

**MUNI
MED**

ZDRAVÍ A NEMOC

ZL, E - PODZIM 2024 - 26. 9. 2024

PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIE JAKO VĚDA

– JE NAUKA O ETIOLOGII A PATOGENEZE NEMOCI,
ZALOŽENÁ NA EXPERIMENTÁLNÍCH VÝSLEDKÍCH A
KLINICKÉM POZOROVÁNÍ.

– **ETIOLOGIE** POJEDNÁVÁ O PŘÍČINÁCH NEMOCÍ

– **PATOGENEZE** SE ZABÝVÁ ROZVOJEM ONEMOCNĚNÍ

VŠEOBECNÁ PATOFYZIOLOGIE

A. ZDRAVÍ A NEMOC.

1. DEFINICE ZDRAVÍ A NEMOCI.

2. PATOGENNÍ FAKTORY (FYZIKÁLNÍ CHEMICKÉ A BIOLOGICKÉ) A

ODPOVĚĎ ORGANISMU NA NĚ (ADAPTACE, DYSADAPTACE).

3. TYPY A STUPNĚ NEMOCI.

4. SMRT.

VŠEOBECNÁ PATOFYZIOLOGIE

B: VLIV GENETICKÉHO ZÁKLADU NA VZNIK NEMOCI

- 1. NEMOCI MONOGENNÍ
- 2. NEMOCI POLYGENNÍ (MULTIFAKTORIÁLNÍ, KOMPLEXNÍ)

C: BUNĚČNÉ MECHANISMY ZA PATOLOGICKÝCH STAVŮ

D: REAKCE NA POŠKOZENÍ TKÁŇOVÉ INTEGRITY A INFEKCE.

- 1. NESPECIFICKÁ (VROZENÁ) IMUNITA: ZÁNĚT
- 2. SPECIFICKÁ (ZÍSKANÁ) IMUNITA, ZÍSKANÉ IMUNITNÍ NEMOCI (IMUNODEFEKTY, HYPERSENZITIVITA A AUTOIMUNITA)

VŠEOBECNÁ PATOFYZIOLOGIE

E: RŮST A PROLIFERACE

- INDUKCE PROLIFERACE A HOJENÍ RAN
- MALIGNÍ PROLIFERACE
- NÁDOROVÝ RŮST
- MALIGNITA A ORGANISMUS

SPECIÁLNÍ PATOFYZIOLOGIE

— MOLEKULÁRNÍ PATOFYZIOLOGIE

— BUNĚČNÁ PATOFYZIOLOGIE

— PATOFYZIOLOGIE TKÁNÍ

— PATOFYZIOLOGIE ORGÁNŮ

— PATOFYZIOLOGIE ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ

— ENVIRONMENTÁLNÍ PATOFYZIOLOGIE

Zdraví a nemoc

- Nemoc a zdraví jsou zároveň přírodním a kulturním fenoménem
- Jakýkoliv zákon o zdravotní péči musí vycházet z definice zdraví
- Označení za nemocného může mít pro jednotlivce velké sociální následky

Nemoc

- Nemoc se vnímá **subjektivně**, tj. jako individuální zážitek poruchy „cítění se“ nebo „necítění se dobře“, jako pocit churavosti, utrpení, ohrožení, strachu, starosti a bolesti, nevykonnosti, selhání.
- **Objektivně** rozpoznává nemoc lékař podle příznaků porušené struktury a funkce, a to i nezávisle na tom, jsou-li subjektivně vnímány i pacientem.

Světová zdravotnická organizace (WHO)

- "Zdraví **není jen absence nemoci či poruchy**, ale je to komplexní stav tělesné, duševní i sociální pohody („well-being“). Tuto definici chápeme jako jisté naznačení ideálního stavu, ke kterému se více či méně přibližujeme.
- Upozorňuje na *pozitivní stránku zdraví*, tj. na uspokojování základních potřeb člověka, jeho aspirací, vztahů i cílů.
- Biologické zdraví je spojeno s pocitem životního uspokojení i celkové pohody, a to nezávisle na metodách jejich zjišťování a měření.
- Zvyšování *dobré pohody* jedince tvoří podstatný vklad pro posilování jeho zdravotního stavu. Analogicky to platí i o činnosti řady společenských skupin a organizací. Uvažuje se o zdravé rodině, přátelských skupinách, škole, profesi, obci, ale i obecné politice .

Výzva WHO "Zdraví pro všechny" (1982)

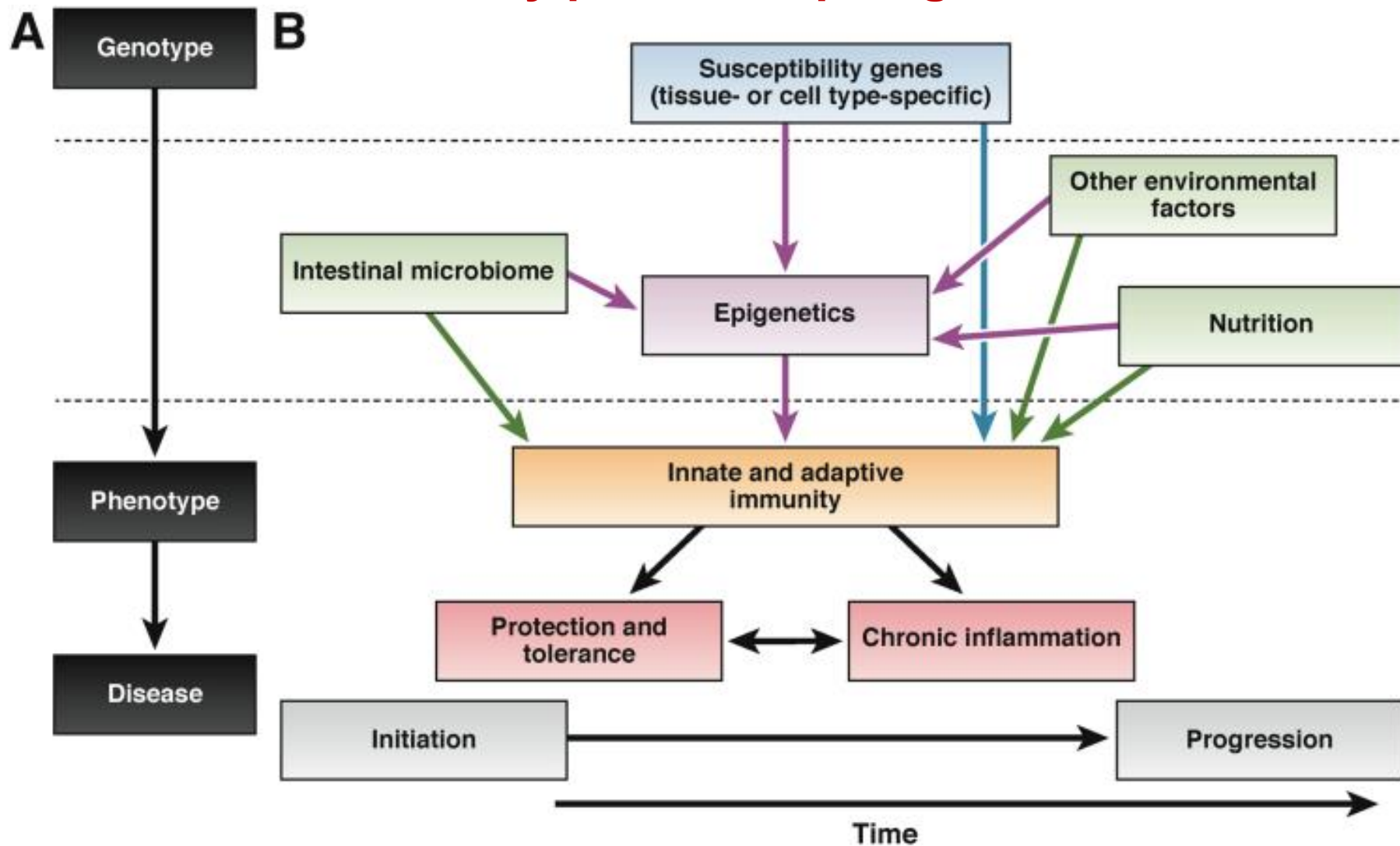
- „Zdraví je schopnost vést sociálně a ekonomicky produktivní život“.
- Zdraví přestává být samo o sobě cílem, ale stává se prostředkem pro uskutečňování harmonického vývoje člověka.
- Vyplývá z toho:
 - a) *potřeba aktivní prevence*, která se zaměřuje na posilování základních předpokladů zdraví, tj. na faktory, které zvyšují odolnost člověka při zvládání nejrůznějších zátěžových okolností života
 - b) hodnocení *pozitivního aspektu zdraví* = rozbor vlivů, které udržují a posilují zdraví člověka, pomáhají odstraňovat důsledky mnoha nemocí či poruch a podporují kladné mezilidské vztahy.

Zdraví a nemoc

- Zdraví člověka je podmíněno také těmito skutečnostmi:
- a) *specifické formy chování* zvyšují či přímo vytvářejí rizika vzniku závažných onemocnění (nevhodný životní styl, a to mnohdy již v těhotenství, alkohol, drogy, nevhodné dietní návyky, nedostatek pohybu, selhání ve školách, sociální izolace aj.)
- b) chování jedince a jeho návyky se mohou *záměrně měnit a snižovat rizika* různých selhání
- c) *účelně volené programy preventivních zásahů* (výchova, osvěta, sítě přátelských vztahů, sociální opora aj.) jsou většinou ekonomicky nenáročné a mnohdy výhodnější než pozdější léčení vzniklých poruch.

—

Současný pohled na patogenezi nemocí



[Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics](#)
Gastroenterology. 2013 August;145(2):293-308.

Klinická manifestace nemoci

klinická manifestace

(1) **symptom** = příznak nemoci

subjektivní

bolest, dušnost, únava, nevolnost, závrať, pálení žáhy ...

objektivní

zvracení, horečka, průjem, otok, zarudnutí, ...

