**Лекция 8**

**Тема: « Патология лизосом. Лизосомные болезни»**

Лизосомы не только очищают цитоплазму клетки от отработанных продуктов метаболизма и посторонних включений (**клеточные мусорщики**), но при определенных условиях разрушают клетку, вызывая ее гибель. Они причастны **к фагоцитозу и аутофагии.** Физиологическая и патологическая активность лизосом зависят в основном от двух факторов — стабилизации мембран лизосом и активности их ферментов. Повреждения клетки, к которым могут быть причастны лизосомы, возникают либо при повышении проницаемости лизосомных мембран и поступлении в цитоплазму гидролаз, либо при недостаточности лизосомных ферментов (**ферментопатии**), ведущей к накоплению в клетке ряда исходных или промежуточных продуктов обмена.

**Дестабилизация мембран лизосом и патология клетки**

**К дестабилизации (лабилизации**) мембран лизосом приводят различные вещества и агенты. **Лабилизаторы мембран лизосом** — **провоспалительные медиаторы воспаления (интерлейкины и другие цитокины), витамины A, D, К и др., голодание и белковая недостаточность, изменения гормонального статуса, шок, травмы, обширные операции, некоторые микотоксины, канцерогенные вещества, фосфолипазы, активаторы и продукты перекисного окисления липидов, двуокись кремния.**

Лабилизирует мембраны лизосом изменение рН цитоплазмы в кислую сторону, что происходит при гипоксии, нарушении кислотно-основного состояния. **Антагонисты лабилизаторов мембран лизосом — их стабилизаторы, например антимедиаторы воспаления.**

В патологических условиях возникают конкурентные взаимоотношения между лабилизаторами и стабилизаторами лизосомных мембран. Если они в пользу первых, проницаемость мембран становится достаточной для выхода гидролаз в цитоплазму и взаимодействия с субстратом, которым могут стать и субклеточные структуры. Часть клетки или вся клетка погибает. Тот же механизм дестабилизации мембран лизосом возникает при фагоцитозе, когда после контакта первичных лизосом с фагосомами образуются фаголизосомы и цитолизосомы. Подобный механизм лежит и в основе **клеточной аутофагии**. Как видно, патология мембран лизосом может определять и патологию фагоцитоза.

**Нарушения функций лизосом и наследственные болезни**

Среди наследственных болезней, связанных с нарушениями функций лизосом, — **лизосомные болезни,** прежде всего следует назвать **наследственные лизосомные энзимопатии**. Они являются следствием первичной генной мутации и проявляются либо полным блоком синтеза ферментного белка, либо синтезом белковых молекул со сниженной биокаталитической активностью. **Дефект или отсутствие одного или нескольких лизосомных ферментов ведут к накоплению в клетке веществ, которые в норме метаболизируют эти ферменты.**

**Наследственные лизосомные энзимопатии входят в группу болезней накопления, или тезаурисмозов:** **гликогенозы** (болезнь, Гирке, Помпе), **ганглиозидозы** (болезни Тея–Сакса или ювенильный ганглиозидоз), **гепатозы** (болезнь Дабина–Джонсона), **ожирение** (болезнь Вольмана,недостаточность липаз адипозоцитов).

**Тезаурисмозы -** этогруппа заболеваний, связанная с патологическим накоплением в клетках разных органов продуктов нарушенного метаболизма разных веществ.

**Гликогенозы** – это заболевания, связанные с врожденными дефектами энзимов, участвующих в синтезе и расщеплении гликогена – полисахарида, так называемого «животного крахмала».

**Болезнь Гирке (гликогеноз I типа)** связана с недостаточностью работы фермента глюкозо-6-фосфатазы, что не позволяет превращать глюкозо-6-фосфат в глюкозу, что приводит к накоплению гликогена в печени и почках.

Заболевание связано с аутосомно-рецессивным наследованием. Это значит, что дефектный ген расположен на одной из дочерних хромосом (аутосом).

**Болезнь Помпе**  (**гликогеноз II типа)**  обусловлена накоплением гликогена в лизосомах в результате дефицита лизосомного  фермента — кислой α-1,4-глюкозидазы, кодируемого геном *GAA*. При этом повреждаются мышечные и нервные клетки.

**Ганглиозидозы –** это заболевания, характеризующиеся недостаточностью β-галактозидазы — лизосомального фермента, участвующих в расщеплении жирных кислот и гликозоаминогликанов — ганглиозида GM1, гликопротеинов и кератинсульфата.

**Болезнь Тея-Сакса** – заболевание, вызванное мутацией в гене HEXA, который кодирует α-субъединицу фермента гексоаминазы А. В резельтате накопления ганглиозидов и гликопротеинов поражается в ЦНС (спинной и головной мозг, менгиальные оболочки). Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вероятность рождения больного ребёнка есть только в случае, когда оба родителя являются носителями мутантного гена, и составляет 25 %. У детей с таким наследованием наблюдается отставание в психическом и физическом развитии, паралич, судороги, слабость мышц и ранняя смерть.

