

Повреждение клетки



ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ
РЕТИКУЛУМ
СКЛАДЧАТЫЙ

МИКРОВОРСИНКИ

ЦЕНТРОСОМА

ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ
РЕТИКУЛУМ
ГЛАДКИЙ

ЦЕНТРИОЛИ

ЛИЗОСОМЫ

ВАКУОЛИ

РИБОСОМЫ

ЯДРО

КЛЕТОЧНАЯ ИЛИ
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ
ОБОЛОЧКА

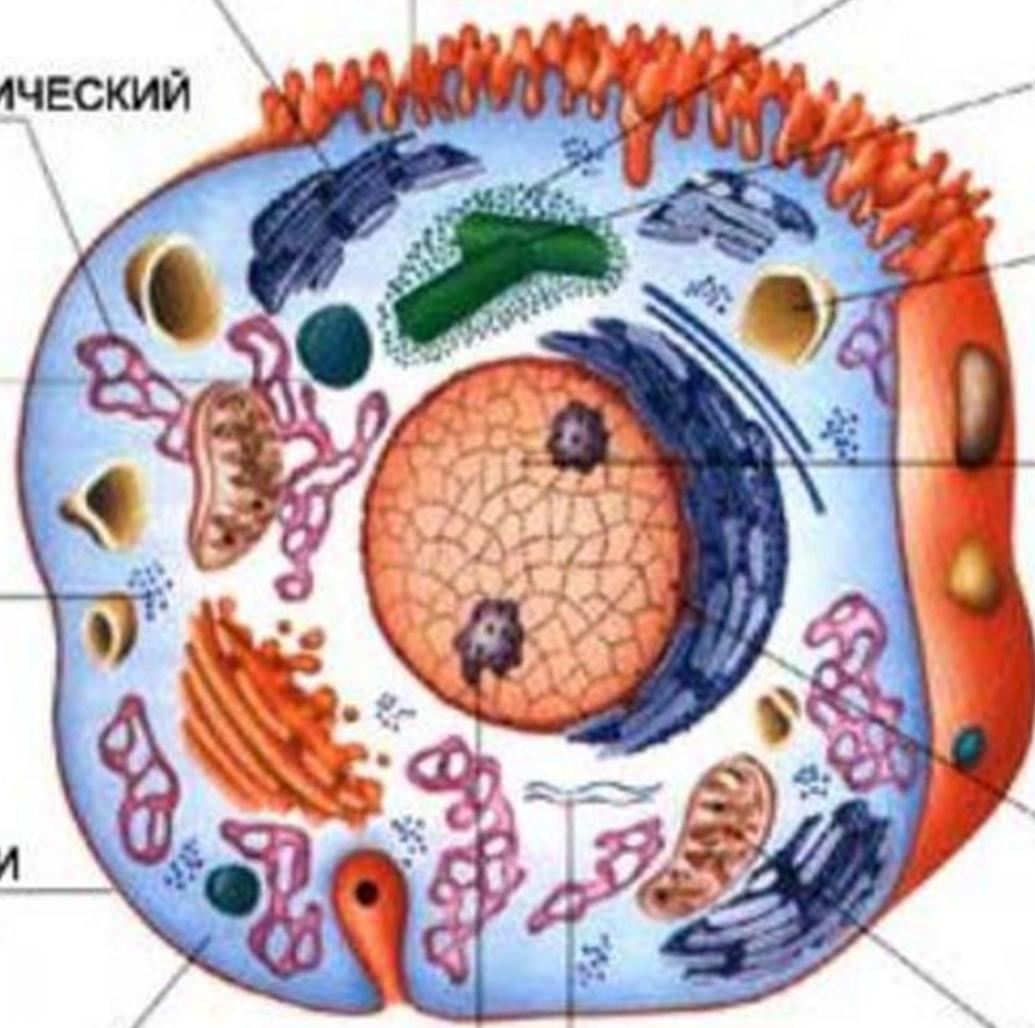
ЯДЕРНАЯ
ОБОЛОЧКА

ЦИТОПЛАЗМА

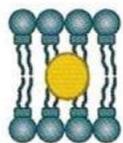
ЯДРЫШКИ

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ
НИТИ

МИТОХОНДРИИ



Контроль внутренней среды клетки: мембрана клетки и ионные насосы



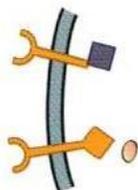
Фосфолипидный бислой: гидрофильные концы молекул выступают на поверхность. Гидрофобные концы расположены в центре мембраны и стабилизированы холестеролом



Na/Cl-насос

Кальциевый канал

Прием сигнала



Рецепторы на поверхности клетки и вторичные мессенджеры

Внутриклеточный транспорт, подвижность клетки и митоз



Центриоль: образование веретена деления



Компоненты цитоскелета: микротрубочки и филаменты

Деградация и разложение

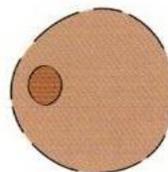


Лизосома

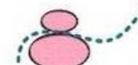


Пероксисома

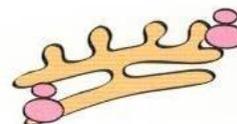
Синтез и секреция белков



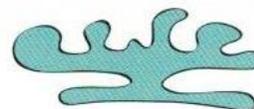
Ядро



Рибосома и новосинтезированный белок



Шероховатая (покрытая рибосомами) и гладкая эндоплазматическая сеть



Аппарат Гольджи: модификация (гликозилирование, синтез) и сортировка белков



Секреторная везикула, содержащая белок



Протеосома: разлагает дефектные белки

Производство энергии



Митохондрия

Повреждение клетки

- * Такие изменения структуры, метаболизма, физико-химических свойств и функций клетки,
- * которые ведут к нарушению жизнедеятельности.

