

HOMEOSTÁZA - STRES; ZDRAVÍ – NEMOC

- Porušení homeostázy a možnosti posílení obnovy poškozených funkcí;
- Organismus jako hierarchický systém (spolupůsobení nervové a endokrinní soustavy) obecnější principy, jejich aplikace ve fyziologii;
- Lipidový metabolismus a regenerace;
- Systémové reakce – stres jako příklad; chování buněčných systémů ve stresu a nemoci – příklady možných terapeutických intervencí;
- Příklady ovlivnění buněčných populací zásahy do intermediárního a energetického metabolismu, jejich úloha v regulaci buněčných populací.

SYNTÉZA POZNATKŮ (S VYUŽITÍM DŘÍVĚJŠÍCH INFORMACÍ)

Alois Kozubík

Možnosti posílení „léčebných“ efektů:

Lze poškozené funkce
efektivně modulovat?

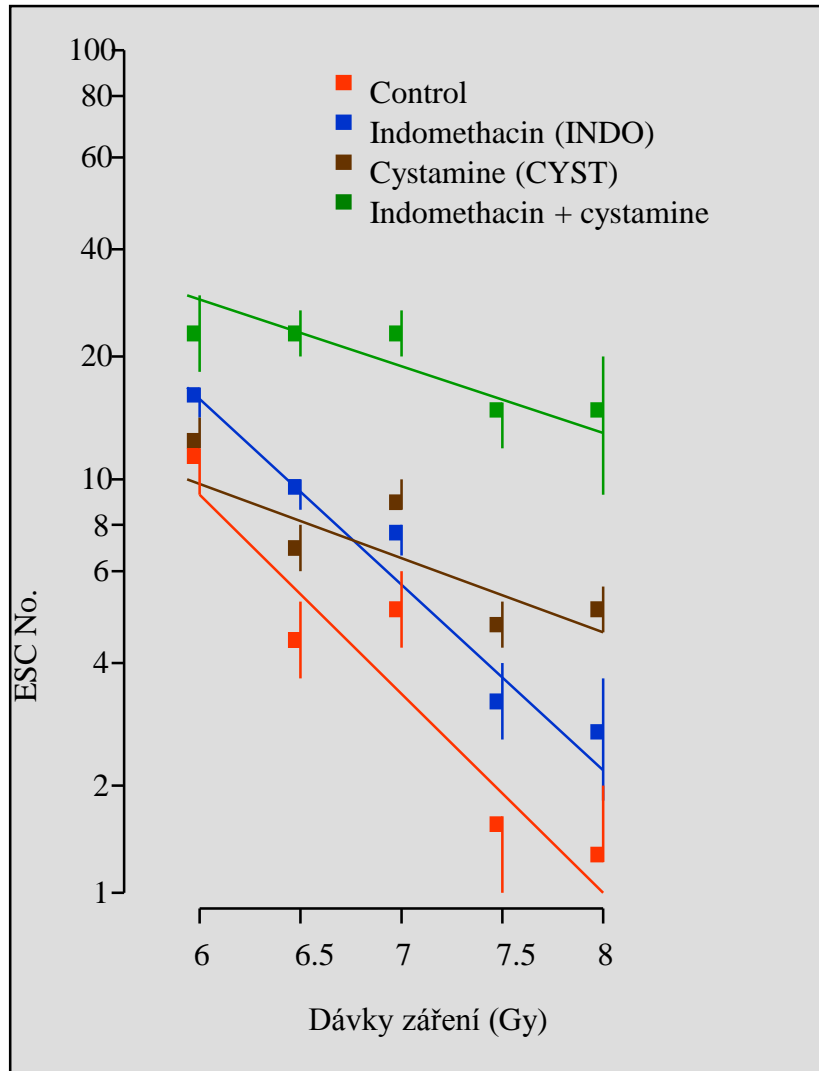
Radiační zátěž jako model

Kombinované působení

látek s rozdílnými mechanismy účinků
na obnovu poškozených krvetvorných funkcí
po radiační zátěži.

Dynamiky odpovědi po zátěži různé intenzity.

Příklady posílení „léčebných“ efektů:



Efekt různých léčebných režimů a dávek záření na kmenové krvetvorné populace (**ESC**) **MYŠÍ**

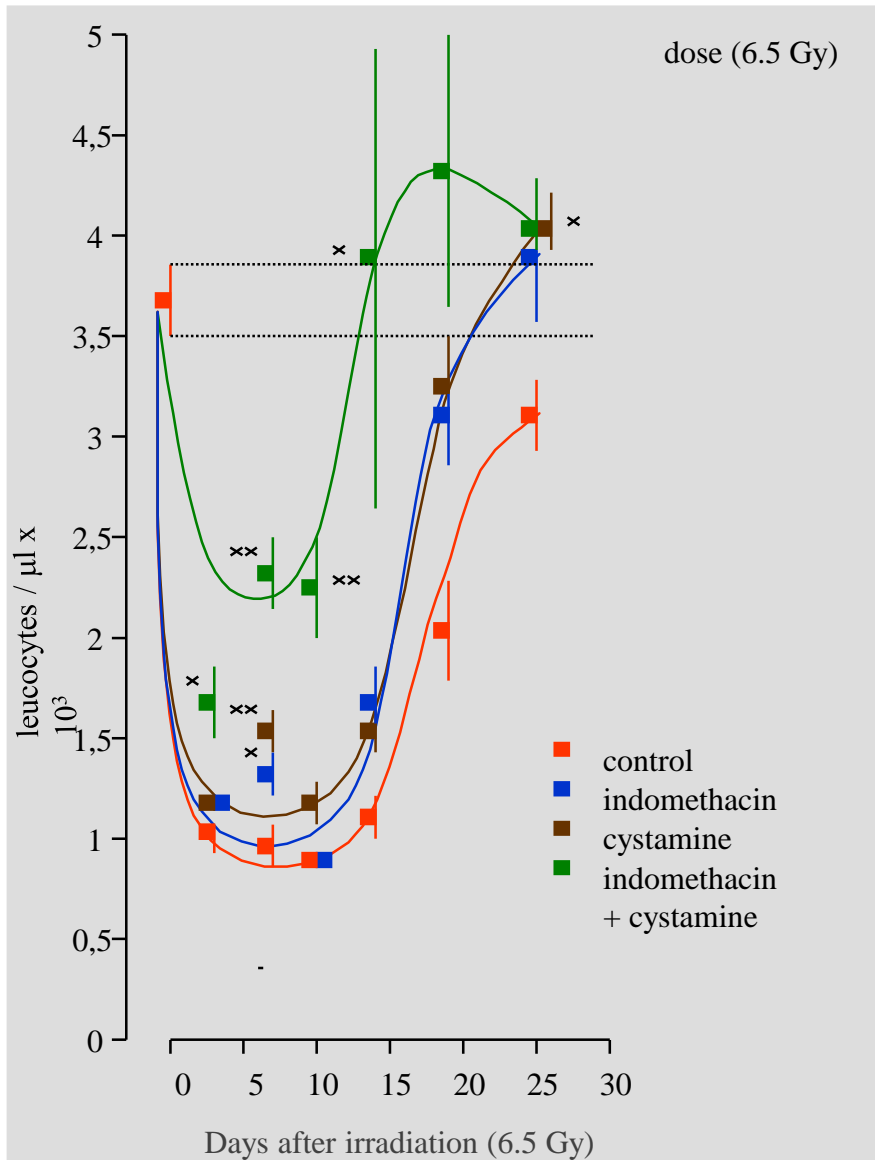
Kombinace látek s radioprotektivními (x) účinky (CYST) a látek s inhibičním působením na metabolismus eikosanoidů (INDO).

(x): tyto látky, jako např. cystamin, obsahují často **-SH** skupiny a působí jako „vychytávače“ toxických volných radikálů.

Výsledkem je, že **působí ochranně i po vyšších dávkách záření**, tzn., že **ESC jsou méně poškozeny**. To zajišťuje **lepší výchozí situaci pro regeneraci krvetvorby a organismu**.

Nejllepšího výsledku je dosaženo kombinací **(CYST) + (INDO)**, spojující radioprotektivní a stimulační účinky.

Dynamika úpravy leukocytů



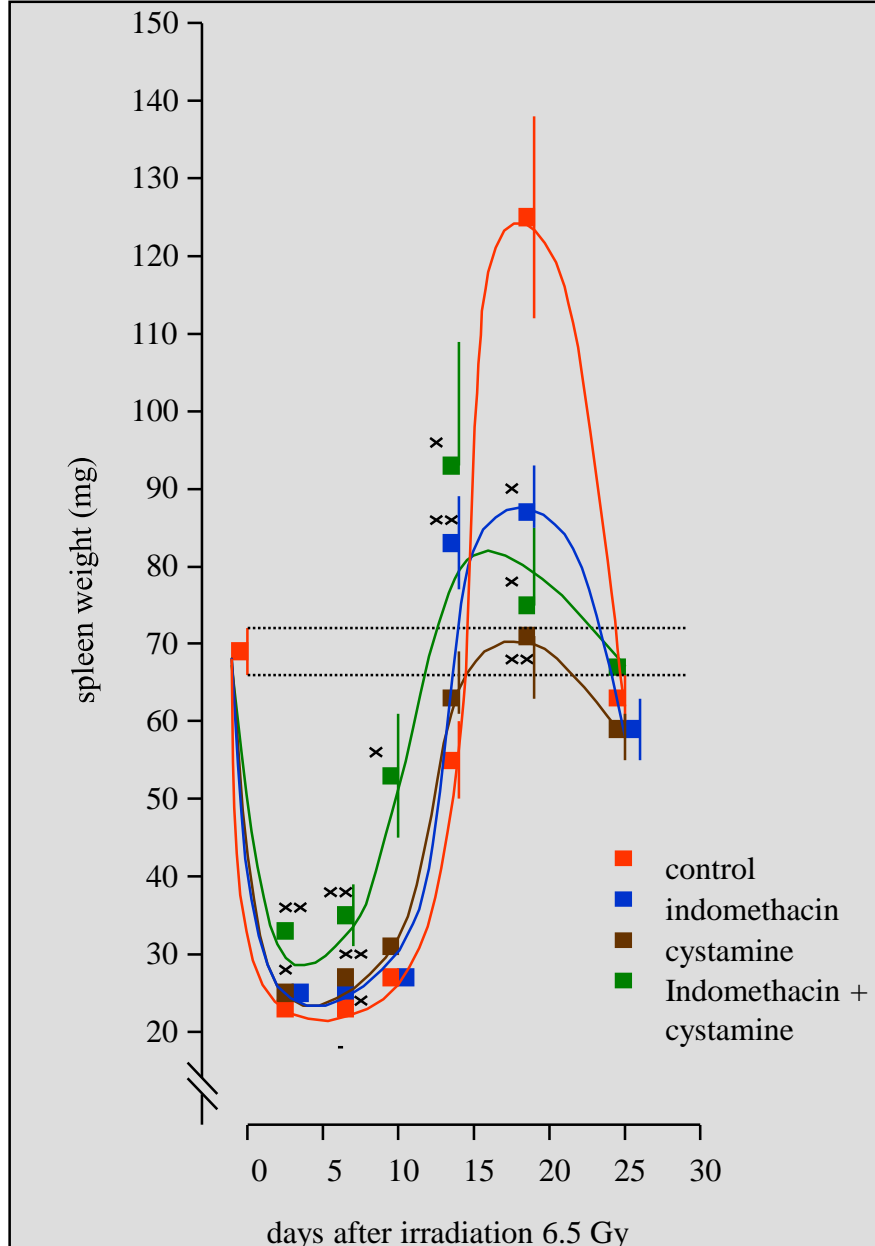
Efekty různých léčebných režimů po gama ozáření (6,5Gy) na úpravu počtu leukocytů v periferní krvi myši po ozáření.

Výsledek odráží stav úpravy na úrovni krvinek. populací

Je zřejmé, že největší míru poškození a nejpomalejší regeneraci vykazují **neléčená (kontrolní) zvířata**. Zlepšení (menší pokles a rychlejší návrat k normě) vykazují zvířata, jimž byl podán cystamin anebo indomethacin.

Nejlépeších výsledků bylo dosaženo kombinací cystaminu a indomethacinu.

Dynamika úpravy hmotnosti sleziny



Efekty různých léčebných režimů po gama ozáření (6,5Gy) na úpravu hmotností slezin myši po ozáření.

Situace je obdobná jako v předchozím případě, je ale zřetelněji vyjádřena. **Nejvíce poškozena jsou neléčená (kontrolní) zvířata**, která ve fázi regenerace reagují významným „přestřelením“ nad optimum.

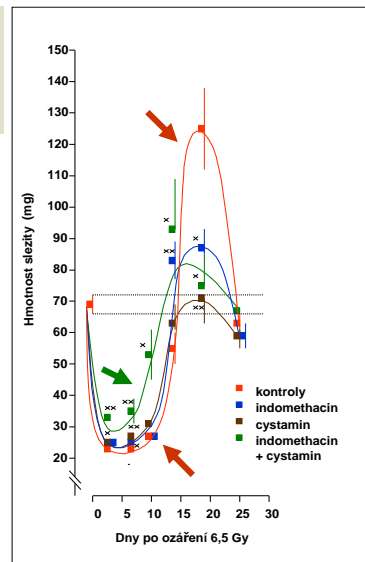
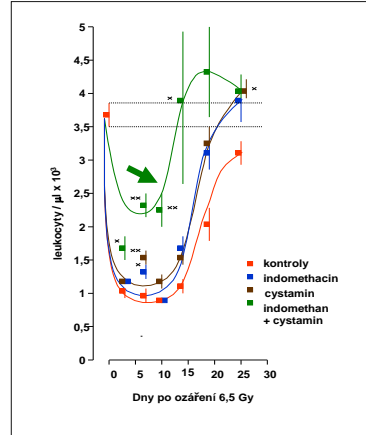
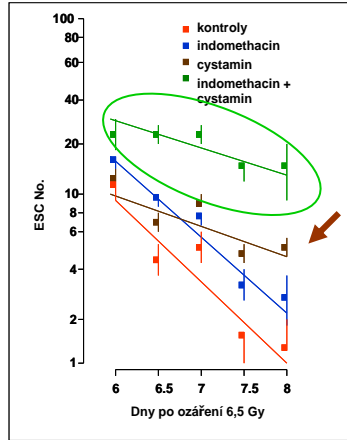
Léčené myši ztrácí méně z hmotnosti slezin

(jako *integrálního ukazatele obnových schopností* tohoto krevetvorného orgánu)

a rychleji se navrací k normě.

Nejlepších výsledků bylo dosaženo kombinací cystaminu a indomethacinu. **Situace u kontrol představuje největší zatížení (neléčeno)** a odpověď kombinovaně léčených jedinců **nejmenší zátěž** v důsledku podpory regeneračních mechanismů.

Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



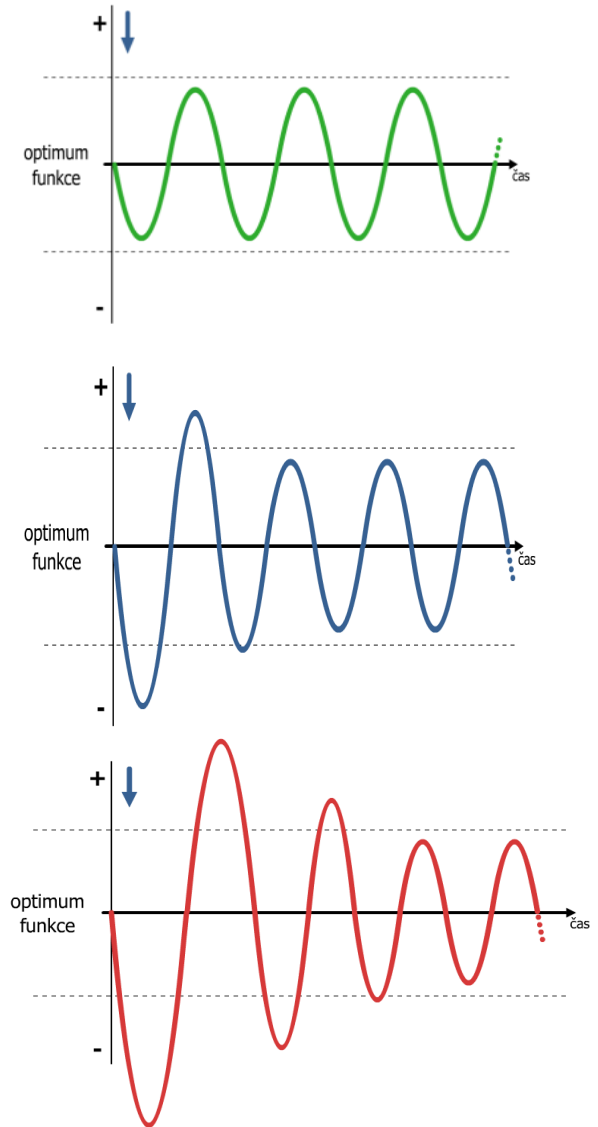
Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Kombinovaná léčba

Zátěž
nižší
intenzity

Silně
poškozený
systém



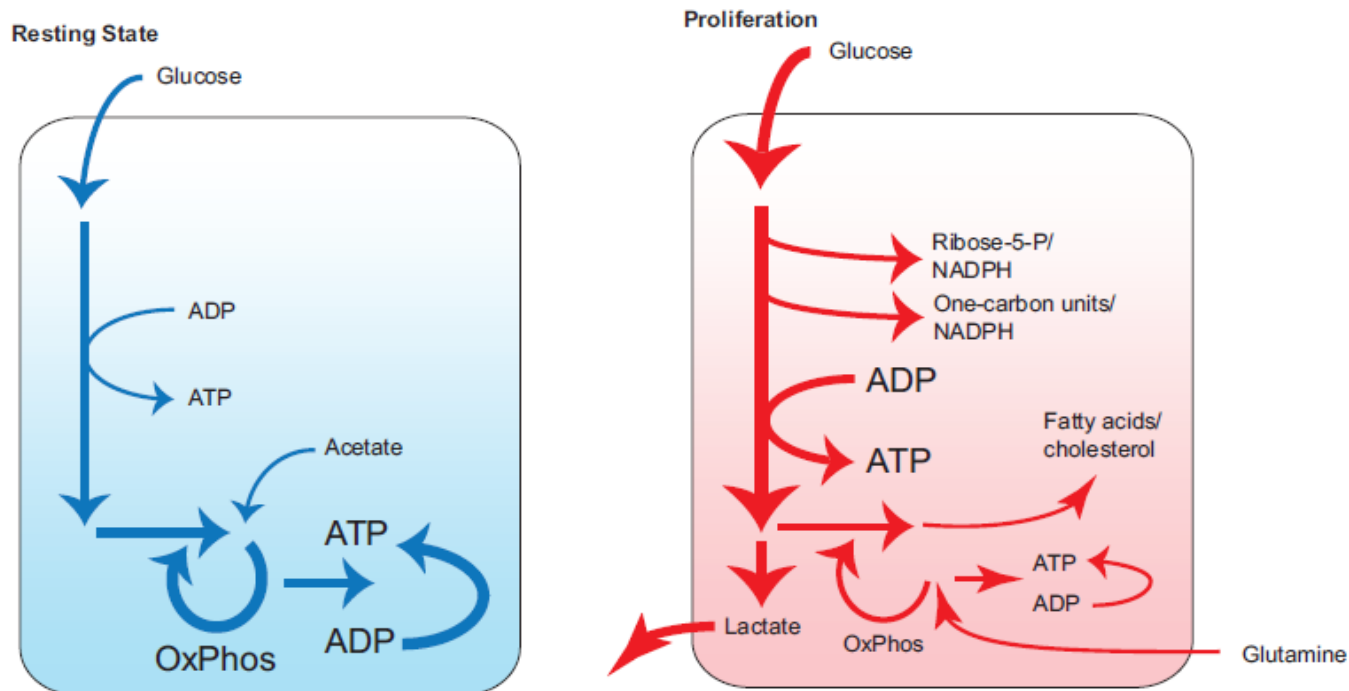
Závěr

Čím větší je destrukce systému (*míra jeho poškození, zde úměrná efektivnosti použité „léčby“*), **tím delší je fáze** nutná pro jeho **regeneraci** (ustanovení nové rovnováhy), a naopak.

Význam lipidových komponent
pro zachování homeostázy, zdraví
a regeneraci organismu

Adaptace metabolismu u proliferujících buněk

- ▶ **proliferující buňky** vyžadují nejen **energii**, ale i velké množství **substrátů** pro **anabolické reakce**;
- ▶ intenzivní **aerobní glykolýza** - **podpora syntézy buněčných makromolekul, kofaktorů apod.** – **komplexní přestavba buněčného metabolismu** včetně metabolismu **lipidů** a **glycidů**;
- ▶ **Jak je možné energetickou rovnováhu zajistit?**



„Úloha lipidů ve fyziologii a patofyziologii buněk“

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

Významné je Složení (kvalita), Množství

Časové rozložení (frekvence příjmu) potravy

(FOSFOLIPIDY vs. NEUTRÁLNÍ TUKY)

Má vliv na modulaci lipidového a celkového metabolismu a růstové vlastnosti tkání.

