

Bolezni, ki jih povzroča slabo obveščanje med celicami

UDK 616-092.18

IZVLEČEK – Za normalno, zdravo stanje organizma je dobro obveščanje med celicami telesa tako potrebno, kot je potrebno obveščanje v delovnem kolektivu in družbi sploh, če hočemo, da je njihovo delovanje usklajeno.

Kadar odkrijemo mehanizem kakšne bolezni, to ni le zanimivo, temveč tudi zelo koristno za pravilno zdravljenje. Pred kratkim so ugotovili, da imajo številne zelo različne bolezni skupen mehanizem, okvarjeno komuniciranje med celicami, ter opredelili sistem, ki omogoča »samoupravljanje telesa« s pomočjo mediatorjev in receptorjev. Komunikacijski sistem telesa je v sestavku razložen splošno in pri posameznih obolenjih.

DISORDERS DUE TO POOR COMMUNICATION BETWEEN CELLES.
ABSTRACT – *Efficient communication between cells of the human body assumes the same importance to the health of the organism as does a good information system to a co-ordinated operation of a work organization or the community at large. The discovery of pathologic mechanisms occurring in the development of a disease is not only interesting: it largely contributes to proper therapy of the condition in question. Recently, a wide range of various diseases were found to have in common the same pathologic mechanism, i. e. the impaired communication between cells. A system of the so-called »body self-management« operated by mediators and receptors, was defined. The paper presents the body's communication system in general and its operation in particular diseases.*

Mediatorji so kemični signali, ki jih celice nekaterih organov pošiljajo drugim celicam, receptorji pa so posebne celične strukture, ki te signale sprejemajo. Sproščanje mediatorjev pomaga celicam v medsebojnem komuniciranju bodisi v bližnji ali daljnji okolici. Včasih gre do mediatorji le do sosednih celic, drugič pa spet do oddaljenih organov. Spoznajo jih receptorji celic, ki naj bi sporočilo sprejele. Prenesejo jih v notranje strukture celic, kjer naj bi nastal določen odgovor na sporočilo.

Mediatorji so molekule, ki so po velikosti in sestavljenosti zelo različne. Od 10 do 27 atomov imajo aminokislino, insulin pa ima 925 atomov. Receptorji pa so velikanski skupki številnih molekul, ki so združene na različne načine, kar daje vsaki vrsti receptorja posebno strukturo. Razdelimo jih v dve veliki skupini. Eni leže na celični površini. To so receptorji za mediatorje, ki niso topni v maščobi, ampak v vodi (hidrofilni mediatorji). Ti ne morejo prehajati skozi celično steno. V maščobi topni mediatorji (hidrofobni) lahko prehajajo skozi celično steno, zato so njihovi receptorji v notranjosti celice. Celična membrana je sploh pomembna sestavina celic tako pri njihovem komuniciranju kot tudi pri drugih procesih. Sestavljena je iz dvojne vrste fosfolipidnih molekul, ki so urejene tako, da skupine, ki so topne v vodi, gledajo navzven proti notranjosti in zunanosti celice, verige maščobnih kislin pa so obrnjene navznoter, stran od v vodi topnih skupin. Med fosfolipidnimi molekulami pa so ploščate, rigidne molekule holesterola.

Kot rečeno, so receptorji na zunanji ali notranji steni membrane, nekateri pa gredo skozi celo debelino membrane. Izjemoma pa so receptorji še drugje. Tako je npr. receptor za hormon ščitnice verjetno v celičnem jedru. Informacija gre neposredno do celičnega jedra tudi v večini primerov, kjer je mediator steroidni hormon. Genetična snov celičnega jedra v takih primerih sproži nastajanje novih beljakovin. Tak proces signaliziranja in nastanka nove snovi rabi precej časa. Kadar je mediator peptidni hormon (kateholamin) vodi mediator le do spremembe že prej obstoječe snovi, navadno beljakovine, ki je že shranjena v citoplazmi celice, ki naj reagira na mediator. Ta proces ni dolgotrajen in biološki odgovor je lahko zelo hiter. V mnogih sistemih je mediator ciklični adenzin-monofosfat (AMP). Ta nastane, kadar se dve ali tri fosfatne skupine ločijo od adenzin-trifosfata (ATP) s pomočjo encima adenilat ciklaze in se prosti konec preostale fosfatne skupine veže z ogljikovim atomom št. 3 v ribozi, ki je sladkor s petimi ogljiki, v adenzin-trifosfatu tako, da nastane obroč (od tod ime ciklični). Ta AMP ima sposobnost spreminjati beljakovine v kinaze, ki vplivajo na metabolizem, to je presnovo celic.

