

Остри необратими клетъчни увреждания

Некроза

I. Некроза

Клетъчната смърт или некроза (necrosis от necros – мъртъв) е състояние на **необратима клетъчна увреда**. Тя може да настъпи непосредствено след леталното увреждане на клетките или да е резултат от бавно настъпила смърт, предшествана от дегенеративни промени (некробиоза).

***Дефиниция:* Некрозата е смърт на клетки и тъкани в живия организъм, към която винаги се индуцира в различна степен възпалителна реакция.**

Чувствителността на различните тъкани към факторите, предшестващи процеса на некроза варира в широки граници. Най-чувствителни към увреждащия агент са невроните, които загиват след 10-15 минути от началото на действие на причинителя. Освен от **продължителността**, развитието на клетъчната и тъканната смърт зависи и от **силата на причинителя, състоянието на клетките и тяхната адаптивност**.

Некрозата се причинява от различни фактори, които могат да бъдат обособени в няколко групи:

1. **Физични фактори:** студ, топлина, механична травма (размачкване на тъканите), лъчиста енергия или електричество.
2. **Химични фактори:** токсични екзогенни субстанции, като киселини, основи, соли на тежки метали, пестициди или ендогенни продукти от обмяната на веществата.
3. **Биологични фактори:** вируси, бактерии, гъби, паразити, ухапване от насекоми.
4. **Хипоксия** – най-честата причина за некроза е исхемията, дължаща се на прекъсване на кръвния ток към вътрешните органи в резултат на спазъм, запушване на съда от тромб или ембол, които водят до формиране на инфаркт в засегнатия орган.

5.Имунни реакции – при хиперчувствителност от бърз тип.

В процеса на клетъчната смърт има два важни момента: разграждане на клетъчните и тъканните структури от ензимните системи и денатурация на белтъците.

При Некрозата морфологичните промени са в **ядрото и цитоплазмата на клетките**.

Ядрените промени включват:

А)Кариопикноза (karyopycnosis) - уплътняване, сбръчкване на ядрото, което води до по-интензивното му оцветяване от хематоксилина (хиперхромазия).

Б)Кариолиза (karyolysis) - разтваряне на хроматина под действие на ензимните субстанции.

В)Кариорексис (karyorrhexis) – фрагментация на хроматина на купчинки с различна големина, разположени по периферията на ядрото.

Промените в цитоплазмата се състоят в хомогенизация и еозинофилия (по-добре се багри в розово от еозина). Понякога се наблюдава вакуолизация или отлагане на калциеви соли.

Морфологично се разграничават пет типа некроза: коагулационна, коликвационна (влажна), казеозна, мастна, фибриноидна некроза.

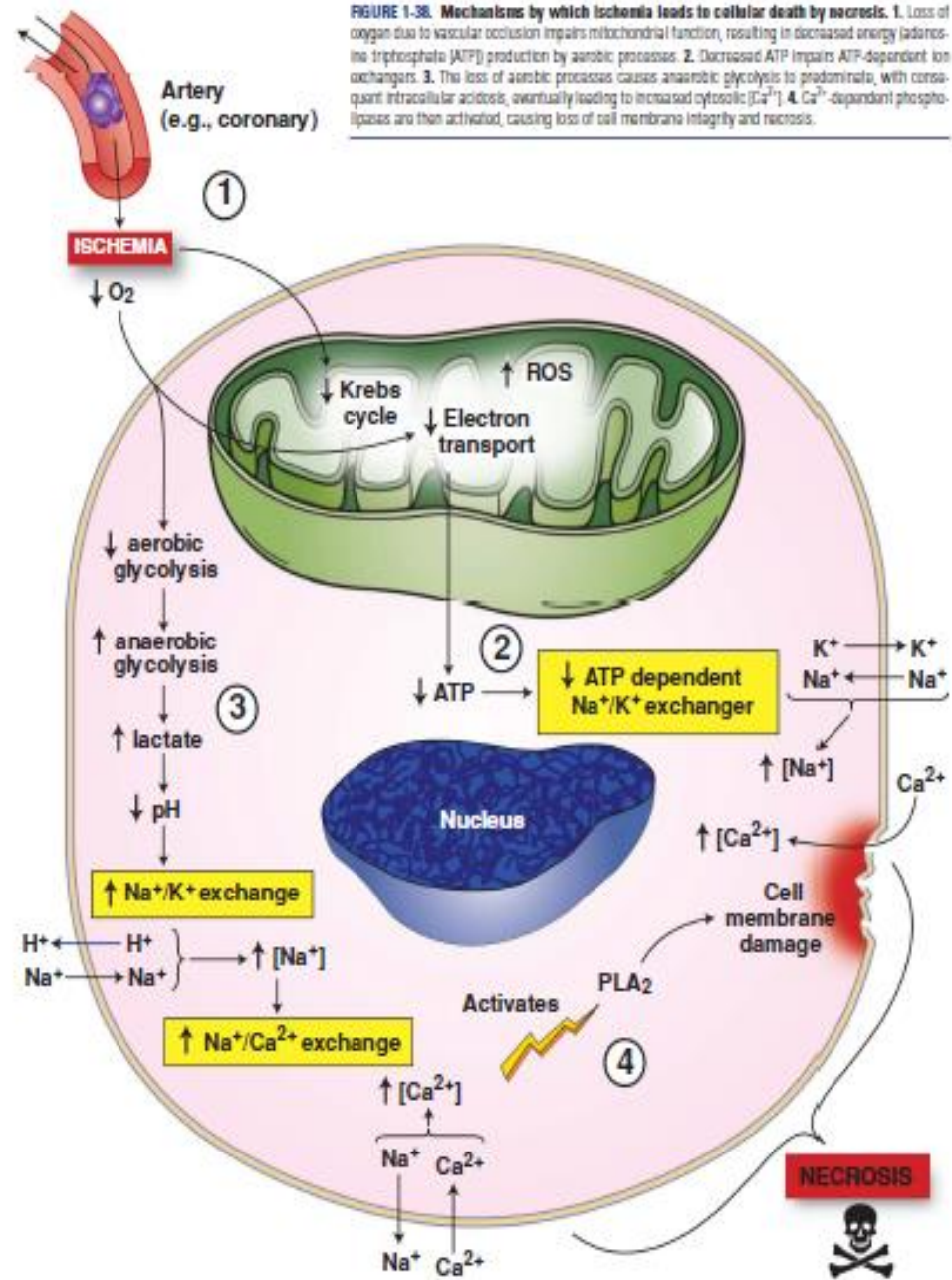


FIGURE 1-38. Mechanisms by which ischemia leads to cellular death by necrosis. 1. Loss of oxygen due to vascular occlusion impairs mitochondrial function, resulting in decreased energy (adenosine triphosphate [ATP]) production by aerobic processes. 2. Decreased ATP impairs ATP-dependent ion exchangers. 3. The loss of aerobic processes causes anaerobic glycolysis to predominate, with consequent intracellular acidosis, eventually leading to increased cytosolic $[Ca^{2+}]$. 4. Ca^{2+} -dependent phospholipases are then activated, causing loss of cell membrane integrity and necrosis.

1. Коагулационна (суха) некроза

Тя е най-честият тип некроза, дължаща се на внезапно спиране на кръвоснабдяването (исхемична или съдова некроза). Засягат се органи, **богати на белтъци** в клетките като сърце, бъбреци, слезка, черен дроб.

Макроскопски засегнатият участък е с плътна консистенция, над нивото на околната тъкан с белезникав или жълтеникав цвят-фиг.4.1.

Микроскопски в зоната на коагулационната некроза некротичните участъци запазват клетъчните си очертания и вида на тъканта все още може да бъде разпозната. Ядрените и цитоплазмените детайли обаче са загубени, наблюдават се т.нар сенки от нормалните структури (гломерулни сенки) -фиг.4.2.

Некротичните клетки са оточни и по-еозинофилни. Ядрените промени, описани по-горе са характерни. В крайната фаза клетките са безядрени. Формират се разпадни фрагменти от клетки (детрит), около които често има инфилтрация от възпалителни клетки.

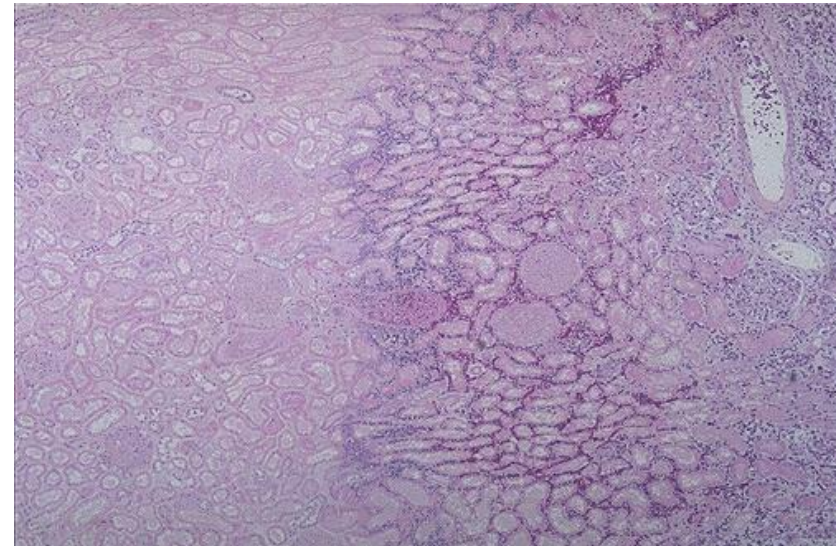
Фиг.4.1.

Коагулационна некроза на
бъбрека-макроскопски вид.



