الأذية والموت الخلوي والتلاؤم الخلوي

Cell Injury and Cell Death & Cellular Adaptation

Dr. Rana Issa

ELSEVIER

Pathology علم الأمراض

مقدمة في علم الأمراض(الباثولوجيا)

- علم الأمراض (الباثولوجيا) حرفيا هي دراسة Logos المرض Pathos ، وهي تشكل الجسر الرابط بين العلوم الطبية الأساسية والممارسة السريرية ،
- يهدف إلى فهم أسباب المرض والتبدلات المرافقة للمرض والمشاهدة في الخلايا، الأنسجة والأعضاء والمسببة للأعراض والعلامات في المرضى

Study of Disease: (Pathology)

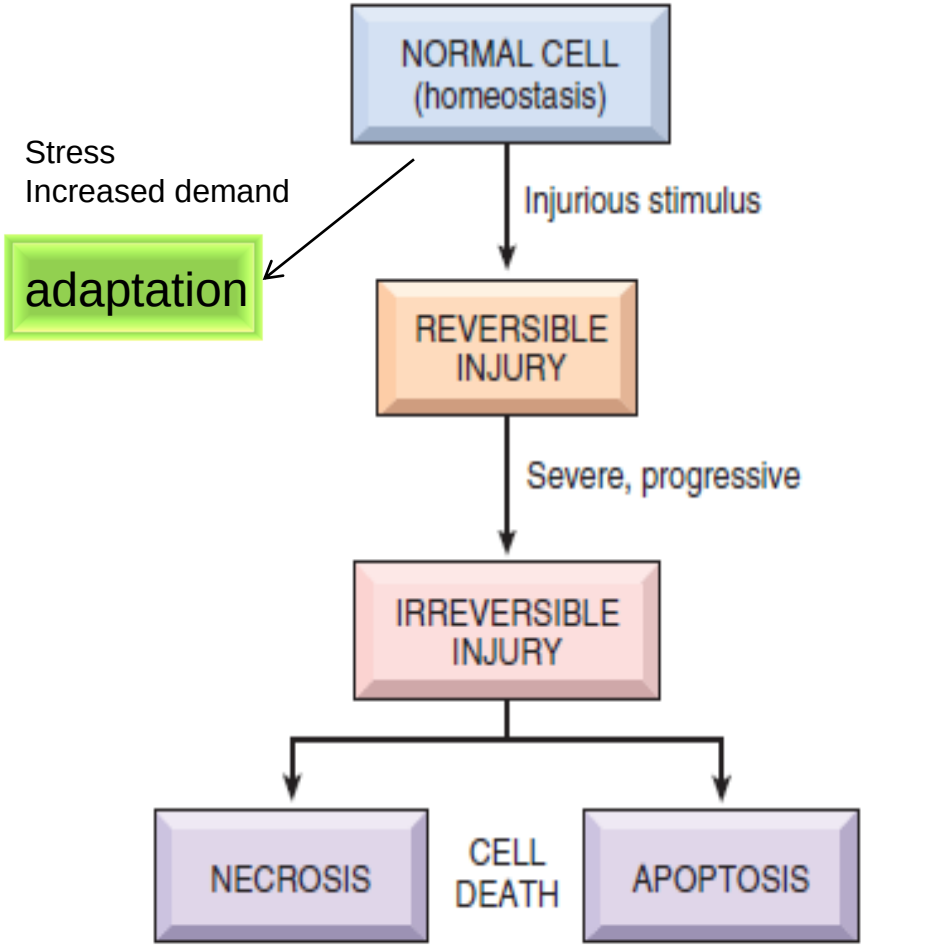
1. Epidemiology الوبائيات
2. Etiology – Causes السببيات
3. Pathogenesis - Evolution الامراض
4. Morphology - Structural Changes التبدلات المورفولوجية
5. Clinical Significance – Functional Changes السريريات
6. Management
7. Complications
8. Prevention

مقدمة في علم الأمراض(الباثولوجيا)

- إن تحديد السببية والآلية الامراضية للمرض ليست فقط أساسية من أجل فهم المرض ولكنها الأساس من أجل تطوير العلاجات وأساليب الوقاية الفعالة، وبالتالي فإن هذا العلم يزود بالأساس العلمي لممارسة الطب بتمييز التبدلات
- لوضع التشخيص وتوجيه المعالجة في الحياة العملية يقوم المشرحون المرضيون بتمييز التبدلات العيانية أوالمجهرية للخلايا و الأنسجة (morphology التبدلات الشكلية) وكذلك التغيرات الكيماوية الحيوية في سوائل الجسم (كالدم والبول).
- يستخدم المشرحون المرضيون العديد من التقنيات الشكلية، الجزيئية والبنيوية لتحديد التبدلات الكيميائية الحيوية، البنيوية والوظيفية الحاصلة في الخلايا ، الأنسجة والأعضاء كاستجابة للأذية

ELSEVIER

الاستجابات الخلوية للكرب والمحفزات السمية

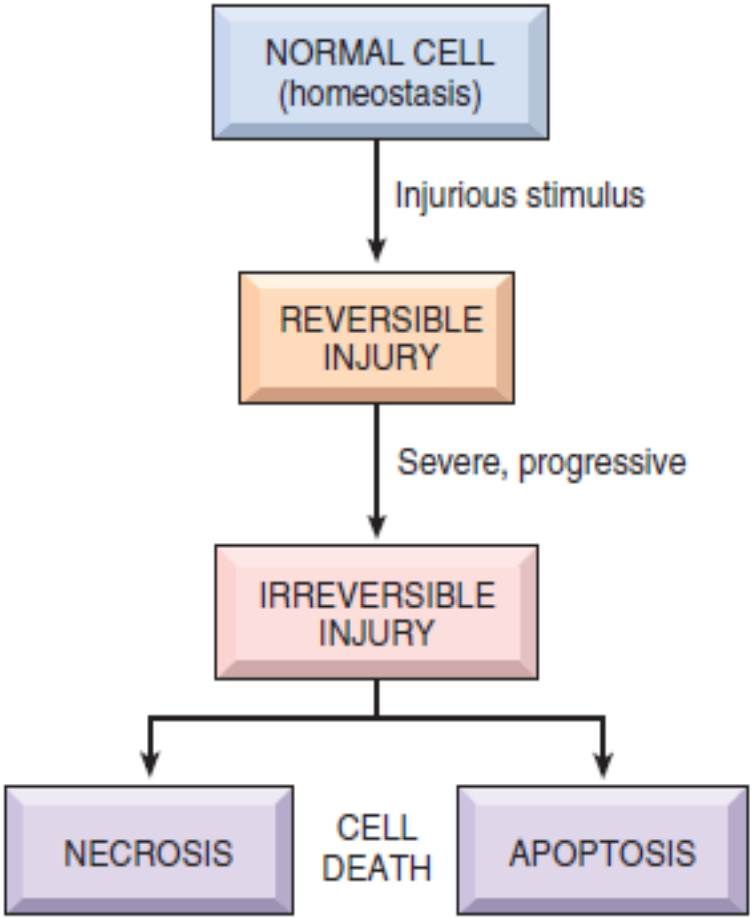


Sequence of reversible cell injury and cell death.

- تتفاعل الخلايا بشكل فعال مع بيئتها وتقوم بتعديل بنيتها ووظيفتها لتتأقلم مع المتطلبات المتغيرة ومع الكرب
- إن الوسط الداخلي للخلايا منظم بشكل دقيق وهذا ما يسمى بالاستتباب Homeostasis.
- عندما تواجه الخلية كروب فيزيولوجية تحاول التأقلم لتحافظ على حياتها ووظيفتها (زيادة الحمل القلبي أو في حال المجاعة)
- تحدث الأذية الخلوية في حال تجاوز القدرة على التأقلم أو كانت الكروب الخارجية مؤذية أو زائدة

ELSEVIER

الاستجابات الخلوية للكرب والمحفزات السمية



Sequence of reversible cell injury and cell death.

- ضمن حدود معينة تكون الإصابة قابلة للتراجع، لكن في حال كان الكرب شديد أو مستمر أو ذو بدء سريع فإنه يؤدي إلى إصابة غير قابلة للتراجع وموت الخلايا المتأثرة
- يحدث الموت لأسباب مختلفة منها الإقفار (انقطاع التروية الدموية)، الانتانات ، التسممات والارتكاسات المناعية
- الموت الخلوي هو عملية طبيعية وأساسية في التطور الجنيني، وتطور الأعضاء وصيانة الاستتباب النسيجي، وهو الأساس في كل الأمراض

ELSEVIER

ELSEVIER

أسباب الأذية الخلوية

- معظم المسببات يمكن أن تجمع في المجموعات التالية:

1- **نقص الأكسجة و الإقفار** من بين أكثر مسببات الأذية الخلوية شيوعاً

- نقص الأكسجة hypoxia : تشير إلى نقص الأكسجين
- الإقفار Ischemia : وتشير إلى نقص الجريان الدموي
- نقص الأكسجين والإقفار يسببان نقص المواد المغذية الأساسية وبناء لمستقلبات سمية
- من أكثر مسبباتهما الانسداد الشرياني ولكن قد يحدث نقص الأكسجة من أكسجة الدم غير الكافية كما هو الحال في فقر الدم والتسمم بأول اكسيد الكربون

ELSEVIER

أسباب الأذية الخلوية

2- **السموم:** مثل ملوثات الهواء، المبيدات الحشرية، الأسبست، التدخين، الكحول، والأدوية.

