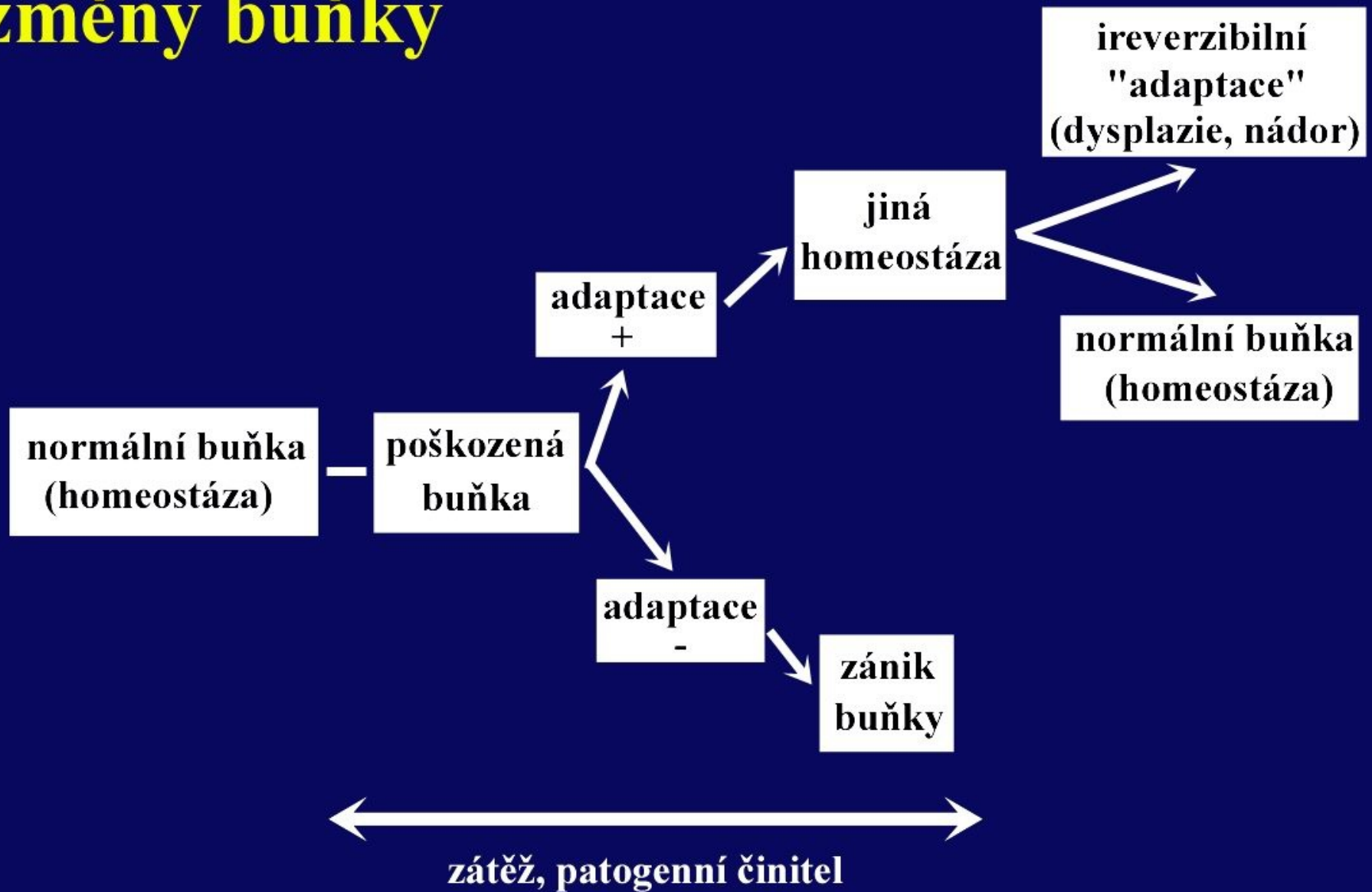


# Adaptace 1

2009

# Reverzibilní a ireverzibilní změny buňky



# ADAPTACE

## ODPOVĚĎ NA POŠKOZENÍ BUŇKY

----- jsou změny homeostázy vedoucí ke změnám buněčného metabolismu. Jsou to **OBECNÉ ADAPTAČNÍ REAKCE BUŇKY** jako individua a **SYSTÉMOVÉ ADAPTAČNÍ REAKCE** tkání a orgánů, buněčných organel a cytoskeletu, včetně poruch metabolismu živin, vody, minerálů a dalších.

## Obecné adaptační mechanismy: účinky stresových faktorů na uvnitřní buňky

Buňka je dynamickým systémem, který reaguje na denní pohyby nezávisle na tom, zda je součástí mnohobuněčného organismu nebo žije v prostředí jako jednobuněčný organismus. Nespecifická odpověď může být vyvolána jakýmikoli stresovými faktory nebo únik poškození buňky, jak bylo uvedeno v předchozím textu. Příkladem takové nespecifické odpovědi může být zmíněný oxidativní stres, pro který je příznačná tvorba reaktivních forem kyslíku. Buňka na odpověď na stres představuje naprogramovaný adaptační proces. Spouští a vaktivuje geny pro tzv. stresové proteiny či proteiny tepelného šoku (heat shock proteins, HSP).

Stresové proteiny jsou přítomny u všech typů buněk a jejich syntéza probíhá i za běžných fyziologických podmínek. HSP chrání v nestresovaných buňkách složky membrán, cytoskeletární i další buněčné proteiny již během translace. Na konstitutivní expresi HSP se podílí i výjádřovací procesy např. stárnutí. Mezi faktory, které vyvolávají zvýšenou expresi HSP, patří nejen teplotný a oxidativní šok, záření, ionty těžkých kovů, metabolické změny a infekce.

## Funkce adaptivní HSP

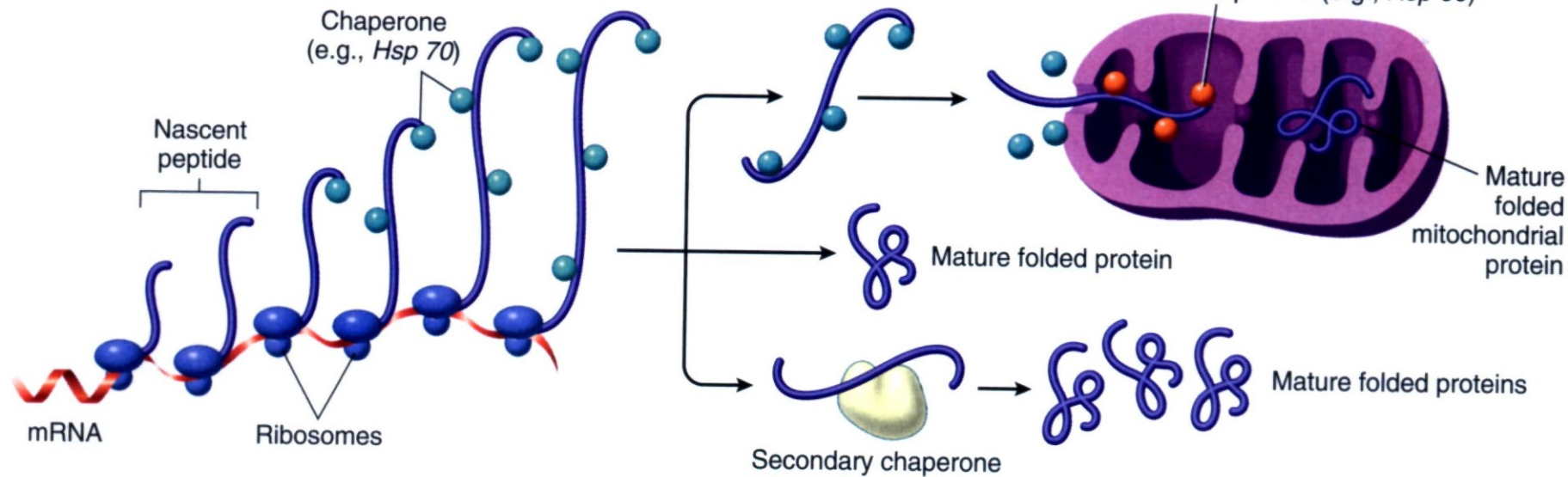
(a) HSP patří do skupiny tzv. molekulárních chaperonů, které jsou schopny opravovat konformační defekty mutovaných a stresem poškozených proteinů

aredukovat tak jejich typické účinky. Je to tedy jiný typ adaptace na poškození buňky, dopřijíá eliminaci poškozených míst genomu

(b) Stresové proteiny jsou mocnými adjuvanty, které jsou schopné zvýšit imunitní odpověď na antigen. Polypeptid, který sám není schopen vydat imunitní odpověď, se stane antigenem, pokud se naváže na HSP. Některé HSP jsou v současné době testovány jako součást protinádrových vakcín.

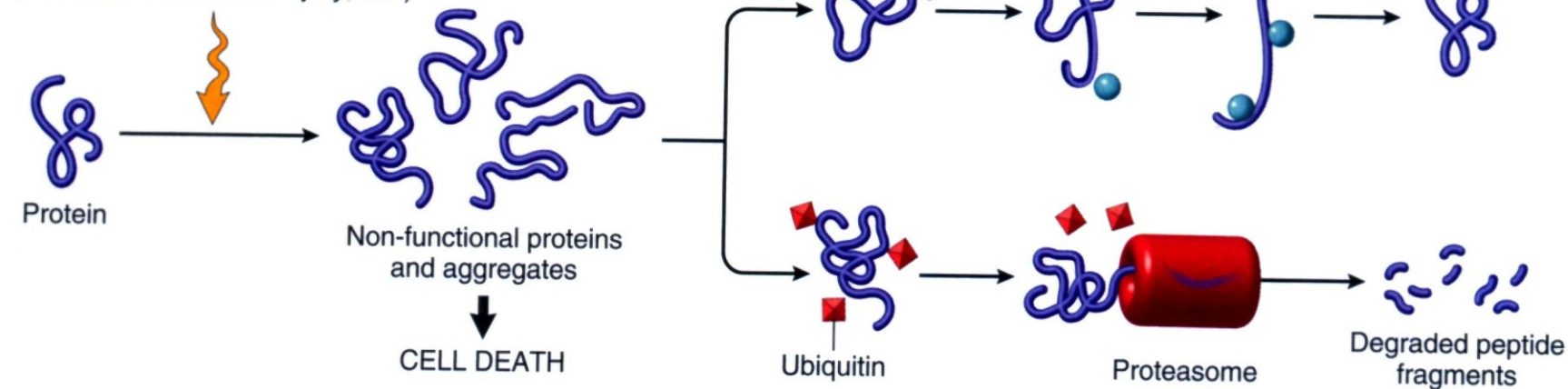
(c) HSP se uplatní i při infekcích. Infekční agensi i hostitel tváří stresové proteiny.

### A PROTEIN PRODUCTION AND ASSEMBLY



### B REPAIR OF PROTEIN DAMAGE

STRESS  
(UV, heat, free radical injury, etc.)



**FIGURE 1-39** Mechanisms of protein folding and the role of chaperones. *A*, Chaperones, such as heat shock proteins (Hsp), protect unfolded or partially folded protein from degradation and guide proteins into organelles. *B*, Chaperones repair misfolded proteins; when this process is ineffective, proteins are targeted for degradation in the proteasome, and if misfolded proteins accumulate they trigger apoptosis.

# Hyperplazie

=zmnožení buněk ve tkáni → zvětšení objemu orgánu

Může nastat jen v buňkách, schopných syntetizovat DNA a buněčného dělení.

Někdy spojena s hypertrofií (estrogeny navozené zvětšení uteru: zvýšená syntéza DNA a současně i zvětšení svalových buněk).



# Hyperplazie- klasifikace

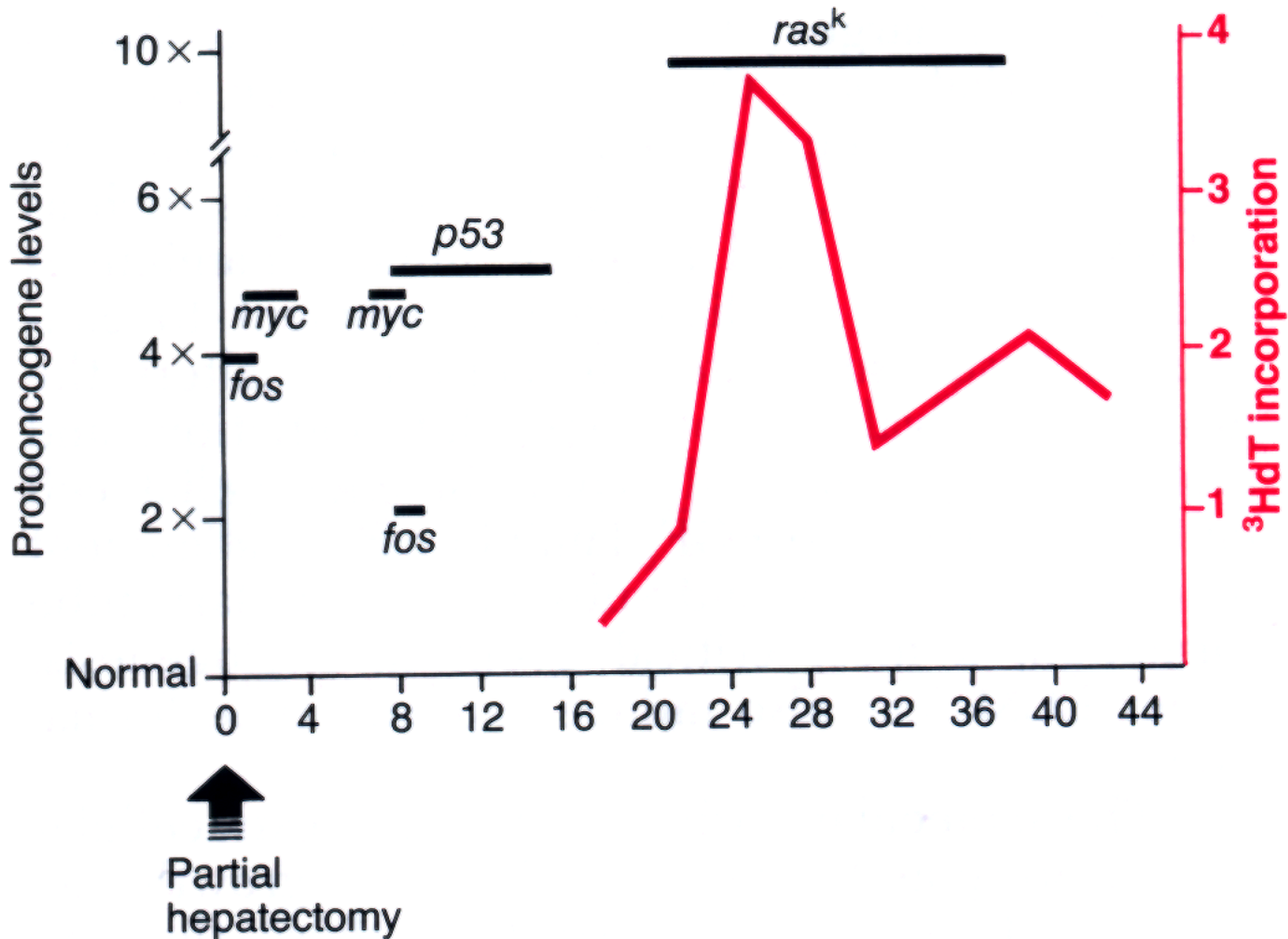
**Fyziologická hyperplazie:** hormonální a kompenzační.

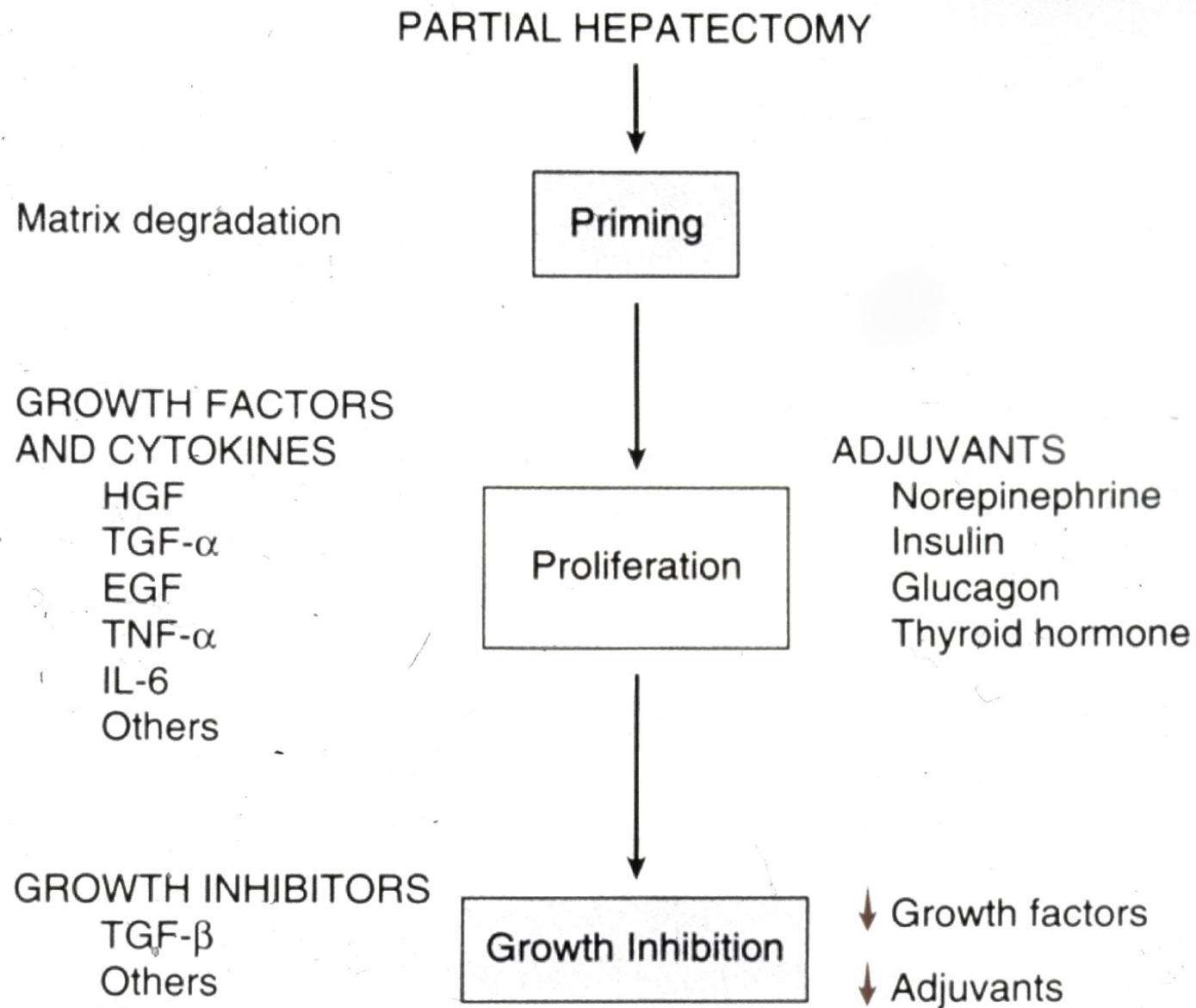
Hormonální hyperplazie: epitel mléčné žlázy v graviditě, hyperplasie těhotného uteru.

Kompenzační hyperplazie – regenerace (Prométheus) V normálních hepatocytech jen 1% bb postupuje replikaci DNA. Po parciální hepatektomii ten počet naroste na 10%

Proliferace je řízena sekvenčním zapínáním a vypínáním genů → exprese proteinů účastných v signalizační kaskádě ke zvýšené syntéze DNA. Jsou to: (1) transkripční faktory c-fos, c-jun, myc, (2) proteiny buněčného cyklu (p53, cykliny ap), (3) růstové faktory (Hepatic growth factor) a (4) cytokiny (IL-6). Po dosažení cíle exprese protoonkogenů a syntéza DNA klesá až

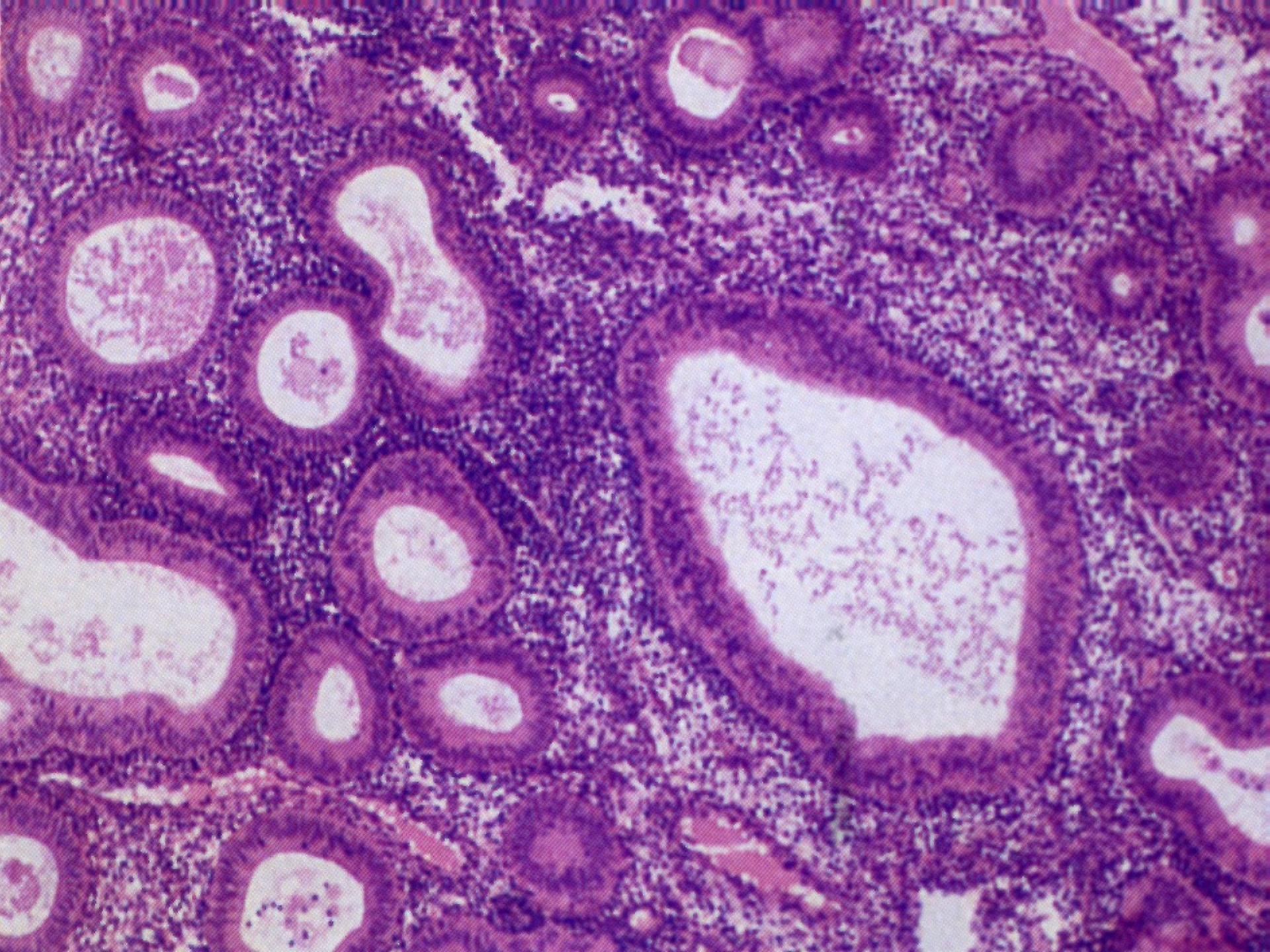
**Patologická hyperplazie:** hormonálně indukovaná (GCHE), hyperplasie štítné žlázy po pituitární stimulaci (cave→NEO)





**Figure 2-2**

Postulated sequence of events in the compensatory hyperplasia after partial hepatectomy.



