

Zdravotní rizika (význam rovnováh)

A. Kozubík

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

Zpětné vazby

FAKTORY SPECIFICKÉ

-

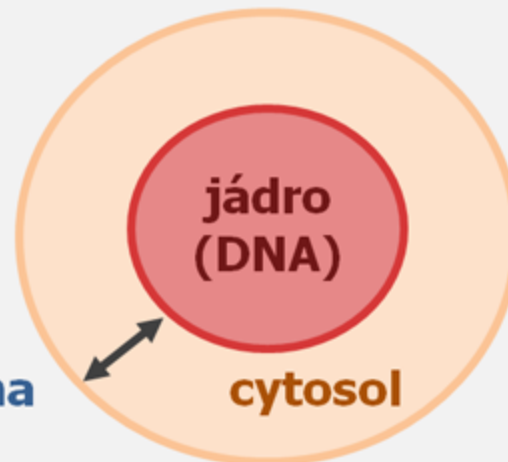


+

růst

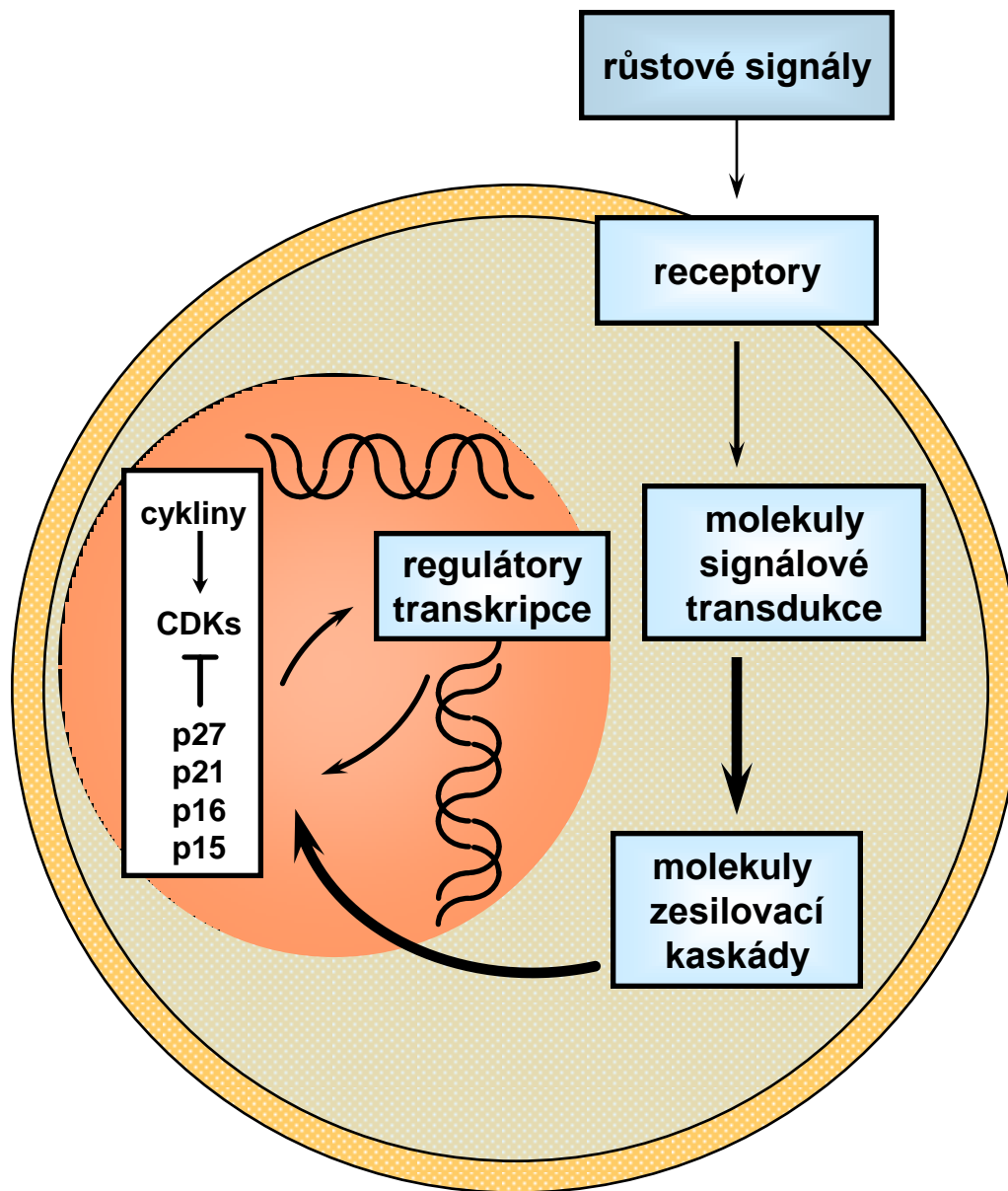
FAKTORY NESPECIFICKÉ

membrána



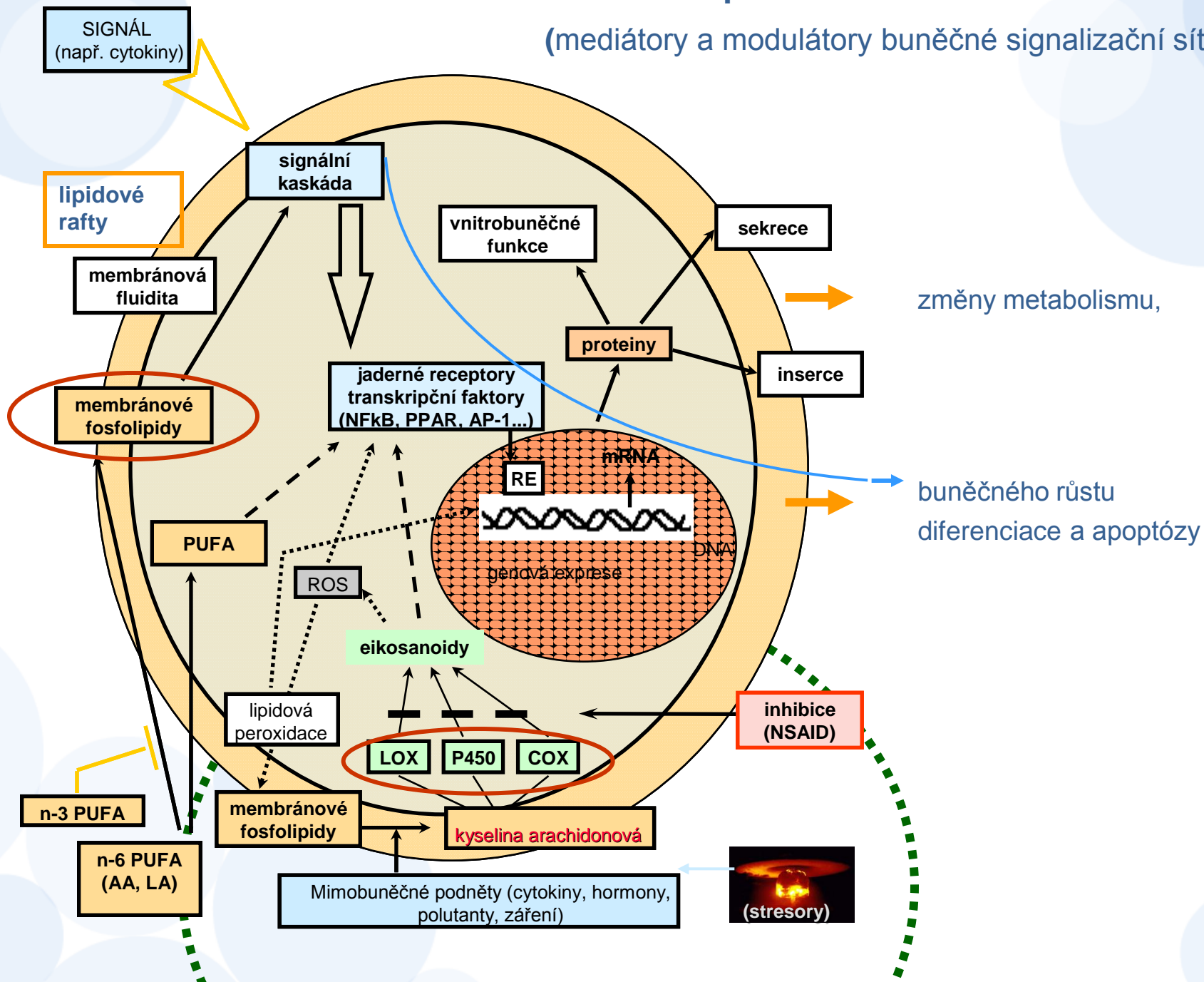
jádro
(DNA)

cytosol



MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY působení ω -3 a ω -6 VNMK

(mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě)



STRUKTURNÍ ÚLOHA FOSFOLIPIDŮ V BUŇKÁCH



VNMK



**MEMBRÁNOVÉ
SYSTÉMY
a buněčné
kompartmenty**

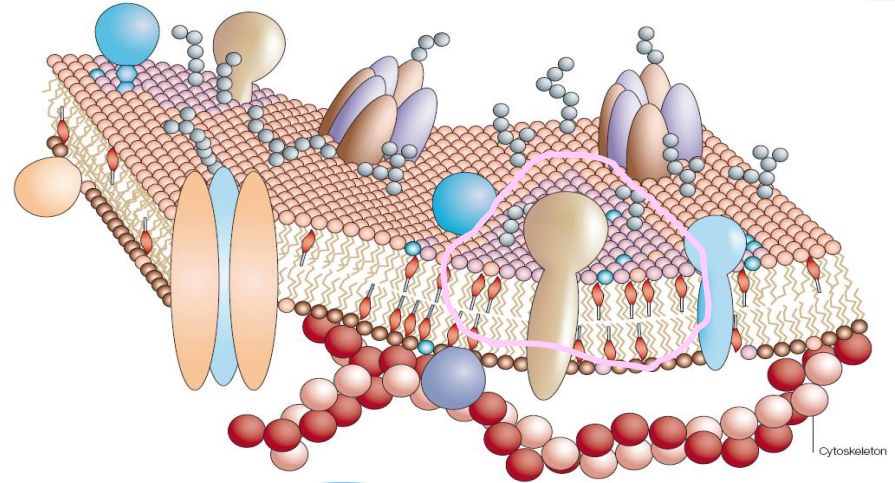
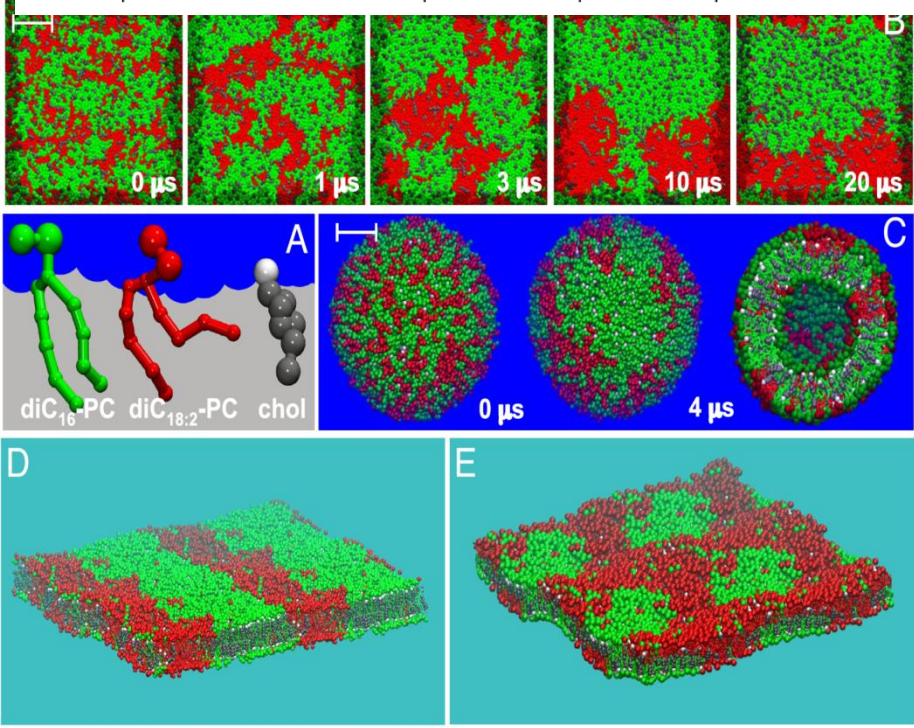
protientropické
důsledky



NEODDĚLITELNÁ OD BUNĚČNÝCH FUNKCÍ

Dynamický charakter biologických membrán (model)

PNAS | November 11, 2008 | vol. 105 | no. 45 | 17367-17372



Zajištění většiny biologických funkcí se neobejde bez unikátních interakcí lipidových komponent jako jsou VNMK s dalšími biologicky významnými molekulami.

↓

VNMK jsou součástí lipidových raftů: membránových mikrodomén obohacených o glykosfingolipidy a cholesterol

Jejich modulace mohou významně měnit intenzitu a také směr signálové transdukce

Pietsch J et al., Nature Reviews, October 2004

Shrnutí (teoreticko praktické dopady)

Lipidy patří spolu s proteiny a sacharidy **mezi hlavní složky výživy**. **Důležité je** nejen jejich množství a kvalita těchto živin, ale také časové rozložení jejich příjmu.

Lipidy jsou nejen významným **zdrojem energie**, ale představují i **jedny z hlavních stavebních kamenů buněk**.

Kromě strukturní úlohy (jako složky membránových fosfolipidů) je neméně podstatná **řada jejich funkčních vlastností**.

Změny spektra mastných kyselin (**MK/VNMK**) v membránových strukturách mají **dopad nejen na fyzikálně-chemické vlastnosti** (fluiditu, konformaci apod.), ale zejména na **interakce receptorů s jejich ligandy**.

MK/VNMK tak hrají důležitou úlohu v přenosu signálů a fungují jako intra- i intercelulární mediátory a modulátory b. signalizační sítě.

Proto patří mezi významné faktory schopné ovlivnit **jak dělení a zánik normálních**, ale i transformovaných buněčných populací, tak proces maligní transformace.

Hlavní mechanismy působení PUFA v buněčných signalizacích

- 1) přímé ovlivnění aktivity transkripčních faktorů regulujících expresi genů významných z hlediska cytokinetiky
- 2) produkce eikosanoidů působících na přenos signálů růstových faktorů, cytokinů a imunitní systém
- 3) produkce reaktivních kyslíkových metabolitů (ROS) *vznikajících peroxidací lipidů.*

Významným faktorem je množství lipidů v potravě.

Vysoké koncentrace VNMK (anebo přílišná aktivace lipidového/fosfolipidového Metabolismu) mohou **nepříznivě ovlivnit buněčné funkce.**

Tyto negativní účinky VNMK lze účinně inhibovat (např. NSAIDs) a tak napomáhat navrátit deregulovaný systém k **homeostáze.**

SOUČASNÝ VÝZKUM - PERSPEKTIVY

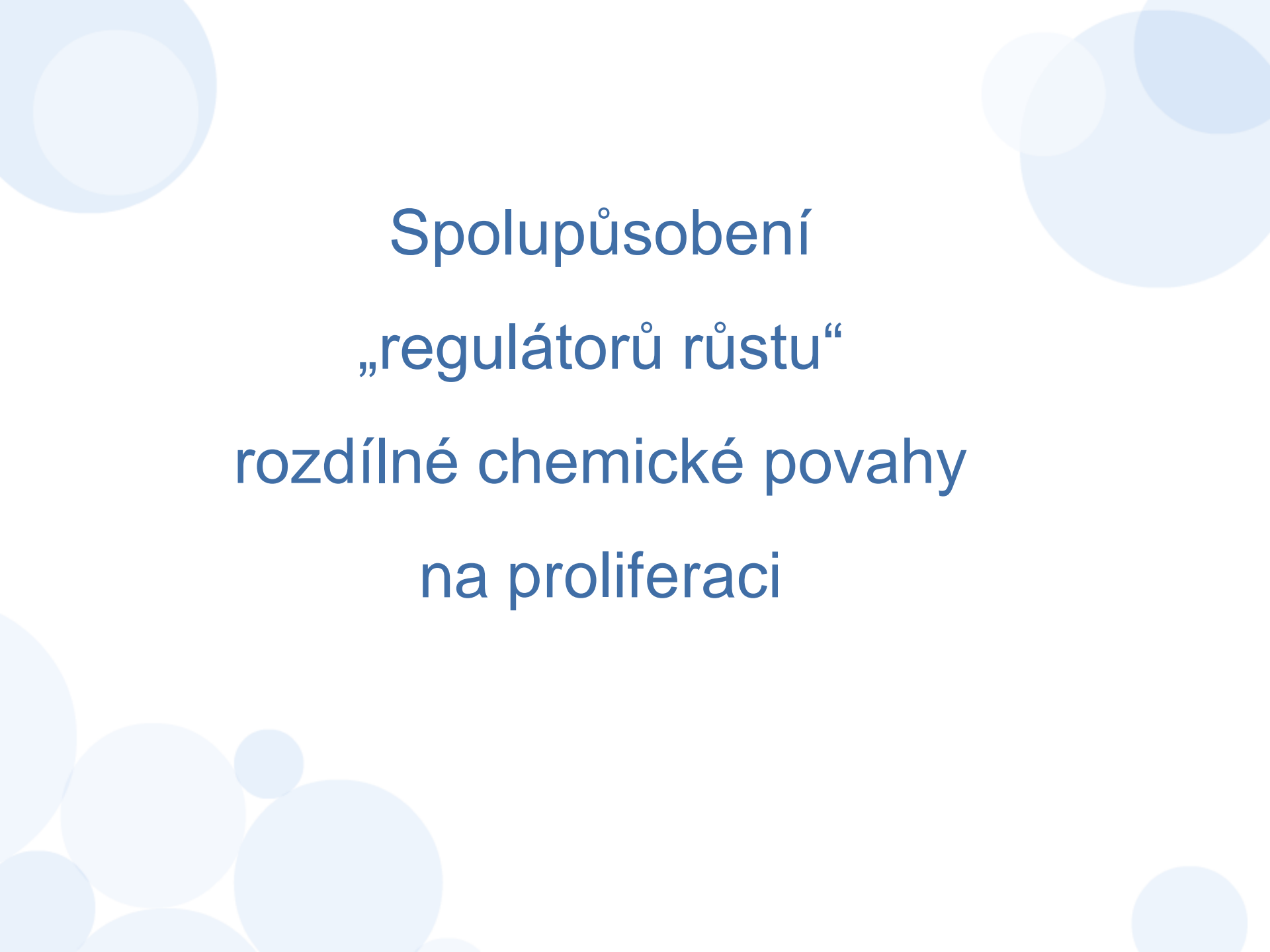
Získané poznatky mají význam jak pro obecné pochopení

