

II ZDRAVÍ / NEMOC – HOMEOSTÁZA a ZPĚTNÉ VAZBY

Negativní a pozitivní zpětné vazby;

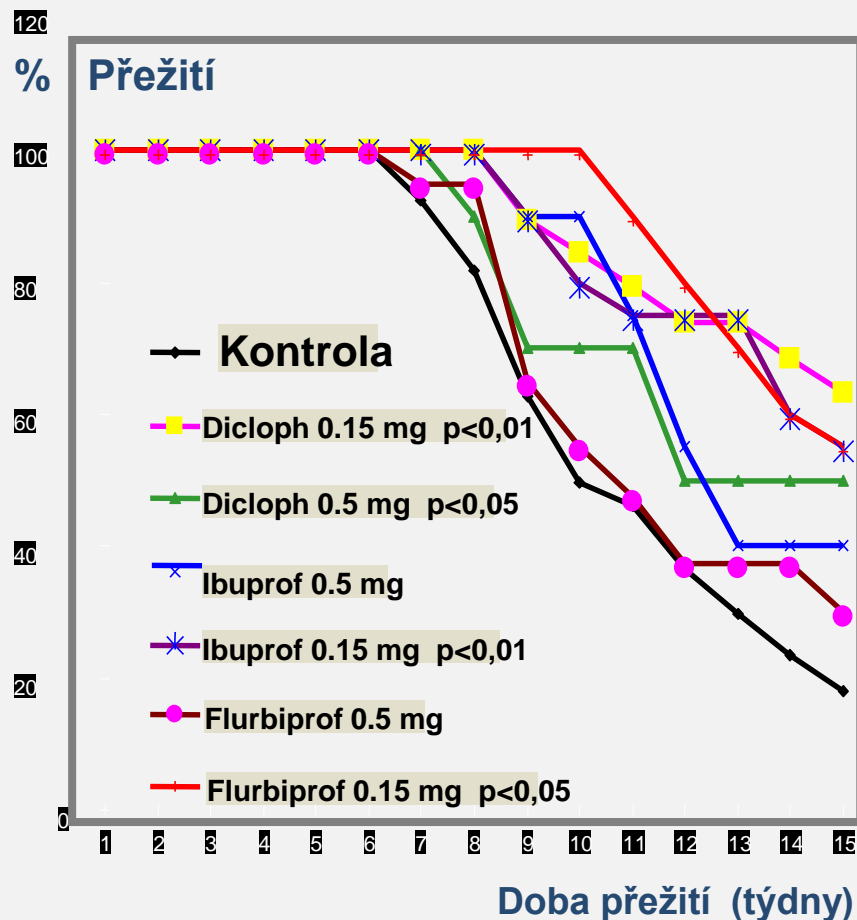


Alois Kozubík

Vlastní výsledky - Příklad praktického využití NSAIDs

COX2 **metabolity** mohou v závislosti na typu tkáně dělení buněk **stimulovat**, ale i **inhibovat** jako např. b. krvetvorné. NSAIDs **inhibují COX2 a působí protizánětlivě** (2 mechanismy)

Působení několika strukturálně odlišných NSAIDs na nádorové buňky (G:5:113) *in vivo*



Všem zvířatům (MYŠÍM) byly v několika režimech injikovány nádorové buňky fibrosarkomu (G:5:113) a sledováno jejich PŘEŽÍVÁNÍ.

Výsledky neovlivněných (kontrolních) zvířat byly srovnávány s odpovědí pokusných-ovlivněných zvířat PO TERAPII INHIBITORY COX.

II ZDRAVÍ / NEMOC – HOMEOSTÁZA a ZPĚTNÉ VAZBY

Negativní a pozitivní zpětné vazby;



Alois Kozubík

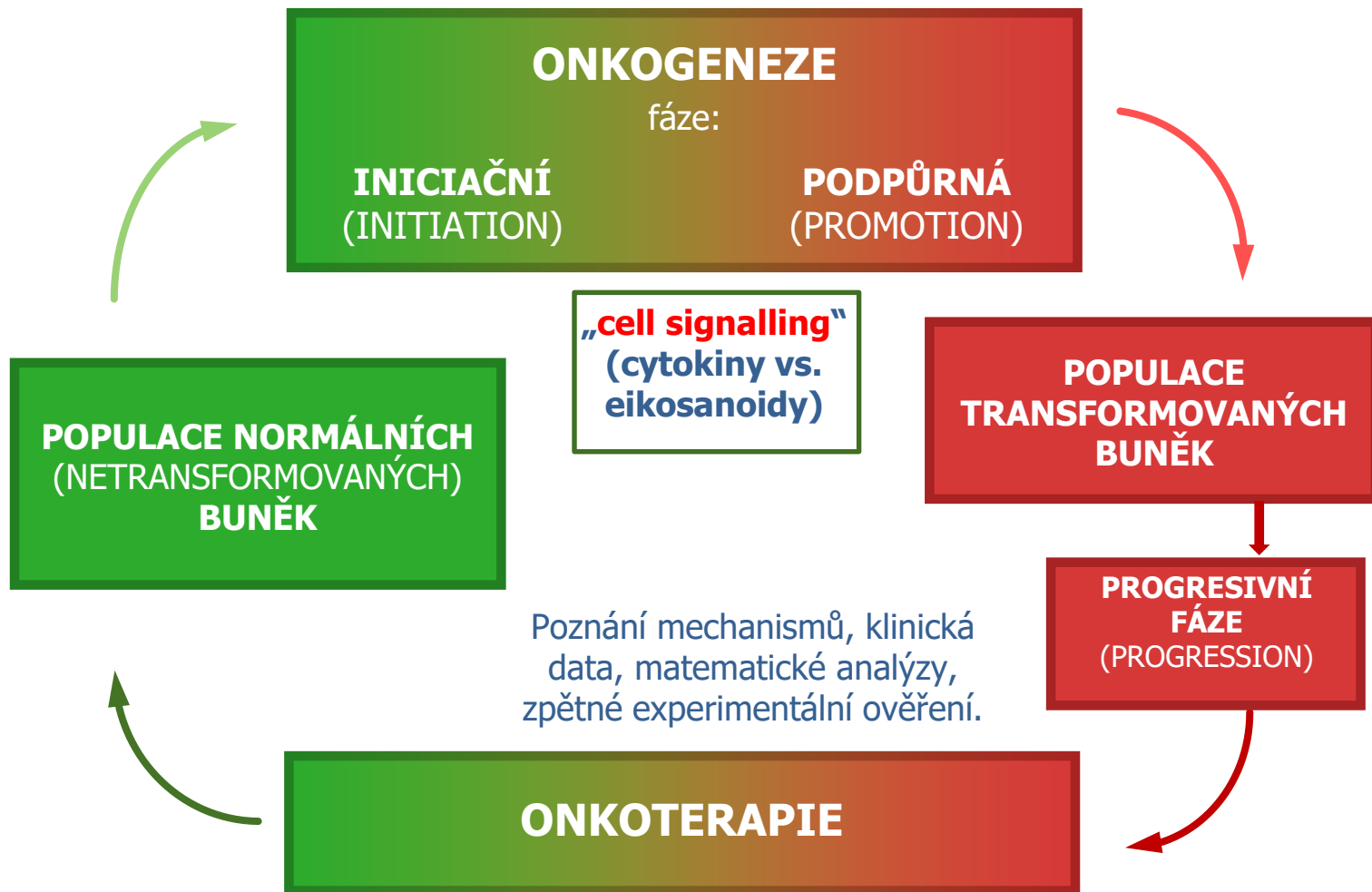
POJEM „HOMEOSTÁZA“

Homeostáza: automatické udržování hodnoty nějaké veličiny na přibližně stejné úrovni.

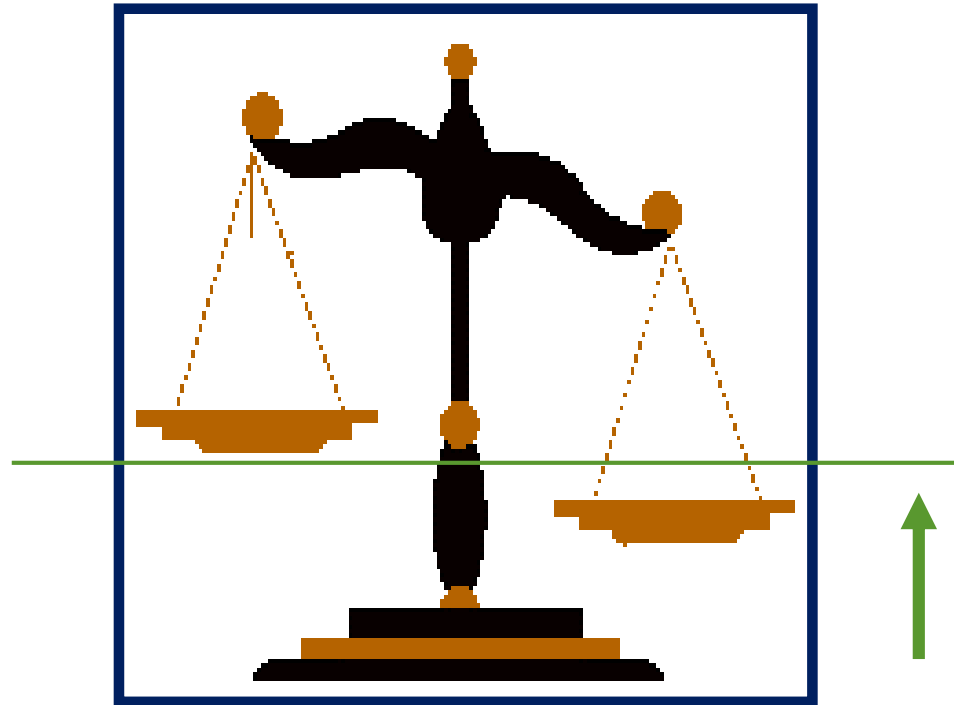
V biologii se jedná o **schopnost** živých organismů **udržovat stabilní vnitřní prostředí v podmínkách** měnícího se vnějšího prostředí.

Výsledkem je relativní stálost vnitřního prostředí, jako nezbytné podmínky existence a fungování živých systémů.

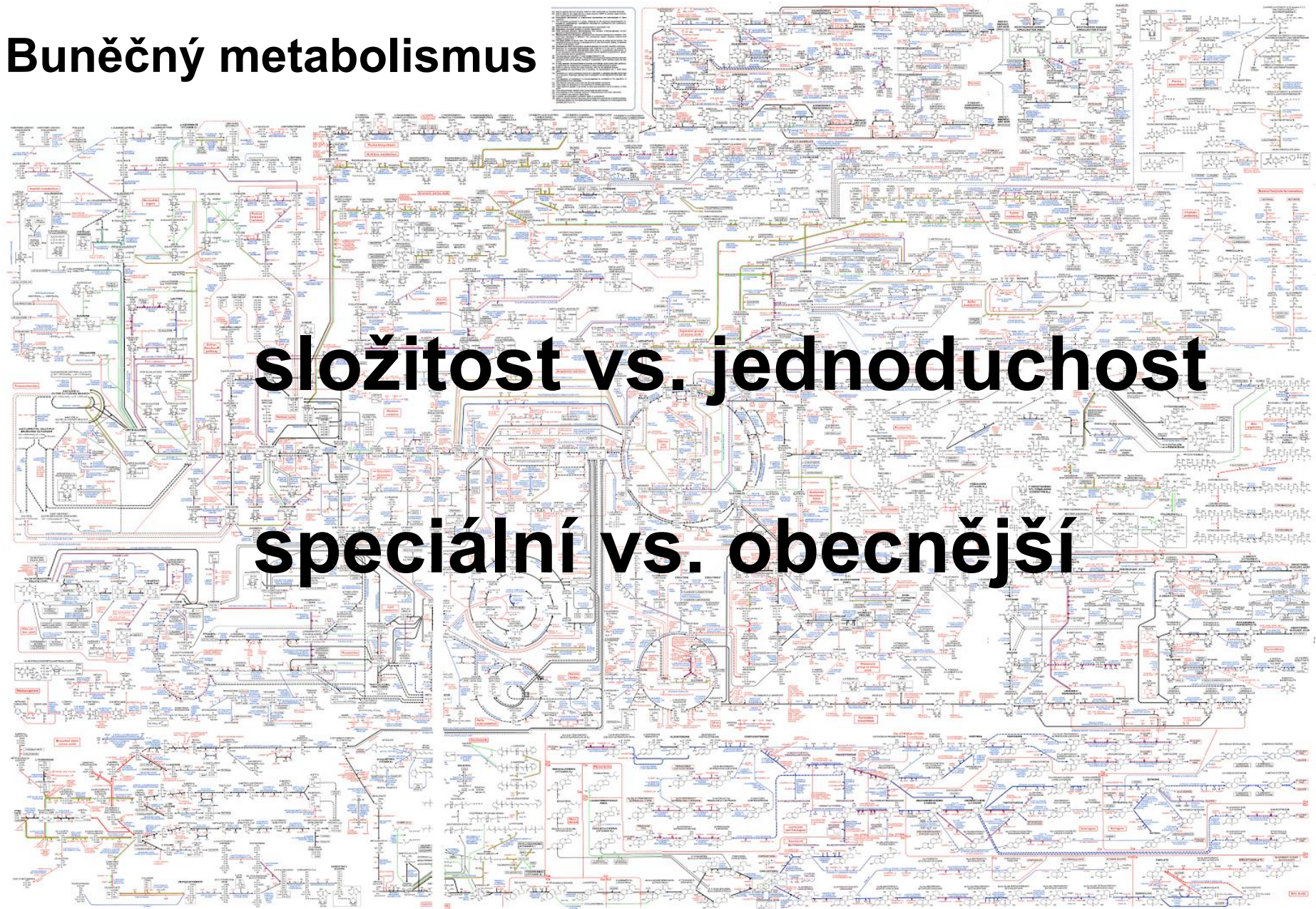
Porušení homeostázy a vznik patologických stavů



Cíl: Obnovení dynamické rovnováhy ve složitých systémech (organismech)



Buněčný metabolismus

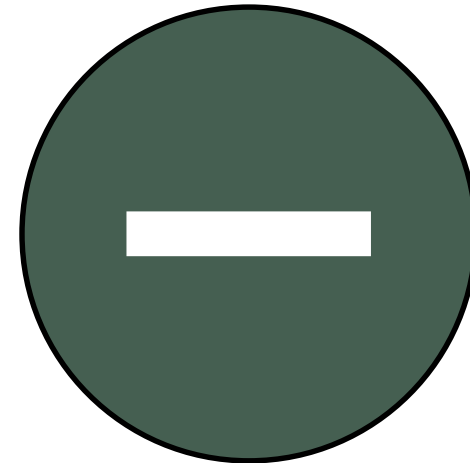
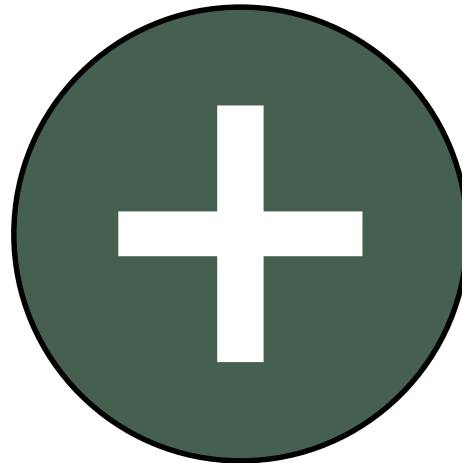


Homeostáza

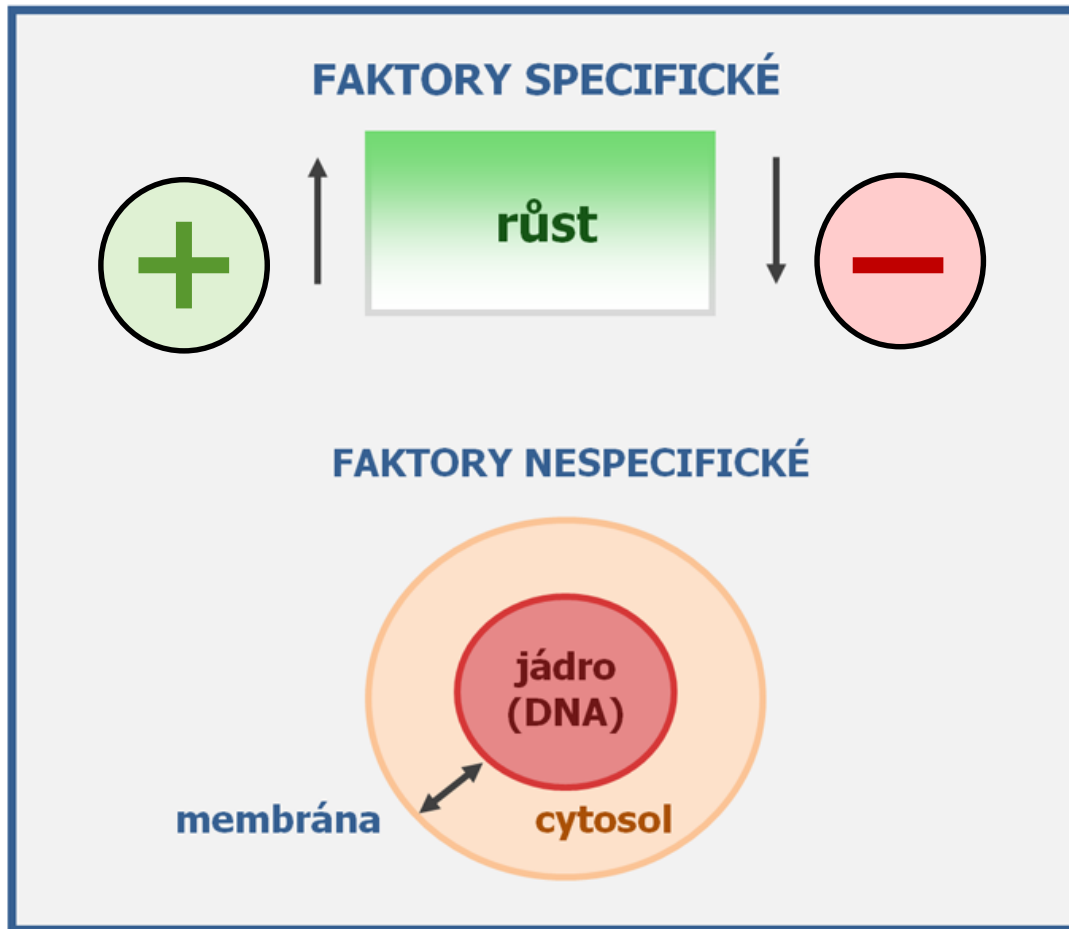
(relativní stálost vnitřního prostředí)

