

# Význam lipidových komponent pro zachování homeostázy, zdraví a regeneraci organismu ve stresu

**A. Kozubík**

Biofyzikální ústav AVČR, v.v.i., (*Oddělení cytokinetiky*)

Ústav experimentální biologie, PŘF MU

(*Oddělení fyziologie a imunologie živočichů*)

**Brno**



- ***Lipidy jako rizikové faktory:*** význam pro zachování homeostázy zdraví a regeneraci organismu
- ***Metabolismus ve stresu***
- Teoreticko praktické dopady, shrnutí a závěry

**POTRAVA:** Základní podmínka existence,  
(zdroj živin, základ veškerých regulací)

**Významné je**

Složení (kvalita)

Množství (kvantita)

Časové rozložení (frekvence příjmu)

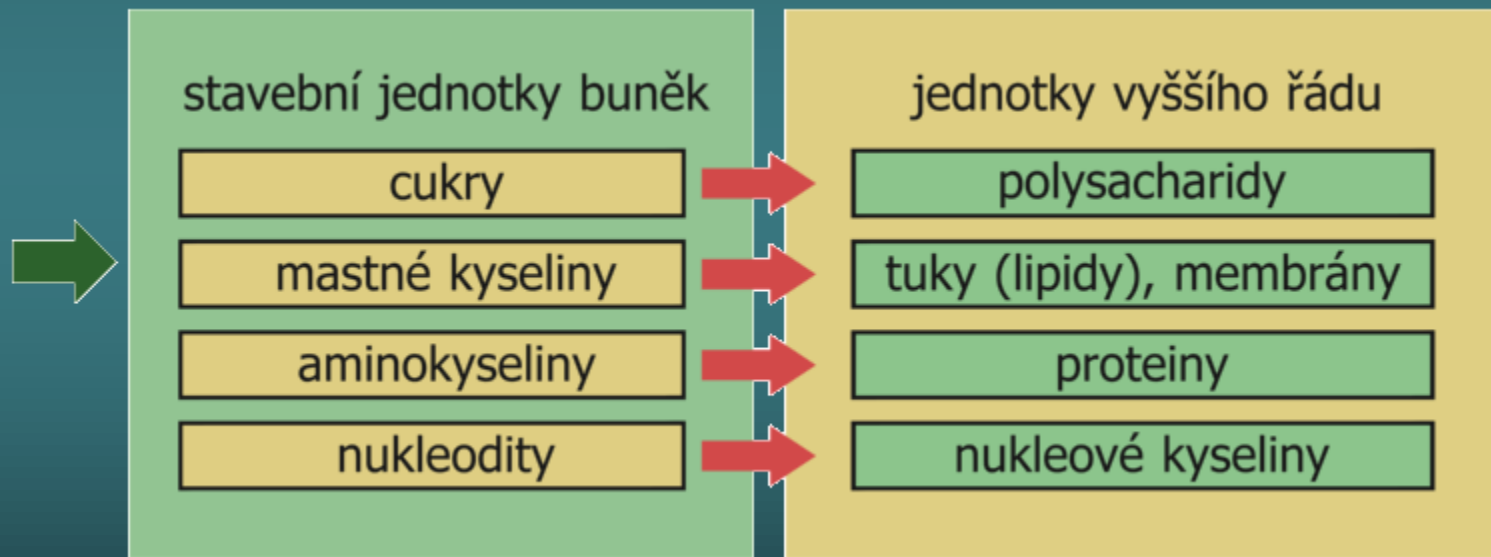
# **Deregulace cytokinetiky**

## **Rizika vyplývající ze změněné frekvence příjmu potravy**

**(důsledky a možnosti ovlivnění  
fyziologických funkcí)**

# ..proč fosfo/lipidy?...centrální téma

## Hlavní skupiny malých organických molekul v buňkách



Stimuly:

Ovlivnění funkcí celého organismu, homeostázy, regenerace

# VYBRANÉ VÝSLEDKY

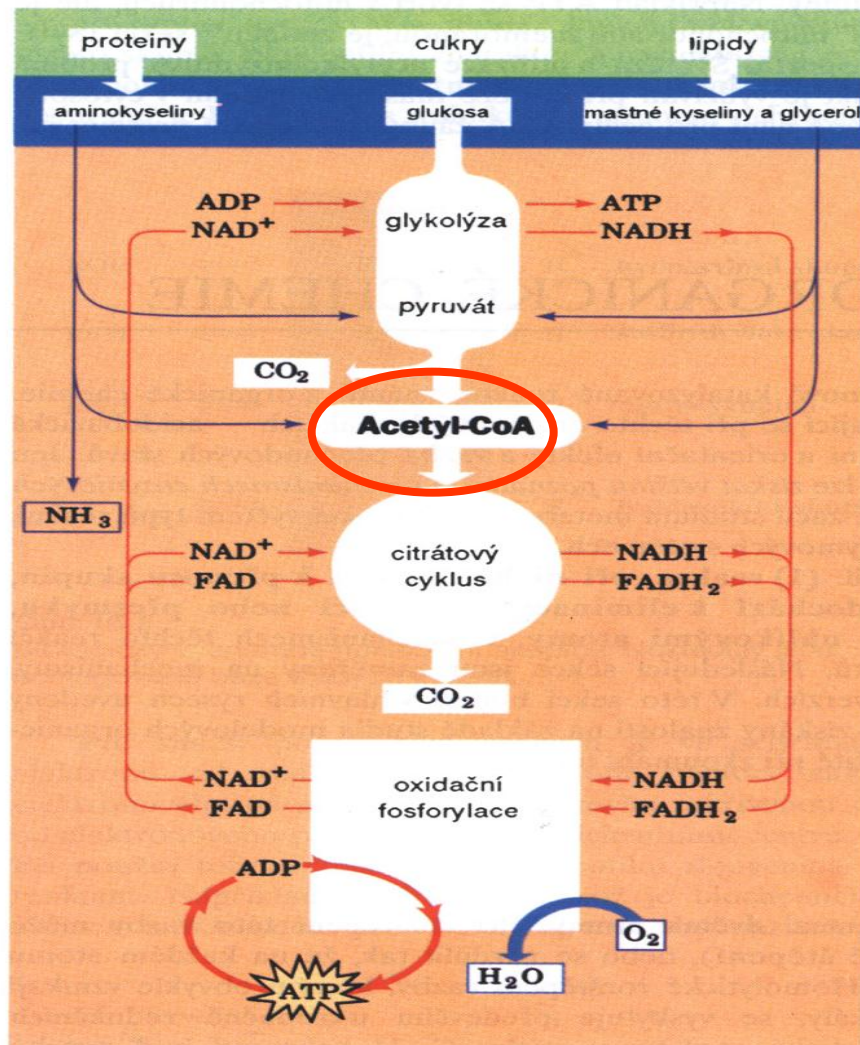
**POTRAVA:** Základní podmínka existence:  
zdroj živin (E), základ veškerých regulací.

**Významné je**

Složení (kvalita)

Množství (**kvantita**)

Časové rozložení (frekvence příjmu)



Obr. 15-3

Složité metabolity, jako jsou sacharidy, lipidy a proteiny, jsou nejprve degradovány na své monomerní jednotky, hlavně glukosu, mastné kyseliny a aminokyseliny, a dále na společný meziprodukt – acetyl-CoA. Acetylová skupina je poté oxidována kyslíkem na oxid uhličitý přes citrátový cyklus za současné redukce  $\text{NAD}^+$  a  $\text{FAD}$ . Reoxidace těchto koenzymů přes řetězec přenosu elektronů a oxidační fosforylaci vede ke vzniku vody a ATP.



