

# ***FYZIOLOGIE BUNĚČNÝCH SYSTÉMŮ***

---

*Doc. RNDr. Kozubík Alois, CSc. - Doc. RNDr. Hofmanová Jiřina, CSc.*

---

**L**aboratoř  
**cytokinety**

**Biofyzikální ústav AVČR, BRNO**

## SYLABUS pro studenty

4. ročníku fyziologie živočichů a obecné zoologie, mol. biologie, chemie životního prostředí a ekotoxikologie, výběrová přednáška pro doktorandy

- - Stručný úvod do teorie systémů
- - Negativní a pozitivní zpětná vazba
- - Základní pojmy, parametry cytokinetiky (proliferace, diferenciacce, apoptóza)
- - Typy buněčných populací
- - Kmenové a diferencované kompartmenty. Totipotentní, pluripotentní, progenitorové, komitované diferencované buněčné populace
- - Autokrinní, parakrinní a endokrinní regulace
- - Buněčný cyklus a jeho regulace
- - Faktory ovlivňující buněčné dělení, cytokiny, růstové faktory a inhibitory, jejich specifita a rovnováha jejich působení
- - Struktura plasmatické membrány a její funkce v regulaci buněčné proliferace a diferenciacce
- - Vysoce nenasycené mastné kyseliny a eikosanoidy
- - Transdukce signálů a exprese genetické informace
- - Úloha fosfolipidových komponent v transdukci signálů růst modulujících látek
- - Mechanismus účinku hormonů a tkáňových mediátorů ( cytokiny a "chalony").
- - Regulace proliferace, diferenciacce, apoptózy

## Krvetvorný systém a jeho funkce

- Hemopoéza ( lymfopoéza, myelopoéza, erytropoéza, megakaryocytopoéza )
- Funkce diferencovaných krevních elementů - monocyty, makrofágy - fagocytóza;
- T B lymfocyty - imunita
- Membránové rozpoznávací systémy buněk imunitní soustava
- Tvorba protilátek ( mechanismus a dynamika vzniku, příprava monoklonálních protilátek )
- Sekreční a regulační funkce buněk imunitního systému
- Vztah imunitního systému k dalším fyziologickým funkcím ( zánětu apod.)

## Homeostáza, zdraví a nemoc

- Organismus jako hierarchický systém, spolupůsobení nervové, endokrinní a humorální soustavy
- Příklady systémových reakcí jako jsou stres, záněť apod. a jejich význam z hlediska zdraví a nemoci
- Škodlivé faktory vnějšího prostředí a jejich vliv na zdraví lidské populace

# Doporučená literatura

**Cell Physiology Source Book**, ed. N. Sperelakis Academic Press Inc., 1995

B. Alberts et al.: **Molecular Biology of the Cell**, 3<sup>rd</sup> edition, Garland Publish. Inc., New York 1994

**Biochemie**, B., Voet, J.G. Voetová: Victoria Publishing, Praha, 1990

**Molecular Cell biology**, J.E. Darnell: Eds. Darnell, Lodish, Baltimore, 2<sup>nd</sup> edition, Scientific American Books Inc., New York 1990

J. Neuwirt, E. Nečas: **Kmenové buňky a krevní choroby**, Avicenum Praha 1981

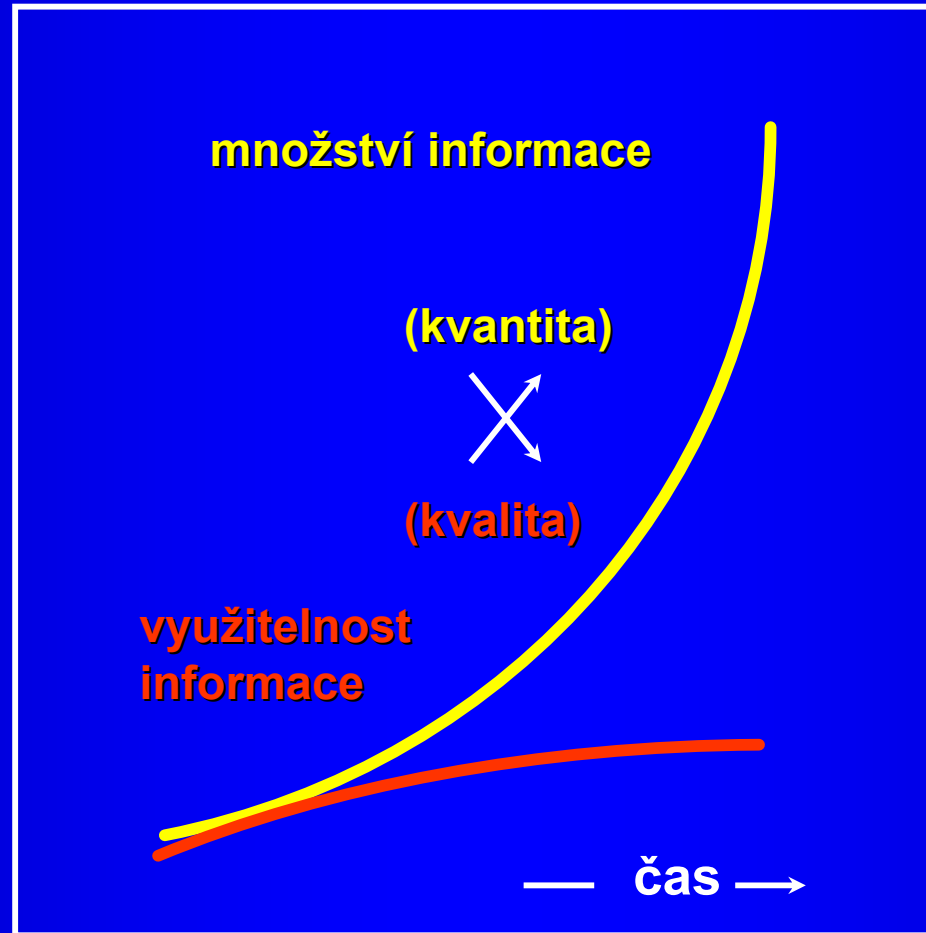
**Základy buněčné biologie – úvod do molekulární biologie buňky**, B. Alberts, D. Bray, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, Espero Publishing, (orig. 1998)

**Klinická imunologie**, J. Krejsek, O. Kopecký, Nucleus HK, 2004

---

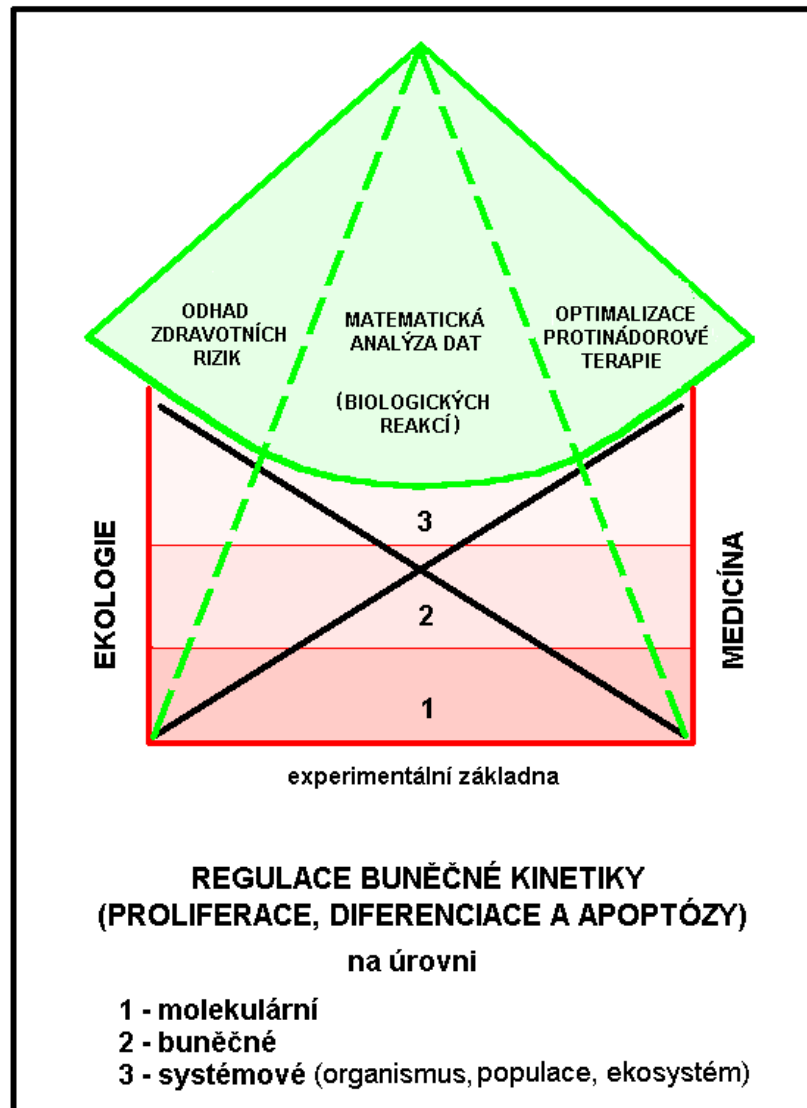
J. Vácha: **Problém normálnosti v biologii a lékařství**, Avicenum, Praha 1980

J. Šterzl: **Imunitní systém a jeho fyziologické funkce**, Čs. Imunol. Společnost, Praha 1993



„Moudrost člověka lze měřit podle starostlivosti, s níž myslí na věci budoucí nebo na konec.“

G. Ch. Lichtenberg



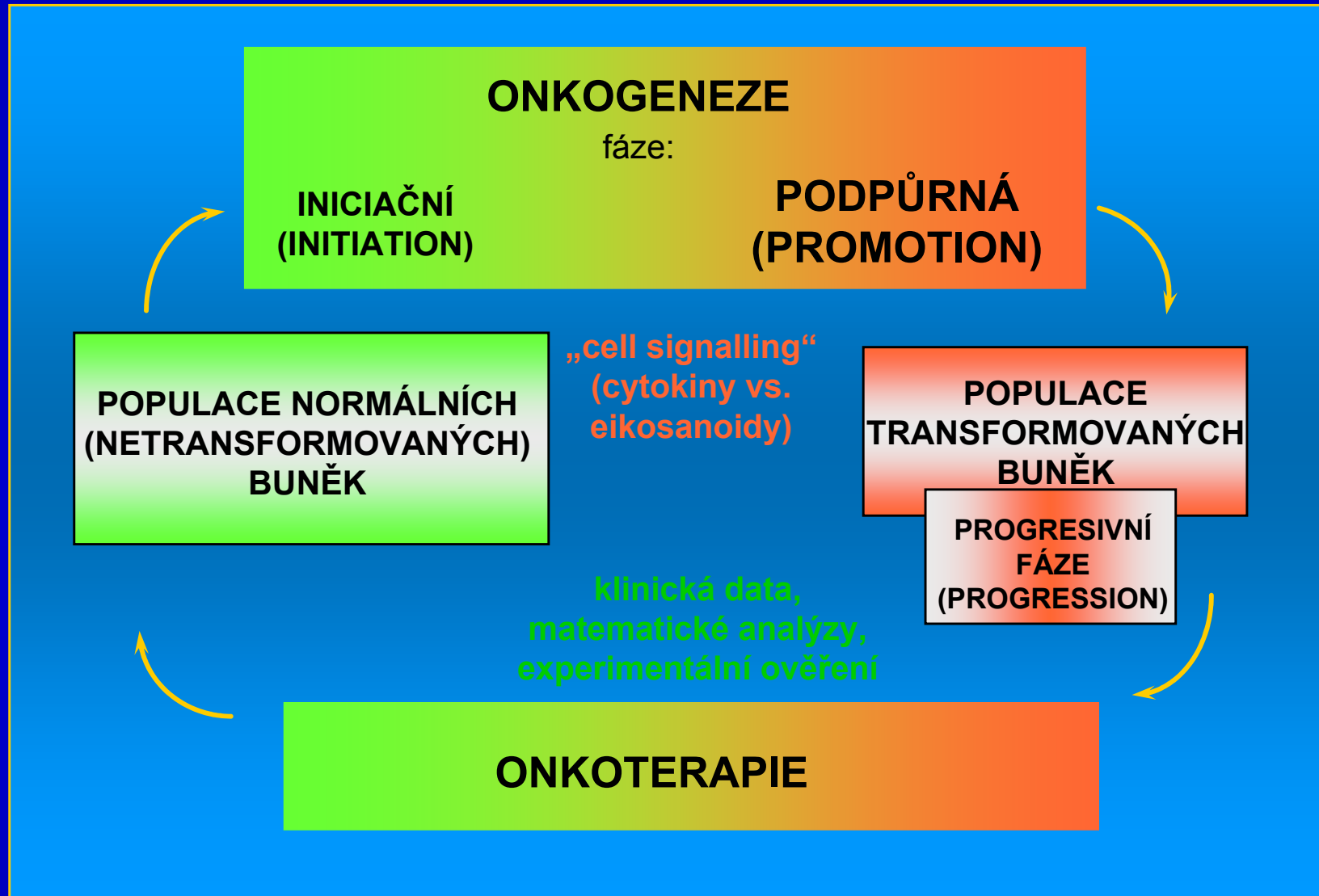
organismální,  
tkáňová

buněčná

molekulová

studium na jednotlivých *úrovních organizace* systému

# VÝZKUMNÉ CÍLE A OBLASTI PRAKTICKÉHO VYUŽITÍ





# Typy regulací

(růstu a buněčných funkcí)

## 1) Hormonální (endokrinní) regulace

**Regulátor** – hormon je produkován buňkami žláz s vnitřní sekrecí do krevního řečiště  
Ovlivňuje funkce buněk, které mohou být značně vzdáleny od míst syntézy hormonu.

