

Fyziologie buněčných systémů (Zpětné vazby)

A. Kozubík

**Biofyzikální ústav AVČR, v.v.i., (*Oddělení cytokinetiky*)
Ústav experimentální biologie, PŘF MU
(*Oddělení fyziologie a imunologie živočichů*)
Brno**

Zpětné vazby

Pozitivní zpětná vazba

Pozitivní zpětná vazba



Polyklonální charakter kostních buněk -

Přirovnání kmenové buňky ke stromu:

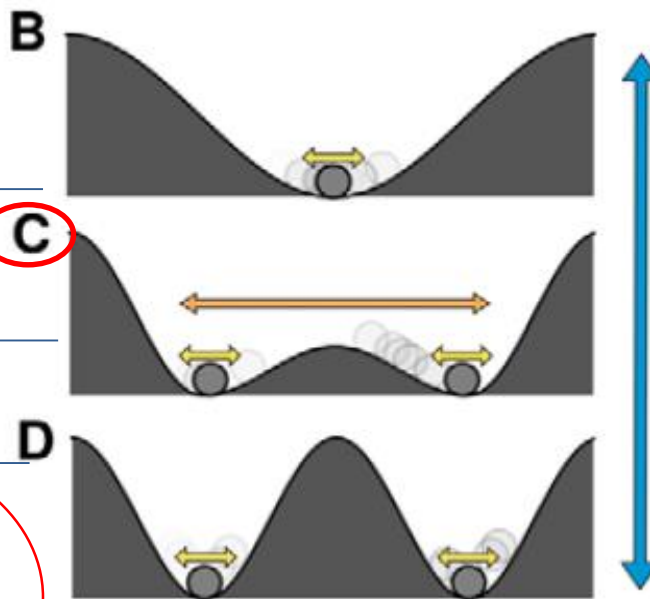
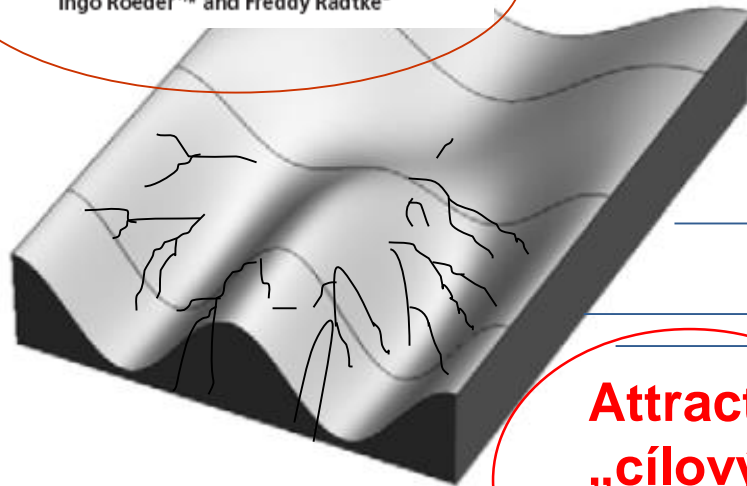
a – kmenová buňka v embryonální podobě

b – kmenová buňka v dospělosti



A Stem cell biology meets systems biology

Ingo Roeder^{1,*} and Freddy Radtke²



Attraktor
„cílový“
pohyb

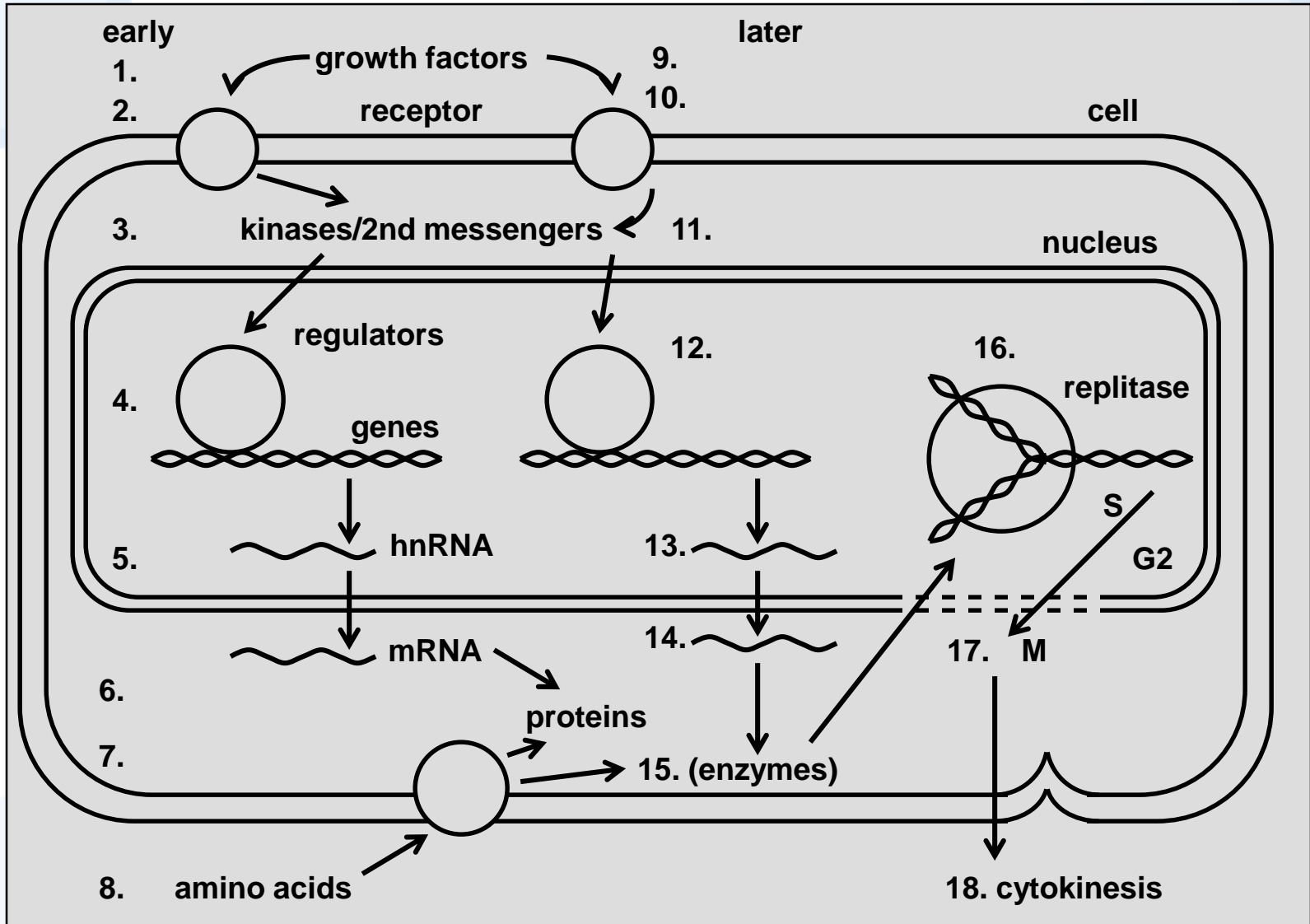
Fig. 1. Attractor concept for the description of cellular states and different levels of variability. (A) A three-dimensional illustration of an attractor landscape. The valleys represent stable stationary states (i.e. attractors) generated by a hypothetical regulatory network. Depending on the particular 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.



Spolupůsobení „regulátorů růstu“

rozdílné chemické povahy
na proliferaci a diferenciaci

Děje v buněčné diferenciaci

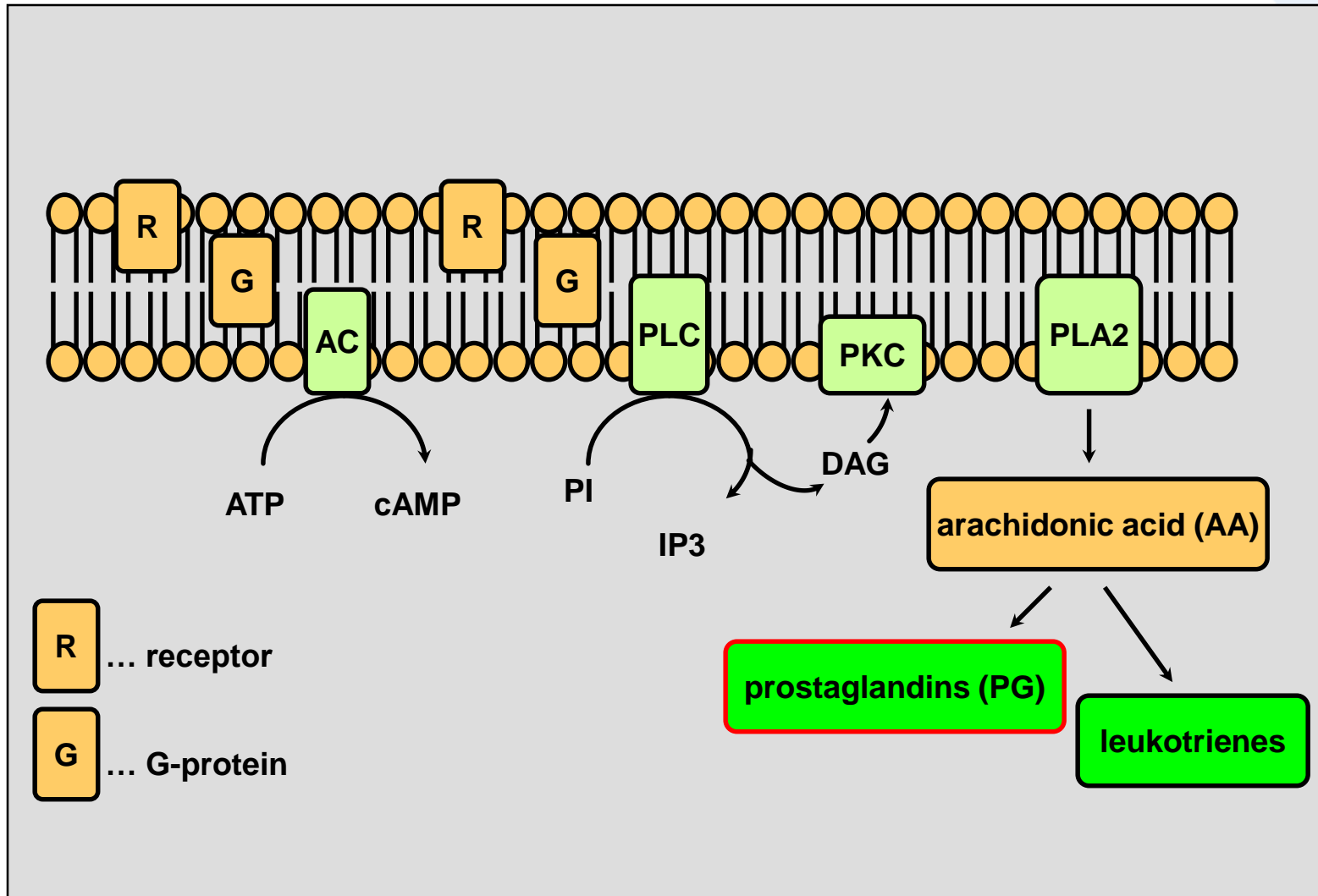


Efekty inhibitorů metabolismu AA

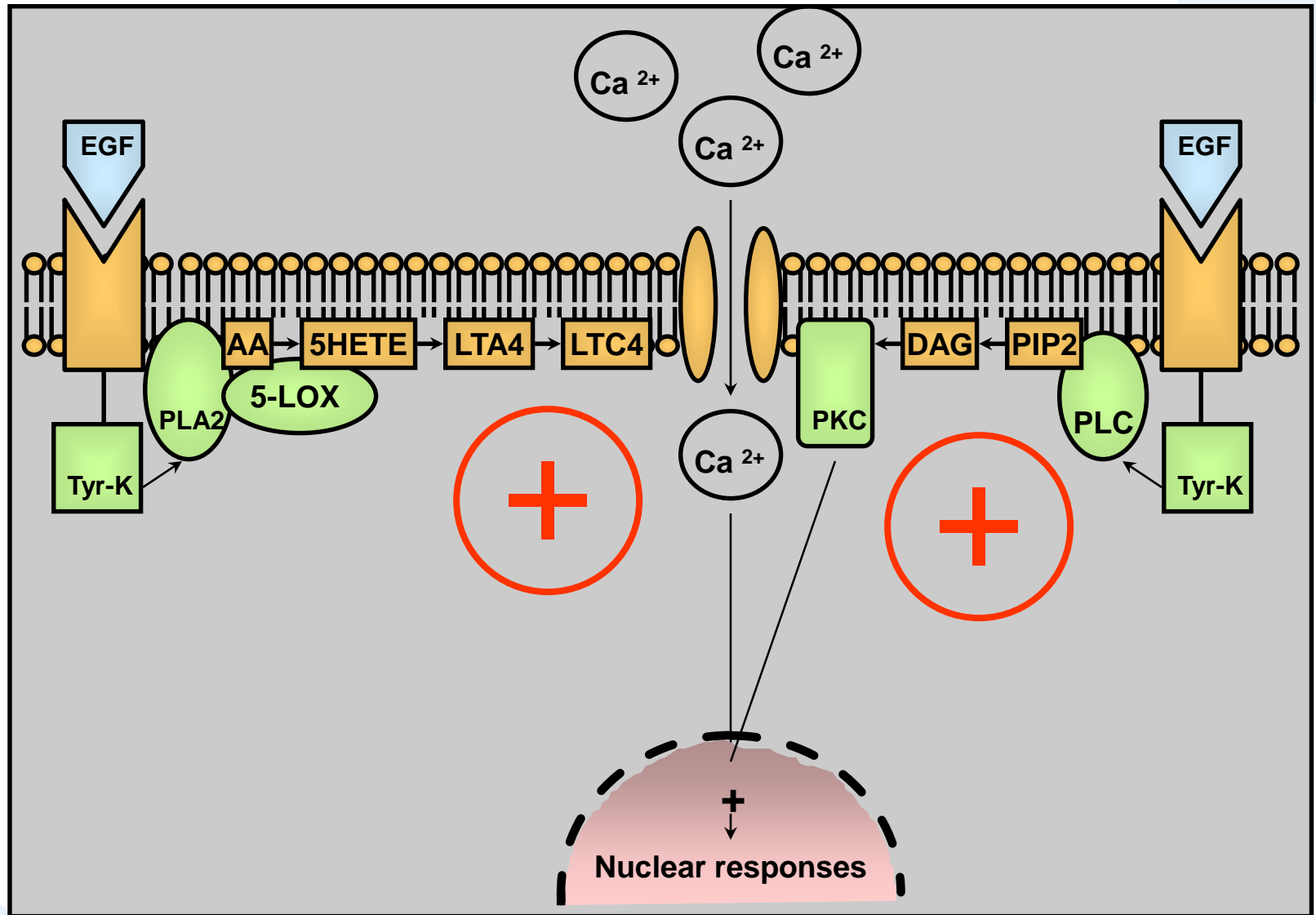
význam rovnováhy
v přísunu prekursorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů



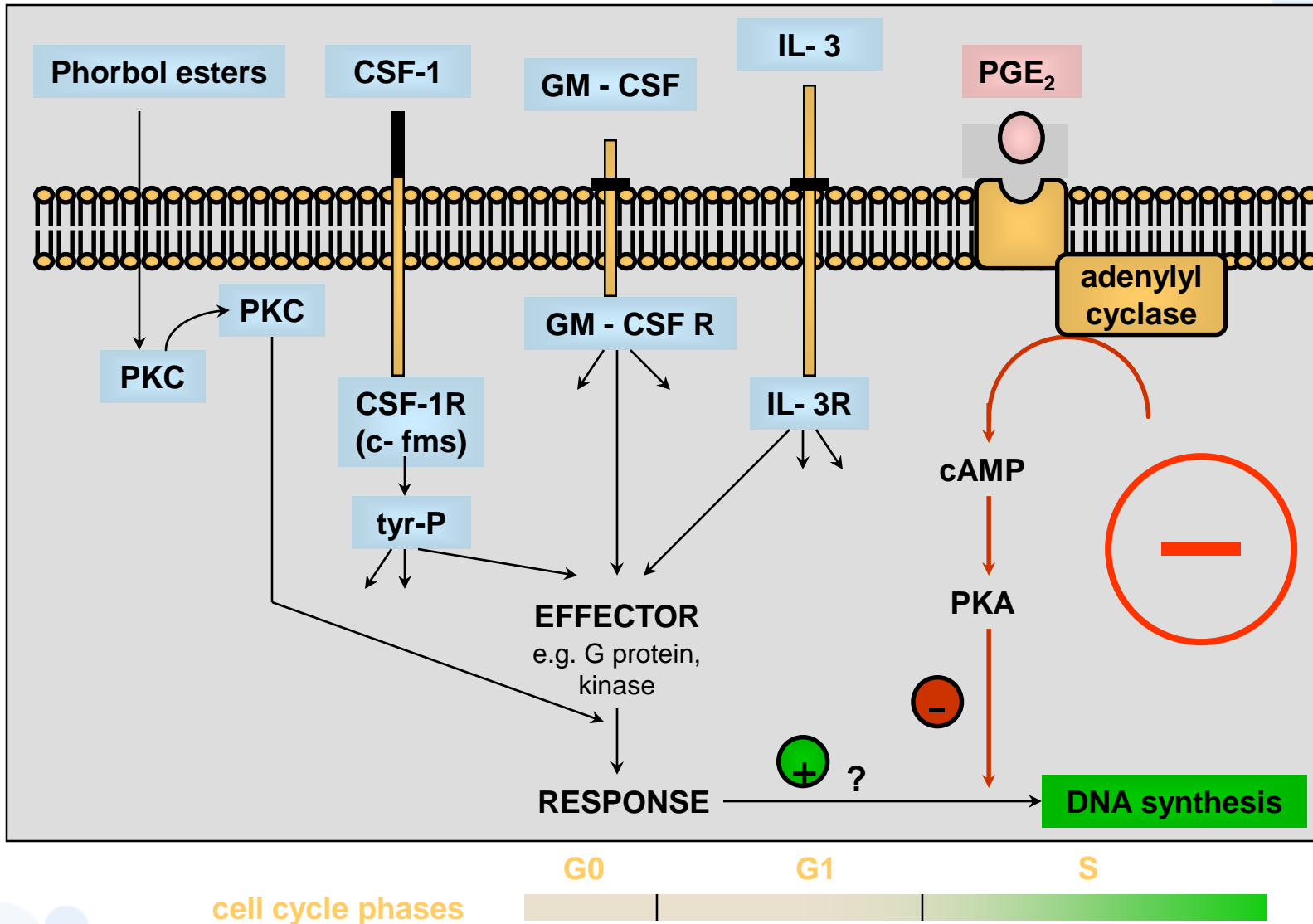
Signal transmission systems



Pozitivní efekt na proliferaci - příklad

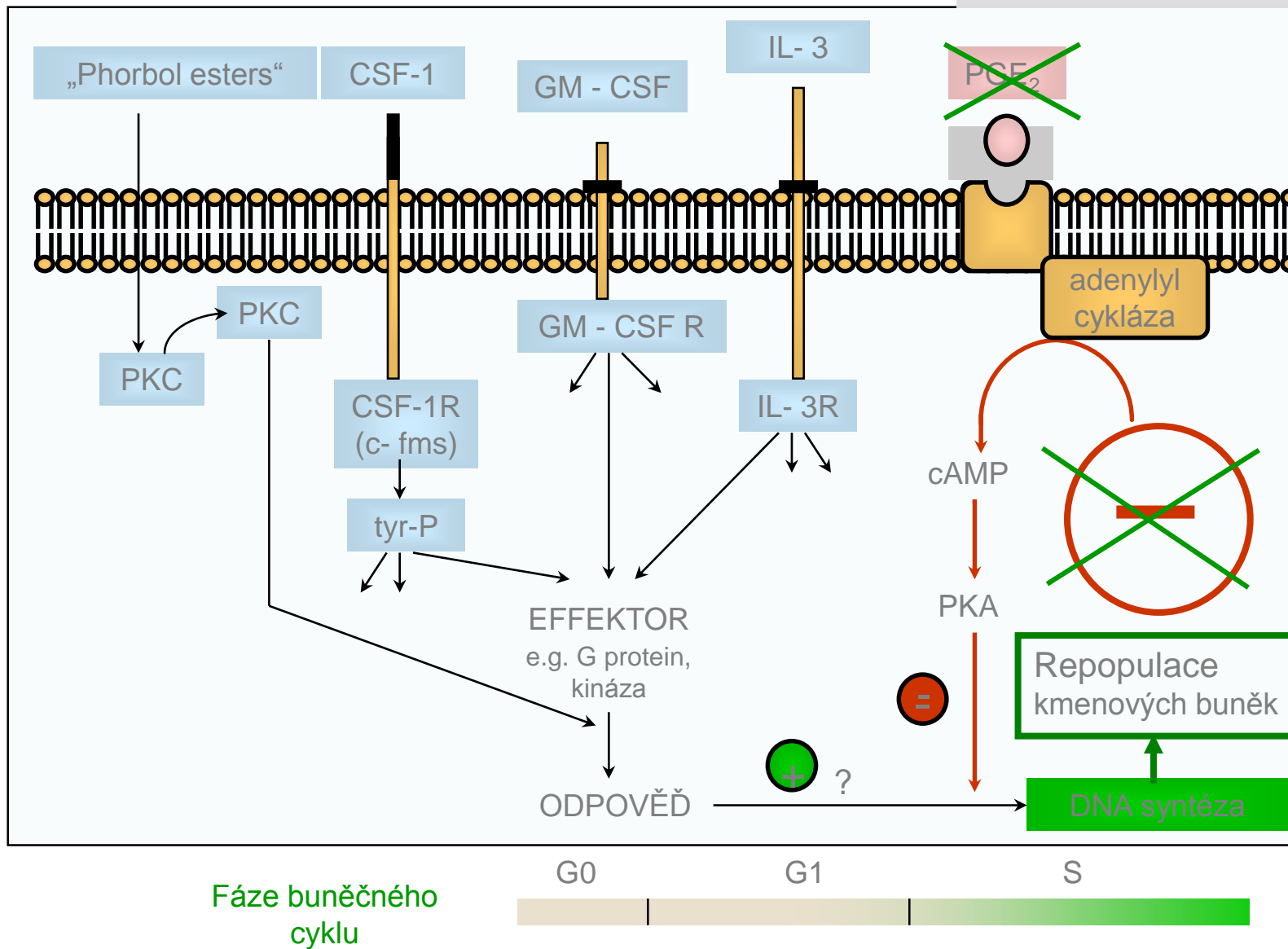


Negativní efekt na proliferaci - příklad



Negativní účinek PGE2 na proliferaci k. buněk

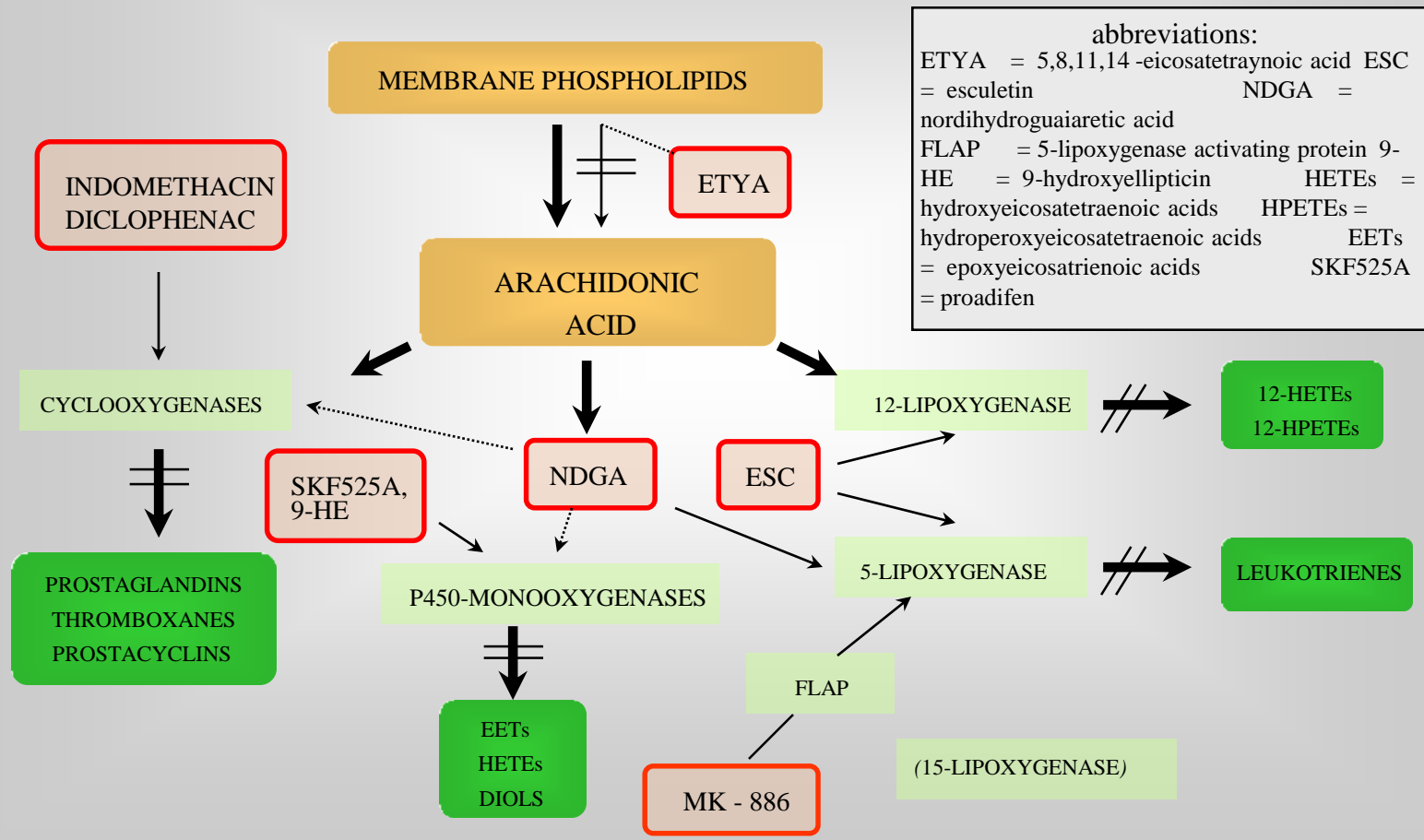
+ Indomethacin



Zpětné vazby

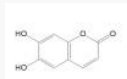
Negativní zp. Vazba
na systémové úrovni
(tkáně a organismus)

Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations

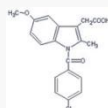
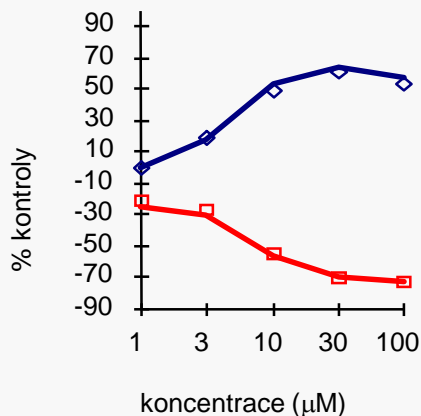


dříve - dnes

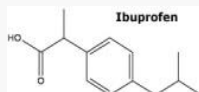
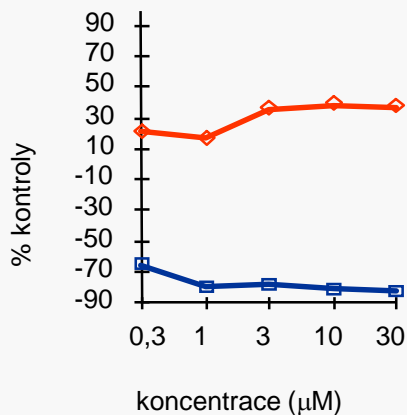
CELKOVÉ PRODUKTY LIPOXYGENÁZ A CYKLOOXYGENÁZ



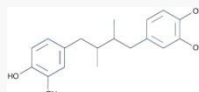
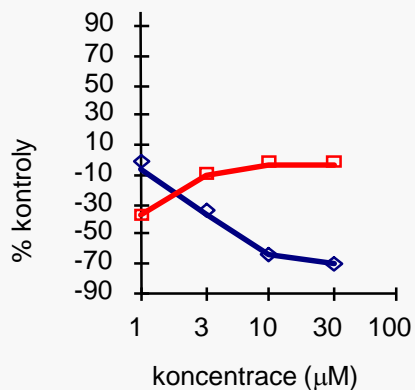
Esculetin



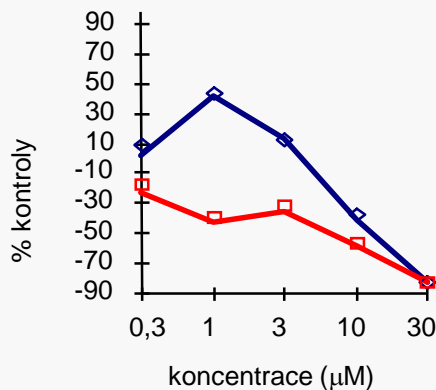
Indomethacin



Ibuprofen

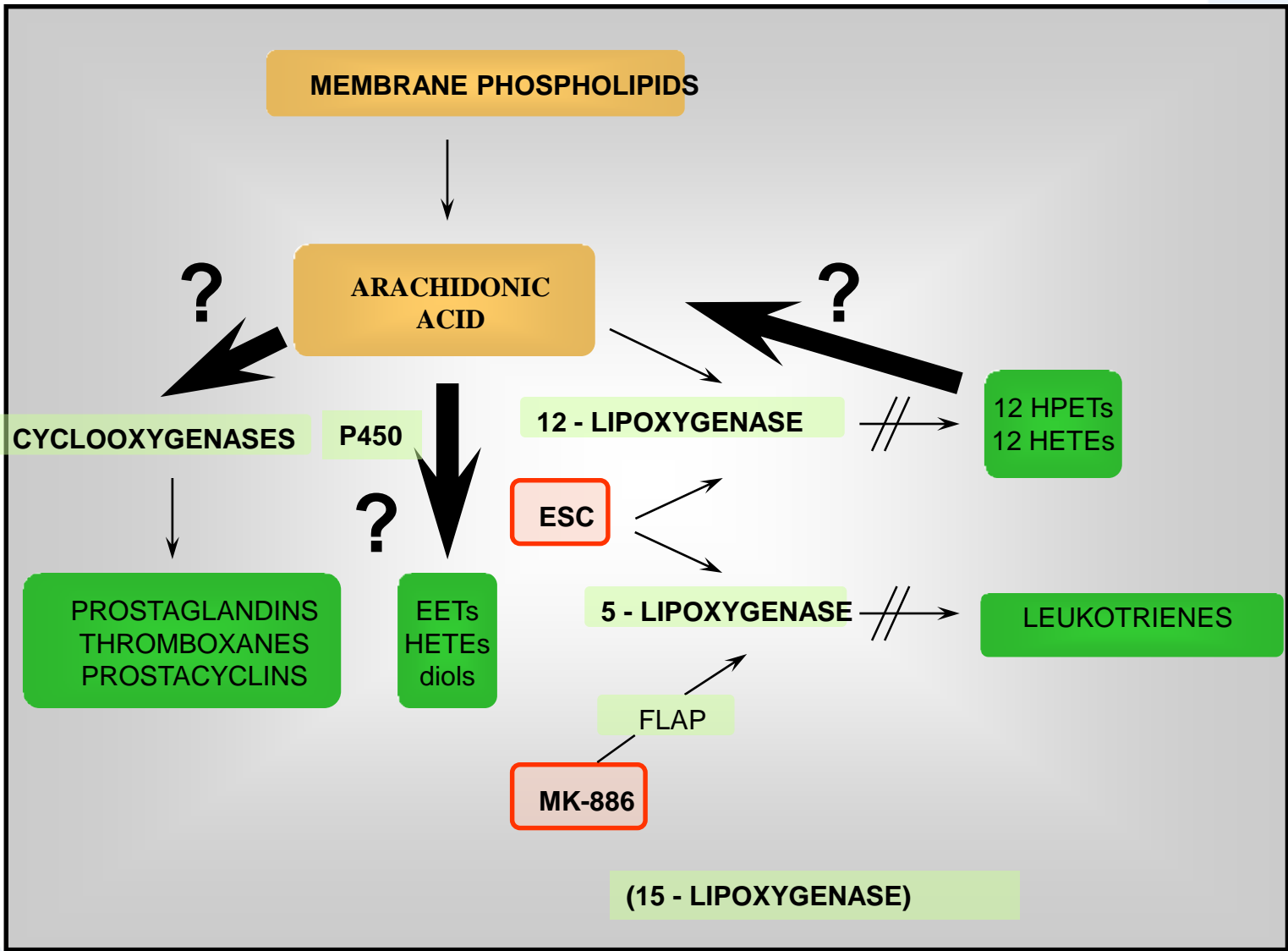


NDGA



Koncentračně závislé
efekty inhibitorů AA
na celkovou tvorbu jejich
hlavních metabolitů
v buňkách kostní dřeně
myši

