

Патология клетки

«Современная физиология, накопив огромный материал о деятельности отдельных органов и тканей, все более приближается к разрешению двух центральных проблем: физиология клеток и физиология целого организма».
«Вы, как будущие врачи, должны хорошо понимать, что любые клеточные или молекулярные изменения жестко корректируются в регуляторных системах организма и в огромном большинстве случаев блокируется его адаптационными реакциями...»

Академик К.М.

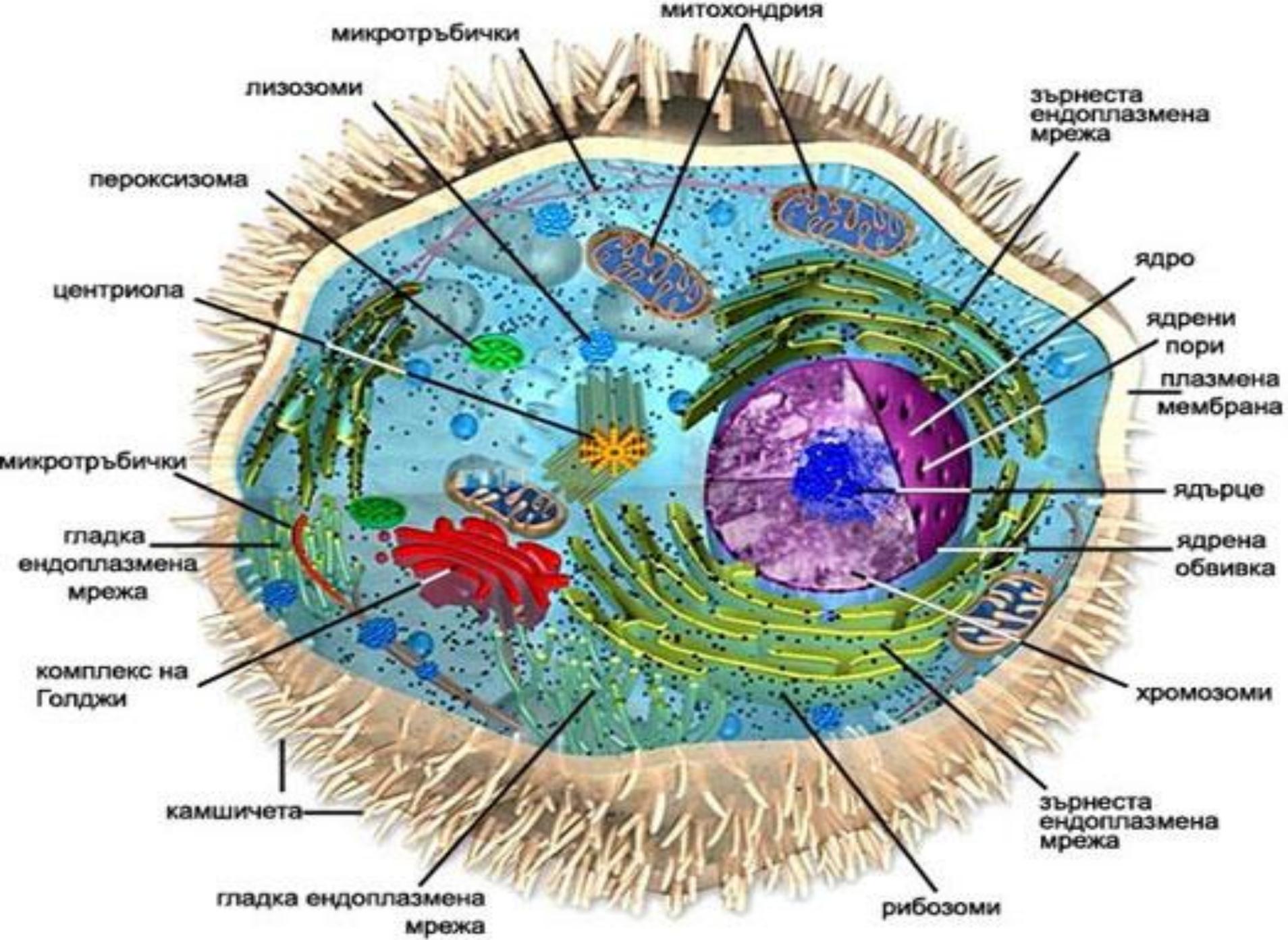
Быков.

В основе всех типических патологических процессов лежит патология клетки как базиса морфогенеза общепатологических проявлений, как дистрофия, стаз, тромбоз, инфаркт, репарация, метаплазия, неоплазия и др.

Таким образом, патология клетки как интегративное понятие - необходимая база общей патологии, без которой невозможно понимание и, главное, адекватная коррекция нарушений на уровне целого организма.

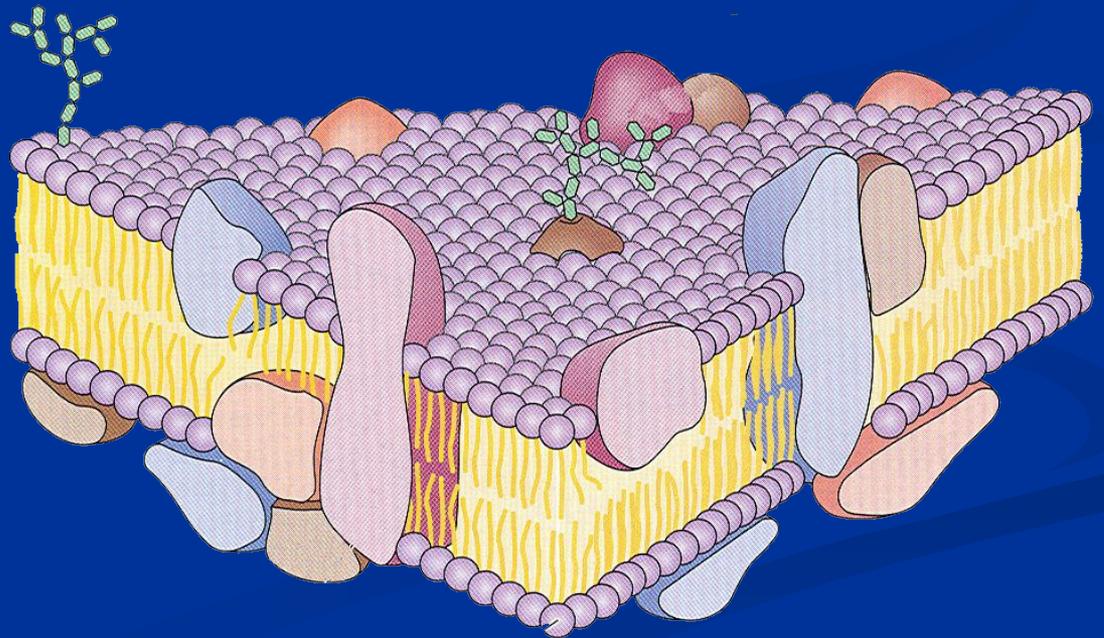
Клетка





Патология клетки понятие не однозначное, охватывающее различные стороны структурных функциональных нарушений как самой клетки, так и ее кооперативных связей с другими клетками...

Патология клеточных мембран.



Цитоплазматическая мембрана, среди различных клеточных мембран занимает особое место.

Это поверхностная периферическая структура, не только ограничивающая клетку снаружи, но и обеспечивающая ее непосредственную связь с внеклеточной средой.

История открытия

- *О наличии пограничной мембраны между клетками и окружающей их средой предполагали задолго до появления электронного микроскопа*
- *В 1890 году Пфееффер подтвердил существование мембраны*

История открытия

- **Овертон** предположил, что клеточная мембрана содержит большое количество липидов; вещества растворяются в ней, проходя сквозь неё, и оказываются по другую сторону мембраны.
- **В 1925 г. Гorter и Грендел** выделили липиды из клеточной мембраны, вызвав разрушение эритроцитов и отделив их мембраны от клеточного содержимого.

История открытия

- *Изучение натяжения и гибкости пограничного слоя клетки позволило заключить, что в клеточной мембране содержится также белок.*
- *Наружная цитоплазматическая мембрана как животных, так и растительных клеток выглядит именно как трехслойная (триламинарная) структура.*

История открытия

- ***В 1972 г. Сингер и Николсон предположили жидкостно-мозаичную модель мембраны, согласно которой белковые молекулы, плавающие в жидком липидном бислое, образуют в нём как бы своеобразную мозаику.***

Нормальная проницаемость цитомембраны — *главное условие в гомеостазе клетки.*

Цитомембрана построена одновременно и как барьер, и как проход для всех субстанций, которые проникают в клетку или ее покидают. Она поддерживает внутренний химический состав клетки посредством избирательной проницаемости и транспортировки.

Причины повреждения цитоплазматической мембраны:

А) Действие физических и химических факторов (высокая и низкая температу-ра, химические вещества и др.).

