



# Fyziologie buněčných systémů (zpětné vazby a cytokiny)

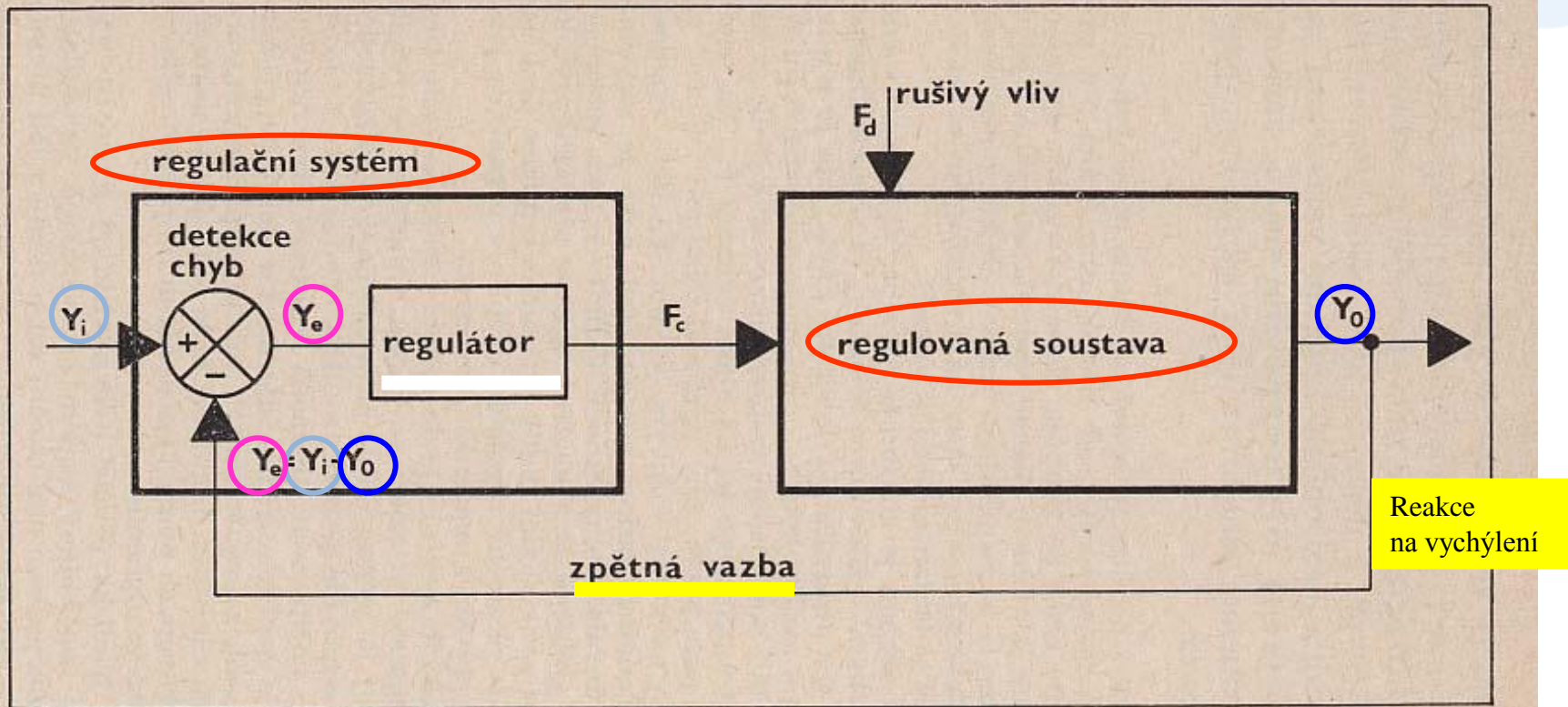
A. Kozubík J. Hofmanová

## Pozitivní zpětná vazba

(Posiluje rozdíly - odchylky  
vždy v jednom směru  
od předchozího stavu)

