

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ. НЕКРОБИОЗ И АПОПТОЗ

Зав. кафедрой – проф. Вастьянов Р. С.

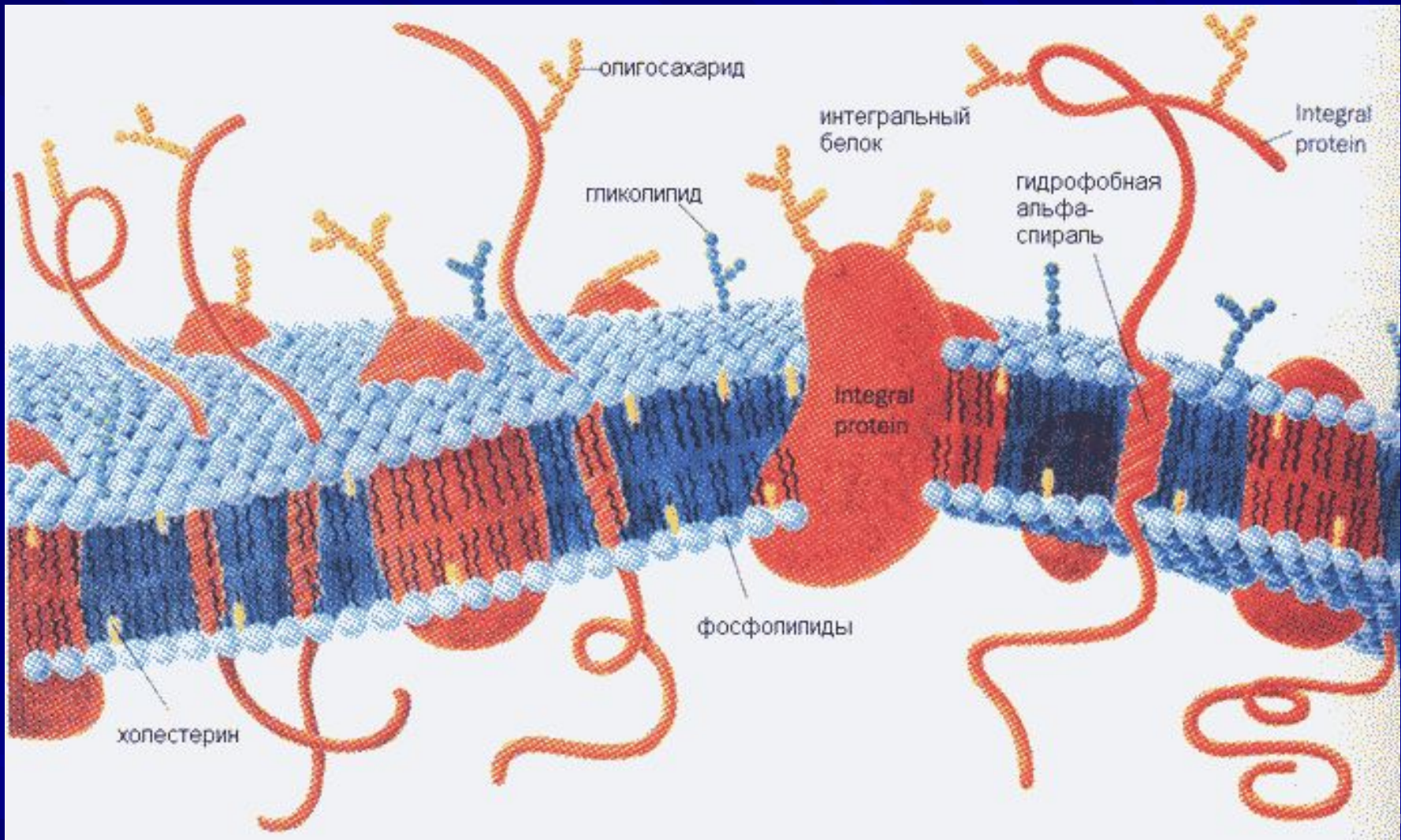
при спонсорской помощи и дружеской поддержке коллег-патофизиологов из Запорожского государственного медицинского университета

УБЕДИТЕЛЬНАЯ ПРОСЬБА!

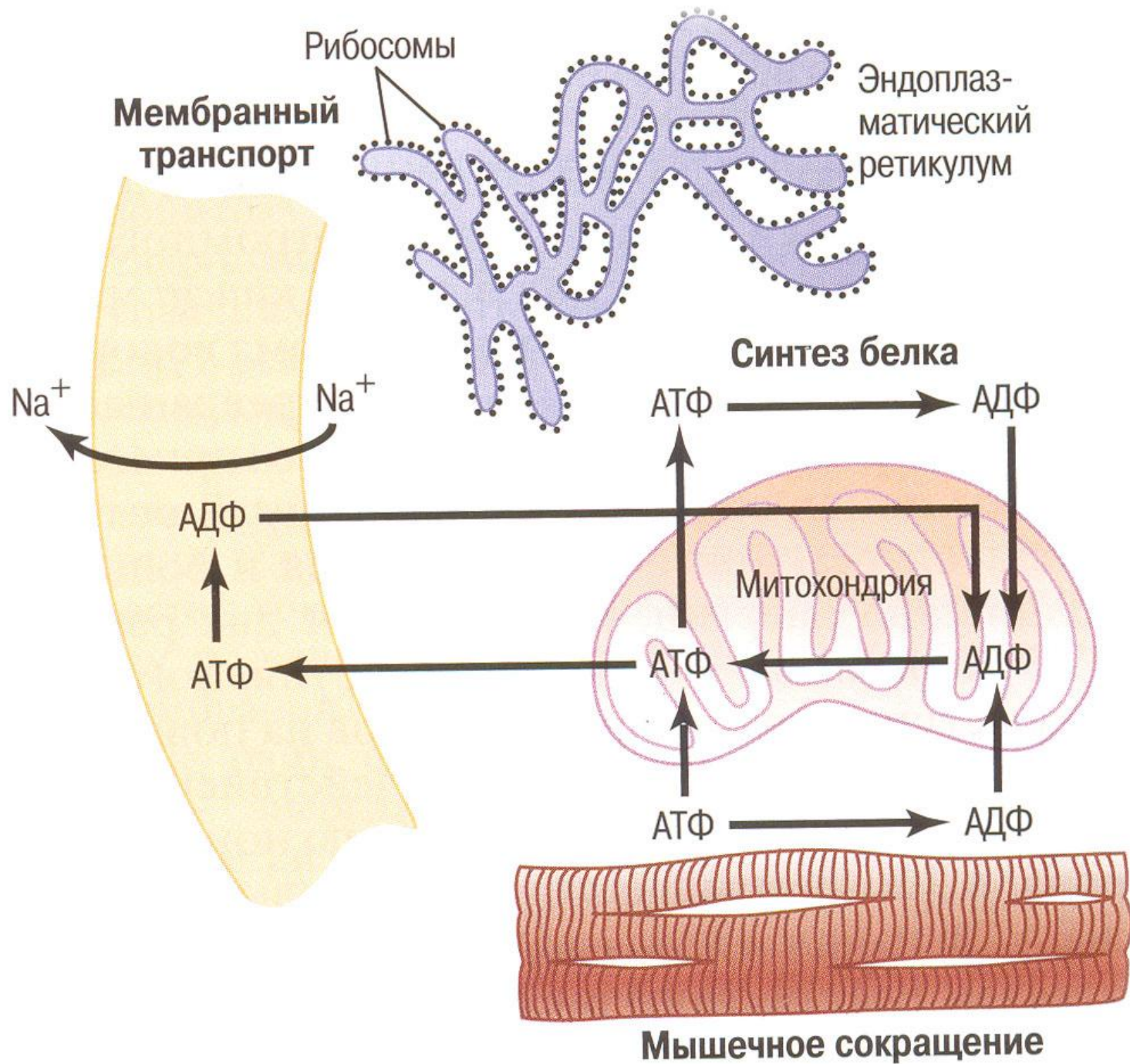




Клеточная мембрана



- липиды
- белки
- холестерин



ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ - это нарушение структуры и функции клетки

Причины

Экзогенные

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

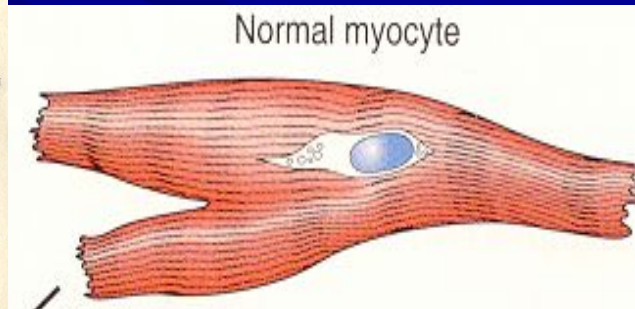
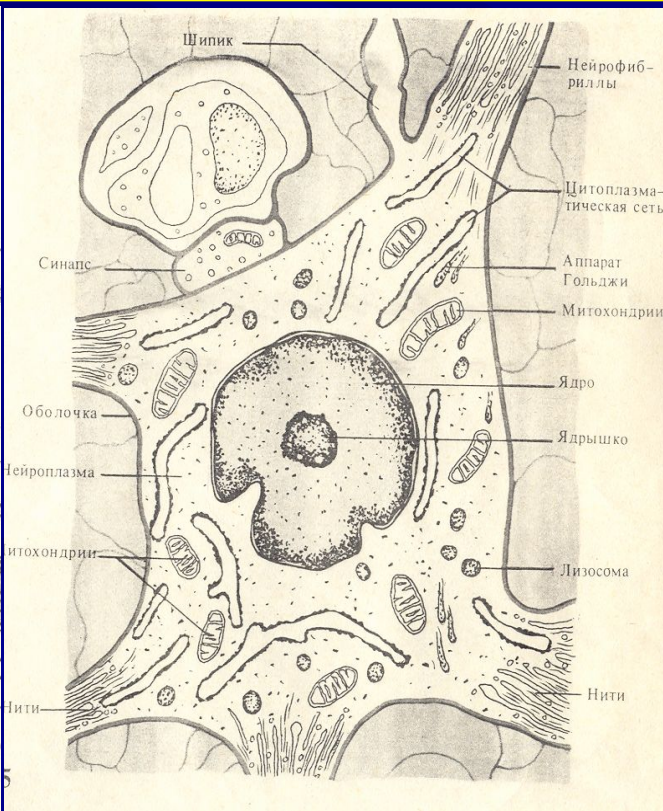
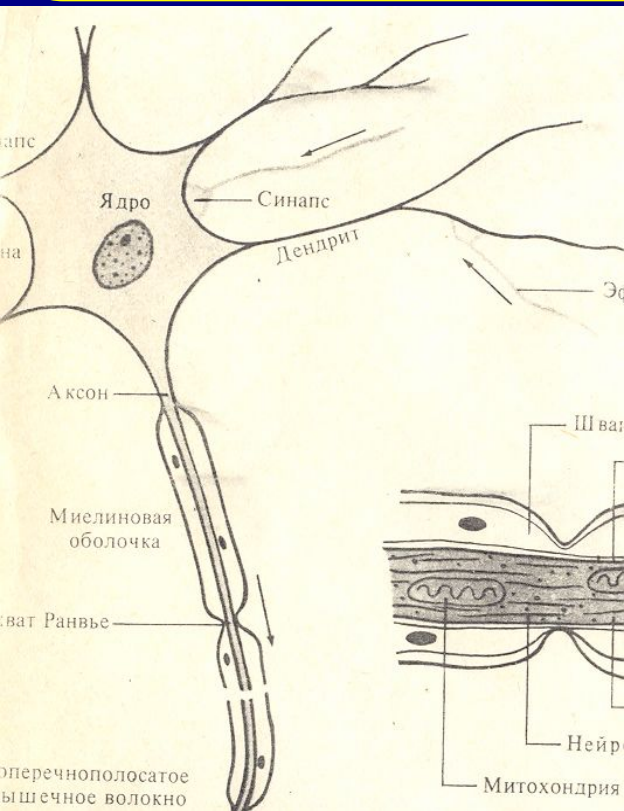
Эндогенные

Избыток или дефицит O_2 , ионов H^+ , K^+ , Ca^{2+} , свободные радикалы, колебания осмотического давления, метаболиты, продукты распада микробов, медиаторы повреждения, иммунные комплексы и др.