Фиг.4.2.

Микроскопска картина на
коагулационна некроза на бъбрека.

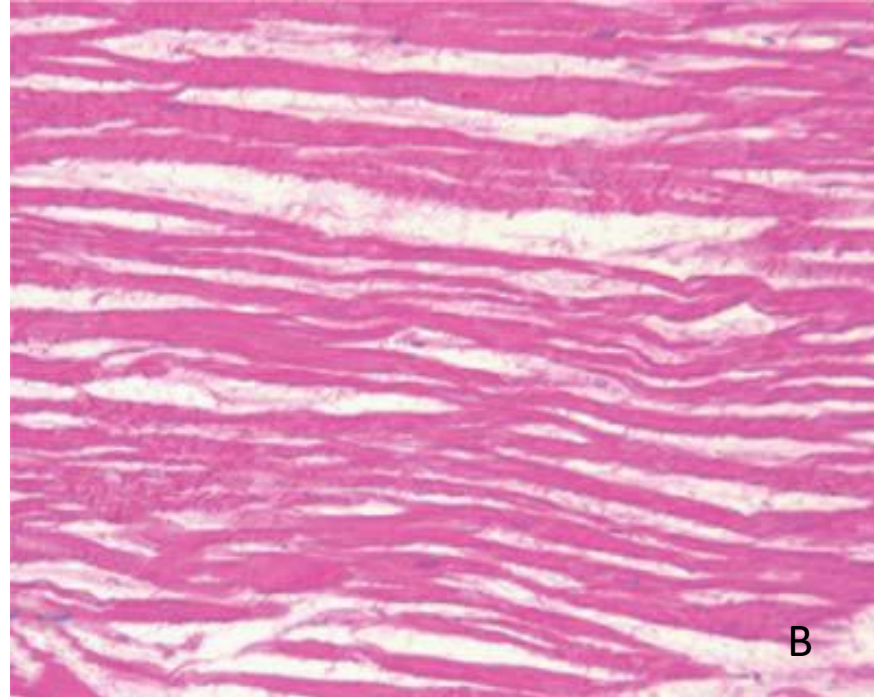
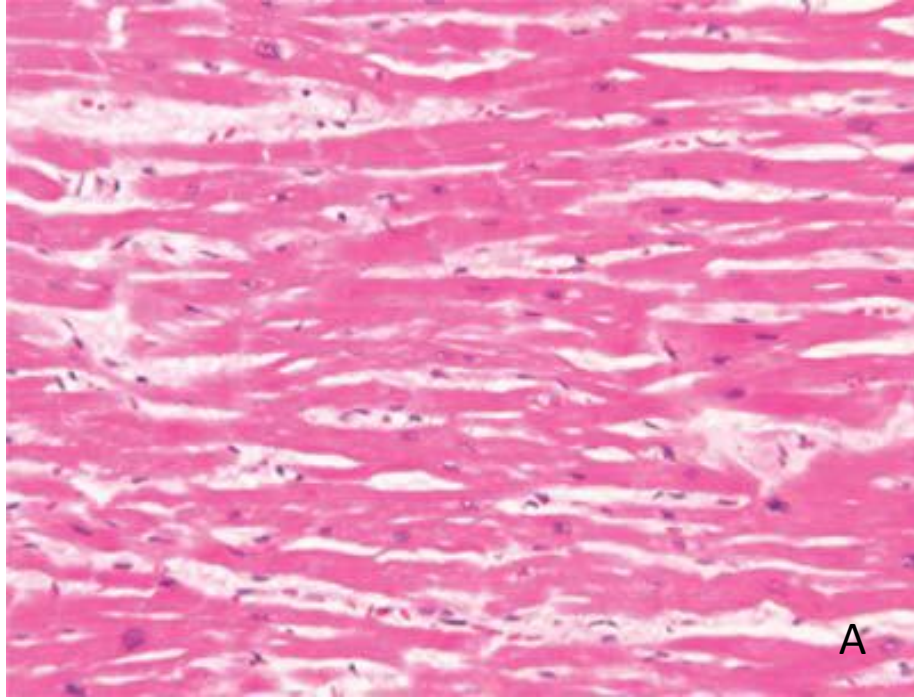


Бъбречен инфаркт-цикатрикси



- Ишемичен-преустановяване на кръвотока поради емболия или тромбоза.
- Сивобелезникав цвят,клиновидна форма с връх към легенчето.Обграден от тъмночервена ивица.
- Хеморагичен инфаркт-тромбоза на венозен съд-тъмночервени лъскави полета,с различна големина.,неправилна форма.

Коагулационна некроза-миокард Necrosis myocardii/5/

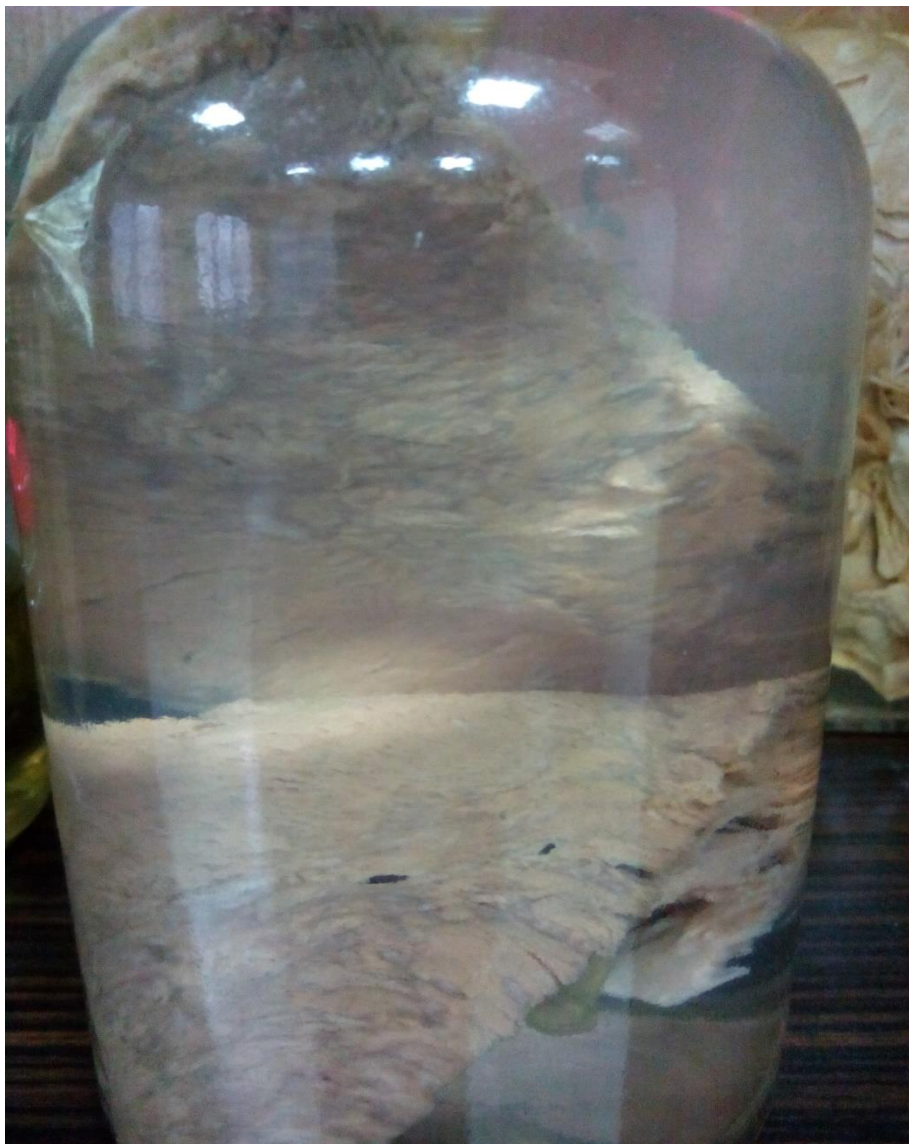


A. Нормален миокард. Нормални кардиомиоцити-налични ядра и напречна набразденост.

B. Infarctus myocardii-След 6-8 час некротичните миофибри са с изразена еозинофилия, липса на клетъчни ядра, загуба на напречната набразденост.

Вал от пилиморфонуклеарни левкоцити.

