

FYZIOLOGIE BUNĚČNÝCH SYSTÉMŮ

Doc. RNDr. Kozubík Alois, CSc. - Doc. RNDr. Hofmanová Jiřina, CSc.

Laboratoř
cytokinety

Biofyzikální ústav AVČR, BRNO

SYLABUS pro studenty

4. ročníku fyziologie živočichů a obecné zoologie, mol. biologie, chemie životního prostředí a ekotoxikologie, výběrová přednáška pro doktorandy

- - Stručný úvod do teorie systémů
- - Negativní a pozitivní zpětná vazba
- - Základní pojmy, parametry cytokinetiky (proliferace, diferenciacce, apoptóza)
- - Typy buněčných populací
- - Kmenové a diferencované kompartmenty. Totipotentní, pluripotentní, progenitorové, komitované diferencované buněčné populace
- - Autokrinní, parakrinní a endokrinní regulace
- - Buněčný cyklus a jeho regulace
- - Faktory ovlivňující buněčné dělení, cytokiny, růstové faktory a inhibitory, jejich specifita a rovnováha jejich působení
- - Struktura plasmatické membrány a její funkce v regulaci buněčné proliferace a diferenciacce
- - Vysoce nenasycené mastné kyseliny a eikosanoidy
- - Transdukce signálů a exprese genetické informace
- - Úloha fosfolipidových komponent v transdukci signálů růst modulujících látek
- - Mechanismus účinku hormonů a tkáňových mediátorů (cytokiny a "chalony").
- - Regulace proliferace, diferenciacce, apoptózy

Krvetvorný systém a jeho funkce

- Hemopoéza (lymfopoéza, myelopoéza, erytropoéza, megakaryocytopoéza)
- Funkce diferencovaných krevních elementů - monocyty, makrofágy - fagocytóza;
- T B lymfocyty - imunita
- Membránové rozpoznávací systémy buněk imunitní soustava
- Tvorba protilátek (mechanismus a dynamika vzniku, příprava monoklonálních protilátek)
- Sekreční a regulační funkce buněk imunitního systému
- Vztah imunitního systému k dalším fyziologickým funkcím (zánětu apod.)

Homeostáza, zdraví a nemoc

- Organismus jako hierarchický systém, spolupůsobení nervové, endokrinní a humorální soustavy
- Příklady systémových reakcí jako jsou stres, zánět apod. a jejich význam z hlediska zdraví a nemoci
- Škodlivé faktory vnějšího prostředí a jejich vliv na zdraví lidské populace

Doporučená literatura

Cell Physiology Source Book, ed. N. Sperelakis Academic Press Inc., 1995

B. Alberts et al.: **Molecular Biology of the Cell**, 3rd edition, Garland Publish. Inc., New York 1994

Biochemie, B., Voet, J.G. Voetová: Victoria Publishing, Praha, 1990

Molecular Cell biology, J.E. Darnell: Eds. Darnell, Lodish, Baltimore, 2nd edition, Scientific American Books Inc., New York 1990

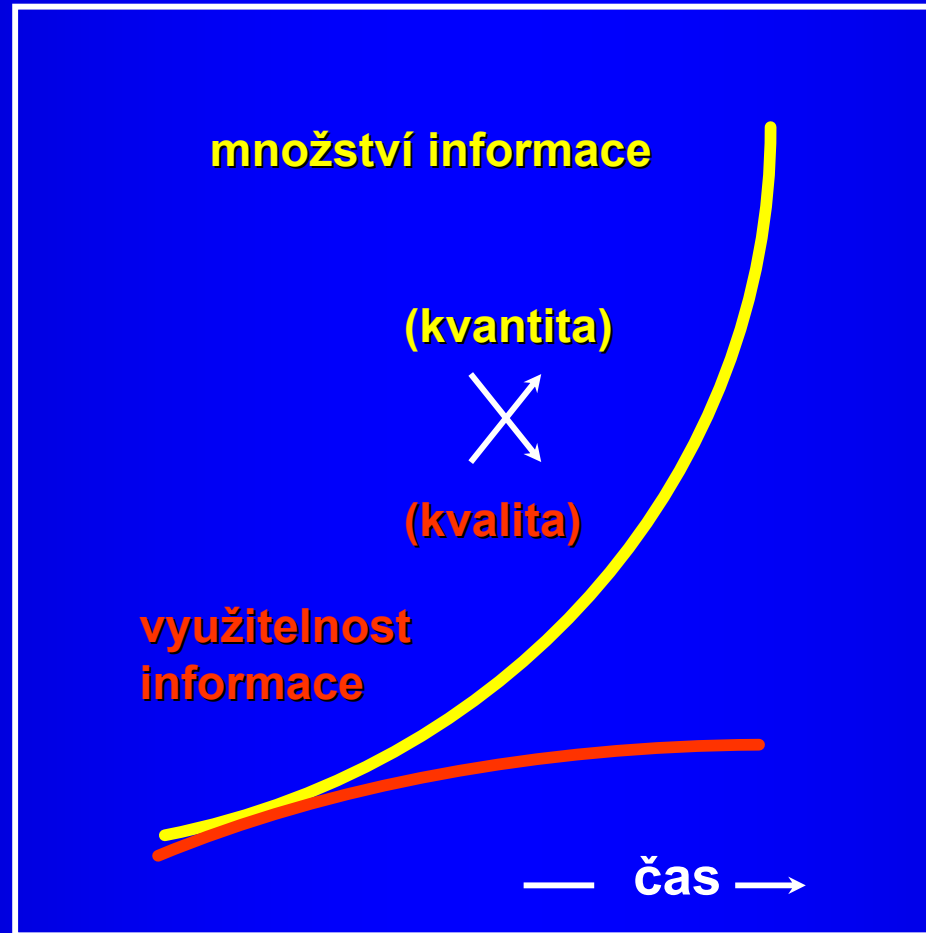
J. Neuwirt, E. Nečas: **Kmenové buňky a krevní choroby**, Avicenum Praha 1981

Základy buněčné biologie – úvod do molekulární biologie buňky, B. Alberts, D. Bray, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, Espero Publishing, (orig. 1998)

Klinická imunologie, J. Krejsek, O. Kopecký, Nucleus HK, 2004

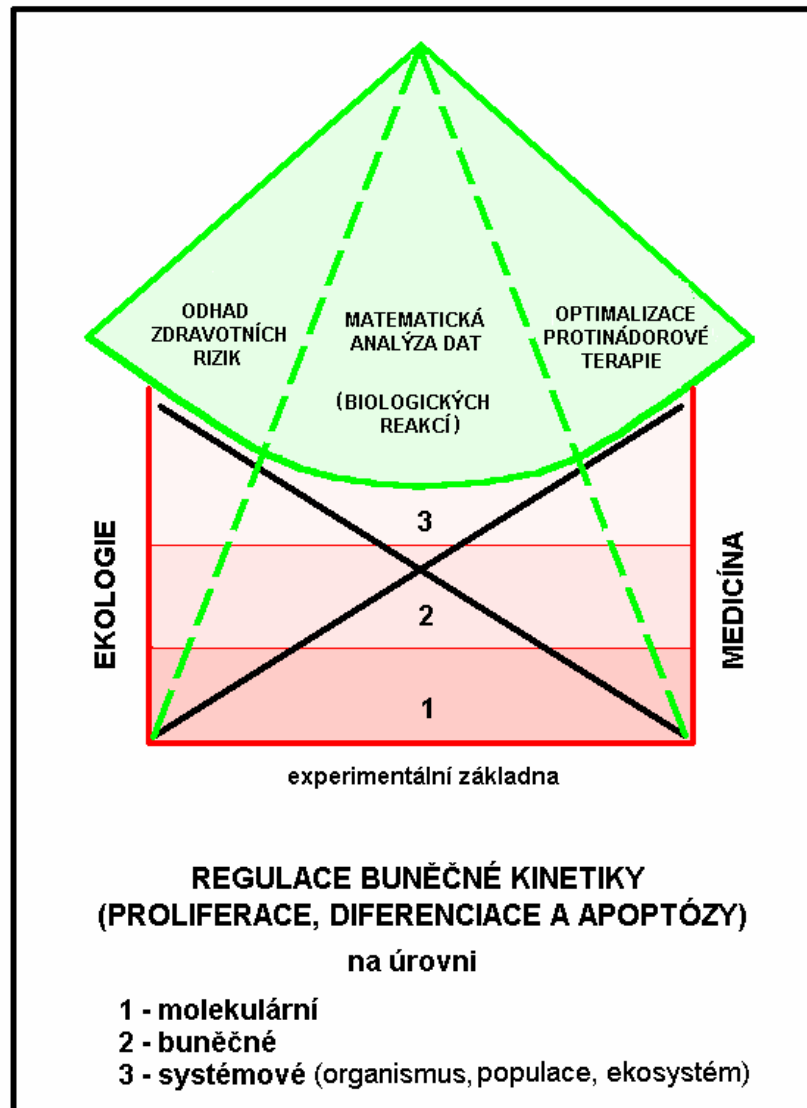
J. Vácha: **Problém normálnosti v biologii a lékařství**, Avicenum, Praha 1980

J. Šterzl: **Imunitní systém a jeho fyziologické funkce**, Čs. Imunol. Společnost, Praha 1993



„Moudrost člověka lze měřit podle starostlivosti, s níž myslí na věci budoucí nebo na konec.“

G. Ch. Lichtenberg



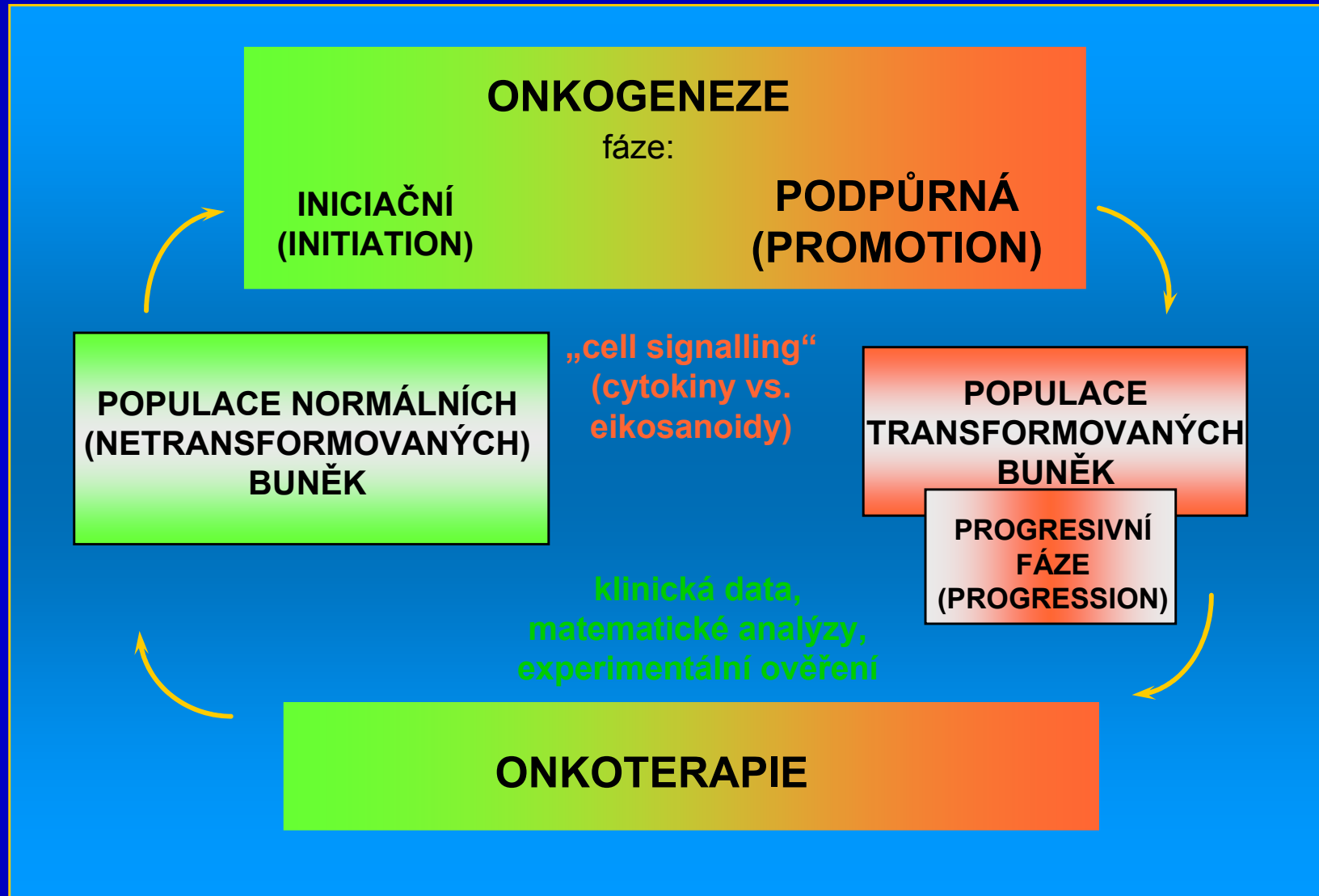
organismální,
tkáňová

buněčná

molekulová

studium na jednotlivých *úrovních organizace* systému

VÝZKUMNÉ CÍLE A OBLASTI PRAKTICKÉHO VYUŽITÍ



Typy regulací

(růstu a buněčných funkcí)

1) Hormonální (endokrinní) regulace

Regulátor – hormon je produkován buňkami žláz s vnitřní sekrecí do krevního řečiště
Ovlivňuje funkce buněk, které mohou být značně vzdáleny od míst syntézy hormonu.