Rovnováha

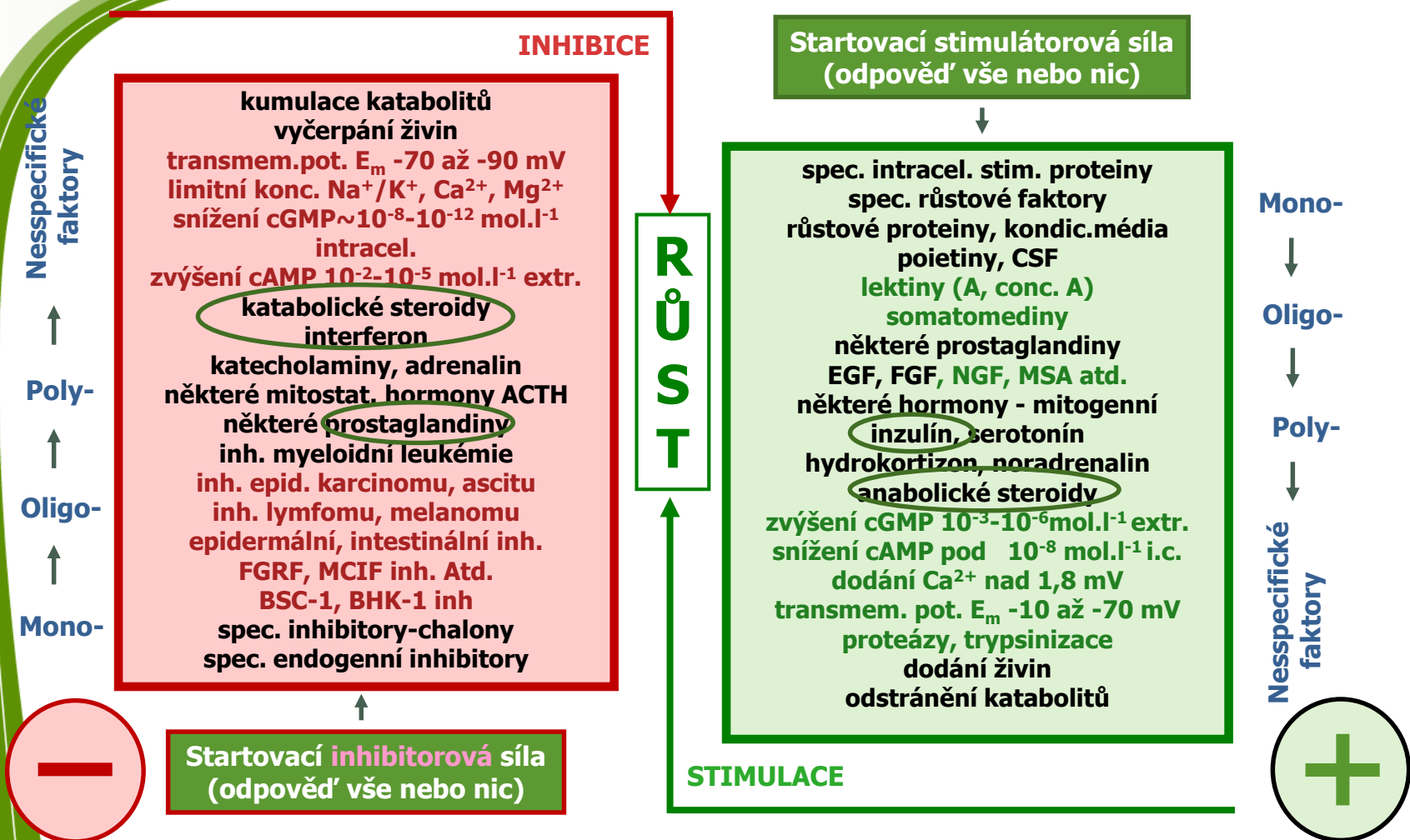
Výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



Zachování rovnováhy je výsledkem působení protichůdných tendencí



REGULACE „NORMÁLNÍHO“ RŮSTU

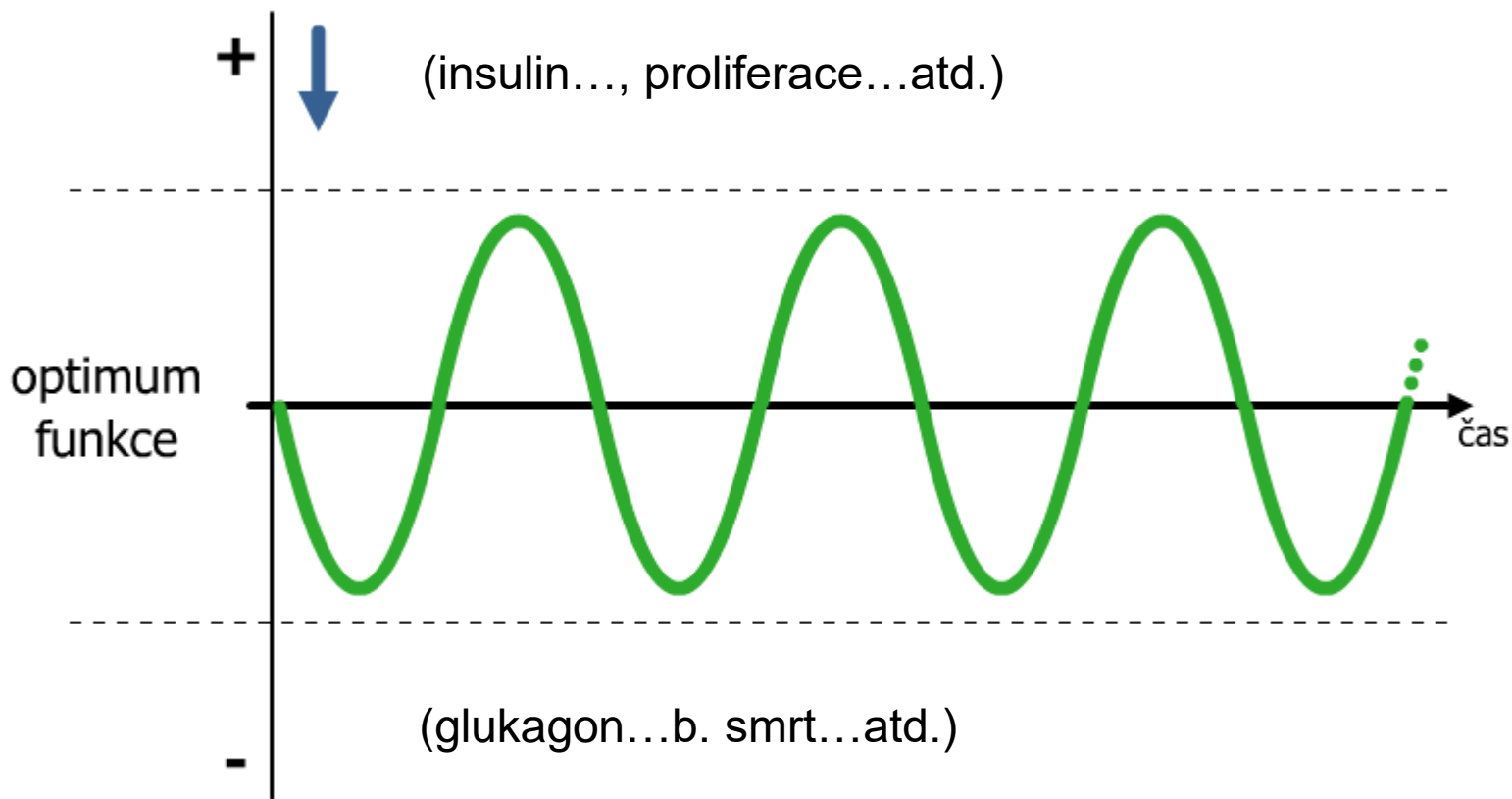


1A Schematické znázornění stimulace a inhibice růstu specifickými a nespecifickými faktory. Převaha pozitivního nebo negativního signálu rozhoduje o výsledné stimulaci nebo inhibici závisí na metabolické a růstové aktivitě buněk, typu buněk a dalších podmínkách - viz text. Specifické růstové účinky vnějšího prostředí buněk zahajují specifické růstové faktory (specifické stimulatory) a specifické endogenní inhibitory (chalony). CSF-kolonie stimulující faktor, EGF-epidermální růstový faktor, FGF-fibroblastový růstový faktor, NGF-nervový růstový faktor, MSA-multiplikaci sti-mulující aktivita, cAMP-cyklický 3' 5'-guanosinmonofosfát, BSC-1, BHK-1, MCIF, FGRF-specifické inhibitory daných buněčných linií.

Regulace a inhibice růstu normálních a nádorových buněk, Fremuth F., SPN, Praha, 1986

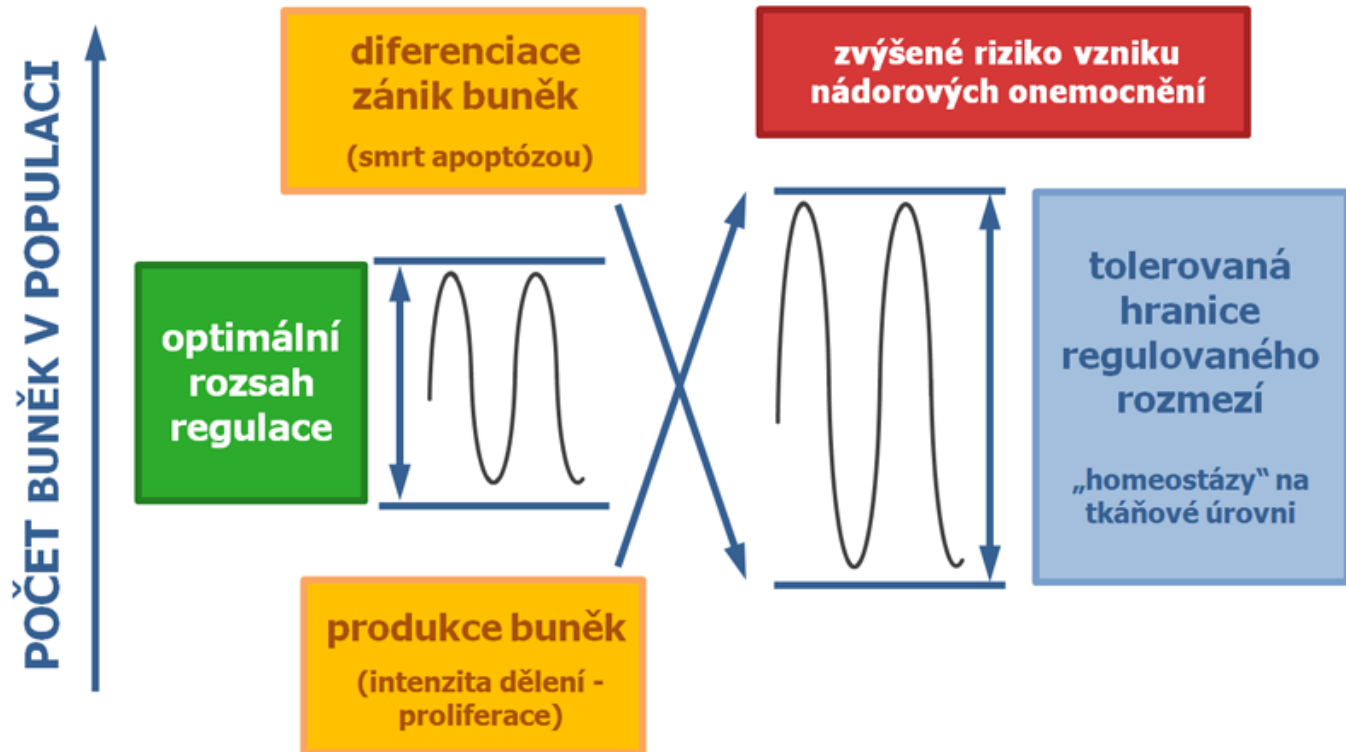
Cíl: Dosažení dynamické rovnováhy

(obecněji, příklady – z. vazby)



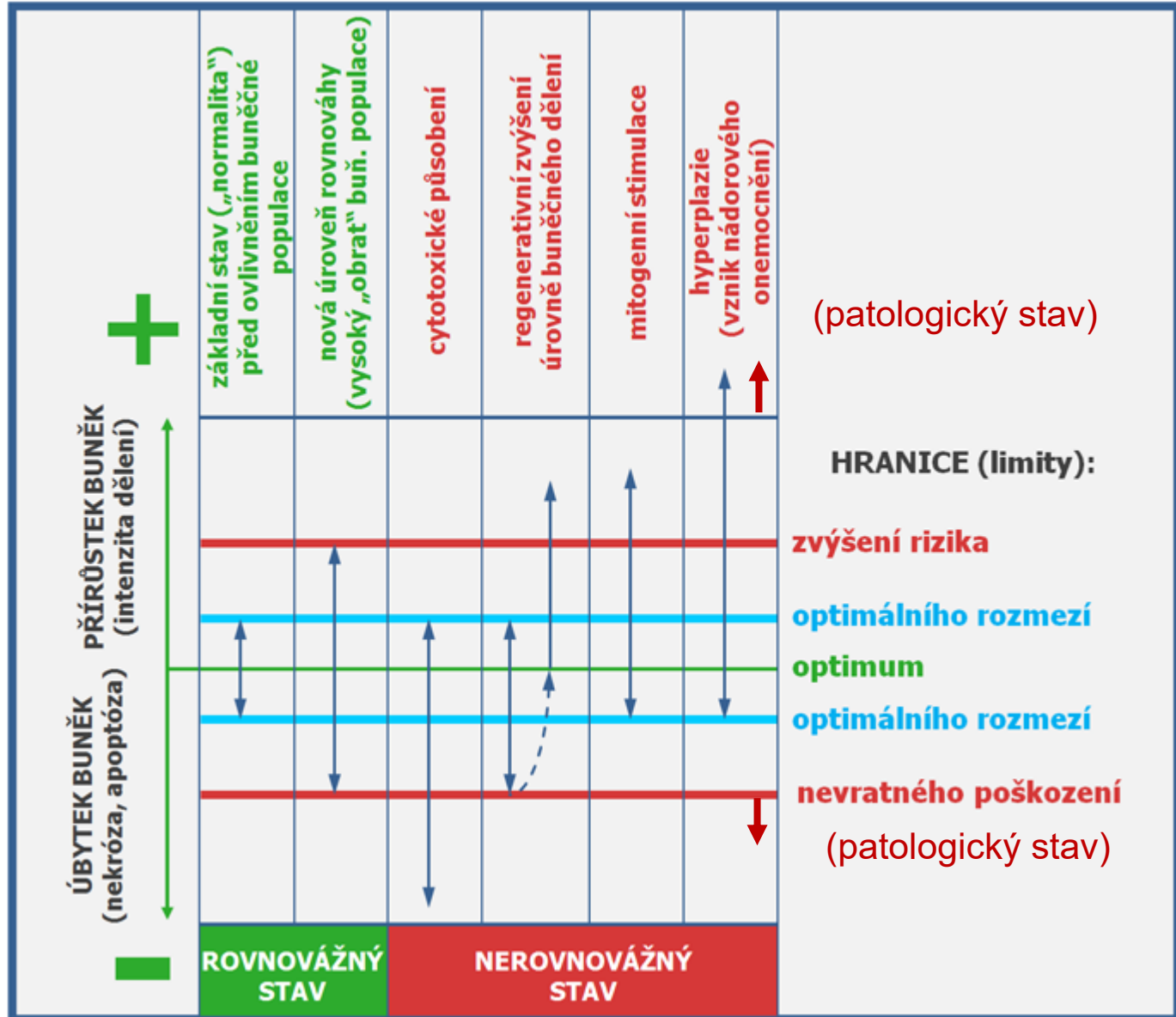
Úroveň buněčných populací

(dosahování optima - konstantního počtu buněk v populaci)



Rovnovážné vs. nerovnovážné stavy

možnosti na úrovni buněčných populací



Kmenové buňky krvetvorby

K čemu jsou tkáňově specifické kmenové buňky obecně?

- 1) K zajištění homeostázy
- 2) K zajištění procesu hojení a regenerace

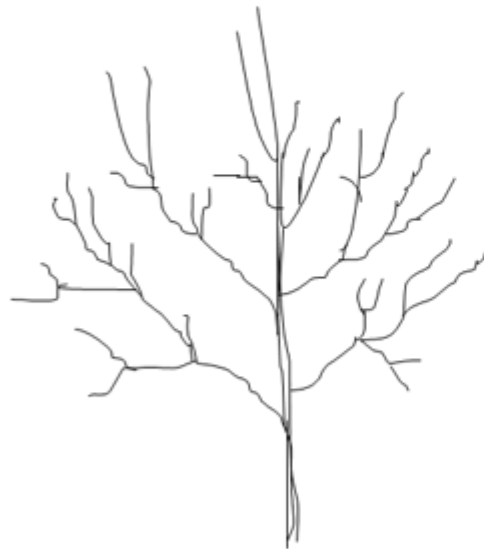
To je **zprostředkováno řadou regulátorů** rozdílné specifity působících v rámci systému **zpětných vazeb**

(model)

Přirovnání kmenové buňky ke stromu

a – kmenová buňka v embryonální době

b – kmenová buňka v dospělosti



(Citlivá k působení řady podnětů)

a



b

Pluripotentní, prekurzorové a diferencované k. buňky

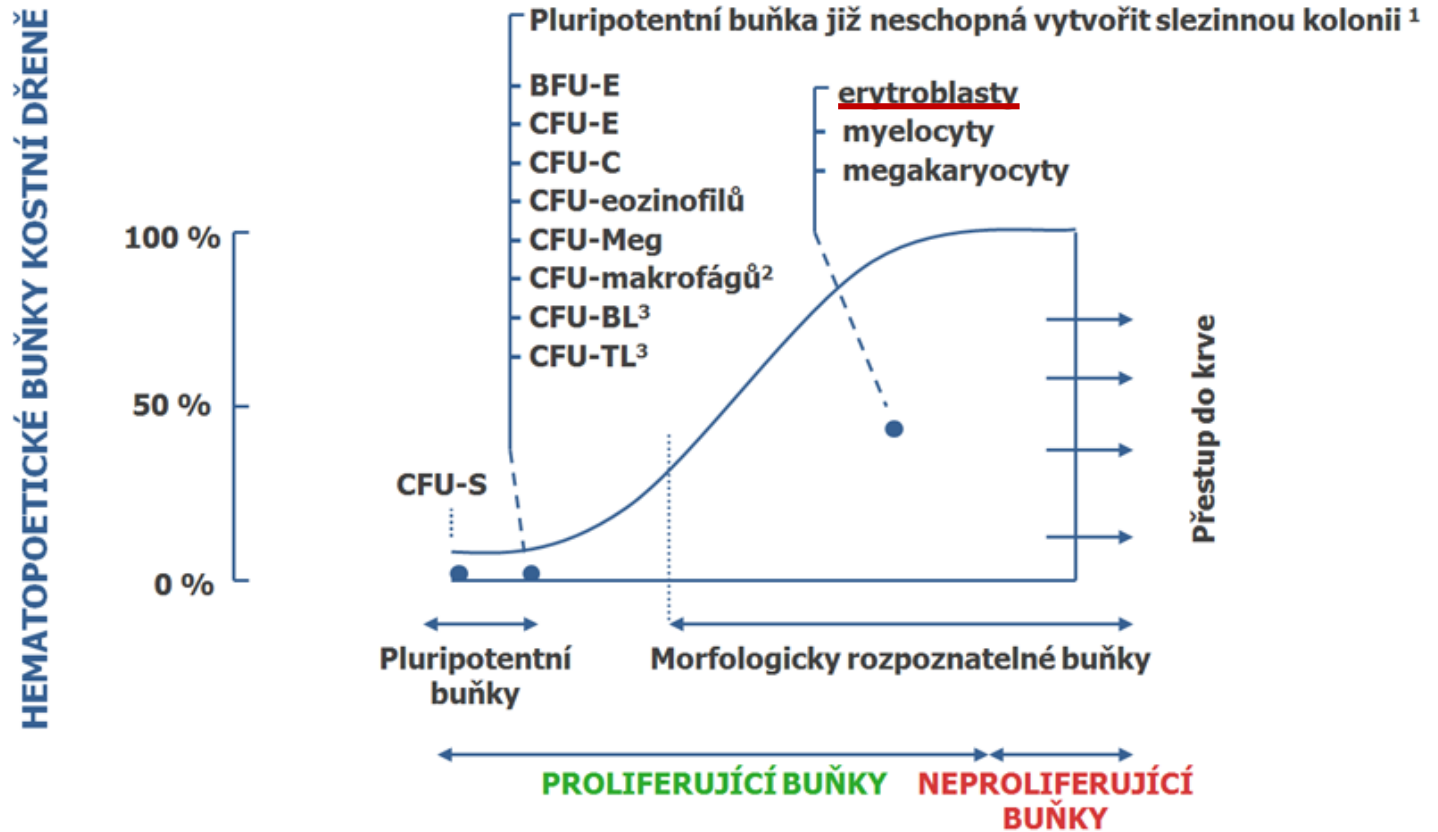


Schéma kvantitativního **zastoupení** různých prekurzorů krevních buněk v **krvetočné tkáni (%)**.

