

# Molekulární podstata patofyziologických procesů

**Michal Masařík**

<http://www.med.muni.cz/masariklab/>  
<https://www.facebook.com/MasarikLab/>

# Úvod

- Proč tento předmět?
- Co by měl přinést?
- Propojení klinické biochemie, molekulární biologie a MMMP.
- Interaktivita a vzájemné učení.

<b>Týden</b>	<b>Datum</b>	<b>Téma</b>
<b>1</b>	<b>23.2. MM</b>	Úvodní fyziologické poznámky. Buňka, tkáň, orgán. Regulační procesy podstatné pro proliferaci, diferenciaci a zánik buněk.
<b>2</b>	<b>2.3. PBL</b>	Zánět. Regenerace vs. reparace. Obecné projevy nemocí (horečka, bolest). Nespecifická a specifická imunitní odpověď. Poruchy funkce imunitního systému (imunodeficience, hypersenzitivita, autoimunita).
<b>3</b>	<b>9.3. MM</b>	Kontrola buněčného cyklu. Nádorová transformace buňky. Interakce nádoru a organismu. Metastazování.
<b>4</b>	<b>16.3. PBL</b>	Patofyziologie endokrinního systému.
<b>5</b>	<b>23.3. MM</b>	Homeostáza – principy regulace a poruchy fyziologických regulací. Neuroendokrinní regulace, patofyziologie vnitřní sekrece – obecné poznámky. Poruchy transport kyslíku, kyslíkové radikály, oxidativní stres, mechanismy antioxidační obrany.
<b>6</b>	<b>30.3. PBL</b>	Poruchy metabolismu a výživy – sacharidy, lipidy, bílkoviny. Poruchy metabolismu mikronutrientů a stopových prvků. Mentální anorexie a bulimie. Obezita.
<b>7</b>	<b>6.4. MM</b>	Patofyziologie trávicího systému – dutina ústní, žaludek, játra, žlučové cesty, slinivka, tenké a tlusté střevo.
<b>8</b>	<b>13.4. PBL</b>	Patofyziologie krve, krvetvorné tkáně a krevního srážení.
<b>9</b>	<b>20.4. MM</b>	Patofyziologie vylučovacího systému. Poruchy acidobazické rovnováhy.
<b>10</b>	<b>27.4. PBL</b>	Patofyziologie srdce a cévního systému. Ateroskleróza. Ischemická choroba srdeční. Poruchy srdečního rytmu. Hypertenze. Nemoci periferních cév.
<b>11</b>	<b>4.5. MM</b>	Patofyziologie dýchacího a nervového systému. Obstrukční a restriktivní plicní nemoci. Motorický systém a nejdůležitější neurodegenerativní onemocnění.
<b>12</b>	<b>11.5. PBL</b>	Základy genetiky. Monogenní vs. komplexní nemoci.

**Michal Masařík**  
**Petra Bořilová Linhartová**

- *Patofyziologie v obrazech*. Monika Pávková Goldbergová, MU, 2017
- *Základy buněčné biologie*. Alberts and spol. ESPERO publishing
- *Atlas fyziologie člověka*. Edited by Stefan Silbernagl. 3. české vydání. Praha: Grada publishing, 2004. ISBN 80-247-0630-X
- *Atlas patofyziologie člověka*. Edited by Stefan Silbernagl. 1. české vydání. Praha: Grada publishing, 2001. ISBN 80-7169-968-3
- *Patologická fyziologie orgánových systémů*. Edited by Emanuel Nečas. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2003. S: 381-760. ISBN 80-246-0674-7.
- Nečas, E.a.s. *Obecná patologická fyziologie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2000. 377 s. ISBN 80-246-0051-X.
- *Patologická fyziologie orgánových systémů*. Edited by Emanuel Nečas. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2003. 379 s. ISBN 80-246-0615-1.

# Co nás dnes čeká ?

- Patologická fyziologie - definice
- Buňky, tkáně
- Transportní pochody
- Proliferace (a její regulace)
- Realizace genové exprese
- Buněčná signalizace
- Adaptace/Diferenciace
- Nekróza/Apoptóza

# Historie patofyziologie

- **Patologie (patologická anatomie)**
  - První dokumentovaná pitva Avenzoar (Ibn Zuhr) (1091-1161)
  - Rudolf Virchow (1821-1902) zakladatel mikroskopické patologie
- **Experimentální patologie**
  - Morfologické a funkční studie onemocnění pomocí mikroskopických a molekulárně biologických metod na úrovni orgánů, tkání, buněk a tělesných tekutin
- **Fyziologie**
  - Studie funkcí zdravého organismu
- **Patofyziologie**
  - Funkční studie procesů v nemocném organismu a vývoj experimentálních modelů onemocnění (buněčné linie, experimentální zvířata) + vzorky biol. materiálu

# Claude Bernard

## 1813-1878

- *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale 1867*
- *„Les principes de la médecine expérimentale sont les principes de toute science expérimentale.“*



# Patologická fyziologie - definice

- Zabývá se funkčními změnami v nemocném organismu
- Integrovaný biomedicínský obor založený na metodách základního a klinického výzkumu
- Zabývá se mechanismy ovlivňujícími vznik, vývoj a léčbu patologických stavů člověka (a zvířete).
- Studium patologických stavů - lab zvířata



# Terminologie

- Etiologie (αἰτία [aitiá] = **příčina**)  
onemocnění
  - Zabývá se
    - Poškozením, které vede ke vzniku onemocnění
    - Podmínkami za kterých je dané poškození schopné vyvolat onemocnění
- Pathogeneze (pathos = bolest, utrpení, strádání, genesis = vznik)
  - **Mechanisms** vzniku a vývoje chorobných změn v těle
- Onemocnění
  - Výsledek interakce příčiny, obraných mechanismů a faktorů okolního prostředí

# Patologická fyziologie jako věda

- studium nemocí
  - patologická anatomie
  - patobiochemie
  - patologická fyziologie
    - experimentální
    - klinická
- etiologie
  - příčiny onemocnění
- patogeneze
  - rozvoj onemocnění
- symptom (příznak)
  - subjektivní
    - únava, dušnost, bolest
  - objektivní
    - zarudnutí, otok, zvracení
- syndrom
  - soubor příznaků
- choroba (nozologická jednotka)
  - typický soubor příznaků

# Definice nemoci

- WHO (normativní) - 1946
  - zdraví není jen absence nemoci či poruchy, ale je to komplexní stav tělesné, duševní i sociální pohody (well-being)
    - ideální stav, zdůrazněna pozitivní stránka, dobrá pohoda
- nemoc
  - dysfunkce alespoň jednoho orgánu/systému
  - akutní nebo chronická
  - vrozená nebo získaná
  - objektivní příznaky, vnímaná subjektivně

# Průběh nemoci - terminologie

- primární (prvotní, nezávislá na jiné) vs. sekundární
- idiopatický (=esenciální)
  - např. hypertenze
- exacerbace
  - zhoršení
- remise
  - vymizení příznaků
- recidiva
  - znovuobjevení nemoci

# Patogeneze, morfologie a histologie

- patogeneze
  - sekvence událostí na molekulární, buněčné a tkáňové úrovni
  - od kontaktu s etiologickým agens po vznik nemoci
  - nezaměňovat s etiologií
    - ateroskleróza vs. ICHS
- morfologie
  - anatomické změny charakteristické pro nemoc
- histologické preparáty
  - nádorová diagnostika
- popis a charakteristika léze
  - radiografie
  - ultrasonografie
  - zobrazovací metody

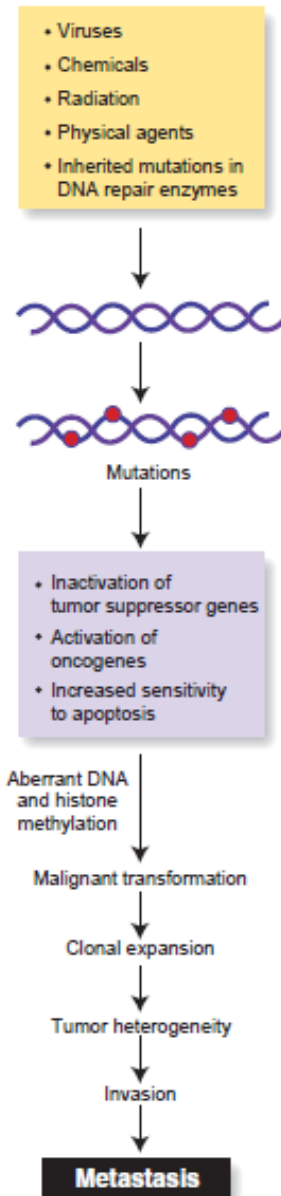
# Příčiny nemocí

- vnitřní

- genetická  
výbava  
jedince

- zevní

- biologické
- fyzikální
  - mechanické,  
teplo/chlad, zvuk,  
radiace
- chemické
  - kouření, toxiny, jedy
- nutriční deficit nebo  
nadbytek
- velmi často  
kombinace obou



# Stadia rozvoje nemoci

- prodromální
  - příznaky ohlašující příchod nemoci
    - nechutenství, podrážděnost, bolesti kloubů
    - chřipka, hepatitida, revmatologické onemocnění
- akutní (1 - 21 dní)
- chronické
  - navazující na akutní
  - od začátku chronické
- komplikace

# Důsledky nemoci

- poškození určitého orgánu
  - patologická anatomie
- vliv na funkci orgánu (orgánového systému)
  - patologická fyziologie
  - funkční rezerva (ledvina, játra)
  - kompenzace, dekompenzace
  - nedostatečnost orgánu (insuficience)
  - selhání orgánu
  - smrt



# Buňky

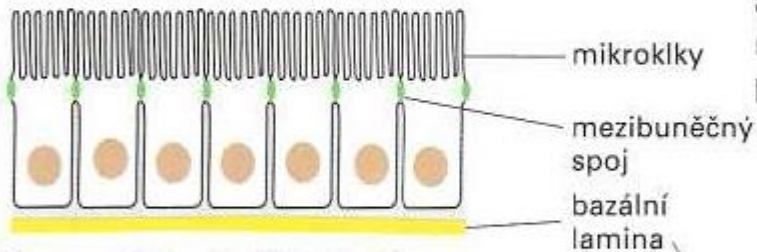
- Lidský organismus obsahuje více než 200 druhů buněk
- Jsou uspořádány do různých typů tkání
  - Epitel
  - Pojivová tkáň
  - Sval
  - Nervová tkáň

# Epitel

## EPITEL

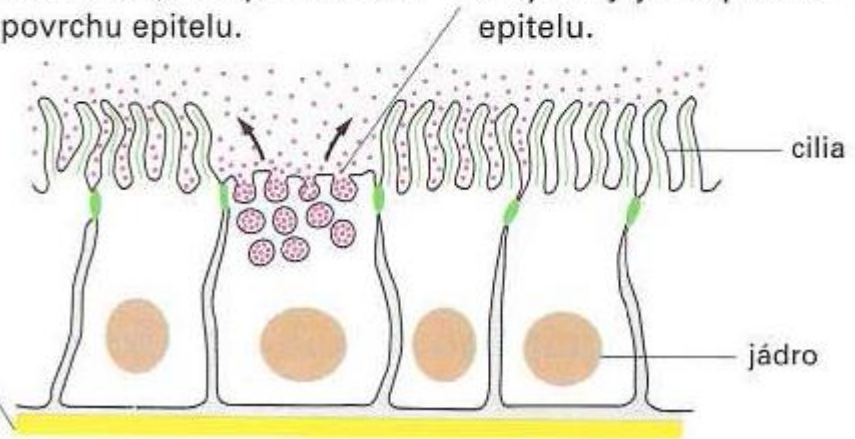
Epiteliální buňky tvoří souvislé buněčné vrstvy, tzv. epitel, který pokrývá některé vnější a většinu vnitřních povrchů těla. Existuje řada specializovaných epitelů.

**Absorpční buňky** nesou na svém volném povrchu vláskovité výběžky zvané mikroklyky, kterými se výrazně zvyšuje absorpční plocha tkáně.



Sousedící epitheliální buňky jsou navzájem spojeny různými typy spojů, které dodávají tkáni mechanickou pevnost a zároveň znemožňují pohyb malých molekul mezi jednotlivými buňkami

**Řasinkový epitel** obsahuje buňky, které nesou na volném povrchu řasinky, jež se synchronně vlní a při tom přenášejí různé látky, například hlen, určitým směrem po povrchu epitelu.



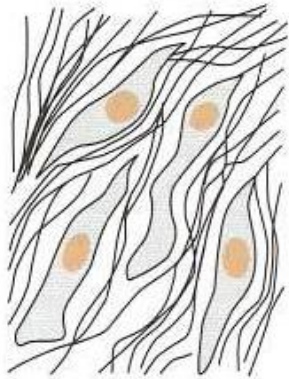
**Sekreční buňky** se vyskytují ve většině epitheliálních vrstev. Tyto buňky produkují různé látky a vylučují je na povrch epitelu.



# Pojivo

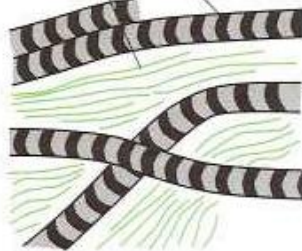
## POJIVOVÁ TKÁŇ

Prostory mezi orgány a tkáněmi jsou vyplněny pojivovou tkání, což je v podstatě síť tuhých proteinových vláken uložených v polysacharidovém gelu. Tato **extracelulární matrix** je vylučována hlavně **fibroblasty**.

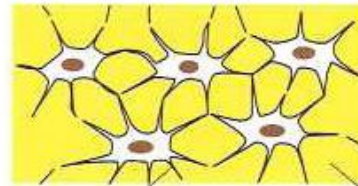


fibroblasty ve volné pojivové tkáni

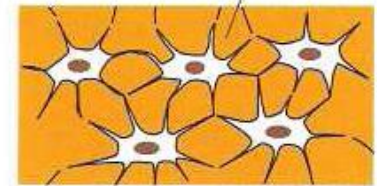
Dva hlavní druhy mimobuněčných (extracelulárních) proteinových vláken: **kolagen** a **elastin**.



**Kosti** jsou vytvářeny buňkami zvanými **osteoblasty**. Ty vylučují extracelulární matrix, v níž jsou uloženy krystalky fosforečnanu vápenatého.

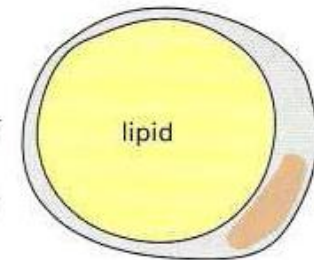


osteoblasty propojené buněčnými výběžky  
extracelulární matrix



Vápenaté soli jsou ukládány v extracelulární matrix.

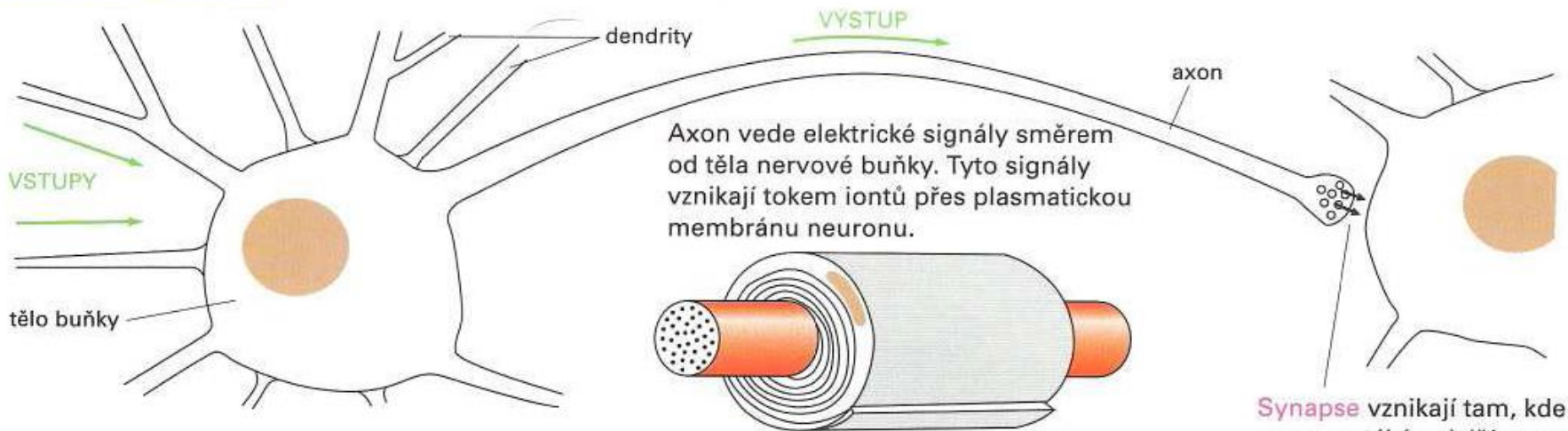
**Tukové (čili adiposní) buňky** patří k největším buňkám v těle a zodpovídají za tvorbu a skladování tuků. Jádro i cytoplasma jsou tu vytlačeny ke krajům buňky velkou tukovou kapkou.



