

# **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 atrophy*)

# 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
- “**атиписична 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 фраће 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**

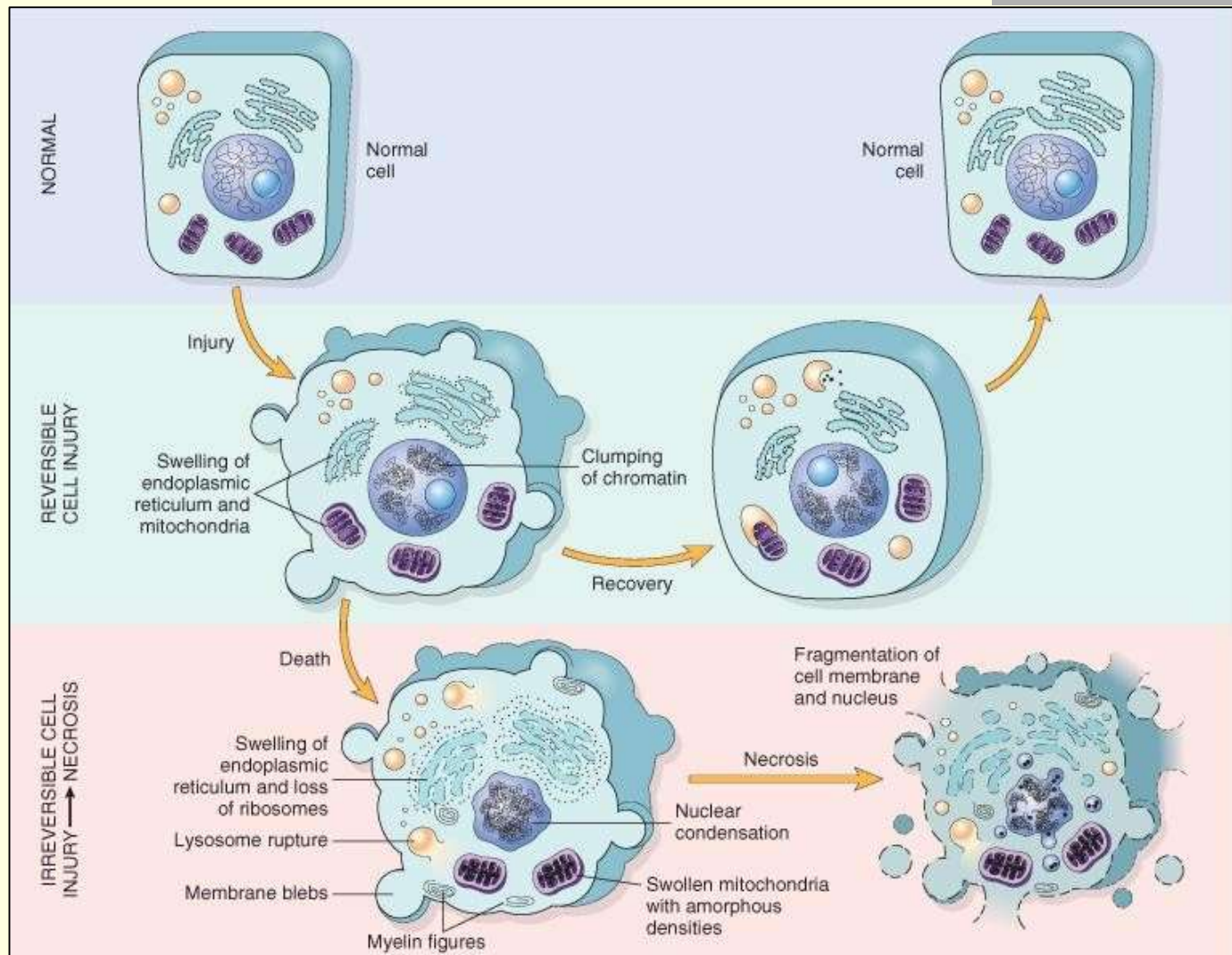


# Реверзибилне и иреверзибилне повреде ћелије

**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 