

КЛЕТОЧНЫЕ

ПОВРЕЖДЕНИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

**Это устойчивое нарушение
клеточного гомеостаза:**

**биохимического,
структурного и
функционального**

**Клеточное
поврежде
ние**



**Патологи
ческий
процесс**



БОЛЕЗНЬ

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ:

По последовательности
возникновения:

1. первичные (вызваны
непосредственно патогенным
фактором)

2. вторичные (вызваны первичными
повреждениями).

По специфичности:

- 1. специфические** (соответствуют характеру патогенного фактора)
- 2. неспецифические** (одинаковы для многих патогенных факторов)

По характеру обратимости:

1. обратимые

2. необратимые

По локализации:

повреждения клеточной мембраны;

повреждения митохондрий;

повреждения лизосом;

повреждения ядра;

**повреждения эндоплазматического
ретикулума;**

повреждения цитоскелета

В зависимости от клеточной структуры вовлеченной в патологический процесс:

- Мембранопатии
- Митохондриальные нарушения
- Нарушения цитоскелета
- Поражения ядра

КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА

первый барьер на пути действия повреждающих факторов

Механические

Физические

Химические

Осмотические

Свободные радикалы

Инфекционные

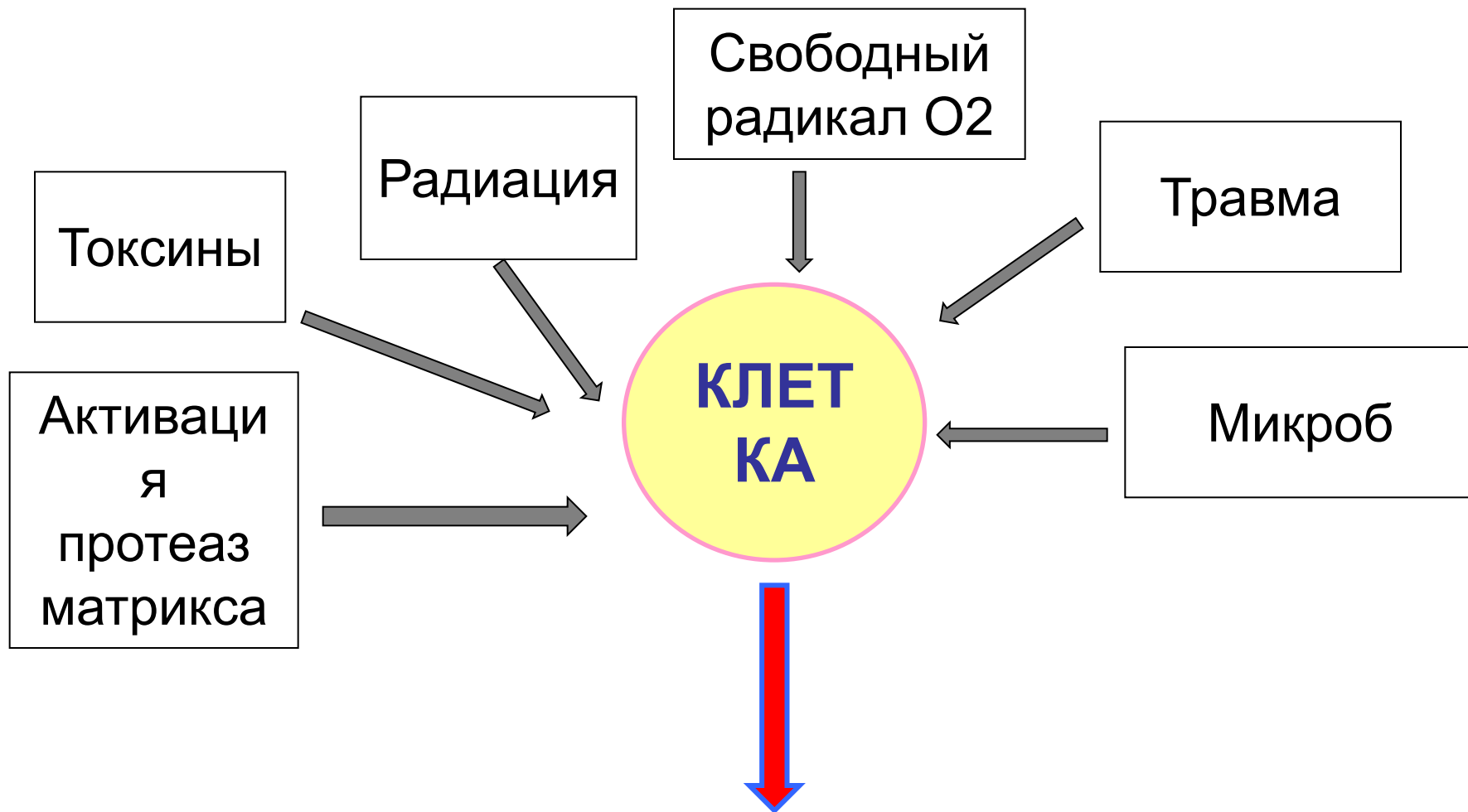
Аллергены

Ферменты

Гипоксия

Конечный эффект:

дезинтеграция клеточной мембраны



**Поражение мембраны и развитии мембранопатий
→ прекондиционирование болезни**

Последствия поражения мембраны:



1. Нарушение функции ионных насосов.

2. Несостоятельность мембранных каналов.

3. Дисфункция мембранных рецепторов (снижение их экспрессии, снижение их аффинности или неспособность к интернализации).

Нарушения гомеостаза клеточных ионов

- Потеря внутриклеточного калия.**
- Избыточный вход натрия и кальция в клетку.**

**Потеря внутриклеточного калия –
гиперполяризация**

