

Molekulární podstata patofyziologických procesů

Mgr. Petra Linhartová

Mgr. Jolana Lipková

Dr. Michal Masařík

Úvod

- Proč tento předmět?
- Co by měl přinést?
- Propojení klinické biochemie, molekulární biologie a MMMP.
- Interaktivita a vzájemné učení.

Molekulární podstata patofyziologických procesů

Týden	Datum	Téma
1	23.2. MM	Úvodní fyziologické poznámky. Buňka, tkáň, orgán. Regulační procesy podstatné pro proliferaci, diferenciaci a zánik buněk.
2	1.3. MM	Kontrola buněčného cyklu. Nádorová transformace buňky. Interakce nádoru a organismu. Metastazování.
3	8.3. PL	Zánět. Regenerace vs. reparace. Obecné projevy nemocí (horečka, bolest). Nespecifická a specifická imunitní odpověď. Poruchy funkce imunitního systému (imunodeficience, hypersenzitivita, autoimunita).
4	15.3. PL	Patofyziologie endokrinního systému.
5	22.3. MM	Homeostáza – principy regulace a poruchy fyziologických regulací. Neuroendokrinní regulace, patofyziologie vnitřní sekrece – obecné poznámky. Poruchy transport kyslíku, kyslíkové radikály, oxidativní stres, mechanismy antioxidační obrany.
6	29.3. JL	Poruchy metabolismu a výživy – sacharidy, lipidy, bílkoviny. Poruchy metabolismu mikronutrientů a stopových prvků. Mentální anorexie a bulimie. Obezita.
7	5.4. MM	Patofyziologie trávicího systému – dutina ústní, žaludek, játra, žlučové cesty, slinivka, tenké a tlusté střevo.
8	12.4. PL	Patofyziologie krve, krvetvorné tkáně a krevního srážení.
9	19.4. PL	Patofyziologie srdce a cévního systému. Ateroskleróza. Ischemická choroba srdeční. Poruchy srdečního rytmu. Hypertenze. Nemoci periferních cév.
10	26.4. MM	Patofyziologie vylučovacího systému. Poruchy acidobazické rovnováhy.
11	3.5. MM	Patofyziologie dýchacího a nervového systému. Obstrukční a restriční plicní nemoci. Motorický systém a nejdůležitější neurodegenerativní onemocnění.
12	10.5. PL	Základy genetiky. Monogenní vs. komplexní nemoci.

- *Základy buněčné biologie*. Alberts and spol. ESPERO publishing
- *Atlas fyziologie člověka*. Edited by Stefan Silbernagl. 3. české vydání. Praha: Grada publishing, 2004. ISBN 80-247-0630-X
- *Atlas patofyziologie člověka*. Edited by Stefan Silbernagl. 1. české vydání. Praha: Grada publishing, 2001. ISBN 80-7169-968-3
- *Patologická fyziologie orgánových systémů*. Edited by Emanuel Nečas. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2003. S: 381-760. ISBN 80-246-0674-7.
- Nečas, E.a.s. *Obecná patologická fyziologie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2000. 377 s. ISBN 80-246-0051-X.
- *Patologická fyziologie orgánových systémů*. Edited by Emanuel Nečas. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2003. 379 s. ISBN 80-246-0615-1.

Co nás dnes čeká ?

- Patologická fyziologie - definice
- Popis buněk, jejich kompartmentů
- Transportní pochody
- Proliferace (a její regulace)
- Realizace genové exprese
- Buněčná signalizace
- Adaptace/Diferenciace
- Nekróza/Apoptóza

Historie patofyziologie

- Patologie (patologická anatomie)
 - První dokumentovaná pitva Avenzoar (1091-1161)
 - Rudolf Virchow (1821-1902) zakladatel mikroskopické patologie
- Experimentální patologie
 - Morfologické a funkční studie onemocnění pomocí mikroskopických a molekulárně biologických metod na úrovni orgánů, tkání, buněk a tělesných tekutin
- Fyziologie
 - Studie funkcí zdravého organismu
- Patofyziologie
 - Funkční studie procesů v nemocném organismu a vývoj experimentálních modelů onemocnění (buněčné linie, experimentální zvířata)

Patologická fyziologie - definice

- Zabývá se funkčními změnami v nemocném organismu
- Integrovaný biomedicínský obor založený na metodách základního a klinického výzkumu
- Zabývá se mechanismy ovlivňujícími vznik, vývoj a léčbu patologických stavů člověka (a zvířete).

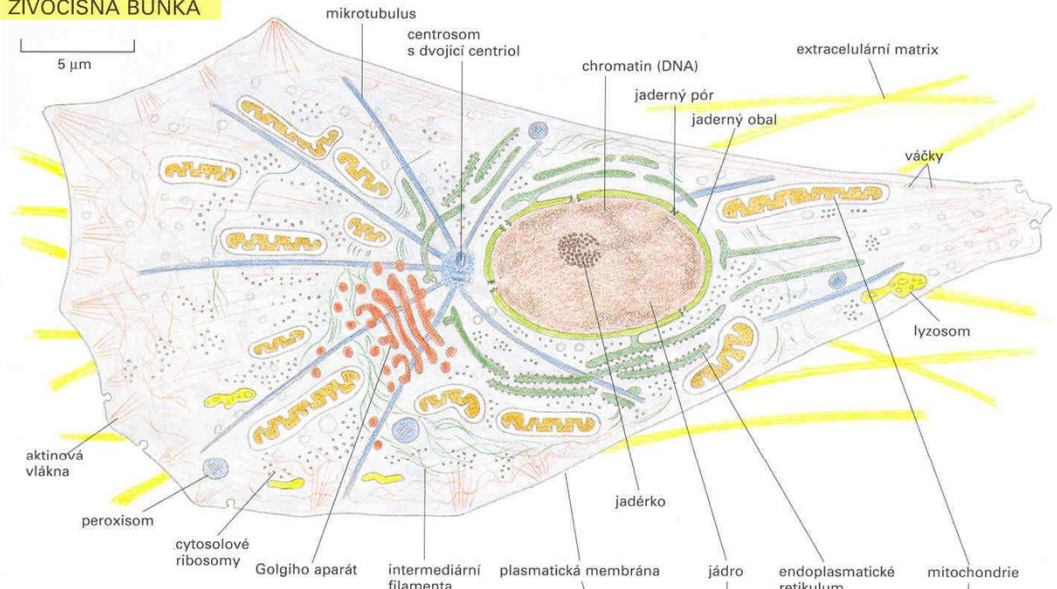
Terminologie

- Etiologie (αίτια [aitiá] = **příčina**)
onemocnění
 - Zabývá se
 - Poškozením, které vede ke vzniku onemocnění
 - Podmínkami za kterých je dané poškození schopné vyvolat onemocnění
- Pathogeneze (pathos = bolest, utrpení, strádání, genesis = vznik)
 - **Mechanisms** vzniku a vývoje chorobných změn v těle
- Onemocnění
 - Výsledek interakce příčiny, obraných mechanismů a faktorů okolního prostředí

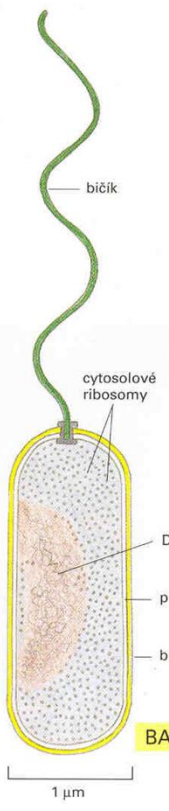
Terminologie

- Příznak onemocnění (klinický příznak)
 - Projev poškození, které je způsobeno onemocněním (objektivně při vyšetření)
- Symptom
 - Projev onemocnění pozorovaný pacientem (subjektivní, neměřitelná)
- Syndrom
 - Spojení několika příznaků a symptomů, které se často vyskytují současně
 - Kombinace jednotlivých nálezů může být typická pro některá onemocnění

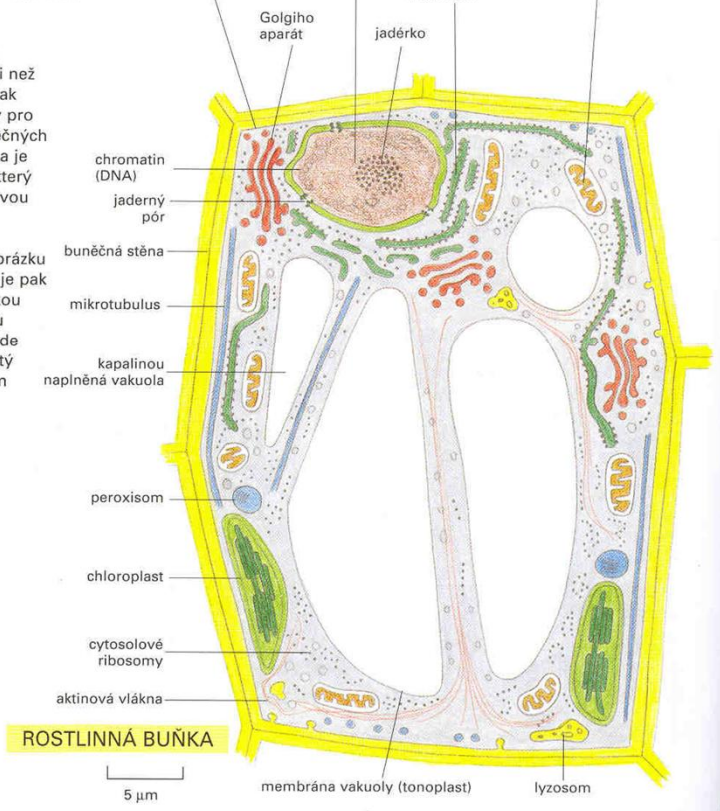
ŽIVOČIŠNÁ BUŇKA



Tři typy buněk tu jsou znázorněny realističtěji než na obrázku 1-17. Je však použito stejných barev pro odlišení hlavních buněčných složek. Živočišná buňka je podobná fibroblastu, který dokáže prolézat pojivovou tkání a ukládat tam extracelulární matrix. Živý fibroblast je na obrázku 1-4A. Rostlinná buňka je pak typickou listovou buňkou s chloroplasty a velkou vakuolou. Bakterie je zde ukázána jako tyčinkovitý bacil s jediným bičíkem pro zajištění pohybu.



BAKTERIÁLNÍ BUŇKA



ROSTLINNÁ BUŇKA

Typy buněk

Typy buněk

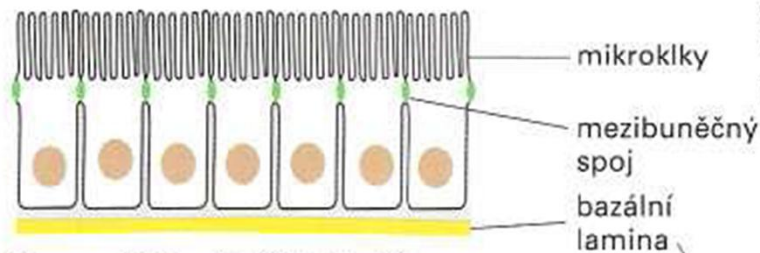
- Lidský organismus obsahuje více než 200 druhů buněk
- Jsou uspořádány do různých typů tkání
 - Epitel
 - Pojivová tkáň
 - Sval
 - Nervová tkáň

Epitel

EPITEL

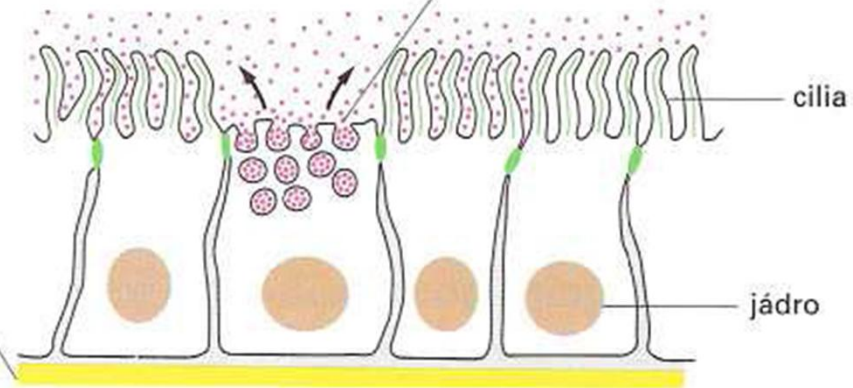
Epiteliální buňky tvoří souvislé buněčné vrstvy, tzv. epitel, který pokrývá některé vnější a většinu vnitřních povrchů těla. Existuje řada specializovaných epitelů.

Absorpční buňky nesou na svém volném povrchu vláskovité výběžky zvané mikrokilky, kterými se výrazně zvyšuje absorpční plocha tkáně.



Sousedící epiteliální buňky jsou navzájem spojeny různými typy spojů, které dodávají tkáni mechanickou pevnost a zároveň znemožňují pohyb malých molekul mezi jednotlivými buňkami

Řasinkový epitel obsahuje buňky, které nesou na volném povrchu řasinky, jež se synchronně vlní a při tom přenášejí různé látky, například hlen, určitým směrem po povrchu epitelu.

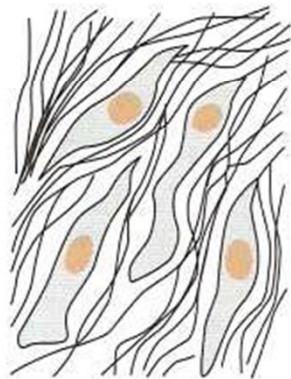


Sekreční buňky se vyskytují ve většině epiteliálních vrstev. Tyto buňky produkují různé látky a vylučují je na povrch epitelu.

Pojivo

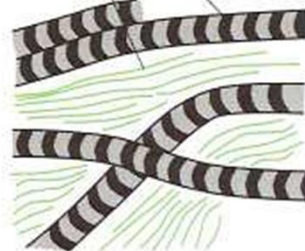
POJIVOVÁ TKÁŇ

Prostory mezi orgány a tkáněmi jsou vyplněny pojivovou tkání, což je v podstatě síť tuhých proteinových vláken uložených v polysacharidovém gelu. Tato **extracelulární matrix** je vylučována hlavně **fibroblasty**.



fibroblasty ve volné pojivové tkáni

Dva hlavní druhy mimobuněčných (extracelulárních) proteinových vláken: **kolagen** a **elastin**.



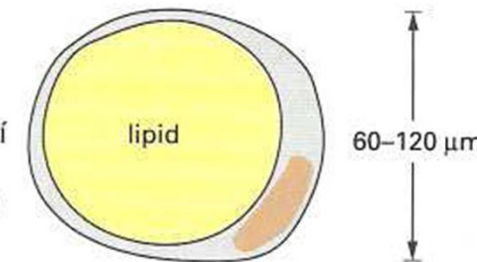
Kosti jsou vytvářeny buňkami zvanými **osteoblasty**. Ty vylučují extracelulární matrix, v níž jsou uloženy krystalky fosforečnanu vápenatého.

Vápenaté soli jsou ukládány v extracelulární matrix.



osteoblasty propojené buněčnými výběžky extracelulární matrix

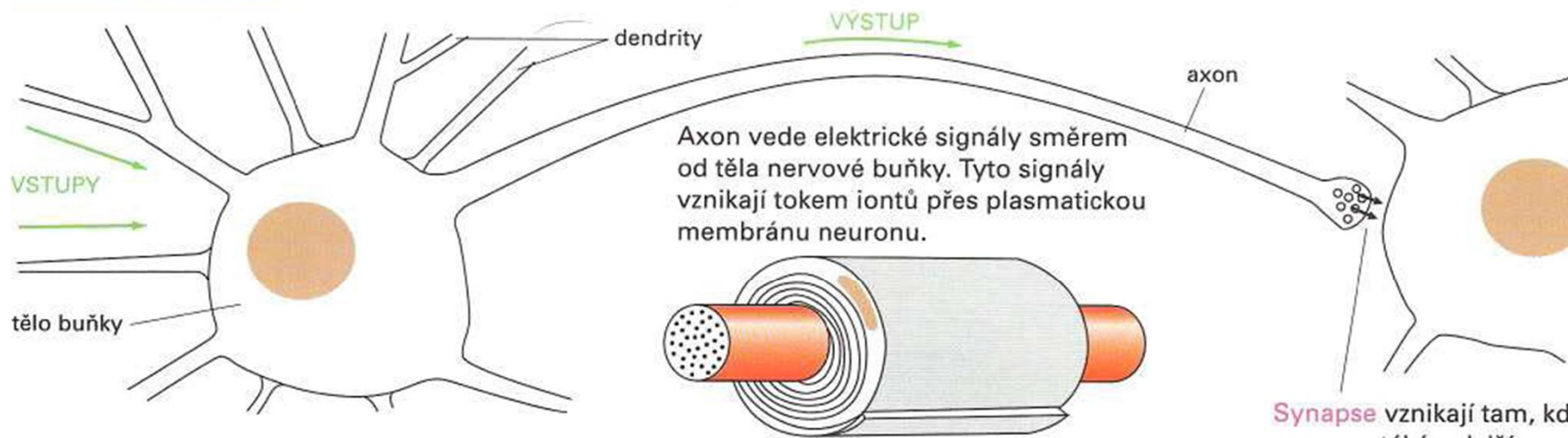
Tukové (či adiposní) buňky patří k největším buňkám v těle a zodpovídají za tvorbu a skladování tuků. Jádru i cytoplasmu jsou tu vytlačeny ke krajům buňky velkou tukovou kapkou.



60-120 μm

Nervová tkáň

NERVOVÁ TKÁŇ



Nervové buňky čili **neurony** se specializují na komunikaci. Mozek a mícha jsou tvořeny hustou sítí neuronů uložených mezi podpůrnými **gliovými buňkami**.

Axon vede elektrické signály směrem od těla nervové buňky. Tyto signály vznikají tokem iontů přes plasmatickou membránu neuronu.

Specializované gliové buňky obalují axon mnohavrstevnou membránovou pochvou.

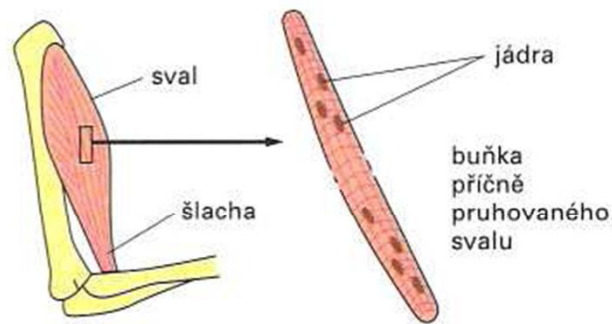
Synapse vznikají tam, kde se neuron stýká s dalším neuronem nebo se svalovou buňkou. Přes synaptickou štěrbinu přecházejí chemické signály k dalšímu neuronu nebo ke svalové buňce.

Sval a krev

SVAL

Svalové buňky vykonávají práci svým stahem. U obratlovců se vyskytují tři druhy svalových buněk.

Kosterní sval - ten pohybuje klouby svým rychlým a mohutným stahem. Každý sval je svazkem svalových vláken, každé z nich je ohromnou buňkou s mnoha jádry.



Hladký sval - ten je přítomen v zažívacím traktu, močovém měchýři a v cévách. Je složen ze štíhlých protáhlých, nepruhovaných buněk, každá z nich obsahuje jediné jádro.



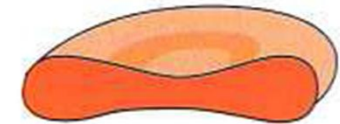
Srdeční sval - jeho rysy leží mezi hladkým a příčně pruhovaným svaem. Sousedící buňky jsou spojeny elektrickými spoji, které zaručují synchronní práci svalu.

KREV

Erytrocyty (červené krvinky) jsou velmi malé buňky, které u savců neobsahují ani jádro ani vnitrobuněčné membrány. Zralé erytrocyty jsou naplněny hemoglobinem, což je bílkovina vázající kyslík.