(2) **syndrom** = soubor příznaků (symptomů)

symptomy a syndromy jsou odrazem jednak přímého působení etiologických činitelů a rovněž kompenzačních mechanismů organismu

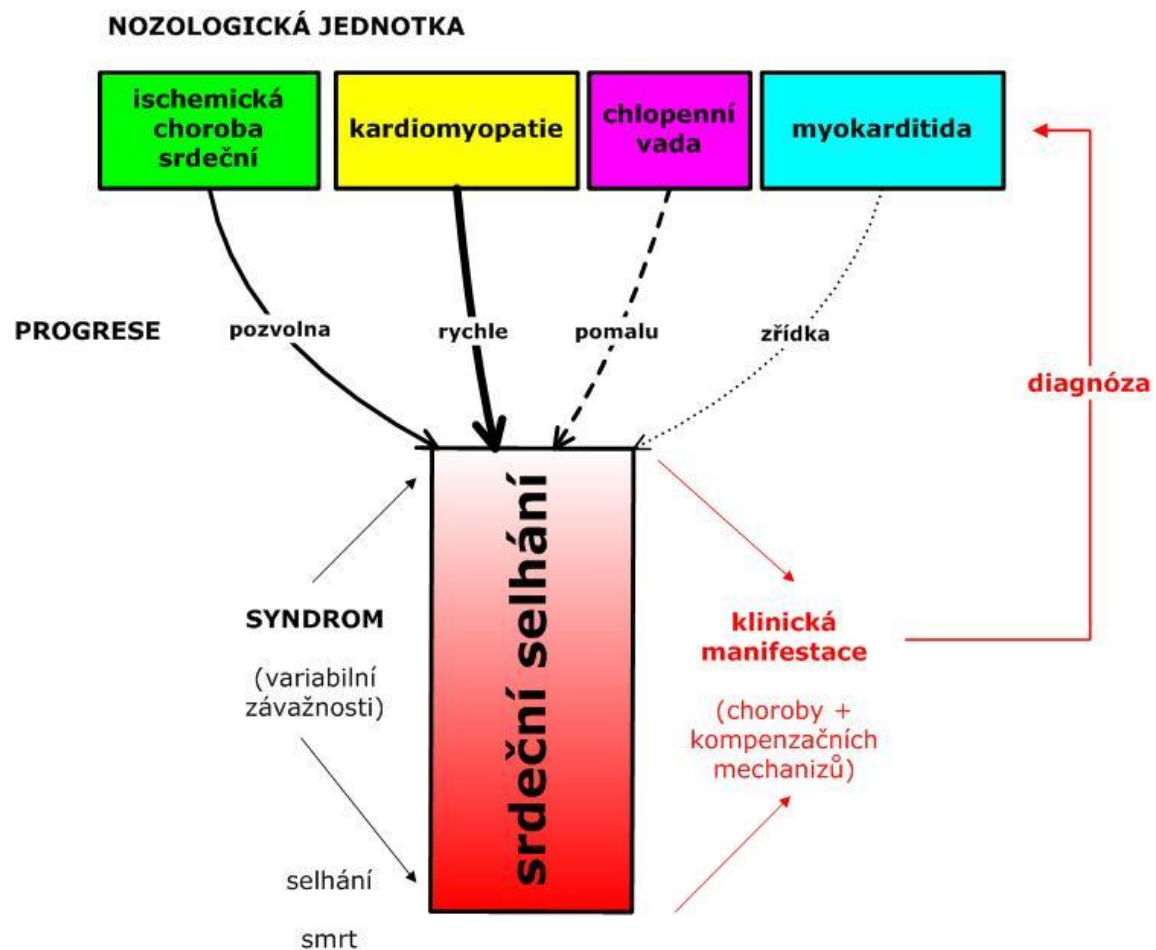
vícero nemocí může vést k totožnému syndromu

např. mnoho nemocí může vyústit do srdečního selhání

(3) **nemoc (nosologická jednotka)** = konkrétní příčina, která zpravidla vede k rozvoji typického souboru příznaků

vyšetření pacienta by mělo vést ke stanovení diagnózy, tj. k výběru konkrétní nosologické jednotky

Nosologická jednotka (nemoc) vs. syndrom



Diagnóza

diagnóza = určení specifické příčiny (etiologie) nemoci na základě

- přítomnosti symptomů a syndromu u pacienta, případně rodinných příslušníků (**anamnéza, rodinná anamnéza**)
- klinického vyšetření lékařem
- cílených instrumentálních a laboratorních vyšetření

Diagnostické testy

Vlastnosti diagnostických testů

reproducibilita = opakované měření vede u daného jedince ke stejným výsledkům

validita = skutečně měří to, co je požadováno

specificita = % lidí bez diagnózy správně identifikovaných jako zdraví (= true negativity)

senzitivita = % lidí s diagnózou správně identifikovaných jako nemocní (= true positivity)

Stádia nemoci

- **nosičství** = bez symptomatologie, ale může být rizikem pro ostatní
- **preklinické** = odhalitelné cíleným vyšetřením, časné stádium, spěje do klinického
- **subklinické** = nemoc probíhá bez zjevných klinických symptomů nemoci, je odhalitelná cíleným vyšetřením
- **klinické** = přítomnost symptomů

Terminologie – příčina a průběh nemoci

příčina

kongenitální vs. získaná choroba

kongenitální = zděděná po rodičích (hereditární nebo familiární) nebo se etiologický faktor uplatnil během embryonálního a fetálního vývoje (např. infekce matky, ozáření, ...)

získaná = etiologický faktor se uplatnil kdykoliv během postnatálního života

primární vs. sekundární choroba

primární = nezávislá na existenci jiné

např. primární hyperaldosteronismus (nadprodukce hormonu z nádoru žlázy, která jej normálně produkuje)

sekundární = vyvolána jinou poruchou

např. sekundární hyperaldosteronismus (nadprodukce hormonu např. v důsledku chronického renálního selhání)

idiopatická = esenciální

neznáme příčinu, ale u jiných podobných chorob ano

např. esenciální vs. sekundární hypertenze

Terminologie – příčina a průběh nemoci

klinický průběh:

akutní × **chronický**

akutní – nemoc vzniká náhle, může být i závažná, nicméně je spontánně nebo léčbou ukončena a nepokračuje

chronický – pokračuje delší dobu nebo i trvale
kontinuální = se stejnou intenzitou
exacerbace = zhoršení
remise = vymizení příznaků
relaps = znovuobjevení příznaků
recidiva = znovuobjevení nemoci

Stádia rozvoje nemoci

– *Prodromy*

– *Akutní* onemocnění (1-21 dní)

– *Chronické* (více než 40 dní)

- a) navazující na akutní po časově definované době (chronická bronchitida u kuřáka, navazující na akutní)
- b) chronické od začátku (Wegenerova granulomatóza)

Příčiny nemocí



Vnitřní = genetická a epigenetická výbava jedince

Zevní = organizmus vznikl, vyvíjí se a existuje ve stále interakci se zevním prostředím (epigenetické mechanismy)

fyzikální: mechanické, teplo/chlad, zvuk, ionizující záření, ...

chemické: toxiny, jedy, kouření, ...

biologické: bakterie, viry, plísně, paraziti, ...

typicky kombinace více faktorů !!!

Progrese a prognóza nemoci

progrese = přirozený vývoj a důsledek nemoci (bez léčby)
důležité pro odhad prognózy např. u nemocí, kde neexistuje specifická léčba (např. chron. virová hepatitida C)
progresí nemoci determinuje celá řada faktorů

funkční rezerva stále plní funkci orgánového systému
např. 1 ledvina, + plíce, 1/2 žaludku, 1/5 jater, ...

kompensace poruchy funkce úpravou jiných parametrů → časem dekompenzace
např. hypertrofie srdce při přetížení

nedostatečnost (selhávání/insuficience) orgánu
např. srdce, ledvin, jater – nedostatečná tvorba ATP

selhání orgánu

Selhání tvorby ATP (monoorgánové nebo multiorgánové selhání jako důsledek závažné ischemie)

smrt

byly vyčerpány všechny kompenzační a terapeutické možnosti

prognóza = stanoví se na základě stávajících diagnostických i terapeutických možností

Populační a geografické aspekty

epidemiologie je důležitá pro plánování zdravotní péče a zavádění **preventivních** (profylaktických) opatření

primární prevence = zabránění rozvoji choroby odstraněním rizikových faktorů

sekundární prevence = časná detekce nemoci (často v preklinickém stadiu), kdy je dostupná léčba efektivní

terciární prevence = zabránění rozvoje komplikací při manifestním onemocnění efektivní léčbou

Populační a geografické aspekty

epidemiologie = studuje výskyt chorob v populaci a faktory, které k nim vedou (= rizikové faktory)

identifikace rizikových faktorů

průřezové studie (→ frekvence nemoci u lidí exponovaných a neexponovaných nějakému rizikovému faktoru)

studie případy × kontroly (→ frekvence rizikového faktoru u zdravých a nemocných)

longitudinální studie populačních kohort (→ skupina lidí podobných charakteristik – např. věku – sledovaná po určité období, zjišťuje se rozvoj nemoci a expozice rizik. faktoru)

prevalence = % populace postižené nemocí v daném místě a čase

incidence = počet nových onemocnění za určité časové období

morbidity = nemocnost

mortalita = úmrtnost

Kvalitativní a kvantitativní znaky v populaci

- *Kvalitativní znaky* představují alternativu (rozštěp patra)
- *Kvantitativní znaky*
- číselné-např. počet prstů
- metrické-např. krevní tlak, celkový cholesterol)
- Jejich charakteristika z biologického hlediska:
 - ✓ spojitá distribuce v populaci (ideálně podle křivky normálního rozložení)
 - ✓ podmíněnost multigenní
 - ✓ problém rozhodnout o patologickém rozmezí znaku

Alternativní vs. kontinuální model zdraví a nemoci

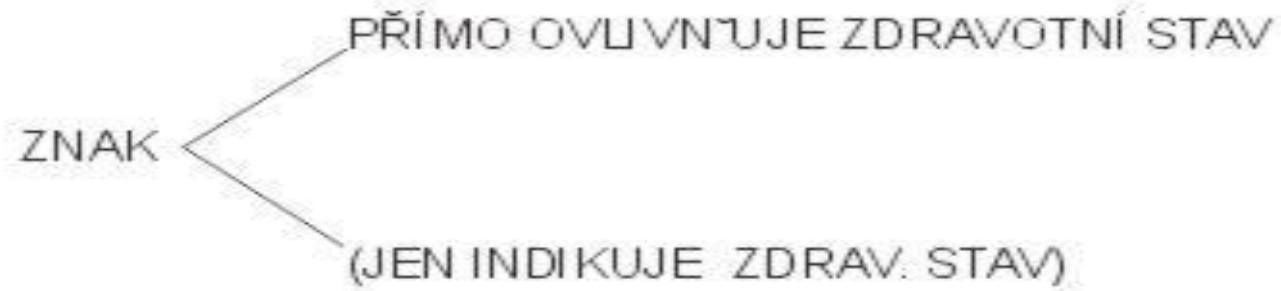
Alternativní model:

- ✓ "Vše nebo nic,"
- ✓ Vliv "velkého" faktoru
⇔ heterogenní soubor příčin
- ✓ Samostatné distribuce kvalitativních znaků
- ✓ Zájem kurativní medicíny

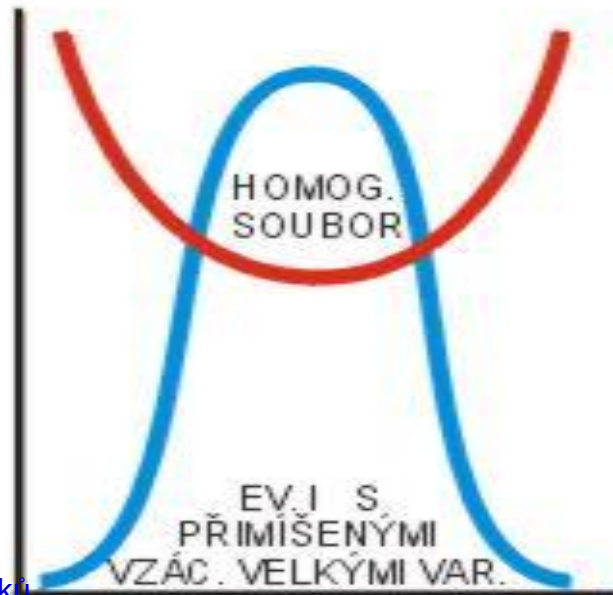
Kontinuální model:

- ✓ Homogenní soubor příčin
- ✓ Jediná distribuce znaku v populaci
- ✓ Zájem preventivní medicíny
- ✓ Plynulé přechody mezi zdravím a nemocí

ODSTUPNĚVANÝ MODEL Z&N (RESPEKTUJÍ SE ROZDÍLY UVNITŘ HOMOGENÍHO SOUBORU)