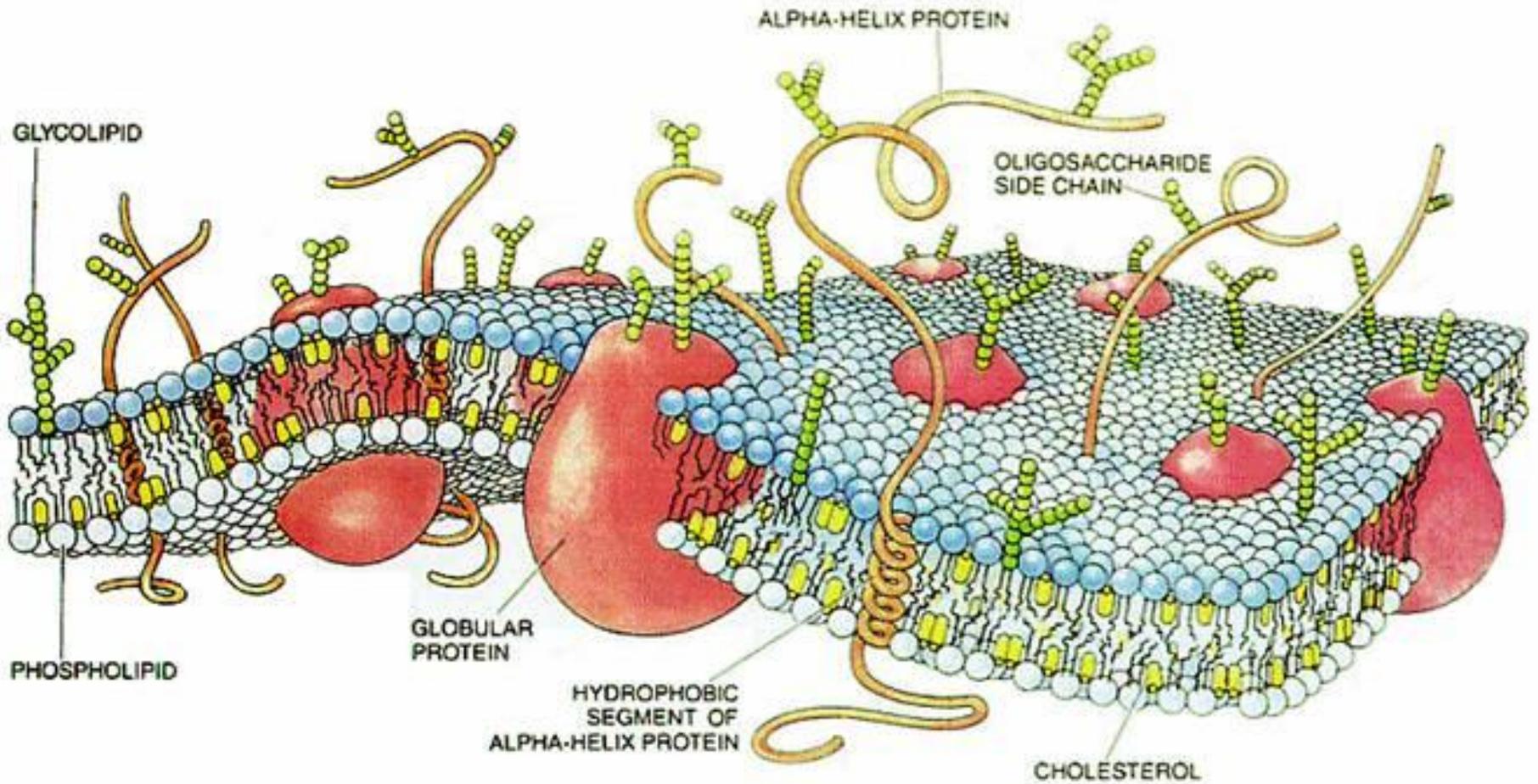
Б) Образование свободных радикалов, содержащих активированный кислород, с последующей реакцией между ними и липидами мембраны клетки (ПОЛ), в результате чего освобождается избыточная

В) Активация системы комплемента.

Комплемент — это система плазматических белков (С1-С9), которые существуют в неактивной форме и составляют приблизительно 10% глобулинов крови. При активации его конечные продукты (комплексы С5b, С6, С7, С8 и С9 проявляют фосфолипазную активность, т.е. могут ферментативно повреждать цитомембрану.

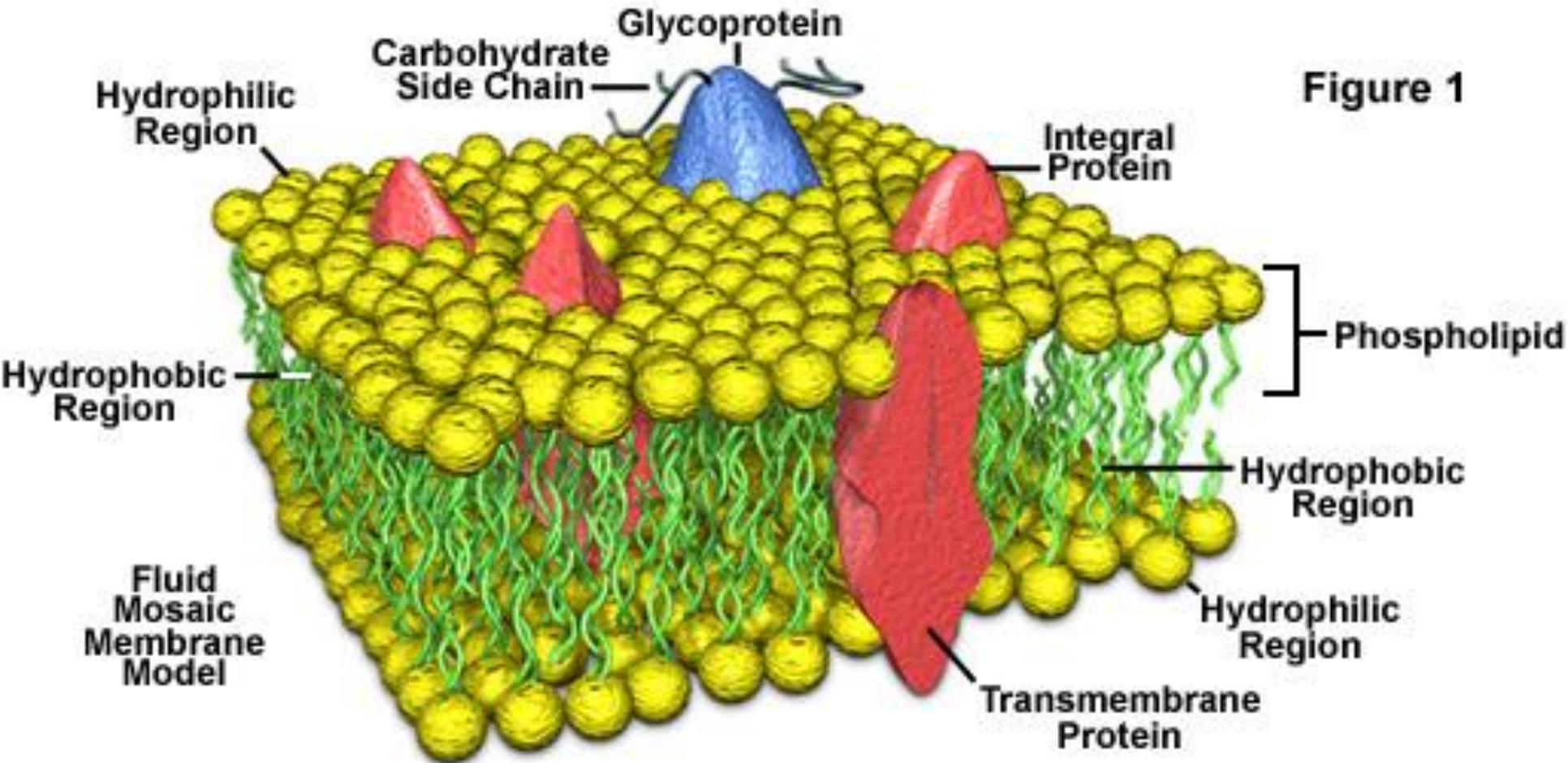
Это явление (фиксация комплемента и его активация) — важный компонент иммунного ответа, при котором уничтожаются клетки, распознанные как «чужие».

