**Лекция 4**

**Тема: «Клеточная рецепция и патология клетки»**

Плазмолемма (ее гликокаликс) содержит сложные структуры — рецепторы, воспринимающие различные раздражения (сигналы) внешней среды. Рис. 1-23. Они специализированы для восприятия сигналов гормонов, многих биологически активных веществ, антигенов, иммуноглобулинов и их фрагментов, компонентов комплемента и т.д.

**Рецепторы — гликопротеиды**, они способны свободно перемещаться как по поверхности клеточной мембраны, так и внутри ее — латеральная диффузия рецепторов. Рецепторы — своеобразные многокомпонентные мембранные комплексы. Механизм реализации рецепторного сигнала универсален, так как рецепторы связаны с **аденилатциклазой.**

Эта связь представлена трехкомпонентной системой: **рецептор н**а внешней поверхности мембраны, **трансдуктор** (фосфолипиды) и **катализатор** на внутренней поверхности мембраны (аденилатциклаза). **Аденилатциклаза** катализирует внутриклеточное превращение АТФ в АМФ, которое универсально в отношении стимуляции клеточных ферментов. Изменения в любом компоненте рецептора (надмембранном, внутримембранном или подмембранном) приводят к молекулярным изменениям клеток.

Таким образом, основная роль нарушения рецепторной информации — **разобщение звеньев рецепторного комплекса**.

Ряд болезней связан с **отсутствием или блокадой рецепторов клетки.** Отсутствие **апо-В-** **Е-рецепторов** у паренхиматозных и мезенхимальных клеток ведет к развитию **гомозиготной гиперлипопротеинемии IIа типа — семейной эссенциальной гиперхолестеринемии.** Пересадка печени с сохранными апо-В-, Е-рецепторами при гомозиготной гиперлипопротеинемии снижает уровень холестерина в крови до нормы, ведет к исчезновению проявлений атеросклероза и коронарной болезни.

С врожденным дефектом рецепторов **к Fc-фрагментам иммуноглобулинов** **у мезангиоцитов** связывают **идиопатическую мембранозную нефропатию**.

Блокаду рецепторов клетки нередко вызывают **аутоантитела**. Возникает одна из разновидностей цитотоксических реакций (реакции инактивации и нейтрализации), проявляющаяся антительными болезнями рецепторов. Среди них миастения, в развитии которой участвуют антитела к ацетилхолиновым рецепторам нервно-мышечной пластинки, а также инсулинорезистентный сахарный диабет, при котором антитела против клеточных рецепторов к инсулину блокируют эти рецепторы и не позволяют клетке отвечать на инсулиновый сигнал.

**Нарушение проницаемости плазматической мембраны и состояние клетки**

Существуют два принципиально различных механизма проникновения взвешенных частиц в клетку через плазмолемму: **микропиноцитоз** (образование микропиноцитозных везикул) и **диффузия.** При воздействии на клетку факторов, нарушающих проницаемость плазмолеммы, преобладает один из этих механизмов.

Характерные ультраструктурные проявления нарушенной проницаемости плазматической мембраны: усиленное везикулообразование, увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных везикул, образование цитоплазматических отростков и инвагинаций плазмолеммы, микроклазмацитоз и клазмацитоз, утолщение плазмолеммы, образование крупных микропор, бреши в плазмолемме, «штопка» локально разрушенной плазмолеммы, образование миелиноподобных структур.

Усиленное везикулообразование (усиленный эндоцитоз) отражает повышение проницаемости цитолеммы и приводит к дефициту ее поверхности — «минус-мембрана».

