

Metabolikus stresszválasz

jobb a sejtszintű acs!!

dr. Ökrös Ilona

B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház

Miskolc

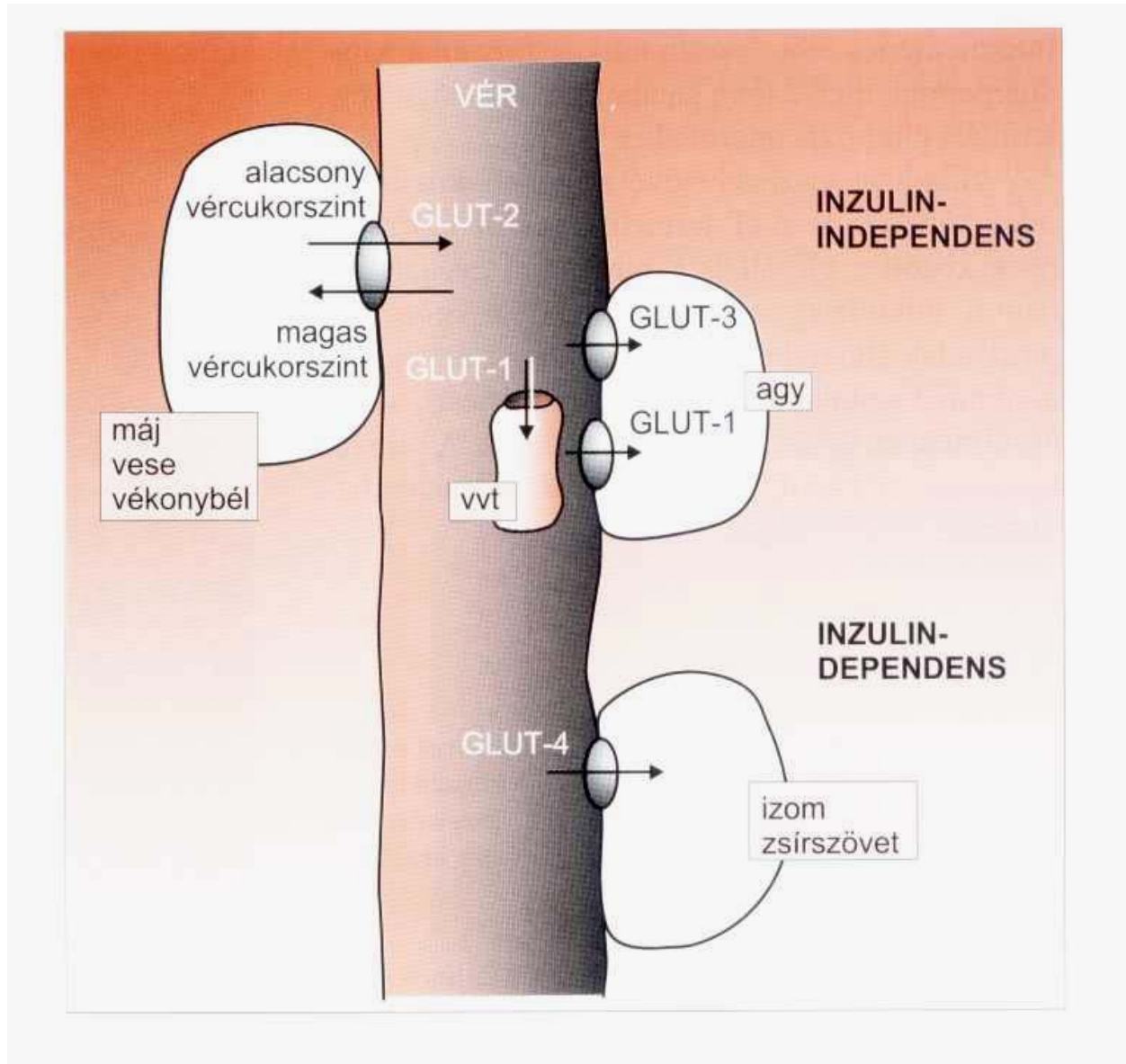
Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály

A tápanyagok bejutása a sejtbe (glukóz)

- a glukóz kismolekulájú anyag**
- a transzmembrán transzport formái**
 - glukóz-transzporterek (Glut-1-4)**
 - (inzulin-dependens és inzulin-independens transzport)**
 - passzív diffúzió**

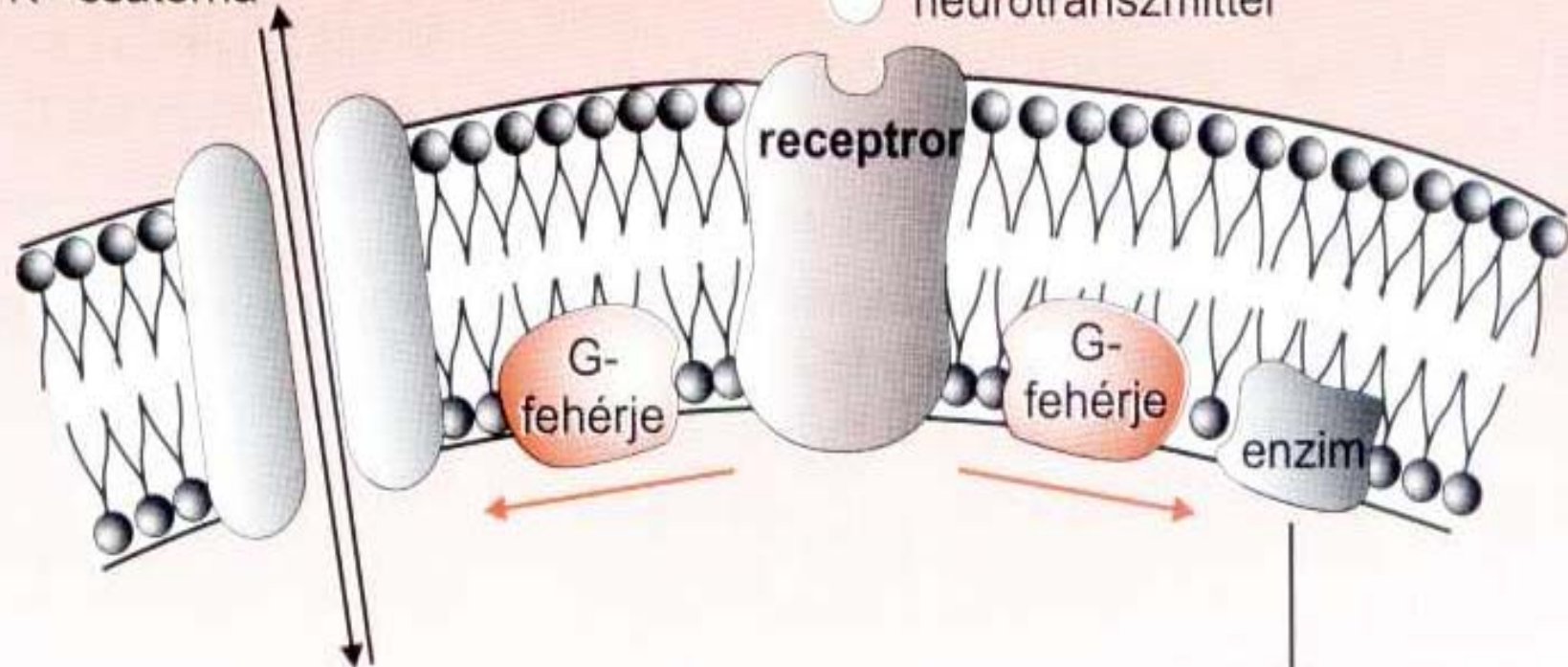
**Mindkét forma a G-proteinhez
(GTP-függő transzmembrán-fehérje) kötötten**

