



Pathology

Subject : 

Lec no : 5

Done By : Khalida Al Baddawi

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

تجدون في guidance مادة الباثو على موقع النادي :

تكتب المادة

ROBBINS

PATHOMA

شرح المادة

يوجد شرح للمادة كاملة من أرشيف دة أتر مع العلم ان الةدة الثالثة كانت تعطى من قبل الدكتور ءادة

PATHO ATHAR

شرح لاب الباثو

PATHO LAB

شرح المادة كاملة

شرح الفريق العلمي

PATHO - SCIENTIFIC TEAM

شرح قديم للفريق العلمي

تقاريف

يمكن الاستةارة من تقاريف الةة السالطة

ATHAR PATHOLOGY NOTES

VEIN PATHO NOTES

تقاريف دةعني اتر و وريد قويات ءنا

QUIZZES

كويزات للءكائرة

Download File

Download File

للوصول الى guidance الباثو و تقاريف
المادة كاملة :




كل اءمال الفريق العلمي تنشر على قناة
التيليفرام



سُورَةُ الْفَاتِحَةِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ①
الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ②
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ③ مَلِكِ يَوْمِ الدِّينِ ④
إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ ⑤ أَهْدِنَا
الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ ⑥ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ
عَلَيْهِمْ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ
وَلَا الضَّالِّينَ ⑦

سورة الفاتحة على روح شهداء غزة 

بالمحاضرات السابقة تعرفنا على بعض المفاهيم يلي هي **adaptation** بعدين اخدنا عن **cell injury** واسبابه وعرفنا كيف **tissue** بصير فيه **injury**

بعدين اخدنا عن **necrosis** واشكالها وانواعها

هسا جهزولي حالكم لانه بدنا نبليش بموضوع جديد وهو ال **mechanism** يلي بصير فيها **cell injury** وشو هو المسبب يلي يؤدي الى موت **tissue**

👉 فيلا نبداً

بدايةً حطوا ببالكم انه استجابة الخلايا للمؤثرات يلي بتعمل injury بتختلف من خلية لأخرى

MECHANISMS OF CELL INJURY:

(1) **The cellular response to injurious stimuli depends on:**

- A. - Type of injury, Chemical,physical,ischemia,infection....
- B. - Duration of injury,
- C. Severity of Injury

هدول العوامل يلي بتعتمد عليها
استجابة الخلية للمؤثرات

- ❖ Low doses of toxins or a short duration of ischemia may lead to reversible injury.
- ❖ Exposure to larger toxin doses, even in short intervals may result in irreversible injury.
- ❖ Slow ischemic injury as in atherosclerosis of renal arteries will not result in renal infarct formation , while sudden thrombotic occlusion of renal arteries leads to infarction .

* حسب العوامل السابقة بنقدر نتوقع اذا رح تكون الاصابة **reversible** او **irreversible** يعني مثلا **low doses of toxins** ما رح يكون تأثيرها قوي وما بتتعالج ونفس الحكي على **short duration of ischemia** هذول كلهم بعملوا **reversible injury**

* في نقطة ثانية بيحكي انه اذا تعرضت لجرعة عالية من **toxins** هاد الاشني رح يعمل **irreversible injury** حتى لو تعرضت لفترة قصيرة

تعرض الخلية لجرعة قليلة من السموم قد ينتج **reversible injury**
لكن تعرض لجرعات كبيرة حتى لو على مدى قصير قد ينتج **irreversible injury**

* في نقطة الاخيرة بتحكي انه ال **atherosclerosis** بال **renal arteries** مش رح تعمل **infraction** ليش؟ لانه لسا في مجرى الدم ما سكر وبالتالي الاصابة رح تكون **reversible** اما في حالة **thrombotic occlusion** هاي رح تكون جد خطيرة لانه الدم انقطع بشكل كامل

Atherosclerosis: build up of fats in artery wall, decreasing its diameter and decreasing blood flow (slow ischemic injury)

Thrombotic occlusion : complete blockages of a vessel ,preventing blood flow

(2) The consequences of an injurious stimulus

بما أنه الاستجابة تتكون مختلفه اذا اكيد
النتائج رح تكون كمان مختلفة وتعتمد على عوامل **depend on:**

- 1 ❖ Type of the injured cell Brain cell,cardiac myocytes,skeletal fibers...
اصابة الخلايا العصبية مش زي اصابة العضلات مثلا مثلا
 - 2 ❖ Nutritional status (or hormonal) of the injured cell
كلنا بنعرف انه الكبد بعمل على تخزين جلوكوز على شكل **glycogen** لهيك اذا صار عنا نقص بالتروية الدموية للكبد رح يقدر يستخدم ال **glycogen** المخزن ، ولكن خلايا الدماغ عكسه تماما ما بتخزن **glucose** بمعنى أي انقطاع بالدم رح يتوقف انتاج طاقة وبالتالي تموت الخلايا
 - 3 ❖ Adaptability of the injured cell
قدرة النسيج على عمل **adaptation** يلي اخدناهم (**atrophy,hypertrophy,hyperplasia,metaplasia**)
 - 4 ❖ Genetic makeup of the injured cell. سيتم شرحها بالأسفل
- ❑ The same injury has vastly different outcomes depending on the cell type ; **striated skeletal muscle in the leg withstand complete ischemia for 2 to 3 hours** without necrosis , whereas, liver cell **after 2 hours** , cardiac muscle dies **20 to 30 minutes** after coronary occlusion, neuron dies **after 3-5 minutes**.

هذه الفقرة تابعه للنقطه الأولى

وفي هذه الفقرة بوضح النا كيف أنه اختلاف نوع الخلية يؤدي إلى اختلاف النتائج بحيث أن هناك من الخلايا لا يتحمل غياب الأوكسجين عنه لدقائق معدودة مثل الخلايا العصبية ومنهم من يتحمل بضعة ساعات من غياب الأوكسجين مثل خلايا العضلات

□ The nutritional (or hormonal) status هذه الفقرة تابعة للنقطة الثانية
تم شرحها سابقاً
can also be important; a glycogen filled liver cell
will tolerate ischemia much better than one that has
just burnt its last glucose molecule, like brain cells .

□ Genetically determined diversity in metabolic pathways
:-

For instance, when exposed to the same dose of a toxin,
individuals who inherit variants in genes encoding
cytochrome P-450 may catabolize the toxin at different
rates, leading to different outcomes . (e.g., carcinogenic
effect of smoking).