1 mL krve obsahuje 5 miliard erytrocytů

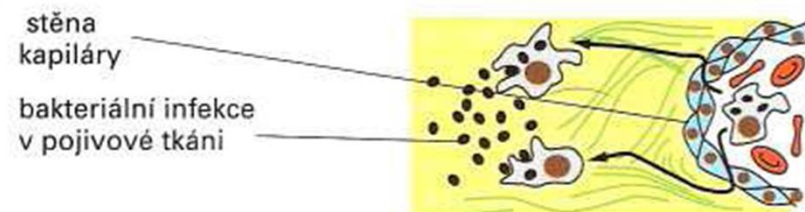


jejich obvyklý tvar je bikonkávní kotouček

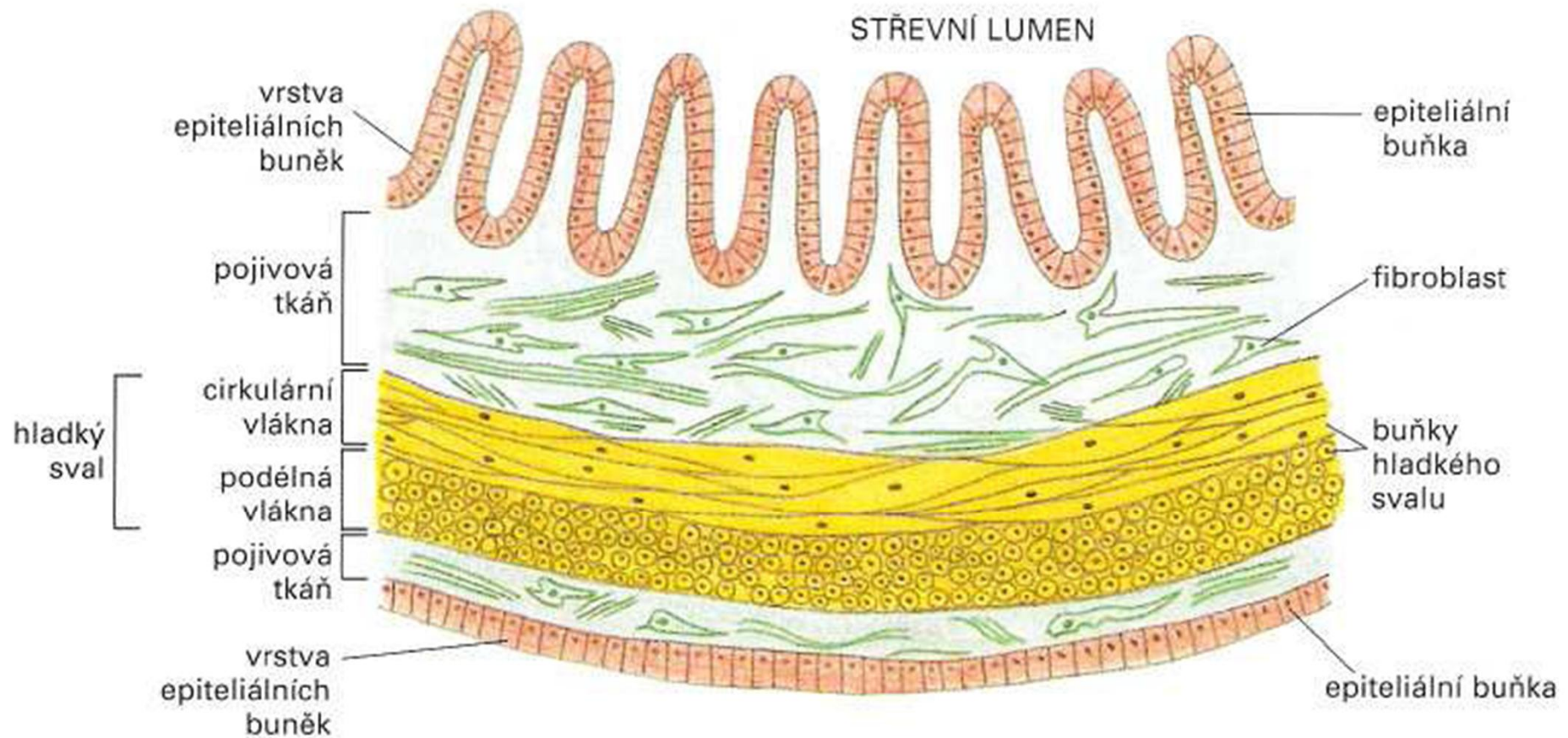
Leukocyty (bílé krvinky) chrání proti infekci. Krev obsahuje přibližně jeden leukocyt na 100 erytrocytů. Ačkoliv jsou leukocyty součástí krevního oběhu, mohou procházet stěnami krevních kapilár a působit pak v okolní tkáni. Leukocytů je celá řada druhů, mezi nimi

lymfocyty, zodpovědné za imunitní odpověď, mezi jiným tvorbu protilátek

makrofágy a neutrofilny, které se pohybují k místu infekce a tam pohlcují bakterie a rozbité buňky.



Koordinace jednotlivých buněk ve tkáních



Buněčné povrchy

Buněčná stěna – nachází se u některých eukaryotických a většiny prokaryotických buněk

Stavba: tvoří ji vrstva peptidoglykanů (murein, pseudomurein)

Funkce: - je pevná a uděluje buňce tvar a chrání ji.

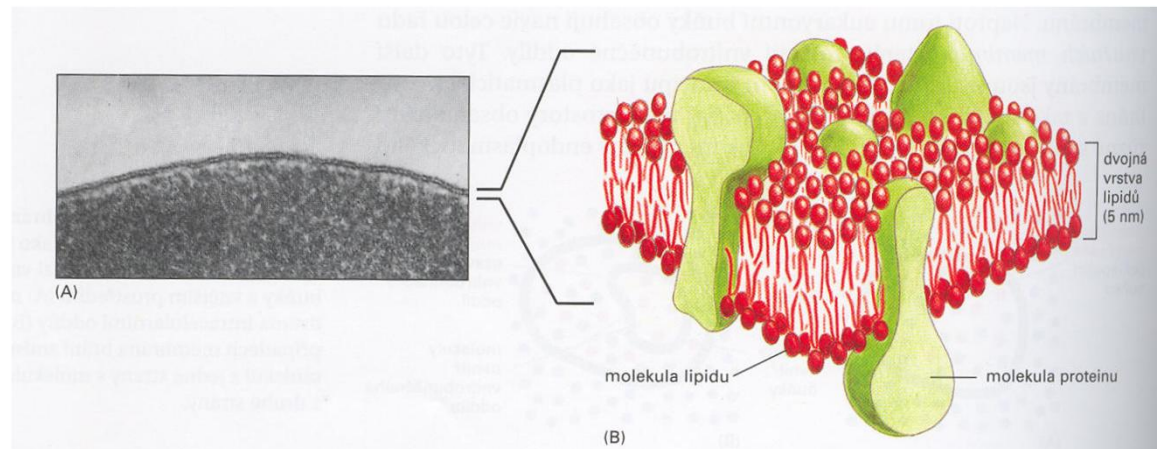
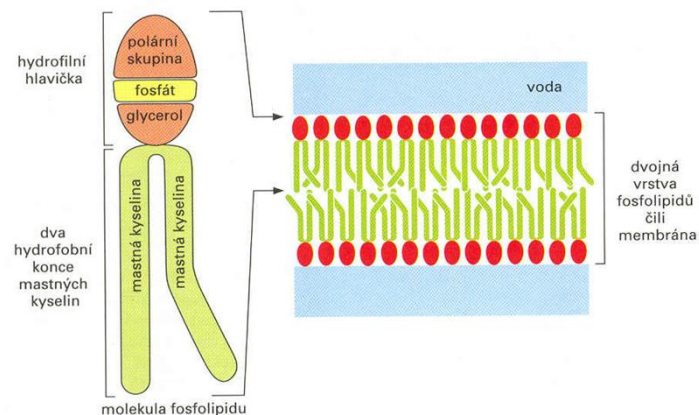
- je plně propustná **PERMEABILNÍ**

Plasmatická membrána – většinou jediná membrána prokaryotických buněk

Stavba: základ tvoří dvojitá vrstva fosfolipidů a mezi nimi jsou vmezeřeny bílkoviny – **INTEGRÁLNÍ** a **PERIFERNÍ**

Funkce: - je místem metabolických dějů

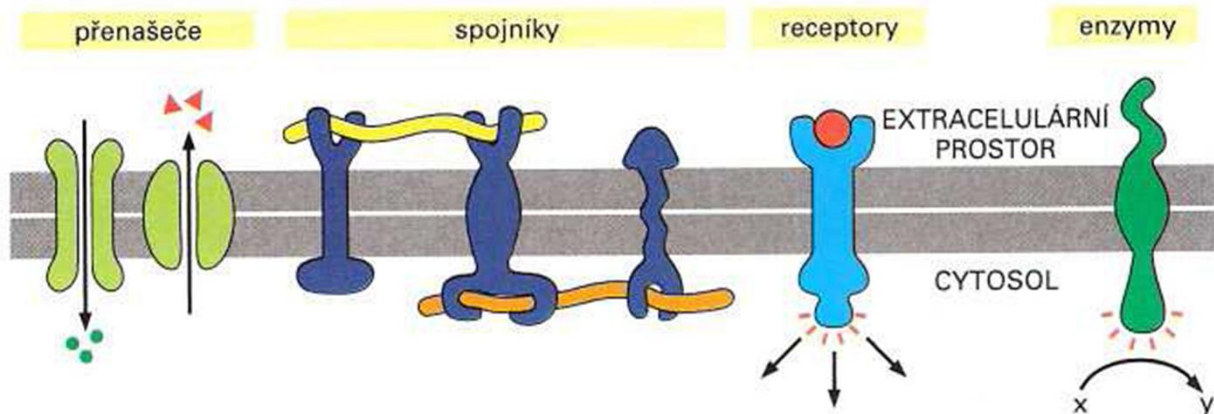
- je částečně propustná **SEMI PERMEABILNÍ**



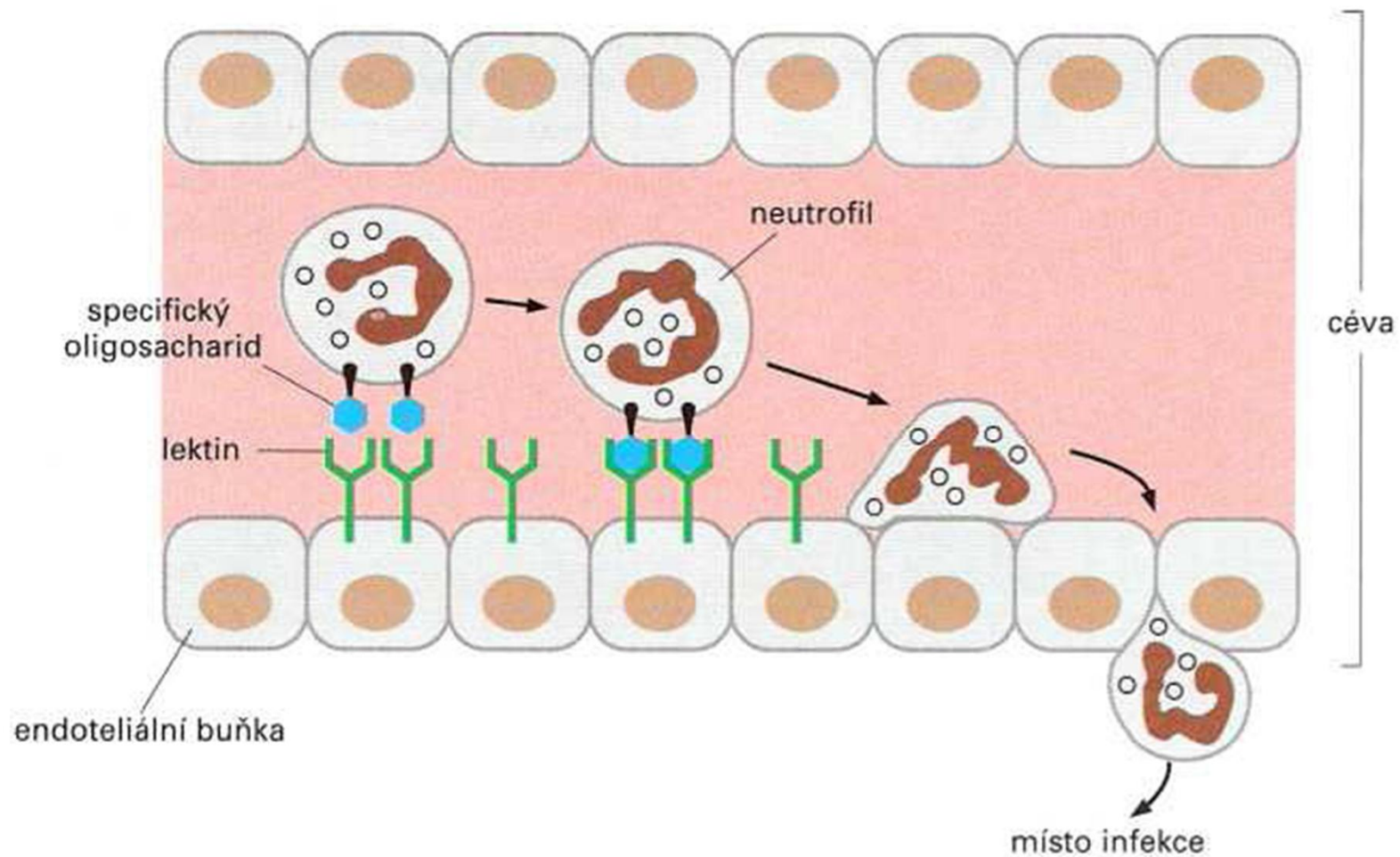
Některé funkce proteinů plasmatické membrány

- Přenašeče
- Spojníky
- Receptory
- Enzymy

Funkční třída	Příklad proteinu	Specifická funkce
Přenašeče	sodná pumpa (Na ⁺ /K ⁺ -ATPáza)	aktivně čerpá Na ⁺ ven z buněk a K ⁺ do buněk
Spojníky	integriny	spojují aktinová filamenta uvnitř buňky s proteiny extracelulární matrix
Receptory	receptor destičkového růstového faktoru	váže extracelulární destičkový růstový faktor PDGF a v důsledku toho generuje intracelulární signál, který způsobí růst a dělení buňky
Enzymy	adenylátcykláza	katalyzuje tvorbu cyklického AMP uvnitř buňky v odpověď na extracelulární signály



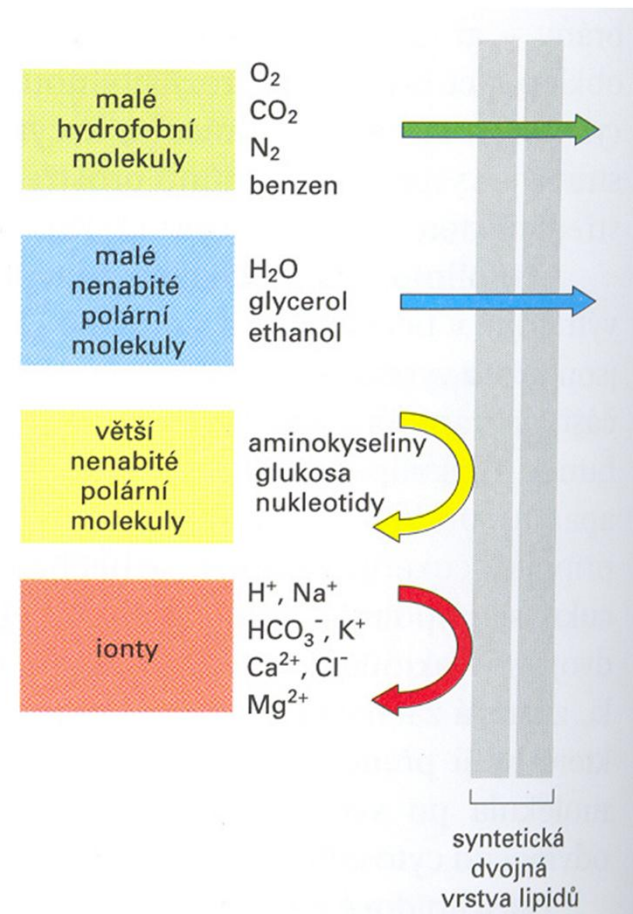
Úloha glykoproteinů v infekci



Příjem a výdej látek buňkou

1. Pasivní příjem (transport)

- a) Prostá difuze – pohyb látek po koncentračním spádu, je velmi pomalá a prochází takto málo látek, malé a málo polární látky (voda, CO_2 , organické molekuly do 3C...)



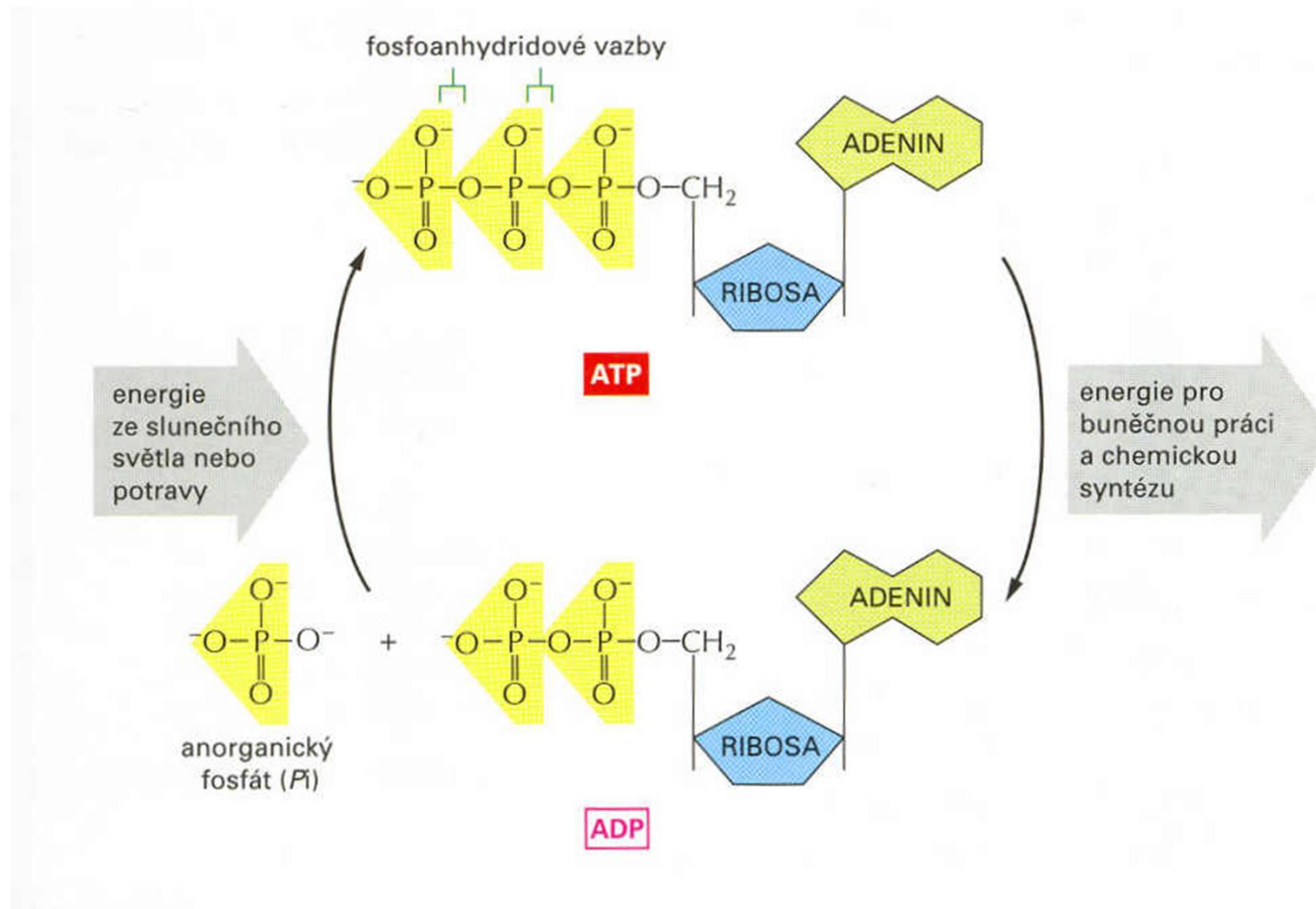
- b) Usnadněná difuze – probíhá ve směru koncentračního spádu. Látka je navázána na přenašeč a přenesena na druhou stranu membrány

