

## 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

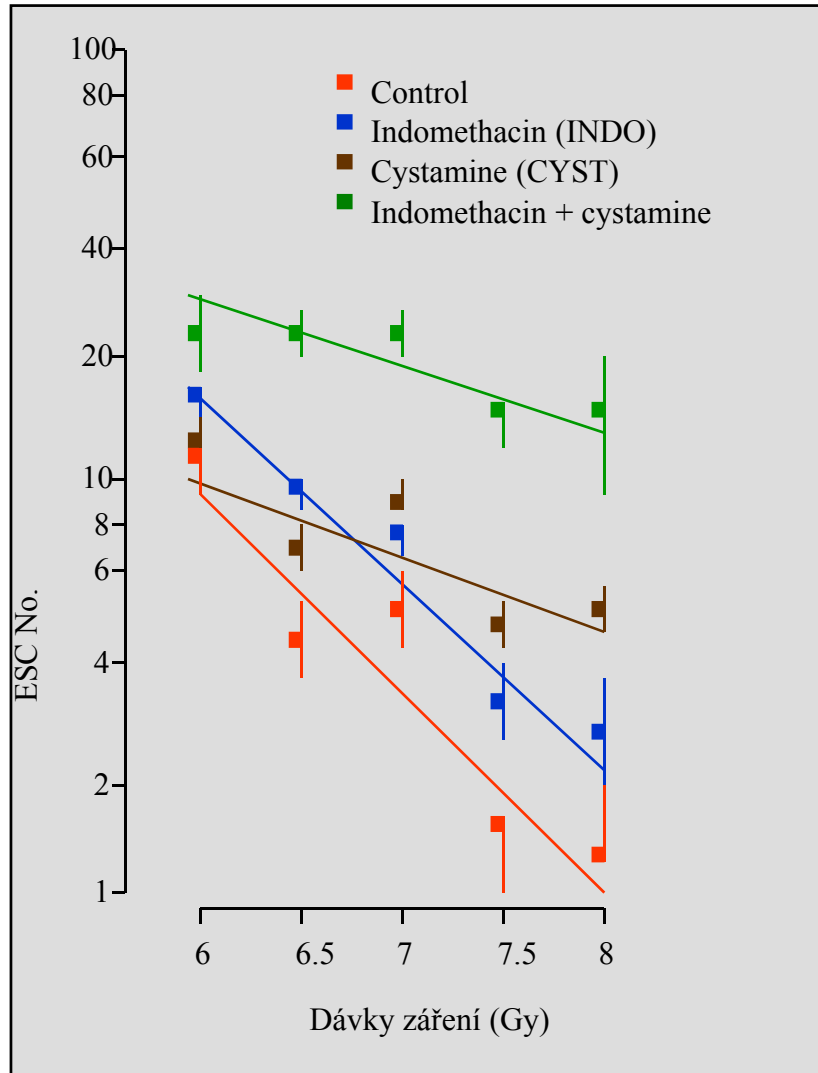
Kombinované působení

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**

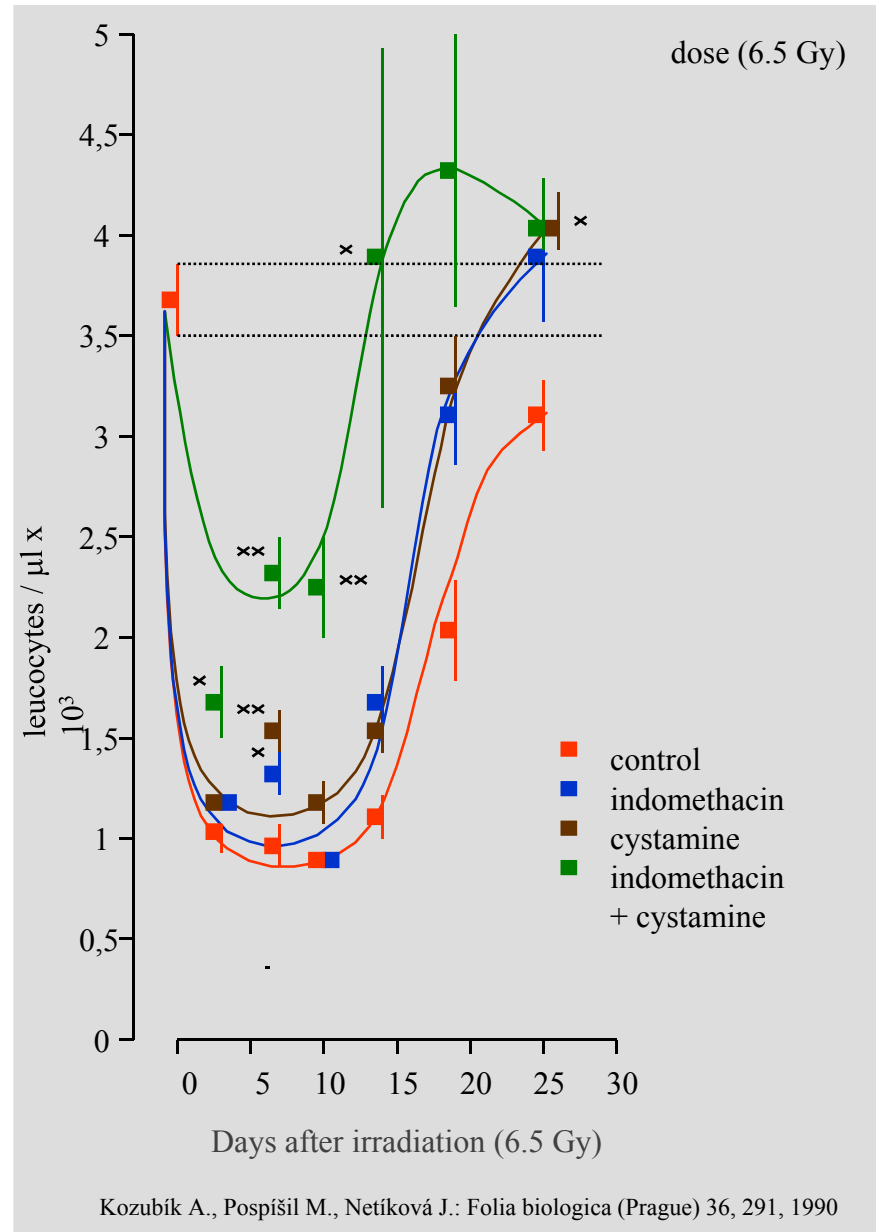
**Kombinace látek s radioprotektivními (x) účinky (CYST) a látek s inhibičním působením na metabolismus eikosanoidů (INDO) po celotělovém ozáření 6-8 Gy.**

(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.

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

# Dynamika úpravy leukocytů



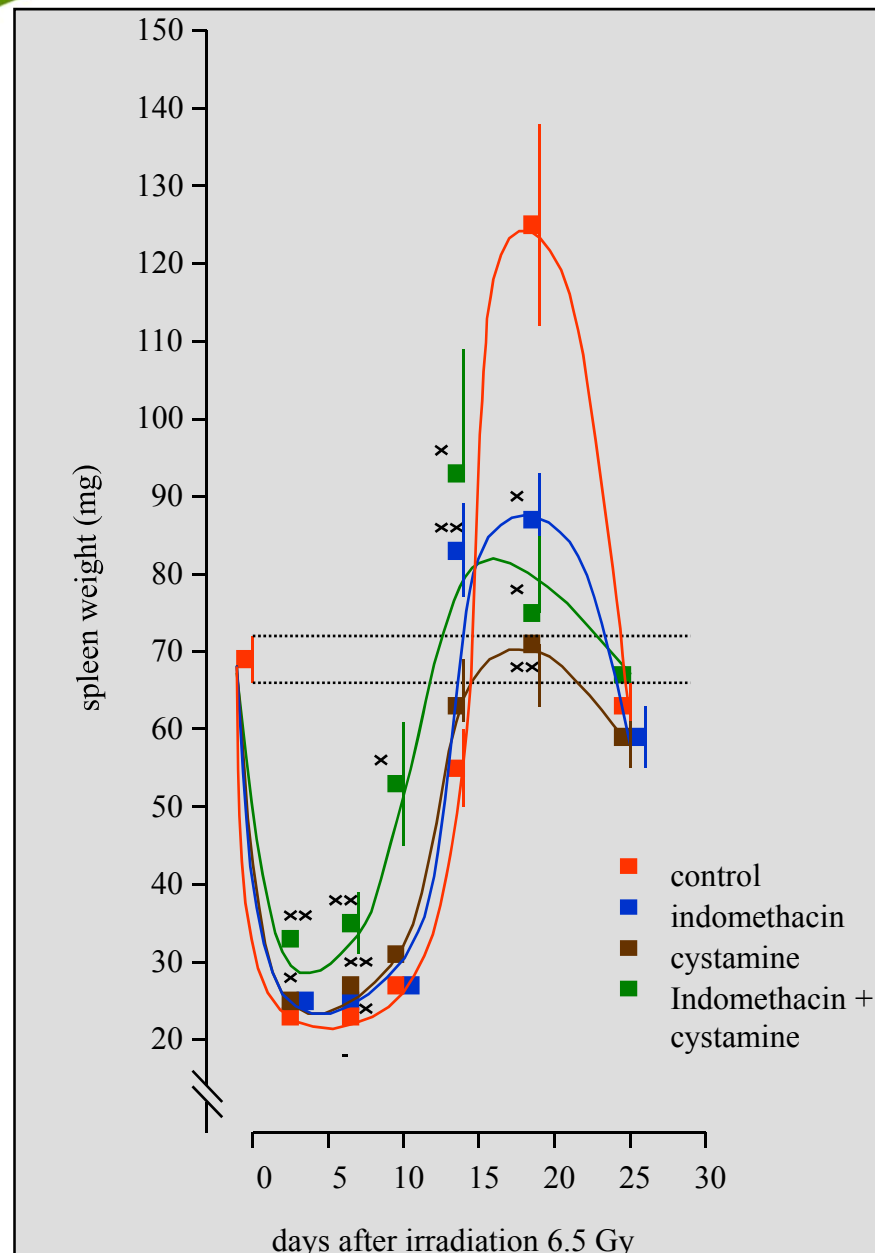
**Efekty** různých léčebných režimů po gama ozáření (6,5Gy) na úpravu počtu leukocytů v periferní krvi myši po ozáření.

**Výsledek odráží** stav úpravy na úrovni krvetvorných km. 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.

**Nejllepších 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**

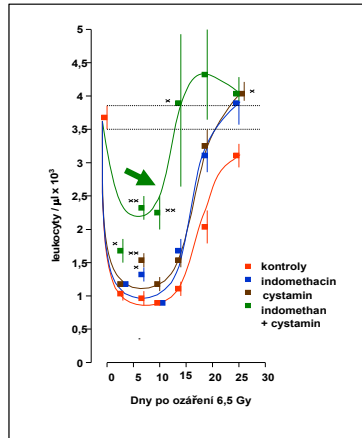
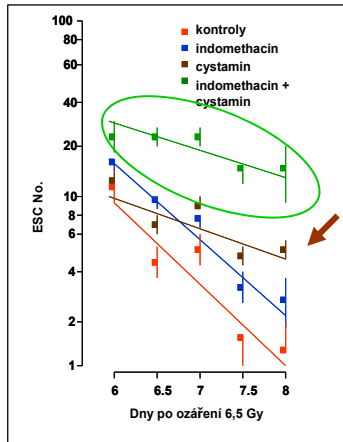
*(jako integrálního ukazatele obnových schopností tohoto krvetvorného orgánu)*

**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.

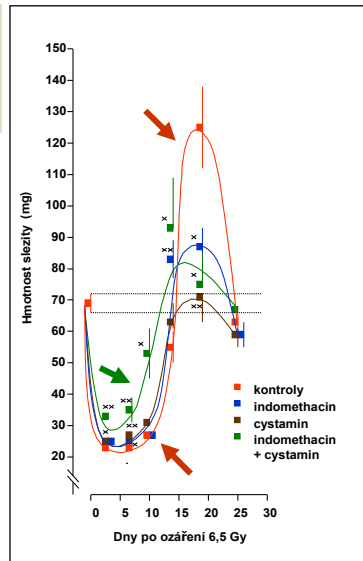
# Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



## Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

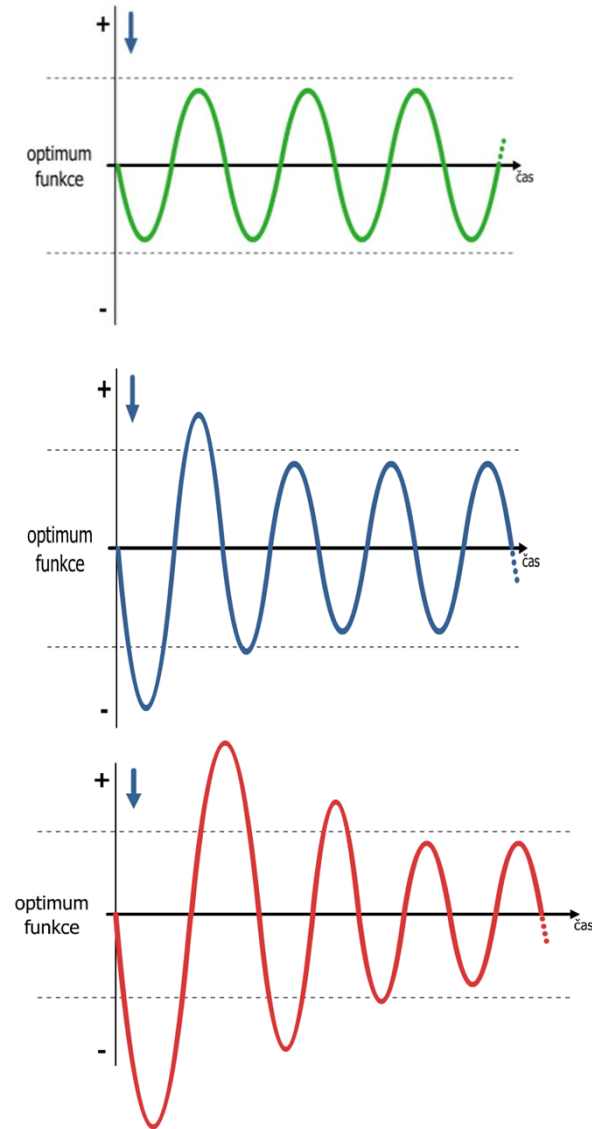
- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Kombinovaná léčba



Zátěž  
nižší  
intenzity

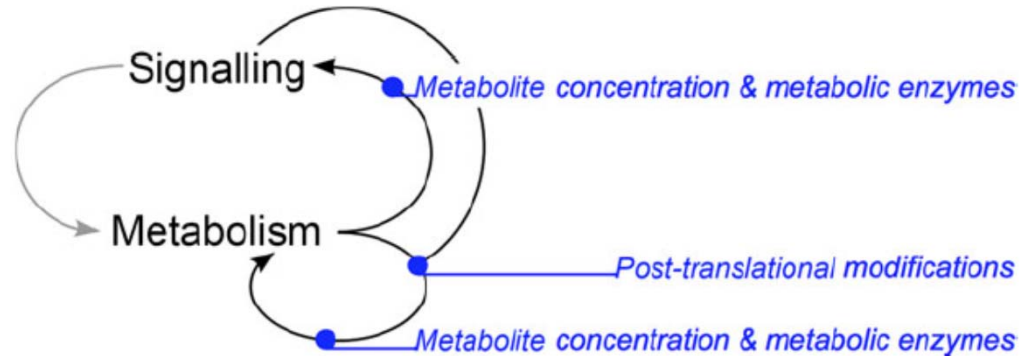
→  
Silně  
poškozený  
systém



## 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.

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



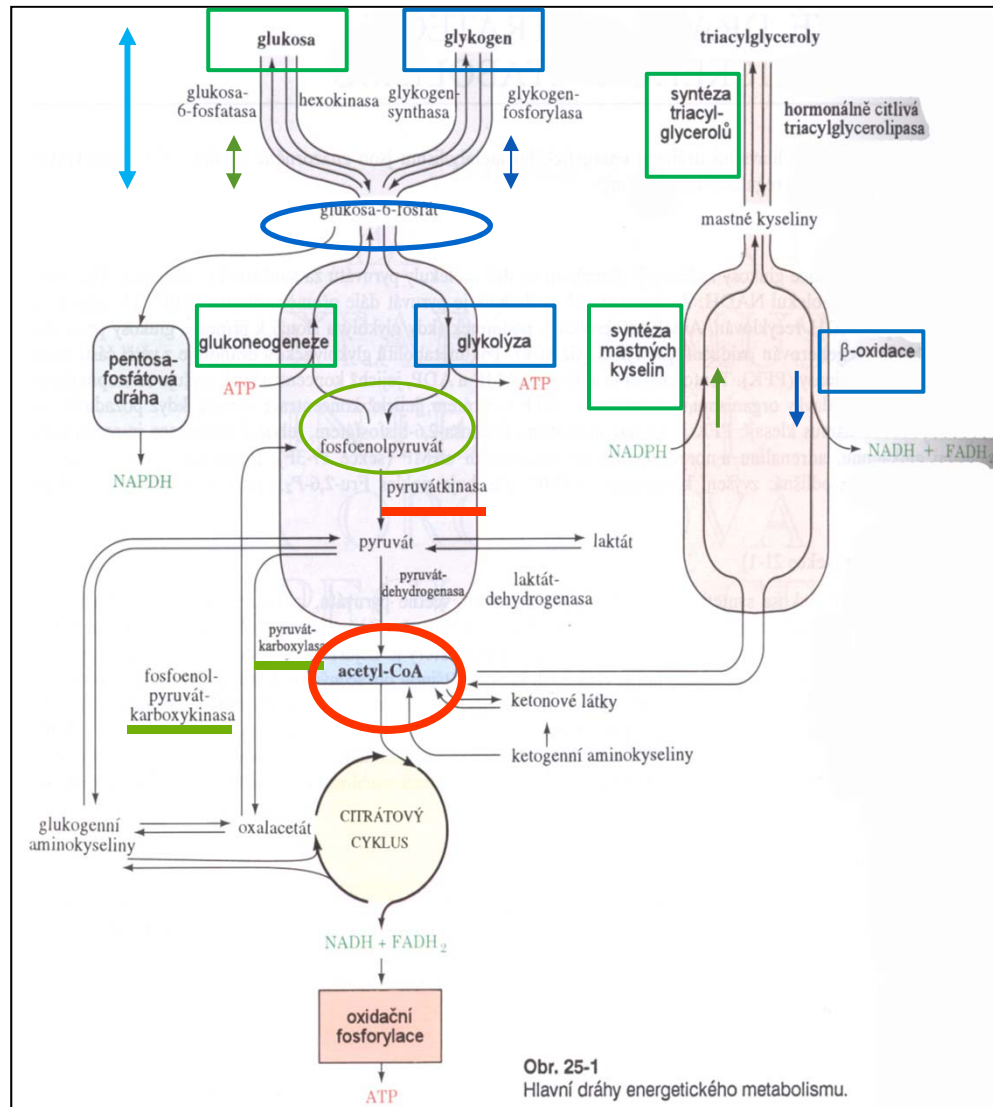
- alosterická kontrola enzymatické aktivity;
- **intracelulární metabolity často kontrolují post-translační modifikace** (aktivitu) klíčových proteinů – **signální proteiny i metabolické enzymy**
- **glukóza je substrátem** pro tvorbu UDP-N-acetylglukosaminu (UDP-GlcNac) – **nezbytná pro glykosylaci 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; V **metabolismu glukózy** hraje významnou roli **Insulin**