- العديد من الأدوية وبالجرعات العلاجية يمكن أن تسبب أذية في المرضى المستعدين أو في العديد من الأشخاص بالاستخدام الغير مناسب أو بجرعات زائدة
- حتى المواد غير المؤذية مثل الملح والسكر والماء يمكن أن تكون سامة

3- **العوامل الانتانية:** كل أنماط العوامل الممرضة بما فيها الفيروسات، البكتريا ، الفطور والطفيليات تؤذي الخلايا

4- **الارتكاسات المناعية:** بالرغم من أن الجهاز المناعي يدافع عن الجسم ضد الأحياء الدقيقة، لكنه يمكن أن يسبب أذية الخلية والأنسجة. مثال عليها الارتكاسات المناعية الذاتية تجاه أنسجة الجسم نفسه، الارتكاسات التحسسية تجاه مواد في البيئة و الارتكاس المناعي المزمن للميكروبات.

ELSEVIER

أسباب الأذية الخلوية

5- **الشذوذات الجينية:** كالتشوهات الولاديه المرافقة لمتلازمة داون أو قد تكون صغيرة كاستبدال حمض أميني واحد في الهيموغلوبين كما في فقر الدم المنجلي.

6- **اختلال التوازن الغذائي:** مثل نقص البروتينات، نقص فيتامينات معينة.

- زيادة الوارد الغذائي قد تؤدي إلى البدانة وهي أيضا العامل المسبب للعديد من الأمراض مثل السكري من النمط الثاني والتصلب العصيدي.

7- **العوامل الفيزيائية:** الرضوض، التبدلات الحرارية، التشعيع، الصدمة الكهربائية، التبدلات المفاجئة في الضغط الجوي

8- **العمر:** كهولة الخلايا تؤدي إلى نقص قابلية الخلايا للاستجابة للكرب و بالنهاية موت الخلايا والعضوية.

ELSEVIER

الأذية الخلوية والموت الخلوي

❖ تتحدث الأذية بآليات كيميائية حيوية مختلفة وكلها تسبب سلسلة من التبدلات المورفولوجية والبنيوية في معظم الأنماط الخلوية:

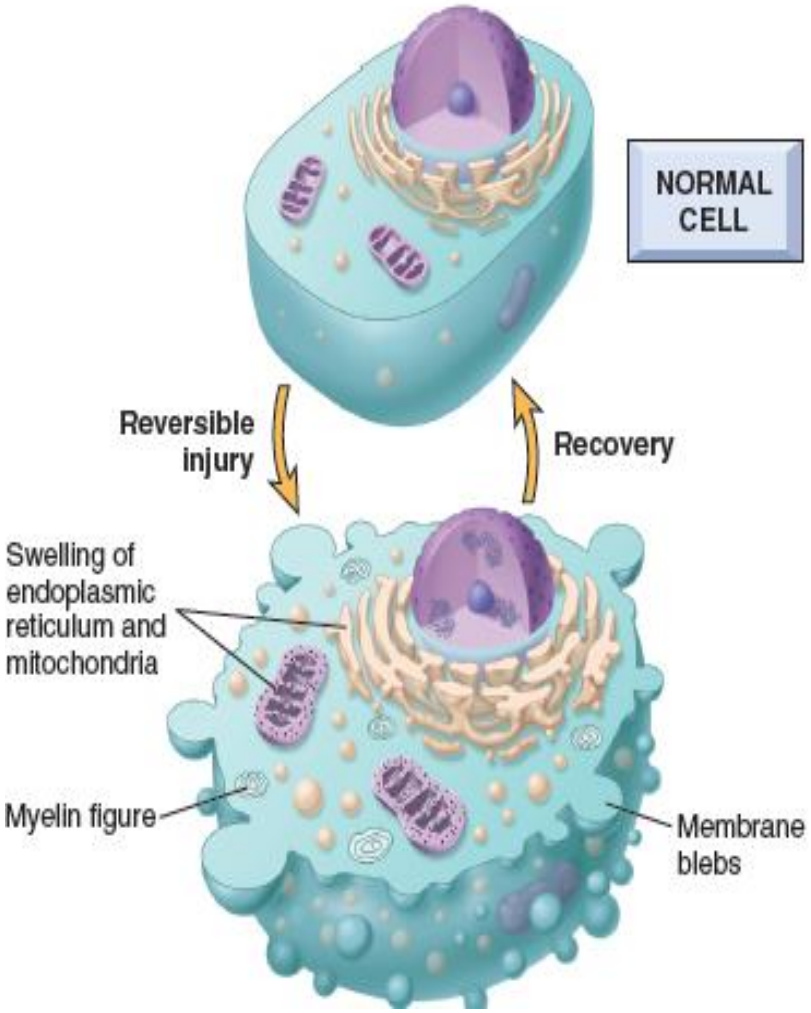
- الأذية الخلوية العكوسة
- الأذية الخلوية اللاعكوسة " الموت الخلوي"

ELSEVIER

1- الأذية الخلوية العكوسة:

- هي مرحلة يكون فيها التبدل الوظيفي والمورفولوجي للخلايا المتأذية قابلا للعودة إلى الطبيعي في حال إزالة العامل المسبب للأذية
- يحدث دخول للماء وتورم الخلية نتيجة لقصور مضخة الشوارد المعتمدة على الطاقة energy-dependent ion pumps في غشاء الخلية مؤدية إلى عدم القدرة على المحافظة على استتباب الشوارد والسوائل

الشكلياء



- إن أهم تبدلين شكليين متعلقين بالأذية الخلوية العكوسة :

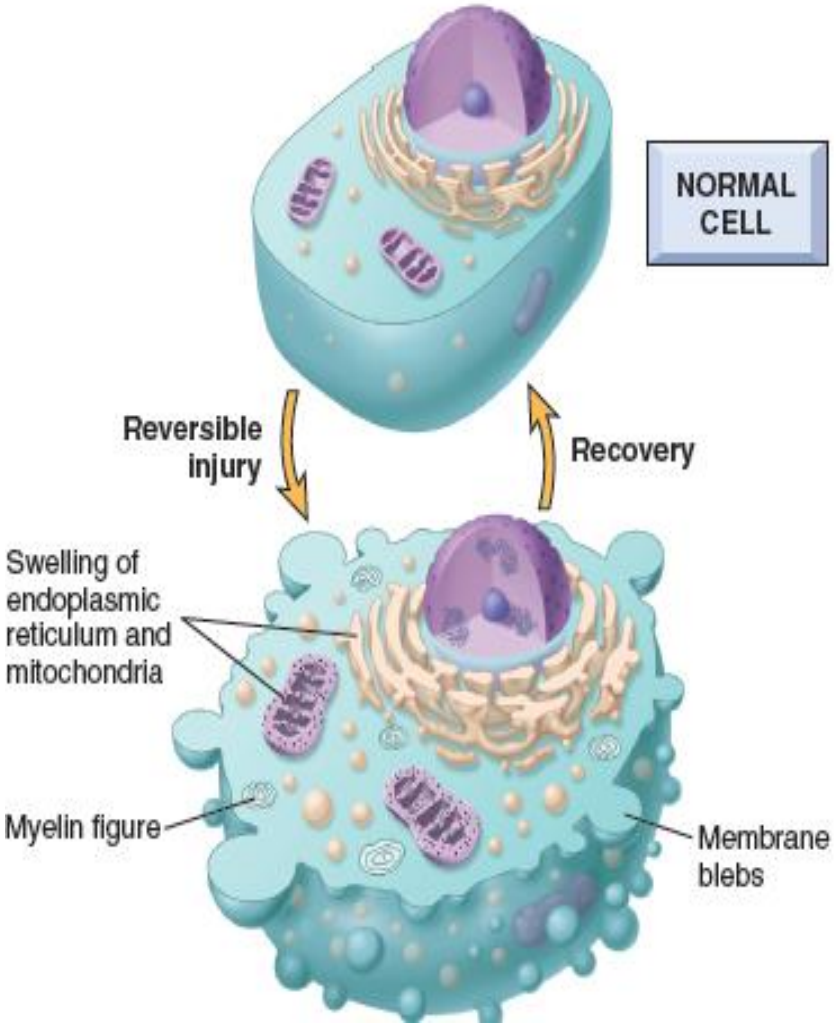
1- **التورم الخلوي:** ناجم عن زيادة نفوذية الغشاء الخلوي.

2- **التبدل الشحمي:** ظهور فجوات لبيدية (تريغلسيريد) في السيتوبلاسما.

- تشاهد بشكل أساسي في الأعضاء التي لها علاقة باستقلاب الليبيدات مثل الكبد

ELSEVIER

الشكلياء



- من التبدلات الأخرى المشاهدة:

1- انتفاخات في الغشاء البلاسمي وتسطح أو تشوه الزغابات المجهرية وفقدان الروابط مابين الخلايا

2- تورم الميتوكوندريا

3- تمدد الشبكة السيتوبلاسمية و انفصال الريبوزومات والبوليسومات

4- تبدلات النواة مثل تكتل الكروماتين

- قد تحوي السيتوبلاسما على "myelin figures"

ELSEVIER

- في حال استمرار التعرض للمواد السامة فإن الخلايا تمر إلى مرحلة اللاعودة "point of no return" ويحدث الموت الخلوي
- **<u>بالرغم من عدم وجود تبدلات كيميائية حيوية أو شكلية محددة لكن تتميز بثلاث ظواهر :</u>**

1- عدم القدرة على المحافظة على وظيفة الميتوكوندريا (الفسفرة المؤكسجة وانتاج الـ ATP
2- فقدان بنية ووظيفة الغشاء السيتوبلاسمي والأغشية داخل الخلوية
3- فقدان التماسك البنيوي للـ *DNA* و الكروماتين

- أذية أغشية الليزوزومات تؤدي إلى الحل الأنزيمي للخلايا المتأذية

ELSEVIER

الموت الخلوي Cell Death

- عندما تتأذى الخلايا فإنها تتموت بآليات مختلفة بحسب طبيعة وشدة الإصابة:

- النخر
- الأبيتوز

ELSEVIER

النخر الخلوي

- يدعى التظاهر الشكلي للموت الخلوي بالنخر **necrosis** والذي يعتبر السبيل المسيطر المشاهد في الإصابات الحاصلة بشكل شائع مثل الإقفار ، التعرض للسموم، الانتانات، والرضوض
- يعتبر النخر النتيجة النهائية الحتمية للأذيات الشديدة والتي لايمكن تصحيحها
- يحدث النخر بشكل مفاجئ لأن الأذية شديدة بشكل كبير ولايمكن اصلاحها

