

Metabolické změny v buňce při anoxii a ischemii

Anoxie je stav, kdy tkáň nemá dostatečný přísun kyslíku. Ischemie je stav, kdy do tkáně proudí malé množství krve, případně se nedokrvuje vůbec. Ischemie i anoxie souvisí s nedostatečnou dodávkou kyslíku tkáním. Ischemické poruchy patří mezi **nejčastější příčiny smrti** (ICHs, CMP). Snížený přísun kyslíku vede v mitochondriích k poruše oxidativní fosforylace a ke ztrátě tvorby ATP.

Metabolické změny

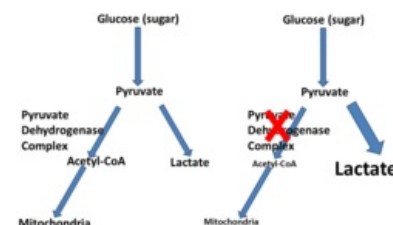
Při hypoxii dochází k přechodu zisku energie degradací glykogenu a anaerobní glykolýzou. Dochází k přeměně pyruvátu na laktát. Hromadění laktátu podmiňuje **pokles pH** a dochází k rozvoji acidózy.

Anaerobní glykolýza má mnohem nižší energetický výtěžek než aerobní, čímž dojde k **úbytku ATP** (nedostatek energie pro buňky). Buňka je schopna adenylátkinázou vytvářet ATP ze **dvou molekul ADP**. Jako vedlejší produkt vzniká AMP, který je odbouráván na **hypoxantin**. Některé buňky (srdeční, nervové) nejsou schopny dále hypoxantin metabolizovat a hromadí se v nich.

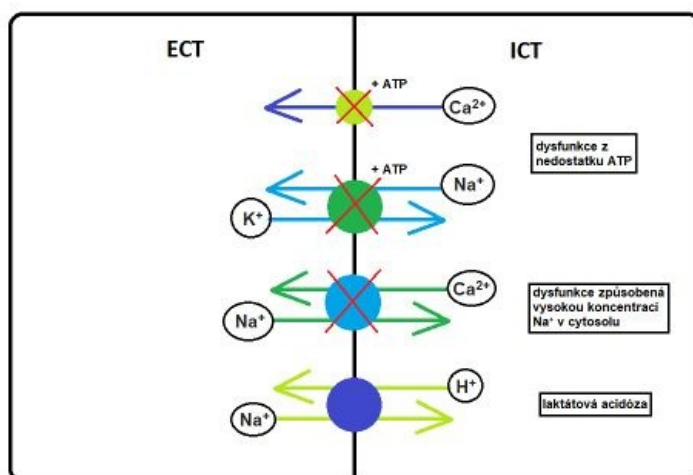
$ADP + ADP \rightarrow ATP + AMP$

Iontový rozvrat

Nedostatek ATP znemožňuje správnou funkci Na^+/K^+ -ATPázy. Dochází tak k iontovému rozvratu. Draslík vystupuje ven z buňky stále otevřenými kanály (*leak channels*). Sodík se na buněčné membráně směňuje za protony, čímž dojde ke zvýšení jeho koncentrace intracelulárně (s tím i vody). To je příčinou vzniku **intracelulárního edému** a **snížení pH** extracelulárně.



Přeměna pyruvátu za aerobních a anaerobních podmínek



Zvýšení intracelulárního kalcia

Za normálních okolností se na udržování koncentrace vápníku podílí kalciová ATPázová pumpa, která udržuje velmi **nízkou koncentraci Ca^{2+} intracelulárně** (0,1 μ mol) a relativně vysokou koncentraci Ca^{2+} extracelulárně (2,5 mmol).

Intracelulární koncentrace vápníku nad 1 μ mol způsobí vznik signálu. Kalcium může přecházet do cytosolu z vnějšího prostředí (ligandem aktivované Ca^{2+} kanály, napětím řízené Ca^{2+} kanály) nebo ze zásob v endoplazmatickém retikulu (PI3 receptor/kanál, ryanodinový receptor/kanál).

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Kalcium.*

Fyziologická funkce vápníku

Udržení nízké koncentrace Ca^{2+} v buňce je nesmírně důležité, jelikož vápník působí jako **druhý posel** v mnoha důležitých biochemických procesech.

Aktivace řady enzymů:

- fosfolipázy (poškození membránových fosfolipidů);
- Ca/kalmodulin-dependentní proteinkinázy;

- endonukleázy (fragmentace DNA);
- endoteliální a neuronální NO-syntázy (eNOS, nNOS);
- některé fosfatázy;
- kalpains (Ca-aktivované non-lysozomální proteázy).

Podílí se také na svalové kontrakci, uvolnění hormonů a neurotransmiterů, regulaci genové exprese, skladbě cytoskeletu a na procesech v mitochondriích (regulace respirace, indukce MPT).

Poškození mitochondrií

Transport vápníku do mitochondrií je zajišťováno **Ca²⁺ uniporterem**. Dochází k facilitované difuzi díky protonové pumpě a rozdílnému náboji na membráně. Uvnitř mitochondrií stimuluje mitochondriální enzymy (pyruvátdehydrogenáza, isocitrátdehydrogenáza a 2-oxoglutarátdehydrogenáza).

Mitochondrie napomáhá buňce sekvestrovat nadbytečné množství cytoplazmatického kalcia. Vlivem hypoxie dojde k překročení prahové intramitochondriální koncentrace Ca²⁺, což vede k **otevření tzv. MPT**.

MPT (*mitochondrial permeability transition pore*)

Megakanál ve vnitřní mitochondriální membráně, který je propustný pro všechny molekuly menší než 1500 daltonů. Jeho otevření je **podmíněno určitým množstvím vápníku** v mitochondriální matrix. Dále ho mohou stimulovat oxidanty, depolarizace a anorganický fosfát. Inhibovat otevření MPT mohou protony, Mg²⁺, ATP, ADP a cyklosporin A.

Fyziologicky slouží MPT k výhodnému efluxu vápníku z mitochondrie (**kalciová signalizace**). Patologicky **navozuje buněčnou smrt** (apoptóza, nekróza), případně označuje staré mitochondrie pro autofagii. Otevřením MPT dojde ke kolapsu potenciálu vnitřní membrány a následnému vyrovnání protonového gradientu. Dojde k **inhibici respirace**. Následuje **zvětšení** mitochondrií, uvolnění cytochromu c do cytosolu a následná **apoptóza** buňky.

Snížené pH při ischemii chrání před vznikem MPT. Problém nastává při reperfuzi.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Reoxidační a reperfusní poškození tkáně.*