

FYZIOLOGIE BUNĚČNÝCH SYSTÉMŮ

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

Laboratoř
ytokinetiky

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

- - Negativní a pozitivní zpětná vazba
- - Základní pojmy, parametry cytokinety (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

(starší tituly uceleně viz soubor samostatně)

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

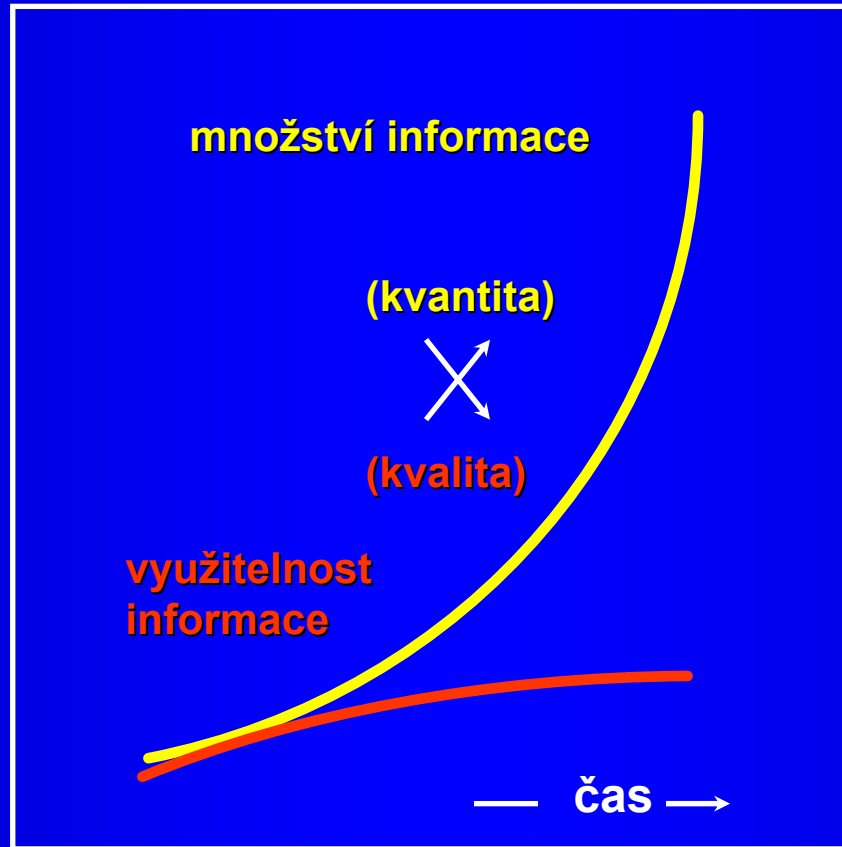
J. Neuwirt, E. Nečas: **Kmenové buňky a krevní choroby**, Avicenum Praha 1981

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



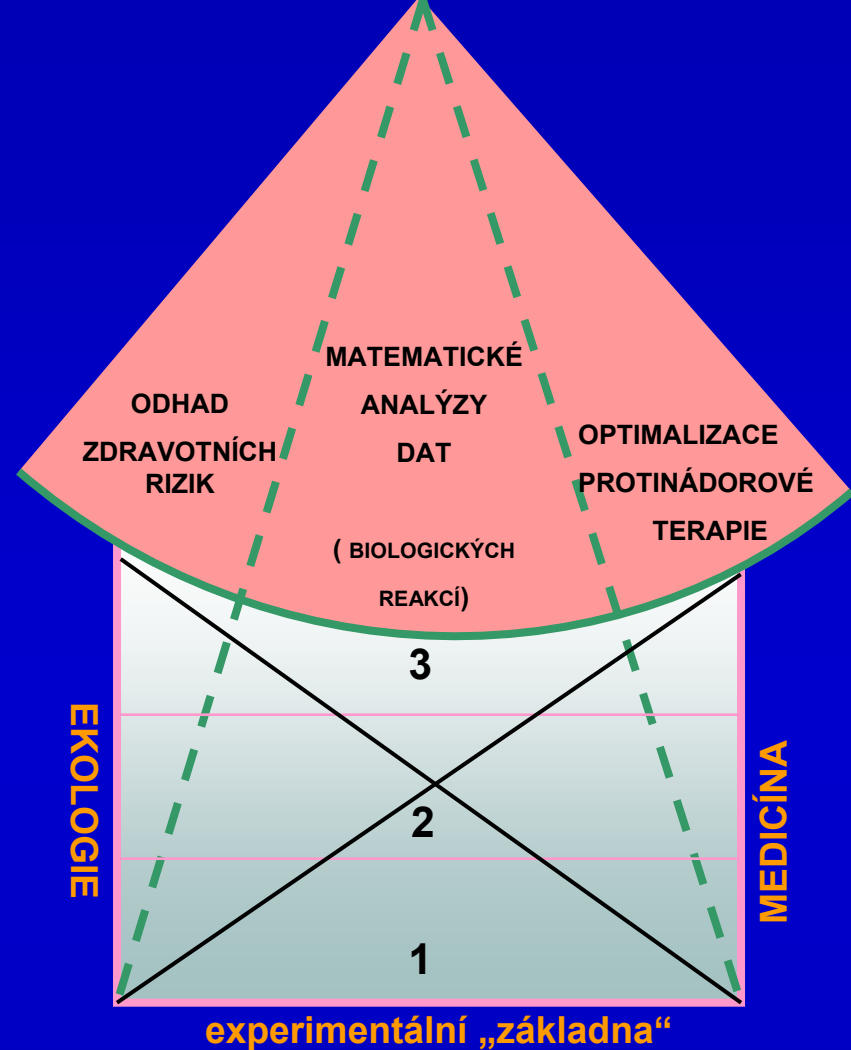
„Moudrost člověka lze měřit podle starostlivosti, s níž myslí na věci budoucí nebo na konec.“