Glukóz-transzporterek



Ca²⁺-csatorna
vagy
K⁺-csatorna

hormon
neurotranszmitter



$[Ca^{2+}] \uparrow$
hiperpolarizáció

másodlagos messenger

fehérjefoszforiláció

Az aerob glikolízis lépései

I. szakasz: glikolízis, cytosolban

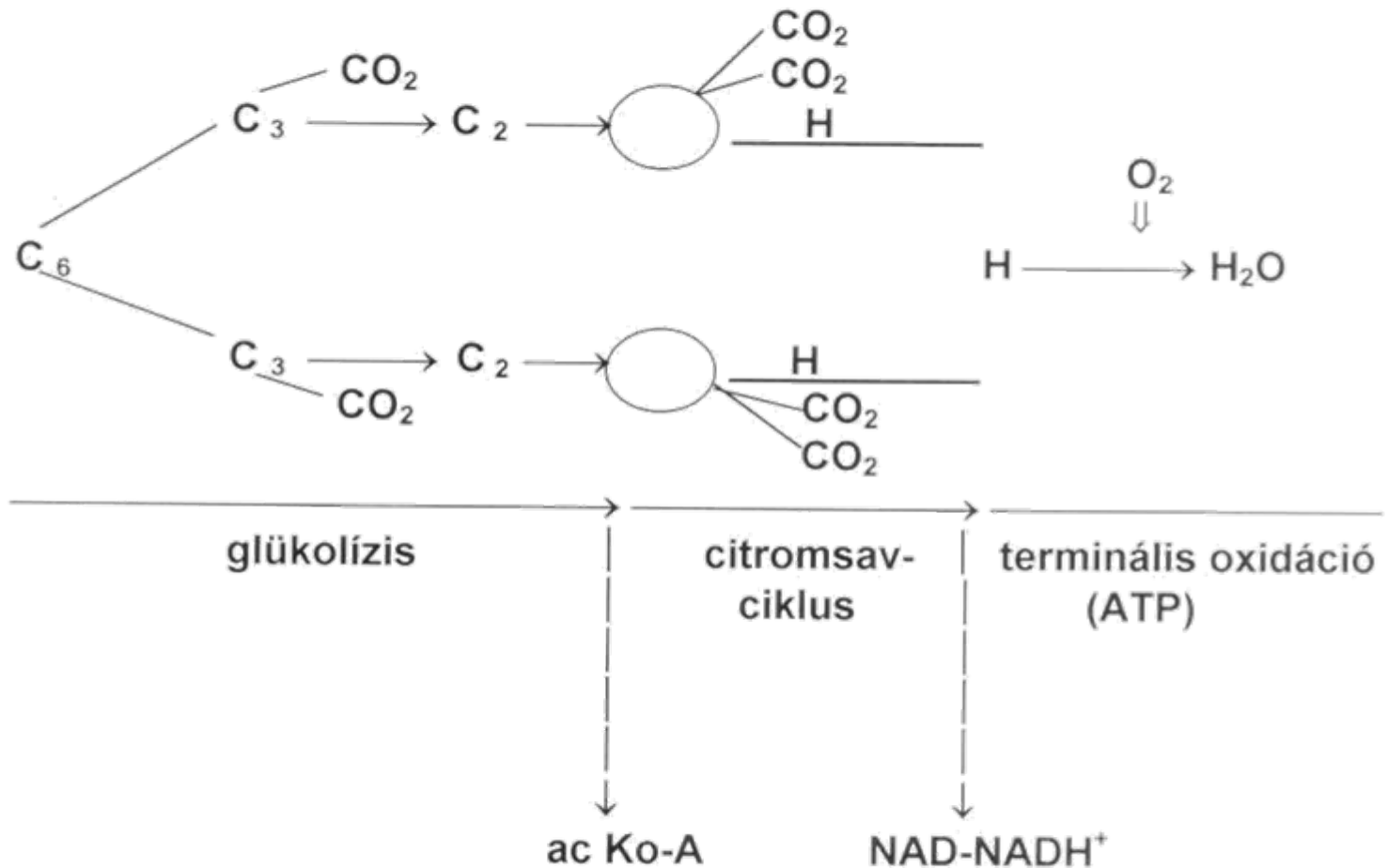
II. szakasz: citromsav-ciklus, citrátkör, Krebs-Szentgyörgyi ciklus - cytosol, vacuolák

