

Öregedés, sejtpusztulás

Sejtkárosodás:

A sejt nem képes alkalmazkodni a megváltozott körülményekhez, funkciója, szerkezete reverzibilisen vagy irreverzibilisen megváltozik.

Okai:

Oxigén és tápanyag hiány

Adaptációs zavarok: sorvadás, rendellenes fejlődés

Reverzibilis sejtkárosodás jellemző folyamatok:

- oxigén hiány miatt a mitokondriumokban nem termelődik ATP,
- membránpotenciált, ionegyensúlyt fenntartó pumpák működése leáll
- Na^+ beáramlás, és mivel a Na^+ -ot követi a víz is duzzadás
- intracelluláris AMP szint növekedés, fokozott glikolízis
- glikogén szint csökken, tejsav és foszfátképződés miatt
intracelluláris pH csökkenés
- a riboszómák leválnak a RER-ről

Ha helyreáll az oxigén ellátás a változások is visszaállhatnak

Morfológiai változások

Általános változások

- myelinfigurák jönnek létre (foszfolipid massa az elhalt sejt helyén)
- mitokondriumok száma csökken, megmarad mitokondriumok lehetnek épek, duzzadtak vagy kondenzáltak
- az ER tágult ER mérete csökken
- sejt duzzadt
- granuláris és fibrilláris elemek kapcsolata megdzúnik
- lizoszóma aktiválódás
- sejtváz károsodása

DNS károsodás

- főleg timin károsodik
- egyláncú törések

Keresztkötések fehérjék között

- a leglabilisabbak: Met, Cys, His, Lys
- a létrejövő keresztkötések miatt működési zavar lép fel

Szabadgyök bomlás

- spontán
- szuperoxid-dizmutáz segítségével
- peroxiszó mákban kataláz segítségével bomlik a H_2O_2

Károsodás mértéke

Attól függ milyen az egyensúly a képződés és a bomlás,
illetve a képződés gátlása közt

- Hőmérséklet
- Tartalék tápanyag mennyisége
- Citoplazma összetétele

stb

Irreverzibilis sejtkárosodás

Membrán károsodás:

- megszűnik a volumen reguláció – duzzadás

a sejthártya levállik, elszakad

- fokozódik a membrán permeabilitása

okok: membránfoszfolipid vesztes: hypoxia miatt mitochondriumból és egyéb rektárákból felszabaduló Ca^{2+} aktiválja a foszfolipázt, lipid bomlástermékek a membrán oldódásából felhalmozódnak

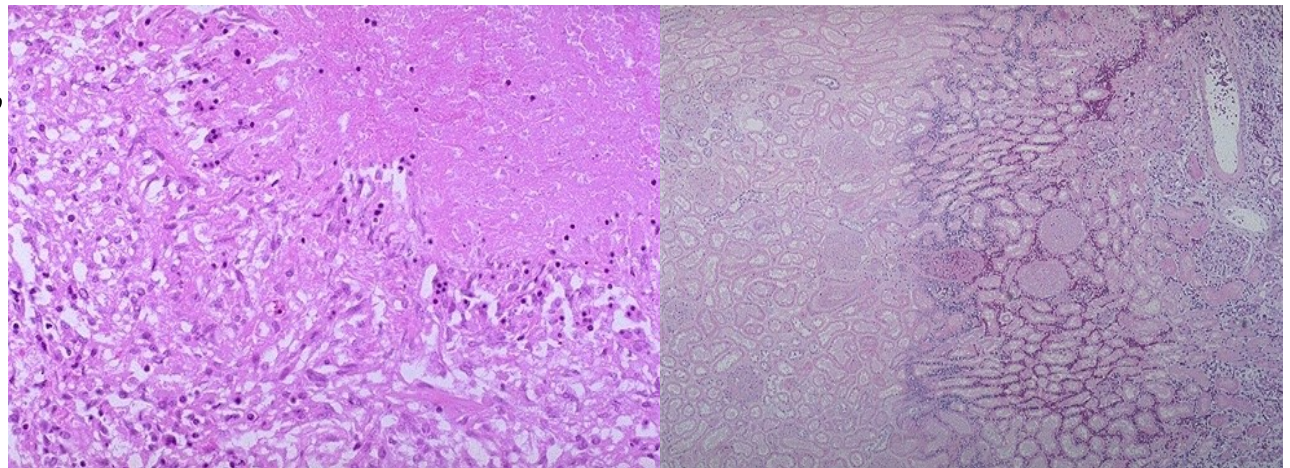
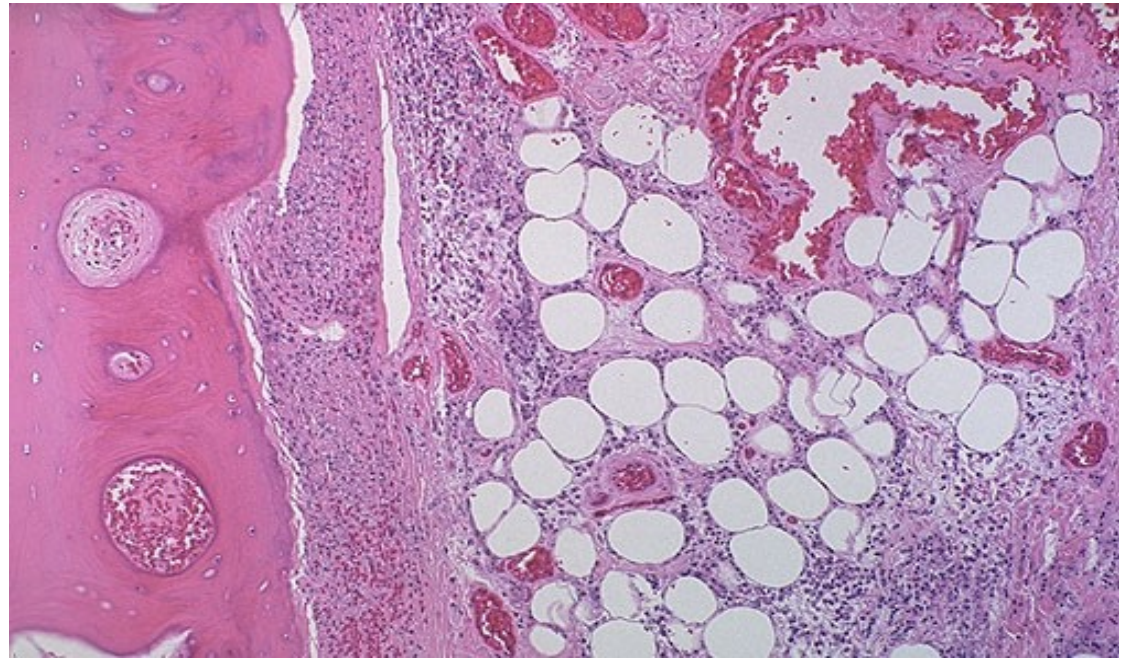
Irreverzibilis sejtkárosodás típusai:

- **Nekrózis**

Bőr: gyulladás miatt elhaló
szövetek: bőralatti kötőszövet
(jobb oldal) csont (bal oldal)

Tüdő: jobb felső sarok
acelluláris nekrotikus terület,
körülötte gyulladás jelei

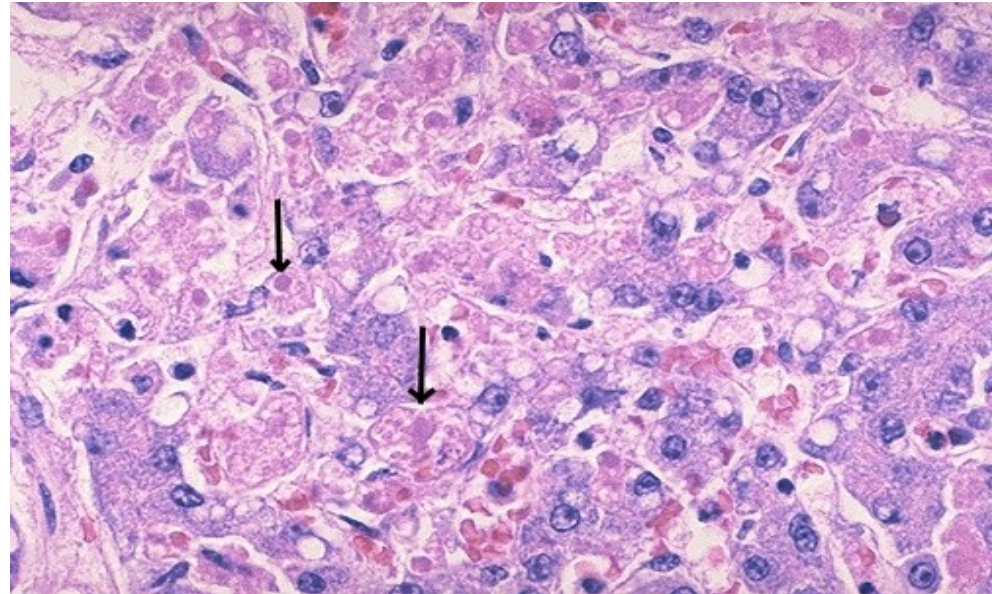
Vese: középső részen sérült
erek és pusztuló sejtek