Разделы учения о повреждении клетки



ВИДЫ ПРИЧИН ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК ПО ИХ ПРИРОДЕ

ФИЗИЧЕСКИЕ

- * механические воздействия
- * термические воздействия
- * изменения осмотического давления в клетках
- * *избыток свободных радикалов*

ХИМИЧЕСКИЕ

- * *органические и неорганические кислоты и щелочи*
- * соли тяжелых металлов
- * цитотоксические вещества
- * лекарственные средства

БИОЛОГИЧЕСКИЕ

- * микроорганизмы
- * цитотоксические иммуноглобулины
- * цитотоксические клетки
- * дефицит или избыток биологически активных веществ

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

Нарушение
энергообеспечения

Повреждение
мембран и
ферментов

Дисбаланс
ионов и
жидкости

Нарушения в
генетической
программе
и/или механизмах
её
реализации

Расстройство
механизмов
регуляции

Изменение
электрофизиологических
параметров

Общие механизмы нарушения энергообеспечения клетки при ее повреждении

ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

**СНИЖЕНИЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ
РЕСИНТЕЗА АТФ В
ПРОЦЕССАХ ГЛИКОЛИЗА
И ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ**

**РАССТРОЙСТВО
МЕХАНИЗМОВ
ТРАНСПОРТА ЭНЕРГИИ АТФ
ОТ МЕСТ ЕГО РЕСИНТЕЗА
К ЭФФЕКТОРНЫМ
СТРУКТУРАМ КЛЕТКИ**

**НАРУШЕНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЭНЕРГИИ АТФ
ЭФФЕКТОРНЫМИ
СТРУКТУРАМИ
КЛЕТКИ**

РАССТРОЙСТВО ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ

Общие механизмы повреждения мембран клеток

ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

**ИНТЕНСИФИКАЦИЯ
СРР, СПОЛ**

**АКТИВАЦИЯ
ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ,
МЕМБРАНОСВЯЗАННЫХ
И СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ
ГИДРОЛАЗ**

**НАРУШЕНИЕ
КОНФОРМАЦИИ
МОЛЕКУЛ БЕЛКА,
ЛИПОПРОТЕИДОВ,
ФОСФОЛИПИДОВ**

**ТОРМОЖЕНИЕ
ПРОЦЕССОВ
РЕСИНТЕЗА
ПОВРЕЖДЕННЫХ
КОМПОНЕНТОВ
МЕМБРАН И/ИЛИ
СИНТЕЗ ИХ
ЗАНОВО**

**РАСТЯЖЕНИЕ
И РАЗРЫВЫ
МЕМБРАН
ГИПЕРГИДРАТИРОВАННОЙ
КЛЕТКИ**

**НАКОПЛЕНИЕ ИЗЫТКА ПРОДУКТОВ СПОЛ,
ГИДРОЛИЗА ЛИПИДОВ И ФОСФОЛИПИДОВ**

**ДЕТЕРГЕНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЫТКА ПРОДУКТОВ СПОЛ,
ГИДРОЛИЗА ЛИПИДОВ И ФОСФОЛИПИДОВ**

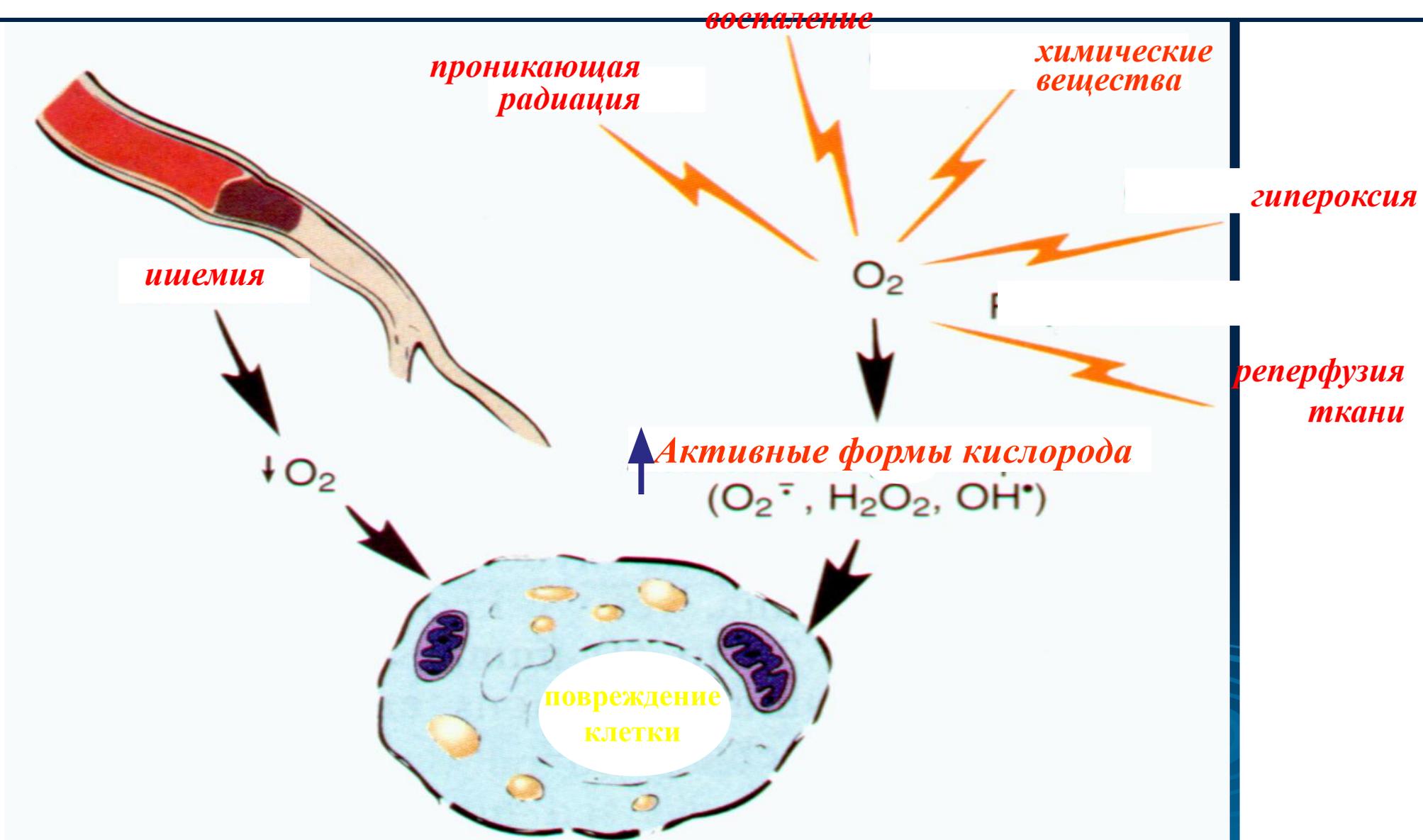
**МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА
МЕМБРАН КЛЕТКИ, НАРУШЕНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ**

