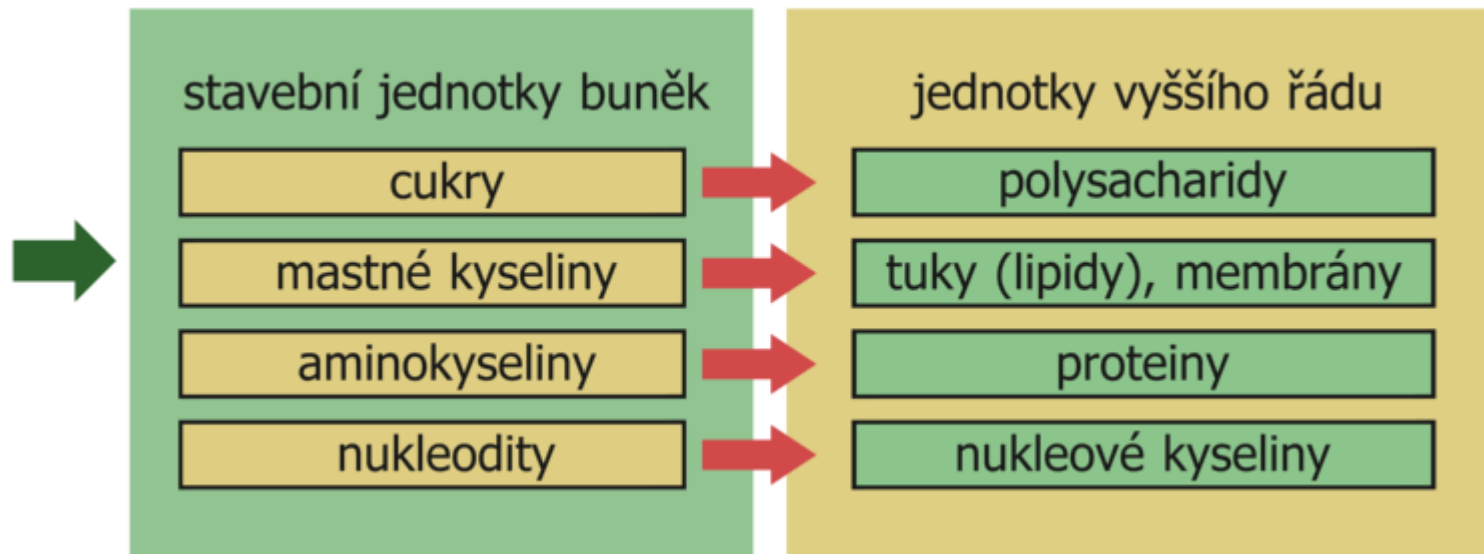


Fyziologie buněčných systémů (Lipidy, stres, regenerace)

