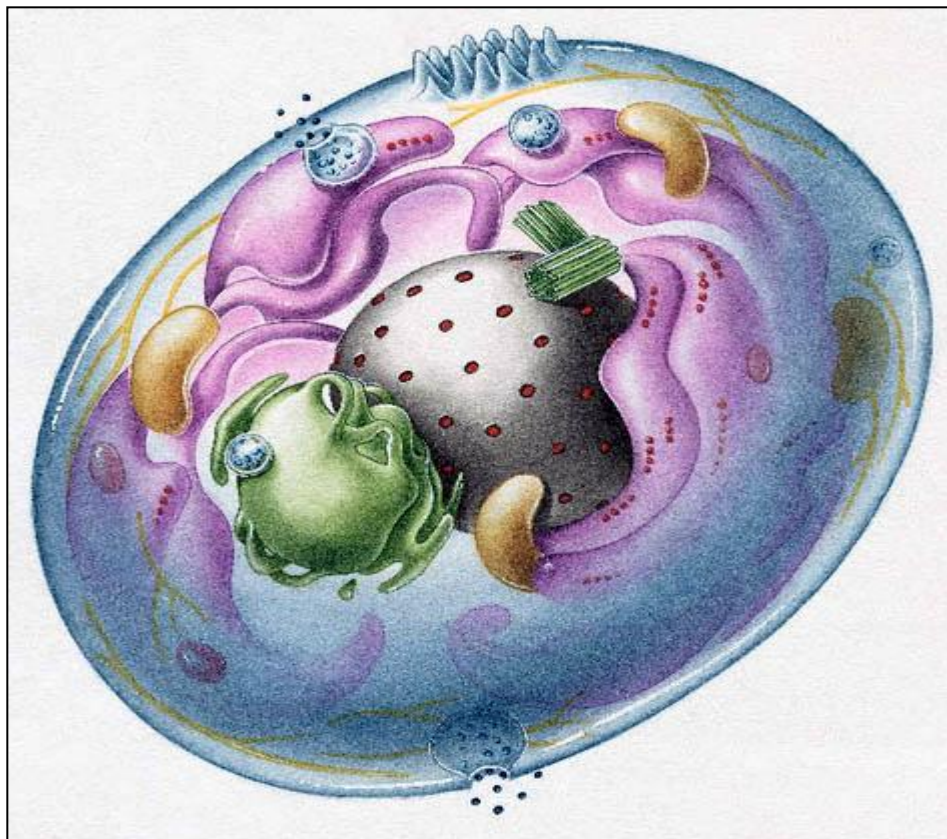


ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

План лекции

1. Повреждение клетки, понятие, этиология.
2. Виды повреждения клетки. Стадии острого и хронического повреждения клетки.
3. Специфические и неспецифические проявления повреждения клетки.
4. Виды гибели клетки. Некроз и апоптоз. Патогенез апоптоза.
5. Общие механизмы повреждения клетки. Патогенез повреждения клеточных мембран.

- **Дисбаланс ионов и жидкости в патогенезе повреждения клетки.**
- **Нарушение энергообеспечения процессов, протекающих в клетке.**
- **Защитно-компенсаторные реакции при повреждении клетки.**



Рис. 13. Схема строения эндоплазматической сети:

1 — свободные рибосомы;
2 — полости; 3 — рибосомы, прикрепленные к мембранам

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ -

это нарушение структуры и функции клетки

Причины

Экзогенные

Мех.воздействия,
электрический ток,
высокая, низкая
температура,
электромагнитные волны,
ионизирующая радиация,
кислоты, щелочи, соли
тяжелых металлов,
лекарства, микробы,
вирусы, грибы,
психогенные факторы

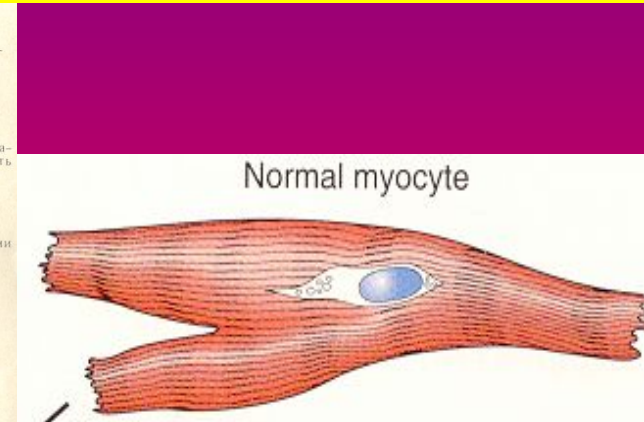
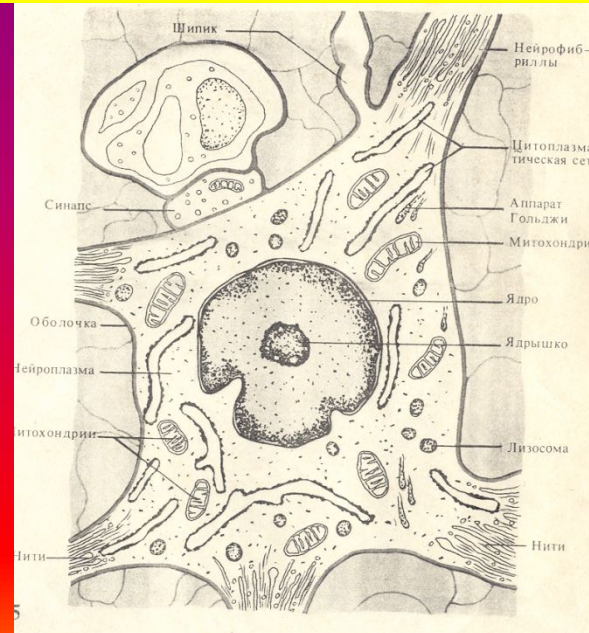
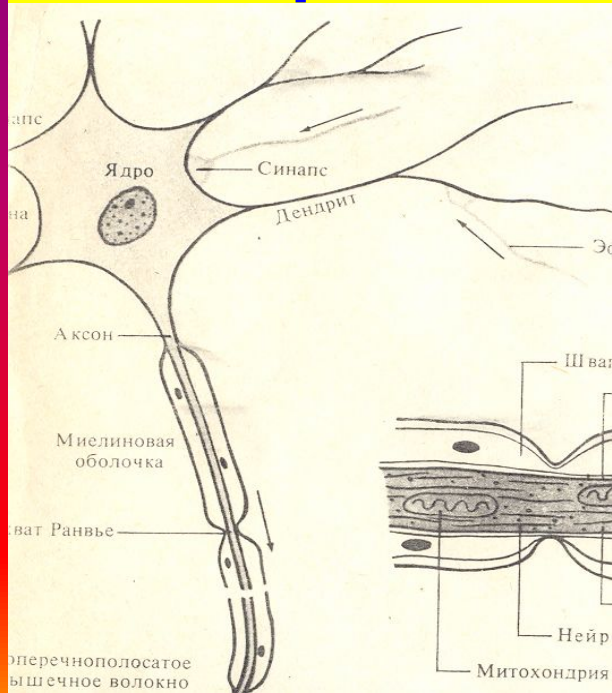
Эндогенные

Избыток или дефицит
 O_2 , ионов H^+ , K^+ , Ca^{++} ,
свободные радикалы,
колебания
осмотического
давления, метаболиты
продукты распада
микробов, медиаторы
повреждения,
иммунные комплексы
др.

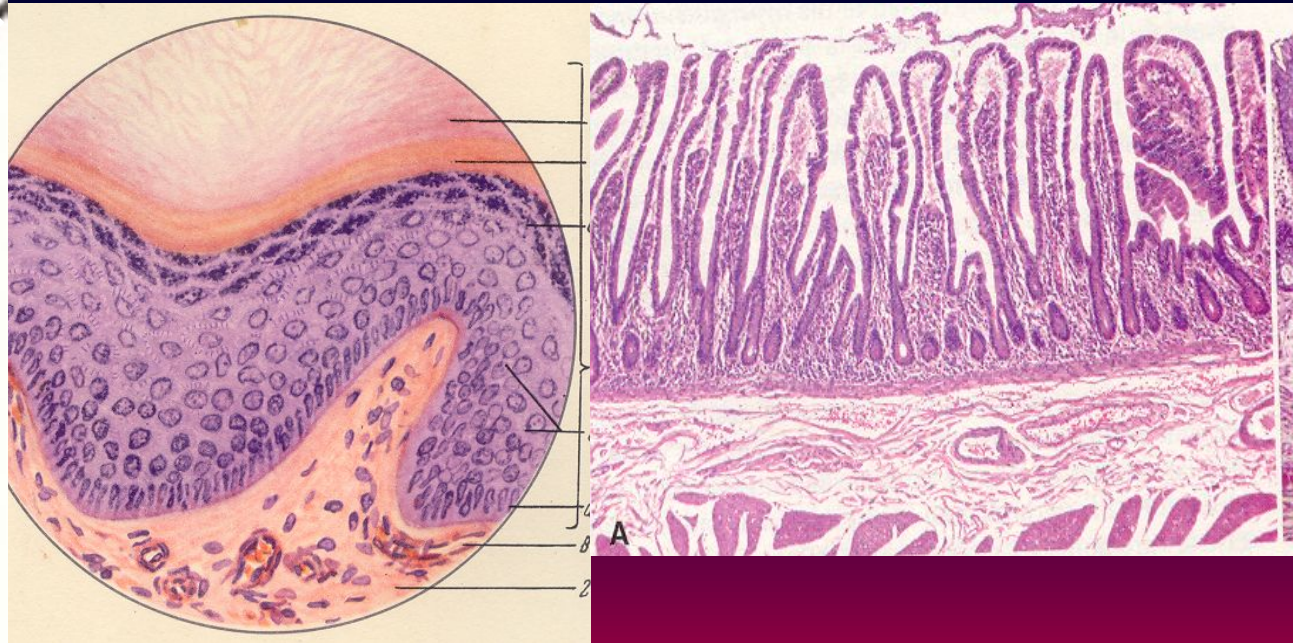
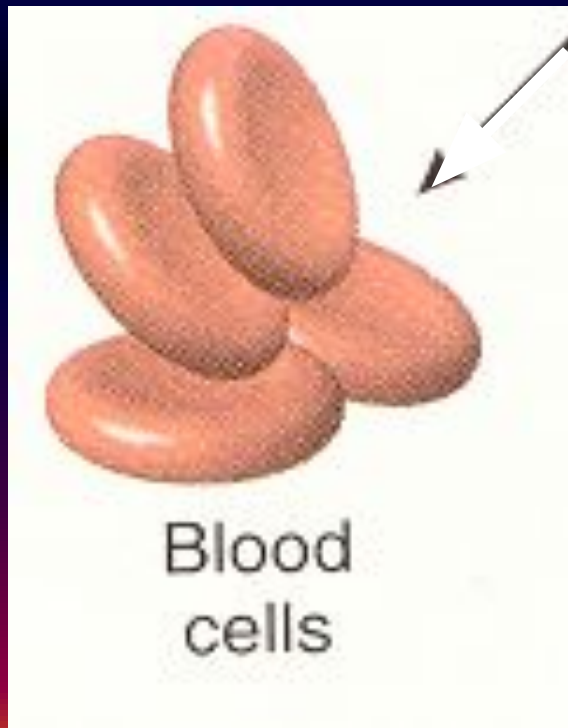
Резистентность клетки к повреждению зависит от

1. Вида клеток

- Высокоспециализированные клетки (нервные и мышечные) с высоким уровнем внутриклеточной регенерации устойчивы к повреждению

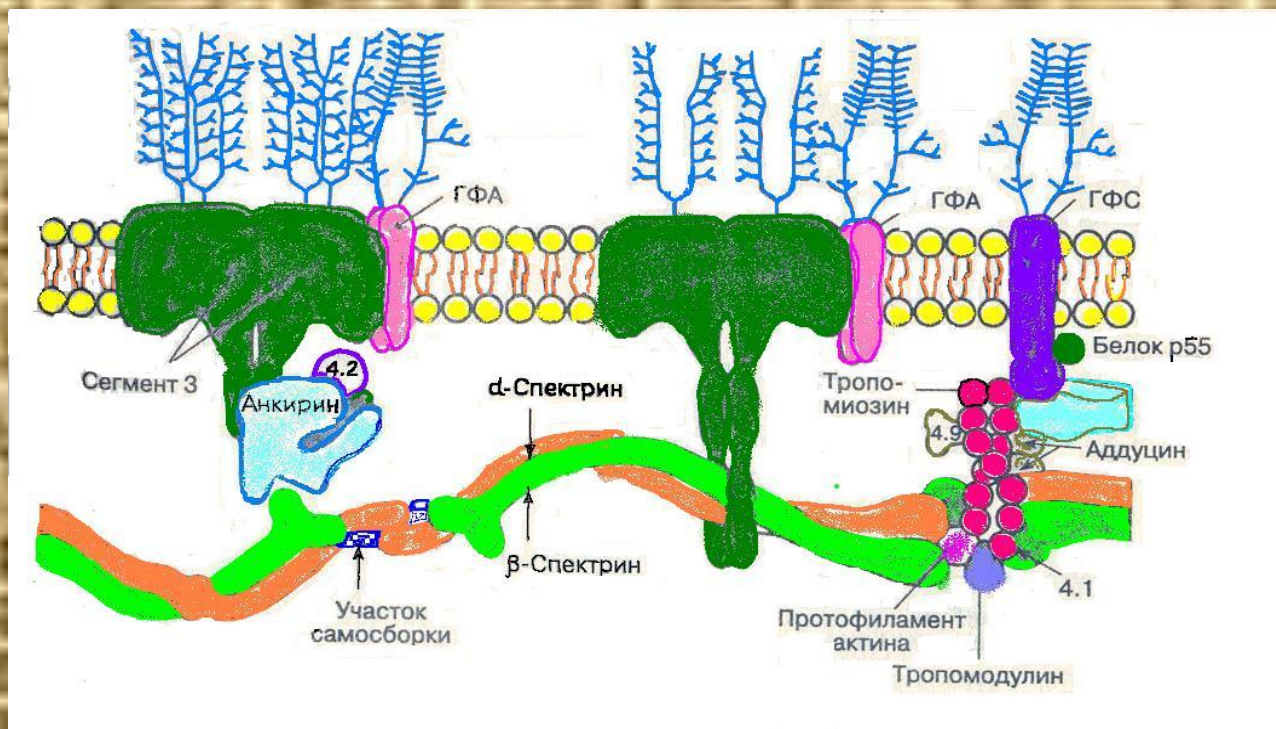


- Клетки с низким внутриклеточным уровнем регенерации (клетки крови, кожи, кишечный эпителий) легко повреждаются.