Hormon – je tedy produkován za účelem kontroly činnosti buněk než těch, které jej produkuje

2) Parakrinní regulace

Mechanismus působení spočívá v tom, že růstový faktor (regulátor) – tkáňový mediátor (regulátor místního působení) – je syntetizován jedním typem buněk, poté je transportován do extracelulárního prostoru a ovlivňuje funkce buněk v nejbližším okolí.

(často jediná možnost vzhledem k velmi krátkému poločasu rozpadu)

3) Autokrinní regulace

je možná tehdy, jestliže jsou buňky schopny jak syntetizovat tak i reagovat na určitý (růstový) regulátor.

Pozn.: autokrinní model je součástí konceptu vysvětlujícího abnormální regulaci nádorového růstu.

Předpokládá, že nádorově změněné buňky produkují stimulační růstové faktory v nadměrném množství, na které samy odpovídají. Tak se autostimulují ve smyslu aktivace proliferace.

Apoptóza: programovaná buněčná smrt, nevede k zánětu

Nekróza: neprogramovaná buněčná smrt, je příčinou zánětu
(odlišný průběh biochemických reakcí, rozdílná morfologie)

Proliferace:

je ekvivalentem buněčného dělení

(tzn. zvýšení počtu kvalitativně totožných buněk)

Diferenciace:

„rozrůžňování buněk“ (vznik kvalitativně odlišných buněk)

Růst

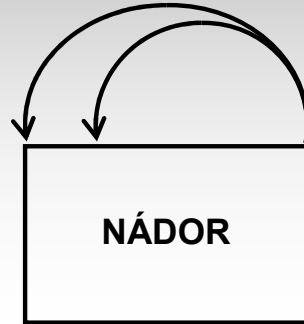
zvětšení „objemu“ buňky, buněčné populace (tkáň nebo organismu).

Je důsledkem:

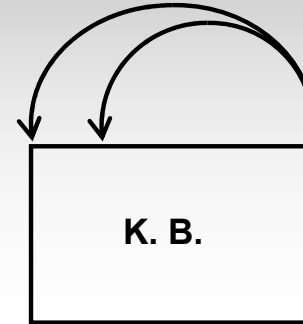
- a) zvětšení velikosti buněk při zachování konstantní velikosti populace
- b) zvětšení počtu buněk (proliferace) bez změn v objemu buněk
- c) zvýšení počtu buněk i jejich objemu
- d) odumírání apoptózou nebo nekrotózou

TYPY PROLIFERUJÍCÍ

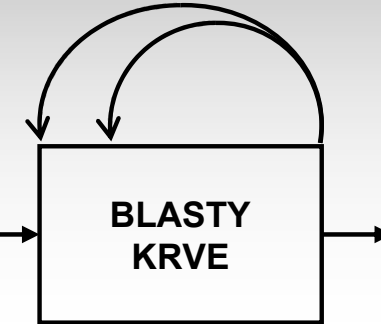
expandující,
neopouštějí
populaci,
množí se



populace coby
zdroj buněk pro
jiné populace
c. konstantní



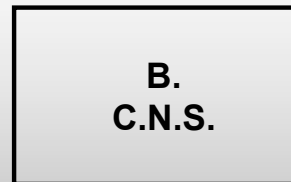
tranzitní populace
ve které se buňky
pomnoží
c. konstantní



TYPY BUNĚČNÝCH POPULACÍ

podle Gilberta a
Lajthy (1965)

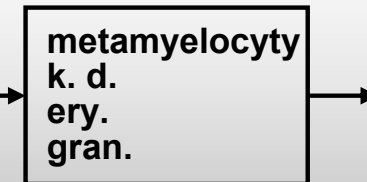
TYPY NEPROLIFERUJÍCÍ



stacionární
c. konstantní



stále ubývá



typ průchozí
(tranzitní)
c. konstantní

Tabulka 1

Dělení buněčných populací podle intenzity obnovy u dospělé myši

1. Statické populace bez známek obnovy během života:

neurony všech typů
srdeční svalové buňky
odontoblasty
Sertoliho buňky

2. Velmi pomalu se obnovující buněčné populace:

Během života se obnoví jen část populace:
hladké svalové buňky
gliové buňky
osteocyty
buňky ledvinných tubulů
buňky dřene nadledvinek
hlavní buňky žaludeční sliznice
intersticiální buňky Leydigovy
buňky hnědé tukové tkáně

3. Rychle se obnovující buněčné populace:

A. Ne příliš rychle se obnovující populace. Populace, která se během života zcela obnoví, ale za dobu delší než 30 dní:

hepatocyty a litorální buňky
epitelová výstelka dýchacího traktu
buňky slinných žláz
buňky pankreatu
buňky v kůře nadledvinek
parietální buňky žaludeční sliznice
pojivové buňky v kůži

B. Velmi rychle se obnovující buněčné populace. Všechny se obnoví za dobu kratší než 30 dní:

střevní epitel
krvetočné buňky, prekursor krevních buněk
epidermis
kornea
epitelová výstelka ústní dutiny a esofagu
povrchový epitel žaludeční sliznice
semíniferní epitelová tkáň

C. Buňky nádorové

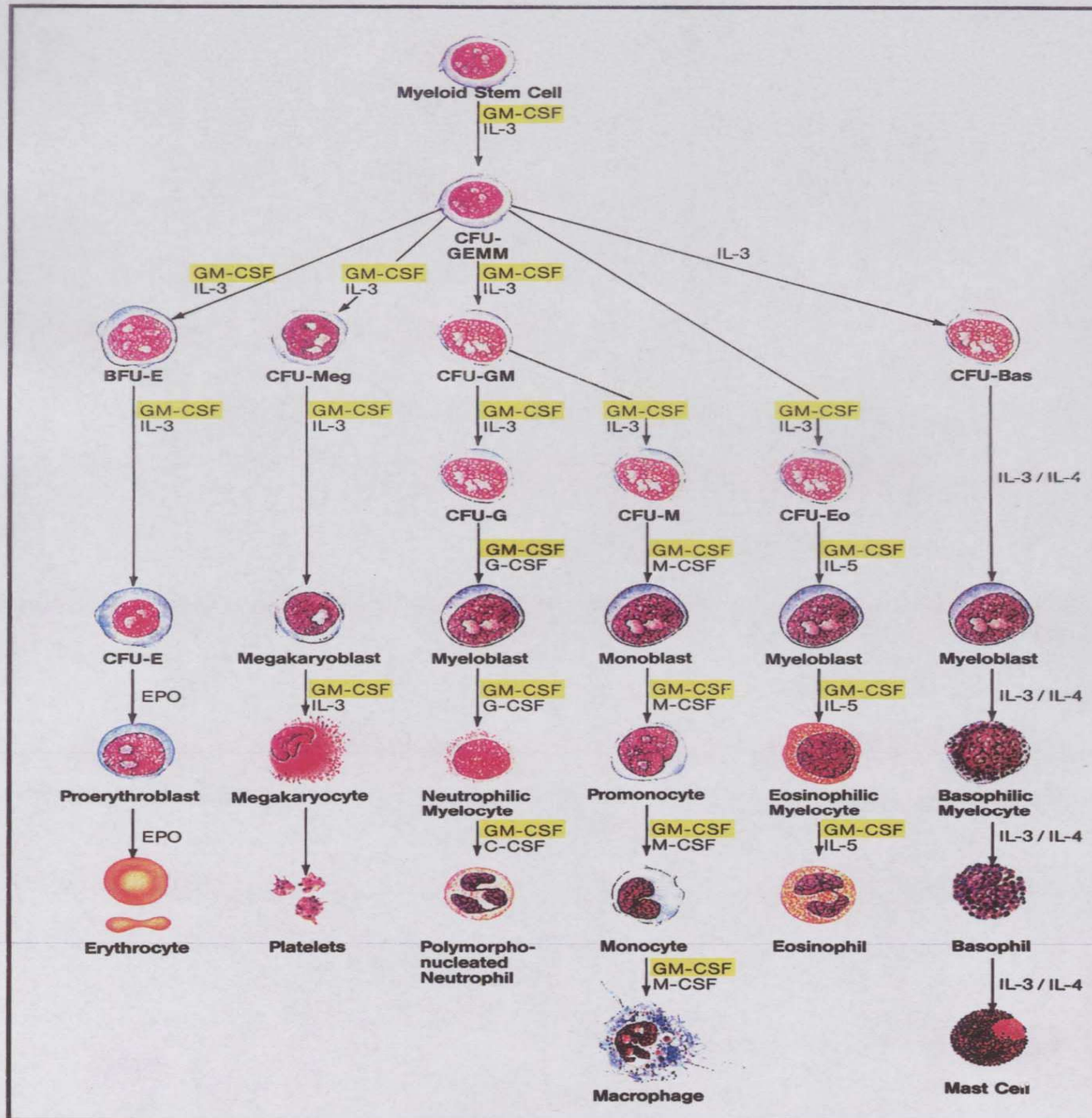
MODELY:

Buňky tzv. intenzívně proliferujících populací
(zejména b. krvinek a b. střevních epitelů).

a

buňky nádorové

The early acting growth factor which maximises host defense

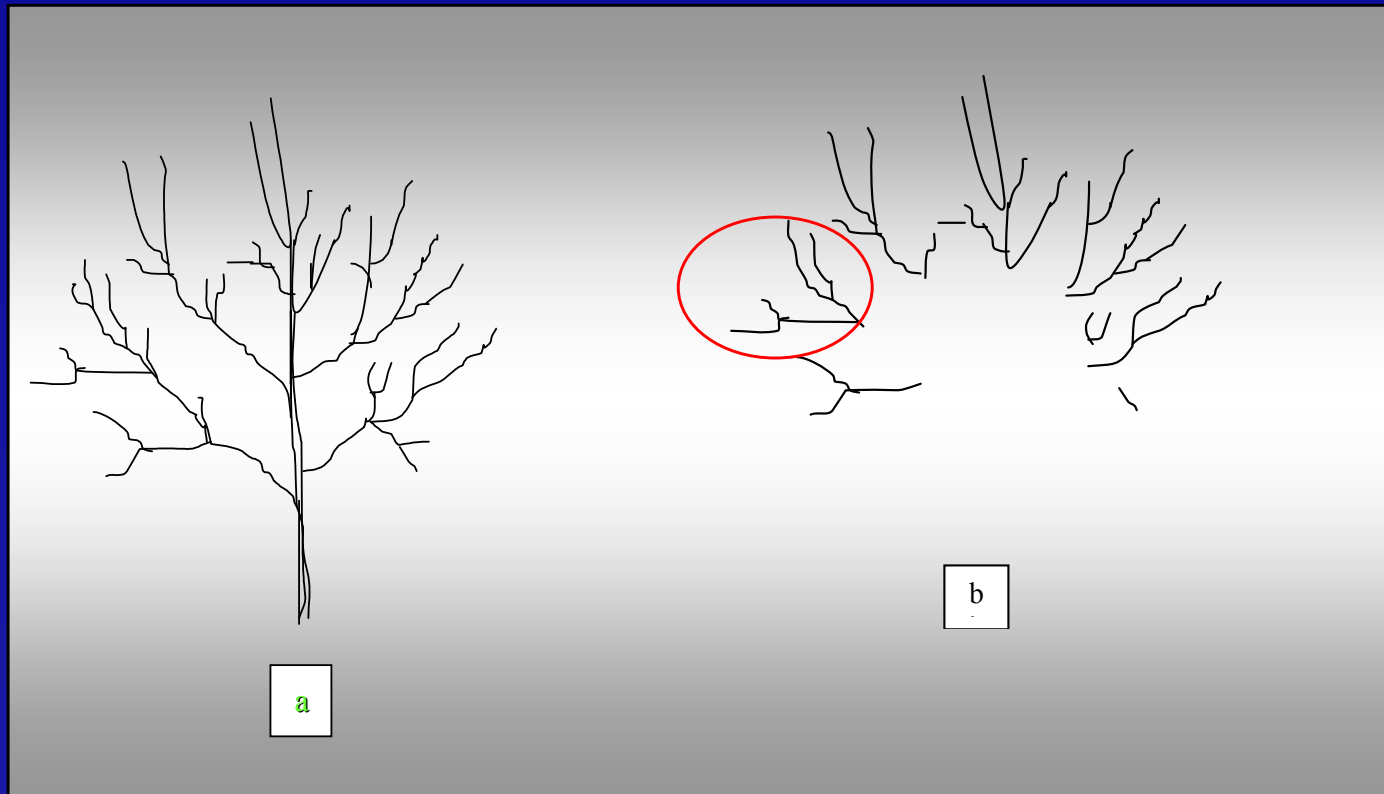


Polyklonální charakter kostních buněk

Přirovnání kmenové buňky ke stromu:

a – kmenová buňka v embryonální době

b – kmenová buňka v dospělosti



Seznam používaných zkratk kmenových buněk:

BFU-E -	<i>burst forming unit - erythroid</i> (jednotka vytvářející explozivně vznikající kolonie erytroidní řady). Velmi nezralá kmenová buňka erytroidní řady.
CFU-BL -	<i>colony forming cell - B - lymphocyte</i> (buňka vytvářející kolonie lymfocytů B).
CFU-C - (GM-CFC)	<i>colony forming unit - culture</i> (jednotky vytvářející kolonie v kultuře). Kmenová buňka bílé řady, v poslední době stále častěji používaná zkratka GM-CFC – <i>granulocyty macrophage-colony forming cell</i> (buňka vytvářející kolonie pro granulocyty a makrofágy).
CFU-E -	<i>colony forming unit - erythroid</i> (jednotka vytvářející kolonie erytroidní řady.) . Kmenová buňka erytroidní řady
CFU-Meg-	<i>colony forming unit - megakaryocyte</i> (jednotka vytvářející kolonie megakaryocytů). Kmenová buňka erytroidní řady.
CFU-S - (CFU - GEMM)	<i>colony forming unit - spleen</i> (jednotka vytvářející kolonie ve slezině). Nejběžnější používaná zkratka pro hemopoetickou pluripotentní kmenovou buňku.
DCPC –	<i>diffusion chamber progenitor cell</i> (kmenová progenitorová buňka proliferaující v difúzních komůrkách.)

