

ZDRAVÍ NEMOC I.

HOMEOSTÁZA a ZPĚTNÉ VAZBY

Typy buněčných populací a buněčné modely
Negativní a pozitivní zpětné vazby

Příklady ovlivnění buněčných populací zásahy
do intermediárního a energetického metabolismu,
jejich úloha v regulaci buněčných populací;

Alois Kozubík

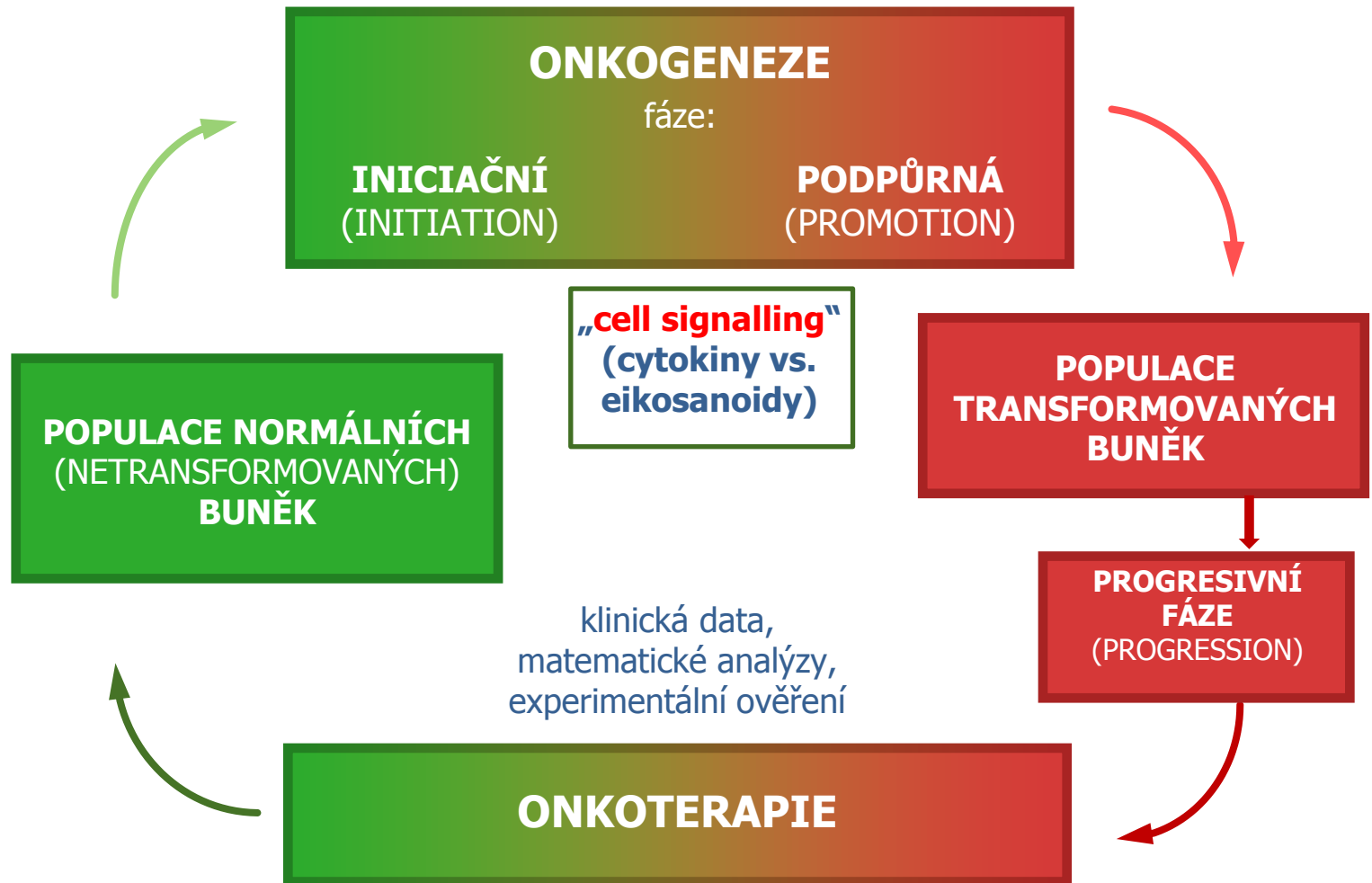
POJEM „HOMEOSTÁZA“

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

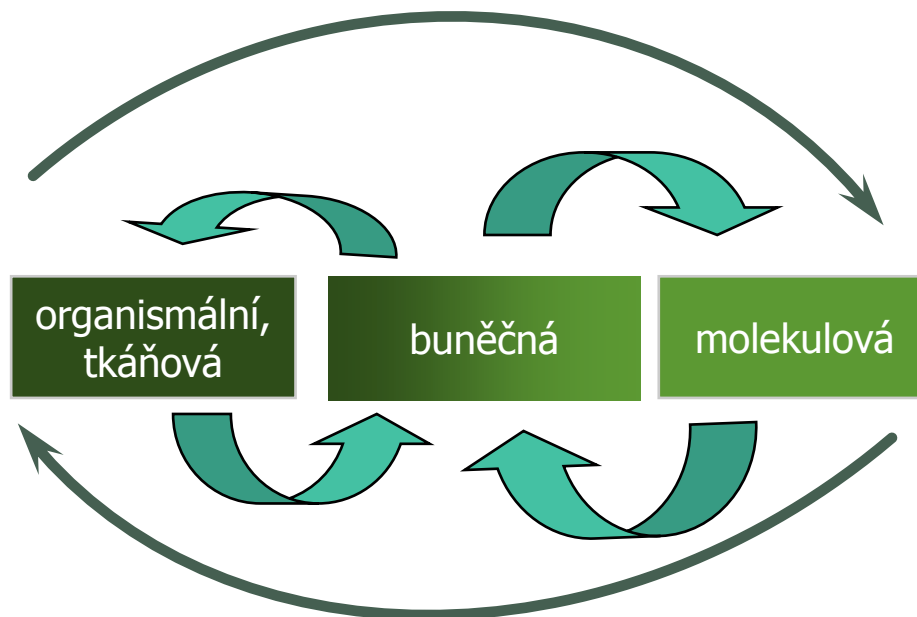
V biologii se jedná o **schopnost** živých organismů **udržovat relativně stabilní vnitřní prostředí v podmínkách** měnícího se vnějšího prostředí.

Výsledkem je **relativní stálost vnitřního prostředí**, nezbytná podmínka existence a fungování živých systémů.

Porušení homeostázy a vznik patologických stavů



Organismus jako komplexní hierarchický systém



Nelze oddělovat (naopak nutno usilovat)
studium na **jednotlivých úrovních organizace** systému.
Obtížně realizovatelné v rámci jedné laboratoře.

Typy buněčných populací

a buněčné modely

BIOLOGICKÉ MODELY :

Buňky tzv. intenzívně proliferujících populací
(zejména *buňky křevtvorné*) *in vivo*,

anebo

buňky nádorové

(*leukemické, střevních epitelů, prostaty, etc.*)

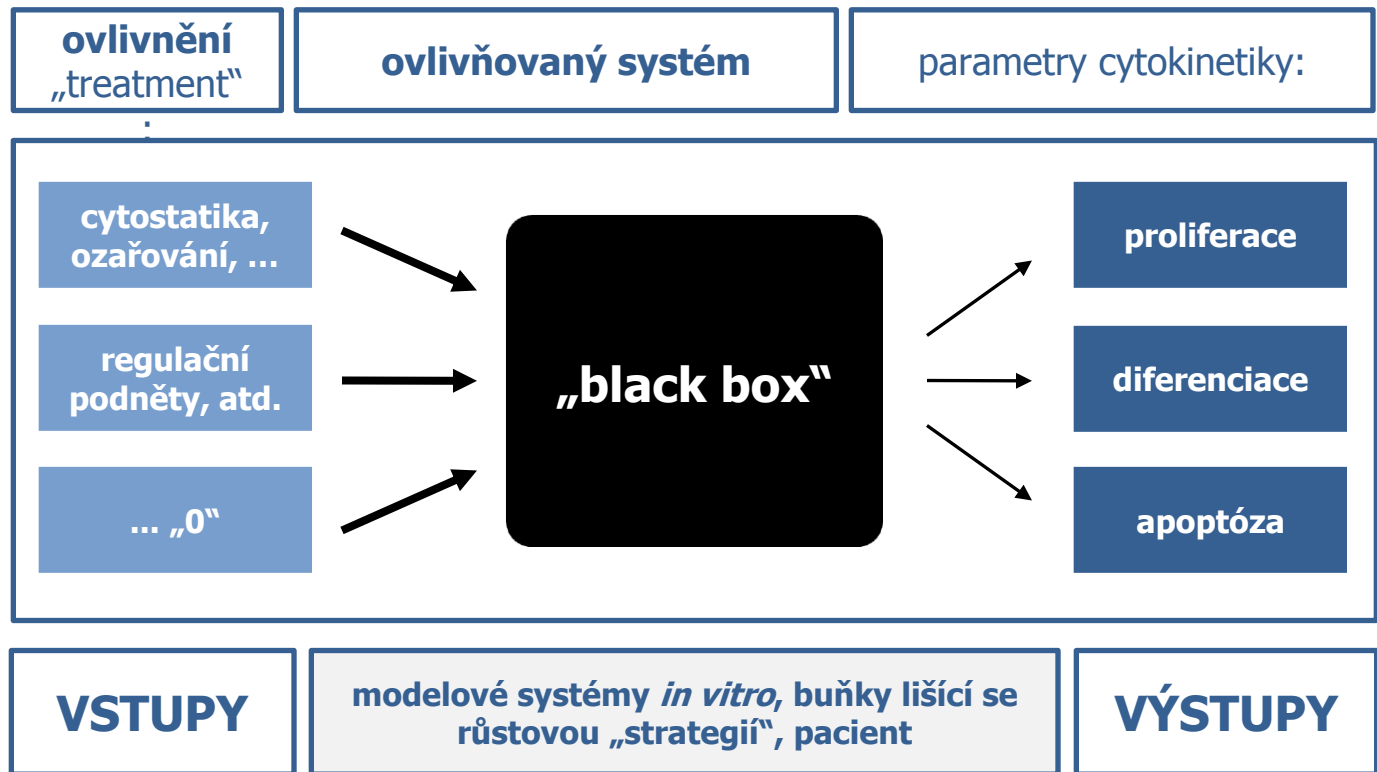
v celém organismu a in vitro

některá
OBECNÁ VÝCHODISKA,

**DŮLEŽITÁ PRO POSTIŽENÍ CHOVÁNÍ A SMĚROVÁNÍ BUNĚČNÝCH POPULACÍ,
MOHOU BÝT TATO:**

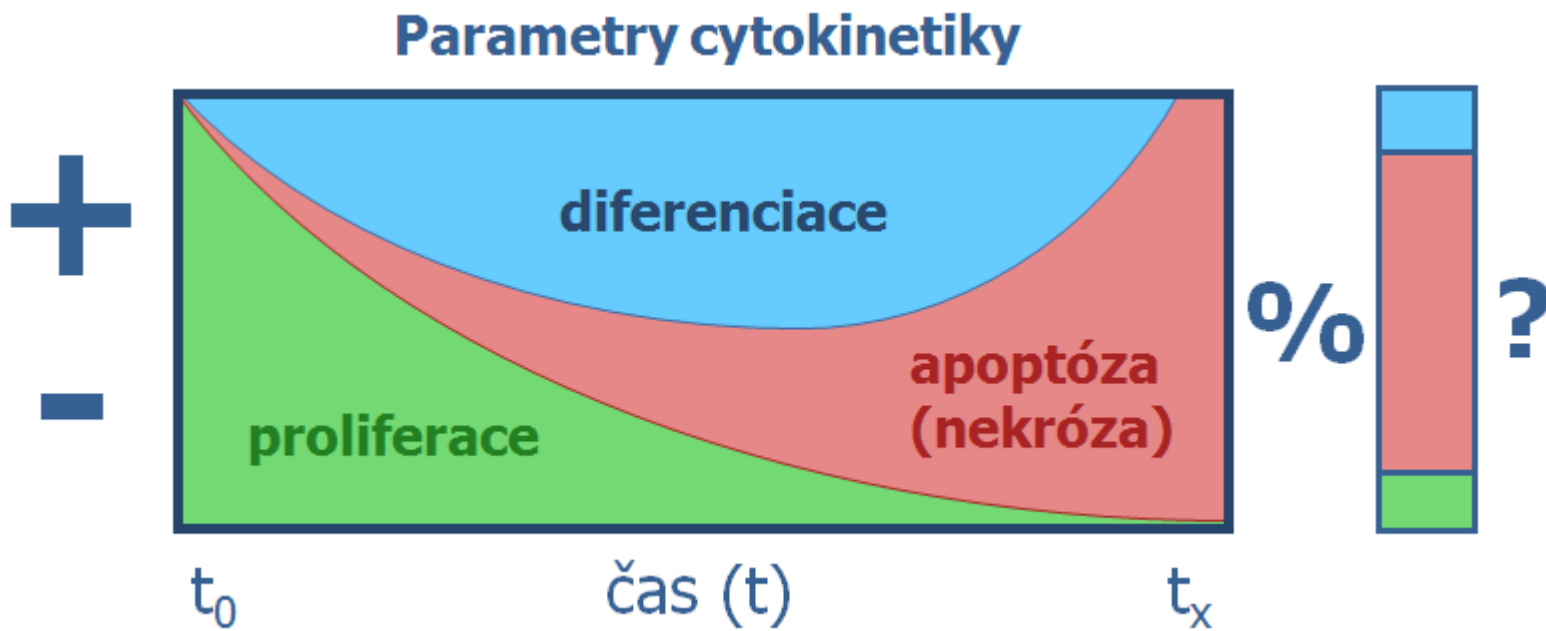
- Zachování rovnováhy v nejširším slova smyslu mezi produkcí buněk (intenzitou proliferace) a jejich úbytkem (např. smrtí apoptózou) je podmínkou pro zachování homeostázy na tkáňové úrovni.
- Proto změny v intenzitě proliferace, diferenciace a apoptózy po působení jakýchkoli podnětů, jež mohou tyto procesy 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.

Jednoduché, snadno měřitelné
integrální ukazatele



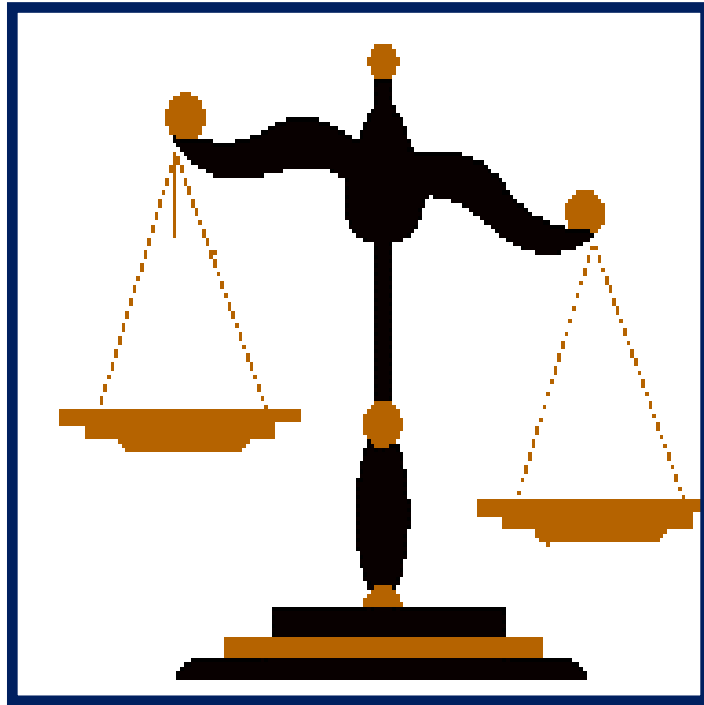
Dynamické změny

na úrovni buněčných populací



pojem „CYTOKINETIKA“

Cíl: Obnovení dynamické rovnováhy

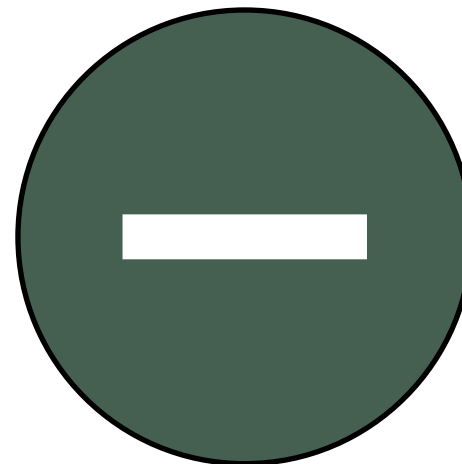


Homeostáza

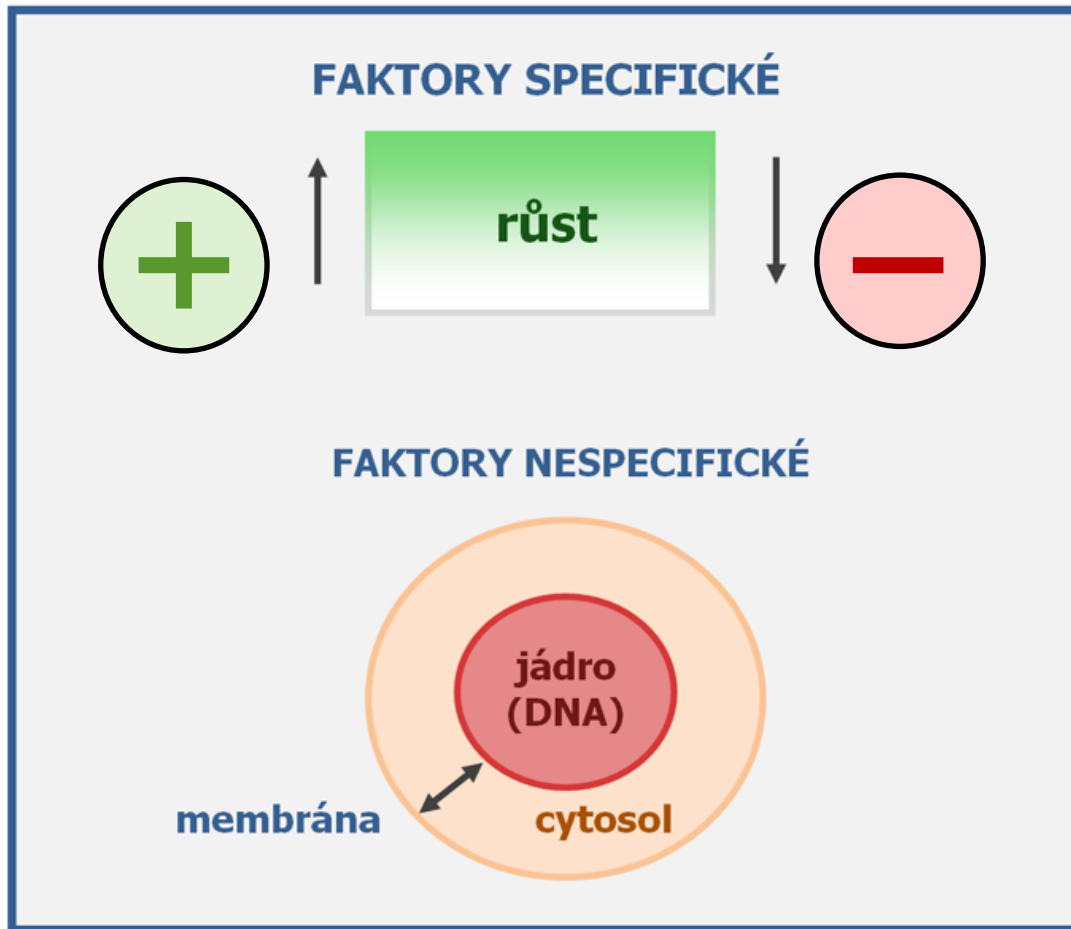
(relativní stálost vnitřního prostředí)