# Hypertrofie

**Hypertrofie: ↑ velikost buněk → ↑ velikost orgánů.**

Hypertrofie není spojena s buněčným dělením,

Sval kosterní a myokard se nemůže adaptovat na zvýšené požadavky dělením, proto se mění velikost i fenotyp buňky (kulturisté, srdeční hypertrofie u hypertenze)

- transkripční faktory (c-jun, c-fos, Egr-1)

- reexprese genů z embryonálního období (ANF, atrial natriuretic factor – peptid umožňující sekreci soli ledvinami, sníží objem a tlak krevní)

- přesun kontraktálních proteinů z dospělého do fetálního myokardu (alfa → beta MHC) ke zvýšení svalové aktivity

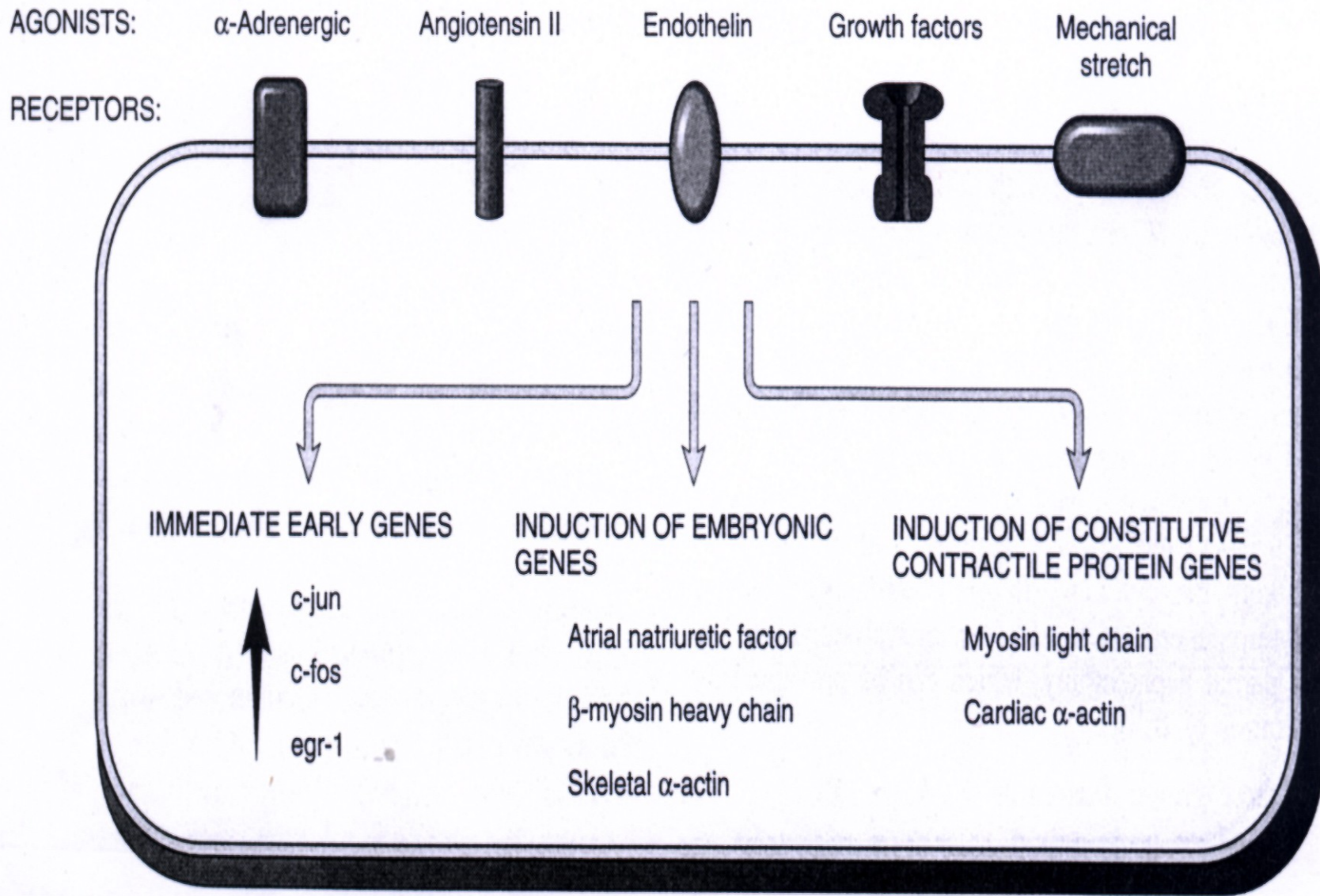


Figure 2-4

Phenotypic changes in hypertrophy, shown here in myocardial fibers subjected to hemodynamic overload (see text).

# Atrofie

--patologické zmenšení normálně vyvinutého orgánu, tkáně či buňky.

Biologie: při stále probíhajícím odbourávání a výstavbě buněčných struktur převáží proces odbourání. Nutno odlišit od hypoplasie, kdy dochází k nedostatečnému vývoji orgánu

Cytologické změny: redukce strukturálních složek buňky – buněčných organel, mitochondrií, endoplasmatického retikula, cytoskeletálních složek a dalších

Atrofie: prostá a numerická

# Atrofie, etiologie a patogeneze

Fyziologická-involuční-senilní (~ neurogenní svalová atrofie)

Neurogenní: svalová atrofie

Psychoneurogenní - alimentární (anorexia - bulimia nervosa),

Hladovění a kwasihorkor (= nedostatek bílkovin ve stravě)  
⇒otoky.

Vaskulární atrofie (pomalý úbytek krevního zásobení)

Tlaková atrofie(aneurysma aorty – páteř)

Inaktivita (bolest kloubu, sádrový obvaz)

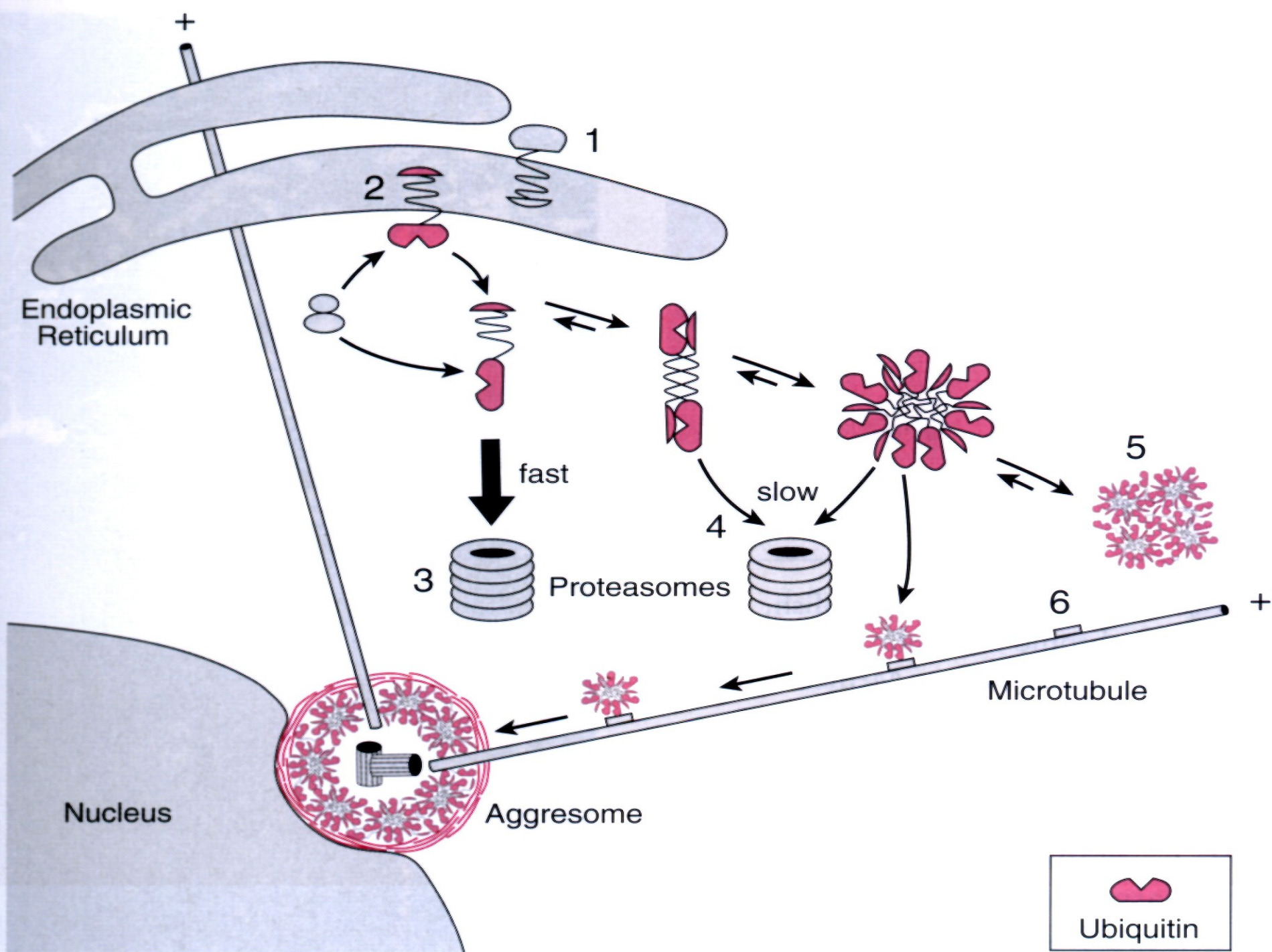
Endokrinní (Simmondsova kachexie, osteoporosa)



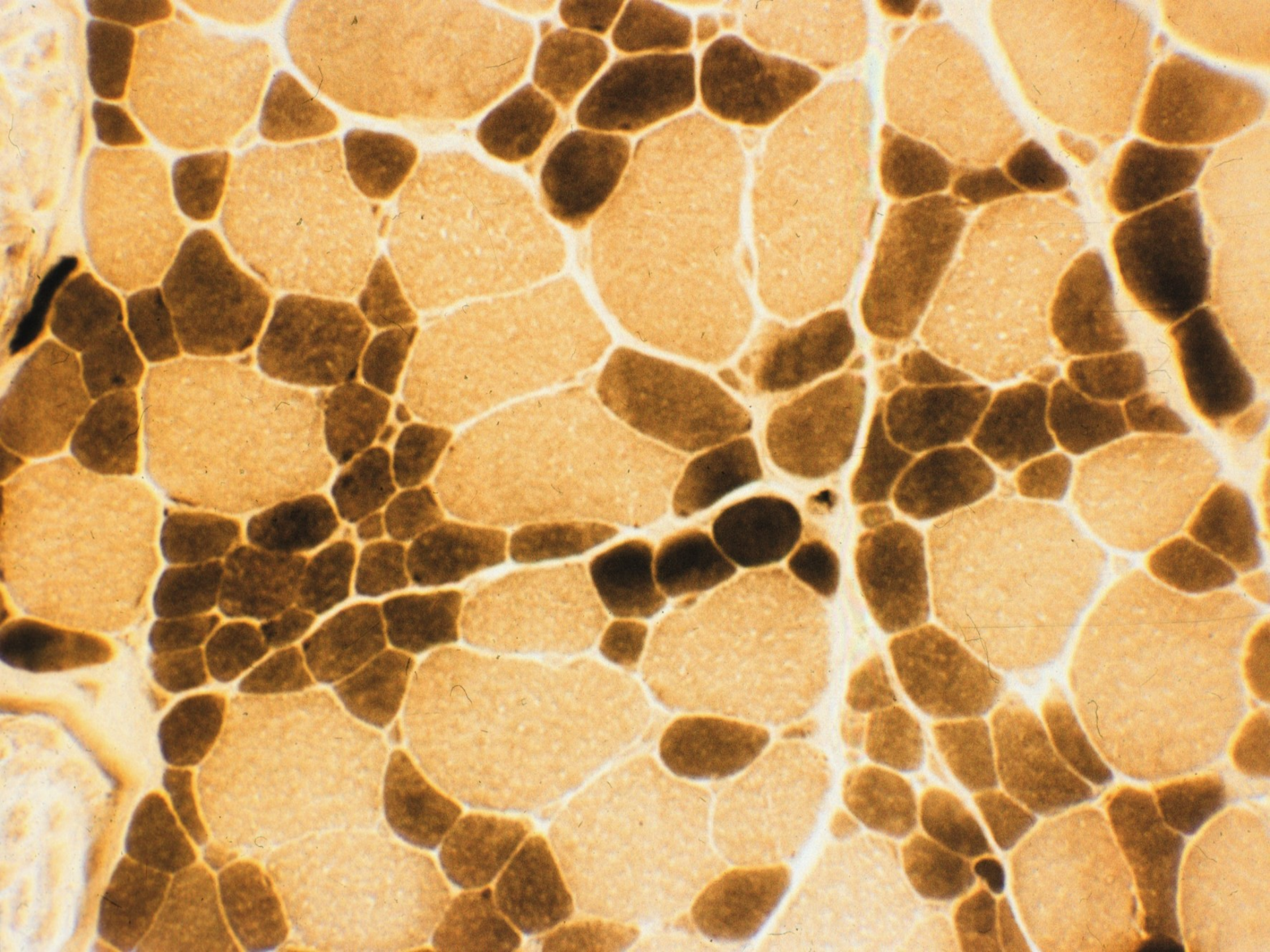
# Odbourávání buněčného materiálu.

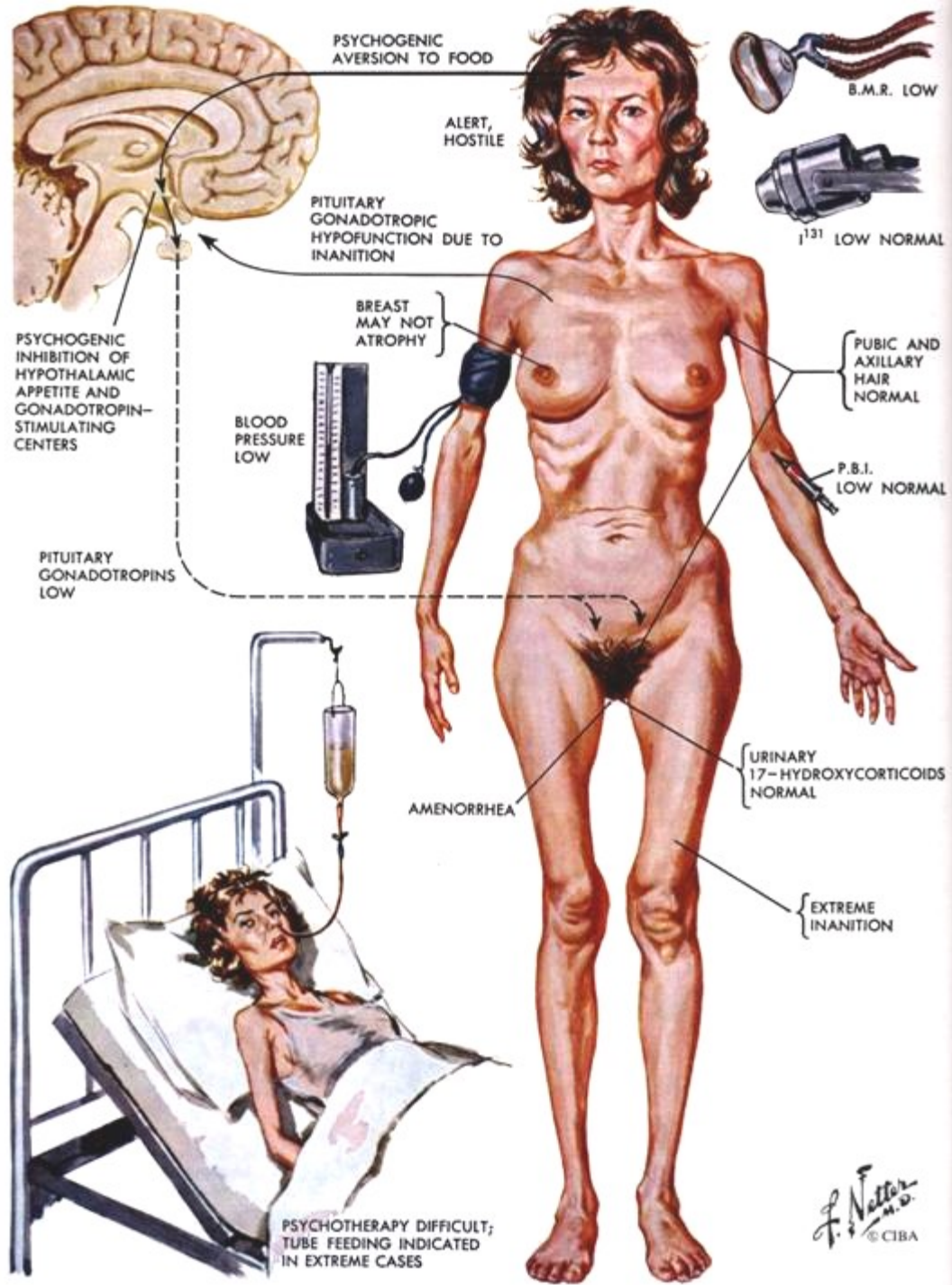
## Odbourávání proteinů (1) Lyzosity a (2) Systém ubiquitin-proteasom:

- (1) Lyzosity obsahují kyselé hydrolázy (katepsiny) a další enzymy sloužící k degradaci proteinů  
Autofagické vakuoly obklopené membránou obsahují fragmenty buněčných struktur určených pro destrukci, s nimiž splynou primární lyzosity se svými enzymy.
- (2) Proteiny určená k degradaci jsou navázány na ubiquitin a degradovány v plasmatickém proteolytickém komplexu – proteasomu.  
Glukokortikoidy a thyroxin stimulují tuto cestu degradace proteinů. Příklady: **zvýšená proteolýza při tumorosní kachexii.**









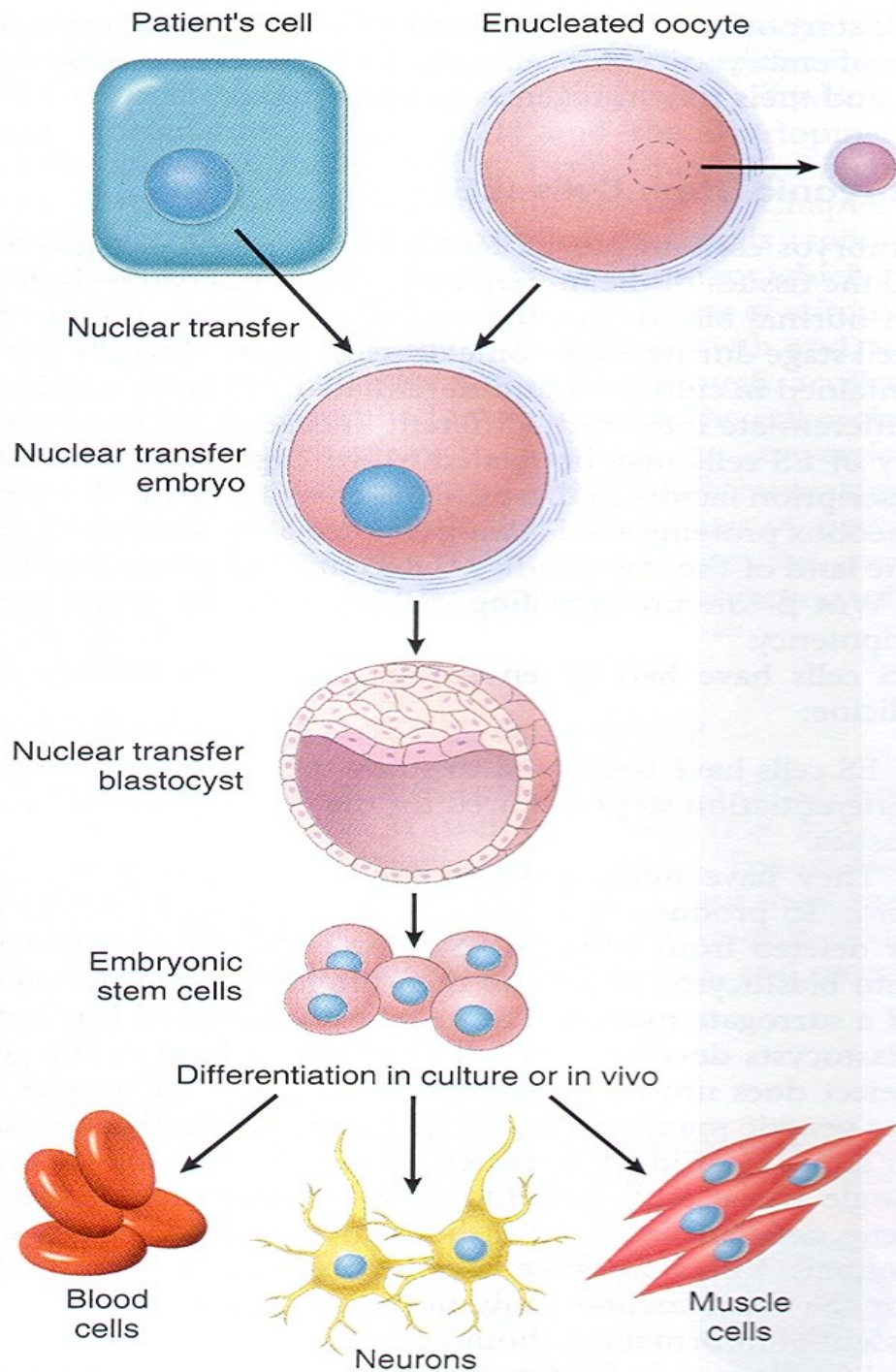
# Metaplazie

= reversibilní náhrada diferencované tkáně v jinou diferencovanou tkáň

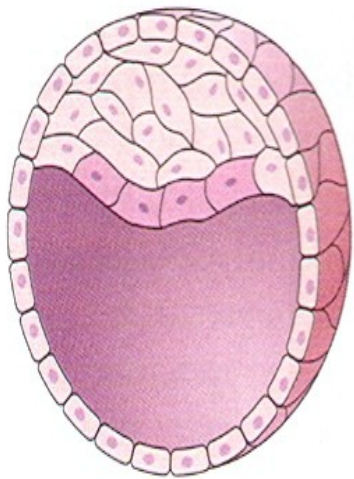
- ◆ **Nepřímá přeměna buněčného fenotypu** je možná (MyoD).  
Epitel cylindrický – dlaždicový v cervix uteri (proliferace rezervních buněk), intestinální metaplasie foveolárního epitelu při gastritidách a u Barrettova jícnu, dlaždicovitá metaplasie bronchiální sliznice u kuřáků
- ◆ Metaplasie pojiva – tvorba mesenchymálních derivátů (chrupavka, kost, tukové bb) ve tkáních, které tyto elementy neobsahují.  
Příklad: myositis ossificans.  
Je to **přeprogramování kmenových buněk** (stem cells) nebo mesenchymálních buněk v pojivu: **prekursorové bb se diferencují novými metabolickými dráhami změněnou signalizací** cytokiny, růstovými faktory, složkami ECM.
- ◆ **I přímá přeměna buněčného fenotypu** (modulace) je možná (MyoD).

