

Повреждение клетки

1. Повреждение ядра клетки

Типовые механизмы повреждения клетки

- Нарушение генетического аппарата (ядра клетки)
- Нарушение мембраны клетки
- Нарушение водно-электролитного баланса клетки
- Нарушение энергообеспечения клетки
- Нарушение процессов регуляции жизнедеятельности клетки

Структура и функция ядра

- Ядерная оболочка – двойная мембранная структура, которая окружает хроматин и переходит в ЭПС
- Внутренний слой мембраны имеет волокнистую сеть белков, называемых ламинами, которые обеспечивают поддержание структурной целостности мембраны
- Наружная мембрана ядра переходит в мембрану ЭПС и содержит белки, необходимые для связывания рибосом

Ядерный поровый комплекс

- Ядерный поровый комплекс – гигантский макромолекулярный комплекс, который обеспечивает обмен белков и рибонуклеопротеидов между ядром и цитоплазмой (цилиндр, имеющий 8-гранную структуру, состоит из 100-200 белков)
- ЯПК – основные «ворота» транспорта

Модель импорта белков через ЯПК

- Растворенный в цитозоле рецептор узнает импортируемую молекулу и связывается с ней в комплекс
- Рецепторный комплекс связывается с цитоплазматической поверхностью и далее взаимодействует с регуляторными молекулами $p97$ и RanГТФ (транспортные посредники)
- RanГТФ расщепляет ГТФ, дает энергию для активации воротного механизма центральной поры, что ведет к транслокации комплекса в нуклеоплазму

- 
- Как только транслокационный комплекс переходит в ядро, он диссоциирует, транспортные факторы, включая растворимый рецептор, возвращаются в цитоплазму

1. Повреждение ядра клетки

- Нарушение функции системы репарации ДНК (активация эндонуклеаз, которые восстанавливают ДНК, , индуцирует апоптоз , клетки, дефект гена p53 – ген, который останавливает поврежденную клетку в G1-фазе, также индуцирует апоптоз
- Метилирование ДНК (активные гены менее метилированы)

1. Повреждение ядра клетки

- Поли-АДФ-рибозилирование (образуются поли-АДФ-рибозильные мостики, которые закрепляют концы разорванной хроматиновой нити, то есть участвуют в репарации)
- Поли-АДФ-рибоза образуется из остатков НАД, что приводит к энергодефициту, который сопровождается накоплением пуриновых оснований, из которых образуется мочевая кислота и усиливается образование активных радикалов кислорода

Генетические программы, которые активируются при повреждении ядра

- Гены белков теплового шока
- Немедленные гены предраннего ответа
- Антионкогены
- Гены-регуляторы программированной клеточной гибели

Белки теплового шока

- Многофункциональные клеточные регуляторы
- Способны поддерживать нативную конформацию синтезируемых белков, предохраняют белки от денатурации и повышают их растворимость (растворимость)
- Участвуют в регуляции клеточной пролиферации, обеспечивают конденсацию хромосом при митозе
- Обеспечивают транспортные процессы при презентации антигенов в иммунной системе

Белки теплового шока

- БТШ увеличивают температурную устойчивость клеток, их синтез индуцируется нагреванием, воспалением, действием тяжелых металлов, гипоксии и т.д.)
- Синтез БТШ требует энергии, поэтому предохраняет клетку вплоть до развития тяжелой гипоксии

4 группы БТШ (по молекулярной массе)

- 1 группа 84-110 кДа – они взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов , блокируют их действие на клетку (стероиды стимулируют апоптоз лимфоцитов) – БТШ₉₀
- 2 группа – 70 кДа – шапероны – осуществляют поддержание нативной конформации белков и сопровождают белки в разные отсеки клетки после их трансляции, участвуют в презентации антигенов, связываются с хроматином и ядрышком, предохраняют от мутаций, стабилизируют цитоскелет

4 группы БТШ (по молекулярной массе)

- 3 группа – 15-30 кДа – взаимодействуют с элементами хроматина, повышают устойчивость клеток к некрозу (в миокарде)
- 4 группа – 8,5-12 кДа - убиквитины – обеспечивают устранение денатурированных белков в поврежденных клетках (убиквитины – рецепторы для нелизосомальных нейтральных протеаз), белки в комплексе с убиквитином перемещаются в протеасому; могут запустить лизис гистонов, белка p53, что стимулирует апоптоз поврежденных клеток

Двоякая роль БТШ

- БТШ-70 предохраняет клетку от апоптоза, гипоксии, некроза
- Убиквитины индуцируют апоптоз
- БТШ 70, 65, 90, 10 запускают перекрестную аутоаллергию (сходны с БТШ микробов и паразитов)

