

ZDRAVÍ / NEMOC - HOMEOSTÁZA - STRES

- Organismus jako hierarchický systém (spolupůsobení nervové a endokrinní soustavy) obecnější principy, jejich aplikace ve fyziologii;
- Porušení homeostázy a možnosti posílení obnovy poškozených funkcí; zpětné vazby;
- 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.

Alois Kozubík



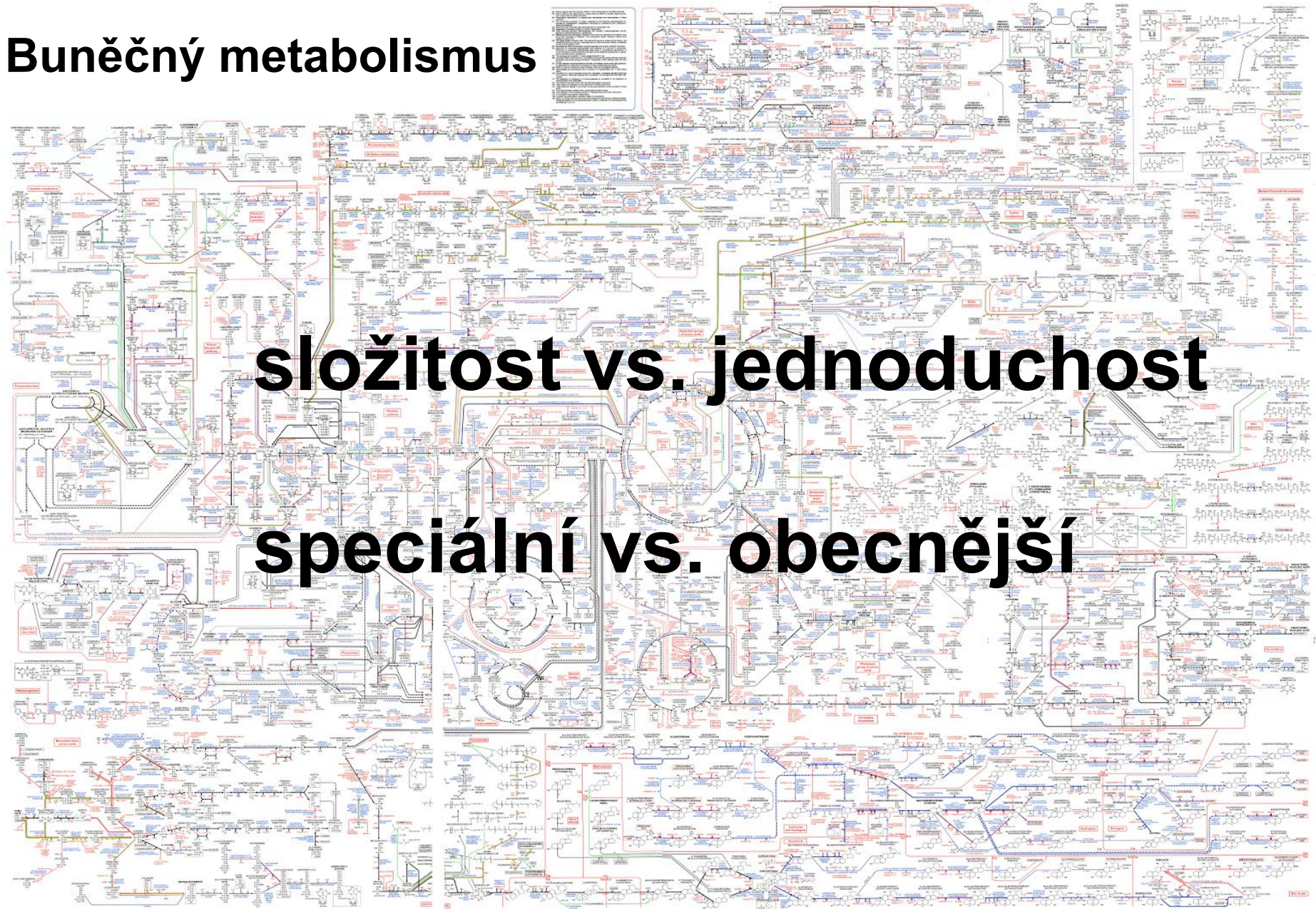
POJEM „HOMEOSTÁZA“

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

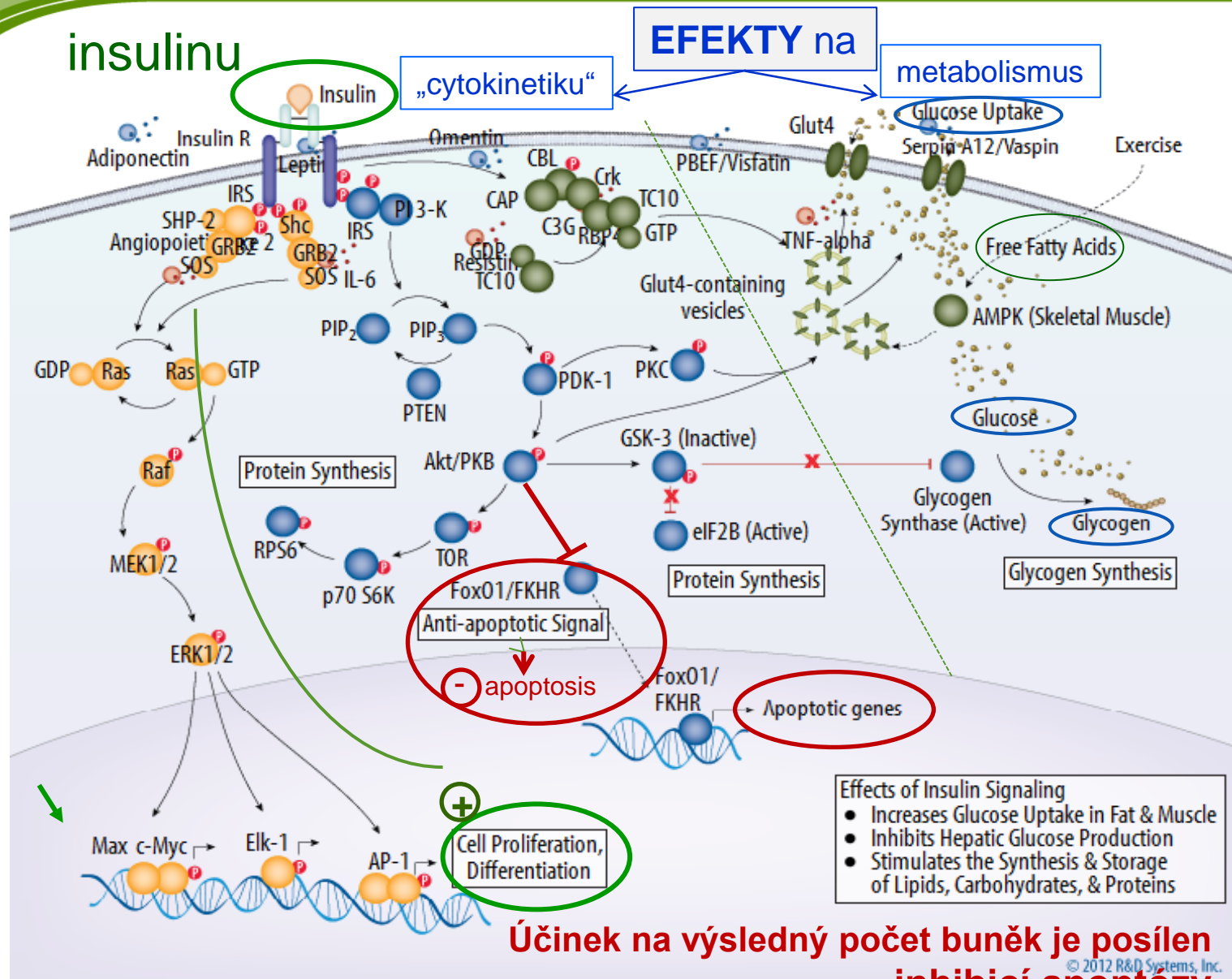
V biologii se jedná o **schopnost** živých organismů **udržovat stabilní vnitřní prostředí v podmínkách** měnícího se vnějšího prostředí.

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

Buněčný metabolismus

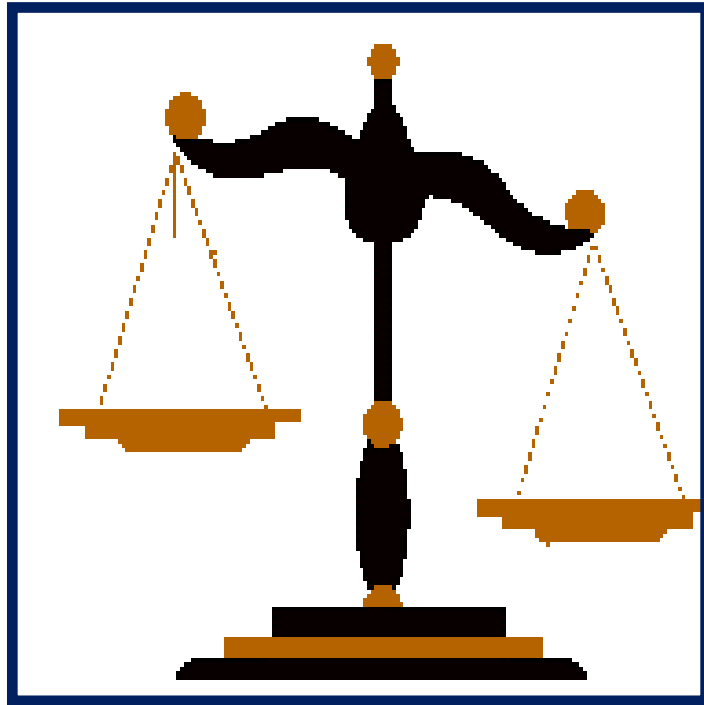


Příklad komplexního zpětnovazebného působení



Insulin generuje pozitivní signál na proliferaci

Cíl: Obnovení dynamické rovnováhy

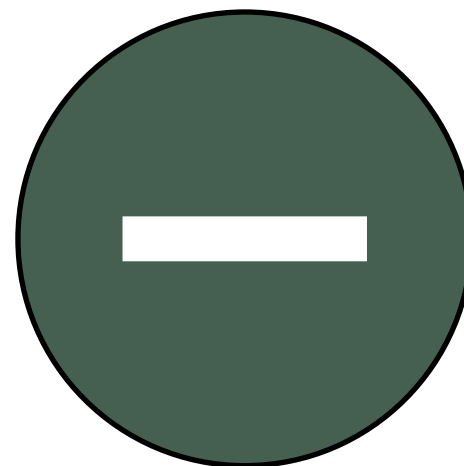
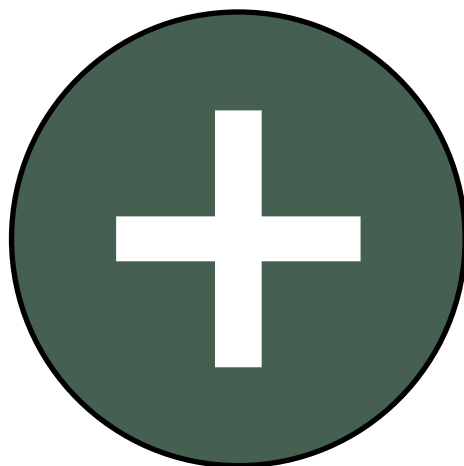


Homeostáza

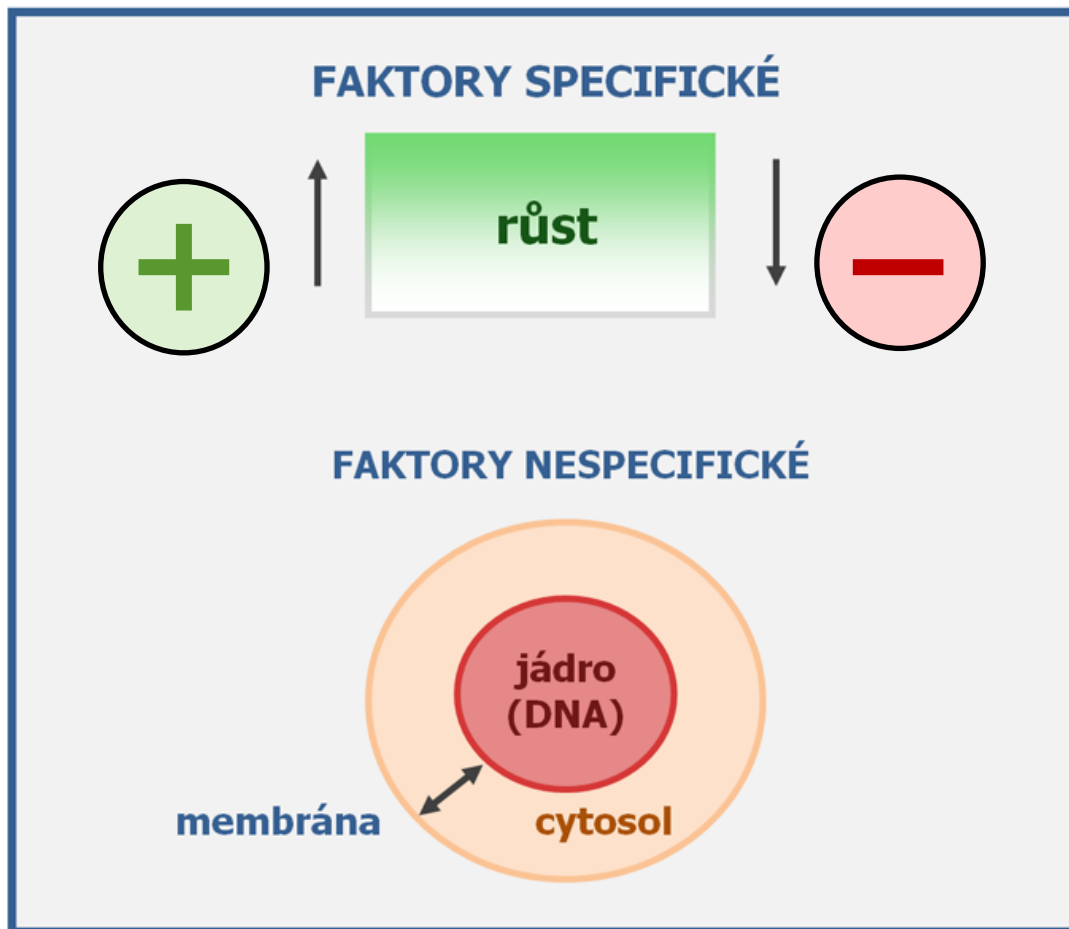
(relativní stálost vnitřního prostředí)

Rovnováha

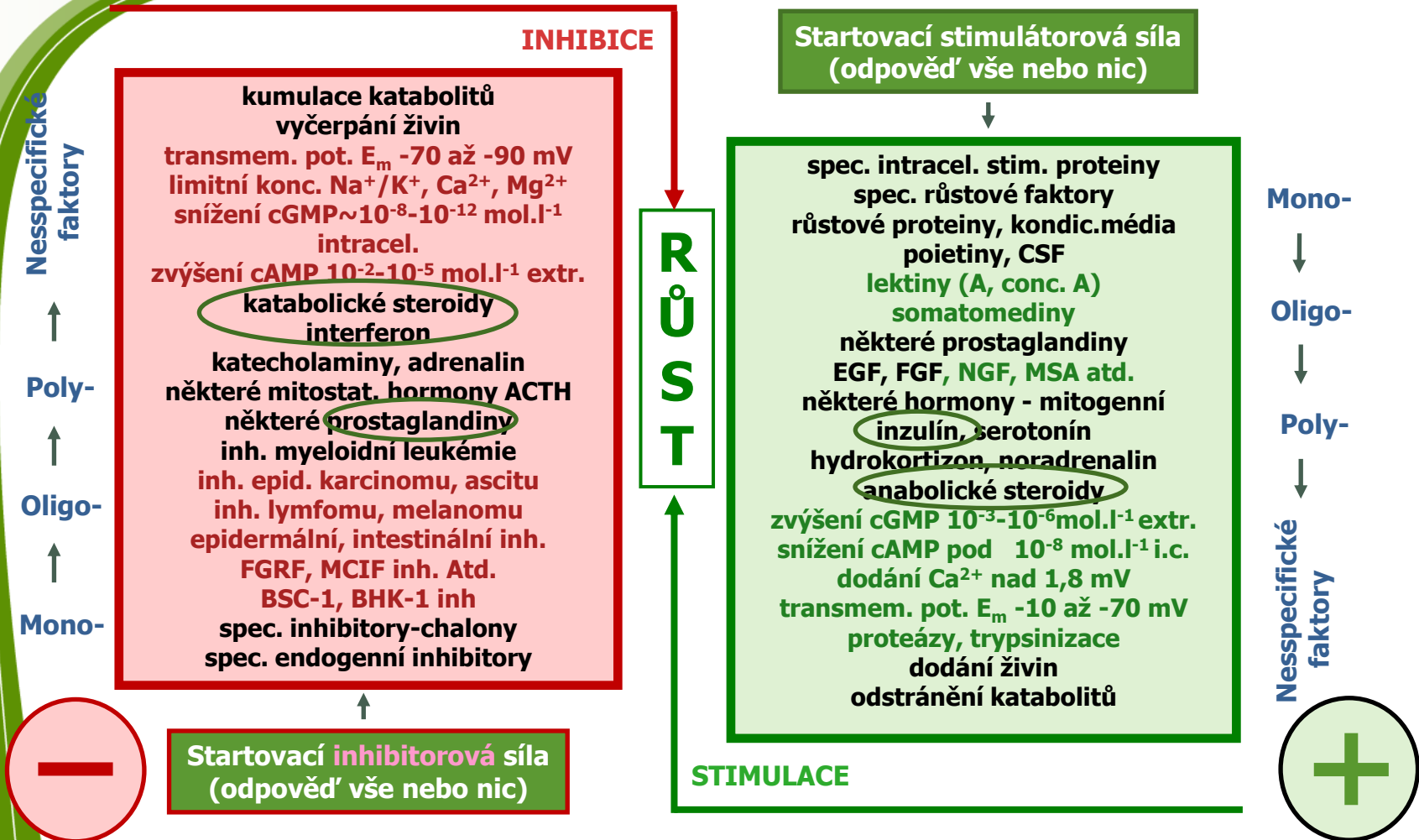
Výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



Zachování rovnováhy je výsledkem působení protichůdných tendencí



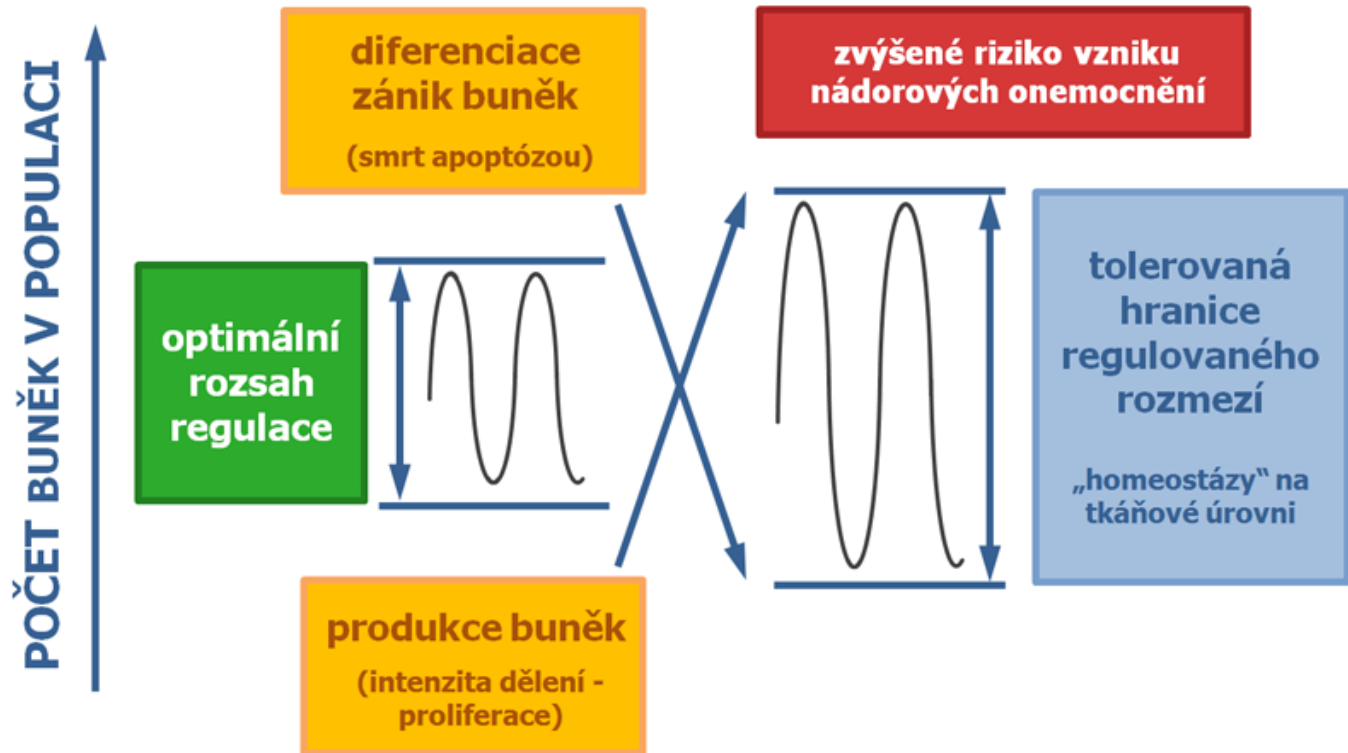
REGULACE „NORMÁLNÍHO“ RŮSTU



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.

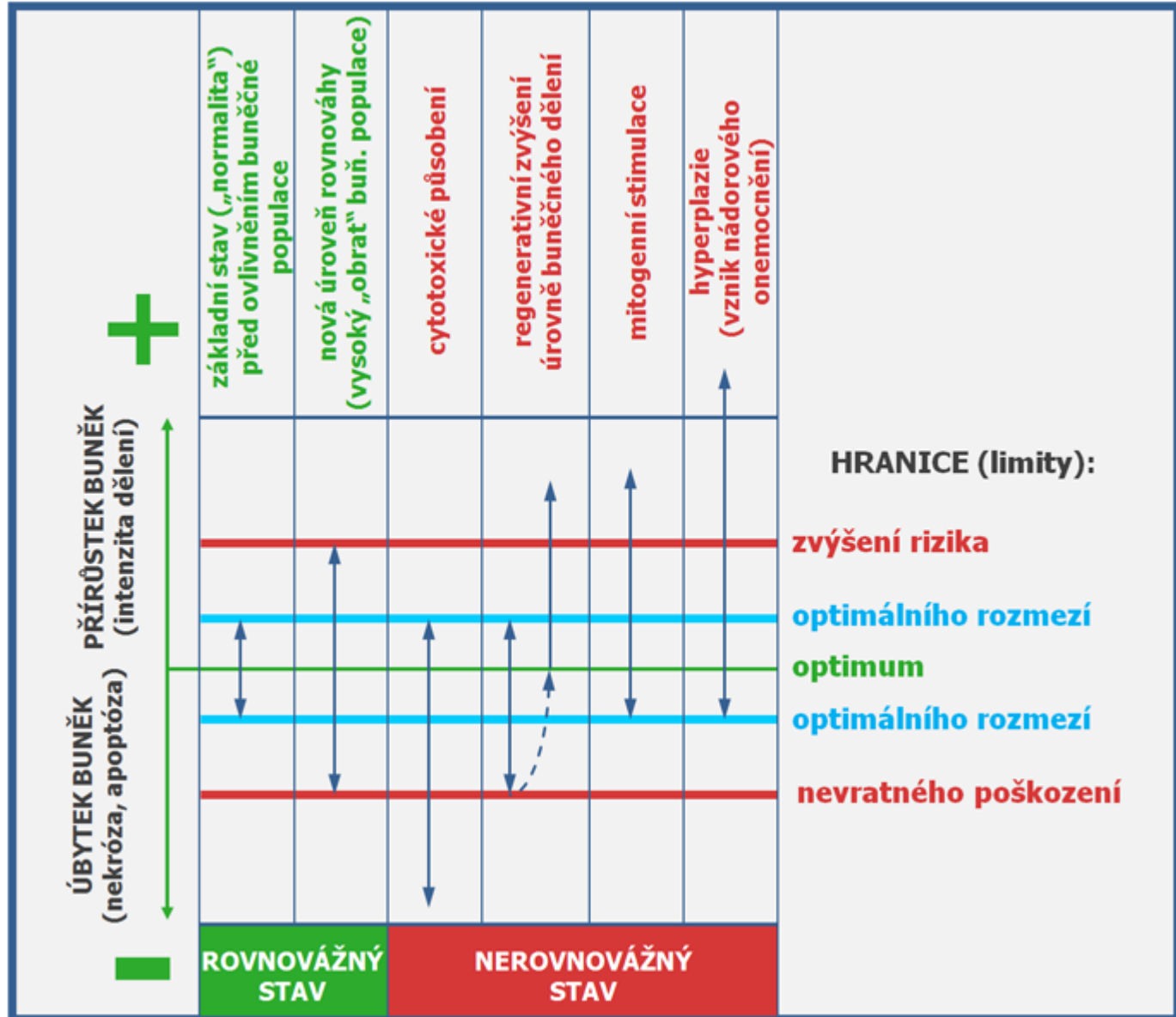
Regulace a inhibice růstu normálních a nádorových buněk, Fremuth F., SPN, Praha, 1986