60–120  $\mu\text{m}$

# Nervová tkáň

## NERVOVÁ TKÁŇ



Nervové buňky čili **neurony** se specializují na komunikaci. Mozek a mícha jsou tvořeny hustou sítí neuronů uložených mezi podpůrnými **gliovými buňkami**.

Axon vede elektrické signály směrem od těla nervové buňky. Tyto signály vznikají tokem iontů přes plasmatickou membránu neuronu.

Specializované gliové buňky obalují axon mnohavrstevnou membránovou pochvou.

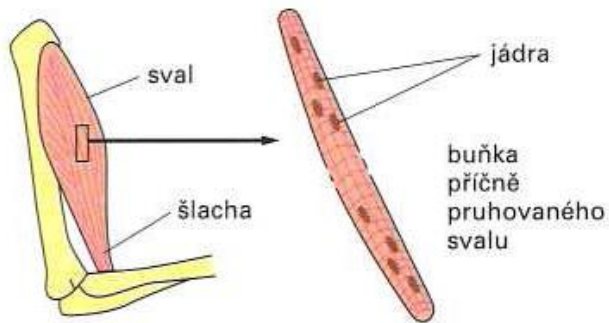
**Synapse** vznikají tam, kde se neuron stýká s dalším neuronem nebo se svalovou buňkou. Přes synaptickou šterbinu přecházejí chemické signály k dalšímu neuronu nebo ke svalové buňce.

# Sval a krev

## SVAL

Svalové buňky vykonávají práci svým stahem. U obratlovců se vyskytují tři druhy svalových buněk.

**Kosterní sval** - ten pohybuje klouby svým rychlým a mohutným stahem. Každý sval je svazkem svalových vláken, každé z nich je ohromnou buňkou s mnoha jádry.



**Hladký sval** - ten je přítomen v zažívacím traktu, močovém měchýři a v cévách. Je složen ze štíhlých protáhlých, nepruhovaných buněk, každá z nich obsahuje jediné jádro.



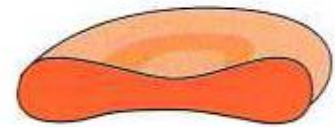
**Srdeční sval** - jeho rysy leží mezi hladkým a příčně pruhovaným svaem. Sousedící buňky jsou spojeny elektrickými spoji, které zaručují synchronní práci svalu.

## KREV

**Erythrocyty (červené krvinky)** jsou velmi malé buňky, které u savců neobsahují ani jádro ani vnitrobuněčné membrány. Zralé erythrocyty jsou naplněny hemoglobinem, což je bílkovina vázající kyslík.



1 mL krve obsahuje 5 miliard erythrocytů



jejich obvyklý tvar je bikonkávní kotouček

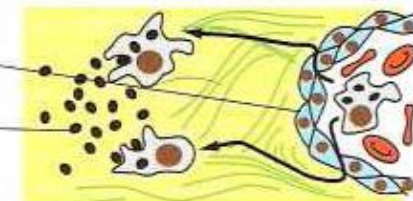
**Leukocyty (bílé krvinky)** chrání proti infekci. Krev obsahuje přibližně jeden leukocyt na 100 erythrocytů. Ačkoliv jsou leukocyty součástí krevního oběhu, mohou procházet stěnami krevních kapilár a působit pak v okolní tkáni. Leukocytů je celá řada druhů, mezi nimi

**lymfocyty**, zodpovědné za imunitní odpověď, mezi jiným tvorbu protilátek

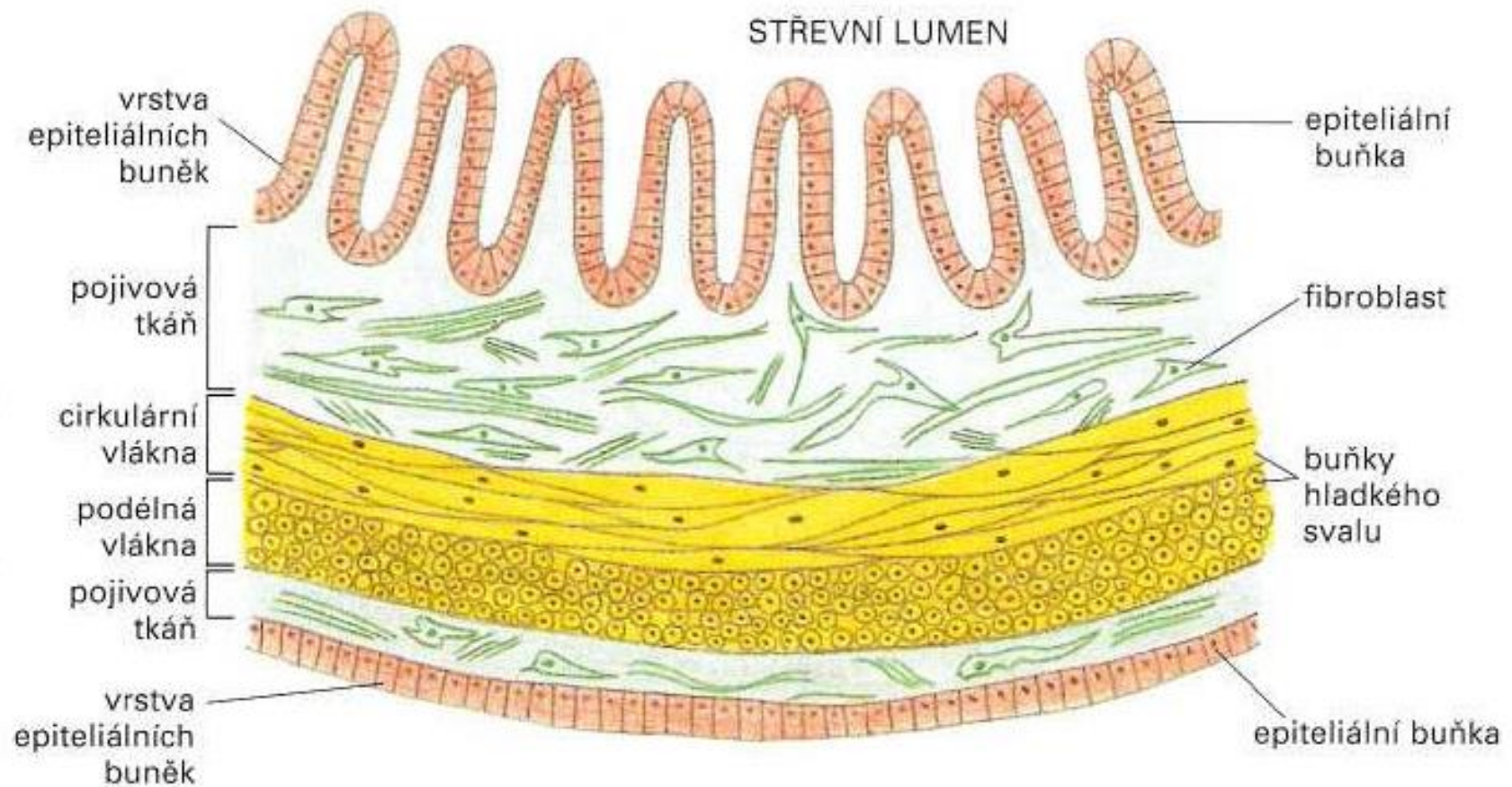
**makrofágy a neutrofilů**, které se pohybují k místu infekce a tam pohlcují bakterie a rozbité buňky.

stěna kapiláry

bakteriální infekce v pojivové tkáni



# Koordinace jednotlivých buněk ve tkáních



# Buněčné povrchy

Buněčná stěna – nachází se u některých eukaryotických a většiny prokaryotických buněk

Stavba: tvoří ji vrstva peptidoglykanů (murein, pseudomurein)

Funkce: - je pevná a uděluje buňce tvar a chrání ji.

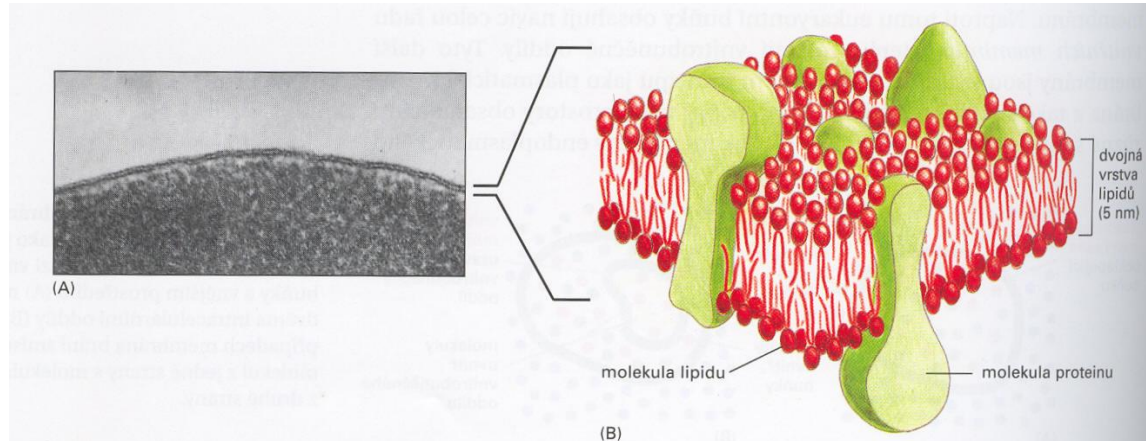
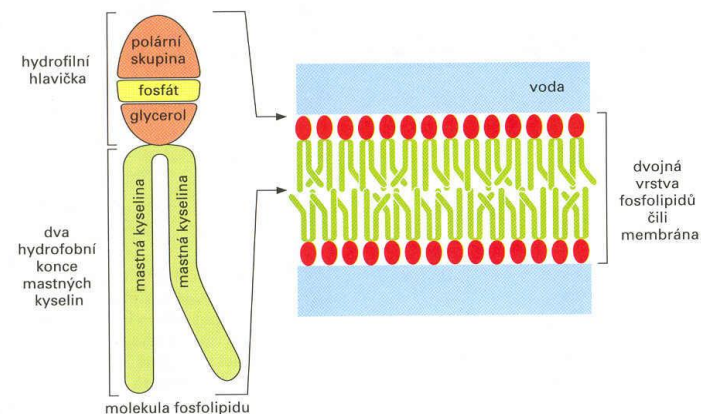
- je plně propustná **PERMEABILNÍ**

Plasmatická membrána – většinou jediná membrána prokaryotických buněk

Stavba: základ tvoří dvojitá vrstva fosfolipidů a mezi nimi jsou vmezeřeny bílkoviny – **INTEGRÁLNÍ** a **PERIFERNÍ**

Funkce: - je místem metabolických dějů

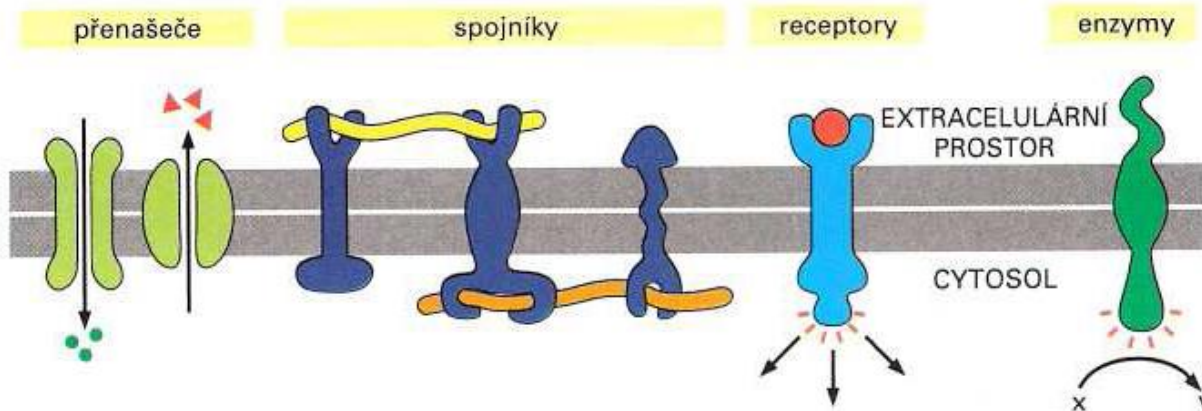
- je částečně propustná **SEMIPERMEABILNÍ**



# Některé funkce proteinů plasmatické membrány

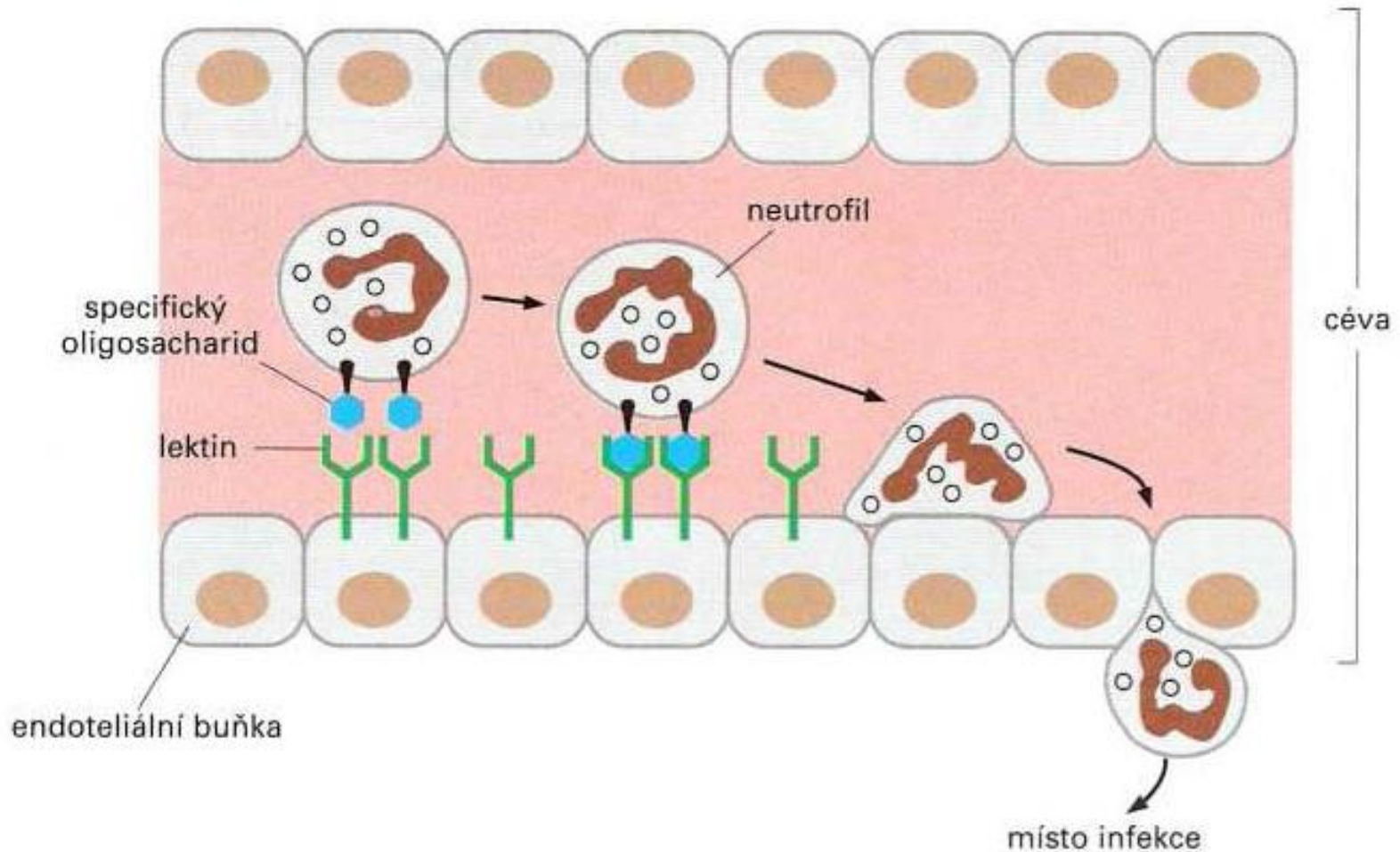
- Přenašeče
- Spojníky
- Receptory
- Enzymy

Funkční třída	Příklad proteinu	Specifická funkce
Přenašeče	sodná pumpa ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPáza)	aktivně čerpá $\text{Na}^+$ ven z buněk a $\text{K}^+$ do buněk
Spojníky	integriny	spojují aktinová filamenta uvnitř buňky s proteiny extracelulární matrix
Receptory	receptor destičkového růstového faktoru	váže extracelulární destičkový růstový faktor PDGF a v důsledku toho generuje intracelulární signál, který způsobí růst a dělení buňky
Enzymy	adenylátcykláza	katalyzuje tvorbu cyklického AMP uvnitř buňky v odpověď na extracelulární signály





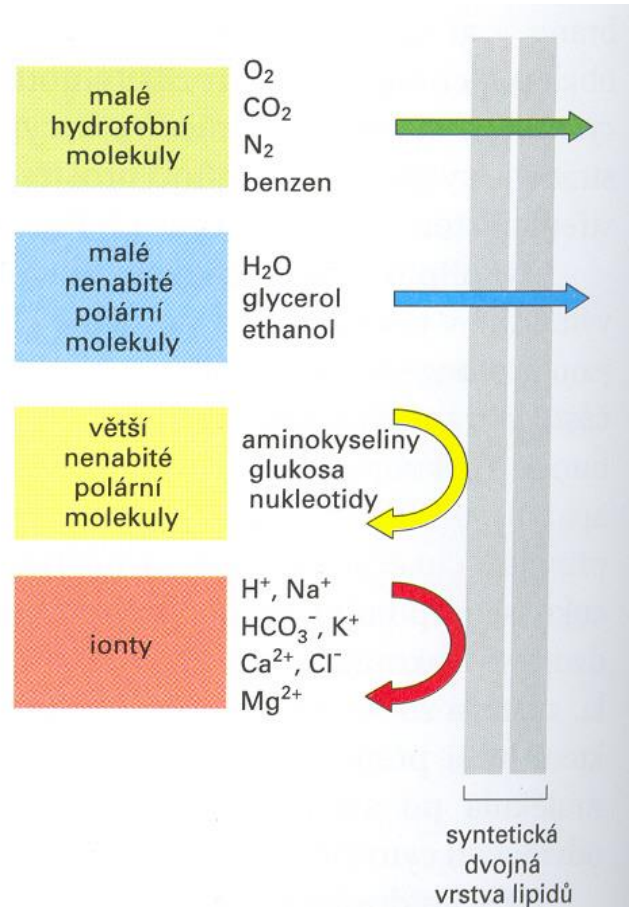
# Úloha glykoproteinů v infekci



# Příjem a výdej látek buňkou

## 1. Pasivní příjem (transport)

a) Prostá difuze – pohyb látek po koncentračním spádu, je velmi pomalá a prochází takto málo látek, malé a málo polární látky (voda, CO<sub>2</sub>, organické molekuly do 3C...)