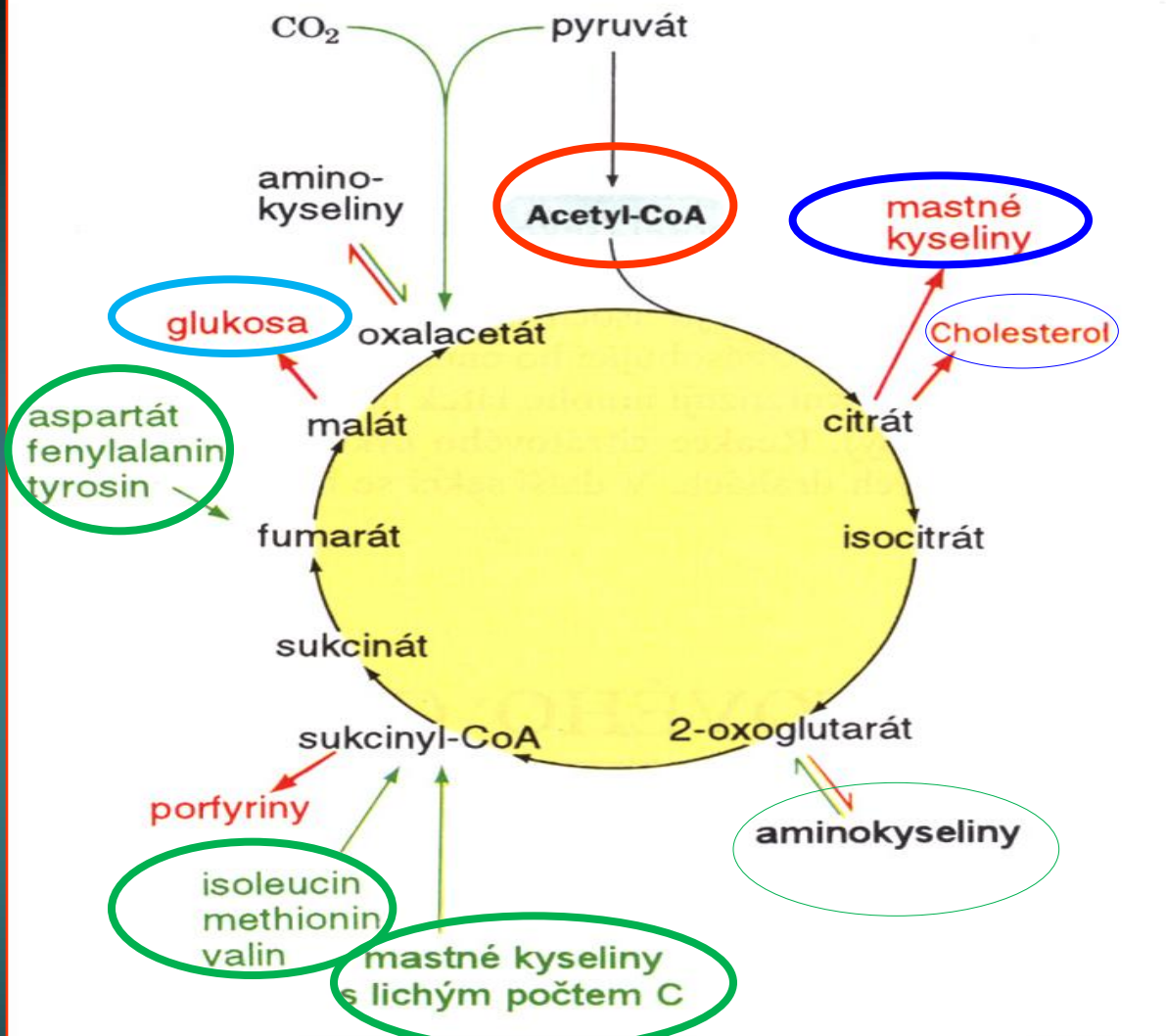
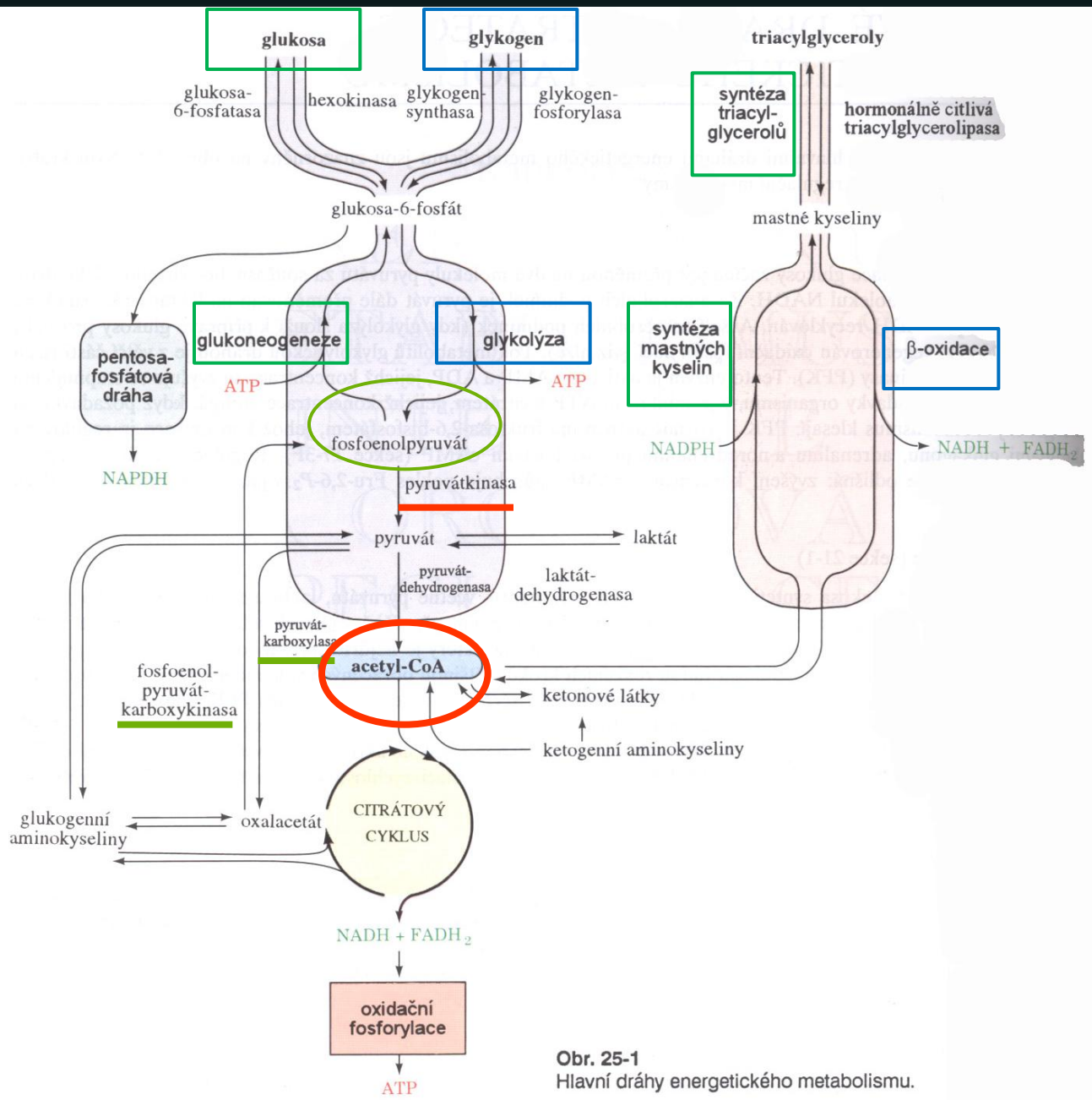


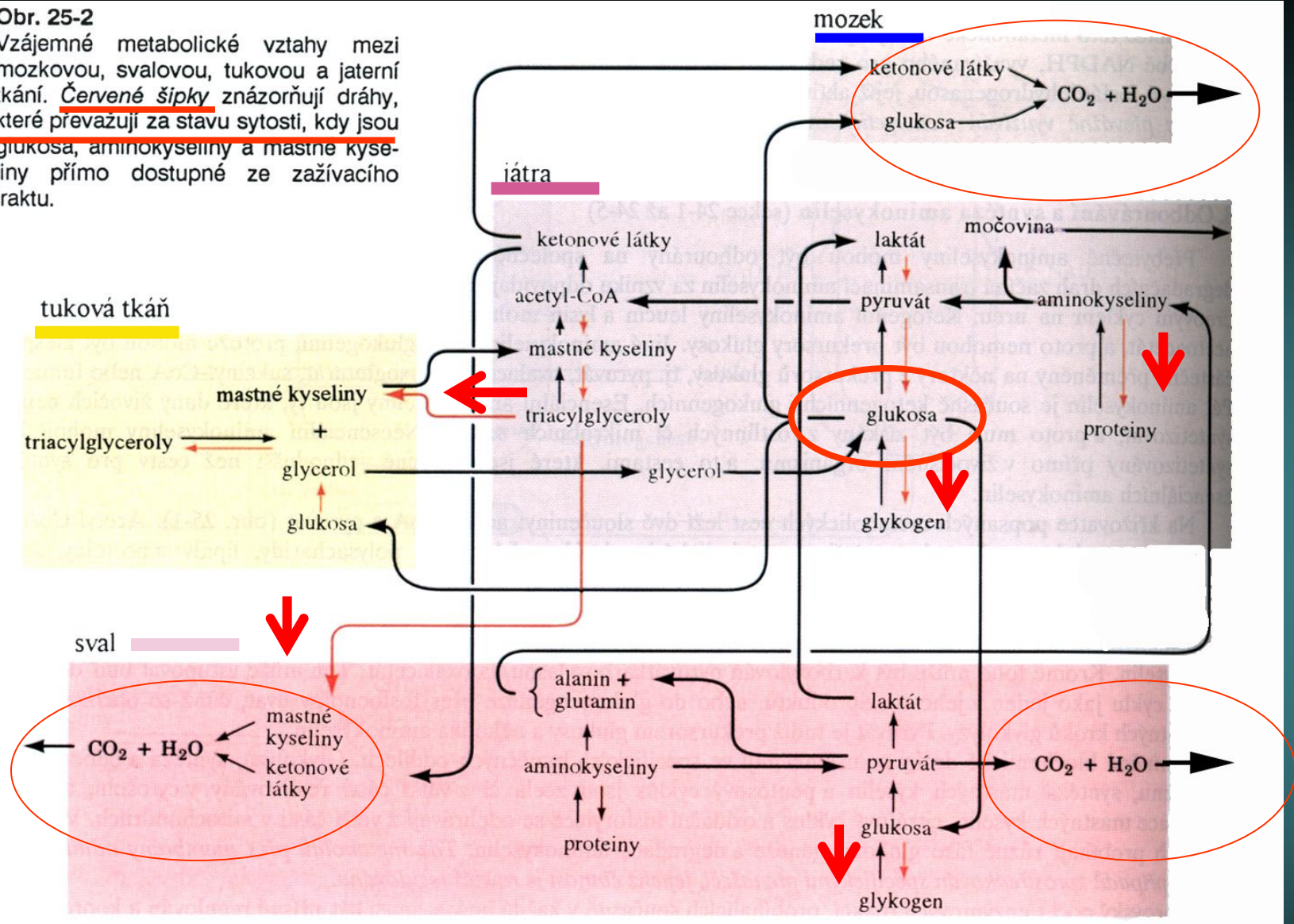
Diagram citrátového cyklu s vyznačenými místy, ze kterých jsou odčerpávány intermediáty pro využití v anabolických drahách (červené šipky), a místy, kde anaplerotické reakce nahrazují odčerpané intermediiaty cyklu (zelené šipky). Reakce účastníci se transaminací aminokyselin a deaminací jsou reverzibilní a jejich směr je určován metabolickou potřebou

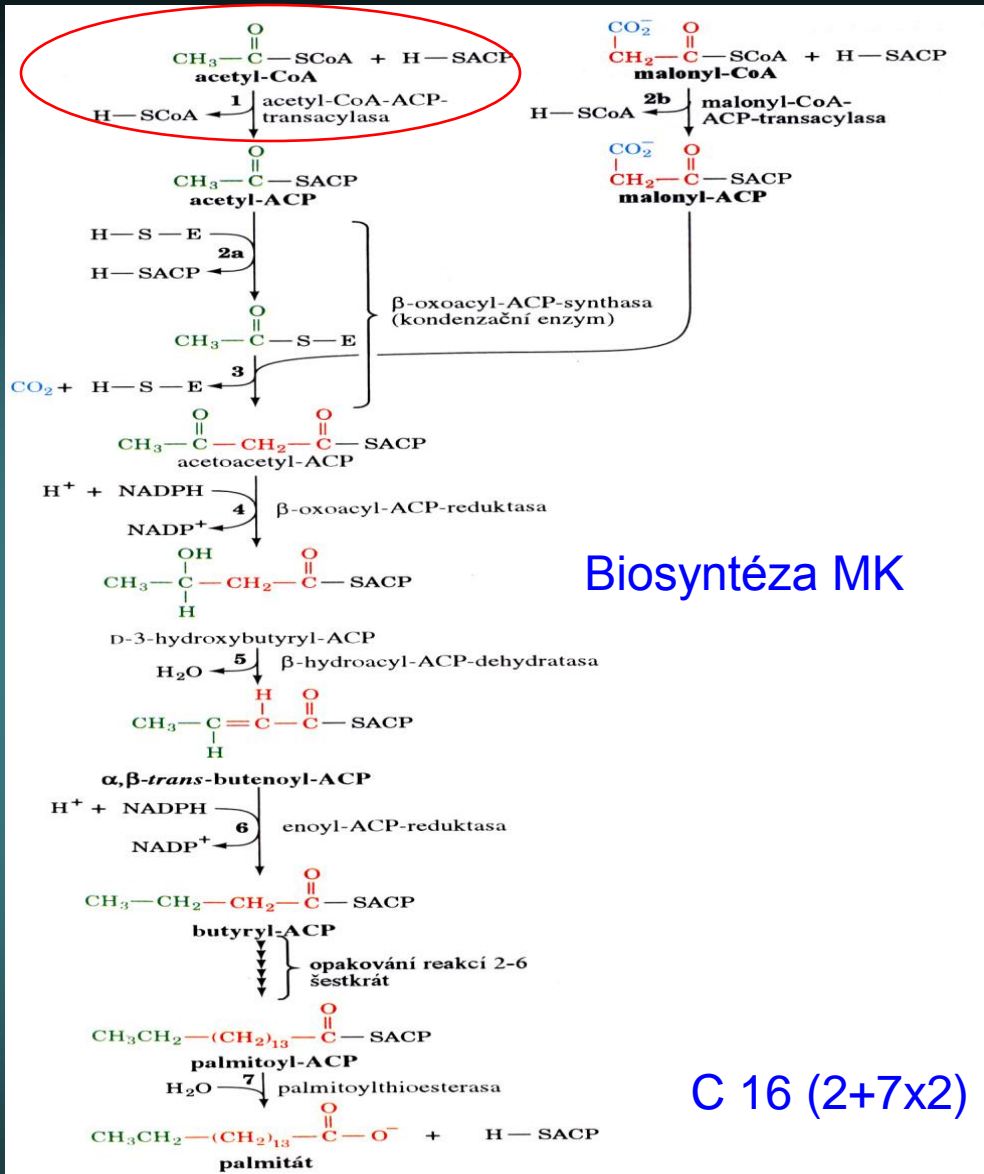


Obr. 25-1  
Hlavní dráhy energetického metabolismu.

