

Sejtszintű anyagcsere

Ökrös Iлона

B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház
Miskolc

Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály

A fiziológias sejtműködés

Feltételei:

- ép sejt morfológia, subcellularis szinten is
- ép sejtfunkció - energetikai sufficiencia
 - szubsztrát → táplálás
 - oxigén → szöveti oxigenizáció

A sejt fiziológias működésének alapja az oxidatív foszforiláció

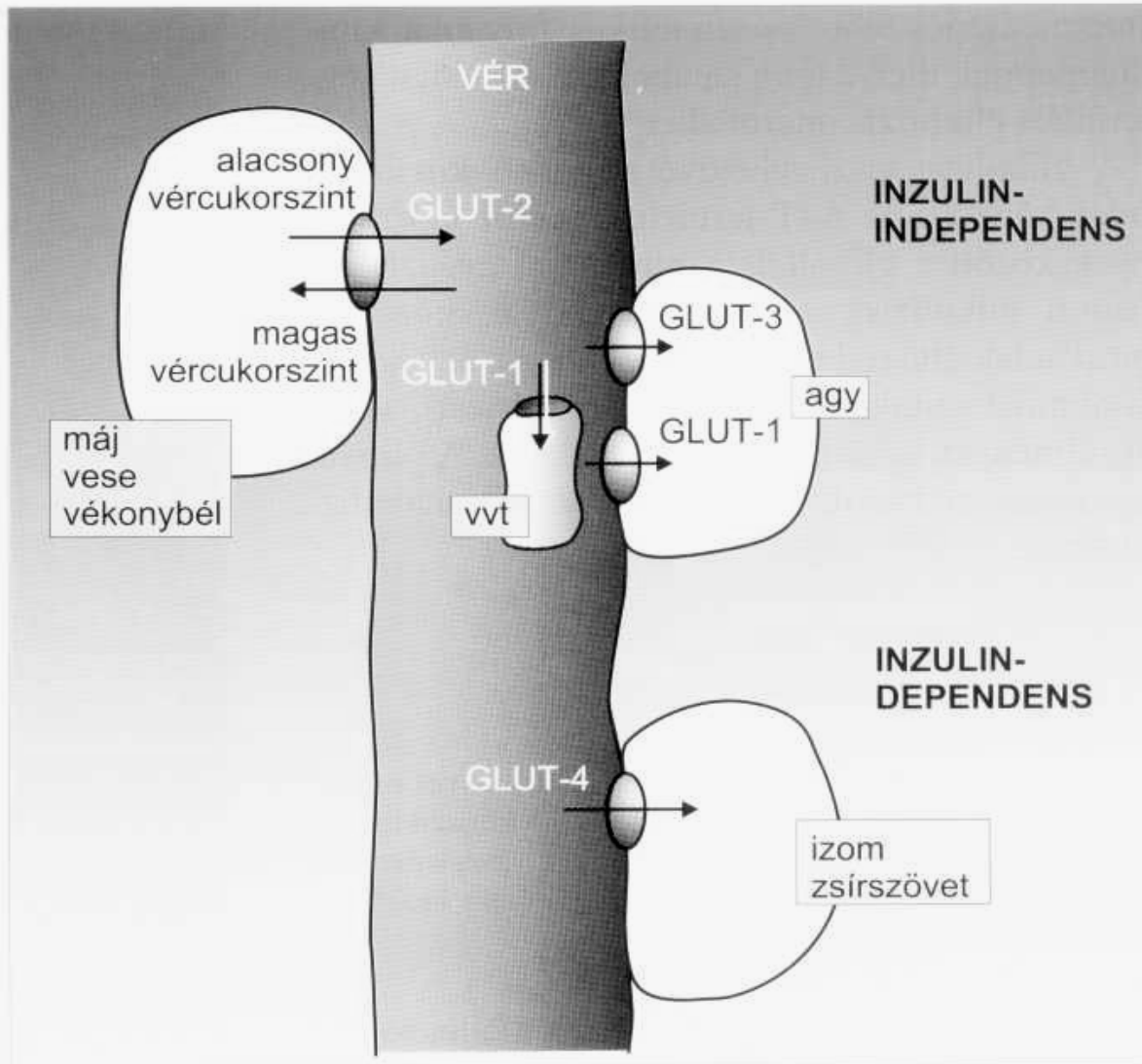
A szervezetet ért külső behatás minden szinten megváltoztatja a fiziológias sejtfunkció feltételeit.

A tápanyagok bejutása a sejtbe (glukóz)

- a glukóz kismolekulájú anyag ($C_6H_{12}O_6$)**
- a transzmembrán transzport formái**
 - glukóz-transzporterek (Glut-1-4)**
 - inzulin-dependens**
 - inzulin-independens transzport (facilitált diffúzió)**