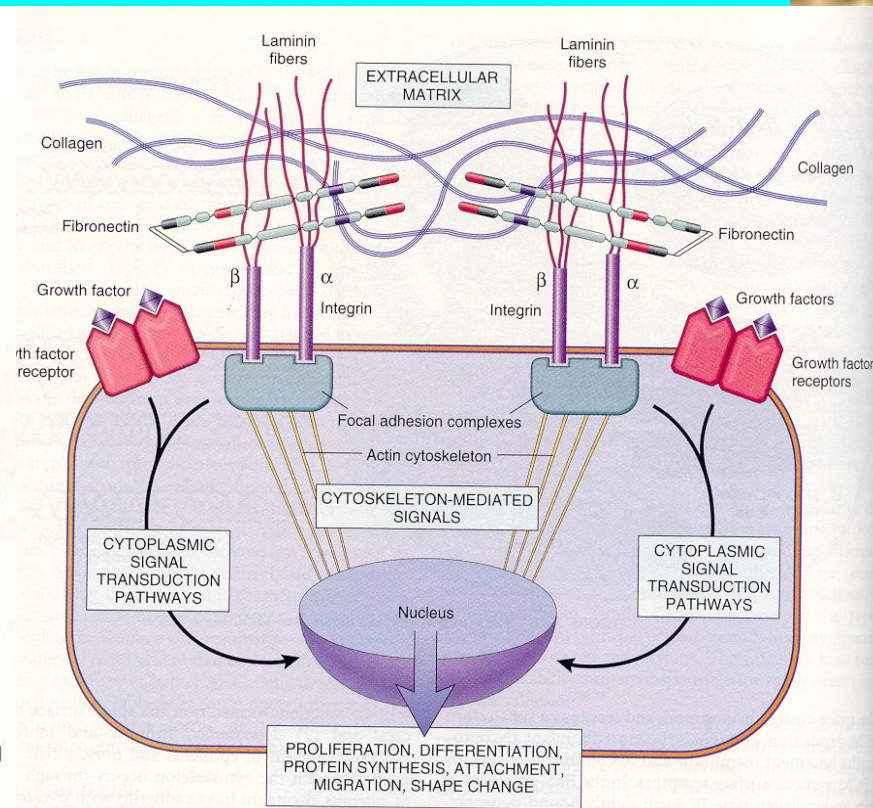
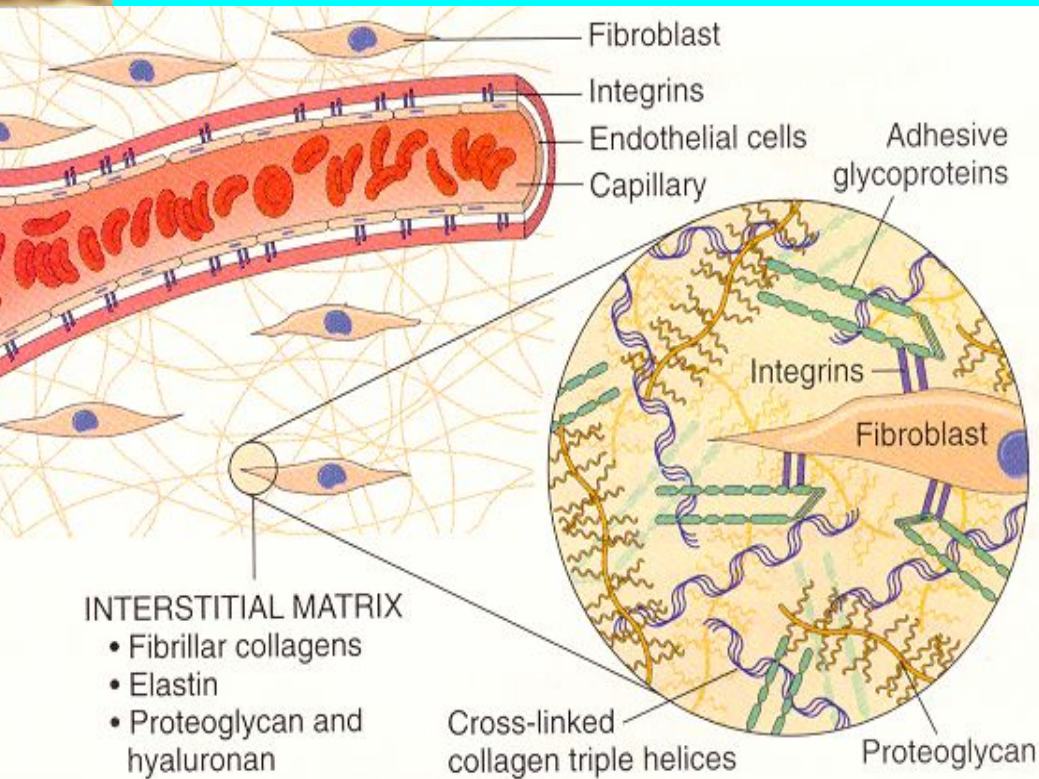
2. Состояния гликокалекса

- Нарушение образования гликокалекса уменьшает устойчивость клетки к повреждению



3. Микроокружения клеток (состояния соединительной ткани)

Микроокружение регулирует дифференцировку и пролиферацию клеток



4. Состояния нервной и эндокринной регуляции

- **Денервированные клетки легче повреждаются. Нервная система регулирует энергетические и пластические процессы в клетке.**
- **Клетка, лишённая нервной и эндокринной регуляции подвергается апоптозу.**
- **Повреждение клетки может быть связано с поступлением по аксонам патотрофогенов – веществ, образующихся в повреждённых нейронах и вызывающих патологические изменения клеток-реципиентов.**

5. Состояния макроорганизма

Авитаминозы, белковая
недостаточность снижают
резистентность клетки к повреждению

6. Фазы жизненного цикла клетки

К различным воздействиям клетка по-разному чувствительна в разные фазы цикла (ионизирующая радиация повреждает клетку в фазах G_1 и G_2)

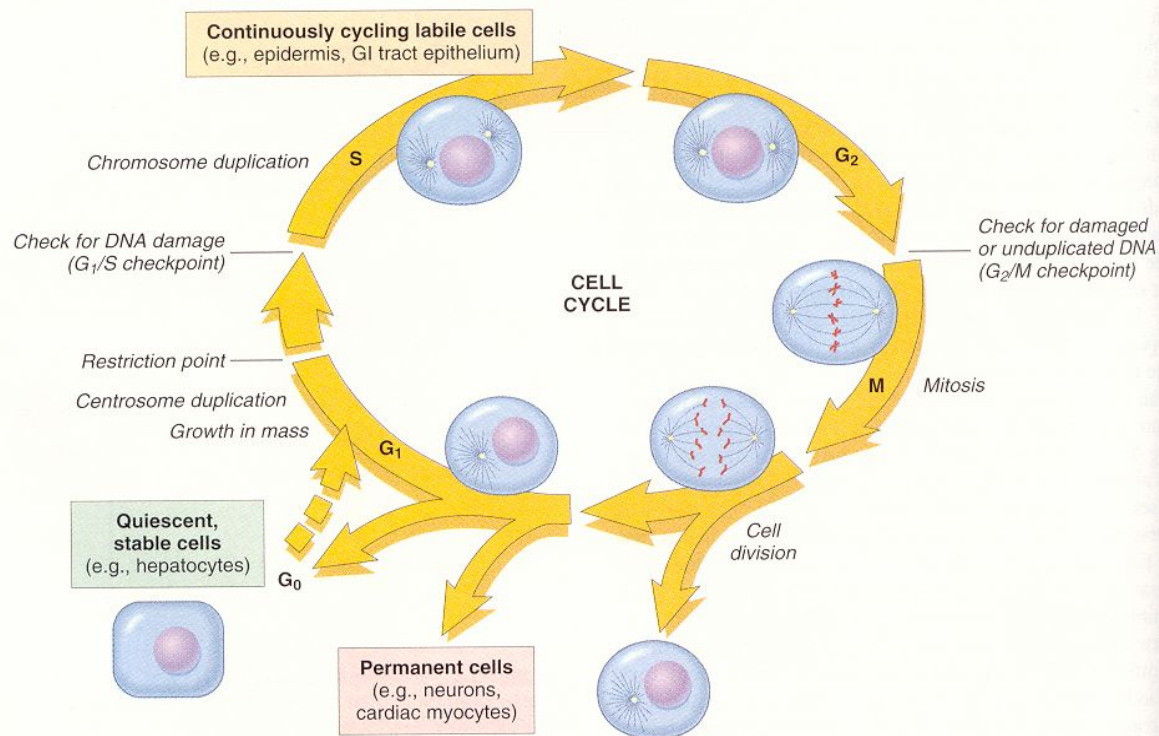


FIGURE 3-3 Cell-cycle landmarks. The figure shows the cell-cycle phases (G_0 , G_1 , G_2 , S, and M), the location of the G_1 restriction point and the G_1/S and G_2/M cell-cycle checkpoints. Cells from labile tissues such as the epidermis and the gastrointestinal tract may cycle continuously; stable cells such as hepatocytes are quiescent but can enter the cell cycle; permanent cells such as neurons and cardiac myocytes have lost the capacity to proliferate. (Modified from Pollard TD and Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia, Saunders, 2002.)

ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

ОСТРОЕ

этиологический
фактор действует
непродолжитель-
ное время,
достаточно
интенсивный

ХРОНИЧЕСКОЕ

этиол. фактор
малой
интенсивности,
действует
продолжительно

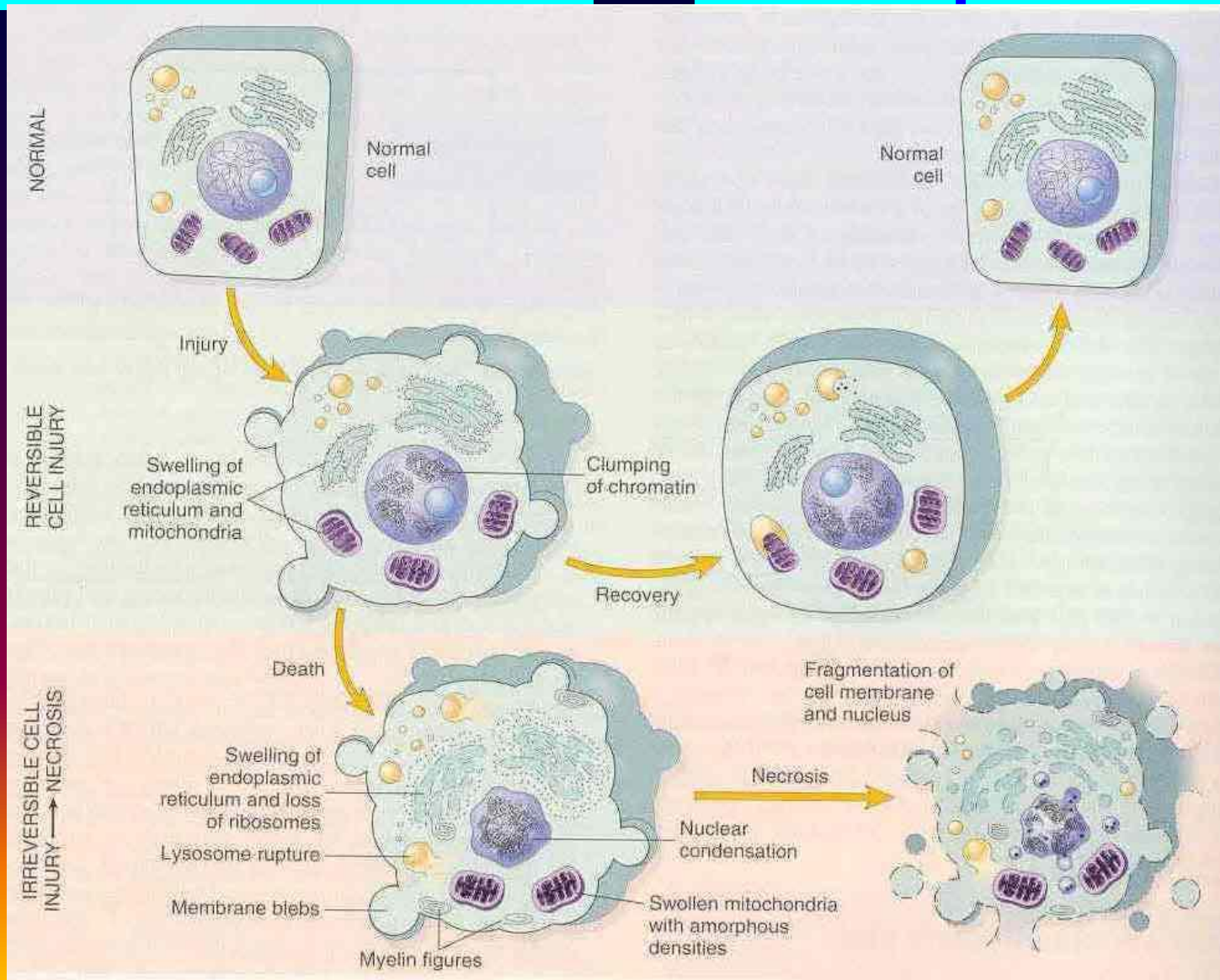
ПРЯМОЕ (ПЕРВИЧНОЕ) -
непосредственное повреждение
клетки этиологическим фактором.

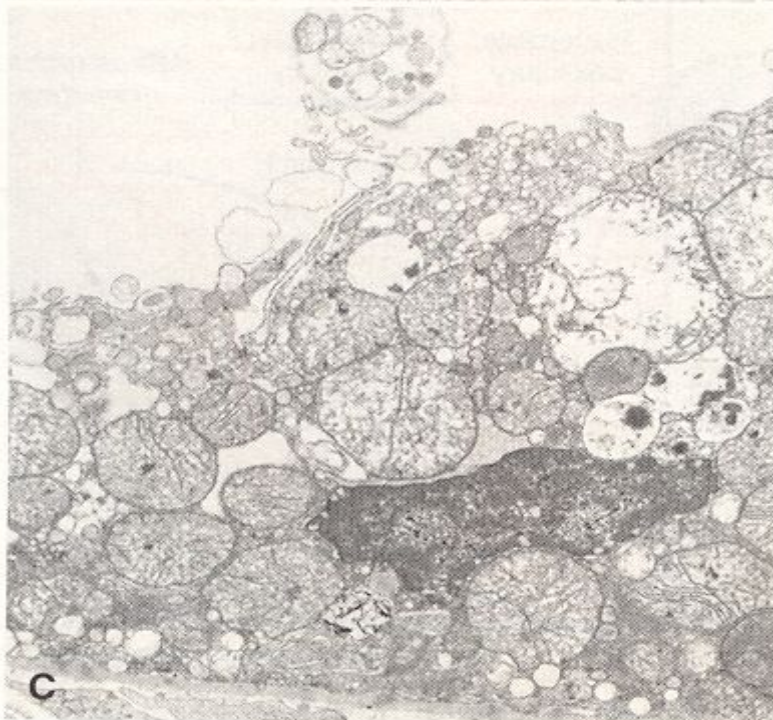
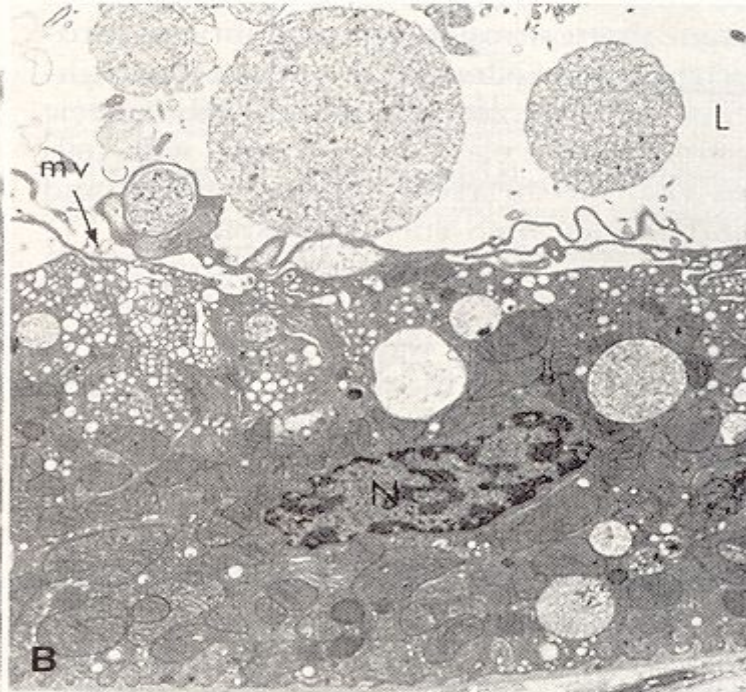
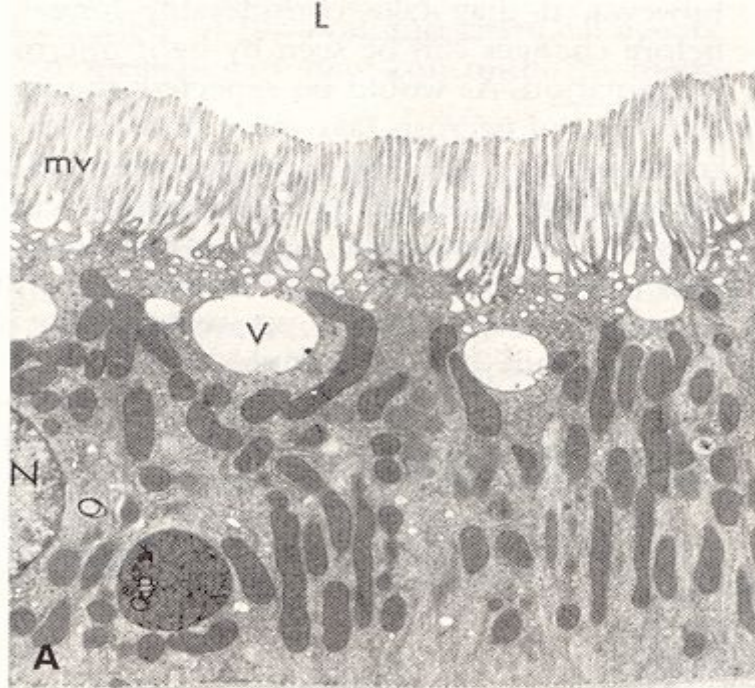
ОПОСРЕДОВАННОЕ
(ВТОРИЧНОЕ)

- является следствием
первичного, развивается под
действием БАВ - медиаторов
повреждения, нарушения
регуляции и т.д.

