

Дисциплина: «Патофизиология»

Автор: Герасимова Людмила Ивановна,
К.М.Н., доцент

✉: gerasimova@petrsu.ru

Общая патология клетки (часть II)

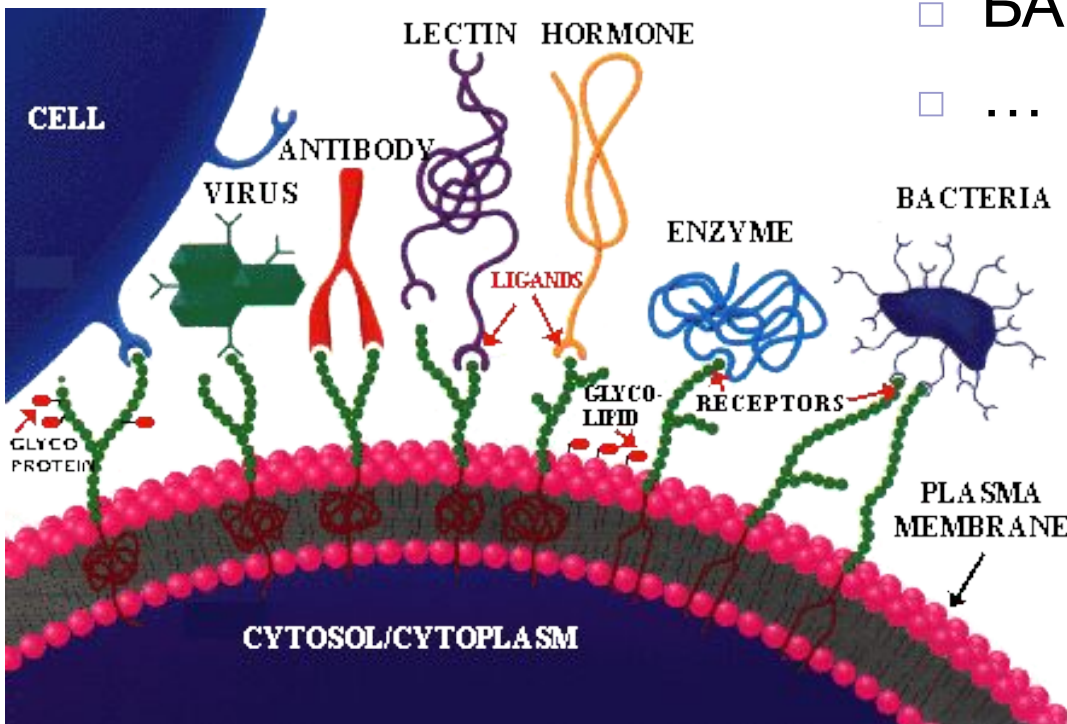
Нарушения функции клеточных рецепторов

Ключевые понятия темы

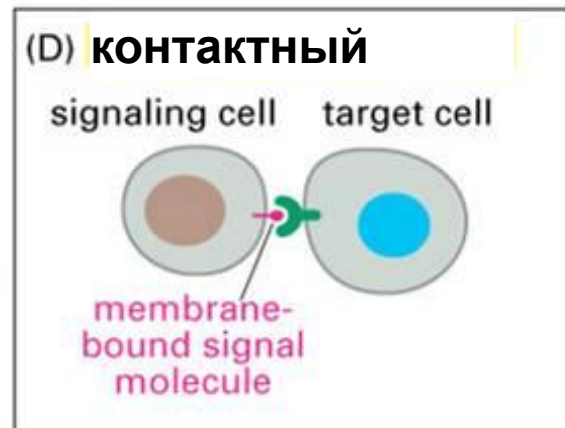
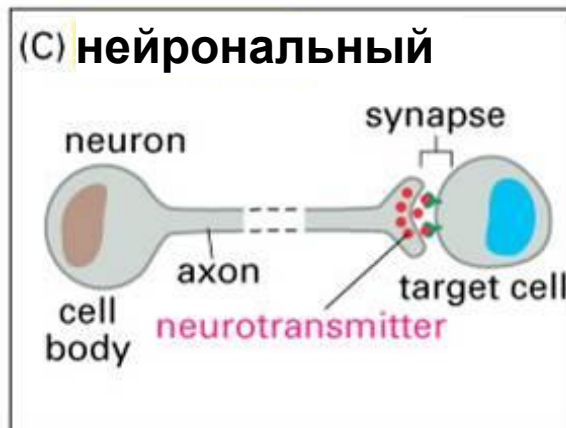
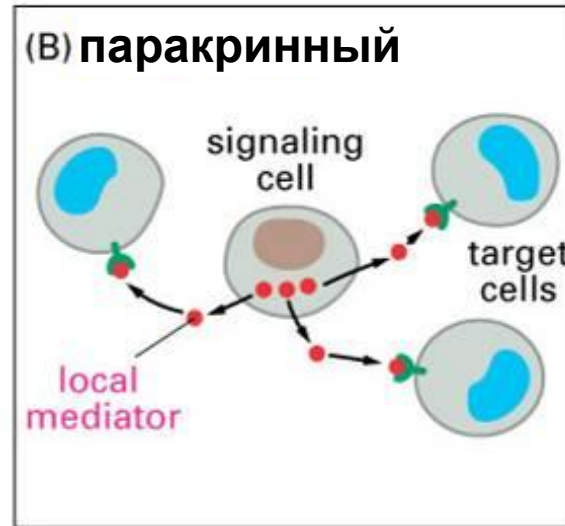
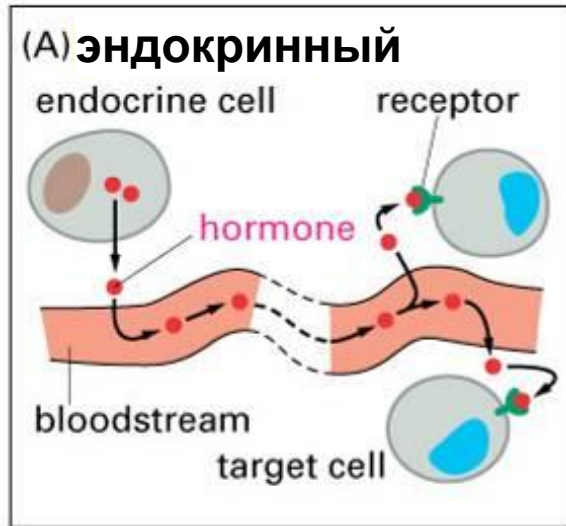
- Клеточные рецепторы, механизмы передачи сигналов
- Причины и последствия нарушения функции клеточных рецепторов
- Нарушения генетической программы клетки, значение в патологии
- Апоптоз – программируемая клеточная гибель
- Сравнение некроза и апоптоза

