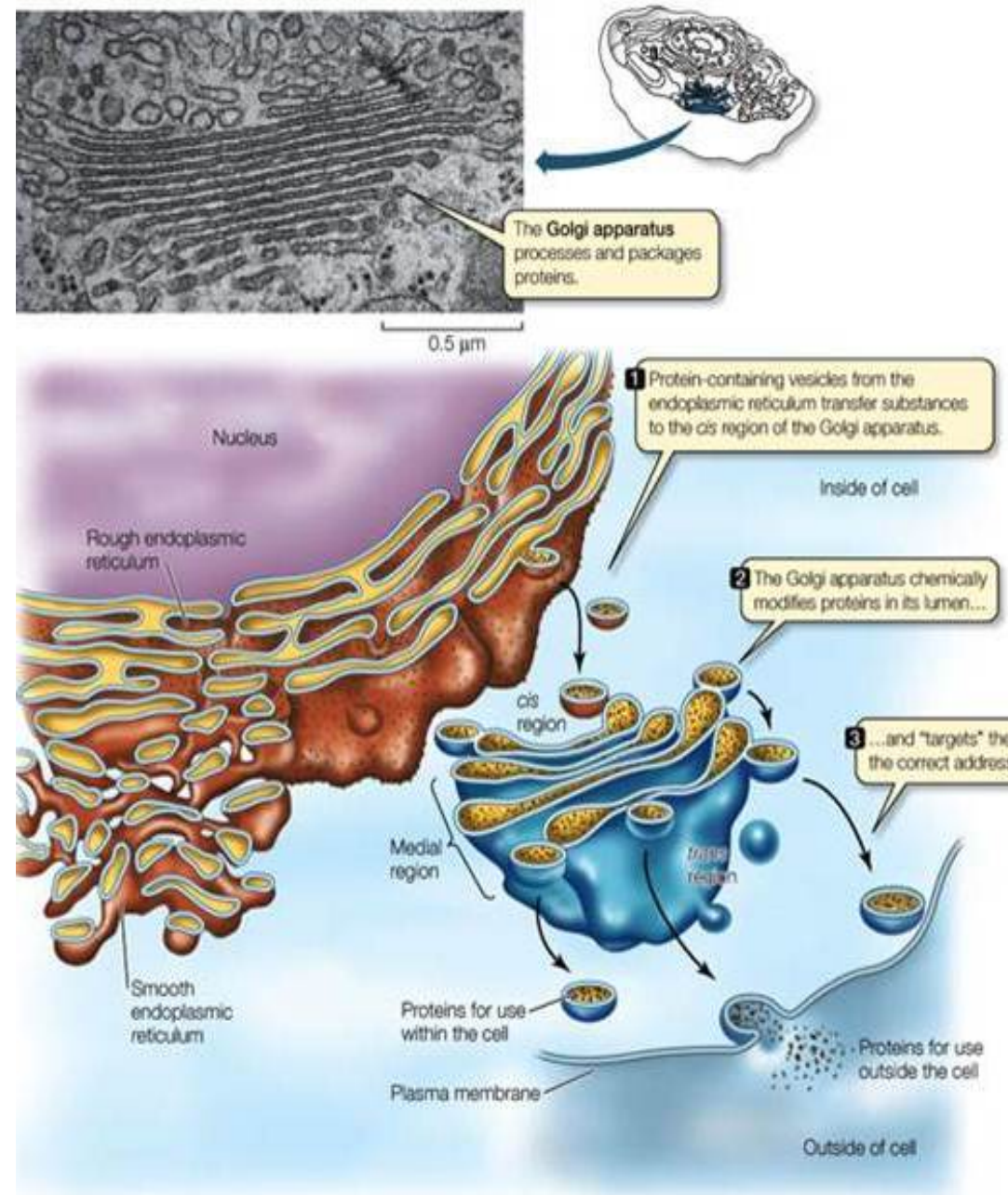
LIFE 8e, Figure 4.10



Голџијев апарат

- Goldži aparat (kompleks) je membranska organela uključena u sintezu ugljenih hidrata, kao i u modifikovanje, razvrstavanje, pakovanje i usmeravanje proteina i lipida sintetisanih u ER.
- Sastavljen je od 3-10 diskoidnih vrećica na rastojanju od 5-30 nm.
- Konveksna (**cis, formirajuća**) strana okrenuta je **ka jedru** ili glER, dok je konkavna (**trans, maturirajuća**) strana okrenuta **ka plazmalemi**.
- Između su intermedijerne cisterne.
- U Goldžijevom aparatu odvija se **sinteza i dorada glikoproteina, proteoglikana, glikolipida i polisaharida**, formiranje **primarnih lizozoma**, pakovanje sekretnih produkata u **vezikule**, njihovo razvrstavanje i otpremanje.
- Свака цистерна Голџи апарата садржи одговарајући **сет ензима** и укључена је у једну фазу обраде протеина и липида.
- На **транс страни** молекули се разврставају и пакују у секретне везикуле, кондензујуће везикуле или примарне лизозоме.

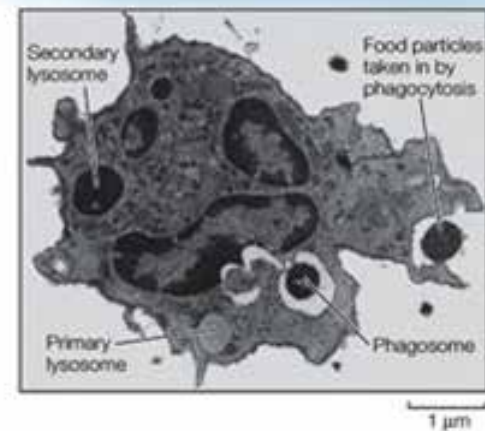
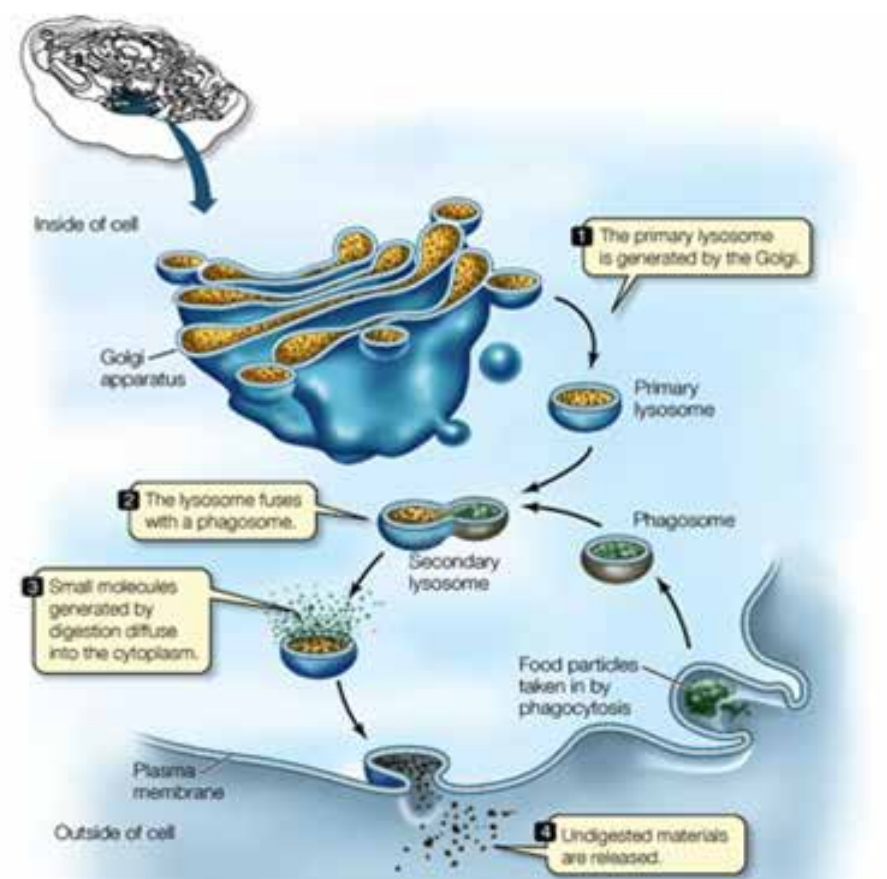




- **Секретне везикуле** – крећу се уз помоћ микротубула ка плазмалемии и ослобађају садржај ван ћелије – **конститутивна секреција**.
- **Кондензујуће везикуле** – обложене клатрином, нагомилавају се у цитосолу, губе клатрински омотач и формирају секретне грануле које се ослобађају адекватном стимулацијом – **регулисана секреција**.
- На спољашњој страни транс мреже која је обложена клатрином долази до одвајања (**пупљења**) **везикула** са киселим хидролазама – **лизозома**.

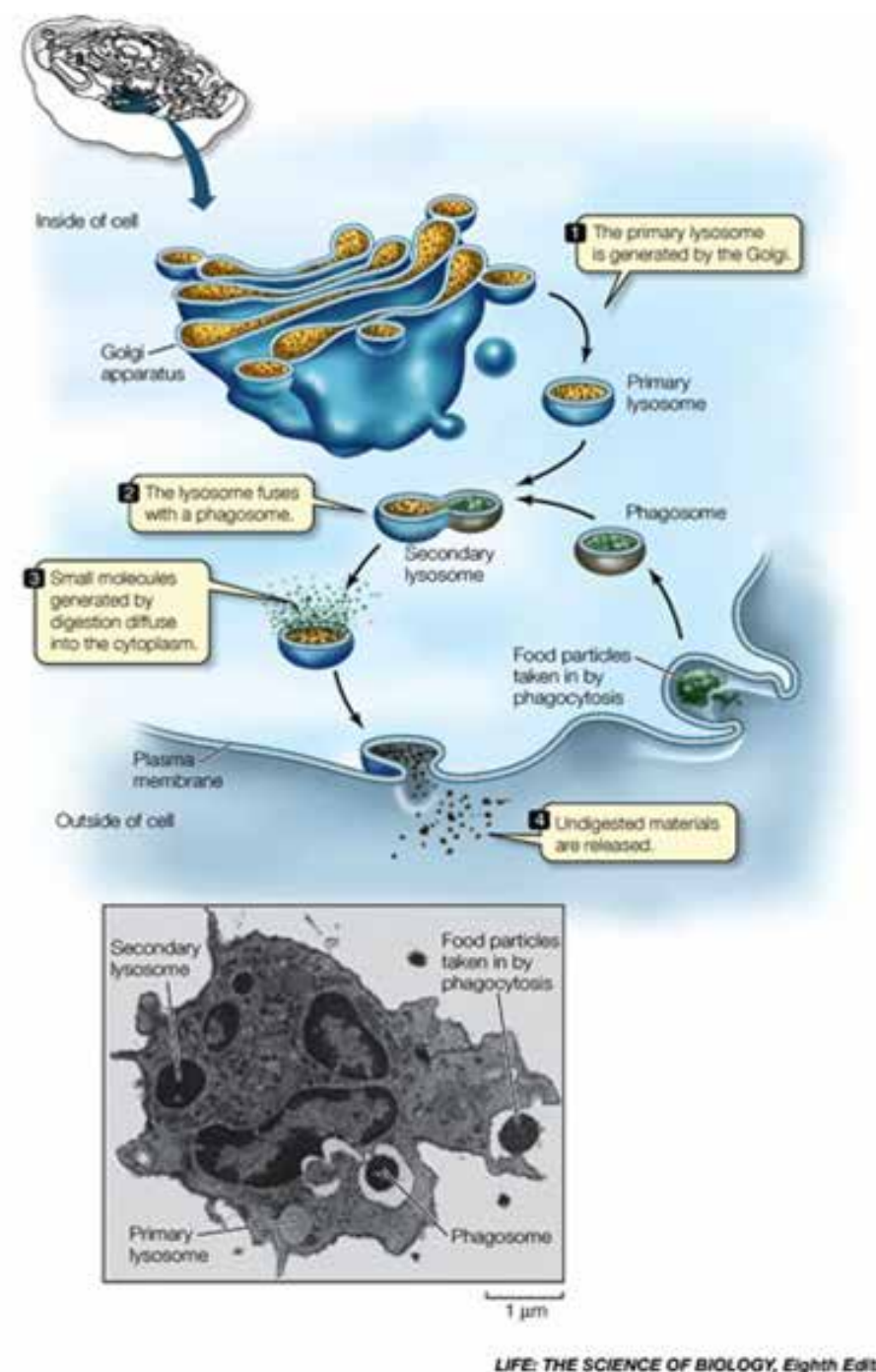
Лизозоми

- Лизоми су места **интрецелуларне дигестије** (варења) и **обнове ћелијских компоненти**.
- Лизозоми (грч. *lysis*, растварање + *soma*, тело) су мембраном ограничене везикуле које садрже **велики број различитих хидролитичких ензима** (више до 40) чија је функција **интрацитоплазматска дигестија**.

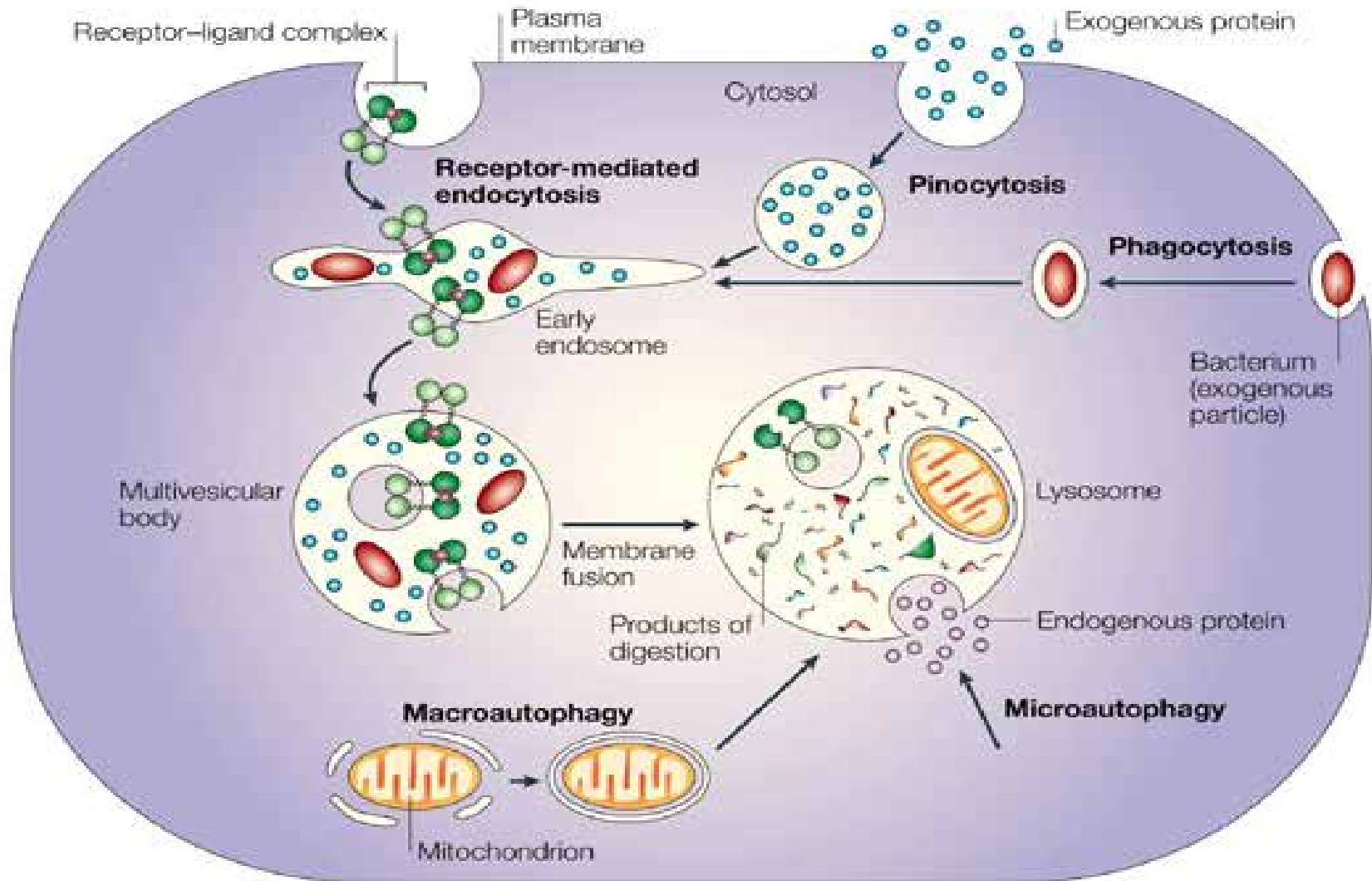


Лизозоми

- Посебно бројни у ћелијама које имају фагоцитну активност (нпр. макрофаги, неутрофили).
- Иако се врста и активност лизозомних ензима разликују у зависности од врсте ћелије, најчешћи ензими су киселе фосфатазе, рибонуклеазе, дезоксирибонуклеазе, протеазе, сулфатазе, липазе и β глукоронидазе.
- Лизозомални ензими могу разорити многе биолошке макромолекуле.
- Оптимална активност ових ензима је у киселој средини.