Koncentrace iontů uvnitř a vně buňky

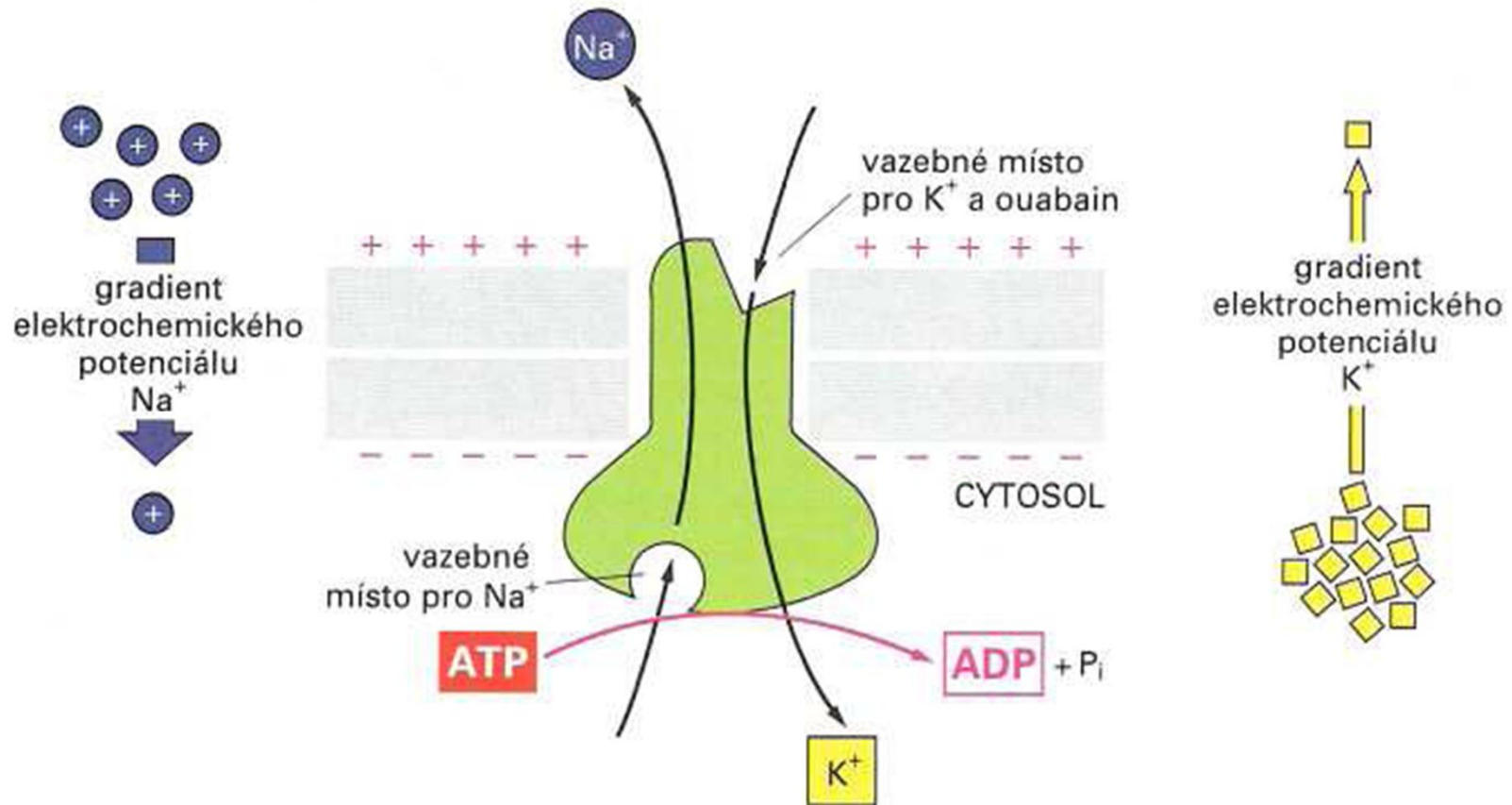
- Na^+
- K^+
- Cl^-

2. Aktivní příjem (transport)

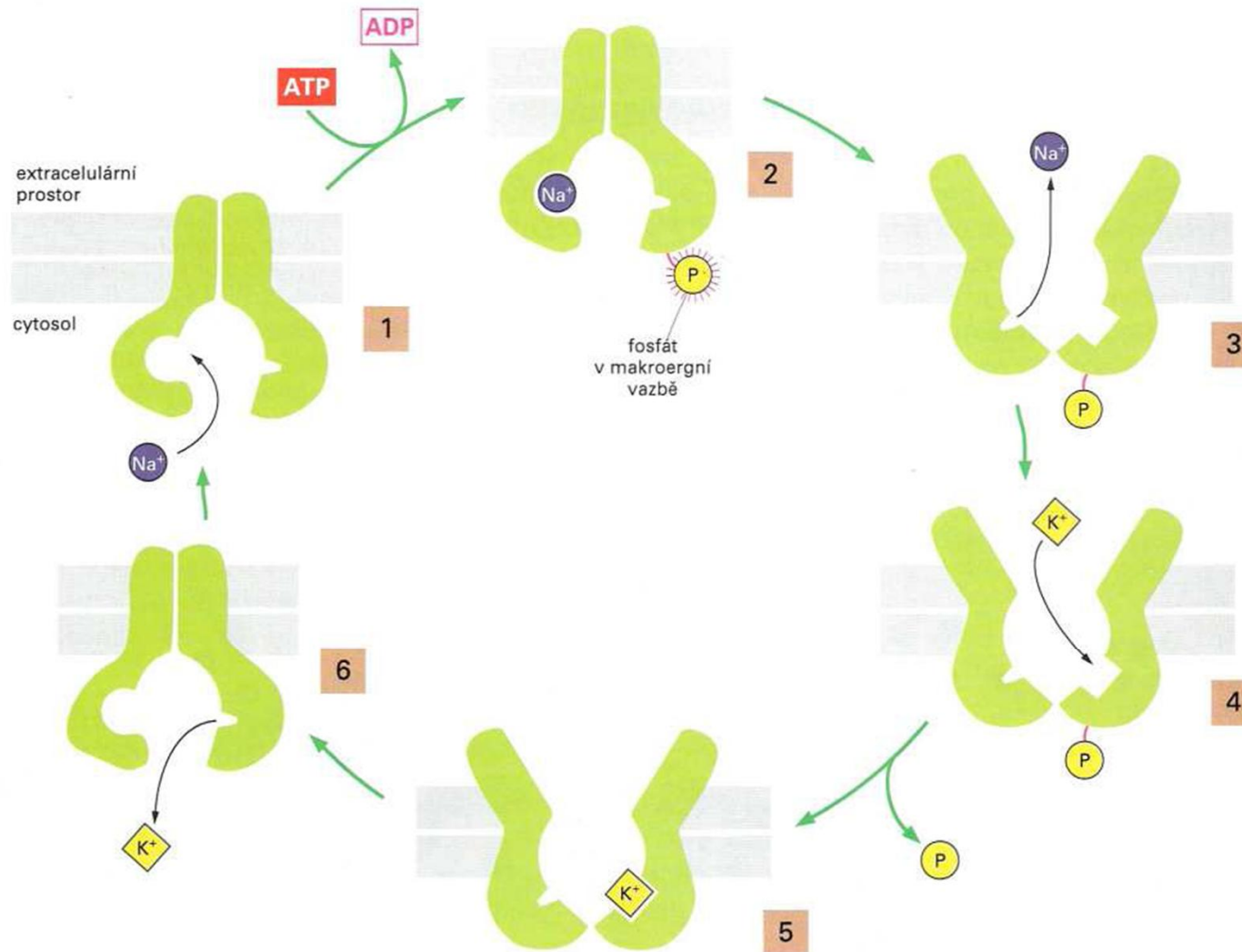
Aktivní transport je řízený přenos látek přes plazmatickou membránu i proti koncentračnímu spádu. Jsou to enzymatické děje řízeny enzymově tzv. ATP-ázami.

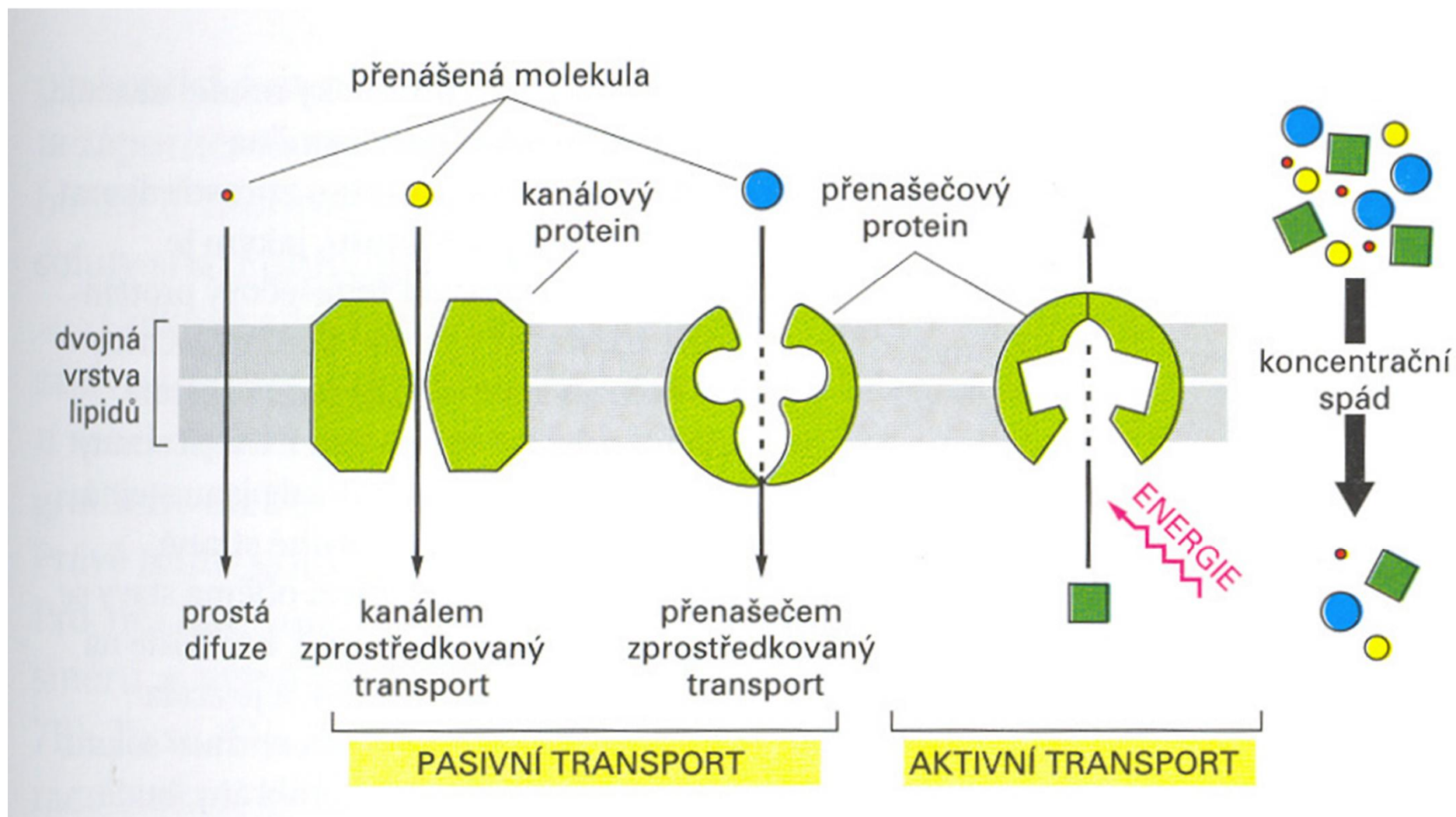


Sodno-draseľná ATPáza



Sodno-draselná ATPáza





3. Endocytóza

Buňka přijímá makromolekuly, molekulární komplexy, kapénky nebo i celé buňky.

a) PINOCYTÓZA

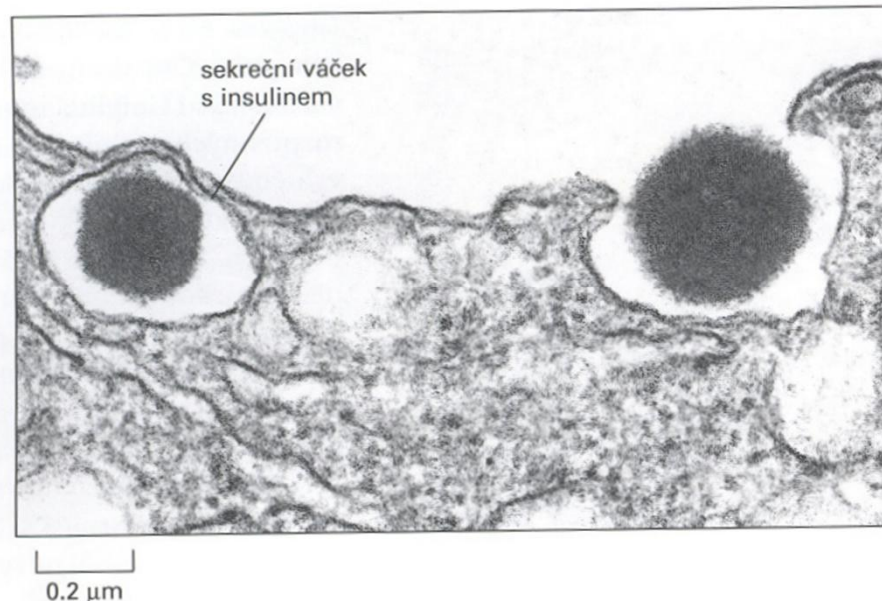
- buňka pohlcuje kapénky tekutin vchlípením části plasmatické membrány

b) FAGOCYTÓZA

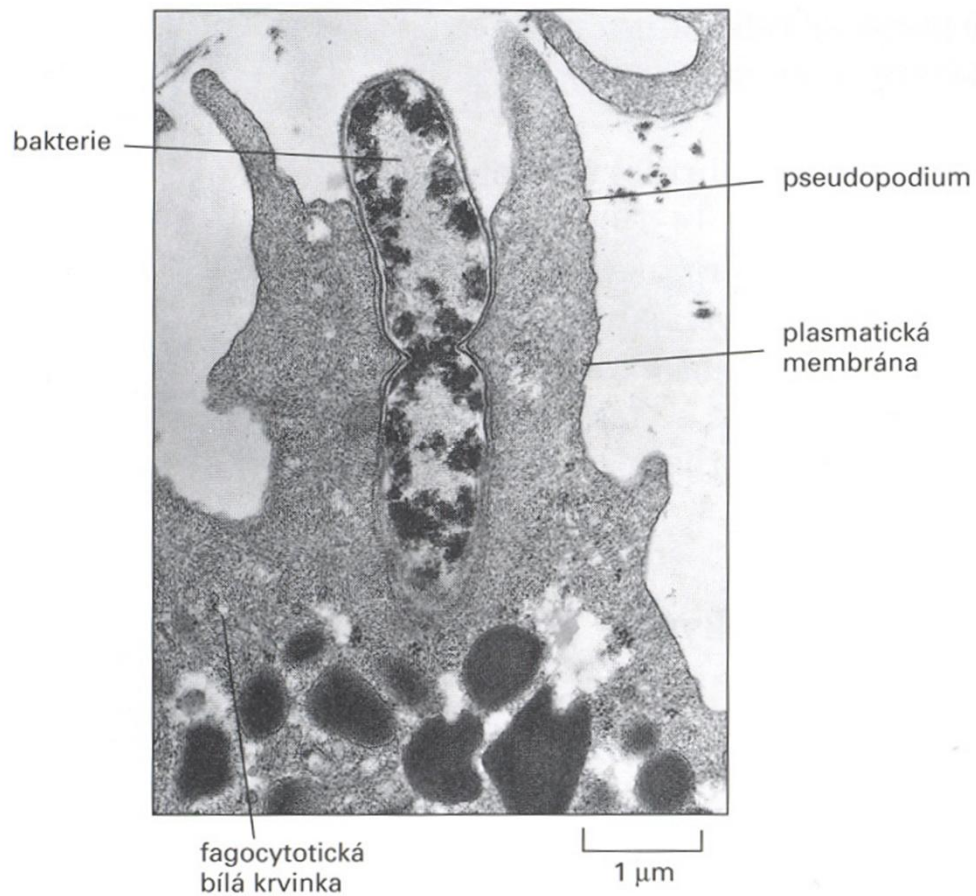
- buňka přijímá větší částice vytvářením panožek

4. Exocytóza

Opačný děj k endocytóze. Buňka vydává nepotřebné, přebytečné a škodlivé látky.



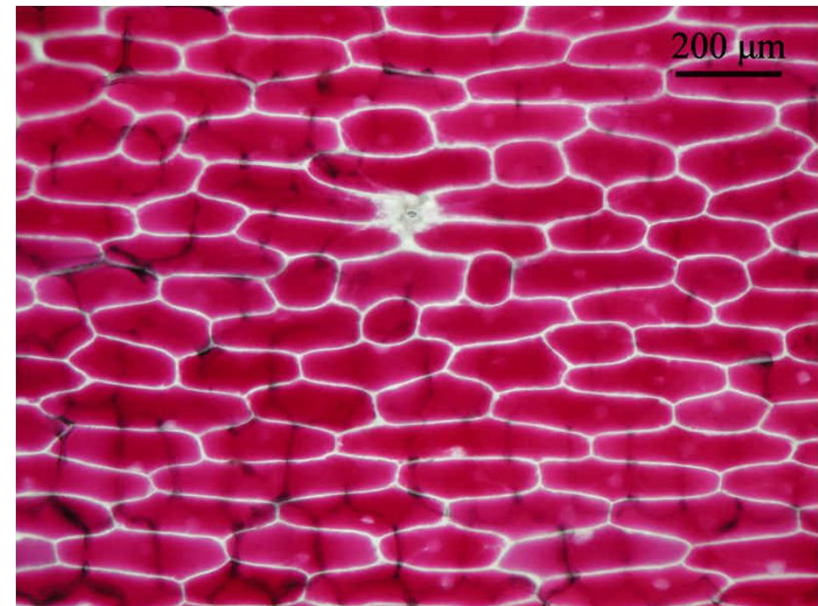
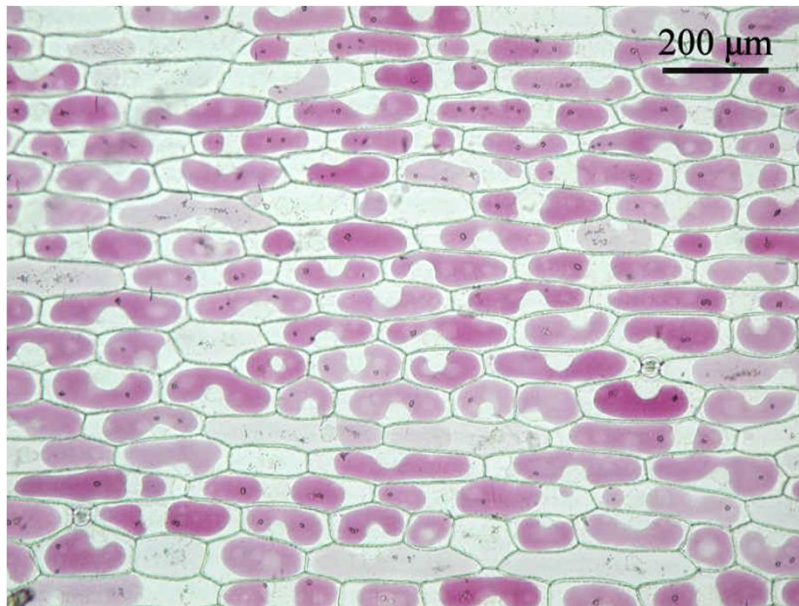
Obrázek 14-26 Exocytóza sekrečních váčků. Elektronmikroskopický snímek ukazuje uvolnění insulínu ze sekrečního váčku α-buňky slinivky do extracelulárního prostoru. Insulin je v každém sekrečním váčku skladován ve vysoce koncentrované formě a je uvolněn, jen pokud buňka dostane signál k sekreci v podobě zvýšení hladiny glukózy v krvi.



Obrázek 14-27 Fagocytoza bakterie bílou krvinkou. Na snímku z elektronového mikroskopu je fagocytotická bílá krvinka (neutrofil), která pohlcuje právě se dělící bakterii. Bílá krvinka vytvořila povrchové výběžky zvané panožky (*pseudopodia*), které postupně obalují bakterii.

5. Osmóza

Je to zvláštní případ buněčného transportu. Jedná se o jednostrannou difúzi molekul rozpouštědla – vody přes semipermeabilní membránu z prostředí o nižší koncentraci rozpuštěných látek – **HYPOTONICKÉ** do prostředí o vyšší koncentraci rozpuštěných látek – **HYPERTONICKÉ**. Cílem je vyrovnání koncentrací, tedy **IZOTONICKÝ** stav.