Za odkritje cikličnega AMP in razlago njegove pomembne vloge v metabolizmu celic je leta 1971 dobil Nobelovo nagrado za medicino Earl Sutherland iz ZDA.

Novejše študije so pokazale, da receptorji na zunanji strani celične membrane reagirajo z encimom adenilat ciklazo s pomočjo neke vmesne beljakovine. V podrobnosti se na tem mestu ne bi spuščali. Omenimo naj le, da se v nekaterih primerih sprejemljivost receptorjev za mediator zmanjša. Mehanizem morda delno razloži dejstvo, da velike množine mediatorja zmanjšajo odgovor receptorjev. To se, npr. v praksi dogaja pri insulinu in pri zdravljenju proti bronhialni astmi.

Reakcija med mediatorjem in njegovim receptorjem je zelo specifična. Aktivni predeli na vsakem od njiju imajo komplementarne (dopolnilne) oblike in električni naboj, ki omogočajo, da pride mediator v tako neposreden stik z receptorjem, da se oba kemično vežeta. Ta reakcija spodbudi vrsto biokemičnih reakcij, ki imajo biološki učinek. V normalnih pogojih reagira receptor le s pravim mediatorjem. V stik z receptorjem pa lahko pride stotine drugih snovi, vendar te v zdravem organizmu z receptorjem ne reagirajo.

Velika specifičnost mediatorja in receptorja je zelo očitna, npr. pri hormonih oksitocinu in vazopresinu. Vsak od njiju je preprost peptid, sestavljen iz devet aminokislin. Hormona sta skoraj enaka po velikosti, obliki in razporeditvi električnih nabojev na svoji površini, imata pa povsem različen biološki učinek. Oksitocin aktivira receptorje v celicah gladkih mišic v steni maternice in povzroči njihovo krčenje pri porodu. Vazopresin pa aktivira receptorje v celicah, ki omejujejo zbiralne tubule (kanalčke) v ledvicah in povzroče, da postanejo bolj prehodne za vodo, ki se večinoma vsrka nazaj v krvne žile, tako da se koncentracija urina poveča. Na maternico ne deluje, nasprotno pa oksitocin ne deluje na ledvice. Ta različen biološki učinek ima le majhno dejansko osnovo, in sicer je to majhna razlika v aminokislini na 3. in 8. mestu zaporedja aminokislin.

Čeprav je ta specifičnost zelo visoka, pa vendar ni popolna. V izjemnih pogojih lahko receptor reagira z napačno snovjo oziroma, če lahko tako rečemo, odzove se na napačen signal. Primer take reakcije je delovanje zdravil carbahola na sinapse avtonomnega živčnega sistema, to je tistega dela našega živčevja, ki

kontrolira nehotna delovanja našega telesa, kot npr. krvni tlak in delovanje črevesja.

Kjer se stikata dva nevrona ali živčni celici, jih ločuje poseben prostor, napolnjen s tekočino. To je sinapsa. Na koncu nevrona pred sinapso imamo majhne mehurčke, ki vsebujejo nevrottransmitter (prenašalec živčnih dražljajev) acetilholin. Kadar živčni dražljaj doseže konec živca, se sprostijo molekule acetilholina, ki preidejo ozko razdaljo (med živčnima celicama) v žepaste vdolbine receptorjev za acetilholin na drugi živčni celici. Acetilholinu je carbahol tako podoben, da lahko deluje kot umetni nevrottransmitter, na katerega lahko odgovori postsinaptični receptor. Napaka je tu v napačnem signalu, drugič pa je bodisi v fiziološki motnji mediatorja ali receptorja.

Čeprav je novi koncept enostaven, je to vendar revolucionaren koncept številnih obolenj. Poglejmo, na primer kolero, za katero vemo, da je nalezljiva bolezen, povzročena z mikroorganizmom *vibrio kolere*. Ta mikroorganizem pa ne napade tkiva črevesja, niti ne vdre v notranjost telesa, saj ne more vdreti niti med celice, ki omejujejo od znotraj črevesni kanal. Tudi mikroskopsko ne moremo pri tej bolezni dokazati nikakršne poškodbe tkiva. Ves bolezenski proces, ki je za polovico nezdravljenih oseb smrten, je v odgovoru črevesja na kemično snov, ki jo sprošča *vibrio*, povzročitelj kolere.