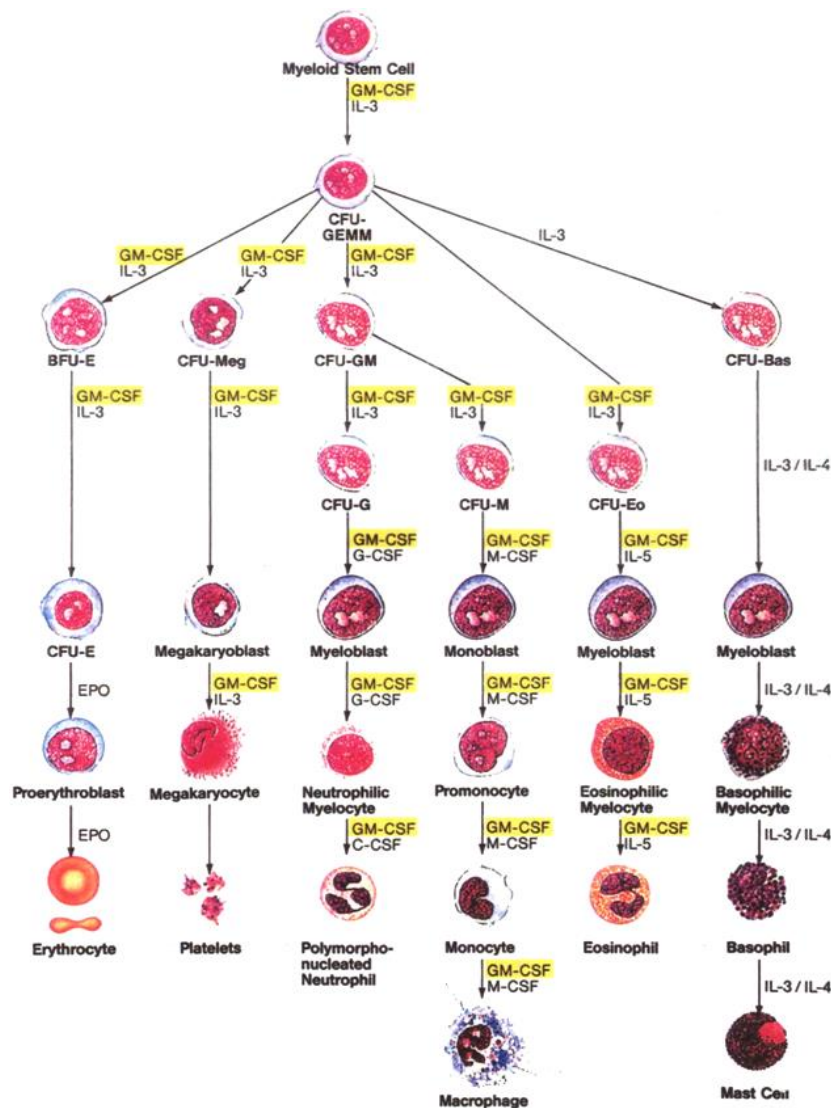
¹ Podle Gregorové a Henkelmana (1977)

² Podle MacVittieho a Provazníka (1978)

³ Nejsou odvozeny od CFU-S

Časně působící růstové faktory v hematopoéze

kteřé maximalizují schopnost obrany postiženého organismu

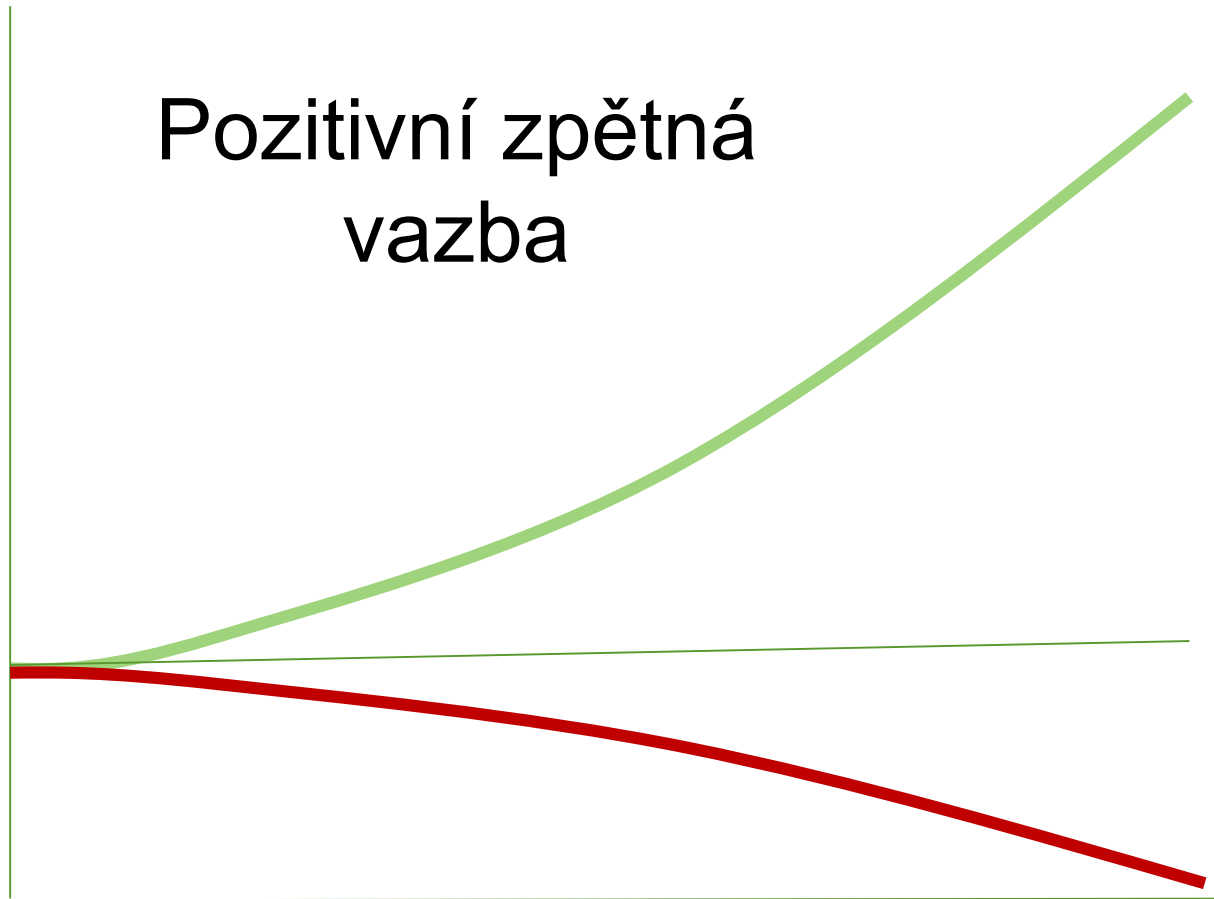


Zpětné vazby

Situace, kdy výstup nějakého systému ovlivňuje zpětně jeho vstup.

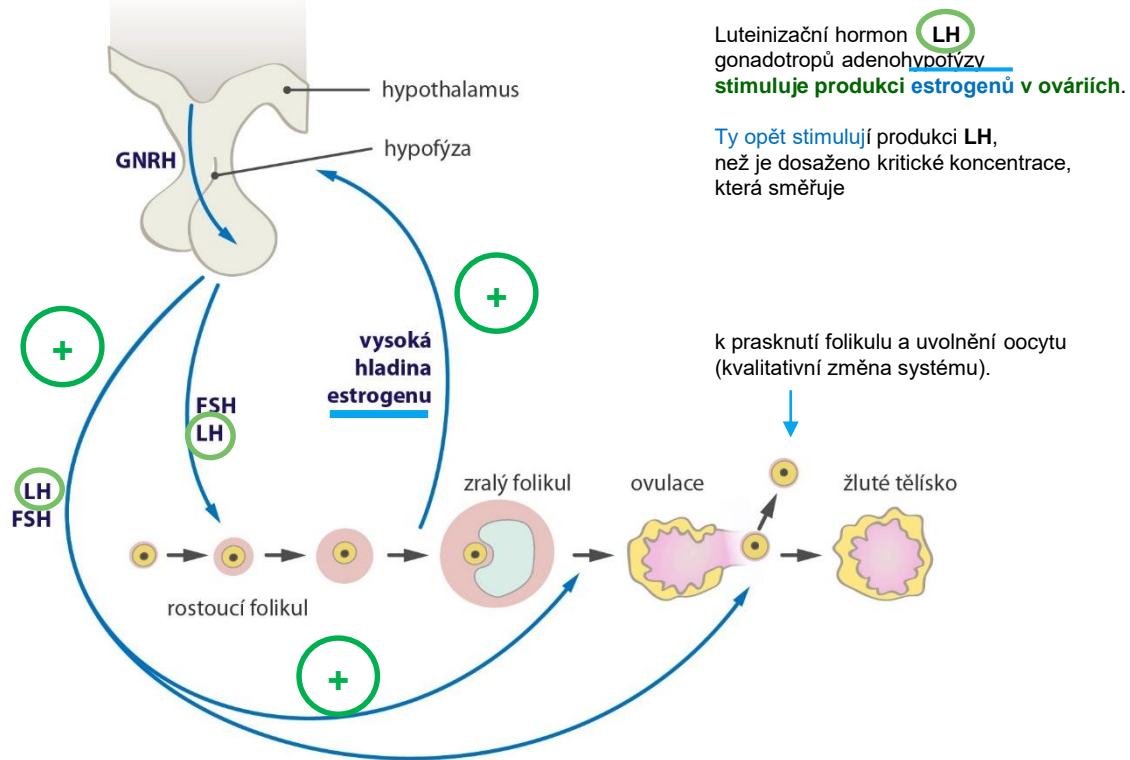
Negativní a **pozitivní** vazby působí často v systémech současně.

Pozitivní zpětná vazba



Pokud zvýšení hodnoty, přiváděné z výstupu na vstup, způsobí další zvýšení hodnoty na výstupu. „Posílen“ může být jak **stimulačně**, tak **inhibičně** působící signál.

Ovulace (klasický příklad pozitivní zpětné vazby)

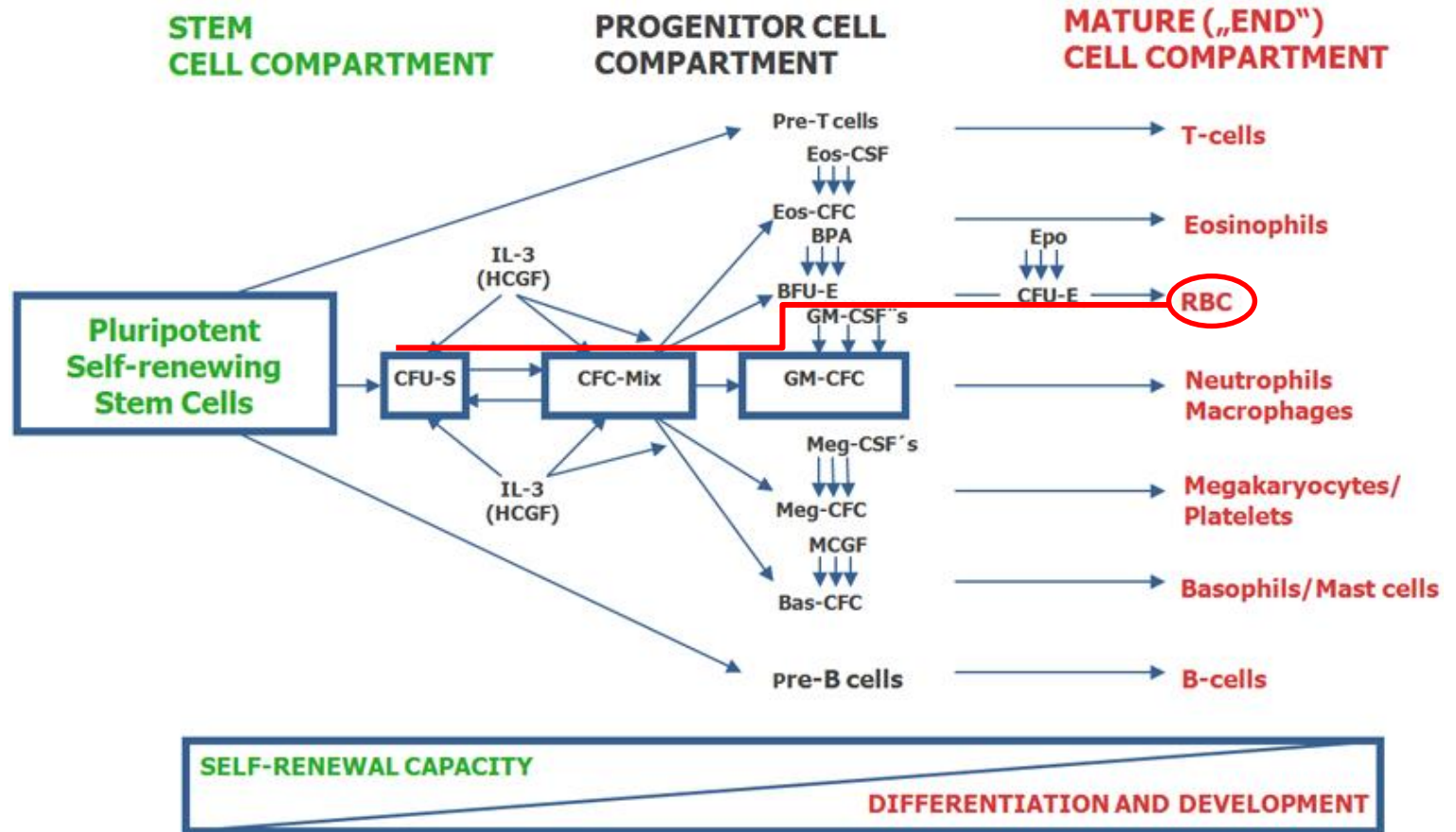


<http://fbt.cz/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/2-obecne-principy-endokrinni-regulace/>

Dalším uváděným příkladem pozitivní zp. vazby v biologii - **diferenciace**

Působení růstových a diferenačních faktorů

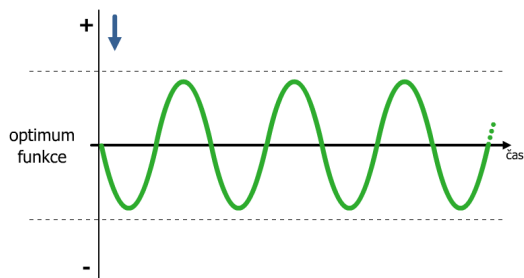
T.M.Dexter and M.Moore



Příklad zesílení signálu vedoucího ke zralým erytrocytům (RBC)

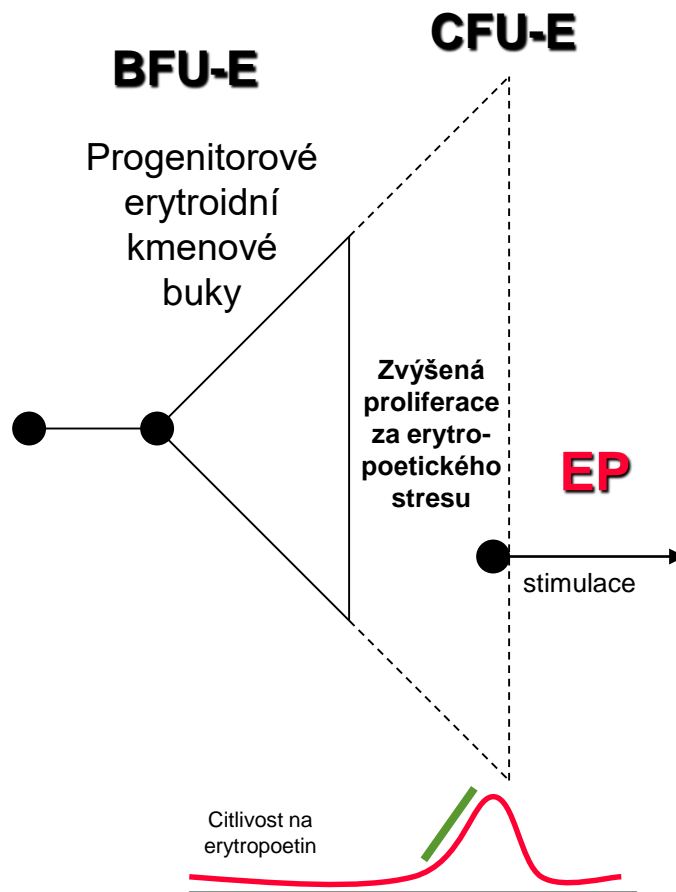
Signalizace indukovaná zpětnovazebnými signály (reakce na nedostatek kyslíku, málo červených krvinek)

Regulace směřuje k optimu, konstantnímu počtu buněk v krvi (**zapojení negativní zpětné vazby** na úrovni organismu)



Na obrázku je znázorněna zvýšená proliferace při erythropoetickém stresu, která může vést ke značné expanzi kompartmentu progenitorových erytroidních kmenových buněk. **Citlivost k erythropoetinu (EP)** se objevuje až v pozdějších stádiích.