**Избыток внутриклеточного натрия –
гиперосмолярность,
отёк клетки,
осмогенный цитолиз
снижение потенциала покоя и
повышение возбудимости клетки.**

Нарушения межклеточных электрических контактов из-за снижения экспрессии конексинов (Сх43, 45)



Нарушение проводимости потенциала гипер– и деполяризации



- Нарушение расслабления мышечной меди сосудов на действие, в основном, дериватов арахидоновой кислоты.**
- Нарушение электрической и механической синхронизации желудочков сердца**

Избыток кальция в цитоплазме:

- активация АТФ-аз;**
- усиление распада АТФ и энергодефицит;**
- активация протеаз и повышение риска аутолиза клетки;**
- активация фосфолипаз (повреждение внутриклеточных органелл);**
- активация эндонуклеаз (распад нуклеотидов и повреждение ДНК).**

Избыток кальция в цитоплазме



Накопление катиона в митохондриях



- разобщение окисления-фосфорилирования
- повышение проницаемости мембран и выход цитохрома с (риск апоптоза)
- нарушение репаративных процессов митохондриального ДНК

Внутриклеточное накопление протонов водорода:

- ▶ **ацидоз клетки $pH < 6,0$**
- ▶ **ингибирование ферментов анаэробного гликолиза**
- ▶ **дефицит энергии**

**активация лизосомальных
ферментов → аутолиз клетки**

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ВСЛЕДСТВИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МЕМБРАНЫ

- **Клеточные дистрофии**
- **Апоптоз**
- **Аутофагия**
- **Онкозис**
- **Некробиоз**
- **Некроз**

ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА

- **Повреждения** микроканальцев (20-25 nm);
микронитей (15 nm);
актина и миозина;
- **Нарушается:**
 - форма клетки;
 - внутриклеточная организация;
 - перемещение органелл;
 - подвижность клеток;
(хемотаксис,
миграция клеток,
фагоцитоз, пиноцитоз)

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЦИТОСКЕЛЕТА:

- **Иммобилизация сперматозоидов**
- **Иммобилизация реснитчатого эпителия**

- **Иммобилизация лейкоцитов (ленивые лейкоциты)**
- **Нарушение фагоцитоза**

- **Нарушение митоза**

- **Изменение формы клеток**
- **Нарушение межэндотелиальной диффузии**

ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

**Конденсация и маргинализация
хроматина,
кариопикноз,
кариорексис,
кариолизис,
мутации.**

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

- **замедление клеточного цикла, нарушение пролиферации и тканевой регенерации;**
- **ускорение клеточного деления и риск развития опухоли;**
- **нарушение экспрессии различных факторов, имеющих цитопротекторные эффекты (белки-шапероны, антиоксиданты, противовоспалительные цитокины и т.д.).**

ПОВРЕЖДЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ

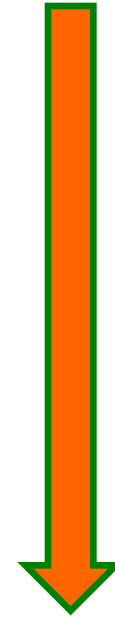
- Набухание
- Разобщение окисления и фосфорилирования
- Угнетение окислительных реакций
- Угнетение цитохромоксидаз
- Снижение экспрессии коэнзима Q10

Конечный эффект:

- дефицит энергии
- образование в избытке свободных радикалов кислорода

Свободные радикалы кислорода

- супероксидный анион (O_2^-)
- гидроксильный радикал (OH^-)
- перекись водорода (H_2O_2)



Универсальные факторы повреждения клетки



- перекисное окисление липидов
- перекисное окисление белков

Источники свободных радикалов O₂:

1. Дыхательная цепь митохондрий (>80%).
2. Метаболизм пуриновых оснований с участием гипо- и ксантиноксидазы.
3. Метаболизм катехоламинов.
4. $\text{НАДФН} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{НАД} + \text{H}^+ + 2\text{O}_2^-$
5. $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{HO}^\bullet$
(реакция Фентон).

Повреждающее действие СРК на клетку обозначается как окислительный стресс.

Активность окислительного стресса зависит от антиоксидантной защиты:

- Супероксид-дисмутаза**
- Каталаза**
- Система глутатиона**
- Тиоредоксин**
- Витамины E, C, A.**

Повреждение митохондриального ДНК:

основа наследственных или приобретенных митохондриальных заболеваний.

Мит-ДНК в 10 раз более уязвим, чем ядерный ДНК.

ПРИЧИНЫ:

- 1. Повышенный доступ к свободным радикалам O₂.**
- 2. Снижение экспрессии гистонов.**
- 3. Отрицательный заряд крист (в 1000 раз больше, чем других органелл), что способствует накоплению катионов.**

Поражение митохондриального ДНК:

- 1. Многократное увеличение продукции свободных радикалов кислорода.**
- 2. Нарушение продукции АТФ.**
- 3. Способствует и активирует неопластические процессы (e.g. карцинома печени).**

Гипоксия и ишемия (одни из главных факторов заболеваний) проявляют своё повреждающее действие посредством дефицита АТФ и избытка св. рад. O₂.

Клетки демонстрируют различную резистентность и разное время смерти:

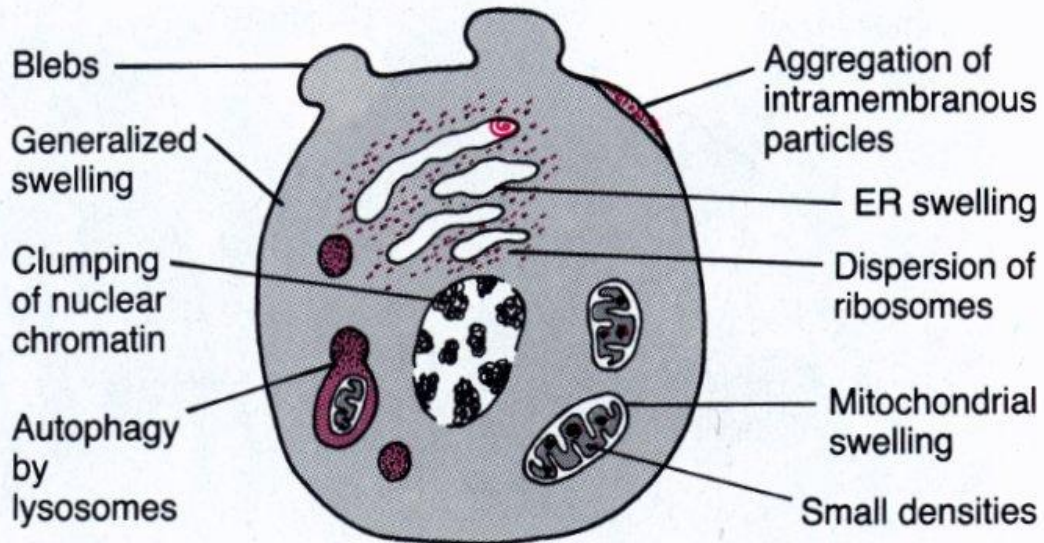
- 1. Нейрон: 6-10 мин.**
- 2. Кардиомиоцит: 30-40 мин.**
- 3. Миоцит икроножной мышцы: 2-3 час.**
- 4. Клетки соединительной клетки: >5 час.**

Поражения лизосом:

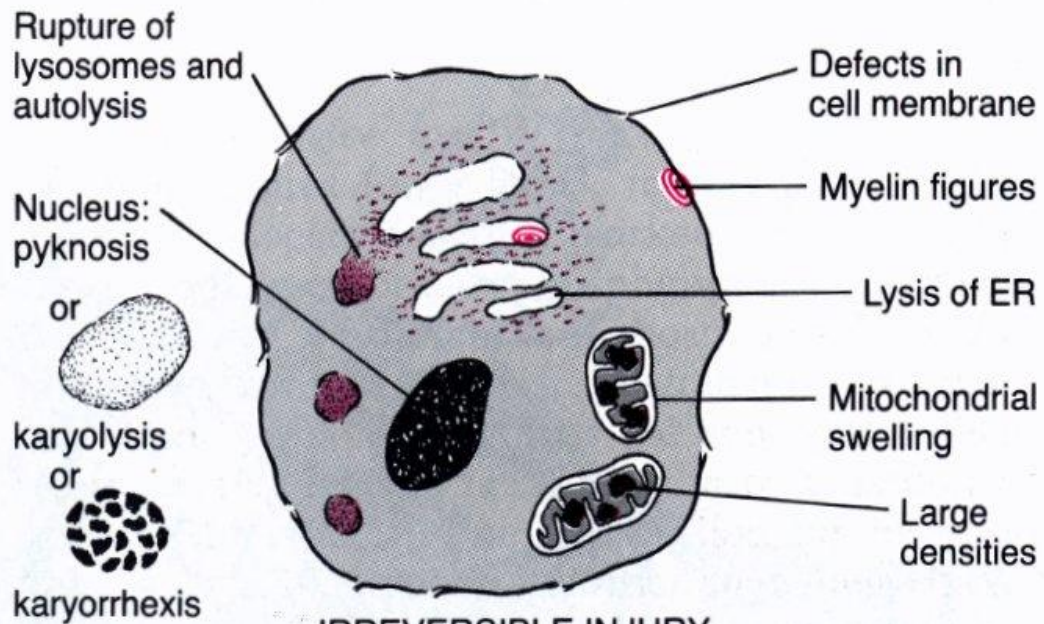
- Дестабилизация или лабилизация мембраны (несостоятельность сохранения гидролаз внутри органеллы).
- Перфорация мембраны (массивный выход в цитоплазму катепсинов, арилсульфатаз, липаз и т.д.).