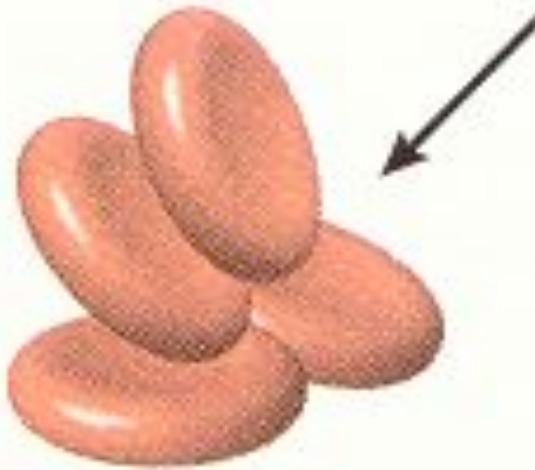
Резистентность клетки к повреждению зависит от

Вида клеток:

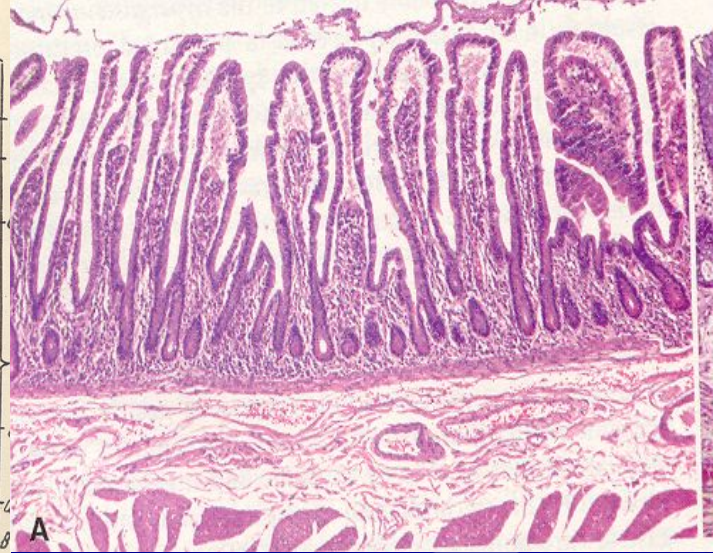
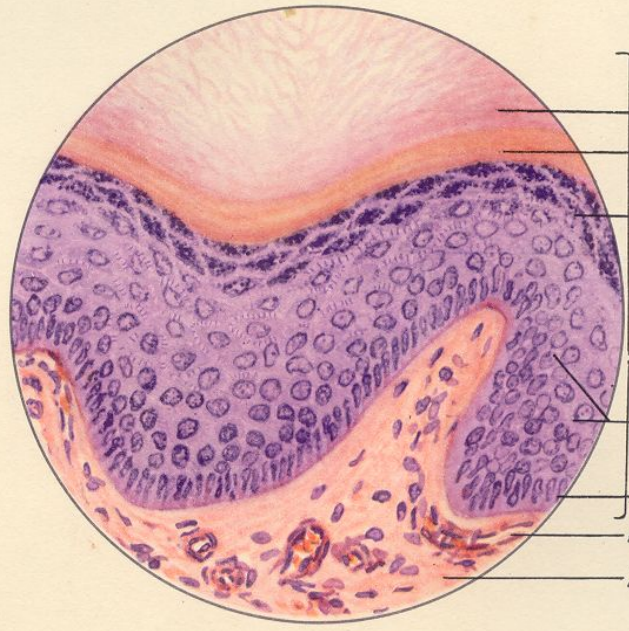
- **Высокоспециализированные клетки (нервные и мышечные) с высоким уровнем внутриклеточной регенерации устойчивы к повреждению**



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

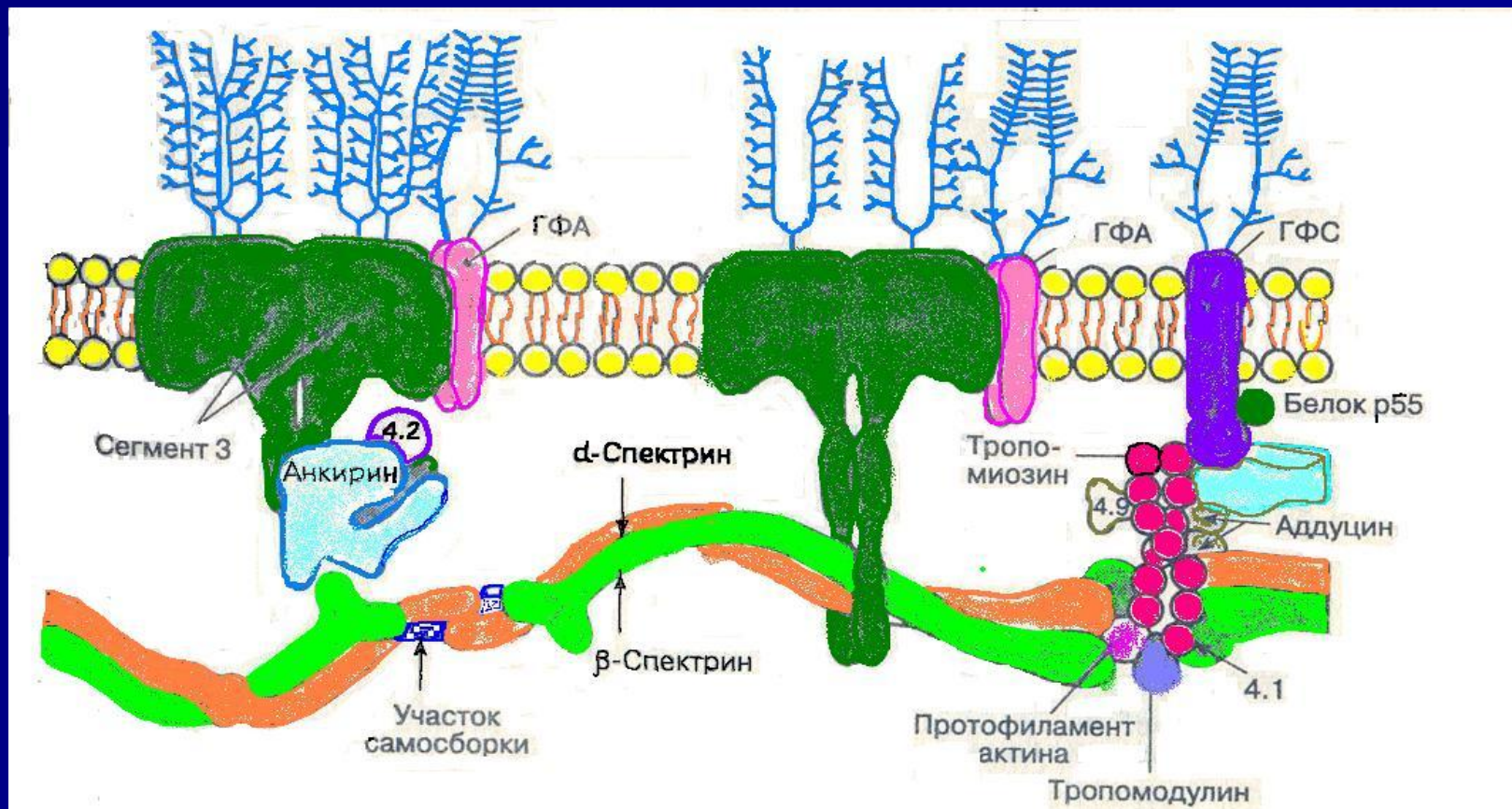


Blood cells



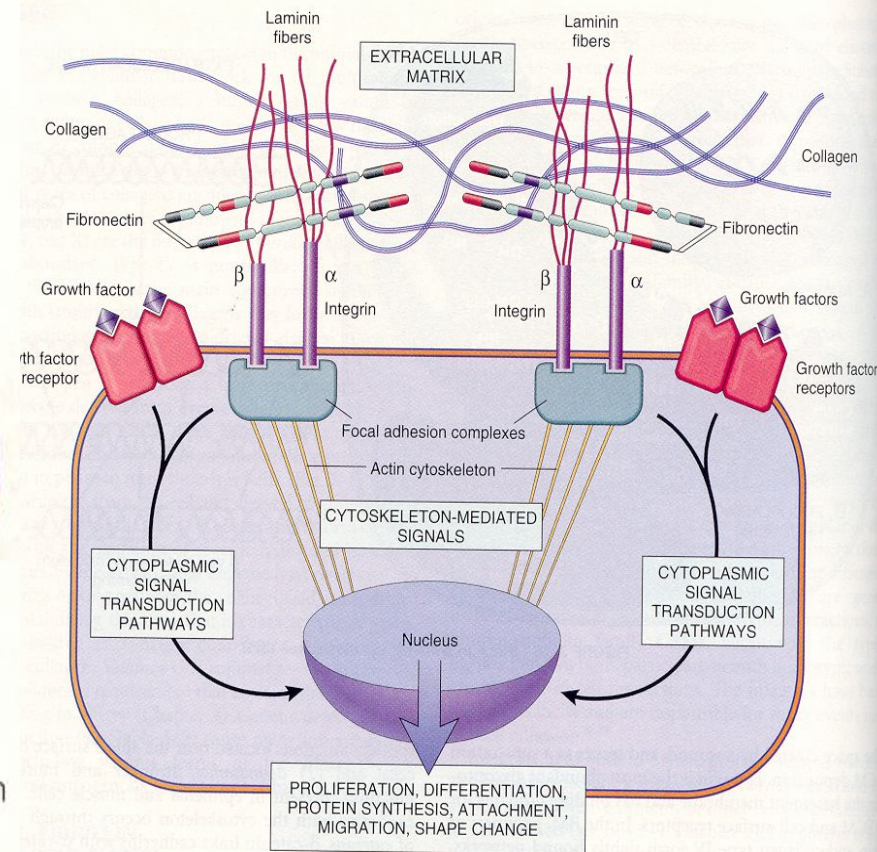
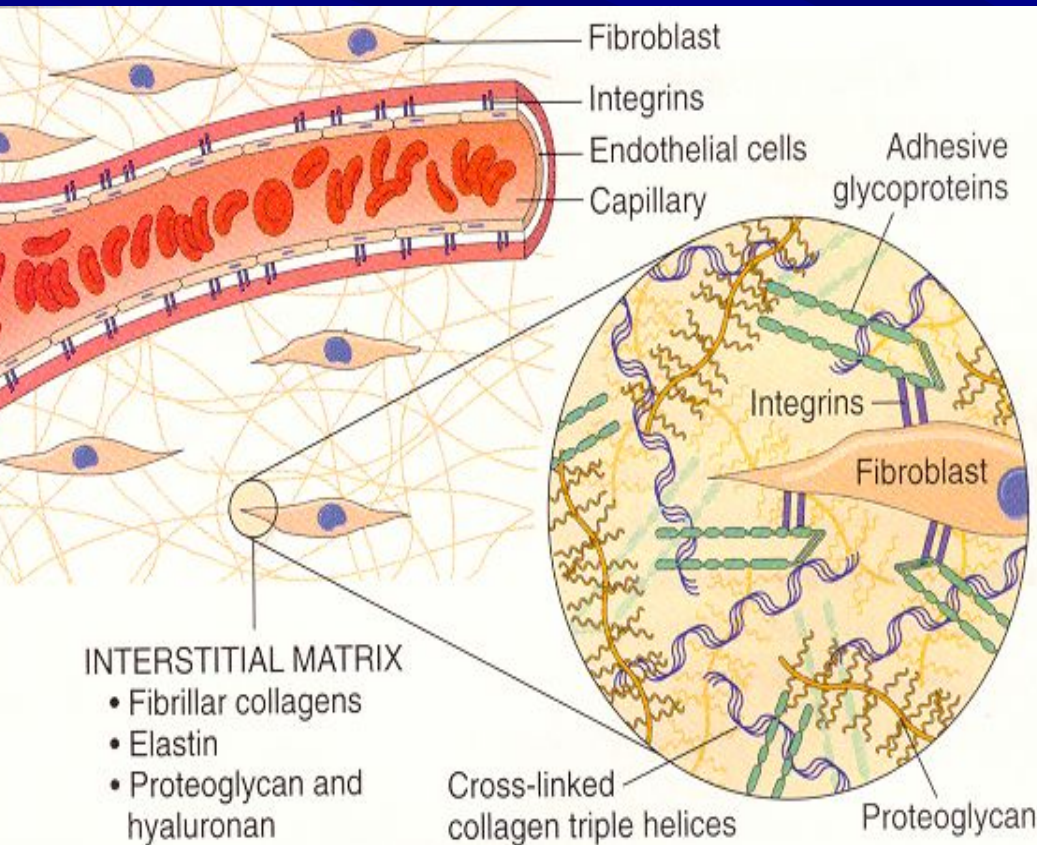
2. Состояния гликокаликса

Нарушение образования гликокаликса уменьшает устойчивость клетки к повреждению



3. Микроокружения клеток (состояния соединительной ткани)