ИНФАРКТ НА МИОКАРДА/Infarctus myocardii/



- Съдови нарушения-тромбоза на коронарен съд/исхемичен инфаркт/,усложнени атеросклеротични плаки,вазоспазъм.
- В остър стадий-пъстра зона или бледожълтеникава зона с хеморагичен вал при срез,след организация-белезникаво-жълтеникав цикатрикс.
- Съобразно обхващането на дебелината на миокарда-субендокарден,трансмурален, субепикарден.
- До 6-12 час-без доловими промени-оцветяване по Lie-исхемичните миофибри се оцветяват в червено.
- 12-24-48 час-бледа ,пъстровата зона
- След 48 час-3-4 дни-инфарктното огнище става жълтеникаво-кафяво
- 4-7 дни-около огнището се появява хиперемично-хеморагична зона
- 7-10 дни-интензивно жълто-кафяв цвят и сивкаво-червена зона от грануляционна тъкав.
- 2-8 седмици-сиво-белезникав цикатрикс.
- Пълна организация след 2 месец

MYOCARDIAL INFARCTION

Gross morphologic changes evolve over time as follows:

Time from Onset	Gross Morphologic Finding
18 - 24 Hours	Pallor of myocardium
24 - 72 Hours	Pallor with some hyperemia
3 - 7 Days	Hyperemic border with central yellowing
10 - 21 Days	Maximally yellow and soft with vascular margins
7 weeks	White fibrosis

MYOCARDIAL INFARCTION

Microscopic morphologic changes evolve over time as follows:

Time from Onset	Microscopic Morphologic Finding
1 - 3 Hours	Wavy myocardial fibers
2 - 3 Hours	Staining defect with tetrazolium or basic fuchsin dye
4 - 12 Hours	Coagulation necrosis with loss of cross striations, contraction bands, edema, hemorrhage, and early neutrophilic infiltrate
18 - 24 Hours	Continuing coagulation necrosis, pyknosis of nuclei, and marginal contraction bands
24 - 72 Hours	Total loss of nuclei and striations along with heavy neutrophilic infiltrate
3 - 7 Days	Macrophage and mononuclear infiltration begin, fibrovascular response begins
10 - 21 Days	Fibrovascular response with prominent granulation tissue
7 Weeks	Fibrosis

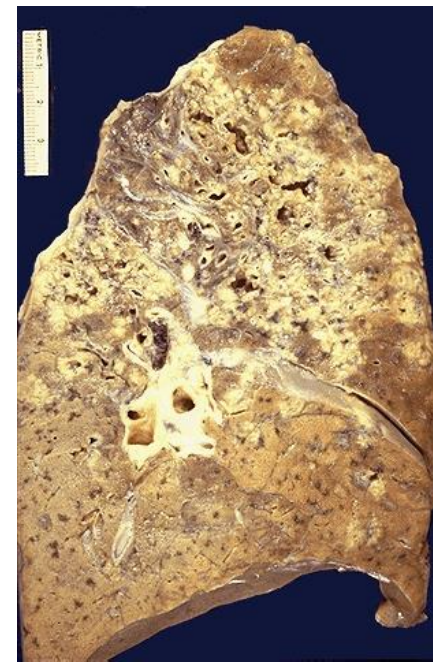
2.Казеозна некроза

Тя е разновидност на коагулационната некроза и се среща най-често в центъра на туберкулозния гранулом. Макроскопски този вид некроза наподобява сирениста материя – зърнисти, белезникаво-жълтеникави зони сред здрава тъкан-фиг.4.3.

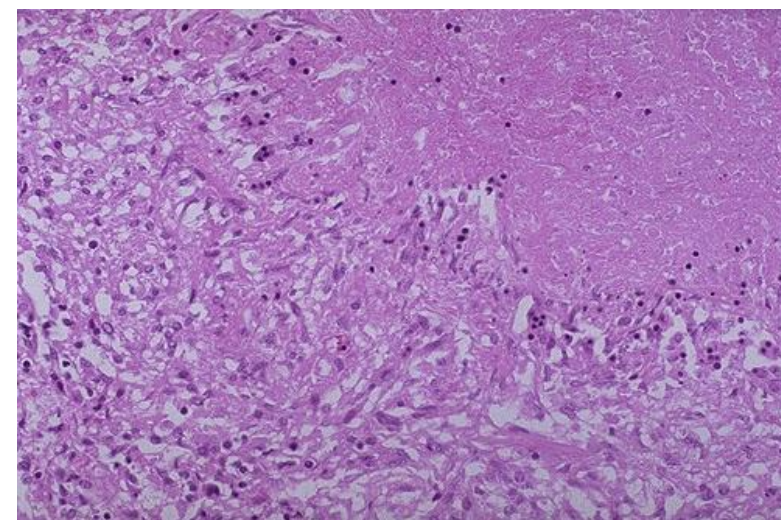
Казеозната некроза се дължи на хистотоксичния ефект на липополизахаридите, влизащи в състава на капсулата на туберкулозните бактерии. Казеозната некроза се среща и при сифилис, бруцелоза.

Хистологично засегнатите участъци изглеждат хомогенни, еозинофилни, безструктурни, съдържащи остатъци от клетки **без да са запазени клетъчните очертания**-фиг.4.4. Около зоните на некроза се формира **грануломатозна възпалителна реакция**, състояща се от епителоидни клетки тип Лангханс и лимфоцити.

Фиг.4.3. Макроскопски вид на казеозната некроза

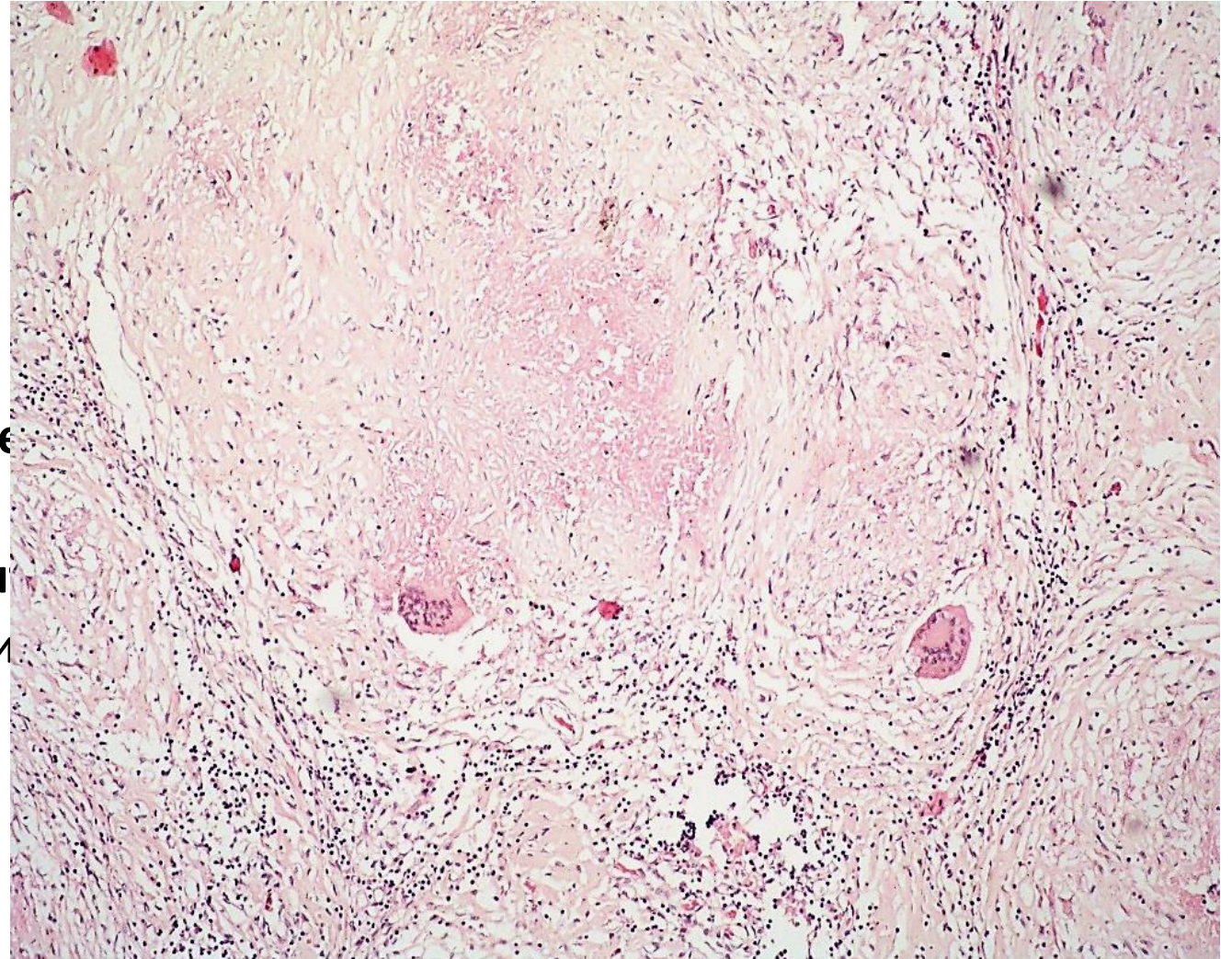


Фиг.4.4. Хистологичен вид на казеозната некроза –зоната на некроза е хомогенна и еозинофилна.



Специфично грануломатозно възпаление-по характера на гранулома се определя и вида на етиологичния агент.

- ТВС гранулом-туберкул./1/
Tuberculosis miliaris pulmonis
-централна казеозна некроза
Хистологично засегнатите участъци изглеждат хомогенни, еозинофилни, безструктурни, съдържащи остатъци клетки **без да са запазени клетъчните очертания**. Около зоните на некроза се формира **грануломатозна възпалителна реакция**, състояща се от епителоидни клетки тип Лангханс и лимфоцити.
-палисадно подредени епителоидни клетки
-Гигантски клетки Лангханс



Вторична туберкулоза-туберкулом

- При пациенти с развит имунитет при реинфекция или активация на огнище
- Засяга основно и предимно бял дроб, едностранно, разпространява се бронхогенно и по съседство, не дисеминира хематогенно, рядко засяга ЛВ, склонност към казеификация и образуване на каверни, хронично протичане.
- Туберкулом се развива при благоприятно протичане, казеозната некроза се капсулира.
- Макроскопски-добре отграничен, капсулиран възел, при срез белезникаво, сухо, сиренисто съдържимо.
- Като изход-уплътняване и калцификация или образуване на каверна-поради втечняване на казеозната некроза и дрениране в бронх.



3.Коликвационна (влажна) некроза – среща се в органи **богати на течности и протеолитични ензими** под въздействието на исхемия, бактериална или гъбична инфекция.