Úroveň buněčných populací



Rovnovážné vs. nerovnovážné stavy

na úrovni buněčných populací

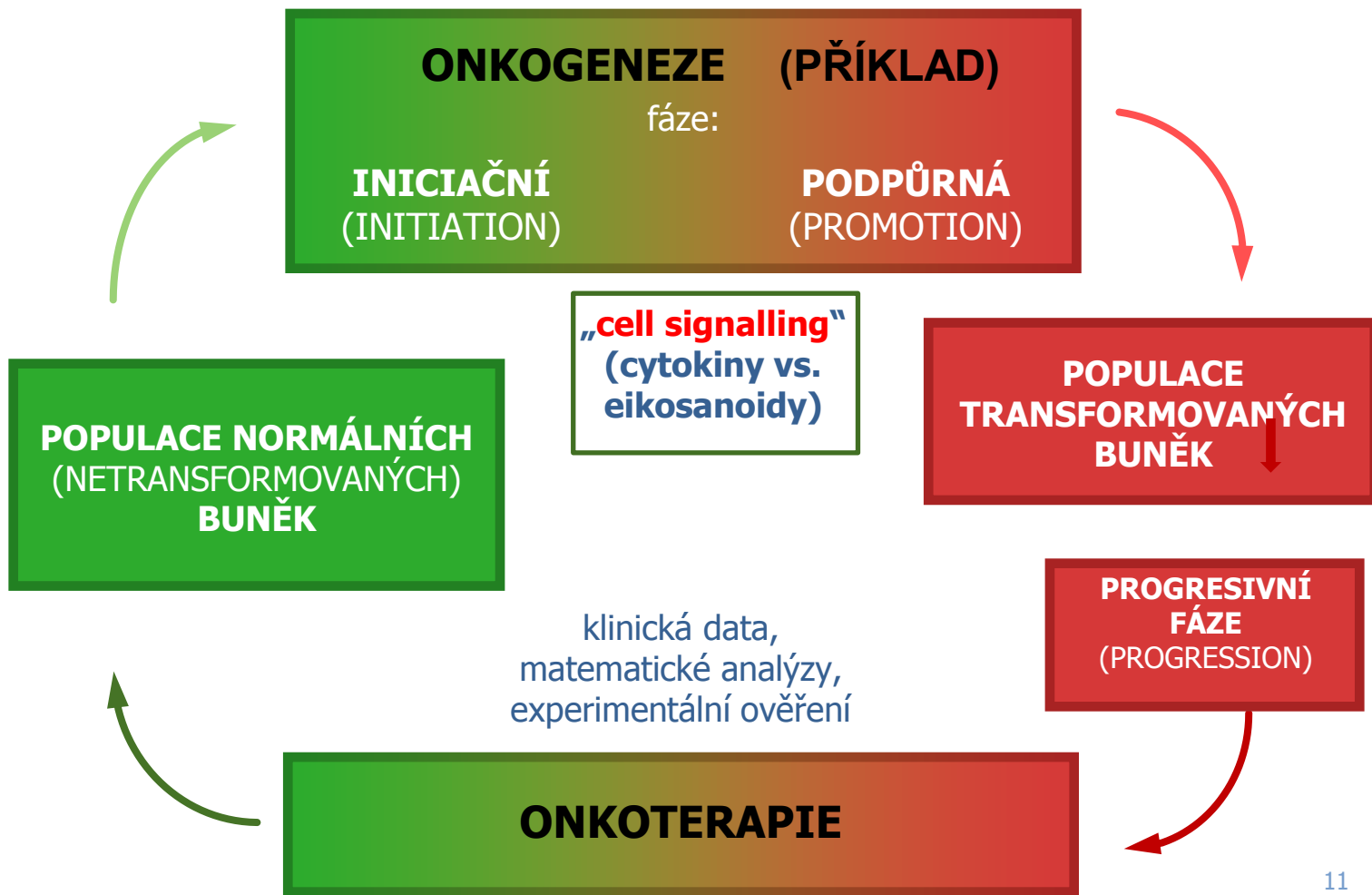


Porušení homeostázy a vznik patologických stavů

PŘÍKLAD: ONKOGENEZE

Velmi rychlé reakce

odpověď na dlouhodoběji působící podněty

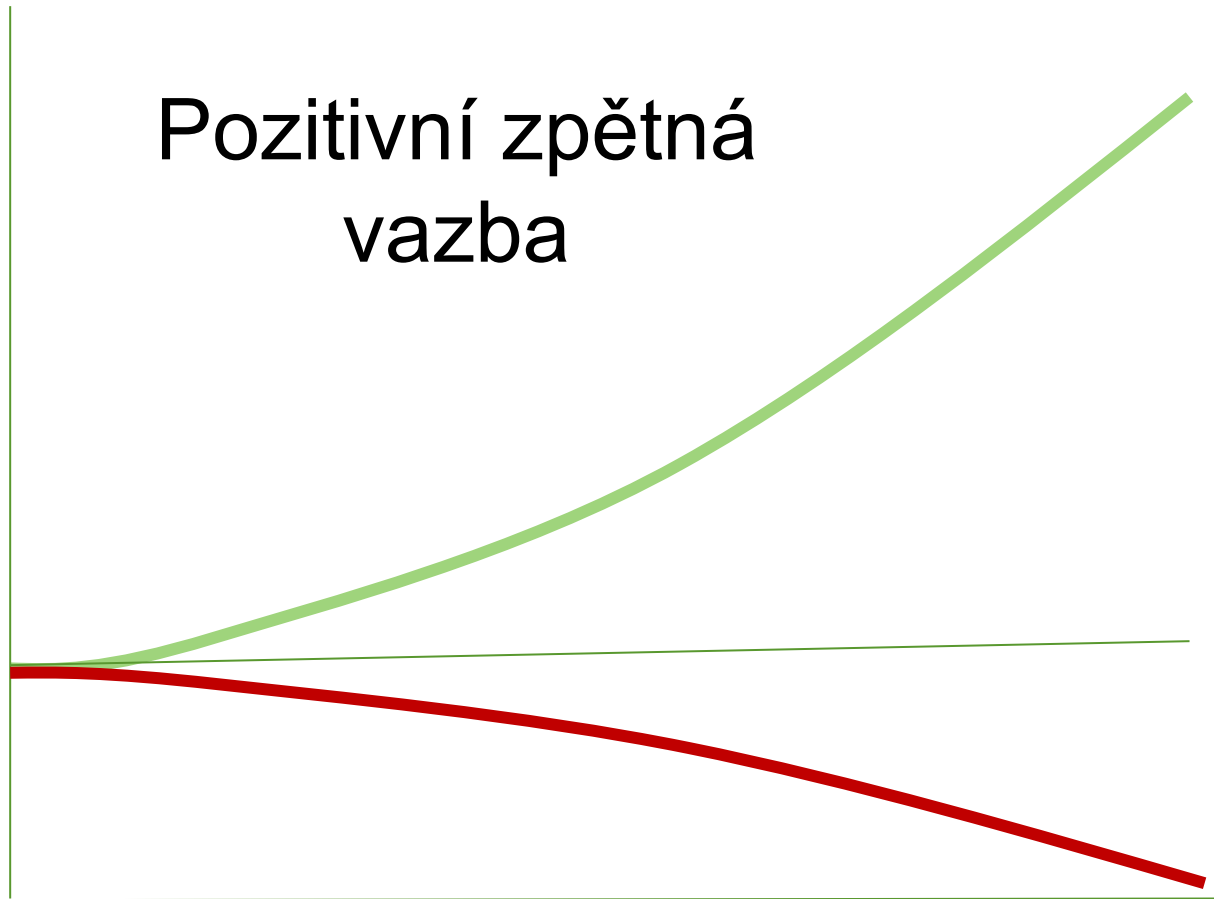


Zpětné vazby

Situace, kdy výstup nějakého systému ovlivňuje zpětně jeho vstup

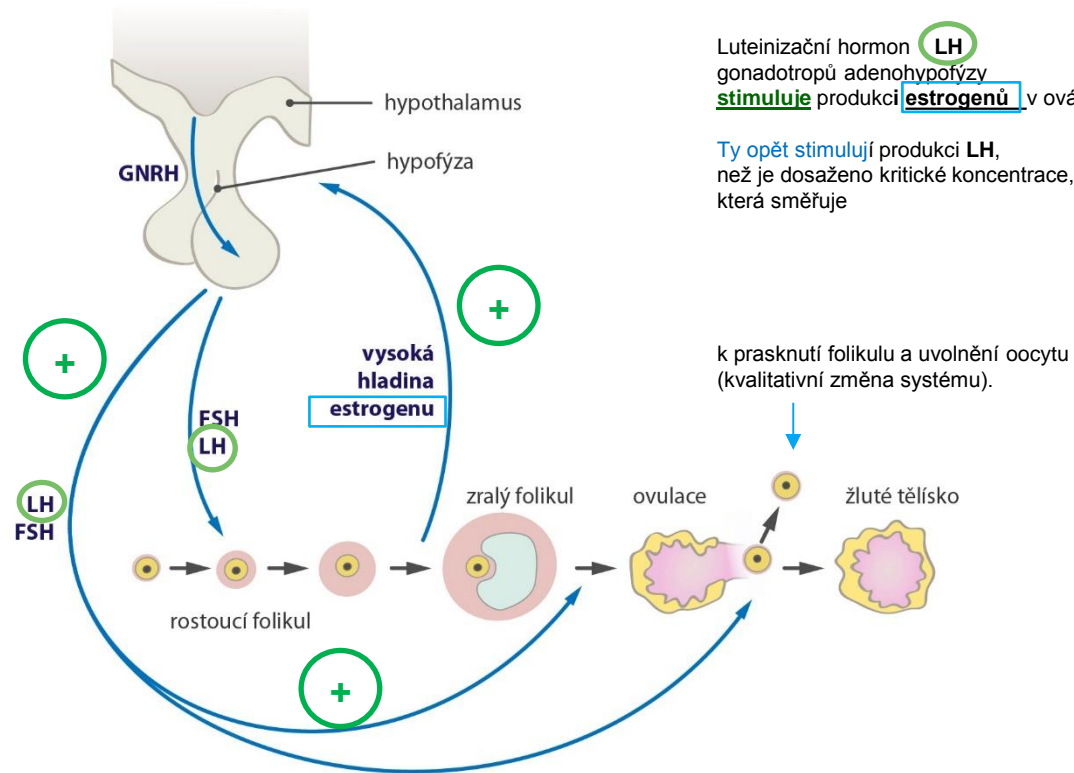
Negativní a pozitivní vazby působí často v systémech současně.

Pozitivní zpětná vazba



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

Ovulace (klasický příklad pozitivní zpětné vazby)



Luteinizační hormon **LH** gonadotropů adenohipofýzy **stimuluje** produkci **estrogenů** v ovářích.
 Ty opět **stimulují** produkci **LH**, než je dosaženo kritické koncentrace, která směřuje

Diferenciace

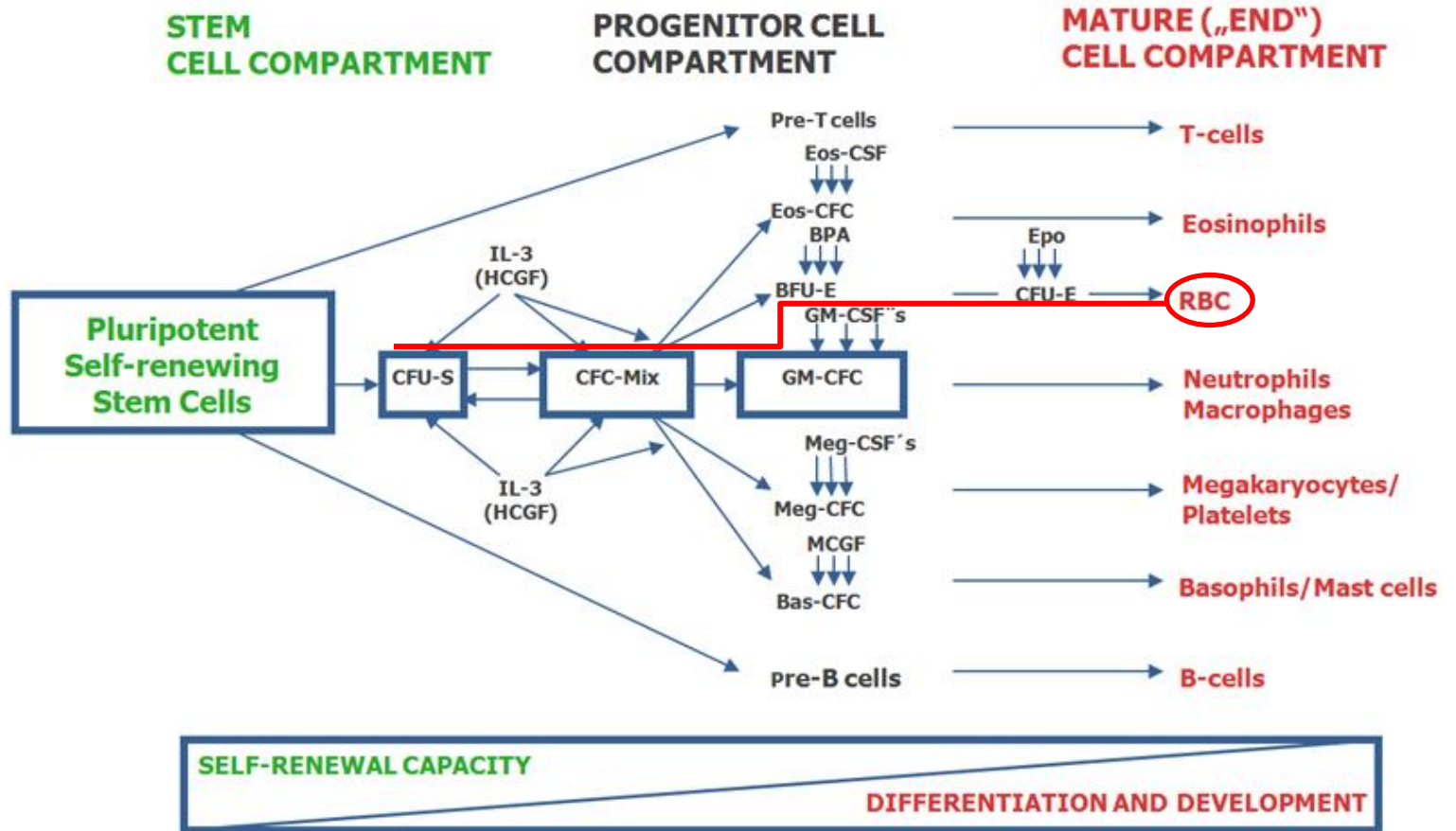
Klíčový význam

- cytokinů,
- růstových faktorů
- a inhibitorů „růstu“

v regulaci hematopoézy (cytokinetiky)

Působení růstových a diferenačních faktorů

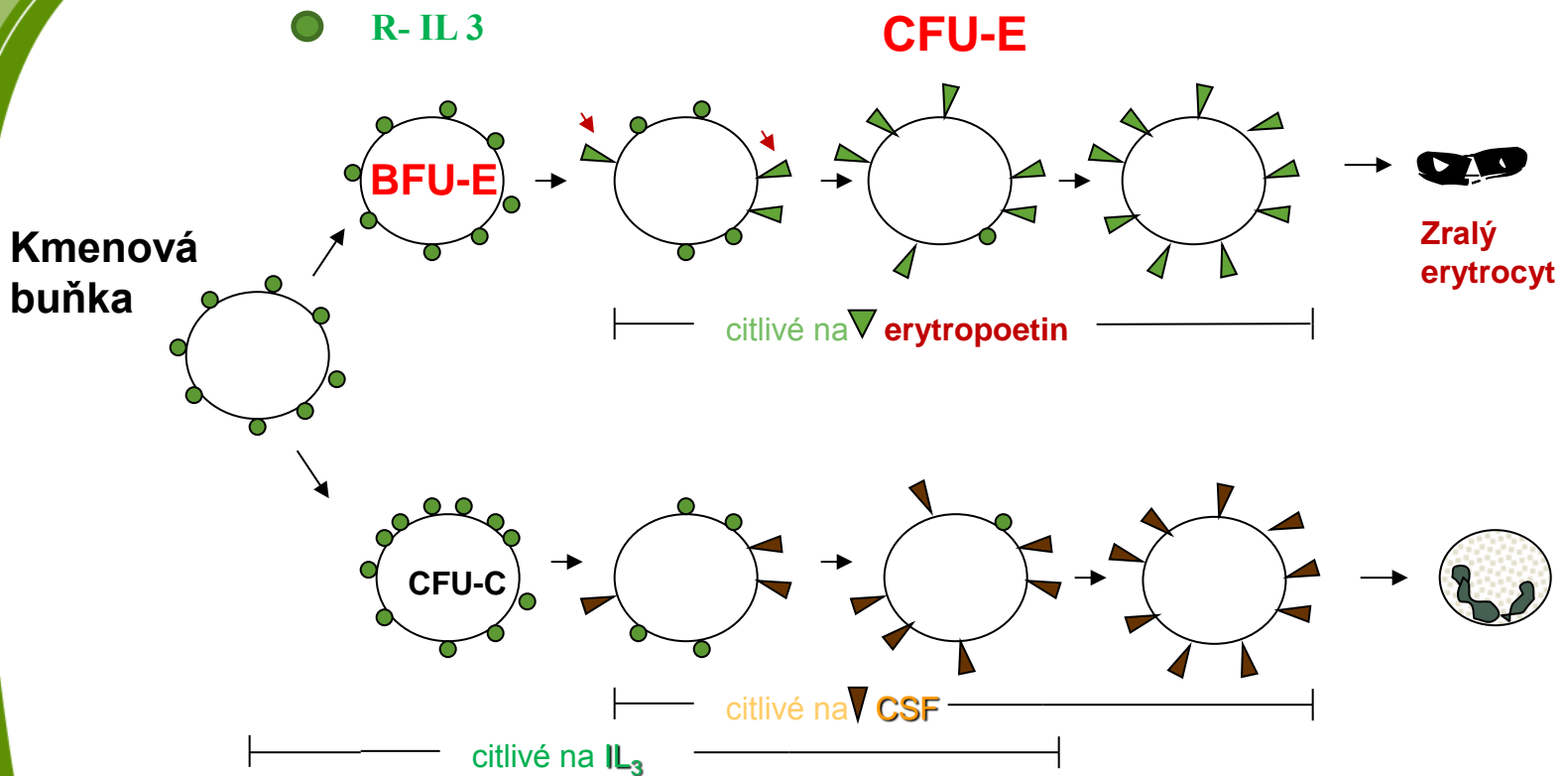
T.M.Dexter and M.Moore



Příklad zesílení signálu vedoucího ke zralým erytrocytům (RBC)

Model humorálního řízení hematopoézy

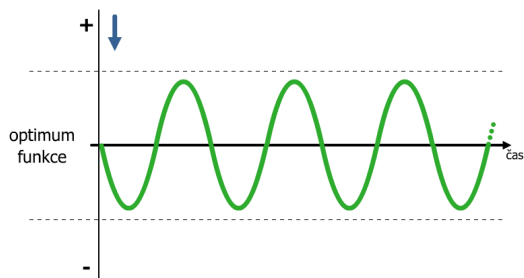
Čím více buněk s „kompetentními“ RB receptory vzniká, tím větší je produkce červených krvinek



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)

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

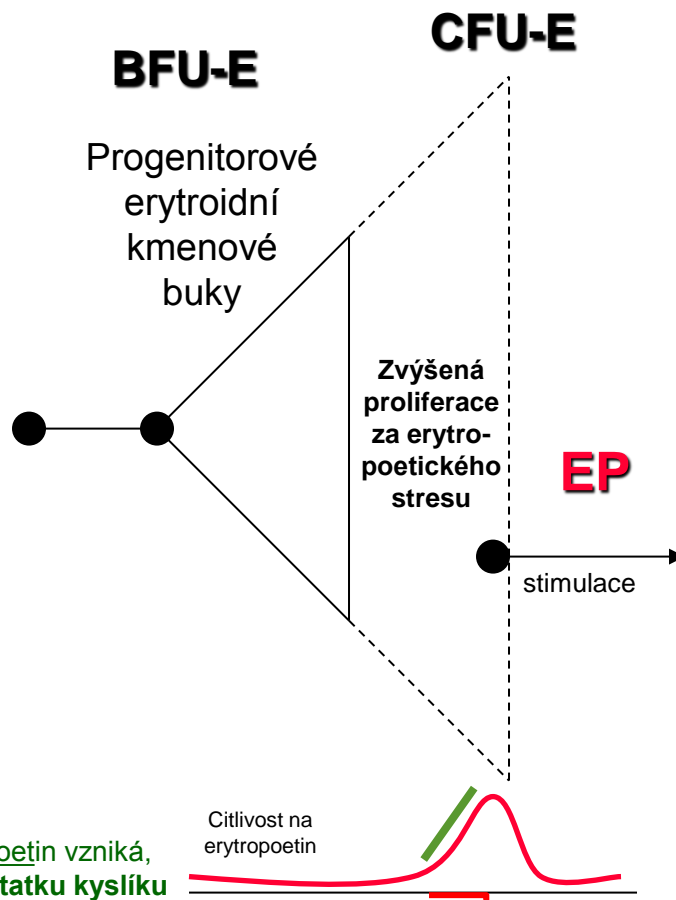
Regulace **směřuje k optimu**, konstantnímu počtu buněk v krvi (**zapojení negativní zpětné vazby** na úrovni organismu)



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

S využitím dat podle Schofielda a Lajthy (1977).

Čím více buněk s „kompetentními“ receptory pro erythropoetin vzniká, tím větší je produkce červených krvinek, což vede k **dostatku kyslíku**



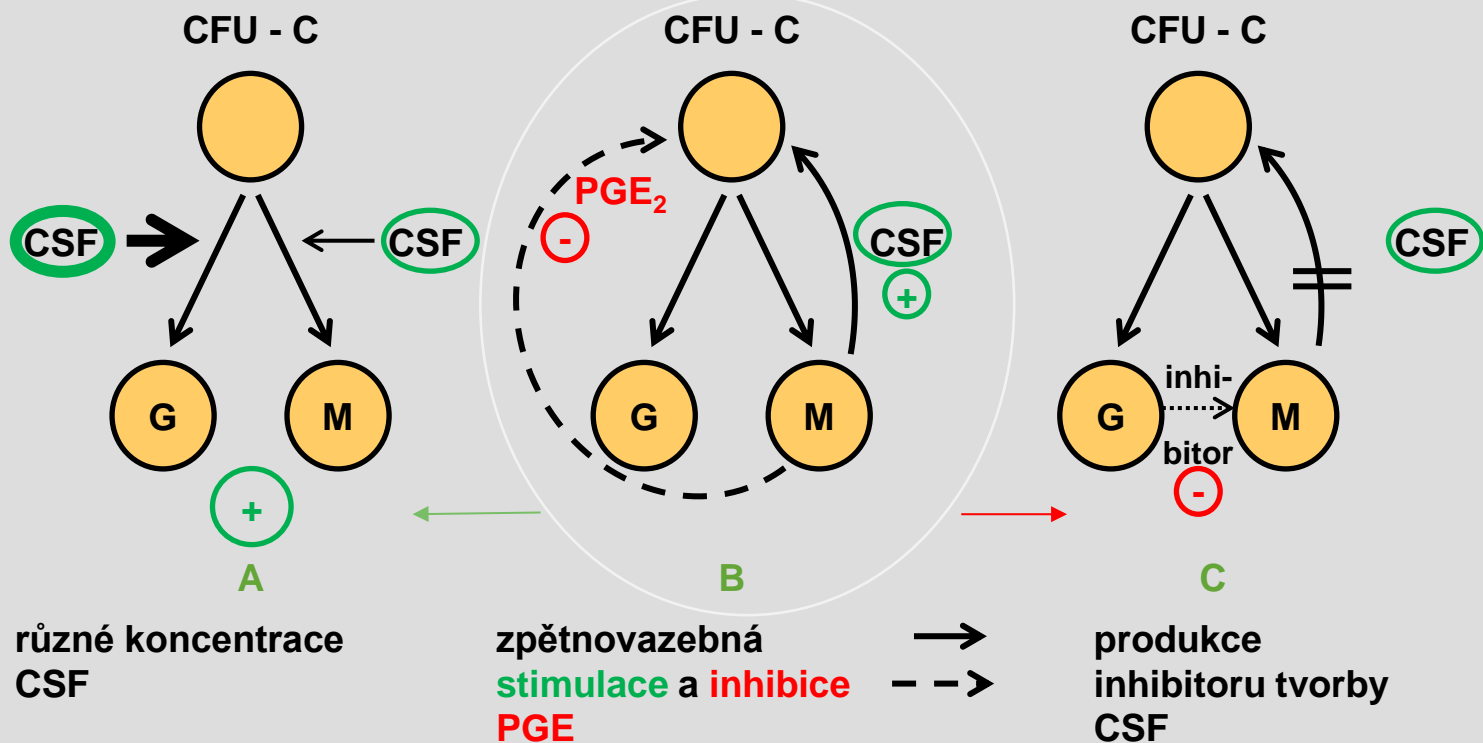
→ **Aktivace erythropoézy**
(zahrnuje i pozitivní zpětnovazebnou složku)

→ odpověď při nadbytku kyslíku

Autoregulace uvnitř systému granulocytů - makrofágů

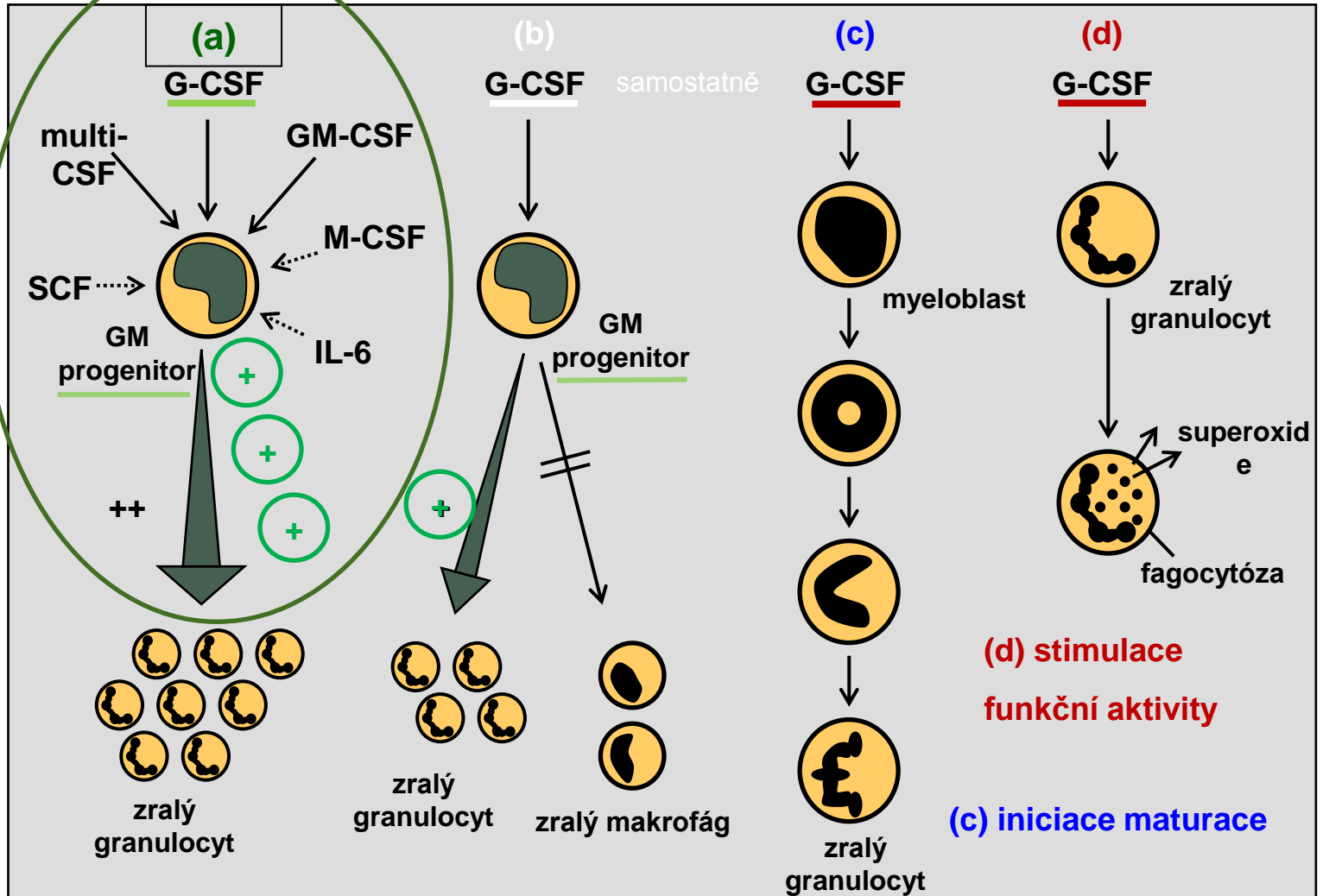
+ - vazby

CFU - C
(GM - CFC)



G - granulocyty M - makrofágy

Cytokiny jsou polyfunkční – příklad zesílení signálu (+)



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

Dílčí závěr

Specifické regulátory „cytokinetiky“

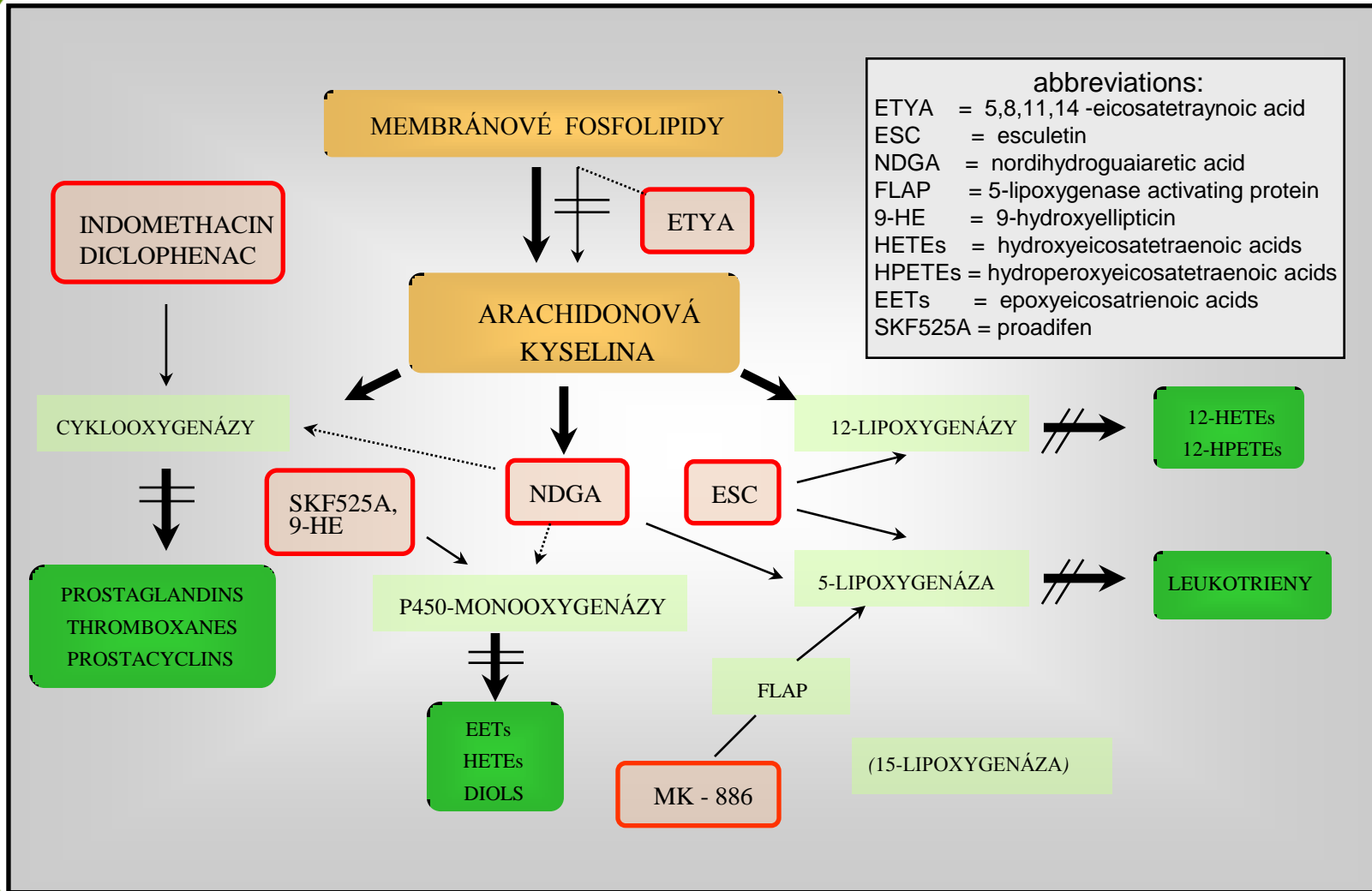
- spolupůsobí v regulačních **sítích v konkrétním prostoru** (kompartmentu) a **čase**.
- Výsledný celkový **efekt je závislý na jejich dostupnosti a koncentraci**.
- Charakteristická pro ně je mj. **vysoká účinnost** (působí už ve velmi malých koncentracích).