Микроокружение регулирует дифференцировку и пролиферацию клеток



4. Состояния нервной и эндокринной регуляции

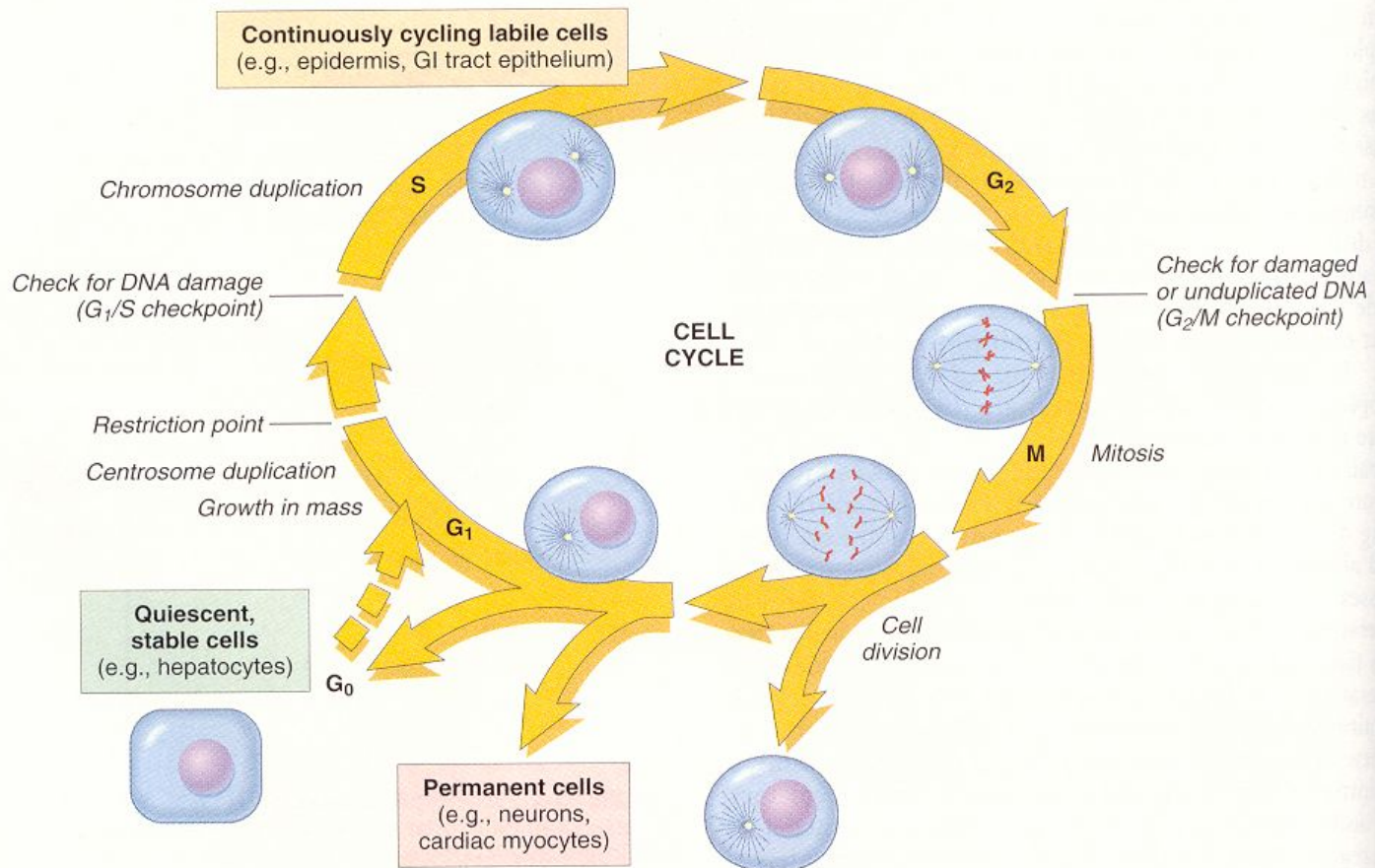
- Денервированные клетки легче повреждаются. Нервная система регулирует энергетические и пластические процессы в клетке.
- Клетка, лишённая нервной и эндокринной регуляции, подвергается апоптозу.
- Повреждение клетки может быть связано с поступлением по аксонам *патотрофогенов* – веществ, образующихся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



Повреждение клетки - это

... нарушение гомеостаза клетки, которое ограничивает адаптацию клетки и сокращает нормальную продолжительность ее жизни

Гомеостаз клетки (постоянство внутренней среды) – это поддержание на оптимальном уровне: рН, содержания O_2 , ионов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- и др.), пластических и энергетических резервов (белков, жиров, углеводов)

Классификация клеточных повреждений

По течению:

- острые
- хронические

По степени обратимости:

- обратимые
- необратимые

По механизму развития:

- специфические
- неспецифические

По патогенезу:

- насильственные
- цитопатические

Причины:
информационные
физические
химические
биологические

гипертрофия
гиперплазия
гиперфункция

адаптация

если достаточно
резервов
и есть программа

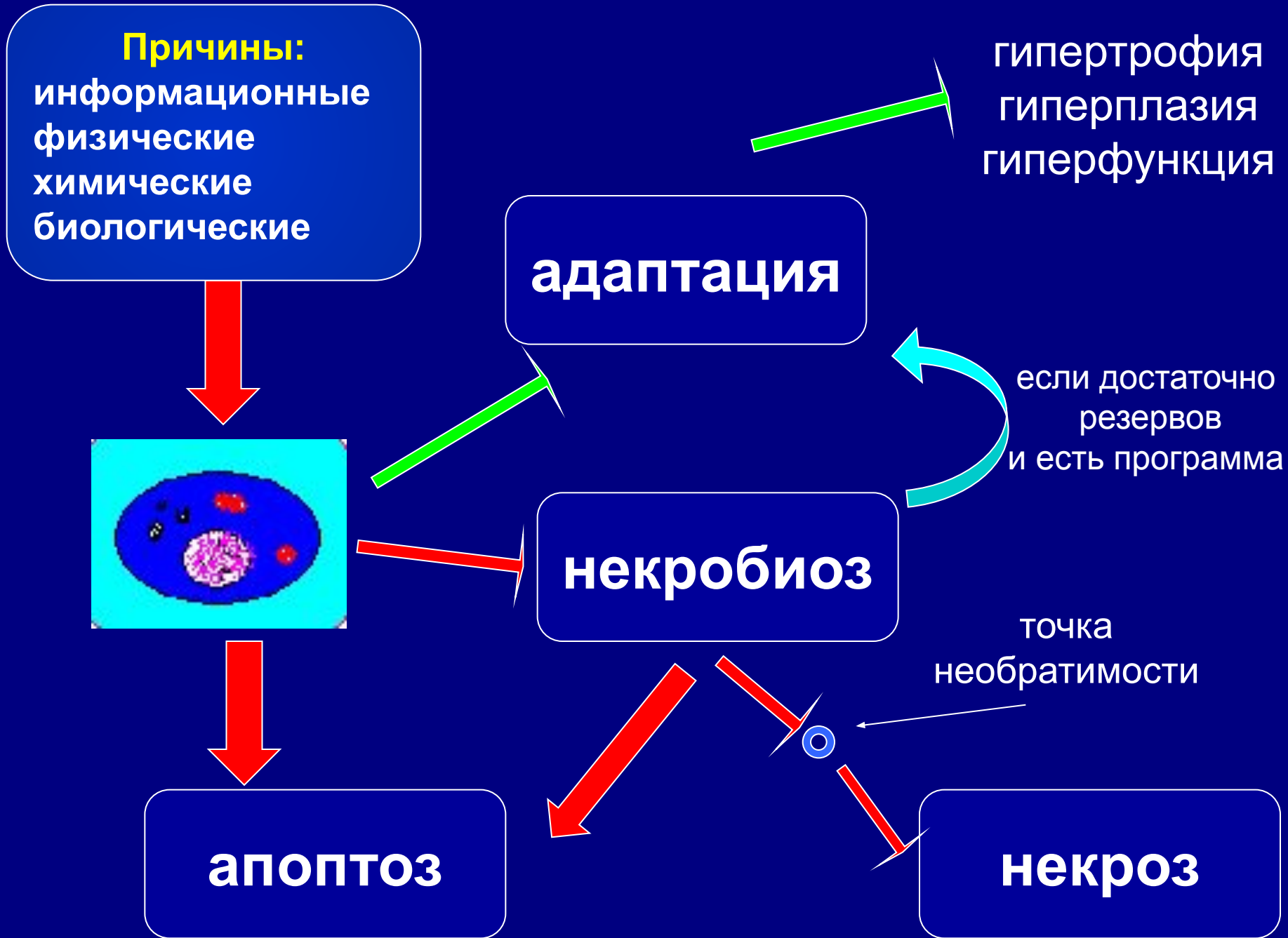


некробиоз

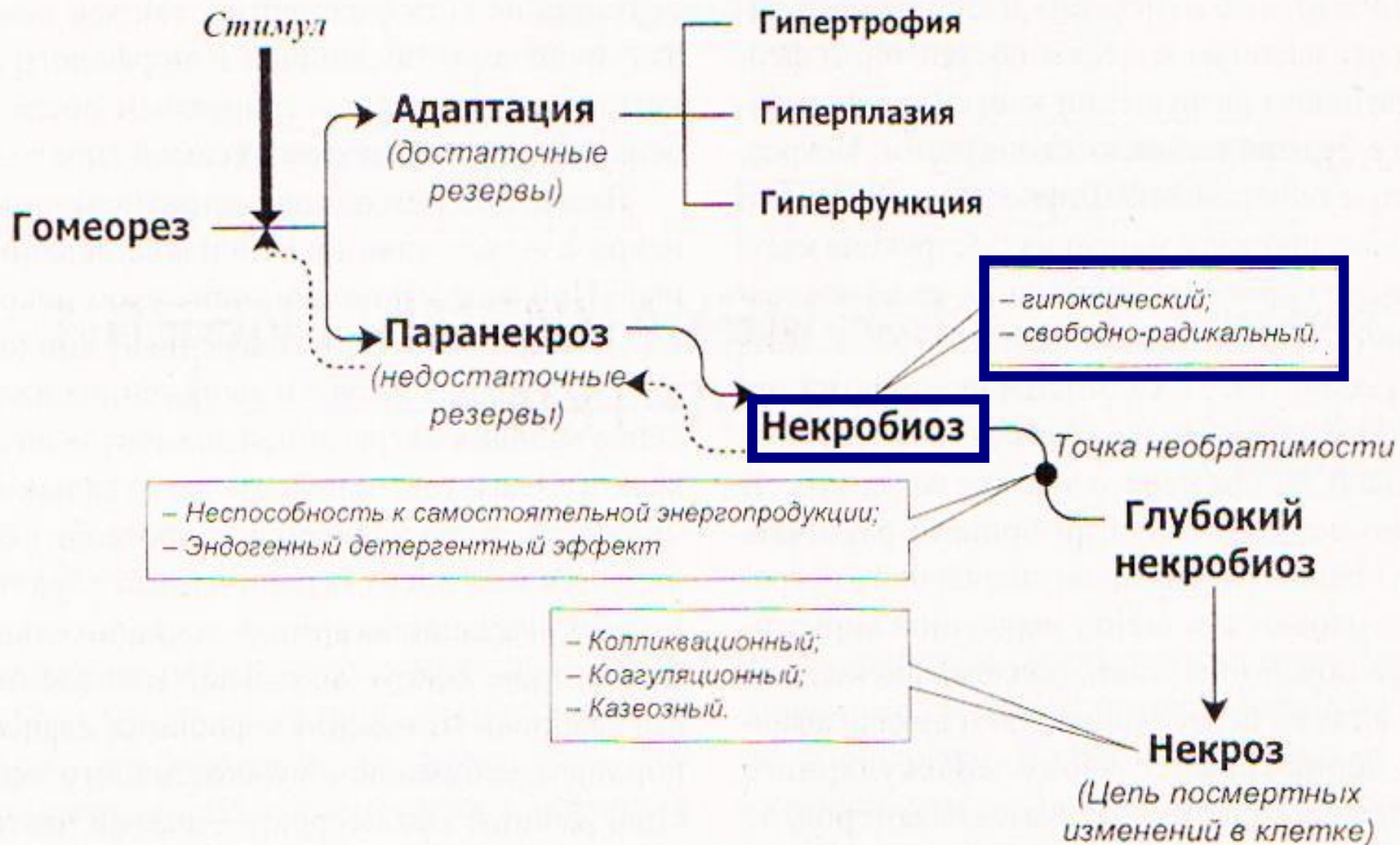
точка
необратимости

апоптоз

некроз



Общепатологические категории ответа клетки на повреждение



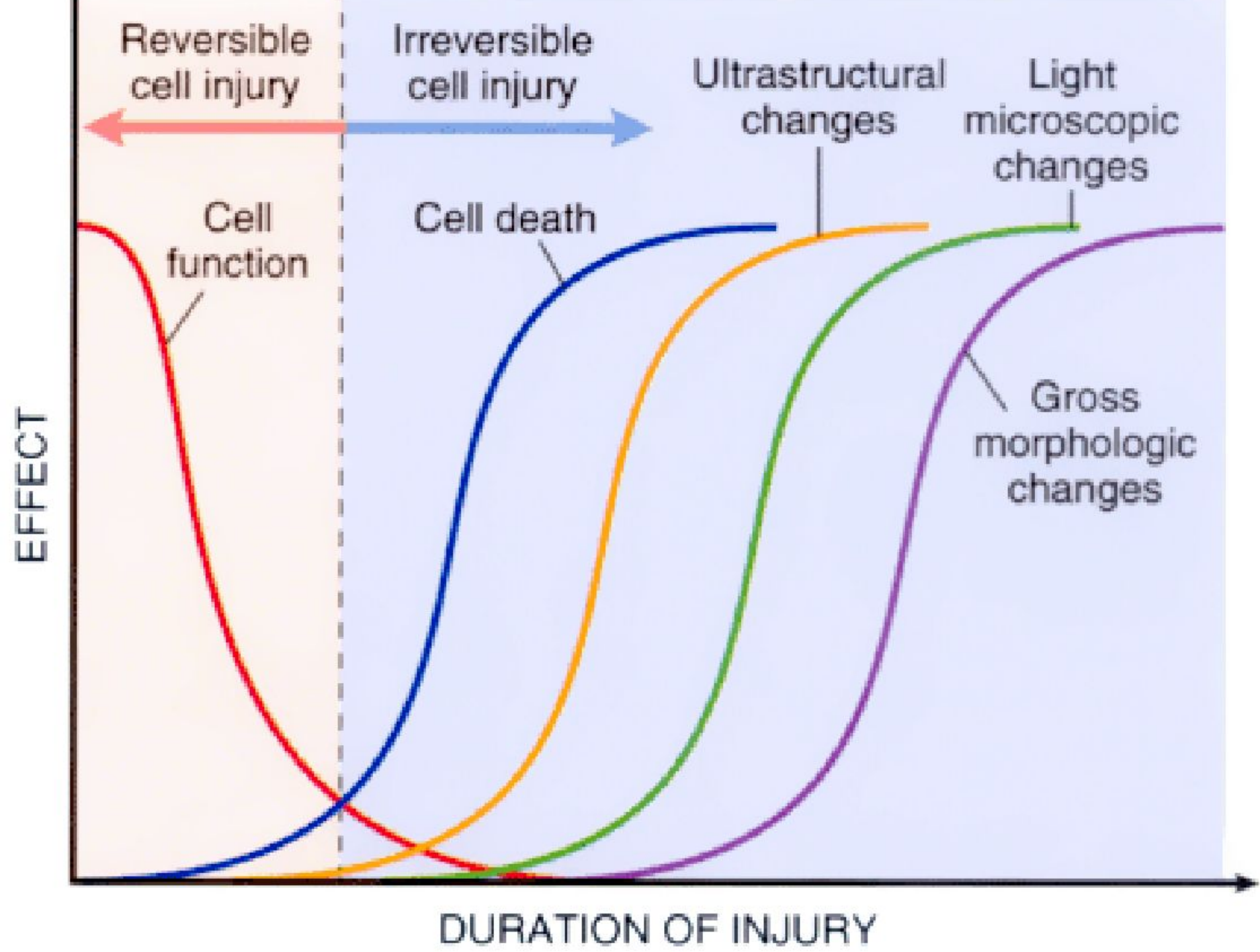
ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