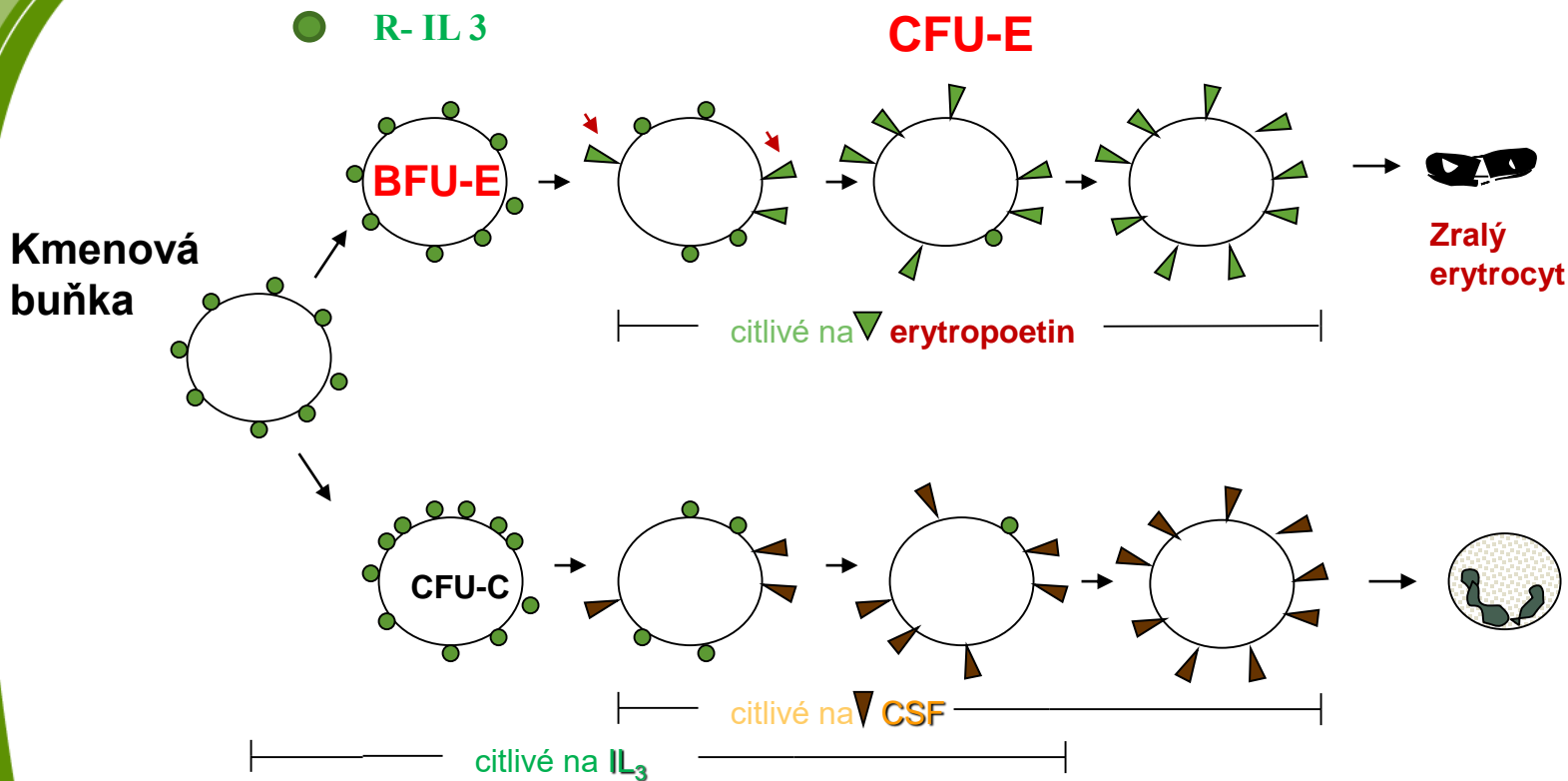
S využitím dat podle Schofielda a Lajthy (1977).



Aktivace erythropoézy
(zahrnuje i pozitivní zpětnovazebnou složku)

odpověď při nadbytku kyslíku

Model humorálního řízení hematopoézy



Nejnezralejší buňky obsahují receptory citlivé k faktorům nezávislým na diferenciaci (●) jednotlivých řad, jako je IL₃. Při maturaci se postupně tyto receptory ztrácejí a objevují se specifické receptory pro humorální faktory jednotlivých řad [pro erythropoetin (▼) a pro CSF (▼)]. Podle Iscova (1978)

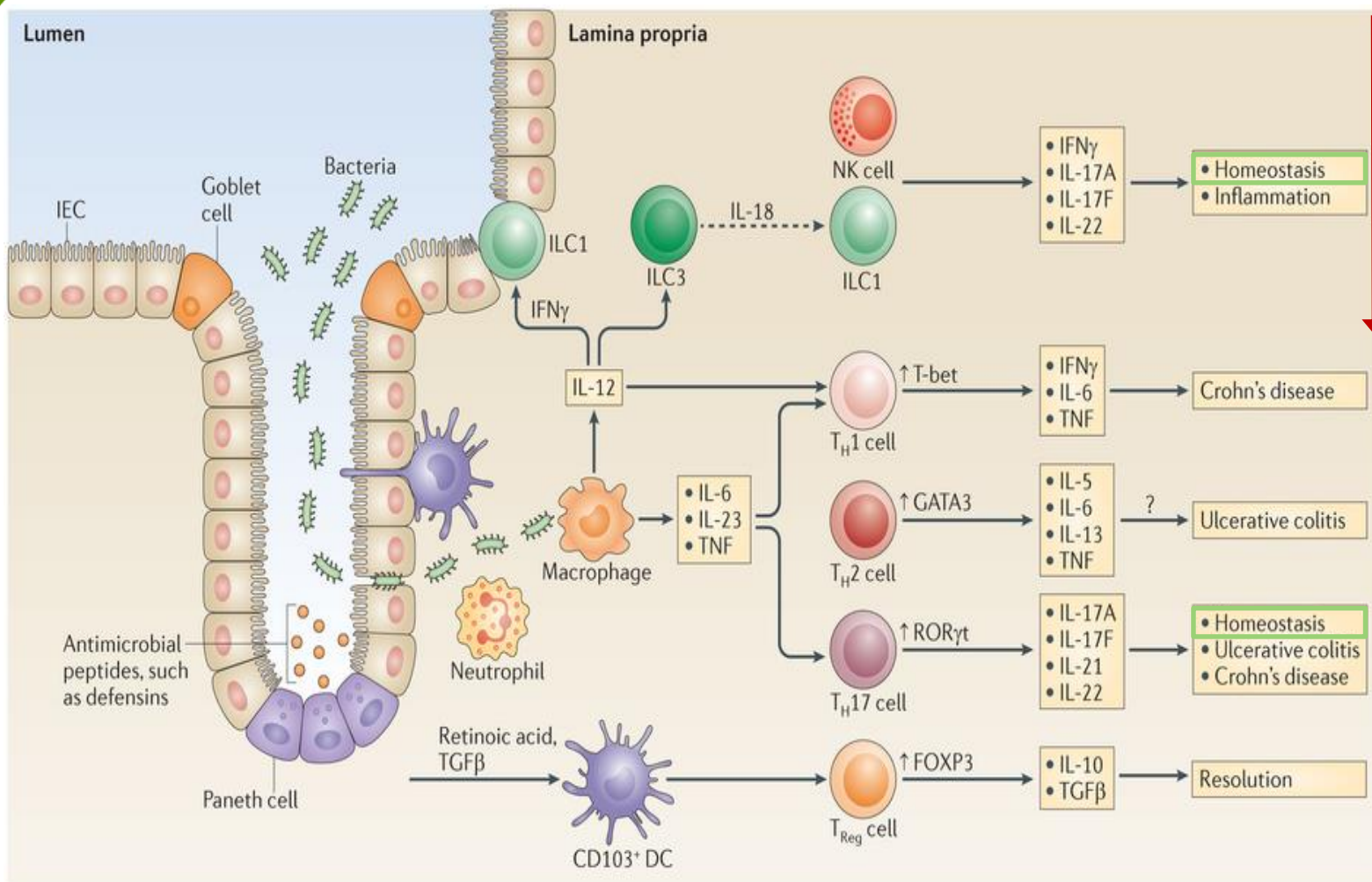
↑

Klíčový význam cytokinů, růstových faktorů a inhibitorů „růstu“
v regulaci cytokinetiky

↓

Cytokiny/interleukiny ve střevních onemocněních a zánětu (příklad **síťového** spolupůsobení ve střevě):

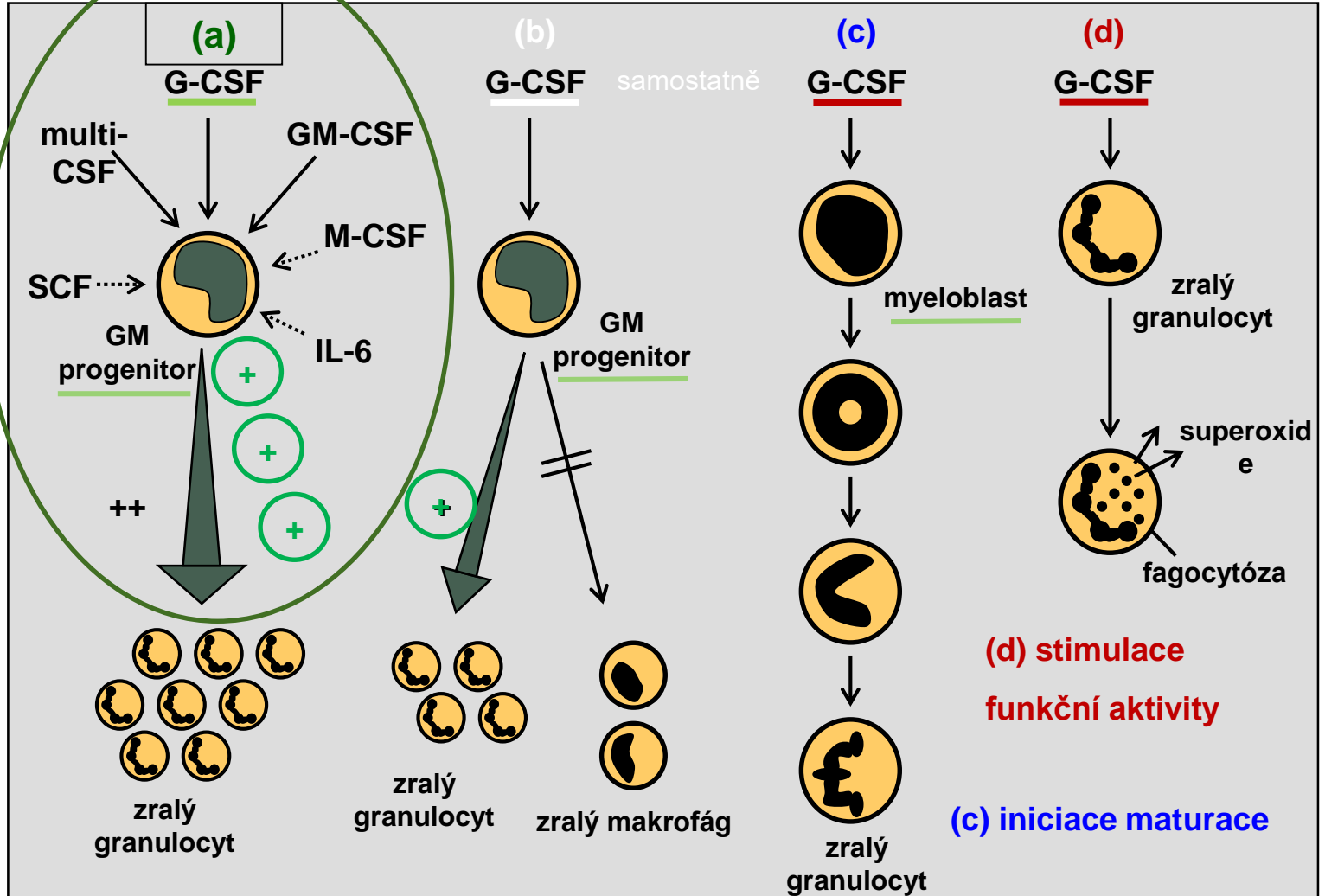
Patologické procesy



Nature Reviews | Immunology

Cytokiny jsou polyfunkční – příklad zesílení signálu (+)

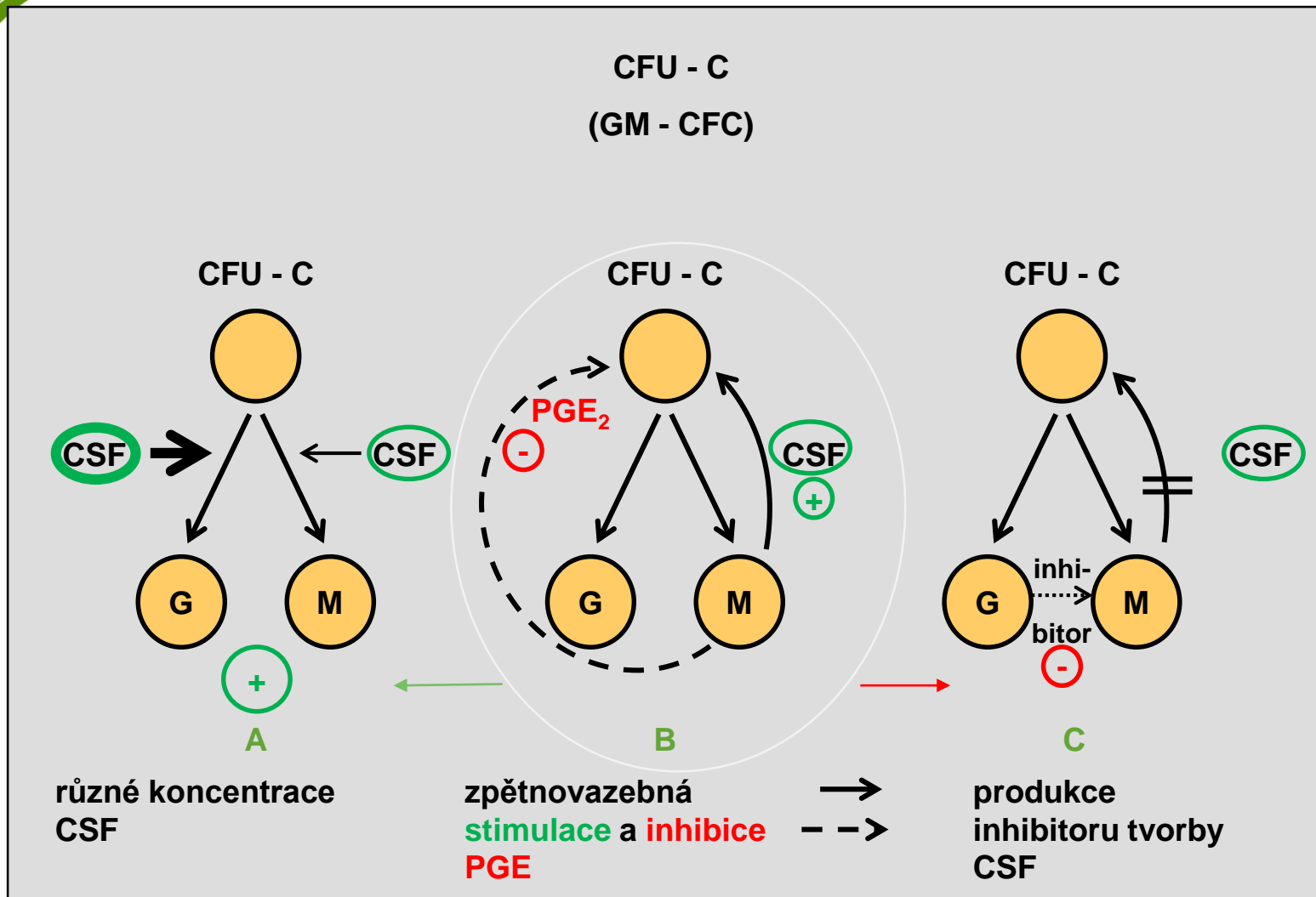
příklad působení v hematopoéze



(a)

Působení na granulopoézu (produkce granulocytů je závislé na stimulaci odvislé od dostupnosti a koncentraci specifických regulátorů v prostředí).

Autoregulace uvnitř systému granulocytů - makrofágů



G - granulocyty M - makrofágy

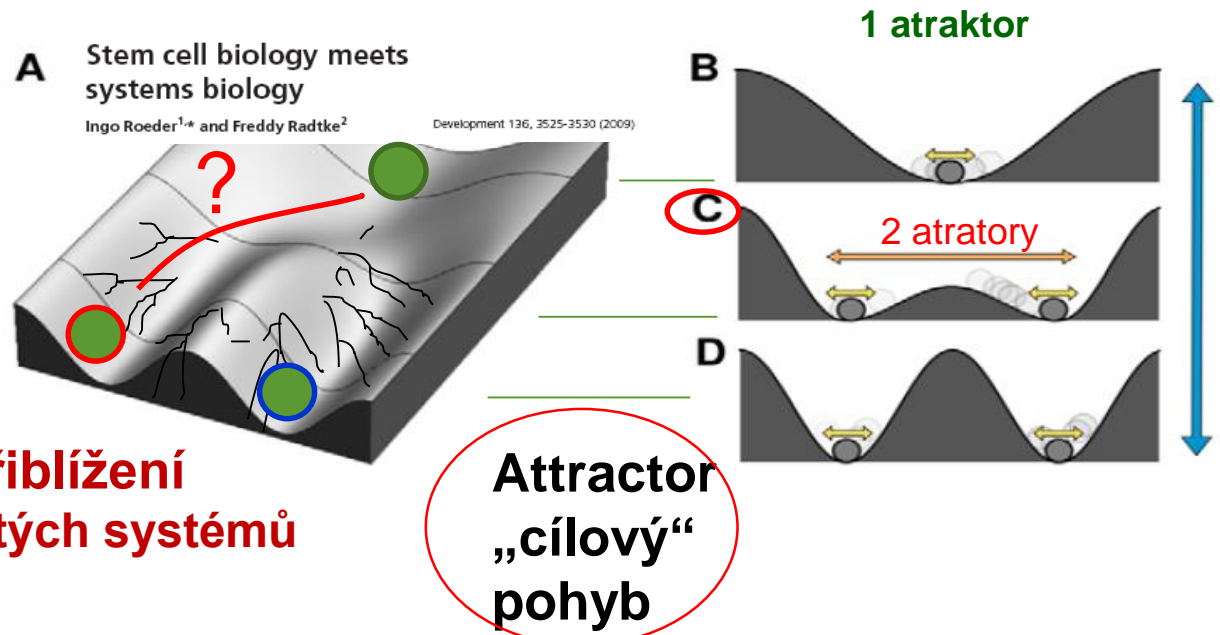
Dílčí závěr

Specifické regulátory „cytokinetiky“

- spolupůsobí v regulačních **sítích**
- **v konkrétním prostoru** (kompartmentu) a **čase**.
- Výsledný celkový **efekt** je **závislý** na jejich **dostupnosti** a **koncentraci**.
- Charakteristická pro ně je vysoká účinnost (působí už ve velmi malých koncentracích).



Lze chování složitých systémů postihnou ?
Lze predikovat výsledek ??



Modelové přiblížení chování složitých systémů

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.

Jak lze postihnout zákonitosti → „deterministického chaosu“?