**Гепатозы -** это группа заболеваний печени, в основе которых лежит нарушение обмена веществ в гепатоцитах и развитие в клетках печени дистрофических изменений. При этом воспалительные явления отсутствуют или слабо выражены.

**Синдром Дабина — Джонсона** — энзимопатическая желтуха, редкий пигментный гепатоз, характеризующийся нарушением выведения связанного билирубина из гепатоцитов в желчные капилляры. Причина заболевания обусловлена наследственным дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев гепатоцитов. Задержка билирубина в гепатоцитах связана с извращением в них метаболизма адреналина, в результате чего происходит не только накопление билирубина, но и меланина, с дальнейшим развитием меланоза печени.

**Болезнь Вольмана** (болень ожирения)**,** связана с  дефицитом лизосомной кислой липазы в результате мутации гена LIPA. Заболевание обнаруживается у детей грудного возраста, у выживших характеризуется развитием сочетания дислипидемии и гепатомегалии, повышением уровня трансаминаз и микровезикулярнымстеатозом в биопсийном материале. У большей части пациентов наблюдается повреждение печени с исходом в фиброз, цирроз и печеночную недостаточность. Частыми изменениями являются повышение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности.

Другую группу наследственных болезней, обусловленных нарушением функции лизосом, можно связать с нарушением мембранных взаимодействий органелл клетки, что **приводит к образованию гигантских органелл, в том числе гигантских лизосом,** — возникает синдром Чедиака– Хигаси (**циклическая нейтропения**).

**ЛИЗОСОМЫ.** Среди клеточных органелл особого внимания заслуживают лизосомы, представляющие собой скопление (вместилище) приблизительно 40 гидролитических ферментов (оптимум их действия располагается в кислой среде), окруженных липопротеидной лизосомальной мембраной, которая предотвращает переваривание собственных субстратов клетки ферментами, находящимися в лизосомах.

**При поглощении чужеродных веществ путем фагоцитоза вначале образуется фагосома,** которая затем сливается с лизосомой, а впоследствии переваривается.

Другая, не менее важная функция лизосом — **ферментативное расщепление собственных комплексных соединений клетки.**

Наконец, **лизосомы могут также переваривать все клеточные органеллы — митохондрии, эндоплазматическую сеть. Продукты такого переваривания удаляются или реутилизируются.**

Недостаточная активность лизосомальных ферментов является причиной так называемых болезней накопления. Важнейшие из них: гликогеноз типа II (болезнь Помпе), болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика, метахроматическая лейкодистрофия, фукозидоз, ганглиозидоз, болезнь Фабри, болезнь Тея-Сакса и многие другие.

**Болезни накопления характеризуют следующие черты:**

1. Патологическое, вызванное недостатком активности соответствующих ферментов, накопление различных веществ, которые, скапливаясь в системе клеточных вакуолей, вызывают расширение лизосом.

2. Накапливаемые продукгы довольно неоднородны из-за того, что действие лизосомальных ферментов малоспецнфично. Они гидролизируют определенные субстраты, а не конкретные связи. Например, фукозидаза отщепляет фукозу от различных субстратов, что приводит к накоплению в клетках липомукополисахаридов.

3. Лизосомные болезни имеют проградиентное течение: они возникают с рождением и более или менее быстро приводят к смерти.

4. Ферментный дефект, как при многих наследственных заболеваниях, затрагивает различные ткани.

**Нарушение переваривания старых структур клетки, аутолиза и фагоцитоза**

Нарушение внутриклеточного переваривания чаще всего обусловлено первичным изменением ферментативной активности гидролитических ферментов лизосом либо вторичным повреждением лизосом, возникающим в ходе переваривания.

Снижение переваривающей способности в лизосомах может быть связано с тем, что фагоцитируемые структуры — трудноперевариваемые вещества.

Избыточная активность гидролитических ферментов сопровождается аутолизом (самоперевариванием) клетки. Усиление гидролитической активности (ферментативного переваривания высокомолекулярных веществ до низкомолекулярных в присутствии воды) и, в частности, протеолитической активности (переваривания белков и полипептидов до олигопептидов и аминокислот) может возникать при разнообразных патологиях.

Ведущими факторами увеличения активности гидролаз являются высокая кислотность и повышенная проницаемость мембран при нарушении аэробного фосфорилирования с накоплением продуктов промежуточного обмена (низкомолекулярных органических кислот), а также запуске свободнорадикального перекисного окисления липидов.