# Kmenové buňky

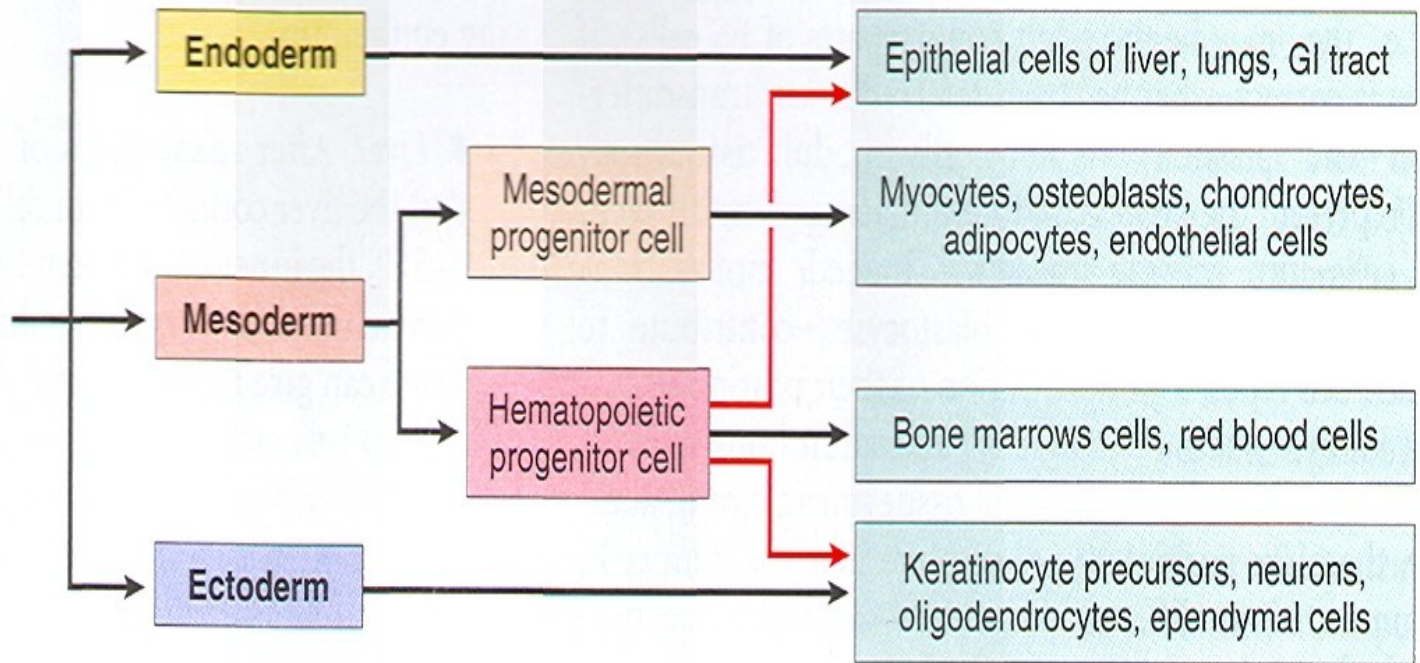
- --- jsou charakterizovány svojí prodlouženou samoobnovovací kapacitou a asymetrickou replikací: jedna z dceřinných buněk si podrží samoobnovací kapacitu a druhá vstoupí na diferenciací dráhu.
- **Embryonální kmenové buňky (ESC** : pluripotentní buňky ve tkáních embryí. Mohou být izolovány z lidské blastocysty. Použití: **terapeutické klonování**
- **Adultní kmenové buňky (ASC)**: mnohé tkáně dospělých jedinců obsahují vlastní reservoáry kmenových buněk, které mají na rozdíl od ESC omezenou diferenciací kapacitu. **Ve tkáních však též existují ASC se širokou diferenciací kapacitou, zatím byly identifikovány v kostní dřeni**



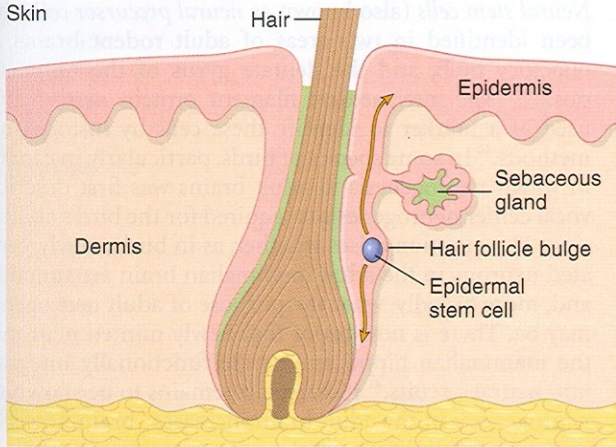




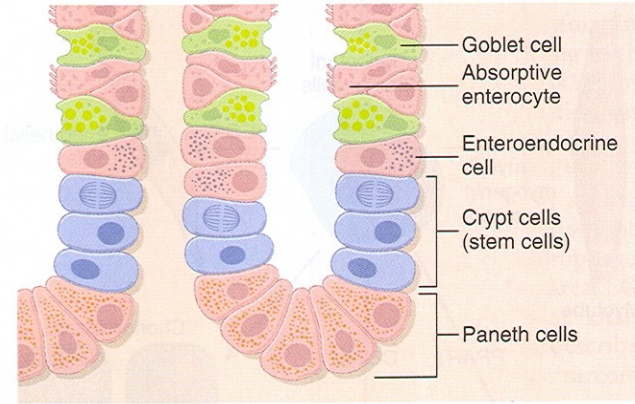
Blastocyst



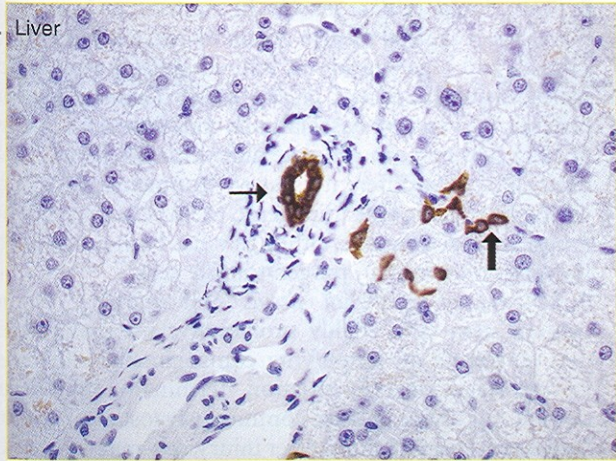
A. Skin



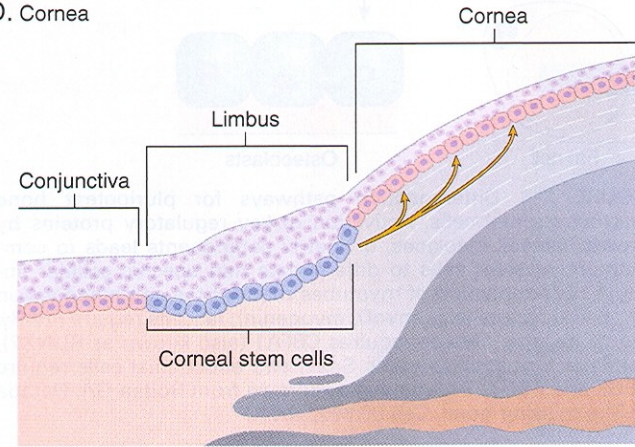
B. Intestine

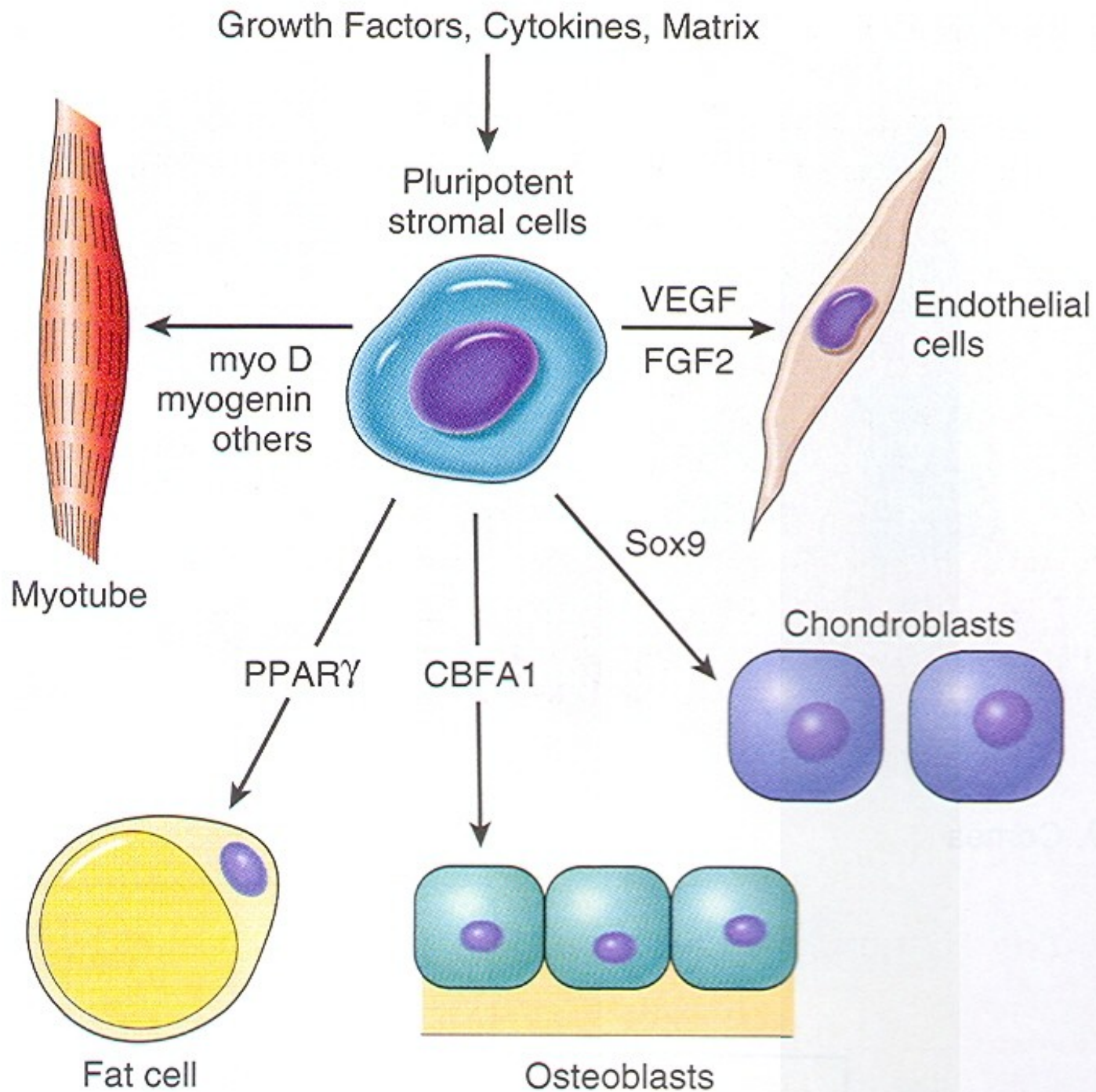


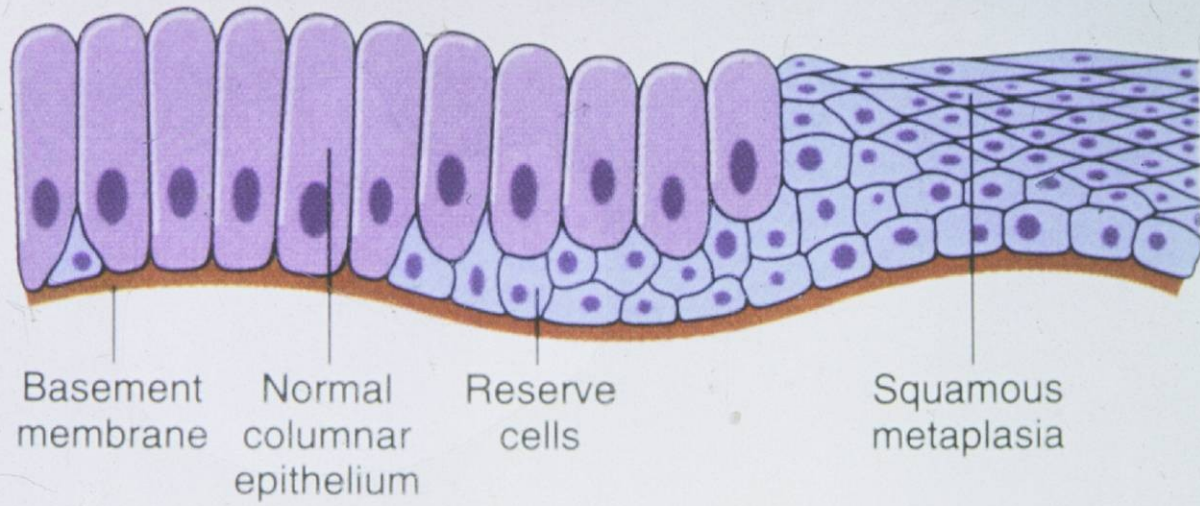
C. Liver



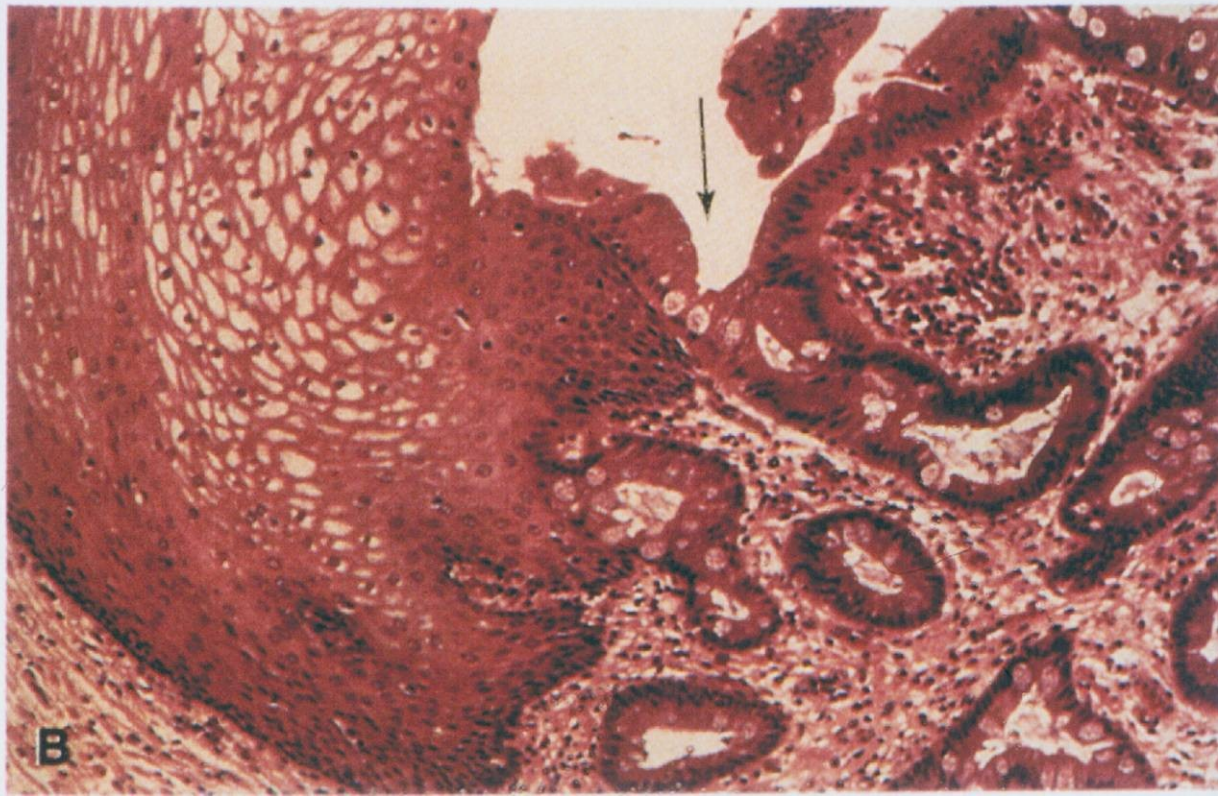
D. Cornea

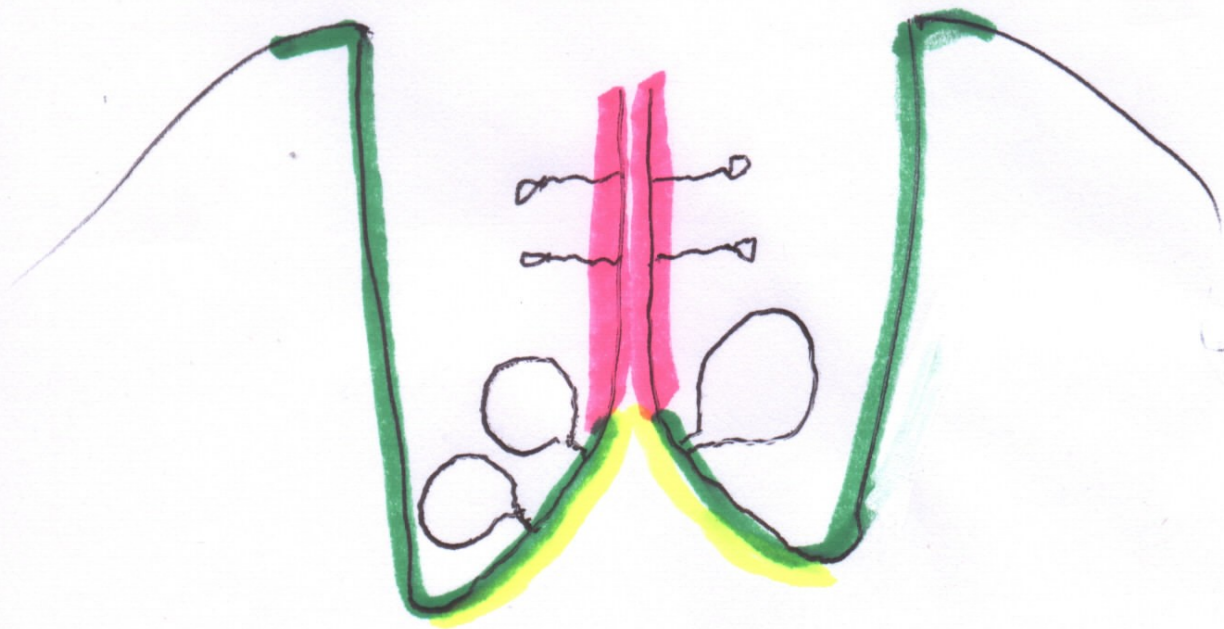
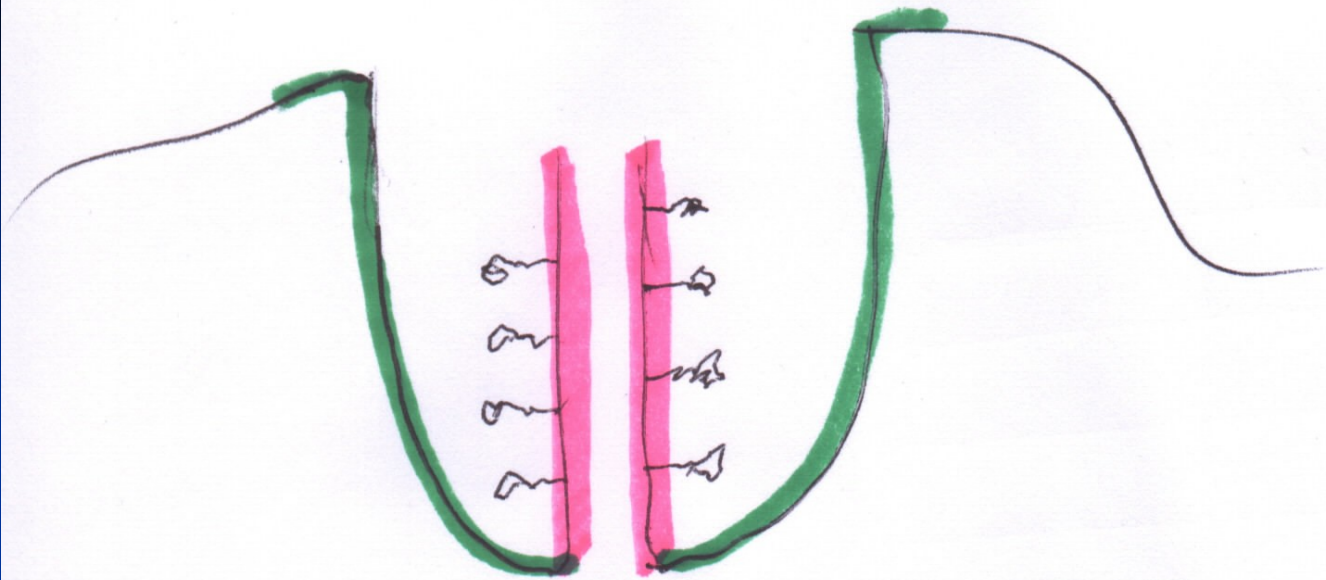






A

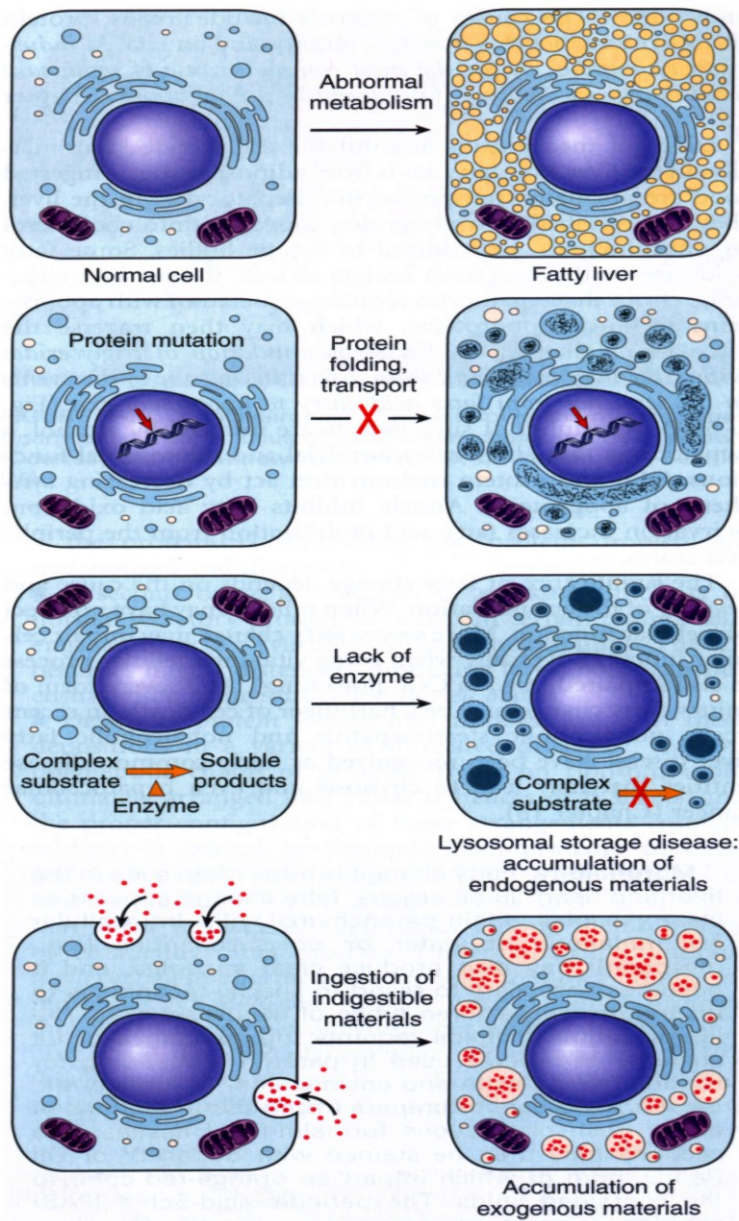




# ADAPTACE SPOJENÁ S INTRACELULÁRNÍ RETENCÍ ČI AKUMULACÍ METABOLITŮ

- (a) normální buněčné substance (lipidy, glykogen, proteiny, železo, melanin, bilirubin).
- (b) abnormální endogenní produkty (proteiny generované mutací změněnými geny – A1AT u celkového deficitu A1AT).
- (c) exogenní látky (pigmenty).