Rovnováha

Výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



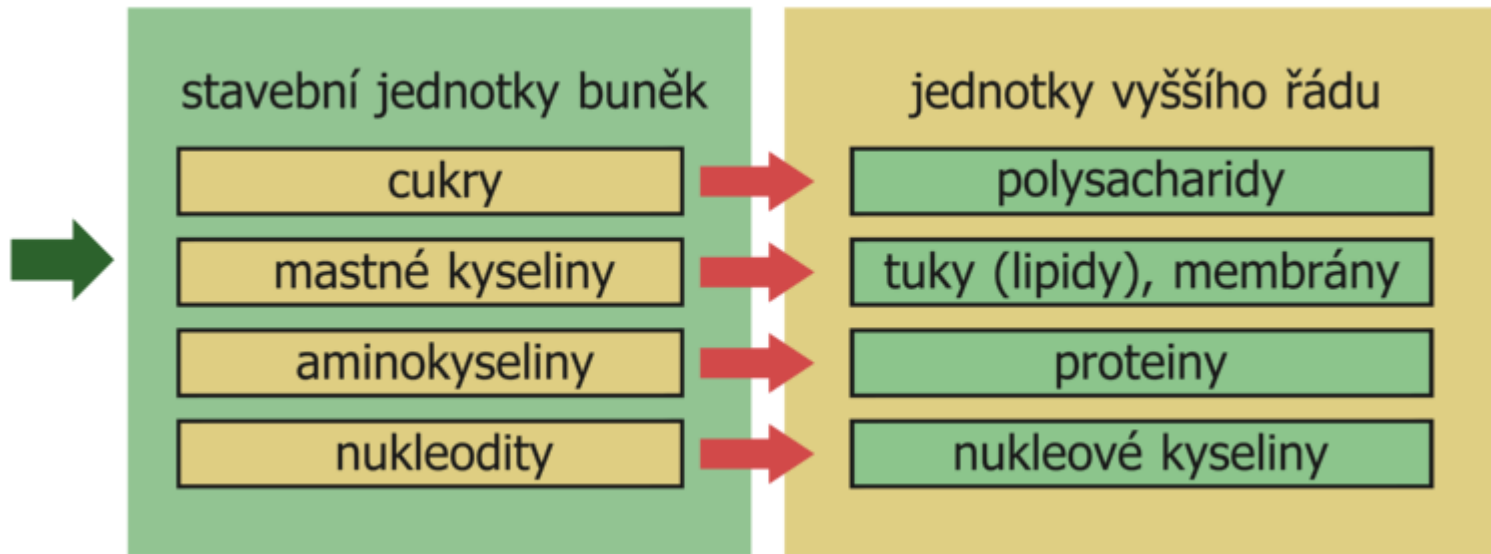
Zachování rovnováhy je výsledkem působení protichůdných tendencí



V buňce (buněčných signalizacích a metabolismu)

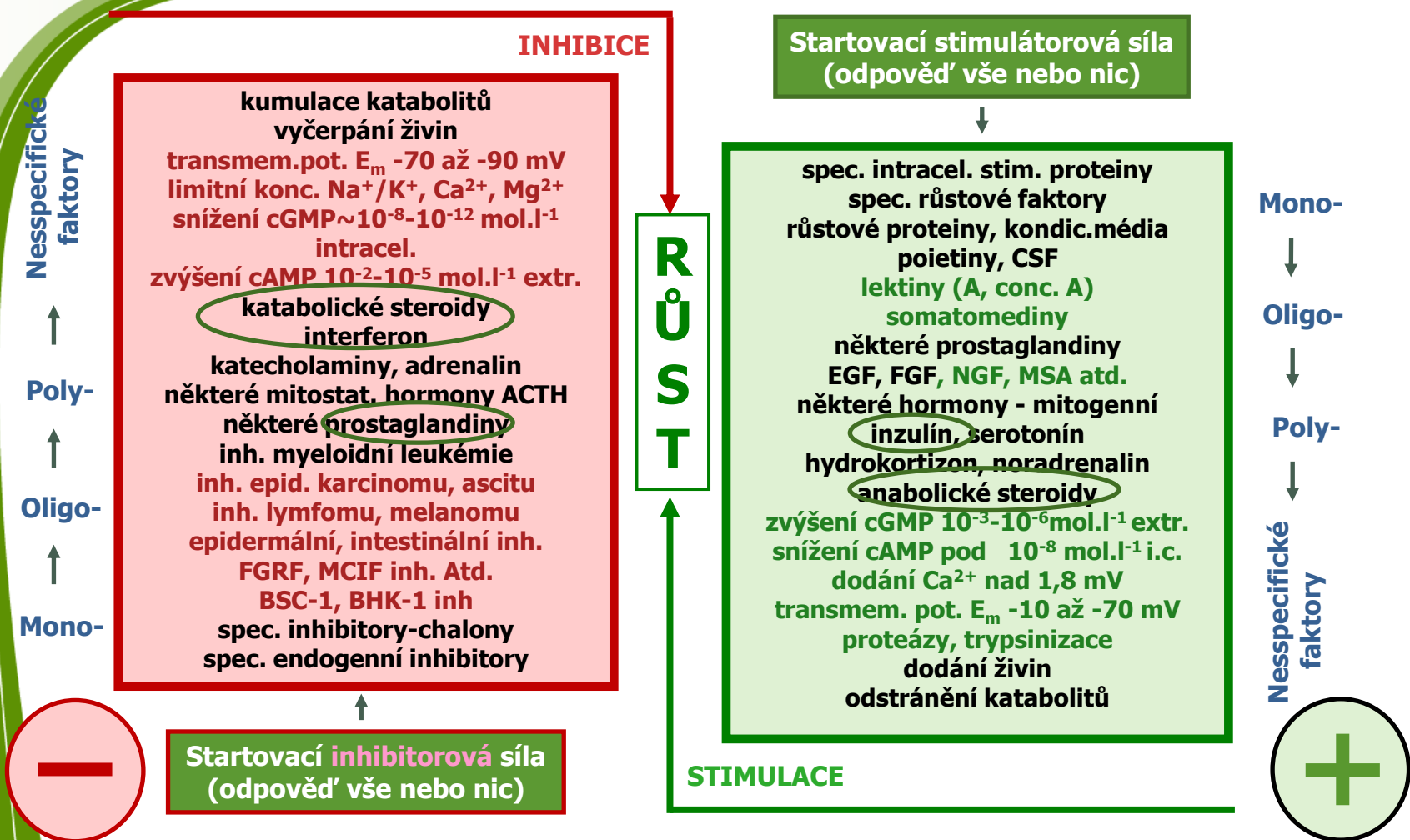
spolupůsobí látky různé chemické povahy

Čtyři nejdůležitější skupiny
malých organických molekul v buňkách



+ ionty atd..

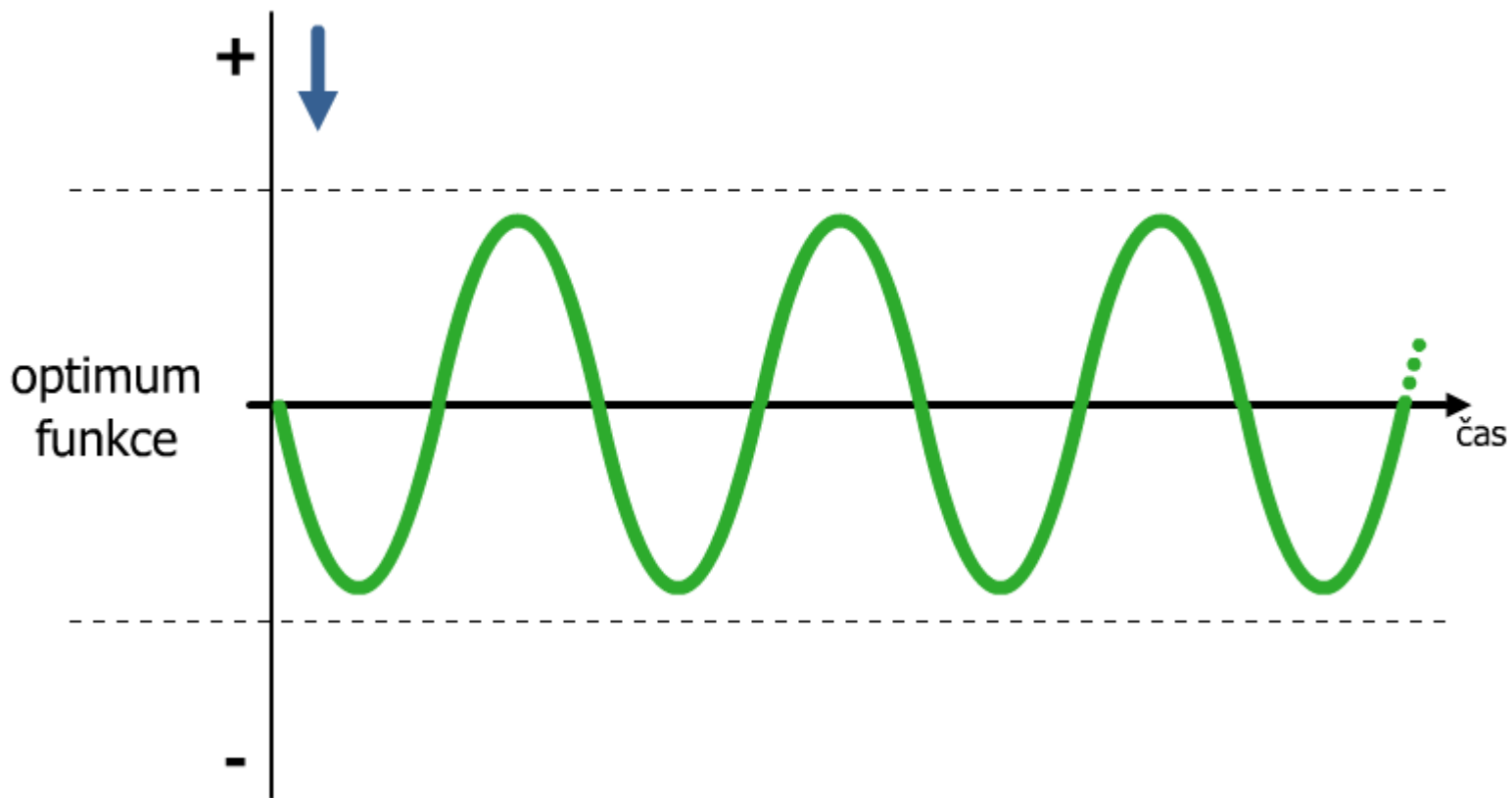
REGULACE „NORMÁLNÍHO“ RŮSTU



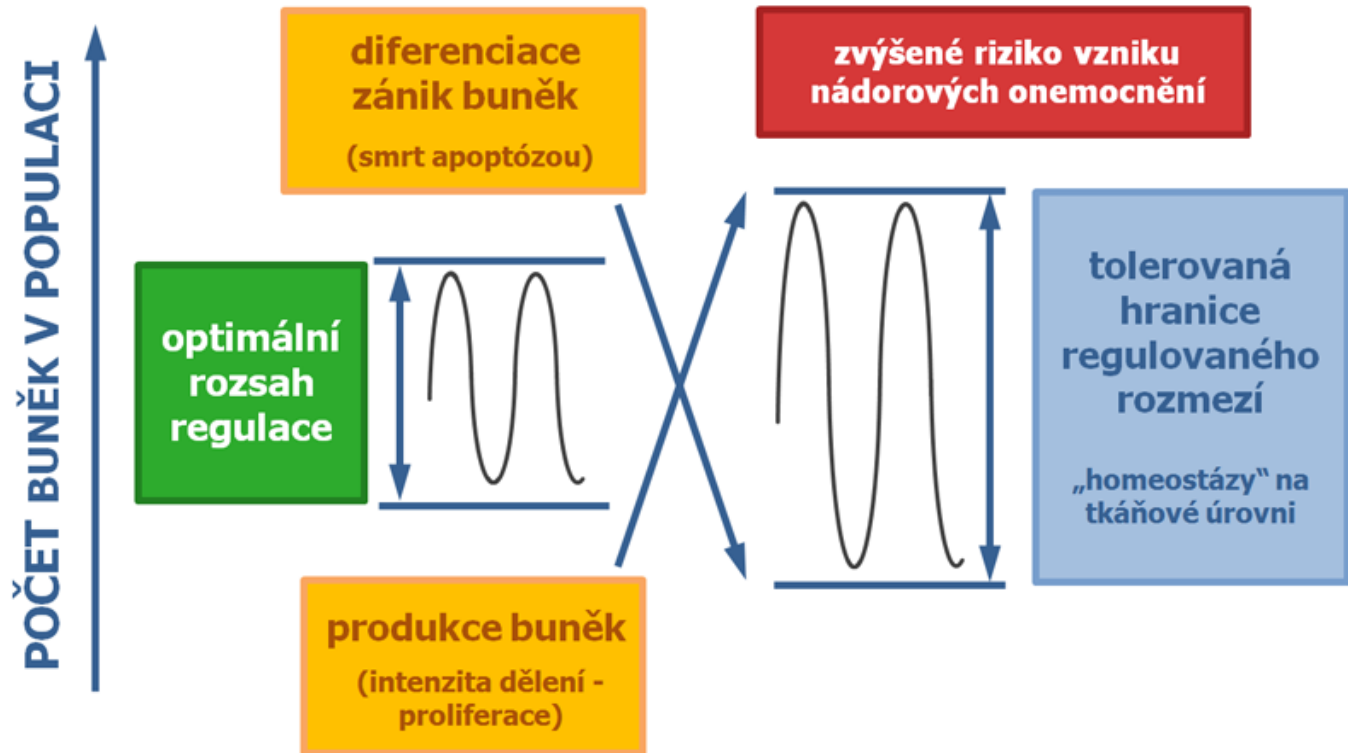
1A Schematické znázornění stimulace a inhibice růstu specifickými a nespecifickými faktory. Převaha pozitivního nebo negativního signálu rozhoduje o výsledné stimulaci nebo inhibici závisí na metabolické a růstové aktivitě buněk, typu buněk a dalších podmínkách - viz text. Specifické růstové účinky vnějšího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

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

Cíl: Dosažení dynamické rovnováhy

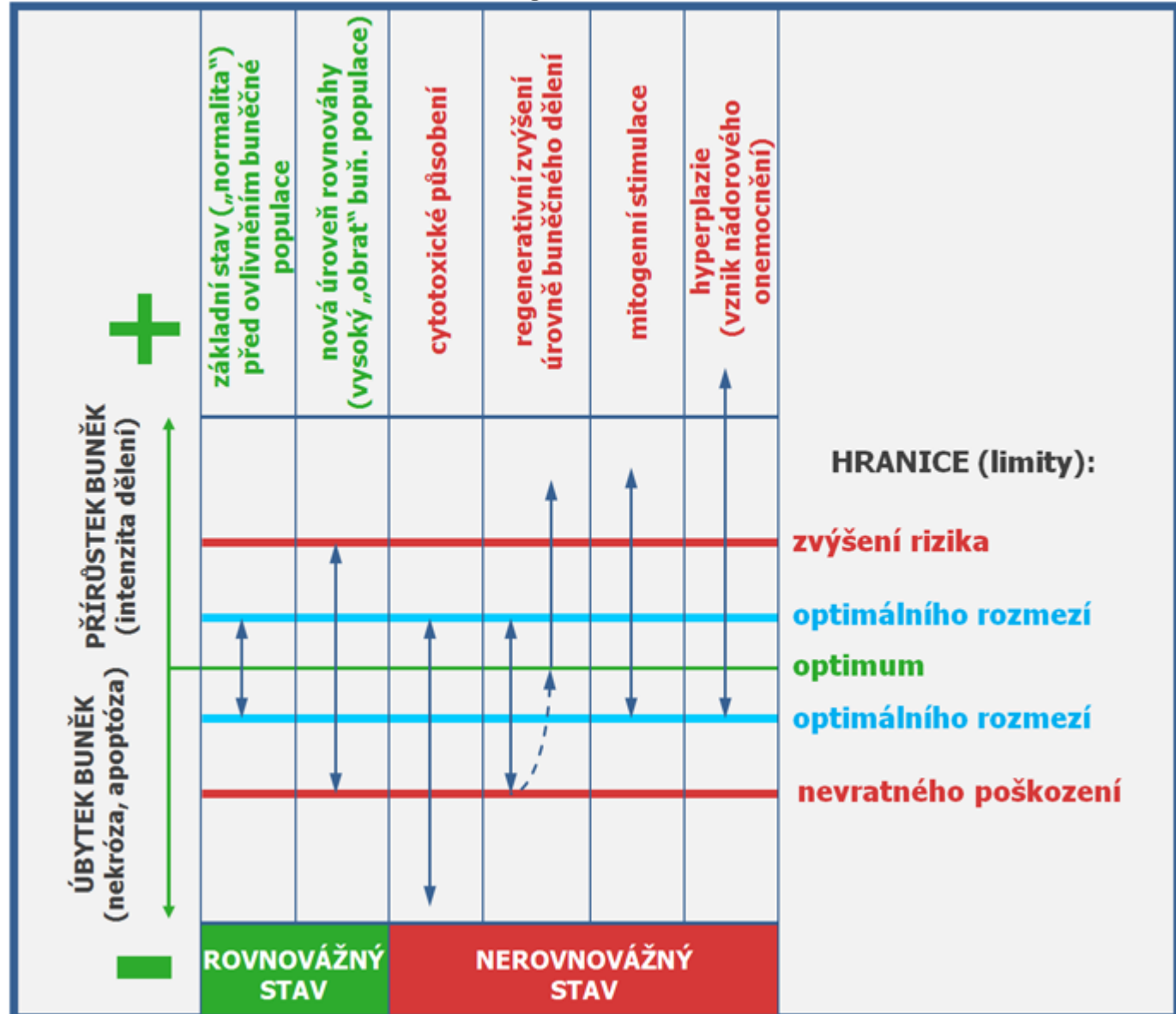


Úroveň buněčných populací



Rovnovážné vs. nerovnovážné stavy

na úrovni buněčných populací



K čemu jsou tkáňově specifické kmenové buňky obecně?

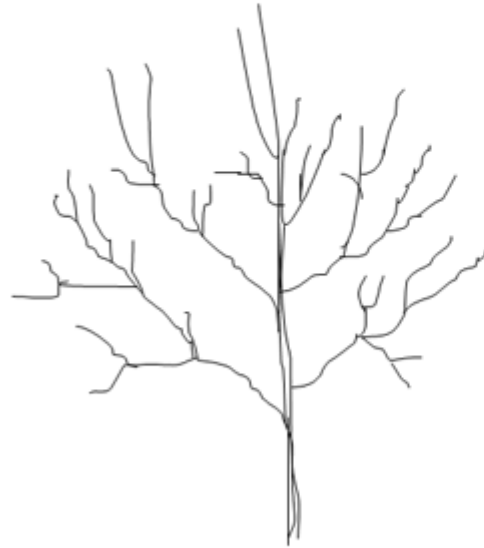
- 1) K zajištění homeostázy
- 2) K zajištění procesu hojení a regenerace

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

Polyklonální charakter kostních km. buněk

Přirovnání kmenové buňky ke stromu

- a** – kmenová buňka v embryonální době
- b** – kmenová buňka v dospělosti



a



Příklad - diferenciace

b

Pluripotentní, prekurzorové a diferencované k. buňky

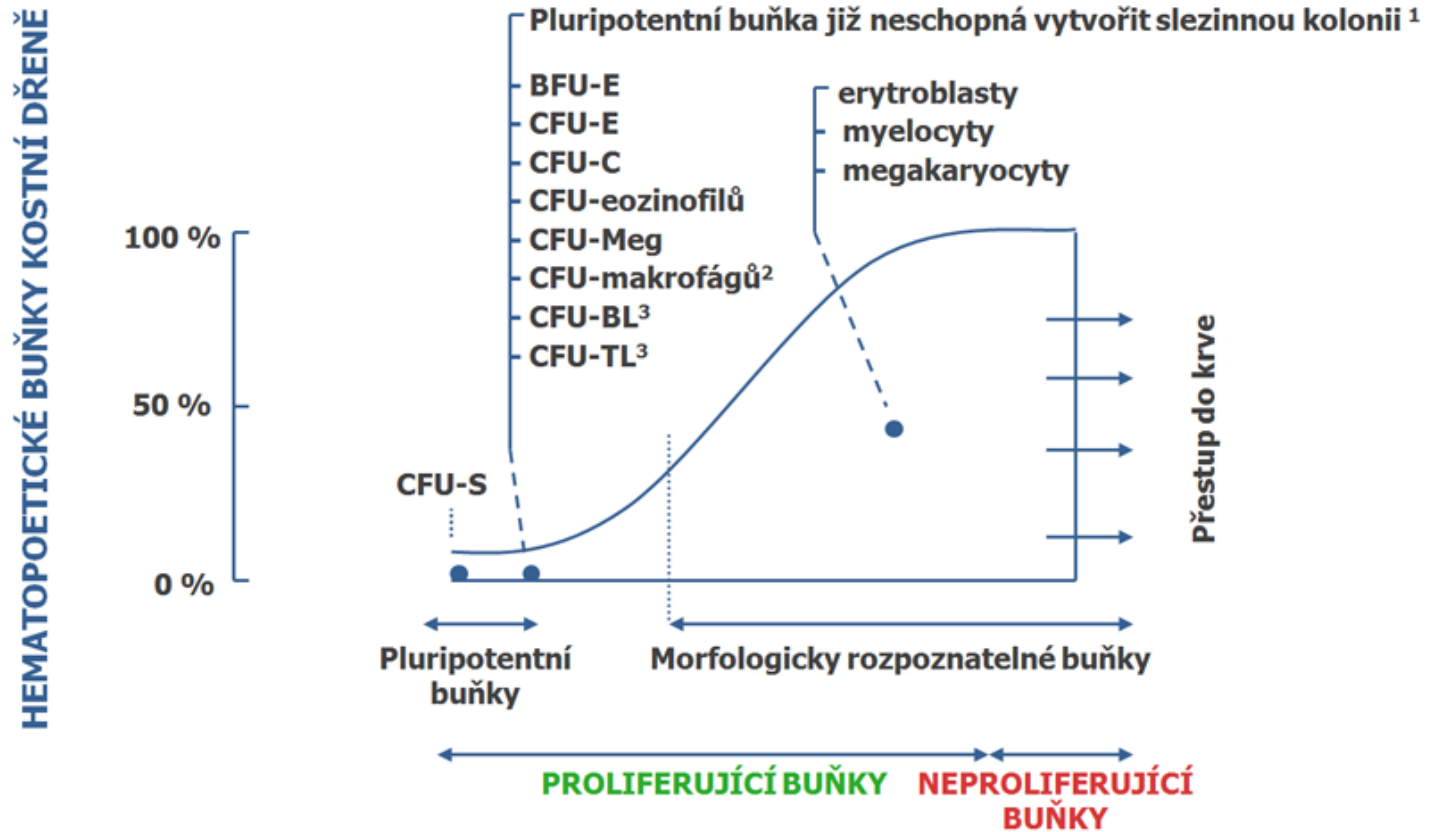


Schéma kvantitativního **zastoupení** různých prekurzorů krevních buněk v **krvetočné tkáni (%)**.