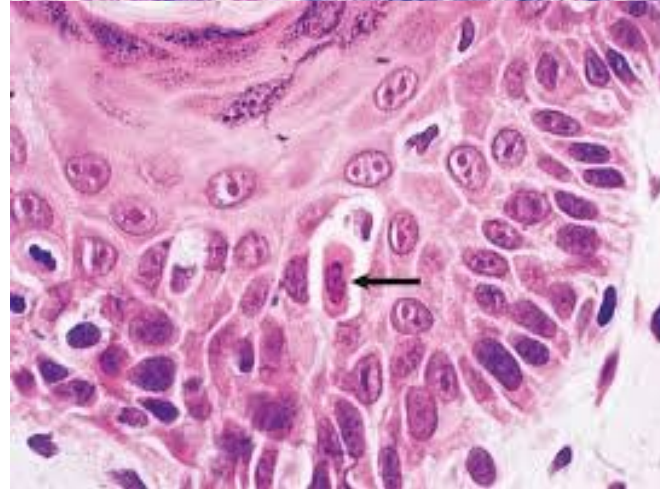
Irreverzibilis sejtkárosodás típusai:

- **Apoptózis**

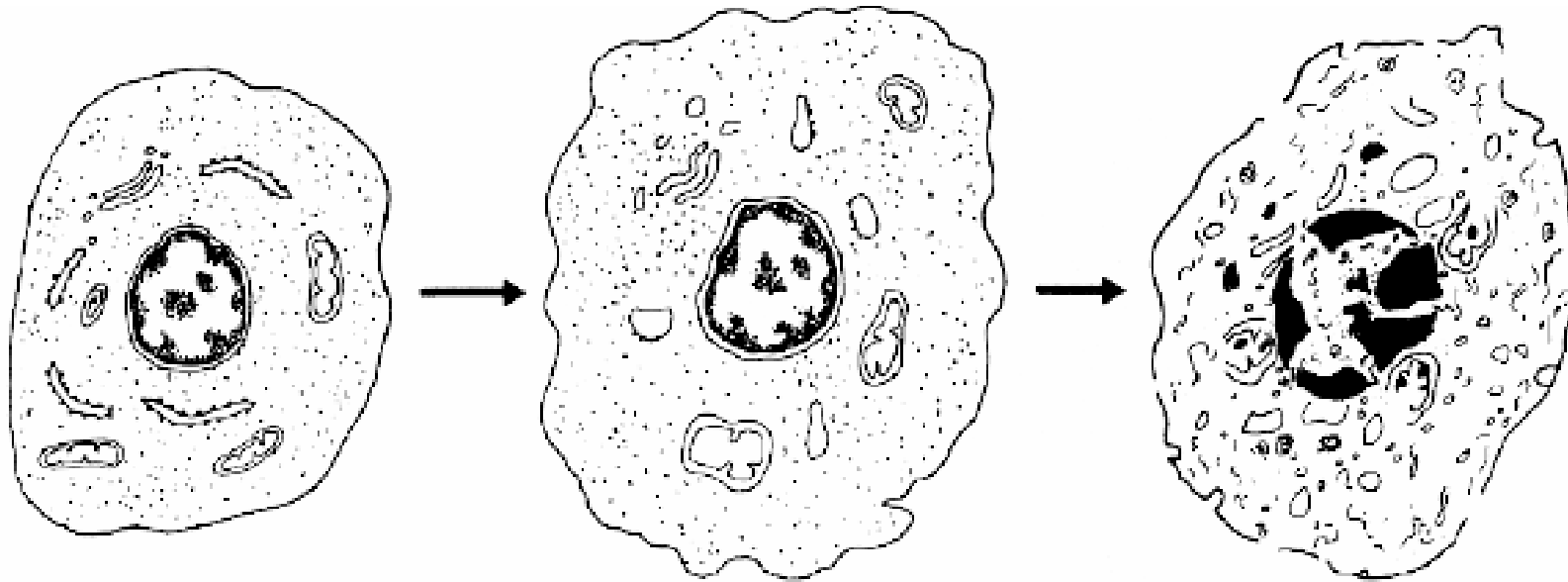
Máj: hepatitis virus hatására
apoptotikusan pusztuló sejtek
(nyíl)



Bőr: apoptotikus sejtpusztulás
(nyíl)



Nekrózis: letálisan károsodott sejt enzimatis lebomlása



Az életműködések irreverzibilis megszűnése.

Degradatív enzimatis folyamatok hatására bekövetkező morfológiai elváltozások összessége.

Okai:

Hipoxia

Trauma

Élő kórokozók

Toxinok stb

Sejtelhalásban szerepet játszó alapvető mechanizmusok:

ATP hiány

Magas intracelluláris Ca^{2+} szint

Sejt acidózisa

Intracelluláris emésztő enzimek aktiválódása

Elhalás ultrastrukturális jelei:

Sejtalkotók, sejtmembránok:

Riboszómák leválása a RER-ről

Duzzadás: sejtmag, mitokondriumok

Sejtmaghártya, sejtmembrán kitüremkedései, eltöredezése

Myelin figurák: perifériás myelin típus proliferációja.

Mitokondriumokban Ca^{2+} lerakódások

Genetikai állomány:

Chromatin denzitásának csökkenése

DNS elbontása, DNS állomány zsugorodása, bazofil masszává válása

Citoplazma elváltozásai:

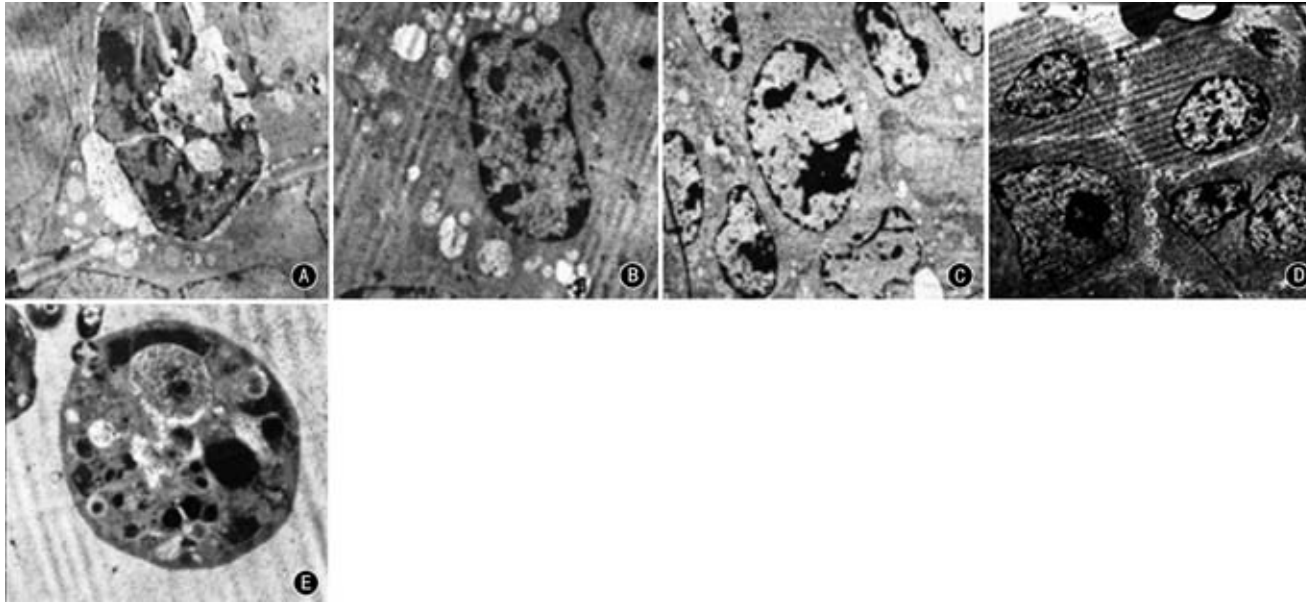
Glikogén eltűnése

Savasodás

Citoplazmolízis: endogén proteázok aktiválódása:

- vírusfertőzés miatt,
- pórus formáló baktériumok miatt

Nekrotikus sejtek



A: Tipikus nekrotikus sejt kondenzált homogén sejtmaggal. **B.** Korai nekrotikus elváltozások: intact sejtmagmembrán, kondenzálódott heterokromoszómák. **C** Degenerált sejt, vezikularizálódott, duzzadt sejtplazmával. **D.** Túlélő tumor sejt **E.** Apoptotic tumor sejt.