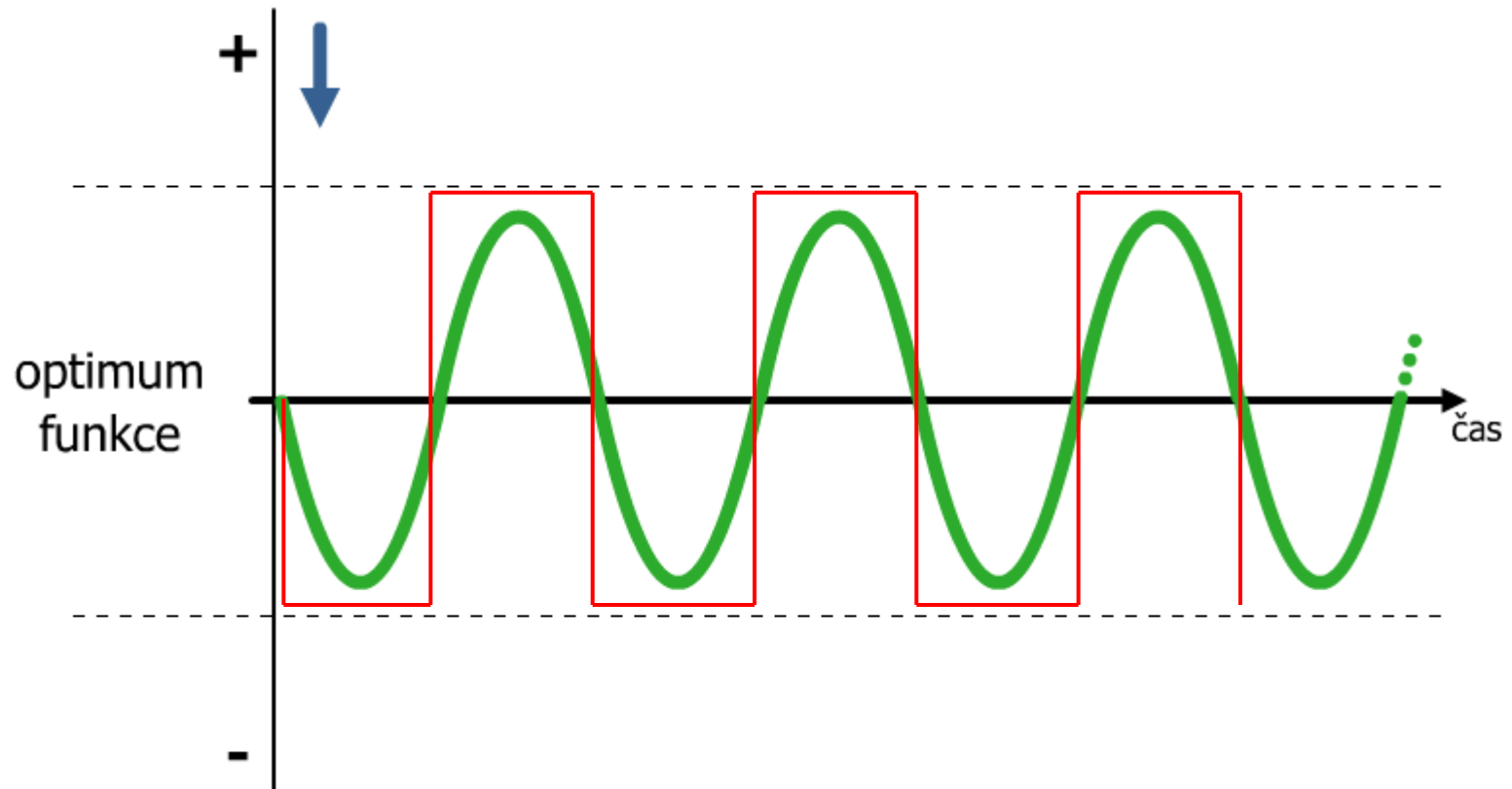


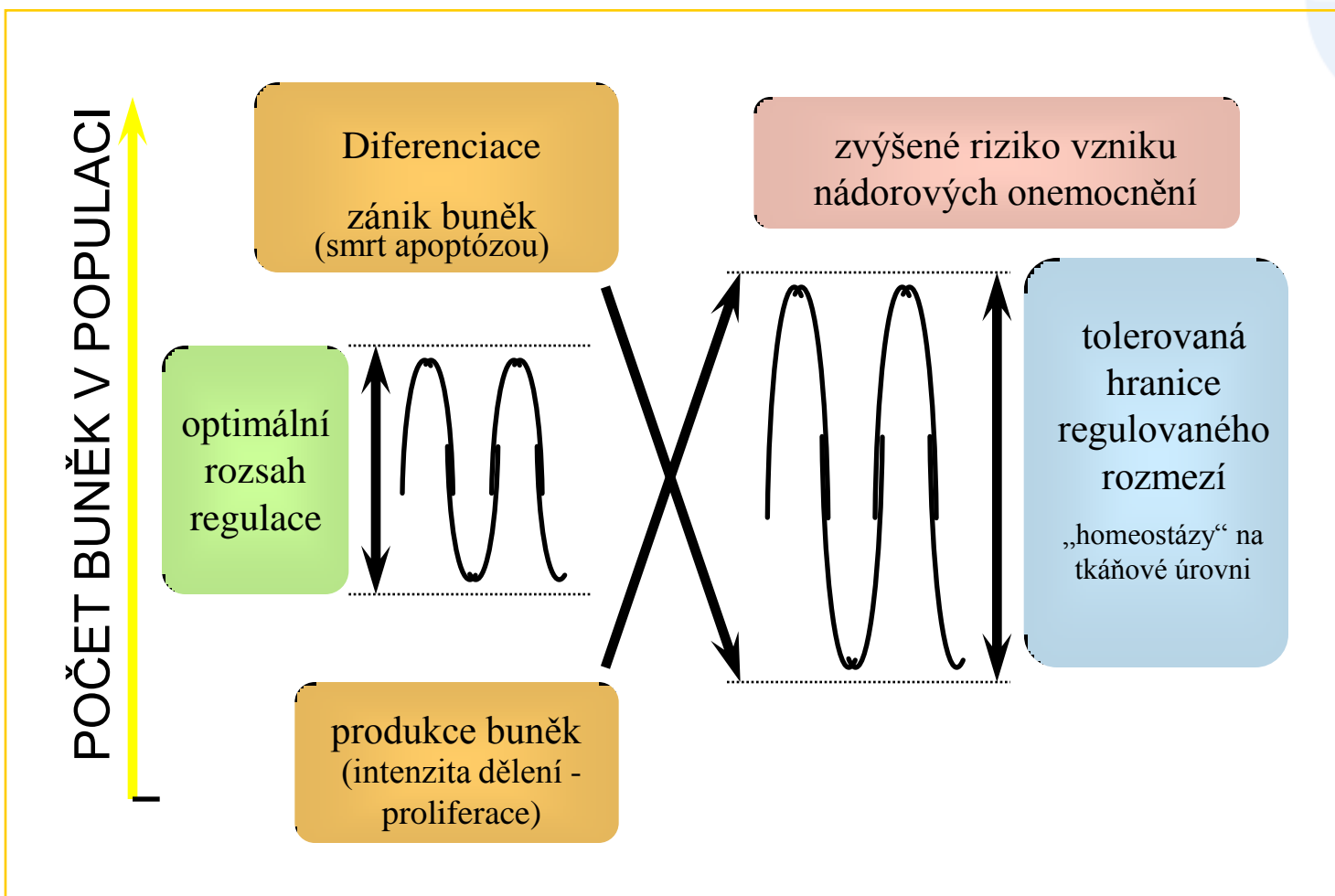
# Negativní zpětná vazba

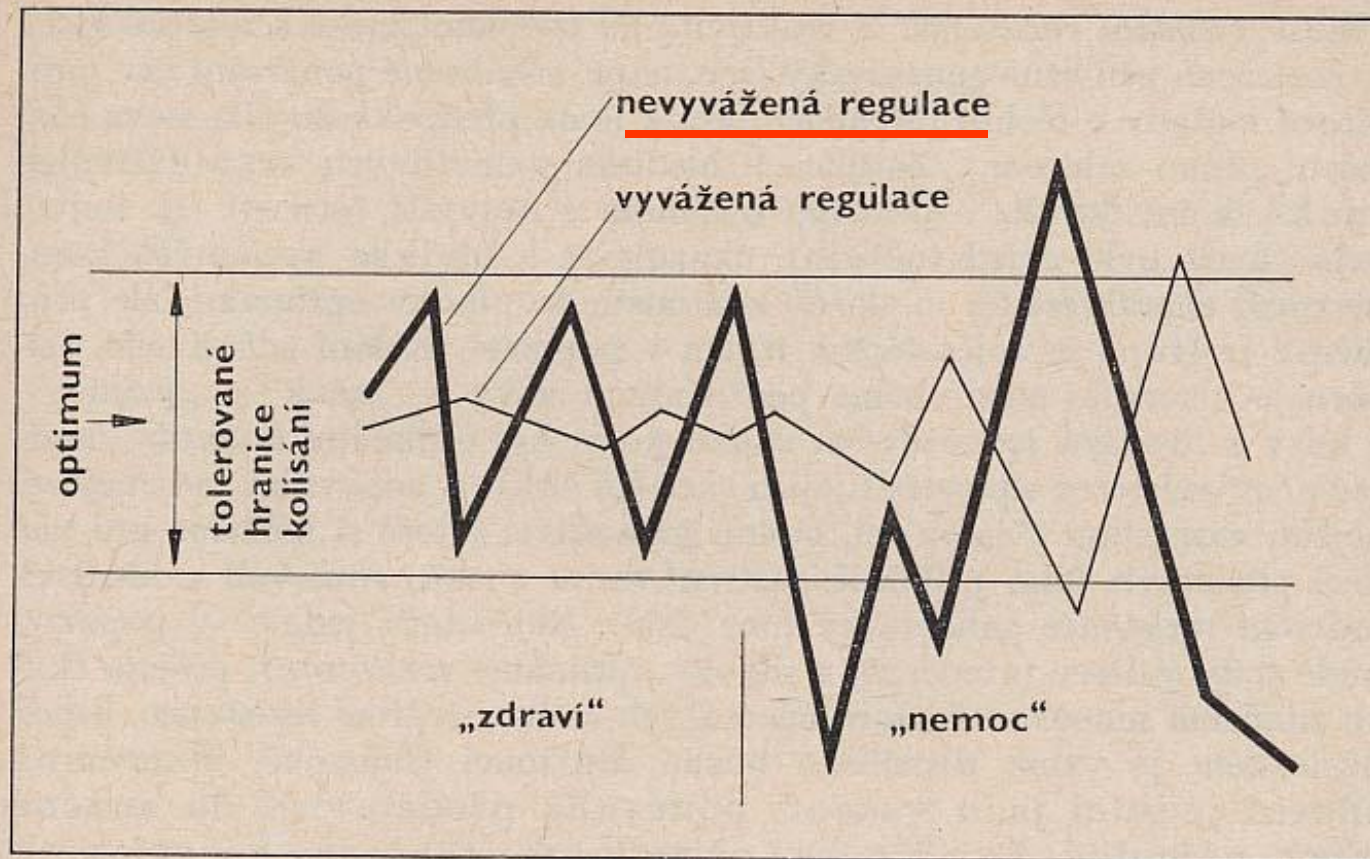


Obr. 2. Systém se zpětnou vazbou  $y_1$  – žádaná hodnota,  $y_e$  – regulační odchylka,  $F_c$  – akční veličina,  $F_d$  – poruchová veličina,  $y_o$  – výstup systému.

**Fungování negativní zpětné vazby. Příklad termostatu -** regulace na žadanou teplotu (optimum regulované f-ce). V praxi má tato f-ce spojitý charakter v důsledku zpoždění odpovědi na regulující složky, které nabývají diskretních stavů (1/0 = zapnuto/vypnuto).







Obr. 17. Individuálně rozdílná účinnost regulačních funkcí podmiňuje individuálně rozdílné dispozice k onemocnění „Nevyváženě“ regulovaná veličina je tímž etiopatogenním činitelem snáze vyváděna za obvyklé hranice než veličina regulovaná „vyváženě“ (podle *Pospišila 1977b*).

Vácha, J.: Problém normálnosti v biologii a lékařství (Avicenum, 1980)

# HDP

**představuje veškerou **finální produkci** v peněžních jednotkách** (celkový objem výrobků a služeb) za určité období (zpravidla 1 rok) **národními výrobními faktory dané země, bez ohledu na to, ve kterém státě působí.**

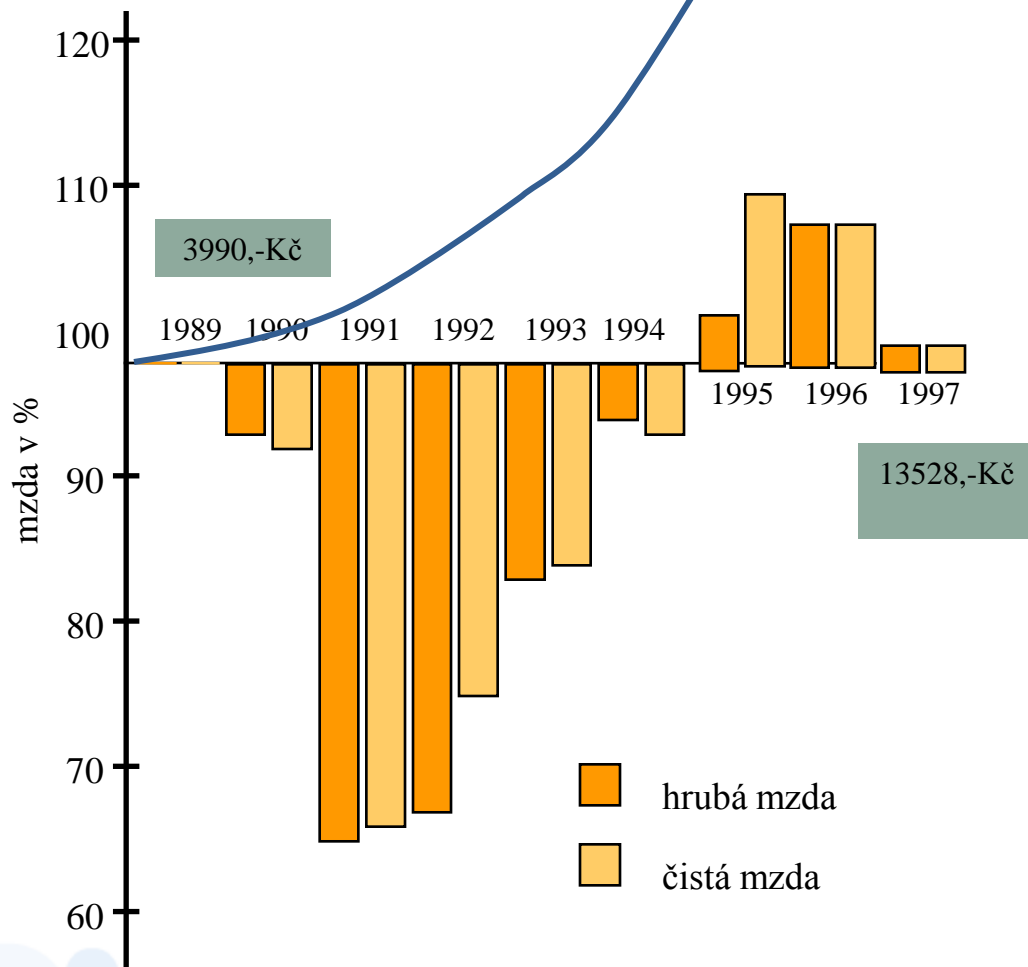
Je odrazem sumy vnějších a vnitřních faktorů schopných ovlivnit ekonomiku

Nevypovídá nic o “kvalitě života”,

**finální produkce** – taková produkce, která je vyrobena a prodána, aby byla spotřebována domácnostmi, státem, použita jako investice nebo vyvezena jako export