## Podrobnější popis a propojení metabolických drah

# 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!

**Směšené 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).

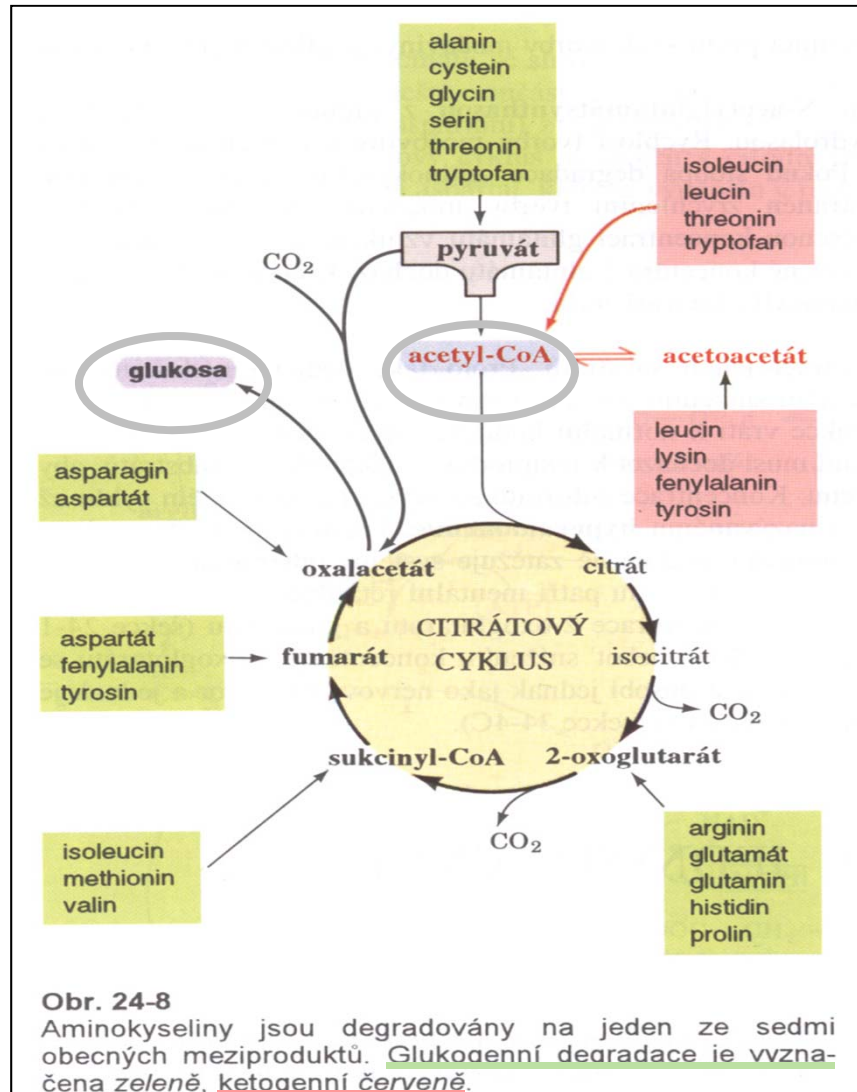
**Ketogenní aminokyseliny** poskytují při odbourávání pouze takové meziprodukty, z nichž lze biosynthesou získat mastné kyseliny, ale ne sacharidy. Těmito meziprodukty jsou zejména acetyl-CoA a acetoacetát (kyselina 3-oxobutanová, **keton**, odtud *ketogenní*).  
Některé aminokyseliny poskytují jak glukogenní,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

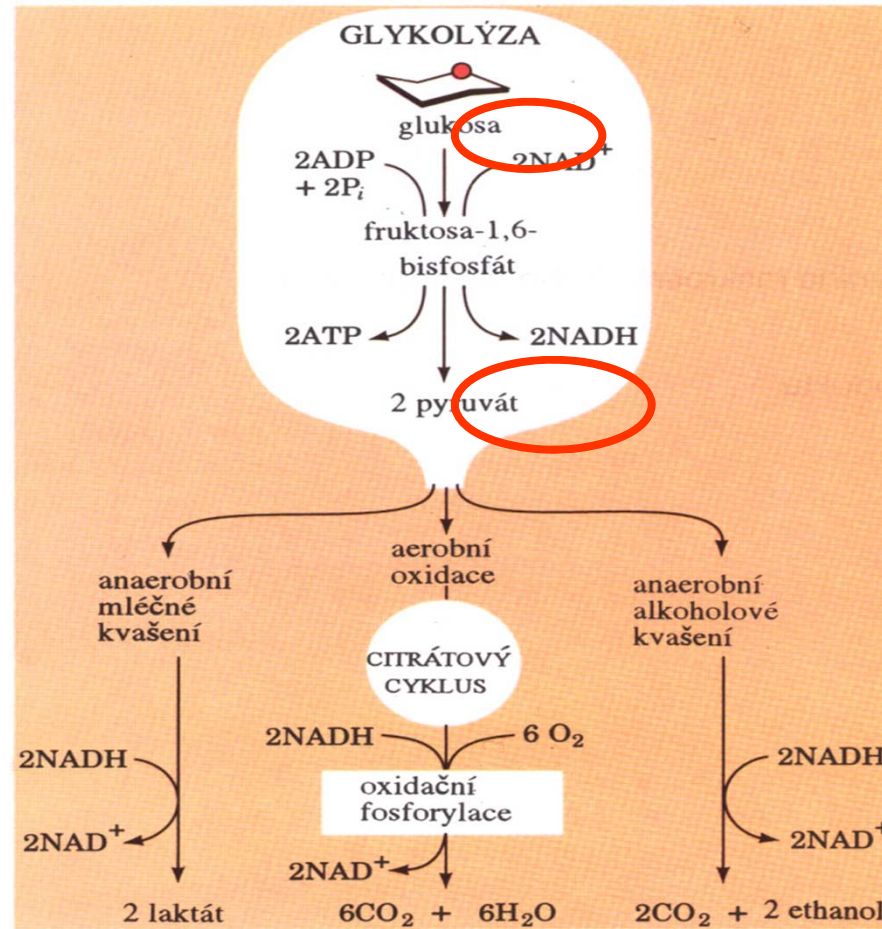
# Glukogenní a ketogenní degradace



Obr. 24-8

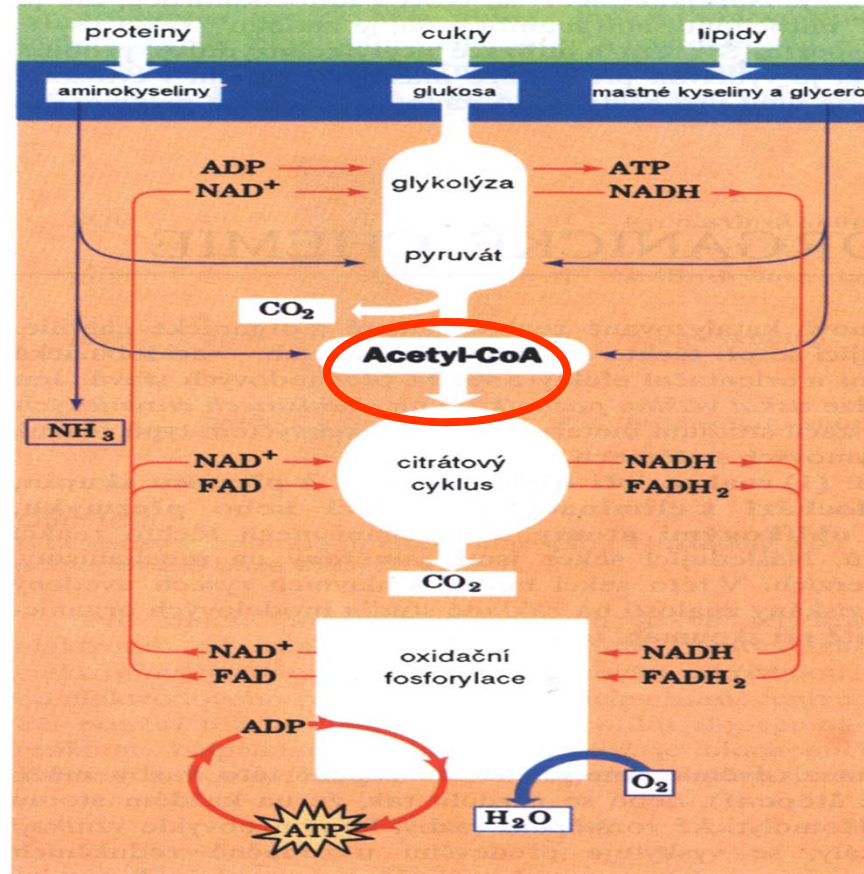
Aminokyseliny jsou degradovány na jeden ze sedmi obecných meziproduktů. Glukogenní degradace je vyznačena zeleně, ketogenní červeně.

# 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.

# Hlavní dráhy intermediárního metabolismu

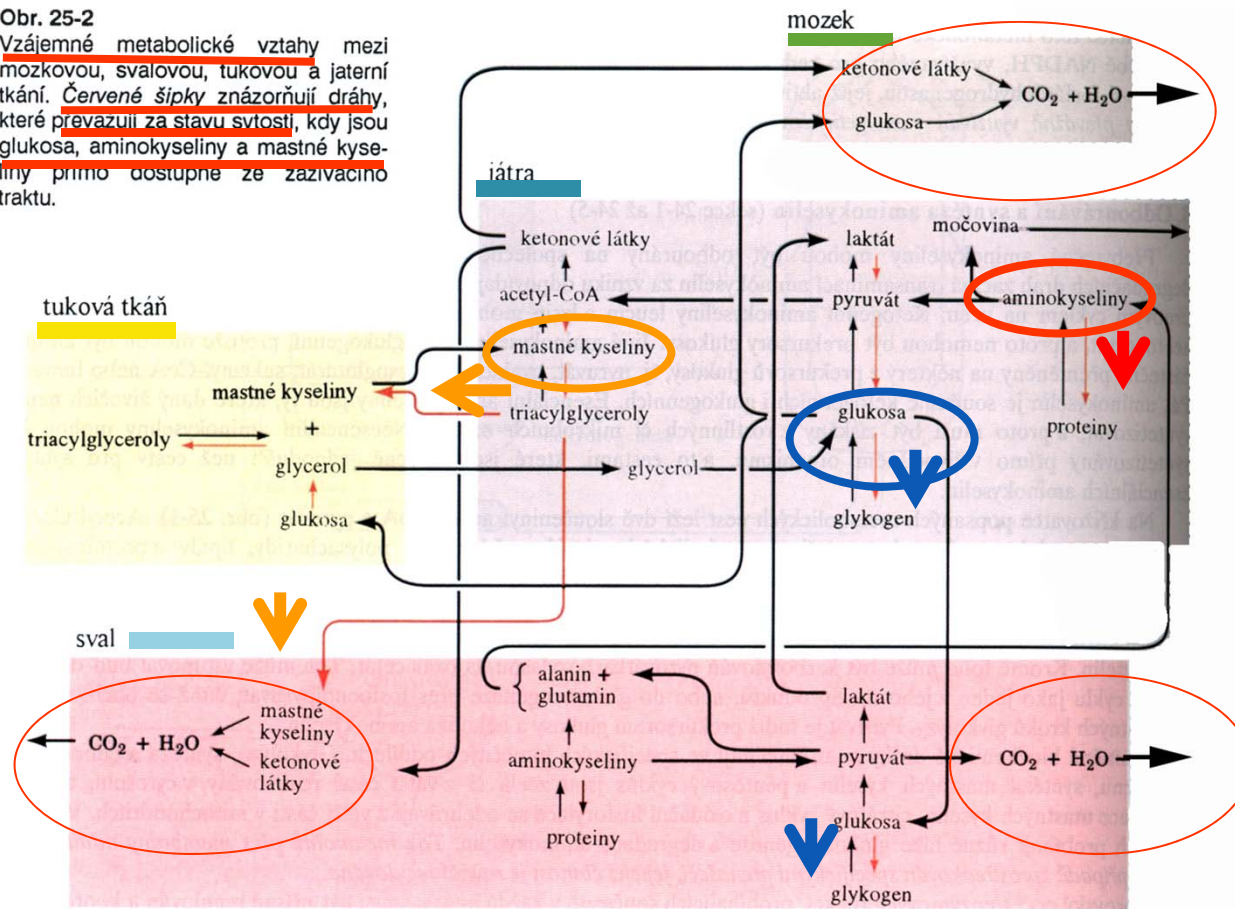


Obr. 15-3  
 Složité metabolity, jako jsou sacharidy, lipidy a proteiny, jsou nejprve degradovány na své monomerní jednotky, hlavně glukosu, mastné kyseliny a aminokyseliny, a dále na společný meziprodukt – acetyl-CoA. Acetylová skupina je poté oxidována kyslíkem na oxid uhličitý přes citrátový cyklus za současné redukce  $\text{NAD}^+$  a  $\text{FAD}$ . Reoxidace těchto koenzymů přes řetězec přenosu elektronů a oxidační fosforylaci vede ke vzniku vody a ATP.

# Metabolické vztahy mezi tkáněmi

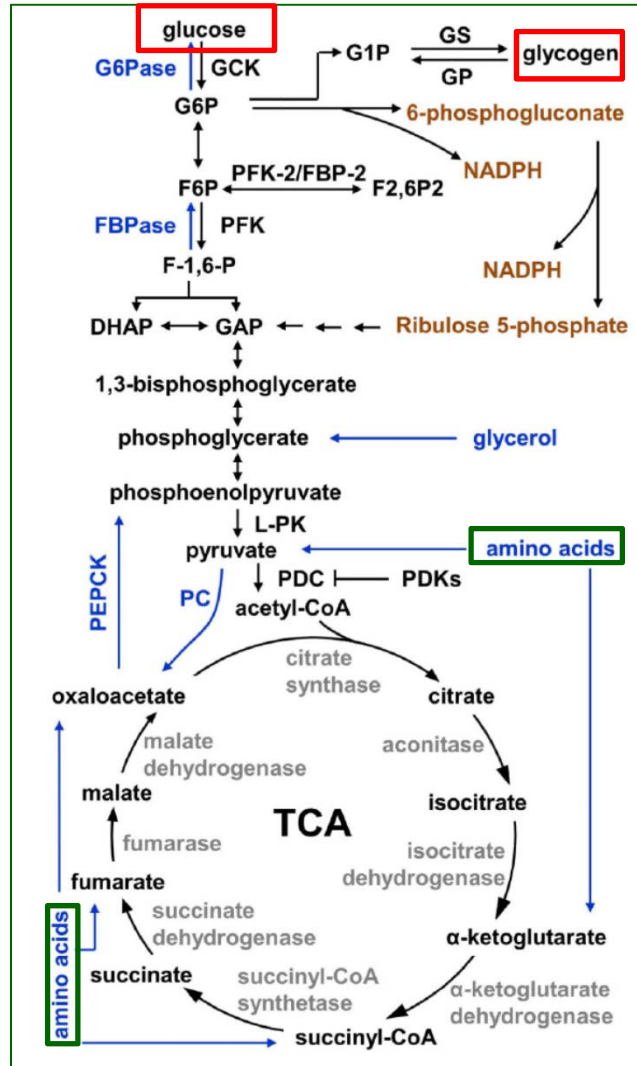
Obr. 25-2

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



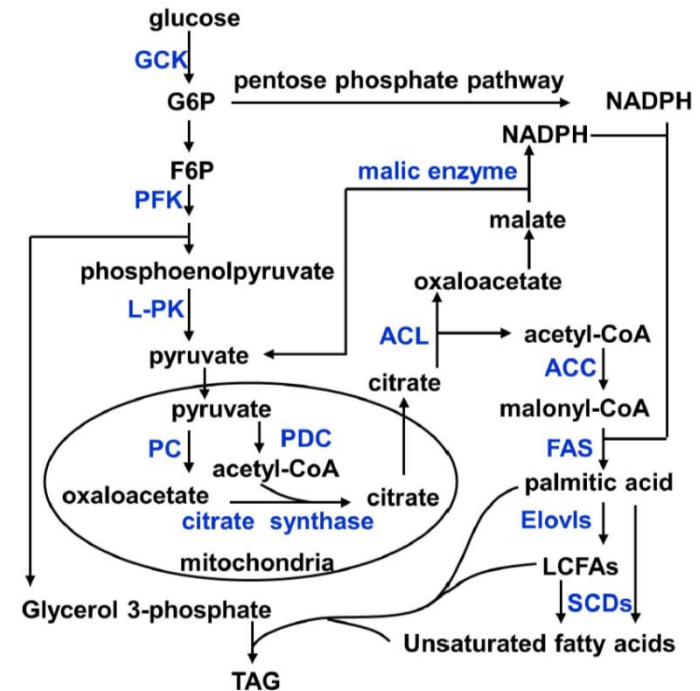


Propojení anabolických a katabolických drah metabolismu v hepatocytu

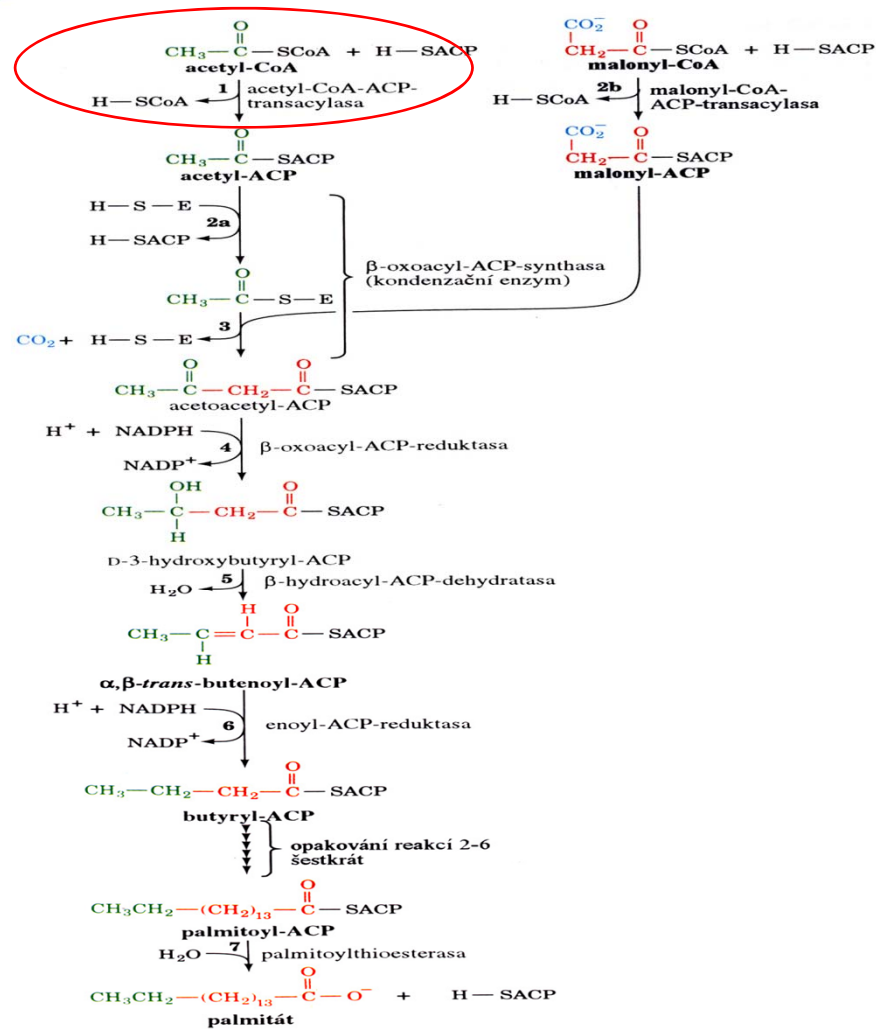


glykolýza vs. glukoneogeneze

Compr Physiol. 2014, 4: 177-197.



lipogeneze



**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.

## Biosyntéza MK (LIPOGENEZE)

C 16 (2+7x2)

Význam lipidových komponent  
pro zachování homeostázy, zdraví  
a regeneraci organismu

## „Úloha lipidů ve fyziologii a patofyziologii buněk“

Možnosti experimentální ovlivnění buněčného metabolismu

**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.

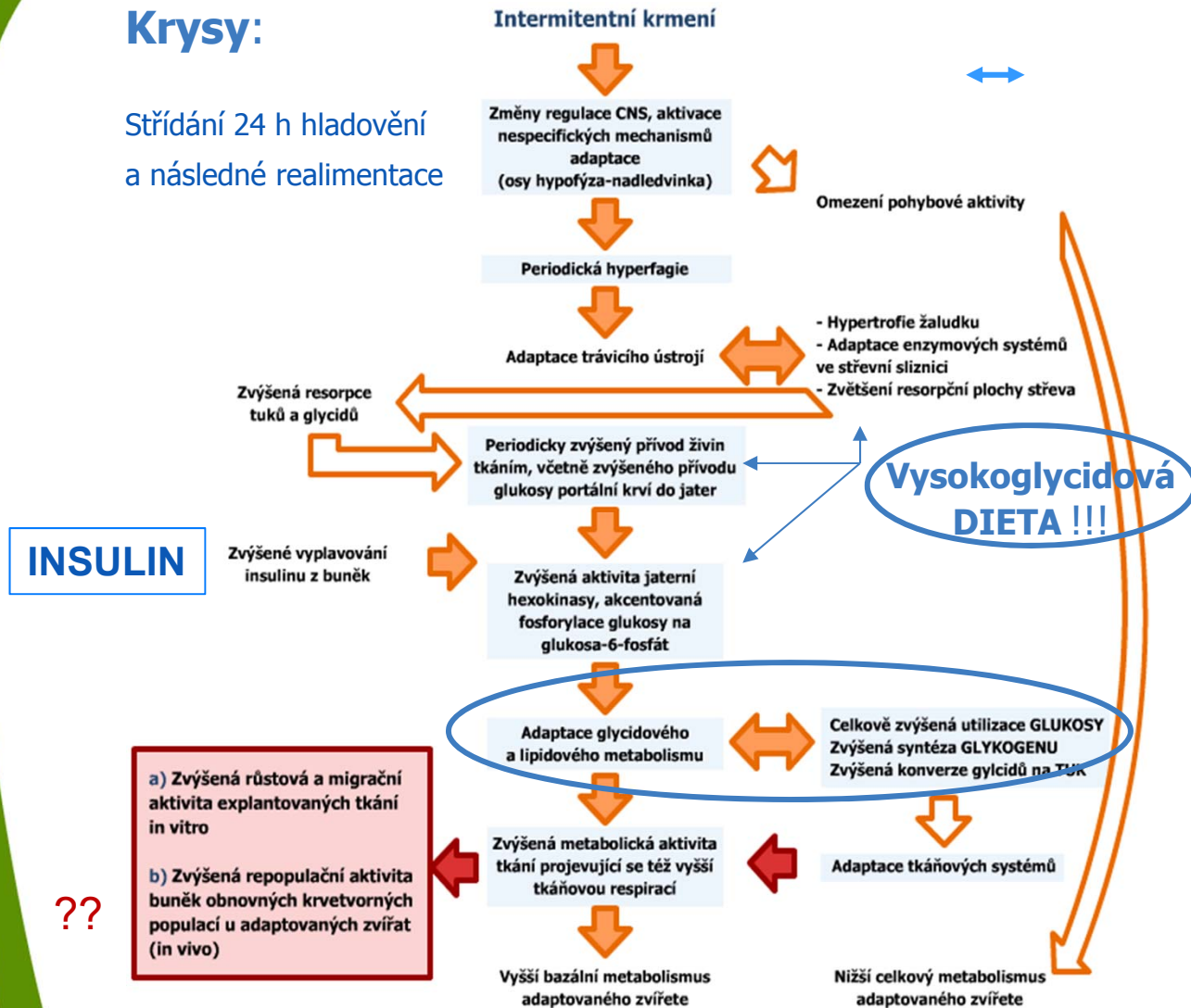
*(důležité zejména po poškození a za stresu)*