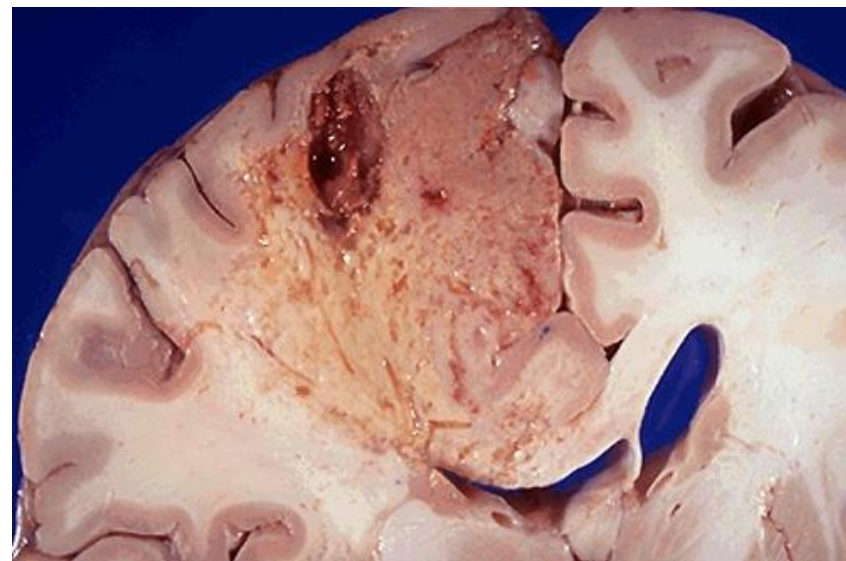
Коликвационната некроза се дължи на активация на хидролитичните ензими.

Най-честите примери са мозъчен инфаркт т. нар.енцефаломалация -фиг.4.5.

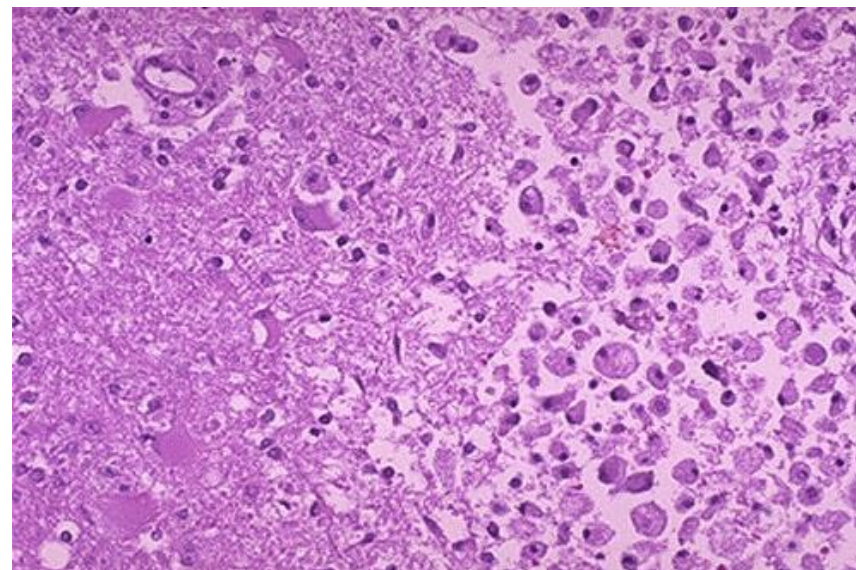
Макроскопски засегнатият участък е мек с втечнена централна зона, съдържаща некротичен детрит. Може да се формира и киста.

Хистологично, кистичната част съдържа клетъчен детрит и макрофаги, фагоцитирани липиди и пролиферирани капиляри и възпалителни клетки около зоната на некроза-фиг.4.6.

Фиг.4.5. Коликвационната некроза на мозъка- енцефаломалация



Фиг.4.6. Хистологичен вид на коликвационната некроза в мозъка –стадий на липофагеална резорбция.



Исхемичен мозъчен инфаркт/*infarctus ischaemicus cerebri*/



- Преустановяване на кръвотока в магистрален артериален съд поради тромбоза, емболия.
- Резултат-настъпване на некроза-в мозъка, поради относително ниско белтъчно и по-голямото количество липиди и вода-коликвационна некроза и като краен резултат – при малък инфаркт-глиален ръбец, при обтурация на голям съд -оформяне на псевдокиста.
- Фази-Начален стадий-до 3 ден-сиво-белезникав, оточен мек участък
 - Резорбтивен стадий-4-21 ден-коликвационна некроза-кашава, размекнатата тъкан, безструктурна.
 - Краен-оформяне на глиален ръбец или псевдокиста.

4.Мастна некроза – среща се предимно в панкреаса при остра некроза на задстомашната жлеза и травматична мастна некроза предимно в гърдата.

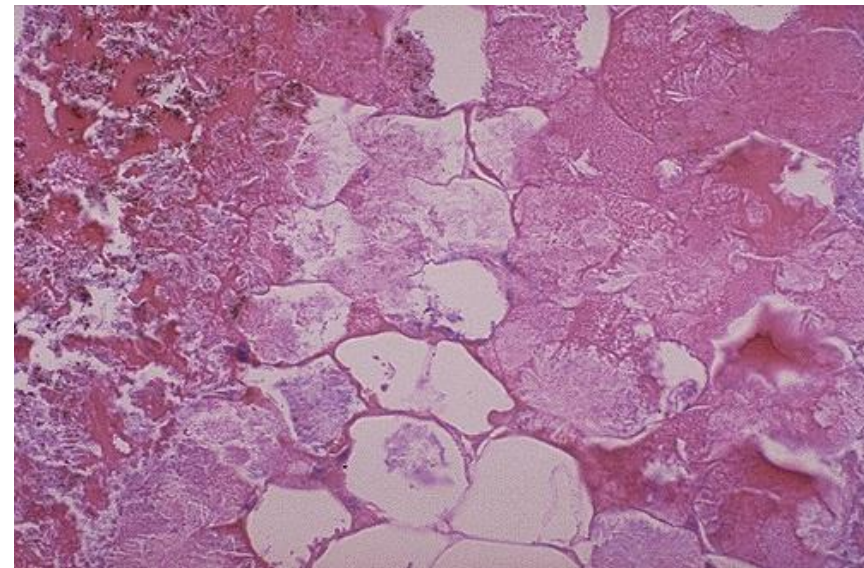
При остра некроза на панкреаса, дължаща се на остър панкреатит се освобождават панкреатични липази, под въздействие на които се получава хидролиза на неутралните мастни киселини до глицерол и свободни мастни киселини в панкреаса и в мастните депа в перитонеалната кухина. Впоследствие под въздействие на калция се получават калциеви сапуни (сапунификация) и засегнатите зони изглеждат тебеширено-бели (като накапани със свещ или пръски от вар) фиг 4.7.

Хистологично се наблюдава аморфен гранулиран базофилен материал, некротизирани тъкани с неясни граници, детрит от клетъчни елементи и възпалителна реакция от макрофаги, съдържащи липиди (липофаги)- фиг.4.8.

Фиг.4.7 Мастна некроза на
панкреаса- макроскопски вид



Фиг.4.8. Хистологичен вид на
мастната некроза при остър
панкреатит.