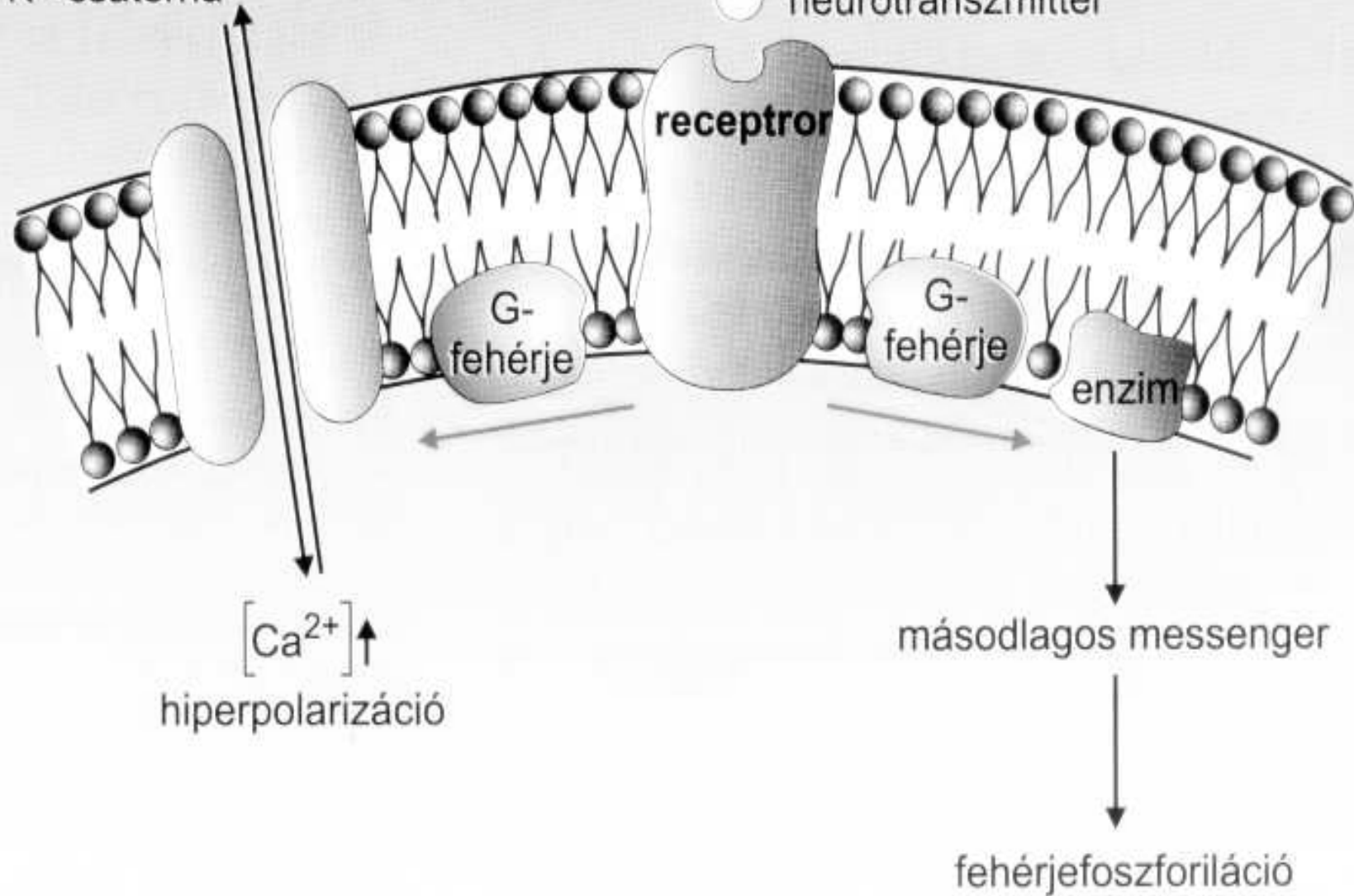
**Mindkét forma a G-proteinhez
(GTP-függő transzmembrán-fehérje) kötötten**

Glukóz-transzporterek



Ca²⁺-csatorna
vagy
K⁺-csatorna

hormon
neurotranszmitter



Az aerob glikolízis lépései

I. szakasz: glikolízis, cytosolban → 2 ATP

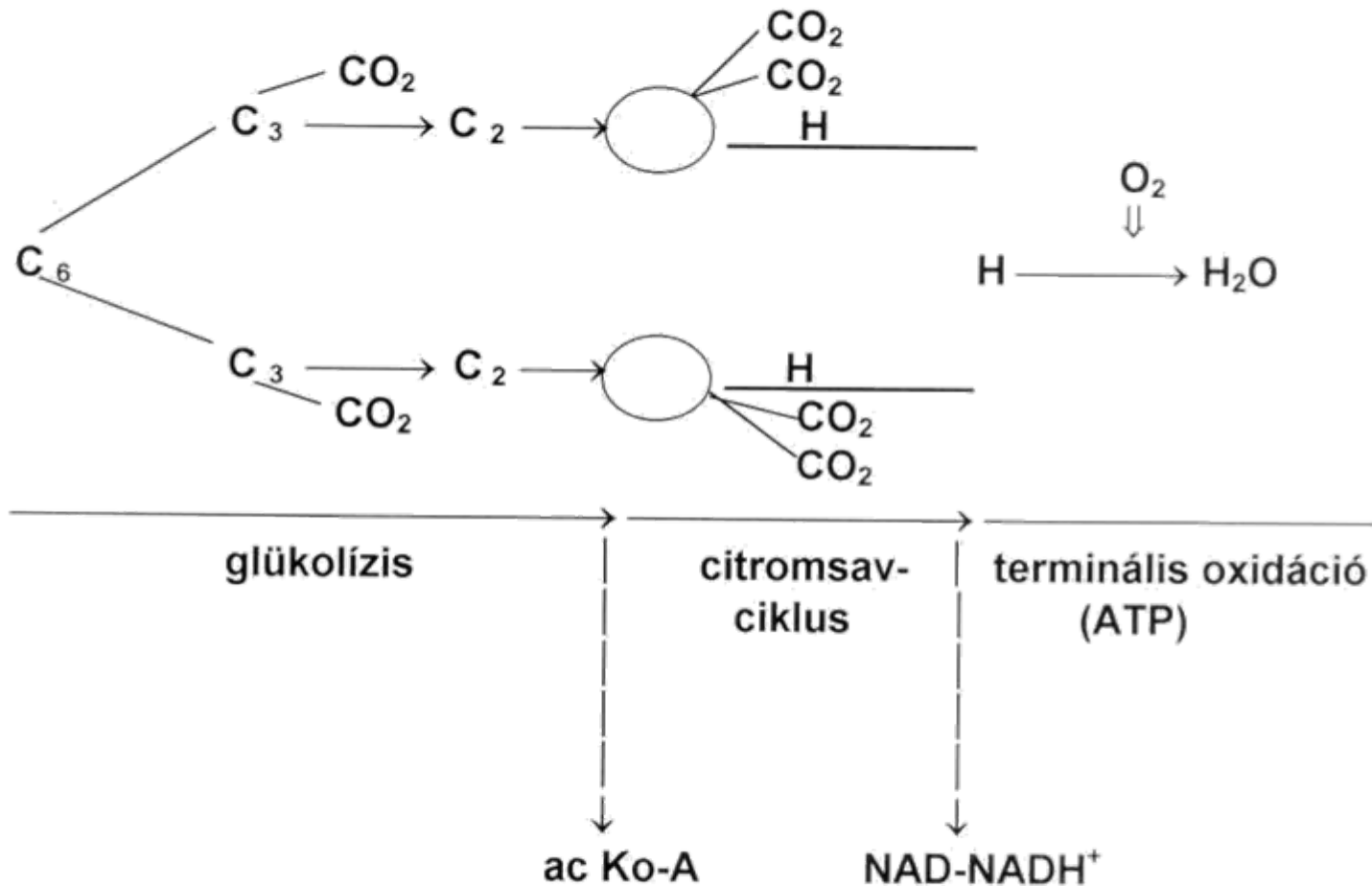
II. szakasz: citromsav-ciklus, citrátkör, Krebs-Szentgyörgyi ciklus - cytosol, vacuolák → 2 ATP