РАССТРОЙСТВО ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ

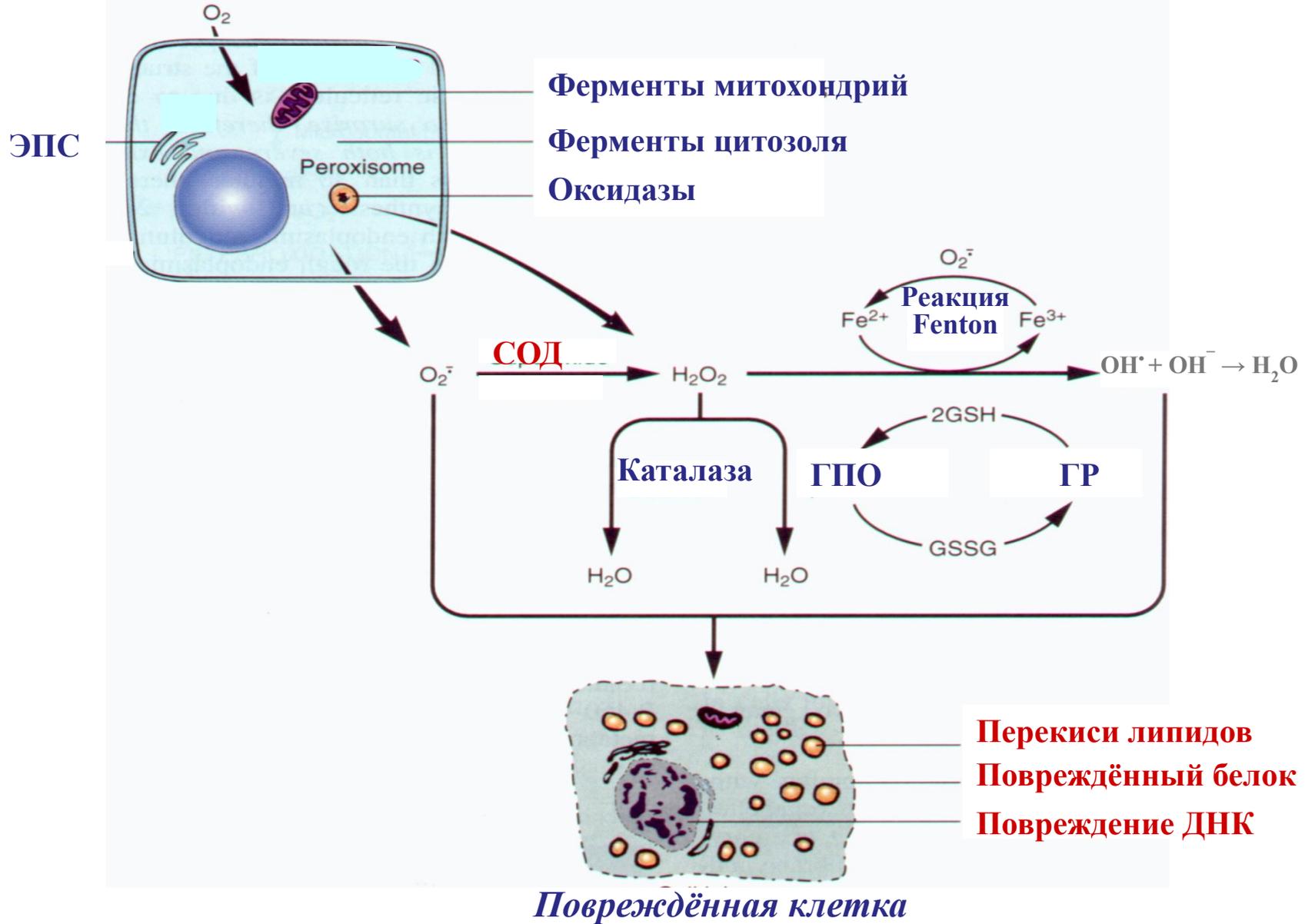
СРР – свободнорадикальные реакции.