Hormon – je tedy produkován za účelem kontroly činnosti buněk než těch, které jej produkuje

## 2) Parakrinní regulace

Mechanismus působení spočívá v tom, že růstový faktor (regulátor) – tkáňový mediátor (regulátor místního působení) – je syntetizován jedním typem buněk, poté je transportován do extracelulárního prostoru a ovlivňuje funkce buněk v nejbližším okolí.

(často jediná možnost vzhledem k velmi krátkému poločasu rozpadu)

## 3) Autokrinní regulace

je možná tehdy, jestliže jsou buňky schopny jak syntetizovat tak i reagovat na určitý (růstový) regulátor.

**Pozn.:** autokrinní model je součástí konceptu vysvětlujícího abnormální regulaci nádorového růstu.

Předpokládá, že nádorově změněné buňky produkují stimulační růstové faktory v nadměrném množství, na které samy odpovídají. Tak se autostimulují ve smyslu aktivace proliferace.

**Apoptóza:** programovaná buněčná smrt, nevede k zánětu

**Nekróza:** neprogramovaná buněčná smrt, je příčinou zánětu  
(odlišný průběh biochemických reakcí, rozdílná morfologie)

### **Proliferace:**

je ekvivalentem buněčného dělení

( tzn. zvýšení počtu kvalitativně totožných buněk)

### **Diferenciace:**

„rozrůžňování buněk“ (vznik kvalitativně odlišných buněk)

### **Růst**

zvětšení „objemu“ buňky, buněčné populace (tkáň nebo organismu).

Je důsledkem:

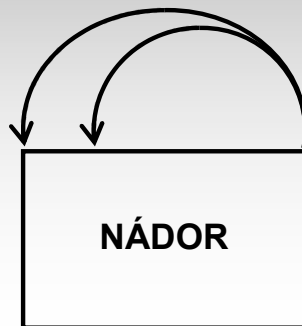
- a) zvětšení velikosti buněk při zachování konstantní velikosti populace
- b) zvětšení počtu buněk (proliferace) bez změn v objemu buněk
- c) zvýšení počtu buněk i jejich objemu
- d) odumírání apoptózou nebo nekrotózou

# TYPY BUNĚČNÝCH POPULACÍ

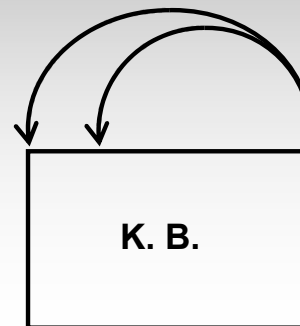
podle Gilberta a Lajthy (1965)

## TYPY PROLIFERUJÍCÍ

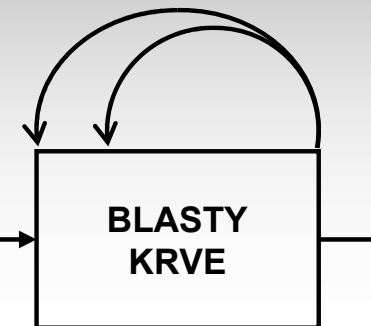
expandující,  
neopouštějí  
populaci,  
množí se



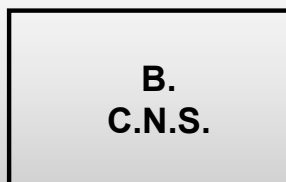
populace coby  
zdroj buněk  
pro jiné populace  
c. konstantní



tranzitní populace  
ve které se buňky  
pomnoží  
c. konstantní



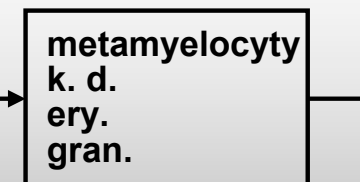
## TYPY NEPROLIFERUJÍCÍ



stacionární  
c. konstantní



stále ubývá



typ průchozí  
(tranzitní)  
c. konstantní

## Tabulka 1

### Dělení buněčných populací podle intenzity obnovy u dospělé myši

#### **1. Statické populace bez známek obnovy během života:**

neurony všech typů  
srdeční svalové buňky  
odontoblasty  
Sertoliho buňky

#### **2. Velmi pomalu se obnovující buněčné populace:**

Během života se obnoví jen část populace:  
hladké svalové buňky  
gliové buňky  
osteocyty  
buňky ledvinných tubulů  
buňky dřene nadledvinek  
hlavní buňky žaludeční sliznice  
intersticiální buňky Leydigovy  
buňky hnědé tukové tkáně

#### **3. Rychle se obnovující buněčné populace:**

##### **A. Ne příliš rychle se obnovující populace. Populace, která se během života zcela obnoví, ale za dobu delší než 30 dní:**

hepatocyty a litorální buňky  
epitelová výstelka dýchacího traktu  
buňky slinných žláz  
buňky pankreatu  
buňky v kůře nadledvinek  
parietální buňky žaludeční sliznice  
pojivové buňky v kůži

##### **B. Velmi rychle se obnovující buněčné populace. Všechny se obnoví za dobu kratší než 30 dní:**

střevní epitel  
krvetočné buňky, prekursor krevních buněk  
epidermis  
kornea  
epitelová výstelka ústní dutiny a esofagu  
povrchový epitel žaludeční sliznice  
semíniferní epitelová tkáň

##### **C. Buňky nádorové**

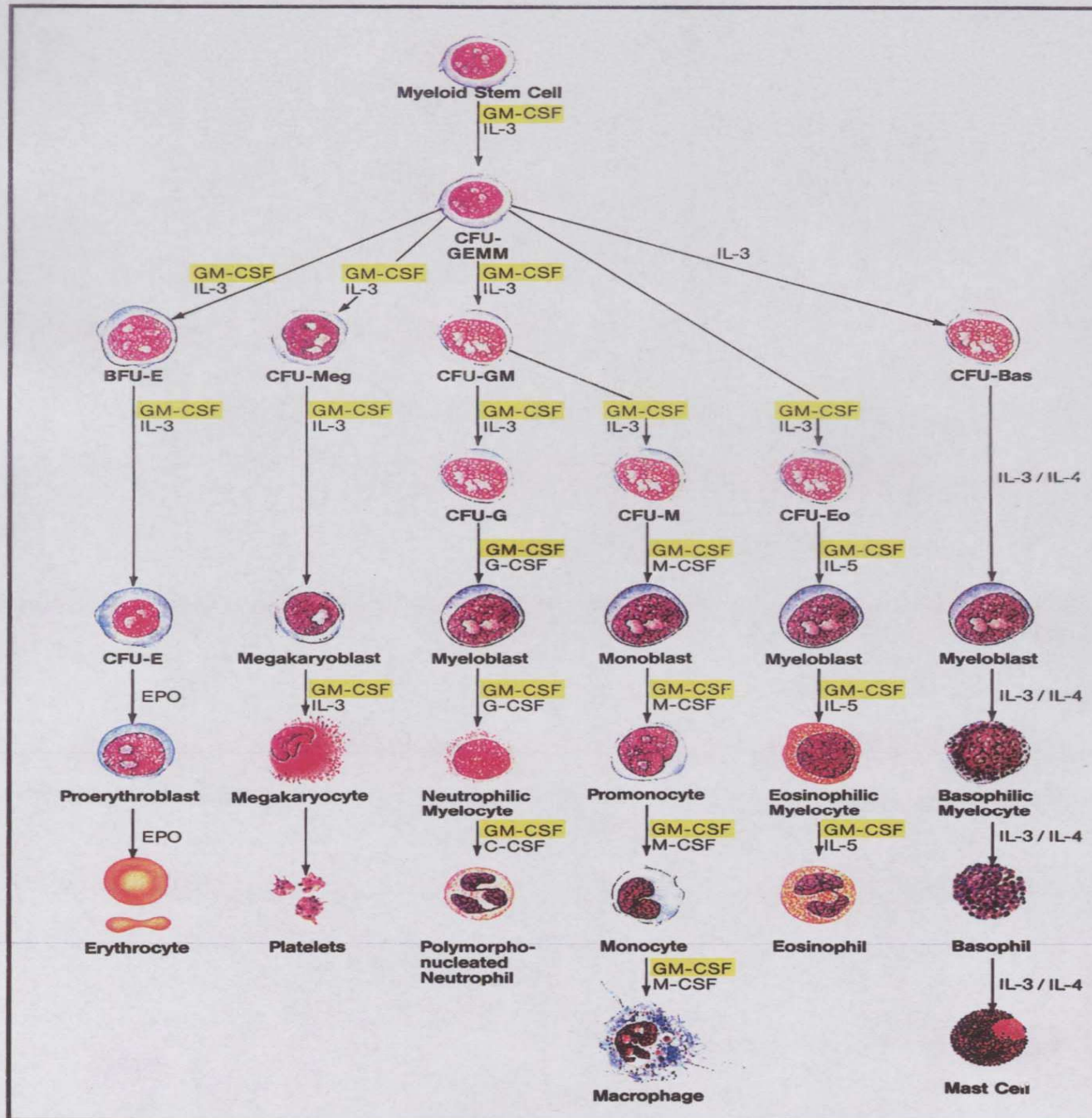
# MODELY:

Buňky tzv. intenzívně proliferujících populací  
(zejména b. krvinek a b. střevních epitelů).