Мембрана

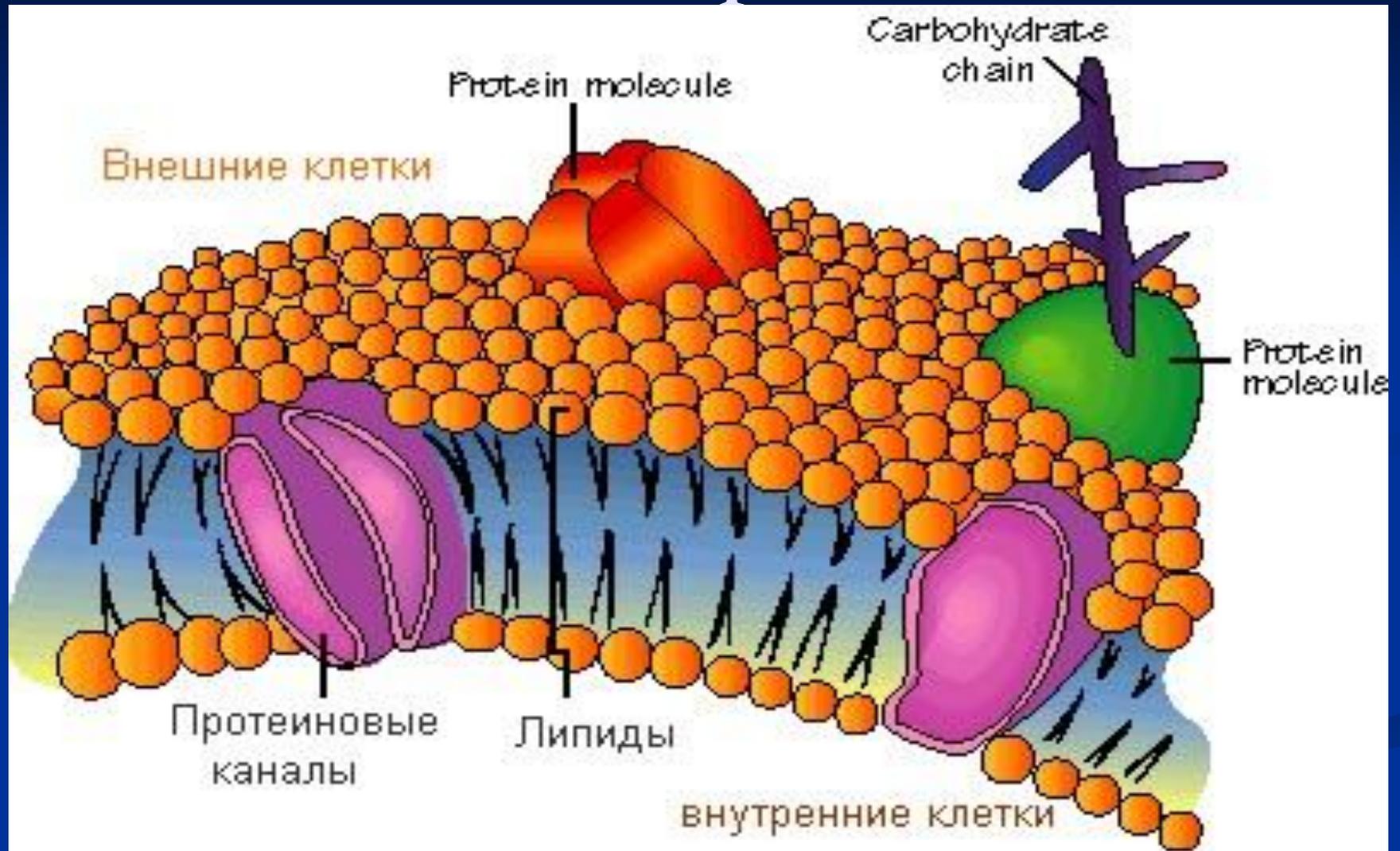


Мембрана

Plasma Membrane Structural Components



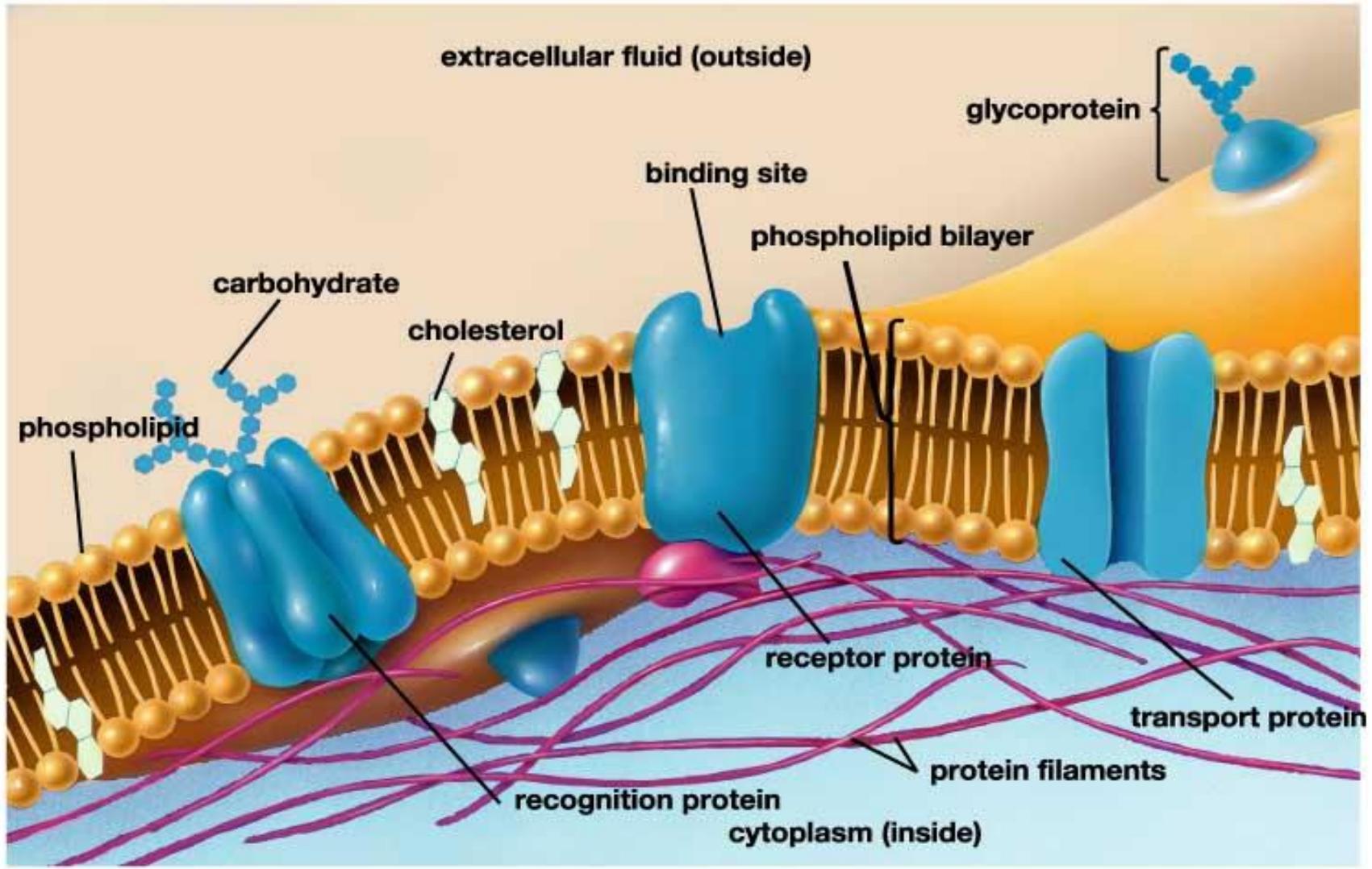
Мембрана



Г) Лизис ферментами.

Например, панкреатические липазы (в избытке выделяются при остром панкреатите) и ферменты, вырабатываемые *Clostridium perfringens* вызывают обширный некроз цитомембран.

Д) Лизис вирусами осуществляется как путем прямой вставки цитопатических вирусов в мембрану клетки, так и косвенно, через иммунный ответ на вирусные АГ, расположенные на поверхности инфицированных клеток.



Альтерация наружной цитоплазматической мембраны

- **Грубая альтерация** – разрыв мембраны и содержание клетки изливается в окружающую среду (синдром цитолиза) в которой появляются продукты внутриклеточного происхождения (АТФ, ДНК, тканеспецифические ферменты и др.

Альтерация наружной цитоплазматической мембраны (ЦМ)

Ведущие причины, приводящие к нарушению барьерной функции мембран, в результате повышения проницаемости ЦМ:

1. ПОЛ
2. Действие эндогенных липаз
3. Осмотическое (механическое) растяжение мембран
4. Адсорбция на липидном слое чужеродных белков или полиэлектролитов (Ю.А. Владимирова)

Альтерация наружной цитоплазматической мембраны

Умеренная альтерация

- модификация мембранных липидов (изменение соотношения различных фракций), изменение соотношения различных фракций белков (фосфолипиды)
С яда змей разрушение клеточных мембран)
- образование активных форм O₂ образование свободных радикалов активация ПОЛ структурная перестройка белково-липидных компонентов мембраны и нарушение ее функций
- образование дополнительных ионных каналов, вследствие адсорбции полиэлектролитов на липидном слое (стафилококковый токсин, антибиотик полимиксин, валиномицин, полиэферы и др.) нарушение ионного баланса

Альтерация наружной цитоплазматической мембраны

Умеренная альтерация

- изменение активного и пассивного транспорта веществ через мембрану
- изменение возбудимости клетки (деполяризация разной степени)
- нарушение эндоцитоза (фагоцитоз, пиноцитоз), нарушение экзоцитоза (выделение гормонов, медиаторов, цитокинов)
- нарушение рецепторной функции нарушение регуляции метаболизма и функции клетки)
- изменение АГ-структуры

Виды повреждений цитоплазматической мембраны:

- патология мембран клетки может сопровождаться изменениями проницаемости мембран, нарушениями мембранного транспорта, коммуникации клеток и их «узнавания», изменениями подвижности мембран и формы клеток, нарушениями синтеза и обмена мембран;
- повреждение формы мембран. Морфологически проявляется в виде деформации или атрофии специализированных структур, появлением щелей или разрывов;
- избыточное увеличение нормальных структур; появление специальных патологических структур:

- *Повреждение клетки может быть результатом воздействия на нее множества агентов.*
- *Эти агенты подразделяют на различные группы в зависимости от их природы и происхождения.*

Виды причин повреждения клетки по их природе

- *Химические факторы*
- *Биологические факторы*
- *Инфекционные факторы*
- *Факторы неинфекционного генеза*
- *Экзогенные факторы*
- *Эндогенные факторы*

Изменения плазмолеммы при нарушении ее проницаемости

Ультраструктурными проявлениями нарушенной проницаемости плазматической мембраны являются:

- усиленное везикулообразование;
- увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных везикул;
- образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы;
- утолщение плазмолеммы;
- образование «крупных» микропор;
- «штопка» локально разрушенной плазмолеммы;
- образование миелиноподобных структур.