СПОЛ – свободнорадикальное перекисное окисление липидов

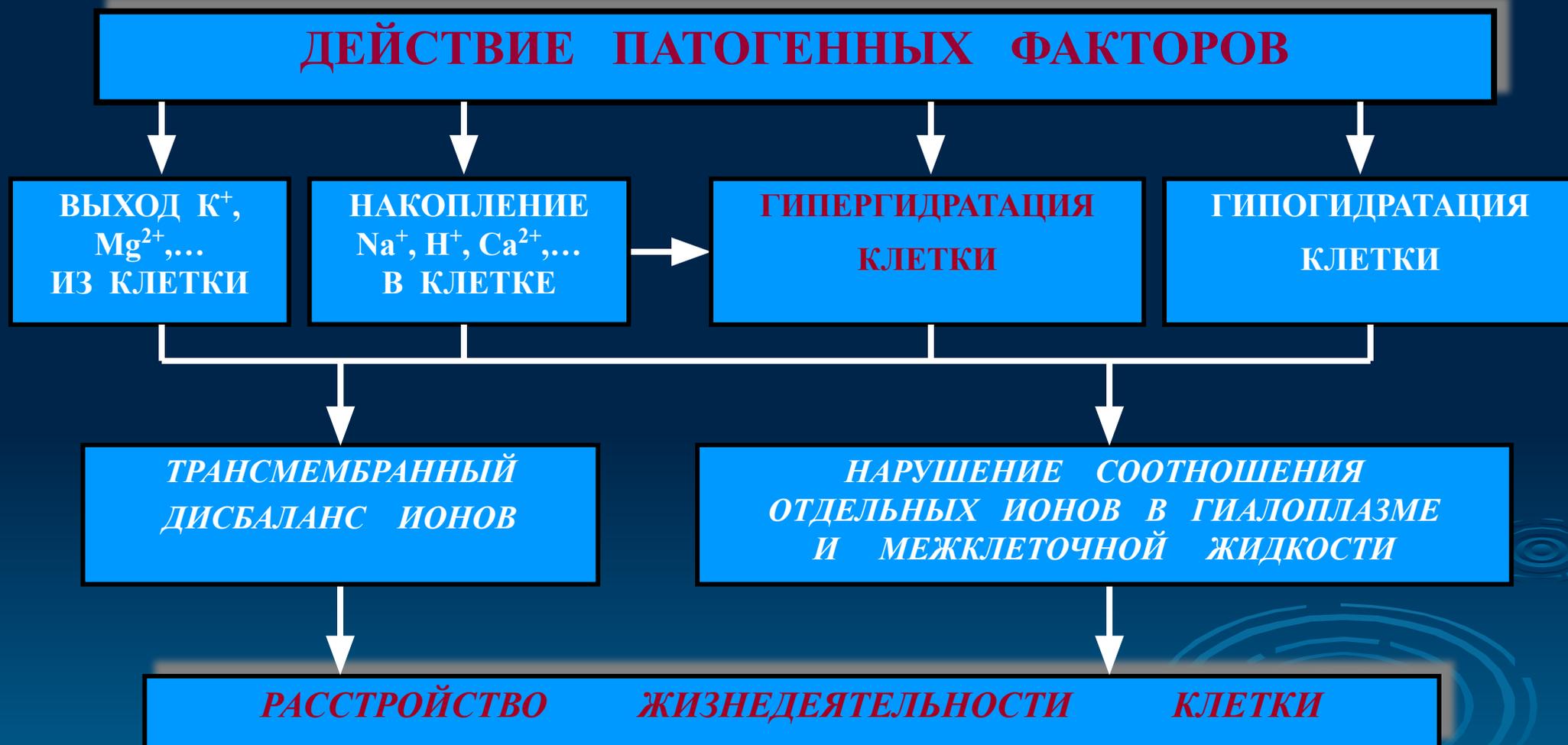
Основные факторы и механизмы кислородзависимого повреждения клетки



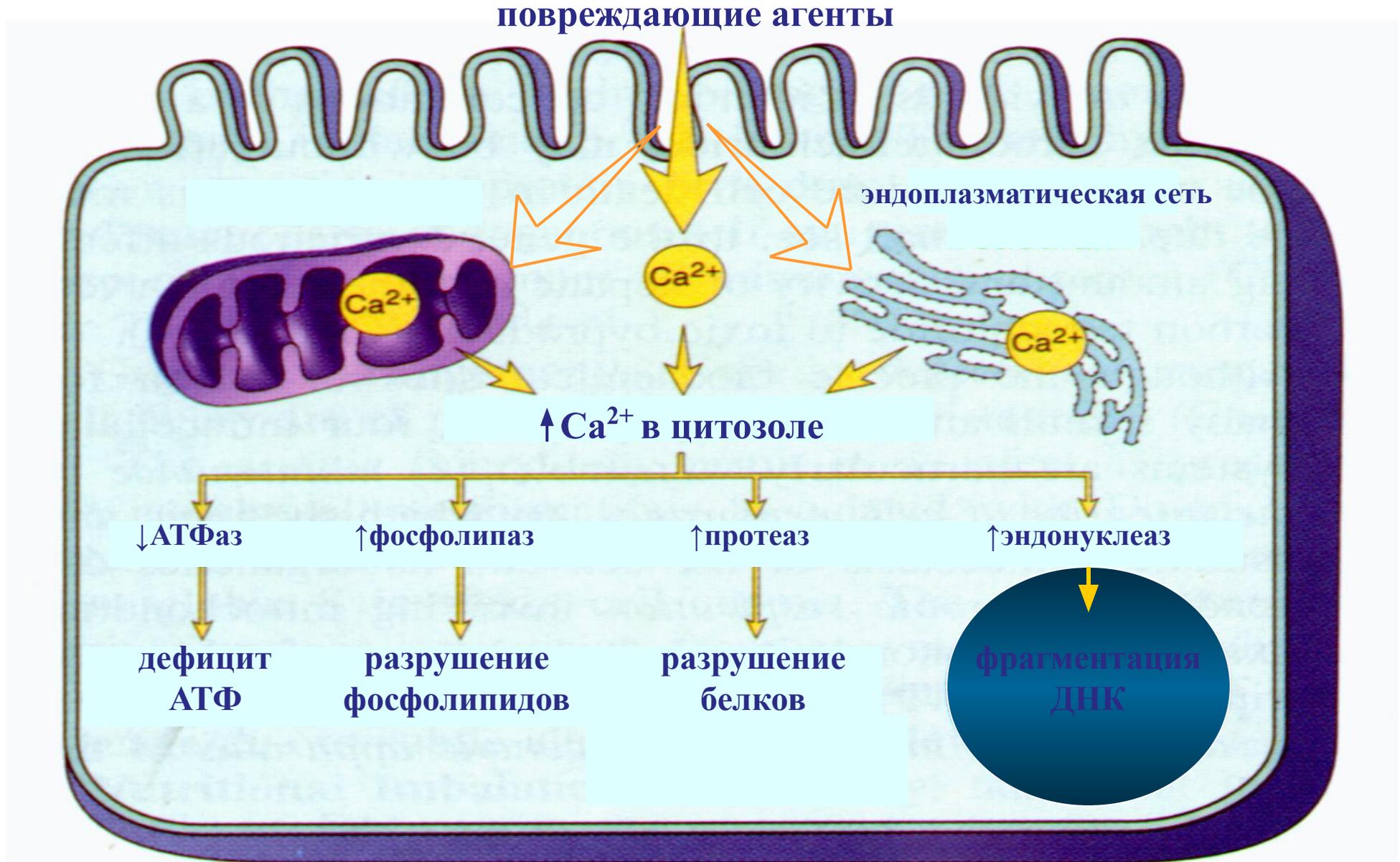
Образование АФК и факторы антиоксидантной защиты