- Парциальное
- Тотальное

- Обратимое
- Необратимое





**А- клетка
нормального
эпителия**

**В- обратимое
повреждение**

**С- необратимое
повреждение**

Стадии острого повреждения клетки

1. Первичное специфическое воздействие повреждающего фактора
2. неспецифическая реакция клетки
3. паранекроз (обратимое повреждение)
4. некробиоз («агония» клетки)
5. некроз

Стадии хронического повреждения клетки

1. Аварийная

Повышение функций оставшихся структур, активация генетического аппарата клетки → активация синтетических процессов

2. Стадия устойчивой адаптации

Гипертрофия и гиперплазия структур клетки, стабилизация синтеза РНК, белков и АТФ

3. Стадия дистрофических изменений и гибели клетки

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

- Специфические
- Неспецифические

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ

Обусловлены особенностью
(специфическим действием)
этиологического фактора:

- цианиды ➡ блокада цитохромоксидазы;
- механическое воздействие ➡ разрыв мембран;
- высокая температура ➡ коагуляция белков;

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ

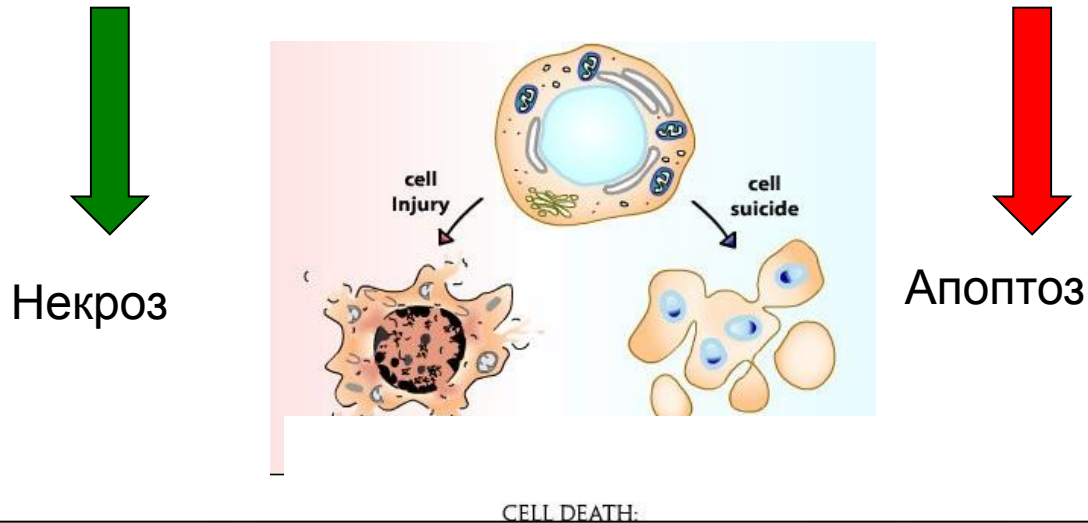
Сопровождают любое повреждение клеток:

- повышение проницаемости мембран**
- угнетение активности транспортных ферментов, мембранных насосов**
- нарушение рецепторного аппарата клеток**
- нарушение ионного состава клетки,**
- нарушение энергообразования,**
- внутриклеточный ацидоз,**
- Изменение мембранного потенциала**

Типовые проявления повреждения клеток

Ядро	Хромосомные aberrации
Рибосомы и полисомы	Нарушение синтеза белка
Лизосомы	Ферментативное расщепление субклеточных структур (аутолизис)
Цитоскелет (микротрубочки, микрофиламенты)	Изменения формы (выпячивания, пузыри), нарушения движения (хемотаксис), деления, секреции
Митохондрии	Нарушение синтеза АТФ, депонирования кальция, набухание
Плазматическая мембрана	Нарушение разделительной, соединительной, контактной, транспортной и др. функций

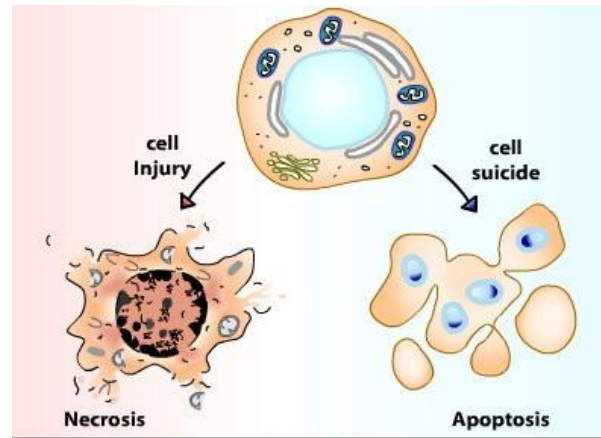
Основные формы гибели клетки



НЕКРОЗ – генетически неконтролируемая форма гибели клетки при действии патологических стимулов

АПОПТОЗ – генетически запрограммированная гибель клетки при действии патологических и физиологических стимулов

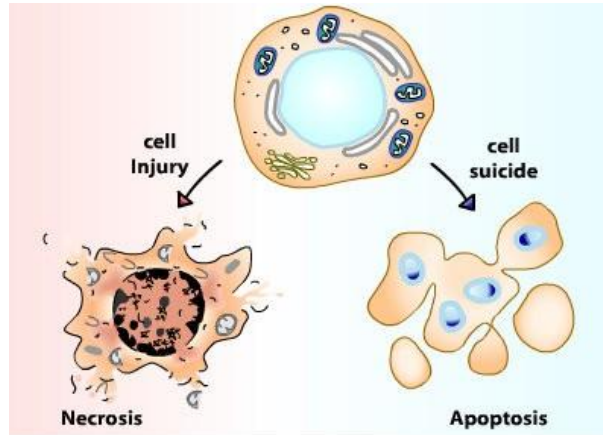
↓
Некроз



Признаки некроза (некробиоза):

- набухание клетки,
- гидролиз и денатурация (коагуляция) цитоплазматических белков,
- разрушение плазматической и внутриклеточных мембран,
- высвобождение ферментов лизосом,
- выход внутриклеточного содержимого в межклеточное пространство

↓
Воспаление



Апоптоз

Признаки апоптоза:

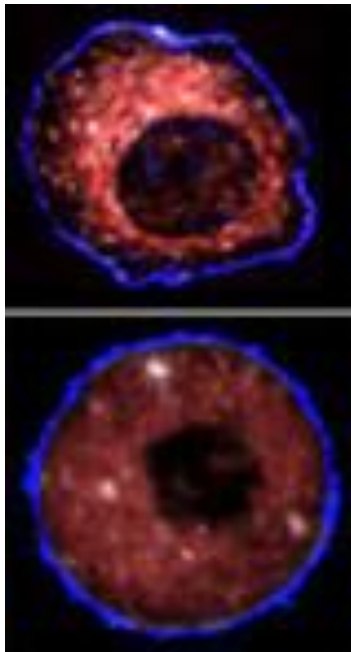
- сжатие клетки,
- уплотнение плазматической мембраны,
- конденсация ядерного хроматина,
- фрагментация ядра и цитоплазмы → апоптозные тела



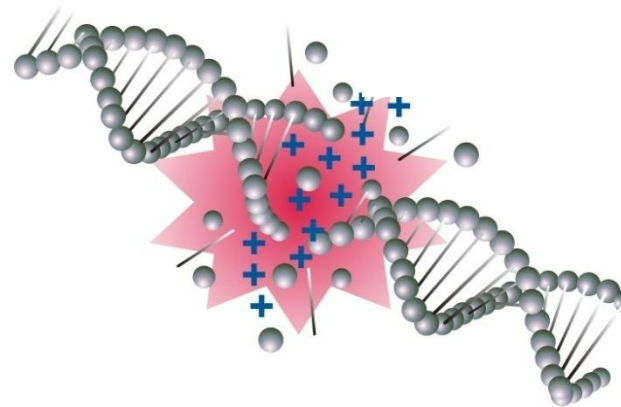
Фагоцитоз (без воспаления)

Ключевые (ядерные) признаки апоптоза

- конденсация ядерного хроматина
- фрагментация ДНК (ядра)



+



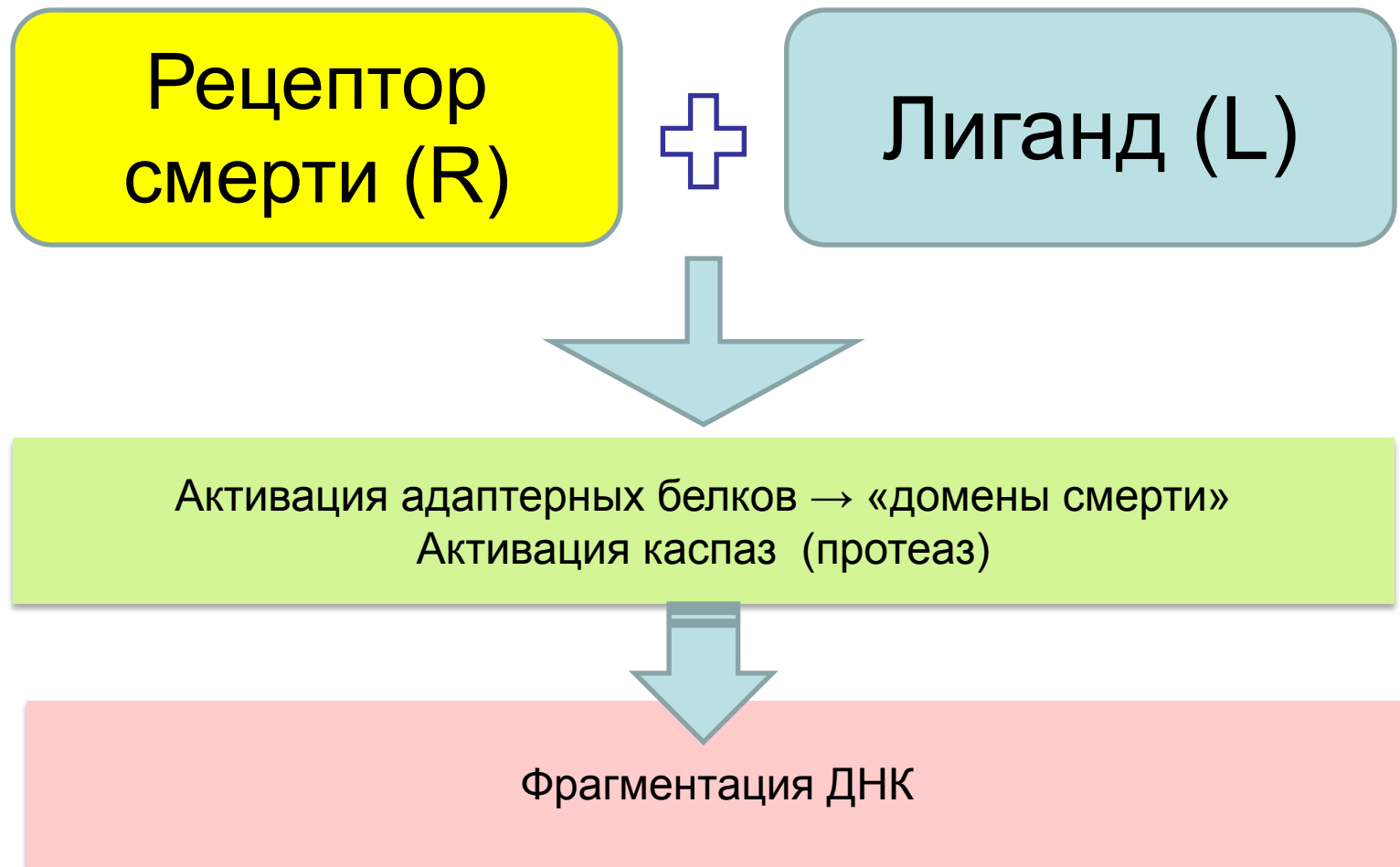
СТАДИИ АПОПТОЗА

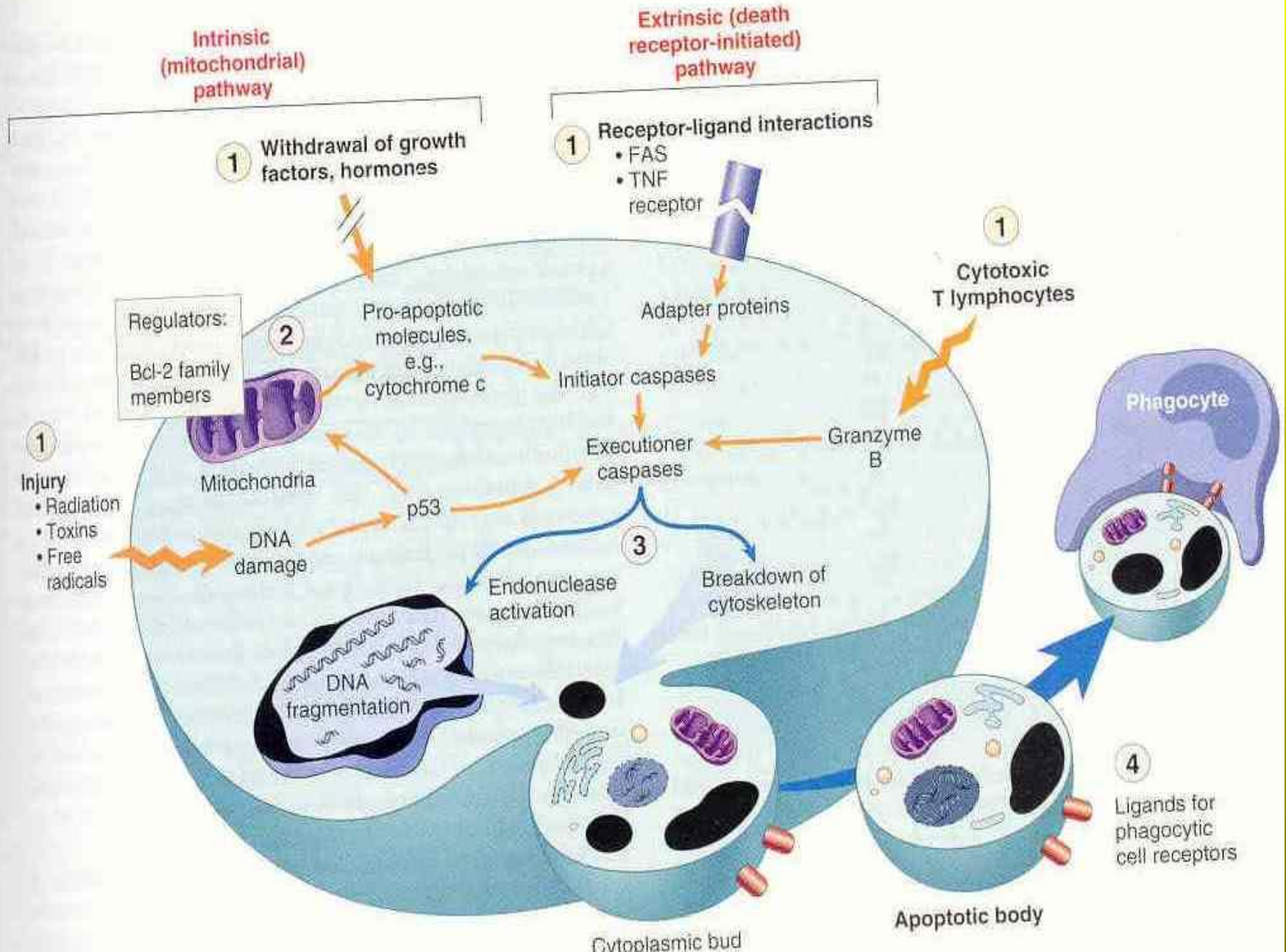
1. Инициации
2. Программирования
3. Реализации программы
4. Фагоцитоз апоптозных телец

