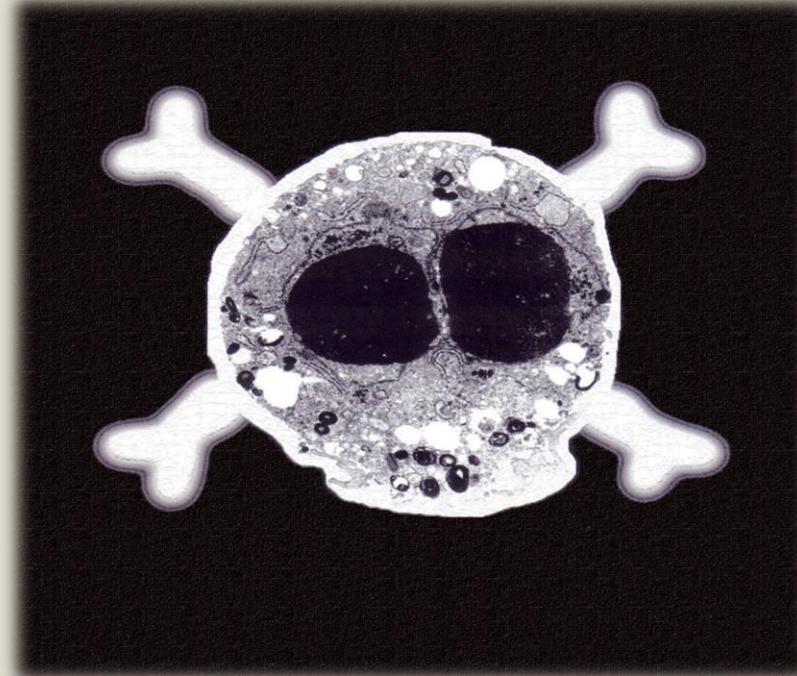
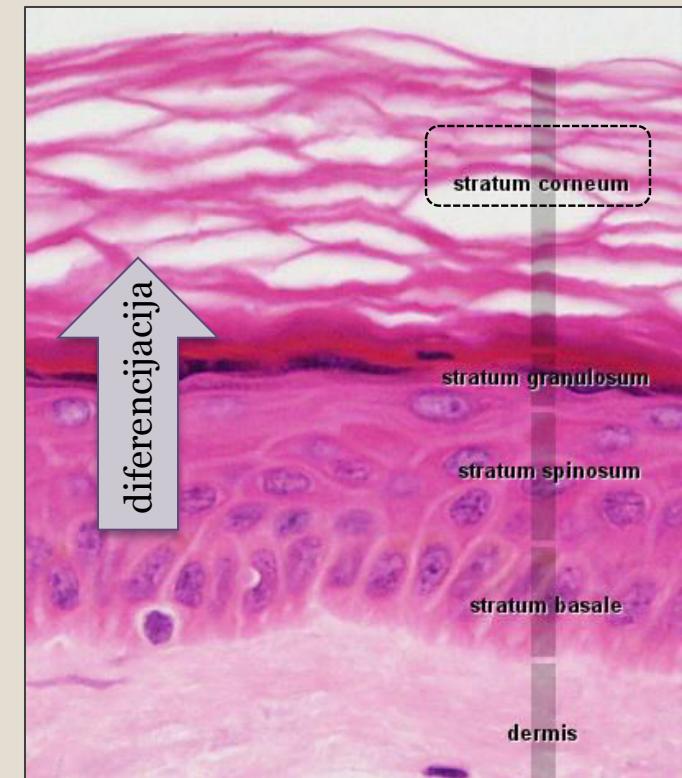
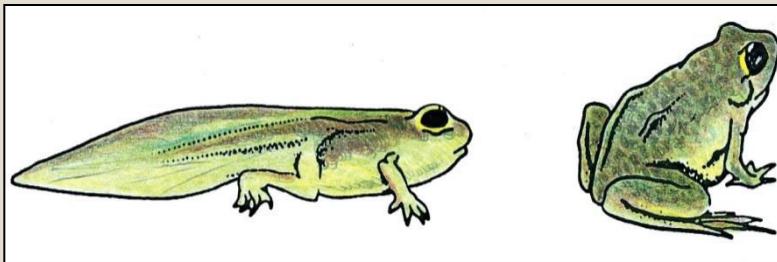
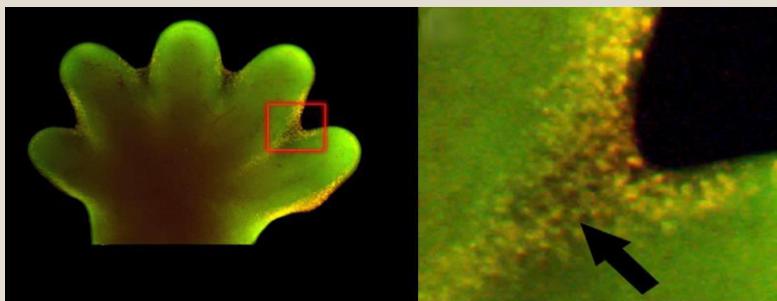
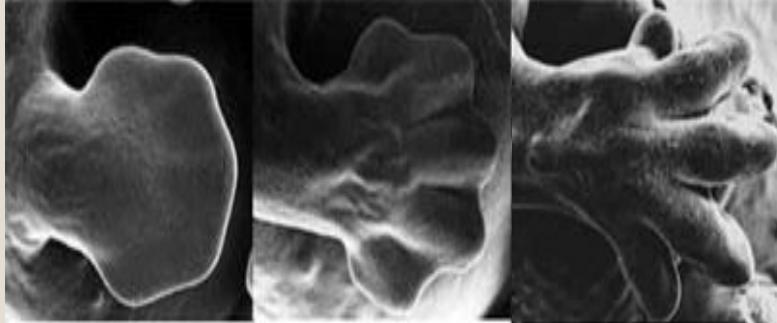