هذه الفقرة تابعة للنقطة الرابعة
سيتم شرحها بالأسفل



Cytochrome p-450 main function:
Detoxification and cellular metabolism (cholesterol)
Higher activity = better toxin removal

شرح النقطة الرابعة

خلينا نحكي يلا عن **genetic makeup of injured cell** احنا كبشر بنختلف عن بعضنا على المستوى الجيني وبالتالي استجابتنا للإصابة تختلف اعتمادا على الجينات التي نتميز بها وهنا المثال على **cytochrome p-450** هاد الة دور في **metabolism of toxins** ، وهذا ال إنزيم له اختلافات جينية بين الأفراد **polymorphysim** وبالتالي سوف يكون هناك اختلاف في **toxins metabolism rate** بين الأفراد مهم نعرف انه **cytochrome p-450** موجود بشكل رئيسي في **liver** ومهم نعرف انه هاد الانزيم اصلا عبارة عن **microsomal enzyme** يعني موجود بال **microsomes of ER in the liver**

طب شو ممكن تعمل هاي المجموعة من الانزيمات ؟
* مسؤولة عن **detoxification of drugs & metabolism of toxins**
* مسؤولة عن **production of many material such as cholesterol & hormones**

وجب تنويه عنا أدوية بتعمل **inhibiton** او **activation** لهاذ الأنزيم

Poisons in cigarettes smoke can weaken the body's immune system, making it harder to kill cancer cells

وبالتالي الاختلاف بمعدل ال **metabolism** لل **toxins** الموجودة بالدخان بتخلي احتمال حدوث سرطان مختلفة من شخص لآخر وايضا هاد بعتمد على انزيم **cytochrome p-450**

Cell injury results from functional & biochemical abnormalities in one or more of five essential cellular components .

The most important targets of injurious stimuli are the:

هدول المواقع الخمسة أي مشكلة بتصير فيهم او اي خلل في الوظيفة تبعتهم او تركيبهم
بعمل عندي cell injury

1. **Mitochondria** the sites of ATP generation,
2. **Cell membranes** which maintain the ionic & homeostasis of the cell.
3. **Protein synthesis**
4. **Cytoskeleton**
5. **Genetic apparatus of the cell. Nucleus**

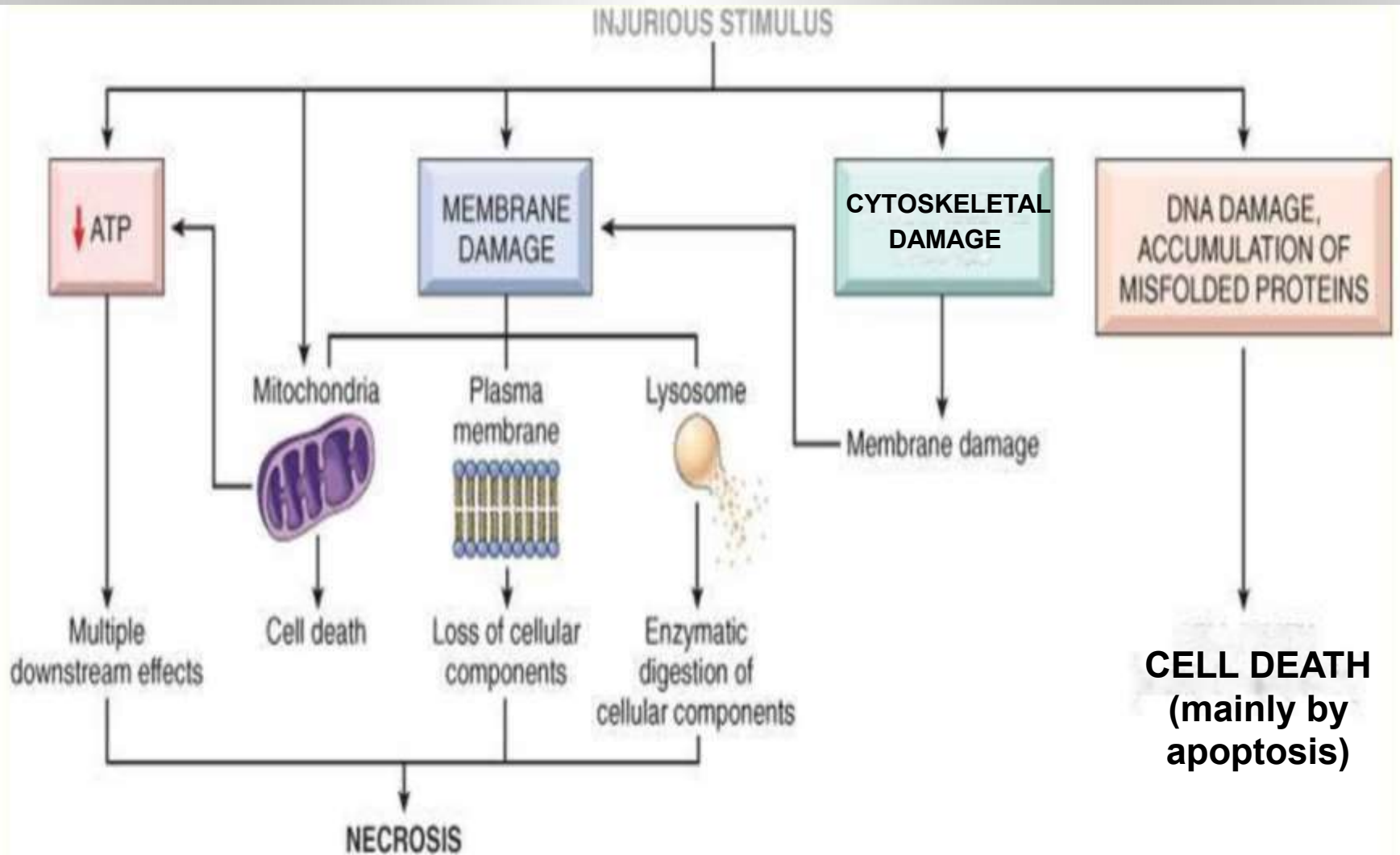
1) الميتوكوندريا ممكن تتأثر
بنقص الاكسجين // زيادة نسبة الكالسيوم في سيتوسول // تعرضها لل **free radicals** ويلى هما
oh- و **H2O2** // تعرض للاشعاع
يوجد شرح بالتفصيل بالاسلايدات القادمة

2) الغشاء اله دور في الحفاظ على **ion pump** (يعمل على المحافظة على الاتزان الاسموزي
والأيوني) بالتالي اي تغير على غشاء يؤدي لتغيرات كبيرة