¹ Podle Gregorové a Henkelmana (1977)

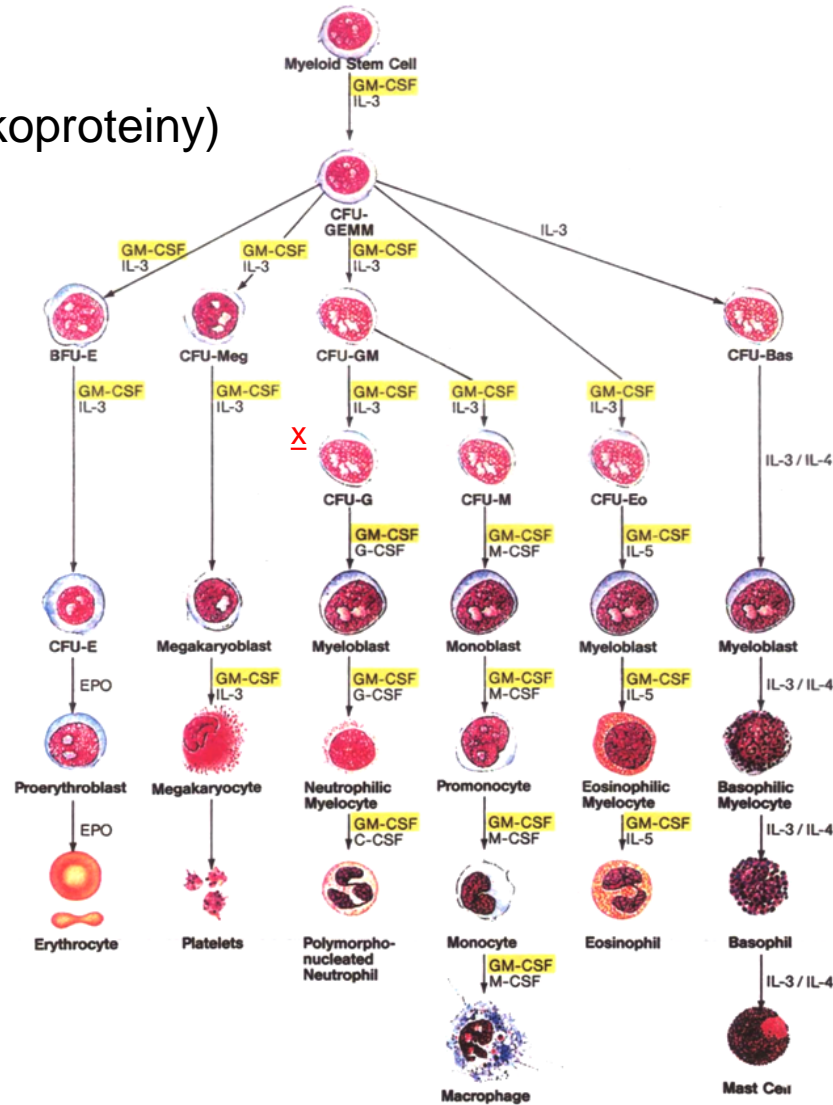
² Podle MacVittieho a Provazníka (1978)

³ Nejsou odvozeny od CFU-S

Časně působící růstové faktory^{x)}, které maximalizují

schopnost obrany postiženého organismu

x) (proteiny/glykoproteiny)



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.

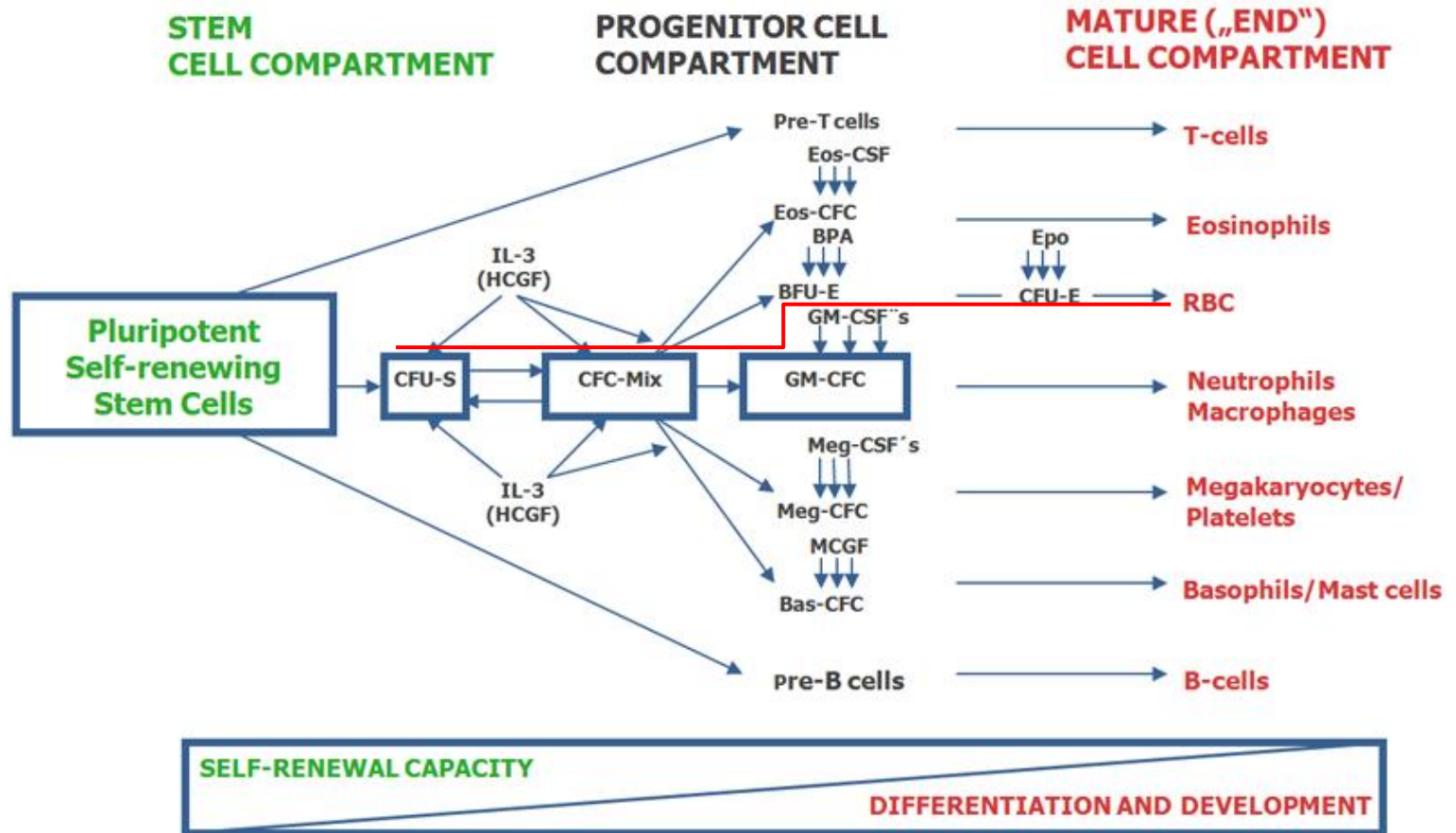
Pozitivní zpětná vazba



Struktura hemopoetického systému

(působení růstových a diferenčních faktorů)

T.M.Dexter and M.Moore



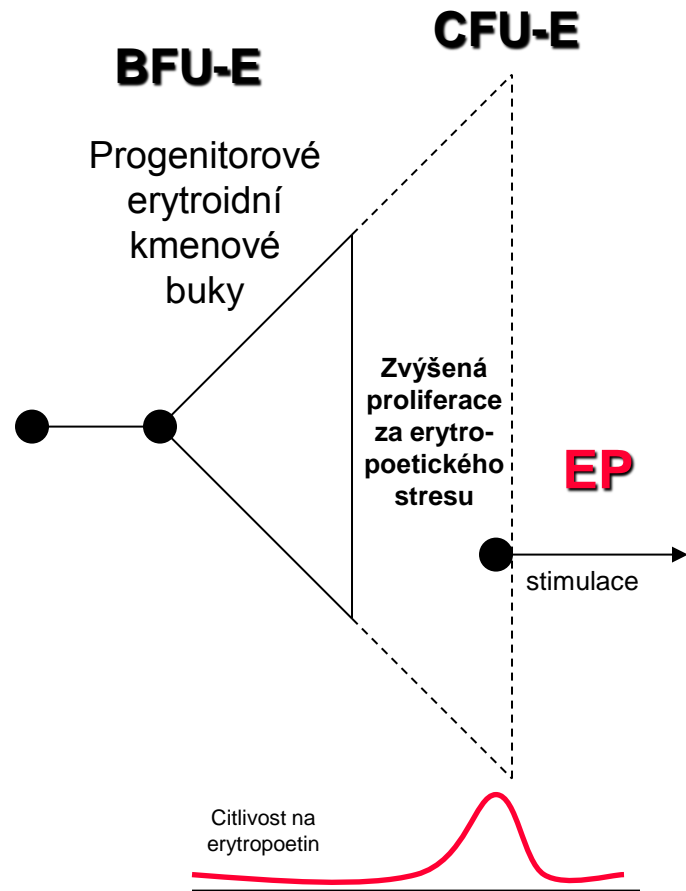
Signalizace indukovaná zpětnovazebnými signály
(startovací signál - málo kyslíku, málo červených krvinek)

V určité fázi pozitivní signalizace
vystřídána negativní
zpětnovazebnou signalizací

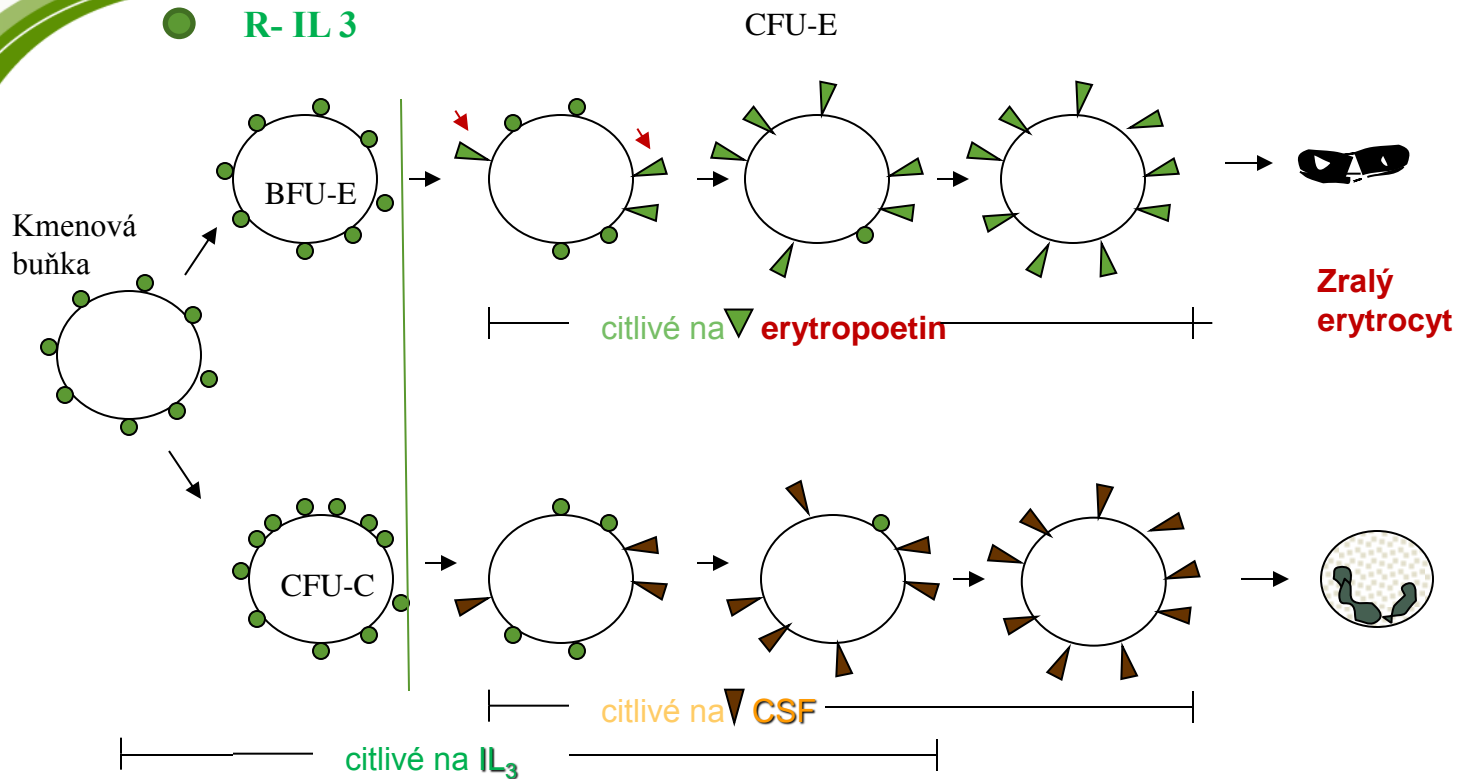
Na obrázku je znázorněna
zvýšená proliferace při erythropoetic-
kém stresu, která může vést k značné
expanzi kompartmentu progenitoro-
vých erytroidních kmenových buněk.
Citlivost k erythropoetinu (EP) se ob-
jevuje až v pozdějších stádiích.

(„Čím více erythropoetinu a receptorů pro
erythropoetin, tím více erytrocytů“).

Upraveno podle Schofielda a Lajthy (1977).



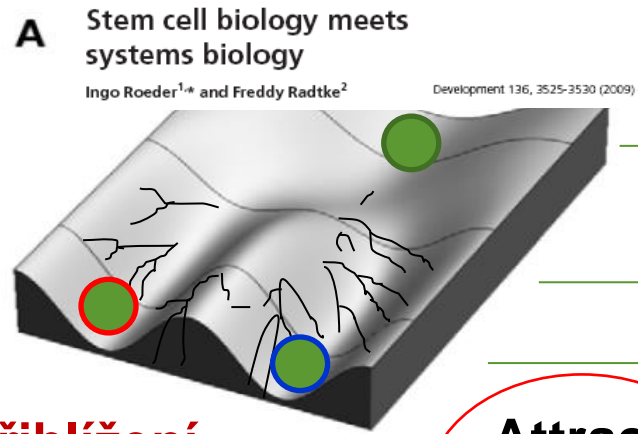
Model humorálního řízení hemopoézy



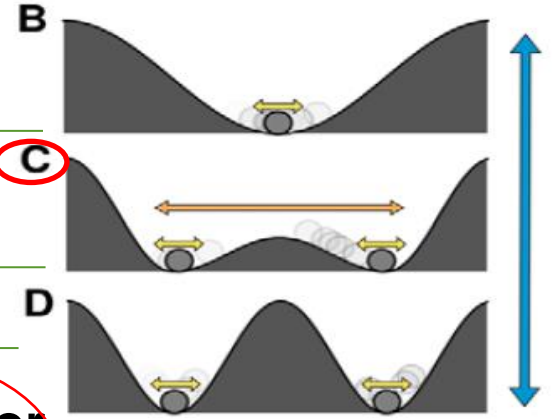
Nejnezralejší buňky obsahují receptory citlivé k faktorům nezávislým na diferenciaci (●) jednotlivých řad, jako je IL₃. Při maturaci se postupně tyto receptory ztrácejí a objevují se specifické receptory pro humorální faktory jednotlivých řad [pro erythropoetin (▼) a pro CSF (▼)]. Podle Iscova (1978)

„Atraktorová koncepce“ pro popis buněčných stavů a rozdílné úrovně variability

Citace:



1 atraktor (malá mikroheterogenita)



Modelové přiblížení chování složitých systémů

Atraktor „cílový“ pohyb

2 atraktory (makroheterogenita)

Fig. 1. Attractor concept for the description of cellular states and different levels of variability. (A) A three-dimensional illustration of an attractor landscape. The valleys represent stable stationary states (i.e. attractors) generated by a hypothetical regulatory network. Depending on the particular configuration of the network (e.g. different parameter values, such as transcription or decay rates), a different number and/or different qualities of attractors are possible. (B-D) Selected attractor configurations (i.e. cross-sections of the given landscape) with corresponding variance components. (B) A single attractor, characterised by a small degree of potential fluctuations in cellular characteristics within the attractor ('microheterogeneity'). (C) Two accessible attractors. This configuration allows for heterogeneity within attractors and for potential exchange between the attractors ('macroheterogeneity'). (D) Two separated attractors. Cells are trapped in one of the two possible attractors and cannot exchange between them. However, a third level of heterogeneity (illustrated by the blue arrow) corresponds to potential changes in the attractor landscape itself. This can be achieved by changes in the configuration (e.g. the parameter values) of the network, even without changing the structure/topology of the network.

Jak lze postihnout zákonitosti?

„Deterministický chaos“



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

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

Chaotický pohyb

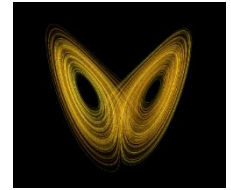
Abychom mohli klasifikovat chování systému jako chaotické musí být *citlivý na počáteční podmínky*.

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



Vizualizace chaotického pohybu

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



(orbity)

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

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

„Atraktory“ a deterministický chaos

Lorenzův atraktor popisuje pohyb systému ve stavovém prostoru.

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

Malá změna v počátečních podmínkách vede po čase k velmi odlišnému výsledku.

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

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

„Efekt motýlích křídel“

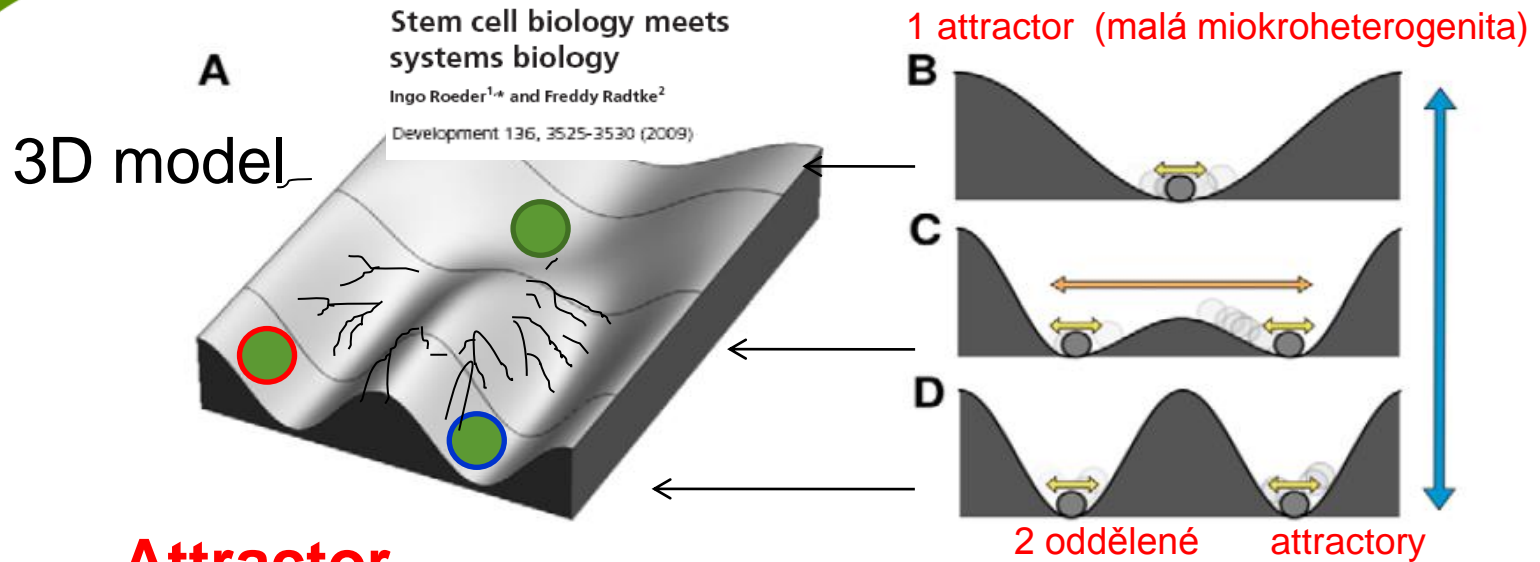
Citlivost k počátečním podmínkám znamená, že **dvě blízké trajektorie** ve fázovém prostoru se s rostoucím **časem rozbíhají (exponenciálně)**.

