جامعة حماه
كلية الطب البيطري
قسم التشريح المرضي

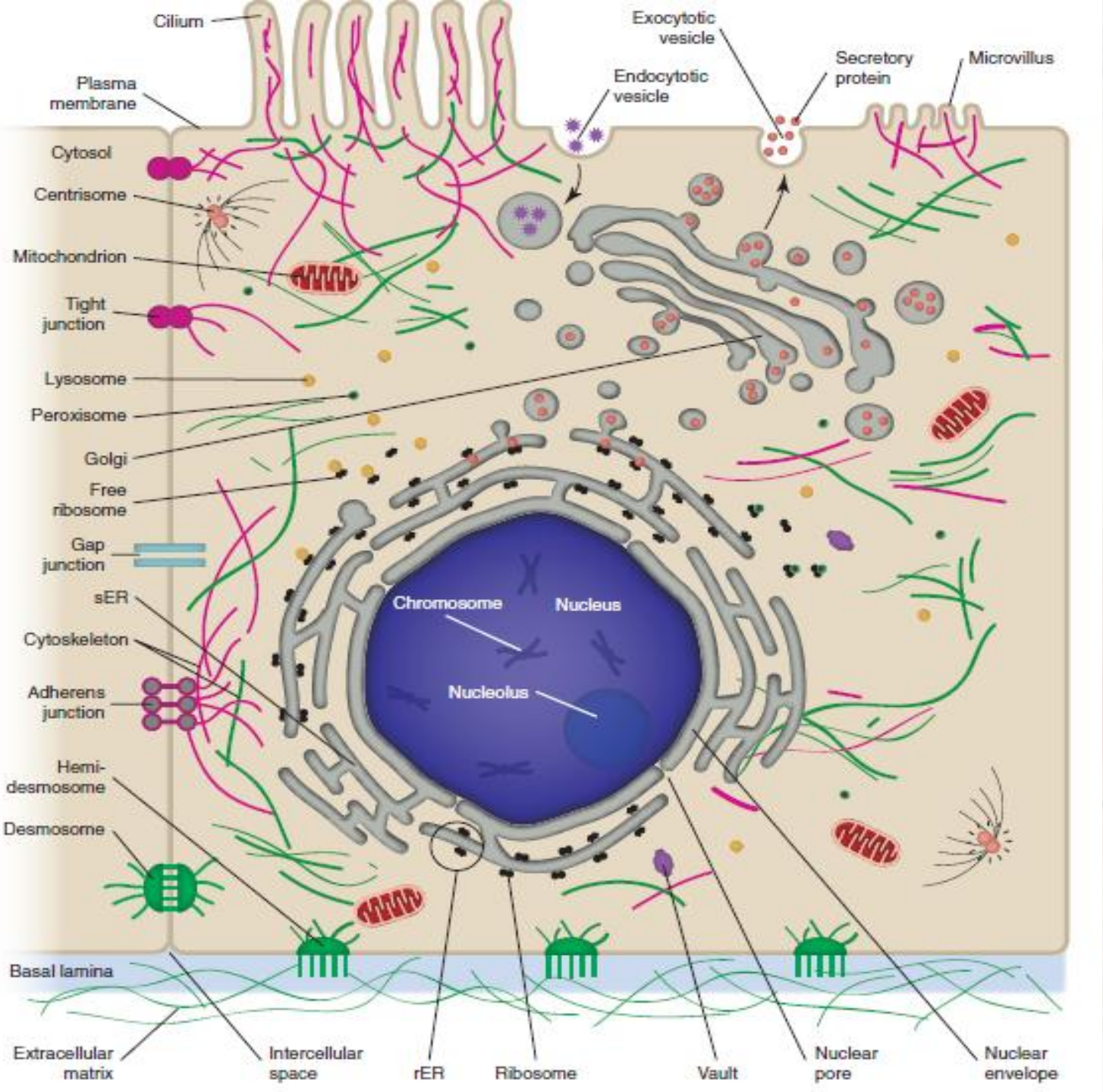
مادة علم الأمراض العام
السنة الثالثة
الفصل الدراسي الأول 2021\2022

