



Гибель клетки и ее роль в патологических процессах

Выполнила: Бородихина О.Н.

студентка 2^{-го} курса
медицинского факультета
Днепропетровской медицинской академии

<http://www.morphology.dp.ua/>

Актуальность темы:

- Дисбаланс в процессах клеточной гибели является основой многих патологий
 - Смерть клетки – постоянное проявление жизнедеятельности организма
 - Большое поле для исследовательской работы
-

Содержание доклада:

- Пути гибели клетки и механизмы их протекания
 - Нарушения физиологической гибели клетки и их последствия
 - Современные направления научно-исследовательской работы в данном вопросе
-

Понятийный аппарат:

Виды клеточной гибели:

- Апоптоз – генетически контролируемая клеточная гибель, обусловленная воздействием на клетку ...
 - Некроз – генетически не контролируемая гибель клетки под влиянием патогенных факторов
 - Конечное дифференцирование – генетически обусловленная гибель клетки
-

Зачем гибнет клетка:

- Клетка выполнила свою функцию и стала ненужной организму
 - Клетка состарилась и больше не может выполнять свои функции
 - Клетка подверглась внешнему воздействию и больше не может выполнять свои функции или стала опасной для организма
-

Обзор механизмов гибели клетки:



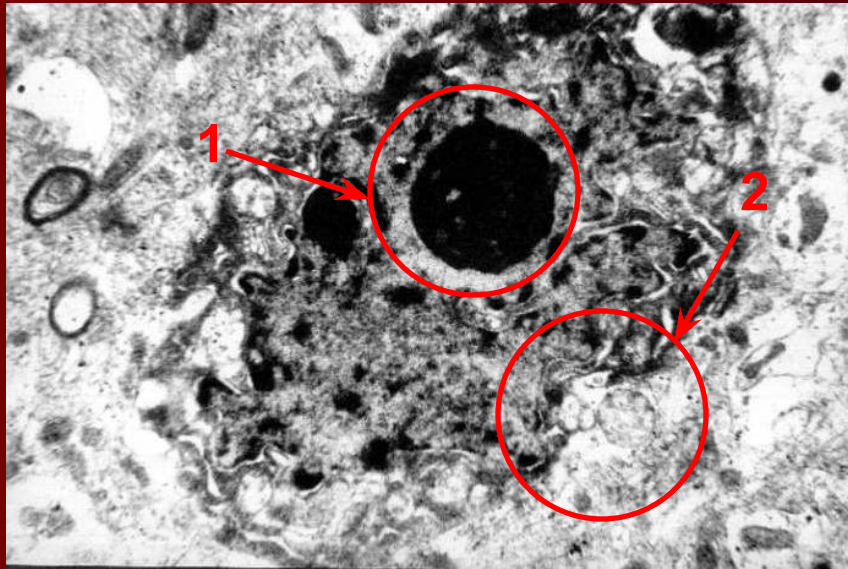
Апоптоз: стадии

- Стадия обратимых изменений, во время которой процесс апоптоза может быть остановлен и клеточные структуры будут репарированы
 - Стадия необратимых изменений, во время которой клеточные структуры разрушаются и клетка образует апоптотические тельца
-

Апоптоз: морфологические изменения

- Уменьшение объема апоптирующей клетки
 - Конденсация и фрагментация хроматина
 - Изменение структуры клеточной мембраны и образование в ней инвагинаций, формирование апоптотических телец.
-