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

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

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

Zpětnovazebná „determinace“ ve složitých systémech



Attractor
„cílový“ pohyb

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

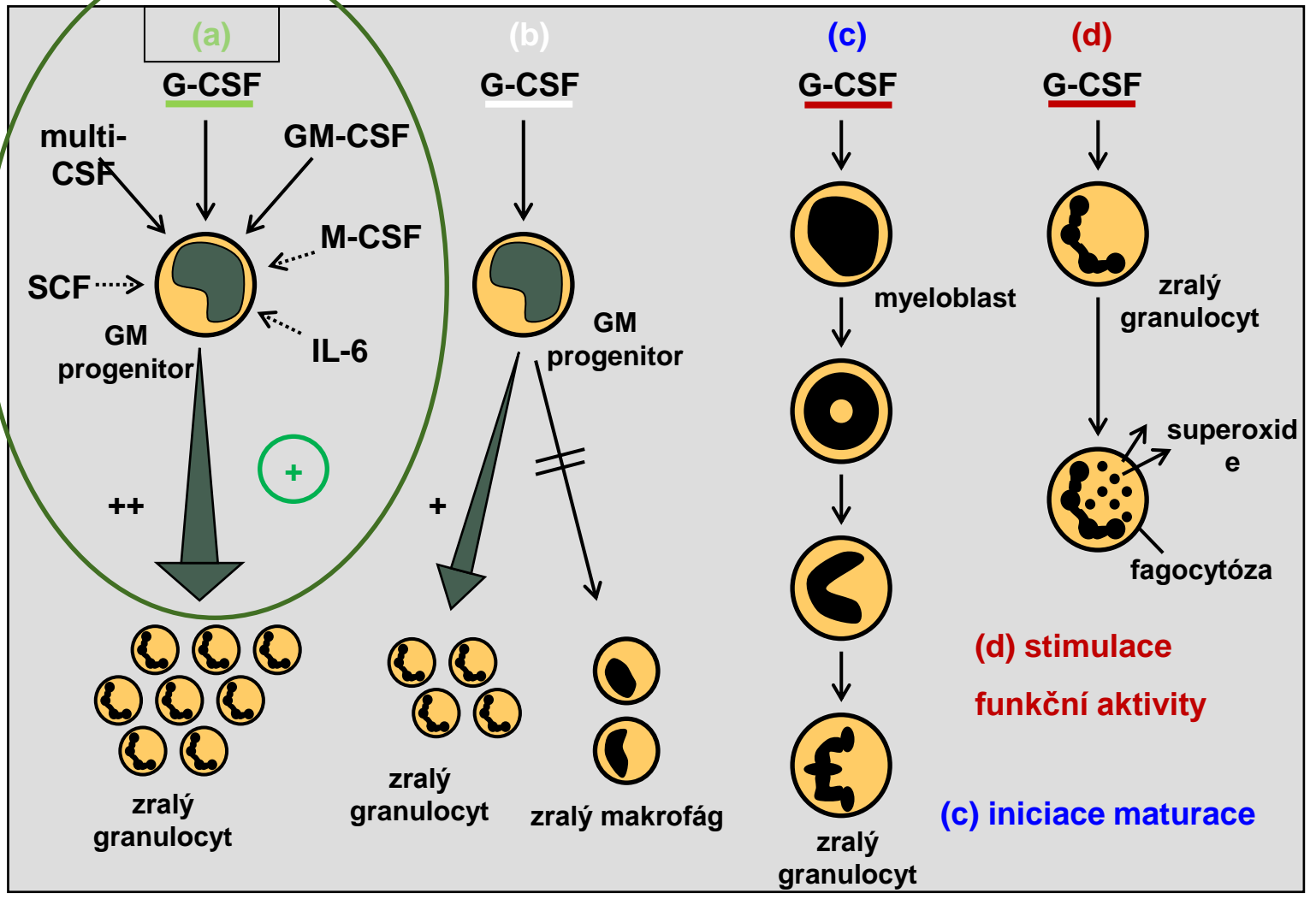
Systém končí ve stejném pohybu pro všechny počáteční stavy v oblasti okolo tohoto pohybu, téměř jako by byl systém k tomuto pohybu (trajektorii fázového prostoru) přitahován (anglicky 'attracted').

Konečný výsledek s odvíjí od zastoupení jednotlivých komponent v systému.

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

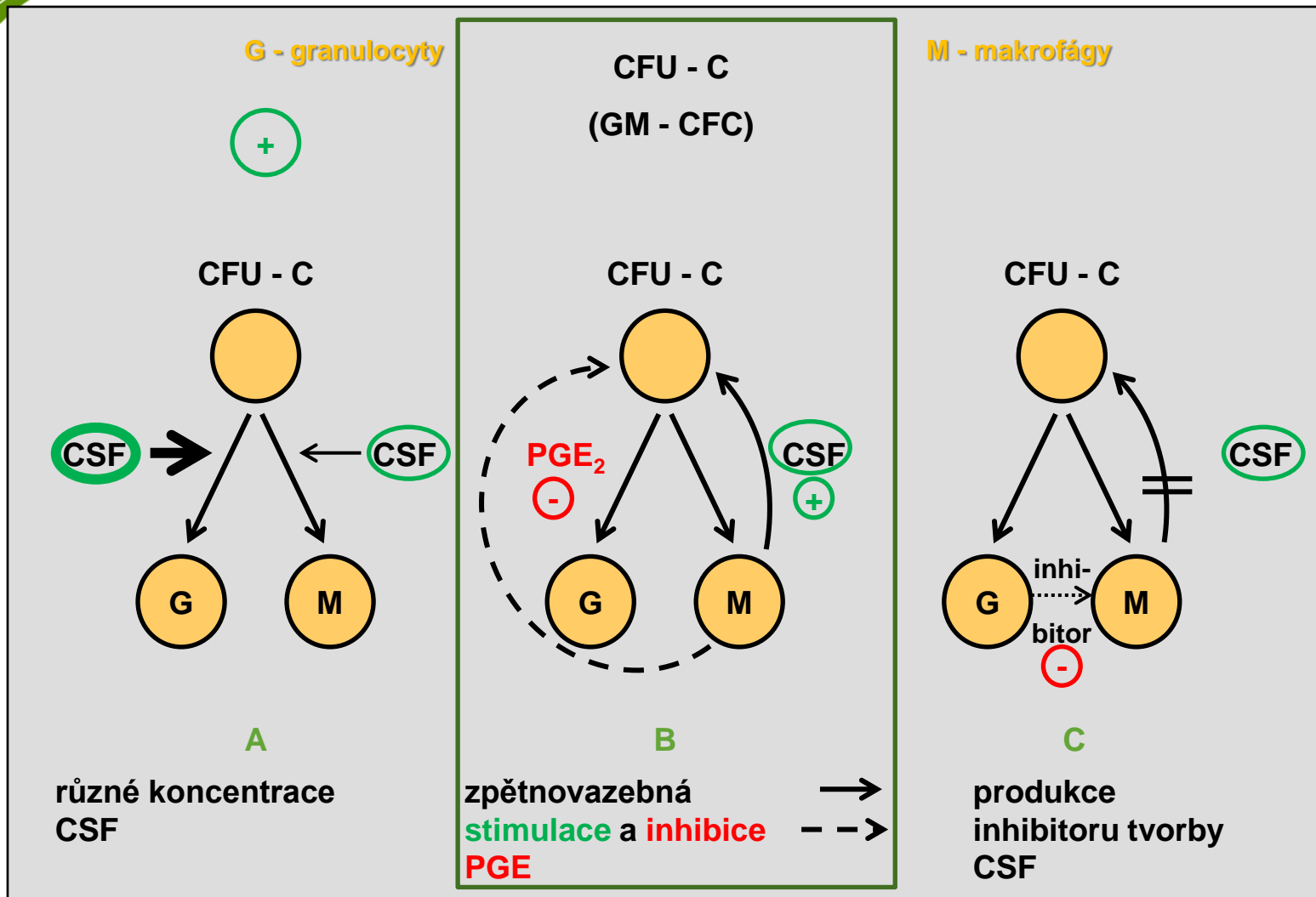


cytokiny jsou polyfunkční – zesílení pozitivního signálu (+)



Pokud zvýšení hodnoty, přiváděné z výstupu na vstup, způsobí další zvýšení hodnoty na výstupu.

Autoregulace uvnitř systému granulocytů - makrofágů



Pokud zvýšení hodnoty, přiváděné z výstupu na vstup, způsobí další zvýšení hodnoty na výstupu.



Význam rovnováhy

v přísunu prekurzorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů



**MEMBRANOVÉ
SYSTÉMY**
a buněčné
kompartmenty

protientropické
důsledky

STRUKTURNÍ ÚLOHA

FOSFOPIDŮ v BUŇKÁCH



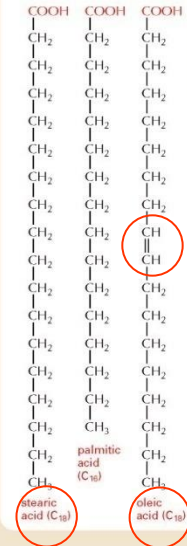
→ a **BUNĚČNÉ FUNKCE**

Složení fosfolipidů a jejich štěpení fosfolipázami (PL)

PANEL 2-5 Fatty Acids and Other Lipids

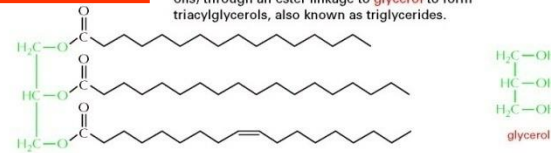
COMMON FATTY ACIDS

These are carboxylic acids with long hydrocarbon tails.

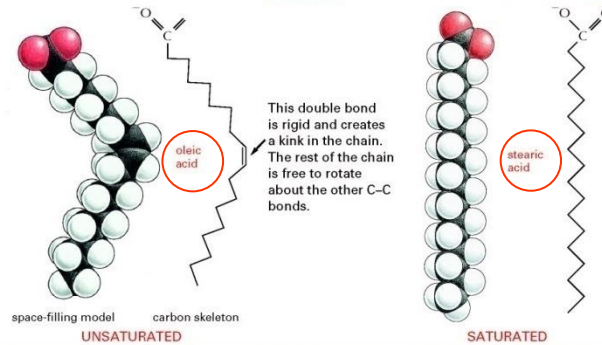


TRICYGLYCEROLS

Fatty acids are stored as an energy reserve (fats and oils) through an ester linkage to glycerol to form triacylglycerols, also known as triglycerides.

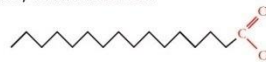


Hundreds of different kinds of fatty acids exist. Some have one or more double bonds in their hydrocarbon tail and are said to be **unsaturated**. Fatty acids with no double bonds are **saturated**.

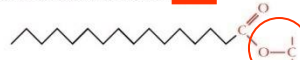


CARBOXYL GROUP

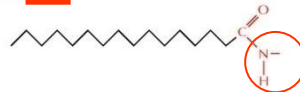
If ~~free~~, the carboxyl group of a fatty acid will be ~~ionized~~.



But more usually, it is linked to other groups to form either esters

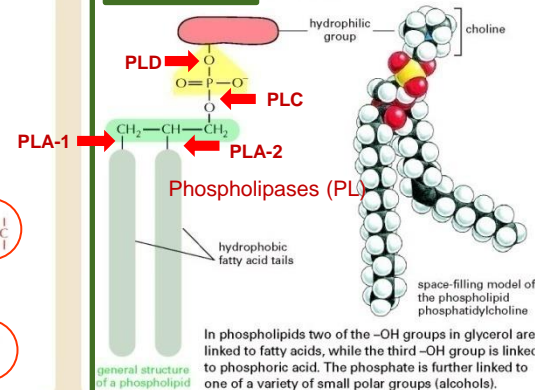


or amides.



PHOSPHOLIPIDS

Phospholipids are the major constituents of cell membranes.

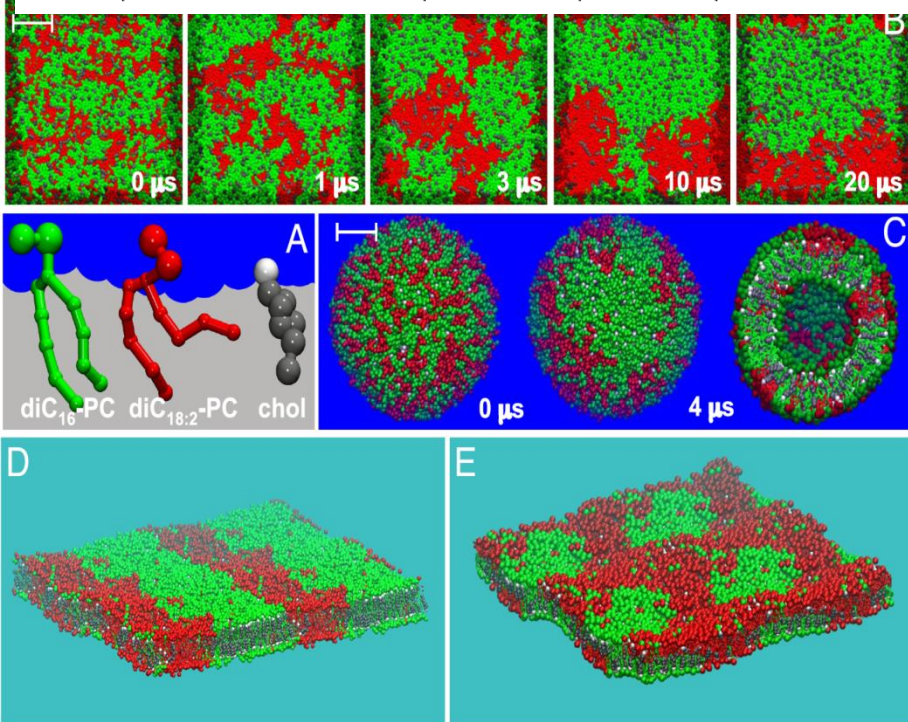


Estery - Kyselina + alkohol (-OH skupina karboxylové kyseliny nahrazena organickým zbytkem vzniklým z alkoholu po odštěpení vodíku z OH skupiny).

Amidy - náhradou skupiny OH karboxylové skupiny za amidovou skupinu NH₂.

Dynamický charakter biologických membrán (model)

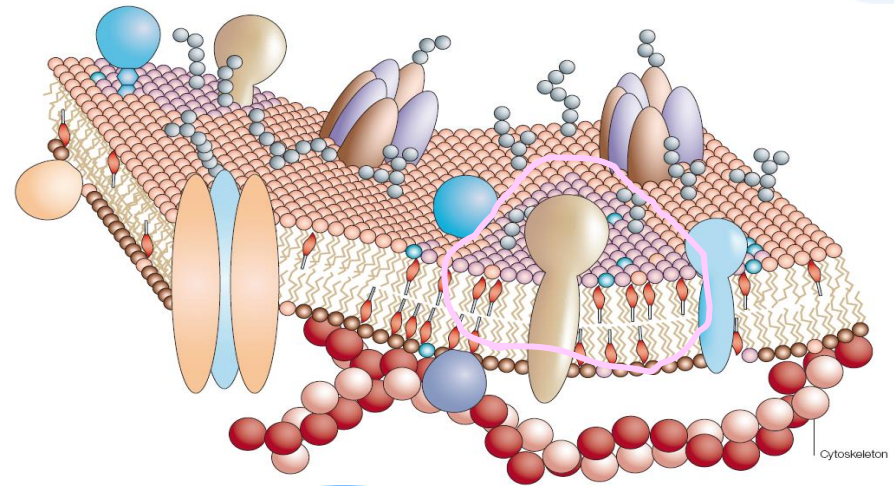
PNAS | November 11, 2008 | vol. 105 | no. 45 | 17367–17372



PC - fosfatidylcholin
 diC 16 – k. palmitová
 diC 18:2 – k. linoleová
 chol - cholesterol

Červená – nenasycené lipidy
 Zelená - nasycené lipidy

B,D,E - planární rozložení
 C - liposom



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

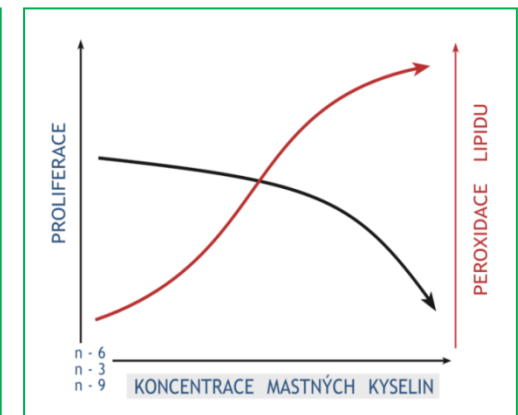
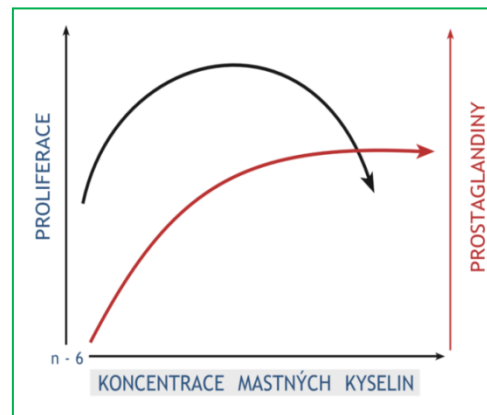
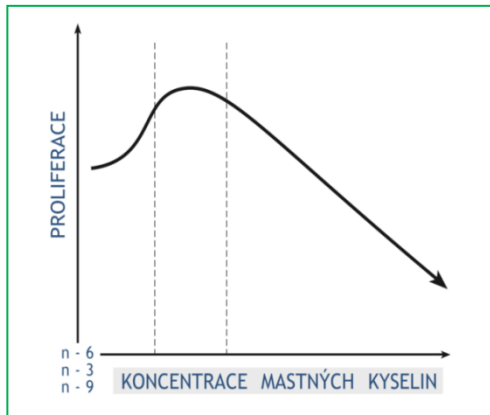
Jejich modulace mohou významně měnit intenzitu a také směr signálové transdukce