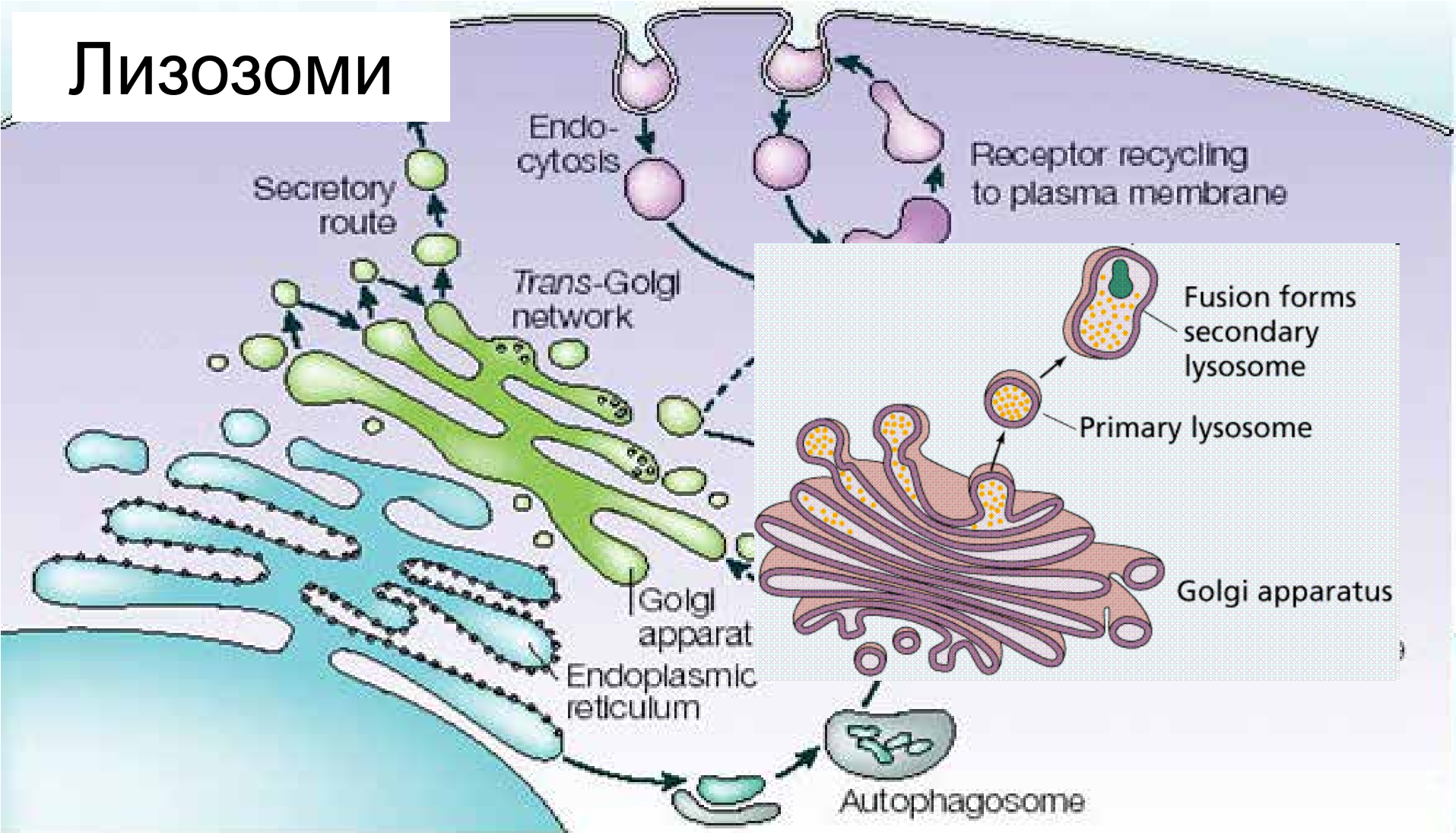


Лизозоми



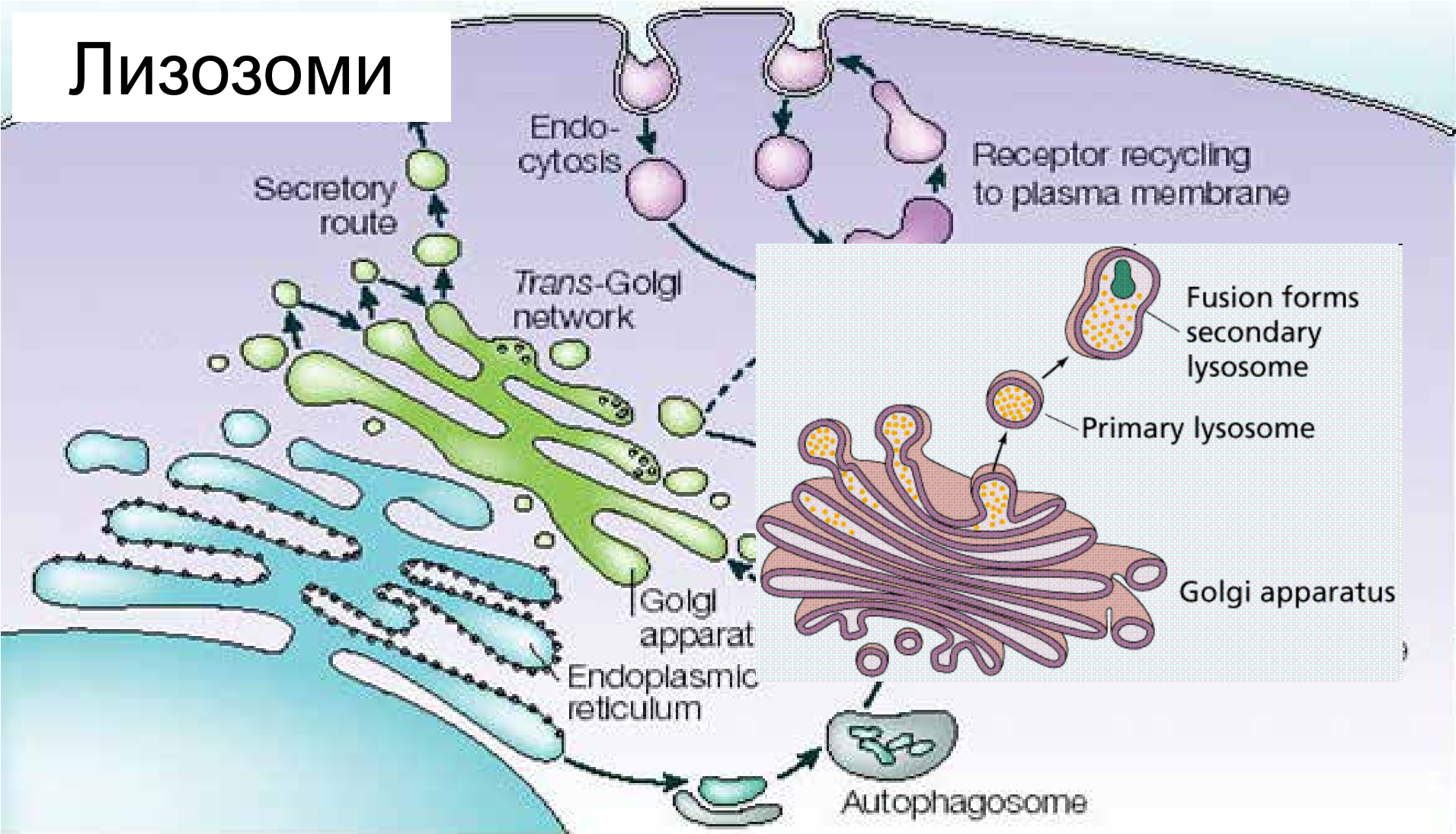
- Процеси дигестије у којима посредују лизозоми: специфична **рецепторска ендоцитоза**; **пиноцитоза** (неспецифичан унос екстрацелуларне течности); **фагоцитоза** (унос екстрацелуларних партикула) и **аутофагија** (интрацелуларних протеина – **микроаутофагија** или органела – **макроаутофагија**).

Лизозоми



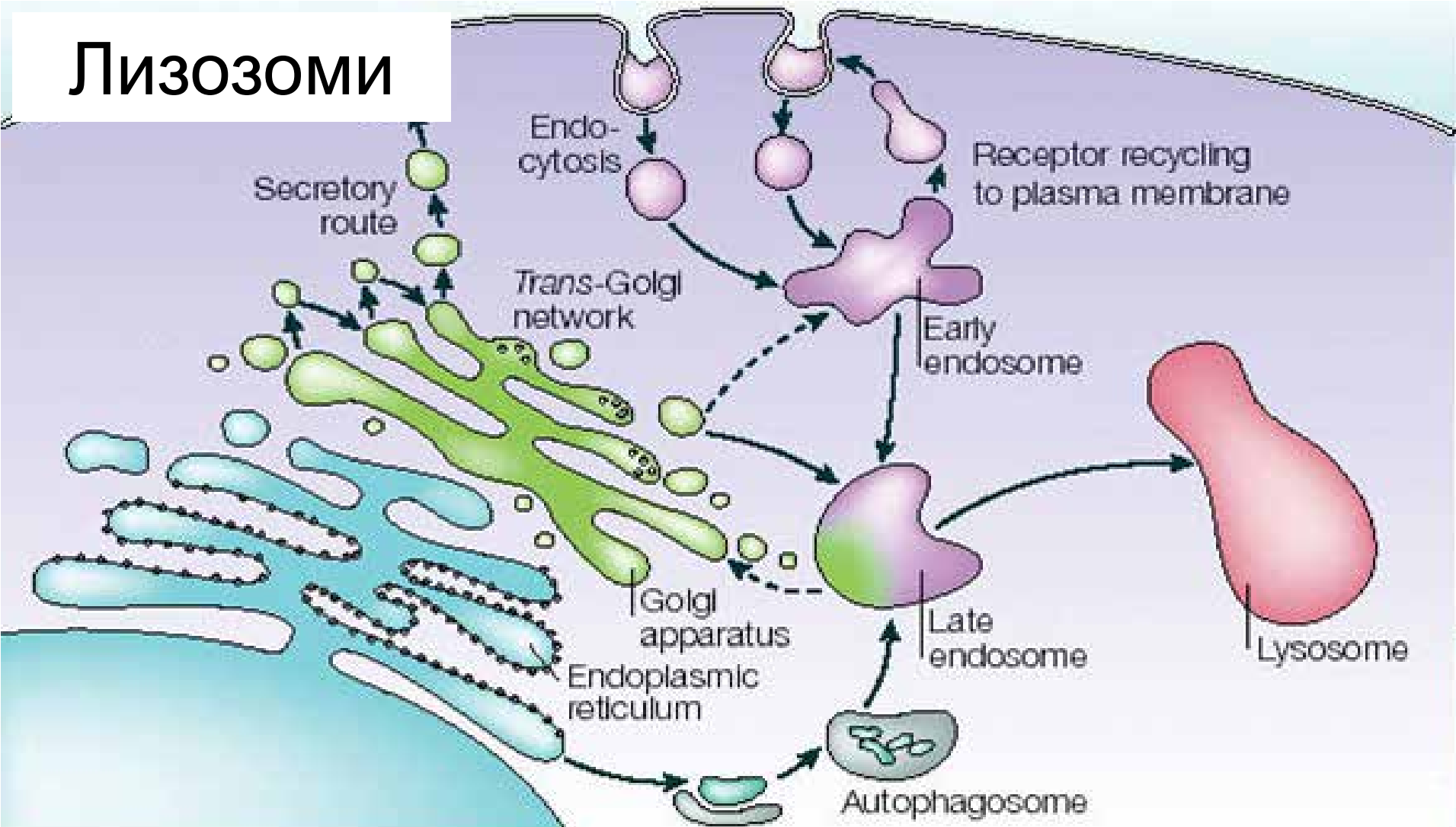
- **Лизозомални ензими** се синтетишу и одвајају у **ГЕР-у**, затим транспортују у **Голџијев комплекс** где се модификују и **пакују у лизозоме**.
- Лизозоми који нису укључени у дигестију називају се **примарни лизозоми**. Лизозоми могу обављати дигестију материја које је ћелија примила из спољашње средине.

Лизозоми



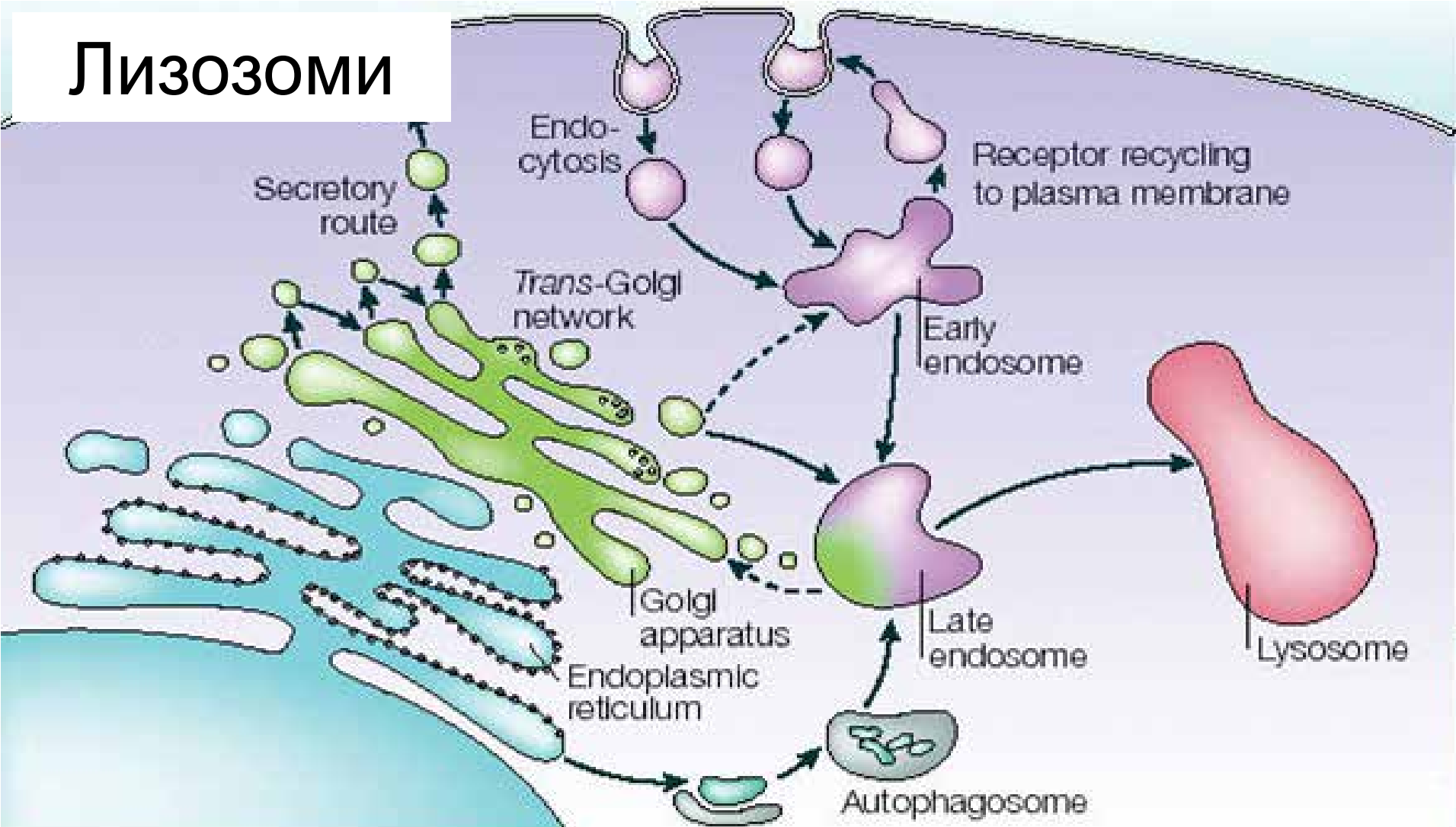
- Тај материјал се преузима унутар ендозома, фагозома или фагозомне вакуоле.
- Тада се примарни лизозми фузионишу са мембраном фагозома и празне своје хидролитичке ензиме у вакуолу.
- Следи дигестија, а настала сложена структура зове се **секундарни лизозом**.

Лизозоми



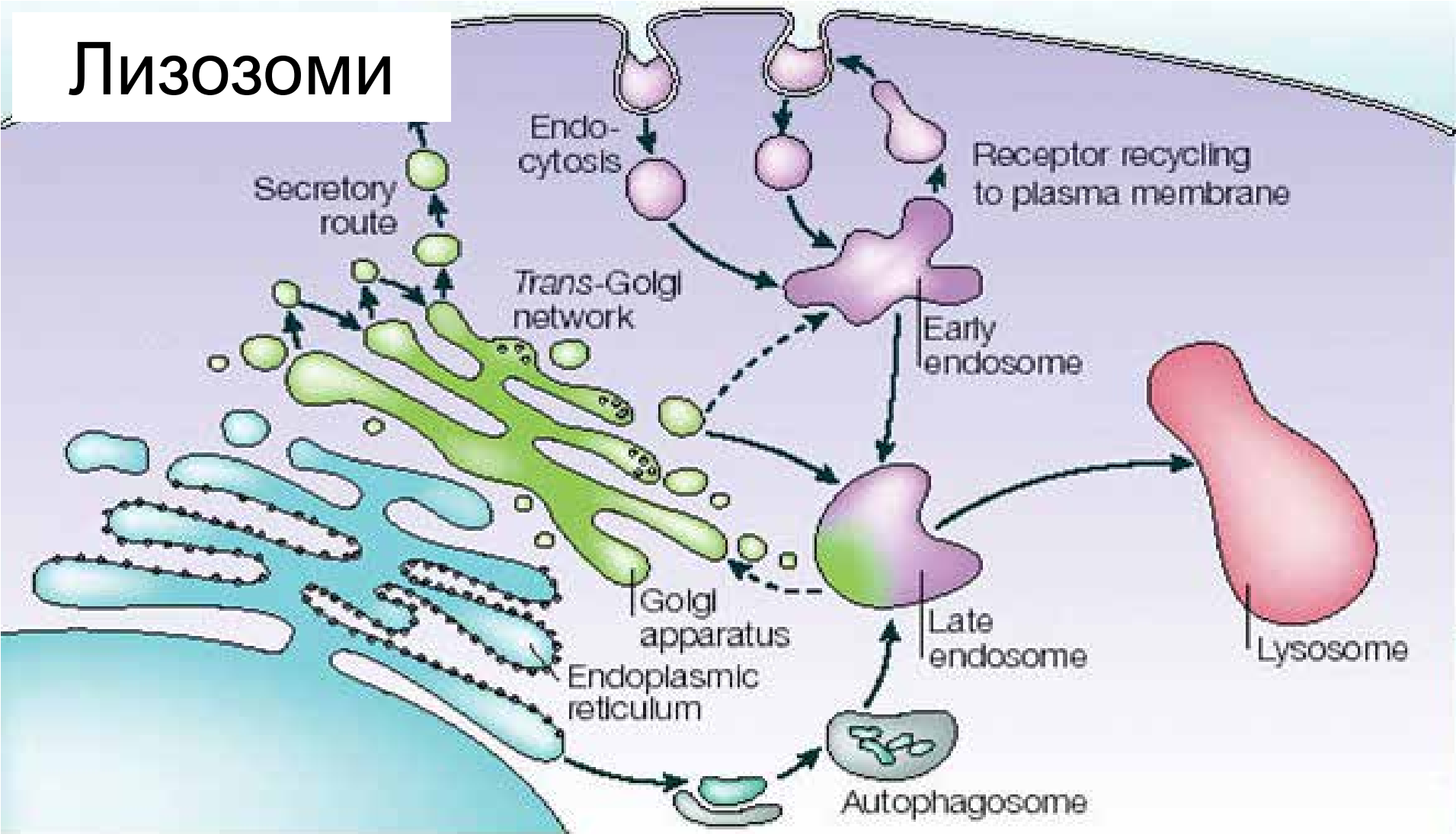
- После дигестије садржаја у секундарним лизозомима, хранљиве материје дифундују кроз мембрану лизозома и улазе у цитосол.
- Несварљиви састојци остају у вакуолама које се сада називају **резидуална тела**.

Лизозоми



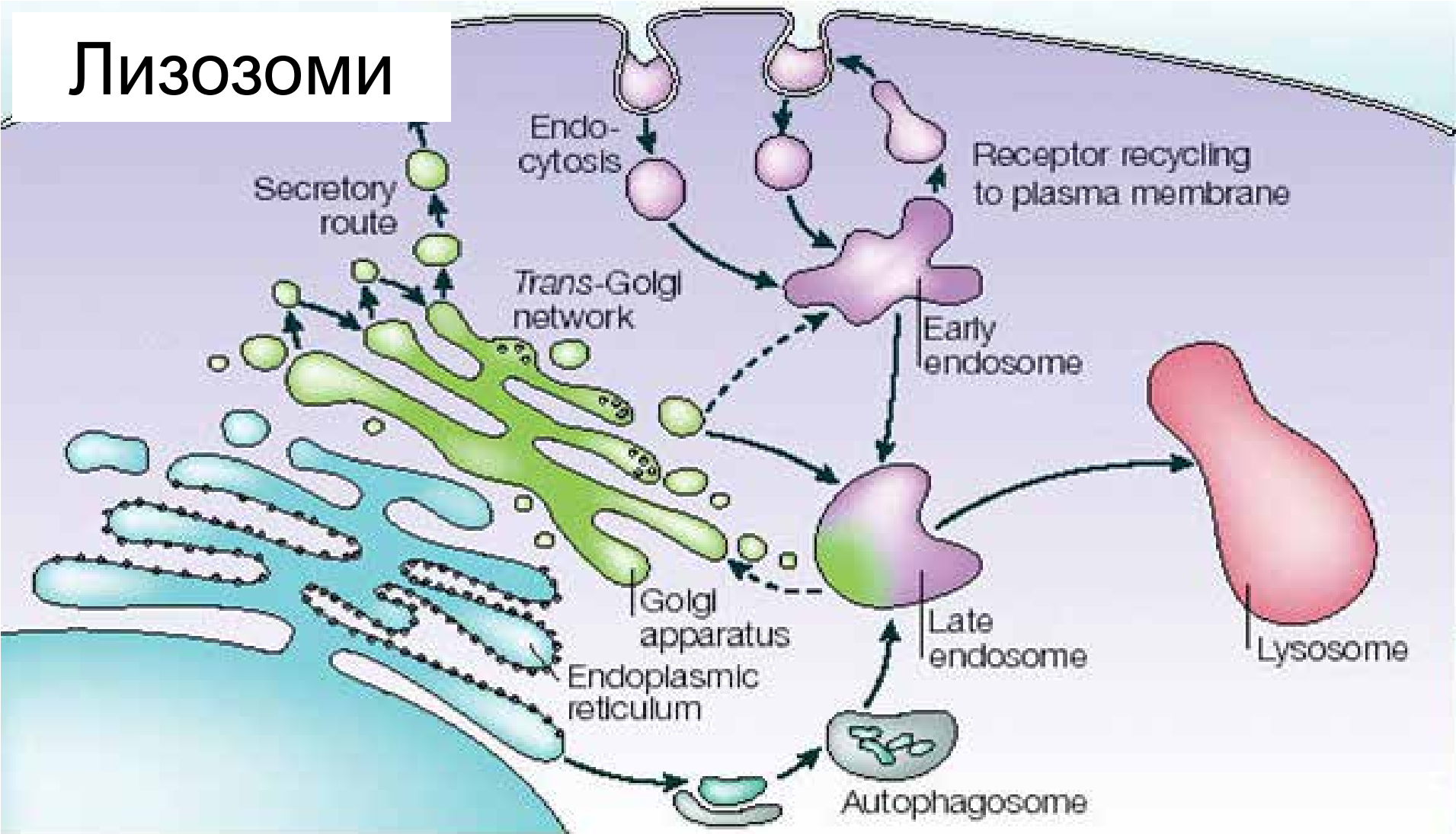
- У неким **дугоживећим ћелијама** (нпр **неурони**, **срчане мишићне ћелије**) акумулирају се велике количине резидуалних тела и означавају се као **липофусцин** или **пигмент старења**.
- Друга функција лизозома је **обнављање цитоплазматских органела**. У одређеним околностима мембрана може да окружи **органелу** или **део цитоплазме**.