Obr. 25-2

Vzájemné metabolické vztahy mezi mozkovou, svalovou, tukovou a jaterní tkání. Červené šipky znázorňují dráhy, které převažují za stavu sytosti, kdy jsou glukosa, aminokyseliny a mastné kyseliny přímo dostupné ze zaživacího traktu.





## Biosyntéza MK

C 16 (2+7x2)

Obr. 23-26

Pořadí reakcí při biosyntéze mastných kyselin. Při tvorbě palmitátu se opakuje sedm cyklů prodloužení řetězce o C<sub>2</sub>, načež následuje finální hydrolytický krok.

# Krasy:

## Střídání 24 h hladovění a následné realimentace

### Intermitentní krmení

(Pokusy z 50.-60. let 20.stol.)



Změny regulace CNS, aktivace nesespecifických mechanismů adaptace (osy hypofýza-nadledvinka)



Omezení pohybové aktivity

Periodická hyperfagie



Adaptace trávicího ústrojí



- Hypertrofie žaludku
- Adaptace enzymových systémů ve střevní sliznici
- Zvětšení resorpční plochy střeva

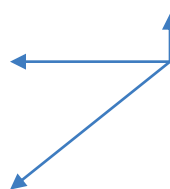
Zvýšená resorpce tuků a glycidů



Periodicky zvýšený přívod živin tkáním, včetně zvýšeného přívodu glukosy portální krví do jater



Vysokoglycidová dieta!



Zvýšené vyplavování insulinu z buněk



Zvýšená aktivita jaterní hexokinasy, akcentovaná fosforylace glukosy na glukosa-6-fosfát



Adaptace glycidového a lipidového metabolismu



Celkově zvýšená utilizace GLUKOSY  
Zvýšená syntéza GLYKOGENU  
Zvýšená konverze glycidů na TUK



Zvýšená metabolická aktivita tkání projevující se též vyšší tkáňovou respirací



Adaptace tkáňových systémů



Vyšší bazální metabolismus adaptovaného zvířete



Nižší celkový metabolismus adaptovaného zvířete



a) Zvýšená růstová a migrační aktivita explantovaných tkání in vitro

b) Zvýšená repopulační aktivita buněk obnovných křetvorných populací u adaptovaných zvířat (in vivo)

## Důsledky modulace pomocí potravního režimu

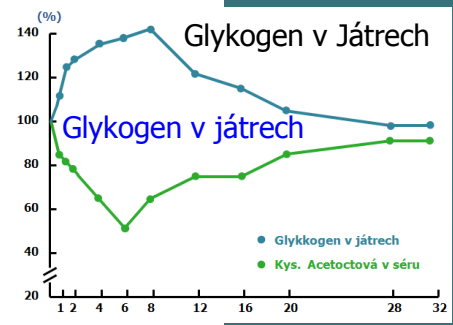
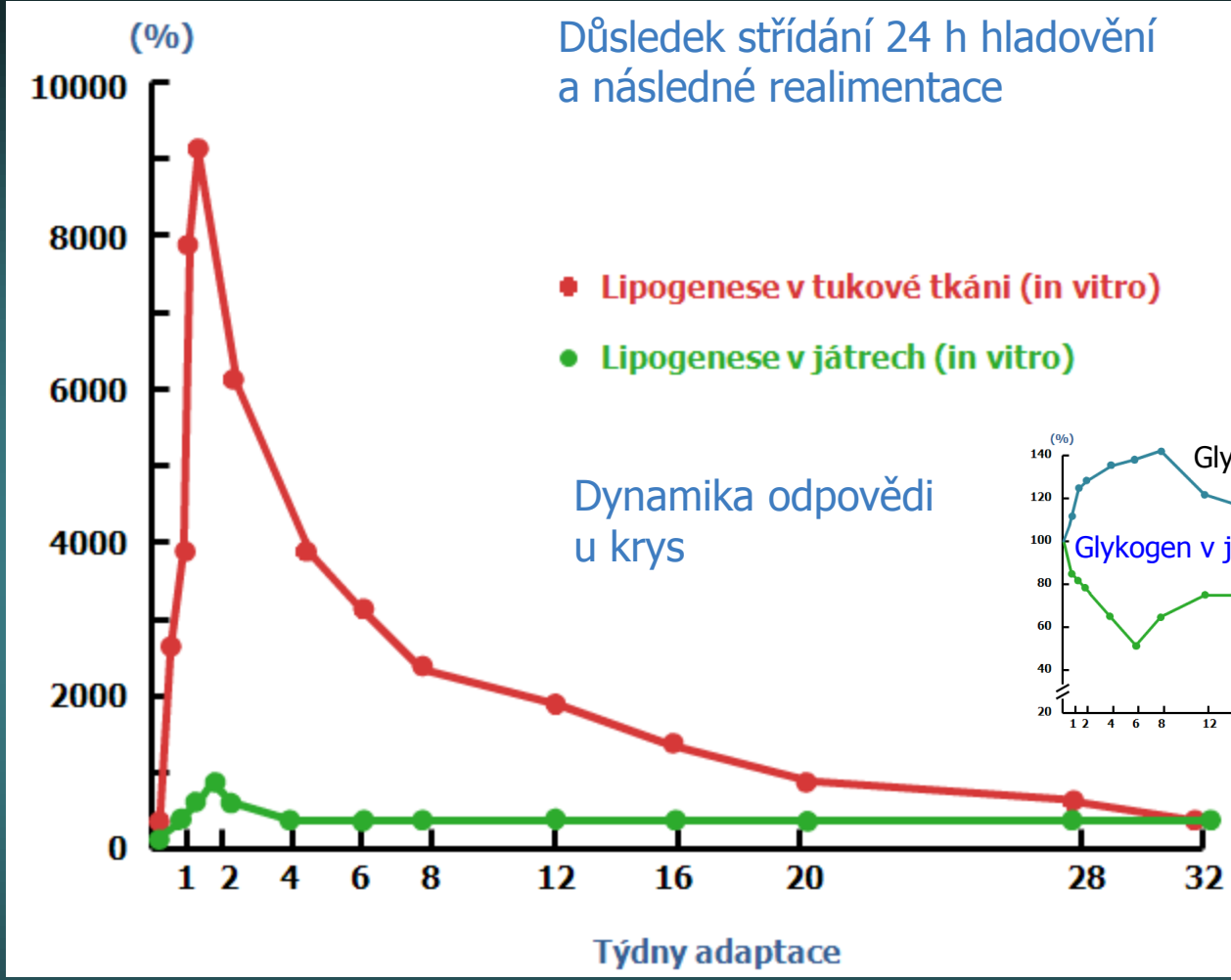
IF ?



je nutriční model spočívající ve změně frekvence příjmu potravy.

Významně moduluje metabolismus všech živin (zejména však metab. energetický a lipidový)

Současně významně moduluje růstové vlastnosti tkání



Upraveno podle: **Petrásek R.** et al., 1970



Prof. Šimek

# Vymezení vztahů mezi metabolismem, odolností a regenerací - modely

## Dobový kontext

Od 40.- 80. léta 20. stol.

Radiobiologický výzkum  
především pro vojenské účely.

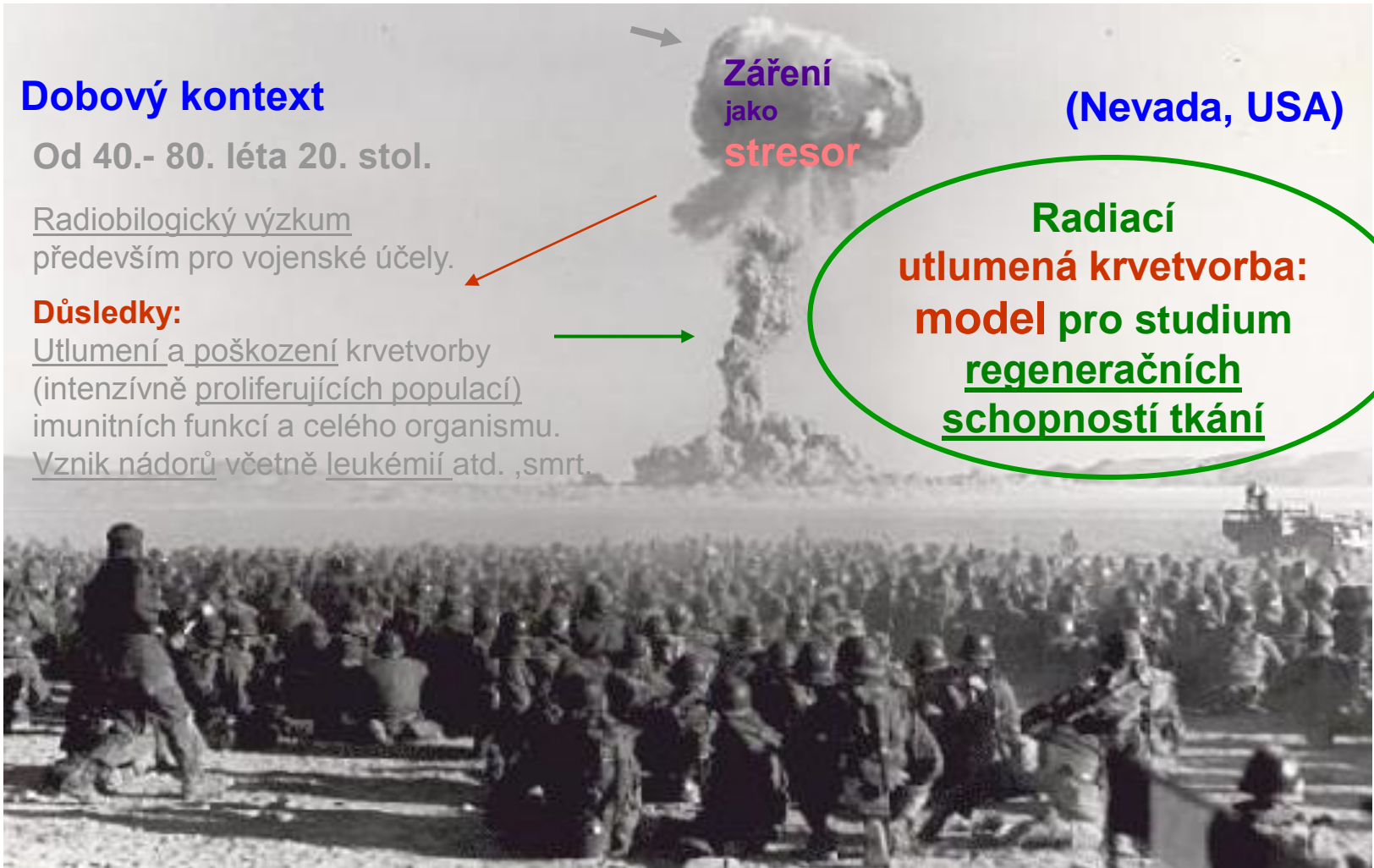
### Důsledky:

- Utlumení a poškození krvinek (intenzívně proliferujících populací) imunitních funkcí a celého organismu.
- Vznik nádorů včetně leukémií atd., smrt.