Апоптоз: морфологические изменения



Электронная
микрофотография

1- конденсированный
хроматин

2- инвагинация

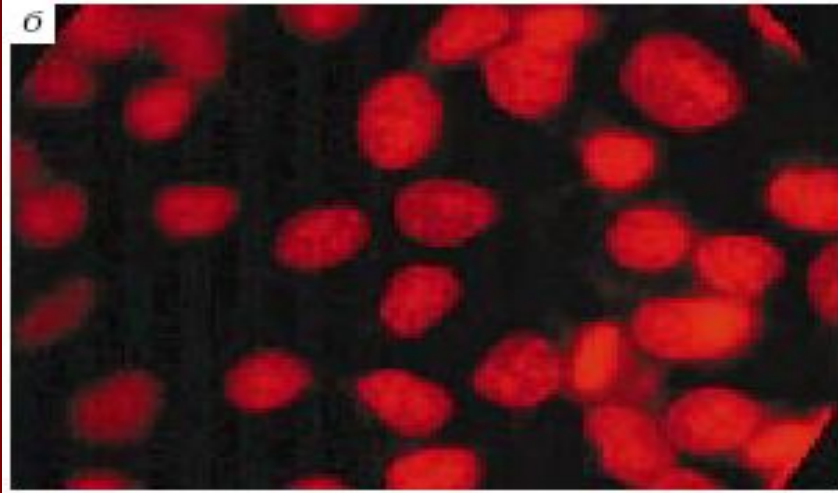
Апоптоз: стадия 1



Апоптоз: стадия 2



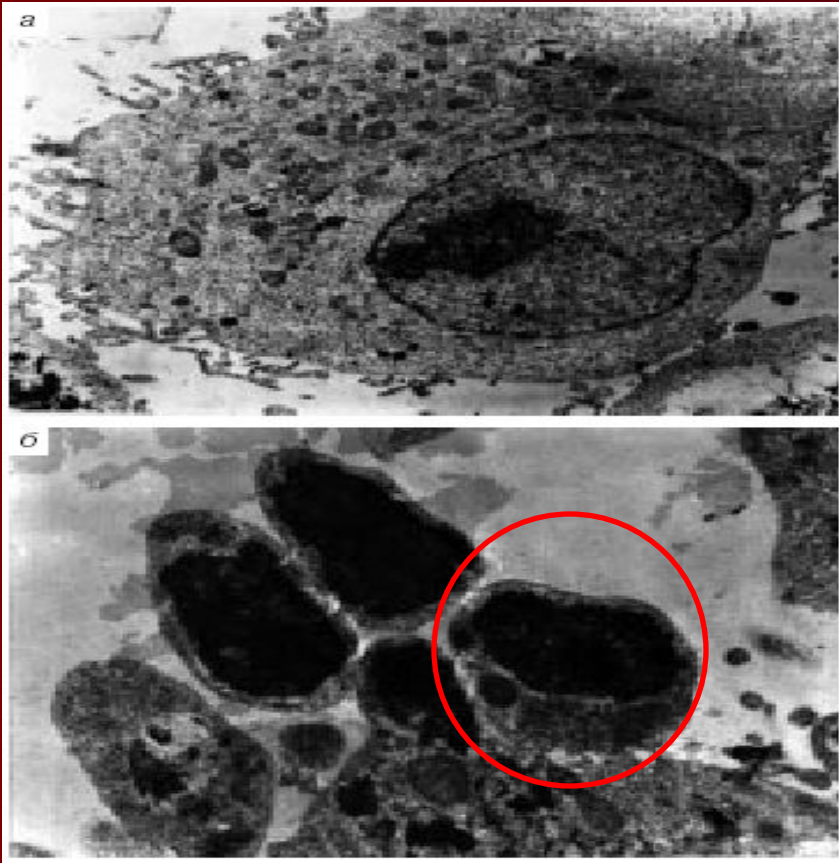
Апоптоз



Проточная
цитофлуориметрия а
- клетки в состоянии
апоптоза

б - контрольные клетки
Краситель,
флюоресцирующий
при освещении
ультрафиолетом

Апоптоз: стадия 2



Электронная
микрофотография
а- контрольная клетка
б- клетка в состоянии
апоптоза

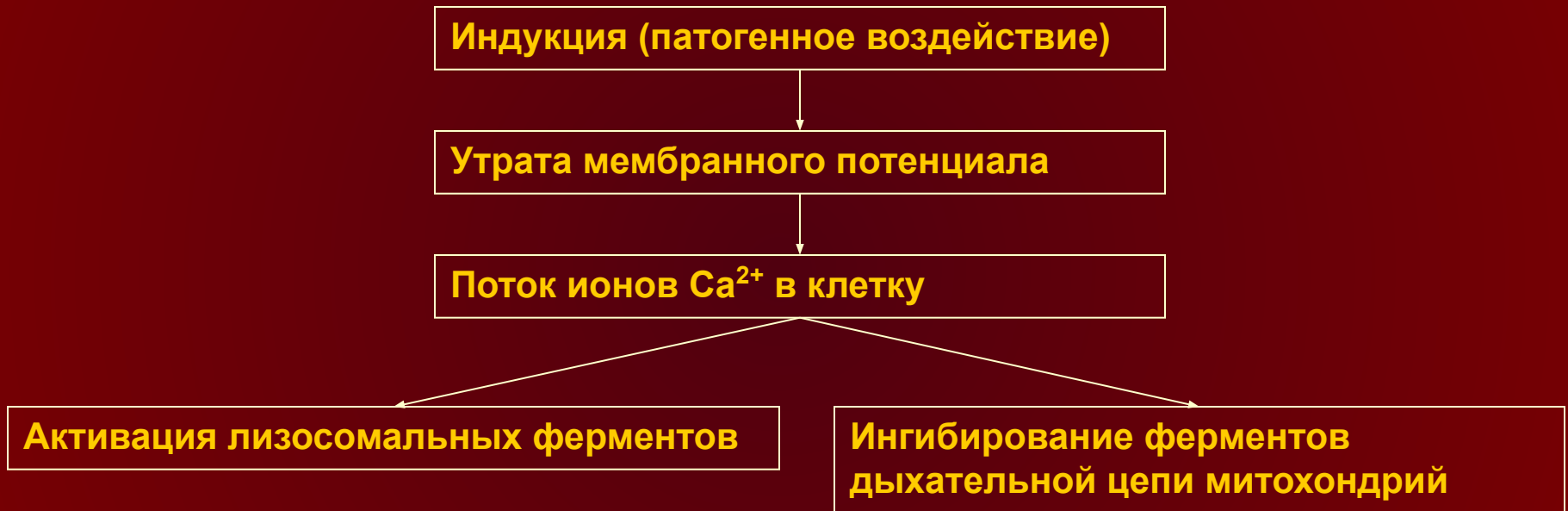
Некроз: стадии

- Некробиоз
(фаза ранних изменений)
- Собственно некроз
(фаза поздних изменений)

Некроз: морфологические изменения

- В первую очередь разрушаются специализированные элементы клеток и ядро
 - Клетка практически не изменяет своего объема
 - Окружающие клетку волокна соединительной ткани приобретают базофильную окраску и фрагментируются
-