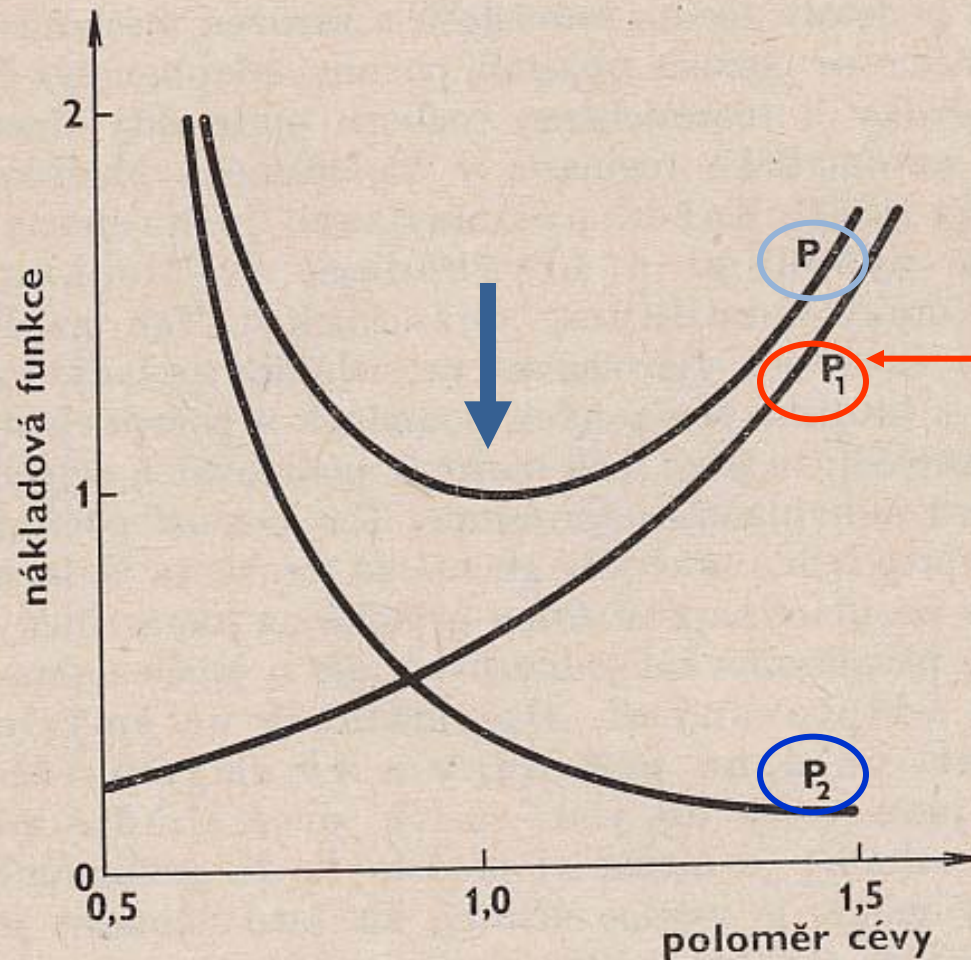
# Vývoj reálných mezd (relace k roku 1989)

Vývoj nominálních mezd



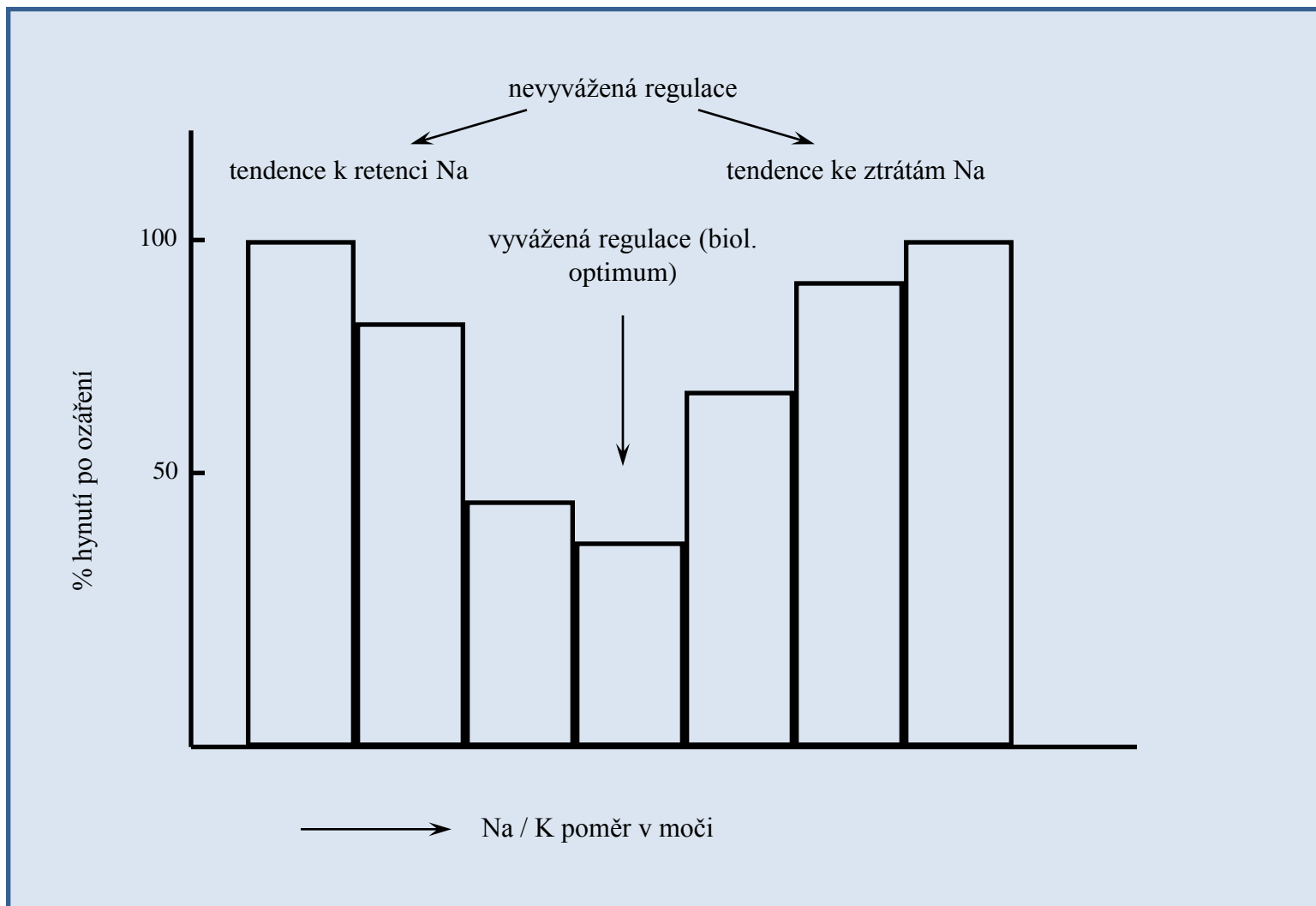
Vývoj reálných mezd  
(relace k roku 1989)





Obr. 15  
 Nákladová funkce cévy dané délky jako funkce jejího poloměru  $S$  rostoucím poloměrem klesá odpor proudění (díleční nákladová funkce  $P_2$ ), ale stoupají metabolické náklady (díleční nákladová funkce  $P_1$ ). Biologické optimum teoreticky odpovídá minimu celkové nákladové funkce  $P$ ; poloha optima je však ve skutečnosti hierarchicky podřízena nezbytnému kompromisu mezi maximálními a klidovými požadavky na cirkulační systém (podle *Milsuma a Roberge* 1973).

Vácha, J.: Problém normálnosti v biologii a lékařství (Avicenum, 1980)



According to: Pospíšil 1977 ?

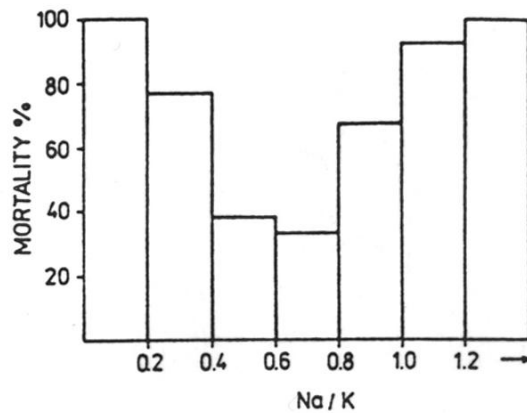


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates the unfavourable significance of extreme variants of the predictive parameter used (after Pospíšil et al. 1971).

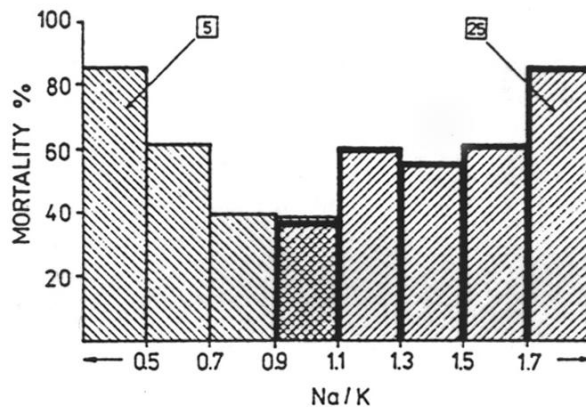


Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of five and 25 individuals were used. The results show the U-type relation between the parameter studied and the expression of individual radiosensitivity, and demonstrate the possibility of influencing the individual reactivity of animals by external environmental conditions (after Pospíšil et al. 1976).