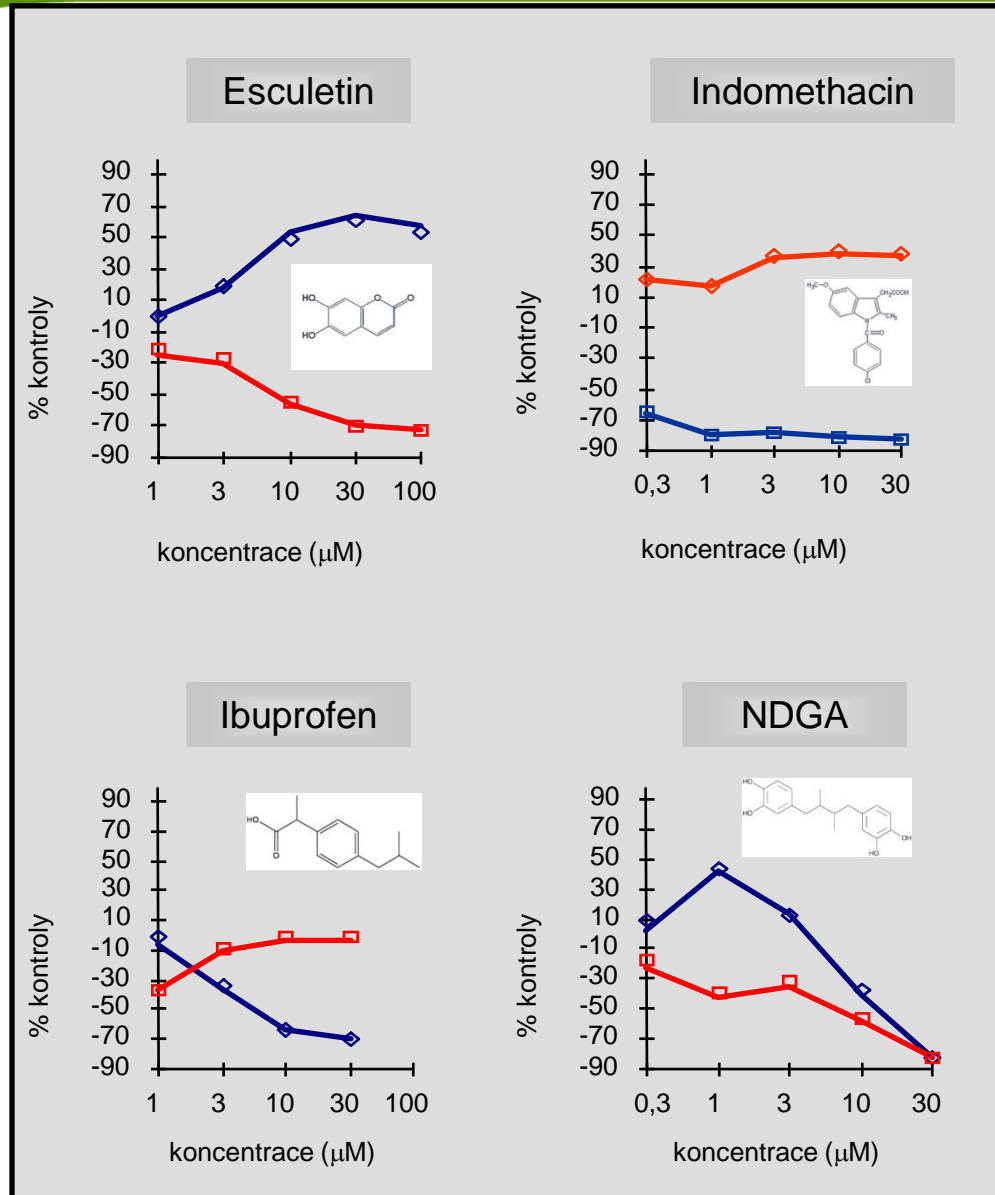
Význam rovnováhy
v přísunu prekurzorových **PUFAs** a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů **eikosanoidů**

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

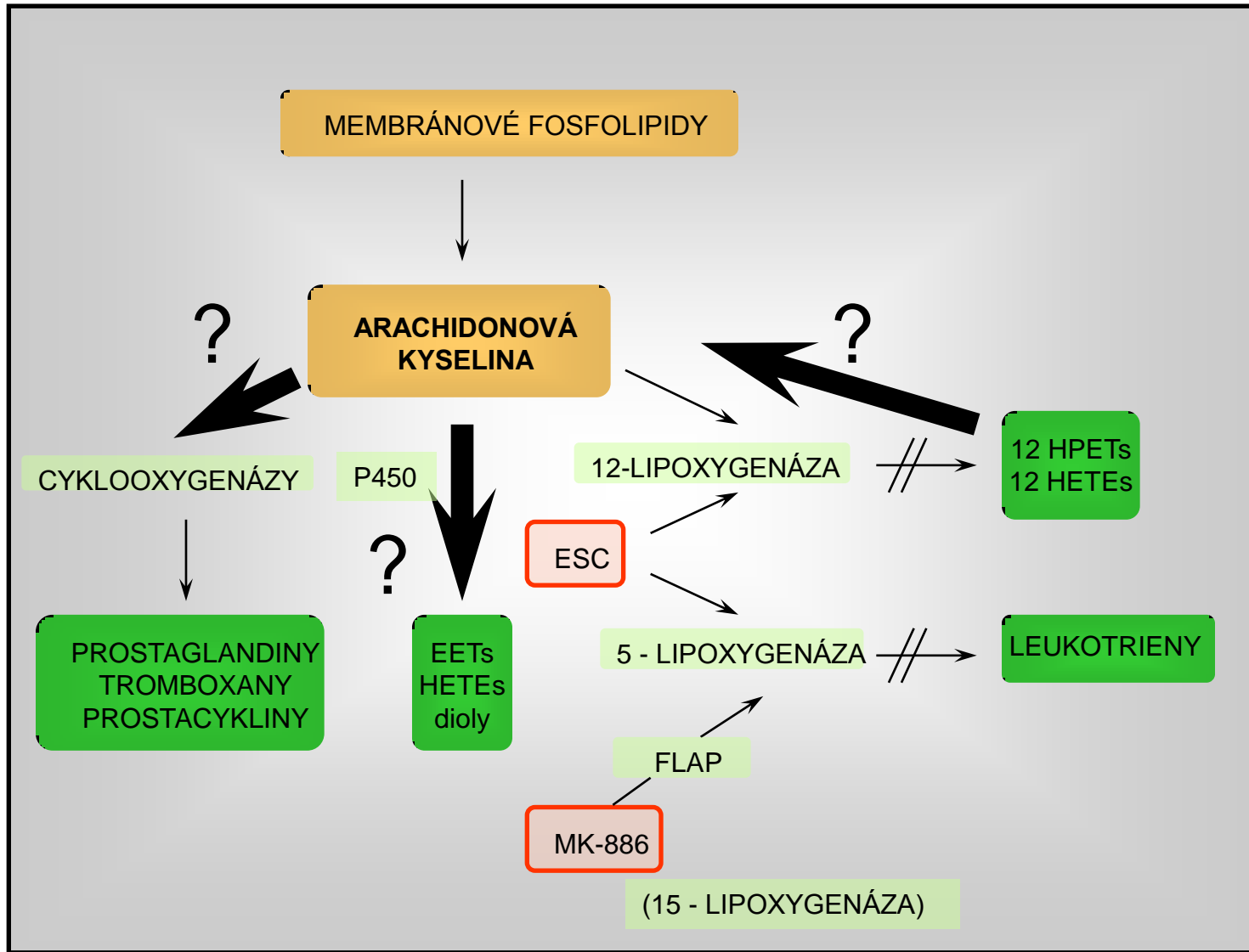
Kyselina arachidonová: hlavní metabolické dráhy a možné způsoby ovlivnění



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



PRODUKTY
LIPOXYGENÁZ
 (červeně)
CYKLOOXYGENÁZ
 (modře)



Zpětné vazby

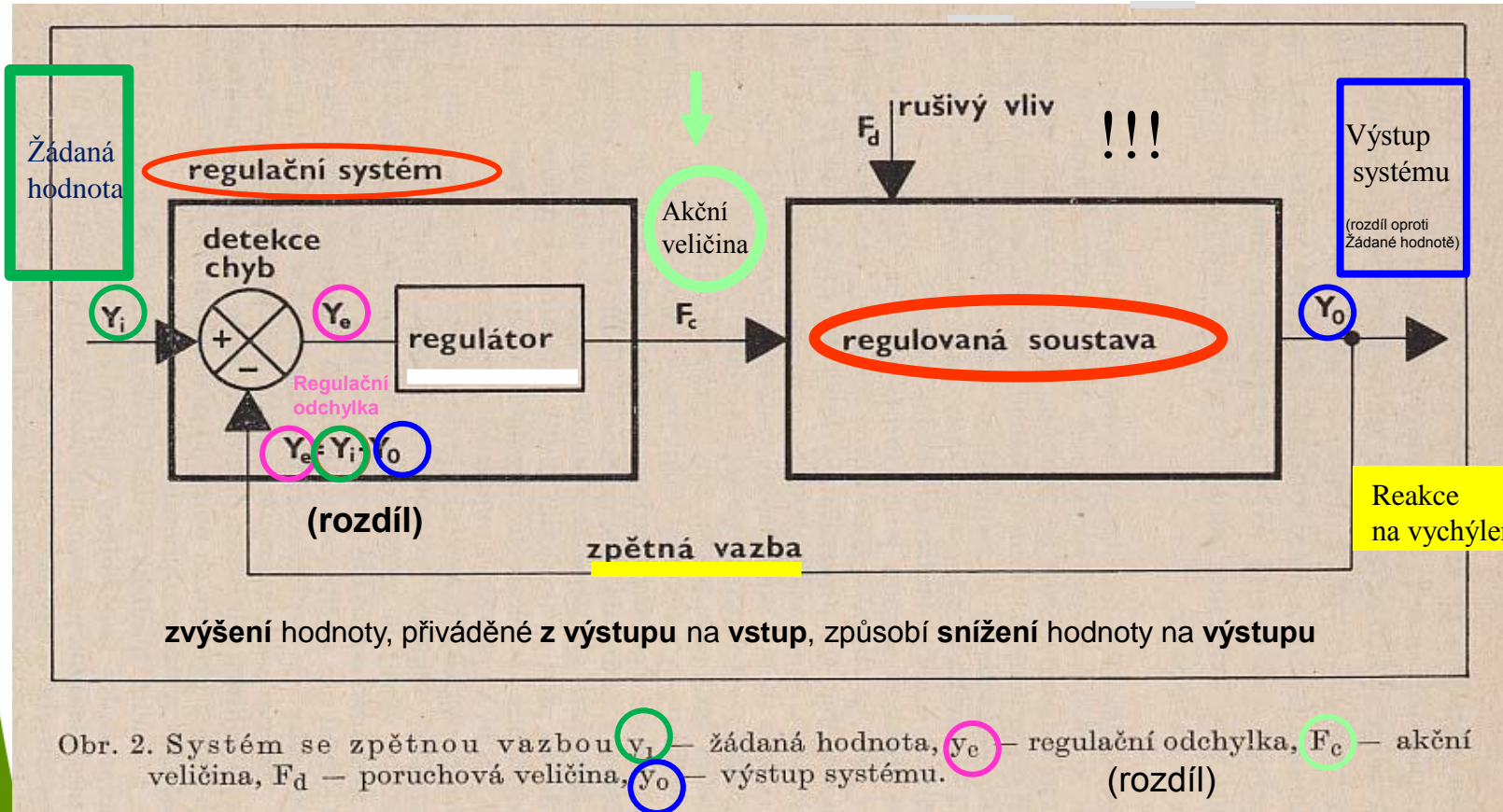
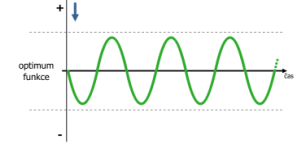
Působení na vyšších úrovních
organizace systémů (tkáně a organismus)

Negativní zpětná vazba **na systémové úrovni**

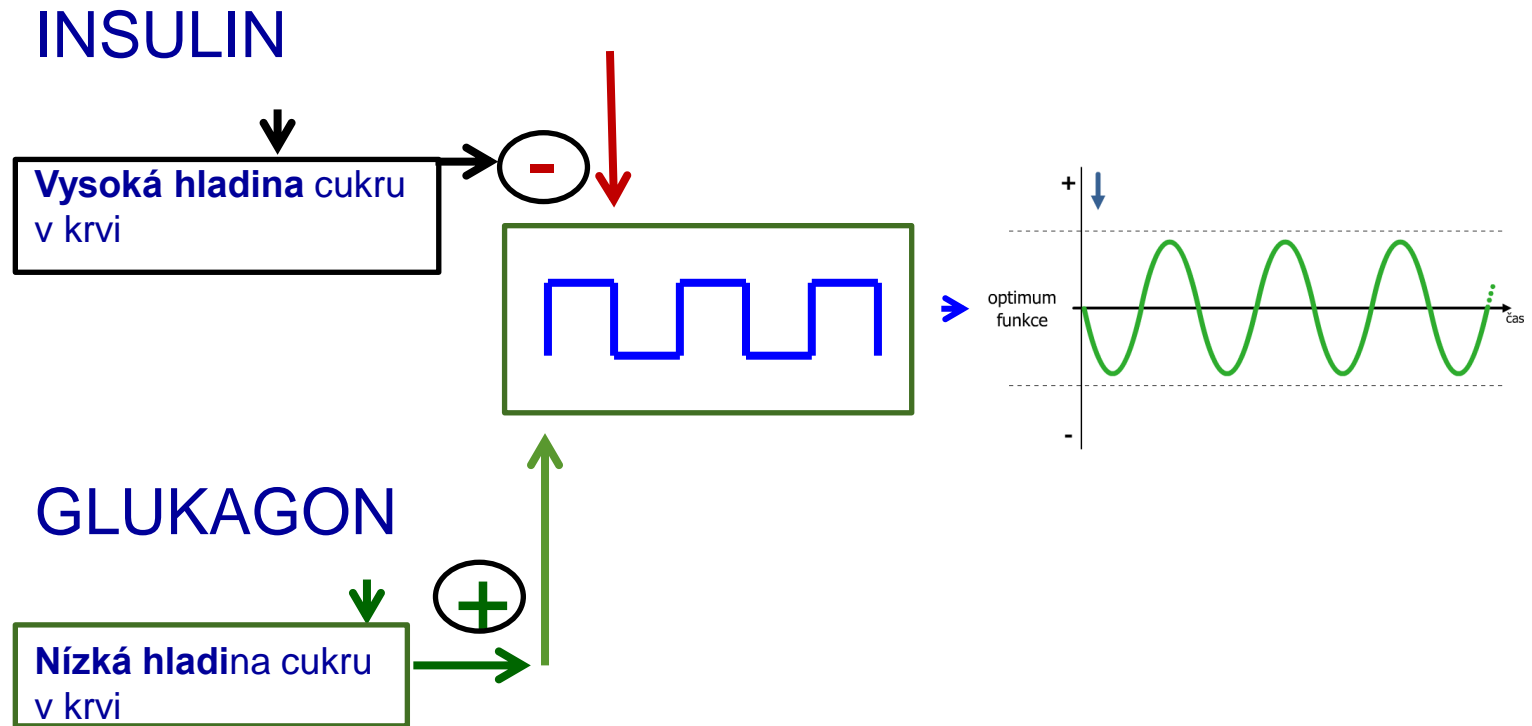
Negativní zpětná vazba

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

Negativní zpětná vazba
(reakce na regulační odchylku)



Cíl: Dosažení dynamické rovnováhy (rovnovážného stavu, homeostázy organismu)

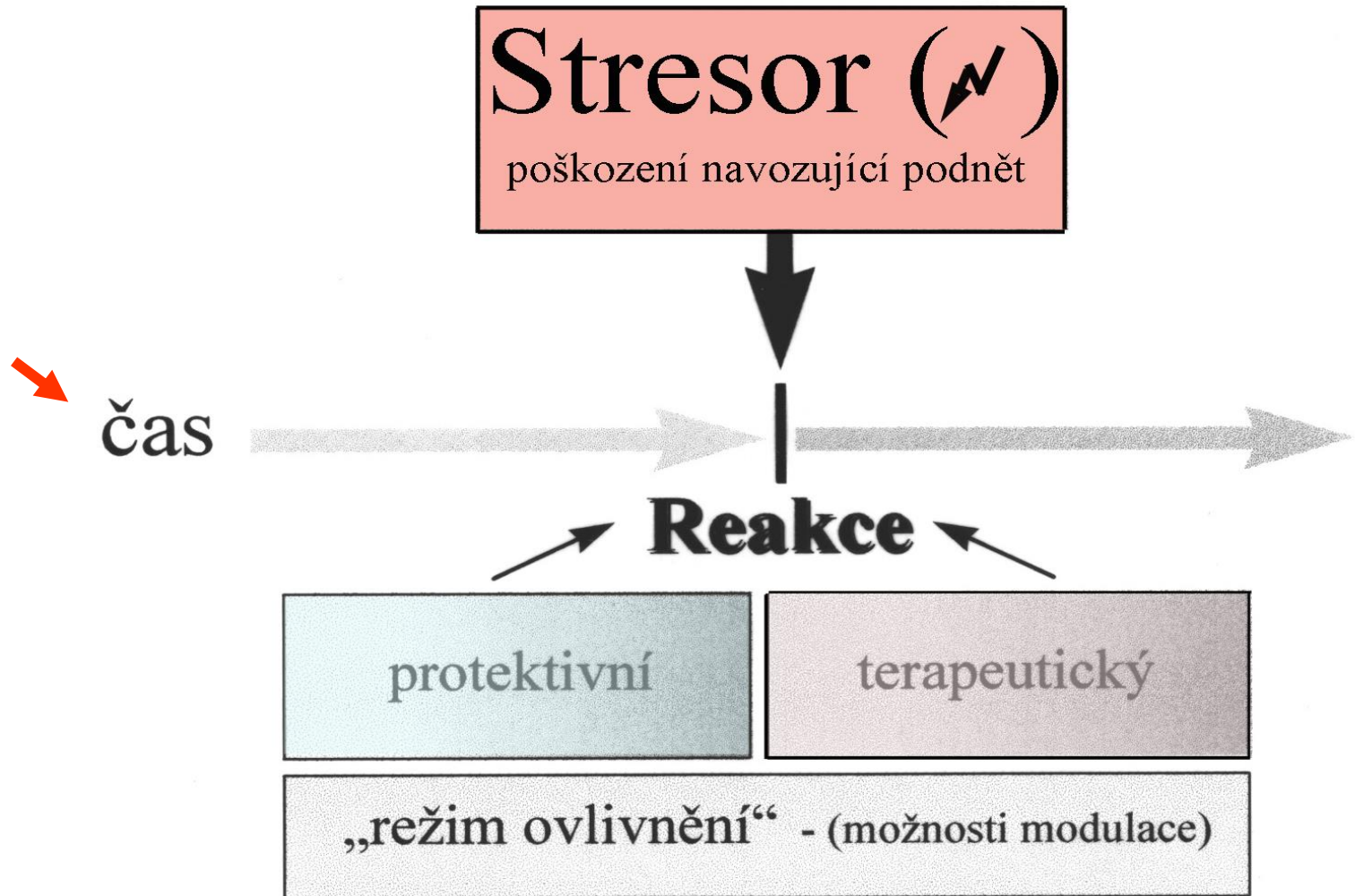


Příklad: regulace glykémie

Hormony **Glukagon** a **Insulin** jsou, vytvářeny v Langerhansových ostrůvcích pankreatu. Jsou **antagonisty** (jejich účinky jsou opačné).

Příklady praktického využití předchozích poznatků

Otázka: Lze zásahů do metabolismu fosfolipidů využít ke zlepšení úpravy **proliferace buněk** krvetvorného systému poškozených radiací ???



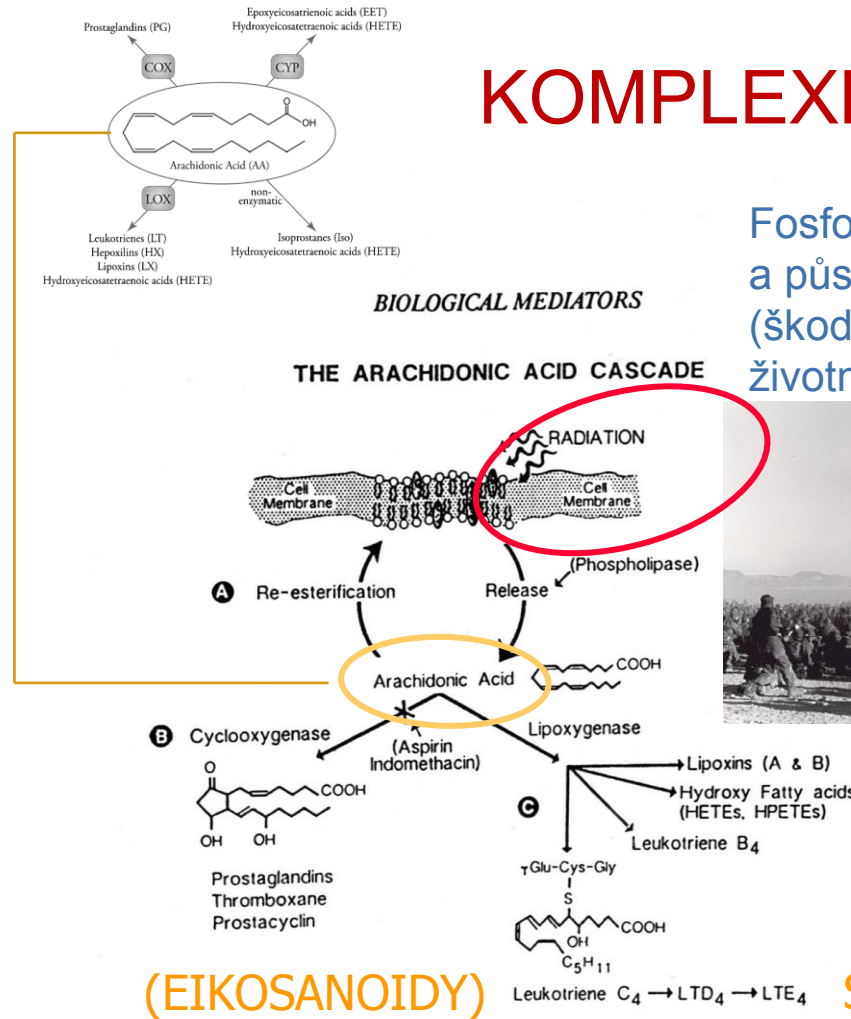
Prevence – **předcházení zátěži**
(stresu, nemoci, poškození),

Terapie – snaha o **snížení existující zátěže**,
odstraňování nepříznivých důsledků, o rychlejší obnovu
poškozených funkcí, směřování ke znovunabytí ztracené
rovnováhy (homeostázy)

Eikosanoidy po ozáření a krvetvorba

KOMPLEXNÍ ODPOVĚĎ

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



Stres, zánět, karcinogeneze

K čemu jsou tkáňově specifické kmenové buňky obecně?

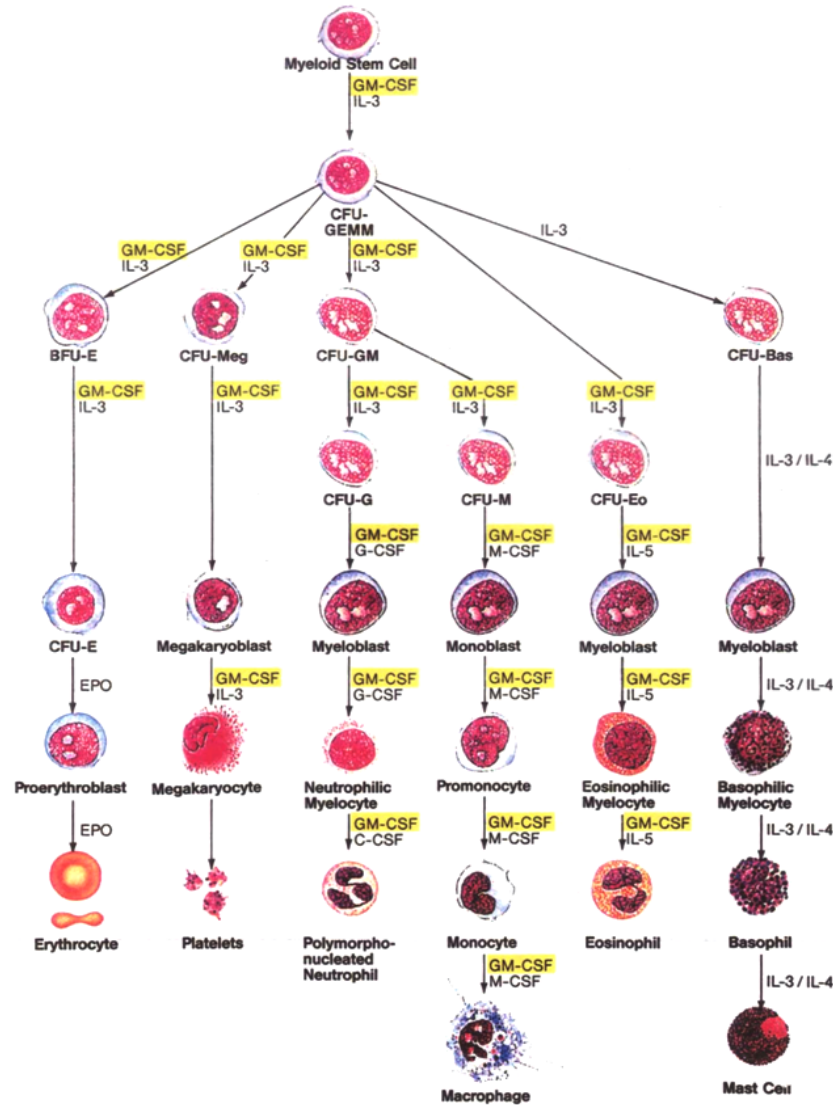
Klíčová úloha pro

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

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

Časně působící růstové faktory, které maximalizují

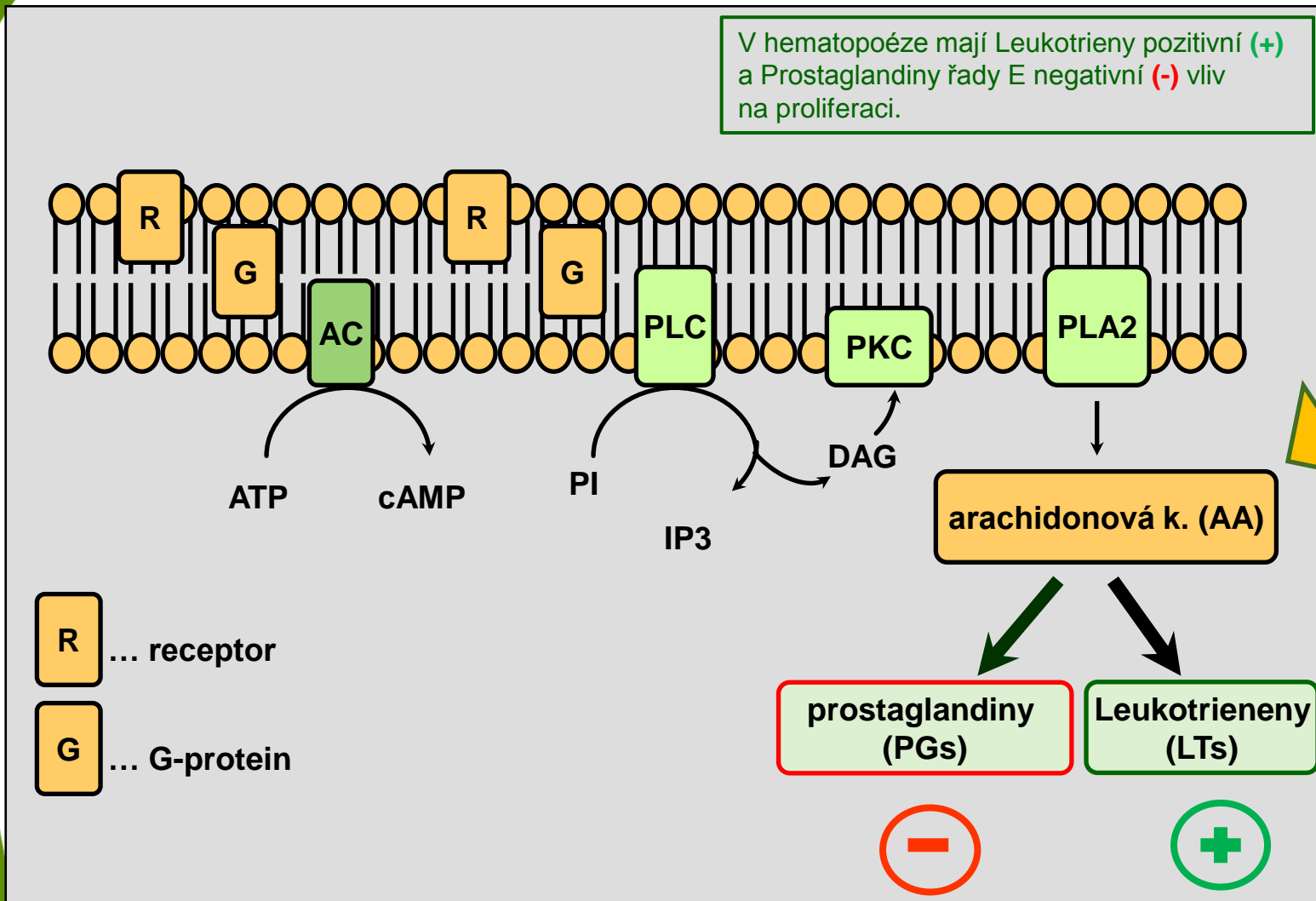
schopnost obrany postiženého organismu



Působení eikosanoidů v hematopoetickém systému

se zapojením fosfolipidových metabolitů

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



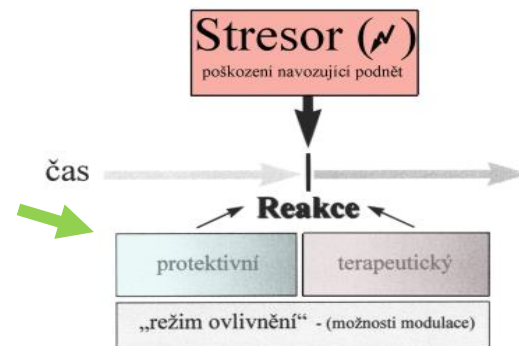
Využití inhibitorů metabolismu AA (NDGA) „protektivním režimu“

