



# Гибель клетки и ее роль в патологических процессах

---

Выполнила: Бородихина О.Н.

студентка 2<sup>-го</sup> 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

---

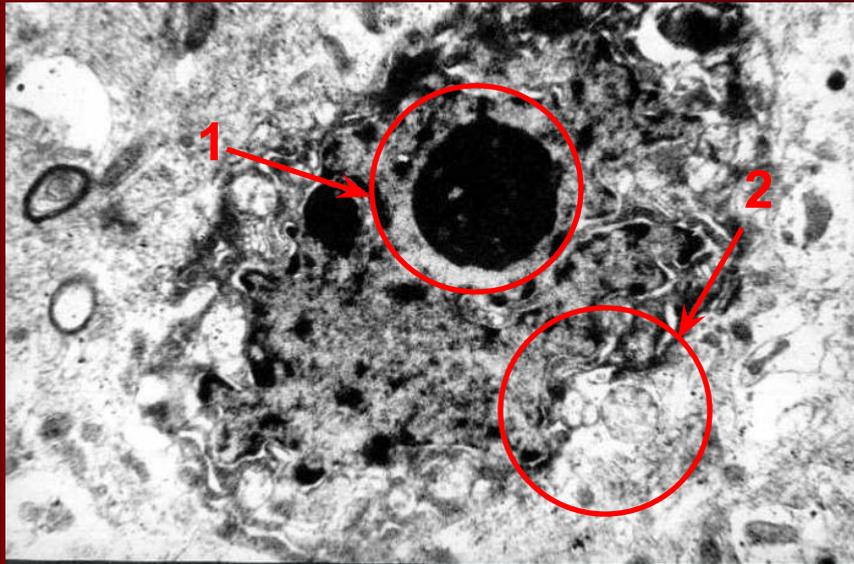
- Стадия обратимых изменений, во время которой процесс апоптоза может быть остановлен и клеточные структуры будут репарированы
  - Стадия необратимых изменений, во время которой клеточные структуры разрушаются и клетка образует апоптотические тельца
-