Elhalás következményei:

Regeneráció

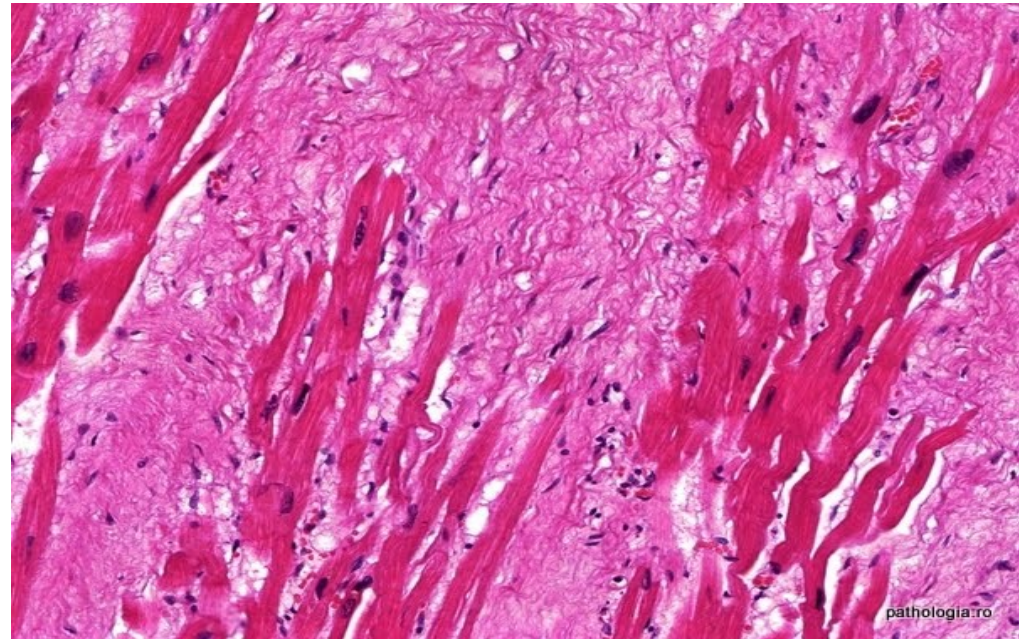
Heg

Gyulladás

Lízis

Fekély

Másodlagos fertőzés: pl tályog



infarktus utáni hegszövet: rostokban gazdag,
kötőszöveti sejtekben viszonylag szegény

Apoptózis:

Programozott sejthalál

Sejtszám szabályozása genetikai program által kiváltható belső/külső hatásokkal

Többsejtűekben dinamikus egyensúly: osztódás—sejthalál

Immunrendszer "killer" sejtjei: Tumoros sejtek eltávolítása

Vírus fertőzött sejtek eliminálása

Szervek megformálása, méretének szabályozása

Idegsejtek számának szabályozása

Fölösleges/káros sejtek eltüntetése: pl immunrendszer autoimmun sejtjei

Külső hatások

Szignál molekulák
hiánya vagy jelenléte

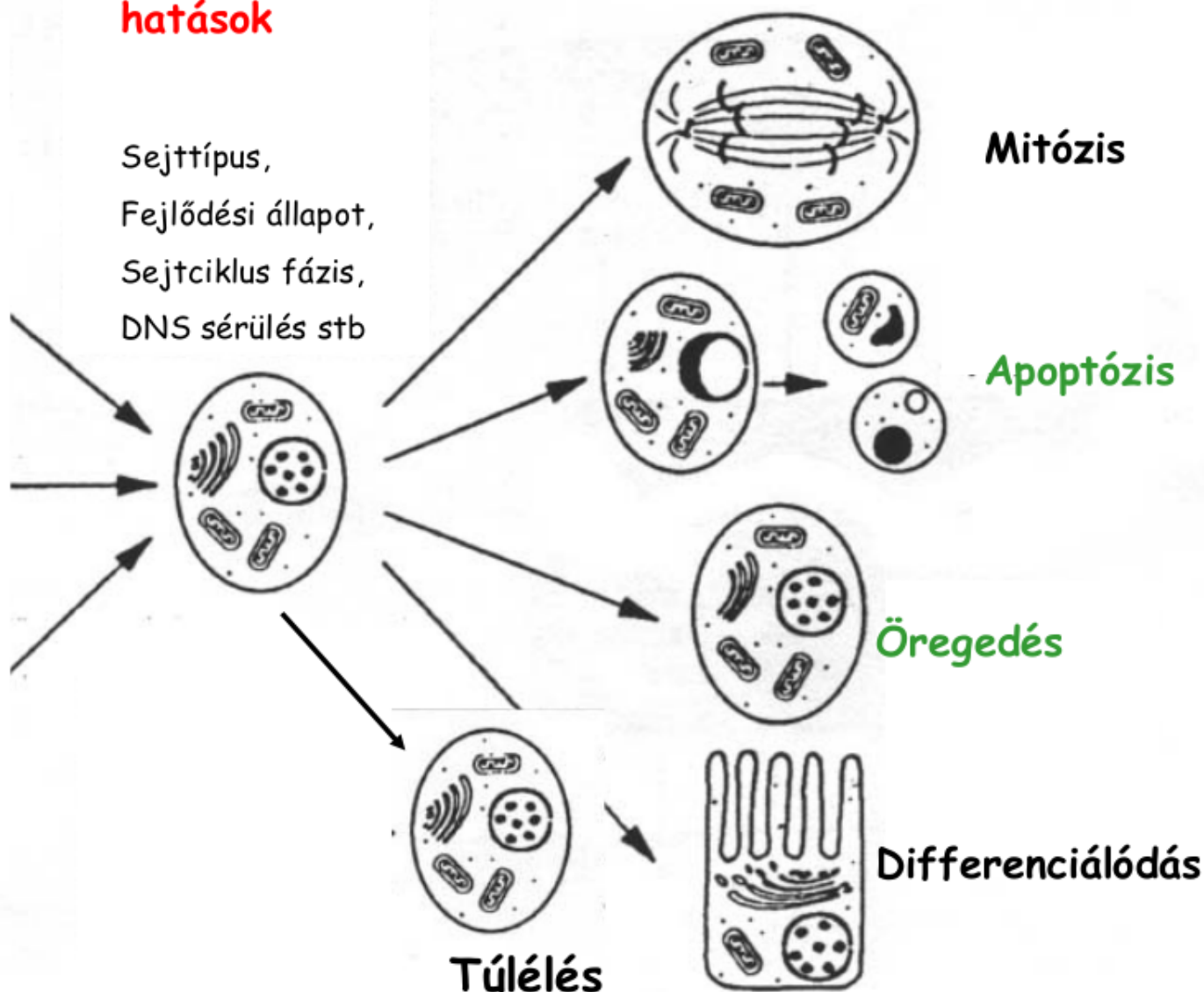
A szomszéd sejtekkel
való kapcsolat vagy
annak a hiánya

Az extracelluláris
mátrixhoz való
kapcsolódás vagy annak
hiánya

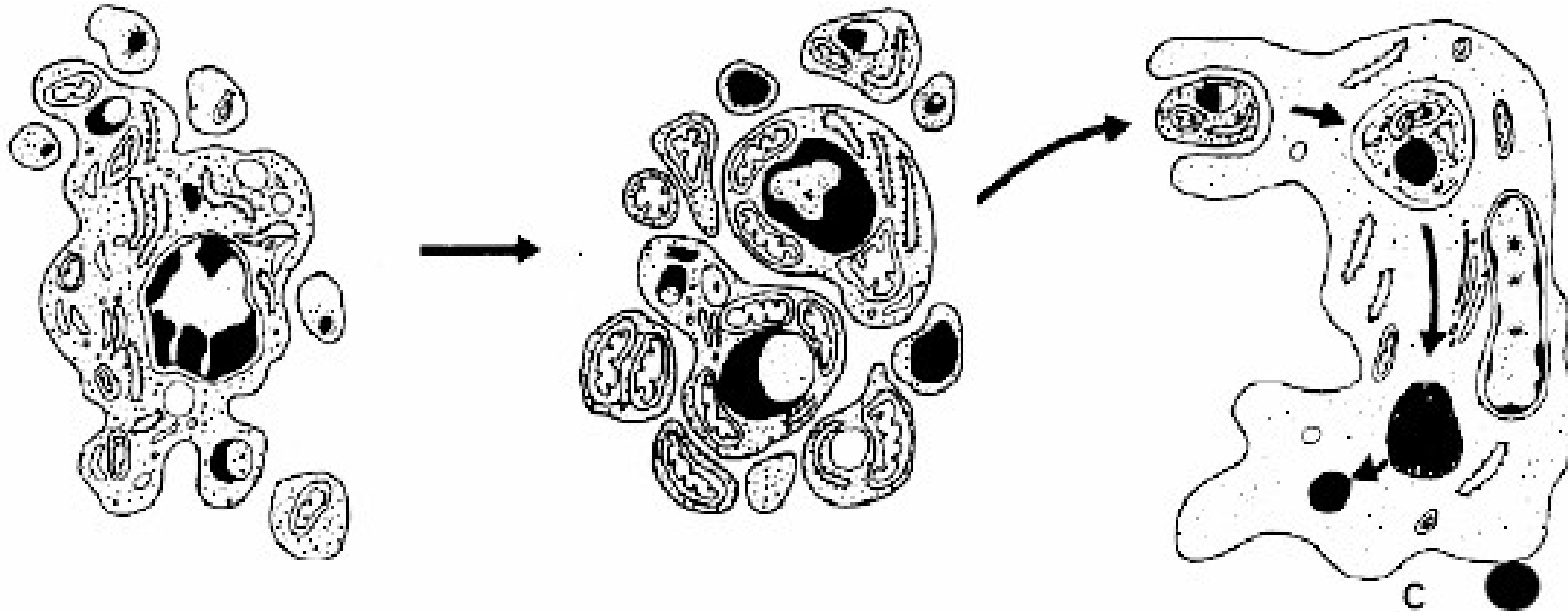
Belső hatások

Sejttípus,
Fejlődési állapot,
Sejtciklus fázis,
DNS sérülés stb

A sejt válasza



Jellemzői:



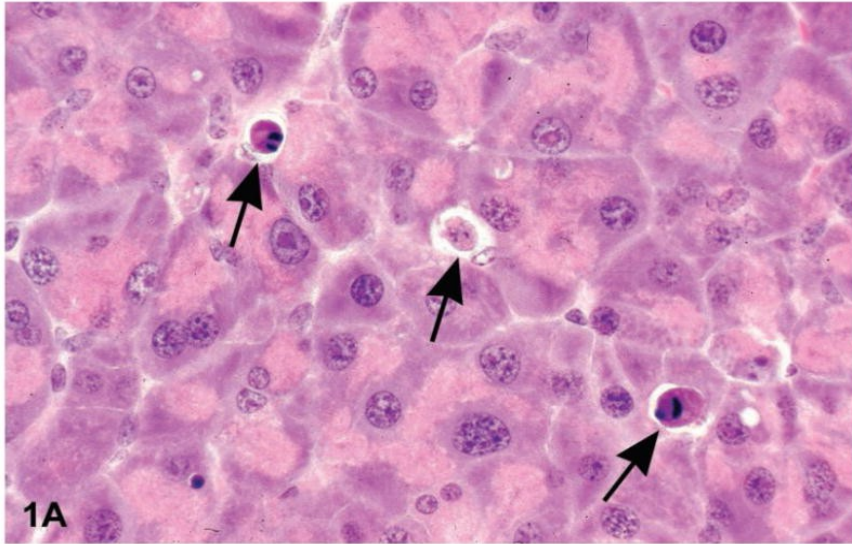
Sejttérfogat csökken

Kromatinkondenzáció

Mitokondriumok szétesnek

Membrán „blebbing”

Sejtmag feltöredezik



Apoptózis korai morfológiai jelei:

sejtméret csökken

sejtmagban DNS kondenzálódik

citoplazma erőteljesebben festődik

Mindig egyedi sejteket vagy kisebb

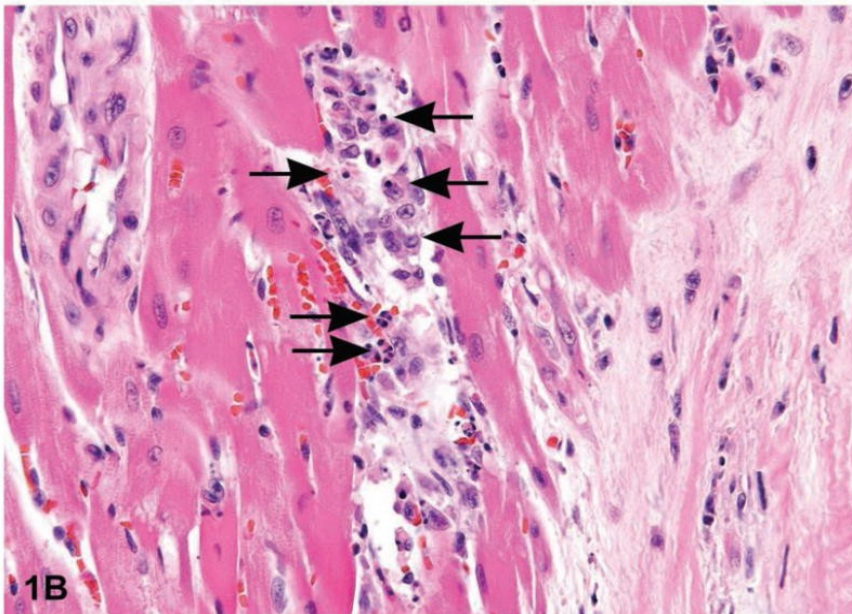
csoportokat érint. Nincs gyulladás

körülötte.

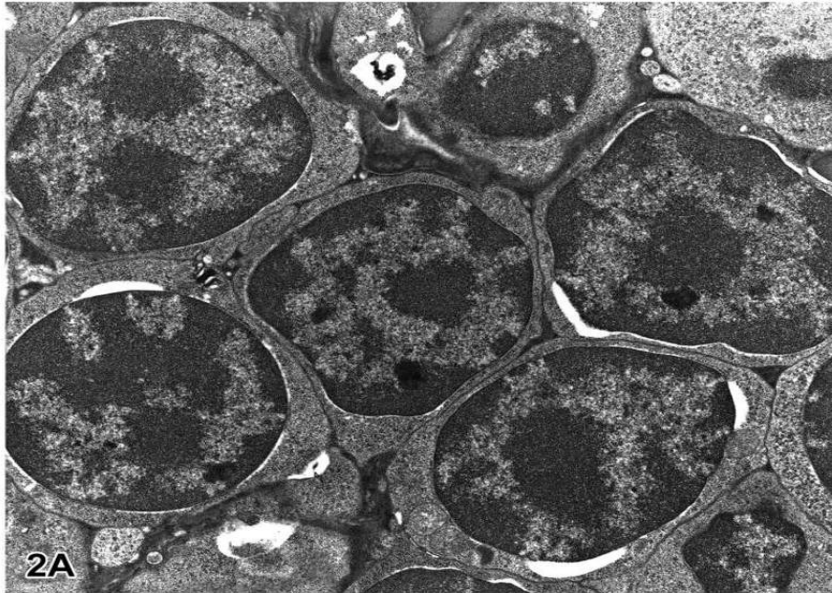
nyilak jelzik az apoptotikus sejteket

az exokrin hasnyálmirigyben

H&E festés



Elmor Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495–516.



Thymus:

A: normál thymus

B apoptózis korai szakasza
limfocitákba.

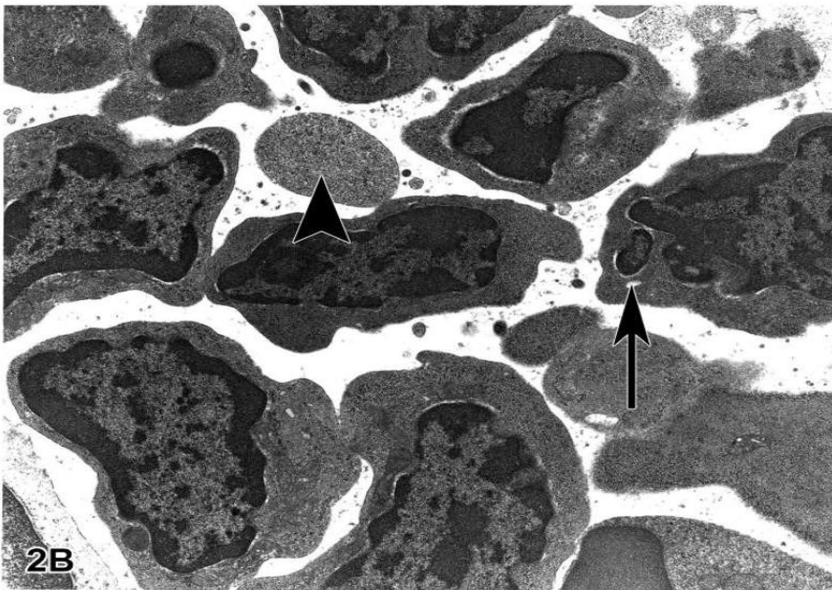
nyíl: fragmentált sejtmag darab

nyílhegy: apoptotikus test ami

sejtplazmát tartalmaz organelleumok

nélkül

TEM felvétel



Elmor Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495–516.

Mechanizmus:

1. *Kaspázok aktiválódása*: iniciátorok: autokatalízis jellemző

effektorok aktiválása

effektorok: morfológiai elváltozásokért

felelős enzimek aktiválása

2. *Transzglutaminázok*: Ca^{2+} függő

Irreverzibilis protein keresztkötés(Glu-Lys)-

apoptotikustestek stabilizációja

3. *Endonukleázok*: DNS hasítás

Kiváltó hatások:

exogén: halálreceptor által kiváltott apoptózis

kaspáz-aktiválás mitokondriumtól független útja.

fehérje-fehérje kötődés dominál (nem másodlagos hírvivők pl Ca^{2+})

Kaspázok halál-effektor doménekhez kötődve autoproteolitikusan aktiválódnak.

endogén: mitokondrium mediált:

oxidatív stressz, intracelluláris Ca^{2+} szint növekedés hatására

citokróm szabadul fel

kaspázokat apopszóma aktiválja

T sejt aktivált útvonal:

perforin-granzim függő útvonal granzim B vagy granzim A aktiválásával.