آليات وتشكل الأذى الخلوي

Mechanisms and Morphology of Cellular Injury

الدكتور واصف سلمان الوسوف

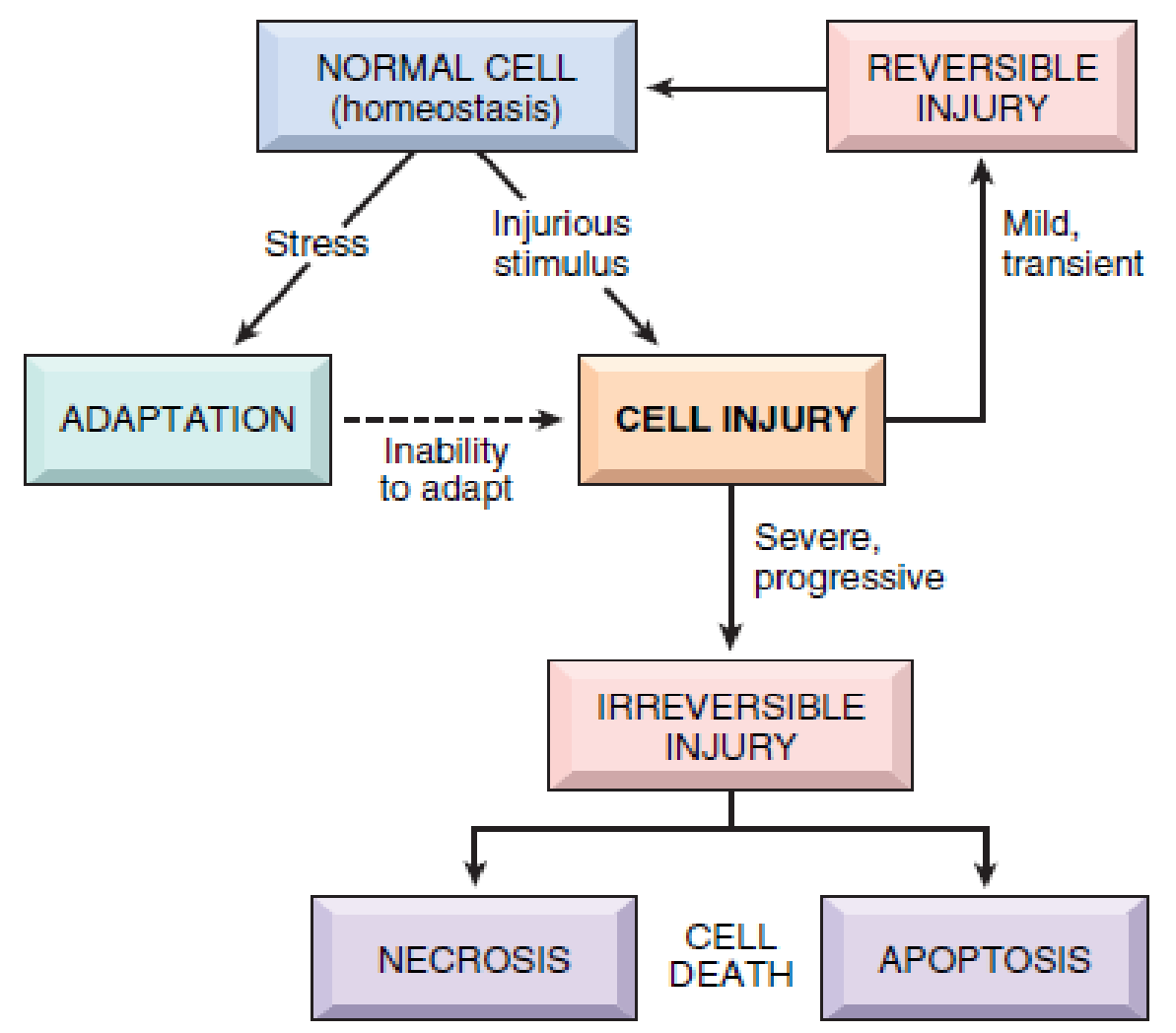
المحاضرة الثانية


Cilium
Exocytotic vesicle
Secretory protein
Microvillus
Plasma membrane
Endocytotic vesicle
Cytosol
Centrisome
Mitochondrion
Tight junction
Lysosome
Peroxisome
Golgi
Free ribosome
Gap junction
sER
Cytoskeleton
Adherens junction
Hemi-desmosome
Desmosome
Chromosome
Nucleus
Nucleolus
Basal lamina
Extracellular matrix
Intercellular space
rER
Ribosome
Vault
Nuclear pore
Nuclear envelope

تتأذى الخلية تحت تأثيرعوامل مختلفة وهنا تكون أمام احتمالين:

- **تتكيف الخلية مع العوامل المؤذية وتستمر في نشاطها الوظيفي وهنا تكون شدة العامل المؤذي خفيفة إلى متوسطة أو يستمر تأثيره الضار لفترة وجيزة نسبياً.**
- **تفقد الخلية مقدرتها على التكيف مع استمرار التأذي الخلوي أو كون العامل المؤذي شديداً وتتعرض لتغيرات بنيوية غير عكوسة تنتهي بالنخر أو بالموت المبرمج.**

التغيرات المرضية الدقيقة في الخلية



العوامل المؤثر في بنية ووظيفة الغشاء الخلوي:

١- تشكل الجذور الحرة التي تحتوي على الأوكسجين النشيط مع الوقت بتفاعلها مع شحوم الغشاء الخلوي منفذا لتحرر الطاقة الزائدة.

٢- الانحلال بالأنزيمات مثل الليباز البنكرياسي الذي يفرز بكثرة في حالة التهاب البنكرياس الحاد، وكذلك الأنزيمات التي تفرزها بعض الجراثيم مثل الكولستريديا الحاطمة وهي إحدى منبهات الغنغرينا الغازية والتي تؤدي إلى نخر واسع في الغشاء الهيولي.

٣- الانحلال بالفيروسات ويتم بطريقة التأثير المباشر لتوضع الفيروس ودخولها هيولى الخلايا المخموجة.

٤- العوامل الفيزيائية والكيميائية كارتفاع وانخفاض الحرارة، والمواد الكيميائية.

تأثير الجذور الحرة (H_2O_2, O_2, OH_-, SO_2.....)

- تؤكسد شحوم السطح الخلوي وغشاء المتقدرات.
- تخرب الأنزيمات.
- تقطيع أو تمزق خيوط الـ DNA

نتائج إصابة الغشاء الهيولي:

آ ـ فقدان بنيته المتكاملة بصورة شديدة حتى النخر.

ويمكن أن تزول الإصابة المحددة الصغيرة وتستعاد بنية الغشاء على الرغم من فقدان بعض منها.

ب ـ اضطراب الوظيفة الدفاعية (الحاجزية) مما يؤدي إلى دخول الماء بكميات كبيرة إلى الخلية ويسبب ما يسمى بالتنكس الفجوي أو المائي

تترافق إصابة الغشاء مع تغيرات في نفوذيته واضطراب النقل الخلوي وتغير في حركة الغشاء وشكل الخلية واضطراب التركيب والتبادل عبر الغشاء.

ينتج التنكس الفجوي أو المائي بالآلية التالية:

١- تأذي الغشاء الخلوي بأحد العوامل الضارة للخلية

٢- يحدث نقص بمدد الخلية بالأكسجين

٣- ينقص انتاج الطاقة

٤- اضطراب مضخة الصوديوم والبوتاسيوم يتبعه دخول شوارد الصوديوم والماء إلى داخل الخلية وخروج شوارد البوتاسيوم