Glavna naloga tankega črevesja je v prebavljanju in vsrkavanju hrane. Posebni prebavni encimi opravljajo to nalogo najboljše v alkalnem okolju. Ko pride hrana iz želodca v tanko črevo, deluje kemični dražljaj, za katerega še ne vemo natančno, od kod izvira, z receptorji celic tankega črevesja in povzroči, da pride v črevo okoli dva litra alkalne tekočine. Ta izboljša prebavo in resorbcijo hrane in se nato nižje v tankem in še debelem črevesju vsrka nazaj v telo. Pri kolero pa nastanejo motnje v tem procesu. Snov, ki jo izloča *vibrio kolere* se veže na receptorje v črevesnih celicah. Ta strup povzročitelja kolere sestoji iz dveh delov. Prvi se veže na površino receptorja črevesne celice, drugi jih stimulira za povečano izločanje tekočine, ki lahko doseže 30 litrov dnevno. Ker se ta povečana množina tekočine ne more vsrkati nazaj, se izloči z bruhanjem in driskami. Glavna nevarnost za življenje je v pomanjkanju tekočine v telesnih celicah. Če to uspešno nadomeščamo, večini bolnikov življenje rešimo.

Oglejmo si še mehanizme, ki delujejo pri miasteniji gravis, bolezn, pri kateri ima bolnik izjemno mišično slabost. Zlasti ponovna uporaba iste mišice vodi do velike oslavitve delovanja: npr. žvečenje oslabi žvekalke, veke vise navzdol, potem ko jih je bolnik nekaj časa imel dvignjene, glas po govorjenju oslabi itd. Ugotovili so, da ima večina teh bolnikov protitelesa, ki se z receptorji ne le vežejo, ampak jih tudi uniči. Pasivni prenos protiteles skozi posteljico na plod je vzrok iste bolezni pri potomstvu. Na srečo pa se v nekaj tednih ta prenešana protitelesa v otroku uničijo in otrok sam od sebe ozdravi.

Bolezen receptorjev je tudi nevarna oblika povišanega holesterina v krvi. Ta podedovana motnja, ki se prenese na polovico potomcev, povzroči tudi sklerozo

SAMO TISTI, KI NIČ NE DELAJO, SE NIKDAR NE ZMOTIJO. TODA ZMOTA, KI SI PRIZADEVA, DA BI ODKRILA ŽIVO RESNICO, JE PLODOVITEJŠA IN SVETEJŠA OD MRTVE RESNICE.

koronark, ki se pojavi mnogo prezgodaj, in odlaganje holesterola v koži in nekaterih kitah. Celice rabijo holesterin za nadomestilo holesterina v celični membrani. Holesterin nastaja v jetrih in se sprošča v krvi, od koder ga jemljejo specifični receptorji na celični membrani. Kadar rabi celica več holesterina, se na njeni površini poveča število specifičnih receptorjev za to snov in obratno, kadar ga ne rabi, se število specifičnih receptorjev zniža, tako da gre holesterin mimo, ne da bi se vezal. Bolniki z družinsko obliko hiperholesterinemije (tako se imenuje ta dedna bolezen) niso sposobni izdelati dovolj specifičnih receptorjev na površini celic. Zato se večja količina holesterina v krvi. V primerih, da so osebe s to boleznijo homozigoti, kar pomeni, da so jo podedovali od obeh staršev, sploh ne morejo izdelati nobenih receptorjev za to snov na celični membrani. V krvi imajo izjemno visoko količino holesterina in zelo zgodaj trpe zaradi skleroze koronark. Infarkt lahko dobijo že v mladosti. Motnjo na srečo lahko ugotovimo že v nosečnosti s preiskavo amnijske tekočine, to je tekočine, ki obdaja plod. V zadnjem času so ugotovili še podobne motnje, pri katerih pa število receptorjev ni zmanjšano, ampak je le proces premikanja s holesterinom obloženih receptorjev iz celične površine v notranjost nepravilen.

Tudi nekateri tipi sladkorne bolezni so po novem konceptu povzročeni po slabem delovanju receptorjev. Glukoza ali grozdni sladkor je važen vir energije in sestavine celic. Bistvena je predvsem za delovanje možganskih celic. Brez posredovanja insulina ne more vstopiti skozi membrane celic. Ko se koncentracija glukoze po obedu v krvi dvigne, se poveča tudi množina insulina v krvi, kamor se sprosti iz posebnih celic trebušne slinavke, to je iz celic z notranjim izločanjem, ki jih imenujemo beta celice. Insulin nato aktivira specifične receptorje na celični membrani. Ti omogočijo glukozi, da lahko vstopi v notranjost celice. Pred kratkim so dokazali, da insulin, vezan na receptor, nato potuje v notranjost celice, in sicer zelo usmerjeno na površino membrane celičnega jedra.