ОСТРОЕ

этиологический
фактор действует
непродолжитель-
ное время,
достаточно
интенсивный

ХРОНИЧЕСКОЕ

этиологический
фактор малой
интенсивности,
действует
продолжительно



ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

ПРЯМОЕ (ПЕРВИЧНОЕ) -
непосредственное повреждение
клетки этиологическим фактором.

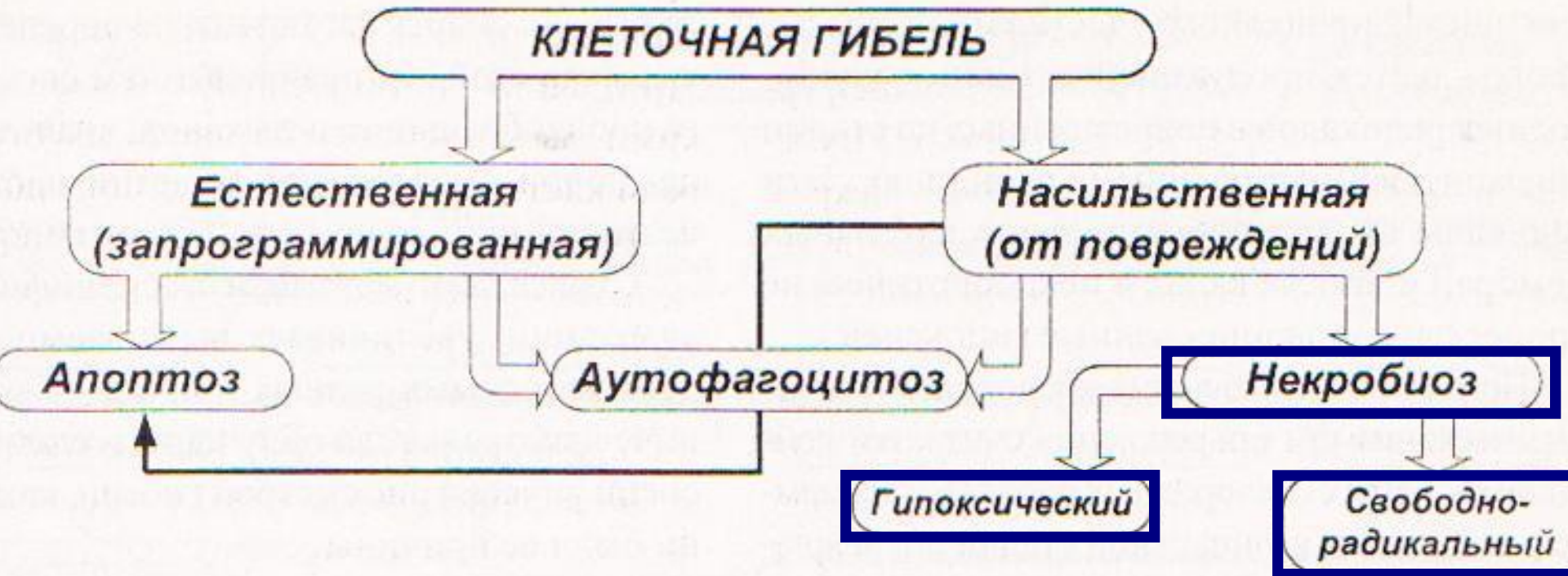
ОПОСРЕДОВАННОЕ (ВТОРИЧНОЕ)

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

ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТКИ

1. Первичное специфическое воздействие повреждающего (альтерерирующего) фактора
2. Неспецифическая реакция клетки
3. Паранекроз (обратимое повреждение)
4. Некробиоз («агония» клетки)
5. Некроз

Типы клеточной гибели в организме



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

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 процессов энергообразования
- внутриклеточный ацидоз
- изменение мембранного потенциала

Морфологические признаки повреждения клетки

1. **изменение размеров** (набухание или сморщивание)
2. **изменение формы** вследствие нарушения контактов со смежными клетками и поддерживающими структурами
3. **изменения органоидов** (ядра, митохондрий, мембран и др.)
4. **изменение окраски** вследствие нарушения проницаемости мембран, изменения рН и т.д.

Функциональные признаки повреждения клетки

1. Снижение подвижности
2. Нарушение или прекращение деления
3. Изменения проницаемости мембран
4. Появление цитоплазматических ферментов в крови
5. Нарушения обмена веществ
увеличение хемолюминесценции
6. Появление новых, необычных функций

Внутриклеточные ферменты

- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АсАТ – аспартаминотрансфераза
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- КФК – креатинфосфокиназа

при повреждении клеток сердечной мышцы:

АсАТ, КФК, ЛДГ

при повреждении клеток печени:

АлАТ, АСТ, ЛДГ

Информационные аспекты повреждения клетки

- *нарушения сигнализации*
- *нарушения восприятия (рецепции) сигналов*
- *нарушения функционирования пострецепторных механизмов*
- *технические и технологические дефекты клеточных программ*



Механизмы повреждения клеток

1. Нарушение энергетического обеспечения клеток
2. Повреждение клеточных мембран и ферментных систем клеток
3. Нарушение механизмов пластического обеспечения клетки и деятельности ядра (генетической программы)
4. Дисбаланс ионов и жидкости в клетке
5. Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток

Нарушение энергообеспечения клетки



Ишемическое повреждение

Ишемическое повреждение является универсальной типовой формой повреждения клетки.

Возникает при системных и местных нарушениях кровообращения.

В его основе лежит явление острой гипоксии (кислородного голодания) тканей и клеток.