# IF- Intermittentní krmení (intermittent feeding/fasting)

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

## Krasy:

Střídání 24 h hladovění a následné realimentace



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**

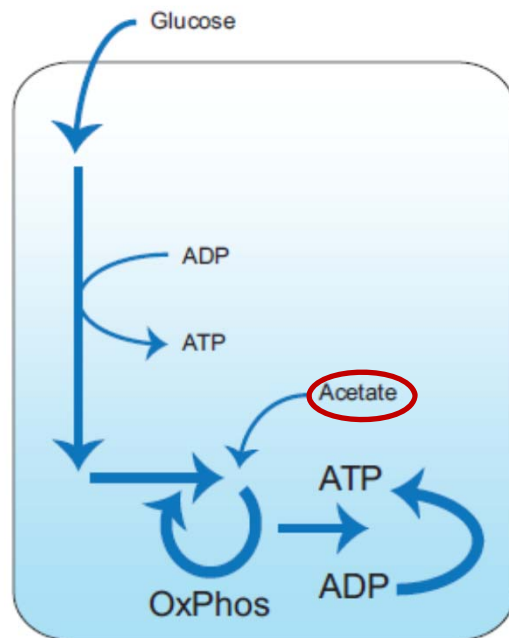
??

a) Zvýšená růstová a migrační aktivita explantovaných tkání in vitro  
b) Zvýšená repopulační aktivita buněk obnovných krevetvorných populací u adaptovaných zvířat (in vivo)

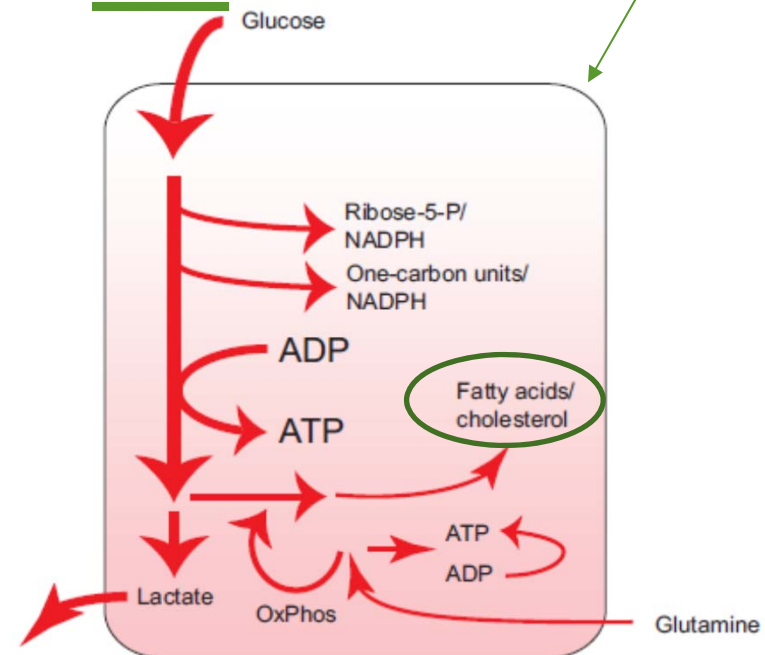
## Adaptace metabolismu u proliferujících buněk

- ▶ **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?** (Akcentovány rozdílné procesy v klidovém stavu a u proliferujících b.)

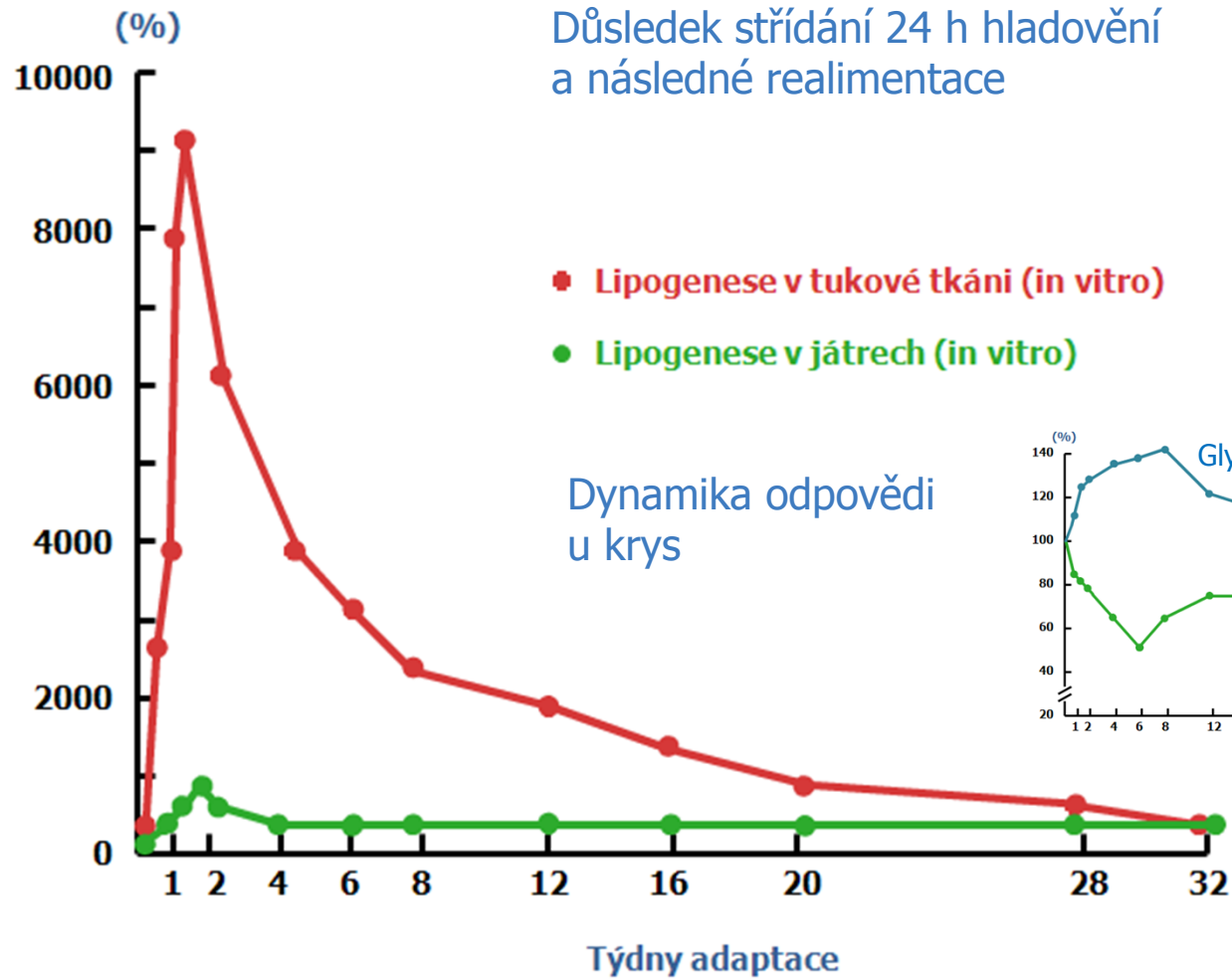
Resting State (klidový stav)



Proliferation



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



Upraveno podle: Petrásek R. et al., 1970

**Charakter metabolické odpovědi je  
nelineární**

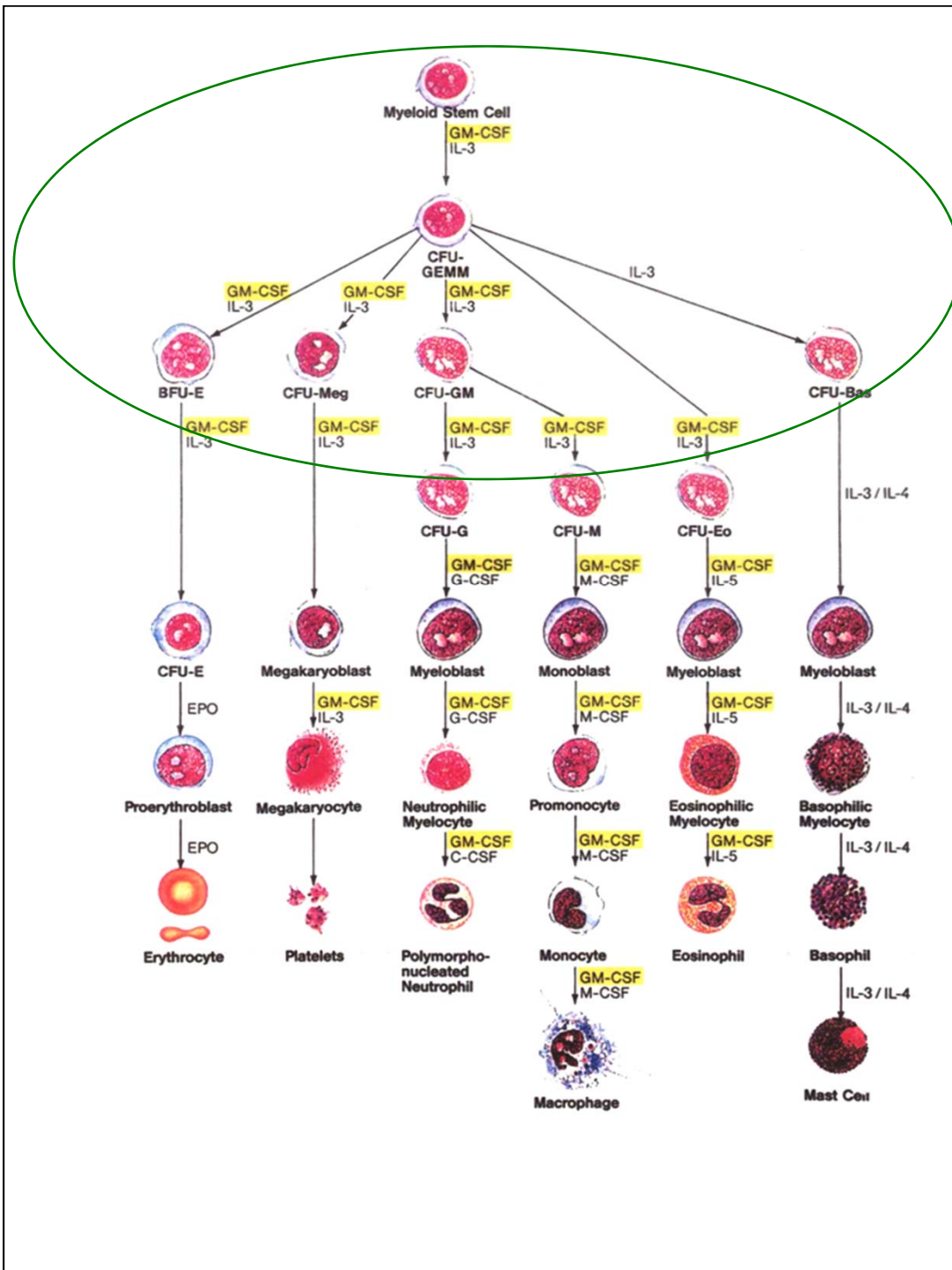
**Intenzita odpovědi  
je závislá na délce adaptace**



**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:

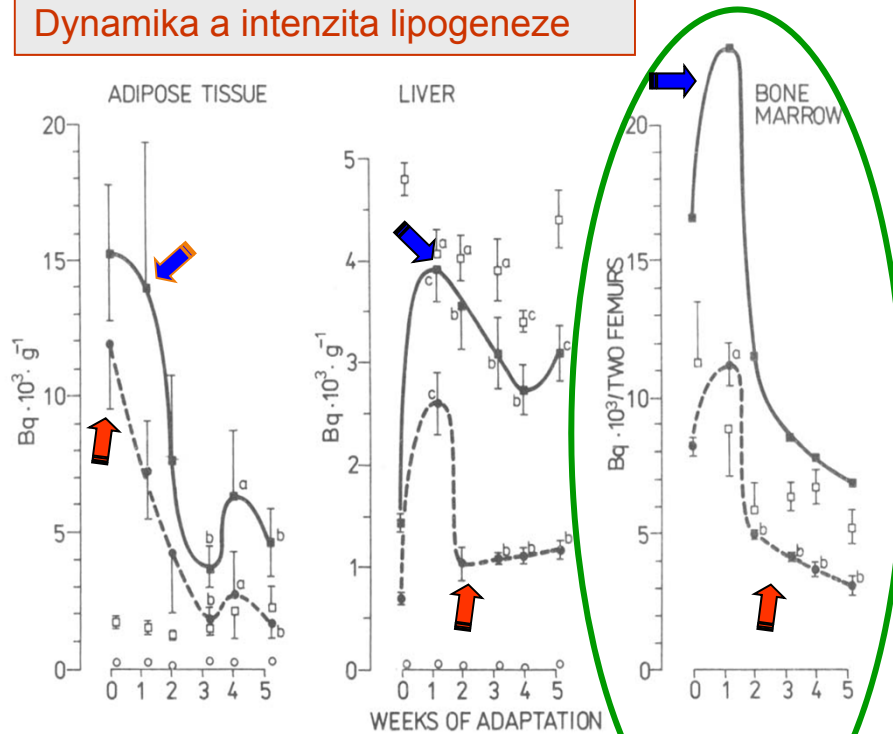
Do jaké míry a jakým způsobem může určitá metabolická orientace jedince

- 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

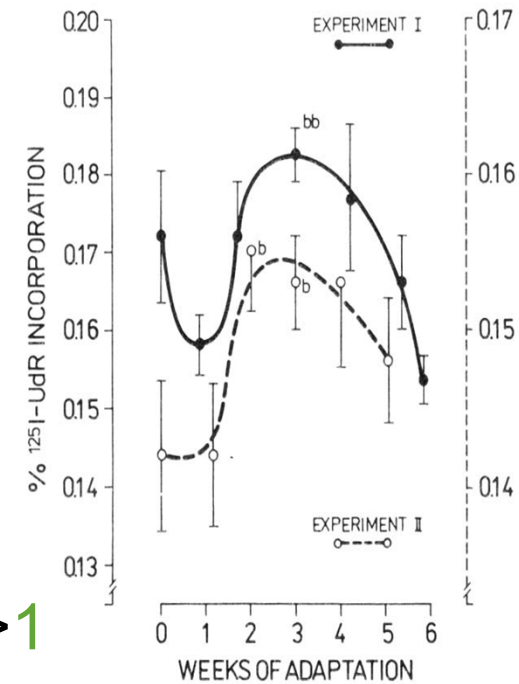


**Fig. 1.** Incorporation of  $U^{14}C$ -glucose into total lipids (■) and total fatty acids (●) in realimented and fasted mice (open symbols) in the adipose tissue, liver and bone marrow of control (interval "0") and 1–5 weeks adapted animals. *a*:  $p < 0.05$ , *b*:  $p < 0.01$ , *c*:  $p < 0.001$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

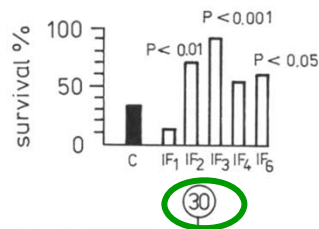
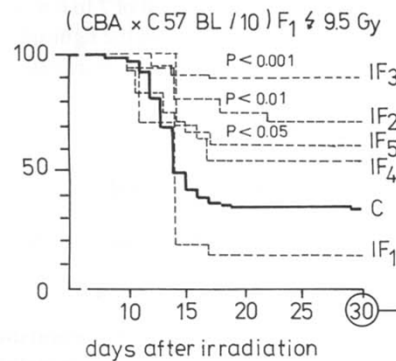
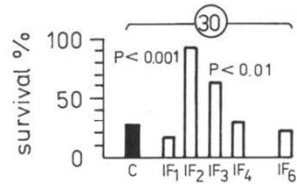
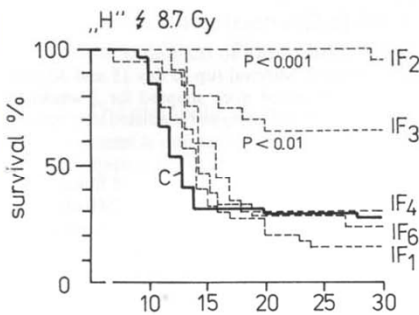
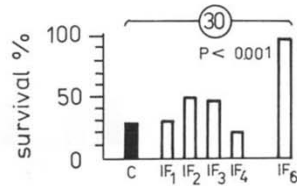
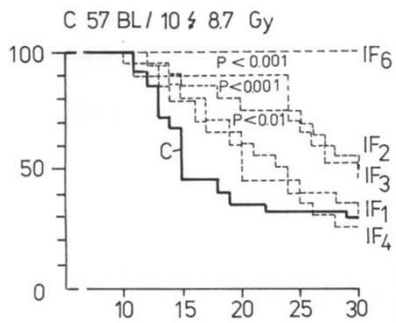
Po ozáření

? „IF“ - Model - změna frekvence příjmu potravy

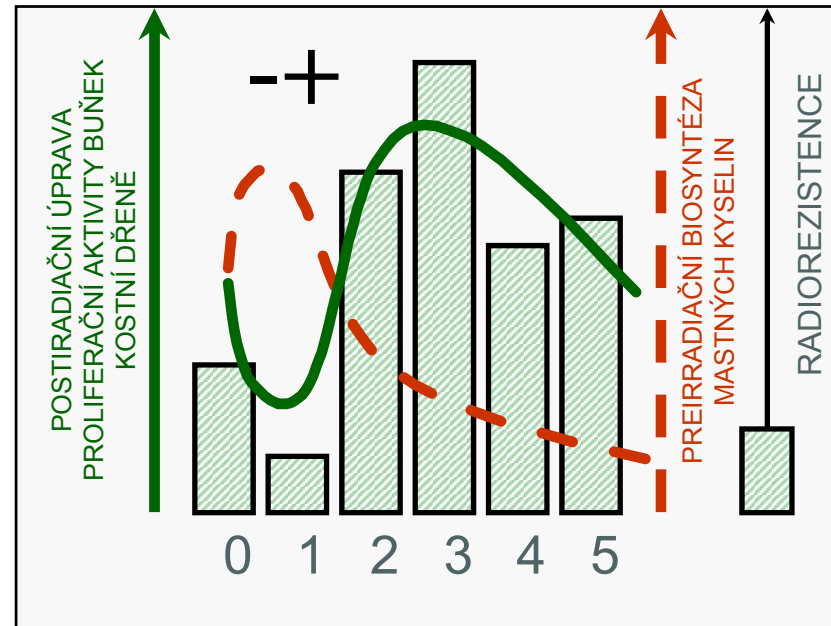
## Deregulace cytokinetiky

Rizika vyplývající ze změněné frekvence  
příjmu potravy  
(důsledky a možnosti ovlivnění fyziologických  
funkcí)

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



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



Stejná potrava (přístup nepřetržitě vs. nárazově)

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

## Shrnutí

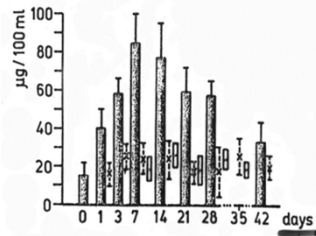
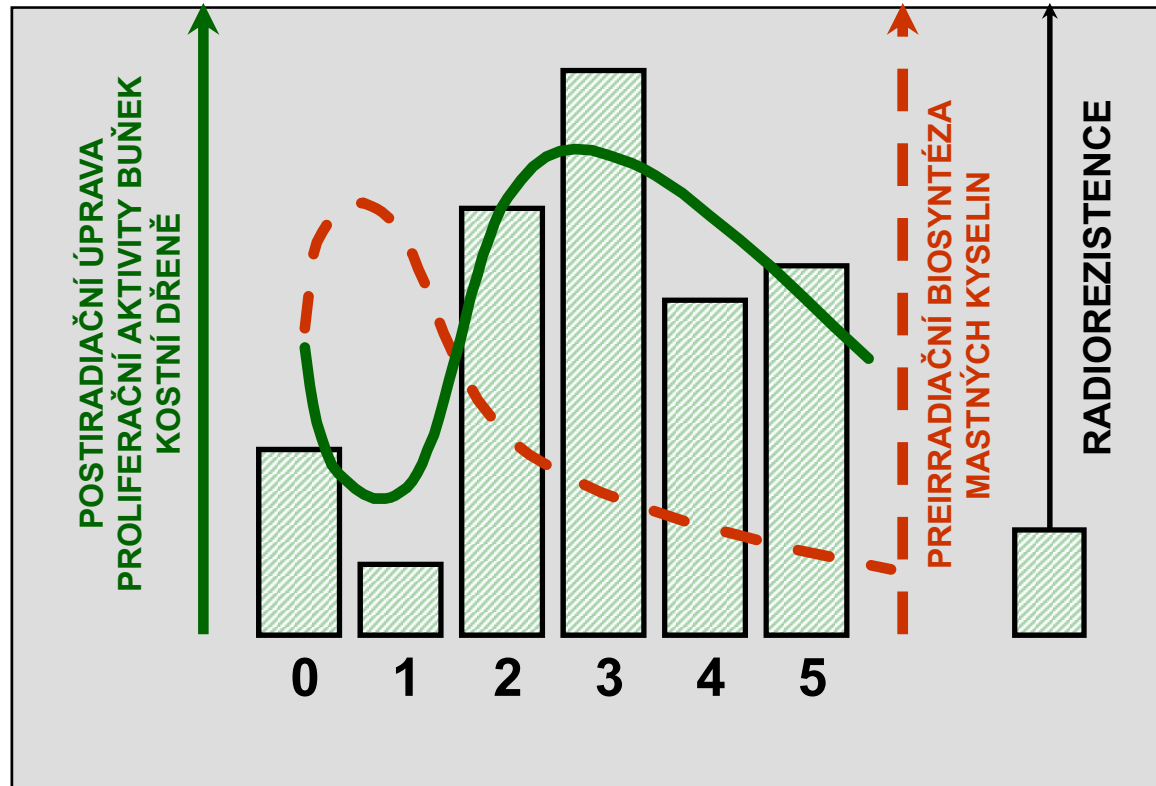


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (ISD). —x— = Values in rats killed without immobilization on the given day. — = Controls, nonstressed rats.