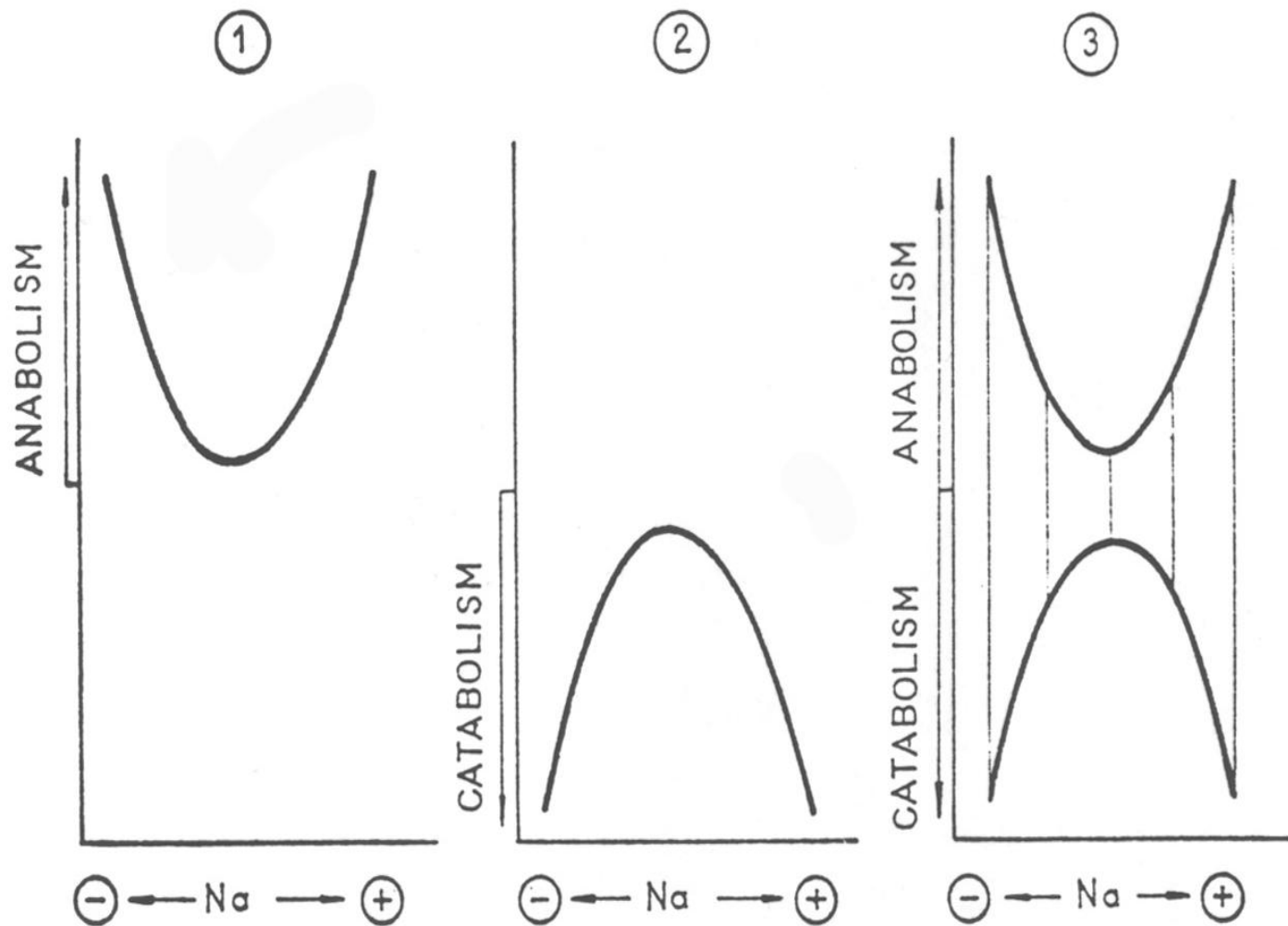
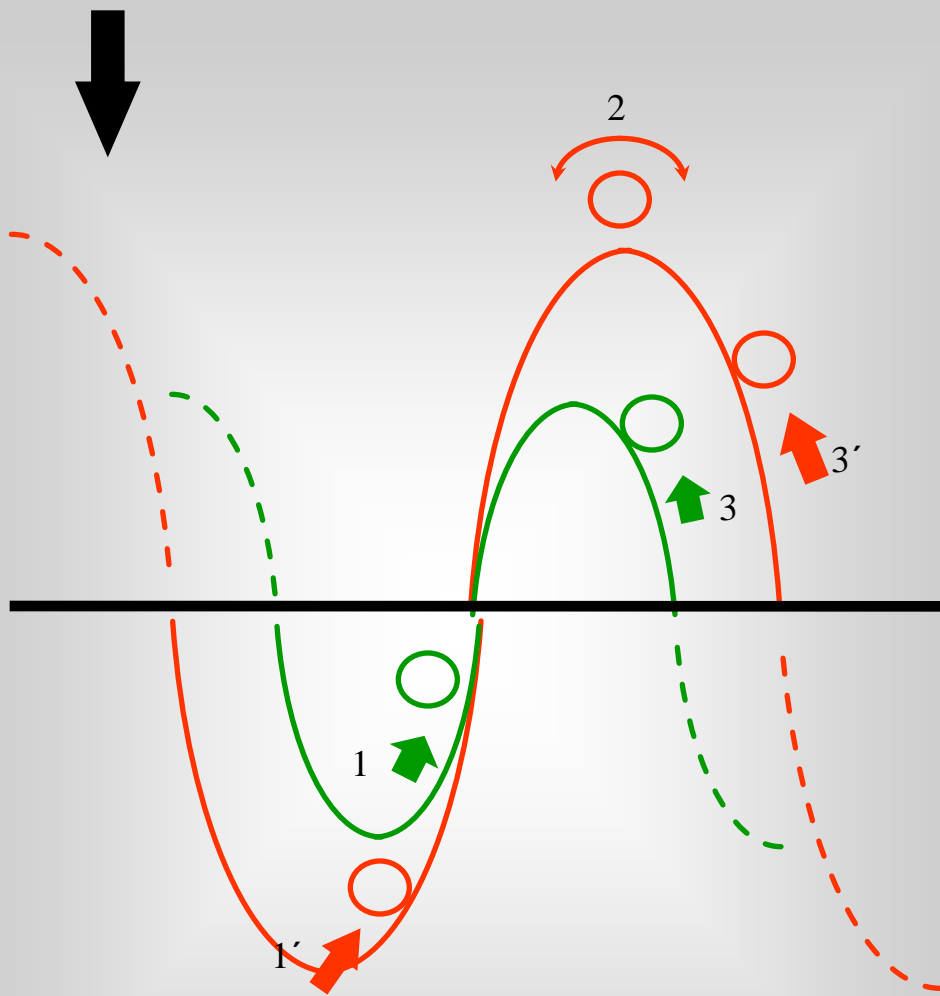


FIGURE 1. — Schematic illustration of the various types of dependence between the individual state of sodium regulation and the values of cellular and metabolic functions under various experimental conditions.

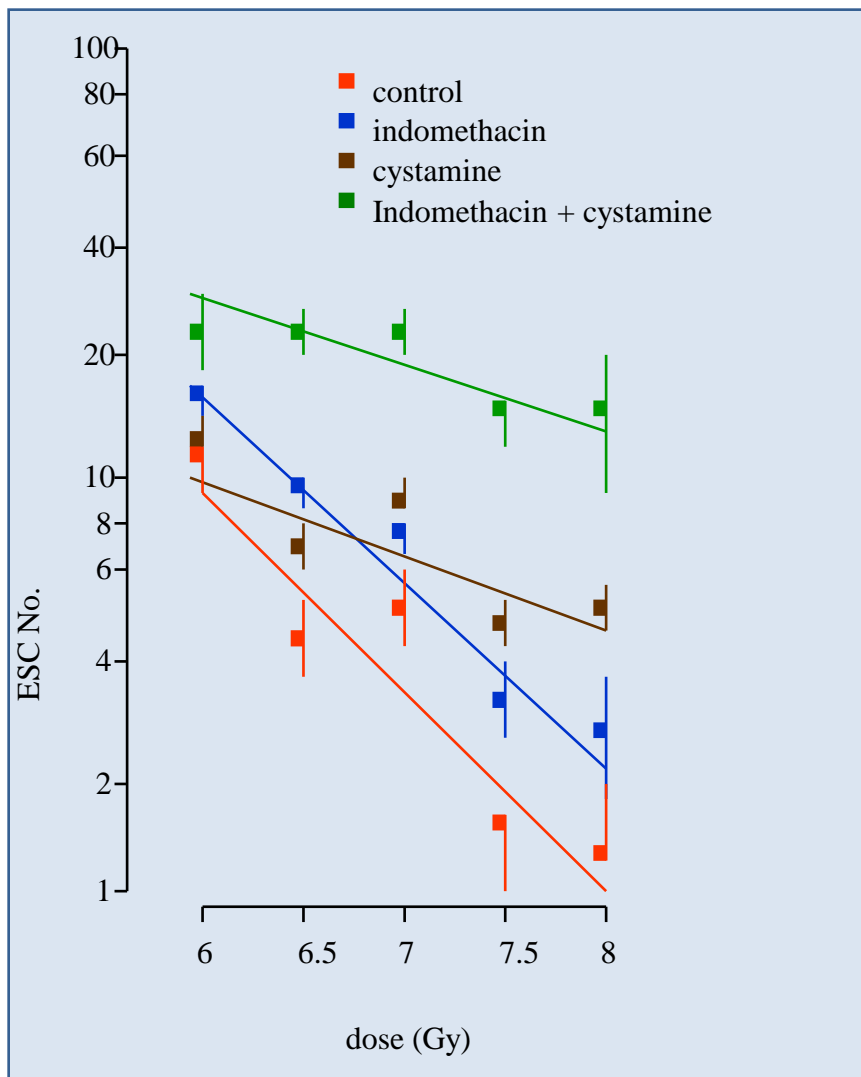


1,1' - „celkové náklady“ potřebné k navození změny stavu  
(reakce)