Дисбаланс ионов и жидкости в клетке при её повреждении



Механизмы кальцийзависимого повреждения клетки



Изменение электрофизиологических свойств клетки при её повреждении

ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

СНИЖЕНИЕ
АМПЛИТУДЫ
ПОТЕНЦИАЛА
ПОКОЯ

СНИЖЕНИЕ
АМПЛИТУДЫ
ПОТЕНЦИАЛА
ДЕЙСТВИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ
СКОРОСТИ РАЗВИТИЯ
ПОТЕНЦИАЛОВ
ПОКОЯ И ДЕЙСТВИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ
ДЛИТЕЛЬНОСТИ
ПОТЕНЦИАЛОВ
ПОКОЯ И ДЕЙСТВИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ
ПОРОГА
ВОЗБУДИМОСТИ
КЛЕТКИ

НАРУШЕНИЕ
ВОСПРИЯТИЯ
ИМПУЛЬСА
ВОЗБУЖДЕНИЯ

НАРУШЕНИЕ
ГЕНЕРАЦИИ
ИМПУЛЬСА
ВОЗБУЖДЕНИЯ

РАССТРОЙСТВА
ПРОВЕДЕНИЯ
ИМПУЛЬСА
ВОЗБУЖДЕНИЯ

РАССТРОЙСТВА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ

Механизмы нарушения генетической программы и/или механизмов её реализации при повреждении клетки



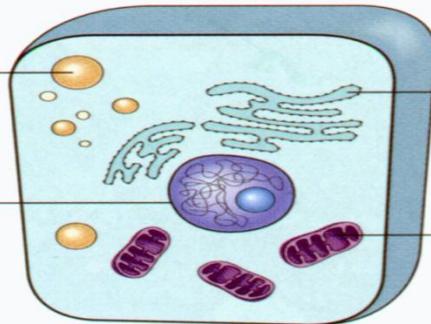
Механизмы нарушения регуляции клетки при её повреждении



Изменения в клетке при обратимом и необратимом повреждении

лизосома

ядро



ЭПС

митохондрии

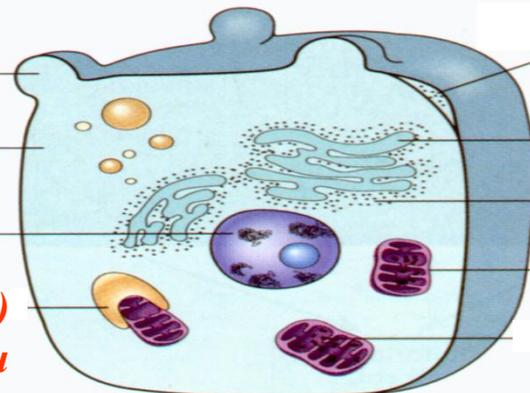
НОРМА

выпячивание плазмолеммы

набухание клетки

фрагментация хроматина

*лизис органелл (митохондрии)
лизосомами*



повреждение мембран

набухание ЭПС

отрыв и дисперсия рибосом от ЭПС

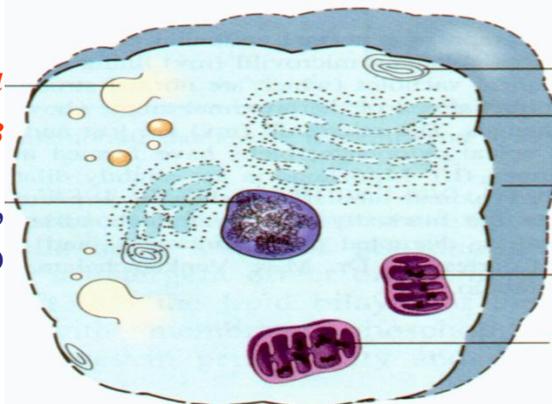
набухание митохондрий

депозиты кальция

ОБРАТИМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

*разрыв мембраны лизосомы и
аутолиз*

пикноз ядра, лизис,
разрушение его



дистрофия (миэлин)

лизис ЭПС

дефекты мембраны

увеличение депозитов

набухание митохондрий

НЕОБРАТИМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

ДИСТРОФИЯ

ДИСПЛАЗИЯ

*НАРУШЕНИЕ
СУБКЛЕТОЧНЫХ
СТРУКТУР*

НЕКРОЗ

АПОПТОЗ

ДИСТРОФИИ

(лат. *dys* – расстройство, греч. *trophe* – питаю)

- * **Нарушения обмена веществ.**
- * **Сопровождаются расстройством функций клеток, пластических процессов в них, структурными изменениями.**
- * **Ведут к нарушению жизнедеятельности клеток.**

ДИСПЛАЗИИ

(лат. *dys* – расстройство, *plasis* - образую)

- * **Нарушения дифференцировки клеток.**
 - * **Сопровождаются стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции.**
 - * **Ведут к нарушению жизнедеятельности клеток.**
- 

Виды гибели клеток и механизмы их разрушения

ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

*НЕКРОЗ
КЛЕТКИ*

ЛИЗИС
НЕКРОТИЗИРОВАННОЙ
КЛЕТКИ (НЕКРОЛИЗ)