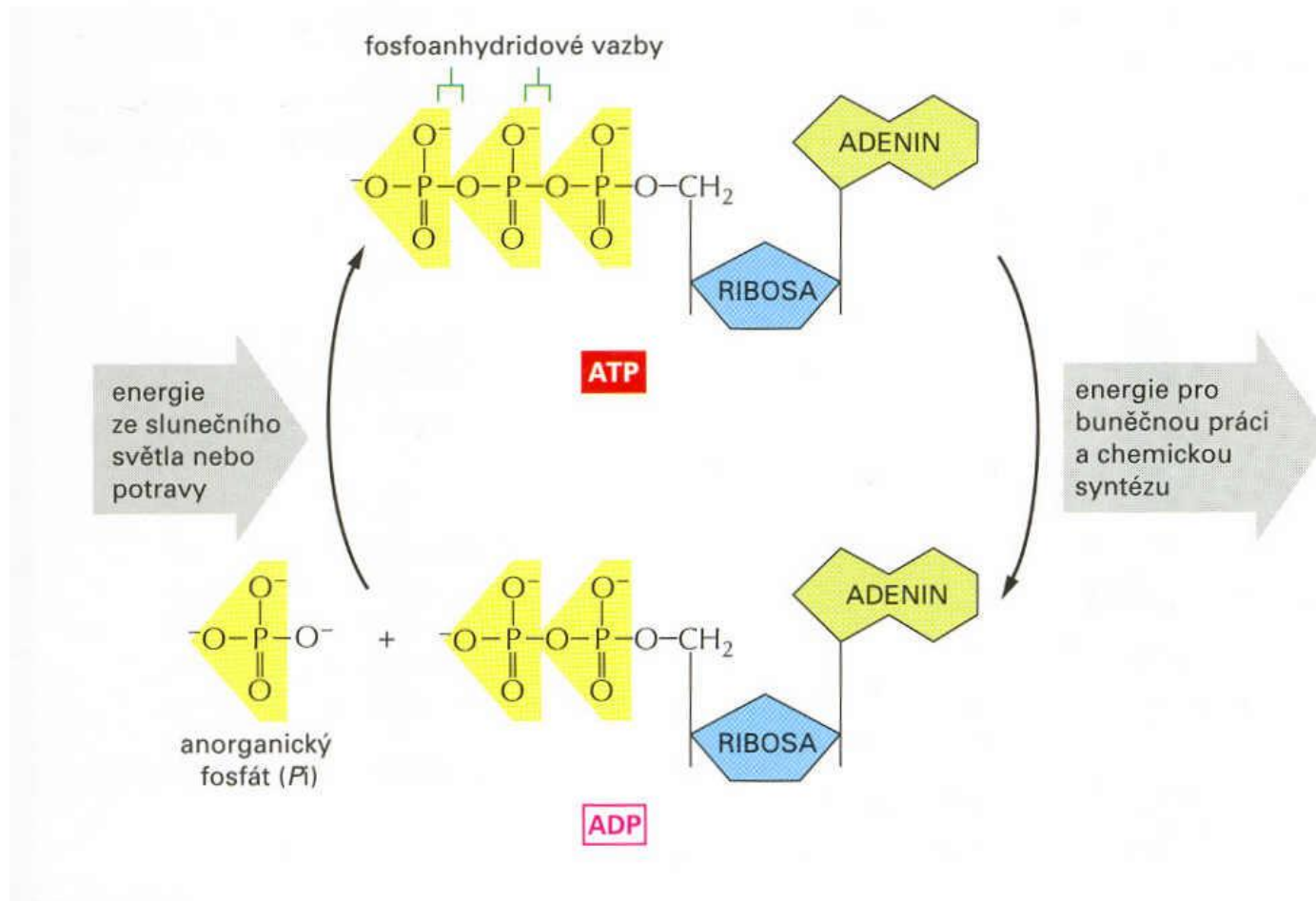
b) Usnadněná difuze – probíhá ve směru koncentračního spádu. Látka je navázána na přenašeč a přenesena na druhou stranu membrány

# Koncentrace iontů uvnitř a vně buňky

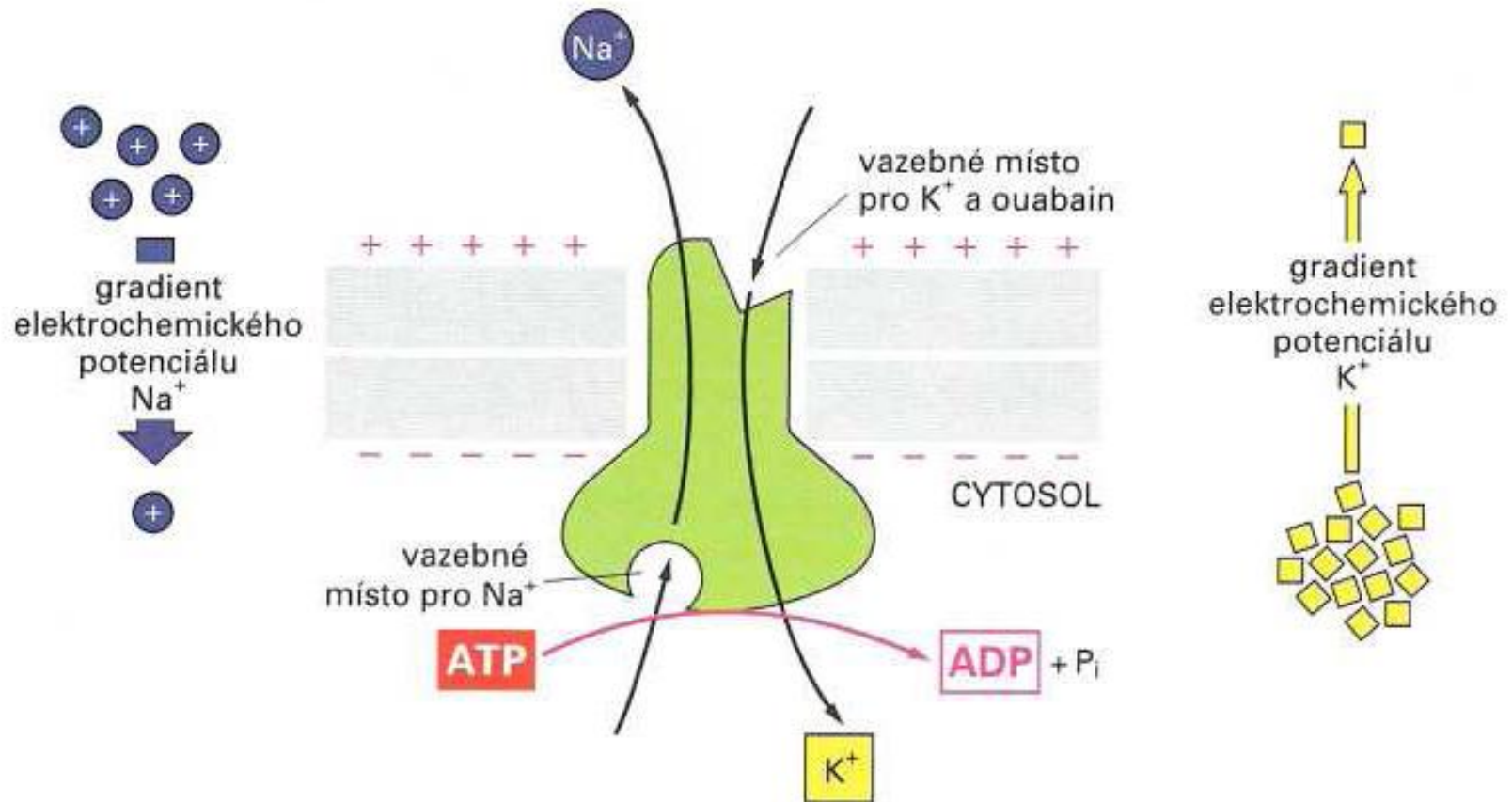
- $\text{Na}^+$
- $\text{K}^+$
- $\text{Cl}^-$

## 2. Aktivní příjem (transport)

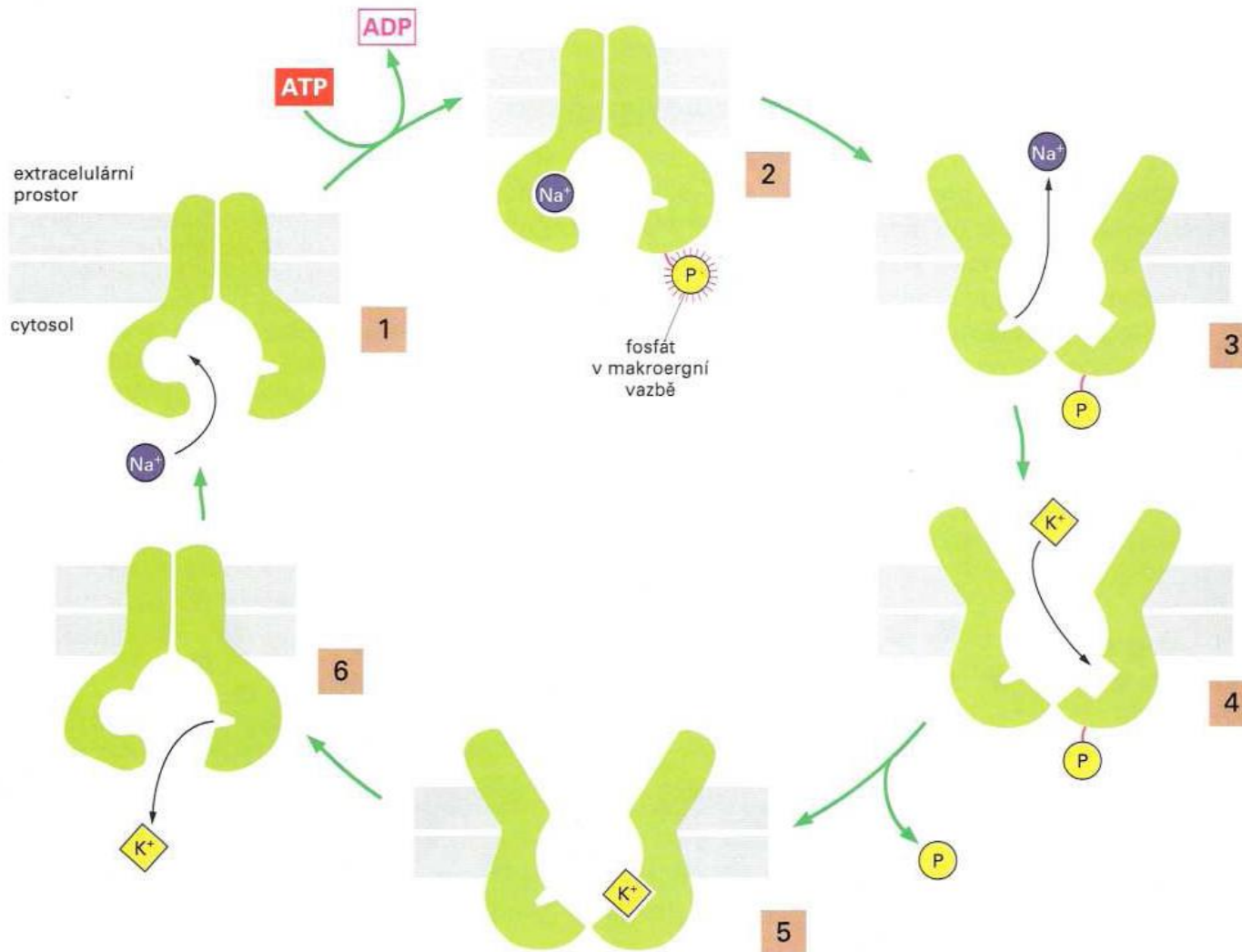
Aktivní transport je řízený přenos látek přes plazmatickou membránu i proti koncentračnímu spádu. Jsou to enzymatické děje řízeny enzymově tzv. ATP-ázami.