Лизозоми



- Примарни лизозоми фузионишу се са овом структуром и почиње да се разграђује окружена цитоплазма.
- Тако настају **секундарни лизозоми** познати као **аутофагозоми** (грч. *autos*, сам + *phagen*, јести + *soma*, тело).
- Овај назив указује да је њихов садржај **интрацелуларног порекла**.

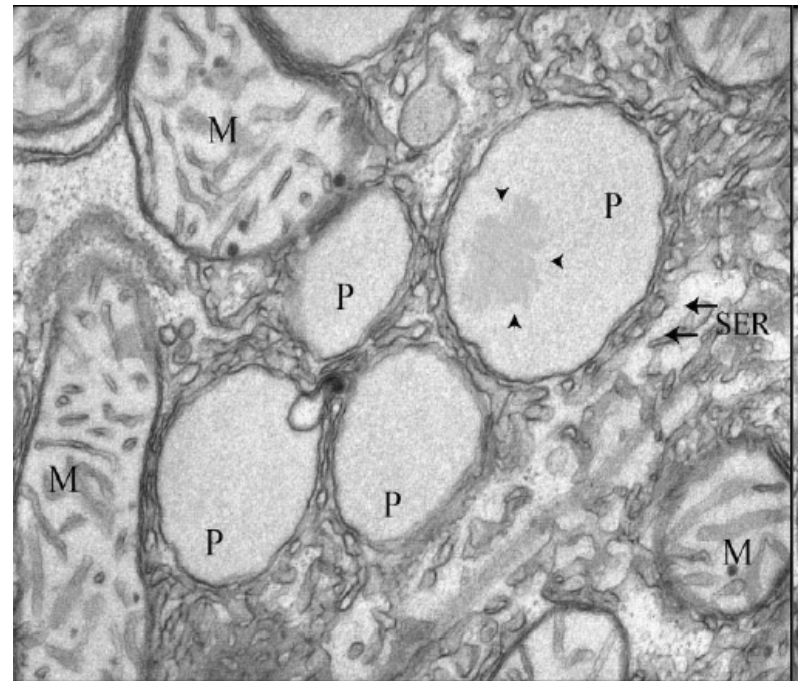
Лизозоми



- **Дигестија цитоплазме у аутофагозомима већа је у секреторним ћелијама** које акумулирају **прекомерну количину** секреторног продукта.
- Ћелија **рециклира сварене производе** настале лизозомалном хидролизом, да би се поново искористили у цитоплазми.

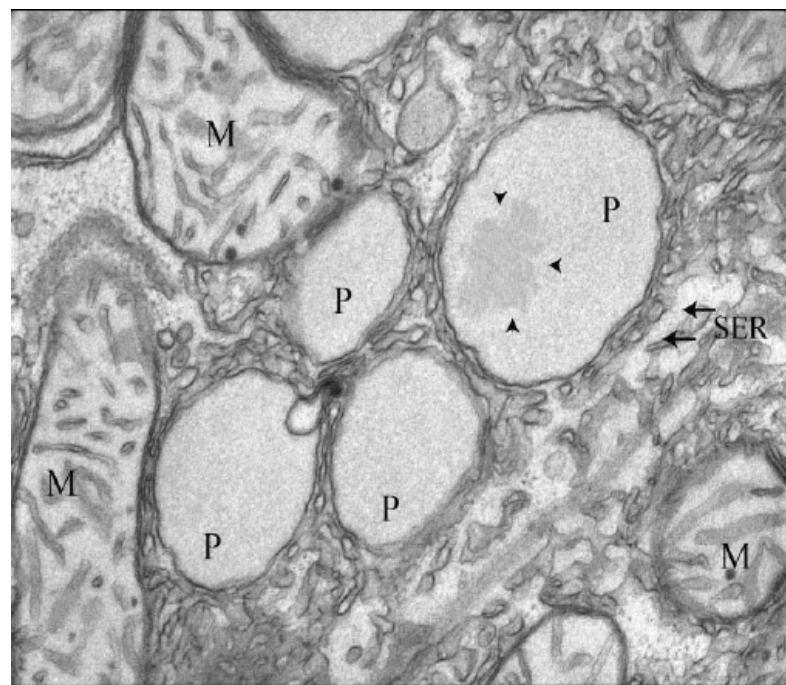
Пероксисоми

- **Пероксисоми** (пероксид + *soma*, тело) су лоптасте органеле **обавијене мембраном** чији дијаметар варира од 0,5 до 1,2 μm .
- **Оксидишу специфичне органске супstrate** уклањањем атома H^+ који се преноси на молекулу кисеоника (O_2) чиме се ствара **водоник пероксид** који оштећује ћелију.
- Међутим, пероксисоми садрже ензим **каталазу који разграђује H_2O_2** на воду и кисеоник
- Активност каталазе такође има клинички значај.
- Она деградира неколико **токсичних молекула и лекова** посебно у **пероксисомима јетре и бубрега** (нпр. 50% унешеног етил-алкохола деградира се до ацеталдехида у пероксисомима јетре и бубрега).

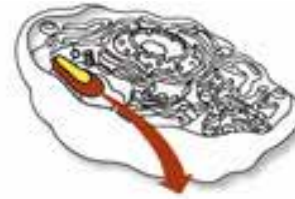


Пероксисоми

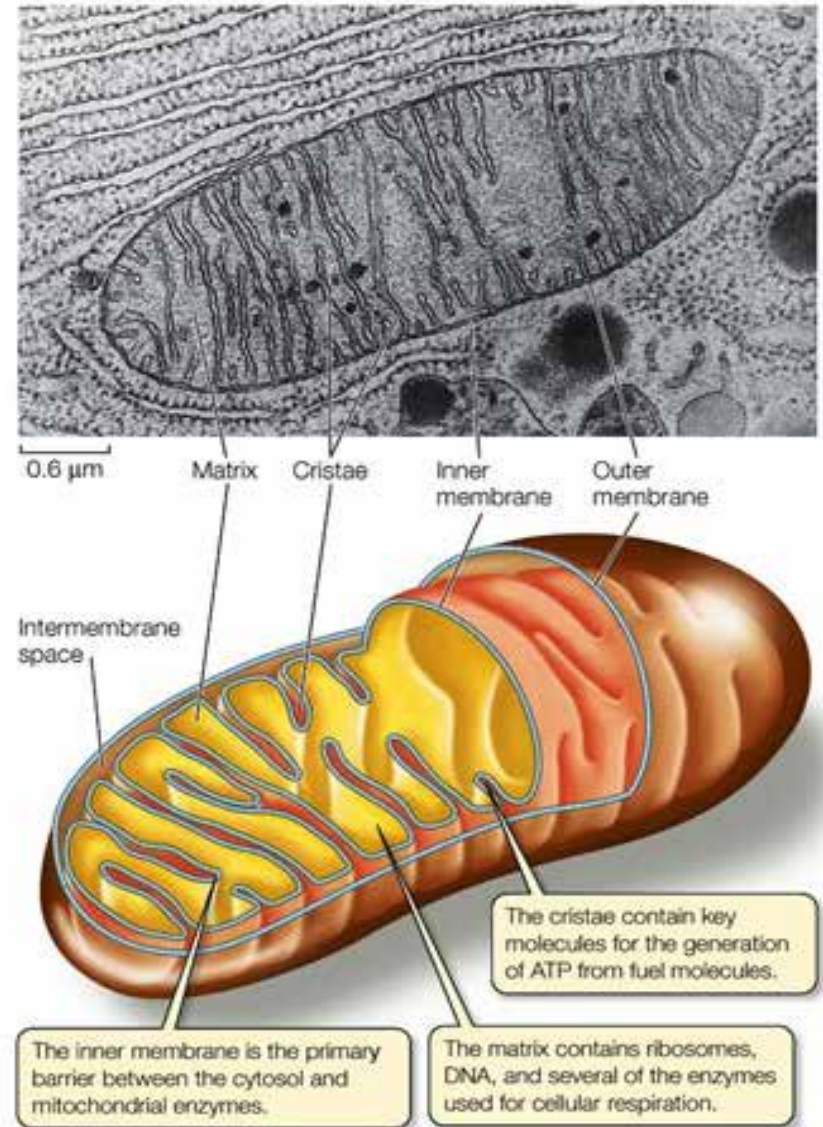
- Пероксисоми јетре и бубрега показују веће варијације у саставу.
- Њихов хомогени матрикс садржи **Д- и Л- аминоксидазе, каталазе и хидроксиацид оксидазе**.
- Пероксисоми **садрже ензиме** који су укључени у **метаболизам липида**.
- Тако **β оксидацију масних киселина** дугога ланца (18 и више атома угљеника) претежно **врше ензими пероксисома** који се разликују од митохондријалних ензима.
- Откривено је да се у пероксисомима јетре одвијају неке од реакција које доводе до **стварања жучних киселина и холестерола**.

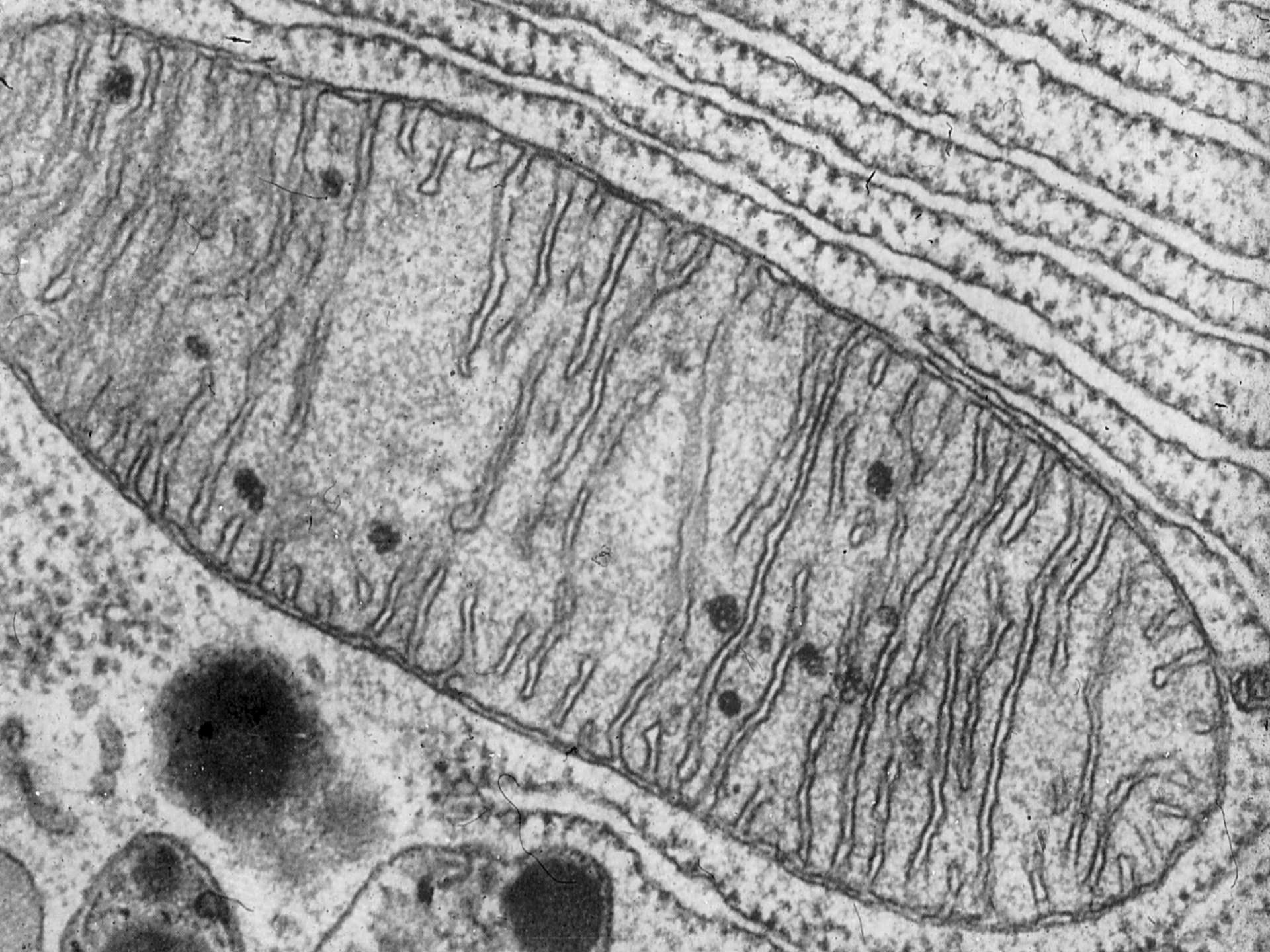


Митохондрије



- **Синтеза АТП** (0,4-0,8 μm ; 4-8 μm)
- **Паратиреоцити, миоцити, нефроцити, хепатоцити** (до 2000)
- **Спољашња мембрана**
порини форм. водене каналиће
- **Унутрашња мембрана**
набори-крите, оксидативна фосфорилација
- **Интермембрански простор**
- **Унутрашња комора** (матрикс)
митохондријална ДНК, РНК, рибозоми и матриксне грануле, ензими за катаболизам пирувата, β -оксидацију масних киселина, Кребсов циклус, као и ензими за експресију митохондријског генома





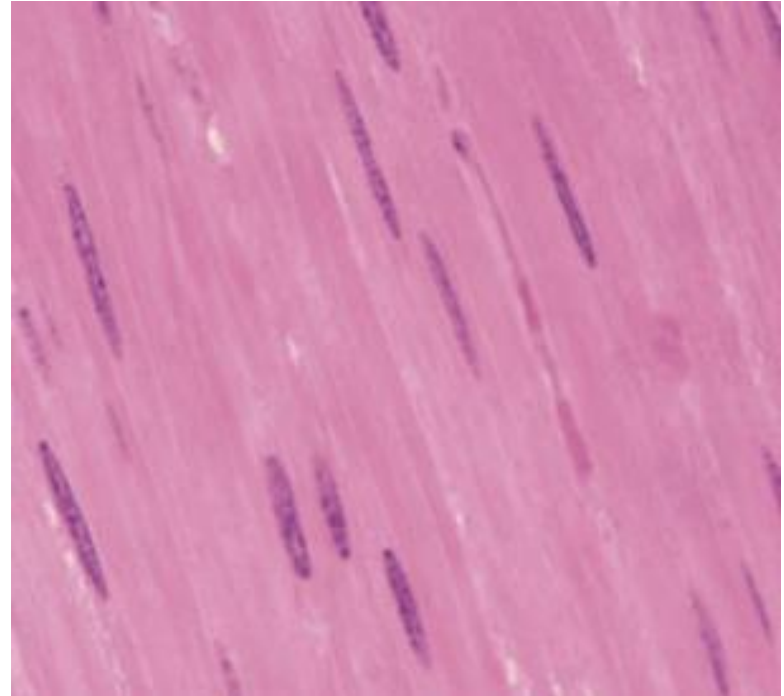
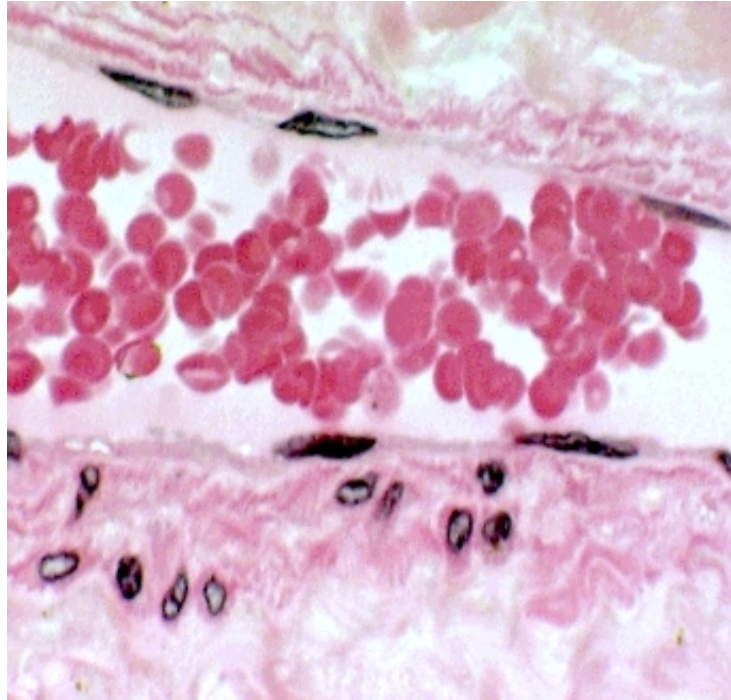
Ћелијске инклузије

- **Инклузије** су продукти ћелијског метаболизма који се накупљају у цитоплазми у форми гранула, капљица или кристала.
- Могу да буду **обавијене мембраном** (пигментне грануле), али су чешће **потопљене у цитоплазмин матрикс**.
- Могу да буду значајне за функцију ћелије (гликоген) или потпуно нефункционалне.
- Најзначајније инклузије:
- **Гликоген** – полисахарид који се ствара у глЕР од молекула глукозе – важан енергетски извор који се складишти у **ћелијама изразите метаболичке активности** (хепатоцити, миоцити)
- **Липидне инклузије (масне капљице)** – депозити **триглицерида**, као извора енергије или **стероидних хормона** – прекурсора стероидних хормона; једна или више капи.