- Усиленное **везикулообразование** (усиленный эндоцитоз), как правило, отражает повышение проницаемости цитолеммы и приводит к дефициту ее поверхности («минус-мембрана»).
- **Увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных пузырьков** является признаком резкого набухания клетки. Общая площадь плазмолеммы, испытывающей предельное натяжение, при этом увеличивается («плюс-мембрана»). В результате срыва такой адаптации цитолеммы к нарастающему отеку клетки возникает ее гибель.

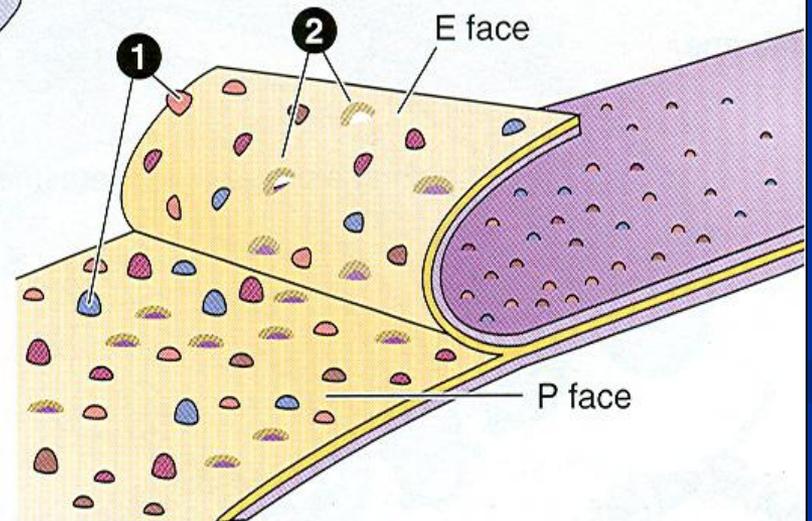
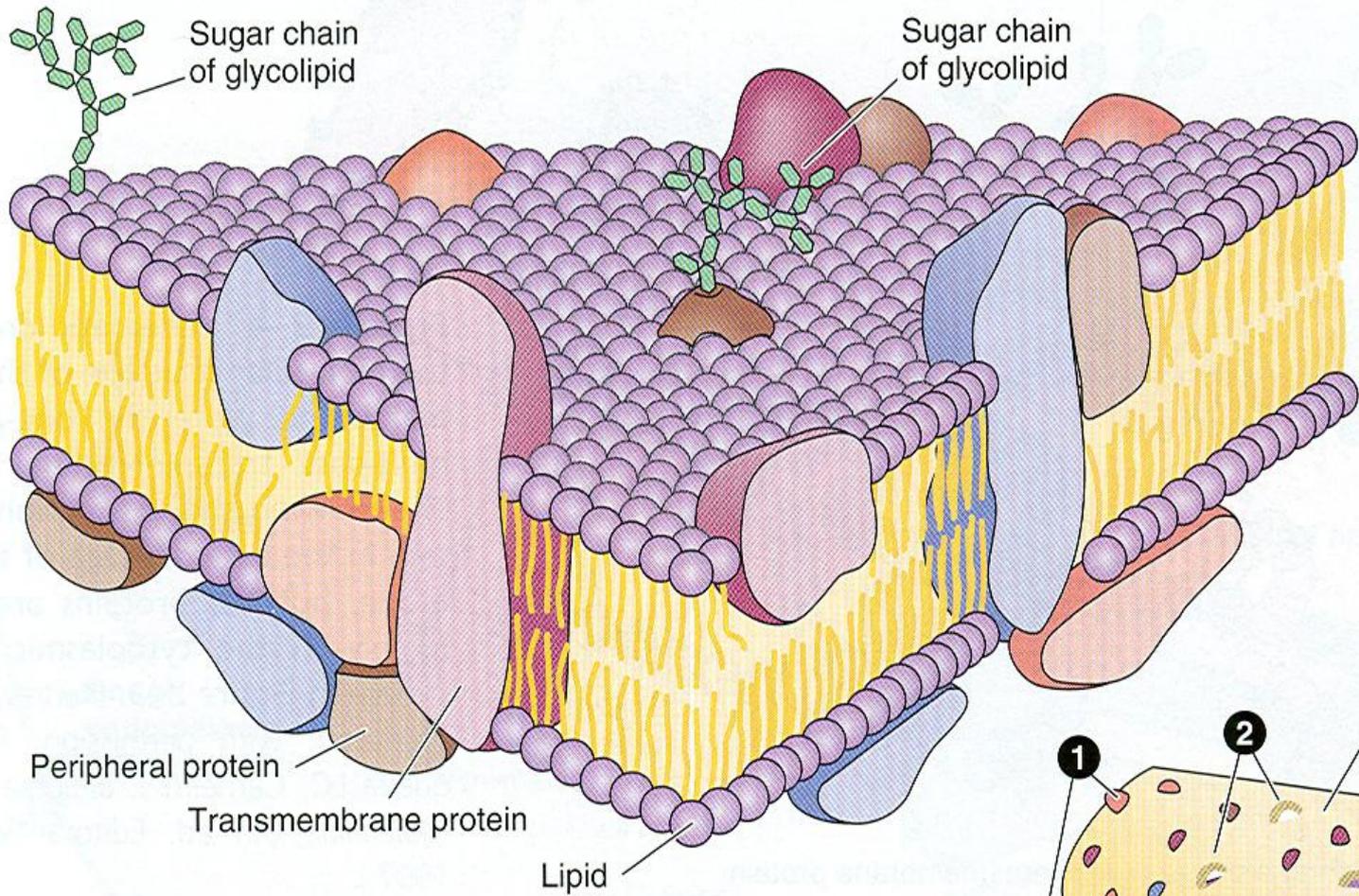
- **Образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы** встречается при воздействии на клетку различных патогенных факторов и свидетельствует об активности цитоплазматической мембраны.
- **Микроплазмацитоз и плазмацитоз** - отделение части цитоплазмы наружу, которая затем распадается и нередко реутилизируется в межклеточной среде. Механизм его сводится к образованию цитоплазматических ограниченных мембраной выростов, что ведет к отрыву части цитоплазмы от клетки.
К усилению микроплазмацитоза и плазмацитоза ведут различные воздействия на клетку (антигены, иммунные комплексы, гипоксия).

- **Утолщение плазмолеммы** возникает по ряду причин и может влиять на мембранную проницаемость. Одной из причин является уменьшение ионов кальция во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для ионов натрия и калия, в клетке накапливается жидкость. Другой причиной может быть удаление фосфолипидов из мембраны воздействием фосфолипаз.
- **«Бреши» в плазмолемме** (локальные разрушения мембраны) (могут достигать 1 мкм) связаны с лизисом мембраны, который может быть вызван самыми разными агентами. «Бреши» в мембране, независимо от того, «сквозные» они или «поверхностные», ведут к осмотическому набуханию клетки и ее гибели

- **Образование «крупных» микропор в цитоплазматической мембране** связано с нарушением обменной диффузии в клетке. В нормально функционирующей клетке, т. е. при нормально протекающей обменной диффузии (ионы калия и натрия, анионы хлора и др.), микропоры не превышают 0,4-0,6 нм; при нарушении обменной диффузии они могут достигать 9 нм.

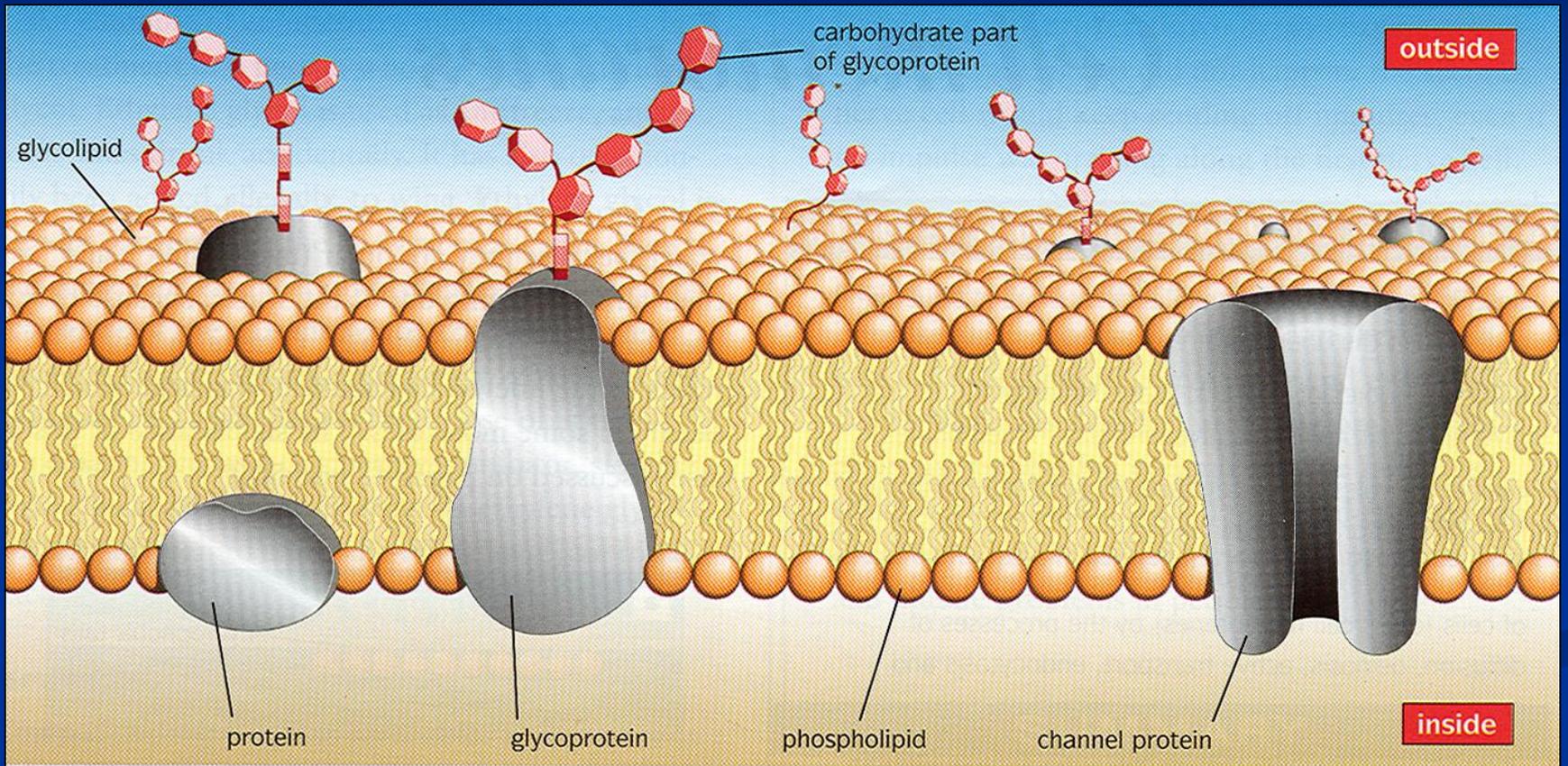
Появление «крупных» микропор ведет к изоосмотическо-му набуханию клетки, перерастяжению, а в дальнейшем и к разрыву клеточных мембран.