Záření  
jako  
stresor

(Nevada, USA)

**Radiací**  
**utlumená krvinek:**  
**model pro studium**  
**regeneračních**  
**schopností tkání**



**Celotělové ozáření → radiační syndrom**

- Průběh nemoci závisí zejména na
  - 1) **dávce** ozáření
  - 2) na druhu a celkové „**kondici**“ organismu.



**Jestliže dojde k celotělové expozici organismu ionizujícím zářením, může dojít k rozvoji tzv. nemoci ozáření – manifestaci tzv. **RADIAČNÍHO SYNDROMU**. Jeho průběh závisí na dávce ozáření**



# Formy nemoci z ozáření (myš)



Průběh nemoci závisí zejména na

- 1) dávce ozáření
- 2) na druhu a celkové „kondici“ organismu.

Forma nemoci z ozáření	Dávka	Hlavní oblasti postižení
Dřeňová (má smysl <sup>1</sup> )	0.1- 6 Gy	Kmenové buňky K.D.
Střevní	5 – 10 Gy	Epitely, zejména střeva
Centrálně nervová	100 Gy	viz výše včetně C.N.S.

1) (do 10ti Gy) zvládnutí této formy rozhoduje o přežití organismu

## Pozitiva:

- 1) výsledky uplatnitelné v radioterapii nádorů
- 2) objev kmenové buňky krvetvorby
- 3) radiací utlumená krvetvorba - **model** pro studium reg. schopností savčího org.

# Další východiska vztahující se k problematice

Prof. Milan Pospíšil – oddělení radiosenzitivity BFÚ

Dřívější náhodná pozorování *in vivo* ukázaly, že: zvířata se spontánně vyšší kapacitou lipogeneze a aktivovaným energetickým metabolismem se vyznačují celkově **vyšší radiosenzitivitou !!!!!!!!!!!**

(RQ >1)

## Otázky:

Do jaké míry a jakým způsobem může určitá metabolická orientace jedince

- ovlivnit celkovou zdatnost a **odolnost** vůči pronikavé radiaci ?
- jak lze tyto **vtahy detailněji studovat**, metodicky podchytit ?  
(výsledek: vhodné metodické propojení)

**cíl:** *podrobnější vymezení vztahů mezi*  
specifickou metabolickou orientací a  
chováním obnovných buněčných populací

# Vlastní výsledky u myši

Transplantační a radioizotopové techniky:  
IF jako faktor zvyšující proliferaci K.B.

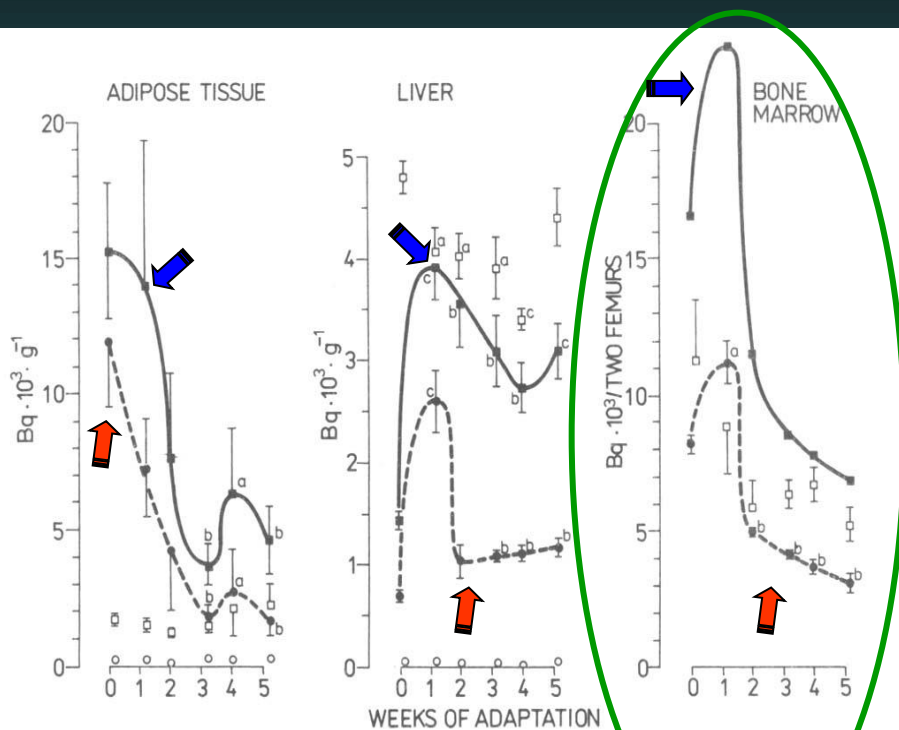


Fig. 1. Incorporation of  $U^{14}C$ -glucose into total lipids (■) and total fatty acids (●) in reallimented and fasted mice (open symbols) in the adipose tissue, liver and bone marrow of control (interval "0") and 1—5 weeks adapted animals. *a*:  $p < 0.05$ , *b*:  $p < 0.01$ , *c*:  $p < 0.001$  as compared with control values.

neozářené

ozářené

Kozubík A., et al.: Gen. Physiol. Biophys. 7, 293-302, 1988

IF × Model r. utlumené hemopoézy:  
Detailnější vymezení vztahů

RQ > 1

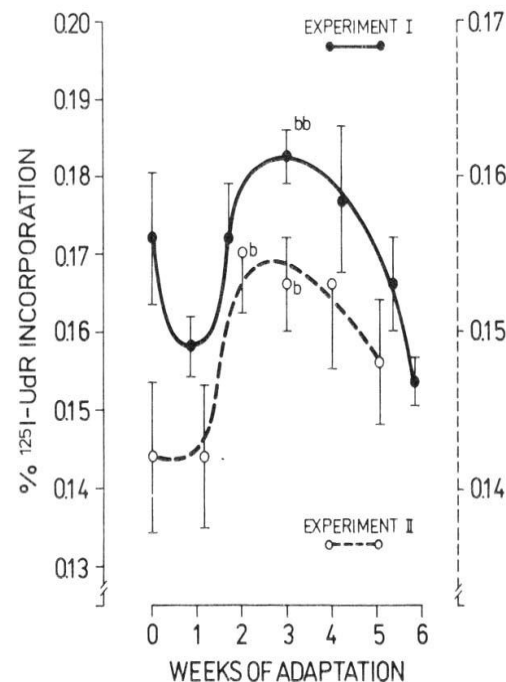
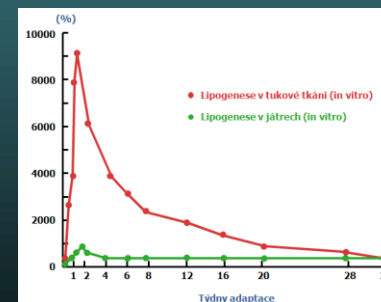


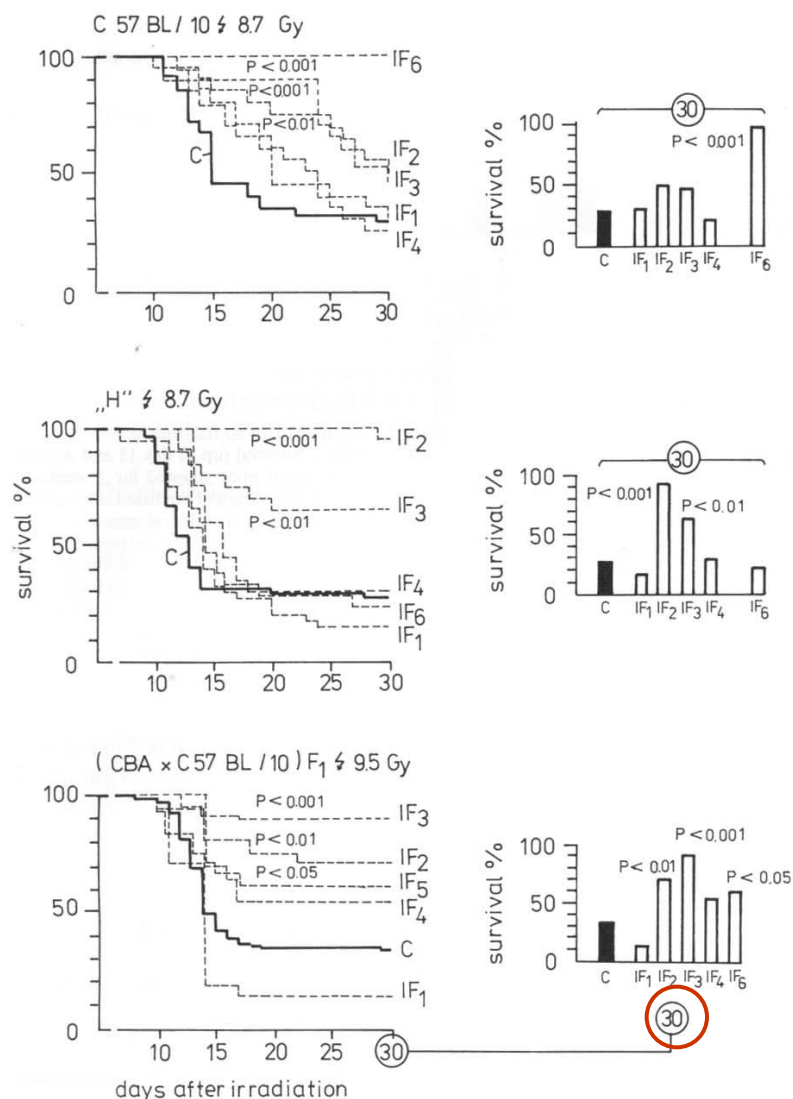
Fig. 2. Incorporation of  $^{125}I$ -UdR into DNA synthesising bone marrow cells of control (interval "0") and 1—6 weeks adapted mice measured on day 10 after sublethal (5 Gy) whole-body irradiation; two independent experiments. *b*:  $p < 0.01$  vs. control animals (experiment II); *bb*:  $p < 0.01$  vs. animals adapted for 1 week to intermittent feeding (experiment I).



upraveno podle: Petrásek R. et al., 1970

# Přežívání C a IF myši po ozáření

(3 kmeny)