a

buňky nádorové

# The early acting growth factor which maximises host defense

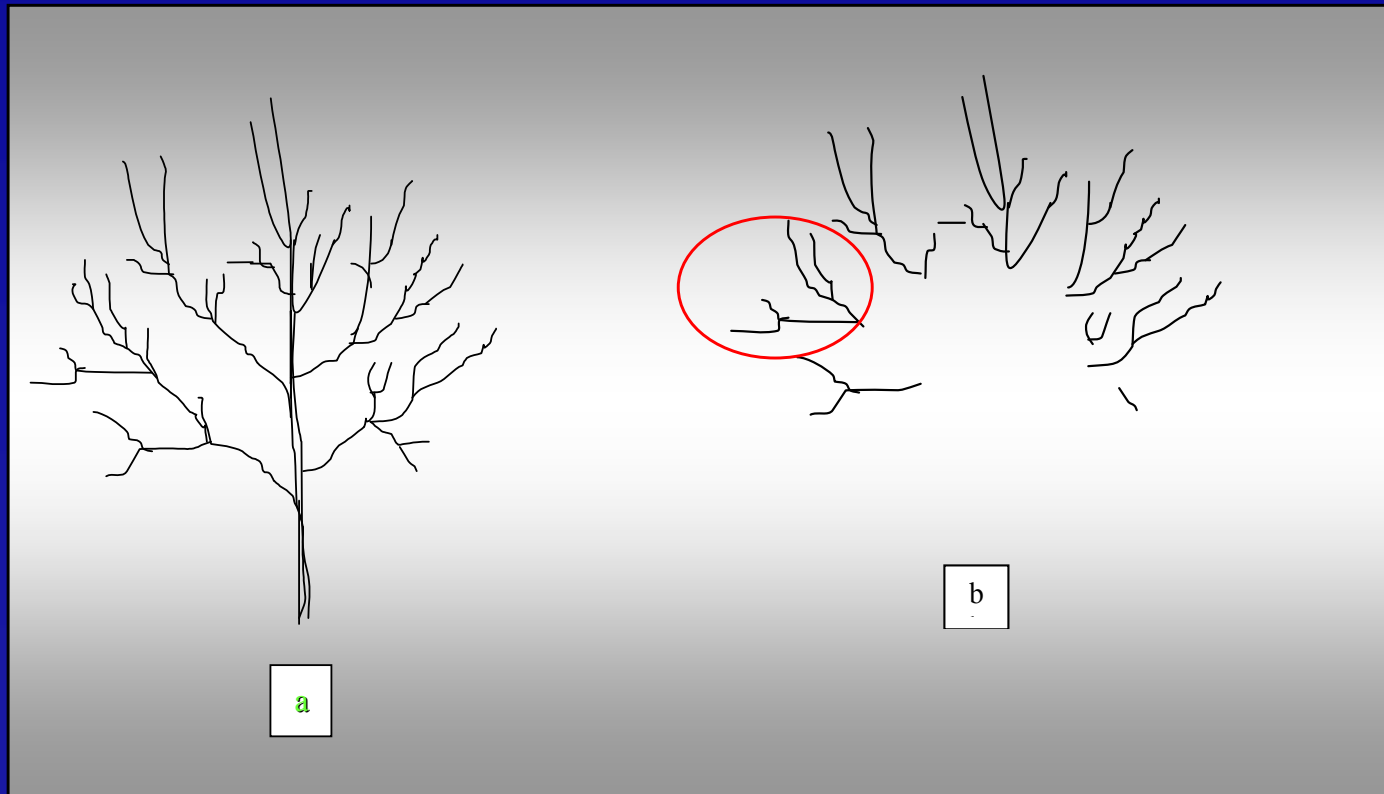


## Polyklonální charakter kostních buněk

### Přirovnání kmenové buňky ke stromu:

a – kmenová buňka v embryonální době

b – kmenová buňka v dospělosti



## Seznam používaných zkratk kmenových buněk:

<b>BFU-E -</b>	<i>burst forming unit - erythroid</i> (jednotka vytvářející explozivně vznikající kolonie erytroidní řady). Velmi nezralá kmenová buňka erytroidní řady.
<b>CFU-BL -</b>	<i>colony forming cell - B - lymphocyte</i> (buňka vytvářející kolonie lymfocytů B).
<b>CFU-C - (GM-CFC)</b>	<i>colony forming unit - culture</i> (jednotky vytvářející kolonie v kultuře). Kmenová buňka bílé řady, v poslední době stále častěji používaná zkratka GM-CFC – <i>granulocyty macrophage-colony forming cell</i> (buňka vytvářející kolonie pro granulocyty a makrofágy).
<b>CFU-E -</b>	<i>colony forming unit - erythroid</i> (jednotka vytvářející kolonie erytroidní řady.) . Kmenová buňka erytroidní řady
<b>CFU-Meg-</b>	<i>colony forming unit - megakaryocyte</i> (jednotka vytvářející kolonie megakaryocytů). Kmenová buňka erytroidní řady.
<b>CFU-S - (CFU - GEMM)</b>	<i>colony forming unit - spleen</i> (jednotka vytvářející kolonie ve slezině). Nejběžnější používaná zkratka pro hemopoetickou pluripotentní kmenovou buňku.
<b>DCPC –</b>	<i>diffusion chamber progenitor cell</i> (kmenová progenitorová buňka proliferaující v difúzních komůrkách.)



T.M.Dexter and M.Moore

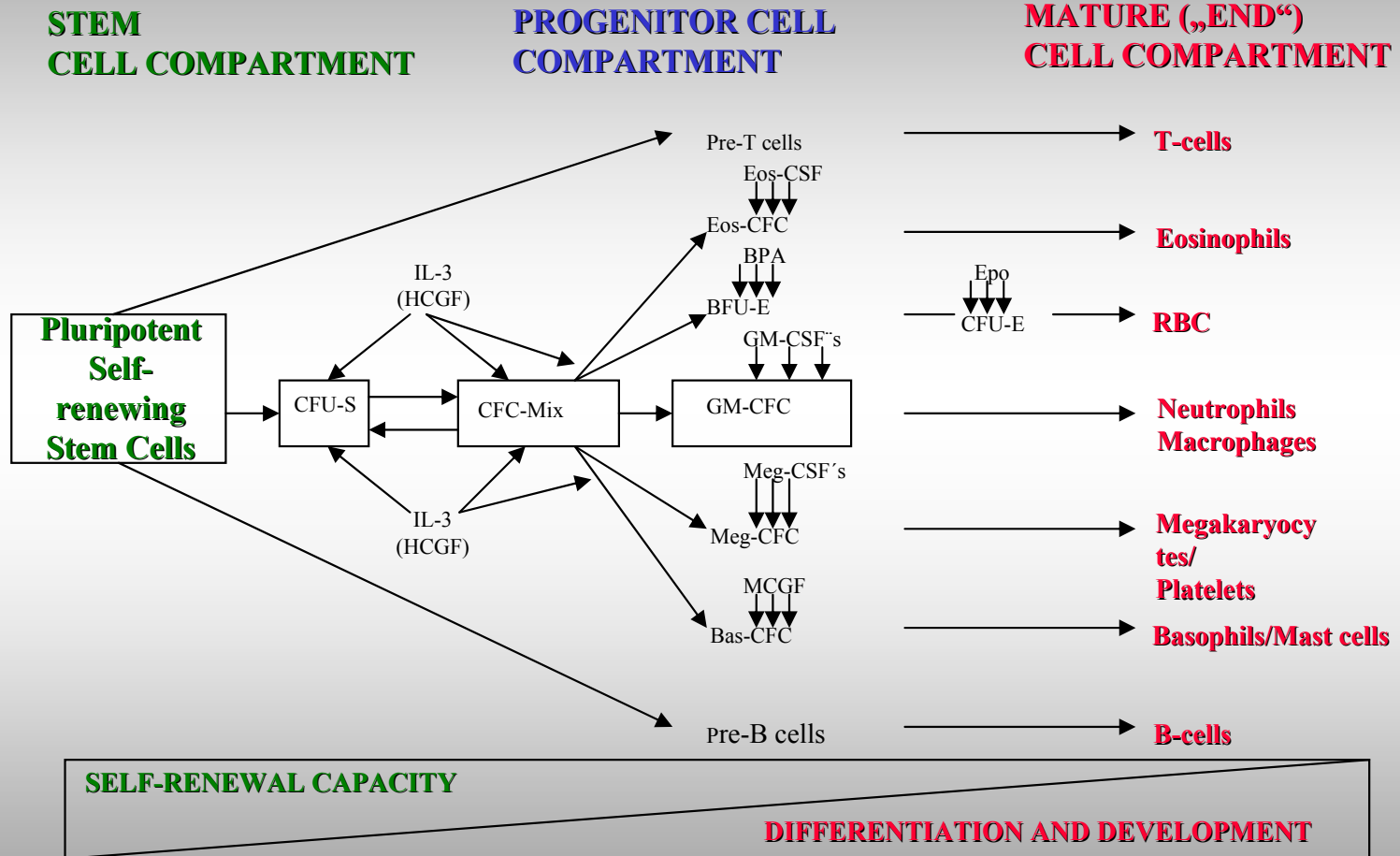


Fig. 1. The structure of the hemopoietic system

## Kompartenty

funkčně nebo prostorově oddělené soubory prvků (složek).

**Důsledek kompartmentace:** (existence jednotlivých kompartmentů) prvky (např. látky nebo buňky) jsou nerovnoměrně rozděleny.

## Příklady:

všechny membránami ohraničené struktury mají (z hlediska rozdělení látek) „své vnitřní prostředí“ a selektivně akumulují nebo zadržují určité látky proti koncentračnímu spádu.

Už tímto prostým faktem jsou některé reakce umožněny, jiným může být zabráněno.

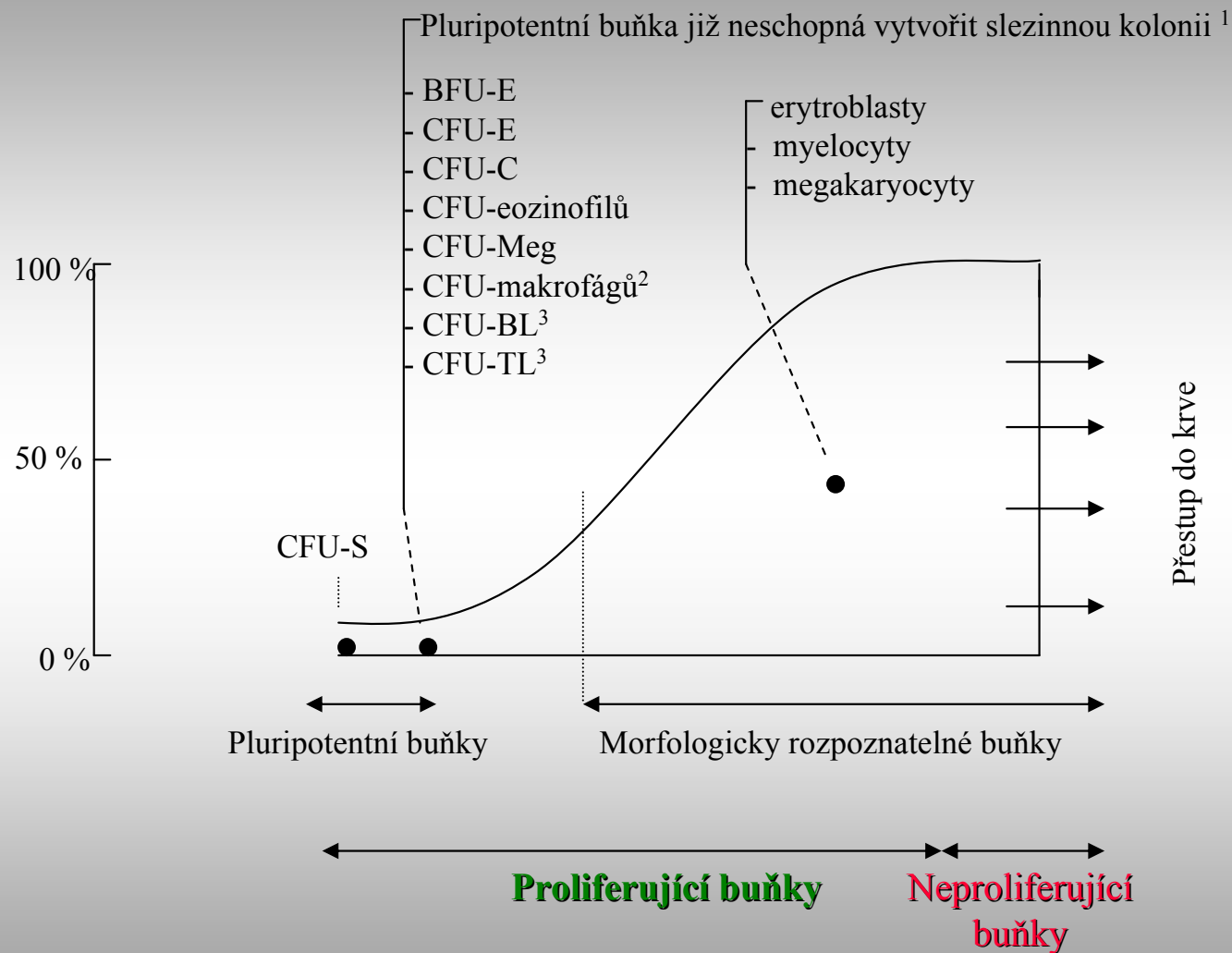
Tato **protientropická distribuce molekul** v buňce směřující proti neuspořádanosti má velký význam pro buněčný metabolismus a regulace.

Umožňuje ji právě

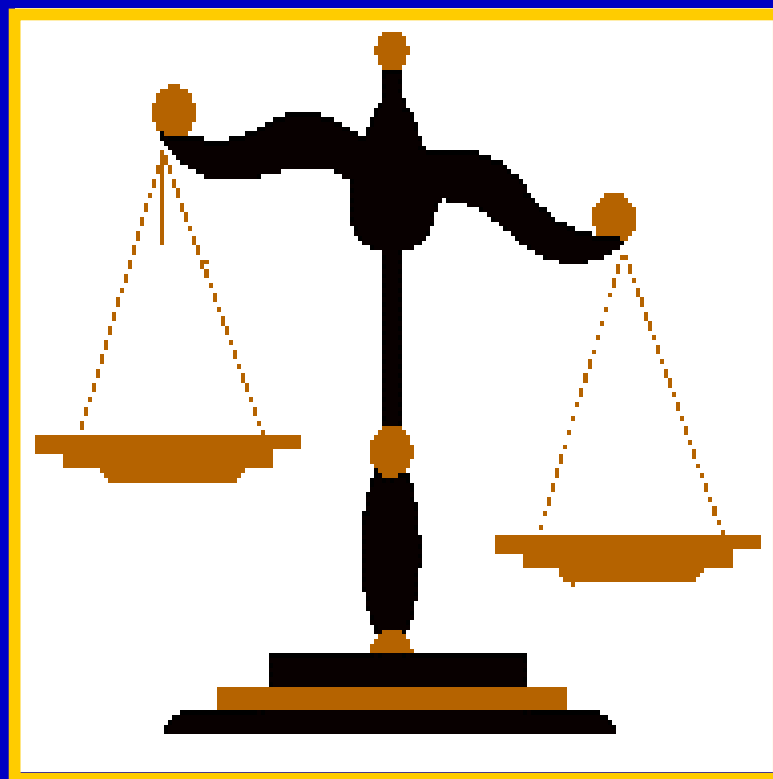
**existence buněčných membrán** – jeden ze základů biologických systémů