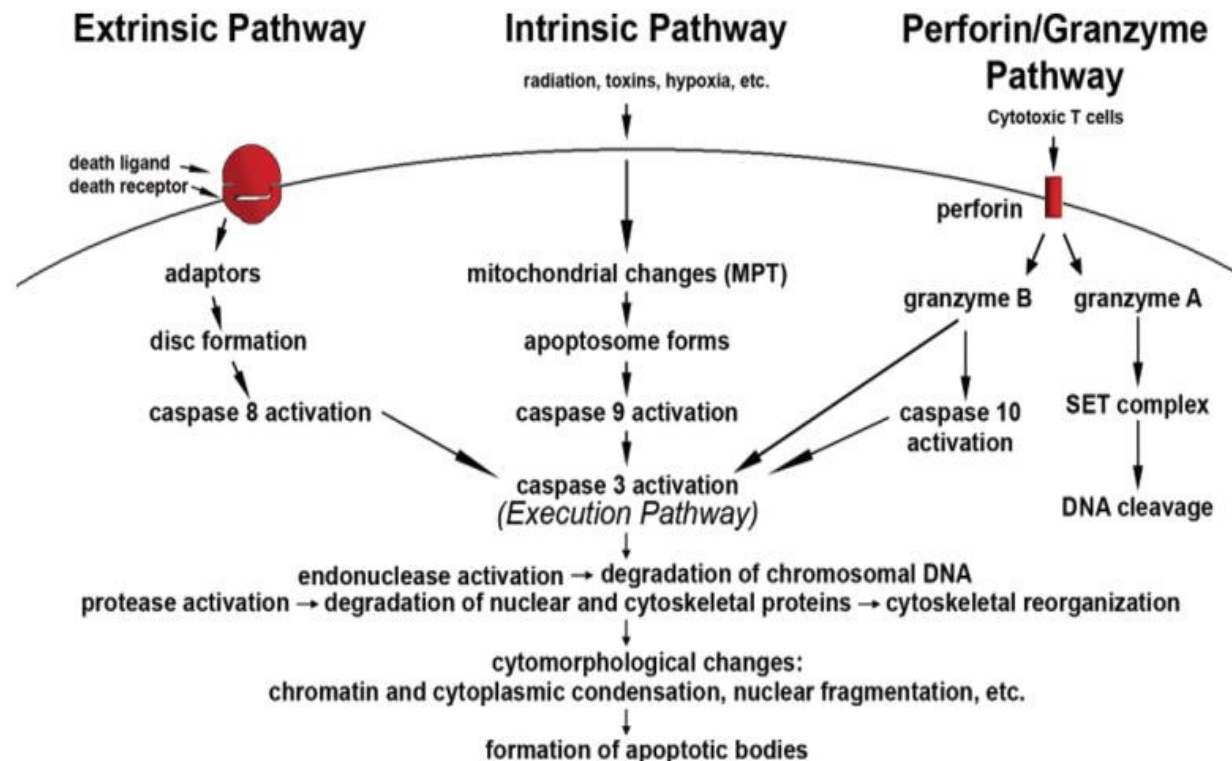
Hatásmechanizmus:

Az endogén, exogén és granzim B útvonal a kaszpáz 3 aktiválással végződik:

- DNS fragmentáció
- Sejtváz és sejtmag proteinjeinek degradálódása, protein keresztkötések kialakulása
- Apoptotikus testek formálása
- Fagocita sejt receptor ligandok kifejezése, fagocitózis

Granzim A útvonal:

- Kaszpáz független útvonalak
- DNS egyláncú törései



Apoptitotikus útvonalak sematikusan

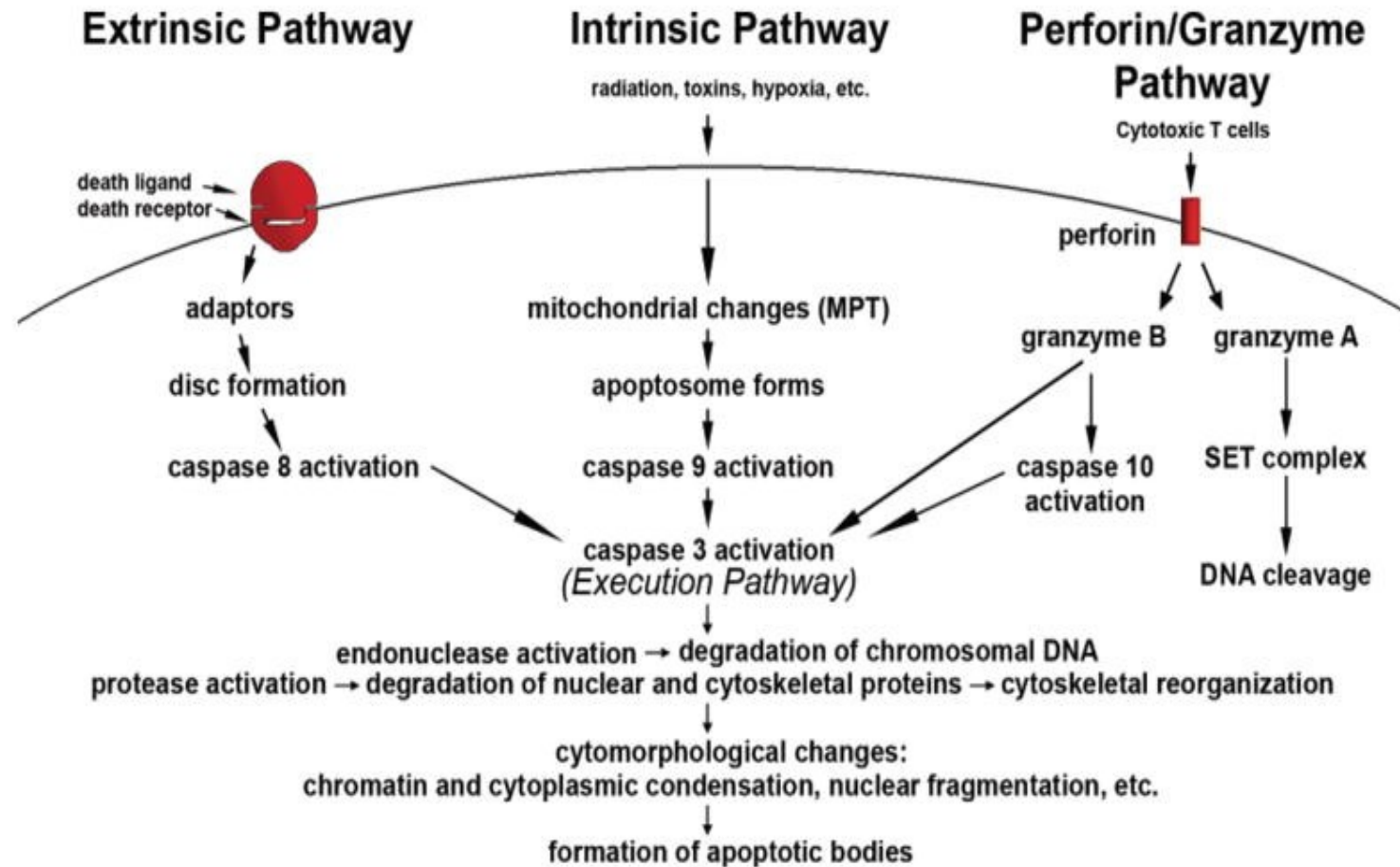
A külső (extrinsic), belső (intrinsic) és perforin-granzim B útvonalak a kaszpáz 3 aktiválódásához vezetnek, ez vezet az endonukleázok, proteázok aktiválódásához, a kromatin állomány és a citoplazma kondenzálódásához, apoptotikus testek kialakulásához. A granzim A útvonal ettől független útvonal. Elmor S: [Toxicol Pathol. 2007; 35:495–516.](#)

Programozott sejthalál beindítására képes tényezők:

- A p53 hibaérzékelő: ha a DNS károsodás javíthatatlan a sejtet az apoptózis felé tereli. Citosztatikumok is p53 rendszeren keresztül váltanak ki sejtpusztulást apoptózissal.
- Mitokondriumok működési zavara: energia hiányában a sejt se osztódni se saját magát fenntartani nem tudja. Elégtelenül működő mitokondriumok a sejt összes alkotóját, köztük a DNS-t is károsítani képes szabadgyököket kezdenek kibocsátani.
- Kortikoszteroidok thymocytákban kiválthatnak apoptózist.

- Kívülről érkező jelzések: immunrendszer külső paranccsal pusztítja el például a vírussal fertőzött vagy a daganatos sejteket - már ha sikerül őket lelepleznie, és azok engedelmeskednek az öngyilkosságra való felszólításnak.

Mechanismus



Elmor Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495–516.

Apoptózis útvonalak:

külső (extrinsic) belső (intrinsic) immunrendszer T sejtjei által kivitelezett (perforin/granzyme) útvonalakon indulhat be az apoptózis. Mindegyik specifikus szignált igényel és a saját iniciátor kaszpázát aktiválja.

A kaszpázok elindítanak egy láncreakciót amelynek része a kaszpáz-3 aktiválása.

Granzyme-A kaszpáz független útvonalat is képes aktiválni.