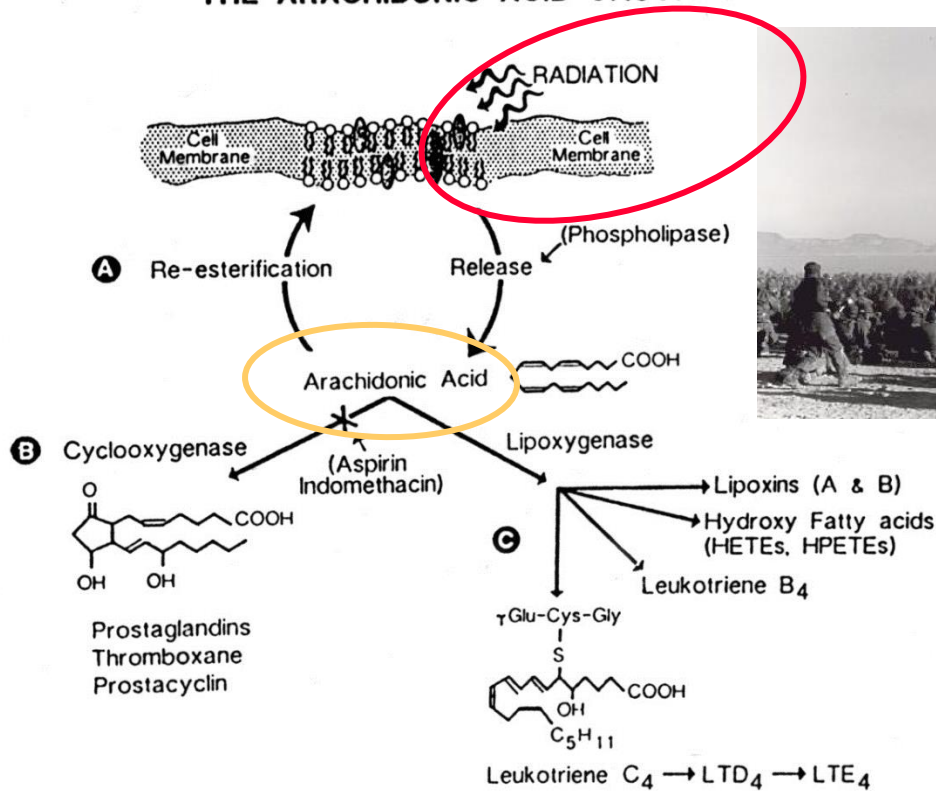
1 inhibitor:
2 způsoby posilující
žádaný výstup



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

BIOLOGICAL MEDIATORS

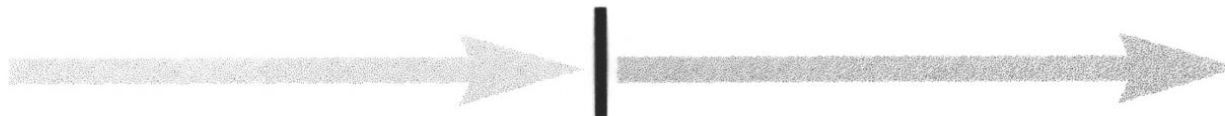
THE ARACHIDONIC ACID CASCADE



Stresor (⚡)

poškození navozující podnět

čas



Reakce

protektivní

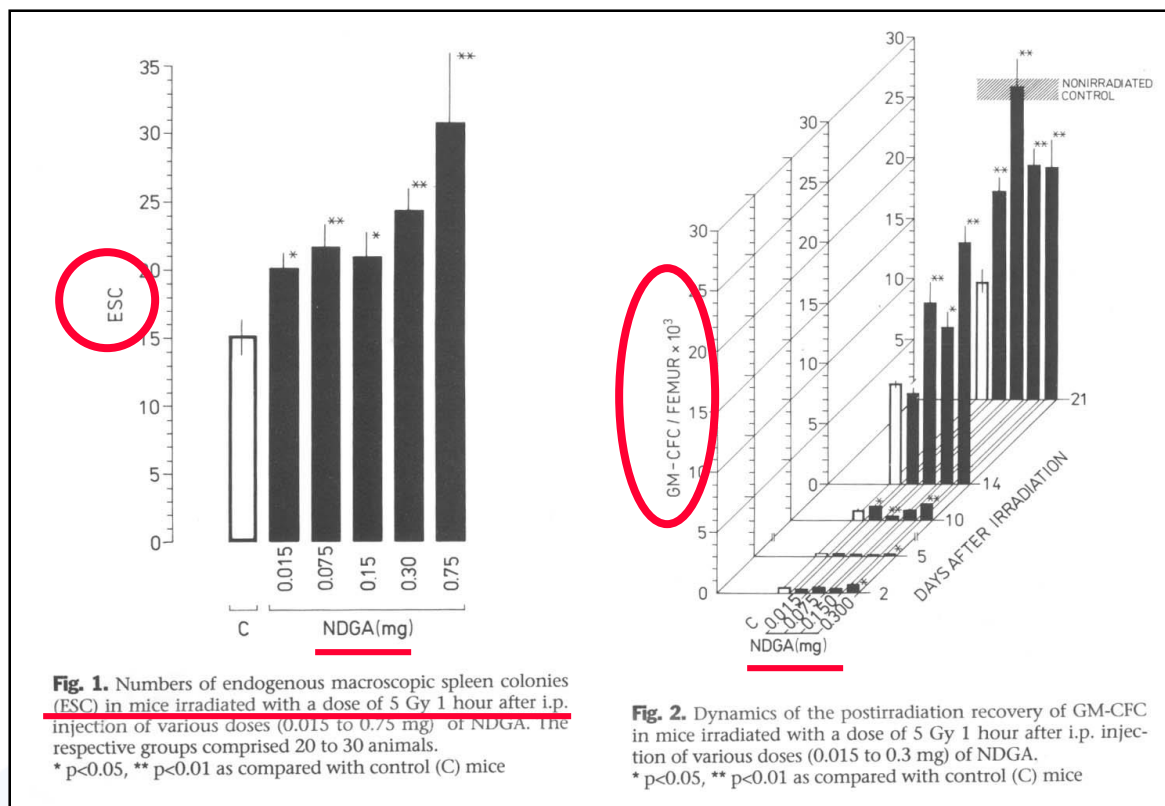
terapeutický

„režim ovlivnění“ - (možnosti modulace)



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



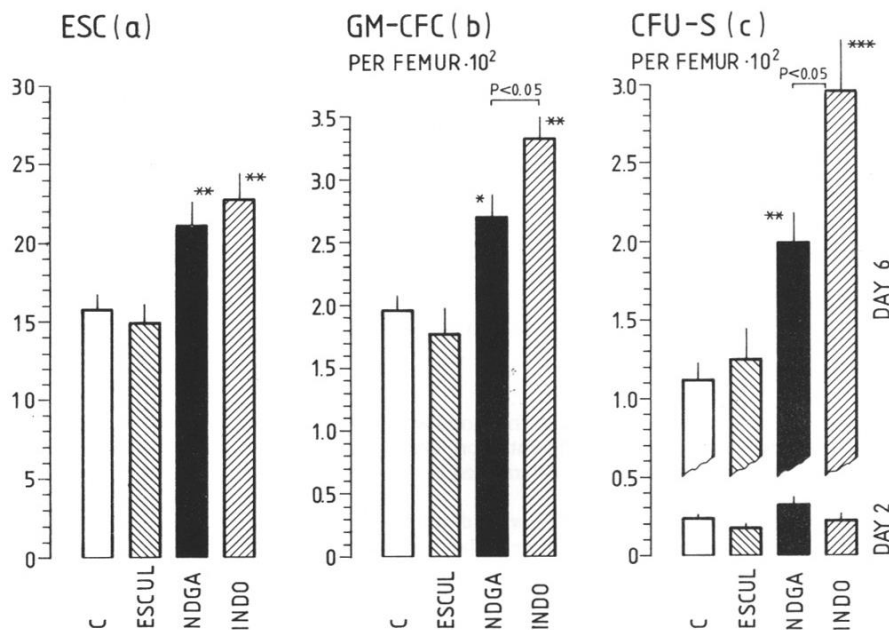
Aplikace NDGA
„protektivním režimu“

a její dávkově závislé
účinky na regeneraci ESC
a GM-CFC

Indices	Non-irrad. control	Exp. group	Days after irradiation			
			5	10	14	21
Granulocytes	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
Lymphocytes	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 per femur × 10 ⁷ 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**“

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

A. KOZUBIK*, 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 !!!

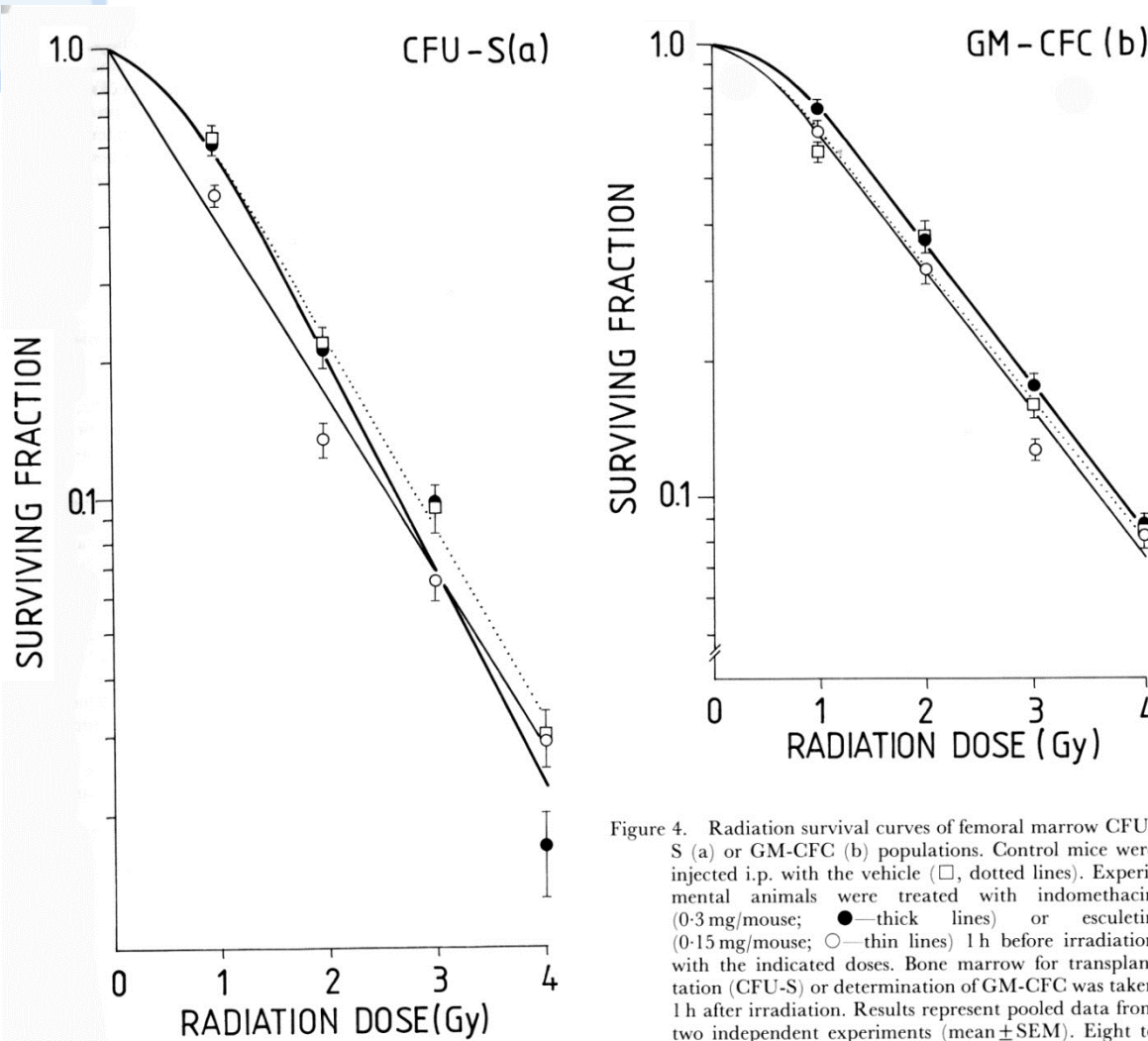


Figure 4. Radiation survival curves of femoral marrow CFU-S (a) or GM-CFC (b) populations. Control mice were injected i.p. with the vehicle (□, dotted lines). Experimental animals were treated with indomethacin (0.3 mg/mouse; ●—thick lines) or esculetin (0.15 mg/mouse; ○—thin lines) 1 h before irradiation with the indicated doses. Bone marrow for transplantation (CFU-S) or determination of GM-CFC was taken 1 h after irradiation. Results represent pooled data from two independent experiments (mean ± SEM). Eight to twelve mice per point were used.

Efekty inhibitorů mohou být tedy způsobeny zásahy do biosyntézy eikosanoidů a jejich regulačními účinky na krvetvorbu

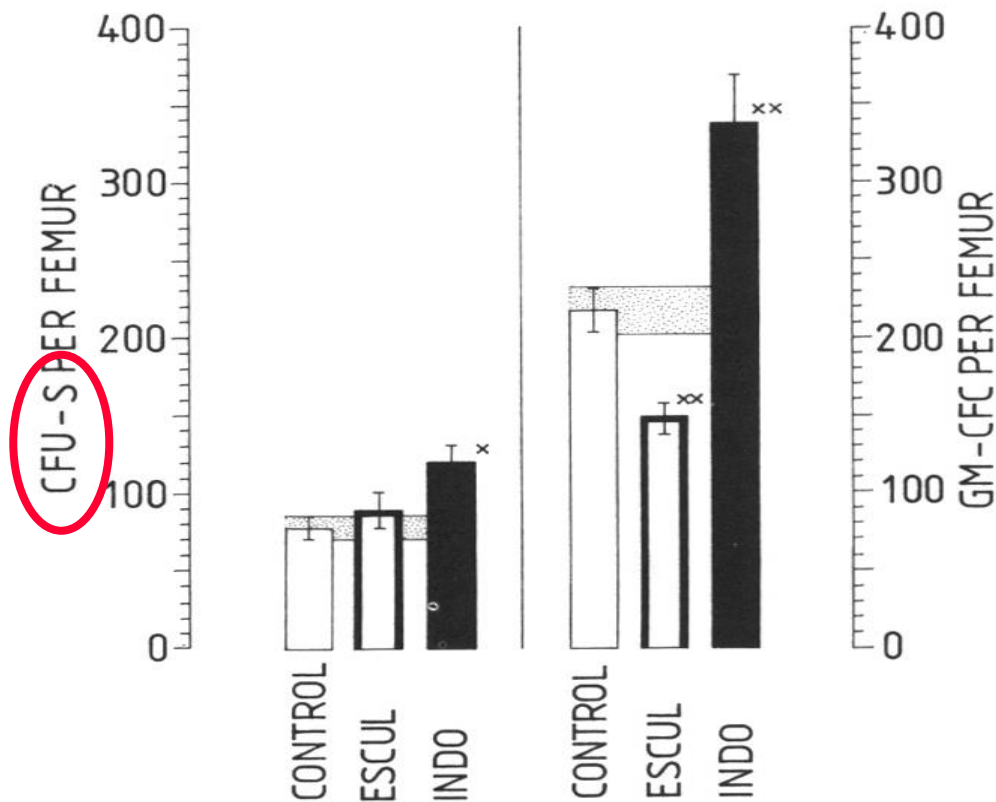


Figure 2. Mean \pm SEM numbers of CFU-S and GM-CFC in the femoral bone marrow of the 8.5 Gy-irradiated and bone marrow-transplanted mouse determined on day 6 after transplantation. On days 3, 4 and 5 after transplantation mice were injected with indomethacin (INDO, 0.025 mg/mouse and dose) or esculetin (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)

