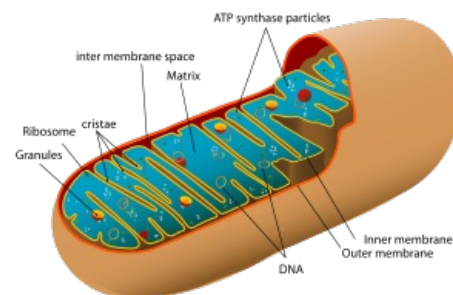


Význam mitochondrií v buněčné smrti a stárnutí

Význam mitochondrií při nekróze

V časně fázi nekrózy dochází k narušení buněčných membrán, což způsobí, že buňky a jejich organely, například mitochondrie, začnou bobtnat a dojde k následnému úniku vnitřního obsahu do okolí. To zapříčiní rozpad buňky.

Dochází k poruše kalciové homeostázy. Ischémie a některé toxiny jsou schopné navodit velmi rychlý nárůst koncentrace cytosolového vápníku tokem z mitochondrií, endoplazmatického retikula a extracelulárního prostoru. Tím se nespecificky zvýší permeabilita buněčných membrán a aktivuje se řada enzymů poškozujících buněčnou strukturu (zejména fosfolipázy, proteázy, ATPázy, endonukleázy).



Mitochondrie a její části

Následuje ztráta mitochondriálních pyridinových nukleotidů s navazujícím výrazným úbytkem ATP a snížením až nemožností jeho obnovy. Tato porucha je důsledkem ischémie a působení některých škodlivin a ovlivňuje integritu plazmatické membrány. Vysokoenergetické vazby ve formě ATP jsou nutné pro řadu syntetických i degradačních postupů.

Hypoxie působí na aerobní respiraci, tedy na oxidativní fosforylaci v mitochondriích. Snížení tenze kyslíku vede ke zpomalení oxidativní fosforylace a tím snížené tvorbě ATP. Následuje aktivace anaerobní glykolýzy a glykogenolýzy, která vyúsťuje k hromadění laktátu a zvýšení obsahu anorganického fosfátu (hydrolyzou fosfátových vazeb). Snižuje se intracelulární hodnota pH a dochází k „zaškrcování“ chromatinu (clamping).

Deplece ATP dále vede k poruše Na/K-ATPázy a tím k isoosmotickému zvýšení obsahu vody v buňce a buněčnému edému. Přetrvávající hypoxie způsobuje hyperhydrataci buňky i mitochondrií a poté vakuolizaci mitochondrií a další poškození membrány.

Při oxidaci v mitochondriích vznikají reaktivní formy kyslíku (ROS). Postischemické zvýšení ROS vzniká nedokonalou redukcí kyslíku v mitochondriích a při reakci xantinoxidázy, kdy dochází k tvorbě superoxidu a dalších ROS.

Význam mitochondrií při apoptóze

Existují dvě signální dráhy vedoucí k **apoptóze** – vnitřní a vnější.

Vnitřní signální dráha zprostředkovává většinu proapoptotických signálů, které vycházejí hlavně z mitochondrie. Je řízena vzájemným působením dvou faktorů rodiny Bcl-2 a Bax/BH3, přičemž závisí na tom, signály jaké rodiny převáží. **Vnější signální dráha** je spouštěna aktivací smrtících domén TNF receptorové nadrodiny.

Mitochondrie hrají důležitou roli v průběhu apoptózy signální dráhy, protože mohou uvolnit cytochrom C. Jedním z předpokládaných mechanismů apoptózy je alterace mitochondriální membrány. Inhibující signál reguluje funkci mitochondriálního kanálu pro vodu a ionty. Jeho potlačení zapříčiní neschopnost kanálů udržovat normální iontový potenciál mezi vnitřkem a vnějškem mitochondrie. Kolaps transmembránového potenciálu zvýší permeabilitu mitochondriální membrány otevřením jejích pórů a tím nabobtnání mitochondrií. Toto nabobtnání postihuje především vnitřní mitochondriální membránu, jelikož má větší povrch, což následně způsobí rupturu vnější membrány, narušení dýchacího řetězce a uvolnění cytochromu C z mezimembránového prostoru. Cytochrom C je tak na jedné straně nutný pro buněčné dýchání, na straně druhé se ovšem účastní její záhuby.

Jsou dvě různé teorie uvolnění cytochromu C z mitochondrií:

- Otevření megakanálu MPTP (permeability transition pore) dovolí průnik solutů a vody do mitochondrie a již zmíněnou rupturu membrány se všemi důsledky. Tato teorie ovšem není schopná vysvětlit všechny formy apoptózy, jelikož někdy mohou mitochondrie zůstat nepozměněné.
- Druhá teorie nepředpokládá větší porušení vnější membrány, ale formaci kanálů, které umožní přenos cytochromu C za spoluúčasti VDAC a kanálového proteinu Bcl2.

Význam mitochondrií při stárnutí

Při **stárnutí** se postupně snižuje kapacita oxidační fosforylace a dochází k pleomorfní vakuolizaci mitochondrií. ROS denně způsobují alterace bazí v DNA i v mtDNA, přičemž jsou postupně převyšovány možnosti opravného mechanismu, jehož schopnosti klesají s věkem. mtDNA je tedy postupně více poškozována. Pro tuto tezi svědčí radikálová/mitochondriální teorie stárnutí.

Odkazy

Související články

- Stárnutí organismu

Použitá literatura

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA. *Patobiochemie metabolických drah*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 1999. 182 s. ISBN 80-238-4589-6.