G. Ch. Lichtenberg

TOXICOLOGIE



EKOTOXIKOLOGIE ←



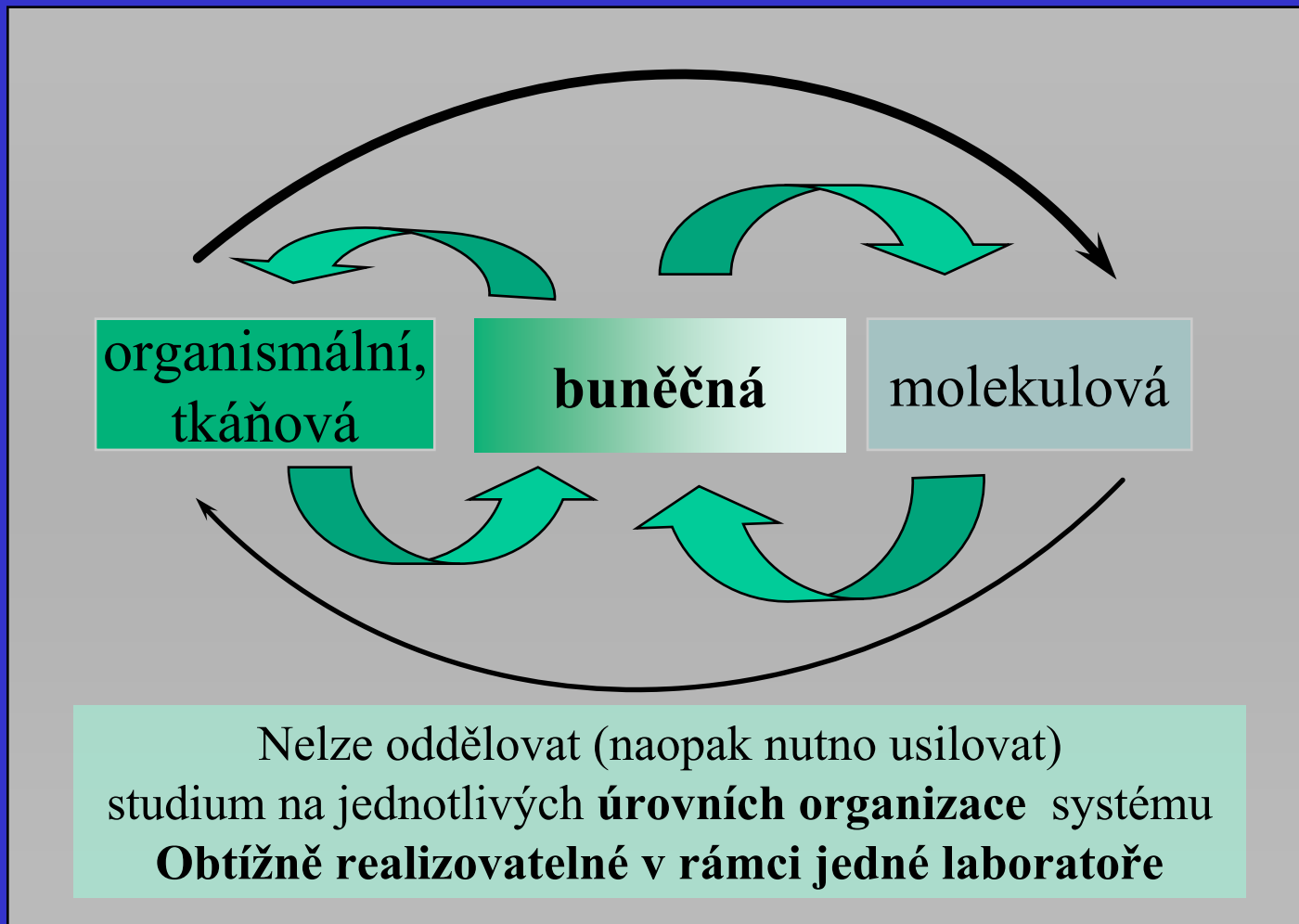
REGULACE CYTOKINETIKY
(PROLIFERACE, DIFFERENCIACE, APOPTÓZY

1 - molekulární

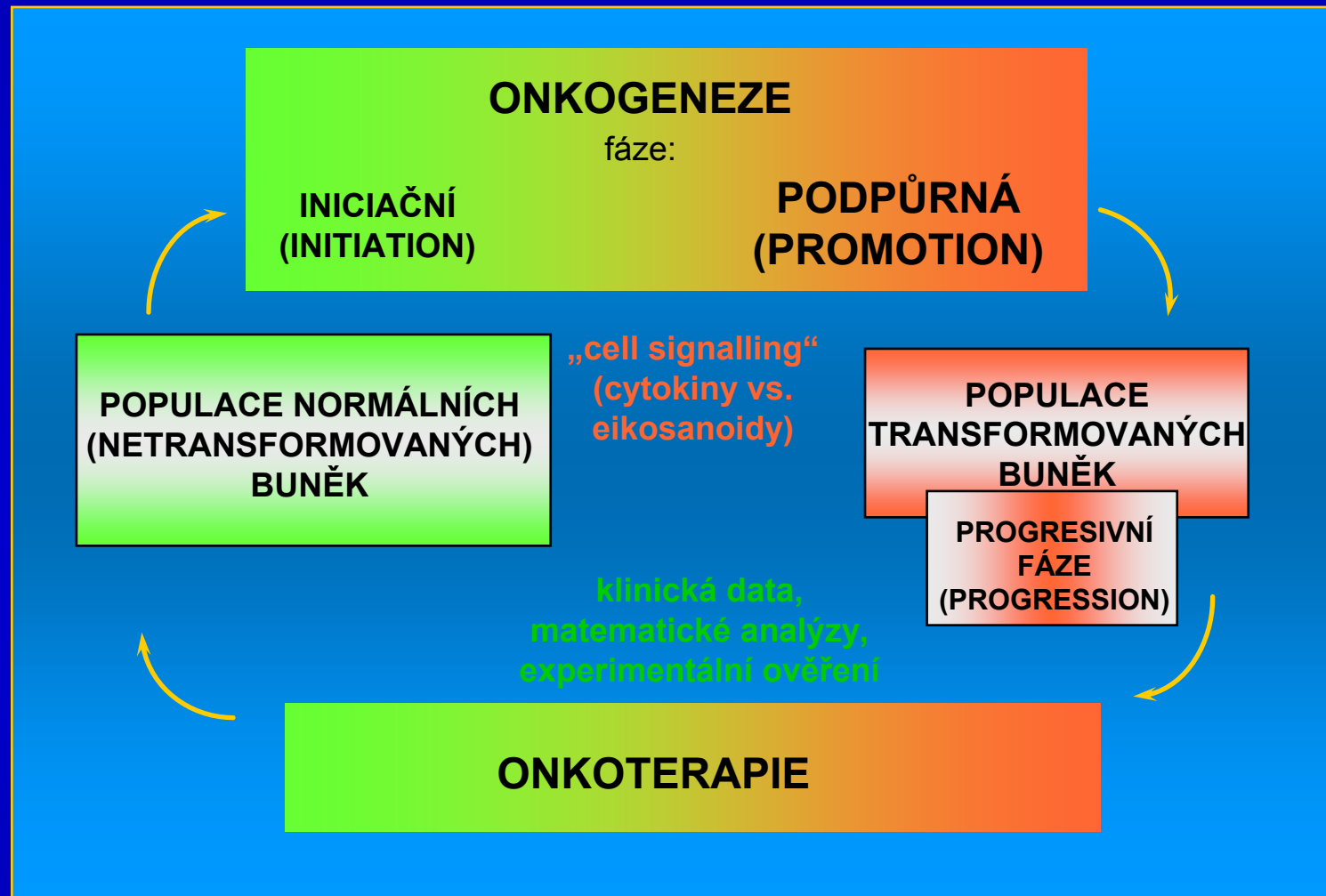
2 - buněčná

3 – systémová úroveň (organismus, populace, ekosystém)

ORGANISMUS JAKO KOMPLEXNÍ HIERARCHICKÝ SYSTÉM



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 produkují

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 f-ce 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

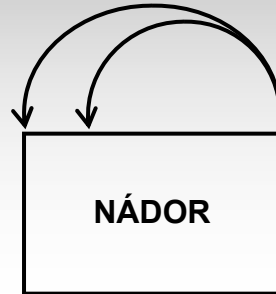
zvětšení „objemu“ buňky, buněčné populace (tkáně nebo organismu).

Je důsledkem:

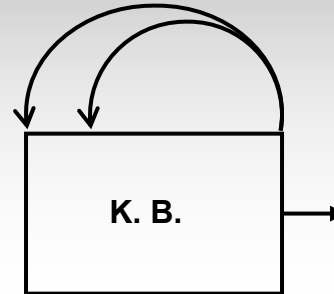
- a) zvětšení velikosti buněk při zachování konstantní velikosti populace
- b) zvětšení počtu buněk (proliferace) bez změn v objemu buněk
- c) zvýšení počtu buněk i jejich objemu
- d) odumírání apoptózou nebo nekrózou

TYPY PROLIFERUJÍCÍ

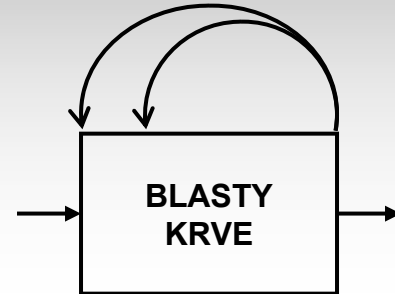
expandující,
neopouštějí
populaci,
množí se



populace coby
zdroj buněk pro
jiné populace
c. konstantní



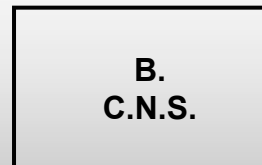
tranzitní populace
ve které se buňky
pomnoží
c. konstantní