- **«Штопка» локально разрушенной плазмолеммы** осуществляется с помощью мембран мелких везикул, которые сосредоточиваются в месте повреждения.

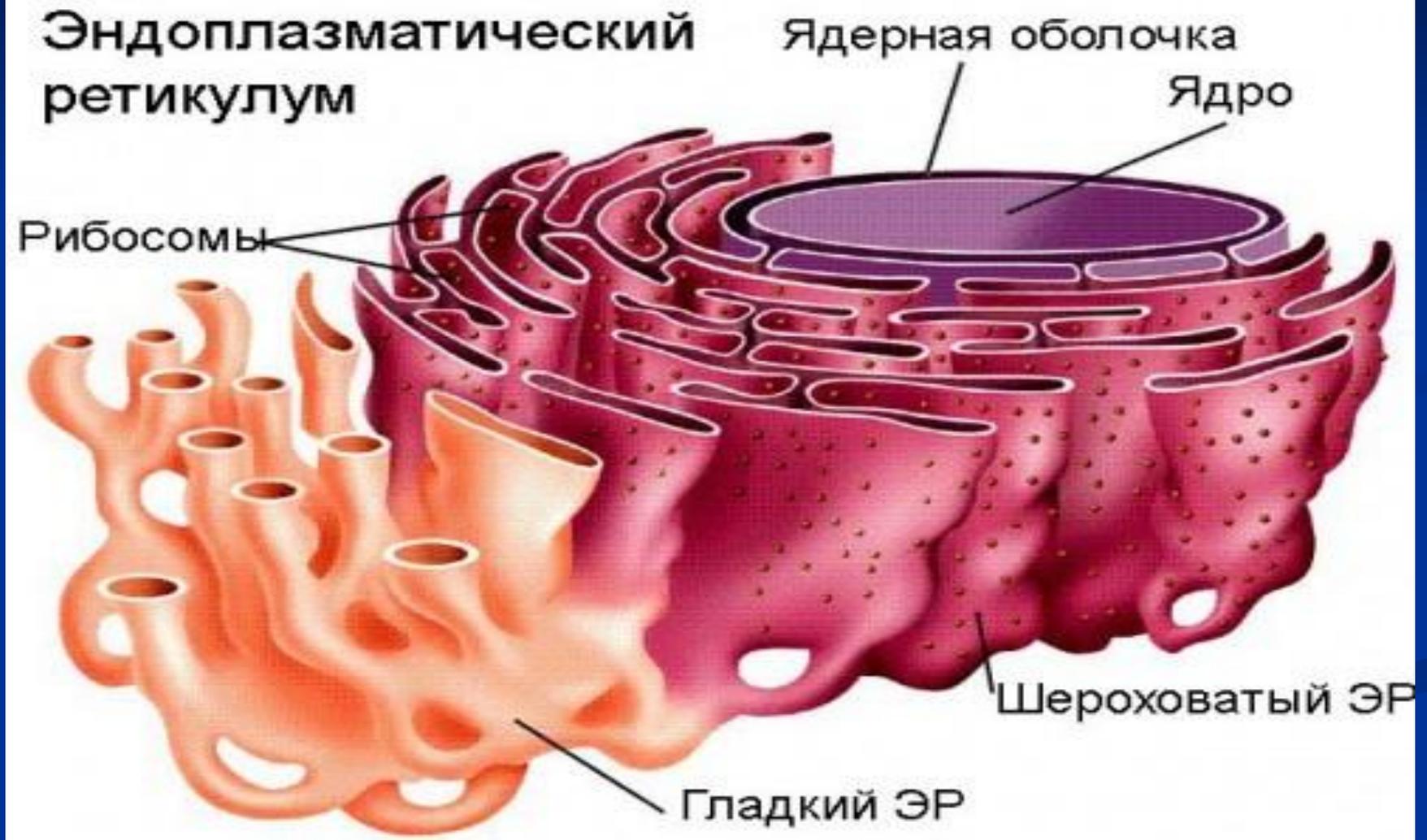


Повреждение структурной целостности цитоплазматической мембраны

- *ведет к гибели (некрозу) клетки. Ограниченное (локальное) повреждение может быть восстановлено, однако с некоторой потерей мембраны (например, в эритроцитах этот процесс ведет к формированию микросфероцитов).*
- *Нарушение «барьерной» функции сопровождается избыточным поступлением воды в клетку и развитием вакуольной, или гидропической дистрофии.*



Эндоплазматическая сеть



Эндоплазматическая сеть (ЭПС)

ЭПС – единый комплекс пластинчатых, трубчатых и везикулярных мембранных структур.

Альтерация □

- распад и фрагментация ЭПС □ нарушение транспорта веществ внутри клетки
- нарушение компартаментализации (распределение веществ и энергии между отсеками клетки)
- нарушение гликолиза, синтеза липопротеидов, холестерина, фосфолипидов)
- нарушение передачи ПД вглубь мышечного волокна □ нарушение электромеханического сопряжения возбуждения и сокращения
- угнетение Са-насоса пузырьков ретикулума □ патология мышечного расслабления
- нарушение в клетках метаболических превращений эндогенных продуктов (стероиды, жирные кислоты), чужеродных веществ (лекарства, канцерогены и др. □ нарушение детоксикационных процессов

Рибосомы

- Располагаются в виде полисом на мембранах ЭПС
- Основная функция – синтез белка
- Полноценный белковый синтез требует интактности ЭПС

Причины нарушения биосинтеза белка на рибосомах:

1. Отсутствие иРНК
2. Нарушение синтеза рибосомальной РНК
3. Дефицит аминокислот
4. Дефицит энергии
5. Некоторые антибиотики
6. Бактериальные токсины (дифтерийный, синегнойный) и др.

ЛИЗОСОМЫ

- **Содержат >70 гидролитических ферментов** (разрушают белки, нуклеотиды, углеводы, жиры)
- **Переваривают** изношенные или поврежденные части клетки, патогенные факторы (напр., микробы, чужеродные белки)
- **При воспалении** инициируют ряд реакций, лежащих в основе альтерации, экссудации и пролиферации – это «стартовая» площадка воспаления)
- **Важная роль в процессе канцерогенеза** (могут накапливать, а затем высвобождать в клетку канцерогенные вещества)

ЛИЗОСОМЫ

- Первичная недостаточность ферментов лизосом (при наследственном дефекте синтеза белка) □ **МОНОГЕННЫЕ** болезни (дефицит одного фермента) (фенилкетонурия, галактоз-урия, фруктозурия и др.) или **ПОЛИГЕННЫЕ** болезни (дефицит нескольких ферментов) (врожденный сахарный диабет, ранний атеросклероз и др.)

Это «лизосомные болезни» или болезни накопления !