4) هو عبارة عن بروتينات الها دور في **cell junction** والحفاظ على شكل خلية وحجمها

3+4) أي خلل بال **DNA** يؤدي الى خلل بتكوين البروتينات وهاد يؤدي الى **cell apoptosis**

F 76: Sites of damage in cell injury



• Damage to Mitochondria

- ❖ Normally: mitochondria are the cell's mini factories that produce a life —sustaining energy in the form of ATP.
- ❖ Mitochondria can be damaged by :
 - * Decreased O₂ i.e. **hypoxia** (commonest type is **ischemic hypoxia**)
تتذكروا لما اخدنا انه ال oxygen is the last electrons acceptor بالتالي انقطاعه يعني رح يعمل مشكلة بانتاج طاقه
 - * Increased **cytosolic Ca²⁺**
 - * **ROS** : (Reactive Oxygen Species) Free radicals.
 - * Radiation . يلي هما H⁺ و OH⁻ و H₂O₂

❖ **The major consequences of mitochondria damage**

1-Failure of oxidative phosphorylation leads to progressive depletion of ATP, leading to cell necrosis .

2- Abnormal oxidative phosphorylation also leads to formation of reactive oxygen species (ROS) , which have a harmful effects on the cell.

3-formation of a high-conductive channel in the mitochondrial membrane, called “mitochondrial permeability transition pore”

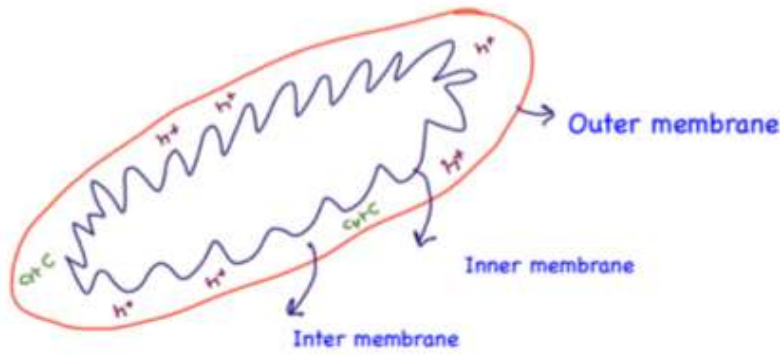
(1) ينتج عن تضرر الميتوكوندريا خلل في عملية إنتاج الطاقة بسبب عدم حدوث **oxidative phosphorylation** (اذا متذكرين هاي الخطوة الاخيرة من انتاج الطاقة وبدها اكسجين) لهيك رح يتم استهلاك طاقة يلي بالخلية لحد ما تموت وهاي اهم نتيجته لل **damage** يلي بصير بالميتوكوندريا

(2) اذا صار خلل ب **oxidative phosphorylation** رح يؤدي الى انتاج **reactive oxygen species** ويلي بتعتبر جدا مضره للخلية

(3) ممكن يصير عندي ثقب في **mitochondrial membrane** وبالتالي رح تتغير نفاذية الغشاء

- **Opening of the high-conductance channel** in the mitochondria leads to two major consequences :
 - (I) **loss of mitochondrial membrane potential & pH changes resulting in failure of oxidative phosphorylation and progressive depletion of ATP & cell death by necrosis .**
 - (II) **leakage of cytochrome C protein_ into the cytosol_ activate the apoptotic pathways (BAX & BAK), resulting in cell death by apoptosis.**

شرح السلايد سيكون في الاسفل لكن يجب تنويه تم أخذ الشرح من تفريغ دفعه السابقة (وريد)



الموضوع بدنا نربطه شوي بالبيوكيمستري ،، احنا بنتذكر انه بالخطوة الاخيرة من انتاج الطاقة بنعمل oxidative phosphorylation يلي بعتمد بشكل اساسي على تركيز ال H+ في ال inter membrane of mitochondria عشان هيك يا سيدي اذا عندي channel في ال mitochondrial membrane هذا الاشني رح يخرب فوراً عملية ال oxidative phosphorylation .. و رح يغير من نفاذية الغشاء فرح تدخل الايونات و تطلع على كيفها فحيتغير ال membrane potential ،، و أكيد رح تتغير ال ph لانه تركيز ال H+ حيتغير ، و هذا كله بصير من خلال تأثير قوة اسمها Mitochondrial permeability transitinal force

و اكيد رح يصير عندي depletion لل ATP و أخيراً حتموت الخلية ،،، وانتبه انه هون حتموت بسبب ال necrosis

شغلة ثانية ممكن تصير و هو انه ال cytochrome c يلي موجود في ال intermembrane space رح يطلع لل cytosol .. و رح يعمل ال activation ل two proteins يلي هم BAX + BAK .. يلي رح يعملولي apoptosis

الدكتورة دخلت شوي بال apoptosis فبدي اكتب يلي حكته ،، لكن هذا كل حينعاد لقدام

هسة اكو عنا عائلة اسمها BCL-2 بتعمل regulate apoptosis وهاي العائلة مكونة من antiapoptotic و proapoptotic ال proapoptotic يلي هم BAX و BAK يلي بحفزولنا خروج ال cytochromeC من ال mitochondria يلي بحفز بروتين اسمه caspase وهو اهم بروتين في عملية ال apoptosis .. وبصير عندي apoptosis ..

و على العكس تماماً ال antiapoptotic حتمنع ال apoptosis و يلي سيكون اشني ضار جداً في حالة الخلايا السرطانية لانه رح تضل تنقسم و ما يصير فيها apoptosis