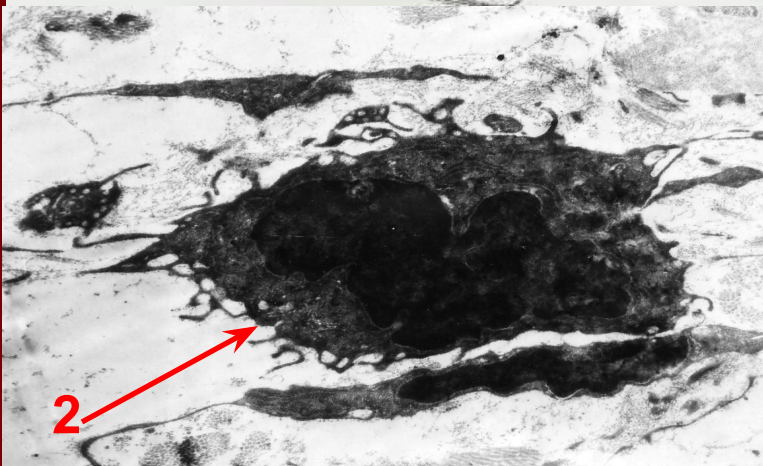
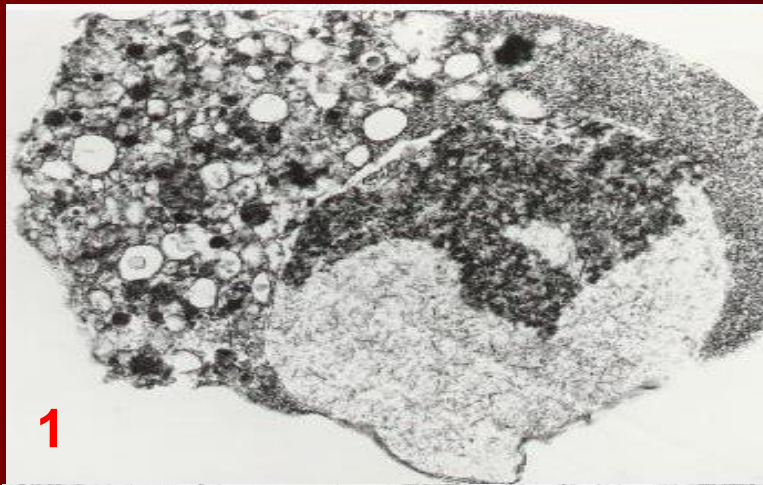
Некроз: стадия 1



Некроз: стадия 2



Некроз



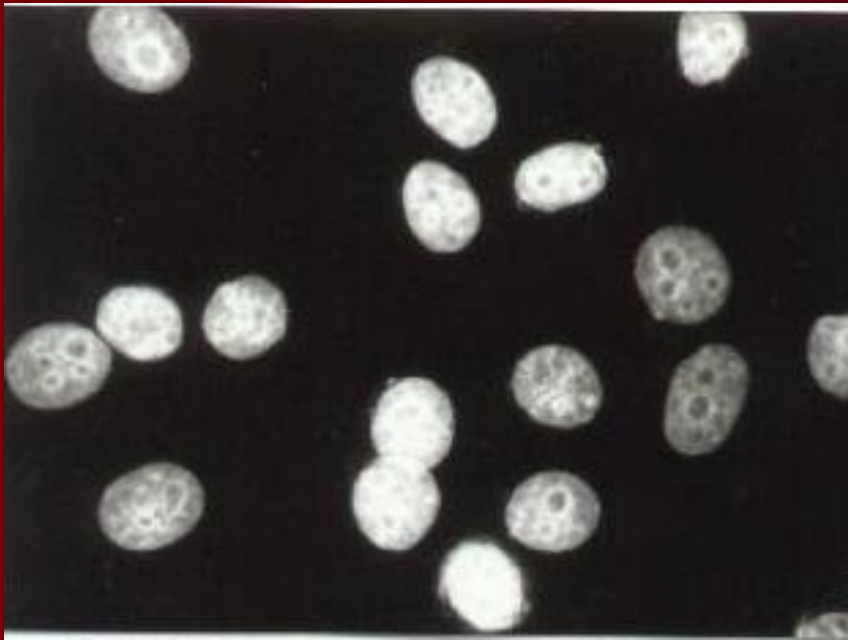
Электронная
микроскопия

1- некроз лимфоцита

2- (для сравнения)
апоптоз лимфоцита

© Национальный медицинский университет имени
А.А.Богомольца
Научно-исследовательский лабораторный центр
www.caspases.com

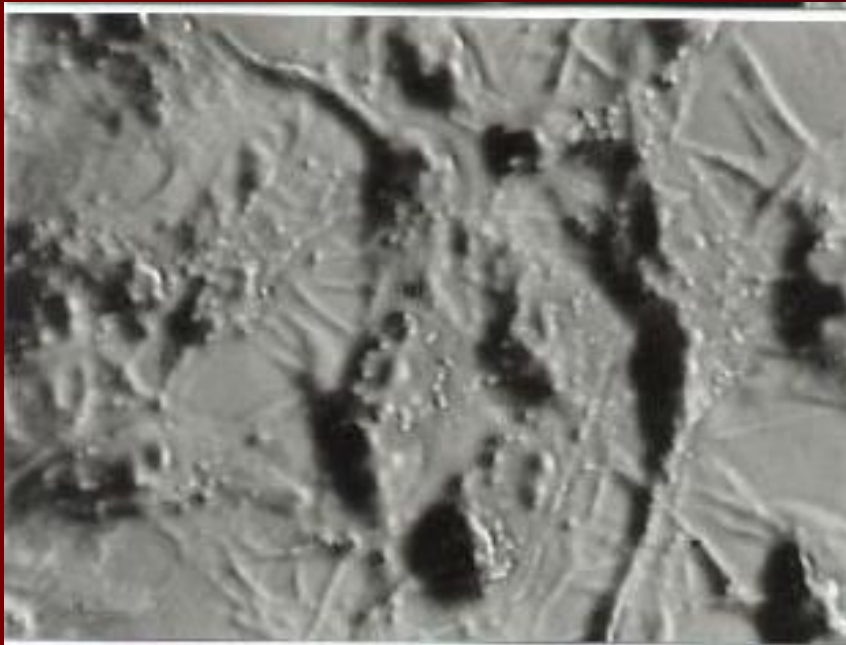
Клетки в норме



Проточная
цитофлуориметрия
Нет агрегации
хроматина

© Laboratory of Ultrastructures and Virology,
Istituto Superiore di Sanita',
Rome, Italy.