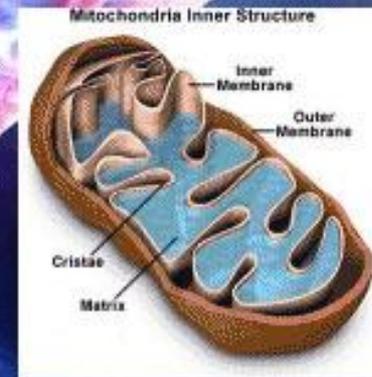
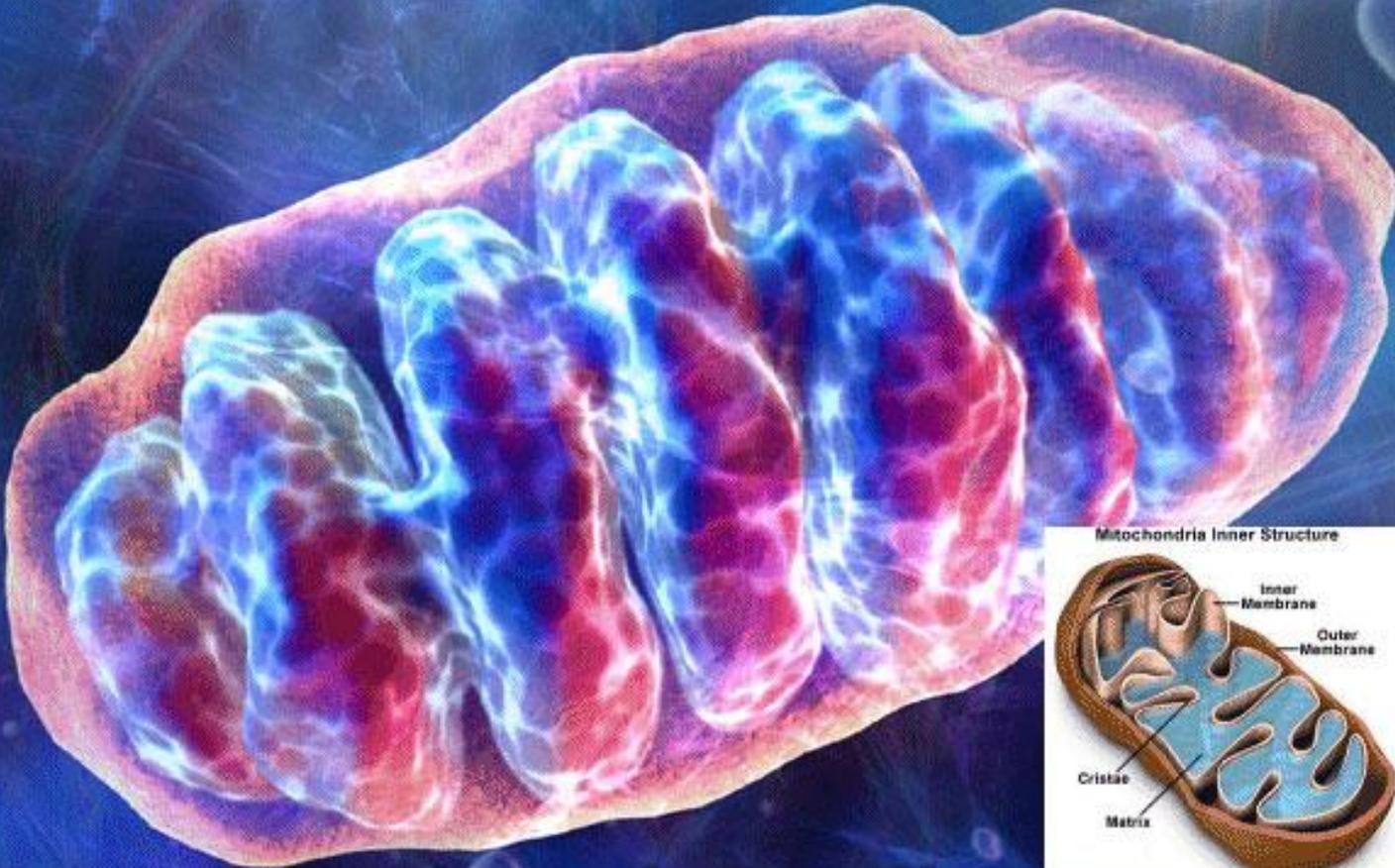
ЛИЗОСОМЫ

Приобретенная недостаточность ферментов ЛИЗОСОМ

- воздействие на ядерный аппарат свободных радикалов
недостаточность различных ферментов нарушение основных функций клетки
- воздействие патогенных факторов непосредственно на ферменты (токсины, соли тяжелых металлов; резкие изменения температуры, осмолярности клетки, кислотности; энергодефицит.
- нарушение гормональной регуляции клеточных функций (недостаточность инсулина ↓ активности гексокиназы и др.
- угнетение их продукции комплексом Гольджи
- стабилизация мембран лизосом избытком ГК
- разрушение бактериальными токсинами, лекарственными препаратами, при аллергии

МИТОХОНДРИИ

mitochondria



<http://www.microscopy.fsu.edu/cells/animals/mitochondria.html>

<http://www.hybridmedicalanimation.com/pages/chloroplast.html>

МИТОХОНДРИИ

Mitochondria Inner Structure

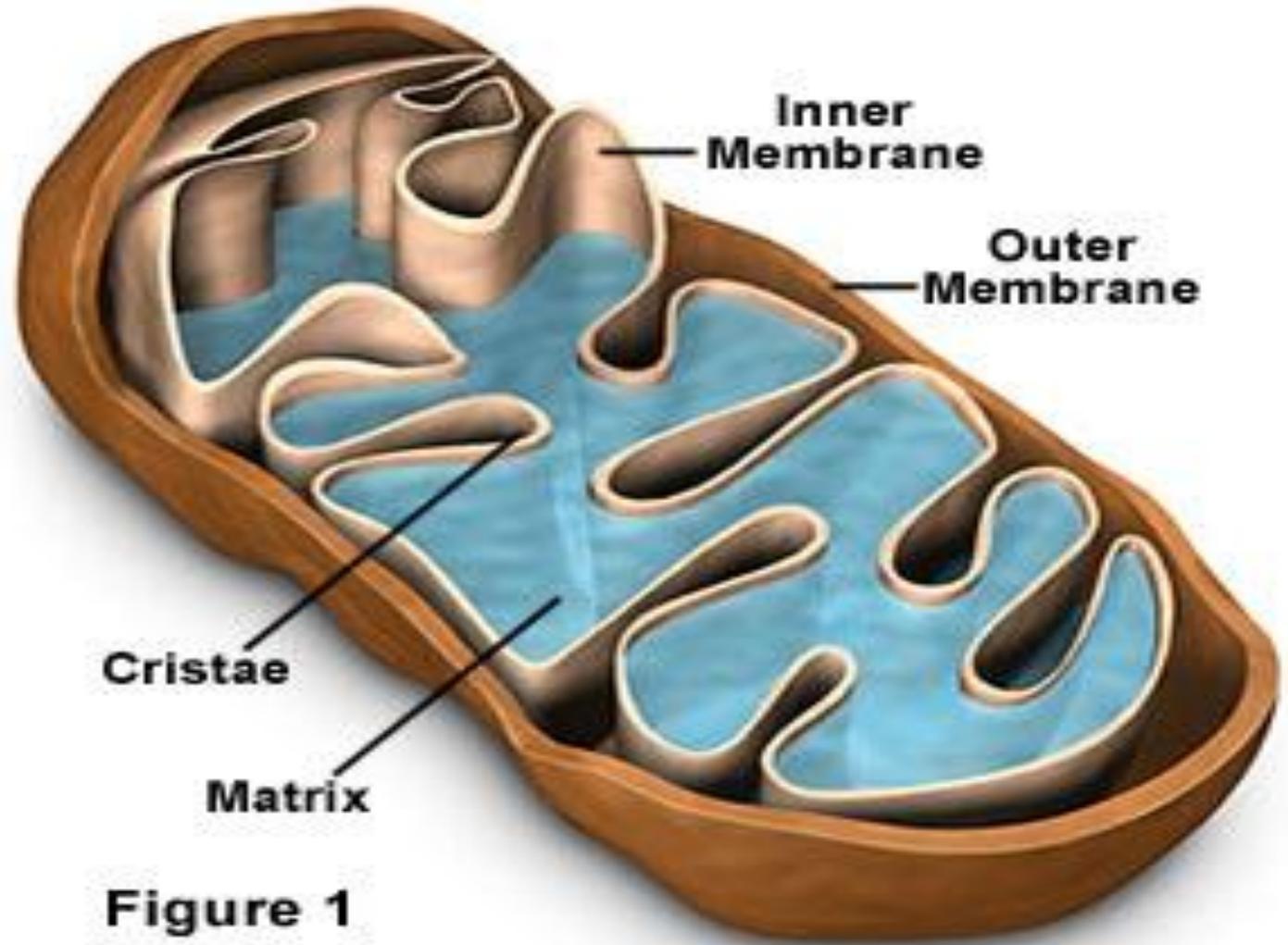


Figure 1

Митохондрии – это «силовые станции» клетки, синтезирующие АТФ и обеспечивающие клетку большей частью необходимой ей энергии

Митохондрии

Открыл в 1890 году Рихард Альтман



Функции:

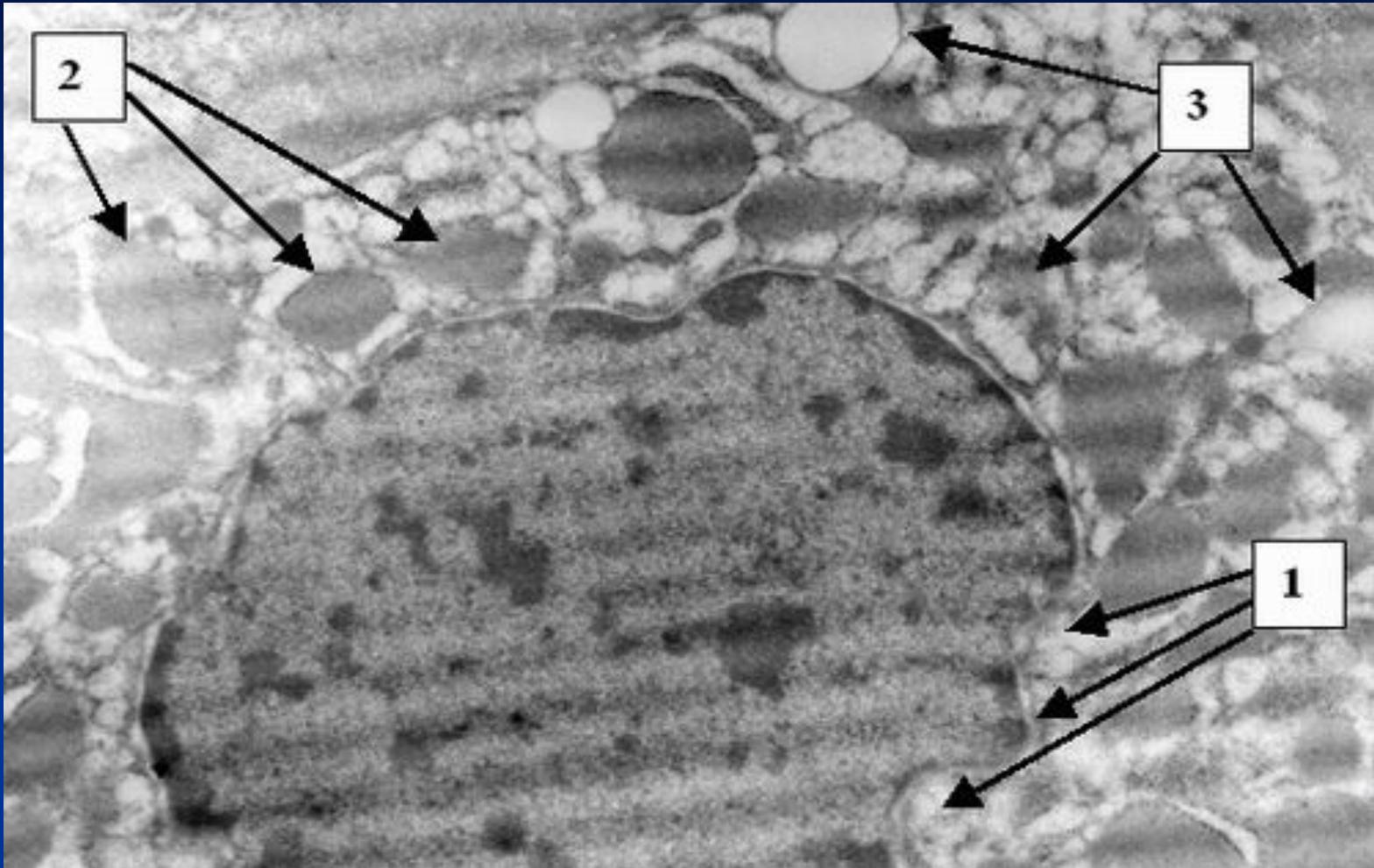
- **Синтез молекул АТФ, энергетический центр клетки;**
- **Синтез собственных белков, нуклеиновых кислот, углеводов и липидов;**
- **Образование собственных рибосом**

Следовательно, альтерация митохондрий приводит к дефициту энергии в клетке и угнетению всех энергопотребляющих процессов.

Причины повреждения (альтерации) митохондрий, связанные с нарушением производства АТФ:

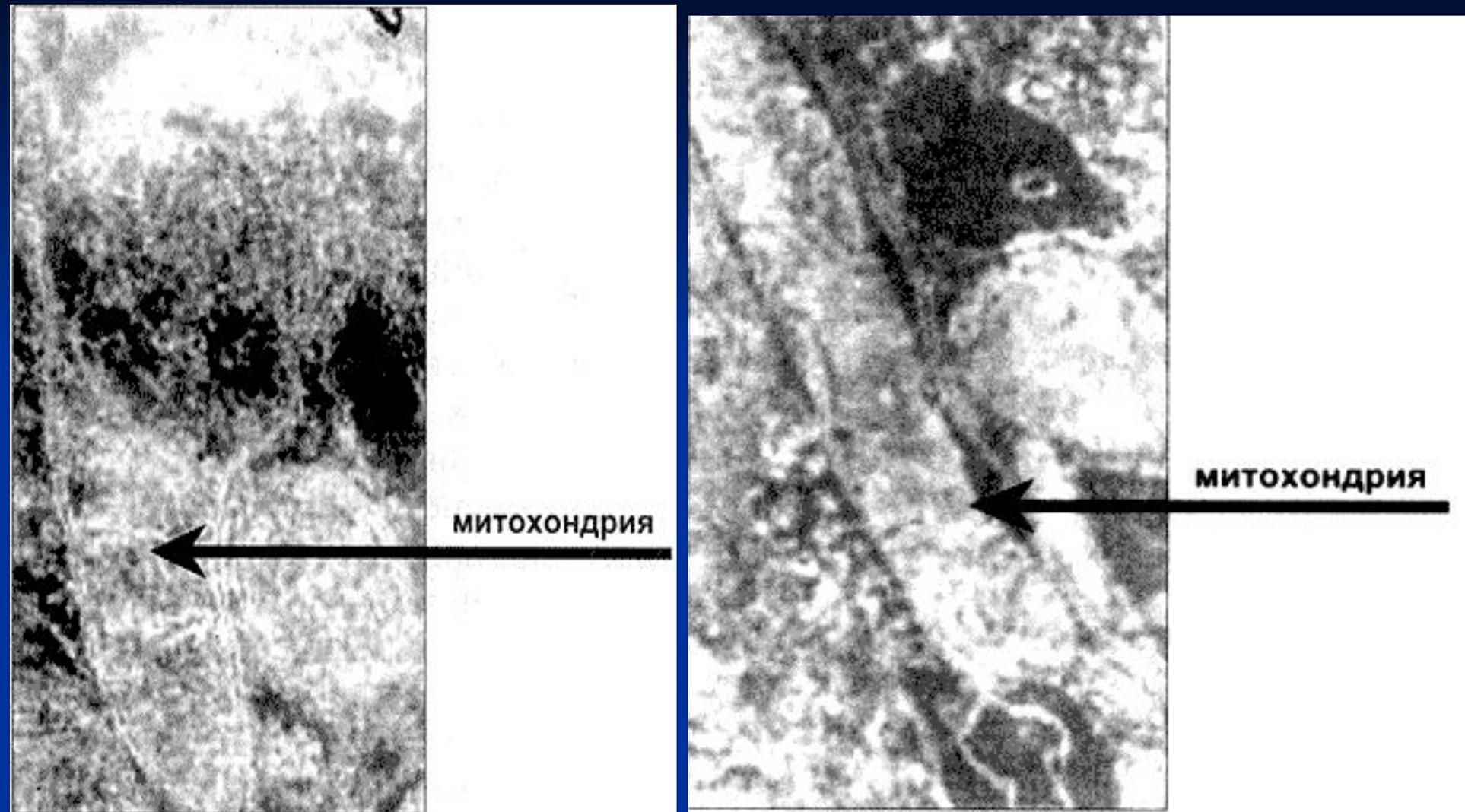
- Гипогликемия
- Гипоксия:
 1. Нарушение образования АТФ → энергодефицит → нарушение энергозависимых процессов
 2. Накопление молочной кислоты и кислот цикла Кребса².
Накопление молочной кислоты и кислот цикла Кребса → ацидоз
- Ингибирование ферментов (цитохромоксидаза)
- Разобщение окислительного фосфорилирования

Набухание митохондрий



1 – деформация ядра, 2 – митохондрии в стадии набухания и отека, 3 – митохондрии в стадии деструкции

Изменение структуры крист митохондрий



Дезорганизация крист, внутренней и наружной мембран, дегрануляция митохондрий.

Митохондрии

«Силовые станции» клетки, синтезирующие АТФ

Умеренная альтерация, соли тяжелых металлов, ↑ионов Ca, ↑ПОЛ и др. → набухание митохондрий