ELSEVIER

- من المهم الإشارة بأن الوظيفة الخلوية قد تغيب بشكل مبكر قبل حدوث الموت

➢ مثل خلايا العضلة القلبية: في حالة فقدان التوعية "الإقفار"

- فقدان القلوصية بعد 1إلى 2 د
- التنخر بعد 20 إلى 30 دقيقة

➢ التغيرات الشكلية للموت:

- تظهر بالمجهر الالكتروني خلال 2- 3 سا
- ولكنها تحتاج إلى 6-12سا لتظهر بالمجهر الضوئي

ELSEVIER

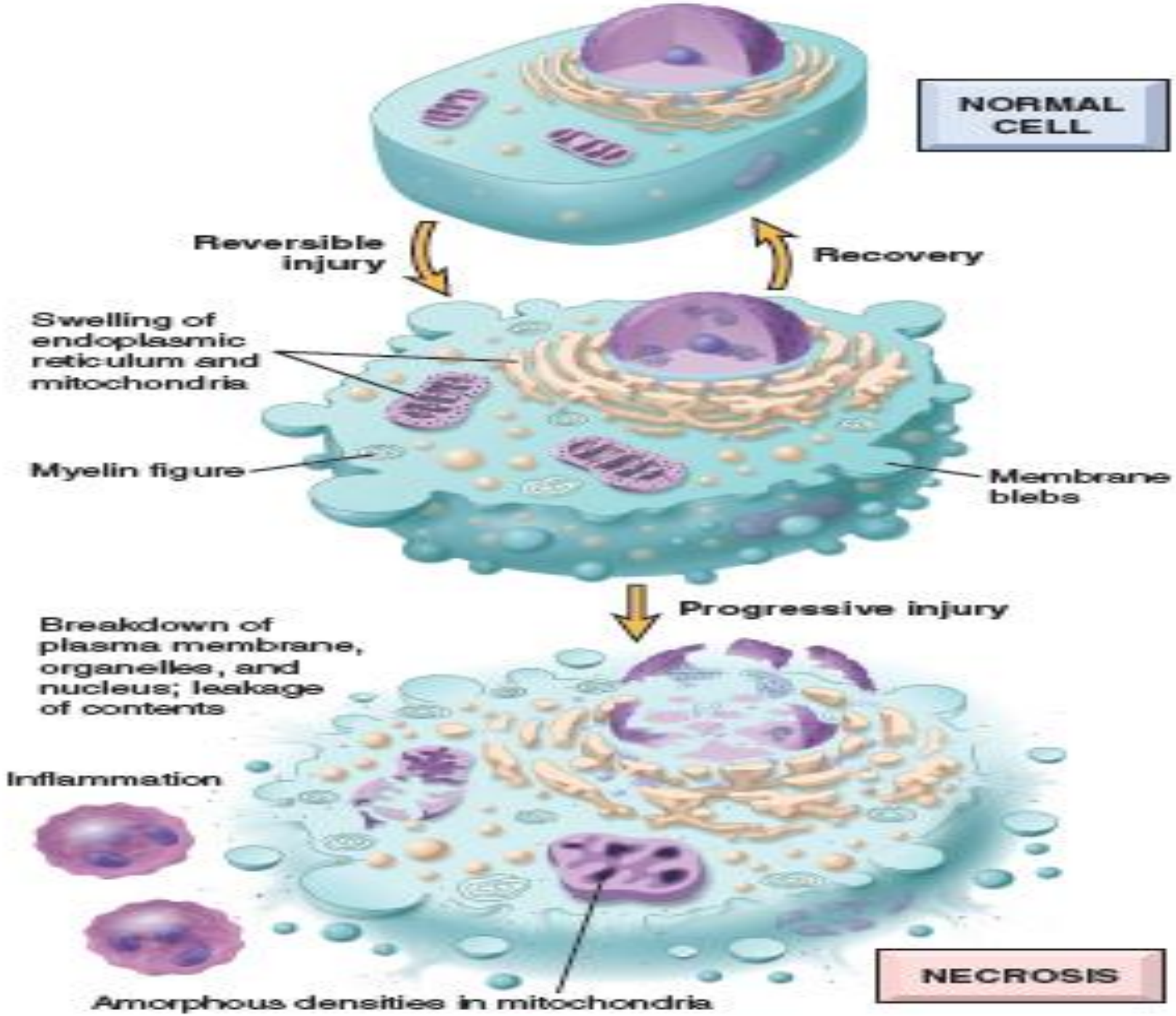
- يتخرب فيه الغشاء الخلوي مع تسرب للأنزيمات التي تقوم بهضم للخلية
- يؤدي النخر إلى إثارة رد فعل وهو الالتهاب والذي يثار بالمواد المتحررة من الخلايا المتموتة ليساهم في التخلص من الحطام الخلوي والبدء بعملية الاصلاح
- **مصدر الأنزيمات المسؤولة عن هضم الخلايا:** هو

1- اليحلولات و

2- الكريات البيض التي تم حشدها

- تختلف الآلية الكيميائية الحيوية للنخر باختلاف المحفزات المؤذية

ELSEVIER


NORMAL CELL
Reversible injury
Recovery
Swelling of endoplasmic reticulum and mitochondria
Myelin figure
Membrane blebs
Progressive injury
Breakdown of plasma membrane, organelles, and nucleus; leakage of contents
Inflammation
Amorphous densities in mitochondria
NECROSIS

آليات النخر

- تتضمن:

1- قصور توليد الطاقة (الـ ATP) بسبب نقص الأكسجين أو أذية الميتوكوندريا

2- أذية الغشاء الخلوي: بما فيها الغشاء السيتوبلاسمي وغشاء الليزوزومات

3- التأذي اللاعكوس لـ : الليبيدات الخلوية، الحموض النووية و البروتينات

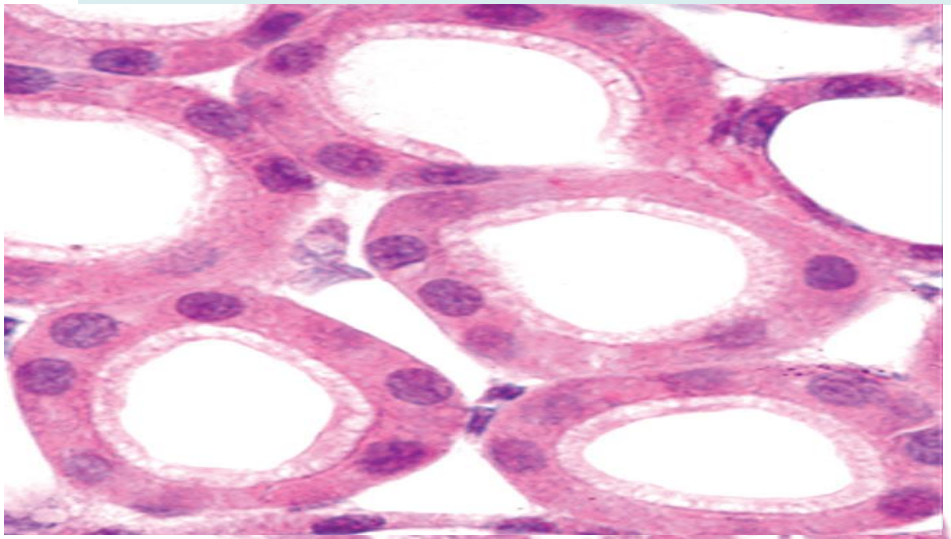
<u>التبدلات الشكلية وتشمل:</u>

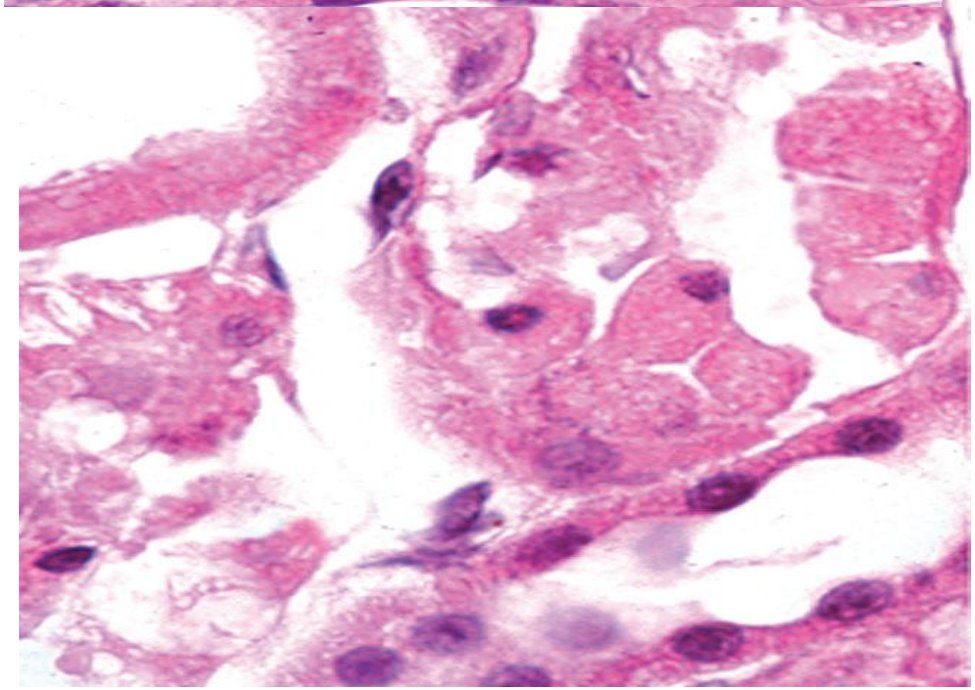
1- التبدلات السيتوبلاسمية

2- التبدلات النووية

ELSEVIER

الشكلياء





1- **التبدلات السيتوبلاسمية:**

- زيادة التلون الإيوزيني للسيتوبلاسما
- قد تبدو السيتوبلاسما ذات مظهر زجاجي متجانس
- عندما تهضم الأنزيمات العضيات تصبح السيتوبلاسما فجوية وتأخذ مظهر يسمى "moth-eaten"