A. Kozubík

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

Čtyři nejdůležitější skupiny malých organických molekul v buňkách

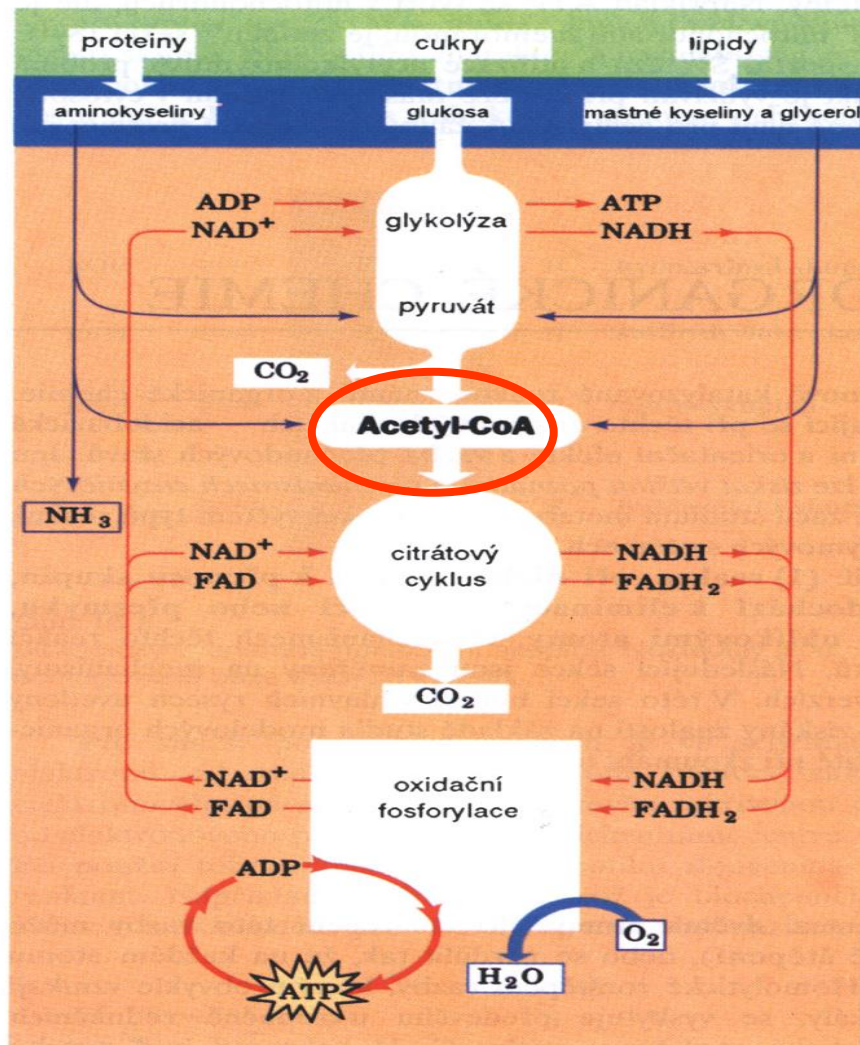


Stimuly:

Ovlivnění funkcí celého organismu, homeostázy, regenerace

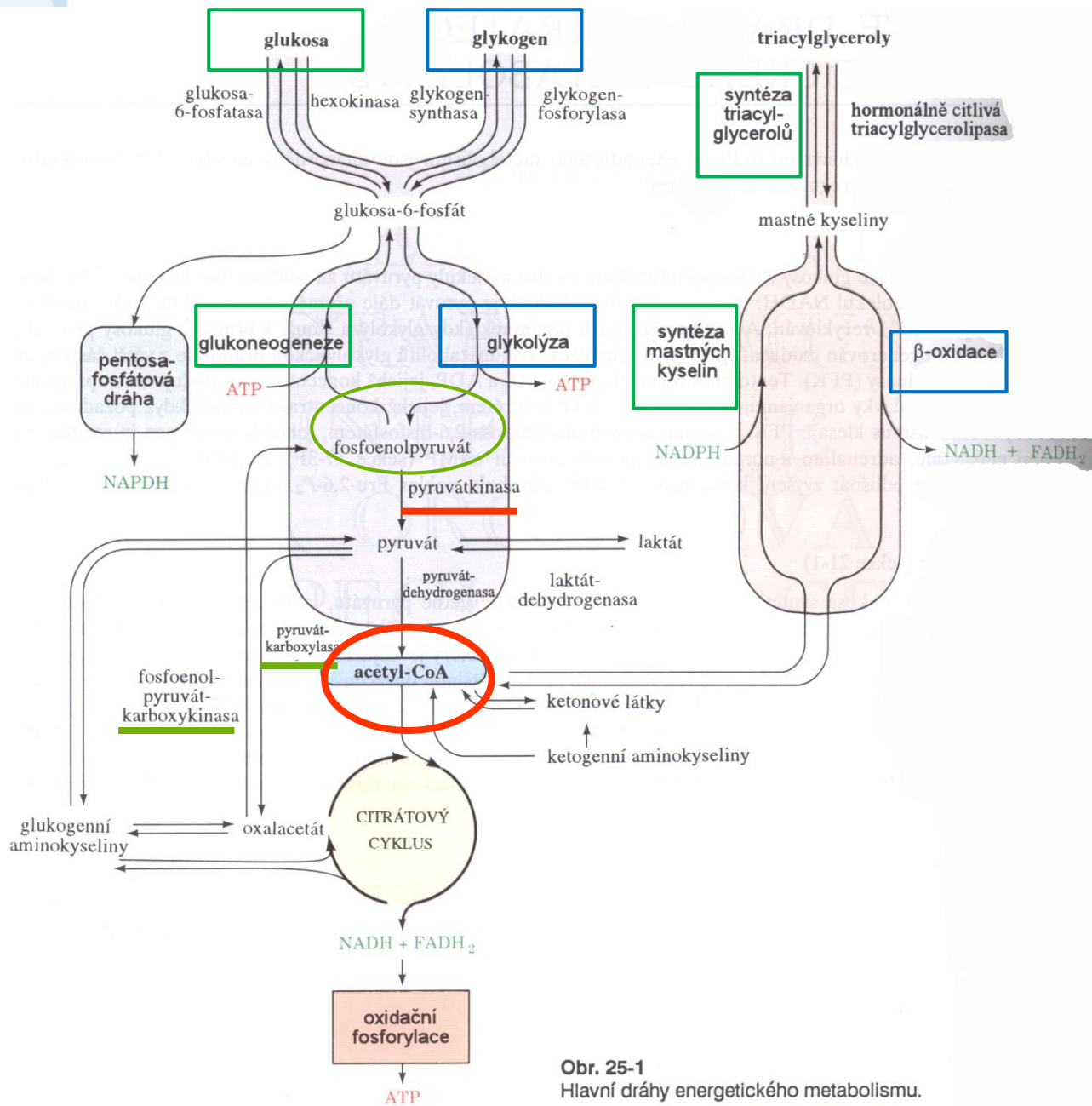
The slide features a white background with decorative blue circles in the corners. In the top-left corner, there is a single blue circle. In the top-right corner, there is a cluster of overlapping blue circles of various sizes. In the bottom-left corner, there is a larger cluster of overlapping blue circles of various sizes. In the bottom-right corner, there is a single small blue circle.