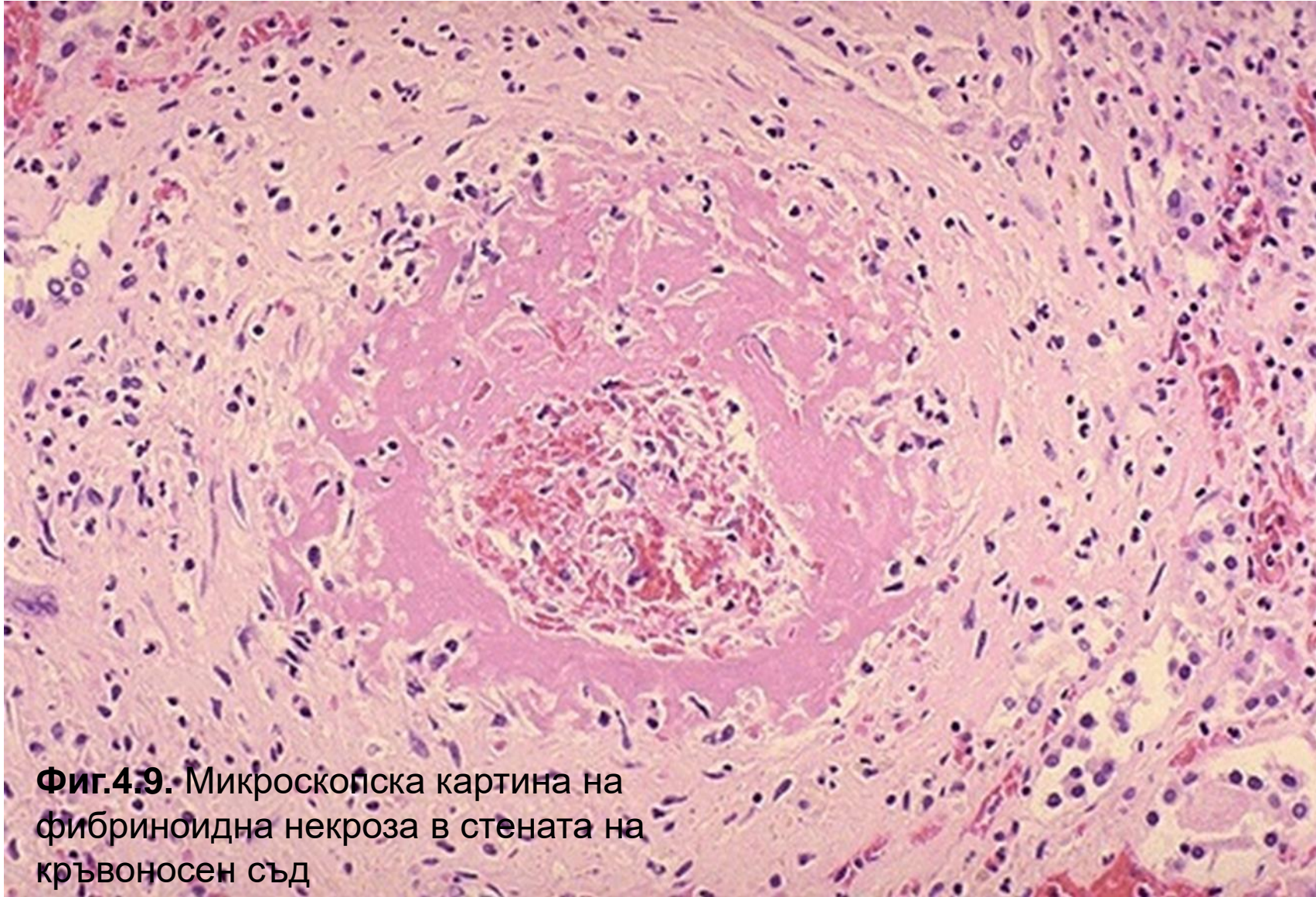
Серозно-хеморагичен панкреатит

- Настъпва в резултат от действието на панкреатични ензими-еластаза и фосфолипаза А
- I фаза-възпалителен оток
- II фаза-след 6 час-увреда на съдовете от еластаза и кръвоизливи,пропиващи тъканта на жлезата
- III фаза-след 10 час-мастна некроза-стеатонекроза-бледо жълти зони в паренхимата. По перитонеума тези зони изглеждат като накупани с лоена свещ-отлагания –от калциеви сапуни образуват се по следния начин-в мастната тъкан има триглицериди,след излив на панкреасна липаза те се разграждат до свободни мастни киселини,които от своя страна взаимодействат с калциевите соли от плазмата и преципитират в калциеви сапуни.
- Макроскопски –увеличени размери,пъстър вид-от кръвоизливи и зони на мастна некроза,плътна консистенция



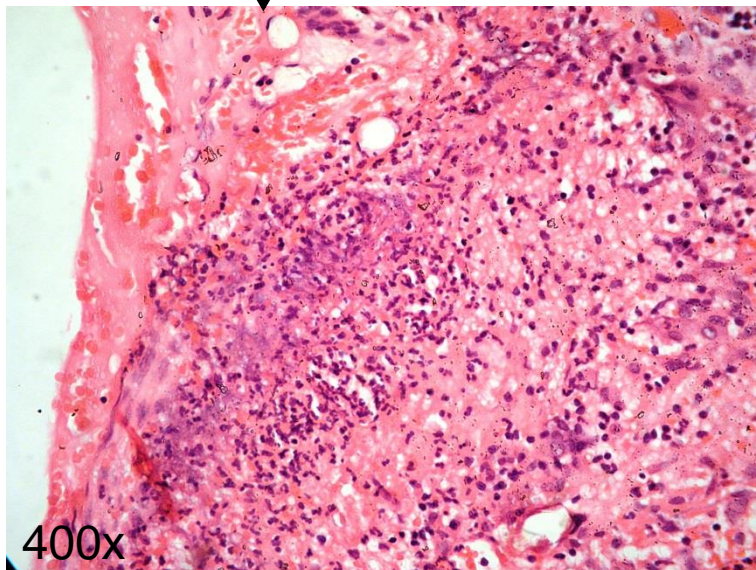
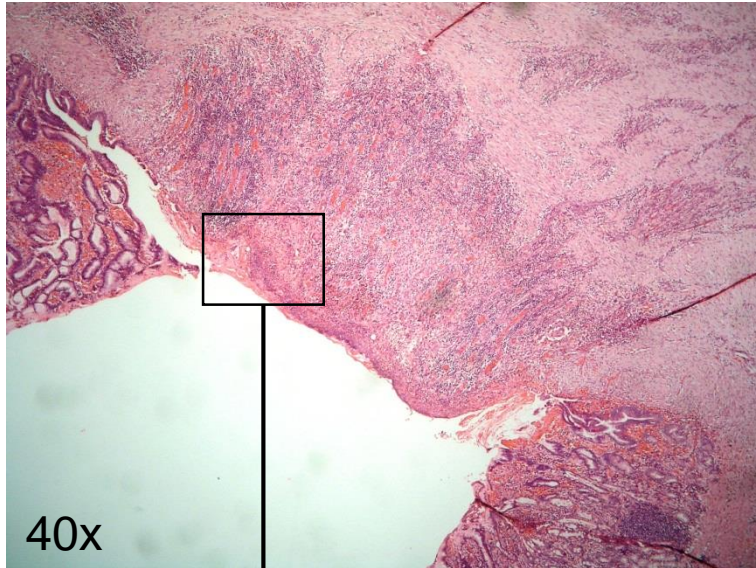
5. Фибриноидна некроза – характеризира се с отлагане на материал сходен с фибрина, който има същите оцветителни свойства. Най-често този вид некроза е пример за имунологична увреда на тъканите (имунокомплексен васкулит, феномен на Артюс, при артрит, пептична язва и др.)

Хистологично фибриноидната некроза изглежда като отлагане на светло розови еозинофилни материи в стените на кръвоносните съдове-фиг.4.9. или в стената на пептичната язва на стомаха или дванадесетопръстника.



Фиг.4.9. Микроскопска картина на фибриноидна некроза в стената на кръвоносен съд

Фибриноидна некроза-Ulcus chronicum calosum ventriculi-77



Хроничната пептична язва има 4 слоя:

- *Повърхностна ексудативна зона*
- **Зона на фибриноидна некроза-еозинофилни-хиалиноподобни маси,дебрис и неутрофили.**
- *Гранулационна тъкан*
- *Зона на цикатризация*

Хронична язва на стомаха/*Ulcus ventriculi chronicum*/



- Некроза на стомашната лигавица с последваща регенерация
- Най-често по малката кривина на стомаха.
- Различни размери и дълбочина.
- Лигавични гънки конвергират към язвата/спици на колело/
- Дъно най-често гладко,ексудат,при кървене ръждивокафяво с проминиране на кръвоносен съд.
- Ръбове-твърди,до хрущялни при калозната язва.
- Серозата под язвата-възпалителни промени и срастване с околните тъкани.
- Усложнения-кървоизливи,перфорация,пенетрация,цикатрикси със стенози,малигнизация.

Клинико-анатомични форми на некрозата

Гангрената е форма на некроза локализирана в органи, имащи **пряк контакт с външната среда**. Този вид некроза най-често се дължи на исхемия (напр. гангрена на крайниците и червата).

В други случаи е на лице действие на силно вирулентни бактерии, които водят до некротизиращ тип възпаление (гангрена на б.дроб, гангренозен апендицит).

Има три форми на гангрена – суха, влажна и газова гангрена.

Суха гангрена – най-често се наблюдава в дисталната част на пръстите в резултат на исхемия, вследствие на атеросклероза у възрастни пациенти.

Гангрената се разпространява нагоре с добре оформена граница на демаркация между нея и жизнената част на крайника.

Засегнатата част макроскопски е суха, сбръчкана, тъмно кафява до черна в резултат на образування железен сулфид от хемолизираната кръв (мумификация)-фиг.4.10.

Хистологично зоната на некроза е с типични промени, а в зоната на демаркация се установява грануляционна тъкан.

Фиг.4.10. Суха гангрена на пръстите на долен крайник – макроскопски вид



Влажна гангрена – характерна е за тъкани и органи с богато съдържание на вода – устна кухина, бял дроб, черва, маточна шийка.

Диабетното ходило е типичен пример за влажна гангрена, поради високото ниво на кръвна захар в тъканите и вторично инфектиране с патогенни бактерии.

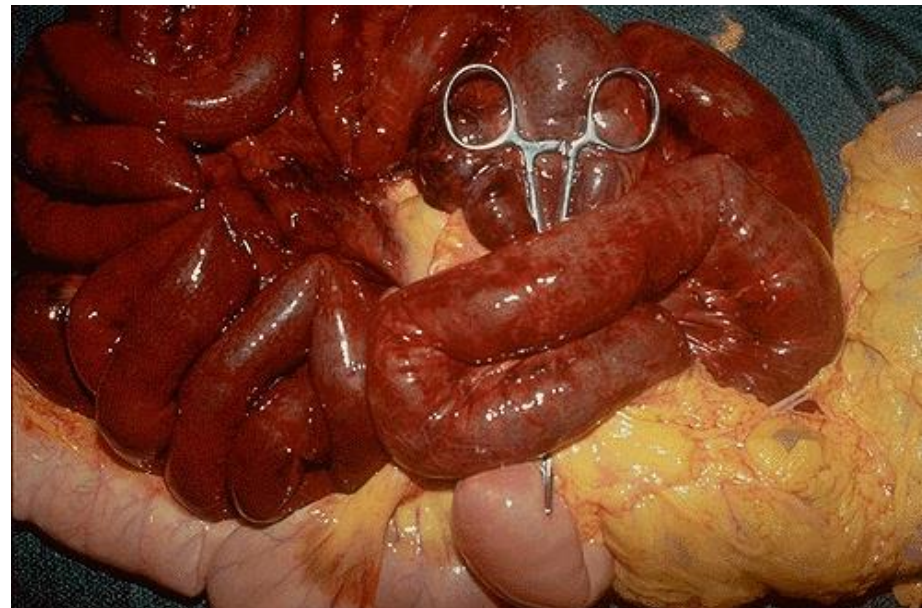
Влажната гангрена най-често се дължи на блокиране на венозния ток. Създават се условия за развитие на гнилостни бактерии, чиито токсини водят до септицемия и смърт. Влажната гангрена се разпространява бързо и липсва линия на ограничение от здравите тъкани.