Bude rozvedeno později

## Hematopoetické buňky kostní dřeně

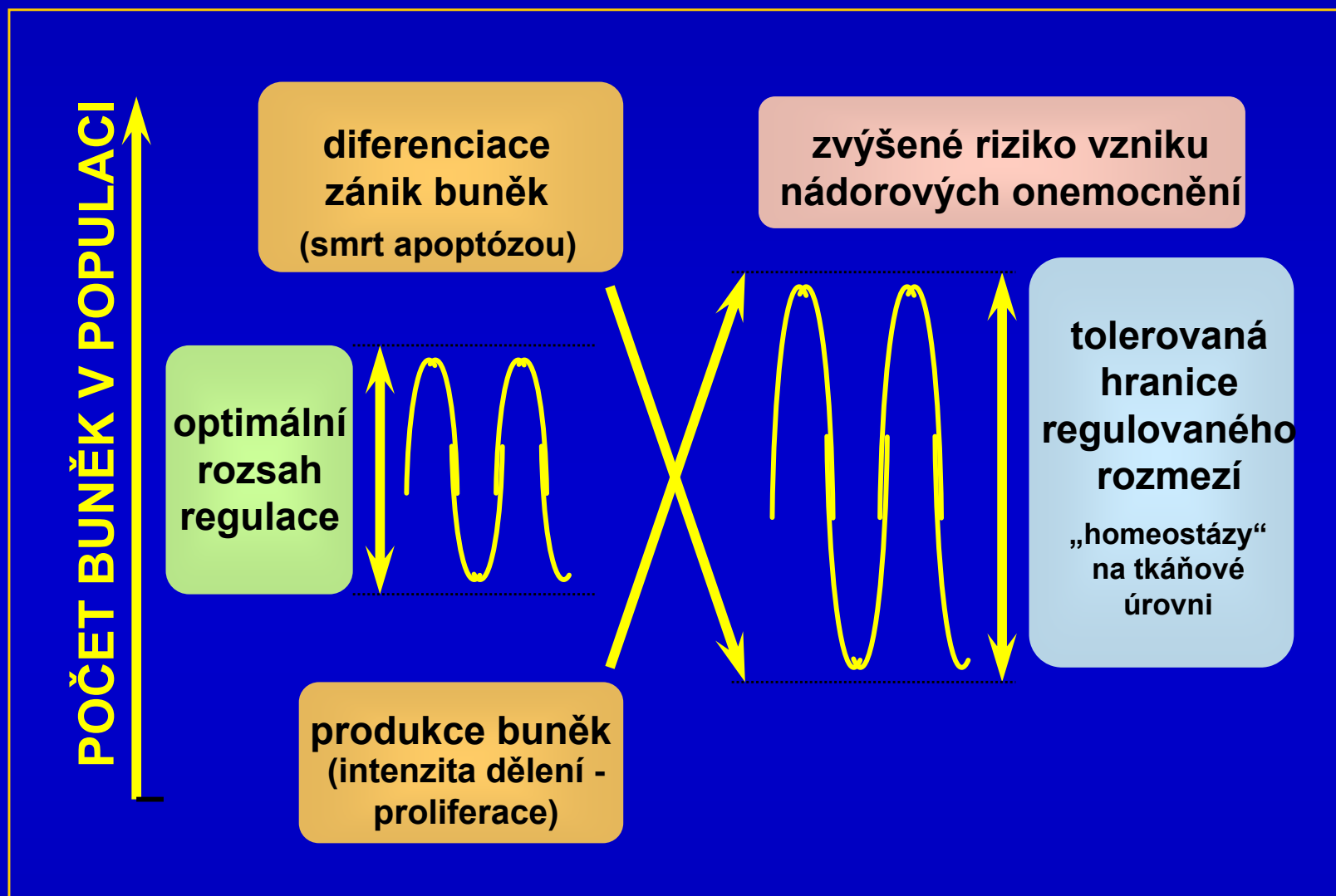


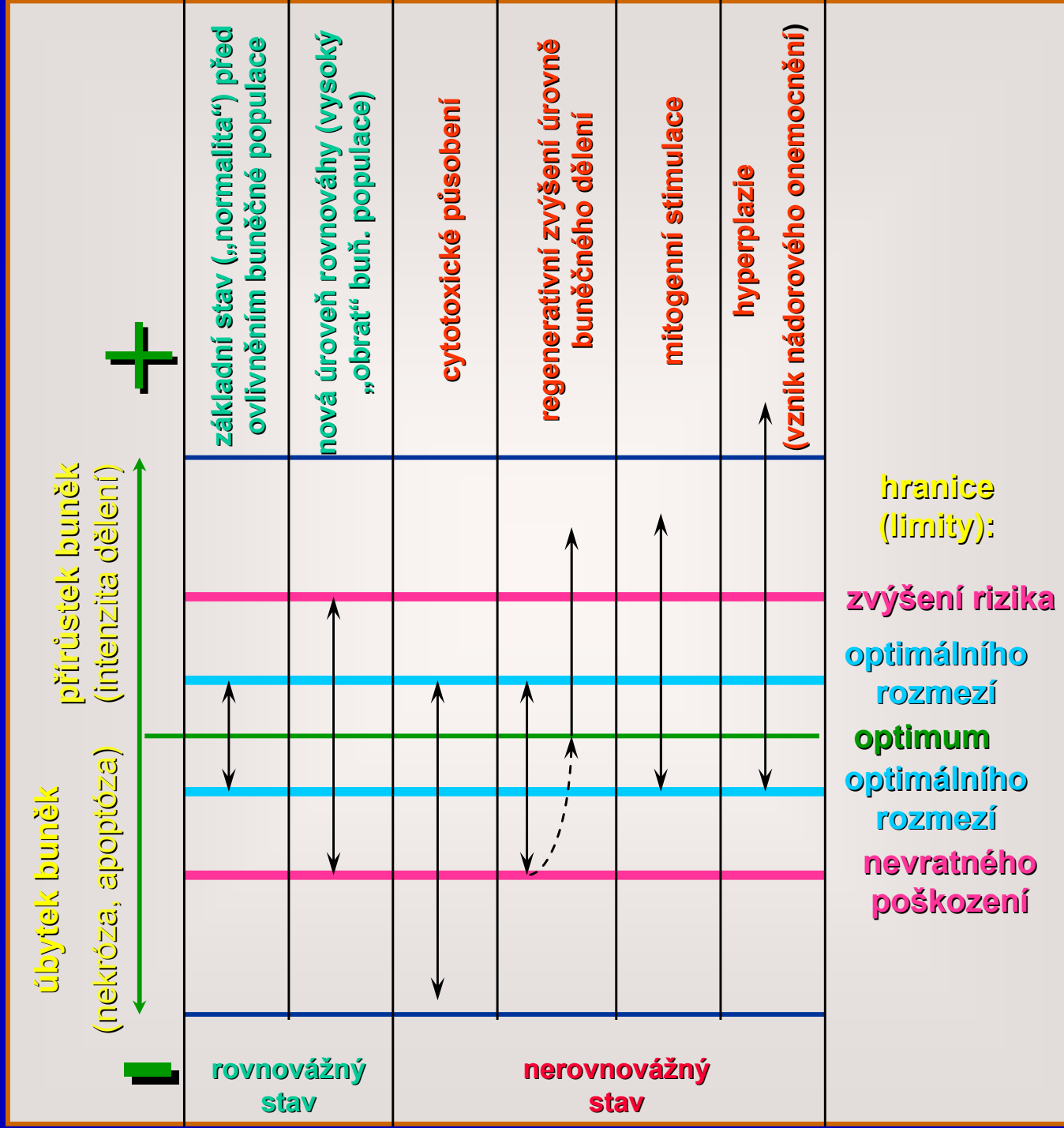
Obr. 8. Schéma kvantitativního zastoupení různých prekurzorů krevních buněk v krvetvorné tkáni. <sup>1</sup>Podle Gregorové a Henkelmana (1977); <sup>2</sup>podle MacVittieho a Porvaznika (1978); <sup>3</sup>nejsou odvozeny od CFU-S.