# 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

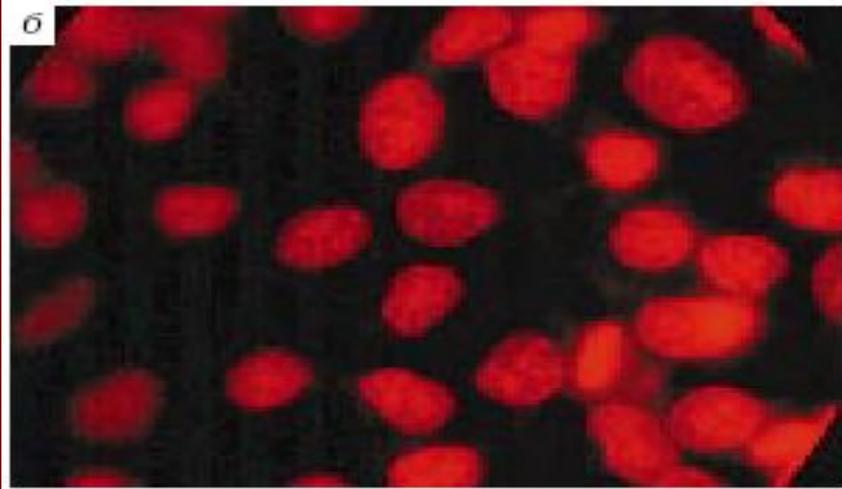
# Апоптоз: стадия 1



# Апоптоз: стадия 2



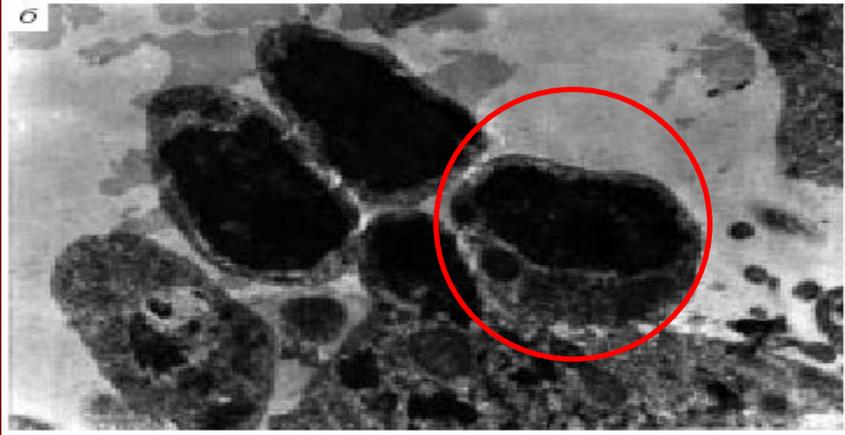
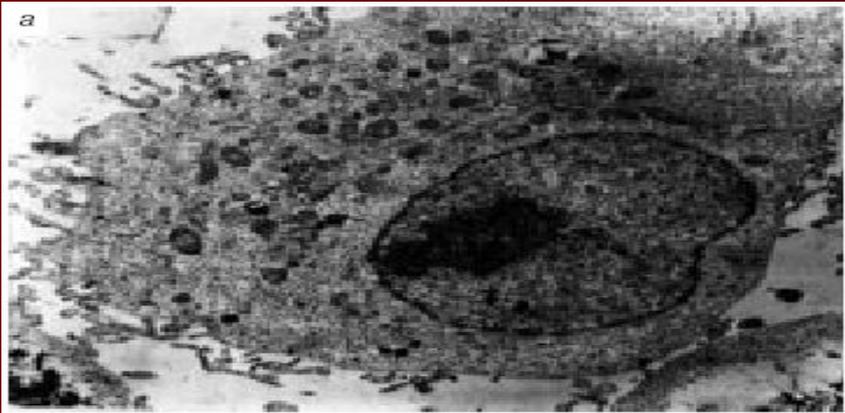
# АПОПТОЗ



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

Индукция (патогенное воздействие)

Утрата мембранного потенциала

Поток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку

Активация лизосомальных ферментов