Макроскопски засегнатите части са меки, оточни, тъмни с гнилостна, неприятна миризма-фиг.4.11 и 4.12.

Фиг.4.11. Влажна гангрена на долен крайник – зона на демаркация

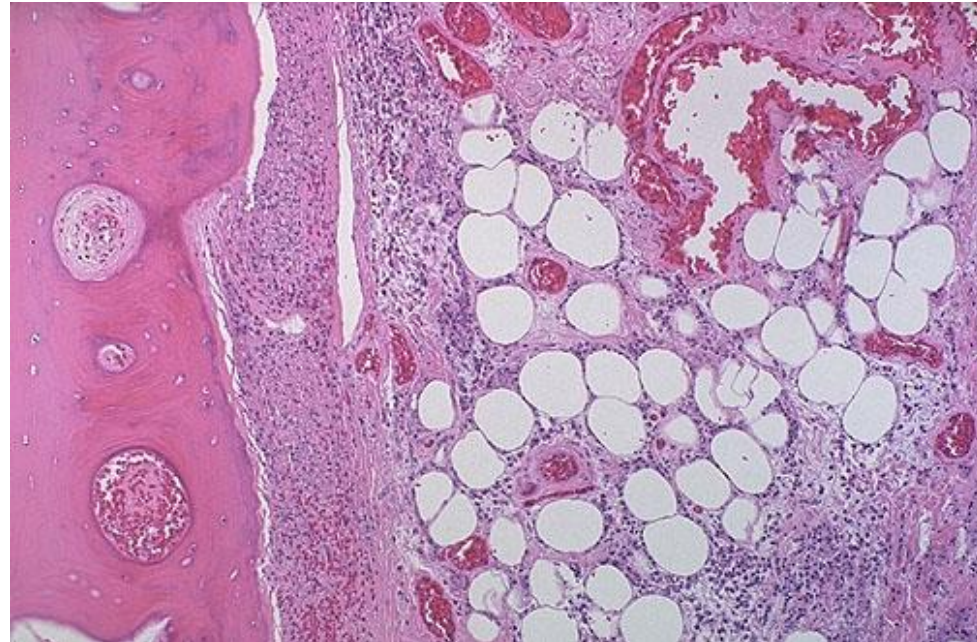


Фиг.4.12. Влажна гангрена на тънките черва – липсва макроскопска находка



Хистологично признаците на влажната гангрена са като на коагулационна некроза, но тъканите са кръвонапълнени и с изразена възпалителна реакция- фиг.4.13.

Фиг.4.13. Хистологичен вид на гангрената характерна е възпалителната реакция



Газова гангрена – специална форма на гангрена, предизвикана от грам-позитивни анаеробни бактерии (Clostridia), които навлизат в тъканите през раневи отвърстия.

Клостридиите продуцират газ и токсини, които довеждат до оток в засегнатите тъкани и системна проява в организма. Макроскопски засегнатите тъкани са оточни, тъмни и крепитират, а хистологично засегнатите тъкани (най-често мускули) са с коагулационна некроза с вторично засегнати по типа на размекване. Изобилие от бактерии, левкоцити и тромбози в капилярни и венозни съдове са честа находка.

Други клинико-анатомични форми на некроза са декубитус и секвестър.

Декубитусът е некроза на тъкани, намиращи се под натиск. Среща се у тежко болни и изтощени пациенти, които дълго време са лежали по гръб в областта на гърба, петите и седалището и са израз на лошо обгрижвани болни.

Секвестър е некротична тъкан, която се разполага свободно сред здравите тъкани. На границата със здравите тъкани настъпва размекване, а некротичната тъкан лежи в сформирания кухина.

По този механизъм се образуват секвестри в белия дроб и костите.

Макроскопски декубитус в сакралната област



Макроскопски «Костен секвестър (стрелка) при хроничен остеомиелит». Некротичен костен фрагмент, обкръжен от гноен ексудат в зелен цвят



Изход от некрозата-Малките участъци на некроза се **резорбират** (пълна резорбция). По-големите участъци на некроза най-често претърпяват непълна резорбция, като загиналите тъкани се **капсулират** от съединителна тъкан.

На границата между здравата и некротичната тъкан се оформя зона на ограничение – **демаркационна**, която е пример за възпаление, водещо до размекване на некротичната тъкан. Впоследствие този участък отпада или се резорбира. По този механизъм могат да отпаднат спонтанно цели пръсти или фаланги на крайниците.

При коликвационната некроза в мозъка, ако зоната е малка, некротичния участък се резорбира и разраства глиялна тъкан (формира се **глиофибрилерен ръбец**), а ако зоната е обширна се резорбира и се формира кухина около която разраства глия (**псевдокиста**).

На мястото на некроза в миокарда разраства съединителна тъкан и се формира **цикатрикс**.

В некротичната тъкан могат да се отложат калциеви соли (**дистрофична калцификация**), да разрастне костна тъкан-**осификация**.

Изходът от некрозата за организма може да е летален – ако процеса е обширен или се развива в жизнено важни органи, като например в ствола на мозъка или в областта на проводната система на сърцето.

Програмирана клетъчна смърт и апоптоза

Определение

- Програмирана клетъчна смърт-процес,при който има отпадане/умиране на отделни клетки,осъществяван под въздействието и контрола на предварително,генетично заложиени сигнални пътища.
- **Типове програмирана клетъчна смърт**
- **Аптоза**- “apoptosis” от гръцки“απο” and “πτωσις” –απο и птозис , означава „отпадане“,подобно на есенните листа на дърветата-програмирана смърт на отделни клетки.
- **Автофагия**- autophagia- фагиране на отделни клетъчни елементи –макроавтофагия/големи цитоплазмени компартименти/ и микроавтофагия/отделни клетъчни органели/.
- **Некроптоза**- necroptosis- регулирана некроза-умиране на голям брой клетки,наподобява некроза,но се индуцира и осъществява регулирано.
- **Pyroptosis** – програмирана клетъчна смърт при възпалителните процеси,като резултат на действието на бактериални,вирусни или други агенти и активиране на ензима caspase-1 и резултиращ в клетъчна смърт на увредените клетки.
- **Anoikis** – „бездомност“-механизъм на апптоза при епителните клетки,при неправилна локация на клетките в екстрацелуларният матрикс/попадане на клетъчната линия на атипично за нея място/ и отпадане на сигналното действие на интегрините-фактори определящи нормалното взаимодействие на клетката и специфичният за нея екстрацелуларният матрикс .
- **NETosis** - Neutrophil extracellular traps (NETs)-неутрофилни екстрацелуларни капани- продуцирани от неутрофилните левкоцити и имащи функцията на залавни капани за чужди хроматинни частици.
- **Entosis** – механизъм,при който клетки,които не са фагоцити ,фагоцитират цели клетки-често при тумори,като клетката може да бъде лизирана или освободена на друго място-форма на метастазиране.

Механизми на апоптоза и видове

- **Физиологична апоптоза**- фетално развитие-отпадане на части от аортните дъги, на мюлеров канал и волфов канал при формиране на пола, интердигитални ципи, клетки на ГИТ, хемопоетични клетки, регресия на гърдата след преустановяване на кърменето, регресия на ендометриума след менопауза /хормонално обусловена апоптоза/, апоптоза при сперматогенезата и отпадане на увредени сперматозоиди/този механизъм е чест при мъжкия стерилитет/, апоптоза на увредени клетки/дефектни ДНК/, апоптоза на увредени от вируси и бактерии клетки при установяване на чужда ДНК/предпазване от инфекция/.
- **Механизми на апоптозата**
- **Външен**- активиране при свързване на клетъчни мембранни рецептори с външни лиганди-например- $TNF\alpha$
- **Вътрешен** – митохондриален или ендоплазматичен-активира се от молекули разположени по вътрешната митохондриална мембрана или в ендоплазматичния ретикулум.
- Като резултат на трите механизма се активират ензимните „екзекуторни“ системи –caspases -3,6,7.