1) poruch homeostázy

(např. *negenotoxických mechanismů karcinogeneze*)

2) tak pro oblast toxikologie, nádorové prevence a

3) hledání **nových protinádorových** terapeutických postupů

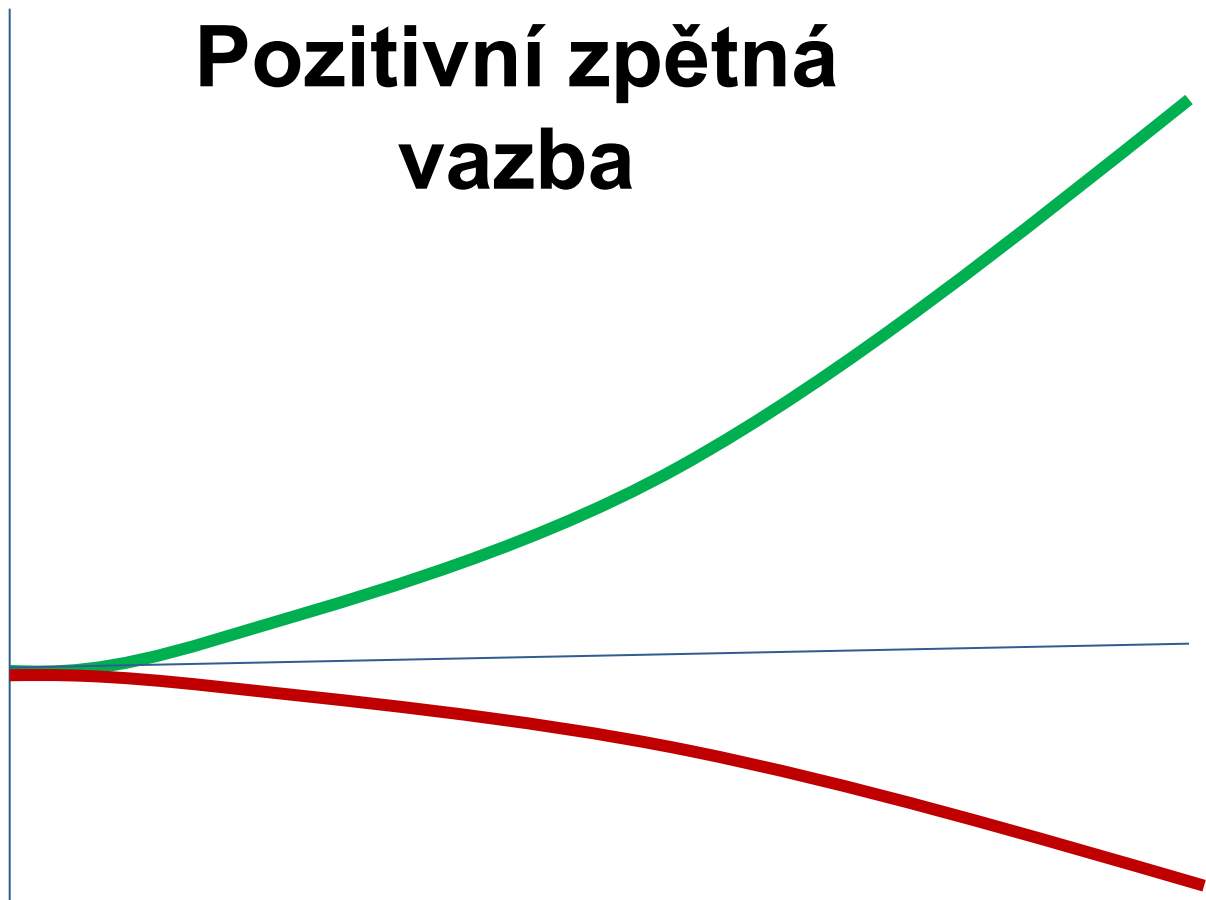


Spolupůsobení
„regulátorů růstu“
rozdílné chemické povahy
na proliferaci

Zpětné vazby

Pozitivní zp. vazba

Pozitivní zpětná vazba

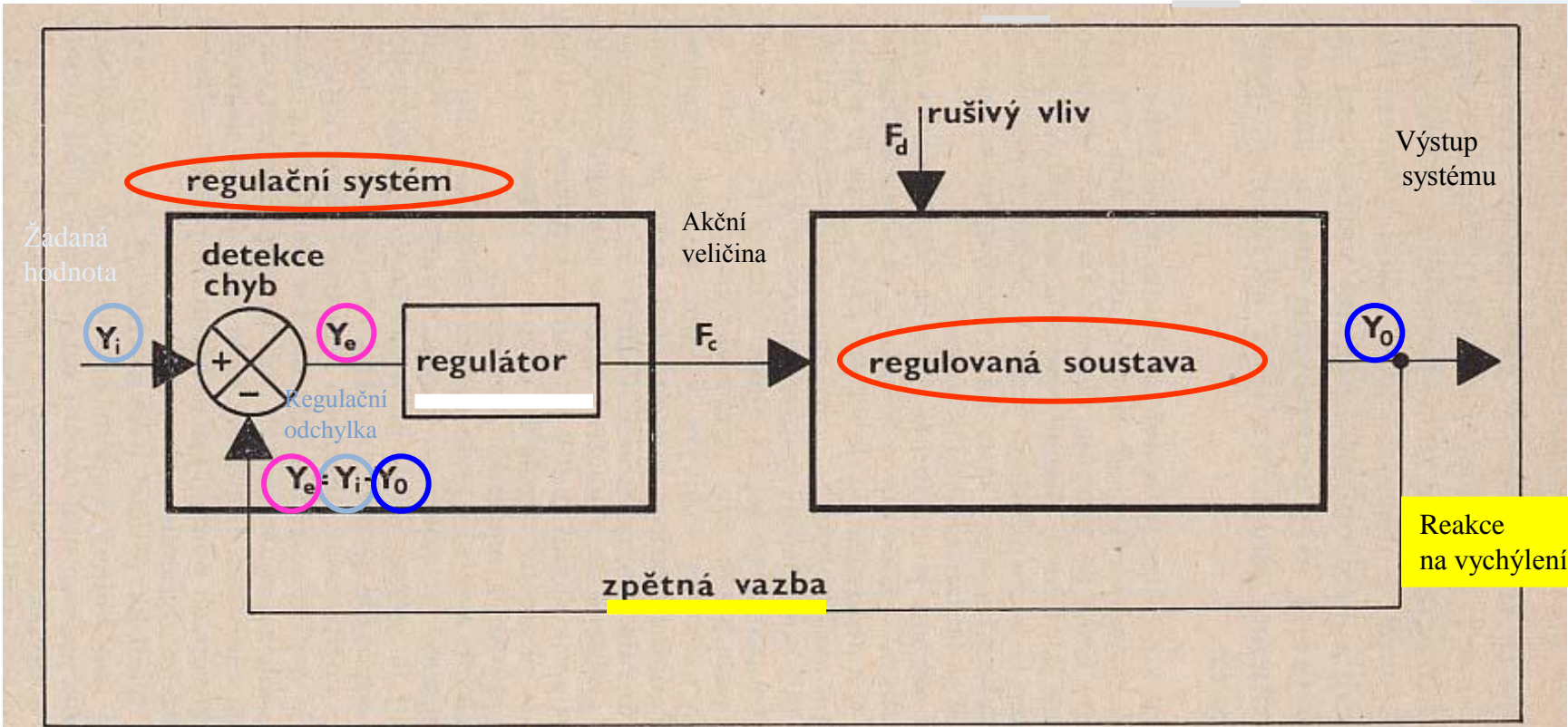
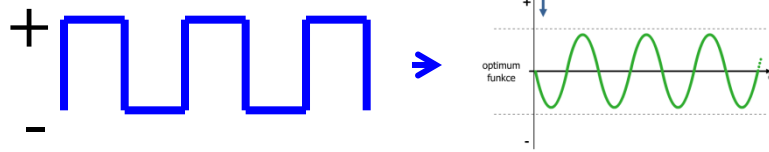


Zpětné vazby

Negativní zp. vazba

(obecnější východiska)

Negativní zpětná vazba



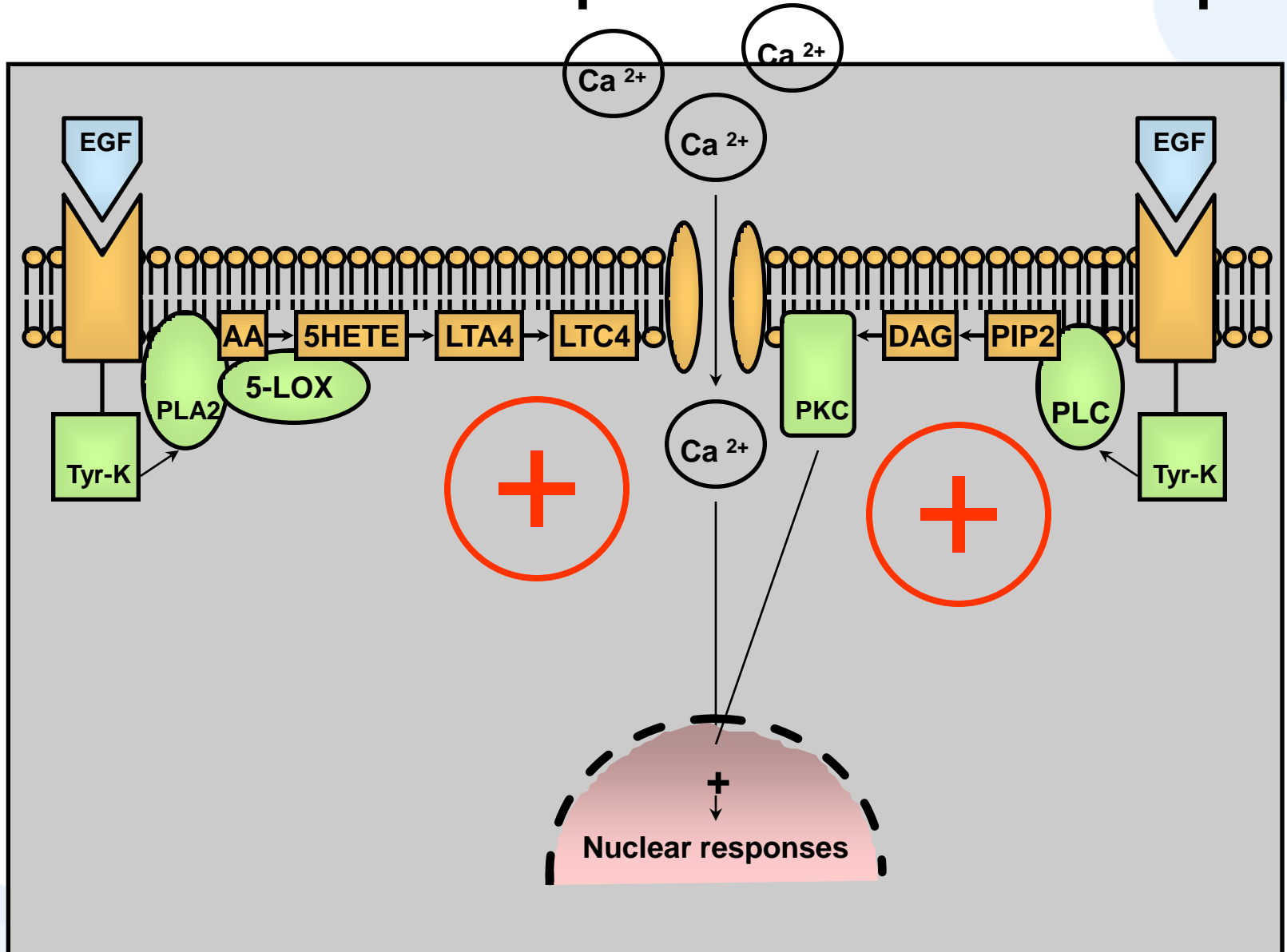
Obr. 2. Systém se zpětnou vazbou y_i – žádaná hodnota, y_e – regulační odchylka, F_c – akční veličina, F_d – poruchová veličina, y_o – výstup systému.

Efekty inhibitorů metabolismu AA

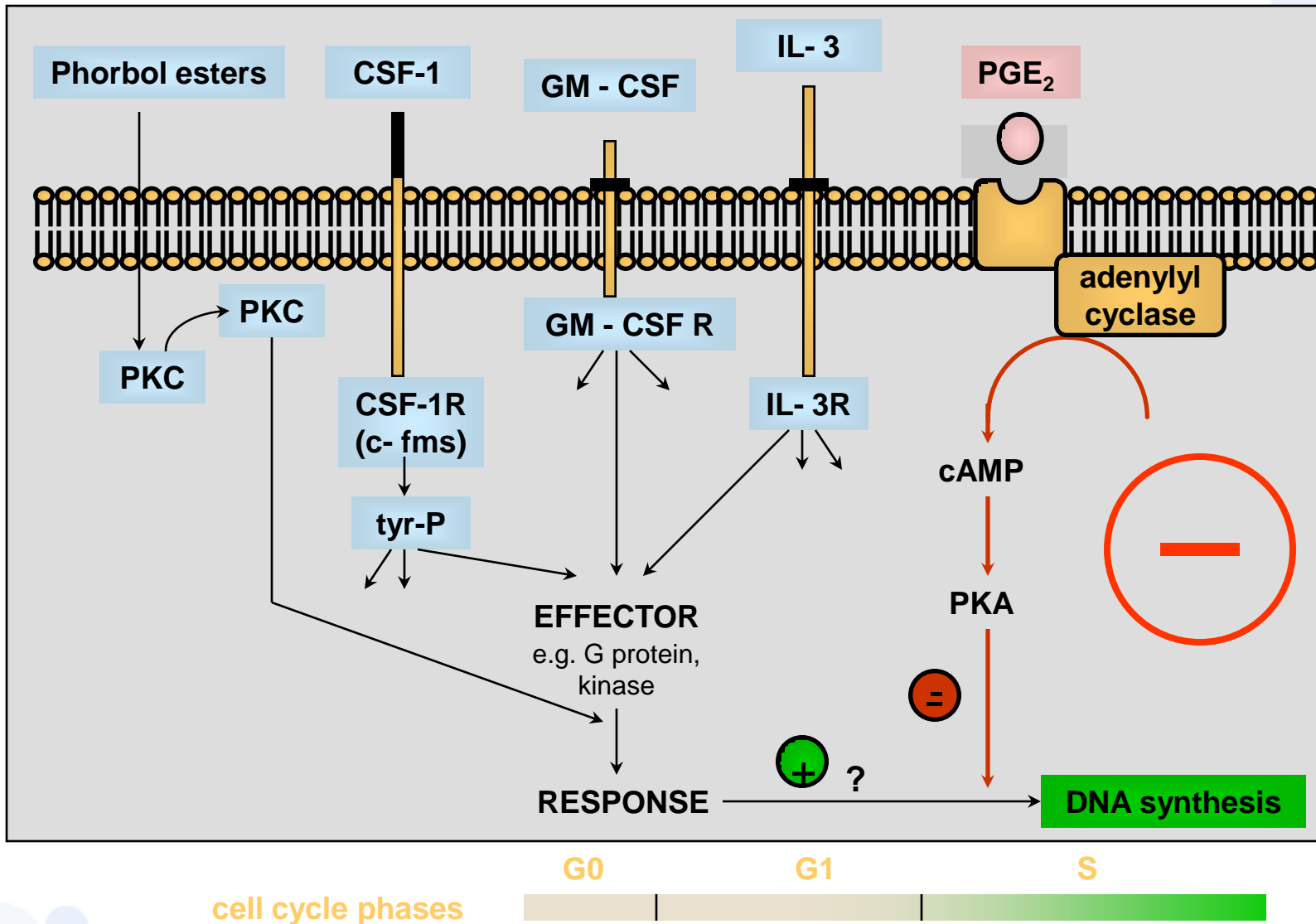
význam rovnováhy
v přísunu prekursorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů

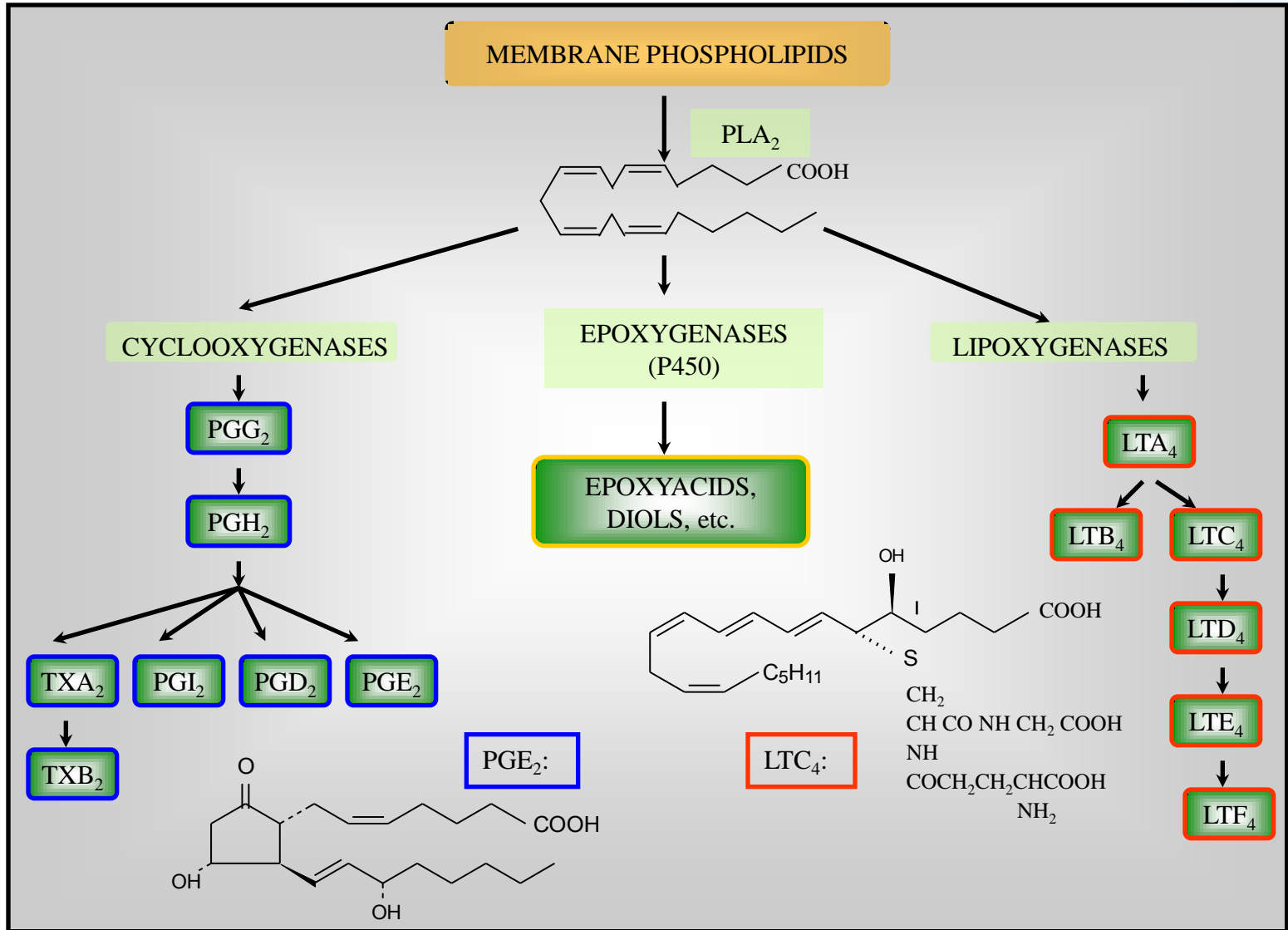


positive effect on cell proliferation—an example

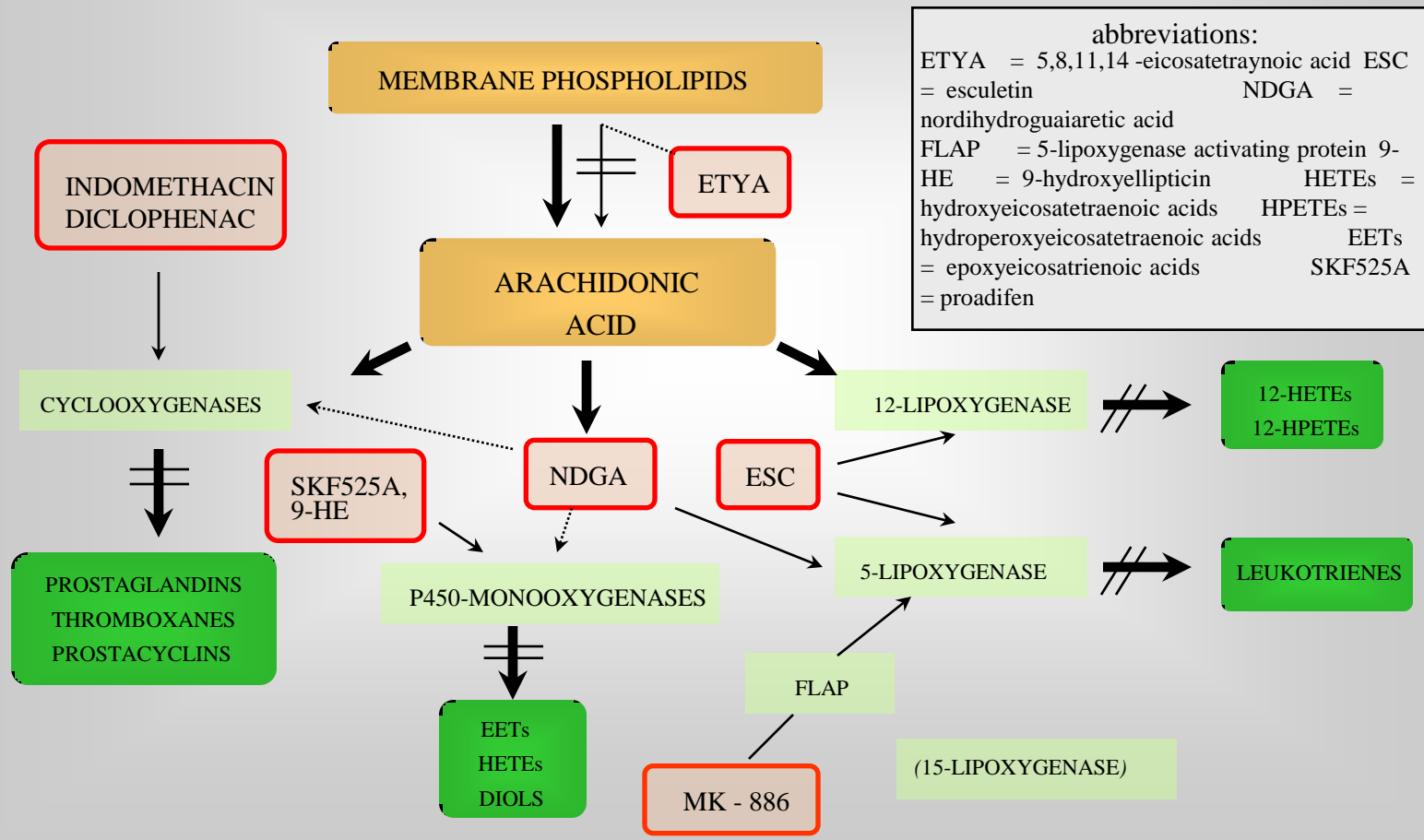


Negative effect on cell proliferation– an example





Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations



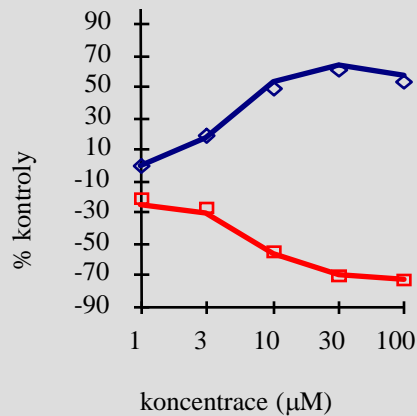
dříve - dnes

PRODUKTY

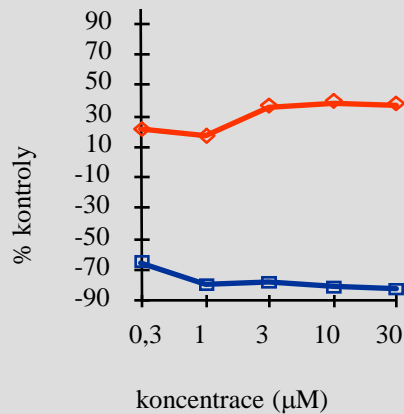
LIPOXYGENÁZ A CYKLOOXYGENÁZ

VORE et al., J. Immunol. : 11,
435 - 442, 1989

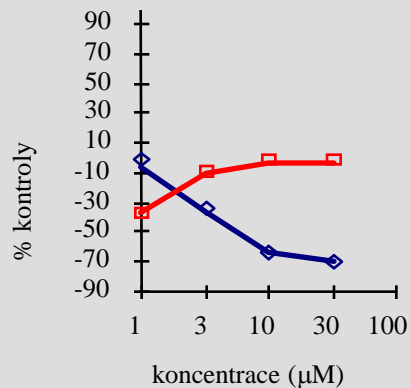
Esculetin



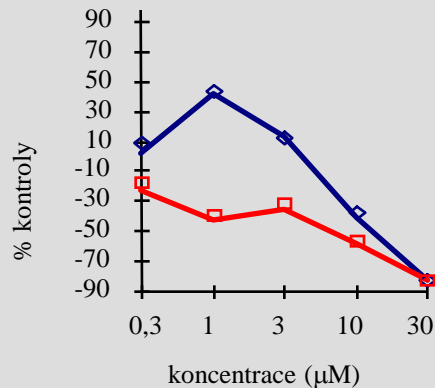
Indomethacin



Ibuprofen



NDGA



Zpětné vazby

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

Stresor (⚡)

poškození navozující podnět

čas



Reakce

protektivní

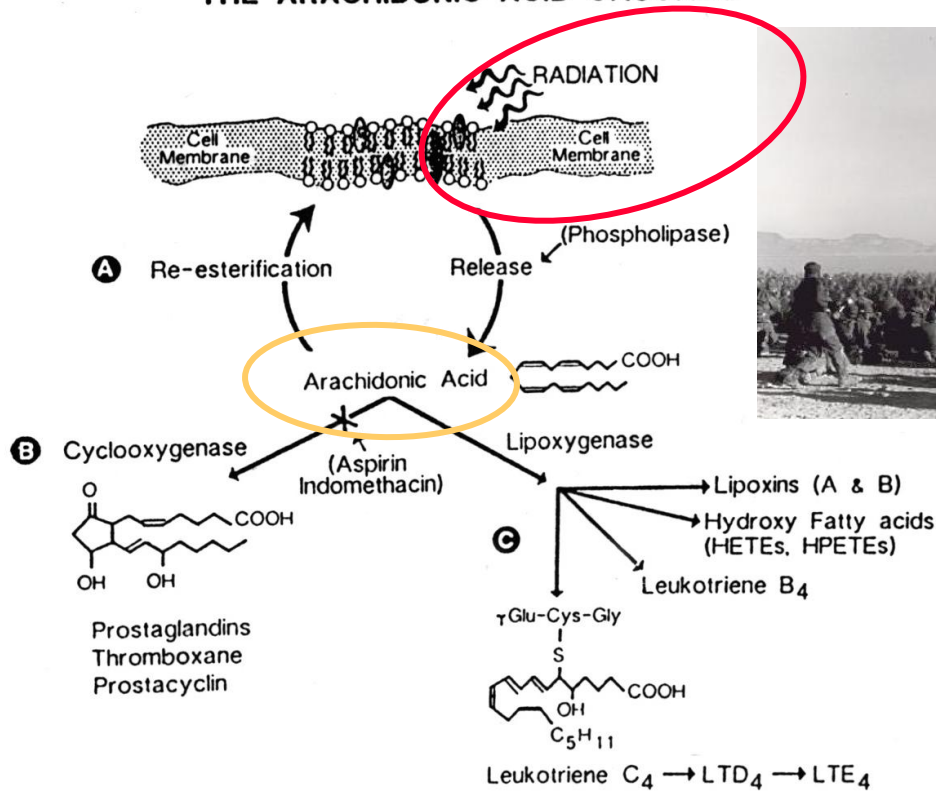
terapeutický

„režim ovlivnění“ - (možnosti modulace)

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

BIOLOGICAL MEDIATORS

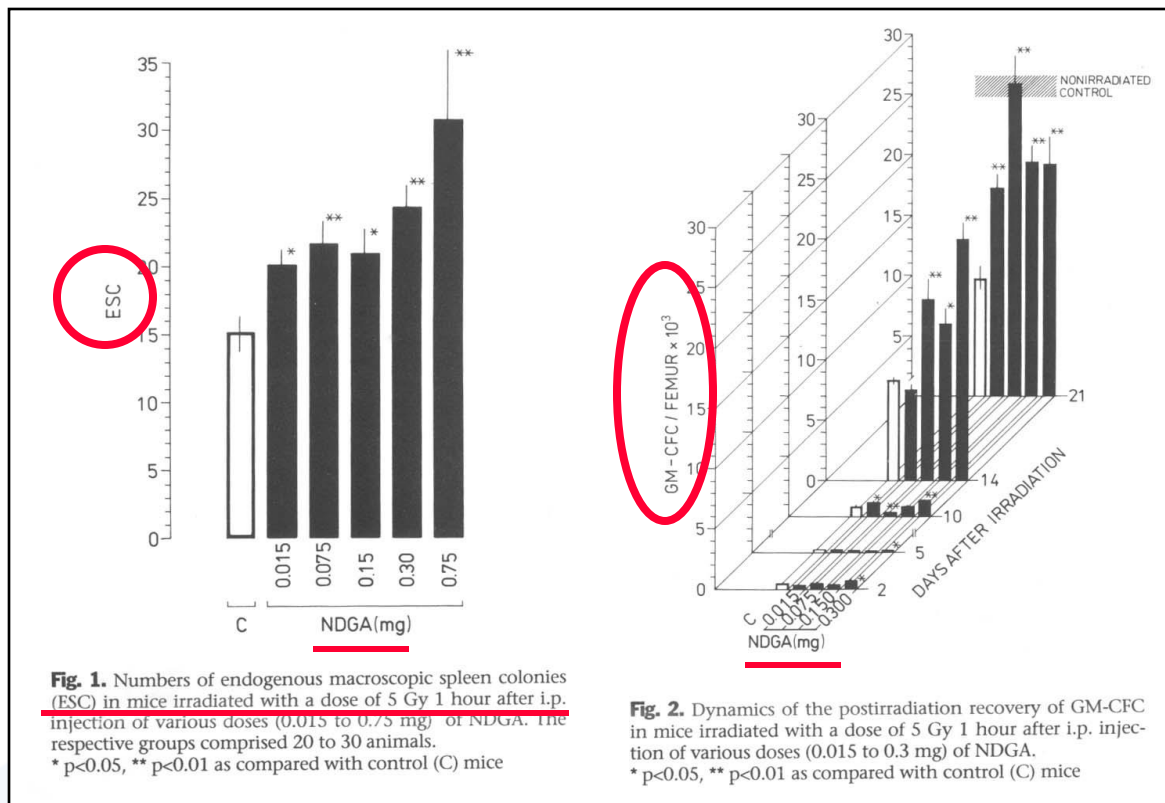
THE ARACHIDONIC ACID CASCADE





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

Alois Kozubík, Jiřina Hofmanová, Jiřina Holá, Jaromíra Netíková



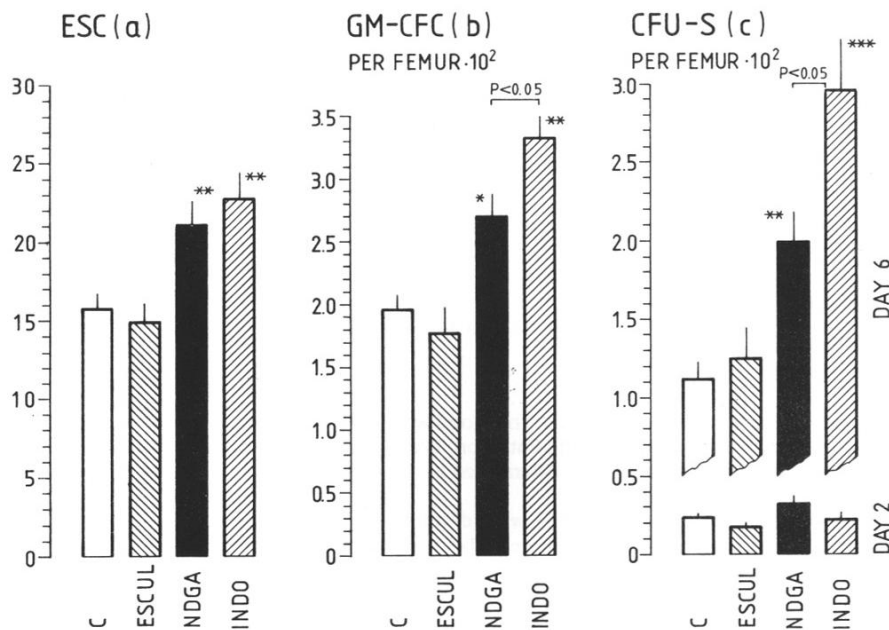
Aplikace NDGA
„protektivním režimu“

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

Indices	Non-irrad. control	Exp. group	Days after irradiation				
			5	10	14	21	
Granulocytes	595.8±52.9	C	406.4±51.8	971.5±130.8	601.1±82.2	1300.4±131.2	
		NDGA	717.7±64.0	1597.8±176.0*	575.7±37.5	1486.4±187.9	
Lymphocytes	3184.2±239.4	C	787.5±81.8	830.8±140.0	1575.2±141.6	1831.6±244.9	
		NDGA	935.9±83.5	1025.9±113.0	1617.6±105.5	2121.3±268.1	
Nucleated cells							
per femur × 10 ⁷ ·0.0141±0.1476			C	0.8240±0.0942	1.5486±0.0657	1.8255±0.0778	2.4760±0.0721
			NDGA	0.7577±0.0417	1.6477±0.440	2.2960±0.1500*	3.4919±0.2023**

Numbers of granulocytes and lymphocytes, and bone marrow cellularity measured at selected postirradiational intervals in control (C) and experimental mice treated with NDGA at a dose of 0.3 mg per mouse 1 hour before 5 Gy gamma-irradiation. At least 10 animals per group were used. *p<0.05; **p<0.01 as compared with control (C) mice

Fig. 3. Endogenous spleen colony numbers (ESC) detected on day 10 (A), GM-CFC numbers in femoral marrow on day 2 (B) and exogenous spleen colony numbers (CFU-S) in femoral marrow on days 2 and 6 (C) after 5 Gy of gamma-irradiation and experimental treatment (0.3 mg of NDGA, 0.25 mg INDO or 0.51 mg ESCUL, i.e., isomolar doses administered 1 hour before irradiation). Ten mice per group were used for ESC and CFU-S determination; each value for GM-CFC represents the average of 3 independent experiments. * p<0.05; ** p<0.01 *** p<0.001 as compared with control (C) mice



Periferní krev

Efekty dalších inhibitorů

Kostní dřeň

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

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

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

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

Příklad aplikace inhibitorů metabolismu AA
v „**terapeutickém režimu**“

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

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

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

Dílčí shrnutí
(MOŽNÉ MECHANISMY)

Radiorezistence
kmenových a
prekurzorových
buněk není
oblivněna !!!

