

# Zpětné vazby (optimum funkcí)

využití poznatků  
(řešení praktických problémů)

# Polyklonální charakter kostních buněk -

Přirovnání kmenové buňky ke stromu:

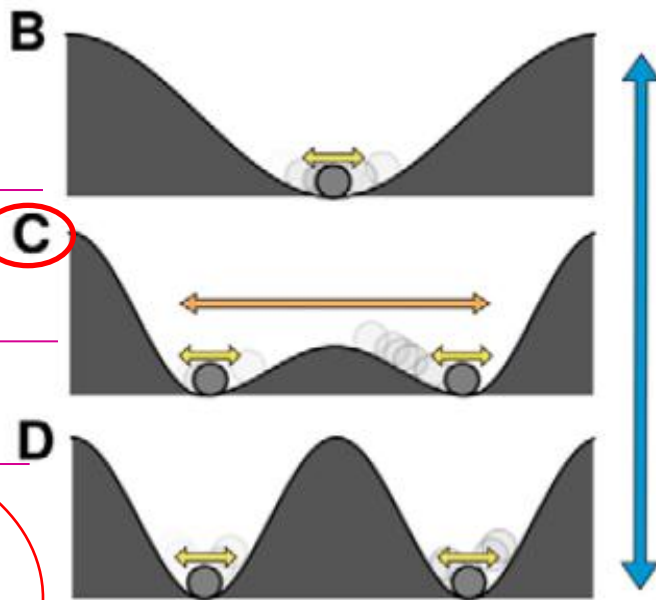
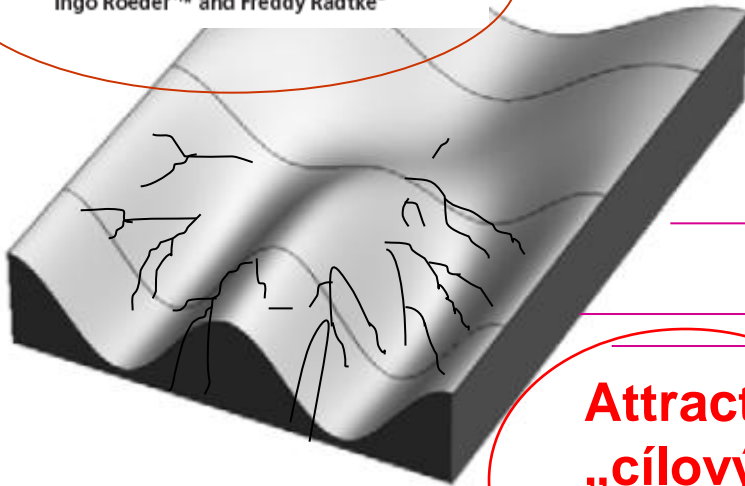
a – kmenová buňka v embryonální podobě

b – kmenová buňka v dospělosti



# A Stem cell biology meets systems biology

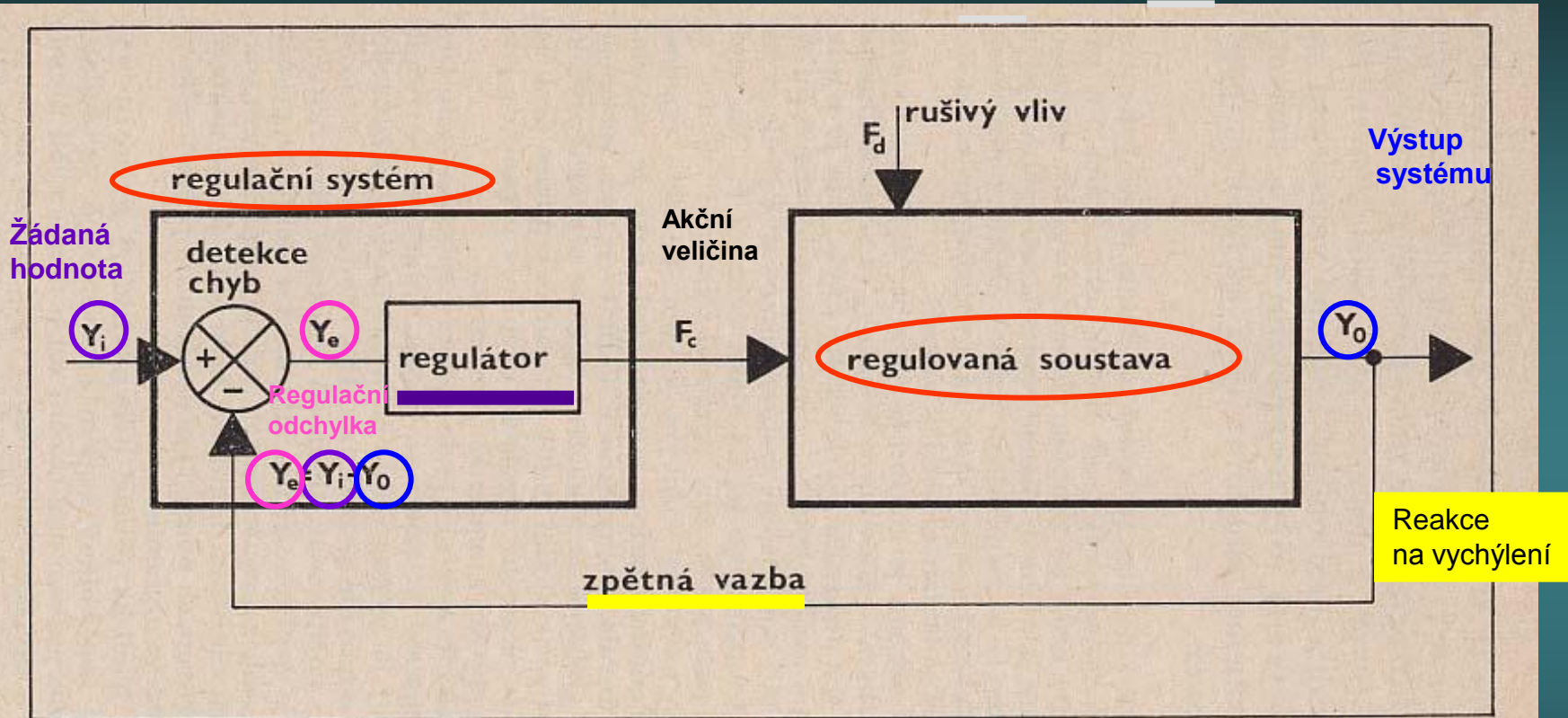
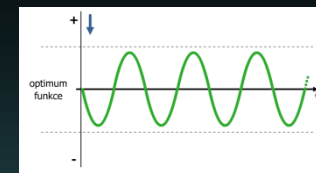
Ingo Roeder<sup>1,\*</sup> and Freddy Radtke<sup>2</sup>



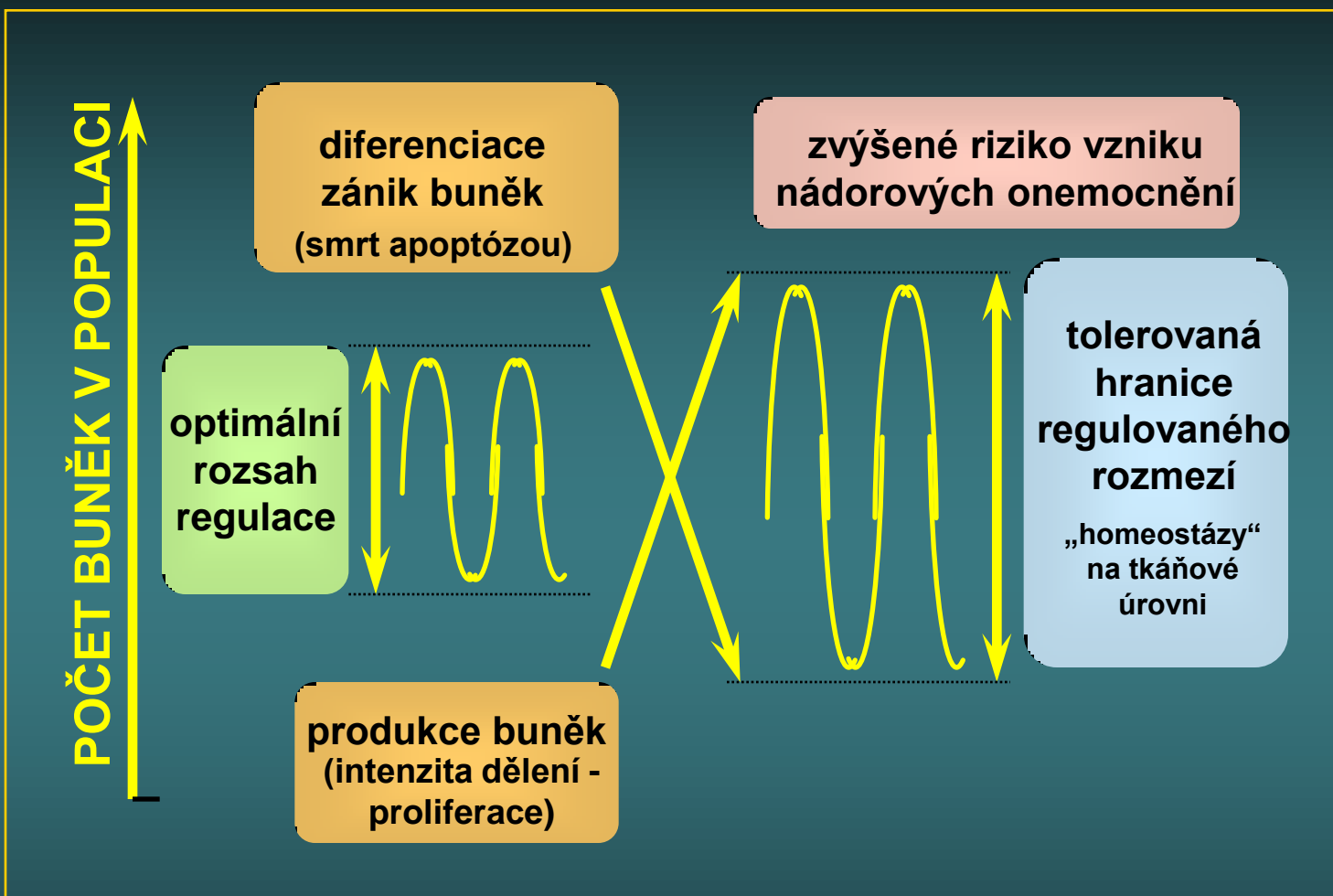
Attraktor  
„cílový“  
pohyb

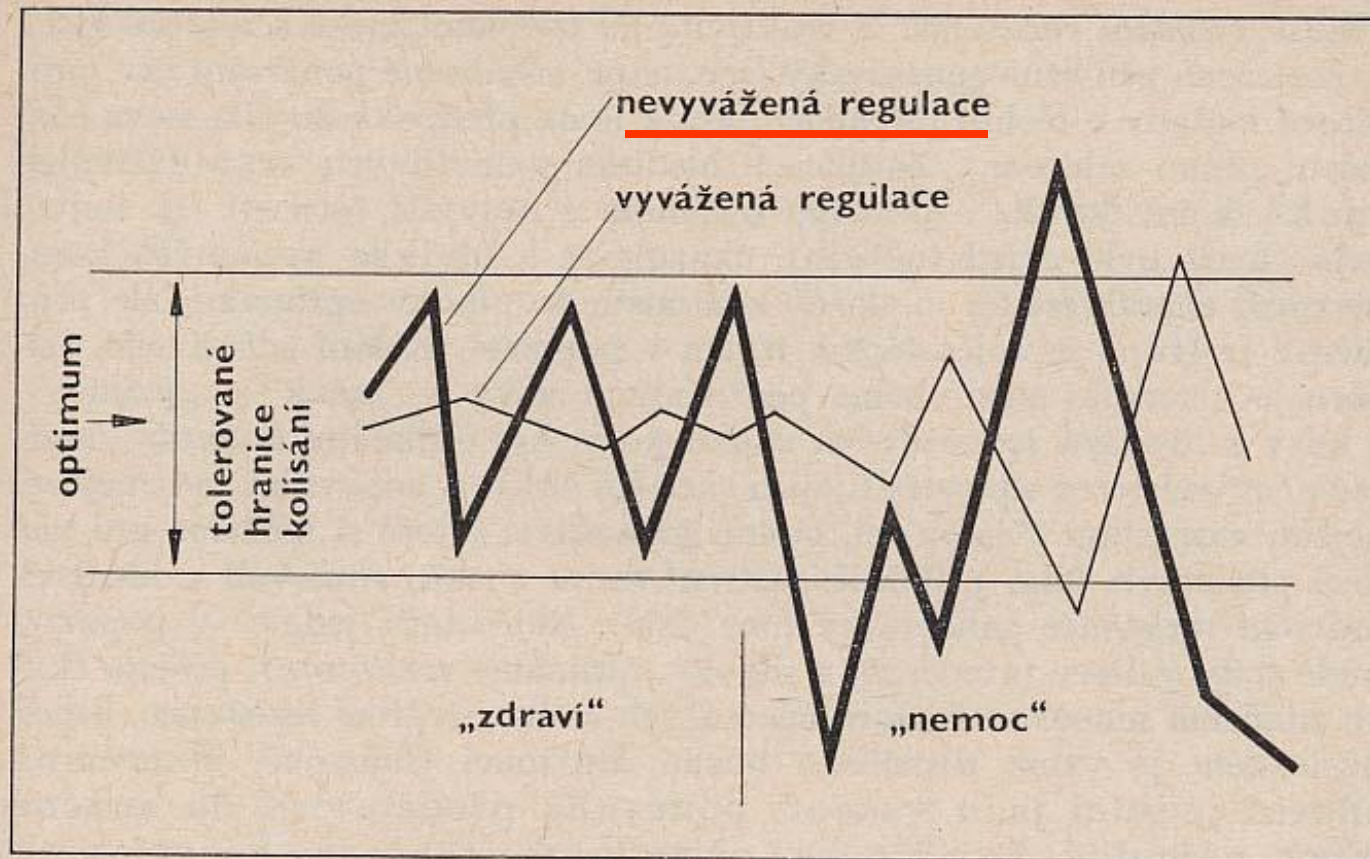
**Fig. 1. Attractor concept for the description of cellular states and different levels of variability.** (A) A three-dimensional illustration of an attractor landscape. The valleys represent stable stationary states (i.e. attractors) generated by a hypothetical regulatory network. Depending on the particular configuration of the network (e.g. different parameter values, such as transcription or decay rates), a different number and/or different qualities of attractors are possible. (B-D) Selected attractor configurations (i.e. cross-sections of the given landscape) with corresponding variance components. (B) A single attractor, characterised by a small degree of potential fluctuations in cellular characteristics within the attractor ('microheterogeneity'). (C) Two accessible attractors. This configuration allows for heterogeneity within attractors and for potential exchange between the attractors ('macroheterogeneity'). (D) Two separated attractors. Cells are trapped in one of the two possible attractors and cannot exchange between them. However, a third level of heterogeneity (illustrated by the blue arrow) corresponds to potential changes in the attractor landscape itself. This can be achieved by changes in the configuration (e.g. the parameter values) of the network, even without changing the structure/topology of the network.

# Negativní zpětná vazba



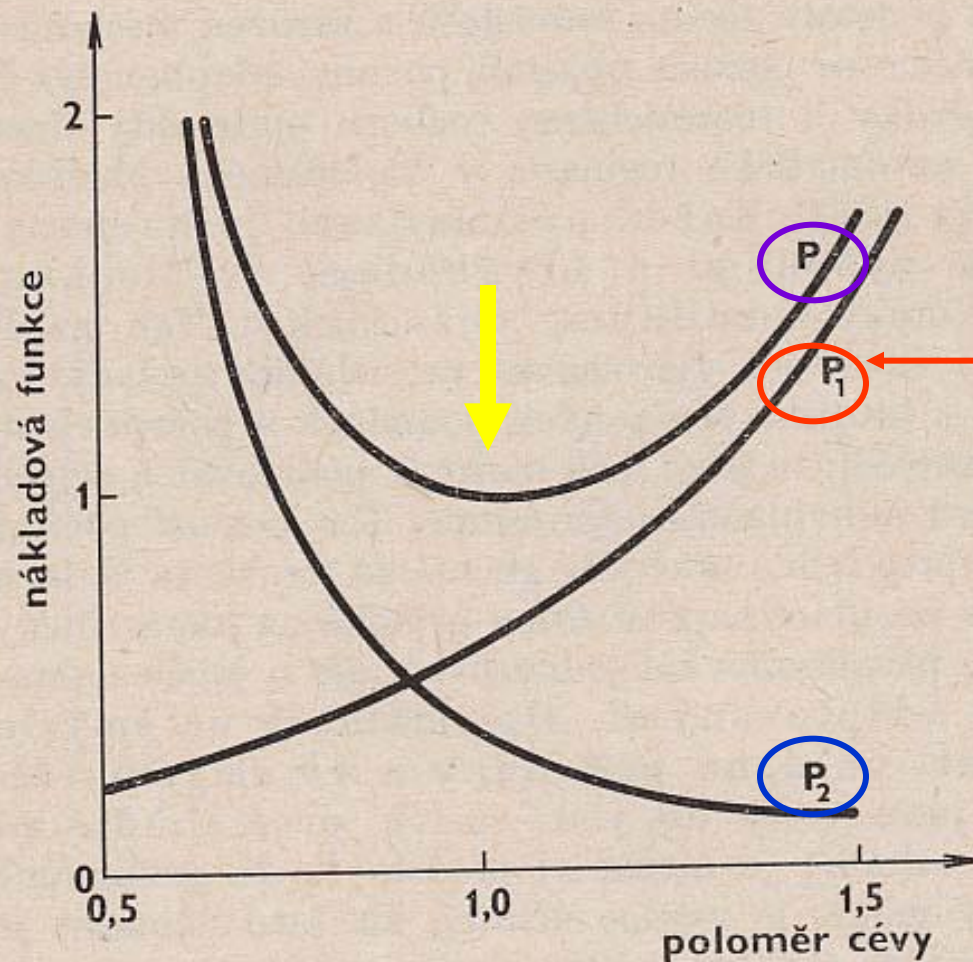
Obr. 2. Systém se zpětnou vazbou  $y_i$  – žádaná hodnota,  $y_e$  – regulační odchylka,  $F_c$  – akční veličina,  $F_d$  – poruchová veličina,  $y_o$  – výstup systému.





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*).

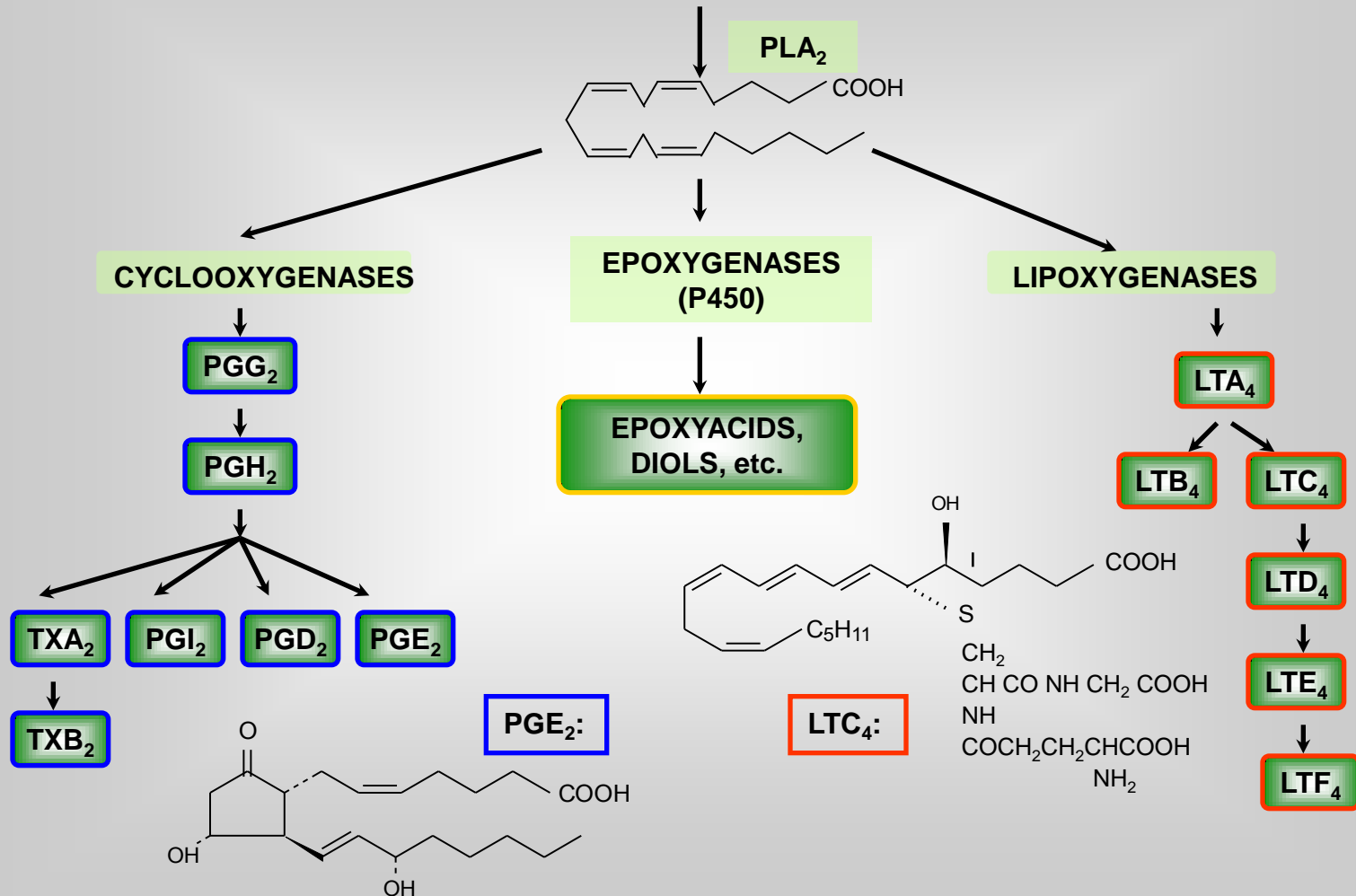
Vácha, J.: Problém normálnosti v biologii a lékařství (Avicenum, 1980)



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*).