Buňka umístěná v hypertonickém prostředí

Prostředí s vyšší koncentrací rozpuštěných látek než je koncentrace uvnitř buňky, ztrácí vodu a smršťuje se

Rostliná buňka – díky buněčné stěně je pevná, zmenší se jen buněčný obsah – **PLAZMOLÝZA**

Živočišná buňka – smršťuje se celá - **PLAZMORÝZA**

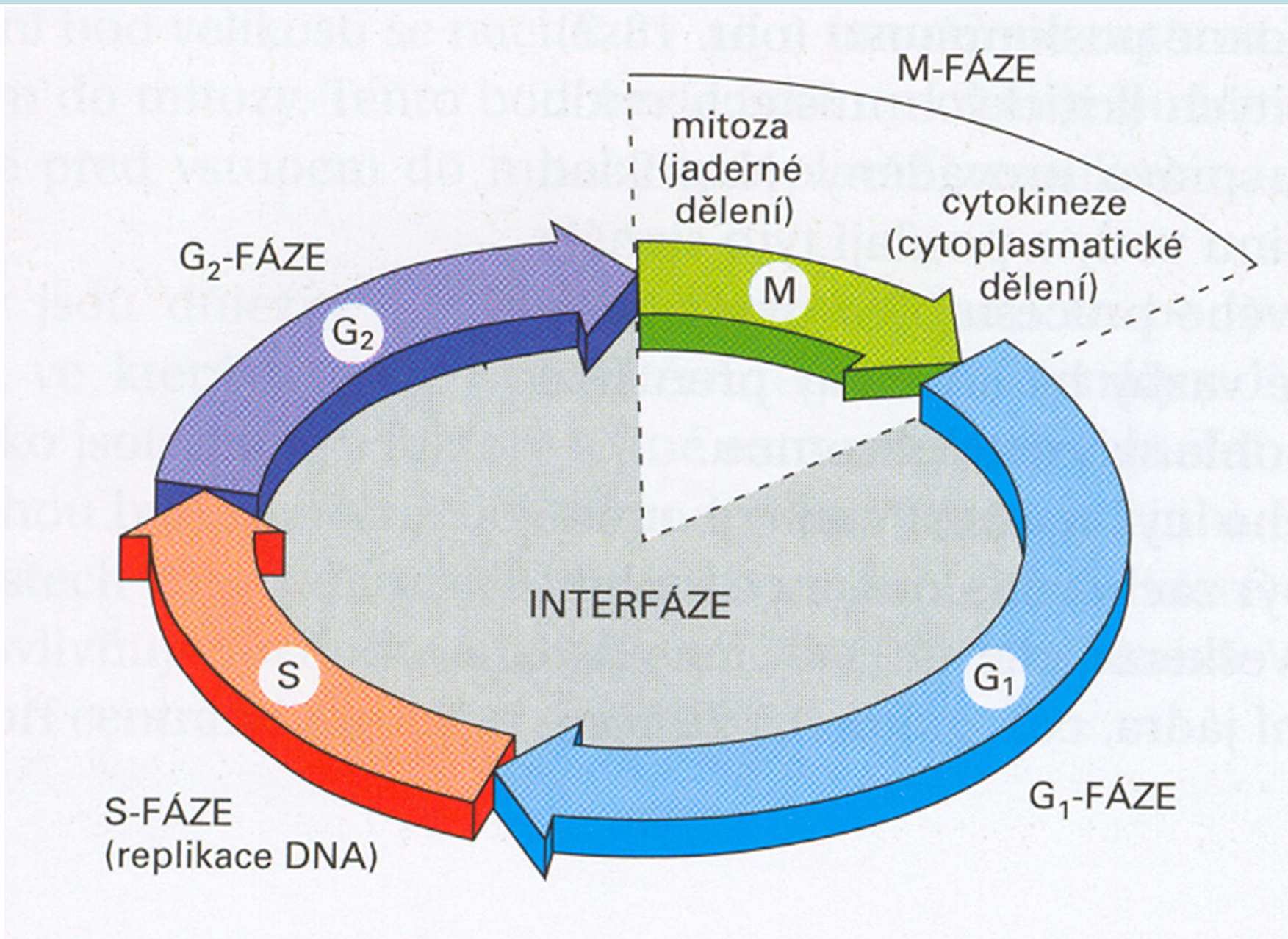
Buňka umístěná v hypotonickém prostředí

Prostředí s nižší koncentrací rozpuštěných látek než je koncentrace uvnitř buňky, nasává vodu a zvětšuje svůj objem

Rostliná buňka – díky buněčné stěně je pevná, a proto nepraskne v buňce se díky příjmu vody zvětšuje vakuola tlak protoplastu na buněčnou stěnu se označuje jako **TURGOR**

Živočišná buňka – praská, nastává - **PLAZMOPTÝZA**

Buněčný cyklus



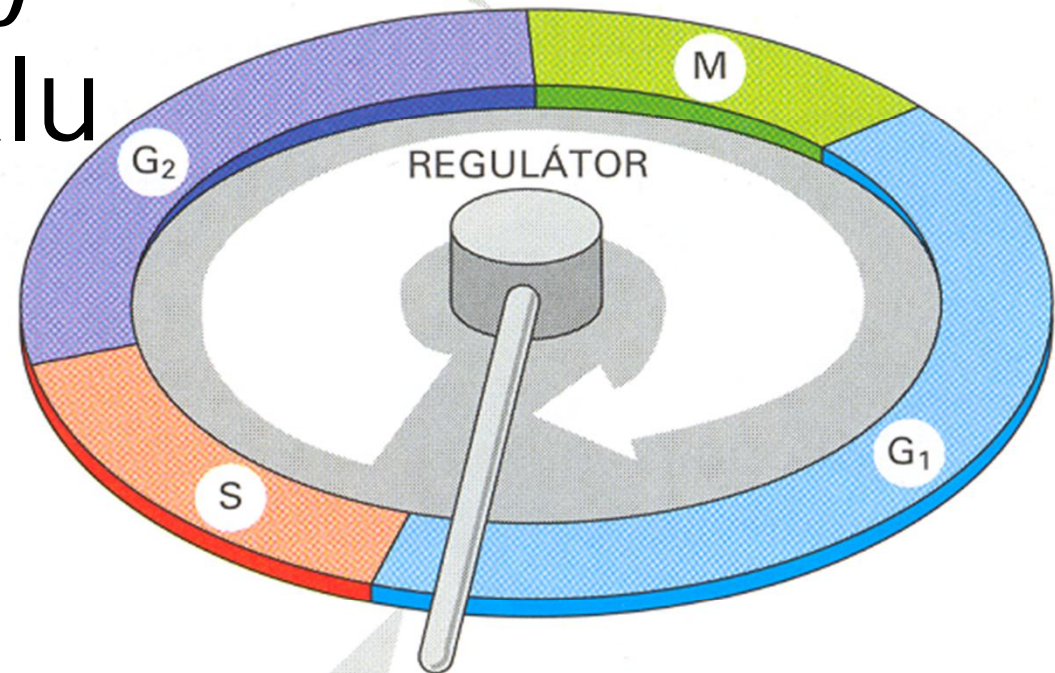
Kontrolní body buněčného cyklu

Je všechna DNA replikována?

Je buňka dostatečně velká?

Kontrolní bod G_2

VSTUP DO M



VSTUP DO S

Kontrolní bod G_1

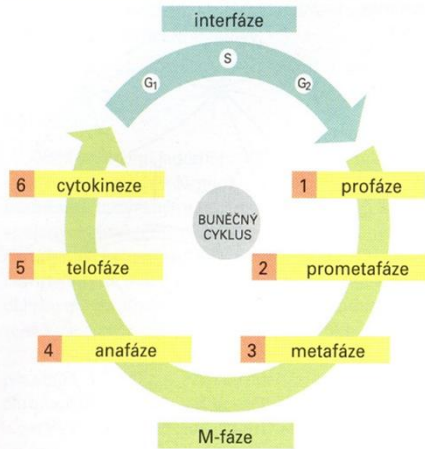
Je buňka dostatečně velká?

Je okolí pohostinné?

Je DNA poškozena?

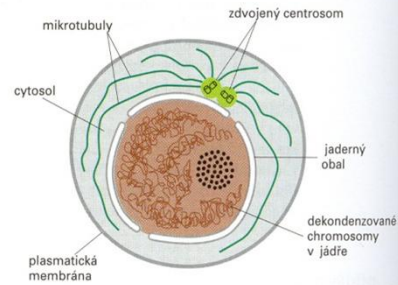
Buněčný cyklus - mitóza

BUNĚČNÉ DĚLENÍ



Rozdělení buňky na dvě buňky dceřiné se odehrává v M-fázi buněčného cyklu. M-fáze obsahuje dělení jádra čili mitózu, a rozdělení cytoplasmy, čili cytokinezi. Na tomto obrázku byla M-fáze rozšířena. Sama mitóza se skládá z pěti kroků a o těch, spolu s cytokinezi, bude řeč na tomto panelu.

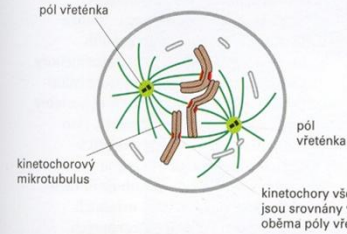
INTERFÁZE



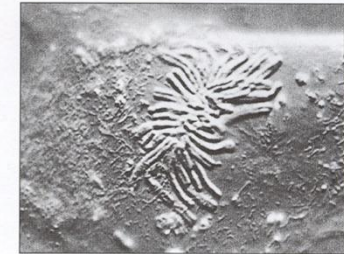
Během interfáze nabývá buňka na objemu. Chromosomální DNA je replikována a centrosom je duplikován.

Fotografie ze světelného mikroskopu na této dvoustrané byly pořízeny s živou buňkou z plicního epitelu čolka. Táž buňka byla fotografována v různých okamžicích jejího dělení na dvě buňky dceřiné.

3 METAFAZE

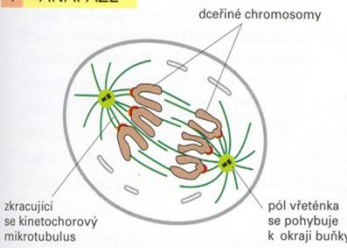


V metafázi jsou chromosomy srovnány v ekvatoriální rovině vřeténka uprostřed mezi jeho póly. Párové kinetochorové mikrotubuly na každém chromosomu jsou připojeny k opačným pólům vřeténka.

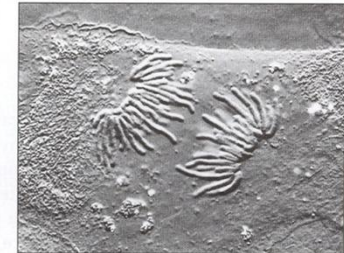


Čas = 250 min

4 ANAFÁZE

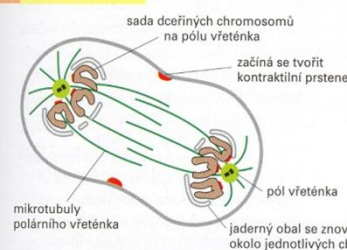


V anafázi se párové chromatidy synchronně oddělují od sebe a tvoří dva dceřiné chromosomy, při čemž je každý z nich pomalu tažen k pólu svého vřeténka. Kinetochorové mikrotubuly se zkracují a póly se oddalují, což obojí přispívá k separaci chromosomů.



Čas = 279 min

5 TELOFÁZE

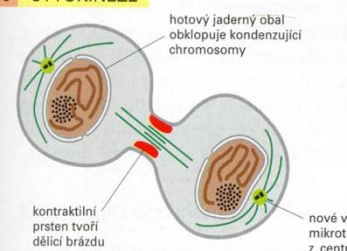


Během telofáze se obě sady dceřiných chromosomů dostanou k pólům vřeténka. Tvoří se nový jaderný obal, který uzavírá každou sadu, což znamená tvorbu jader a tedy i konec mitózy. Rozdělení cytoplasmy nastává spolu s tvorbou kontraktlního prstence.



Čas = 315 min

6 CYTOKINEZE

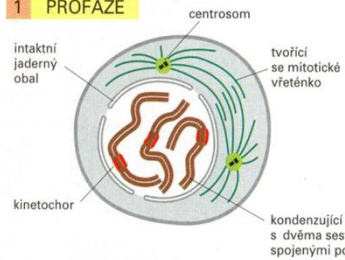


Během cytokineze živočišné buňky se cytoplasmu rozdělí do dvou buněk kontraktlním prstencem aktinu a myosinu, který se stáhne, a tak vytvoří dvě dceřiné buňky, každou s jedním jádrem.



Čas = 362 min

1 PROFÁZE

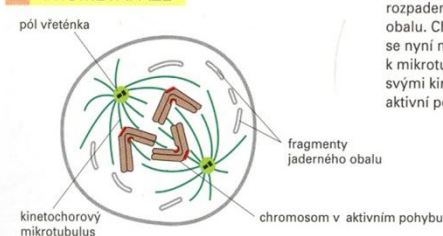


V profázi replikované chromosomy, každý sestávající ze dvou sesterských chromatid, kondenzují. Vně jádra se tvoří mitotické vřeténko mezi dvěma centrosomy, jež se replikovaly a nyní se pohybují od sebe.



Čas = 0 min

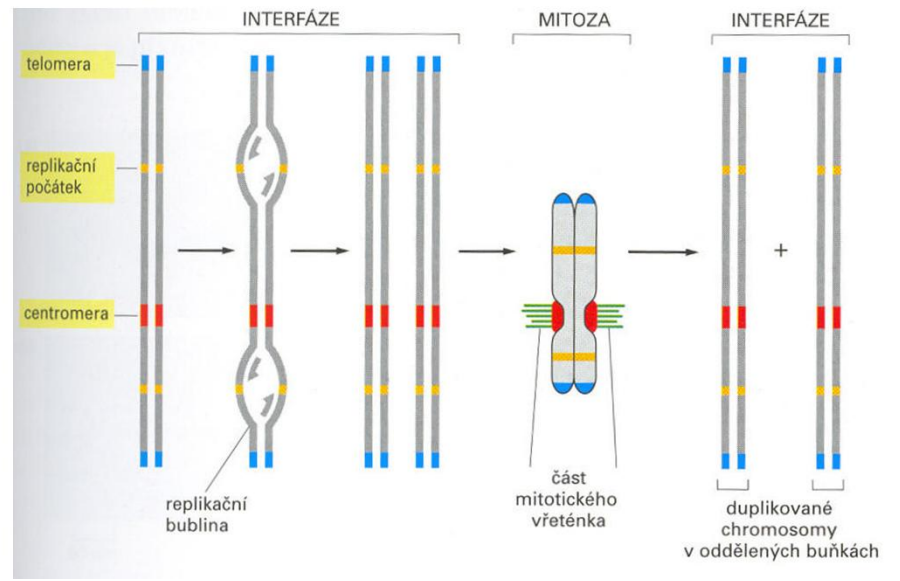
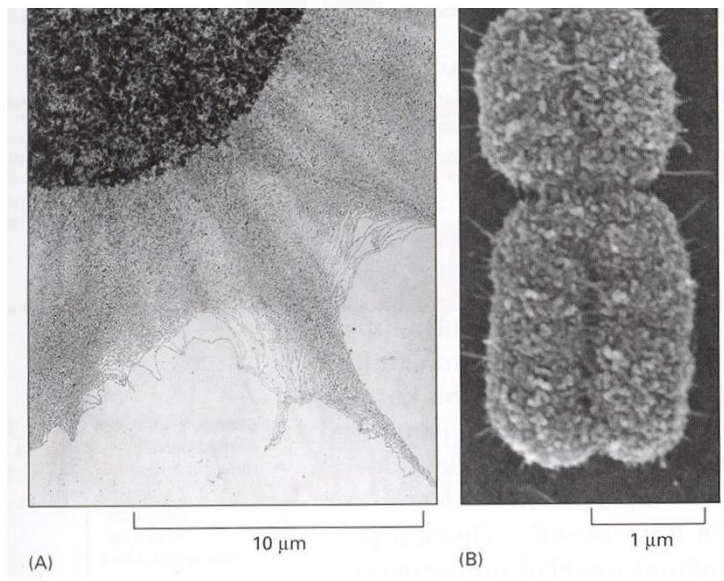
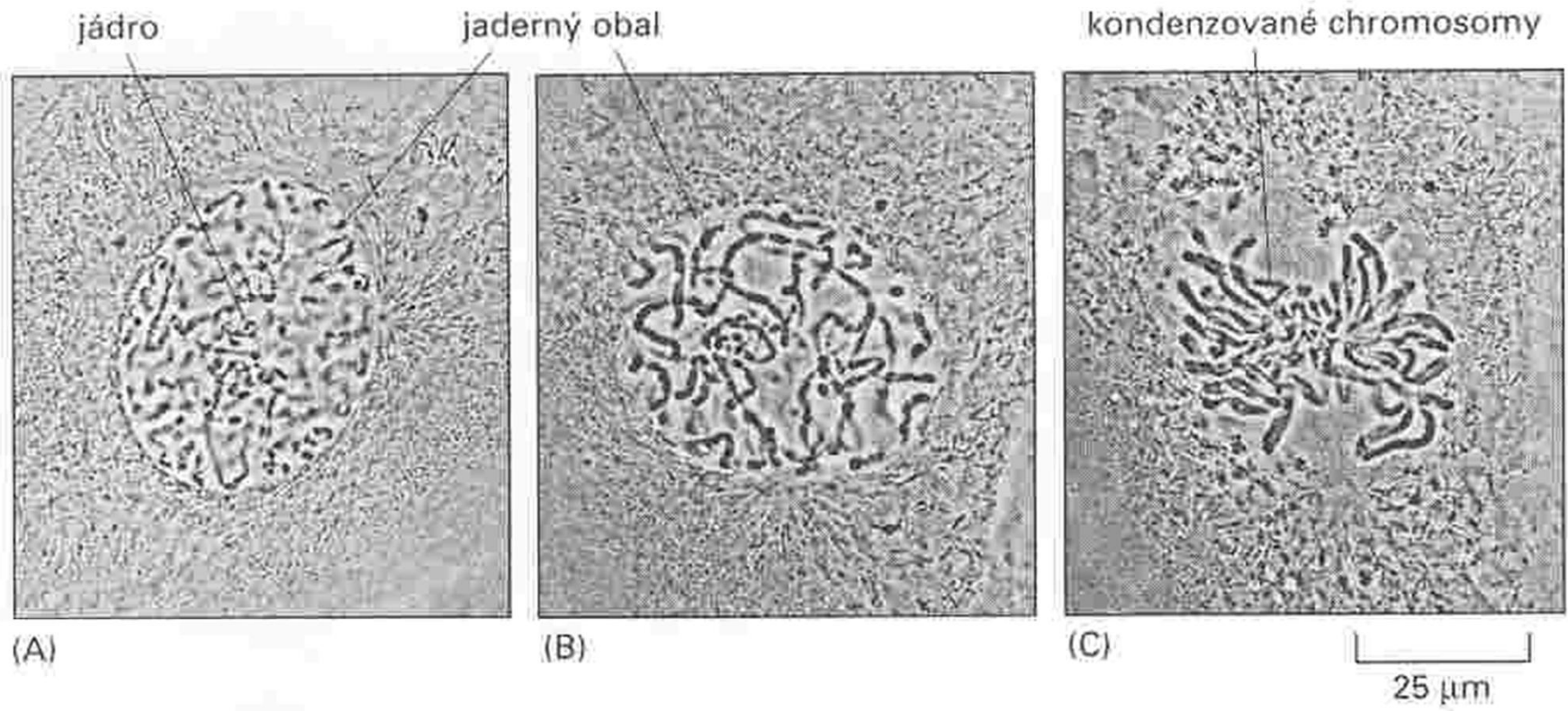
2 PROMETAFAZE



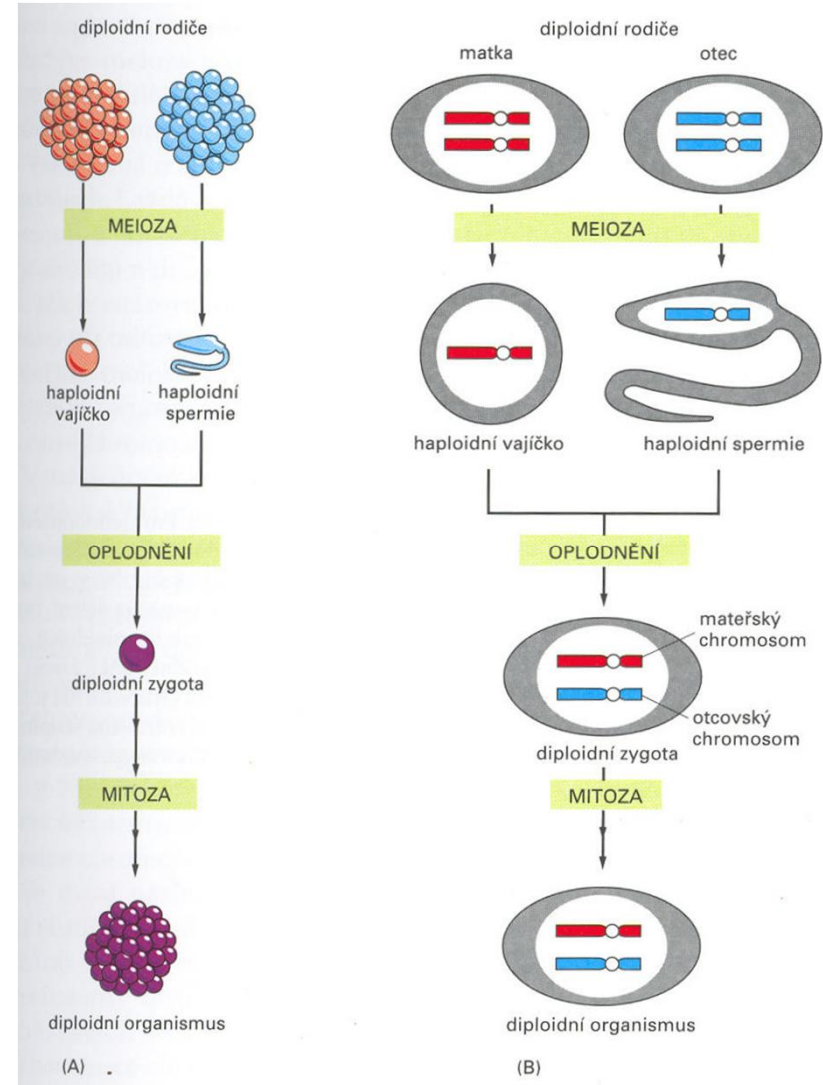
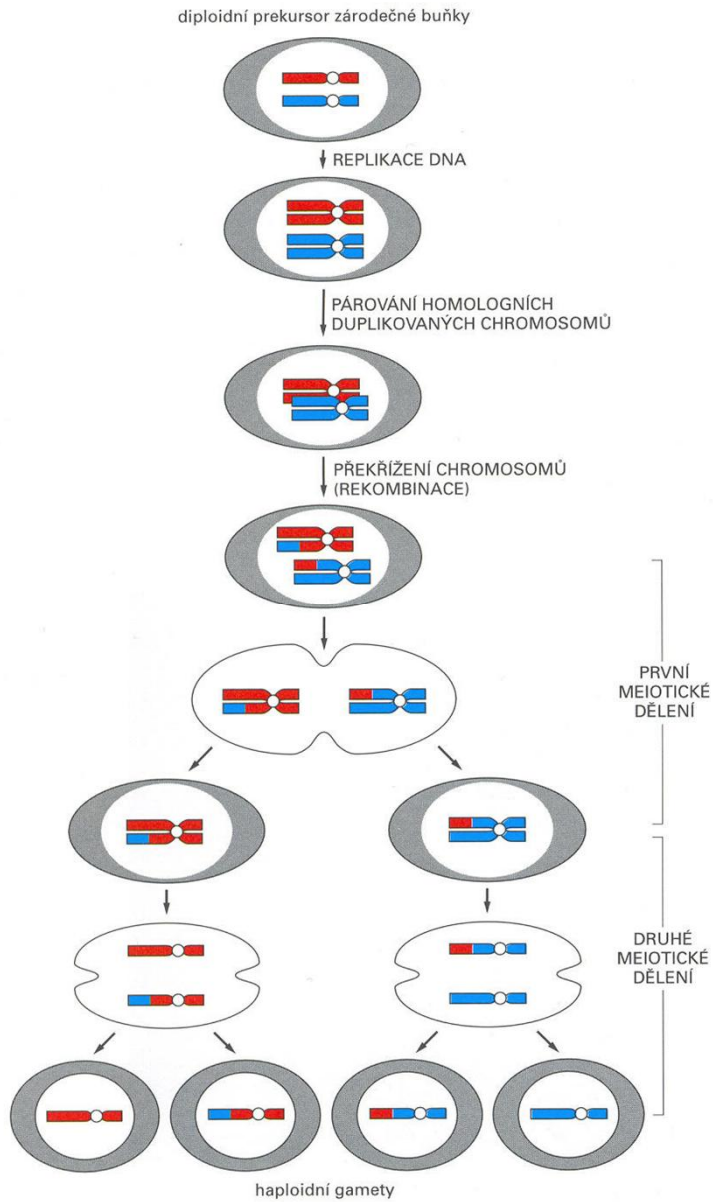
Prometafáze začíná náhle rozpadem jaderného obalu. Chromosomy se nyní mohou připojit k mikrotubulům vřeténka svými kinetochory a zahájit aktivní pohyb.