Ингибирование ферментов  
дыхательной цепи митохондрий

# Некроз: стадия 2

## Активация лизосомальных ферментов

Эндонуклеазы

Гидролиз

Расщепление  
ДНК

Разрушение  
специализирован-  
ных органелл,  
кариопикноз,  
кариорексис,  
кариолизис

Фосфолипазы

Разрушение  
мембран

Выход  
лизирующих  
ферментов с  
фрагментами  
органелл в  
межклеточное  
пространство

Протеазы

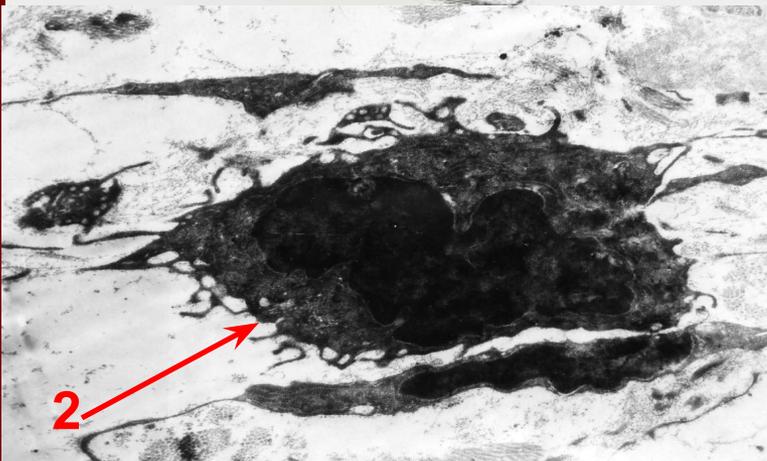
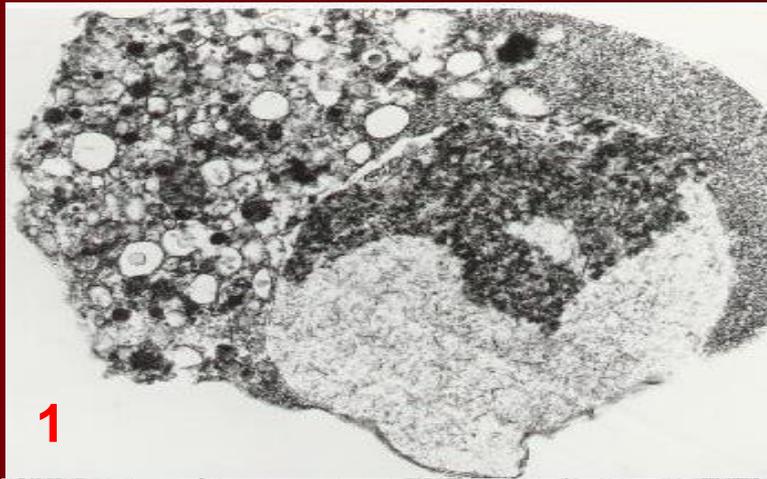
Деструкция