Механизмы реализации апоптоза

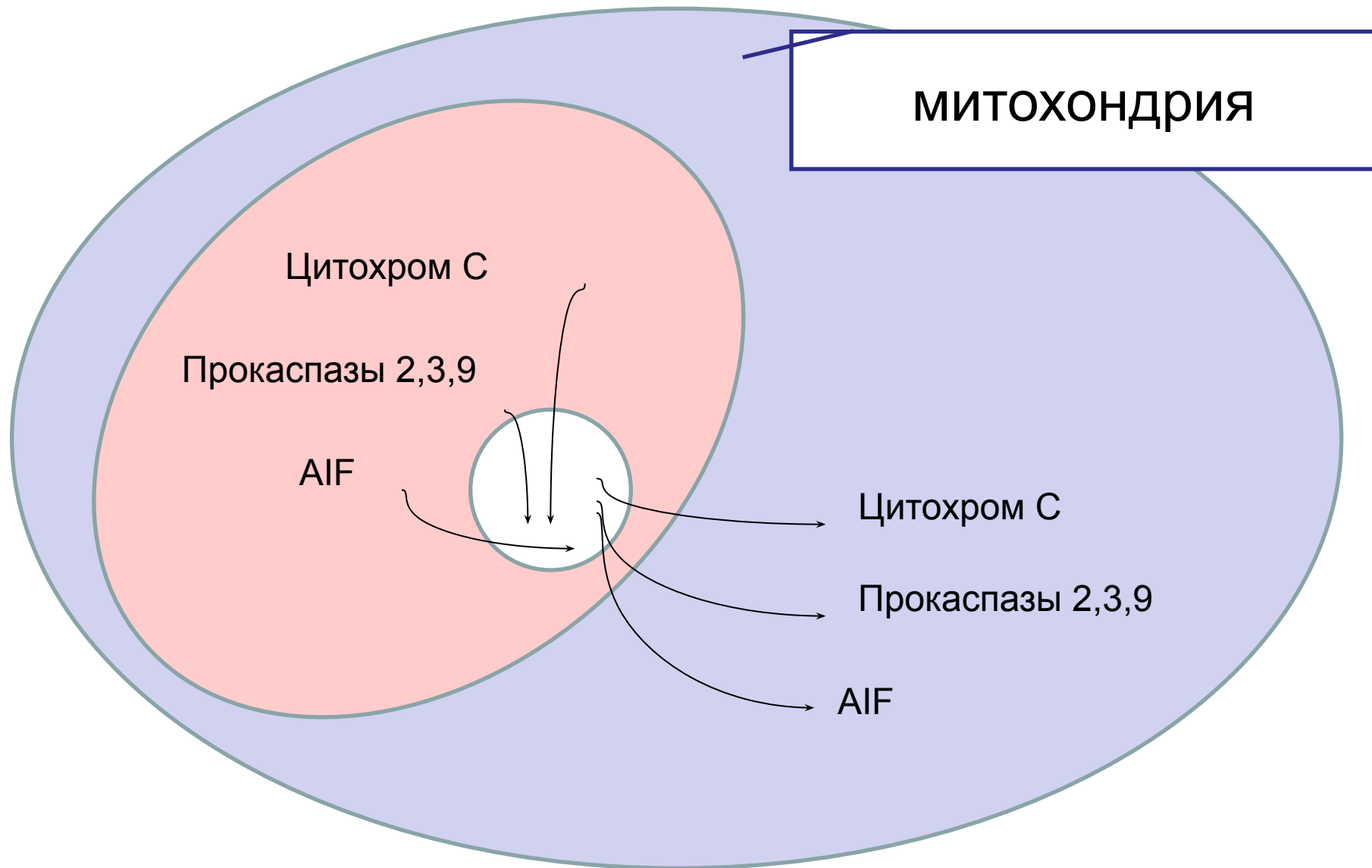
- Рецепторный
- Митохондриальный
- p53-опосредованный
- Перфорин-гранзимовый

Рецепторный путь

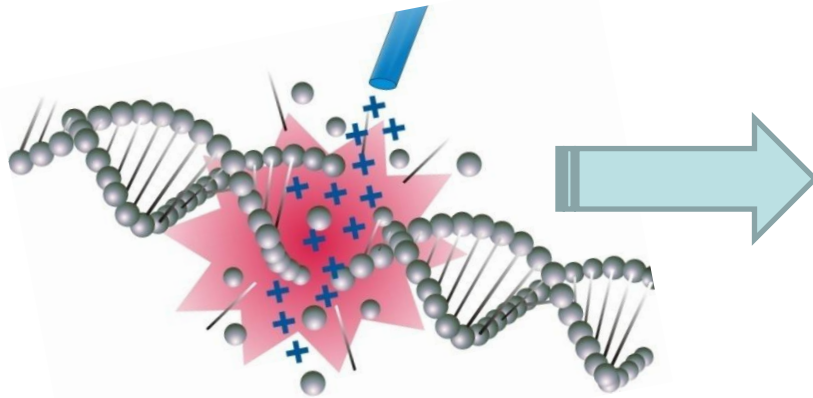




Митохондриальный путь



Р53-опосредованный путь



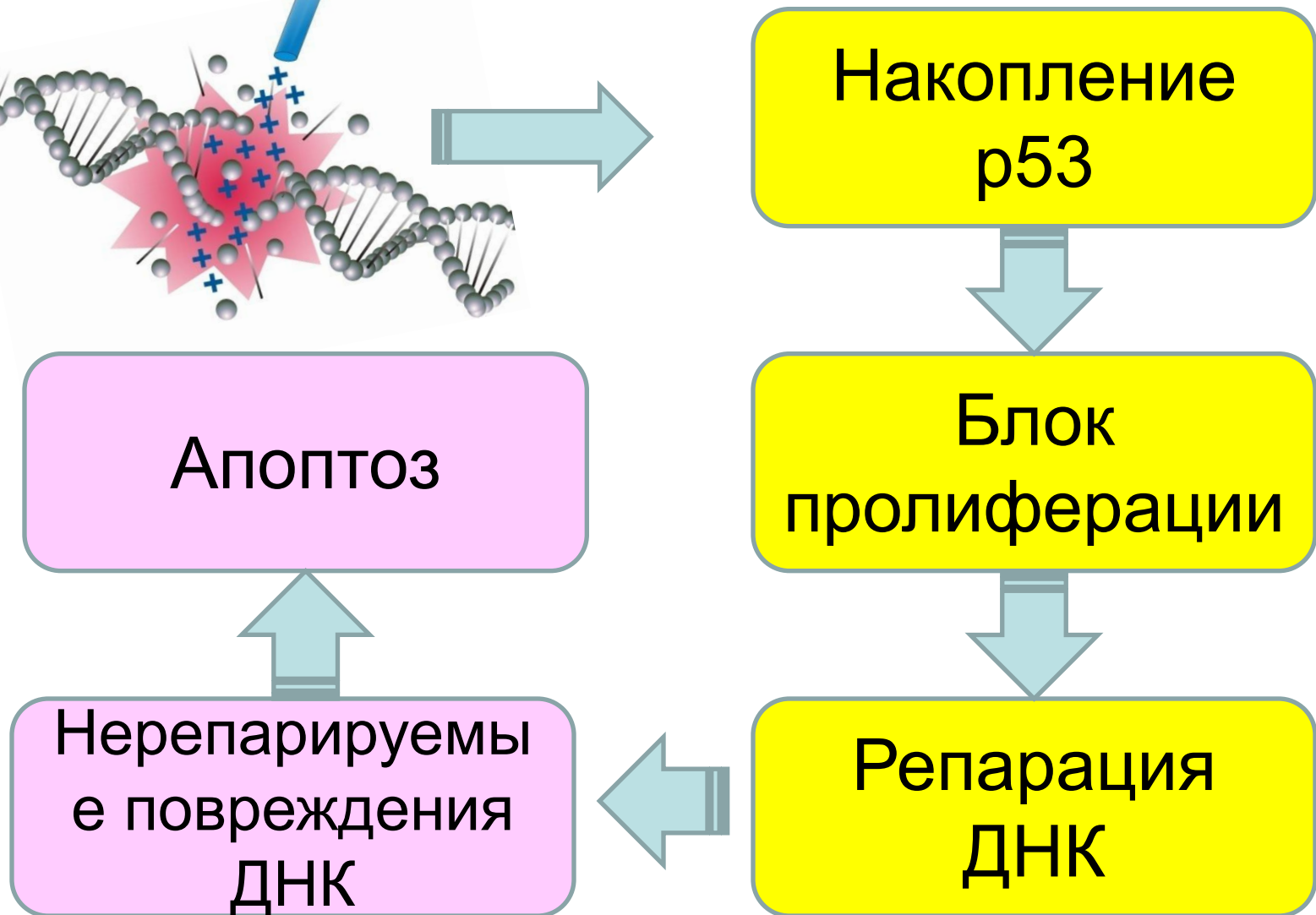
Накопление
p53

Блок
пролиферации

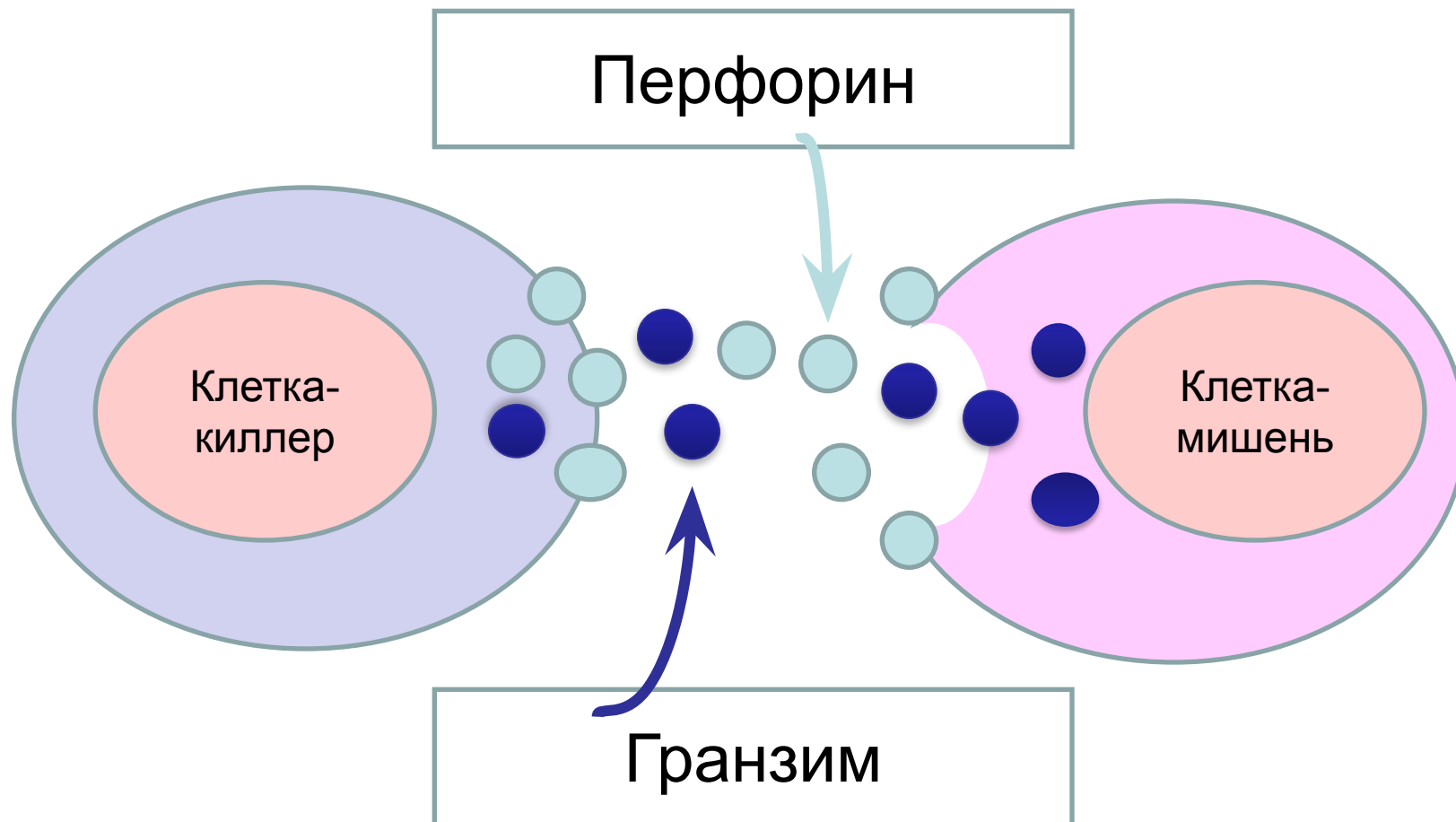
Репарация
ДНК

Апоптоз

Нерепарируемы
е повреждения
ДНК



Перфорин-гранзимовый путь

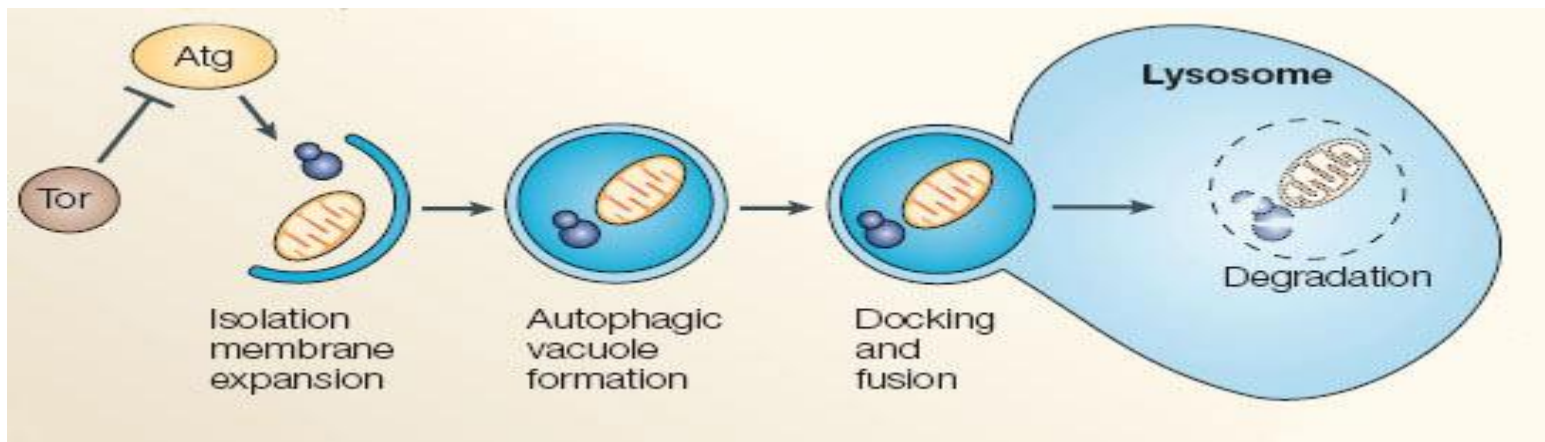


Альтернативные формы
генетически
запрограммированной
гибели клетки

Аутофагия – это процесс, при котором клетка избавляется от «клеточного мусора» – поврежденных органелл и дефектных белков.