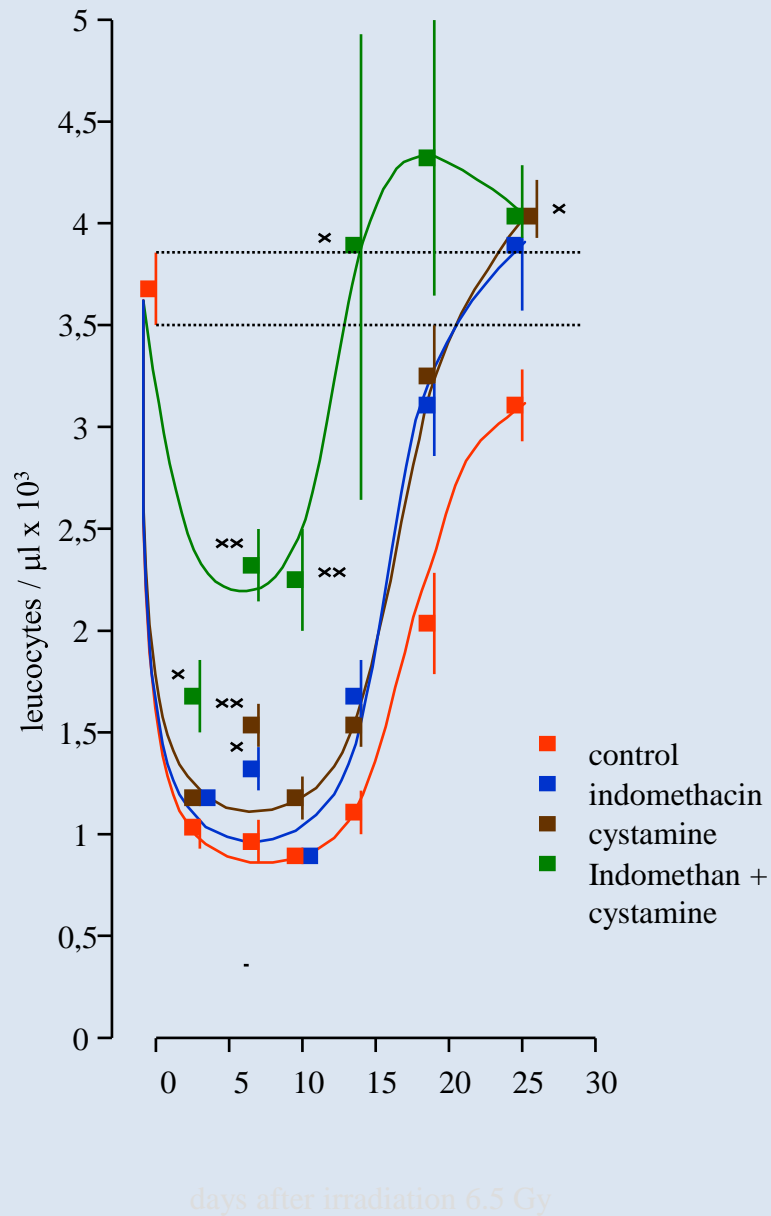
1. 3,3' - „celkové náklady“ potřebné k utlumení (reakce)

# Příklad aplikace inhibitorů metabolismu

AA - důsledky na zpětnovazebné mechanismy  
(Dále viz „praktické aplikace“)

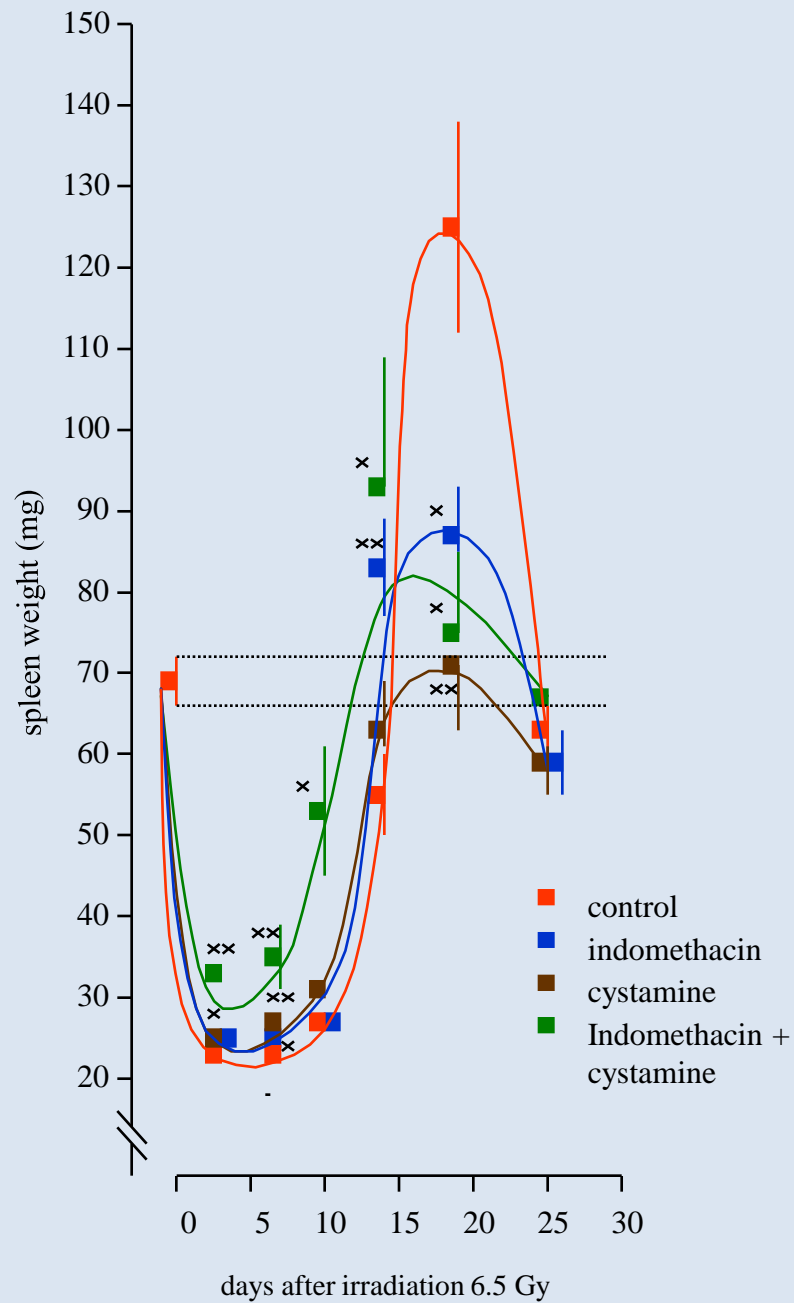


Kozubík A., Pospíšil M., Netíková J.: Folia biologica (Prague) 36, 291, 1990



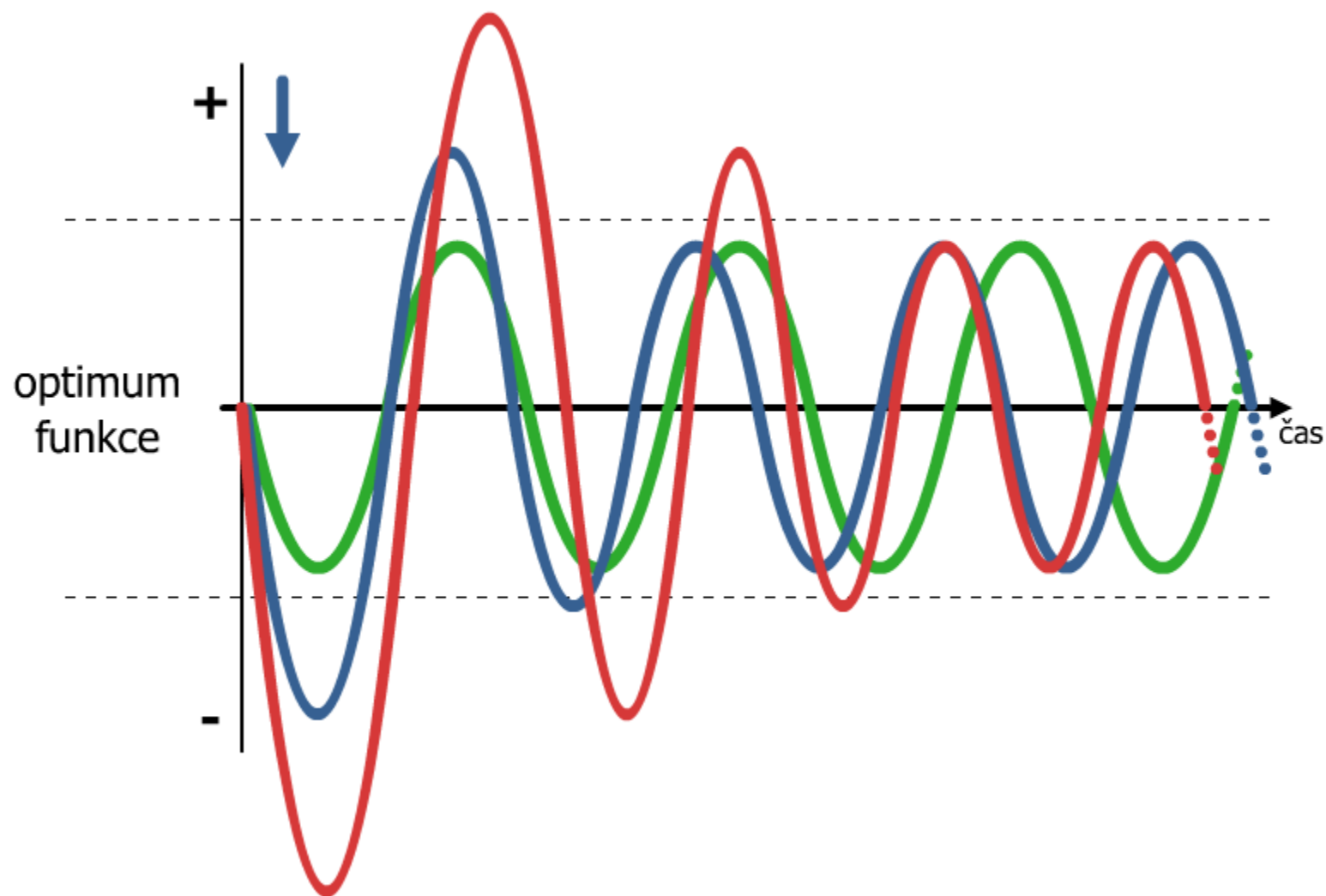
Kozubík A., Pospíšil M., Netíková J.: Folia biologica (Prague) 36, 291, 1990





Kozubík A., Pospíšil M., Netíková J.:  
 Folia biologica (Prague) 36, 291,  
 1990

# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



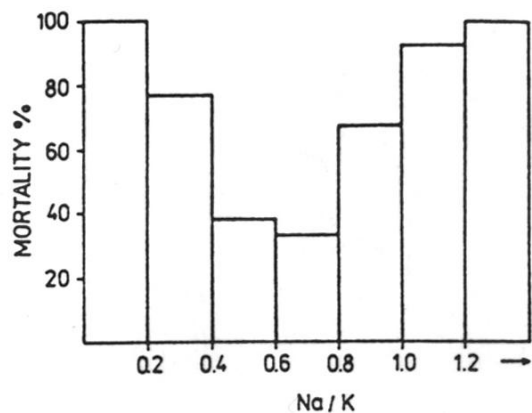


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates the unfavourable significance of extreme variants of the predictive parameter used (after Pospíšil et al. 1971).