Insulin ima pomembno vlogo tudi pri reguliranju presnove ogljikovih hidratov. Kadar je množina insulina v krvi velika, spravijo jetra glukozo v obliki glikogena. Kadar pa je insulina v krvi malo, se iz jeter sprošča glukoza v krvi.

Ena oblika sladkorne bolezni, imenovana juvenilni ali mladostni diabetes, je najbrž posledica virusne okužbe beta celic trebušne slinavke. Insulina se lahko izloči veliko manj in jetra stalno sproščajo veliko glukoze v krvi. Injekcija insulina povzroči, da jetra to prekomerno delovanje glukoze ustavijo, obenem pa se aktivirajo receptorji na celicah mišic in drugeje ter iz krvi sprejmejo glukozo.

Pri navadni obliki diabetesa, ki se pojavlja pri starejših osebah, je število receptorjev za insulin na celicah zmanjšano. Zato se včasih zdi, kot da je insulin preveč. Bolezen je bolj očitna pri debelih osebah. Če te zmanjšajo telesno težo, se stanje izboljša. Obstojata pa še ena oblika diabetesa, pri katerem je vzrok bolezn strukturna sprememba insulina. Pri bolezni ataksia teleangiectatica, pri kateri bolniki trpe zaradi nekoordiniranih mišičnih kontrakcij in ponavljajočih se okužb zaradi slabega imunskega sistema, pa so ugotovili, da so receptorji za insulin slabo dovzetni.

Zanimivo je odkritje o receptorjih, ki so ga pred kratkim posredovali v Ameriki. Našli so jih namreč v veliki množini v možganih podgane. Čeprav še ni jasno, ali so ti receptorji na samih živčnih celicah ali na podpornem tkivu le-teh in na celicah krvnih žil, je njihova velika množina v predelih, ki kontrolirajo tek in

aktivnost hranjenja, presenetljiva. Za vstop glukoze v živčne celice namreč niso potrebni receptorji. Ali morda insulin vpliva, to je povečuje tek, ali pa je to morda celo ključ med debelostjo in diabetesom?

V možganih je veliko drugih kemičnih snovi, ki pa niso prenašalci živčnih dražljajev. Nekateri od njih so modulatorji živčne aktivnosti. Sem sodijo tudi spolni hormoni, hormoni skorje nadledvične žleze in morfiju podobne snovi, kot npr. dinorfin, ki so ga odkrili pred kratkim. Je dvestokrat močnejši kot morfij in petdesetkrat močnejši kot prej odkrit beta endorfin. Z njegovo pomočjo naši možgani uravnavajo občutek bolečine. Sodijo med endogene, to je notranje opioide, od katerih nekateri neposredno vplivajo na biokemične procese telesa, drugi pa rabijo vmesne receptorje.

Študije na glodalcih so pokazale, da spolni hormoni ne vplivajo le na nagon, ampak imajo važno vlogo tudi pri zgodnjem razvoju možganov tako pri nastanku živčnih poti kot pri delovanju nevronov. Pomen vpliva hormonov in okolja na razvoj spolnih znakov je še predmet diskusije.

Med prebivalci Dominikanske republike so opisali redko genetsko obliko psevdohermafroditizma, ki potrjuje veliko vlogo moških spolnih hormonov pri razvoju moških spolnih znakov. Po puberteti se namreč skoraj vsi prizadeti otroci, ki so bili vzgojeni kot deklince, ker so njihovi zunanji spolni znaki podobni dekliškim, spremene po obnašanju v fante. Imajo moške kromosome in tudi pravo količino moških spolnih hormonov v krvi.

Številne nevrološke bolezni gledamo danes kot okvarjeno delovanje prenašalcev živčnih dražljajev. Parkinsonova bolezen, ki nastane po okvari nekaterih centrov v možganih, bodisi zaradi vnetja, arterioskleroze, zastrupitve ali presnovnih motenj, se kaže v motnjah drže in premikanja telesa, v ritmičnih tresljajih, ki se pojavljajo posebno, kadar oseba miruje, v kratkih stopinjah ter otrdelem izrazu obraza, ki ne izdaja čustev, pa čeprav so ta zelo doživeta. Kemična preiskava možganov je pokazala v njih pomanjkanje določenih snovi. Ta sedaj uporabljamo kot zdravila pri tej bolezni. Dodajamo pa lahko še zdravila, ki preprečujejo razpad te snovi v tkivu, to je dopamina, ki sodi med glavne, doslej spoznane prenašalce živčnih dražljajev.