(důležité zejména po poškození a za stresu)

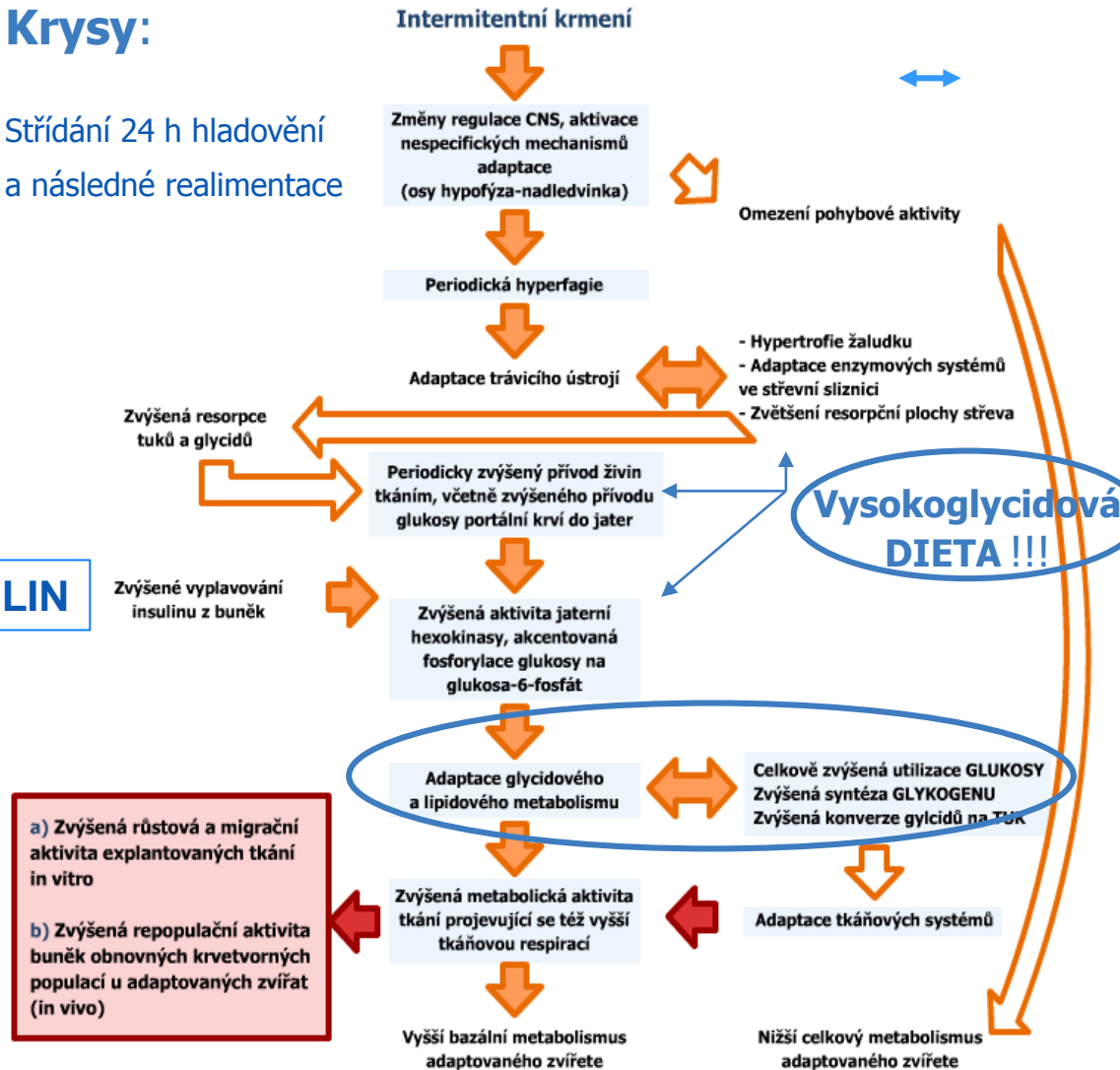
IF- Intermittentní krmení (intermittent feeding/fasting)

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

Krasy:

Střídání 24 h hladovění a následné realimentace

INSULIN



Důsledky modulace pomocí potravního režimu

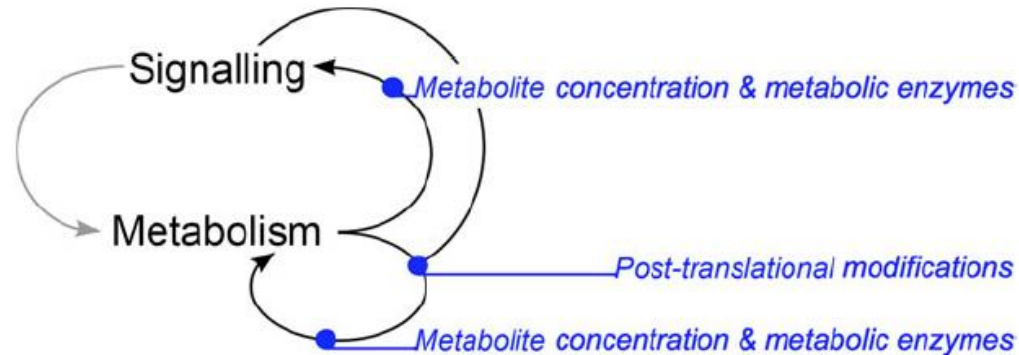
IF ?

je nutriční model spočívající ve změně frekvence příjmu potravy

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

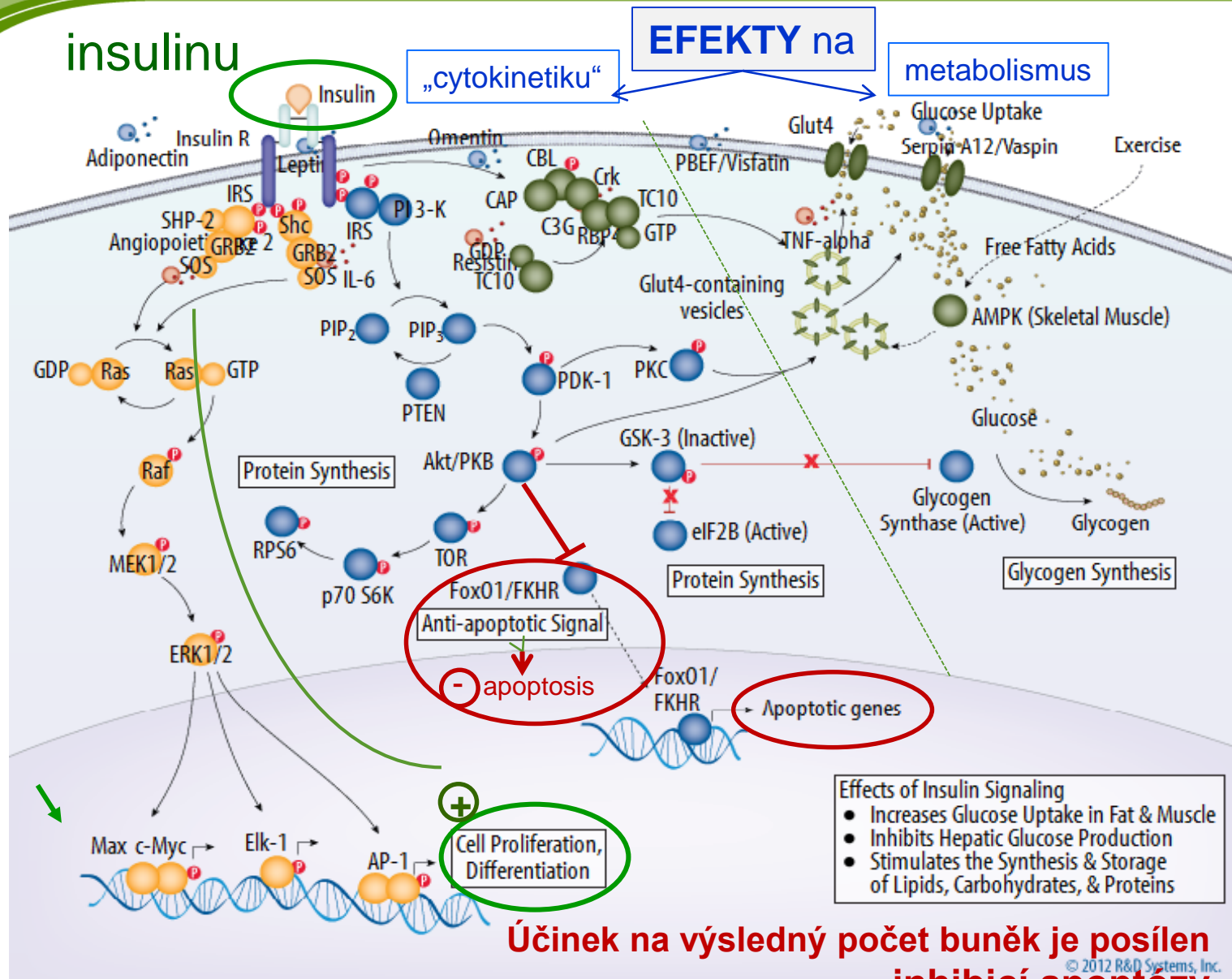
Současně **významně moduluje růstové vlastnosti tkání**

Metabolity a meziprodukty enzymových reakcí zpětná vazba (metabolismus – b. signálování)



- alosterická kontrola enzymatické aktivity;
- **intracelulární metabolity často kontrolují post-translační modifikace** (aktivitu) klíčových proteinů – **signální proteiny i metabolické enzymy**
- **glukóza je substrátem** pro tvorbu UDP-N-acetylglukosaminu (UDP-GlcNac) – nezbytná pro **glykosylaci receptorů** (folding, transport) růstových faktorů; tvorba acetylkoenzymu A (aktivita ACL) je klíčová pro acylaci histonů – tvorba klíčových enzymů a kofaktorů;
- hladina **esenciálních aminokyselin** kontroluje aktivitu mTOR komplexu 1;

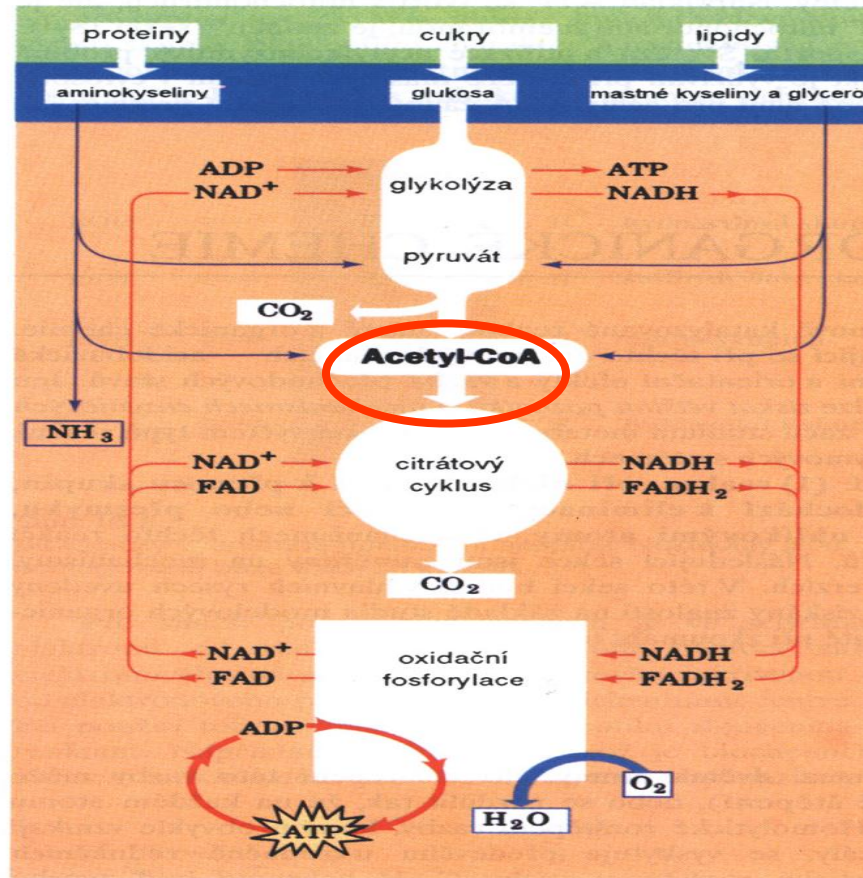
Příklad komplexního zpětnovazebného působení



Účinek na výsledný počet buněk je posílen inhibicí apoptózy

Insulin generuje pozitivní signál na proliferaci

Hlavní dráhy intermediárního metabolismu



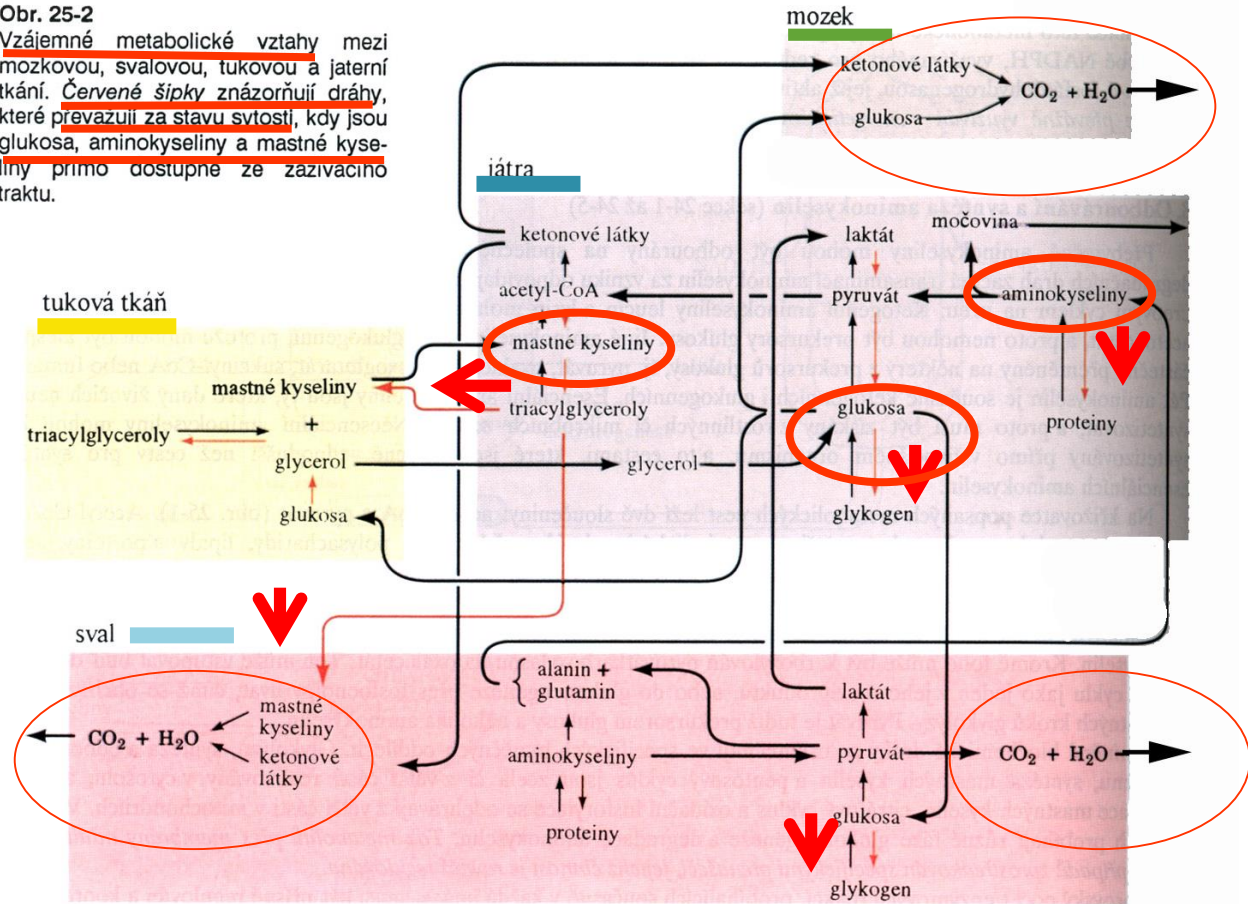
Obr. 15-3

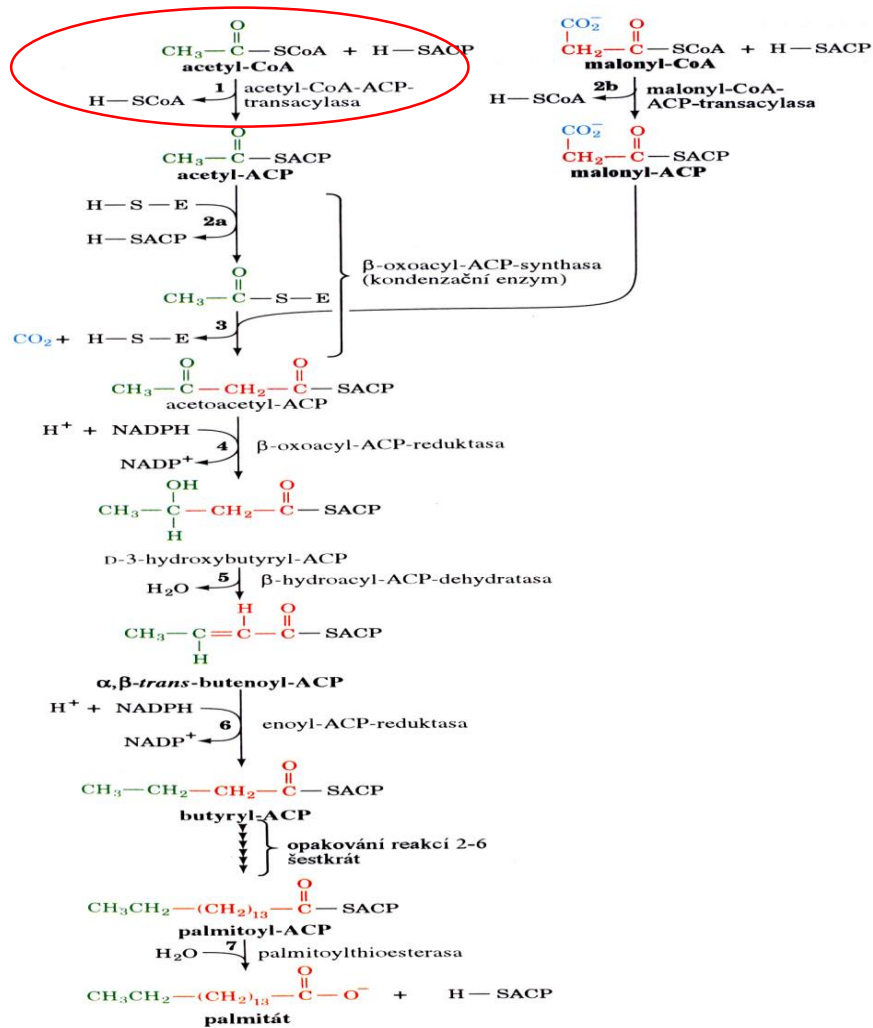
Složité metabolity, jako jsou sacharidy, lipidy a proteiny, jsou nejprve degradovány na své monomerní jednotky, hlavně glukosu, mastné kyseliny a aminokyseliny, a dále na společný meziprodukt – acetyl-CoA. Acetylová skupina je poté oxidována kyslíkem na oxid uhličitý přes citrátový cyklus za současné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

Metabolické vztahy mezi tkáněmi

Obr. 25-2

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



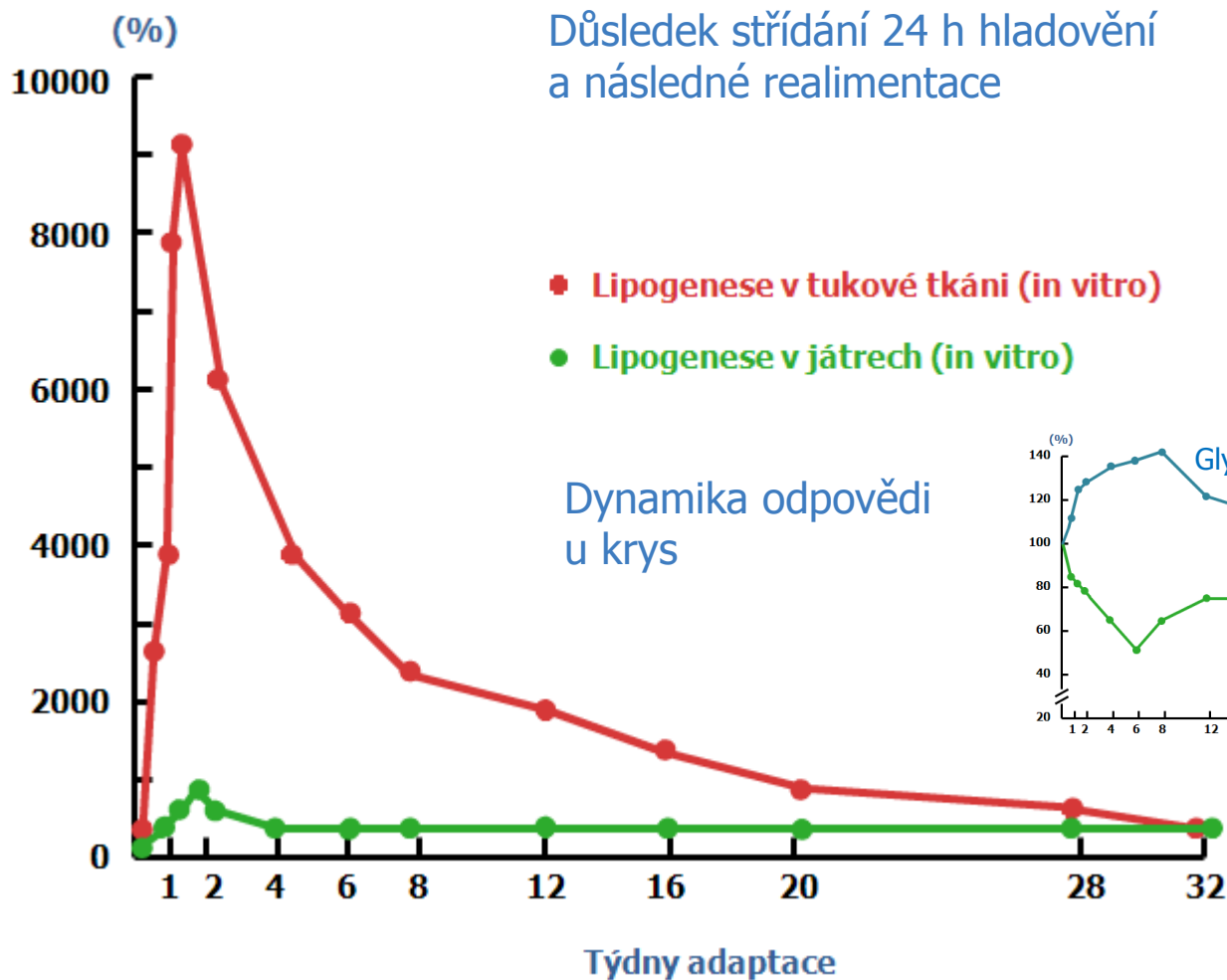


Obr. 23-26
Pořadí reakcí při biosyntéze mastných kyselin. Při tvorbě palmitátu se opakuje sedm cyklů prodloužení řetězce o C₂, načež následuje finální hydrolytický krok.

Biosyntéza MK (LIPOGENEZE)

C 16 (2+7x2)

Adaptace buněčného metabolismu – játra a tuková tkáň - - orgány intenzivního metabolismu (lipogeneze, glykogenosyntéza)



Upraveno podle: Petrásek R. et al., 1970

**Charakter metabolické odpovědi je
nelineární**

**Intenzita odpovědi
je závislá na délce adaptace**

**Tukový a
energetický
metabolismus**

vs.