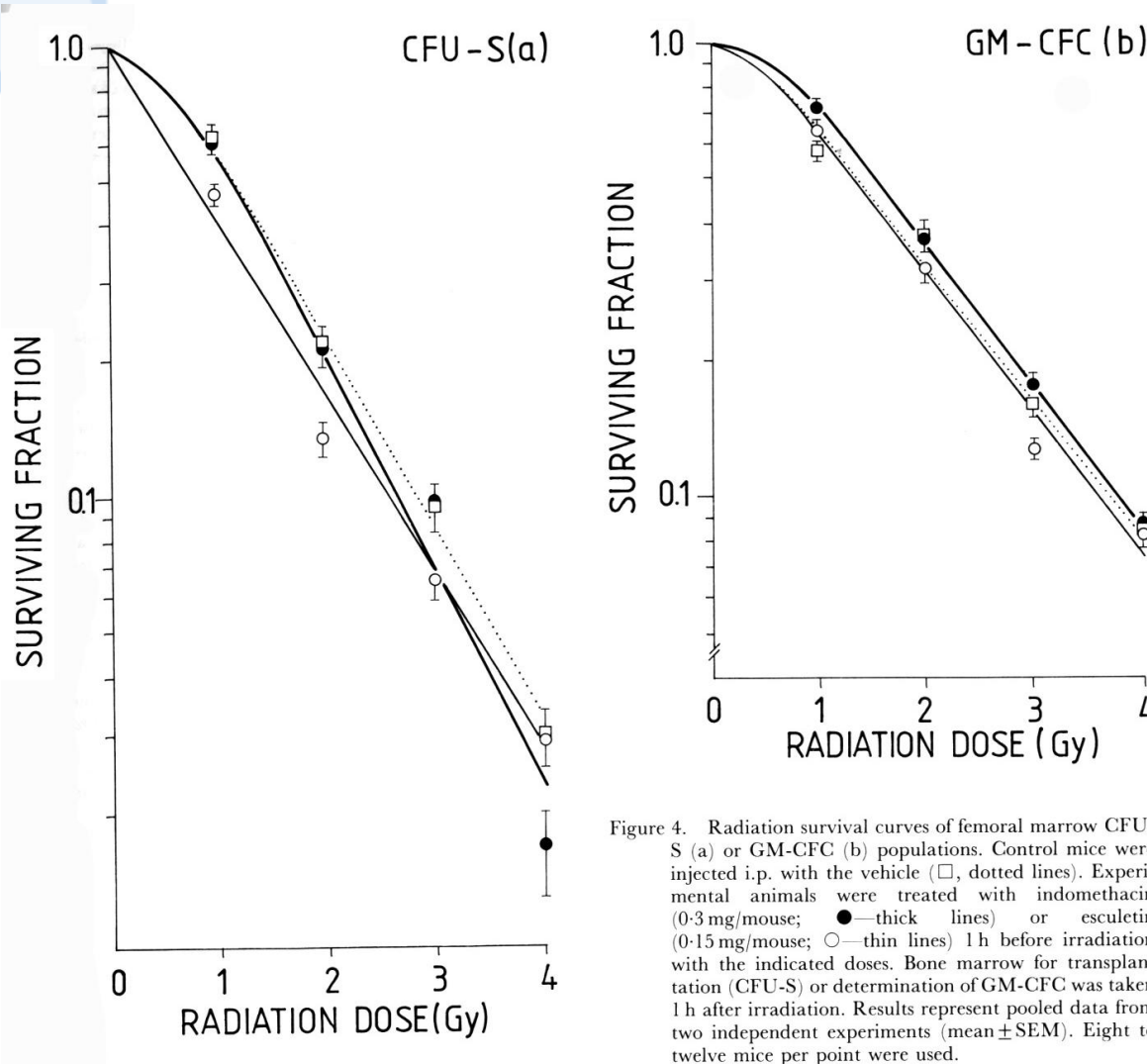


Figure 4. Radiation survival curves of femoral marrow CFU-S (a) or GM-CFC (b) populations. Control mice were injected i.p. with the vehicle (□, dotted lines). Experimental animals were treated with indomethacin (0.3 mg/mouse; ●—thick lines) or esuletin (0.15 mg/mouse; ○—thin lines) 1 h before irradiation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

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

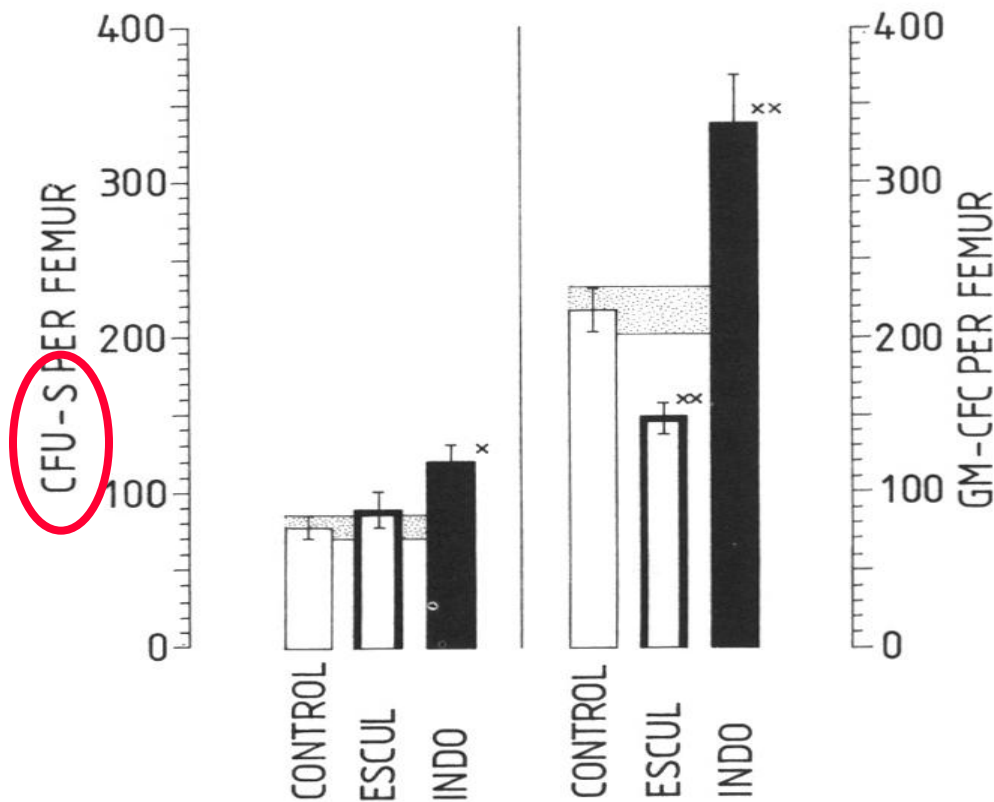


Figure 2. Mean \pm SEM numbers of CFU-S and GM-CFC in the femoral bone marrow of the 8.5 Gy-irradiated and bone marrow-transplanted mouse determined on day 6 after transplantation. On days 3, 4 and 5 after transplantation mice were injected with indomethacin (INDO, 0.025 mg/mouse and dose) or esculetin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

Příklad aplikace
inhibitorů
metabolismu AA v
„terapeutickém
režimu“

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

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

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

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

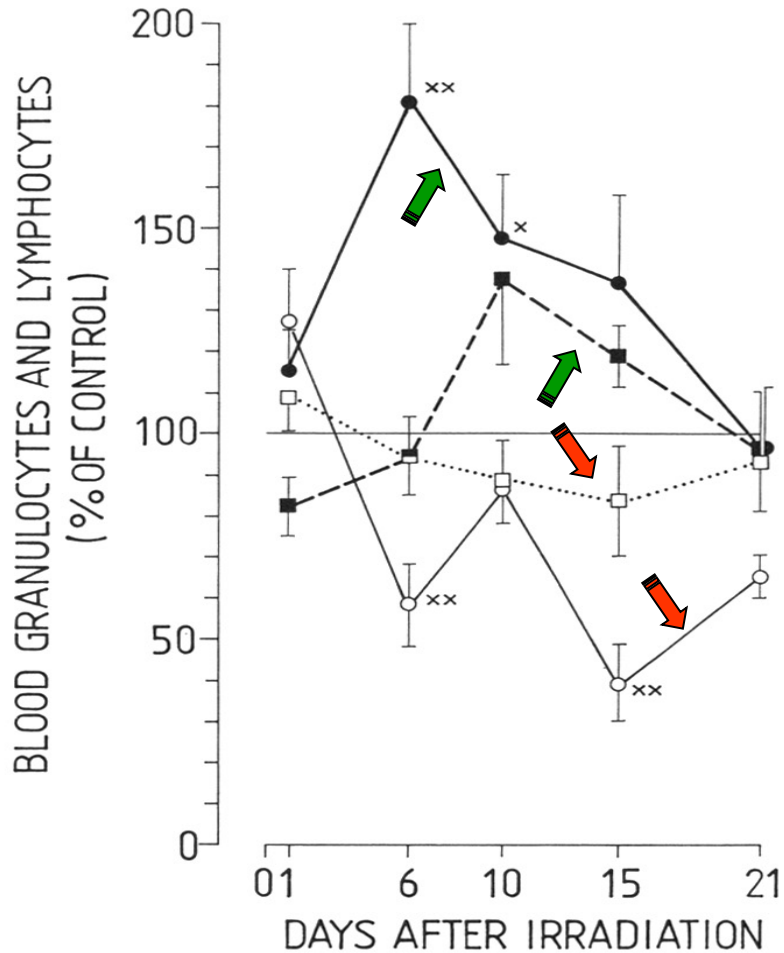
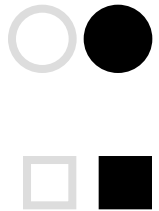


Figure 3. Percentage changes (related to 100% of irradiated control) of peripheral blood granulocytes (●, ○) and lymphocytes (■, □) in selected intervals after 5-Gy irradiation of mice. One hour before irradiation, mice were injected i.p. with indomethacin (0.3 mg/mouse, closed symbols) or esculetin (0.15 mg/mouse, open symbols). Control mice were injected with the vehicle. Ten mice from two independent experiments per point were used (mean ± SEM). Statistical significance: x, $p < 0.05$; and xx, $p < 0.01$ as compared with control.

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

granulopoézu
 i
 lymfopoézu

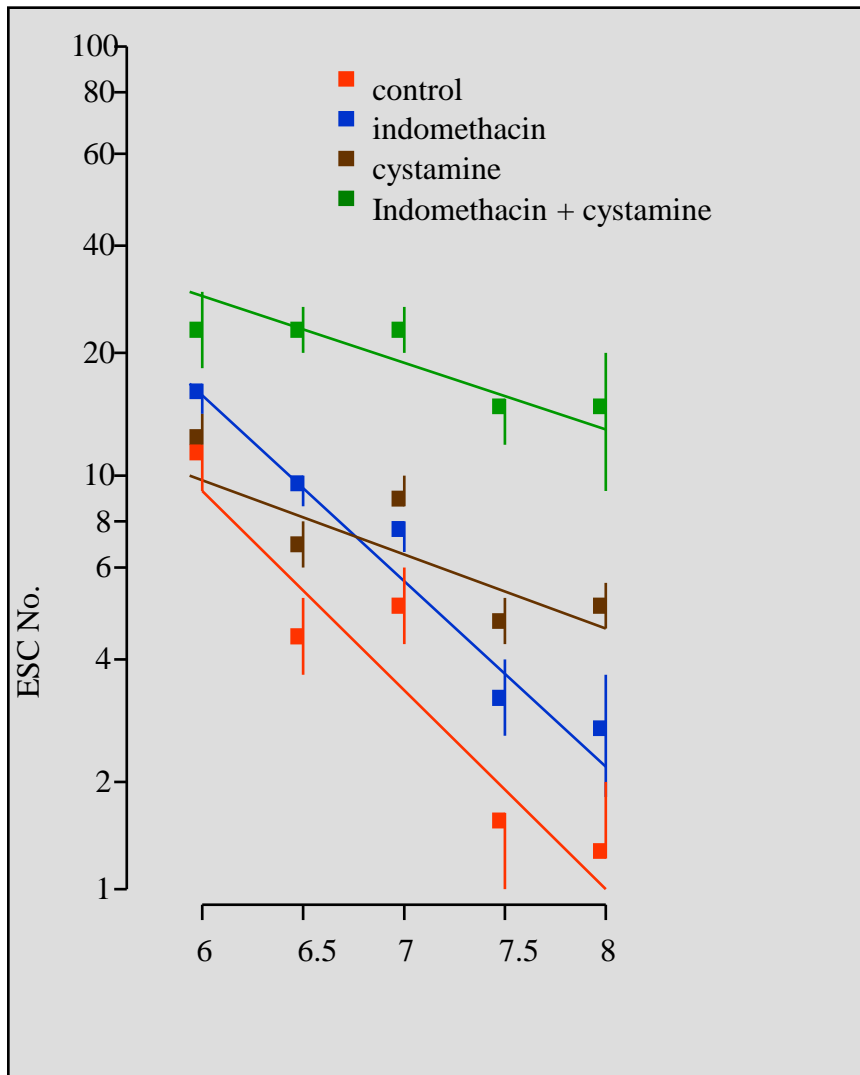


INT. J. RADIAT. BIOL., 1994, VOL. 65, NO. 3, 369-377

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

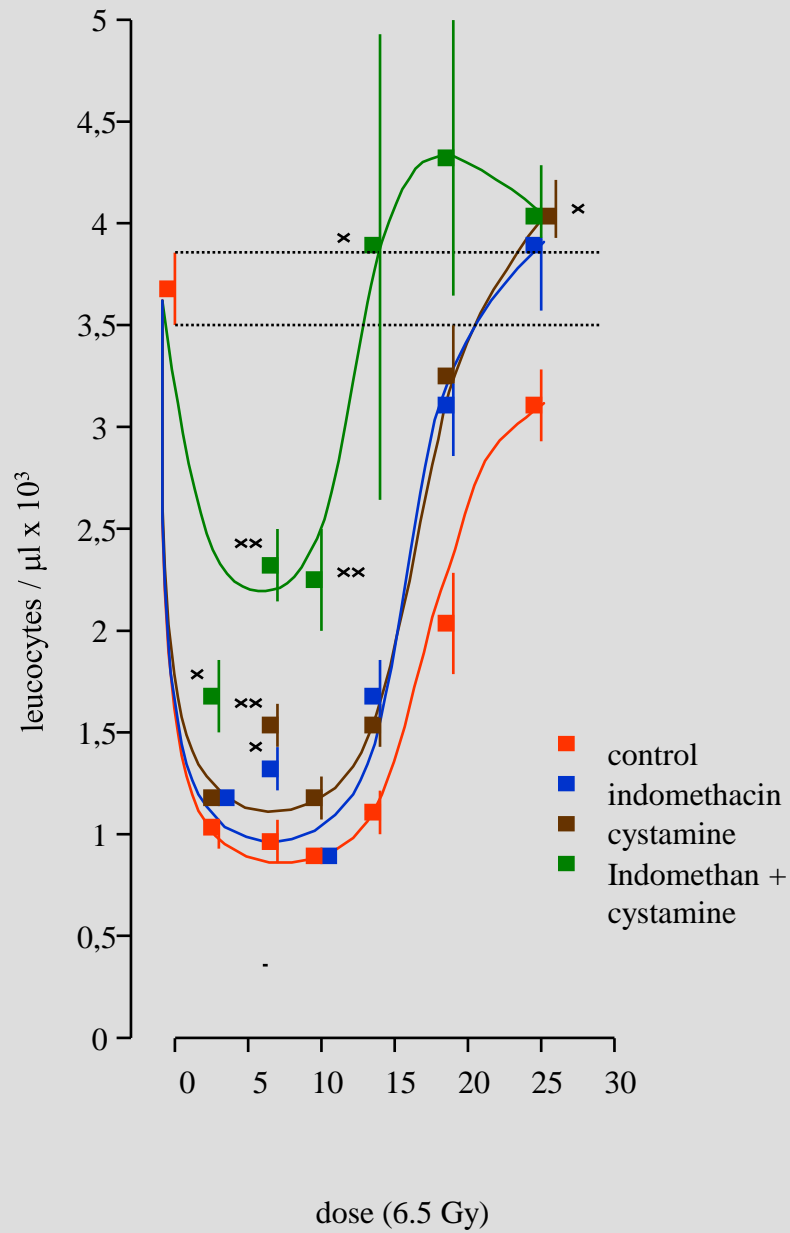
A. KOZUBÍK*, J. HOFMANOVÁ, M. POSPÍŠIL, J. NETÍKOVÁ, J. HOLÁ and A. LOJEK

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

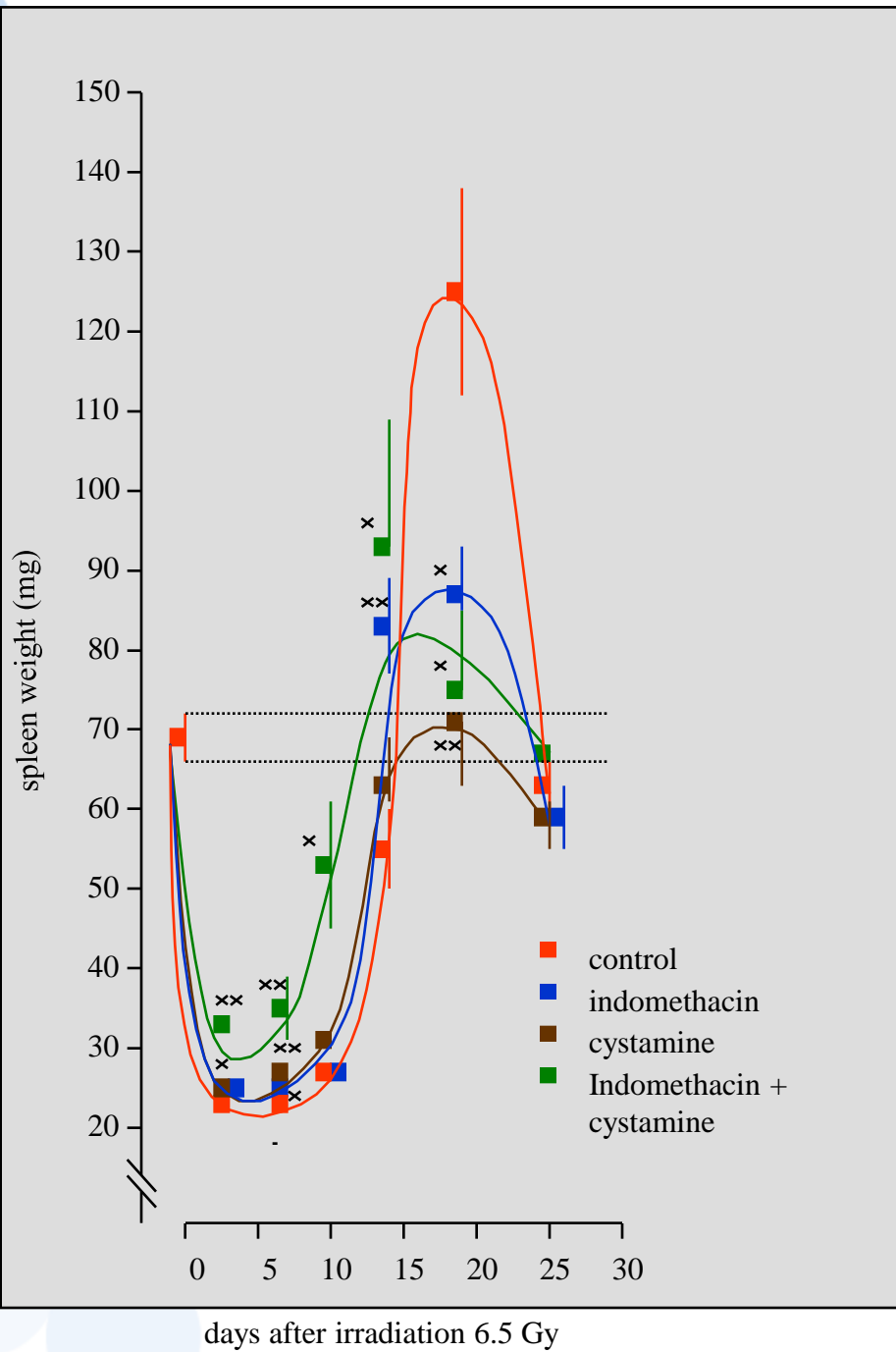


dose (6.5Gy)