Външен път

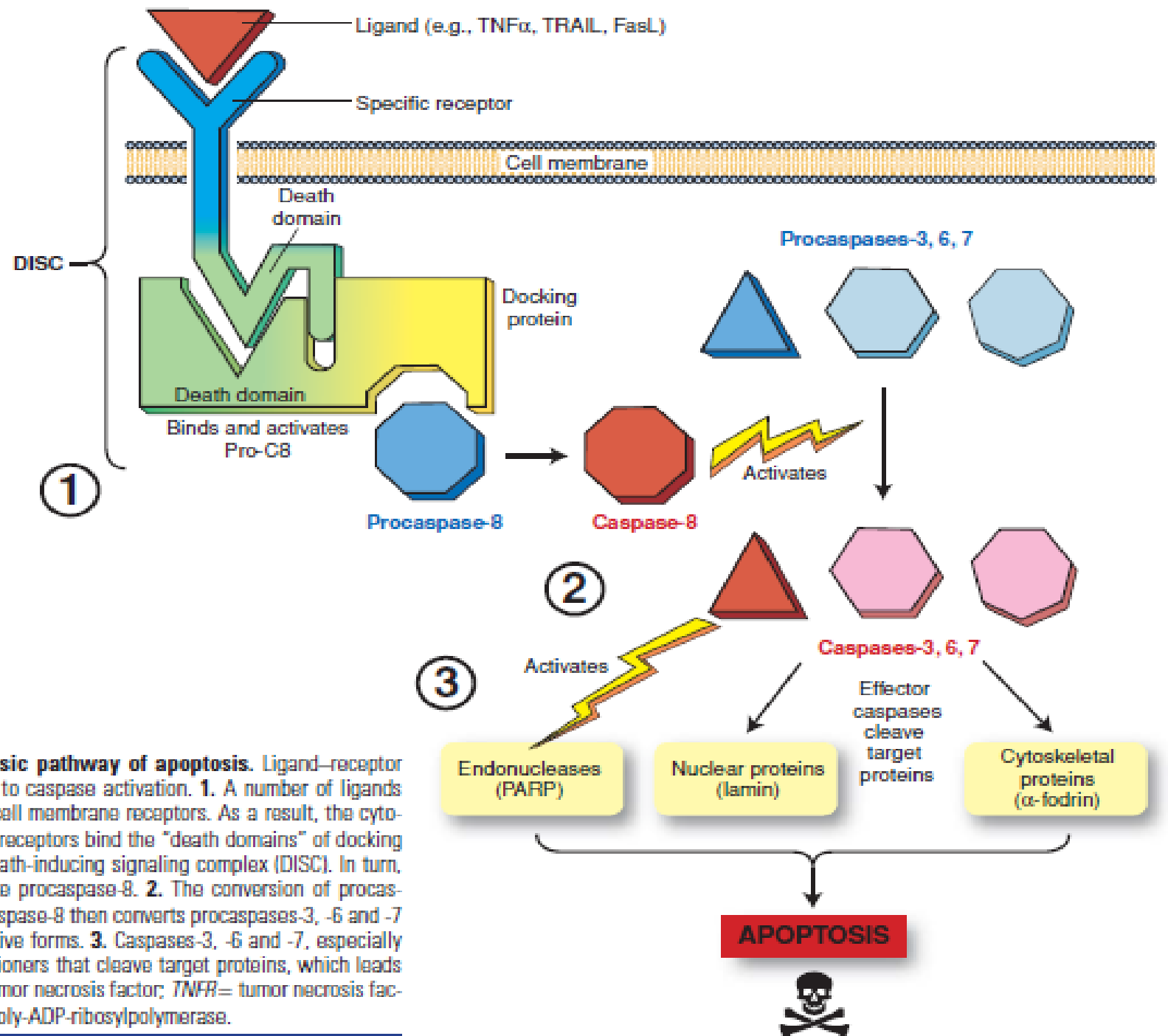


FIGURE 1-40. Extrinsic pathway of apoptosis. Ligand–receptor interactions that lead to caspase activation. **1.** A number of ligands bind their respective cell membrane receptors. As a result, the cytoplasmic tails of these receptors bind the “death domains” of docking proteins, to form a death-inducing signaling complex (DISC). In turn, these proteins activate procaspase-8. **2.** The conversion of procaspase-8 to activated caspase-8 then converts procaspases-3, -6 and -7 to their respective active forms. **3.** Caspases-3, -6 and -7, especially caspase-3, are executioners that cleave target proteins, which leads to apoptosis. *TNF* = tumor necrosis factor; *TNFR* = tumor necrosis factor receptor; *PARP* = poly-ADP-ribose polymerase.

Вътрешен - МИТОХОНДРИАЛЕН ПЪТ

FIGURE 1-42. The intrinsic pathway of apoptosis. A. Causes and consequences of mitochondrial permeability transition pore (MPTP) activation. 1. A variety of stresses, including altered mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$), increased reactive oxygen species (ROS) and Ca^{2+} and decreased pH differential, affect the mitochondrial matrix. **2.** As a result, the MPTP opens. **3.** The high colloid oncotic pressure of the mitochondrial matrix drives an influx of water and accompanying solutes through the MPTP into the mitochondrial matrix. Concomitant cation influx neutralizes the cross-membrane $\Delta\Psi_m$ and pH differential. **4.** This disrupts energy production, which further impairs the mitochondrion's ability to rectify the imbalance. **5.** Water influx leads to swelling of the organelle and fragmentation of the mitochondrial outer membrane (MOM).

B. The MOM in the intrinsic pathway of apoptosis. 1. Molecules—Smac/diablo, cytochrome c (Cyt c), apoptosis-inducing factor (AIF)—that are attached to the inner membrane, or free in the intermembranous space, become detached. **2.** They then exit through outer membrane pores or holes and activate cytosolic effectors of apoptosis.

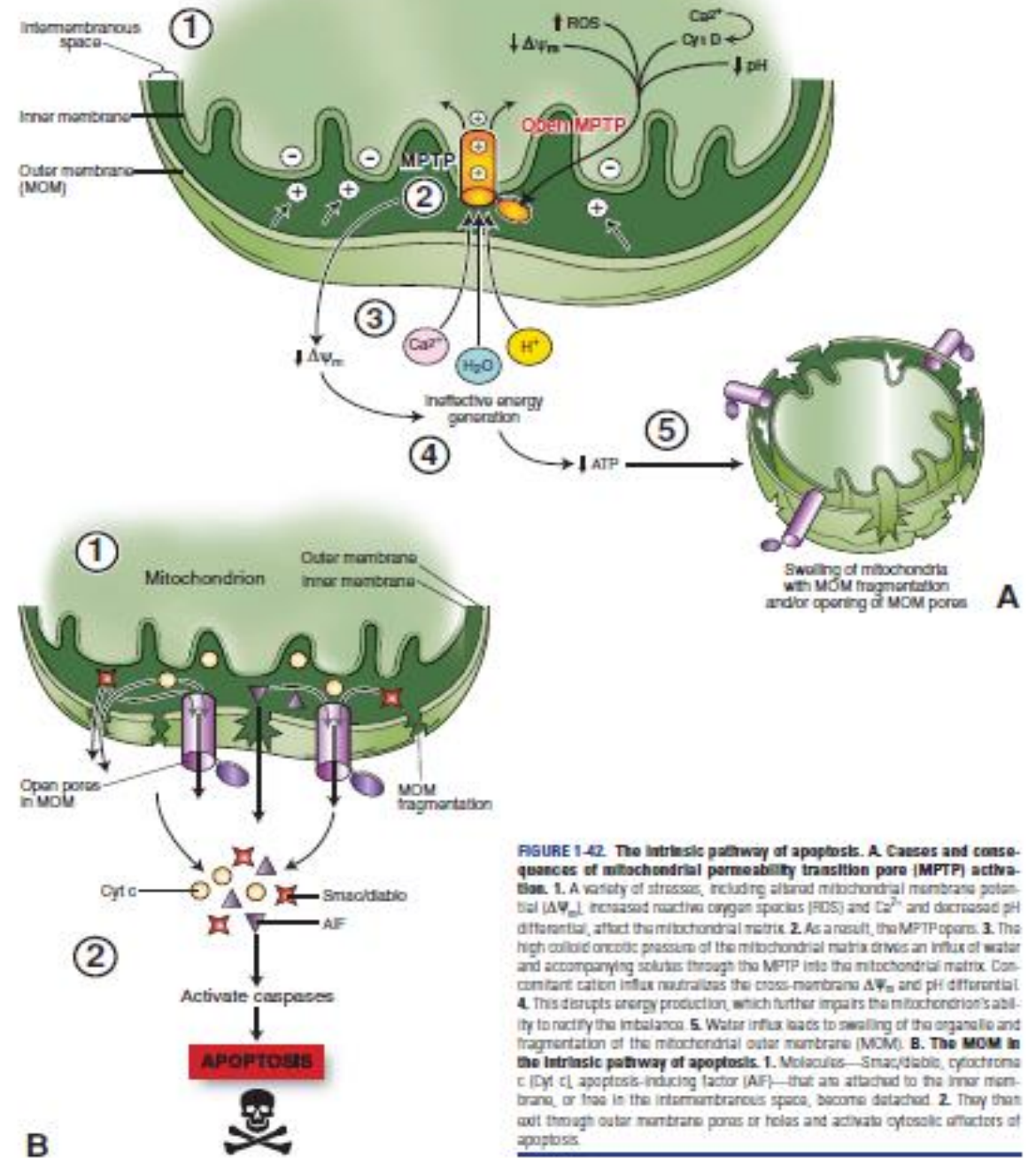
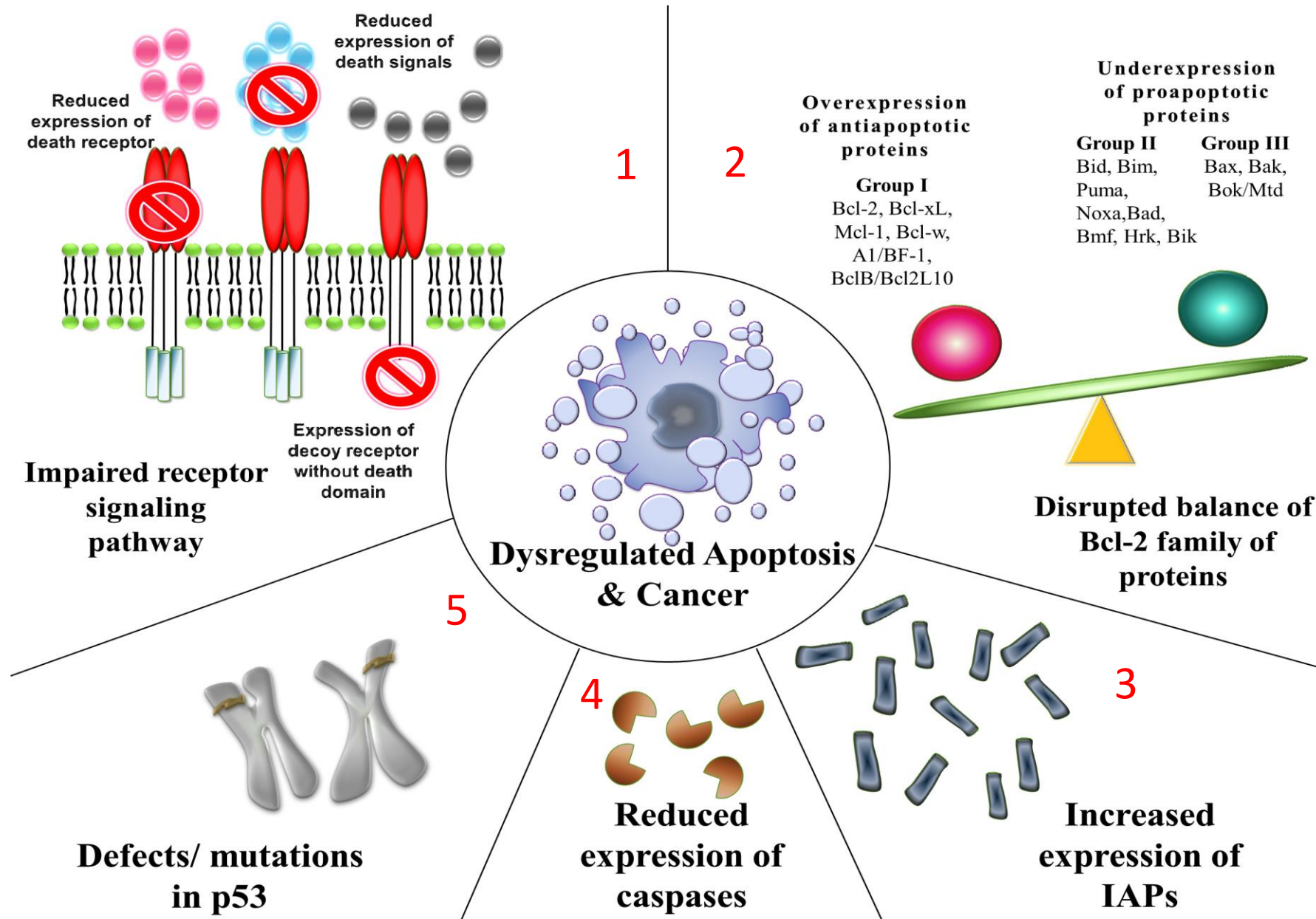