III. szakasz: terminális oxidáció - mitochondrium külső és belső felszíne

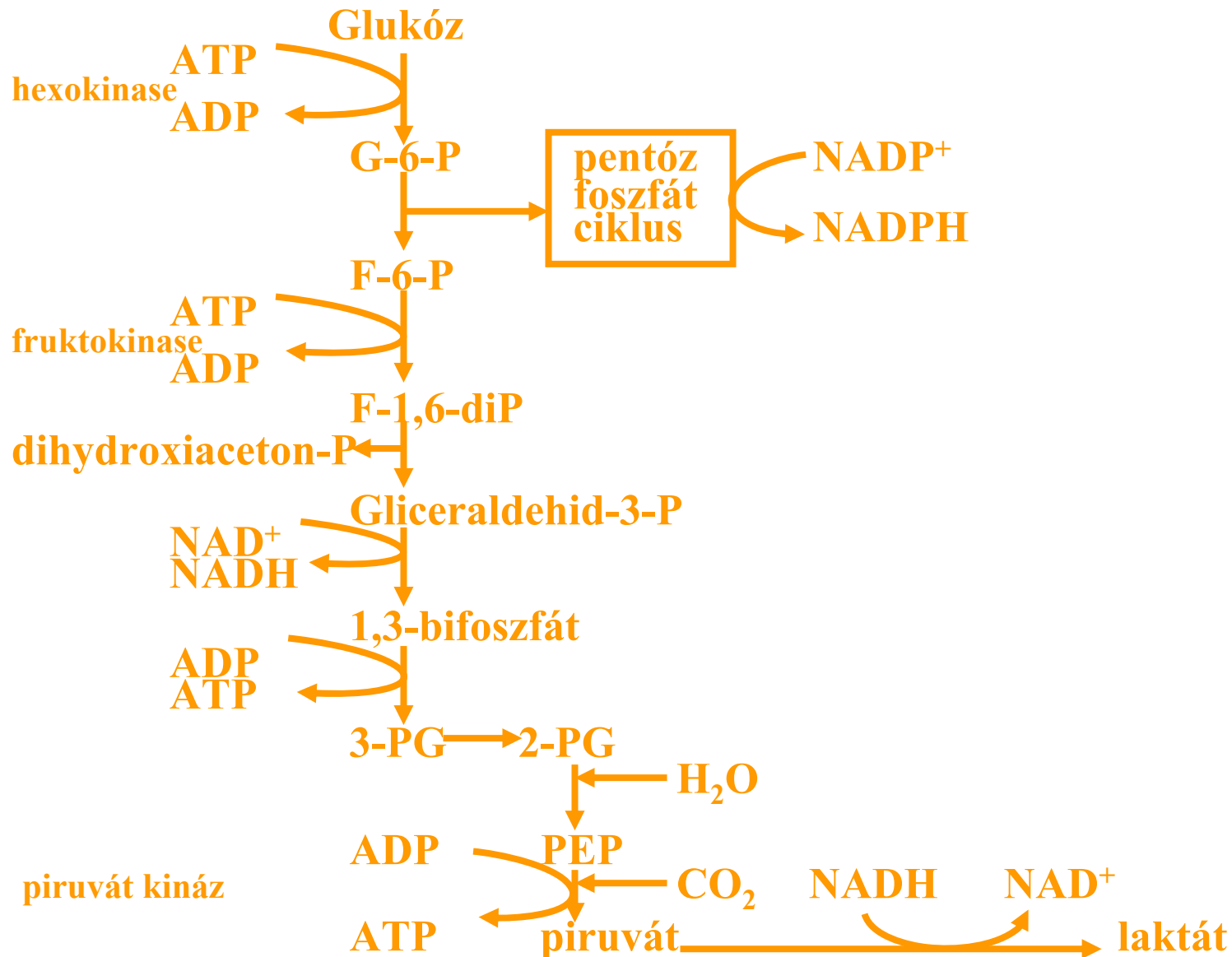
I-II. szakasz mérlege: $4 \text{ ATP} + 24 \text{ H} + 6 \text{ CO}_2$