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

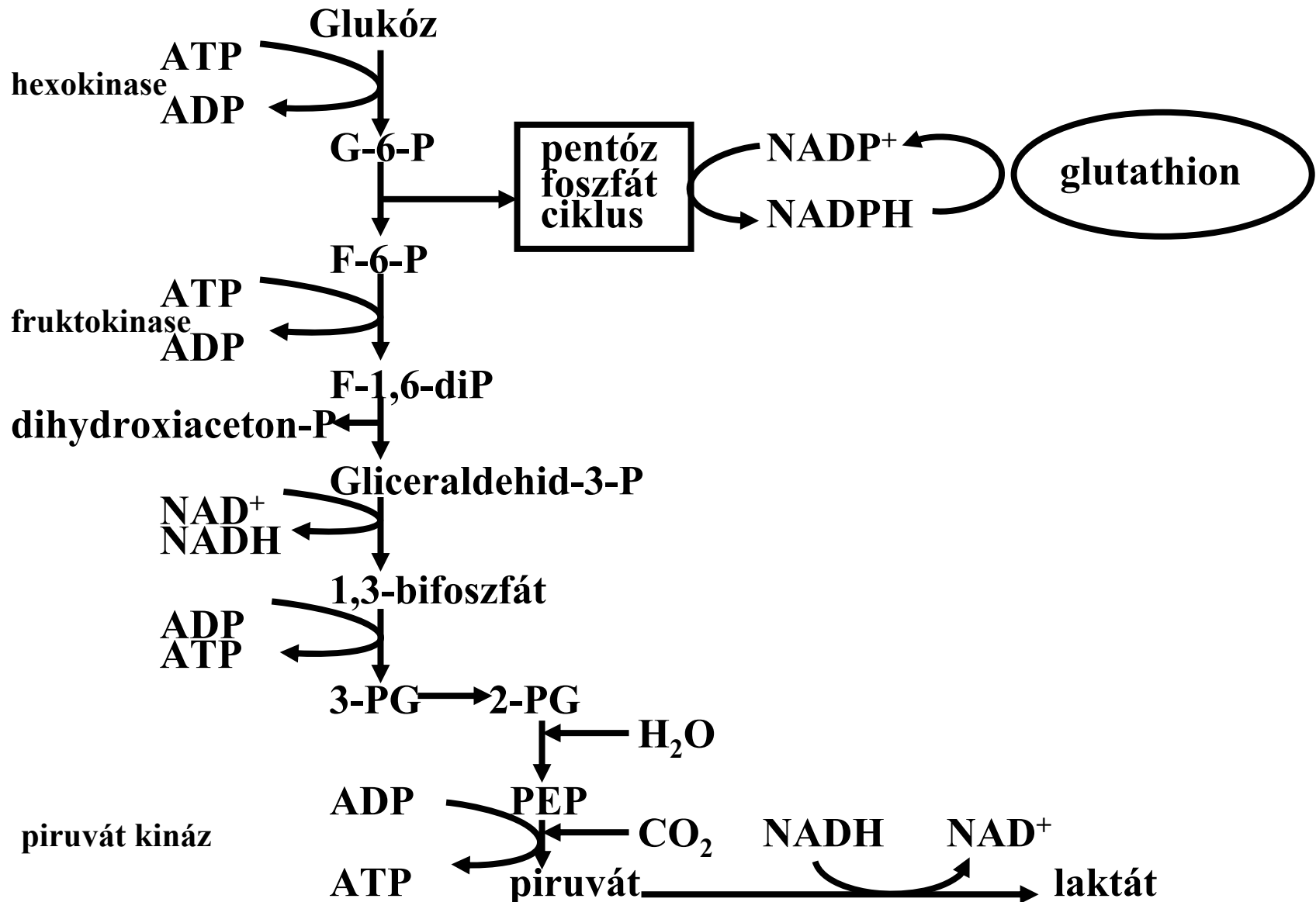
I-II. szakasz mérlege: 4 ATP + 24 H + 6 CO₂