Pietsch J et al., Nature Reviews, October 2004

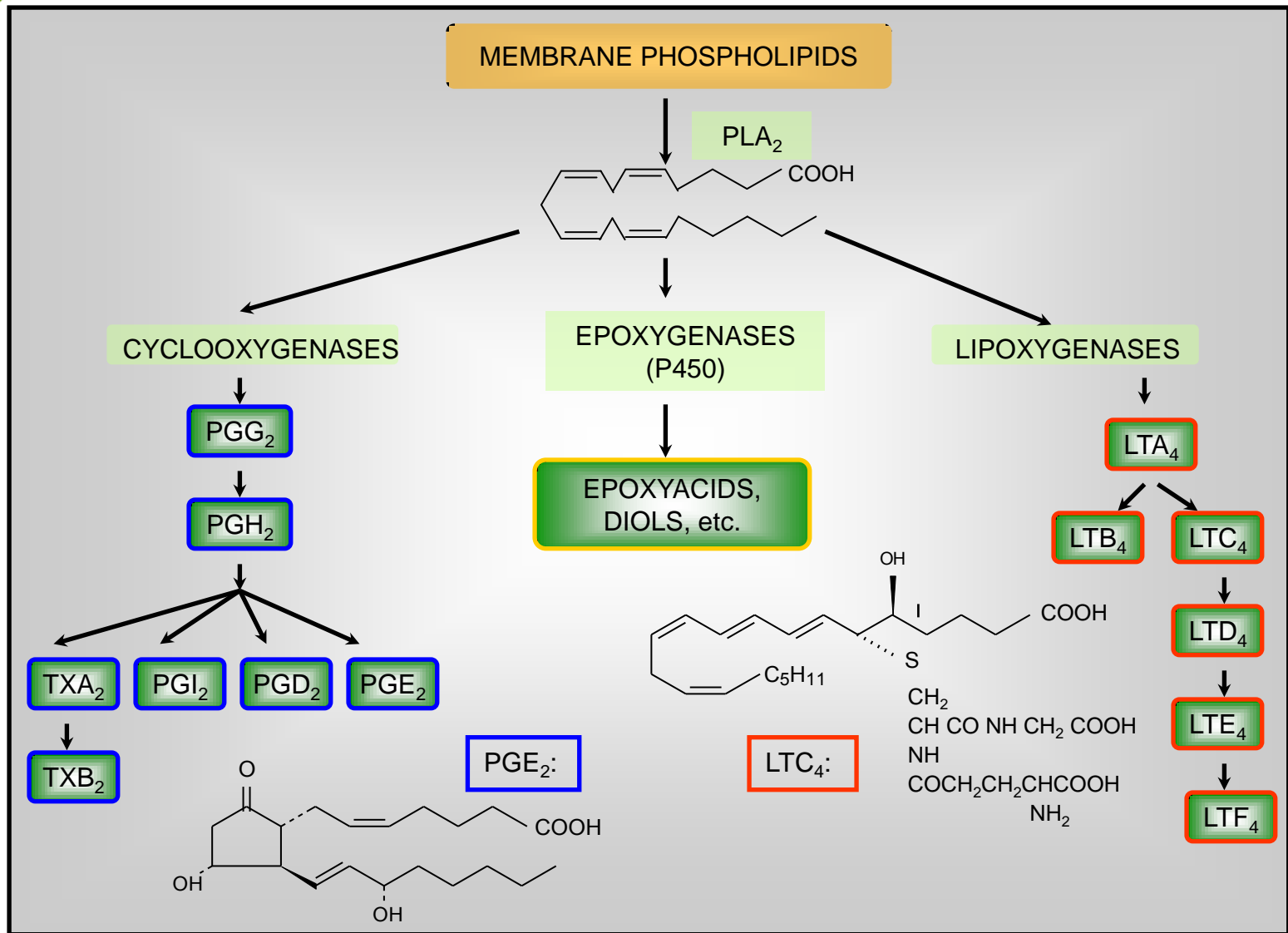
Efekty závisí na koncentraci

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

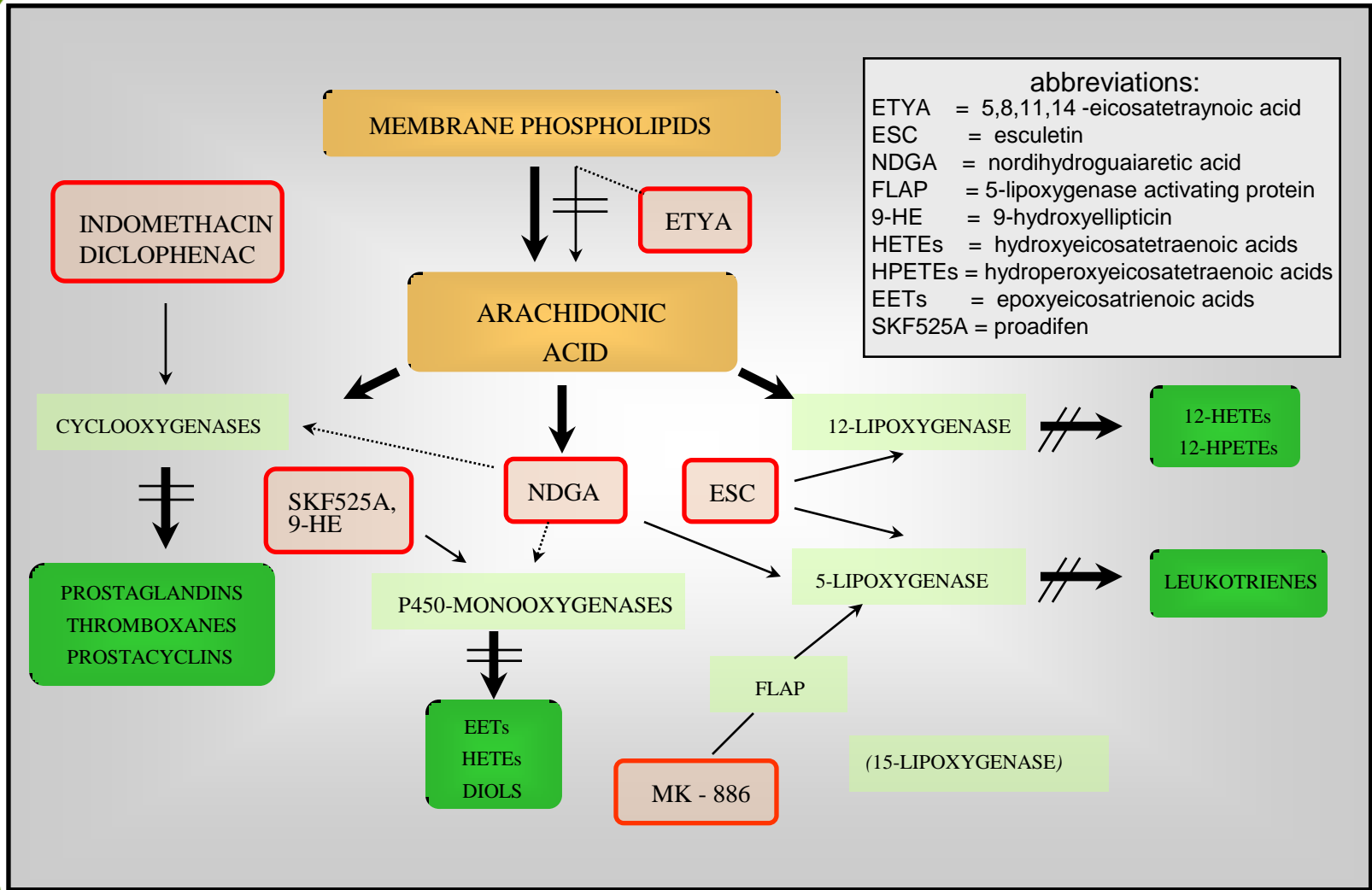
(„FATTY ACID PARADOXES“)



(VNMK mohou generovat jak \oplus , tak \ominus signál na proliferaci)

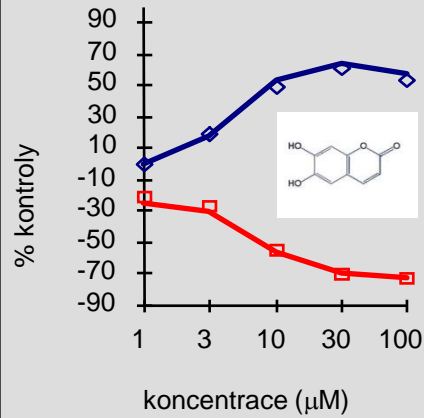


Kyselina arachidonová: hlavní metabolické dráhy a možné způsoby ovlivnění

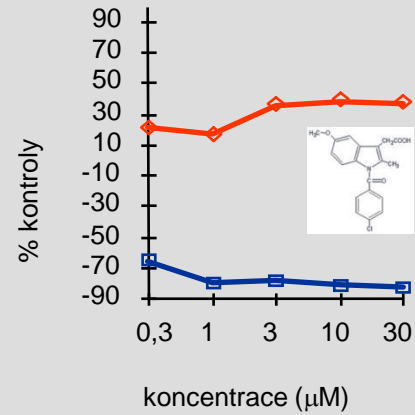


PRODUKTY
LIPOXYGENÁZ A CYKLOOXYGENÁZ

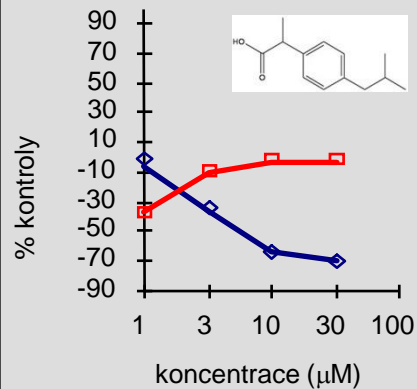
Esculetin



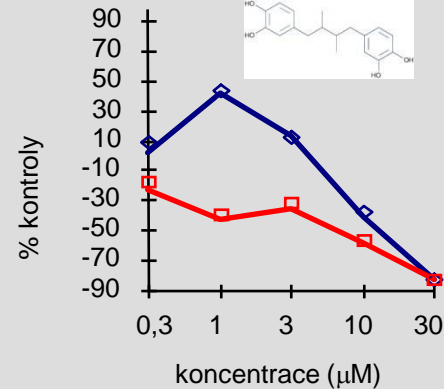
Indomethacin



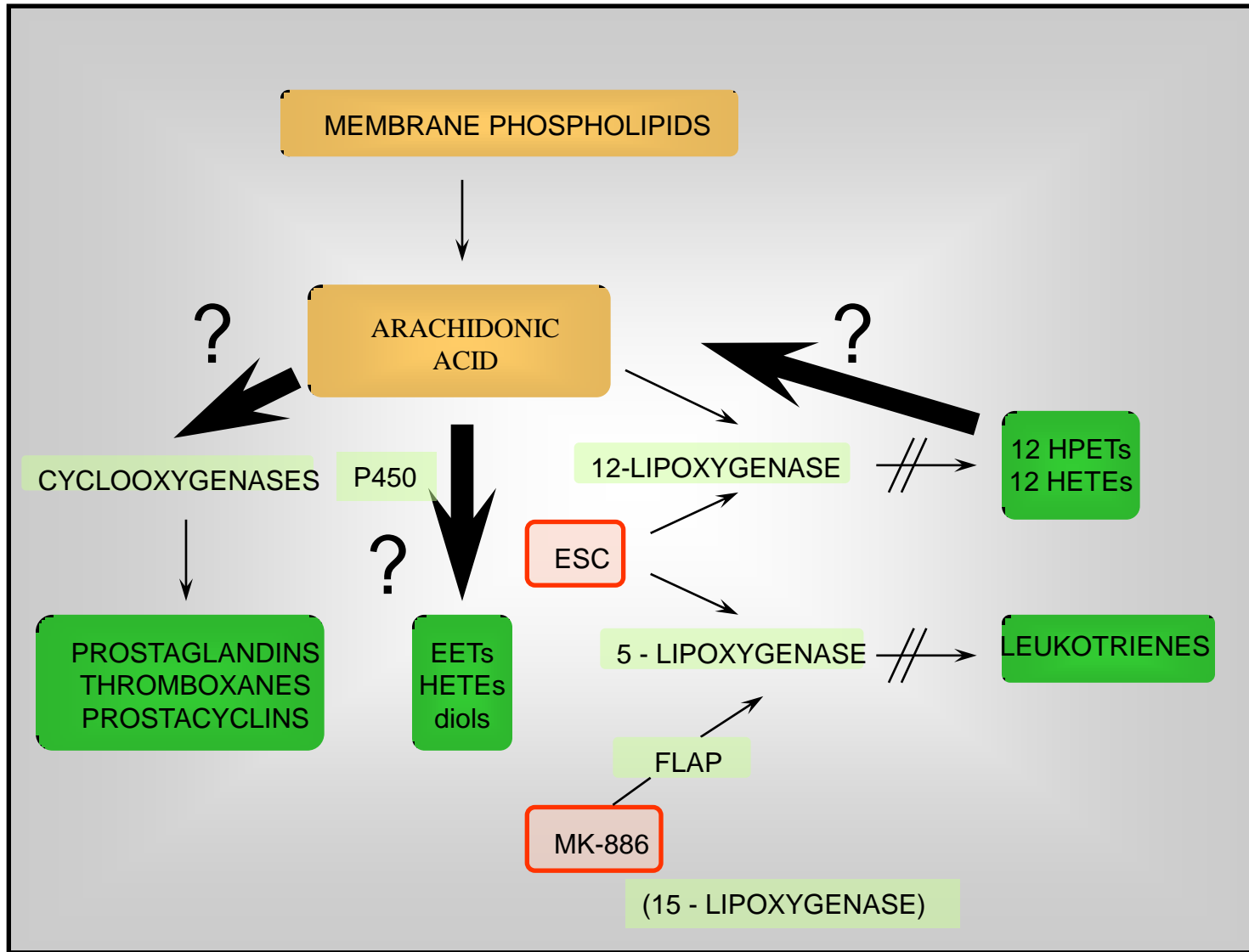
Ibuprofen



NDGA

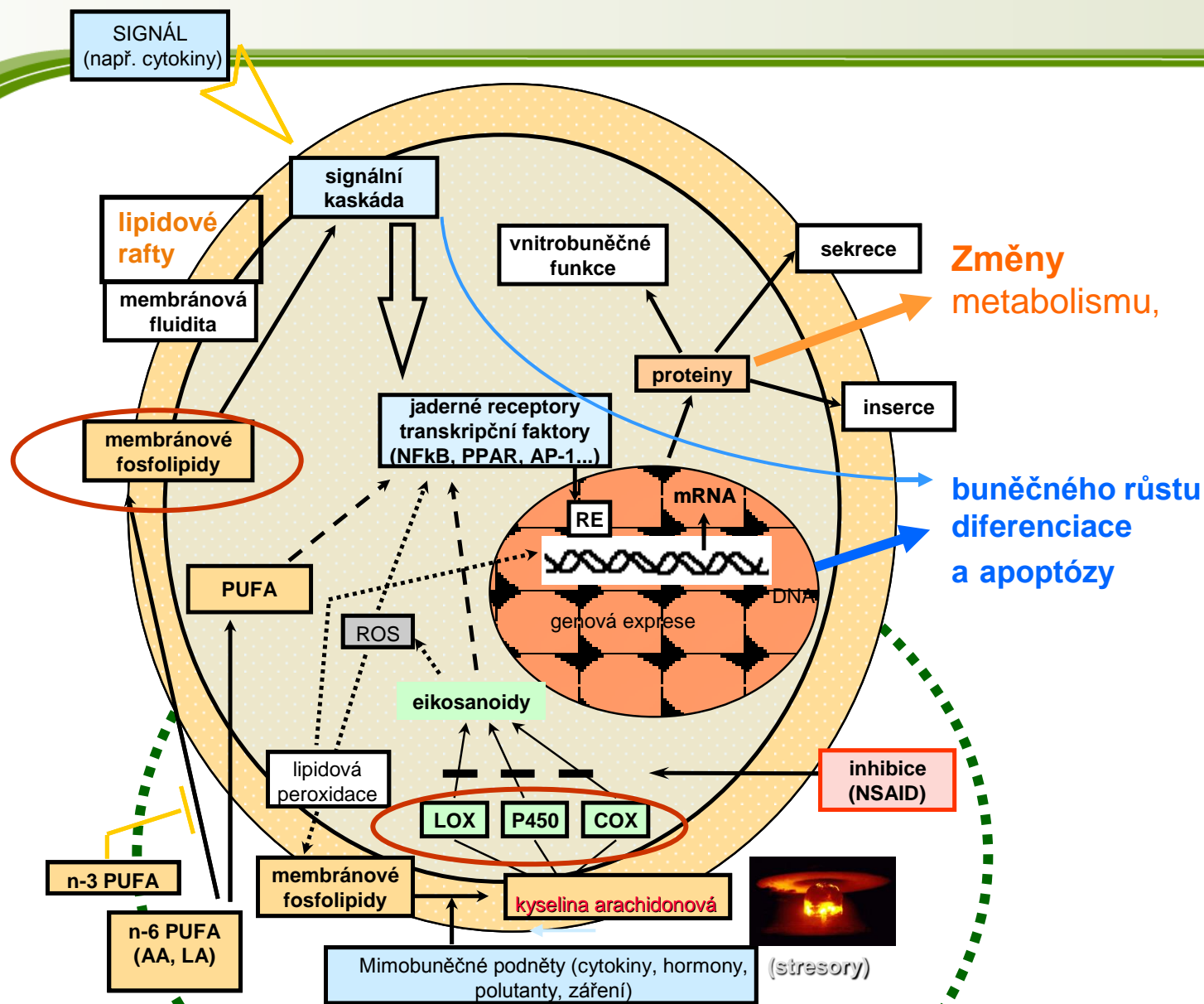


Význam rovnováhy
v přísunu prekursorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů

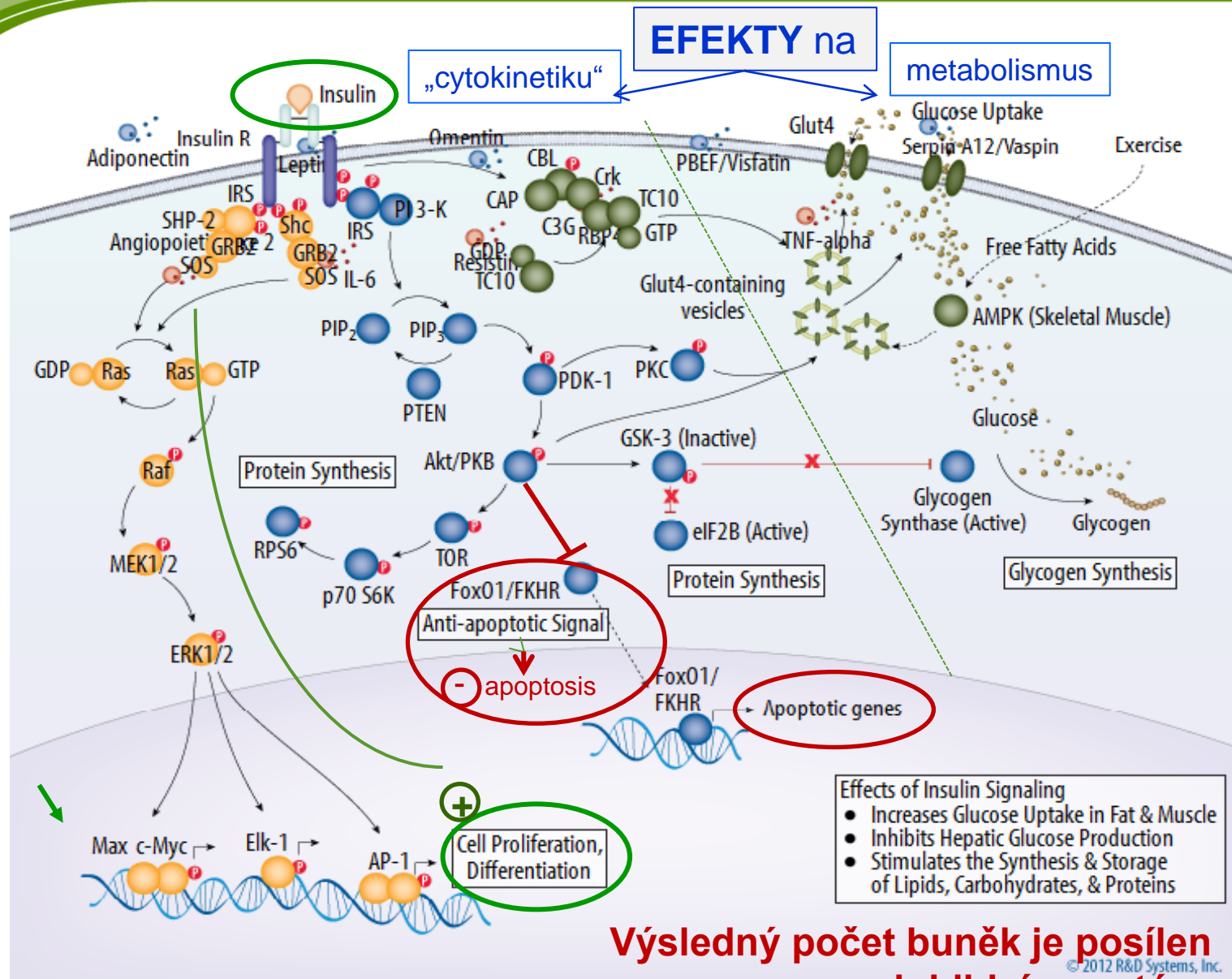


MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY působení ω -3 a ω -6 VNMK

(mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě)



Příklad komplexního zpětnovazebného působení



Insulin generuje pozitivní signál na proliferaci

Výsledný počet buněk je posílen inhibicí apoptózy

Zpětné vazby

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

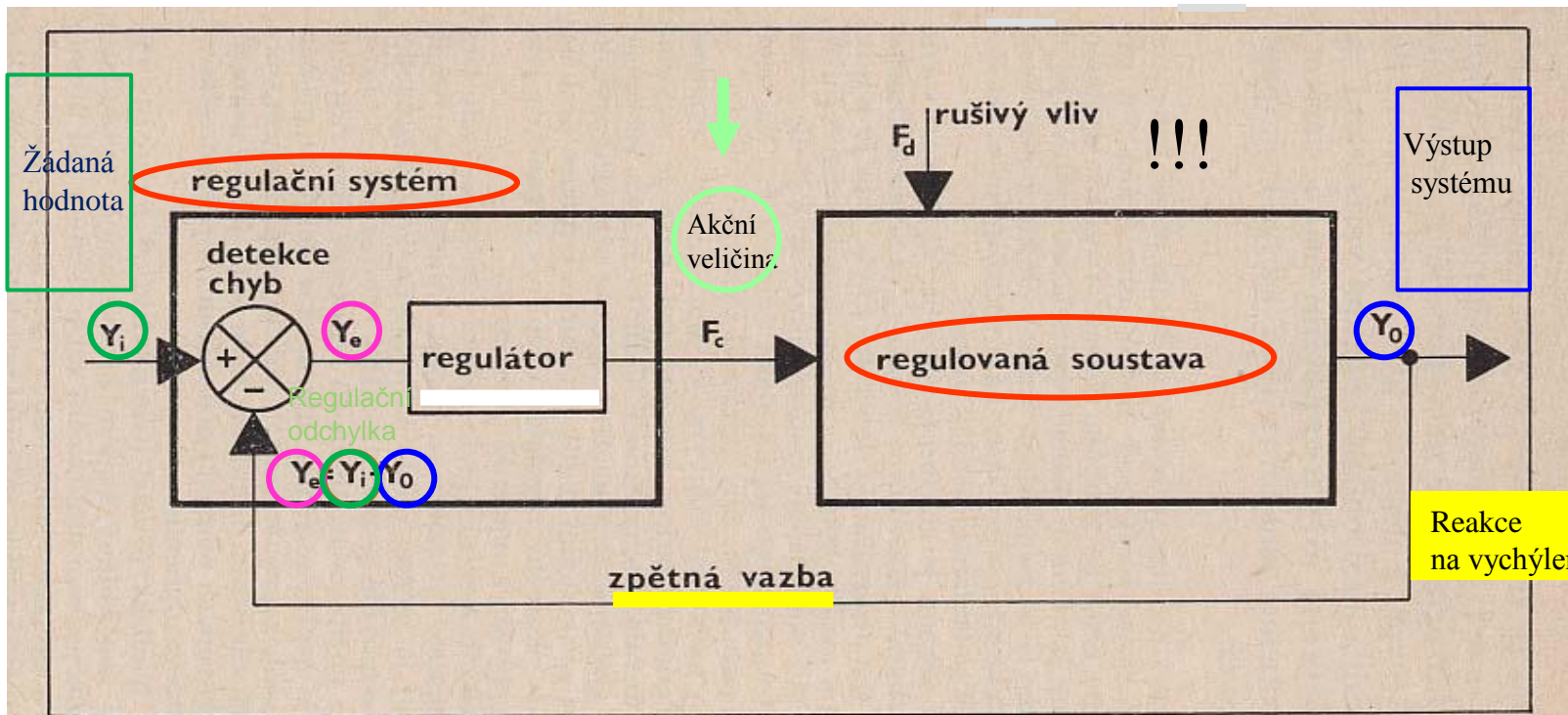
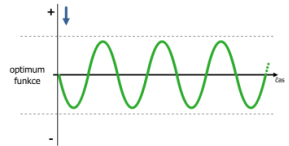
Negativní zpětná vazba

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

Negativní zpětná vazba +



>



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

Wacha, J.: Problém normálnosti v biologii a lékařství (Vilémov, 1966)

Hledání „OPTIMA“

Extrémní odchylky – rizikový faktor

Ochrana před působením vybraných rizikových faktorů

Příklady

- možnosti ovlivnění
- terapeutické intervence

Využití ozáření jako modelu

pro studium regenerace krvetvorných funkcí

Princip,

volba dávky,

volba druhu laboratorního zvířete (myš)

Metoda CFU-S

Dobový kontext

od 40.- 80. léta 20. stol.