острая гипоксия

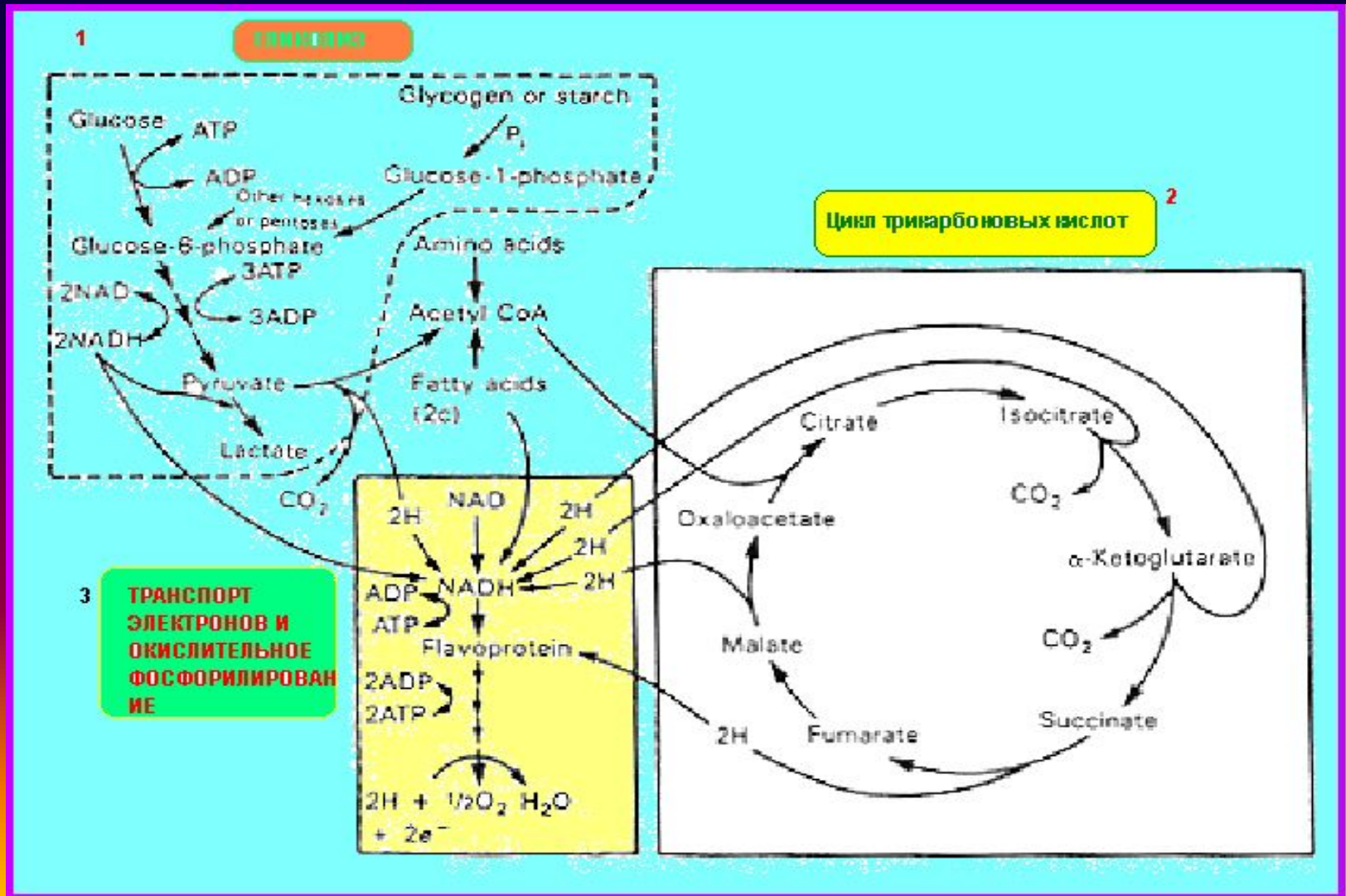
программа

фосфофруктокиназа



НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ В КЛЕТКЕ

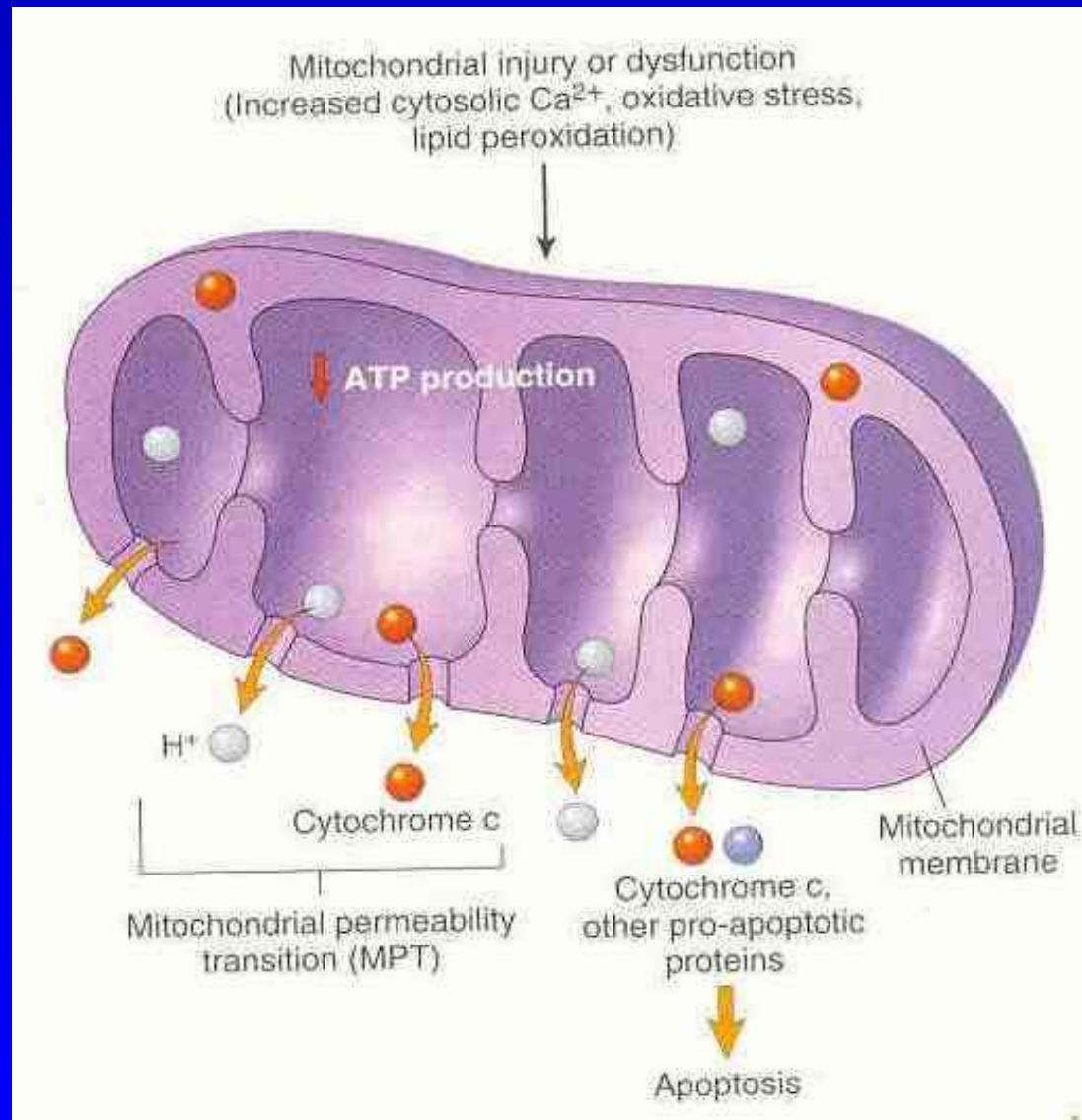
а) Снижение процессов ресинтеза АТФ



Дефицит кислорода или субстратов
метаболизма

Повреждение митохондрий

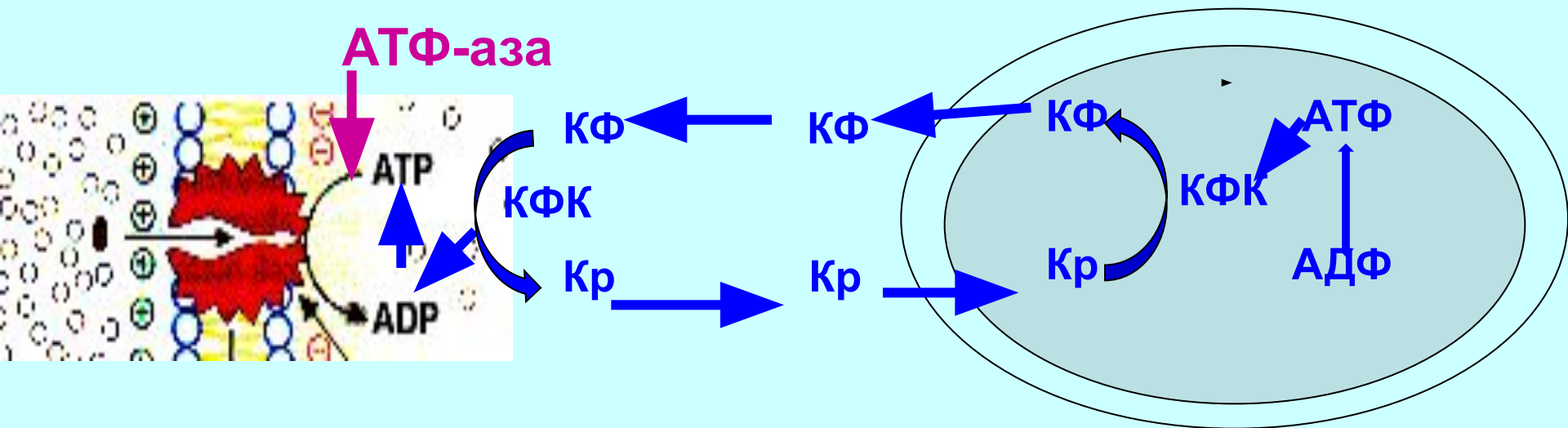
Снижение актив-
ности ферментов
тканевого дыхания



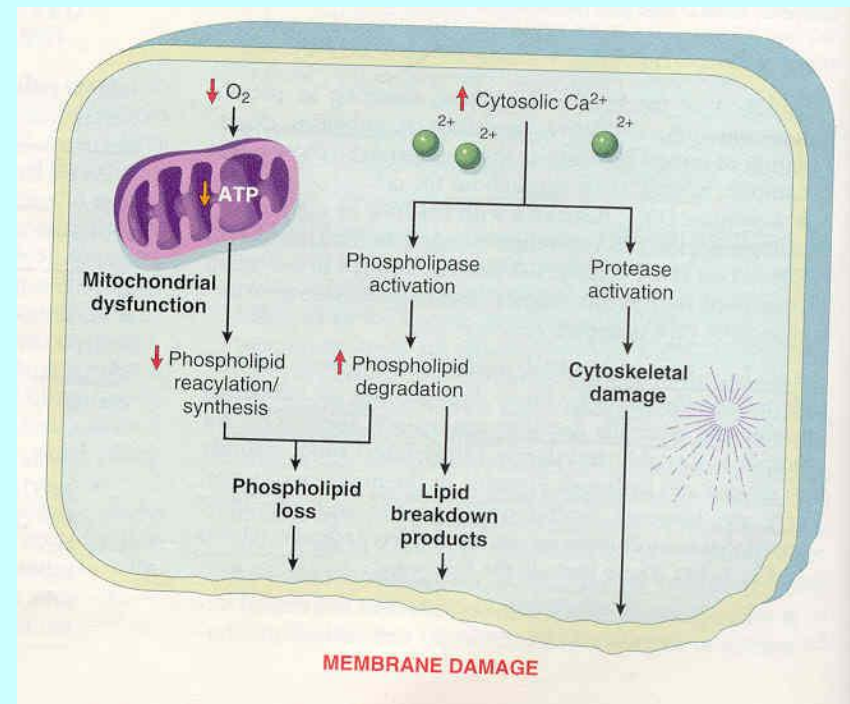
б) Нарушение внутриклеточного транспорта энергии АТФ

в) Нарушение использования энергии АТФ

МИТОХОНДРИЯ



Последствия энергетического дефицита



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

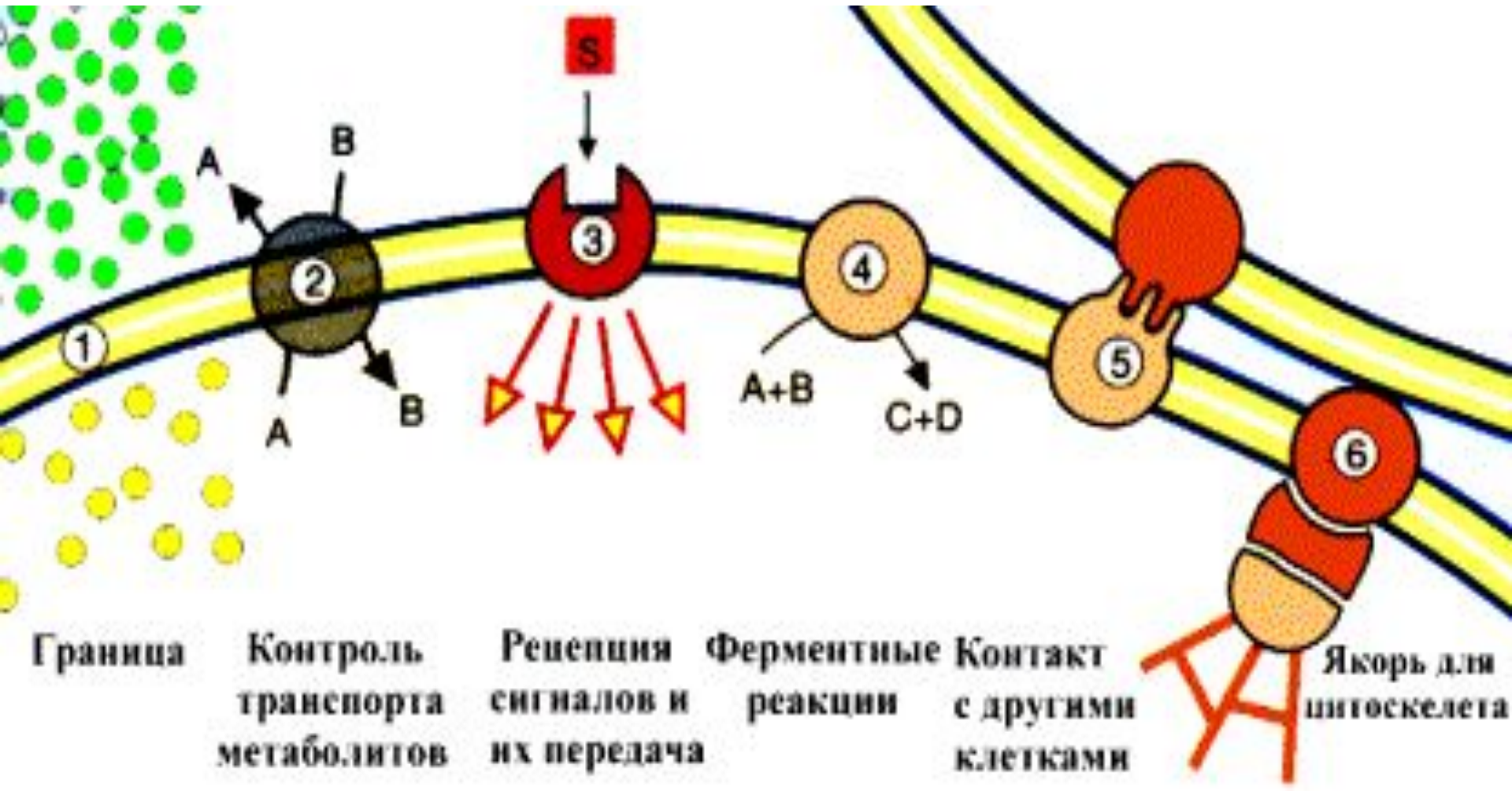
**Для гибели клетки достаточно одного отверстия
в мембране диаметром 10 нм**

**Образование множества отверстий приводит
к осмотическому вздутию и взрыву клетки**

**Антитела и активированный комплемент
могут проникать внутрь клетки
и разрушать внутриклеточные мембраны**

Повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки

Функции плазмолеммы



Повреждение
плазматической
мембраны

Недостаточность
K/Na насоса

Сглаживание ионных
градиентов

Нарушение
клеточной
коммуникации
и межклеточной
среды

Входной ток
Na⁺ и H₂O

Набухание
клетки

Входной ток Ca⁺⁺

Активация
мембранных
фосфолипаз

Арахидоновый каскад

Появление липидных
медиаторов
воспаления

Механизмы повреждения клеточных мембран

В патогенезе повреждения ведущую роль играют активные кислородсодержащие радикалы (АКР).

АКР – это высокотоксичные химически активные соединения, способные повреждать клеточные мембраны, хромосомный аппарат и белки.

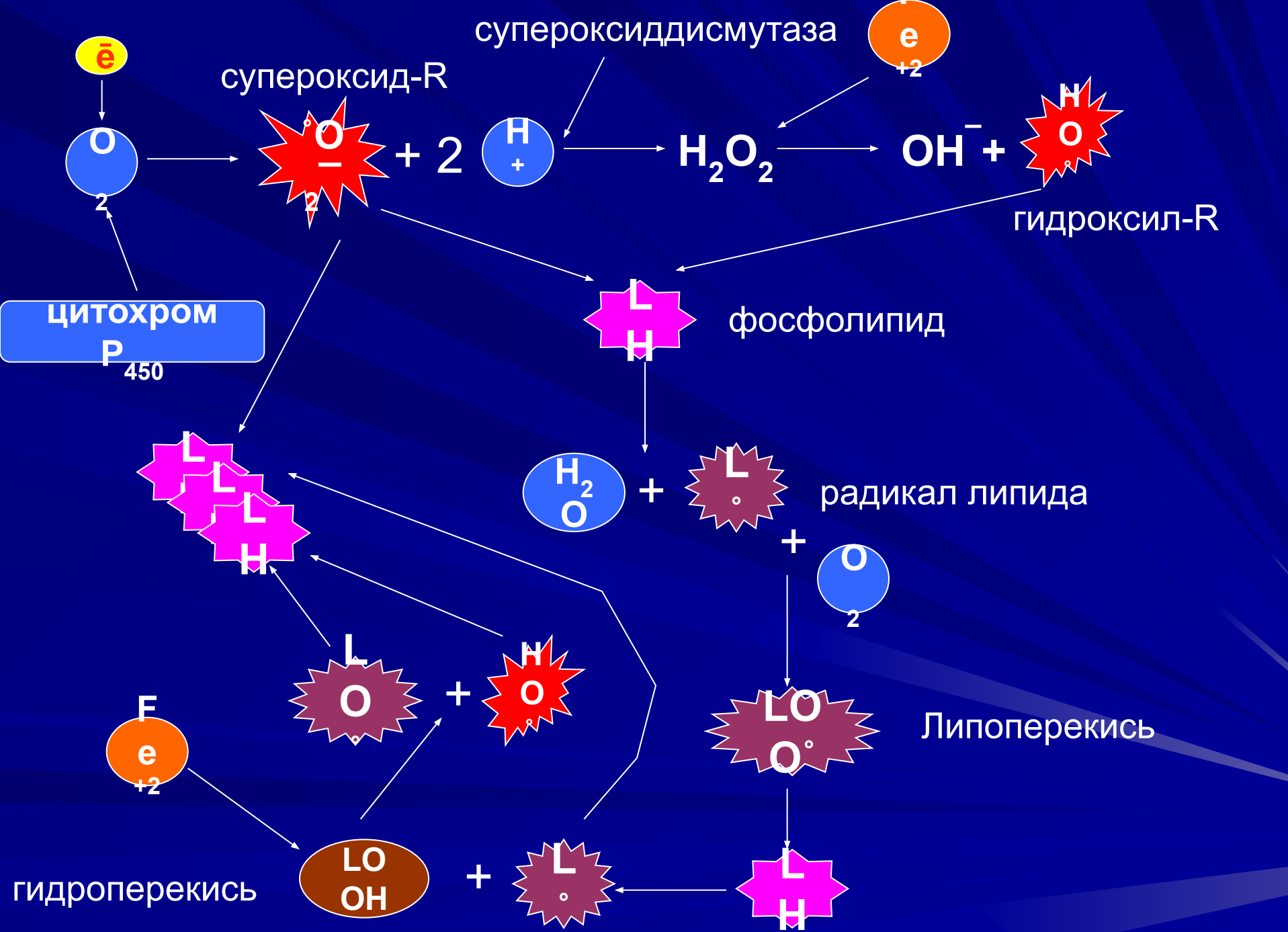
Отнимая электроны у различных молекул, свободные радикалы могут запускать цепные реакции повреждения мембран.