еноормно 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:

---

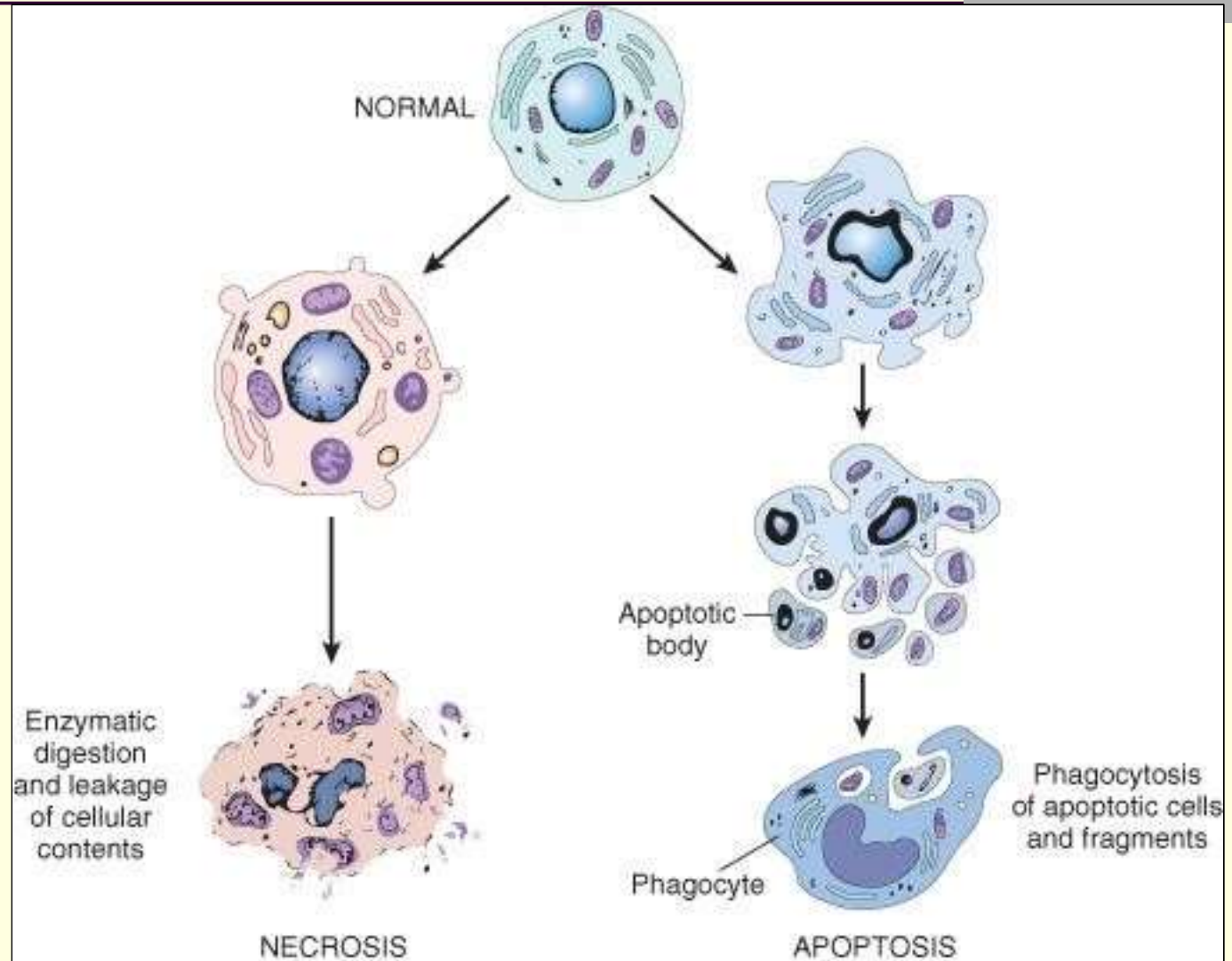
- **фосфолипазу А** (оштећује ћелијску и субцелуларне мембране)
- **фосфолипазу С** (разградњом фосфатидил-инозитола ствара инозитол-трифосфат и диацилглицерол)
- **протеолитичке ензиме** (разграђују беланчевине)
- **нуклеазе** (разграђују нуклеинске киселине)