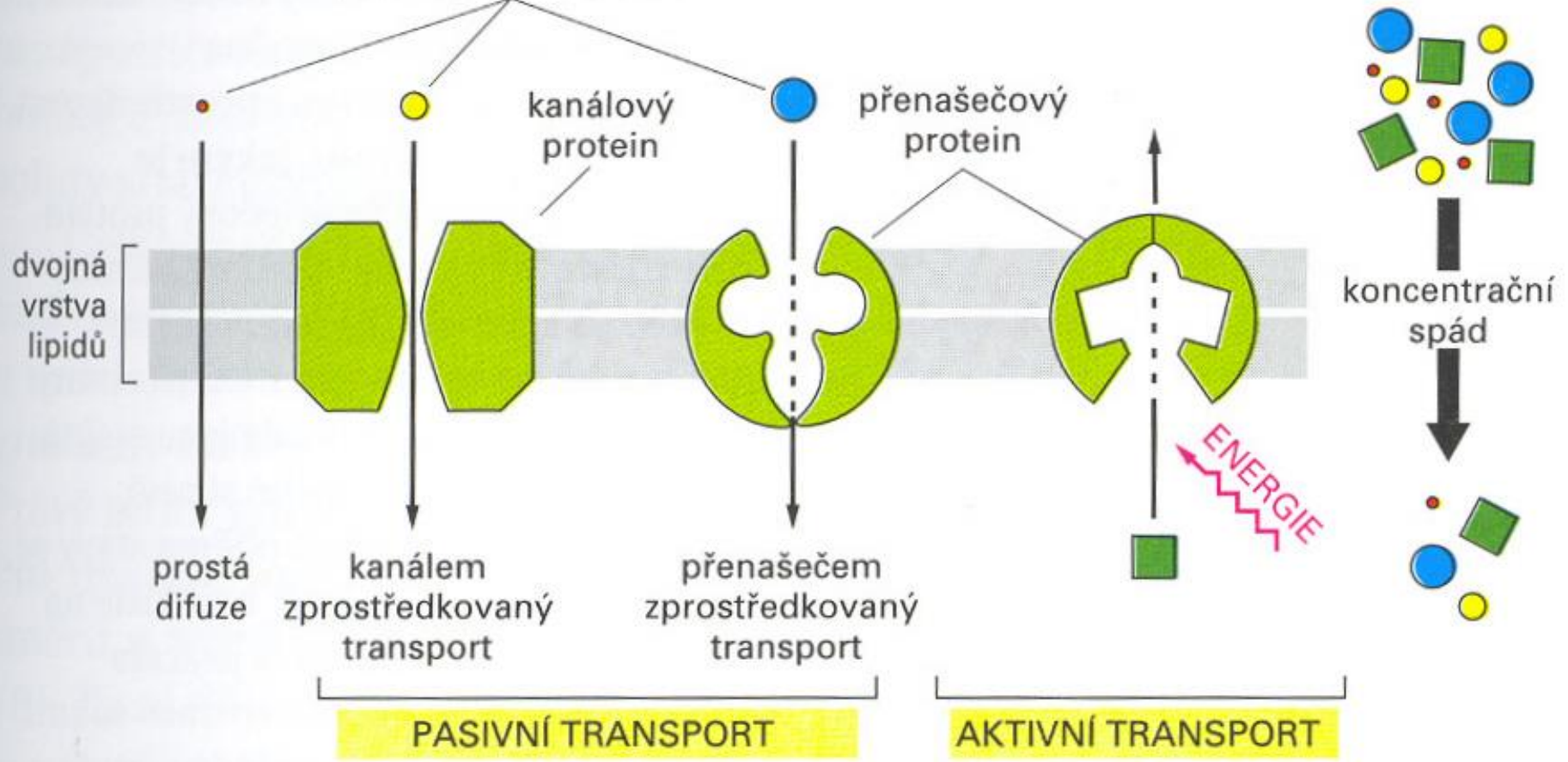
# Sodno-draselná ATPáza



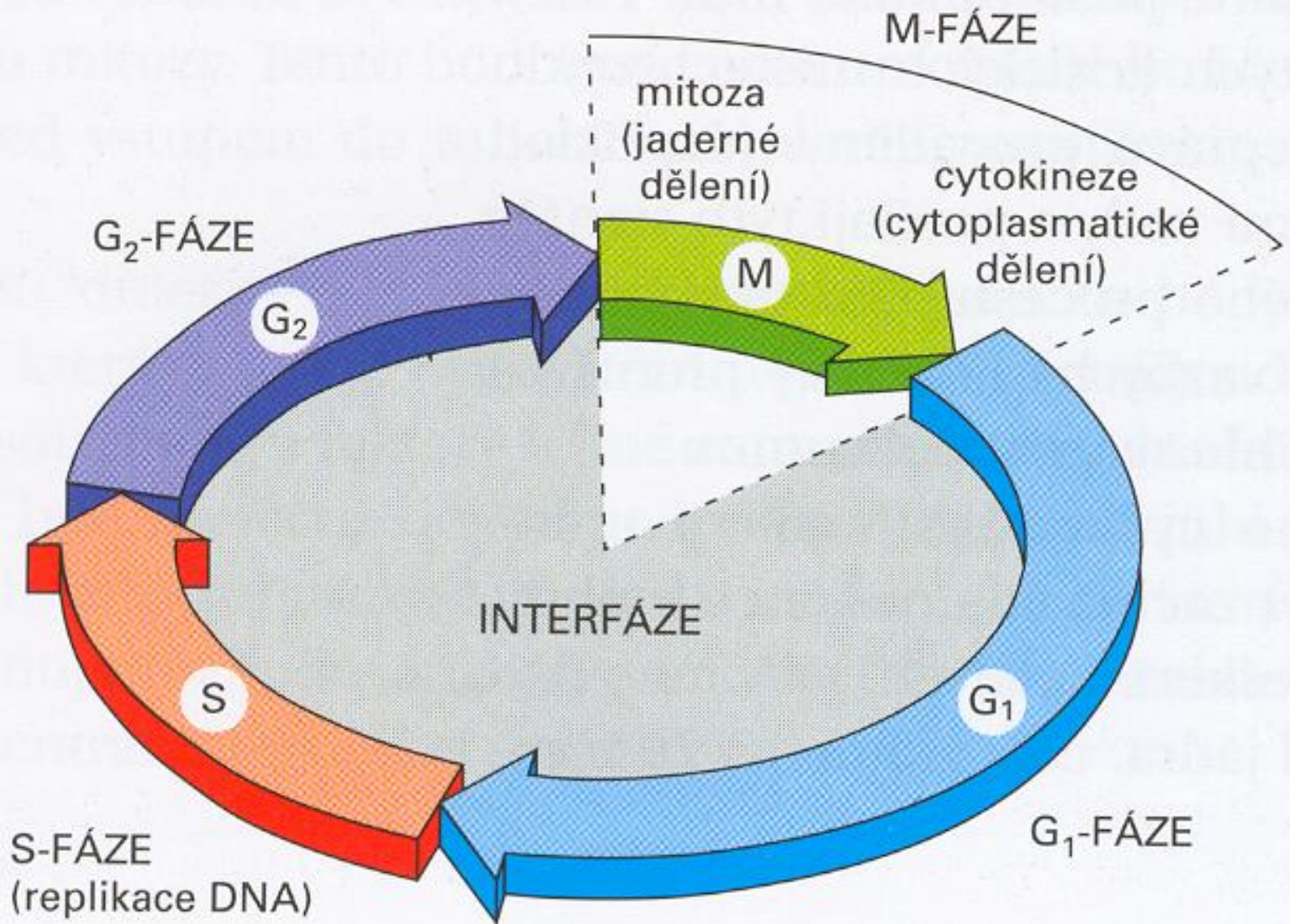
# Sodno-draselná ATPáza



přenášená molekula



# Buněčný cyklus





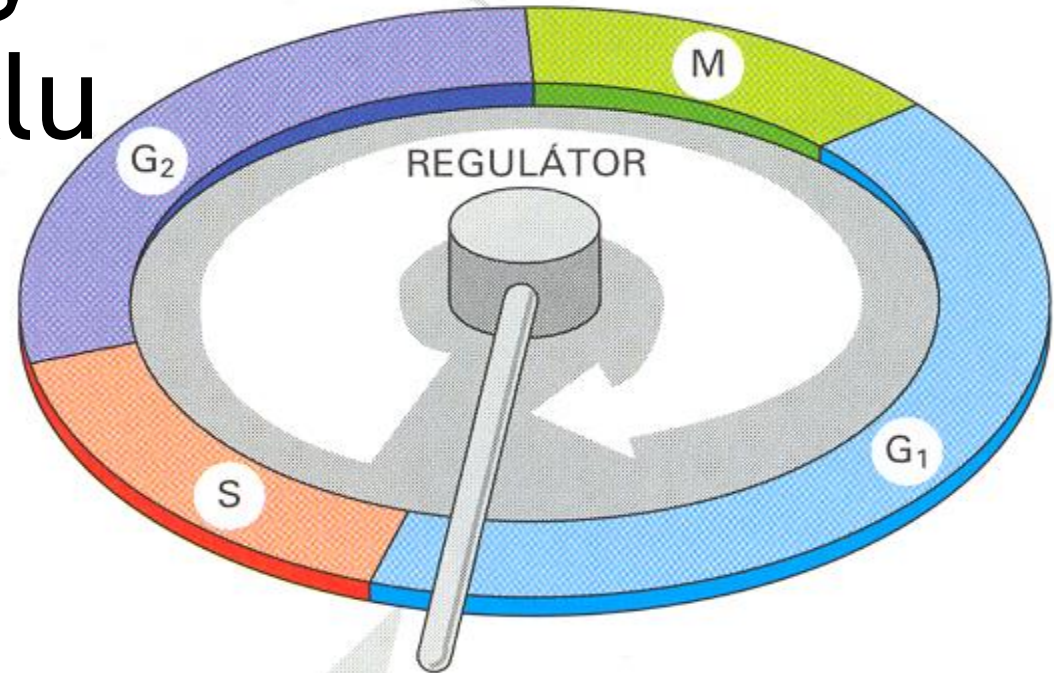
# Kontrolní body buněčného cyklu

Je všechna DNA replikována?

Je buňka dostatečně velká?

Kontrolní bod  $G_2$

VSTUP DO M



VSTUP DO S

Kontrolní bod  $G_1$

Je buňka dostatečně velká?

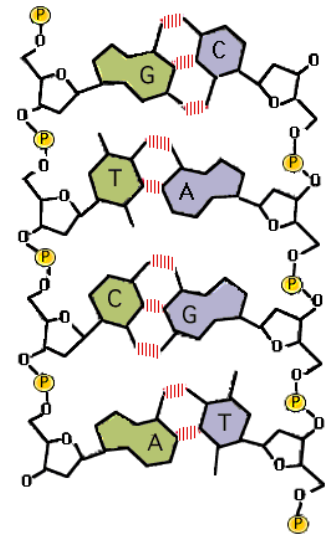
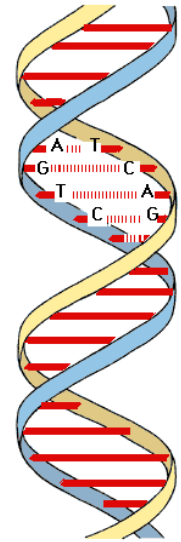
Je okolí pohostinné?

Je DNA poškozena?

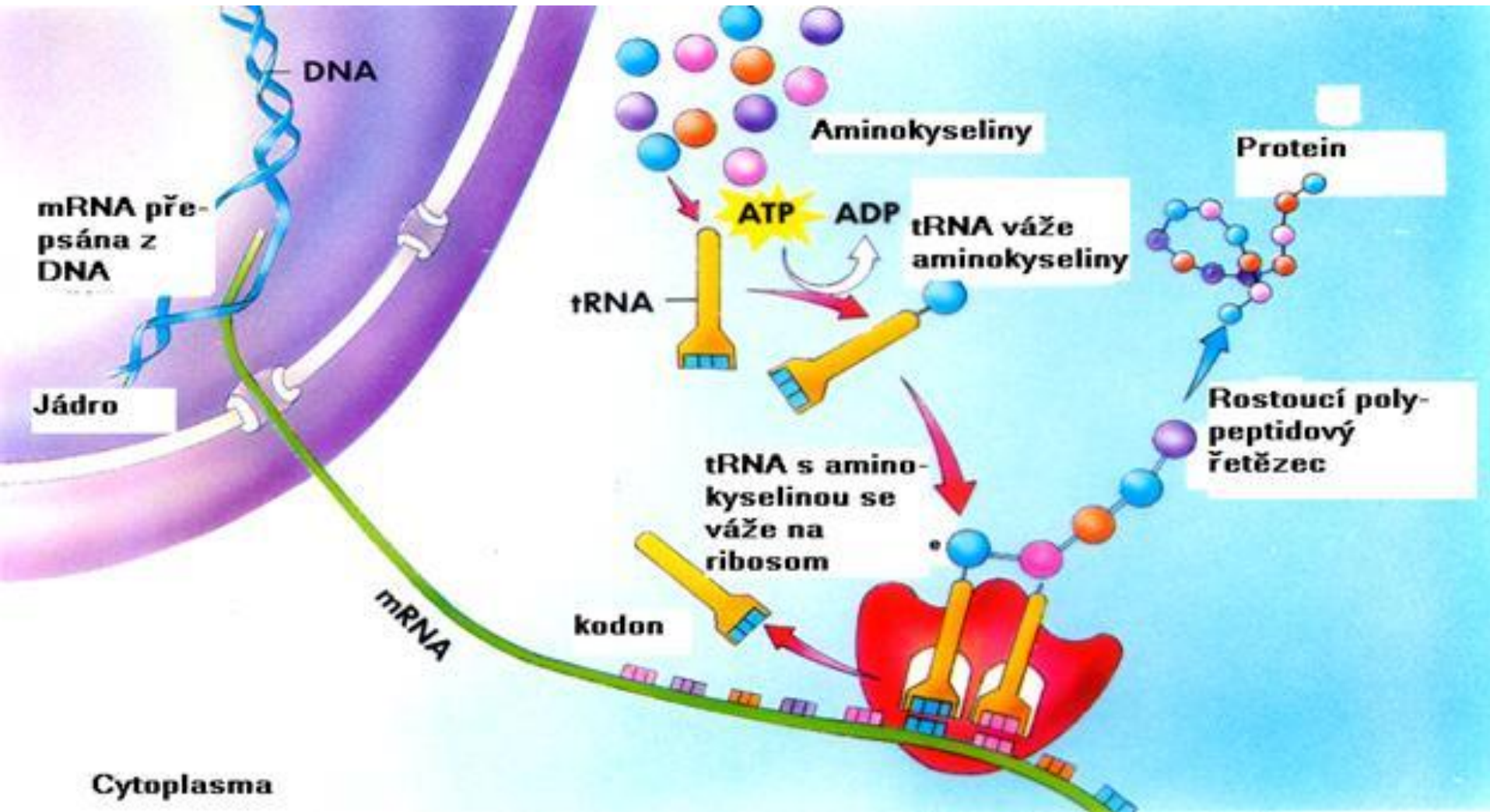
# Chromozomální podstata dědičnosti

- **DNA, RNA, proteiny**

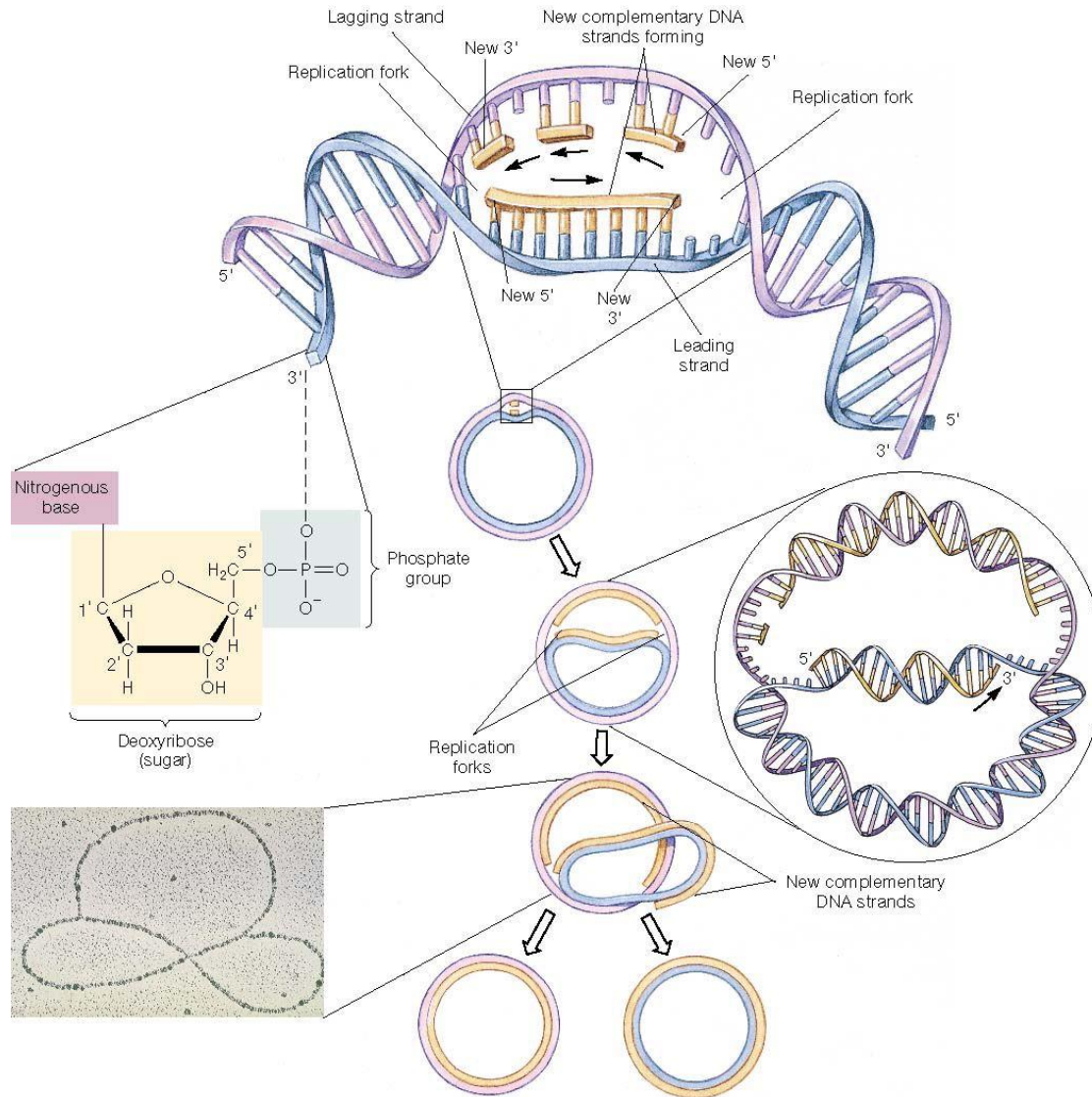
- DNA nese informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce
- složena z nukleotidů (zbytek kys. fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze [A, G, C, T])
  - DNA kostra - polynukleotidový řetězec
    - zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou
  - DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci
    - jedno vlákno v 5' → 3' směru, druhé opačně
    - vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)
- dvojšroubovice se rozpadá při replikaci a transkripci
- **molekulárně-biologické dogma**: DNA → RNA → protein