Dynamika odpovědi

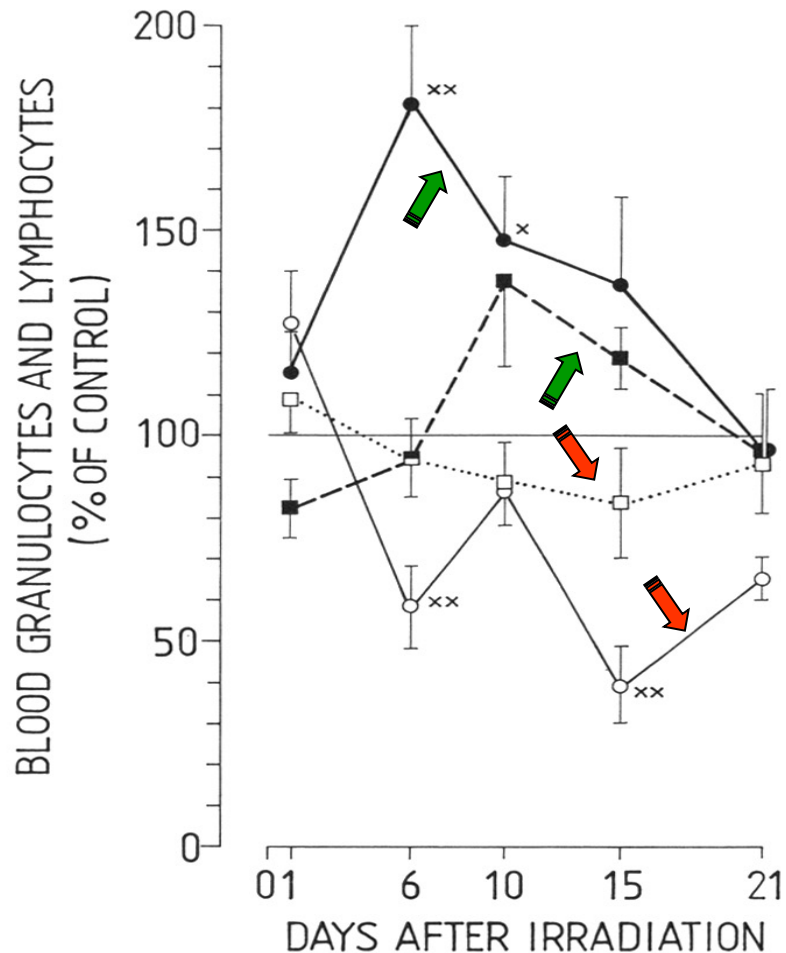


Figure 3. Percentage changes (related to 100% of irradiated control) of peripheral blood granulocytes (●, ○) and lymphocytes (■, □) in selected intervals after 5-Gy irradiation of mice. One hour before irradiation, mice were injected i.p. with indomethacin (0.3 mg/mouse, closed symbols) or esculetin (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 stimulují (+)
 a lipoxygenáz inhibují (-)

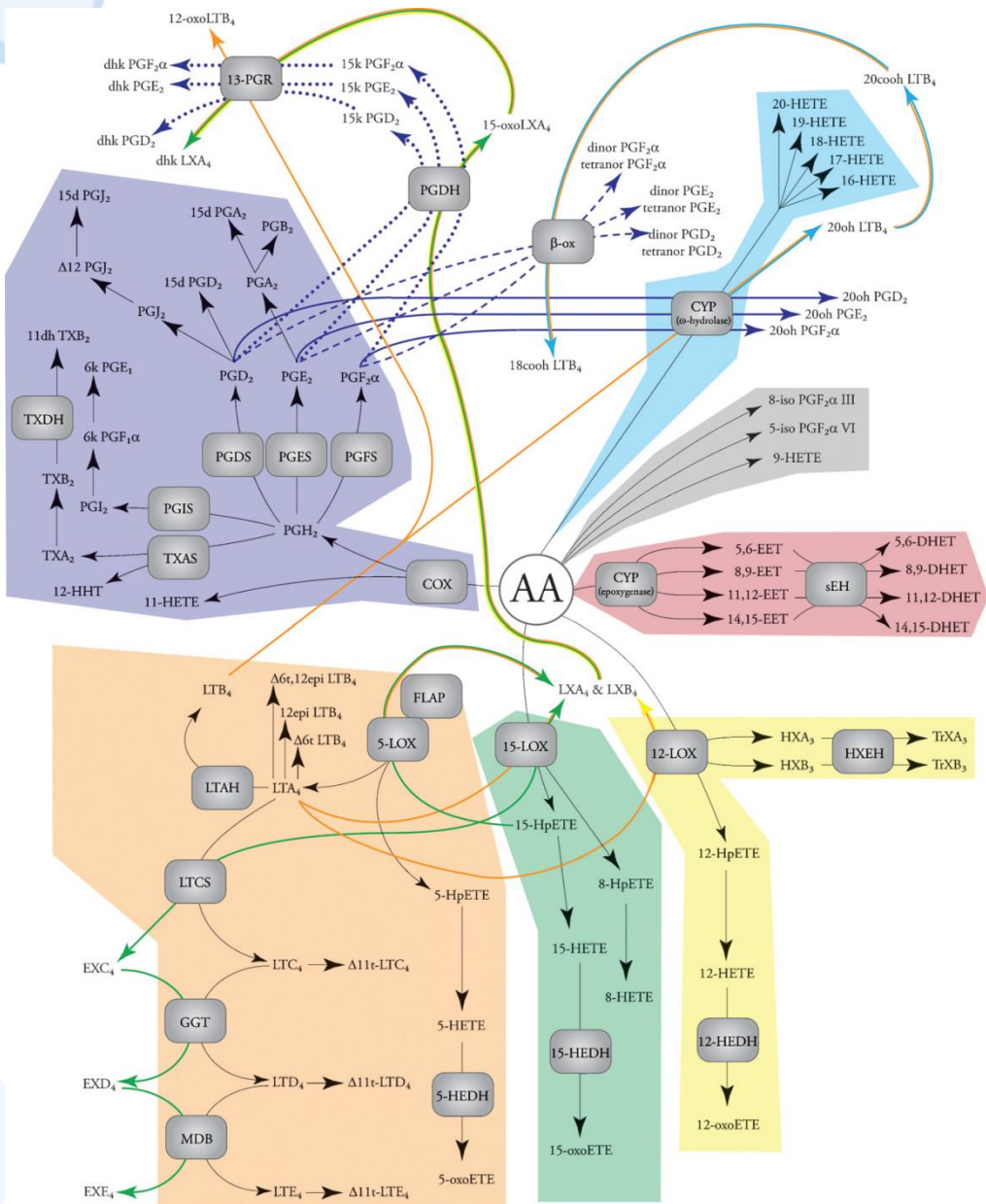
granulopoézu ○ ●
 i
 lymfopoézu □ ■

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

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

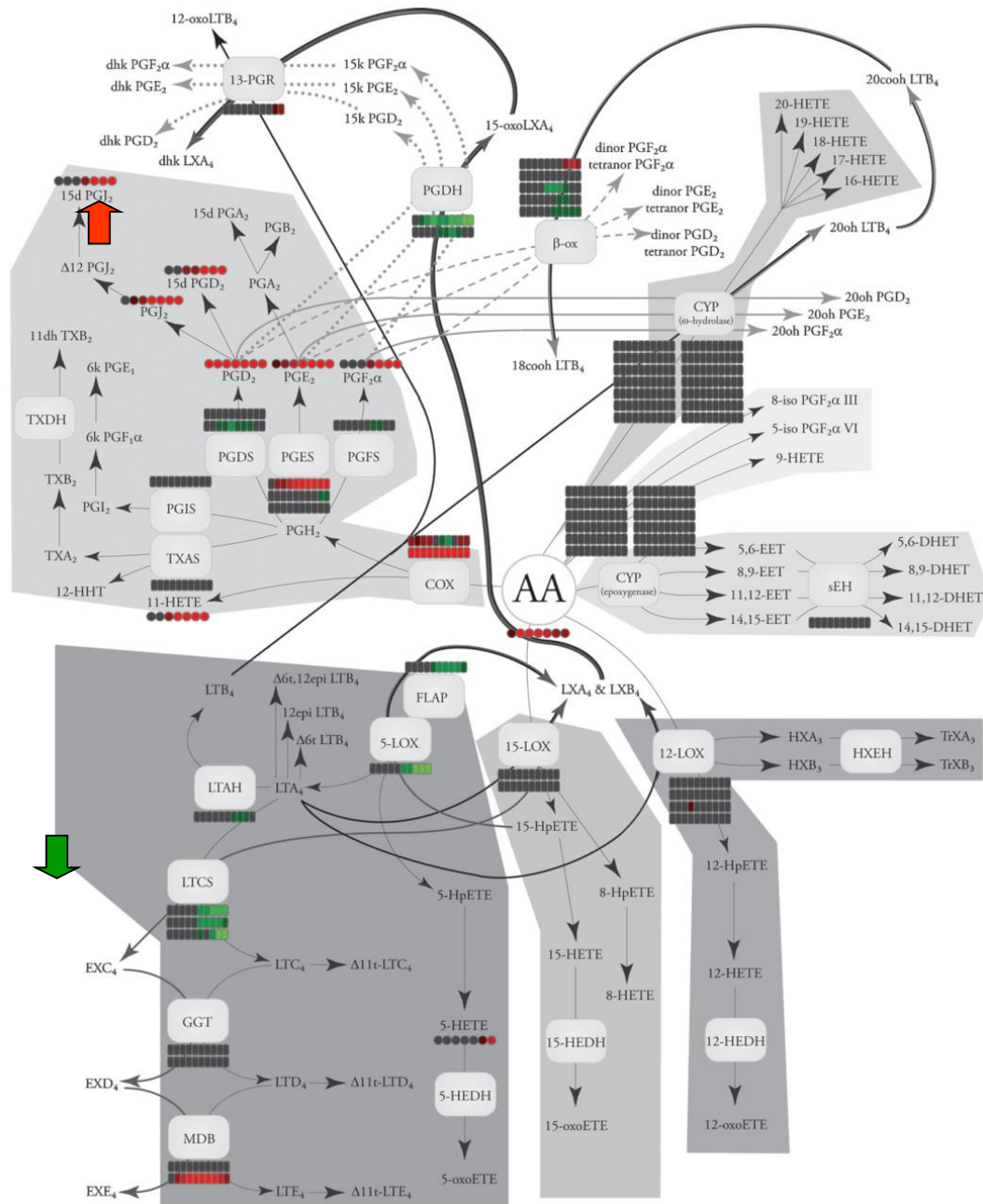
A. KOZUBÍK*, J. HOFMANOVÁ, M. POSPÍŠIL, J. NETÍKOVÁ, J. HOLÁ and A. LOJEK

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



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)



Temporal genomic and lipidomic changes in eicosanoid biosynthesis in RAW264.7 macrophages in response to Kdo₂-Lipid A stimulation.