III. szakasz mérlege: $34 \text{ ATP} + \text{víz}$

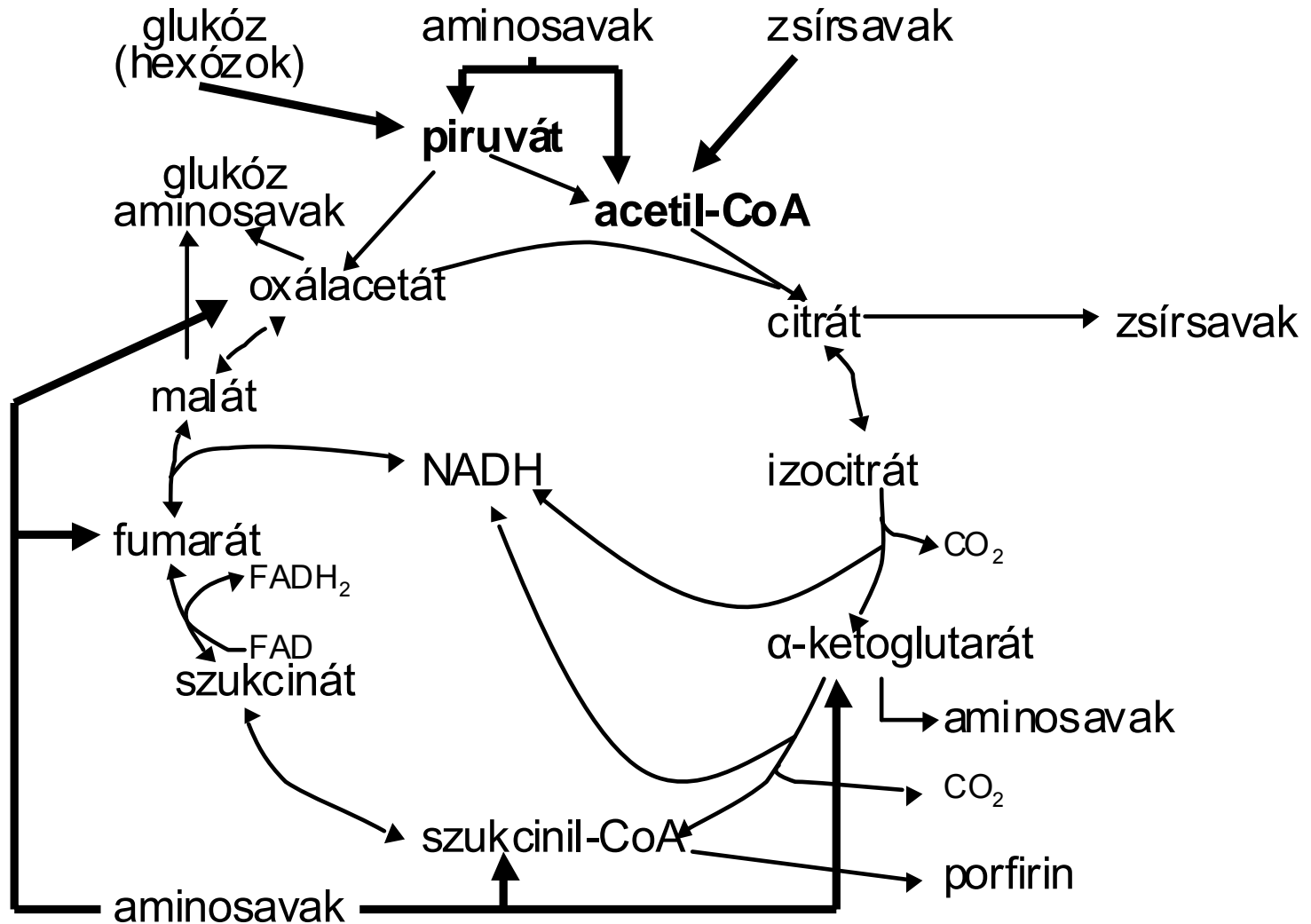
A szénhidrát-metabolizmus lépései



Glycolysis és a pentóz-foszfát ciklus



A citrátkör kapcsolódásai



Az aerob glikolízis lépései

I. szakasz: glikolízis, cytosolban

II. szakasz: citromsav-ciklus, citrátkör, Krebs-Szentgyörgyi ciklus - cytosol, vacuolák

III. szakasz: terminális oxidáció - mitochondrium külső és belső felszíne

I-II. szakasz mérlege: $4 \text{ ATP} + 24 \text{ H} + 6 \text{ CO}_2$

III. szakasz mérlege: $34 \text{ ATP} + \text{víz}$

Terminális oxidáció

Lényege:

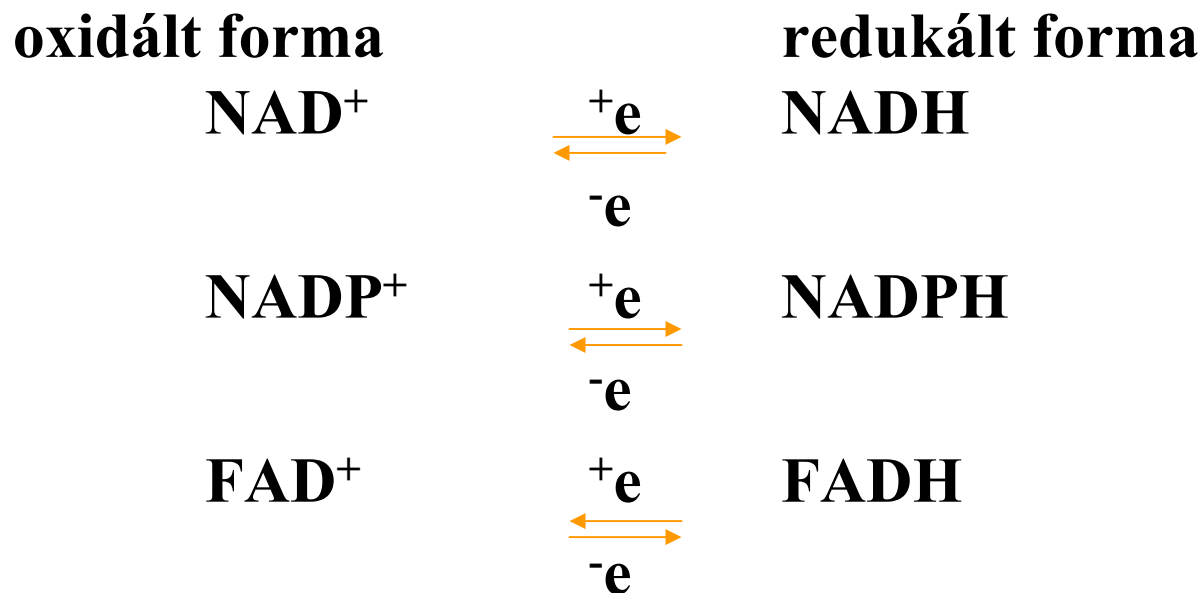
- a H vízzé való oxidálása, O_2 segítségével
- energiatermelés (oxidatív foszforiláció)

Szükséges:

- a NAD - NADH⁺ rendszer (H-szállítás)
- egyéb coenzim-rendszer - citochrom-abc (elektron transzport)
- Fe²⁺ - Fe³⁺ rendszer (elektron-transzport)
- oxigén

Energiatermelés a terminális oxidációban: 34 ATP (és víz)

