

vazodilatace. Ta je patrná zejména v orgánech nejvíce citlivých na nedostatek O_2 , tzn. myokardu a centrální nervové soustavě (CNS).

V plicním řečišti naopak dochází na podkladě hypoxie k intenzivní vazokonstrikci především malých rezistenčních arterií, tzv. hypoxické plicní vazokonstrikci (HPV), která má za cíl lokální redistribuci krve v plicním řečišti směrem od špatně ventilovaných (hypoxických) plicních jednotek k lépe ventilovaným, a tím zlepšit V/Q nepoměr (10). Dává se tím přednost snížení nežádoucího efektu V/Q nepoměru před rizikem redukováného průtoku plicními kapilárami při plicní vazokonstrikci. Při alveolární hypoventilaci velkého rozsahu, např. u ARDS, tak může HPV vést až k nadměrné zátěži pravostranných srdečních oddílů vlivem zvýšení plicní vaskulární rezistence. Dochází tak k rozvoji plicní hypertenze a vzniku akutního cor pulmonale.

Podle klasického vysvětlení je ovlivnění plicních cév při HPV vyvoláno přímou aktivací buněk hladkého svalstva, konkrétně útlumem funkce K^+ kanálů. To pak vede k depolarizaci, následné aktivaci Ca^{2+} kanálů s výsledným zvýšením intracelulární koncentrace vápníku a svalovému stahu (11). V posledních letech byl prezentován odlišný pohled. Hypoxie plicní tkáně je pravděpodobně rozpoznána na úrovni alveolokapilární membrány a následně je generován elektrický signál přenesený směrem k arteriolám cestou tzv. skulinových spojení (gap junctions) v plicním epitelu (12). Intenzita HPV se snižuje např. při zvýšeném srdečním výdeji, hypokapnii, hypotermii, při výkyvech acidobazické rovnováhy, z léků ji pak snižují inhalační anestetika, blokátory kalciového kanálu a inhalační podání oxidu dusnatého (iNO). HPV je dále ovlivněna i mechanicky, nastavením pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP) v dýchacích cestách v rámci umělé plicní ventilace (UPV).

Buněčná odpověď na hypoxii je značně různorodá. Dominuje snaha o udržení aerobní produkce adenosintrifosfátu (ATP). ATP je donorem energie pro téměř všechny základní buněčné procesy, především zajištění transmembránového transportu iontů (Na^+/K^+ ATPáza), adekvátní funkci enzymatických systémů, proteogenezi, transmembránovou a intracelulární signalizaci apod. Při hypoxii dochází následkem snížené dostupnosti O_2 k nedostatku ATP.

V rámci **rychlé odpovědi na hypoxii** buňka preferuje procesy vedoucí k produkci energie a omezuje procesy, které energii spotřebovávají. Zvyšuje se efektivita anaerobního metabolismu zvýšením aktivity některých glykolytických enzymů, např. fosforylací jednoho z centrálních enzymů glykolyzy fosfofruktokinázy cestou AMP-aktivované protein kinázy (AMPK) (13). AMPK se podílí i na zvýšení přísunu glukózy do buňky, např. translokací Glut-4 transportéru do plazmatické membrány (14).

Vyprodukováná energie je využita především k zajištění funkce iontových pump k udržení membránového potenciálu a homeostázy Ca^{2+} . Snižuje se anabolismus a omezuje syntéza nových molekul (především proteosyntéza). Bylo popsáno, že ATP dependentní iontové kanály dokážou spotřebovat 20–80 % klidové produkce ATP. To vysvětluje skutečnost, že buňky, pro jejichž funkci je dominantní udržení membránového potenciálu iontovými transporty, např. při elektrické aktivitě neuronů, podléhají nejrychleji buněčné smrti vyvolané hypoxií, tzv. hypoxia-induced cell death (15).