**radiační stres -
ionizující záření**

Dlouho je známo, že

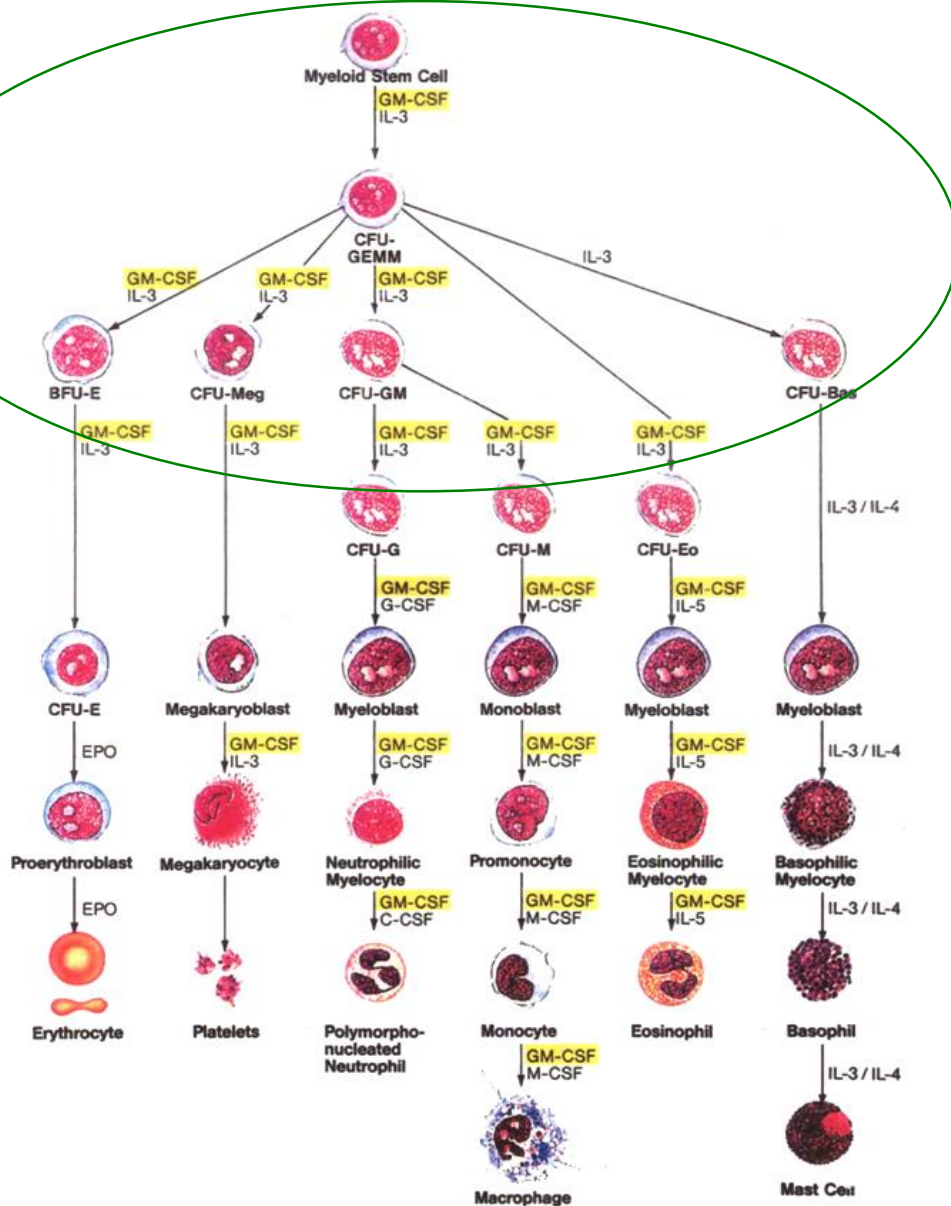
KMENOVÉ a PROGENITOROVÉ buněčné populace

(včetně buněk krvetvorných a buněk střevních epitelů) jsou velmi CITLIVÉ k působení škodlivých faktorů vnějšího prostředí (včetně radiace).

Proto je

- a) míra jejich poškození, (které vede k destrukci imunitního systému a intoxikaci organismu)
- b) i rychlost regenerace

limitující pro obnovu a přežití celého organismu



Další východiska vztahující se k problematice

Prof. Milan Pospíšil – BFÚ

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

(RQ > 1)

se vyznačují celkově **vyšší** citlivostí k ozáření (**radiosenzitivitou**) !!!!!!!

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?
(vhodné metodické propojení)

cíl: *podrobnější vymezení vztahů mezi*

*specifickou metabolickou orientací a
chováním obnovných buněčných populací*

Vlastní výsledky u myši

Dynamika a intenzita lipogeneze

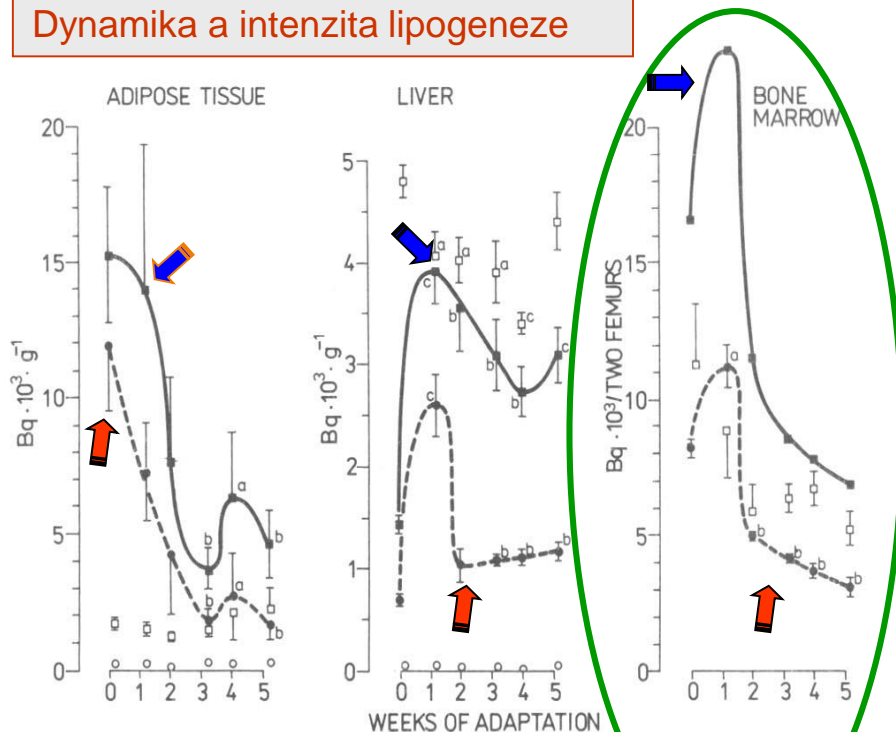


Fig. 1. Incorporation of $U^{14}C$ -glucose into total lipids (■) and total fatty acids (●) in reallimented and fasted mice (open symbols) in the adipose tissue, liver and bone marrow of control (interval "0") and 1—5 weeks adapted animals. *a*: $p < 0.05$, *b*: $p < 0.01$, *c*: $p < 0.001$ as compared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

Bez ozáření

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

RQ > 1

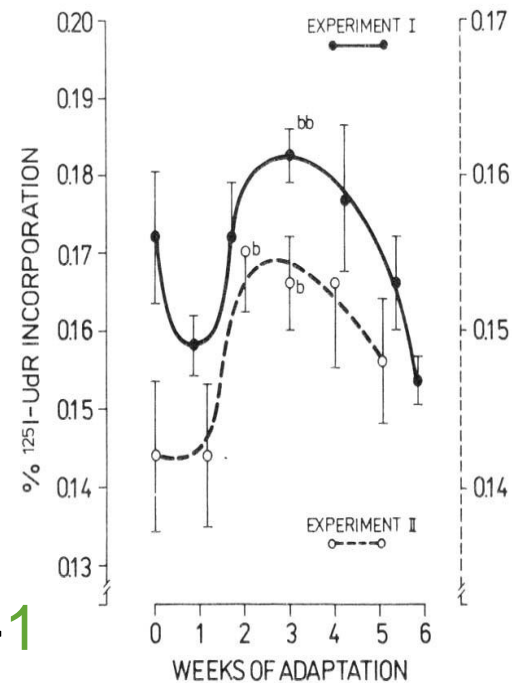


Fig. 2. Incorporation of ^{125}I -UdR into DNA synthesising bone marrow cells of control (interval "0") and 1—6 weeks adapted mice measured on day 10 after sublethal (5 Gy) whole-body irradiation; two independent experiments. *b*: $p < 0.01$ vs. control animals (experiment II); *bb*: $p < 0.01$ vs. animals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

Po ozáření

? „IF“ - Model - změna frekvence příjmu potravy

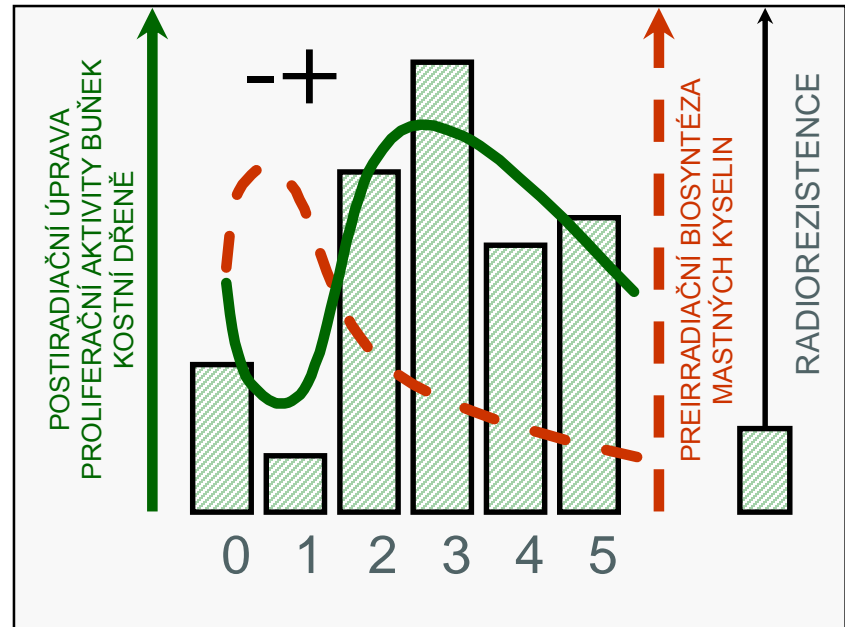
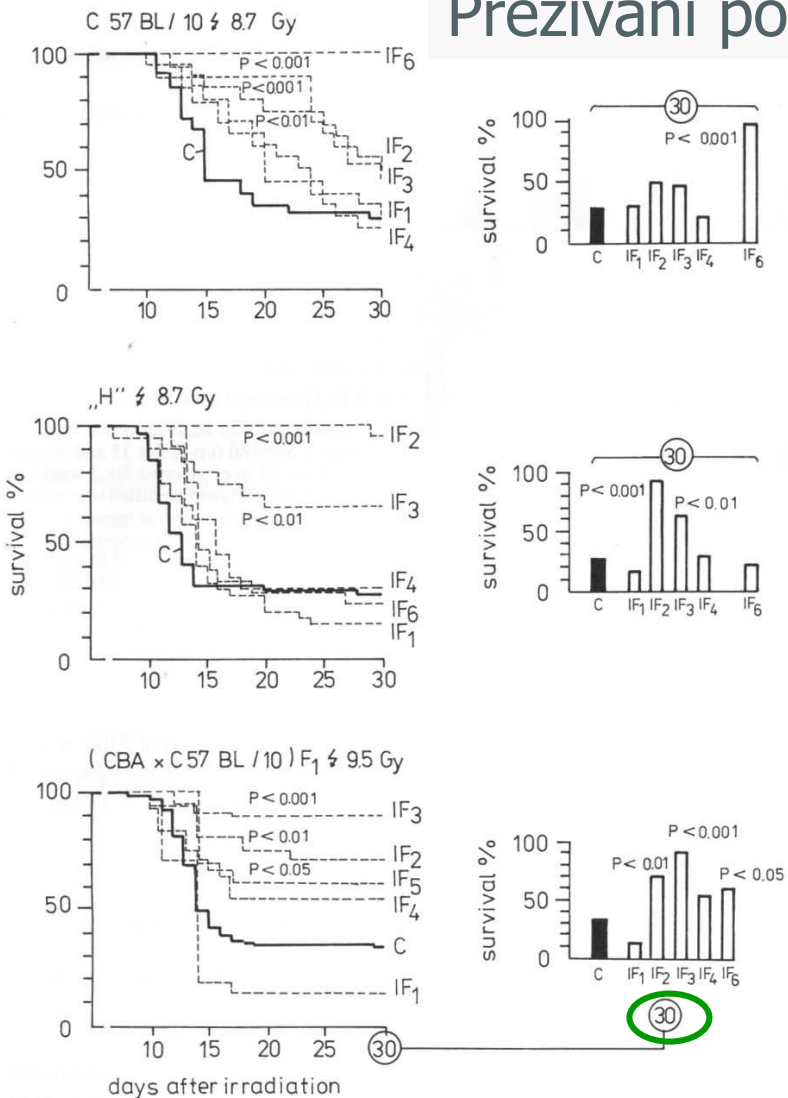
Deregulace cytokinetiky

Rizika vyplývající ze změněné frekvence
příjmu potravy

(důsledky a možnosti ovlivnění fyziologických
funkcí)

Přežívání po ozáření

(3 kmeny C a IF myši)



Stejná potrava (přístup nepřetržitě vs.nárazově)

IF - faktor ovlivňující
 lipidový a energetický metabolismus,
 proliferaci buněk a odolnost organismu
(zhoršení i zlepšení)

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

Shrnutí

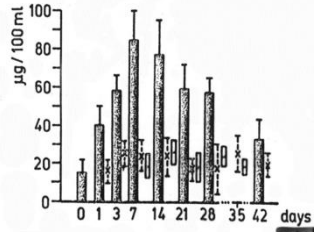
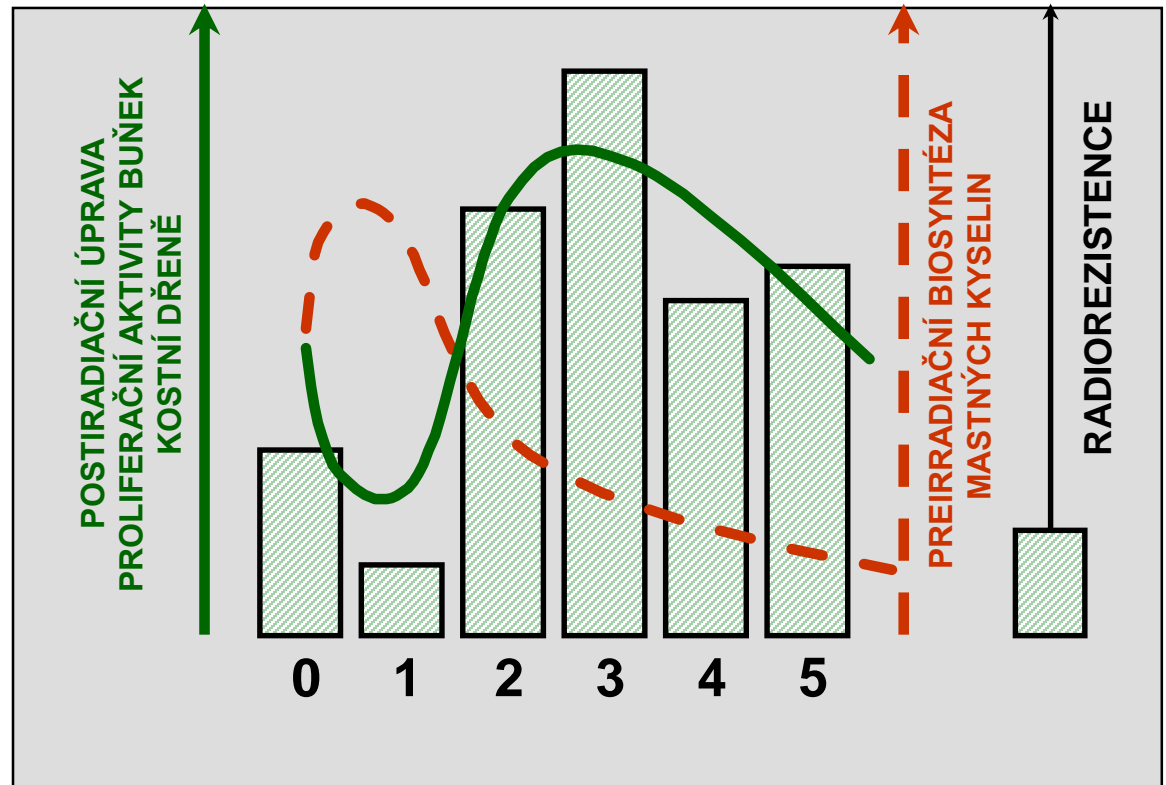


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (IS). —x— = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Control, nonstressed rats.

3) Je nárazový příjem živin (IF) stresorem?

Závěry:



- 1) Intenzita odpovědi je závislá na délce adaptace
- 2) Charakter odpovědi - reakce celého organismu - je nelineární.

K maximalní stimulaci lipogeneze dochází v prvním týdnu adaptace, pak klesá. **Lipogeneze je v inverzním vztahu k úpravě proliferace km. buněk kostní dřevě, což pozitivně koreluje s přežíváním myši po ozáření** (nejvyšší intenzita biosyntézy mastných kyselin je provázena zhoršenou úpravou krevetvorby i přežíváním a naopak).

Koncepce stresu:

Klasické pojetí (**H. Selye**)



Hans Hugo Bruno Selye (nar. 907-
Rakousko, † 1982, Kanada) lékař, biolog,
chemik a endokrinolog rakousko-
maďarského původu. Je považován za
zakladatele moderního výzkumu stresu.
Za svůj výzkum nominován na Nobelovu
cenu.

Prohlásil:

Stres patří k životu stejně jako vzduch a
dýchání.

Existuje jediný způsob, jak se stresu
vyhnout. Zemřít.

Homeostáza, stresor, stres

Stresem bývá označován **komplex dějů vychylující organismus z homeostázy zahrnující** jak samotný podnět vedoucí ke stresu (**stresor** – „startovací“ podnět), tak samotnou **stresovou reakci**. Jedná se o uniformní, stereotypní odpověď organismu, která je u jednotlivých druhů po působení jakéhokoli stresoru stejná. **Hranice mezi homeostázou a stresem nemusí být jednoznačná.**

„Složky stresu“ lze podrobněji definovat takto:

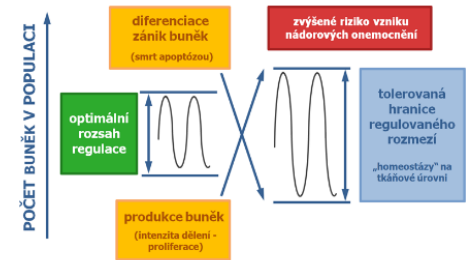
Stresor – jakýkoli **podnět**, který vyvolává **stres**, spouští stresovou reakci. Může jím být *jakákoliv změna uvnitř či vně organismu*, situace, které spouštějí fyzické a emoční reakce.

Stres - **nespecifická reakce** organismu na stresory, negativní životní události fyzické a emoční reakce. **Stav organismu**, který je **obecnou odezvou** na jakoukoli výrazně působící zátěž (např. fyzickou či psychickou).

Stresová reakce – výraznější odchylka od zakódovaného optima. V **klasickém pojetí** „jde o **fylogeneticky zakódovanou** neuro-humorální a metabolicko-funkční přípravu na „**boj nebo útěk**“. **Za stresu se mobilizují se silnější obranné nebo kompenzační mechanismy než u narušení homeostázy.**

Reakce na stres **směřuje k přežití organismu**.
Zajišťuje udržení homeostázy i za extrémních podmínek.

Srovnej:



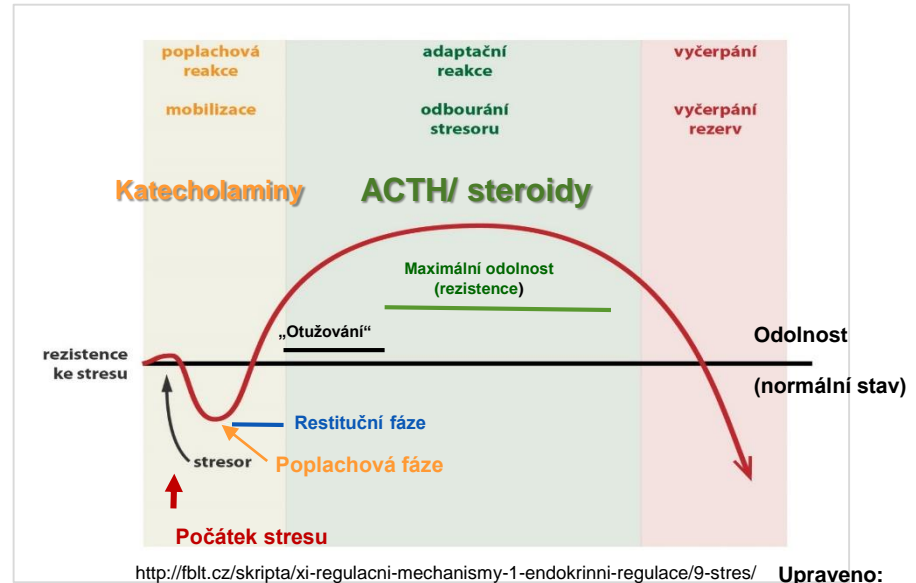
Fáze stresu a hlavní děje

Poplachová (alarmující, pohotovostní) reakce

Okamžitá aktivace sympatiku – hypotalamo-hypofyzárního systému, bezprostředně následovaná vyplavením **katecholaminů** (ze dřene) a kortizolu z kůry nadledvin. Dominantní úlohu však sehrávají katecholaminy (**adrenalin, noradrenalin**).

Důsledkem je narušení b. struktura a funkcí, extrémně rychlá mobilizace všech zdrojů organismu energetických rezerv pro svalovou práci (zvýšení glykogenolýzy a lipolýzy - uvolnění zásob glukózy z jater). Tato fáze bývá spíše účelově označována jako **“úteková” (krátkodobá a intenzivní reakce na stav ohrožení).**

Dochází při ní dále ke zvýšení dechové a tepové frekvence, krevního tlaku, přesunu krve do svalů, zvýšené srážlivosti krve (důležité při zranění), pocení (ochlazování při extrémní fyzické zátěži), zpomalené trávení apod.



Adaptační (zotavovací) fáze označovaná též jako **stadium rezistence**. Začíná mobilizací kompenzačních mechanismů (**restituční fáze**).

Opakuje-li se působení stresových faktorů pravidelně, organismus se na zátěž postupně adaptuje. V této fázi se *ve zvýšené míře zapojují hormony předního laloku hypofýzy produkující ACTH*. Poté dochází k aktivaci buněk *kůry nadledvin* a zvýšené produkci **steroidních hormonů** (kortizol, kortikosteron). **Organismus se adaptuje na dlouhotrvající zátěž.**

Fáze vyčerpání (Exhauste)
Pokud *stresor* působí *příliš dlouho* nebo dosahuje *značné intenzity* dochází k **selhání adaptačních obranných schopností** organismu. Důsledkem je celkové oslabení organismu, náchylnost k onemocněním, patologickým změnám.

Pokud je stresová **situace nevládnuta**, může dojít až k celkovému vyčerpání, zhroutilí obranných schopností a **smrti** organismu. *Za zcela extrémních podmínek k tomu může dojít už v počáteční fázi působení zátěže.*

Nepříznivé důsledky stresu

V chování a emocionální oblasti

se stres projevuje úzkostí, strachem, pocity bezmocnosti, méněcennosti.

To vede ke zvýšené podrážděnosti, poruchám koncentrace dochází ke měnám chování, pozornosti, paměti, myšlení, nepřiměřeným reakcím (plačtivost, zvyšování hlasu, obviňování druhých). Za stresu se snižuje subjektivní schopnost kontroly.

Snížení imunitní odpovědi

Snížená odolnost proti patogenům, zvládání zánětu a nemocí (kritické při dlouhotrvajícím stresu).

Vliv na fyziologické a metabolické funkce

Pocení, snížená produkce slin (sucho v ústech) stažení svěračů konečníku a močových cest.

I za situace, **kdy** jednotlivé stresové **podněty nejsou zpočátku život ohrožující hrozbou**, může jejich dlouhodobé působení (např. tzv. „moderní“ životní styl pod permanentním psychickým tlakem spojený s nedostatkem pohybu apod.) vést **k rozvoji zdravotních obtíží**. **Zpočátku** dochází ke snížení kvality života **později** k potížím existenčního charakteru.

Dochází k tzv. **distresu**.

Organismus nereaguje fyzickým střetem nebo útekem.