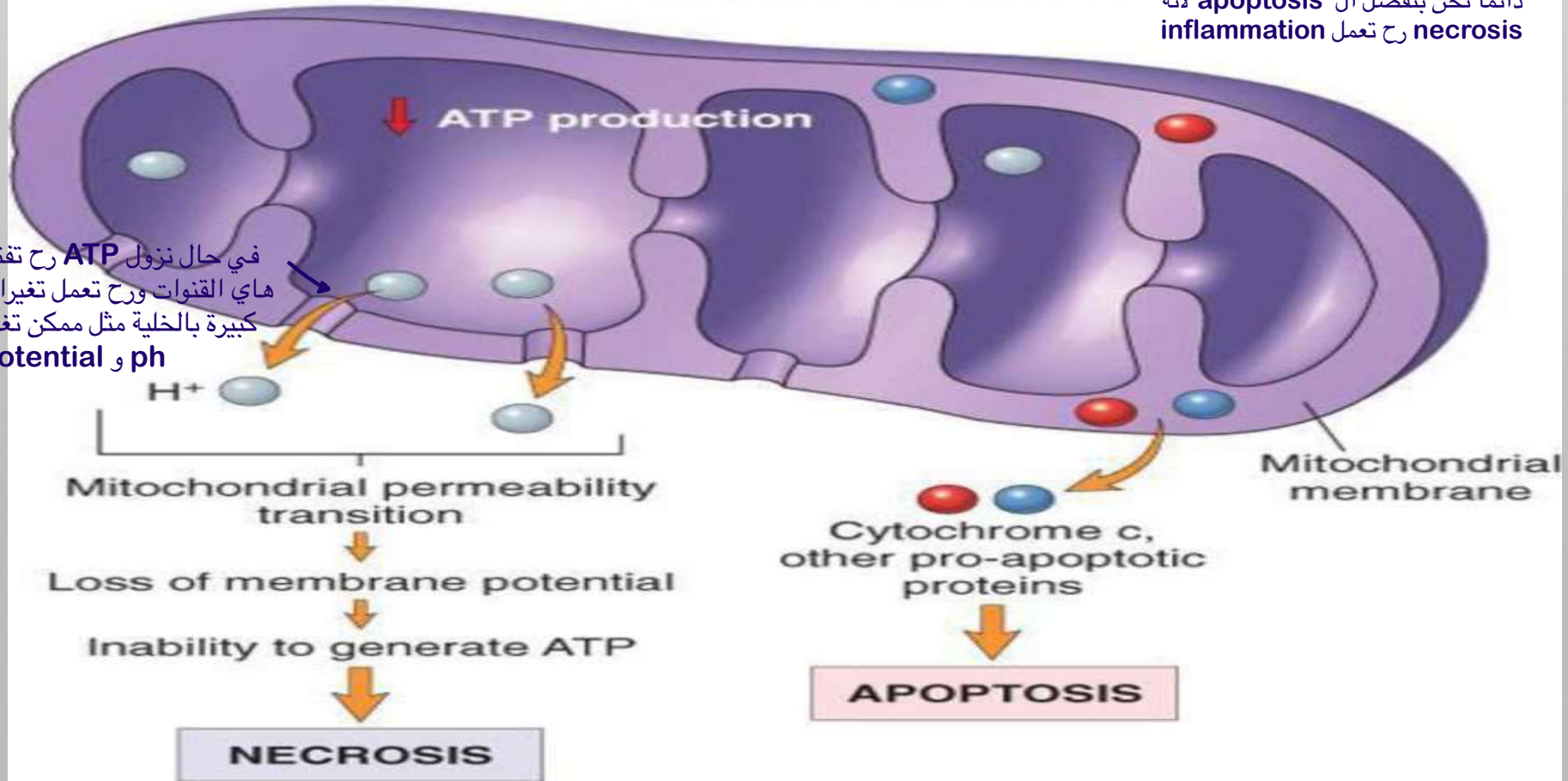
Consequences of mitochondrial dysfunction, culminating in cell death by (necrosis or apoptosis.)

← بصيروا في حالة mitochondrial dysfunction

Increased cytosolic Ca^{2+} , reactive oxygen species (oxidative stress), lipid peroxidation

Mitochondrial injury or dysfunction

دائما نحن بنفضل ال apoptosis لانه
necrosis رح تعمل inflammation



في حال نزول ATP رح تفتح هاي القنوات ورح تعمل تغيرات كبيرة بالخلية مثل ممكن تغير potential و ph

- **Depletion of ATP**

ATP, the energy store of cells, is produced mainly by:
(1) in the presence of **oxygen**, through the oxidative phosphorylation of adenosine diphosphate (ADP) .

(2) **in the absence** of oxygen (anoxia), by using glucose derived from the circulation or from the hydrolysis of intracellular glycogen (**anaerobic glycolysis**) .

The compensatory increase in anaerobic glycolysis in an attempt to maintain the cell's energy sources , leads to :

- (1) intracellular glycogen depletion
- (2) lactic acid accumulation, leading to
- (3) decrease intracellular pH (acidosis) &
- (4) Decrease activity of many cellular enzymes .

هسة احنا بنعرف انه في طريقتين لإنتاج الطاقة هم anaerobic respiration و aerobic respiration
و أكيد اذا صار خلل بال mitochondria رح نعتمد بزيادة شوي على ال anaerobic respiration ..
بس هذا بترتب عليه نتائج سلبية لانه رح يزيد عندي ال lactic acid و تراكمه رح يعمل ال acidosis و
نتيجة لل acidosis رح تتوقف معه الانزيمات عن العمل ، و اخيرا مع الوقت رح يخلص ال glycogen
بالجسم

و بدك تعرف انه ال anaerobic glycolysis بنعتبرها compensatory mechanism .. والدكتورة حكت رح
تجيب سؤال عنها بالامتحان

نفس الشرح من دفعه وريد

Depletion of ATP to **less than (5% to 10%)** of normal levels, has widespread effects on many critical cellular systems .

1- Activity of the **energy-dependent plasma membrane transport is impaired**: sodium pump is reduced, resulting in intracellular accumulation of **sodium & efflux of potassium**, with net iso-osmotic gain of water, causing (**cellular swelling**) & **ER dilation**) .

Ultimately, there is **irreversible damage to mitochondrial & lysosomal membranes**, & the cell undergo necrosis.

نقصان ال **ATP** بنسبة **5 - 10 %** عن مستواه الطبيعي داخل الخلية كفيل باحداث اضرار كبيرة على الخلية وعلى وظائفها الأساسية

زي ما اخدنا قبل مضخة الصوديوم - بوتاسيوم تحتاج طاقة لكي تعمل وتحافظ على جهد الخلية و نسبة الماء بداخلها ، عندما تقل الطاقة عن مستوياتها الطبيعية داخل الخلية سوف يحدث خلل في آلية عمل المضخة وبالتالي خلل في توزيع الايونات سوف ينتج عنه تجمع الصوديوم والماء داخل الخلية ويكبر حجمها وتنتفخ وكذلك ال **Rough endoplasmic reticulum** سيكبر حجمها

في النهاية تراكم الصوديوم والماء داخل الخلية رح ينتج عنه موت الخلية بسبب الضرر الذي سوف يحدث على غشاء الميتوكوندريا و **lysosomes**

وهيك رح يقل انتاج البروتين وبالتالي ال lipoprotein رح يقل برضه ،، يعني ال lipids رح تزيد بالخلية ..
لانه انا المفروض يكون ال lipids موجودة عشكل lipoprotein ..
وهيك رح يصير عندي fatty change

2- Prolonged depletion of ATP causes **detachment** of ribosomes from the RER & dissociation of polysomes into monosomes, with a consequent **reduction in protein synthesis** & lipoprotein production leads to **fatty change** .