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

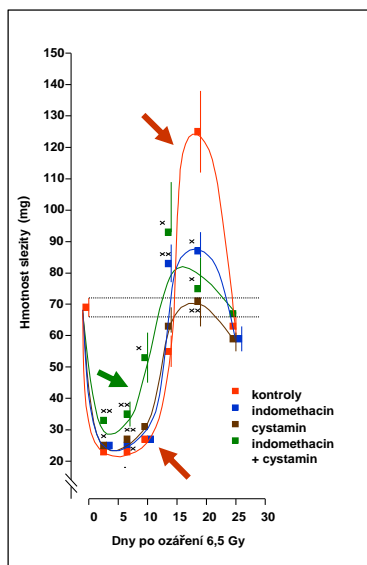
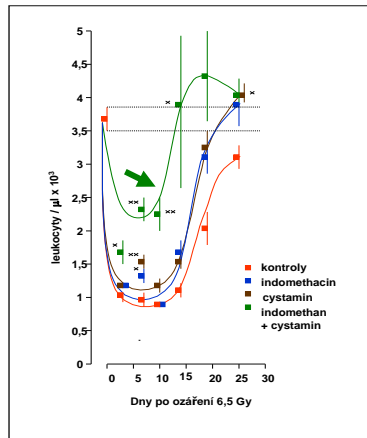
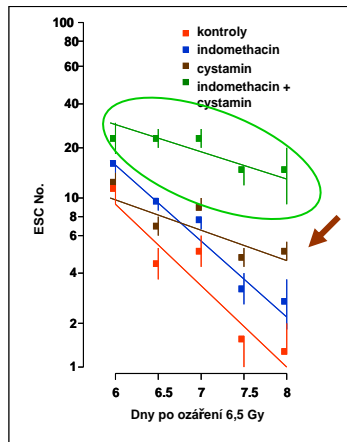


Kozubík A., Pospíšil M., Netíková J.:
 Folia biologica (Prague) 36, 291, 1990



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

Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



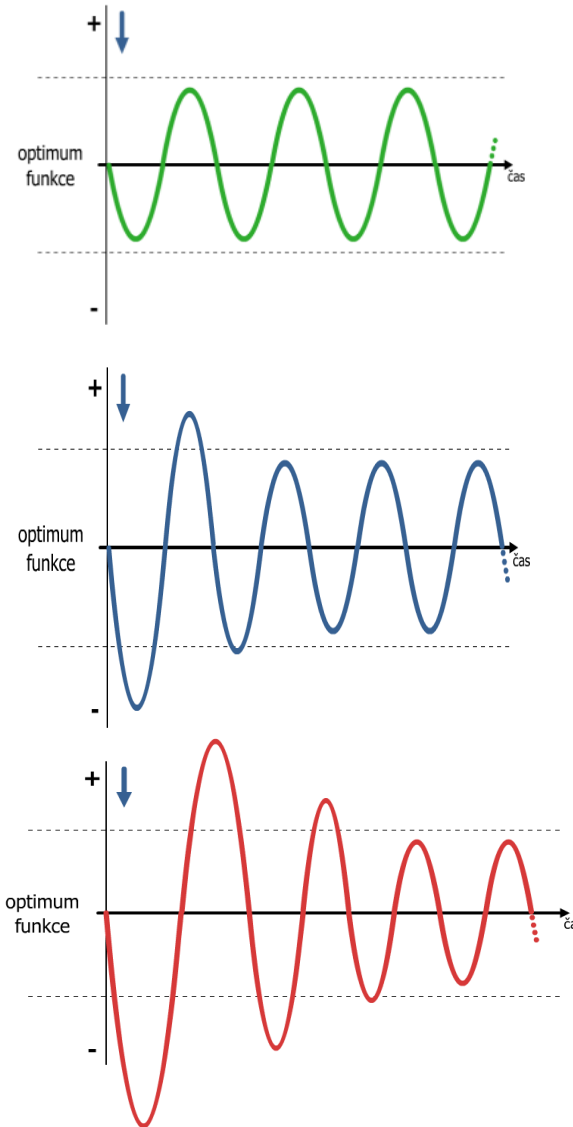
Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Kombinovaná léčba

Zátěž
nižší
intenzity

→
Silně
poškozený
systém



některá
OBECNÁ VÝCHODISKA,

DŮLEŽITÁ PRO POSTIŽENÍ CHOVÁNÍ A SMĚROVÁNÍ BUNĚČNÝCH
POPULACÍ, Z NICHŽ LZE VYCHÁZET, MOHOU BÝT TATO:

- Zachování rovnováhy v nejširším slova smyslu mezi produkcí buněk (intenzitou proliferace) a jejich úbytkem (např. smrtí apoptózou) je podmínkou pro zachování homeostázy na tkáňové úrovni.
- Proto změny v intenzitě proliferace, diferenciace a apoptózy po působení jakýchkoli podnětů, jež mohou tyto procesy ovlivnit, lze chápat jako integrální ukazatele porušení této homeostázy.
- Vhodný způsob detekce těch změn, které vedou k trvalejšímu porušení rovnováhy mezi produkcí a úbytkem buněk může celkově odrážet nejen poruchy, které jsou základem tzv. proliferativních chorob (nádorových onemocnění), ale být i ukazatelem procesů vedoucích k obnově porušené rovnováhy.
- Parametry, jimiž lze postihnout tyto tendence, by proto měly být předmětem zájmu nejen teoreticky orientovaných pracovníků, ale i laboratoří zabývajících se účinky škodlivých látek vnějšího prostředí, šlechtitelských a zejména klinicky orientovaných laboratoří.

The slide features a white background with decorative light blue circles of various sizes in the corners. The text is centered in a black, sans-serif font.

Zpětná vazba negativní:

Působení na vyšších úrovních
organizace systémů

HDP

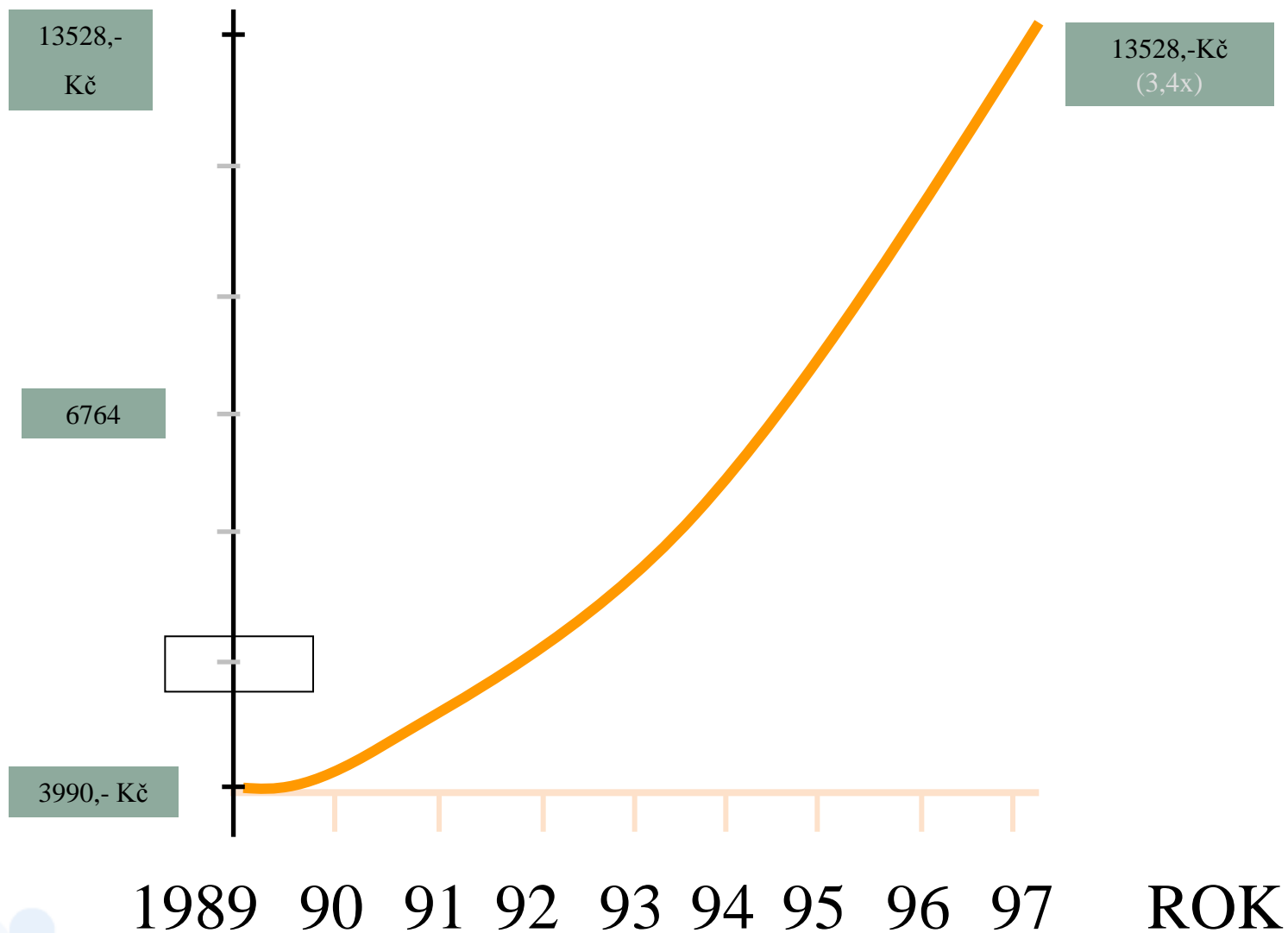
představuje veškerou finální produkci v peněžních jednotkách (celkový objem výrobků a služeb) za určité období (zpravidla 1 rok) národními výrobními faktory dané země , bez ohledu na to, ve kterém státě působí.

Je odrazem sumy vnějších a vnitřních faktorů schopných ovlivnit ekonomiku

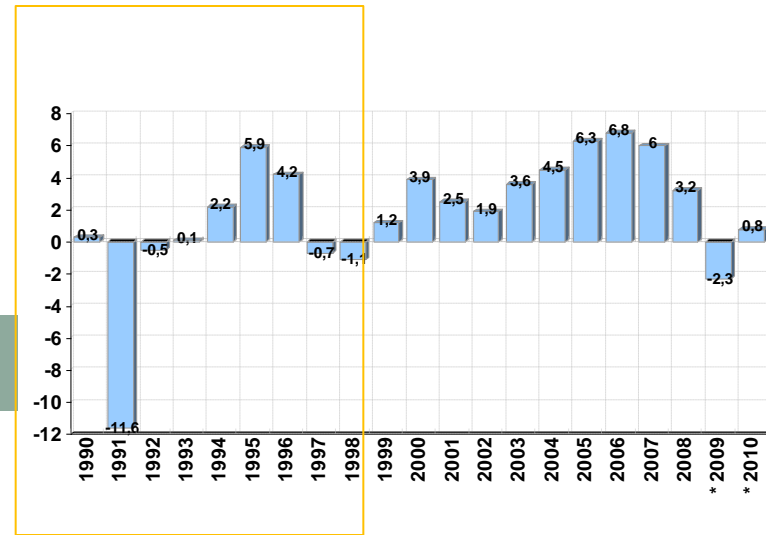
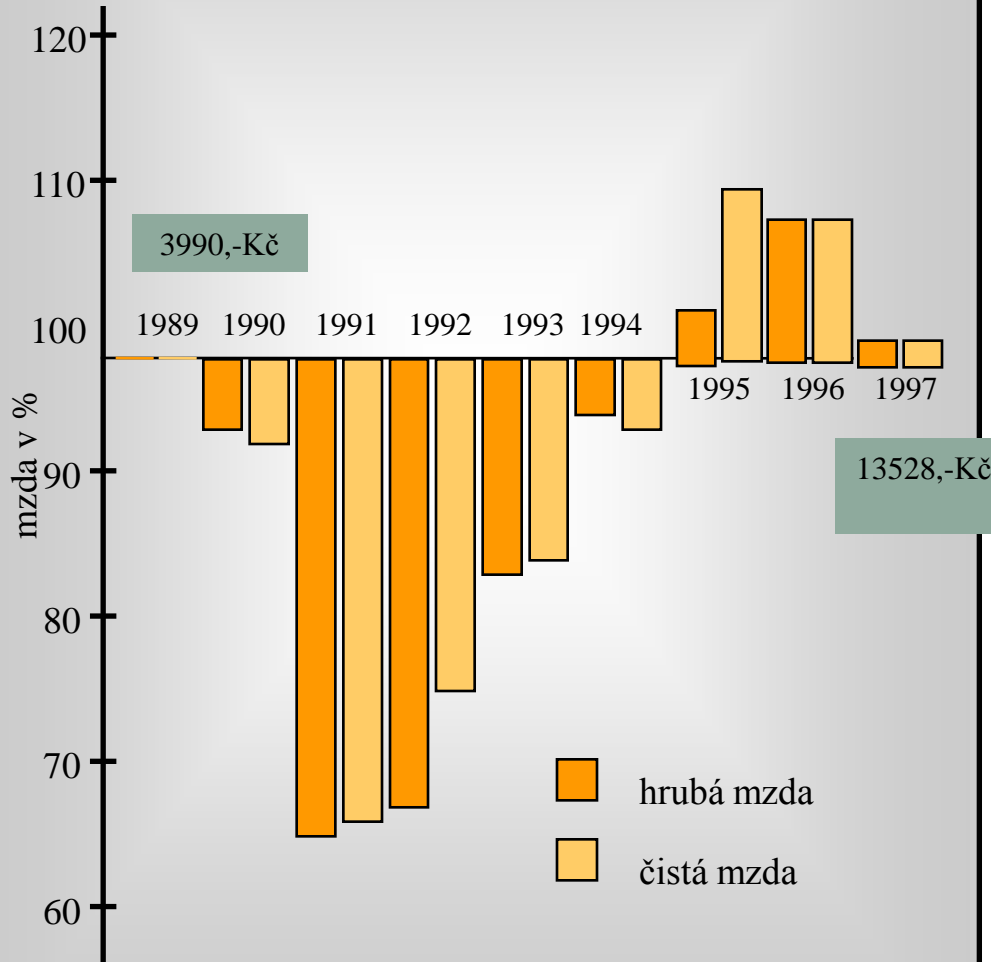
Nevypovídá nic o “kvalitě života”,

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

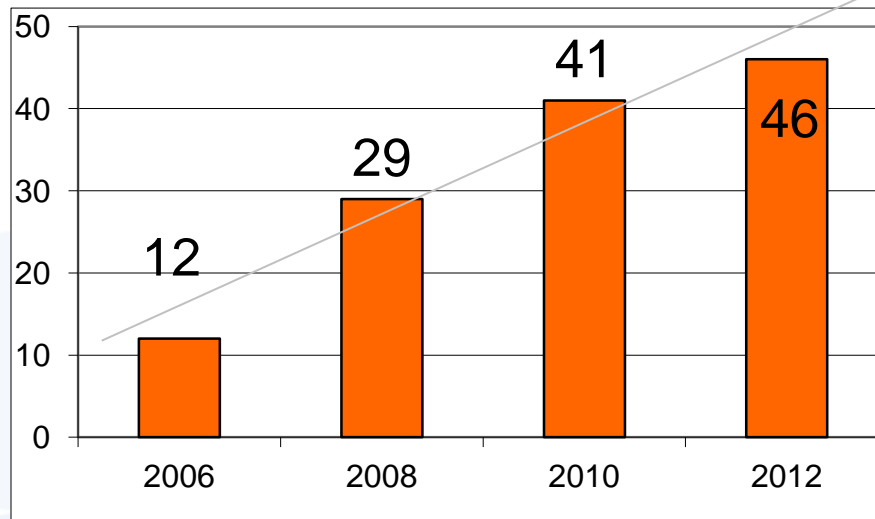
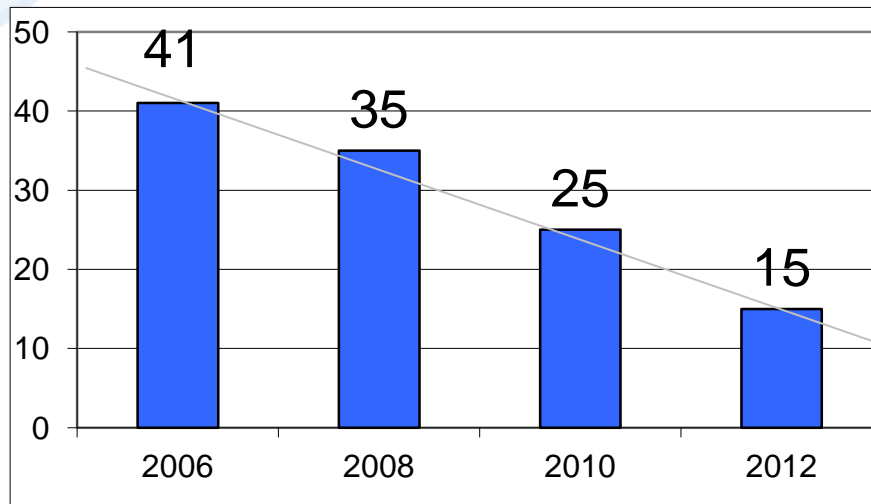
Nominální mzda SŠ profesora



Vývoj reálných mezd (relace k roku 1989)