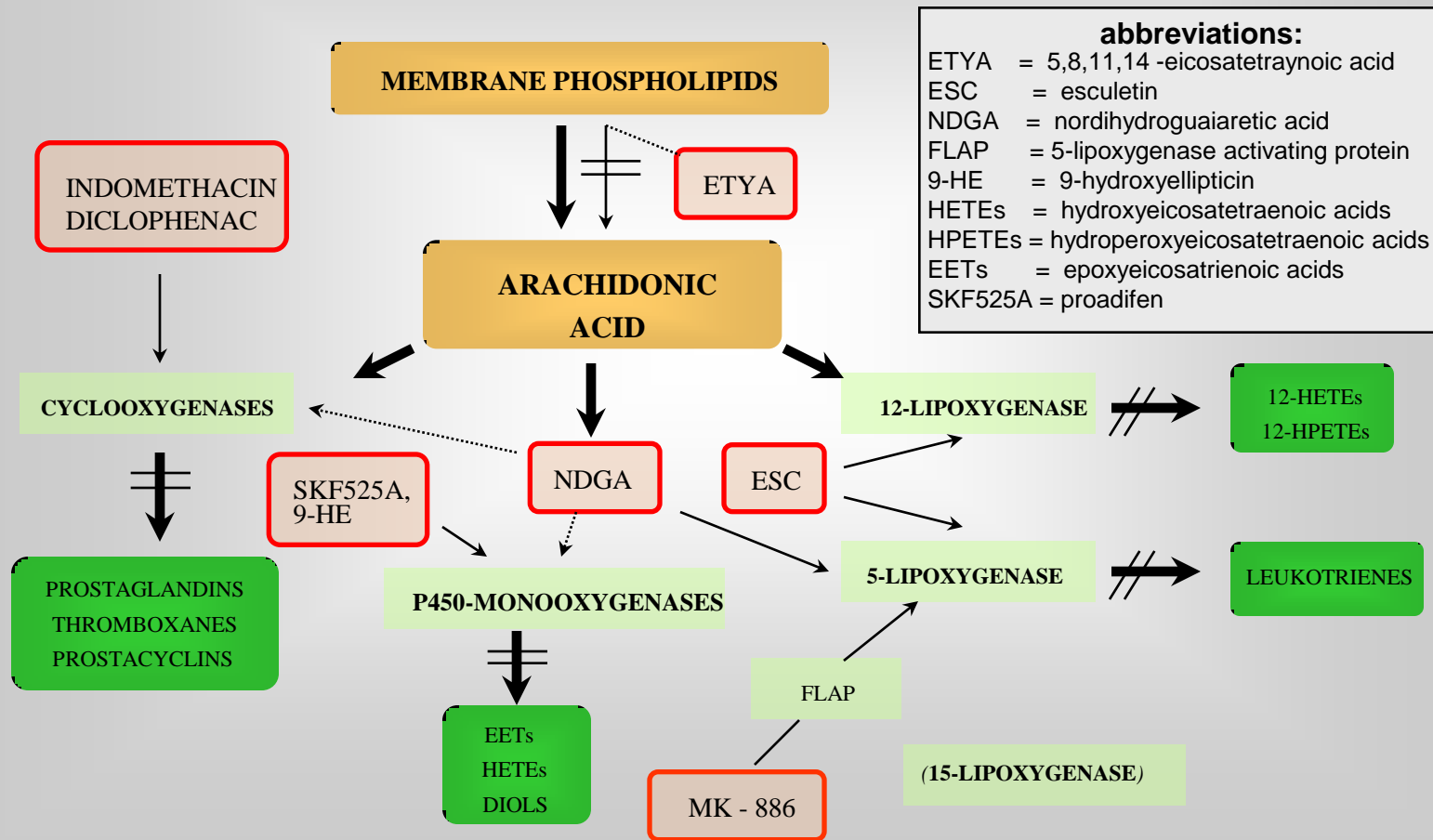
Vácha, J.: Problém normálnosti v biologii a lékařství (Avicenum, 1980)

# MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS





# Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations



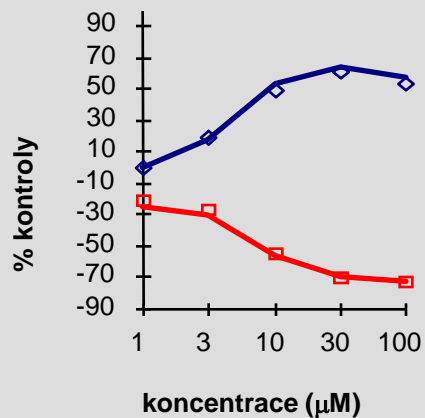
dříve - dnes

# PRODUKTY

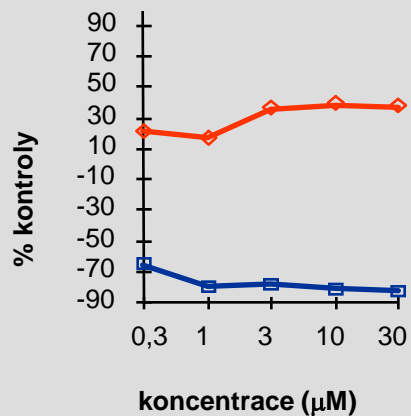
## LIPOXYGENÁZ A CYKLOOXYGENÁZ

VORE et al., J. Immunol. :  
11, 435 - 442, 1989

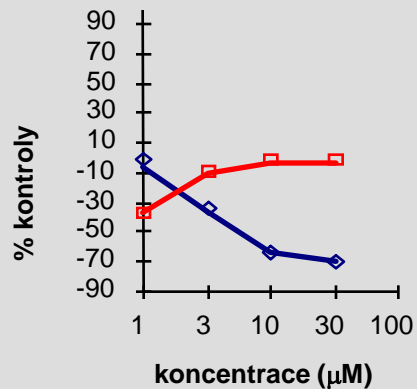
### Esculetin



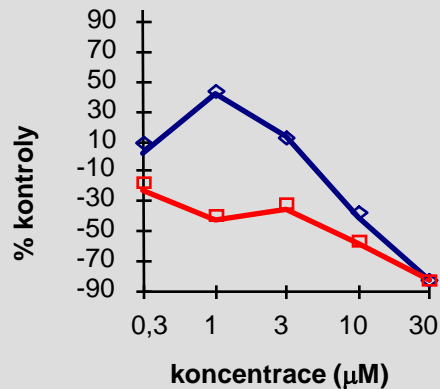
### Indomethacin



### Ibuprofen



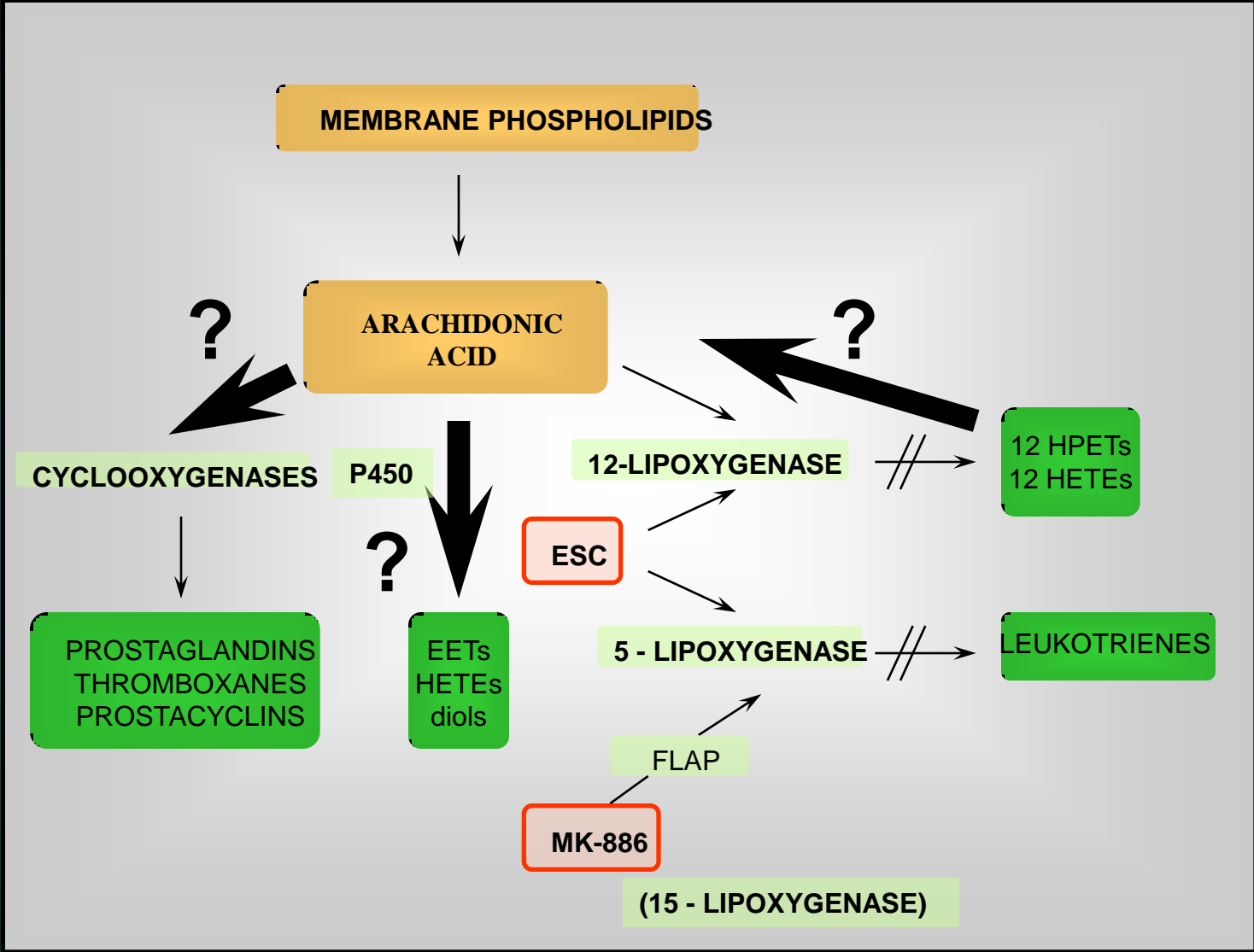
### NDGA



# Další efekty inhibitorů metabolismu AA

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

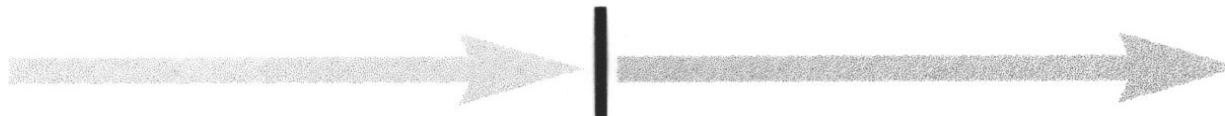




# Stresor (⚡)

poškození navozující podnět

čas



## Reakce

protektivní

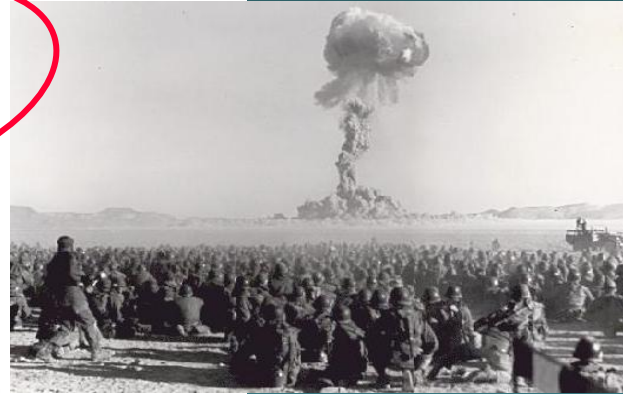
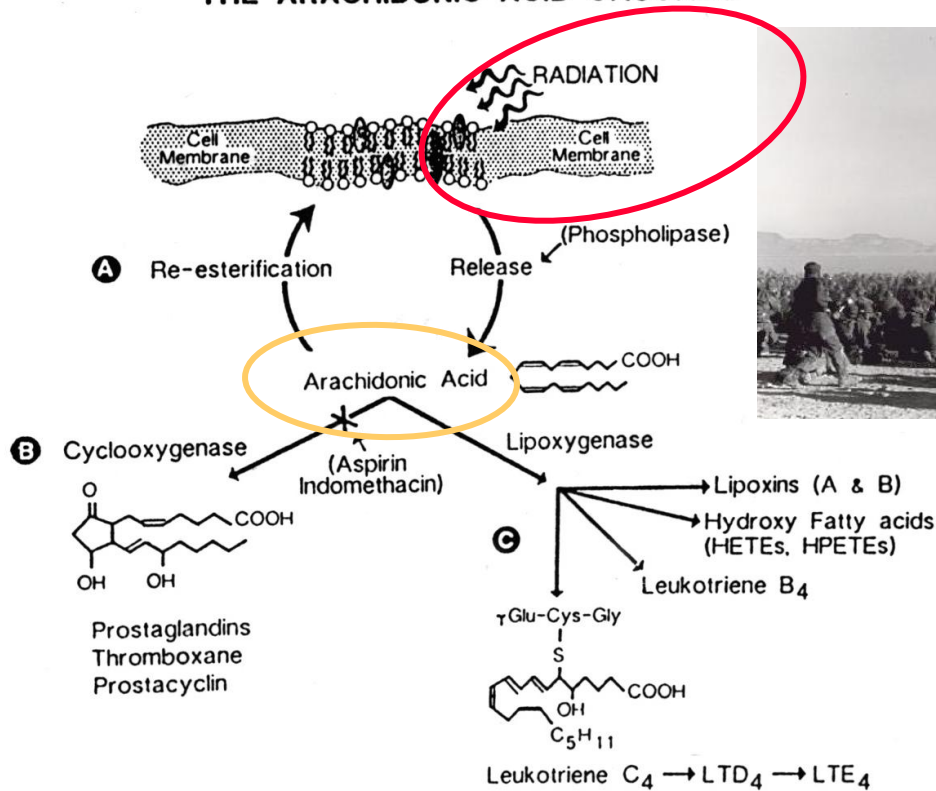
terapeutický

„režim ovlivnění“ - (možnosti modulace)

# Fosfolipidový metabolismus a působení ioniz. radiace (škodlivých faktorů životního prostředí)

## BIOLOGICAL MEDIATORS

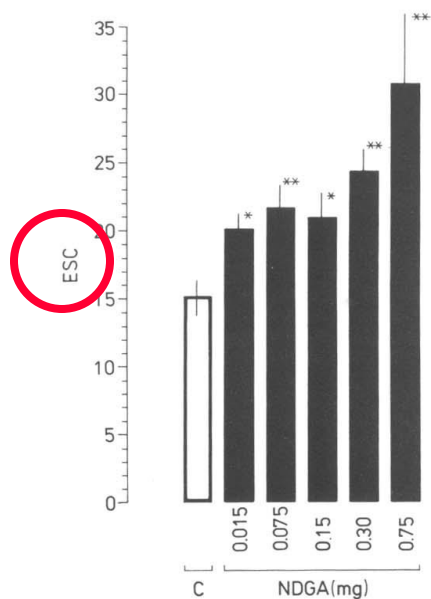
### THE ARACHIDONIC ACID CASCADE



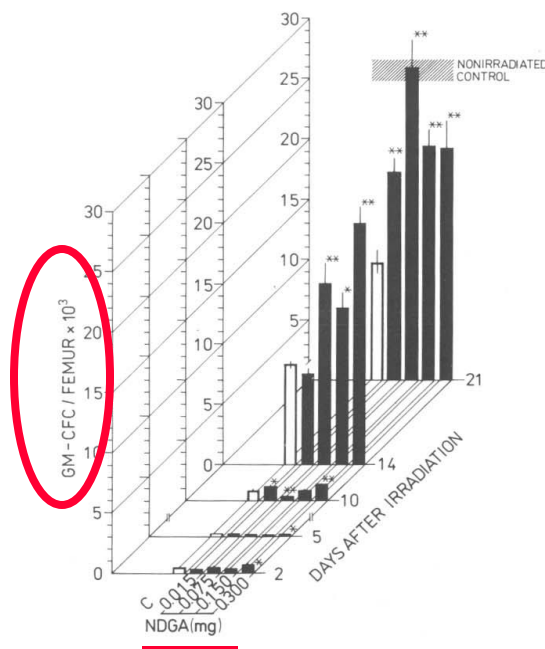


# The effect of nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of prostaglandin and leukotriene biosynthesis, on hematopoiesis of gamma-irradiated mice

Alois Kozubík, Jiřina Hofmanová, Jiřina Holá, Jaromíra Netíková



**Fig. 1.** Numbers of endogenous macroscopic spleen colonies (ESC) in mice irradiated with a dose of 5 Gy 1 hour after i.p. injection of various doses (0.015 to 0.75 mg) of NDGA. The respective groups comprised 20 to 30 animals. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  as compared with control (C) mice



**Fig. 2.** Dynamics of the postirradiation recovery of GM-CFC in mice irradiated with a dose of 5 Gy 1 hour after i.p. injection of various doses (0.015 to 0.3 mg) of NDGA. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  as compared with control (C) mice

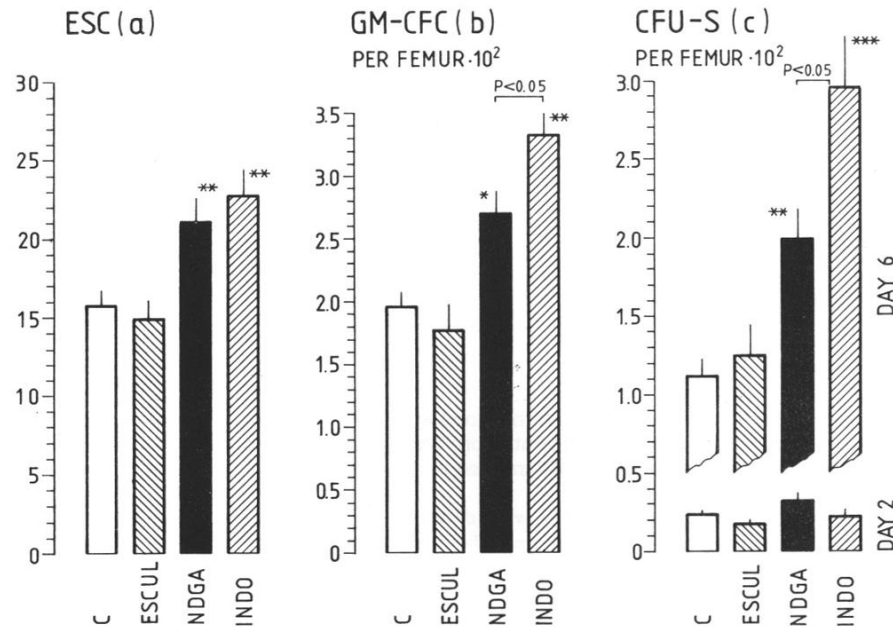
**Efekty aplikace NDGA  
„v protektivním režimu“**

**a její dávkově závislé  
účinky na regeneraci ESC  
a GM-CFC (v čase).**

Indices	Non-irrad. control	Exp. group	Days after irradiation			
			5	10	14	21
<u>Granulocytes</u>	595.8±52.9	C	406.4±51.8	971.5±130.8	601.1±82.2	1300.4±131.2
		NDGA	717.7*±64.0 ↑	1597.8±176.0* ↑	575.7±37.5	1486.4±187.9
<u>Lymphocytes</u>	3184.2±239.4	C	787.5±81.8	830.8±140.0	1575.2±141.6	1831.6±244.9
		NDGA	935.9±83.5	1025.9±113.0	1617.6±105.5	2121.3±268.1
Nucleated cells						
<u>per femur × 10<sup>7</sup></u>	3.0141±0.1476	C	0.8240±0.0942	1.5486±0.0657	1.8255±0.0778	2.4760±0.0721
		NDGA	0.7577±0.0417	1.6477±0.440	2.2960±0.1500* ↑	3.4919±0.2023** ↑

Numbers of granulocytes and lymphocytes, and bone marrow cellularity measured at selected postirradiational intervals in control (C) and experimental mice treated with NDGA at a dose of 0.3 mg per mouse 1 hour before 5 Gy gamma-irradiation. At least 10 animals per group were used. \*p<0.05; \*\*p<0.01 as compared with control (C) mice

**Fig. 3.** Endogenous spleen colony numbers (ESC) detected on day 10 (A), GM-CFC numbers in femoral marrow on day 2 (B) and exogenous spleen colony numbers (CFU-S) in femoral marrow on days 2 and 6 (C) after 5 Gy of gamma-irradiation and experimental treatment (0.3 mg of NDGA, 0.25 mg INDO or 0.51 mg ESCUL, i.e., isomolar doses administered 1 hour before irradiation). Ten mice per group were used for ESC and CFU-S determination; each value for GM-CFC represents the average of 3 independent experiments. \* p<0.05; \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001 as compared with control (C) mice