Внеклеточные сигналы:

- факторы роста,
- цитокины,
- нейротрансмиттеры или гормоны
- БАВ
- ...

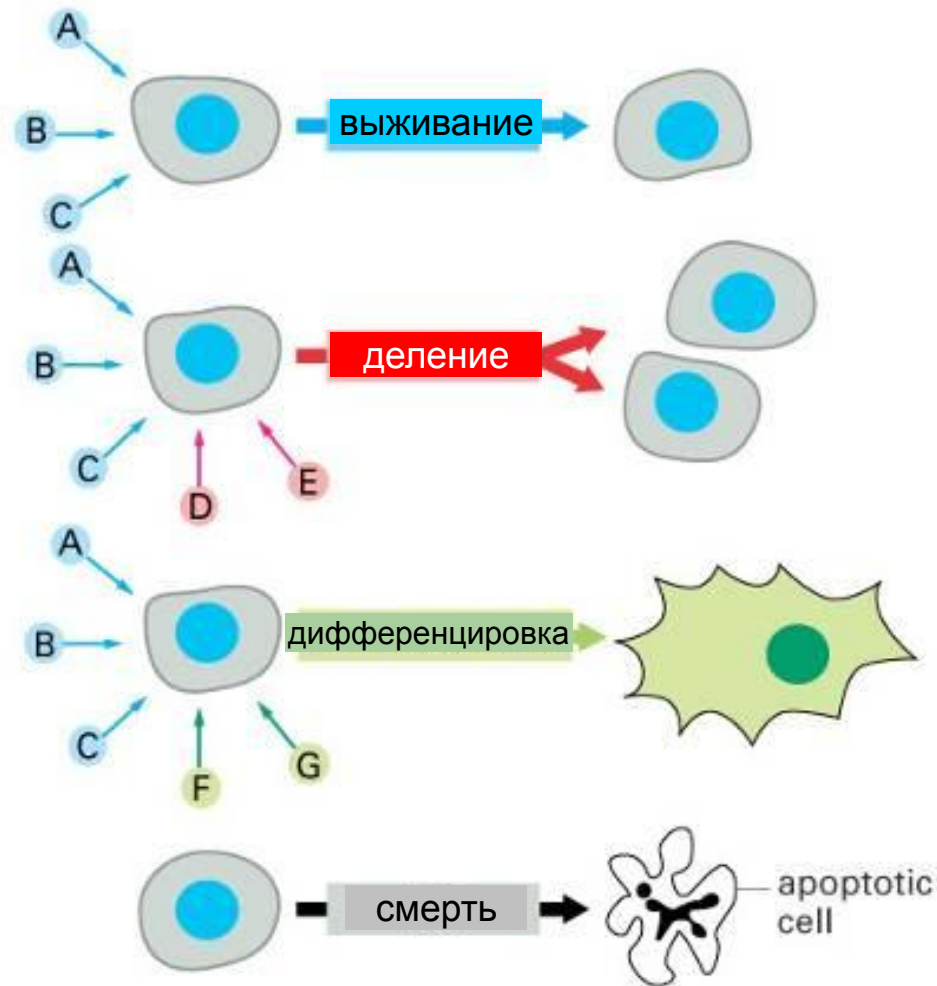


Механизмы влияния на клетку

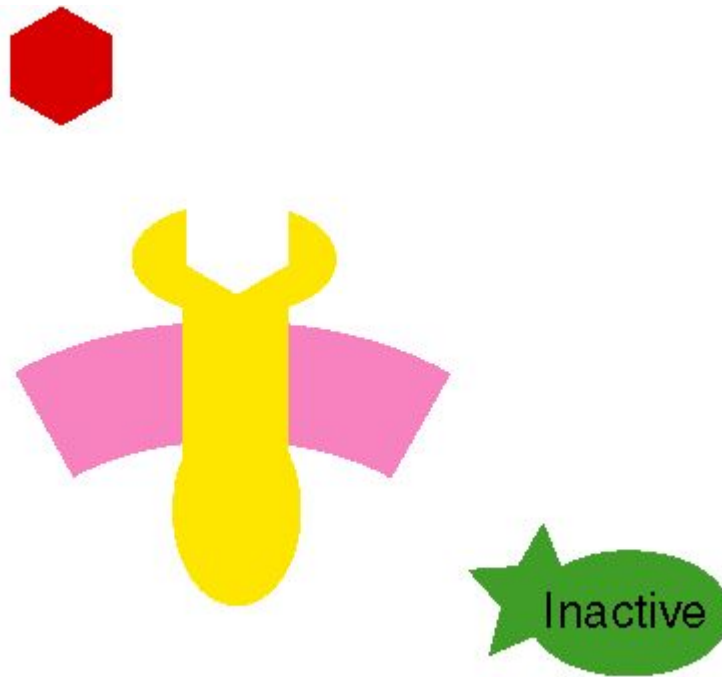


- Клетка получает информацию из внешней среды с помощью рецепторов и изменяет свою жизнедеятельность в зависимости от конкретных условий:

- Изменение функции
- Секреция
- Пролиферация
- Дифференцировка
- Апоптоз



Принцип действия рецептора, встроенного в мембрану



Рецепторная часть

Коммуникаторная часть

Каталитическая

*Внутриклеточные посредники
(вторичные мессенджеры):*

цАМФ

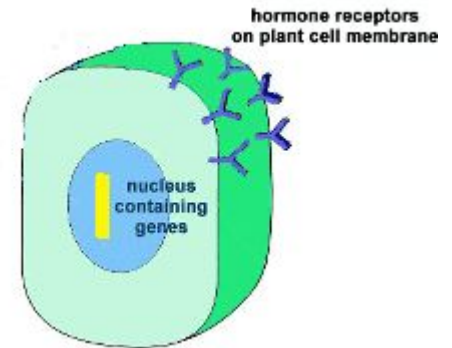
цГМФ

G-белок

...

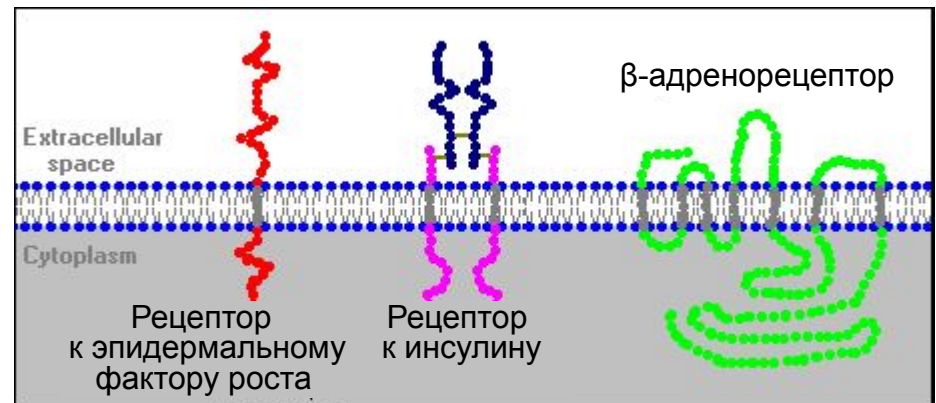
Механизмы нарушения рецепции клеток

- Генетический дефект биосинтеза рецептора
 - Сахарный диабет
 - Несахарный диабет
 - Карликовость
 - Снижение чувствительности к андрогенам
 - Гирсутизм
 - ...
- Изменение свойств рецепторов (конформация, блок лигандами, в т. ч. антителами, изменение окружения – ионный дисбаланс, □ / □ рН, модификация липидного слоя)
 - Сахарный диабет
 - Изменение чувствительности к катехоламинам при стрессе
 - Лекарственные препараты: миметики / блокаторы
- Пострецепторные изменения (□ / □ передача рецепторного сигнала)
 - Действие токсинов (холерный вибрион усиливает образование цАМФ → секреция воды → диарея)
 - Пермиссивное действие гормонов (глюкокортикоиды по отношению к катехоламинам)
 - ...



Последствия нарушения рецепторной функции клетки

- Изменение жизнедеятельности клетки (гипофункция / гиперфункция органа)
- Атрофия
- Гибель клетки путем **апоптоза** возникает при стимуляции FAS-рецепторов ФНО- α , недостатке действия цитокинов, гормонов.



Общая патология клетки (часть II)

Нарушения генетической программы клетки



Нарушения генетической программы клетки

■ Причины – **мутации**, возникающие спонтанно или под действием мутагенных факторов.

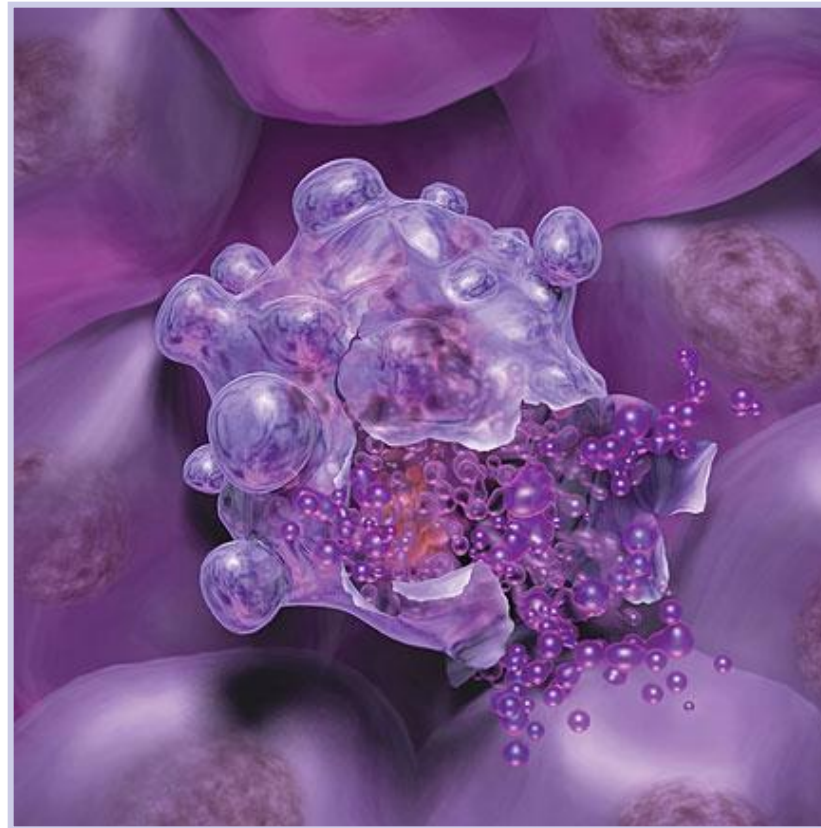
- *физические факторы*: ионизирующее и ультрафиолетовое излучения;
- *химические вещества*: производные бензола, лекарственные вещества;
- *биологические факторы*: вирусы.