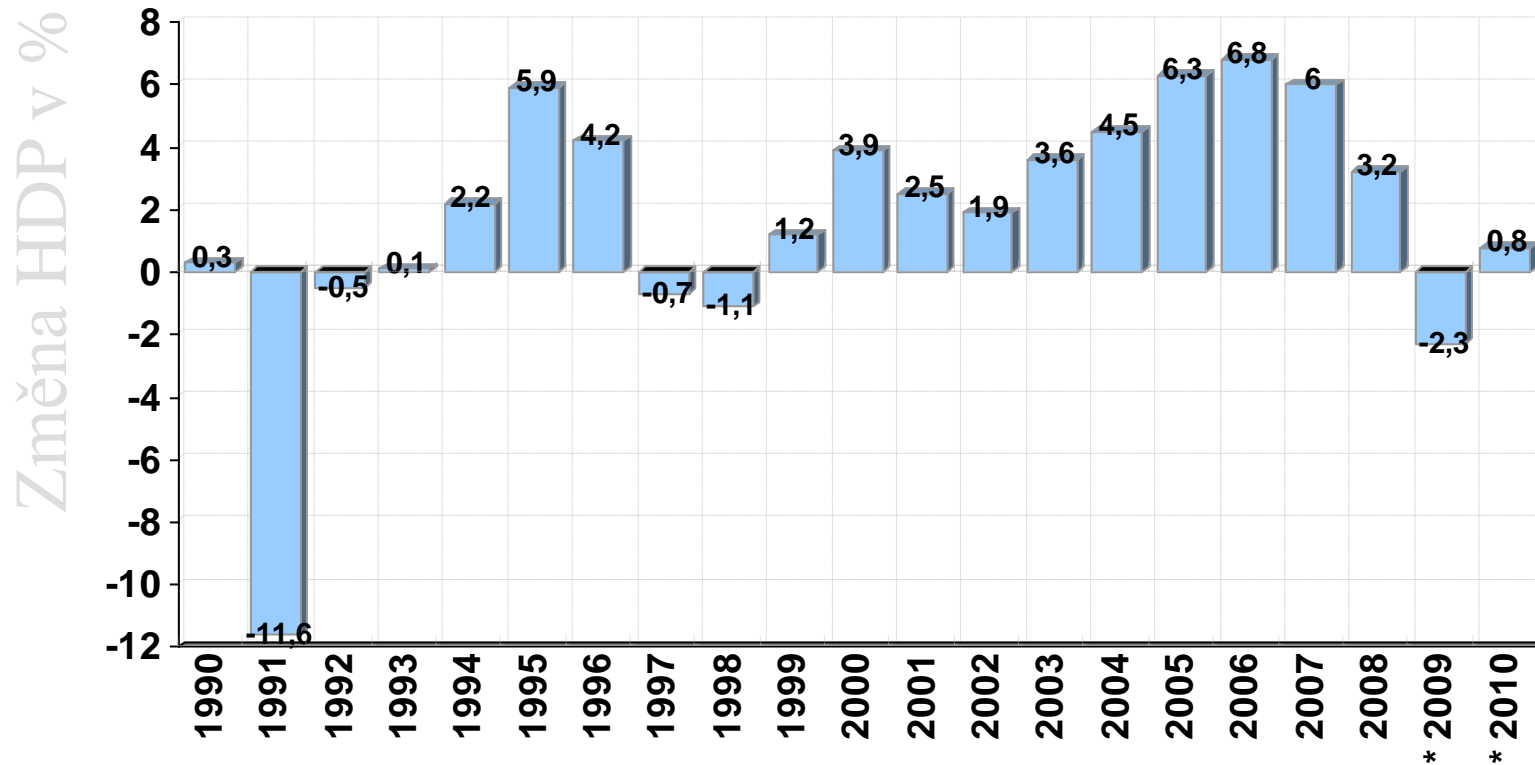


Výsledky voleb do senátu ČR 2006-2012 (%)



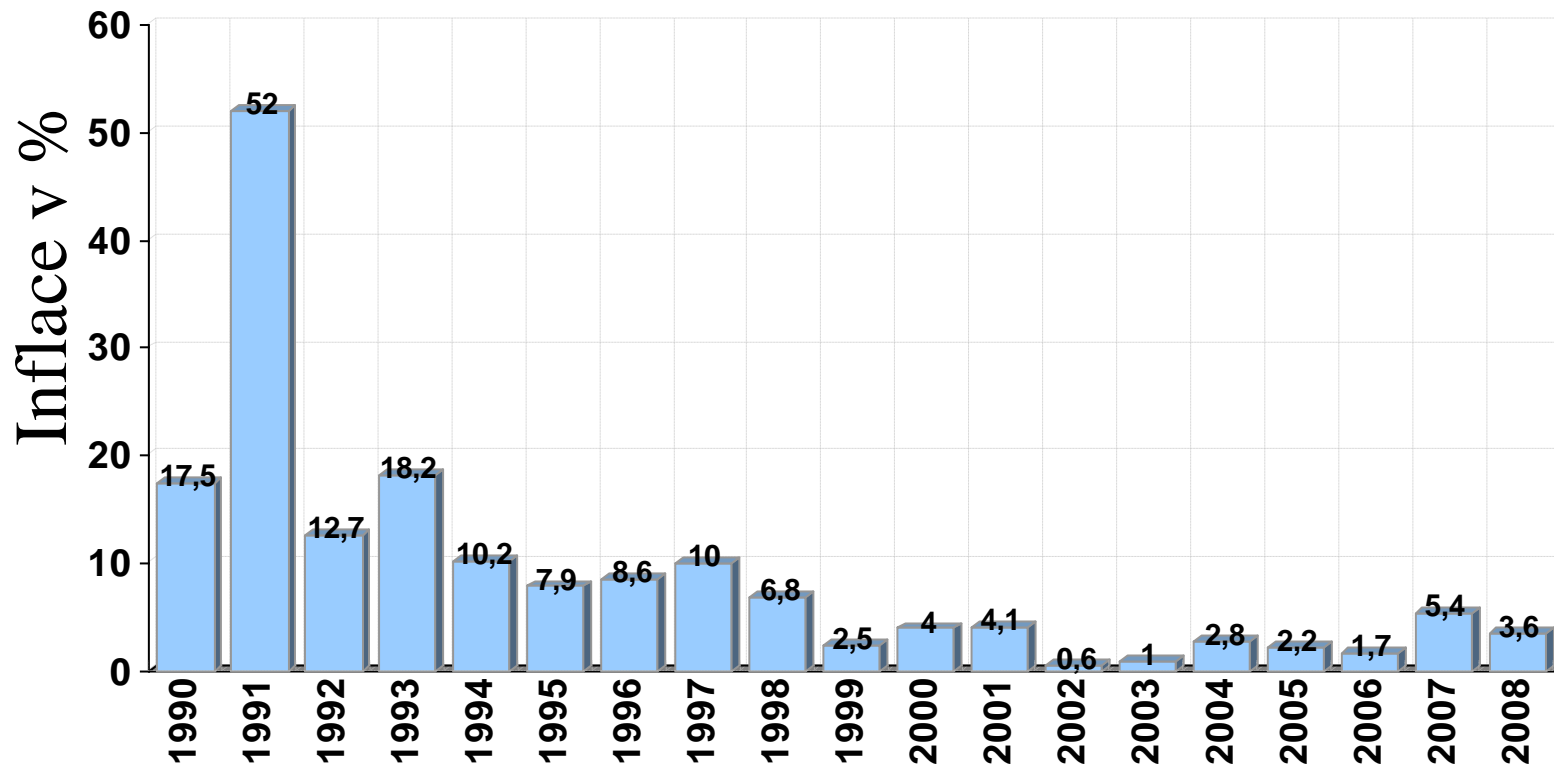
LN 22.10.2012

Vývoj HDP meziročně v % - reálné oscilace



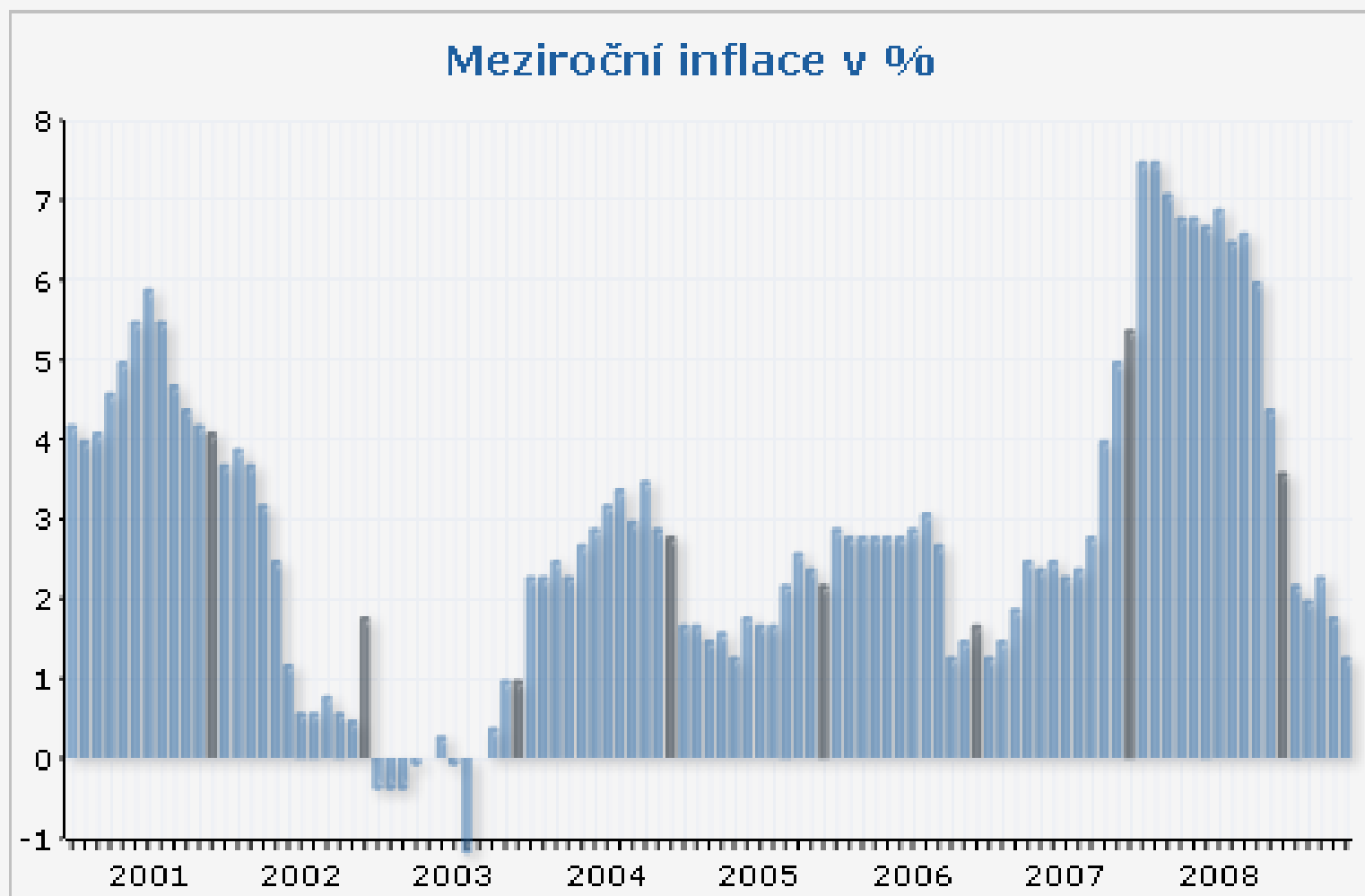
* predikce dle MFČR

Vývoj inflace meziročně v %

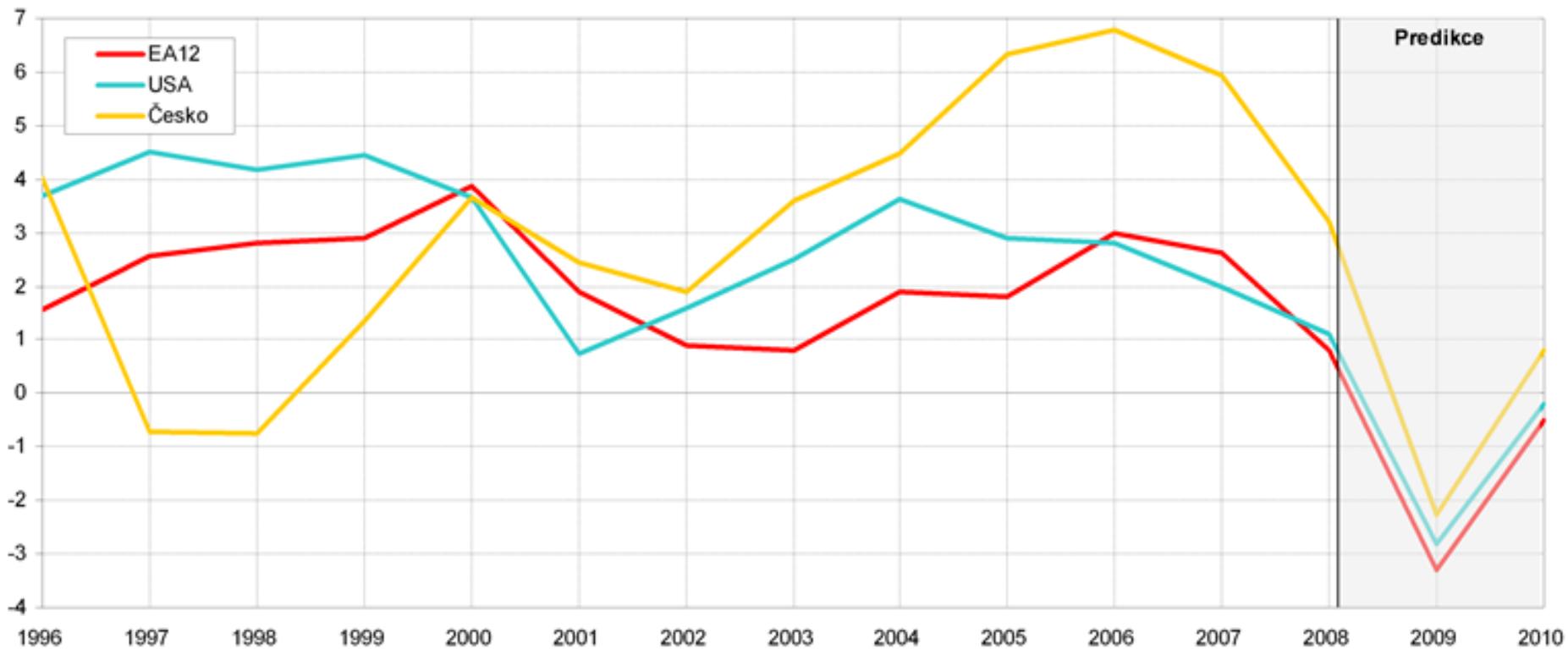


Vývoj inflace meziročně v %

Inflace - 2009, míra inflace a její vývoj v ČR



Vývoj HDP meziročně v %



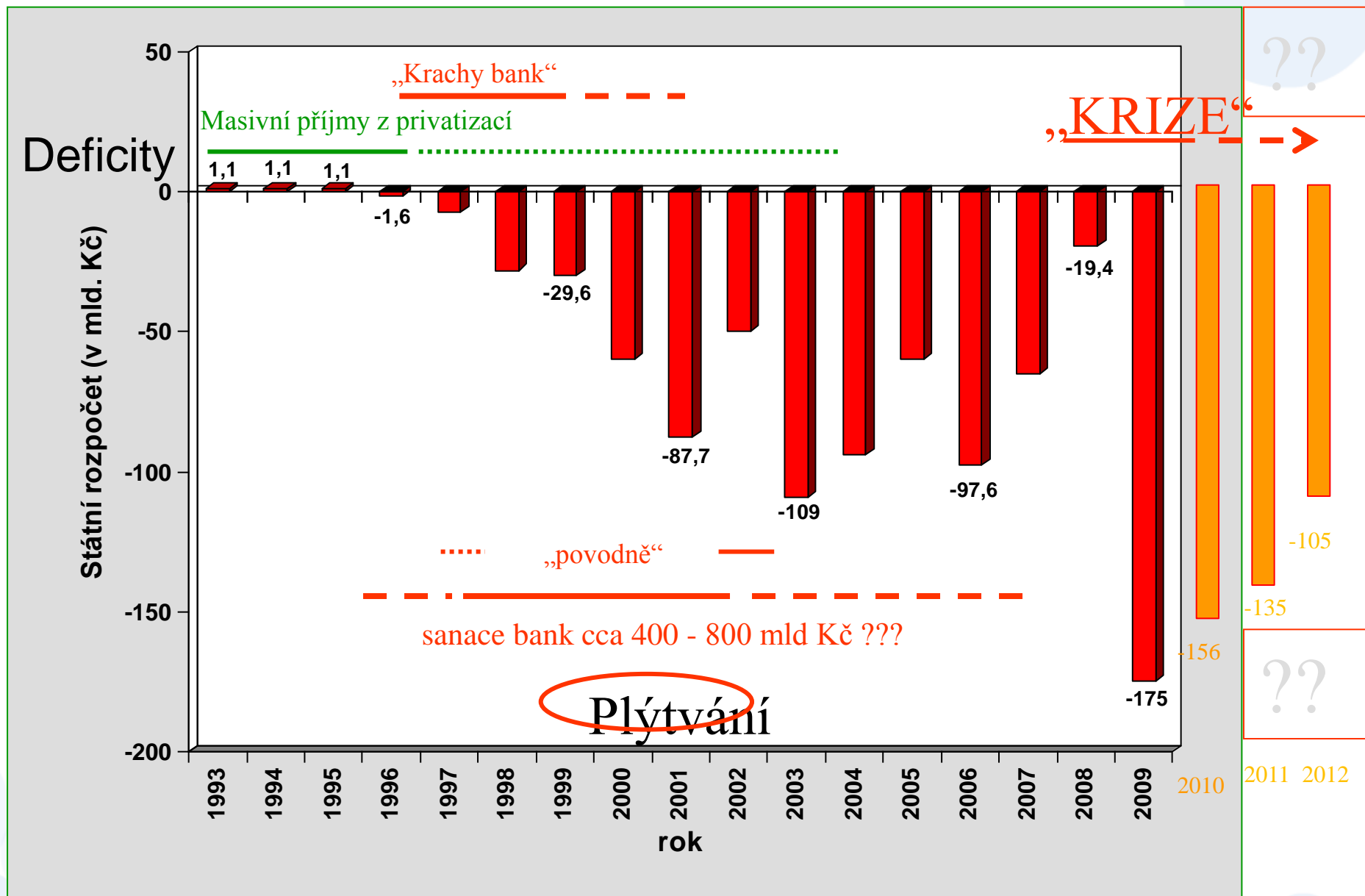
Porušení funkcí
negativní zpětné vazby
(důsledky,.....)

...obecnější platnost...!!!)