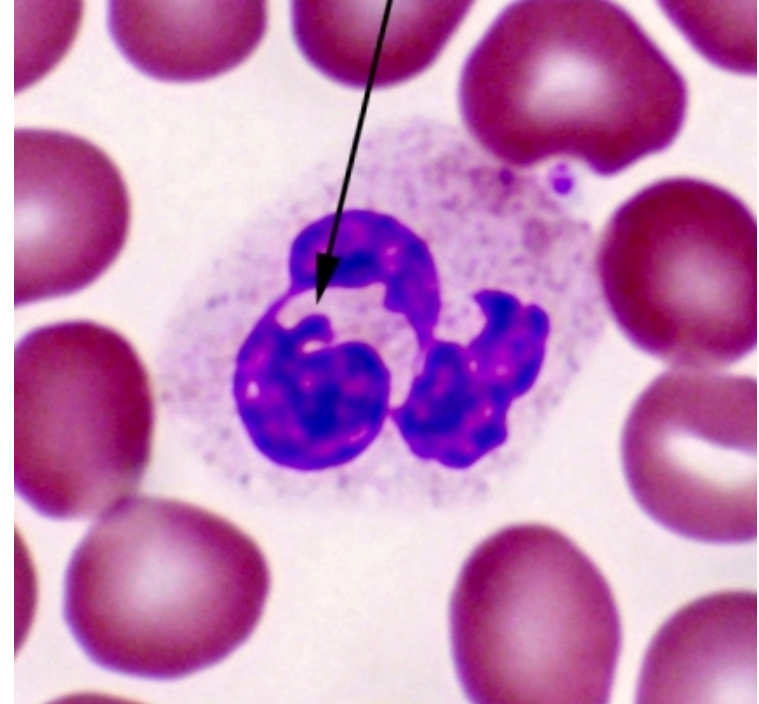
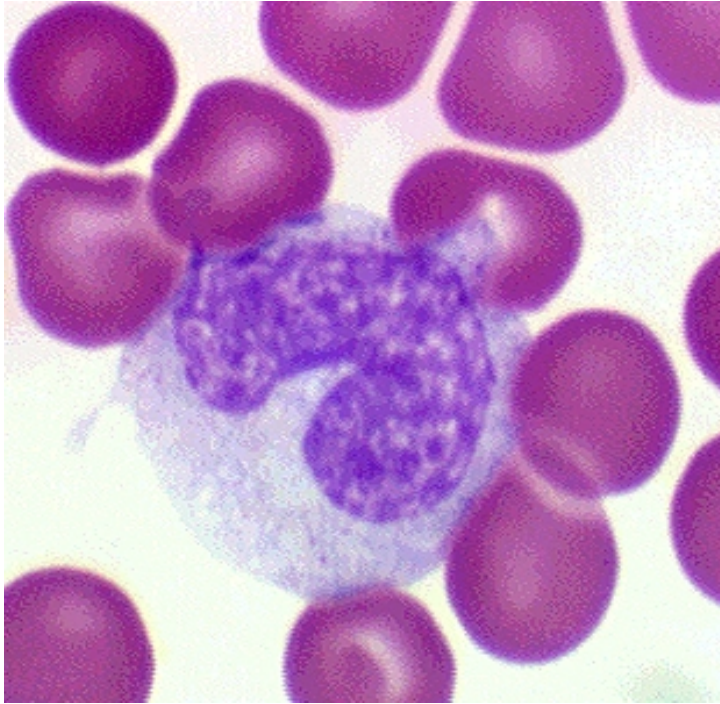
ЈЕДРО

- **Једро** (lat. nucleus; grč. karyon) представља **контролни центар** из кога потичу информације о ћелијској структури и њеној функцији.
- Садржи готово целокупну **ДНК** ћелије у којој су садржане информације о синтези протеина.
- Једро је присутно у свим еукариотским ћелијама, изузев у **еритроцитима** сисара и у **кератиноцитима** површинских слојева епидерма.
- Већина ћелија поседује **једно једро**, мада поједине ћелије имају **два** (хепатоцити, кардиомиоцити) или **више једара** (остеокласти, скелетне мишићне ћелије).

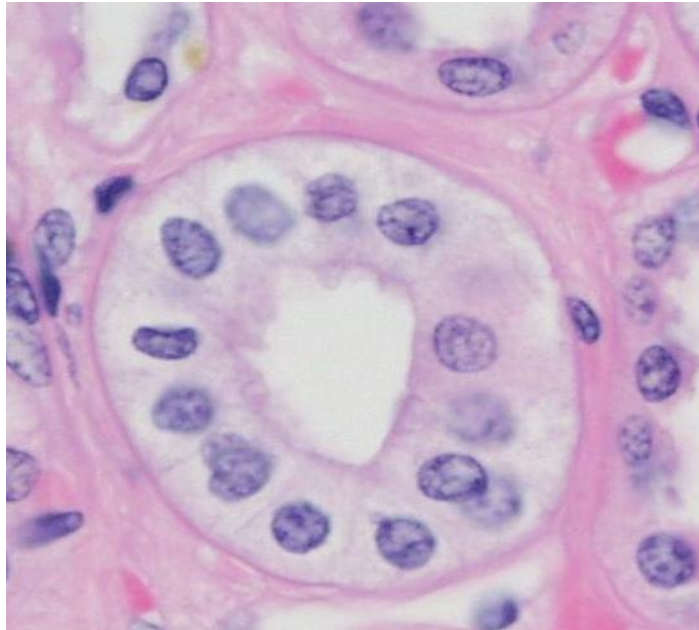
- Једноједарне ћелије означавају се као **мононуклеусне**, двоједарне - **бинуклеусне**, а вишеједарне – **мултинуклеусне**.
- Број, облик, величина, положај и тинкторијална (бојна) својства једра зависе од врсте и степена активности ћелије.
- Све једарне ћелије поседују нуклеус (или више њих) стандардних карактеристика, које у физиолошким условима могу да испољавају мање варијације у складу са променама функционалног стања ћелије.
- Варијације већег опсега указују на патолошки процес.



- **Облик** једра условљен је **врстом**, **обликом** и **функционалним стањем ћелије**. Оно најчешће има **округао** или овалан облик, мада може да буде **дискоидно** (ендотелне ћелије), **издужено** (глатке мишићне ћелије)...

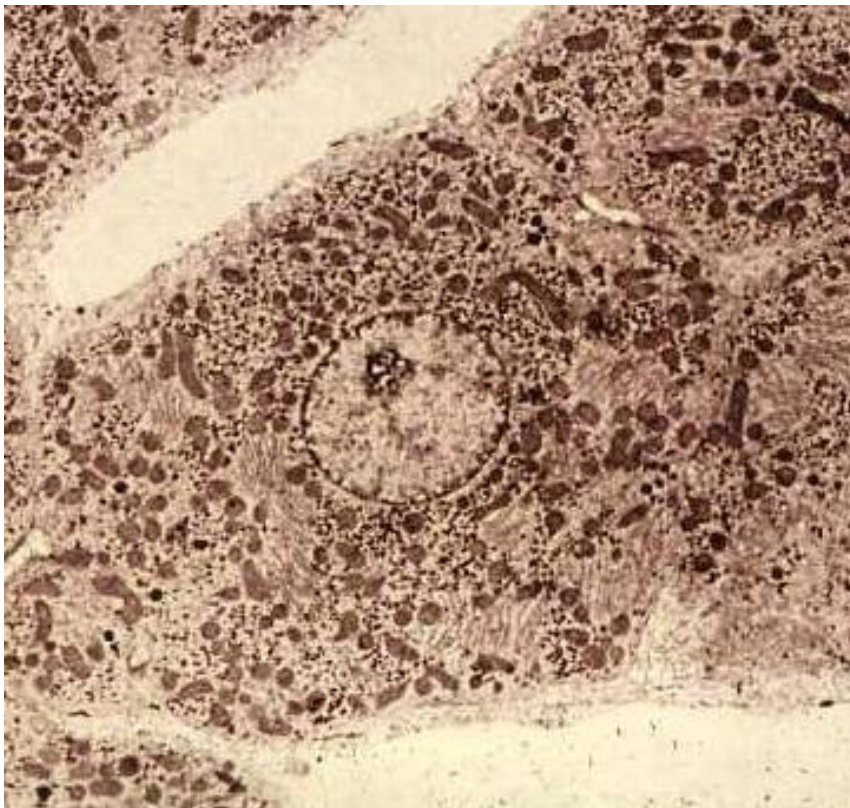


- Једро такође може да буде **бубрежасто** (моноцити), **режњевито** (гранулоцити), купинасто (мегакариоцити).

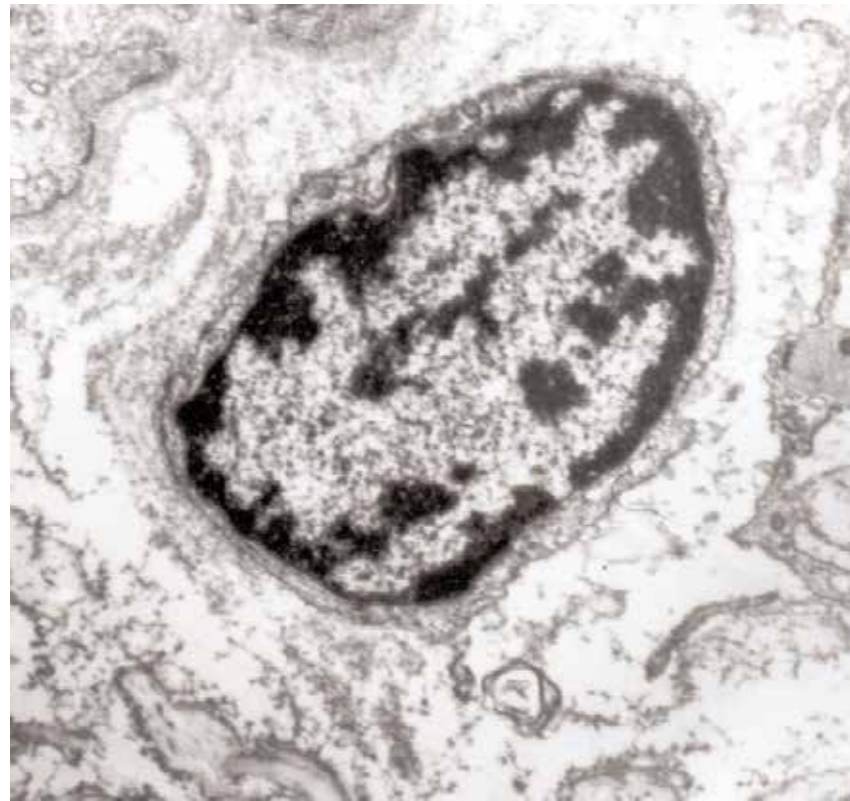


- Округле, мултиполарне и коцкасте ћелије најчешће имају **округло једро**, цилиндричне ћелије поседују **овално једро**, а вретенасте ћелије имају и једро сличног облика.

- Величина једра је обично у корелацији са величином ћелије.
- Дијаметар једра се обично креће у интервалу 5-10µм и варира у складу са степеном активности ћелије.
- Однос волумена једра према волумену цитоплазме сталан је за одређени ћелијски тип и означава се као нуклеоцитоплазматски однос (Н/Ц).
- Што је вредност овог количника већа, то је ћелија метаболички активнија.
- Нуклеоцитоплазматски однос по правилу износи од 1:5 до 1:4, мада постоји могућност да релативно крупне ћелије садрже ситно једро (хепатоцити) или да ситне ћелије имају релативно крупно једро (мали лимфоцити).

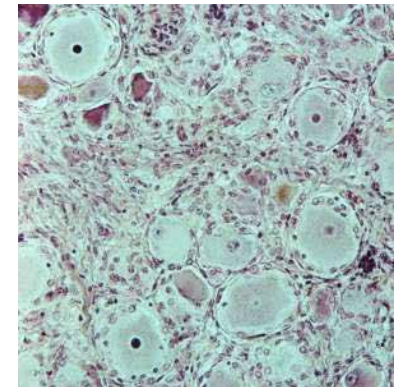
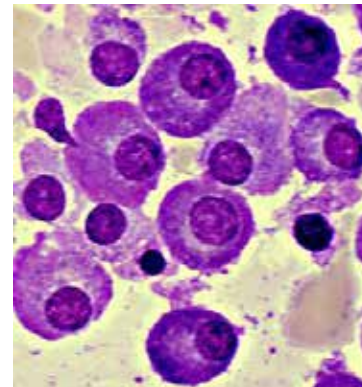
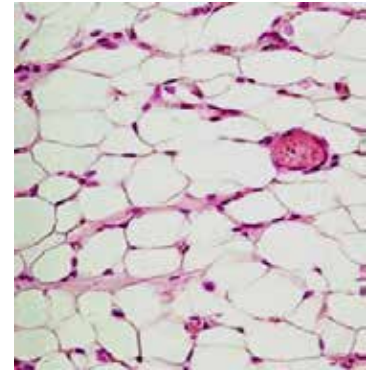


Хепатоцит

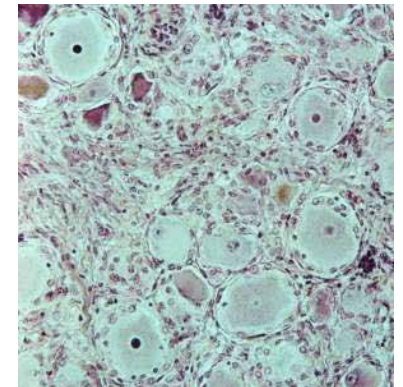
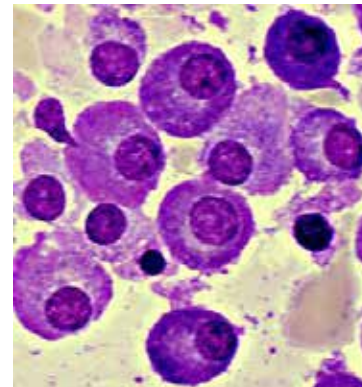
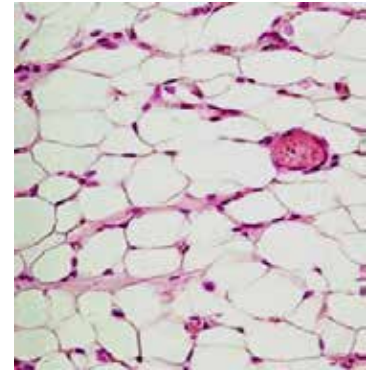


Лимфоцит

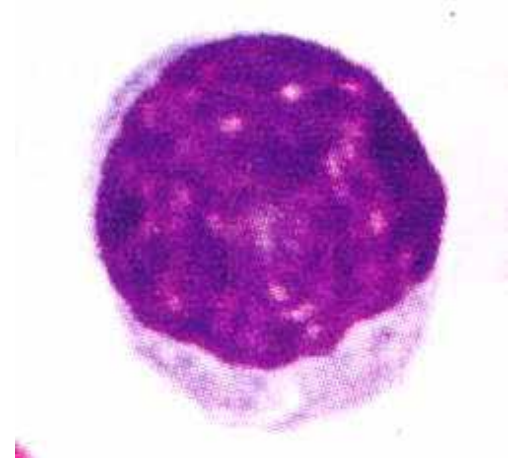
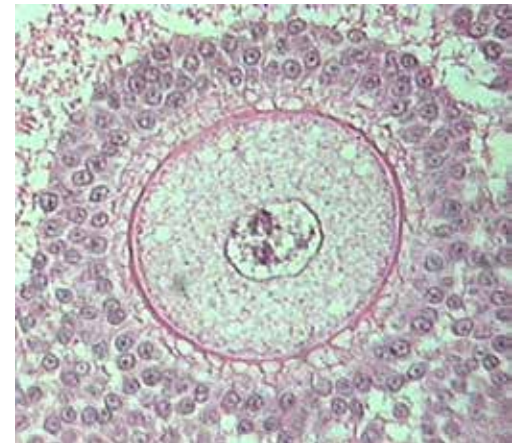
- Положај једра зависи од облика и типа ћелије, а у ређим случајевима и од њеног функционалног стања.
- Код пљоснатих, коцкастих, вретенастих и мултиполарних ћелија једро је обично постављено у центру.



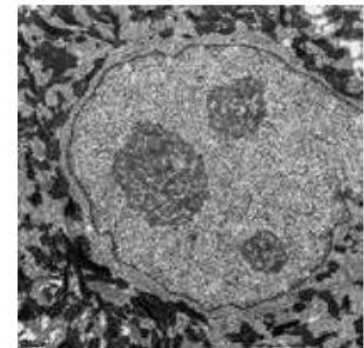
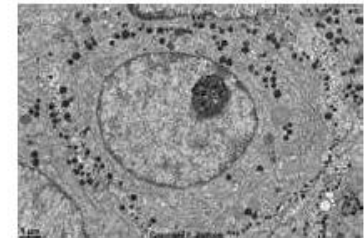
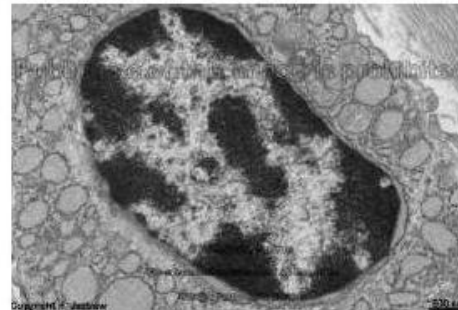
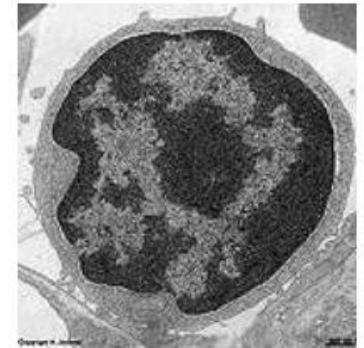
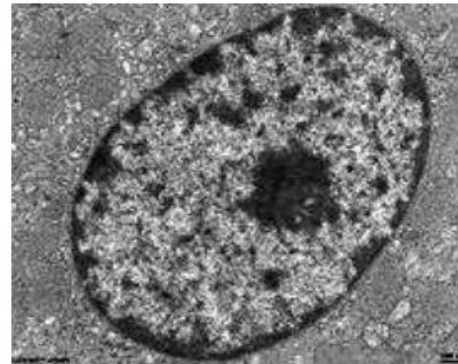
- Код округлих ћелија може да има централни, али и ексцентрични положај (јајна ћелија).
- Код цилиндричних ћелија једро је најчешће постављено при бази.
- У ћелијама чија је цитоплазма испуњена инклузијама једро може бити потиснуто уз плазмалему (масне ћелије).



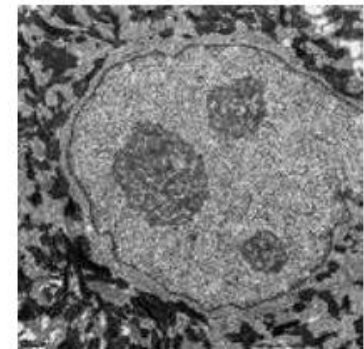
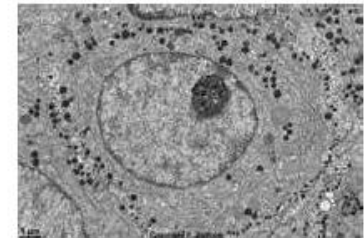
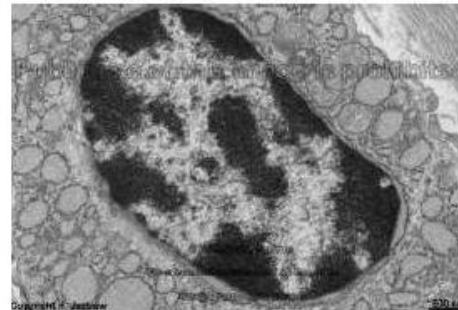
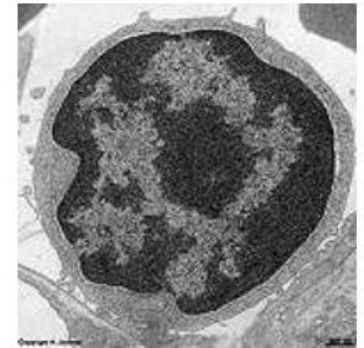
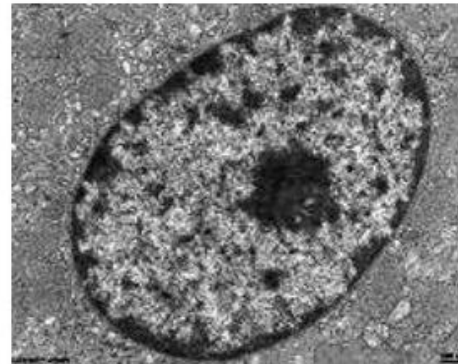
- Због високе концентрације ДНК и РНК нуклеус се интензивно боји базним бојама (базофилија).
- На тинкторијална својства једра у највећој мери утиче синтетска активност ћелије.
- Синтетски активне ћелије имају светло (еухроматично) једро.
- Неактивне ћелије имају тамно (хетерохроматично) једро.