Greater intensity of red indicates **increasing levels**,

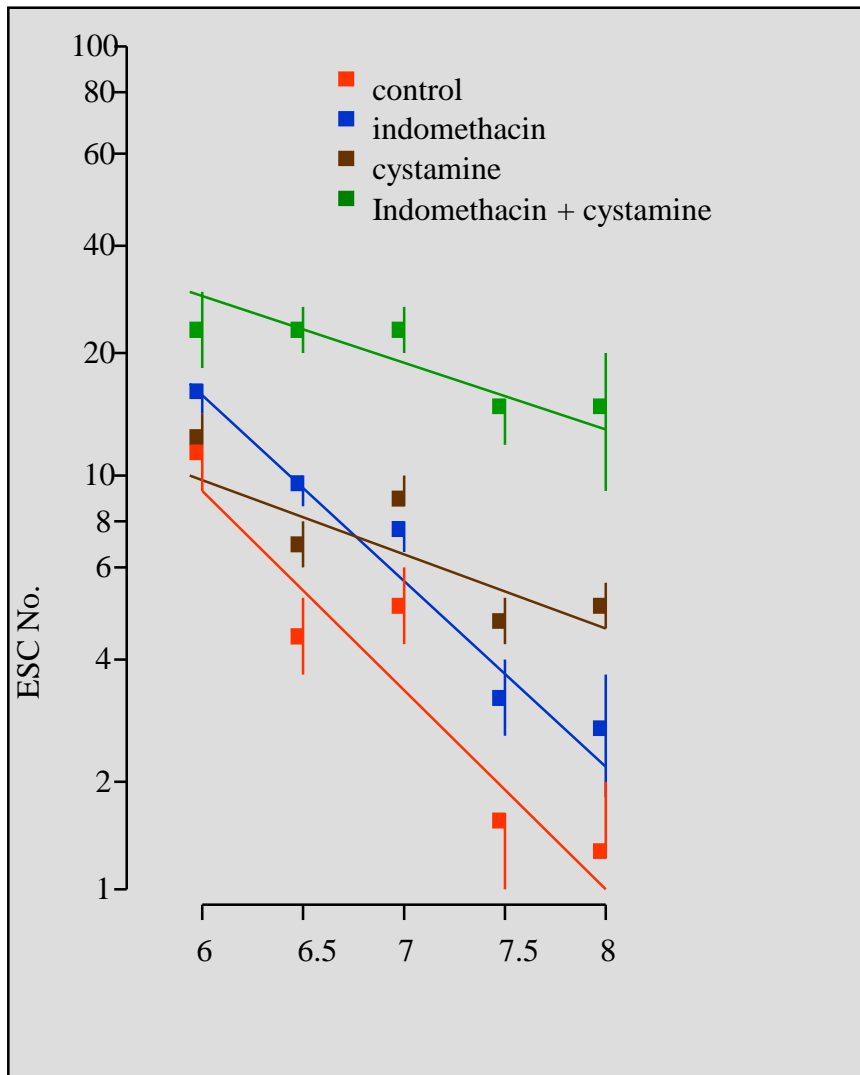


greater intensity of green indicates **decreasing levels**,



and gray represents

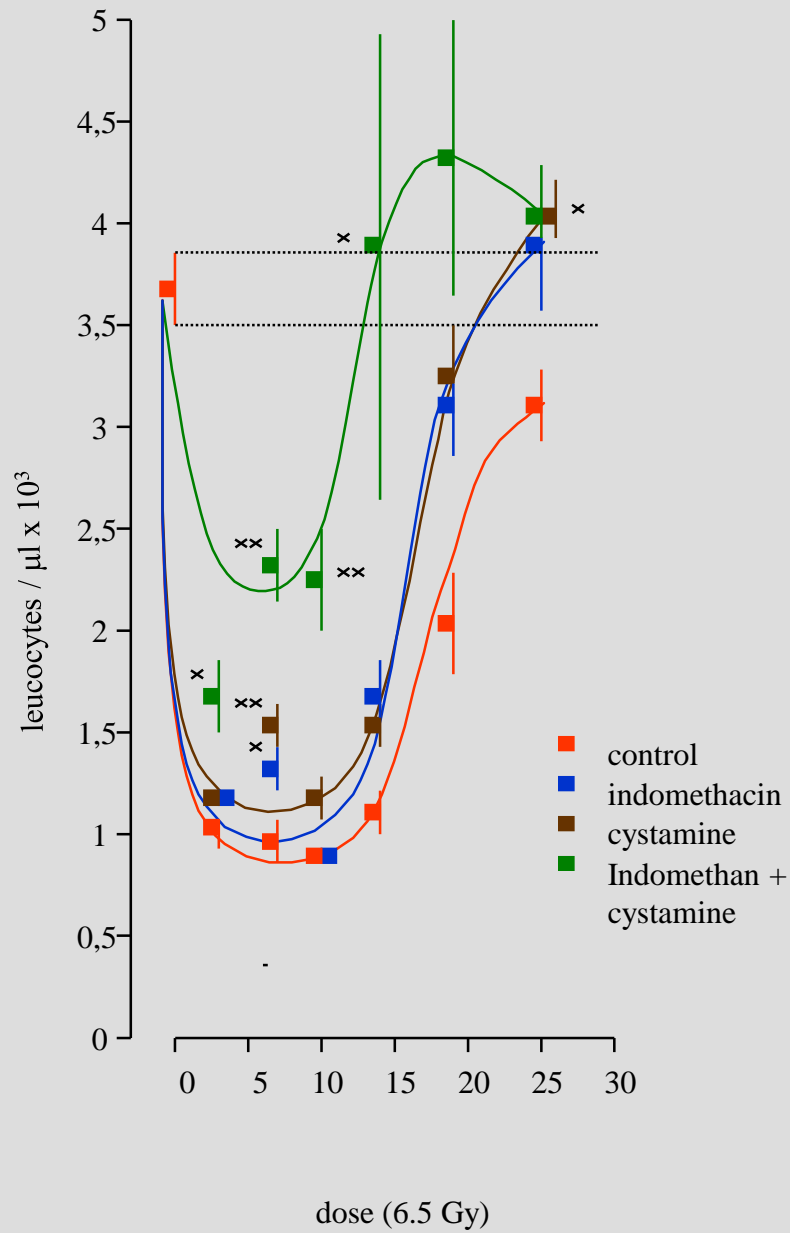
Kombinované působení



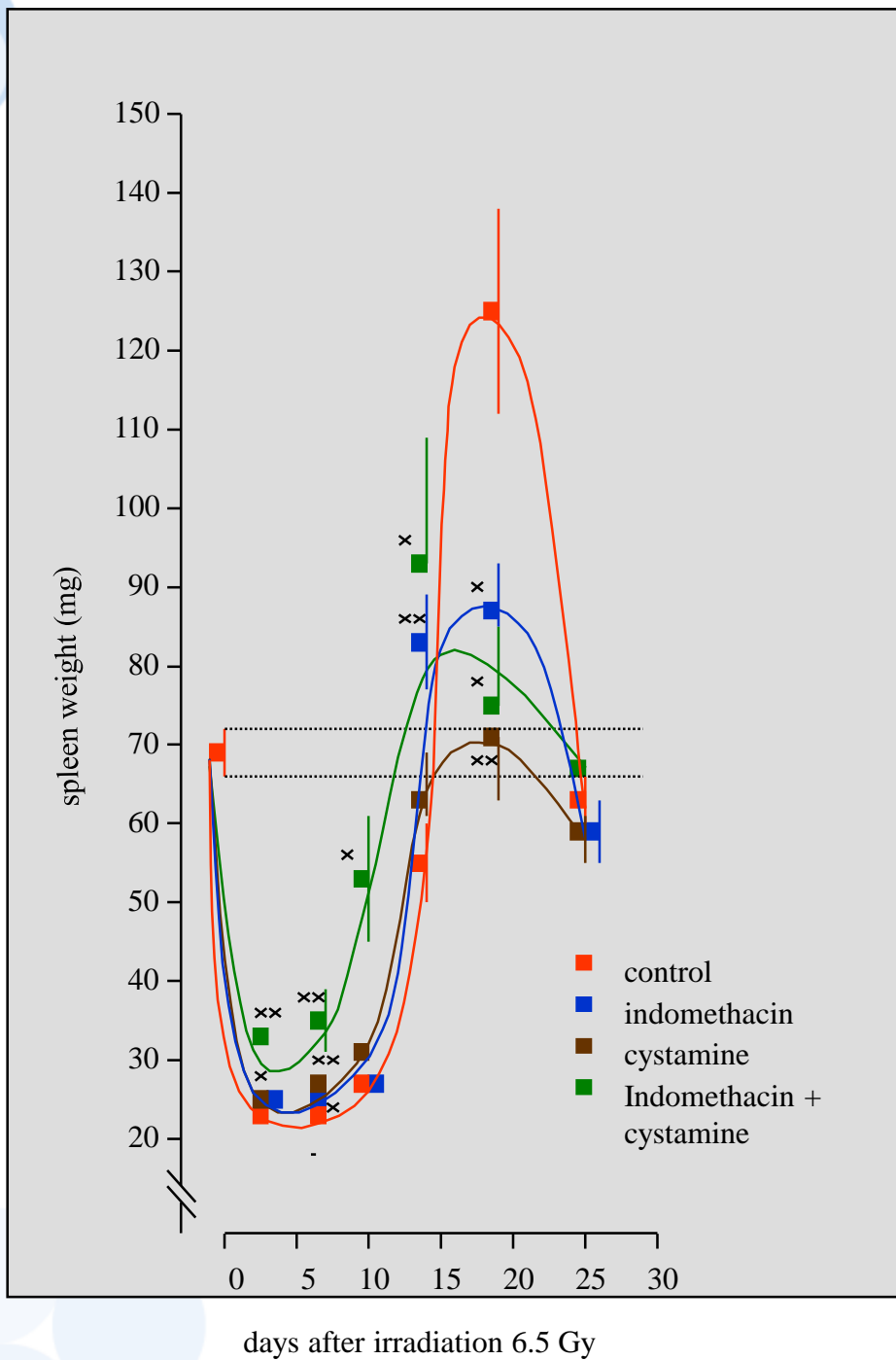
dose (6.5Gy)

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

Dynamika odpovědi

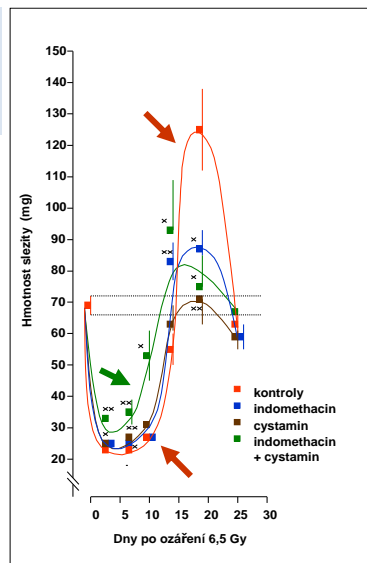
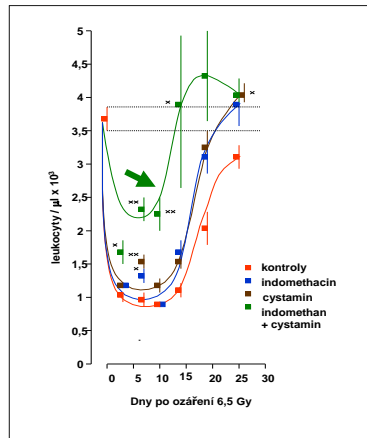
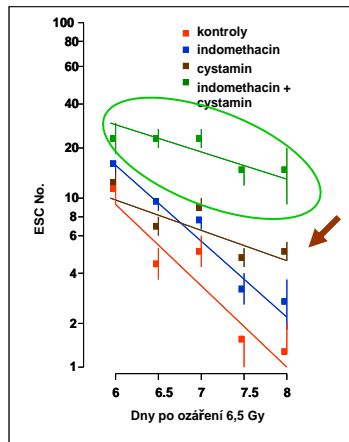


Kozubík A., Pospíšil M., Netíková J.:
 Folia biologica (Prague) 36, 291, 1990



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

Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



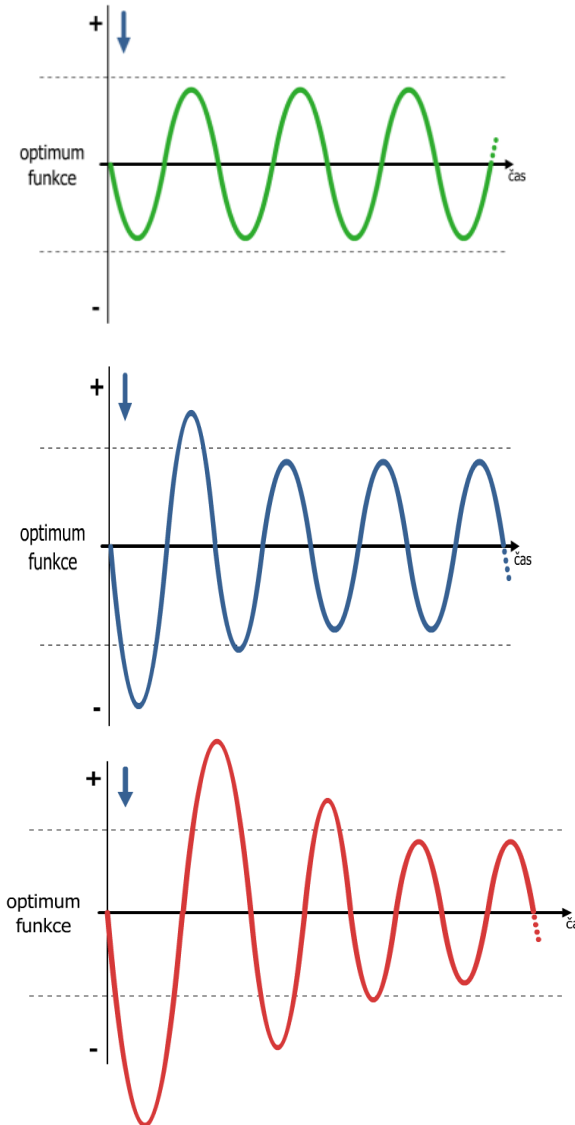
Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Kombinovaná léčba

Zátěž
nižší
intenzity

→
Silně
poškozený
systém

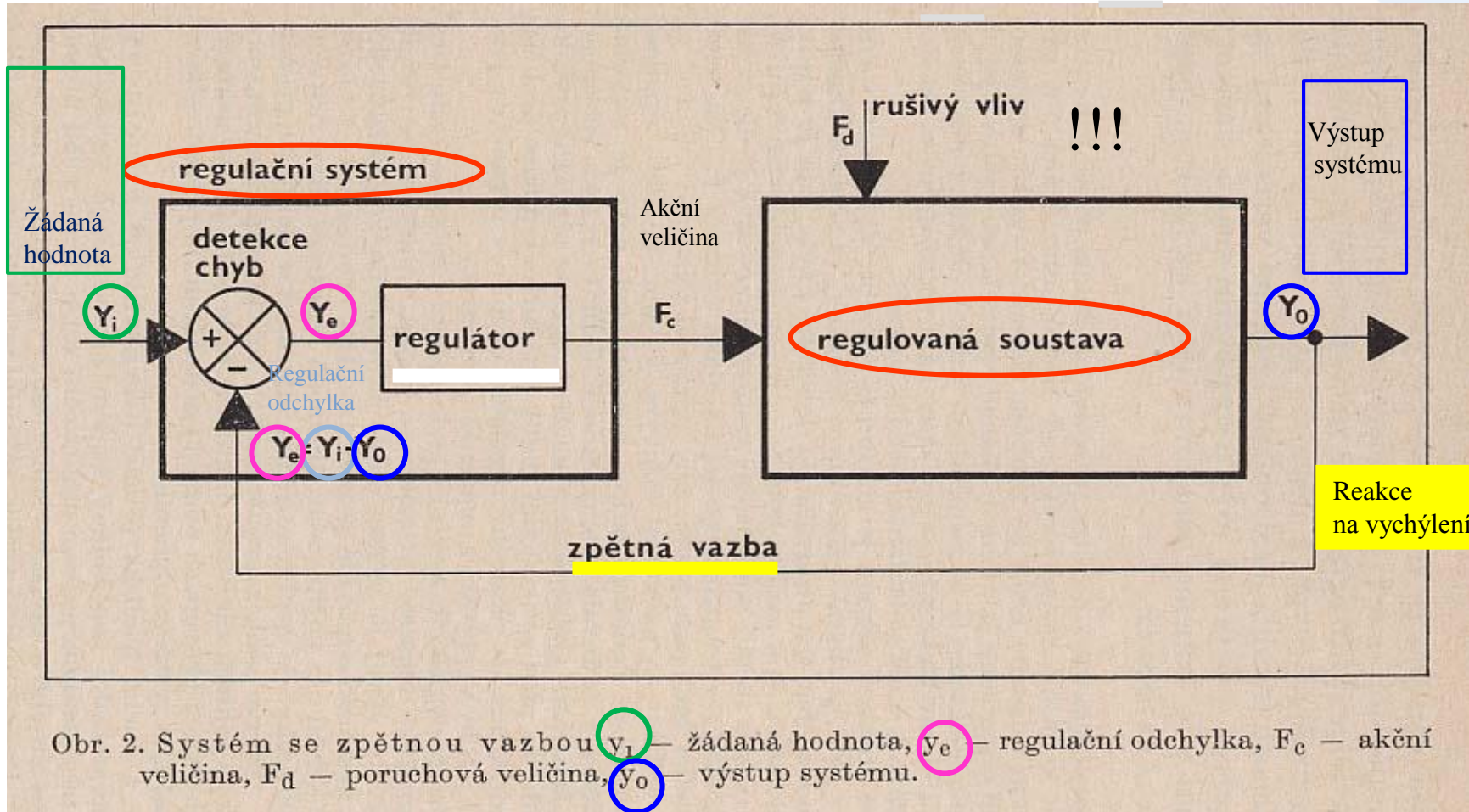
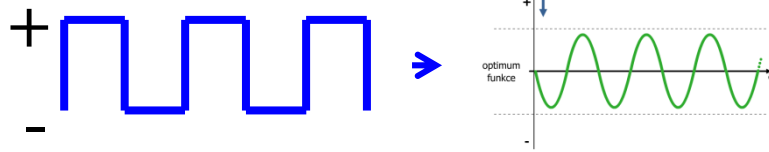


Zpětné vazby

Negativní zp. vazba

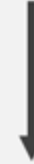
(obecnější východiska a závěry)

Negativní zpětná vazba



FAKTORY SPECIFICKÉ

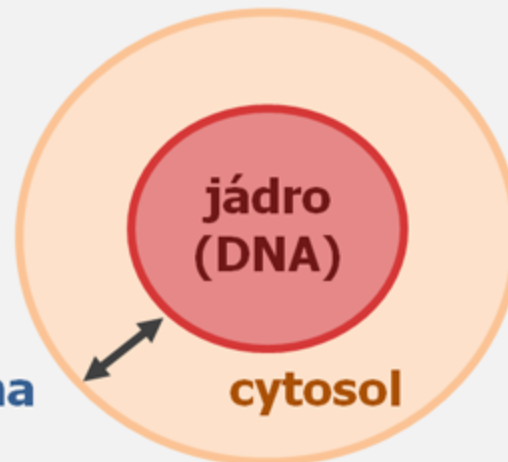
-



+

FAKTORY NESPECIFICKÉ

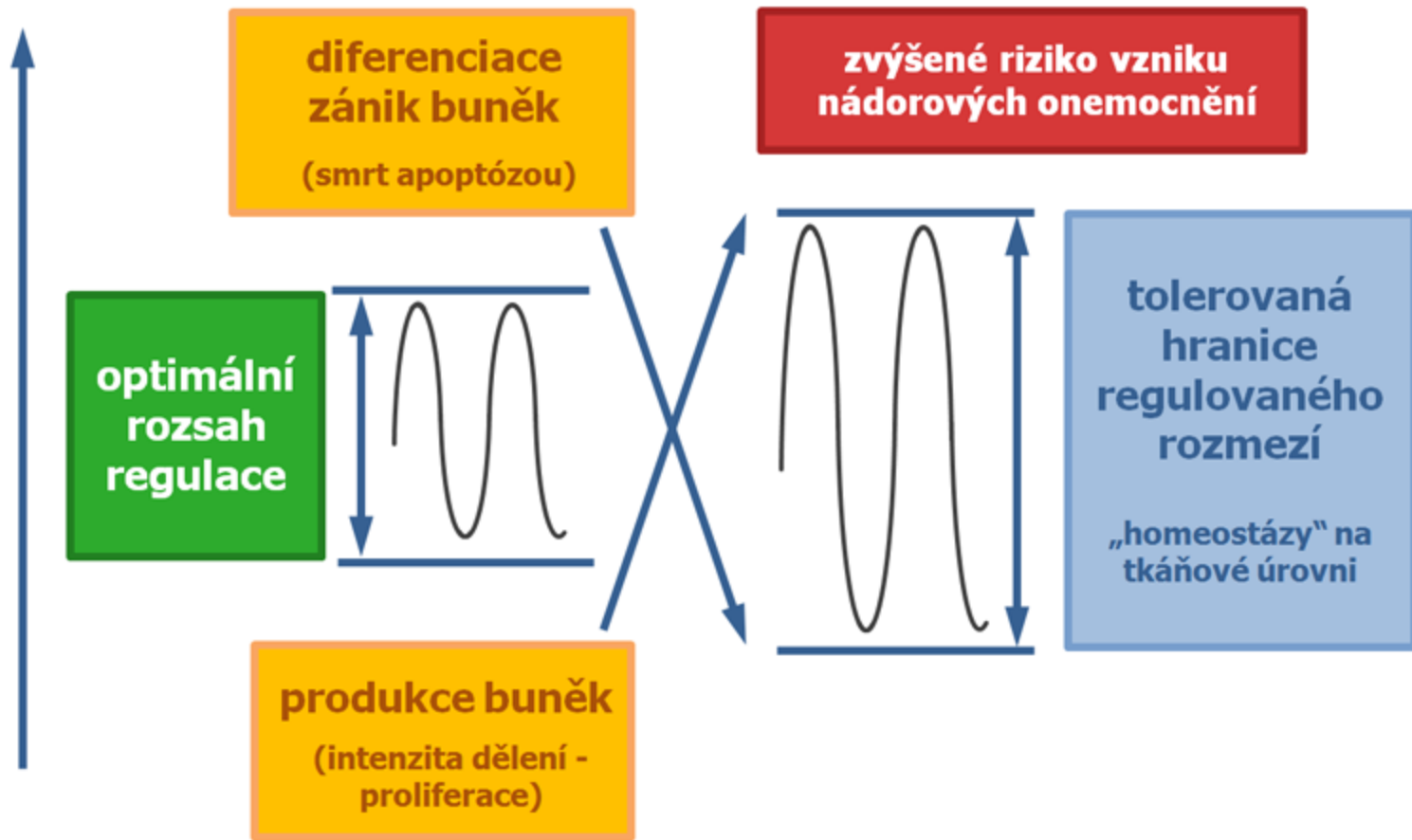
membrána



jádro
(DNA)

cytosol

POČET BUNĚK V POPULACI



The slide features a white background with several light blue circles of varying sizes scattered in the corners. In the top-left corner, there is a large circle with a smaller one inside it. In the top-right corner, there are three overlapping circles of different sizes. In the bottom-left corner, there is a cluster of several overlapping circles of various sizes. In the bottom-right corner, there is a single medium-sized circle.

