



Zamyšlení nad stoupajícím zájmem o srdeční mitochondrie

Poté, co Peter Mitchell obdržel v roce 1978 Nobelovu cenu za formulaci chemiosmotické teorie oxidativní fosforylace, považovala řada biochemiků a fyziologů kapitolu „mitochondrie“ za uzavřenou.⁽¹⁾ Později se však ukázalo, že mitochondrie nejsou jen tradičním zdrojem energie, ale zastávají řadu dalších funkcí, nezbytných pro život buňky; proto se v průběhu posledních let dostaly i do popředí zájmu kardiologů.

Co jsou to vlastně mitochondrie? Tato stránka samozřejmě neumožňuje detailní popis jejich struktury a funkce; uvedme tedy alespoň několik poznámek pro osvěžení paměti. Mitochondrie patří k nejnápadnějším organelám v cytoplasmě a jsou přítomny prakticky ve všech eukaryontních buňkách, tj. buňkách, které mají jádro. Od svého objevu Köllikerem v roce 1857 se postupně odkrývá jejich obrovský význam v buněčném cyklu života a smrti. Při pozorování v elektronovém mikroskopu mají oválný tvar a jsou jeden až několik μm dlouhé; v mnoha ohledech se podobají bakteriím a všeobecně se předpokládá, že tyto prapůvodci mitochondrií pronikli zhruba před půldruhou miliardou let do nitra eukaryotických hostitelů a poskytli jim své oxidační schopnosti. Původní intracelulární parazité začali žít s hostitelským organismem v symbióze a postupně se specializovali do podoby současné mitochondrie. Struktura mitochondrie je maximálně uzpůsobena hlavní funkci – produkci ATP. Od cytoplazmatického okolí je oddělena dvojitou membránou: vnější, která je propustná pro proteiny do velikosti 5 000 Da a vnitřní, na které se nacházejí především enzymy oxidativní fosforylace. Ta je tvořena krystaly, které zvětšují efektivní povrch pro energetickou přeměnu. Tvar a počet krystalů je různý a odpovídá intenzitě oxidativního metabolismu v dané buňce – např. mitochondrie srdečního svalu mají krystaly mnohem hustší než mitochondrie pocházející z jiných tkání. Energetický stav mitochondrie je dán velikostí mitochondriálního membránového potenciálu, který je hybnou silou přeměny ADP na ATP. Vnitřek mitochondrie – mitochondriální matrix – obsahuje mitochondriální DNA, RNA, enzymy Krebsova cyklu a enzymy β -oxidace mastných kyselin. Mitochondrie však nejsou jen tradičním zdrojem energie, ale zastávají řadu dalších funkcí a to za fyziologických i patologických podmínek. Zasahují především do regulace vápníkové homeostázy, produkce kyslíkových radikálů a procesu programované buněčné smrti, apoptózy.⁽²⁾

A proč mitochondrie v posledních letech stále více přitahují zájem kardiologů? Příčinou je především narůstající počet dokladů o jejich klíčové úloze v patogenezi ischemicko-reperfučního poškození a při regulaci buněčné smrti, stejně jako jejich potenciální účast v kardioprotektivních mechanismech. V této souvislosti je nutné zmínit se ještě o jednom mitochondriálním systému, který se v poslední době dostává do popředí zájmu kardiologů a jehož funkce zásadním způsobem ovlivňuje život mitochondrie a tím i srdeční buňky. Za určitých okolností se totiž mezi mitochondriální matrix a cytoplasmou může vytvořit velký komplex proteinů vnější a vnitřní membrány, který otevírá cestu pro výměnu solutů mezi oběma systémy a je neklamnou známkou blížícího se rozpadu mitochondrie. Protože hlavním znakem tohoto jevu je vysoká permeabilita mitochondriální membrány, označuje se tento proteinový komplex jako „permeability transition pore“ (MPT). Příčinou otevření MPT póru v srdečním svalu jsou zřejmě děje, ke kterým dochází na počátku reperfuze:⁽³⁾

vzestup koncentrace vápníku, pokles membránového potenciálu mitochondrií, zvýšená koncentrace anorganického fosfátu, změny pH, pokles koncentrace ATP a zvýšená koncentrace volných kyslíkových radikálů. Otevření póru startuje ničivou kaskádu jevů: dochází k vážnému narušení vnitřního prostředí mitochondrie, k přerušení přeměny energie, zbylý ATP je v buňce rychle spotřebován, syntéza nového nefunguje. Díky volnému proudění vody a solutů dochází k narušení iontové rovnováhy, krysty postupně mizí, vnější membrána se rozpadá a následuje zánik mitochondrie se všemi negativními dopady na samotnou buňku. Ale nemohla by tudy také vést cesta optimističtější? A skutečně; nedávné experimenty opakovaně prokázaly, že blokáda otevření póru významně snižuje velikost infarktového ložiska. Na klinické potvrzení těchto velmi nadějných experimentálních nálezů si však budeme ještě muset počkat.

Rozhodující roli hrají mitochondrie zřejmě i v molekulárních mechanismech protektivního působení jak pre- a post-conditioningu, tak adaptace na chronickou hypoxii. Jde především o funkci mitochondriálních na ATP závislých draslíkových kanálů: jejich aktivace zvyšuje odolnost srdečního svalu k nedostatku kyslíku, naopak blokáda účinnost kardioprotektivních fenoménů ruší.⁽⁴⁾ Poslední pokusy naznačují, že mitochondrie mohou hrát významnou roli i ve vývoji odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku v průběhu ontogeneze.⁽⁵⁾ Tyto změny jsou totiž doprovázeny jak měnícím se účinkem hypoxie na stabilitu membránového potenciálu mitochondrií,⁽⁶⁾ tak měnící se úlohou MPT póru v ischemicko-reperfučním poškození. Uvedené poznatky mohou být východiskem pro analýzu hypoxických stavů u pacientů, vystavených v časném vývoji různému stupni hypoxické zátěže.

Zdá se, že pro kardiology se tak mitochondrie v posledních letech nejen znovu narodila, ale domnívám se, že prožívá svou renesanci jako jeden z nejvýznamnějších faktorů ve výzkumu hypoxického poškození srdečního svalu.

LITERATURA

1. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. *Nature* 1961;191:1124–36.
2. Škárka L, Ošťádal B. Význam mitochondrií v srdečním svalu. *Čas Lék čes* 2004;143:809–16.
3. Halestrap AP, Clarke J, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61:372–85.
4. Kolář F, Ošťádal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res* 2004;53:S3–S13.
5. Chvojková Z, Ošťádalová I, Ošťádal B. Odolnost nezralého srdečního svalu k nedostatku kyslíku. *Čs Fyziol* 2006;55:4–13.
6. Škárka L, Bardová K, Brauner P, Flachs P, Jarkovská D, Kopecký J, Ošťádal B. Expression of mitochondrial uncoupling protein 3 and adenine nucleotide translocase 1 genes in developing rat heart: putative involvement in control of mitochondrial membrane potential. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:321–30.

Bohumír Ošťádal

Centrum výzkumu chorob srdce a cév,
Fyziologický ústav AV ČR, Praha