Повышение активности лизосомальных ферментов при многочисленных патологиях клетки с ее последующим аутолизом объясняется несколькими механизмами. При нарушениях жизнедеятельности клетки происходит активация перекисных процессов, прежде всего в мембранах (свободно-радикальное перекисное окисление липидов). Это сопровождается дезинтеграцией мембран в связи с накоплением амфифильных соединений. Снижаются барьерные свойства мембран лизосом, что запускает механизмы лизосомального ферментного расщепления. Имеет значение и накопление в клетке продуктов промежуточного обмена жиров и углеводов, связанное с гипоксией и переходом клетки к анаэробно-гликолитическим процессам обмена. Высокое содержание низкомолекулярных органических кислот ведет к метаболическому ацидозу, то есть смещению кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону. Повышение кислотности также вызывает повышение активности гидролитических ферментов лизосом.

Снижение активности лизосомальных ферментов может привести к болезням накопления (дистрофиям). Сниженная активность внутриклеточного переваривания связана с изменением восстановления лизосом, что обусловлено понижением синтетической активности гр. ЭПС и/или комплекса Гольджи. Это сопровождается уменьшением количества первичных лизосом и низким уровнем активности протеолитических ферментов.

В такой клетке замедляется процесс разрушения старых органелл, частей клетки. В результате в ней накапливаются дегенеративные, старые структуры. Процесс может осложняться неполным перевариванием во вторичных лизосомах. В клетке появляются остаточные тельца, содержащие измененные и полупереваренные элементы клетки. Все это ведет к нарастающим дистрофическим процессам.

Внутриклеточное переваривание и активность лизосомальных ферментов играют важную роль в фагоцитозе. Фагоцитоз встречается во многих клетках, но наиболее характерен для специализированных клеток лейкоцитарного ряда (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и макрофагов).

Патология фагоцитарной активности клетки может наблюдаться в любой из стадий фагоцитоза. Нарушение миграции фагоцитирующей клетки в направлении фагоцитируемой структуры связано с изменением рецепторного аппарата фагоцита (синдром ленивых лейкоцитов), токсическим повреждением клетки экзо — и эндотоксинами, нарушением энергетического обеспечения клетки, кальциевого обмена, грубой патологией микроциркуляции в зоне повреждения. Даже достигнув зоны повреждения, фагоцит может не проникнуть через эндотелиальную выстилку из-за затрудненного прикрепления лейкоцита к ней (изменение селектиновых и интегриновых комплексов).

Скорость перемещения фагоцитов может быть ограничена за счет высокого уровня антагонистов, блокирующих выделение или активность хемотаксических факторов. Хемотаксические факторы (хемотаксины) — вещества, стимулирующие миграцию клеток в направлении их высокой концентрации (положительный хемотаксис). Среди факторов, подавляющих миграцию лейкоцитов, выделяют высокий уровень глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и др.

Следующая стадия — узнавание и прилипание нарушается при изменении МНС комплексов второго класса, рецепторных комплексов на мембране фагоцитирующей клетки. Это приводит к тому, что клетка не узнает структуру, которую следует фагоцитировать. Дисфункция может быть обусловлена токсическими повреждениями фагоцита в зоне патологии, действием гормональных факторов.

Фагоцитоз дезорганизуется при патологии механизмов полимеризации и деполимеризации микротрубочек и тонких микрофиламентов, выраженном изменении содержания ионов кальция, действии гуморальных факторов, нарушении энергетического обмена в лейкоците.

Нарушение внутриклеточного переваривания может быть связано с недостаточной активностью протеолитических ферментов или одного из них. Это явление обусловлено низким уровнем ферментативной активности содержимого первичных лизосом, малым числом лизосом. Кроме того, снижение внутриклеточного переваривания вызывает токсическое действие экзо — и эндотоксинов, нарушающее жизнедеятельность клетки. Клетка гибнет, а переваривание не осуществляется в полном объеме. Защитная оболочка бактерии также может сделать невозможным внутриклеточное переваривание, приводя к относительной недостаточности ферментативной активности лизосом.

Нарушения фагоцитоза вызывают снижение резистентности организма, особенно к бактериальной флоре, что сопровождается склонностью организма к воспалительным заболеваниям.

**Контрольные вопросы:**

1. Объясните, почему лизосомы клеток называют «клеточными мусорщиками» и какова их роль в аутофагии и патологии клеток.
2. Дайте определение болезням накопления (тезаурисмозам)

и ответьте с нарушением каких клеточных структур они связаны?

1. Обоснуйте на чем основывается участие лизосом в болезнях накопления (тезаурисмозах).
2. Охарактеризуйте вещества и агенты дестабилизации (лабилизации) мембран лизосом и патологии клеток.
3. Назовите наследственные лизосомные энзимопатии (гликогенозы, ганглиозидозы, гепатозы, ожирение).
4. Приведите некоторые примеры гликогеноза (болезни Гирке и Помпе), ганглиозидоза (болезнь Тея-Сакса или ювенильного ганглиозидоза), гепатоза (синдром Дабина-Джонса), ожирения (болезнь Вольмана).

**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.