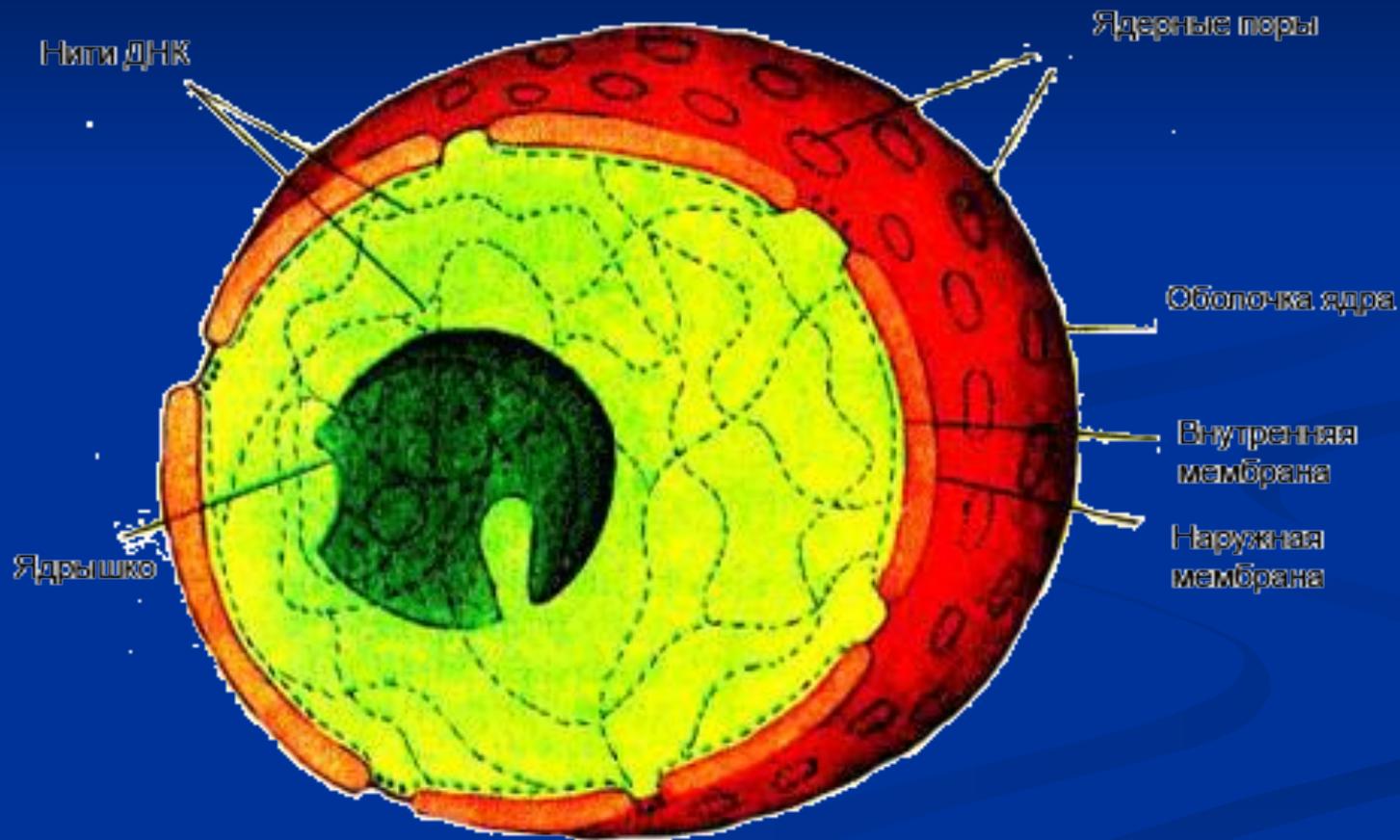
Разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования → ↓АТФ в клетке, ↑лактат и пируват, негезовый ацидоз → ↑проницаемости мембран

Повреждение митохондрий (например, гипоксия) → нарушение процессов синтеза и распада жирных кислот, страдает цикл Кребса, ферменты которого располагаются на кристах и митохондриальном матриксе

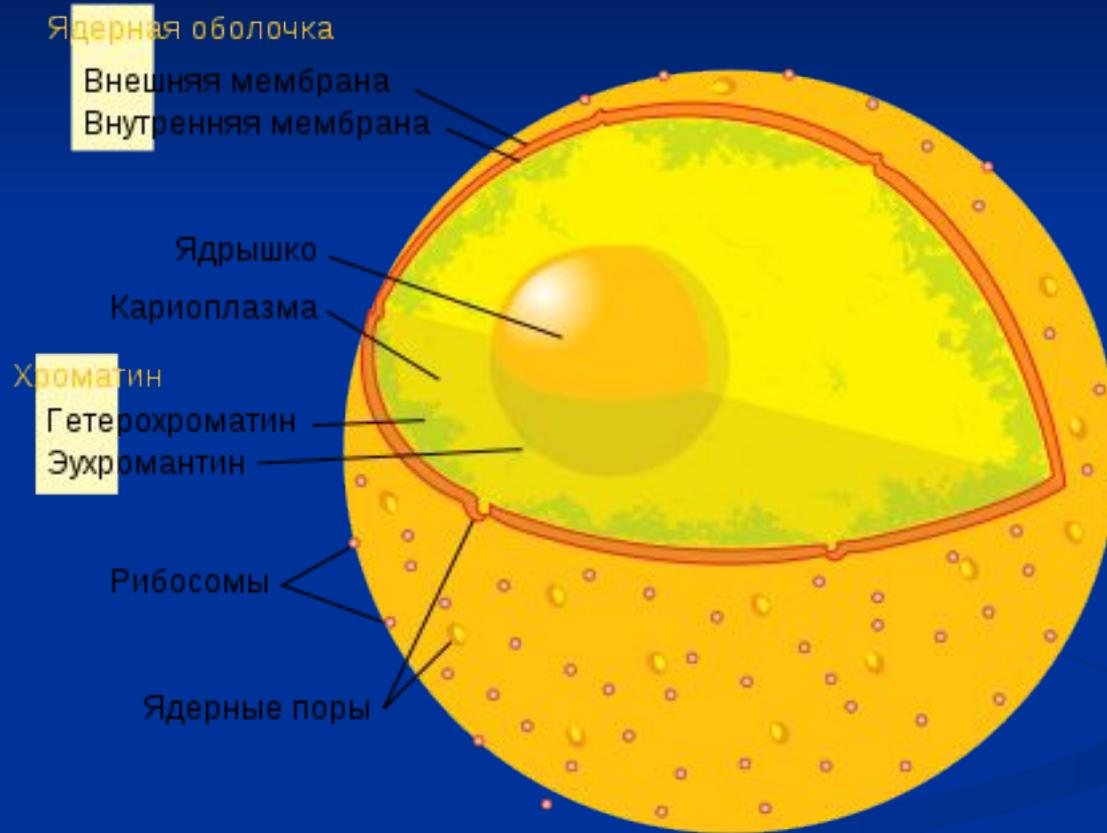
Митохондрии

- Нарушение ионного обмена Na/K, Ca/Mg и др.
- Изменение структуры и функции ДНК, РНК и рибосом
- Мутация митохондриальной ДНК → развитие митохондриальных наследственных болезней (напр., ретробульбарный неврит)
- Изменение структуры митохондриальной ДНК → играет роль в процессах канцерогенеза

Ядро

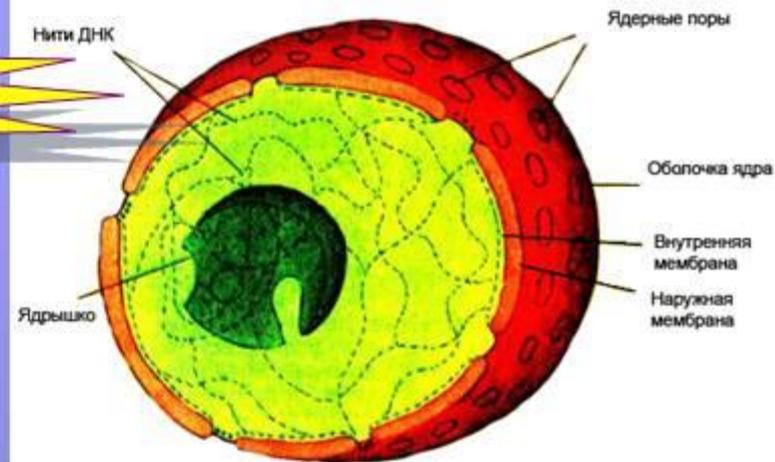


Ядро (лат. Nucleus)



Ядро

Клеточное ядро содержит ДНК-вещество наследственности, в котором зашифрованы все свойства клетки.



Структура ядра	Строение и состав структуры	Функции структуры
<i>Ядерная оболочка</i>	Наружная и внутренняя мембрана	Обмен веществ между ядром и цитоплазмой
<i>Нуклеоплазма</i>	Жидкое вещество, в его составе – белки, ферменты, нуклеиновые кислоты	Это внутренняя среда ядра – накопление веществ
<i>Ядрышко</i>	Содержит молекулы ДНК и белок	Синтез рибосомной РНК
<i>Хроматин</i>	Содержит хромосомы (см. цепь хранения наследственной информации, след. слайд) и белок	Содержит наследственную информацию, хранящуюся в молекулах ДНК (см. след. слайд)

Функции ядра клетки

- Хранение генетической информации
- Удвоение генетической информации (репликация ДНК) в период, предшествующий клеточному делению
- Реализация генетической программы путем транскрипции и последующей трансляции

Умеренная альтерация ядерной мембраны

- Нарушение пространственной ориентации и фиксации молекул ДНК в ядре
- Нарушение передачи электрического сигнала генетическому аппарату клетки
- Нарушение избирательного поступления в ядро ионов, гормонов, медиаторов, гистонов и кислых ядерных белков
- Нарушение выхода из ядра в цитоплазму разных видов РНК, информосом и рибосом.

Грубая альтерация

Грубая альтерация приводит к мутациям (стойкое изменение структуры ДНК, не запрограммированное в геноме) !

- Мутагены:
 1. Физические (ионизир. радиация, УФ-радиация)
 2. Химические
 3. Биологические (бактериальные токсины, вирусы)

Мутации

■ Геномные мутации

1. Полиплоидия (увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному)
2. Анеуплоидия (любое изменение числа хромосом)

Хромосомные мутации:

1. Делеция (потеря участка хромосомы)
2. Дупликация (удвоение участка хромосомы)
3. Инверсия (поворот участка хромосомы на **180** град)
4. Транслокация (перемещение участка хромосомы)

Генные (точечные) — минимальные, касающиеся отдельных нуклеотидов, изменения в ДНК, не выявляемые при световой микроскопии





Мутации