III. szakasz mérlege: 34 ATP + víz

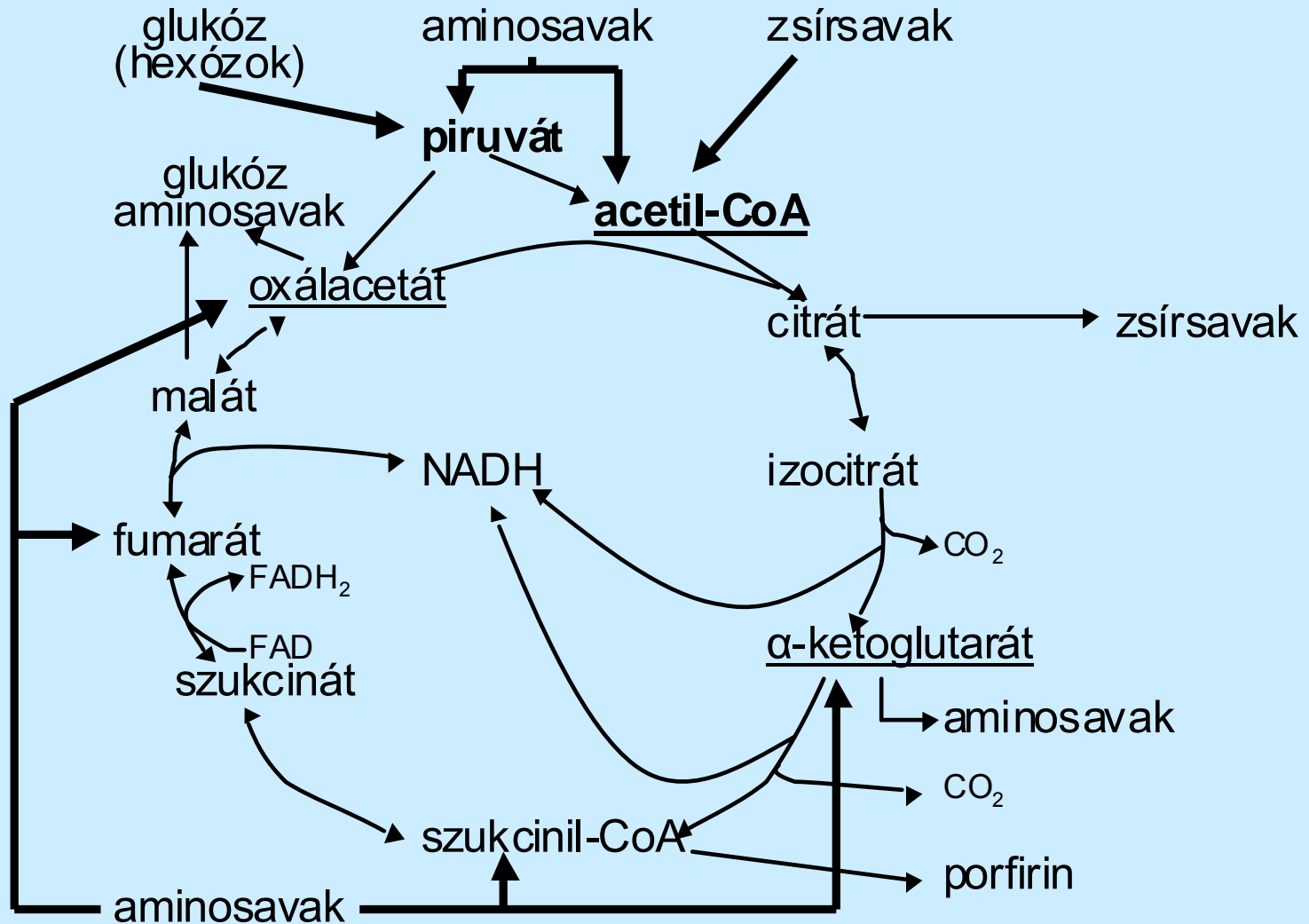
A széndhidrát-metabolizmus lépései



Glikolízis és a pentóz-foszfát ciklus



A citrátkör kapcsolódásai



A citrátkör gócpontjai

Acetil-CoA: **piruvát (aminosavak, glukóz)**
zsírsavak közös belépési pontja

α -ketoglutarát: **egyes aminosavak be- és kilépése**

Oxálecetsav: **glukóz**
egyes, glukoplasztikus aminosavak belépése

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

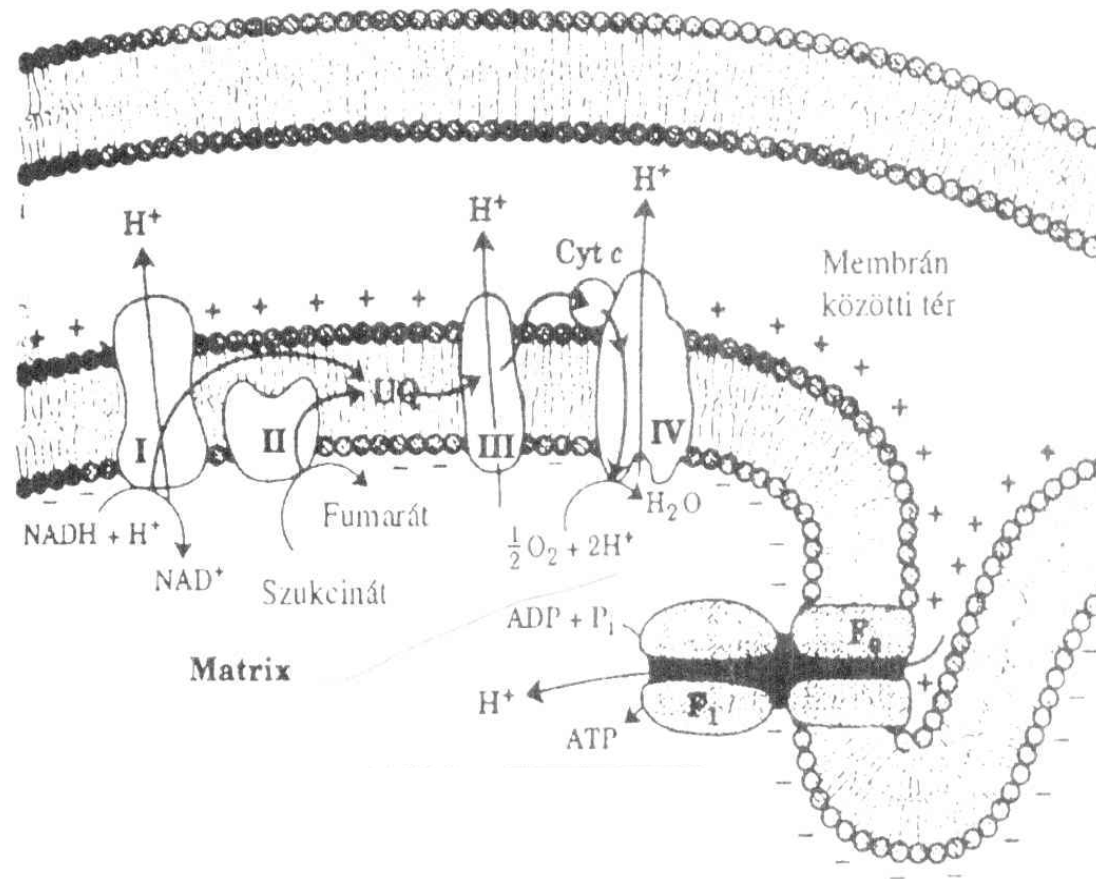
Lényege:

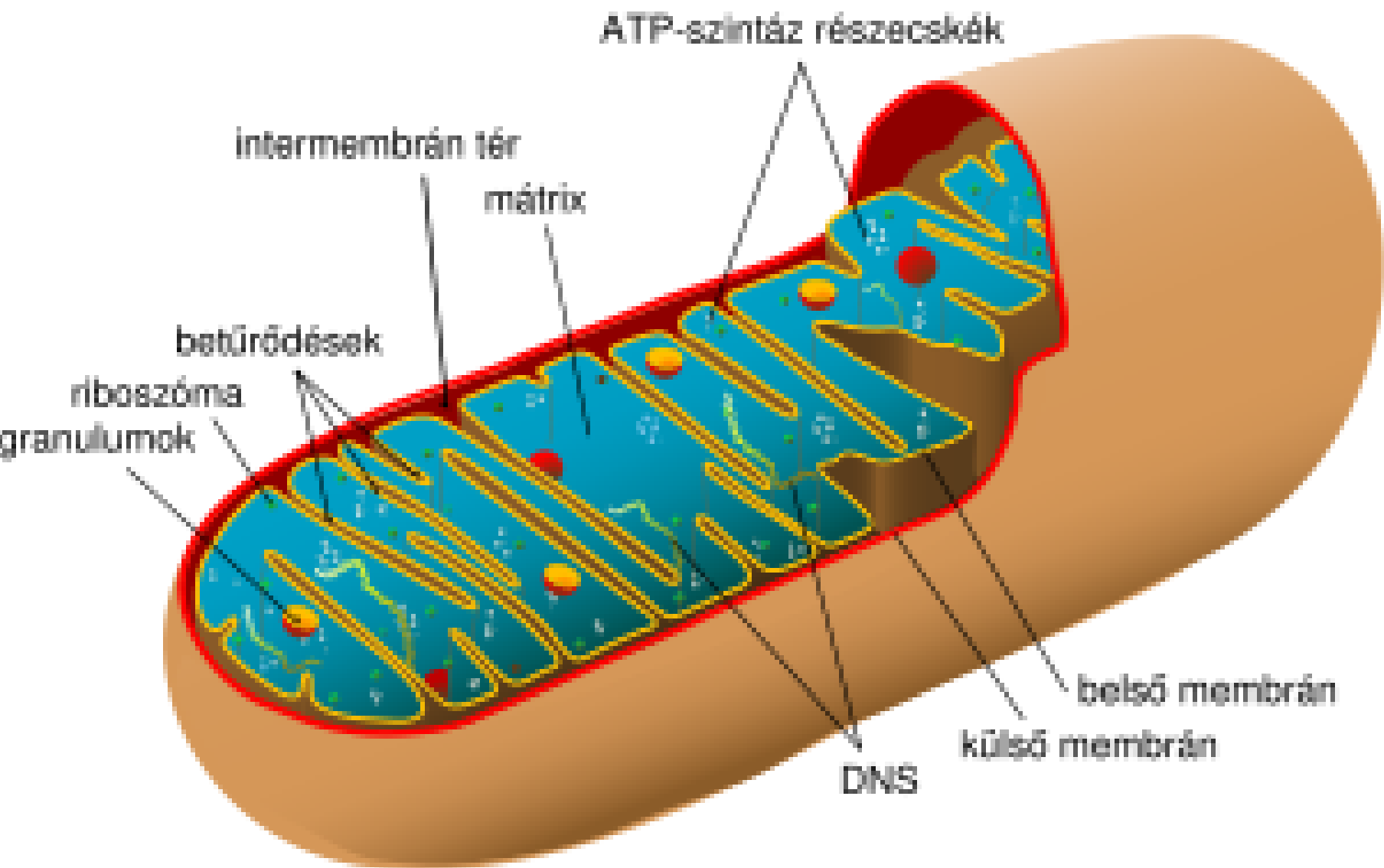
- a H vízzé való oxidálása, O_2 segítségével
- energiatermelés (oxidatív foszforiláció)

Szükséges:

- a NAD^+ - $NADH$ rendszer (H-szállítás)
- Fe^{2+} - Fe^{3+} rendszer (elektron-transzport)
- egyéb coenzim-rendszer - citochrom-abc (elektron transzport)
- oxigén

Energiatermelés a terminális oxidációban: 34 ATP (és víz)