Kar zadeva receptorje spolnih hormonov, naj omenimo, da jih v nekaterih onkoloških inštitutih, tudi našem, iščejo v dojkah, ki so obbolele na raku. Približno dve tretjini takih kažejo receptorje, ki vežejo hormon estrogen. Izdelan je zanesljiv klinični test za določevanje teh receptorjev. Rezultat je pomemben za presojo, ali bo pri teh osebah pomagalo hormonsko zdravljenje. Osebe, ki pokažejo receptorje v obolelem tkivu, navadno dobro reagirajo na hormonsko zdravljenje tumorja. Pri tem pa je zanimivo, da tumorji žensk, ki so že imele menopavzo, v večjem odstotku kažejo receptorje za vezavo estrogena kot mlajše, ki estrogen še same izdelujejo.

Receptorji za histamin, to je snov, katere delovanje je najbolj znano pri širjenju malih krvnih žil, so zelo pomembni za delovanje raznih zdravil. V dihalih najdemo receptorje, ki jih s skupnim imenom imenujemo H_1 . Vplivajo na spre-

ČLOVEŠKI RAZUM LAHKO PRIMERJAMO Z GLASBENIM INŠTRUMENTOM, KI OBSEGA DOLOČENO ŠTEVILO TONOV, ZA NJIM PA SE V OBE SMERI RAZTEZA NESKONČNA TIŠINA.

Tyndall

membe ožilja, gladkega mišičja ter izločanje sluzi pri senskem nahodu in astmi. Receptorje H_2 pa najdemo predvsem v želodcu, kjer regulirajo želodčno izločanje solne kisline.

Običajni antihistaminiki (zdravila proti alergiji, astmi, senskemu nahodu) blokirajo receptorje H_1 , nimajo pa nobenega vpliva na receptorje H_2 . Na te zadnje močno zaviralno vplivajo novejša zdravila, podobna cimetidinu. Uspešno jih uporabljajo proti preobilnemu izločanju želodčne kisline pri čiru želodca. Receptorji H_2 so po svoji strukturi podobni histaminu, medtem ko mu receptorji H_1 niso prav nič podobni.

Druga nova vrsta zdravil blokira določene receptorje v srcu in krvnih žilah. S tem se zmanjša delo srca pri duševnem in telesnem naporu ter tako preprečuje bolečino pri srcu pri osebah, katerih koronarni obtok ni zadosten. Uspešno pa pomagajo tudi pri nekaterih motnjah srčnega ritma ter nekaterih oblikah visokega krvnega tlaka.

Napredek biologije in medicine na tem področju je zelo velik. Tu smo omenili na kratko le nekaj primerov. Bodoča raziskovanja nam bodo verjetno pokazala še druga obolenja, ki so povzročena tako, da nastaja preveč ali premalo mediatorjev ali receptorjev ali pa da je struktura receptorjev ali organelov, s katerimi ti sodelujejo, napačna.

Ker je novi koncept vzroka nekaterih obolenj v medicini razmeroma nov, ne moremo še vedeti, če ga pravilno ocenjujemo, ali drugače povedano, če gledamo nanj s pravega zornega kota. To bo pokazala prihodnost, kot je postavila na pravo mesto kortizon, za katerega so ob odkritju pričakovali, da je čudežno zdravilo za skoraj vse bolezni.

Literatura:

Strokovna literatura je na voljo pri avtorici.

TISKOVNI SKLAD ZDRAVSTVENEGA OBZORNIKA

V tiskovni sklad Zdravstvenega obzornika so od januarja 1984 do novembra 1984 prispevali:

- | | |
|--|-------------|
| – dr. Majda Ustar-Latkovič, Ljubljana (avtorski honorar) | 2.000 din, |
| – dr. Milena Zavrnik, Kranj (avtorski honorar) | 800 din, |
| – Jožica Petek, Ljubljana (avtorski honorar) | 800 din, |
| – Manja Pašek, Maribor (avtorski honorar) | 1.000 din, |
| – Društvo medicinskih sester Ljubljana (namensko za slikovni razvoj glasila) | 30.000 din, |
| – dr. Neža Zupančič in as. dr. Ivica Tivadar, Ljubljana (avtorski honorar) | 2.000 din, |
| – Ladi Škerbinek, Ljubljana (avtorski honorar) | 1.000 din. |

Za sodelovanje in materialno podporo našemu strokovnemu glasilu se vsem lepo zahvaljujemo!

Uredništvo