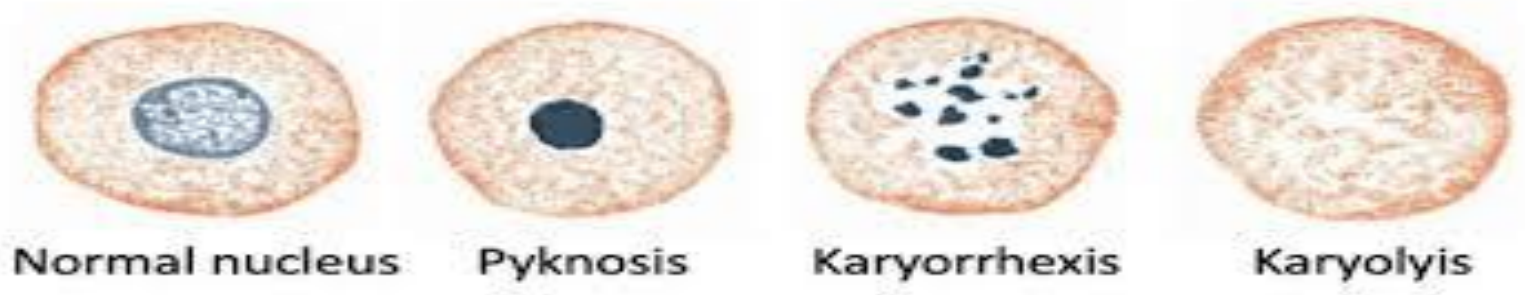
ELSEVIER

الشكلياء

2- التبدلات النووية:

- تعود هذه التبدلات إلى تحطم الـ DNA وتشمل:
- تنقط النواة **Pyknosis** : انكماش للنواة وزيادة التلون الأسسي للنواة حيث يتكثف الـ DNA بشكل كتلة منكمشة قاتمة
- تجزؤ النواة **karyorrhexis**: يمكن أن تتجزأ النواة المنكمشة
- انحلال النواة **karyolysis**:

- قد تختفي نوى الخلايا المتنخرة بشكل كامل خلال يوم إلى يومين



ELSEVIER

الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

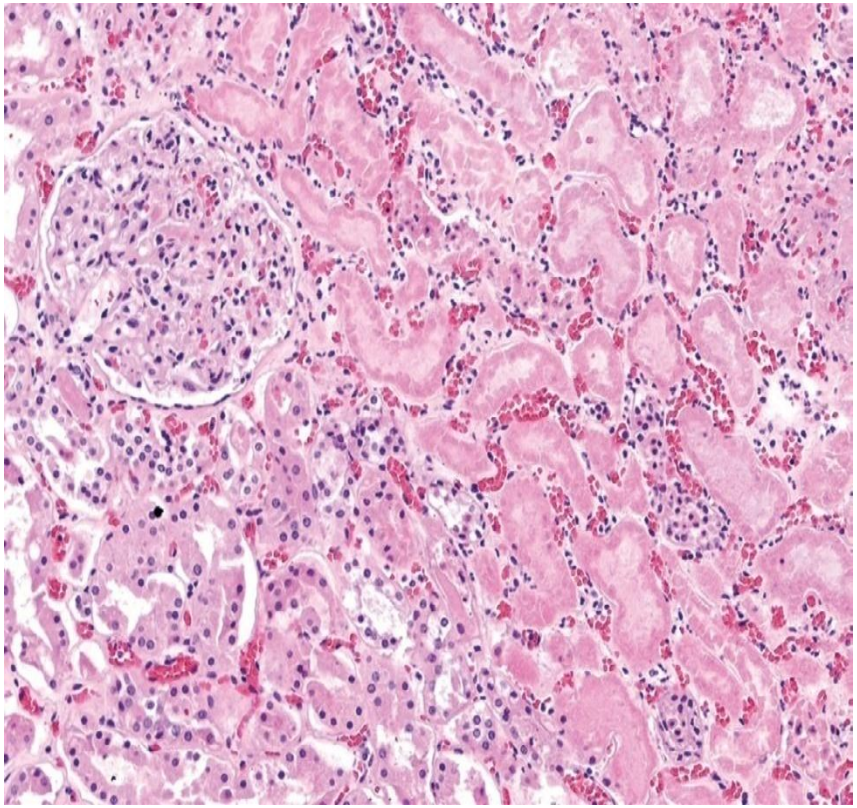
- في الحالات المرضية الشديدة قد يحدث نخر لمناطق واسعة في الأنسجة أو حتى كامل الأعضاء
- هناك العديد من الأنماط المميزة شكلياً والتي يمكن أن تدل على المسبب
- بالرغم من أن التسميات التي تصف هذه الأنماط لاتعكس الآلية الإمراضية الكامنة خلفها
- معظم أنماط النخر لها مظهر عياني مميز ماعدا النخر الفيبرينوئيدي fibrinoid necrosis الذي لا يكشف إلا بالفحص المجهري

ELSEVIER

الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

النخر الخثري **Coagulative necrosis**

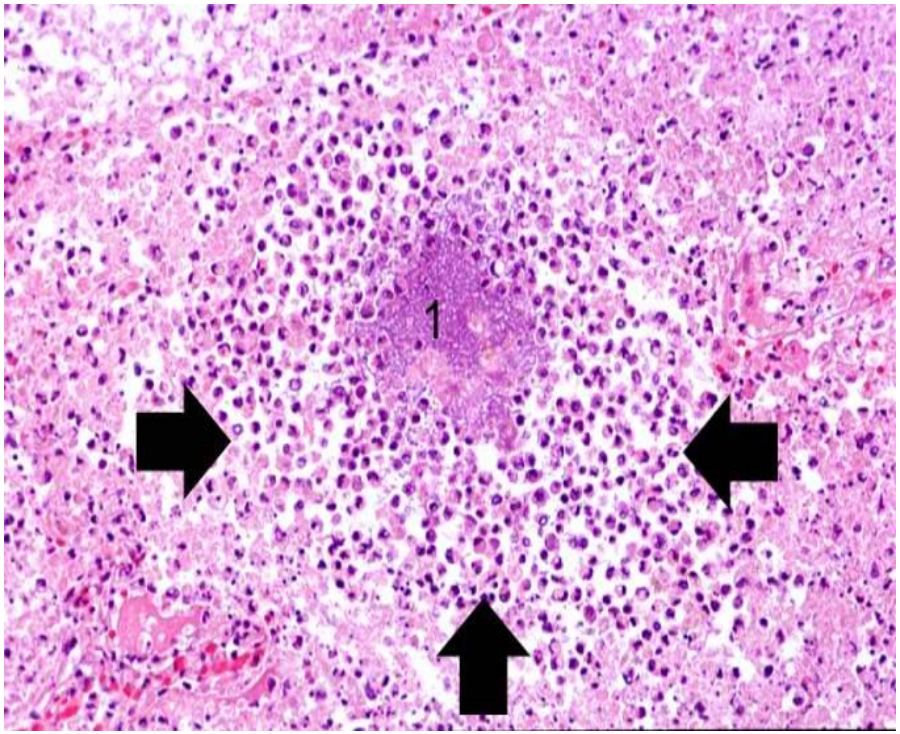
- يشاهد في احتشاءات الأعضاء الصلبة **عدا الدماغ** (كالكلية ,القلب)

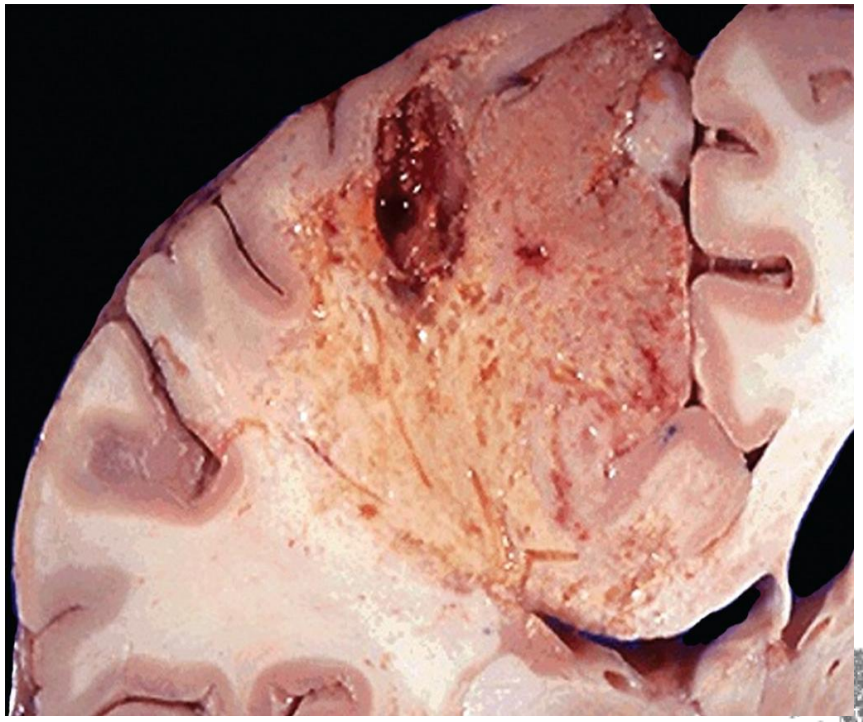


الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

النخر التميعي Liquefactive necrosis

- يشاهد في الانتانات الجرثومية الموضعية والفطرية
- يشاهد في الجهاز العصبي المركزي
- في الانتانات الجرثومية تكون المادة صفراء كريمية وتسمى بالقيح **pus**