Немедленные гены предранней реакции

- Это гены, которые активируют клеточную пролиферацию на фоне достаточного количества ростовых факторов – c-fos, c-jun, c-myc, nur77

c-fos, c-jun, c-myc, nur77

- c-fos и c-jun – регуляторы клеточной пролиферации и гибели клеток в эмбриогенезе, в зрелых дифференцированных клетках их активность подавлена, усилена в эпидермисе (в норме), при апоптозе нейронов (патология)

c-fos, c-jun, c-myc, nur77

- c-myc – регулятор клеточного размножения, при его активации наблюдается малигнизация клеток – онкоген (лимфома Беркитта), кодирует ядерный фосфопротеин, который способствует переходу клетки из G1 фазы в S – фазу митоза, увеличивает вероятность генетических рекомбинаций и амплификации генов в клетке (риск соматических мутаций)

c-fos, c-jun, c-myc, nur77

- Nur77 – кодирует ядерный рецептор стероидных гормонов (усиливается при стрессе – клеточная корреляция адаптационного синдрома), что индуцирует лимфопению

Антионкогены

- Rb-ген – первый антионкоген, наличие которого защищало от развития ретинобластомы
- P53 – «молекулярный полицейский» – останавливает митотический цикл в мутированных клетках в стадии G₁, что дает мутантной клетке время для активации репарации
- Если мутация не репарируется, то экспрессия p53 ведет к активации апоптоза клетки с поврежденной ДНК

Патоморфология повреждения ядра клетки

- Изменение структуры и размеров ядер
- Изменение формы ядер и их количества
- Появление ядерных включений
- Повреждение ядерной оболочки
- Патология митоза
- Хромосомные aberrации (см. наследственная патология)

Изменение структуры и размеров ядер

- 1. Размеры ядер зависят от ploидности – в норме клетки диплоидны
- Полиплоидия встречается при репарации органа (печень), гипертрофии (миокард), опухолях
- Анеуплоидия – неполный набор хромосом (болезнь Дауна), часто в злокачественных опухолях

Изменение структуры и размеров ядер

- 2. размеры ядра зависят от функционального состояния клетки – постоянно происходит репликация ДНК, образование РНК в процессе транскрипции, транспорт РНК в цитоплазму
- Гетерохроматин – компактный – считается «неактивным», расположен в наружных отделах ядер
- Эухроматин – некоденсированный – «активный» – в остальных отделах ядра

Изменение структуры и размеров ядер

- конденсация эухроматиновых структур под ядерной оболочкой (гиперхроматоз стенки ядра) – предвестник гибели клетки
- Токсическое набухание ядра – при изменении коллоидно-осмотического состояния ядра и цитоплазмы

Изменение формы ядер и их количества

- Изменение формы ядра – опухоли (клеточный атипизм), воспаление (гранулемы), дистрофия
- Изменения количества ядер – туберкулез (многоядерные клетки Пирогова-Лангханса), при лейкозах
- «кариомеры» – спутники ядра, маленькие ядра при хромосомных мутациях (опухоли)
- Безъядерности – эритроциты (норма), гибель клетки – кариопикноз, кариорексис, кариолизис

Изменение структуры и размера ядрышек

- Увеличение размеров и количества ядрышек – интенсивный синтез белка
- Гипергранулированные ядрышки – повышенный синтез р-РНК (молодые клетки) или опухолевый атипизм
- Разрыхление (диссоциация ядрышек) – торможение транскрипции
- Дезорганизация (сегрегация) ядрышек – полное и быстрое прекращение ядрышковой транскрипции (при энергодефиците)

Появление ядерных включений

- Ядерные цитоплазматические включения – появление в ядре компонентов цитоплазмы – органеллы, пигменты, капли жира – при нарушении митоза
- Истинные ядерные включения – инфильтрация ядра гликогеном, липидами (при диабете)
- Вирусные включения – частицы при размножении вирусов

Повреждение ядерной оболочки

- Поддержание формы и размеров ядра – образование внутриядерных трубчатых систем
- Место прикрепления ядерной ДНК для облегчения репликации и транскрипции, отвечает за ориентацию и структуру хроматина
- Модулятор обмена между ядром и цитоплазмой – транспорта РНК, рецепторы инсулина, ферменты детоксикации

Патология митоза

- Этапы жизненного цикла клетки
- Репродукция ДНК
- Удвоение массы клетки
- Синтез белковых компонентов хромосом и митотического аппарата
- Удвоение клеточного центра
- Накопление энергии для цитотомии
- 4 фазы митоза – профаза, метафаза, анафаза, телофаза

Виды нарушений митоза

- Повреждение хромосом (фрагментация, образование мостиков между хромосомами и т.д.)
- Повреждение митотического аппарата (задержка митоза в метафазе)
- Нарушение цитотомии (задержка, отсутствие)
- Причины – радиация, канцерогены (патологические митозы характерны для опухолей)