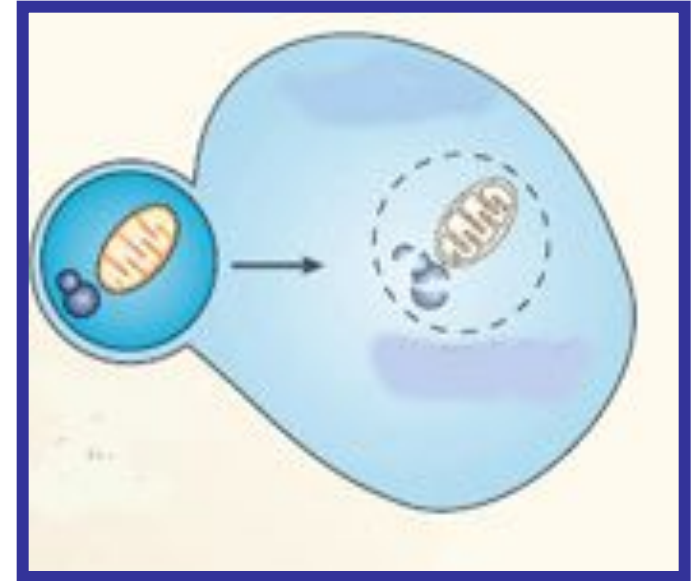
Механизм

- ✦ мечение части клетки, подлежащей удалению
- ✦ обертывание ее мембраной с образованием вакуоли (аутофагосомы)
- ✦ слияние вакуоли с лизосомой (аутофаголизосома) и переваривание



Морфологические отличия от апоптоза:

Наличие многочисленных везикул и вакуолей, содержащих лизируемые компоненты клетки



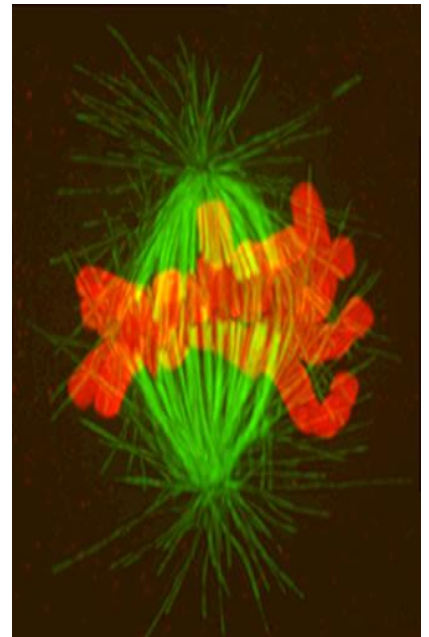
Отсутствие ключевых признаков апоптоза:

- конденсированного хроматина
- разрывов (фрагментов) ДНК

- **PARAPTOSIS (параптоз)** —
околоядерный апоптоз —
характеризуется набуханием ЭПР и
митохондрий клетки при отсутствии
ключевых признаков апоптоза.



-
- **«Митотическая катастрофа»** —
гибель клетки в результате грубых
нарушений митоза.
Характеризуется образованием
микроядер при отсутствии
ключевых признаков апоптоза.



- **ANOIKIS (анойкиз)** — гибель клетки в результате утраты клеточно-матриксных взаимодействий.

«the state of being without a home»
— остаться без дома.



- **SENESCENCE (сенесенс)** — гибель клетки вследствие «одряхления», т.е. при утрате способности отвечать на действие стимулов.

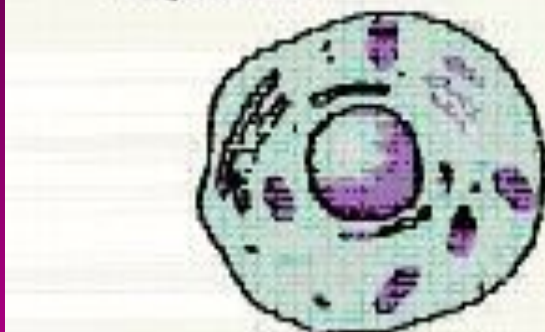
Проявляется повышенной
гранулярностью цитоплазмы,
гиперэкспрессией антимитотического фактора p53



Формы гибели клетки:

- отличаются разнообразием
- определяются природой повреждающего фактора
- определяются характером повреждений

NORMAL



NECROSIS

Apoptotic
body



Phagocyte



APOPTOSIS

Некроз	Апоптоз
Смерть поврежденной клетки	Программированная гибель клетки
Отмечается необратимое прекращение жизнедеятельности, которому предшествует состояние паранекроза и некробиоза	Программа апоптоза запускается информационным сигналом
Является завершающим этапом клеточных дистрофий	Завершается фагоцитозом фрагментов разрушенной клетки
Является следствием действия на клетку высоко патогенных факторов	Наступает в ходе многих естественных процессов и при адаптации клетки к повреждающим факторам

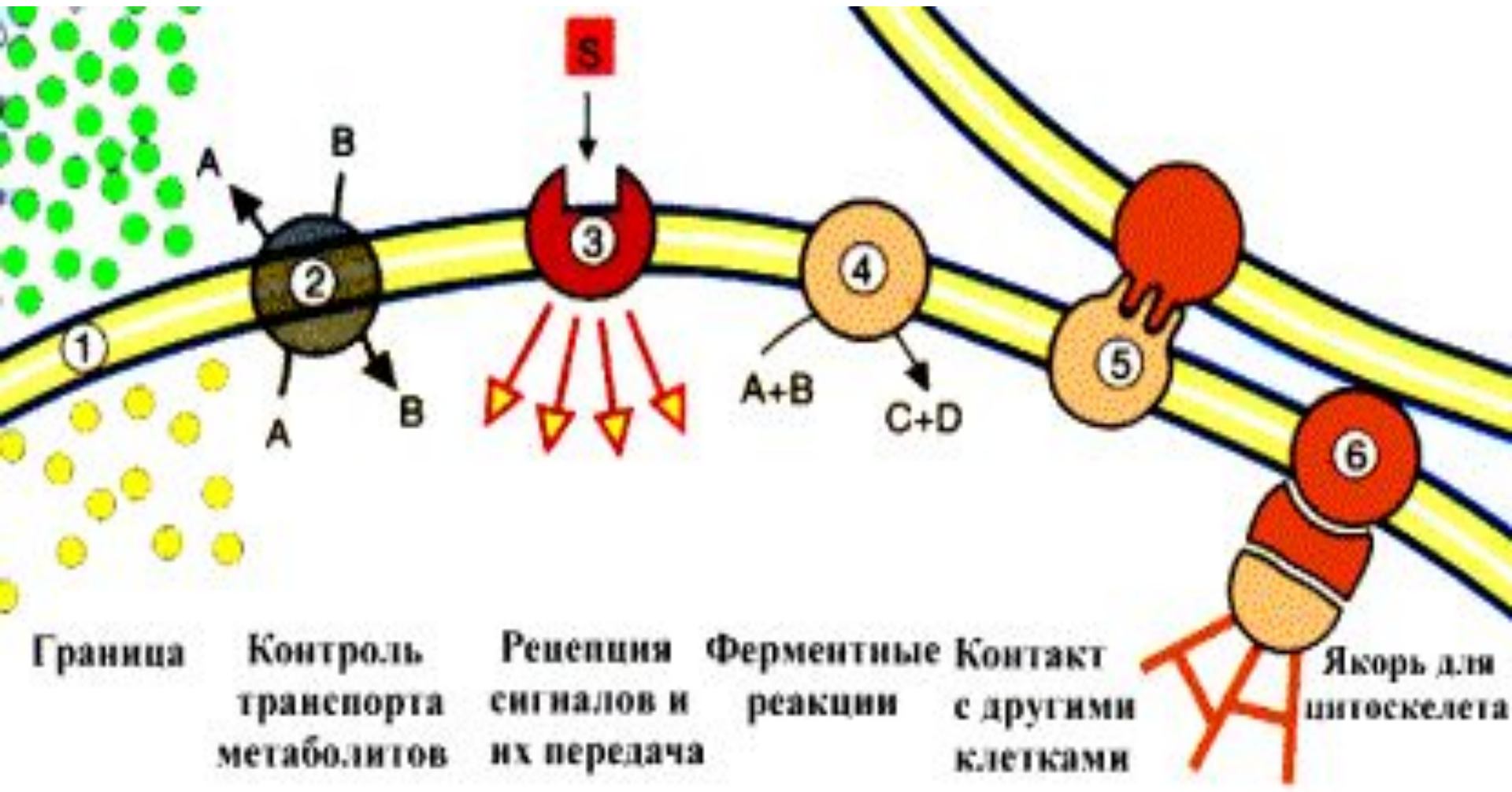
Некроз	Апоптоз
Морфологически отмечается кариопикноз или кариолизис, набухание, сморщивание, кальциноз в митохондриях	Морфологически отмечается конденсация и фрагментация цитоплазмы, конденсация и рексис ядра
При лизисе клетки происходит освобождение содержимого в межклеточное пространство, что сопровождается развитием воспаления	Не сопровождается развитием воспаления
Лизис некр. клетки может происходить под влиянием ферментов лизосом (аутолиз) и фагоцитозом (гетеролизис), без использования энергии	Энергозависимый процесс, требует синтеза белка

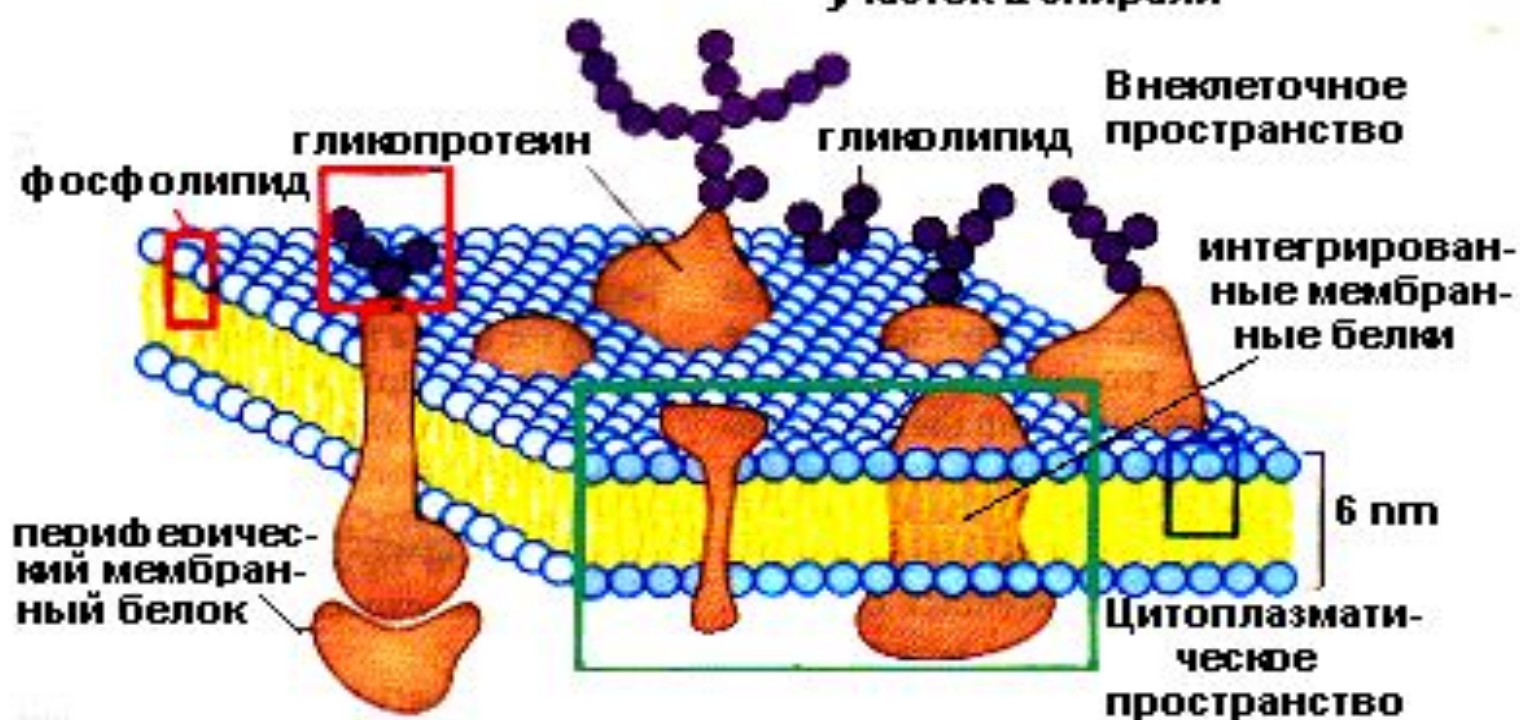
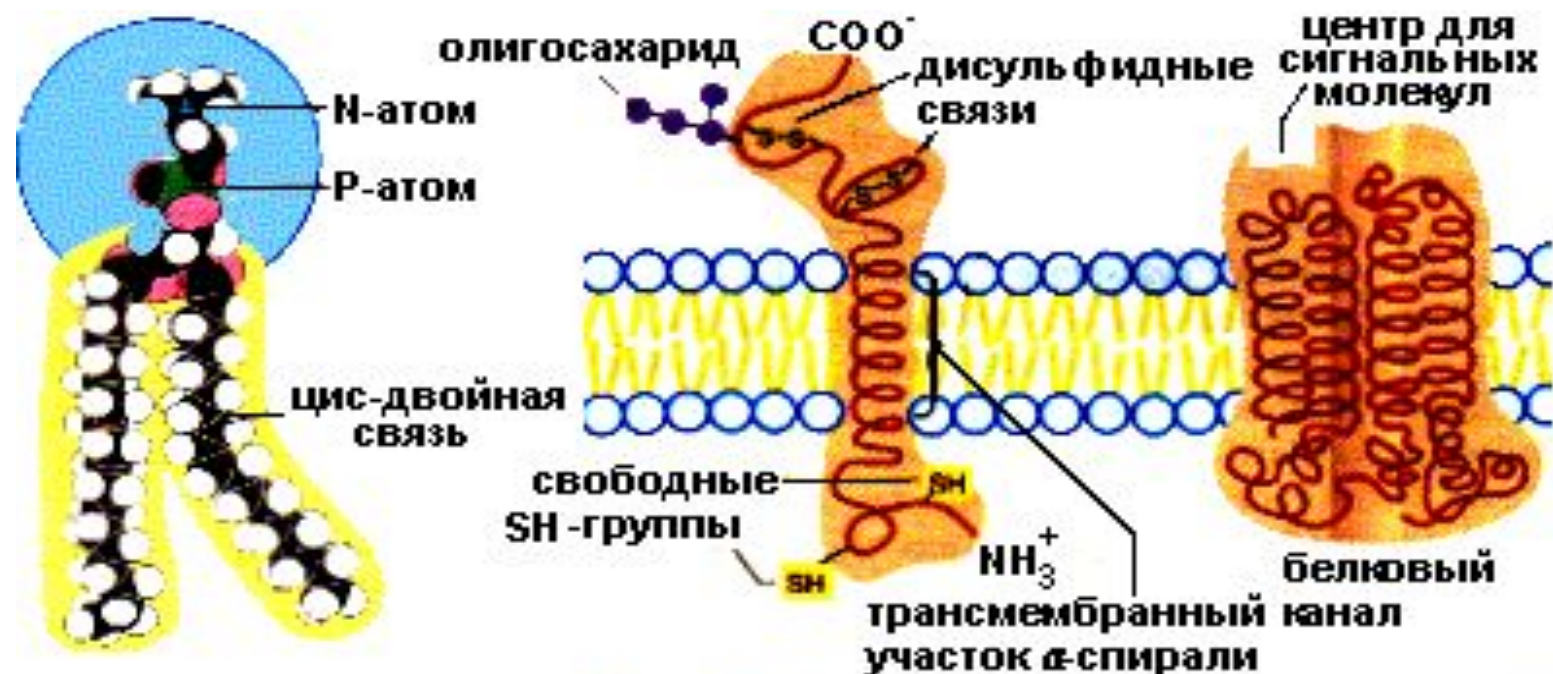
ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

- **Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки**
- **Нарушение энергетического обеспечения процессов, протекающих в клетке**
- **Дисбаланс ионов и жидкости в клетке**
- **Нарушение генетической программы клетки**
- **Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток**

Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки

Функции плазмолеммы





ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНИЯ МЕМБРАН

- Активация ПОЛ
- Активация мембранных фосфолипаз и других гидролаз
- Осмотическое (механическое) повреждение мембран
- Адсорбция на липидном слое крупномолекулярных комплексов, в том числе иммунное повреждение