3) Je nárazový příjem živin (IF) stresorem?

**Závěry:**

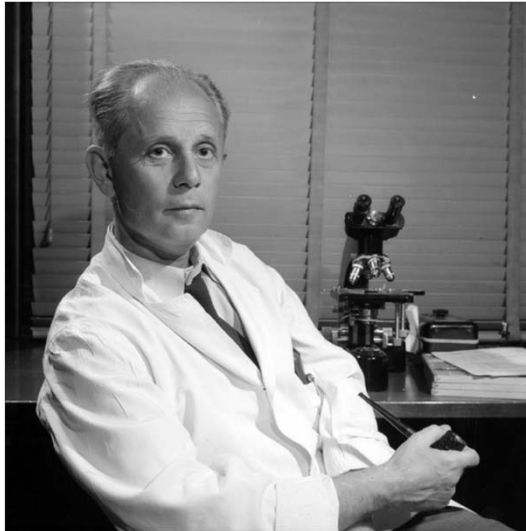


- 1) Intenzita odpovědi je **závislá na délce adaptace**
- 2) Charakter odpovědi - reakce celého organismu - je **nelineární**.

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

# Koncepce stresu:

## Klasické pojetí (H. Selye)



**Hans Hugo Bruno Selye** (nar. 1907- 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:

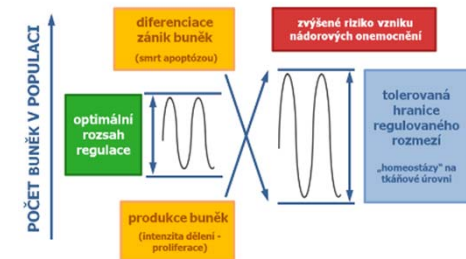
**Stresor** – jakýkoli **podnět**, který vyvolává **stres**, spouští stresovou reakci. Může jím být *jakákoli změna uvnitř či vně organismu*, situace, které spouštějí fyzické a emoční reakce.

**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:



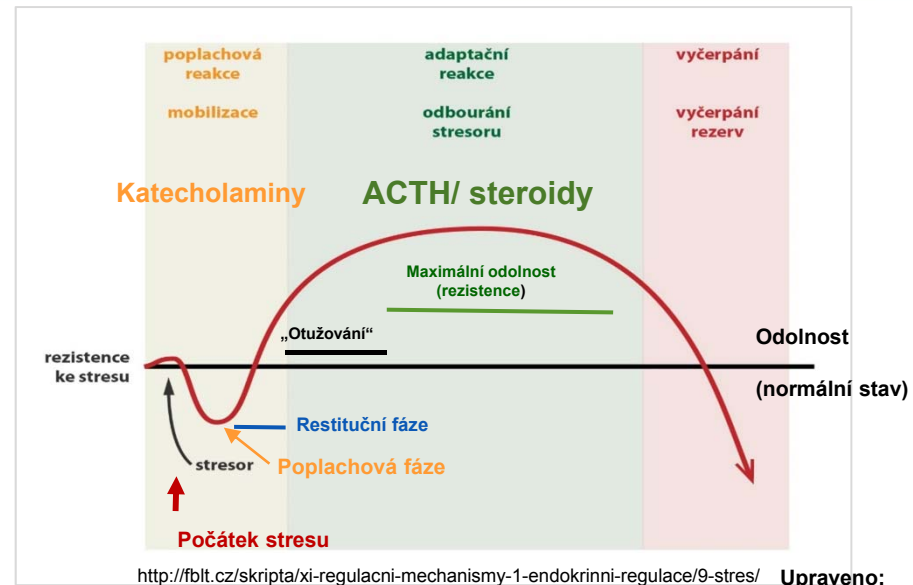
# Fáze stresu a hlavní děje

## 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, zhroucení 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

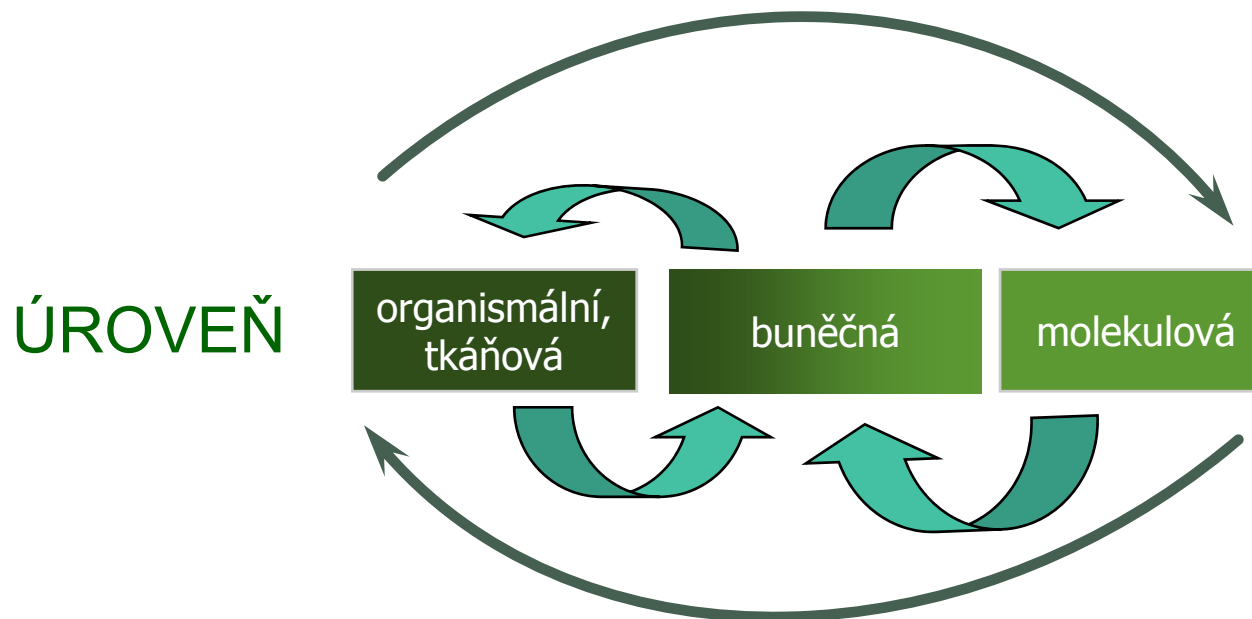
## Akutní stresová reakce

- 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 útek**“).

## Adaptace na stres

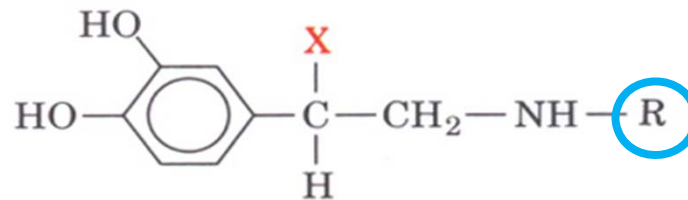
- Působení stresorů nižší intenzity může mít i pozitivní důsledky (např. v podobě **zvýšené psychické odolnosti, větší efektivity** fungování adaptovaných systémů apod.
- **Umožňuje efektivnější fungování a přežití** jedince v přírodě.

## Organismus jako komplexní hierarchický systém

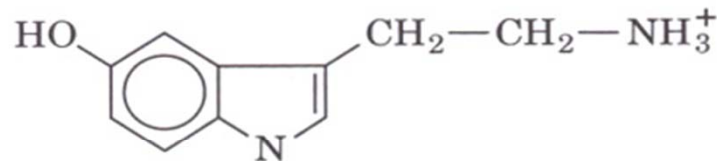


Působení na **jednotlivých úrovních** organizace systému nelze oddělovat chceme-li pochopit fungování celku.

# Tkáňové mediátory, katecholaminy



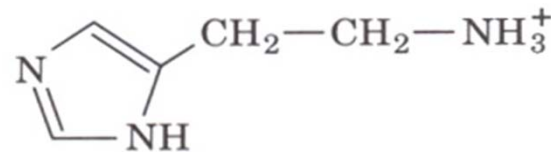
**X = OH, R = CH<sub>3</sub> adrenalin**  
**X = OH, R = H noradrenalin**  
**X = H, R = H dopamin**



serotonin  
(5-hydroxytryptamin)



4-aminomáslná kyselina (GABA)



histamin

# Struktura vybraných steroidů

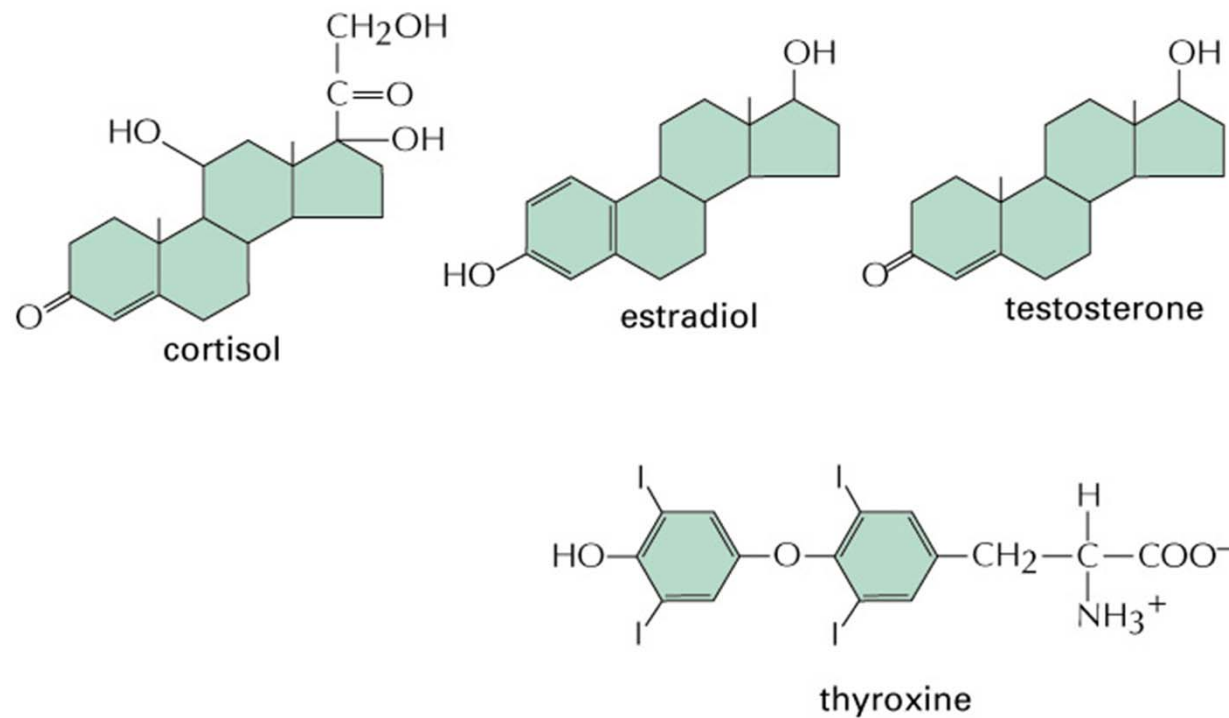
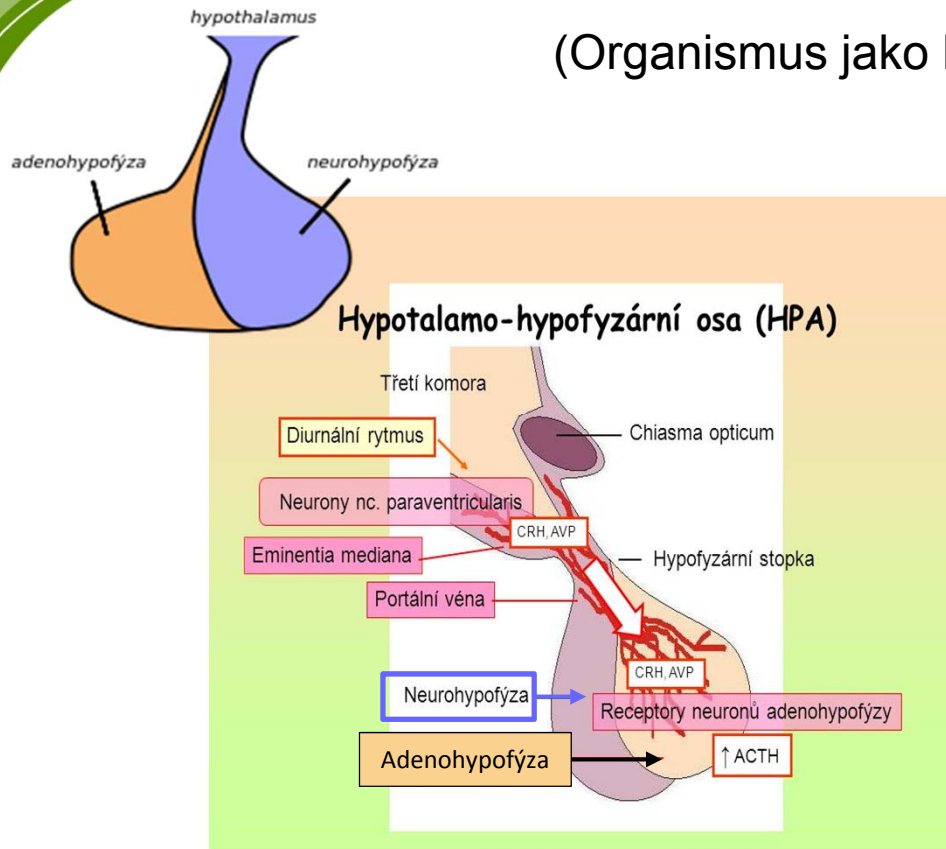


Figure 15–12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Propojení hypotalamo-hypofyzárního systému

(Organismus jako hierarchický systém)



## 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).

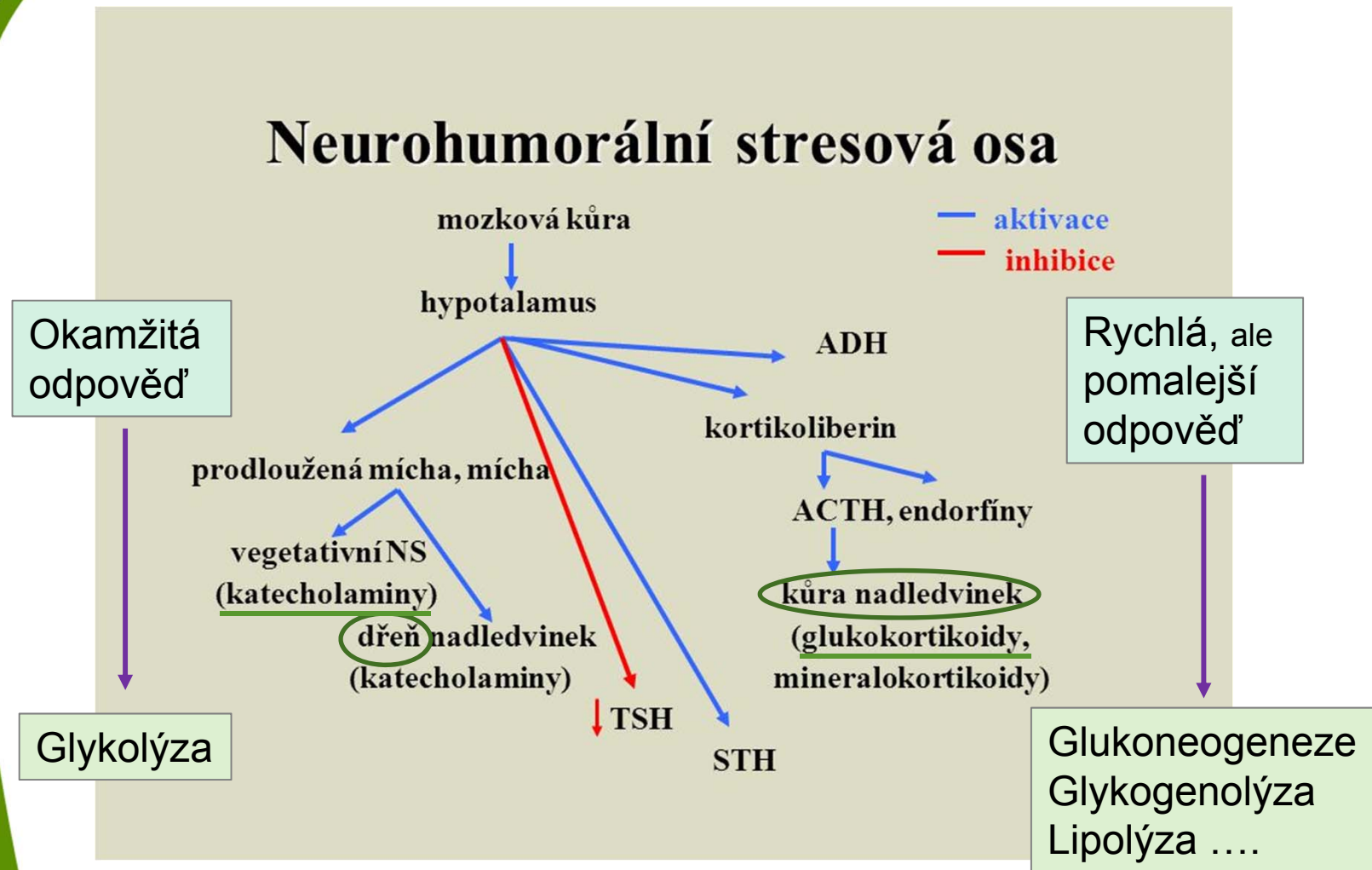
**CRH** - „corticotropin-release“ hormon; **AVP** - vasopresin; **ACTH** - adenokortikotropní hormon; **GABA** - receptor (2 typy); **ADH** – antidiuretický hormon; **STH** – růstový hormon

[https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+naledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=ring:CZX-Jeb7dgWkjhGihwoUDq6BzV9TVPp1GrfR6E37\\_1FLBKUlh-XtVY4gvbklWVmKfbjSYrjxcwaLrZ1dvirOSN\\_1SoSCUaWHChQOroHEalnnYyDFc9qKhJNX1NU-nUat8Rk-TrFPzZswEqEgHofv8UsEpRGyuvlpr4A4CoSCQIH5e1VjC9EZeOxv3vZTivKhJuuWRaJWYp9uMRsBBx6iGvvEAqEgJiuPFzBouWhGW4L-SwljjamyoScdnV28is5I39EeQPZJZkVBkp&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKewjsmfGvqXXAhUOGuwKHWNPACuQ9C8Ihw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgrc=vWOKQxpEYgRZM](https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+naledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=ring:CZX-Jeb7dgWkjhGihwoUDq6BzV9TVPp1GrfR6E37_1FLBKUlh-XtVY4gvbklWVmKfbjSYrjxcwaLrZ1dvirOSN_1SoSCUaWHChQOroHEalnnYyDFc9qKhJNX1NU-nUat8Rk-TrFPzZswEqEgHofv8UsEpRGyuvlpr4A4CoSCQIH5e1VjC9EZeOxv3vZTivKhJuuWRaJWYp9uMRsBBx6iGvvEAqEgJiuPFzBouWhGW4L-SwljjamyoScdnV28is5I39EeQPZJZkVBkp&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKewjsmfGvqXXAhUOGuwKHWNPACuQ9C8Ihw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgrc=vWOKQxpEYgRZM)