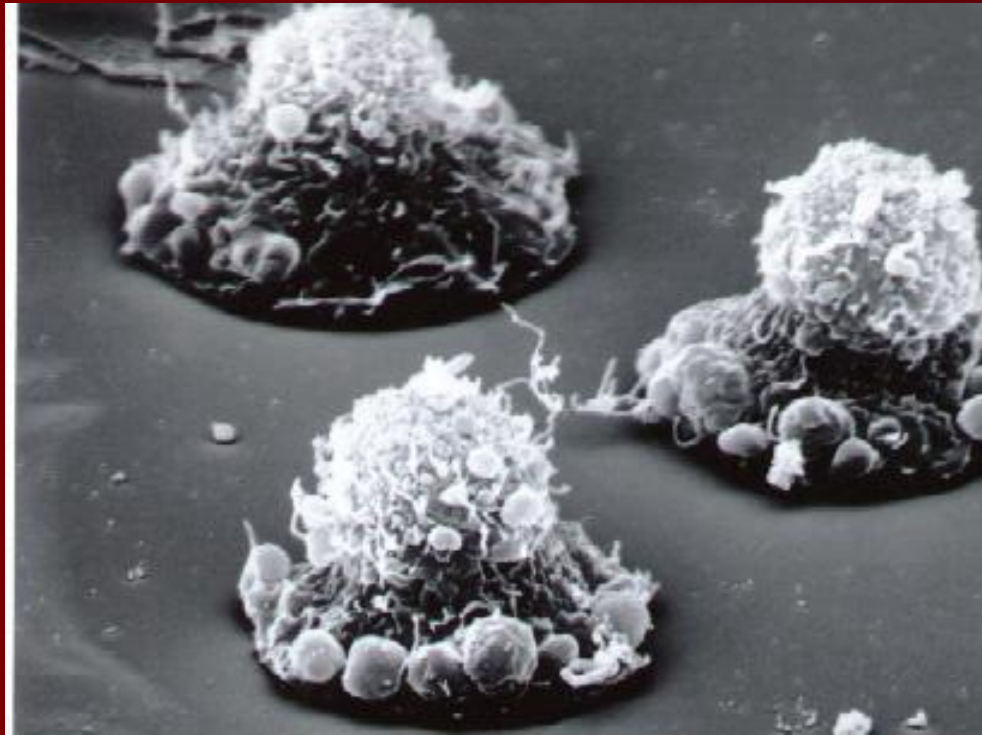
Плазмолемма клетки в норме



Сканирующая
электронная
микроскопия
Поверхность
эпителиальной
клетки

© Laboratory of Ultrastructures and Virology,
Istituto Superiore di Sanita',
Rome, Italy.

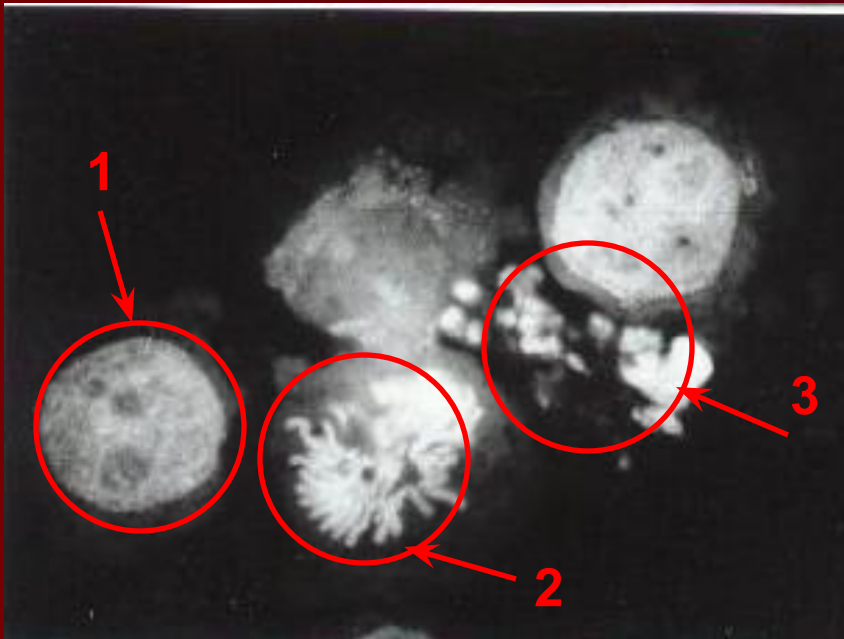
Эпителиальная клетка. Апоптоз.



Сканирующая
электронная
микроскопия
Образование
апоптотических
телец

© Laboratory of Ultrastructures and Virology,
Istituto Superiore di Sanita',
Rome, Italy.