T.M.Dexter and M.Moore

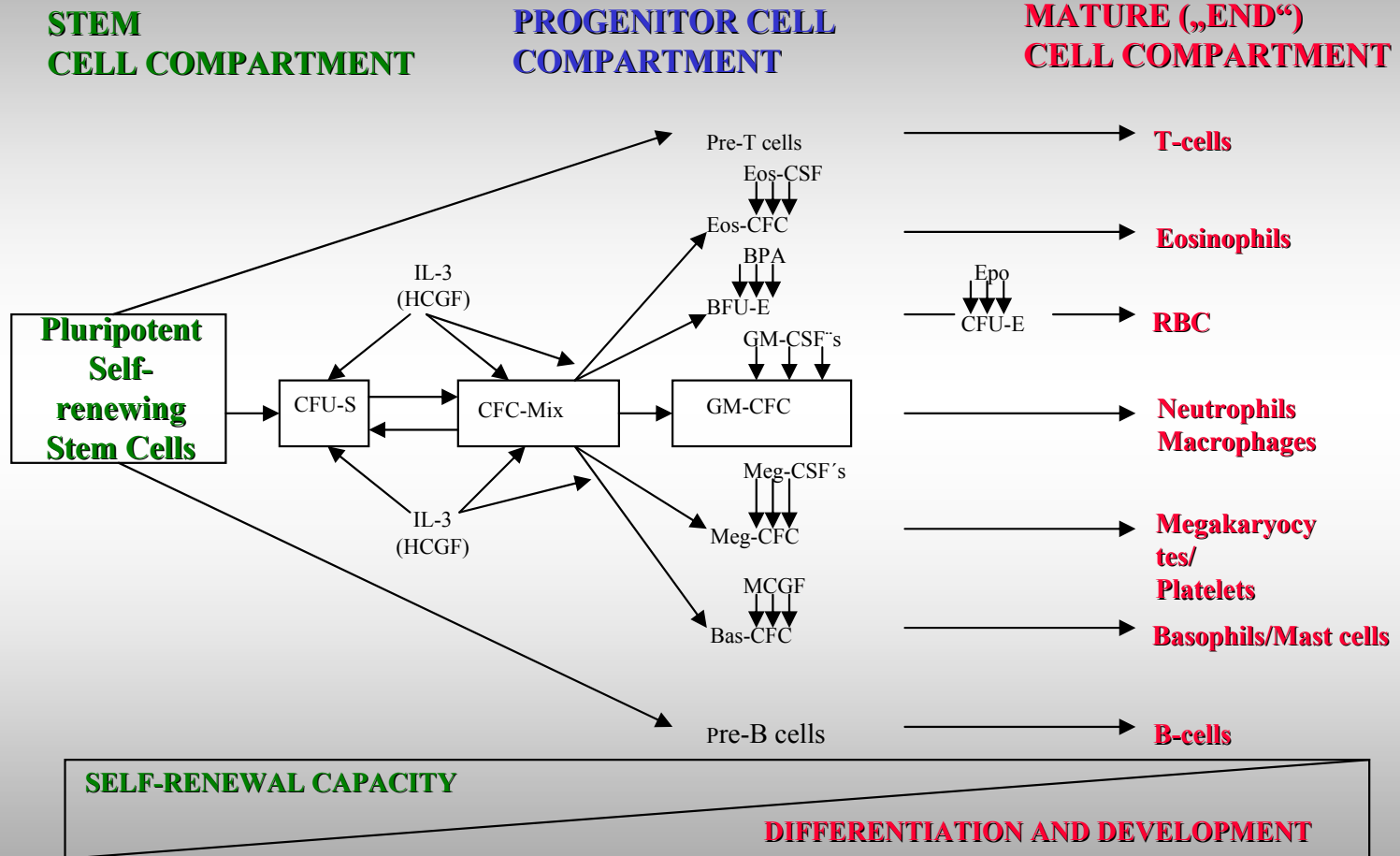


Fig. 1. The structure of the hemopoietic system

Kompartmenty

funkčně nebo prostorově oddělené soubory prvků (složek).

Důsledek kompartmentace: (existence jednotlivých kompartmentů) prvky (např. látky nebo buňky) jsou nerovnoměrně rozděleny.

Příklady:

všechny membránami ohraničené struktury mají (z hlediska rozdělení látek) „své vnitřní prostředí“ a selektivně akumulují nebo zadržují určité látky proti koncentračnímu spádu.

Už tímto prostým faktem jsou některé reakce umožněny, jiným může být zabráněno.

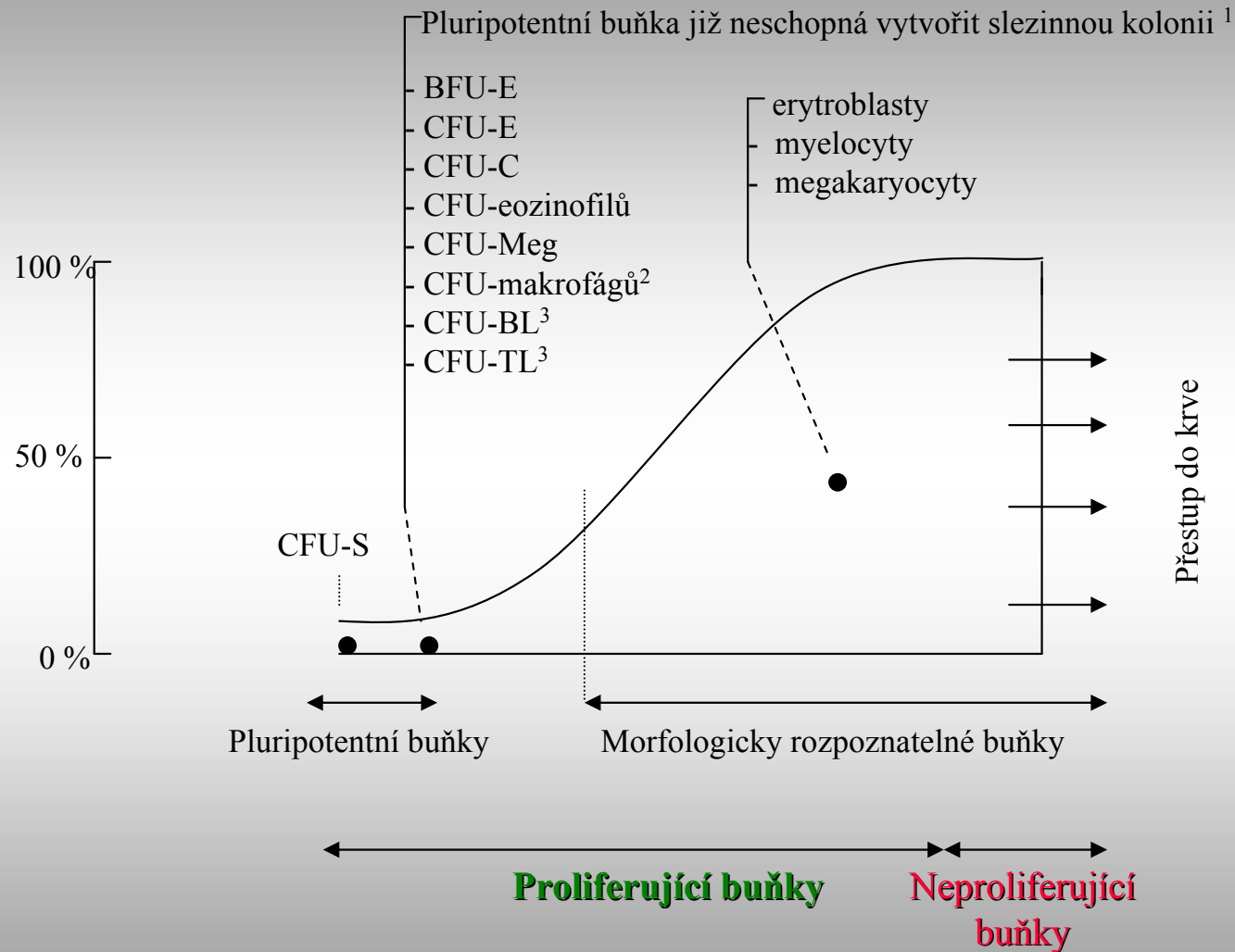
Tato **protientropická distribuce molekul** v buňce směřující proti neuspořádanosti má velký význam pro buněčný metabolismus a regulace.

Umožňuje ji právě

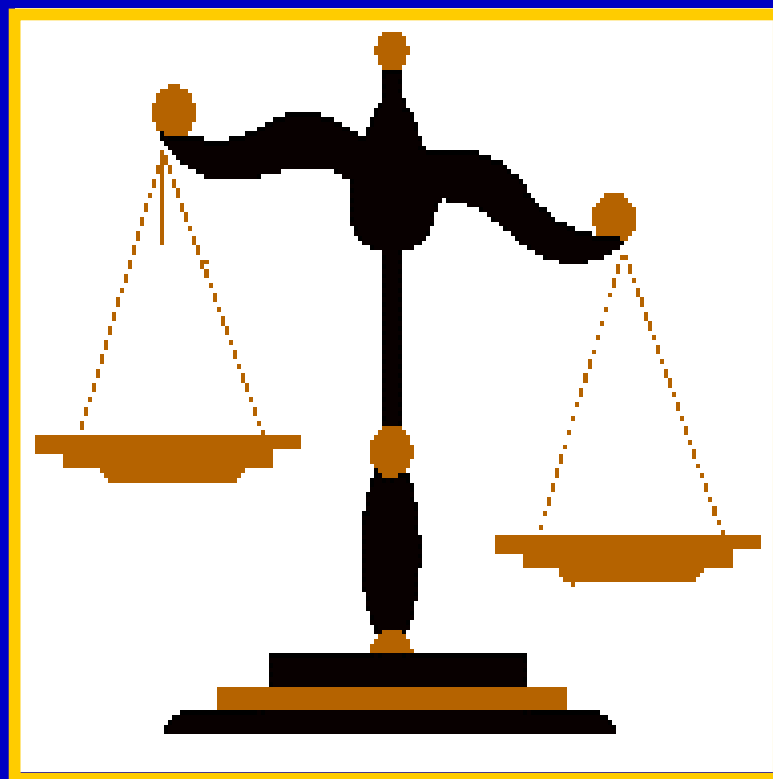
existence buněčných membrán – jeden ze základů biologických systémů