ELSEVIER

الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

النخر الغنغريني gangrenous necrosis

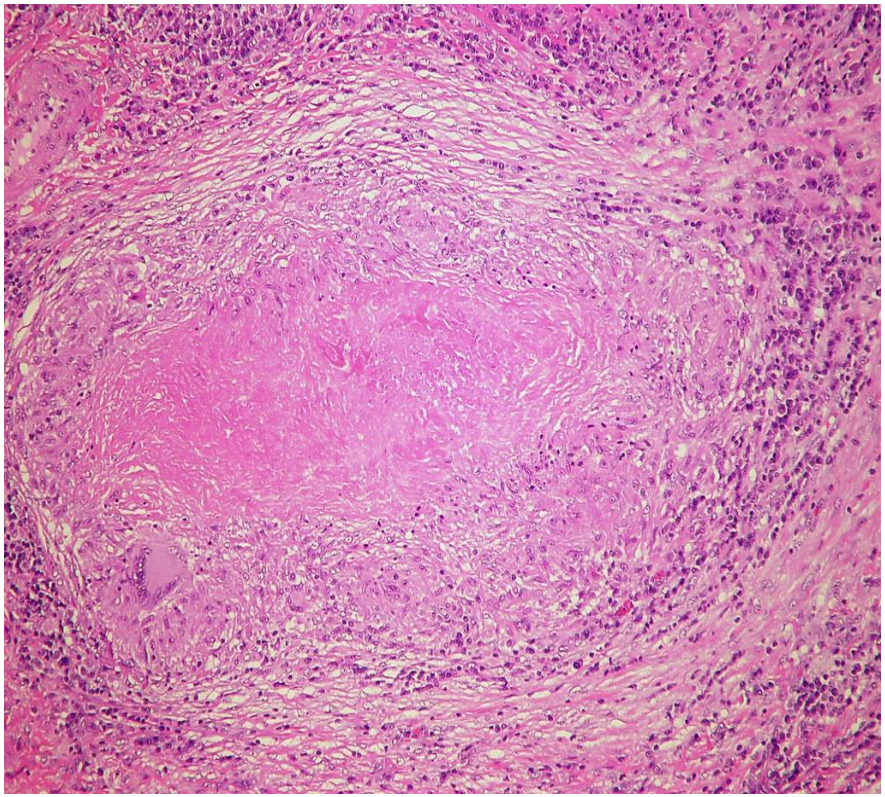
- عادة ما يشير إلى حالة طرف فاقد لترويته الدموية مبديا نخر خثري (خاصة الطرف السفلي)
- عندما يحدث انتان ثانوي يتحول المظهر الشكلي إلى نخر تميعي بسبب تأثير الجراثيم المخرب والكريات البيض ويسمى بالغنغرينا الرطبة

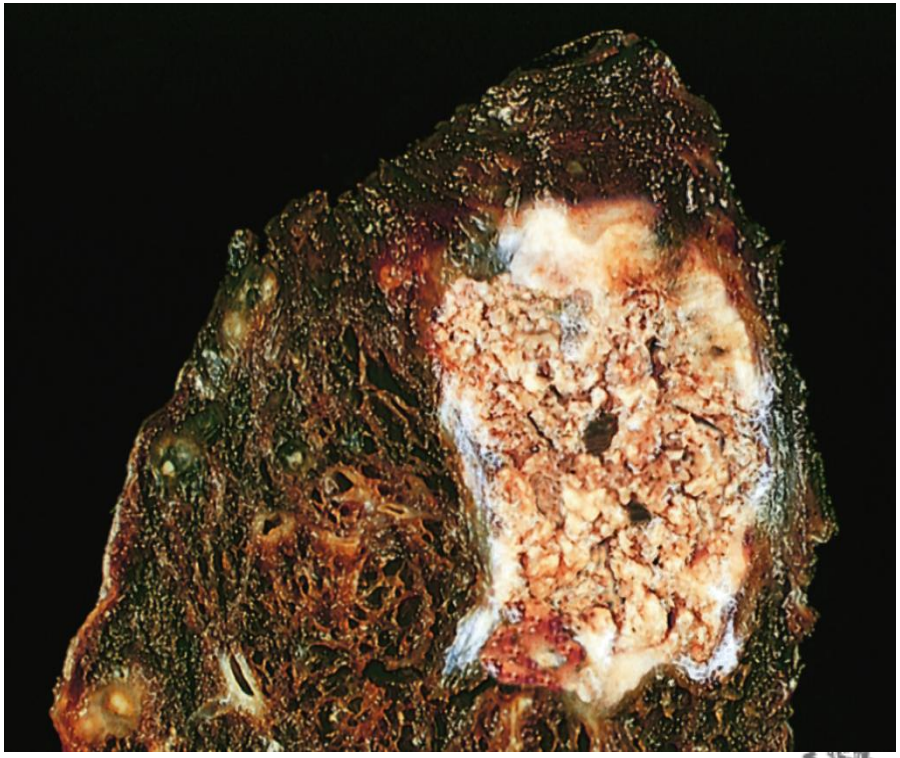
ELSEVIER

الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

النخر الجبني Caseous necrosis

- غالبا ما يشاهد في الانتان السلي " التدرن"
- يظهر عيانيا بشكل مناطق بلون أصفر- أبيض هش يشبه الجبن
- بالفحص المجهري: تشاهد عقيدات تسمى حبيبومات



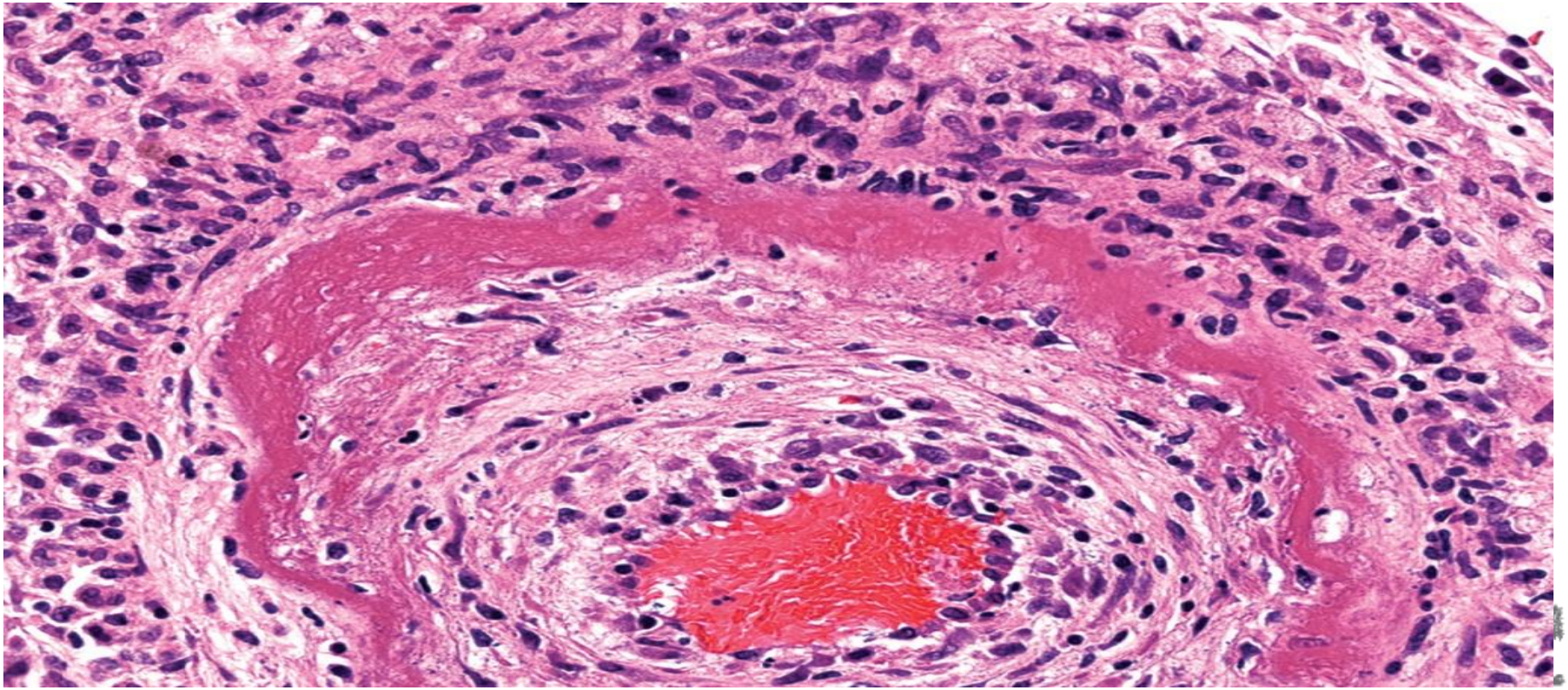


ELSEVIER

الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

النخر الفيبرينوئيدي Fibrinoid necrosis

- يحدث عادة في التفاعلات المناعية والتي تترسب فيها المعقدات المناعية (المستضدات والأضداد) في جدران الأوعية الدموية،
- كمثال عليها التهاب الشرايين العقيدي