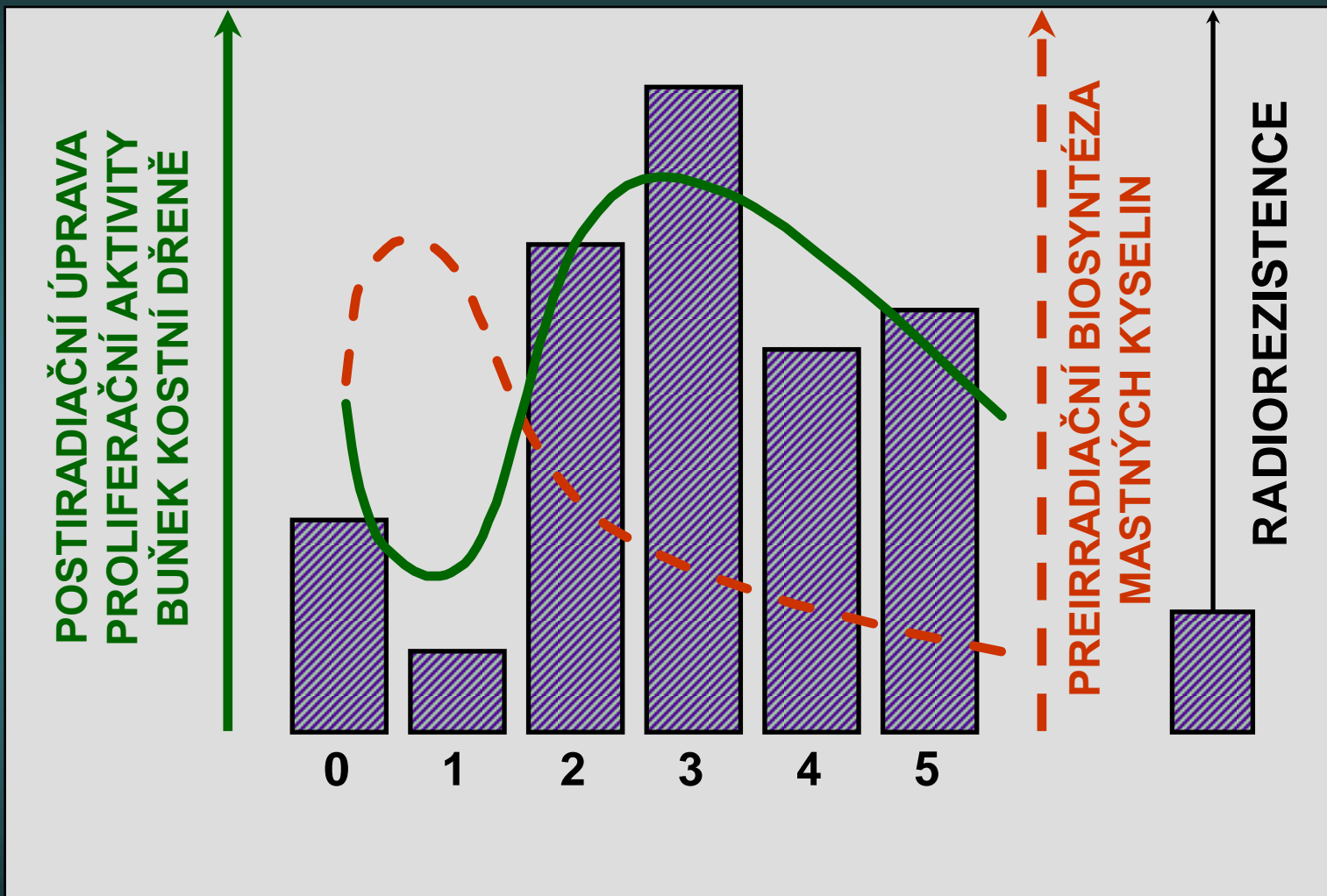


Dynamika vyjadřující  
vliv délky adaptace  
na celkové radiorezistenci  
ke 30. dni po ozáření

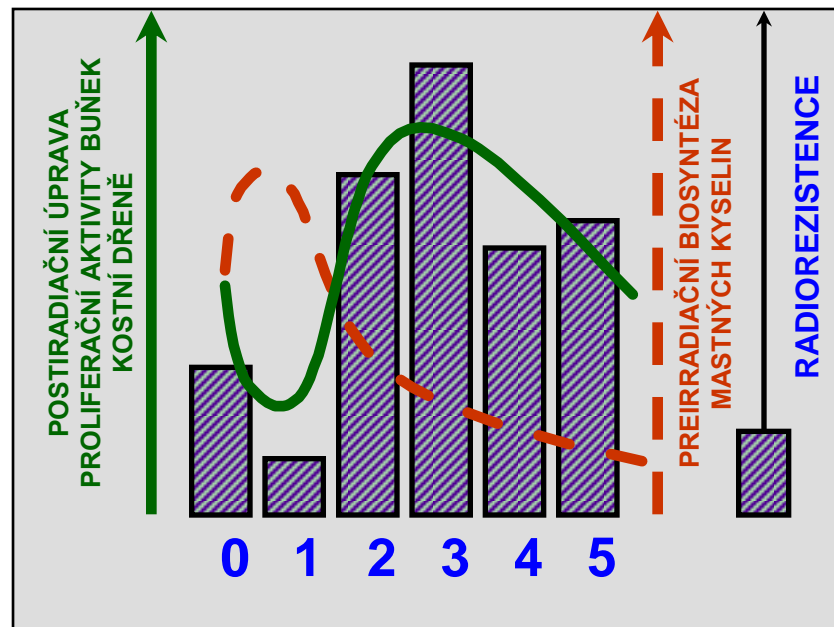
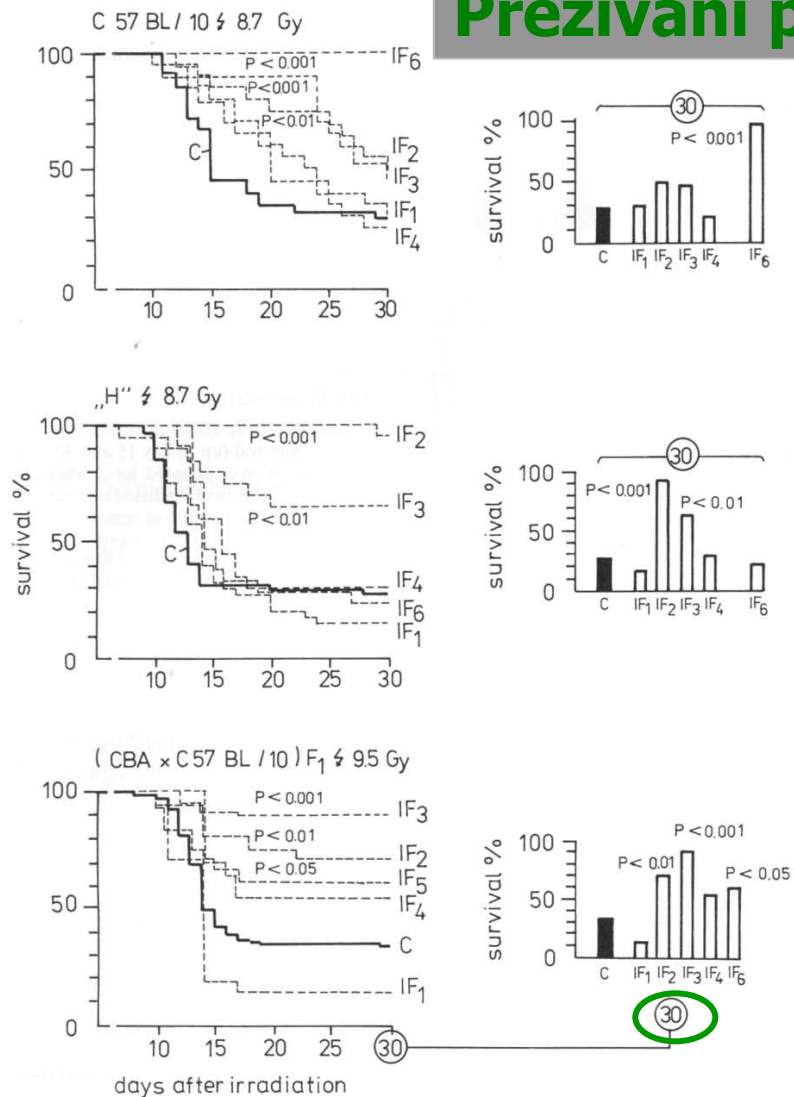
Figure 1. Influence of the extent of intermittent feeding regimen on the survival of mice irradiated after 24 h realimentation. C = controls, IF<sub>1</sub> - IF<sub>6</sub> = animals adapted to intermittent fasting for a period of 1 to 6 weeks. 20 to 40 animals per group were used. The informations on statistical significance refer to differences between control and experimental groups.

# Dílčí shrnutí:

IF ovlivňuje lipidový metabolismus, proliferaci b. krvetvorby a odolnost



# Přežívání po ozáření (3 kmeny C a IF myši)



Stejná potrava (přístup nepřetržitě/nárazově)

**IF - faktor** ovlivňující  
lipidový metabolismus,  
proliferaci buněk,  
odolnost organismu  
(zhoršení/ zlepšení)

**Vliv délky adaptace na celkovou radiorezistenci ke 30. dni po ozáření**

**Charakter odpovědi je nelineární**  
**Intenzita je závislá na délce adaptace**

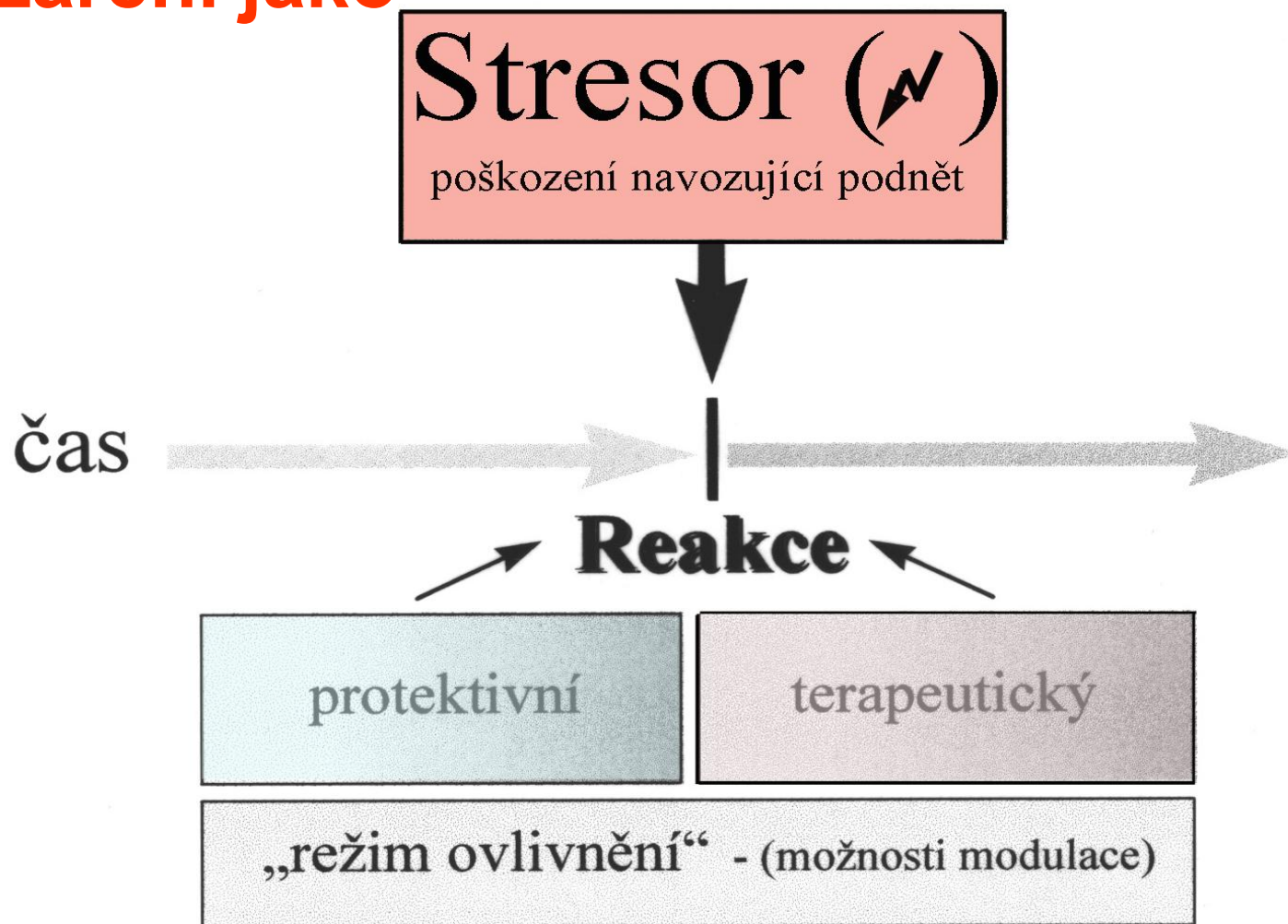
# Koncepce stresu: klasické pojetí (H. Selye)