Bude rozvedeno později

Hematopoetické buňky kostní dřene

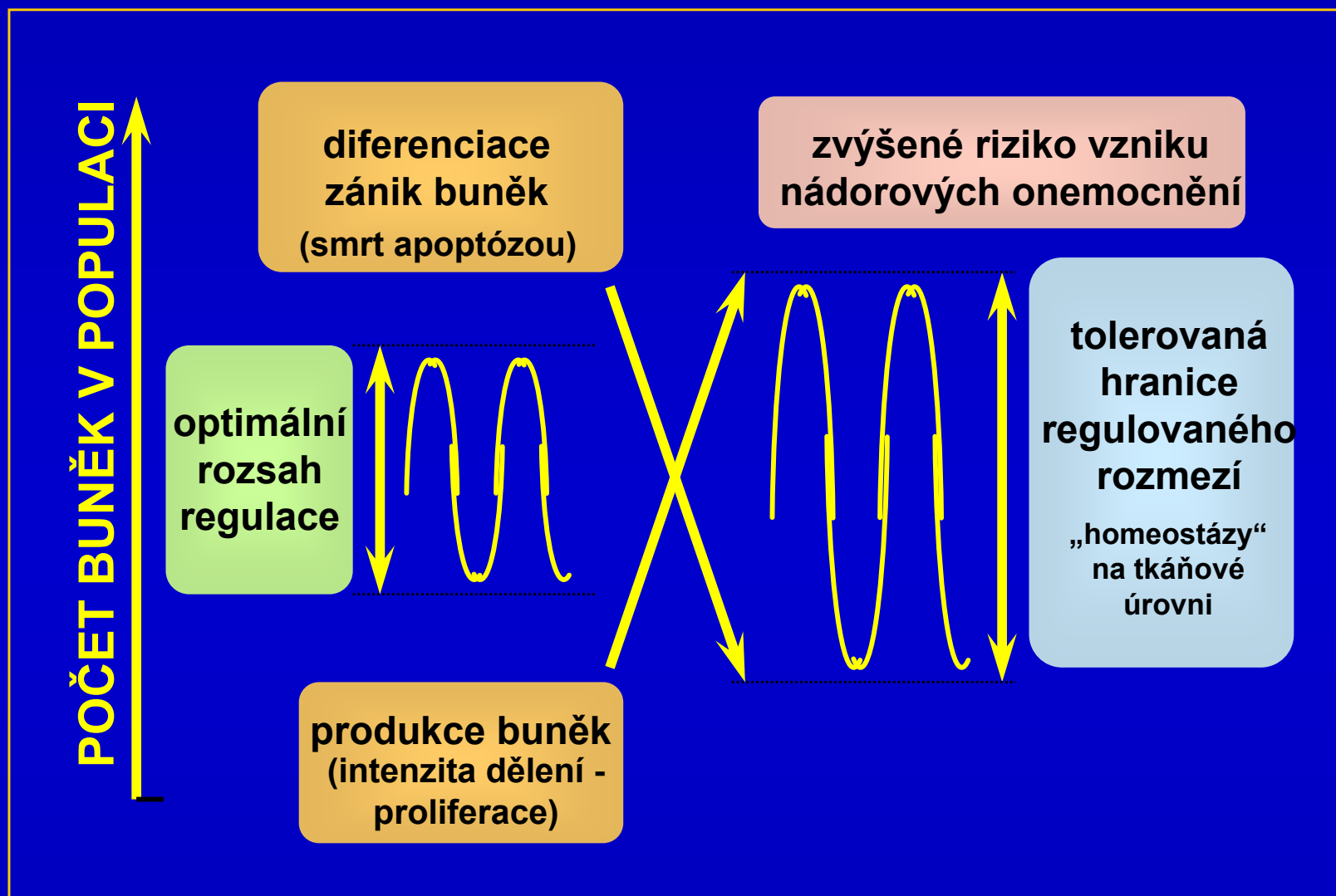


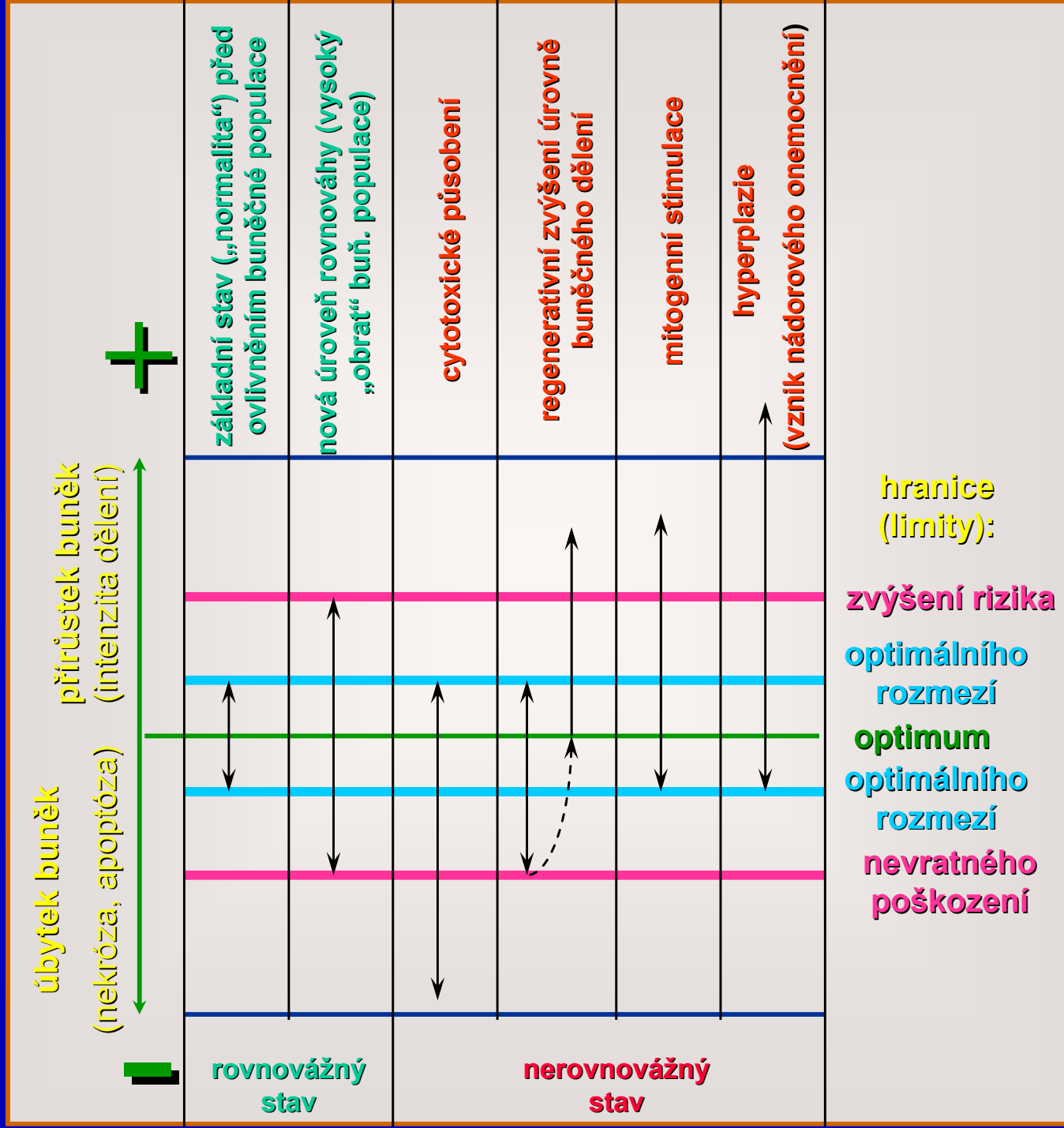
Obr. 8. Schéma kvantitativního zastoupení různých prekurzorů krevních buněk v krvetvorné tkáni. ¹Podle Gregorové a Henkelmana (1977); ²podle MacVittieho a Porvaznika (1978); ³nejsou odvozeny od CFU-S.