# Kooperace neurohumorální soustavy za stresu

(příklad regulace komplexního systému)

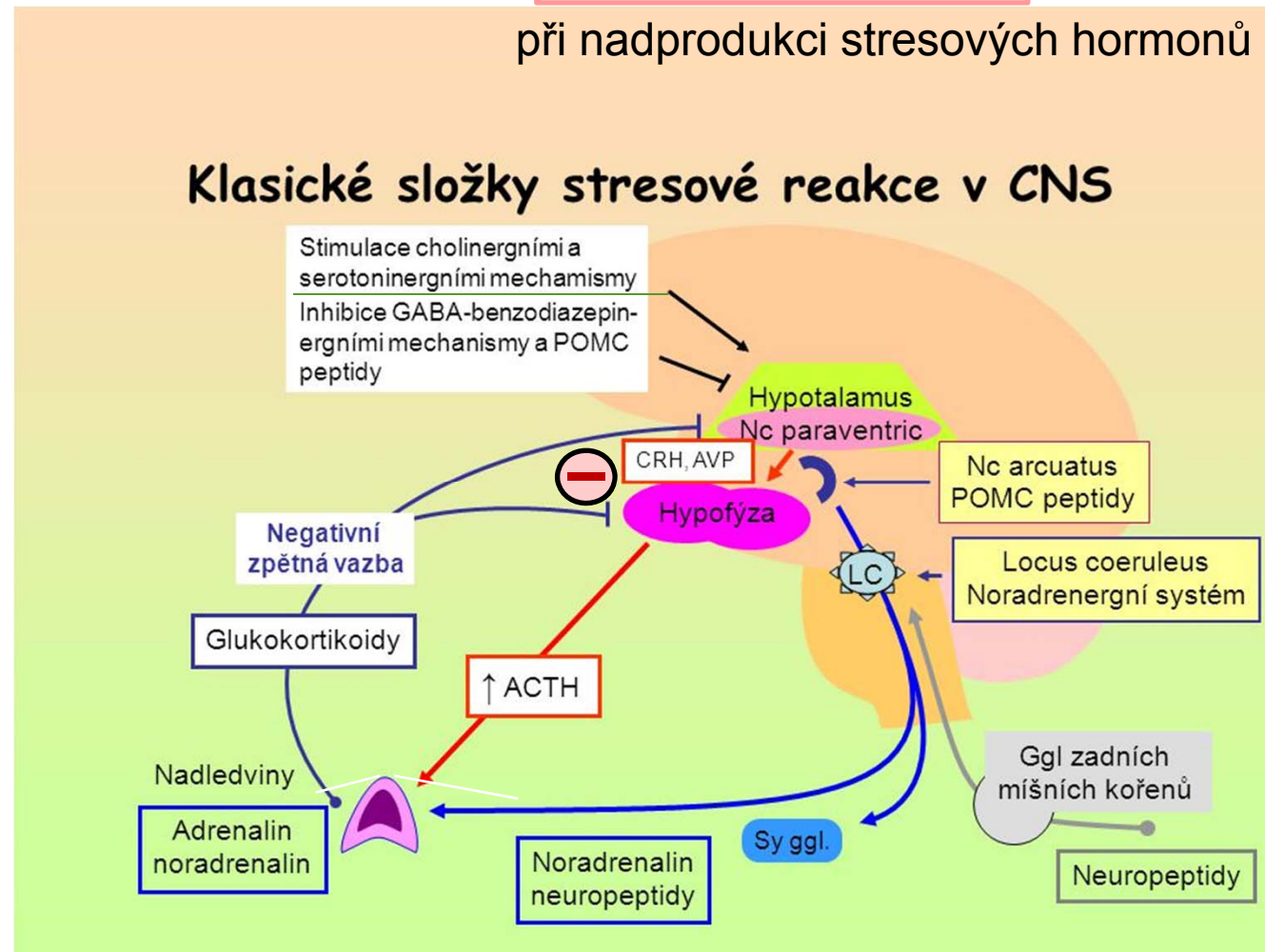


TSH – tyreotropní hormon STH – růstový hormon

## Kooperace neurohumorální soustavy za stresu

(příklad komplexního zpětnovazebného systému)

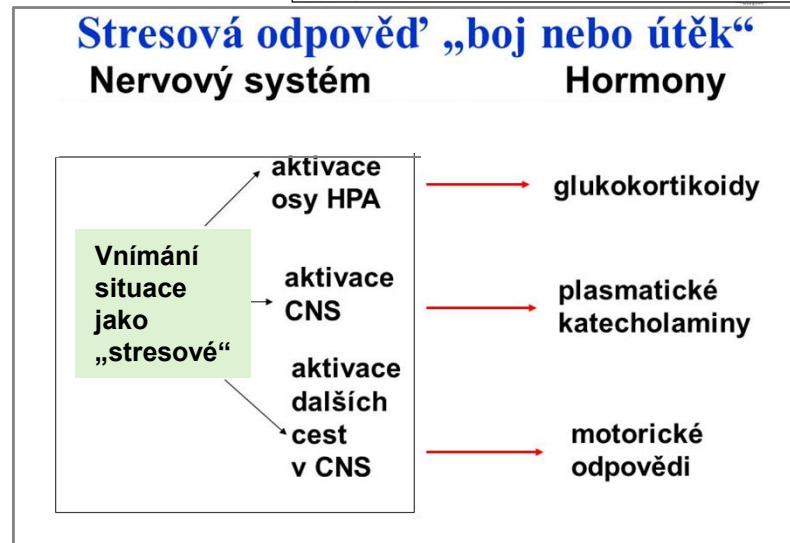
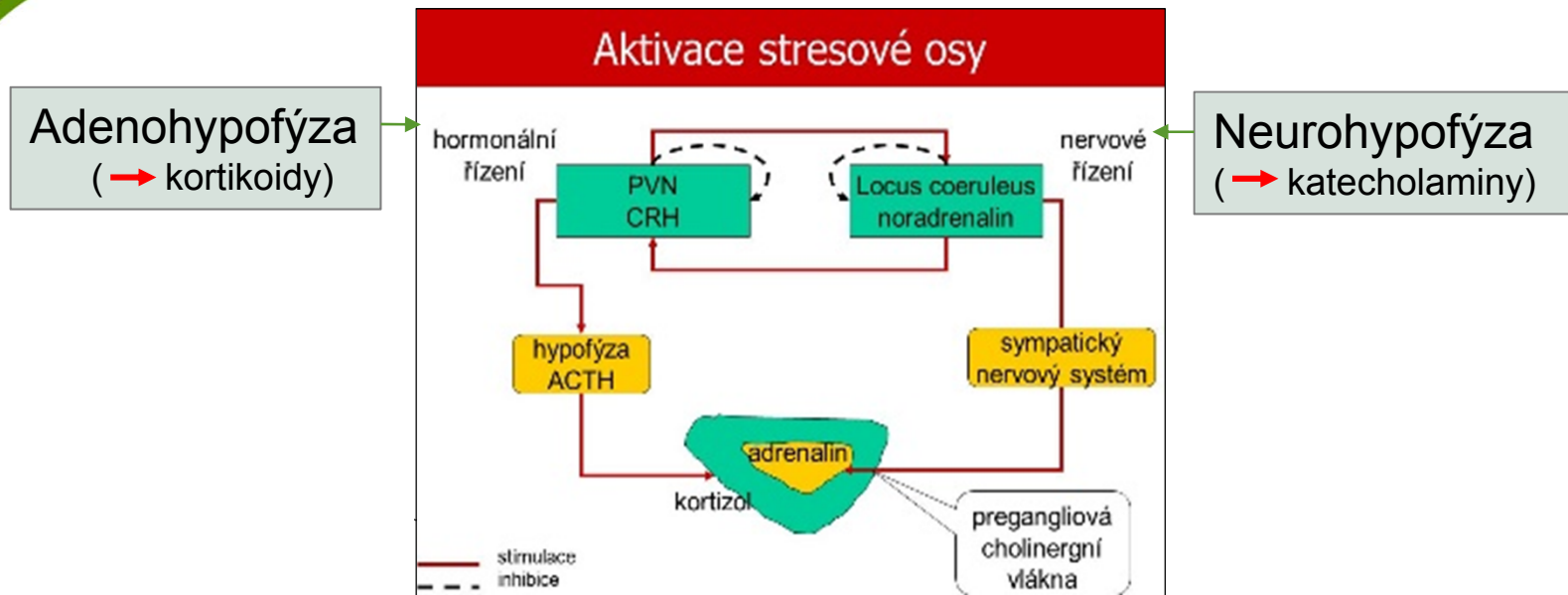
při nadprodukcii stresových hormonů



**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

<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#imgcr=rqFJoDgjo4rlqM>

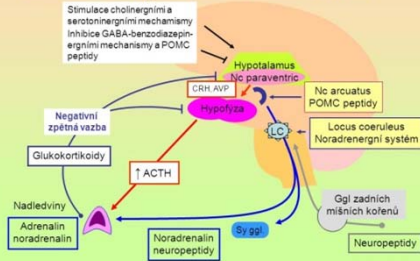
# Aktivace stresové osy a odpověď organismu



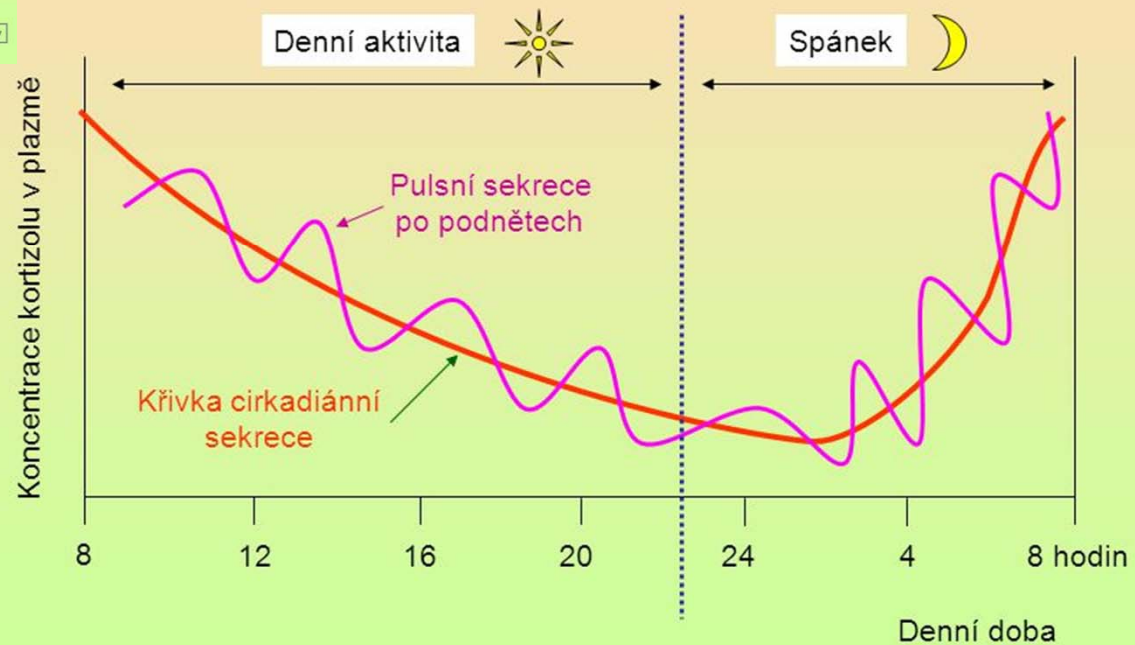
CRH - „corticotropin-release“ hormon; ACTH - adenokortikotropní hormon; HPA – hypofýzární osa

# Dynamika změn v sekreci kortikoidů

## Klasické složky stresové reakce v CNS

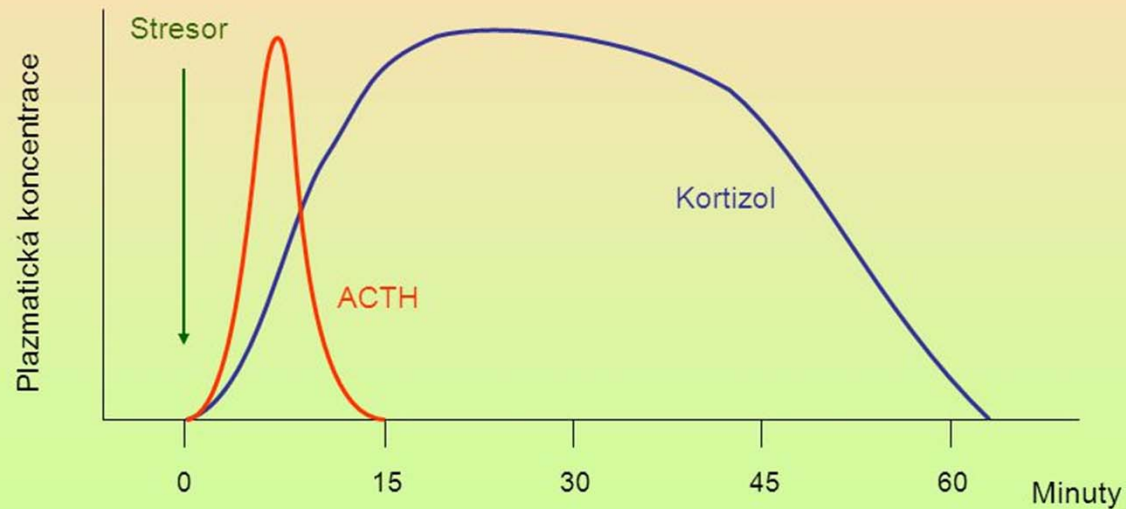


## Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů



(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

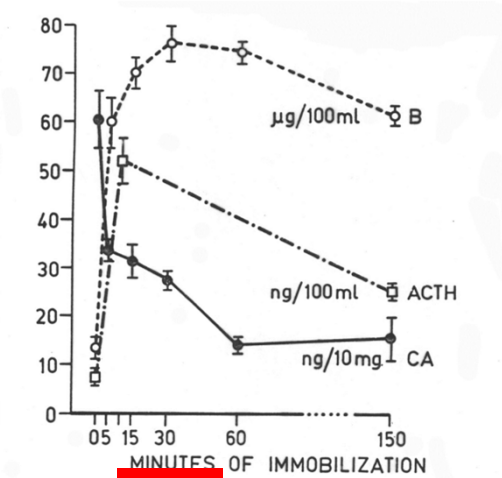


Fig.1. Effect of the first immobilization on hypothalamic catecholamine concentration (CA) and plasma ACTH and corticosterone ( B ) levels.

## Adaptace na stres

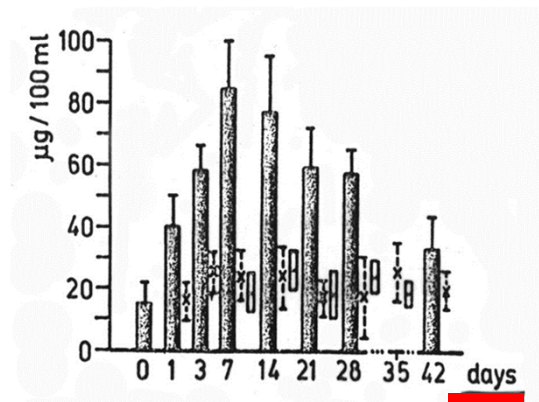


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (±SD). ---x--- = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Controls, nonstressed rats.

B – kortikosteron, CA - Katecholaminy

# Základní zdroje energie za normálních podmínek

## oxidace MK

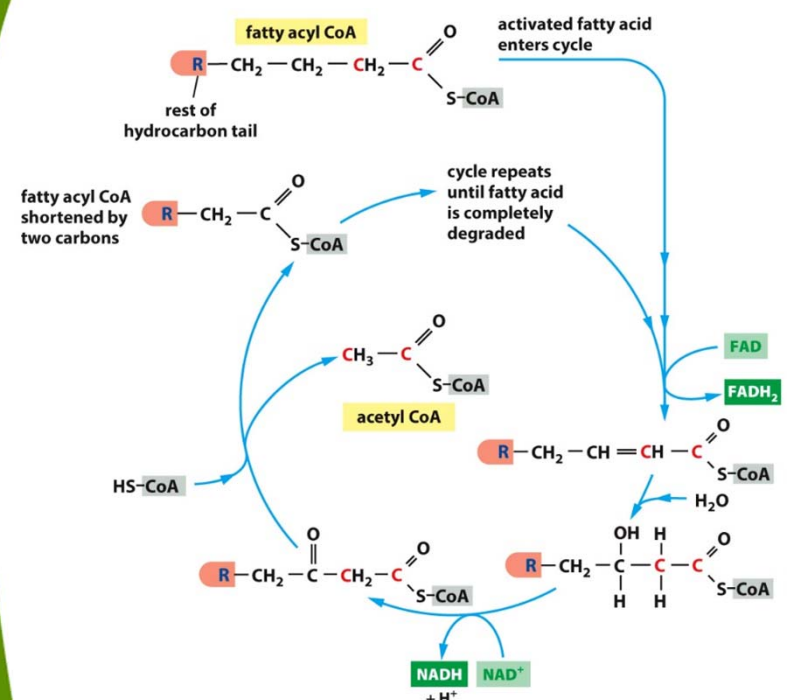


Figure 2-56c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## glykolýza

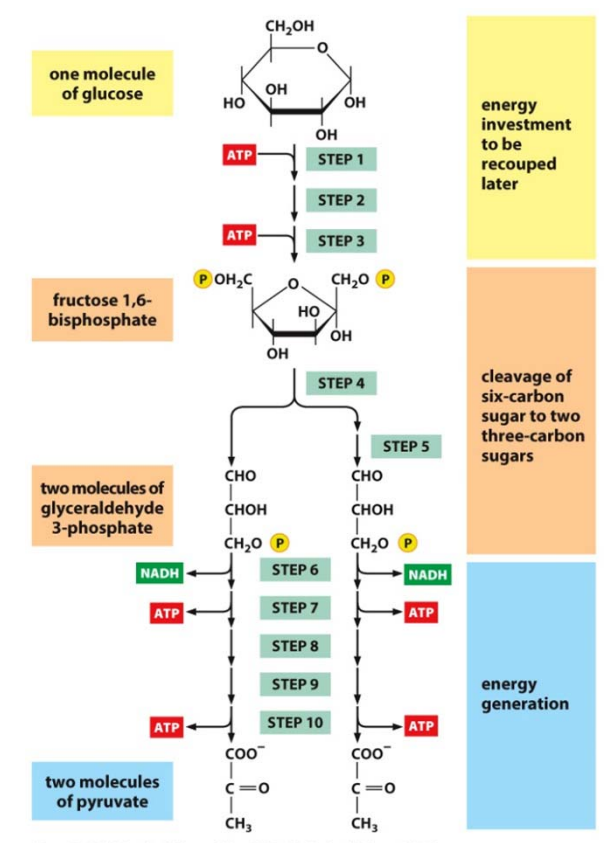
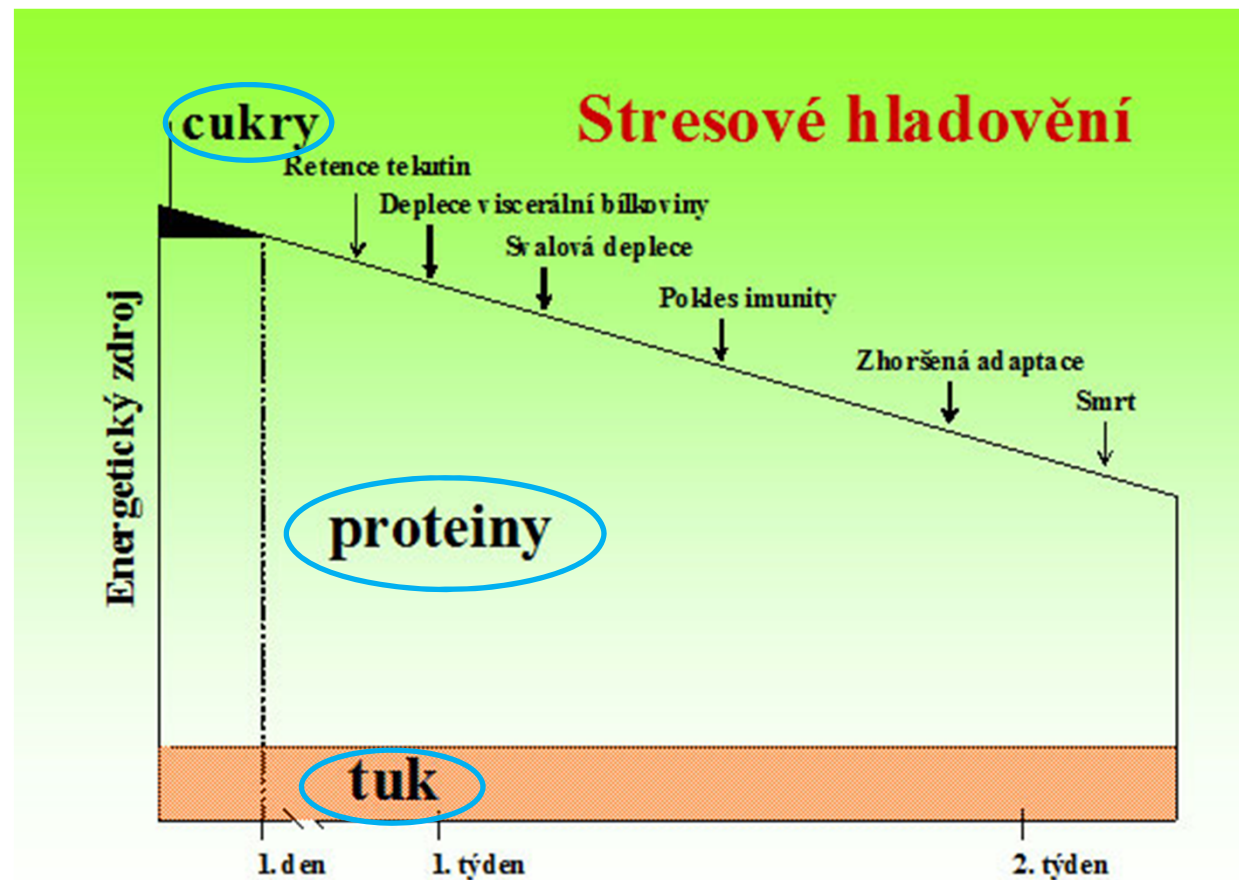