Mechanismy vedoucí k akumulaci materiálu ./.



**FIGURE 1-35** Mechanisms of intracellular accumulations: (1) abnormal metabolism, as in fatty change in the liver; (2) mutations causing alterations in protein folding and transport, as in alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency; (3) deficiency of critical enzymes that prevent breakdown of substrates that accumulate in lysosomes, as in lysosomal storage diseases; and (4) inability to degrade phagocytosed particles, as in hemosiderosis and carbon pigment accumulation.

# Poruchy metabolismu proteinů

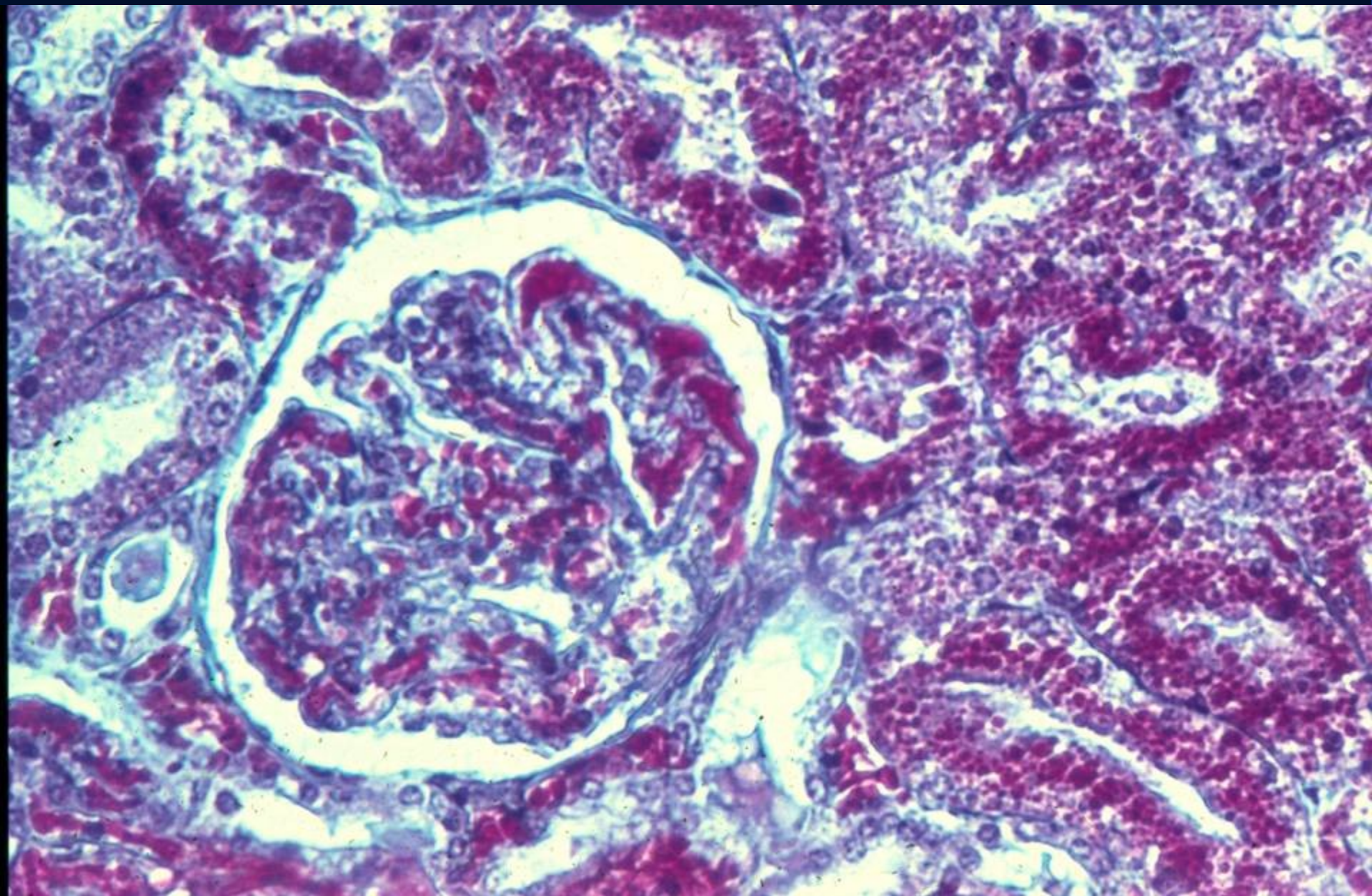
Intracelulární akumulace proteinů se často jeví jako kulaté eozinofilní kapky či agregáty v cytoplasmě. Inkluzní tělíška mohou mít amorfní, vláknitou či krystaloidní ultrastrukturu, jejich geneze je různá



# Inkluzní tělíška vznikají

- (1) reabsorpcí kapének proteinů v ledvinných tubulech při proteinurii
- (2) po syntéze nadměrného množství normálních proteinů (Russelova tělíška - imunoglobuliny)
- (3) precipitací cytoskeletálních proteinů (Malloryho hyalin)
- (4) abnormální konformací polypeptidových molekul

Jsou nazývány „agresomy“ (agregosomy), protože produkce proteinů náchylných k agregaci (precipitaci) přesahuje čistící kapacitu jejich proteasomové degradace.



# Chaperony v normální buňce

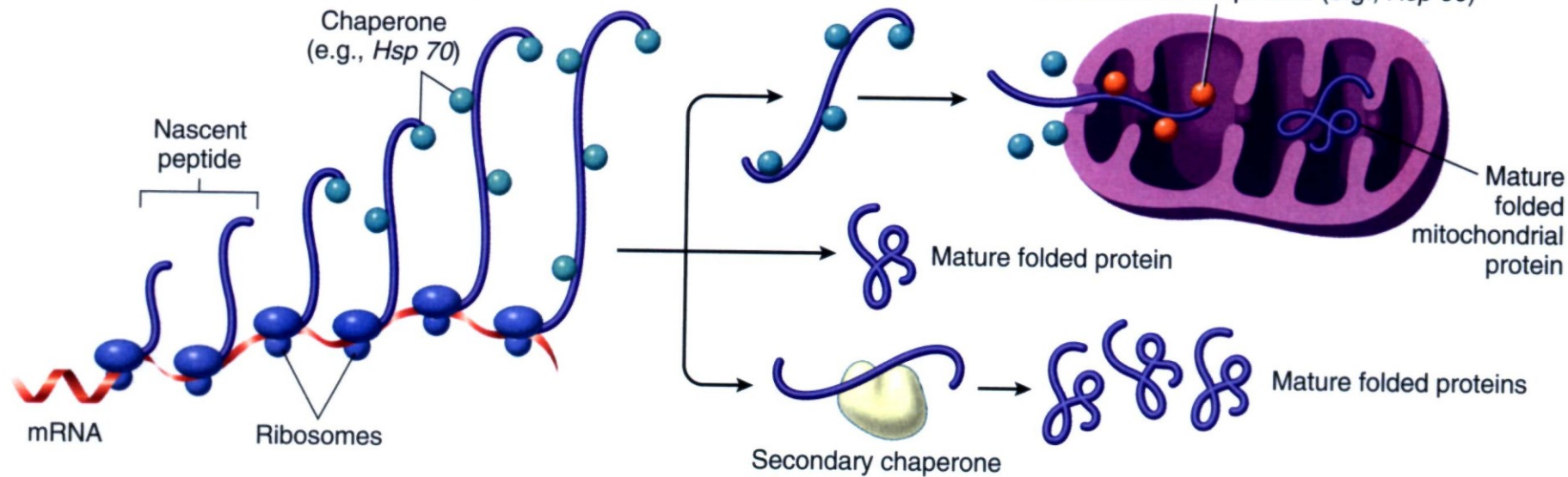
jsou ochránci konformace proteinu:

Polypeptid vytvořený v ribosomech je uspořádán v alfa helix či beta sheet/list a uspořádání těchto molekul je kritické pro funkci proteinu a jeho transport do Golgiho komplexu. Normálně je tento proces konformace stabilizován přímou interakcí s tzv chaperony (následující obr A)

# Chaperony v patologii

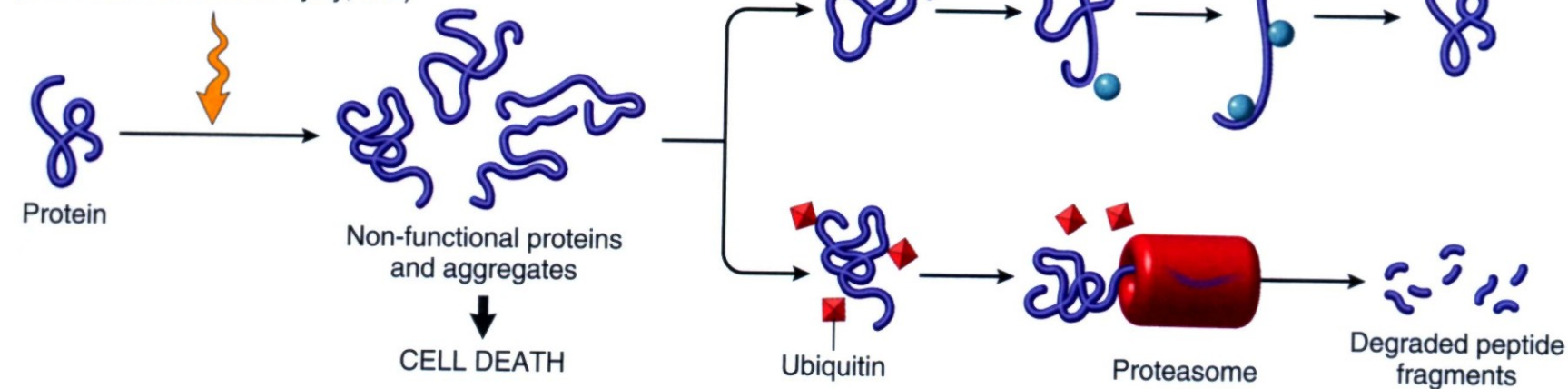
**Pokud se vytvoří z různých důvodů (mutace atp) vytvoří protein jehož konformace je odlišná, chaperon se k němu připojí a snaží se o opravu jeho struktury (příklad – deficit alfa-1-antitrypsinu) (následující obr B)**

### A PROTEIN PRODUCTION AND ASSEMBLY

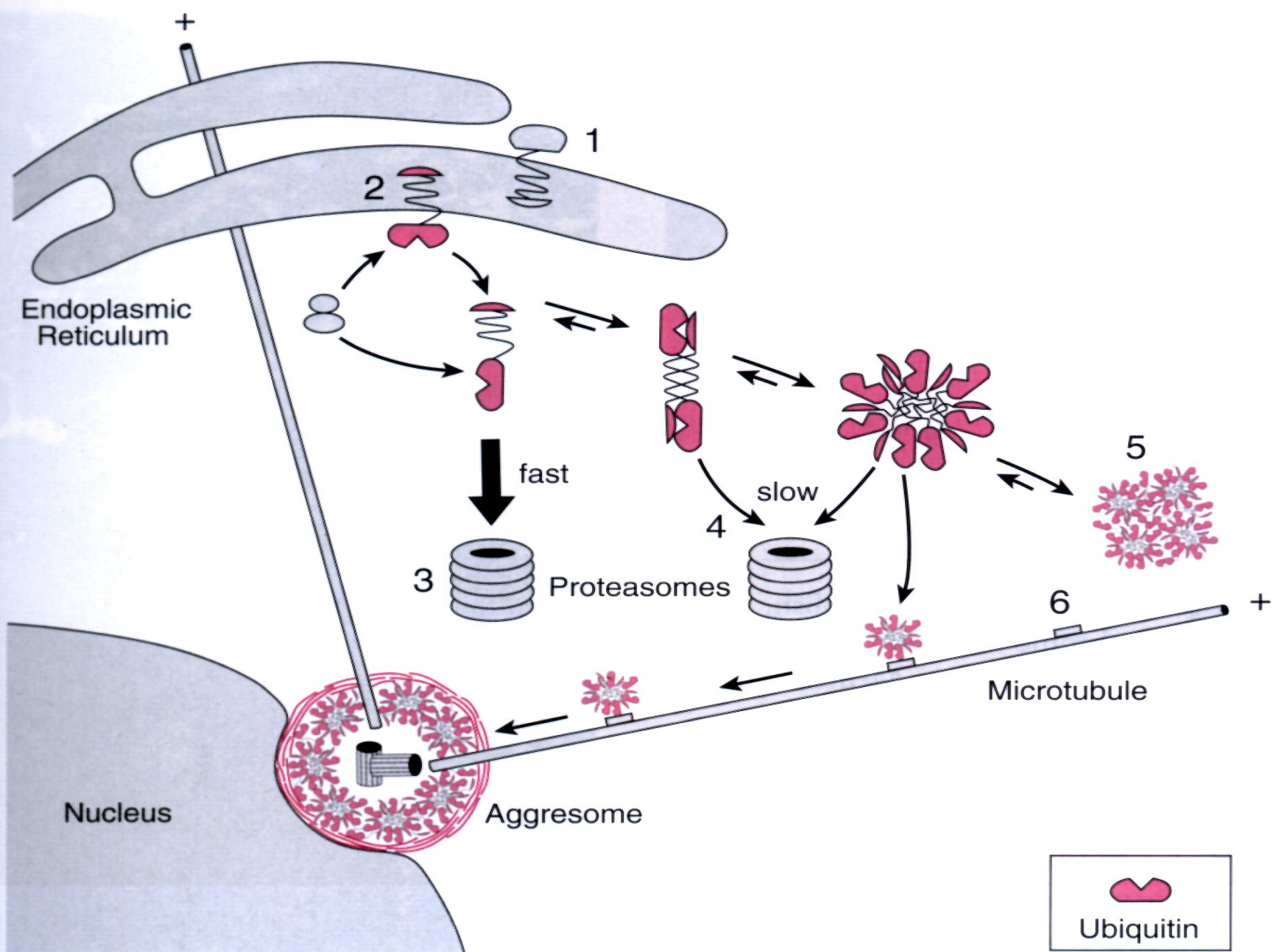


### B REPAIR OF PROTEIN DAMAGE

STRESS  
(UV, heat, free radical injury, etc.)



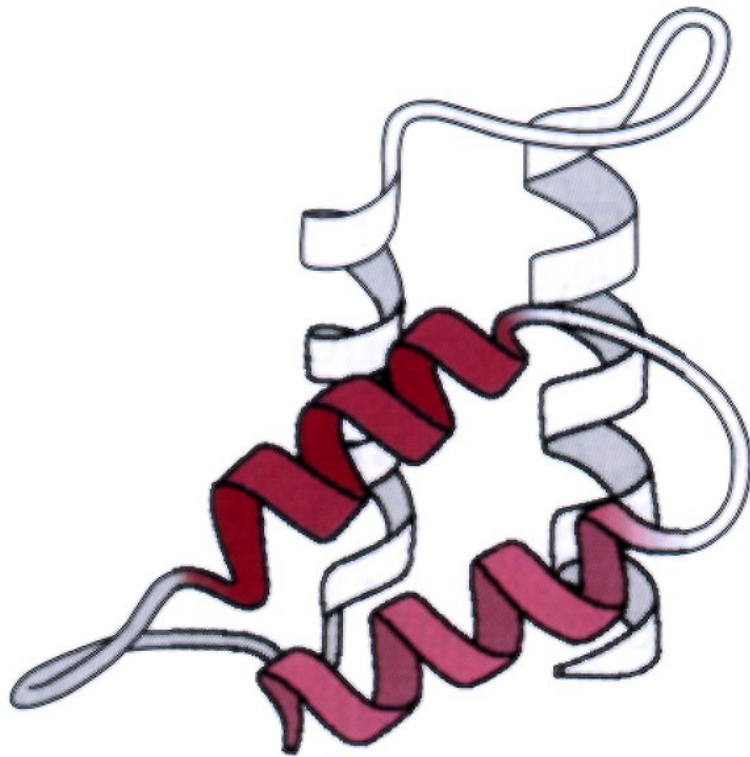
**FIGURE 1-39** Mechanisms of protein folding and the role of chaperones. *A*, Chaperones, such as heat shock proteins (Hsp), protect unfolded or partially folded protein from degradation and guide proteins into organelles. *B*, Chaperones repair misfolded proteins; when this process is ineffective, proteins are targeted for degradation in the proteasome, and if misfolded proteins accumulate they trigger apoptosis.



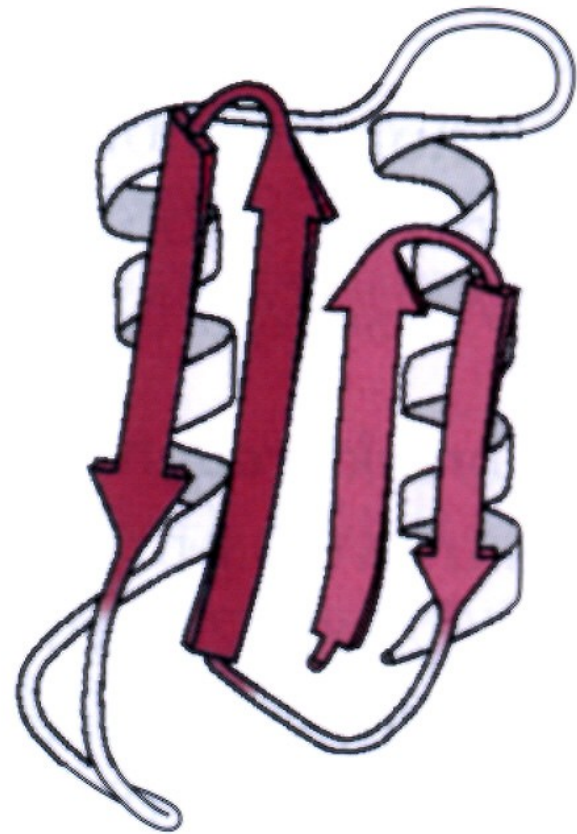
# Inkluzní tělíška u neurodegenerativních chorob, priony

- ----- jsou normální složkou řady tkání zejména nervové. Jsou kódovány jedním genem a mají řadu izoform daných posttranslačními modifikacemi. Jsou vytvářeny jako sekretorické proteiny a vesikulárním transportem nasměrovány do buněčné membrány. V neuronech putují axonálním transportem do výběžků a koncentrují se na synapsích (jako receptory). Posttranslační změnou konformace se může molekula prionu stát patogenní a infekční aniž se změní její primární struktura, **netvoří se protilátky**.



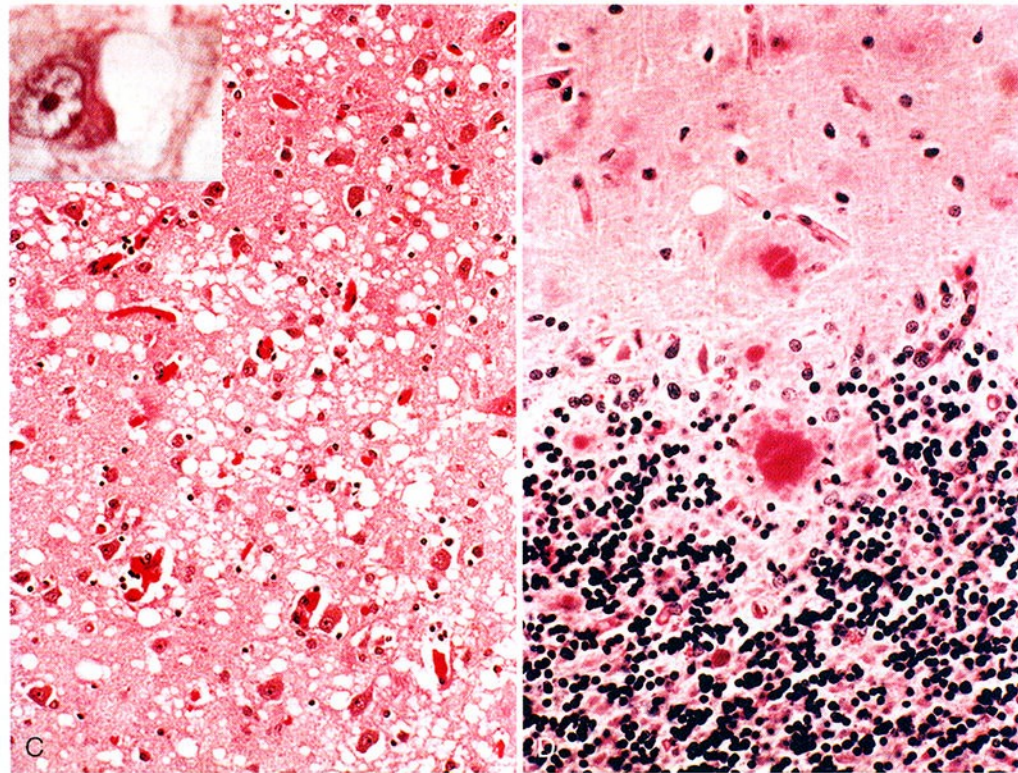
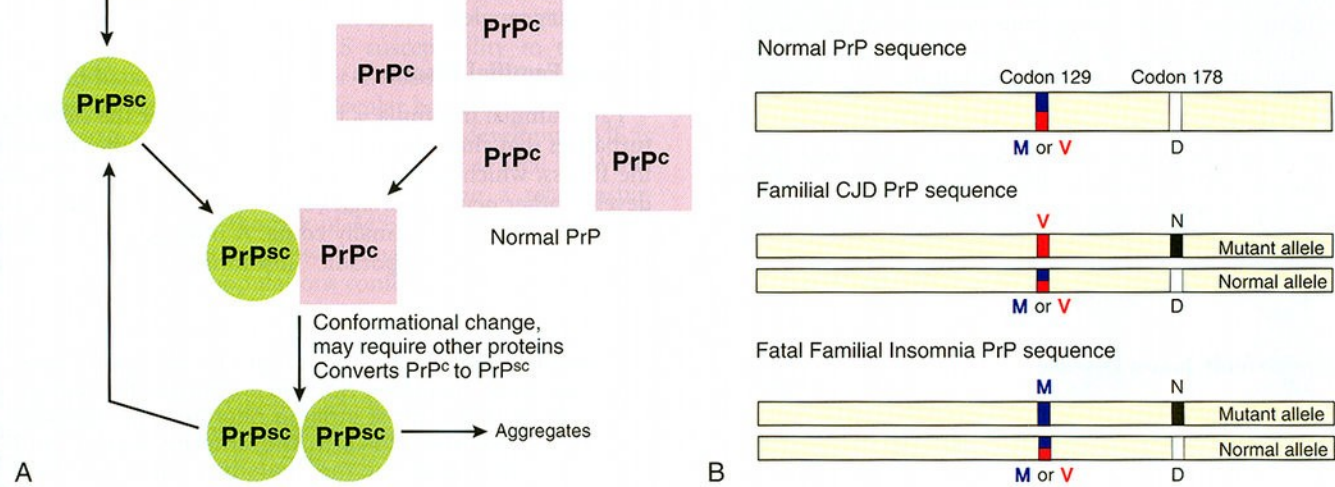