٥- زيادة الضغط الأسموزي داخل الخلية ودخول المزيد من الماء إليها

٦- تمدد صهاريج الشبكة السيتوبلازمية الداخلية ثم تمزقها وتشكل فجوات

٧- مع استمرار تأذي الغشاء الخلوي يحدث تفجي شديد

وبالمحصلة يحدث التنكس الفجوي

Injury

Hypoxia

ATP production decreases

Sodium and water move into cell
Potassium moves out of cell

Osmotic pressure increases

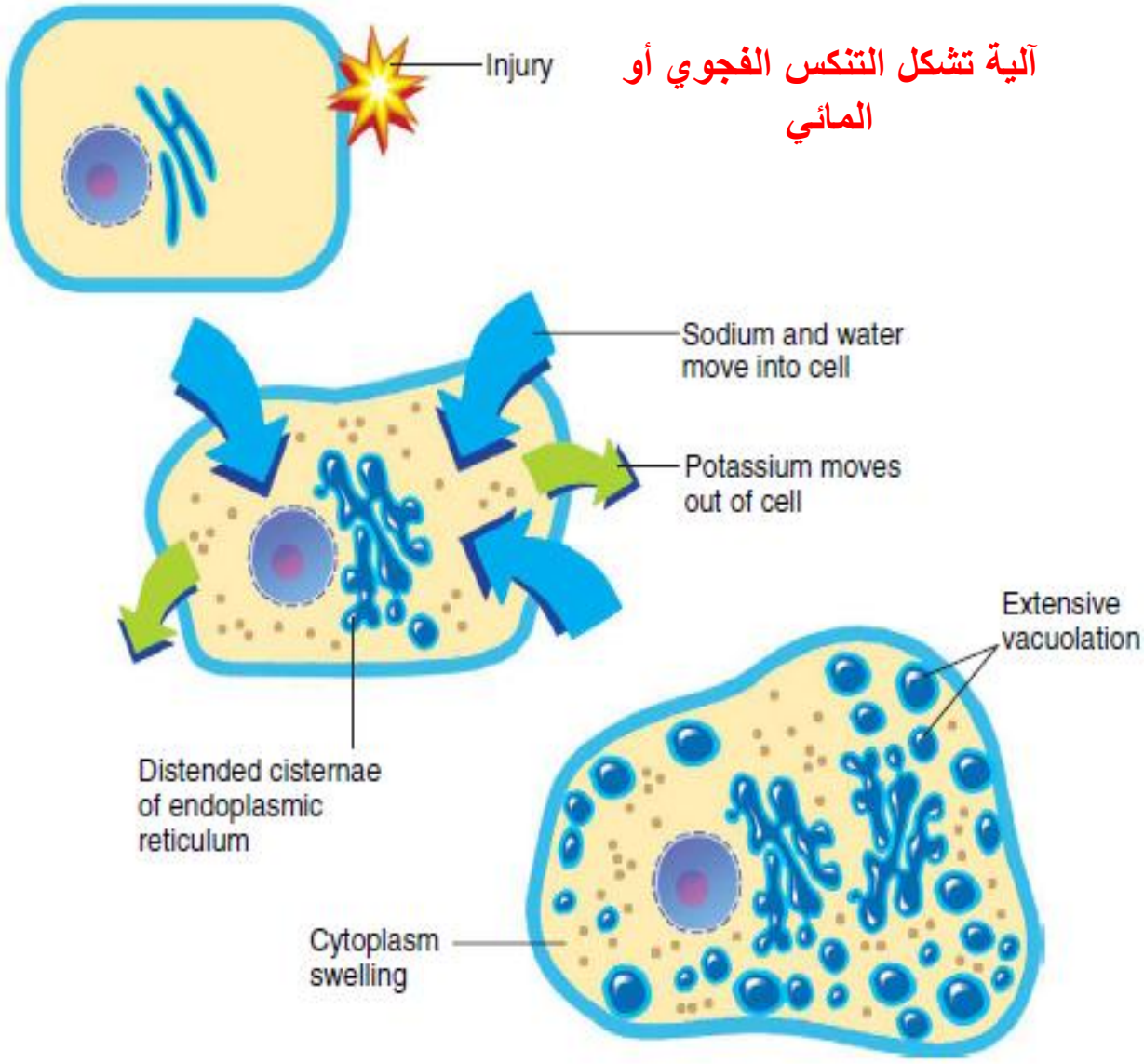
More water moves into cell

Cisternae of endoplasmic reticulum distend, rupture, and form vacuoles

Extensive vacuolation

Hydropic degeneration

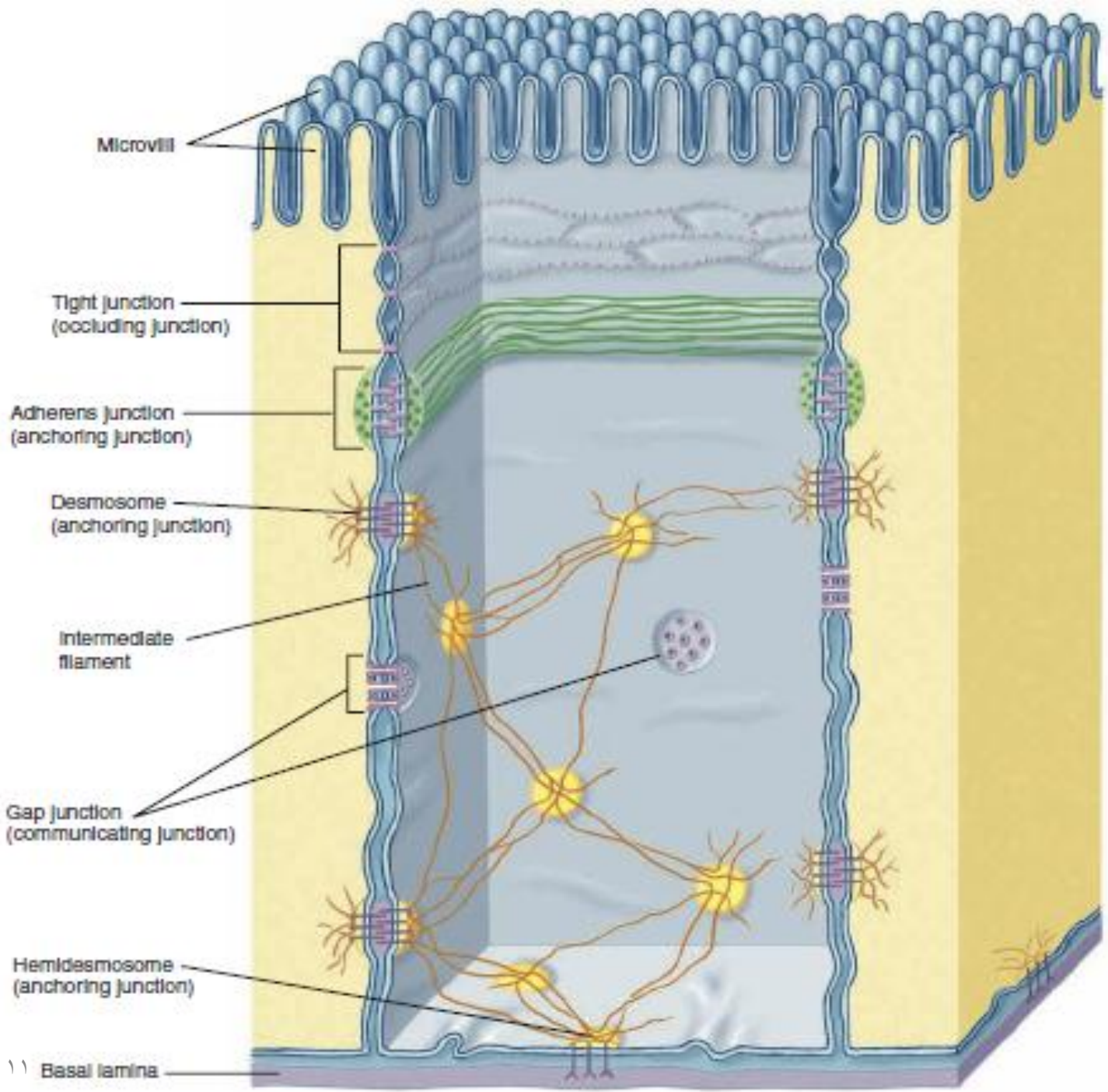
آلية تشكل التنكس الفجوي أو المائي



الموصلات بين الخلوية

عملها:

- كحواجز تمنع جريان المواد بين الخلايا
- كأماكن التصاقية (موصلات تثبيت)
- كقنوات اتصال بين الخلايا المجاورة



أنواع الموصلات

تغيرات أماكن الالتصاق الخلوي(الموصلات):

تمتلك الخلايا في أغشيتها أنواعا مختلفة للتماس بين الخلايا يمكن أن تتمثل بمركبات ضعيفة أو قوية للالتصاق بين الخلايا.