بدك تعرف انه نقص ال ATP على المدى البعيد رح يعمل detachment لل ribosomes من ال RER و رح يعمل dissociation لل polysomes الى monosomes ..

هسة انت ممكن تسألني شو الفرق بين ال polysome و ال monosome ؟

بقلك انه الاول عبارة عن RNA strand attached to multiple ribosomes

اما الثاني عبارة عن RNA strand attached to single ribosome

- **Increased cytosolic Ca²⁺ activates number of enzymes**, with potentially damaging cellular effects, including :
 1. **Phospholipases**, cause membrane damage, لانه ال cell membrane بتكون من phospholipids
 2. **Endonucleases** fragmenting the DNA & chromatin material,
 3. **ATPases**, accelerating ATP depletion, &
 4. **Proteases** which break down of both membrane & cytoskeletal protein .
- Increased cytosolic Ca²⁺ levels also result in the **induction of apoptosis** by: انتبه انه ال Ca²⁺ ممكن يعمل necrosis او apoptosis
 - (a) **Direct activation of caspases**
 - (b) **By increase mitochondrial permeability.** حكينا عنها

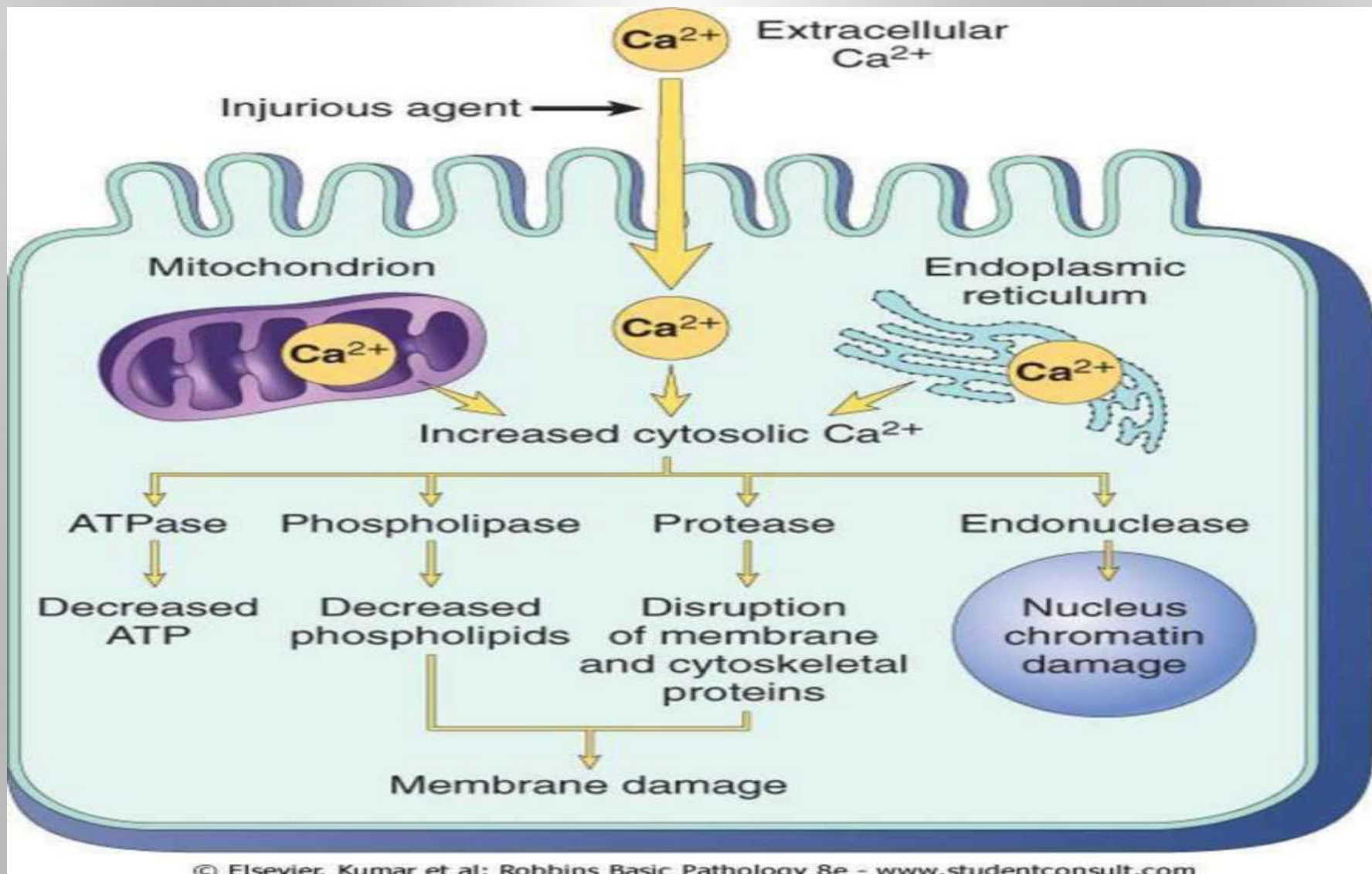
Caspases are a family of protease enzymes playing essential role in programmed cell death

زيادة الكالسيوم داخل الخلية يؤثر سلبا على الميتوكوندريا و الخلية ككل بحيث أنه ينتج عنه تنشيط الانزيمات المذكورة في الأعلى و المسؤولة عن تحطيم مكونات المختلفة بالإضافة ان تنشيط هذه الانزيمات ينتج عنه زيادة الكالسيوم الذي يؤدي لتحفيز موت الخلية عن طريق apoptosis من خلال

Activation of caspases which are a family of protease enzymes playing essential role in programmed cell death

Increase in mitochondrial permeability

Sources & consequences of increased cytosolic calcium in cell injury.



من خطوات تصنيع طاقه داخل الخلية هي اختزال O2 الى ماء ، خلال هذه عملية رح يتكون عنا free radicals يلي رح يتم التخلص منها بشكل طبيعي داخل خلية بالية رح نأخذها بعدين

• Accumulation of Oxygen- Derived Free Radicals (FR) (Oxidative Stress)

❑ FR are chemical species with a single unpaired electron in it's outer orbital .