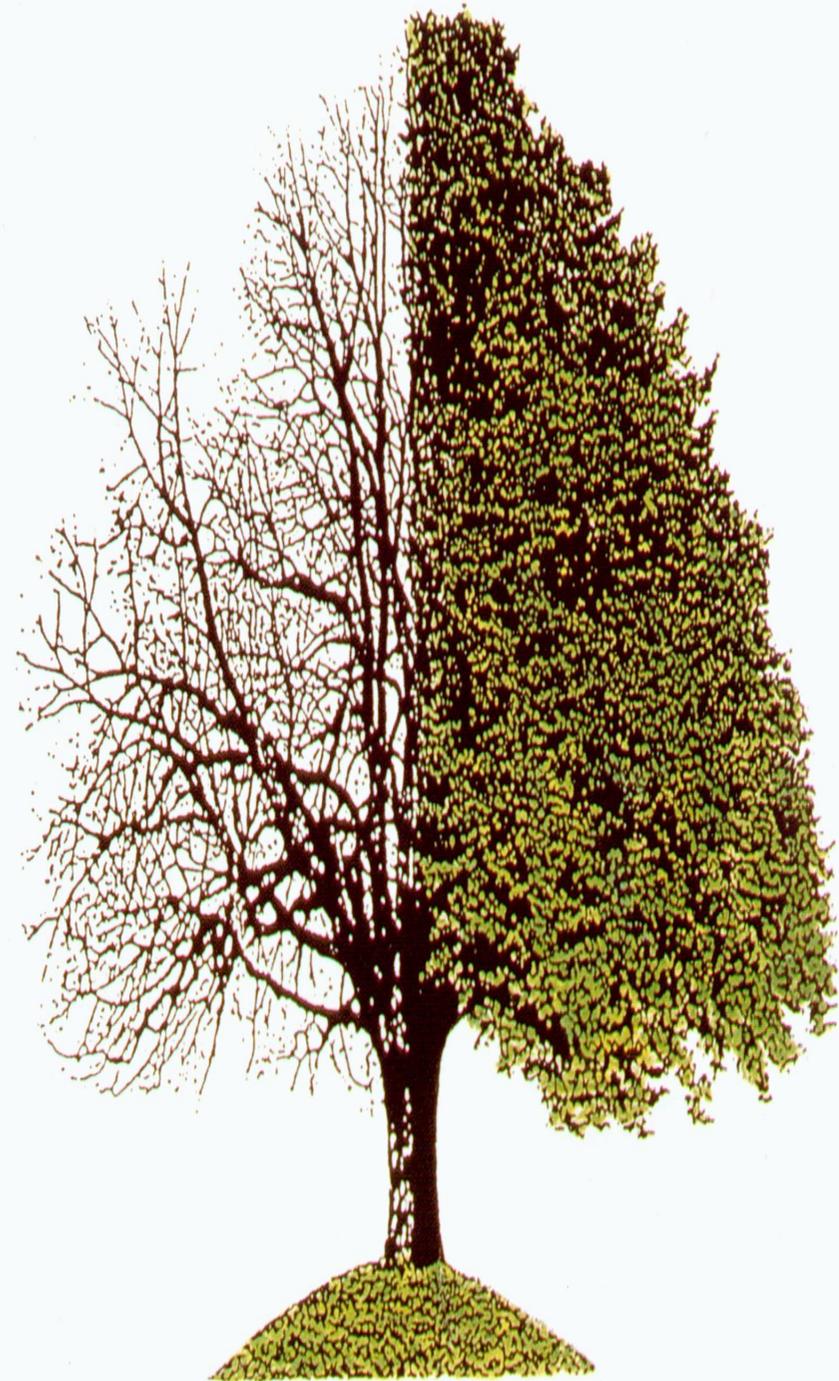
*АПОПТОЗ
КЛЕТКИ*

ФАГОЦИТОЗ
АПОПТОЗНОЙ
КЛЕТКИ

АПОПТОЗ

(греч. *apoptosis* – опадание листьев)

- * Форма гибели отдельных клеток.
- * Возникает под действием вне- или внутриклеточных факторов.
- * Осуществляется путём активации специализированных внутриклеточных процессов.
- * Регулируется определёнными генами.