Финальный эффект

▶ **АУТОЛИЗ КЛЕТКИ (форма серти)**



REVERSIBLE INJURY



IRREVERSIBLE INJURY

Атака на клетку



Включение резистентных сил



Адаптация клетки



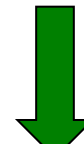
Необратимое повреждение



Смерть

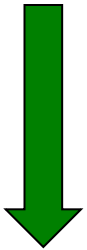


Обратимое повреждение



Выживание

Ответ клетки на стресс



**Адаптивные
и
компенсаторные
реакции**



**Репаративные
реакции**



**Протективные
реакции**

Приспособительные и компенсаторные реакции

- **Мобилизация «резервных» молекул и органелл.**

- **Гиперактивация метаболизма :**

(активация окисления и синтеза энергии – создание резервов веществ и АТФ для клеточных физиологических реакций)

- ▶ **гипертрофия органелл**
- ▶ **гиперплазия митохондрий**

РЕПАРАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ

1. Регенерация митохондрий

2. Репарация ДНК:

отщепление поврежденного участка

(эндонуклеазы);

расщепление отторгнутого участка

(экзонуклеазы);

синтез нормального участка ДНК

(ДНК-полимеразы);

«вшивание» синтезированного участка в молекулу ДНК

(лигазы).

3. Репарация клеточных мембран –

физико-химическая реинтеграция;

„ампутация” поврежденного участка мембраны;

ресинтез фосфолипидов, холестерина,

белковых структур мембраны.

ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ

- **антиоксидантные системы клетки**
 - витамины E, A, K, C (убихинон или (кофермент Q)**
 - супероксид-дисмутаза**
 - глутатион-пероксидаза**
 - каталаза,**
 - холестерин,**
 - церуллоплазмин (соединяет Cu, Fe)**
 - карнозин (соединяет железо)**
 - эстрогены (ловушки для радикалов)**

Стабилизаторы лизосомальных мембран –

**глюкокортикоиды
холестерин,
витамин Е,
витамин С**

N.V.

**Змеиный яд (кроматин гремучей змеи)
в малых концентрациях стабилизирует
лизосомальную мембрану, а в больших –
сильный дестабилизирующий эффект.**

Белки теплового шока (клеточного стресса)

- **hsp 84-110 Kda:** “stress – block”; “stress-start”;
- **hsp 70 Kda – шапероны:**

фолдинг клеточных белков;

обеспечивают растворимость клеточных белков;

расщепляют денатурированные белки;

ресинтез нормальных белков взамен денатурированных;

Блокируют апоптоз при обратимых повреждениях клетки,

запускают апоптоз при необратимых повреждениях клетки,

защищают ДНК от мутаций,

стабилизируют цитоскелет,

приостанавливают митоз поврежденных клеток

Гены ранних реакций

- **Гены c-fos и c-jun:**
 - не экспрессируются во взрослых клетках, однако могут активироваться при поражении клетки;
 - регулируют деление и смерть клеток в эмбриогенезе;
 - в эпидермисе (ткань с активным митозом) c-fos экспрессируется постоянно;
 - в нейронах c-fos признан геном „смерти” (или апоптоза);
- **Гены myc:** контроль клеточного деления (при чрезмерной активации действует как прото-онкоген).
- **Гены nur-77:** активируют пролиферацию клеток (в стрессе кодируют ядерные рецепторы стероидов).

Антионкогены

Антионкоген Rb

продуцирует белок p53:

при мутациях останавливает митоз в фазе G1, исправляет ошибку либо запускает апоптоз.

Антиген старых клеток (белки III полосы)

- **Цитоплазматический белок** (ионный канал):

В молодых клетках «спрятан» и экспрессируется в старых клетках при завершении жизненного цикла.

Экспрессированный антиген связывается с натуральными антителами, которые опсонизируют клетку для фагоцитоза макрофагами имеющими специфические рецепторы:

► **это насильственная запрограммированная смерть**