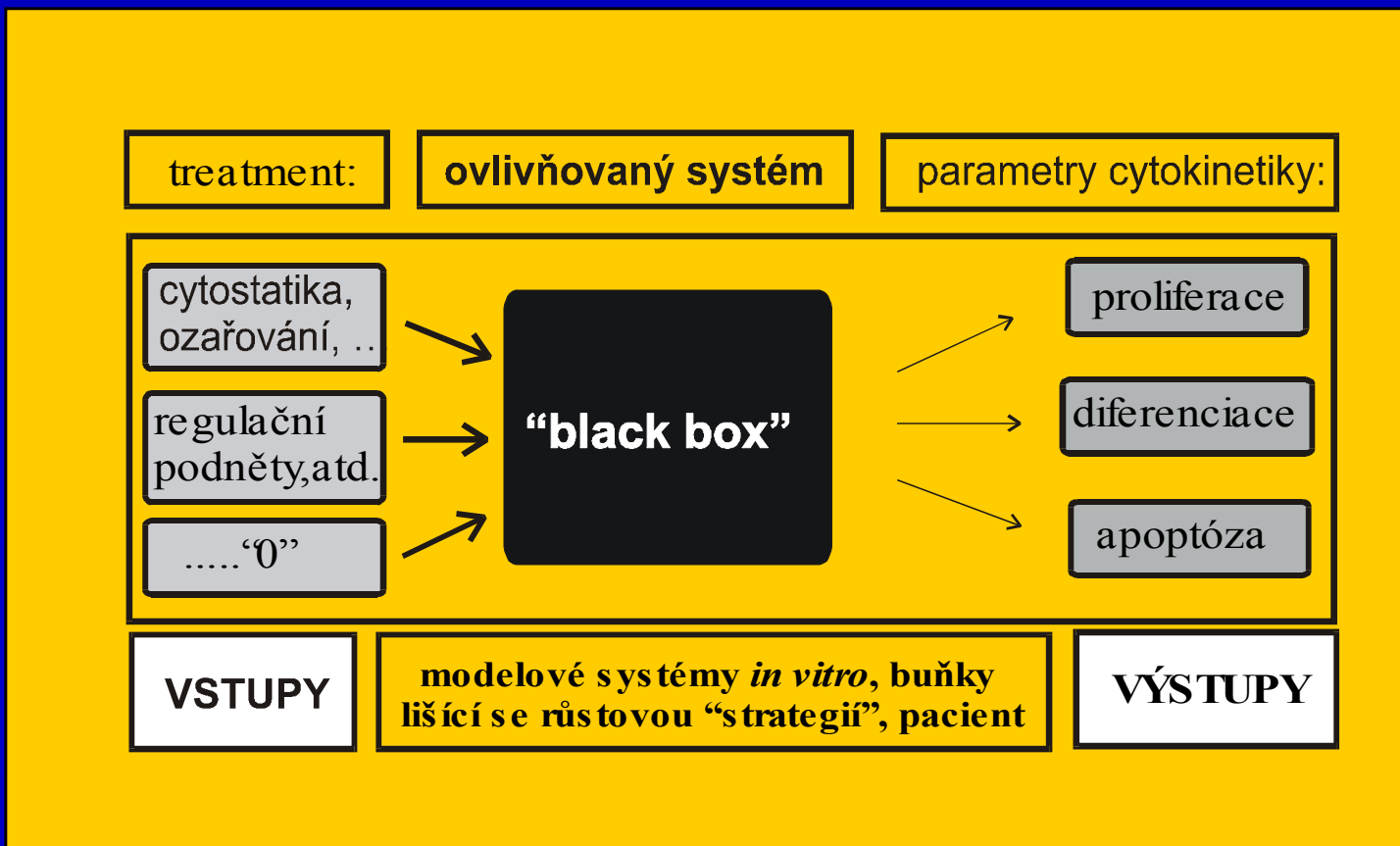


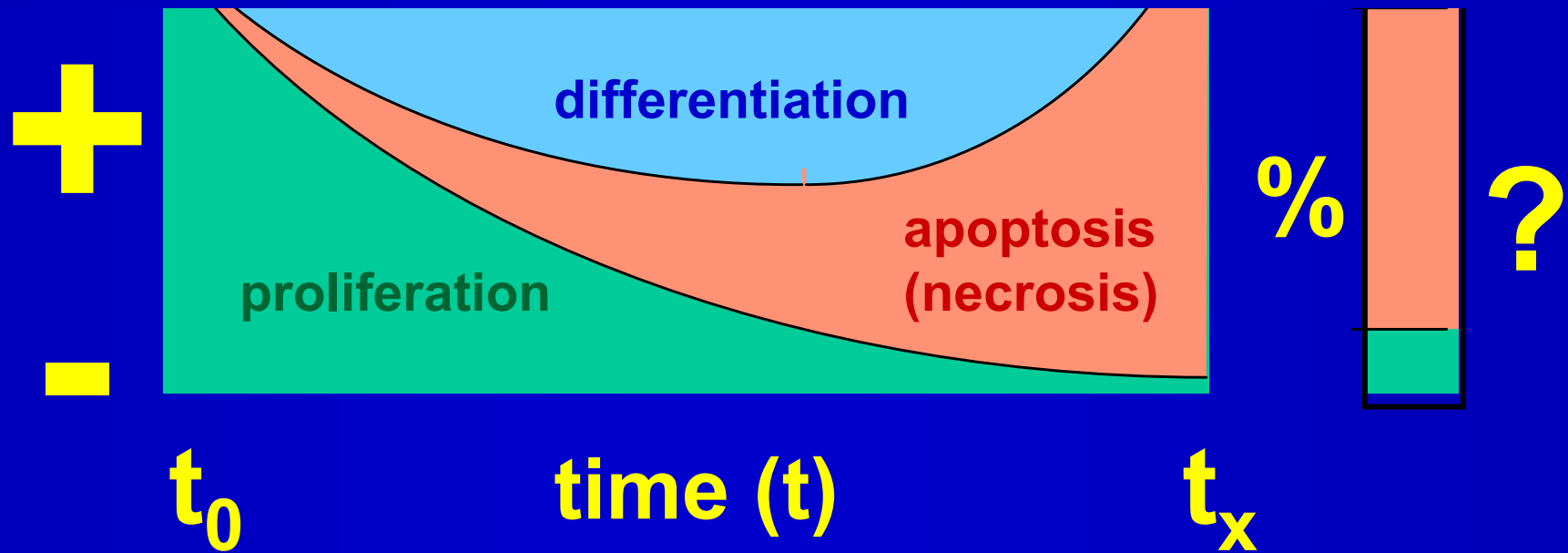
**L**aboratoř  
cytokinetiky

Biofyzikální ústav AVČR, BRNO





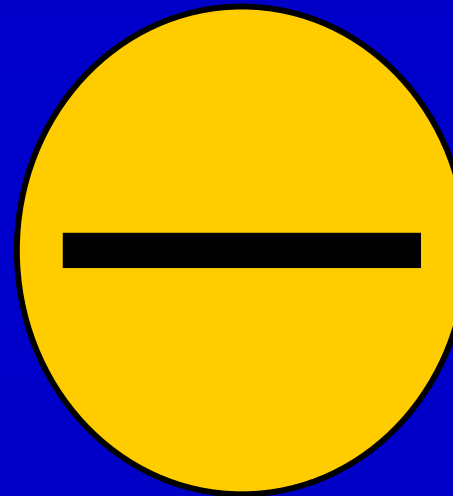
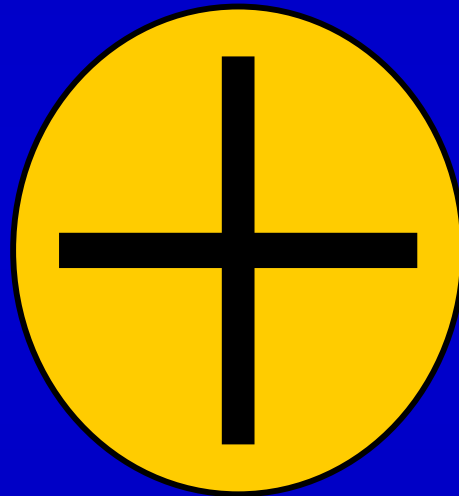






# Rovnováha (homeostáza)

výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb



FAKTORY SPECIFICKÉ

-



růst



+

FAKTORY NESPECIFICKÉ

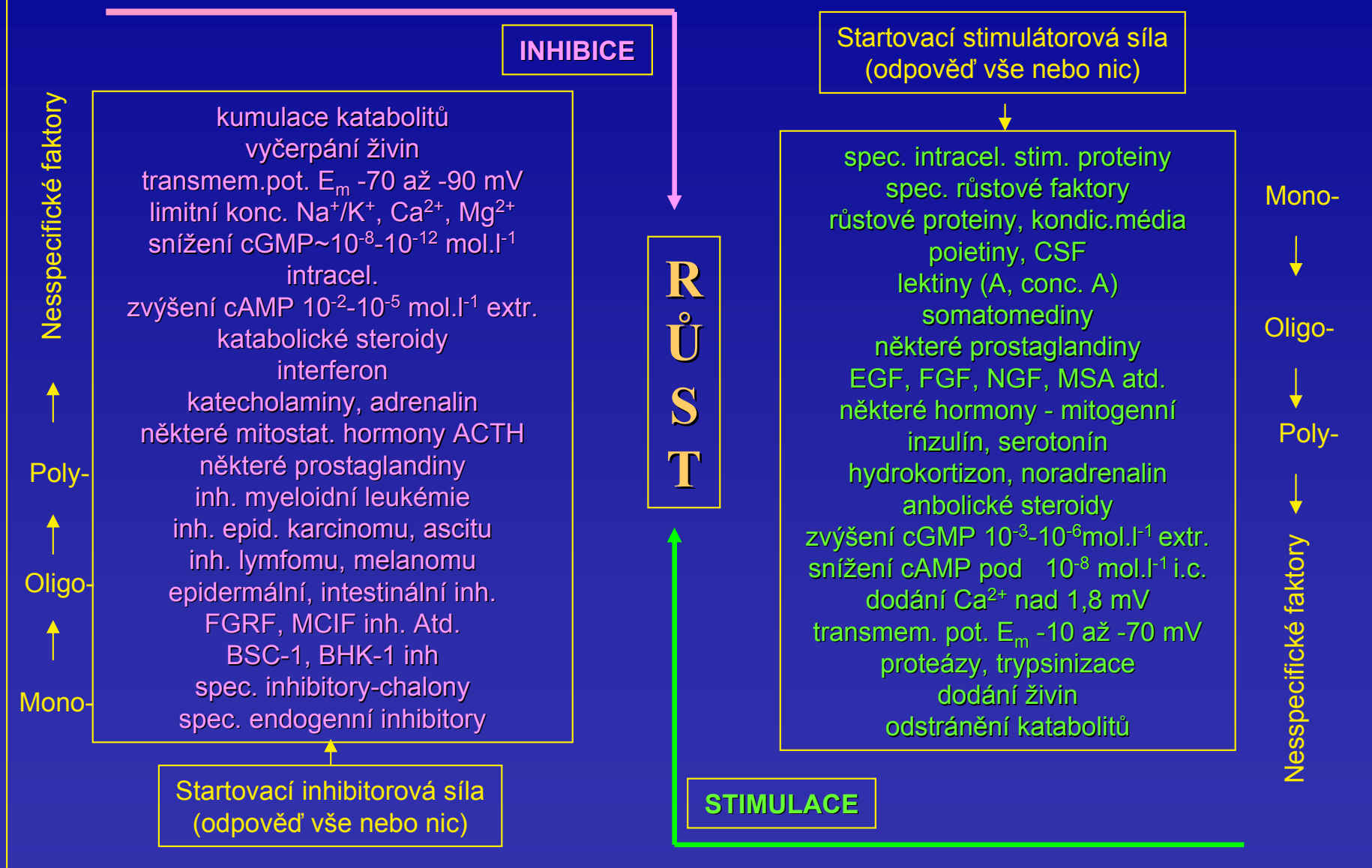
membrána



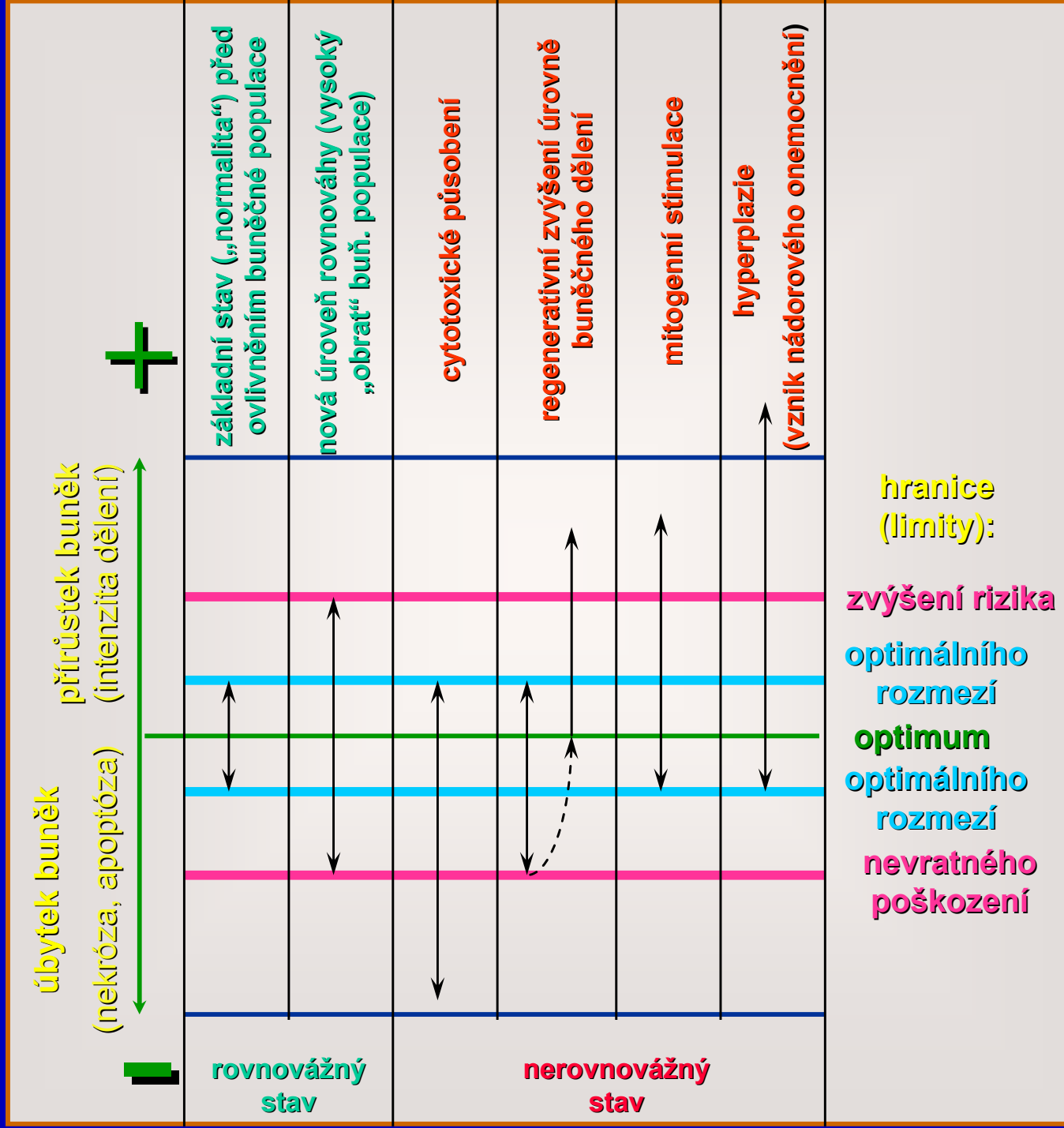
jádro  
(DNA)