يمكن أن تظهر التغيرات المرضية في بقاء مناطق الالتصاق بين الخلايا في الحالات التي يجب زوال تلك المناطق فيها كعمليات نضج الخلايا، ومن الأمثلة على ذلك في البشرة الجلدية في حالة نظير التقرن (تأخر النضج وتوسف الخلايا).

ويمكن أن يؤدي فقدان الارتباط بين الخلايا إلى نقص كميات شوارد الكالسيوم في السائل خارج الخلوي أو إلى التأثير على الشحوم الفسفورية للغشاء الخلوي.

وتلاحظ تغيرات الالتصاق الخلوي دائما في عمليات تكون السرطانات، مما يمهد لانتقال وانتشار الورم.

- **التغيرات في المتقدرات Mitochondria**

- المتقدرات عضيات شديدة التكيف فيمكن أن تلتحم مع بعضها أو أن تنقسم ضمن الهيولى وتتحرك على طول النبيبات الدقيقة ويرتبط عددها باحتياجات الخلية.

ترتبط إصابة المتقدرات باضطراب إنتاج الادينوزين ثلاثي الفوسفات ATP

أهم أشكال تغير المتقدرات الحيوية (المصورات الحيوية)

١) - زيادة عددها وحجمها

٢) - تكّون متقدرات ضخمة (ميغاميتاكوندري)

٣) - تغير شكل المتقدرات

٤) - تغير بنية أعراف المتقدرات

زيادة عدد وحجم المتقدرات:

يمكن أن تلاحظ الزيادة الكبيرة في عدد المتقدرات تحت المجهر الضوئي، ويبدو ذلك في ظهور حبيبات حامضية الصبغة في هيولى الخلايا.

تضخم المتقدرات (ميغا ميتاكوندري):

تمتلك المتقدرات خاصية النمو والانقسام، ويمكن أن تصل إلى حجم ضخم يفوق حجم النوة أحيانا وهذا ما ندعوه **بالمتقدرات العملاقة**.

توجد في الخلايا الكبدية في حالة تشمع الكبد لدى مدمني الكحول وكذلك في الخلايا الظهارية للقنوات الكلوية في حالات التهاب الكلية، وحالات نقص الريبوفلافين والتسمم بالبروميد، وفي بعض أمراض العضلات.

تغير شكل المتقدرات :

غالبا ما تلاحظ تلك التغيرات بشكل انتفاخ المتقدرات، وهذا يرتبط بنفوذ الماء إلى داخلها، يحدث الانتفاخ في حالات مختلفة كالجوع ونقص الأكسجين والتسمم وأمرض العضلات :

تغير بنية أعراف المتقدرات:

* عندما ينخفض نشاط المتقدرات يلاحظ فقدان شكل الأعراف وقلة عددها.

* ويترافق مع زيادة النشاط الوظيفي للخلايا زيادة عدد الأعراف.

جهاز غولجي

تظهر التغيرات المرفولوجية (الشكلية) لاضطراب الوظائف الإفرازية لجهاز غولجي في شكلين:

إما على شكل فرط تنسج جهاز عولجي أي زيادة حجم غشائه وزيادة الحبيبات الإفرازية.

أو بشكل ضمور في الجهاز بحيث تصغر الفجوات وتزول الحبيبات الإفرازية. ويشير ضمور جهاز غولجي إلى انخفاض نشاطه الوظيفي.

يترافق فرط تنسج جهاز غولجي مع تضخم الشبكة الهيولية الداخلية عادة.

ويؤدي أي اضطراب في مكونات الجهاز إلى التأثير على إفراز وخروج المواد وتراكمها في الجهاز والإضرار به، كتجمع الصفراء في الخلايا الكبدية في حالة انغلاق القنوات الصفراوية.

آفات وتغيرات النواة

تغيرات النواة العكوسة (غير الحرجة) أو التلاؤمية:

*** ـ تكثف وتحبب الكروماتين:**

هو تجمع الكروماتين تحت الغشاء النووي بشكل شريط منتظم أو بشكل تجمعات صغيرة، وفي هذه الحالة يكون حجم النواة أصغر قليلاً من الطبيعي.

*** ـ تغيرات الغلاف النووي (الفجوات والفجوات الكاذبة):**

يتكون الغلاف النووي من طبقتين منفصلتين متوازيتين

عند تأثير بعض العوامل المرضية المختلفة يمكن أن يحدث تقطع أو تمزق الغلاف النووي، كحالة تشكل حويصلات (الفجوات) النووية عن طريق انخماص الطبقة النووية الداخلية لغلاف النواة وهذه تدعى **بالفجوات النووية الحقيقية.**

أما الفجوات الكاذبة فتتشكل من انخماص الهيولى النووية المحاطة بطبقتي الغلاف النووي وتحتوي على جزيئات وعضيات مختلفة ومنها الريباسومات. وتلاحظ هذه الفجوات في الخلايا الورمية وفي الخلايا الكبدية في أثناء الاضطرابات الاستقلابية (الأيضية) المختلفة.

تغيرات النواة غير الرجعية (الحرجة)

التغلظ pyknosis:

يعتبر إنذار سيئ نظرا لعدم تراجع هذا التغير، وبعد أن يتكثف الكروماتين ويتحبب تحت الغلاف النووي يمكن أن ينتشر في كامل النواة، عندها تصبح النواة متجانسة ومجعدة (مسننة الحواف) وقاعدية بشدة، وتشير هذه الحالة إلى موت النواة.