TYPY BUNĚČNÝCH POPULACÍ

podle Gilberta a
Lajthy (1965)

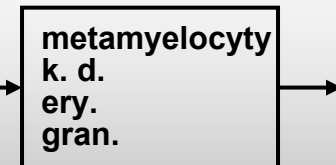
TYPY NEPROLIFERUJÍCÍ



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, prekursory krevních buněk
epidermis
kornea
epitelová výstelka ústní dutiny a esofagu
povrchový epitel žaludeční sliznice
semíniferní epitelová tkáň

C. Buňky nádorové

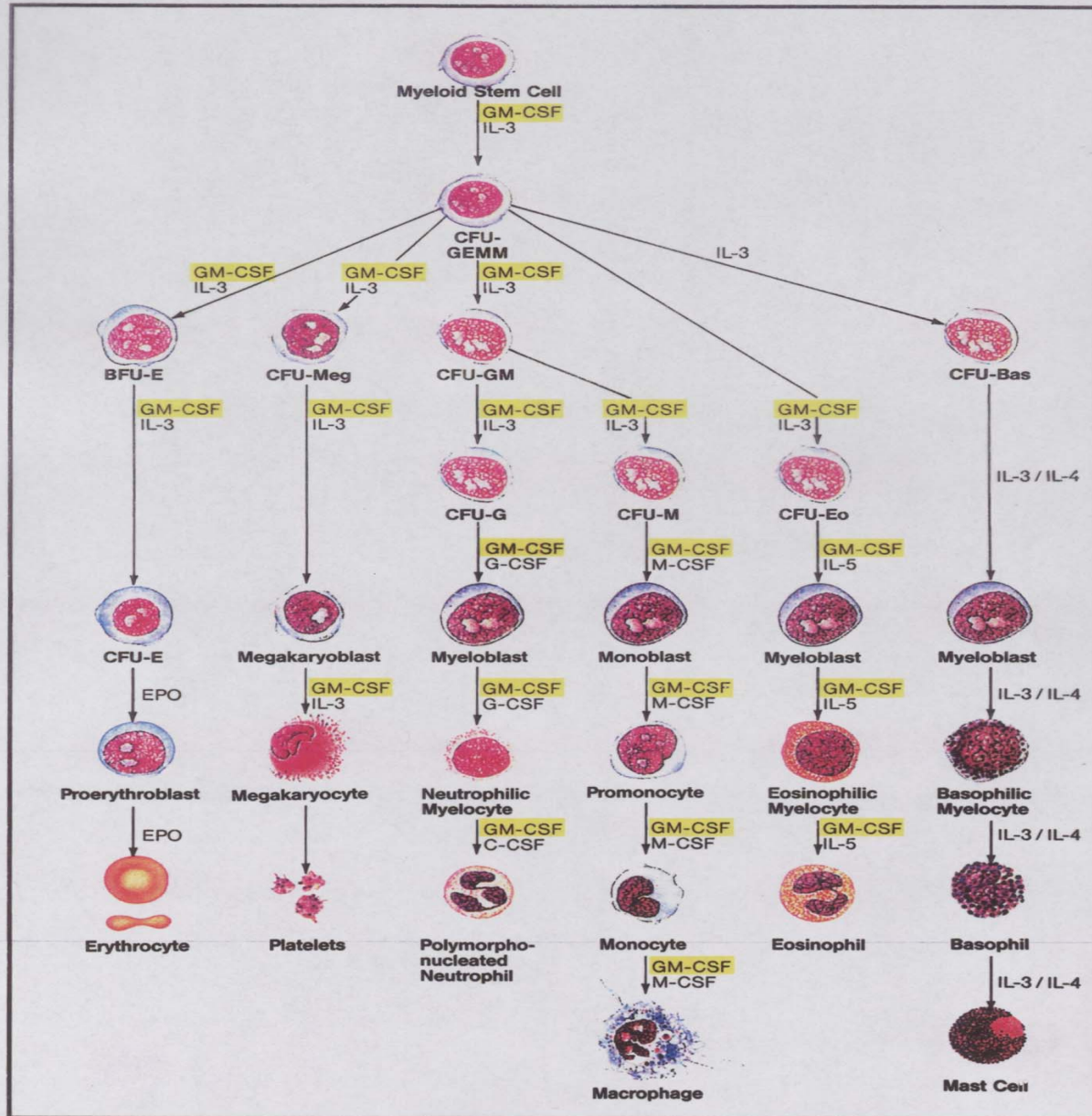
MODELY:

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

a

buňky nádorové

The early acting growth factor which maximises host defense

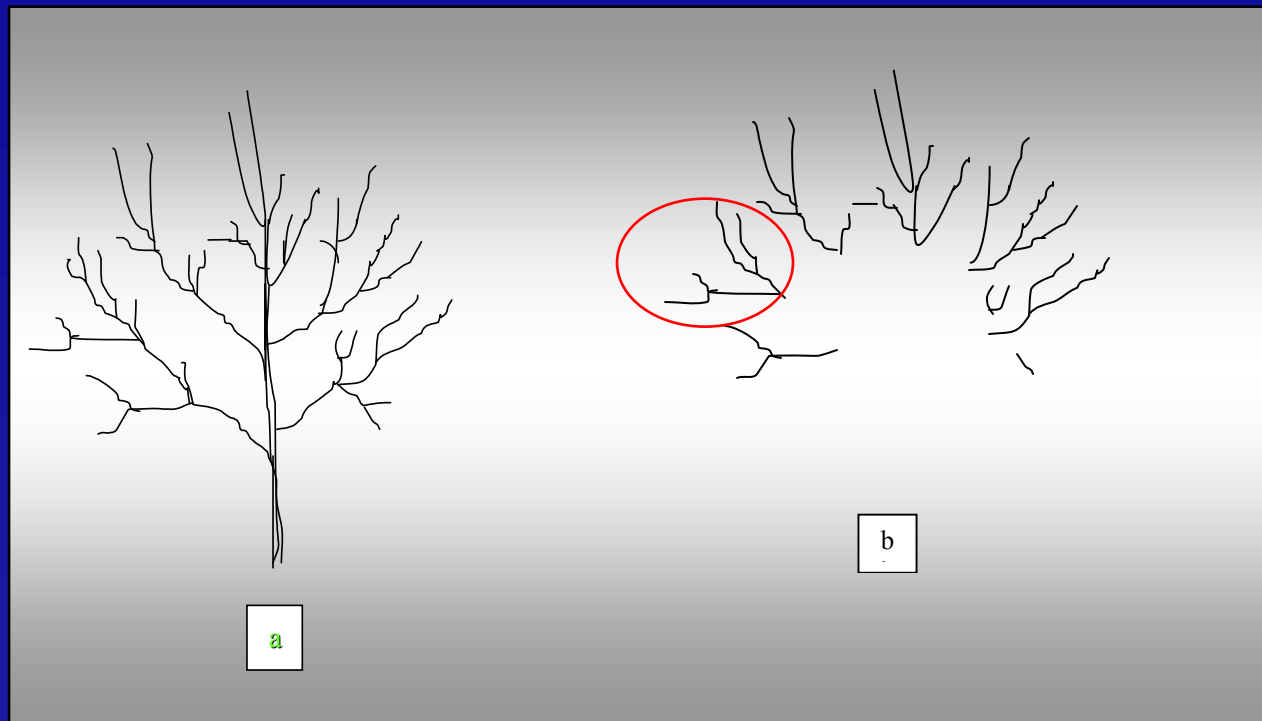


Polyklonální charakter kostních buněk

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 lizeině). 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