Переваривание  
эндоскелета

Воспаление



# 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](http://www.caspases.com)

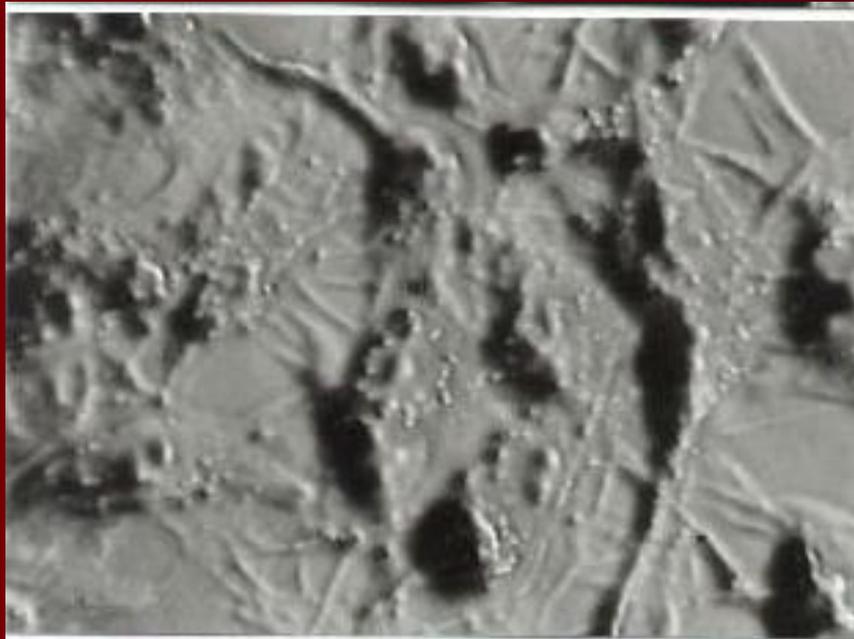
# Клетки в норме



Проточная  
цитофлуориметрия  
Нет агрегации  
хроматина

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