Systémy, které vykazují deterministický chaos, jsou v jistém smyslu složitě uspořádané.

***Pozn.:** V matematice a fyzice je význam termínu v jistém nesouladu s obvyklým chápáním slova **chaos** jako totálního zmatku či nepořádku (nezaměňovat).*

Chaotický pohyb

Abychom mohli klasifikovat chování systému jako chaotické musí být ***citlivý na počáteční podmínky !!!***

Musí být dále topologicky tranzitní jeho periodické **orbity** musí být husté



Vizualizace chaotického pohybu

Jedním ze způsobů vizualizace chaotického pohybu, nebo libovolného typu pohybu, je vytvoření **fázového diagramu pohybu**.



(orbity)

Lze vyjádřit např. pozicí kyvadla vůči jeho rychlosti.
Kyvadlo v klidu bude zobrazeno jako **bod**
a kyvadlo v periodickém pohybu
bude **zobrazeno** jako **jednoduchá uzavřená křivka.**

Když graf vytváří, **uzavřenou křivku**, křivka se nazývá **orbity**.

„Atraktory“ a deterministický chaos

Lorenzův atraktor popisuje pohyb systému ve stavovém prostoru.

V matematice a fyzice se **teorie chaosu** zabývá chováním určitých nelineárních dynamických systémů, které (za jistých podmínek) vykazují jev známý jako **deterministický chaos** nejvýznamněji **charakterizovaný citlivostí na počáteční podmínky** (viz dále motýlí efekt).

Malá změna v počátečních podmínkách vede po čase *k* závažným důsledkům.

Díky této citlivosti se chování těchto fyzikálních systémů, **vykazujících chaos**, jeví jako náhodné, i když **model systému je deterministický v tom smyslu, že je dobře definovaný a neobsahuje žádné náhodné parametry.**

Příklady: atmosféra, solární systém, tektonika zemských desek, turbulence tekutin, ekonomie, vývoj populace atd..

Efekt „motýlích křídel“

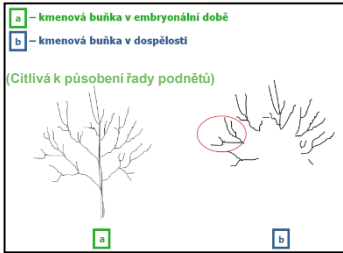
Citlivost k počátečním podmínkám znamená, že **dvě blízké trajektorie** ve fázovém prostoru se s rostoucím časem **rozbíhají (exponenciálně)**.

Systém se chová identicky pouze tehdy, když jeho počáteční konfigurace je úplně stejná. Již při malých diferencích toto neplatí.

*Příkladem takové citlivosti je tzv. které ale v průběhu času mohou vést až k tak dramatickým změnám, jako jsou **tornáda**. Mávnutí křídel motýla zde představuje malou změnu počátečních podmínek systému, která ale způsobí řetěz událostí vedoucí k rozsáhlým důsledkům (viz tornádo),*

Kdyby „motýl nemávnul svými křídly“, trajektorie systému by mohla být zcela odlišná.

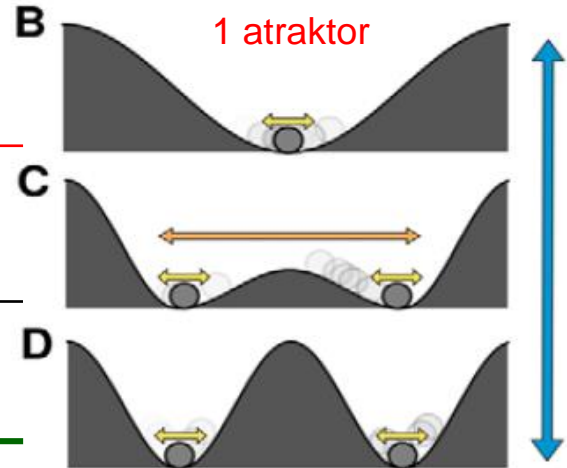
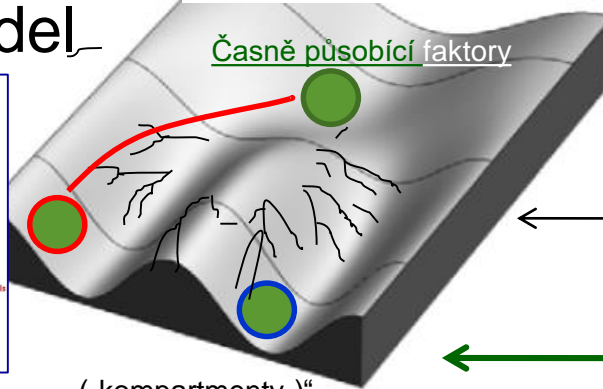
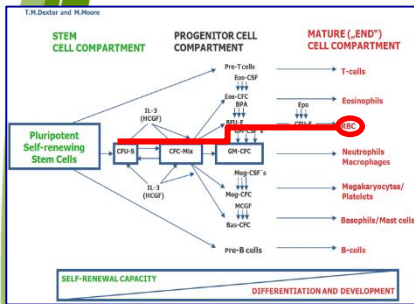
Zpětnovazebná „determinace“ ve složitých systémech



Stem cell biology meets systems biology

Ingo Roeder^{1*} and Freddy Radtke²
Development 136, 3525-3530 (2009)

3D model



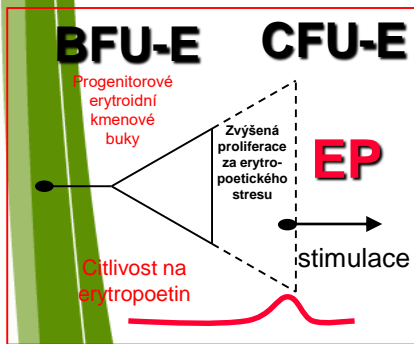
„(-kompartmenty-)“

Attractor
„cílový“ pohyb

2 oddělené atraktory

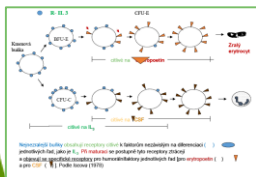


Vizualizace pro dva možné atraktory



Většina stavových trajektorií (dráh hmotného bodu) se přibližuje a „obtočává“ nějakou obecnou limitu.

Systém končí ve stejném pohybu pro všechny počáteční stavy v oblasti okolo tohoto pohybu, téměř jako by byl systém k tomuto pohybu (trajektorii fázového prostoru) přitahován (anglicky 'attracted').



Konečný výsledek s odvíjí od zastoupení jednotlivých komponent v systému.

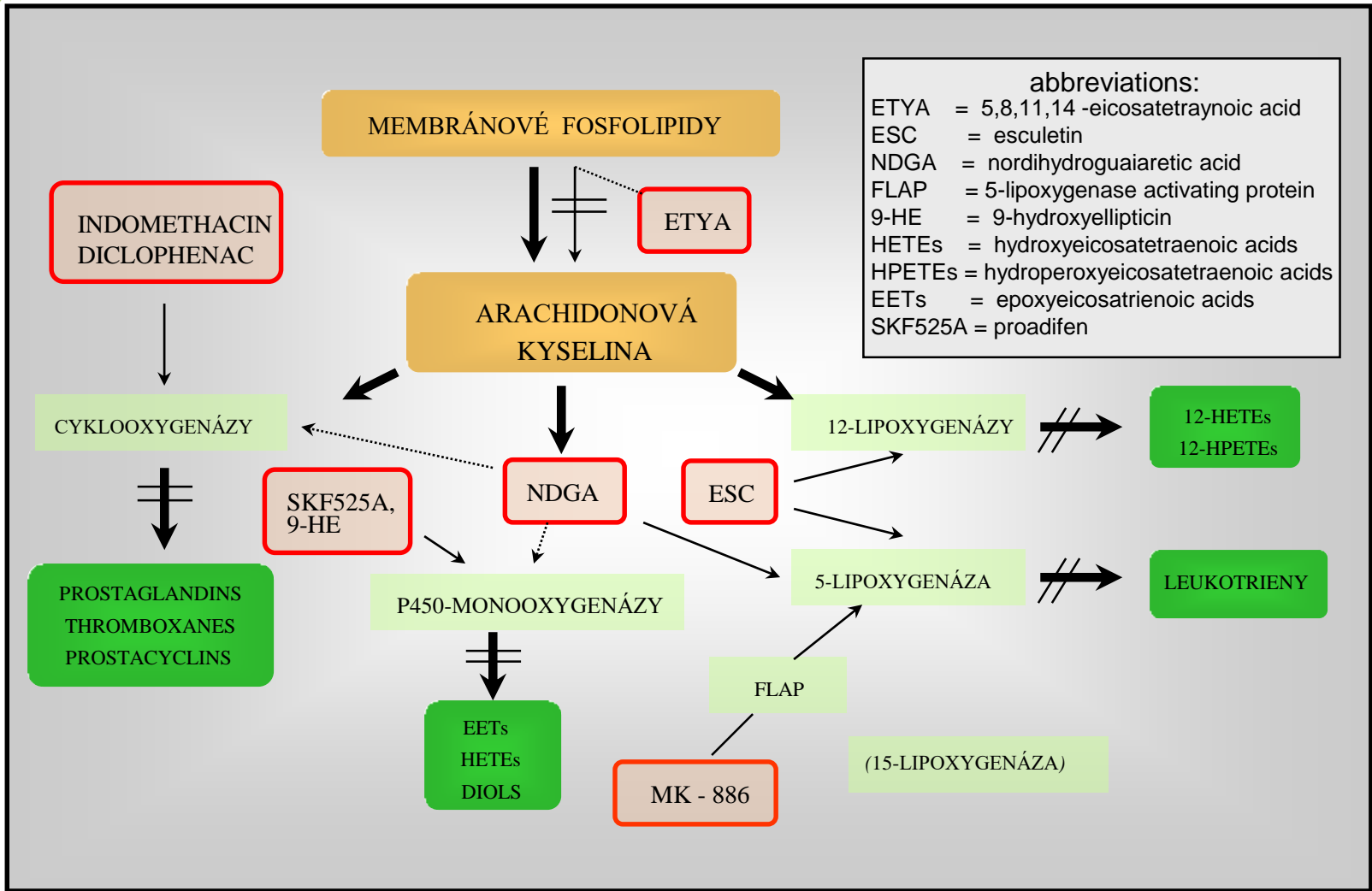
Od určité kombinace dějů v systému se situace stává do té míry determinovanou, že pro něj existuje pouze jediná možnost – dospět k „cílovému“, „konečnému stavu“ (např. terminálně diferencovaným buňkám).



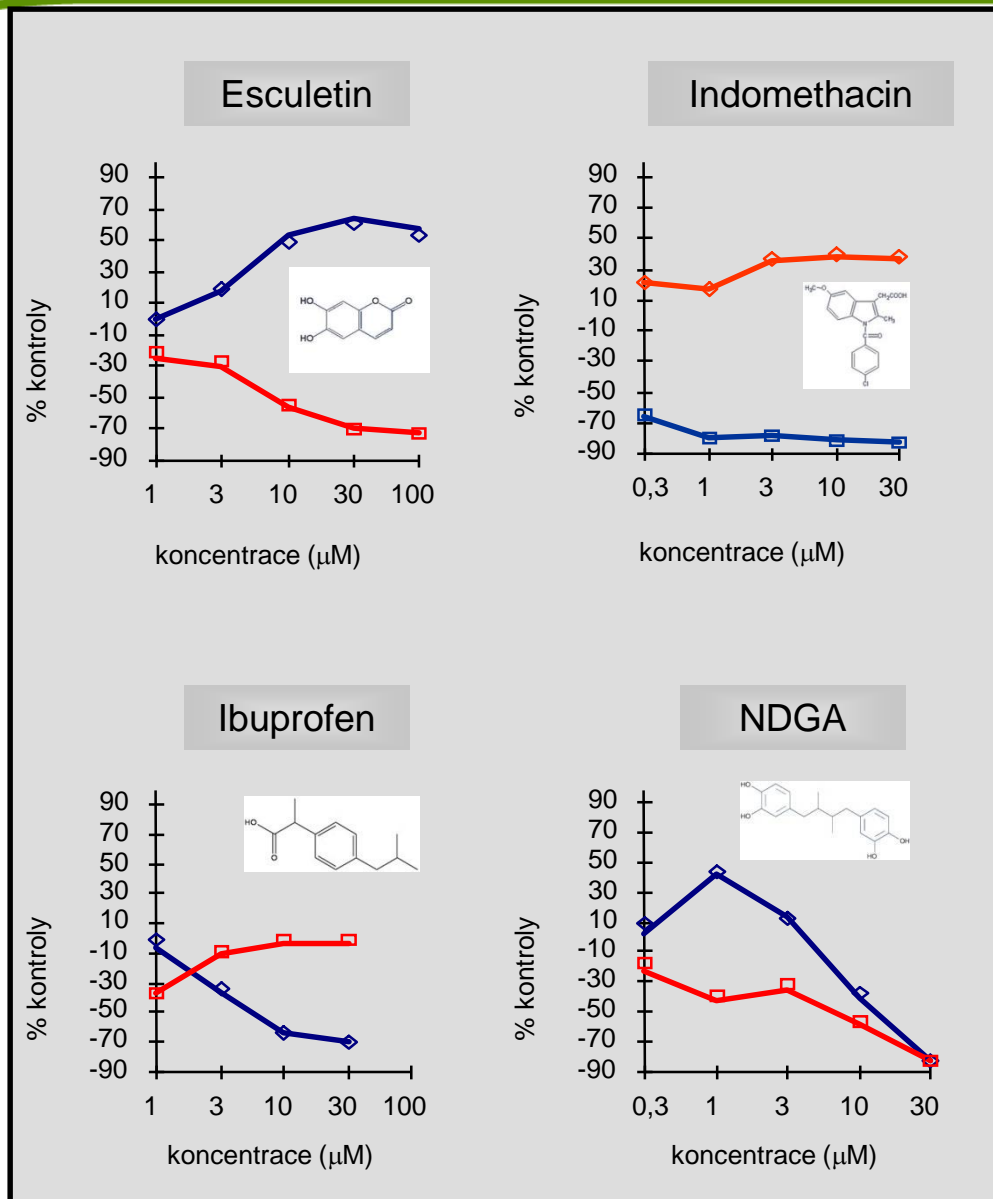
Význam **rovnováhy**
v přísunu prekurzorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů

Vysoce nenasycené mastné kyseliny (**VNMK = PUFAs**),
kyselina arachidonová – (**AA**)

Kyselina arachidonová: hlavní metabolické dráhy a možné způsoby ovlivnění

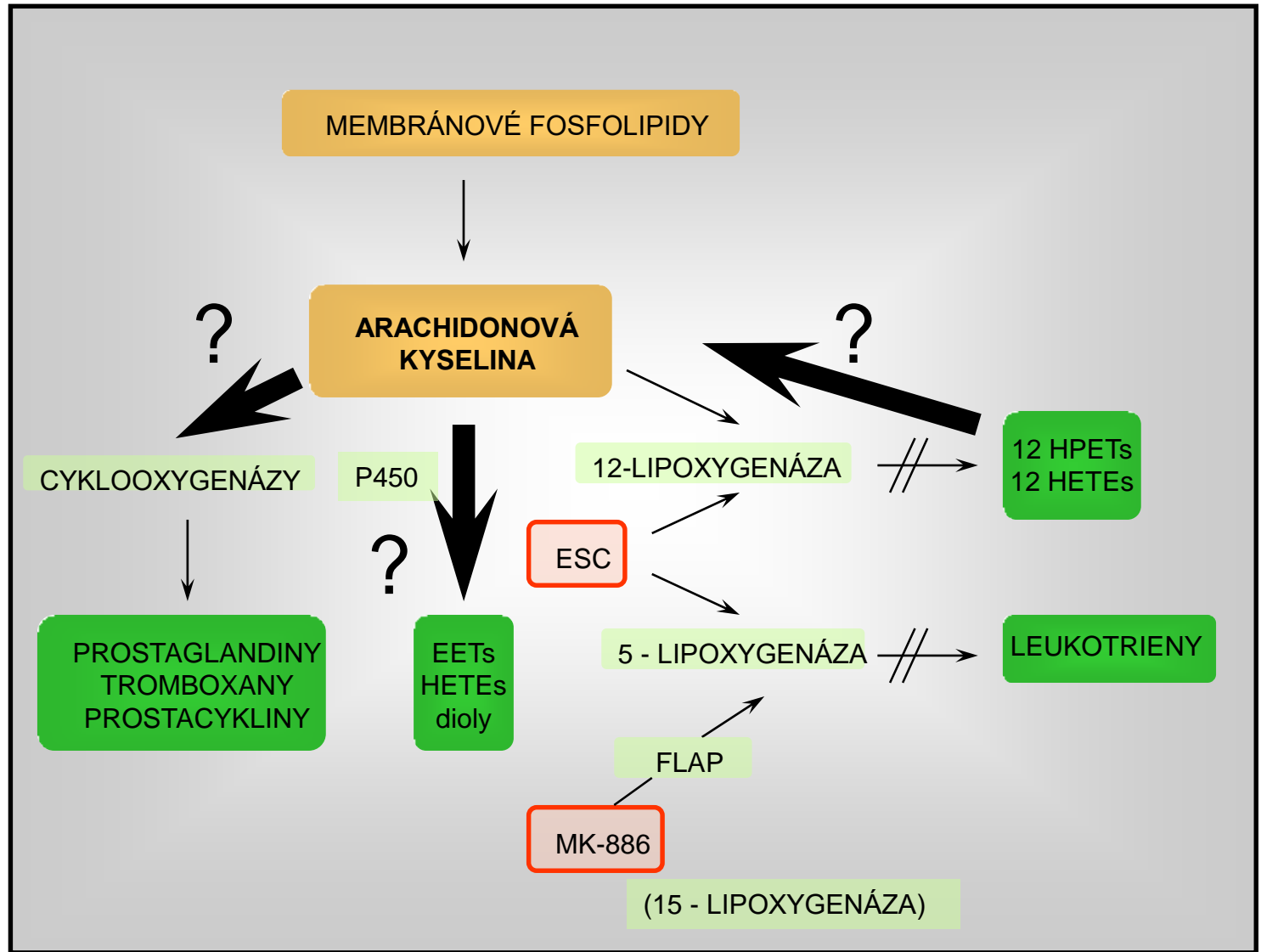


Koncentračně závislé **změny produkce** eikosanoidů po působení vybraných inhibitorů jejich biosyntézy u myší