A biokémiai reakciók lényege az oxidáció/redukció

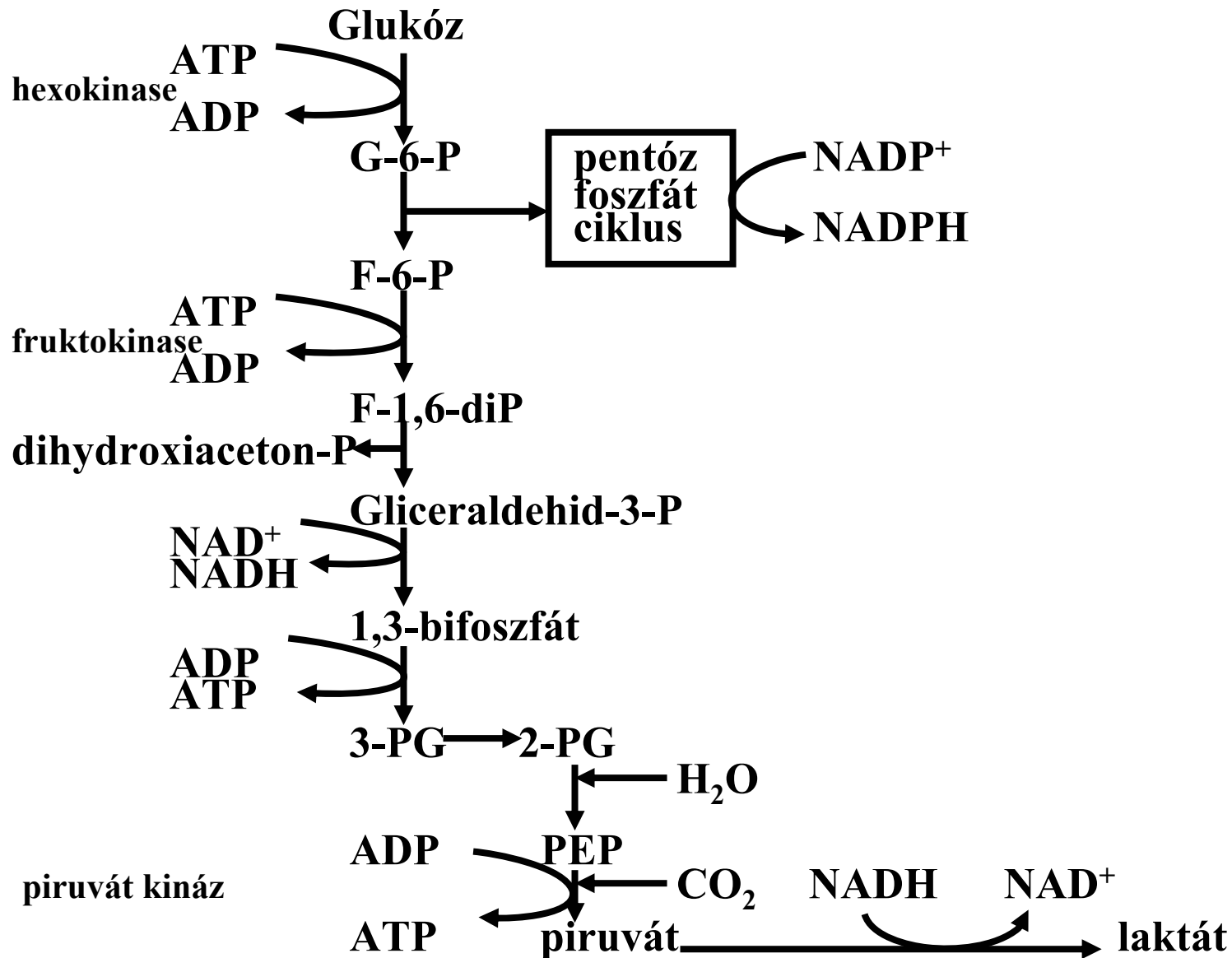


A központi reguláló rendszer a glutathion

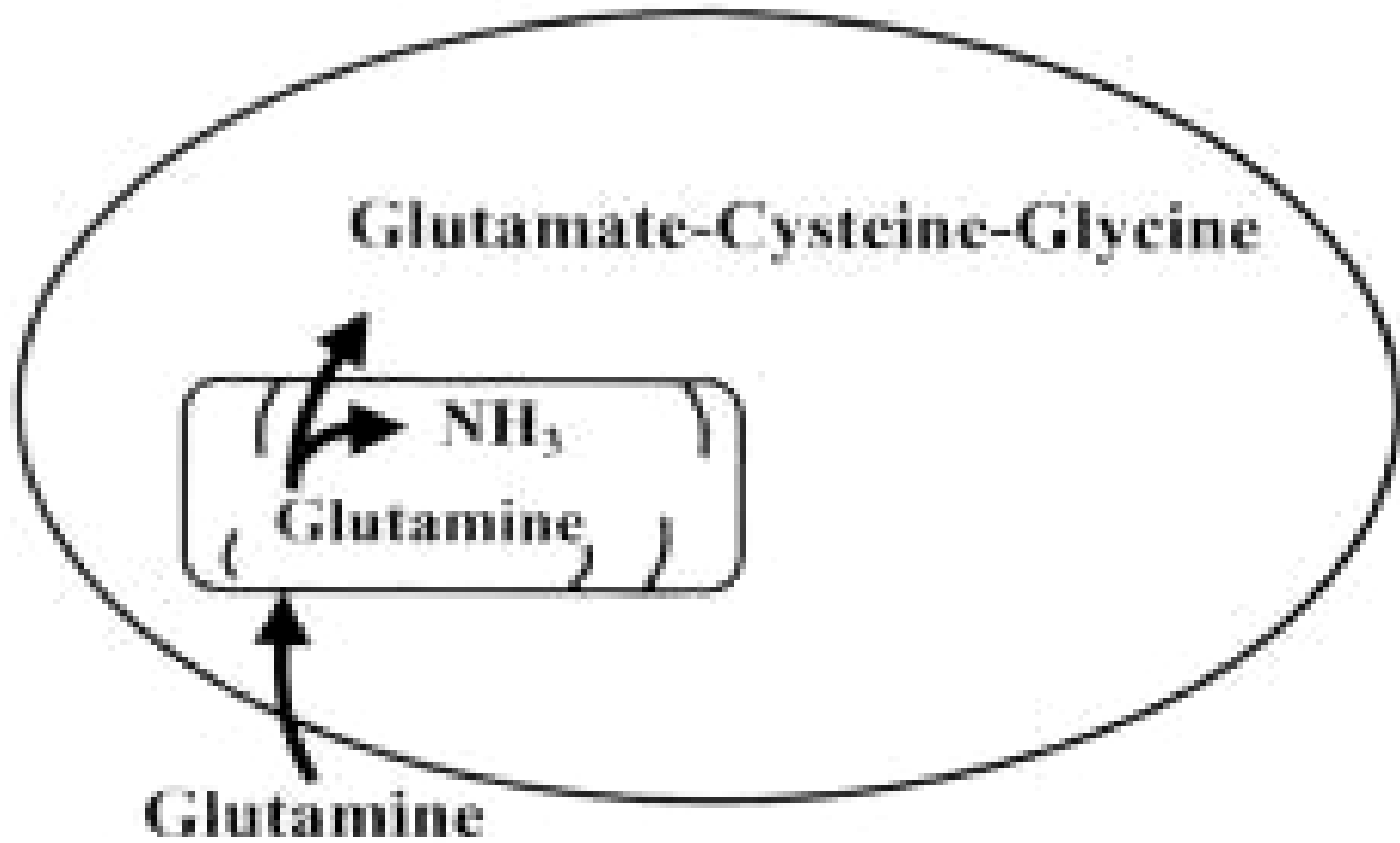
Az oxido-redukciós (redox) rendszer feladata