Механизмы повреждения клеточных мембран

Свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов (ПОЛ) представляет собой разветвленную цепную реакцию, регулируемую ионами 2-х валентного железа

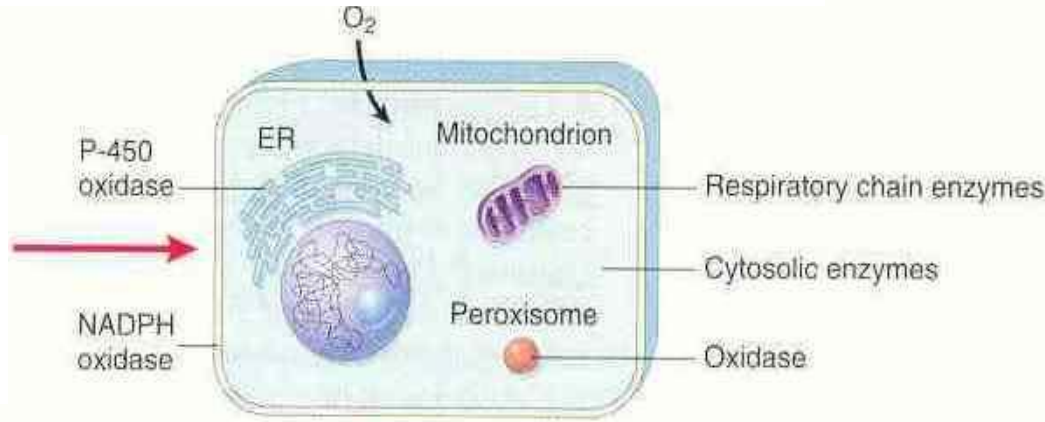
Процесс ПОЛ можно разделить на три этапа:

- 1 этап - кислородной инициации.
- 2 этап - образование свободных радикалов
- 3 этап - образование перекисей.



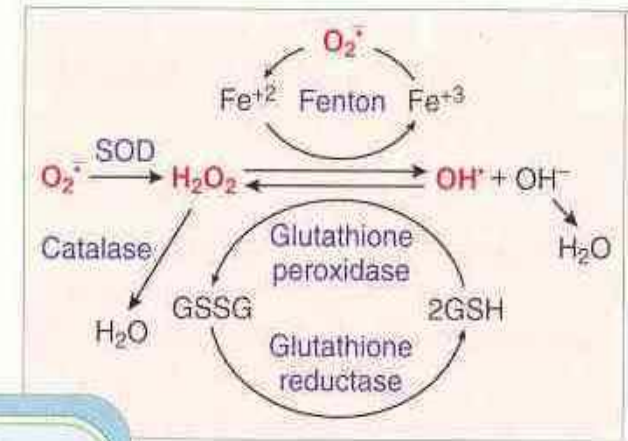
А) Образование свободных радикалов

Воспаление
Радиация
Химические агенты
Реперфузия



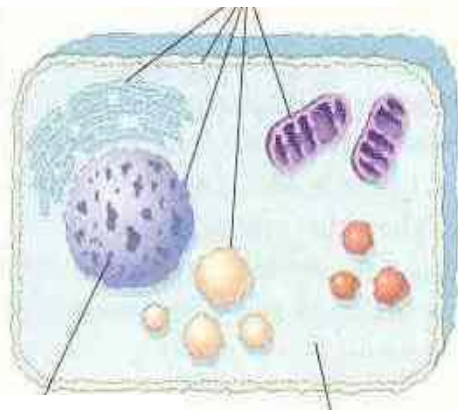
Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH⁻

Reactive oxygen species:
O₂⁻, H₂O₂, OH⁻



Пероксидное окисление мембран

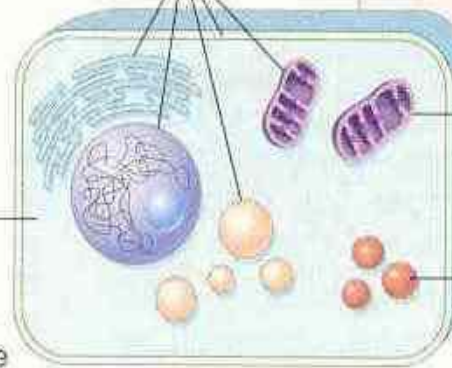
All membranes
• Vitamins E and A
• β-carotene



Фрагментация ДНК

Разрушение белков

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



Mitochondria
• SOD
• Glutathione peroxidase

Peroxisomes
• Catalase

В) Повреждение клетки свободными радикалами

С) Антиоксидантная защита клетки

Интенсивность ПОЛ

регулируется соотношением:

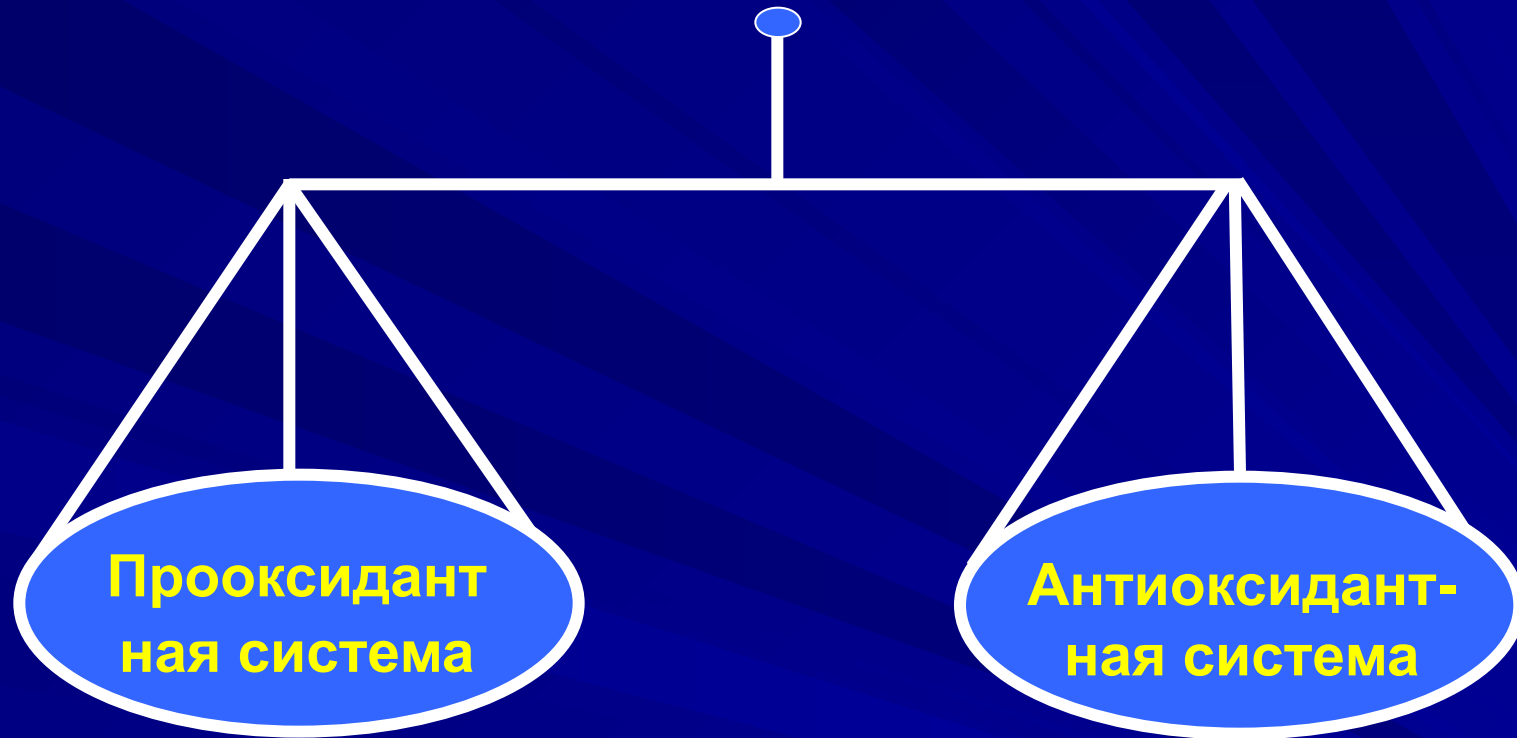
прооксидантов (ионы Fe^{2+} , нафтохиноны, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов)

антиоксидантов:

Ферментативное звено - каталаза, глутатион-пероксидаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмин

Неферментативное звено - рибофлавин, ретинол, *витамин E (токоферол)*, витамин C.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС



- 1) Супероксидный анион O_2^-
 - 2) Синглетный кислород
 - 3) Оксигалиды
 - 4) NO
- и др. активные радикалы

- 1) Каталаза
- 2) СОД
- 3) Глутатионпироксидаза
- 4) Вит. А, Е, С
- 5) Биофлавоноиды, липоевая к-та, каротин

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, церуллоплазмин, трансферин

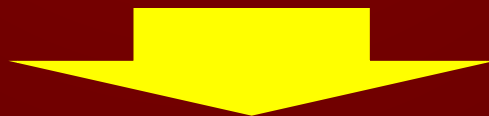
ПОЛ



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

АКТИВАЦИЯ МЕМБРАННЫХ ФОСФОЛИПАЗ И ДРУГИХ ГИДРОЛАЗ

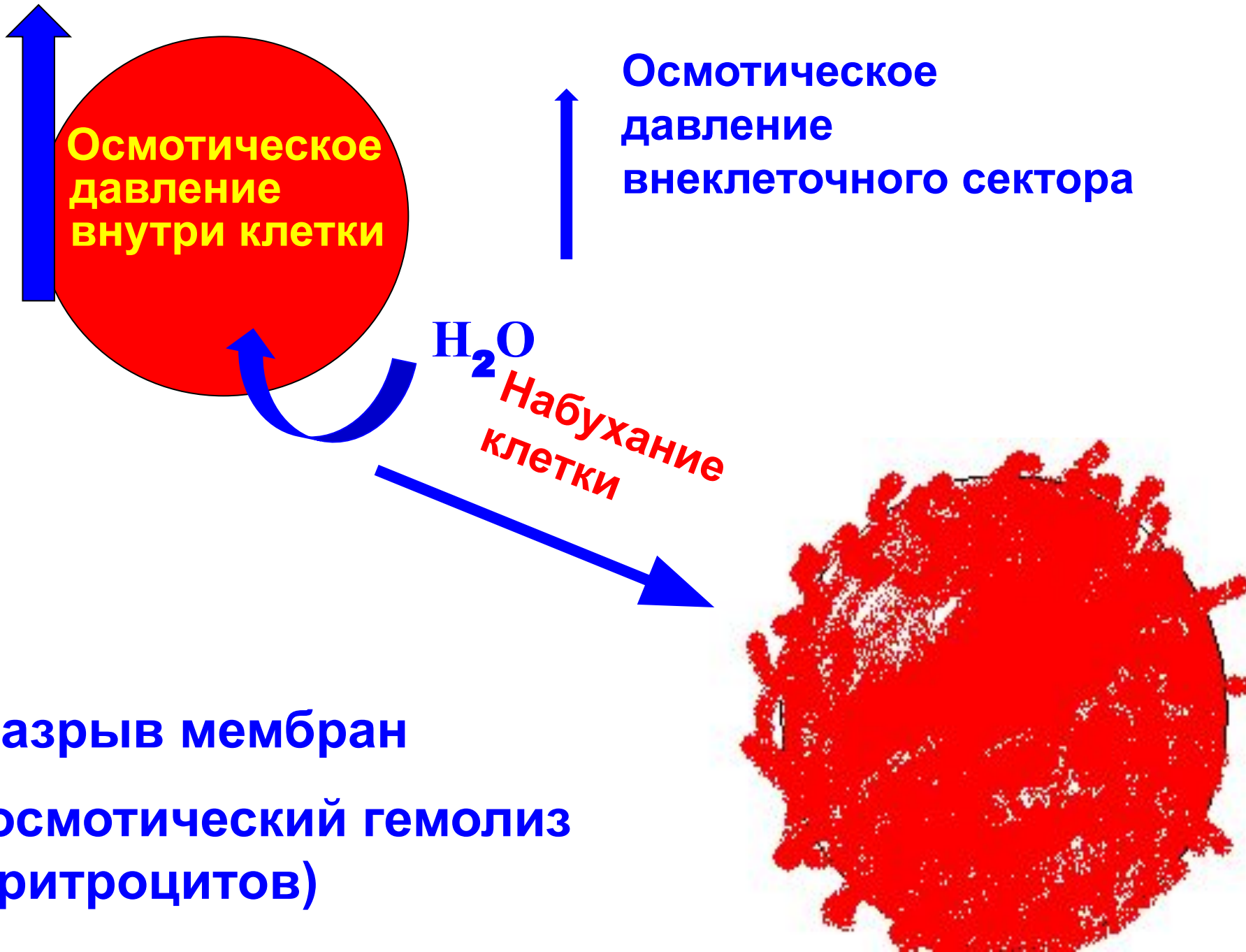
- ишемия
- яды змей, пауков, укусы пчел
- увеличение содержания кальция в клетке
- повышение проницаемости лизосомальных мембран