Radiobiologický výzkum
především pro vojenské účely.

Důsledky:

Utlumení a poškození krvetvorby
(intenzívně proliferujících populací)
imunitních funkcí a celého organismu.
Vznik nádorů včetně leukémií atd. ,smrt.

(Nevada, USA)



Porušení rovnováh na úrovni
buněk, tkání, organismu

Jestliže dojde k celotělovému vystavení ionizujícímu záření, dochází k rozvoji tzv.
RADIAČNÍHO SYNDROMU provázeného devastujícími účinky na organismus

Formy nemoci z ozáření (myš)

Průběh nemoci závisí zejména

- 1) **na dávce ozáření**
- 2) **na druhu a celkové „kondici“ organismu.**

Forma nemoci z ozáření	Dávka	Hlavní oblasti postižení
Dřeňová (má smysl ¹⁾)	0.1- 6 Gy	Kmenové buňky K.D.
Střevní	5 -10 Gy	Epitely, zejména střeva
Centrálně nervová	100 Gy	Viz. výše včetně C.N.S.

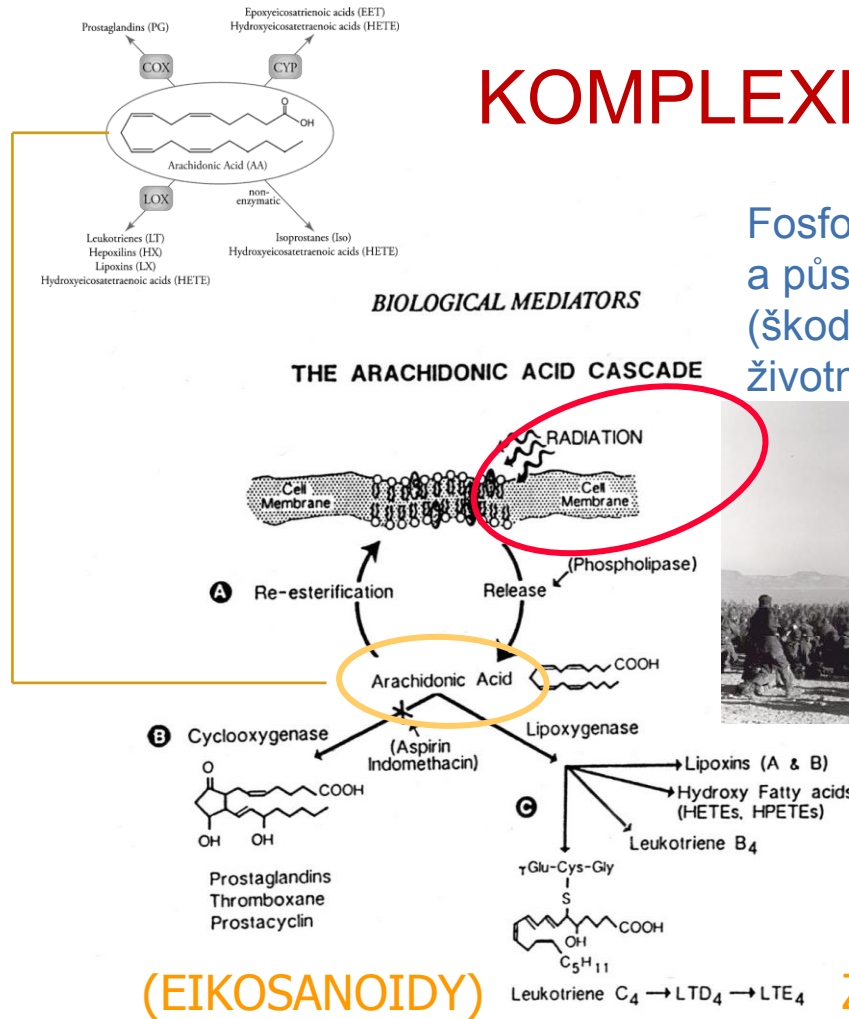
1) zvládnutí této formy (u myši do 6-10ti Gy) rozhoduje o přežití organismu

Pozitiva:

- 1) výsledky uplatnitelné v **radioterapii** nádorů
- 2) **objev** kmenové buňky krve tvorby
- 3) radiací utlumená krve tvorba - **model**
pro studium regeneračních schopností savčího organismu

KOMPLEXNÍ ODPOVĚĎ

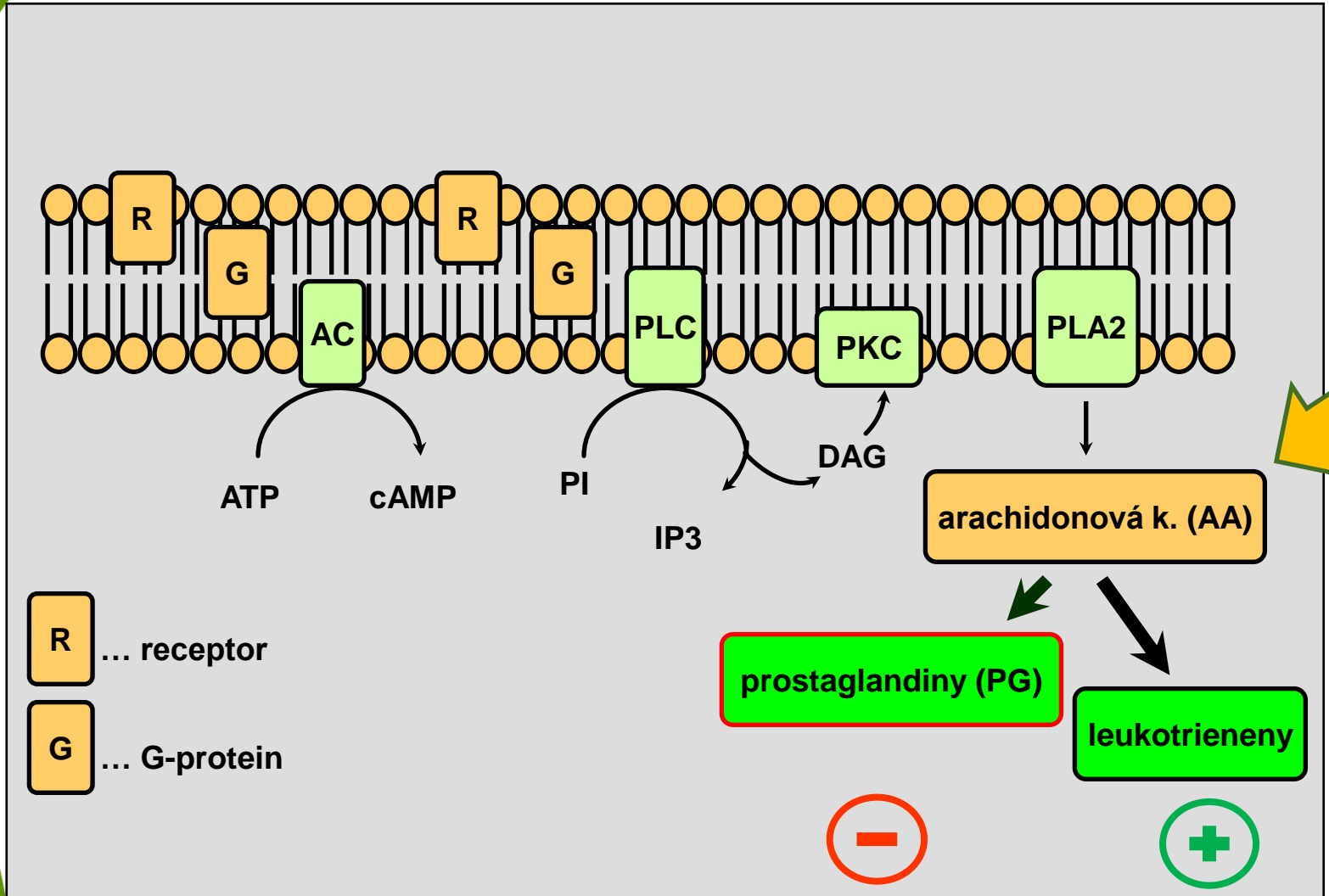
Fosfolipidový metabolismus a působení ionizujícího záření (škodlivých faktorů životního prostředí)



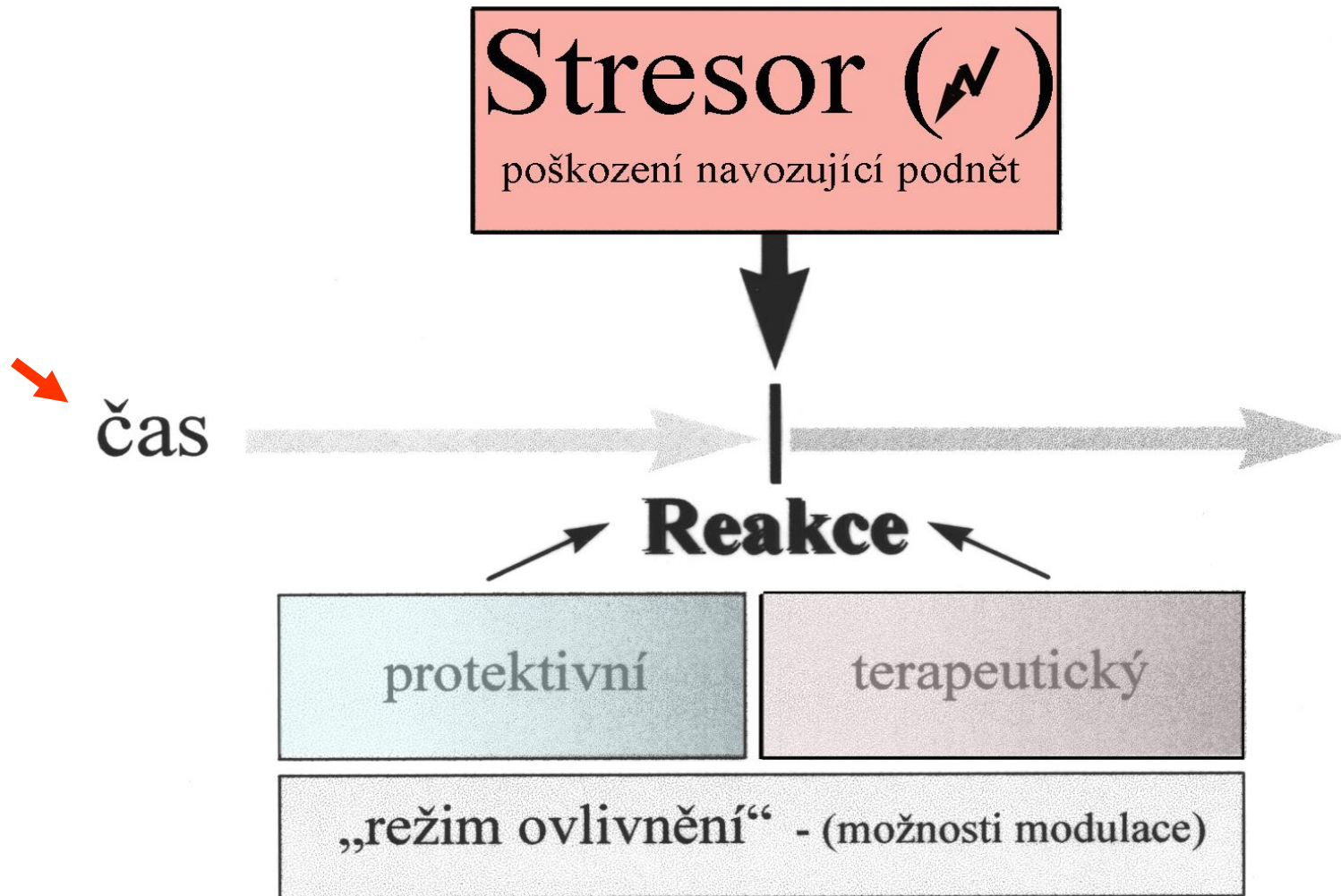
(EIKOSANOIDY)

Zánět, karcinogeneze

Zapojení protichůdně (+/-) působících regulátorů



Využití předchozích poznatků



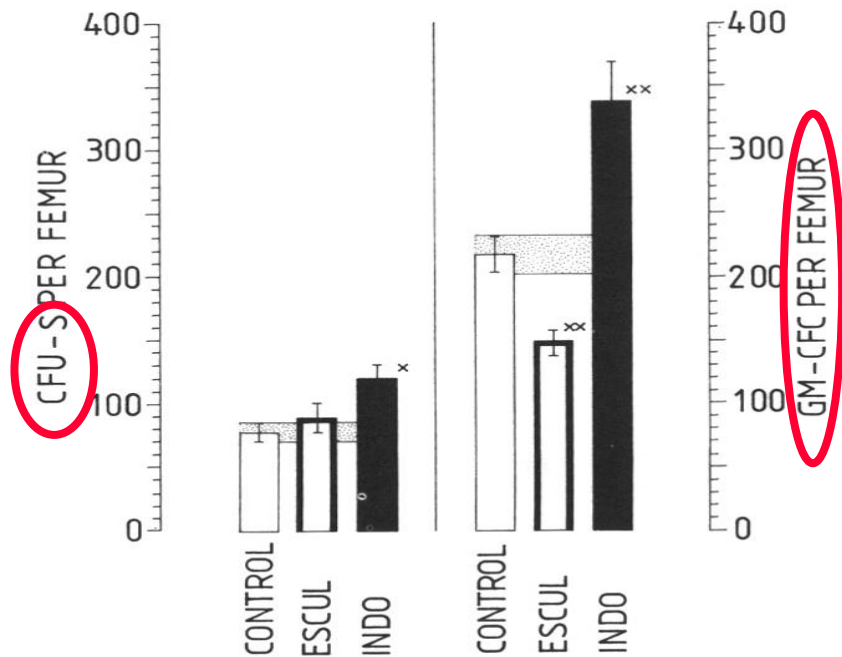


Figure 2. Mean \pm SEM numbers of CFU-S and GM-CFC in the femoral bone marrow of the 8.5 Gy-irradiated and bone marrow-transplanted mouse determined on day 6 after transplantation. On days 3, 4 and 5 after transplantation mice were injected with indomethacin (INDO, 0.025 mg/mouse and dose) or esculetin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

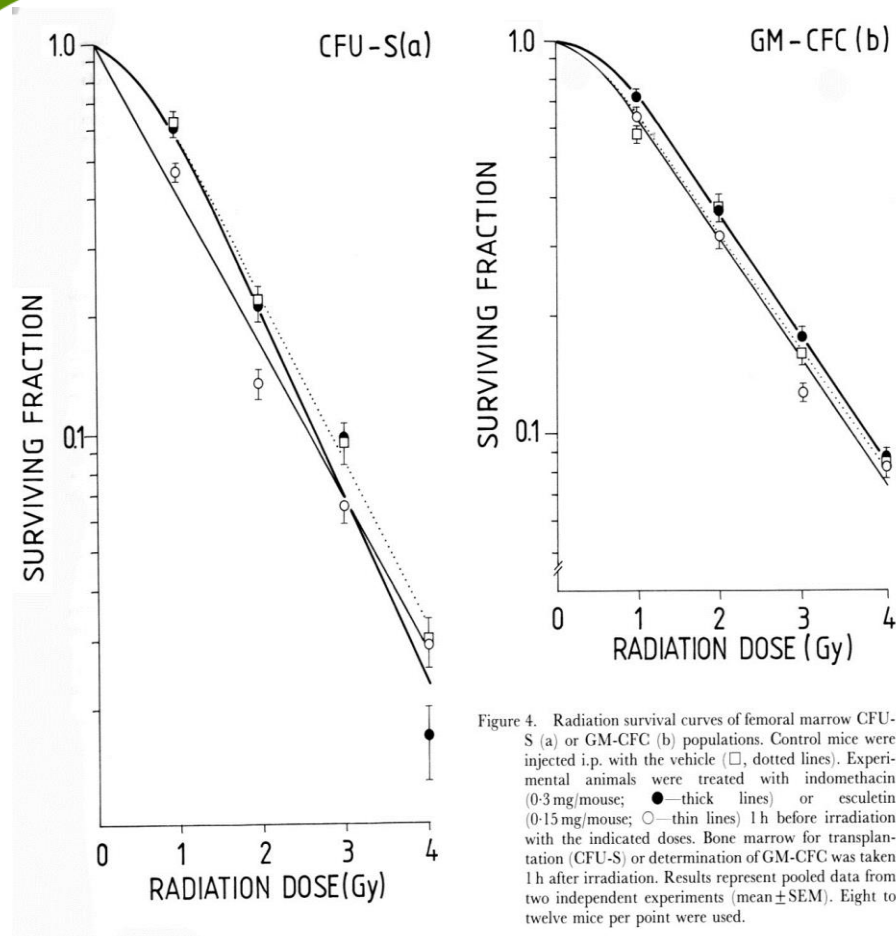
Příklad aplikace inhibitorů metabolismu AA v „terapeutickém režimu“

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. LOJEK

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



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

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

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

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

Dílčí shrnutí (MOŽNÉ MECHANISMY)

Radiorezistence kmenových a prekurzorových buněk není oblivněna !!!