Расстройство жизнедеятельности клетки при изменении генетической программы

- Нарушения образования белка (структурного / фермента) → **моногенные болезни**
- **Онкогенез** (нарушение клеточного цикла, экспрессия онкогенов, депрессия антионкогенов ...)
- **Апоптоз** – программированная смерть клеток

Апоптоз – генетически программируемая энергозависимая форма гибели клеток



Физиологическая роль апоптоза

- В период эмбриогенеза и гистогенеза устранение клеточных популяций происходит путем апоптоза;
- Во взрослом организме механизм апоптоза служит для регуляции баланса между появляющимися и гибнущими клетками (гемопоэтические клетки, половые клетки);
- Защитная роль апоптоза заключается в устранении мутантных клеток, клеток пораженных вирусом.

Физиологические регуляторы апоптоза

■ Цитокины

- интерлейкины,
- фактор некроза опухоли,
- интерфероны,
- колониестимулирующие факторы,
- ростовые факторы
- ...

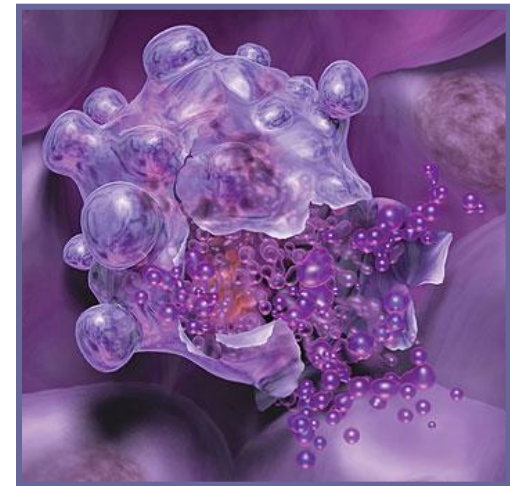
■ Гормоны

- глюкокортикоиды,
- половые,
- гипофизарные гормоны
- ...

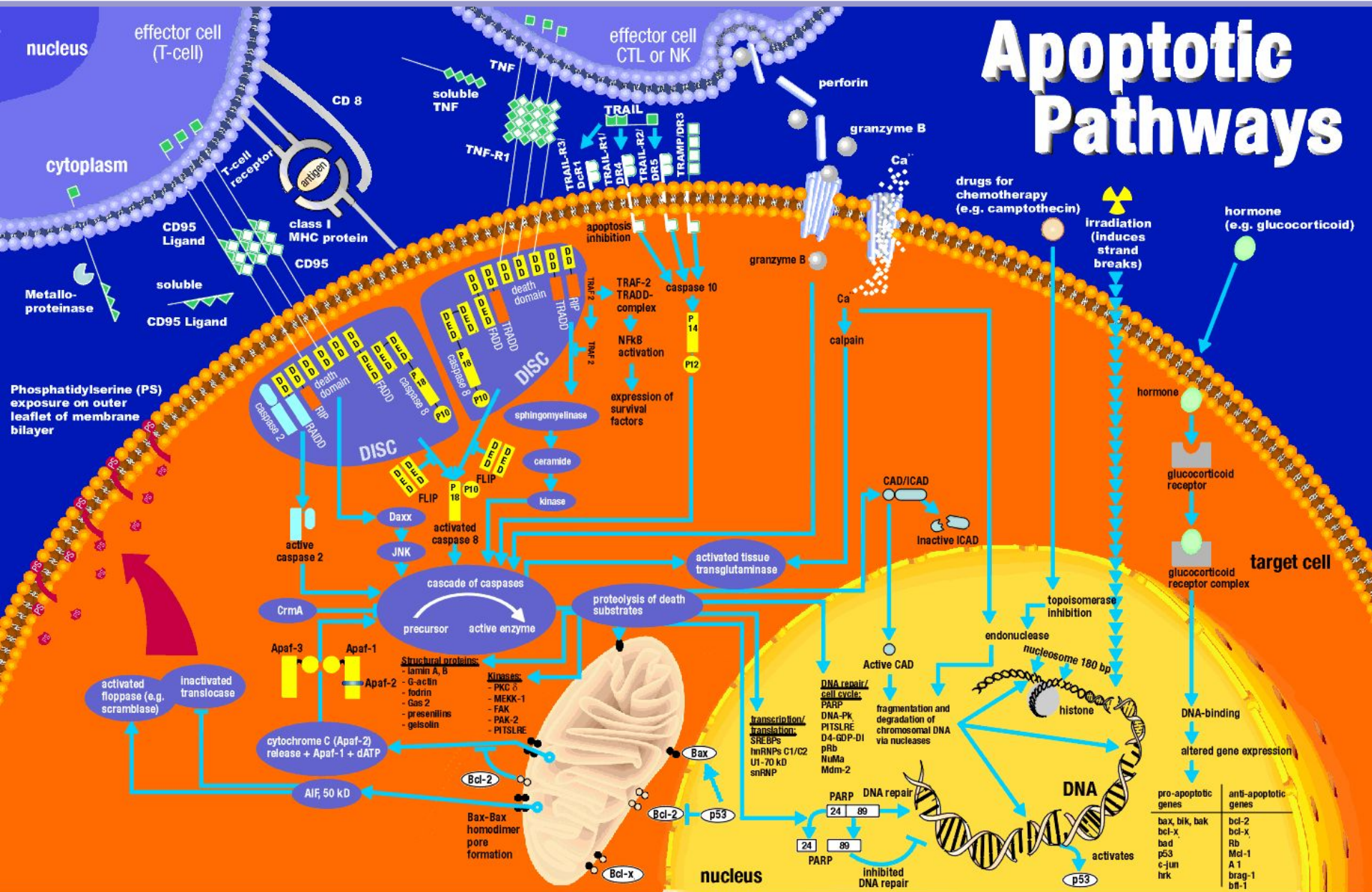
Влияние регуляторов может быть различным:

стимулирующим или подавляющим.

Это зависит от типа клетки, стадии её дифференцировки и функционального состояния.



Apoptotic Pathways



Механизм апоптоза

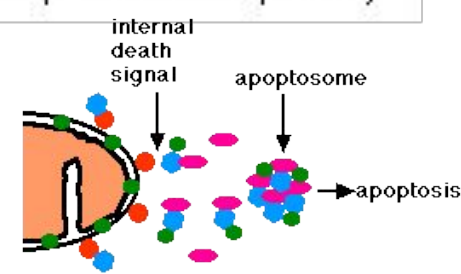
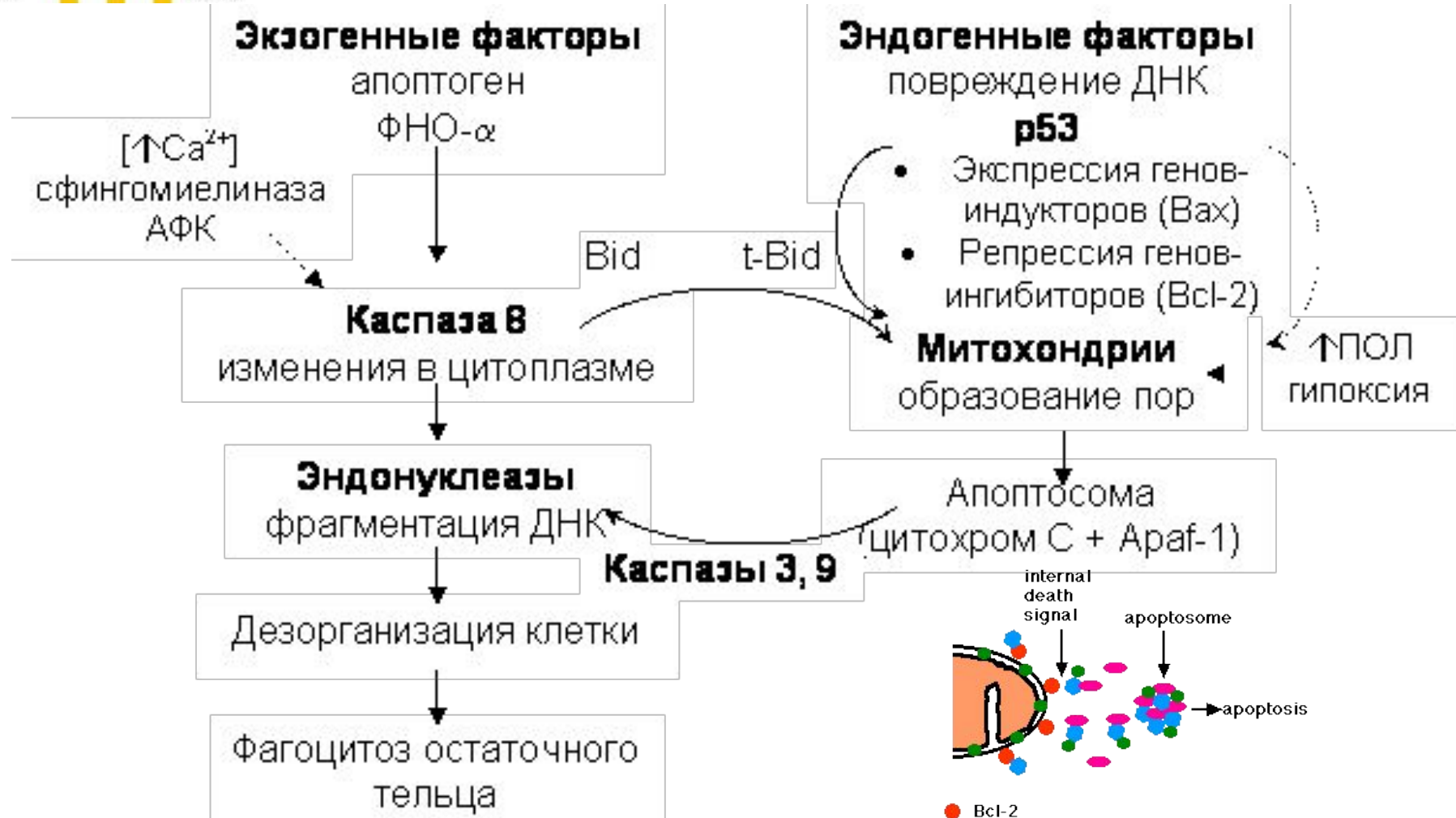
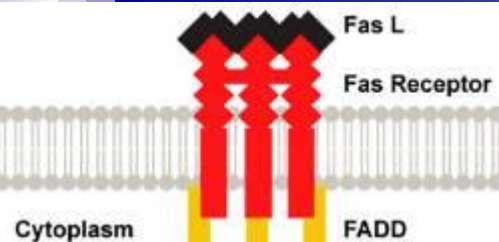