Клетки: апоптоз, некроз, митоз



Проточная
цитофлуориметрия

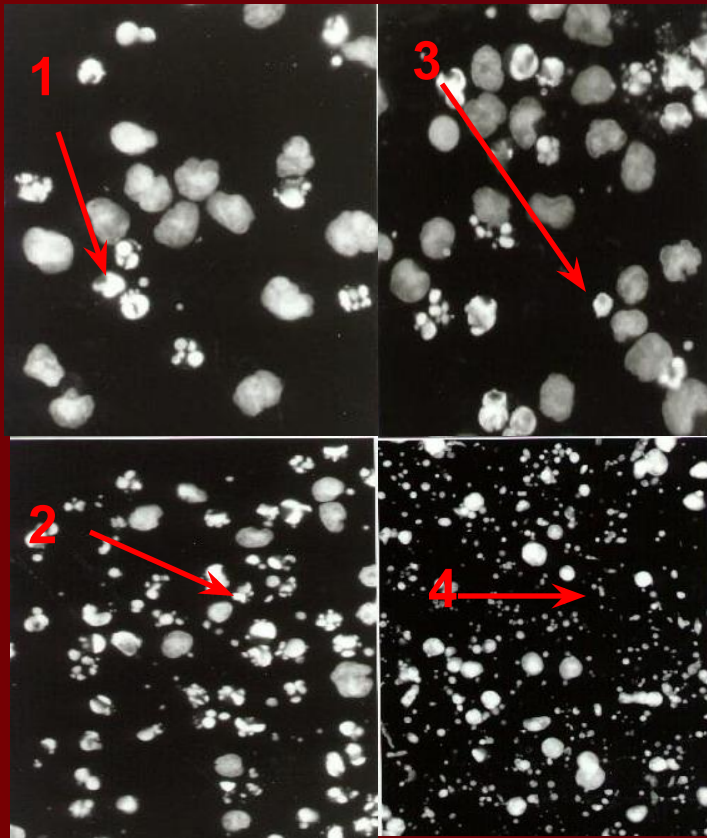
1- норма

2- митоз

3- апоптоз

© Laboratory of Ultrastructures and Virology,
Istituto Superiore di Sanita',
Rome, Italy.

Конденсация хроматина



Проточная
цитофлуориметрия

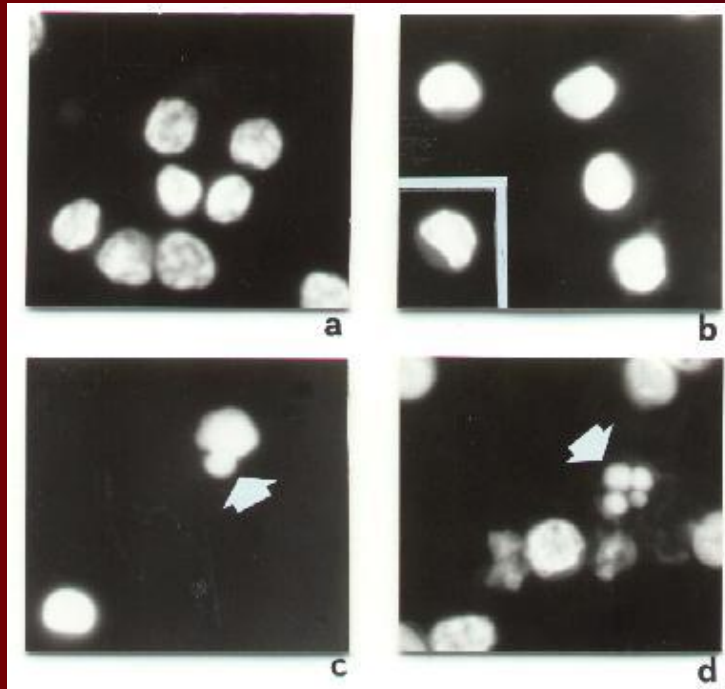
1- утрата связи с
кариолеммой

2- агрегация хроматина

3- растворение хроматина

4- апоптотические тельца

Конденсация хроматина



Проточная
цитофлуориметрия

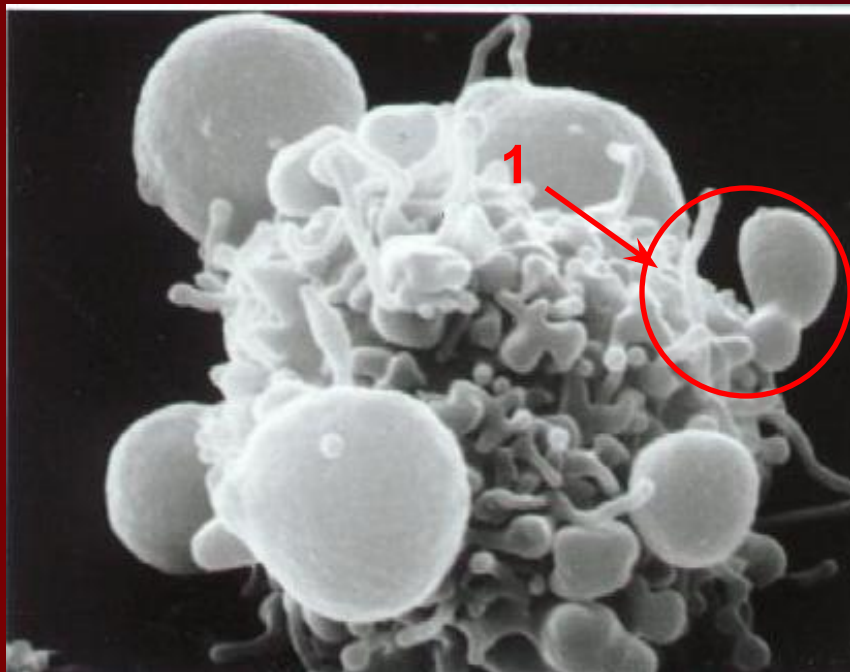
А- норма

В- утрата связи с
кариолеммой

С- распадение ядра

Д- образование
апоптотических
телец

Завершающий этап апоптоза



Сканирующая
электронная
микроскопия

1- апоптотические
тельца

© Laboratory of Ultrastructures and Virology,
Istituto Superiore di Sanita',
Rome, Italy.