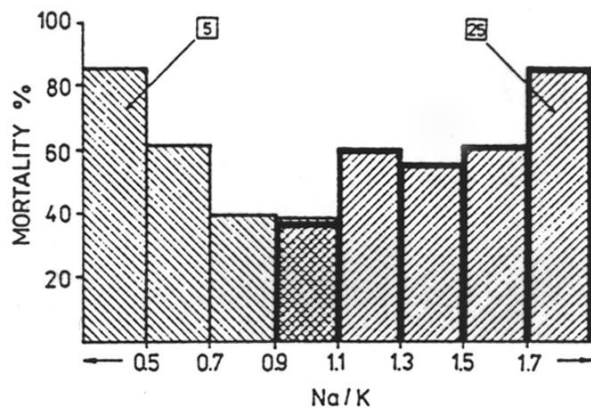


Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of five and 25 individuals were used. The results show the U-type relation between the parameter studied and the expression of individual radiosensitivity, and demonstrate the possibility of influencing the individual reactivity of animals by external environmental conditions (after Pospíšil et al. 1976).

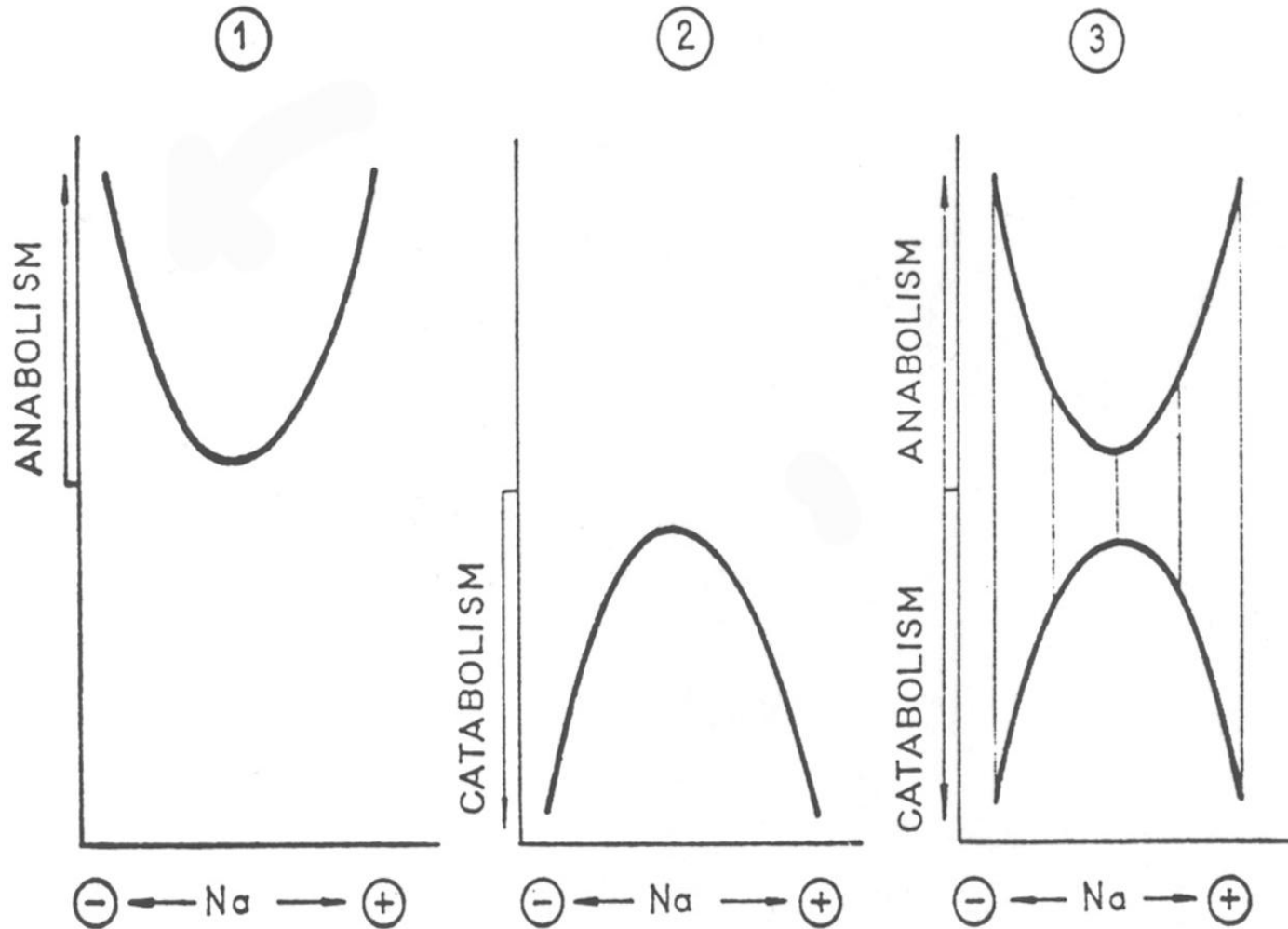
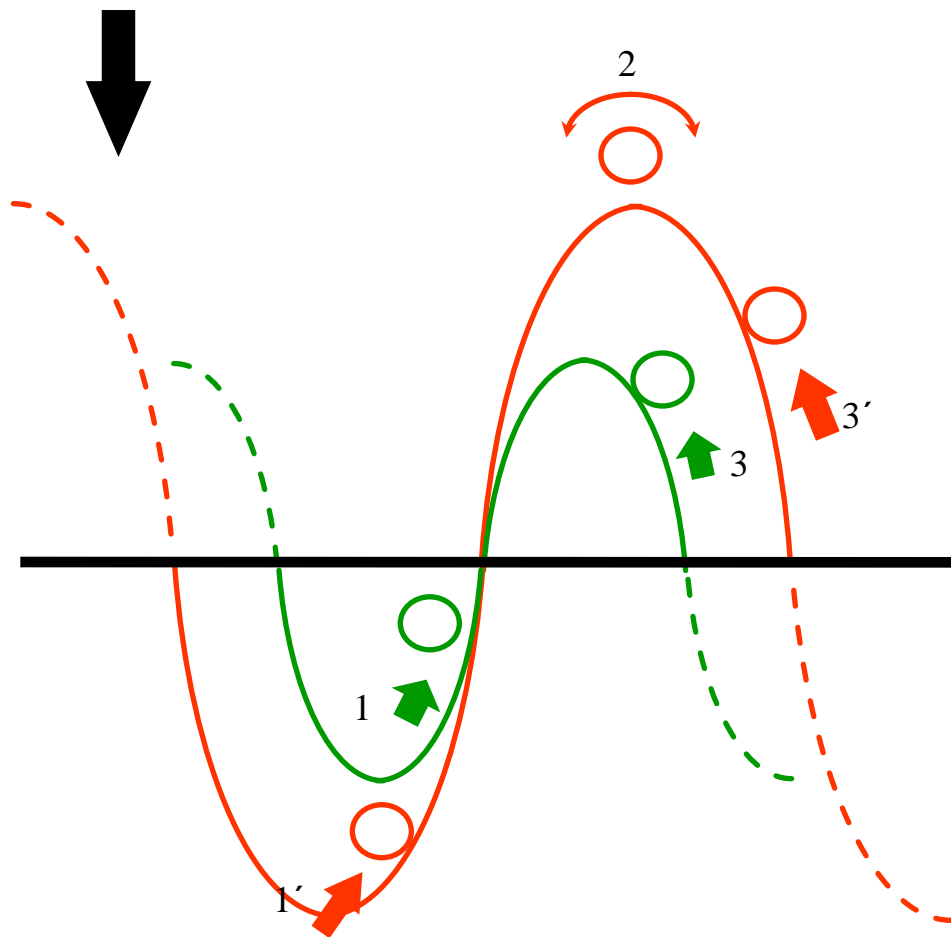


FIGURE 1. — Schematic illustration of the various types of dependence between the individual state of sodium regulation and the values of cellular and metabolic functions under various experimental conditions.