Čas = 79 min



Meioza

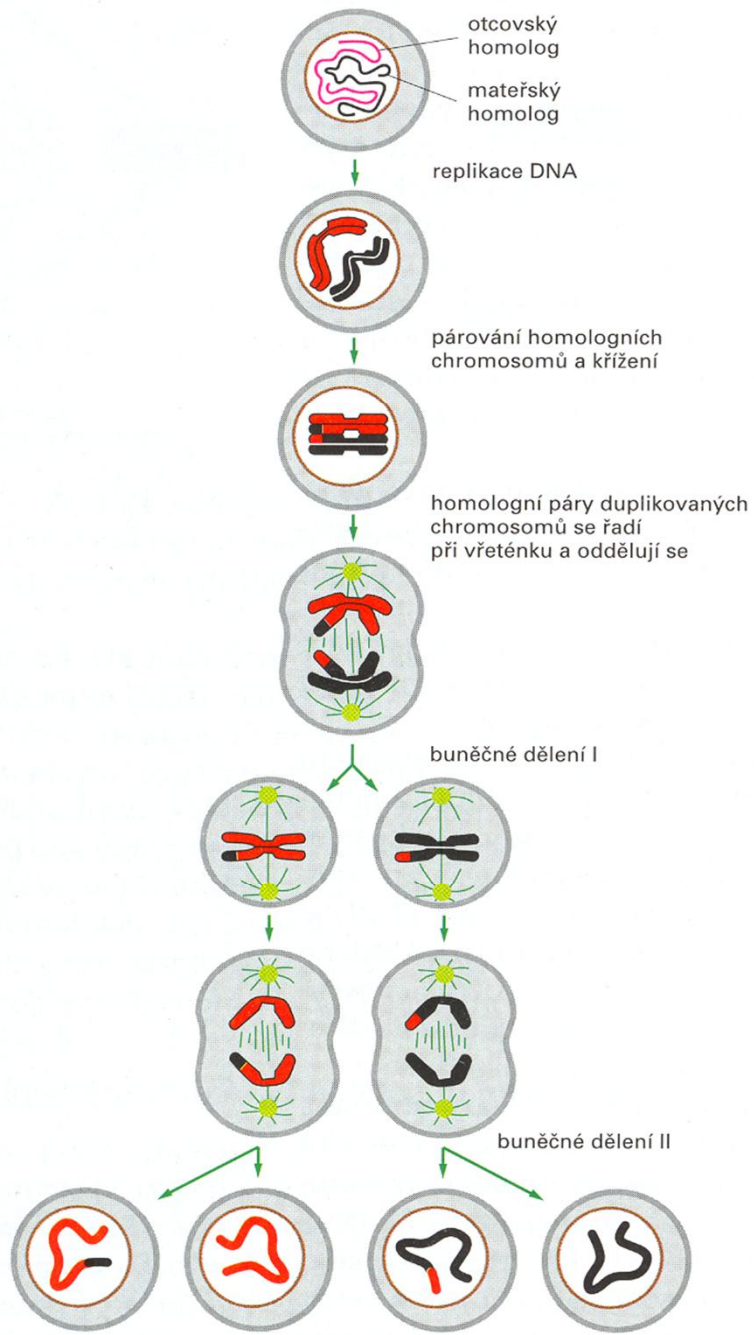


Srovnání meiozy s mitozou

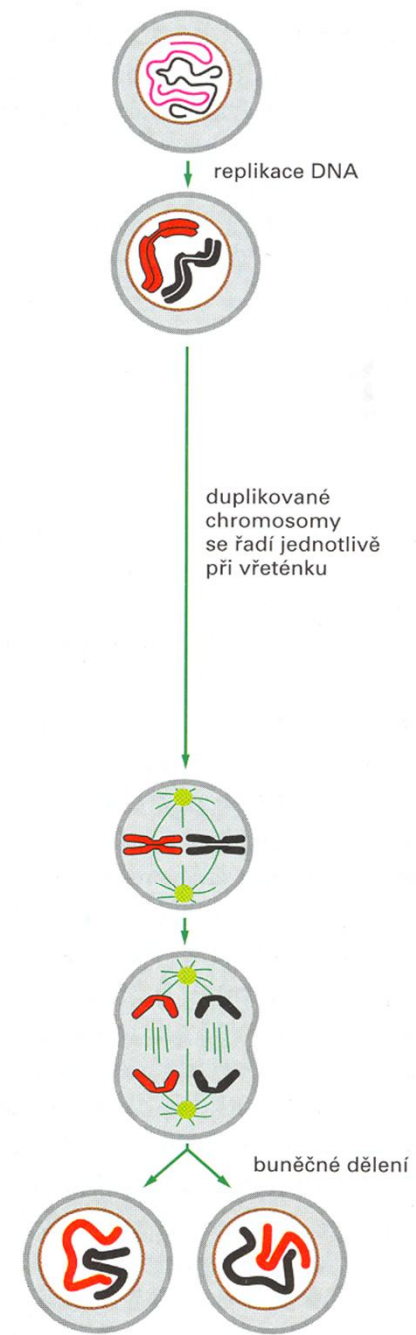
MEIOTICKÉ DĚLENÍ I

MEIOTICKÉ DĚLENÍ II

MEIOZA

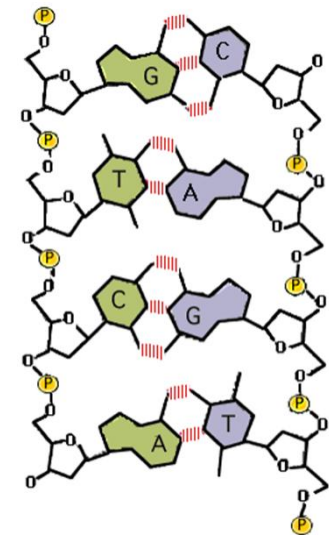
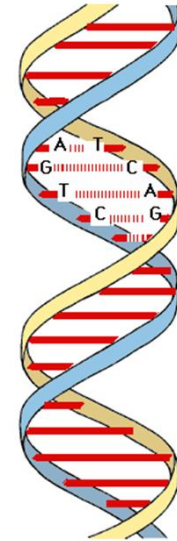


NORMÁLNÍ BUNĚČNÉ DĚLENÍ

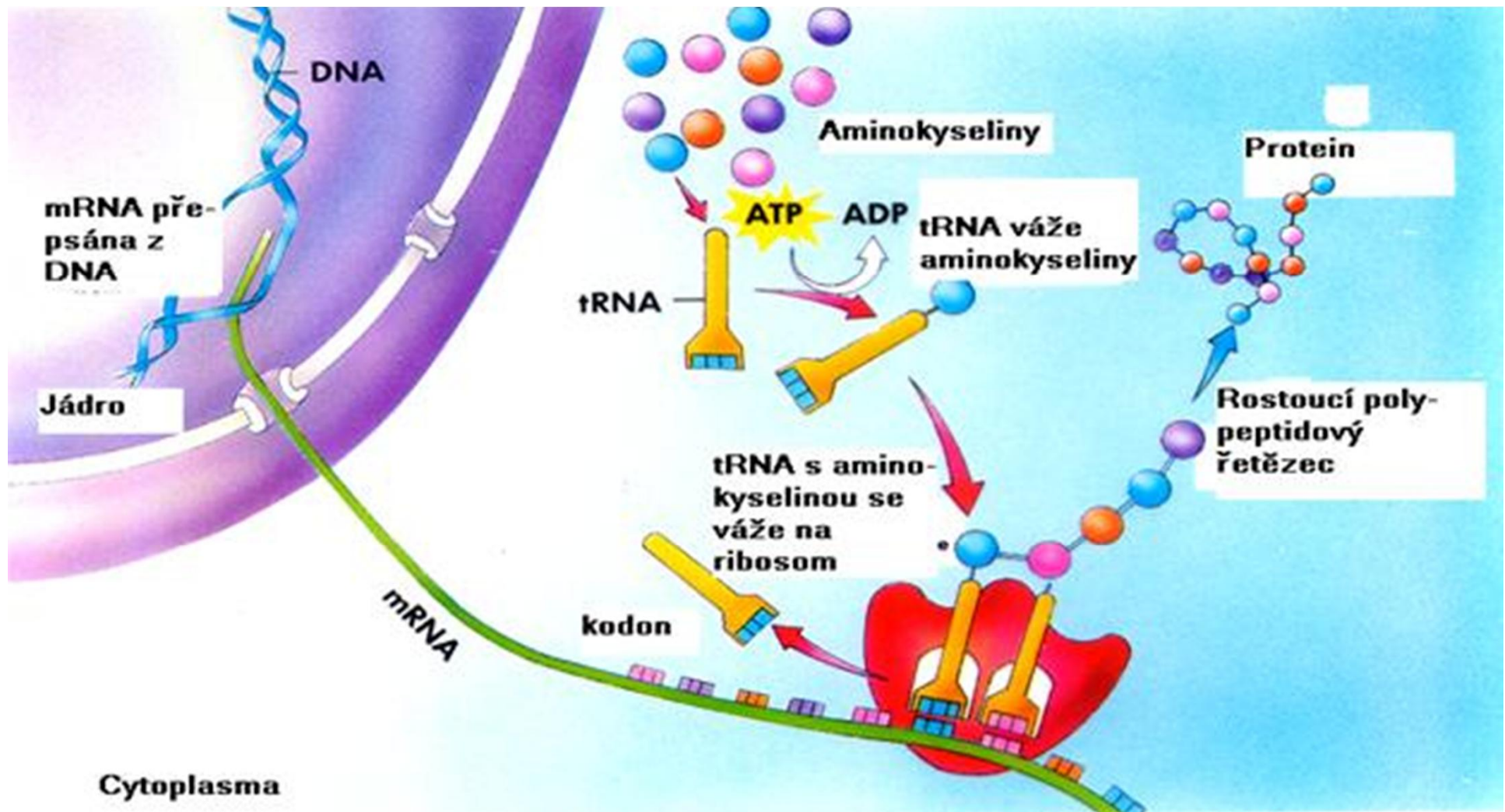


Chromozomální podstata dědičnosti

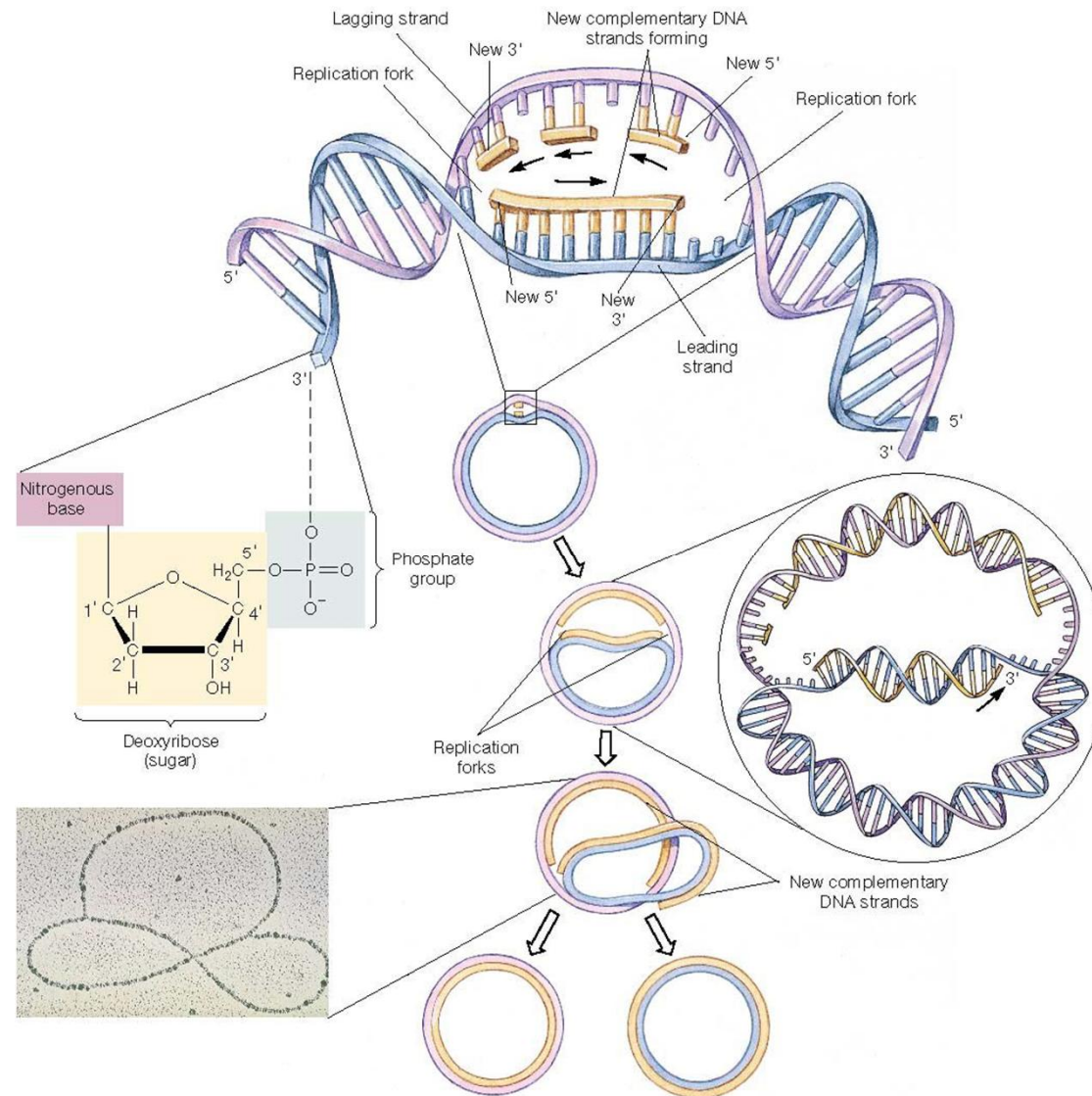
- DNA, RNA, proteiny
 - DNA nese informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce
 - složena z nukleotidů (zbytek kys. fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze [A, G, C, T])
 - DNA kostra - polynukleotidový řetězec
 - zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou
 - DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci
 - jedno vlákno v 5' → 3' směru, druhé opačně
 - vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)
 - dvojšroubovice se rozpadá při replikaci a transkripci
 - **molekulárně-biologické dogma**: DNA → RNA → protein



Centrální dogma molekulární biologie

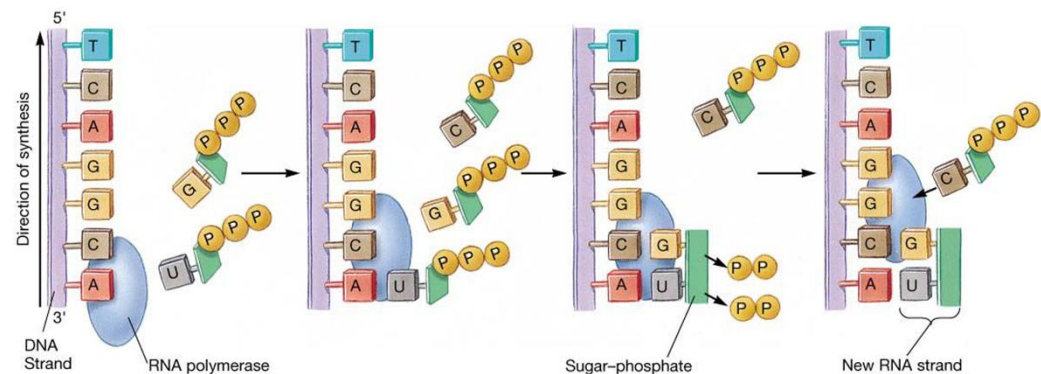
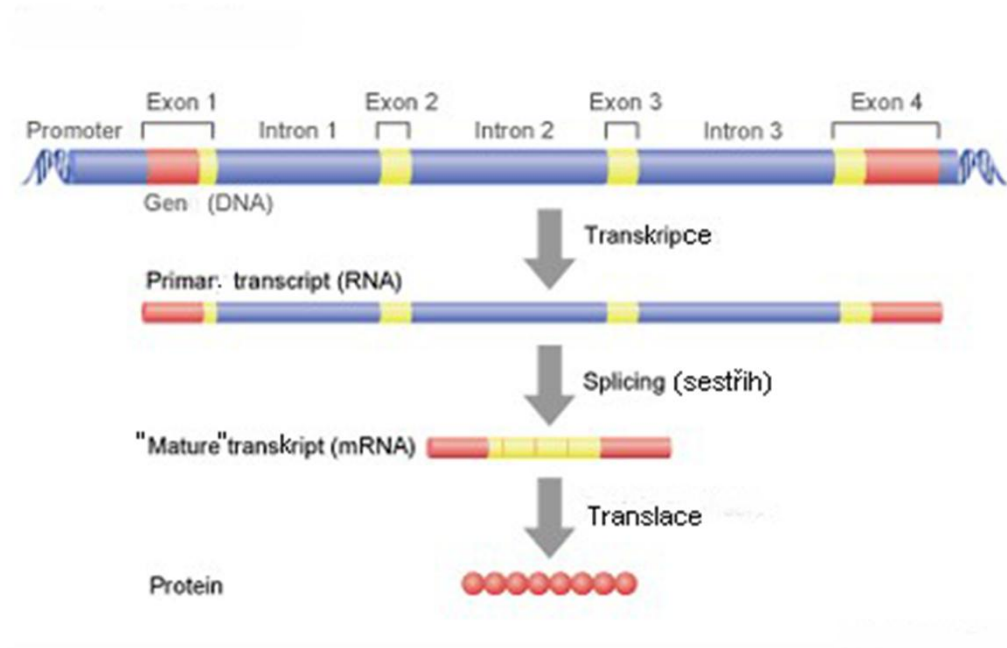