Figure 2-46 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



➔ 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

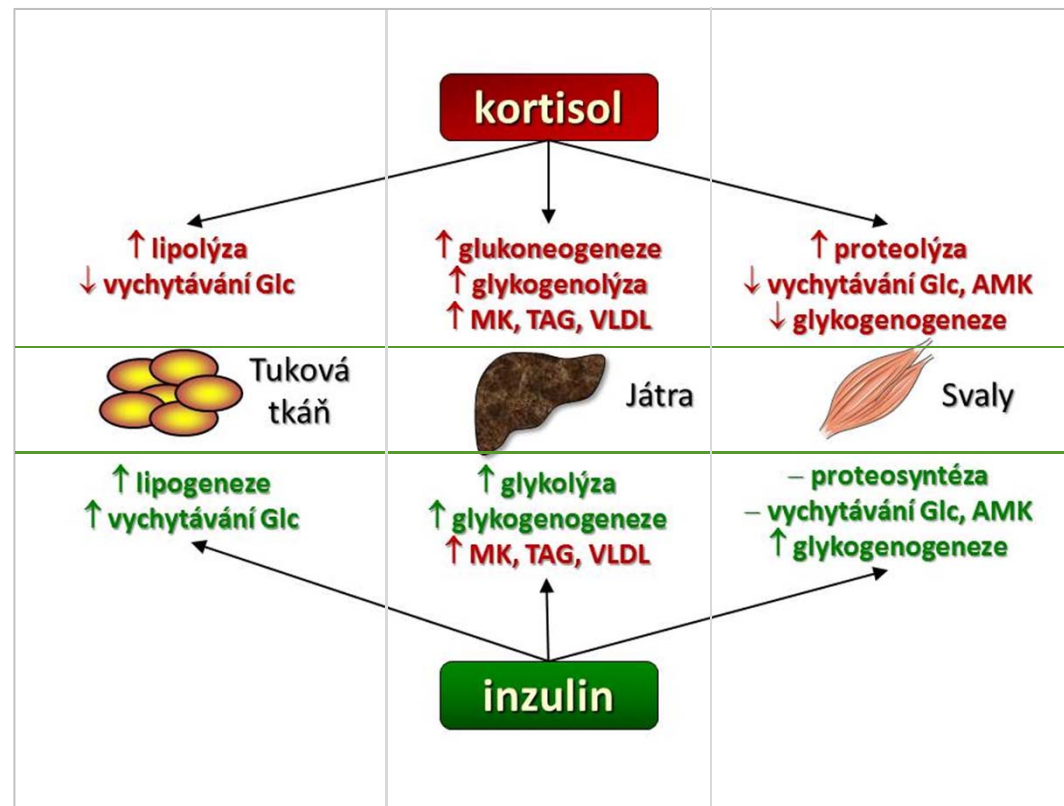


[https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=rimg:Cei0tHFer6RsljJCT82xNgYYjz\\_13Ohds\\_1-eT0BGXvG-Yy7wCrNT3OMwAKTW8y3a6a3AqoB8qR4d7KupD6it\\_1peZcSCcJPzbE2BhiPETVF8ItC1uaXKhJJP\\_1c6F2z\\_155MRNUXwi0LW5pcqEgnQEZe8b5jLVB1RCLQtbmyoSCQKs1Pc4zAApETV F8ItC1uaXKhJNbz7LdrprcARNUXwi0LW5pcqEgmqHqgRHh3shEMQ1FYWdgUBioSCa6kPqK3-I5kETVF8ItC1uaX&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEwjugL3rFXAHVM6aQKHTB88Q9C8IHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgcr=rt55Bq929nSP2M](https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=rimg:Cei0tHFer6RsljJCT82xNgYYjz_13Ohds_1-eT0BGXvG-Yy7wCrNT3OMwAKTW8y3a6a3AqoB8qR4d7KupD6it_1peZcSCcJPzbE2BhiPETVF8ItC1uaXKhJJP_1c6F2z_155MRNUXwi0LW5pcqEgnQEZe8b5jLVB1RCLQtbmyoSCQKs1Pc4zAApETV F8ItC1uaXKhJNbz7LdrprcARNUXwi0LW5pcqEgmqHqgRHh3shEMQ1FYWdgUBioSCa6kPqK3-I5kETVF8ItC1uaX&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEwjugL3rFXAHVM6aQKHTB88Q9C8IHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgcr=rt55Bq929nSP2M)



# Účinky kortisolu a insulínu

## NA METABOLISMUS HLAVNÍCH TKÁNÍ

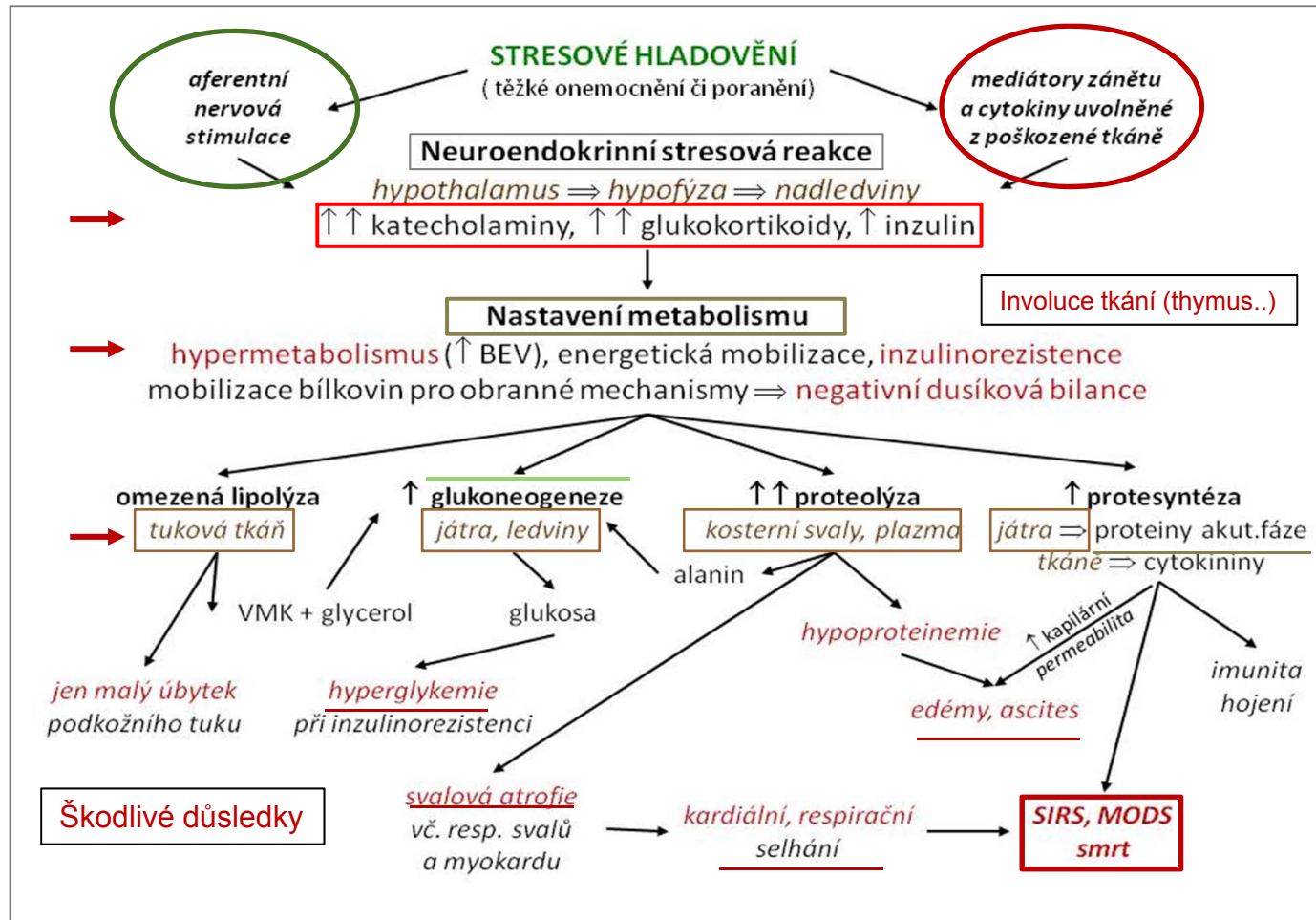


VLDL—very low-density lipoprotein

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

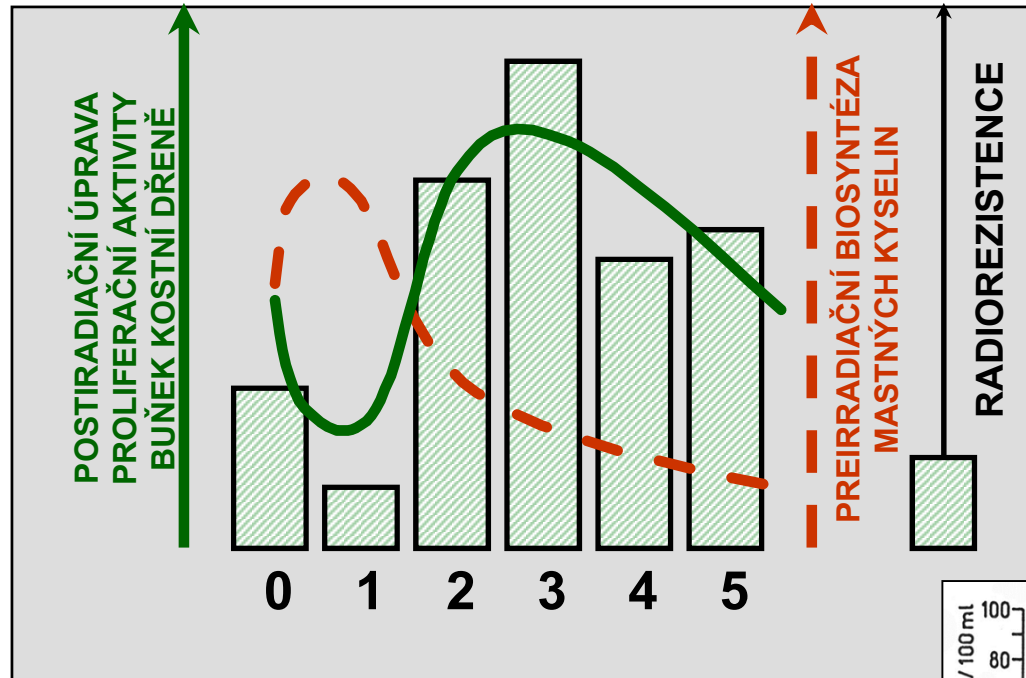
# Stresové hormony a insulin ve stresu

## PŮSOBNÍ V JEDNOTLIVÝCH ORGÁNECH - PODROBNĚJI



[https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=rimg:Cel0tHFer6RsljCT8zNgYYjz\\_13Ohds\\_1-eT0BGXvG-Yy7wCrNT3OMwAKTW8-y3a6a3AqoB8qkR4d7KupD6it\\_1peZCoSCcJPzbE2BhiPETVF8tC1uaXKhJUP\\_1c6F2z\\_155MRNUXwi0LW5pcqEgnQEZe8b5jLVE1RfCLQtbmlyoSCQKs1Pc4zAApETVF8tC1uaXKhJUNbz7LdrprcARNUxwi0LW5pcqEgmgHyqRHh3shEMQ1fYVdguBioSCa6kPqK3-15kETVF8tC1uaX&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEWjInjvhsvXXAhUDzKQKHcEPBncQ9C8lHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgdii=LwO2ajqjwkB9M:&imgcr=Krw5lmpjZPmpM](https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=rimg:Cel0tHFer6RsljCT8zNgYYjz_13Ohds_1-eT0BGXvG-Yy7wCrNT3OMwAKTW8-y3a6a3AqoB8qkR4d7KupD6it_1peZCoSCcJPzbE2BhiPETVF8tC1uaXKhJUP_1c6F2z_155MRNUXwi0LW5pcqEgnQEZe8b5jLVE1RfCLQtbmlyoSCQKs1Pc4zAApETVF8tC1uaXKhJUNbz7LdrprcARNUxwi0LW5pcqEgmgHyqRHh3shEMQ1fYVdguBioSCa6kPqK3-15kETVF8tC1uaX&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEWjInjvhsvXXAhUDzKQKHcEPBncQ9C8lHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgdii=LwO2ajqjwkB9M:&imgcr=Krw5lmpjZPmpM)

## 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)

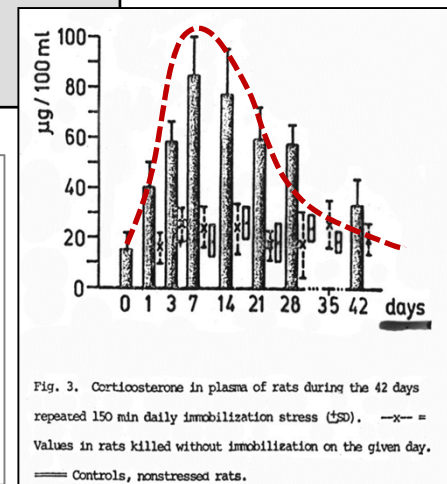
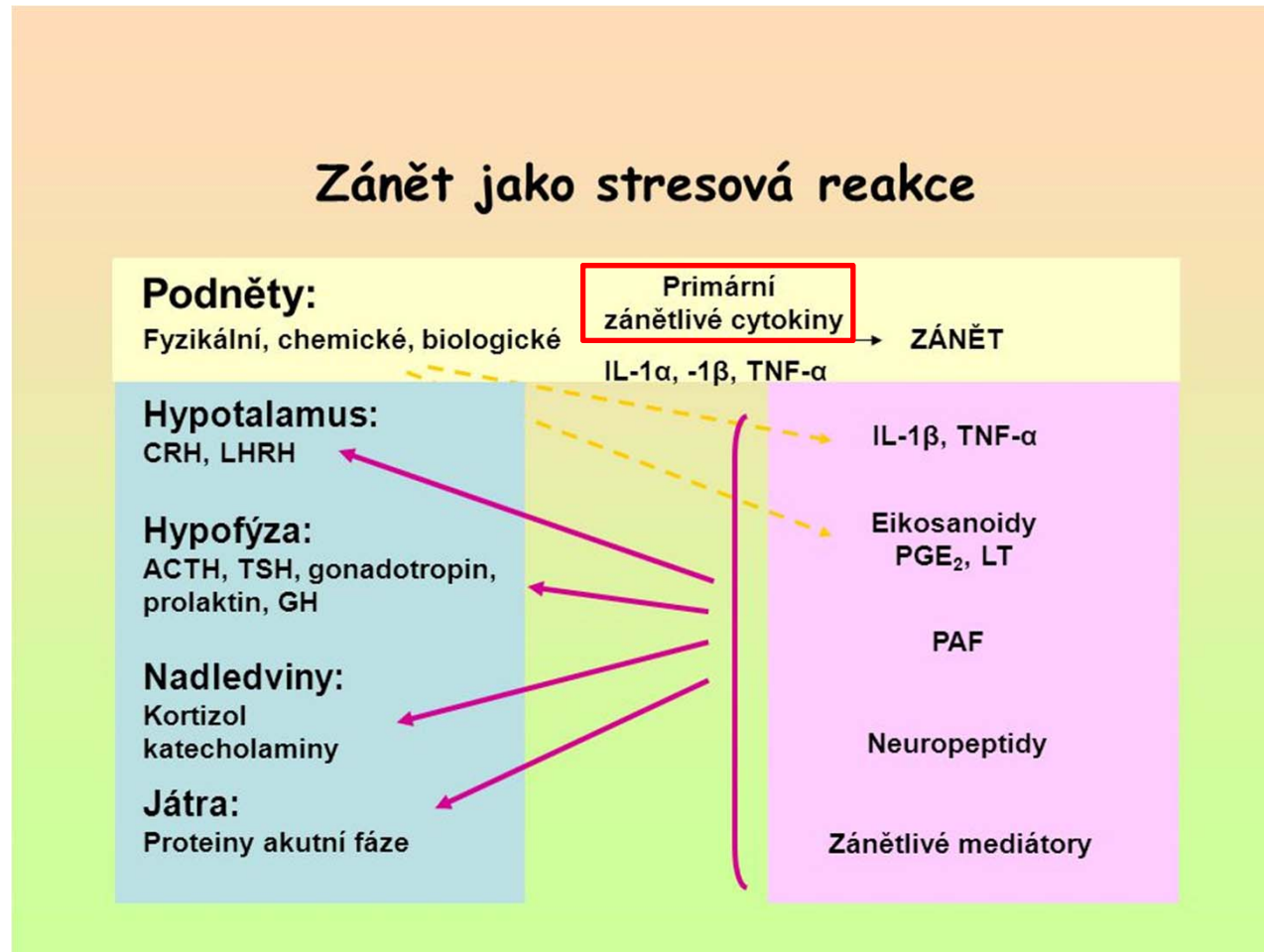


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (±SD). —x— = Values in rats killed without immobilization on the given day. — = Controls, nonstressed rats.