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

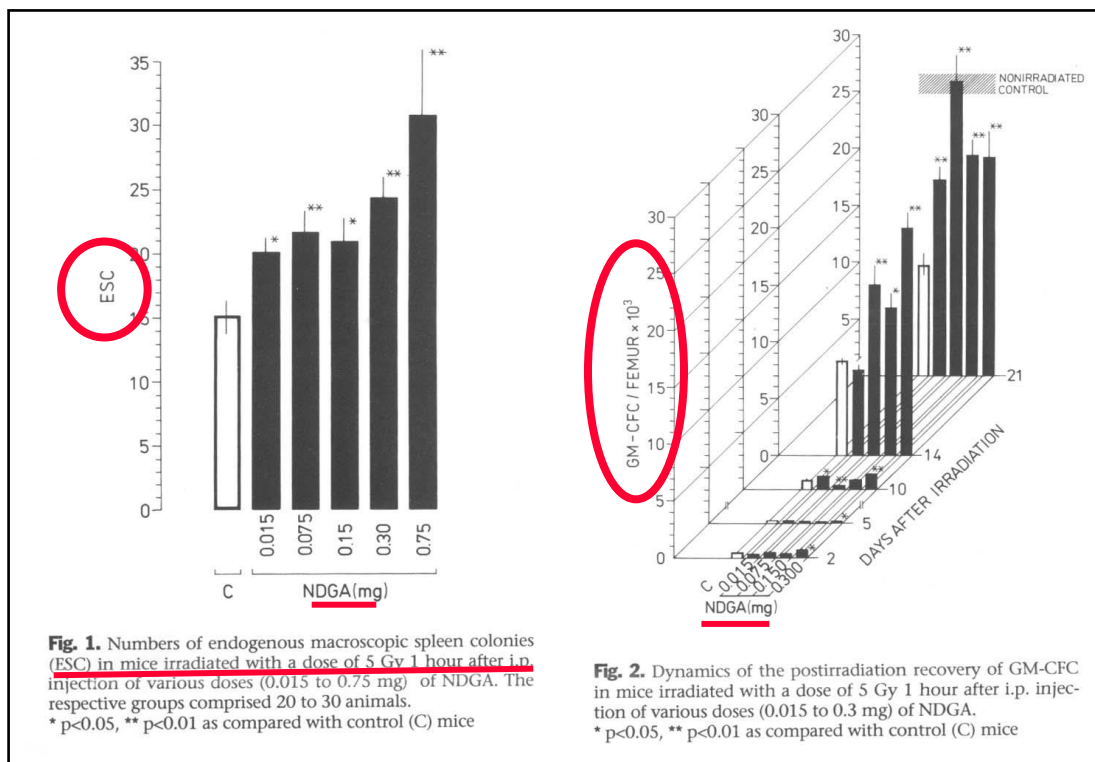
The effect of nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of prostaglandin and leukotriene biosynthesis, on hematopoiesis of gamma-irradiated mice

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.

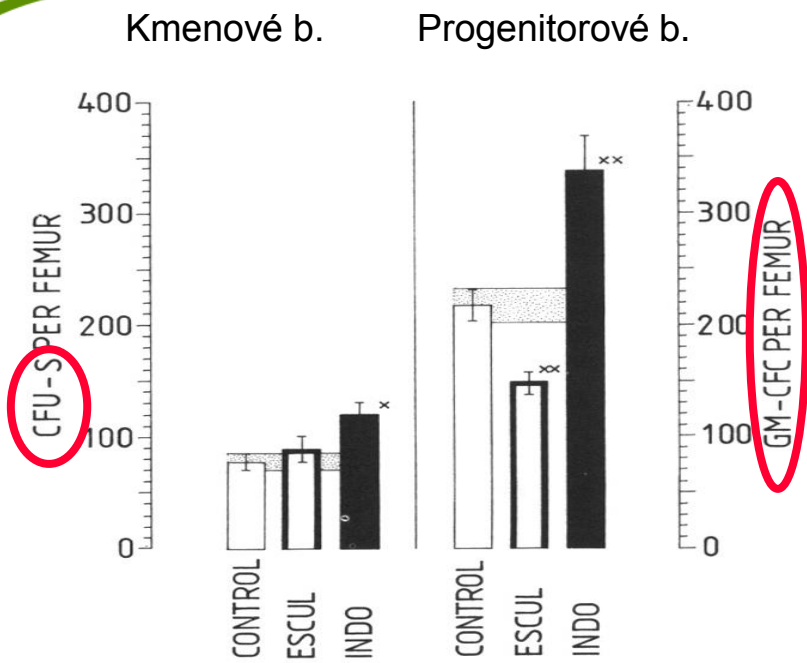
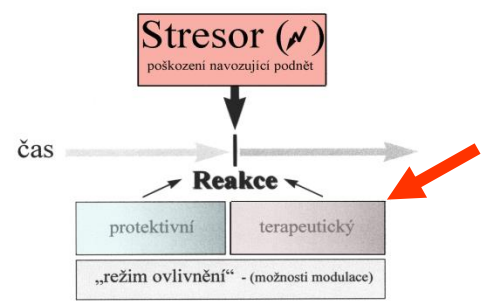


Figure 2. Mean ± SEM numbers of CFU-S and GM-CFC in the femoral bone marrow of the 8.5 Gy-irradiated and bone marrow-transplanted mouse determined on day 6 after transplantation. On days 3, 4 and 5 after transplantation mice were injected with indomethacin (INDO, 0.025 mg/mouse and dose) or esculetin (ESCUL, 0.0125 mg/mouse and dose), in two daily doses (a total of six injections were administered). Control mice (open columns and dotted areas) were treated in the same way with the vehicle. Two independent experiments were performed and the data were pooled. Twelve mice per group were used. Statistical significance: x, $p < 0.05$; and xx, $p < 0.01$ as compared with controls.

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 (ESCUL) zhoršují.

Dynamika odpovědi (úpravy) v periferní krvi

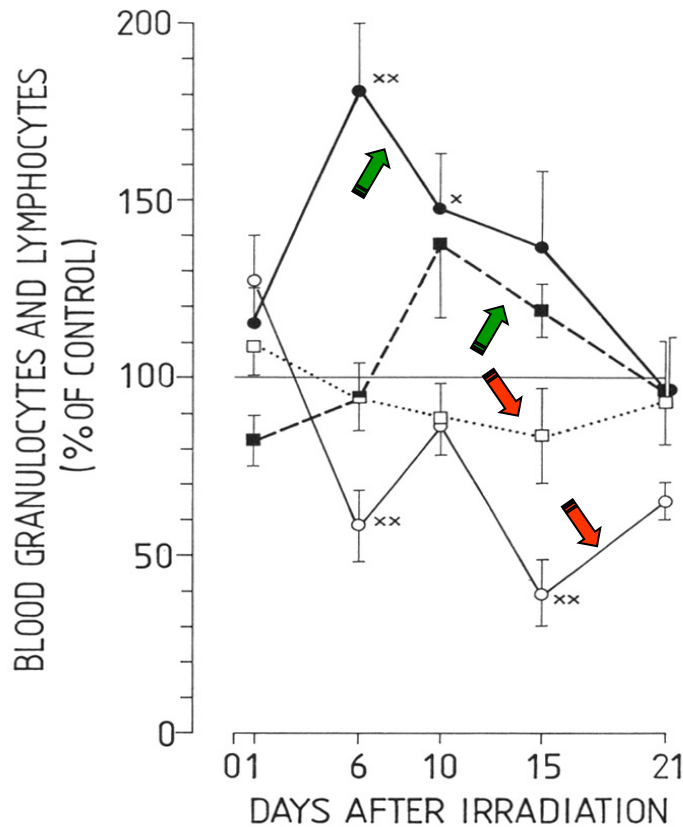


Figure 3. Percentage changes (related to 100% of irradiated control) of peripheral blood granulocytes (●, ○) and lymphocytes (■, □) in selected intervals after 5-Gy irradiation of mice. One hour before irradiation, mice were injected i.p. with indomethacin (0.3 mg/mouse, closed symbols) or esculetin (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 regeneraci celého organismu po ozáření (mj. i díky zlepšené funkci regenerovaného imunitního systému). Inhibice leukotrienů (LTs) vede k opačnému efektu.

Inhibitory
 cyklooxygenáz stimulují (+)
 a lipoxygenáz inhibují (-)

granulopoézu ○ ●
 i
 lymfopoézu □ ■

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

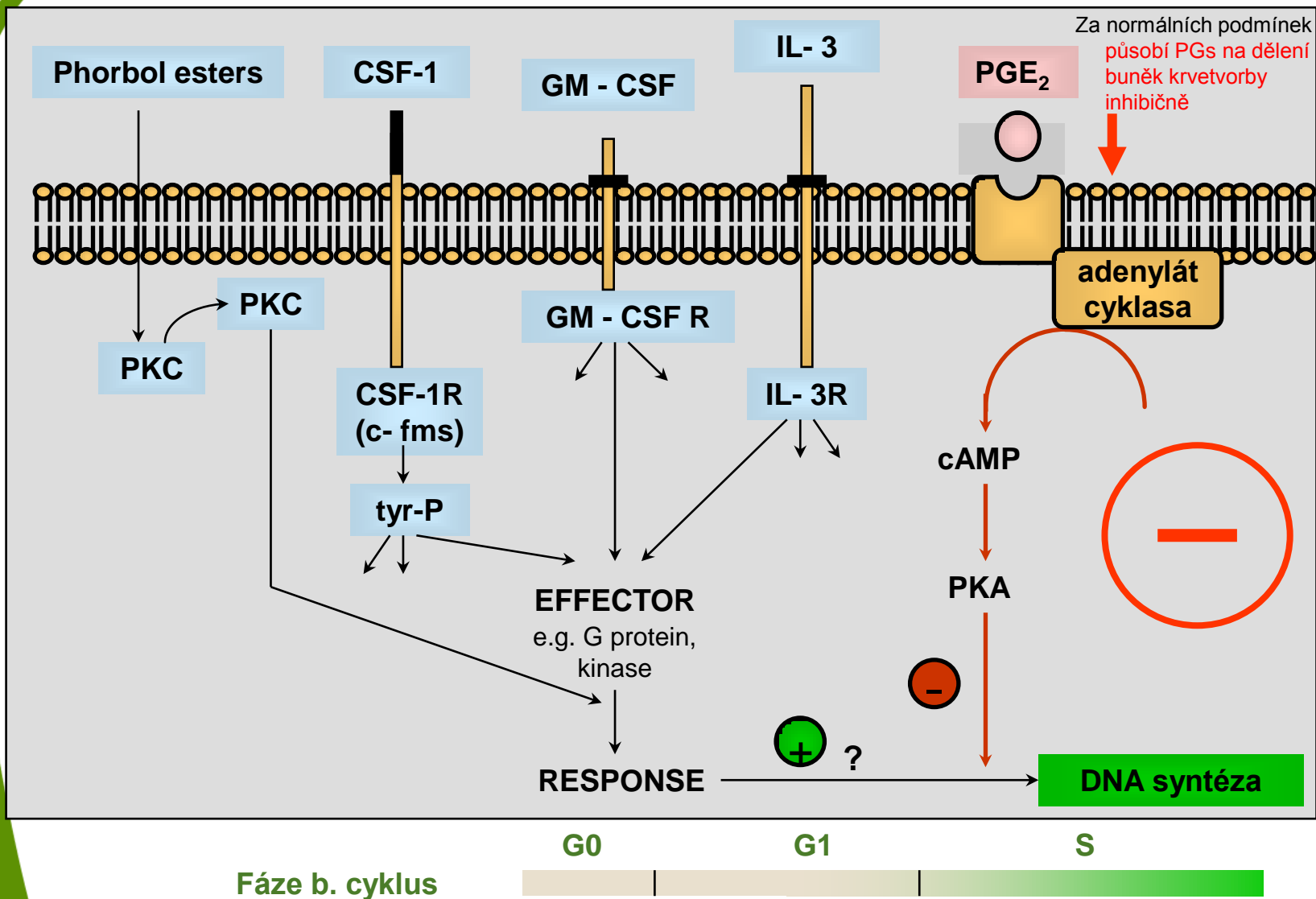
Effects of drugs inhibiting prostaglandin or leukotriene biosynthesis on postirradiation haematopoiesis in mouse

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

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

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

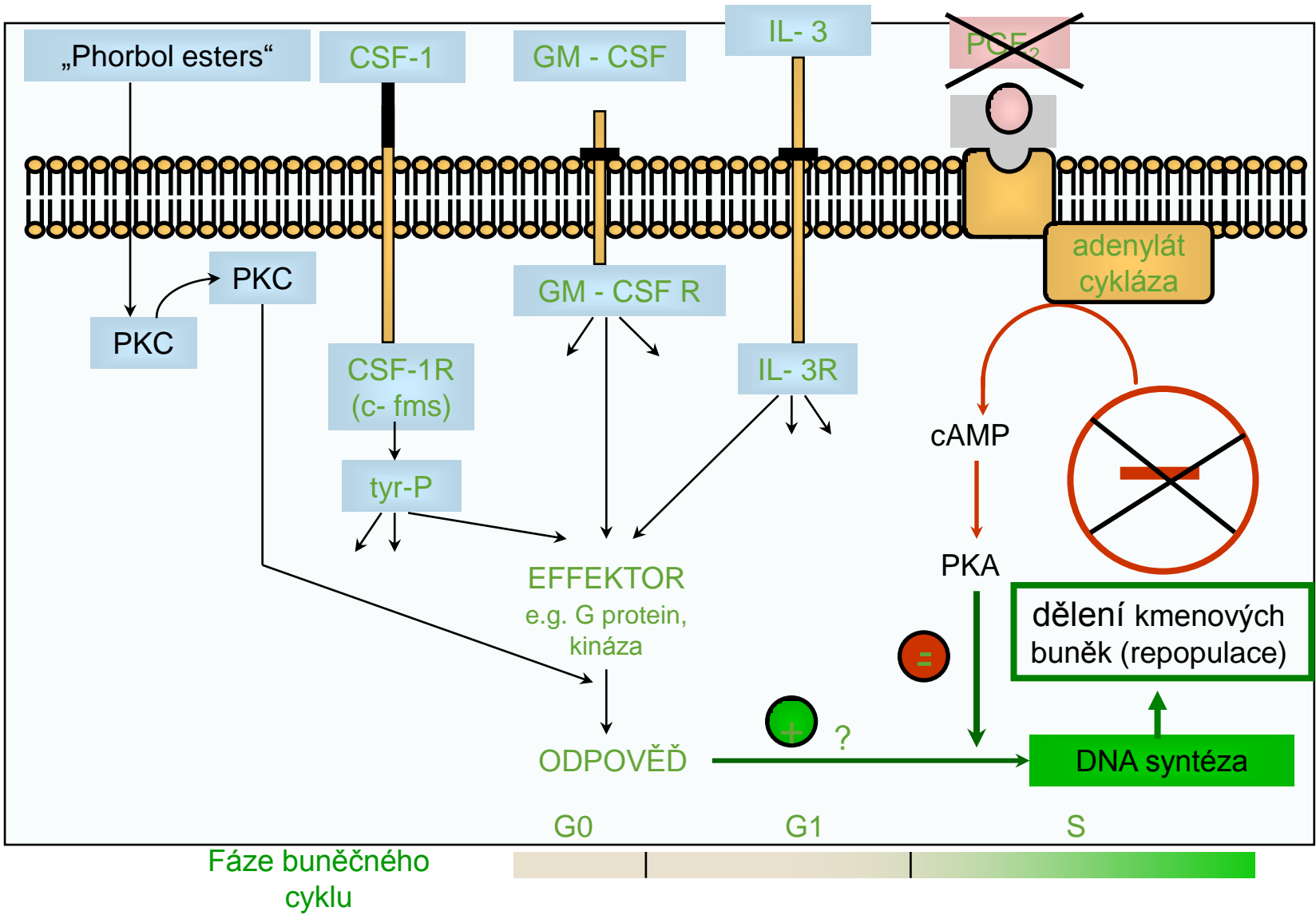
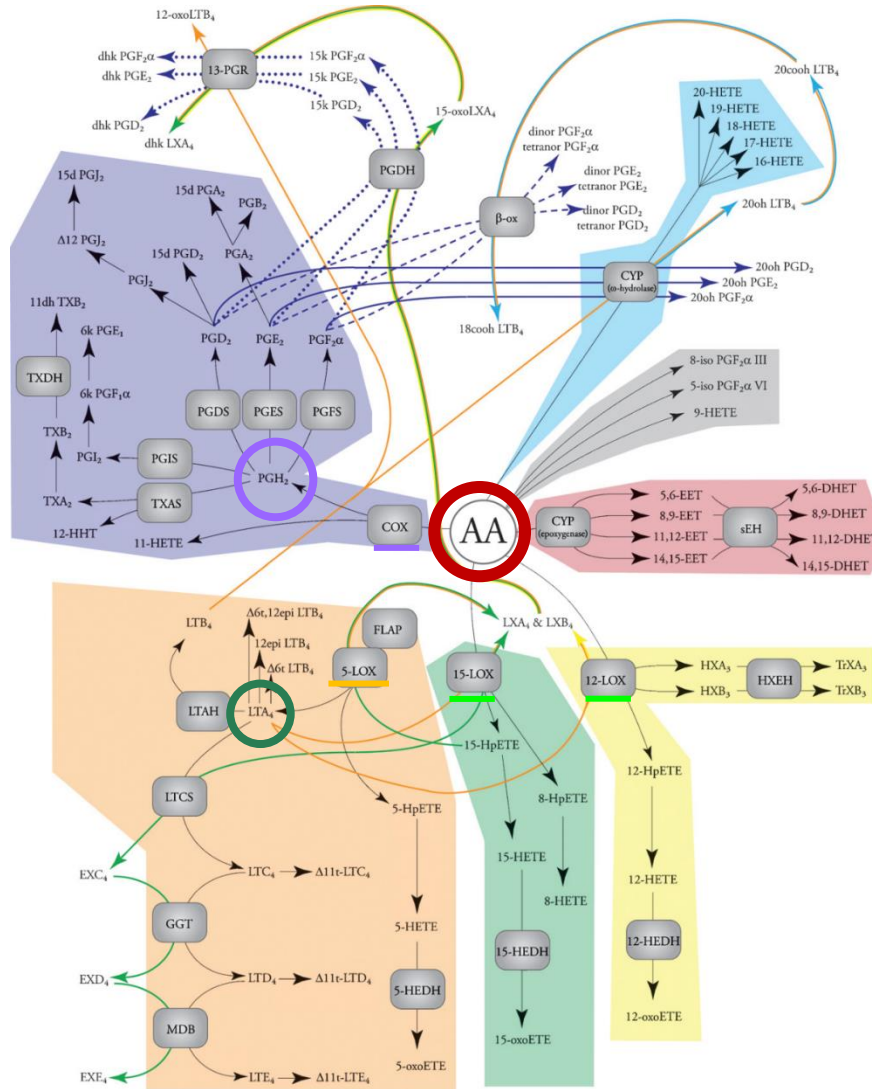


Schéma hlavních směrů biosyntézy eikosanoidů.



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?
(Optimalizovat systém)

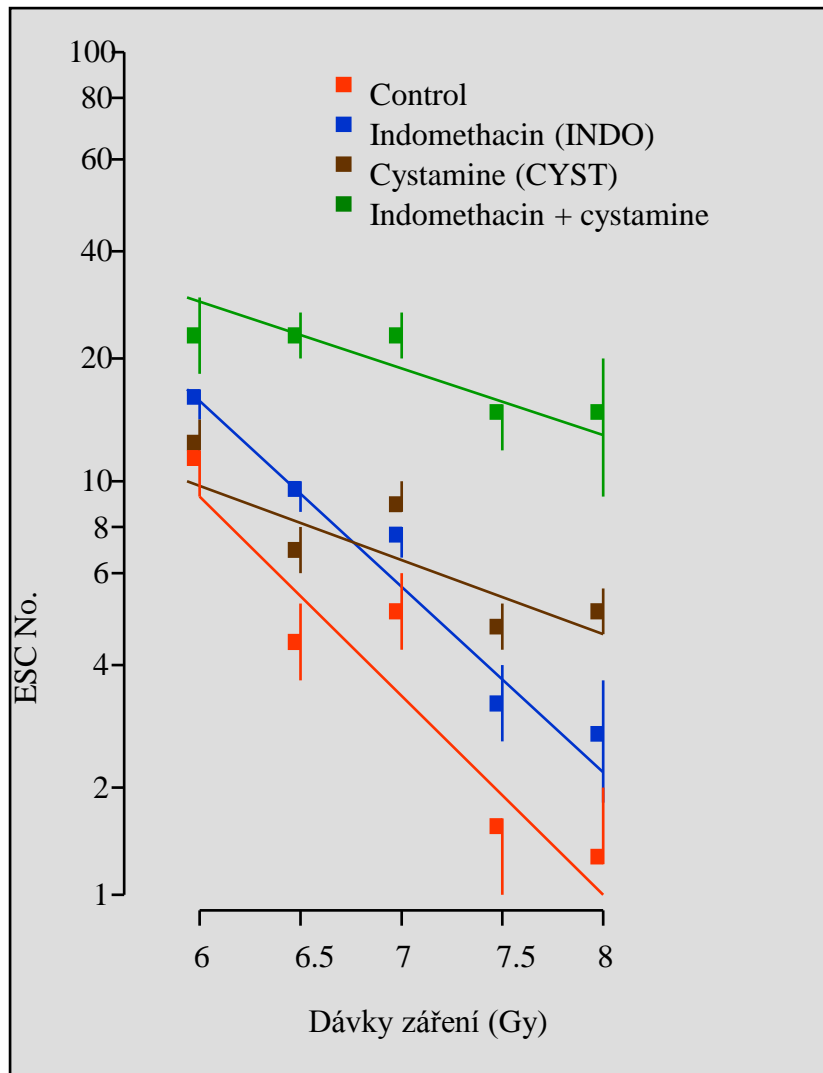
Radiační zátěž jako model

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**

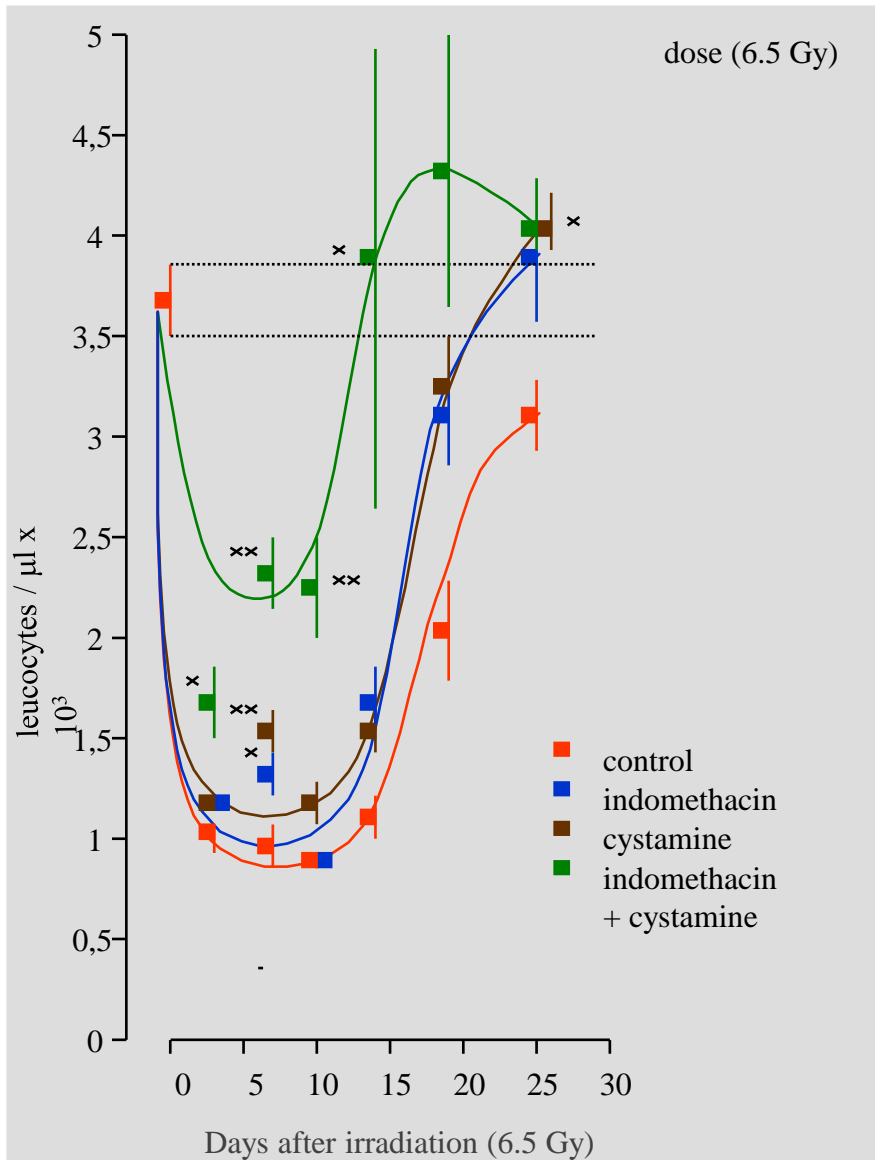
Kombinace látek s radioprotektivními (x) účinky (CYST) a látek s inhibičním působením na metabolismus eikosanoidů (INDO).

(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



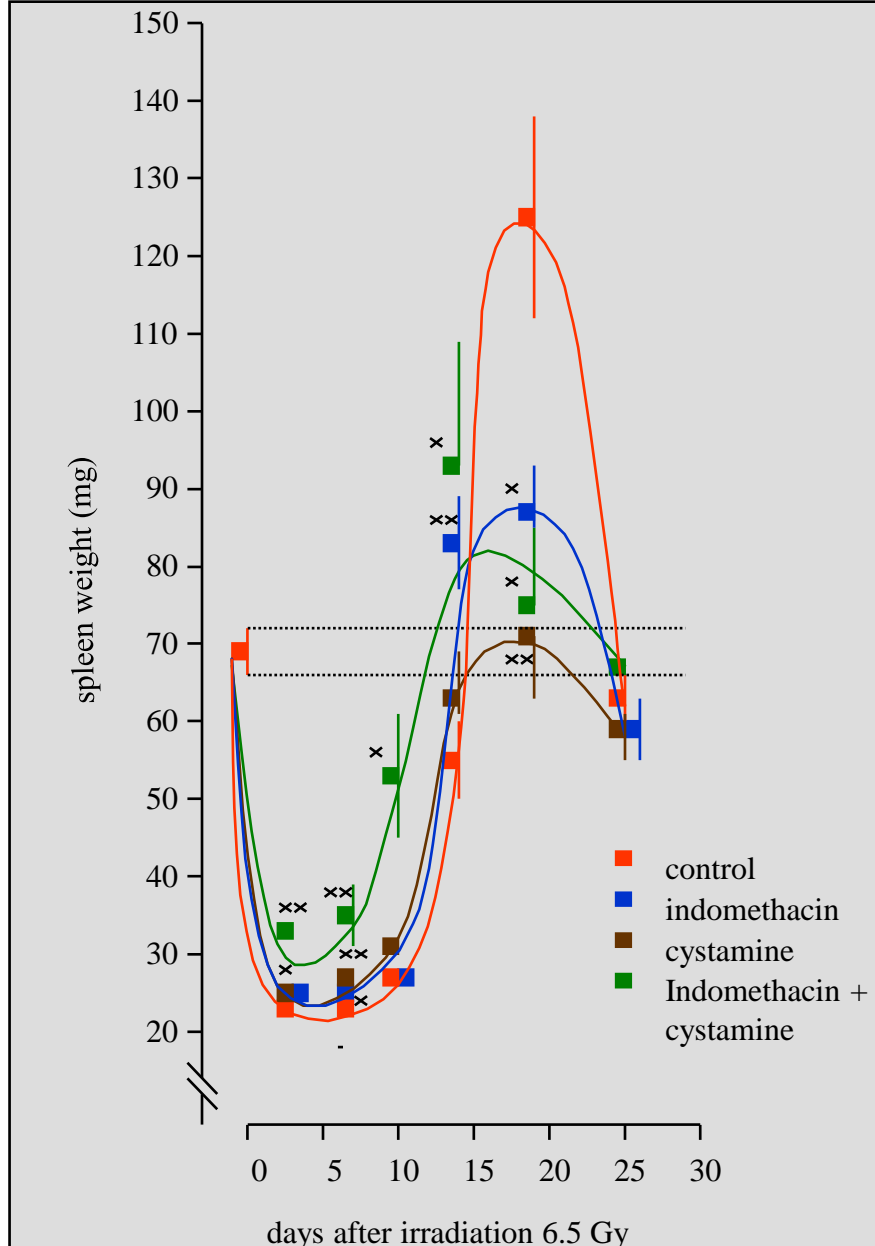
Efekty různých léčebných režimů po gama **ozáření (6,5Gy)** na úpravu počtu leukocytů v periferní krvi **myši po ozáření**.