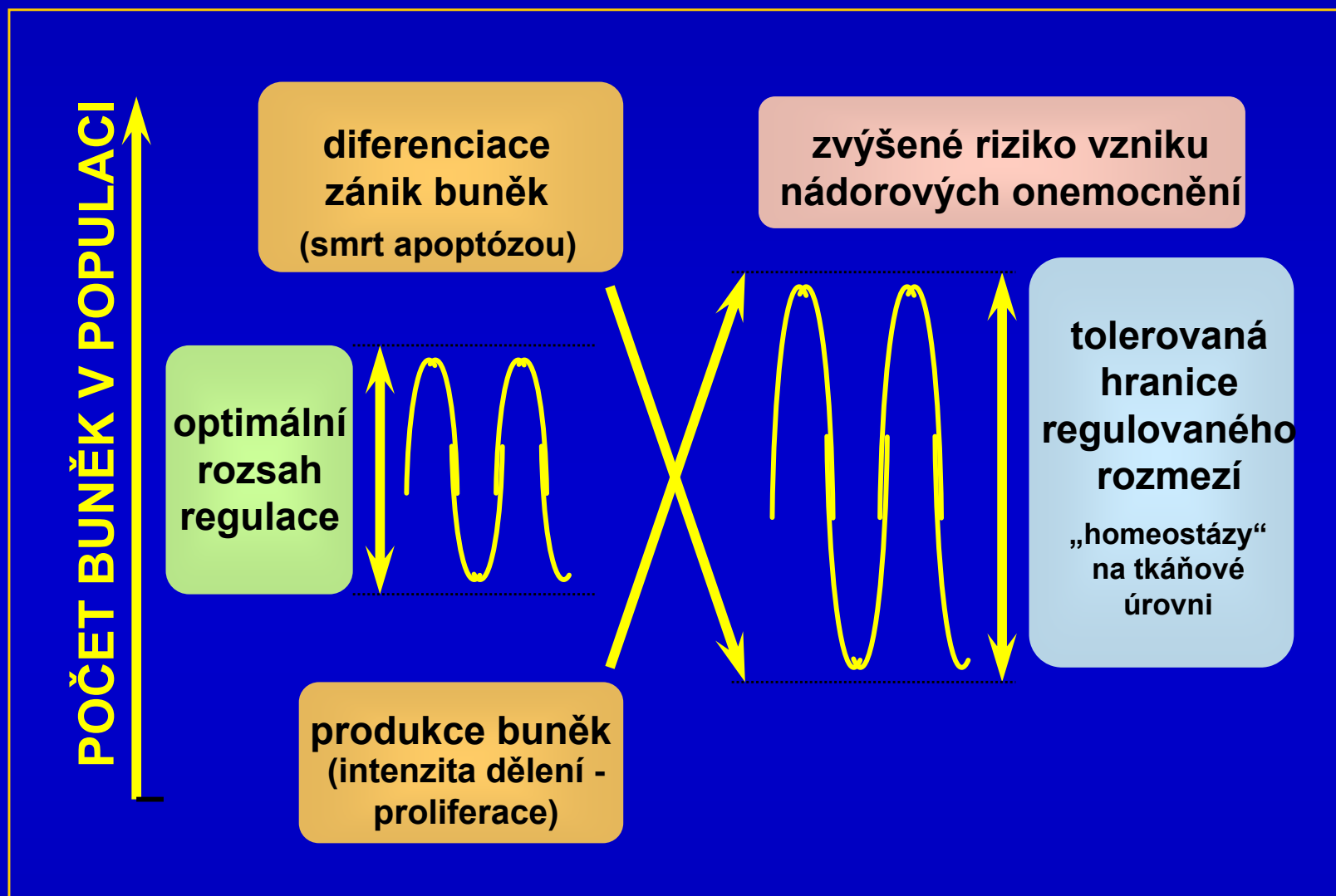
cytosol

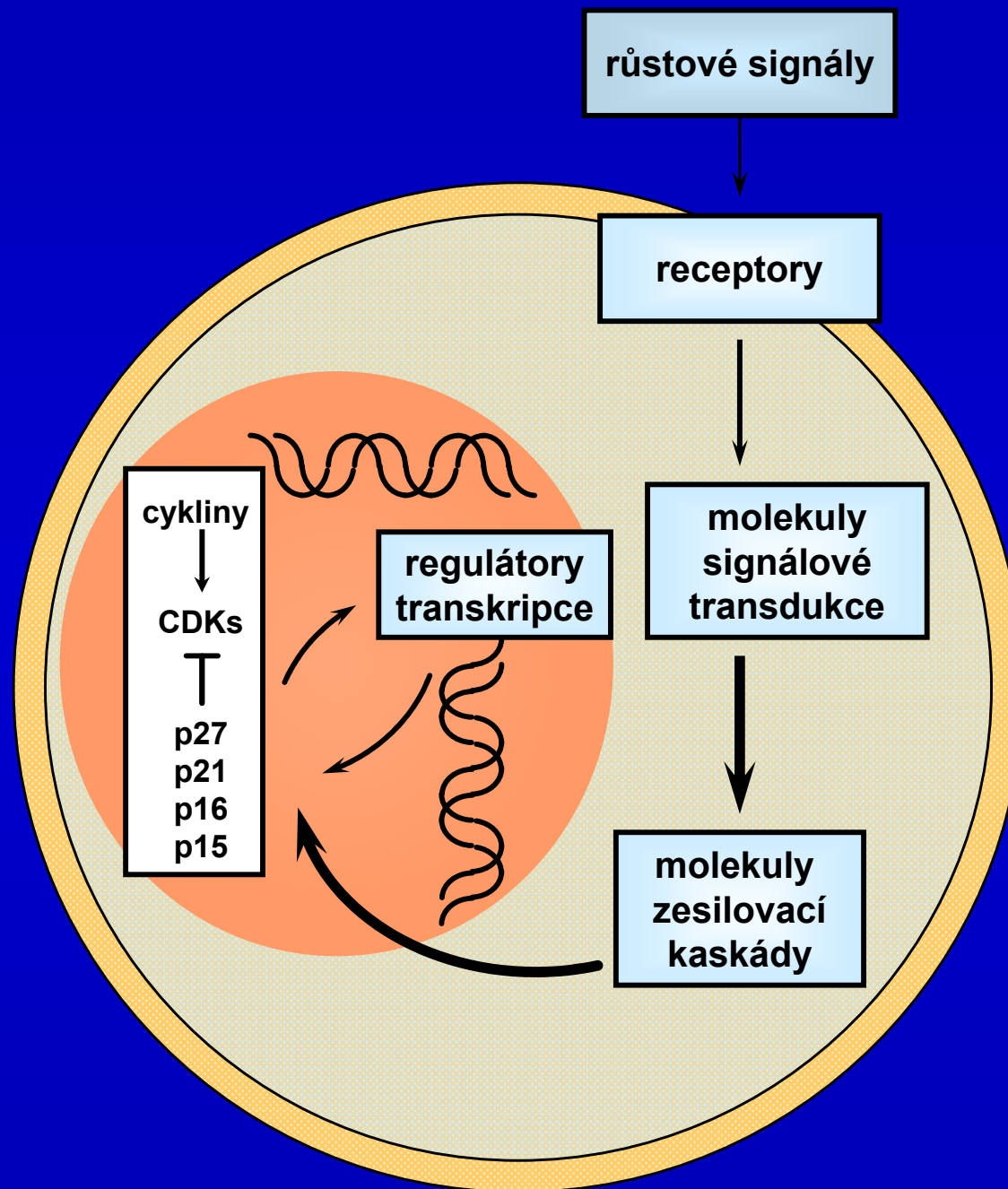
# REGULACE „NORMÁLNÍHO“ RŮSTU

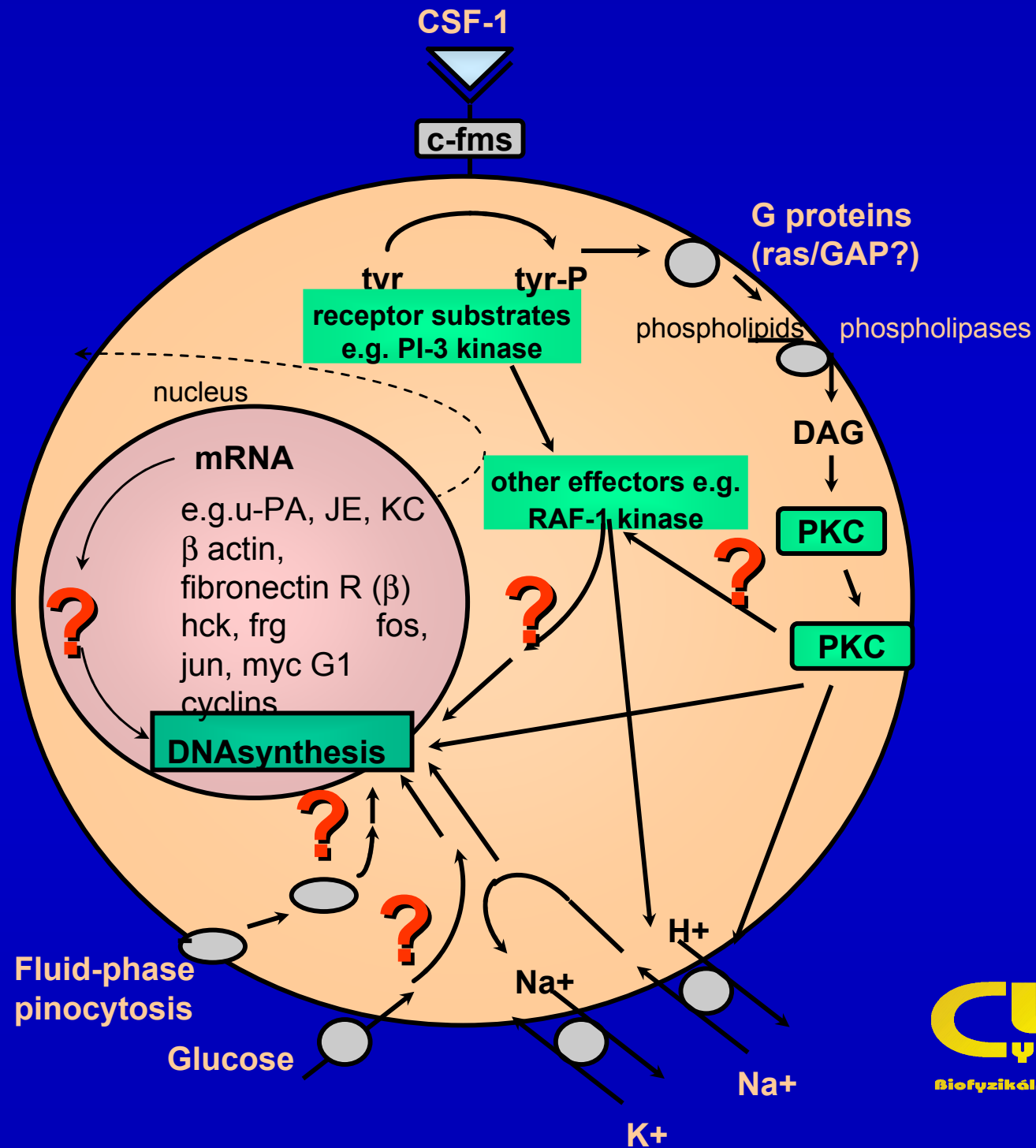


**1A** Schematické znázornění stimulace a inhibice růstu specifickými a nespecifickými faktory. Převaha pozitivního nebo negativního signálu rozhoduje o výsledné stimulaci nebo inhibici závisí na metabolické a růstové aktivitě buněk, typu buněk a dalších podmínkách - viz text. Specifické růstové účinky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

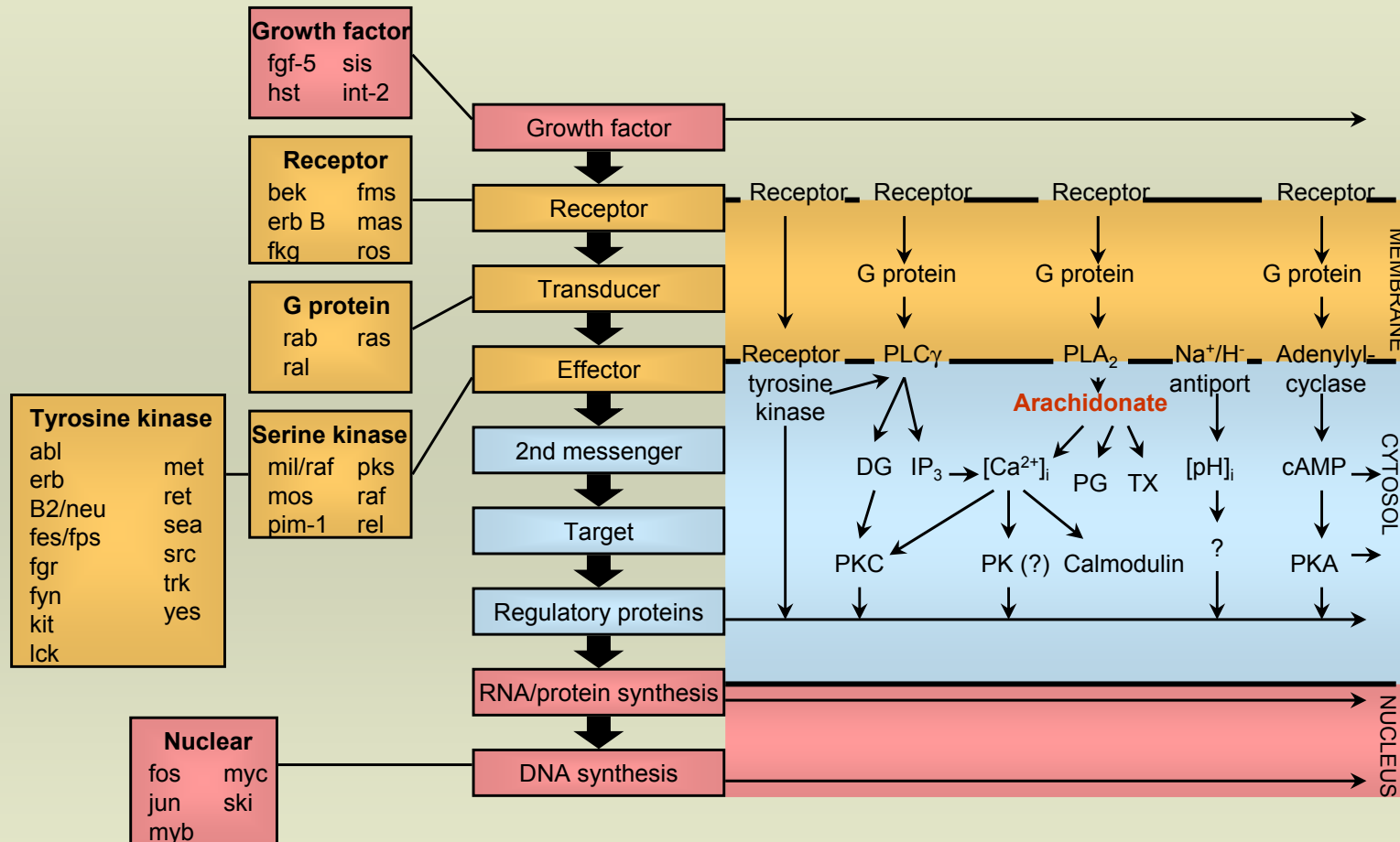








# Oncogenes



According to: G.Powis: TIPS; 12: 188 -194, 1991



# Epigeneticky působící faktory, které mohou modulovat rychlost dělení, diferenciaci anebo zánik buněk

## Faktory, které mohou ovlivnit cytokinetiku změnami

1) **exprese anebo funkce molekul** zapojených v přenosu signálů přímo regulujících proliferaci, diferenciaci a buněčnou smrt (apoptózou),

včetně exprese protoonkogenů a nádorově-supresorových genů

2) **signálů**, které tyto funkce ovlivňují do určité míry nepřímo,

jako jsou inhibice mezibuněčných spojení, ovlivnění funkce enzymů reparujících DNA, metylace DNA apod.