**Увеличение поверхности плазмолеммы за счет мембран микропиноцитозных пузырьков — признак 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. **Микроклазмацитоз и клазмацитоз** — **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 микроклазмацитоза и клазмацитоза ведут действия на клетку антигенов, иммунных комплексов, гипоксии.**

**Утолщение плазмолеммы возникает вследствие разных причин и влияет на мембранную проницаемость.**

**Одна из причин — уменьшение ионов кальция во внеклеточной жидкости, при этом изменяется проницаемость мембраны для ионов натрия и калия, в клетке накапливается жидкость.**

Другая причина — удаление фосфолипидов из мембраны воздействием фосфолипаз. 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 изоосмотическому набуханию клетки, перерастяжению, а в дальнейшем — и к разрыву клеточных мембран. Бреши в плазмолемме (локальные разрушения мембраны), размеры которых могут достигать 1 мкм, связаны с лизисом мембраны, который вызывают разные агенты. Бреши в мембране, независимо от того, сквозные они или поверхностные, ведут к осмотическому набуханию клетки и ее гибели. «Штопка» локально разрушенной плазмолеммы осуществляется мембранами мелких везикул, которые сосредоточиваются в месте повреждения.

Своеобразное изменение плазмолеммы, встречаемое не только при нарушении ее проницаемости, — образование миелиноподобных структур (рис. 1-24). Эти структуры появляются в связи с перекисным окислением липидов мембран, усиливающимся под действием разных агентов. Высвобождаемые из разрушающихся при перекисном окислении мембран фосфолипиды (дезагрегация и реагрегация мембраны) образуют сложные миелиноподобные структуры. Подобные структуры появляются и при скручивании удлиненных цитоплазматических отростков.

**Изменения клетки при повреждении плазмолеммы.**

Повреждение плазмолеммы ведет к утрате активного мембранного транспорта: концентрации интра- и экстрацеллюлярного натрия и калия выравниваются, внутрь клетки проникают низкомолекулярные анионы, а затем и катионы, повышается внутриклеточное осмотическое давление. Таким образом, резко нарушается мембранный водно-электролитный транспорт, следствием чего становятся набухание и отек клетки. Нарушение активного мембранного транспорта может приводить и к избирательному поступлению в клетку определенных продуктов обмена (белков, липидов, углеводов, пигментов) и накоплению их после истощения ферментных систем, метаболизирующих эти продукты. Так развиваются клеточные дистрофии инфильтрационного генеза — жировая дистрофия гепатоцитов и миокарда при гиперлипидемиях, гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов при нефротическом синдроме.

При значительном повреждении плазмолеммы и поступлении в клетку ряда токсических или биологически активных веществ возможна деструкция структурных комплексов клетки с высвобождением составляющих их химических веществ (белков, липидов и т.д.), что ведет к их накоплению. Возникают клеточные дистрофии декомпозиционного генеза — жировая дистрофия миокарда при дифтерии, гидропическая дистрофия гепатоцитов при вирусном гепатите. Инфильтрационный механизм развития дистрофии может сменяться декомпозиционным и наоборот.

В ряде случаев повреждения плазмолеммы позволяют проникнуть в клетку веществам, способным извратить синтез того или иного продукта. Тогда возникают клеточные дистрофии извращенного синтеза — синтез алкогольного гиалина гепатоцитом под действием этанола.

**Финал тяжелого повреждения плазмолеммы — гибель клетки, или ее н**екроз.

**Патология клеточных контактов**

В тканях человека клеточные контакты выполняют три главные функции: межклеточную адгезию, герметизацию слоя эпителиальных клеток и межклеточные взаимодействия.

В межклеточной адгезии участвуют как десмосомы, так и все типы клеточных соединений. Плотные контакты — структурная основа таких тканевых барьеров, как «кровь–мозг», «кровь–легкие», «кровь–желчь», «кровь– почки». Они предотвращают нерегулируемый обмен белками и другими макромолекулами между клеточными «партнерами» барьеров.

Структурные изменения межклеточных контактов касаются, прежде всего, **десмосом.** **Псевдодесмосомы** (несовершенные десмосомы) с хорошо развитой пластинкой лишь у одной клетки возникают в результате разрыва дефектных контактов, неполной сборки межклеточного контакта, диссоциации клеток. В основе асимметричных десмосом с недоразвитой пластинкой у одной из клеток лежат, вероятно, те же механизмы.

К структурным изменениям межклеточных контактов следует отнести и нарушения их топографии, т.е. появление их на поверхности клеток, где они в обычных условиях не встречаются. Наиболее частое следствие повреждения тканевых барьеров — увеличение проницаемости плотных межклеточных контактов (рис. 1-25). Это происходит, например, при повышении внутрисосудистого гидростатического давления, мозговой коме, холестазе, шоке, нефротическом синдроме. Изменения структуры десмосом, как и других типов межклеточных контактов, находят при метаплазии, дисплазии, опухолевом росте, в эмбриональных тканях (асимметричные десмосомы). Они найдены при ревматоидном артрите, псориазе.