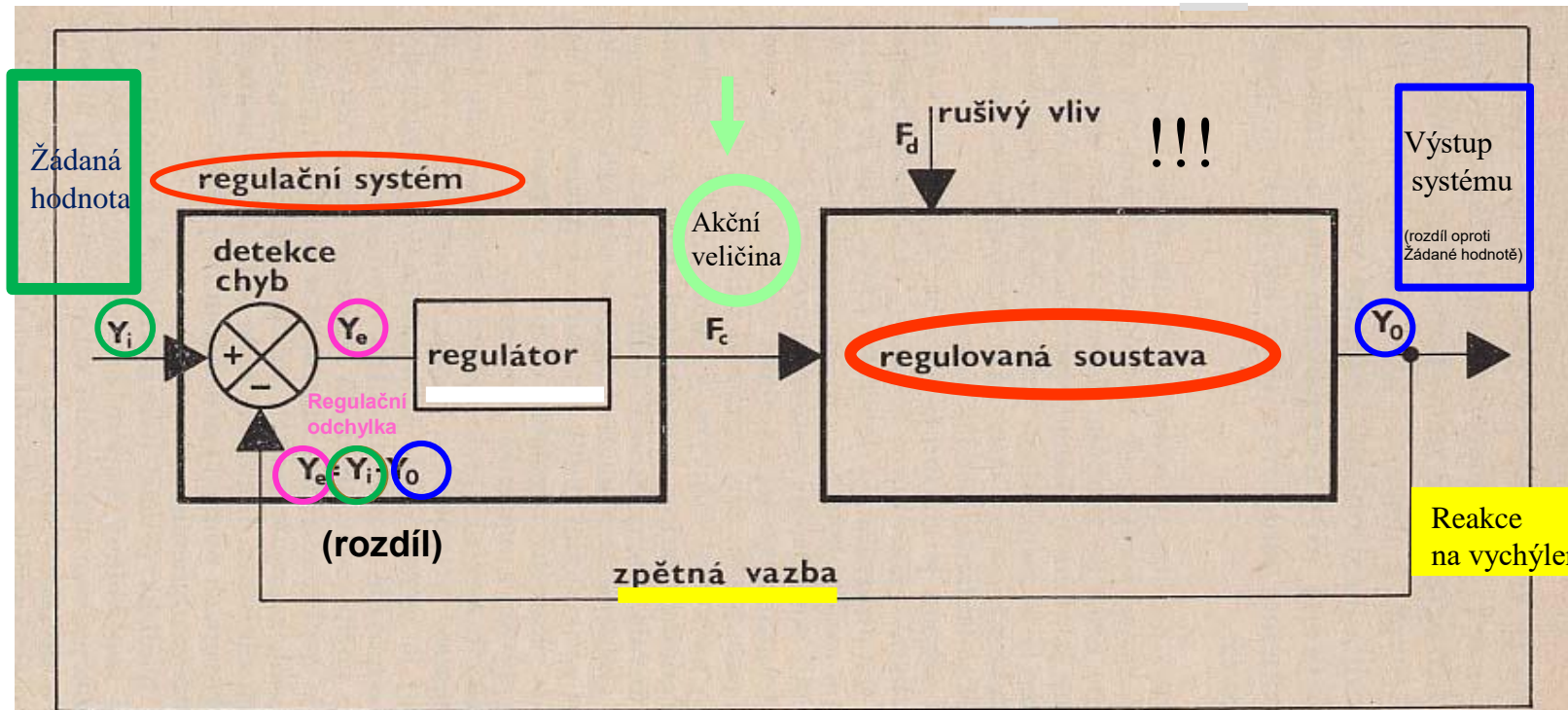
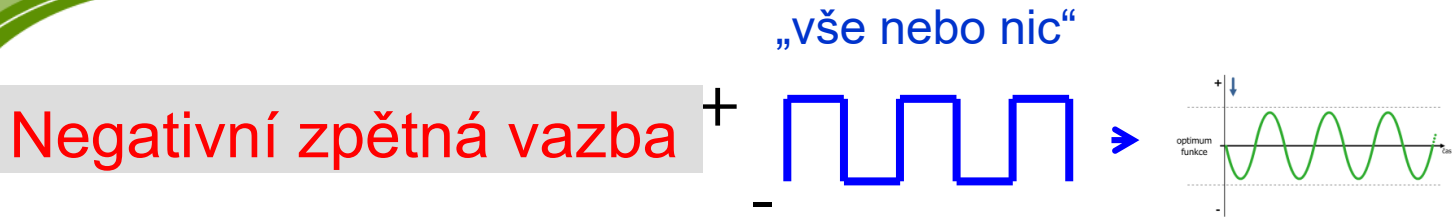
PRODUKTY
LIPOXYGENÁZ
 (červeně)
CYKLOOXYGENÁZ
 (modře)

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



Negativní zpětná vazba

zvýšení hodnoty,
přiváděné **z výstupu** na **vstup**,
způsobí
snížení hodnoty na **výstupu**,



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

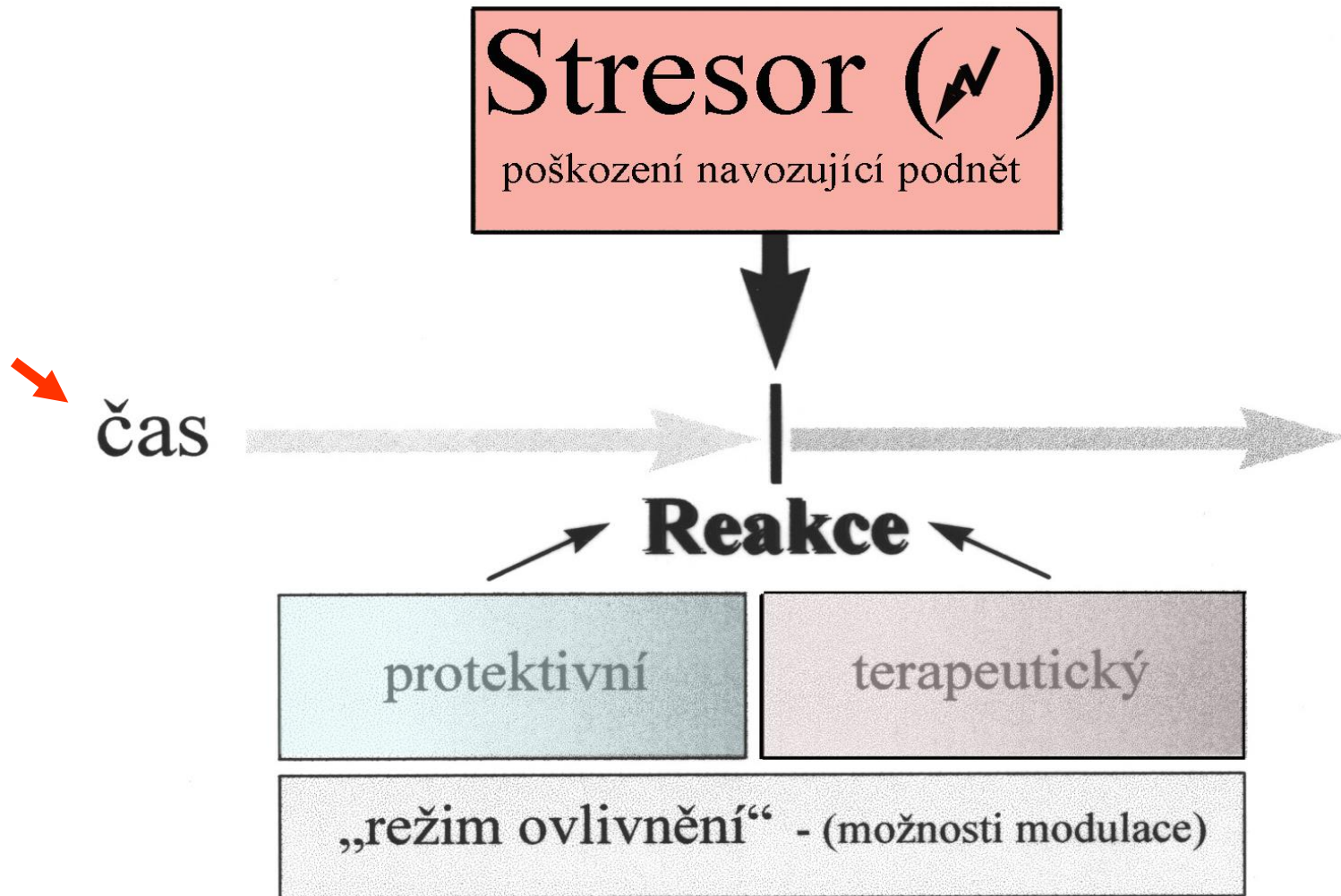
Zpětné vazby

Negativní zpětná vazba
na systémové úrovni
(tkáně a organismus)

Zpětné vazby:

Působení na vyšších úrovních
organizace systémů

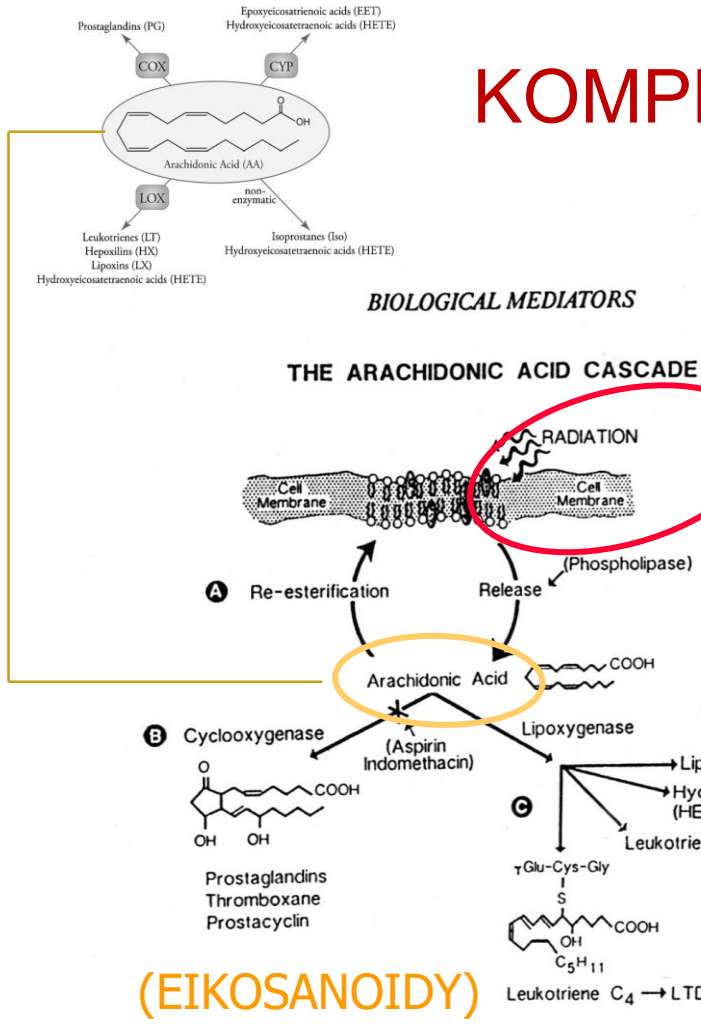
Využití předchozích poznatků



Eikosanoidy po ozáření

KOMPLEXNÍ ODPOVĚĎ

Fosfolipidový metabolismus a působení ionizujícího záření (škodlivých faktorů životního prostředí)



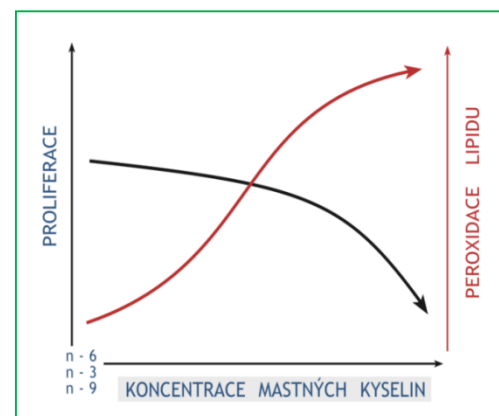
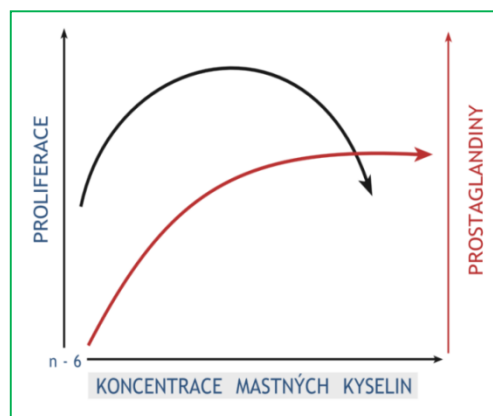
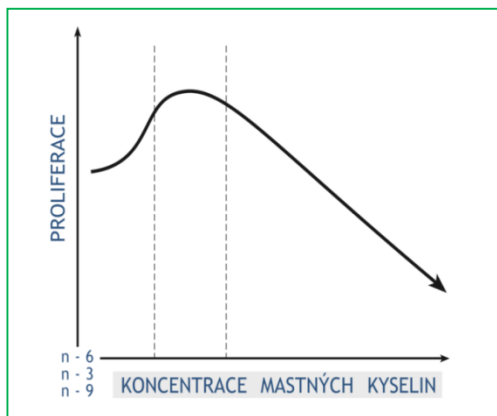
(EIKOSANOIDY)

Zánět, karcinogeneze

Efekty závisí na koncentraci

VLIV KONCENTRACE NENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN (VNMK) NA PROLIFERACI NÁDOROVÝCH BUNĚK – shrnutí (do r. 1985)

(„FATTY ACID PARADOXES“)



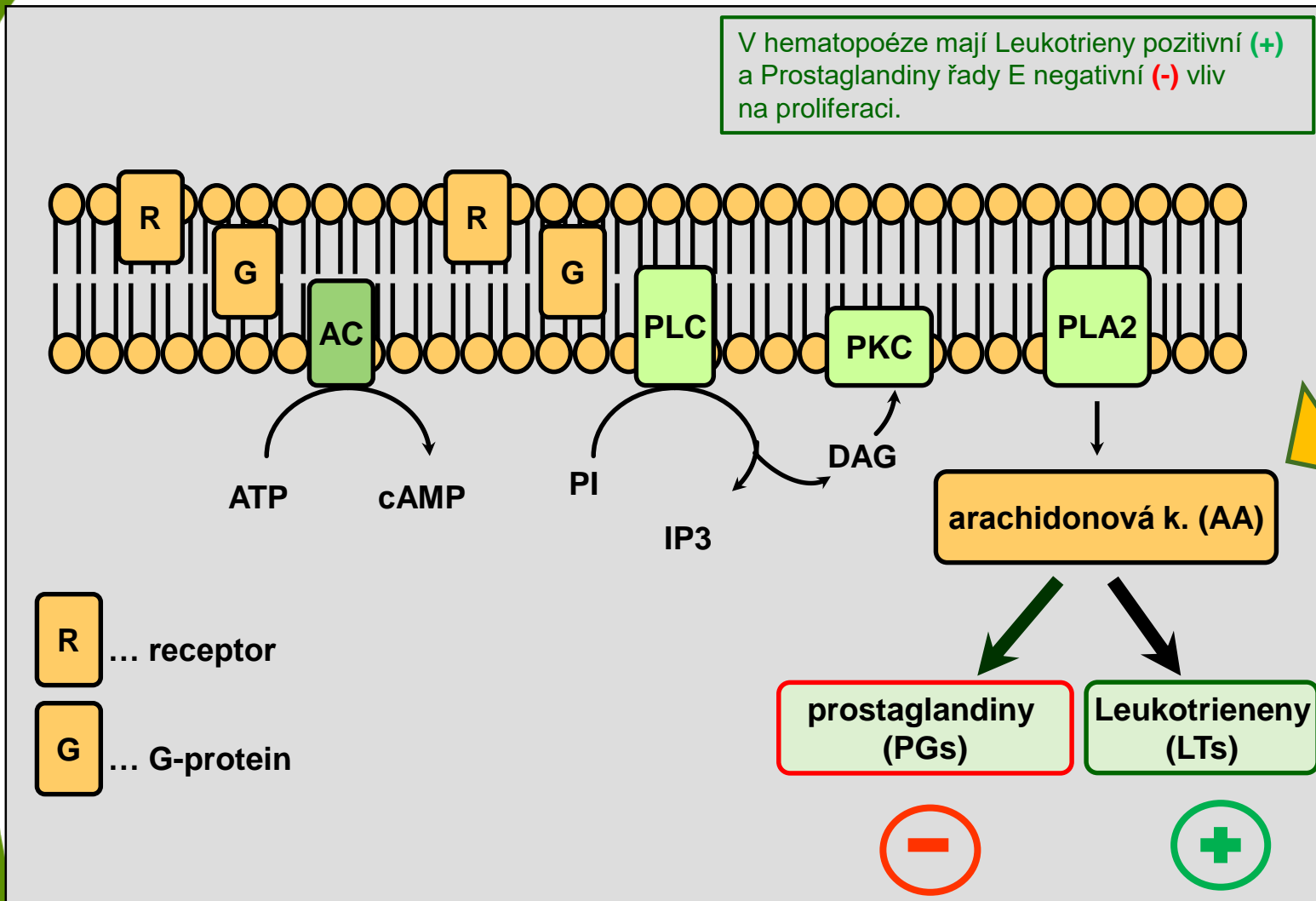
U modelových krvetvorných (nádorových) populací mohou VNMK generovat jak \oplus tak \ominus signál na proliferaci

D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984

Působení eikosanoidů v hematopoetickém systému

se zapojením fosfolipidových metabolitů

V hematopoéze mají Leukotrieny pozitivní (+) a Prostaglandiny řady E negativní (-) vliv na proliferaci.



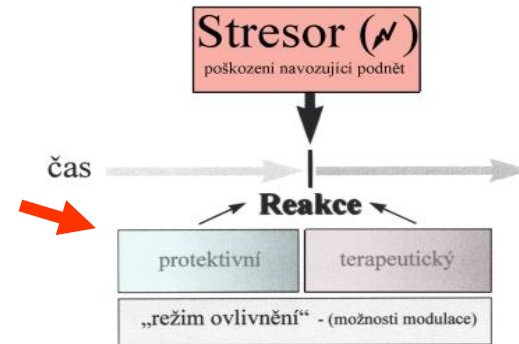
Aplikace NDGA „protektivním režimem“

Experimental Hematology 21:138–142 (1993)
© 1993 International Society for Experimental Hematology

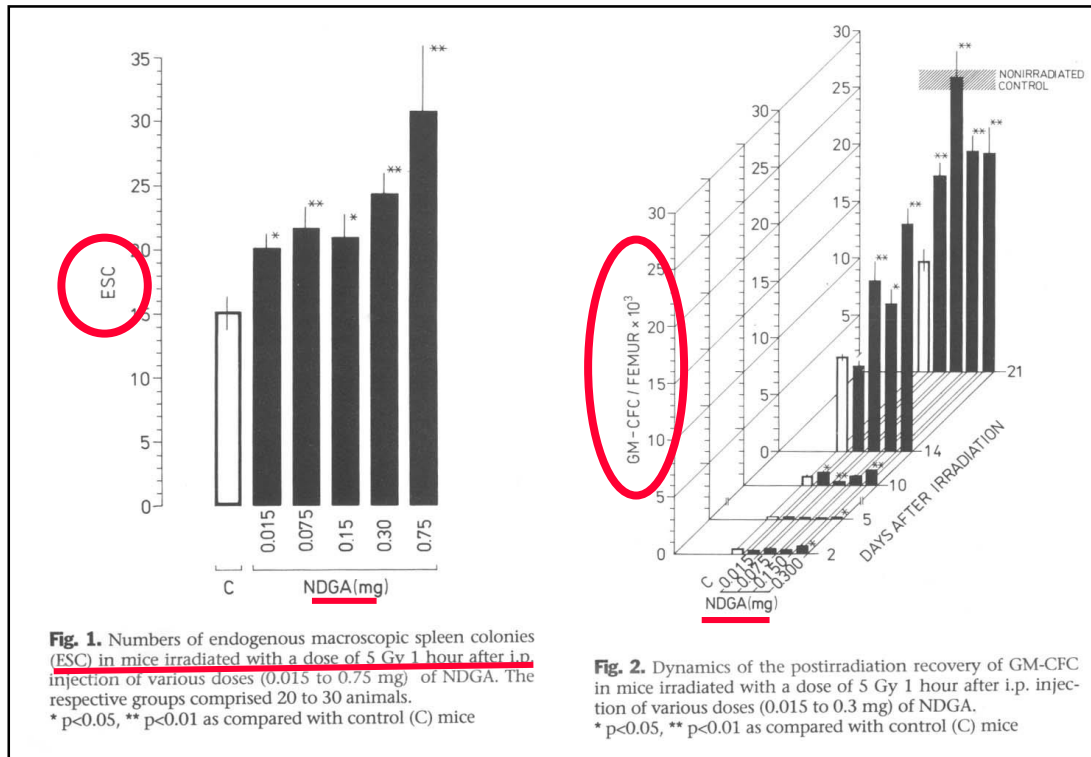
The effect of nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of prostaglandin and leukotriene biosynthesis, on hematopoiesis of gamma-irradiated mice

Alois Kozubík, Jirina Hofmanová, Jirina Holá, Jaromíra Netíková

Experimental Hematology



Dávkově závislé účinky na regeneraci ESC a GM-CFC



Inhibitor NDGA aplikovaný v protektivním režimu (před gama ozářením) inhibuje v uvedených koncentracích produkci Prostaglandinů (PG).