التمزق أو التقطع Rhexis:

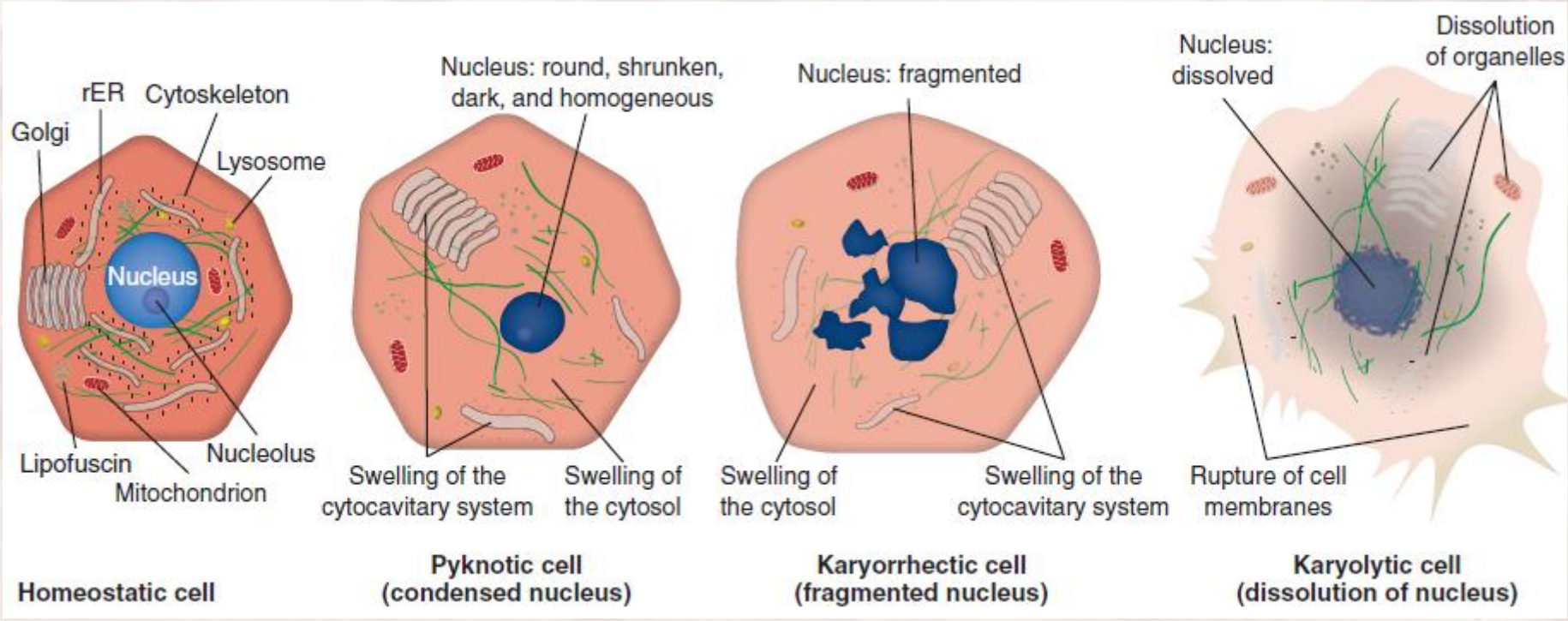
هذه حالة تفتت الكروماتين المتكثف إلى أجزاء صغيرة ذات أشكال غير منتظمة عادة، يمكن أن تتوضع داخل الغلاف النووي إذا كان سليما أو تتوضع في الهيولى الخلوية إذا تخرب الغلاف النووي.

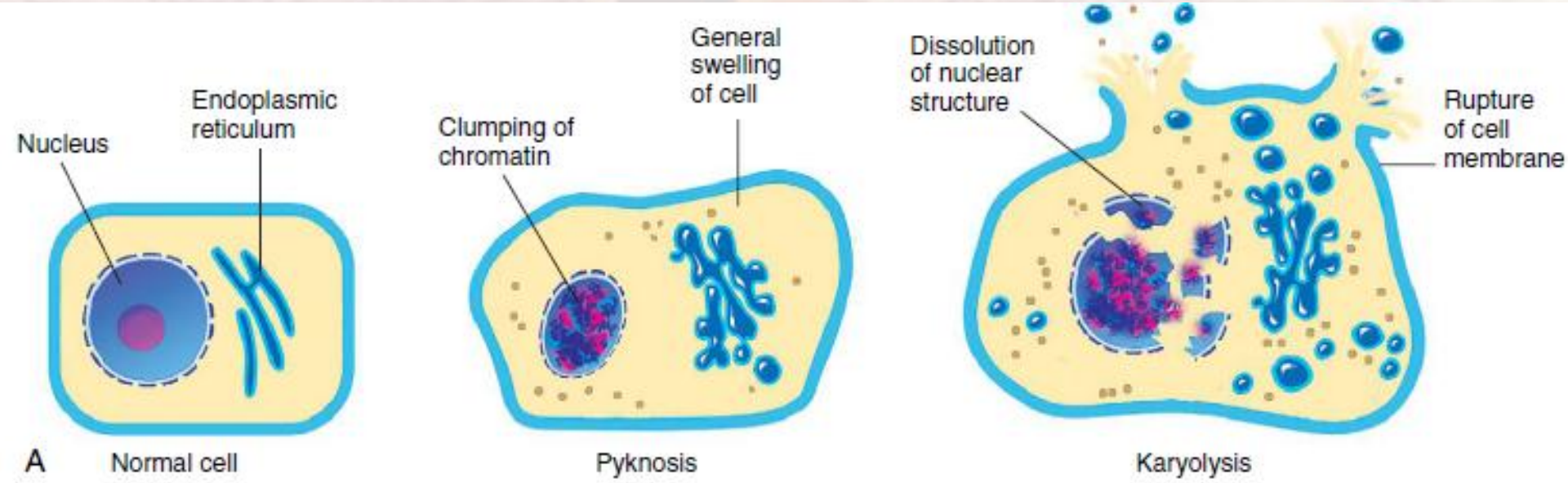
الانحلال أو الذوبان Lysis:

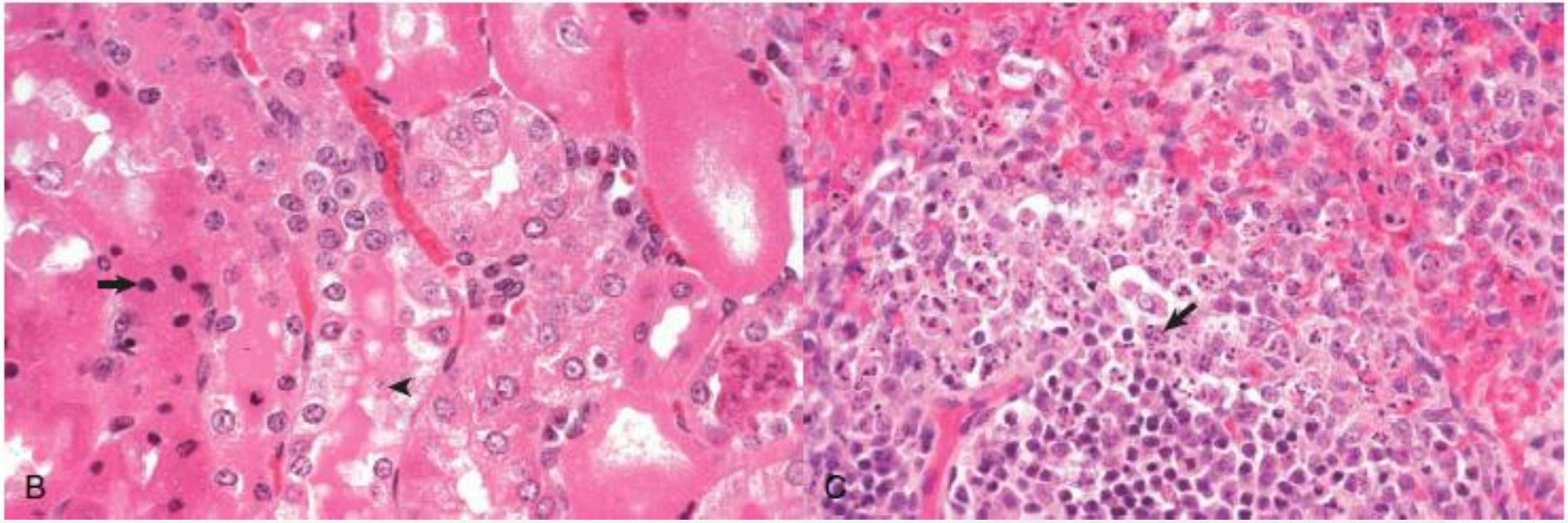
هو أحد أشكال موت النواة والذي فيه يزول الكروماتين ولا تتلون النواة، وتعتبر المراحل الثلاث السابقة هي مراحل تموت النواة.

ولكن يمكن أن يحدث انحلال النواة دون حدوث مرحلة التكثف أو التمزق (التفتت).

تغيرات النواة غير الرجعية




Nucleus
Endoplasmic reticulum
A
Normal cell
Clumping of chromatin
General swelling of cell
Pyknosis
Dissolution of nuclear structure
Rupture of cell membrane
Karyolysis

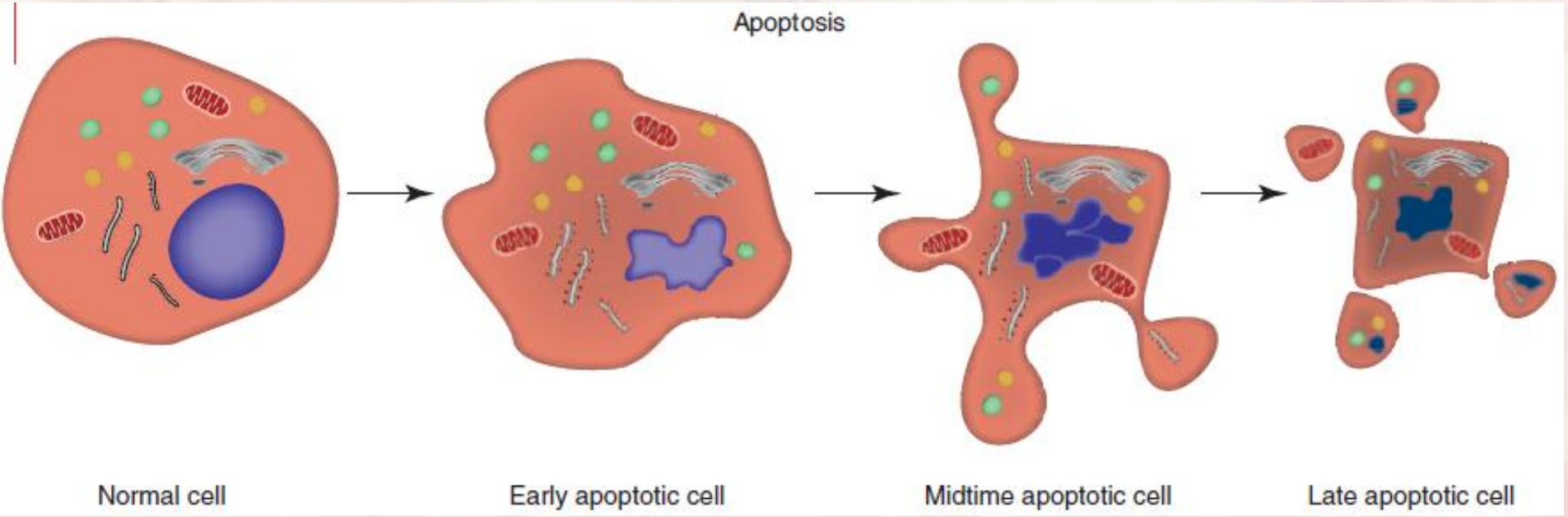

B
C

الاستماتة أو الموت المبرمج:

وهي ظاهرة خلوية فزيولوجية طبيعية تدعى بموت الخلية المبرمج، وهو نشاط شديد التنظيم يحدث بسرعة وينتج أجساماً استماتية صغيرة مغلفة بغشاء يتم التهامها من قبل الخلايا المجاورة أو البلاعم المتخصصة. ومقارنة بالنخر فإن الخلية الاستماتية لا تتمزق ولا يحدث تحرير لمحتويات الخلية. وتعتبر من أهم الطرق للتخلص من الخلايا التي انقطع مددها الغذائي نتيجة أذية أو ضرر. وتتميز الخلايا الاستماتية بما يلي:

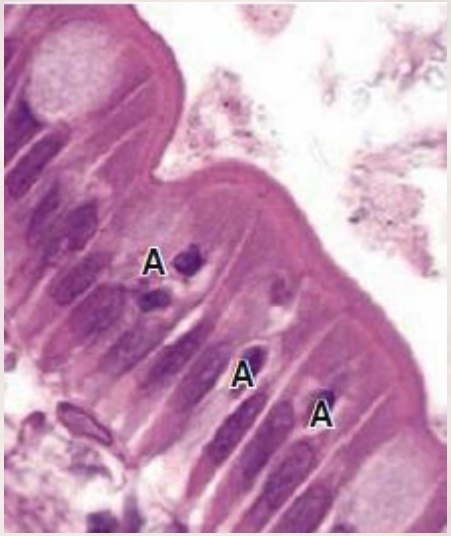
- فقدان الوظيفة المتقدرية
- تقطع DNA
- انكماش حجم النواة والخلية
- تغيرات في أغشية الخلية
- تشكل أجسام استماتية.