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.

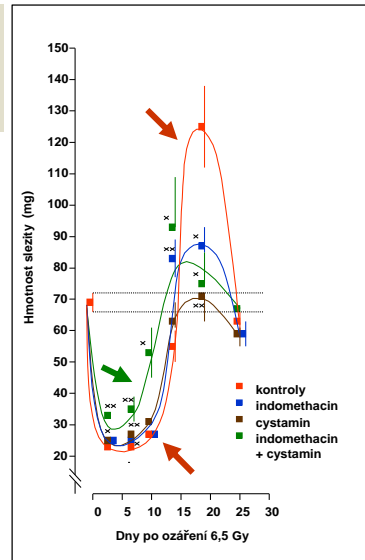
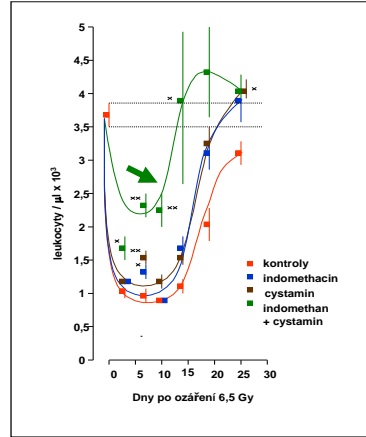
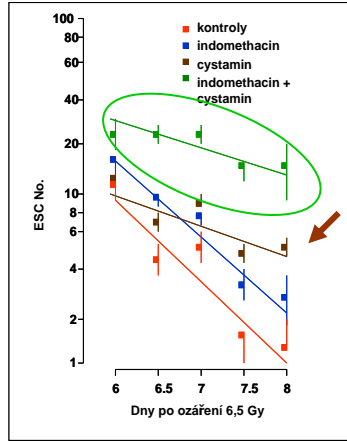
Léčené myši ztrácí méně z hmotnosti slezin

(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

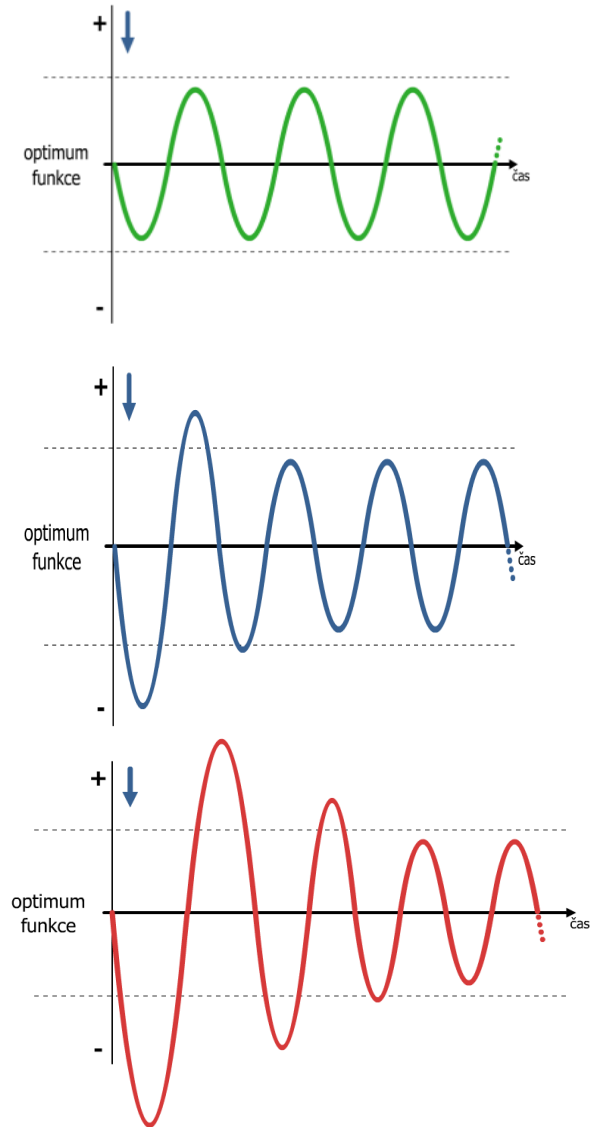


Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Zátěž
nižší
intenzity

→
Silně
poškozený
systém



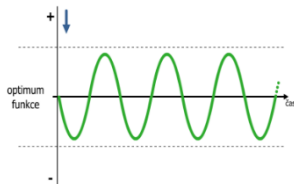
Kombinovaná léčba – nejvyšší stupeň snížení „zátěže“

O co usilujeme při terapii obecněji?

...silný podnět
(nadměrná
zátěž, stres,
poškození org.,
vliv patogenů
a pod.)

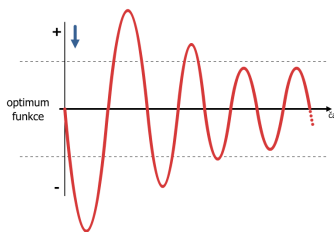


**Zdravý
organismus
v homeostáze**



Poškození
(nemoc)

„Nemocný“
organismus
(funkce vykazují
značné odchylky
od „normálu“
(patologický stav)



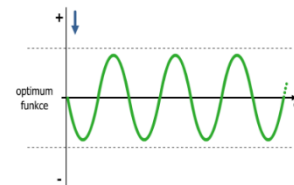
Terapie



„zdravý“
organismus

Cíl

(optimalizace funkcí),
eliminace odchylek
směrem k
„normálnímu“ stavu
(znovunastolení
homeostázy)



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.

Poz.: Inhibitory biosyntézy PGs plní v tomto případě „léků“, které svými efekty

- mírní nepříznivé účinky stresoru (záření)
- zlepšují úpravu poškozených funkcí a
- zkracují dobu potřebnou obnovení původního stavu

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.
- **poznatky mají obecnější platnost**

Platí, že

- **charakter odpovědi** je často **nelineární**;
- čím větší destrukce systému, tím delší fáze jeho regenerace (ustanovení nové rovnováhy);
- zachování alespoň relativní stability nemohou zajistit jednostranně akcentované tendence;
- pro zajištění rovnováhy je **nezbytná** přítomnost **protichůdně působících mechanismů** směřujících k optimu fungování systému;
- Proto je pro eventuální **efektivní ovlivnění** poškozených funkcí je zapotřebí **znát** jak **hranice** intenzity působení podnětu (stresoru), tak **limity fungování** ovlivňovaného systému.

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 úrovních organizace biologických systémů.
- Objasnit **význam biosyntézy mastných kyselin a eikosanoidů pro zdraví organismu a terapii** některých onemocnění?
- Uvést příklady spolupůsobení látek různé chemické povahy?

Stres jako systémová reakce

Modelový příklad komplexní odpovědi

Ukázky propojení funkcí na jednotlivých úrovních organizace biologických systémů

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:

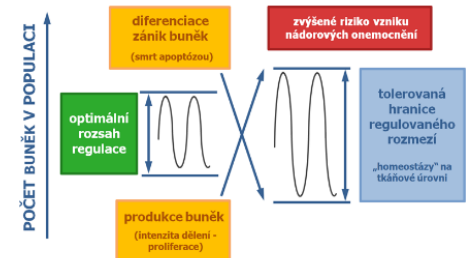
Stresor – jakýkoli **podnět**, který vyvolává **stres**, spouští stresovou reakci. Může jím být *jakákoliv změna uvnitř či vně organismu*, situace, které spouštějí fyzické a emoční reakce.

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:



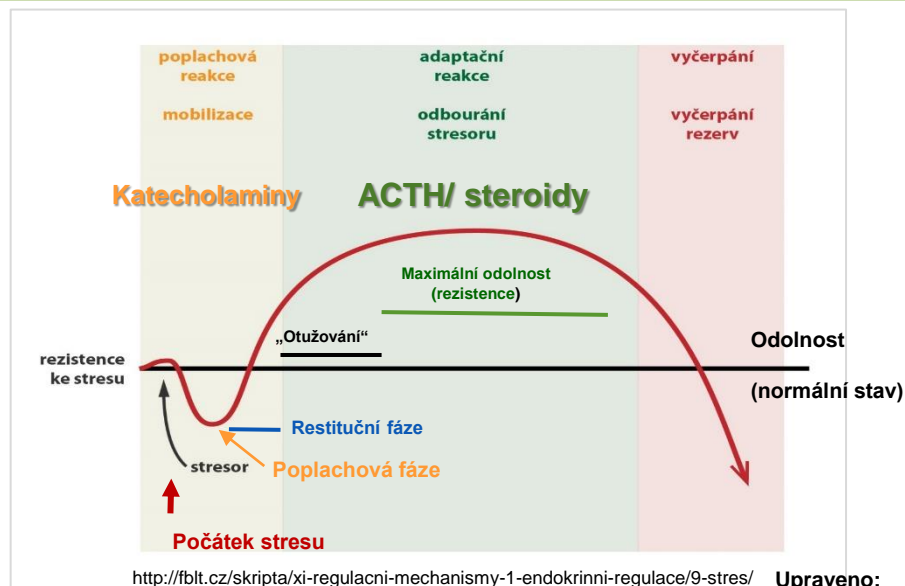
Fáze stresu a hlavní děje

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 (Exhaustie)

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 změnám 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

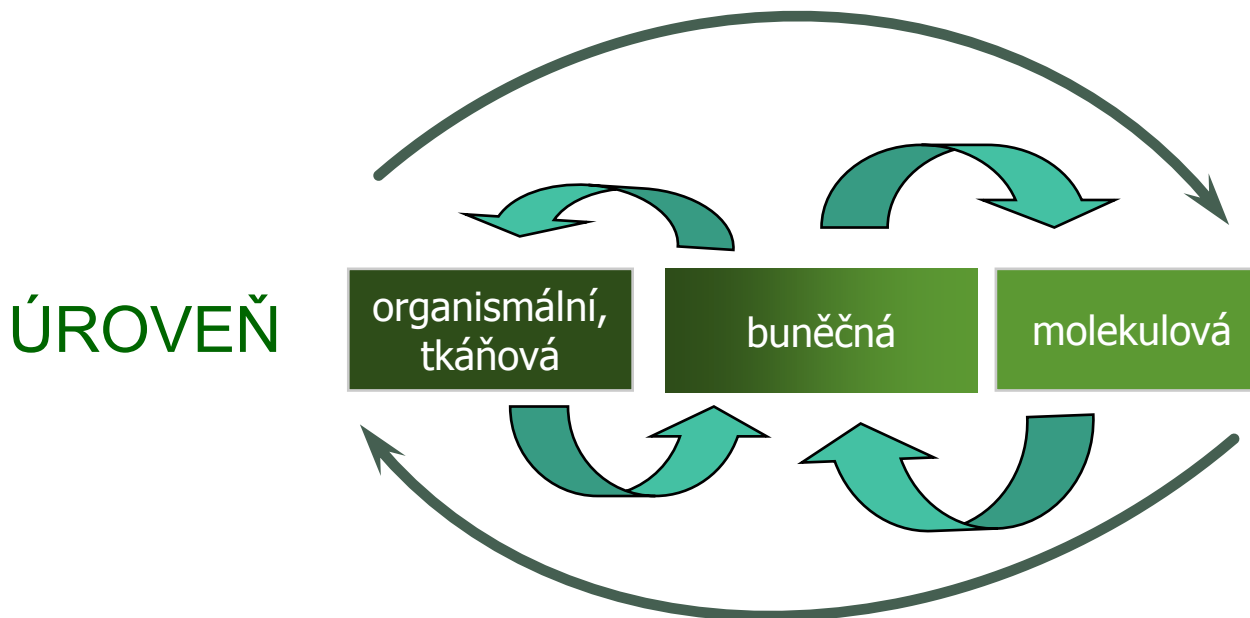
Akutní stresová reakce

- 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

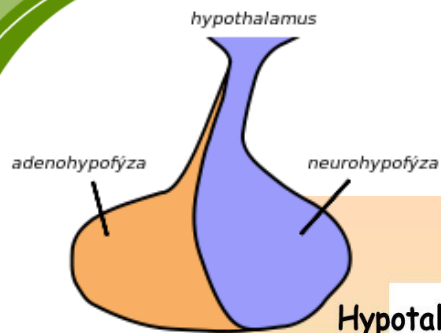
- Působení stresorů nižší intenzity může mít i pozitivní důsledky (např. v podobě **zvýšené psychické odolnosti, větší efektivity** fungování adaptovaných systémů apod.
- **Umožňuje** efektivnější fungování a **přežití** jedince v přírodě.

Organismus jako komplexní hierarchický systém

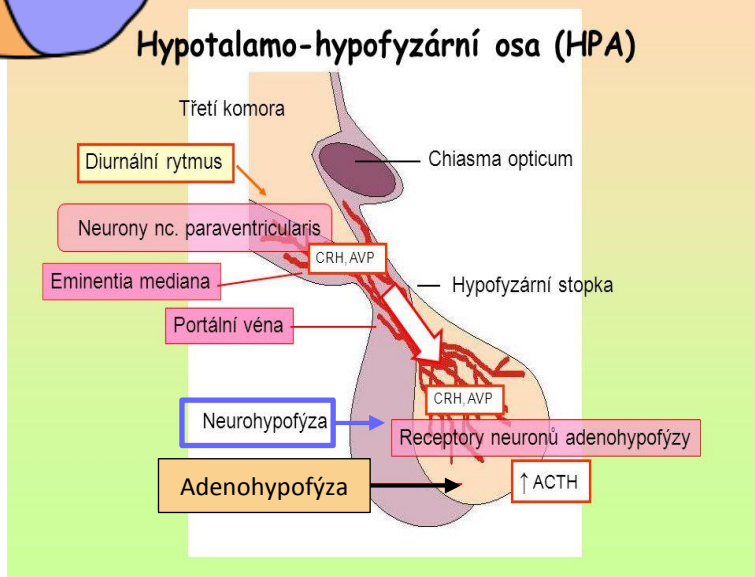


Působení na **jednotlivých úrovních** organizace systému nelze oddělovat chceme-li pochopit fungování celku.

Propojení hypothalamo-hypofyzárního systému



Hormonální/nervové propojení



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)

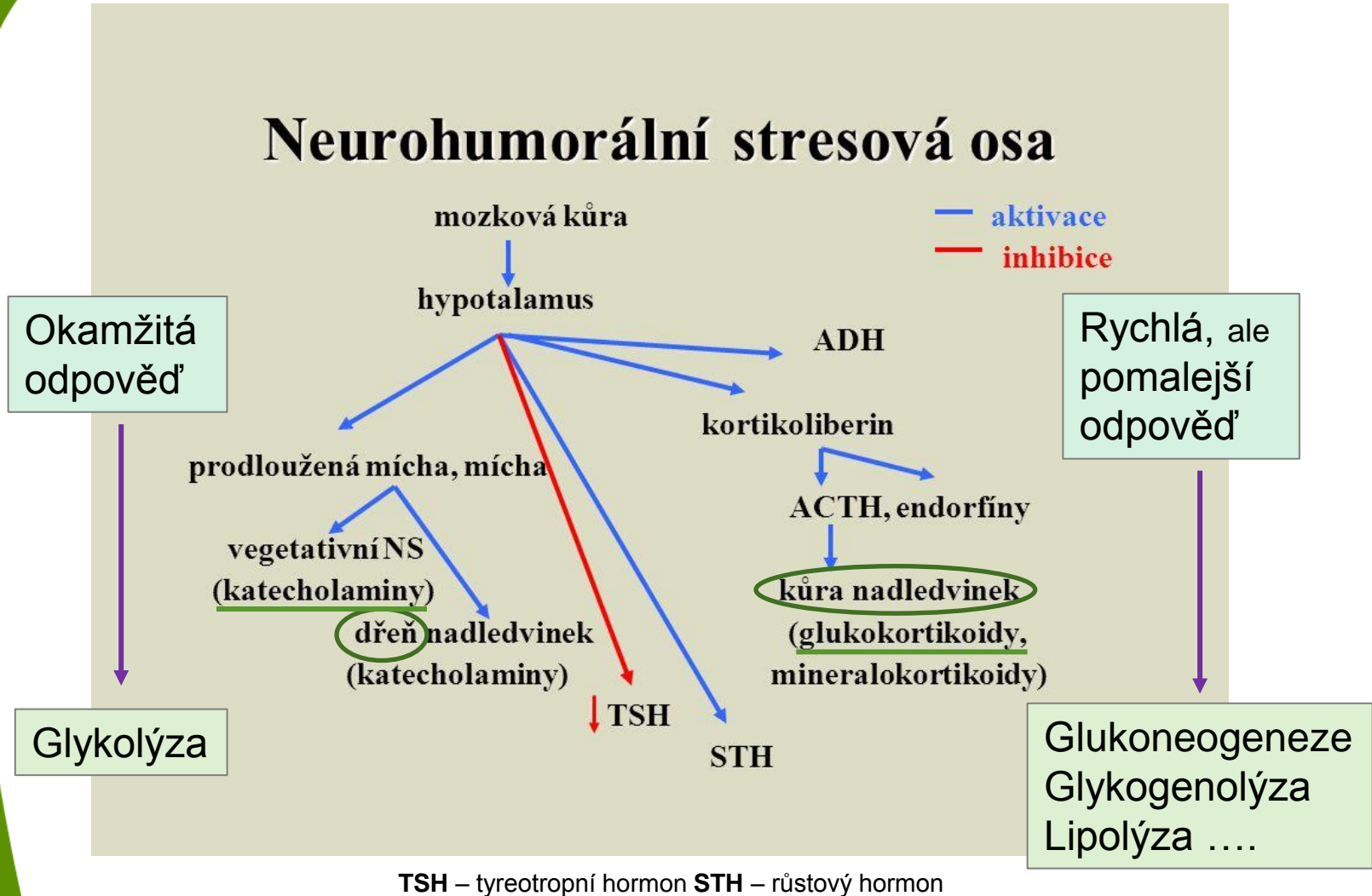
Další vylučované hormony:

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)

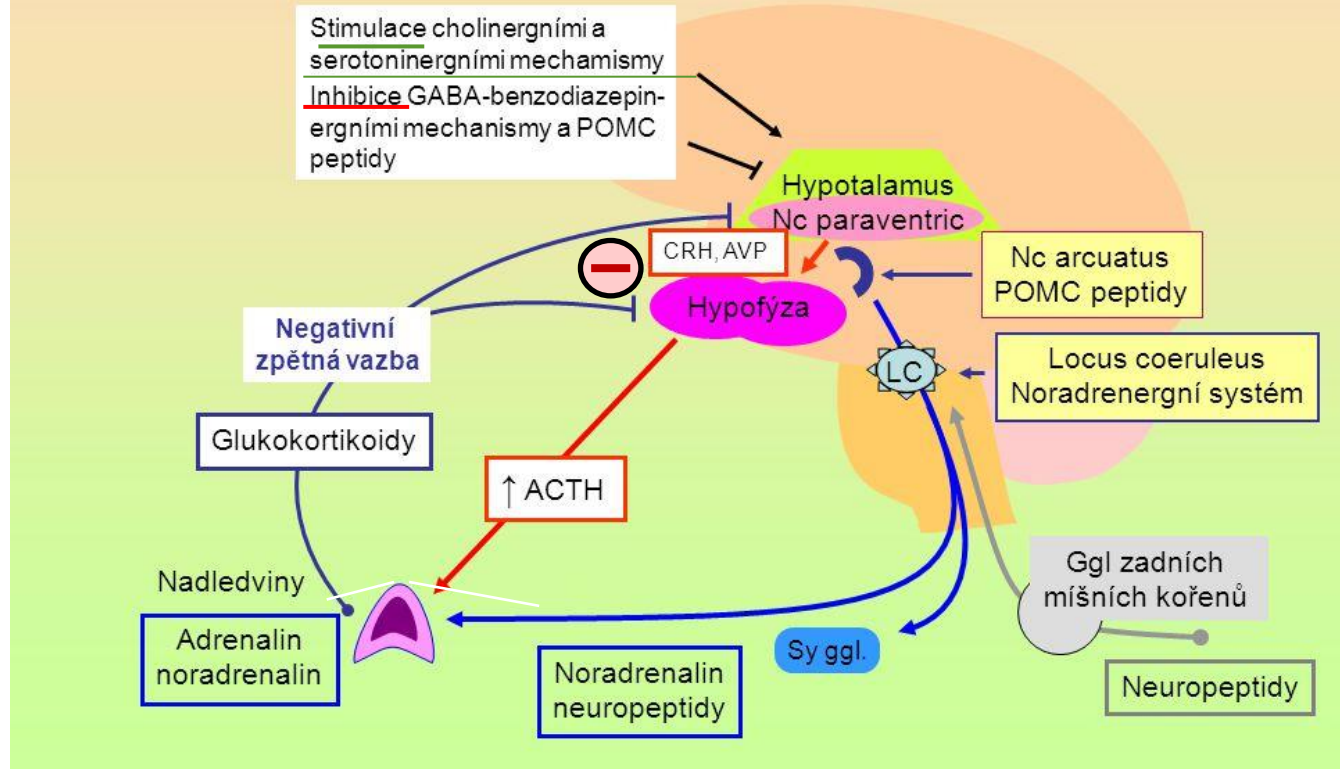


Kooperace neurohumorální soustavy za stresu

(příklad komplexního zpětnovazebného systému)

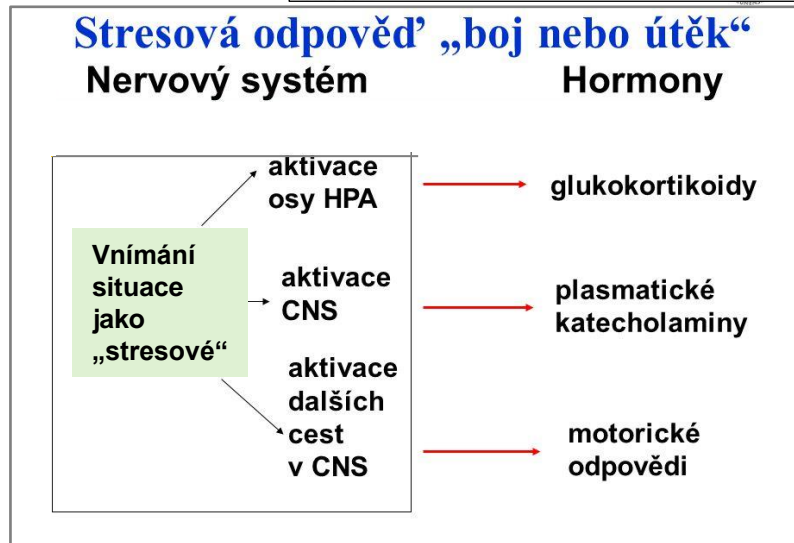
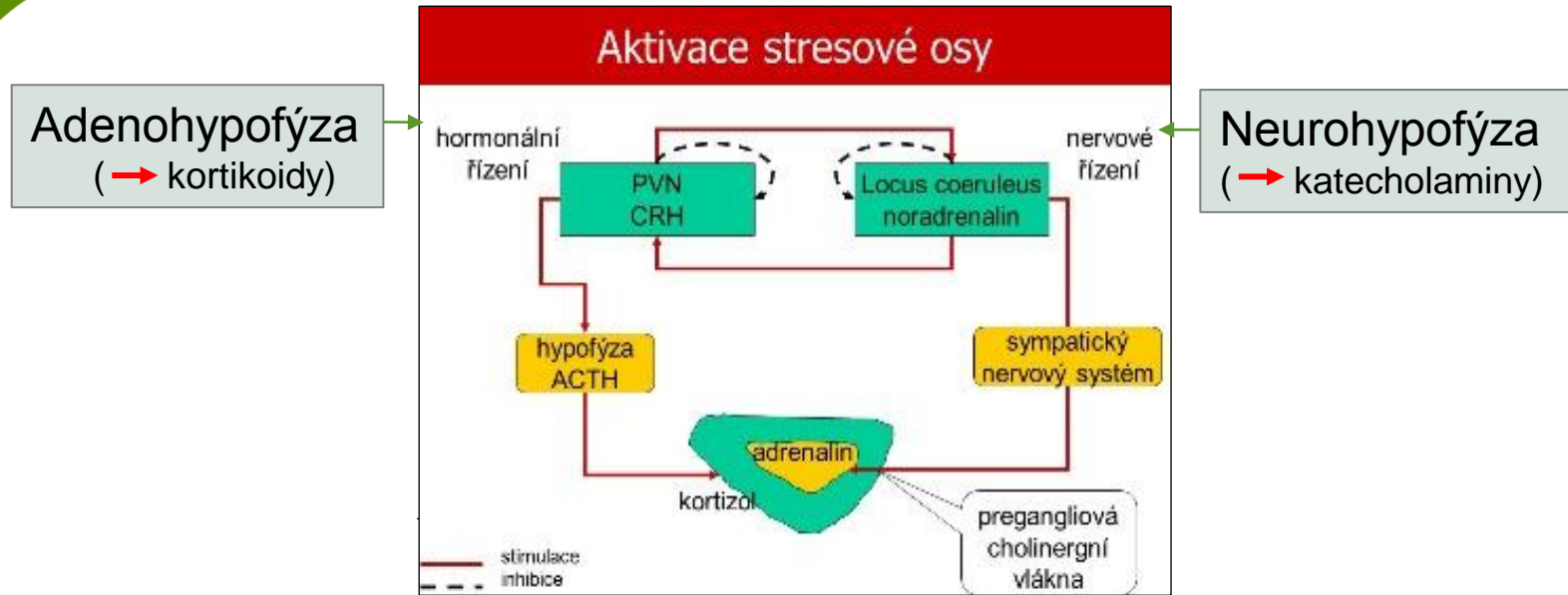
při nadprodukci stresových hormonů

Klasické složky stresové reakce v CNS



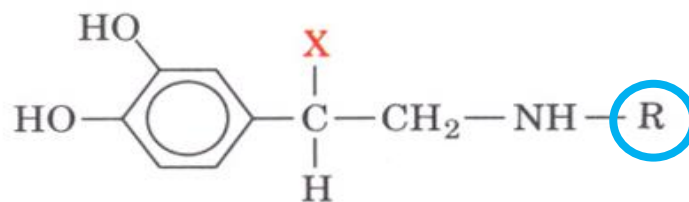
CRH - „corticotropin-release“ hormon; **AVP** - vasopresin; **ACTH** - adenokortikotropní hormon; **GABA** - receptor (2 typy); **POMC** – proopiomelanokortin – látka, z níž vznikají proteolýzou některé hormony, zejm. ACTH (kortikotropin) atd. ; **Ggl** - ganglia; **Nc** - nucleus

Aktivace stresové osy a odpověď organismu

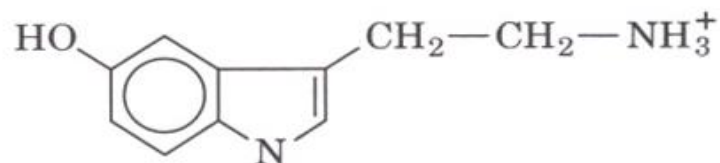


CRH - „corticotropin-release“ hormon; ACTH - adenokortikotropní hormon; HPA – hypofyzární osa

Tkáňové mediátory, katecholaminy

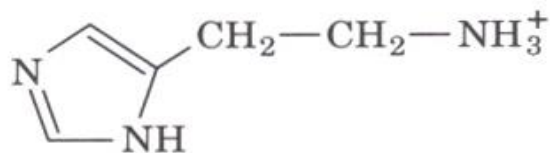


$\text{X} = \text{OH}, \text{R} = \text{CH}_3$ adrenalin
 $\text{X} = \text{OH}, \text{R} = \text{H}$ noradrenalin
 $\text{X} = \text{H}, \text{R} = \text{H}$ dopamin