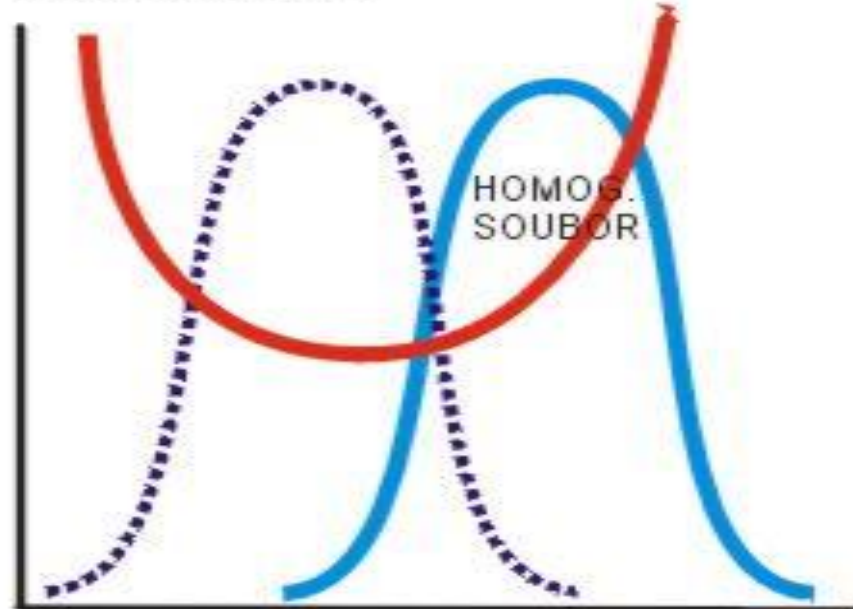
ROVNOVÁHA S
PROSTŘEDÍM



10

HTK

NEROVNOVÁHA S
PROSTŘEDÍM



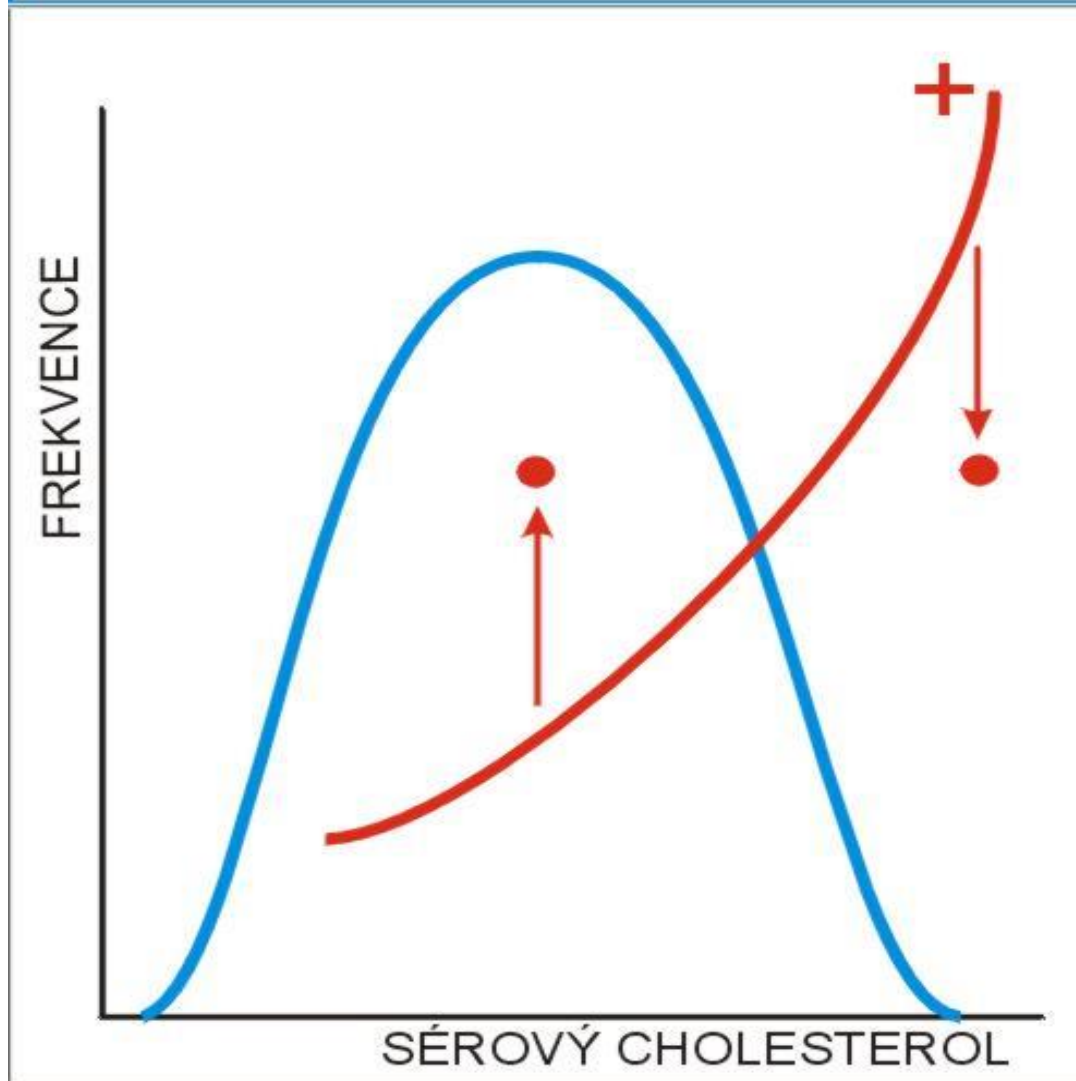
Cholesterol, TK

Zdravotně (= adaptačně) významné vlastnosti jsou v populaci pod selekčními tlaky.

Při změně podmínek se populace může dočasně dostat mimo adaptační optimum – typicky u tzv. komplexních nemocí.

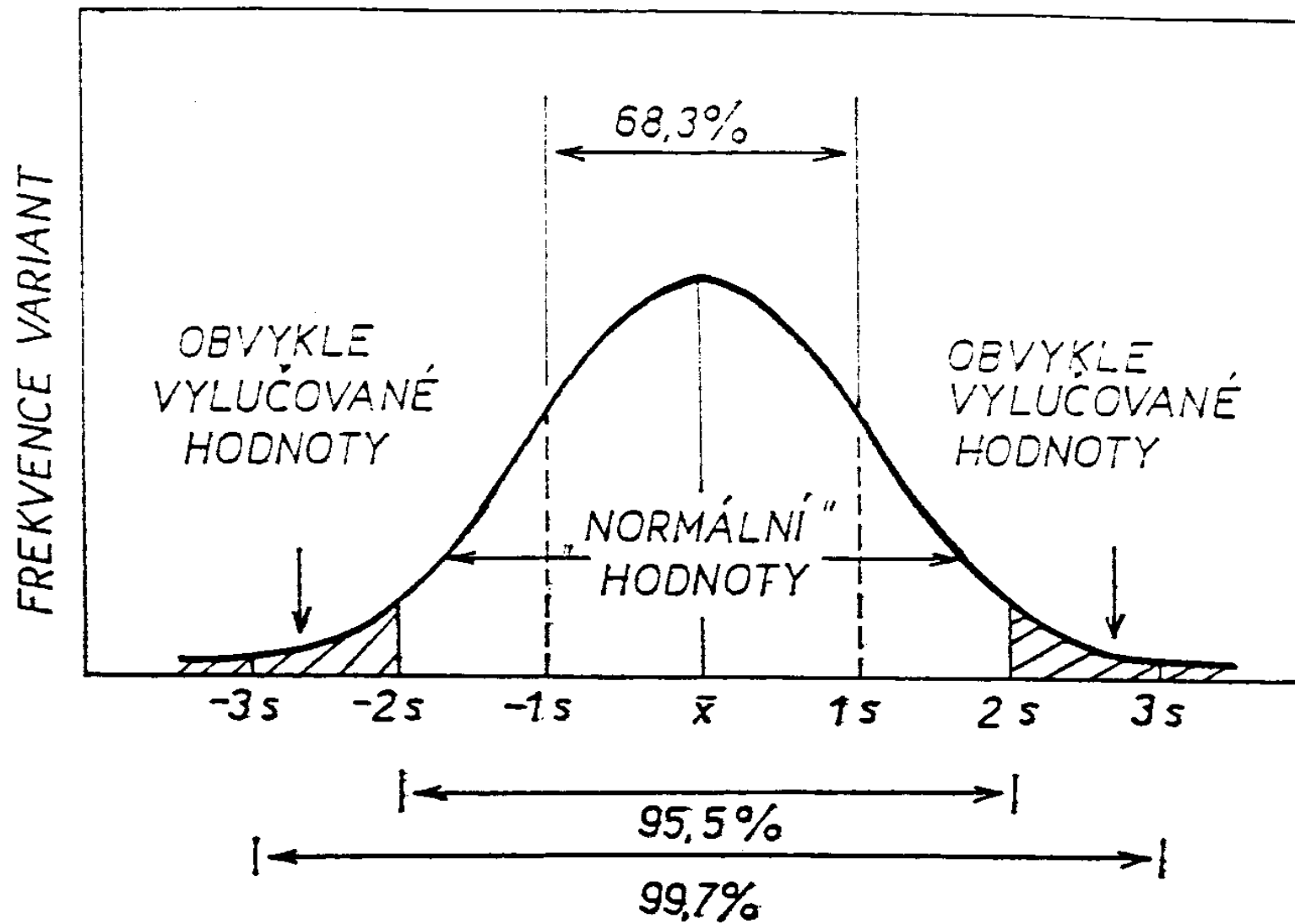
- Pokud není populace příliš daleko od optima v daném znaku, vzniká *U křivka* (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci- např. mortalita v závislosti na hematokritu),
- Pokud je populace vzdálenější od optima v daném znaku, vzniká *J křivka* (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci (např. morbidita v závislosti na hladinách cholesterolu)

EXISTENCE EUFUNKČNÍCH EXTRÉMŮ A
DYSFUNKČNÍCH PRŮMĚRNÝCH HODNOT
PLYNE ZE SKRYTÝCH PARAMETRŮ
ORGANIZMU



J-křivka morbidity
ve vztahu k hladině
celkového cholesterolu
v populaci:

I jedinci s podprůměrnou
hodnotou cholesterolu
mají v naší populaci
zvýšené riziko nemocí
spjatých s hladinou
cholesterolu.



Způsob určování referenčního ("normálního") intervalu

Co může znamenat poloha pacienta v okraji (nebo i za okrajem) referenčního intervalu:

- *Preinstrumentální chybu* (např. příprava pacienta, způsob odběru krve)
- *Instrumentální chybu* (rozptyl měření nebo i systematickou chybu např. při spektrofotometrickém stanovení koncentrací látek)
- *Intraindividuální zakolísání* měřené veličiny
- Příslušnost do 5% zdravých osob, které bývají z intervalu vylučovány
- *Eufunkční extrém* (norma individua je přitom dodržena)
- Skutečně *patologickou hodnotu daného znaku*

Živé systémy

- Bakterie, kvasinky, rostliny a živočichové jsou **dynamicky se měnící systémy**, které operují v komplexním a proměnlivém prostředí.
- Jsou tvořeny různými fyziologickými, biochemickými a genetickými systémy, které rozdělují práci do různých tělesných kompartmentů zajišťujících specializované funkce.
- Je zapotřebí, aby všechny tyto funkce byly integrovány tak, aby mohly odpovídat na denně a sezónně se měnící proměnné, jako je výživa, teplota, dostupnost vody, toxiny v jídle a patogeny, které populace provázejí po celou dobu jejich existence.
- **Fenotypy** jsou okamžité vlastnosti biologických systémů, které vyrůstají z multivariačních nelineárních interakcí mezi mnoha genetickými komponentami a komponentami prostředí. Fenotypy nejsou vlastnosti typu „steady state“, ale jsou dynamicky udržovány ve světle kontinuálně se měnících vnitřních i vnějších proměnných.

Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2019 May;11(3):e1440.

Živé systémy

- Všechny organismy jsou ovlivňovány širokým spektrem genetické variability i variability zevního prostředí variation a vyvinuly mechanismy, které ji umožňují dobře fungovat navzdory měnícím se podmínkám. Schopnost odolávat těmto změnám je definována jako “robustnost” (Wagner, 2005).
- Robustnost je pozorovaná vlastnost systému, ale neimplikuje nějaký zvláštní mechanismus. Místo toho robustnost a její doplněk – fenotypická plasticita - jsou často studovány jako statistické vlastnosti fenotypů, které mohou být měřeny, kvantifikovány nebo srovnávány mezi organismy za různých podmínek nebo při různém genetickém základu.

Homeostáza

- Dlouhá historie - fyziolog Claude Bernard formuloval nutnost udržet “*le milieu intérieur*”.
- Název **homeostáza** zavedl americký fyziolog Walter Bradford Cannon ([1926](#)). Při studiu homeostázy se klasičtí fyziologové zaměřovali na mechanismy, které regulují celotělové parametry, jako je **teplota, plasmatický sodík, glykémie, svalový tonus**.
- Tyto parametry jsou udržovány v relativně úzkém rozmezí.

a Homeostatické plateau

b Zpětnovazený inhibiční mechanismus

c „dopředná“ aktivace pozdější reakce

d inhibice mezi paralelními reakcemi

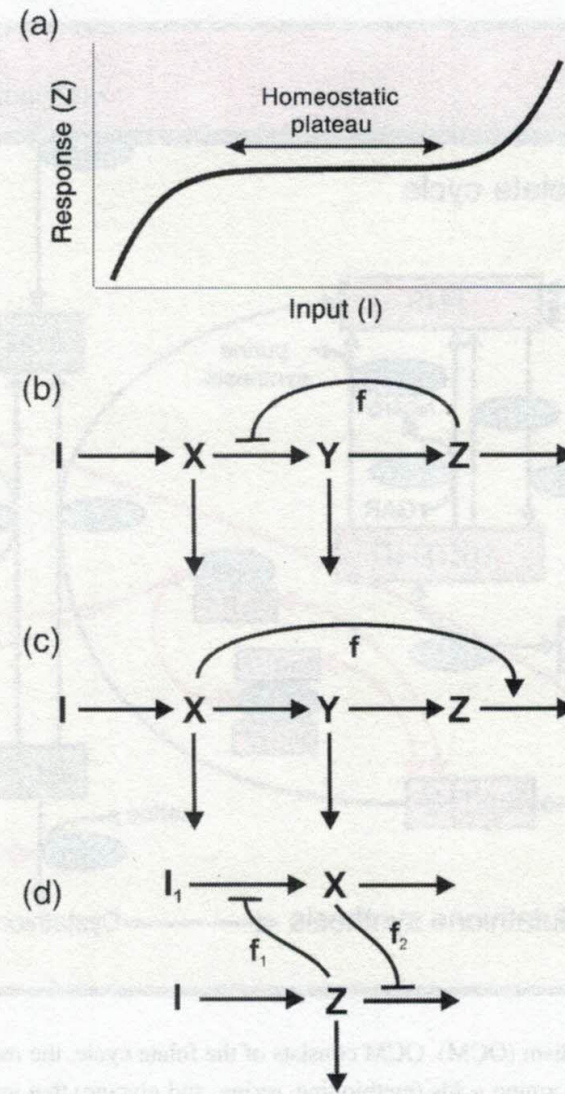


FIGURE 2 Feedback mechanisms that can produce homeostasis. (a) Chair-shaped curve characteristic of a homeostatic mechanism, with a more or less broad homeostatic plateau in which variation in an input (I in the diagrams below) has little or no effect on the output (Z in the diagrams below) of a system, flanked by regions where very low or very high levels of input produce a proportional response. Three motifs are shown that can exhibit this property, depending on parameter values and reaction kinetics. (b) A typical product feedback inhibition mechanism in which the product of a reaction inhibits an enzyme earlier in the biosynthetic chain. (c) Feedforward activation of a downstream reaction can stabilize an intermediate metabolite. (d) Mutual inhibition among parallel reactions can stabilize Z to variation in I. Here metabolite Z inhibits the synthesis of X, and X inhibits the breakdown of Z (Modified from Reed, Best, Golubitsky, Stewart, and Nijhout (2017))

Wiley Interdiscip Rev
Syst Biol Med. 2019
May;11(3):e1440.

Fenotypová stabilita

- Fenotypová stabilita je udržována mnoha přesahujícími homeostatickými mechanismy na genetické, buněčné, tkáňové, orgánové a celotělové úrovni, což zajišťuje, že fenotypy jsou robustní vůči variabilitě genomu i prostředí.
- U genetické variability mluvíme nejen o přítomnosti mutací v DNA, ale také o variabilitě exprese genů o více než 25% mezi osobami.
- Plastické odpovědi na faktory prostředí znamenají, že mnohé fenotypy mohou vznikat pro jeden genotyp na základě interakce genomu s prostředím.
- Protože přirozená selekce funguje na úrovni fenotypu, vzniká otázka, jak může selekce působit na genom, pokud jsou genotypy odpojeny od fenotypů mechanismy robustnosti a plasticity.

Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2019 May;11(3):e1440.

Adaptace

Podstatným rysem mnoha biologických systémů je jejich schopnost adaptovat se na stále stimuly nebo poruchy, což je může odvádět od žádoucího stabilního stavu („steady state“).

Tato adaptace jim umožňuje fungovat za velmi rozdílných podmínek okolního prostředí.

Z toho hlediska je důležité budování tzv. **robustní perfektní adaptace (RPA)**, která umožní odolávat určitým výchylkám v sítích i parametrech. RPA vyžaduje regulační mechanismy, které zajistí strukturální integritu tkání.

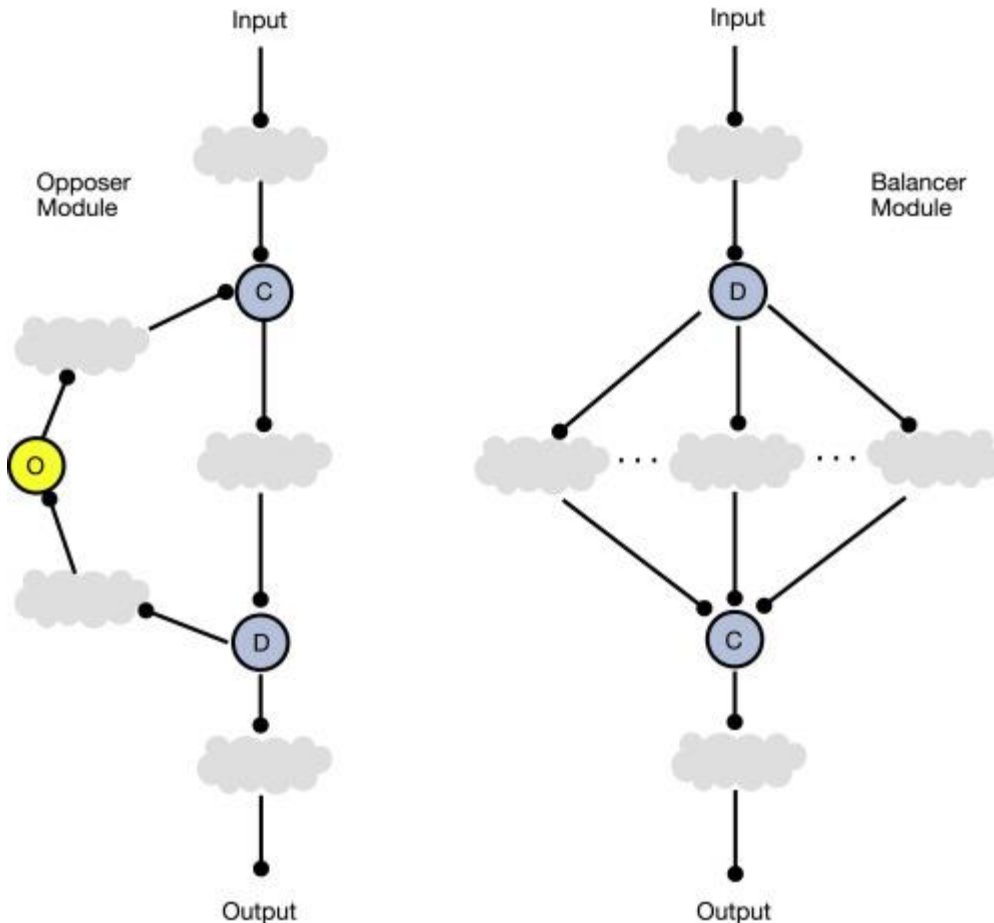
Dvě třídy modulů pro RPA (robustní perfektní adaptace) síť

Každá síť, která dosahuje RPA, se skládá z vhodně spojených základních modulů ([Araujo and Liotta, 2018](#)).

„Opposer (protichůdný) modul“ se skládá z jednoho nebo více těchto modulů zajišťujících zpětnou vazbu.

“Balancovaný modul” se skládá z mnohočetných paralelních cest, které se spojí do konektoru C.

The clouds refer to arbitrary networks. The opposer module performs integral action at the opposer nodes, which always appear in the feedback path, whereas the balancer module combines multiple paths from the input to the output such that their impact balances perfectly.



- Systémy potřebují dobře pracovat za mnoha různých podmínek, ale musejí být schopny s také adaptovat na nové podmínky v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. Takže **robustnost musí být vyrovnávána plasticitou**.
- V krátkodobém horizontu se některé proměnné výrazně mění, ale jiné (koncentrace a fluxy) zůstávají robustní. To je podstata homeostatického mechanismu: **některé věci se mění a jiné ne**.
- Dlouhodobé i krátkodobé změny: mechanismus provedení: **epigenetika**.
- V horizontu evoluce získávají populace nové distribuce genotypů v důsledku genetické variability a měnících se podmínek.

Homeostáza

- Biologické systémy se zřídka, pokud vůbec vyskytují ve stavu „steady-state“. Místo toho jsou stále vyváděny z tohoto stavu měnícími se vstupy a požadavky.
- V triviálním, ale univerzálním stavu je **steady-state v nepřítomnosti nutrice smrt.**
- Při **konstatním nutričním vstupu** může být systém udržován v různém steady-state, který bude záviset na množství nutrientů a vnitřních vlastnostech systému.
- **Nutriční vstup však není nikdy konstantní:** fluktuuje během hodin, dní a sezóny.
- Naproti tomu **na nutrici závislé parametry** (jako je produkce ATP, tělesná teplota, koncentrace glukózy) nefluktuují v závislosti na různém nutričním vstupu. Zůstávají stabilní v čase. Je to dáno tím, že jiné proměnné v systému se dlouhodobě mění v zájmu udržení stability těchto kritických fenotypů. Homeostáza je vlastně robustnost, která je udržována pomocí takových dynamických procesů.

Homeostáza a evoluce

- Velká rozmanitost stabilizujících mechanismů k udržení biologicky důležitých funkcí v rozumně úzkém rozmezí se vyvinula během evoluce ve světle genetické variability a vstupů z prostředí
- Z fyziologických mechanismů tohoto typu jsou nejznámější udržení stálé tělesné teploty, udržení stabilního iontového složení krve, udržení acidobazické rovnováhy, krevní tonicity, krevního objemu, krevní glukózy a krevního tlaku (Guyton, 1981).
- Tyto udržující mechanismy jsou komplexní a integrální.