- a tápanyagok lebontása és a terminális oxidáció biztosítása**
- a fiziológiásan képződő szabad gyökök eliminálása**
- a posztgressziós szindróma által (citokinek) generált szabad gyökök eliminálása**

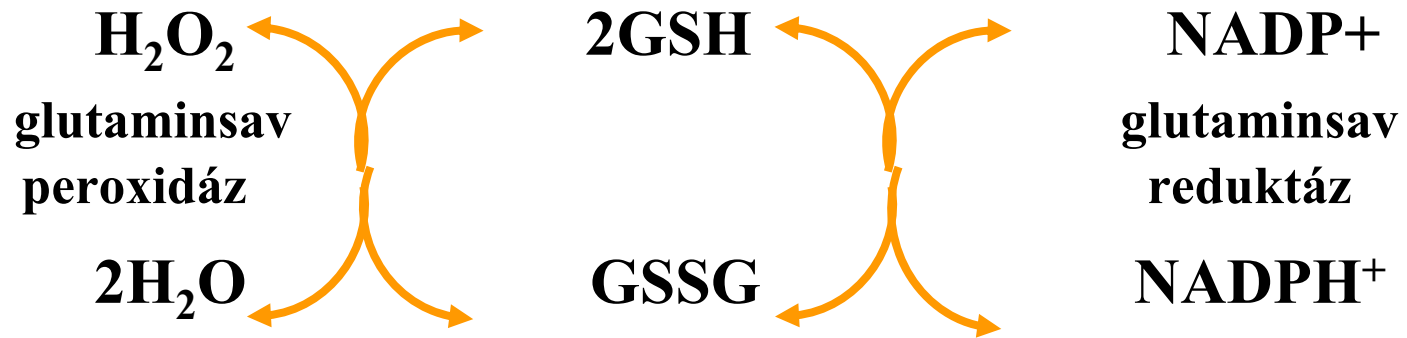
Glycolysis és a pentóz-foszfát ciklus



Glutathion-képzés



A glutathion reguláló szerepe



A sejtanyagcsere változása - nevezéktan

Ma úgy gondoljuk, hogy a külső behatások biokémiai lényege a sejt oxido-redukciós folyamatainak zavara



**oxidatív stressz ~ metabolikus stressz ~ metabolic injury ~
posztgressziós anyagcsereválasz**

Posztgressziós szindróma, stressz hatása a sejt energetikai folyamataira

Tételezzük fel:

- szöveti oxigenizáció rendben**
- sejtmorfológia ép**

Az akut behatás (SIRS) első jele, tünete a katekolaminaemia

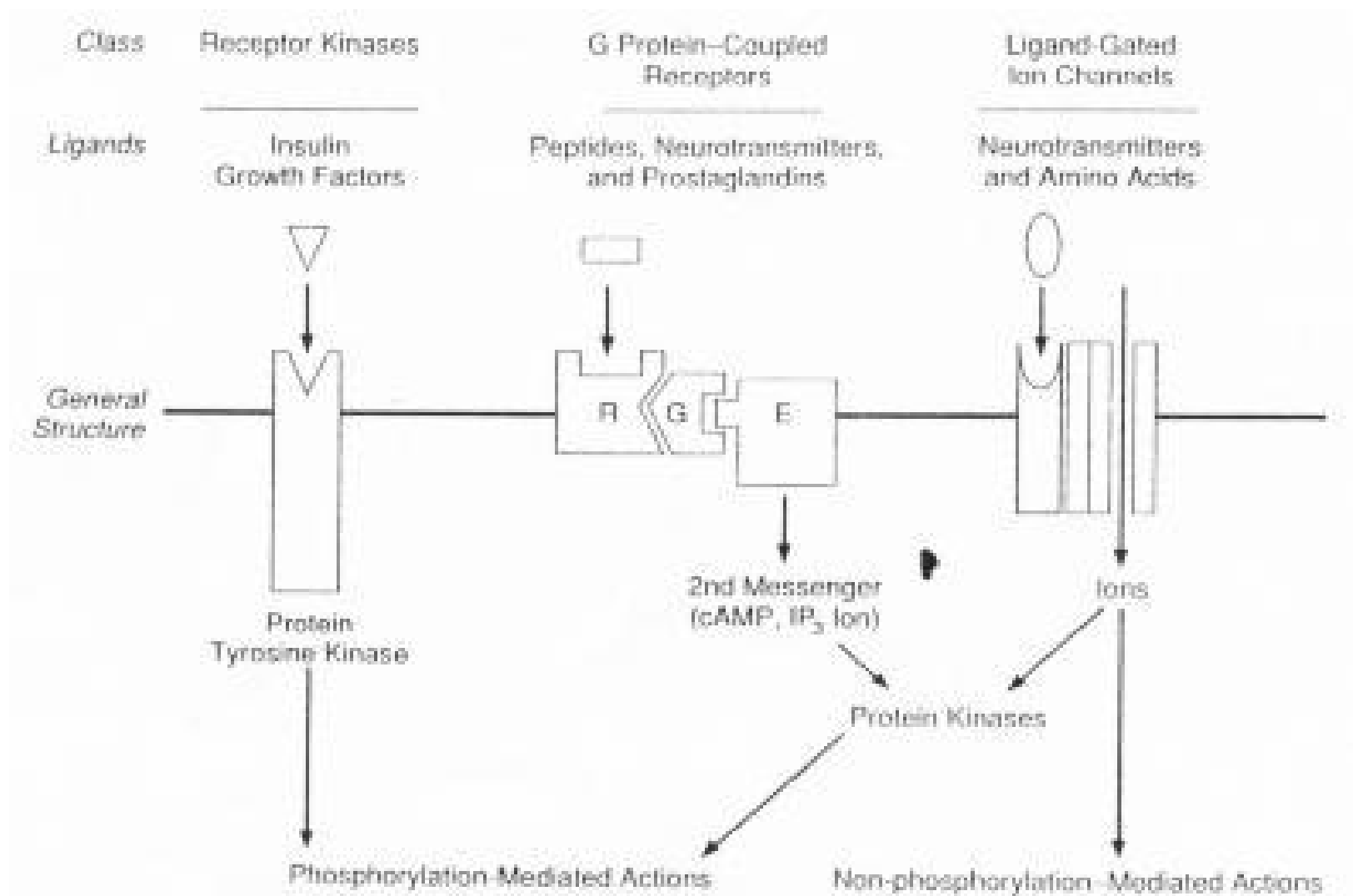
A katekolaminok feltehető hatásmechanizmusa