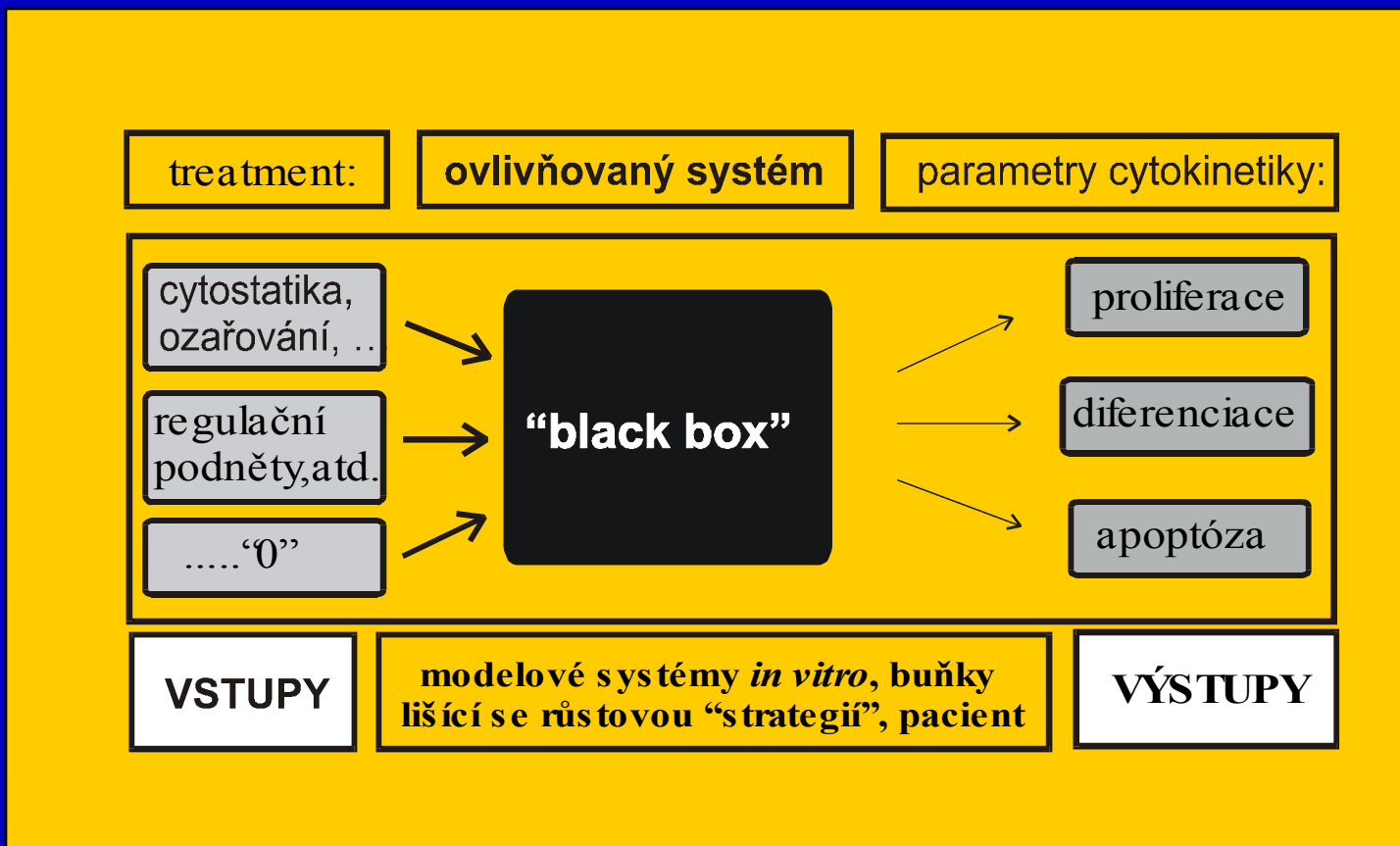


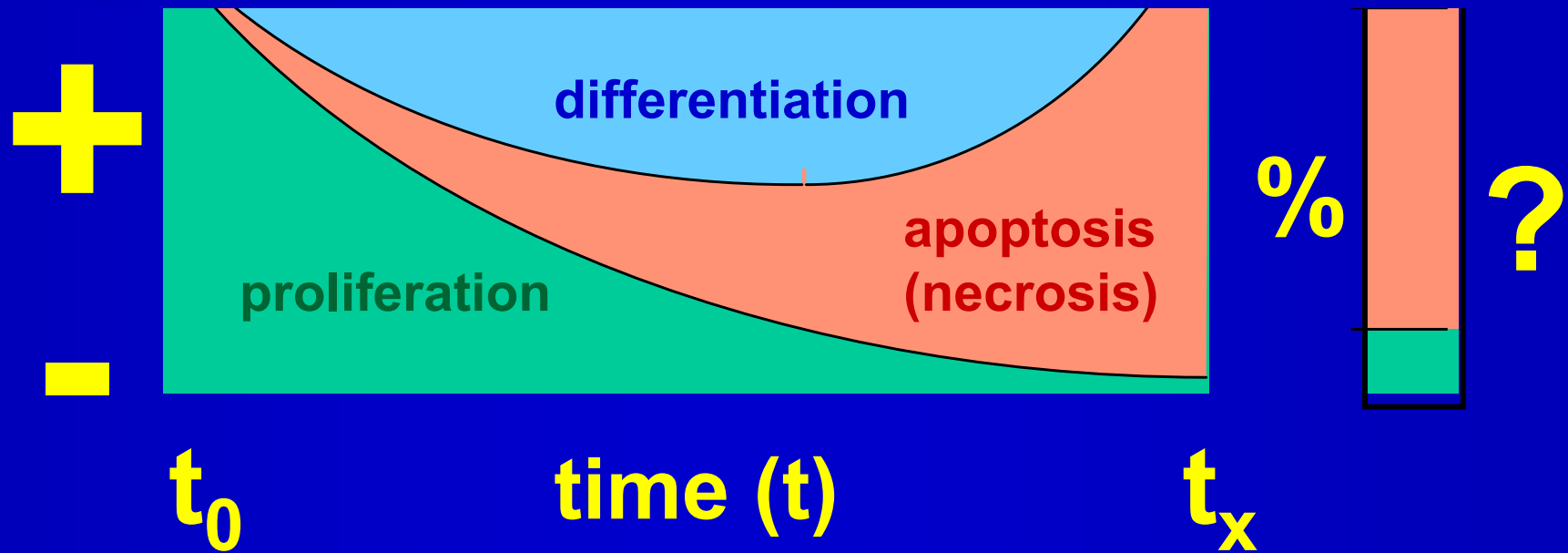
Laboratoř
cytokinety

Biofyzikální ústav AVČR, BRNO



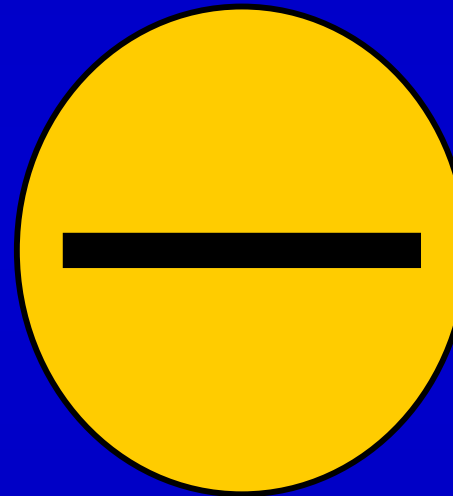
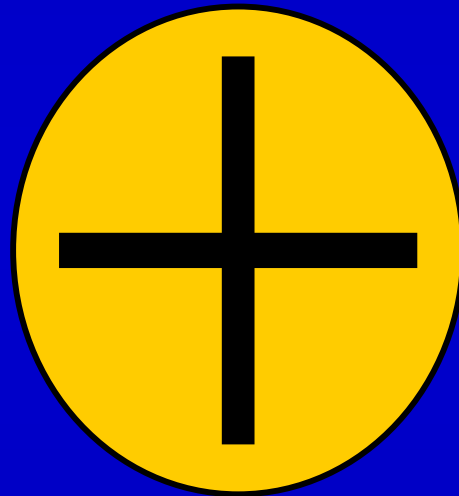






Rovnováha (homeostáza)

výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



FAKTORY SPECIFICKÉ

-



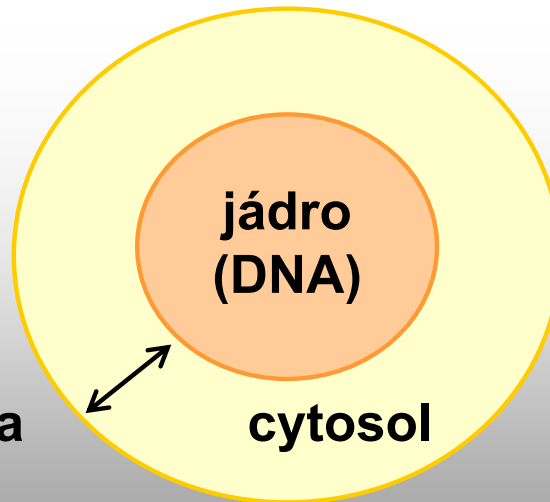
růst



+

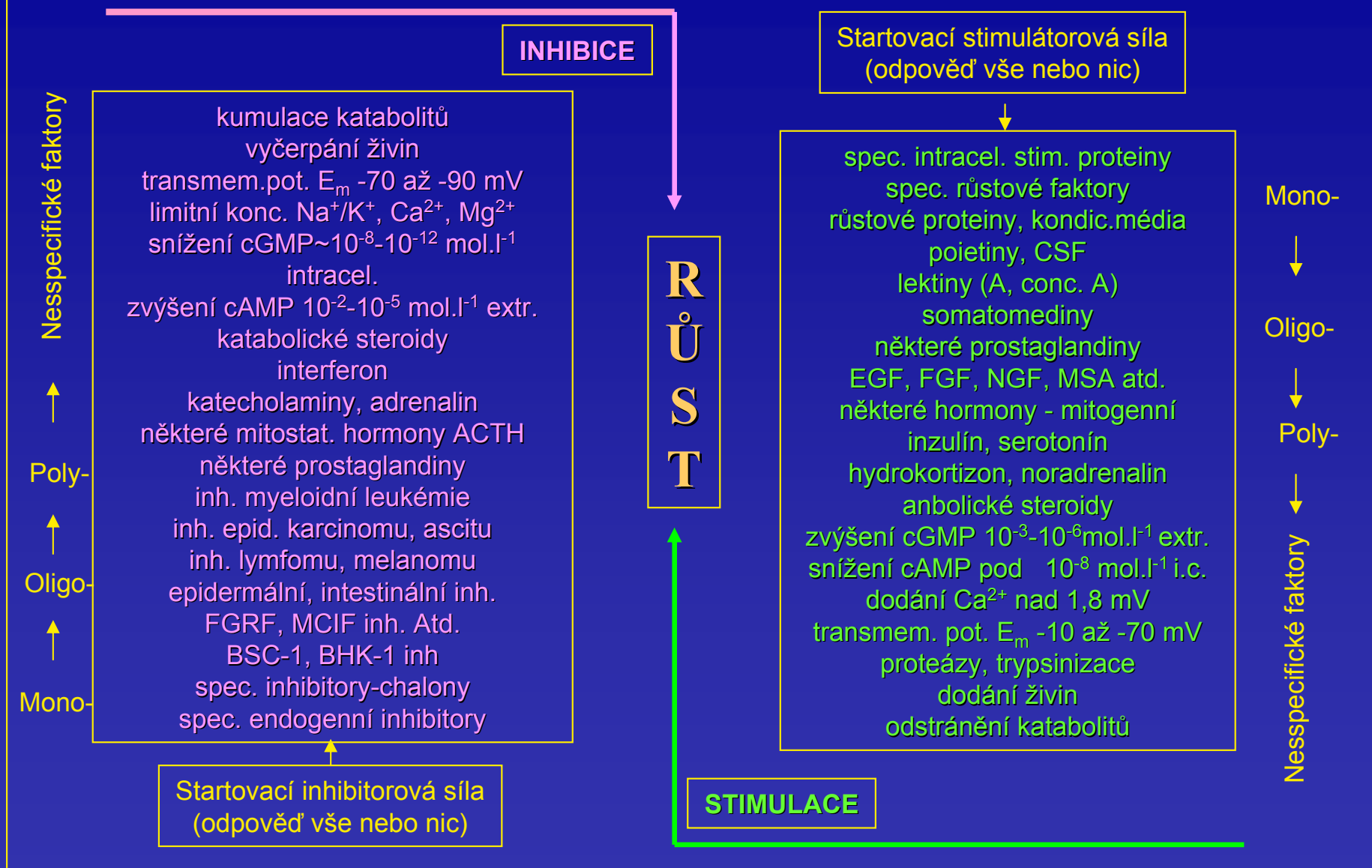
FAKTORY NESPECIFICKÉ

membrána

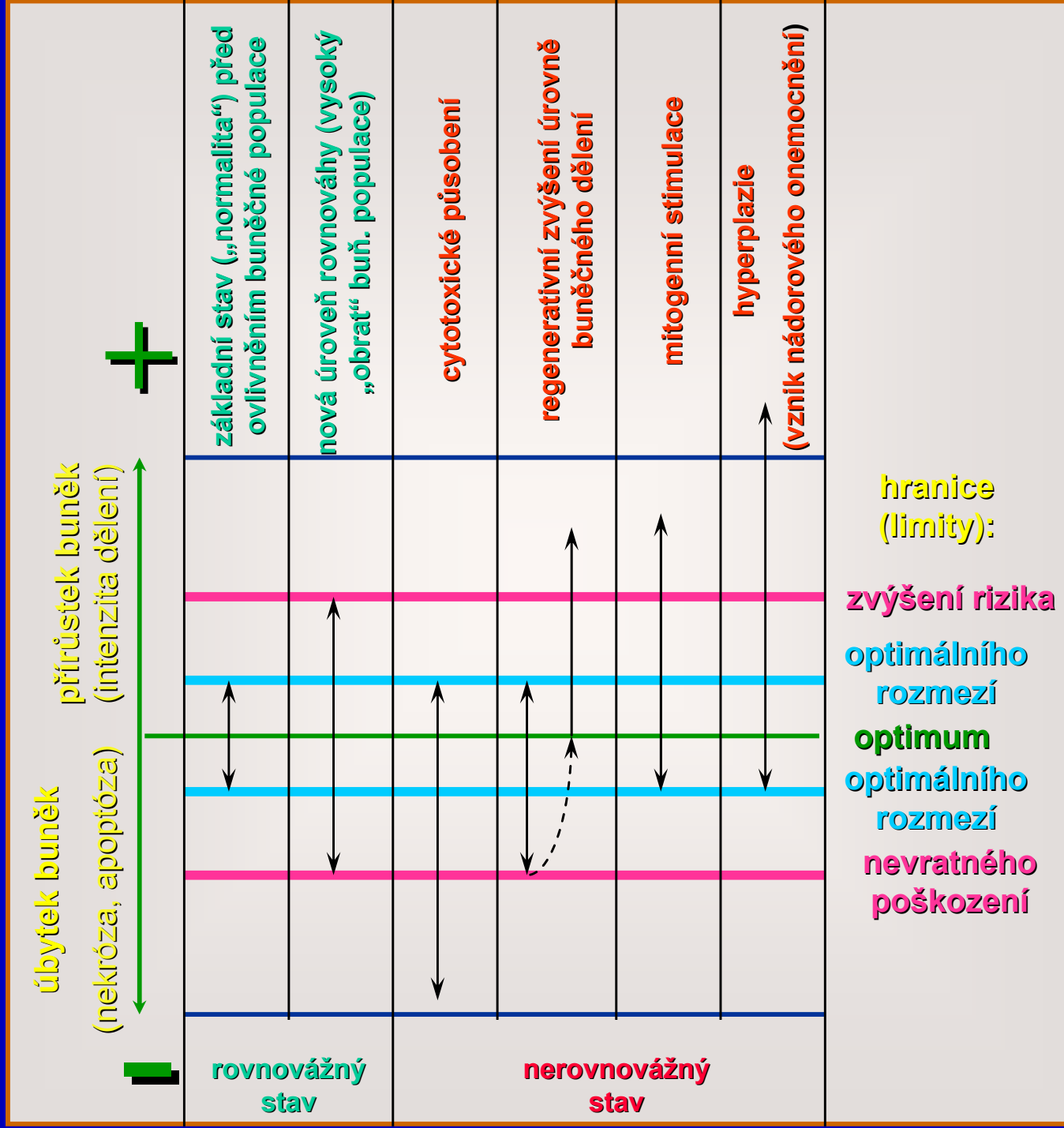


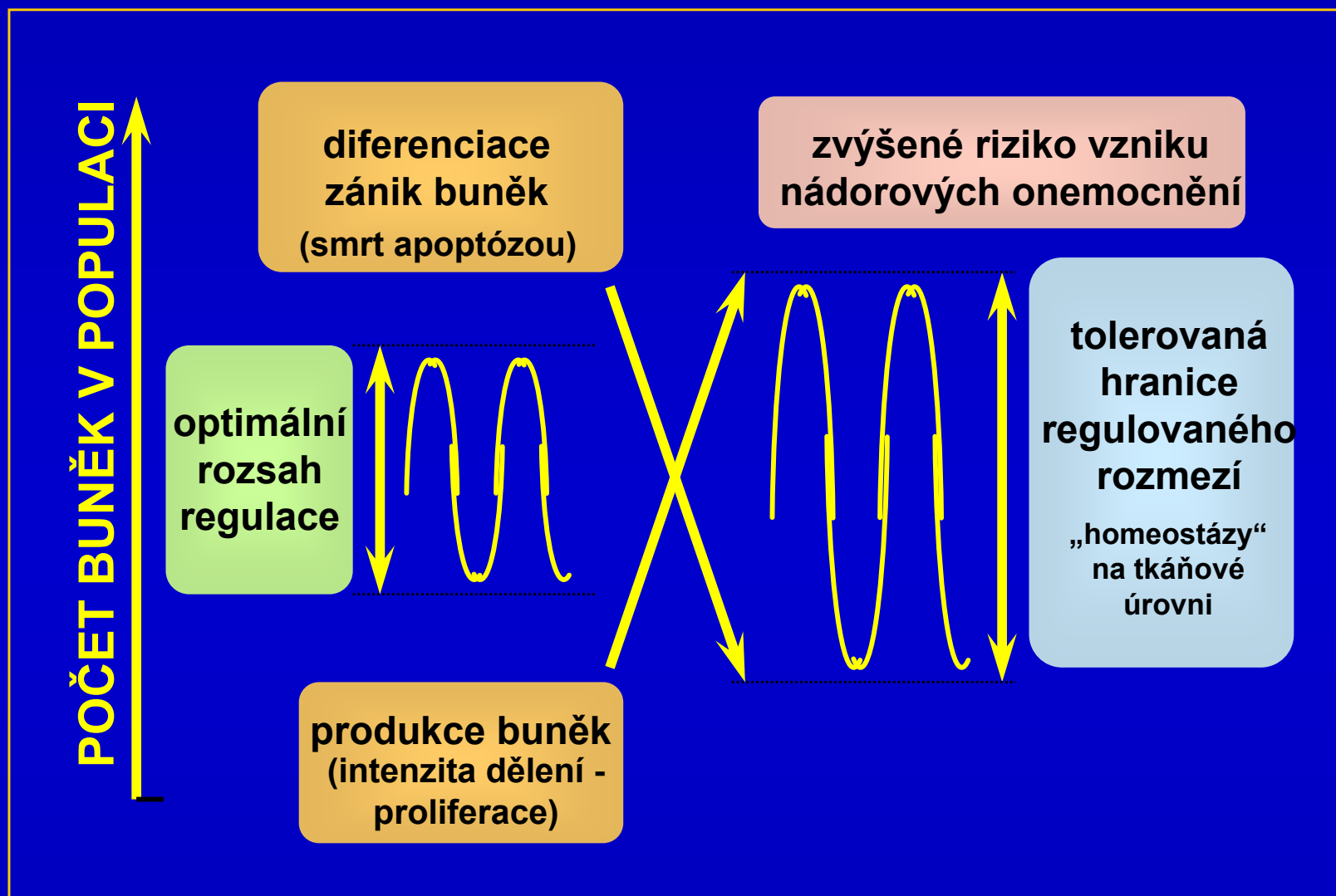
cytosol

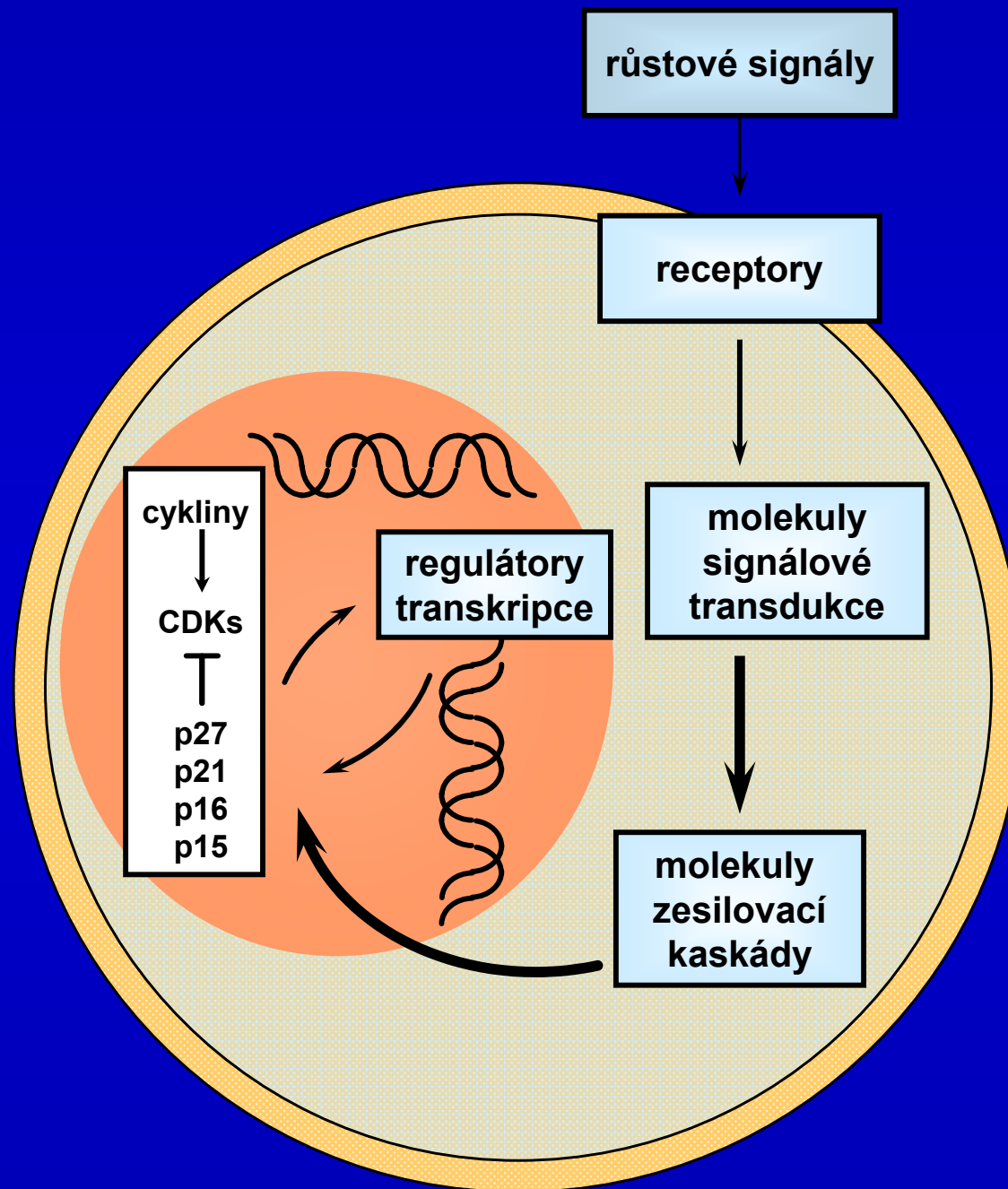
REGULACE „NORMÁLNÍHO“ RŮSTU

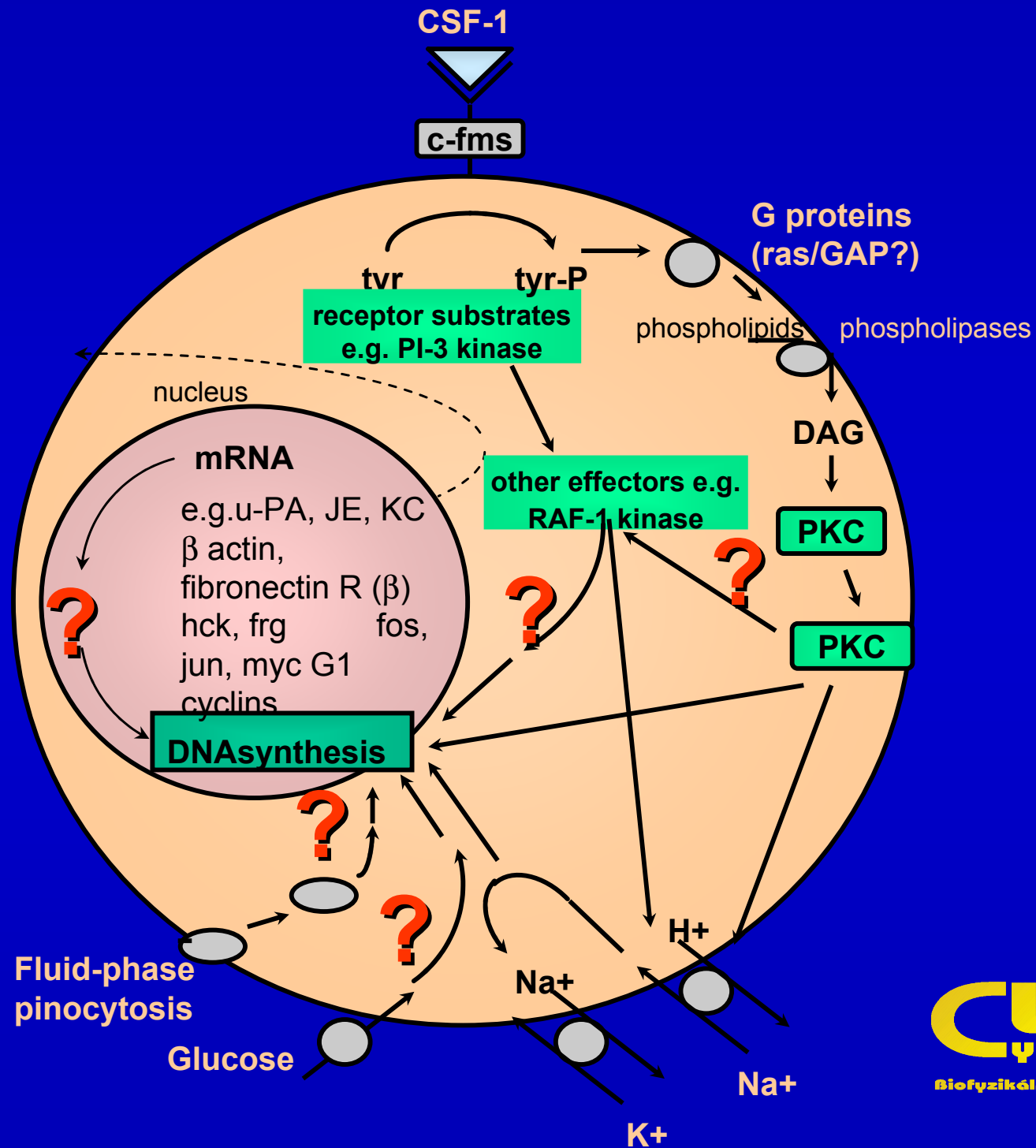


1A Schematické znázornění stimulace a inhibice růstu specifickými a nesespecifickými faktory. Převaha pozitivního nebo negativního signálu rozhoduje o výsledné stimulaci nebo inhibici závisí na metabolické a růstové aktivitě buněk, typu buněk a dalších podmínkách - viz text. Specifické růstové účinky vnějšího prostředí buněk zahajují specifické růstové faktory (specifické stimulatory) a specifické endogenní inhibitory (chalony).
 CSF-kolonie stimulační faktor, EGF-epidermální růstový faktor, FGF-fibroblastový růstový faktor, NGF-nervový růstový faktor, MSA-multiplicaci stimulační aktivita, cAMP-cyklický 3'5'-guanosinmonofosfát, BSC-1, BHK-1, MCIF, FGRF-specifické inhibitory daných buněčných linií.

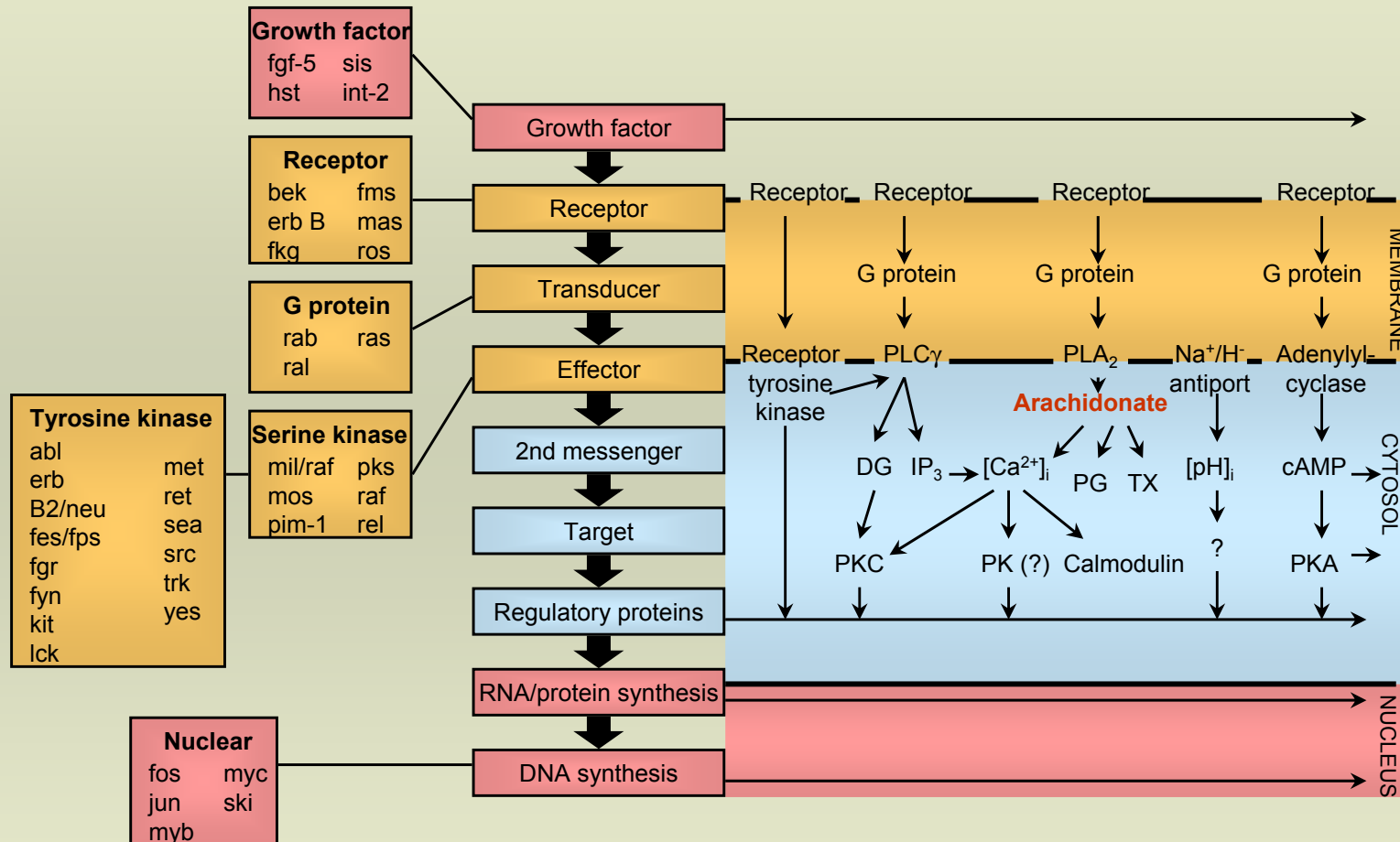








Oncogenes



According to: G.Powis: TIPS; 12: 188 -194, 1991

Epigeneticky působící faktory, které mohou modulovat rychlost dělení, diferenciaci anebo zánik buněk

Faktory, které mohou ovlivnit cytokinetiku změnami

1) **exprese anebo funkce molekul** zapojených v přenosu signálů přímo regulujících proliferaci, diferenciaci a buněčnou smrt (apoptózou),

včetně exprese protoonkogenů a nádorově-supresorových genů

2) **signálů**, které tyto funkce ovlivňují do určité míry nepřímo,

jako jsou inhibice mezibuněčných spojení, ovlivnění funkce enzymů reparujících DNA, metylace DNA apod.