NESTAJANJE ĆELIJA

APOPTOZA I NEKROZA



embrion vs. adult

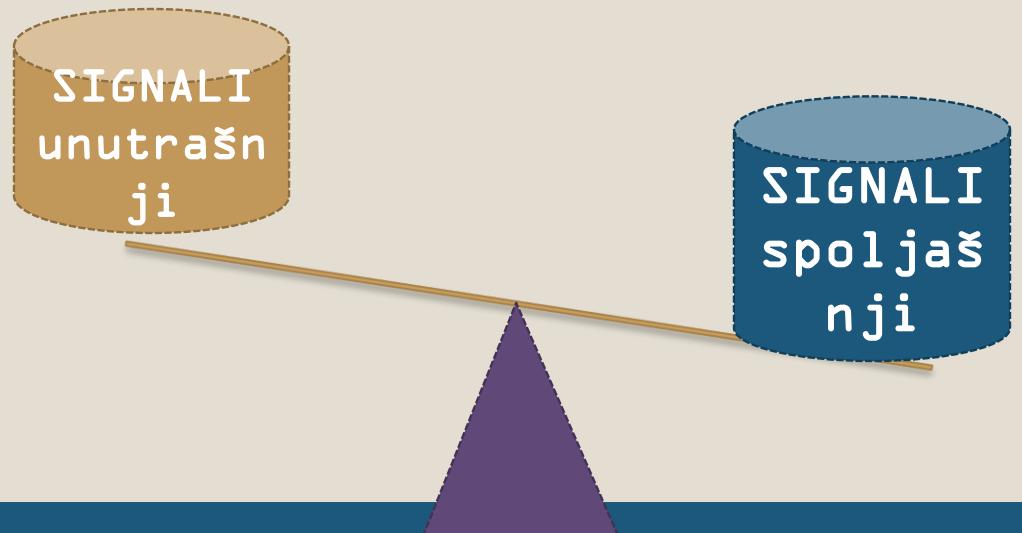


Ćelijska smrt - tipovi

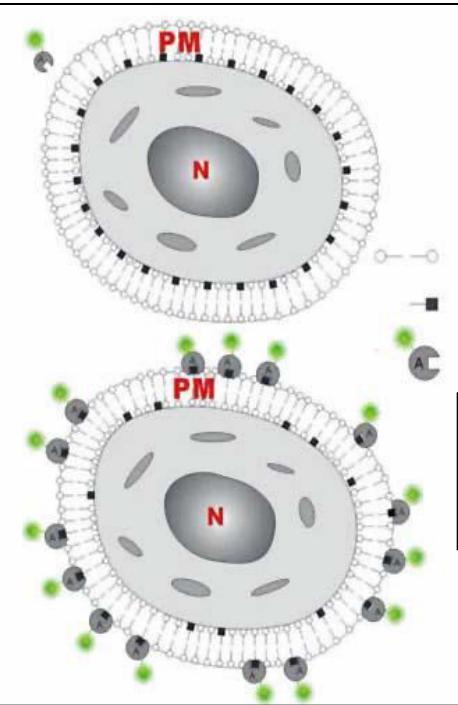
- Postoji nekoliko (preko 20) tipova ćelijske smrte; okarakterisani na osnovu **morfologije** (apoptoza, nekroza, autofagija), **enzima** (sa/bez nukleaza, kaspaza, ili katepsina...), na osnovu **funkcionalnog aspekta** (programirana, slučajna, fiziološka, patološka), ili na osnovu **imunoloških karakteristika**.
- Bez obzira što se manifestacije ćelijske smrte razlikuju, u pitanju različiti morfološki vidovi jednog istog programa, programa ćelijskog umiranja
- Različite morfološke odlike su zapravo razlike u jačini stimulusa i razlike u pripadnosti tkivu.