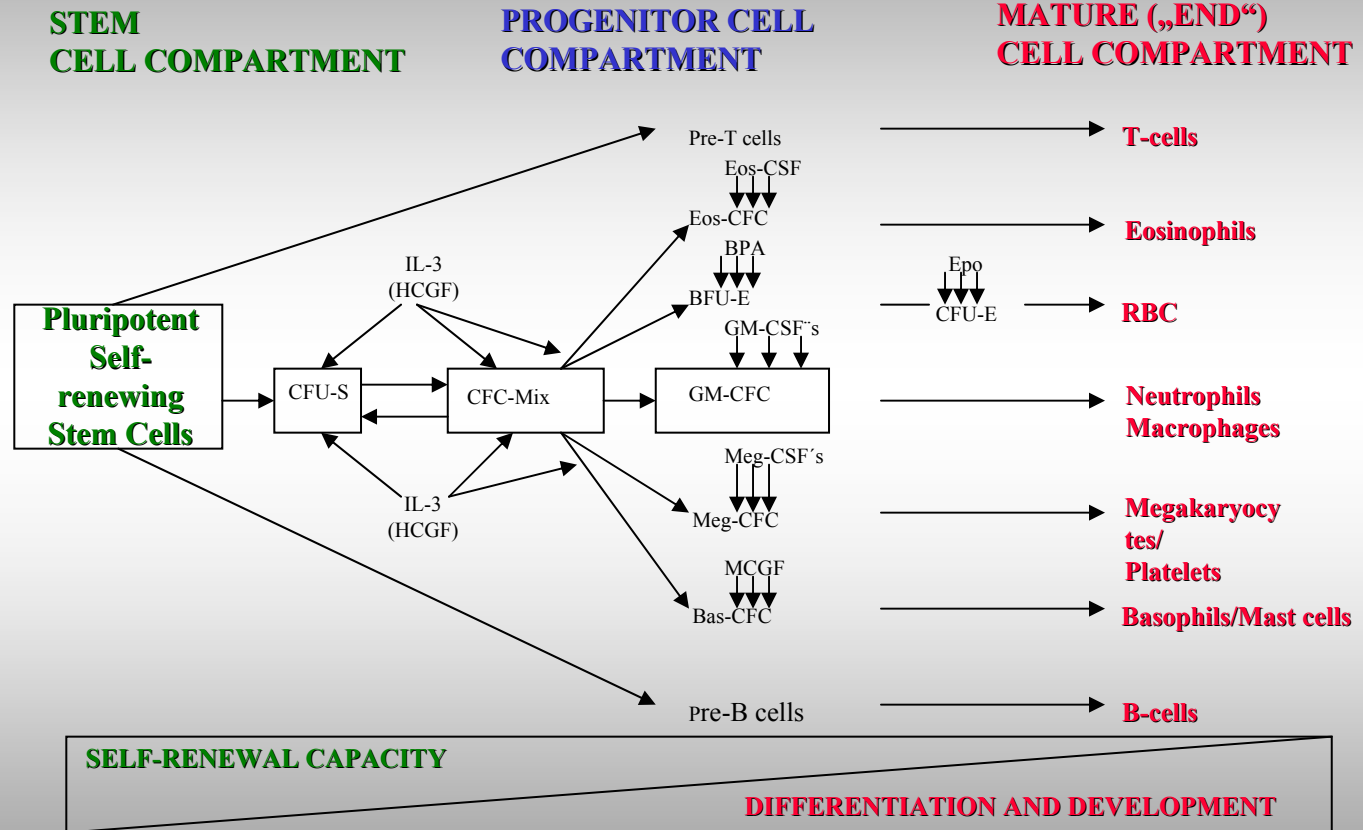


Fig. 1. The structure of the hemopoietic system

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.

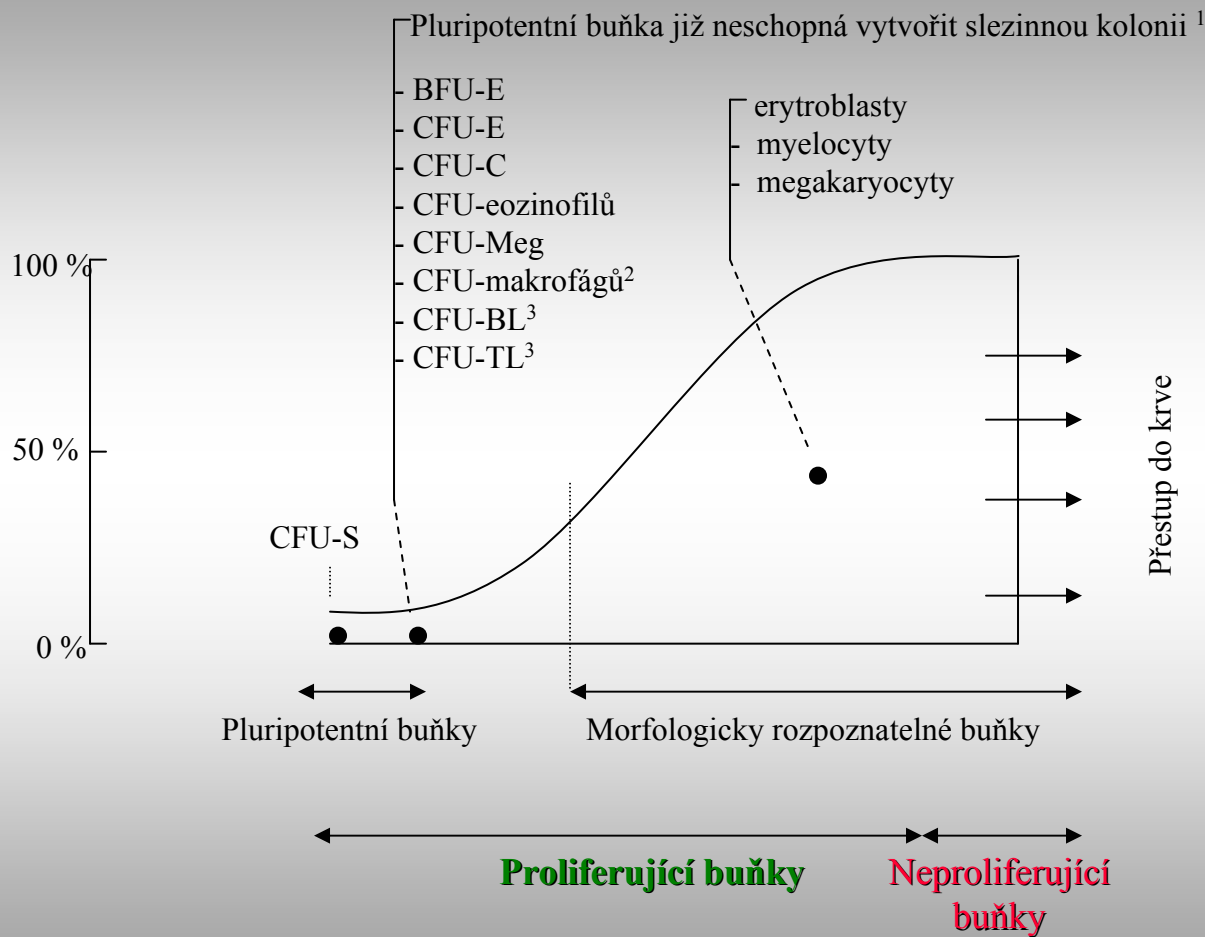
Tato **protientropická distribuce molekul** v buňce směřující proti neuspořádanosti má velký význam pro buněčný metabolismus a regulace.