# Centrální dogma molekulární biologie

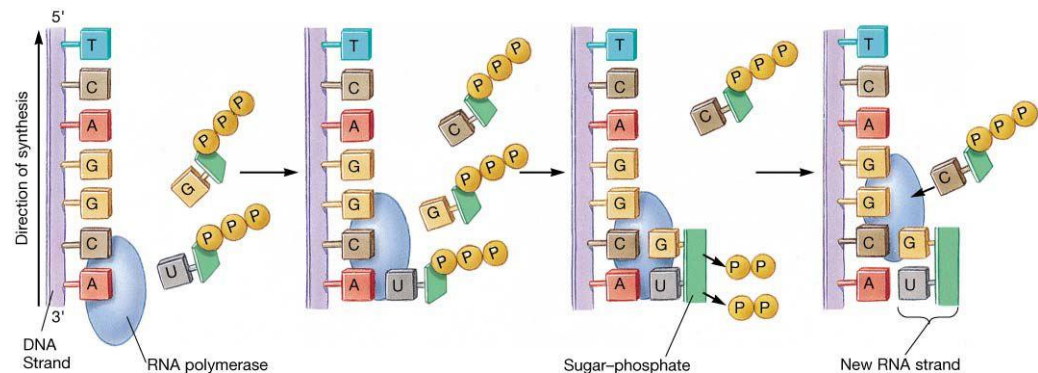
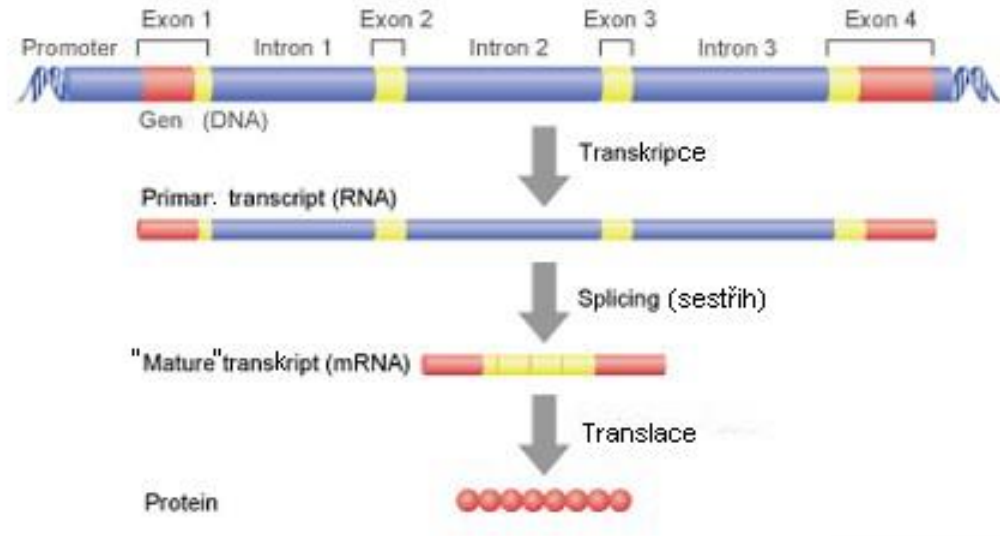


# DNA replikace

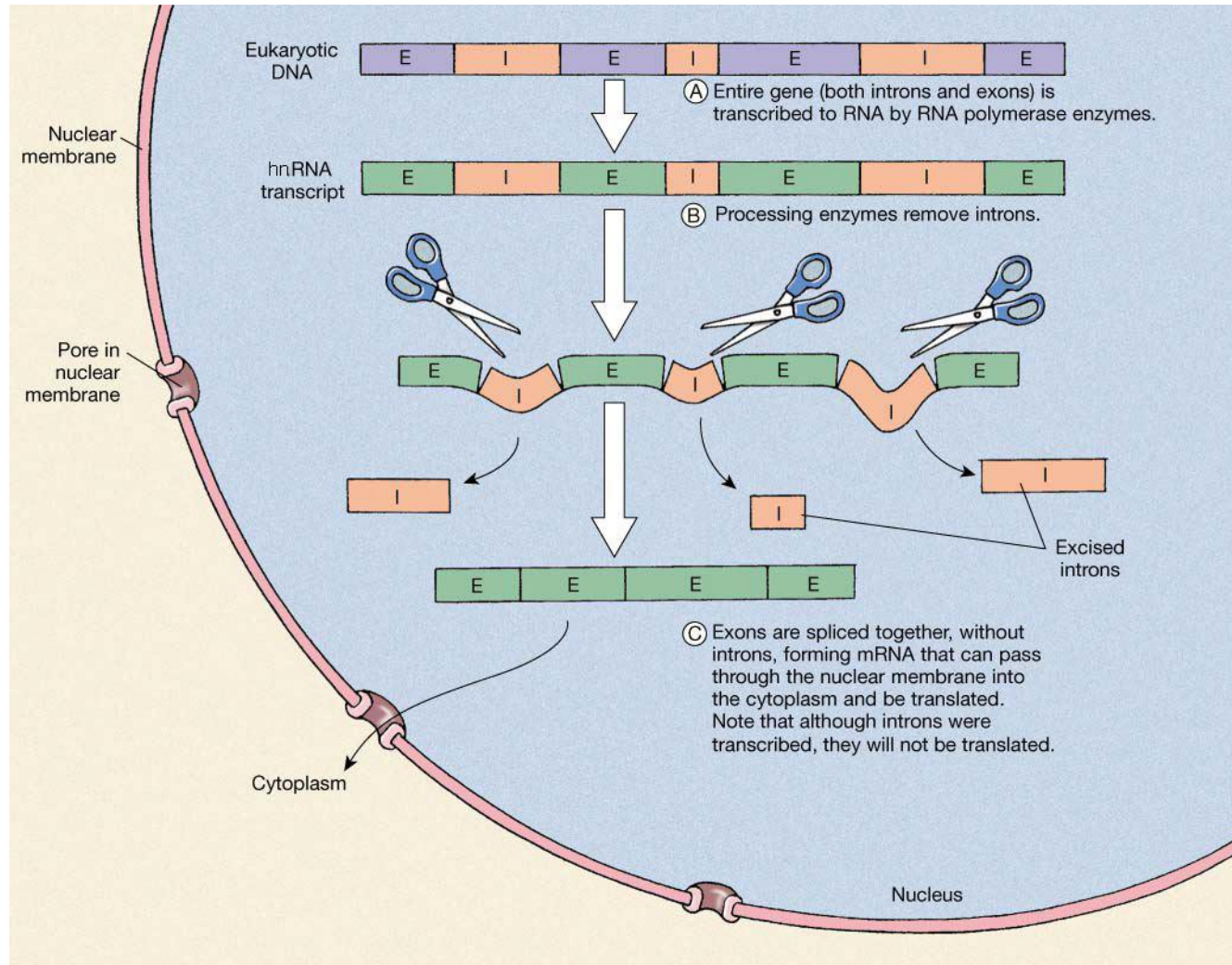


# Gen

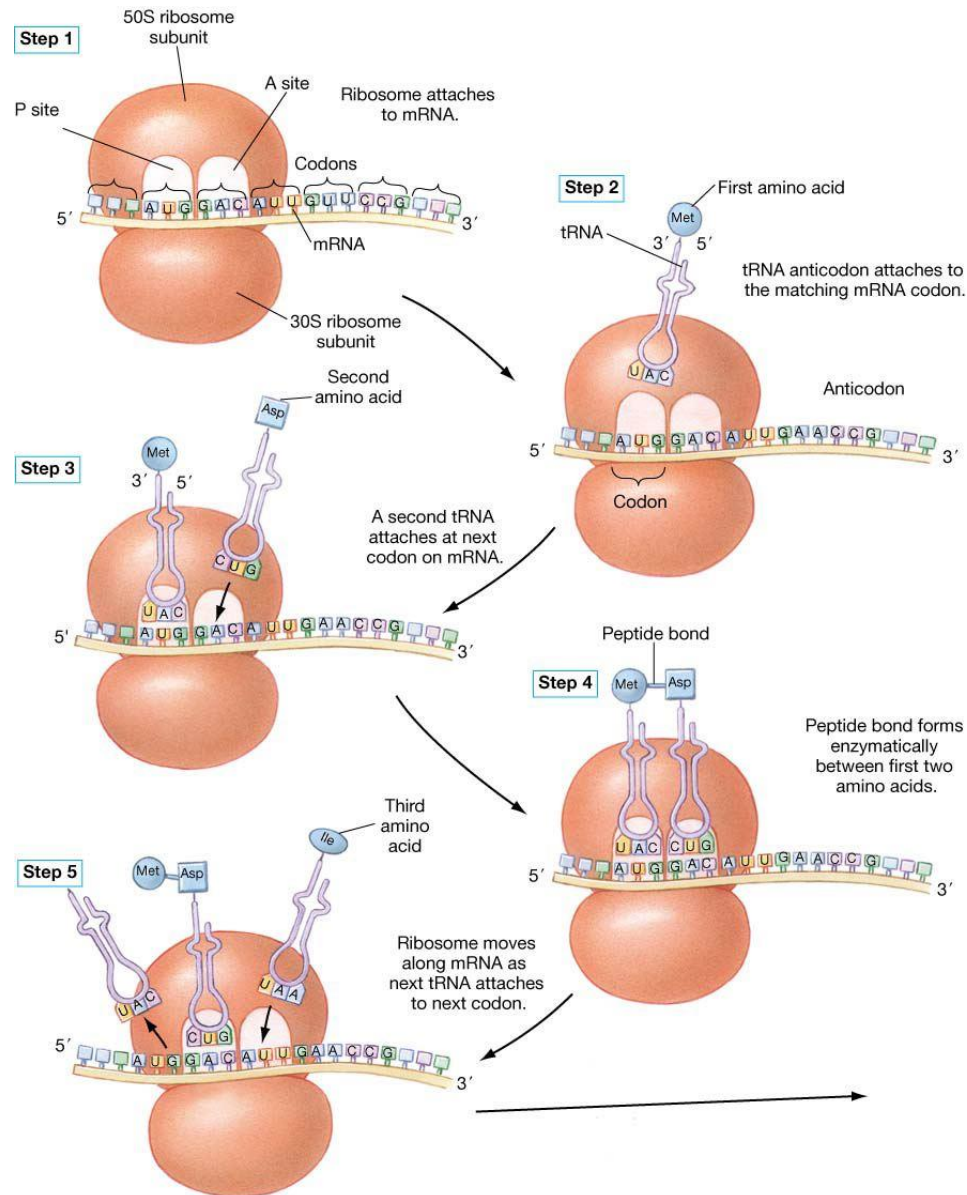
- DNA obsahuje definované úseky zvané **geny** - základní jednotky dědičnosti
- gen = segment molekuly DNA, který obsahuje kód pro AK přísl. polypeptidu a nezbytné regulační sekvence pro regulaci své exprese
  - promotor (5'-konec)
    - vazebná místa pro transkripční faktory
  - exony
  - introny
  - 3' nepřepisovaná oblast (UTR)
- při **transkripci** vzniká RNA
  - 1) hnRNA je komplementární celému genu (1. exon → poly-A konec)
  - 2) mRNA vzniká sestřihem hnRNA (intronů)
- **translací** vzniká protein



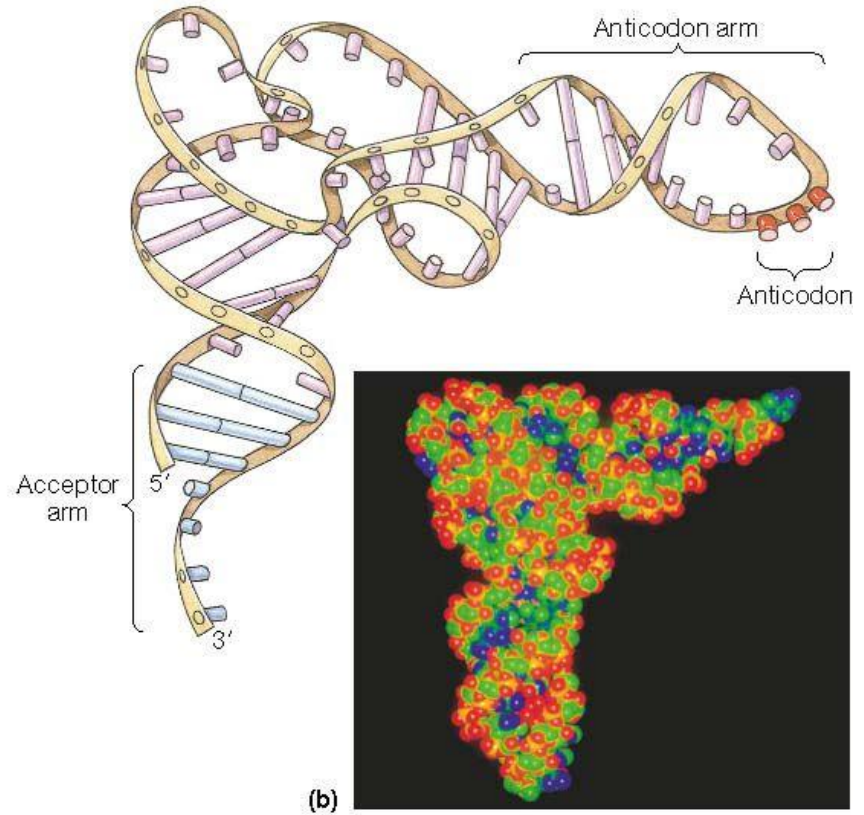
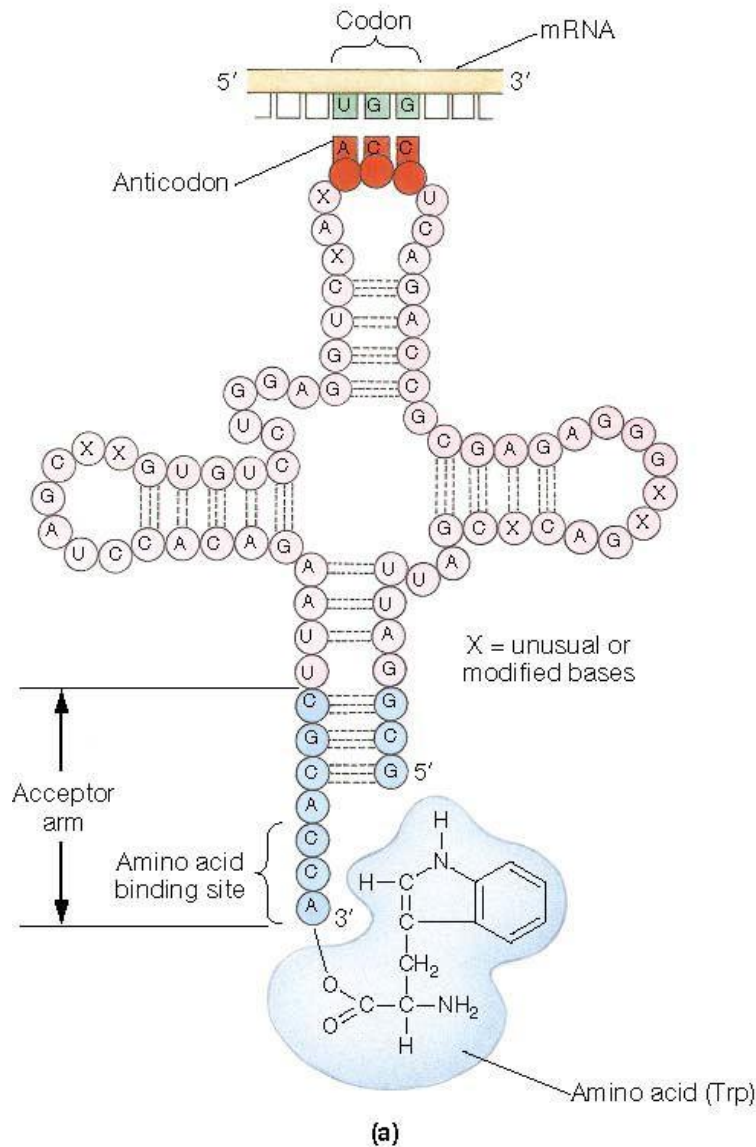
# RNA “splicing”