Different types of "Cell Death"

| | NECROSIS | APOPTOSIS | ANOIKIS | CASPASE-INDEPENDENT APOPTOSIS | AUTOPHAGY | WD | EXCITO-TOXICITY | ERYTHRO-POIESIS | PLT | CORNIFICATION | LENS | | | | | |
|-----------------|----------|--------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------------------|-------------|-----|-----|-----|------|------|
| Genetic Program | None | yes | yes | yes | yes | yes | yes | yes | yes | yes | yes | | | | | |
| Membrane | Lysed | intact PS exposure | intact PS exp. | intact PS exp. | intact PS exposure | intact | intact | intact | intact | intact | intact | | | | | |
| Organelles | Lysed | intact | intact | intact | intact lipid-reassembly | intact | intact | intact | intact | crosslinked lipid-reassembly | lost | | | | | |
| Mitos | Blown | intact | intact | chr.condens. DNA fragm. | chr.cond. DNA frag. | chr.cond. DNA fragm. | lost | lost | lost | lost | lost | | | | | |
| Nucleus | | caspases | caspases | caspases | lysosomal beclin1 | VPR | calpains NCX | calpains | TG 1,3,5 | TG | | | | | | |
| Enzymes | None | Death Rec | | | | | | | NO calcium | GATA2 | | | | | | |
| Receptors | | Bcl family IAP | | | | | | | | | AP1 calcium | | | | | |
| Regulators | | | | | | -1- | -2- | -3- | -4- | -5- | -6- | -7- | -8- | -9- | -10- | -11- |

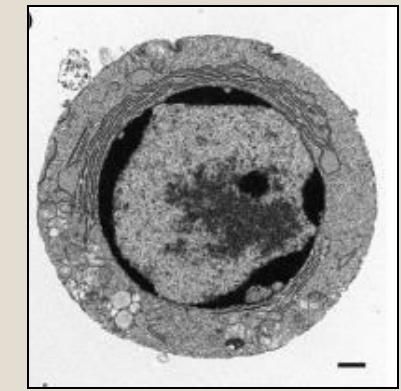
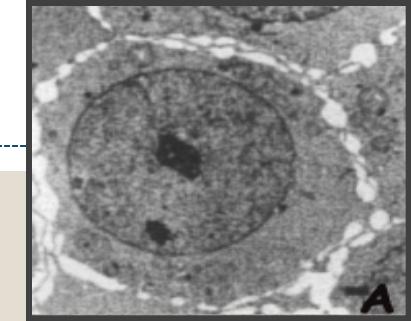
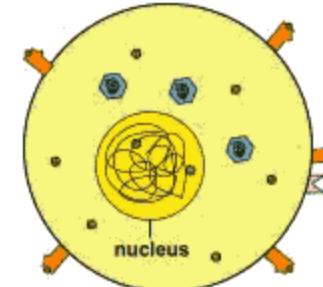


APOPTOZA

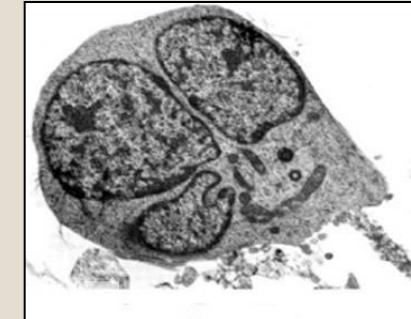
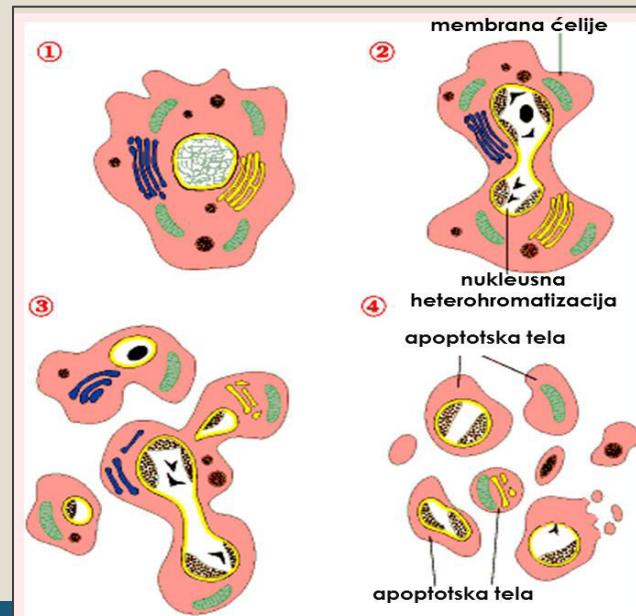