СТАДИИ АПОПТОЗА

ИНИЦИАЦИИ



ПРОГРАММИРОВАНИЯ



РЕАЛИЗАЦИИ
ПРОГРАММЫ



УДАЛЕНИЯ
ПОГИБШЕЙ
КЛЕТКИ

АПОПТОЗ

СТАДИЯ ИНИЦИАЦИИ



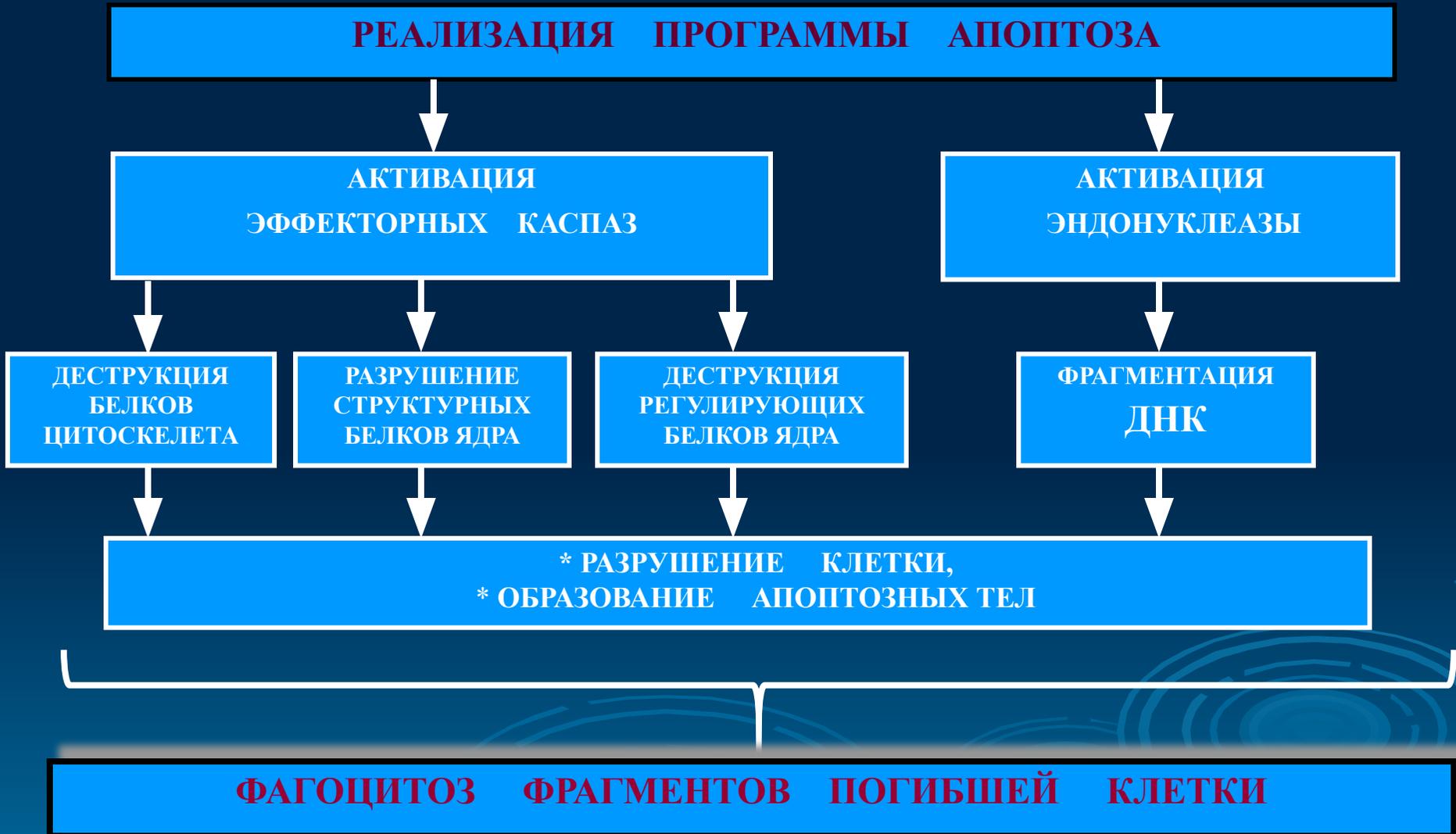
АПОПТОЗ

СТАДИЯ ПРОГРАММИРОВАНИЯ

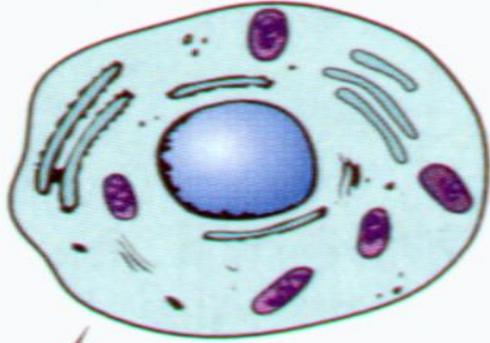


АПОПТОЗ

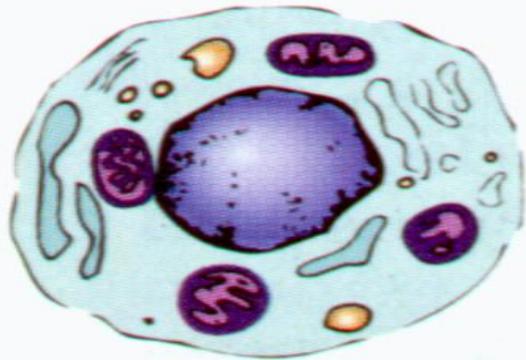
СТАДИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ



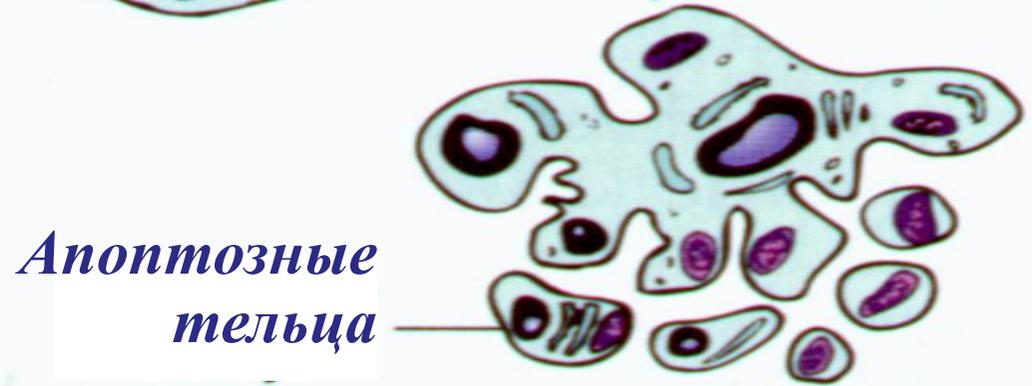
НОРМАЛЬНАЯ КЛЕТКА



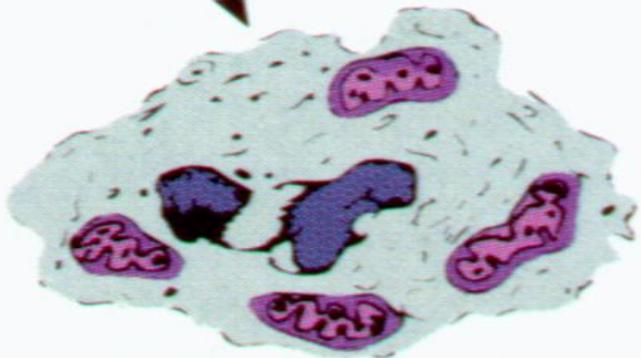
**Поврежденная
клетка**



**Поврежденная
клетка**



**Апоптозные
тельца**



Некроз



Фагоцит

Апоптоз

Некроз

Причины некроза можно разделить на категории

- ◆ Ишемия, гипоксия или реперфузия, например инфаркт миокарда
- ◆ Бактериальная, вирусная или грибковая инфекция
- ◆ Влияние иммунной системы (перекрестная реакция антител)
- ◆ Физические факторы, такие как экстремальные температуры, воздействие электрического тока или радиация
- ◆ Химические вещества: сильные кислоты и основания, ДНК-связывающие лекарственные препараты
- ◆ Расстройства снабжения клетки питательными веществами: дефицит фолиевой кислоты или витамина В₁₂

Образование свободных радикалов — один из основных эффекторных путей. (Окислительный стресс развивается в том случае, когда образование свободных радикалов и активных форм кислорода превышает возможности защитных систем по их инаktivации.)



