

Obecné mechanismy buněčného poškození



Článek byl označen za rozpracovaný,

od jeho poslední editace však již uplynulo více než 30 dní

Chcete-li jej upravit, pokuste se nejprve vyhledat autora v historii (https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Obecn%C3%A9_mechanismy_bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%A9ho_po%C5%A1kozen%C3%AD&action=history) a kontaktovat jej. Podívejte se také do .

Pokud vše nasvědčuje tomu, že původní autor nebude v editacích v nejbližší době pokračovat, odstraňte šablonu {{Pracuje se}} a stránku .

Stránka byla naposledy aktualizována ve středu 8. května 2019 v 21:02.

Každá buňka má daný rozsah strukturální a funkční stability, který je podmíněn geneticky kódovaným programem **diferenciace**, **specializace** a **metabolismu**, přítomností **sousedních buněk** a dostupností **metabolických substrátů**. Za normálních podmínek existuje dynamická rovnováha v pořadí metabolických dějů, při nichž je buňka schopna zvládnout fyziologické požadavky, tento stav se označuje jako normální homeostáza. Změna některého z parametrů této rovnováhy vystupňovaným stresem nebo patologickými podněty vede ke znovudosažení rovnováhy tak, že vyvolá změnu jiného parametru. Tento proces označujeme jako *adaptaci*, jejíž výsledkem je nový *rovnovážný stav*.

Mechanismy adaptace buněk

B v rovnovážném stavu → B poškozená → B adaptovaná na nový rovnovážný stav

pokud je poškození příliš velké:

B v rovnovážném stavu → B poškozená → B trvale poškozená → B zanikající

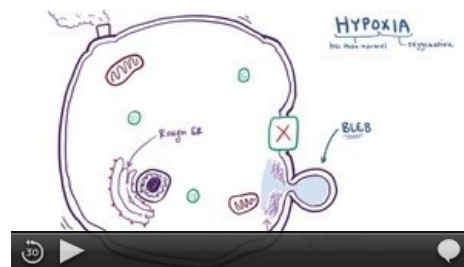
Příčiny poškození buňky

1. Snížený přísun kyslíku

Následkem sníženého přísunu kyslíku je **hypoxie** nebo **ischémie**.

Příčiny:

1. narušený arteriální přítok,
2. vážnoucí venózní odtok,
3. snížená kapacita krve pro přenos kyslíku (anémie, otrava CO, zpomalení krevního proudu při kardiálním selhání). Hypoxií je zasažena hlavně oxidativní fosforylace v mitochondriích a posléze je zablokována i anaerobní glykolýza → radikální snížení tvorby a nedostatek ATP.



vysvětlení pojmu hypoxie

2. Fyzikální příčiny

Mechanické poškození – trauma; změny teploty oběma směry (omrznutí, popálení); náhlé změny atmosférického tlaku; záření – UV, ionizační a poškození elektrickou energií

3. Chemické poškození

Zde působí řada chemických **agens**. Toxické mohou být i *léky* (ATB, cytostatika, apod.), *fyziologické látky v toxických koncentracích* – O₂, H₂O, glukóza, soli, které narušují steady state.

4. Genetické vlivy

Způsobují hlavně poruchy růstu i řadu vrozených malformací, řadíme sem i účinky virů na DNA – přímý cytopatogenní účinek nebo navození imunitní reakce proti dané buňce.

5. Imunologické reakce

Např. anafylaktická reakce na cizí proteiny či antigeny, nebo reakce na endogenní antigeny, autoimunitní choroby.

6. Nutriční nerovnováha

Nedostatek či nadměrný přísun vitamínů a stopových prvků.

Obecné biochemické mechanismy buněčného poškození

Existuje několik škodlivých činitelů, jejichž působení má za následek dobře definované biochemické změny. Buňka je citlivá především na glykolýzu, citrátový cyklus a oxidativní fosforylaci.

Nedostatek kyslíku a toxické účinky

Kritický nedostatek kyslíku se projevuje dvojitým způsobem.