Агенты, инициирующие апоптоз

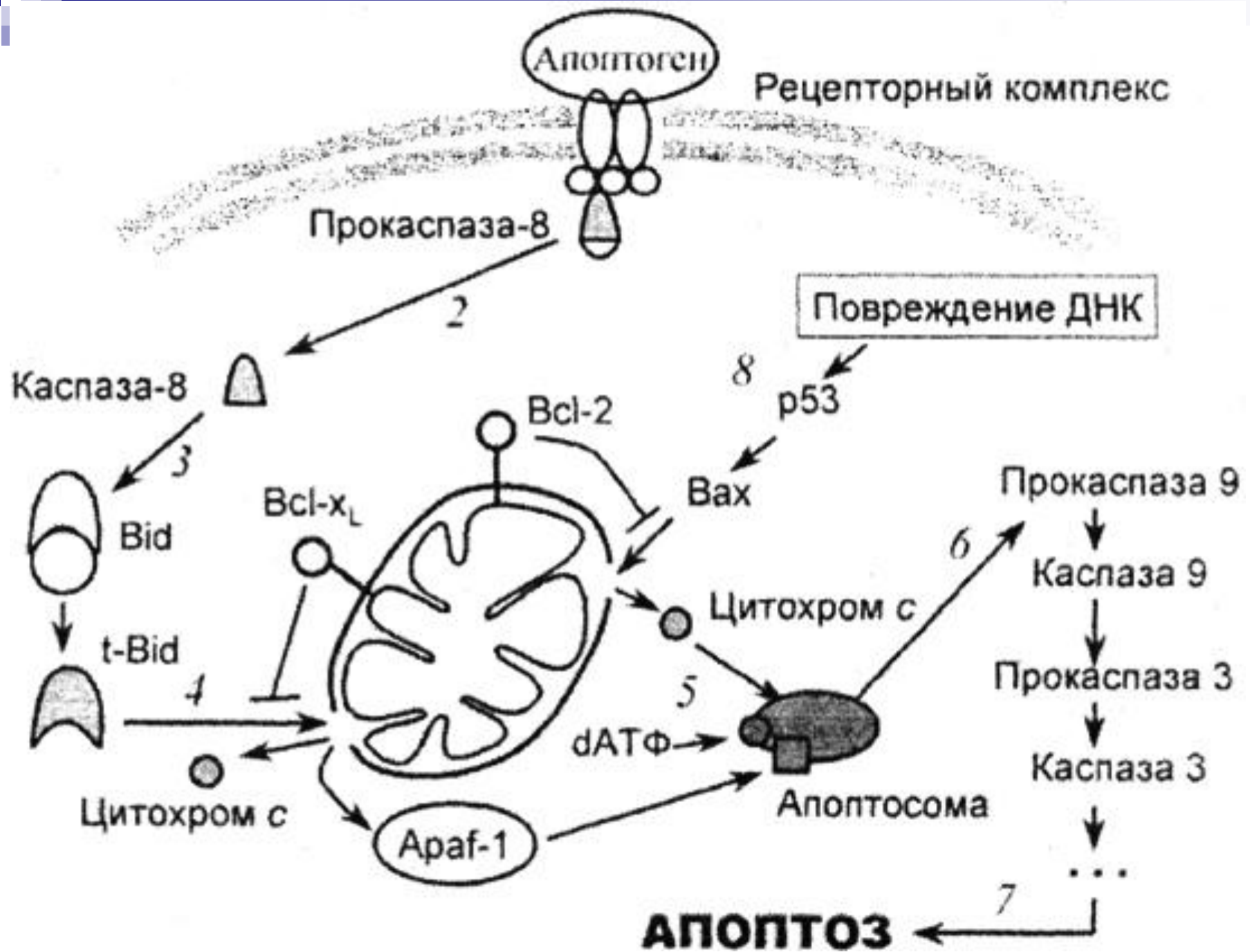
Трансмембранные			Внутриклеточные		
«отрицательные»	«положительные»	Смешанные	Физико-химические факторы	Вирусы	Гормоны, проникающие в клетку
Дефицит факторов роста, цитокинов, гормонов ...	Фактор некроза опухоли, молекула CD25L (Fas) ...	+митоген-АГ +АГ-митоген	Свободные радикалы, ↑температура, ...	Гепатотропные, нейротропные	Гкс, альдостерон, тиреоидные, ...