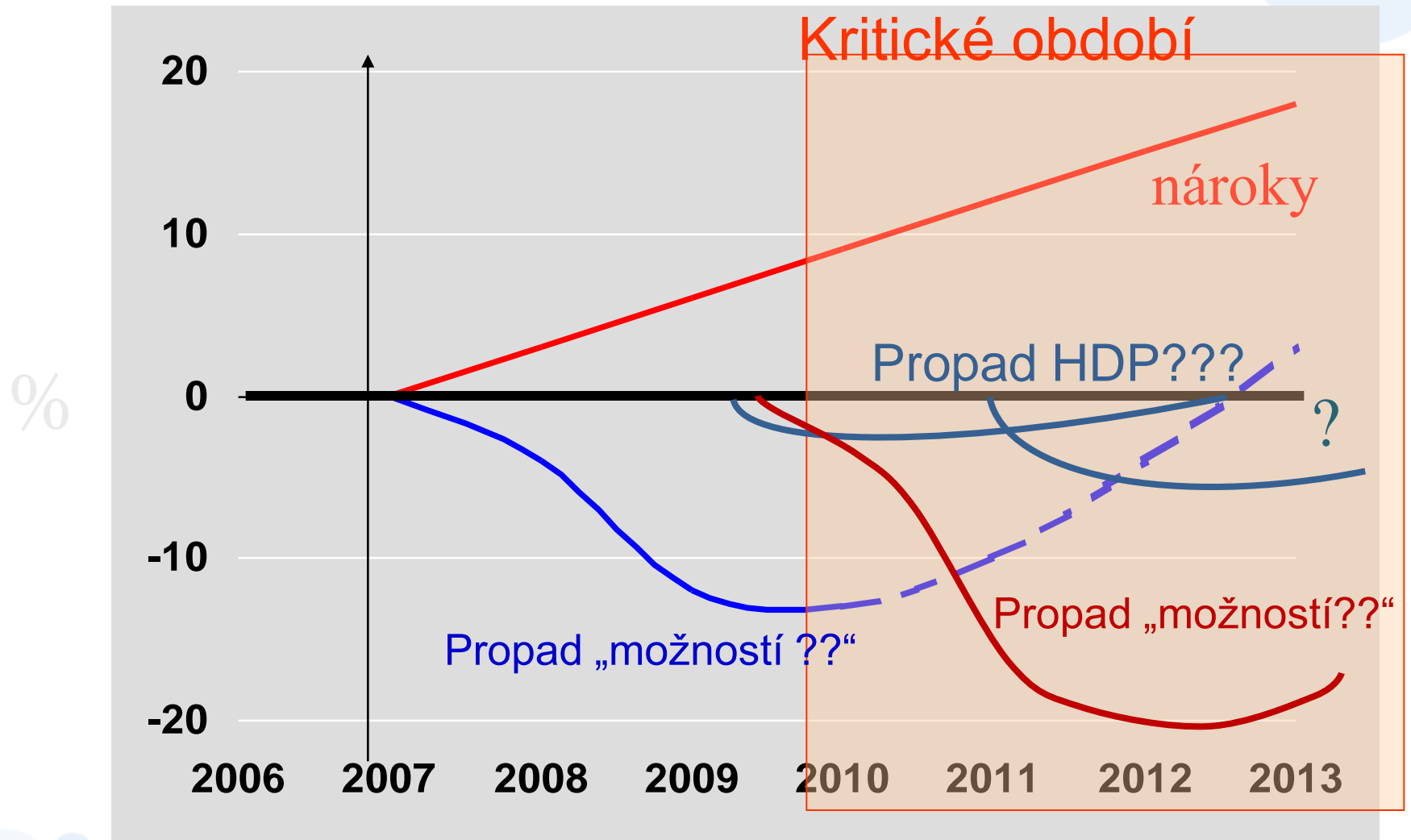


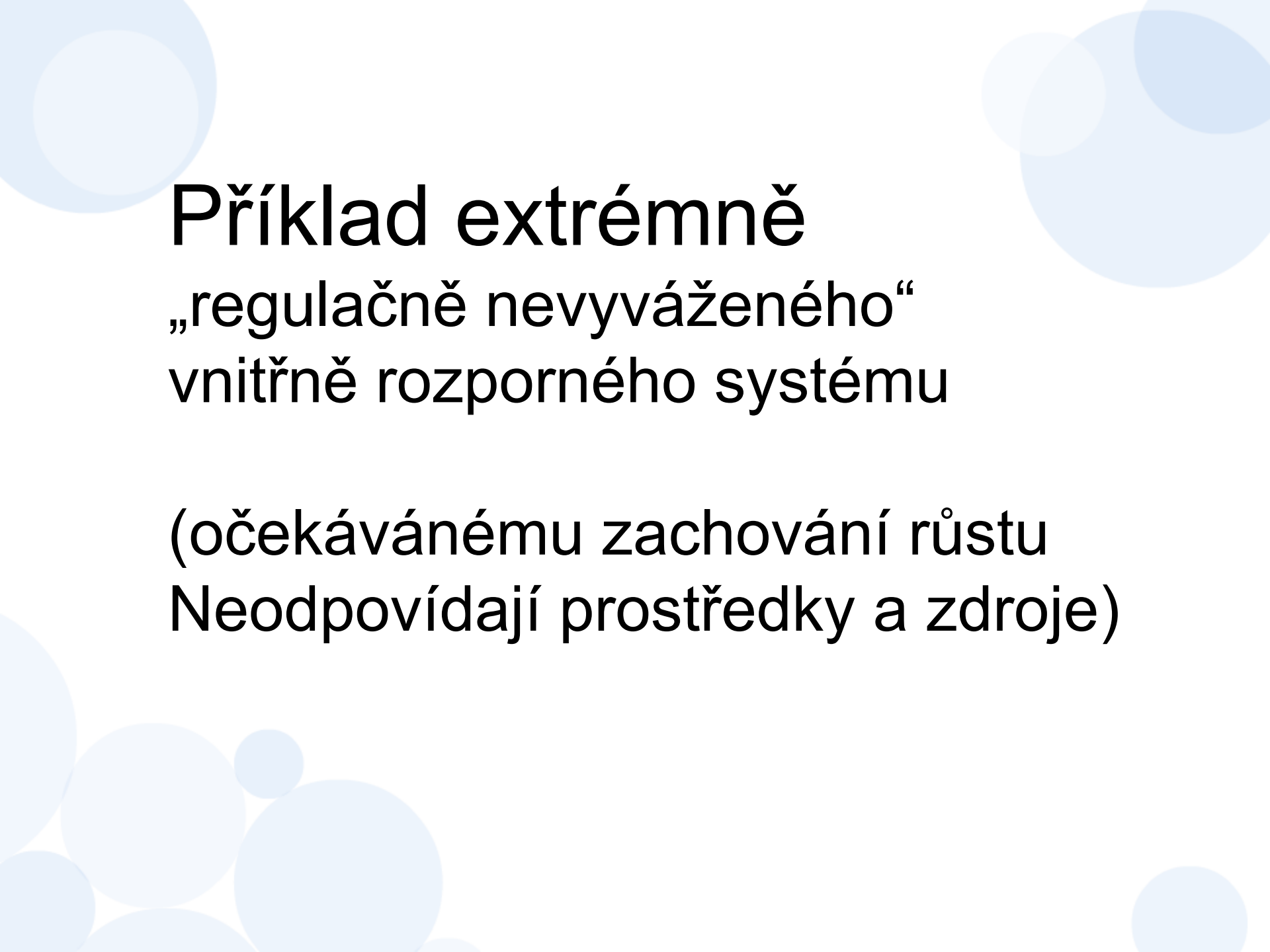
Důsledky převahy pozitivní zpětné vazby

Fakta - dynamika a některé příčiny zadlužování



Očekávané tendence – 2009/2013

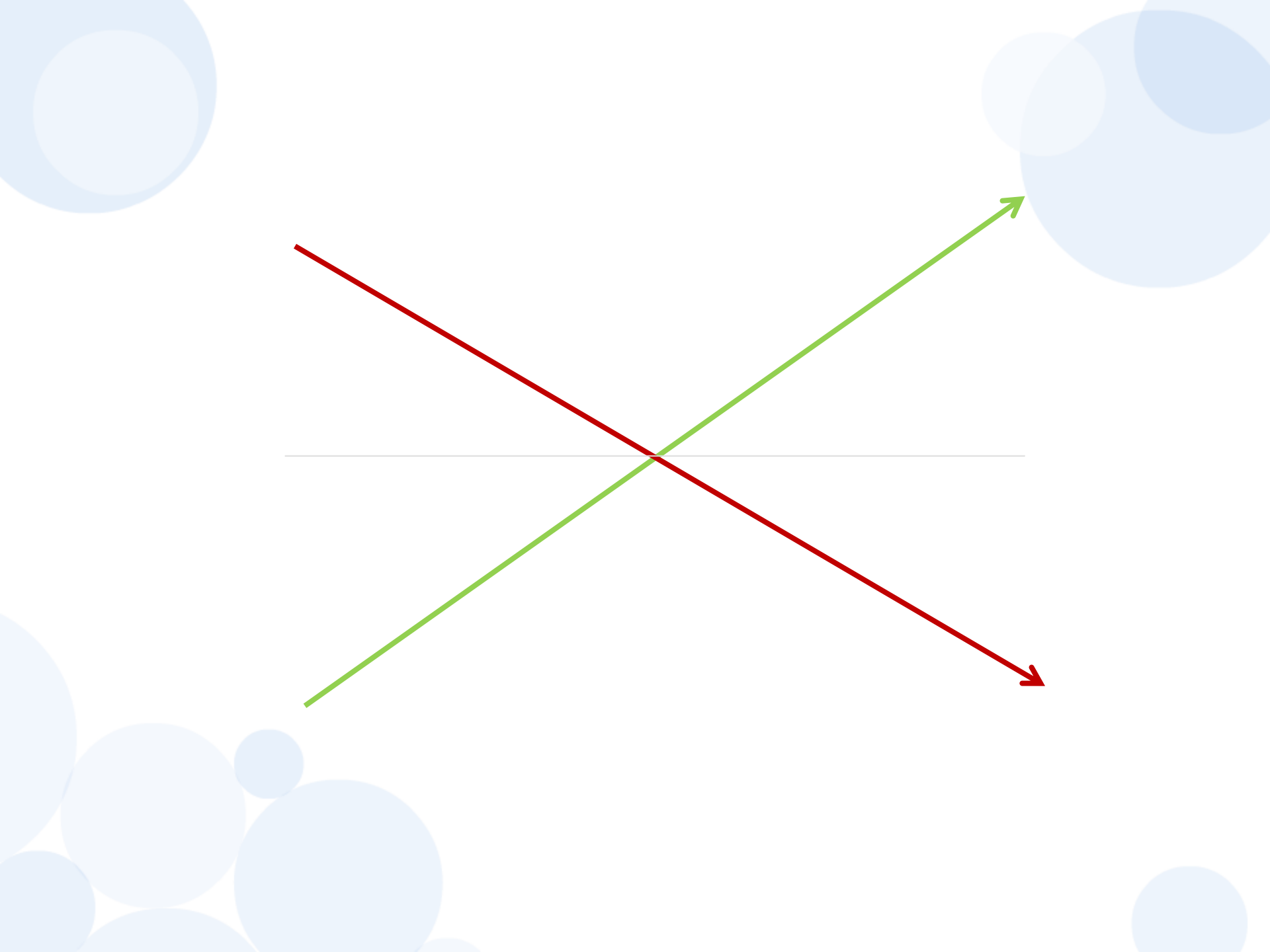




Příklad extrémně „regulačně nevyváženého“ vnitřně rozporného systému

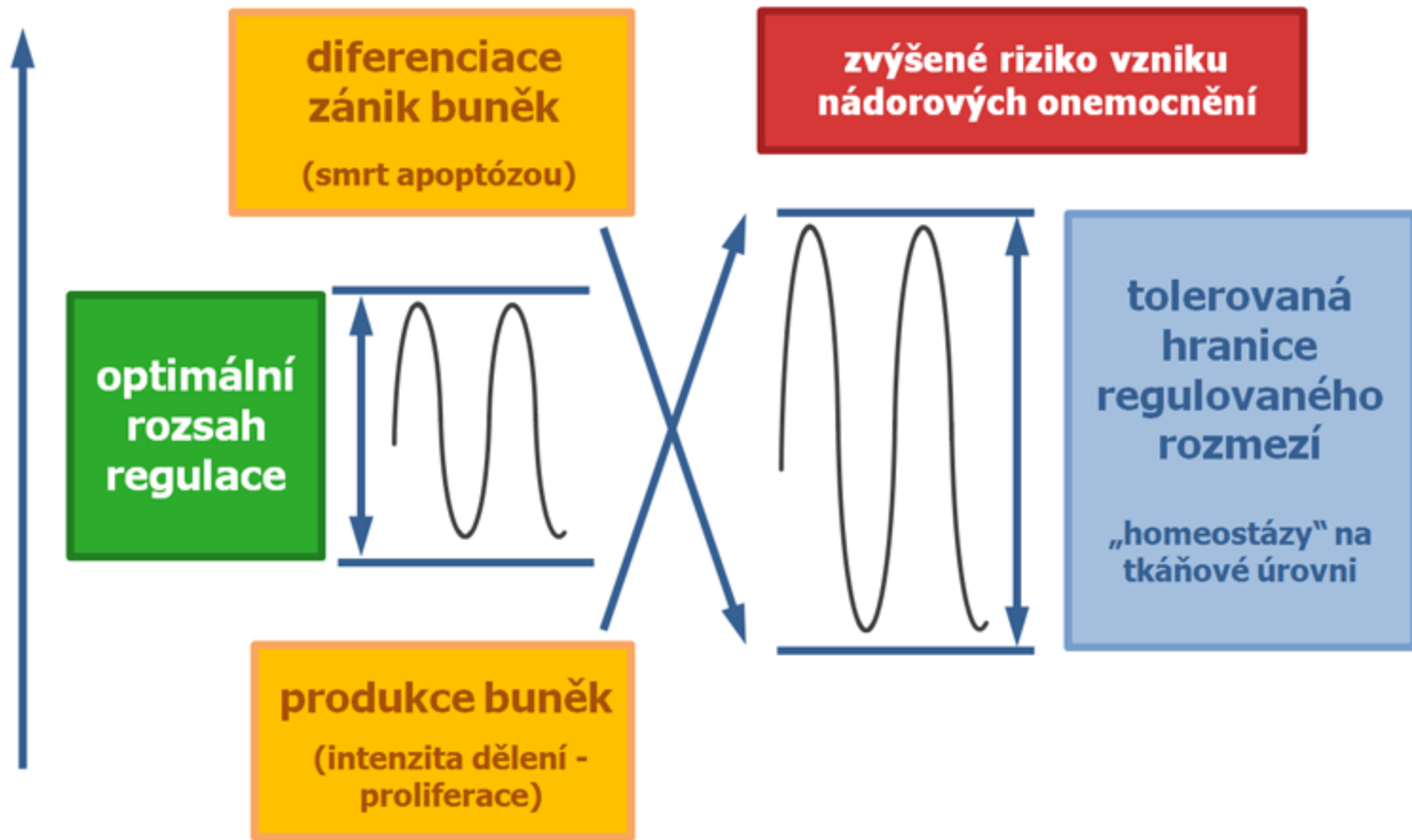
(očekávanému zachování růstu
Neodpovídají prostředky a zdroje)