Различия между апоптозом и некрозом

Свойство	Некроз	Апоптоз
Возможен запуск процесса стимуляцией извне	+	+
Может быть нормальным физиологическим актом	—	+
Уменьшение объема клетки	—	+
Энергозависимость процесса	—	+
Утилизация содержимого клетки для дальнейшего фагоцитоза соседними	—	+
Контролируемость процесса	—	+
Нарушение целостности мембраны на ранних стадиях процесса	+	—
Обычно ядро разрушается в последнюю очередь	+	—
Выход лизирующих ферментов в межклеточное пространство и повреждение соседних клеток	+	—

Нарушения апоптоза :

- Повышение выживаемости клеток
 - Снижение выживаемости клеток
 - Вступление клеток в некроз
-

Повышение выживаемости клеток:



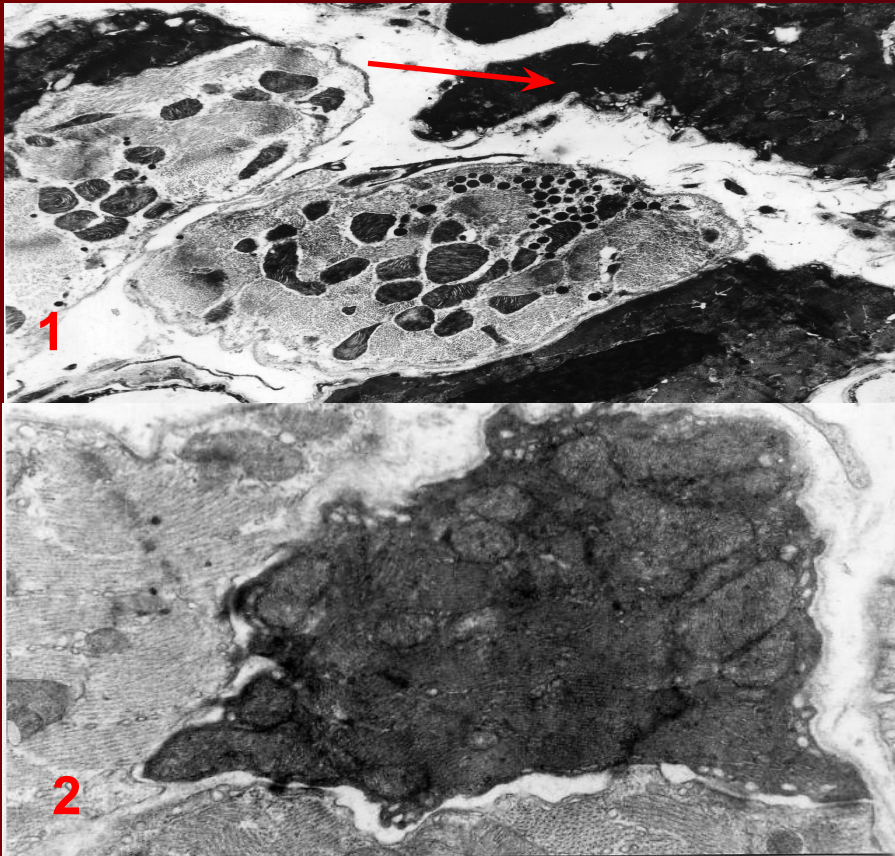
Понижение выживаемости клеток и некроз:



Формы некроза:

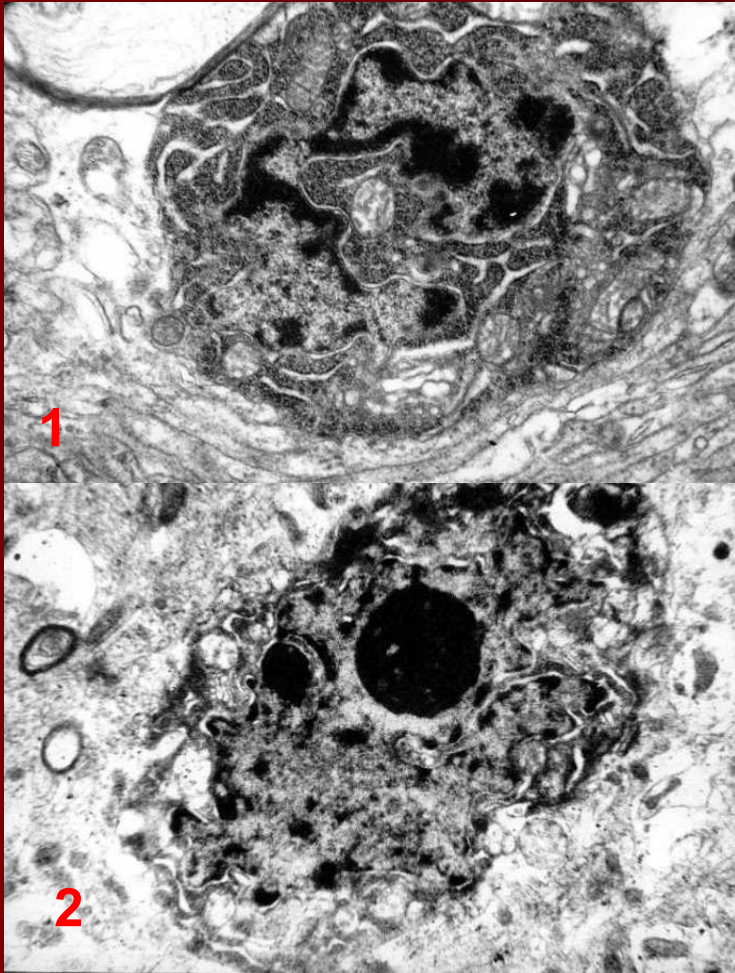
- Прямой некроз, обусловленный непосредственным действием фактора (травматические, токсические и биологические некрозы)
 - Непрямой некроз, возникающий опосредованно, через сосудистую и нервно-эндокринную системы (аллергические, сосудистые и трофоневротические некрозы)
-