# Смрт иреверзибилно оштећених ћелија

---

- некроза
- апоптоза

# Некроза и апоптоза





некроза	аптоптоза	
патолошка	физиолошка или патолошка	
оток ћелије	смањење ћелије	
група ћелија	једна ћелија	
коагулациона некроза	кондензација хроматина	
разградња органела	аптоптотска 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**

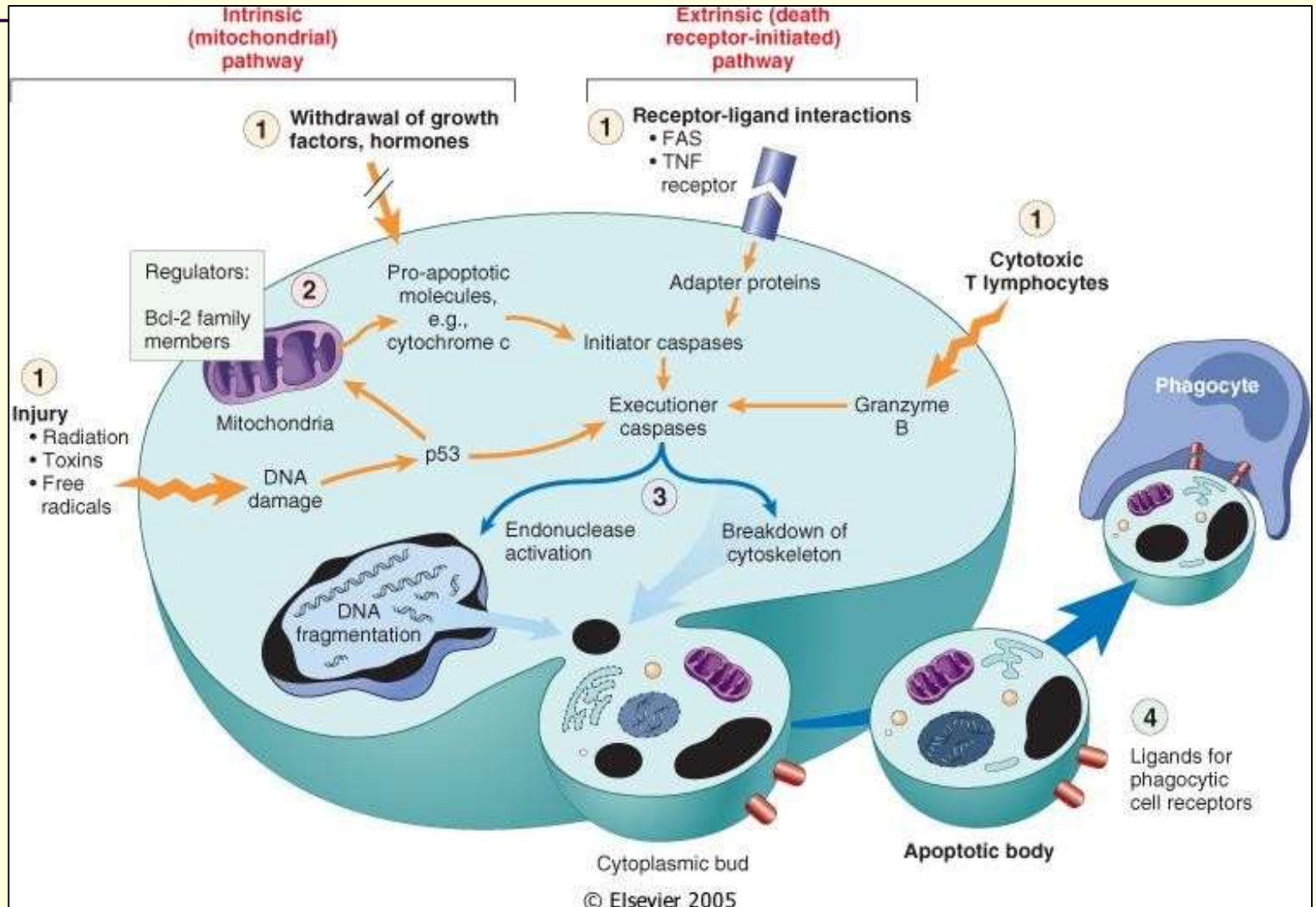
**фагоцитоза апоптотичних тела, нема запаљења**

# 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