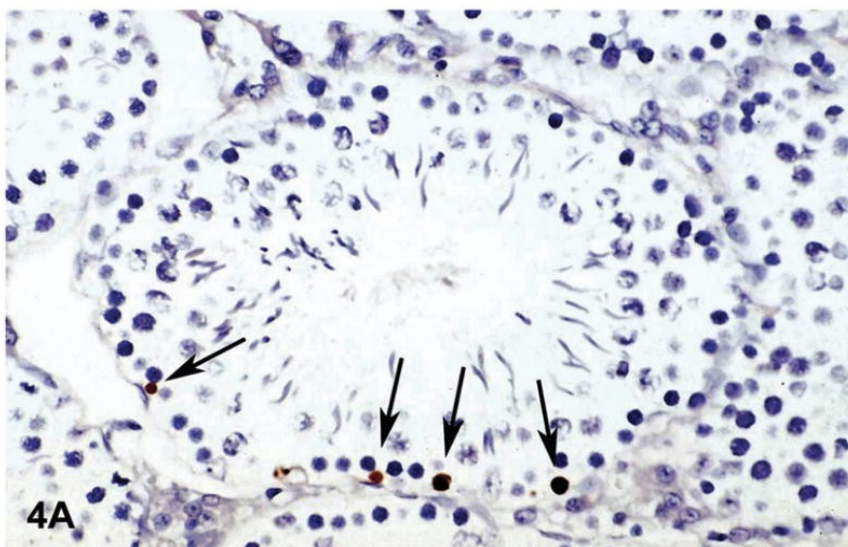
Kaspáz-3 hatására alakulnak ki az apoptózisra jellemző események: sejt zsugorodása, kromatin kondenzációja, apoptotikus testek kialakulása és fagocitózisa.

Apoptózis, nekrosis összehasonlítása:

Nem teljesen független folyamatok, apoptózis átalakulhat nekrozissá ha a kaszpázok elfogynak, vagy ha az ATP készlet kimerül

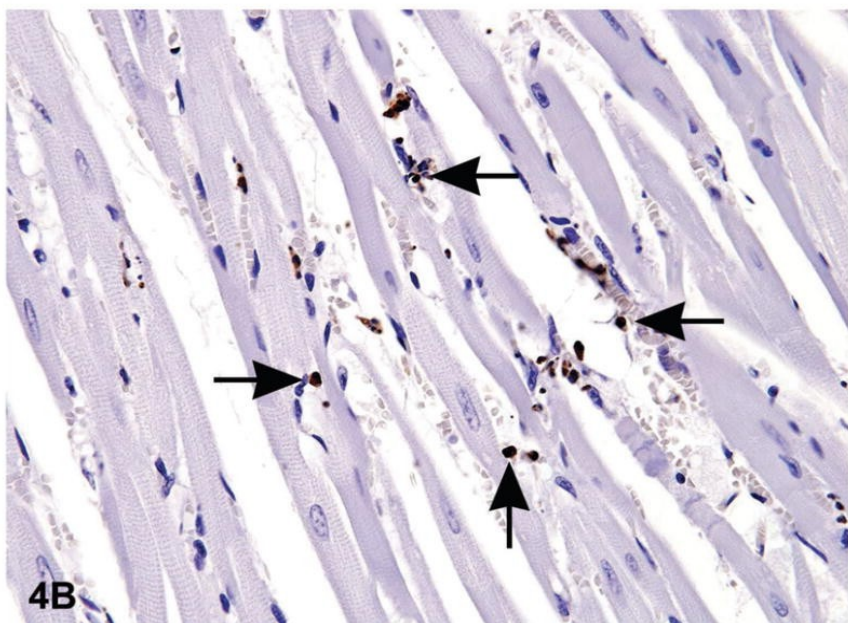
	Nekrosis	Apoptózis
	Patológiás	Fiziológiás
Mechanizmus	passzív	aktív
Stimulus	hypoxia, éhezés, membrán fizikai-kémiai károsodása	Genetikai program, EC v. IC hatások
Szöveti lokalizáció	Sok sejt, nekrotikus zóna	Egyedi sejtek
Esemény sorrend	Véletlenszerű	konzervatív
Sejt térfogat	duzzadás	zsugorodás

Sejtmembrán	szétesés, a citoplazma kiáramlása	asszimetria csökkenése
felszín	sima	csomók
Citoplazma	Autolízis	Új fehérjék szintézise
Sejt törmelék eltávolítás	Fagocitózis+gyulladás	Az apoptikus. testek fagocitózisa, nincs gyulladás
Sejtmag-kromatin	Karyolízis(diffúz degradáció)	Heteropiknozis (kondenzálódás), marginizáció, karyohexis (internucleosomálisbomlás)



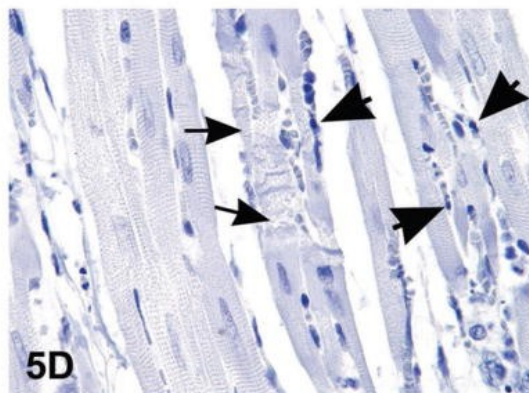
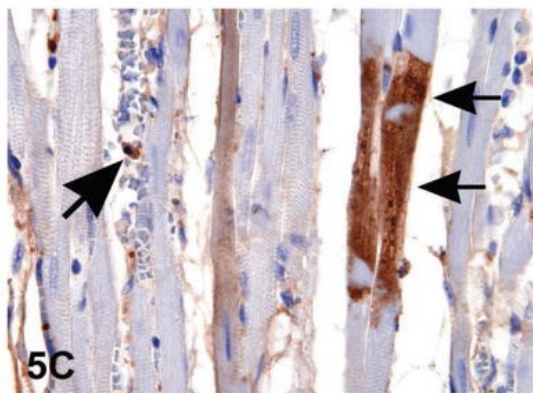
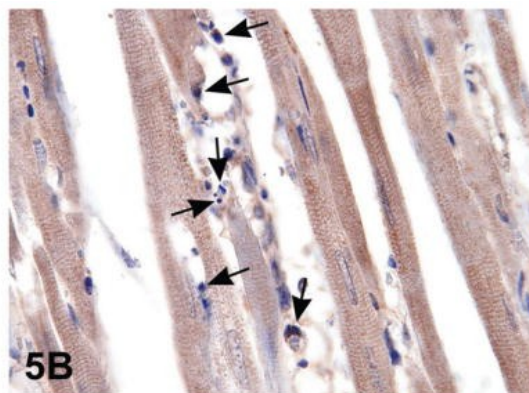
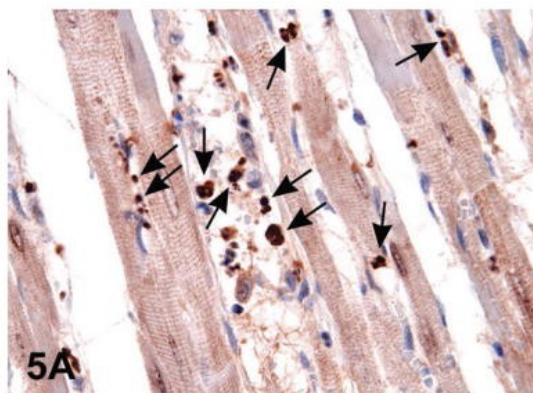
Apoptózis detektálása TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick End Labeling) festéssel.

DNS degradálódását a Ca/Mg-függő endonukleázok okozzák. Hasonló reakció nekrosisnál is előfordul. A TUNEL reakció az apoptózisnál előforduló DNS szál szakadásra specifikus.



A Nyilak apoptotic spermatogoniara (barna) mutat a herecsatorna falában. **B** NA-nal és koffeinnel kezelt szívizom. Nyilak mutatják a barna apoptotikus sejteket.

Elmor Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495–516.



Ha H&E festett szövetnél apoptózis-szerű elváltozást látunk, biztos eredményt valamilyen apoptózis alatt megjelenő fehérje elleni immunfestéssel kapunk.

NA és koffein kezelt szívizom festése

A: anti-phospho-H2A.X, apoptózis alatt foszforilálódó hiszton elleni antitest. nyilak apoptikus testeket mutatják.

B negatív kontroll és nem festődő apoptotikus testek

C aktivált kaszpáz-3-ra festés pozitív myofibrillumok (kis nyilak) apoptotikus testek (nagy nyilak) **D** negatív kontroll

Elmor Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495–516.

Öregedés:

Gerontológia:

Öregedési folyamat tudományos vizsgálata.

Életfolyamatok időben előrehaladó változásainak vizsgálata, valamint az öregedés orvosi és szociális vonatkozásainak vizsgálata.

Valamennyi élőlény öregedését vizsgálja

Geriátria (idősgyógyászat),

A gerontológia egyik ága,

Idősek egészségügyi problémáival foglalkoznak

Öregedés elméletek:

Programelméletek:

Eleve meglévő alaptervet feltételeznek

Öregedést az események egymás utáni, folyamatos programjának tekintik, amit elsősorban a DNS molekulák nukleotid sorrendje és térszerkezete határoz meg.