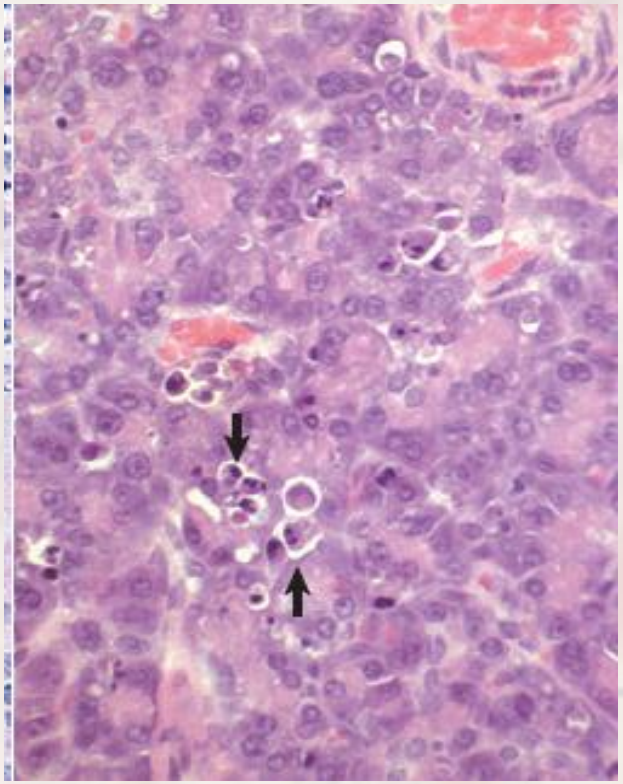
الاستماتة أو الموت المبرمج



الموت المبرمج للخلية

امعاء





التنكس Degeneration:

تدعى التغيرات الشكلية غير الطبيعية في الخلية تنكس الخلية، وهذا يشير إلى أن الخلية في حالة المرض وعادتاً يرافق تغير شكل الخلية أو هيكلها تغير في وظيفتها.

تعتبر التغيرات التنكسية قابلة للعكس إذا زال المسبب وعادت وظيفة الخلية للوضع الطبيعي. بعض آفات التنكس تشير إلى تغيرات وظيفية مؤقتة أو تلائم Adaptation، وبعضها الأخر قد يشير إلى ترقي الخلل إلى مرحلة موت الخلية.

التغيرات التنكسية عادة لا تنبئ عن نوع المسبب.

باللغة العلمية فإن اللاحقة Osis تدل على التنكس مثل الكلاء الكلوي Nephrosis والكُبَاد Hepatosis.

التغيرات التنكسية للمكونات داخل الخلوية

هنالك العديد من أنواع التغيرات غير العادية في شكل الخلية،

- فقد يتحور غشاء الخلية ليعطي أشكالاً خلوية مختلفة مثل طيات Folds أو فقاعات Blebs ....، وقد تنفصل الخلية عن مواقع مواصلها Junctions مع التراكيب الأخرى، أو الثقوب التي تكون قاتلة للخلية بسبب اختلاف الضغط التناضحي

- تتأذى أغشية الخلية عندما تتأكسد دهونها غير المشبعة بالجذور الحرة Free radicals وتسبب تغيرات شكلية أو تحطيماً، حيث أن الجذور تحدث تنكس طبقة الدهون الفوسفورية، والمكونات البروتينية لجدار الخلية.

تورم الخلية Cell swelling:

يعد تورم الخلية رد فعل لمعظم أسباب الأذى في أعضاء الجسم المختلفة وهذا يؤدي لتضخمها، وعادة يكبر العضو نوعاً ما فيما إذا كان تورم الخلية عاماً على مستوى العضو بكاملة مثل ما يحصل في الكبد أو الكلية.

يستخدم تعبير التورم الغيمي Cloudy swelling للتعبير عن تورم الخلية كوصف مجهري لتكثف بروتينات الخلية وليس للفحص العياني .

التنكس المائي Hydropic degeneration تعبير أخر لوصف تورم الخلية ويعد مرحلة متقدمة على التورم الغيمي. يتصف التنكس المائي بوجود فجوة واضحة في الهيوالي وقد تكون حول النواة أو بقربها. مجهرياً تبدو الخلية بهيولي متمددة مبعثرة غير واضحة، وتورم المتقدرات، وتحوصل وتقطع الشبكة البطانية الداخلية.