- Snížená hladina kyslíku znamená především ztrátu oxidativní fosforylace ADP, a tedy sníženou tvorbu a posléze depleci ATP.
- Reperfuční poškození tvorbou ROS – reactive oxygen species, které v biologických systémech slouží jako signální molekuly pro expresi genů, ale díky jejich nestabilitě poškozují lipidy, proteiny, i nukleové kyseliny. Dochází k poškození makromolekul, protože mitochondrie nezvládnou opětovný přechod na oxidativní metabolismus a začnou tvořit radikály.

Deplece ATP

Adenosintrifosfát jako substrát pro všechny typy **ATPáz** k reakci **ATP = ADP + P + e**.

Je generován:

1. **oxidativní fosforylaci ADP** – redukcí kyslíku systémy elektronového přenosu v mitochondriích;
2. **glykolýzou** – molekuly ATP získávány za nepřítomnosti kyslíku utilizací glykogenu, glukózy a derivátů.

- Deplece pod 5-10 % vyvolá poškození kritických buněčných systémů.
- Sníží aktivitu Na^+/K^+ -ATPázy → difúze kalia z buňky a vzestup IC hladiny natria → **IC edém** – oddálení ribozomů od ER – blokace proteosyntézy.
- Poškození Ca^{2+} -ATPázy – udržuje rozdílnou koncentraci kalcia mezi buňkou a EC tekutinou.

Intracelulární hladina kalcia, kalciová homeostáza

Ca^{2+} rovnováha mezi buňkou a extracelulární tekutinou i mezi intracelulárními oddíly je udržována kalciovou ATPázou (Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPázou). Tato pumpa musí být uzpůsobena tomu, aby zvládla udržet obrovské koncentrační rozdíly. Intracelulární koncentrace Ca^{2+} v cytosolu je 0,1 μmol , kdežto extracelulárně se přibližuje až k 1,3 milimolu. Zvýšená koncentrace IC kalcia je *vysoce toxická!* Zvýšení IC hladiny vede k **ischémii** nebo **toxickému poškození** přičemž *kalcium* se do IC prostředí dostává z **EC prostředí** nebo z **kompartmentů** (např. únik z mitochondrií a z ER do cytoplazmy).

- **Patogeneze:** zvyšuje *membránovou permeabilitu a aktivaci některých enzymů* – **ATPázy** – urychlení deplece, **fosfolipázy** – poškození buněčných membrán, **endonukleázy**, **DNA-zy**.

Mitochondriální dysfunkce

Mitochondrie jsou velice citlivé na řadu patologických atak jako je **hypoxie, chemické poškození, radikály, toxiny, zvýšená c Ca^{2+} v cytosolu** → únik cytochromu c a indukce apoptózy

Chemické poškození buňky

Buněčné jedy: As, CN, Hg, insekticidy, herbicidy, azbest, CO, léky, alkohol

Mechanismy působení:

1. přímá vazba na molekulární složky buněčných organel

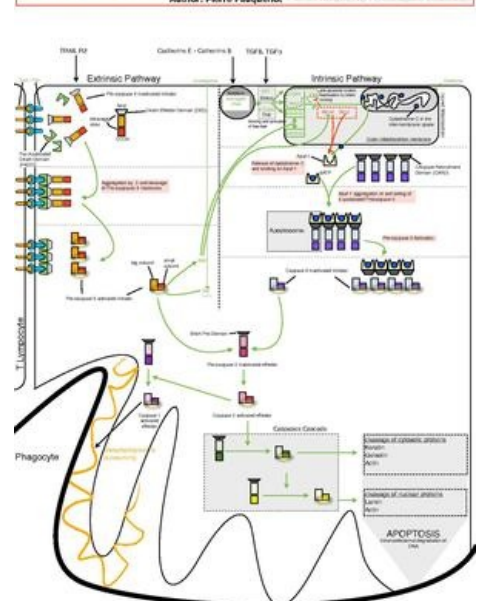
- Např. HgCl_2 vazba na -SH skupiny proteinů, CN – inhibice cytochromoxidázy vazbou na hemové železo.