# Плазмолемма клетки в норме

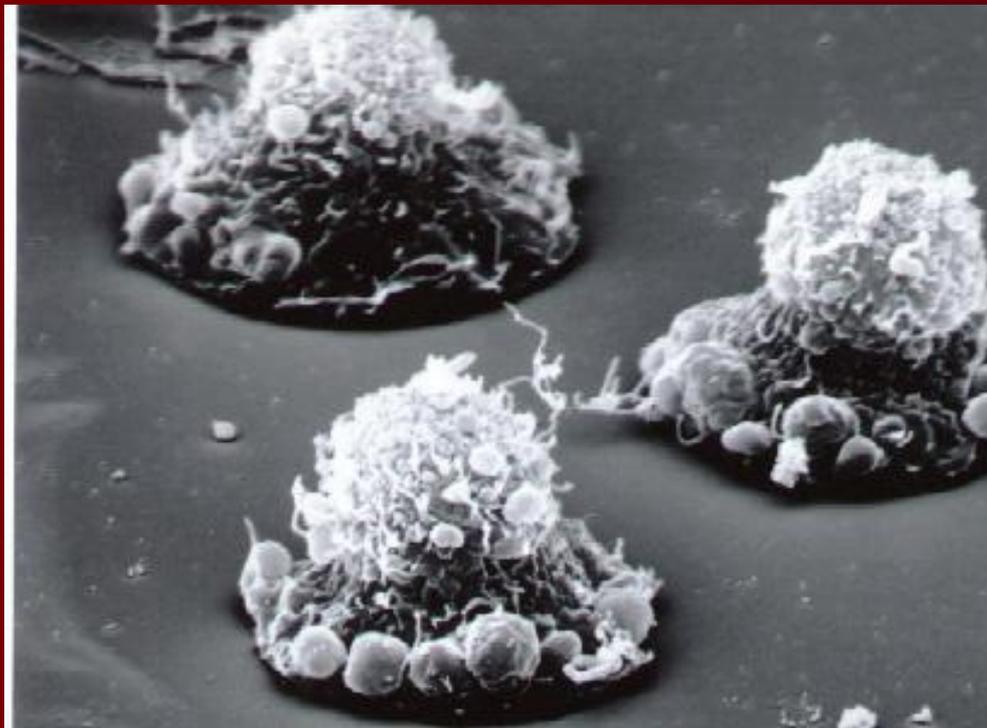


Сканирующая  
электронная  
микроскопия

Поверхность  
эпителиальной  
клетки

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

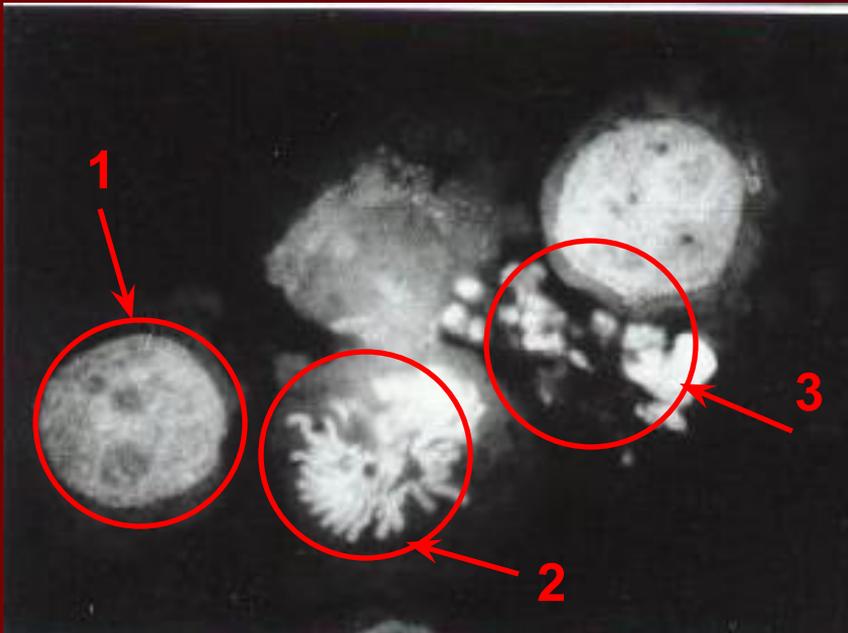
# Эпителиальная клетка. Апоптоз.