# Translase



# Translase - detail tRNA/AK





# Genetický kód

1. pozice                      2. pozice                      3. pozice

	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

- určuje pořadí AK v proteinu

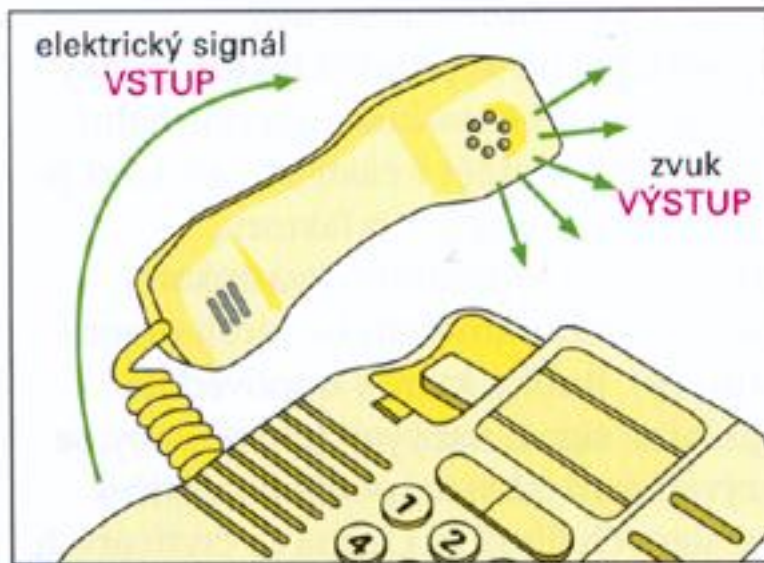
- univerzální
  - podobný princip u většiny živých organismů
- tripletový
  - trojkombinace z celkem 4 nukleotidů (A, C, G, T)
- degenerovaný
  - $4^3 = 64$ , ale aminokyselin jen 21

# Buněčná signalizace - co všechno musí buňka vnímat ?

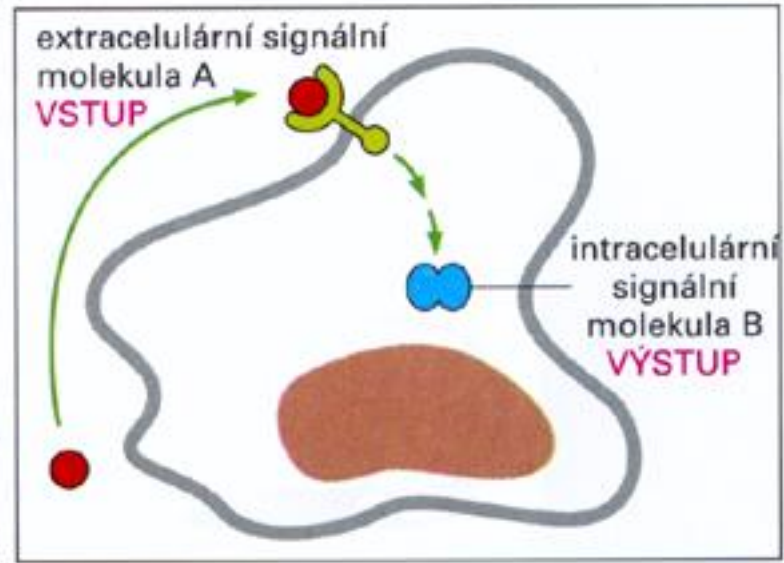
- Přítomnost živin/růstových faktorů
- Toxické látky
- Signály produkované ostatními buňkami
  
- Signál je poté zachycen buď na povrchu buňky nebo v cytoplazmě

# Princip signalizace

- úlohu signálů zajišťují speciální molekuly
- pro jejich detekci jsou buňky vybaveny příslušnými receptory



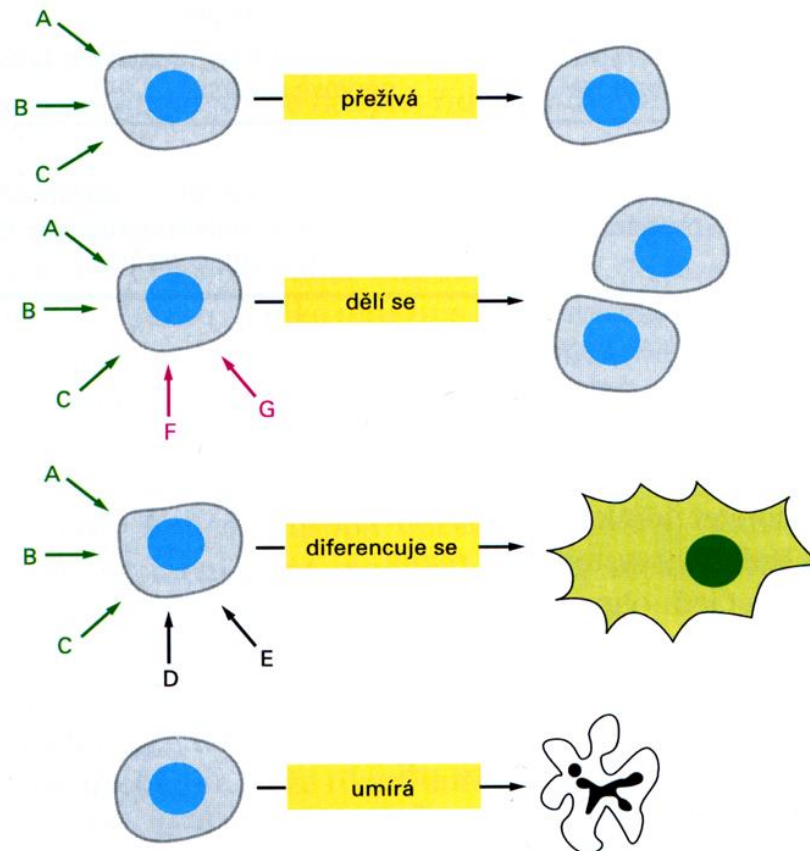
(A)



(B)

# Na buňku působí současně několik typů signálů

- Na každé buňce jsou speciální receptory
- Rozhoduje se na jaké signály bude buňka reagovat



# Komplex signál-receptor vyvolá specifickou odpověď

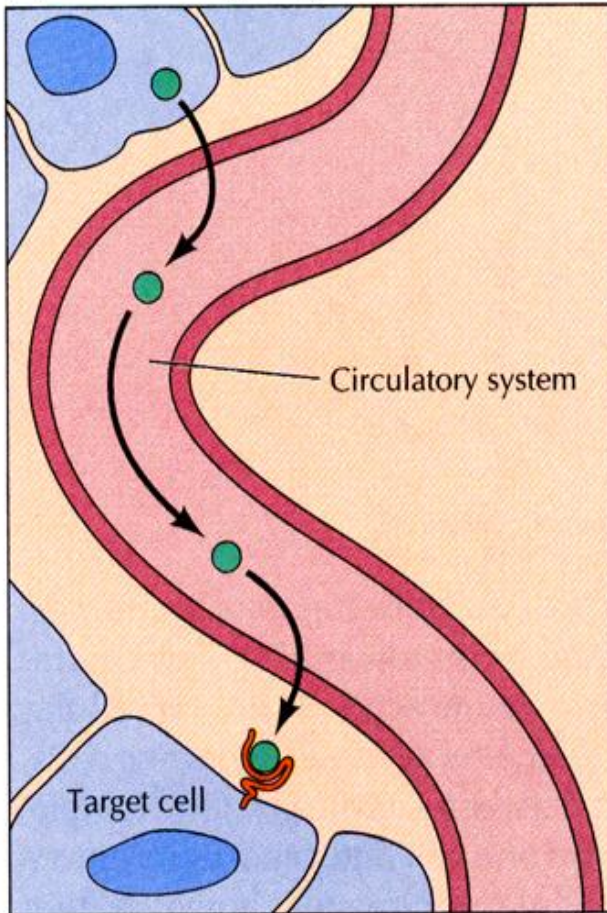
- Změnu genové exprese
- Změnu aktivity metabolických enzymů
- Změnu konfigurace cytoskeletonu
- Změnu permeability membrány pro ionty
- Aktivaci syntézy DNA
- Smrt buňky



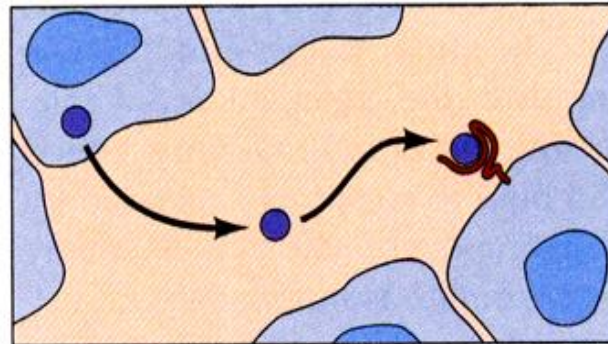
# Rozdělení signálů živočišných buněk podle dosahu

- Endokrinní - hormony
- Parakrinní - lokální
  - molekuly regulující buněčnou proliferaci při hojení ran
  - zánětlivé molekuly
- Nervové - synapse
- Přímý kontakt - důležité např. v embryonálním vývoji
- Autokrinní

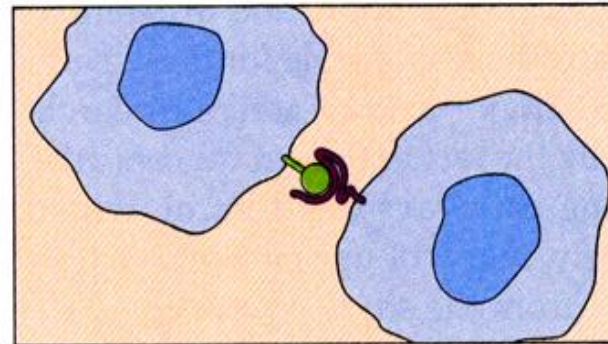
(A) Endocrine signaling



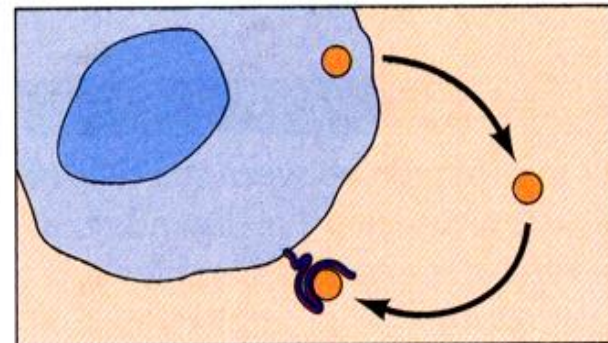
(B) Paracrine signaling



(C) Direct cell-to-cell signaling

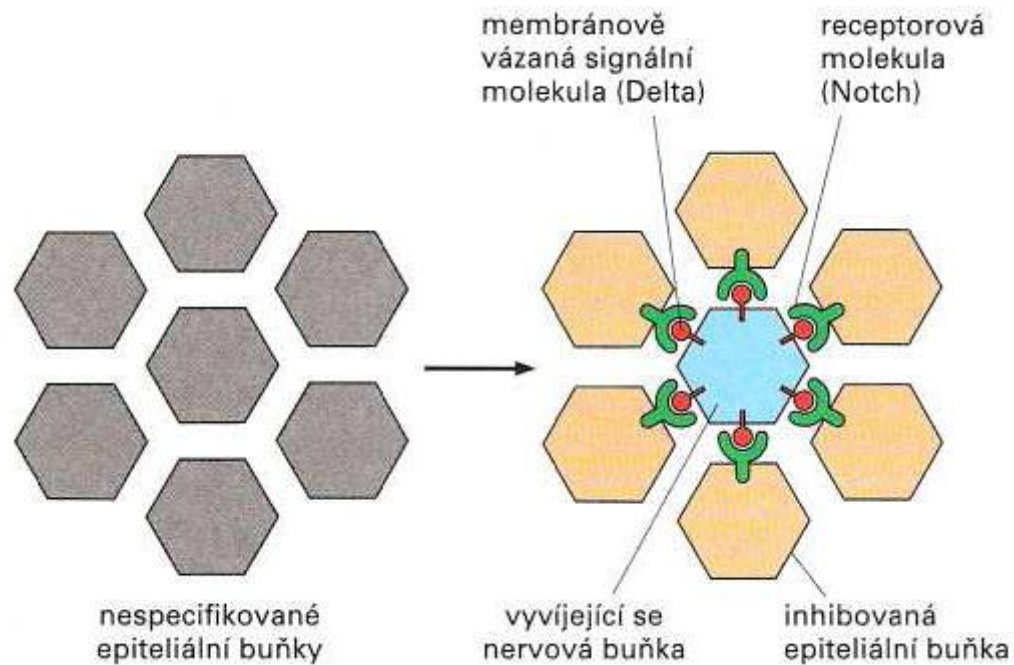


(D) Autocrine signaling





# Delta/notch signalizace

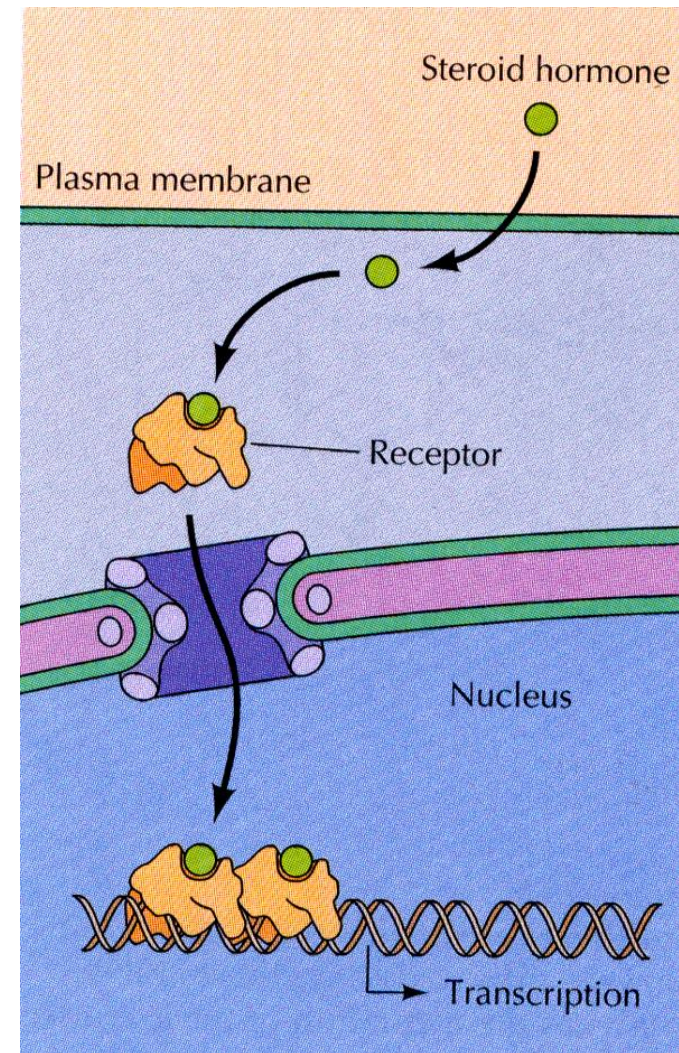
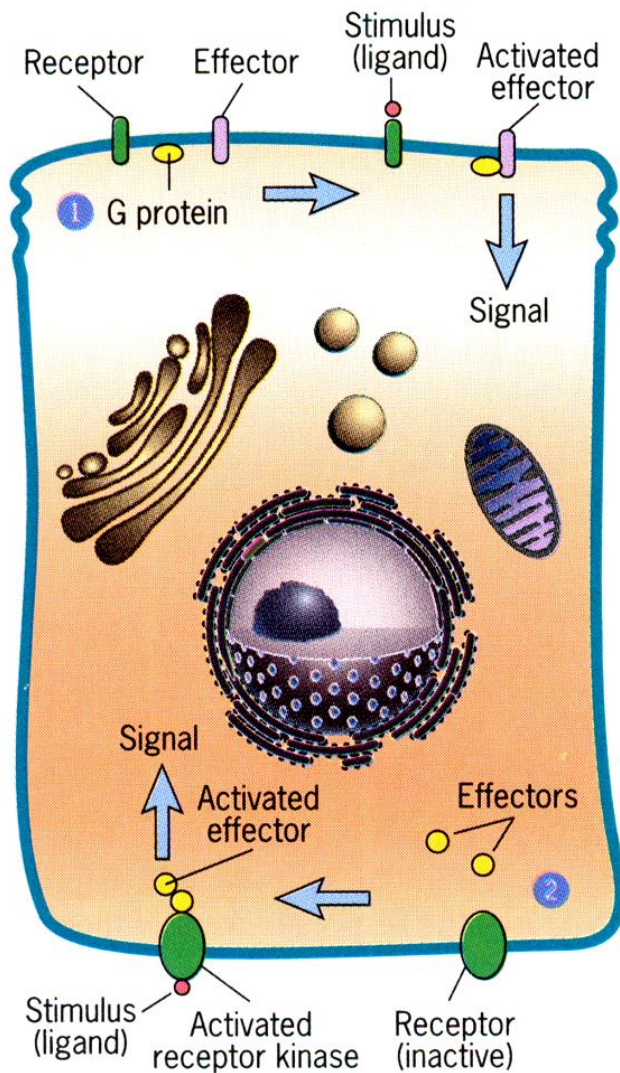