## Novější koncepce stresu:

Koncepce stresu - nové pojetí  
(Munck, Pospíšil)

# Fakta:



<https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&dcr=0&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwi0n86H-97XAhWHoqQKHSI5C0wQsAQIbA&biw=2488&bih=1105#imgrc=6LS0cUSvpGy9BM:>

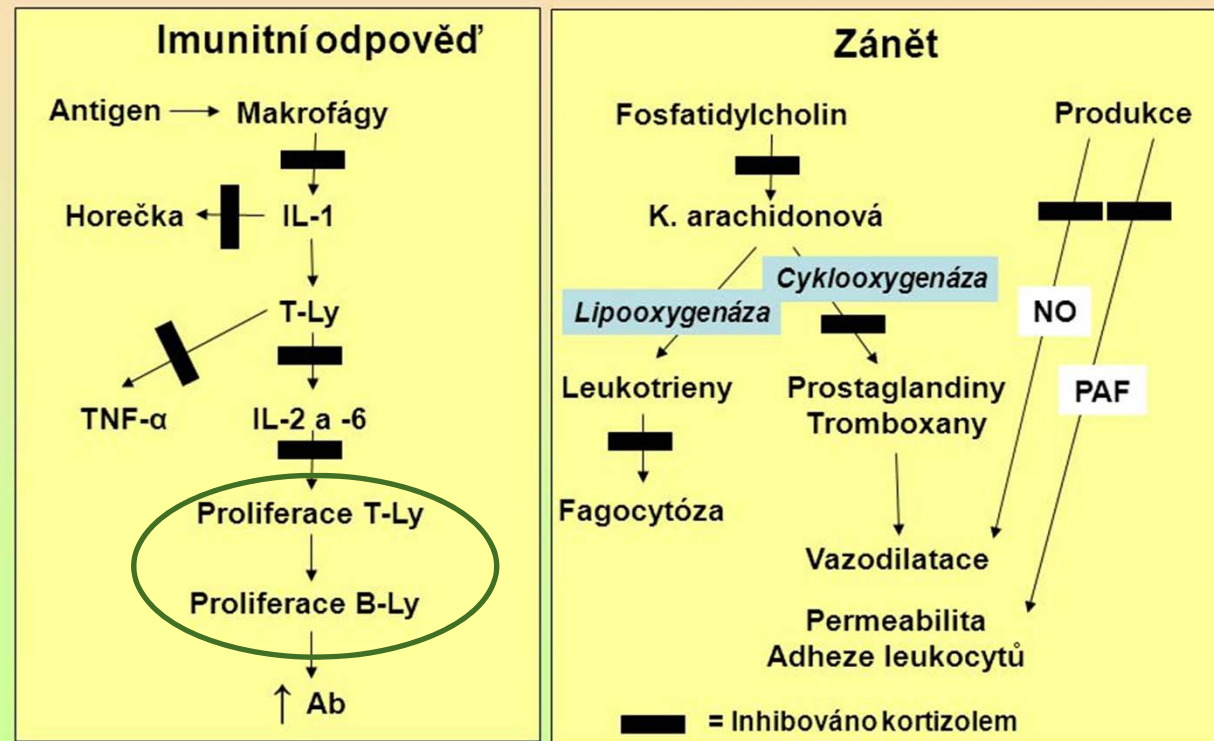
# Stres inhibuje zánět a viscerální funkce



[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-97XAhWHoqKQHSI5C0wQsAQIbA&biw=2488&bih=1105#imgrc=wk\\_NsTYGGI8gdM:](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-97XAhWHoqKQHSI5C0wQsAQIbA&biw=2488&bih=1105#imgrc=wk_NsTYGGI8gdM:)

# Imunita, zánět a působení kortizolu:

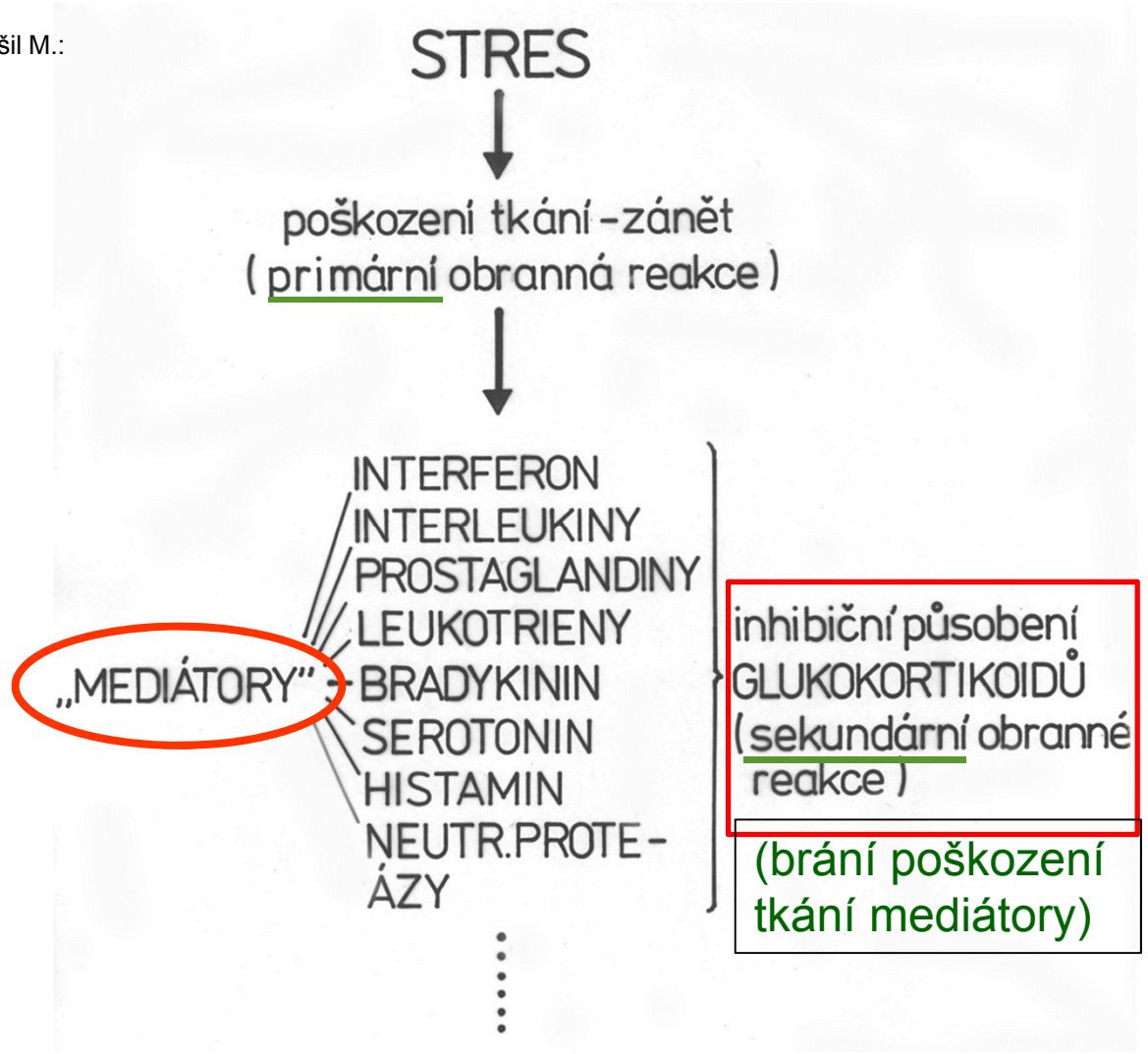
## Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět



<https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&tbm=isch&tbs=rimg:>  
 CdARi7xvmMu8ljjCT82xNgYYi-10tHFEr6Rs32zbaH3Eg7rkGgOD1zY7YV8N7T4VVOWS\_  
 1sUeD8moQV7SZ77NwB2CoSCcJPzE2BhiPETVF8tC1uaXKhU6L50cUSvpGwRNUXwi0LW5pcqEgnfbMhtp8fcShFOD1bYilg  
 TSioSCbuuQaA4PXNjESMZcZKnS1LzKhJthXw3tPhVU4Rmzzb9XjFogUqEglZL-xR4PyahBEJGXGSp0tS8yoSCRXLUnvs  
 3AHYEWY1qWfWVq\_1U&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEwilrvArPXXAhr6qQKHcUbBHAQ9C8IHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgrc=AqZU9zjMACnvwM.

# Shrnutí:

Pospíšil M.:



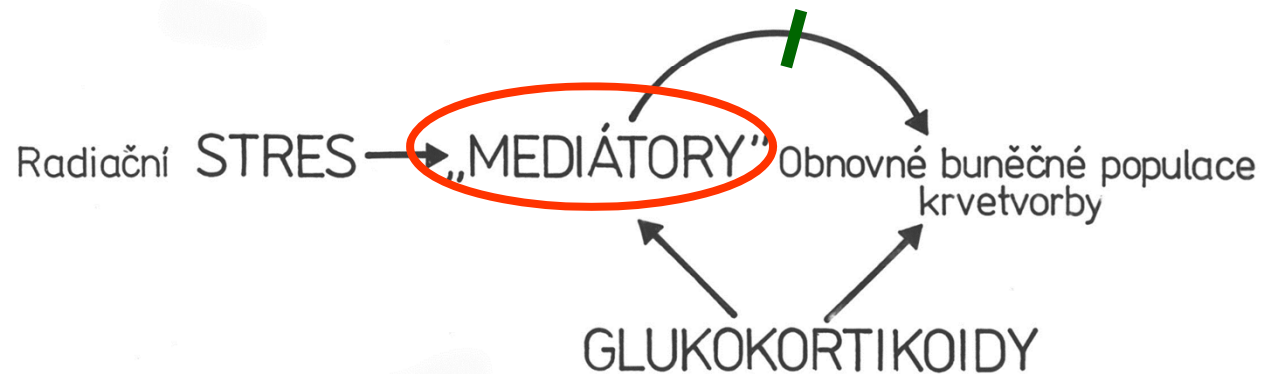


# Stará vs. nová koncepce (radiačního) stresu

Pospíšil M.:

NOVÁ : STARÁ KONCEPCE

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



(glukokortikoidy brání poškození tkání indukované mediátory)

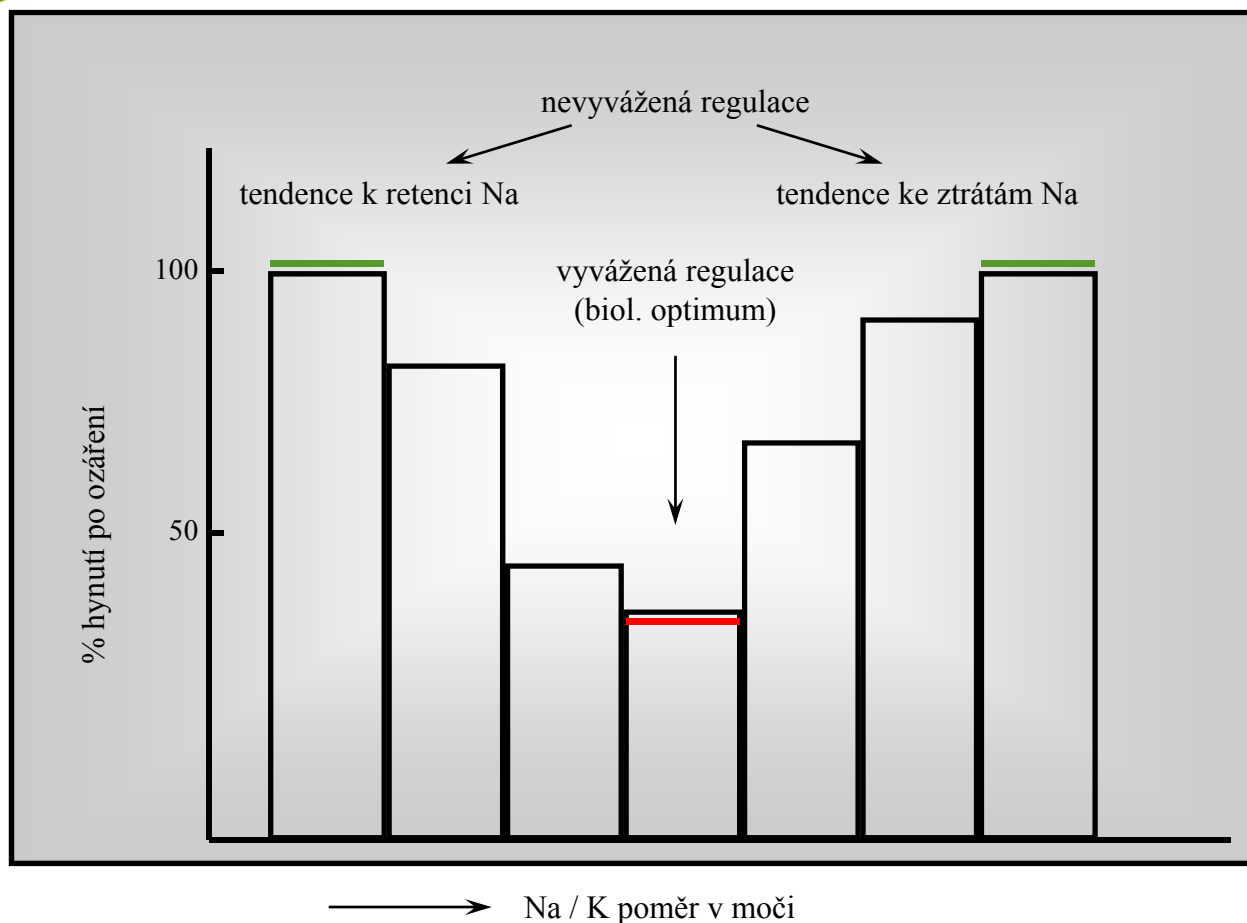
Nezbytnost  
vyváženosti tendencí



# 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 počtu pro zachování integrity systému.**

# Výsledky jsou mezidruhově platné

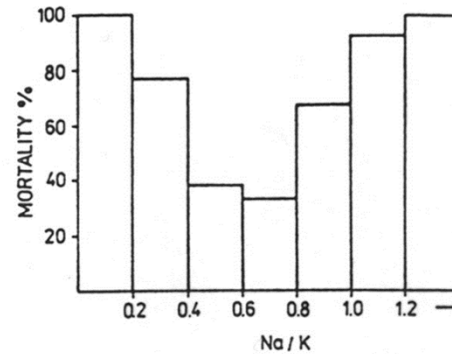


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates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

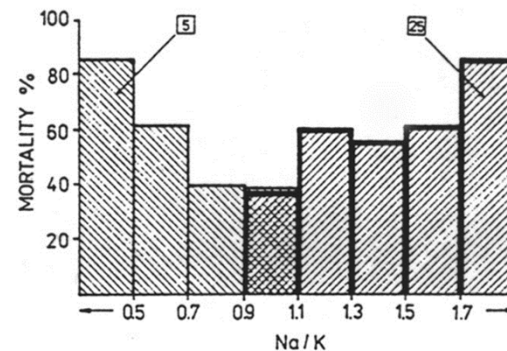
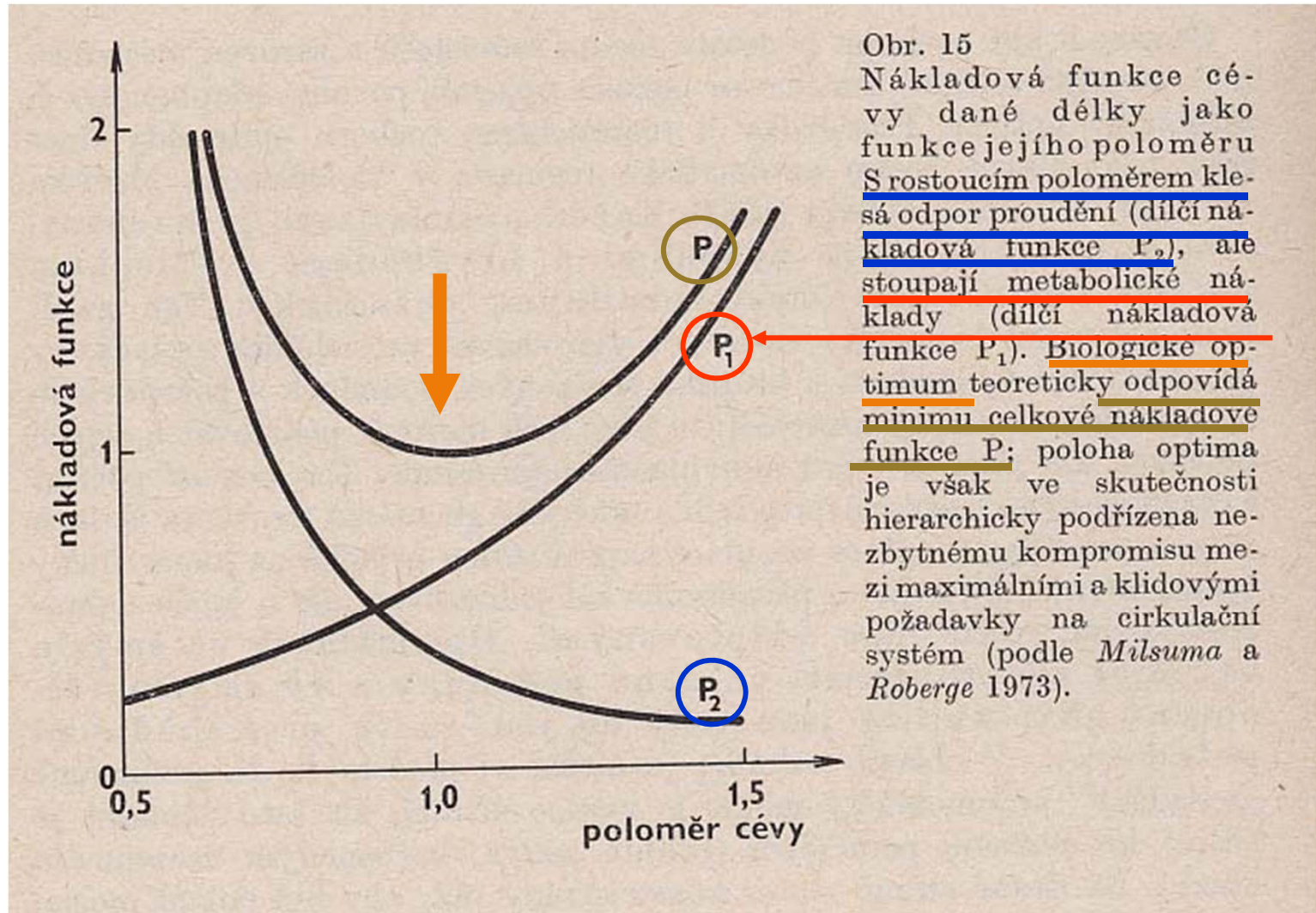
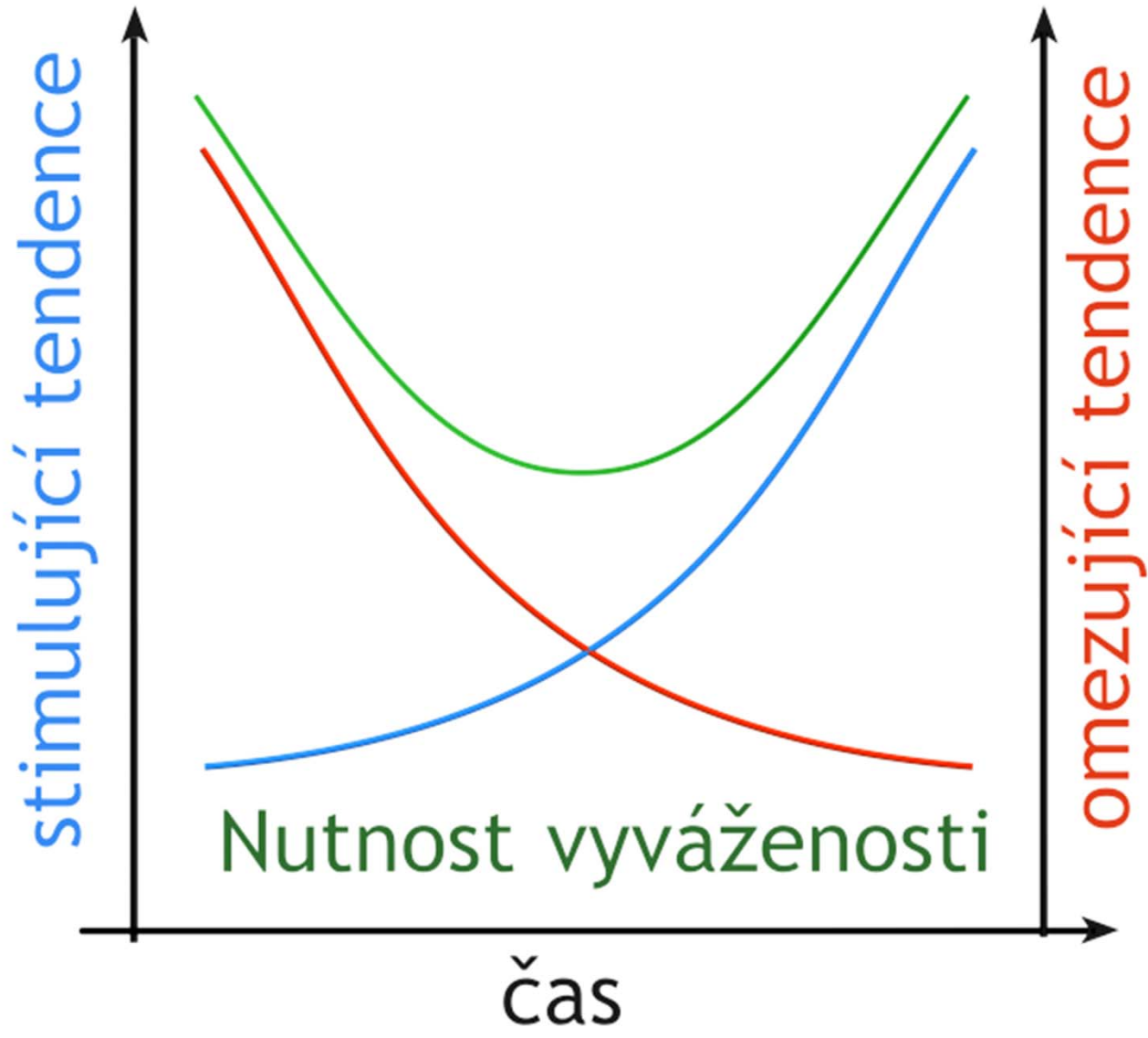