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

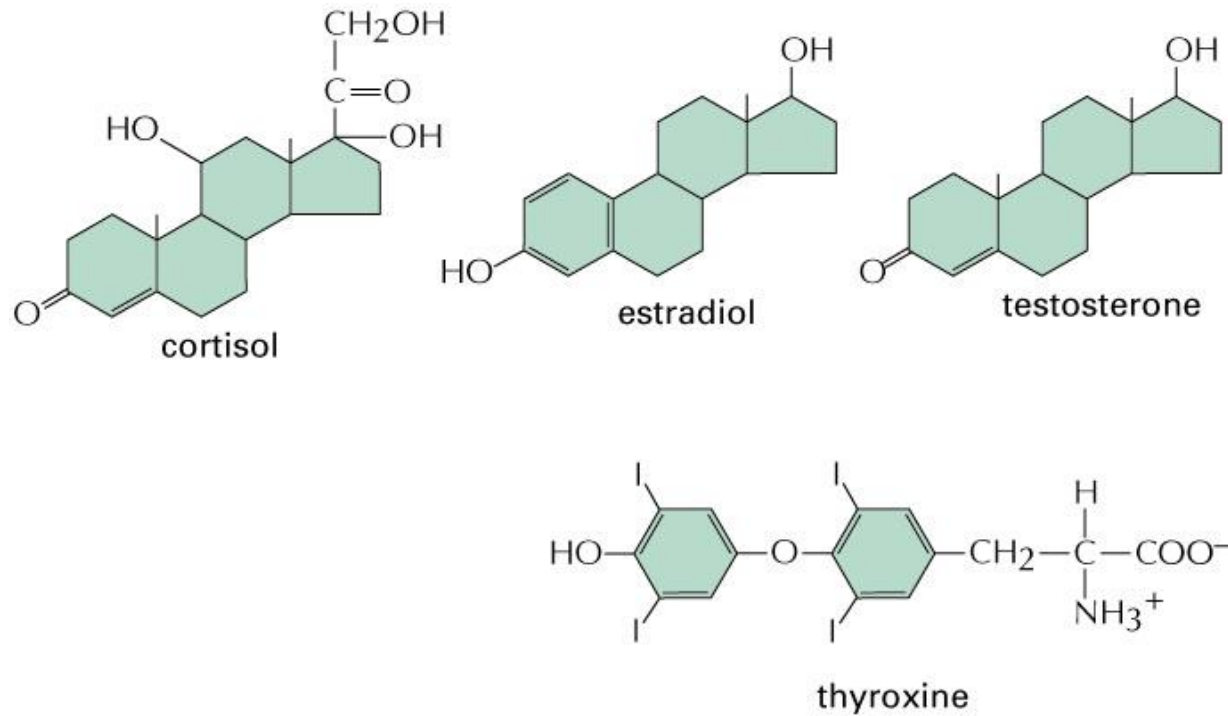
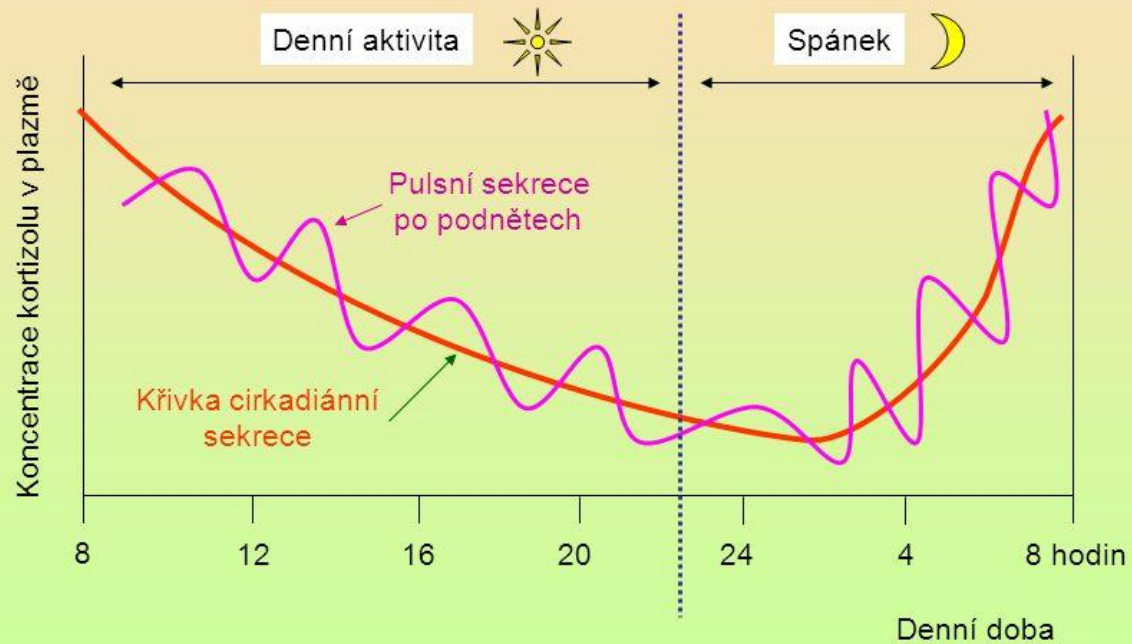


Figure 15–12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

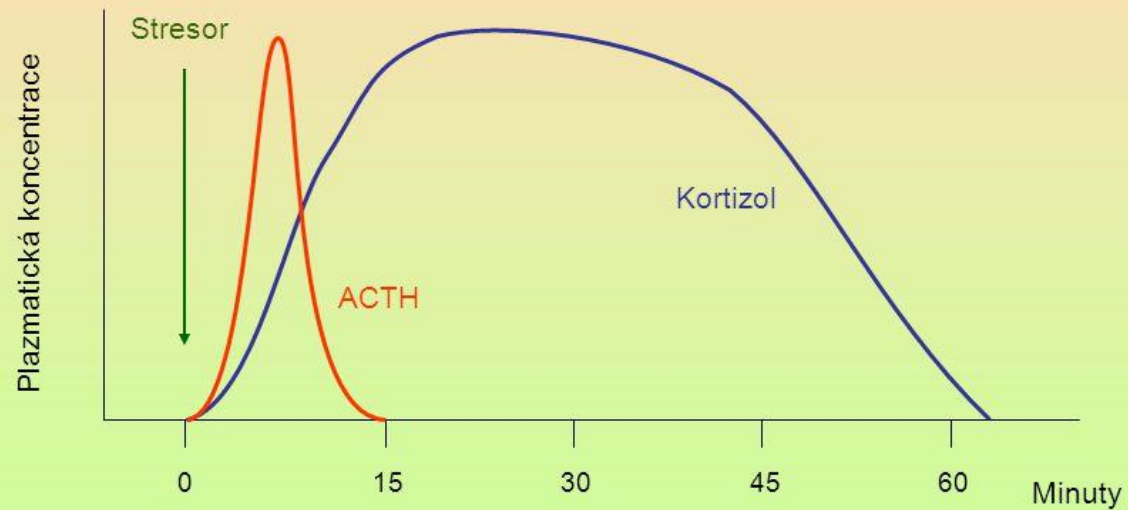
Dynamika změn v sekreci kortikoidů

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

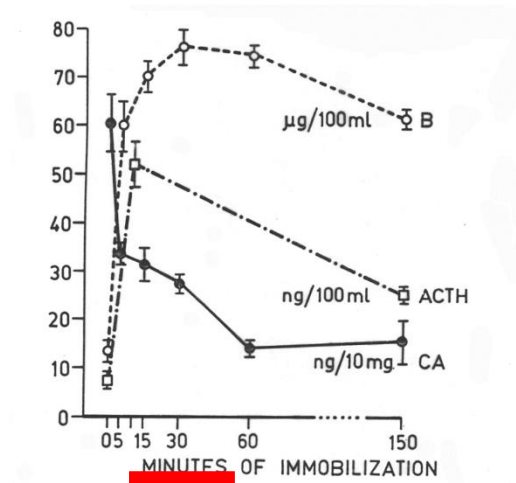


Fig.1. Effect of the **first** immobilization on hypothalamic catecholamine concentration (CA) and plasma ACTH and corticosterone (B) levels.

Adaptace na stres

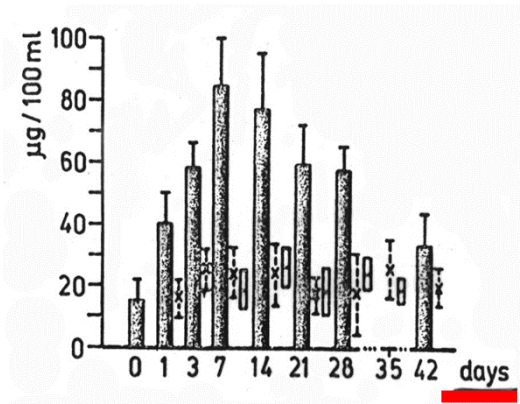
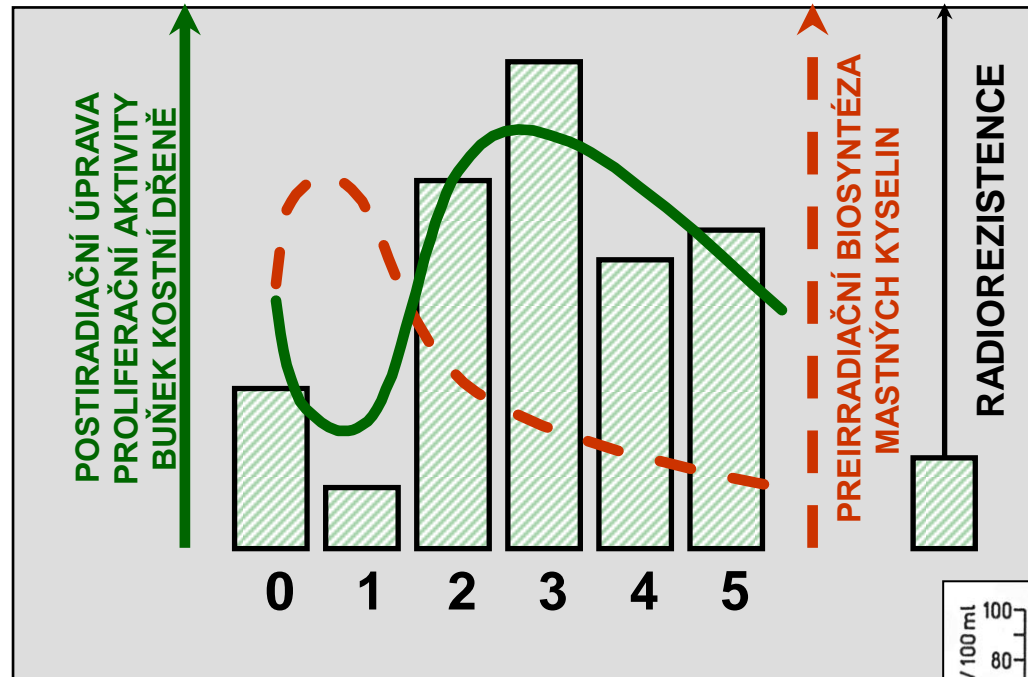


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (±SD). -x- = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Controls, nonstressed rats.

B – kortikosteron, CA - Katecholaminy

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)

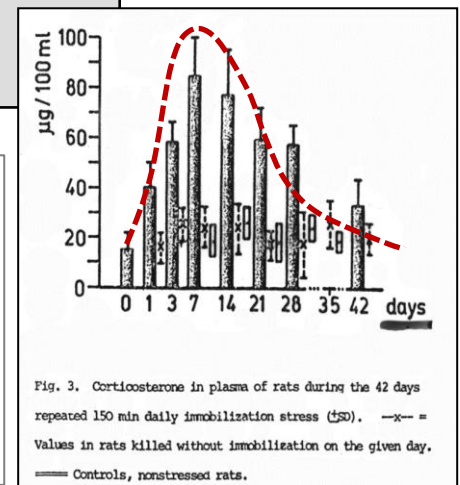
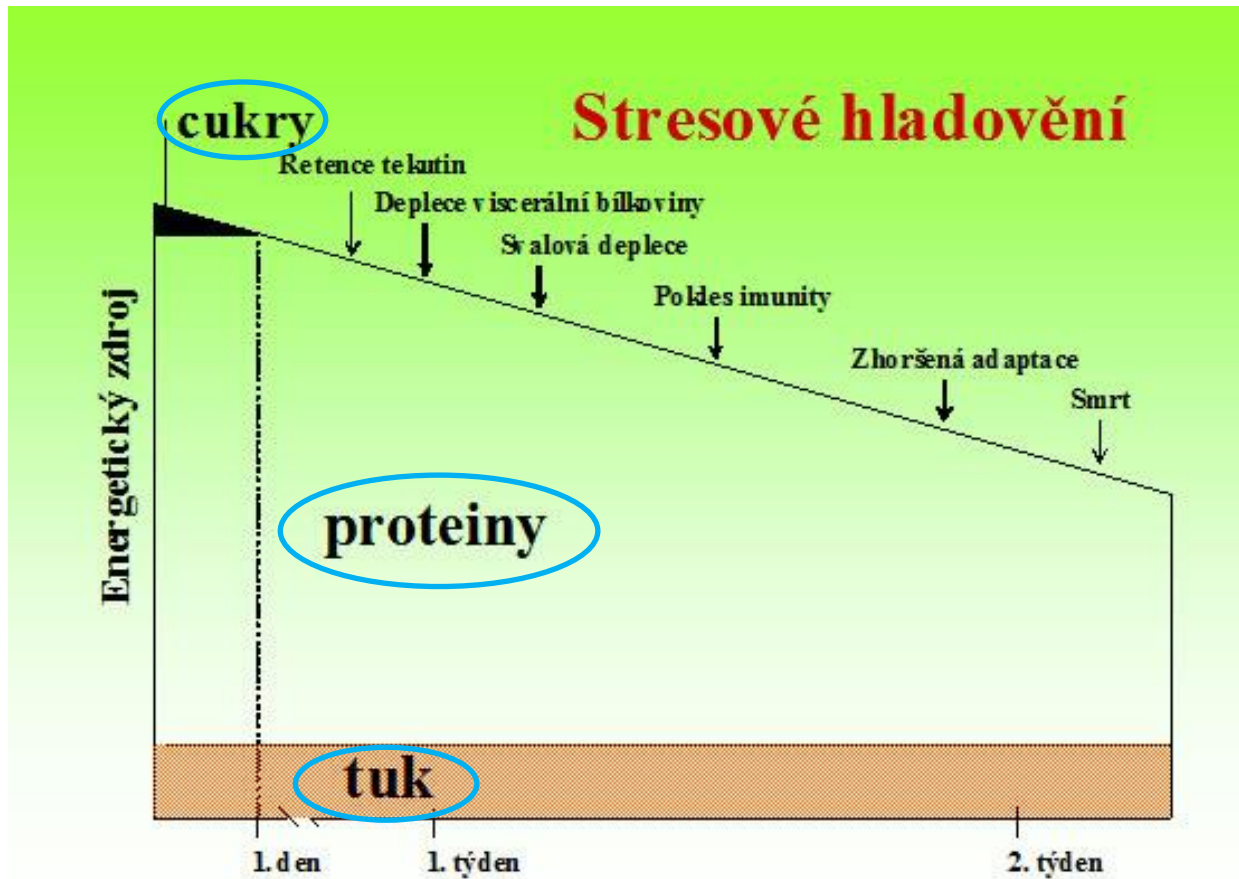


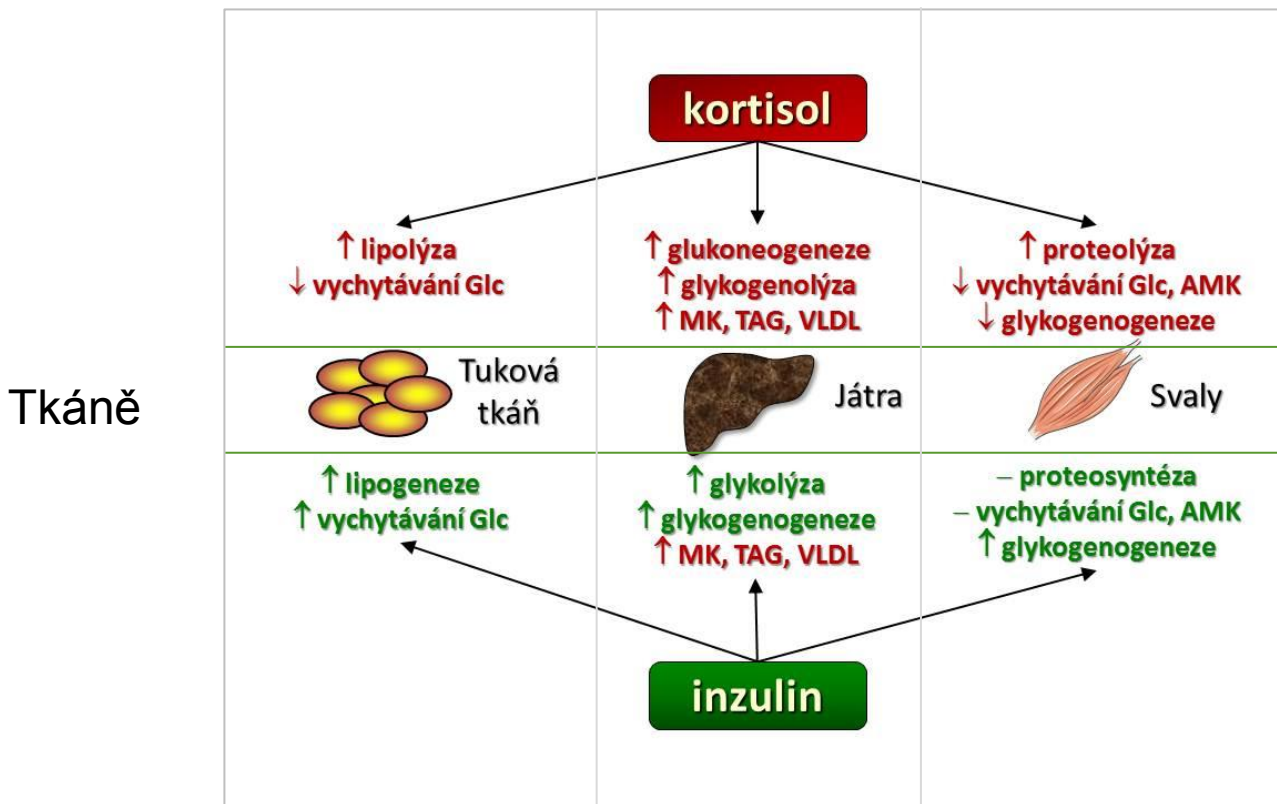
Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (ISD). —x— = Values in rats killed without immobilization on the given day. — Control, nonstressed rats.

Schematické znázornění změn v čase



Účinky kortisolu a insulinu

NA METABOLISMUS HLAVNÍCH TKÁNÍ

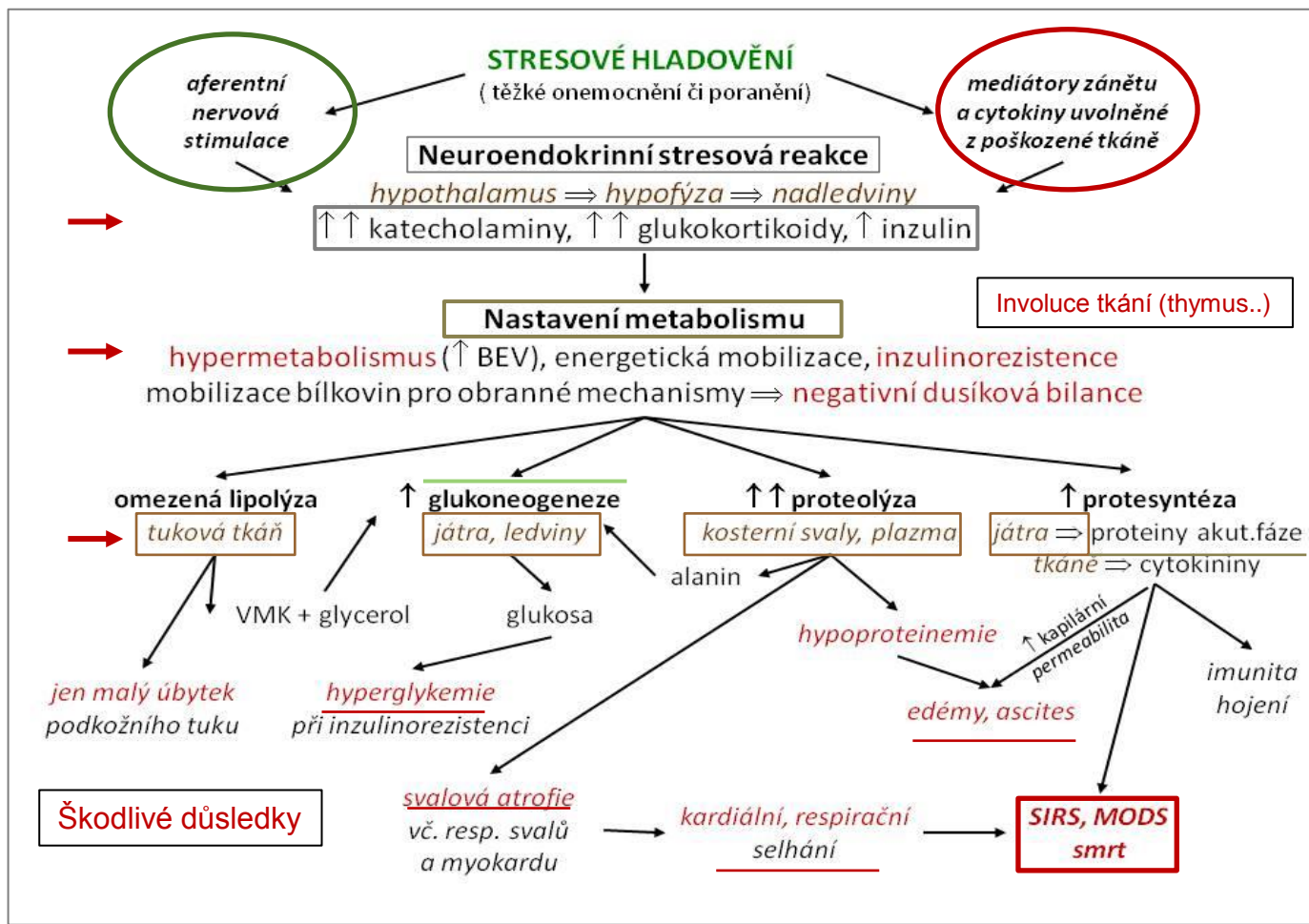


VLDL—very low-density lipoprotein

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

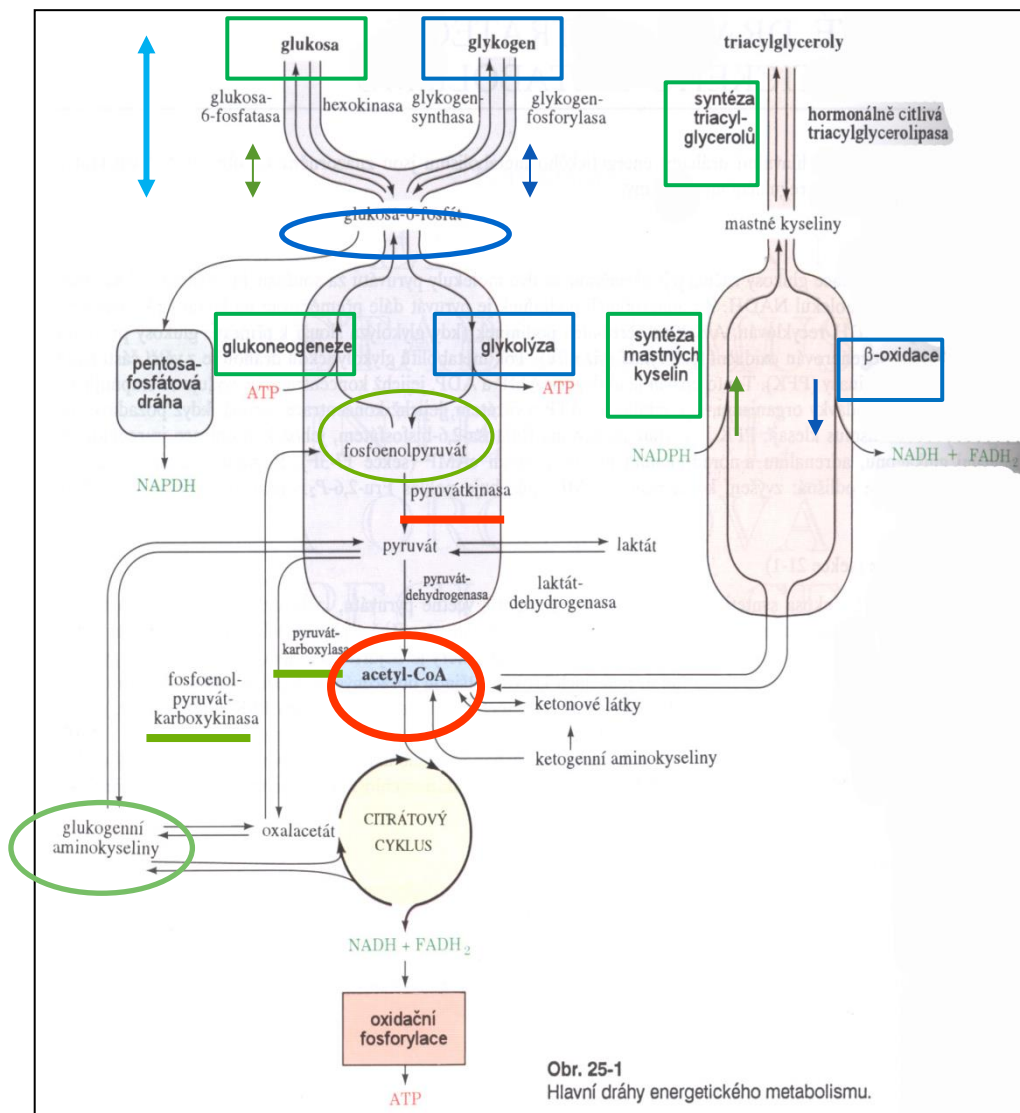
Stresové hormony a insulin ve stresu

PŮSOBNÍ V JEDNOTLIVÝCH ORGÁNECH



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!

Smíšené aminokyseliny:
isoleucin, lysin, fenylalanin,
tyrosin, tryptofan.

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

do této skupiny patří např.

Ala (deaminací vzniká pyruvát),

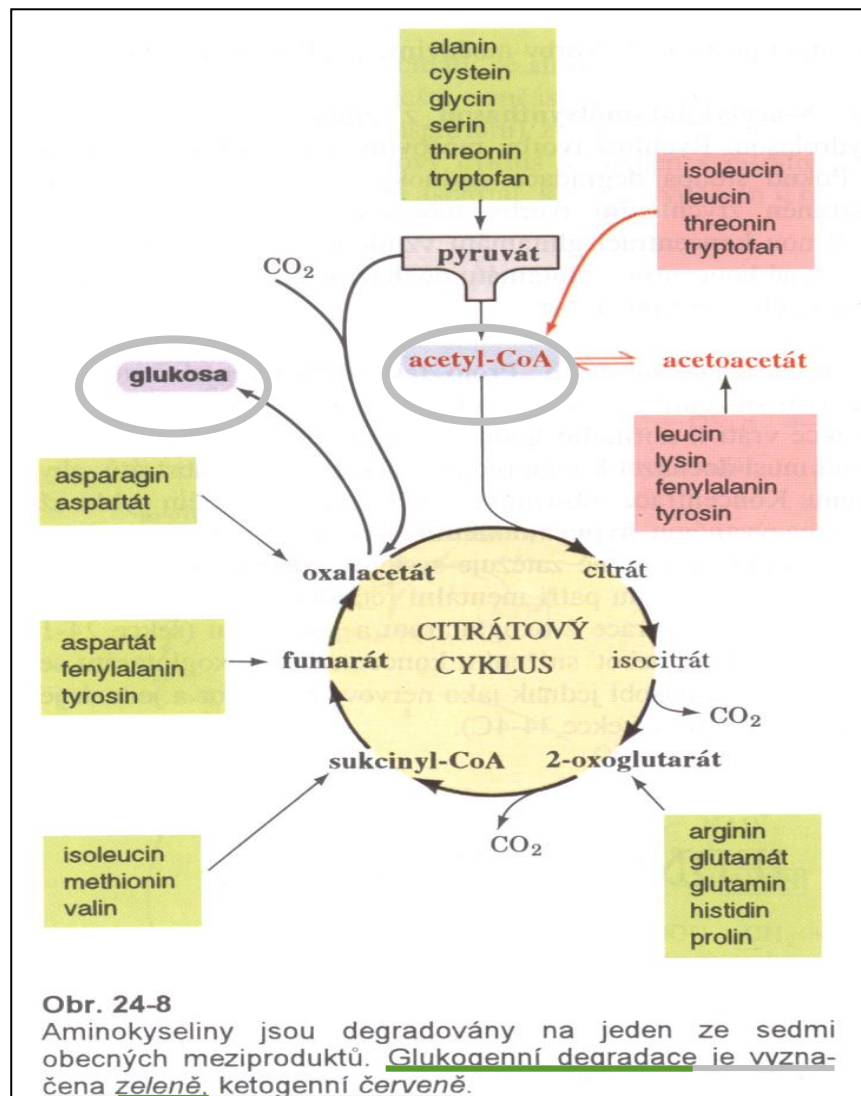
Asp a Asn (oxalacetát) nebo

Glu, Gln a Pro (2-oxoglutarát).