# Modulace cytokinetiky látkami tukové povahy

Lipidy a zejména jejich složky *vysoce nenasycené kyseliny* (PUFA), včetně jejich metabolitů *eikosanoidů*,

patří mezi významné epigeneticky působící faktory schopné ovlivnit jak dělení a zánik normálních,

ale i transformovaných buněčných populací, tak proces maligní transformace.

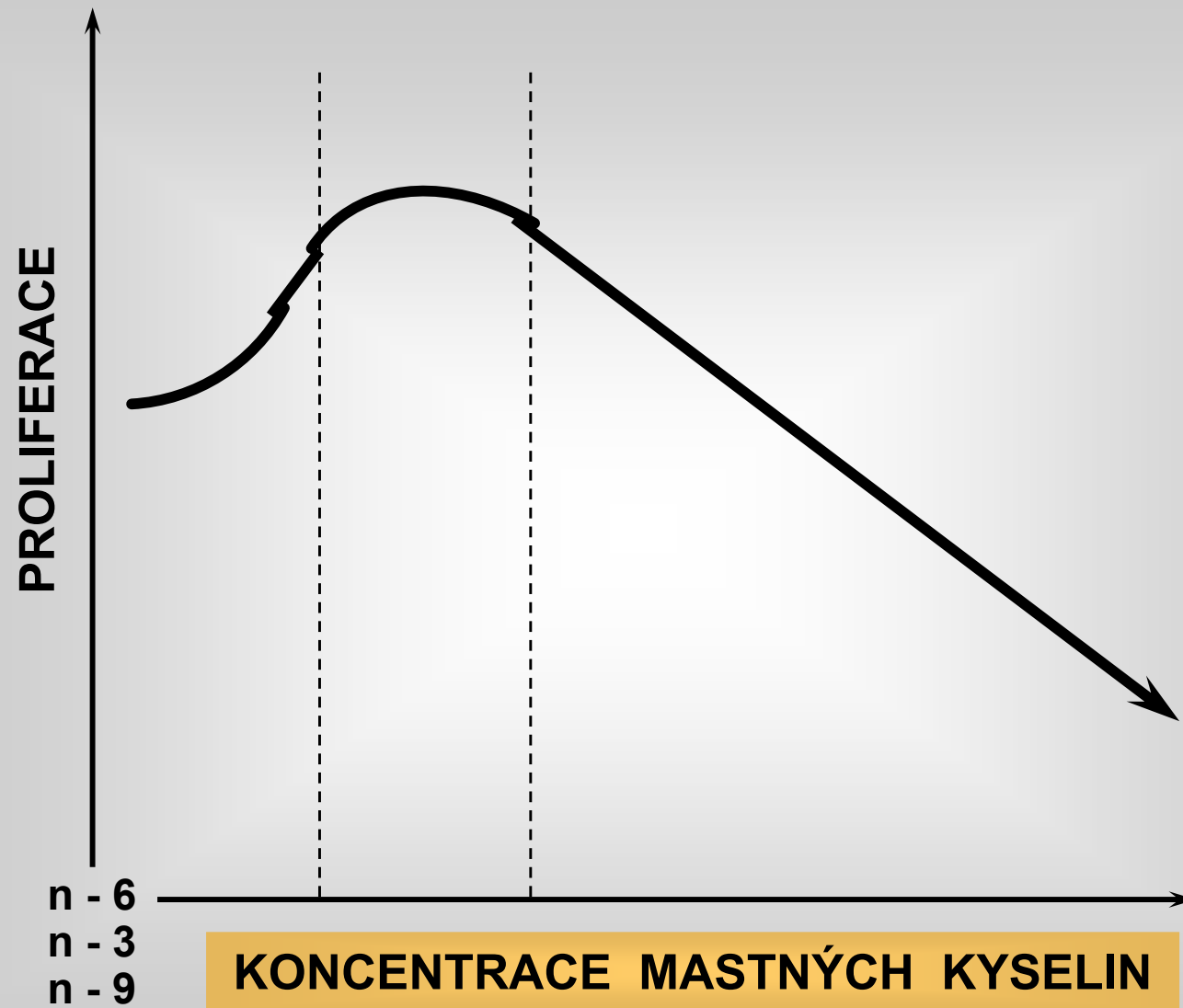
# Hlavní mechanismy působení PUFAs

---

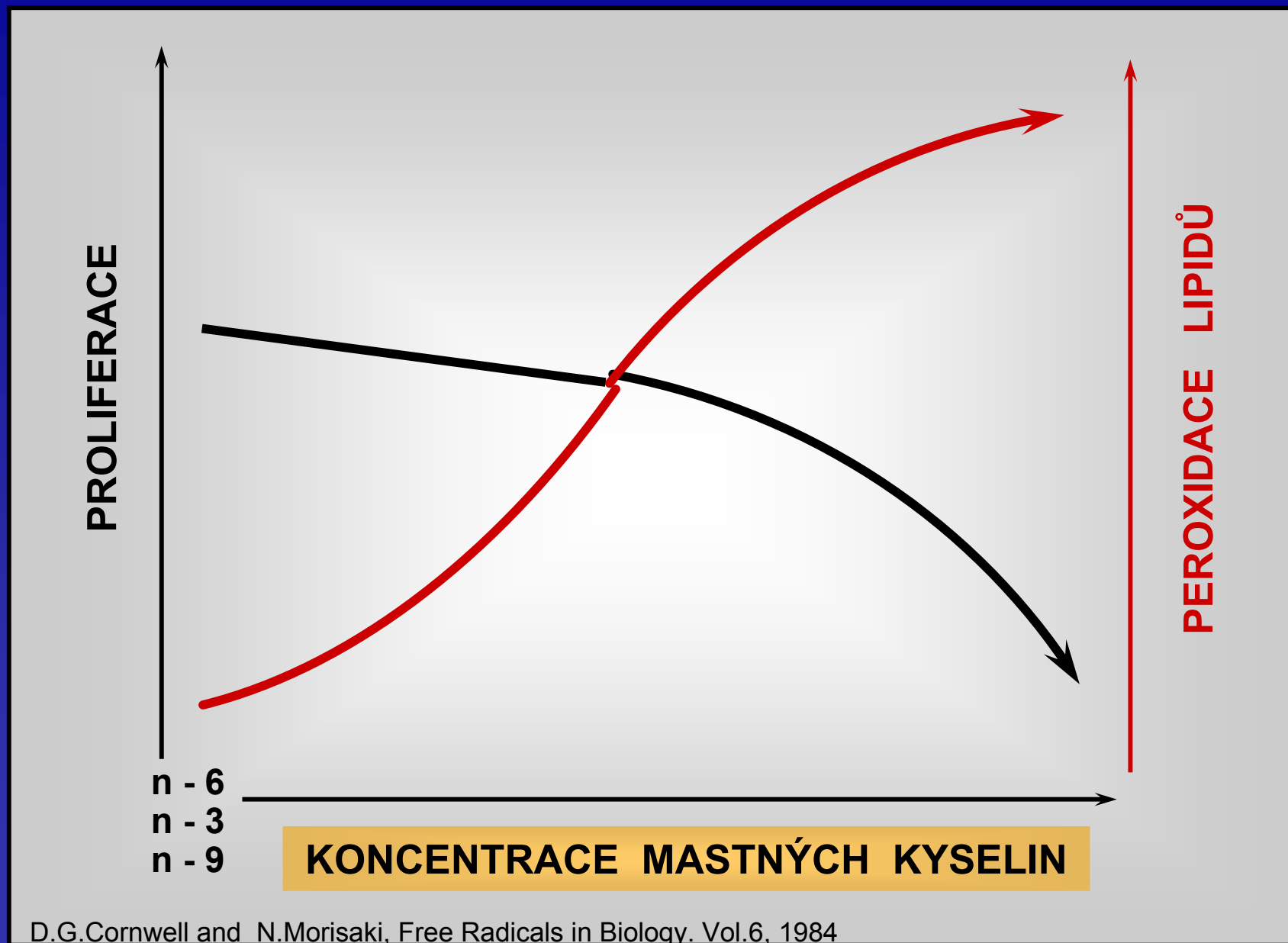
- 1) přímé ovlivnění aktivity transkripčních faktorů regulujících expresi genů významných z hlediska cytokinetiky
- 2) produkce eikosanoidů působících na přenos signálů cytokinů a imunitní systém
- 3) produkce reaktivních kyslíkových metabolitů vznikajících peroxidací lipidů.

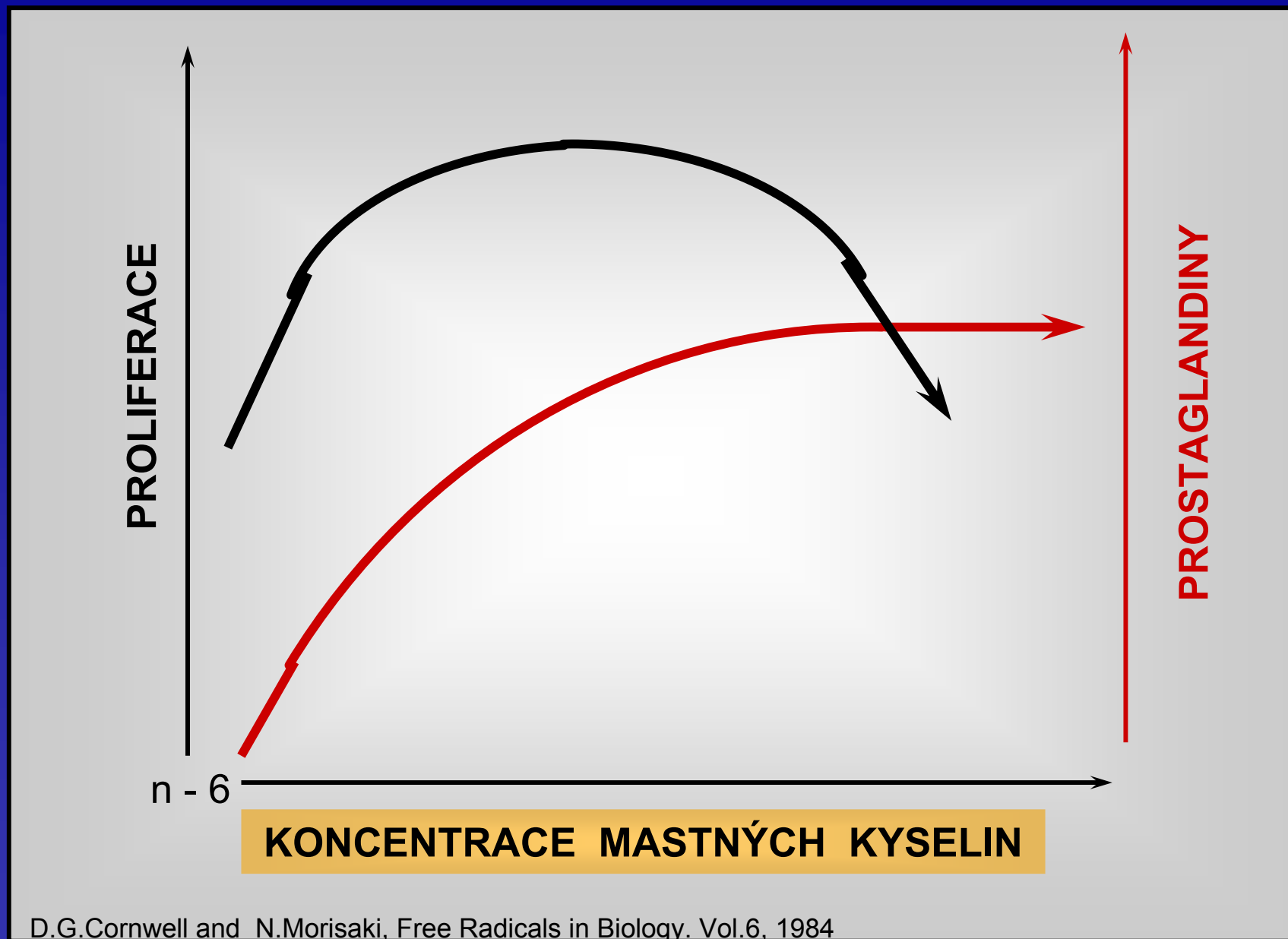
Význam rovnováhy v přísunu prekursorových PUFAs  
a  
v produkci jednotlivých jejich metabolitů