Koncepce „Read and Write genome“

- Genomy jsou databáze DNA, které obsahují kódující a formátující sekvence, které umožňují dědičné předání schopnosti syntetizovat biologicky adaptivní molekuly RNA a proteinů. V průběhu evoluce se kódující sekvence i formátující signály mění, což umožňuje stále nové adaptace pomocí restrukturalizace genomu ([Shapiro, 2011](#) a [Shapiro, 2013](#)).
- Dynamický read–write (RW) genome střídá tradiční představu „read only memory“ (ROM) genomu.

Koncepce „Read and Write (RW) genome“

- Základní ideou této koncepce je myšlenka, že buňky používají DNA jako modifikovatelný prostředek skladující data („data storage medium“), který kóduje RNA a proteinové molekuly: tyto molekuly si musejí poradit s měnícím se prostředím.
- Změna je pro žijící organismy kontinuálním dějem. Ke změnám dochází během průchodu buněk cyklem buněčného dělení, s měnícími se vlastnostmi vnějšího prostředí, se zkušeností buněk s poškozením, s vývojem multicekulární morfogenezy a s interakcí buněk s jinými buňkami a organismy.

Koncepce „Read and Write (RW) genome“

- Ke zvládnutí **krátkodobých změn** buňky primárně nasazují přechodně vznikající nukleoproteinové komplexy, které jsou schopny regulaci exprese genomických dat a umožňují tak **růst a replikaci buněk**.
- Pro **dlouhodobější změny**, jako je **buněčná diferenciace a multiceulární morfogeneze**, vstupují do hry dědičné epigenetické modifikace genomu.
- Pro **nejdlouhodobější změny**, které vytvářejí nové biologické funkce během evoluce, buňky nasazují schopnost „**natural genetic engineeringu**“, které umožňují přebírat a alterovat sekvence DNA a rekonfigurovat organizaci genomu. Někdy tyto funkce mění strukturu DNA také v zájmu krátkodobých cílů (např. rychlá nastolená diverzita mezi receptory adaptivního imunitního systému).

Průtok krve ledvinou (RBF)

Průtok krve ledvinou je ≈ 1.25 l/min - cca 25 % srdečního výdeje.
Jde o vysoký průtok vzhledem k váze ledvin (≈ 350 g)

- ➔ RBF determinuje GFR
- ➔ RBF také modifikuje reabsorbci solutů a vody a dodává živiny buňkám nefronů.
- ➔ Průtok krve ledvinou je **autoregulován** mezi 90 a 180 mm Hg pomocí odporu renálních cév (RVR), přesněji odporů interlobulární arterie, aferentní a eferentní arterioly



Homeostáza

- Výška homeostatického plateau je homeostatický set point. Ve fyziologických systémech jsou to hodnoty, do kterých se systém vrací po nějakém vychýlení, nebo hodnoty, kolem kterých systém osciluje. Např. tělesná teplota má set point 37°C a za normálních okolností osciluje kolem této hodnoty s amplitudou 1°C v rozsahu vnější teploty $13\text{--}54^{\circ}\text{C}$ (Guyton, 1981). Stabilita je regulována komplexní interakcí oteplování, ochlazování a transferových systémů pro teplo v organismu.
- Signifikantní odchylky od set-pointu jsou obecně patologické. Set point tělesné teploty může být zvýšen za patologických stavů (horečka).

Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2019
May;11(3):e1440.

Metabolismus přenosu jednouhlíkatých zbytků

- Metabolismus přenosu jednouhlíkatých zbytků je klíčová metabolická síť, která obsahuje iniciální kroky de novo syntézy purinů a pyrimidinů, stejně jako metylační reakce pomocí DNA methyl transferázy (DNMT).
- Defekty v této cestě jsou spojeny s mnoha nemocemi, jako megaloblastická anémie, spina bifida, různé typy rakovin, kardiovaskulární nemoci.
- Tyto defekty jsou spojeny s přítomností mutací v příslušných enzýmech této sítě.
- Nutrienty jako aminokyseliny (methionin, glycin, serin) jsou použity jako zdroje metylových skupin, a vitaminy skupiny B (kyselina listová, B6 a B12) jsou kofaktory několika enzymů v tomto cyklu. Limitujícím krokem pro syntézu DNA a dělení buněk je thymidylát syntetáza (TS) společně s dihydrofolát reduktázou (DHFR – cíl pro léky proti rakovině).

Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2019
May;11(3):e1440.

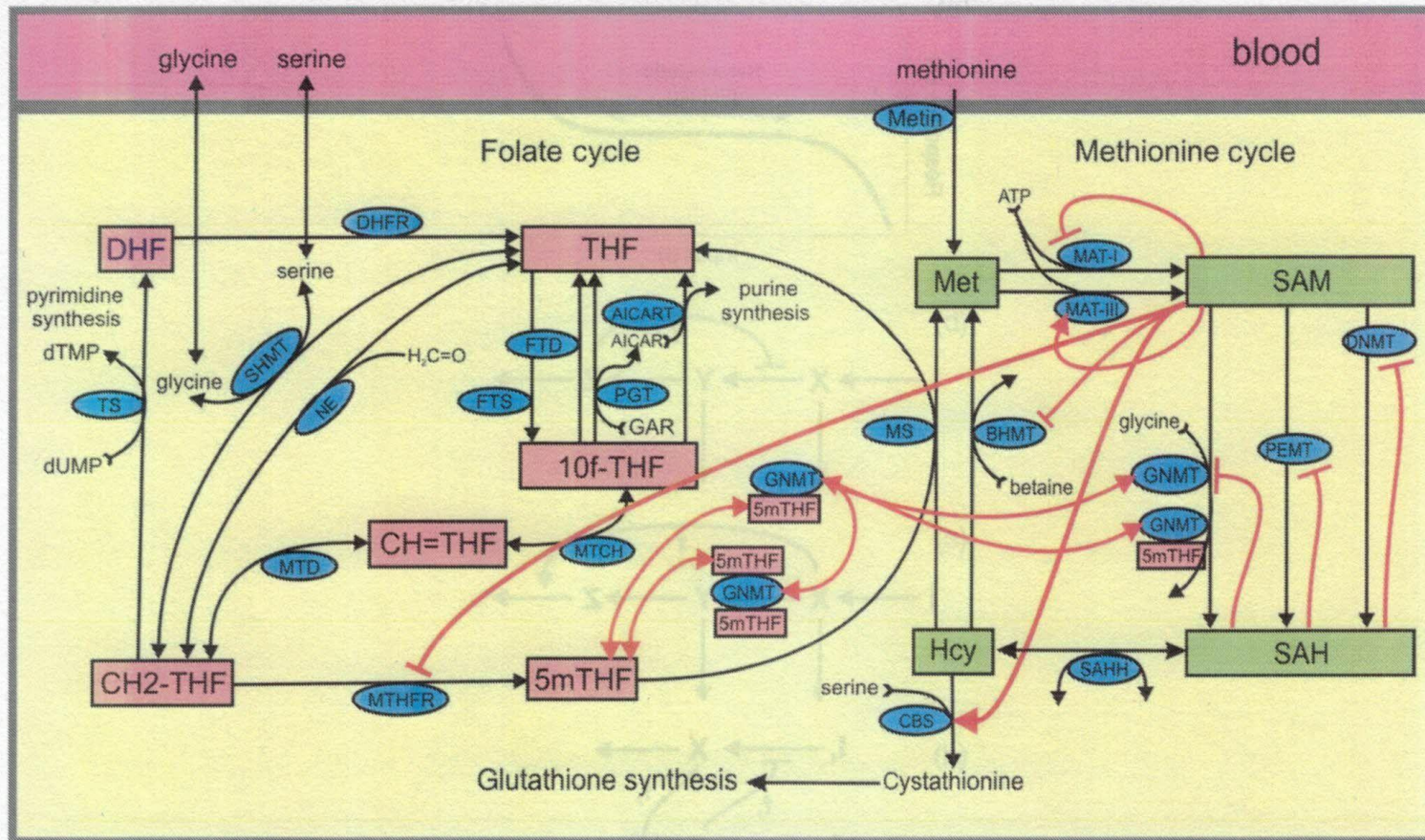


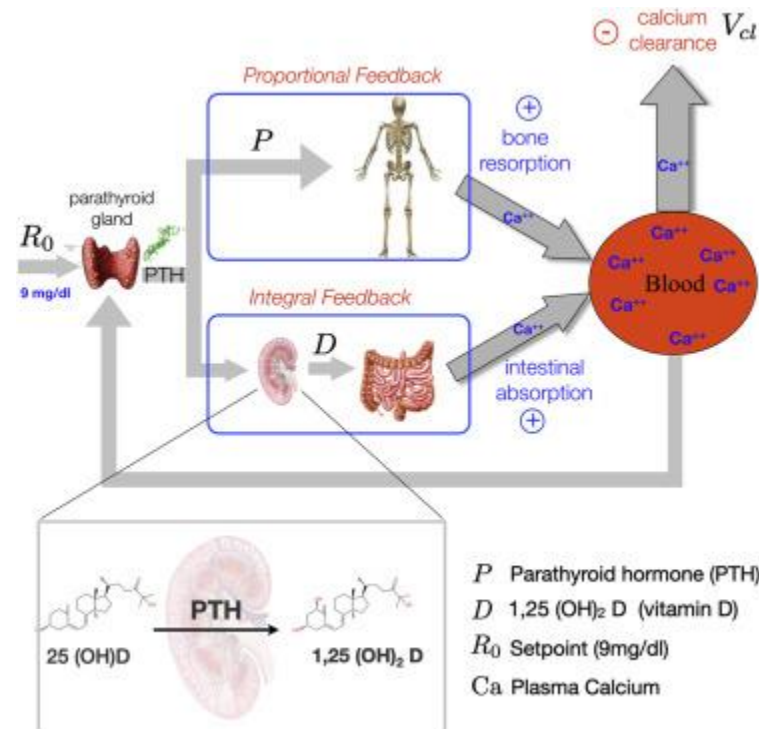
FIGURE 3 Reaction diagram for one-carbon metabolism (OCM). OCM consists of the folate cycle, the methionine cycle, and the glutathione synthesis pathway. Its function is to capture methyl groups from amino acids (methionine, serine, and glycine) that are used by a variety of methyl transferase reactions in the biosynthesis of more complex molecules. Enzymes are indicated by their acronyms in blue ellipses. Metabolites are in boxes. Black arrows indicate traditional enzymatic reactions. Red arrows indicate allosteric regulatory reactions by which metabolites alter the activities of enzymes. This metabolic network is made up of several interlocking cycles. *Enzymes*—AICART: aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transferase; BHMT: betaine-homocysteine methyltransferase; CBS: cystathionine β -synthase; DHFR: dihydrofolate reductase; DNMT: DNA methyltransferase; FTD: 10-formyl tetrahydrofolate dehydrogenase; FTS: 10-formyl tetrahydrofolate synthase; GNMT: glycine *N*-methyltransferase; MAT-I: methionine adenosyl transferase I; MAT-III: methionine adenosyl transferase III; MS: methionine synthase; MTCH: 5,10-methenyl tetrahydrofolate cyclohydrolase; MTD: 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase; MTHFR: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; NE: non-enzymatic conversion; PGT: phosphoribosyl glycinamide transformalase; SAAH: S-adenosyl homocysteine hydrolase; SHMT: serine hydroxy methyltransferase; TS: thymidylate synthase. *Metabolites*—10f-THF: 10-formyl tetrahydrofolate; 5mTHF: 5-methyl tetrahydrofolate; CH=THF: 5-10-methenyl tetrahydrofolate; CH2-THF: 5-10-methylenetetrahydrofolate; DHF: dihydrofolate; Hcy: homocysteine; Met: methionine; SAH: S-adenosyl homocysteine; SAM: S-adenosyl methionine; THF: tetrahydrofolate (Modified from, and absed on Nijhout et al. (2006); Nijhout, Reed, Budu, and Ulrich (2004); Reed et al. (2008); Reed, Gamble, Hall, and Nijhout (2015))

Wiley
Interdiscip Rev
Syst Biol Med.
2019
May;11(3):e14
40.