Modulace cytokinetiky látkami tukové povahy

Lipidy a zejména jejich složky *vysoce nenasycené kyseliny* (PUFA), včetně jejich metabolitů *eikosanoidů*,

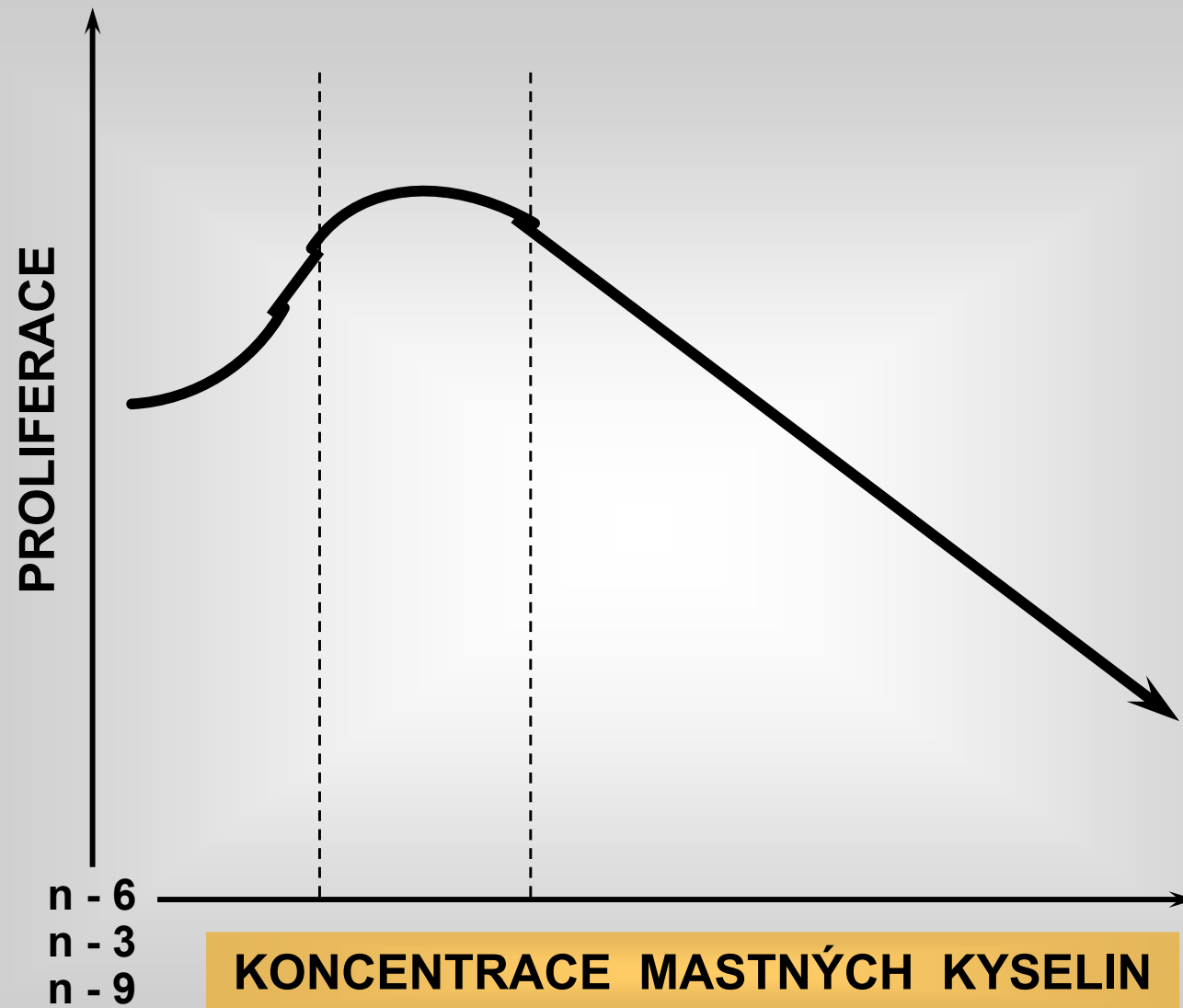
patří mezi významné epigeneticky působící faktory schopné ovlivnit jak dělení a zánik normálních,

ale i transformovaných buněčných populací, tak proces maligní transformace.

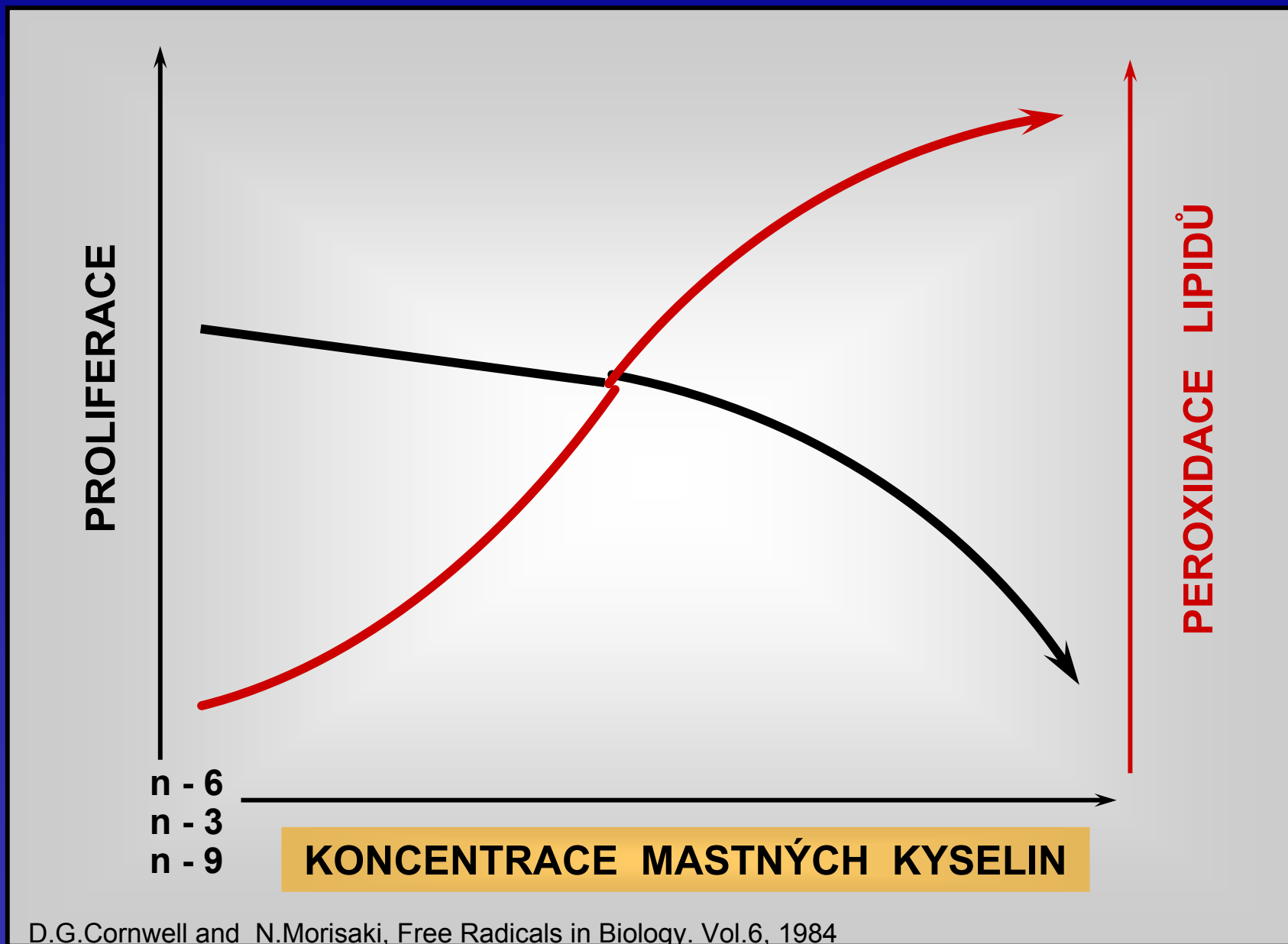
Hlavní mechanismy působení PUFAs

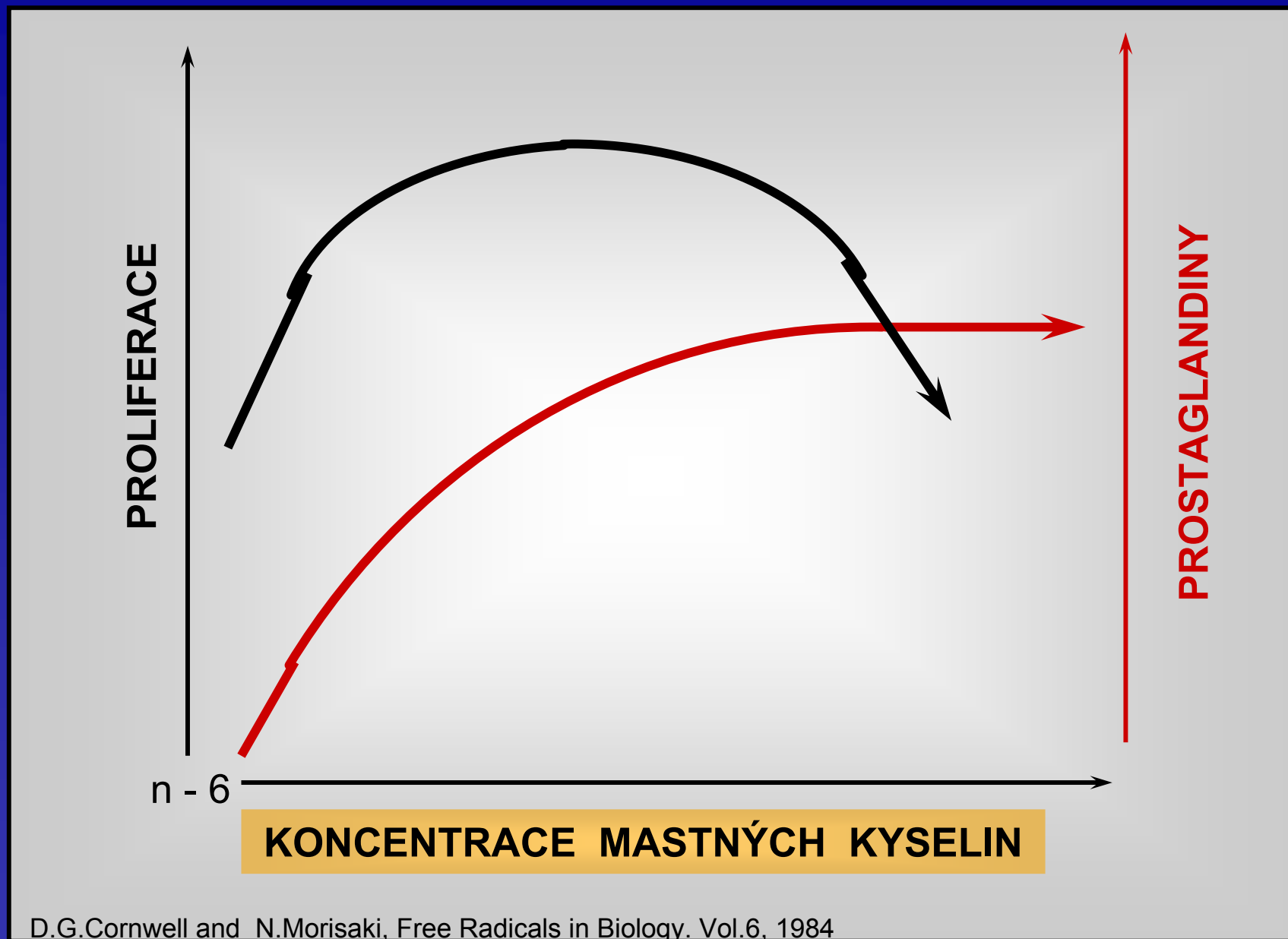
- 1) přímé ovlivnění aktivity transkripčních faktorů regulujících expresi genů významných z hlediska cytokinetiky
- 2) produkce eikosanoidů působících na přenos signálů cytokinů a imunitní systém
- 3) produkce reaktivních kyslíkových metabolitů vznikajících peroxidací lipidů.

