

Reoxidační a reperfusní poškození tkáně

Poškození ischemické tkáně po obnovení průtoku krve. Bývá významné **po krátké ischemii**. Pokud je tkáň zcela poškozena, reoxygenace na ni nemá příliš velký vliv. Dochází však k vyplavení toxických látek (ROS, NO, eikosanoidy) z odumřelé tkáně do cirkulace.

Poškození tkáně toxiny vyvolávají MODS (*multiple organ dysfunction syndrome*) – **syndrom multiorgánové dysfunkce** a SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) – **syndrom systémové zánětlivé odpovědi**.

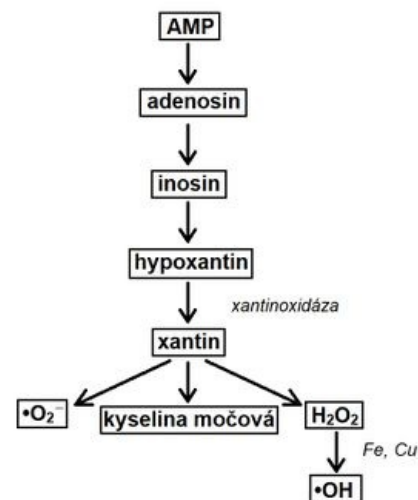
Ischemicko-reperfusní poškození

Nedostatek kyslíku způsobí přechod na **anaerobní glykolýzu**. Snížená produkce ATP podmíní vznik ATP ze dvou molekul ADP. Tím dochází ke vzniku ATP a AMP. Po reperfuzi je AMP z těla odstraňováno xantinoxidázovou cestou.

Pro přeměnu hypoxantinu je potřeba enzym **xantinoxidáza**. U člověka je přítomna pouze **v játrech, střevě a laktující mléčné žláze**. V srdci nelze hypoxantin odbourat (hromadí se). V průběhu přeměny dochází ke vzniku reaktivních forem, které mohou poškozovat organismus (pokud nejsou dostatečně rychle odbourány).

Přeměna AMP na kyselinu močovou viz schéma.

ROS po reperfuzi vznikají také v leukocytech (*no-flow* fenomén). Leukocyty vzájemně adherují a následně ucpávají kapiláry. Dále vznikají v mitochondriích, kde dochází k většímu úniku elektronů z komplexů v dýchacím řetězci a v důsledku MPT.



MPT (*Mitochondrial permeability transition*)

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, Mg^{2+} , 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, což vede k **apoptóze** buňky.

Snížené pH při ischemii chrání před vznikem MPT.

Při reperfuzi v myokardu nastávají podmínky pro MPT souhrou následujících dějů:

- nadprodukce oxidantů;
- deplece adeninových nukleotidů;
- vysoká koncentrace P_i (z degradace ATP);
- vysoká koncentrace Ca^{2+} ;
- normalizace pH.

Při ojedinělém MPT se může stát, že H^+ jdou ven, za štěpení ATP. Tím dojde ke snížení pH, což inhibuje vznik MPT. Při reperfuzi dochází k dalším ztrátám ATP, což zhoršuje stav buňky.

Poly(ADP-riboza)-polymeráza (PARP-1)

Enzym vázaný na chromatin, který se aktivuje oxidačním poškozením DNA. Jeho funkcí je štěpení NAD^+ a přenos poly(ADP-ribózy) na jaderné proteiny. Fyziologicky pomáhá při opravách DNA a podporuje přežití buňky. Nadměrné poškození DNA způsobí **depleci NAD^+** , která urychlí buněčnou smrt. Depleci NAD^+ způsobují do jisté míry i MPT.

Prevence

Stále není jednoznačné. Teoreticky lze říci, že prevencí by měla být **řízená hypotermie**, **MPT inhibitory** (např. Cyklosporin A), **antioxidanty** a **PARP-1 inhibitory**.