- ◆ Мембранный Na^+/K^+ -насос перестает функционировать, например, в результате снижения производства АТФ митохондриями. Может наблюдаться накопление молочной кислоты
- ◆ Ионы Na^+ , сопровождаемые водой, входят в клетку путем пассивной диффузии, в результате чего клетка увеличивается в объеме
- ◆ Прекращает работать $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -насос. Избыточный цитоплазматический кальций активирует ферменты, разлагающие АТФ
- ◆ Мембраны образуют многочисленные везикулы, рибосомы отделяются от эндоплазматической сети. На этой стадии процесс все еще обратим
- ◆ Ферменты, активированные избыточным цитоплазматическим кальцием, расщепляют мембраны клетки, элементы цитоскелета и ядерную ДНК. На этой стадии события приобретают необратимый характер
- ◆ С ядром могут происходить различные изменения: оно может сжиматься и увеличивать оптическую плотность (пикноз), растворяться без видимых остатков
- ◆ Воспалительный ответ вызывает дополнительные повреждения из-за высвобождения литических ферментов и свободных радикалов во внеклеточную среду
- ◆ При преобладании протеолиза воспалительная реакция менее острая, и некроз протекает по коагуляционному механизму. При преобладании гидролитических ферментов участок ткани подвергается колликовационному некрозу

Апоптоз

Апоптоз может быть запущен как при помощи внешних, так и при помощи внутриклеточных сигнальных путей. Ключевую роль в процессе апоптоза играют ферменты каспазы.

На сегодняшний день описано уже 14 этих ферментов

Каспазы представляют собой протеазы, расщепляющие мембранные и ядерные белки, а также белки цитоскелета; помимо этого, они активируют ядерную ДНКазу

Высвобождение цитохрома С из мембраны митохондрий
Иницирующие каспазы активируют эффекторные белки

Митохондрия
Торможение развития апоптоза
Bcl-2 блокирует высвобождение цитохрома С из митохондрий и модулирует концентрацию кальция в цитоплазме.
Bcl-xL стабилизирует мембрану митохондрий и нейтрализует способствующие апоптозу молекулы, связывая их

Стимуляция развития апоптоза
Белки **Bad**, **Bax** и **Bim** активируют апоптоз. Они замещают белки **Bcl-2** и **Bcl-xL**.
Белок **Bid**, будучи активированным, индуцирует высвобождение цитохрома С

(Нумерация соответствует нумерации в тексте)



① **Внешний сигнальный путь**, опосредованный рецепторами сигнала гибели клетки, такими как FНОR1 или Fas

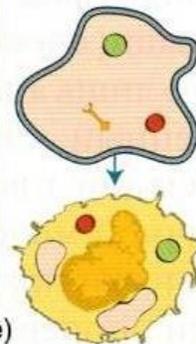
② **Прямой запуск гибели клетки** введением гранзима В в клетку лимфоцитами через мембранные поры, созданные перфорины

③ **Активация апоптоза внутриклеточными механизмами**

Основной внутренний путь активации апоптоза опосредован выделяющимся из митохондрий цитохромом С и некоторыми другими веществами и регулируется белками семейства Bcl-2

- ◆ Может выражаться в блокировке действия фактора роста
- ◆ Может стимулироваться механизмами некроза или автофагии, повышающими концентрацию кальция в цитозоле
- ◆ Повреждение ДНК p53 стимулирует каспазы напрямую или через синтез Bax и Bak

④ **Каскад активации эффекторных каспаз**



В клетке экспрессируются новые мембранные белки; клетка сжимается, от нее начинают отделяться фрагменты

Макрофаги и находящиеся по соседству эпителиальные клетки распознают и фагоцитируют отделяющиеся от апоптирующей клетки фрагменты, утилизируя их в фагосомах. Острой воспалительной реакции при этом не развивается

Аутофагия

Активация рецептора

Недостаток питания

Отсутствие фактора роста

Инфекция



Излишние или изношенные внутриклеточные белки
Образование аутофагосомы

Порция цитоплазмы, заключенная в липидную мембрану



Вторичная аутофагосома

Хранение нерасщепляемых компонентов

Расщепление и реутилизация белков и прочих веществ

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ КЛЕТКИ ПРИ ЕЁ ПОВРЕЖДЕНИИ

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ

- РЕАЛИЗУЮТСЯ
ПОВРЕЖДЁННЫМИ
КЛЕТКАМИ

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ

- РЕАЛИЗУЮТСЯ
НЕПОВРЕЖДЁННЫМИ
КЛЕТКАМИ

Проявления повреждения клетки

ДЕЙСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ

* Свойственны для:

- *определённой клетки;*
- *определённого фактора.*

* Свойственны для:

- *разных факторов, повреждающих их;*
- *различных типов поврежденных клеток*

МЕРОПРИЯТИЯ ПО СНИЖЕНИЮ СТЕПЕНИ (УСТРАНЕНИЮ) ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

ПО ЦЕЛИ

ЛЕЧЕБНЫЕ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ

ПО ПРИРОДЕ

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ

КОМБИНИРОВАННЫЕ

ПО НАПРАВЛЕННОСТИ

ЭТИОТРОПНЫЕ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ

САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