DNA replikace

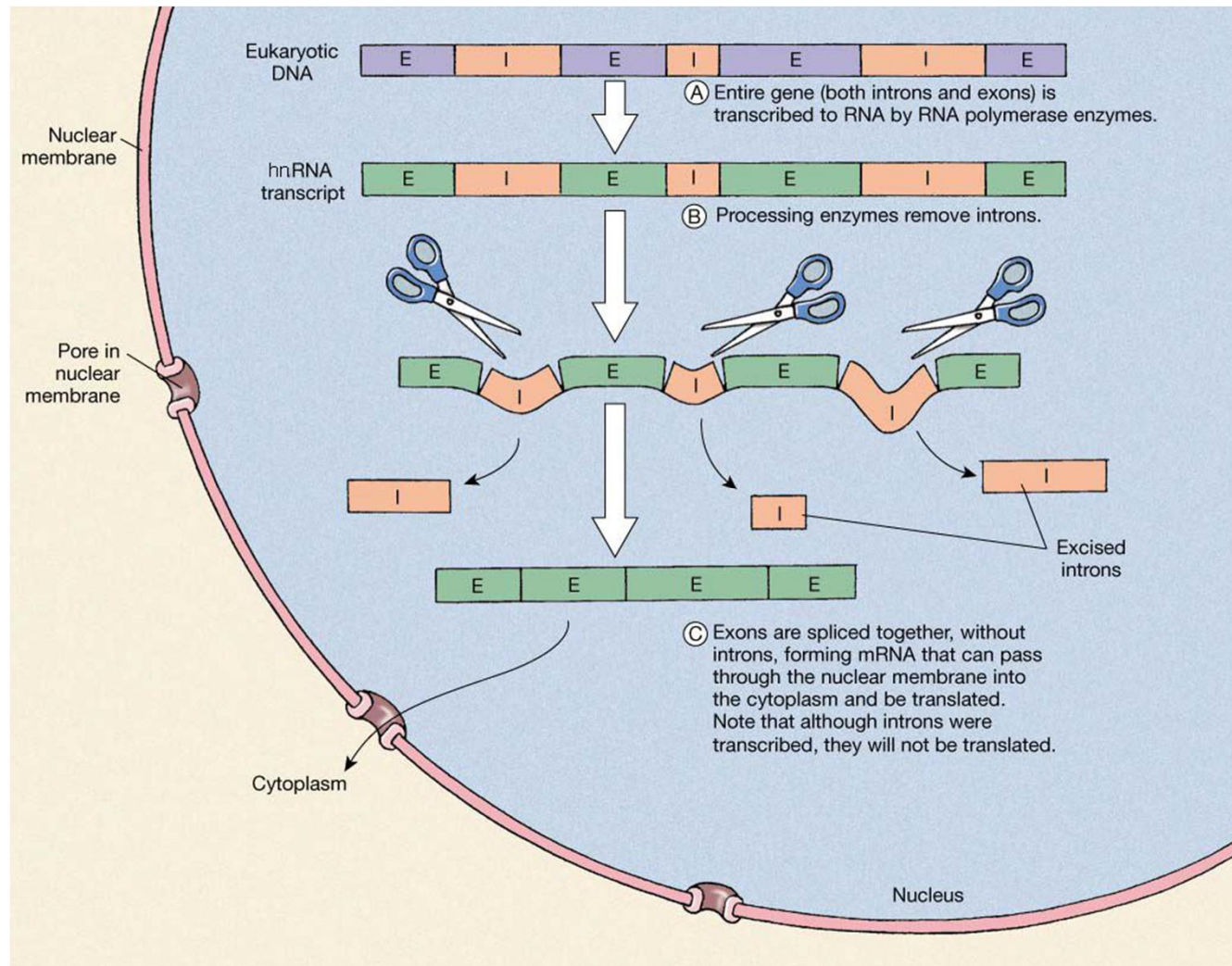


Gen

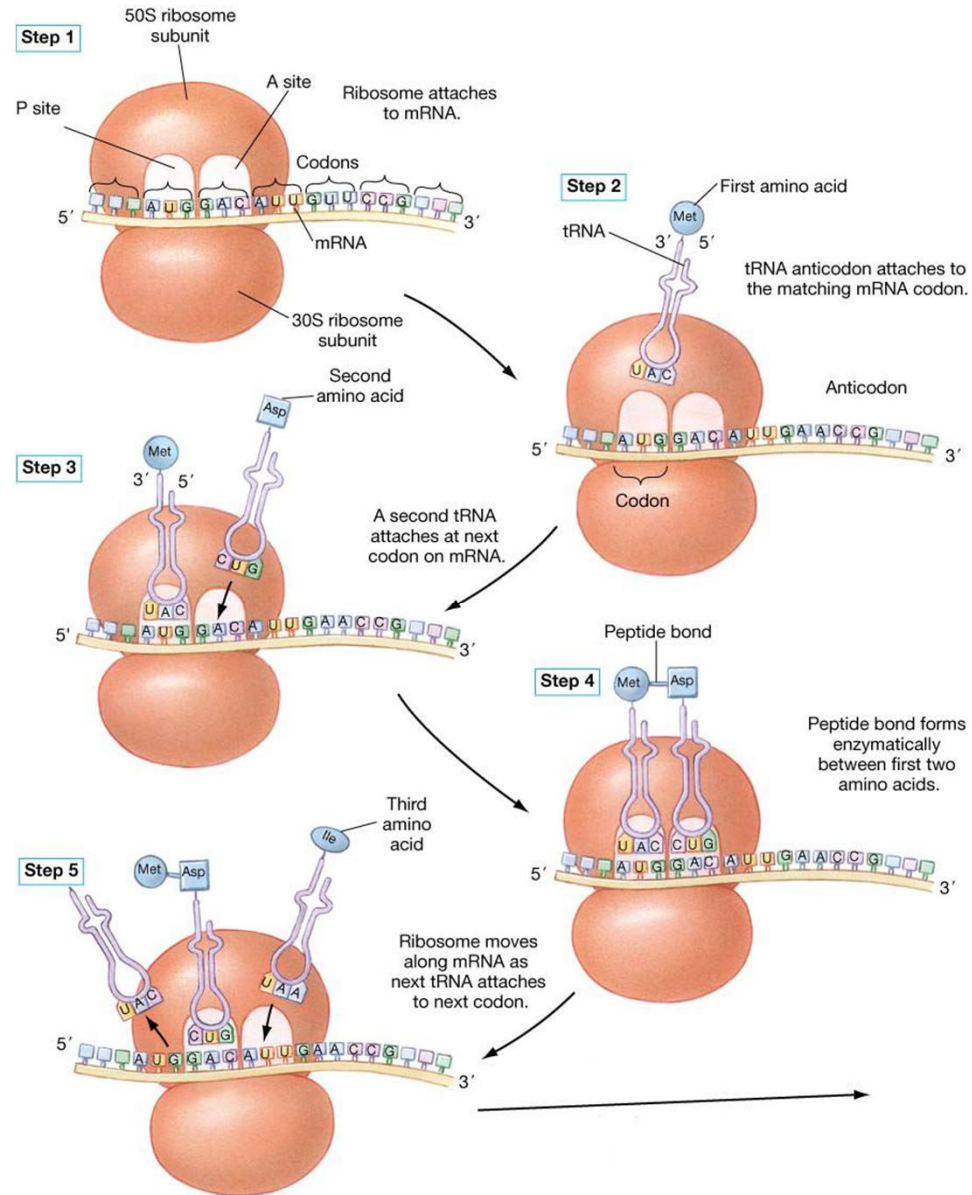
- DNA obsahuje definované úseky zvané geny - základní jednotky dědičnosti
- gen = segment molekuly DNA, který obsahuje kód pro AK přísl. polypeptidu a nezbytné regulační sekvence pro regulaci své exprese
 - promotor (5'-konec)
 - vazebná místa pro transkripční faktory
 - exony
 - introny
 - 3' nepřepisovaná oblast (UTR)
- při **transkripci** vzniká RNA
 - 1) hnRNA je komplementární celému genu (1. exon → poly-A konec)
 - 2) mRNA vzniká sestřihem hnRNA (intronů)
- **translací** vzniká protein



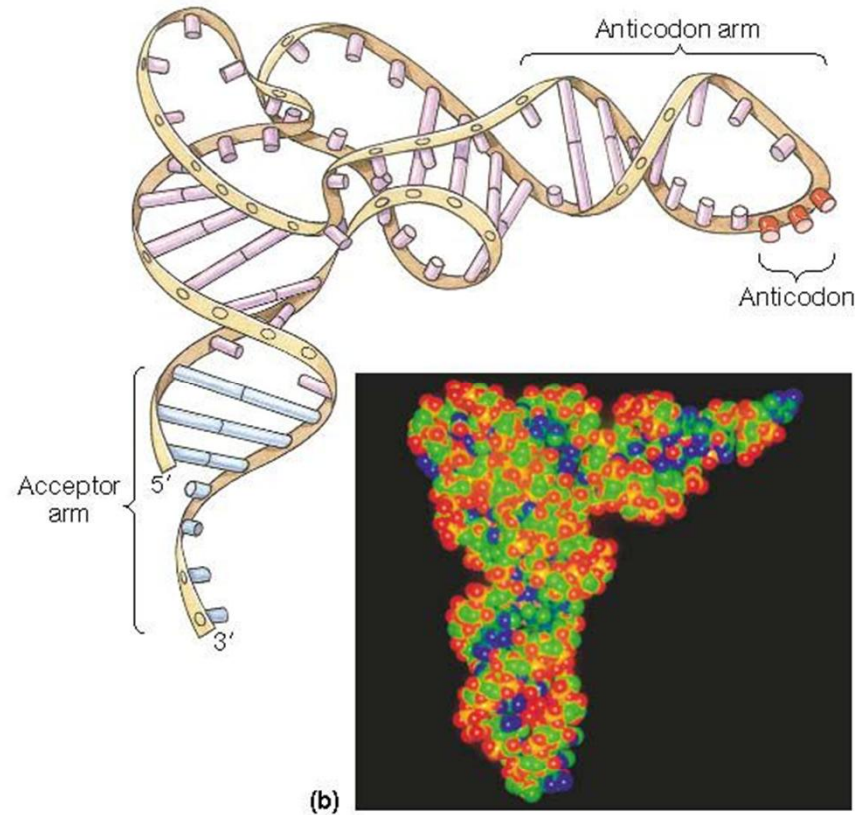
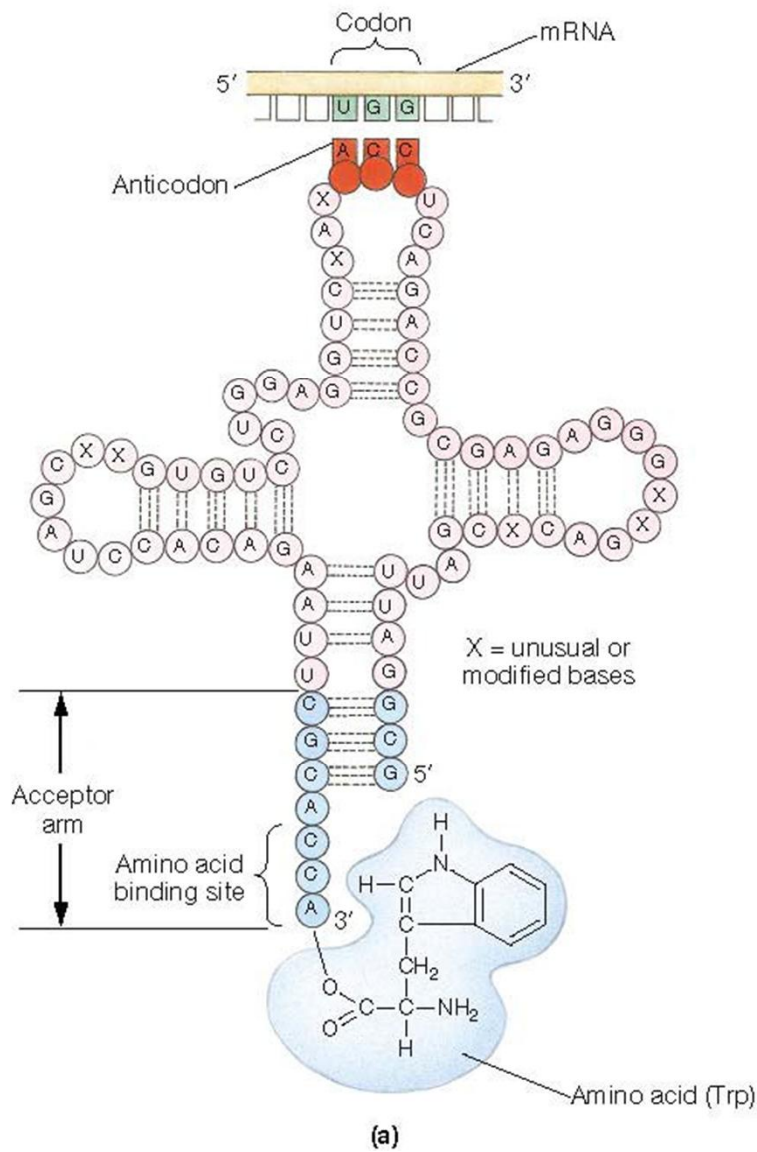
RNA "splicing"



Translase



Translase - detail tRNA/AK



Genetický kód

1. pozice		2. pozice				3. pozice			
		U	C	A	G				
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

- určuje pořadí AK v proteinu

- univerzální

- podobný princip u většiny živých organizmů

- tripletový

- trojkombinace z celkem 4 nukleotidů (A, C, G, U)

- degenerovaný

- $4^3 = 64$, ale aminokyselin jen 21

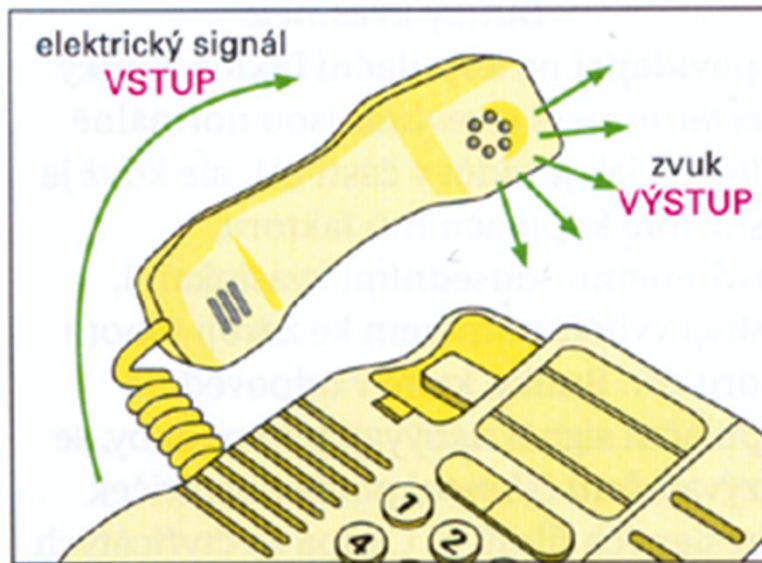
Buněčná signalizace - co všechno musí buňka vnímat ?

- Přítomnost živin/růstových faktorů
- Toxické látky
- Signály produkované ostatními buňkami

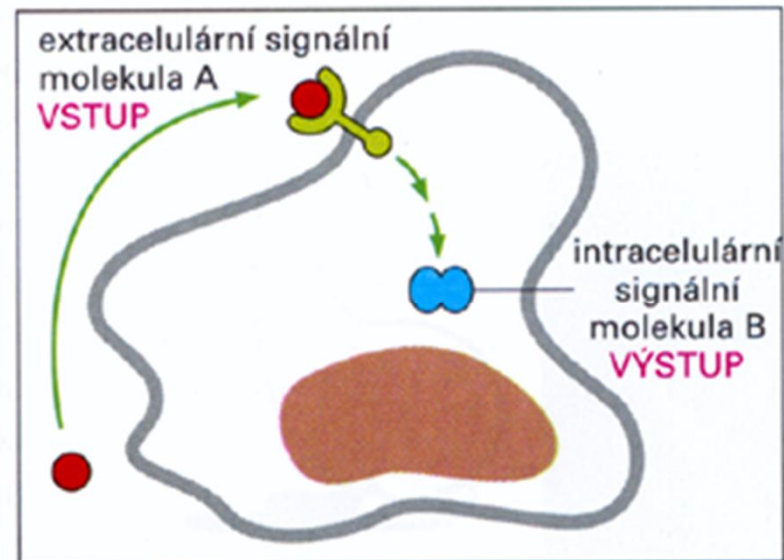
- Signál je poté zachycen buď na povrchu buňky nebo v cytoplazmě

Princip signalizace

- úlohu signálů zajišťují speciální molekuly
- pro jejich detekci jsou buňky vybaveny příslušnými receptory



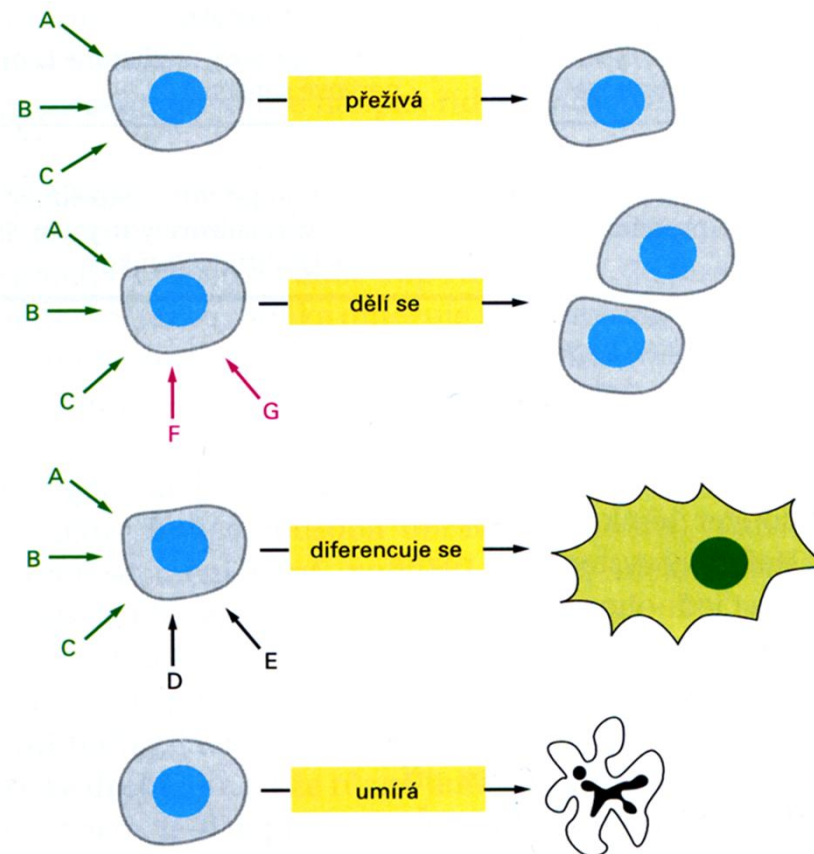
(A)



(B)

Na buňku působí současně několik typů signálů

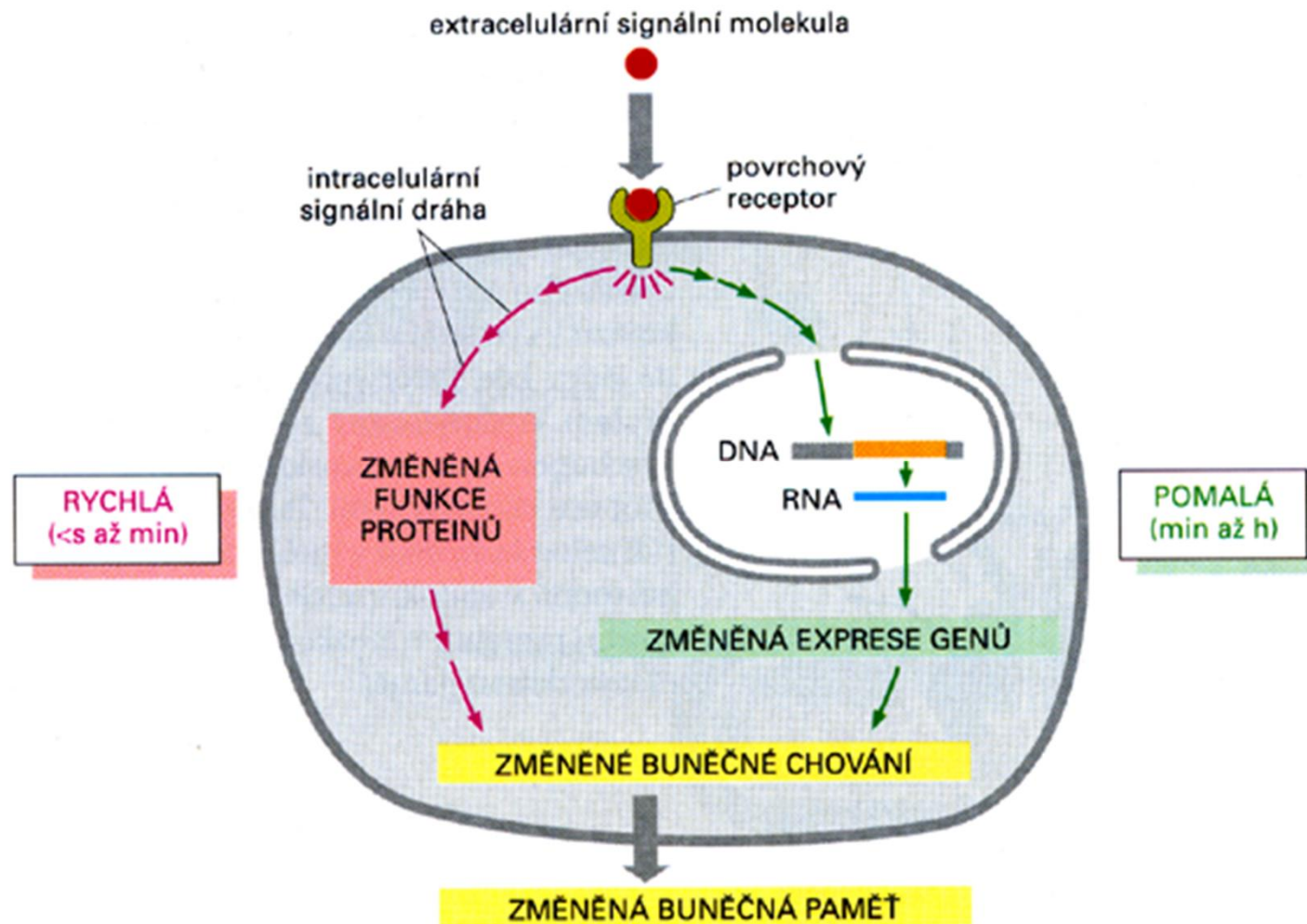
- Na každé buňce jsou speciální receptory
- Rozhoduje se na jaké signály bude buňka reagovat