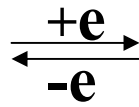




A biokémiai reakciók lényege az oxidáció/redukció

oxidált forma

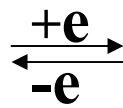
NAD⁺



redukált forma

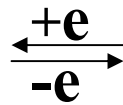
NADH

NADP⁺



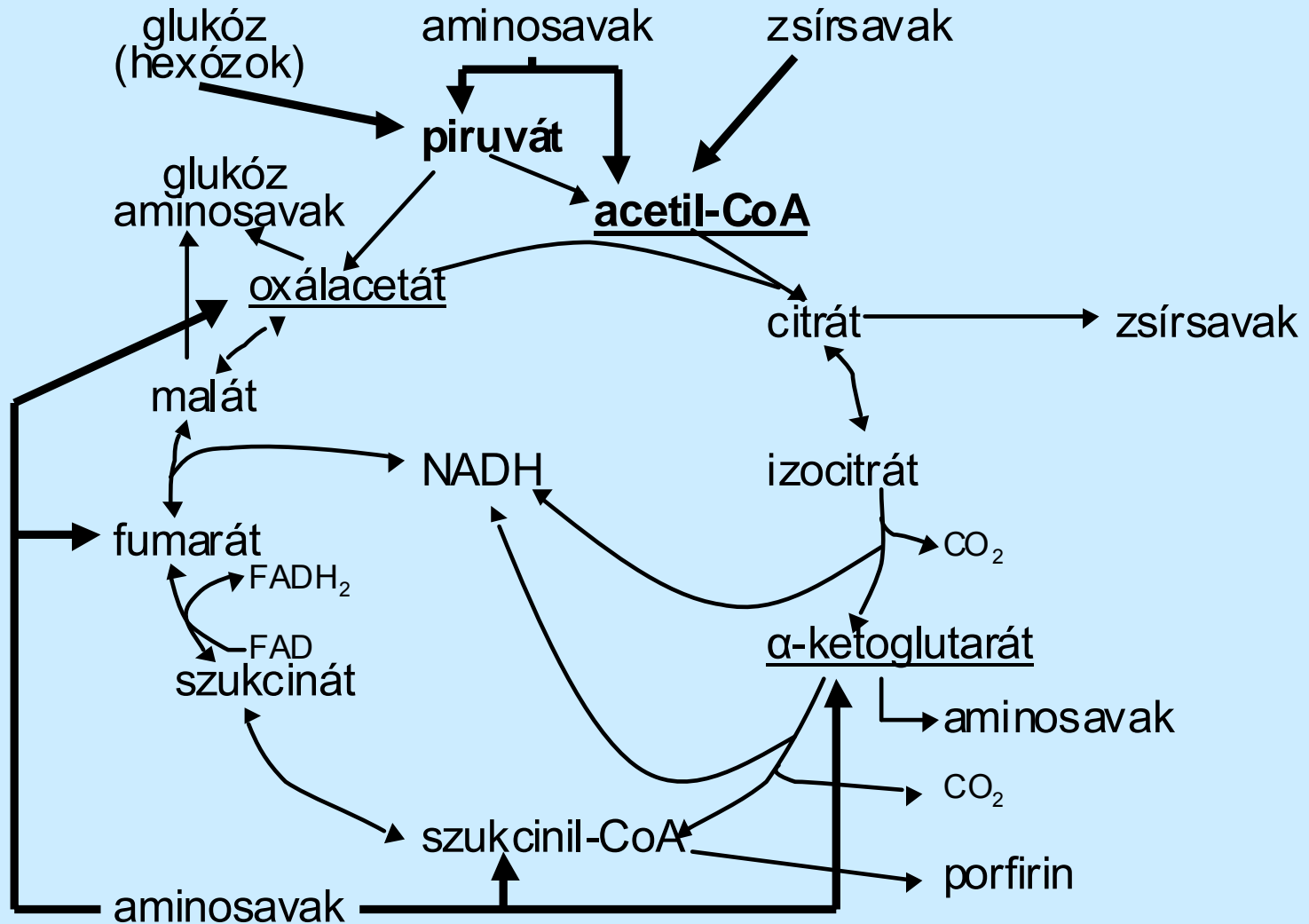
NADPH

FAD⁺



FADH

A citrátkör kapcsolódásai



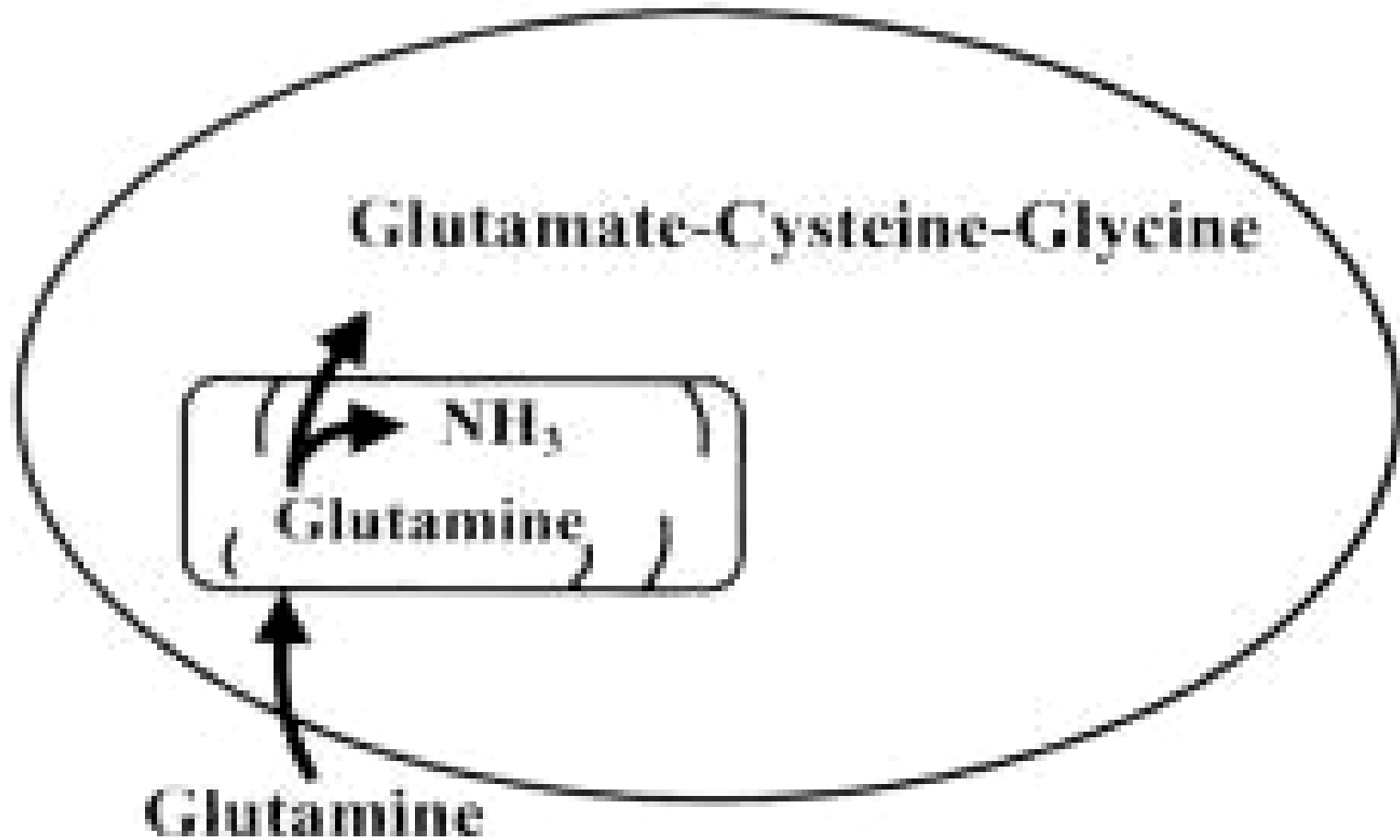
A fiziológias anyagcsere - az energetikai szufficiencia - központi szabályozó folyamata az oxido-redukciós rendszer