A katekolaminok, mint biogén aminok

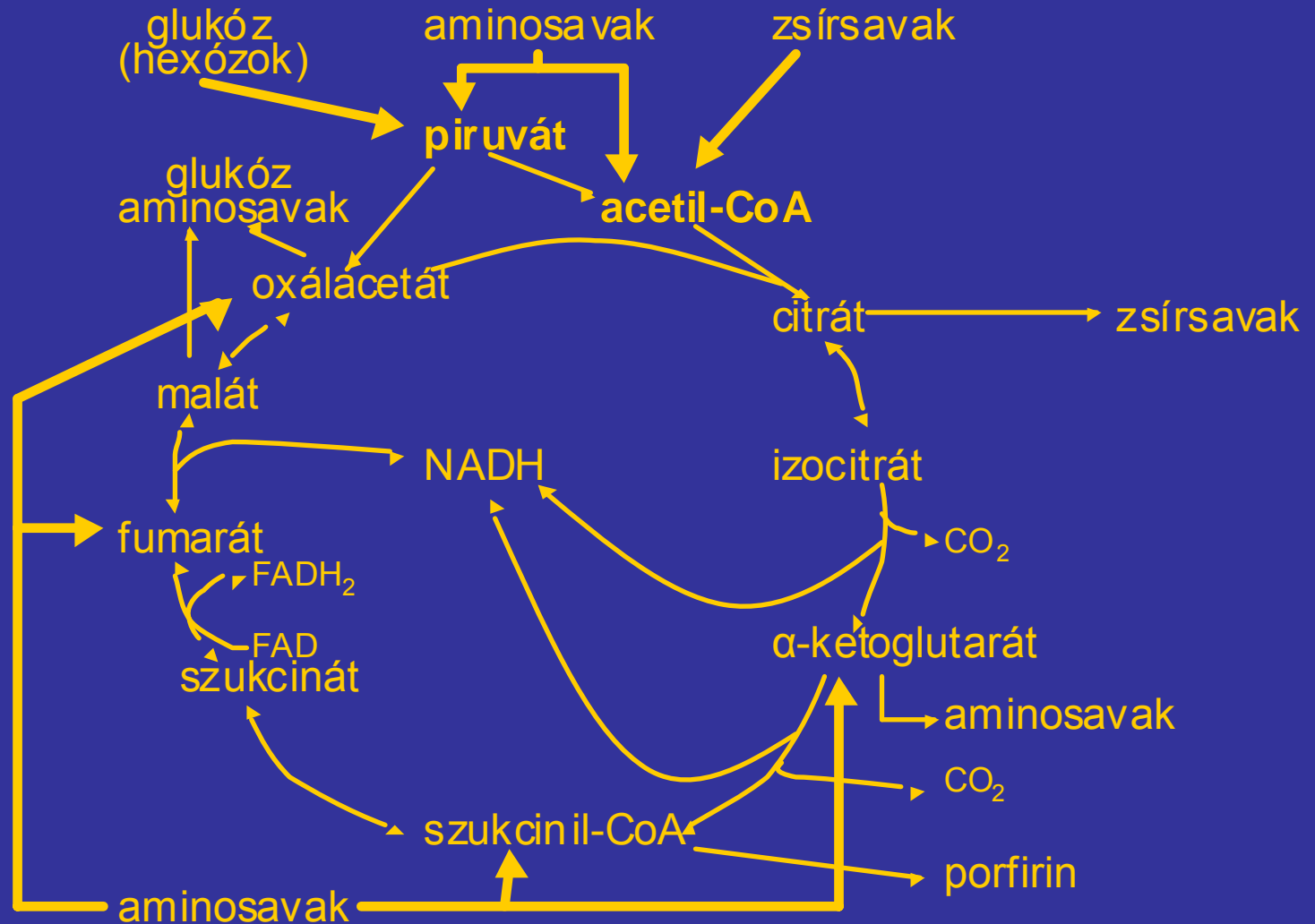
- a sejtmembrán külső felszínéhez kötődnek**
- rövid életidejűek**
- vízoldékonyak**

- a tömeghatás elve szerint megváltoztatják a
membránreceptorok egyensúlyát**

Membránreceptorok és ligandok



A citrátkör kapcsolódásai



A membrán hatások eredője tehát

Nincs redox kapacitás a G-protein működéséhez



extracellularis hyperglycaemia

intracellularis hypoglycaemia (szubsztrát-hiány)



Energetikai inszufficiencia

- „inzulin rezisztencia” = antiinzularis hormonstátusz

Klinikai tünetei

- magas se-glukóz-szint

- a tudat megváltozása (a szepszis első jele, az agysejtek hypoglycaemiája)

A hyperglycaemia káros és kóros

Hyperglycaemia - hyperosmolaritás

- csökken a membrán fluiditása**
- a sejt hyperpolarizált (Ca-flux)**
- osmoticus transzport ↓**
- folyadék-elektrolit imbalance**