ELSEVIER

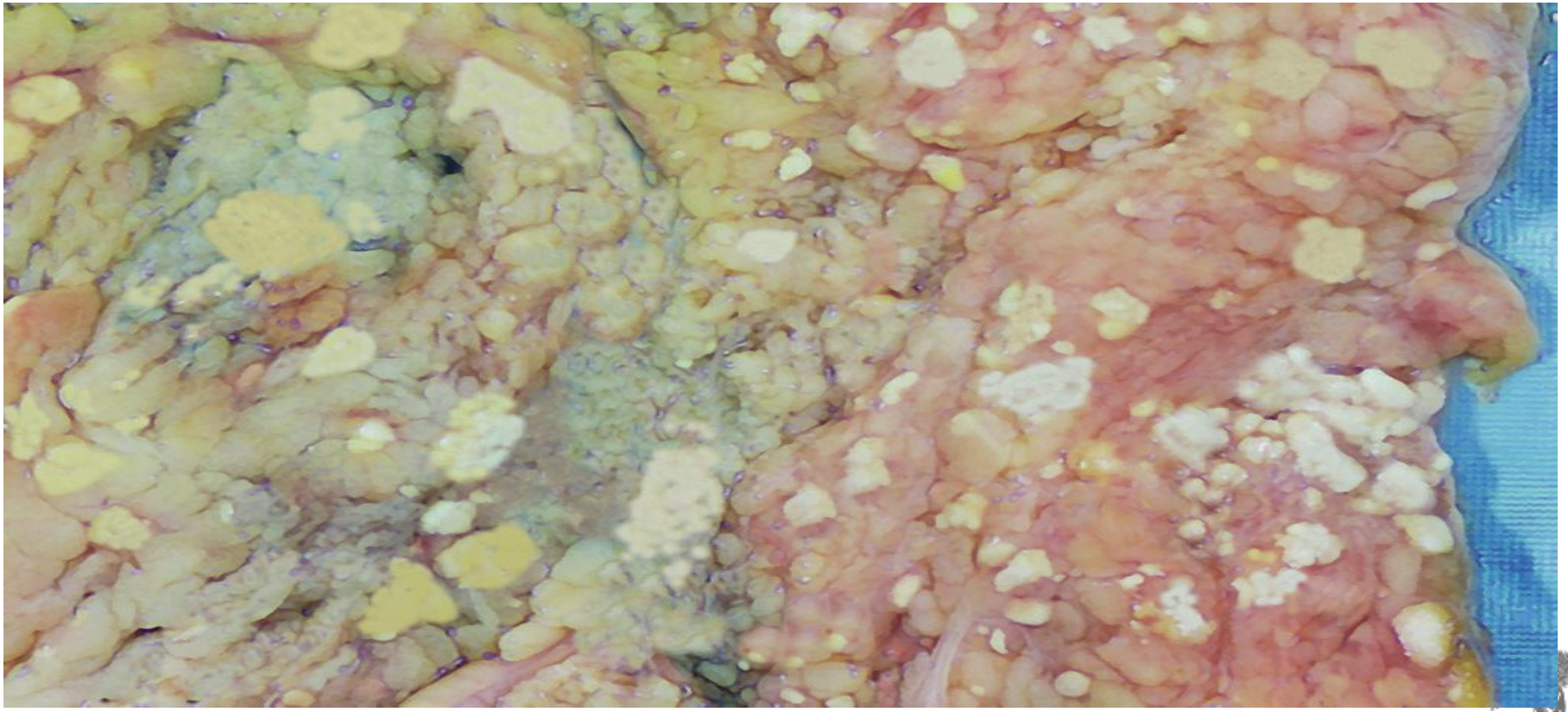
الأنماط الشكلية للنخر الخلوي

النخرة الشحمية Fat necrosis

- هو تخرب النسيج الشحمي بسبب:

1- الرضوض كما في النخرة الشحمية في الثدي أو

2- بسبب اطلاق خمائر الليباز البنكرياسية "التهاب بنكرياس حاد"



ELSEVIER

- إن تسرب البروتينات داخل الخلوية عبر الغشاء الخلوي المتخرب وبالنهاية إلى الدوران يساعد بتحري وجود نخر في أنسجة معينة باستخدام الدم أو السيروم فمثلا:

  - العضلة القلبية: أنزيم الكرياتين كيناز و بروتين التريبونين troponin
  - بينما القناة الصفراوية الكبدية: أنزيم الفوسفاتاز القلوية
  - والخلايا الكبدية: الترانس أميناز transaminases

- وبالتالي حدوث موت في هذه الأنسجة يؤدي إلى ارتفاع مستويات هذه البروتينات في الدم مما يجعلها واسمات مفيدة من الناحية السريرية لتحري نخر الأنسجة

الموت الخلوي المبرمج
programmed cell death أو apoptosis

الموت المبرمج **apoptosis** أو programmed death cell:

1. عندما تكون الأذية أقل شدة أو
2. في حال الحاجة إلى التخلص من الخلية بشكل طبيعي

- فإنه يتم تحفيز مجموعة من السبل الجزيئية الدقيقة والتي تنتهي بالموت.
- هذا النوع من الموت يمكن التحكم به عن طريق العلاج أو بطفرات جينية لذلك يسمى بالموت الخلوي المنظم "regulated" cell death

ELSEVIER

الموت الخلوي المبرمج

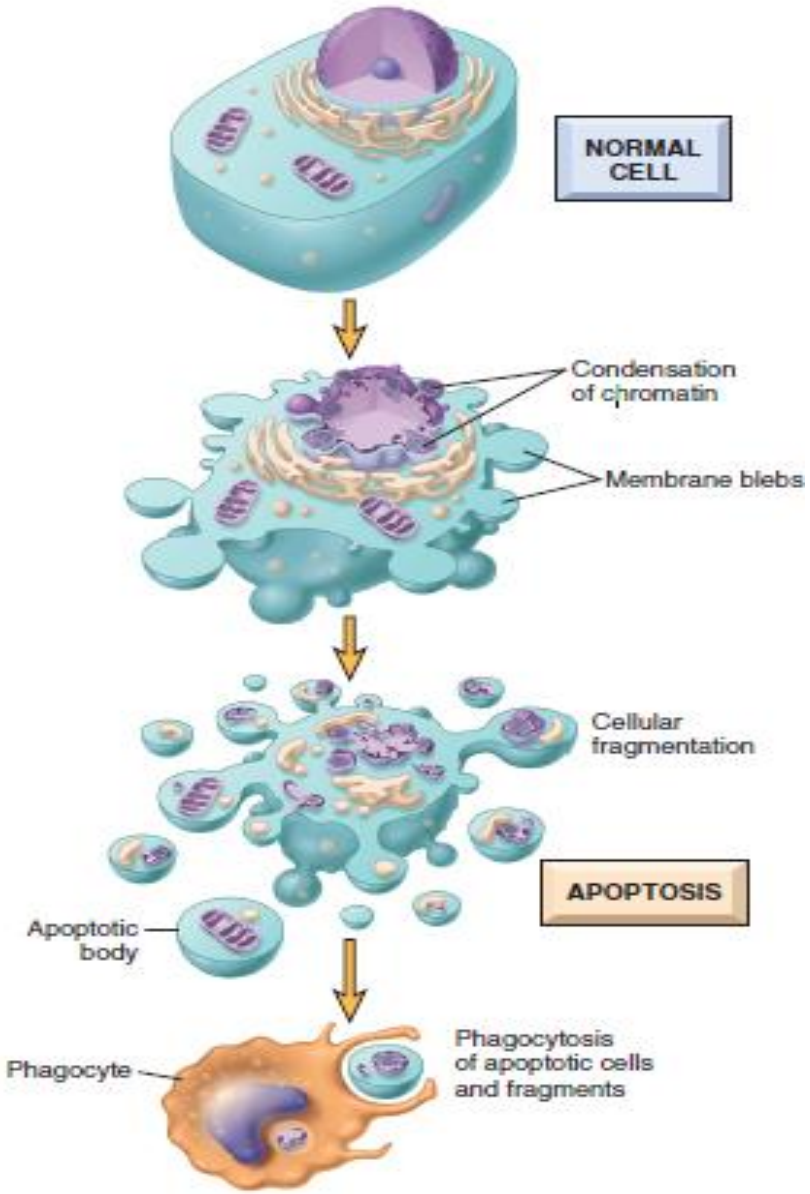
- الأبتوز :

1. هو حدثية للتخلص من الخلايا التي تحوي شذوذات داخلية و لا يحرض ارتكاس التهابي "النمط "النظيف" من الانتحار الخلوي"
2. يحدث هذا في حالات مرضية عندما يتأذى الـ DNA الخلوي أو البروتينات بشكل لايمكن إصلاحه أو عندما تفتقد الخلية إشارات النجاة الضرورية

- على العكس من النخر الذي يشير دائما إلى حدثية مرضية يحدث الموت المبرمج في الأنسجة الطبيعية وتفيد في التخلص من الخلايا الغير مرغوب فيها خلال التطور الطبيعي والمحافظة على عدد الخلايا بشكل ثابت