To se projeví zlepšenou úpravou kmenových (ESC) i progenitorových (GM-CFC) buněk krvetvorby po ozáření.

Efekt je závislý na koncentraci NDGA.

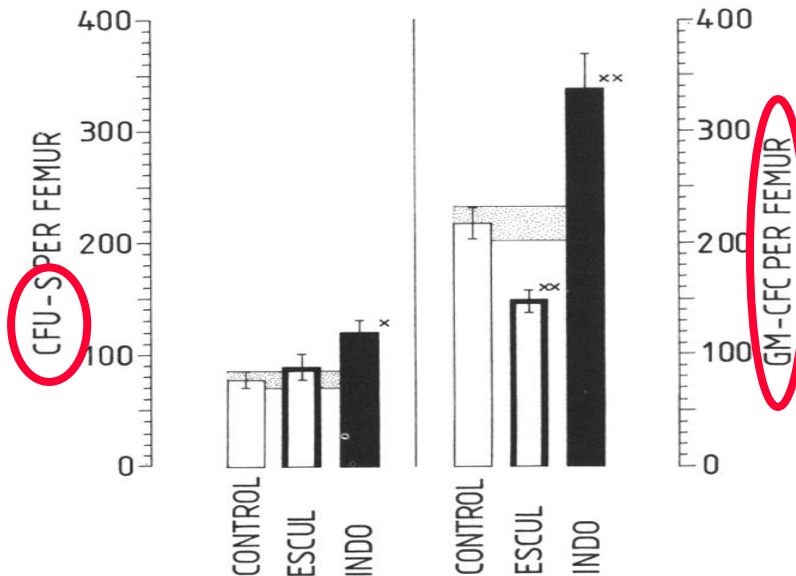
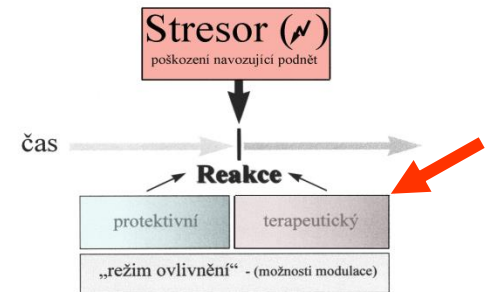


Figure 2. Mean \pm SEM numbers of CFU-S and GM-CFC in the femoral bone marrow of the 8.5 Gv-irradiated and bone marrow-transplanted mouse determined on day 6 after transplantation. On days 3, 4 and 5 after transplantation mice were injected with indomethacin (INDO, 0.025 mg/mouse and dose) or esculetin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

(Received 21 May 1993; revised 31 August 1993; accepted 12 October 1993)

Závěr: Inhibičními zásahy do metabolismu AA (v protektivním i terapeutickém režimu aplikace), lze modulovat regeneraci kmenových buněk krvetvorby po ozáření.

V použitých koncentracích a pokusných uspořádáních inhibitory biosyntézy PG (NDGA a Indomethacin - INDO) regeneraci posilují, inhibitory leukotrienů (ESFUL) zhoršují.

Dynamika odpovědi (úpravy) v periferní krvi

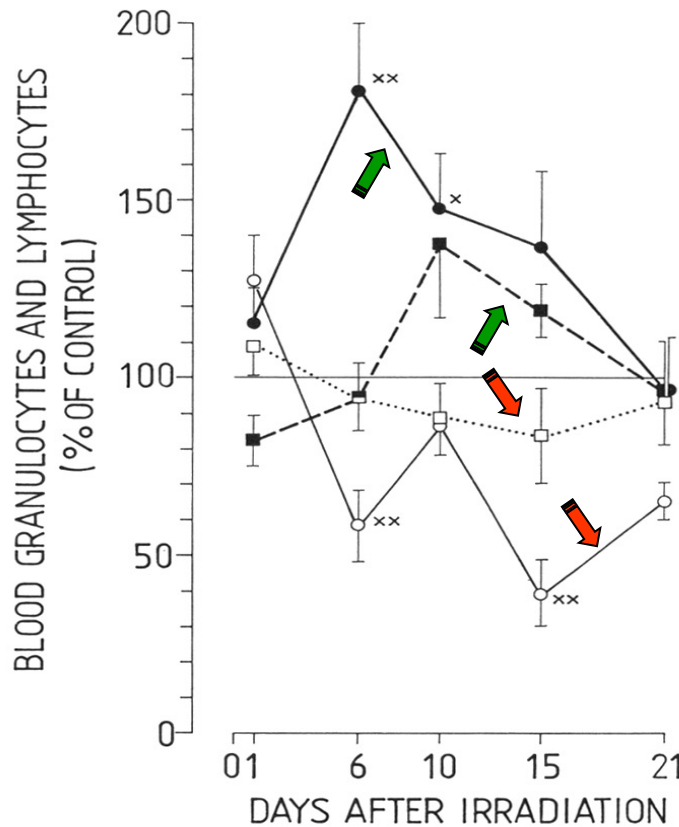


Figure 3. Percentage changes (related to 100% of irradiated control) of peripheral blood granulocytes (●, ○) and lymphocytes (■, □) in selected intervals after 5-Gy irradiation of mice. One hour before irradiation, mice were injected i.p. with indomethacin (0.3 mg/mouse, closed symbols) or esculetin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

Stav kmenových krvetvorných populací se odrazí i na úrovni diferencovaných krvetvorných kompartmentů (v periférii).

Inhibice produkce PGs vede ke zlepšené úpravě lymfopoézy i granulopoézy a navozuje tak příznivější podmínky pro regeneraci celého organismu po ozáření (mj. i díky zlepšené funkci regenerovaného imunitního systému).
Inhibice leukotrienů vede k opačnému efektu.

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. LOJJEK

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

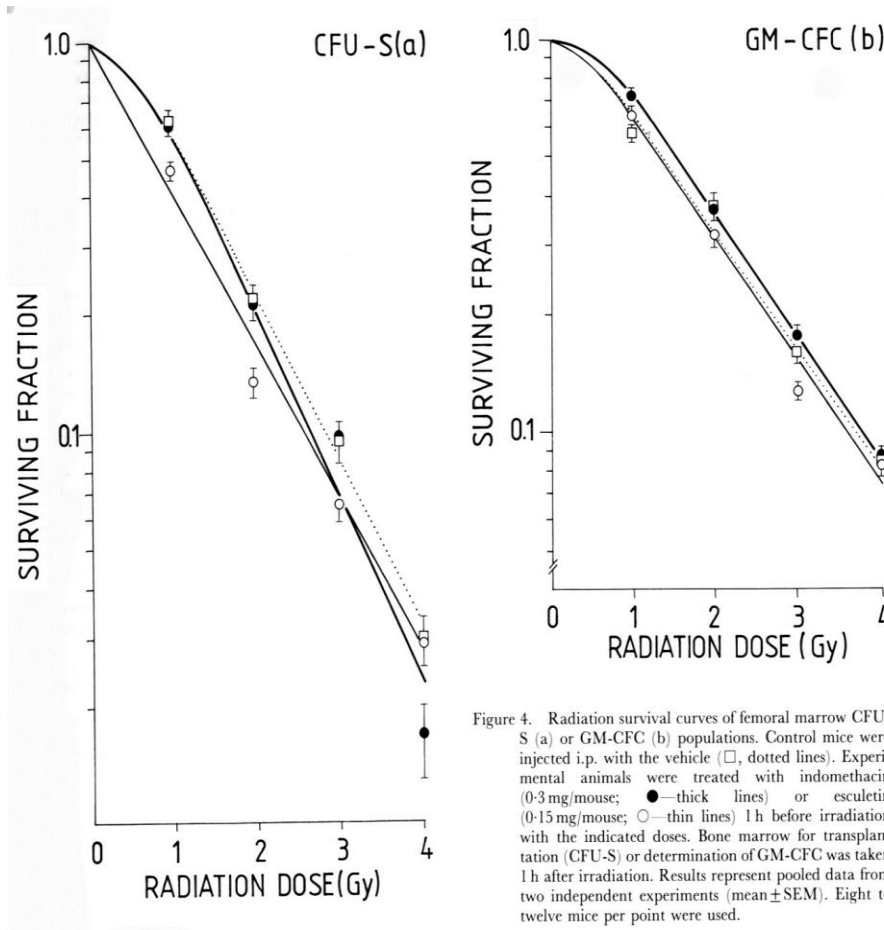


Figure 4. Radiation survival curves of femoral marrow CFU-S (a) or GM-CFC (b) populations. Control mice were injected i.p. with the vehicle (□, dotted lines). Experimental animals were treated with indomethacin (0.3 mg/mouse; ●—thick lines) or esculetin (0.15 mg/mouse; ○—thin lines) 1 h before irradiation 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.

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. NETIKOVÁ, J. HOLÁ and A. LOJEK

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

Dílčí shrnutí (MOŽNÉ MECHANISMY)

Radiorezistence kmenových (ESC) a prekursorových (GM-CFC) buněk **není oblivněna !!!**

ani po aplikaci **Indomethacinu** (●) ani po aplikaci **Esculetinu** (○) ve Srovnání s kontrolami (□).

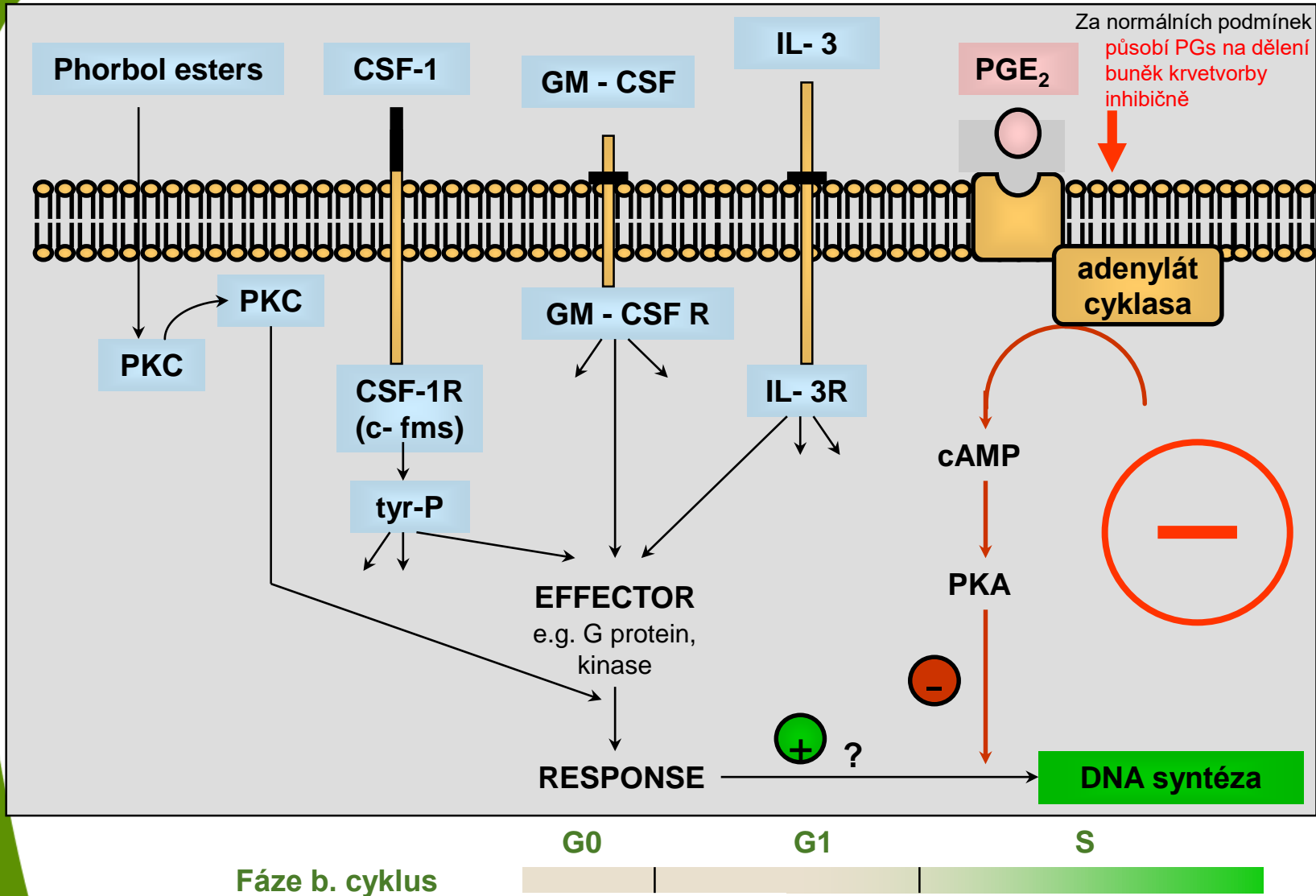
Pozn.: sklon přímek se nemění. Kdyby látky působily radioprotektivně, došlo by ve srovnání s kontrolami k navýšení počtu přežívajících buněk u pokusných zvířat i po vyšších dávkách záření a tím ke změně sklonu přímek (odklon od kontrolních skupin směrem nahoru po vyšších dávkách ozáření).

Efekty inhibitorů metabolismu eikosanoidů mohou být vysvětleny zásahy do biosyntézy eikosanoidů a jejich regulačními účinky na krevetvorbu.



Mechanismus působení vybraných regulátorů na proliferaci

buněk hematopoézy se zdůrazněním úlohy prostaglandinů (PGs)



Odstranění negativního účinku PGE-2 na proliferaci kmenových buněk krvetvorby podáním indomethacinu

+ Indomethacin

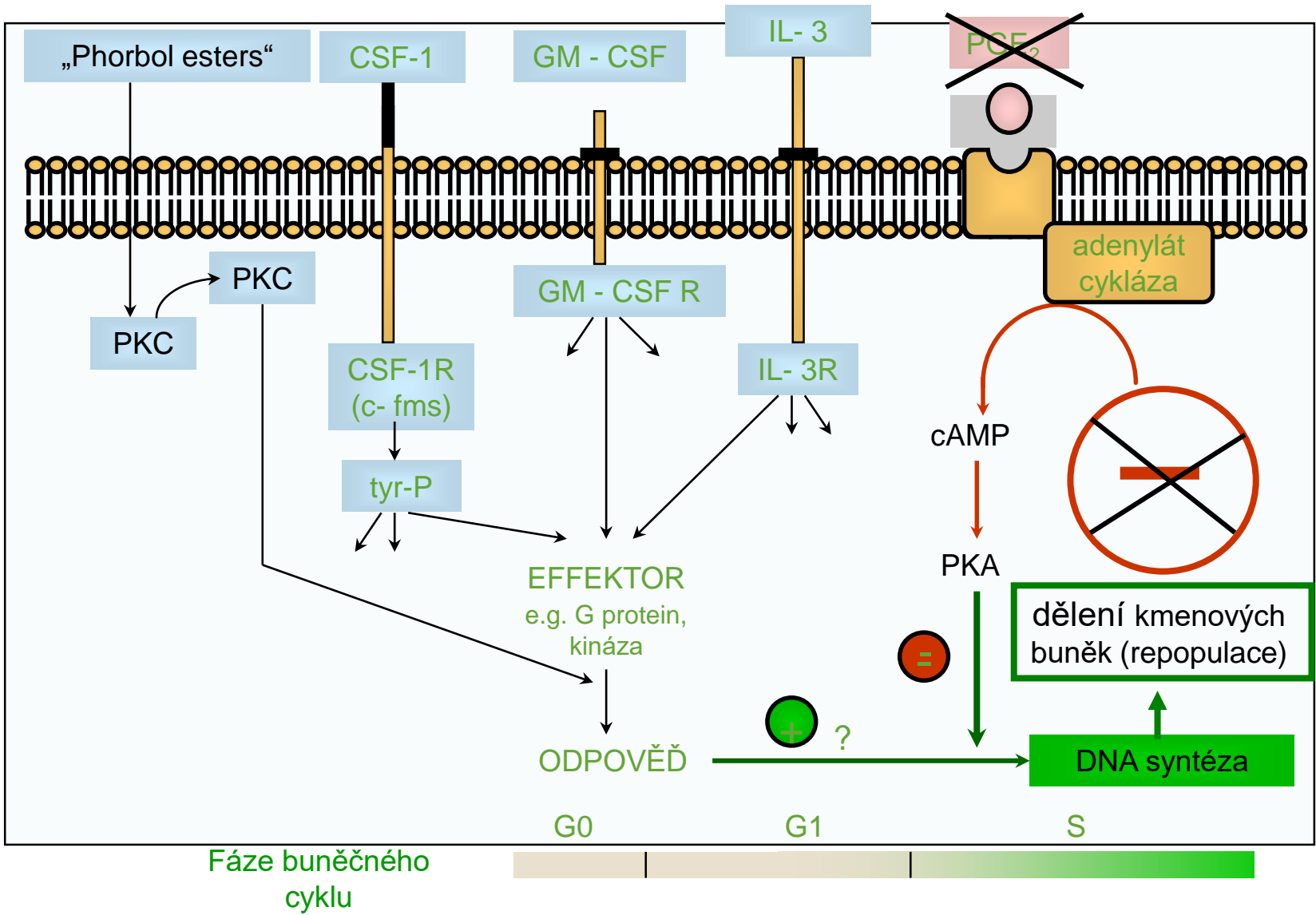
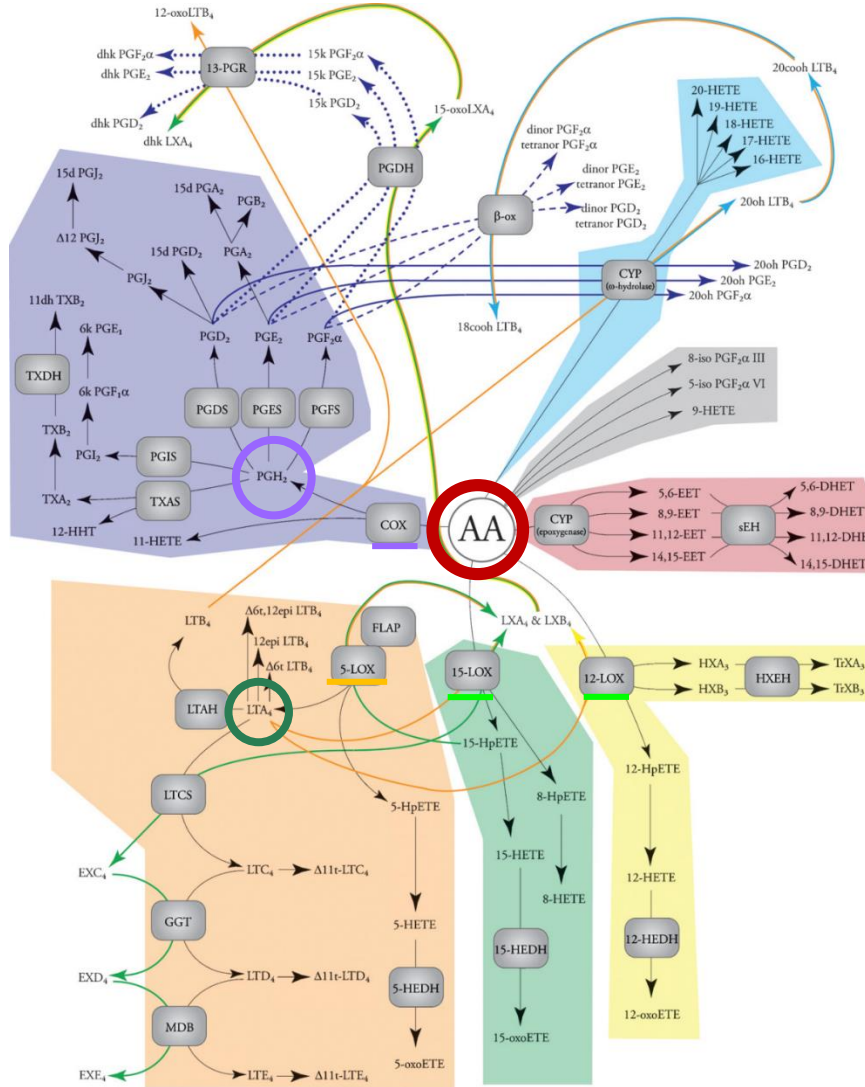


Schéma hlavních směrů biosyntézy eikosanoidů.