Periferní krev

Efekty dalších inhibitorů

Kostní dřeň



INT. J. RADIAT. BIOL., 1994, VOL. 65, NO. 3, 369–377

## Effects of drugs inhibiting prostaglandin or leukotriene biosynthesis on postirradiation haematopoiesis in mouse

A. KOZUBÍK\*, J. HOFMANOVÁ, M. POSPÍŠIL, J. NETÍKOVÁ, J. HOLÁ  
and A. LOJEK

*(Received 21 May 1993; revised 31 August 1993; accepted 15 October 1993)*

**Příklad aplikace inhibitorů metabolismu AA  
v „terapeutickém režimu“**

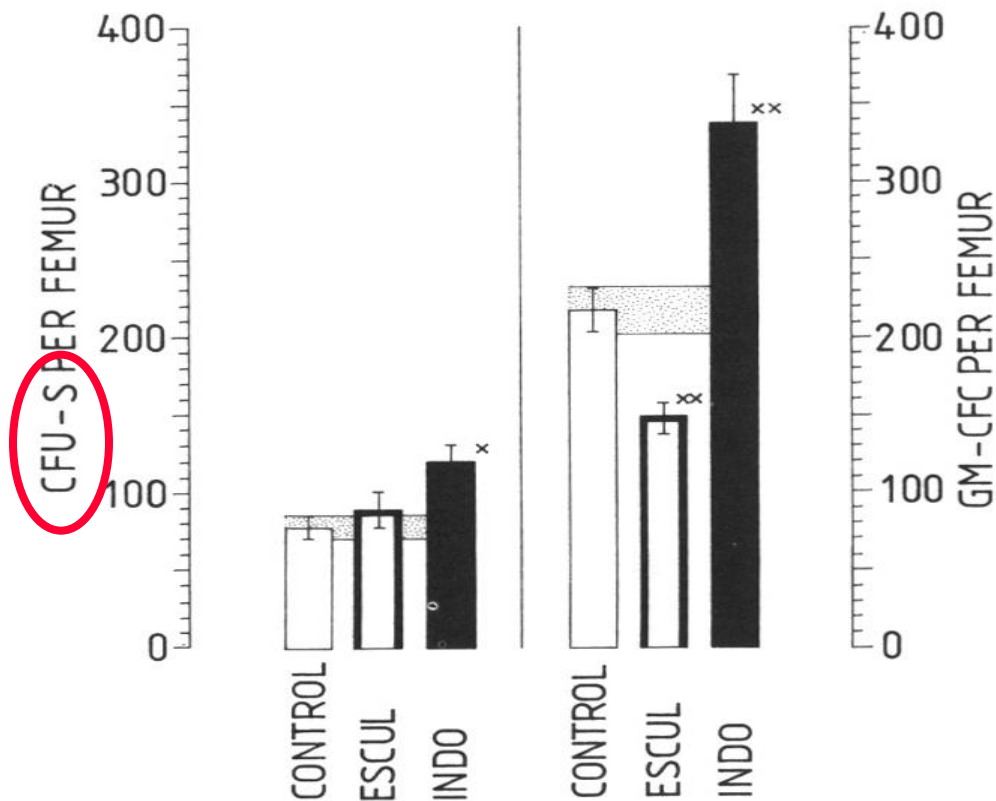


Figure 2. Mean  $\pm$  SEM numbers of CFU-S and GM-CFC in the femoral bone marrow of the 8.5 Gy-irradiated and bone marrow-transplanted mouse determined on day 6 after transplantation. On days 3, 4 and 5 after transplantation mice were injected with indomethacin (INDO, 0.025 mg/mouse and dose) or esculetin (ESCUL, 0.0125 mg/mouse and dose), in two daily doses (a total of six injections were administered). Control mice (open columns and dotted areas) were treated in the same way with the vehicle. Two independent experiments were performed and the data were pooled. Twelve mice per group were used. Statistical significance: x,  $p < 0.05$ ; and xx,  $p < 0.01$  as compared with controls.

**Příklad aplikace inhibitorů metabolismu AA v „terapeutickém režimu“**

INT. J. RADIAT. BIOL., 1994, VOL. 65, NO. 3, 369-377

Effects of drugs inhibiting prostaglandin or leukotriene biosynthesis on postirradiation haematopoiesis in mouse

A. KOZUBÍK\*, J. HOFMANOVÁ, M. POSPÍŠIL, J. NETÍKOVÁ, J. HOLÁ and A. LOJEK

(Received 21 May 1993; revised 31 August 1993; accepted 15 October 1993)

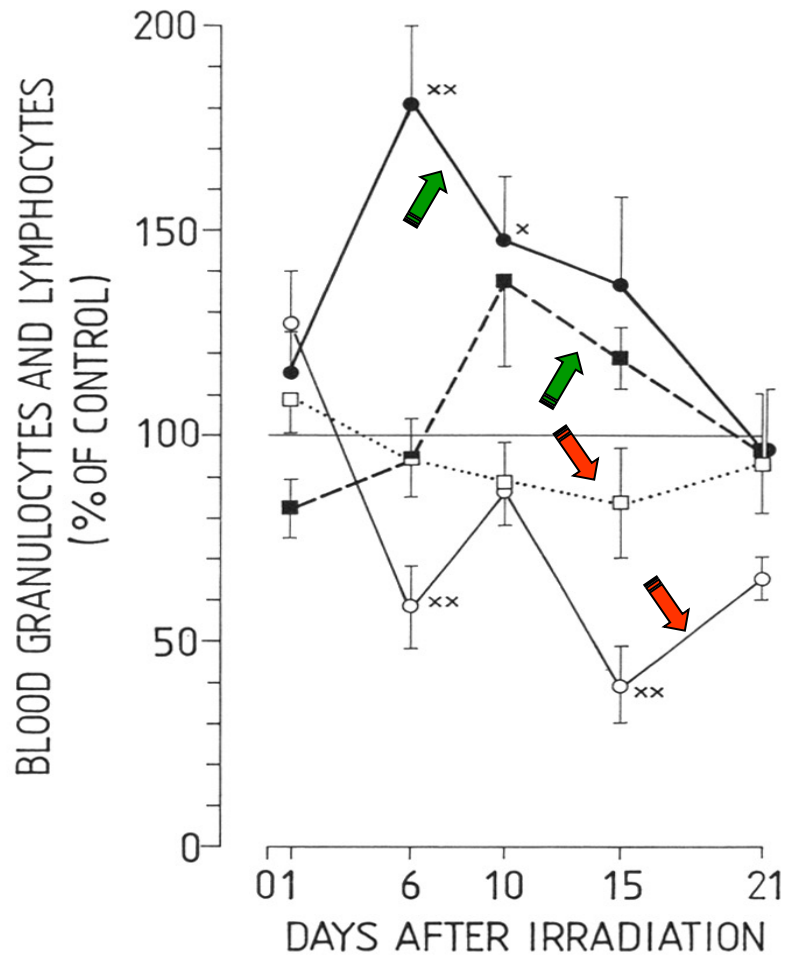


Figure 3. Percentage changes (related to 100% of irradiated control) of peripheral blood granulocytes (●, ○) and lymphocytes (■, □) in selected intervals after 5-Gy irradiation of mice. One hour before irradiation, mice were injected i.p. with indomethacin (0.3 mg/mouse, closed symbols) or esculetin (0.15 mg/mouse, open symbols). Control mice were injected with the vehicle. Ten mice from two independent experiments per point were used (mean ± SEM). Statistical significance: x,  $p < 0.05$ ; and xx,  $p < 0.01$  as compared with control.

**Inhibitory**  
 cyklooxygenáz **stimuluje (+)**  
 a lipoxygenáz **inhibuje (-)**

granulopoézu  
 i  
 lymfopoézu



INT. J. RADIAT. BIOL., 1994, VOL. 65, NO. 3, 369-377

Effects of drugs inhibiting prostaglandin or leukotriene biosynthesis on postirradiation haematopoiesis in mouse

A. KOZUBÍK\*, J. HOFMANOVÁ, M. POSPÍŠIL, J. NETÍKOVÁ, J. HOLÁ and A. LOJEK

(Received 21 May 1993; revised 31 August 1993; accepted 15 October 1993)



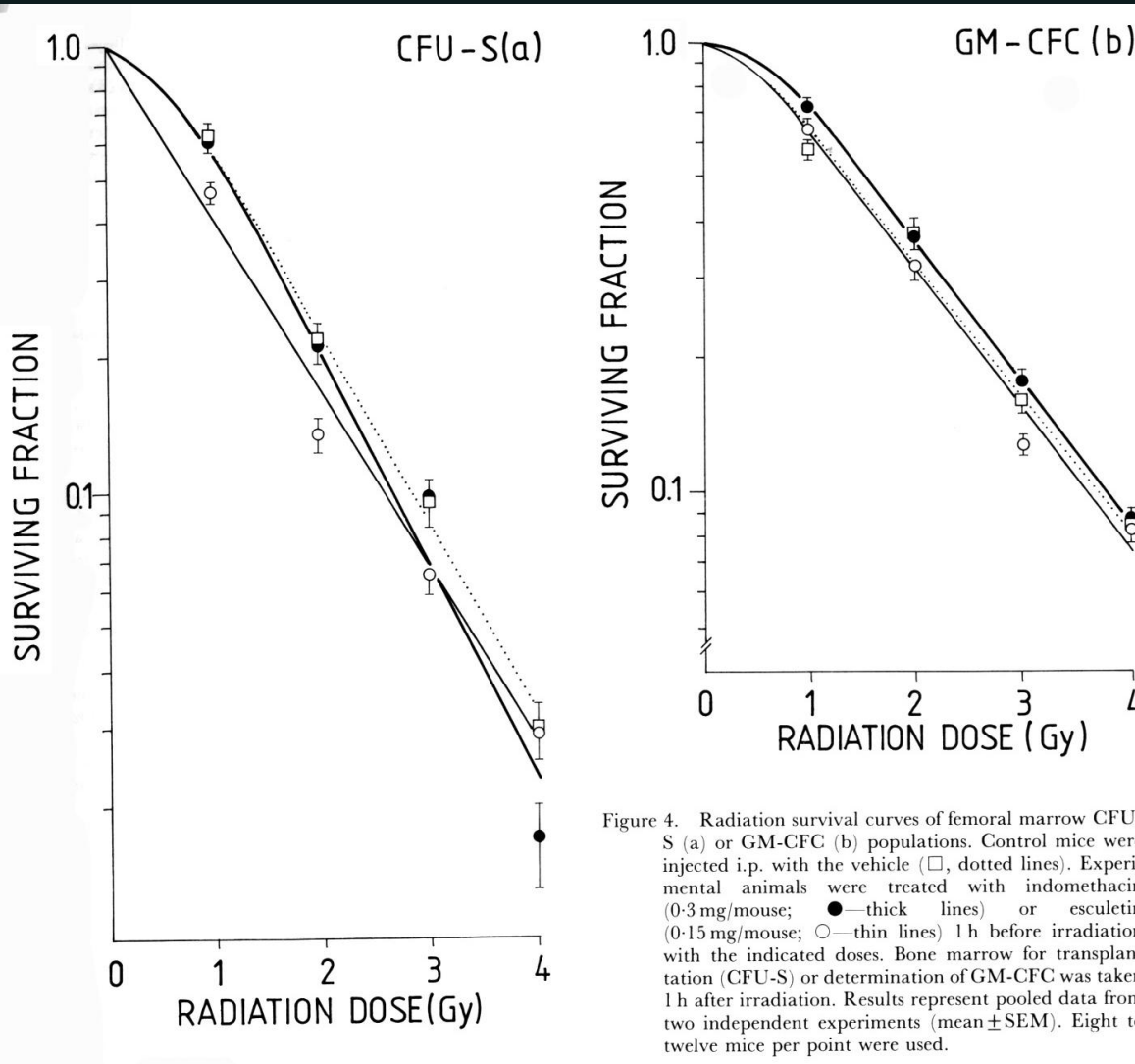
Effects of drugs inhibiting prostaglandin or leukotriene biosynthesis on postirradiation haematopoiesis in mouse

A. KOZUBÍK\*, J. HOFMANOVÁ, M. POSPÍŠIL, J. NETÍKOVÁ, J. HOLÁ and A. LOJEK

(Received 21 May 1993; revised 31 August 1993; accepted 15 October 1993)

# Dílčí shrnutí (MOŽNÉ MECHANISMY)

Radiorezistence kmenových a prekurzorových buněk není oblivněna !!!

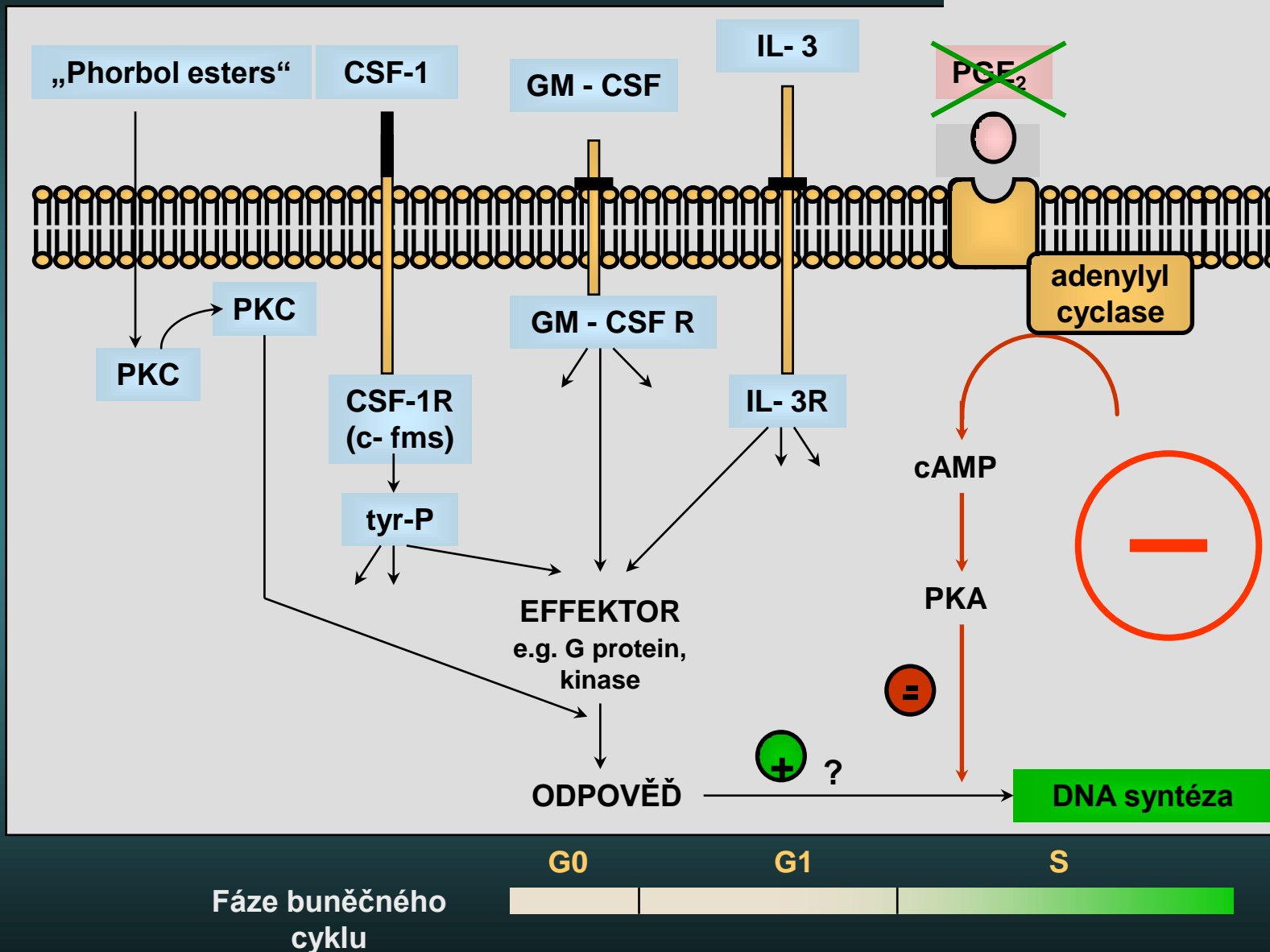


**Efekty inhibitorů mohou být tedy způsobeny zásahy do biosyntézy eikosanoidů a jejich**

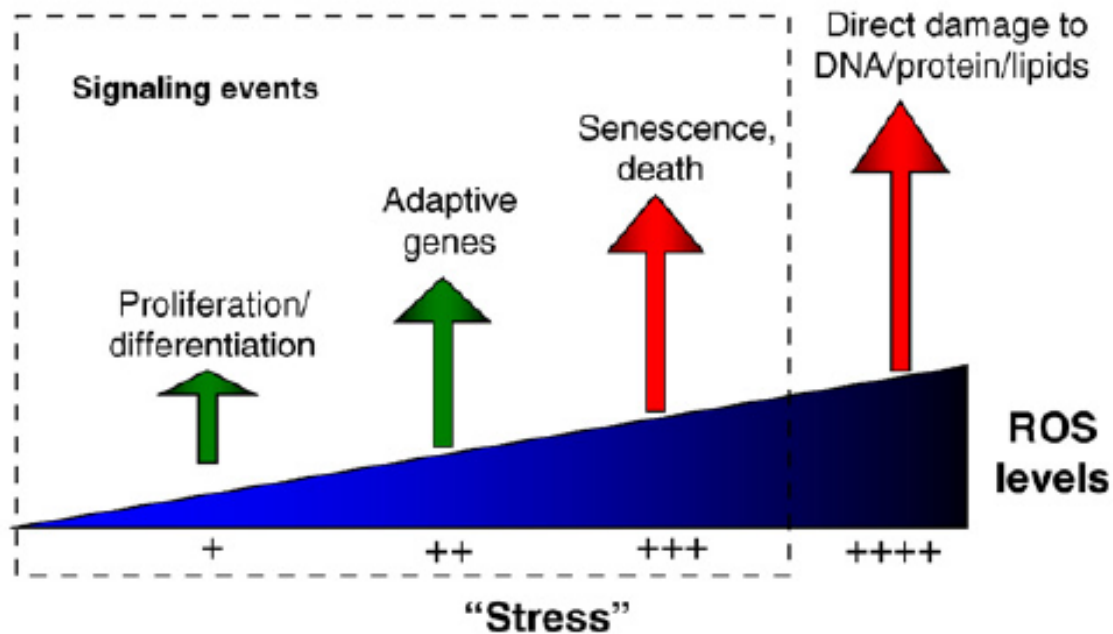
**regulačními účinky na krevtvorbu**

# Negativní účinek PGE<sub>2</sub> na proliferaci k. buněk

+ Indomethacin



## Model: mitochondrial ROS signaling dictates biological outcomes.

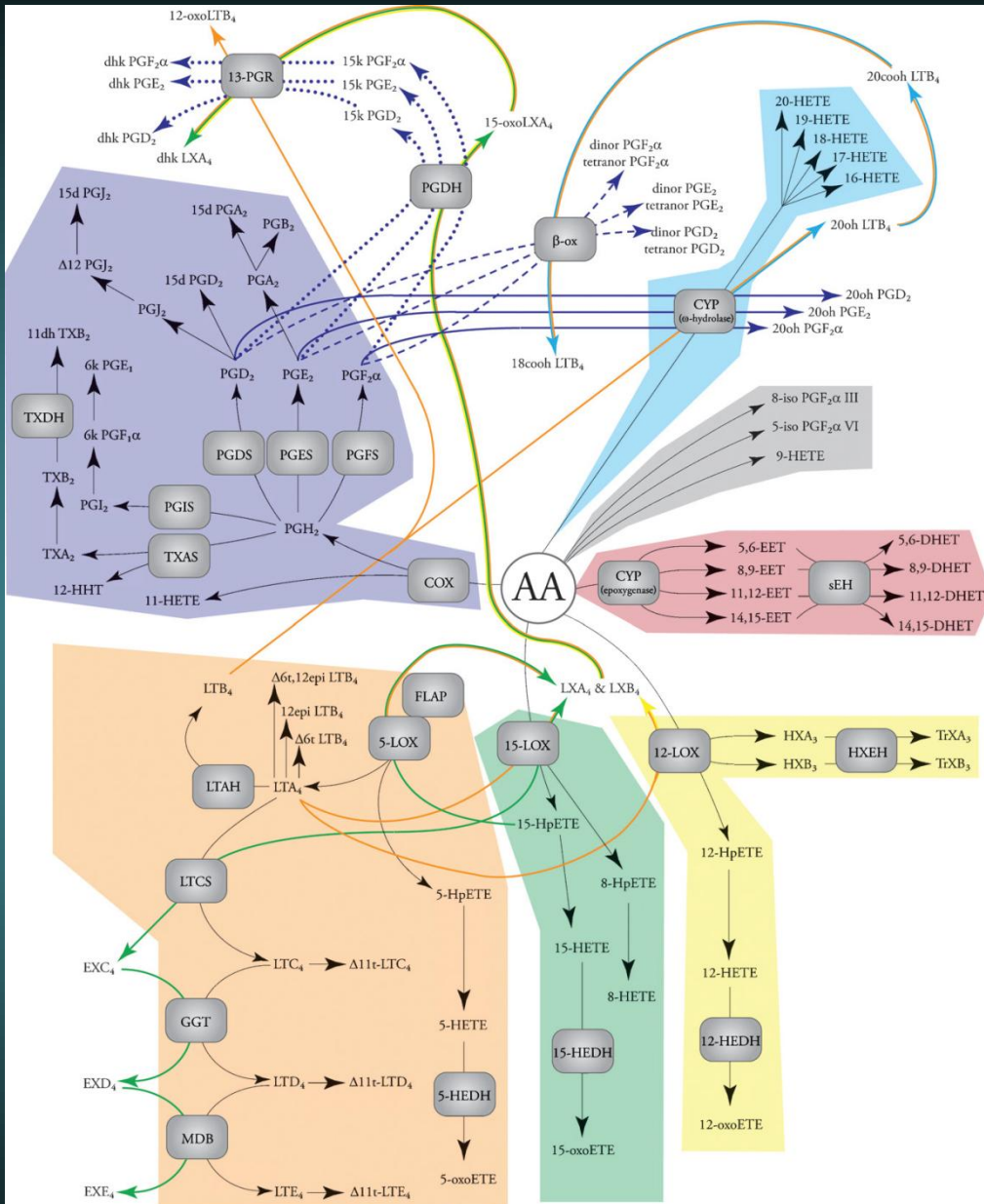


T/BS

**Figure 4.** Mitochondrial ROS levels are crucial for biological outcomes. Low levels of mitochondrial ROS production are required for cellular processes such as proliferation and differentiation. An induction in ROS production will lead to adaptive programs including the transcriptional upregulation of antioxidant genes. Even higher levels of ROS will signal the initiation of senescence and apoptosis. Non-signaling, irreversible damage to cellular components is only observed under the highest levels of cellular ROS.