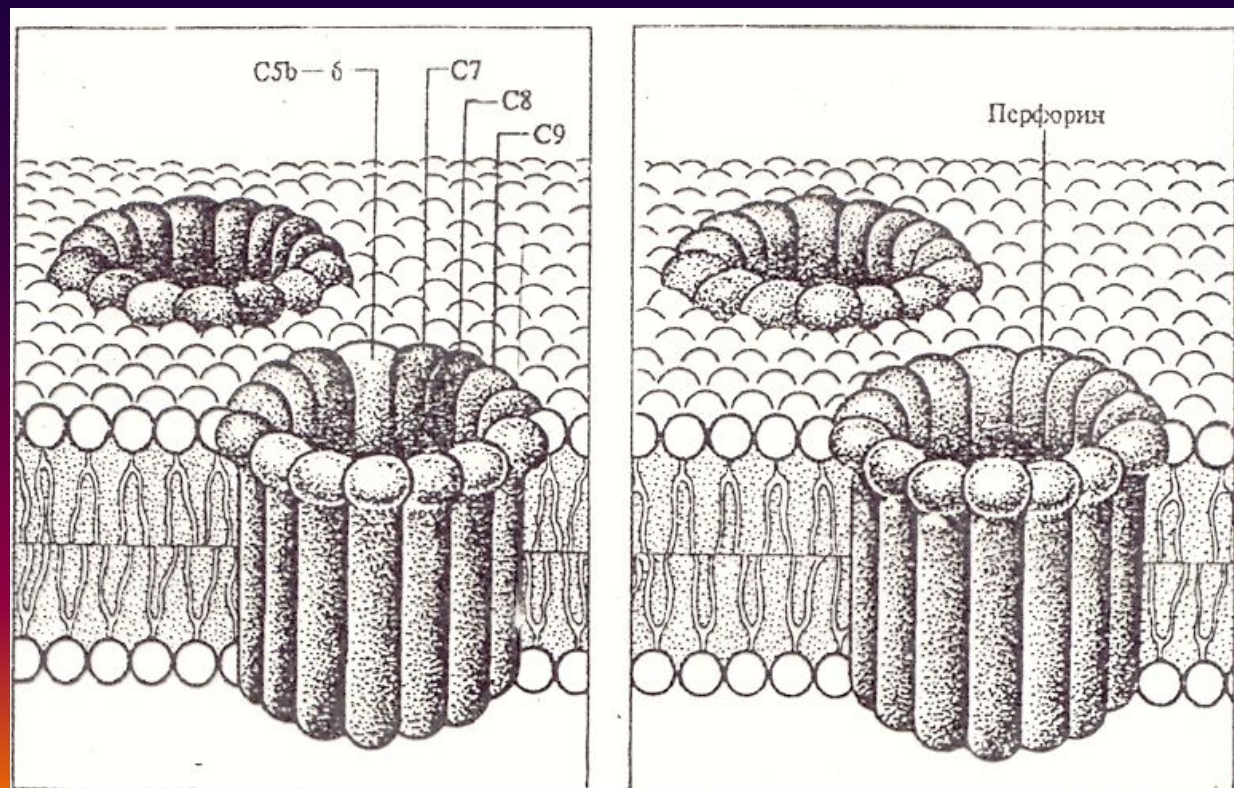
разрушение фосфолипидов мембран,
цитоскелета клетки

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

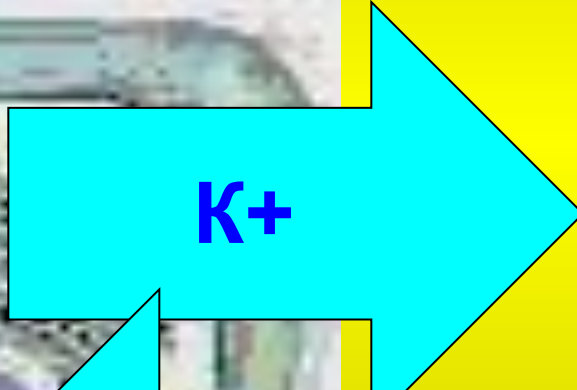
- Повреждение мембран
- Энергетический дефицит



↓ мембранного потенциала

↑ Осм.

отек клетки



K^+



Na^+ , Ca^{++}

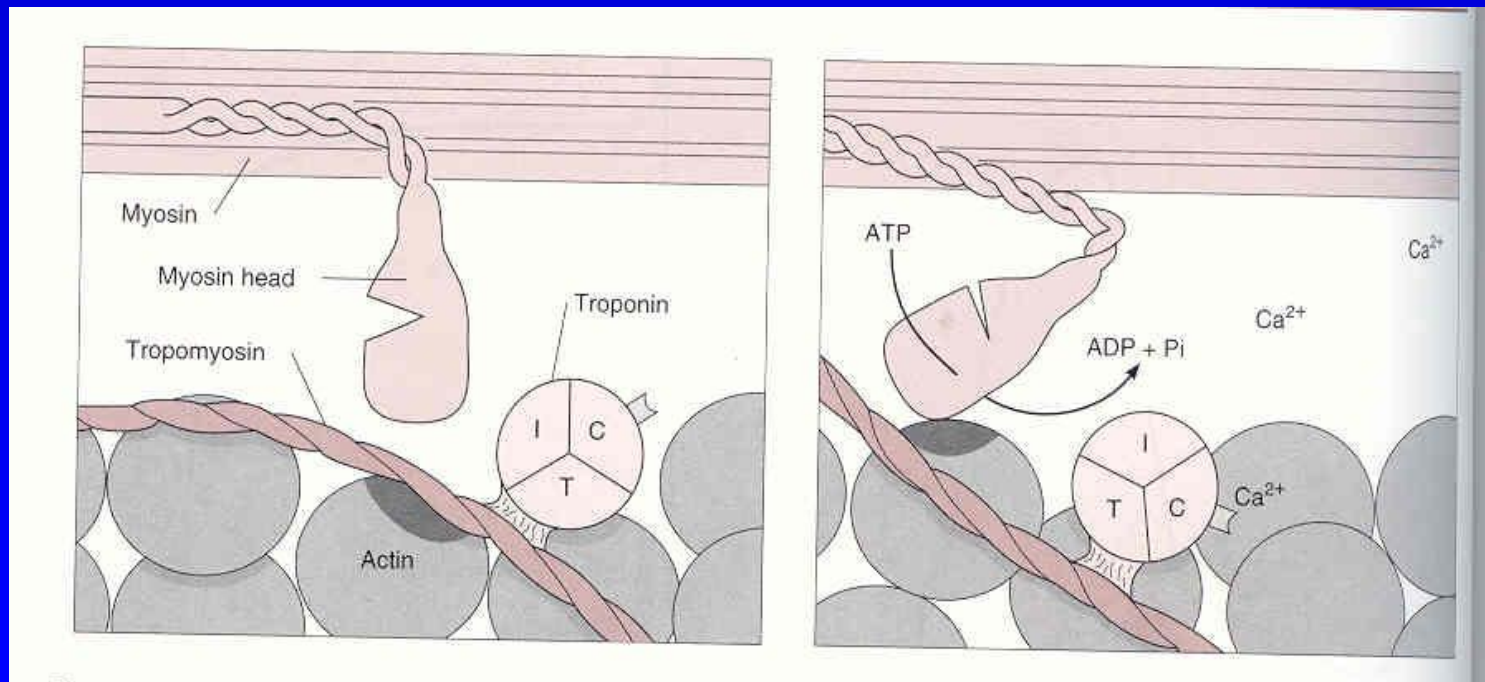


H_2O

Гиперкалиемия

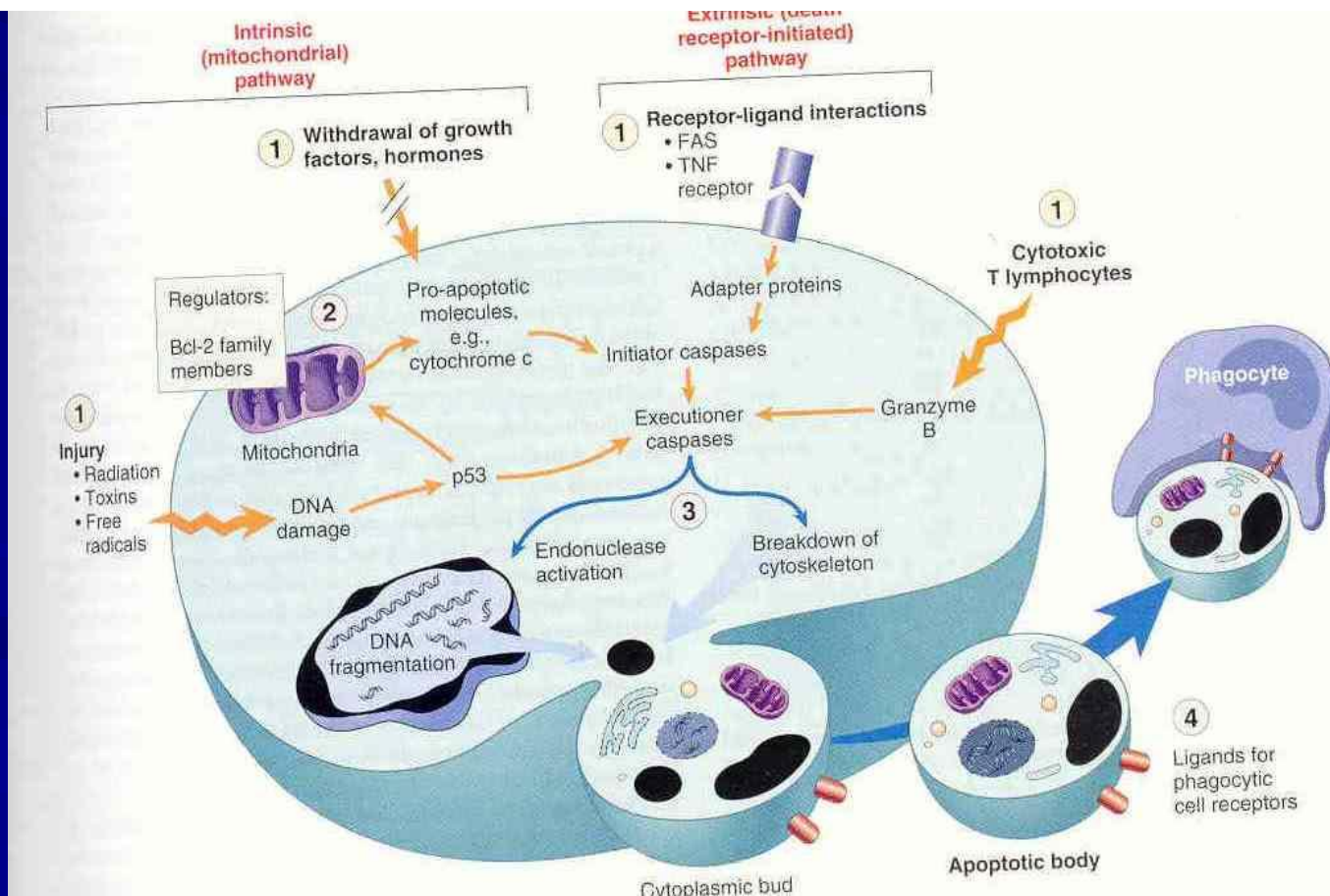
Последствия увеличения кальция в клетке

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



Виды смерти клетки

- Некроз
- Апоптоз – генетически запрограммированная гибель клетки



Некроз – генетически не запрограммированная смерть клеток или тканей в живом организме.