Апоптоз в кардиомиоцитах:



Электронная
микрофотография
В обоих случаях -
поздний апоптоз

Апоптоз нейрона:



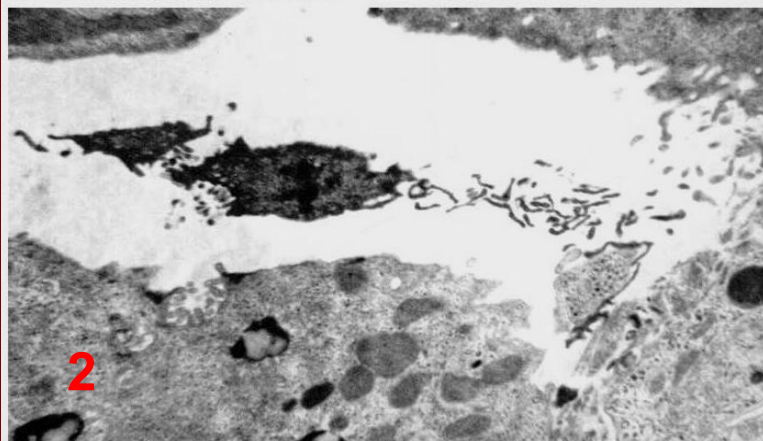
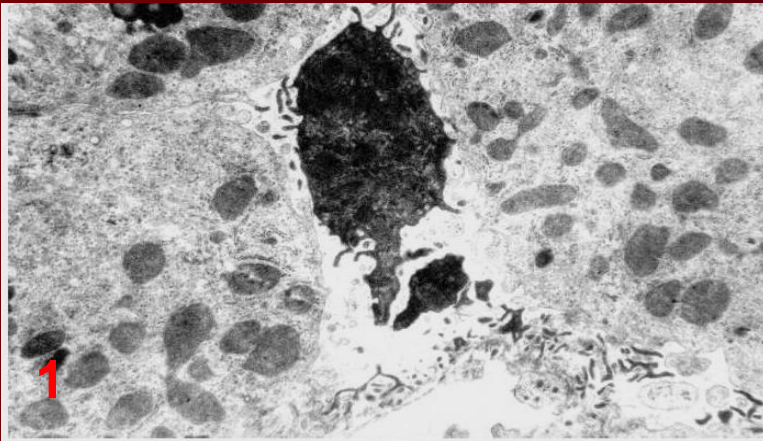
Электронная
микрофотография

1- ранний апоптоз

2- поздний апоптоз

© Национальный медицинский университет имени А.
А.Богомольца
Научно-исследовательский лабораторный центр

Апоптоз в гепатоцитах :

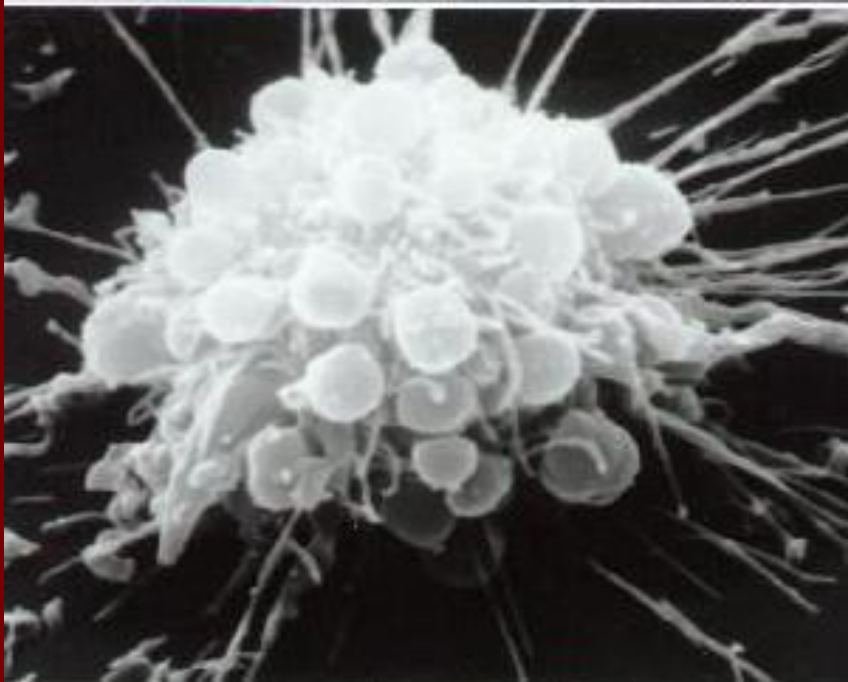


Электронная
микрофотография

В обоих случаях –
поздний апоптоз

© Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца
Научно-исследовательский лабораторный
центр

Апоптотические тельца кардиомиоцита:



Сканирующая
электронная
микроскопия

© Laboratory of Ultrastructures and Virology,
Istituto Superiore di Sanita',
Rome, Italy.