Uvolněné energetické substráty (glukosa) nejsou odbourávány, ale naopak se ukládají v podobě zásob (tuky). **Důsledkem** je např. obezita a s ní spojené civilizační potíže včetně nejzávažnějších (kardiovaskulární **choroby**, mozková mrtvice). Za extrémních podmínek dochází k narušení integrity organismu a smrti. Viz dále „fáze vyčerpání“.

Příznivé důsledky stresu

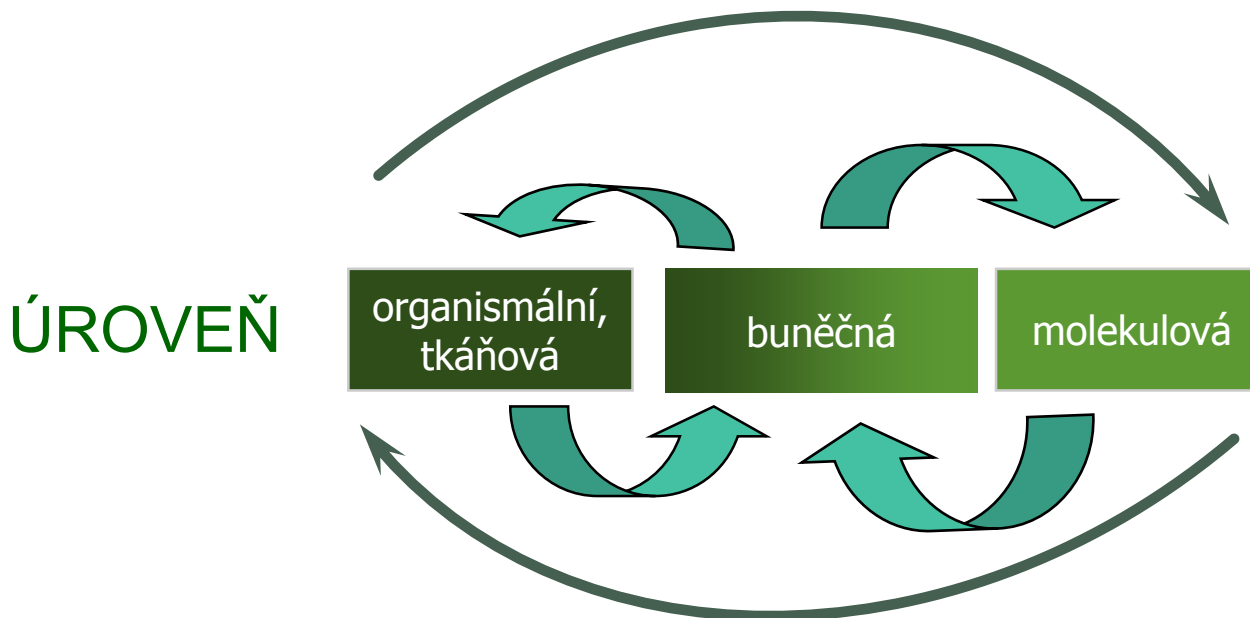
Akutní stresová reakce

- Stimuluje aktivaci mechanismů, které umožňují využití dostupných rezerv organismu, které jsou účinně a rychle mobilizovány a spotřebovány v krátkodobém horizontu. Organismus je tak **schopen podat vysoký výkon** v případě ohrožení (reakce „**boj nebo útěk**“).

Adaptace na stres

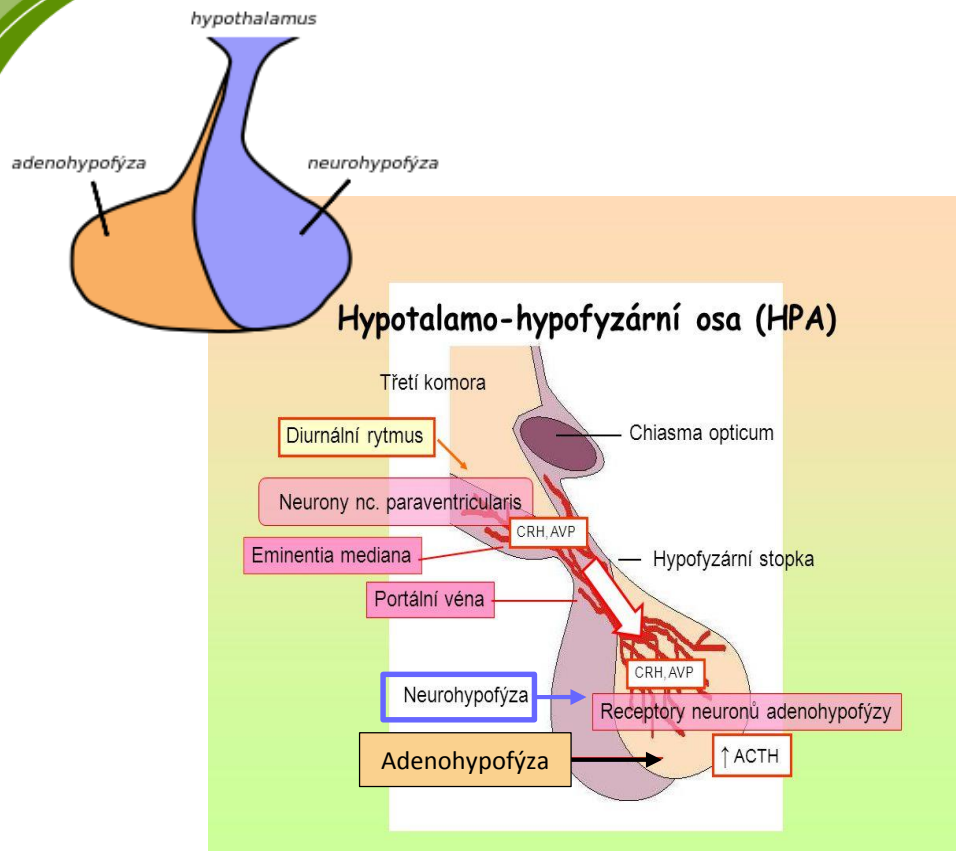
- Působení stresorů nižší intenzity může mít i pozitivní důsledky (např. v podobě **zvýšené psychické odolnosti, větší efektivity** fungování adaptovaných systémů apod.
- **Umožňuje** efektivnější fungování a **přežití** jedince v přírodě.

Organismus jako komplexní hierarchický systém



Působení na **jednotlivých úrovních** organizace systému nelze oddělovat chceme-li pochopit fungování celku.

Propojení hypothalamo-hypofyzárního systému



Hypotalamus

Jedná se o shluk nervových buněk mající **cévní spojení** s **adenohypofýzou** a **nervové** propojení s **neurohypofýzou**. Představuje hlavní spojení mezi nervovým a hormonálním systémem.

Hypotalamus je stimulován z vyšších center neurotransmitery (noradrenalin, dopamin, GABA, serotonin). **Produkuje** spouštěcí a tlumící hormony - liberiny a statiny (regulující +/- vylučování hormonů **adenohypofýzy** – ACTH, Prolaktin, STH)

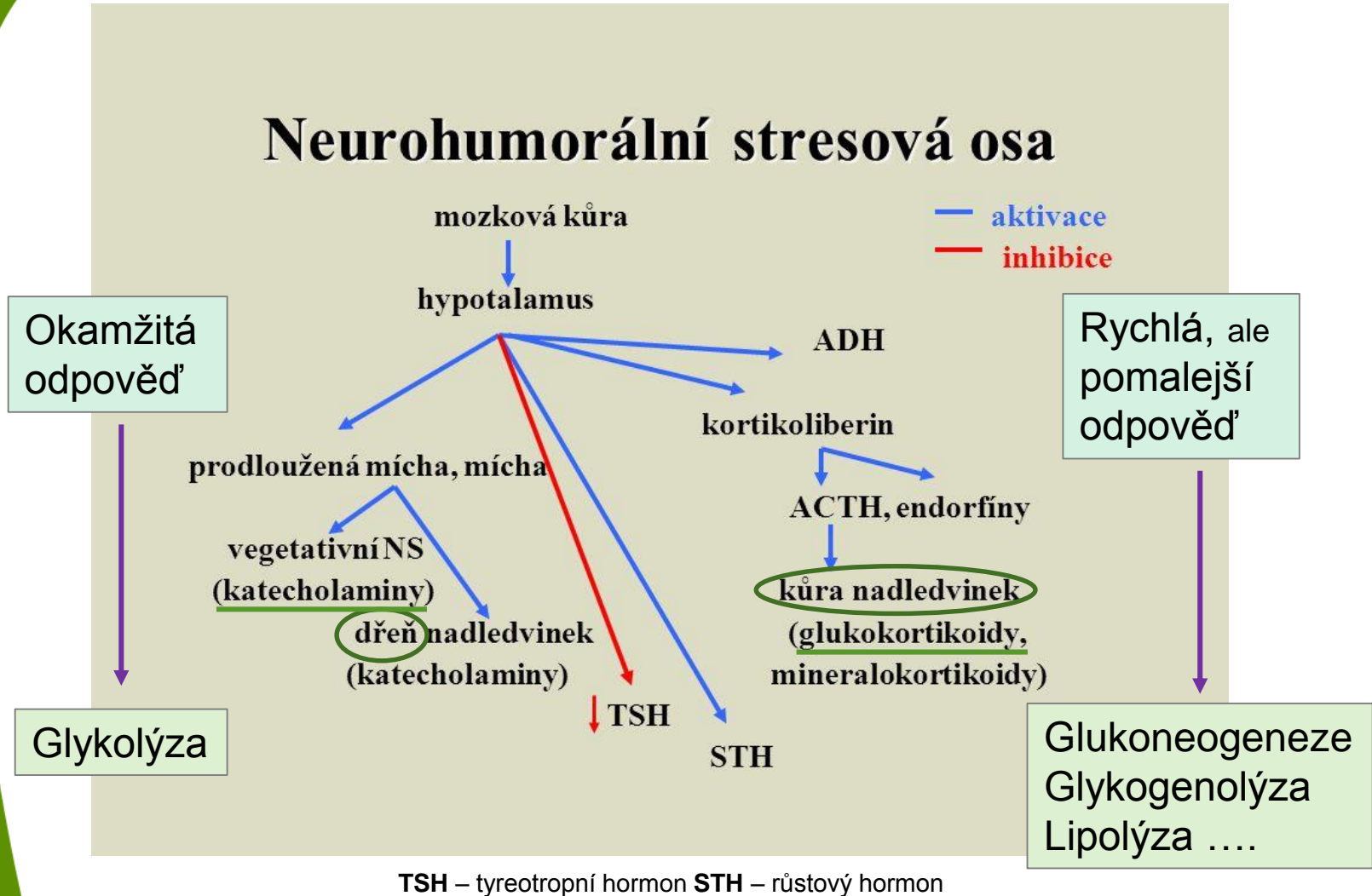
Další vylučované hormony:

Oxytocin, vasopresin a ADH (transport do neurohypofýzy a krve).

CRH - „corticotropin-release“ hormon; **AVP** - vasopresin; **ACTH** - adenokortikotropní hormon; **GABA** - receptor (2 typy); **ADH** – antidiuretický hormon; **STH** – růstový hormon

Kooperace neurohumorální soustavy za stresu

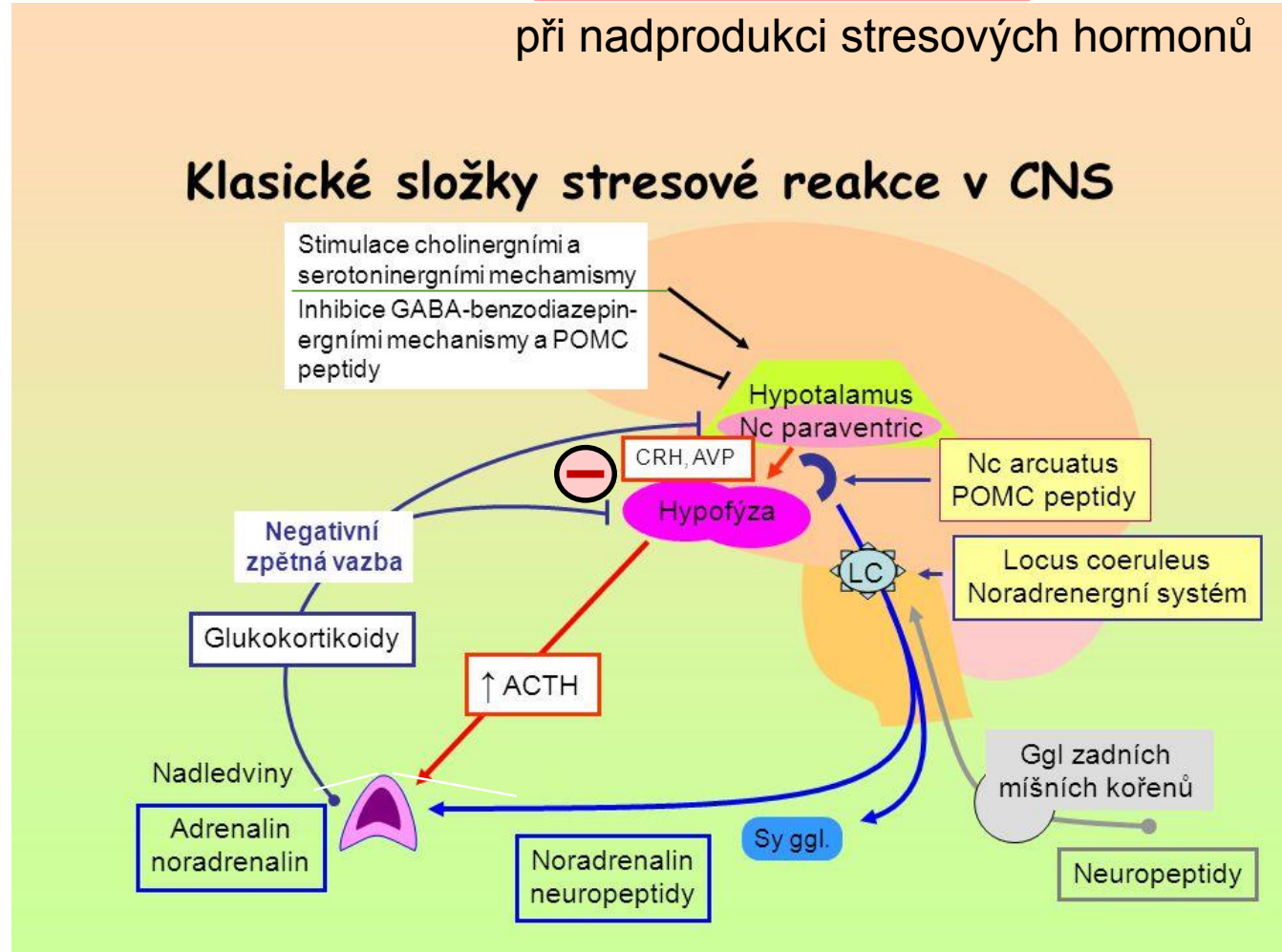
(příklad regulace komplexního systému)



Kooperace neurohumorální soustavy za stresu

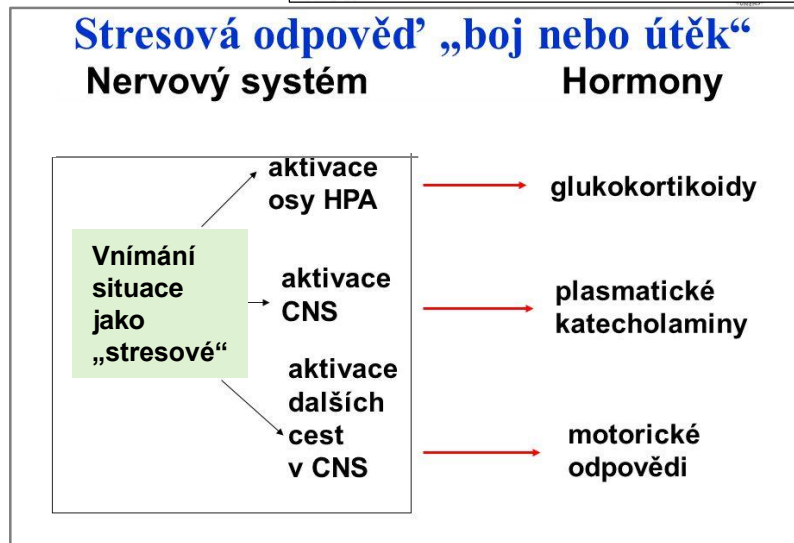
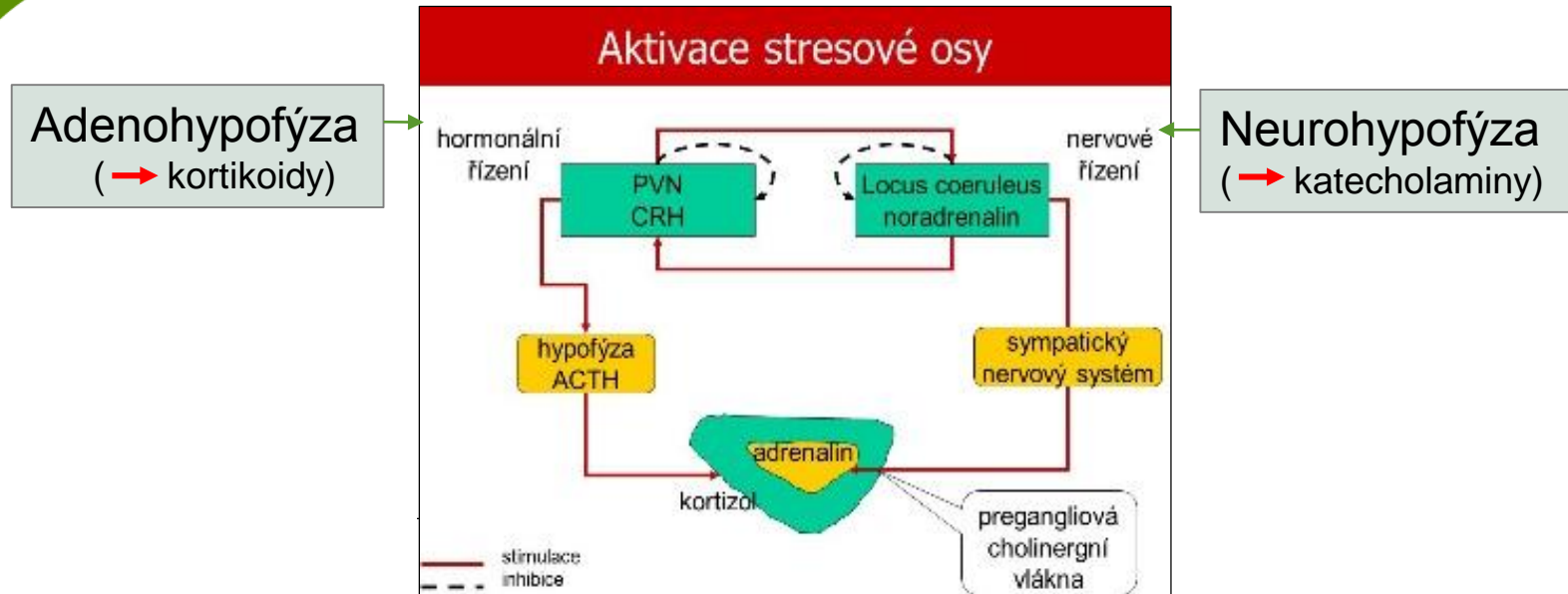
(příklad komplexního zpětnovazebného systému)

při nadprodukci stresových hormonů



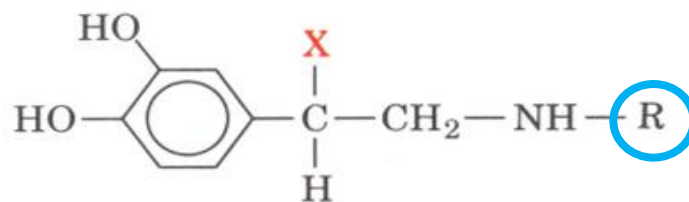
CRH - „corticotropin-release“ hormon; **AVP** - vasopresin; **ACTH** - adenokortikotropní hormon; **GABA** - receptor (2 typy); **POMC** – proopiomelanokortin – látka, z níž vznikají proteolýzou některé hormony, zejm. ACTH (kortikotropin) atd. ; **Ggl** - ganglia; **Nc** - nucleus

Aktivace stresové osy a odpověď organismu

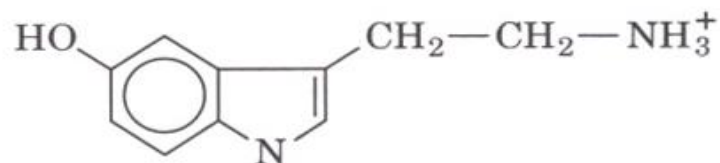


CRH - „corticotropin-release“ hormon; ACTH - adenokortikotropní hormon; HPA – hypofyzární osa

Tkáňové mediátory, katecholaminy

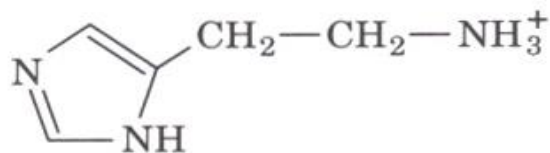


$X = \text{OH}, R = \text{CH}_3$ adrenalin
 $X = \text{OH}, R = \text{H}$ noradrenalin
 $X = \text{H}, R = \text{H}$ dopamin



serotonin
(5-hydroxytryptamin)