PrP



PrP\*





**FIGURE 28-31** Mechanism and pathology of prion disease. **A**, Proposed mechanism for the conversion of PrP<sup>c</sup> through protein-protein interactions. The initiating molecules of PrP<sup>sc</sup> may arise through inoculation (as in directly transmitted cases) or through an extremely low-rate spontaneous conformational change. The effect of the mutations in PrP (see **B**) is to increase the rate of the conformational change once PrP<sup>sc</sup> is able to recruit and convert other molecules of PrP<sup>c</sup> into the abnormal form of the protein. Although the model is drawn with no other proteins involved, it is possible that other proteins play critical roles in the conversion of PrP<sup>c</sup> to PrP<sup>sc</sup>. **B**, The basic structure of the PrP protein with important sites of mutation (codon 178) and disease-associated polymorphism (codon 129). In normal

# Hlenové dystrofie

Akumulace glykosaminoglykanů/mukopolysacharidů (GAG,MPS) a glykoproteinových komplexů – hlenů -o vysoké viskozitě

----Hlen mesenchymálního původu

Ganglion-lokální podkožní ložiska velikosti hrášku naplněná GAG, později s dutinkou

Myxedém-difusní depozice v podkoží u hypotyreózy

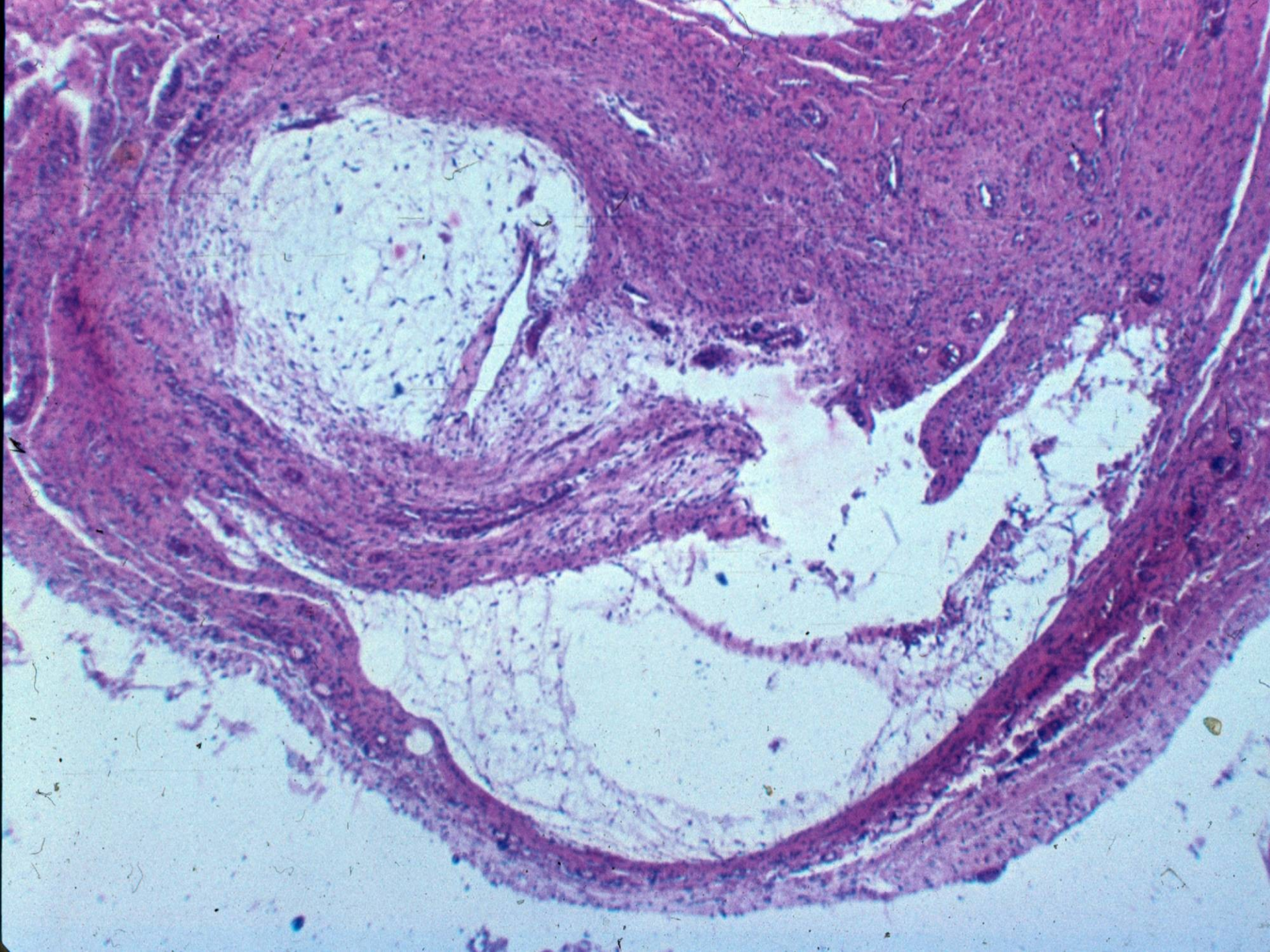
Cystická medionekróza aorty- kyselé mukosubstance štěpí aortální stěnu s úbytkem svaloviny a elastiky ----disekující aneurysma

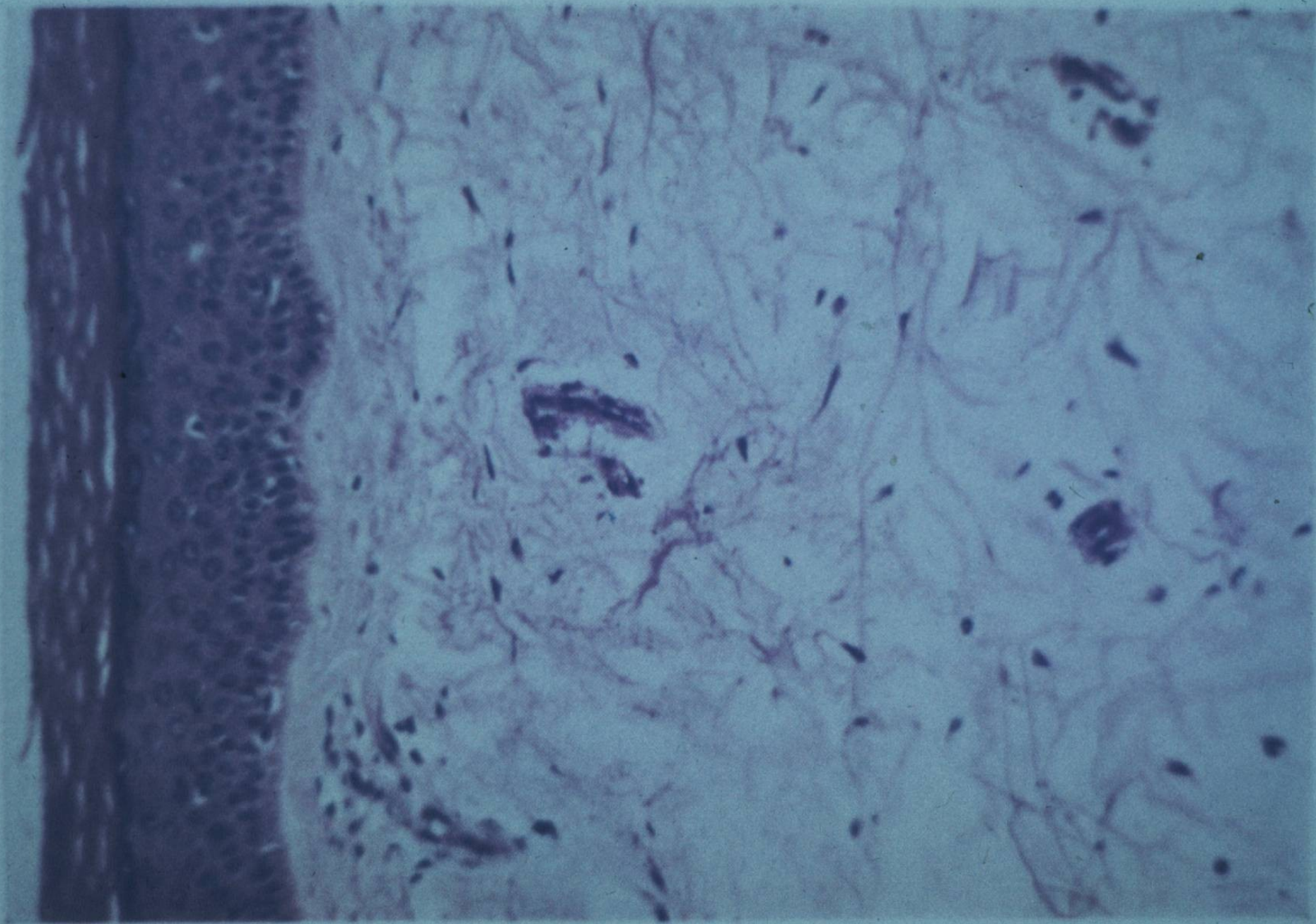
Mukopolysacharidózy

----Hlen epiteliálního původu

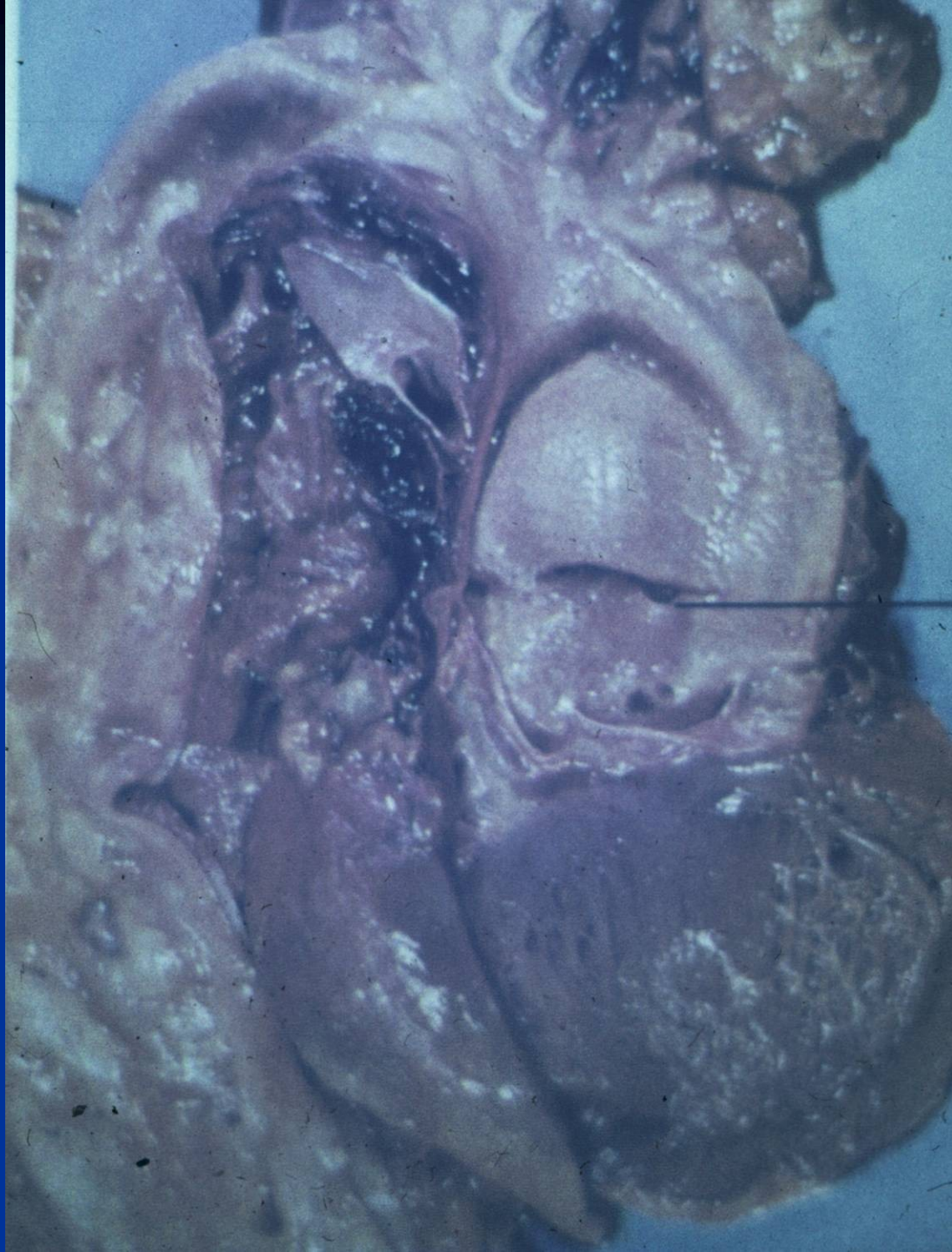
Mukoviscidóza

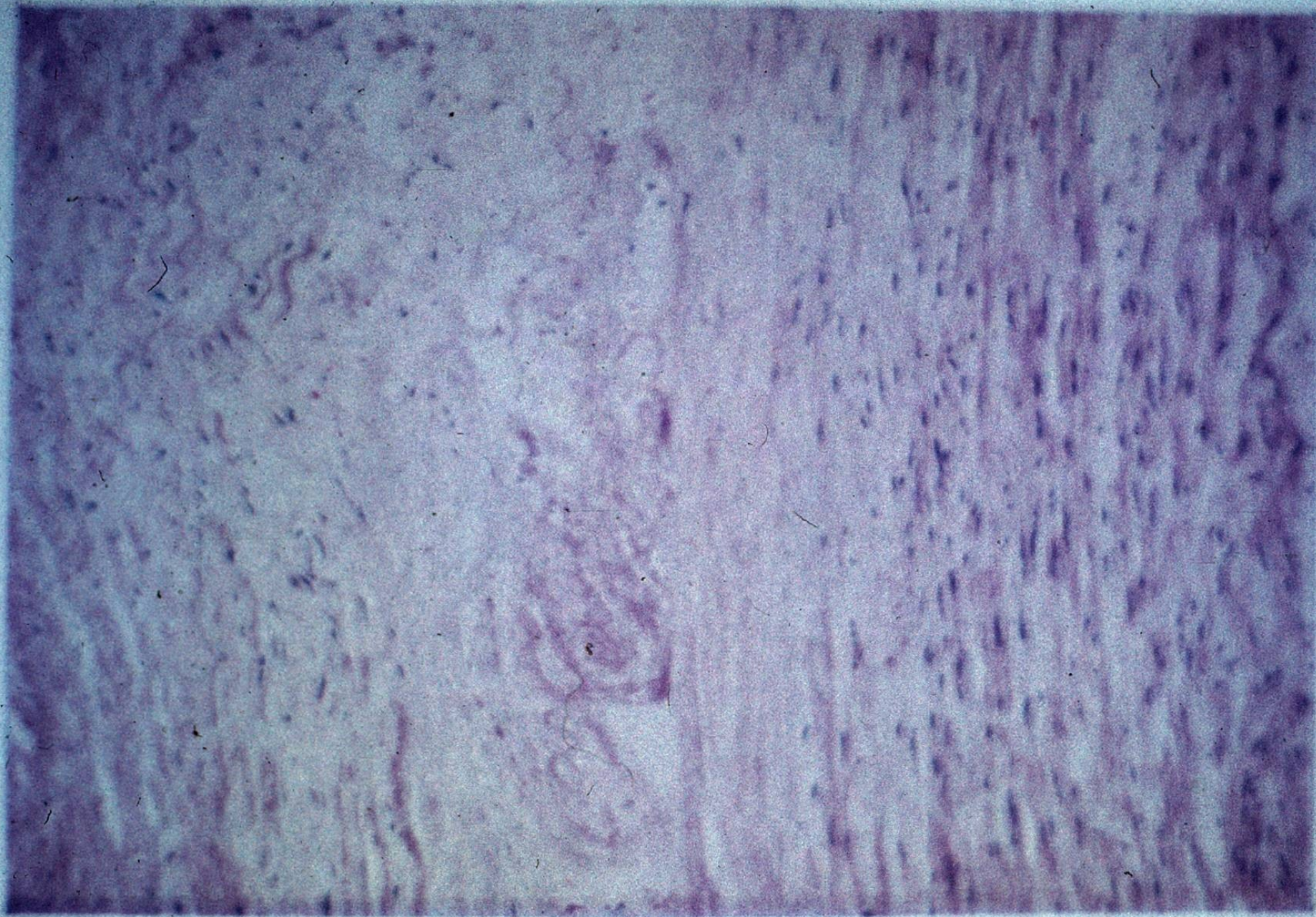
Alopecia mucinosa





14.27 Prätibiales Myxödem





6.1 Idiopathische Medianekrose der Aorta

# MUKOPOLYSACHARIDÓZY

= skupina lyzomálních střádacích onemocnění v důsledku geneticky determinovaných deficitů lyzomálních enzymů účastných při degradaci glycosaminoglykanů

## GLYKOSAMINOGLYKANY (GAG)

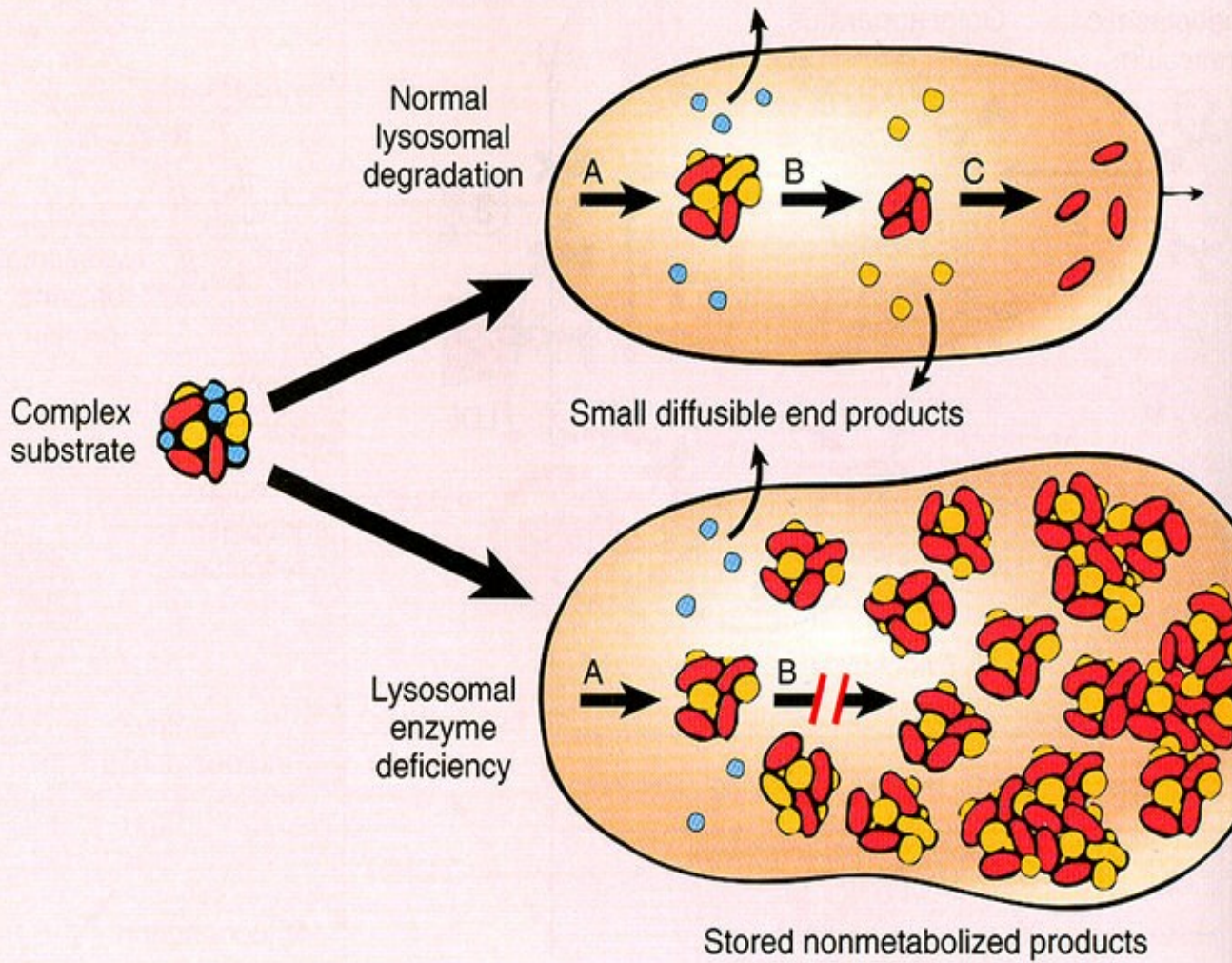
(Dermatansulfát – keratansulfát – heparansulfát – chondroitinsulfát - hyaluronová kyselina)

Struktura GAG : polysacharidové řezce řazené podél bílkovinného jádra.

Obecné rysy mukopolysacharóz: postihují játra, slezinu, srdce, cévy, mozek. Postižení mají hrubé rysy obličeje, zkalenou rohovku, ztuhlé klouby, mentální retardaci, někdy hepatosplenomegalii, deformace skeletu, chlopňové vady, subendotheliální depozita GAG v cévách (může vést k infarktu). Některé formy mají prokazatelné GAG v moči.

Postižené buňky jsou balonovitě zduřelé se světlou plasmou.

**Vakuoly jsou v EM zobrazení zduřelé lyzosomy s jemně granulárním PAS pozitivním materiálem.**



**FIGURE 5-12** Schematic diagram illustrating the pathogenesis of lysosomal storage diseases. In the example shown, a complex substrate is normally degraded by a series of lysosomal enzymes (A, B, and C) into soluble end products. If there is a deficiency or malfunction of one of the enzymes (e.g., B), catabolism is incomplete and insoluble intermediates accumulate in the lysosomes.