Komplex signál-receptor vyvolá specifickou odpověď

- Změnu genové exprese
- Změnu aktivity metabolických enzymů
- Změnu konfigurace cytoskeletonu
- Změnu permeability membrány pro ionty
- Aktivaci syntézy DNA
- Smrt buňky

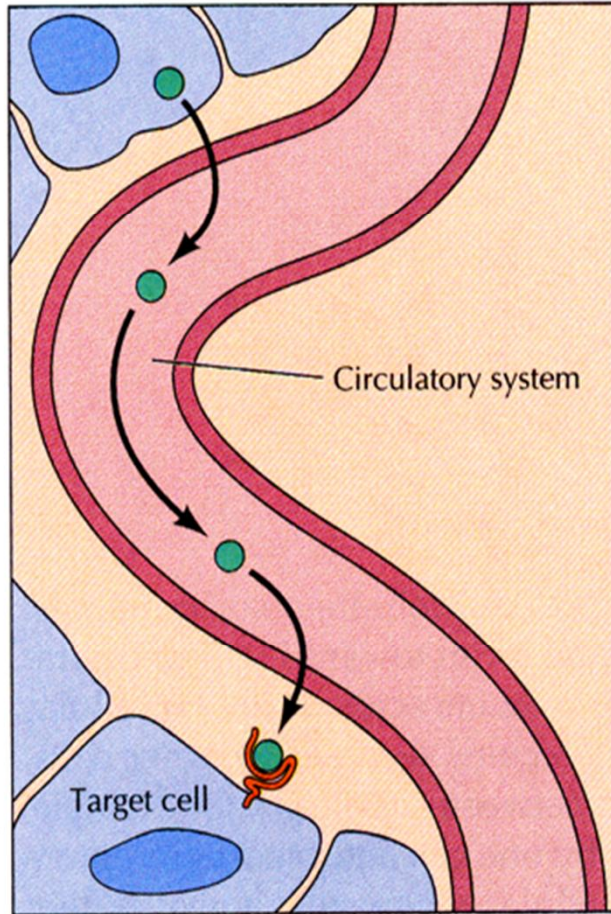
Signální dráhy podle rychlosti reakce



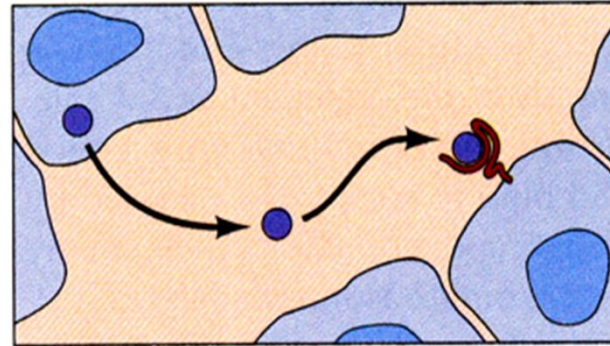
Rozdělení signálů živočišných buněk podle dosahu

- Endokrinní - hormony
- Parakrinní - lokální
 - molekuly regulující buněčnou proliferaci při hojení ran
 - zánětlivé molekuly
- Nervové - synapse
- Přímý kontakt - důležité např. v embryonálním vývoji
- Autokrinní

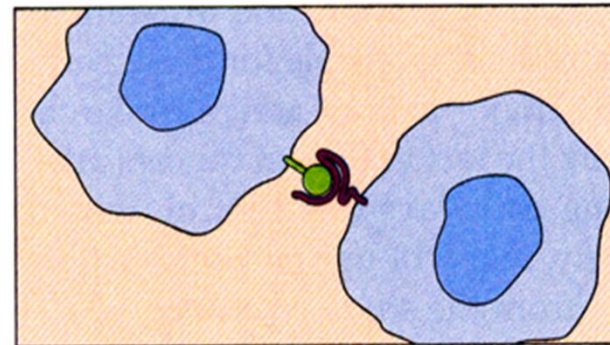
(A) Endocrine signaling



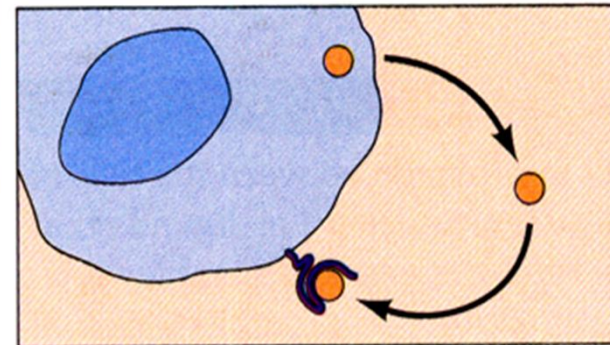
(B) Paracrine signaling



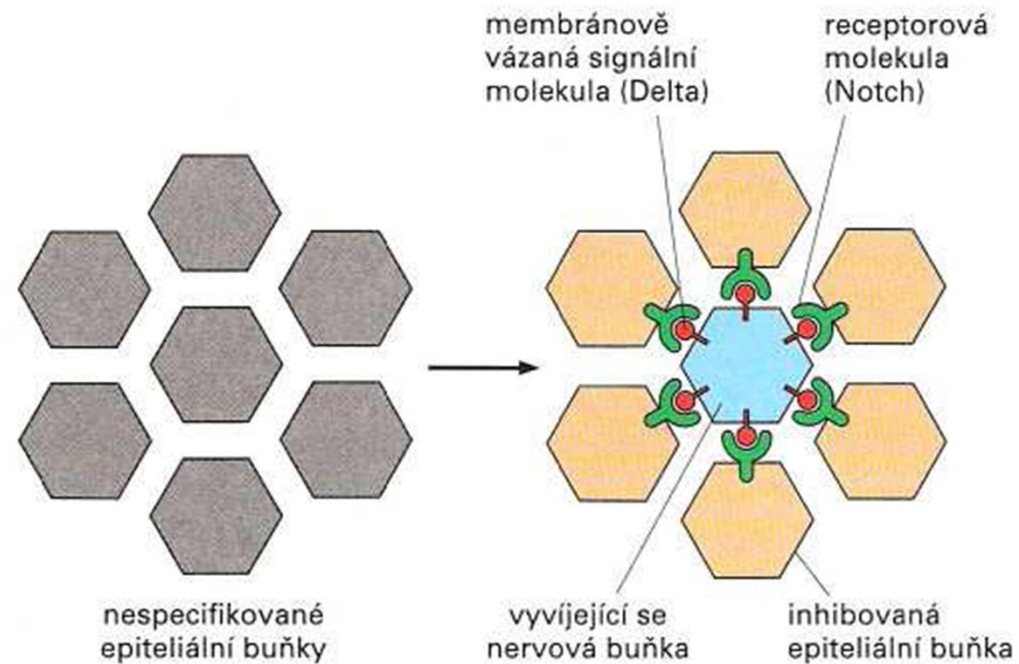
(C) Direct cell-to-cell signaling



(D) Autocrine signaling



Delta/notch signalizace

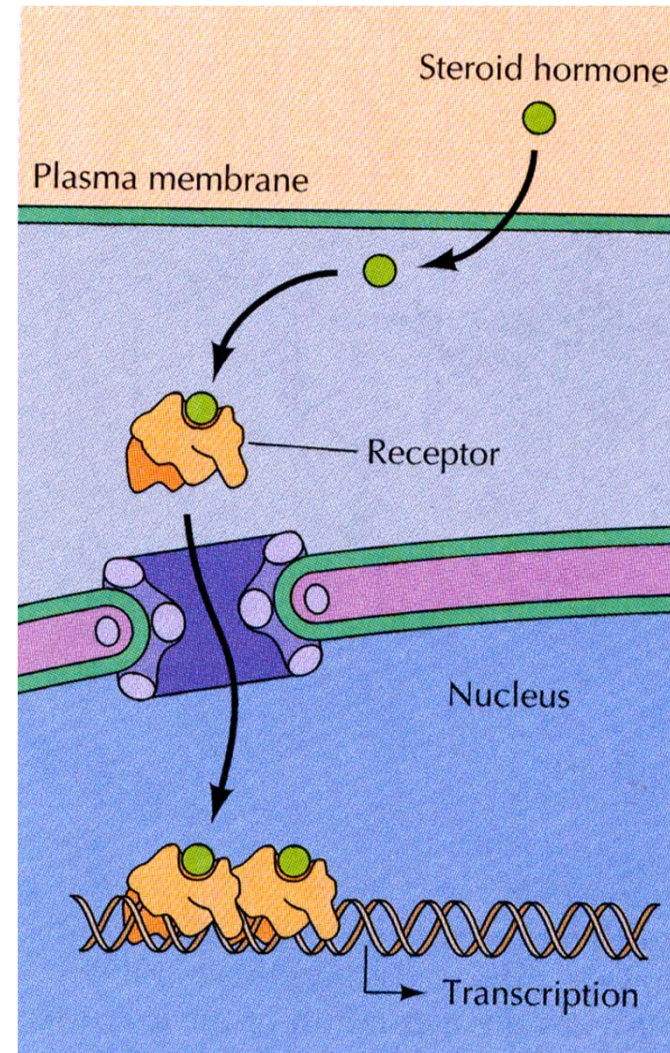
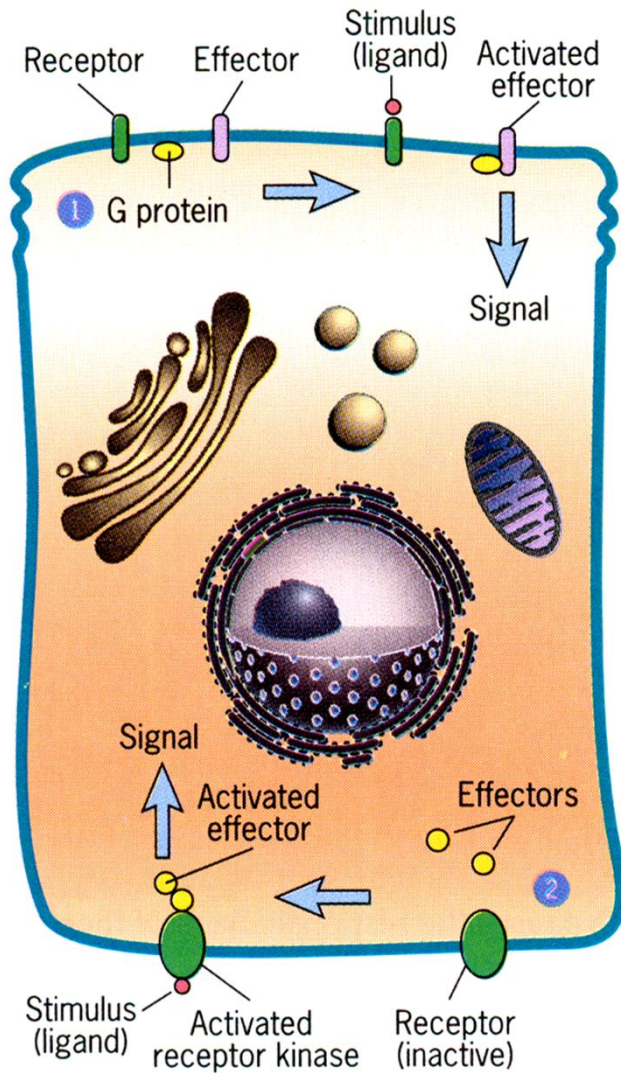


Signální molekula	Původ	Chemická podstata	Některé účinky
Hormony			
<i>Adrenalin</i>	nadledvina	derivát tyrosinu	zvyšuje krevní tlak, zrychluje tep srdce a metabolismus.
<i>Kortisol</i>	nadledvina	steroid (derivát cholesterolu)	ovlivňuje metabolismus proteinů, sacharidů a lipidů v mnoha tkáních
<i>Estradiol</i>	vaječník	steroid (derivát cholesterolu)	indukuje a udržuje sekundární samičí pohlavní znaky
<i>Glukagon</i>	α -buňky slinivky břišní	peptid	stimuluje syntézu glukosy, odbourání glykogenu a odbourání lipidů například v jaterních a tukových buňkách
<i>Insulin</i>	β -buňky slinivky břišní	protein	stimuluje příjem glukosy, syntézu proteinů a syntézu lipidů například v jaterních buňkách
<i>Testosteron</i>	varlata	steroid (derivát cholesterolu)	indukuje a udržuje sekundární samčí pohlavní znaky
<i>Thyroidní hormon (thyroxin)</i>	štítná žláza	derivát tyrosinu	stimuluje metabolismus řady buněčných typů
Lokální mediátory			
<i>Epidermální růstový faktor (EGF)</i>	různé buňky	protein	stimuluje epidermální buňky a řadu jiných buněk k proliferaci.
<i>Růstový faktor krevních destiček (PDGF)</i>	různé buňky včetně krevních destiček	protein	stimuluje mnoho buněčných typů k proliferaci
<i>Nervový růstový faktor (NGF)</i>	různé inervované tkáně	protein	zajišťuje přežití jistých tříd neuronů; působí růst jejich axonů
<i>Histamin</i>	žírné buňky	derivát histidinu	působí prodloužení buněk a zvyšuje jejich propustnost, pomáhá vytvářet záněty
<i>Oxid dusnatý (NO)</i>	nervové buňky; endoteliální buňky, které vystylají cévy	rozpuštěný plyn	působí uvolnění hladkého svalstva, reguluje aktivitu nervové buňky
Nervové mediátory			
<i>Acetylcholin</i>	nervová zakončení	derivát cholinu	excitační nervový mediátor v mnoha nervosvalových synapsích a v centrální nervové soustavě
<i>Kyselina γ-aminomáselná (GABA)</i>	nervová zakončení	derivát kyseliny glutamové	inhibiční nervový mediátor v centrální nervové soustavě
Signální molekuly, které závisejí na kontaktu			
<i>Delta</i>	zárodečné neurony, různé další buňky embrya	transmembránový protein	zabraňuje sousedním buňkám, aby se specializovaly stejným směrem, jako signalizující huňka

Typy signálů

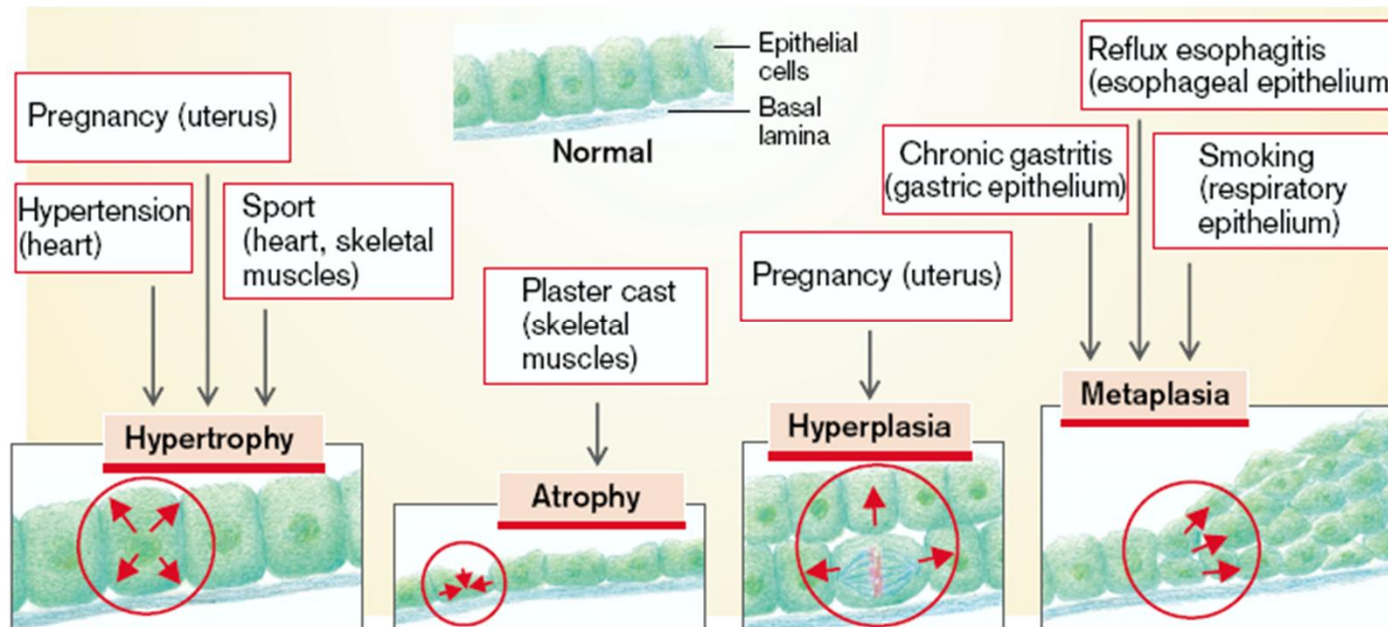
- proteiny
- peptidy
- aminokyseliny
- nukleotidy
- steroidy
- mastné kyseliny a jejich deriváty
- plyny