$^- \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$
4-aminomáselná kyselina (GABA)



histamin

Struktura vybraných steroidů

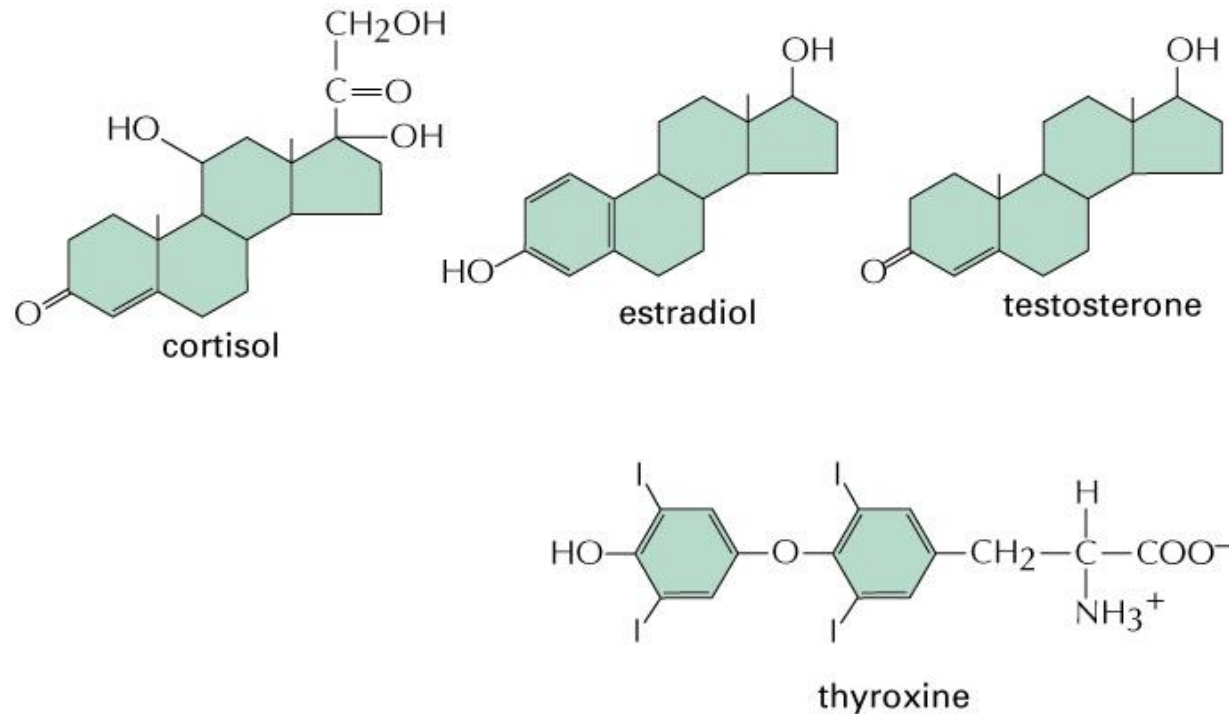
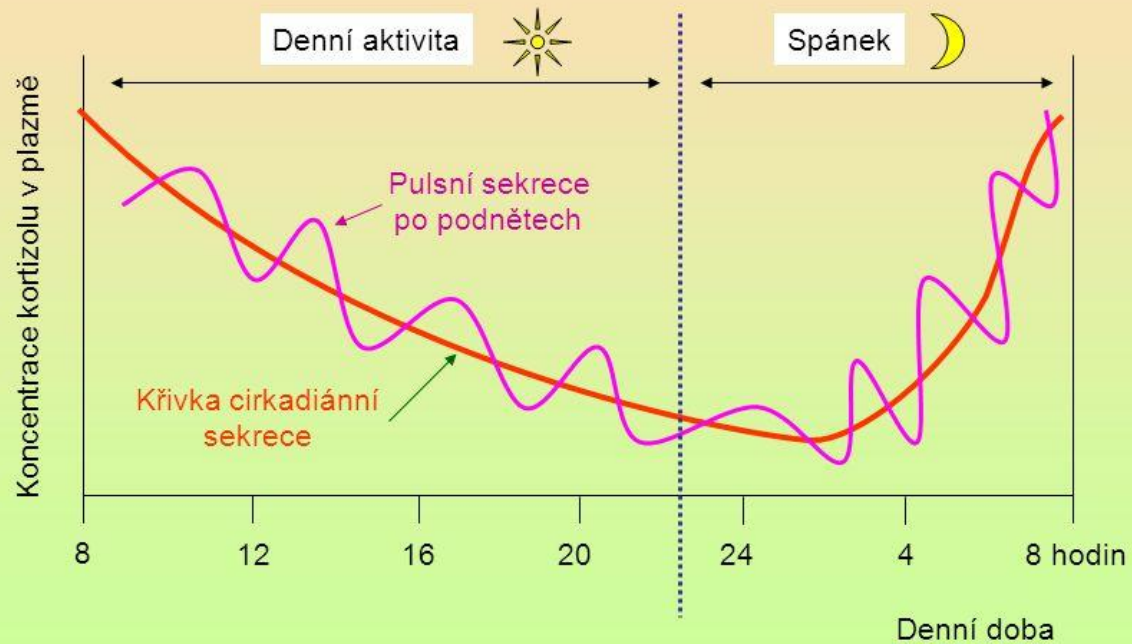


Figure 15–12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

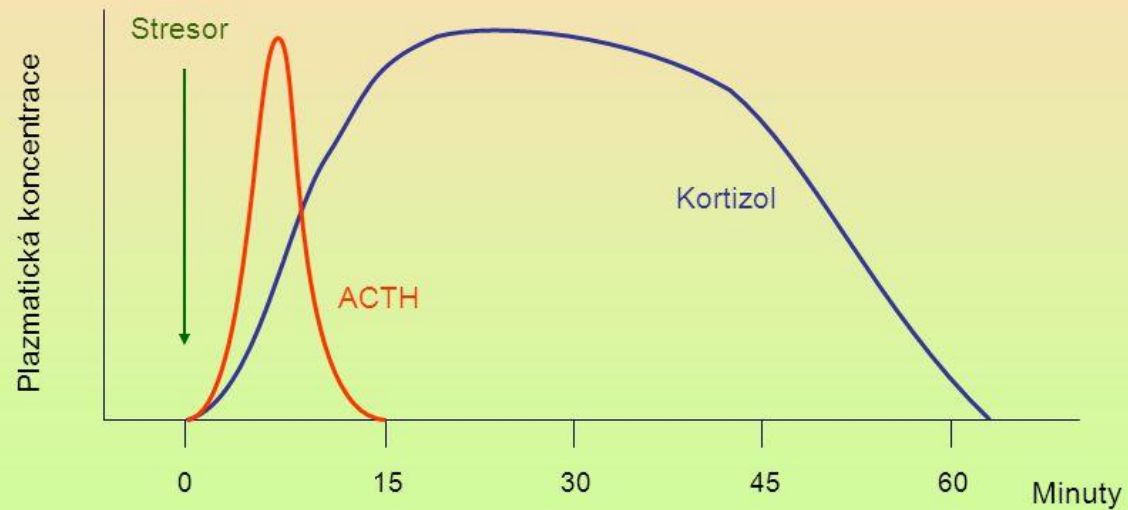
Dynamika změn v sekreci kortikoidů

Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů



(Podle Felker B and Hubbard JR: In Handbook of Stress Medicine, CRC Press, Boca Raton, FL, 1998)

Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu



(Podle Felker B and Hubbard JR: In Handbook of Stress Medicine, CRC Press, Boca Raton, FL, 1998)

Reálná pokusná data

Pro konkrétní průběh stresové reakce je rozhodující **intenzita a doba působení stresoru**.

Rychlá odpověď na akutní stres

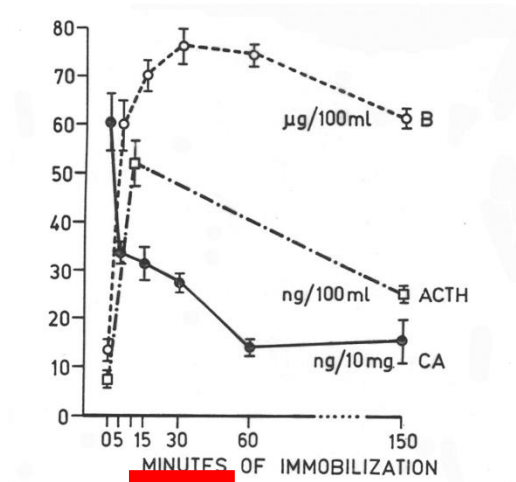


Fig.1. Effect of the **first** immobilization on hypothalamic catecholamine concentration (CA) and plasma ACTH and corticosterone (B) levels.

Adaptace na stres

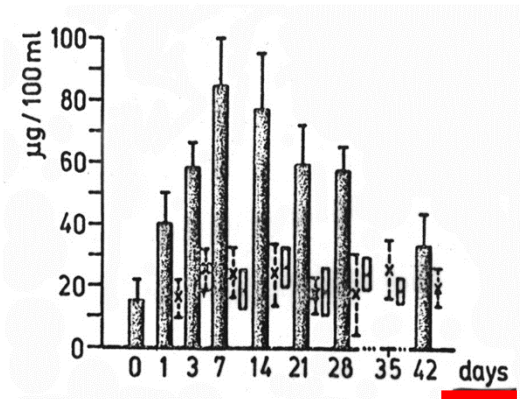


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (±SD). --x-- = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Controls, nonstressed rats.

B – kortikosteron, CA - Katecholaminy

Základní zdroje energie za normálních podmínek

oxidace MK

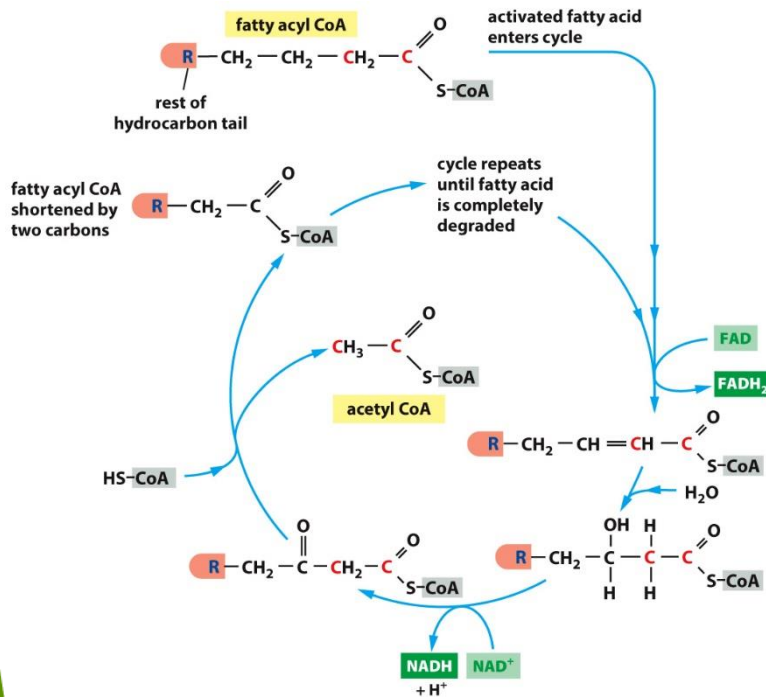


Figure 2-56c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

glykolýza

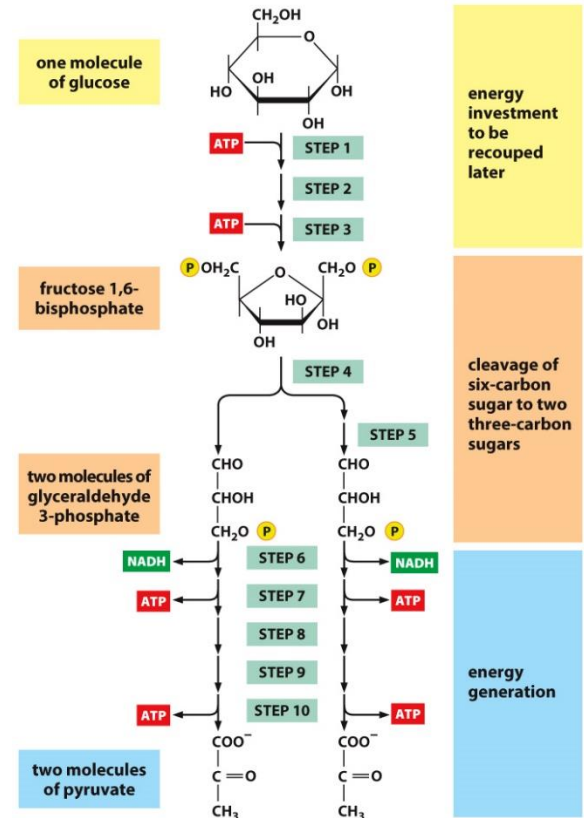
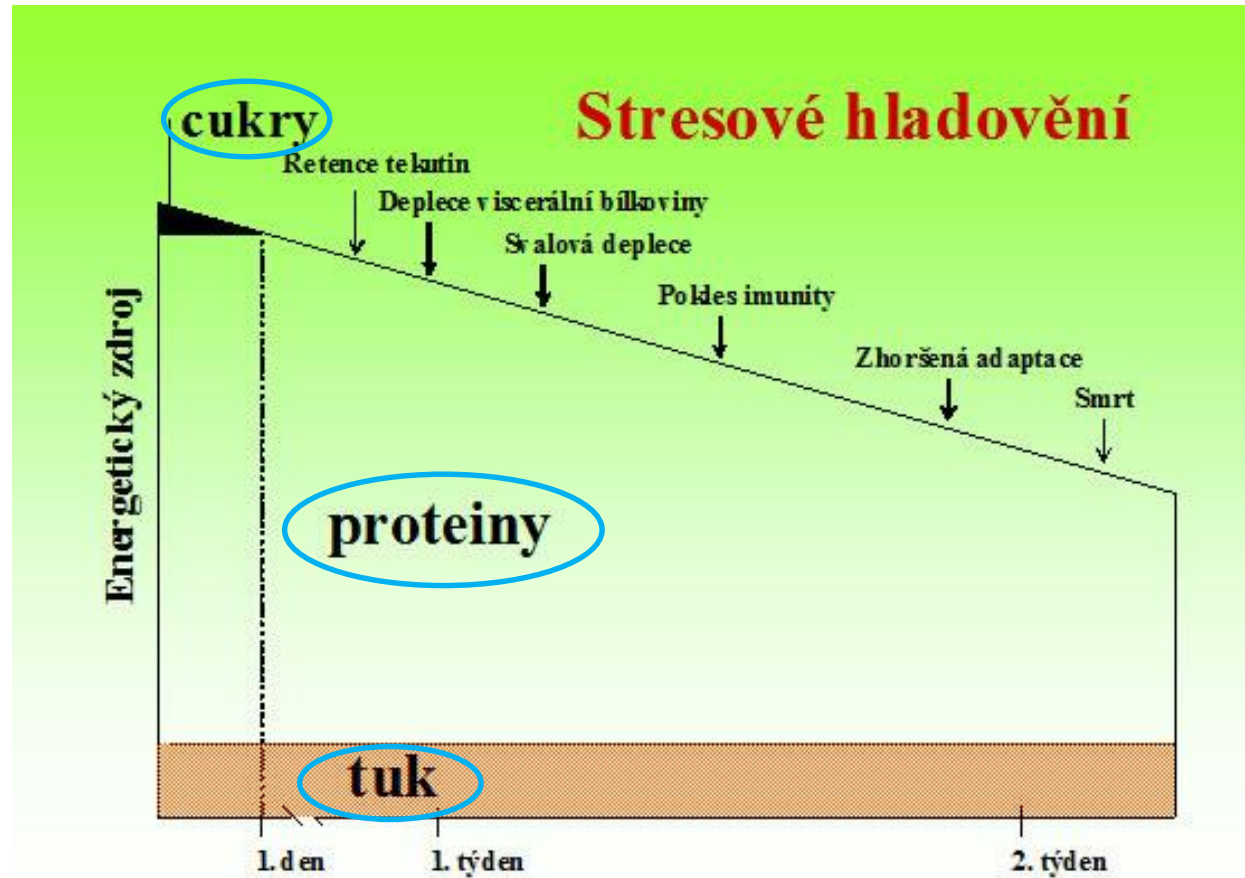


Figure 2-46 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

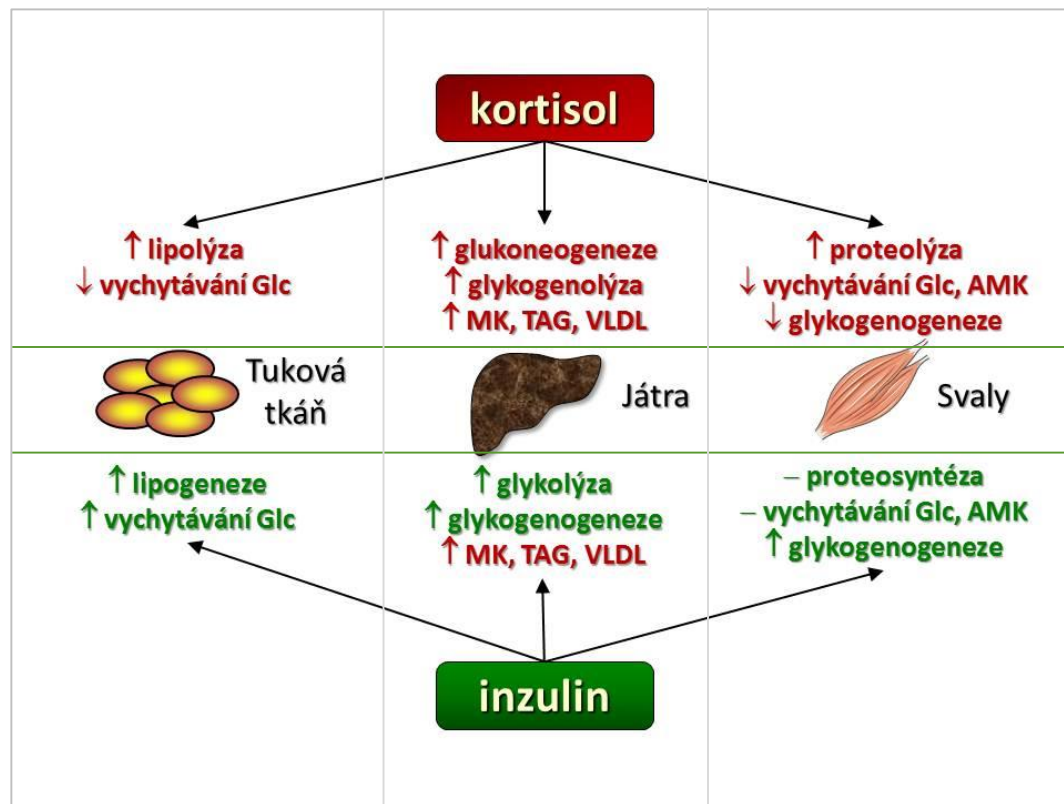
➔ za normálních podmínek tvoří hepatocyty většinu ATP prostřednictvím oxidace MK – mnohem méně pochází z oxidace pyruvátu (vznikajícího buď glykolýzou nebo z laktátu ze svalových a krevních buněk)

Schematické znázornění změn v čase



Účinky kortisolu a insulinu

NA METABOLISMUS HLAVNÍCH TKÁNÍ

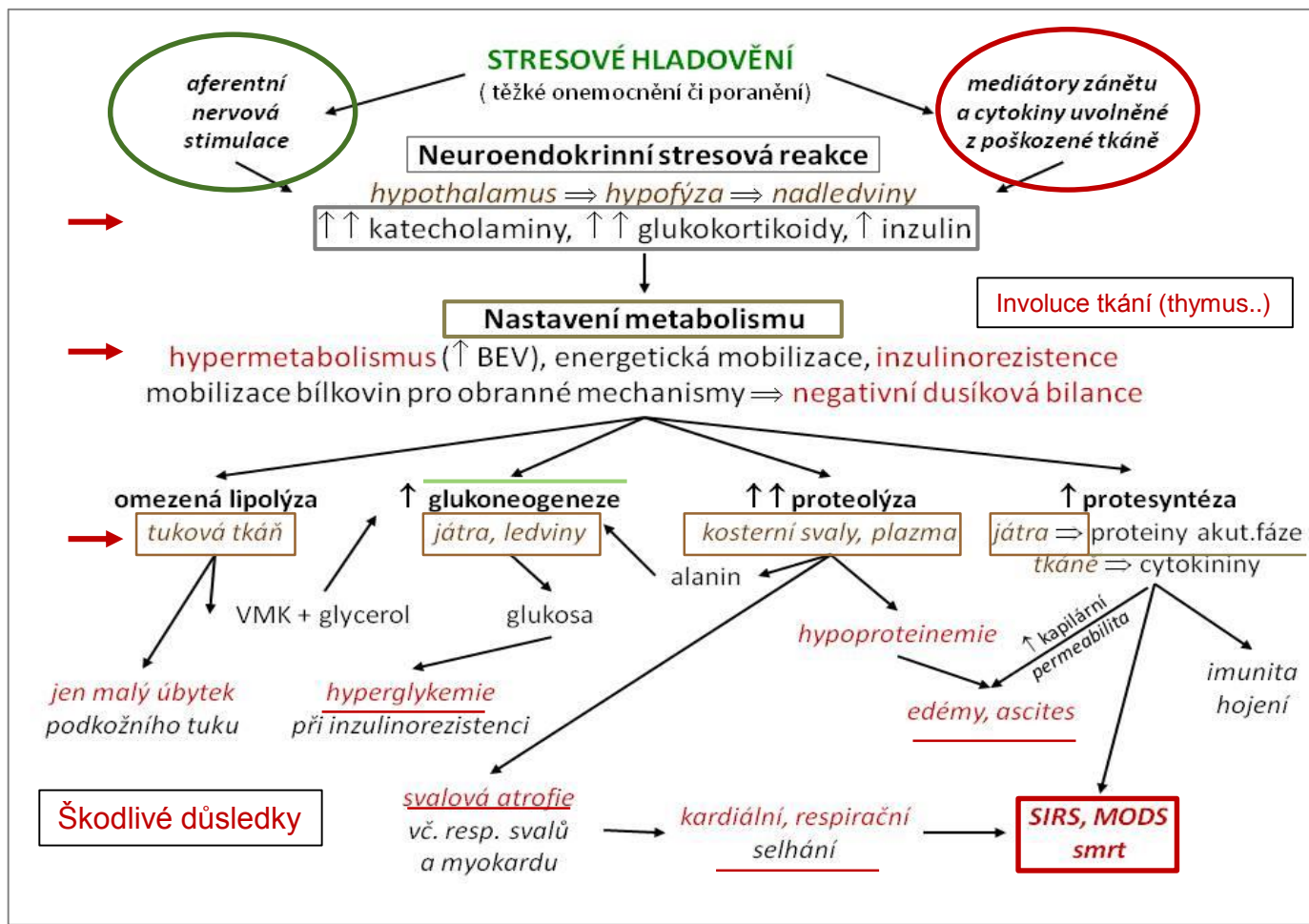


VLDL—very low-density lipoprotein

<http://fyziolklin.upol.cz/?p=8887>

Stresové hormony a insulin ve stresu

PŮSOBNÍ V JEDNOTLIVÝCH ORGÁNECH

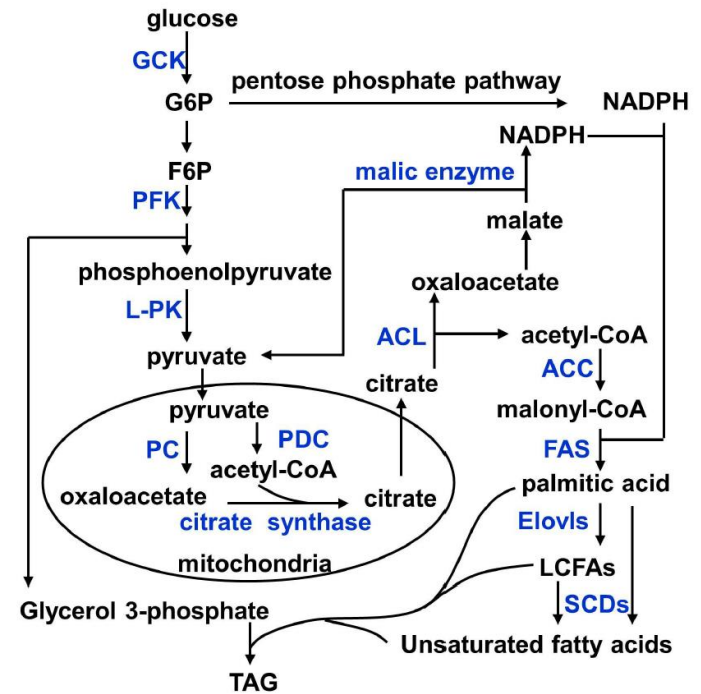
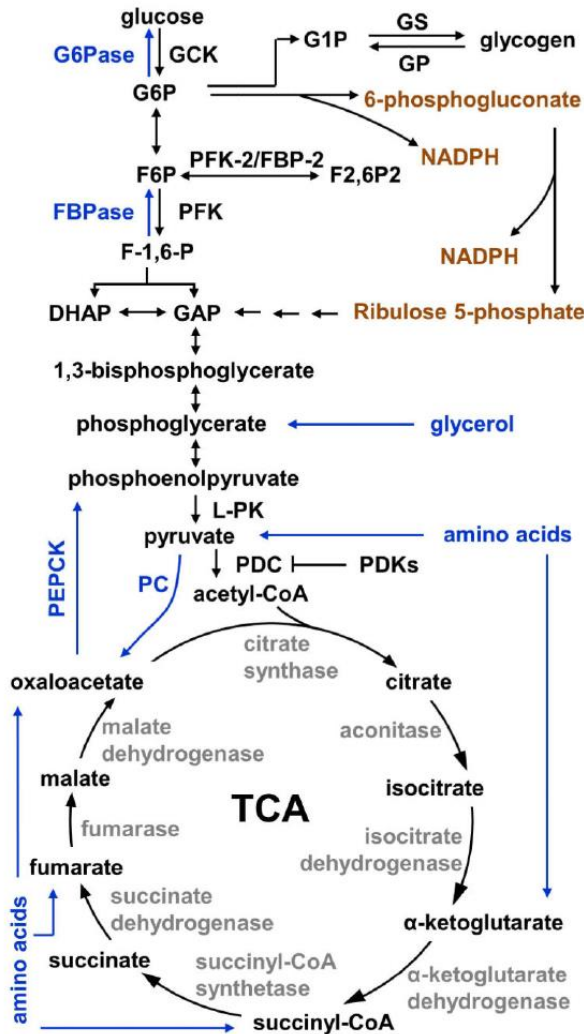


https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&itbs=rimg:Cei0HFEr6RsljJCT82xNgYYjz_130hds_1-eT0BGXvG-Yy7wCrNT30MwAKTW8-y3a6a3AqoB8qR4d7KupD6it_1peZCoSCcJpzbE2BhiPETVF8iC1uaXKHiJP_1c6F2z_155MRNUXwi0LW5pcqEgnQEZe8b5jLvBE1RiCLQibmyoSCQKs1Pc4zAApETVF8iC1uaXKHiJNbZ7LdrprcARNuXwi0LW5pcqEgmgHyqRHh3shEMQ1fYWdgUBioSCa6kPqK3-15kETVF8iC1uaX&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEwjInvjhsvXXAHUdzKQKHcEPBncQ9C8IHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgdii=LcwO2ajqiwkB9M:&imgcr=Krw5InmpjZPmpM