Trends Biochem Sci. 2010 Apr 27. [Epub ahead of print] Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes.

[Hamanaka RB](#), [Chandel NS](#)



Major eicosanoid biosynthetic pathways. The metabolites of the major pathways are indicated in color:

COX (purple),  
 5-LOX (orange),  
 15-LOX (green),  
 12-LOX (yellow),  
 CYP epoxygenase (red),  
 CYP ω-hydroxylase (cyan),  
 and nonenzymatic oxidation (gray)



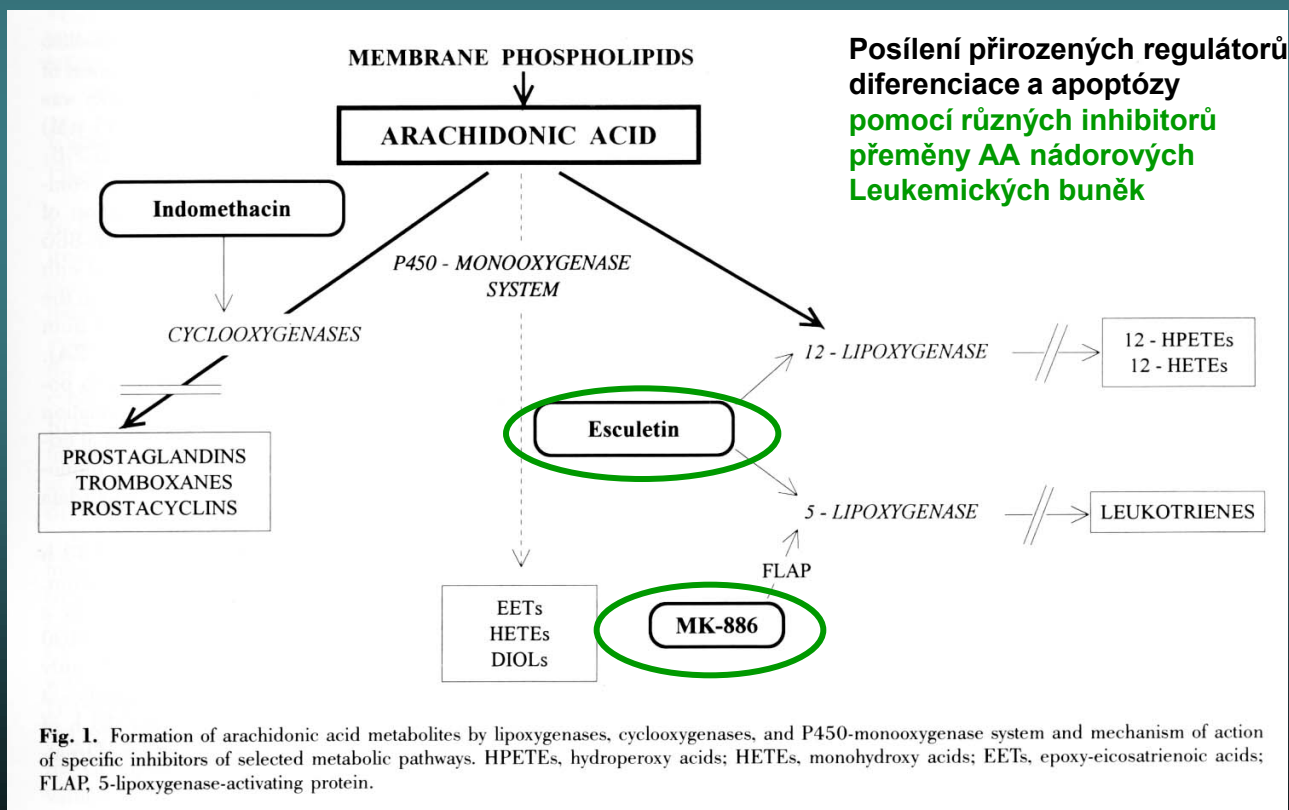


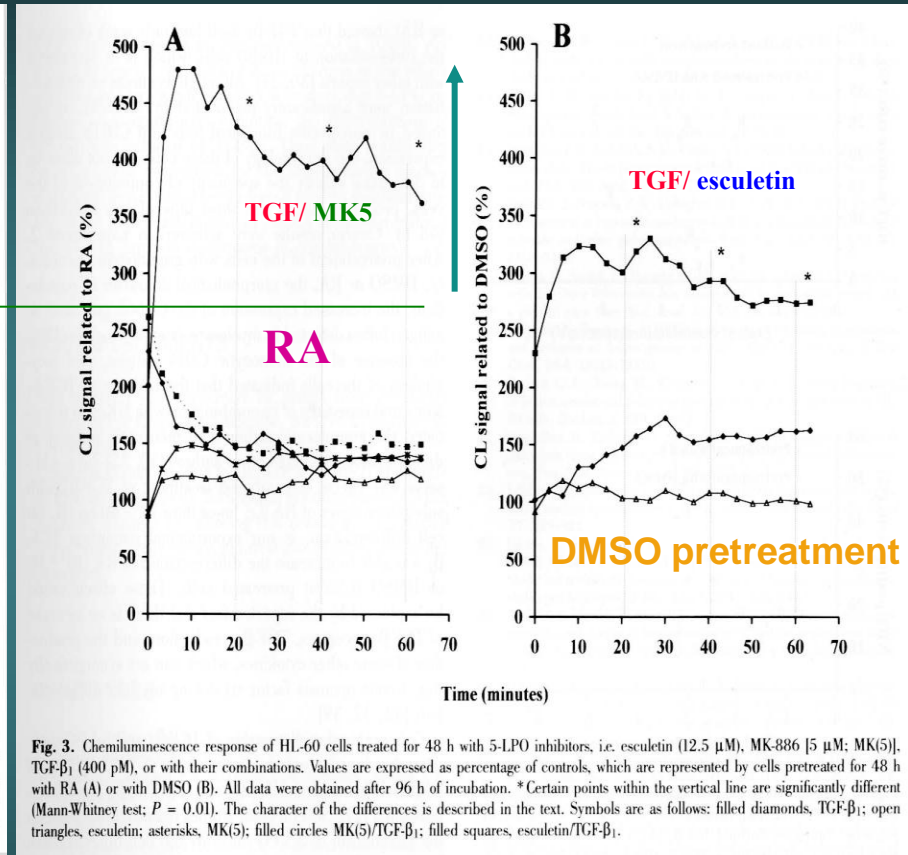
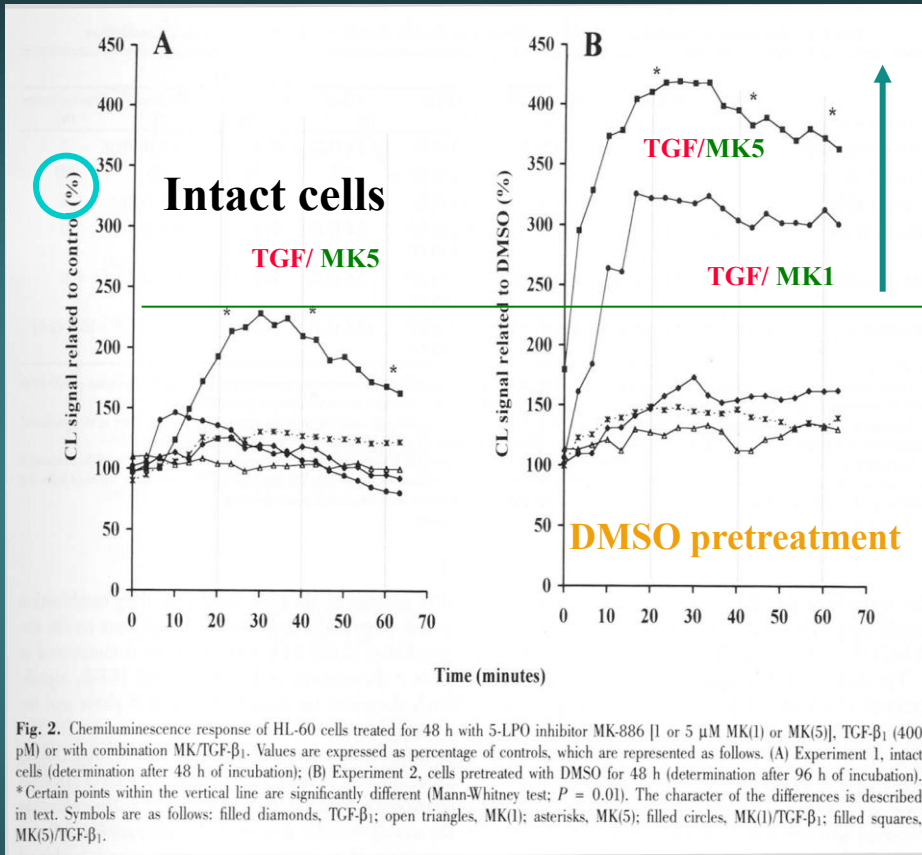
## 5-Lipoxygenase inhibitors potentiate effects of TGF- $\beta_1$ on the differentiation of human leukemia HL-60 cells

Alois Kozubík,\* Jiřina Hofmanová,\* Ladislav Dušek,† and Eva Musilová\*

\*Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic; and †Department of Environmental Studies, Masaryk University, Brno, Czech Republic

### Příklad využití inhibitorů biosyntézy eikosanoidů *in vitro* ←





## Inhibitors of lipoxygenase metabolism exert synergistic effects with retinoic acid on differentiation of human leukemia HL-60 cells

Jiřina Hofmanova<sup>a,\*</sup>, Alois Kozubık<sup>a</sup>, Ladislav Duřek<sup>b</sup>, Jiřı Pachernık<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Kralovopolska 135, CZ-612 65 Brno, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Faculty of Sciences, Masaryk University, Kotlarska 2, CZ-11 37 Brno, Czech Republic

Received 24 November 1997; revised 25 March 1998; accepted 31 March 1998

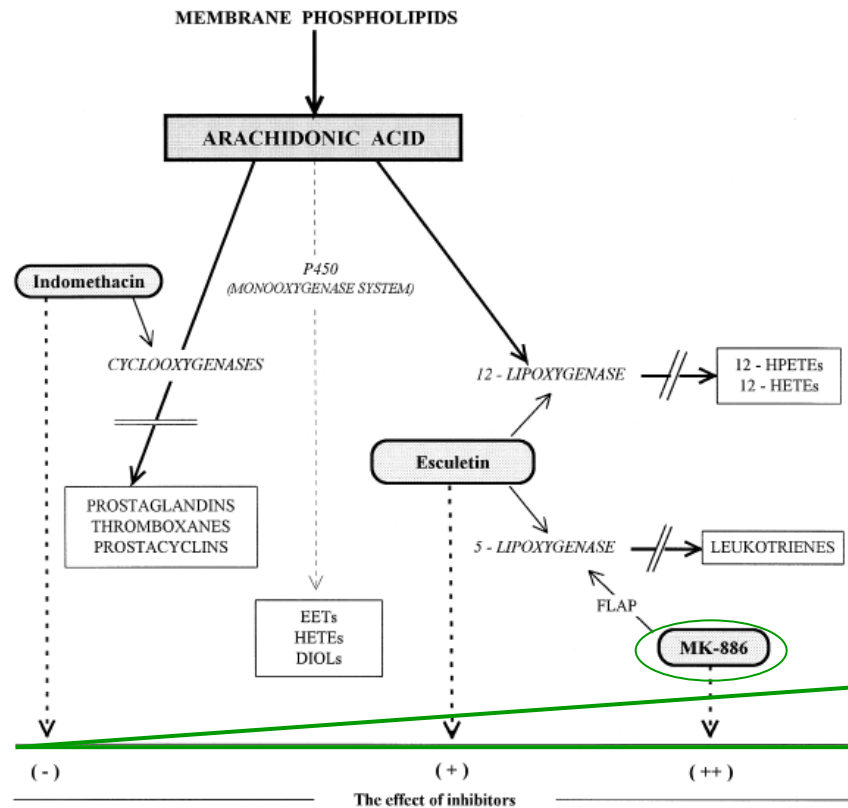
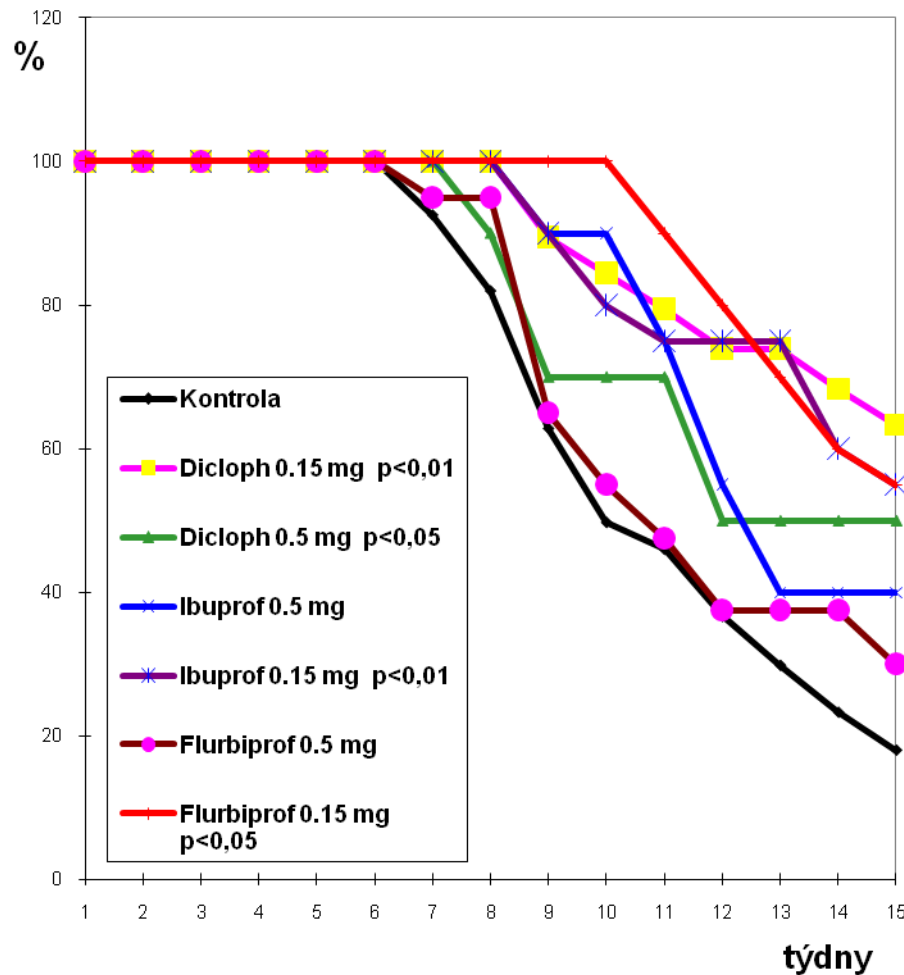


Fig. 1. Formation of arachidonic acid metabolites by lipoxygenases, cyclooxygenases and the P450-monooxygenase system and the mechanism of action of specific inhibitors of selected metabolic pathways. The effects of inhibitors on HL-60 cell differentiation induced by retinoic acid or DMSO in the experiments presented are shown schematically under the figure: (-) no effect; (+) the level of potentiation. HPETEs = hydroperoxy acids; HETEs = monohydroxy acids; EETs = epoxy-eicosatrienoic acids; FLAP = 5-lipoxygenase activating protein.

## Příklad působení NSAIDs na nádorové buňky *in vivo*



PŘEŽÍVÁNÍ ZVÍŘAT  
s nádorem (G:5:113)  
PO TERAPII  
S INHIBITORY  
CYKLOOXYGENÁZ

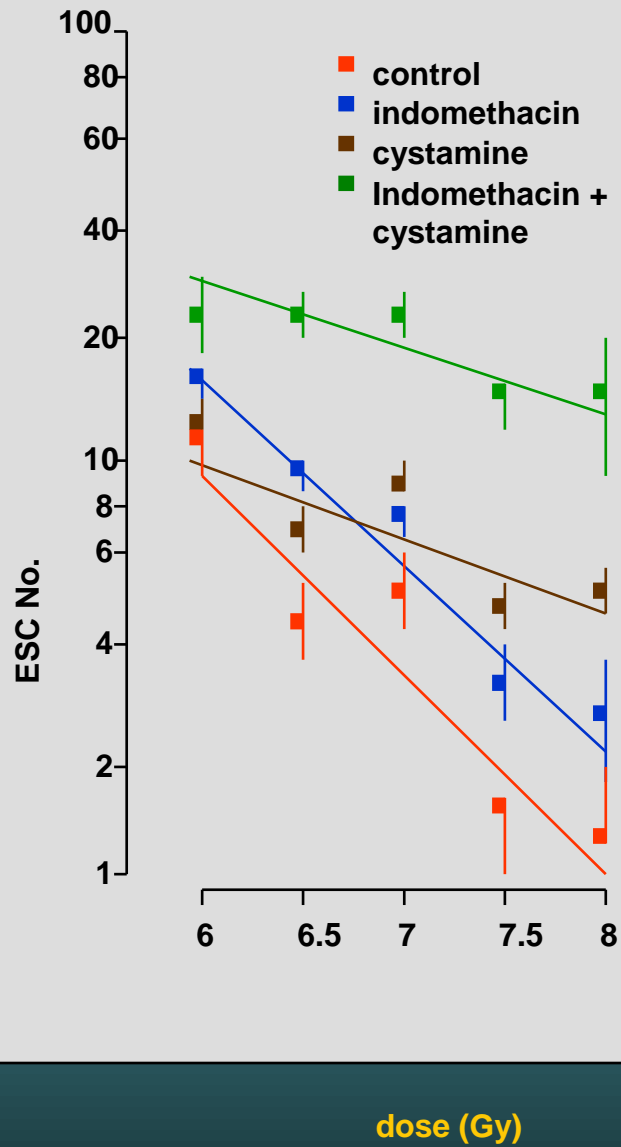
Laboratory  
of Autokinetics

Institute of Biophysics, Brno  
Academy of Sciences  
Czech Republic

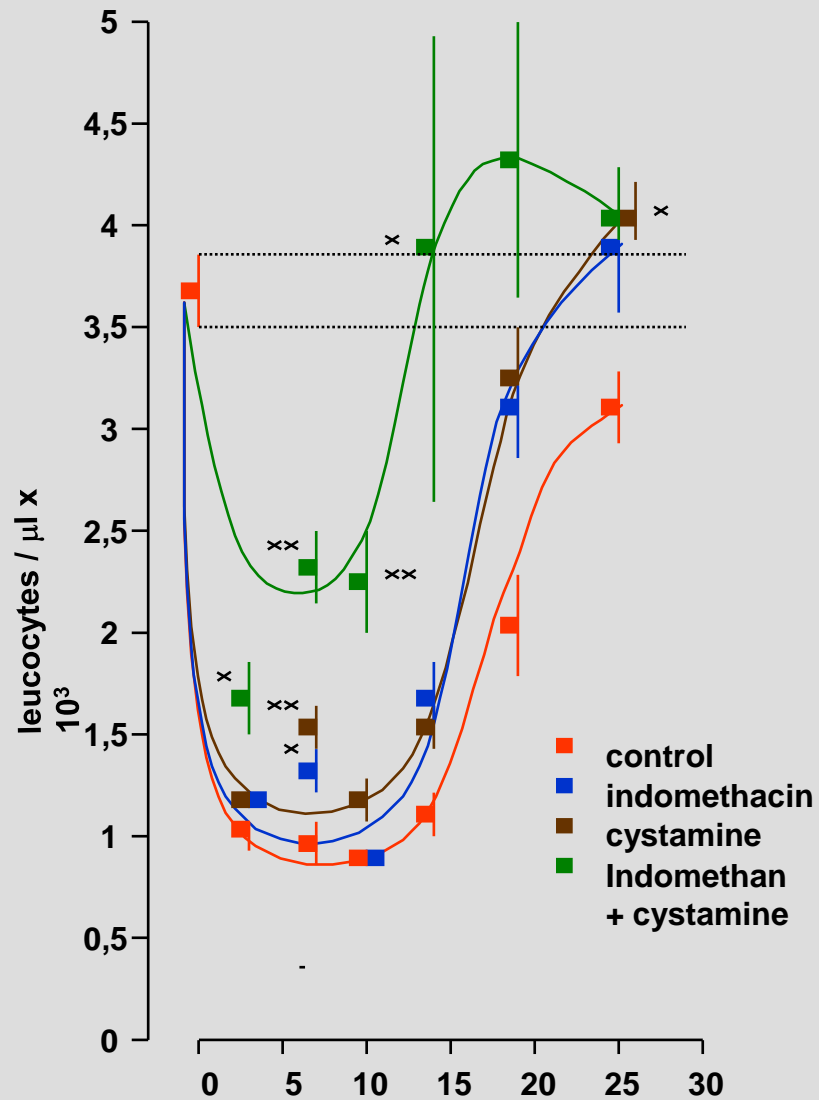
**Další praktické důsledky  
zásahů do metabolismu PUFAs**