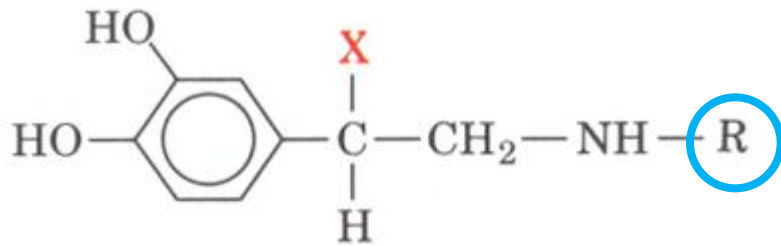
4 stadia

Metabolické důsledky kortikoidů a katecholaminů

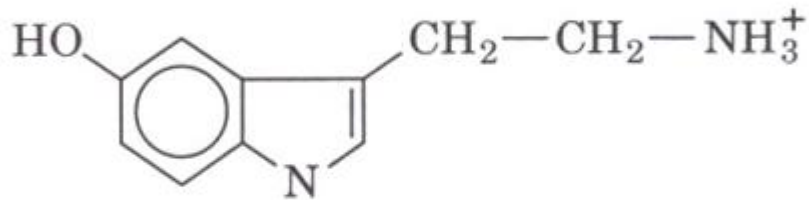


# Záření jako



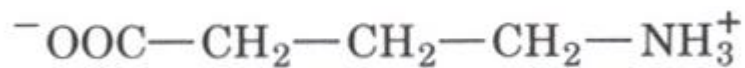


$\text{X} = \text{OH}, \quad \text{R} = \text{CH}_3$     **adrenalin**  
 $\text{X} = \text{OH}, \quad \text{R} = \text{H}$       **noradrenalin**  
 $\text{X} = \text{H}, \quad \text{R} = \text{H}$       **dopamin**

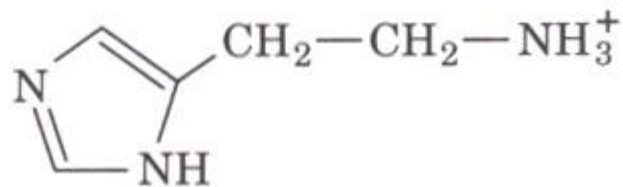


**serotonin**

**(5-hydroxytryptamin)**



**4-aminomáselná kyselina (GABA)**



**histamin**

## Rychlá metabolická odpověď na akutní stres

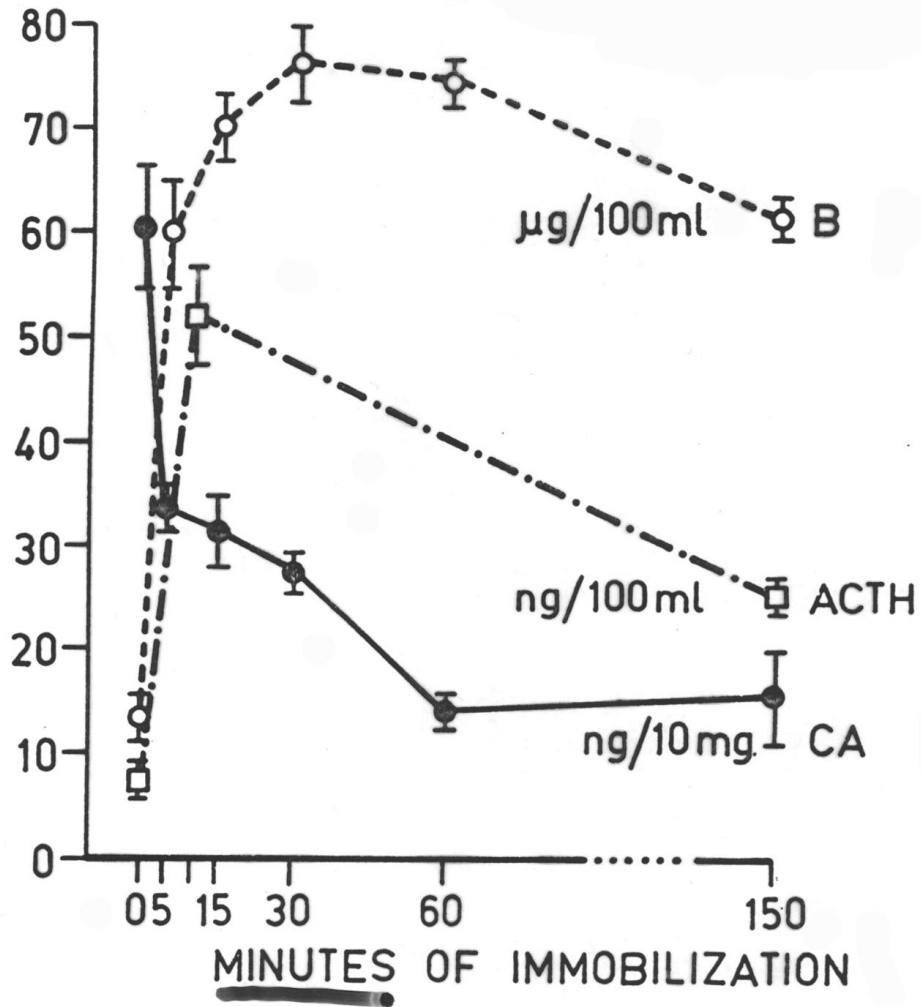
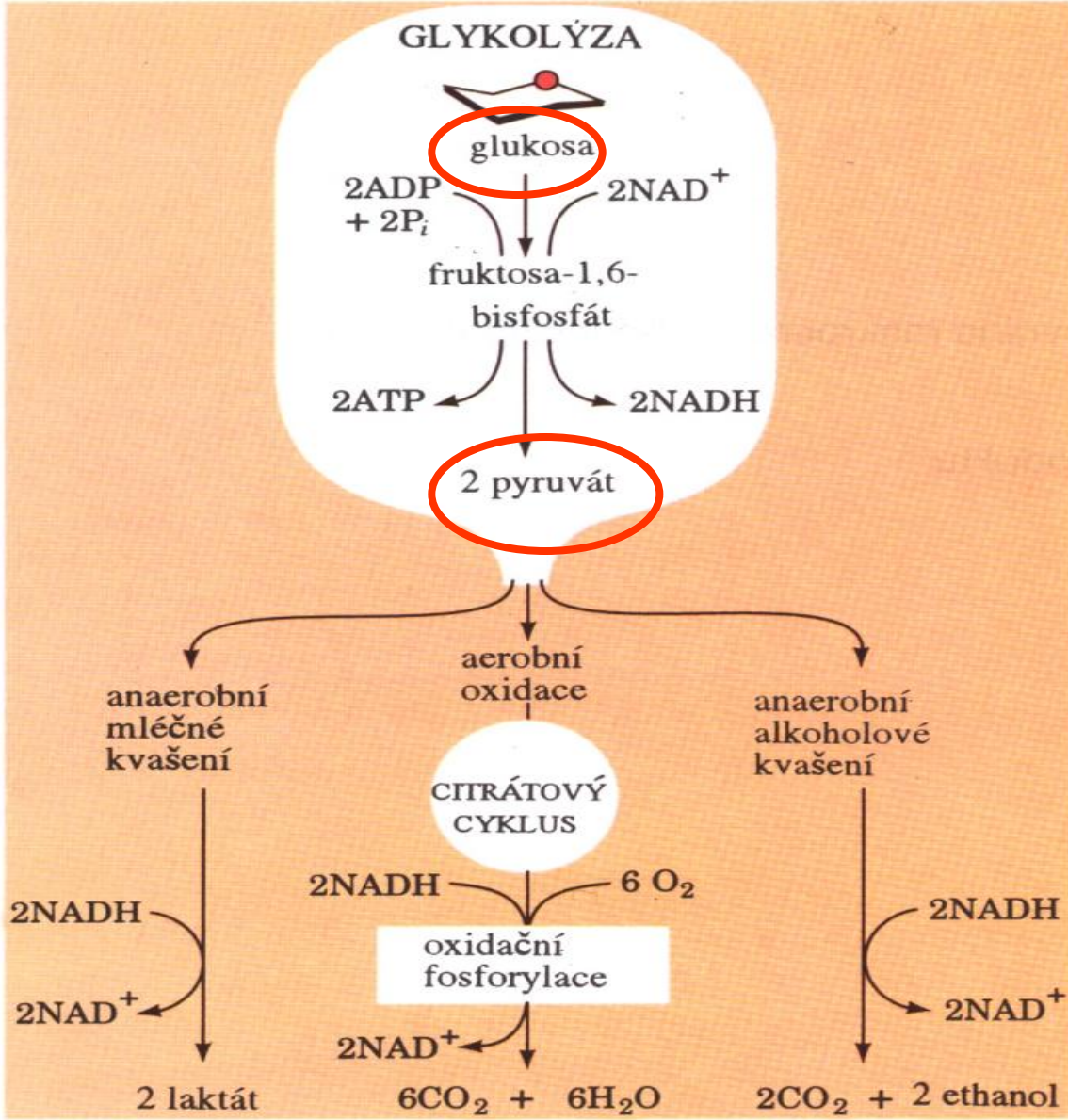
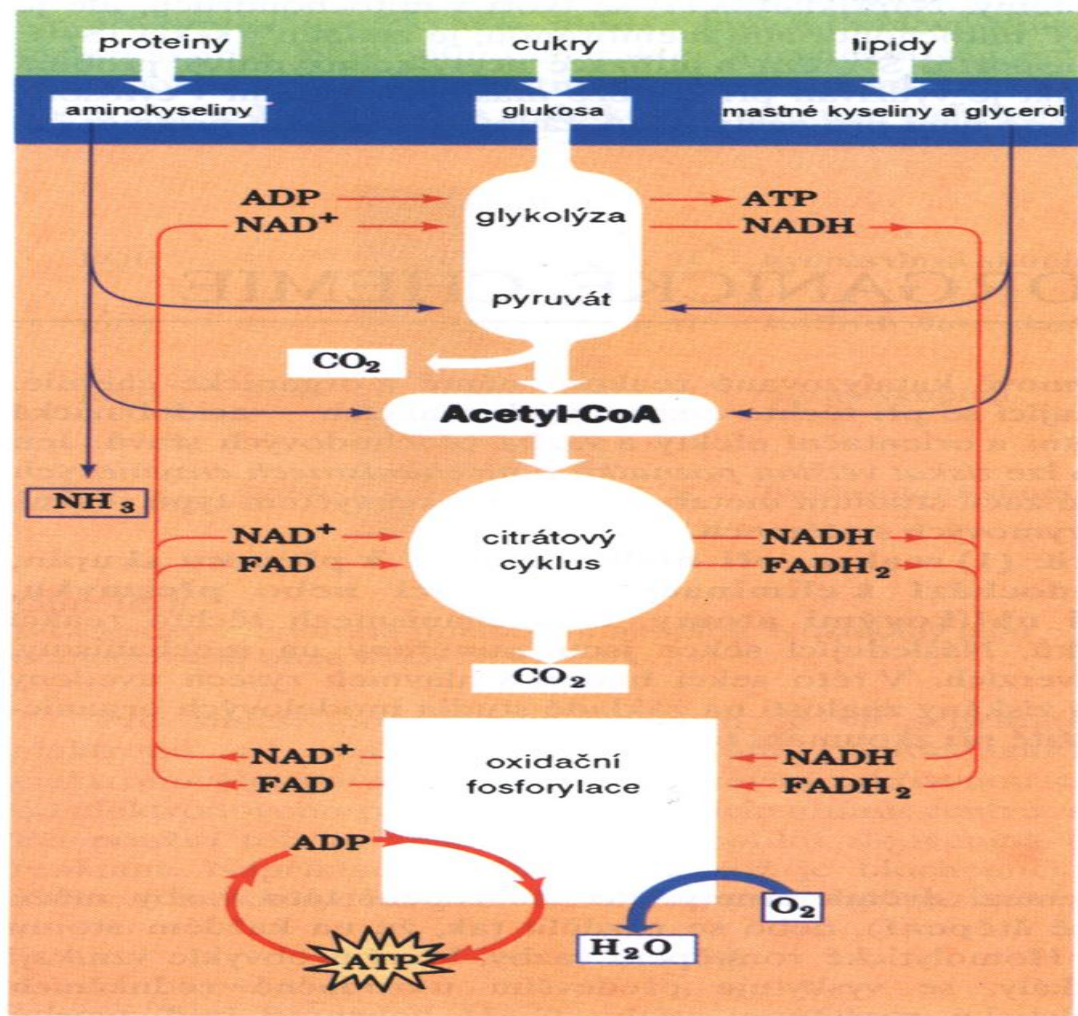