Podrobnější popis a propojení metabolických drah

Propojení anabolických a katabolických drah metabolismu v hepatocytu

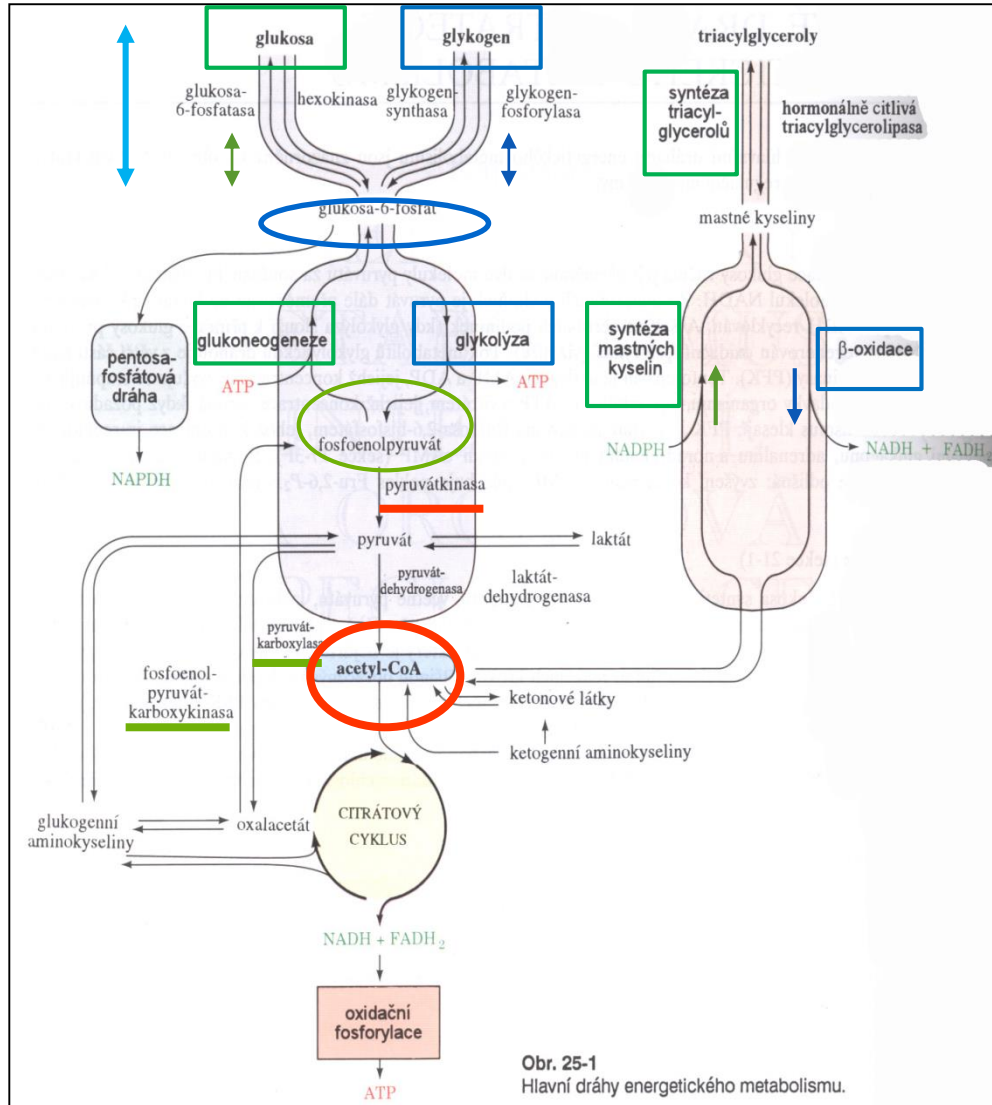
Compr Physiol.
2014, 4: 177–197.



► lipogeneze

► glykolýza vs. glukoneogeneze

Hlavní dráhy energetického metabolismu



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, fenylalanin,
tyrosin, tryptofan.

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).

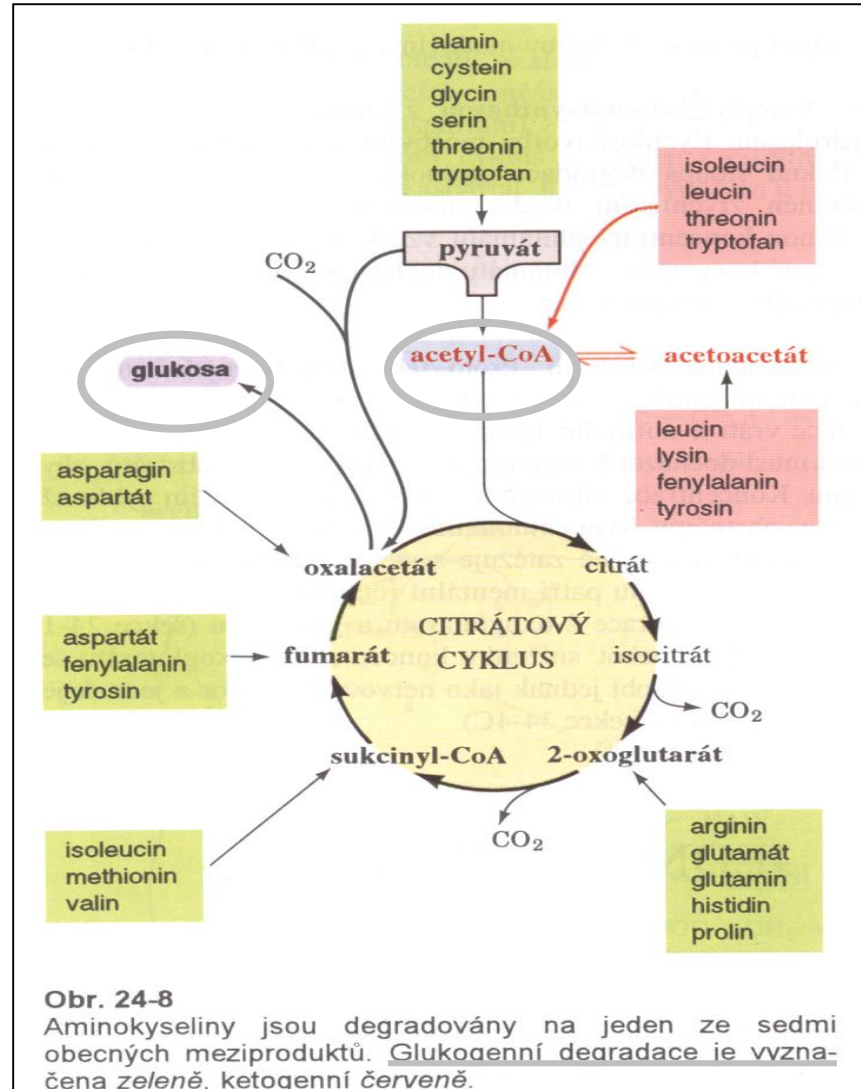
Ketogenní aminokyseliny poskytují při odbourávání pouze takové meziprodukty, z nichž lze biosynthesou získat mastné kyseliny, ale ne sacharidy. Těmito meziprodukty jsou zejména acetyl-CoA a acetoacetát (kyselina 3-oxobutanová, **keton**, odtud **ketogenní**).
Některé aminokyseliny poskytují jak glukogenní,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

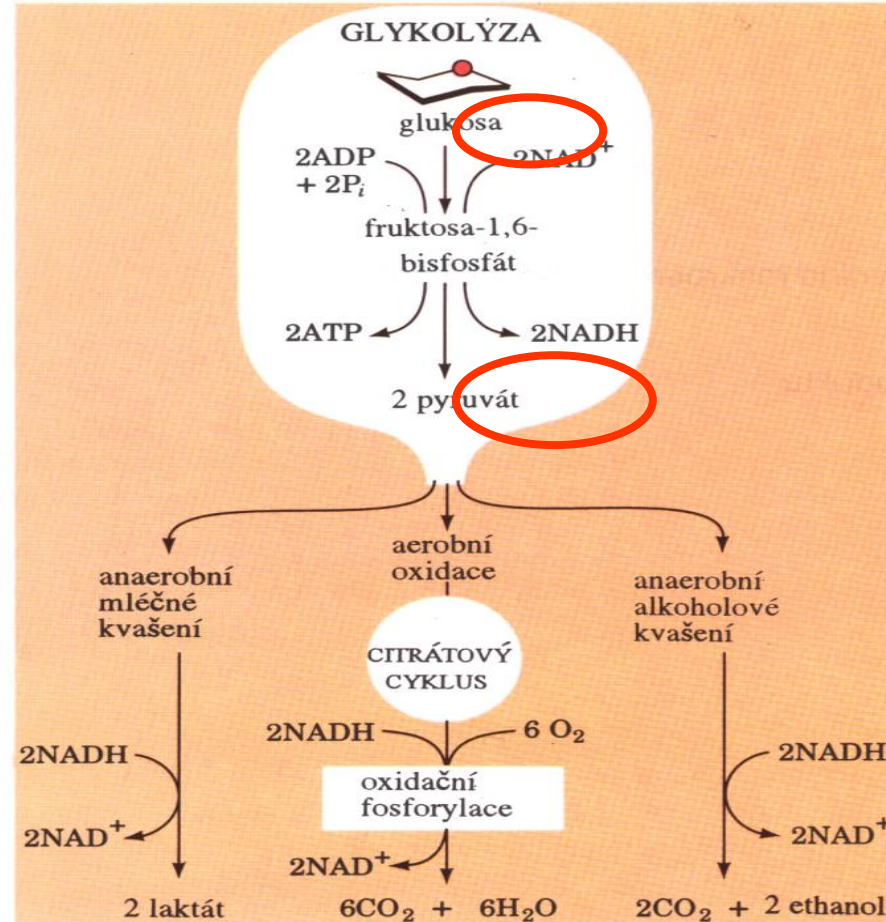
Smyslem je udržet glykémii ve fyziologických mezích i za stavu lačnění
nebo nadměrné spotřeby.

Glukogenní a ketogenní degradace



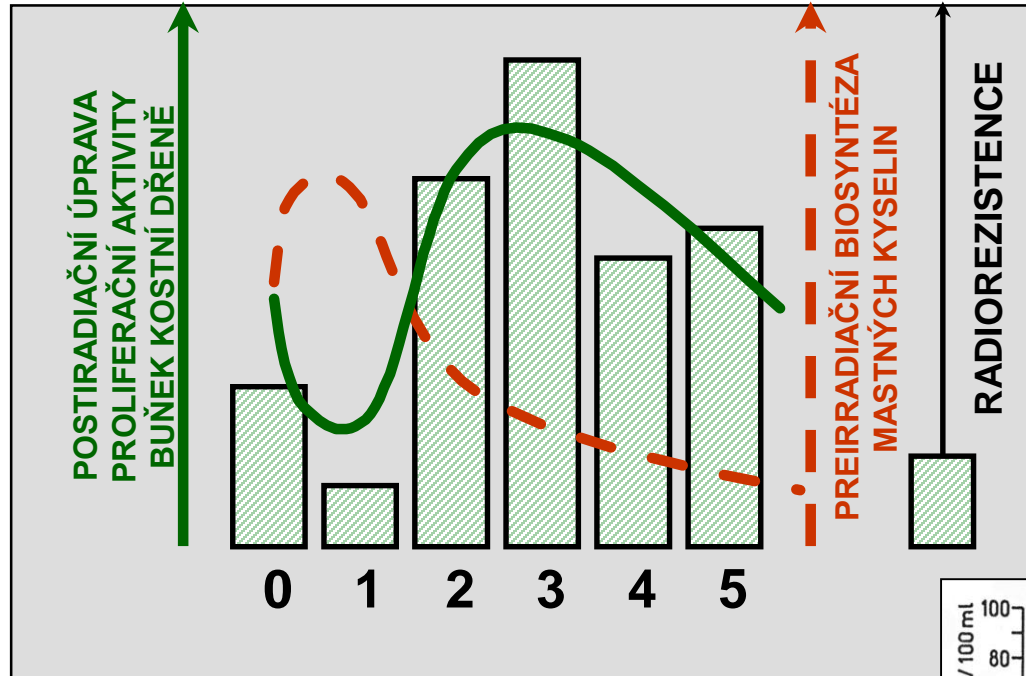
Obr. 24-8
Aminokyseliny jsou degradovány na jeden ze sedmi obecných meziproduktů. Glukogenní deardace je vyznačena zeleně, ketogenní červeně.

Glykolýza



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.

Je nárazový příjem živin (IF) stresorem ?



Sresová odpověď je uniformní – stejná po působení jakéhokoli stresoru. Glukokortikoidy zvyšují mj. biosyntézu mastných kyselin (MK).

Dynamika biosyntézy MK ve fázi úpravy po ozáření infrekventně krměných (IF) zvířat, **pozitivně koreluje** s **dynamikou kortikosteronémie** za stresu indukovaného opakovanou imobilizací. (sledováno ve stejném časovém rozmezí)

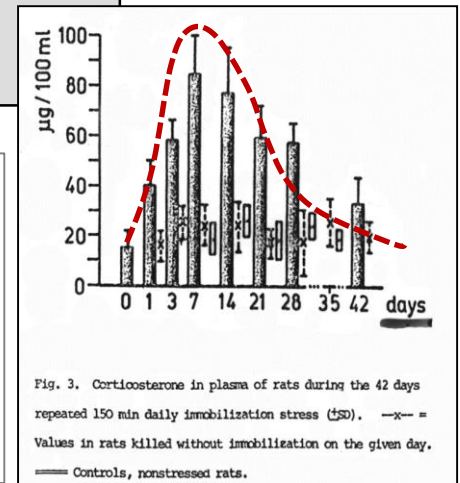


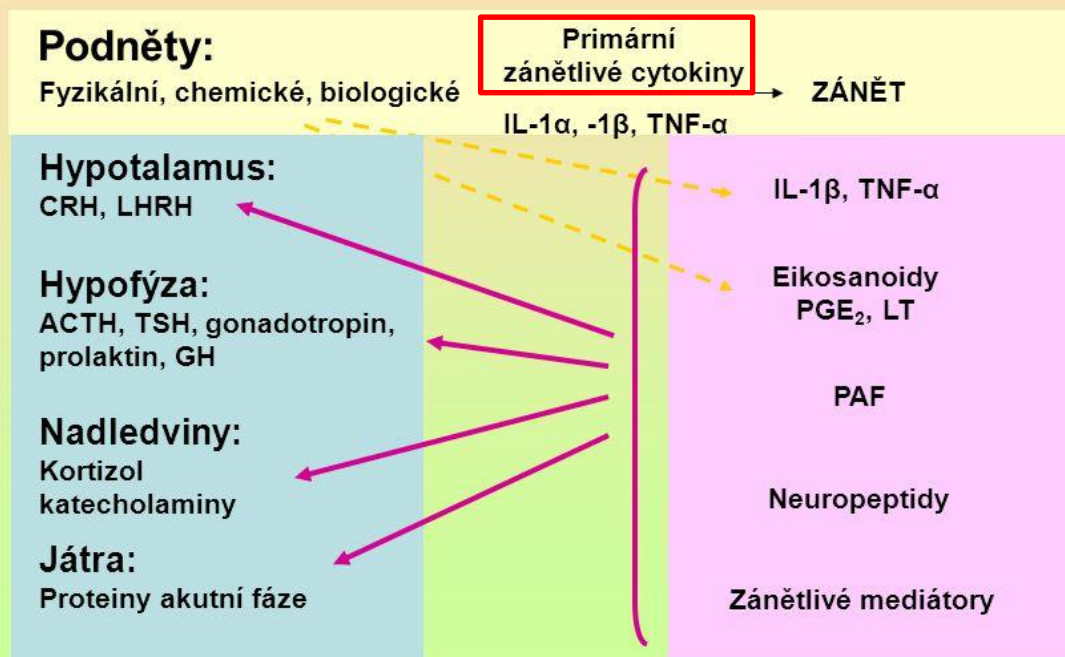
Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (ISD). —x— = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Controls, nonstressed rats.

Novější koncepce stresu:

Koncepce stresu - nové pojetí
(Munck, Pospíšil)

Fakta:

Zánět jako stresová reakce



<https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwi0n86H-97XAhWHoqQKHSI5C0wQsAQLbA&biw=2488&bih=1105#imgrc=6LS0cUSvpGy9BM:>

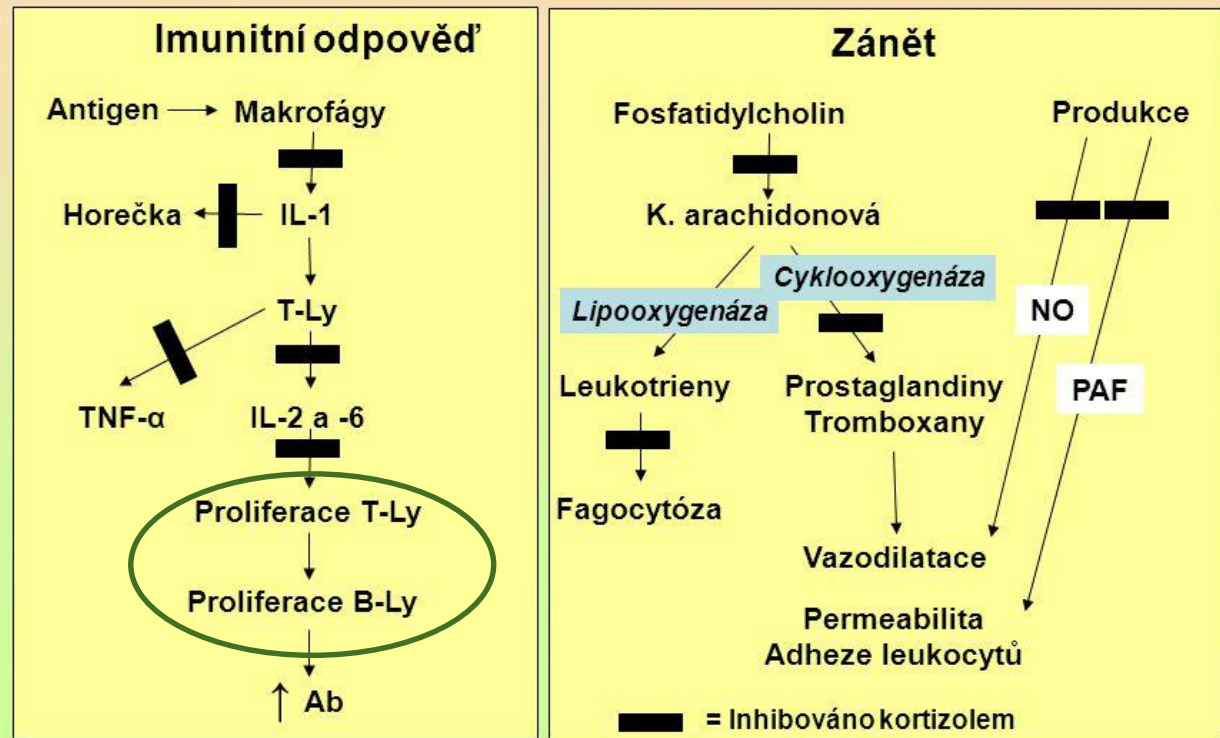
Stres inhibuje zánět a viscerální funkce



https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwi0n86H-97XAhWHoqQKHSI5C0wQsAQIbA&biw=2488&bih=1105#imgrc=wk_NsTYGGI8gdM:

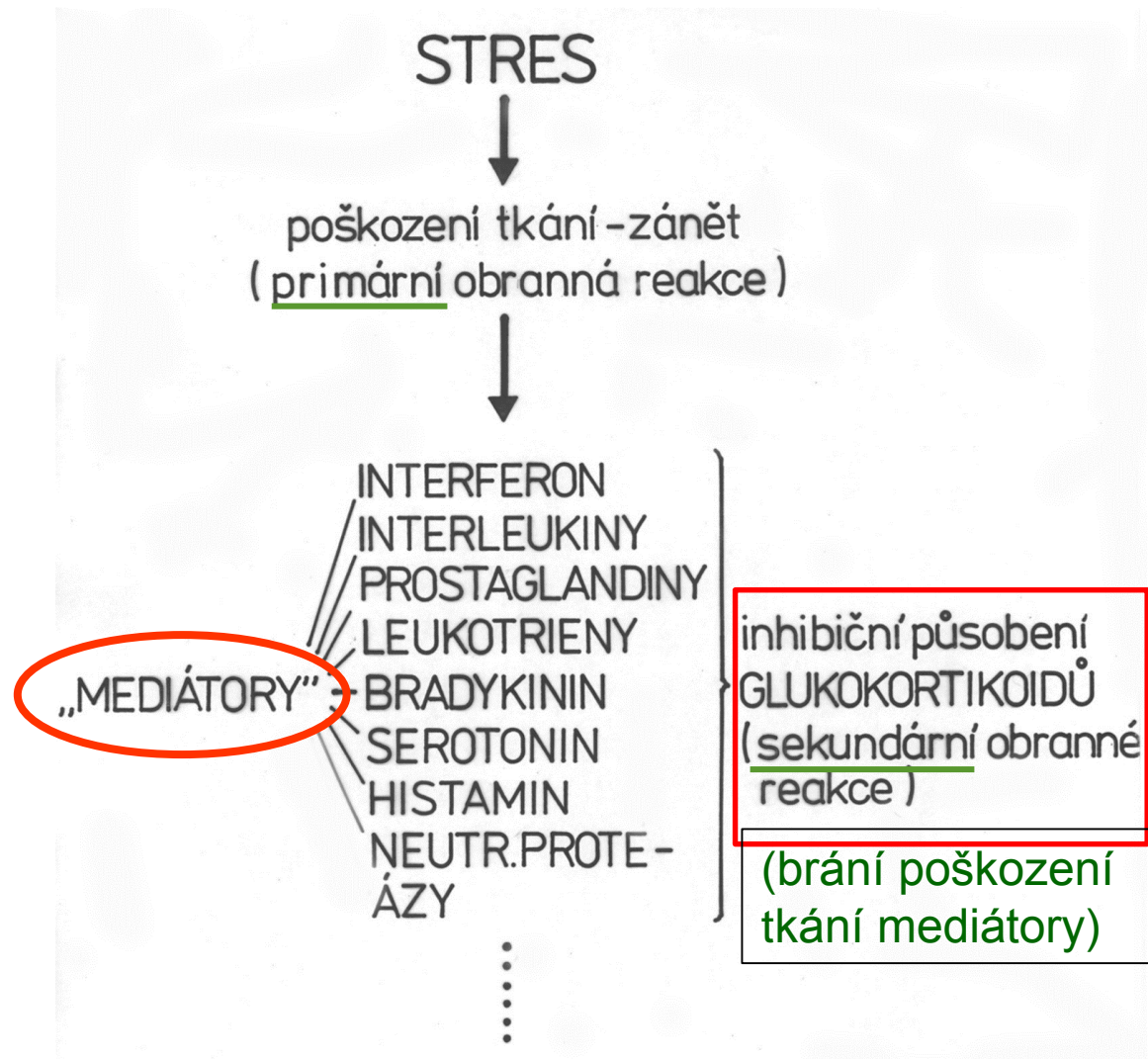
Imunita, zánět a působení kortizolu:

Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět



<https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&itbs=ring:>
 CdAR17xvmMu8ljjCT82xNgYYj-i0tHFEr6Rs32zIbaF3Eq7rkGgOD1zY7YV8N7T4VVOWS.
 1sUeD8moQV7SZ77NwB2CoSCcJPzbE2BhiPETVf8tC1uaXKhJ6LS0cUSvpGwRNUXwi0LW5pcqEgnfbMhtp8fcShFOD1bYtlg
 T5ioSCbuuQaA4PXNjESMZcZKnS1LzKhJthXw3tPhVU4Rmzzb9XfFogUqEgZL-xR4PyahBEJGXGSp0tS8yoSCRXJnvs
 3AHYEWY1qWfWVq_1U&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEwlrVfArPXXAhXR6qQKHcUbBHAQ9C8lHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgcr=AqzU9zjMACnvwM

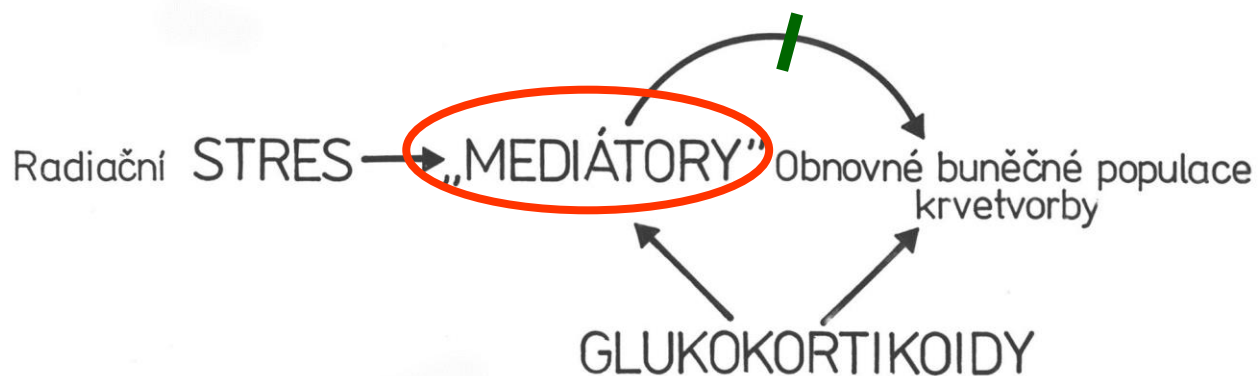
Shrnutí:



Stará vs. nová koncepce (radiačního) stresu

NOVÁ : STARÁ KONCEPCE

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



(glukokortikoidy
brání poškození
tkání indukované
mediátory)

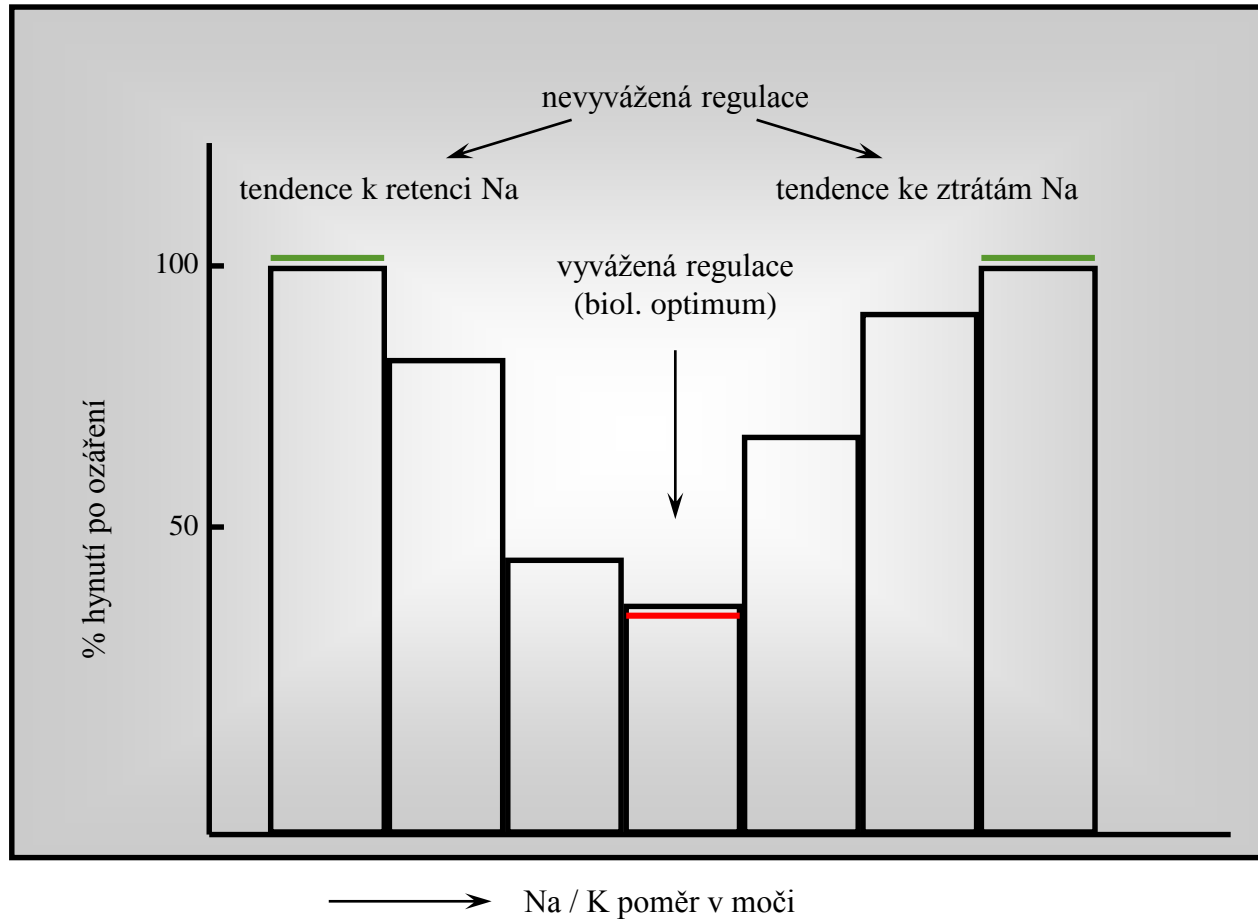
Nezbytnost
vyváženosti tendencí



Hledání „OPTIMA“

Extrémní odchylky – rizikový faktor

Poměr Na/K v moči jako integrální ukazatel vyváženosti fungování elektrolytového metabolismu



Výsledky u krys: zvířatům bylo změřeno množství sodíku a draslíku v moči a poté byla letálně celotělově ozářena. **Zvířata vykazující** extrémní hodnoty, tj. **nevyváženou elektrolytovou regulaci** - (jak tendenci ke ztrátám, tak k zadržování Na), **ozáření nepřežila**. **Nejlépe obstáli jedinci s vyváženou regulací** dosahující biologického optima v regulaci Na/K (o cca 60% vyšší přežití po ozáření). **To dokazuje nevýhodnost extrémních hodnot Na/K poměru pro zachování integrity systému.**

Výsledky jsou mezidruhově platné

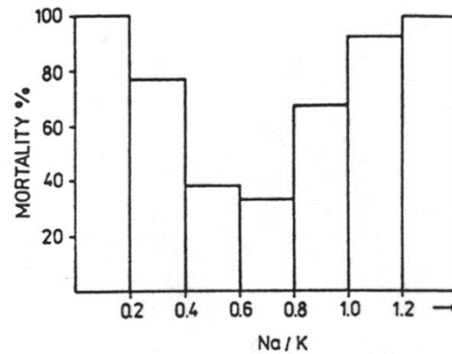


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates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

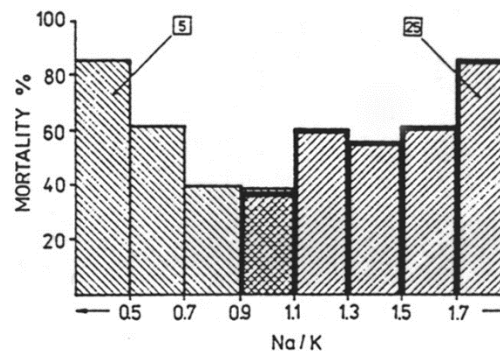
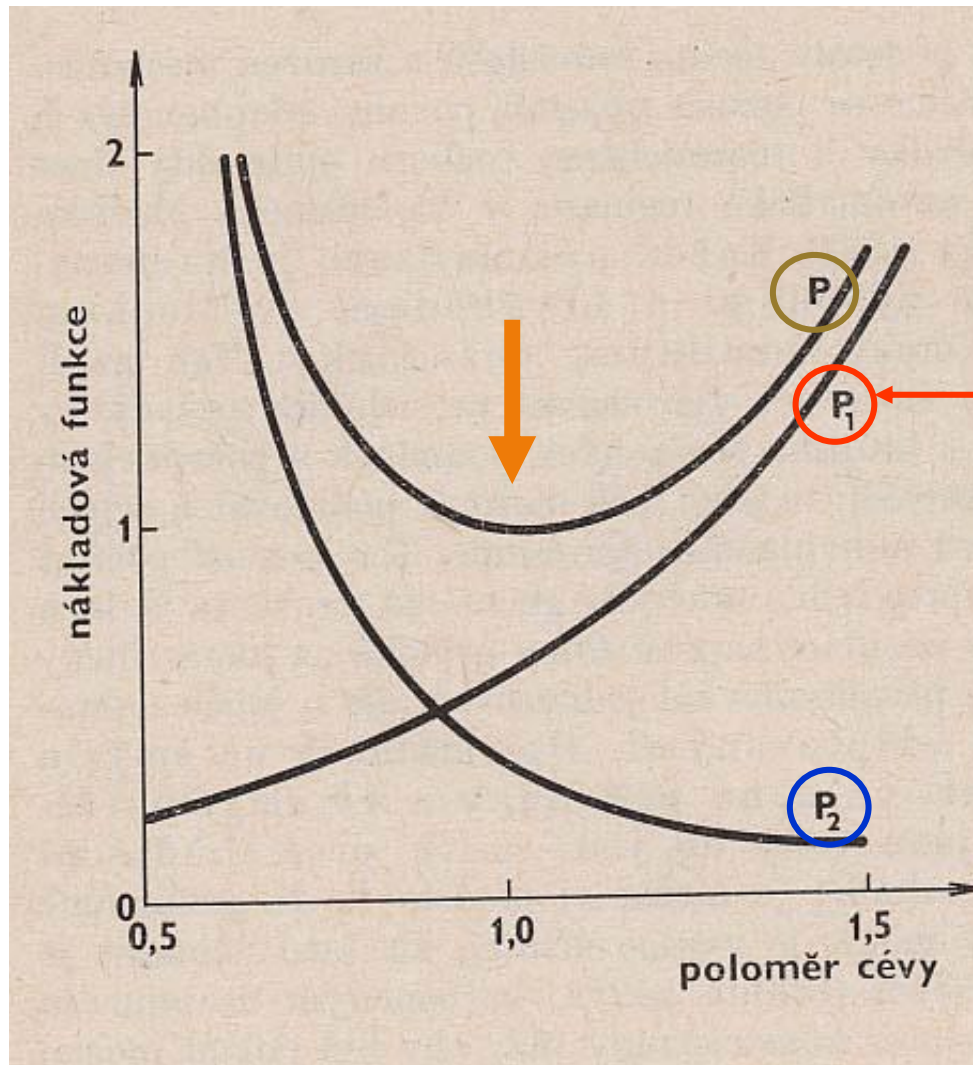


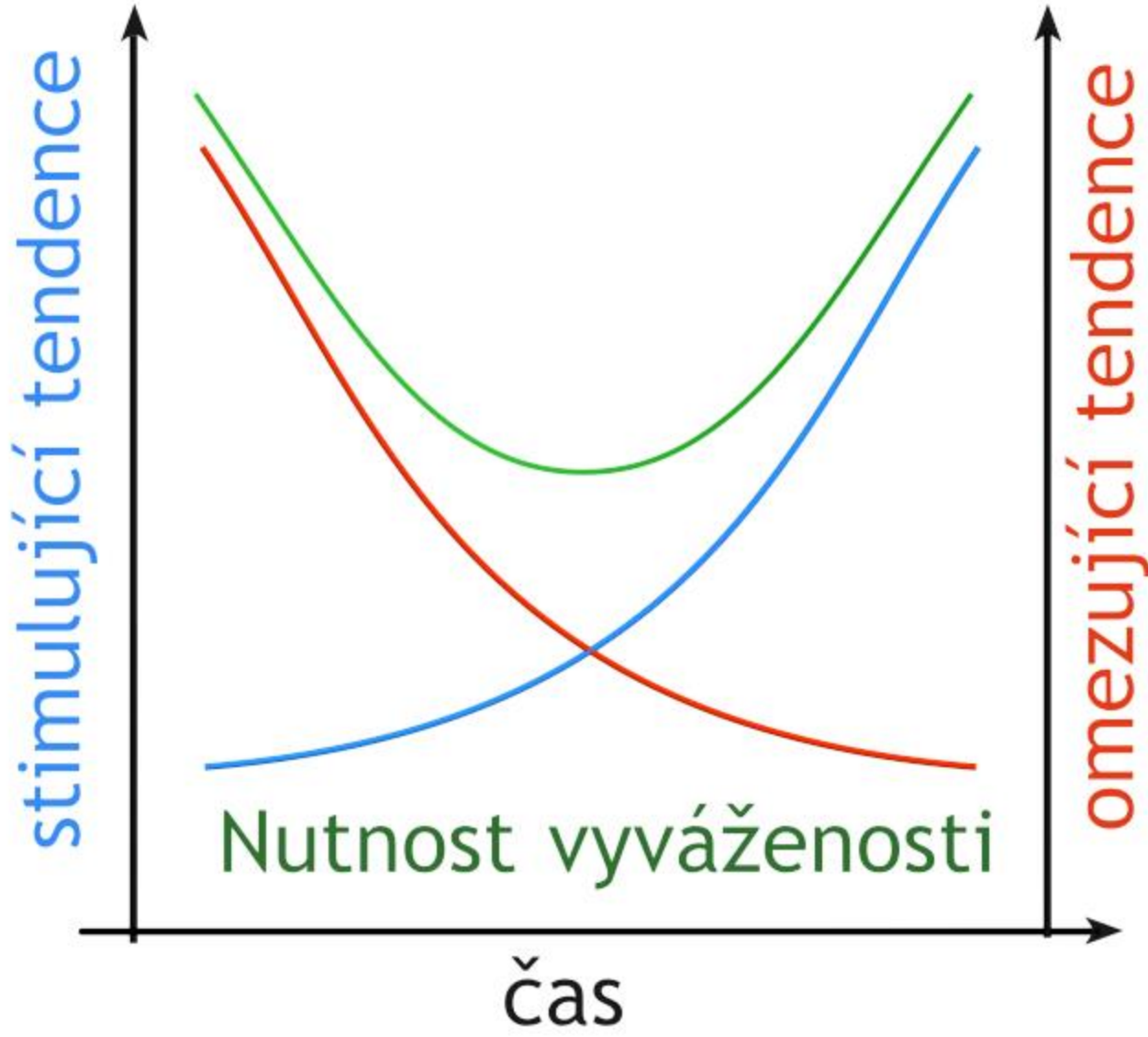
Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of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

Nákladové funkce a extrémní hodnoty

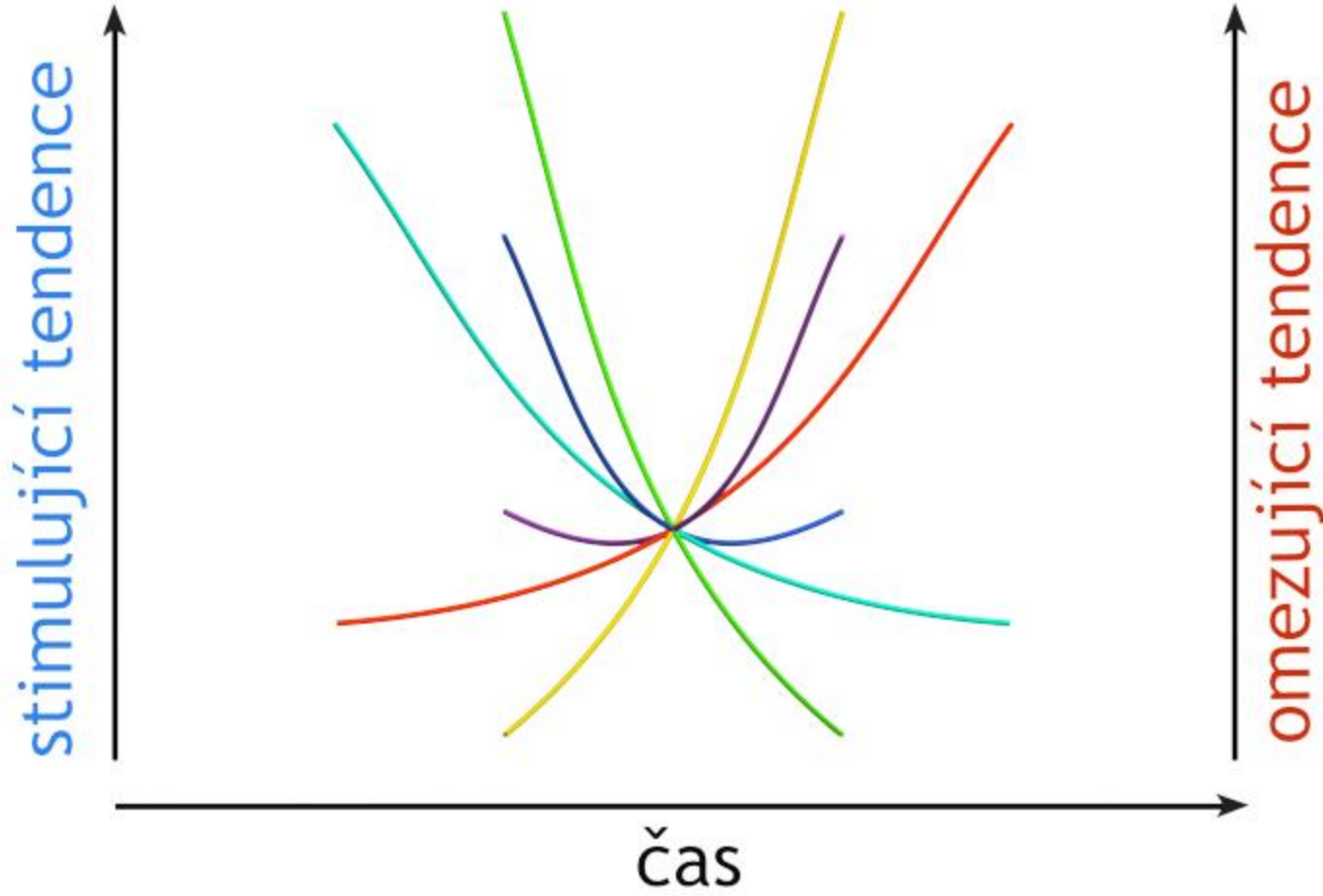


Obr. 15

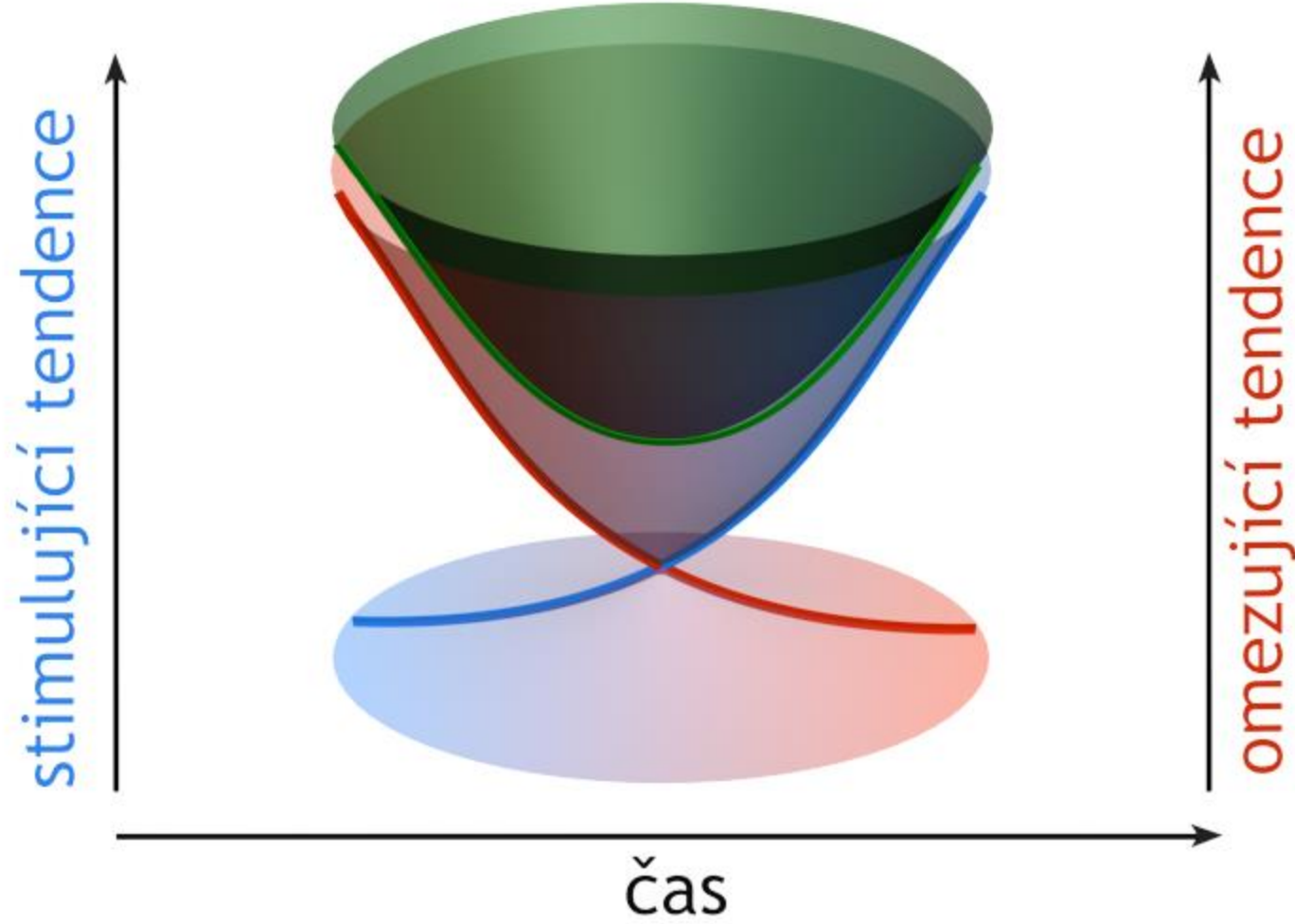
Nákladová funkce cévy dané délky jako funkce jejího poloměru S rostoucím poloměrem klesá odpor proudění (díleční nákladová funkce P_2), ale stoupají metabolické náklady (díleční nákladová funkce P_1). Biologické optimum teoreticky odpovídá minimu celkové nákladové funkce P ; poloha optima je však ve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