Отличается от апоптоза – большим объемом и несбалансированностью с синтетическими процессами.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ НЕКРОЗА

- 1. Паранекроз** - нарастающая дистрофия обратимого характера.
- 2. Некробиоз** - необратимые дистрофические изменения, при которых характерно преобладание катаболических реакций над анаболическими
- 3. Смерть клетки** - прекращение осуществления ее специфической функции. Определить время наступления данной стадии трудно.
- 4. Аутолиз** - разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов погибших клеток, нейтрофилов и макрофагов.

АПОПТОЗ -

запрограммированная гибель
клеток **в живом организме**

- Форма гибели клеток, возникающая под действием вне- и внутриклеточных факторов, осуществляемая путем включения специальных внутриклеточных процессов, регулируемая особыми генетическими программами

Фас-лиганд

Т-киллер

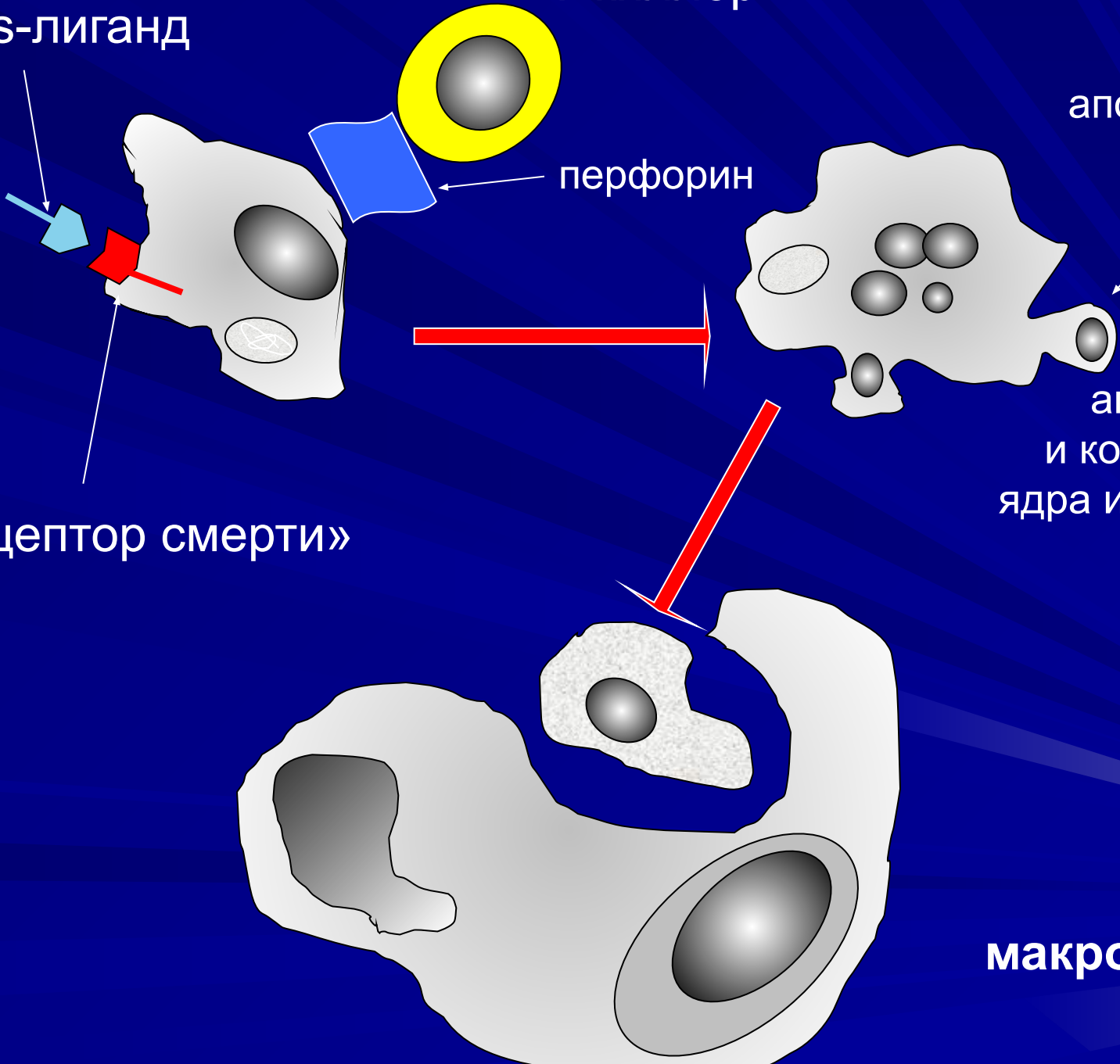
апоптические
тельца

перфорин

агрегация
и конденсация
ядра и цитоплазмы

«рецептор смерти»

макрофаг



АПОПТОЗ встречается при:

1. Устранении клеток во время эмбриогенеза,
2. Инволюции гормонально-зависимых органов после снижения действия соответствующего гормона (отторжение эндометрия во время менструации),
3. Смерть клеток в опухолях (р53),
4. Смерть иммунных клеток В- и Т- лимфоцитов после прекращения стимулирующего действия на них цитокинов,
5. Атрофия паренхиматозных органов,
6. Клеточные повреждения при некоторых вирусных инфекциях (тельца Каунсильмена при вирусном гепатите В),
7. Клеточная смерть (при умеренных термических повреждениях, радиации, гипоксии, под действием цитотоксических противоопухолевых препаратов),
8. Роговая дистрофия (кератинизация) – вариант апоптоза.

СТАДИИ АПОПТОЗА

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

СТАДИЯ ИНИЦИИ АПОПТОЗА

АГЕНТЫ, ИНИЦИИРУЮЩИЕ АПОПТОЗ

ТРАНСМЕМБРАННЫЕ

«ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ»

«ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ»

СМЕШАННЫЕ

дефицит:
• факторов
роста
• цитокинов
• гормонов
• ...

• фактор
некроза
опухлей
• молекула
CD 95 (Fas)
• ...

• + митоген
- антиген
• + антиген
- митоген
• ...

• андоз
• избыток
свободных
радикалов
• повышенная
температура

• сепатропные
• нейротропные

• глюкокортико-
коиды
• минералокор-
тикокоидные
• ...

ИНТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ

ФИЗИКО-
ХИМИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ

ВИРУСЫ

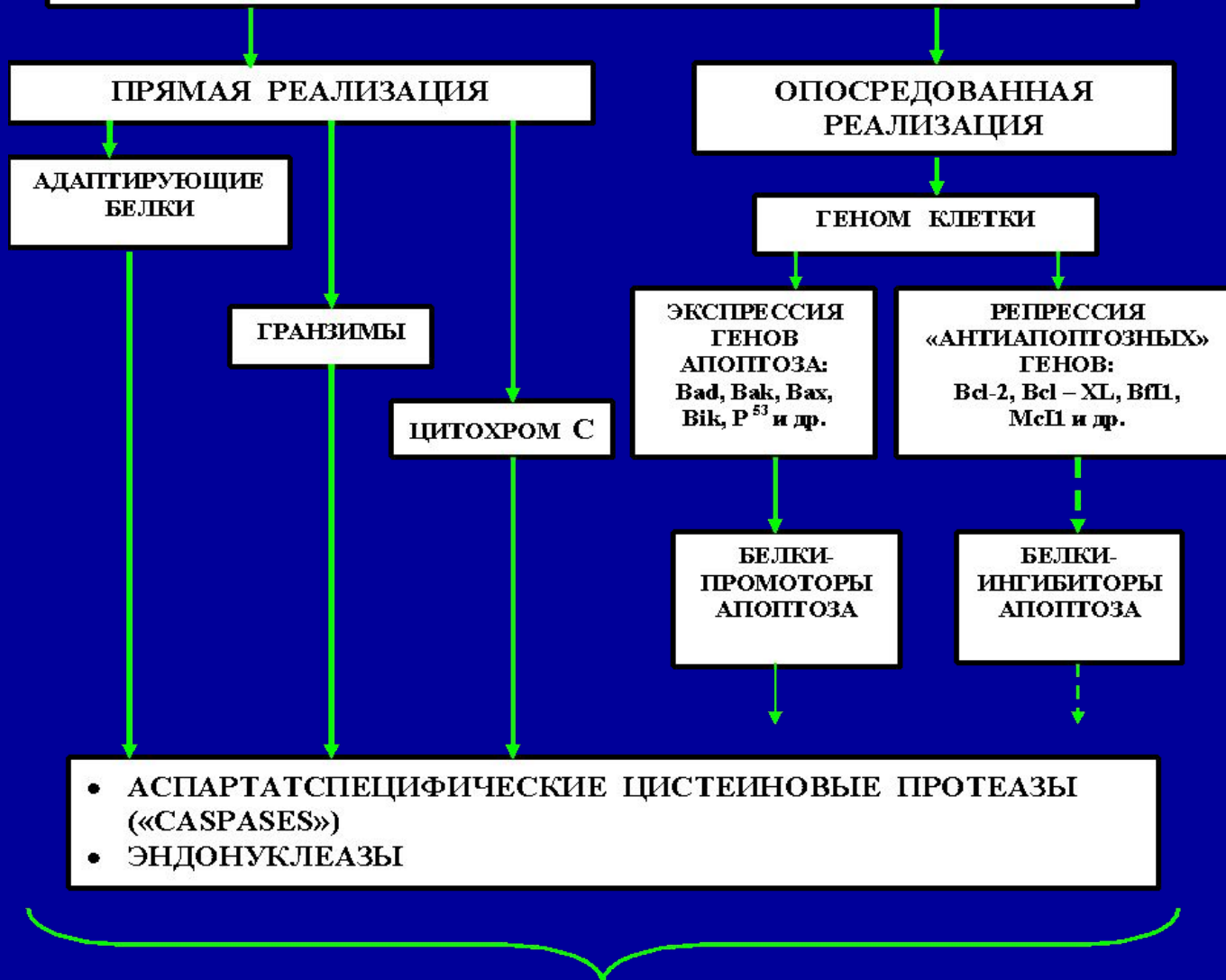
ГОРМОНЫ,
ПРОНИКА-
ЮЩИЕ
В КЛЕТКУ

Г Е Н О М К Л Е Т К И

ПРОГРАММИРОВАНИЕ АПОПТОЗА

СТАДИЯ ПРОГРАММИРОВАНИЯ АПОПТОЗА

ИНИЦИАТОРЫ («СТИМУЛЯТОРЫ») АПОПТОЗА



РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ АПОПТОЗА

СТАДИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ АПОПТОЗА

ИНИЦИАТОРЫ АПОПТОЗА

РЕГУЛЯТОРЫ АПОПТОЗА

АСПАРТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЕ
ЦИСТЕИНОВЫЕ ПРОТЕАЗЫ
(«CASPASES»)

ЭНДОНУКЛЕАЗЫ

ДЕСТРУКЦИЯ
БЕЛКОВ
ЦИТОСКЕЛЕТА

РАЗРУШЕНИЕ
СТРУКТУРНЫХ
БЕЛКОВ
ЯДРА

ДЕСТРУКЦИЯ
РЕГУЛИРУЮЩИХ
БЕЛКОВ
ЯДРА

ФРАГМЕНТАЦИЯ
ДНК

- РАЗРУШЕНИЕ КЛЕТКИ,
- ОБРАЗОВАНИЕ АПОПТОЗНЫХ ТЕЛ

ФАГОЦИТОЗ ПОГИБШЕЙ КЛЕТКИ
И ЕЁ ФРАГМЕНТОВ

Патогенез апоптоза

Внешние по отношению к клетке стимулы:

- свободные радикалы
- фактор некроза опухолей
- прекращение поступления к клетке регуляторных сигналов (факторов роста, гормонов)

Неразрешимые внутриклеточные конфликты:

- невозможность репарации ДНК
- увеличение внутриклеточного кальция



Прямая активация эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки) через адапторные белки, гранзимы и цитохром С

Активация генов апоптоза «bax» и др., инактивация генов антиапоптоза (bcl-2 и др.)



активация каспаз и эндонуклеаз



фрагментация ДНК

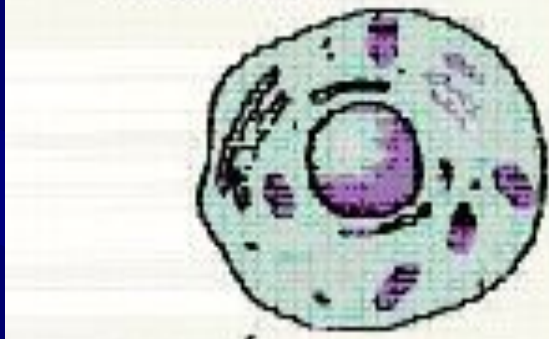


образование апоптозных телец



фагоцитоз апоптозных телец

NORMAL



Apoptotic body



NECROSIS



Phagocyte

APOPTOSIS

Различия между некрозом и апоптозом #1

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

Различия между некрозом и апоптозом #2

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

Механизмы защиты клеток

1. Компенсация нарушений энергетического обеспечения

2. Защита мембран и ферментов

3. Восстановление баланса ионов

4. Устранение нарушений генетических программ

5. Ликвидация нарушений внутриклеточной регуляции

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**

ЗАЩИТНО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТКИ

- 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**



БЛАГОДАРНО ЗА ВНИМАНИЕ!