Fig.1. Effect of the first immobilization on hypothalamic catecholamine concentration (CA) and plasma ACTH and corticosterone ( B ) levels.



Glykolýza přeměňuje glukosu na pyruvát při současné tvorbě dvou molekul ATP. Za anaerobních podmínek probíhá další degradace pyruvátu jako alkoholové kvašení u kvasinek nebo redukce na mléčnou kyselinu ve svalu. Za anaerobních podmínek je pyruvát oxidován na vodu a oxid uhlíčitý přes citrátový cyklus a oxidační fosforylaci.



**Obr. 15-3**

Složité metabolity, jako jsou sacharidy, lipidy a proteiny, jsou nejprve degradovány na své monomerní jednotky, hlavně glukosu, mastné kyseliny a aminokyseliny, a dále na společný meziprodukt – acetyl-CoA. Acetylová skupina je poté oxidována kyslíkem na oxid uhličitý přes citrátový cyklus za současné redukce  $\text{NAD}^+$  a  $\text{FAD}$ . Reoxidace těchto koenzymů přes řetězec přenosu elektronů a oxidační fosforylaci vede ke vzniku vody a ATP.

## Adaptace na stres

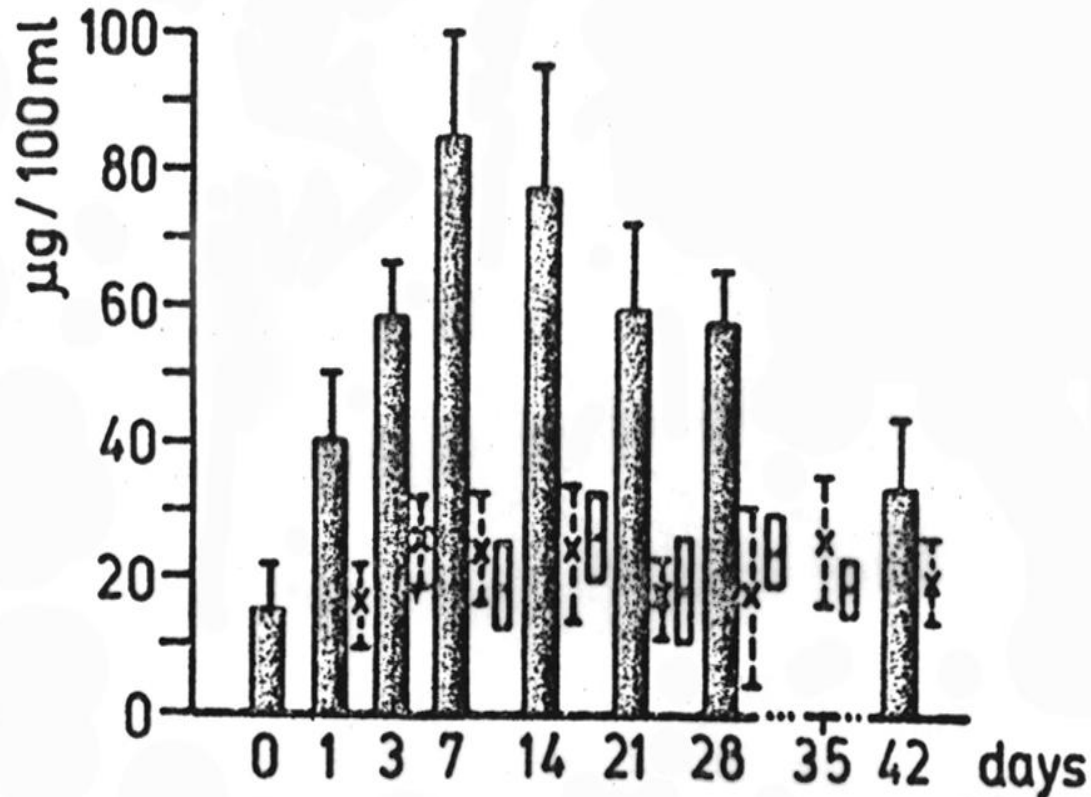
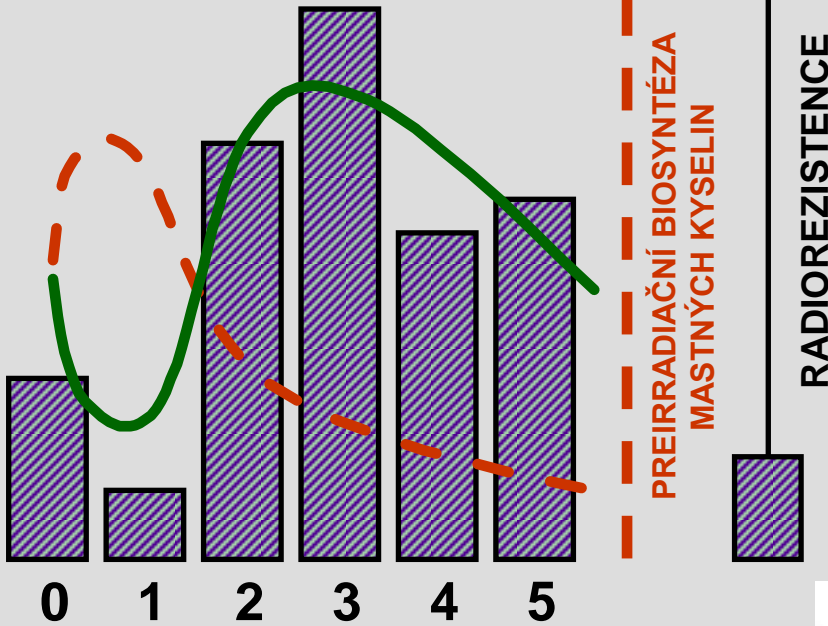


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress ( $\pm$ SD). --x-- = Values in rats killed without immobilization on the given day. == Controls, nonstressed rats.

POSTIRRADIÁČNÍ ÚPRAVA  
PROLIFERAČNÍ AKTIVITY BUŇEK  
KOSTNÍ DŘEŇE



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

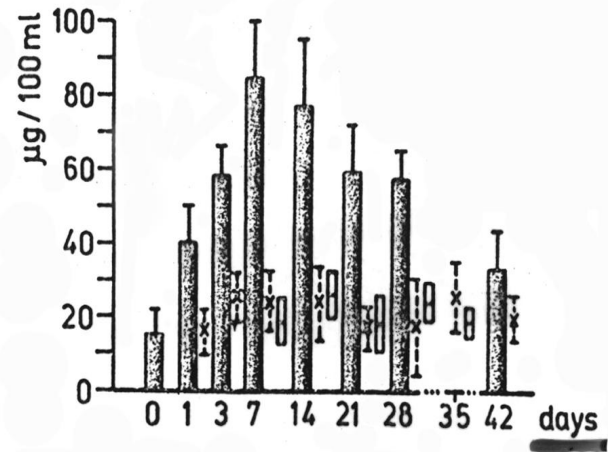


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress ( $\pm$ SD). -x- = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Controls, nonstressed rats.

# Some signaling molecules that bind to nuclear receptors

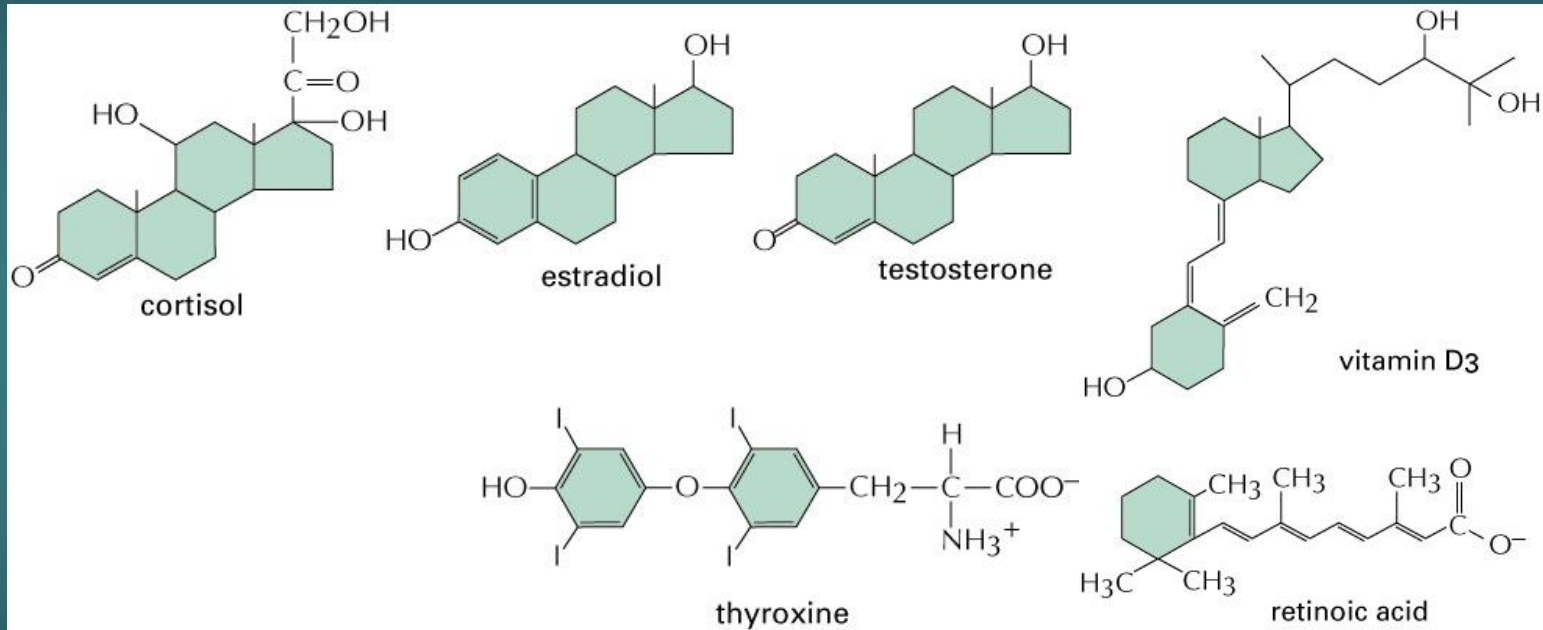


Figure 15-12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



**Glukogenní aminokyseliny** při odbourávání poskytují meziprodukty, z nichž lze metabolickou cestou vybudovat sacharidy (glukózu);

do této skupiny patří např.