Hlavní osy biosyntézy eikosanoidů.

Metabolity hlavních směrů přeměny jsou barevně odlišeny:

COX (fialově),
 5-LOX (oranžově),
 15-LOX (zeleně),
 12-LOX (žlutě),

CYP epoxygenázy (červeně),
 CYP ω -hydroxylázy (modře),

nenzymatická oxidace (šedě)

From: J. Lipid Res. 2009 June; 50 (6): 1015-1038.

Možnosti posílení „léčebných“ efektů:

Lze poškozené funkce
efektivně modulovat?

Radiační zátěž jako model

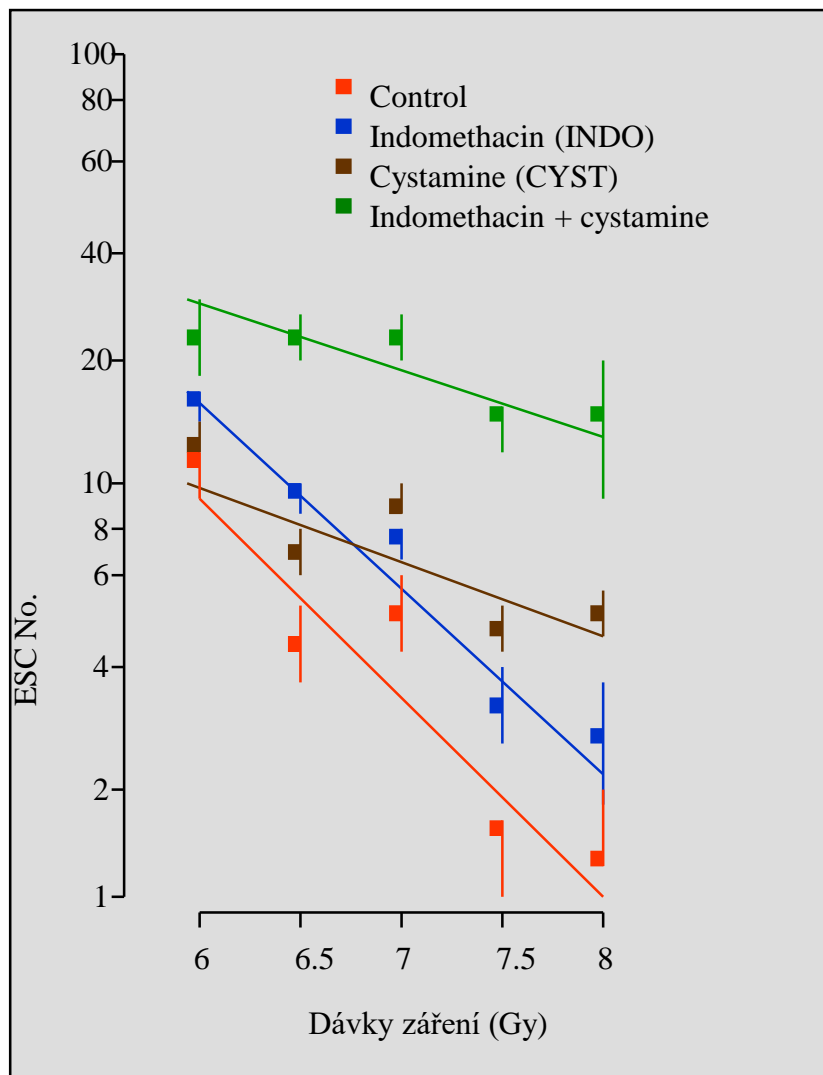
Kombinované působení

látek s rozdílnými mechanismy účinků

na obnovu poškozených krvetvorných funkcí
po radiační zátěži.

Dynamiky odpovědi po zátěži různé intenzity
měřená pomocí jednoduchých ukazatelů stavu systému.

Příklady posílení „léčebných“ efektů:



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

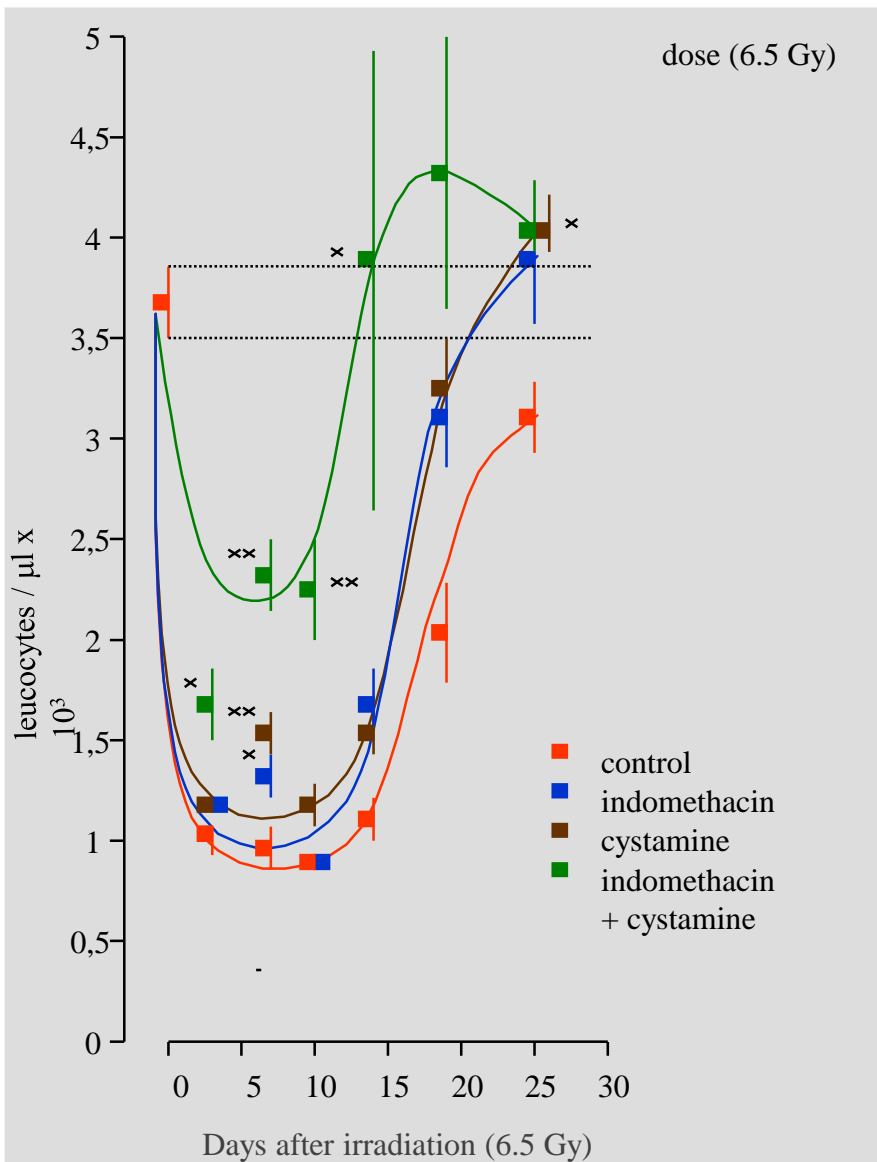
Kombinace látek s radioprotektivními (x) účinky (CYST) a látek s inhibičním působením na metabolismus eikosanoidů (INDO).

(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 počtu leukocytů



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

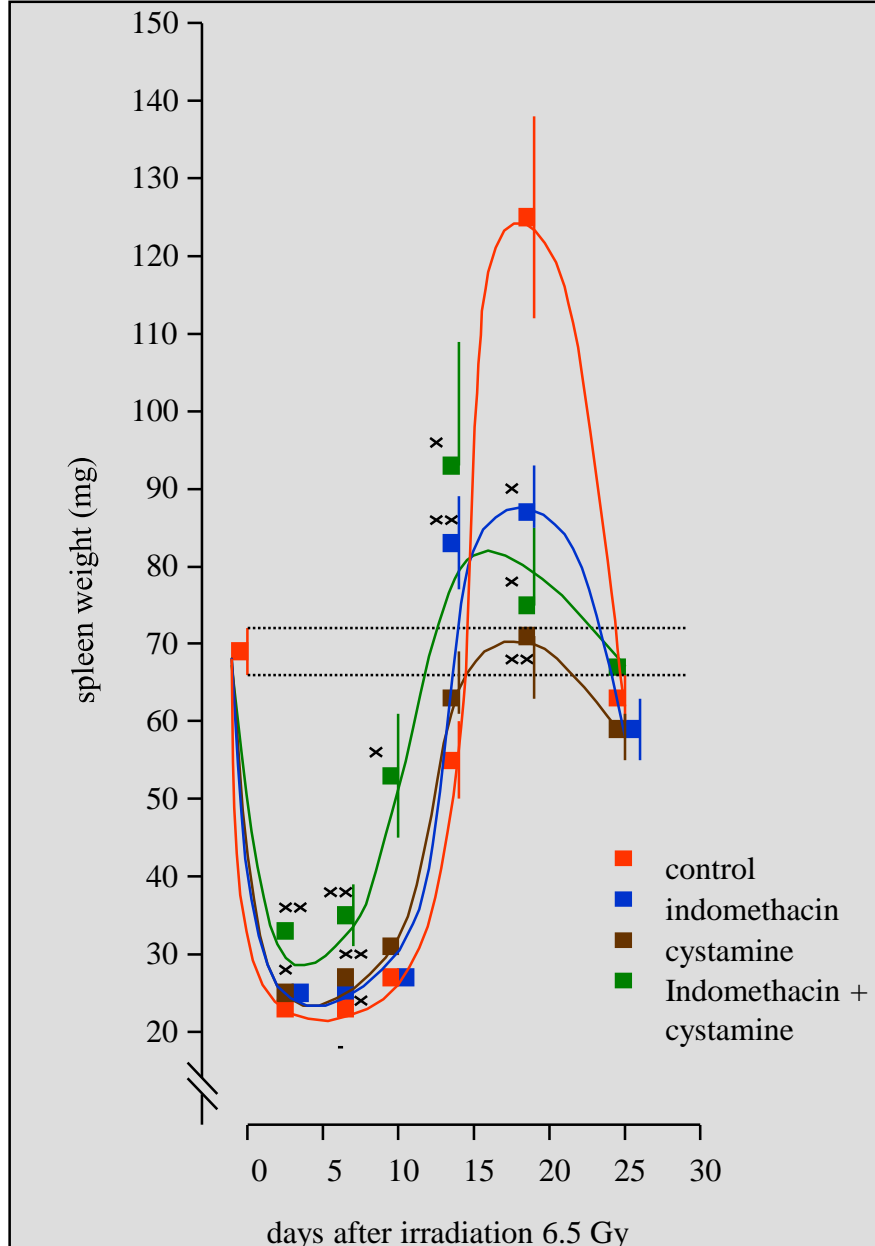
Výsledek odráží stav úpravy na úrovni krvinek. populací

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.

(Důležitá dynamika)

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.

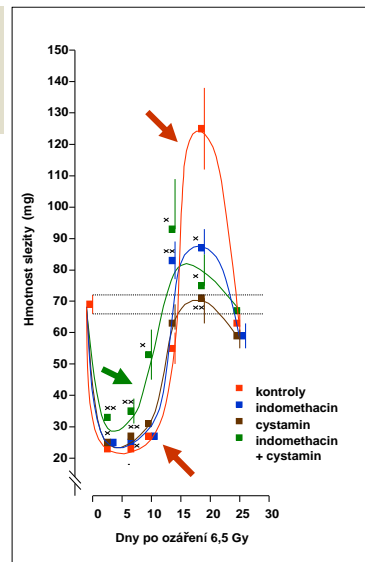
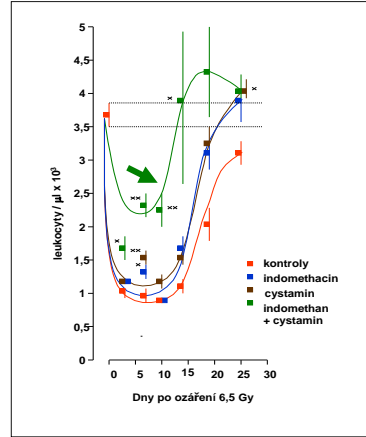
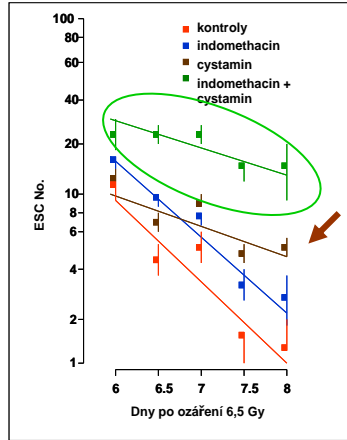
Léčené myši ztrácí méně z hmotnosti slezin

(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 po podnětech rozdílné intenzity - obecněji:



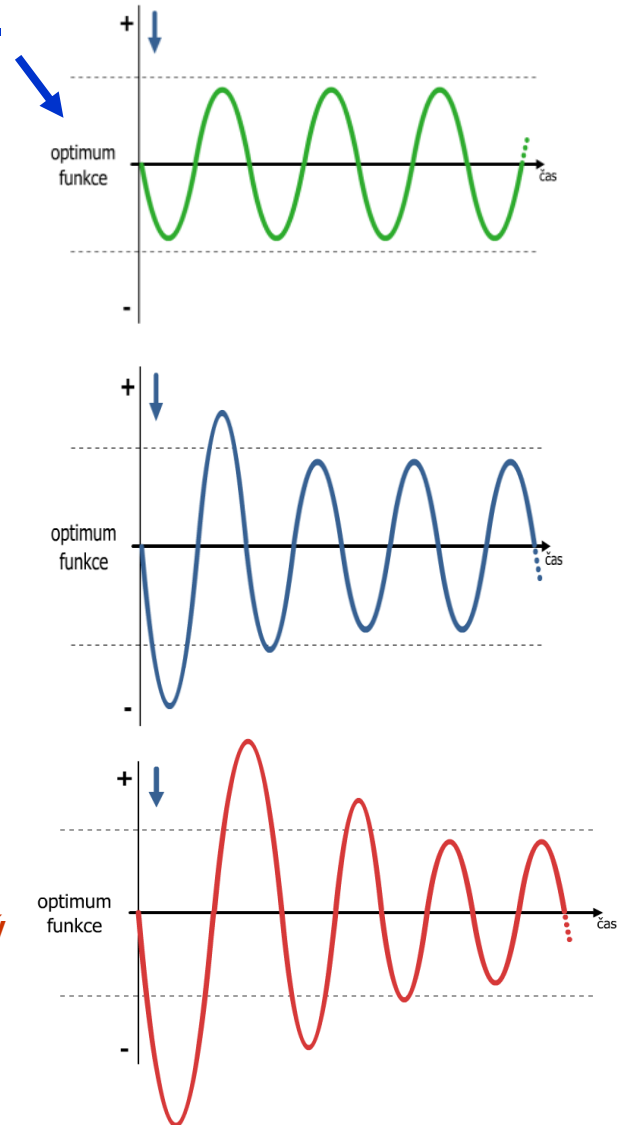
Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Kombinovaná léčba

Zátěž
nižší
intenzity

Silně
poškozený
systém



Použití „léčebné“ postupy měly za následek změnu zátěže pro organismus v závislosti na efektivnosti „léčby“ (léčba snižovala účinky stresoru), a kombinace farmak jako by odpovídala nejnižšímu stupni ozáření (cí).

Dílčí 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.

K zamyšlení

Dovedeš popsat a vysvětlit

- Co je to homeostáza?
- Jak mohou metabolické procesy aktivně ovlivňovat buněčnou proliferaci a diferenciaci buněk?
- **Vysvětlit princip** a význam negativní a pozitivní zpětné vazby pro buněčné funkce?
- Nakreslit obecné schéma negativní zpětné vazby s upřesněním jednotlivých komponent (složek). Objasni a) její obecné důsledky b) význam pro rovnováhu na úrovni buněčných populací c) význam pro rovnováhu vyšších úrovní organizace biologických systémů.
- Dovedeš objasnit podstatu zpětnovazebné „determinace“ ve složitých systémech na základě „**atraktorové**“ koncepce?
- Objasnit **význam biosyntézy mastných kyselin a eikosanoidů pro zdraví organismu a terapii** některých onemocnění?
- Uvést příklady spolupůsobení látek různé chemické povahy?

Děkuji za pozornost