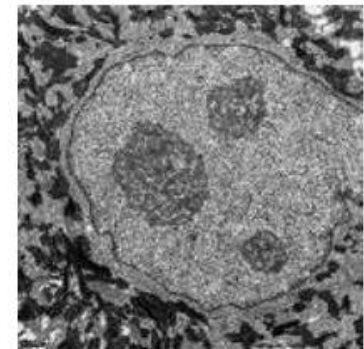
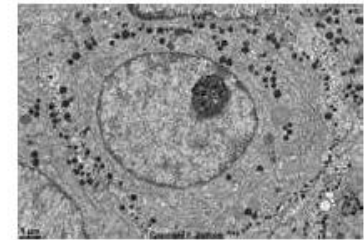
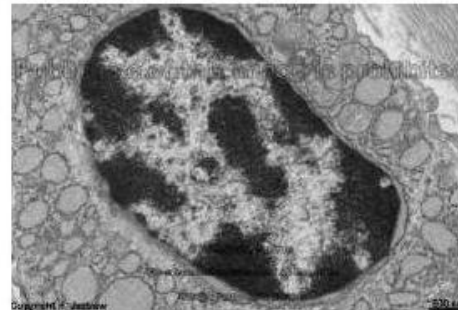
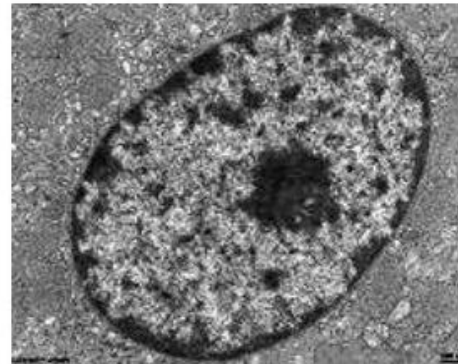
- **Еухроматин** обухвата регионе хромозома у којима су ланци ДНК размотани или слабије спирализовани.
- Једра у којима преовлађује еухроматин означавају се као **еухроматична** и својствена су метаболички активним ћелијама (хепатоцити, неурони).



- **Хетерохроматин** се на светлосној микроскопији запажа у виду базофилних грудвица, а на електронској, у форми тамних гранула.
- **Хетерохроматин** доминира у слабије активним и метаболички **неактивним ћелијама** (циркулишући лимфоцити, сперматозоиди).



- Количина хетерохроматина је **обрнуто сразмерна** степену активности ћелије.
- У појединим ћелијама **хетерохроматин има специфичан распоред**, па може послужити као један од критеријума за њихову идентификацију (нпр. у **плазмоцитима** је распоређен у виду паока точка).



Једров
омотач

Спољашња једрова мембрана

Унутрашња једрова мембрана

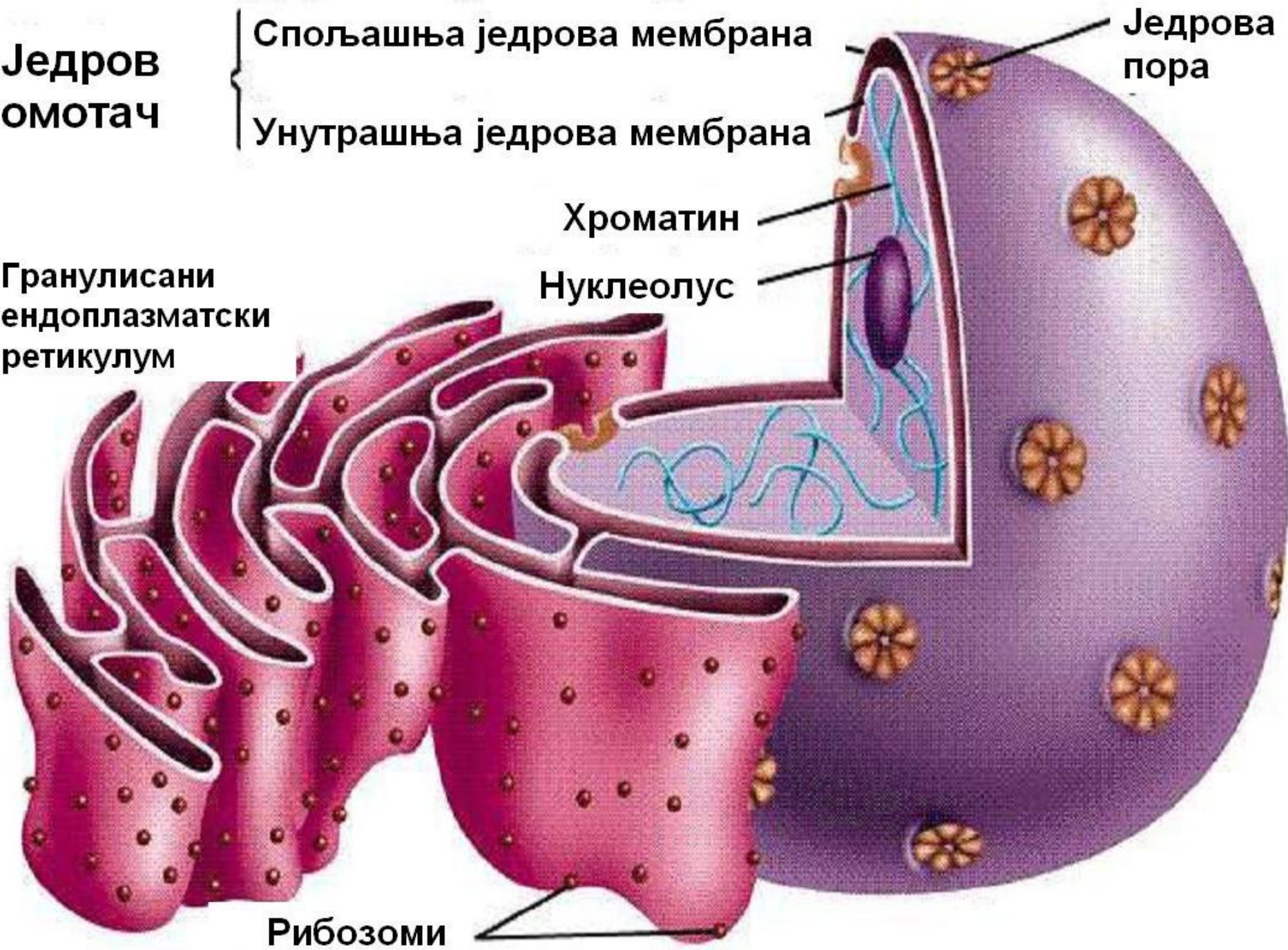
Једрова
пора

Хроматин

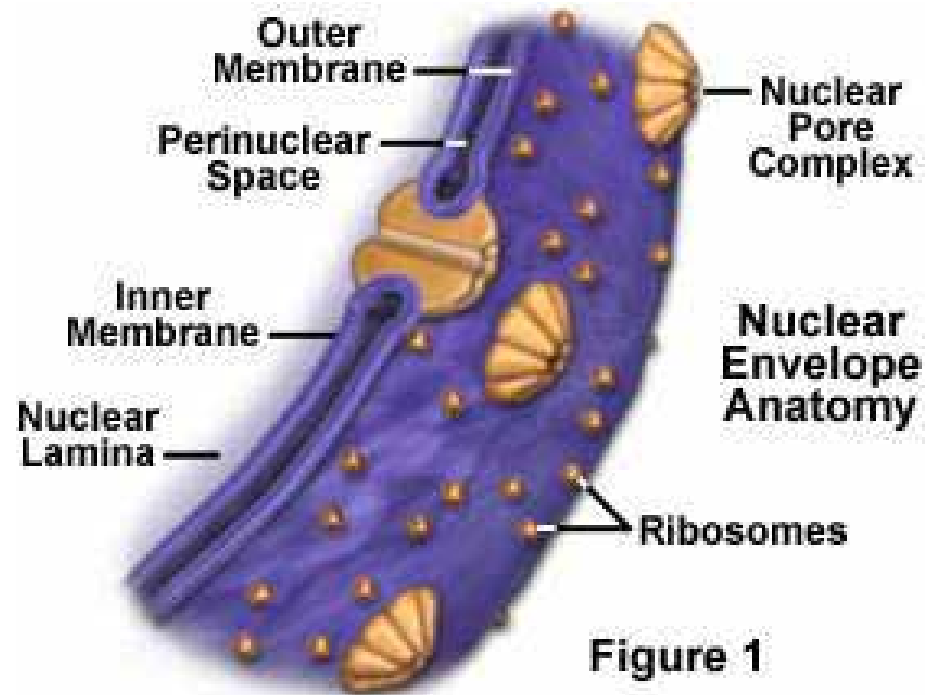
Нуклеолус

Гранулисани
ендоплазматски
ретикулум

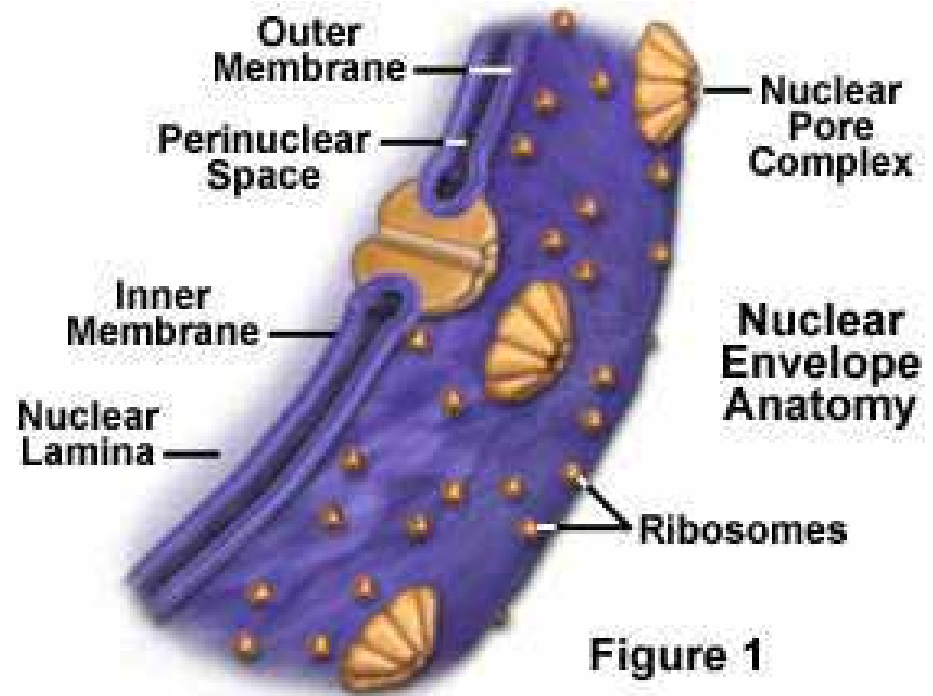
Рибозоми



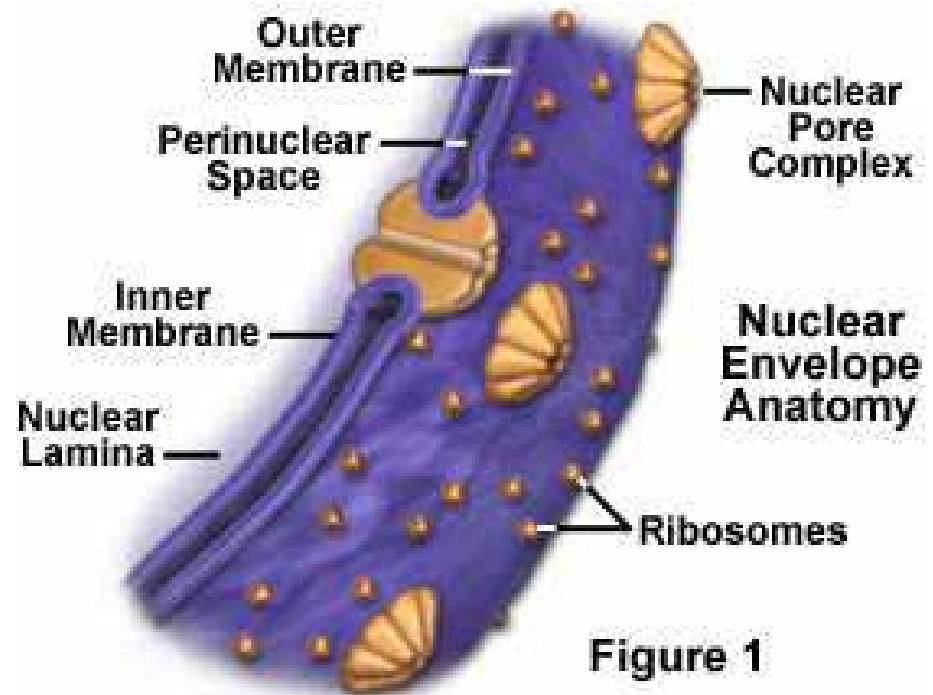
- Једров омотач чине **унутрашња** и **спољашња** једрова мембрана.
- Између њих се налази **интермембрански простор**.
- Једрове мембране имају исту дебљину (око 6nm), али се разликују по структури.



- **Спољашња мембрана** посута је рибозомима на којима се синтетишу трансмембрански протеини једрове овојнице.
- Она је у континуитету са мембранама грЕР-а тако да интермембрански простор комуницира са цистернама ове органеле.

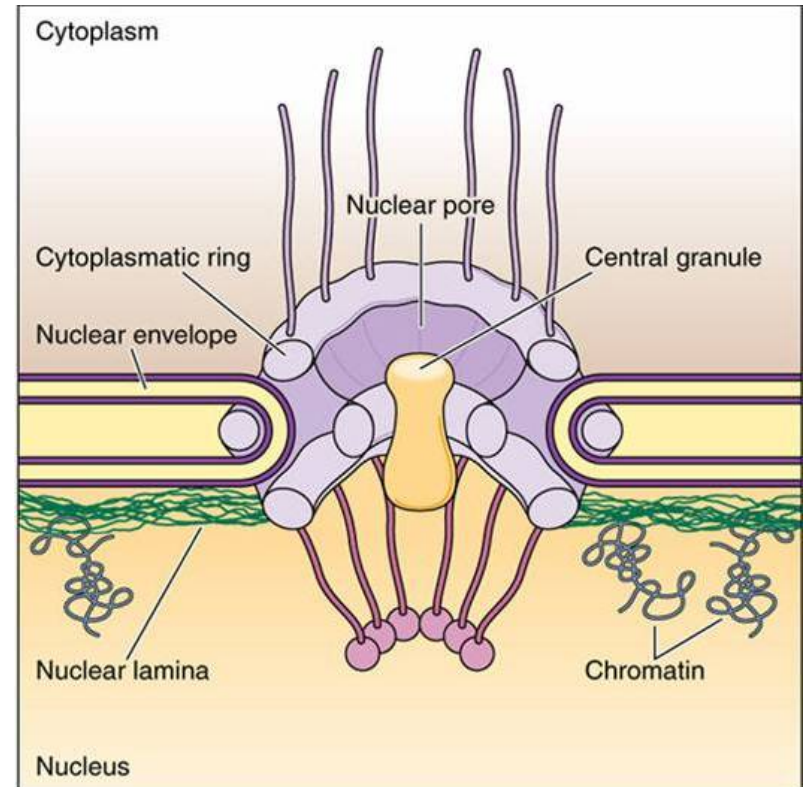


- Унутрашња мембрана належе на нуклеусну ламину.
- За њене интегралне протеине причвршћени су РНК и хромозоми, односно периферни хетерохроматин.

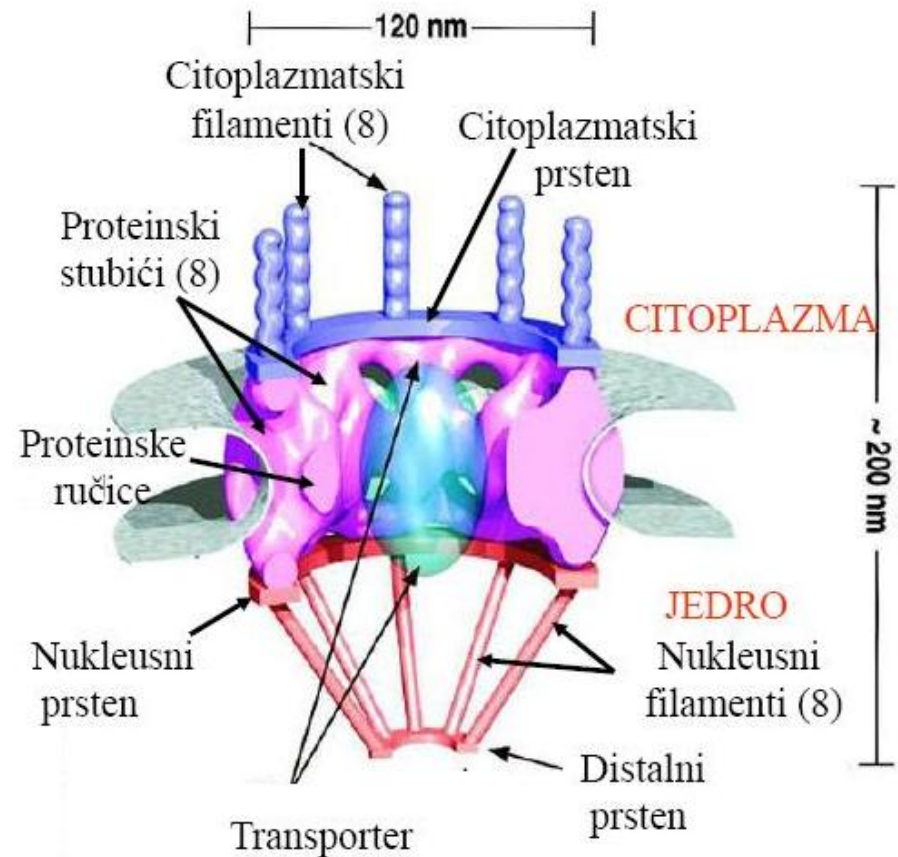


e

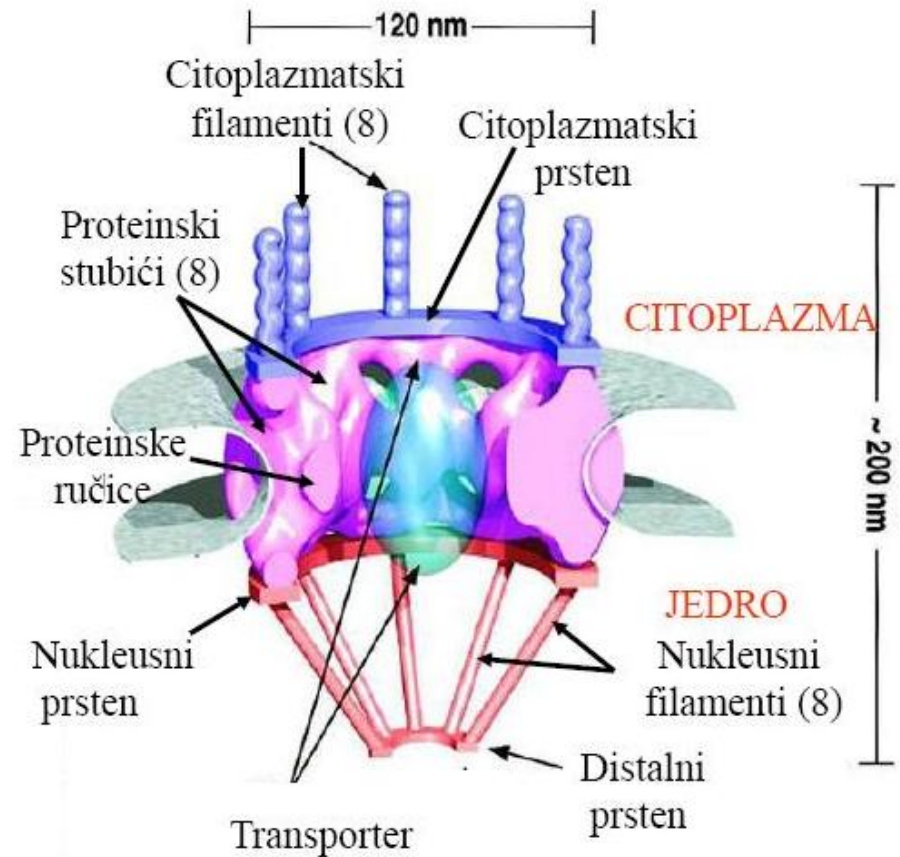
- У појединим регионима једровог омотача спољашња и унутрашња мембрана су спојене и формирају отворе назване **једрове поре**.
- Преко ових отвора остварује се **размена јона** и бројних **молекула** између цитоплазме и нуклеоплазме.