**Kombinovaná „terapie“,  
(radioprotektiva) - příklady**

# Dávková závislost



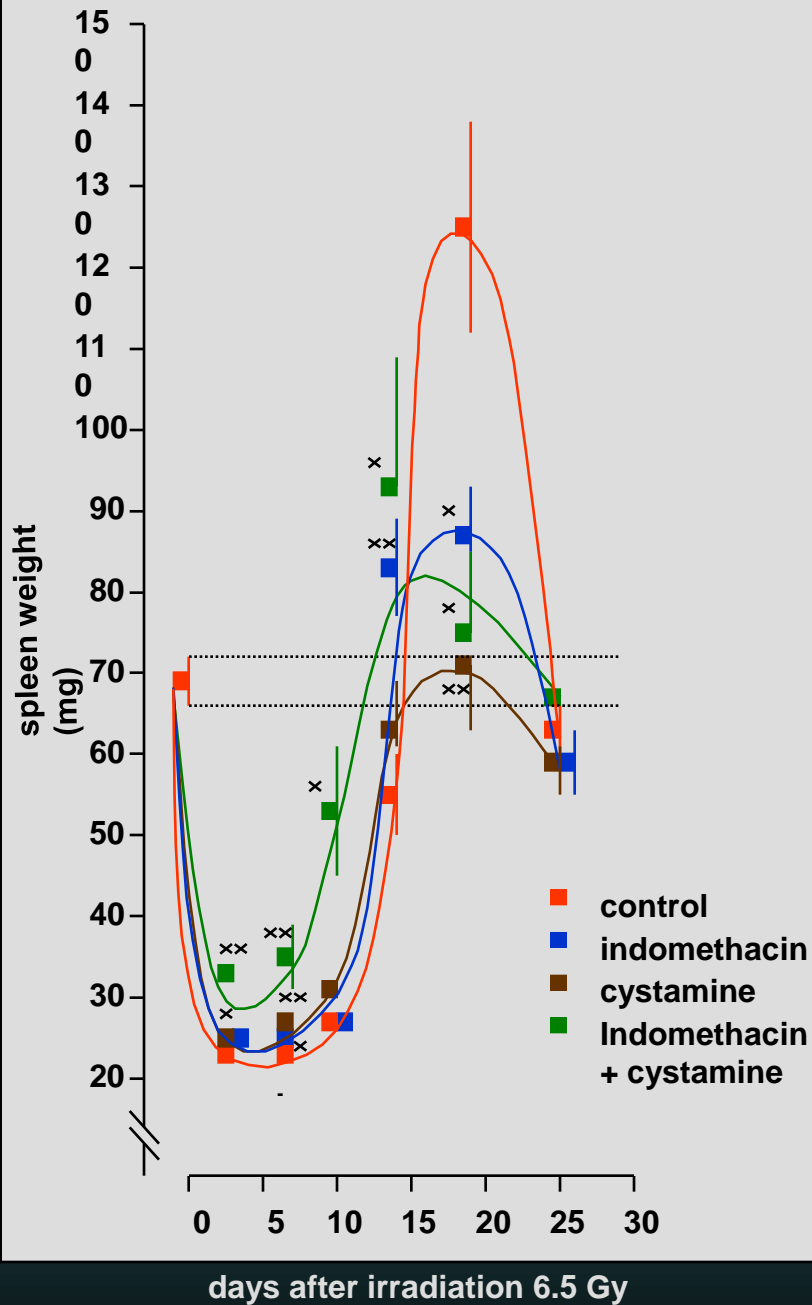
# Odpověď v čase



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



# Odpověď v čase



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

# Doposud uvedené výsledky



- na úrovni celého organismu buněk a tkání



**Příklad na úrovni organismů  
populací**

# TOXICOLOGIE



EKOTOXIKOLOGIE



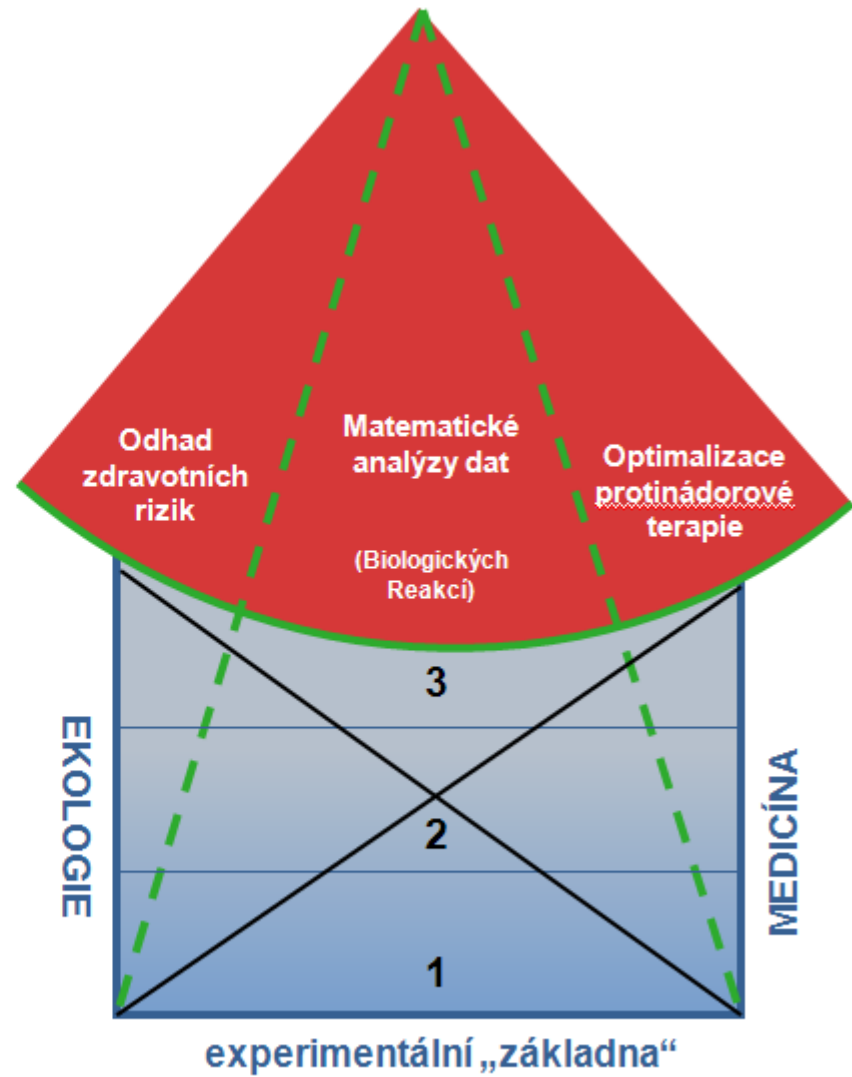
## Regulace cytotkinetiky

(proliferace, diferenciace, apoptózy)

1 – molekulární

2 – buněčná

3 – systémová úroveň (organismus, populace, ekosystém)



**Zpětná vazba negativní:**

Působení na vyšších úrovních  
organizace systémů

# HDP

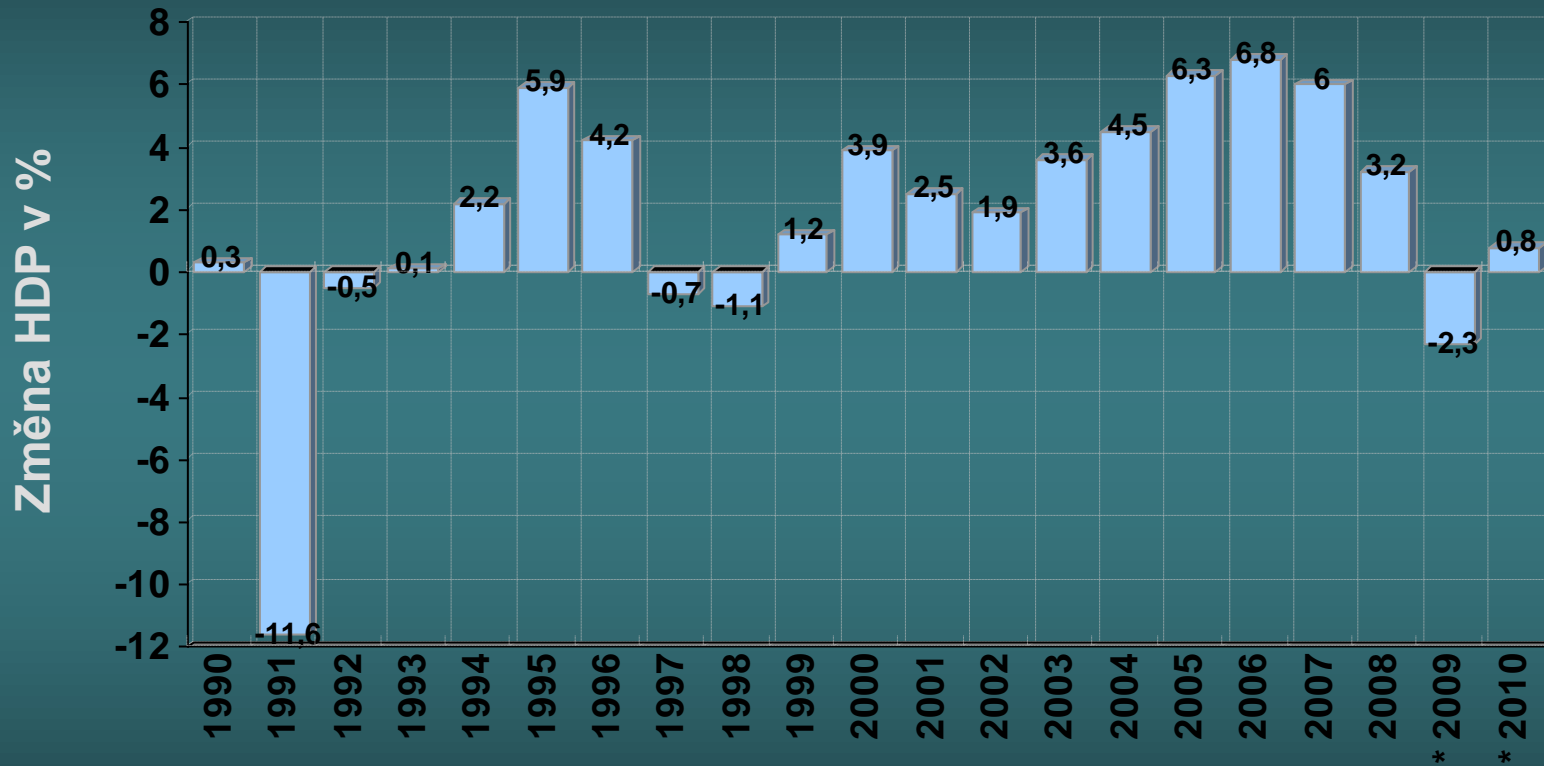
představuje veškerou finální produkci v peněžních jednotkách (celkový objem výrobků a služeb) za určité období (zpravidla 1 rok) národními výrobními faktory dané země , bez ohledu na to, ve kterém státě působí.

Je odrazem sumy vnějších a vnitřních faktorů schopných ovlivnit ekonomiku

Nevypovídá nic o “kvalitě života”,

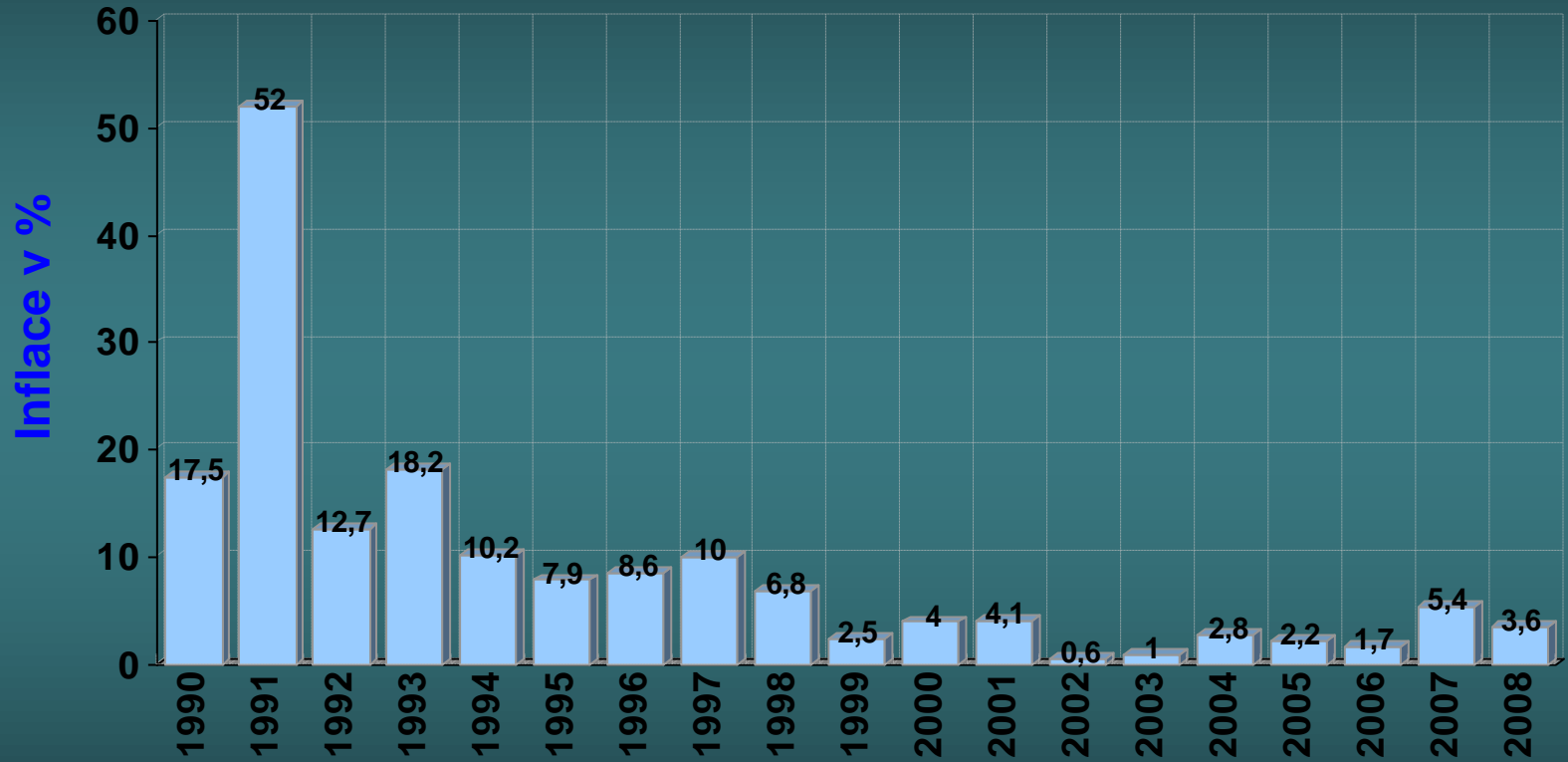
*finální produkce - taková produkce, která je vyrobena a prodána, aby byla spotřebována domácnostmi, státem, použita jako investice nebo vyvezena jako export*

## Vývoj HDP meziročně v % - reálné oscilace



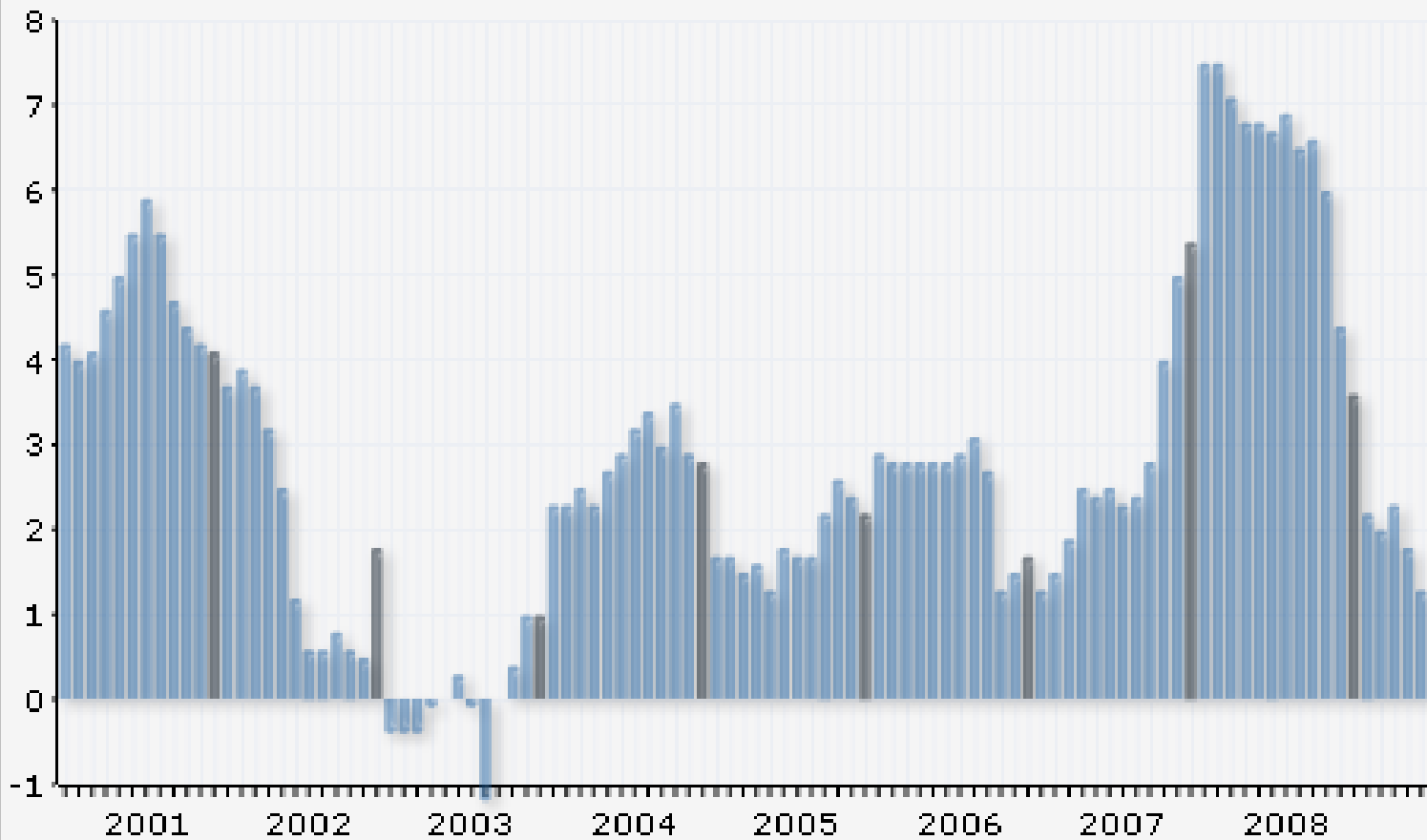
\* predikce dle MFČR

# Vývoj inflace meziročně v %



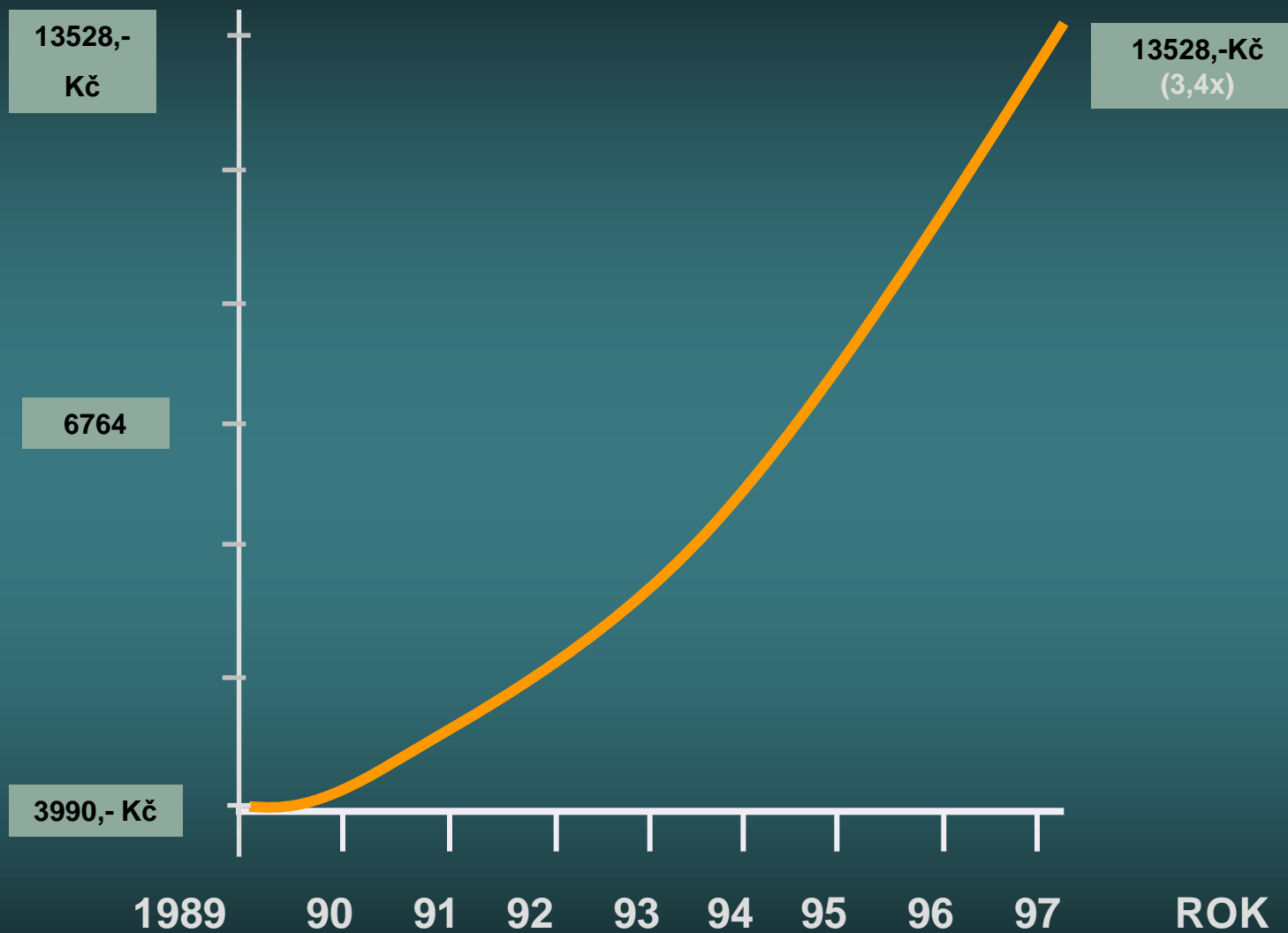
# Inflace - 2009, míra inflace a její vývoj v ČR