Véletlenszerű események következménye:

Véletlenszerű károsodások összegződése és felhalmozódása felelős a szervezet öregedéséért

Immunrendszer teória:

az öregedéssel csökken az immunrendszer azon képessége, hogy kellő számú és fajtájú antitestet állítson elő

T sejtek száma csökken: thymus kéreg- és vellőállománya csökken,

benne levő zsír nő.

Kevesebb B limfocita,

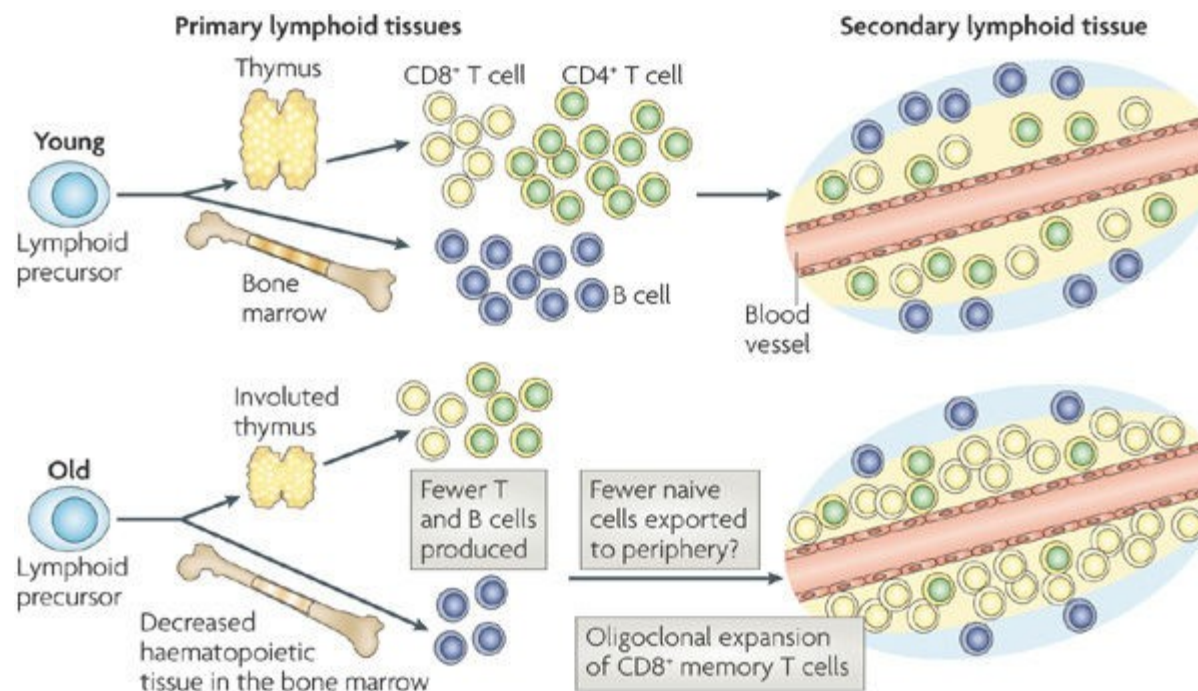
mert a vörös csontvelő

állománya csökken.

Több

végdifferenci-

ál1ódott memória sejt.



Genetikai determináció elmélete:

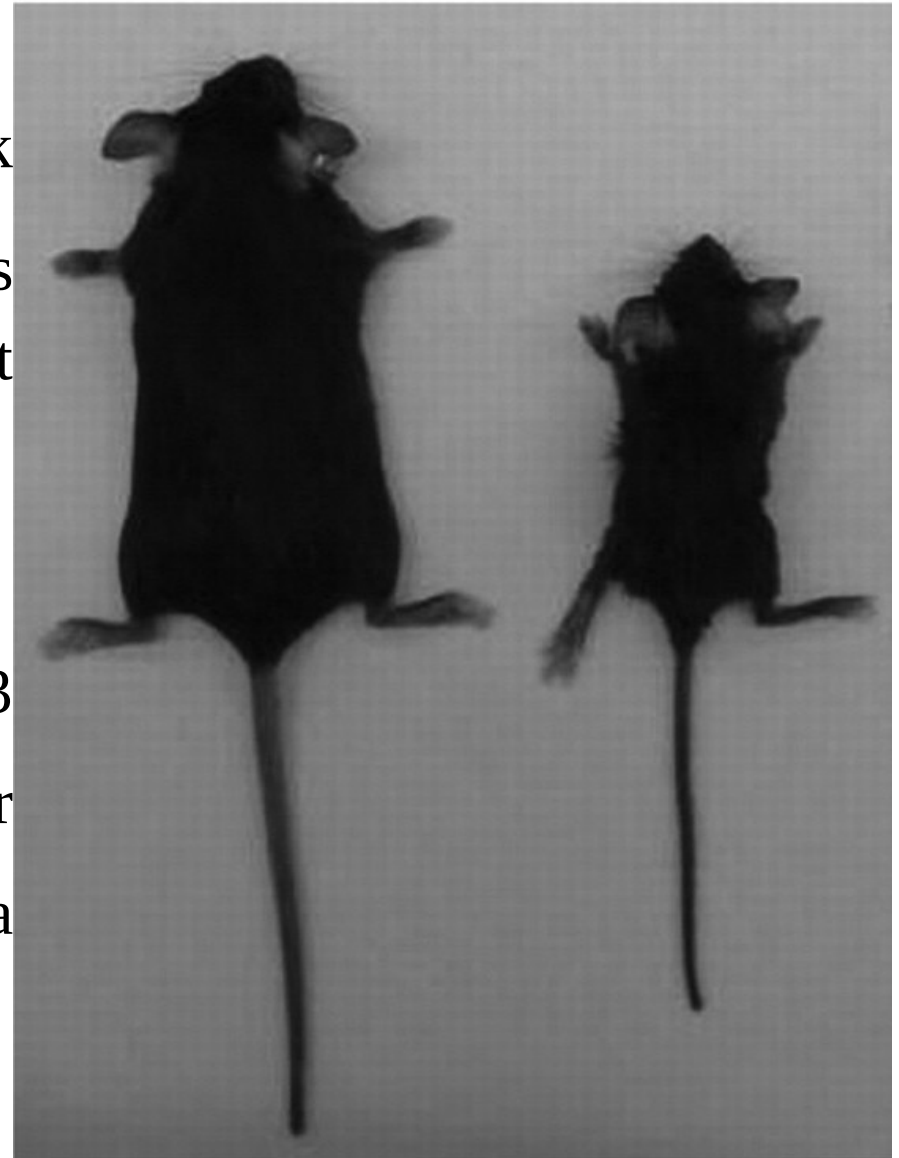
- az öregedés programozott folyamat
- része az egyedfejlődés programjának
- tudtunkkal nincsenek öregedés gének, csak olyanok, amik szerepet játszanak az öregedésben.

Klotho gén:

Öregedés gátló gén amely az FGF-23 specifikus fibroblast növekedés faktor receptort kódolja többek között a vesében és a mellékpajzsmirigyben..

WT

klotho-/-



Teloméra elmélet:

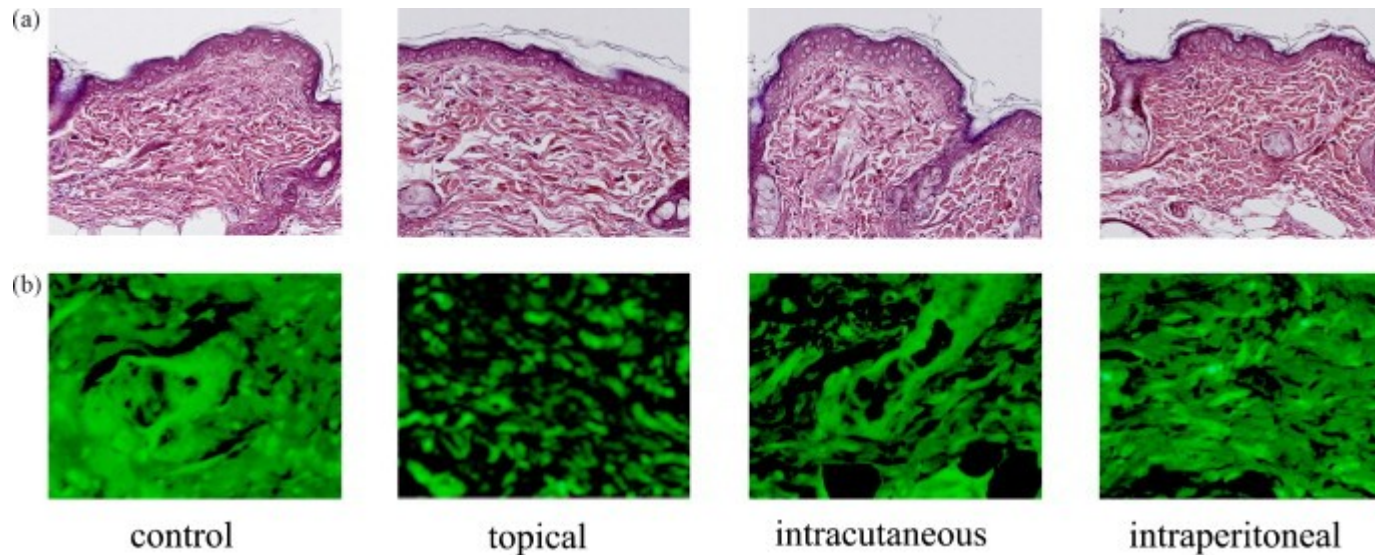
- a kromoszómák két vége minden osztódás után megrövidül
- a genetikai információ elveszne, ha nem lenne védőmechanizmus
=>ez ismétlődő szekvenciák sorozata: TELOMÉRA(TTAGGG)
- több ezer kópia, genetikai információtartalma nincs
- minden sejtosztódási ciklusban megrövidül,
- amikor a teloméra elfogy, leáll a sejtosztódás
- a teloméra a sejtosztódási órá a sejtben