## Hurlerův syndrom (MPS I): autosomální typ dědičnosti

Enzymatický deficit L-iduronidáza

Akumulovaný GAG: dermatansulfát, heparansulfát

Clinické rysy: typické, kardiovaskulární postižení vede k předčasnému úmrtí v 6 - 10 letech

## Hunter (MPS II): X-přenášená dědičnost

Enzym. def.: iduronát-sulfatáza

Akumulovaný GAG: dermatansulfát, heparansulfát

Mírnější průběh

Klinické rysy: podobně jako typ I, bez zakalení rohovky

## SanFilippo (MPS III)

(A): Deficit : heparan sulfát - sulfatáza

Akumulace heparan sulfátu (je přítomný v moči)

Klinické rysy: postižení mozku

(B): Deficit: alfa-N-acetyl-hexosaminidáza

Klinika: identická s (A)

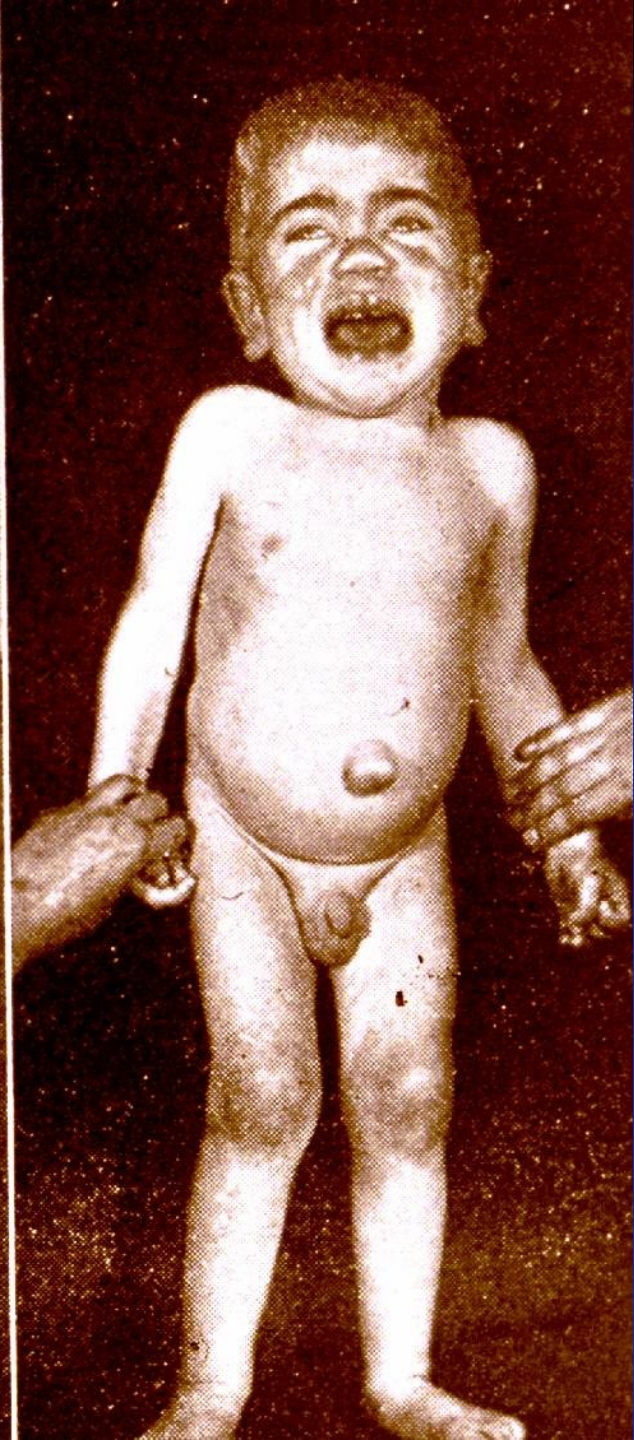
(C): Deficit : alfa-glucosaminidáza

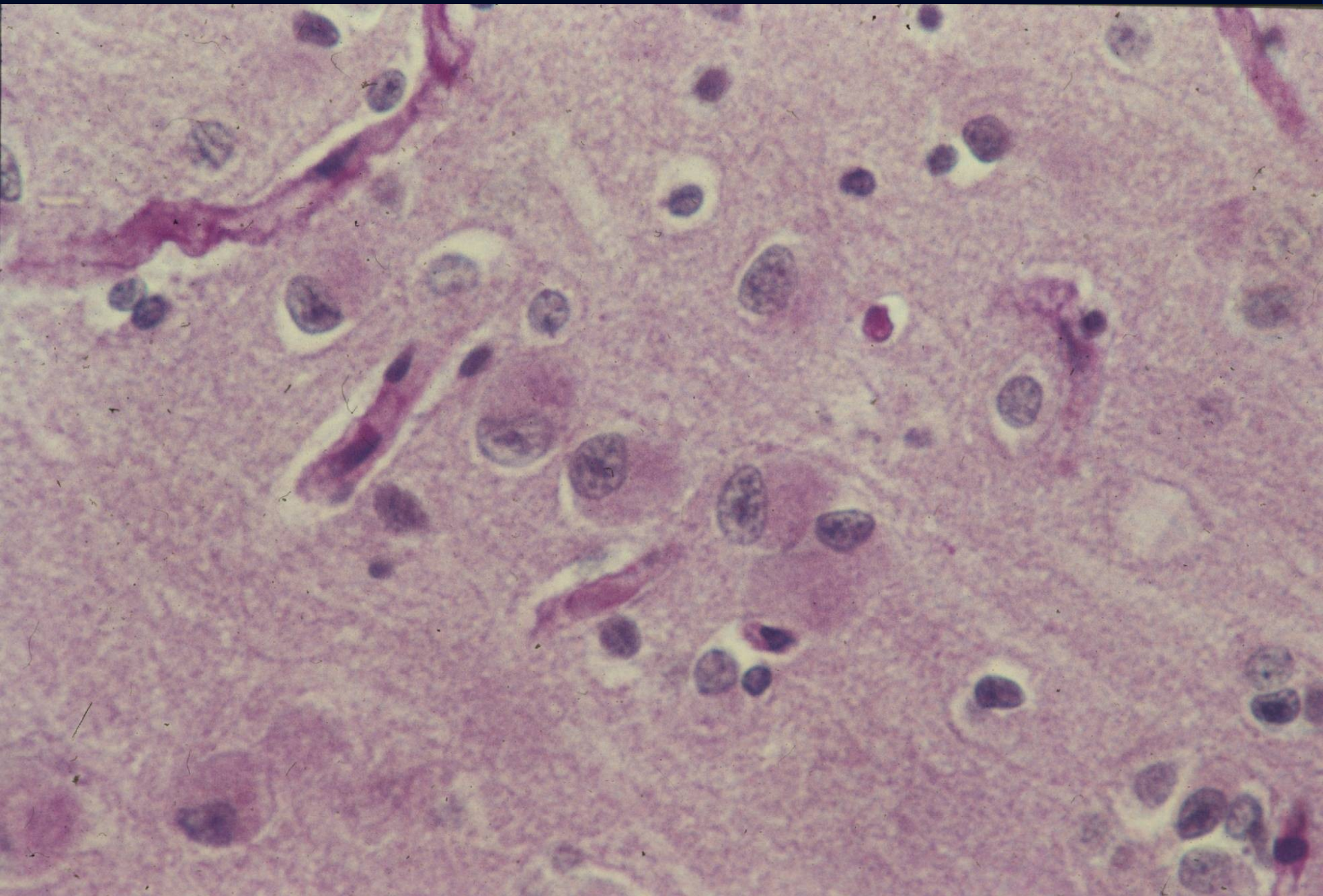
## Morquio (MPS IV)

Enzyme def.: N-acetyl-hexosamin-6-sulfát-sulfatáza

Akumulace dermatan sulfátu (je v moči)

Klinika: deformity skeletu, trpasličí vzrůst





# Mukoviscidóza – cystická fibróza

---porucha sekrečního procesu exokrinních žláz. Primární defekt je v porušené regulaci transportu iontů – chloridů,  $\text{Na}^+$  a dalších kanály v plasmatické membráně. Otevření kanálu je mediováno zvýšenou koncentrací cAMP následovanou aktivací protein-kinázy A fosforylující kanál

**Potní žlázy:** defekt transportu chloridů vede ke snížené reabsorpci  $\text{NaCl}$  z lumina a tím ke zvýšení jejich koncentrace v potu (KLINICKÁ DIAGNOSTIKA).

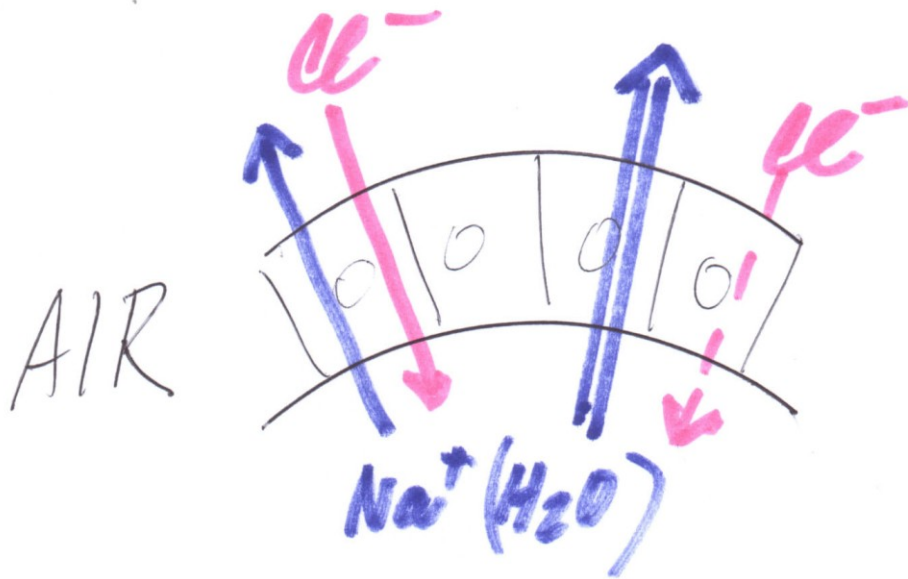
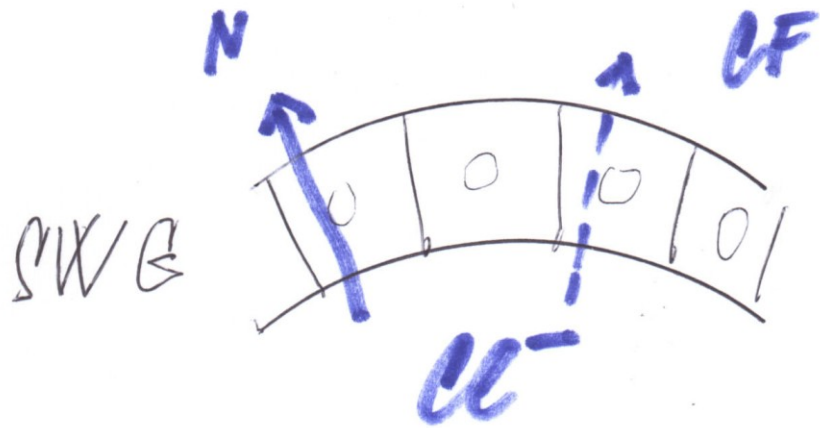
**Defekt chloridového kanálu v epitelu vývodních cest** vede ke snížení sekrece chloridů do dýchacích cest a současně ke zvýšené aktivní absorpci  $\text{Na}^+$  s reabsorpcí vody z lumina ---- snížení obsahu vody v sekretu ----zahuštění ---- zátka ve vývodech ----cystická ektasie před uzávěrem.

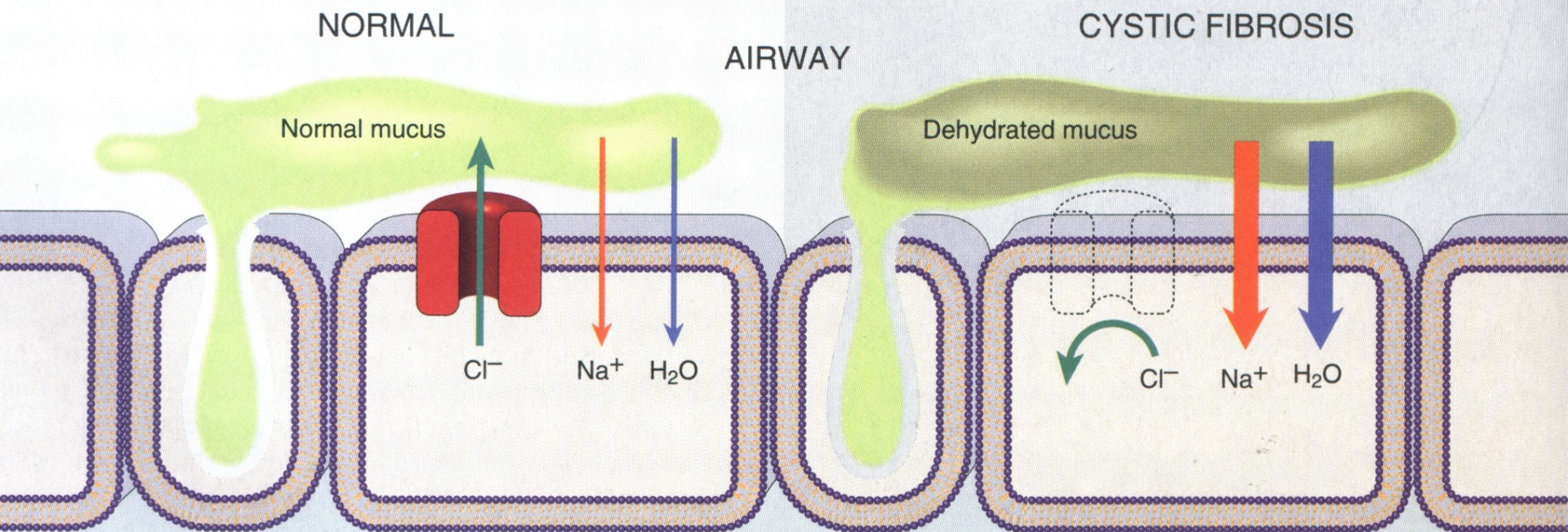
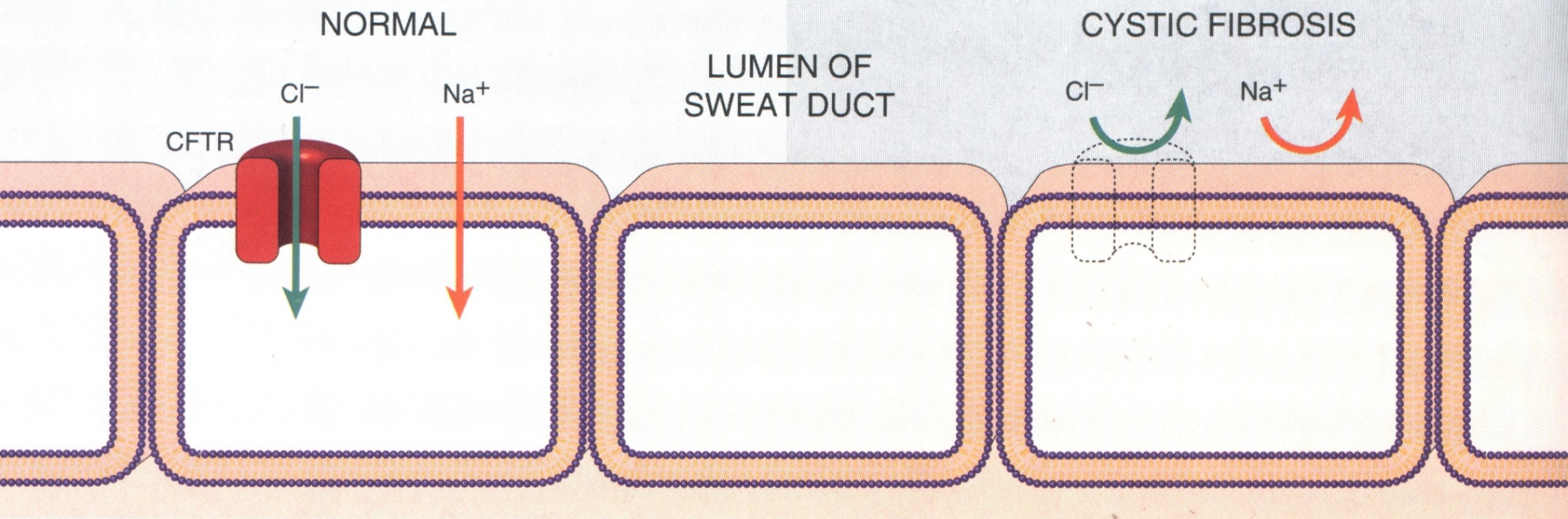
\*cystická fibrosa pankreatu

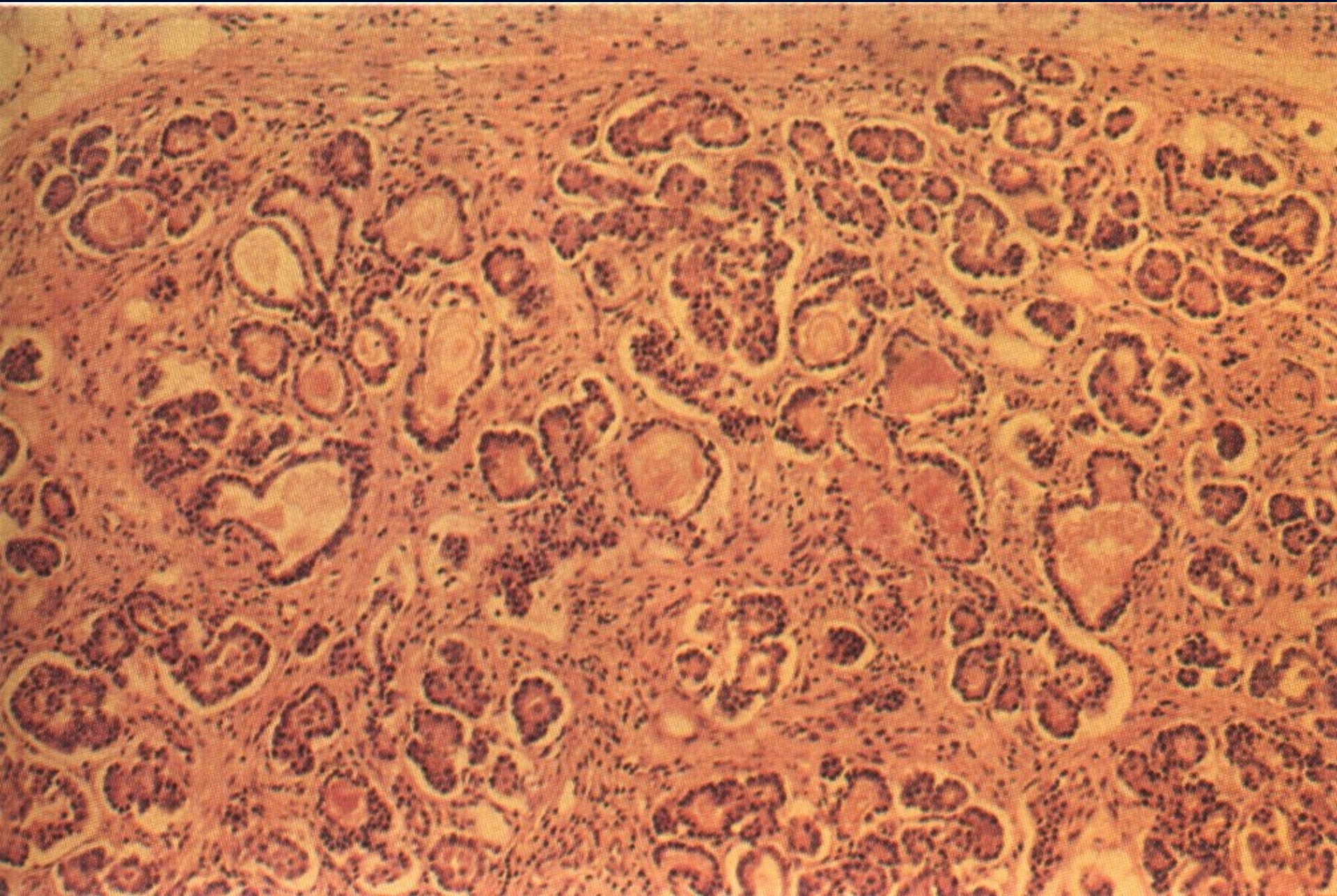
\*mekoniový ileus

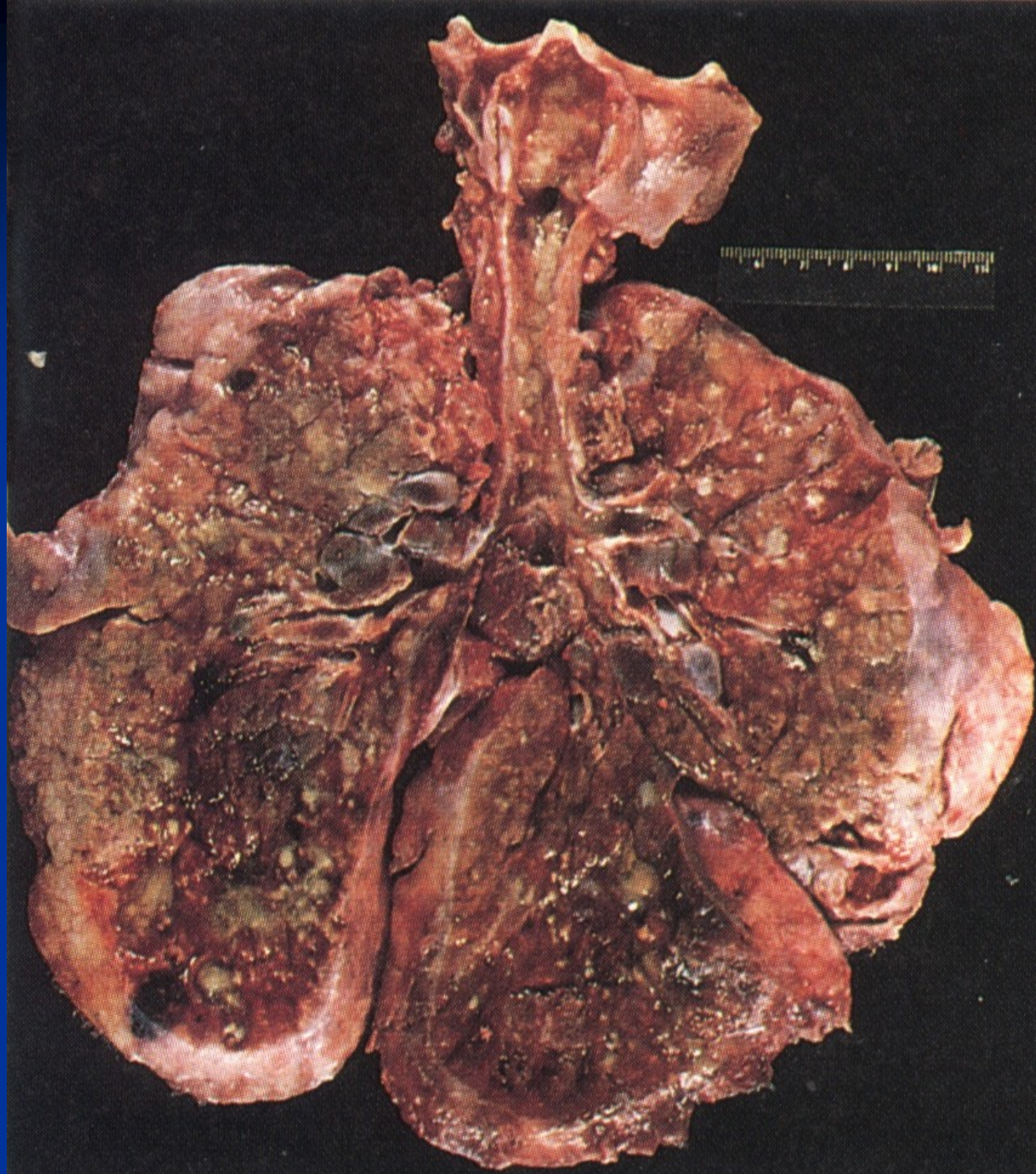
\*malabsorpční syndrom (pankreatické enzymy)

\*obstrukce dýchacích cest – bronchitidy, infekce, broncho-pneumonie











# Extracelulární dystrofie

Fibrinoidní dystrofie/nekróza medie: do poškozené cévní stěny plasmorrhagie, ty vyvolají depozici plasmatických proteinů včetně Ig a fibrinoidní dystrofii až nekrózu složek cévní stěny

Hyalinní dystrofie alterace vláknitého uspořádání kolagenních vláken (jizva, perisplenitis cartilaginea)