Meziroční inflace v %

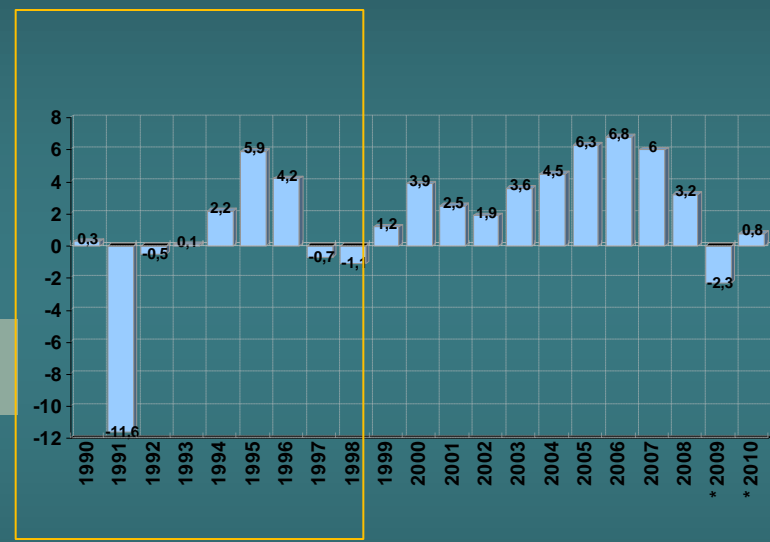
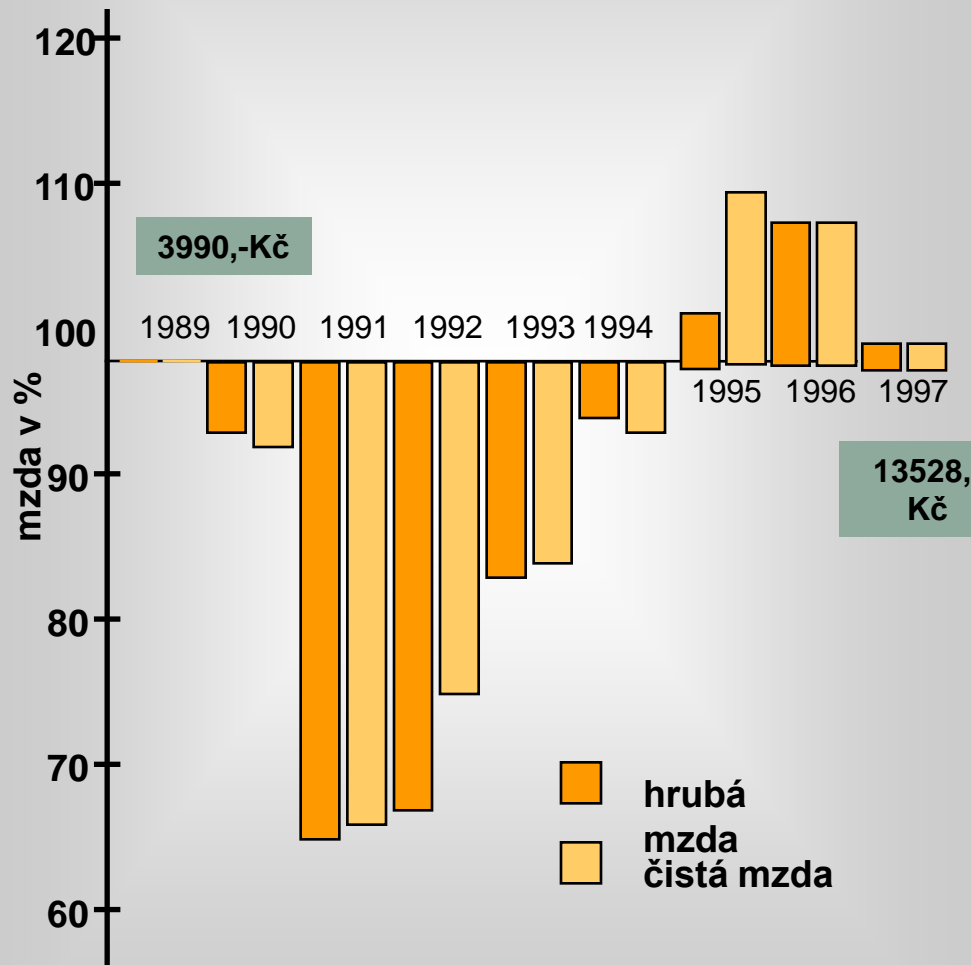




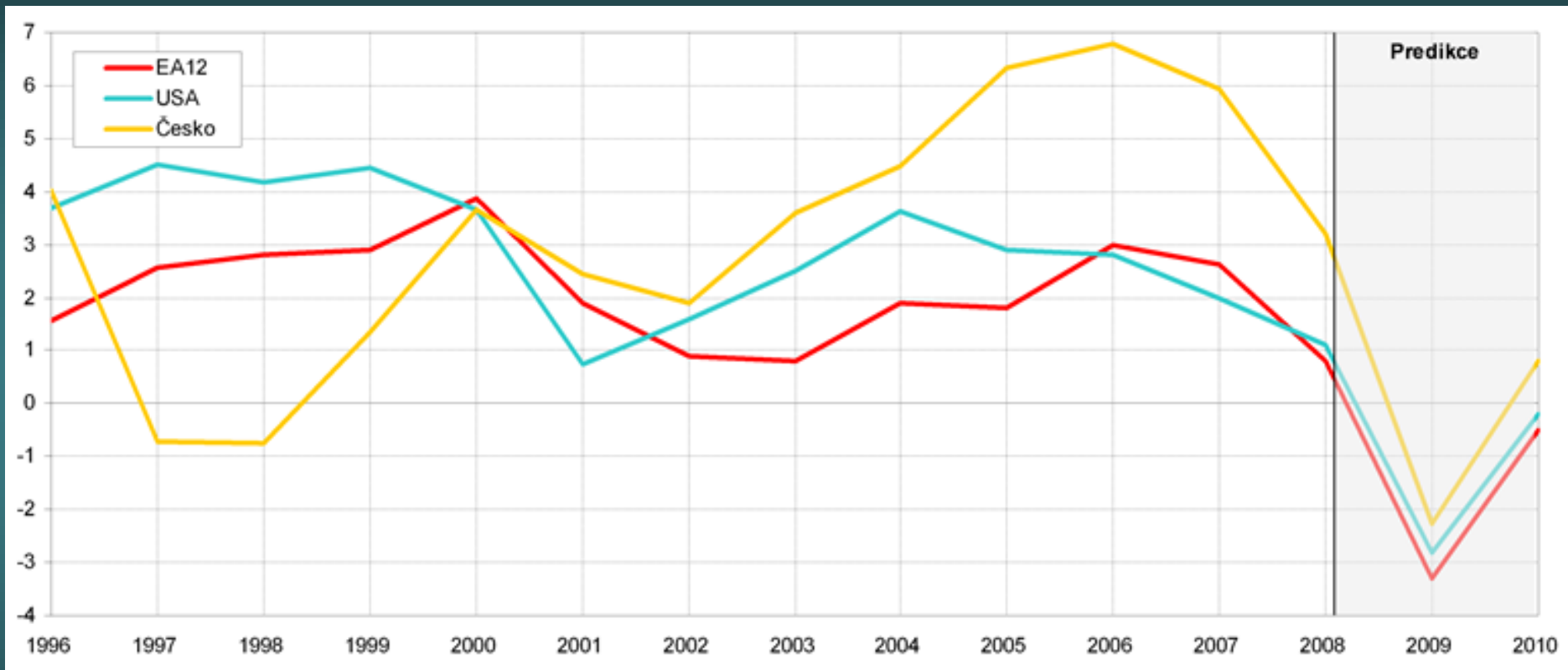
# Nominální mzda SŠ profesora



# Vývoj reálných mezd (relace k roku 1989)



## Vývoj HDP meziročně v %

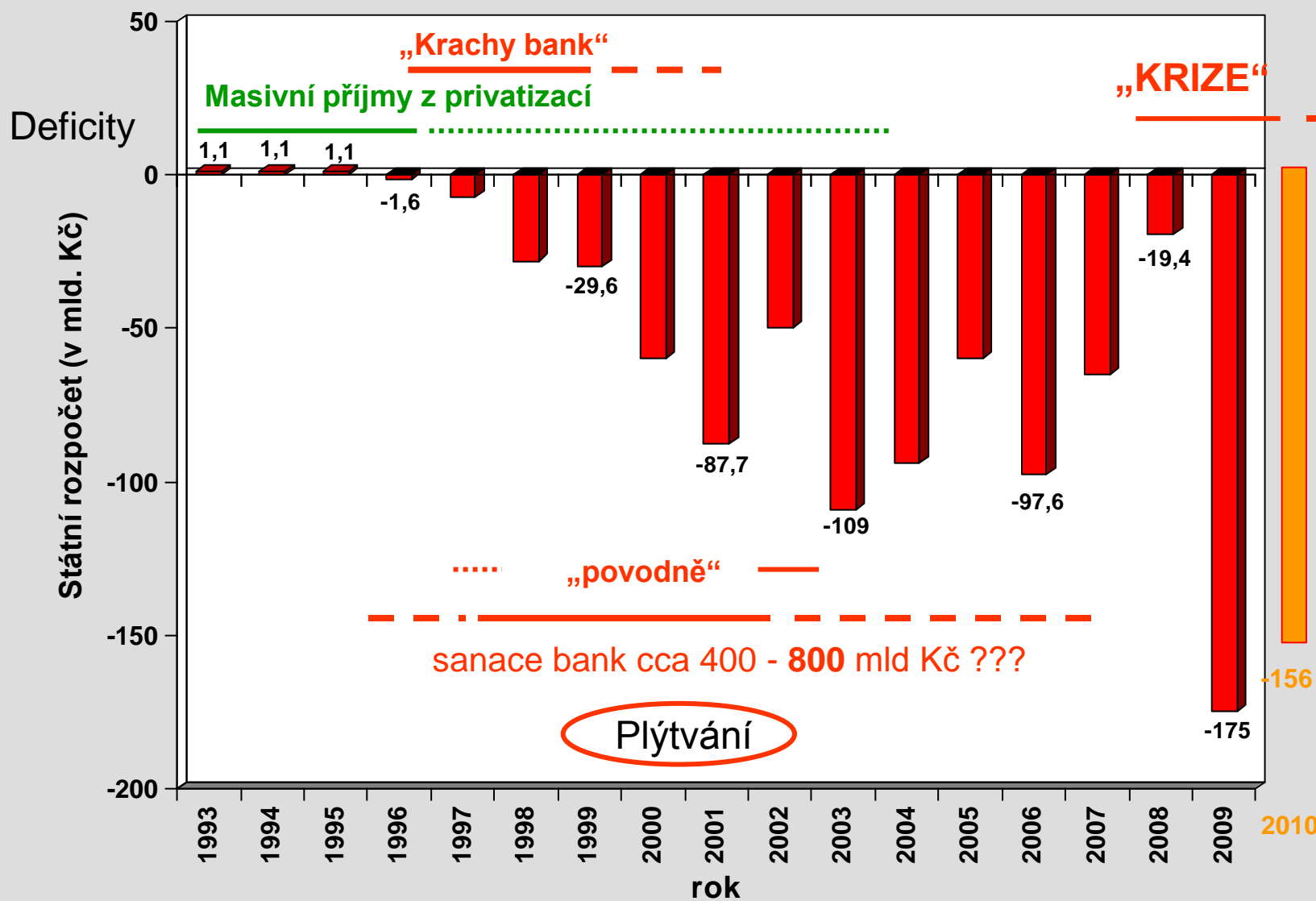


**Porušení funkcí  
negativní zpětné vazby  
(důsledky,.....**

**...obecnější platnost....!!!)**

# Důsledky převahy pozitivní zpětné vazby

# Fakta - dynamika a některé příčiny zadlužování



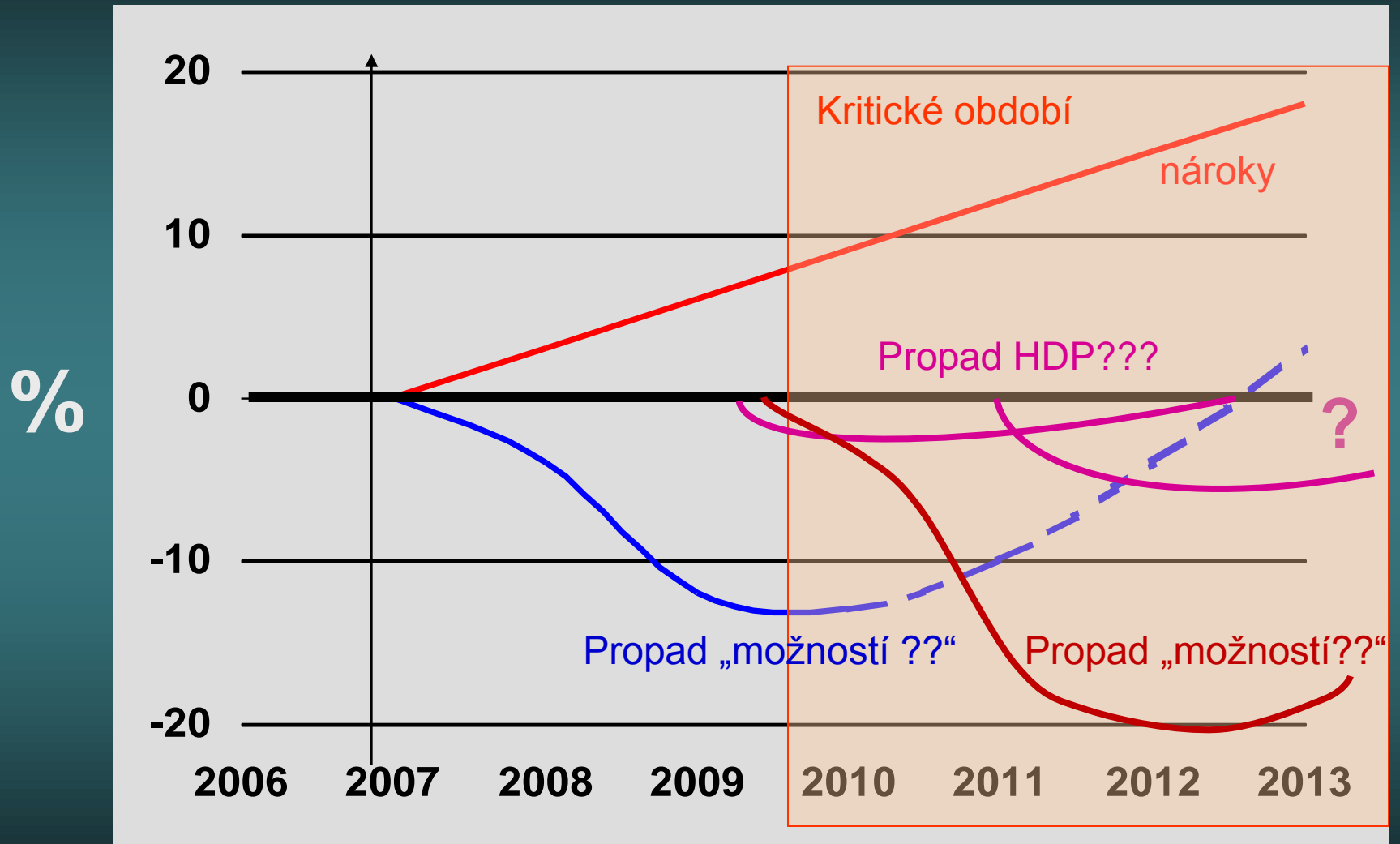
??



??

2010 2011 2012

# Očekávané tendence – 2009/2011



# Příklad extrémně

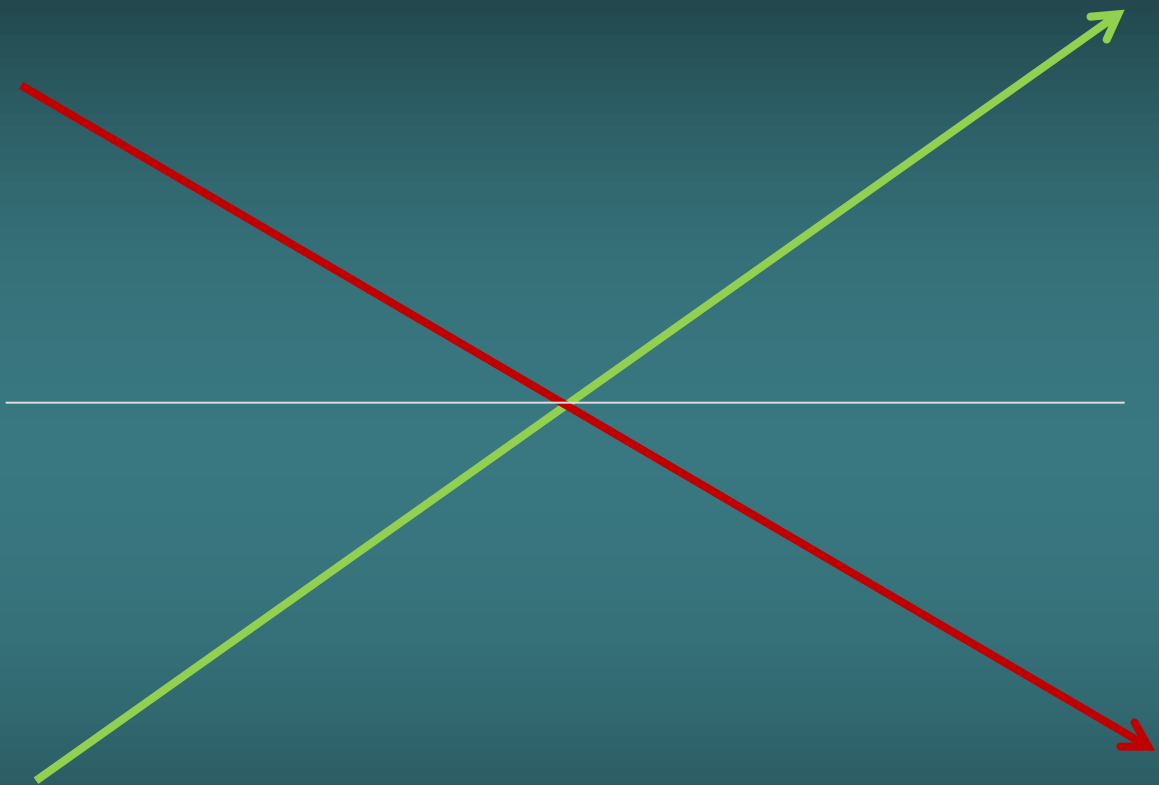
„regulačně nevyváženého“

vnitřně rozporného systému

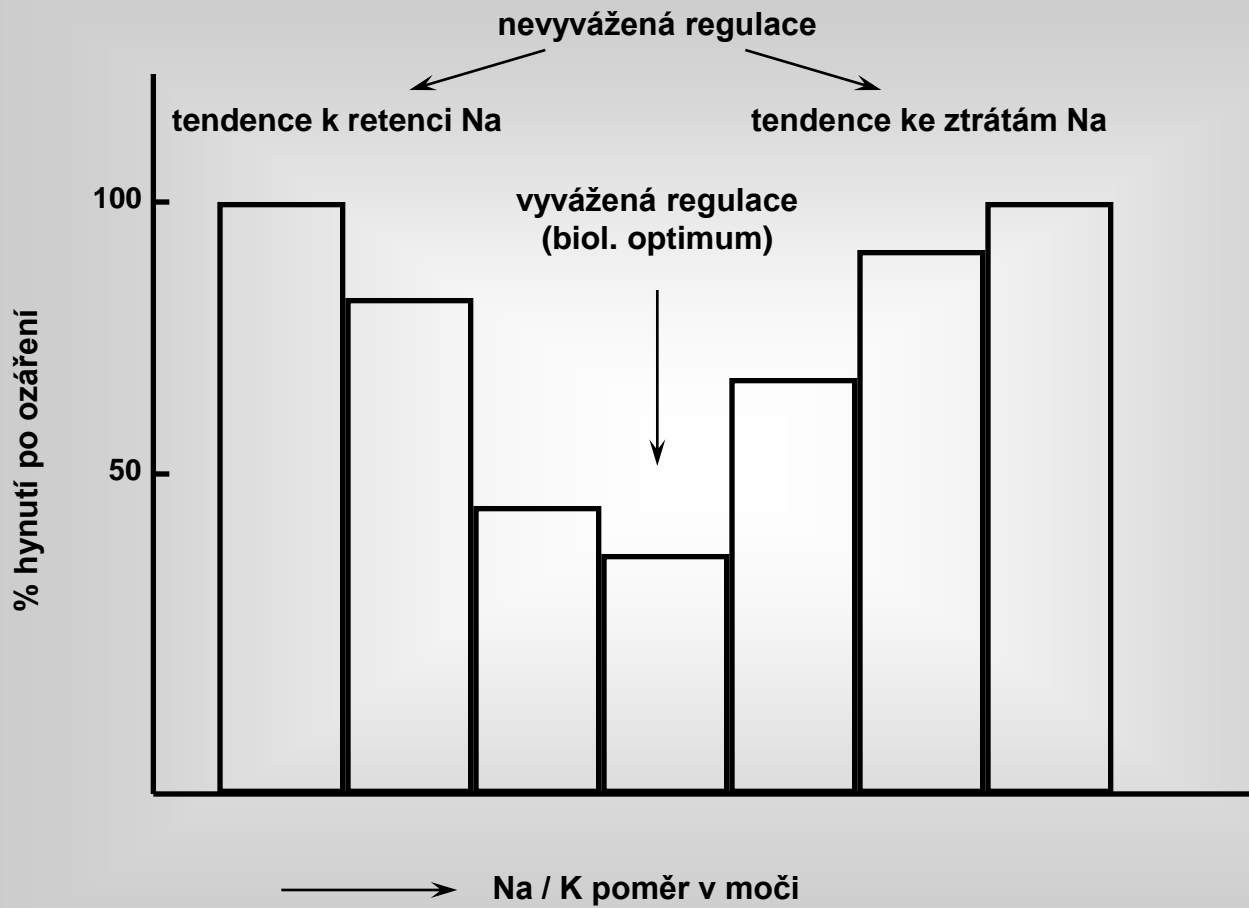
(očekávanému zachování růstu

Neodpovídají prostředky a zdroje)





**Hledání „OPTIMA“**



According to: Pospíšil 1977 ?