تعريف FR

❑ Cells generate energy by reducing molecular oxygen to water , during this process small amounts of partially reduced reactive oxygen forms are produced as a byproducts of mitochondrial respiration during the reduction-oxidation reaction , these are called reactive oxygen species (ROS) or free radicals .

بالوضع طبيعي يتم انتاج طاقه عن طريق اختزال O2 الى الماء

شرح
بالاشغال

❑ FR chemical states are extremely unstable, & readily react with organic or inorganic chemicals; they strongly attack & degrade nucleic acids & membrane molecules.

❑ Normally, ROS which are produced in cells during mitochondrial respiration & energy generation, they are degraded & removed by cellular defense systems.

بالوضع طبيعي رح تنشال مواد هاي عن طريق الطريقة هاي

شرح المضلل بالاخضر : ممكن يصير عندي partial reduction لل O2 وبالتالي رح تنتج منتجات ثانية غير الماء وهاي المواد بتكون سامة وتعتبر byproducts ويتم إنتاجها بشكل طبيعي بكميات قليلة لكن بالحالة المش طبيعيه رح تزيد

هذه الطريقة الأولى لتكون FR

Generation of FR occurs through :

(1) The reduction-oxidation (redox) reactions that occur during normal mitochondrial metabolism

Normally during respiration, O_2 is reduced in mitochondria by the addition of four electrons of H to generate water. In the process, small amounts of toxic intermediate species are generated by partial reduction of oxygen ; these ROS include: Superoxide($O_2^{\bullet-}$) + Hydrogen peroxide (H_2O_2) + (Hydroxyl radical OH)
 ← جدًا خطير

(2) The absorption of radiant energy (e.g., X -rays ultraviolet light). Ionizing radiation can hydrolyze water into hydroxyl (OH^\sim) & hydrogen (H^+) FR.

ممکن تتشكل من خلال تعرض الخلية للأشعة وامتصاصها لها ، ويلى ممكن ينتج عنها تفكك الماء الى بروتين و OH

الإشعاع ممكن يعمل hydrolysis للماء ويحواله الى H^+ و OH^-

► بصير عن طريق Cytochrome p-450

ال **metabolism** للمواد الكيميائية الخارجية ممكن تتحول الى **FR**

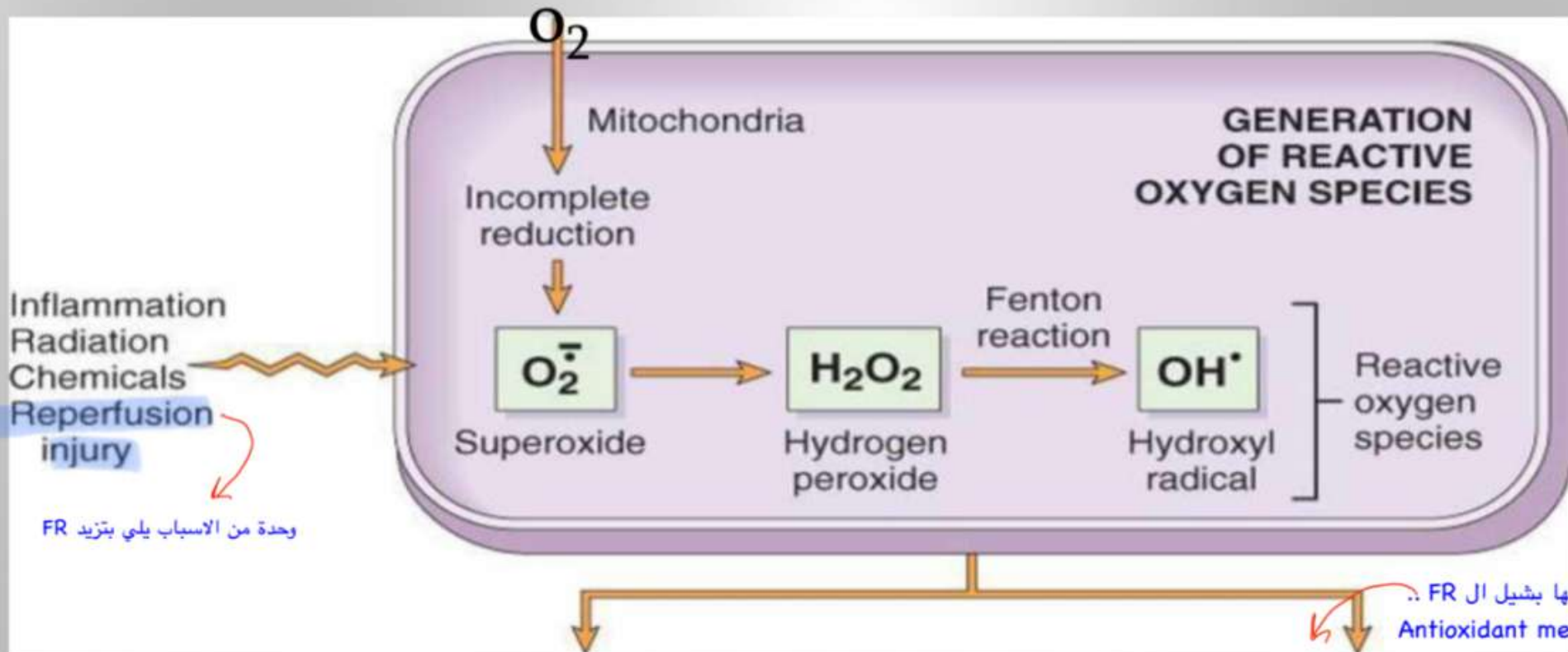
(3) The metabolism of exogenous chemicals (e.g., CCL4 into toxic FR CCL3) . **CCL4 metabolism results in the formation of CCL3 which is a free radical**

(4) Inflammation, because FR are produced by leukocytes (WBC) that infiltrate tissues. **ال WBC بتفرز FR في حالات inflammation**

(5) Nitric oxide (NO), normally synthesized by many cell types e.g., endothelial cells of blood vessels .

ال nitric oxide هو عبارة عن vasodilation وهو اصلا FR وبتنفرز بشكل طبيعي

F 85 : The role of reactive oxygen species (ROS) in cell injury.