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

Dynamika odpovědi (periferní krev)

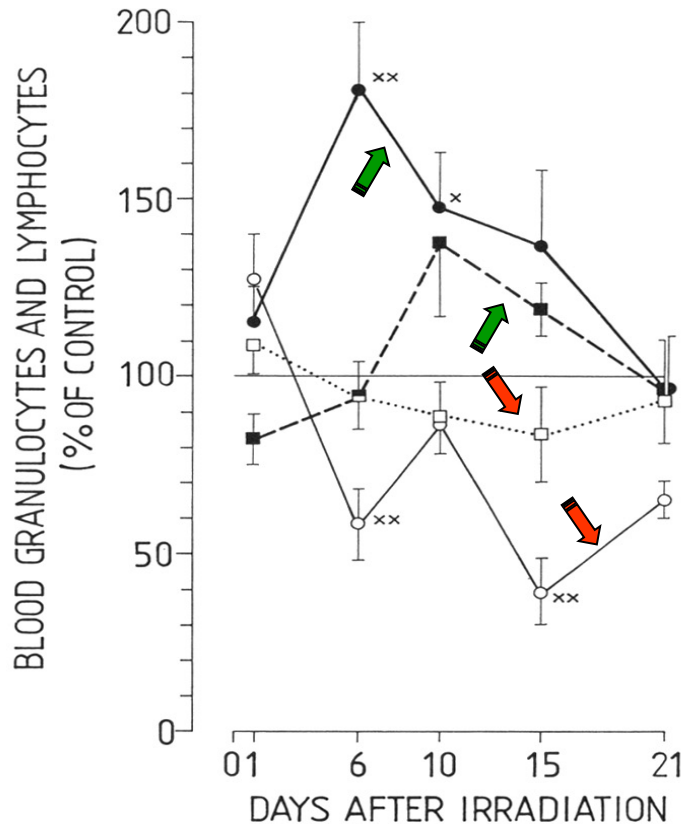


Figure 3. Percentage changes (related to 100% of irradiated control) of peripheral blood granulocytes (●, ○) and lymphocytes (■, □) in selected intervals after 5-Gy irradiation of mice. One hour before irradiation, mice were injected i.p. with indomethacin (0.3 mg/mouse, closed symbols) or esculetin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

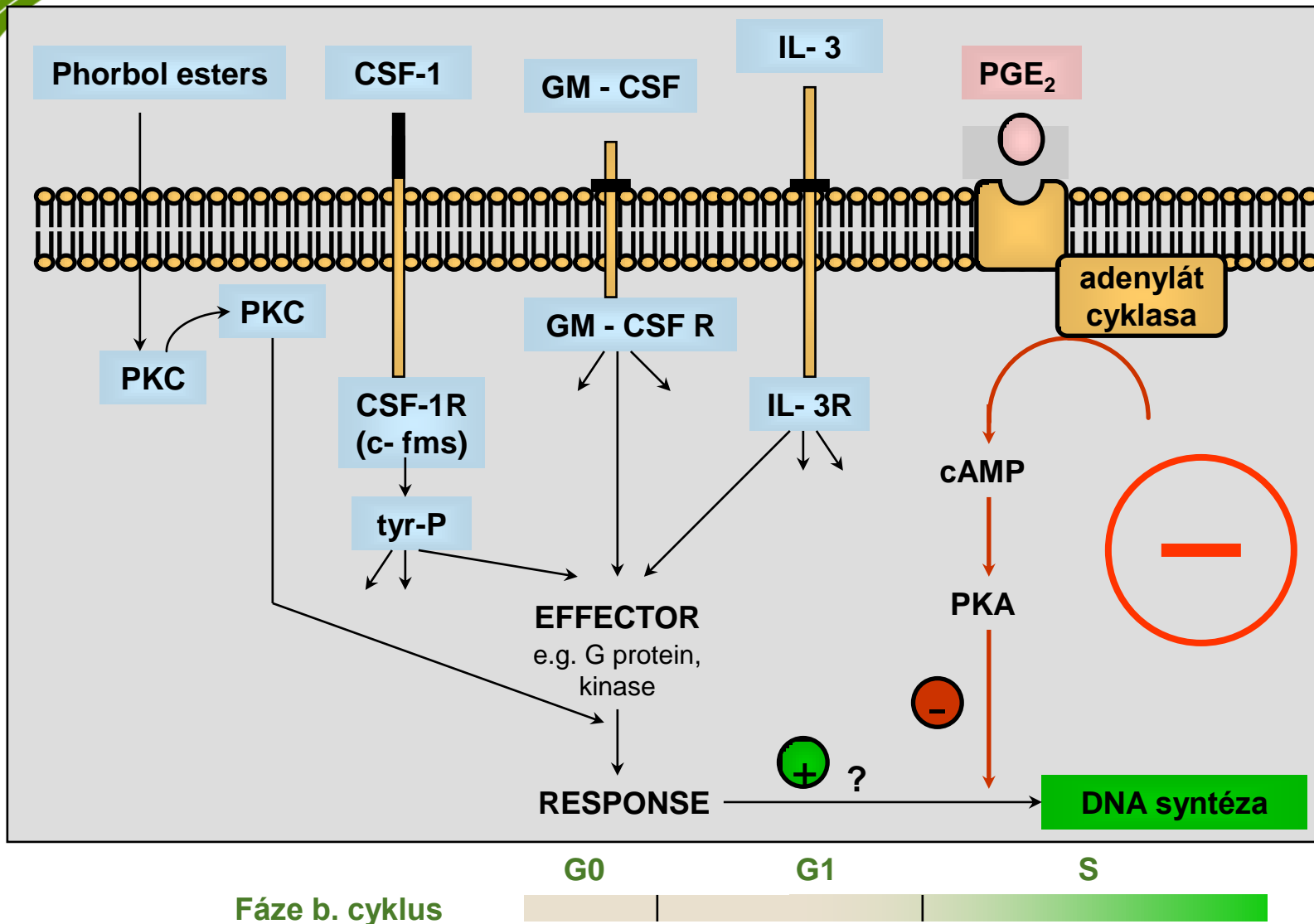
INT. J. RADIAT. BIOL., 1994, VOL. 65, NO. 3, 369-377

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

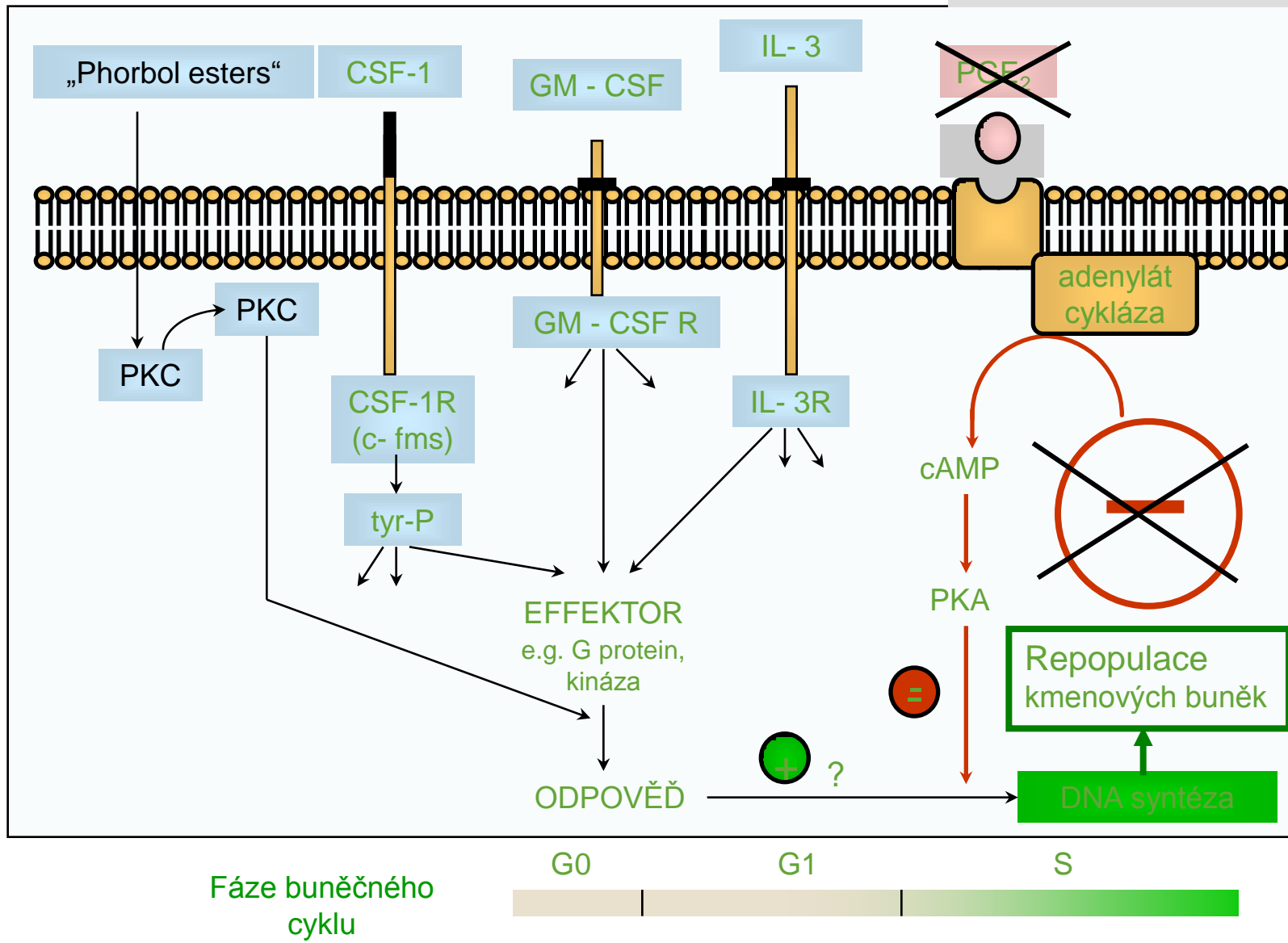
(Received 21 May 1993; revised 31 August 1993; accepted 15 October 1993)

Negativní efekt na proliferaci - příklad

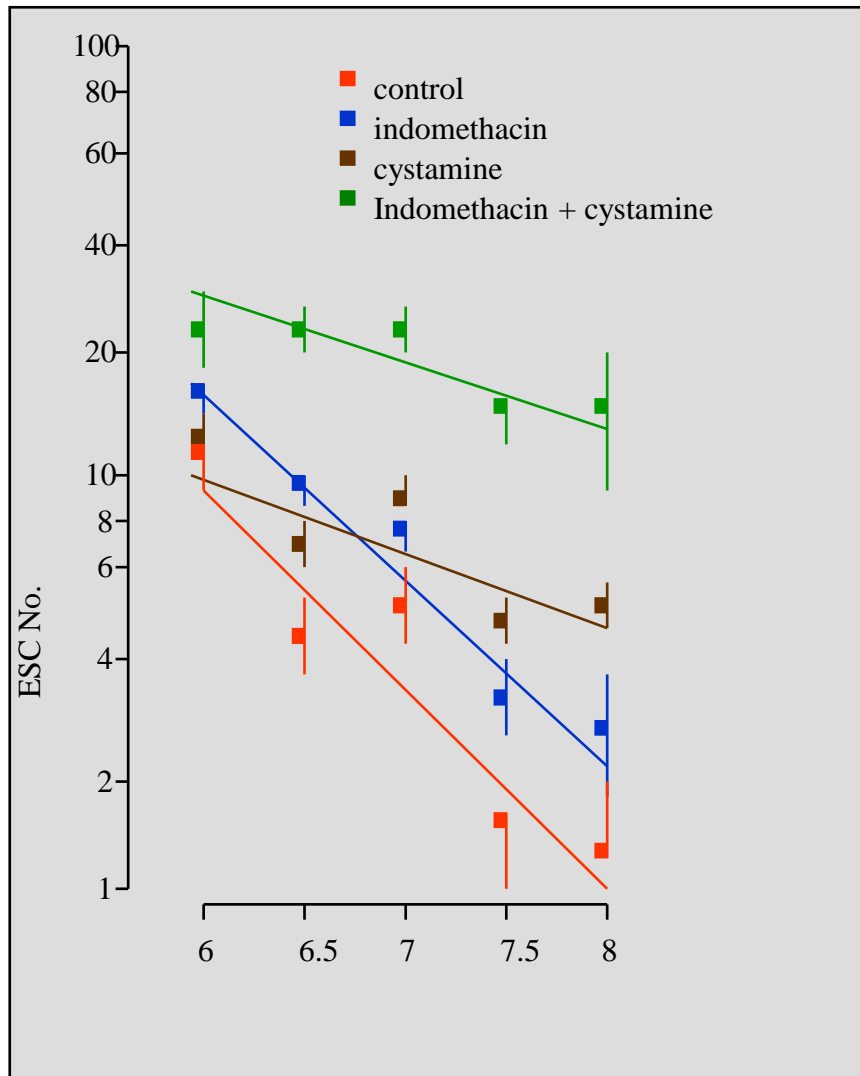


Negativní účinek PGE2 na proliferaci k. buněk

+ Indomethacin



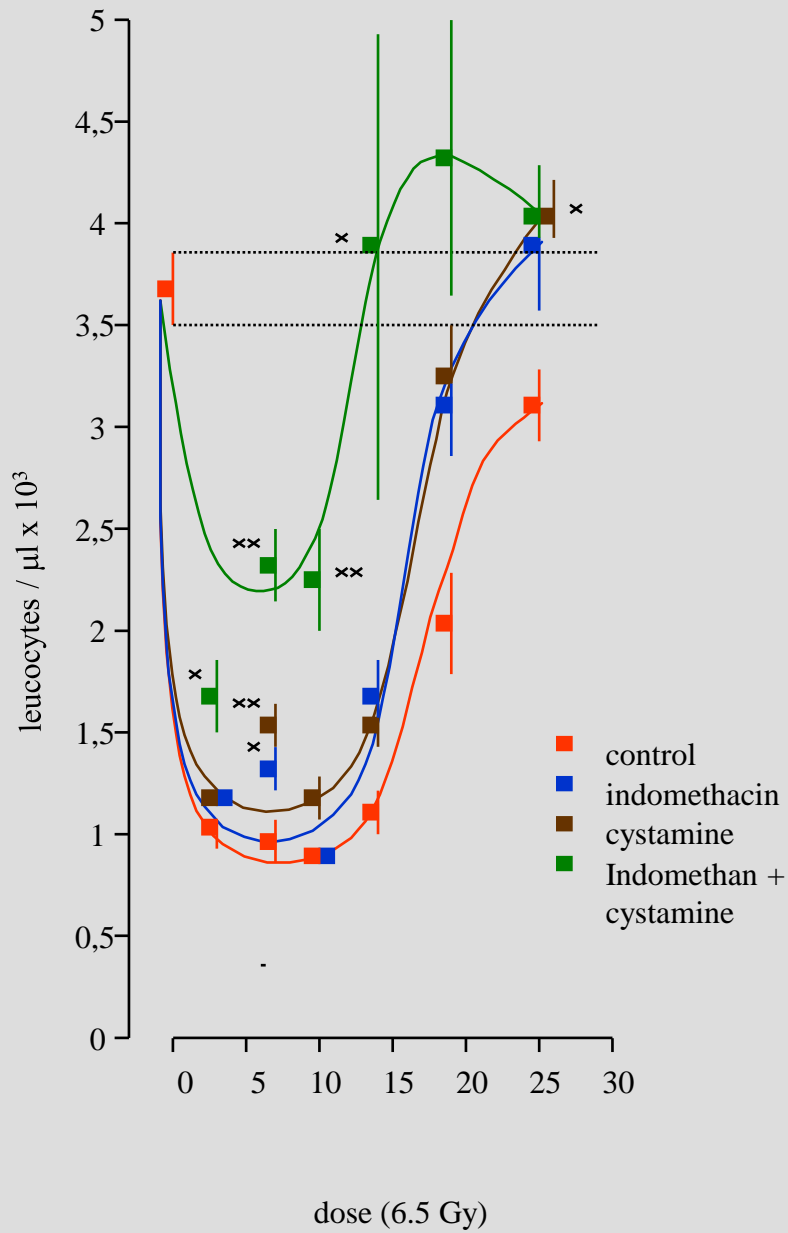
Kombinované působení



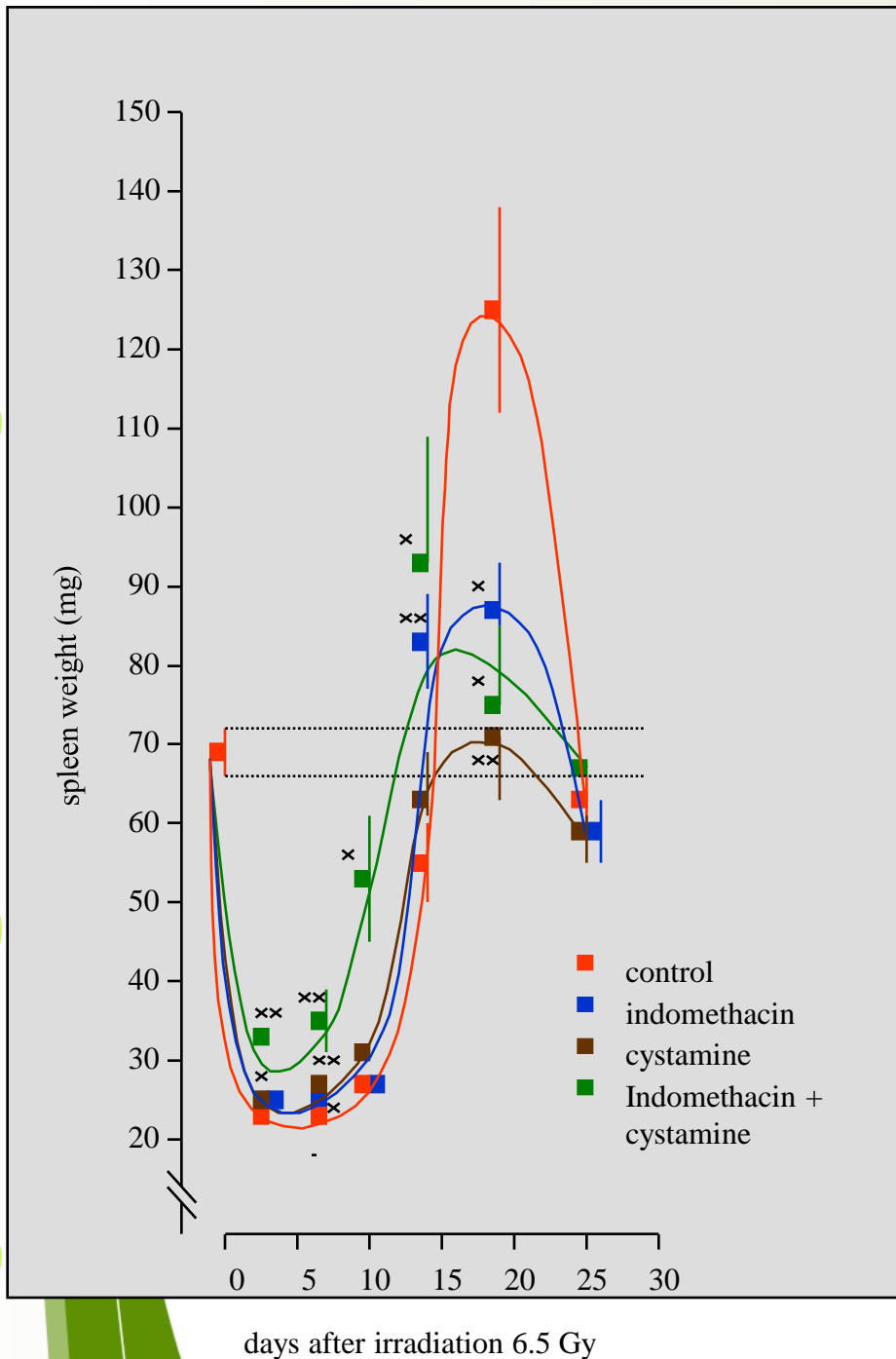
dose (6.5Gy)

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

Dynamika odpovědi

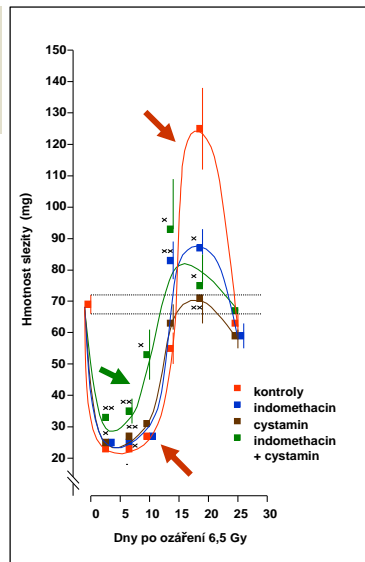
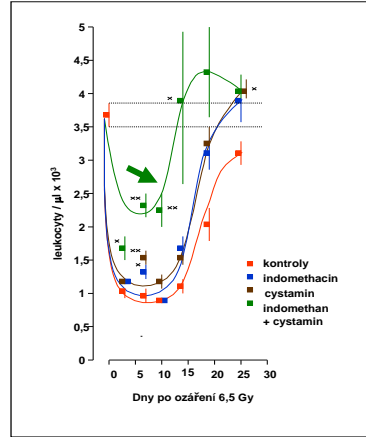
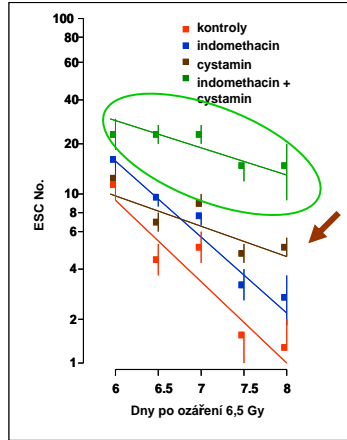


Kozubík A., Pospíšil M., Netíková J.:
Folia biologica (Prague) 36, 291, 1990



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

Dosažení dynamické rovnováhy v systému po podnětech rozdílné intenzity



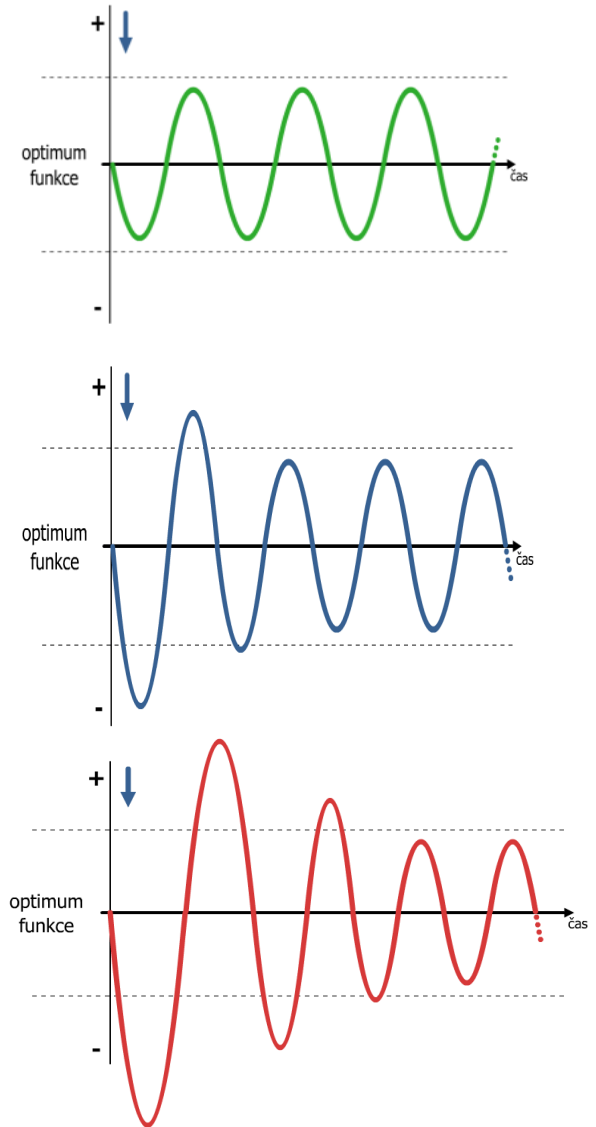
Vlastní výsledky Posílení inhibitorů COX