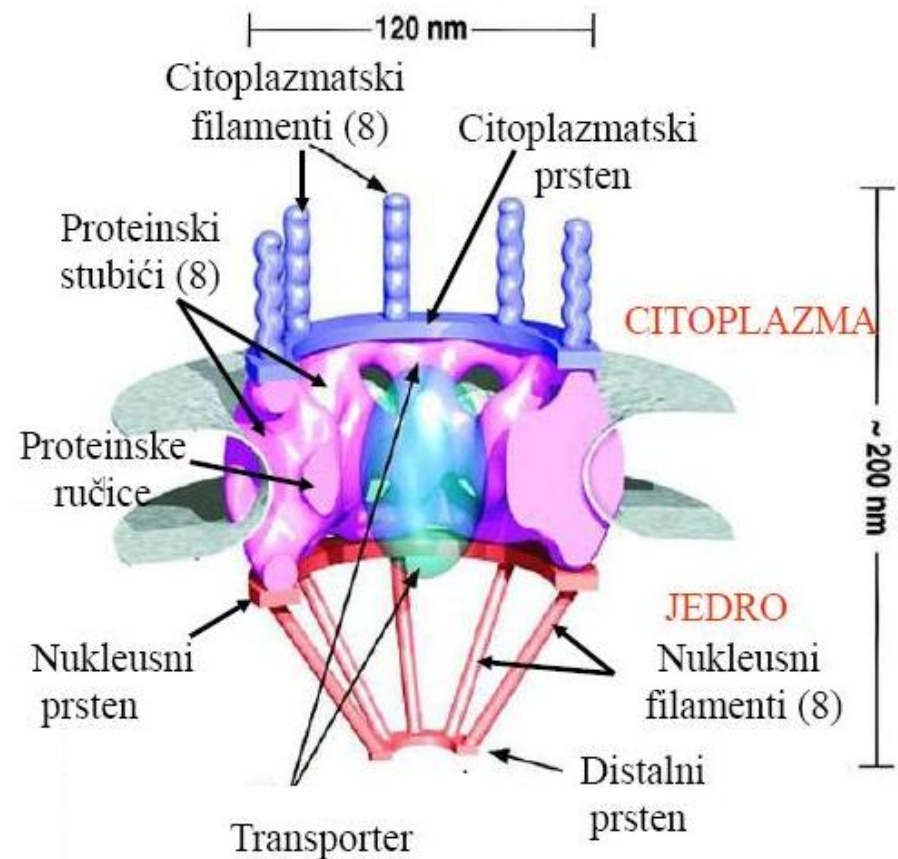
- У сваку једрову пору уграђен је протеински комплекс, назван **комплекс једрове поре** (КЈП), који регулише размену супстанци између једра и цитоплазме.
- КЈП представља комплекс сличан **јонским каналима** који могу по потреби да се отварају и затварају.



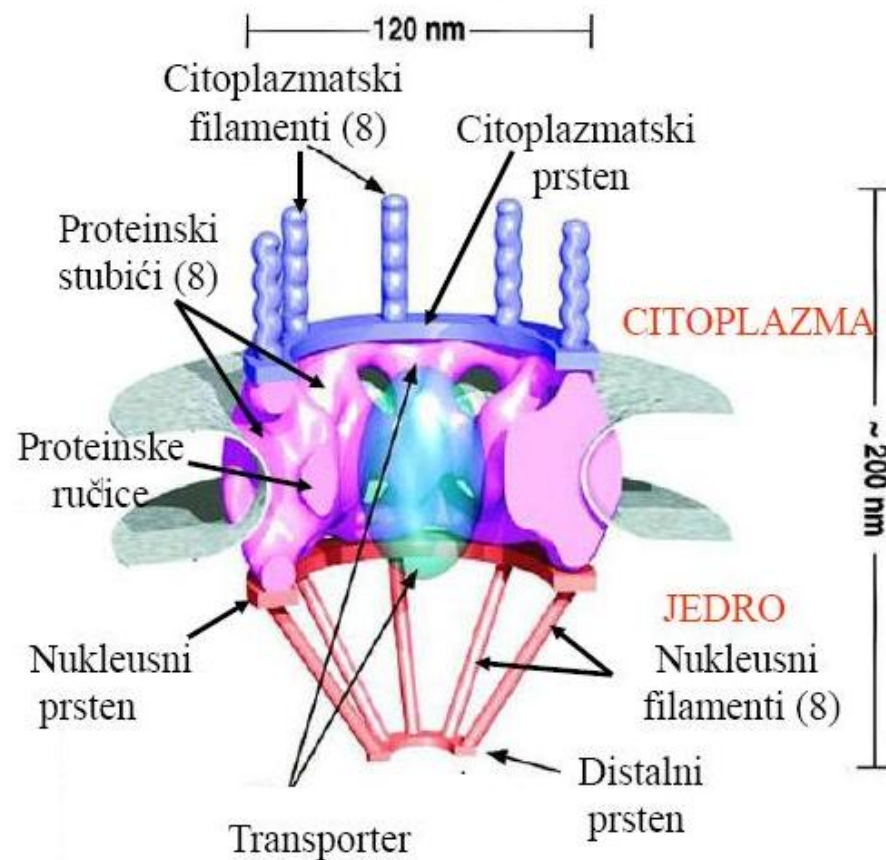
- Јони и ситни молекули, слободно дифундују кроз КЈП.
- Већи молекули пролазе механизмом олакшаног транспорта.
- Макролекули се преносе активним транспортом, посредством протеина - транспортера.



- **КЈП-а** се састоји из:
- **цитоплазматског прстена** (на цитосолној страни)
- **нуклеусног прстена** (ка нуклеоплазми)
- **осам протеинских стубића** (између два прстена)
- У центру поре налази се протерински комплекс - **транспортер**.



- Цитоплазматски прстен се преко 8 филамената везује за цитоскелет.
- Нуклеусни прстен се преко 8 филамената везује за дистални прстен.
- **Дистални прстен** регулише улазак протеина у једро и излазак РНК из њега.



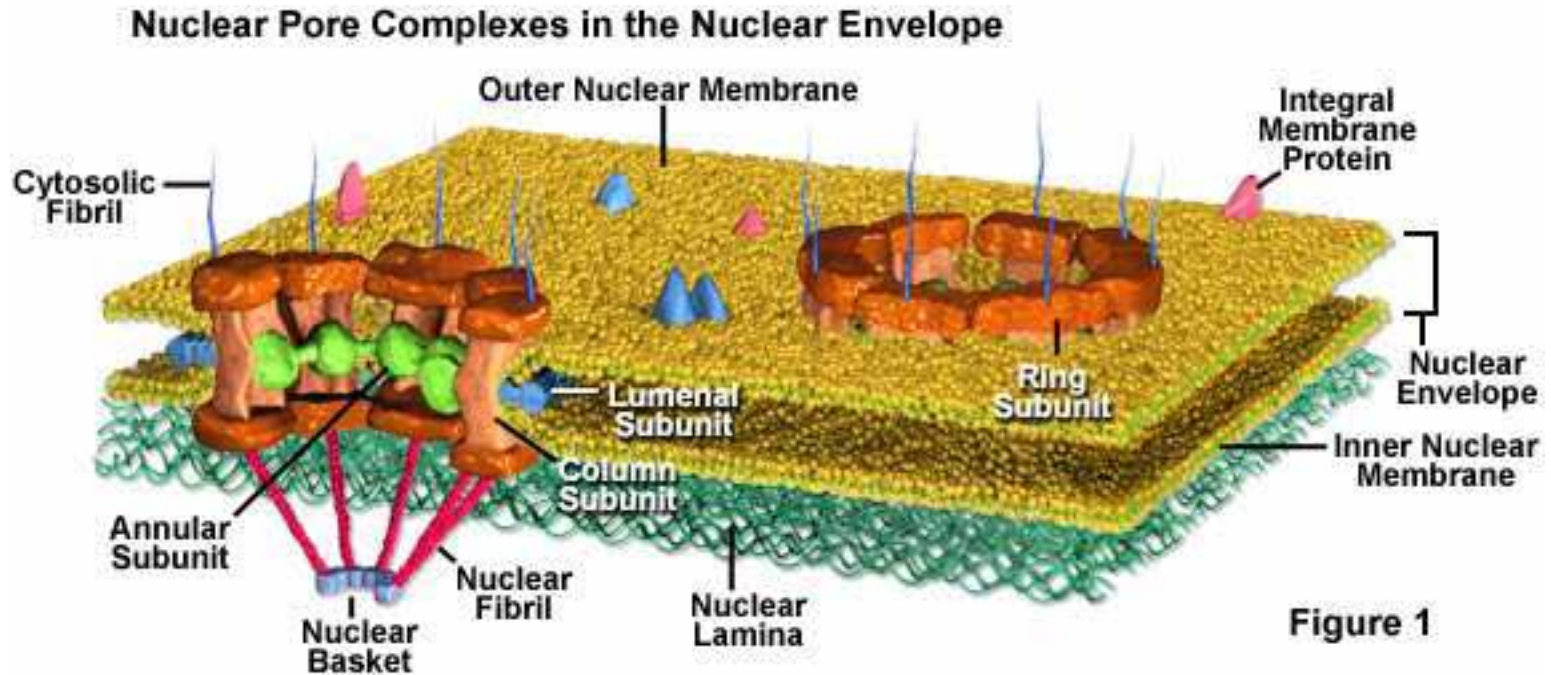
()

- Нуклеоплазма је **полутечна супстанца**, нешто **гушћа** од цитосола, у којој су потопљени **једров скелет**, **хроматин** и **једарце**.
- Нуклеоплазма садржи **воду**, **јоне**, **аминокиселине**, **протеине**, различите **метаболите** и комплексе сачињене од нуклеинских киселина и полипептида -**рибонуклеопротеинске грануле**.
- Нуклеоплазма подлеже **сталним променама састава** јер се велики број њених молекула и јона налази у транзиту.

()

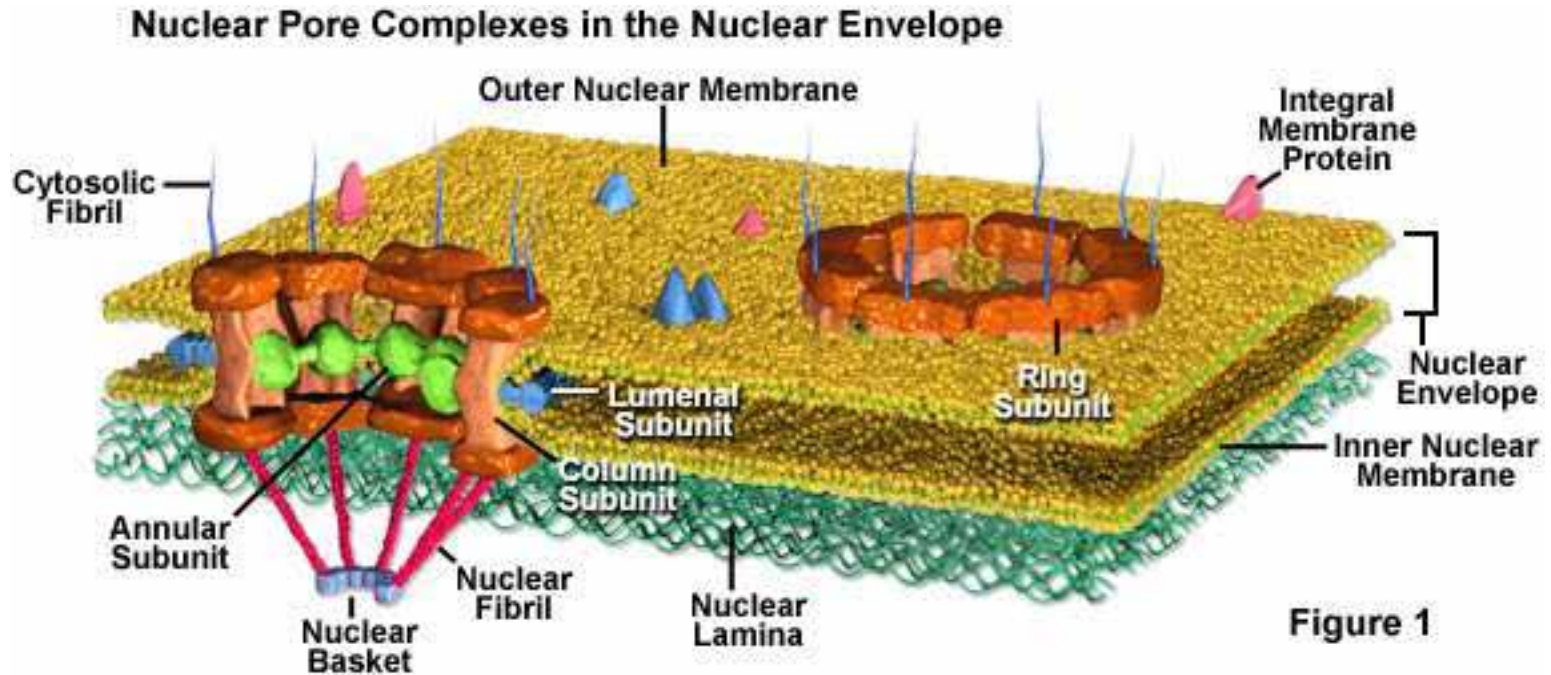
- Кроз нуклеоплазму се транспортују **рибозомске субјединице** према цитосолу, а **нуклеусни протеини** у супротном смеру.
- **Нуклеусним протеинима** припадају различити **структурни** протеини, ензими, протеини који улазе у састав хроматина, као и **функционални протеини** који контролишу активност гена и нормално одвијање ћелијског циклуса.

()



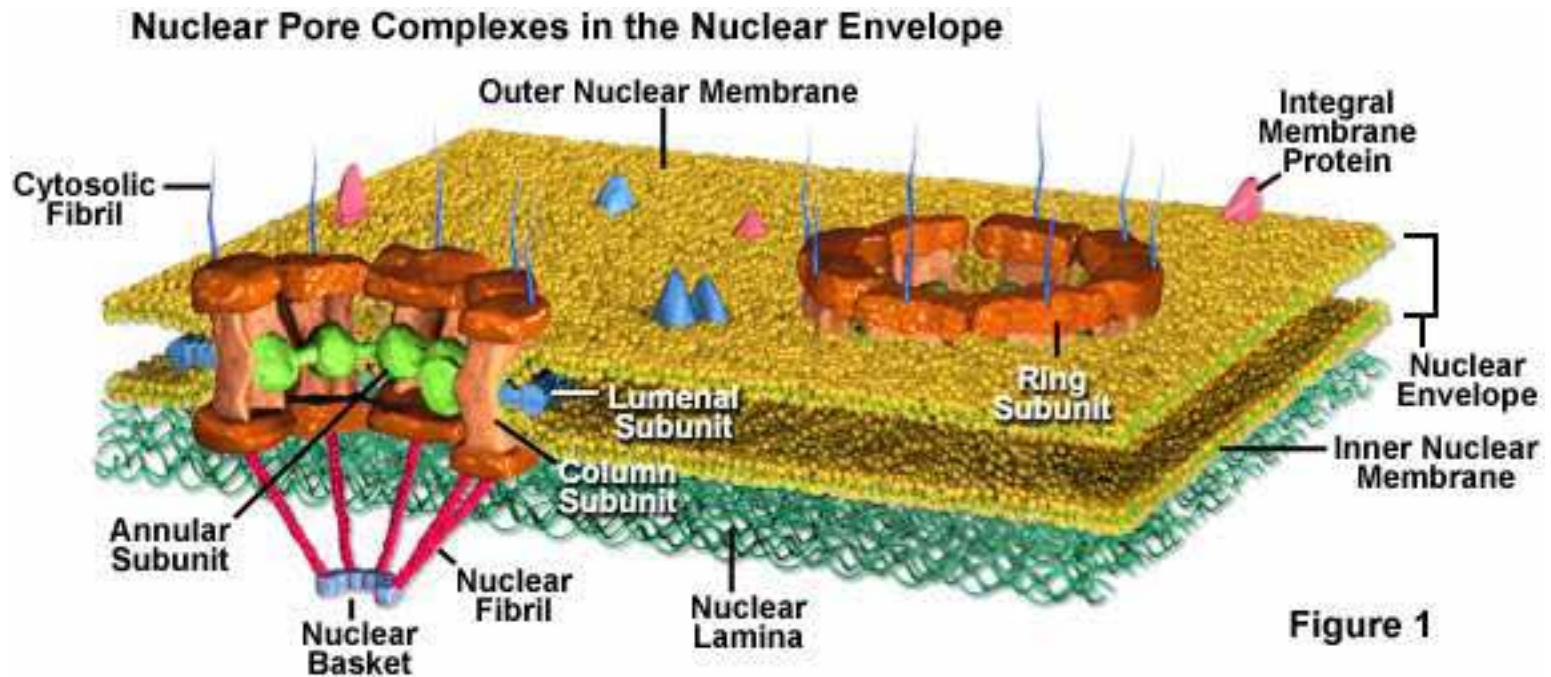
- Нуклеусни скелет чине нуклеусна ламина и микрофибрили.
- Нуклеусна ламина је мрежа интермедијарних филамената који формирају тродимензионалну решетку.
- Смештена је уз унутрашњу једрову мембрану.