Hlavní dráhy intermediárního metabolismu

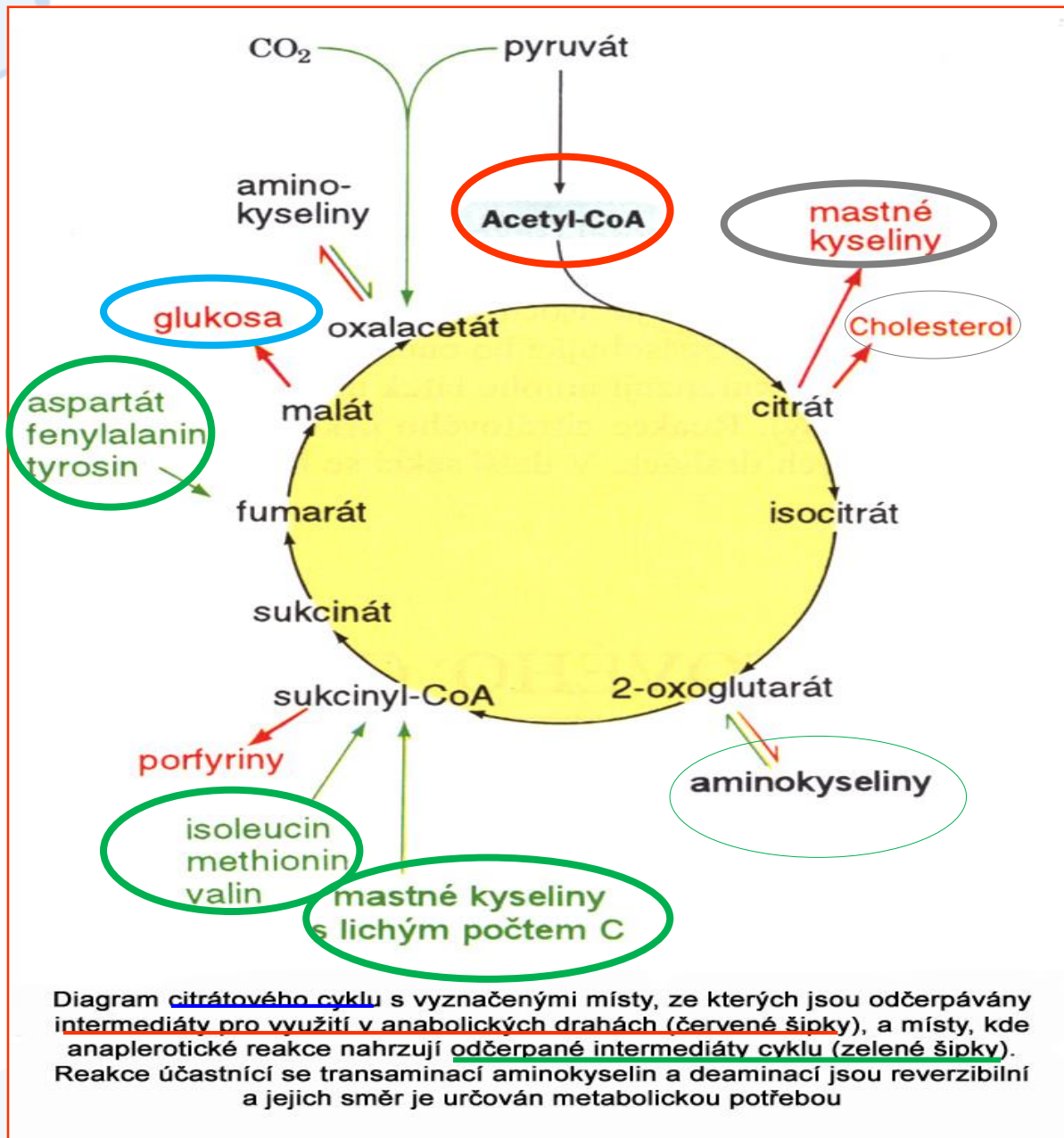


Obr. 15-3

Složitě metabolizované látky, jako jsou sacharidy, lipidy a proteiny, jsou nejprve degradovány na své monomerní jednotky, hlavně glukosu, mastné kyseliny a aminokyseliny, a dále na společný meziprodukt – acetyl-CoA. Acetylová skupina je poté oxidována kyslíkem na oxid uhličitý přes citrátový cyklus za současné redukce NAD^+ a FAD . Reoxidace těchto koenzymů přes řetězec přenosu elektronů a oxidační fosforylaci vede ke vzniku vody a ATP.