Amyloidóza

# Amyloidóza

-----skupina chorob s extracelulární depozicí proteinu(ů)  
různého původu

(amylon – eidos) (barví se podobně jako škrob)

## Amyloid - tři složky:

- \*Vláknitý protein, jehož skladba kolísá podle základní choroby, která vede k amyloidóze
- \*Pentagonální protein AP, derivát serové komponenty amyloidu SAP
- \*Glykosaminoglykan, většinou heparan sulfát proteoglykan. Odpovídá za barvitelnost škrobem a jodem

# Vzhled a depozice amyloidu

Šedobílá barva, voskovitý vzhled, fragilní až elastické konsistence

Depozice: zpočátku většinou při subendoteliální bazální membráně, následuje depozice směrem k parenchymu orgánů, nakonec se rozšiřuje a obklopuje jednotlivé buňky

Ve slezině při depozici v bílé pulpě tvoří na řezu mnohočetná drobná ložiska (sago spleen), při depozici v červené pulpě voskový vzhled (lardaceous spleen). V ledvině v glomerulu, v basálních membránách tubulů a perivaskulárně. Játra: podél arterií v portálních polích, dále podél centrální vény, odtud se rozbíhají podél trámců k periférii. Střevo: nervová ganglia, svalovina cévní medie, v srdci myokard a převodní systém

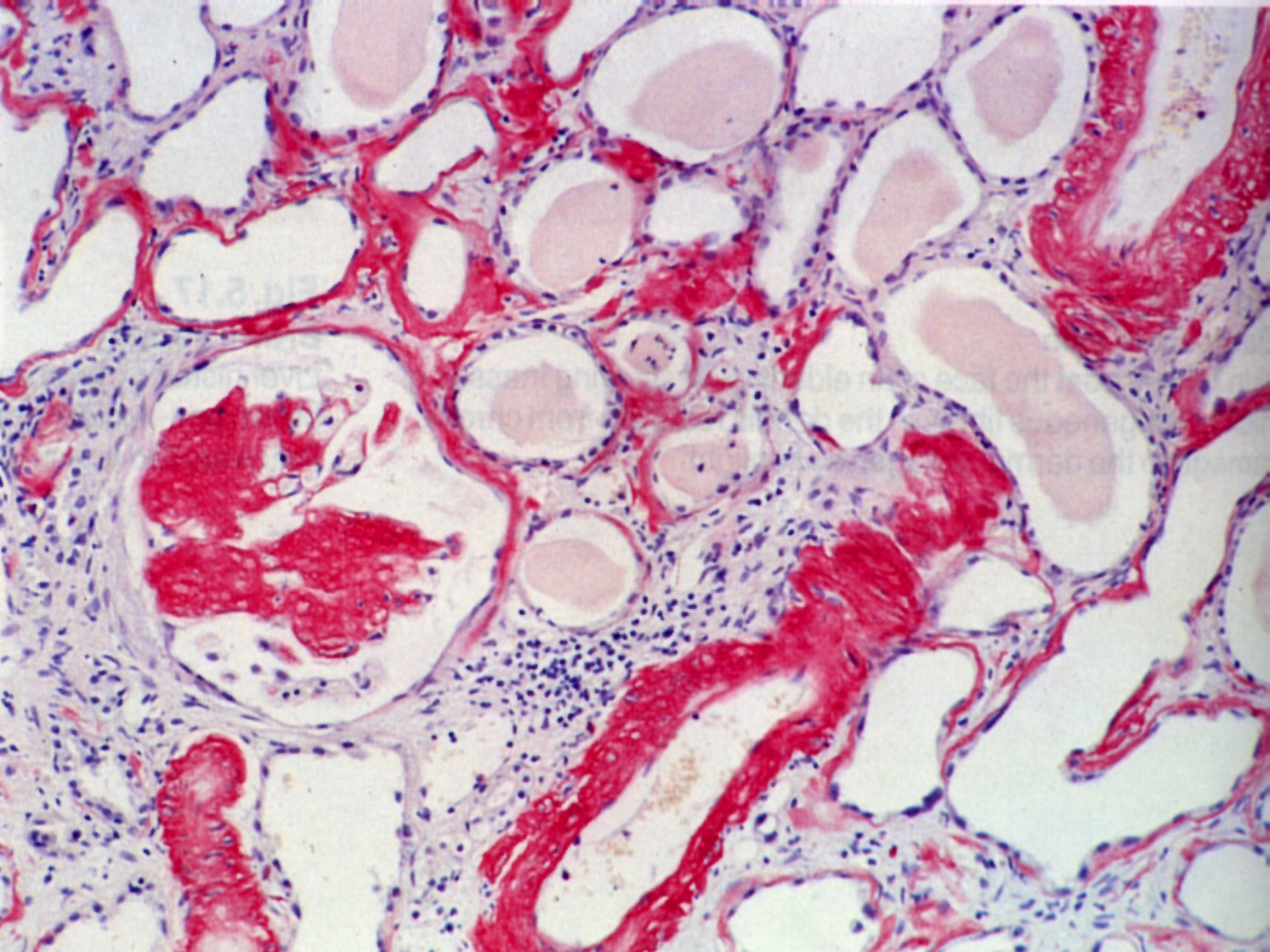
# Znázornění amyloidu

Kongo-červeň: amyloid je zbarvený červeně, ale pokud se takto nabarvený řez vloží do polarizovaného světla, otočí jeho rovinu tak, že vykazuje červeně-zelenou bitrefringenci. Amyloid AA ztrácí afinitu ke kongo-červení a tím i schopnost otáčet rovinu polarizovaného světla po oxidaci řezu hypermanganem, zatím co AL amyloid zůstává neovlivněn

Alciánová modř- se váže na GAG komponentu

Thioflavin T-velmi citlivá fluorescenční metoda

Specifické protilátky jsou vyvinuty proti některým epitopům

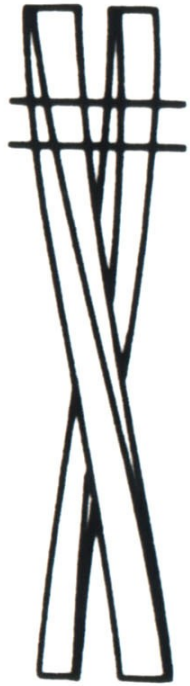


# Ultrastruktura amyloidu

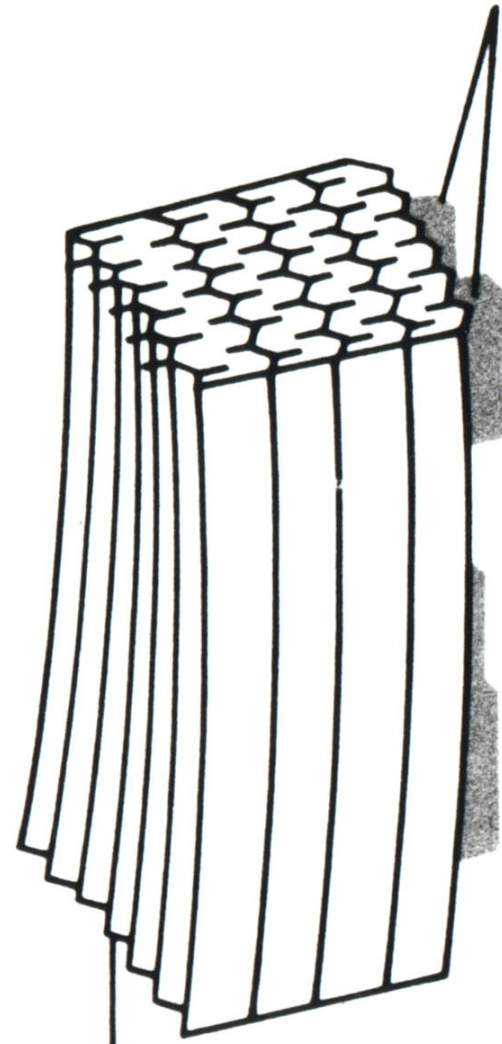
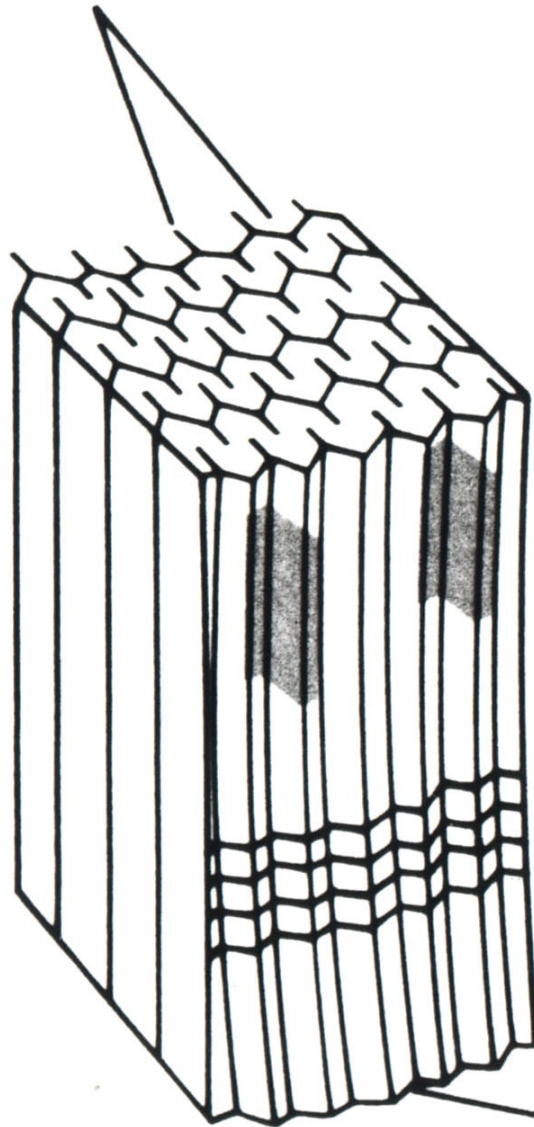
-----jemná vláknitá síťovina, tvoří paralelní svazky. Ty orientují molekuly specifických barviv (konžská červeň) tak, že otáčejí rovinu polarizovaného světla

Amyloid protein chains

Congo red molecules



Fibril composed of paired filaments



$\beta$ -pleated sheet

# Klasifikace amyloidóz podle typu proteinu

## AL amyloid

-----se skládá z variabilní domény lehkých řetězců nebo z celých lehkých řetězců kappa nebo lambda. AL amyloid se vyskytuje u primární amyloidózy (myelom, B-lymfomy) ale vyvine se jen v 10-15% případů onemocnění. Depozice v kardiální a cévní svalovině, v periferních nervech apod. Častá je i topografická vazba na fagocytující buňky. U jednoho pacienta je složení AL všude stejné, ale u různých pacientů se různí.

## AA amyloid

-----u pacientů s chronickými zánětlivými, nádorovými a hereditárními chorobami. AA protein odpovídá 76 aminokyselinám aminoterminálního konce sérového proteinu SAA. Sekvence amk je stejná u všech pacientů bez ohledu na základní chorobu. Depozice: histiocyty, endotelie, nadledviny, slezina, játra, uzliny, ledviny, střevo.



## AE amyloid

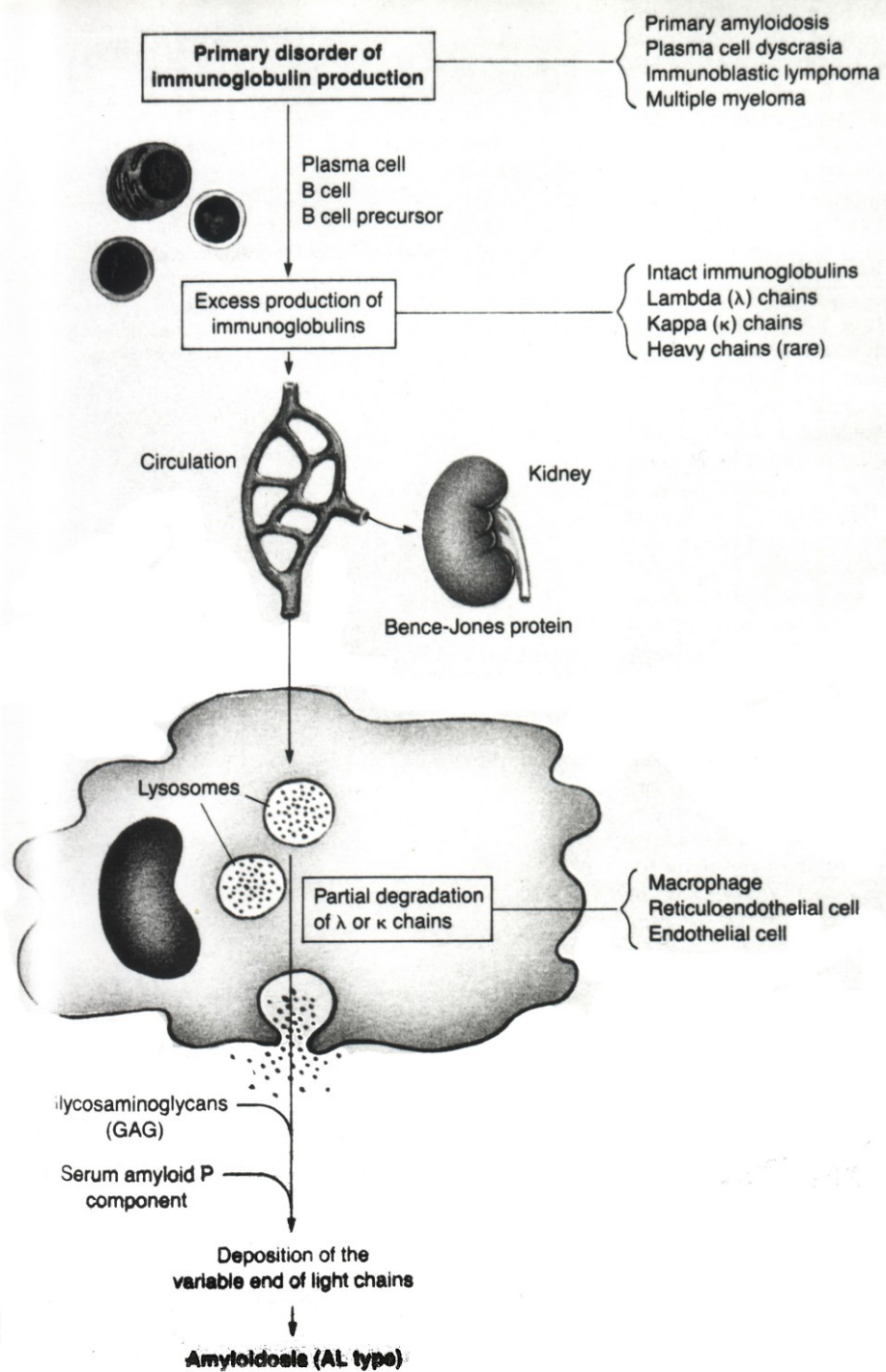
----- je derivátem normálních prohormonů nebo hormonálním produktem nádorů. C-buňky thyreoidey normálně secernují kalcitonin. Amyloid medulárního karcinomu štítné žlázy je fragmentem pro-kalcitoninu.

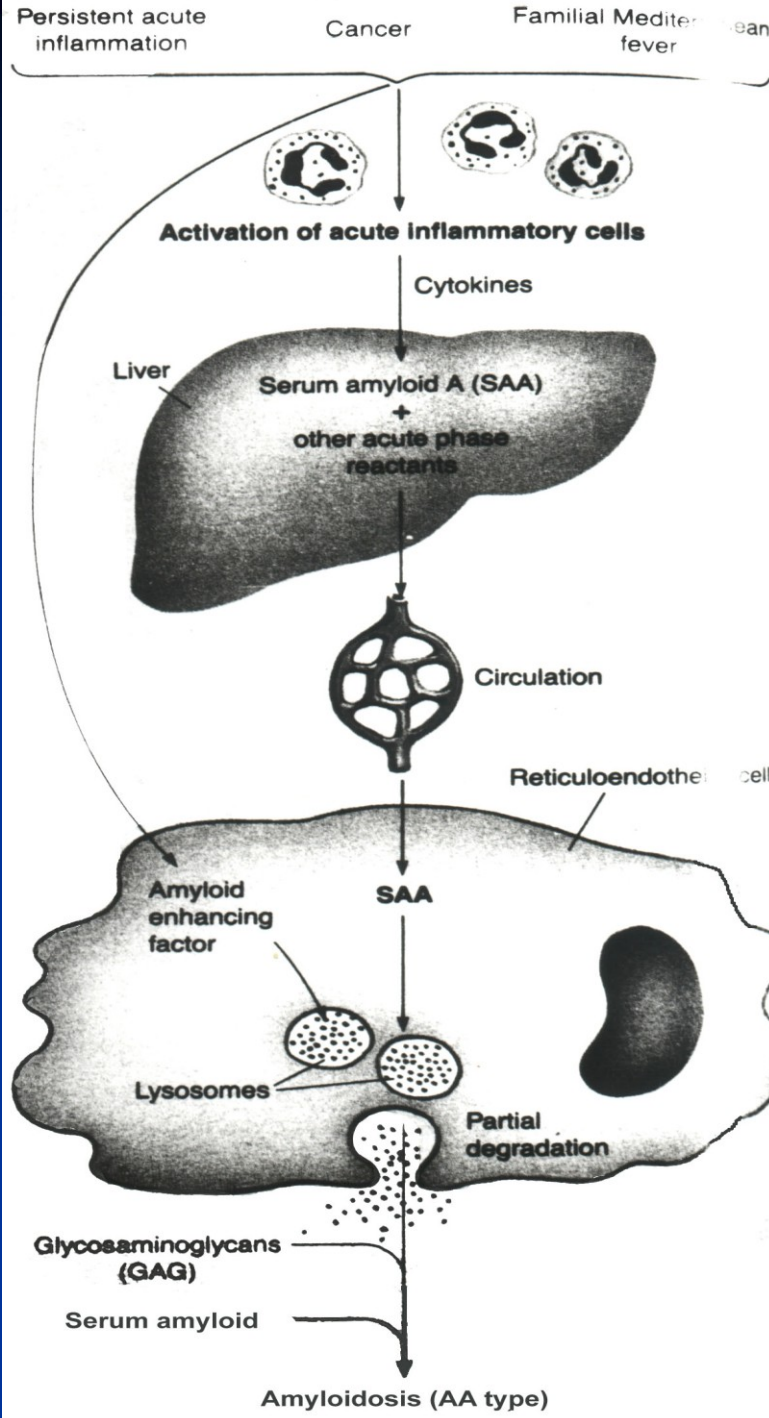
## AS amyloid

-----senilní amyloid v myokardu a v aortě je výsledkem ubikvitinizace poškozených proteinů.

## AD amyloid

----- dermální amyloid v horním kóriu, je derivátem keratinu





# Klinická klasifikace amyloidoz

## Primární amyloidóza

----- se vztahuje k amyloidóze vzniklé *de novo* při neoplasiích B lymfocytů a plasmatických buněk (myelom, B lymfomy).

## Sekundární amyloidóza

----- bývá komplikací rozsáhlých chronických zánětů, zejména: reumatoidní artritidy, SLE, spondylitis ankylopoetica, plicní abscesy, osteomyelitid, TBC, některých karcinomů (Grawitz) a Hodgkinova ML

## Familiární amyloidózy

- \*Familiární středomořská horečka (autos-rec): leukocytární dysfunkce a episody serositid (peritonitis). Postiženi jsou Židé, Turci, Arméni, Arabové. Typ amyloidu jako u sekundární amyloidózy
- \*Familiární amyloidová polyneuropatie (autos-dom) se vyskytuje v Švédsku, v Portugalsku a v Japonsku. (mořeplavci Vikingové ----- Portugalci----Japonci)
- \*Familiární islandská kongofilní angiopatie je výsledkem depozice peptidu Cystatin-C

## Izolované amyloidózy

- \*U endokrinních nádorů je amyloid derivátem hormonu nebo prohormonu
- \*Alzheimerova choroba: amyloid (beta-amyloid) je omezen na mozek a jeho cévy. Beta-amyloid je fragmentem velkého prekursoru (membránový protein)
- \*Downův syndrom: obdobně jako u Alzheimerovy choroby, vyvine se u všech pacientů nad 35 let.
- \*Diabetes mellitus 2: amyloid je deponován v L-ostrůvcích, je derivátem peptidu příbuzného kalcitoninu.

# Diagnostika amyloidóz:

Příznaky amyloidóz v jednotlivých systémech:

Ledviny: nefrotický syndrom při/po dlouhotrvajících zánětech

Srdce: kongestivní selhávání, kardiomegalie s nízkou voltáží na EKG. Arytmie při postižení vodivého systému. Nereaguje na digitalis

GIT: depozita v gangliových buňkách a v cévách snižují motilitu GIT a mohou způsobit i i MAS

Periferní nervy postiženy u familiární polyneuritické formy, u AL a u transtyretinové amyloidozy--- parestézie, ztráta teploty a bolestivost končetin

Diagnostická biopsie: appendix, rektální sliznice, abdominální podkožní tuk, gingiva

# Metabolismus lipidů (1)

Na metabolismu lipidů se na úrovni buňky účastní tři složky: endoplasmatické retikulum (ER), mitochondrie a lyzosity.

**V endoplasmatickém retikulu** zejména v hepatocytech probíhá syntéza a sekrece apoproteinů které jsou zapotřebí k tvorbě lipoproteinů, transportní formě lipidů v oběhu. V enterocytech se tvoří z naštěpených lipidů potravy - mastných kyselin a monoacylglycerolů – triacylglyceroly. Z těch se v komplexu s apoproteinem syntetizují lipoproteiny uspořádané v chylomikrony.



# Metabolismus lipidů (2)

Lipoproteinové agregáty jsou předány z ER do Golgiho aparátu, kde probíhají jejich další úpravy. Z Golgiho zony jsou lipoproteiny transportovány na bazolaterální membránu enterocytu či hepatocytu a odtud secernovány do krve/lymfy. K oxidaci mastných kyselin je nutný jejich přestup do mitochondrií.