A teloméra rövidülés ellensúlyozása

- telomeráz: minden sejtosztódás végén megtoldja a telomérákat
reverz tranzkriptáz
- telomeráz jelen van a zigótában
ivarsejt-képző sejtekben
őssejtekben
- kikapcsolódik a testi(szomatikus) sejtekben
- rákos sejtek esetében újra bekapcsolódik (nem törődnek a Hefliek féle 50-es(47-es) limittel)

Keresztkötés teória:

- öregedés során bizonyos fehérjék (pl.: kollagén) keresztkötéseinek száma megnő



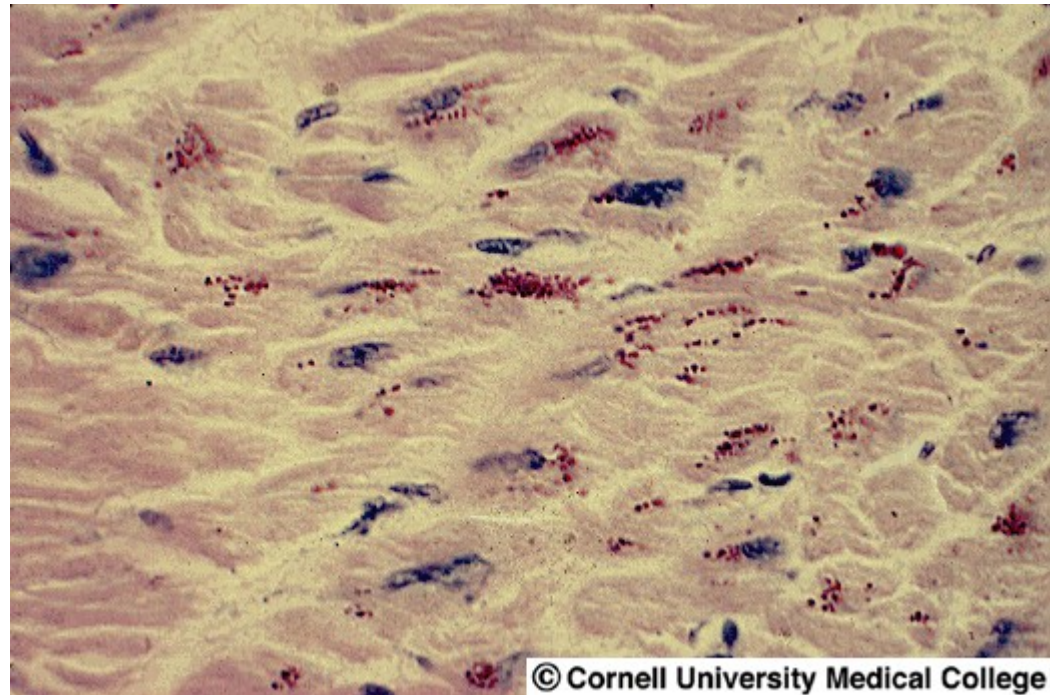
- ez hátráltatja az anyagcserét, főleg a salakanyagok kijutását a sejtből
- a DNS-t beburkoló hisztonfehérjékben is megjelennek ezek
- az információ átadása lelassul

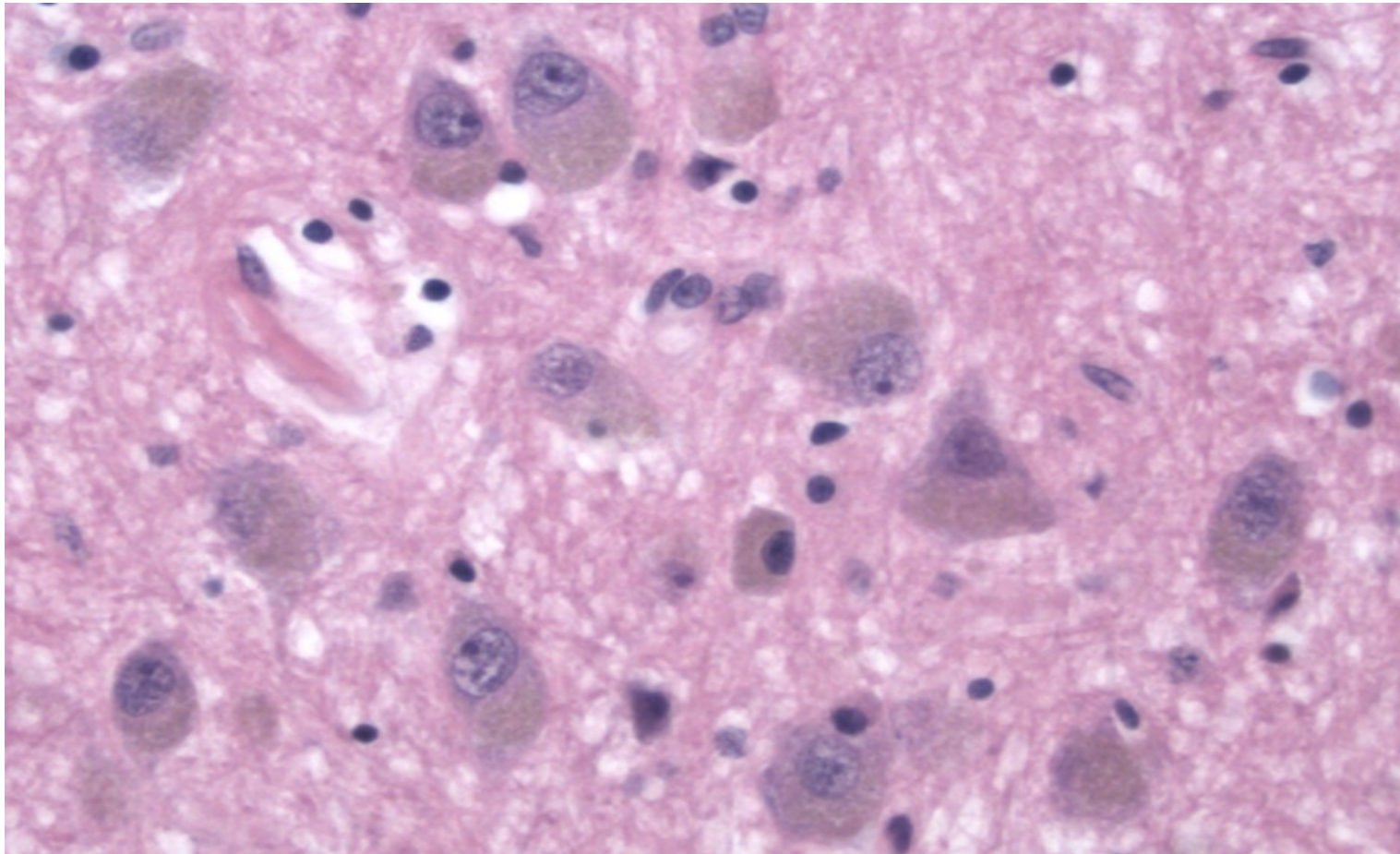
Melléktermék felhalmozódás

- az öregedő sejtekből a salakanyagok eltávolítása lelassul
- felhalmozódnak az anyagcsere káros melléktermékei
- fokozatosan megmérgezik a sejtet

Lipofuscin: öregedési pigment.

Szabad gyökök által okozott protein roncsolás mellékterméke.





Lipofuscin idegszövetben

Szomatikus mutáció teória

- ionizáló sugárzás meggyorsította a kísérleti állatok öregedését
- ivarsejtek és őssejtek mutációs rátája alacsony (active repair)
- szomatikus sejtek mutációs rátája magas (inactive repair)

Szabadgyök teória

- a sejtszintű kopás megvalósítói a szabadgyökök (párosítatlan elektronokkal rendelkező atomok vagy molekulák pl.: O₂)
- a sejtekben főleg oxigén szabadgyökök – ROS elsősorban
- mitokondrium károsodása: nincs DNS-en hiszton védelem, közel a ROS keletkezési helyéhez

Pacemaker elmélet: Endokrin rendszer teória

Bizonyos hormonok szintje fokozatosan csökken

i) menopauza

ii) öregkori cukorbetegség