Az oxido-redukciós (redox) rendszer feladata

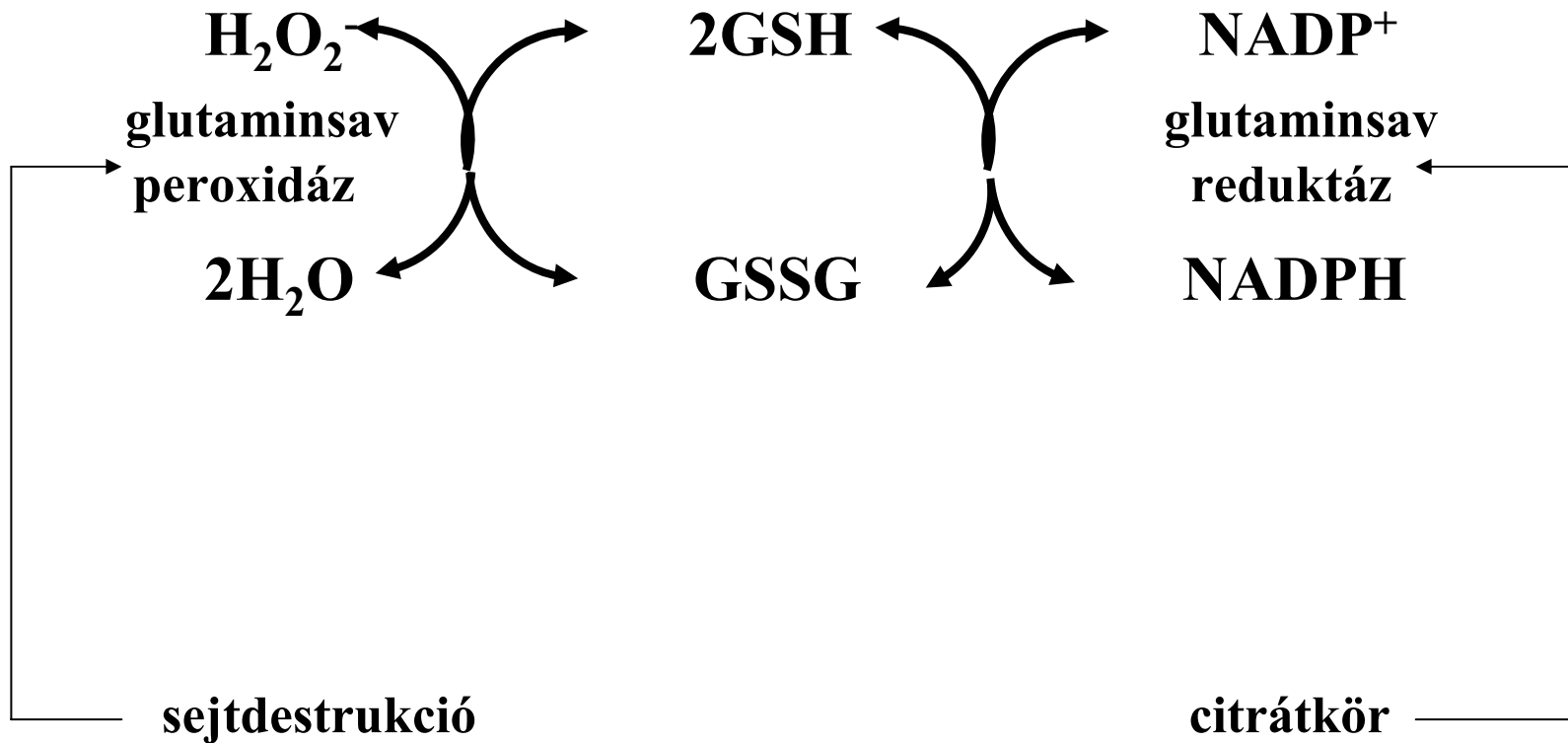
- a tápanyagok lebontása és a terminális oxidáció biztosítása
- a fiziológiásan képződő szabad gyökök eliminálása (H_2O_2 , O_3^+)
- a posztgressziós szindróma által (citokinek) generált szabad gyökök eliminálása

A központi reguláló rendszer a glutathion

Glutathion-képzés



A glutathion reguláló szerepe

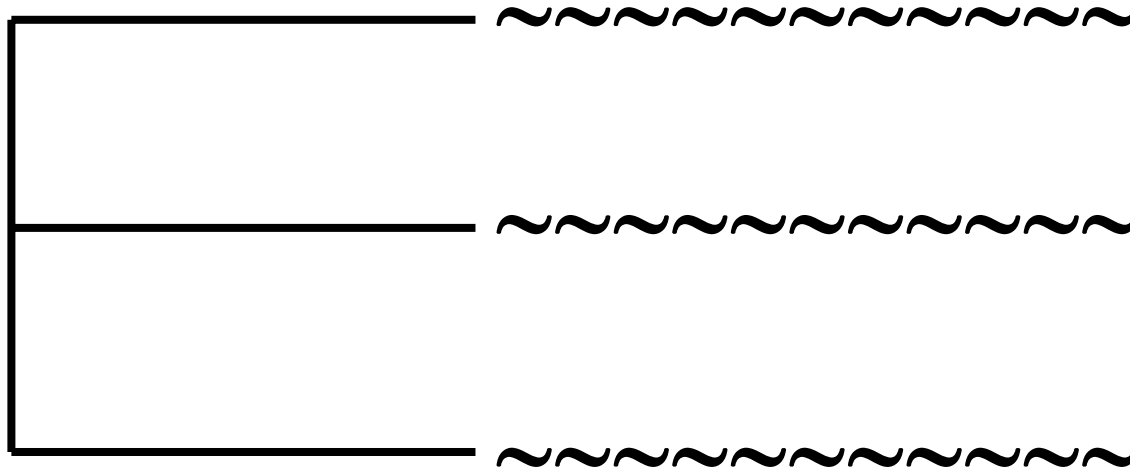


A zsírok metabolizmusa

Zsírok felvétele

- triglicerid
- koleszterin
- foszfolipidek formájában

Trigliceridek



glicerín



máj, glukóz

zsírsavak



FFA, energia

Zsírok, zsírsavak

Zsírok formái, zsírsavak szerint

LCT: 24-32 C-atom

MCT: 12-24 C-atom

SCT: 8-10 C-atom

Transzmembrán transzport

hosszú szénláncú zsírsav

- carnitin, mint transzmembrán fehérje

közepes, rövid C-lánc

- carnitin nem szükséges

A zsírok energiatermelése

1. Glicerín: csak glukózon keresztül képződik energia

2. Zsírsv: bontás β -oxidáción át

2 C-atomonként: 2 ATP

2 H \rightarrow terminális oxidációban 3 ATP

(pl.: 16 C-atomos LCT zsírsvaiból:

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

Az aminosavak metabolizmusa

Az aminosavak cukrok + NH₃!

→ egyes aminosavakat egyes sejtek direkt energiaforrásként használnak

glutamin -	bélhámsejtek
	izom-májsejtek
	immunsejtek
alanin	- limfociták

→ több aminosavból a máj glukózt képez (glukoplasztikus aminosavak - alanin)

→ más részük fehérjék alapanyaga

Az exogen fehérjék –aminosavak sorsa:

- építőanyag vagy energia

Poszttagressziós szindróma, stressz hatása a sejt energetikai folyamataira

Tételezzük fel:

- szöveti oxigenizáció rendben
- sejtmorfológia ép

→ a patofiziológiai folyamatok már energetikai insufficienciát okoznak!

Az energetikai folyamatok befolyásolják

1. Katekolaminok (stresszreakció)

2. TNF- α

→ csökkenti az inzulin receptor gén-expresszióját

3. Szabadgyökök

- lefoglalják a redox-rendszert

4. Steroidok, GH, glukagon

A katekolaminok támadáspontja többes...