Lipidy jsou v lyzosomech hydrolyzovány pomocí lyzosomálních kyselých hydroláz - lipázy, fosfolipázy, sulfatázy, glykosidázy - na glycerol, sfingosin, mastné kyseliny, hexosy, sulfát a cholesterol Intracelulární steatóza

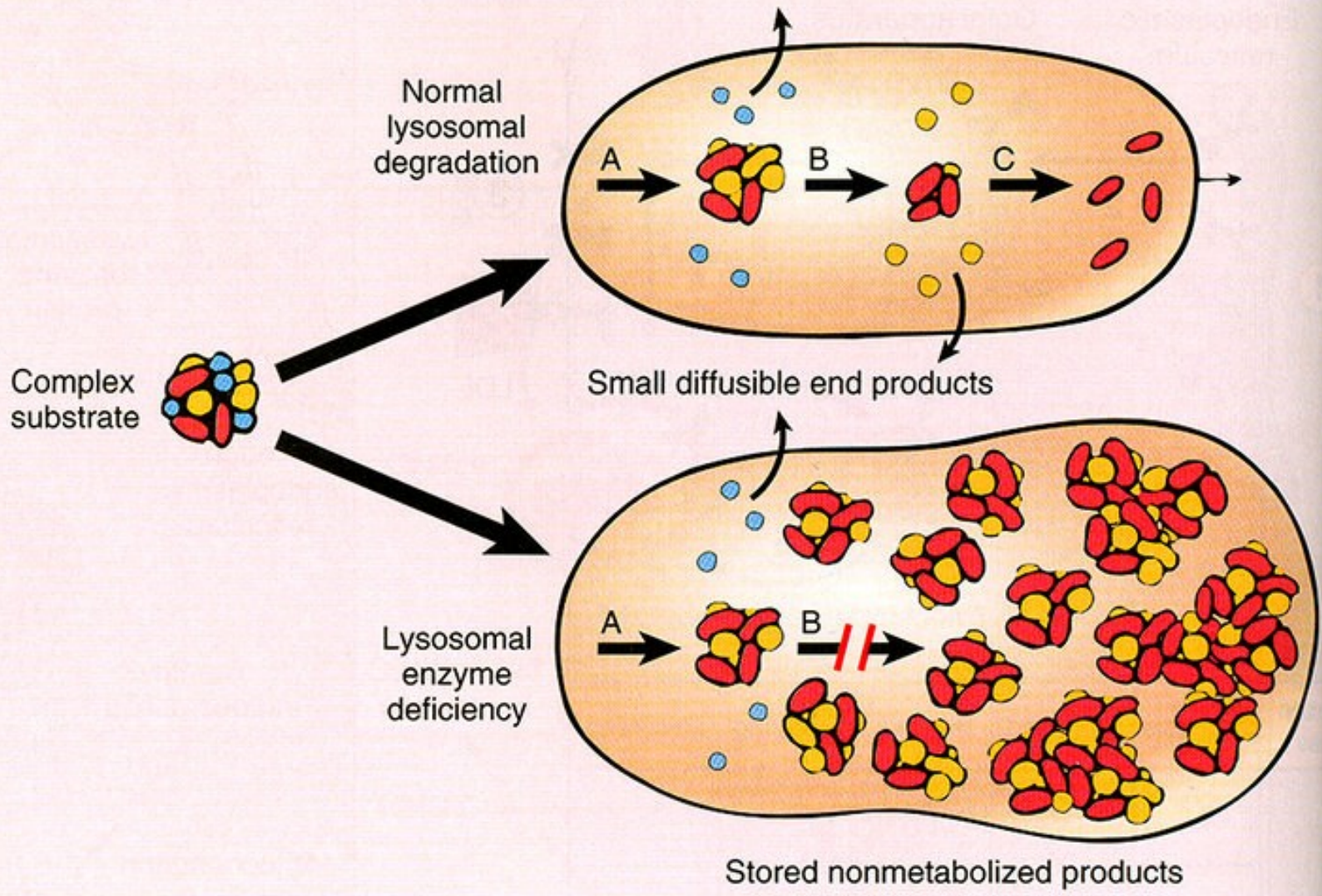
# PORUCHY METABOLISMU LIPIDŮ

## Střádání z lyzosomální dysfunkce:

1) Relativní insuficience lyzosomů při vystupňované endocytóze v histiocytech. Kapénky lipidů s převládajícími estery cholesterolu jsou v pěníých buňkách-histiocytech ve slezině, v žaludeční sliznici, ve sliznici žlučníku „jahodový žlučník“, zrněčkové buňky v CNS, pozánětlivý pseudoxantom

2) Lipidózy při geneticky podmíněném deficitu enzymů lipidového metabolismu

gram  
of  
the  
sub-  
by a  
A, B,  
s. If  
tion  
B),  
sol-  
e in



## PŘEHLED LYZOSOMÁLNÍCH LIPIDÓZ

typ defekt enzymu	střádaný produkt lokalizace
GM <sub>2</sub> gangliosidóza Tay-Sachs hexosaminidáza A	GM <sub>2</sub> gangliosid neuronální
GM <sub>2</sub> gangliosidóza Sandhoff hexosaminidáza A+B	GM <sub>2</sub> gangliosid neuronální
GM <sub>1</sub> gangliosidóza β galaktosidáza	GM <sub>1</sub> gangliosid neuronální + viscerální
Sfingomyelinóza Niemann-Pick sfingomyelináza	sfingomyelin, cholesterol, glykolipid RES, hepatocyty, CNS
Fabry galaktosidáza	ceramidtrihexosid endotel
Lipogranulomatóza Farber kyselá ceramidáza	ceramid vazivo, plíce
Gaucher glukocerebrosid- β-glukosidáza	glukocerebrosid RES
Krabbe galaktocerebrosid- β-galaktosidáza	galaktocerebrosid CNS, leukodystrofie
Sulfatidóza arylsulfatáza A	galaktocerebrosidsulfát CNS, ledviny, játra
Cholesterolóza Wolmann kyselá lipáza	cholesterolestery RES, játra, nadledviny
Ceroidlipofuscinóza neznámý	lipopigment neuronální

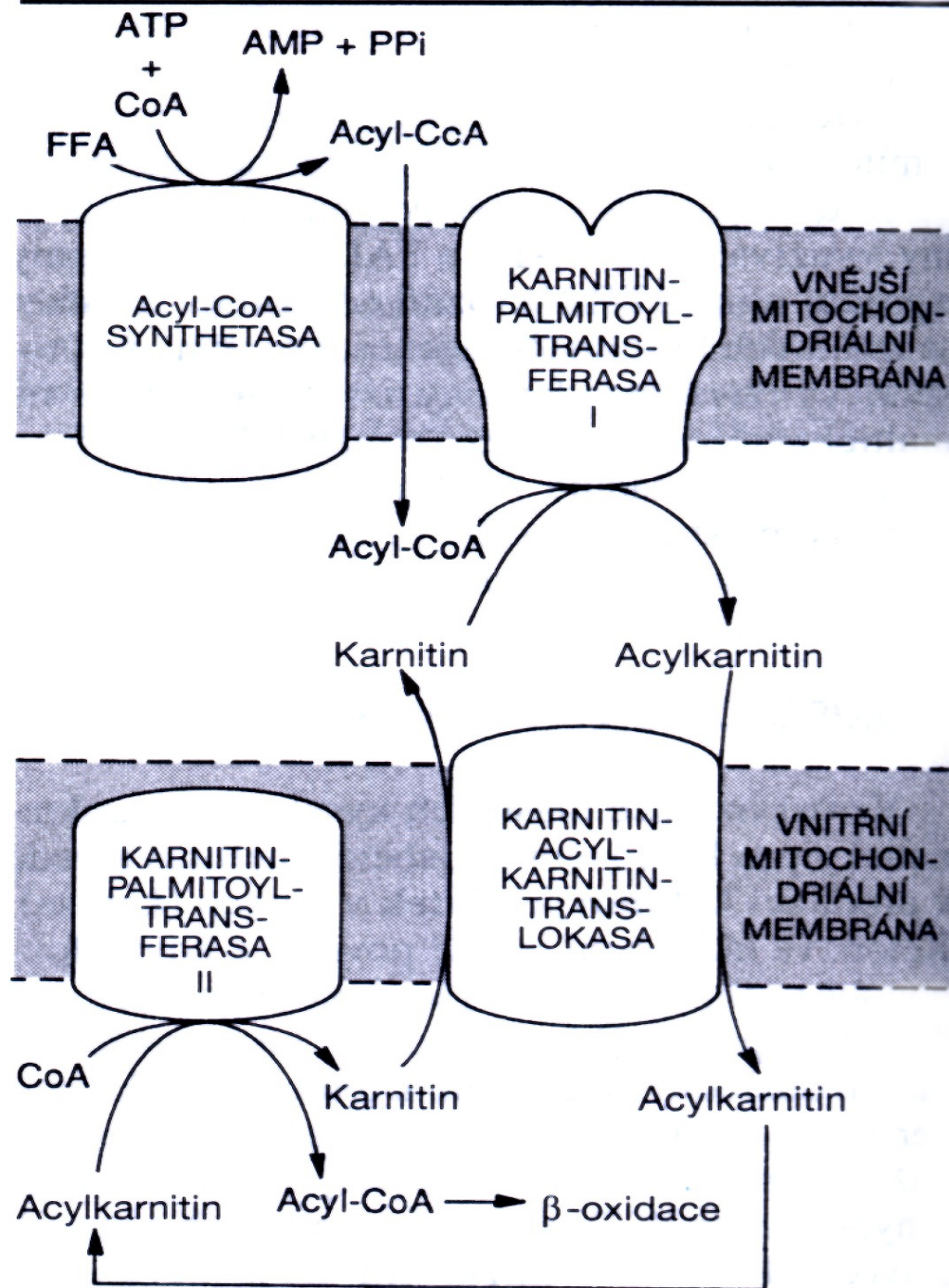
# PORUCHY METABOLISMU LIPIDŮ

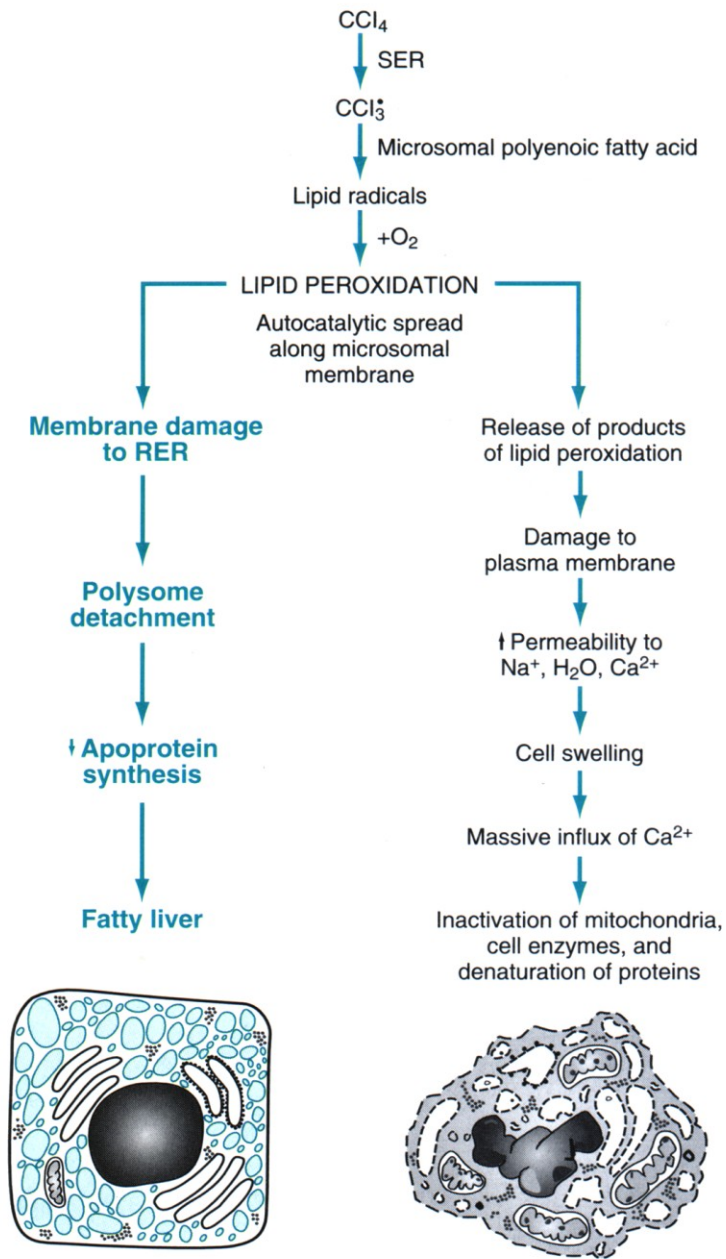
## Střádání z mitochondriální insuficience

Transport do mitochondrií může být zablokován vrozeným deficitem karnitinu, poškozením mitochondriálních membrán při hypoxii, ischemii a otravě alkoholem  
Příklad: tygří srdce (Tigerherz, thrush heart) u anemií –  
Porucha beta-oxidace mastných kyselin a zvýšená mobilizace lipidů/mastných kyselin při hypoxii, diabetu, hladovění, infekcích

## Steatóza z poruchy syntézy a sekrece lipoproteinů

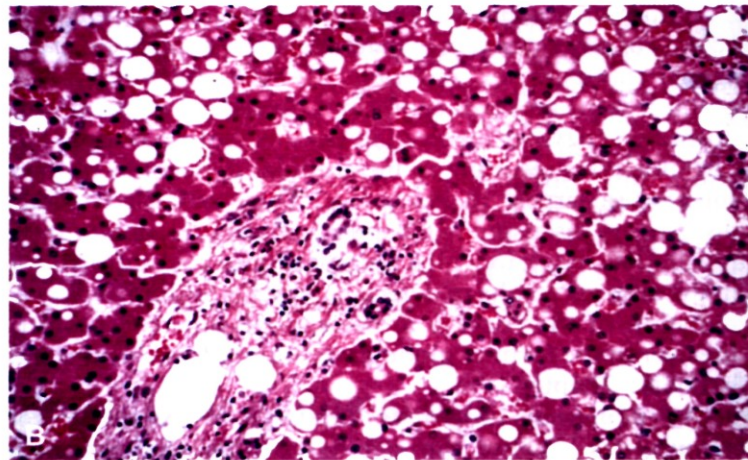
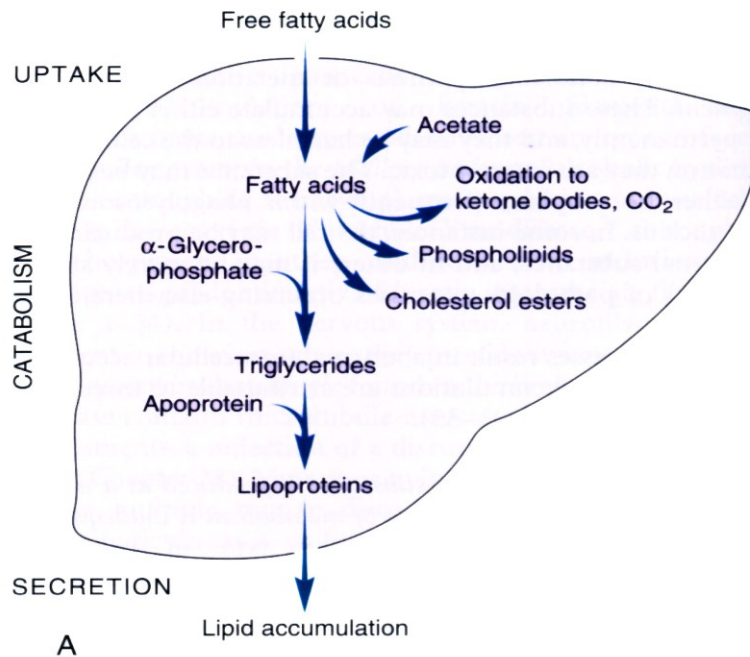
postihuje především hepatocyty a enterocyty. Porucha ER a tím syntézy apoproteinu B nebo MTP nastává u metabolických poruch (α-beta.lipoproteinémie), při malnutrici nebo působením toxických látek (CCl<sub>4</sub> nebo difterotoxin).





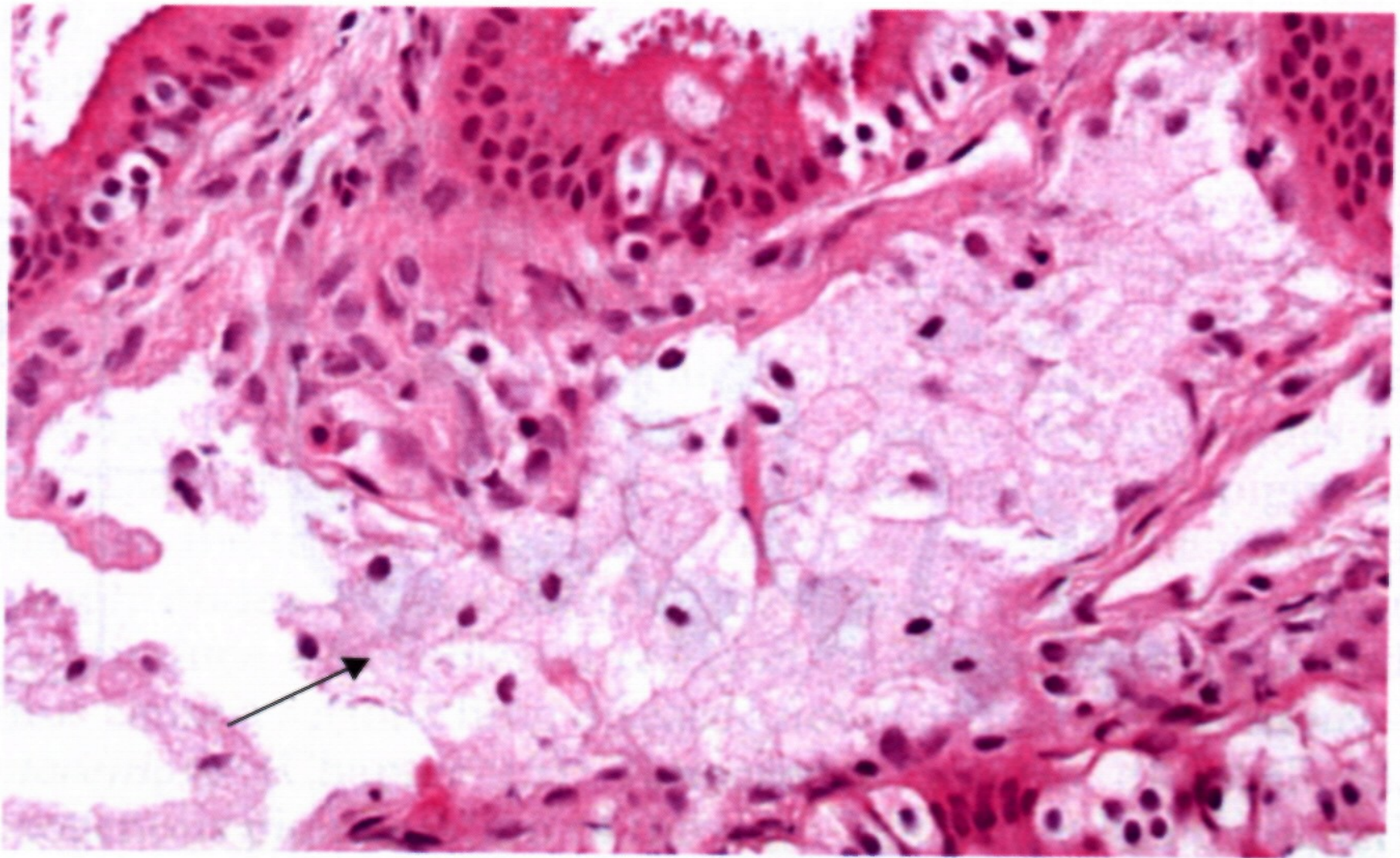
**Figure 1-11**

Sequence of events leading to fatty change and cell necrosis in carbon tetrachloride ( $\text{CCl}_4$ ) toxicity. RER, rough endoplasmic reticulum; SER, smooth endoplasmic reticulum.



**FIGURE 1-36** Fatty liver. *A*, Schematic diagram of the possible mechanisms leading to accumulation of triglycerides in fatty liver. Defects in any of the steps of uptake, catabolism, or secretion can result in lipid accumulation. *B*, High-power detail of fatty change of the liver. In most cells, the well-preserved nucleus is squeezed into the displaced rim of cytoplasm about the fat vacuole. (*B*, Courtesy of Dr. James Crawford, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT.)

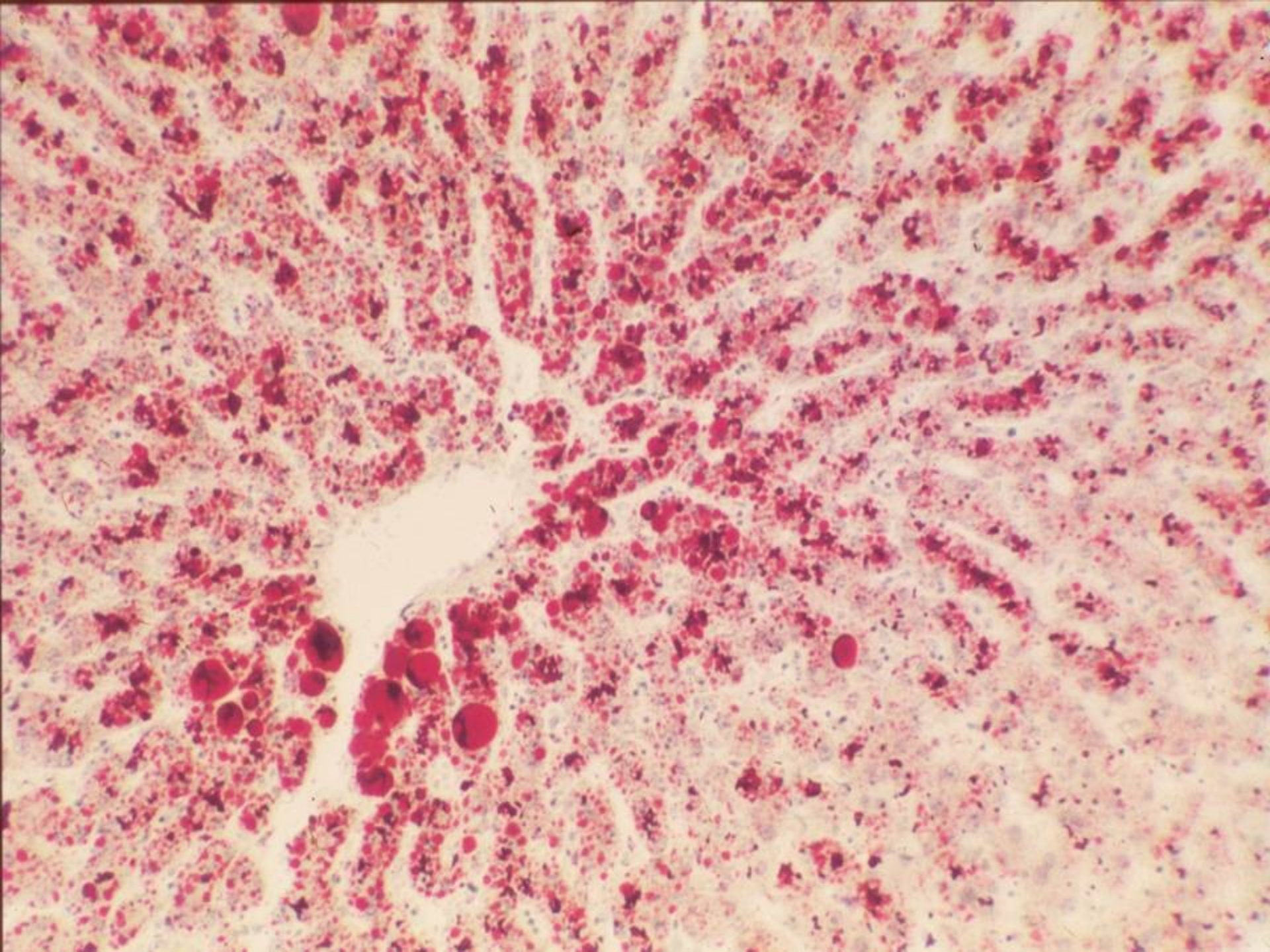




**FIGURE 1-37** Cholesterolosis. Cholesterol-laden macrophages (foam cells) from a focus of gallbladder cholesterolosis (*arrow*). (Courtesy of Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, WA.)



213-1963



# Poruchy přesunu vody

(A) INTRACELULÁRNÍ ZMĚNY MNOŽSTVÍ VODY

(B) EXTRACELULÁRNÍ ZMĚNY

A Kalné zduření: precipitace bílkovin při sepsích a infekcích s hromaděním vody v mitochondriích (zduření).

A Hydropická dystrofie: zvýšená akumulace vody u aldosteronismu, při průjmech se ztrátou  $K^+$ , po injekcích hypertonického roztoku glukózy, při osmotické nefróze.

B Hyperhydratace hypotonická a izotonická (skripta)