- Prvi znak – na nivou ĆM – eksternalizacija fosfatidilserina i markiranje ćelije.
- Na mrfološkom nivou – nagomilavanje heterohromatina
- (posledica seckanja DNK na fragmente)
- Dezorganizacija većine organela
- Fragmentacija nukleusa i formiranje apoptotskih tela kontraktilnim aktinsko-miozinkim prstenom

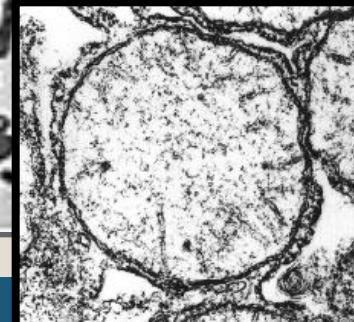
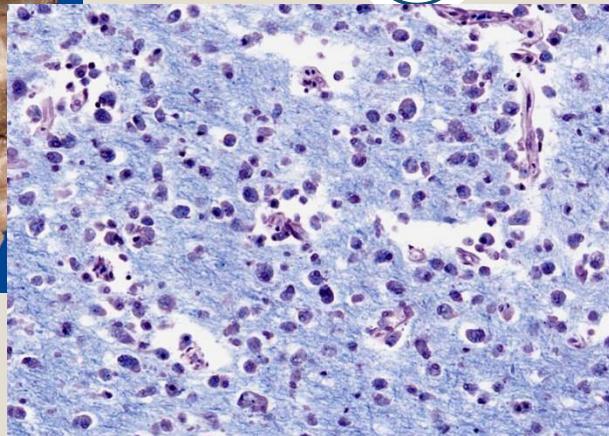
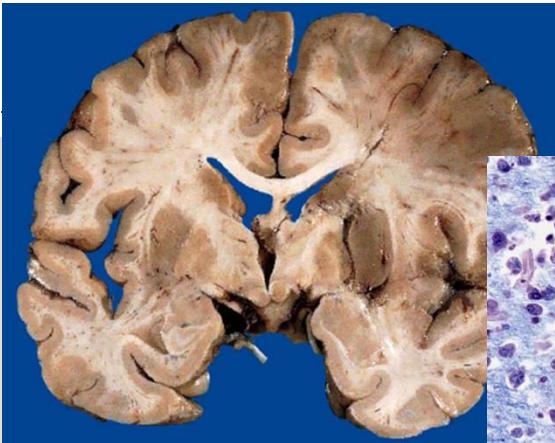
APOPTOSIS



nukleusna
heterohromatizacija



NEKROZA



Nedstatak kiseonika, ATP

Mitochondrije

Ulazak vode

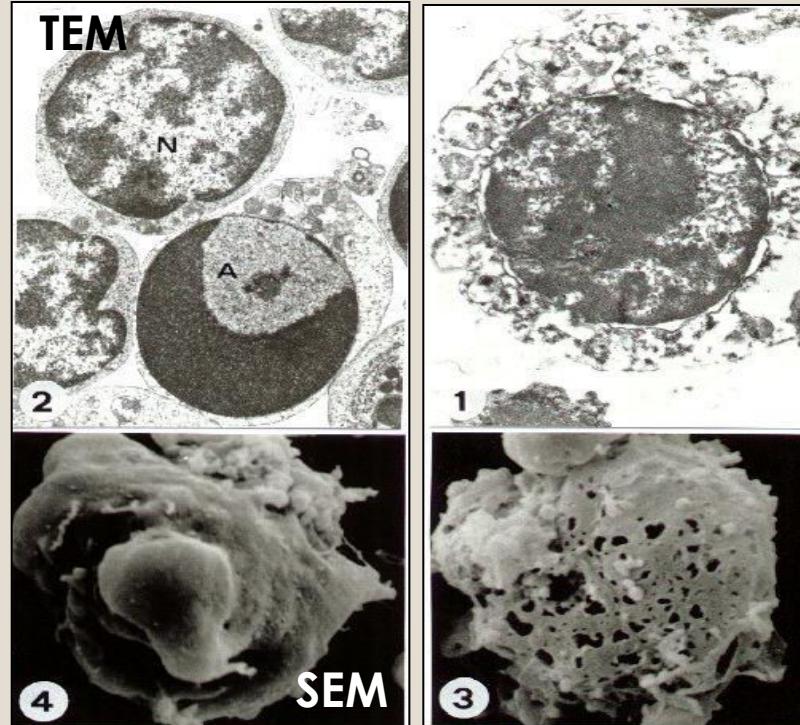
Destrukcija nukleusa i citoplazme

Prskanje ćelije

- Veći broj pora usled promene koncentracije jona kalcijuma
- Menja se balans protona- gubitak ATP
- Otvaranje pora – osmotsko bubrenje matiksa mitochondrija i izlazak citohroma C