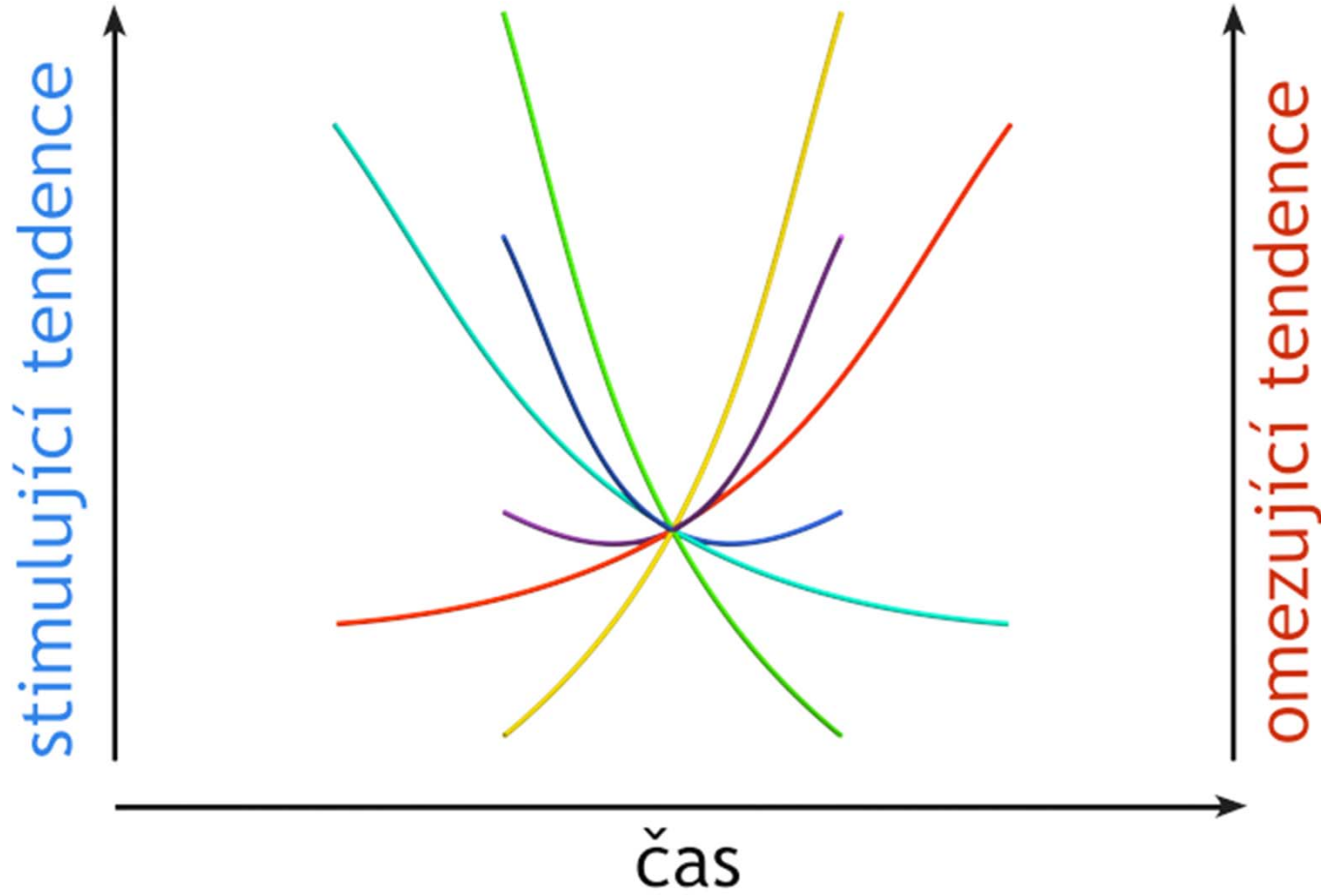
Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of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



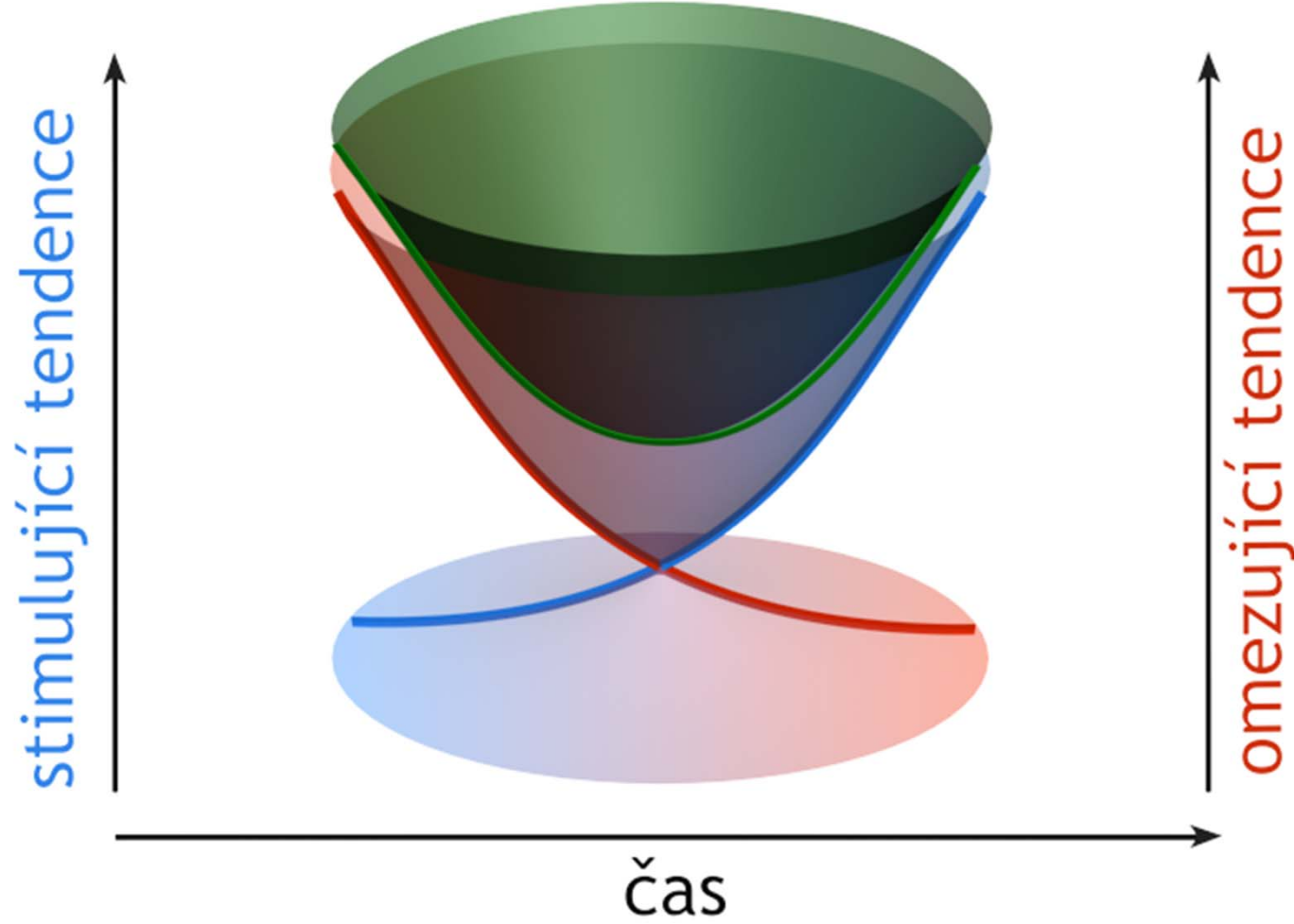


Nezbytnost vyváženosti protichůdně působících funkcí  
v multifaktoriálním systému

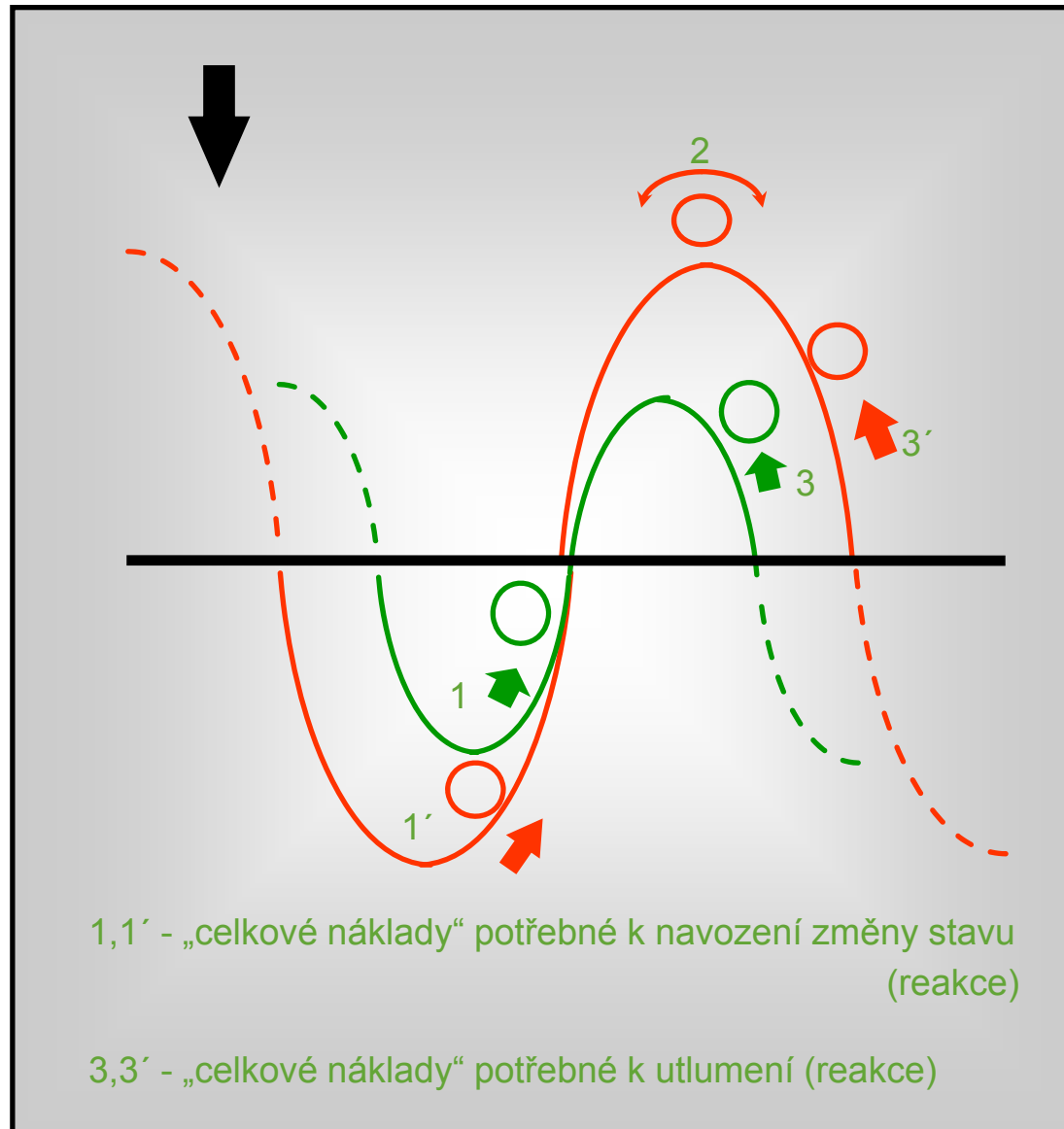




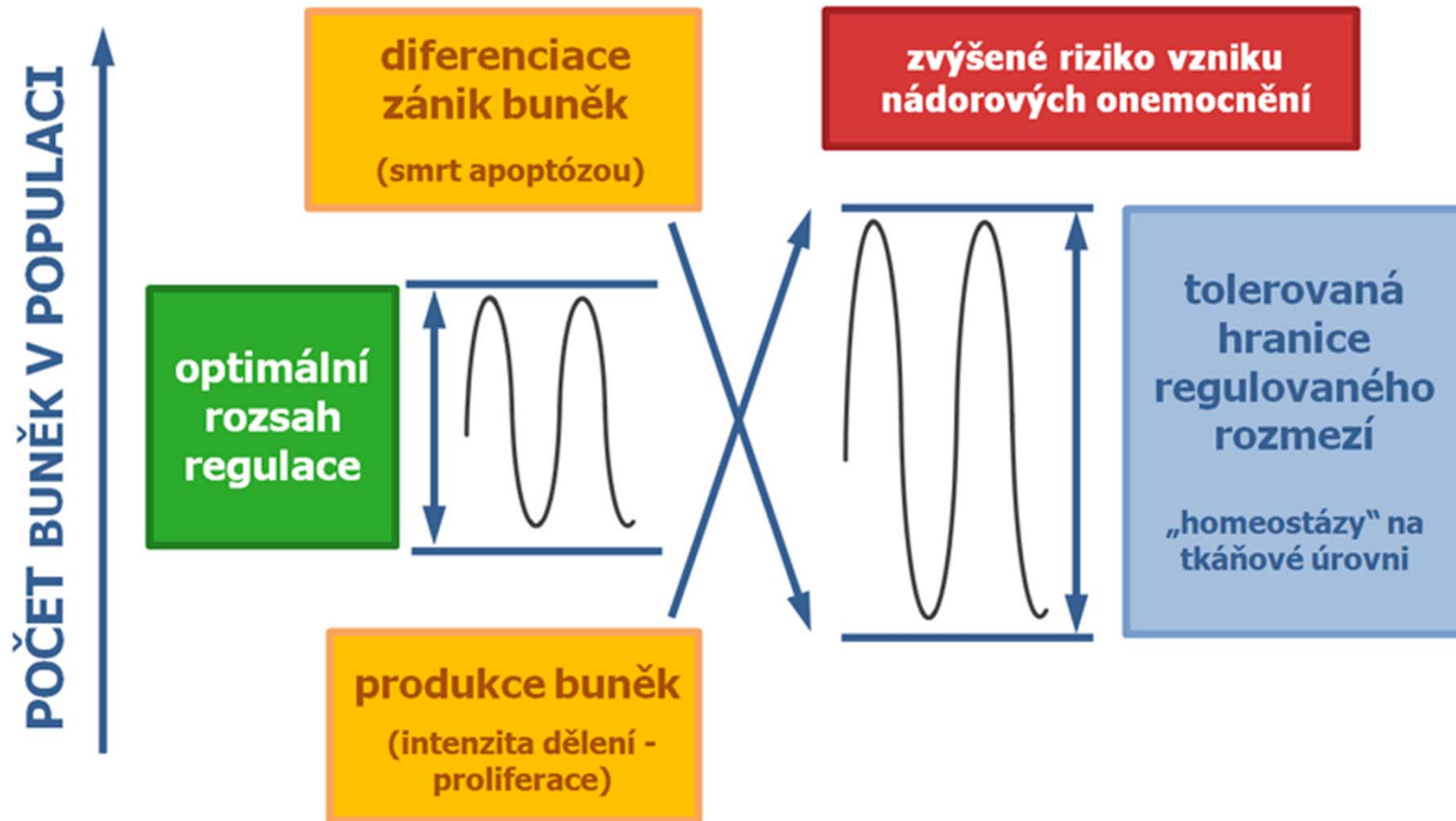
Vyváženost všech protichůdně působících funkcí je nezbytná pro zdraví organismu



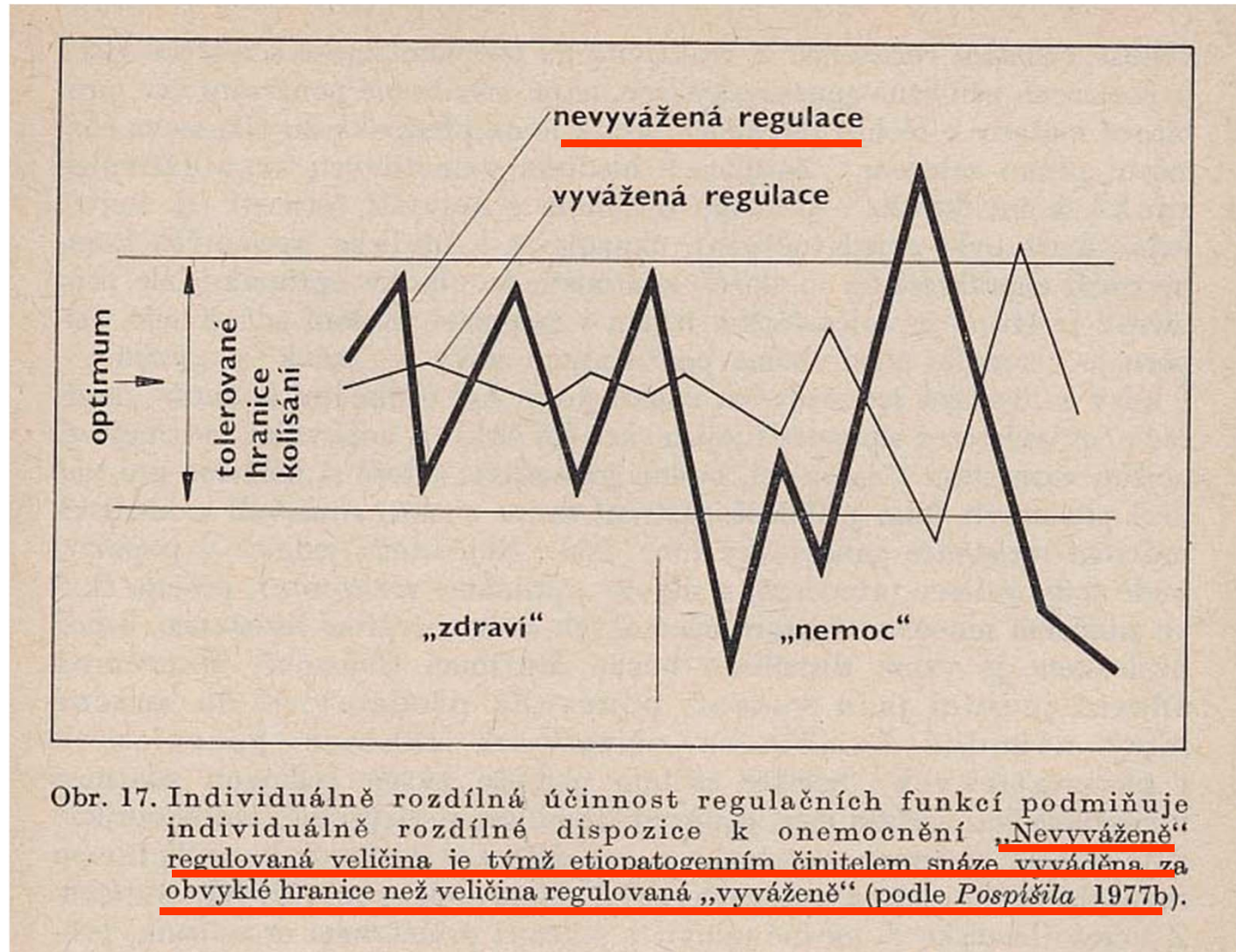
## „Náklady“ na zvládnutí zatížení různé intenzity



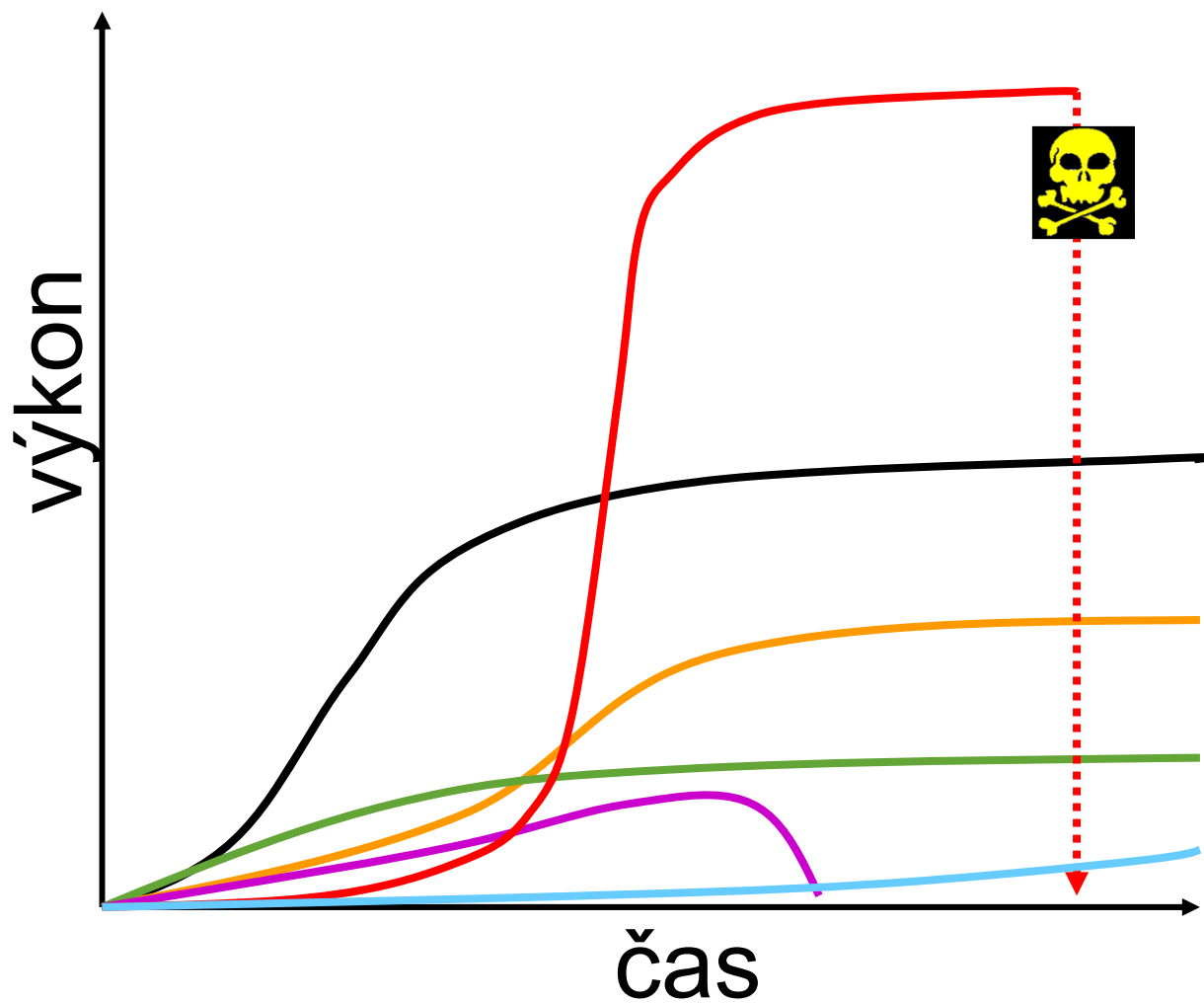
# Fyziologie buň. systémů



# 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, 3<sup>rd</sup> 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, 2<sup>nd</sup> 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](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](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