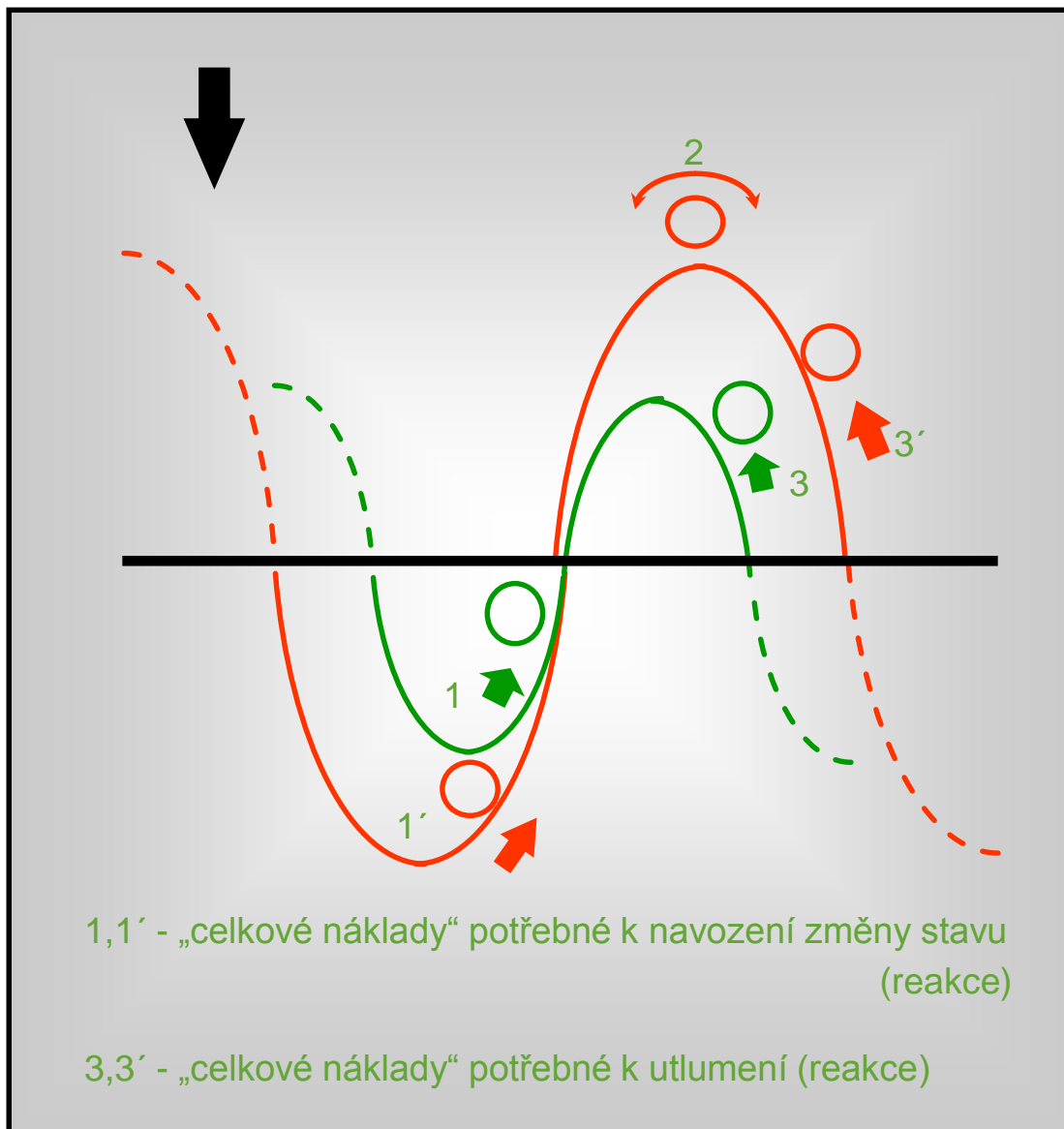
Nezbytnost vyváženosti protichůdně působících funkcí
v multifaktoriálním systému



Vyváženost všech protichůdně působících funkcí je nezbytná pro zdraví organismu

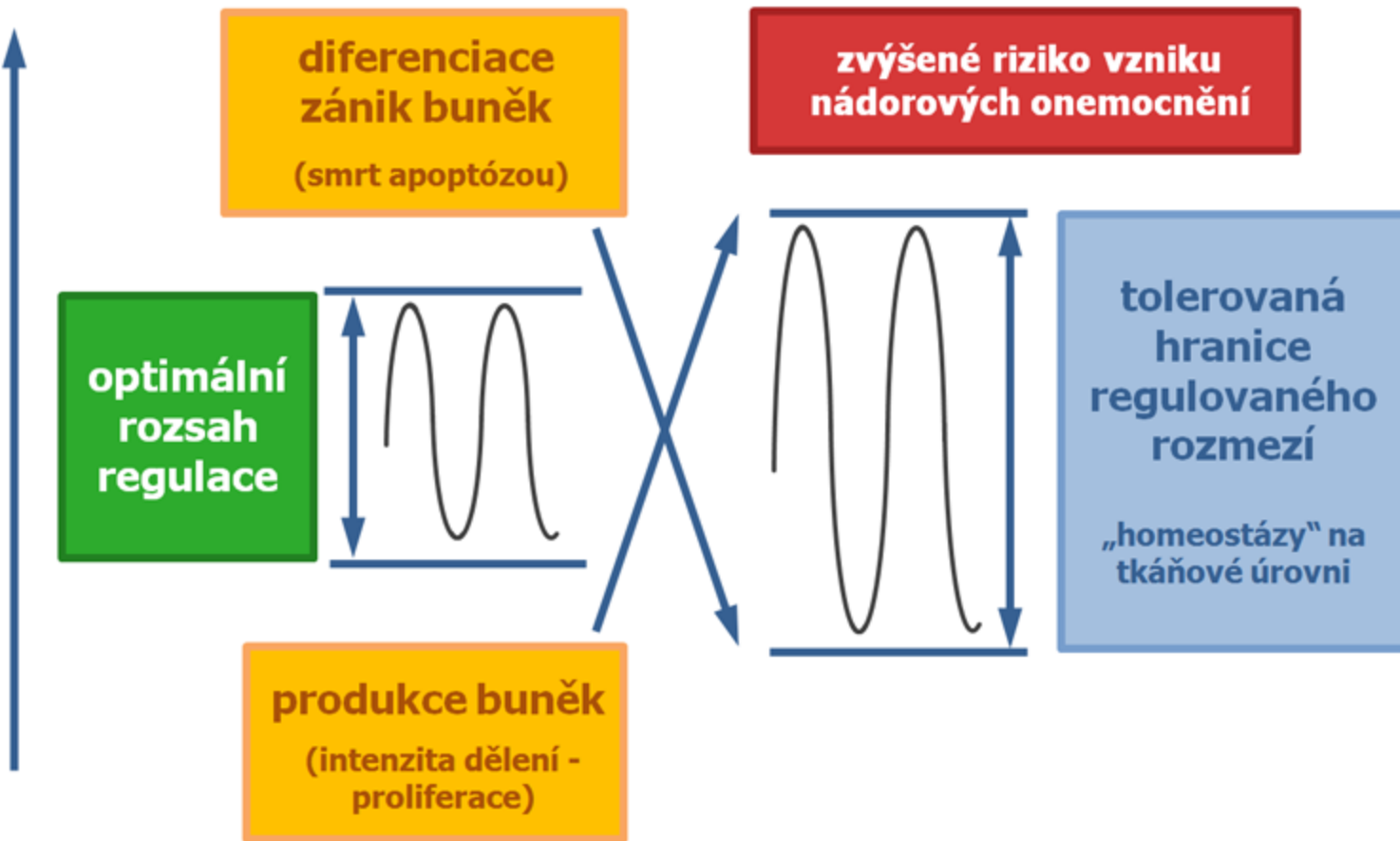


„Náklady“ na zvládnutí zatížení různé intenzity

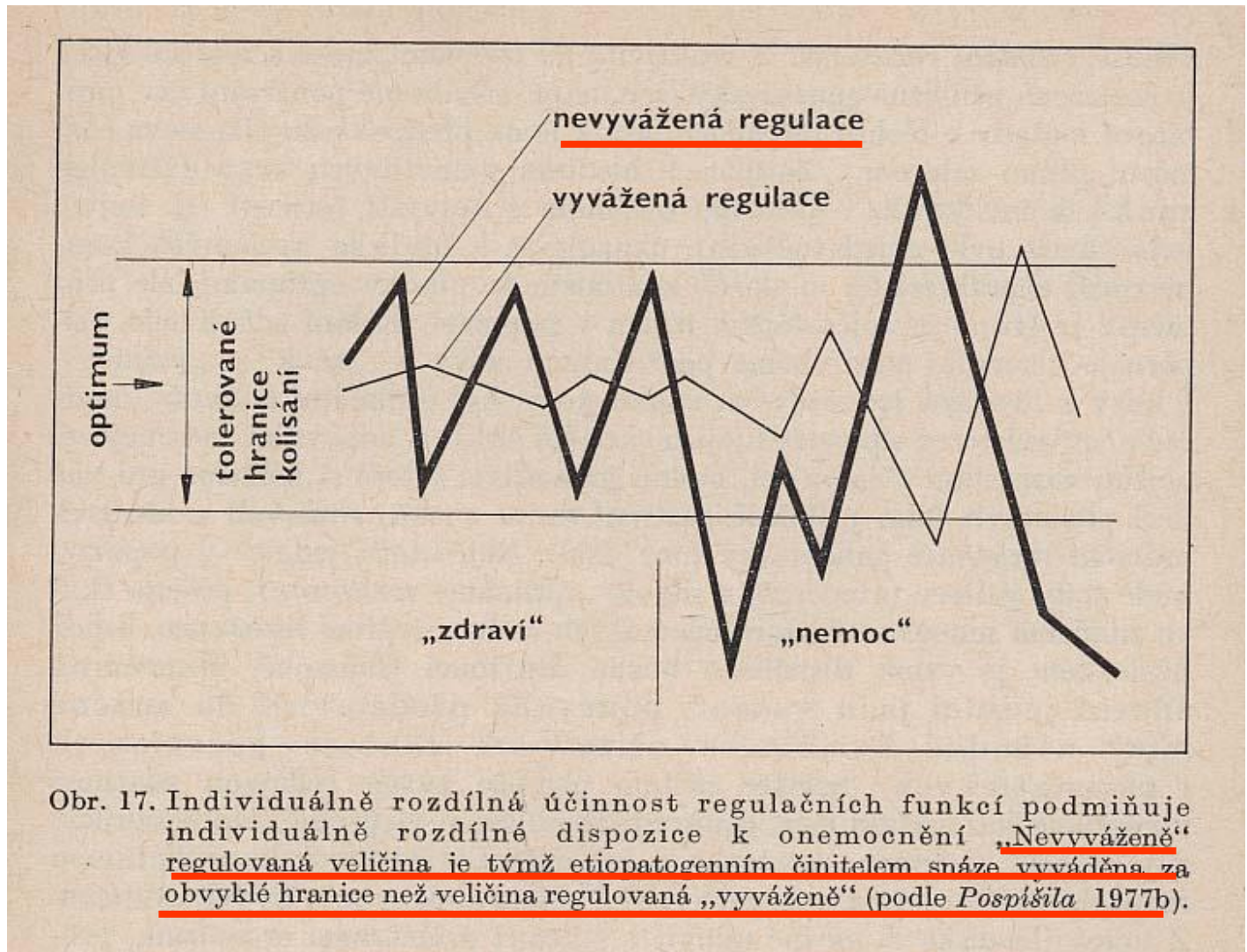


Fyziologie buň. systémů

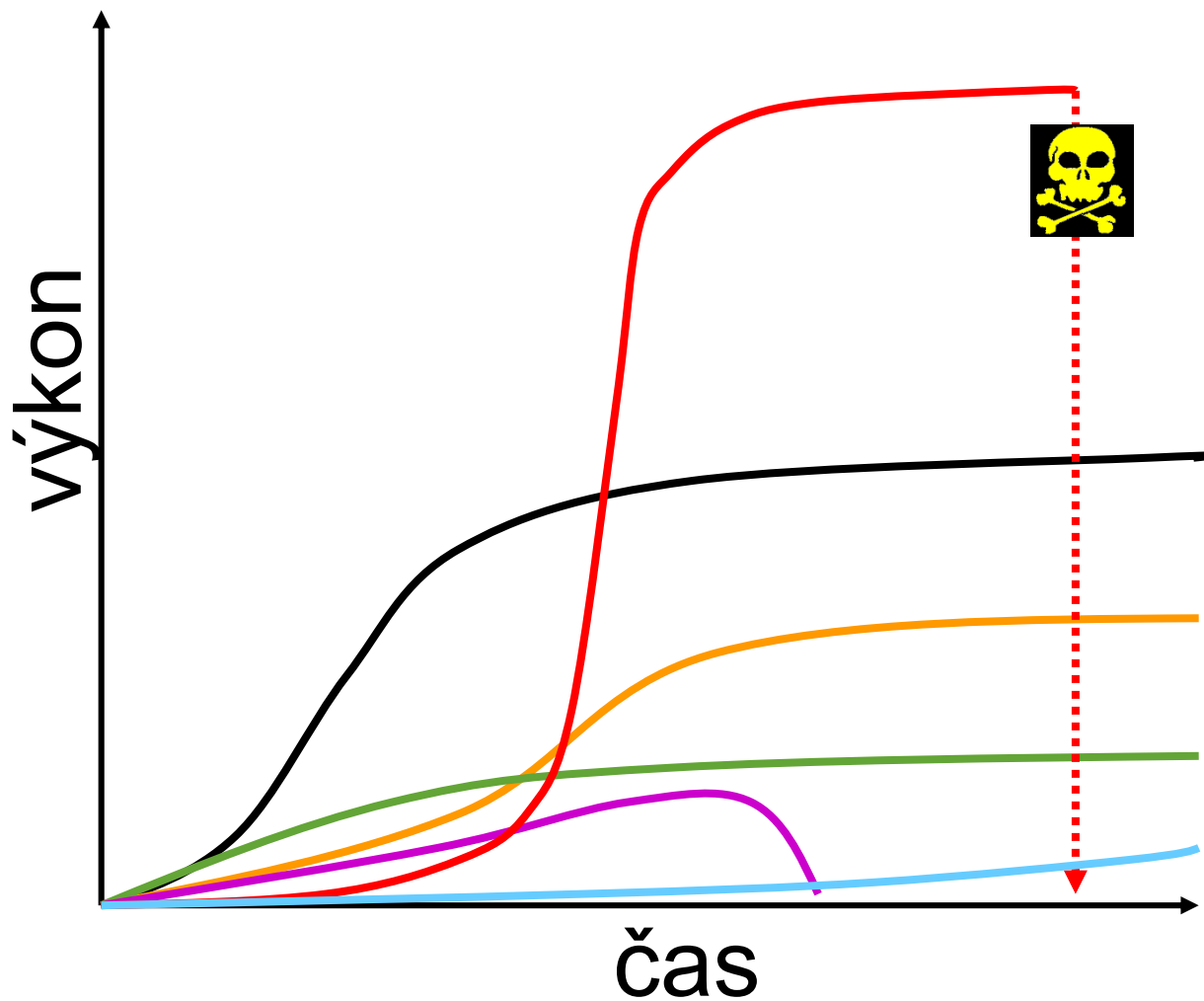
POČET BUNĚK V POPULACI



Zdraví vs. nemoc



Možné scénáře odpovědi systému na rostoucí zátěž



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

...obecnější platnost...!!!)

Prezentované výsledky jsou příklady

- porušené **rovnováhy a směřování k jejímu obnovení** s využitím mnohonásobných **zpětných vazeb**;
- vztahů mezi **intenzitou a kvalitou podnětů** a charakterem **odpovědí** systémů;
- závislosti charakteru interakcí na **koncentraci** látek;
- dynamických **změn v čase**;
- **platnosti** určitých typů odpovědi **na více úrovních** organizace systémů.

Platí, že

- **Charakter odpovědi** je často **nelineární**
- **intenzita odpovědi** je závislá na **délce působení podnětu** (adaptace);
- **čím větší** je **destrukce** systému, **tím delší** je **fáze** nutná pro jeho **regeneraci** (ustanovení nové rovnováhy);
- zachování alespoň relativní stability nemohou zajistit **jednostranně akcentované procesy** (např. důraz na trvalý růst populace apod.);
- pro zajištění rovnováhy je **nezbytná** přítomnost **protichůdně působících mechanismů** směřujících k optimu fungování systému;
- pro eventuální **efektivní ovlivnění** poškozených funkcí je zapotřebí **znát** jak **hranice** intenzity působení podnětu (stresoru), tak **limity fungování** ovlivňovaného systému.

Doporučená literatura, zdroje I.

Nezbytné je absolvovat výklad – vlastní poznámky

+ jakákoli MODERNÍ učebnice

- Biochemie
- Molekulární biologie
- Buněčné biologie

Starší literatura:

Cell Physiology Source Book, ed. N. Sperelakis Academic Press Inc., 1995, a novější vydání
B. Alberts et al.: Molecular Biology of the Cell, 3rd edition, Garland Publish. Inc., New York 1994
a novější vydání

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 a novější vydání

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) a novější vydání

Klinická imunologie, J. Krejsek, O. Kopecký, Nucleus HK, 2004

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

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

J. Šterzl: Imunitní systém a jeho fyziologické funkce, Čs. Imunol. Společnost, Praha 1993

Recentní literatura II.

Apoptosis - Physiology and Pathology (ISBN: 9780521886567 Rok vydání: 2011)

Editor: John C. Reed

Author: Douglas R. Green

Vydavatelství: Cambridge UP

<http://www.cambridge.org/us/academic/subjects/life-sciences/cell-biology-and-developmental-biology/apoptosis-physiology-and-pathology>

Means to an End: Apoptosis and Other Cell Death Mechanisms (ISBN 978-0-879698-88-1 Rok vydání: 2011)

Autor: Douglas R. Green, St. Jude Children's Research Hospital

http://www.cshlpress.com/default.tpl?cart=14030831131413924&fromlink=T&linkaction=full&linksortby=oop_title&--eqSKUdataarg=884

The Molecular Basis of Cancer (ISBN: 978-1-4557-4066-6, Rok vydání: March 2014)

Autor: John Mendelsohn, Peter Howley, Mark Israel, Joe Gray

Imprint: Saunders

<http://www.elsevier.com/books/the-molecular-basis-of-cancer/mendelsohn/978-1-4557-4066-6>

The Biology of Cancer (ISBN: 9780815342205, Rok vydání: 2013)

Autor: Weinberg R.

Vydavatelství: Garland Science

<http://www.malecentrum.cz/9780815342205-the-biology-of-cancer/>

Molecular Cell Biology, 7th ed. (ISBN: 9781464109812, Rok vydání: 2013)

Autor: Lodish H.

Vydavatelství: W.H. Freeman

<http://www.malecentrum.cz/9781464109812-molecular-cell-biology-7th-ed/>

Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology, 6/e, International Edition (ISBN: 9781451101508)

Rok vydání: 2010

Autor: Michael H. Ross

Vydavatelství: Lippincott Williams

<http://www.malecentrum.cz/9781451101508-histology-a-text-and-atlas-with-correlated-cell-and-molecular-biology-6/e-international-edition/>

Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, Fourth Edition (ISBN 978-1-936113-01-9, Rok vydání: 2014)

• 814 pp., illus. (42 4C, 134 B&W), index

http://www.cshlpress.com/default.tpl?cart=14030882921652554&fromlink=T&linkaction=full&linksortby=oop_title&--eqSKUdataarg=982

K zamyšlení

Dovedeš popsat a vysvětlit

- ▶ podstatu stresu, jeho jednotlivé fáze, co se v nich odehrává a k čemu slouží, (stresové hormony, metabolické aj. důsledky), historii vývoje názorů na stres – jednotlivé koncepce?
- ▶ Jak se liší homeostáza od stresu? Co soudíš o důsledcích extrémních funkčních odchylek v biologických systémech na homeostázu?
- ▶ Jak mohou metabolické procesy ovlivňovat buněčnou proliferaci a diferenciaci buněk a zdraví organismu?
- ▶ Dovedeš na základě znalostí o fyziologické úloze jednotlivých složek metabolismu rozvést, k jakým důsledkům může vést jejich přílišná aktivace/inhibice za stresových situací (např. po ozáření jako modelového systému)?
- ▶ Jaké znáte konkrétní možnosti a způsoby farmakologického ovlivnění organismu? (Uveďte jednotlivá vhodná farmaka a proč byste je použili v modulaci průběhu radiačního poškození/regenerace).

K zamyšlení

Dovedeš popsat a vysvětlit

- ▶ obecnější význam biosyntézy mastných kyselin a eikosanoidů pro zachování homeostázy, zdraví, regeneraci organismu a terapii některých onemocnění?
- ▶ Popsat organismus jako hierarchický systém – propojení nervové humorální a buněčně signální soustavy.
- ▶ Jak chápete pojem „zdraví“ a „nemoci“ obecněji?
- ▶ Jaké obecnější závěry lze na základě předchozích poznatků učinit? Zvažuj důležitost vztahů mezi
 - i) intenzitou a kvalitou podnětů a odpovědí systémů,
 - ii) dynamických změn v čase
 - iii) závislosti charakteru interakcí na koncentraci látek a jejich důsledky).

Děkuji za pozornost