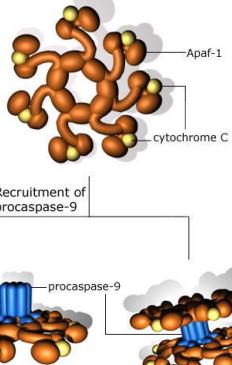
apoptoza vs. nekroza

1. Fofsatidil-serin se eksprimira na površini ćelijske membrane
2. Ćelije gube kontakt sa svojom okolinom
3. Smanjuju volumen (postaju tamnije);
4. Hromatin se kondenzuje uz nukleusni ovoj po tipu;
5. U početku većina organela struktурно nenarušene
6. Reorganizacija citoskeleta
7. Formiranje apoptotskih tela
8. ćelija se odstranjuje makrofagama

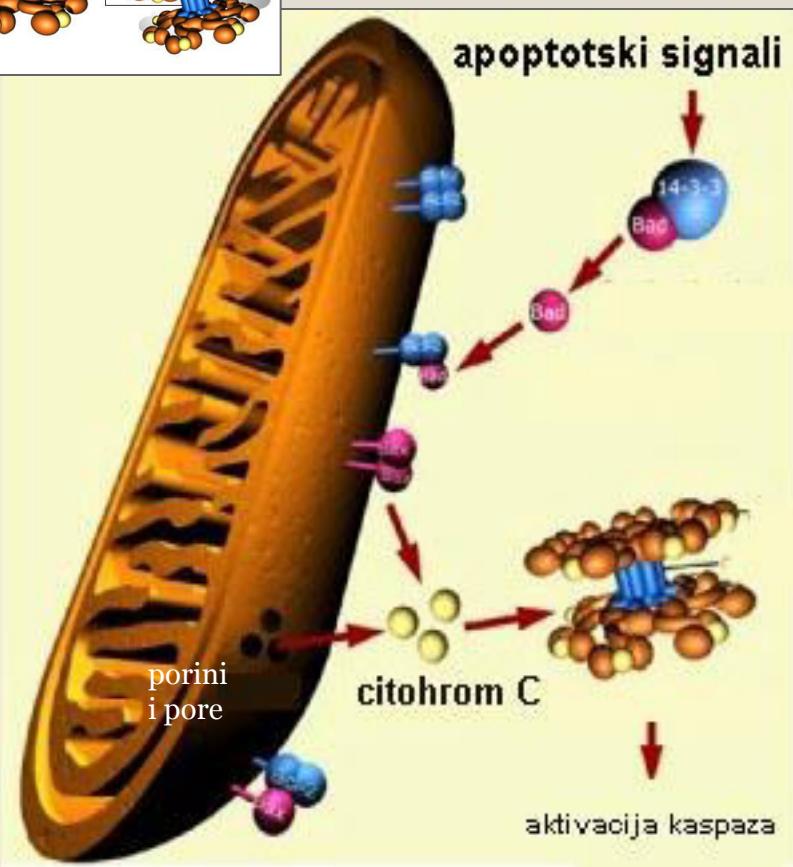


1. Povećavaju svoj volumen (bubre, postaju svetlije);
2. Organele takođe bubre;
3. Dolazi do destrukcije nukleusa i citoplazme (karioliza i citoliza);
4. Ćelijska membrana najčešće prska i dolazi do izlivanja ćelijskog sadržaja u okoloćelijsku sredinu
5. Nekrotična ćelija se takođe odstranjuje makrofagama, ali i heterofilnim granulocitima.