PATHOLOGIC EFFECTS OF ROS: CELL INJURY AND DEATH

ROS react with:

- Fatty acids → oxidation → generation of lipid peroxides → disruption of plasma membrane, organelles
- Proteins → oxidation → loss of enzymatic activity, abnormal folding
- DNA → oxidation → mutations, breaks

السلايد القادم

REMOVAL OF FREE RADICALS

Antioxidant mechanisms:

- 1 SOD (in mitochondria) converts O₂ → H₂O₂
- 2 Glutathione peroxidase (in mitochondria) converts OH[·] → H₂O₂
- 3 Catalase (in peroxisomes) converts H₂O₂ → H₂O + O₂

الدكتورة زادت vit E و vit C و vit A

Antioxidant

FR cause cell injury by three reactions:

1. Lipid peroxidation of membranes : Causing injury to cell membrane .

سلسلة من التفاعلات تبدأ بإضافة ال oxygen radical و بنتج Damage of polyunsaturated fatty acids



2. Cross-linking of proteins : FR promote sulfhydryl mediated protein cross-linking causing defective protein synthesis ,or loss of enzymatic activity .

ال FR يكون روابط بين ال proteins عن طريق sulfhydryl bonds

1

2

3. DNA fragmentation:

FR reactions with thymine in nuclear & mitochondrial DNA produce single-strand breaks.

Such DNA damage has been implicated in both cell killing & the malignant (cancer) transformation of cells.

ال FR ممكن يرتبط ال thymine يلي هي nitrogen base ،، ولما ترتبط حتعمل على تكسير الروابط الهيدروجينية بين ال two strands ،، وهذا الاشئ يا بعمل سرطان يا بموت الخلية

1) Lipid peroxidation of membranes is a chain reaction initiated by addition of oxygen radical, resulting in the damage of polyunsaturated fatty acids and consequently, causing damage to cell membrane.

2) Free radicals promote the formation of bonds between different proteins (cross linking) which is mediated by sulfhydryl bonds. This binding leads to loss of enzymatic activity.

3) Free radicals react with the nitrogenous base thymine found in DNA of both mitochondria & nucleus, leading to break the DNA into single strands. The DNA breaking may lead either to cell killing or to transformation of cells with damaged DNA into cancer cells.

هسا نحن فوق حكيينا الميتوكوندريا ، هسا خليينا نكمل حكي عن باقي المواقع يلي رح تكون هدف
injurious agent

- Defects in Membrane Permeability

- Membrane damage is a constant feature of most forms of cell injury i. e. necrosis (except apoptosis).

كل انواع cell injury برافقهم membrane damage الا apoptosis

- Damage to DNA & Proteins

- Cells have mechanisms that repair DNA_damage, but if this damage is irreparable, the cell initiates its suicide program by apoptosis, through (P53)gene ^{رح ناخذنه بعدئذ}

الخلية بتقدر تعمل repairing لل cell damage لكن اذا كان irreparable damage وقتها رح تموت الخلية نفسها

Subcellular Responses to Injury

Are distinctive alterations involving only subcellular organelles.

(I) Autophagy: Autophagy is lysosomal digestion of the cell's own components; it is a survival mechanism in times of nutrient deprivation, the starved cell lives by eating its own contents.

▪ Autophagy is opposite to Hetrophagy, in autophagy, ① intracellular organelles & ② portions of cytosol are first , sequestered from the cytoplasm in an autophagic vacuole formed from of the rough endoplasmic reticulum (RER) then the vacuole fuses with lysosomes to form an autophagolysosome , then the cellular components are digested by lysosomal enzymes cell ingestion of substances .

- Autophagy may also signal...cell death by apoptosis a way of telling a stressed or starved cell that it can no longer cope by living on its own organelles.

(2)Heterophagy :

- Refers to ingestion of particles from outside the cell .
Example : carbon particles inhaled from the atmosphere, or inoculated pigment in tattoos can be phagocytosed by (Heterophagy) they may persist in phagolysosomes of macrophages for decades or more.

الشرح بالأسفل

Autophagy, through internalization of cellular compartments inside RER vacuoles, then, this vacuole fuses with lysosomes which contain degradative enzymes. The (lysosome + vacuole) are together called "autophagolysosome"

Continuous autophagocytosis act as a signal for cell death because the starved cell can't keep eating itself.

Heterophagy is another process through which the cell can get nutrition, it differs from autophagoy because in heterophagy, the cell gets nutrients from the outside, not from its own components.

Examples:

1) the lung tissue ingests carbon particles inhaled from the atmosphere

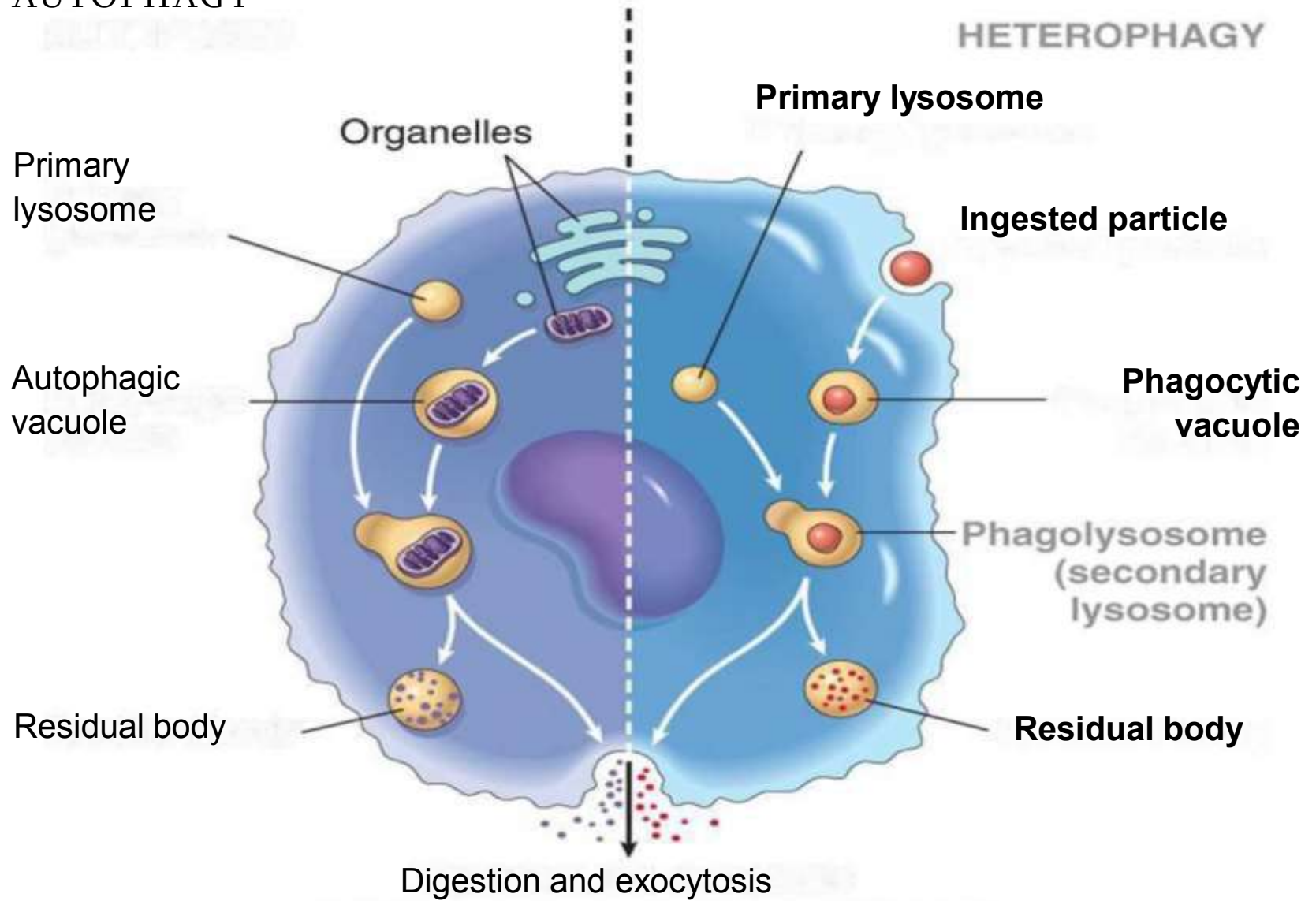
2) tattoos pigments which are ingested into the macrophages of the skin, these can stay in macrophages for many years.