АКТИВАЦИЯ ПОЛ

1. Избыточное образование свободных радикалов (действие ионизирующей радиации, ультрафиолетовых лучей, химических соединений (тяжелые металлы, CCl_4 , фосфор, гербициды, пестициды) гипероксия, стресс, гипервитаминоз Д)
2. Нарушение функционирования антиоксидантных систем клетки (наследственное и приобретенное)



ПРООКСИДАНТЫ

- Вит Д, НАДФН₂, НАДН₂,
- продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов, металлы с переменной валентностью



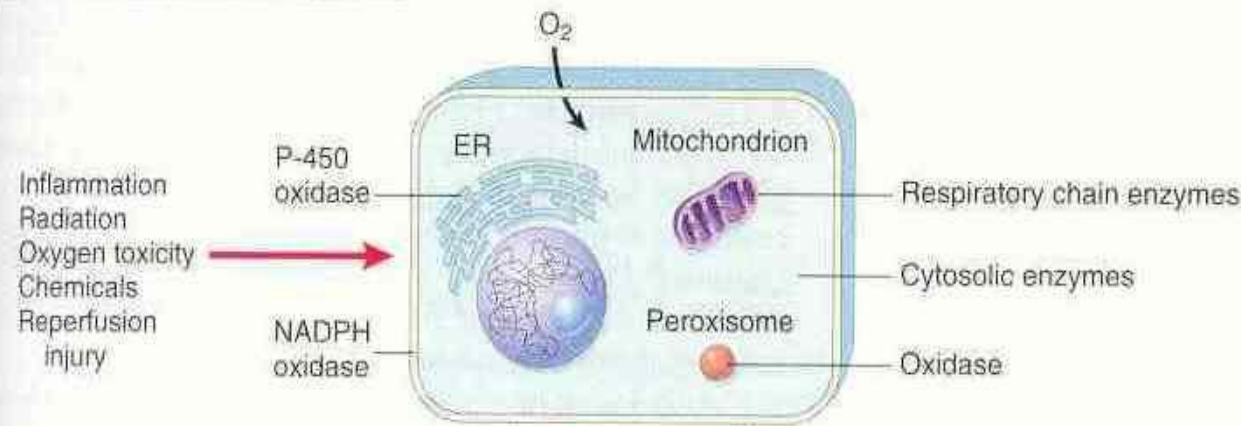
АНТИОКСИДАНТЫ

- СОД, каталаза,
- глутатионпероксидаза, вит. Е,
- белки, содержащие SH-группы,
- глутатион, цистеин, церулоплазмин, трансферин



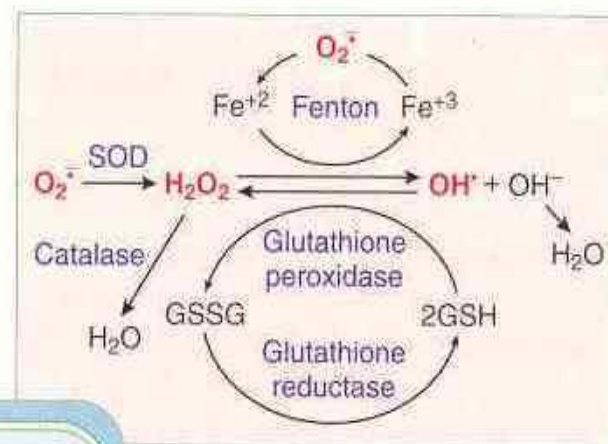
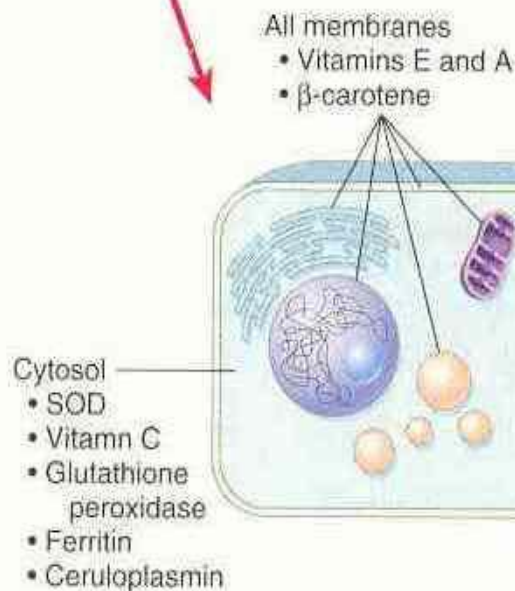
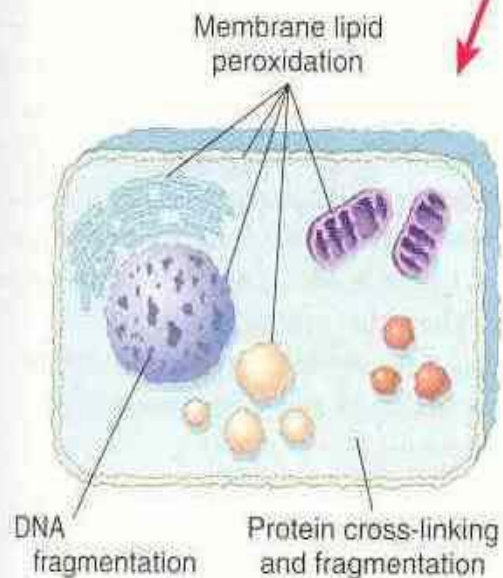
ПОЛ

A. FREE RADICAL GENERATION



Reactive oxygen species:
 $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , $OH^{\cdot}$

Reactive oxygen species:
 $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , $OH^{\cdot}$

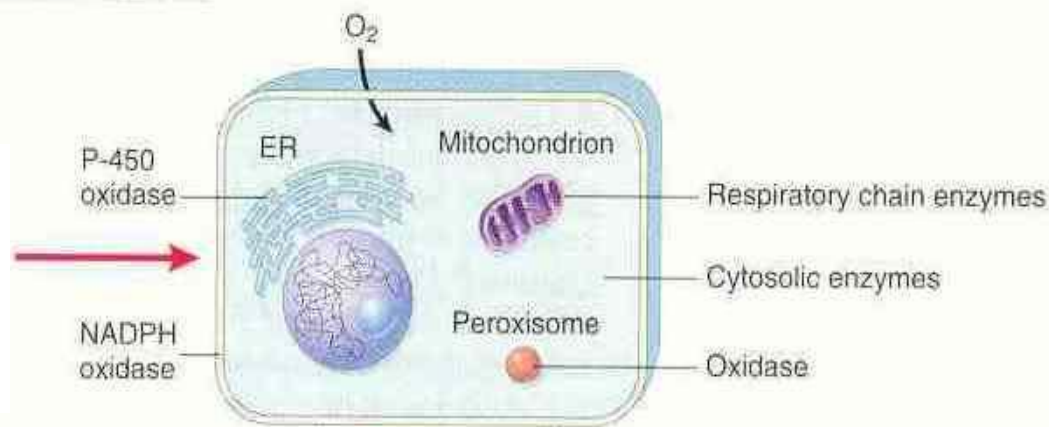


B. CELL INJURY BY FREE RADICALS

C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS - NO CELL INJURY

А) Образование свободных радикалов

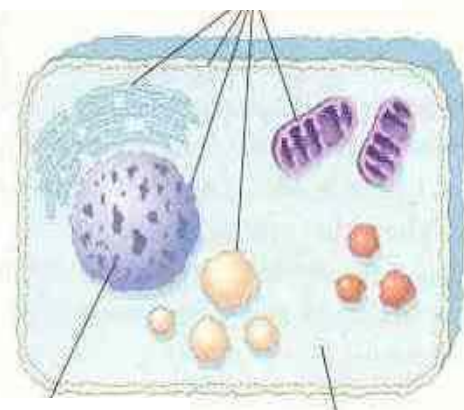
Воспаление
Радиация
Химические
агенты
Реперфузия



Reactive oxygen
species:
 $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , $OH^{\cdot}$

Reactive oxygen
species:
 $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , $OH^{\cdot}$

Пероксидное окисление
мембран

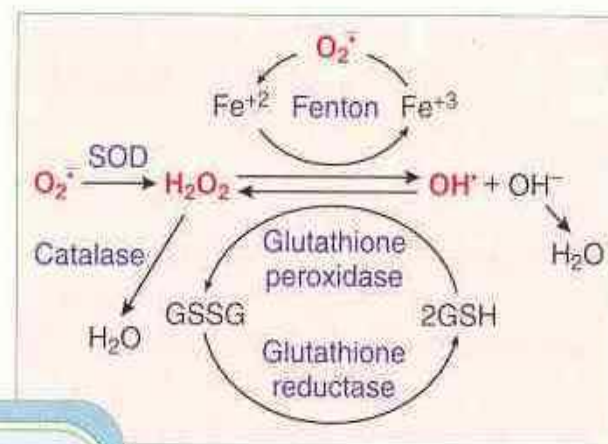
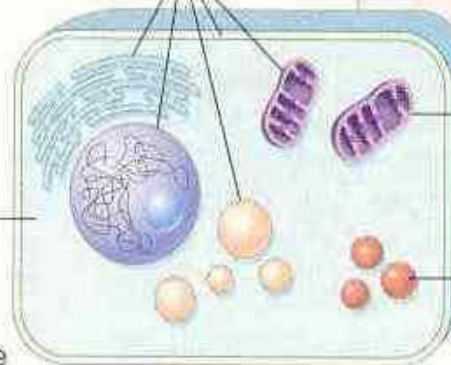


Фрагментация
ДНК

Разрушение белков

All membranes
• Vitamins E and A
• β -carotene

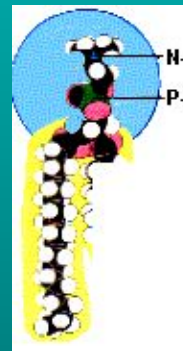
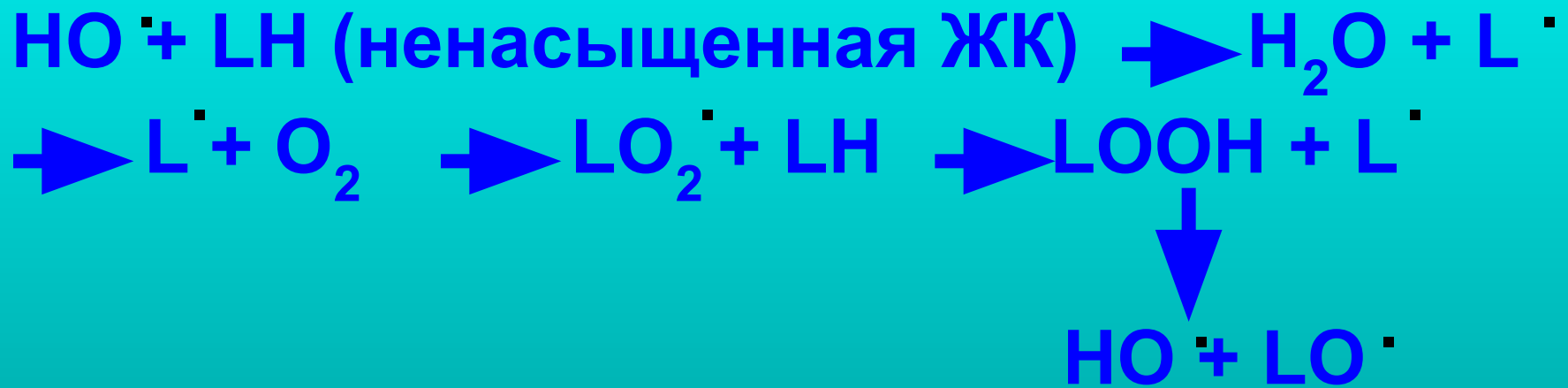
Cytosol
• SOD
• Vitamin C
• Glutathione
peroxidase
• Ferritin
• Ceruloplasmin

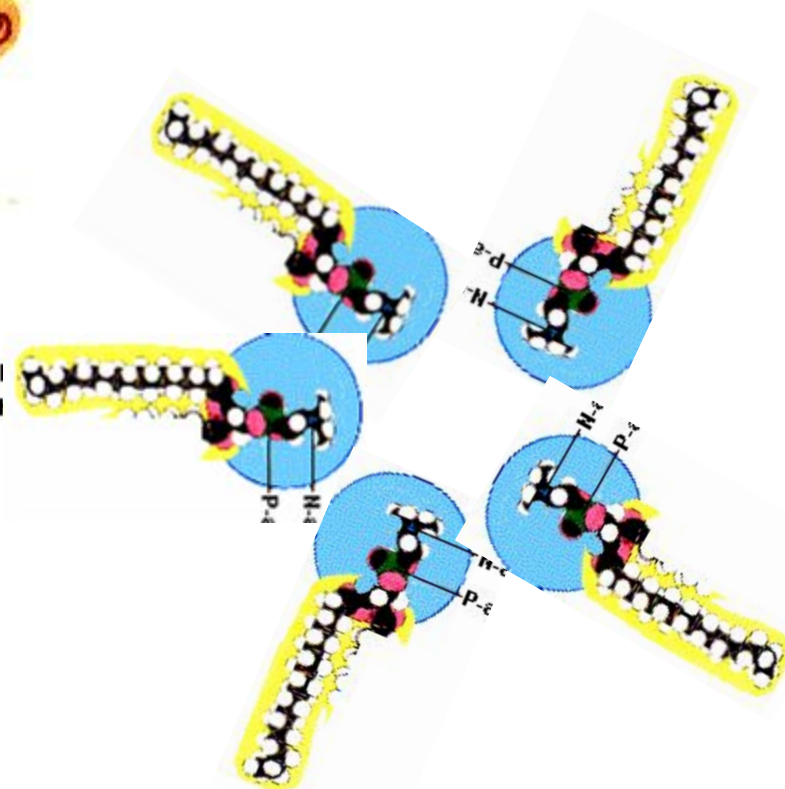
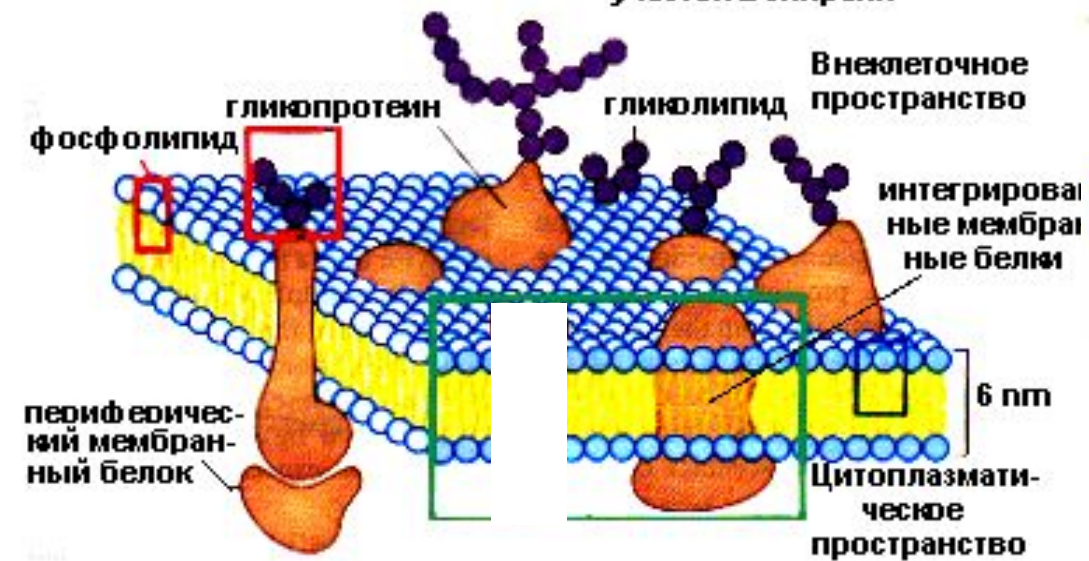
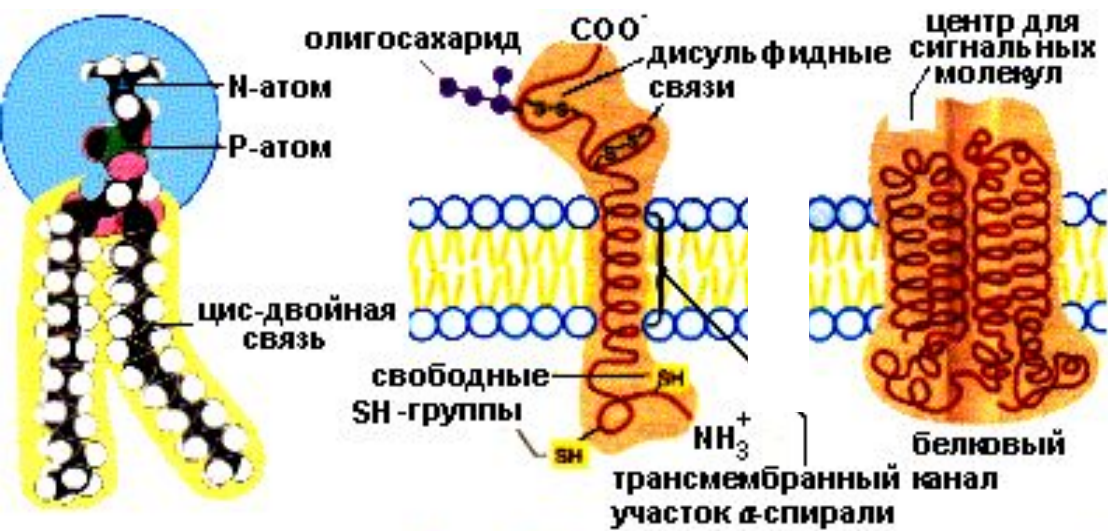