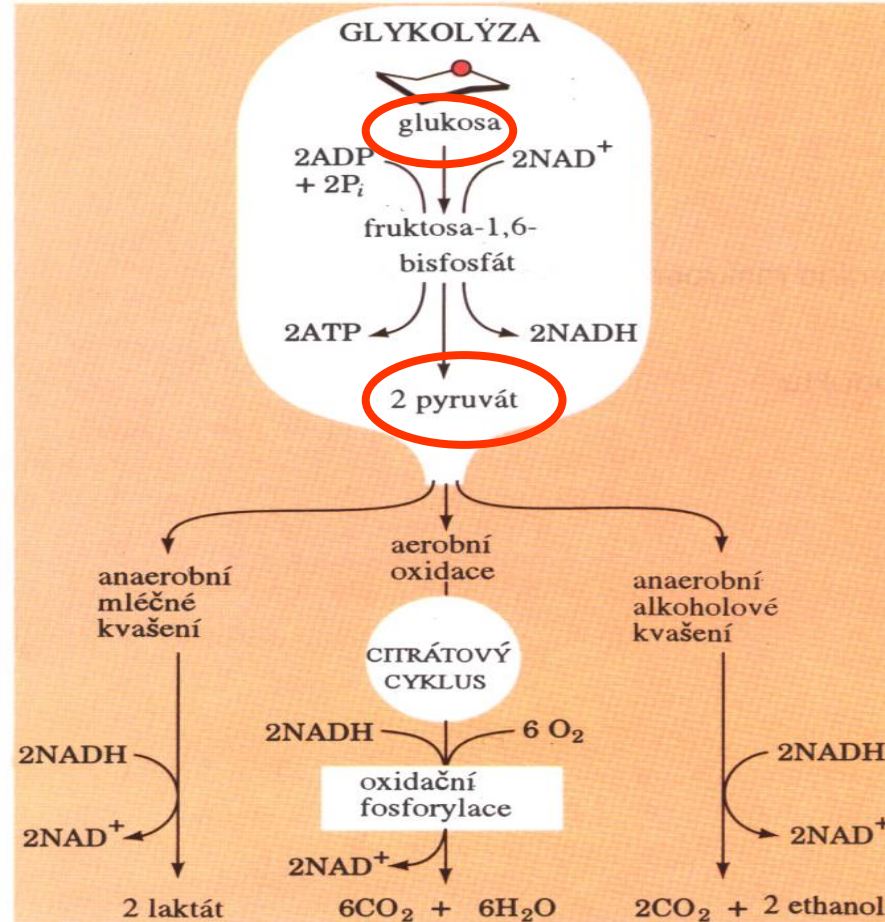
Ketogenní aminokyseliny poskytují při odbourávání pouze takové meziprodukty, z nichž lze
biosynthesou získat mastné kyseliny, ale ne sacharidy. Těmito meziprodukty jsou zejména
acetyl-CoA a acetoacetát (kyselina 3-oxobutanová, **keton**, odtud **ketogenní**).

Některé aminokyseliny poskytují jak glukogenní, tak ketogenní meziprodukty.

Glukogenní a ketogenní degradace



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 svalů. Za anaerobních podmínek je pyruvát oxidován na vodu a oxid uhličitý přes citrátový cyklus a oxidační fosforylaci.

Základní zdroje energie za normálních podmínek

oxidace MK

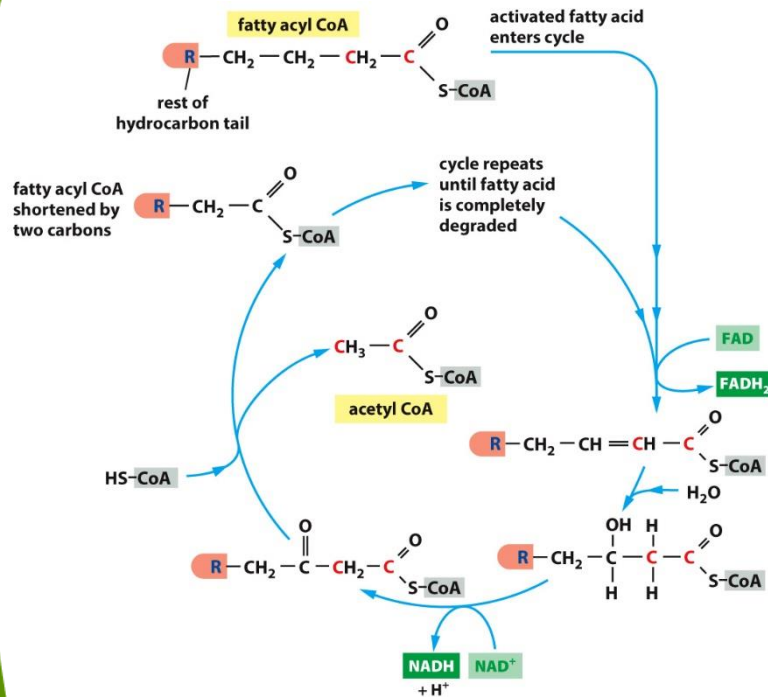


Figure 2-56c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

glykolýza

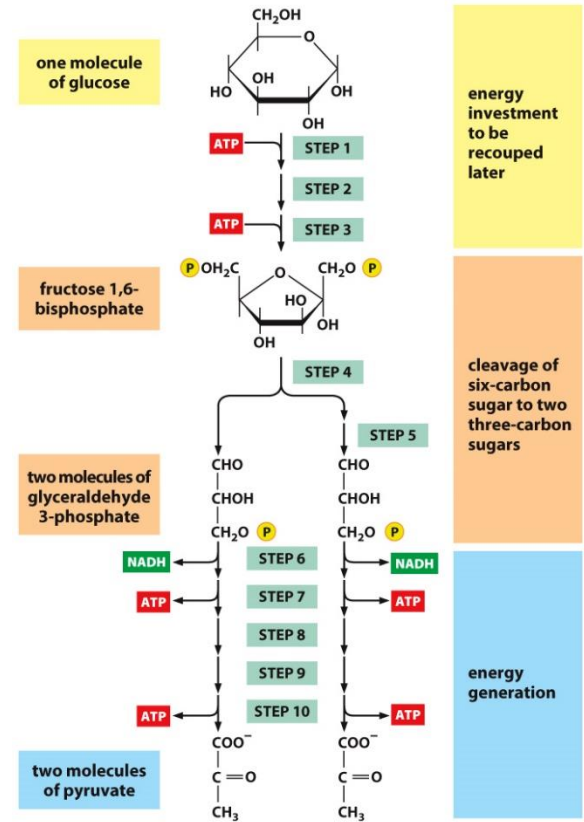
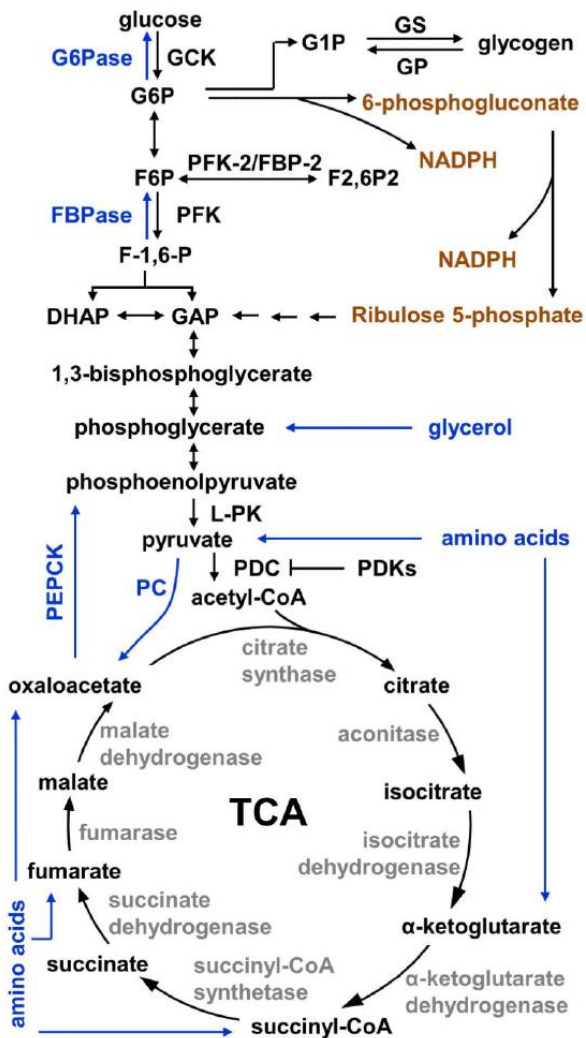


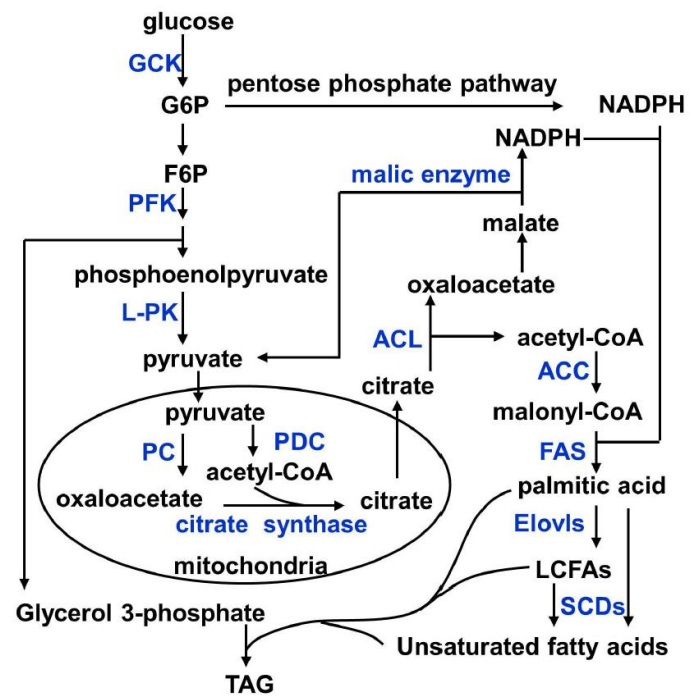
Figure 2-46 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

➔ 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)

Propojení anabolických a katabolických drah metabolismu v hepatocytech



Compr Physiol. 2014, 4: 177-197.



lipogeneze

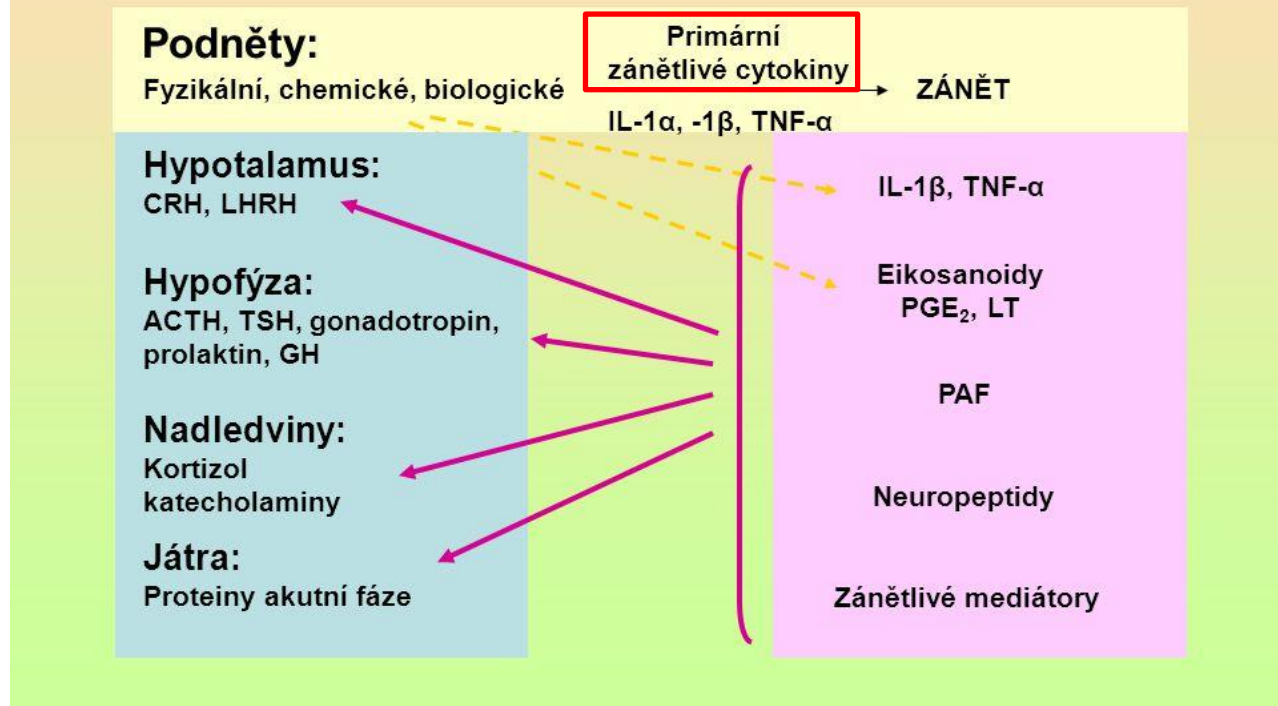
glykolýza vs. glukoneogeneze

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:>

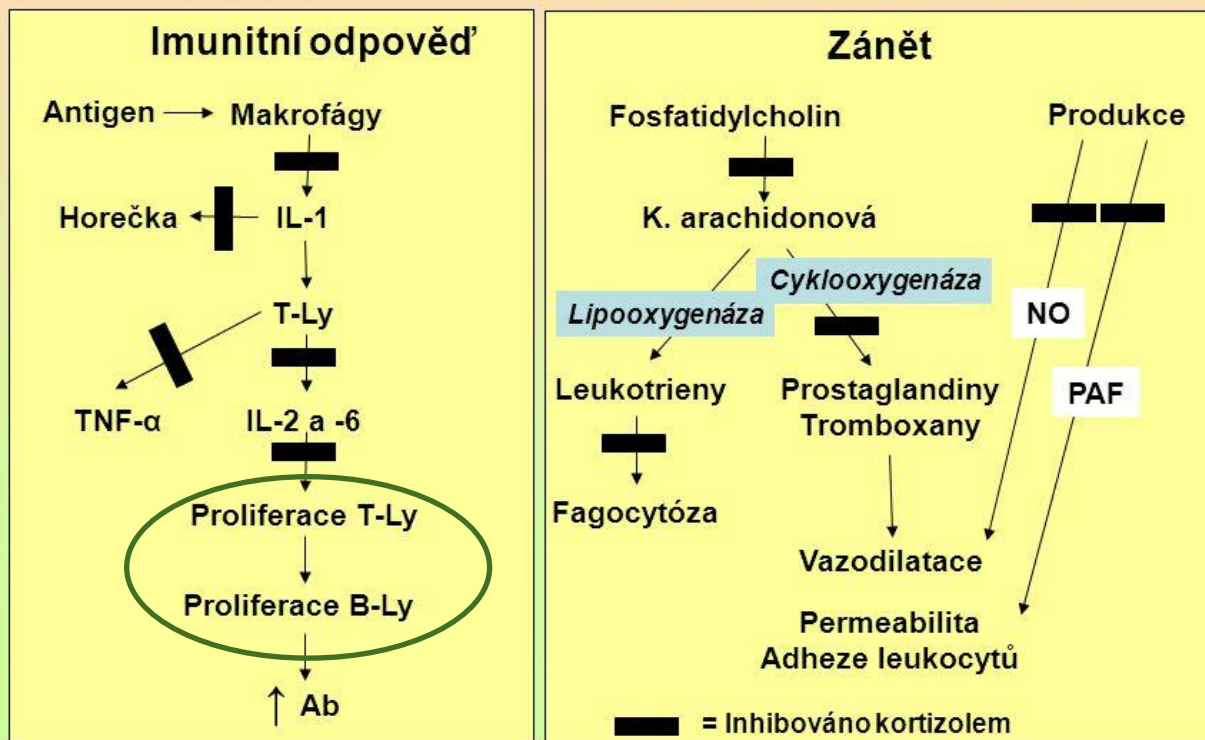
Stres inhibuje zánět a viscerální funkce



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

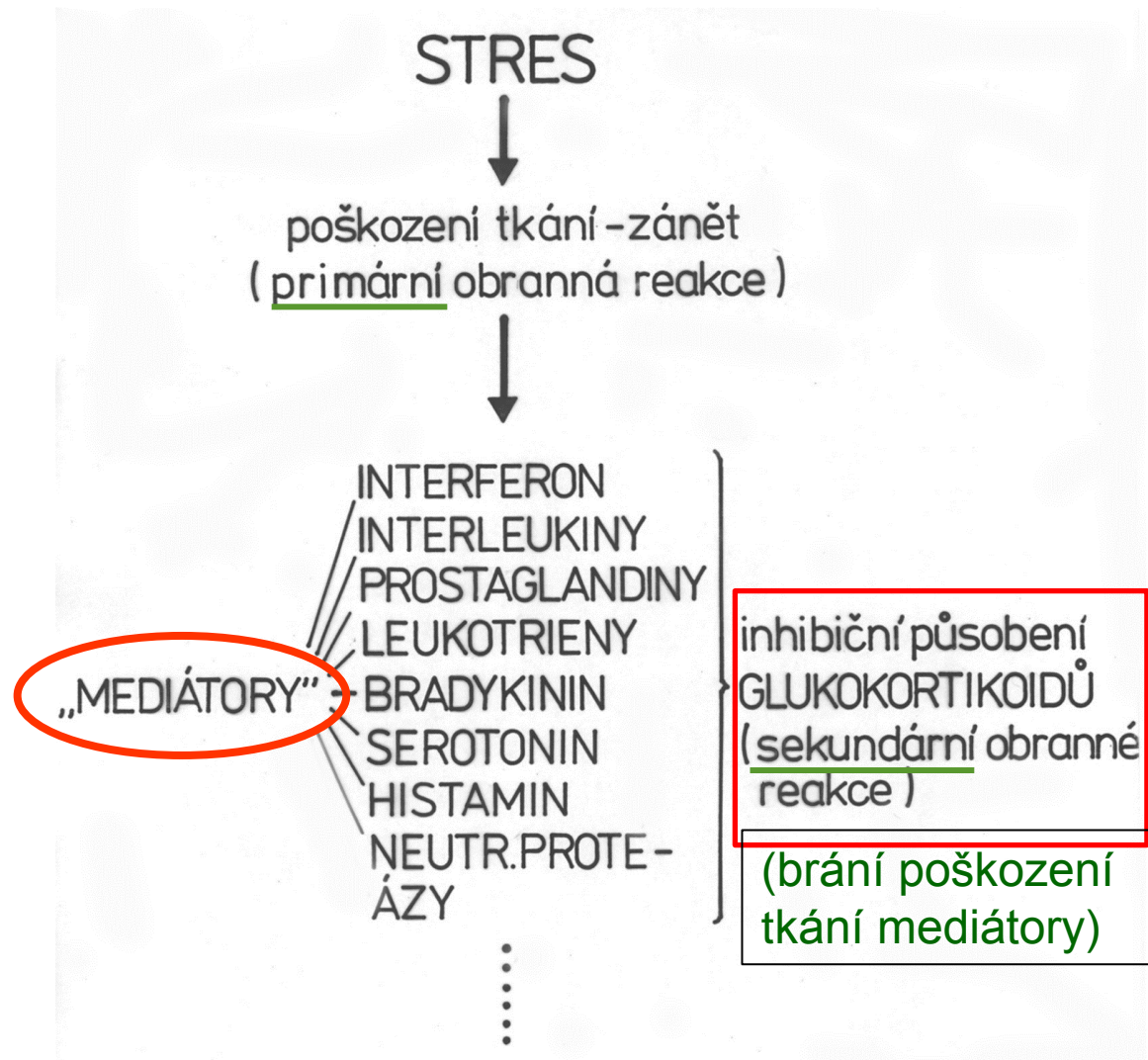
Inhibiční působení kortizolu na imunitu a zánět:

Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět



<https://www.google.cz/search?q=osa+hypof%C3%BDza+nadledviny&client=firefox-b&btn=isch&bs=ring:>
 CdAR17xvmMu8ljjCT82xNgYYj-i0tHFEr6Rs32zIbaF3Eq7rkGgOD1zY7YV8N7T4VVOWS.
 1sUeD8moQV7SZ77NwB2CoSCcJPzbE2BhiPETVf8tIC1uaXKhJ6LS0cUSvpGwRNUXwi0LW5pcqEgnfbMhtp8fcShFOD1bYtlg
 T5ioSCbuuQaA4PXNjESMZcZKnS1LzKhJthXw3tPhVU4Rmzzb9XFogUqEglZL-xR4PyahBEJGXGSp0tS8yoSCRXJnvs
 3AHYEWY1qWfWVq_1U&tbo=u&sa=X&ved=0ahUKEwlrVfArPXXAhR6qQKHcUbBHAQ9C8lHw&biw=2560&bih=1328&dpr=1#imgcr=AqzU9zjMACnvwM

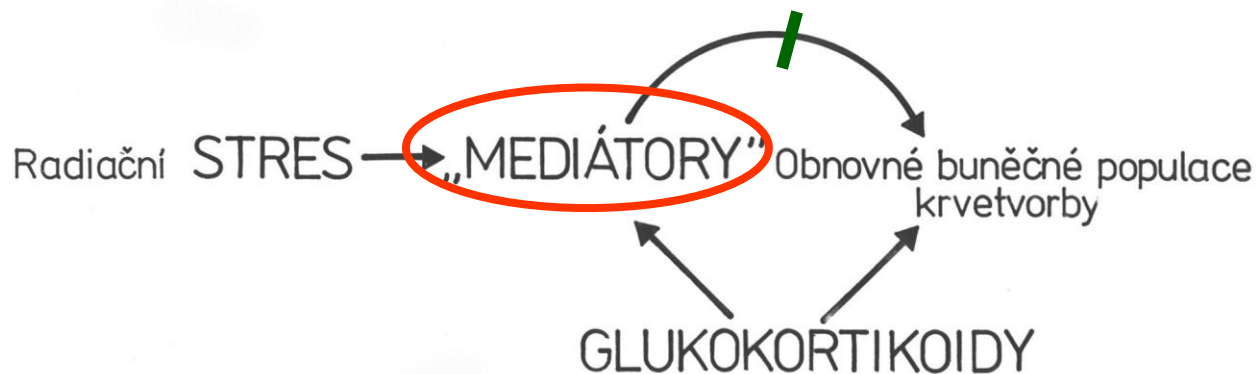
Shrnutí:



Stará vs. nová koncepce (radiačního) stresu

NOVÁ : STARÁ KONCEPCE

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



(glukokortikoidy
brání poškození
tkání indukované
mediátory)

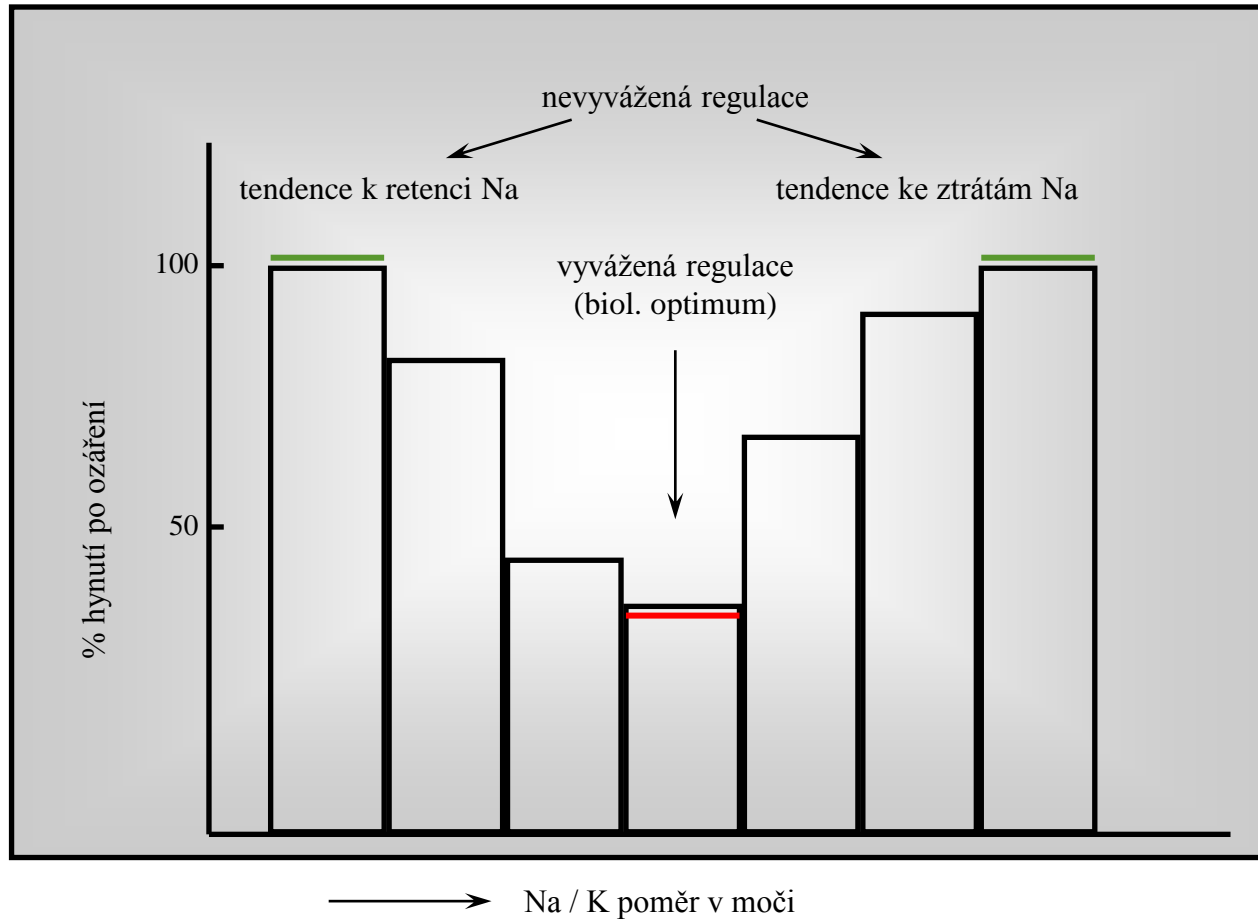
Nezbytnost
vyváženosti tendencí



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

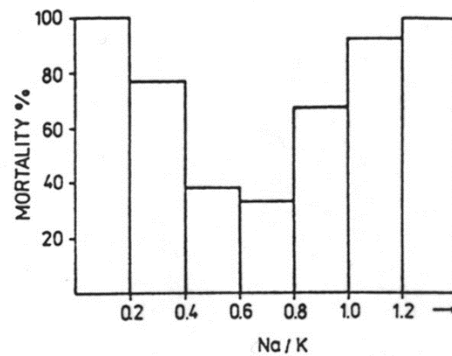


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates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