هسة ال autophagy هي عبارة عن عملية طبيعية ، من خلالها الخلية بتصير توكل بحالها ، وتصير هاي العملية بحالة ال starvation و ال atrophy ، ويتم العملية عن طريق حبس ال organelles في vacuoles هاي ال vacuoles هي عبارة عن جزء من ال RER ، ، المهم ، ، هاي ال vacuoles بتنمچ مع ال lysosomes لتكون autophagolysosome .. وهيك بتكون الخلية تغذت على عضو من عضياتها ، و عملية ال autophagy هي مؤشر لموت الخلية ، ، لانه بالنهاية الخلية ما بتقدر تضل توكل بعضياتها ، ،

هاي العملية بتختلف عن ال hetrophagy يلي هي عبارة عن تغذية الخلية على اشياء من برى الخلية،، زي ال carbon particals و tattose pigments

AUTOPHAGY

HETEROPHAGY



<g) Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Figure 79 : Autophagy & Heterophagy

(II) Induction (Hypertrophy) of Smooth Endoplasmic Reticulum (SER) :

The SER is involved in the metabolism of various chemicals, & cells exposed to these chemicals show hypertrophy of the ER as an adaptive response that may have important functional consequences.

- ❑ For example, **barbiturates** are metabolized in the liver by the cytochrome P-450 mixed-function oxidase system found in the SER.
- ❑ Prolonged use of barbiturates leads to a state of tolerance, with decrease in the effects of the drug & the need to use increase doses.
- ❑ This adaptation is due to hypertrophy of the SER of the hepatocytes & increase P-450 enzymatic activity.

شرح السلايد بالاسفل من تفريغ دفعة وريد

السلامة هذا برعاية دكتور اشرف تاع الفارما،،

هسة يا سيدي العزيز لازم تعرف انه ال SER الها دور مهم بال metabolism لانه فيها انزيمات معينة زي ال Cyt p 450 فخلاصة يلي بدك تعرفه انه لما تزيد عمليات ال metabolism و يزيد الشغل على ال SER رح يصير فيها hypertrophy وهذا الاشني اخذناه بأول محاضرة اذا ناسي ،،

لكن الاشني يلي بدك تعرفه كمان انه كيف ممكن يصير زيادة بال metabolism احنا اخذنا انه في ادوية بتعمل induction للانزيمات ،، زي مثلا ال barbiturate يلي بصيرله metabolism عن طريق Cyt p 450 oxidases ، هذا الدواء بعمل تحفيز لهذا الانزيم فرح يزيد عمل الانزيم وبالتالي ال barbiturate رح يخلص من الدم بسرعة فانا رح ارجع اخذ barbiturate كمان مرة و تتكرر نفس القصة و هذا هو ال tolerance ،،

❑ Although P-450-mediated modification is often thought of as detoxification , many compounds are rendered more injurious by this process .

for example, carbon tetrachloride (CCL4) which is converted in the liver to toxic free radical CCL3 causes membrane phospholipid peroxidation with rapid breakdown of ER . Within 2 hours, there is swelling of the SER & dissociation of ribosomes from it followed by fatty change & cell death.

هذا الكلام انحكى من قبل ،، انه ال Cyt p450 ممكن ينتجلي مواد سامة زي ال CCL3 يلي
هو عبارة عن FR واحنا عرفنا شو ممكن يعمل ال FR بالخلية

(III) Mitochondrial Alterations :

- Mitochondrial dysfunction plays an important role in acute cell injury & death.
- In some nonlethal pathologic conditions, however, there may be alterations in the number, size, shape, & presumably function of mitochondria.
- In cellular hypertrophy, there is an increase in the number of mitochondria in cells ; conversely, mitochondria decreased in number during cellular atrophy(probably via autophagy).
- Mitochondria may assume extremely large & abnormal shapes (megamitochondria), as seen in hepatocytes in alcoholic liver disease & in nutritional deficiencies.
- In NASH, megamitochondria (giant mitochondria) are most frequently observed within hepatocytes with microvesicular steatosis as round or needle-shaped eosinophilic intracytoplasmic inclusions.
- NASH(Non-Alcoholic steatohepatitis)

هون بنحكي عن التغيرات يلي بتصير بالميتوكونديا ، يلي رح يزيد عددها بحالة ال hypertrophy ورح يقل عددها بحالة ال atrophy عن طريق ال autophagy

و في عنا اشي اسمه megamitochondria يلي هي زيادة بحجم الميتوكونريا مع تغير شكلها وبتصير عند المرضى يلي بعانوا من alcoholic liver disease و مرضى نقص التغذية



طَيُورَ الْجَنَّةِ أَحْيَاءٌ



عِنْدَ رَبِّهِمْ يَمْرُحُونَ