Геном клетки

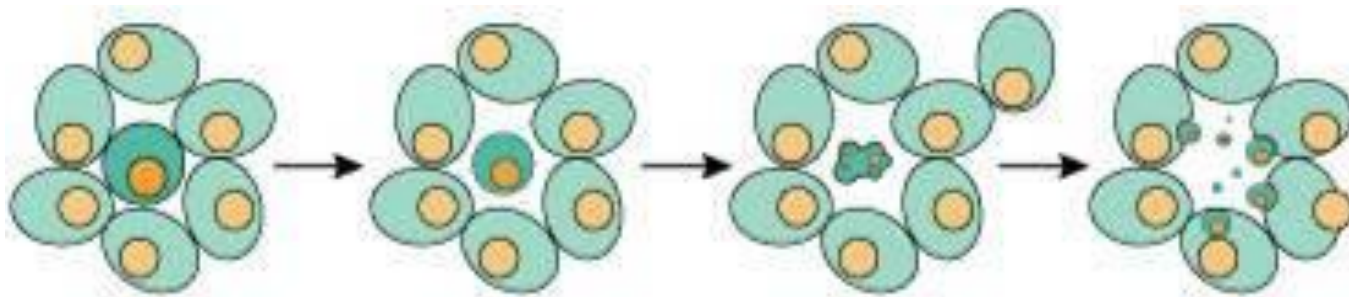
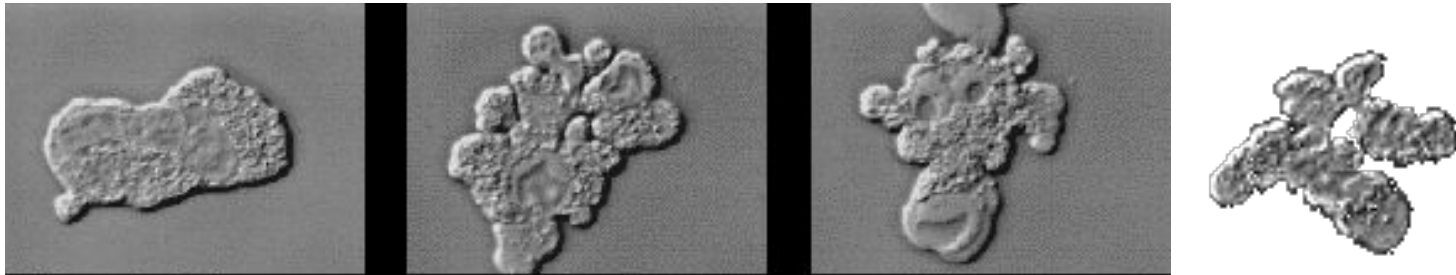
Программа апоптоза



- Bcl-2
- Apaf-1
- caspase 9
- cytochrome c



Изменения структуры клеток в процессе апоптоза

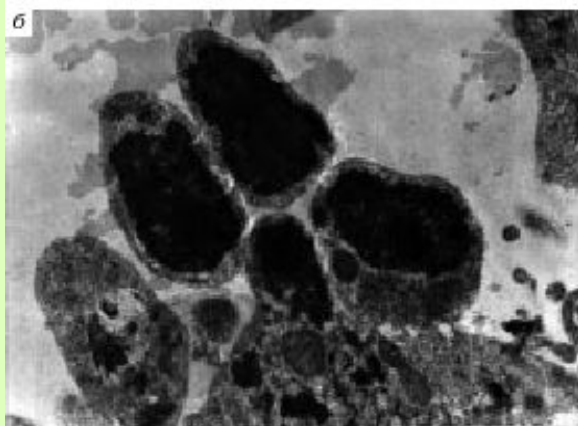
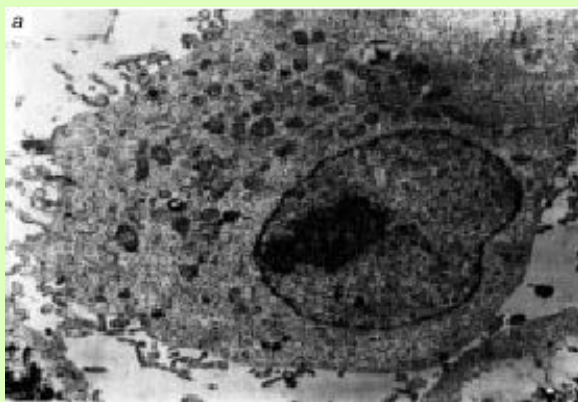


Изменение
индекса
преломления

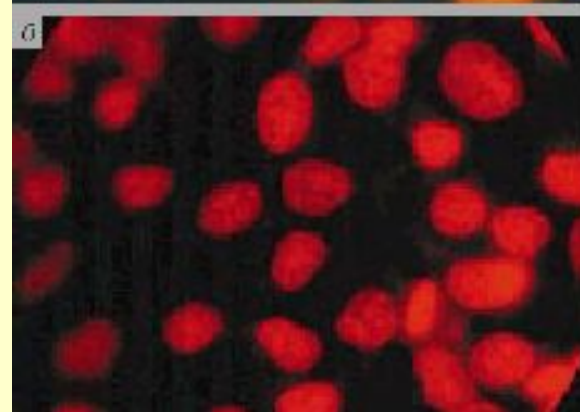
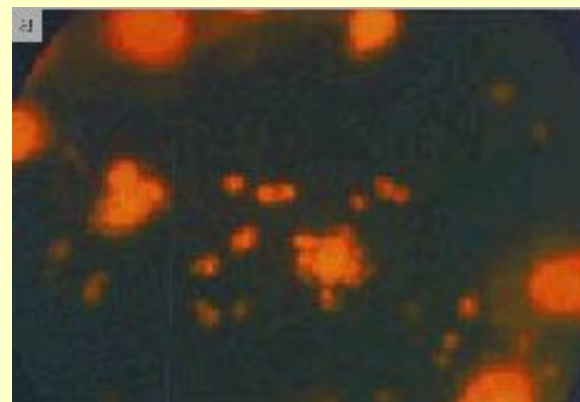
Сморщивание
клетки,
конденсация
хроматина