Podstatné regulační cesty pro homeostázu kalcia

Dva zdroje kalcia- absorpce ve střevě a resorpce kosti – spolupracují při kompenzaci ztráty kalcia.

Regulace absorpce ve střevě reprezentuje integrální zpětnovazebný element, který je zodpovědný za systém dosahující RPA („robust perfect adaptation“).



Dynamics:

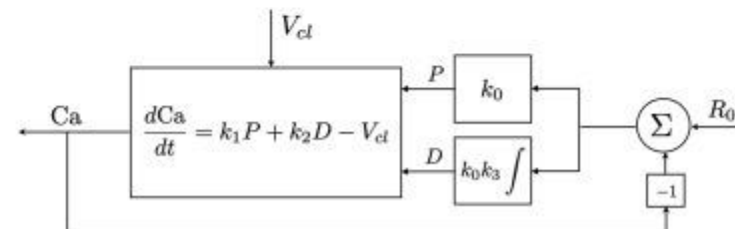
$$P = k_0(R_0 - \text{Ca})$$

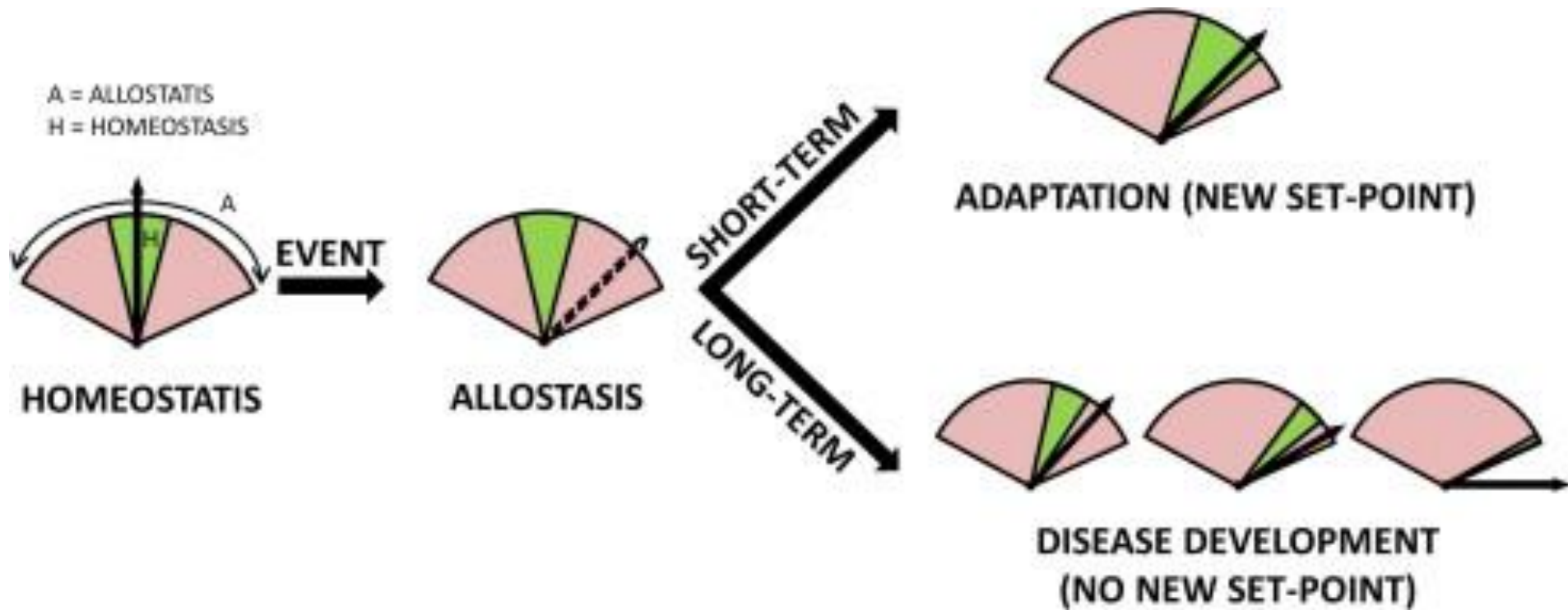
$$\frac{d\text{Ca}}{dt} = k_1P + k_2D - V_{cl}$$

$$\frac{dD}{dt} = k_3P$$

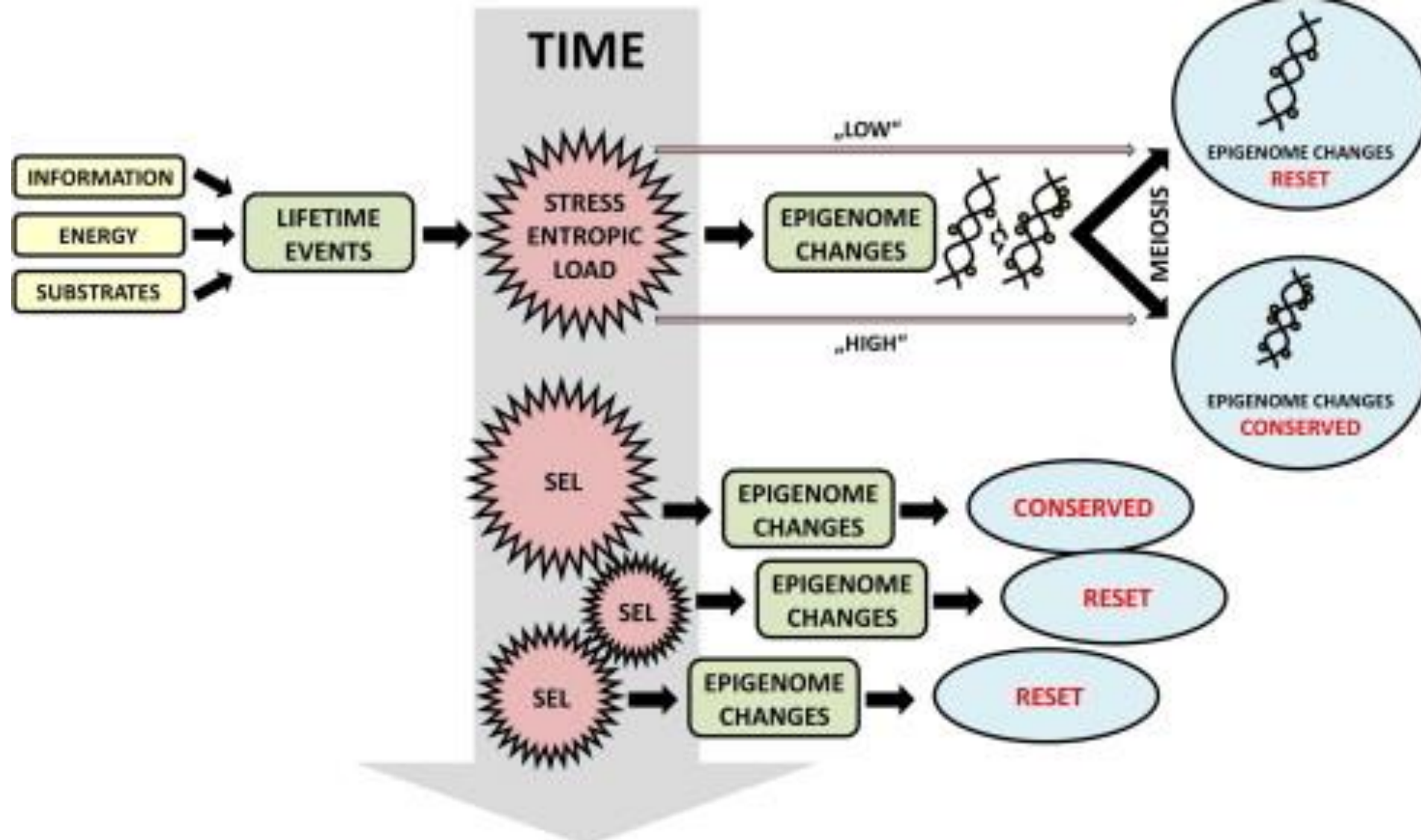
Perfect Adaptation:

At steady-state: $\text{Ca} = R_0$
 (independent of k_0, \dots, k_3, V_{cl})

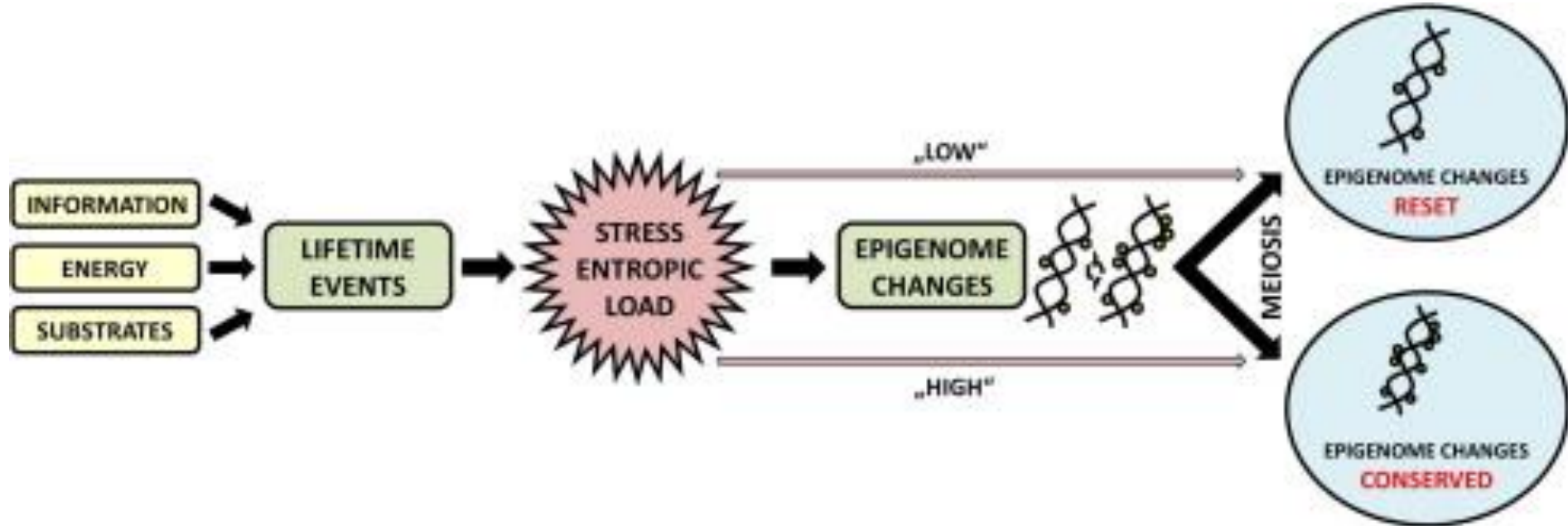




[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4. doi: 10.1016/j.mehy.2013.12.008. Epub 2013 Dec 19.
 "Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.
[Bienertová-Vašků J¹](#), [Nečesánek I²](#), [Novák J²](#), [Vinklárek J²](#), [Zlámal F²](#).



Relationship between lifetime events, stress entropic load /SEL/ and epigenome changes during time. Grey arrow represents the time flow and it should suggest that as time passes, different events are evaluated differently and their associated SEL level may consecutively increase or decrease and thus affect whether the epigenomic changes are passed to other generation or not.