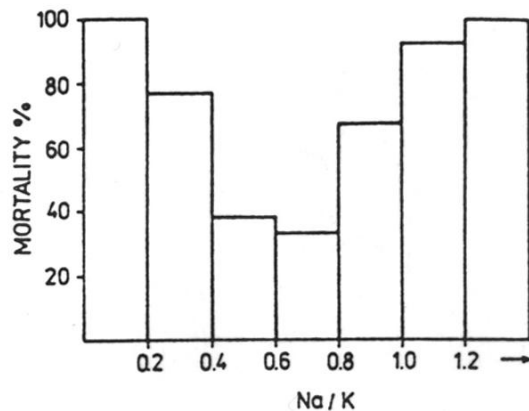


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates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

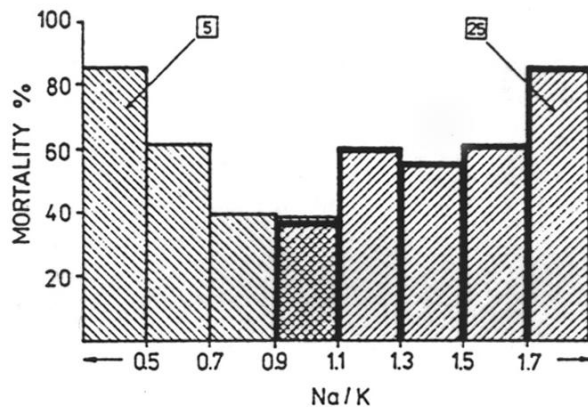


Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of 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).

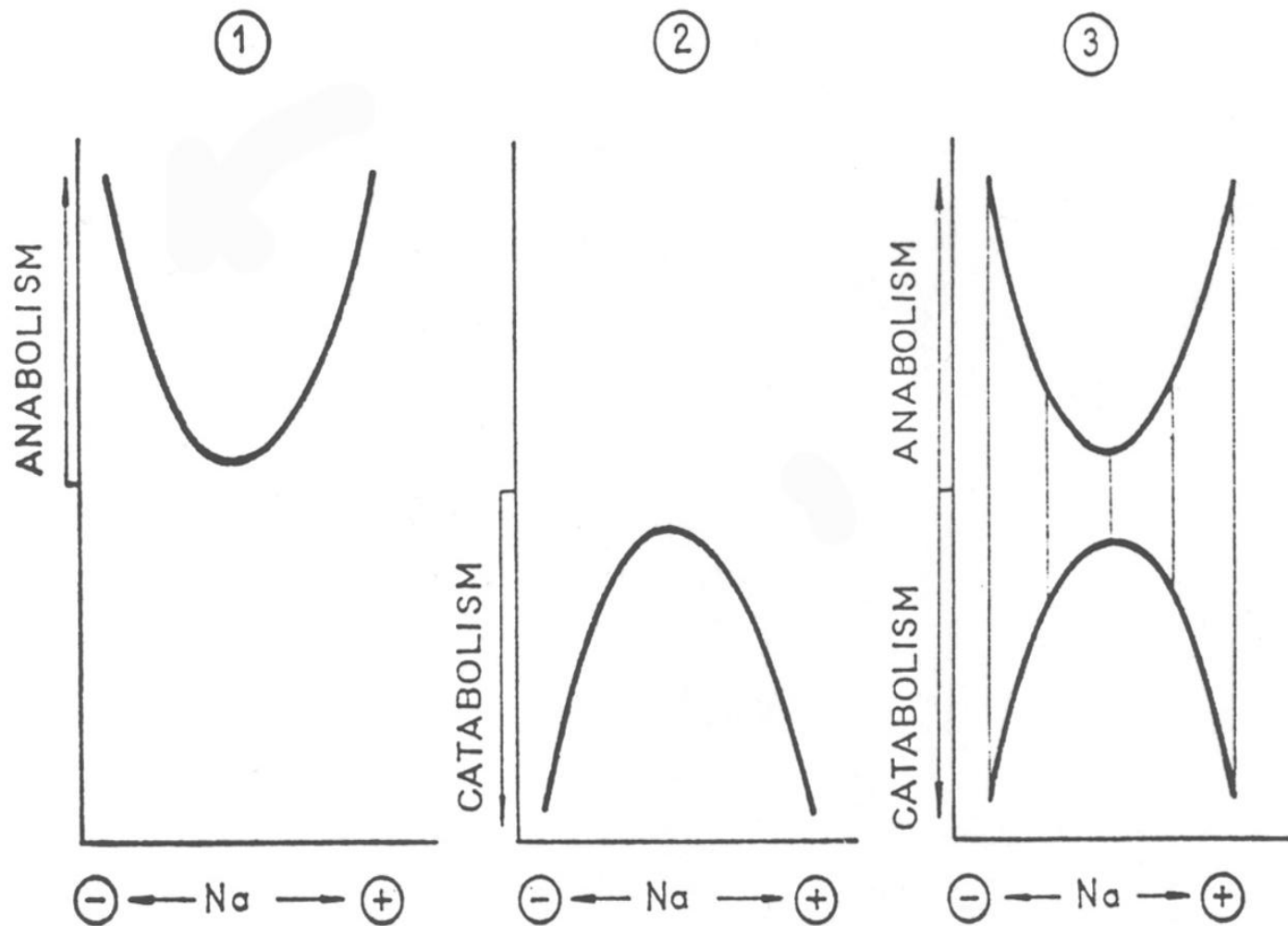
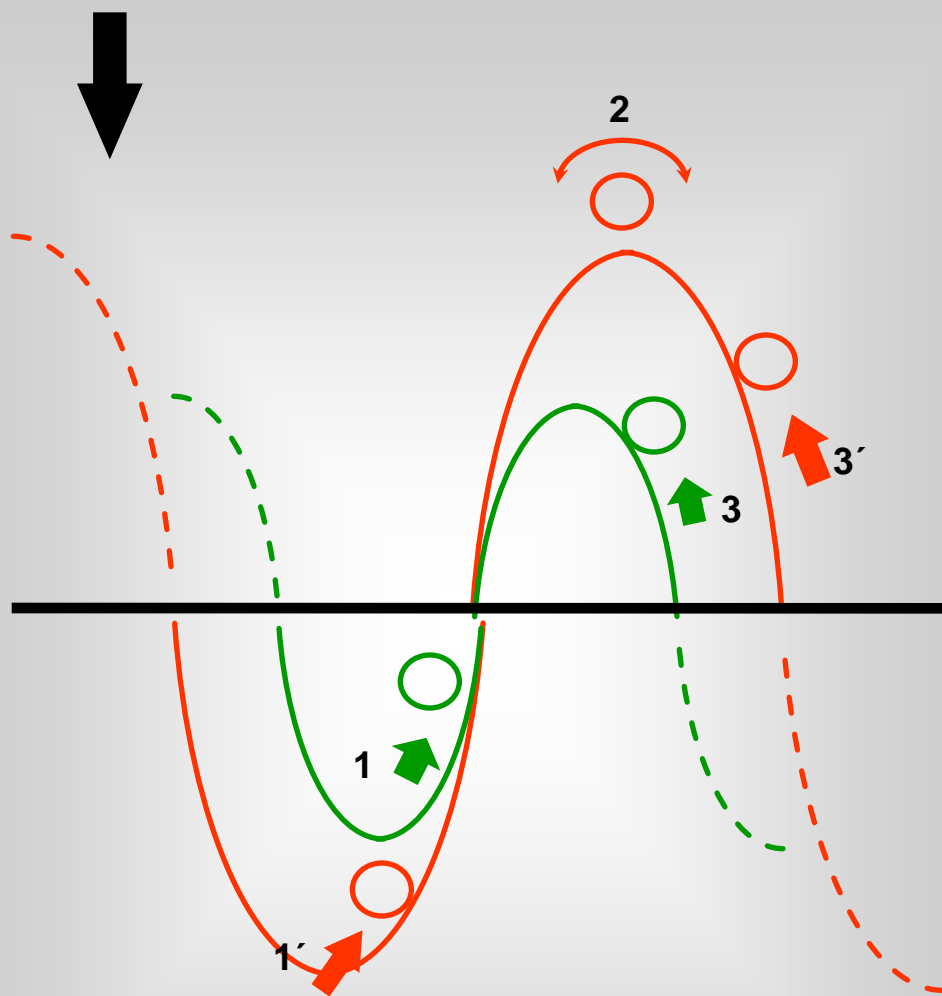


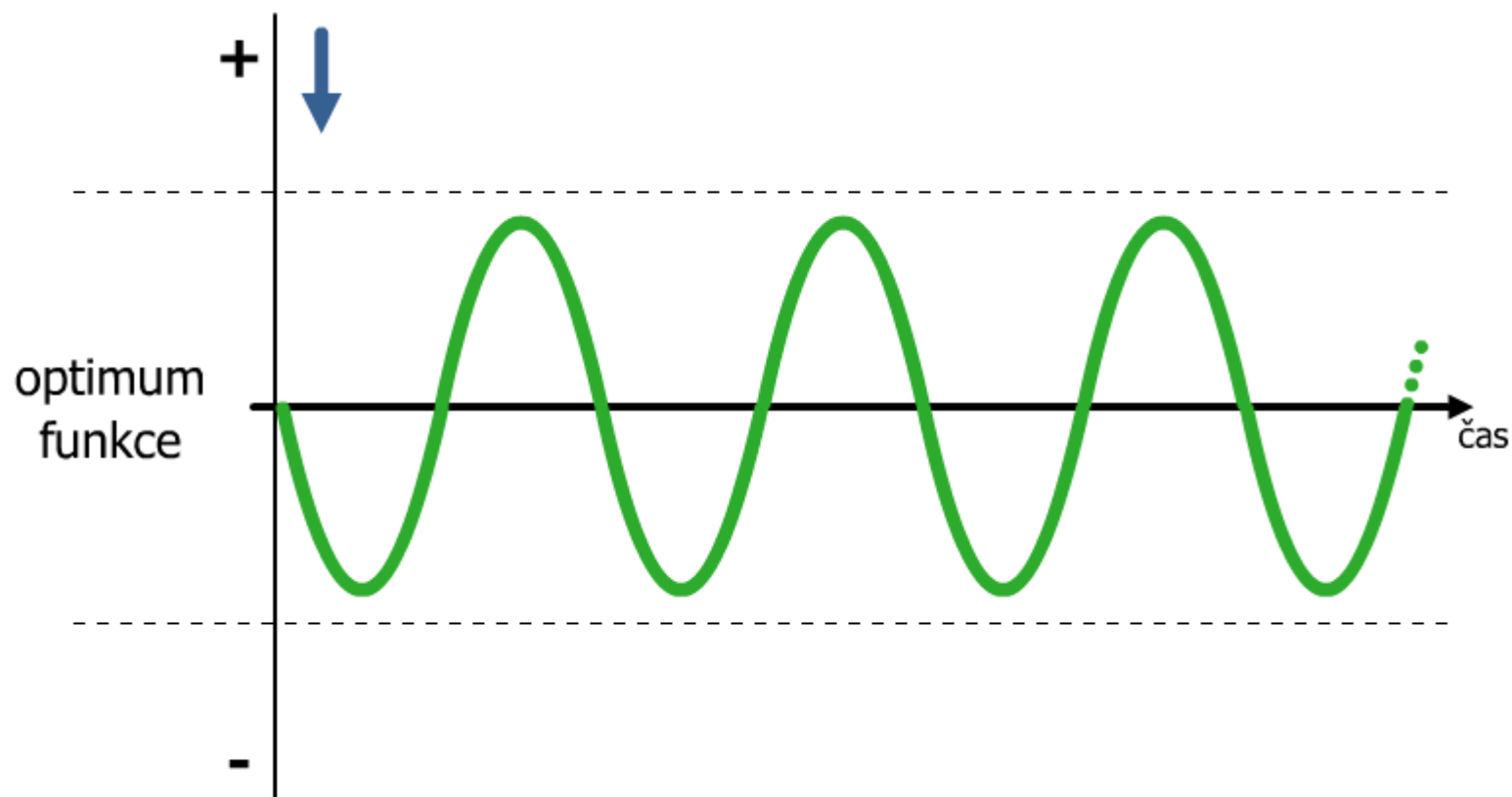
FIGURE 1. — Schematic illustration of the various types of dependence between the individual state of sodium regulation and the values of cellular and metabolic functions under various experimental conditions.



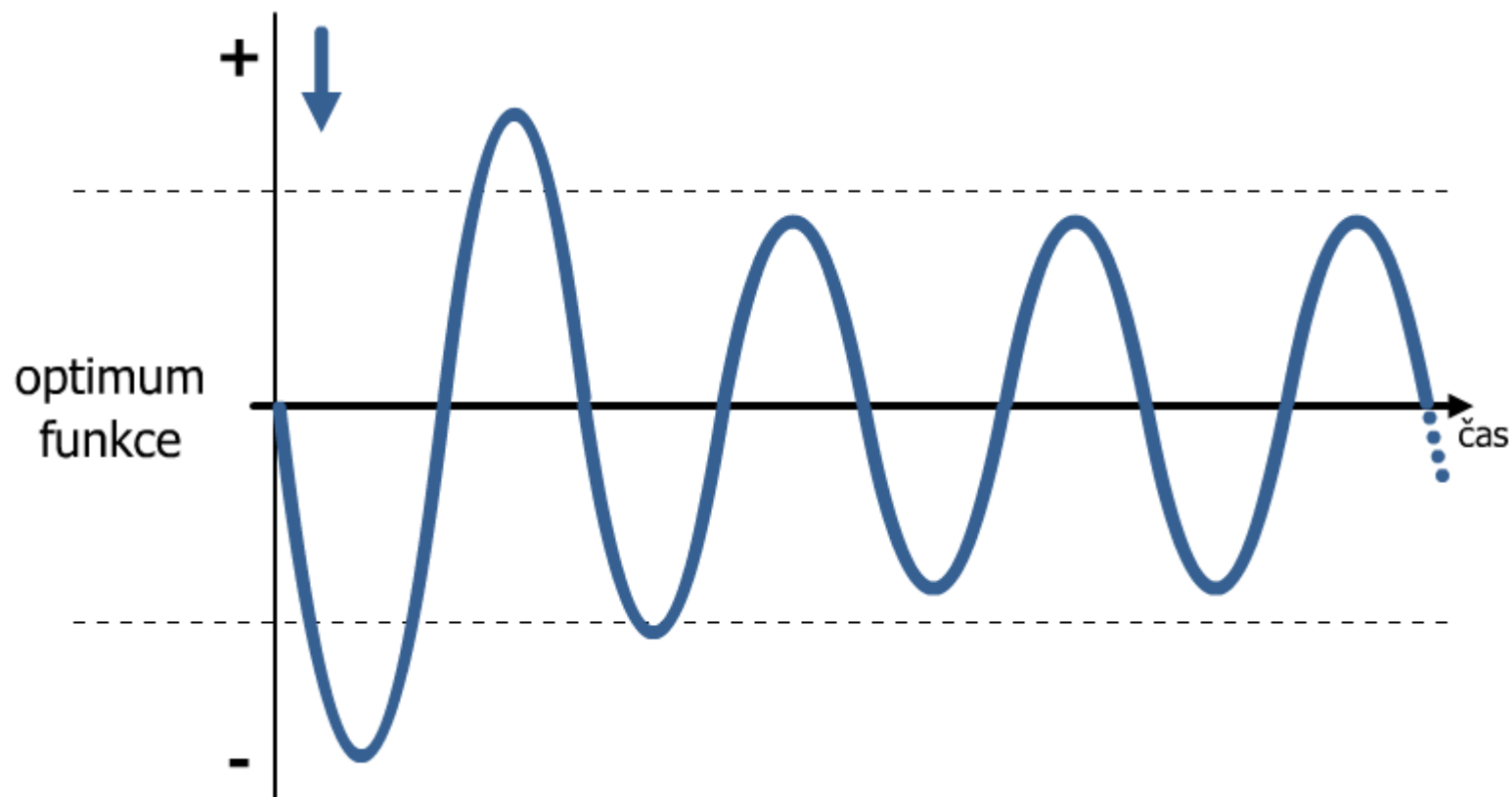
1,1' - „celkové náklady“ potřebné k navození změny stavu  
(reakce)