Способы влияния на клеточную гибель:

- Индукция апоптоза
- Ингибирование апоптоза

Индукторы апоптоза

Тип индукторов	Индукторы
Физиологические активаторы	цитокины группы TNF(FasL, TNF и др.)
	глюкокортикоиды
	отсутствие фактора роста
При повреждении	свободные радикалы
	гранзим (Т-лимфоциты)
	токсины (химическая терапия, этанол)
	УФ-излучение
	g-излучение
Защитные	TSG (p53)

Ингибиторы апоптоза

Тип ингибиторов	Ингибиторы
Физиологические ингибиторы	ростовые факторы (IL-2, IL-3)
	гормоны (андрогены, эстрогены)
	регуляторные белки (bcl-2)
	недостаток кислорода (в кардиомиоцитах)
	антиоксиданты
Чужеродные ингибиторы	продукты трансляции вирусов (аденовируса)
	ингибиторы каспазной активности
	ингибиторы энергетики митохондрий
	стабилизаторы митохондриальной мембраны

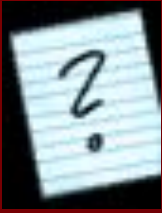
Способы влияния на клеточную гибель в клинике

- Индукция апоптоза при онкологических заболеваниях
- Ингибирование апоптоза при ишемии

Лауреаты Нобелевской премии в данной сфере:

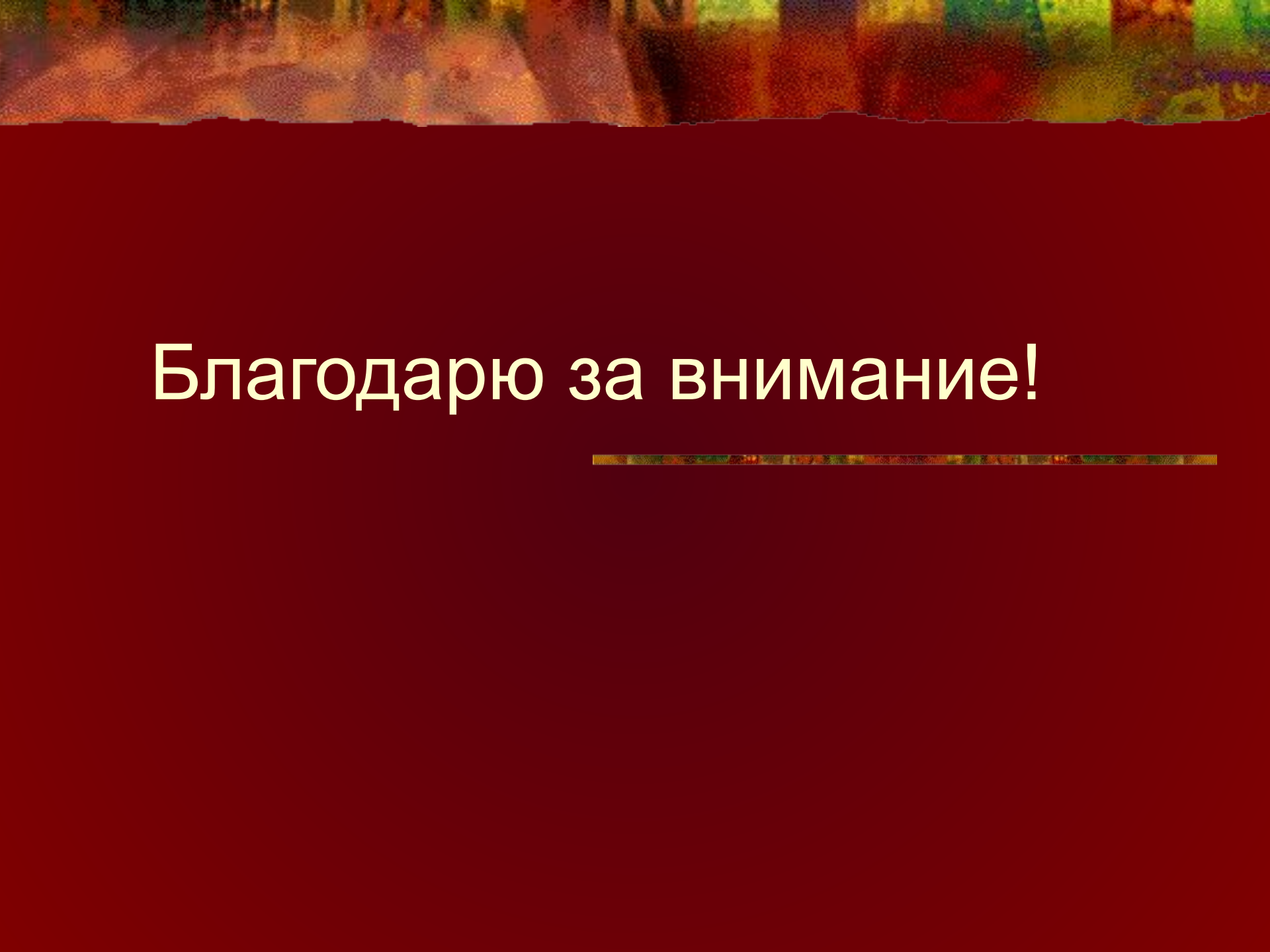
- Сидней Бреннер,
- Роберт Хорвиц,
- Джон Салстон

Нобелевская Премия в области Физиологии и Медицины за 2002 год совместно за их открытия в области "генетического регулирования развития организма и запрограммированной смерти клеток"



Перспективы:

- Ингибиторы и активаторы апоптоза и их применение при лечении сопряженных с клеточной гибелью заболеваний
- Процессы апоптоза при поражении клетки вирусами(напр., ВИЧ)
- Снижение или повышение чувствительности клетки к ингибиторам и активаторам апоптоз



Благодарю за внимание!