Z dalších mechanismů jde o zvýšení efektivitu oxidativní fosforylace v mitochondriích. Jak bylo již zmíněno, při oxidativní fosforylaci prochází

Tab. 3. Role HIF-1 ve vybraných fyziologických (vývoj cévní sítě pro distribuci O_2) a patologických stavech (adaptace na hypoxii)

↑ proliferace endotelu a remodelace vaskulární sítě (VEGF, angiopoetin-1, PDGF)
↑ produkce krevních elementů (erythropoetin)
↑ rychlosti a efektivitu anaerobní glykolyzy (pyruvátdehydrogenáza kináza 1)
↑ funkce a exprese enzymů dýchacího řetězce (cytochrom C oxidáza)
regulace lokální zánětu
↓ biogeneze mitochondrií
regulace fyziologických procesů v embryonálním období ovlivněním systémů zajišťujících adekvátní přísun kyslíku do tkání a tím jejich vývoj a funkci
VEGF – vascular endothelial growth factor, PDGF – platelet derived growth factor

elektrony, pocházející z NADH a FADH₂, systémem redoxních membránových proteinových komplexů, které pumpují protony (H⁺) do mezimembránového prostoru mitochondrie. Vzniká tak protonový gradient, který je pak využit k syntéze ATP. Transport elektronu je tzv. spřažen (coupling) s tvorbou ATP. Efektivita tvorby ATP je regulována tzv. uncoupling proteinem (UCP), který redukuje vzniklý protonový gradient a nahromaděná energie je místo tvorby ATP částečně přeměněna na teplo. Při hypoxii dochází ke snížení elektronového „uncouplingu“, což vede ke zvýšení efektivitu elektronového transportu v mitochondriích a zlepšení produkce ATP (Obr. 2).

Pokud je dostupnost ATP v buňce i přes všechny popsané rychlé metabolické adaptační změny kriticky nižší, než je jeho potřeba k zajištění iontové a metabolické homeostázy, dochází k membránové depolarizaci, nekontrolovanému influxu Ca^{2+} intracelulárně s následnou aktivací cytoplazmatických fosfolipáz a proteáz. Tyto procesy pak vedou k otoku buňky, destrukci intracelulárních komponent a nekróze buňky (8).

V situaci **protrahované hypoxie** jsou zahájeny další adaptivní procesy, které přetrvávají i řadu měsíců, dokud příčina hypoxie není dořešena nebo buňka nezanikne. Subakutní a chronická adaptace, která snižuje citlivost buněk k hypoxii redukcí metabolické aktivity buněk a omezením produkce ATP, se nazývá kyslíkové přizpůsobení (anglicky oxygen conformation). Vede ke snížení původní kyslíkové potřeby na 40–60 % (16).

Jedním z nejvíce prozkoumaných procesů je exprese tzv. faktoru indukovaného hypoxií 1 (hypoxia-induced factor 1 – HIF-1). Tento transkripční faktor reguluje expresi stovek cílových genů v rámci buňky.

HIF-1 skládá ze dvou podjednotek:

- 1) konstitutivně exprimované podjednotky (HIF-1β) a,
- 2) kyslíkem regulované podjednotky (HIF-1α).

Za fyziologického stavu, v aerobních podmínkách, je HIF-1α hydroxylován enzymem prolylhydroxylázou (PDH), což umožňuje jeho vazbu na tzv. Von Hippel Lindau protein (VHL). To vede k proteázomové degradaci HIF-1α (Obr. 3). Za aerobních podmínek se tedy podjednotka HIF-1α v cytoplazmě buňky téměř nevyskytuje (4).

V anaerobních podmínkách k hydroxylaci HIF-1α nedochází, což vede k jeho snížené degradaci, akumulaci a následně vzniku bioaktivního komplexu HIF-1 (HIF-1α/HIF-1β). Poločas života HIF-1α je prodloužen nejen sníženou aktivitou PDH (např. inhibicí katalytického centra cestou ROS), ale také kompetitivně vazbou s heat-shock proteinem 90, který HIF-1α stabilizuje. Naopak např. protein RACK1 zvyšuje degradaci HIF-1α usnadněním proteázomové degradace proteinu (9, 17).