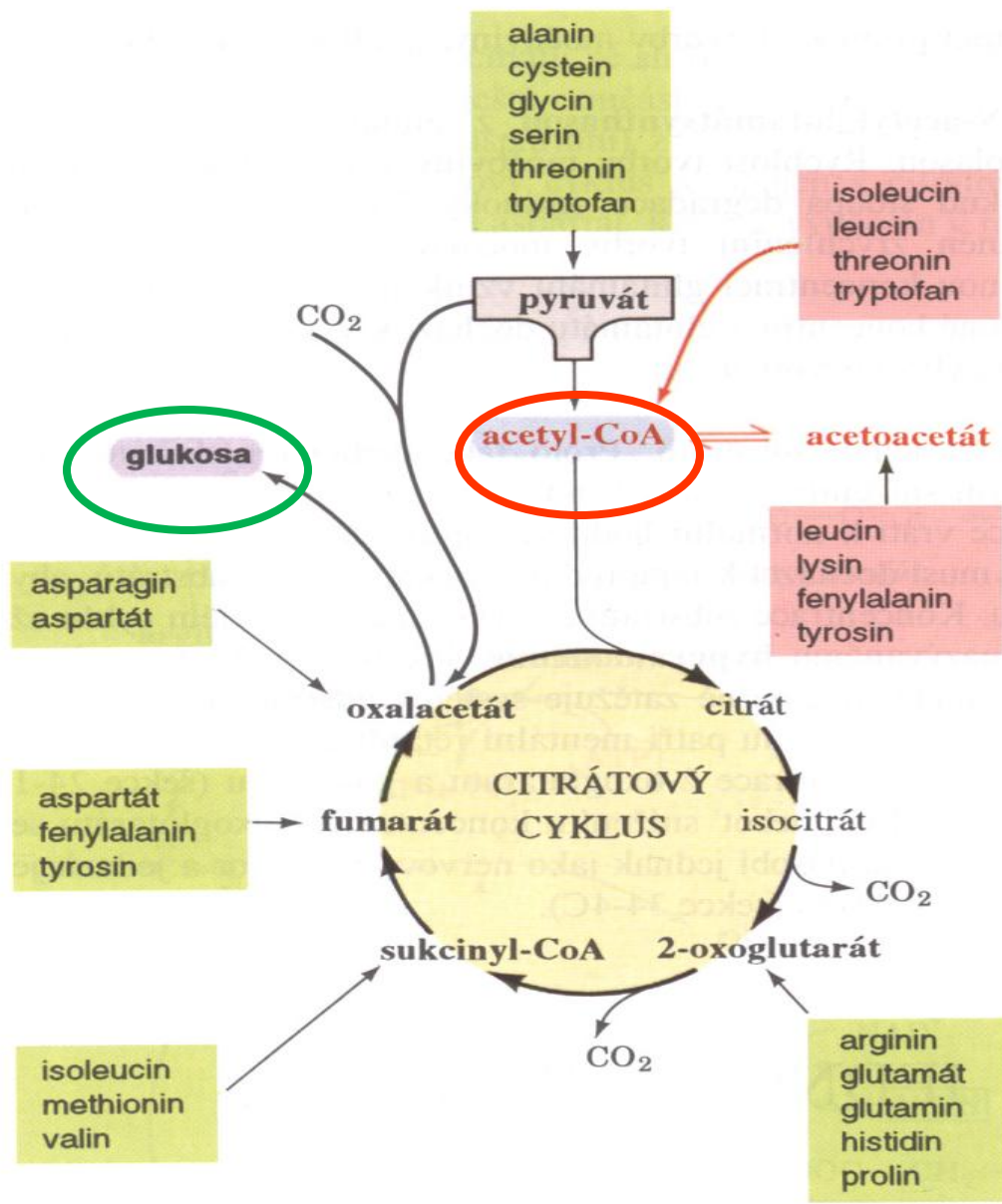
Ala (deaminací vzniká pyruvát),

Asp a Asn (oxalacetát) nebo

Glu, Gln a Pro (2-oxoglutarát).

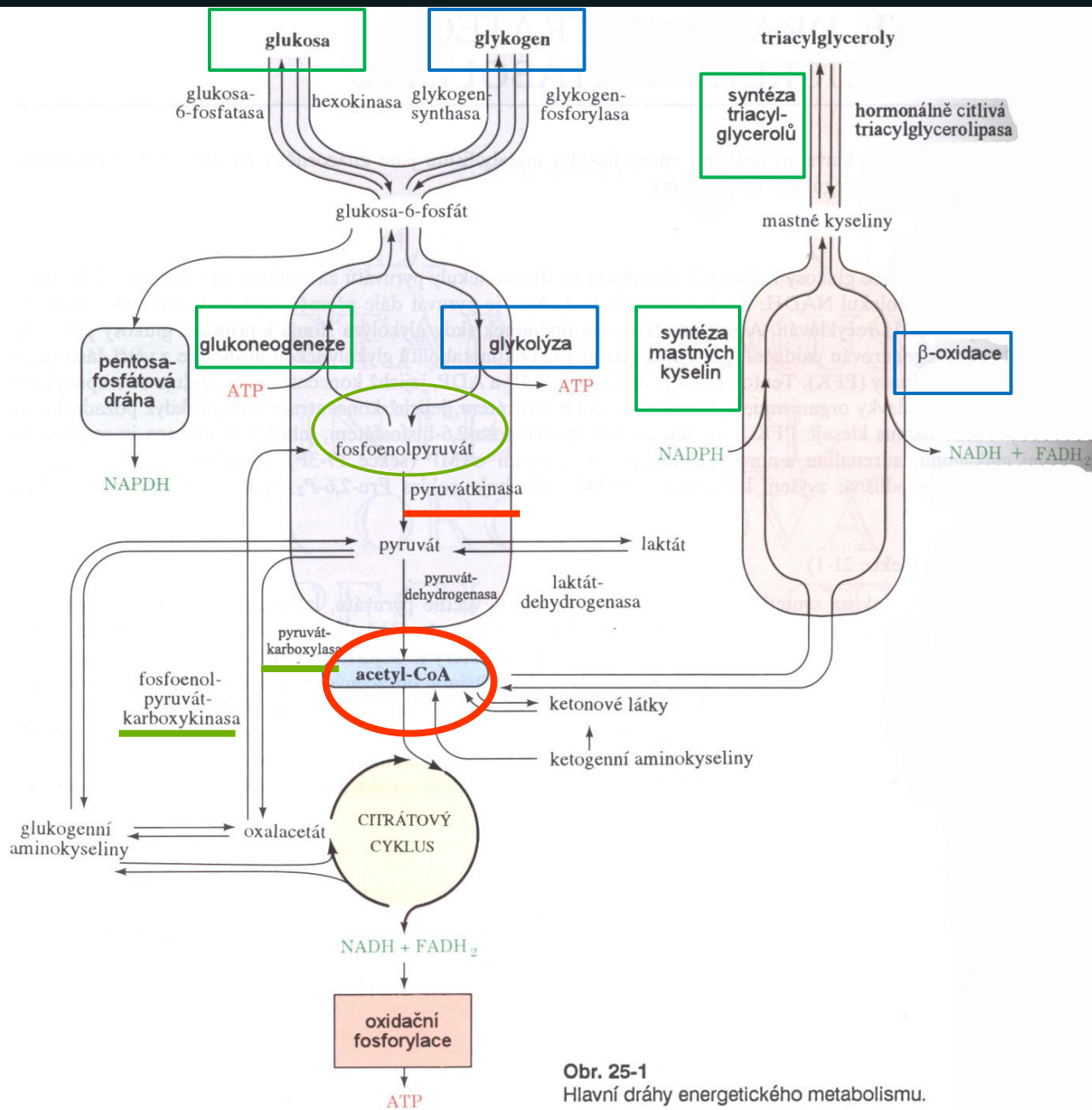
**Ketogenní aminokyseliny** poskytují při odbourávání pouze takové meziprodukty, z nichž lze biosyntesou získat mastné kyseliny, ale ne sacharidy. Těmito meziprodukty jsou zejména acetyl-CoA a acetoacetát (kyselina 3-oxobutanová, keton, odtud ketogenní). Některé aminokyseliny poskytují jak glukogenní, tak ketogenní meziprodukty.

**Glukoneogeneze** - biosyntéza glukózy z jiných než sacharidových zdrojů. Mezi nejvýznamnější výchozí látky pro syntézu glukózy patří laktát nebo pyruvát, glukogenní aminokyseliny a glycerol. *Smyslem je udržet glykémii ve fyziologických mezích i za stavu lačnění nebo nadměrné spotřeby.*



Obr. 24-8

Aminokyseliny jsou degradovány na jeden ze sedmi obecných meziproductů. Glukogenní degradace je vyznačena zeleně, ketogenní červeně.



Obr. 25-1  
Hlavní dráhy energetického metabolismu.

**Glukogenní aminokyseliny:**  
alanin, arginin,  
kyselina asparagová,  
cystin, kyselina glutamová,  
glycin, histidin,  
hydroxyprolin, methionin,  
prolin, serin, threonin, valin.

**Ketogenní aminokyseliny:**  
ketogenní je pouze leucin!

**Smíšené aminokyseliny:**  
isoleucin, lysin, feny alanin,  
tyrosin, tryptofan.

**Koncepce stresu:**

**Nové pojetí (Munck, Pospíšil)**

STRES



poškození tkání - zánět  
( primární obranná reakce )



INTERFERON  
INTERLEUKINY  
PROSTAGLANDINY  
LEUKOTRIENY  
BRADYKININ  
SEROTONIN  
HISTAMIN  
NEUTR. PROTE-  
ÁZY

„MEDIÁTORY“

} inhibiční působení  
GLUKOKORTIKOIDŮ  
( sekundární obranné  
reakce )

⋮

## NOVÁ : STARÁ KONCEPCE

- NESPORNÉ 1. METABOLICKÉ EFEKTY  
2. PROTIZÁNĚTLIVÉ PŮSOBENÍ "B"