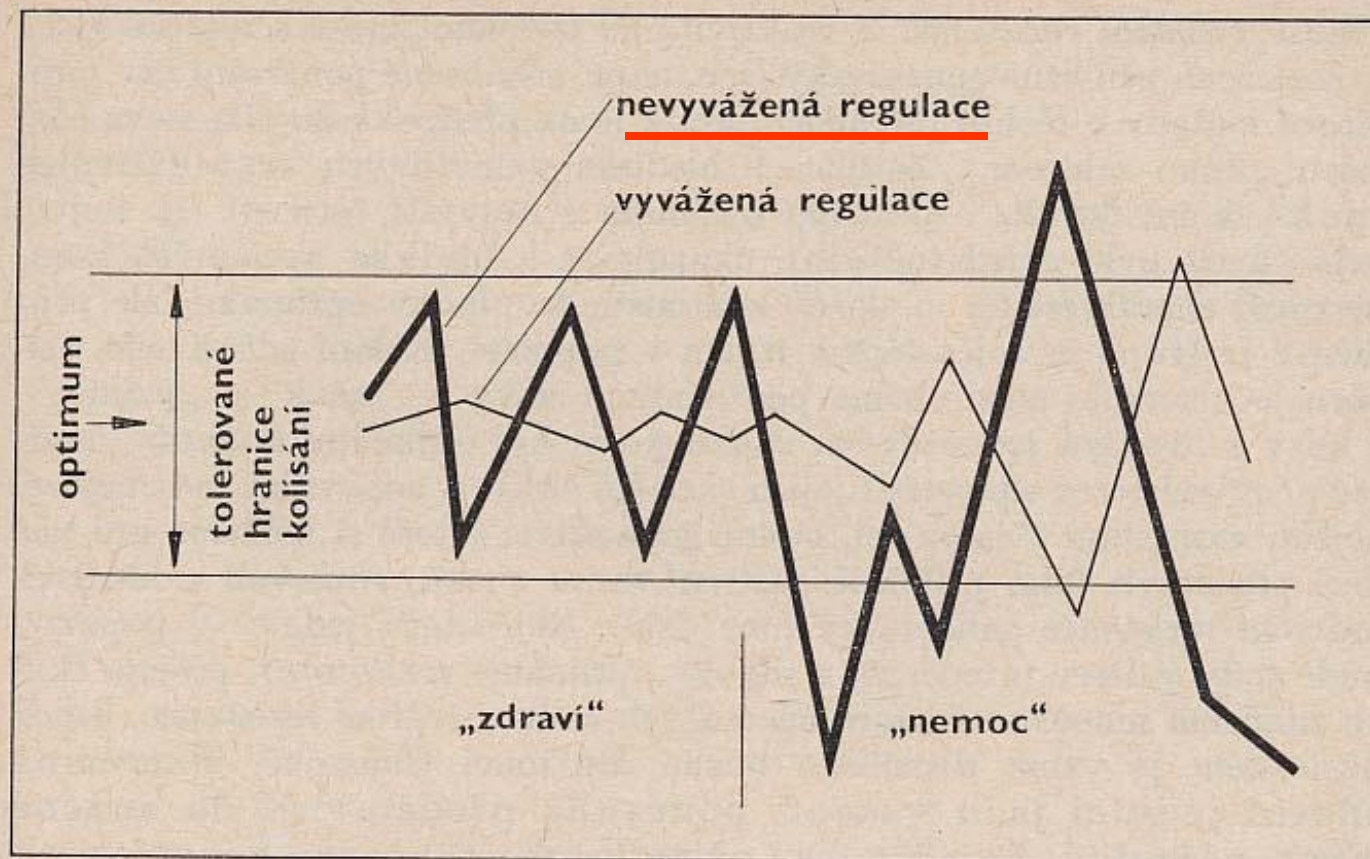
Vyváženost tendencí



Tendence k nestabilitě

POČET BUNĚK V POPULACI

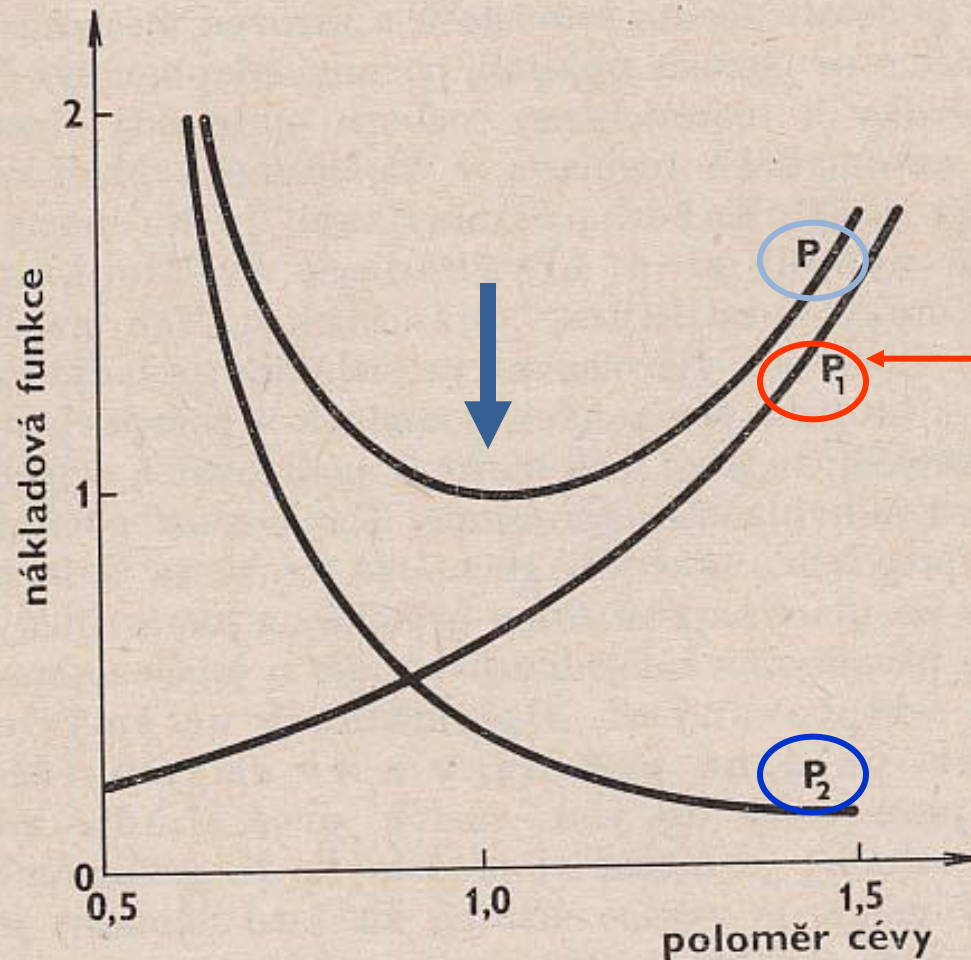




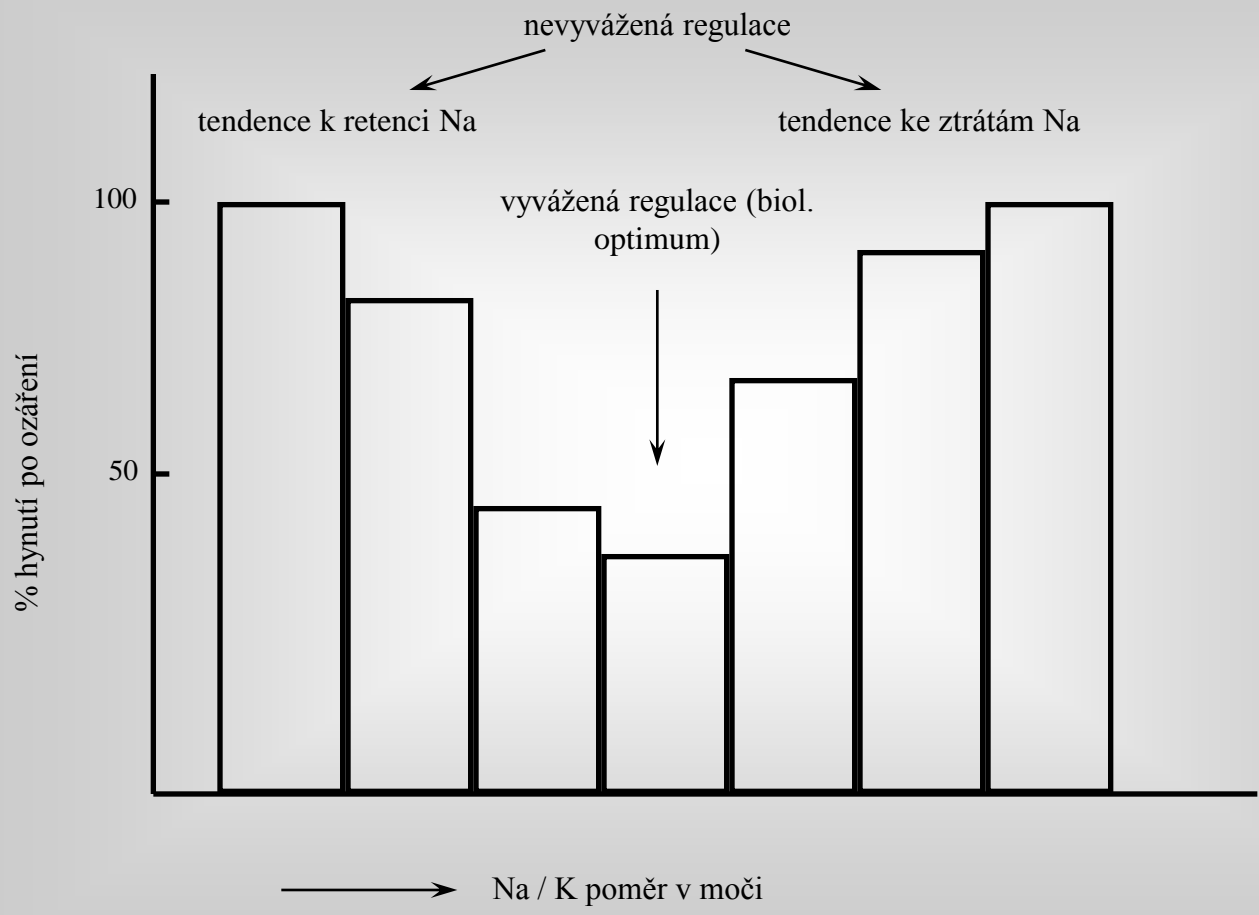
Obr. 17. Individuálně rozdílná účinnost regulačních funkcí podmiňuje individuálně rozdílné dispozice k onemocnění „Nevyváženě“ regulovaná veličina je tímž etiopatogenním činitelem snáze vyváděna za obvyklé hranice než veličina regulovaná „vyváženě“ (podle *Pospíšila 1977b*).



Hledání „OPTIMA“



Obr. 15
 Nákladová funkce cévy dané délky jako funkce jejího poloměru S rostoucím poloměrem klesá odpor proudění (díleční nákladová funkce P_2), ale stoupají metabolické náklady (díleční nákladová funkce P_1). Biologické optimum teoreticky odpovídá minimu celkové nákladové funkce P ; poloha optima je však ve skutečnosti hierarchicky podřízena nezbytnému kompromisu mezi maximálními a klidovými požadavky na cirkulační systém (podle *Milsuma a Roberge 1973*).



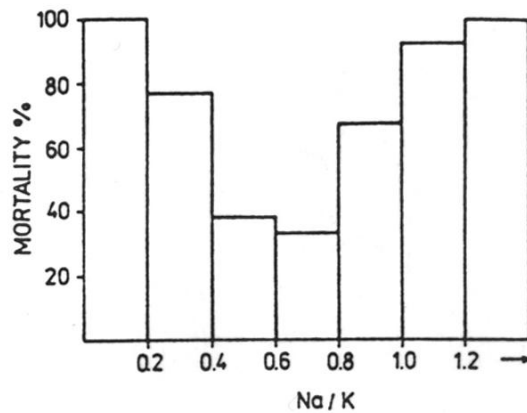


Fig. 10. Mortality of rats to the 30th day after X-irradiation with a dose of 7 Gy, divided into groups according to Na/K ratio in the urine (mean values from 5 daily samples of urine before irradiation). The experiment characterizes the results obtained in the spring and summer period and demonstrates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

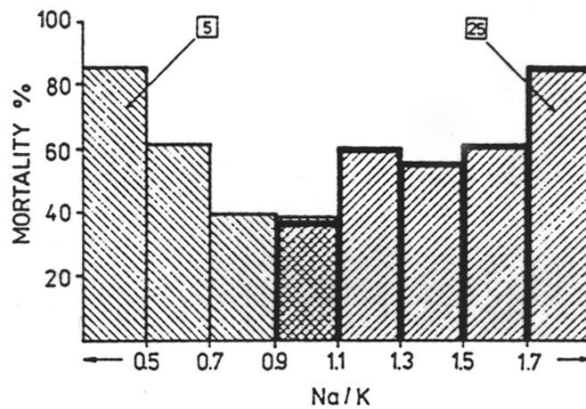


Fig. 11. Mortality in groups of mice of the non-inbred strain "H" up to the 30th day after X-irradiation with a dose of 6 Gy, divided according to class intervals of Na/K ratio in the urine (mean values from 2 daily urine samples on the 4th and 1st days before irradiation). Animals caged in groups of five and 25 individuals were used. The results show the U-type relation between the parameter studied and the expression of individual radiosensitivity, and demonstrate the possibility of influencing the individual reactivity of animals by external environmental conditions (after Pospíšil et al. 1976).

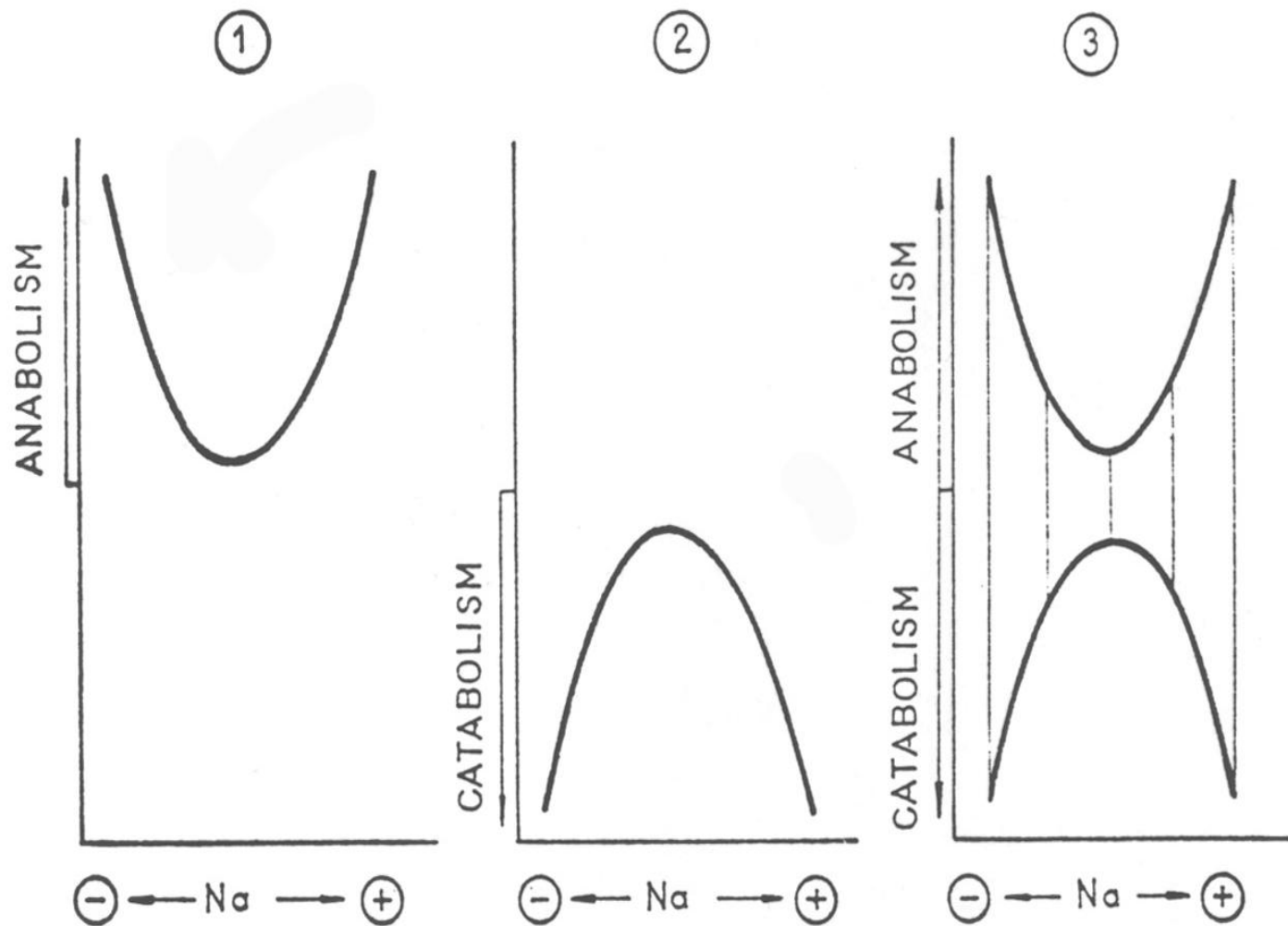
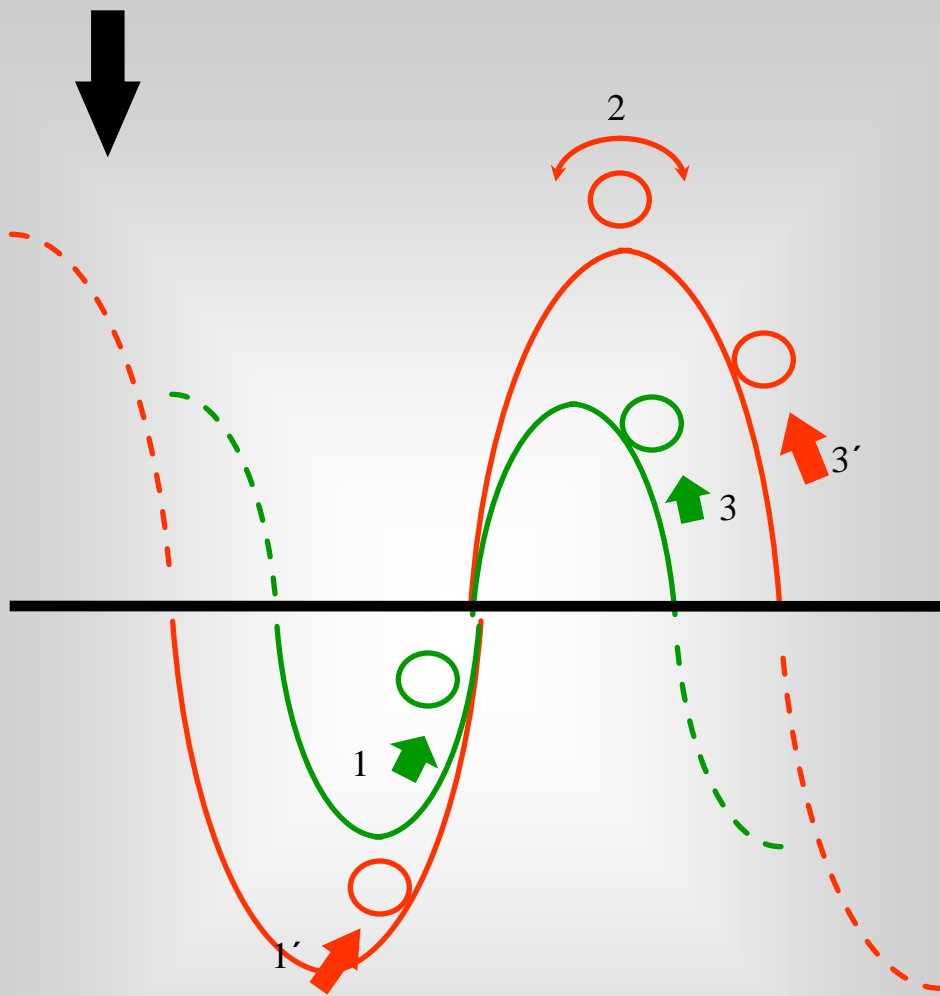


FIGURE 1. — Schematic illustration of the various types of dependence between the individual state of sodium regulation and the values of cellular and metabolic functions under various experimental conditions.



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

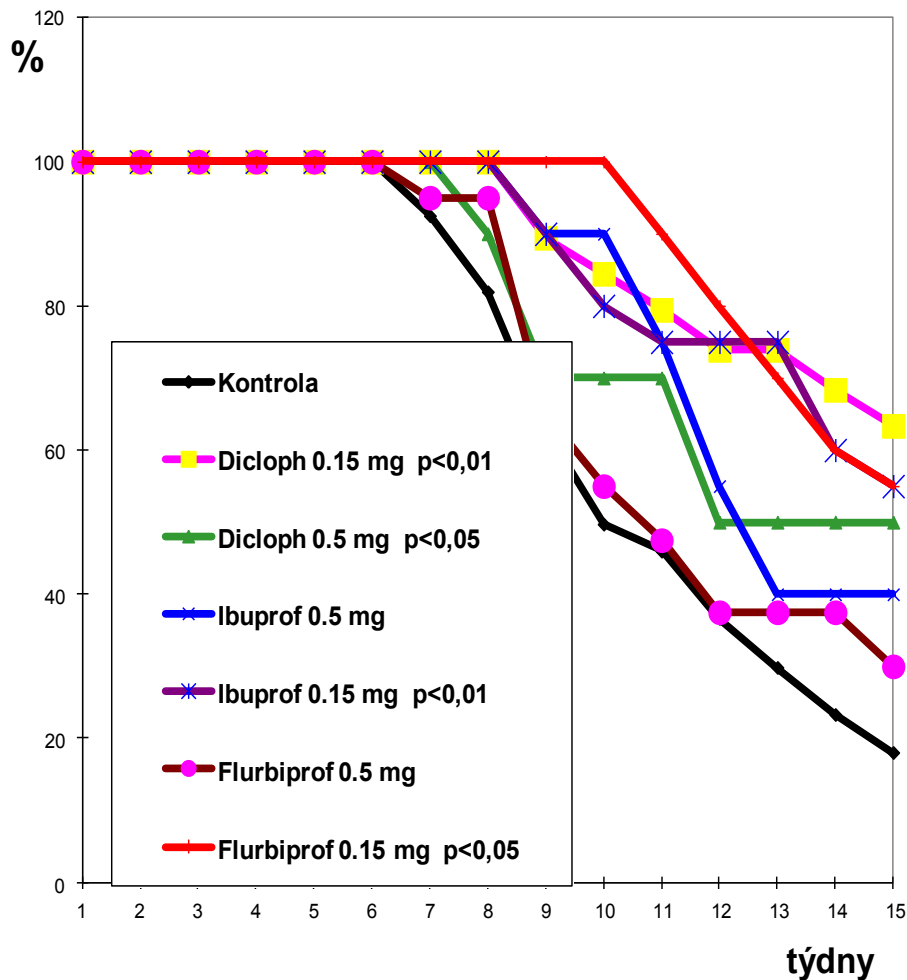
3,3' - „celkové náklady“ potřebné k utlumení (reakce)

Charakter odpovědi je nelineární
Intenzita je závislá na délce adaptace



**Deregulace cytokinetiky:
možnosti jejího ovlivnění modulací
metabolismu PUFAs**

PŘEŽÍVÁNÍ MYŠÍ



POTENCIÁL VYUŽITÍ
inhibitorů metabolismu AA
V nádorové problematice *in vivo*

**Příklad působení
NSAIDs u myši
s nádorem (G:5:113)
po terapii inhibitory COX**