Umožňuje ji právě

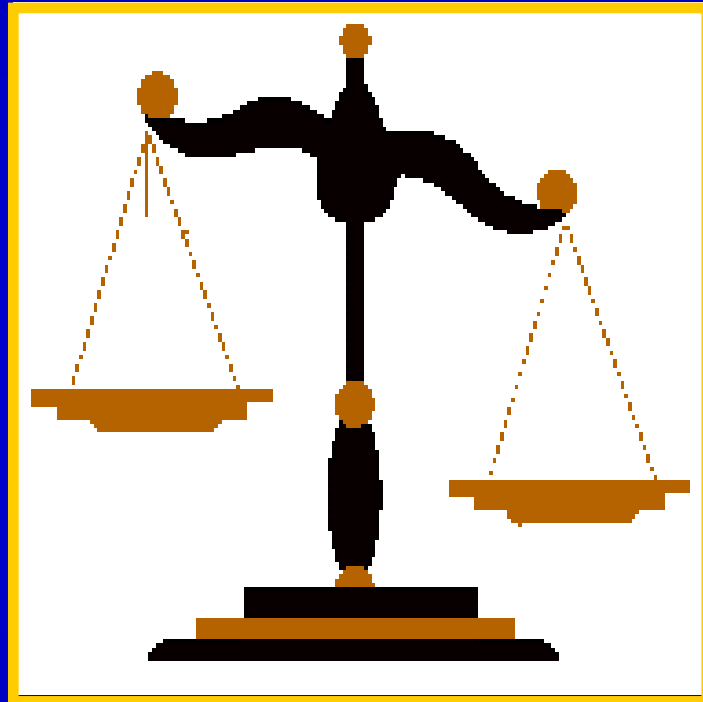
existence buněčných membrán – jeden ze základů biologických systémů

Bude rozvedeno později

Hematopoetické buňky kostní dřeně

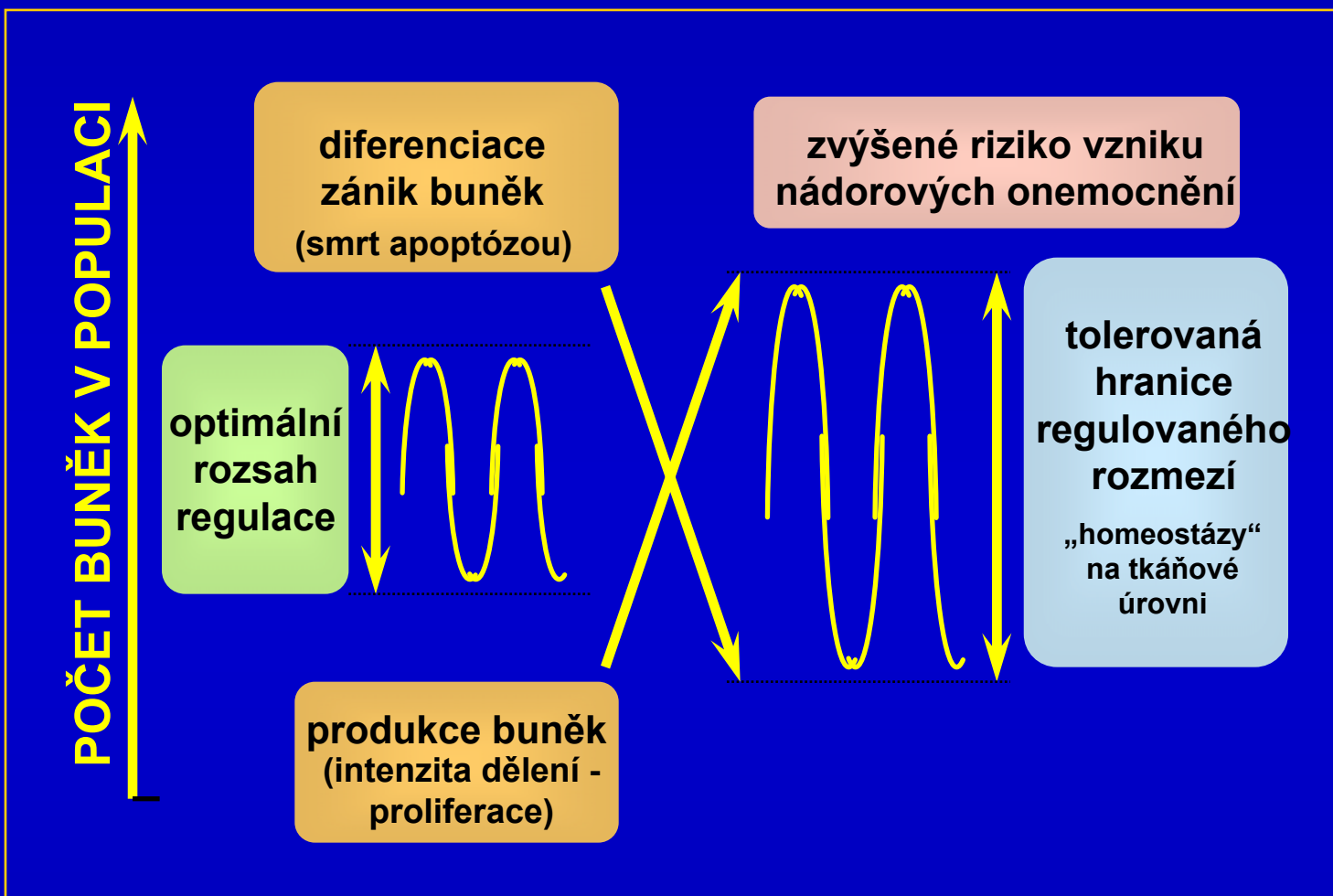


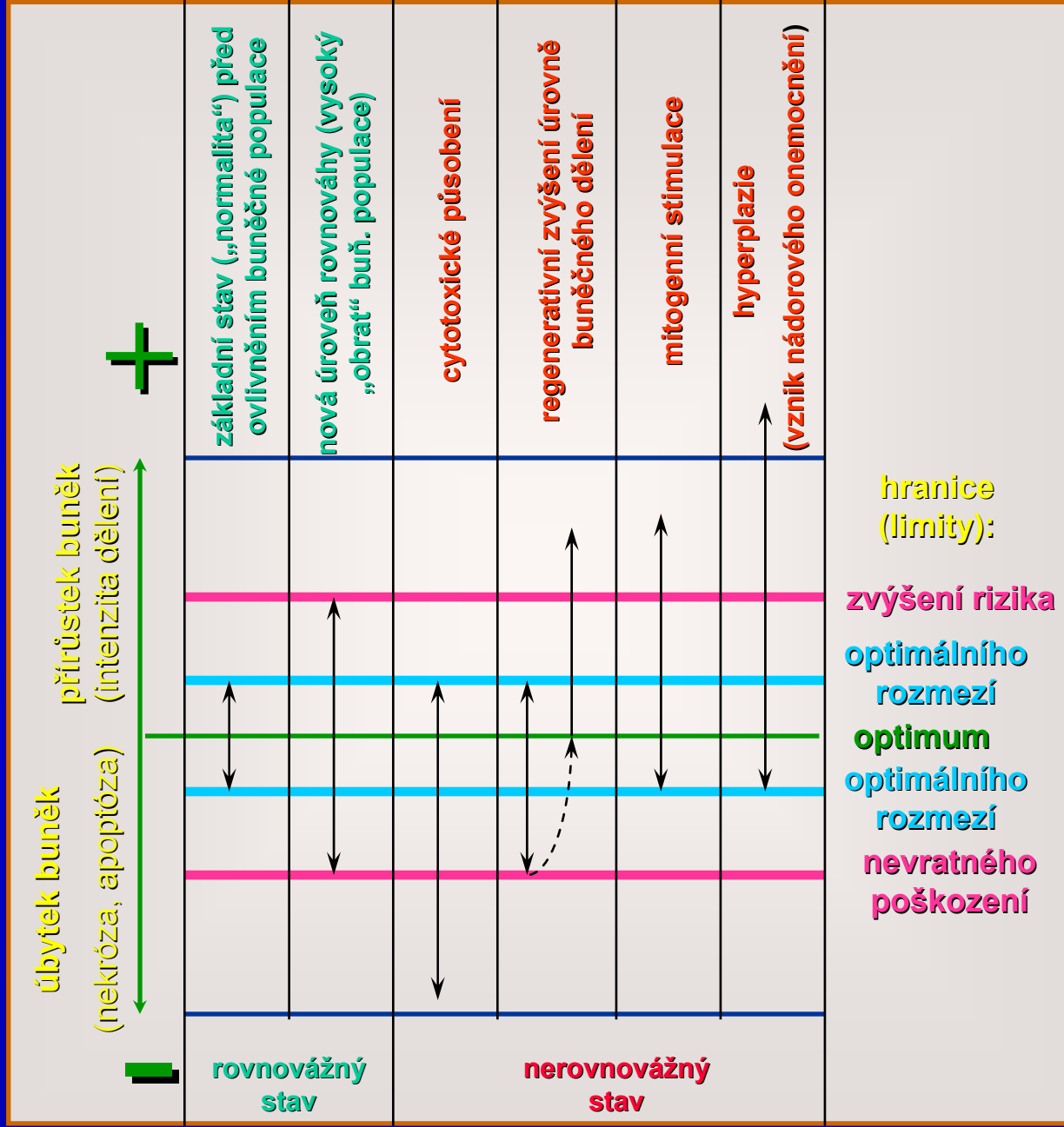
Obr. 8. Schéma kvantitativního zastoupení různých prekurzorů krevních buněk v krvetvorné tkáni. ¹Podle Gregorové a Henkelmana (1977); ²podle MacVittieho a Porvaznika (1978); ³nejsou odvozeny od CFU-S.