Injury

Hypoxia

↓

ATP production decreases

↓

Sodium and water move into cell
Potassium moves out of cell

↓

Osmotic pressure increases

↓

More water moves into cell

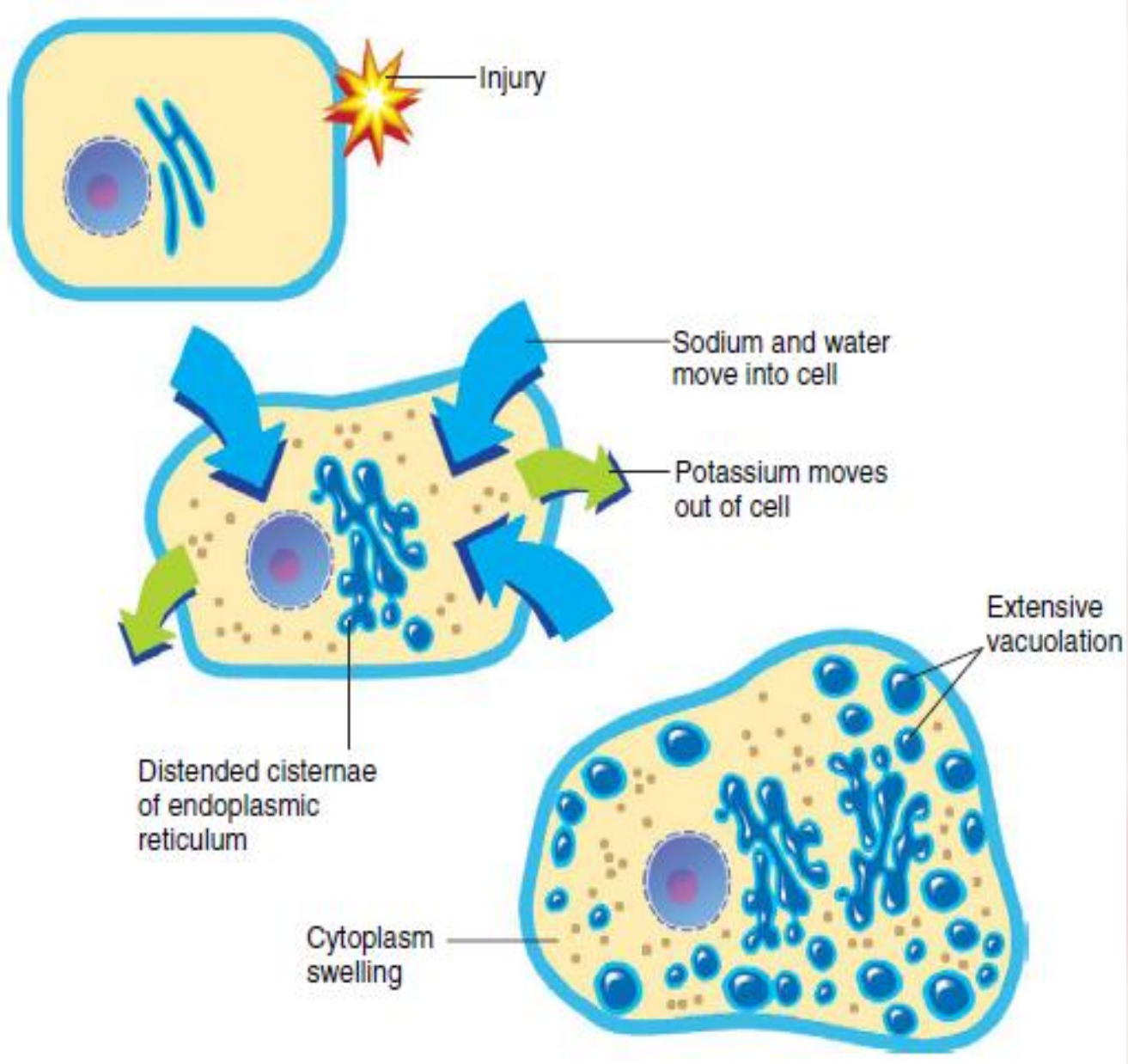
↓

Cisternae of endoplasmic reticulum distend, rupture, and form vacuoles

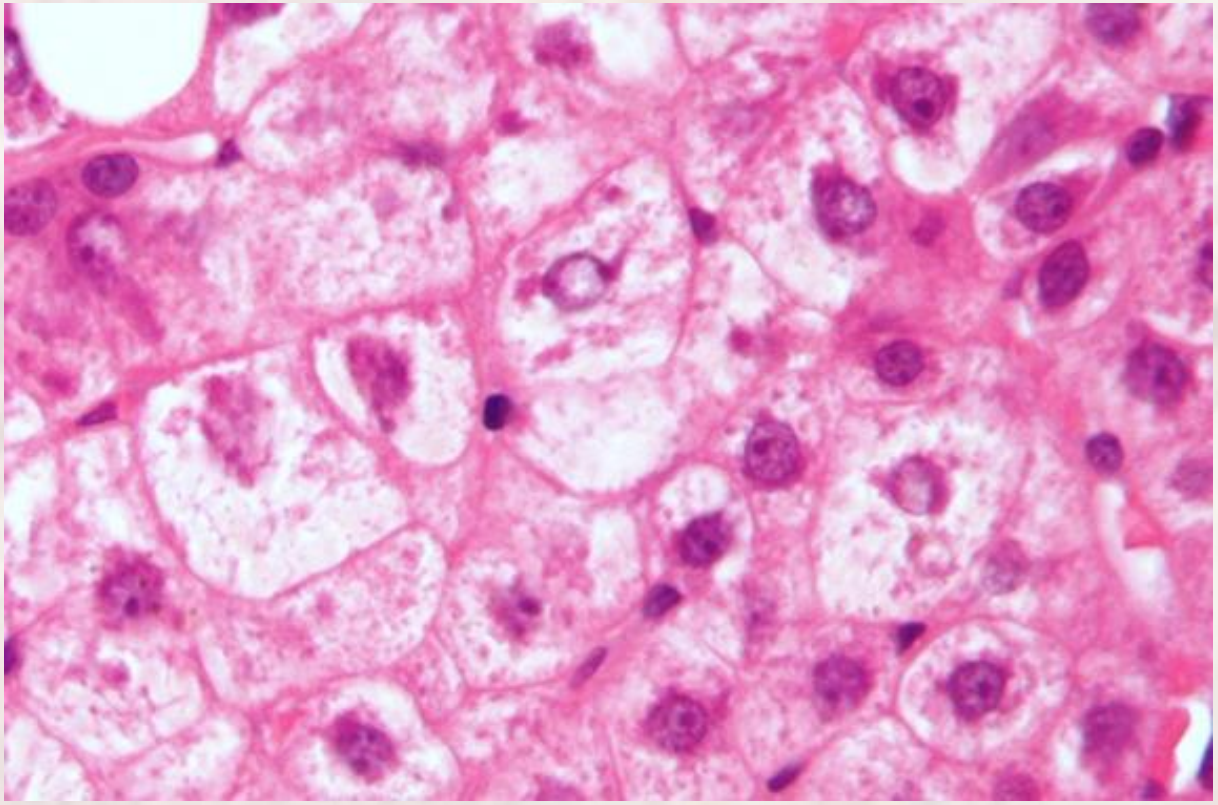
↓

Extensive vacuolation

Hydropic degeneration



عندما تتأذى الخلية تتغير آليات التحكم في التدرج التناضحي Osmotic gradient (دخول وخروج الشوارد والماء من وإلى الخلية) في غشاء الخلية الذي يتطلب طاقة، ففي الحالة العادية تسحب الخلية البوتاسيوم والصوديوم إلى داخل الخيلة، ثم تدفع الصوديوم إلى خارج الخلية عبر مضخات خاصة بجدارها بمساعدة مولد الطاقة. يتغير مدخول الطاقة عندما تتأذى الخلية وخاصة مستوى الأَدينُوزين ثُلاثِيُّ فُسْفاتِ ATPase ويبقى بذلك الصوديوم محتبساً في الخلية مما يرفع الضغط التناضحي فيها ويسحب الماء إليها فتتورم الخلية. في حالة تأذي الخلية الشديد قد تدخل مرحلة غير قابلة للعكس ويظهر فيها تفجي الهيولى والمتقدرات، وتصبح العضويات الداخلية مشوهه غير منتظمة ثم تموت الخلية.



تورم الخلية الغيمي

- الخلايا المصابة ذات هيولي متمددة مختلفة الأحجام غير منتظمة الحدود.
- وتورم المتقدرات، وتحوصل وتقطع الشبكة البطانية الداخلية يعطي الخلية المظهر الحبيبي.