2. jiné chemikálie zejména liposolubilní, jsou biologicky neaktivní, ale převedeny na **reaktivní toxické metabolity** – **nejčastěji ROS, RNS**.

- Působí lipoperoxidaci, tvorba příčných vazeb mezi proteiny (přes -SH skupiny), poškození DNA – reakcí s thyminem DNA vytvářejí jednoprovazcové úseky DNA.
- Odstranění antioxidantů a enzymů: SOD (superoxiddismutáza), glutathionperoxidáza, kataláza.
- Tyto antioxidační prostředky se stárnutím klesají → horší obrana proti oxidačnímu stresu a nejspíše důvod ke smrti!

Poruchy membránové permeability

Control of the Apoptosis Mechanisms



mechanismus indukce apoptózy

Všechny výše uvedené příčiny buněčného poškození mají za následek poškození membránových systémů. Plazmatická membrána může být poškozena i **bakteriálními toxiny, virovými proteiny, složkami komplementu** i produkty lymfocytů (**perforiny**). Ztráta bariérové funkce (*funkce plotu*) i ztráta permeability membránových buněčných systémů (*funkce vrátek*) je rohodující pro nástup **ireverzibilního poškození buňky**.

Reverzibilní a ireverzibilní poškození buňky

Metabolické dráhy, které vedou k poškození buňky se vzájemně kombinují. Východiskem následujícího modelu *reverzibilního* a *ireverzibilního* poškození buňky je nedostatek kyslíku.

Reverzibilní poškození buňky

- Snížená tenze kyslíku → ztráta oxidativní fosforylace ADP → snížená generace ATP. Po zhroucení systému oxidativní fosforylace může buňka generovat ATP přesmykem na glykolýzu – ovšem se sníženým výtěžkem. Následující hromadění metabolitů glykolýzy vede ke zvýšení osmotického tlaku v buňce a zvýšené laktémii s poklesem pH. Poté co se vyčerpají zásoby glykogenu se úroveň glykolýzy rychle snižuje.
- Zhroucení sodíkové pumpy závislé na ATP i zvýšení osmotického tlaku → difuze kalía z buňky a hromadění natria a vody v buňce → zduření buněk, dilatace ER, oddálení ribosomů od membrán ER → snížení proteosyntézy, porušení kalciové pumpy → Ca^{2+} do cytosolu.

Ireverzibilní poškození buňky

- Zde dochází k těžkému poškození membrán a změnám jejich permeability → zduření a postupná rozklad mitochondrií a lyzosomů. Zvýšený tok kalcia do buňky → aktivace proteáz a endogenních fosfolipáz a tím ztrátu membránových fosfolipidů. Produkty štěpení – *volné mastné kyseliny* a *acyl-karnitin* mění **permeabilitu mitochondriální a lyzosomální membrány** což má za následek:
 1. únik mitochondriálních dehydrogenáz a cytochromu c z mitochondrií,
 2. zduření lyzosomů a rupturu jejich membrán s únikem lyzosomálních enzymů do cytoplazmy a destrukci dalších buněčných struktur.
- Tyto změny vedou ke **ztrátám** proteinů, enzymů, koenzymů a RNA přes *hyperpermeabilní membránu* a dále ke **zvýšené expresi** adhezních molekul hypoxickými buňkami. Adhezní molekuly dochází k imigraci leukocytů a výsledný zánět přispěje k dalšímu poškození buňky. Výsledkem je **konečný zánik**.

Odkazy

Související články

- Regenerace
- Reparace
- Metaplázie
- Hyperplázie
- Hypertrofie
- Progresivní změny

Použitá literatura

POVÝŠIL, Ctibor. *Obecná patologie*. - vydání. Galén, 2011. 290 s. ISBN 9788072627738.