1,1' - „celkové náklady“ potřebné k navození změny stavu (reakce)

3,3' - „celkové náklady“ potřebné k utlumení (reakce)

# Společné charakteristiky cytokinů

Přestože cytokiny představují velmi heterogenní skupinu proteinů, lze uvést některé jejich společné charakteristiky:

- Nízká MW (< 80 kDa), často bývají glykosylovány (glykoproteiny)
- **účastní se imunity a zánětu**, kde regulují intenzitu a délku trvání odpovědi
- jsou **produkovány – lokálně**, po **přechodnou** dobu
- působí spíše **autokrinně a parakrinně** než endokrinně
- jsou **vysoce účinné** (pM)
- interagují vysoce **specificky** s povrchovými receptory
- po vazbě na receptory **indukují syntézu mRNA** a receptorových proteinů
- **působí v síti**, kde
  - svoje **efekty vzájemně ovlivňují** (zejm. svoji produkci)
  - indukují **transmodulaci** povrchových receptorů
  - mohou působit na buněčné funkce **aditivně, synergicky** anebo **antagonisticky**

# Přehled nejdůležitějších cytokinů - 2.

cytokin	zdroj	působení
IFN $\alpha$ 1	dvojitě negativní	zvyšuje rezistenci proti virům; inhibuje proliferaci normálních i nádorových buněk; indukuje syntézu MHC I, receptoru pro Ig; aktivuje NK-buňky
IFN $\alpha$ 2	lymfocyty, monocyty, makrofágy	
IFN $\beta$ 1	fibroblasty, buňky epitelu	stejně jako u IFN $\alpha$
IFN $\beta$ 2	fibroblasty, monocyty	stejně jako u IFN $\alpha$
IFN $\gamma$	T – buňky, NK-buňky	podobná jako u IFN $\alpha$ a $\beta$ , navíc má větší schopnost aktivovat makrofágy, zvyšovat odolnost vůči parazitům; indukuje syntézu MHC I i MHC II; stimuluje syntézu IgG2 a inhibuje syntézu IgG1 a IgE B-buňkami
TNF $\alpha$	makrofágy, T-buňky, thymocyty, B-buňky, NK-buňky	působí nekrózu různých typů buněk, převážně nádorových; pleiotropní účinky na široké spektrum buněk, např. reguluje proliferační a funkční odpověď B- a T-buněk; stimuluje diferenciaci prekurzorů myeloidní řady; stimuluje expresi cytokin, MHC a prostaglandinů
TNF $\beta$	T – buňky	má stejné účinky jako TNF $\alpha$
G-CSF	monocyty, makrofágy, T-buňky, fibroblasty, buňky endotelu	stimuluje proliferaci kolonií granulocytů; aktivuje granulocyty
GM-CSF	T-buňky, monocyty, makrofágy, fibroblasty, buňky endotelu	stimuluje proliferaci prekurzorů granulocytů, makrofágů; aktivuje makrofágy, neutrofilů, eozinofilů
M-CSF	monocyty, makrofágy, fibroblasty	stimuluje růst kolonií monocytů a makrofágů; aktivuje monocyty
EPO	ledviny	stimuluje růst kolonií erytrocytů a megakaryocytů
TGF $\beta$	krevní destičky, kosti - matrix, placenta, ledviny, některé nádory	reguluje růst buněk (většinou inhibuje proliferaci vyvolanou působením hematopoietických cytokinů)

# Přehled nejdůležitějších cytokinů - 1.

## cytokin zdroj

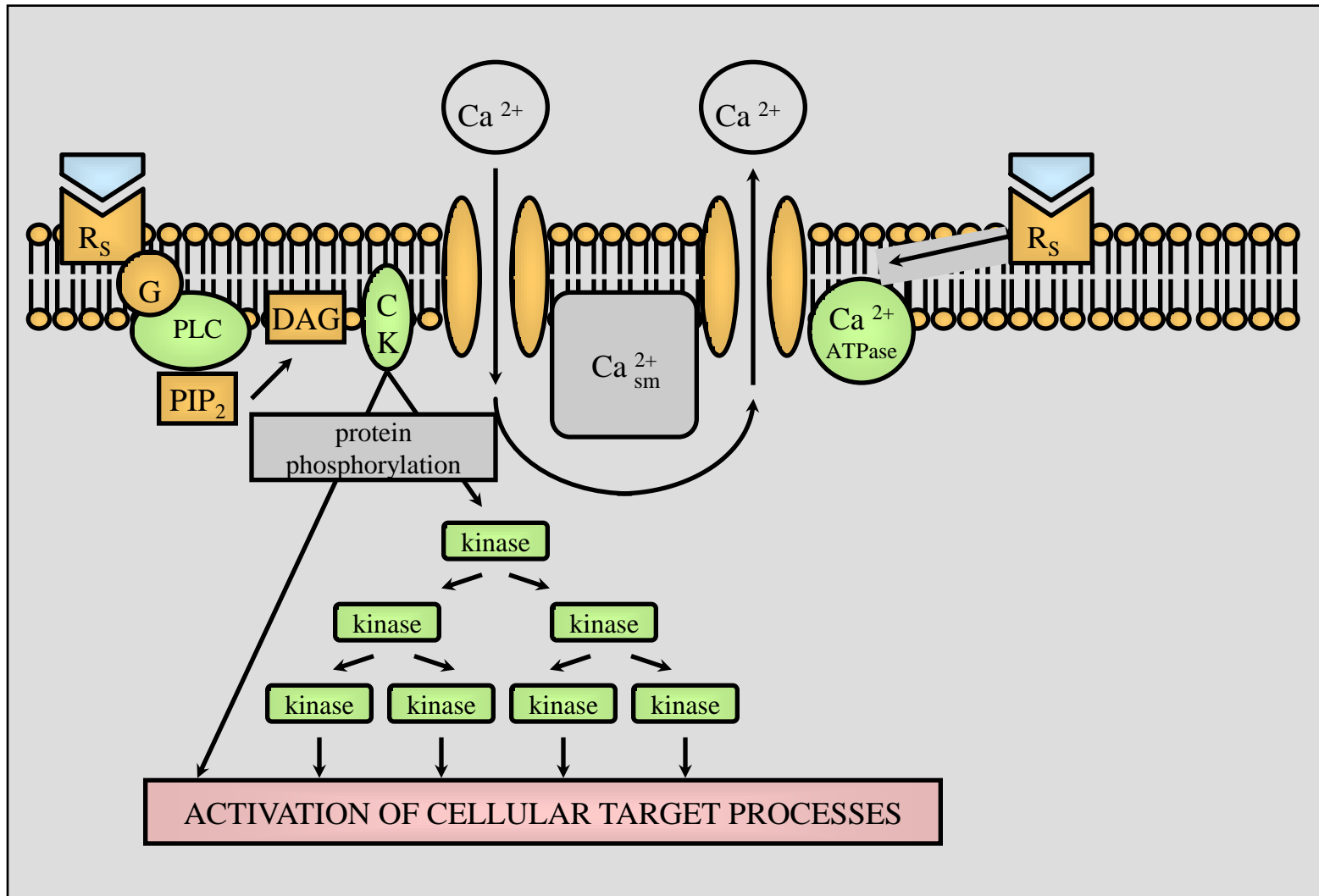
## působení

IL - 1	monocyty (+ téměř všechny buňky s jádrem)	pyrogen, komitogenní faktor T-buněk; stimuluje uvolnění lymfokinů T-buňkami; aktivuje NK-buňky; stimuluje diferenciaci B-buněk
IL - 2	T - buňky	růstový faktor T-buněk a thymocytů, zvyšuje cytotoxicitu, aktivuje NK-buňky, stimuluje diferenciaci B-buněk
IL - 3	T-buňky (+ žírné buňky)	stimuluje proliferaci prekurzorů granulocytů, erytrocytů, megakaryocytů, makrofágů; aktivuje monocyty a makrofágy
IL - 4	T - buňky	stimuluje syntézu IgG1 a IgE B-buňkami, proliferaci makrofágů, NK-buněk, T-buněk
IL - 5	T - buňky	stimuluje diferenciaci a růst eozinofilů, proliferaci T- a B-buněk
IL - 6	T - buňky, makrofágy, monocyty, fibroblasty, buňky endotelu	stimuluje syntézu Ig B-buňkami; stimuluje proliferaci thymocytů, prekurzorů neutrofilů, makrofágů, megakaryocytů, myelomu, plazmacytomu, B-lymfomu
IL - 7	buňky kostní dřeně	stimuluje proliferaci prekurzorů B- a T-buněk a T-buněk
IL - 8	monocyty, makrofágy, lymfocyty, fibroblasty, buňky endotelu	stimuluje chemotaxi neutrofilů a dalších leukocytů
IL - 9	T-buňky	stimuluje proliferaci T-buněk bez přítomnosti antigenu a APC
IL - 10	T-buňky (+ žírné buňky)	Inhibuje syntézu některých cytokinů (IFN $\gamma$ )
IL - 11	buňky kostní dřeně	stimuluje proliferaci multipotentních prekurzorů leukocytů (synergie s IFN $\gamma$ ) a prekurzorů megakaryocytů (synergie s IL - 3)
IL - 12	B-buňky	stimulace NK-buněk, cytolyticých T-buněk, T-buněk aktivovaných lymfokiny