Дефрагментация
ядра и
цитоплазмы

Формирование
апоптотного
тельца.
Фагоцитоз его
окружающими
клетками

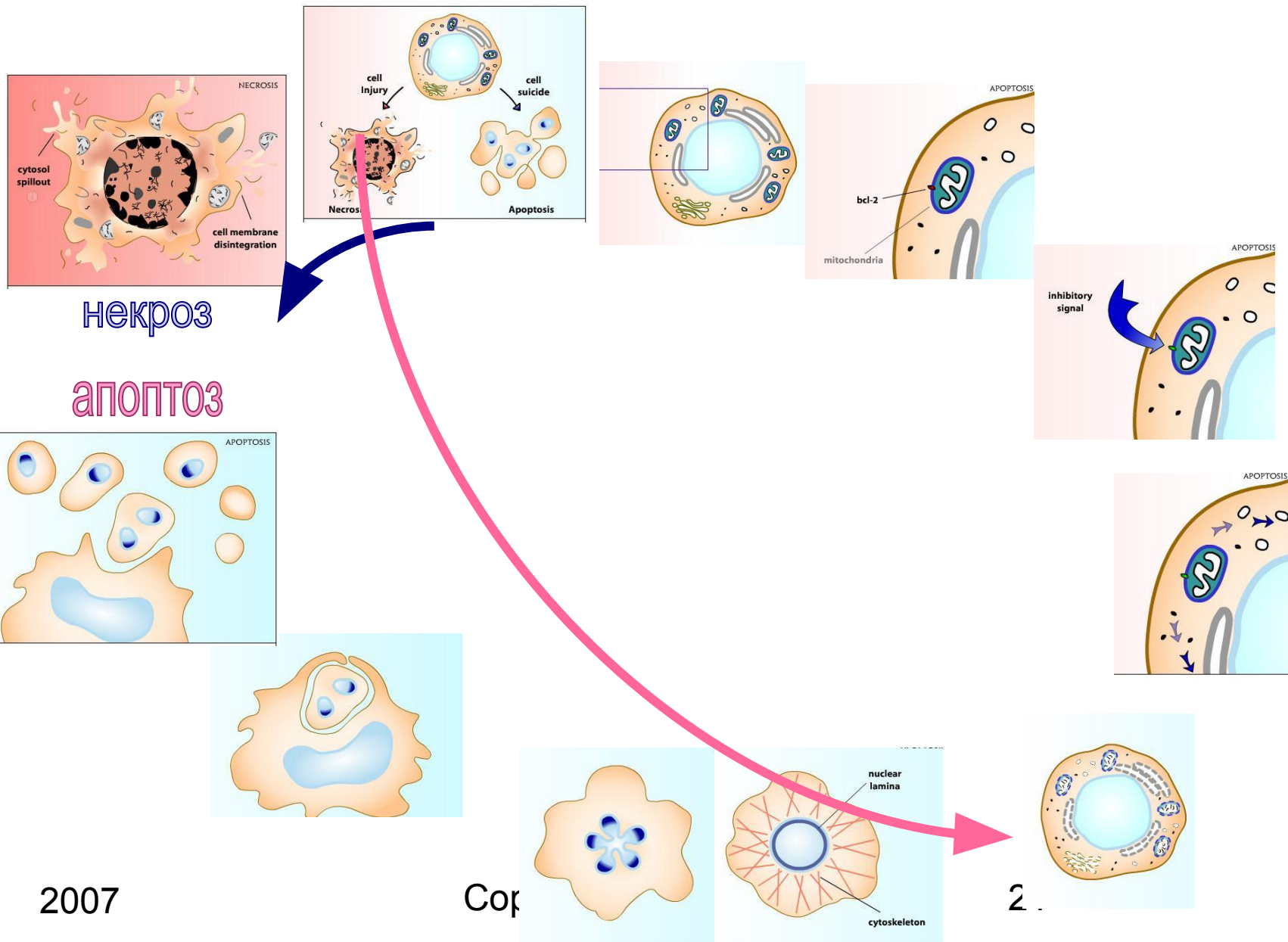


Электронные микрофотографии контрольной клетки (а) и клетки в состоянии апоптоза (б). Апоптотическая клетка раздроблена на отдельные кусочки, многие из которых содержат фрагменты уплотненного хроматина (на фото - темноокрашенное вещество).



Клетки, в которых ядерный хроматин окрашен красителем, флюоресцирующим при освещении ультрафиолетом.
а - Клетки в состоянии апоптоза,
б - контрольные клетки.
В апоптотических клетках хроматин уплотнен и фрагментирован.

Сравнение некроза и апоптоза



Заболевания, связанные с изменением активности апоптоза

Ингибирование апоптоза:

- Опухоли
- Аутоиммунные болезни (СКВ, РА)
- Вирусные инфекции (герпес, аденовирус)
- Заболевания с гиперэозинофильным синдромом
- Нейропролиферативные заболевания (нейрофиброматоз)

Заболевания, связанные с изменением активности апоптоза

Усиление апоптоза:

- СПИД
- Нейродегенеративные заболевания (б-ни Альцгеймера и Паркинсона, БАС)
- Болезни крови (апластическая анемия)
- Ишемические повреждения (инфаркт миокарда, инсульт, реперфузионные повреждения)
- Токсические повреждения печени
- Заболевания почек

Принципы патогенетической коррекции апоптоза

- Знания о рецептор-опосредованной регуляции апоптоза используется при лечении гормонально-зависимых опухолей:
 - андрогенблокирующая терапия при раке предстательной железы,
 - применение антагонистов эстрогенов при раке молочной железы.
- Для коррекции апоптоза используют антиоксидантную терапию, уменьшающую биохимические сигналпередающие механизмы, а также препараты, регулирующие концентрацию Ca^{2+} .
- Перспективной является регуляция апоптоз-специфичных генов.