Molekulska osnova umiranja ćelija

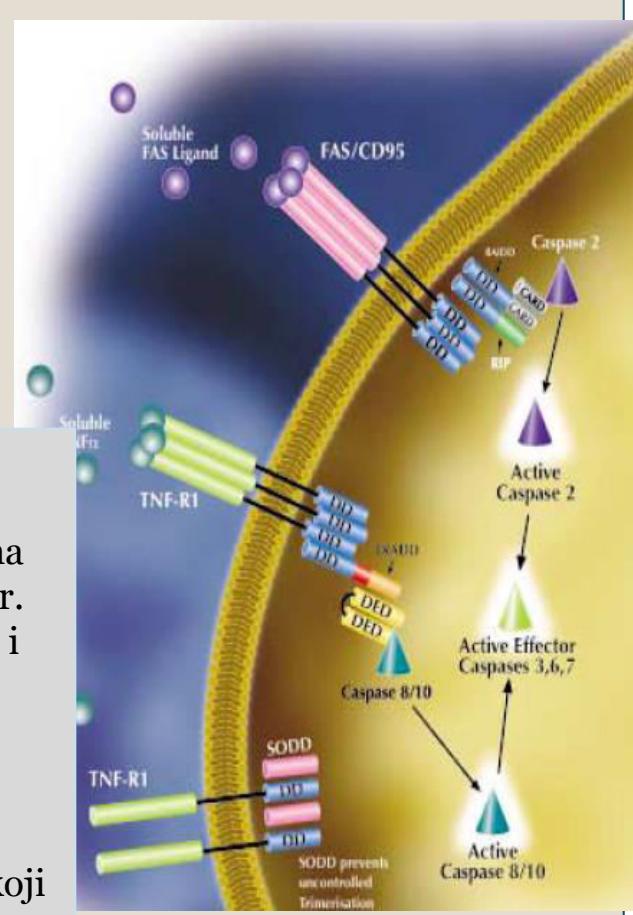
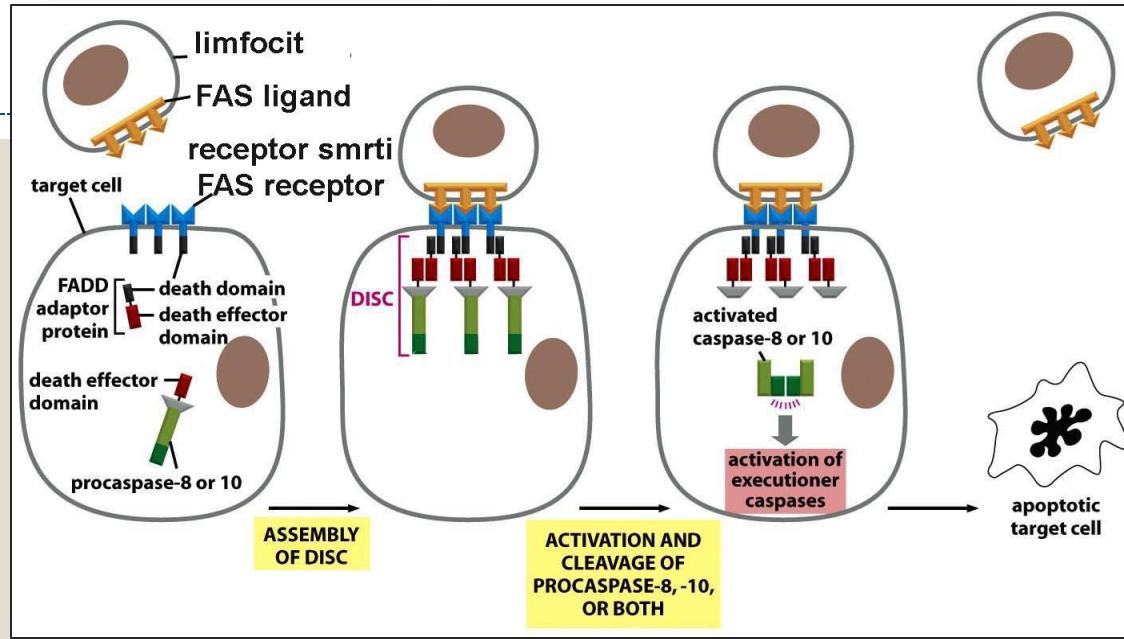