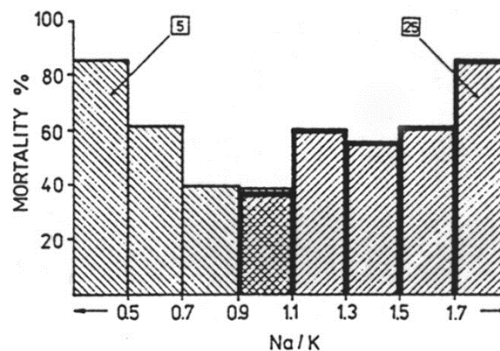
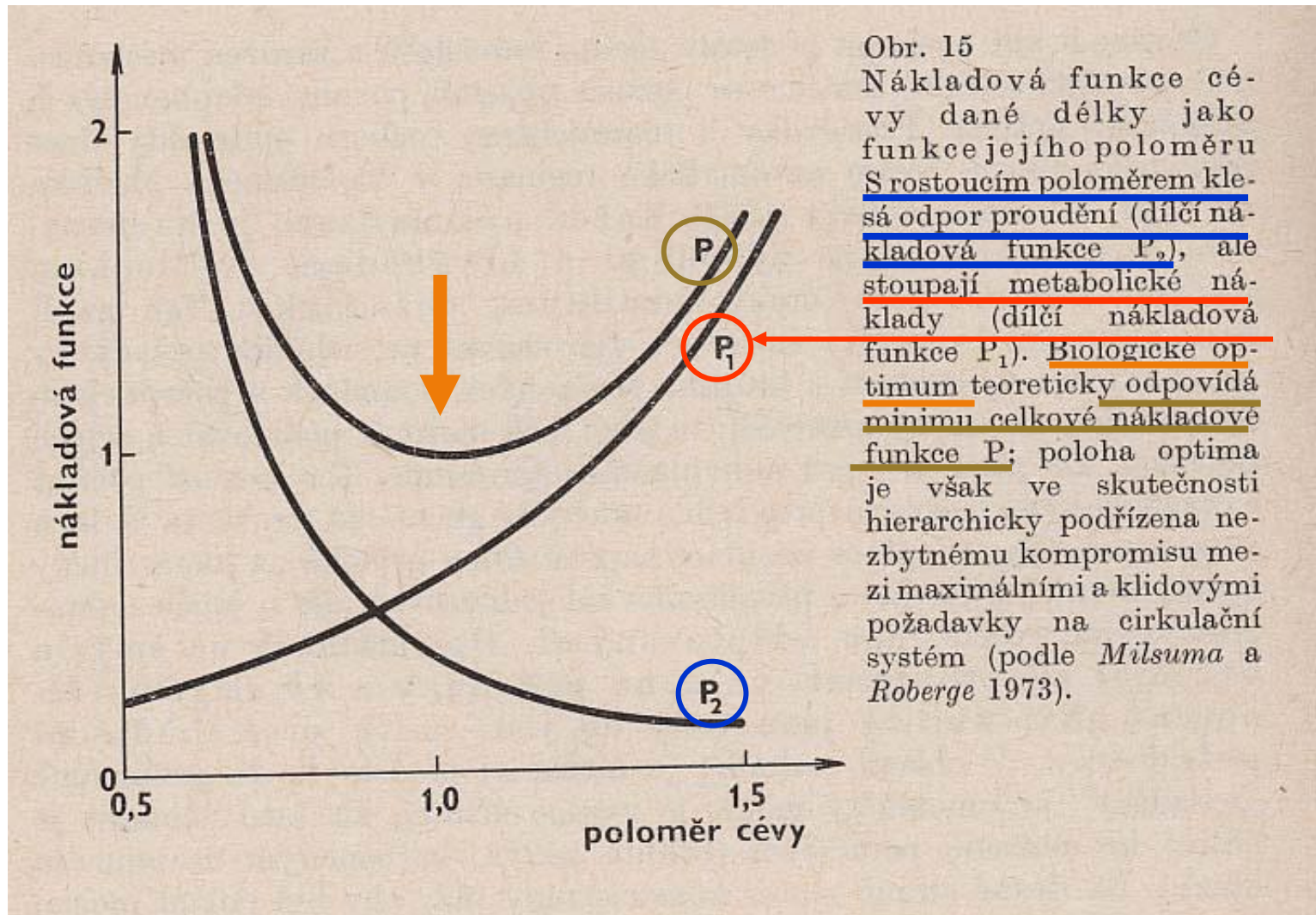
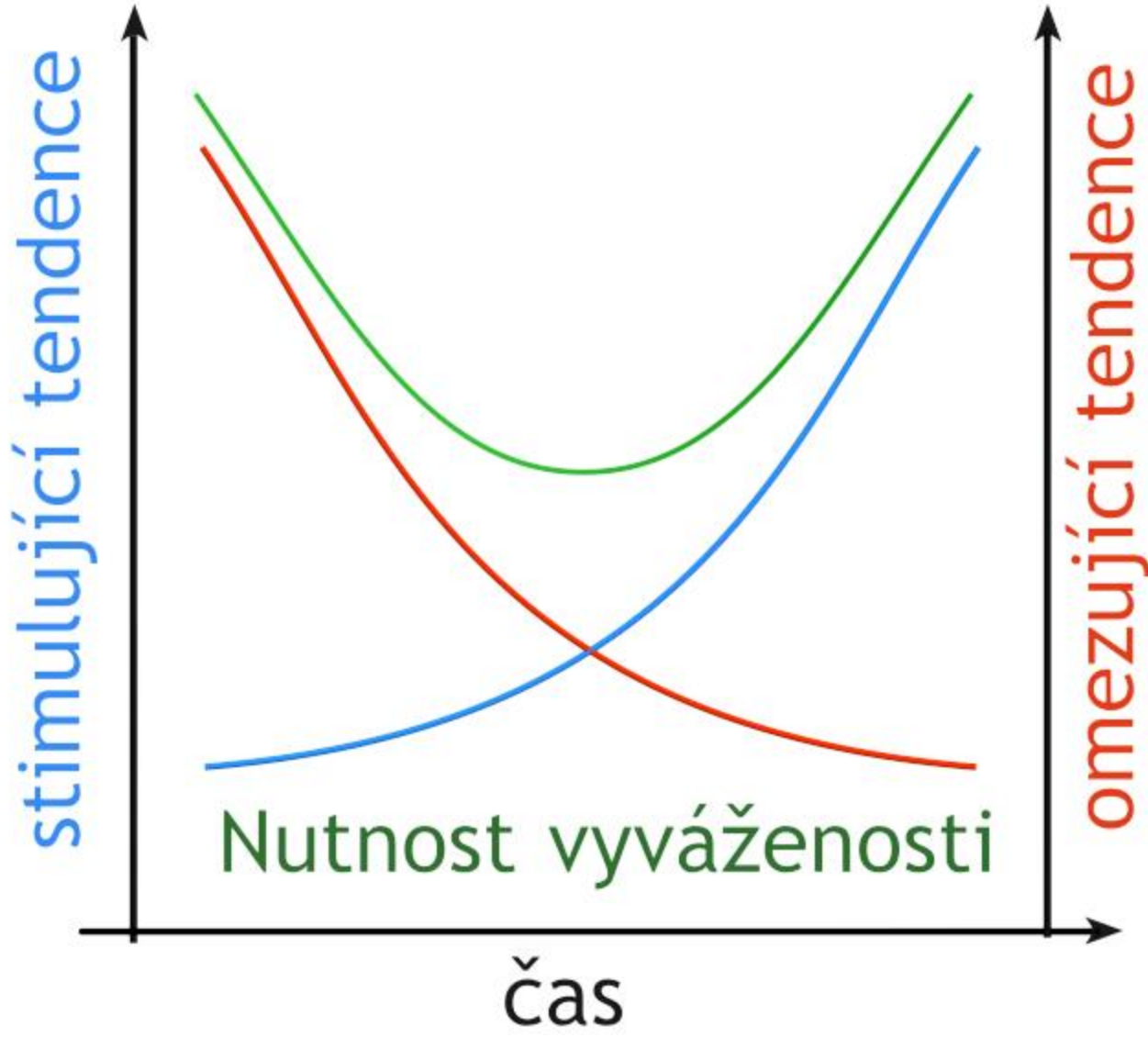


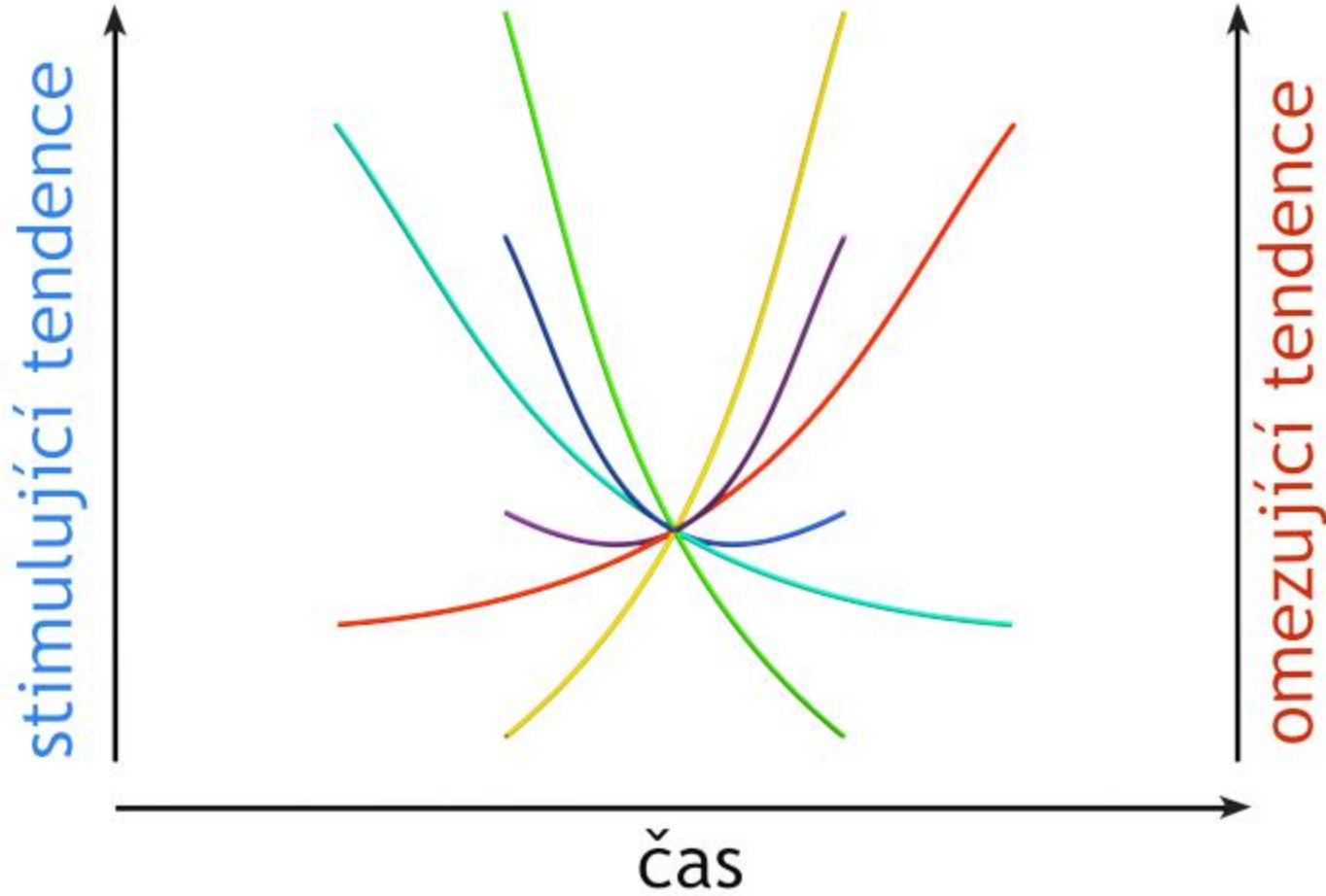
Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of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

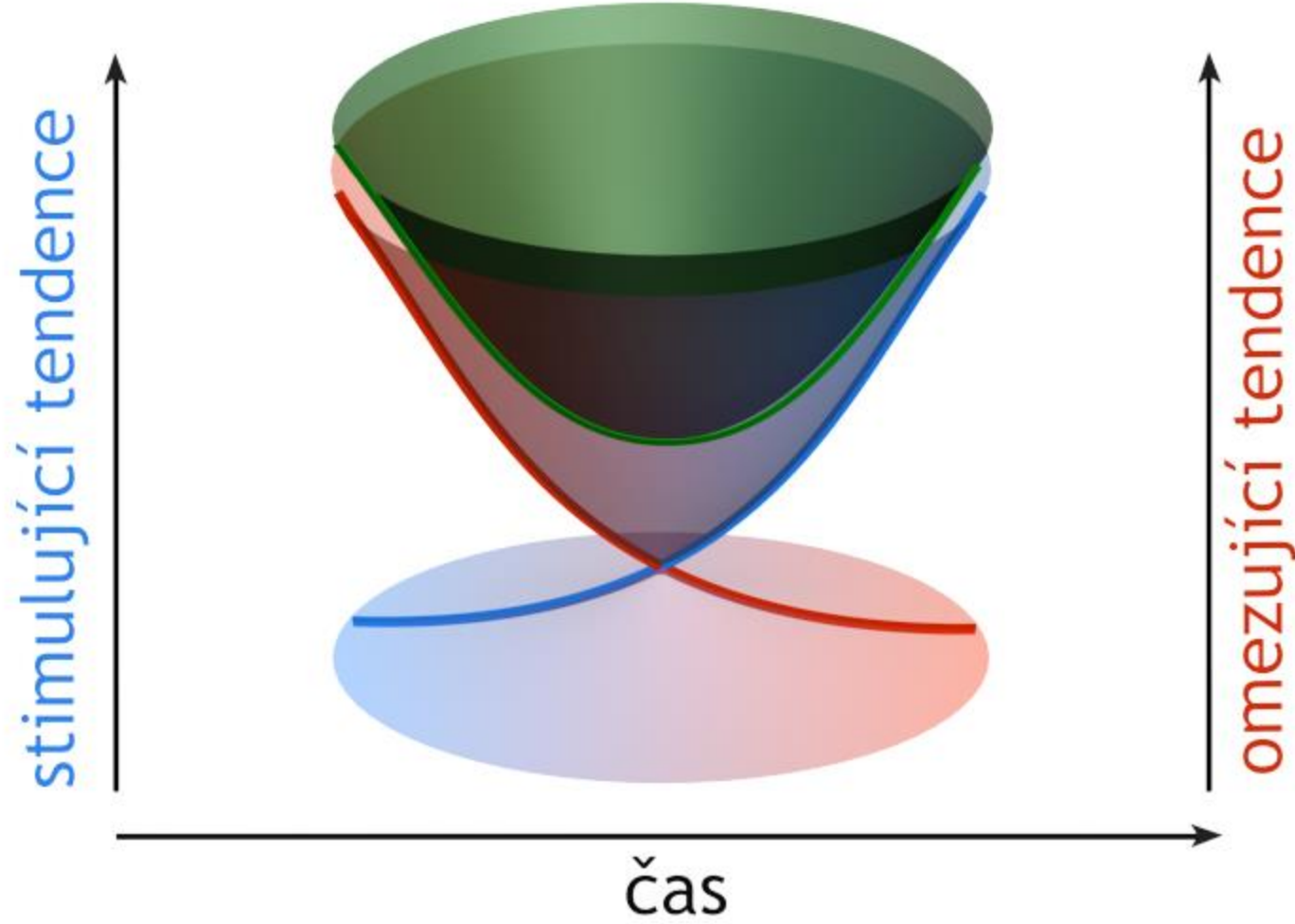




Nezbytnost vyváženosti protichůdně působících funkcí
v multifaktoriálním systému

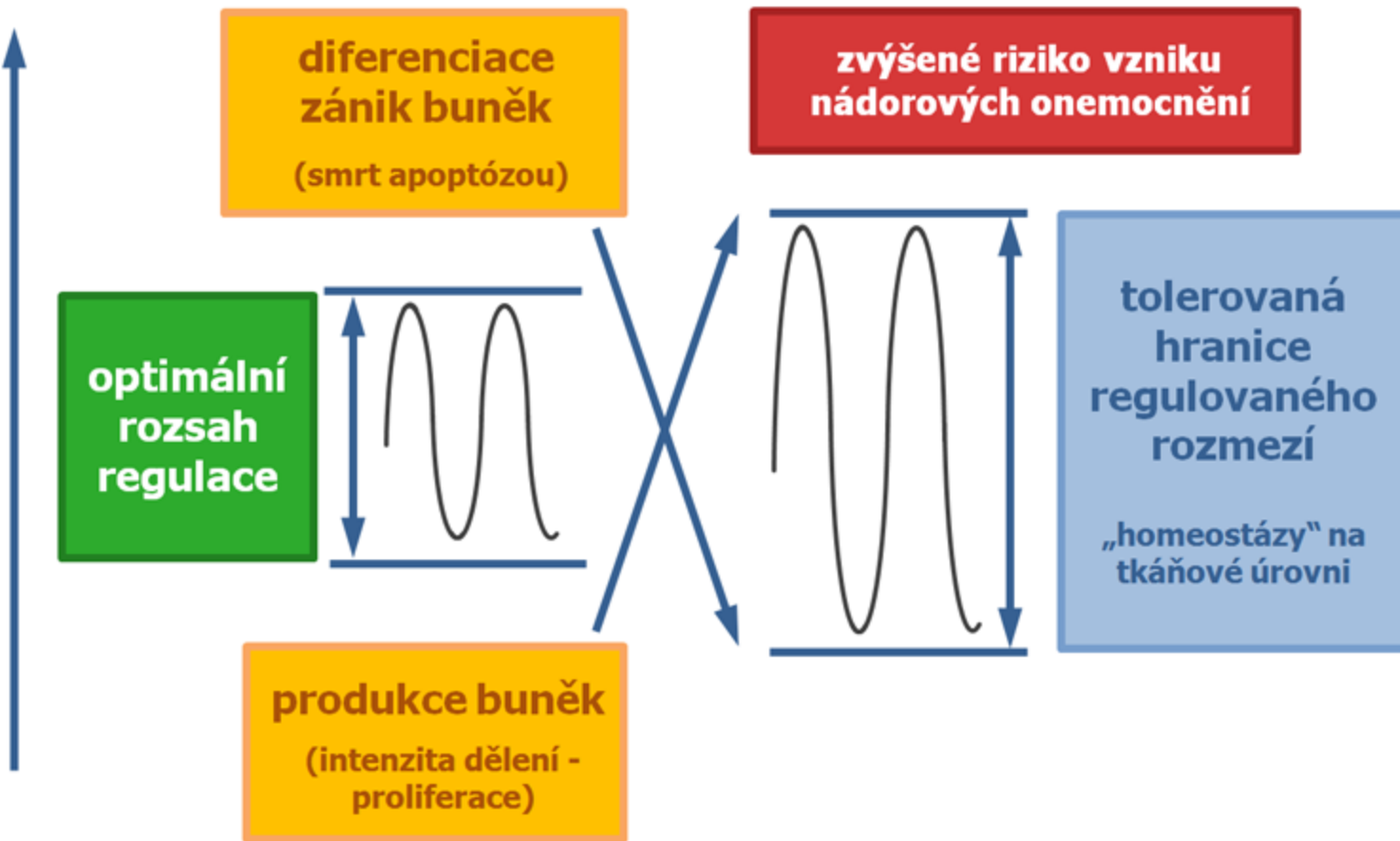


Vyváženost všech protichůdně působících funkcí je nezbytná pro zdraví organismu

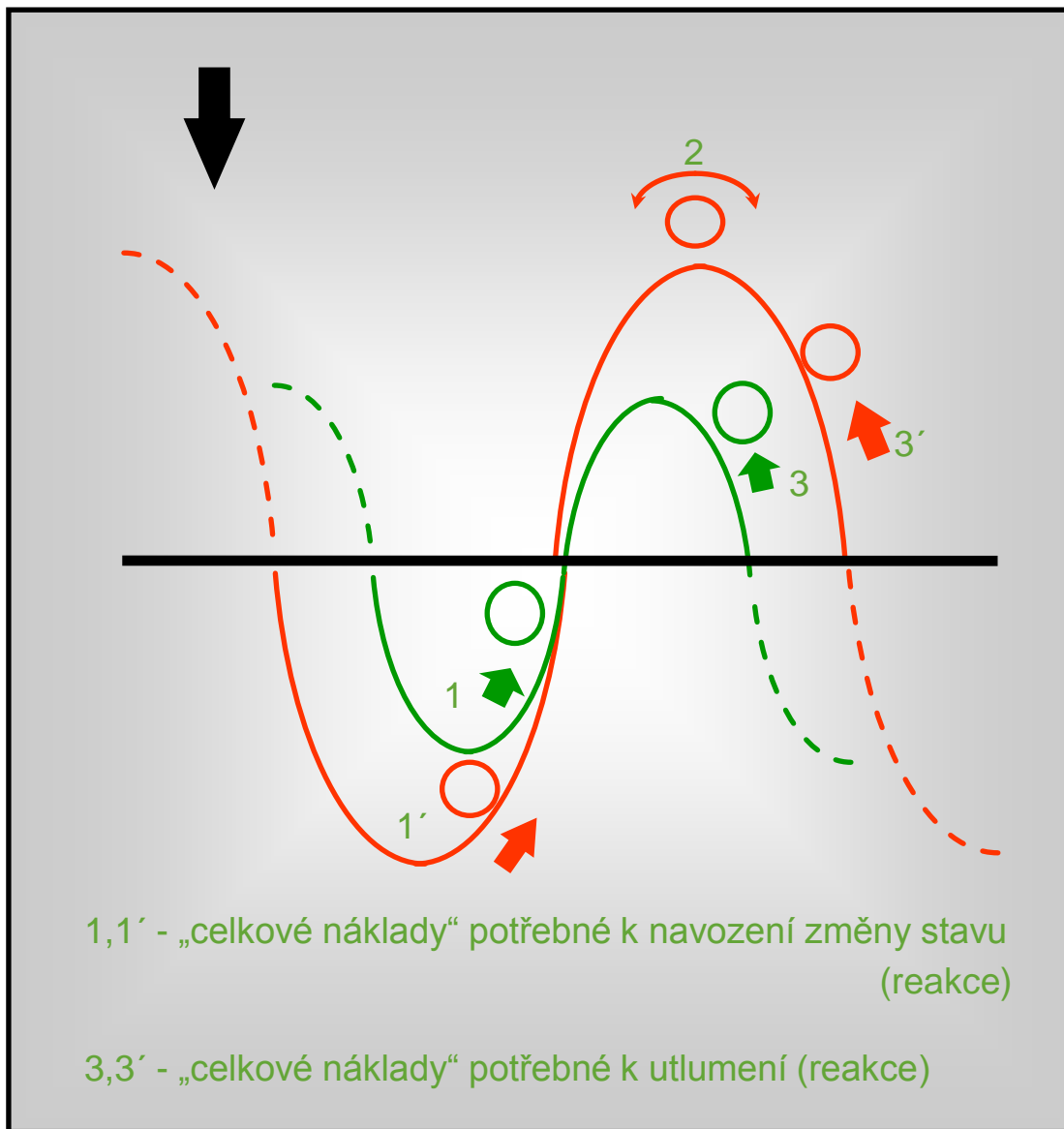


Fyziologie buň. systémů

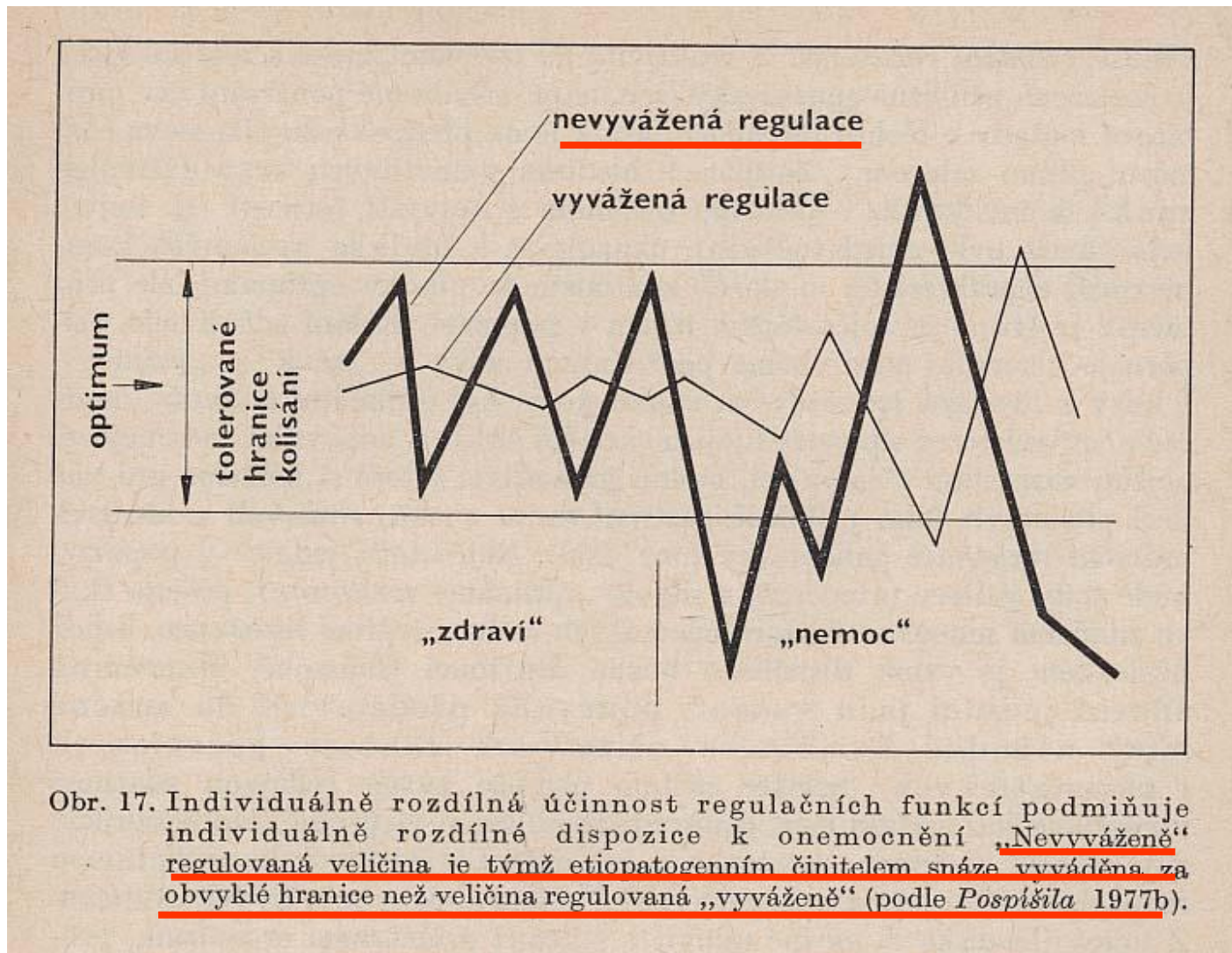
POČET BUNĚK V POPULACI



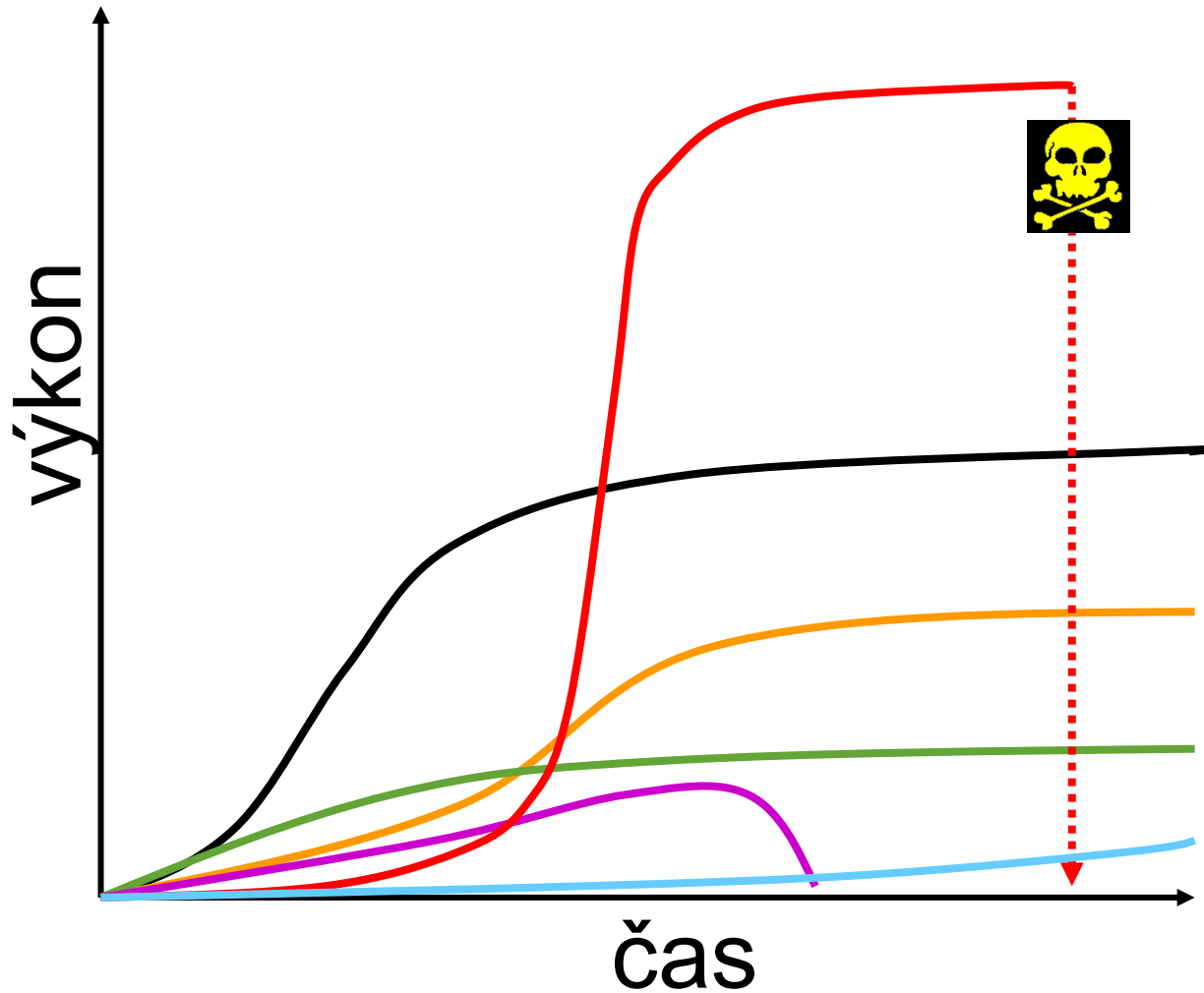
„Náklady“ na zvládnutí zatížení různé intenzity



Zdraví vs. nemoc



Možné scénáře odpovědi systému na rostoucí zátěž



„Zdraví“ (dle WHO):
„Stav komplexní fyzické, duševní a sociální pohody“,
(ne pouhá nepřítomnost nemoci).

Psychosomatické složce – úloze **stresu**, strádání, ztrátě smyslu života atd. **se přikládá stále větší význam**.

Jde často o procesy řízené nikoli geneticky, ale epigeneticky (jaké procesy geny aktivují a vypínají).

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