()



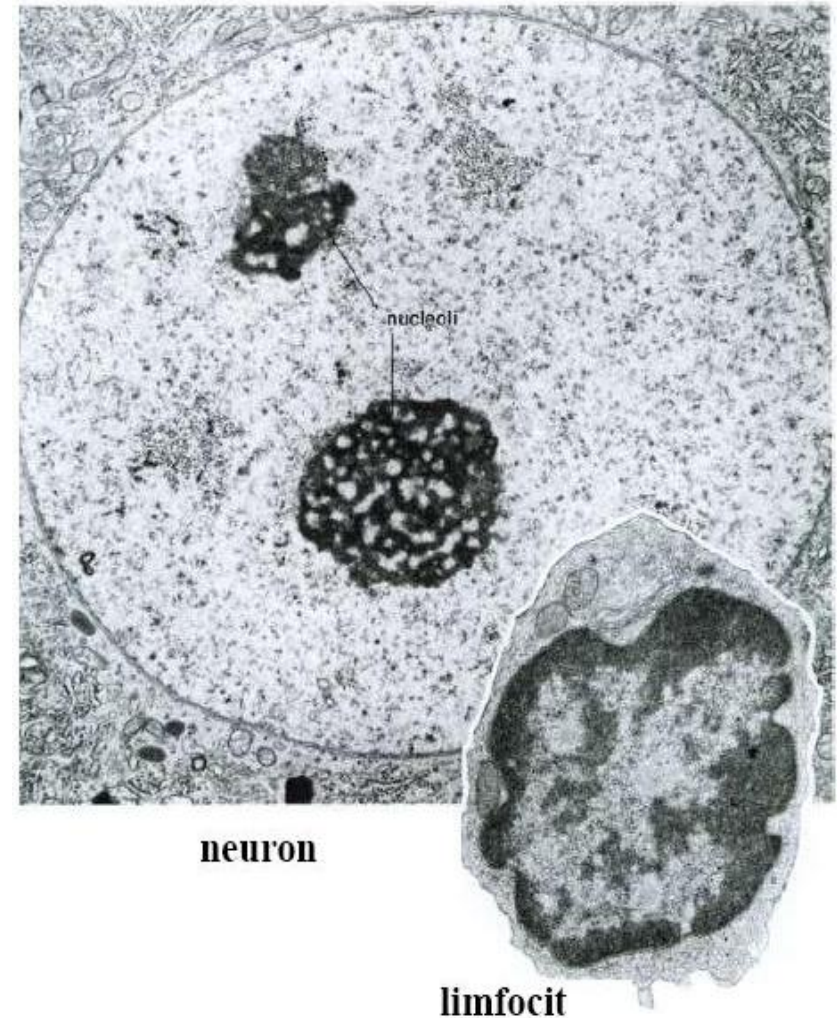
- Нуклеусна ламина пружа **механичку потпору** за причвршћивање периферног хроматина , одржава облик једра и стабилизује комплекс једрове поре.
- Поред механичке улоге, нуклеусна ламина има улогу и у **функционалној организацији нуклеуса** у току ћелијске деобе.

()

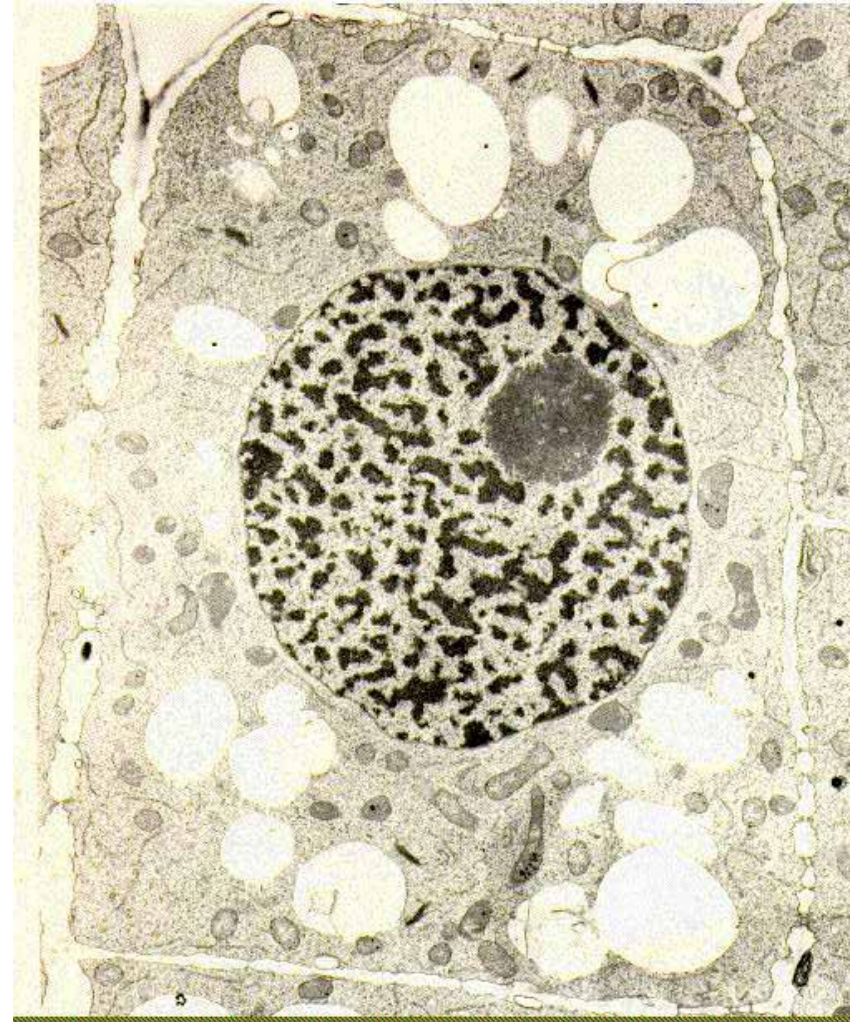


- **Микрофибрили** су танке протеинске нити потопљене у нуклеоплазму и повезане за нуклеусну ламину.
- Формирају тродимензионалну мрежу која помаже кретање макромолекула кроз нуклеоплазму.

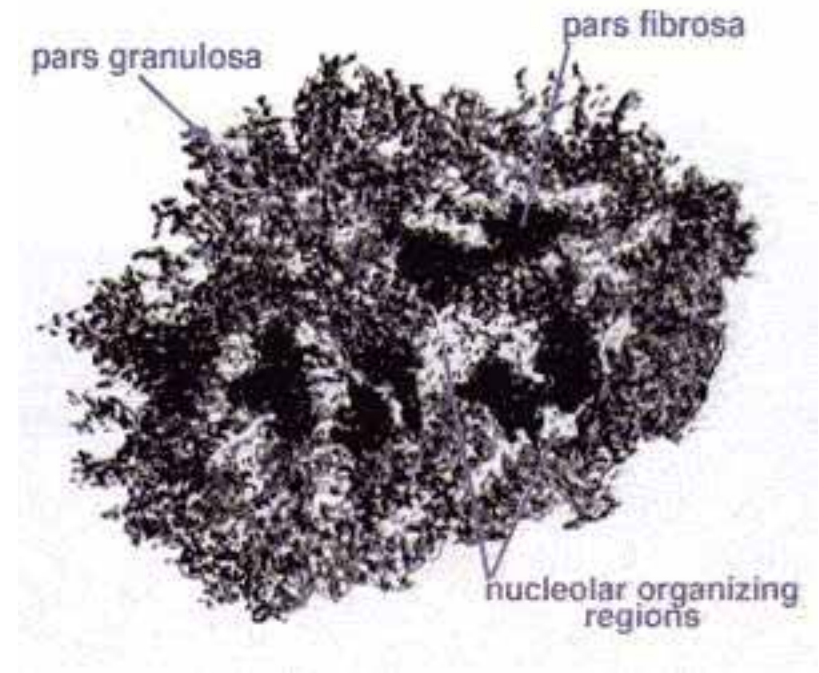
- Једарце је компонента једра одговорна за **формирање рибозомских субјединица**.
- Величина и број једараца зависе од **врсте ћелије** и **степенa њене активности**.
- У ћелијама које **интензивно синтетишу протеине**, као и у ћелијама које **брзо пролиферишу** и расту (ембрионалне ћелије, ћелије малигних тумора), једарце може заузимати четвртину волумена једра.



- Једарце је обично смештено ексцентрично, а често је приљубљено уз унутрашњу једрову мембрану, што је повољан положај за брз транспорт његових продуката у цитоплазму.
- Једарце **нема сопствени омотач**.
- На светлосној микроскопији запажа се у виду сферичног базофилног телашца пречника око **1 μ m**.



- Разликују се три региона нуклеолуса:
 - **фибриларни центар** (део ланца ДНК који се не транскрибује)
 - **густа фибриларна компонента** (згуснути филаменти рРНК)
 - **грануларна компонента** (садржи рибозомске субјединице)



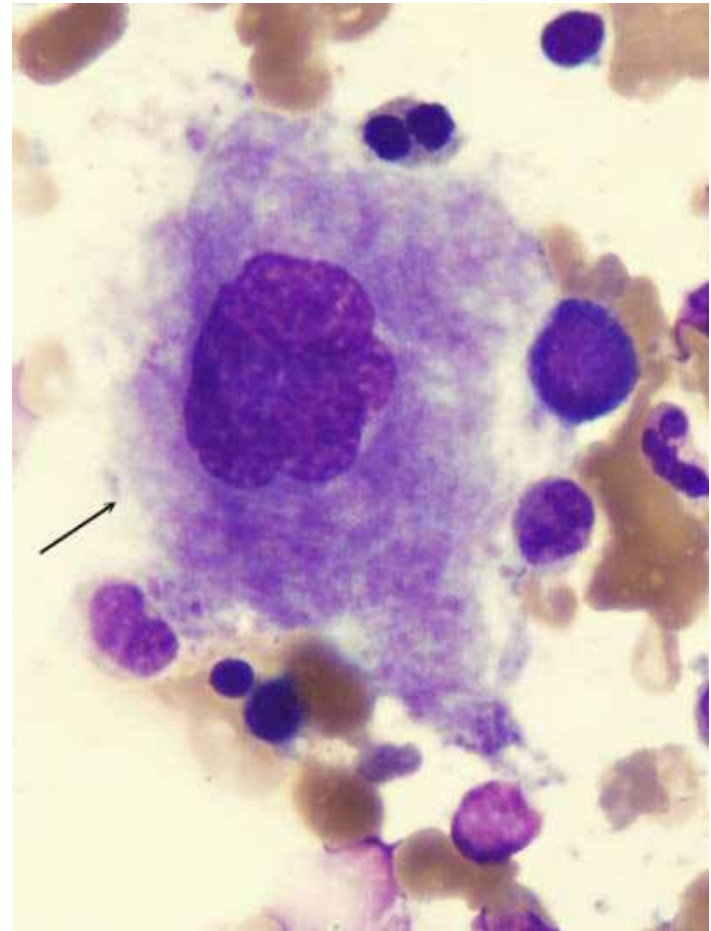
- Раст и одржавање ћелијских популација вишећелијских организама остварују се путем деобе постојећих ћелија.
- Овим биолошким механизмом од родитељске ћелије (мајке ћелије) настају две нове ћерке ћелије.
- Ћелијским деобама омогућава се развој и раст организма, а код адултних јединки обезбеђује се замена оштећених и функционално истрошених ћелија.
- Постоје два типа ћелијске деобе: **митоза** и **мејоза**.
- **Митоза** је заступљена код соматских ћелија.
- **Мејоза** се одвија у току гаметогенезе.

- Посебним облицима ћелијске деобе могу се сматрати **амитоза** и **ендомитоза**.
- Ово и нису ћелијске деобе у правом смислу.
- Подразумевају само **повећање количине генетског материјала** које може бити праћено поделом једра, али не и поделом цитоплазме.

- Представља деобу једра без видљивих морфолошких знакова карактеристичних за митозу.
- Током кариокинезе број хромозома се удвостручава, али изостаје цитокинеза, па новонастала ћелија има два једра (хепатоцити, ганглијске ћелије).



- Процес вишеструког удвајања и цепања хромозома на хроматиде без њиховог раздвајања.
- Ова појава назива се полиплоидија (мегакариоцити).
- На овај начин количина ДНК увећава се двоструко (тетраплоидија), четвороструко (октаплоидија)...
- Са повећањем једра и цитоплазма постаје волуминознија.



- **Пролиферација** представља продукцију нових ћелија путем серијских деоба постојећих ћелија.
- Различите ћелије имају различиту способност пролиферације која је у обрнутој сразмери са степеном зрелости (специјализованости) ћелија.
- Неспецијализоване ћелије пролиферишу брзо и континуирано.
- Специјализоване ћелије пролиферишу само у случају губитка дела сопствене популације.
- Поједине високоспецијализоване ћелије не поседују способност деобе.

- Између неспецијализованих и специјализованих ћелија постоји низ прелазних ћелијских форми које поседују пролиферативни потенцијал.
- У складу са степеном зрелости и нивоом митотске активности, ћелије људског тела могу се сврстати у три категорије:
 - **матичне** (висок пролиферативни потенцијал)
 - **прелазне**
 - **зреле (диференциране) ћелије**

- **Матичне ћелије** имају висок пролиферативни потенцијал и способност самообнављања.
- Њихова изражена митотска активност резултује непрекидним **симетричним** (подела на две идентичне ћерке ћелије) или **асиметричним деобама** (две ћерке ћелије које се међусобно разликују).
- Код **симетричне деобе**, новостворене ћелије могу бити истог или нешто већег степена специјализованости од родитељске ћелије.
- Код **асиметричне деобе**, једна ћерка ћелија је идентична родитељској ћелији (служи као резерва за самоодржање матичних ћелија) док друга ћерка ћелија креће у правцу морфолошке и функционалне специјализације – **диференцијације**.

- **Диференцијација** представља сазревање ћелија и њихових потомака током неколико узастопних ћелијских циклуса.
- У процесу диференцијације **од матичних** (неспецијализованих) ћелија настају **диференциране** ћелије специјализоване да обављају једну, а покаткад и више специфичних функција.
- Између матичних и диференцираних ћелија постоји неколико генерација ћелија све већег степена специјализованости које се зову **прелазне ћелије**.

- **Ћелијску популацију** чини група ћелија које настањују одређени простор, имају исто или слично порекло, структуру и функцију, приближно једнак животни век и способност обнављања.
- Исте или различите ћелијске популације, организоване на одговарајућем простору, формирају **ткива**.
- Ћелије у оквиру једне популације непрестано су изложене дејству физиолошких и патолошких чинилаца који нарушавају њихов интегритет и доводе до смањења броја ћелија.

- Одржавање ћелијских популација заснива се на равнотежи која се успоставља између продукције нових и губитка постојећих ћелија.
- У односу на способност обнављања, ћелијске популације се деле на:
 - Статичне
 - Стабилне
 - Обнављајуће

()

- Чине их ћелије које **немају способност деобе** (неурони) или је њихова митотска активност занемарљива (скелетне и срчане мишићне ћелије).
- Ове ћелије називају се **иреверзибилни постмитотици** и обично опстају до краја животног века јединке.
- Због немогућности деобе, статичне популације не поседују механизам за обнову и замену оштећених ћелија истоврсним ћелијама.
- Уклањање оштећених иреверзибилних постмитотика праћено је формирањем **везивноткивног ожиљка**, што се означава као репарација.

- Обухватају ћелије које се у нормалним околностима **ретко деле**, али у случају угрожености њихове ћелијске заједнице испољавају **одређени ниво митотске активности** (реверзибилни постмитотици).
- Губитак дела стабилне ћелијске популације надокнађује се пролиферацијом виталних ћелија и продукцијом нових истоврсних ћелија (**регенерација**).
- **Реверзибилним постмитотичима** припадају хепатоцити, фибробласти, ендотелне ћелије, глатке мишићне ћелије итд.

()

- Испољавају **перманентну** и регуларну **митотску активност** (у сваком тренутку преко 1,5% ћелија је у митози) којом надокнађују велике дневне губитке сопствених диференцираних ћелија.
- Обнова лабилне ћелијске популације остварује се **пролиферацијом матичних ћелија** и **диференцијацијом** њихових потомака, а не деобама диференцираних ћелија.
- Обнављајућим ћелијским популацијама припадају ћелије крви, епителне ћелије коже, црева, материце, рожњаче итд.

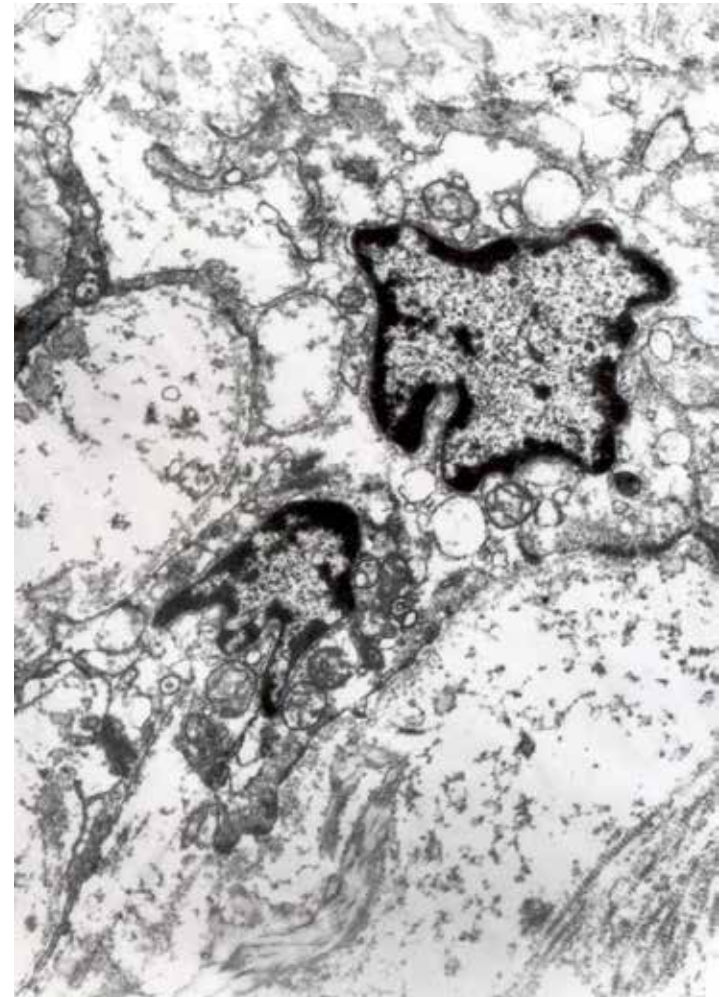
- Током старења долази до промене многих процеса у ћелији, као што су редукција нивоа оксидативне фосфорилације у митохондријама, смањење синтезе ДНК, РНК, структурних и ензимских протеина, као и рецептора.
- Старењем се смањује ћелијски капацитет за усвајање хранљивих материја и репарацију хромозомских оштећења.
- Старење ћелије одликује се појавом неправилног и изразито лобулисаног нуклеуса, вакуолизацијом митохондрија, смањењем волумена ендоплазминог ретикулума, проширењем Голџијеве зоне, као и накупљањем пигмента липофусцина.