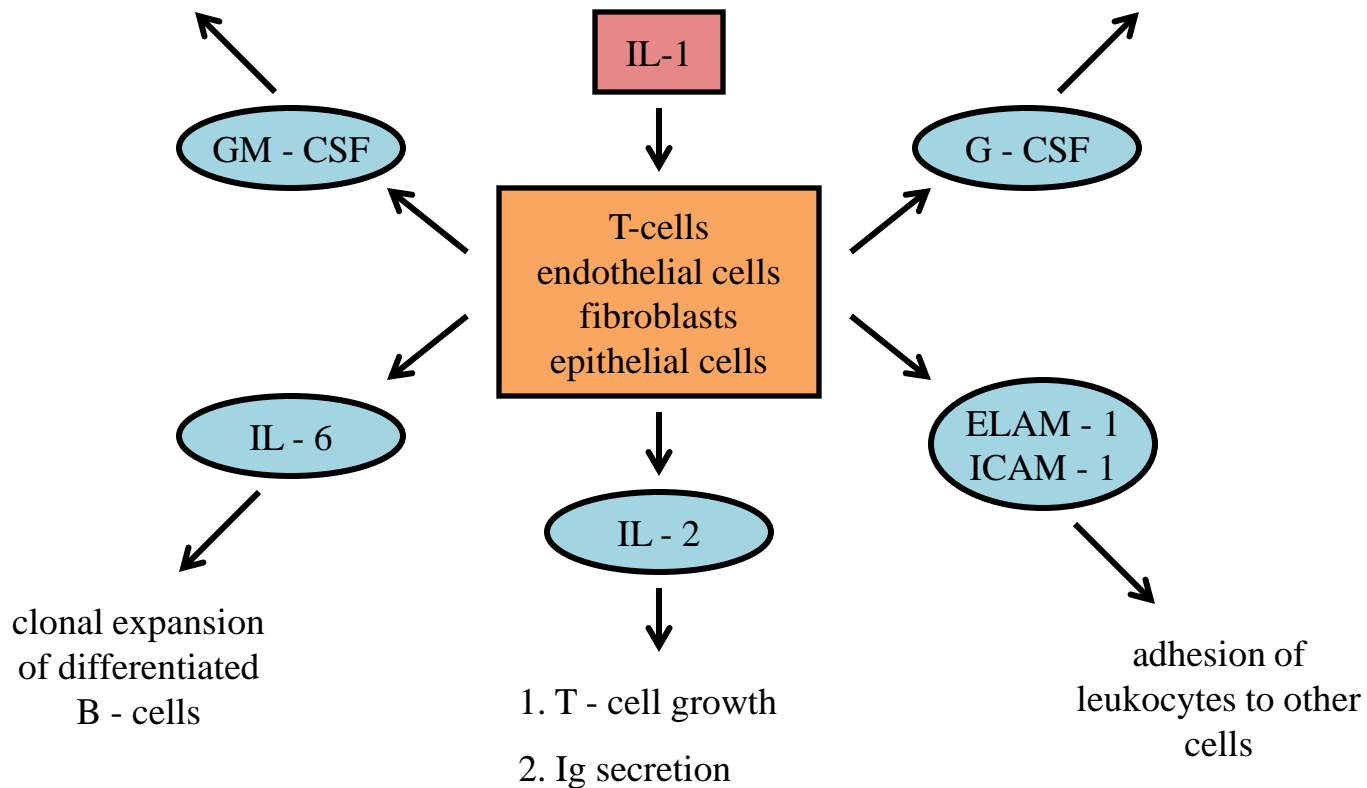
# Kaskáda proteinových kináz



# Úloha IL - 1 v hematopoéze

1. monocyte production and activation
2. proliferation of committed progenitor cells (BFU-E, CFU-GM)

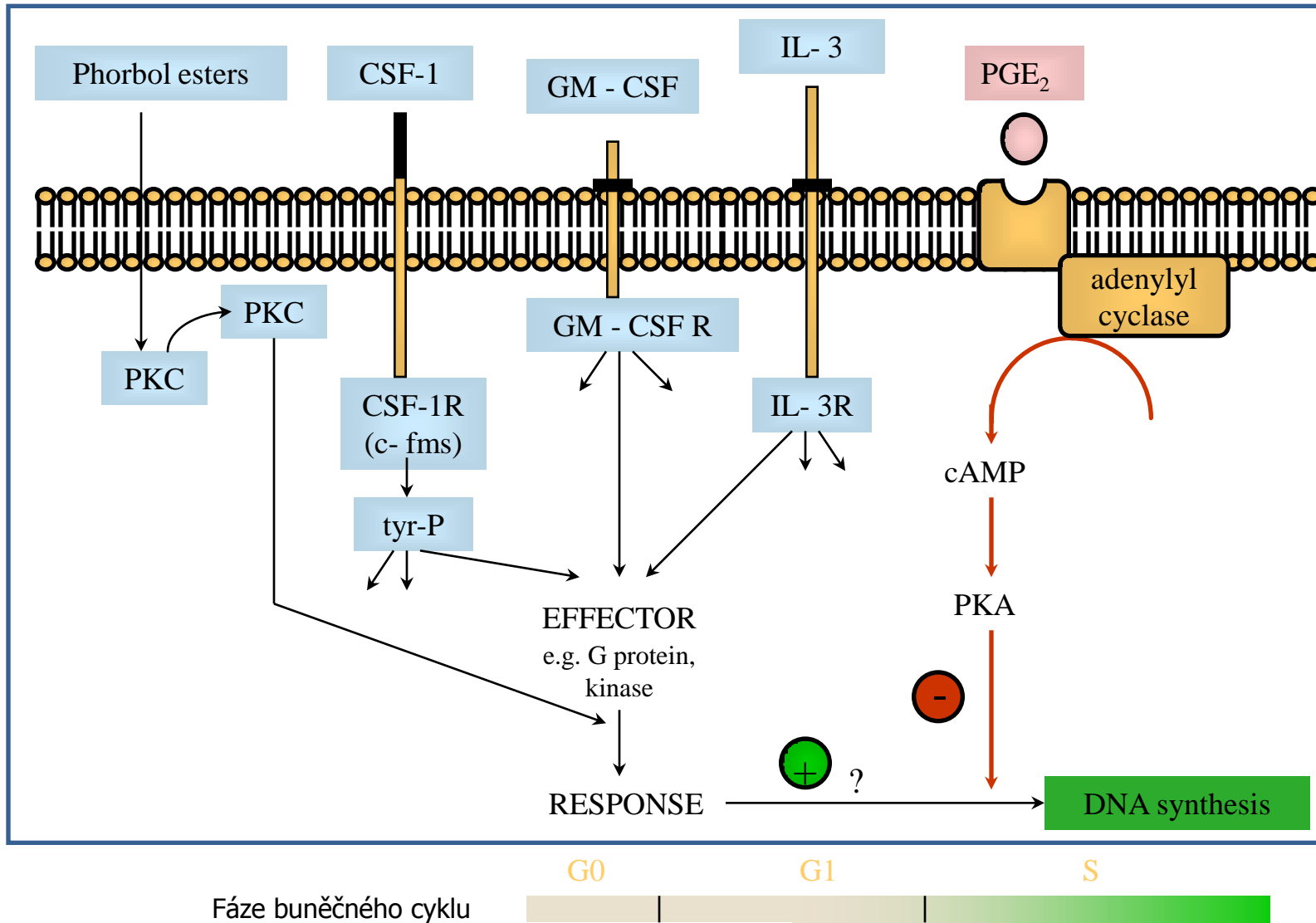
1. neutrophil activation
2. neutrophil production
3. stem cell activation



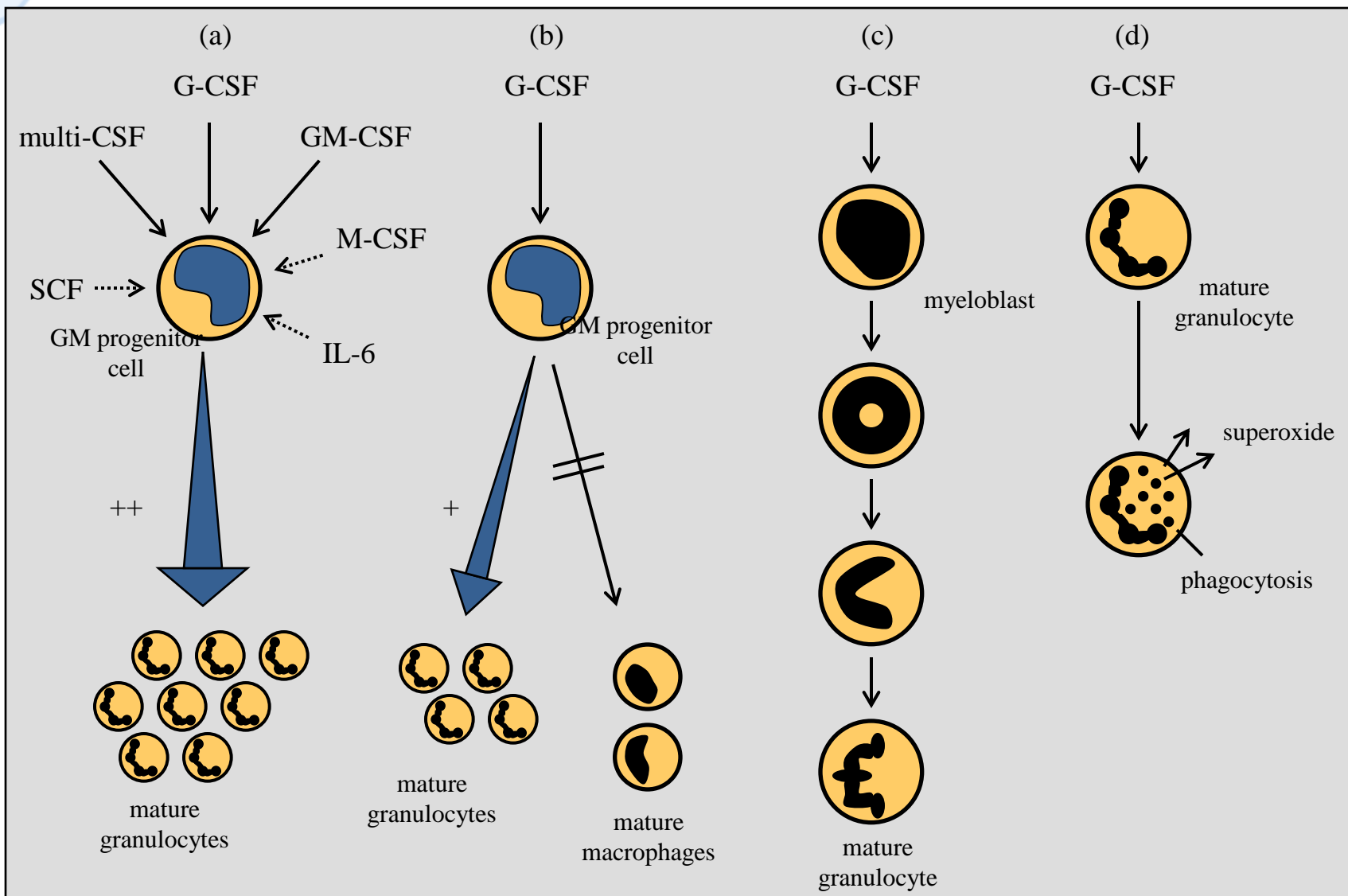
ELAM – endoteliální leukocytární adhezivní molekula

ICAM – mezibuněčná adhezivní molekula

# Interakce mezi signálními drahami



# Cytokiny jsou polyfunkční molekuly



(a) Produkce buněk je závislá na stimulaci regulátorem

(c) Iniciace zrání (maturace)

(b) Indukce směru (commitment) tvorby buněk určitého typu

(d) Stimulace funkční aktivity

# Sít' interakce cytokinů