Zpětná vazba negativní:

Působení na vyšších úrovních
organizace systémů

HDP

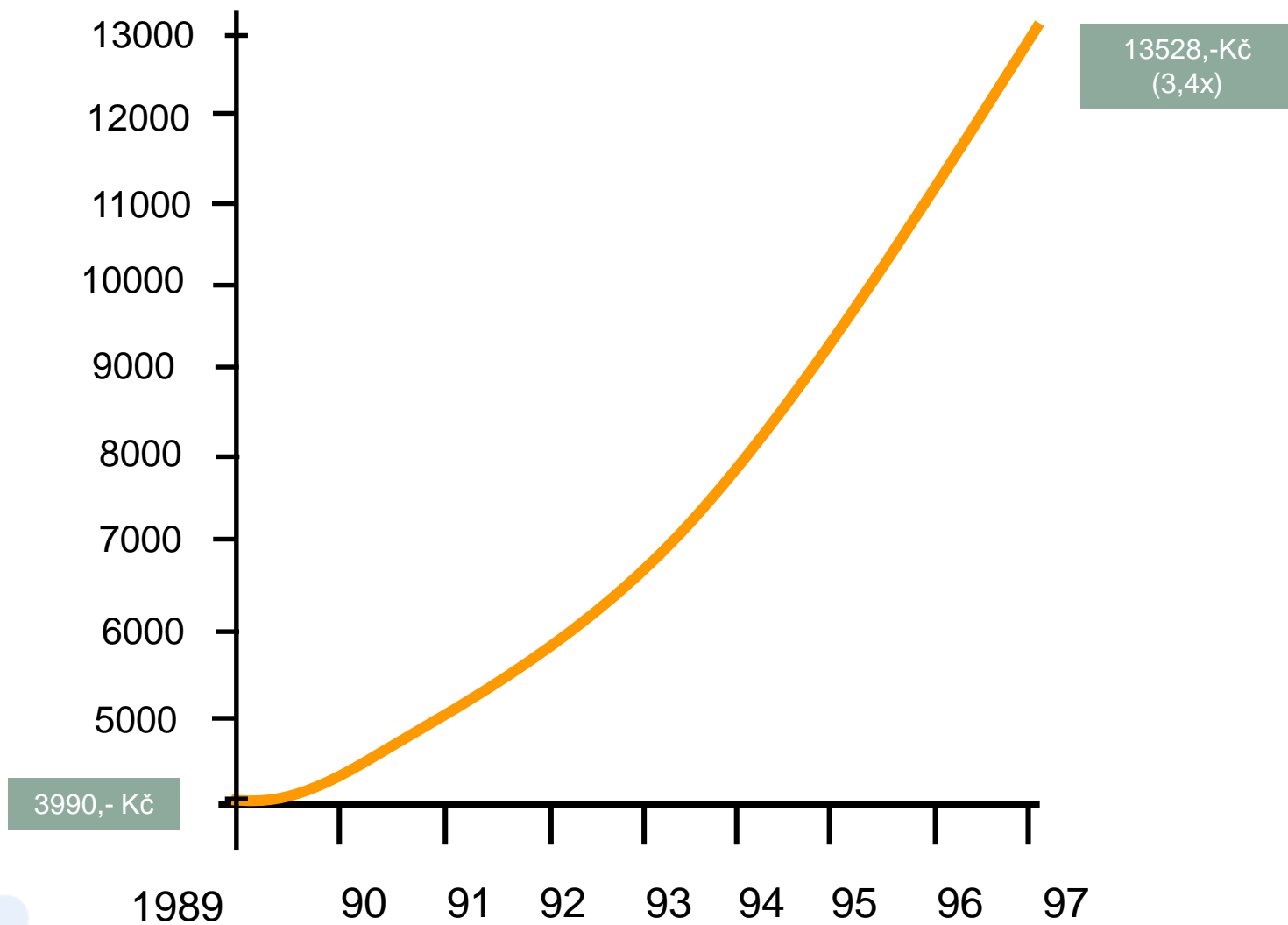
představuje veškerou finální produkci v peněžních jednotkách (celkový objem výrobků a služeb) za určité období (zpravidla 1 rok) národními výrobními faktory dané země , bez ohledu na to, ve kterém státě působí.

Je odrazem sumy vnějších a vnitřních faktorů schopných ovlivnit ekonomiku

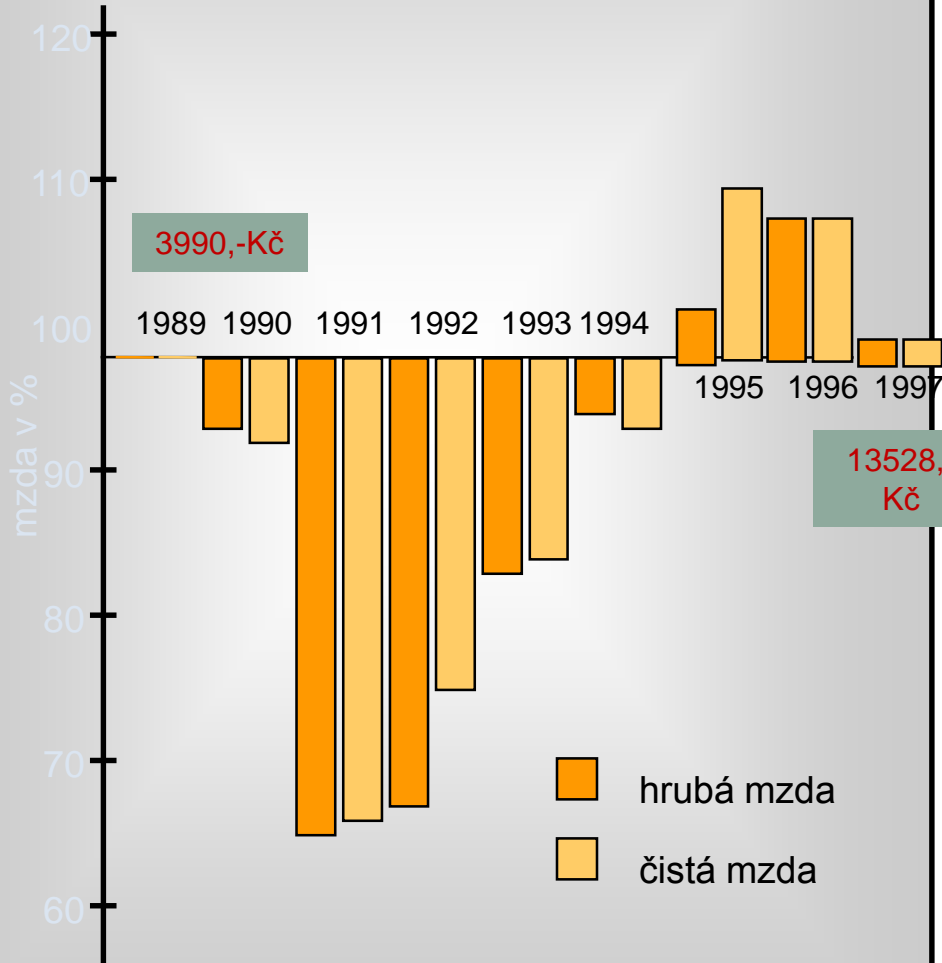
Nevypovídá nic o “kvalitě života”,

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

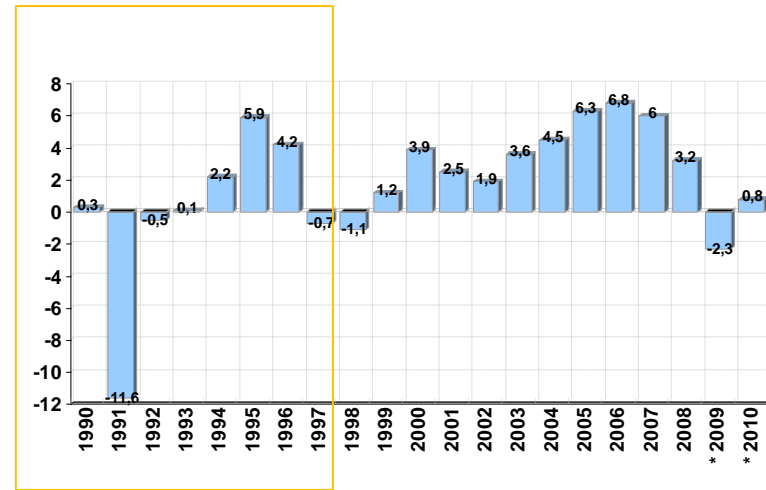
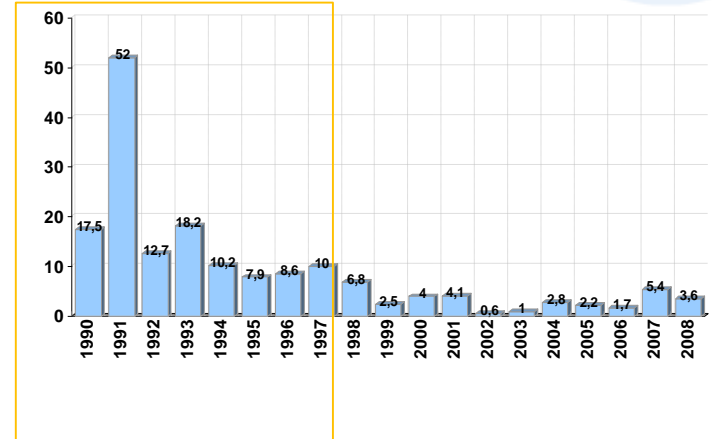
Nominální mzda SŠ profesora



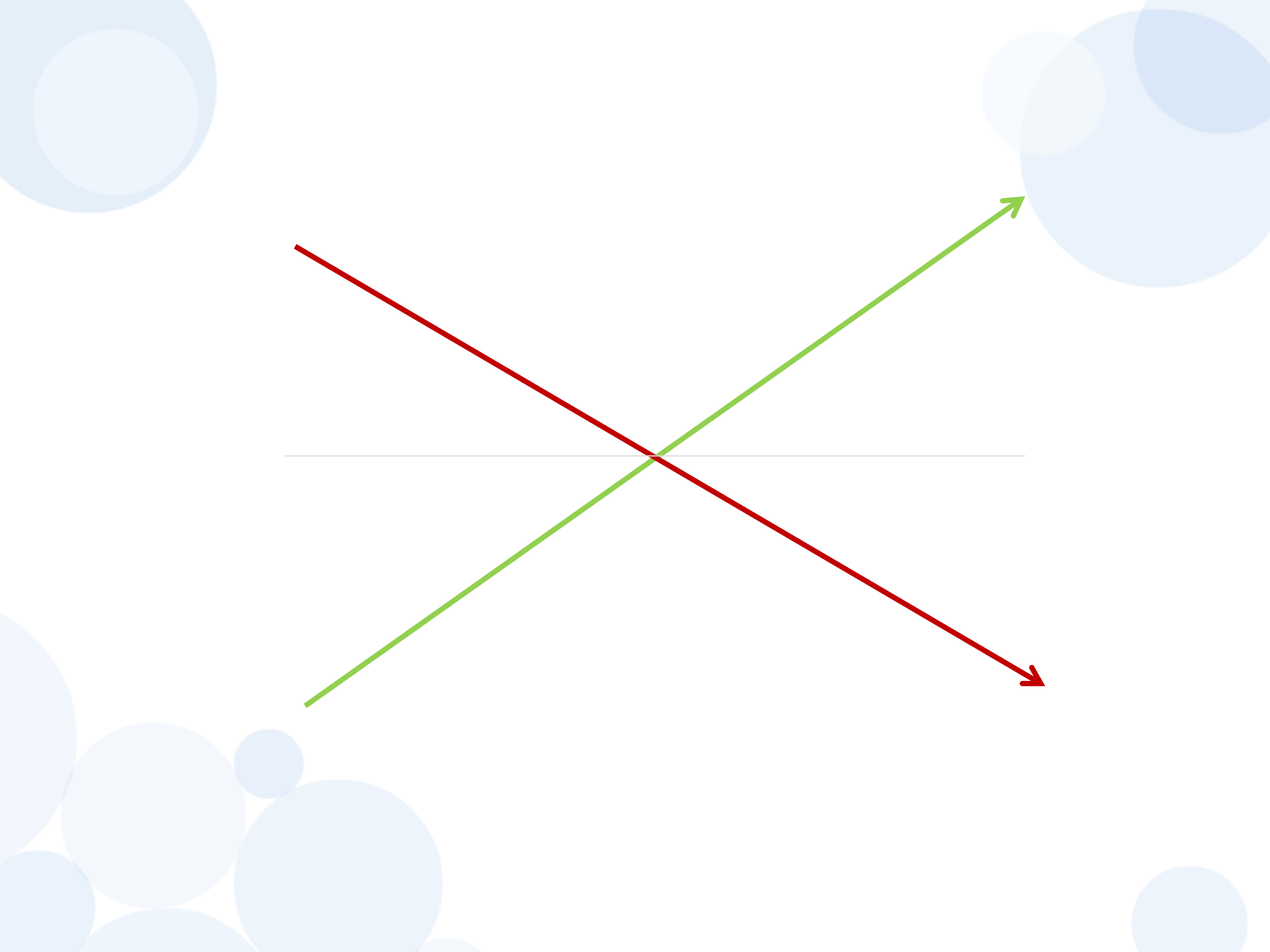
Vývoj reálných mezd (relace k roku 1989)