Význam rovnováhy v přísunu prekursorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů

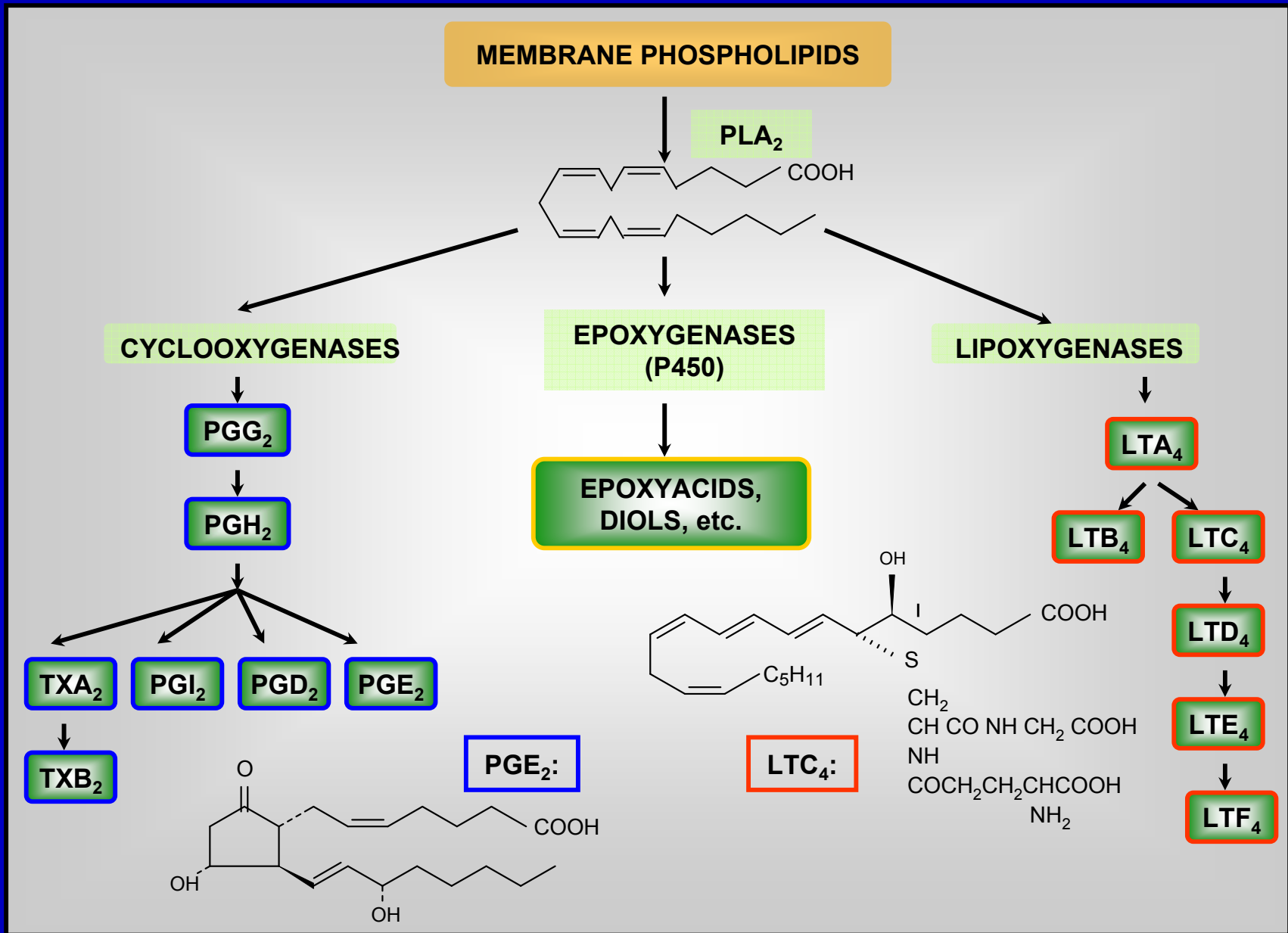


D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984

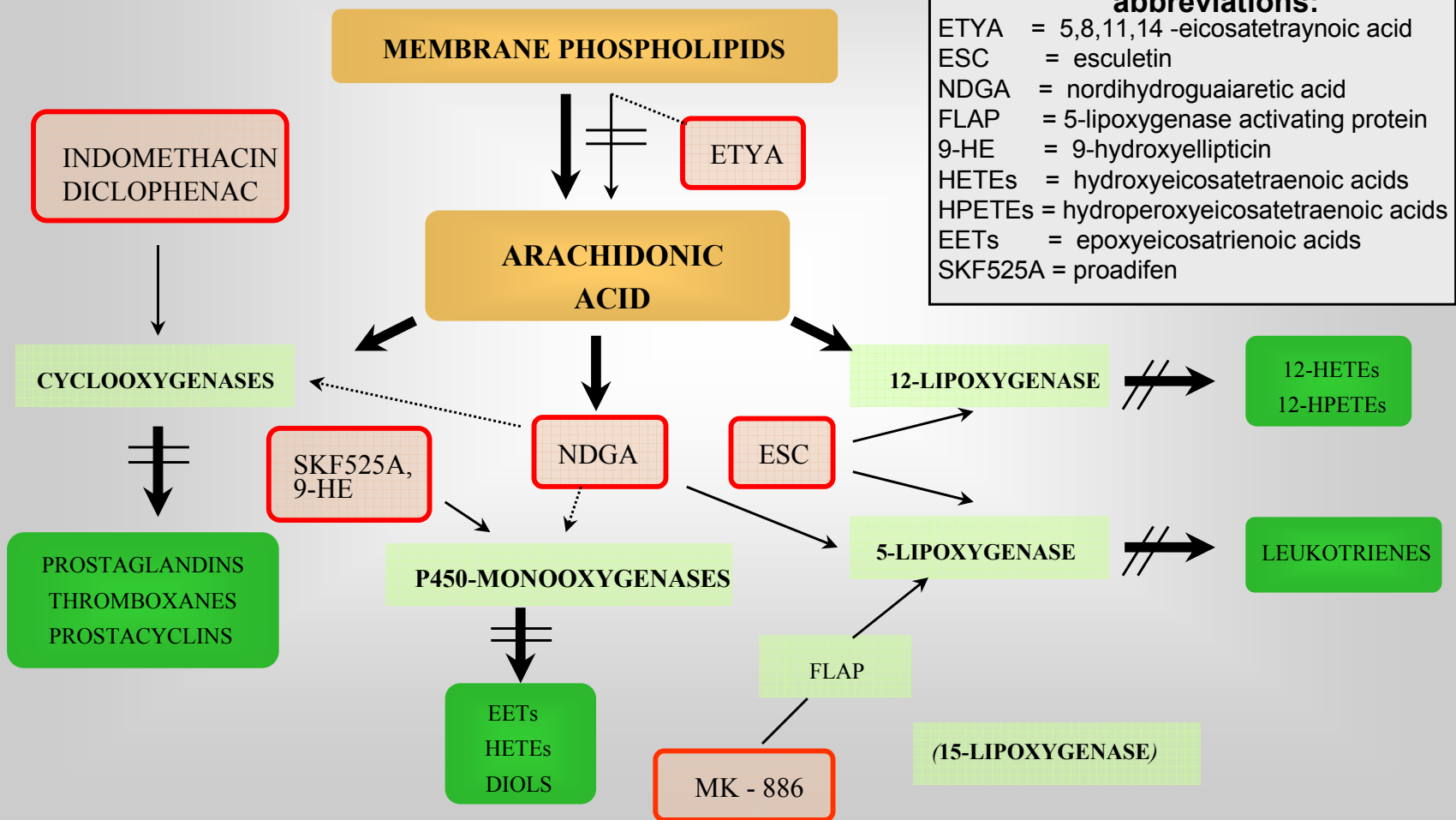




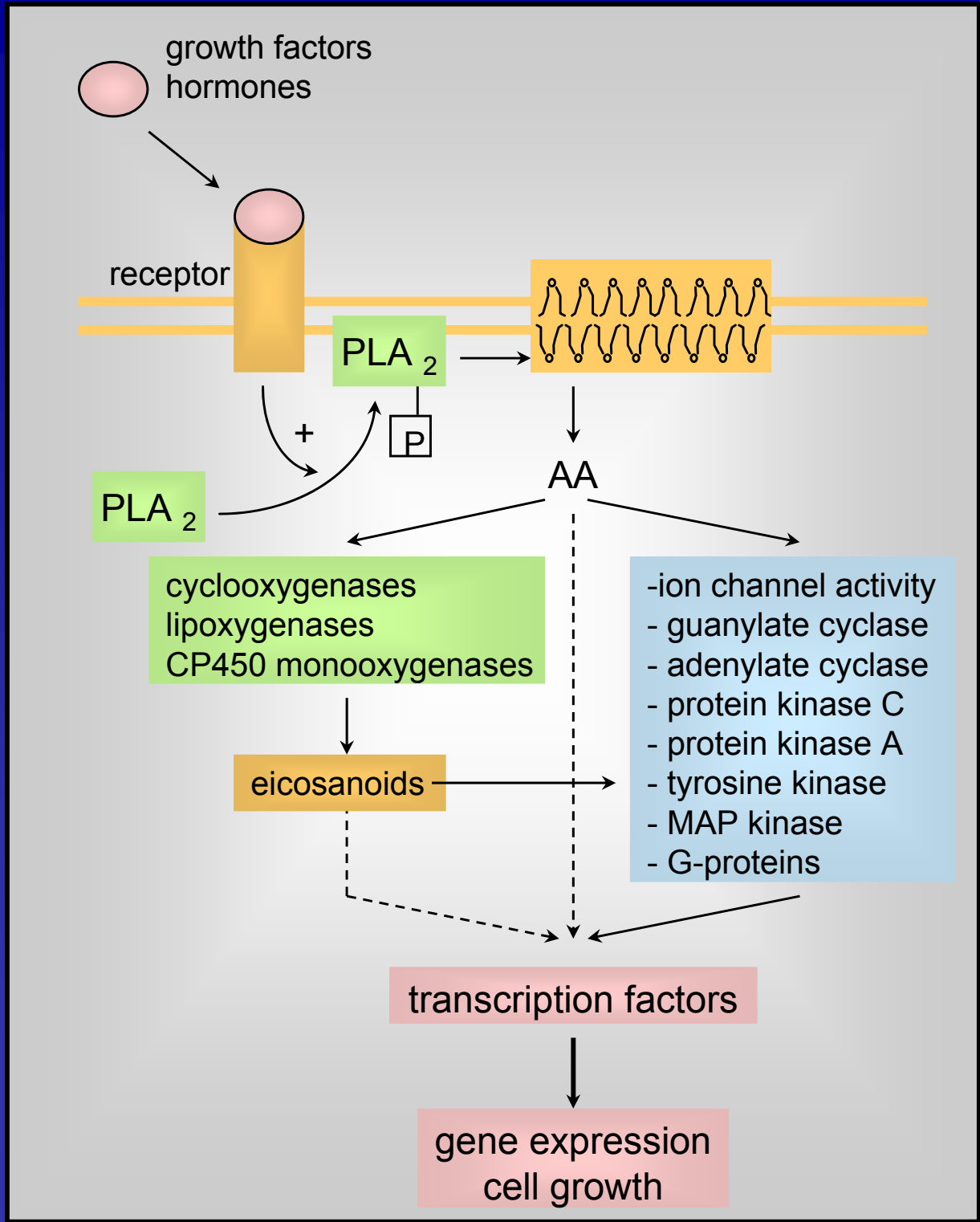
D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology, Vol.6, 1984



Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations



abbreviations:
 ETYA = 5,8,11,14 -eicosatetraynoic acid
 ESC = esculetin
 NDGA = nordihydroguaiaretic acid
 FLAP = 5-lipoxygenase activating protein
 9-HE = 9-hydroxyellipticin
 HETEs = hydroxyeicosatetraenoic acids
 HPETEs = hydroperoxyeicosatetraenoic acids
 EETs = epoxyeicosatrienoic acids
 SKF525A = proadifen



According to: A. Sellmayer et al.:
 Prostaglandins, Leukotrienes
 and Essential Fatty Acids ;
 57: 353 - 357, 1997.

Opakování – matka moudrosti

Schémata - fólie