- Kontrola
- Cystamin
- Indomethacin
- Cystamin + Indomethacin

Kombinovaná léčba

Zátěž
nižší
intenzity

→
Silně
poškozený
systém



Zpětná vazba negativní:

Působení na vyšších úrovních
organizace systémů

HDP

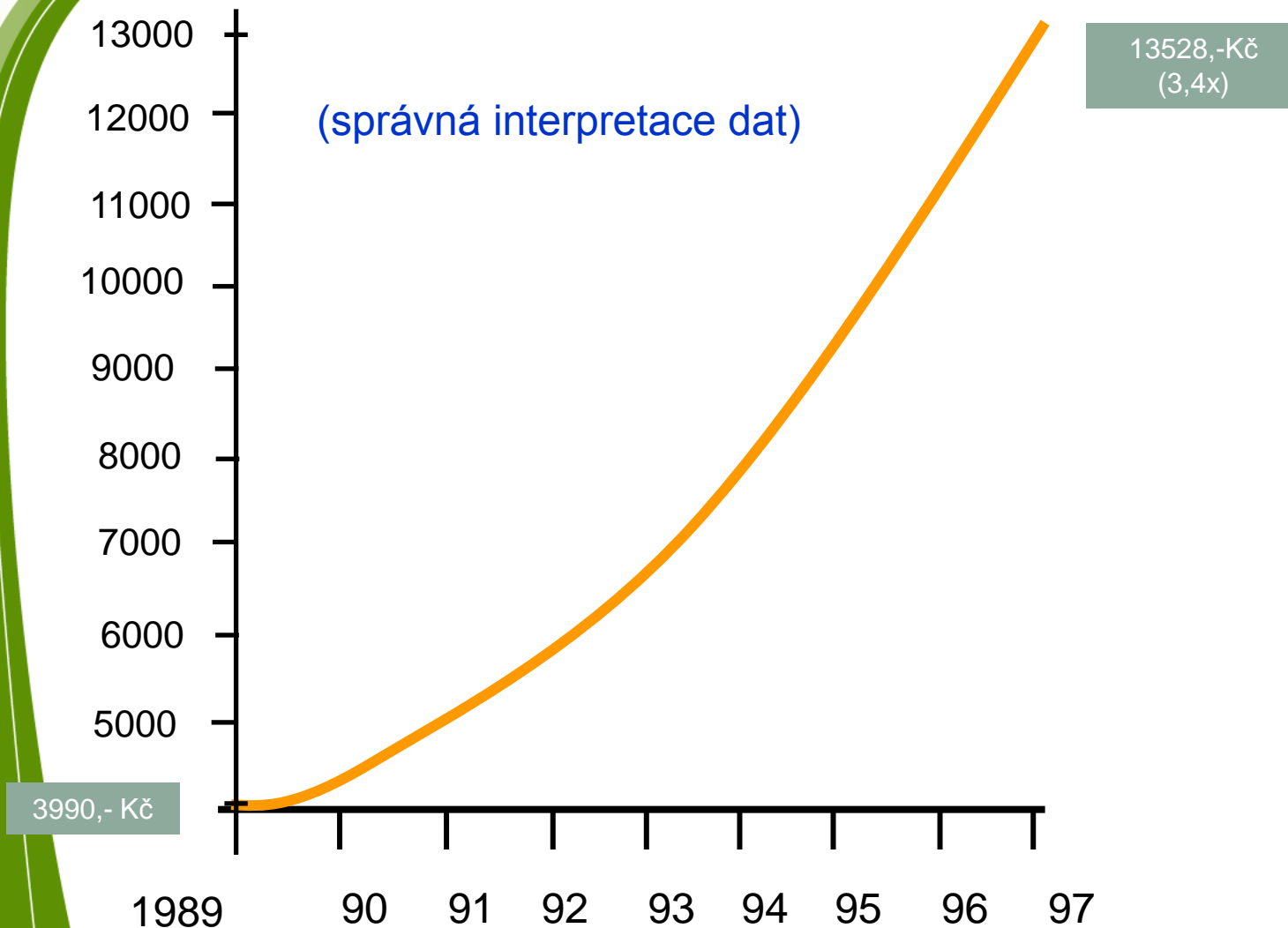
představuje veškerou finální produkci v peněžních jednotkách (celkový objem výrobků a služeb) za určité období (zpravidla 1 rok) národními výrobními faktory dané země , bez ohledu na to, ve kterém státě působí.

Je odrazem sumy vnějších a vnitřních faktorů schopných ovlivnit ekonomiku

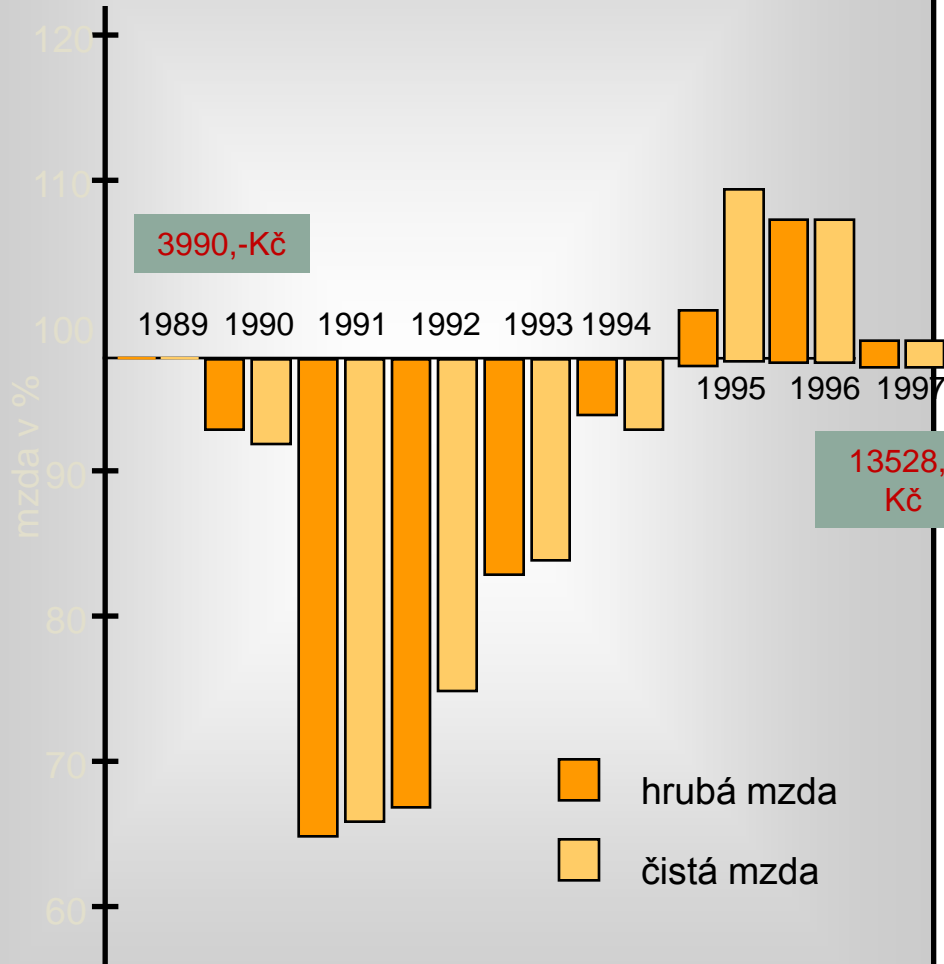
Nevypovídá nic o “kvalitě života”,

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

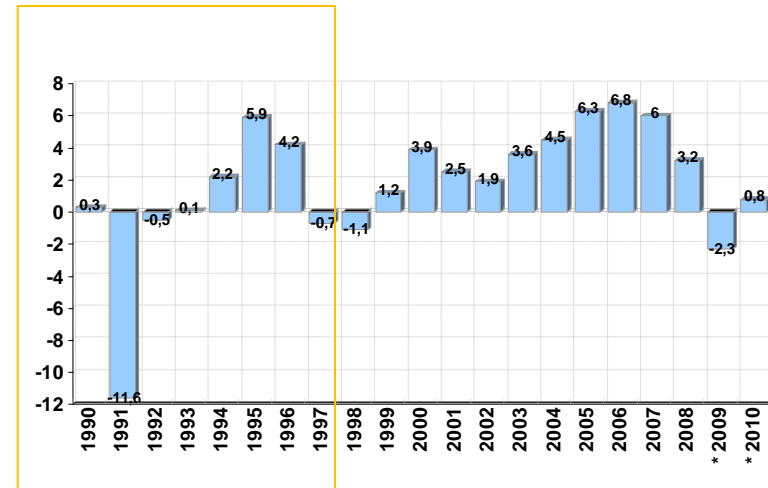
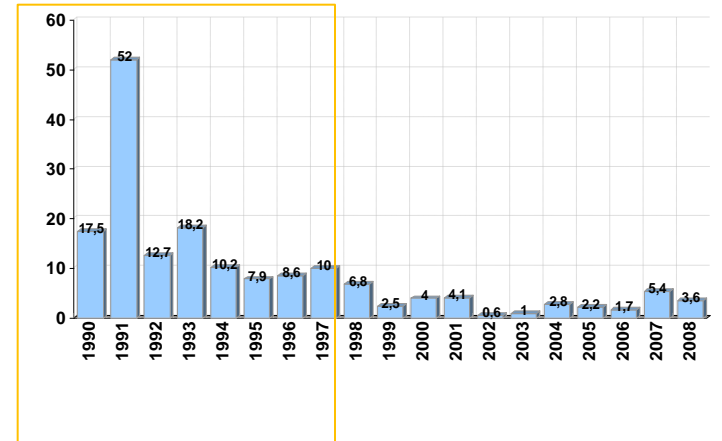
Nominální mzda SŠ profesora



Vývoj reálných mezd (relace k roku 1989)

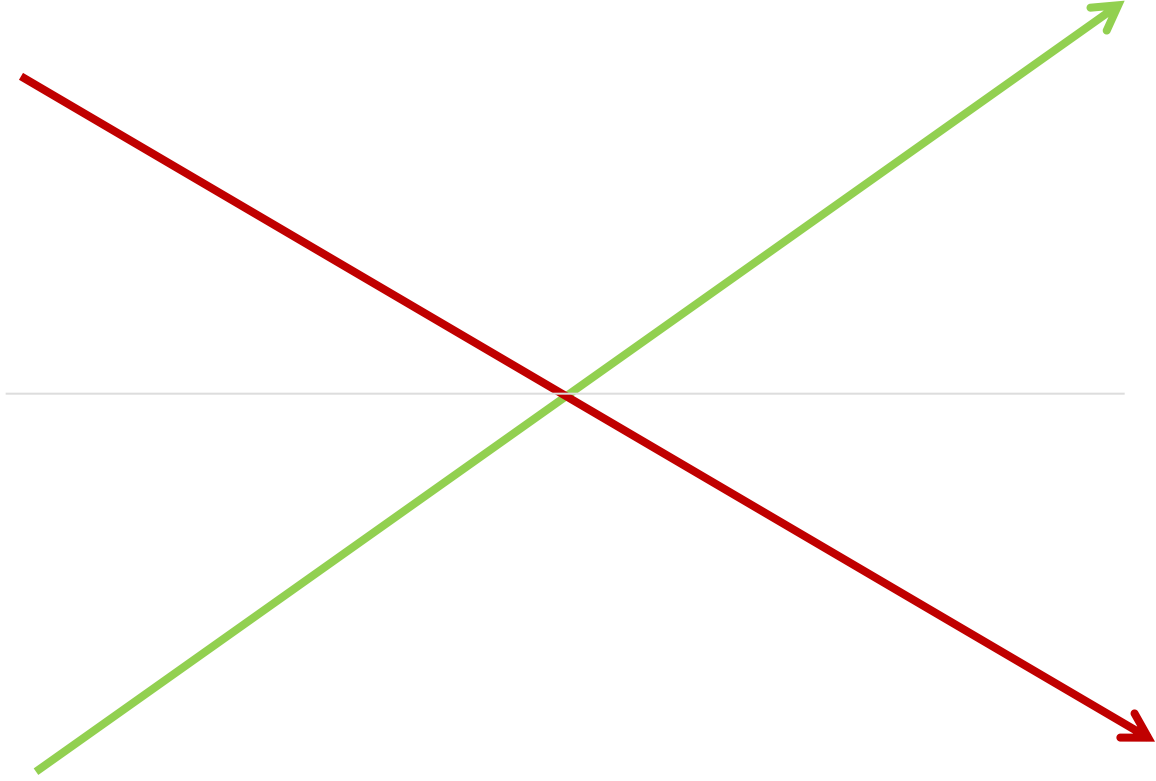


inflace

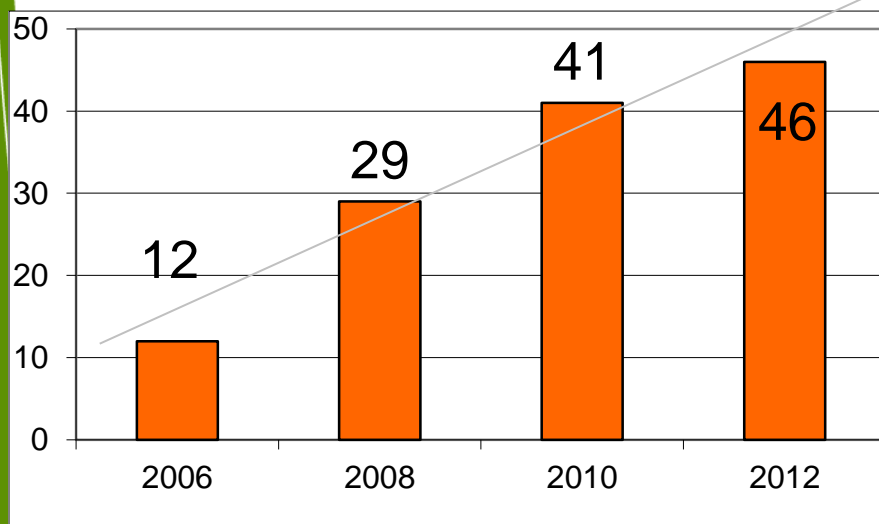
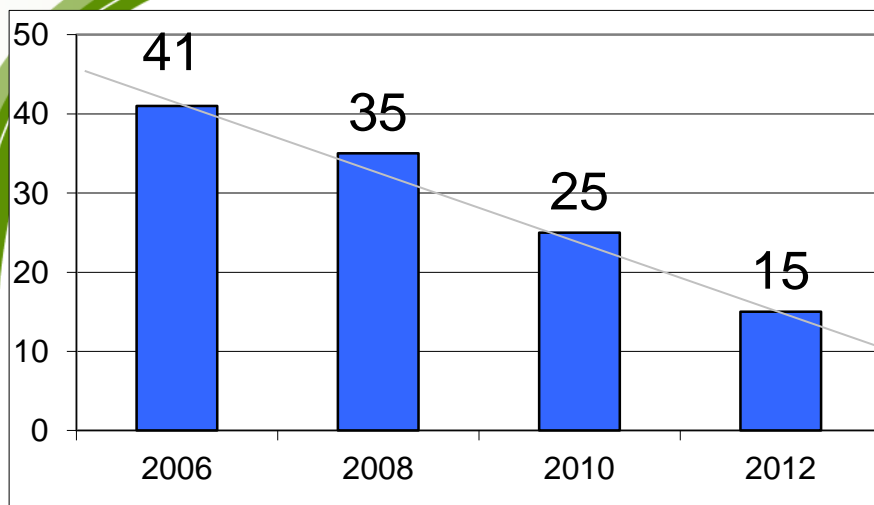


HDP

Fyziologie buň. systémů



Výsledky voleb do senátu ČR 2006-2012 (%)



Prostor
pro změnu

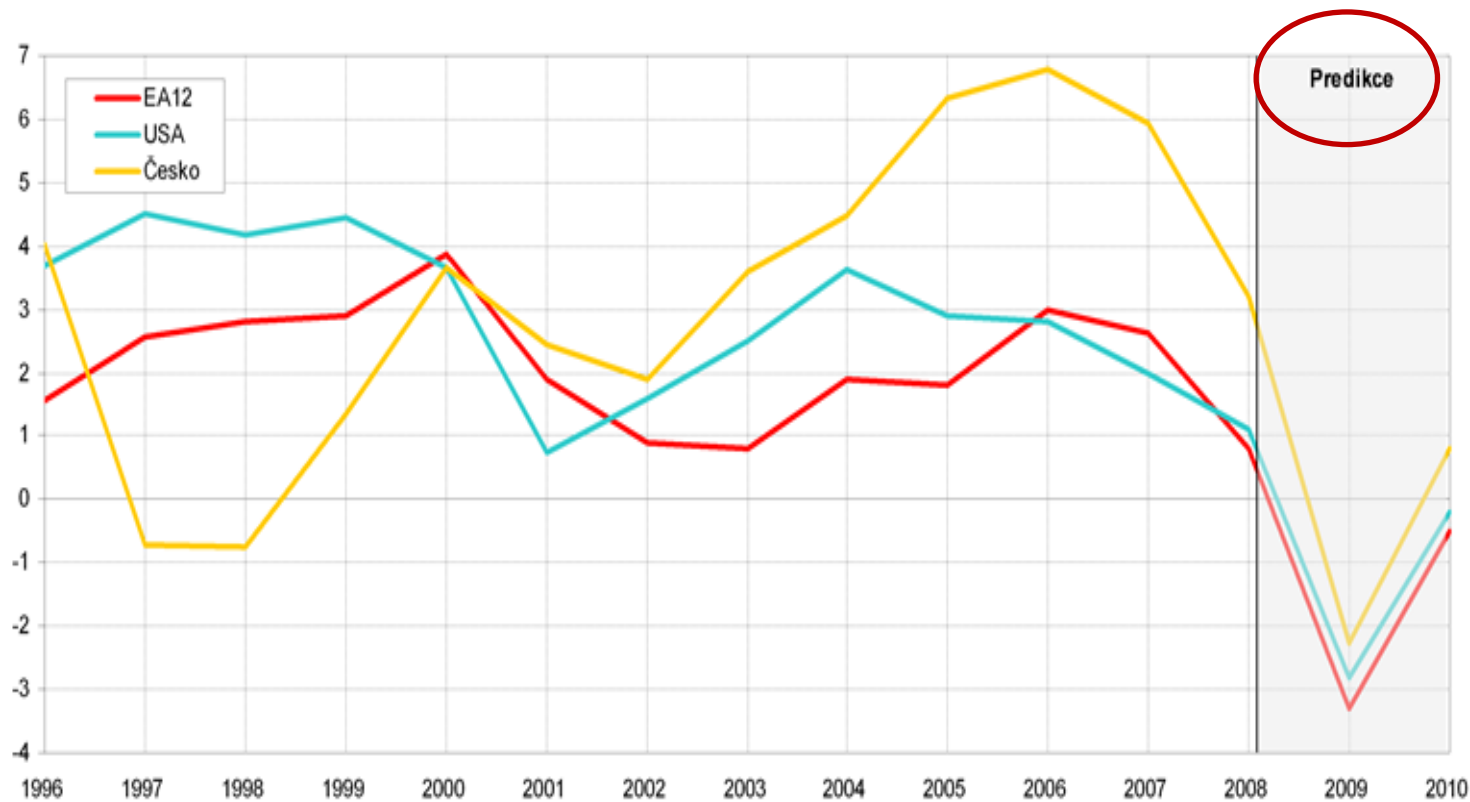
LN 22.10.2012

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

...obecnější platnost...!!!)

Tendence k nestabilitě

Vývoj HDP meziročně v % (globální úroveň)



realita →

zdroj: MFČR

Příklad extrémně

„regulačně nevyváženého“
vnitřně rozporného systému

(očekávanému zachování růstu
neodpovídají prostředky a zdroje)

Zpětné vazby

Negativní zp. vazba

(obecnější východiska a závěry)

Presentované výsledky jsou příklady

- porušené rovnováhy a směřování k jejímu obnovení s využitím mnohonásobných zpětných vazeb vztahů mezi intenzitou a kvalitou podnětů a odpovědí
- reakcí, změn (regulacemi) v čase
- platnosti určitých typů odpovědi na více úrovních organizace systémů

Platí, že

- čím větší destrukce systému, tím delší fáze jeho regenerace (ustanovení nové rovnováhy)
- zachování alespoň relativní stability nemohou zajistit jednostranně akcentované tendence (např. důraz na růst)
- nutno respektovat existenci protichůdných tendencí, mít však na zřeteli jejich uměřenost, míru (limity jejich působení)