В) Повреждение клетки свободными радикалами

С) Антиоксидантная защита клетки

Цепная реакция перекисного окисления липидов







Изменение физико-химических свойств,
биохимического состава и структуры
мембран клеток, разрушение
нуклеиновых кислот, инаktivация
сульфгидрильных групп белков,
подавление процессов окислительного
фосфорилирования

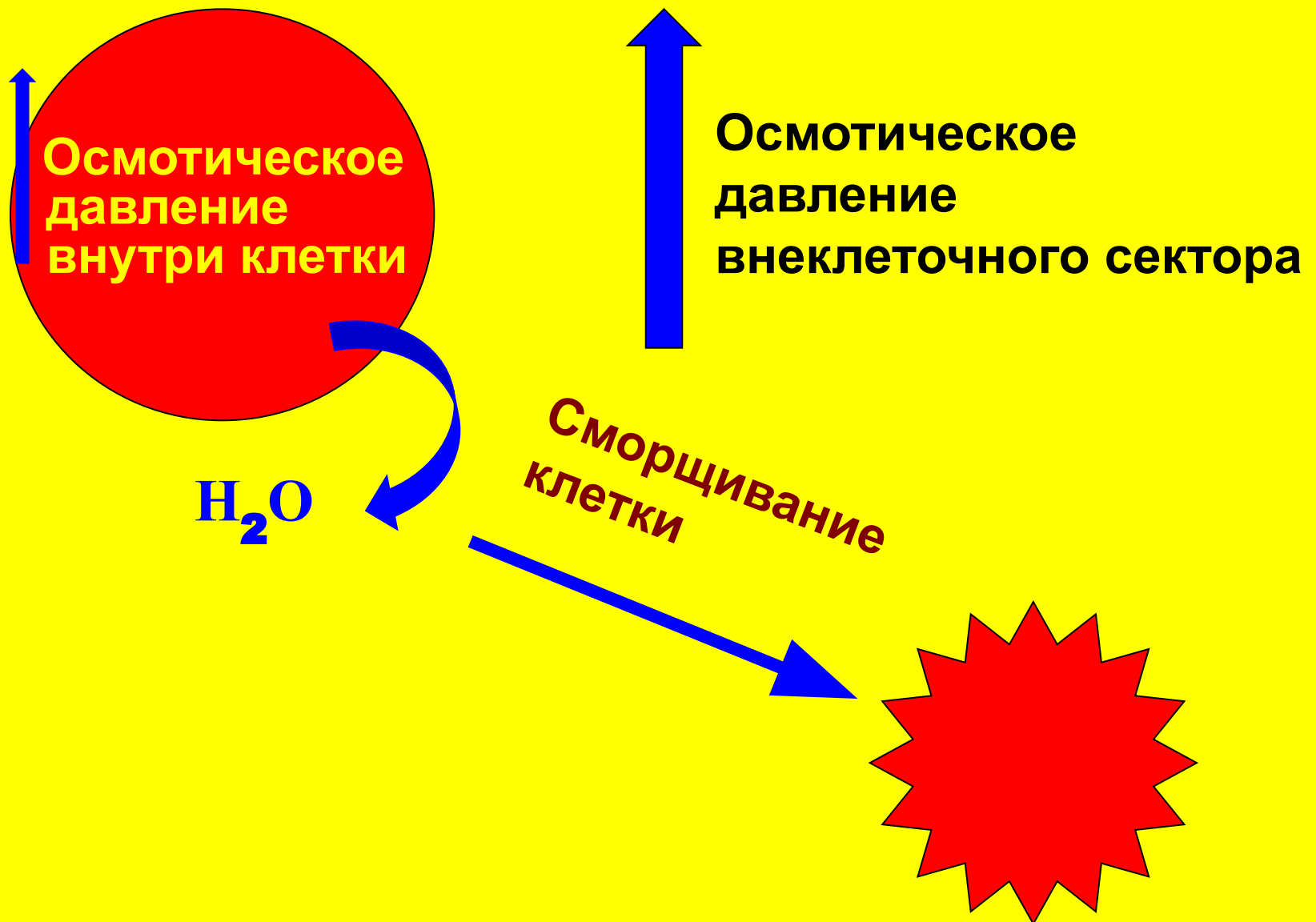
АКТИВАЦИЯ МЕМБРАННЫХ ФОСФОЛИПАЗ И ДРУГИХ ГИДРОЛАЗ

- **ишемия**
- **яды змей, пауков, укусы пчел**
- **увеличение содержания кальция в клетке**
- **повышение проницаемости лизосомальных мембран**



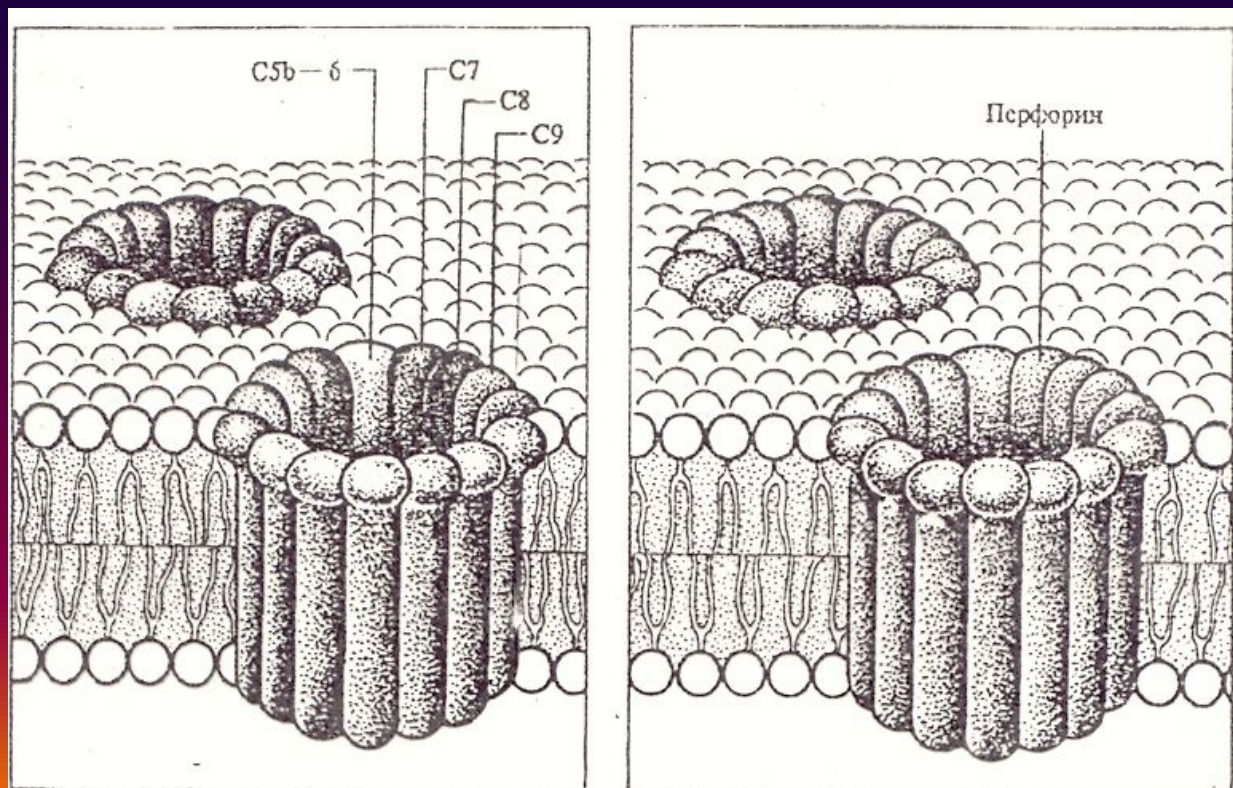
**разрушение фосфолипидов мембран,
цитоскелета клетки**

ОСМОТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН





Адсорбция крупномолекулярных комплексов



ИММУННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МЕМБРАН

Причины:

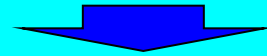
- взаимодействие антител с рецепторами на поверхности мембран
- образование иммунных комплексов
- активация компонентов комплемента
- активация лимфоцитов-киллеров
- активация макрофагов



- комплекс с C5 по C9 компонентов комплемента, белок лимфоцитов-киллеров перфорин → образование каналов в мембране
- лизосомальные ферменты, свободные радикалы кислорода

Последствия повреждения мембран

□ Повышение проницаемости



Нарушение барьерной функции, гиперферментемия, ионный дисбаланс, увеличение сорбционной способности, развитие аутоиммунных процессов

- Нарушение рецепторной функции
- Нарушение процессов ионного транспорта и выработки энергии
- Нарушение мембранного потенциала покоя и потенциала действия → нарушение генерации и передачи электрических импульсов
- Нарушение клеточного метаболизма и развитие внутриклеточного ацидоза

ИОННЫЙ ДИСБАЛАНС

Причины

- Повреждение мембран
- Энергетический дефицит



↓ мембранного
потенциала

↑ Росм.

отек клетки

K^{+}

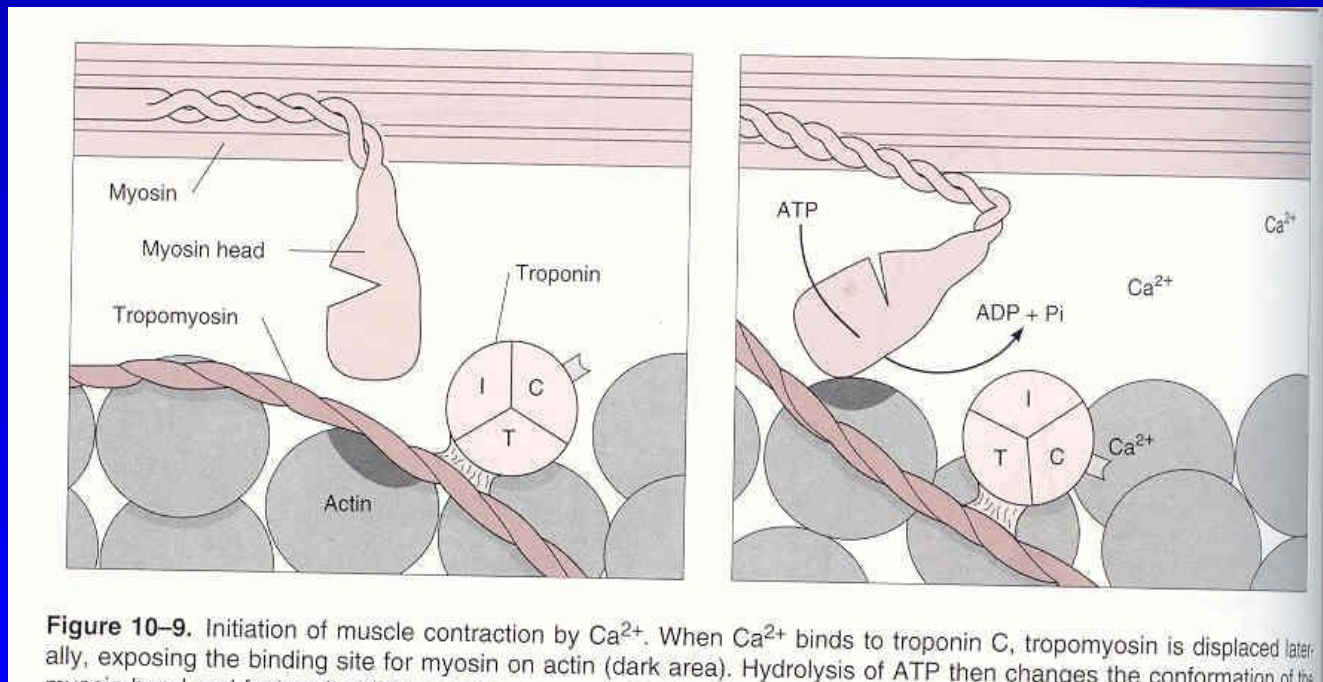
Na^{+}, Ca^{++}

H_2O

Гиперкалиемиия

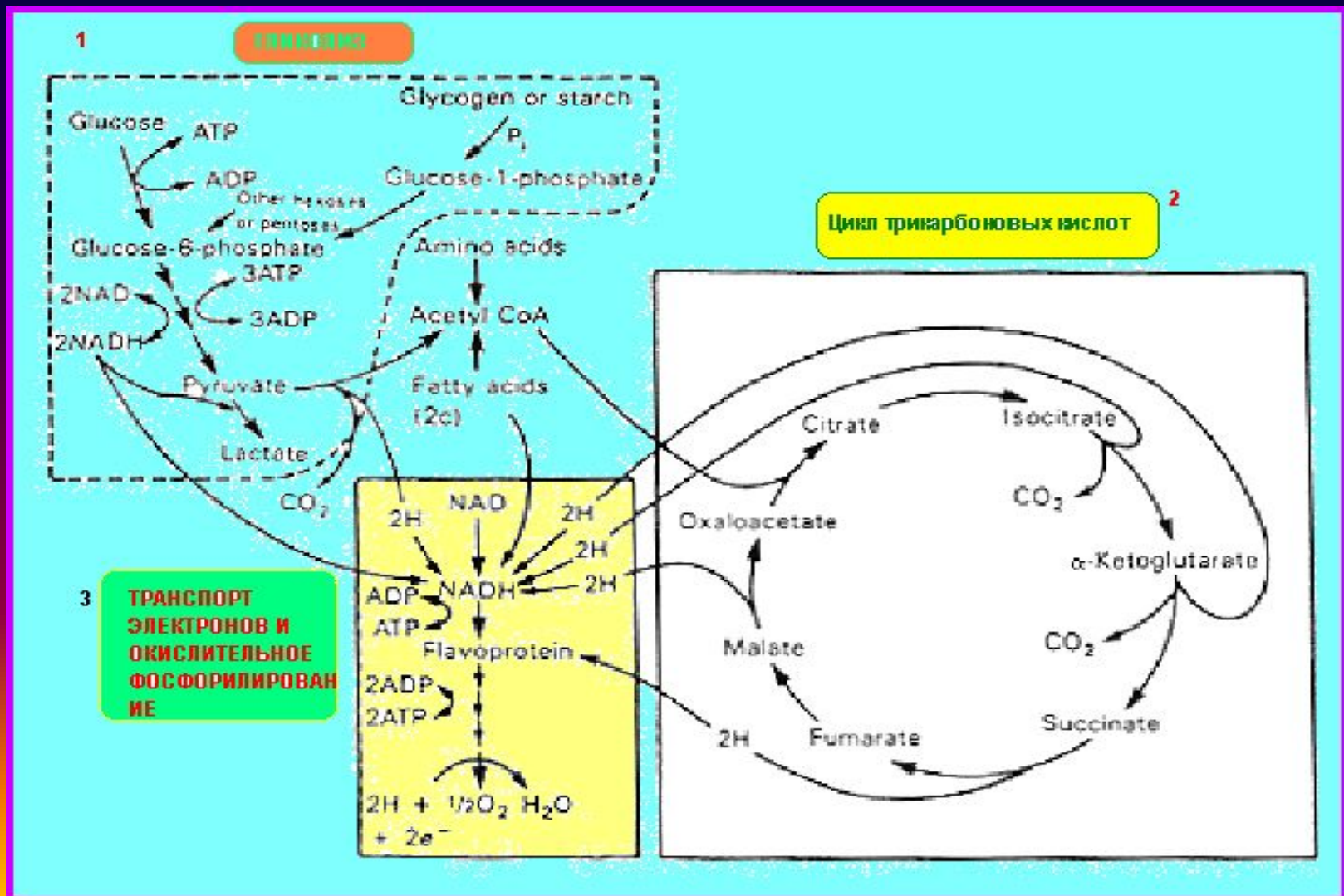
Последствия увеличения кальция в клетке

- Активация мембранных фосфолипаз, кальцийзависимых протеаз
- разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях
- стойкое сокращение миофибрилл (контрактуры)
- снижение адренореактивности



НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ В КЛЕТКЕ

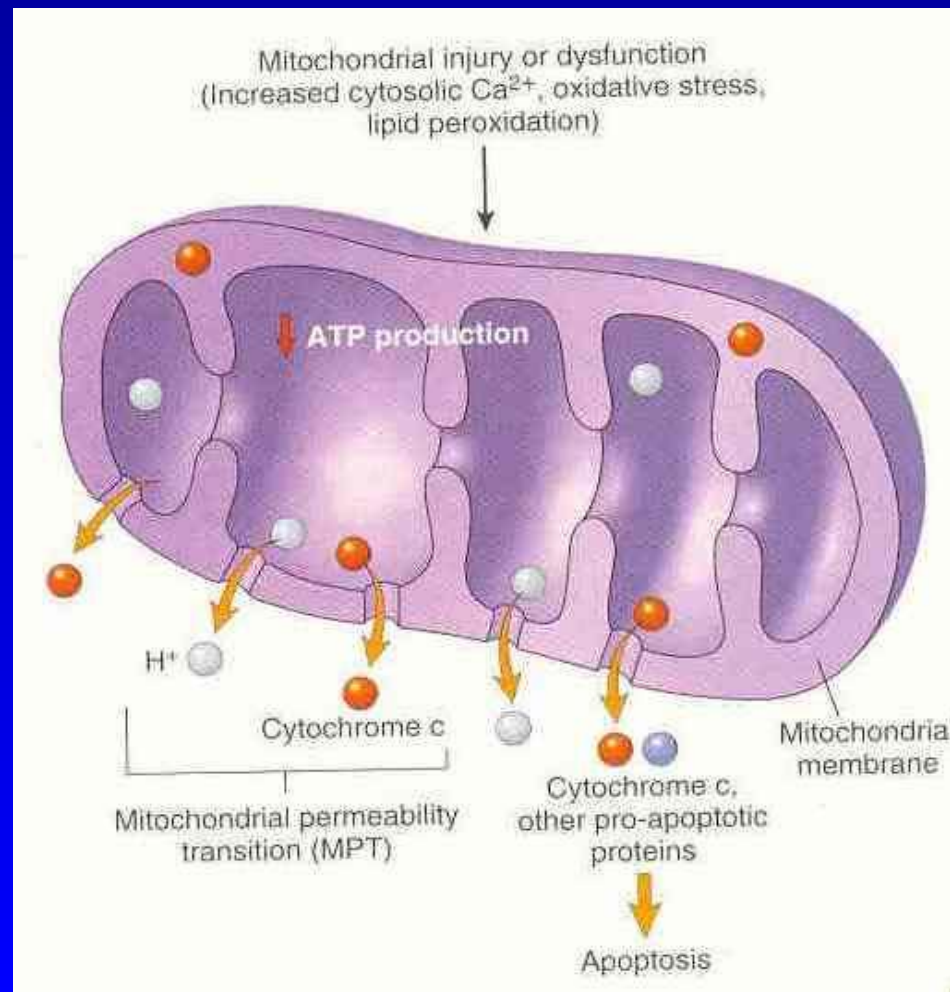
а) Снижение процессов ресинтеза АТФ



□ Дефицит кислорода или субстратов
метаболизма

□ Повреждение митохондрий

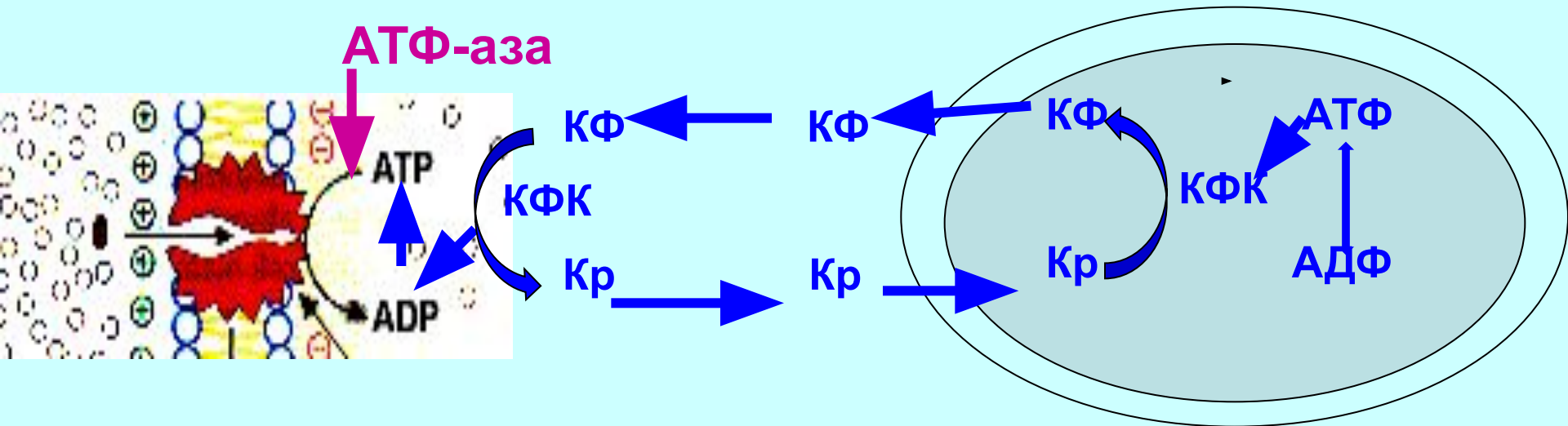
□ Снижение активности ферментов тканевого
дыхания



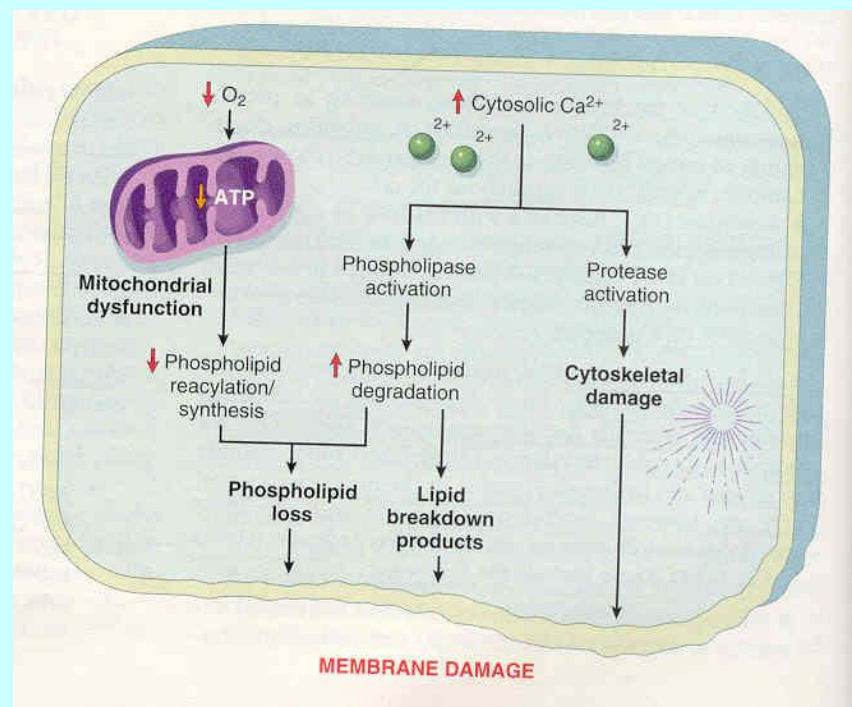
б) Нарушение внутриклеточного транспорта энергии АТФ

в) Нарушение использования энергии АТФ

МИТОХОНДРИЯ



Последствия энергетического дефицита



ЗАЩИТНО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ

- Ограничение функциональной активности клетки**
- Активация анаэробного гликолиза**
- Интенсификация ресинтеза АТФ в неповрежденных митохондриях**
- Активация ферментов транспорта и утилизации АТФ**
- Повышение синтеза антиоксидантных ферментов**
- Активация механизмов репарации компонентов мембран**

- Активация микросомального окисления в гепатоцитах
- Активация буферных систем
- Активация синтеза ферментов системы детоксикации
- Активация синтеза цитокинов (интерферонов)
- Активация синтеза белков «теплового шока»
- Гиперплазия и гипертрофия субклеточных структур

- **БТШ являются многофункциональными клеточными регуляторами, которые синтезируются при любом повреждении клетки. Впервые они были обнаружены в клетках дрозофил, подвергшихся тепловому воздействию. В зависимости от молекулярной массы и функции выделяют четыре группы БТШ.**

1.БТШ (высокомо- лекулярные) - 80 кДа	Предупреждают избыточное стимулирование клетки гормонами в условиях стресса
2. БТШ – 70 кДА	Сопровождают белковые молекулы в различные отсеки клетки и к месту образования макромолекулярных комплексов, что предохраняет белки цитоплазмы и ядра от агрегации и денатурации Мигрируют в ядро, связываются с хроматином и ядрышком → предохраняют эти белки от мутаций и обеспечивают условия для работы систем репарации. В цитоплазме взаимодействуют с микротрубочками и микрофиламентами и стабилизируют цитоскелет клетки.

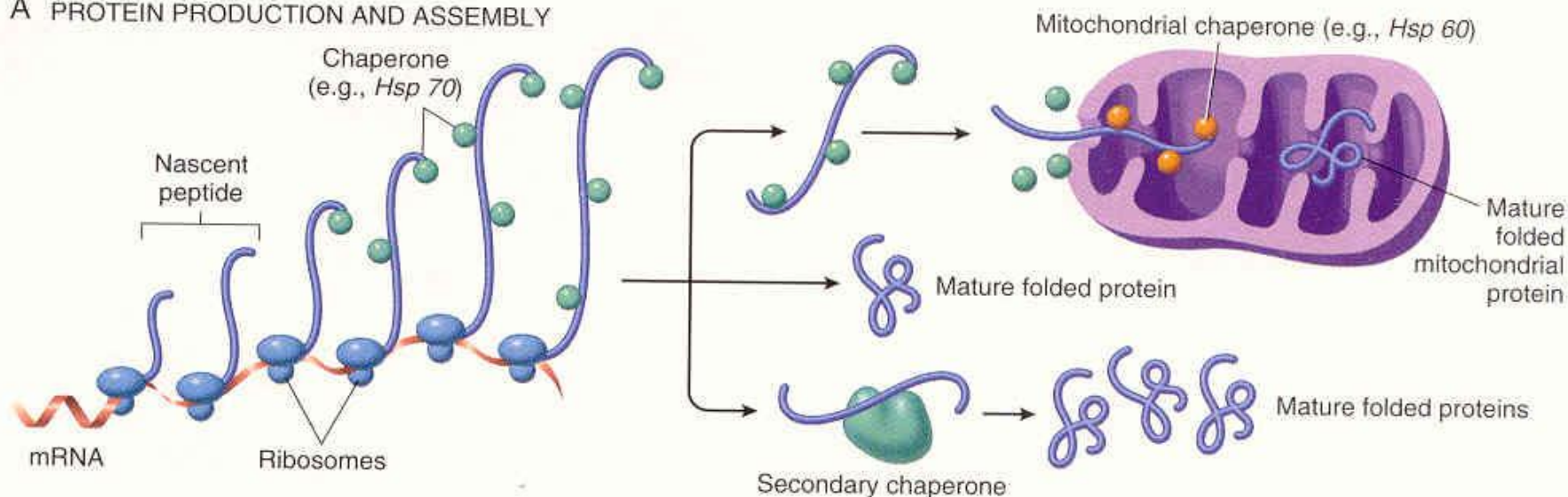
3. БТШ - 15-30 кДа

Взаимодействуют с хроматином ядра и оказывают действие на осуществление клеточного цикла, повышают устойчивость клетки к некрозу.

4. БТШ - 8,5-12 кДа, убиквитины - белки маркеры апоптоза (ubiquitous - вездесущий)

Являются рецепторами для специфических протеаз. Убиквитация необходима для устранения денатурированных белков или запуска апоптоза.

A PROTEIN PRODUCTION AND ASSEMBLY



B REPAIR OF PROTEIN DAMAGE

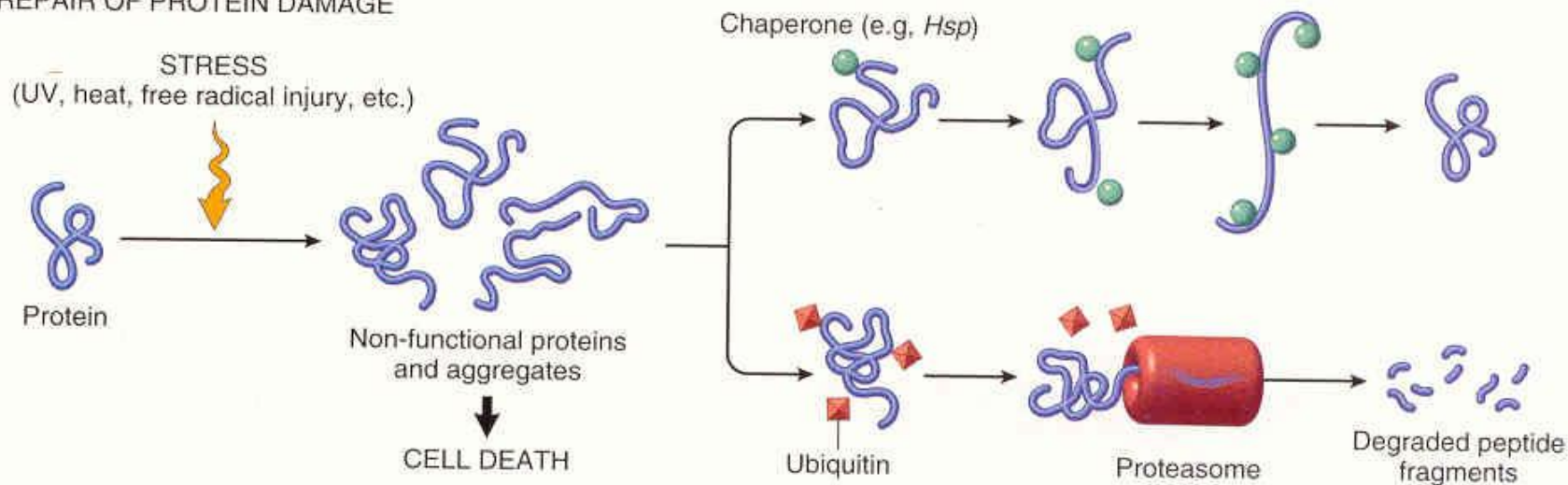


FIGURE 1-39 Mechanisms of protein folding and the role of chaperones. *A*, Chaperones, such as heat shock proteins (Hsp), protect unfolded or partially folded protein from degradation and guide proteins into organelles. *B*, Chaperones repair misfolded proteins; when this process is ineffective, proteins are targeted for degradation in the proteasome, and if misfolded proteins accumulate they trigger apoptosis.