- Могући механизми који узрокују старење ћелије су:
- Оштећења ћелије дејством слободних радикала
 - поновљеним излагањима јонизујућем зрачењу или прогресивном редукцијом антиоксидативних одбрамбених механизма долази до оштећења једрове и митохондријске ДНК и оксидативне модификације протеина
- Посттранслациона модификација интрацелуларних протеина
- Промене у структури хромозома, одн. скраћивање теломера
 - долази до постепеног губитка ензима теломеразе и њеног од протективног дејства на нуклеазу и друге дестабилишуће утицаје
- Промене у индукцији, тзв. хит-шок (енгл. *heat-shock*) протеина, посебно Хсп70.
 - Губе улогу у механизму одбране од утицаја различитих стресора

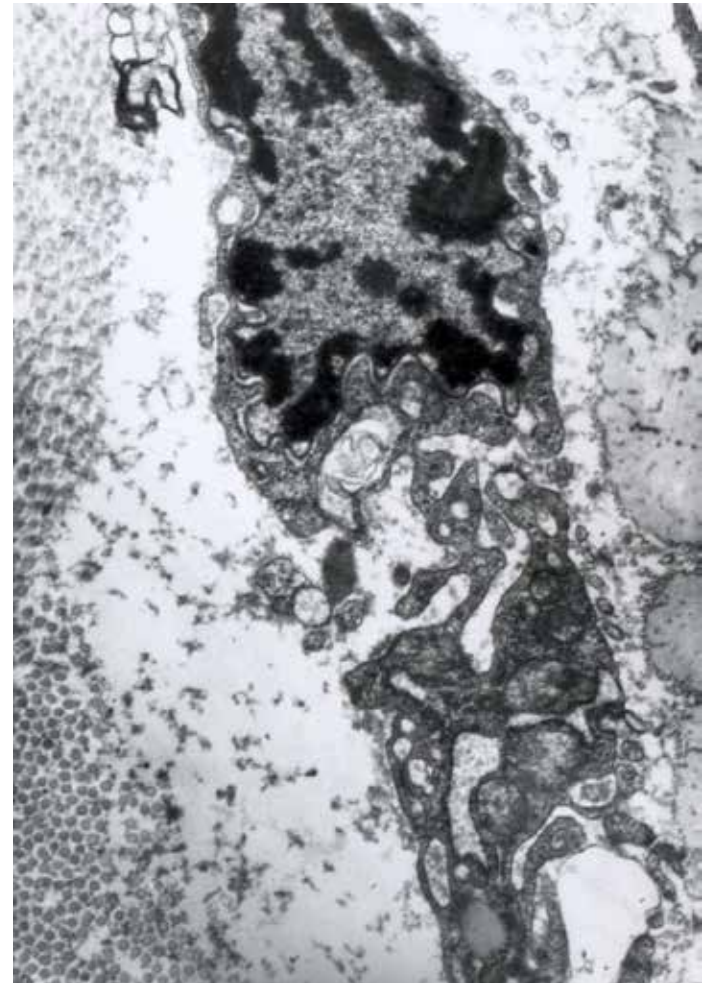
- Смрт ћелија може да настане деловањем **патолошких** чинилаца (различити физички и хемијски агенси, микроорганизми), или у ситуацијама недостатка неопходних животних материја (нпр. услед поремећаја дотока крви -исхемија), када наступи неповратно оштећење ћелије.
- Међутим, поред овакве **задесне смрти** ћелија постоји и **физиолошка смрт ћелија**, која се запажа у току ембрионалног развоја и током обнове ткива и органа одраслих јединки.

- Некроза се испољава у екстремним нефизиолошким условима.
- Представља пасиван тип ћелијске смрти, који настаје услед колапса ћелијских хомеостатских механизма.
- Апоптоза и аутофагија јављају се, како у току физиолошких, тако и у току патолошких услова.
- Током апоптозе и аутофагије ћелија активно учествује (за њихово одвијање је потребна енергија)
- За апоптозу и аутофагију често се користи термин програмирана смрт ћелија или ћелијско самоубиство.

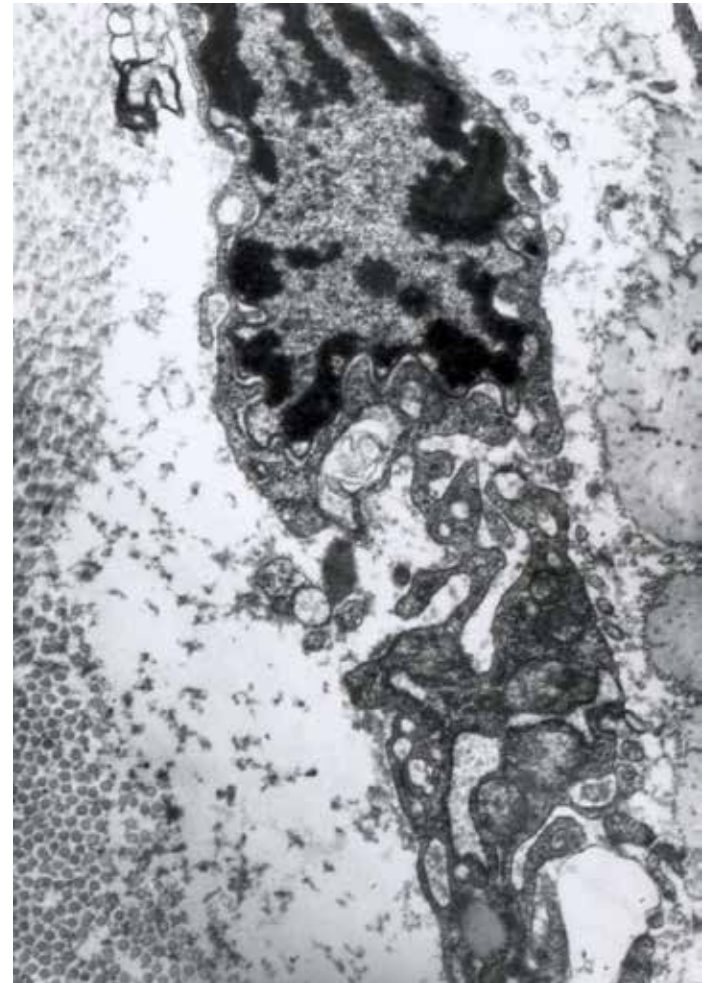
- Некроза се морфолошки одликује:
 - едемом (бубрењем) мембранских органела и читаве ћелије
 - руптуром мембрана (лизом ћелије).
- Услед тога интрацелуларни састојци доспевају у ванћелијски простор, што изазива запаљенску реакцију.

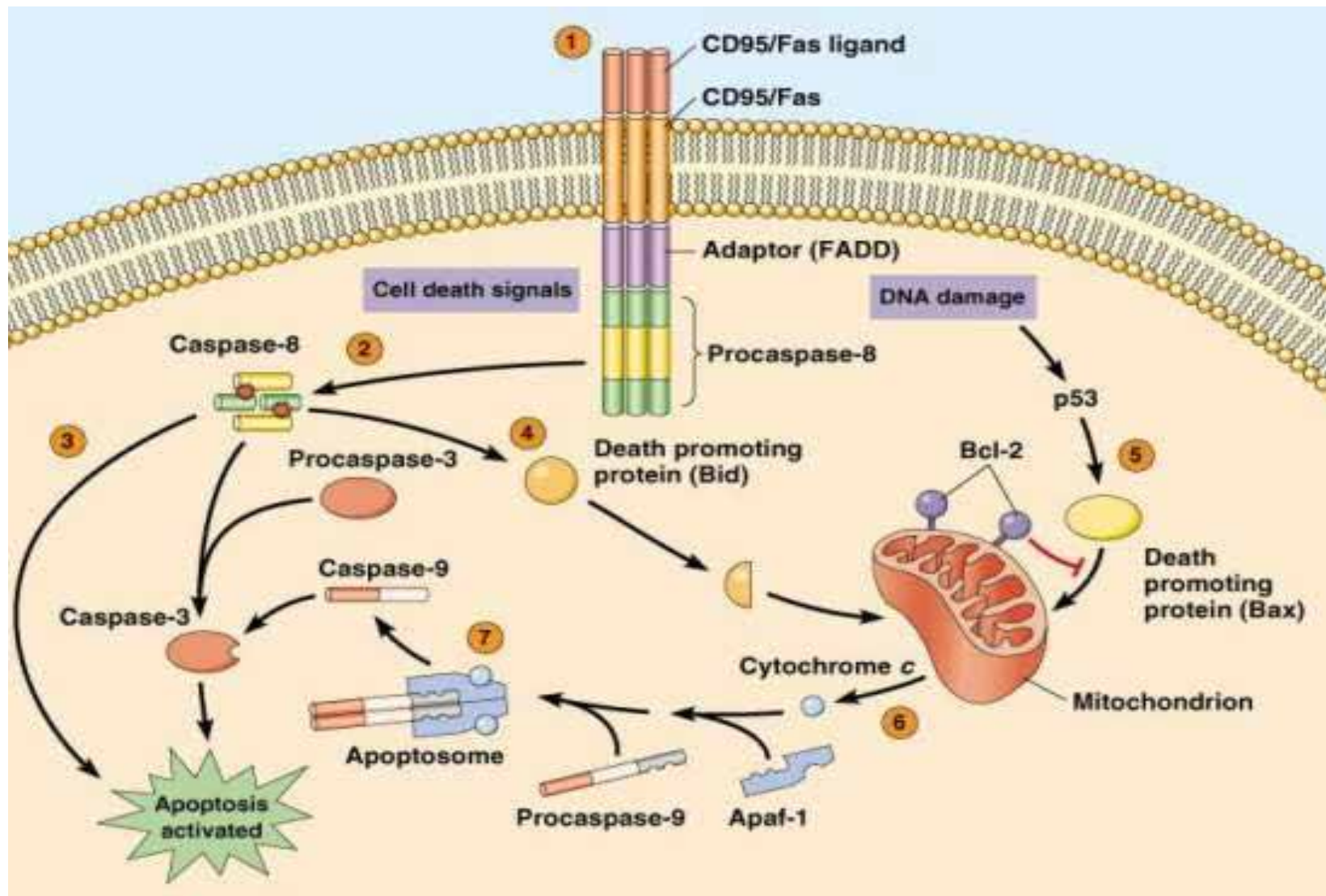


- Апоптоза представља активан, уређен и генски регулисан процес, у коме ћелија пролази кроз карактеристичан след морфолошких промена:
 - кондензација хроматина у једру
 - смањење волумена читаве ћелије
 - компакција органела без видљивих морфолошких алтерација (бар у почетку процеса)
 - фрагментација ћелије на мембранама ограничена **апоптотска тела**, које околне ћелије и макрофаги брзо фагоцитију.



- С обзиром да не долази до разградње мембрана, нема особађања ћелијског садржаја у околину, тако да се не јавља запаљенски одговор, нити стварање ожиљка.
- У процесу апоптозе кључну улогу има породица **цистеинпротеаза**, названих **каспазама**, које се у ћелијама налазе у виду неактивних зимогена, а чијом активацијом долази до извршења апоптотског програма.

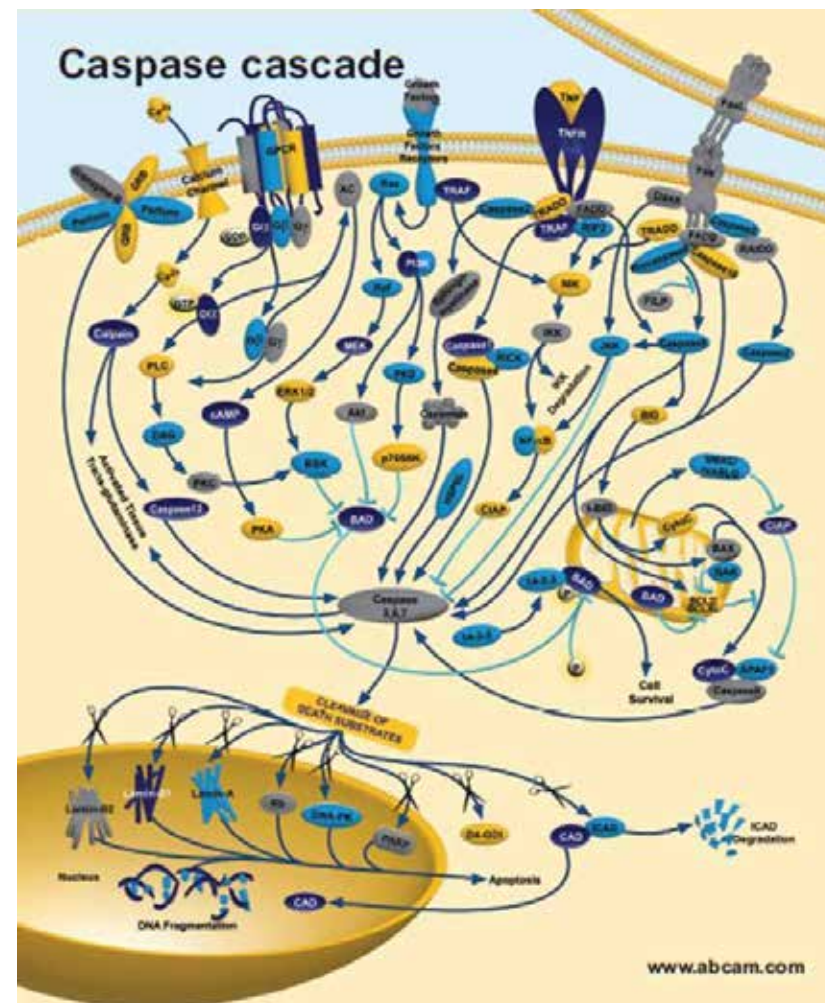




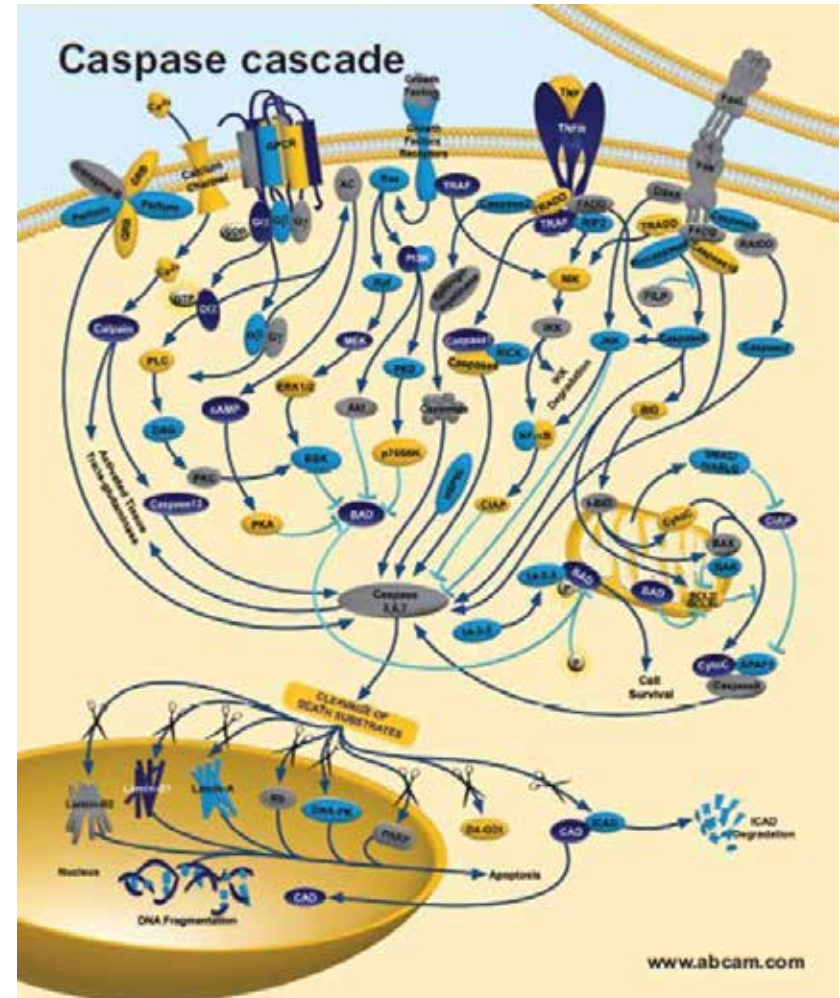
- Сигнали за активацију каспаза могу доћи од околних ћелија, путем молекула који се везују за мембранске рецепторе (**рецепторе смрти**), после чега долази до активације каспаза (**спољашњи пут**).

- Други, **унутрашњи пут активације**, укључује сигнале који потичу из унутрашњости ћелије, а који настају услед различитих оштећења, односно стреса у појединим органелама (једру, ендоплазмичном ретикулуму или Голџијевом апарату).
- Централно место у овом путу имају **митохондрије**, код којих долази до пролазне промене потенцијала мембране, односно повећане пропустљивости за мале молекуле, који изласком из митохондрија могу да активирају каспазе и изазову смрт ћелије.

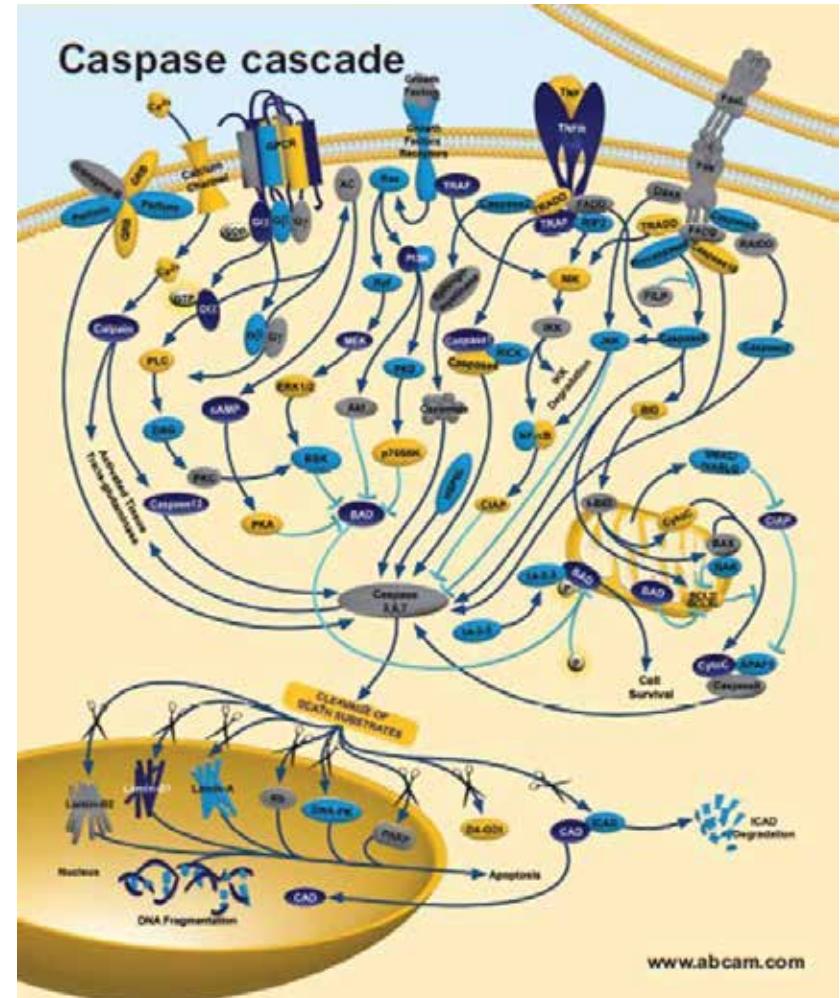
- У процесу **апоптозе** учествује и читав низ регулаторних протеина који могу да модулирају испољавање овог процеса, било путем активирање или спречавања.
- Важан модулаторни ефекат испољавају протини из **Бцл-2** породице протеина, која садржи чланове који поспешују или блокирају апоптозу.



- Поремећај у регулацији апоптозе може да доведе до читавог низа обољења, укључујући ту неуродегенеративне болести и туморе.
- Тако, на пример, повећана експресија антиапоптотског Бцл-2 протеина спречава нормално умирање ћелија, што може да доведе до појаве тумора, нпр. лимфома.



- Активне каспазе разграђују бројне протеине кључне за живот ћелије, што доводи до ћелијске смрти и до карактеристичних морфолошких промена.
- Тако, на пример, ови ензими доводе до активације **ендонуклеазе**, ензима који разграђује ДНК, што доводи до карактеристичне кондензације хроматина у једру.



- Аутофагија или аутофагоцитоза је катаболички процес посредован лизозомима одговоран за разградњу и рециклажу оштећених или нефункционалних цитоплазматских компоненти или органела.
- Поред овакве метаболичке улоге, показано је да прекомерном активацијом овог процеса наступа ћелијска смрт, односно ћелија „поједе“ саму себе.
- И код аутофагне смрти, ћелије активно учествују и процес је генски регулисан.
- На тај начин умиру неки неурони у току ембрионалног развоја, као и у одређеним патолошким стањима.