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

# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity

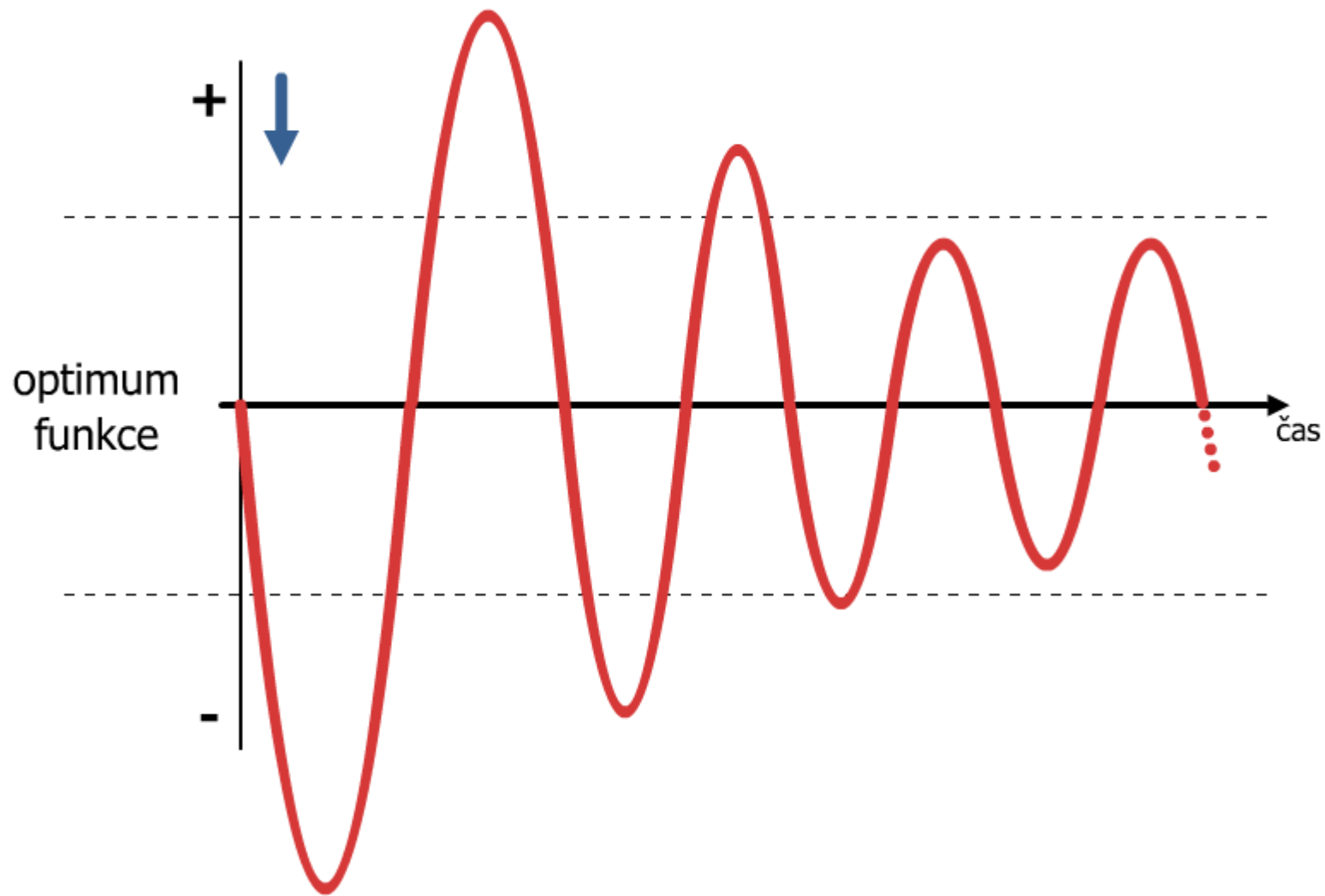


# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity

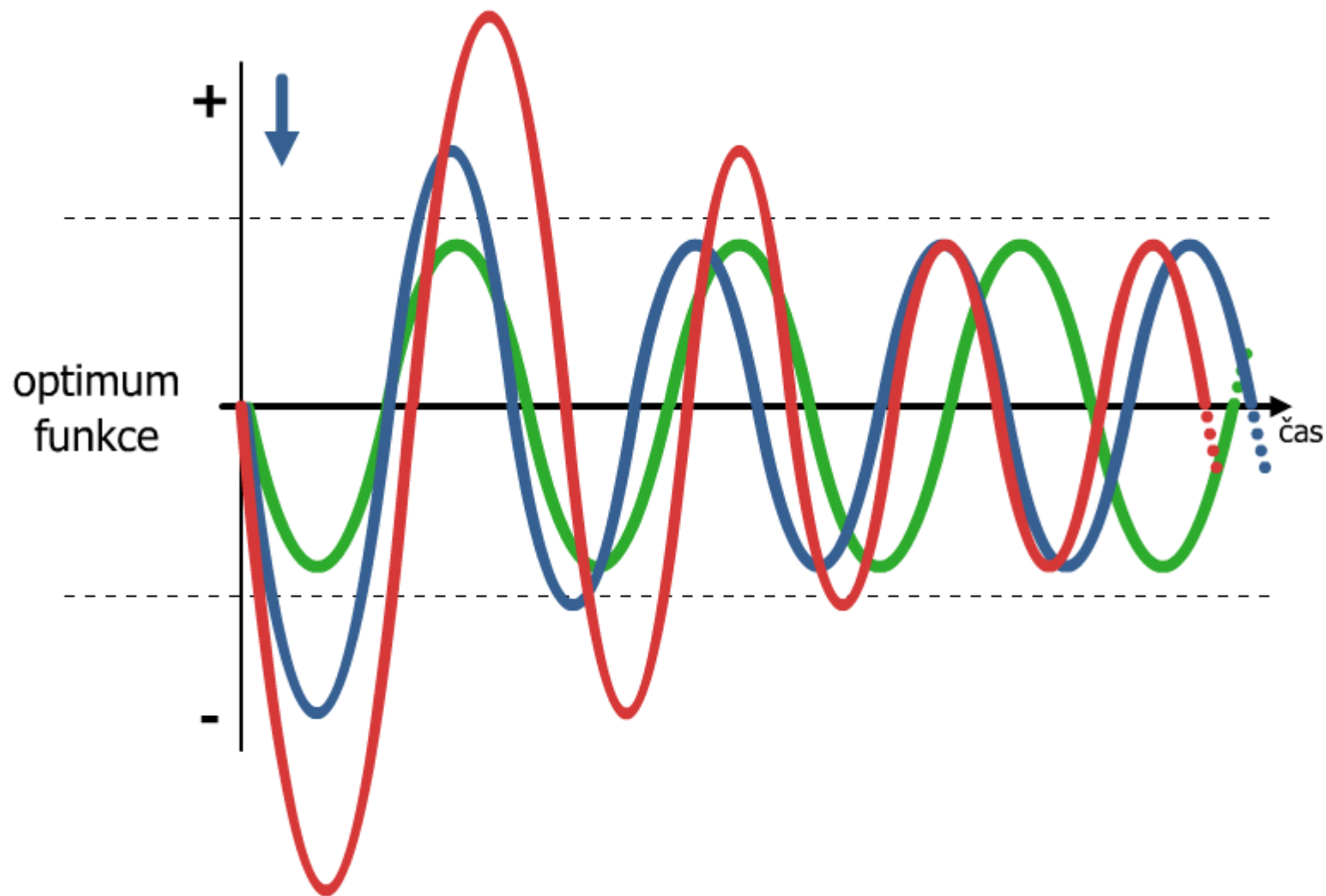




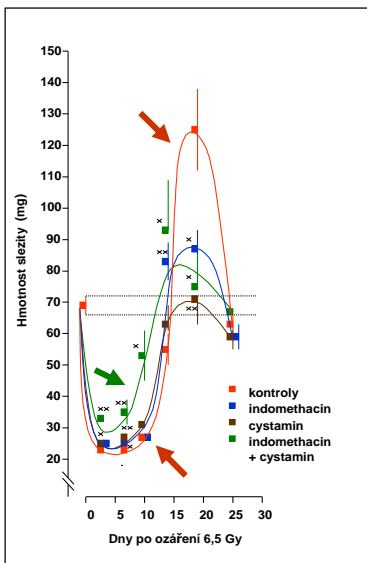
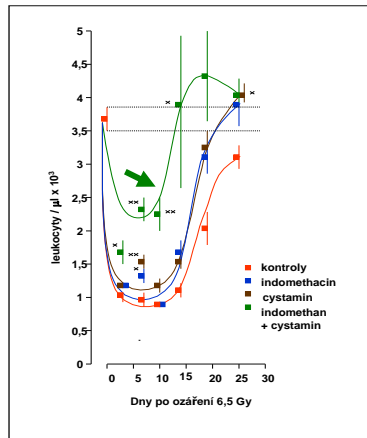
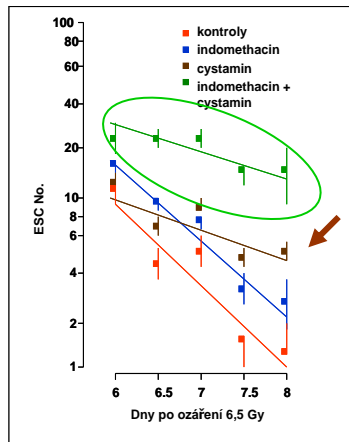
# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



## Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

■ **Kontrola**

■ **Cystamin**

■ **Indomethacin**

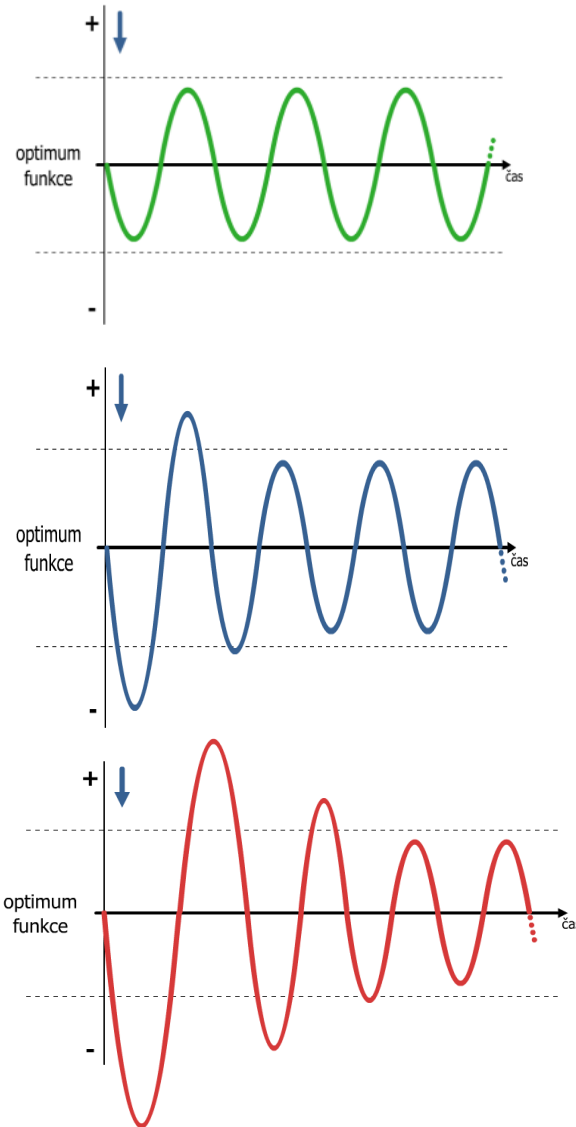
■ **Cystamin +  
Indomethacin**

**Kombinovaná léčba**

**Zátěž  
nižší  
intenzity**



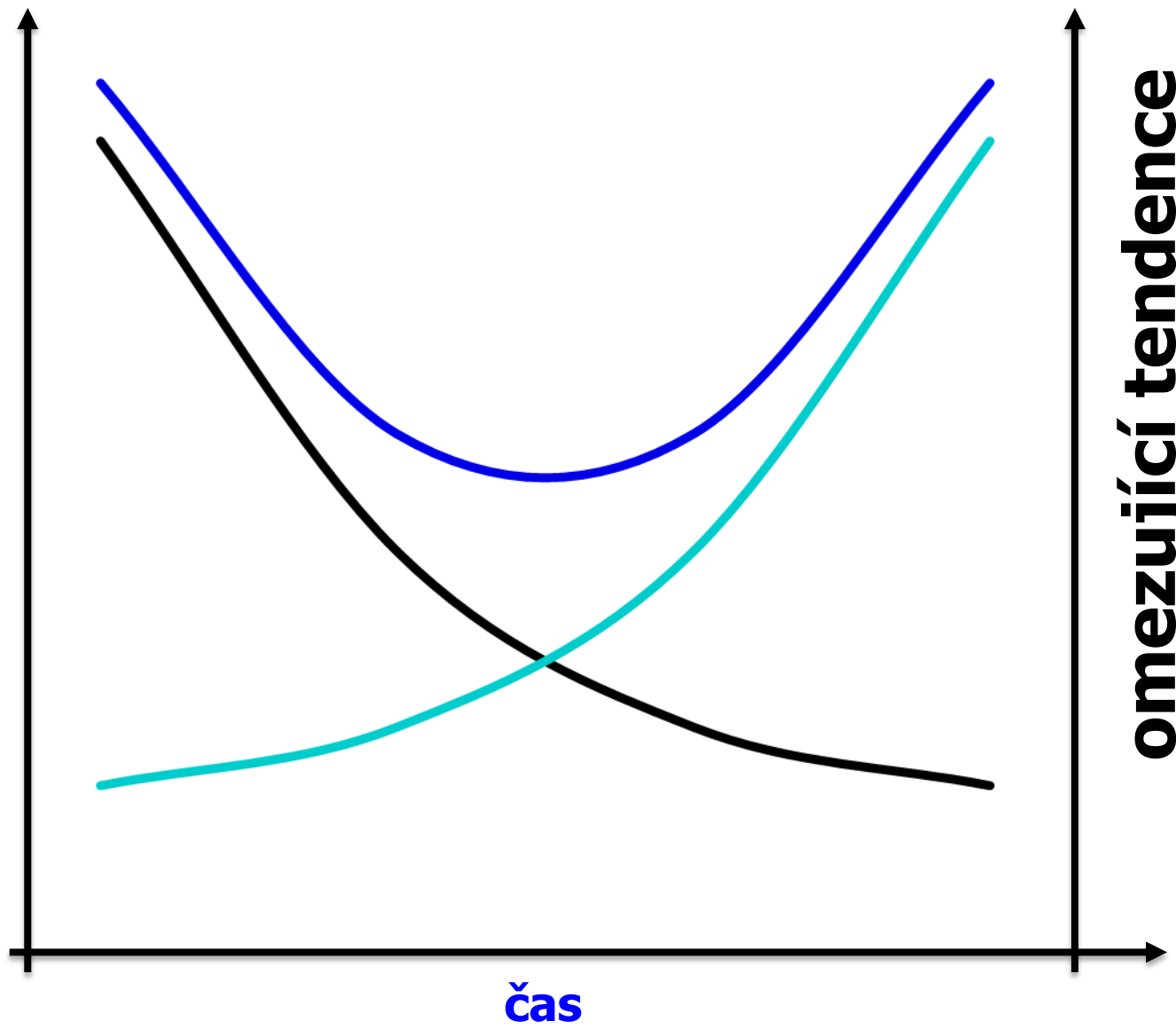
**Silně  
poškozený  
systém**



# platí, že

- čím větší destrukce systému, tím delší fáze jeho regenerace ustanovení nové rovnováhy
- zachování alespoň relativní stability nemohou zajistit jednostranně akcentované tendence (např. důraz na růst)
- nutno respektovat existenci protichůdných tendencí, mít však na zřeteli jejich uměřenost, míru (limity jejich působení)

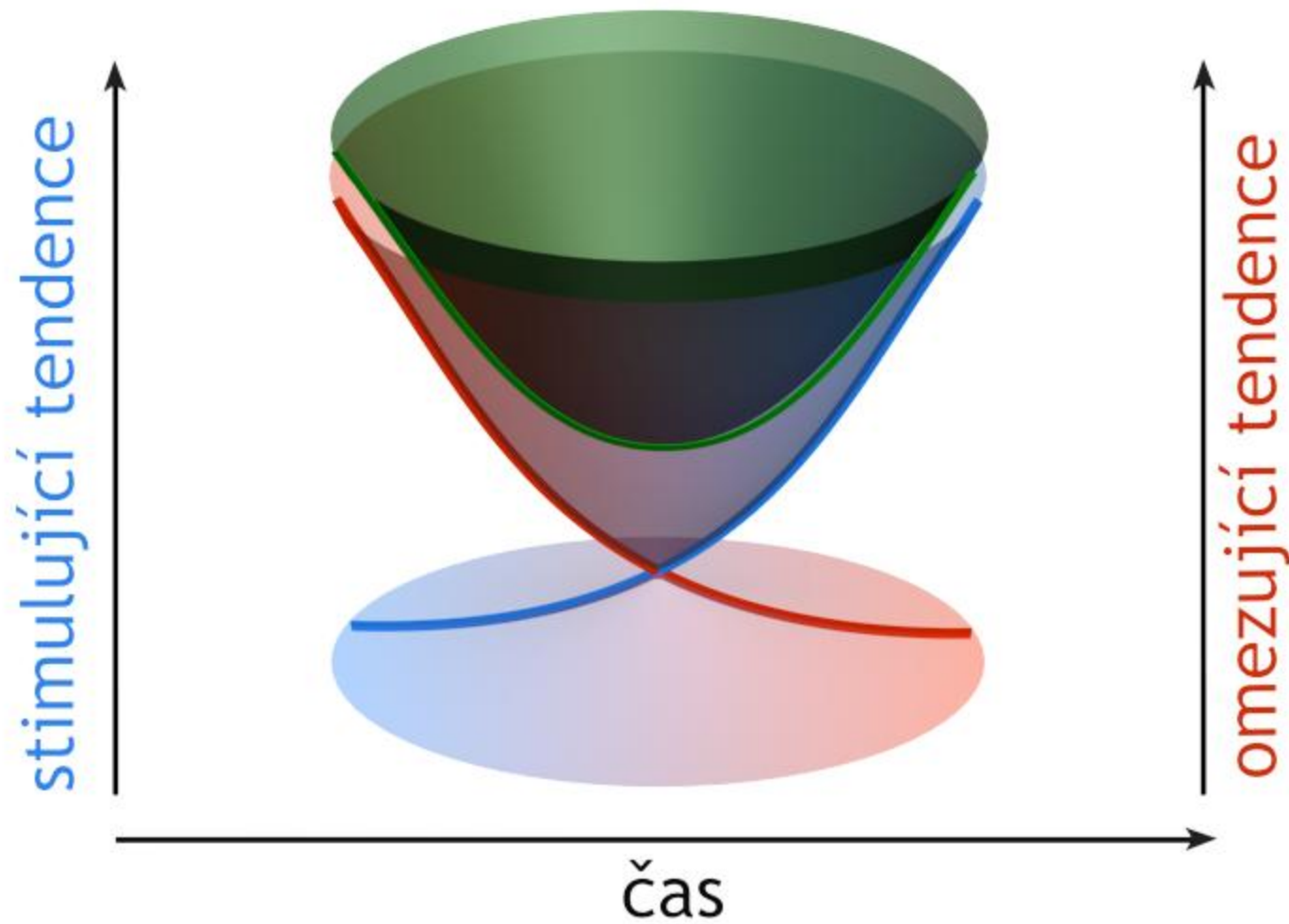
**stimulující tendence**



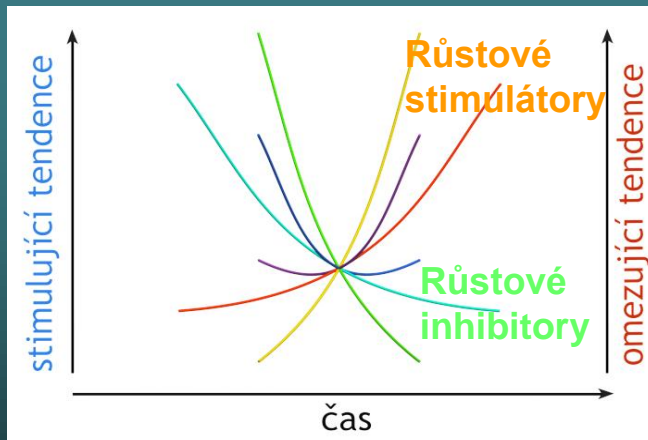
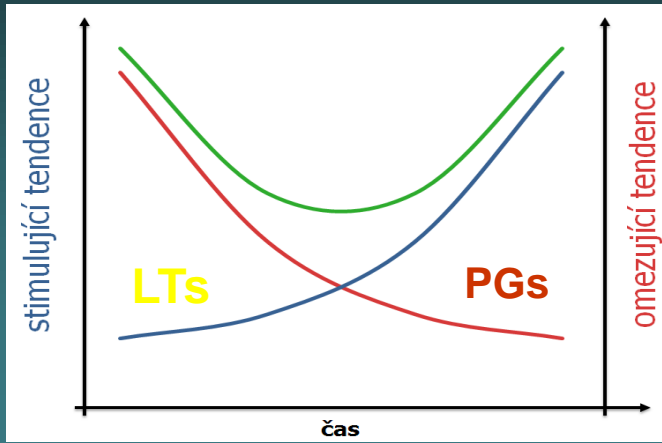
**omezující tendence**

**čas**

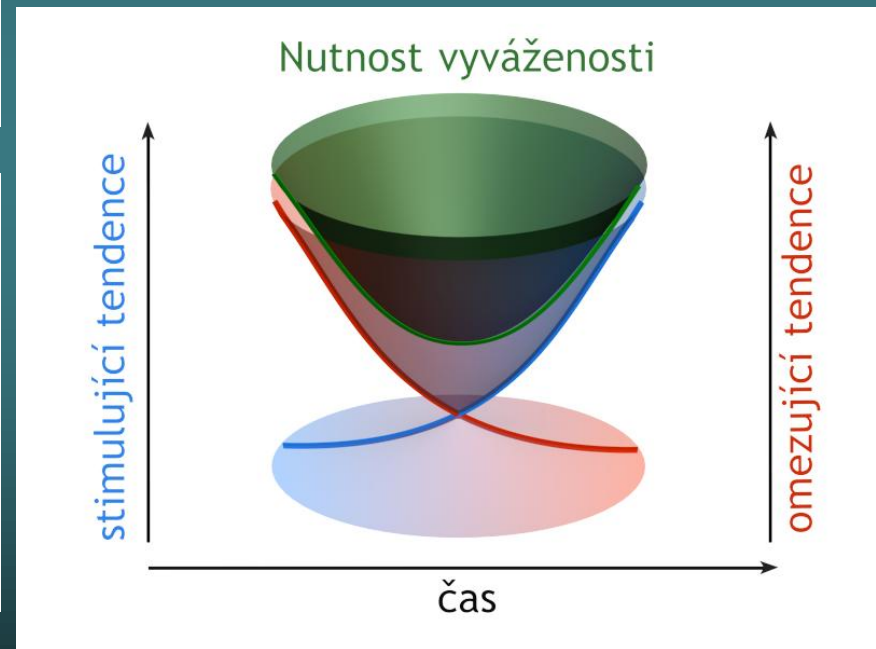
# Nutnost vyváženosti



Homeostáza jako výsledek mnohačetných zpětných vazeb a protichůdně působících regulátorů a tendencí.



← Významnou úlohu zde hrají lipidové složky výživy - VNMK a jejich metabolity



„Ideální stav“

# Modulace cytokinetiky látkami tukové povahy

## - závěry-

Lipidy a zejména jejich složky *vysoce nenasycené kyseliny* (PUFAs), 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 v buněčných signalizacích

---

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





**Pozvání:**

- **Nabídka odborně pedagogických míst  
PřF MU v Brně.**