Signální molekula	Původ	Chemická podstata	Některé účinky
<b>Hormony</b>			
<i>Adrenalin</i>	nadledvina	derivát tyrosinu	zvyšuje krevní tlak, zrychluje tep srdce a metabolismus.
<i>Kortisol</i>	nadledvina	steroid (derivát cholesterolu)	ovlivňuje metabolismus proteinů, sacharidů a lipidů v mnoha tkáních
<i>Estradiol</i>	vaječník	steroid (derivát cholesterolu)	indukuje a udržuje sekundární samičí pohlavní znaky
<i>Glukagon</i>	$\alpha$ -buňky slinivky břišní	peptid	stimuluje syntézu glukosy, odbourání glykogenu a odbourání lipidů například v jaterních a tukových buňkách
<i>Insulin</i>	$\beta$ -buňky slinivky břišní	protein	stimuluje příjem glukosy, syntézu proteinů a syntézu lipidů například v jaterních buňkách
<i>Testosteron</i>	varlata	steroid (derivát cholesterolu)	indukuje a udržuje sekundární samčí pohlavní znaky
<i>Thyroidní hormon (thyroxin)</i>	štítná žláza	derivát tyrosinu	stimuluje metabolismus řady buněčných typů
<b>Lokální mediátory</b>			
<i>Epidermální růstový faktor (EGF)</i>	různé buňky	protein	stimuluje epidermální buňky a řadu jiných buněk k proliferaci.
<i>Růstový faktor krevních destiček (PDGF)</i>	různé buňky včetně krevních destiček	protein	stimuluje mnoho buněčných typů k proliferaci
<i>Nervový růstový faktor (NGF)</i>	různé inervované tkáně	protein	zajišťuje přežití jistých tříd neuronů; působí růst jejich axonů
<i>Histamin</i>	žírné buňky	derivát histidinu	působí prodlužování buněk a zvyšuje jejich propustnost, pomáhá vytvářet záněty
<i>Oxid dusnatý (NO)</i>	nervové buňky; endoteliální buňky, které vystylají cévy	rozpuštěný plyn	působí uvolnění hladkého svalstva, reguluje aktivitu nervové buňky
<b>Nervové mediátory</b>			
<i>Acetylcholin</i>	nervová zakončení	derivát cholinu	excitační nervový mediátor v mnoha nervosvalových synapsích a v centrální nervové soustavě
<i>Kyselina <math>\gamma</math>-aminomáselná (GABA)</i>	nervová zakončení	derivát kyseliny glutamové	inhibiční nervový mediátor v centrální nervové soustavě
<b>Signální molekuly, které závisejí na kontaktu</b>			
<i>Delta</i>	zárodečné neurony, různé další buňky embrya	transmembránový protein	zabraňuje sousedním buňkám, aby se specializovaly stejným směrem, jako signalizující huňka

# Typy signálů

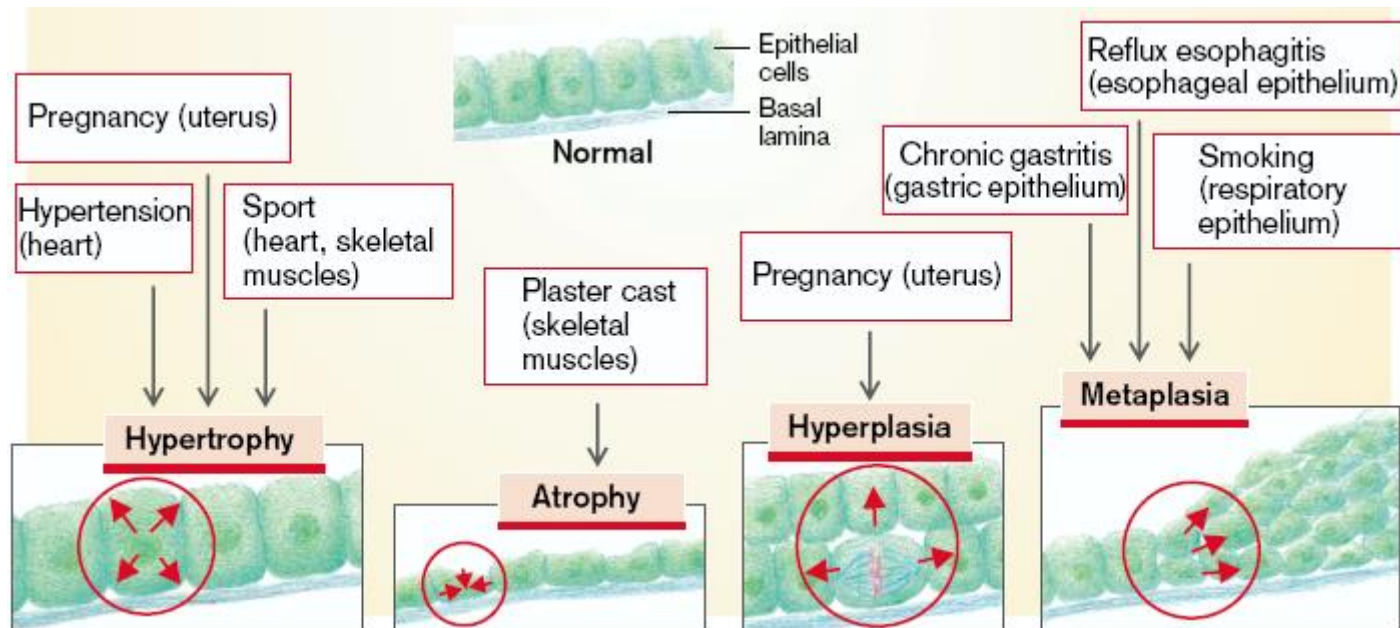
- proteiny
- peptidy
- aminokyseliny
- nukleotidy
- steroidy
- mastné kyseliny a jejich deriváty
- plyny

# Význam rozpustnosti signální molekuly - hydrofilní vs. lipofilní signály

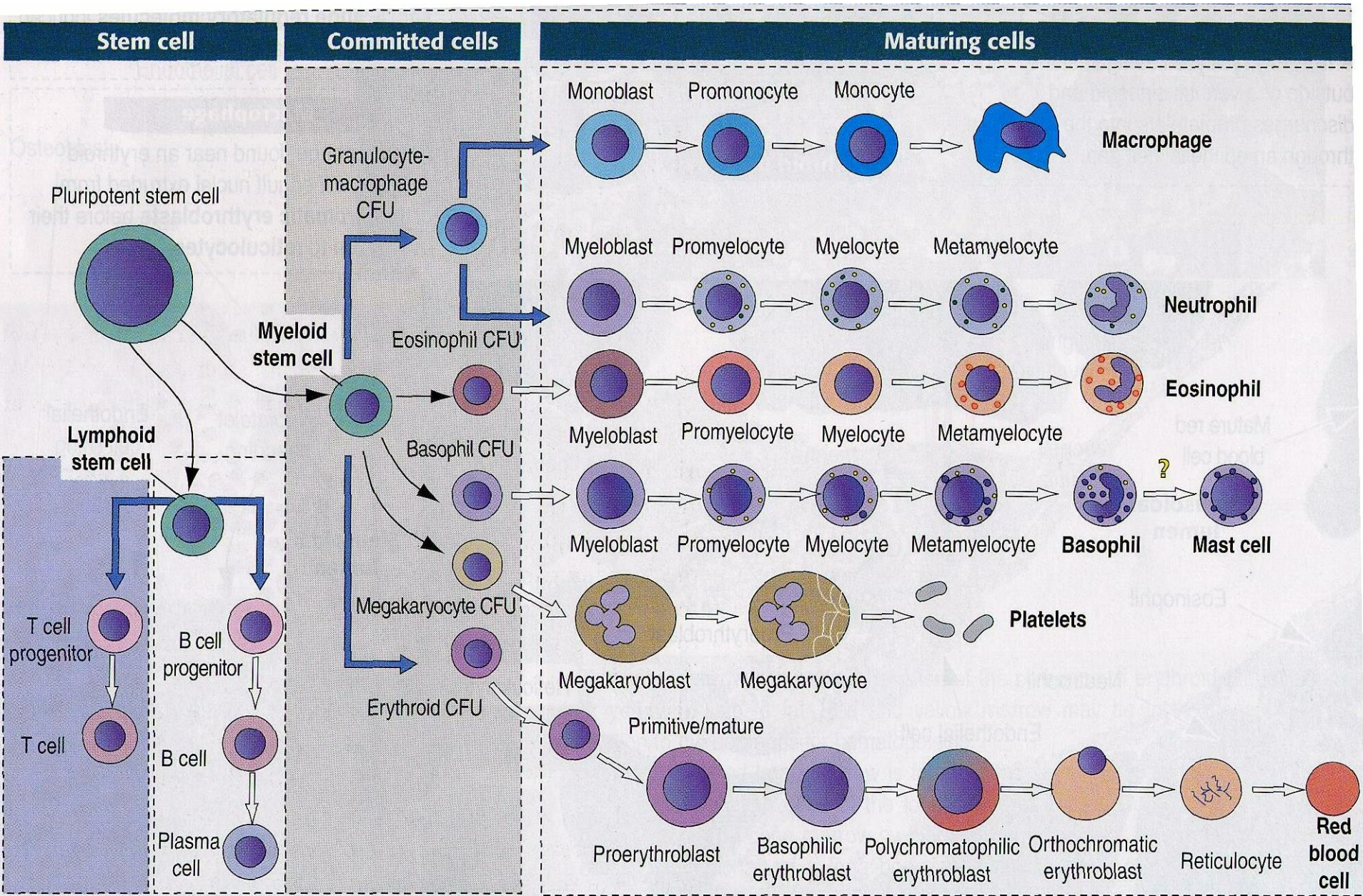


# Adaptace

- Hyperplazie vs. aplazie
- Hypertrofie vs. atrofie
- Metaplazie



# Diferenciace

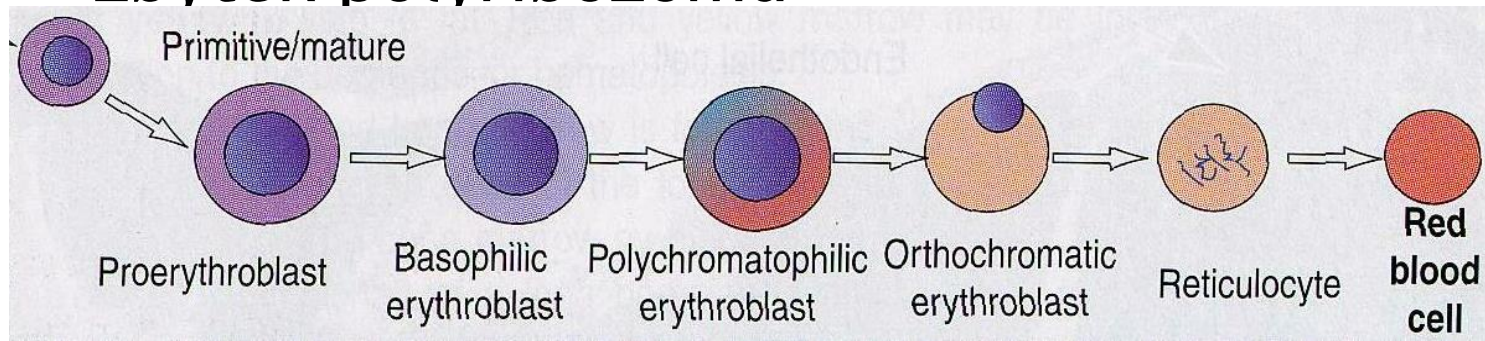


# Faktory nutné pro hemopoezu

- pluripotentní buňka
  - schopná zracího i meiotického dělení
- mikroprostředí - např. kostní dřeň
  - součástí jsou buňky a extracelul. hmota
- růstové faktory
  - tzv. kolonie stimulující faktory = CSF
  - např. erythropoetin
  - uvolňované podle potřeby

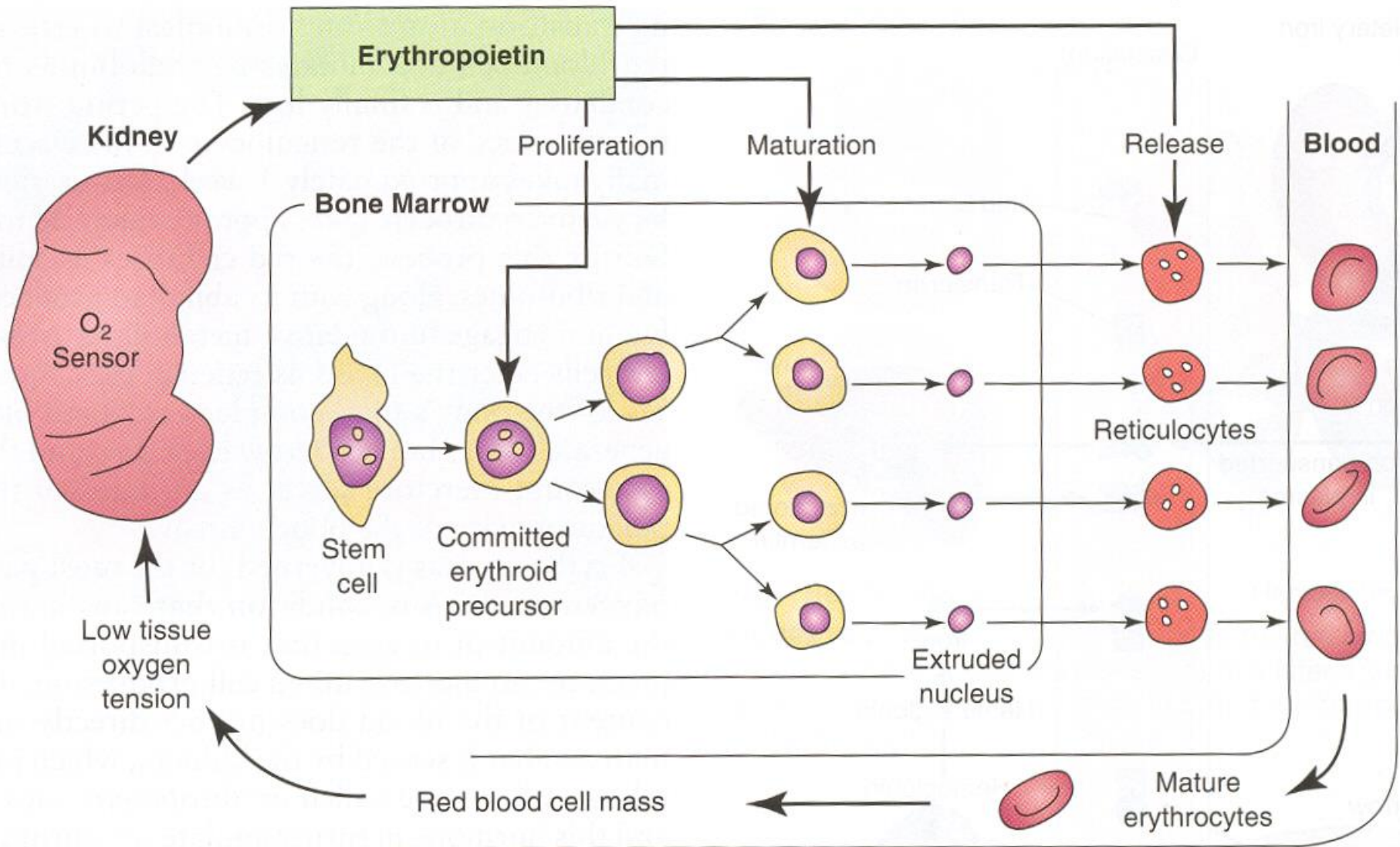
# Vyžívání erytrocytů

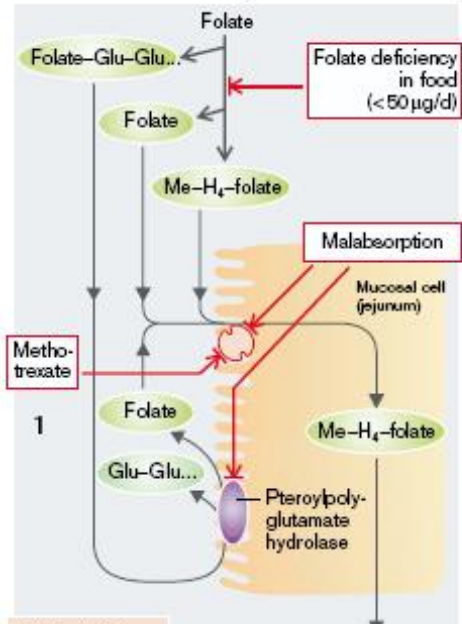
- **erythropoetin**, Fe, kys. listová, vit. B<sub>12</sub>
- proerythroblast - krajkový chromatin
- bazofilní erythroblast - silně baz. ctpl.
  - bazofilní vzhledem k syntéze Hb
- polychromatofilní erythroblast
- ortochromatofilní erythroblast - nedělí se
- retikulocyt - vypudil jádro
  - zbytek polyribosomů