Сканирующая  
электронная  
микроскопия  
Образование  
апоптотических  
телец

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

# Клетки: апоптоз, некроз, митоз



Проточная  
цитофлуориметрия

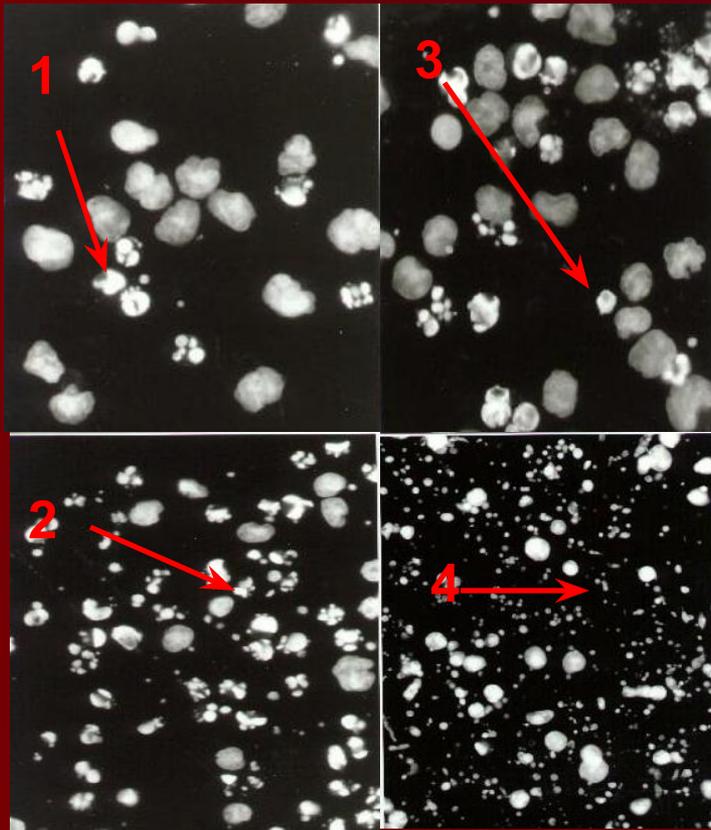
1- норма

2- митоз

3- апоптоз

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

# Конденсация хроматина



Проточная

цитофлуориметрия

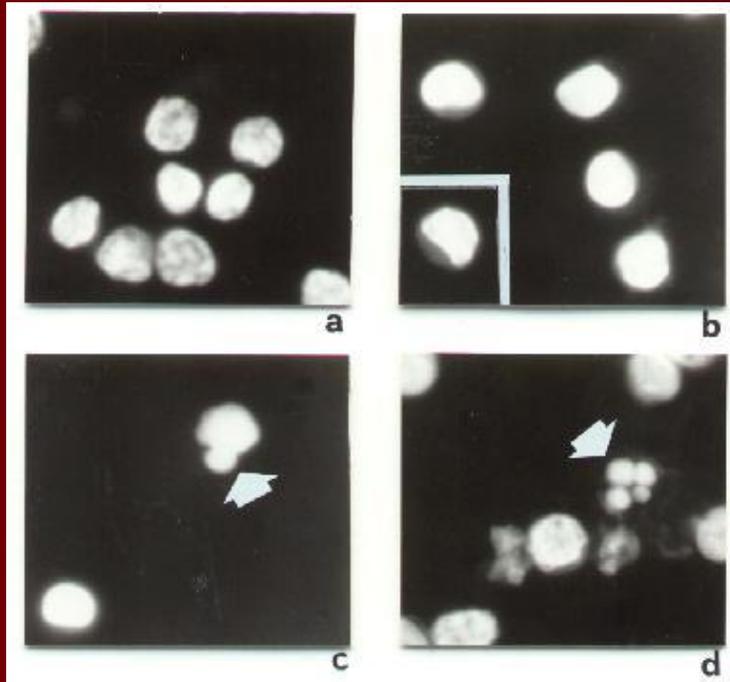
1- утрата связи с  
кариолеммой

2- агрегация хроматина

3- растворение хроматина

4- апоптотические тельца

# Конденсация хроматина



Проточная  
цитофлуориметрия

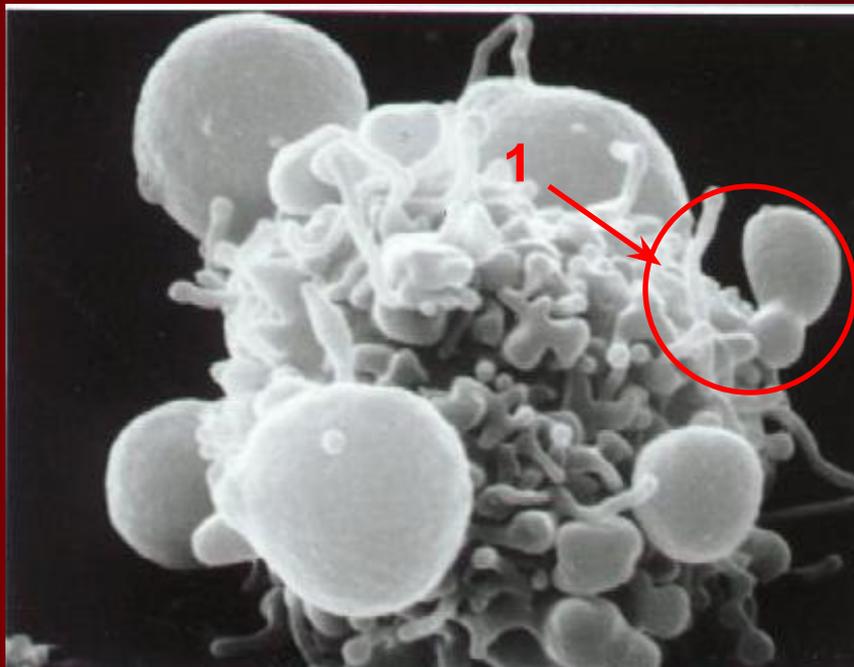
A- норма

B- утрата связи с  
кариолеммой

C- распадение ядра

D- 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:

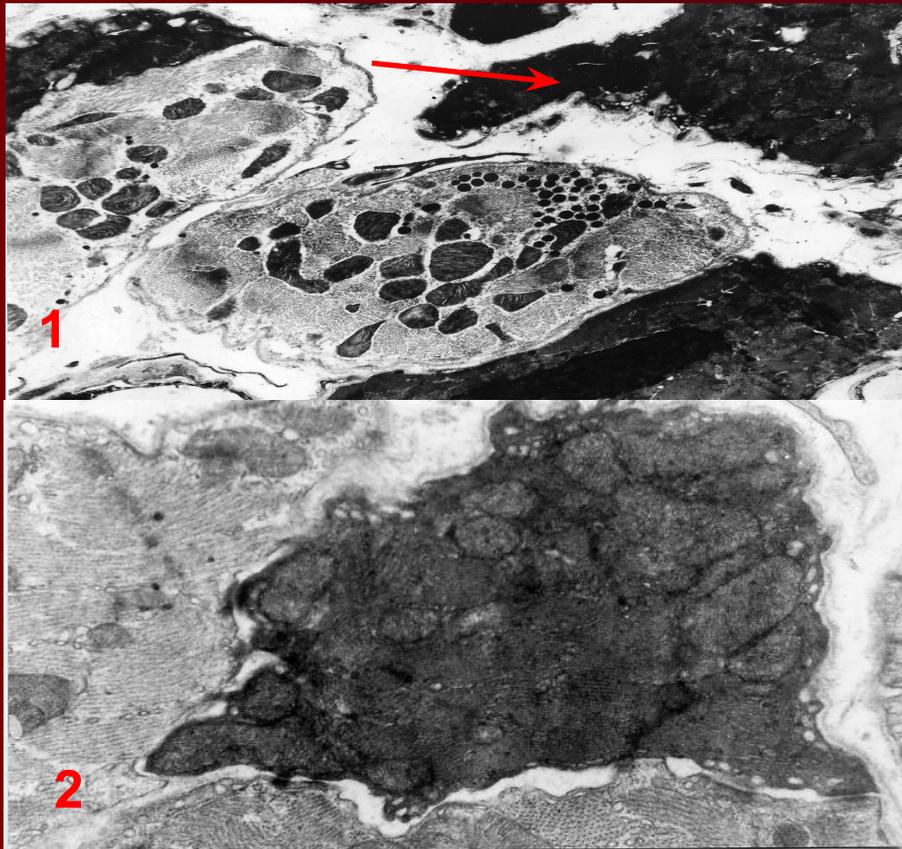


# Формы некроза:

---

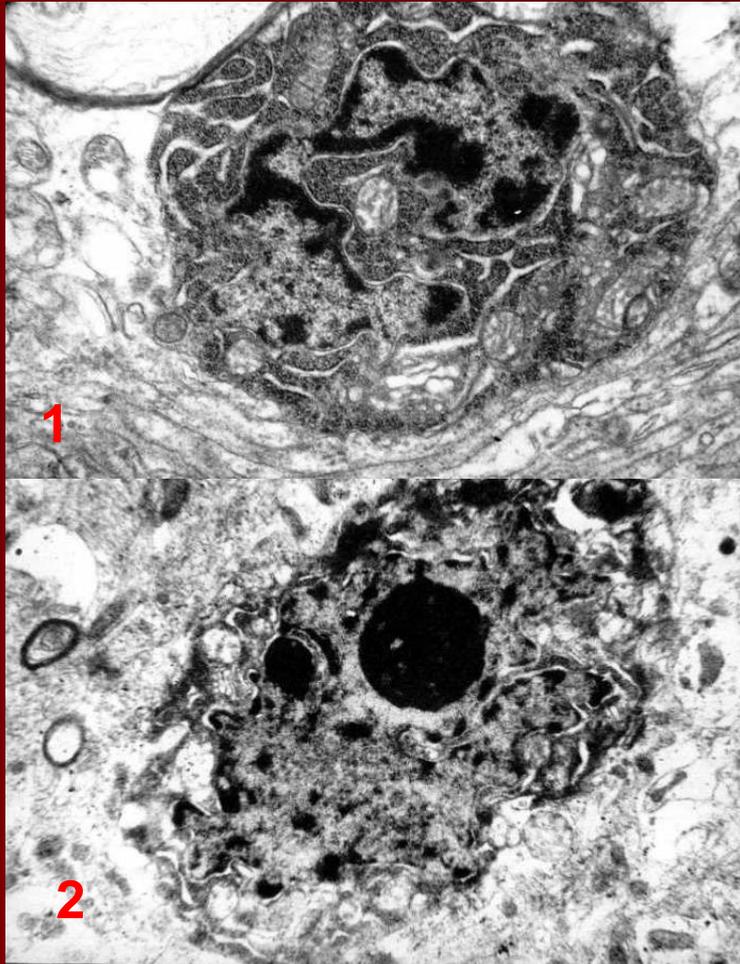
- Прямой некроз, обусловленный непосредственным действием фактора (травматические, токсические и биологические некрозы)
  - Непрямой некроз, возникающий опосредованно, через сосудистую и нервно-эндокринную системы (аллергические, сосудистые и трофоневротические некрозы)
-