Герметизация клеток эпителиального пласта обеспечивается плотными контактами, степень ее коррелирует с количеством контактов и внутримембранных тяжей. Плотные сочленения отвечают за поддержание осмотических и электрохимических градиентов эпителиального пласта и отчасти за состояние внеклеточных структур, окружающих этот пласт.

Межклеточные взаимодействия структурно представляют собой систему рецепторных контактов, которые обеспечивают сообщение между клетками. Межклеточные взаимодействия осуществляются информационными (сигнальными) молекулами. Вначале мембранный рецептор связывается с лигандом, что включает каскад механизмов, приводящих в действие биохимические ответы клетки, после чего сигнал устраняется или ослабевает.

Специфику реакции клетки определяют набор экспрессируемых ею рецепторов и действующие внешние сигнальные молекулы — первичные мессенджеры (гормоны, биологически активные вещества и т.п.). Внутри клетки приходящий сигнал усиливают вторичные мессенджеры (цАМФ, цГМФ, диацилглицерол, Са2+ и др.). Они действуют в течение короткого периода времени и затем инактивируются. Все это способствует регуляции метаболических процессов в клетках, их дифференцировке и функционированию, что обеспечивает специфическую функцию тканей и органов. Изменение межклеточных взаимодействий играет важную роль в развитии патологических процессов, в том числе и опухолей.

**НАРУШЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКЕ** (нарушения информационной составляющей гомеостаза клетки).

На рис. 11 приведена общая схема информационных нарушений, которые могут обуславливать развитие болезней. Информация клеткам представляется в виде различных химических регуляторных сигналов (управляющие агенты, сигнальные молекулы, первичные мессенджеры). Они получили название «*лигандов*» (от лат. ligare – связывать), для них, на поверхности клеток существуют *специфические рецепторы* (см. выше). После взаимодействия лиганда с соответствующим рецептором, информация, с помощью пострецепторных посредниковых механизмов (*пострецепторный передатчик*), доставляется в генетический аппарат или ключевым ферментам и структурным белкам цитоплазмы. В результате этого и вызывается (возникает) тот конечный эффект (ответ), который «требовал» от клетки лиганд:

* изменяется активность соответствующих ферментов или структурных белков цитоплазмы;
* изменяется активность соответствующих генов и скорость синтеза ферментов или структурных белков.

То есть, соответствующая адаптационная программа на действие сигнальной молекулы включается, и клетка может нормально функционировать в изменившихся условиях.

***Возникновение заболеваний*** может наступить в результате сбоев в работе на каждом из этих этапов информационных взаимоотношений (рис. 11):

* качественные и количественные нарушения управляющих агентов (патология сигнализации);
* нарушения рецепции сигналов;
* нарушения функционирования пострецепторных посредниковых механизмов (пострецепторного передатчика);
* дефекты клеточных адаптационных программ.

**Контрольные вопросы:**

* 1. Охарактеризуйте роль клеточной рецепции в патологии клетки. Опишите процесс разобщения звеньев рецепторного комплекса (рецептора, трансдуктора и катализатора) и врожденные дефекты рецепторов при семейной гиперхолестеринимии и идеопатической нефропатии.
  2. Опишите нарушение проницаемости плазматической мембраны при патологии клетки.
  3. Опишите патологию клеточных контактов (десмосом, полудесмосом, плотных контактов и др.).

**Рекомендуемая литература:**

1. Сахаров А.В., Макеев А.А. Патология клетки. Учебное пособие.-Новосибирск: Изд. ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013.-104 с.
2. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.
3. [В. А. Черешнев Б. Г. Юшков. Патофизиология. –М.:Академия, 2001](https://scicenter.online/fiziologiya-patologicheskaya-scicenter/patofiziologiya.html).- 314 с.
4. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.
5. Пальцев М.А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии.- М.: Медицина, 2002.- 896с.