unutrašnji put



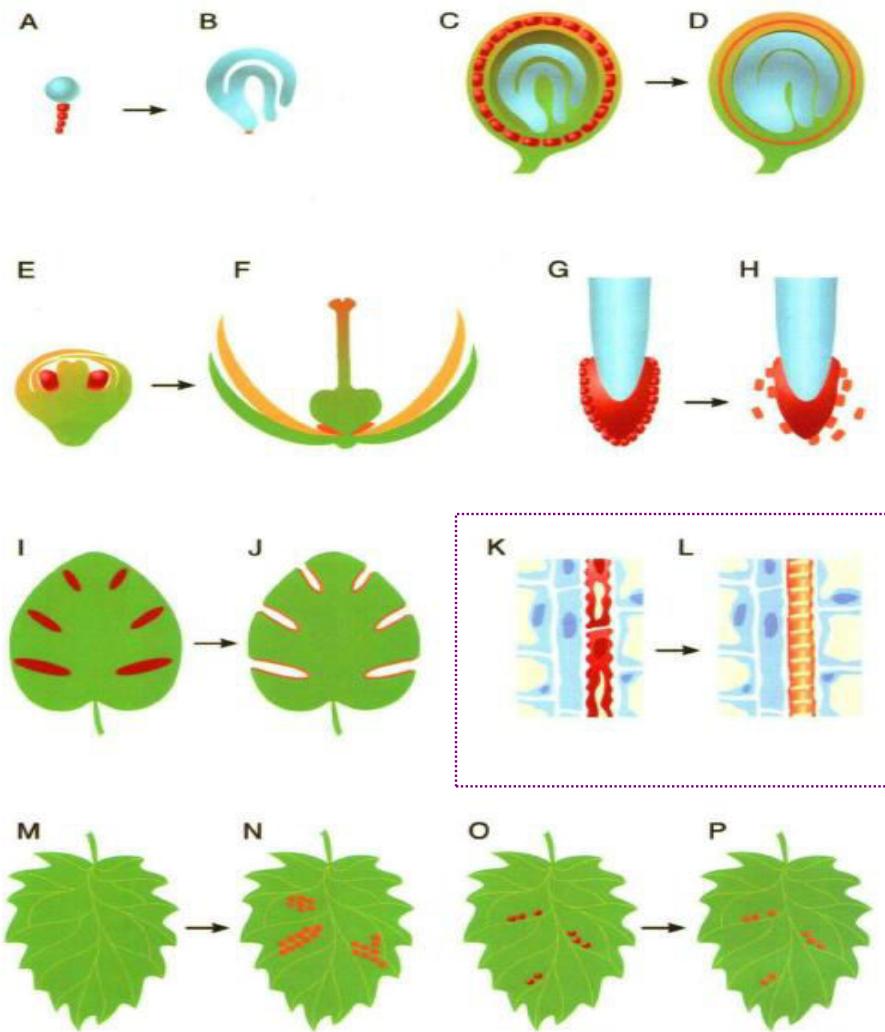
- Identifikovan veliki broj gena uključenih u proces ćelijske smrti
- Dva glavna puta koja dovode do ćelijske smrti jesu tzv. **spoljašnji put** i **unutrašnji put**. Oba puta aktiviraju kaspaze – proteolitičke enzime.
- Kaspaze se dele na inicijatorske i egzekutorske kaspaze. U ćelijama se kaspaze nalaze u neaktivnoj formi (prokaspaze); aktivacija je omogućena adaptorskim proteinom (Apaf-1) koji veže brojne inicijatorske prokaspaze, formirajući kompleks nazvan **apoptozom**.
- Formiranje apoptozoma zahteva interakciju Apaf-1 sa citohromom C, koji se oslobađa iz intermembranskog prostora mitohondrija i pod normalnim okolnostima ne napušta svoj kompartment.
- Nakon formiranja, apoptozom aktivira egzekutorske kaspaze. Najznačajniji targetni proteini kaspaza jesu lamini, proteini koji drže endonukleaze u neaktivnom stanju, adhezivni proteini i komponente citoskeleta.

spoljašnji put



- Aktivacija kaspaza može biti indukovana i iz spoljašnjosti posredstvom receptora smrti na ćelijskoj membrani. Ovaj put počinje aktivacijom proapoptotskih receptora na površini ćelije koji se aktiviraju molekulima označeni kao proapoptotski ligandi. Vezivanje liganda za receptore (npr. Fas ligand koji se vezuje za Fas protein) dovodi do grupisanja receptora i formiranja signalnog kompleksa koji indukuje ćelijsku smrt. Ovaj kompleks će aktivirati kaspaze.
- Spoljni put ne mora nužno da isključuje mitochondrije; preplitanje spoljašnjeg i unutrašnjeg puta podrazumeva formiranje intermedijera koji se transportuje u mitochondrije.

Programirana ćelijska smrt kod biljaka

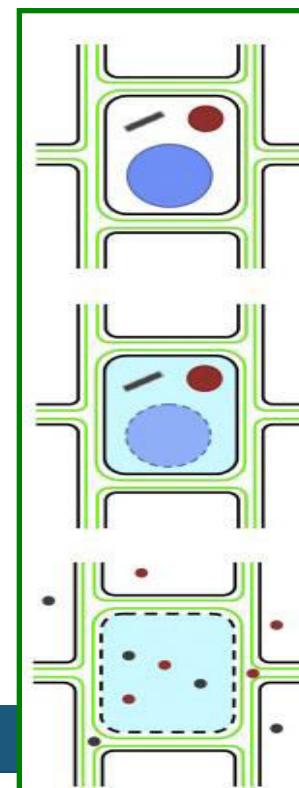


-Kao i kod životinja, i kod biljaka PČS ima važnu ulogu u procesima:

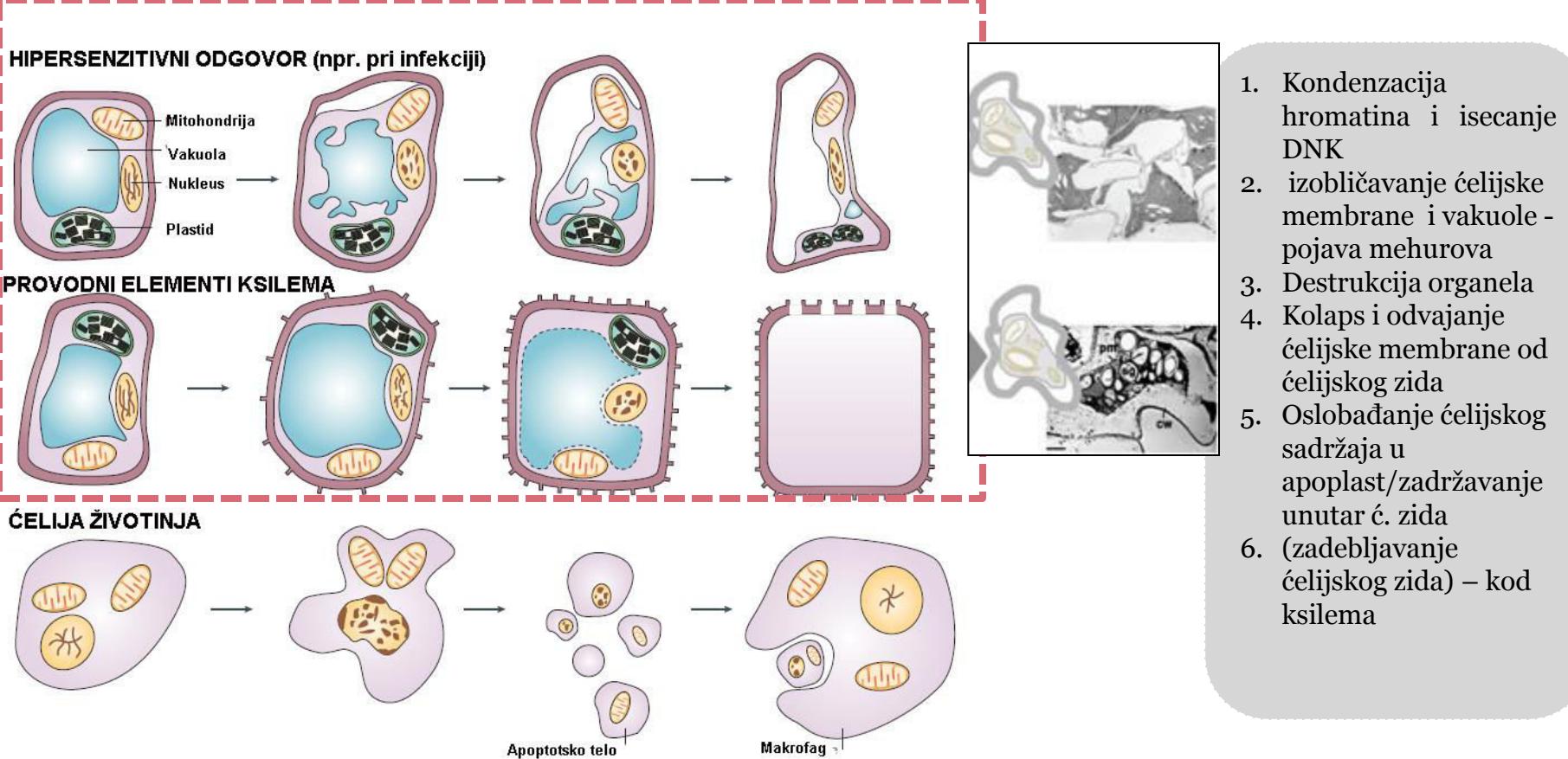
- morfogeneze
- uklanjanja oštećenih/inficiranih ćelija
- Starenja
- Embriogeneze
- Formiranja provodnih elemenata ksilema

-Kod biljaka nema fagocita

-Sadržaj ćelije se oslobađa u apoplast ili ostaje unutar ćelijskog zida



- ćelijska membrana
- Ćelijski zid
- vakuola
- nukleus
- mitochondrija
- produkti degradacije



Uloga vakuole:

1. Destruktivni put (kolaps tonoplasta, oslobođanje hidrolitičkih enzima, brza ćelijska smrt)
2. Nedestruktivni tip (bez kolapsa tonoplasta već fuzija tonoplasta i ćelijske membrane – indirektna ćelijska smrt)

1. Kondenzacija hromatina i isecanje DNK
2. izobličavanje ćelijske membrane i vakuole - pojava mehurova
3. Destrukcija organела
4. Kolaps i odvajanje ćelijske membrane od ćelijskog zida
5. Oslobođanje ćelijskog sadržaja u apoplaz /zadržavanje unutar ć. zida
6. (zadebljavanje ćelijskog zida) – kod ksilema