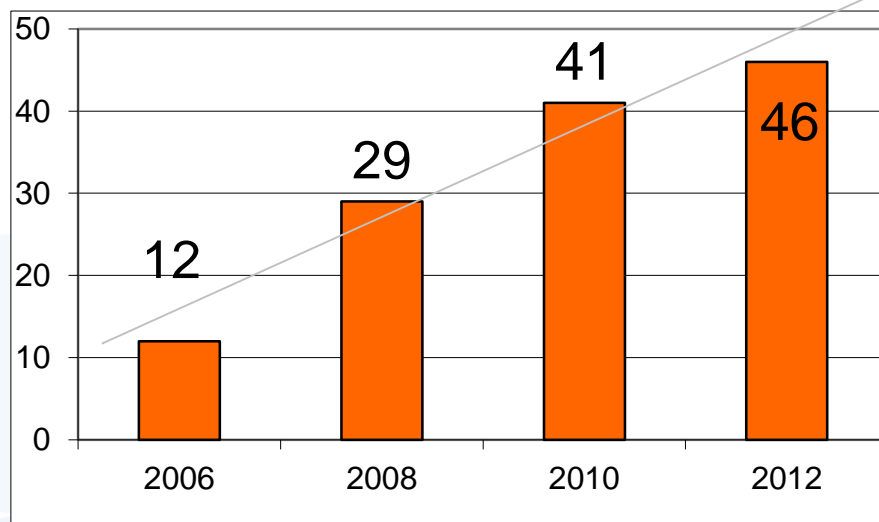
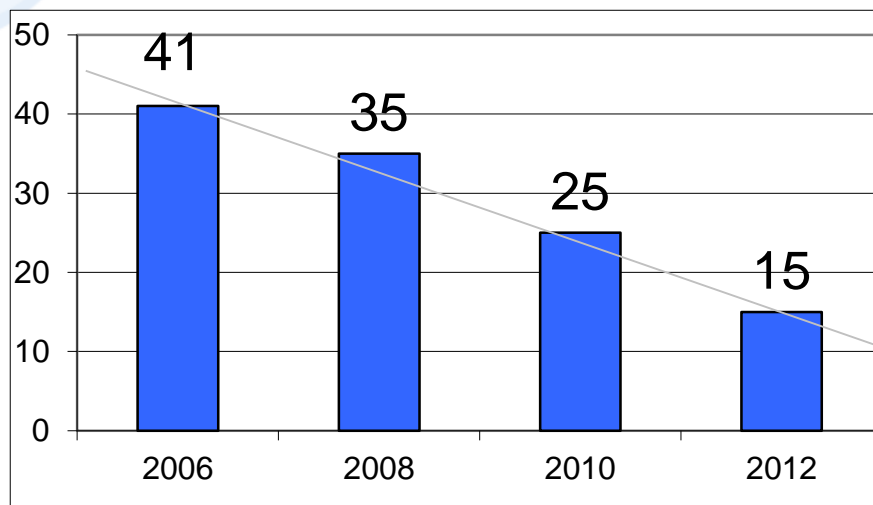
inflace



HDP



Výsledky voleb do senátu ČR 2006-2012 (%)



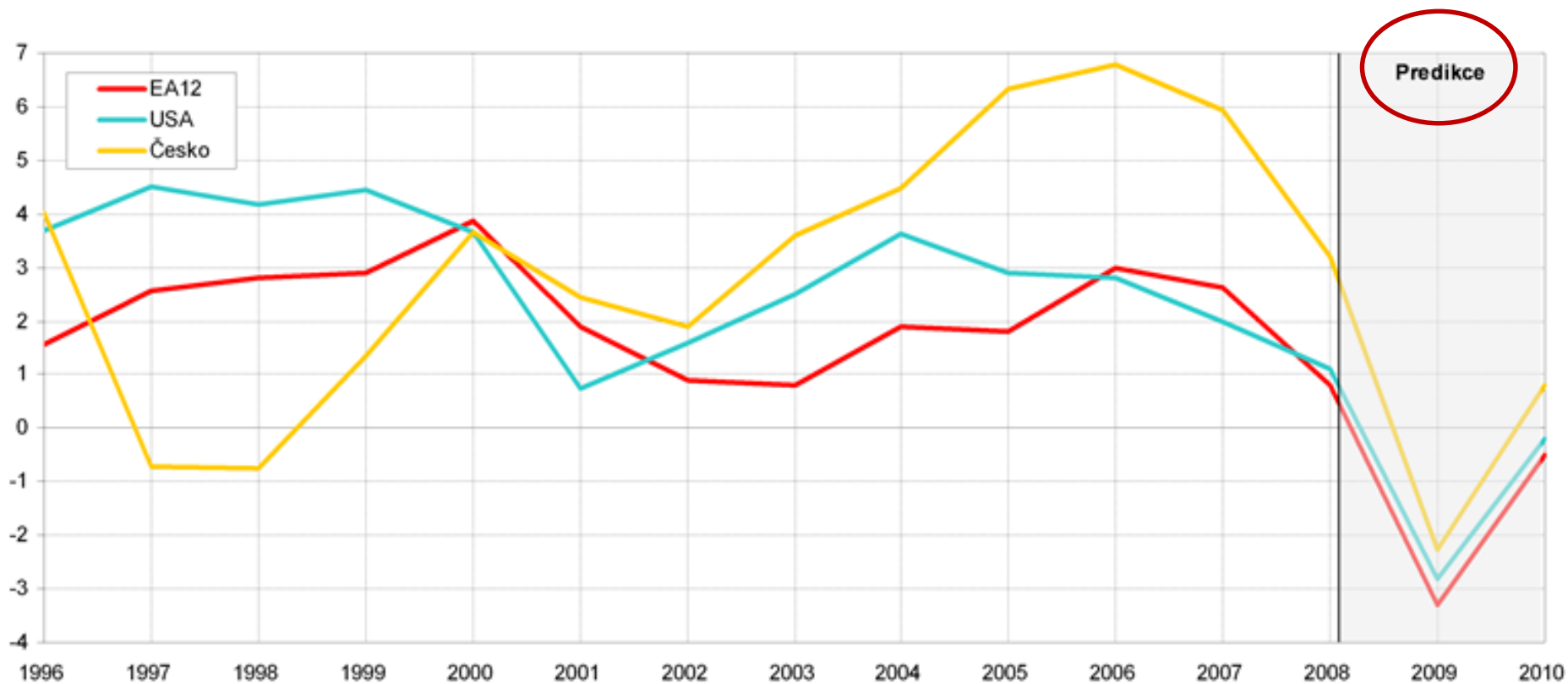
LN 22.10.2012

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

...obecnější platnost...!!!)

Tendence k nestabilitě

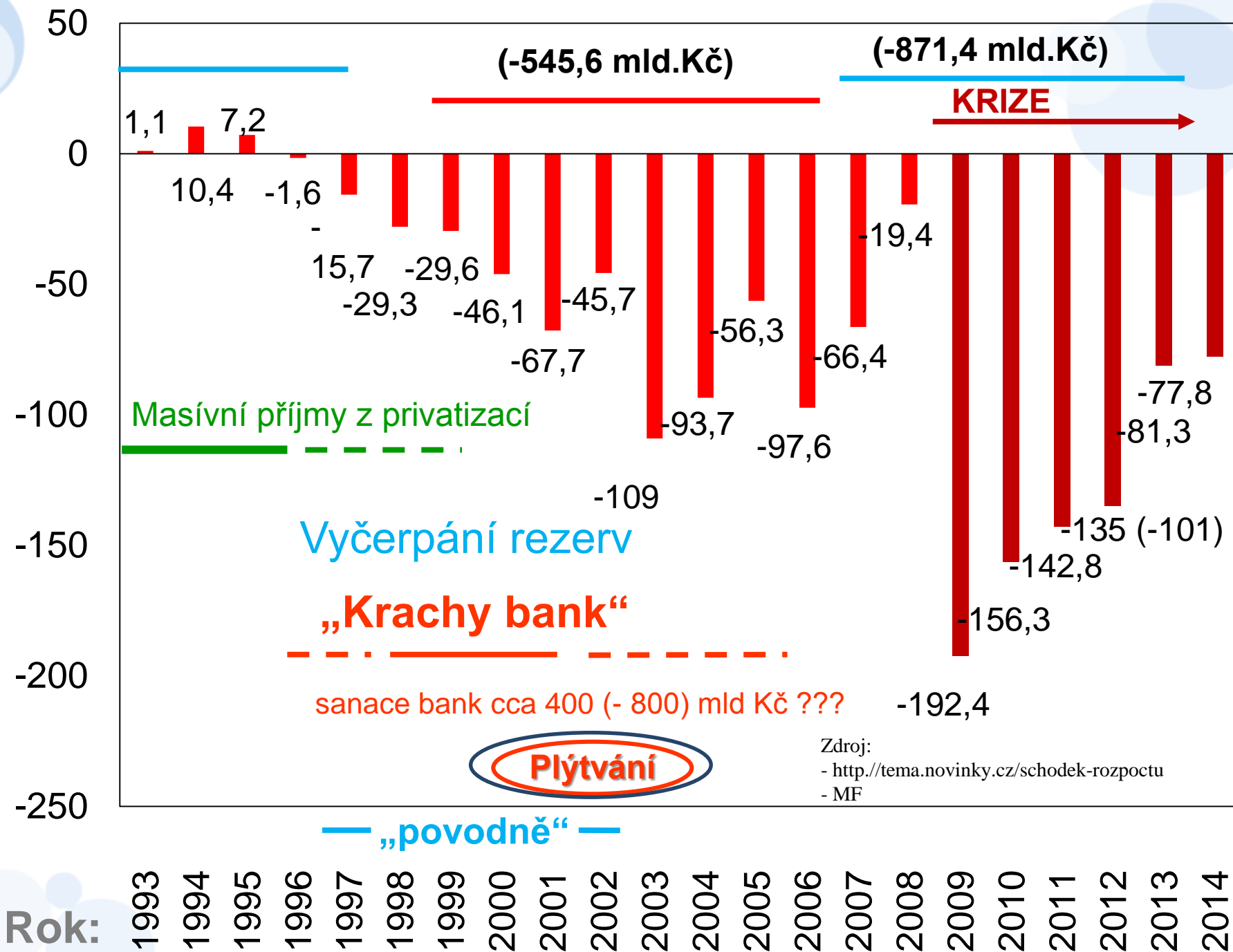
Vývoj HDP meziročně v % (globální úroveň)



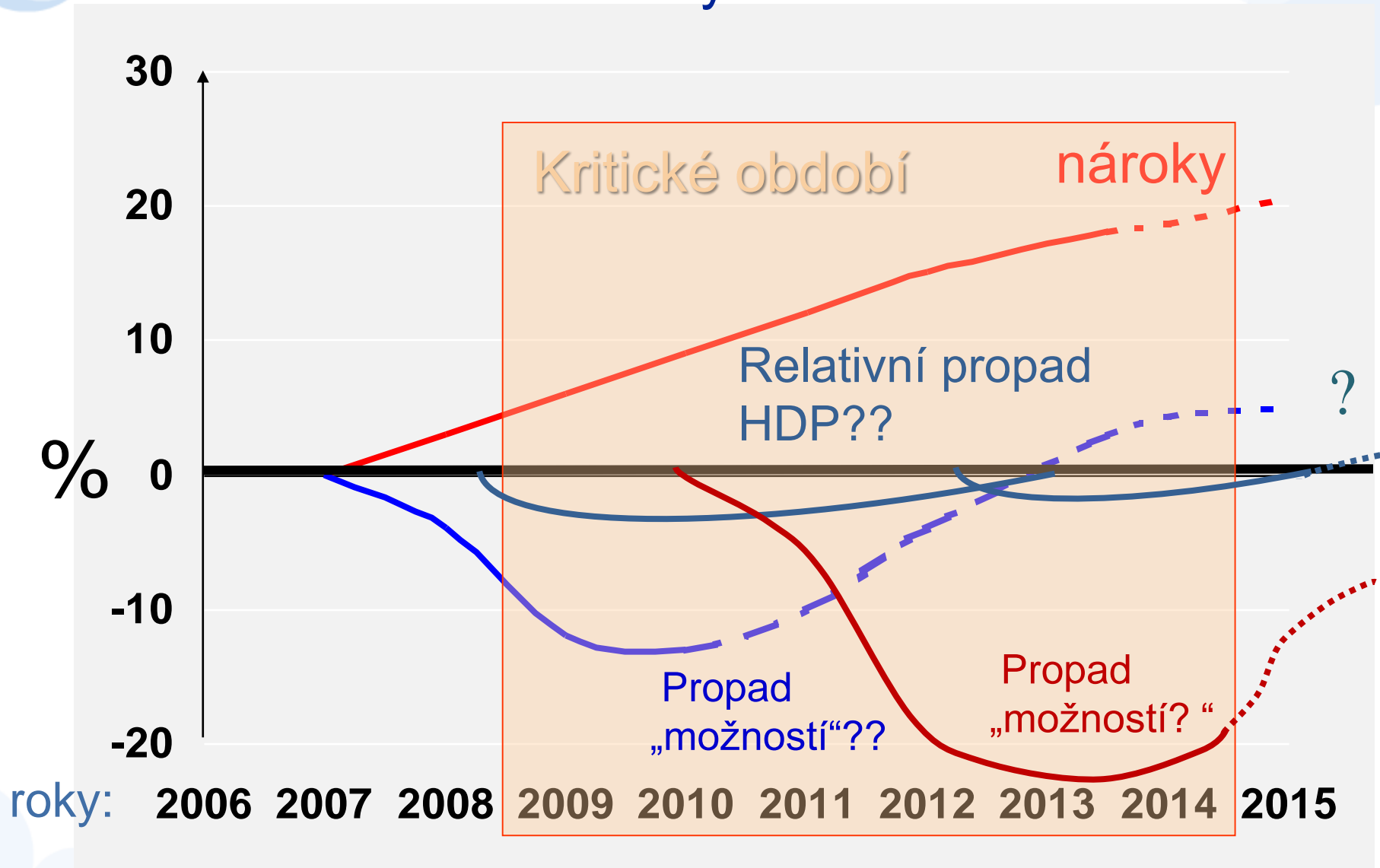
realita →

zdroj: MFČR

Deficit/přebytek státního rozpočtu (mld. Kč) ČR



Důsledky

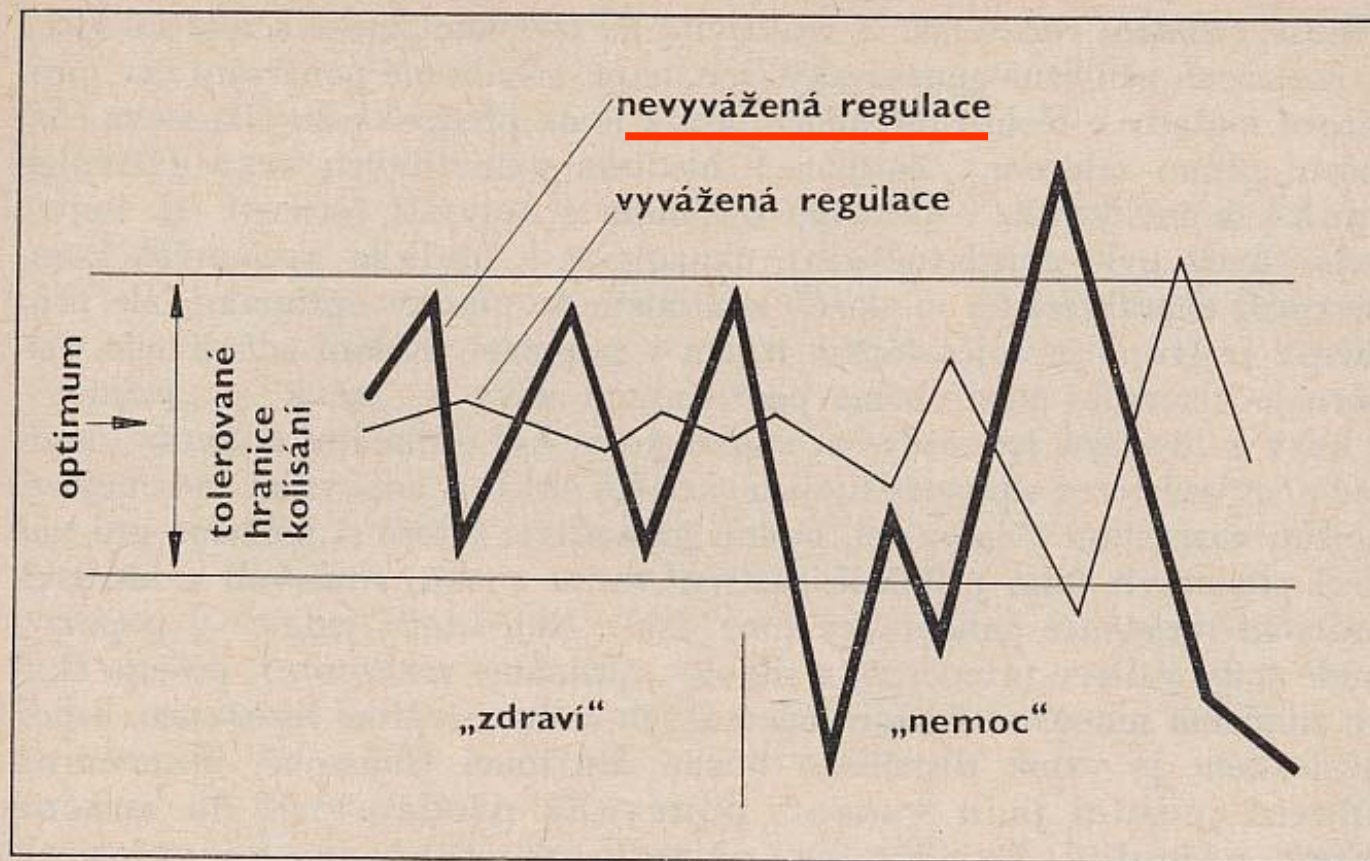


Příklad extrémně „regulačně nevyváženého“ vnitřně rozporného systému

(očekávanému zachování růstu
Neodpovídají prostředky a zdroje)