A katekolaminok, mint biogén aminok

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

**→ a tömeghatás elve szerint megváltoztatják a
membránreceptorok egyensúlyát**

→ fokozott energiatermelés

→ fokozott intracellularis fehérje-destrukció

- protein-tirozin-kináz - enzim aktiválás**

Membránreceptorok és ligandok

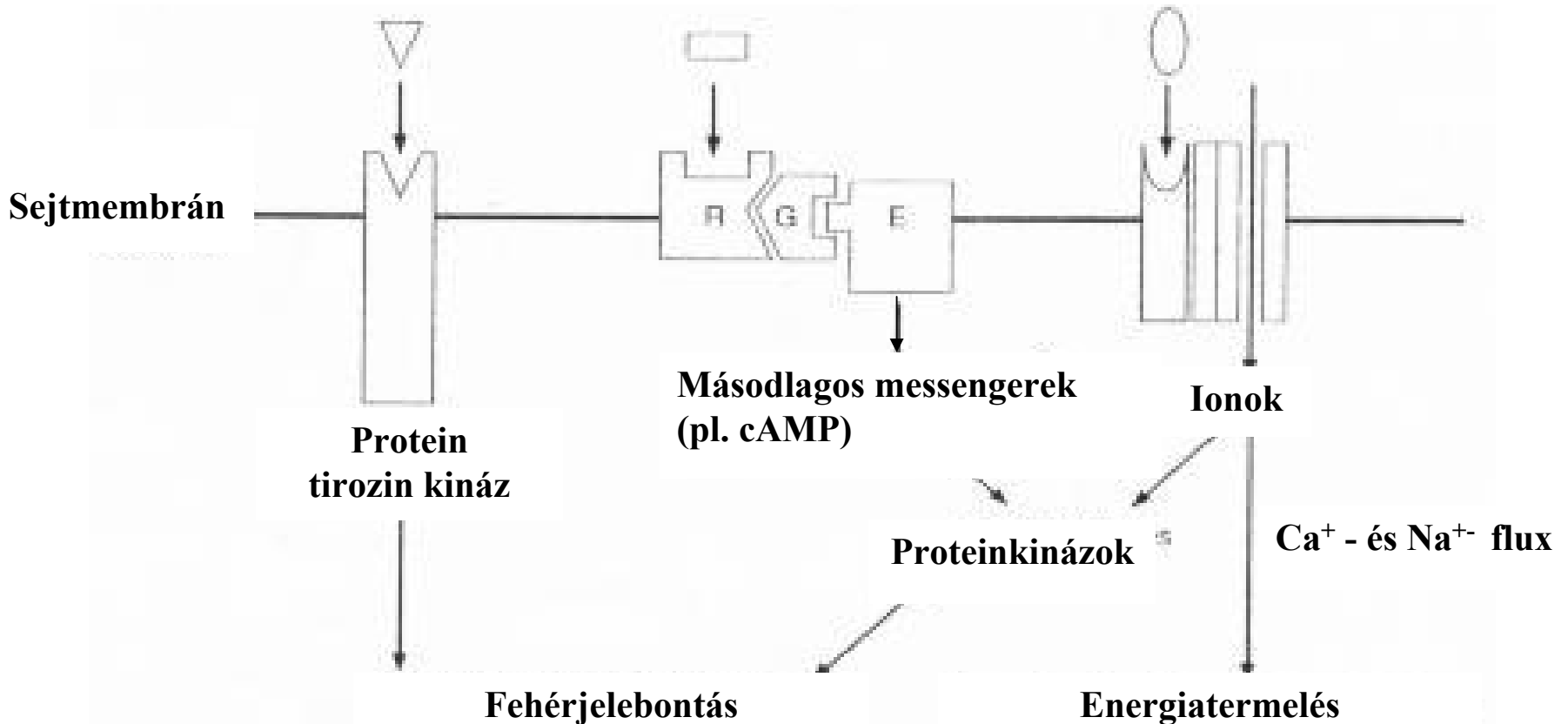
G-proteinhez kapcsolt
receptorok

Gyors ioncsatornák

Inzulin
Növekedési
faktorok

Peptidek, neurotranszmitterek
Prostaglandinok

Neurotranszmitterek
és aminosavak



Az energetikai folyamatok befolyásolják

1. Katekolaminok (stresszreakció)

2. TNF- α

→ csökkenti az inzulin receptor gén-expresszióját

3. Szabadgyökök

- lefoglalják a redox-rendszert

4. Steroidok, GH, glukagon

A membrán hatások eredője tehát

Nincs redox kapacitás a G-protein működéséhez



extracellularis hyperglycaemia

intracellularis hypoglycaemia (szubsztrát-hiány)



energetikai inszufficiencia

- „inzulin rezisztencia” = antiinzularis hormonstátusz

az extracellularis hyperglycemia ellenére a sejtek éheznek

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**



lényege: katabolizmus, hypermetabolizmus

A hyperglycaemia káros és kóros

Hyperglycaemia - hyperosmolaritás

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



A sejtmembrán morfológiai és működésbeli változása

pl. a PMN leukocyták funkciója gátolt

A sejt energiaforrása glukóz-hiány esetén

1. Intracellularis proteolysis – aminosavak

- intracellularisan közvetlen energiaforrás (glutamin)**
- megnő a szérum aminosav-szint (glutamin)**
- a májban a glukoplasztikus aminosavakból glukóz képződik**

A sejt energiaforrása glukóz-hiány esetén

2. Zsírsavak

- az intracellularis zsírsav készlet kevés
- a zsír mobilizálása a zsírsejtekből 24-36 órát vesz igénybe
- az intracellularis hasznosodás nem teljes



telítődik a redox-rendszer

- a H^+ -ion acidifikálja a citoplazmát
- ha nincs terminális oxidáció, leáll a rendszer

Mi a teendő?

1. Glukóz

- a katekolaminaemiát csökkenteni (pl.: fájdalomcsillapítás)
- a SIRS többi tünetét is csökkenteni
- inzulin, vagy inzulin + glukóz

Van der Berghe

- intenzifikált i.v. inzulin bevitel (~ 71 E/nap)
- a szérum glukóz 6 mmol/l körüli legyen
- csökken az infekciók száma
- javul a túlélés - a kórképenkénti mortalitás 3-4 %-al csökken

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

Mi a teendő?

2. Aminosav - adjunk

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

3. Zsír - adjunk

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

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, sejtduzzadás



a citosol rigiddé válik, a vízváz összeomlik



MMD (mitochondrium membran disease)



sejtnecrosis

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

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