

# Obecné mechanismy buněčného poškození



## Na tomto článku se právě pracuje

Máte-li nějaké náměty či poznámky k jeho obsahu, uveďte je prosím v . V případě potřeby kontaktujte autora stránky – naleznete jej 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](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)).

Stránka byla naposledy aktualizována v sobotu 1. června 2024 v 13:15.

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**

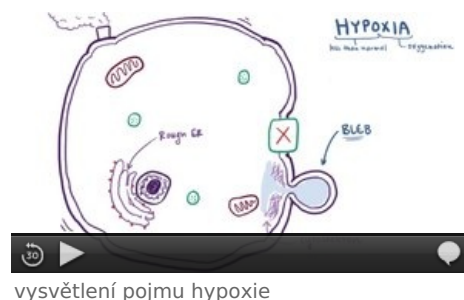
## Příčiny poškození buňky

### 1. Snížený přísun kyslíku

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

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.



### 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* – O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 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 dvojím způsobem.

- Snížená hladina kyslíku znamená především ztrátu oxidativní fosforylace ADP, a tedy sníženou tvorbu a posléze depleci ATP.
- Reperfuzní 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 fosforylací 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy → difúze kalía z buňky a vzestup IC hladiny natria → **IC edém** – oddálení ribozomů od ER – blokáce proteosyntézy.
- Poškození  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPázy – udržuje rozdílnou koncentraci kalcia mezi buňkou a EC tekutinou.

## Intracelulární hladina kalcia, kalciová homeostáza

$\text{Ca}^{2+}$  rovnováha mezi buňkou a extracelulární tekutinou i mezi intracelulárními oddíly je udržována kalciovou ATPázou ( $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATPázou). Tato pumpa musí být uzpůsobena tomu, aby zvládla udržet obrovské koncentrační rozdíly. Intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  v cytosolu je 0,1  $\mu\text{mol}$ , 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  $\text{Ca}^{2+}$  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

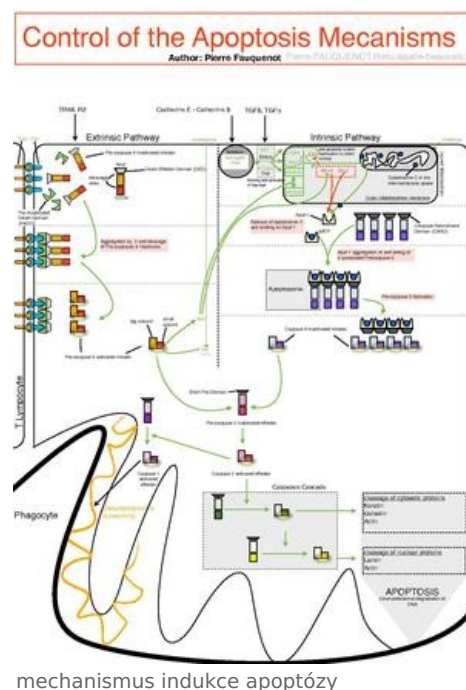
- Např.  $\text{HgCl}_2$  vazba na -SH skupiny proteinů, CN – inhibice cytochromoxidázy vazbou na hemové železo.

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

**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 kalia z buňky a hromadění natria a vody v buňce → zduření buněk, dilatace ER, oddálení ribosomů od membrán ER → snížení proteosyntézy, porušení kalciové pumpy →  $\text{Ca}^{2+}$  do cytosolu.

### Ireverzibilní poškození buňky

- Zde dochází k těžkému poškození membrán a změnám jejich permeability → zduření a postupná rozklad mitochondrií a lyzozomů. 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 lyzozomální membrány** což má za následek:
  1. únik mitochondriálních dehydrogenáz a cytochromu c z mitochondrií,
  2. zduření lyzozomů a rupturu jejich membrán s únikem lyzozomálních 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.