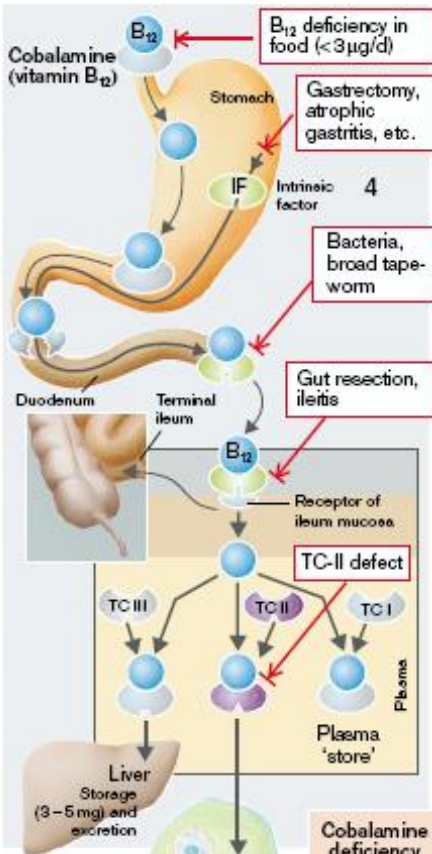


# Erythropoietin

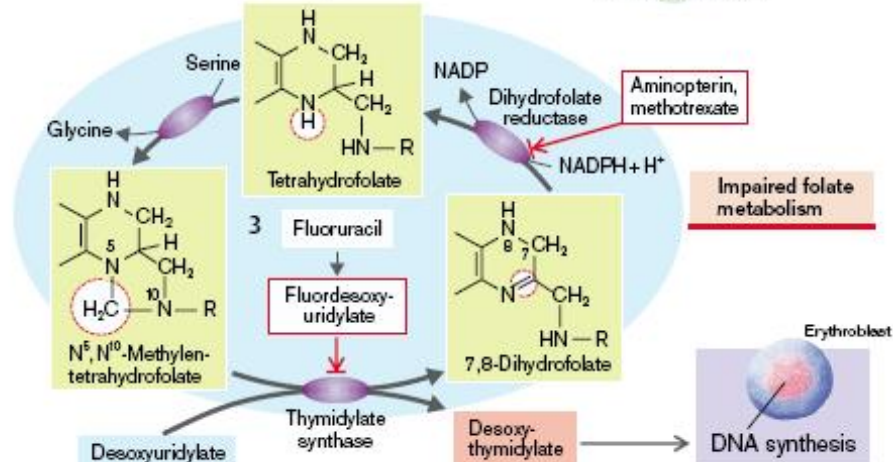
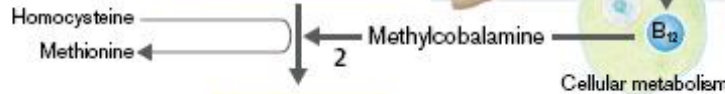




Folate deficiency

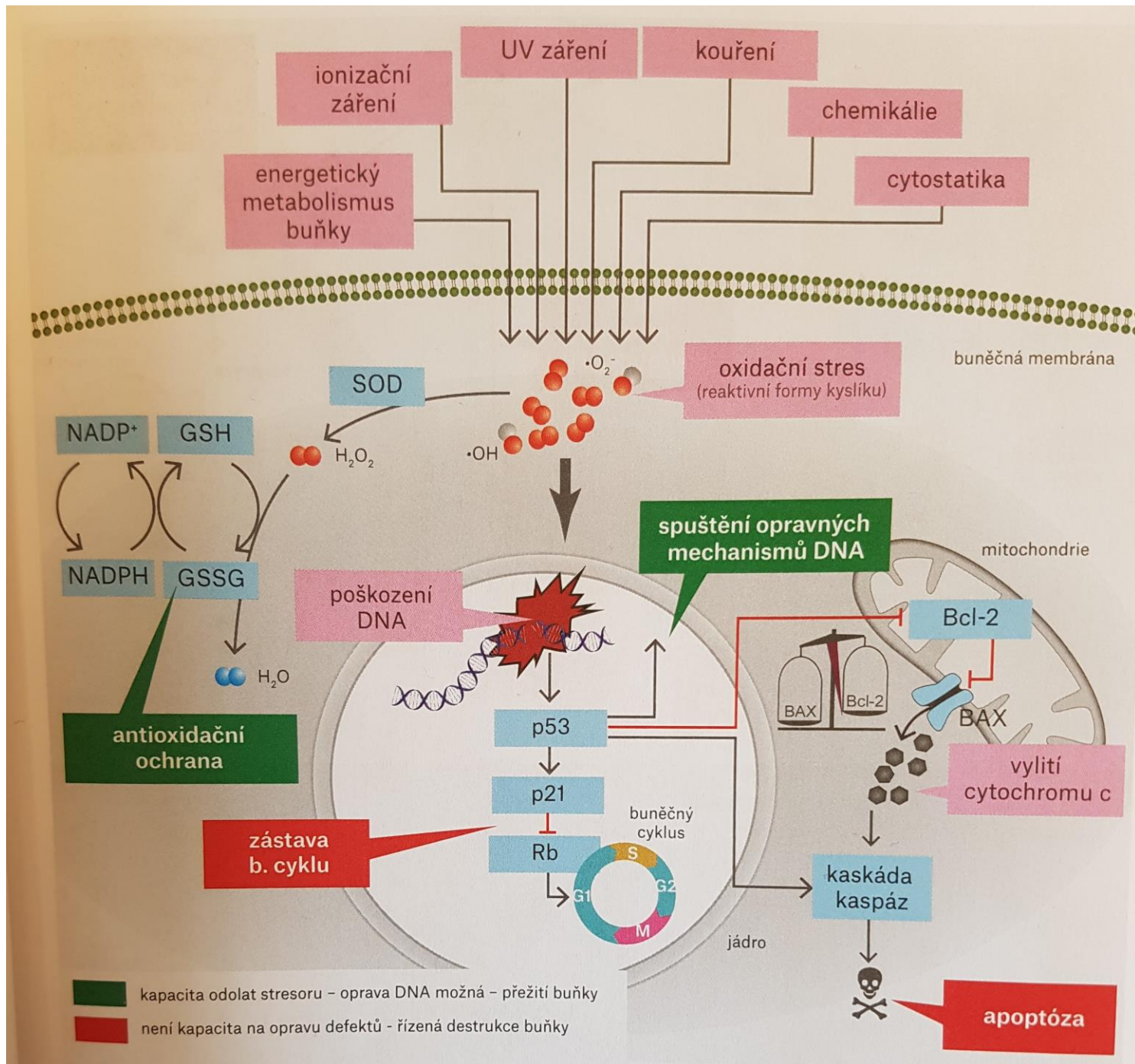


Cobalamin deficiency

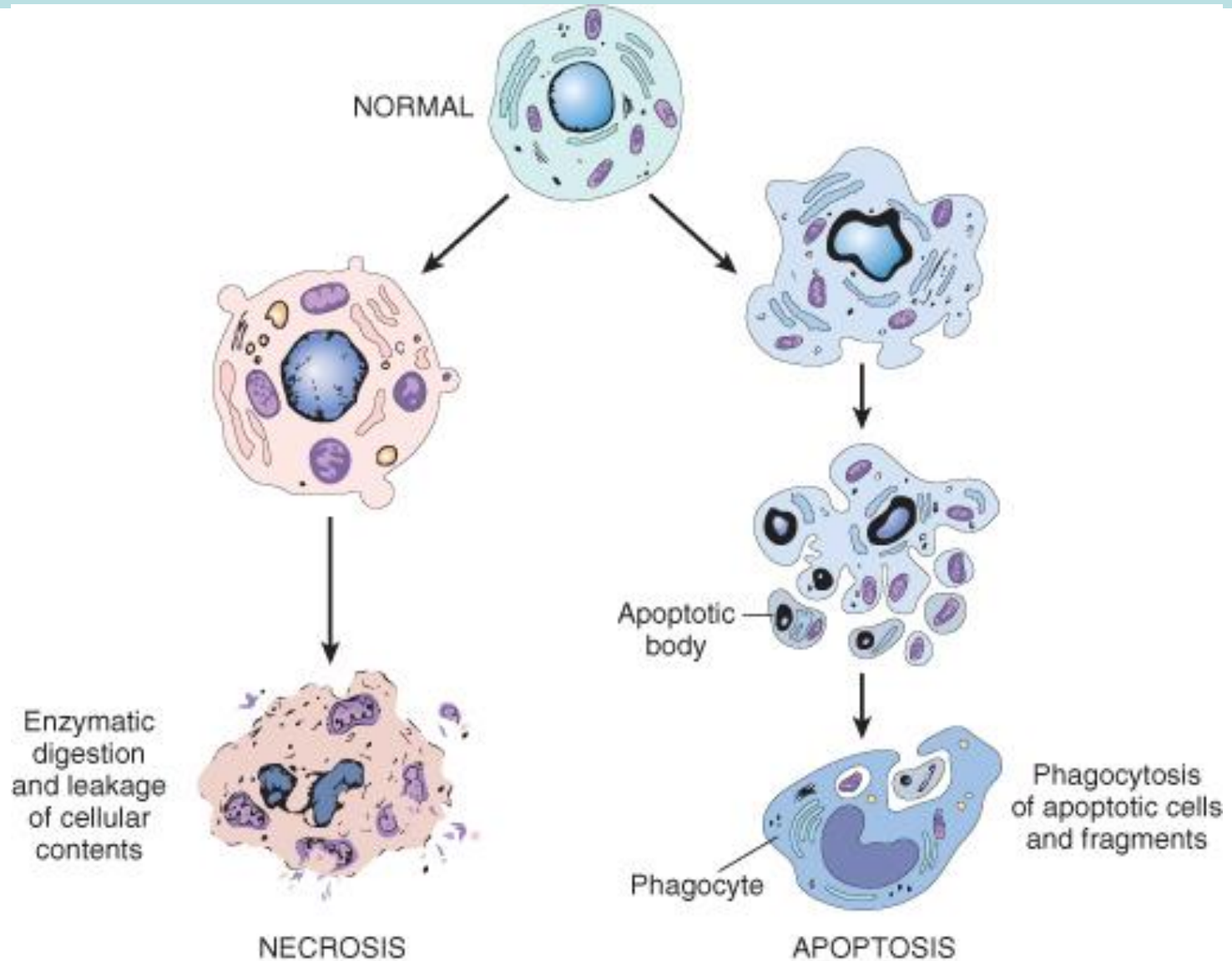


# Apoptóza / nekróza

- Programovaná buněčná smrt
- Izolované buňky
- Aktivní proces - ATP
- Bcl2 onkoprotein
- P53 onkoprotein
- Intravitální odumření tkáně
- Jsou patrné morfologické změny
- Autolýza vs. heterolýza



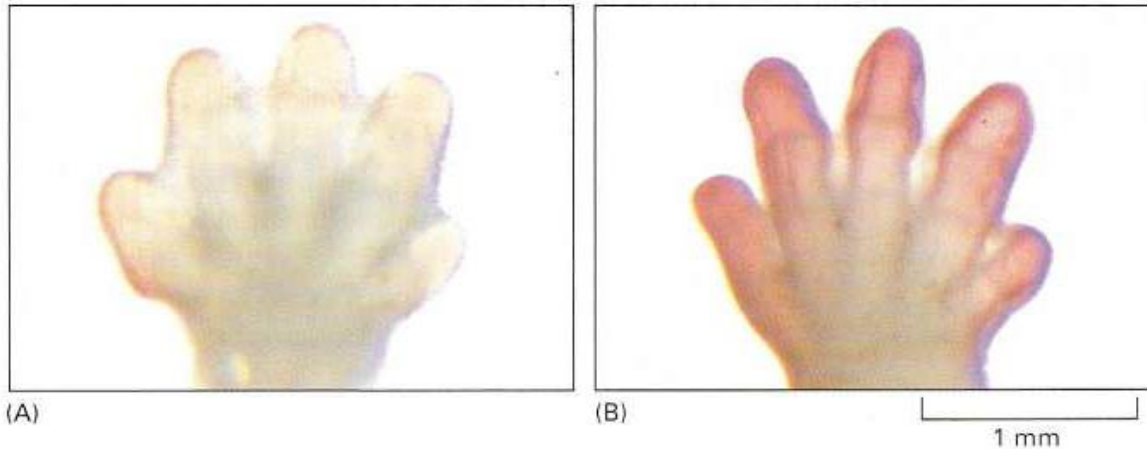
# Rozdíl mezi nekrózou a apoptózou



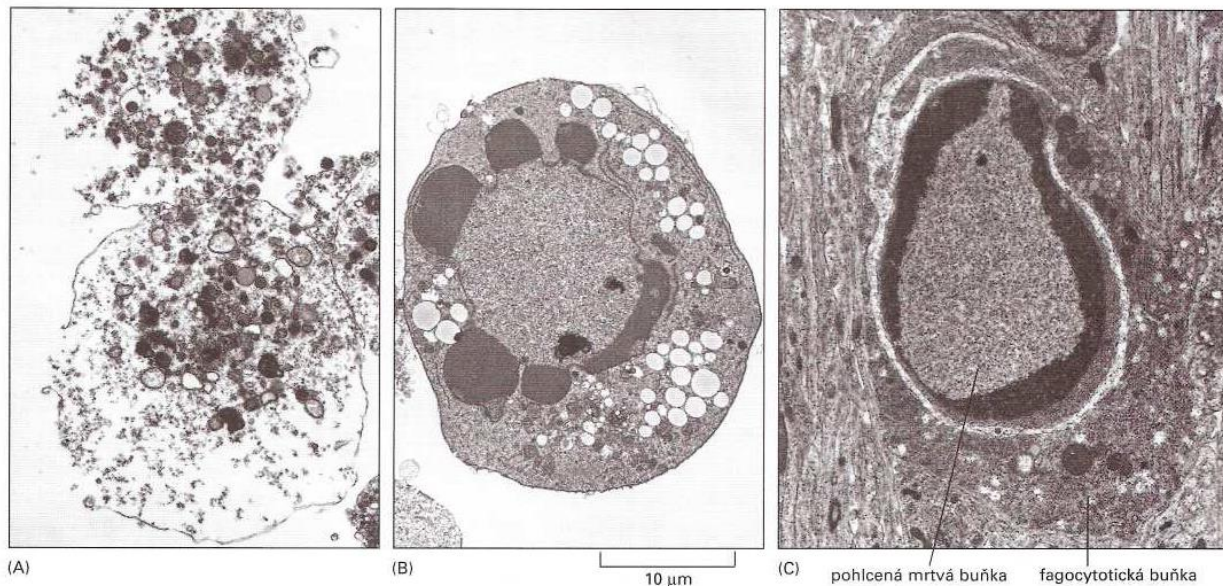
# Apoptóza-význam a výskyt

- Apoptozou zanikají buňky při různých fyziologických a patologických procesech, účastní se kontroly buněčné populace ve zdravých tkáních, i v nádorech, při odstranování nechtěných buněk
- fyziologická apoptóza:
  - v embryogenezi- při redukci buněk a programované buněčné destrukci
  - při normální buněčné a tkáňové obnově-např. enterocyty
  - při atrofii- hormonálně stimulované- např. atrofie mléčné žlázy v menopauze, zánik buněk endometria při menstruaci, atrofie prostaty při snížení hormonální stimulace
- patologická apoptóza:
- apoptóza se vyskytuje v buňkách reagujících na různé patologické stimuly, např.
  - buňky napadené virem- Councilmanova tělíska v hepatocytech při virové hepatitidě
  - spontánní regrese nádorových buněk, regrese buněk po chemoterapii
  - zánik lymfocytů v aktivovaném sekundárním zárodečném centru lymfatické uzliny

# Apoptóza-význam a výskyt



**Obrázek 18-18** Programovaná buněčná smrt tvaruje prsty vyvíjející se nohy myši. (A) Zobrazená noha byla označena barvivem (červeně), které se specificky váže na buňky, které prodělaly programovanou buněčnou smrt. Touto buněčnou smrtí se odstraní tkáň mezi vyvíjejícími se prsty, jak je vidět na noze zachycené o jeden den později na obrázku (B).



# Apoptóza-morfologické změny

- Elevace intracelulárního kalcia- nápadná a rychlá redukce objemu buňky
- Aktivace enzymu endonukleázy (aktivace je závislá na vápníku)
- Fragmentace DNA endonukleázou a nápadná kondenzace jak jádra, tak plasmy
- Vznik apoptotických tělísek-apod.tělísko se skládá buď jen z fragmentů jádra s kondenzovaným chromatinem nebo z části jádra a plasmy se zachovalými organelami
- Apoptotická tělíška jsou fagocytována okolními buňkami a makrofágy



# Apoptóza-schéma procesu