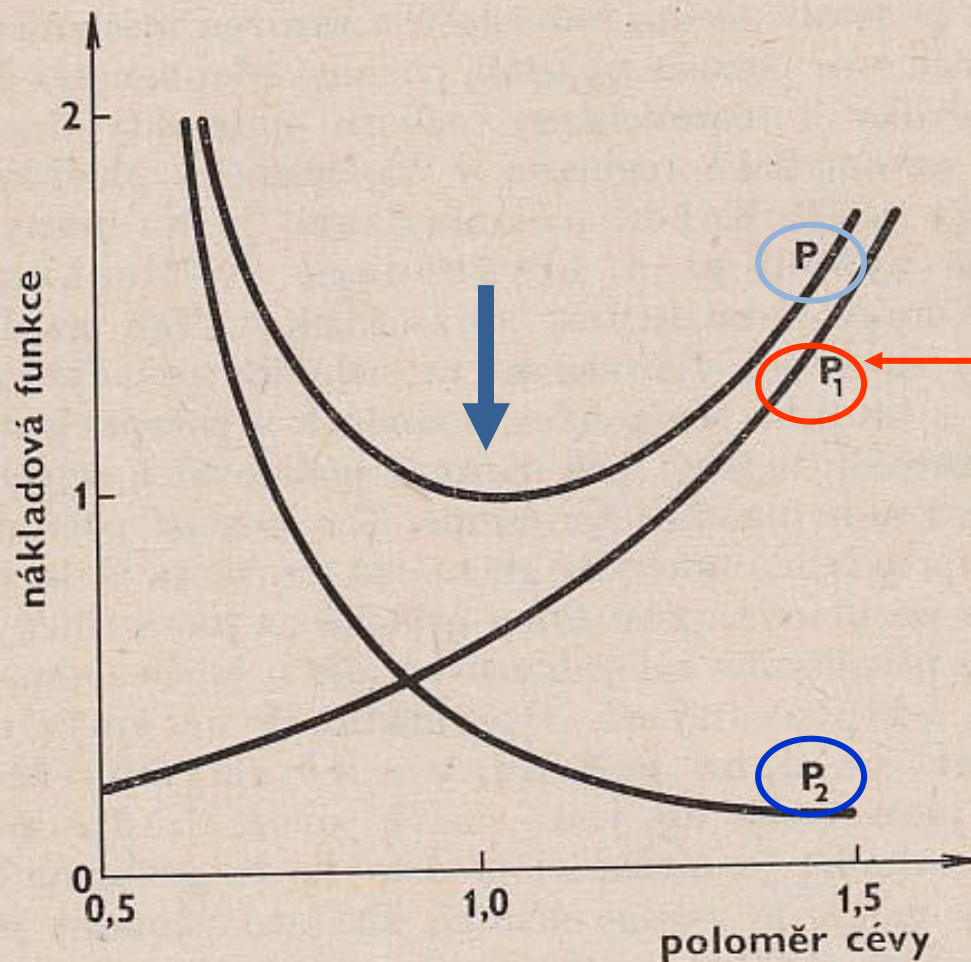
Hledání „OPTIMA“

Extrémní odchylky – rizikový faktor

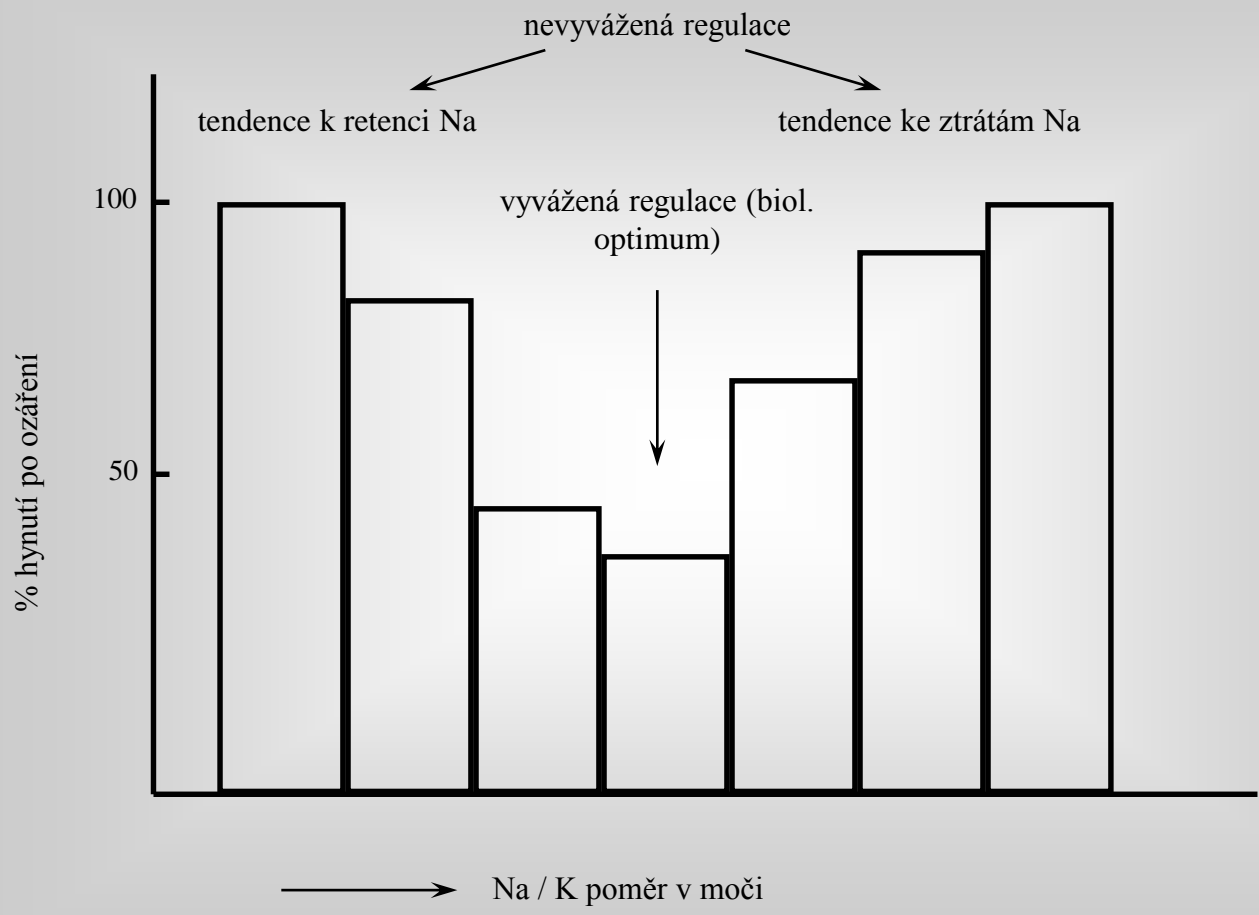


Obr. 17. Individuálně rozdílná účinnost regulačních funkcí podmiňuje individuálně rozdílné dispozice k onemocnění „Nevyváženě“ regulovaná veličina je tímž etiopatogenním činitelem snáze vyváděna za obvyklé hranice než veličina regulovaná „vyváženě“ (podle *Pospišila 1977b*).

Vyváženost tendencí



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*).



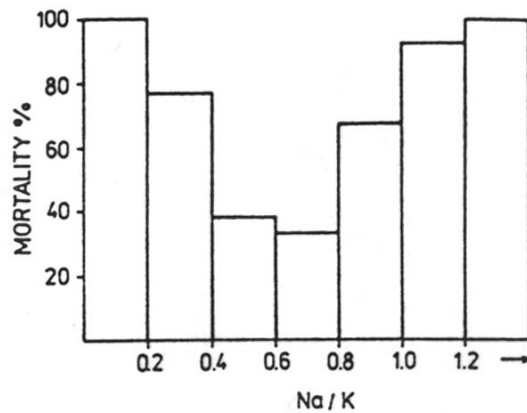


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates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

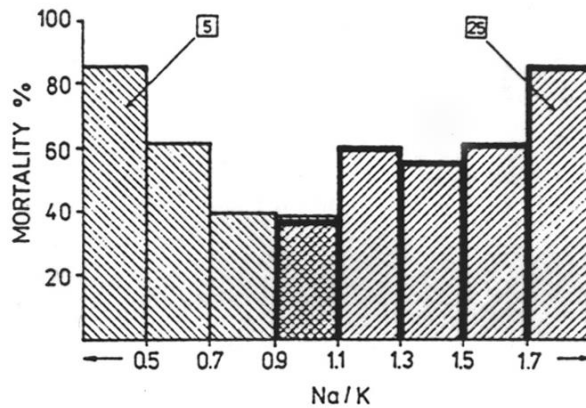


Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of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

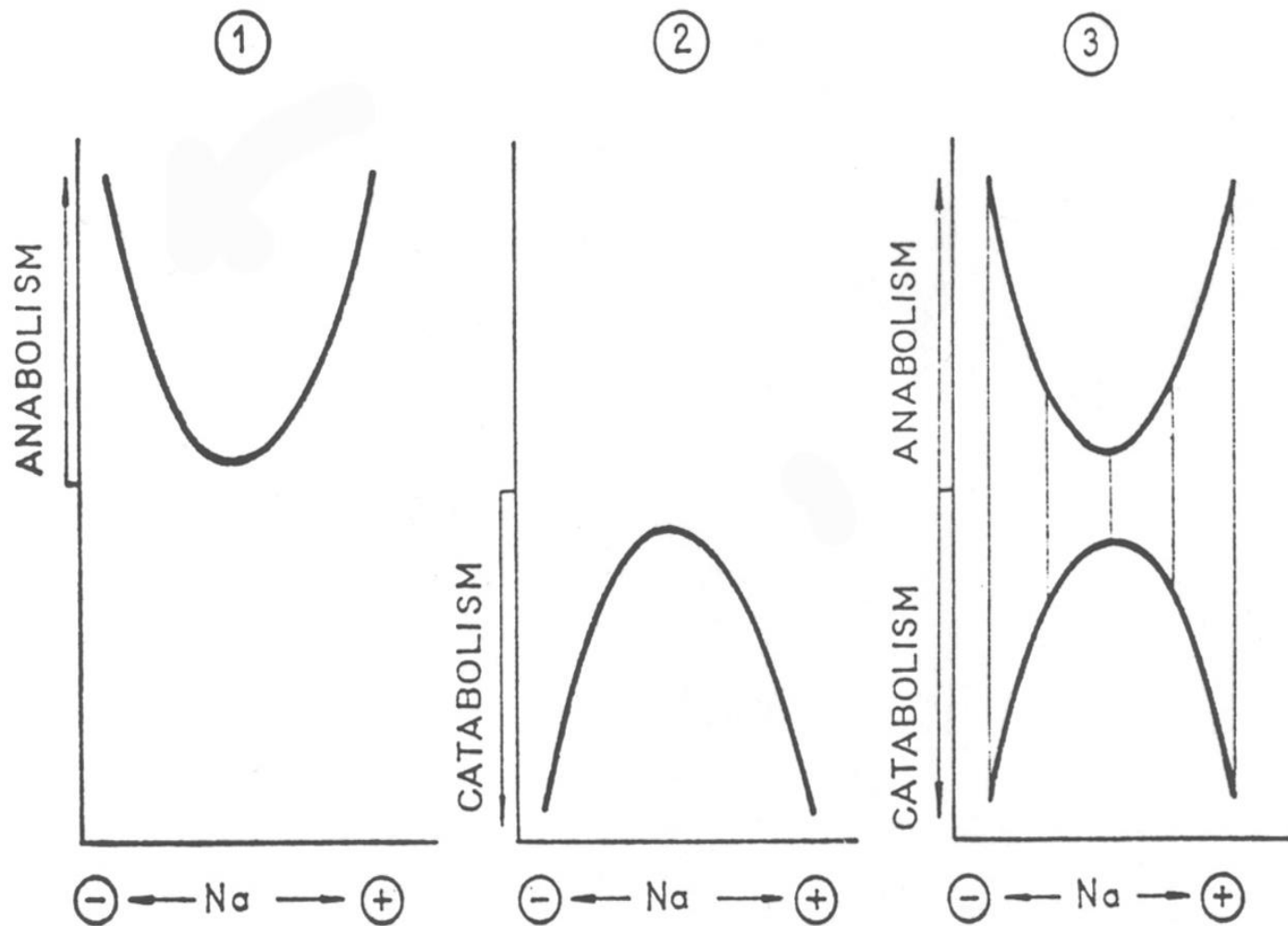
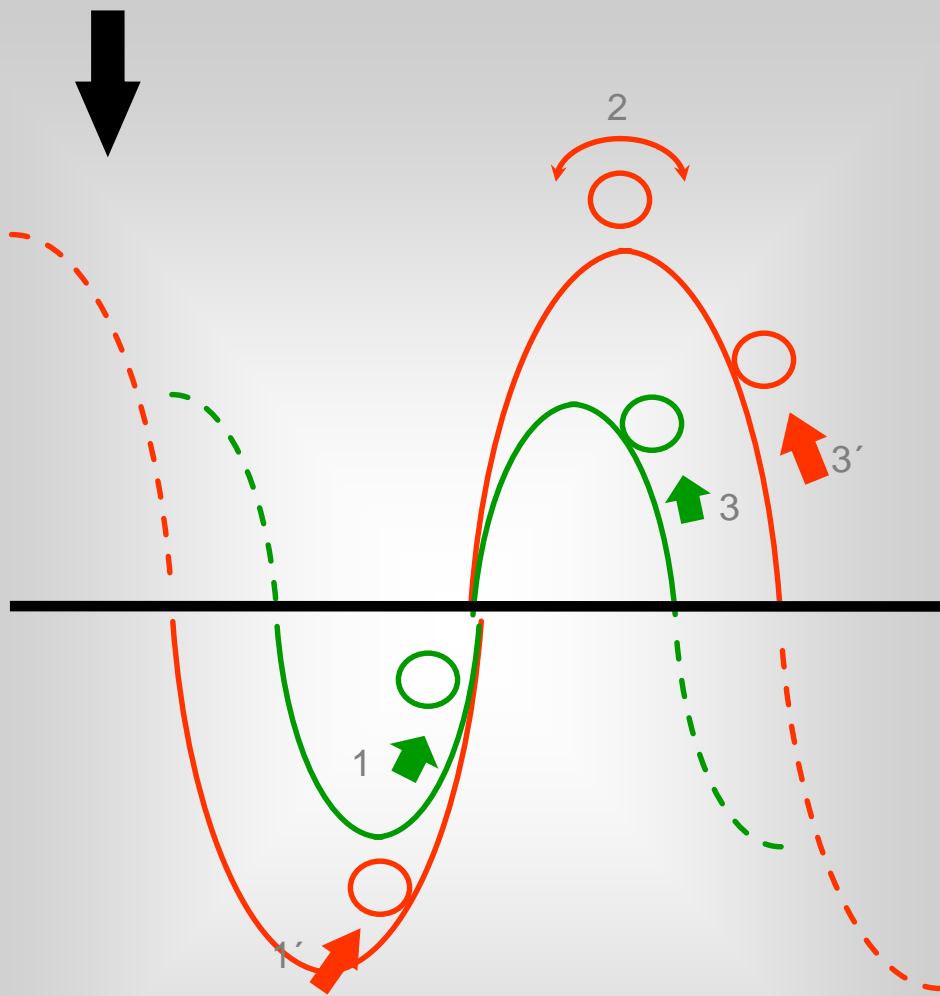


FIGURE 1. — Schematic illustration of the various types of dependence between the individual state of sodium regulation and the values of cellular and metabolic functions under various experimental conditions.



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

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

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

...obecnější platnost....!!!)

Presentované výsledky jsou příklady

- porušené rovnováhy a směřování k jejímu obnovení s využitím mnohonásobných zpětných vazeb vztahů mezi intenzitou a kvalitou podnětů a odpovědí
- reakcí (regulacemi) v čase
- platnosti určitých typů odpovědi na více úrovních organizace systémů

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)