ELSEVIER

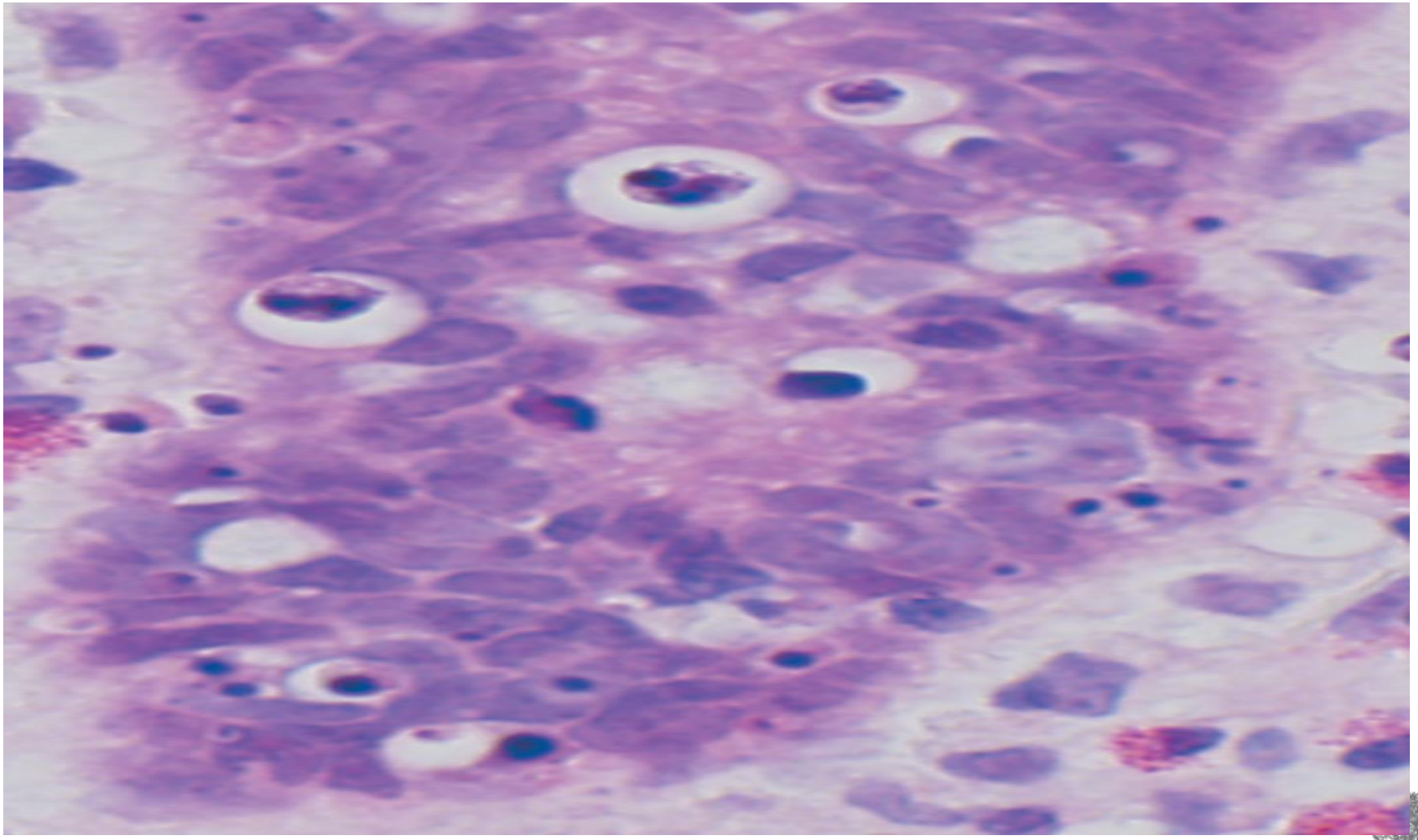
الموت المبرمج Apoptosis



- تقوم فيه الخلية بتفعيل أنزيمات تقويض الـ **DNA** والبروتينات السيتوبلاسمية والنووية الخاصة بها
- تتشكل الأجسام الأبيتوزية وتبتلع من قبل البالعات
- لايثير الموت المبرمج ارتكاس التهابي لأن التسرب لمحتويات الخلايا يكون قليل

ELSEVIER

Apoptosis الموت المبرمج



ELSEVIER

الموت المبرمج الفيزيولوجي

- خلال تطور الجنين
- نهاية دورة حياة خلايا الأنسجة القابلة للتكاثر مثل الأمعاء
- تراجع النسج المتكاثرة تحت التأثير الهرموني مثل بطانة الرحم
- التخلص من الكريات البيض في نهاية الاستجابة المناعية "انخفاض عددها"
- إزالة الخلايا اللمفية المؤذية التي تعرفت على المستضدات الذاتية

الموت المبرمج في الحالات المرضية:

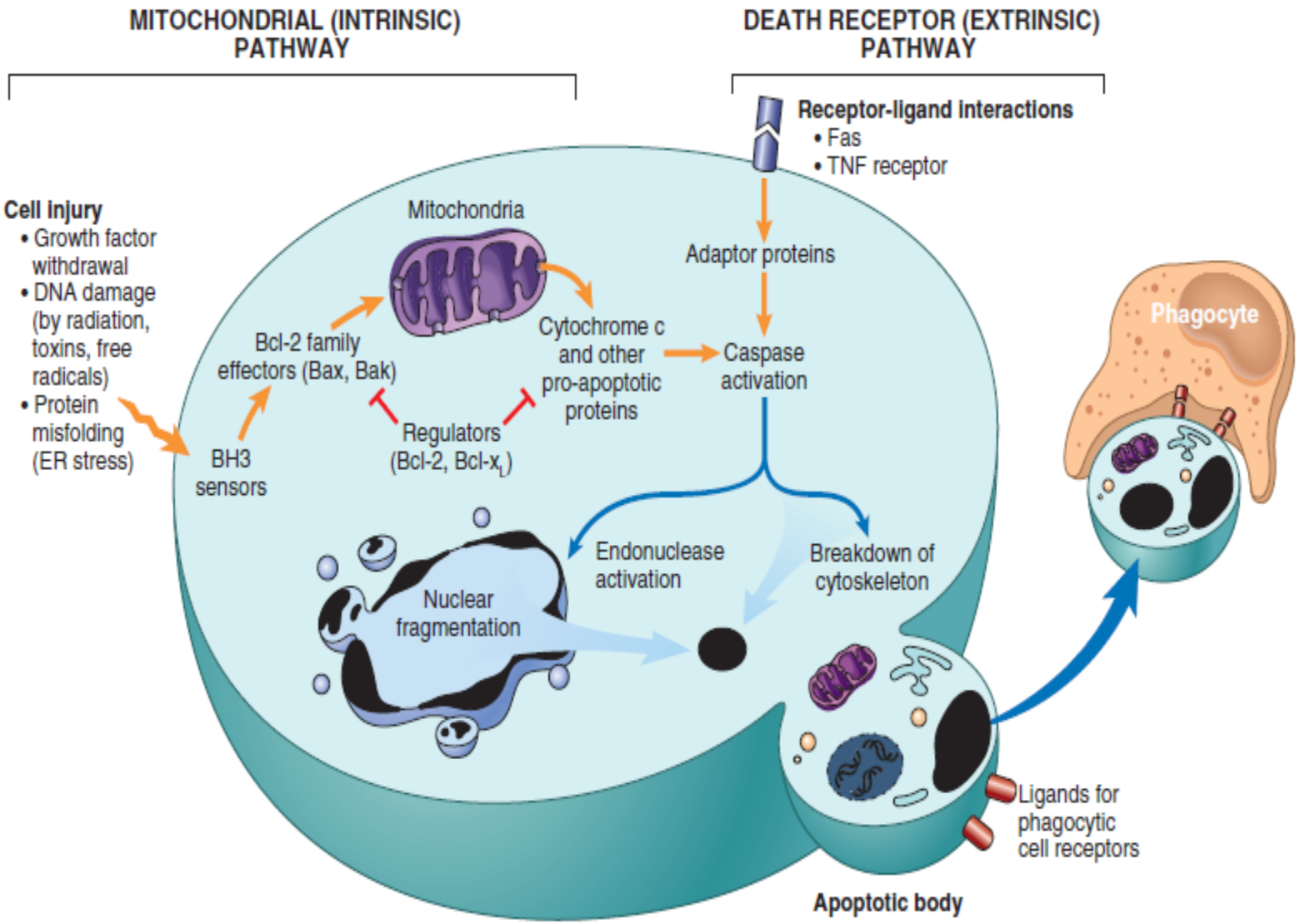
- أذية الـ DNA وغير قابلة للاصلاح كما هو الحال في التعرض للتشعيع والأدوية السامة للخلايا
- تراكم البروتينات المشوهة يؤدي إلى تحفيز الموت المبرمج
- كذلك تؤدي بعض الإصابات الانتانية خاصة الفيروسية إلى تفعيل الموت المبرمج

ELSEVIER

آليات الموت المبرمج Mechanisms of Apoptosis

- يتم تنظيم الموت المبرمج بسبل كيماوية حيوية تتحكم بتوازن الاشارات المحدثة للموت والبقاء على قيد الحياة وفي النهاية تفعيل خمائر تسمى ***caspases*** (**c**ysteine **asp**artic prote**ases**)
- هناك سبيلان لهما علاقة بتفعيل الكاسبيس :

1. سبيل الميتوكوندريا و
2. سبيل مستقبلات الموت



- Mechanisms of apoptosis: The two pathways of apoptosis differ in their induction and regulation, and both culminate in the activation of caspases.