- PMN-ek antibakteriális funkciója ↓**



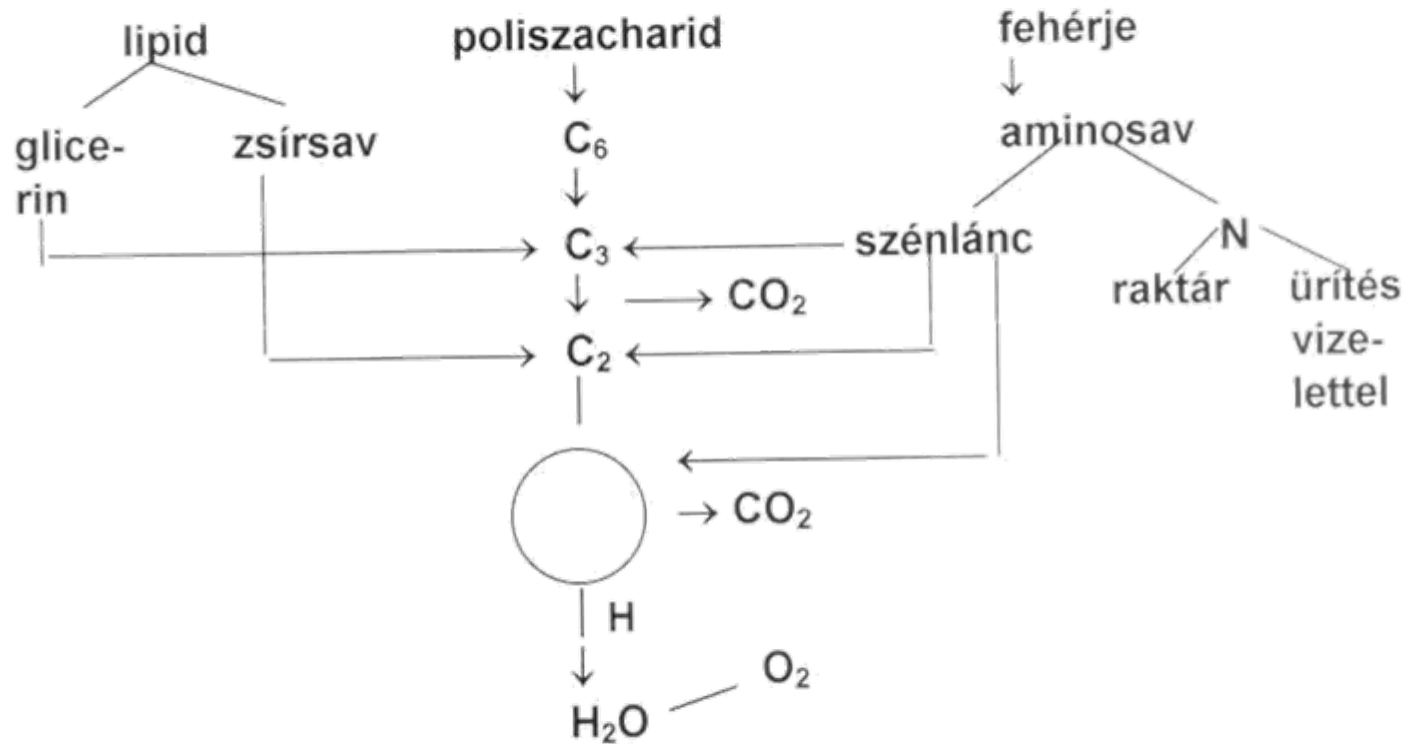
A sejtmembrán morfológiai és működésbeli változása

A sejt energiaforrása glukóz-hiány esetén

1. Aminosav - glutamin

- közvetlen energiaforrás, elsősorban az izomsejtekből szabadul fel**
- megnő a se-glutamin-szint**
- (a májban a glukoplasztikus aminosavakból glukóz képződik)**

A szubsztrátok metabolizmusának közös útja



Glutamin, mint központi aminosav

A glutamin-mobilizálás célja

- közvetlen energiaforrás a bél, immunsejtek, máj, vese számára**
- a májban a glukoneogenezis szubsztrátja**
- N-donátor nukleotid-szintézishez, ammoniaképzéshez**
- a glutathion-képzés egyik alapanyaga**

A sejt energiaforrása glukóz-hiány esetén

2. Zsírsavak

- az intracellularis zsírsav készlet kevés**
- a zsírsav mobilizálása a szervezet részéről 24-36 órát vesz igénybe**

A zsírok energiatermelése

1. Glicerin: csak glukózon keresztül képződik energia

2. Zsírsv: bontás β -oxidáción át

2 C-atomonként: 2 ATP

2 H \longrightarrow terminális oxidációban
3 ATP

(pl.: 16 C-atomos LCT zsírsavaiból:

β -oxidációban 16 ATP x3 \rightarrow 48 ATP

terminális oxidációban 24 ATP x3 \rightarrow 72 ATP

összesen: 120 ATP

Tehát: β -oxidációban energia termelődik, CO₂ felszabadulás nincs, de telítődik a H-transzport-rendszer

Amennyiben nincs terminális oxidáció \rightarrow acidózis \rightarrow leáll a rendszer

Mi a teendő?

1. Glukóz

- a katekolaminaemiát csökkenteni (pl.: fájdalomcsillapítás)
- inzulin, vagy inzulin + glukóz

Van der Berghe

- intenzifikált i.v. inzulin bevitel (~ 71 E/nap)
- a szérum glukóz 8 mmol/l körüli legyen

- csökken az infekciók száma
- javul a túlélés - a kórképenkénti mortalitás 3-4 %-al

((Intensive Insulin Therapy in Critically Ill patients
NEJM (2001) 345:1359-67.))

Mi a teendő?

2. Aminosav

- tudomásul kell venni, hogy a sejtek aminosavat energiaforrásként használnak**
- a glutamin jó energiaforrás**
- a glutation működéséhez szükséges**

3. Zsír

- nem kontraindikált, de a sejtek csak a szabad zsírsavat hasznosítják (máj?)**

Energiamennyiség posztgresszió állapotában

Csak annyit, amennyit hasznosítani tud!

azonban

nem tudjuk, hogy mennyi az „annyi”

Ezért megy egyre „lejjebb” az adandó energiamennyiség

40 → 30 → 28 → 22 → 20 → 18 kcal/kg/nap

Mit tudunk tenni a redox-potenciál javítása érdekében?

- nem sokat**
- a glutation képzés feltételeit lehet támogatni (glutamin)**
- csökkenteni kell(ene) a szabadgyök-képződést (un. „szabadgyök csapdák” - C-vitamin, Mannisol)**

azonban

klinikai javulást nem hoztak, feltehetően csak EC hatnak.

IC-an csak az aerob glycolysis támogatásával lehet csökkenteni

Amennyiben „nem megy a dolog” ...

... a sejtmembrán károsodik



a lipoprotein-lipid váz töredezik



az arachidonsav metabolizmus végtermékei (PG-k, TxA₂) további károsodásokat okoznak

... IC nátrium és kalcium akkumuláció



a citosol rigiddé válik, a vízváz összeomlik



sejtnecrosis

Mit tehetünk az oxidatív stressz, a katabolizmus csökkentése érdekében

1. Az alapfolyamat, katekolaminaemia mérséklése

- szedáció**
- fájdalomcsillapítás**
- műtét**
- sokktalanítás stb.**

2. Szöveti oxigenizáció biztosítása

- volumen**
- keringés**
- oxigén**

3. Szubsztrát biztosítása inzulin-normoglycaemia