Relationship between lifetime events, stress entropic load (SEL) and epigenome changes. Lifetime events represent those events that influence the flow of energy, substrates and information within the body. Generally, the organism has to cope with these changes, whereas we consider SEL to be the universal parameter reflecting the “severity” of the influencing events. SEL therefore leads to epigenome changes that are according to SEL “severity” either conserved or reset during meiosis and thus passed transgenerationally or not.

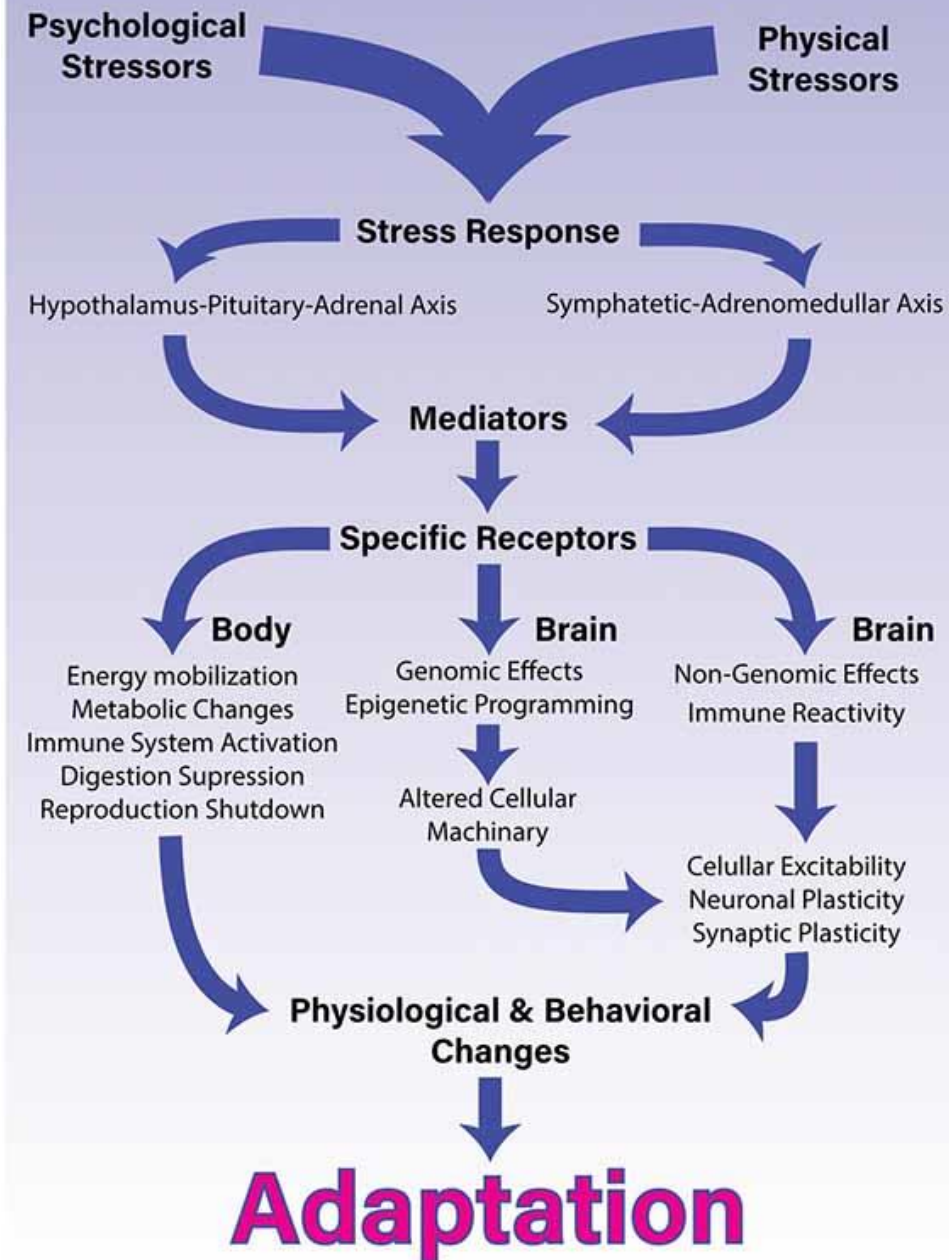
Hans Selye

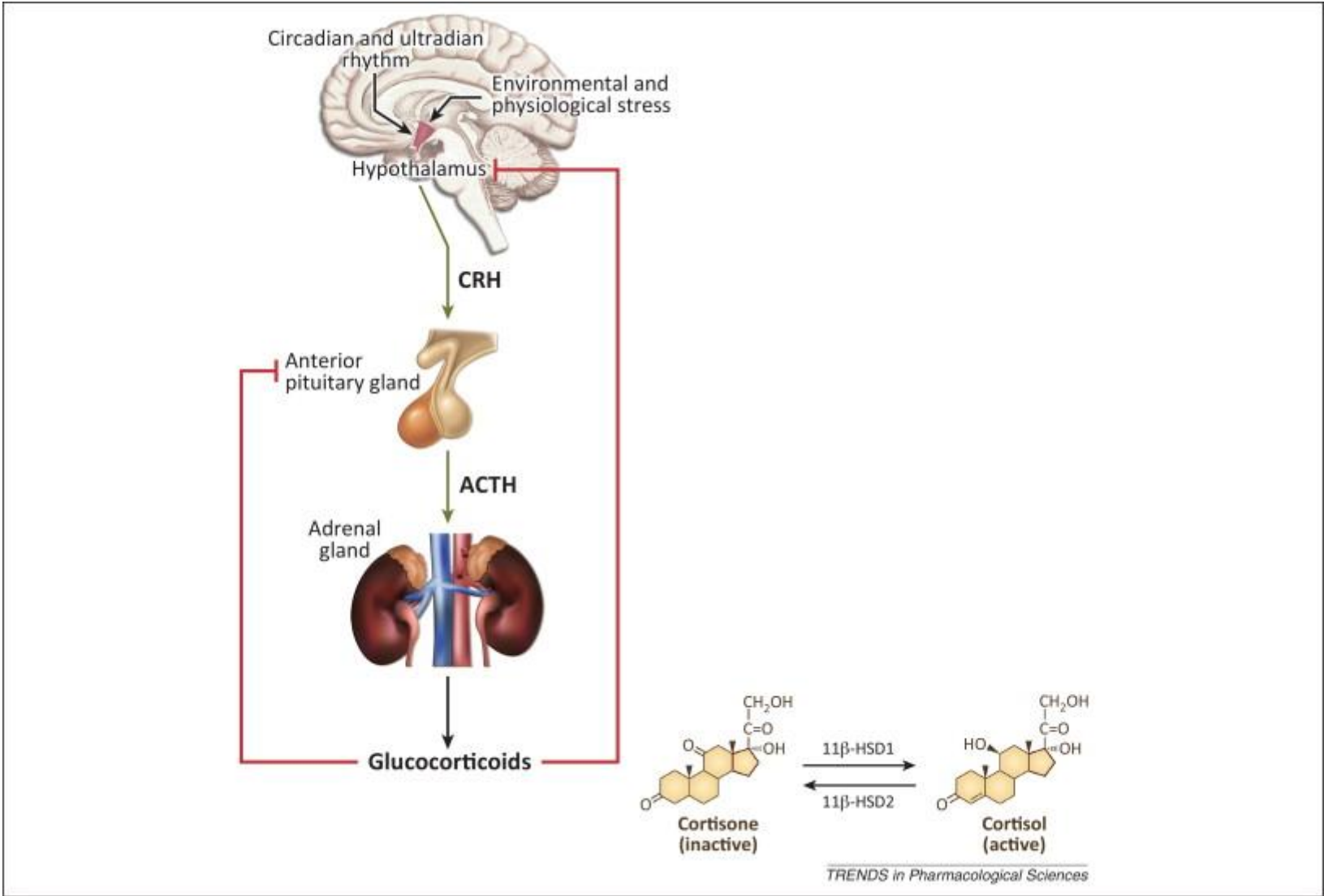
– ***A syndrome produced by diverse nocuous agents,
Nature 138, 32, 1936***

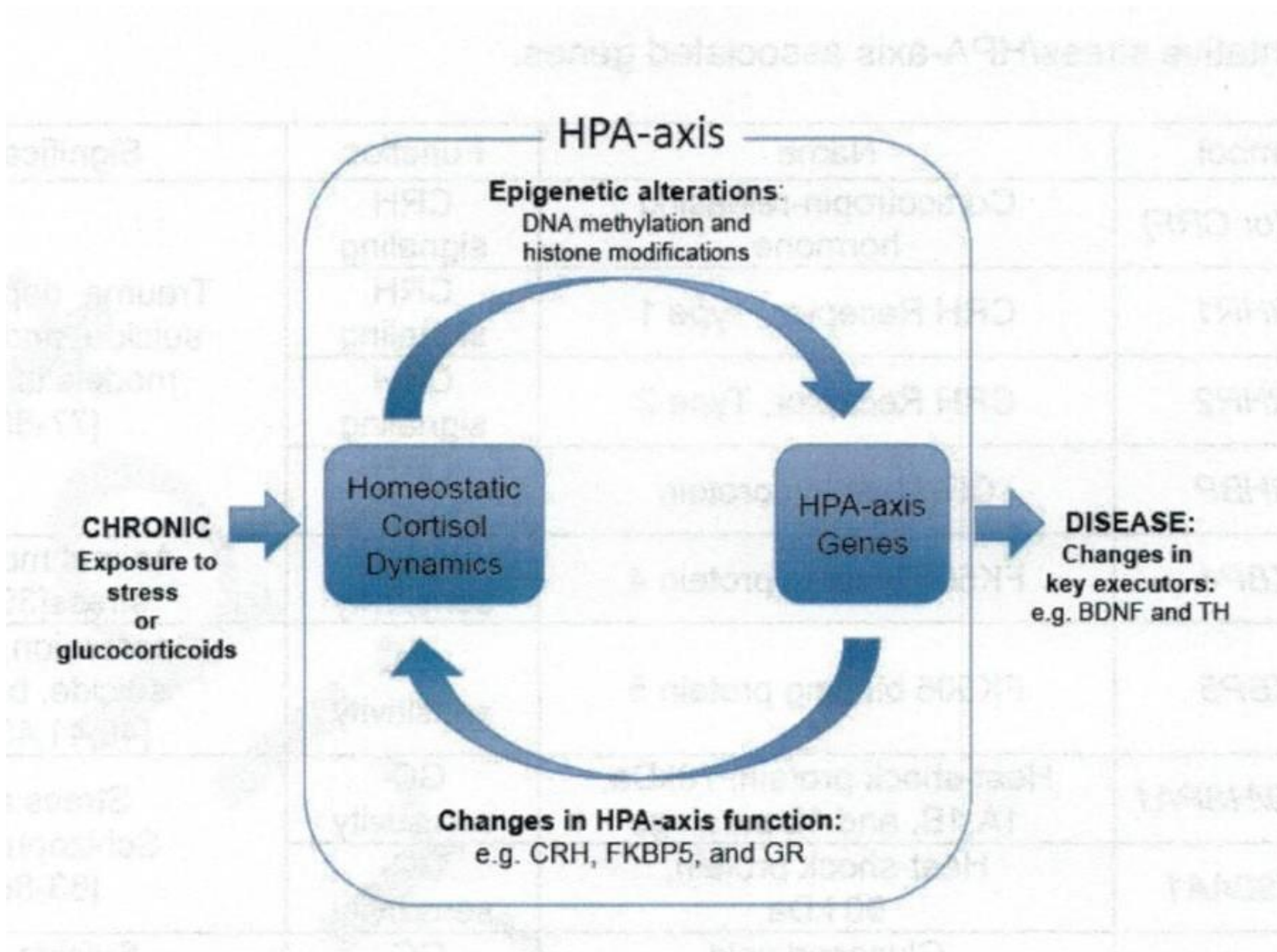
„General adaptation syndrome-stress reaction of organism:

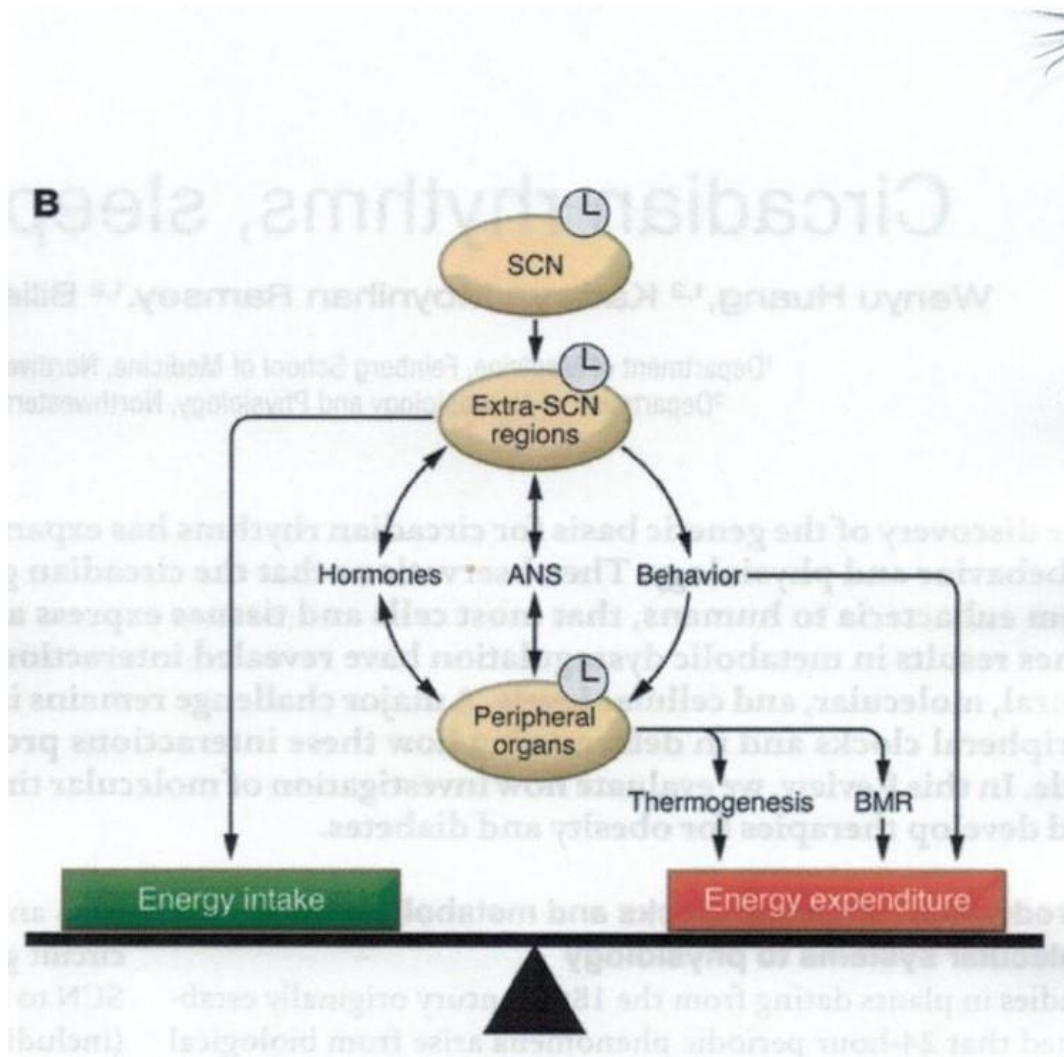
Experiments with animals showed that different toxic substances applied into the organisms led to stereotyped response explicable by suprarenal gland activation“.

The Stress System









Cirkadiánní systém prostřednictvím transkripční a translační aktivity umožňuje denní synchronizaci fyziologických procesů v živém organismu.

Sirtuin -1 (protein deacetyláza) ovlivňuje cirkadiánní hodiny svou akcí na úrovni jádra SIRT-3+ SIRT-6 – modulují mitochondriální a nukleární expresi clock genů

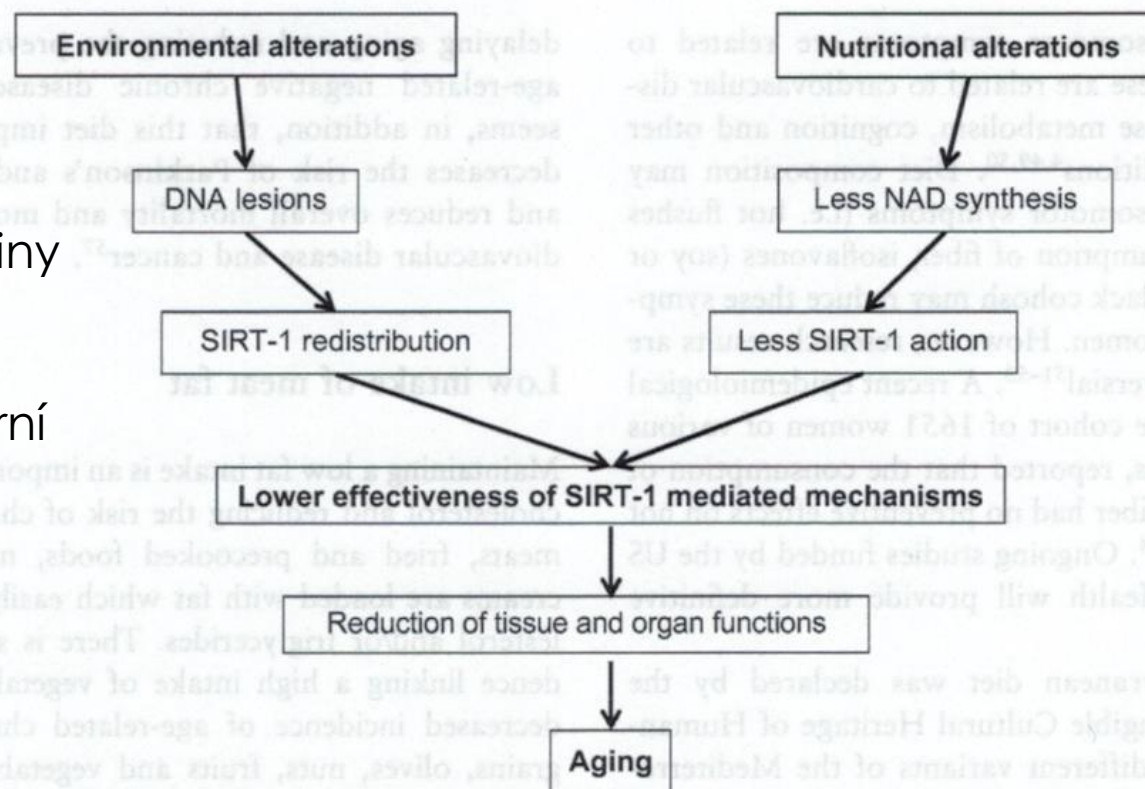


Figure 3 Environmental and nutritional alterations may be involved in lowering sirtuin-mediated mechanisms which result in reduced effectiveness of cell, tissue and organ functions. DNA, deoxyribonucleic acid; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems

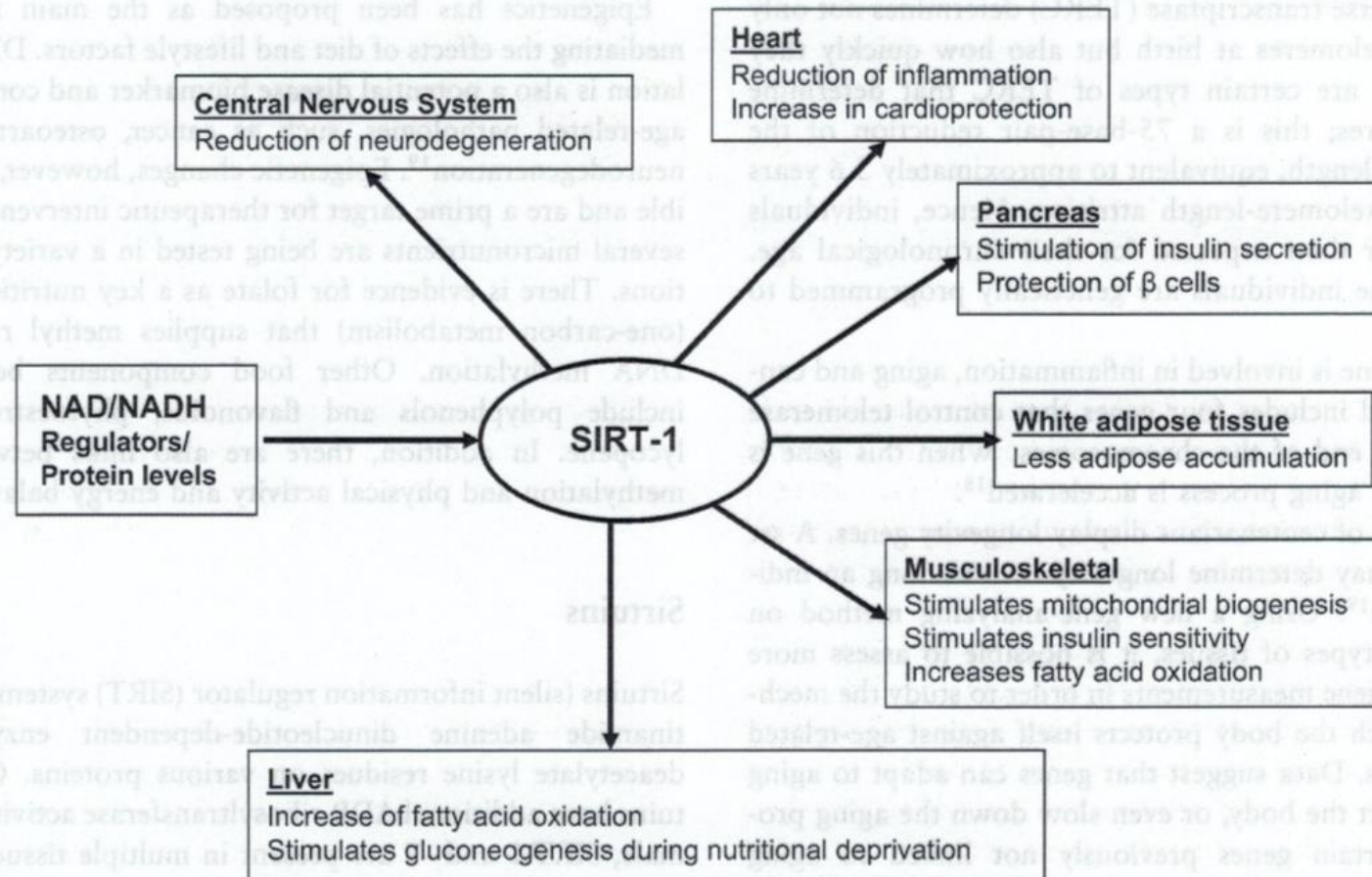


Figure 2 SIRT-1 participation in different organs and induced clinical effects. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems

Základní patofyziologické otázky:

Jak?

Proč?????

Těším se příště!



Prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.
Ústav patologické fyziologie LF MU
email: avasku@med.muni.cz

Děkuji vám za pozornost