Význam rozpustnosti signální molekuly - hydrofilní vs. lipofilní signály

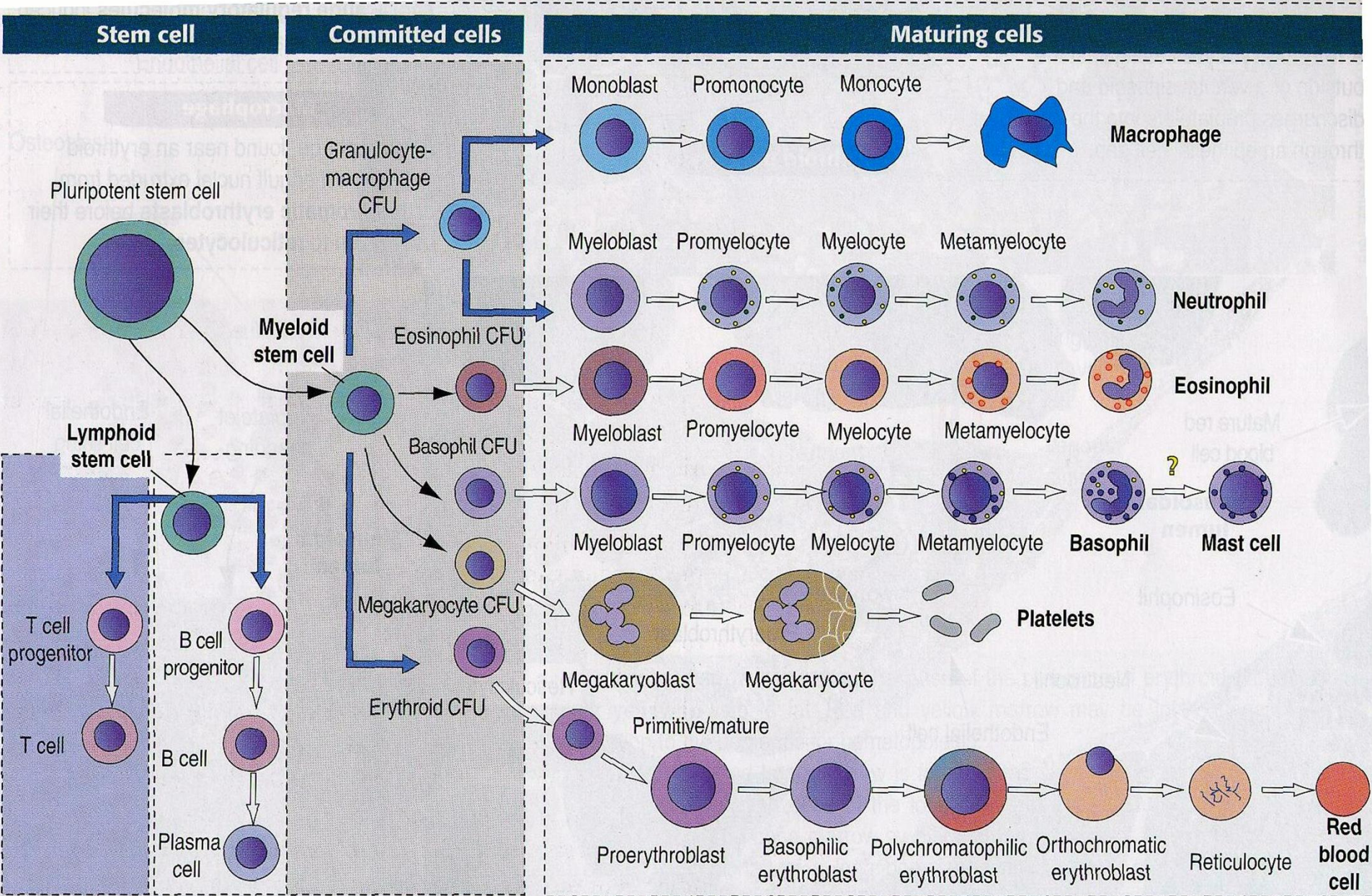


Adaptace

- Hyperplazie vs. aplazie
- Hypertrofie vs. atrofie
- Metaplazie



Diferenciace

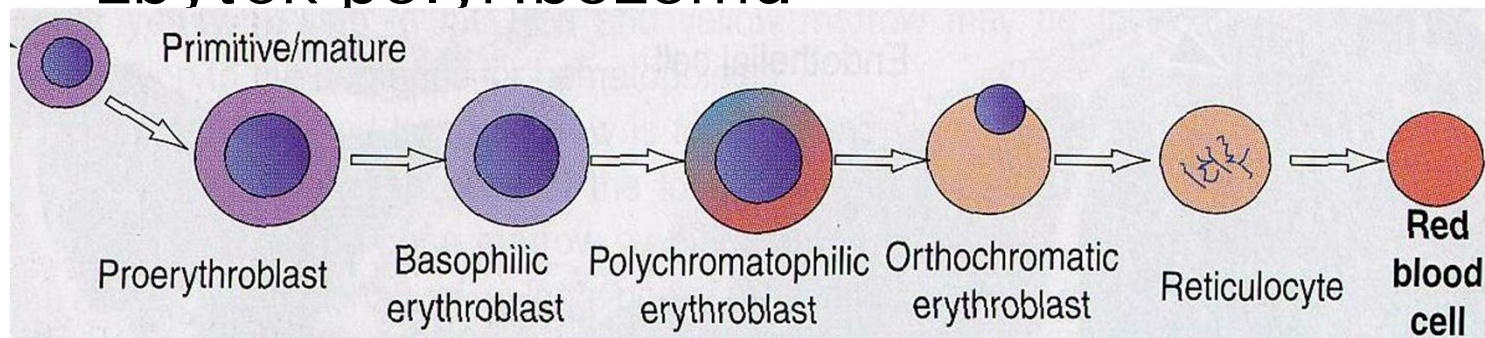


Faktory nutné pro hemopoezu

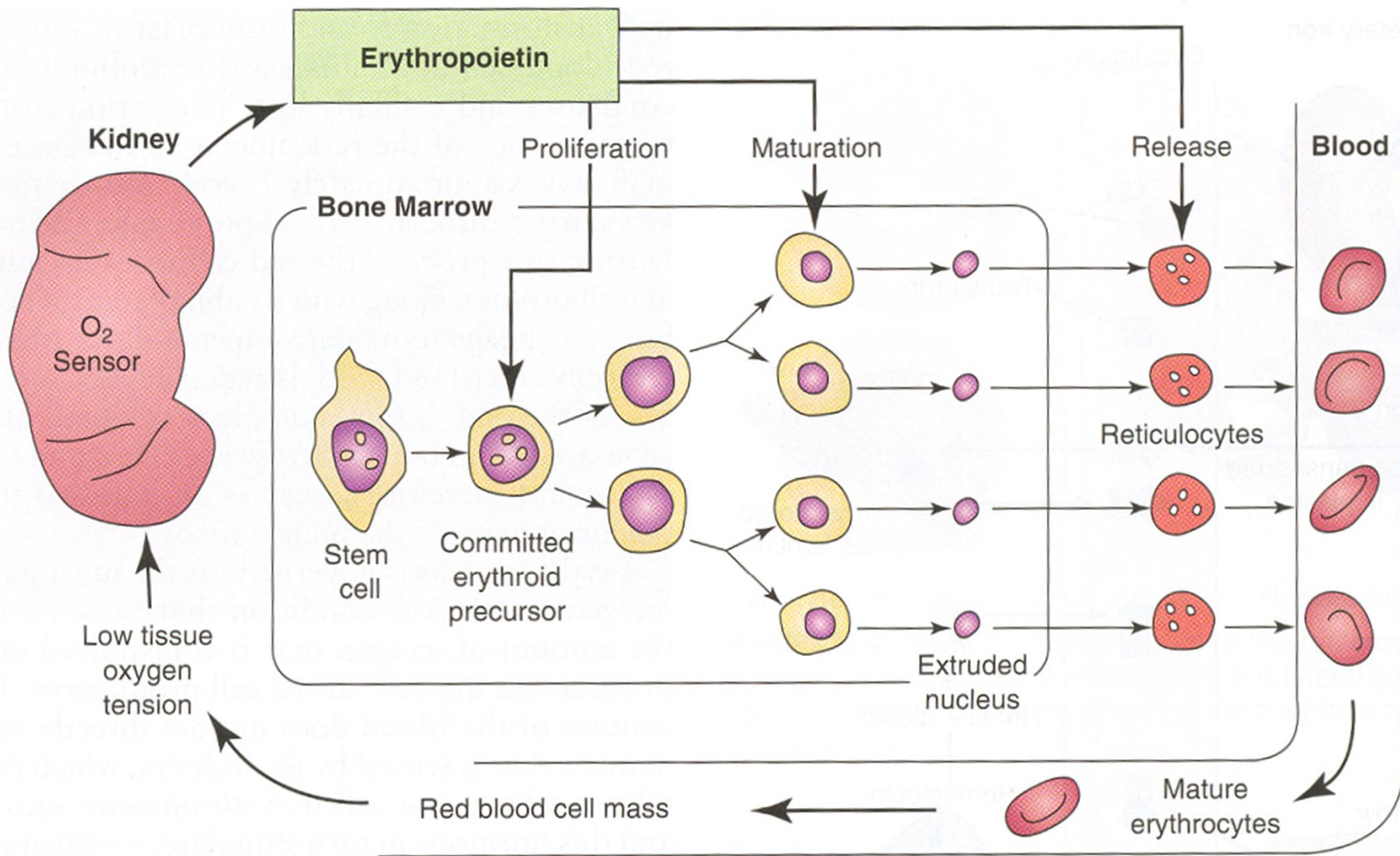
- pluripotentní buňka
 - schopná zracího i meiotického dělení
- mikroprostředí - např. kostní dřeň
 - součástí jsou buňky a extracelul. hmota
- růstové faktory
 - tzv. kolonie stimulující faktory = CSF
 - např. erythropoetin
 - uvolňované podle potřeby

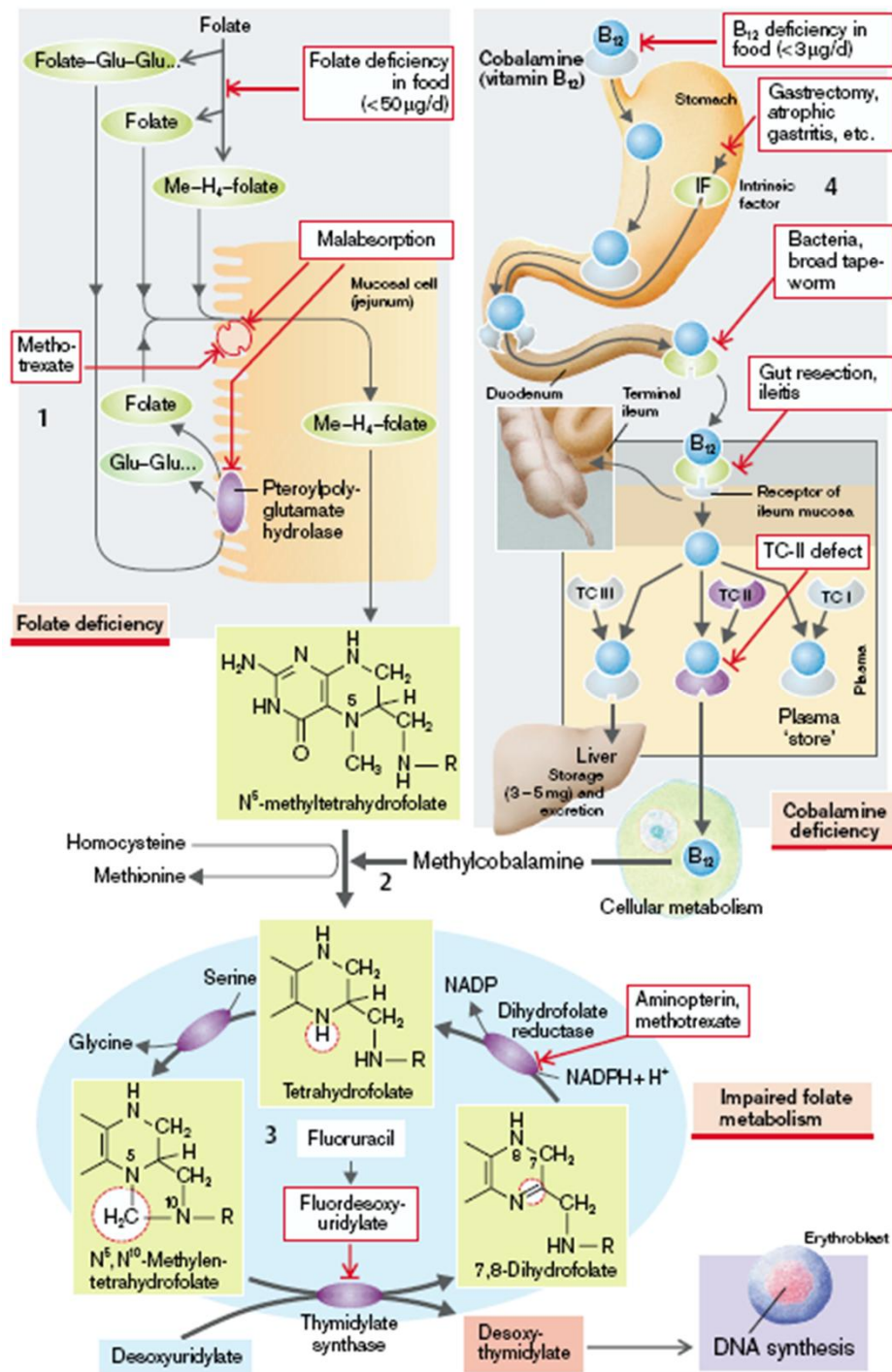
Vyzrívání erytrocytů

- erythropoetin, Fe, kys. listová, vit. B₁₂
- proerythroblast - krajkový chromatin
- bazofilní erythroblast - silně baz. ctpl.
 - bazofilní vzhledem k syntéze Hb
- polychromatofilní erythroblast
- ortochromatofilní erythroblast - nedělí se
- retikulocyt - vypudil jádro
 - zbytek polyribosomů



Erythropoietin

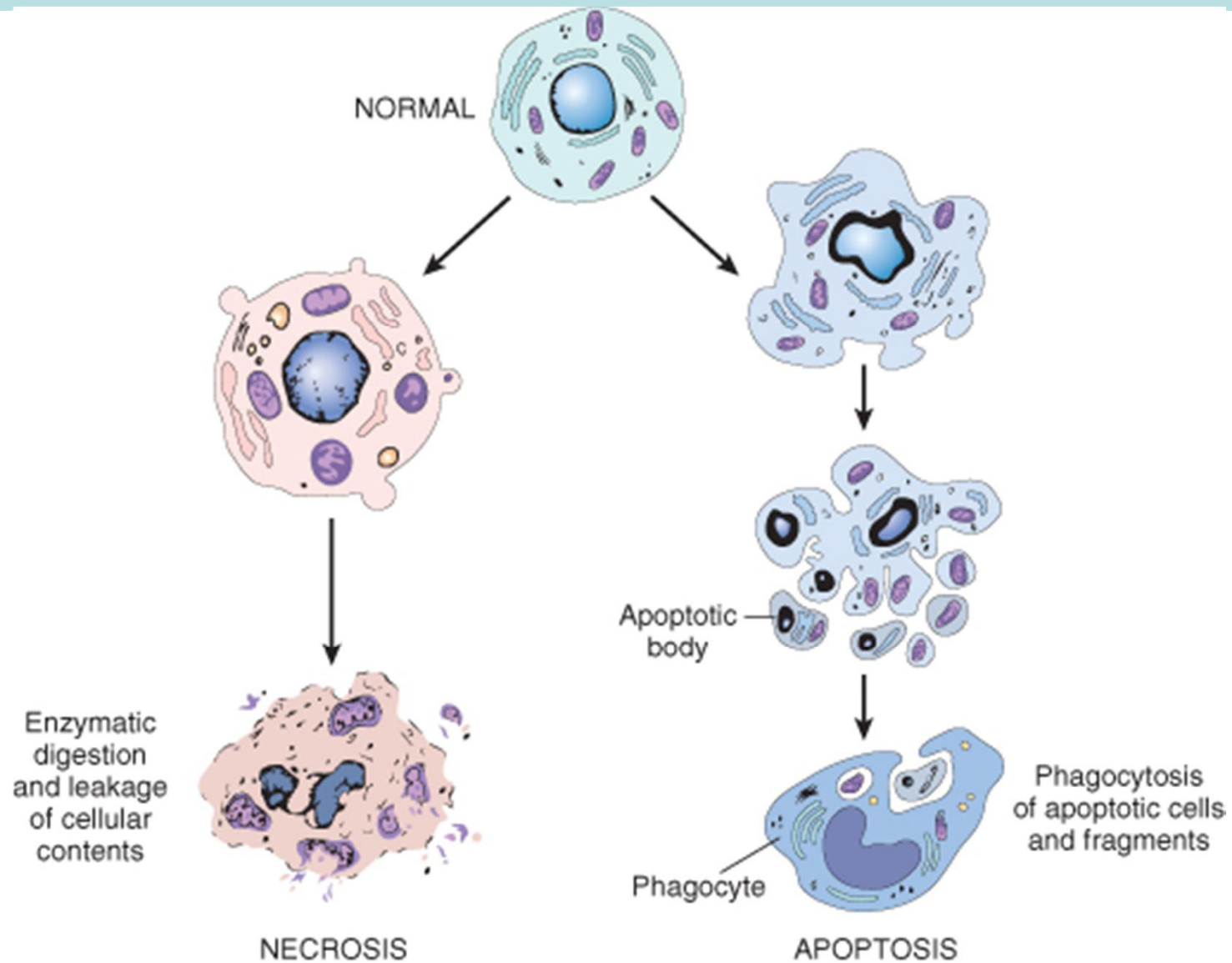




Apoptóza/nekróza

- Programovaná buněčná smrt
- Izolované buňky
- Aktivní proces - ATP
- Bcl2 onkoprotein
- P53 onkoprotein
- Intravitální odumření tkáně
- Jsou patrné morfologické změny
- Autolýza vs. heterolýza

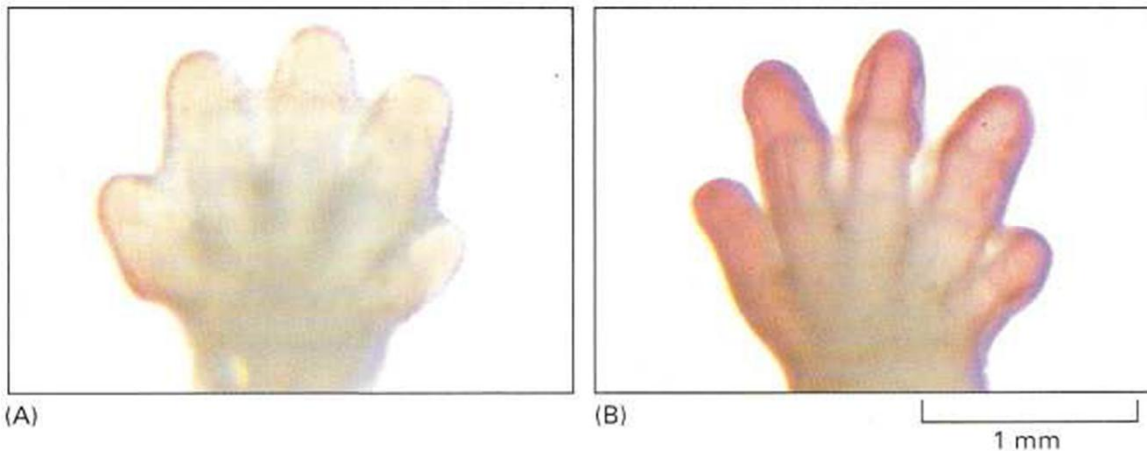
Rozdíl mezi nekrózou a apoptózou



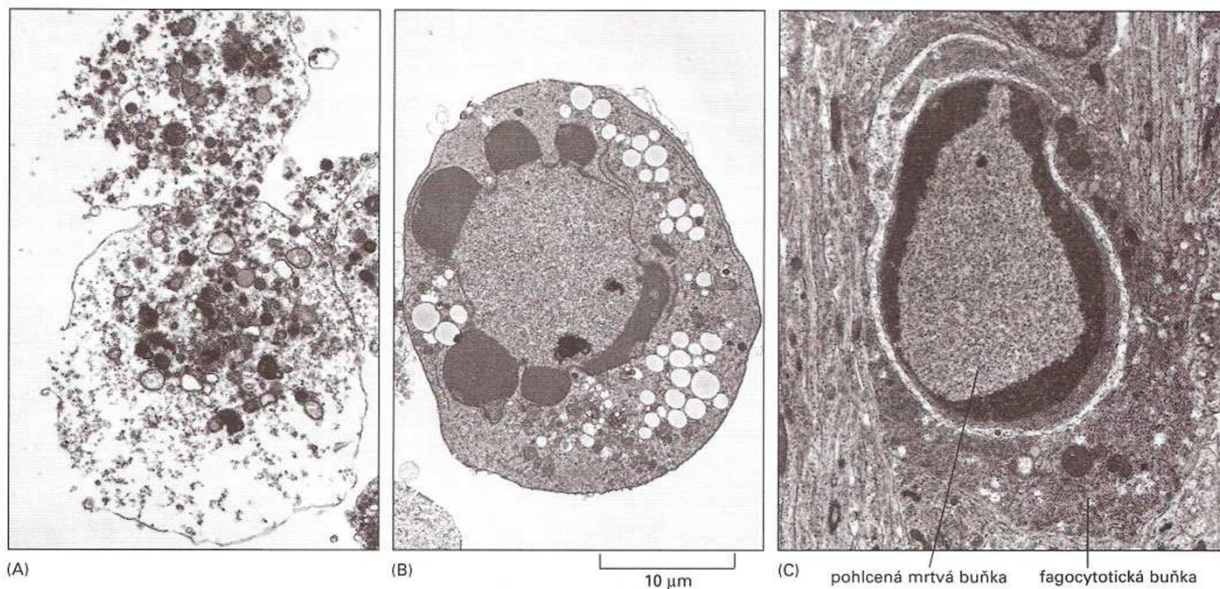
Apoptóza-význam a výskyt

- Apoptozou zanikají buňky při různých fyziologických a patologických procesech, účastní se kontroly buněčné populace ve zdravých tkáních, i v nádorech, při odstranování nechtěných buněk
- fyziologická apoptóza:
 - v embryogenezi- při redukci buněk a programované buněčné destrukci
 - při normální buněčné a tkáňové obnově-např. enterocyty
 - při atrofii- hormonálně stimulované- např. atrofie mléčné žlázy v menopauze, zánik buněk endometria při menstruaci, atrofie prostaty při snížení hormonální stimulace
- patologická apoptóza:
- apoptóza se vyskytuje v buňkách reagujících na různé patologické stimuly, např.
 - buňky napadené viry- Councilmanova tělíška v hepatocytech při virové hepatitidě
 - spontánní regrese nádorových buněk, regrese buněk po chemoterapii
 - zánik lymfocytů v aktivovaném sekundárním zárodečném centru lymfatické uzliny

Apoptóza-význam a výskyt



Obrázek 18-18 Programovaná buněčná smrt tvaruje prsty vyvíjející se nohy myši. (A) Zobrazená noha byla označena barvivem (červeně), které se specificky váže na buňky, které prodělaly programovanou buněčnou smrt. Touto buněčnou smrtí se odstraní tkáň mezi vyvíjejícími se prsty, jak je vidět na noze zachycené o jeden den později na obrázku (B).



Apoptóza-morfologické změny

- Elevace intracelulárního kalcia- nápadná a rychlá redukce objemu buňky
- Aktivace enzymu endonukleázy (aktivace je závislá na vápníku)
- Fragmentace DNA endonukleázou a nápadná kondenzace jak jádra, tak plasmy
- Vznik apoptotických tělísek-apod.tělisko se skládá buď jen z fragmentů jádra s kondenzovaným chromatinem nebo z části jádra a plasmy se zachovalými organelami
- Apoptotická tělíška jsou fagocytována okolními buňkami a makrofágy

Apoptóza-schéma procesu