---

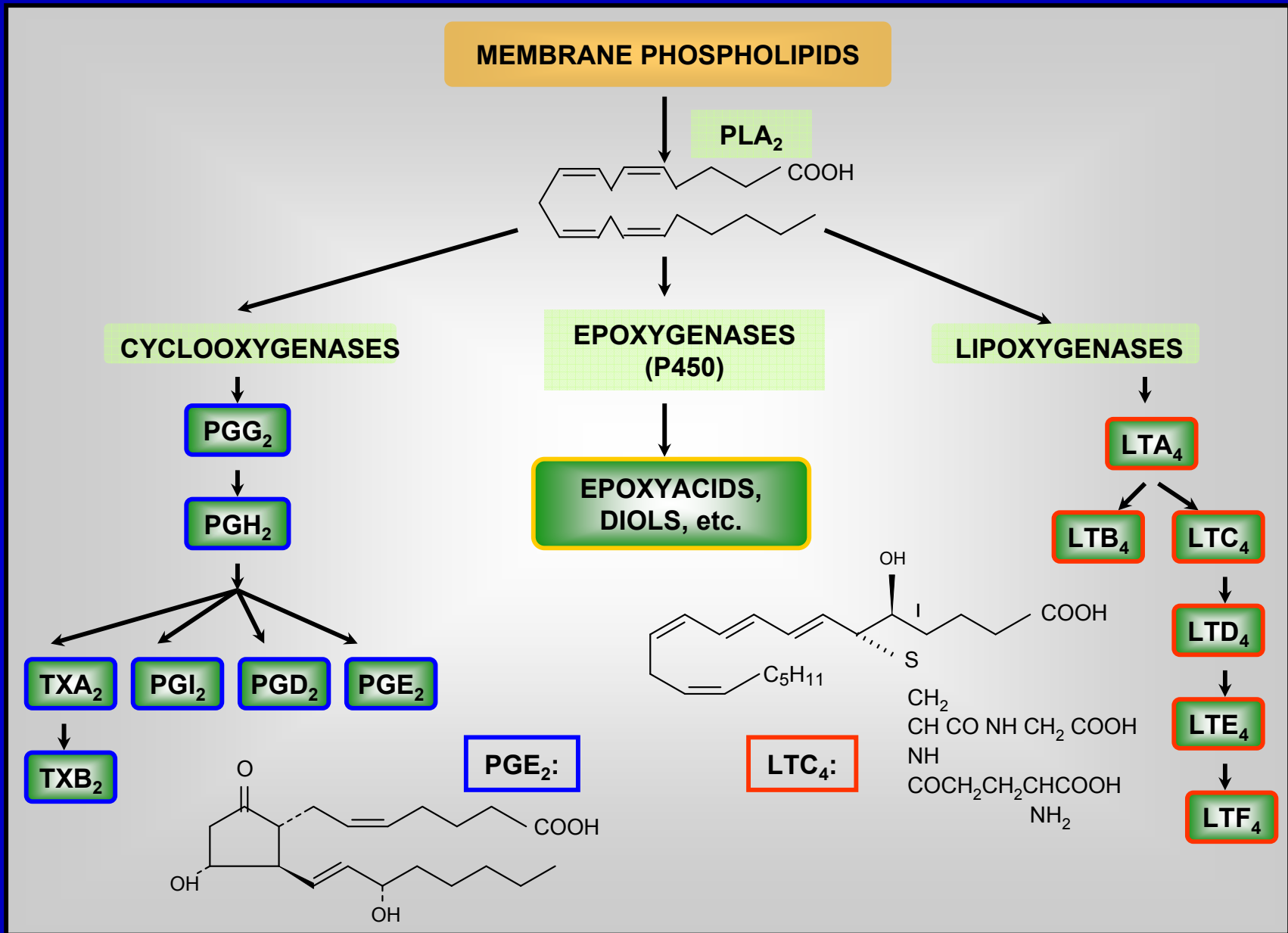


D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984



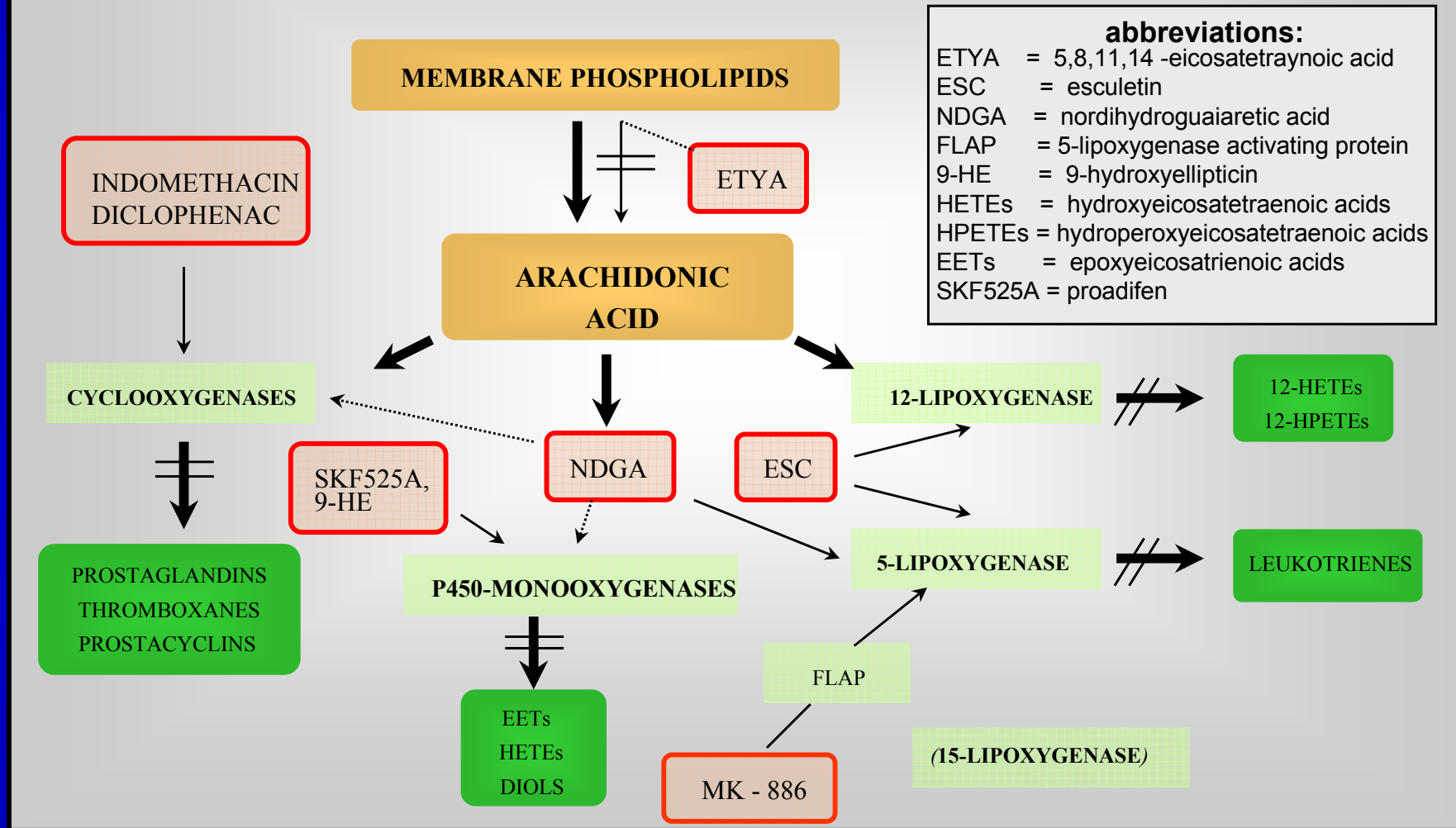


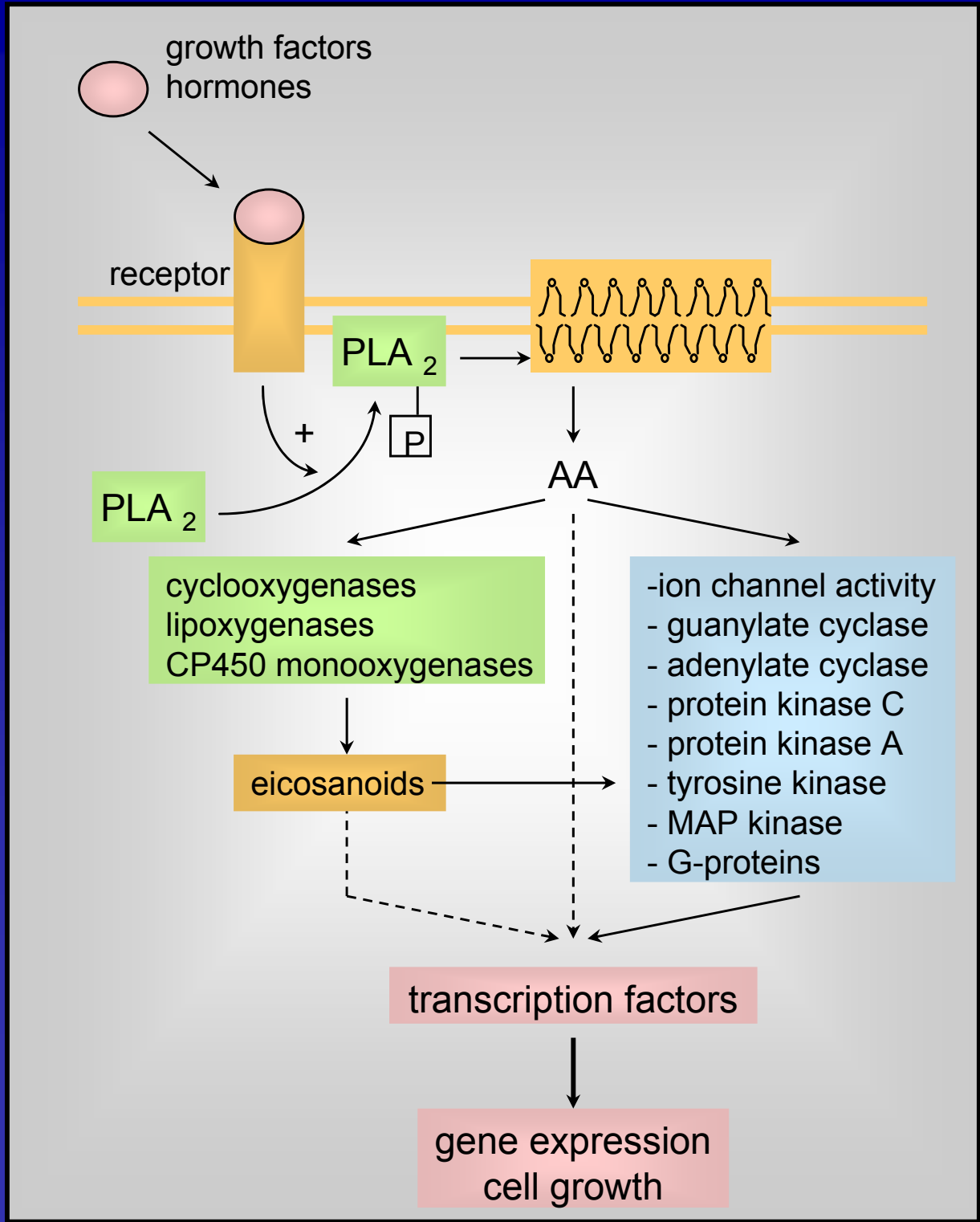
D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology, Vol.6, 1984





# Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations





According to: A. Sellmayer et al.:  
 Prostaglandins, Leukotrienes  
 and Essential Fatty Acids ;  
 57: 353 - 357, 1997.