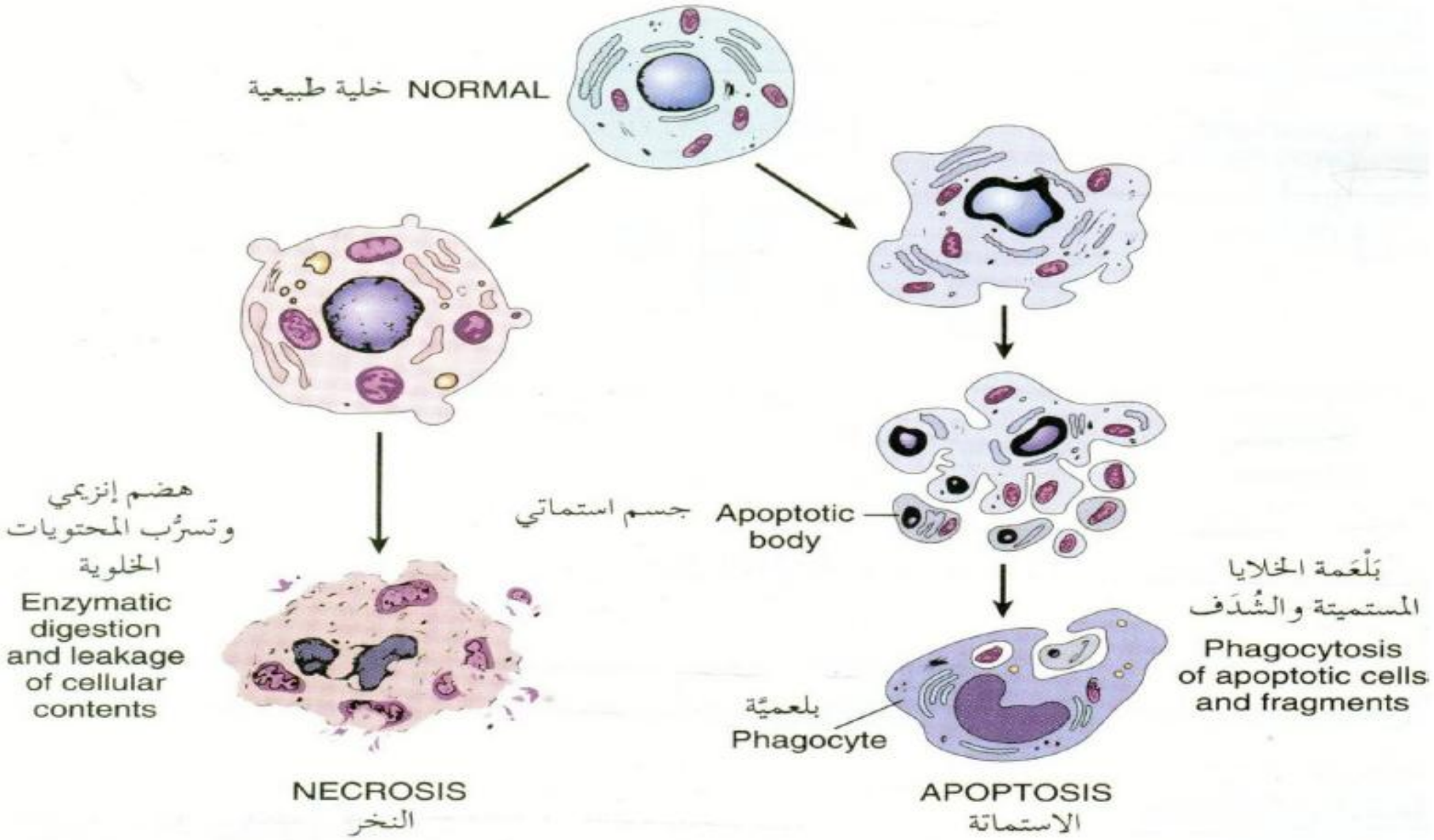
ELSEVIER

مظاهر كل من النخر والموت المبرمج

المظهر	النخر	الموت المبرمج
حجم الخلية	ضخم متورم	نقص الحجم وانكماش
النواة	تنقط، تجزؤ و انحلال	تجزؤ الى مايسمى بالجسيمات النووية
الغشاء البلازمي	متخرب	سليم مع تبدل في البنية خاصة في اتجاه الليبيدات
المحتويات الخلوية	الهضم الأنزيمي ويمكن أن يتسرب خارج الخلية	سليمة ويمكن أن تطلق ضمن ما يسمى أجسام الموت المبرمج
الالتهاب المجاور	موجود	لايوجد
الدور الفيزيولوجي أو المرضي	مرضي بشكل متفاوت: تفاقم للأذية الخلوية غير العكوسة	غالبا فيزيولوجي للتخلص من الخلايا غير المرغوب فيها وقد يكون مرضي في حالات اصابة الخلية خاصة أذية البروتيني والـ DNA

ELSEVIER

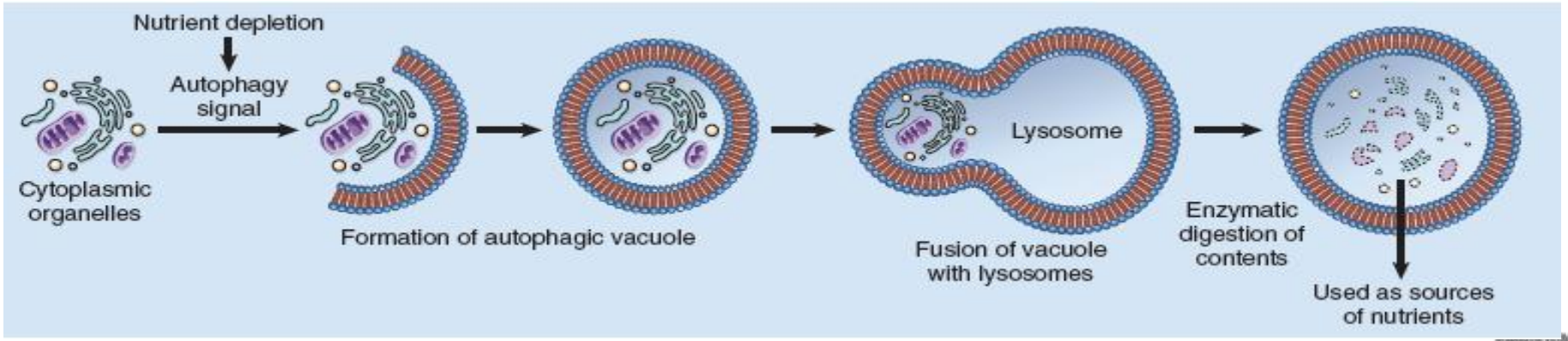
التبدلات البنيوية المستدقة المتتالية التي تشاهد في النخر



ELSEVIER

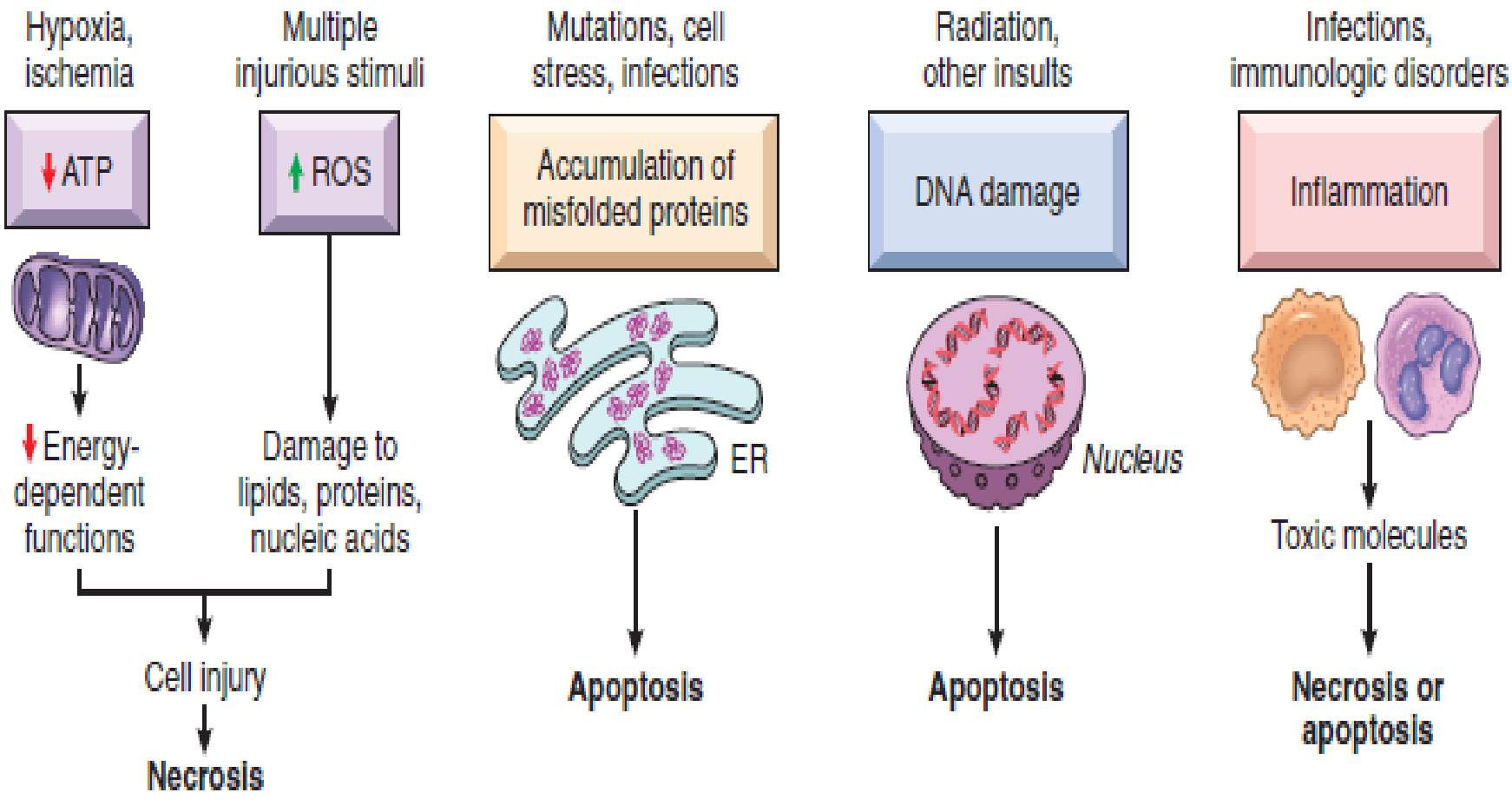
البلعمة أو الالتهام الذاتي Autophagy

- تشير إلى الهضم الليزوزومي لمكونات الخلية الذاتية
- هي آلية للبقاء في وقت الحرمان من المواد المغذية حيث تعيش الخلية الجائعة يمكن أن تأكل مكوناتها
- في بعض الحالات يترافق الالتهام الذاتي مع ضمور الأنسجة ويمكن أن تمثل نوع من التأقلم الذي يساعد الخلايا لتنجو
- إذا لم تعد الخلية الجائعة قادرة على التغلب بالتهام محتوياتها يمكن أن يؤدي الالتهام الذاتي إلى الموت المبرمج
- تشاهد البلعمة الذاتية في في الأذيات الإقفارية وبعض الاعتلالات العضلية



ELSEVIER

آليات الأذية والموت الخلوي



- The principal biochemical mechanisms and sites of damage in cell injury. Note that causes and mechanisms of cell death by necrosis and apoptosis are shown as being independent but there may be overlap; for instance, both may contribute to cell death by ischemia, oxidative stress, or radiation

ELSEVIER

NATIONAL EYE PHOTOGRAPHY©