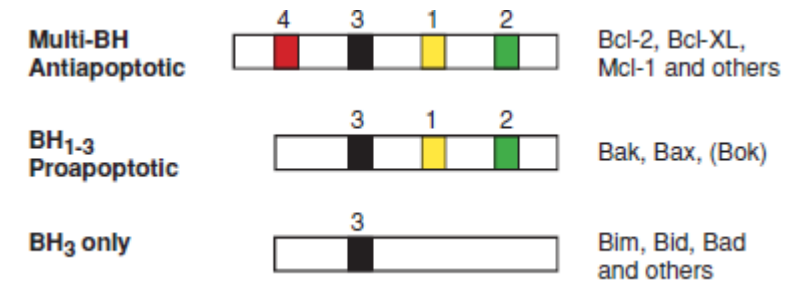
FIGURE 1-42. The intrinsic pathway of apoptosis. A. Causes and consequences of mitochondrial permeability transition pore (MPTP) activation. 1. A variety of stresses, including altered mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$), increased reactive oxygen species (ROS) and Ca^{2+} and decreased pH differential, affect the mitochondrial matrix. **2.** As a result, the MPTP opens. **3.** The high colloid oncotic pressure of the mitochondrial matrix drives an influx of water and accompanying solutes through the MPTP into the mitochondrial matrix. Concomitant cation influx neutralizes the cross-membrane $\Delta\Psi_m$ and pH differential. **4.** This disrupts energy production, which further impairs the mitochondrion's ability to rectify the imbalance. **5.** Water influx leads to swelling of the organelle and fragmentation of the mitochondrial outer membrane (MOM). **B. The MOM in the intrinsic pathway of apoptosis. 1.** Molecules—Smac/diablo, cytochrome c (Cyt c), apoptosis-inducing factor (AIF)—that are attached to the inner membrane, or free in the intermembranous space, become detached. **2.** They then exit through outer membrane pores or holes and activate cytosolic effectors of apoptosis.

Регулация на апоптозата и нарушения. Апоптоза и канцерогенеза-схема.



- **1**- нарушени рецепторни пътища-нарушена/липса на рецепторна експресия, липса на активаторен сигнал или липса на ефекторни домейни/death domain/.

- **2** - нарушен баланс на про/анти апоптоични протеини от Bcl-2 фамилия-локализирани са по външната митохондриална мембрана и отговарят за активирането или дезактивирането на интринзич митохондриалния път. Разделят се на про/антиапоптоични

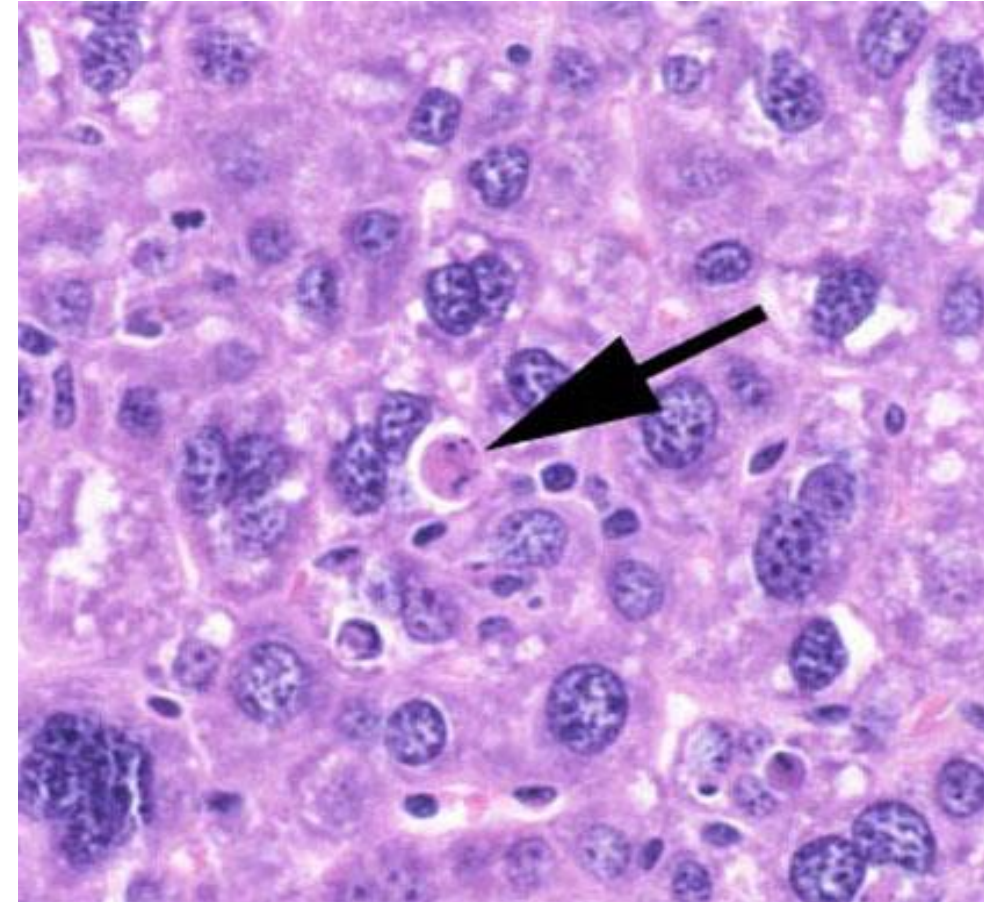


- **3** - повишена експресия на IAP/инхибиращи апоптозата протеини/ -потискат каспазната активност.
- **4** - редуцирана каспазна експресия-липса на активаторни или ефекторни ензими.
- **5** – Дефекти/мутации в p53

- p53 протеин, наричан туморен протеин 53 (TP53), един от най-добре изучените туморсупресорни протеини, кодиран от туморсупресорния TP53/, локализиран на късото рамо на хромозома 17 (17p13.1)/. В резултат на мутации придобива онкогенна функция. Има ключова роля в регулацията на клетъчният цикъл, диференциация, генна амплификация, ДНК рекомбинация, хромозомна сегрегация, клетъчното стареене и апоптоза. Наречен е “пазител на генома” .

Морфологични промени при апоптоза

- Морфологичните промени са универсални за различни клетки и тъкани-включват 1.Кондензация на хроматина –стартира от периферията ,формира се пръстеновидна структура.2.Нуклеарна фрагментация. 3.“Окръгляне“ на клетката 4.Редукция на клетъчният обем (pyknosis) 5.Ретракция на псевдоподи.
- Плазмената мембрана е запазена по време на целия процес .
Образуват се апоптоични телца,които подлежат на фагиране.Отключващ сигнал за фагоцитите е експресирането на фосфатидилсерин върху клетъчната мембрана на апоптоичните клетки.
Микроскопски апоптоичните телца се виждат като тъмни центрове с околно светло хало.



Значение на апоптозата

- Apoptosis –в основата на правилното ембрионално развитие, елиминация на авто –реактивните В и Т лимфоцитни клонове. Протектира срещу неконтролируема клетъчна пролиферация , дължаща се на ДНК мутации.
- Потисната апоптоза-напр. при p53 супресия-потенциране на канцерогенезата.HPV- супресира p53 ,стимулира канцерогенезата.
- Ексцесивна апоптоза-често при невродегенеративни заболявания,води до невронни увреди.