# Апоптоз в кардиомиоцитах:



Электронная  
микрофотография  
В обоих случаях -  
поздний апоптоз

# Апоптоз нейрона:



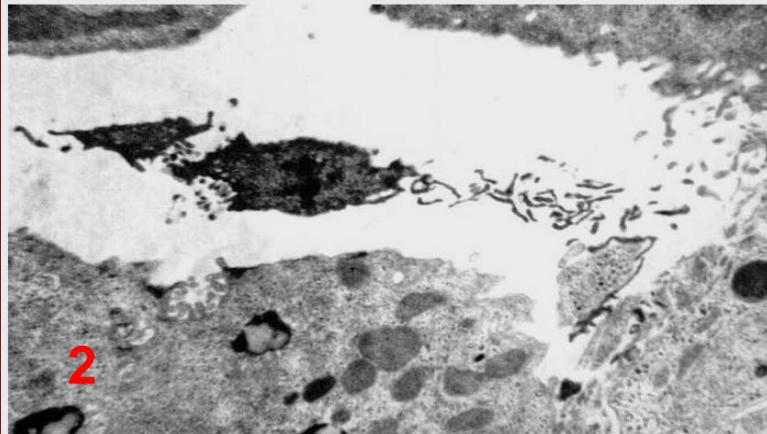
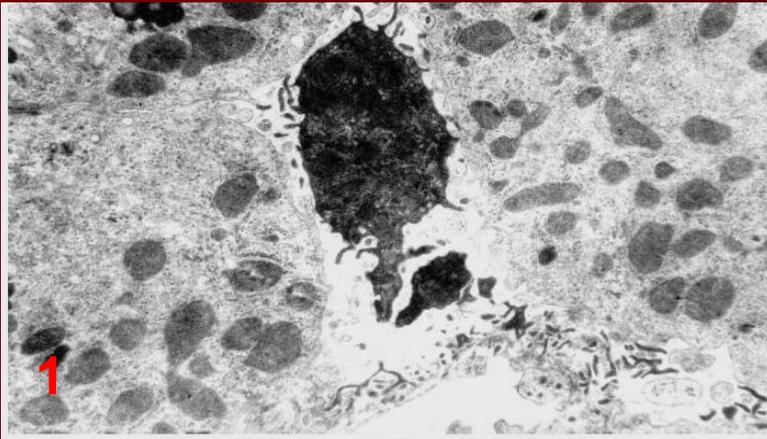
Электронная  
микрофотография

1- ранний апоптоз

2- поздний апоптоз

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

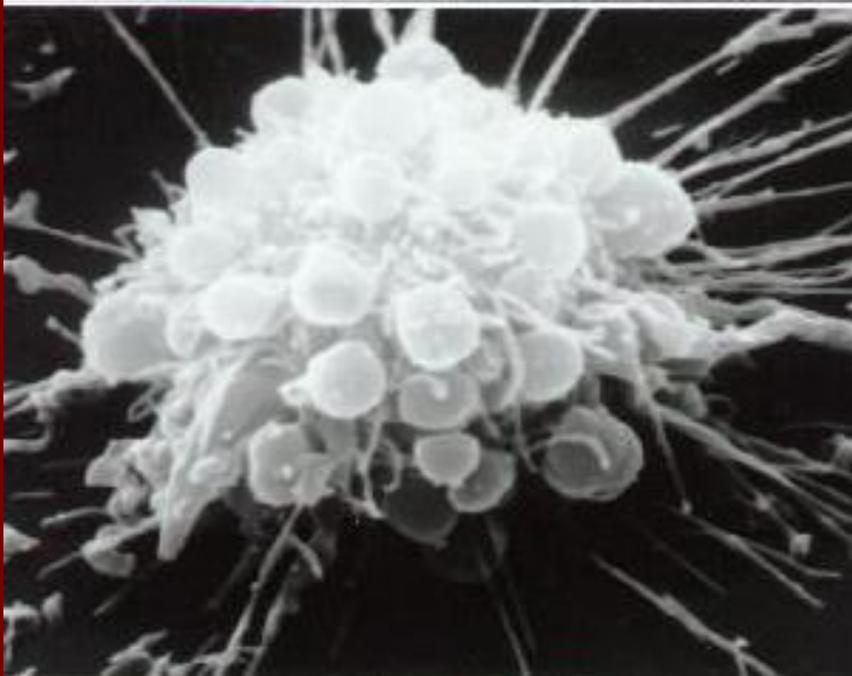
# Апоптоз в гепатоцитах :



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
	γ-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

---

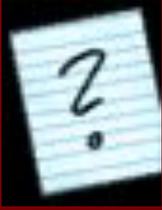
- Индукция апоптоза при онкологических заболеваниях
  - Ингибирование апоптоза при ишемии
-

# 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!