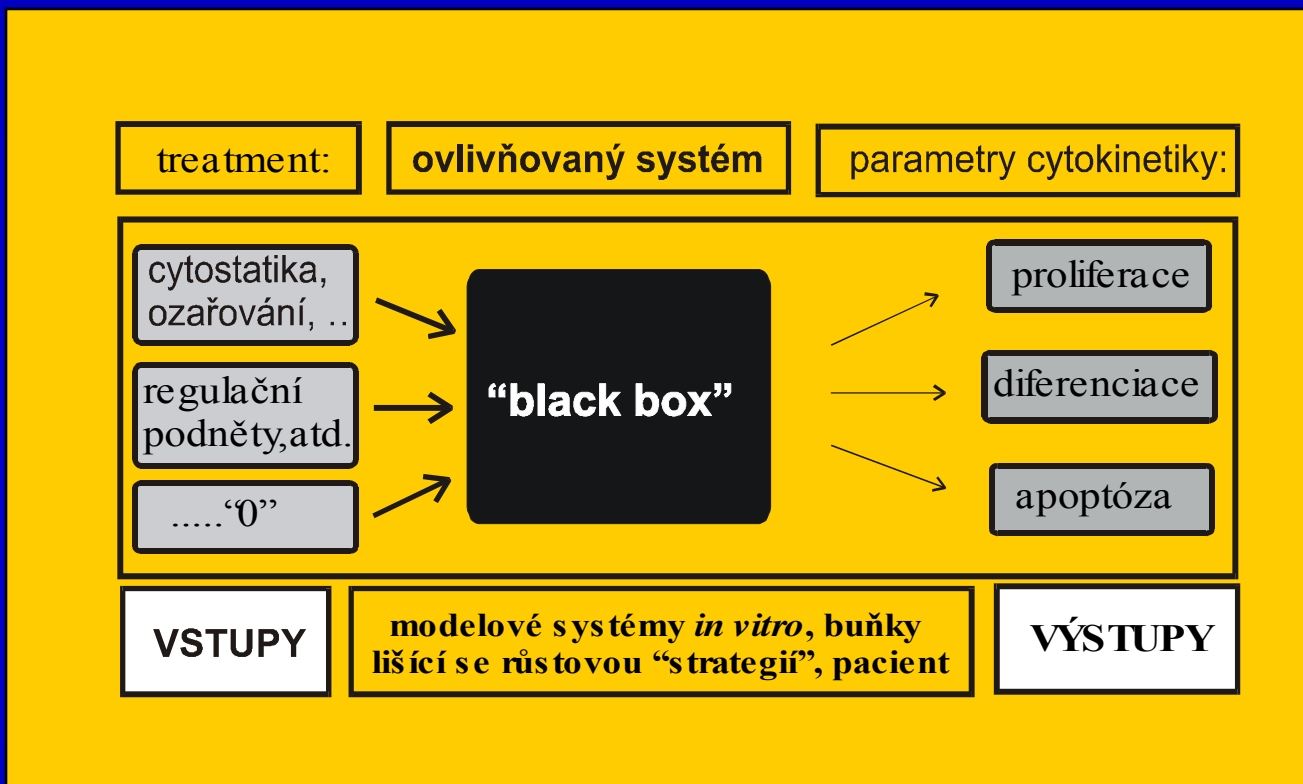


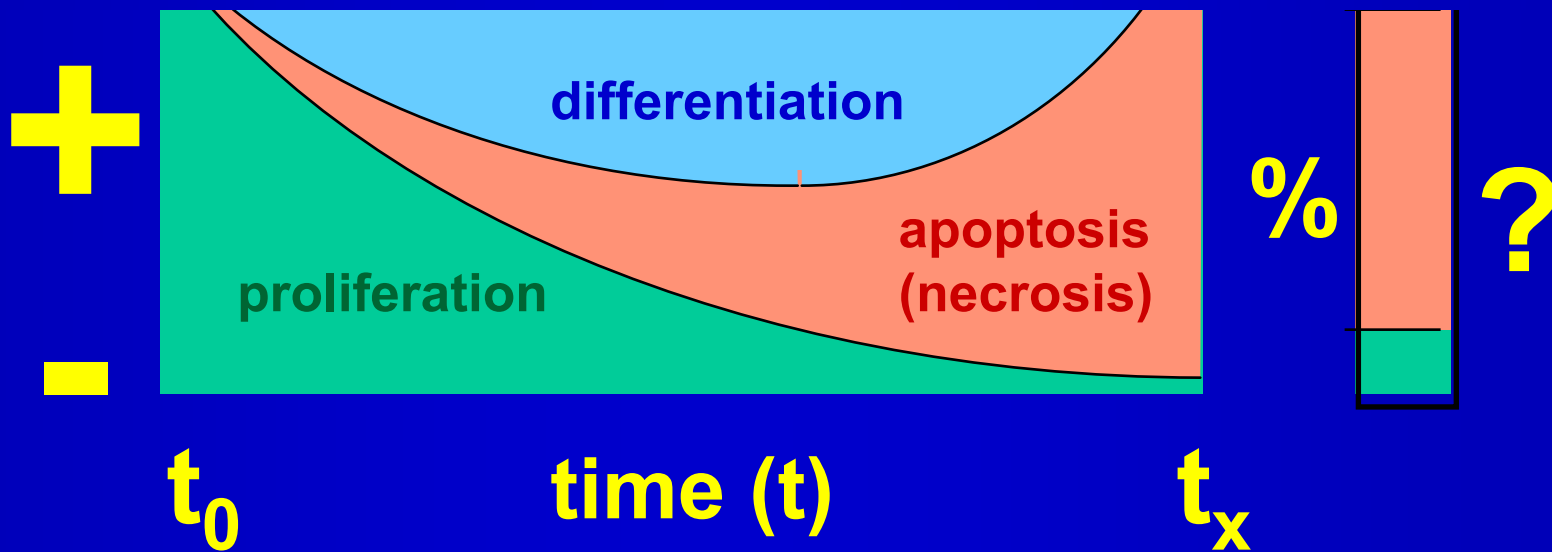
Laboratoř
čtokinetiky

Biofyzikální ústav AVČR, BRNO



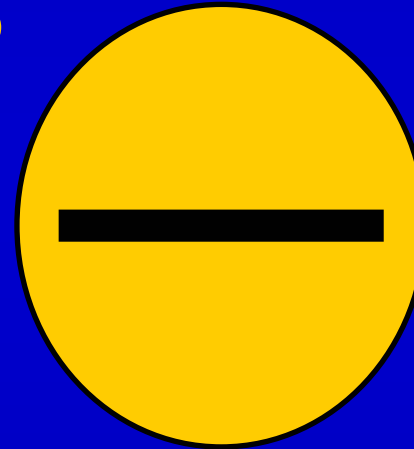
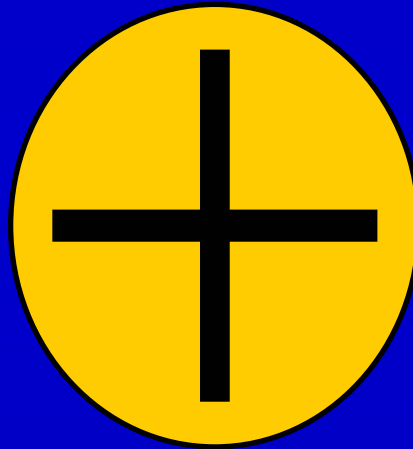






Rovnováha (homeostáza)

výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



FAKTORY SPECIFICKÉ

-

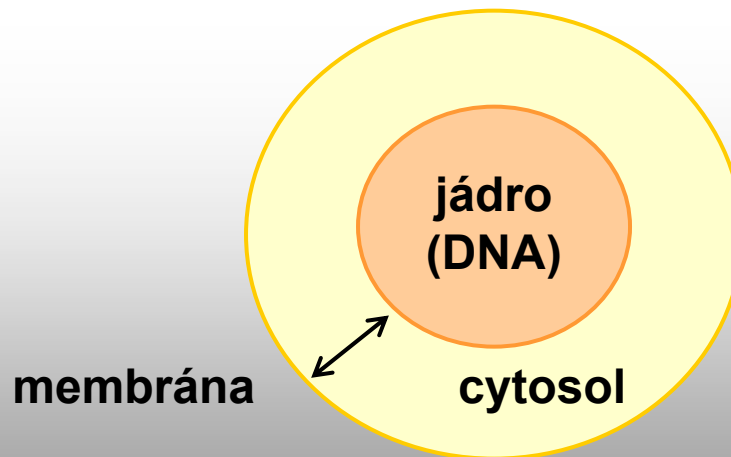


růst

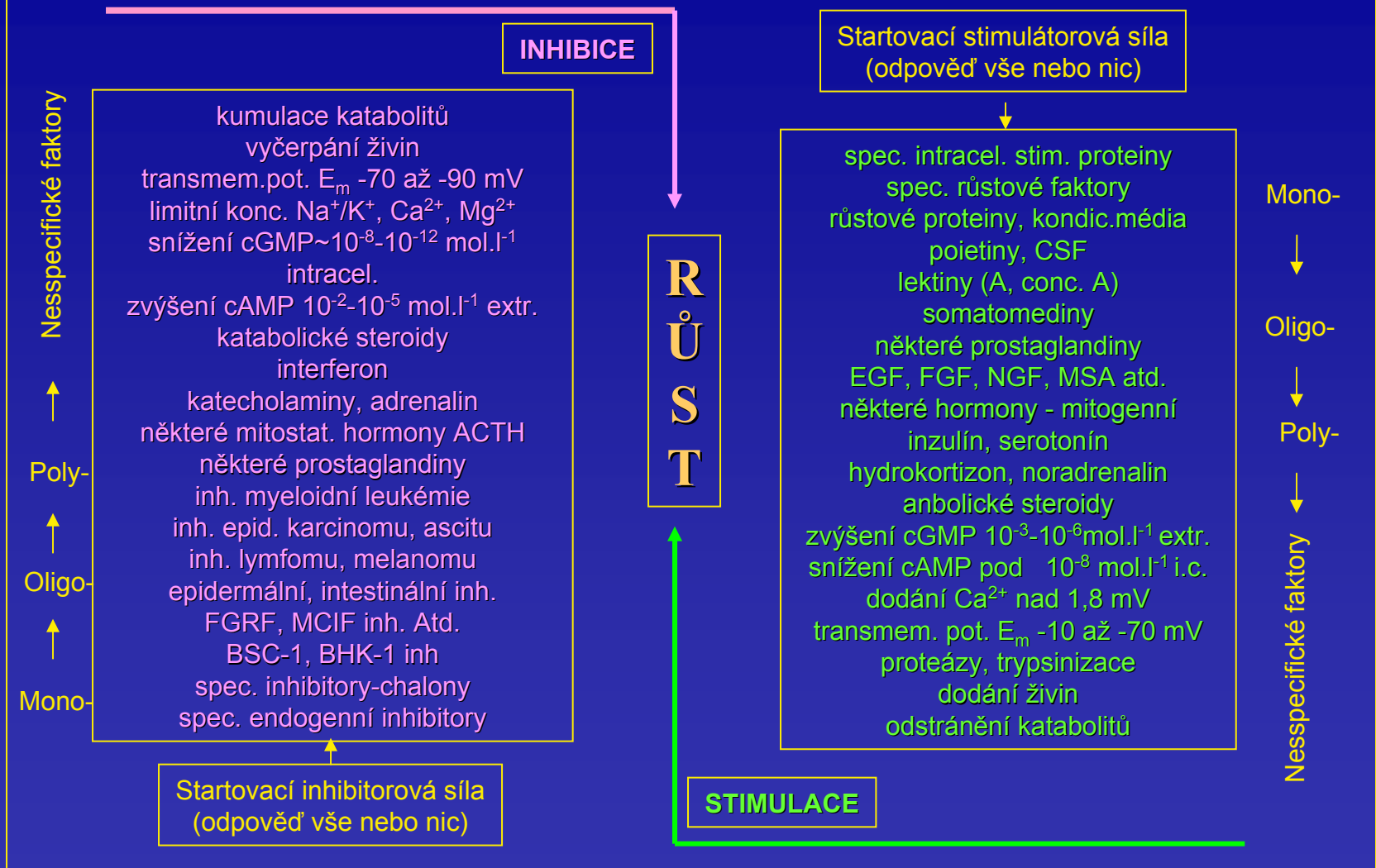


+

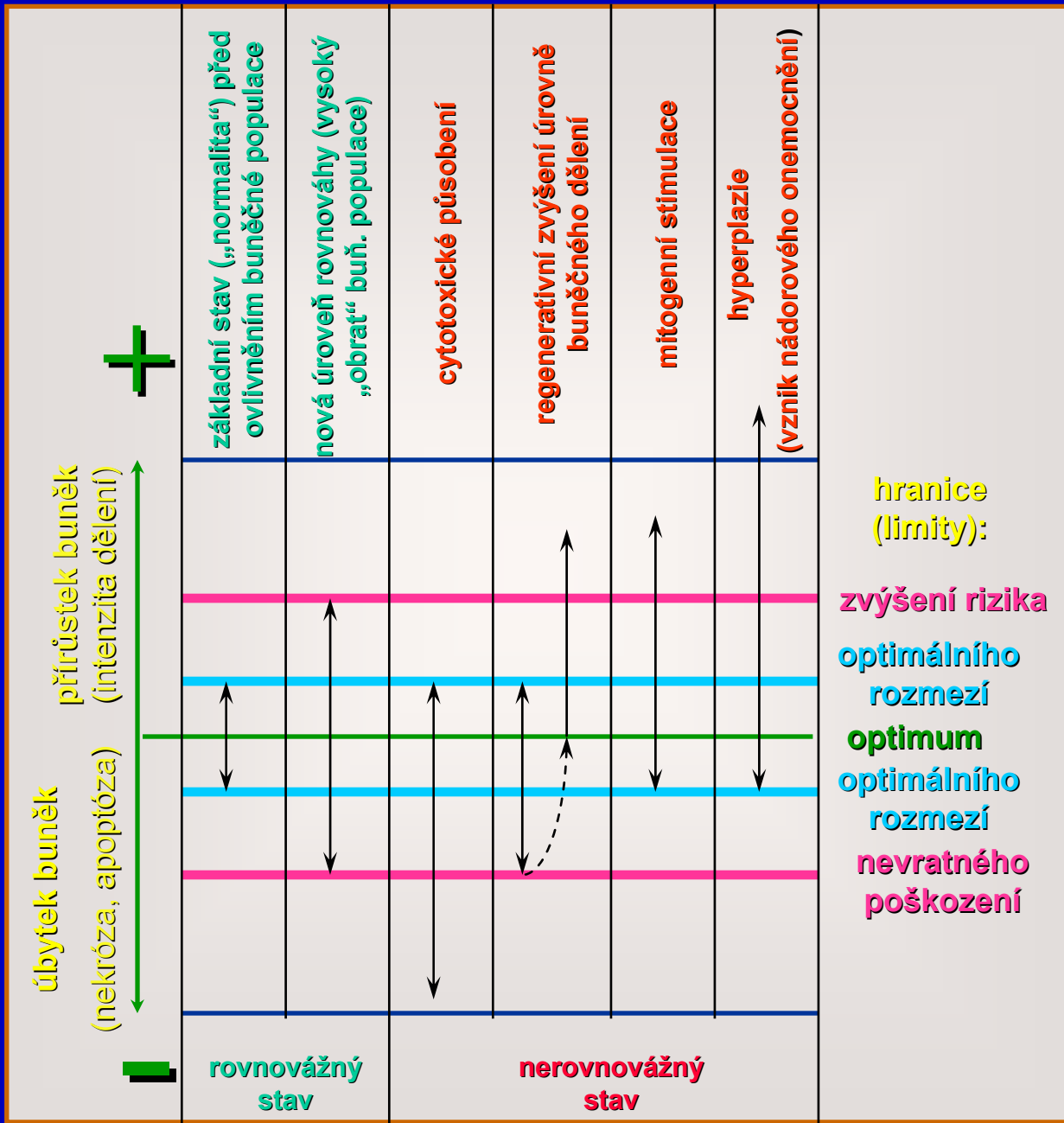
FAKTORY NESPECIFICKÉ

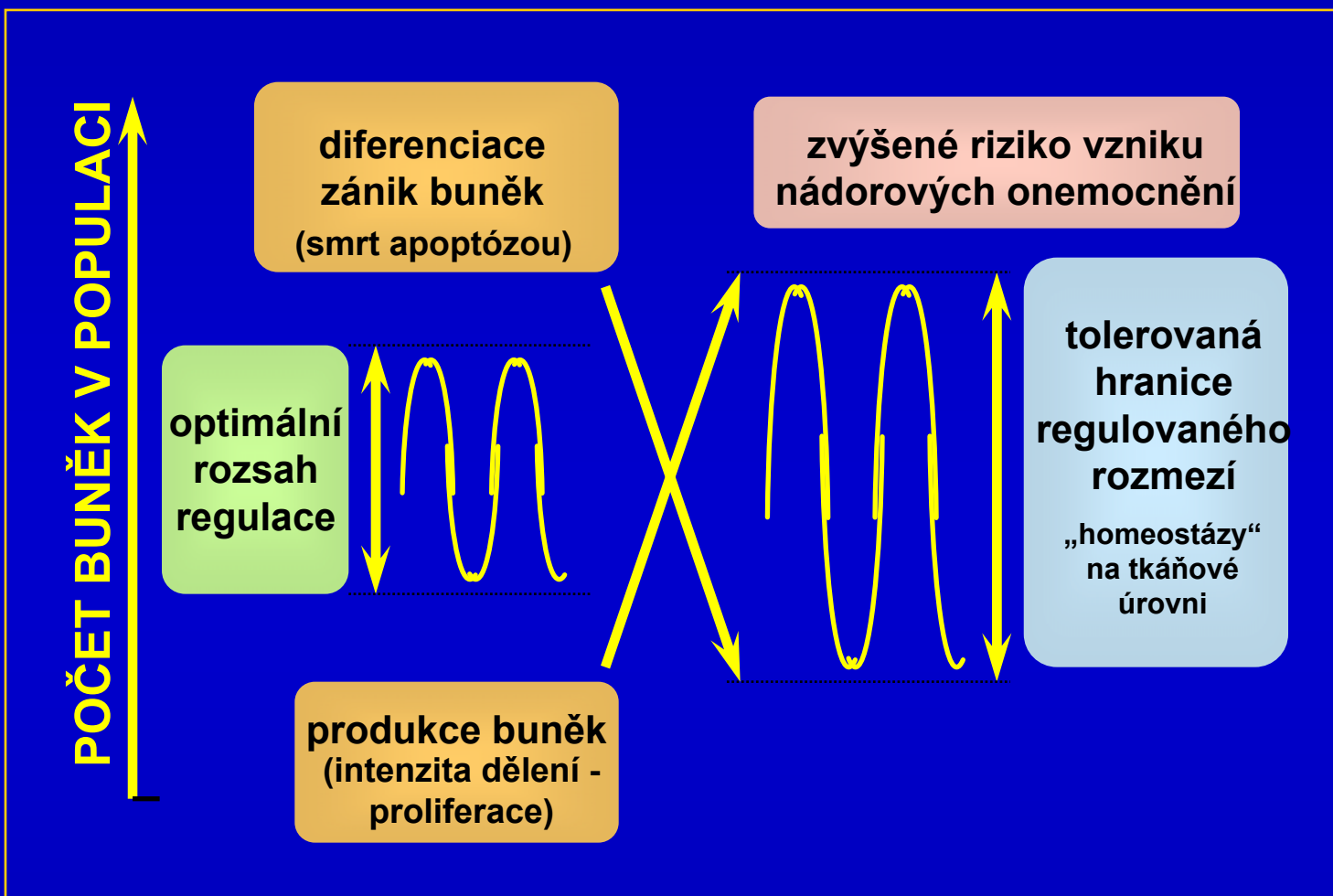


REGULACE „NORMÁLNÍHO“ RŮSTU



1A Schematické znázornění stimulace a inhibice růstu specifickými a nespecifickými 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.





„některá
OBECNÁ VÝCHODISKA,

DŮLEŽITÁ PRO POSTIŽENÍ CHOVÁNÍ A SMĚROVÁNÍ BUNĚČNÝCH POPULACÍ, Z NICHŽ LZE VYCHÁZET, MOHOU BÝT TATO:

- Zachování rovnováhy v nejširším slova smyslu mezi produkcí buněk (intenzitou proliferace) a jejich úbytkem (např. smrtí apoptózou) je podmínkou pro zachování homeostázy na tkáňové úrovni.
- Proto změny v intenzitě proliferace, diferenciace a apoptózy po působení jakýchkoli podnětů, jež mohou tyto procesy ovlivnit, lze chápat jako integrální ukazatele porušení této homeostázy.
- Vhodný způsob detekce těch změn, které vedou k trvalejšímu porušení rovnováhy mezi produkcí a úbytkem buněk může celkově odrážet nejen poruchy, které jsou základem tzv. proliferativních chorob (nádorových onemocnění), ale být i ukazatelem procesů vedoucích k obnově porušené rovnováhy.
- Parametry, jimiž lze postihnout tyto tendence, by proto měly být předmětem zájmu nejen teoreticky orientovaných pracovníků, ale i laboratoří zabývajících se účinky škodlivých látek vnějšího prostředí, šlechtitelských a zejména klinicky orientovaných laboratoří.