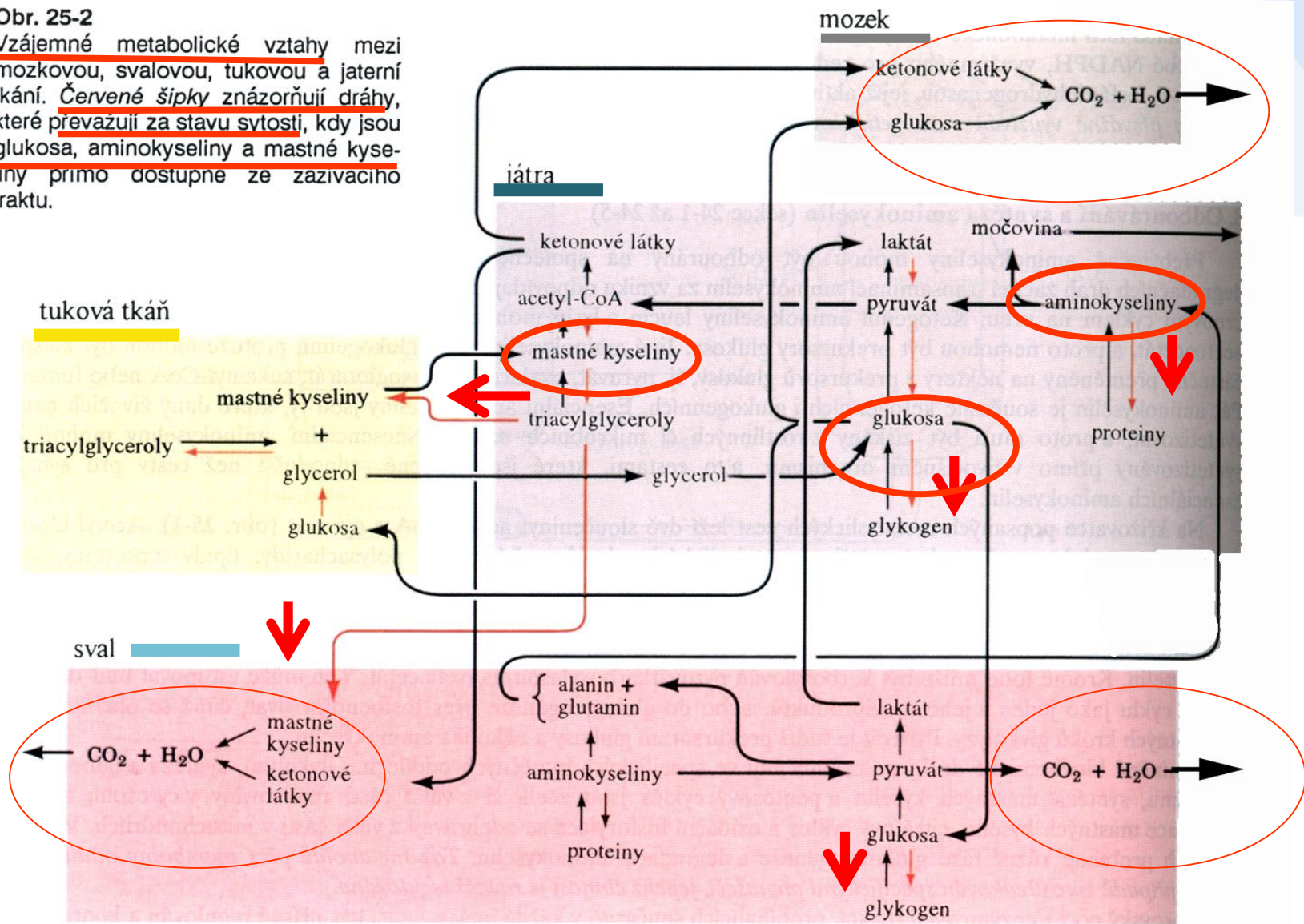
Obr. 25-1
Hlavní dráhy energetického metabolismu.

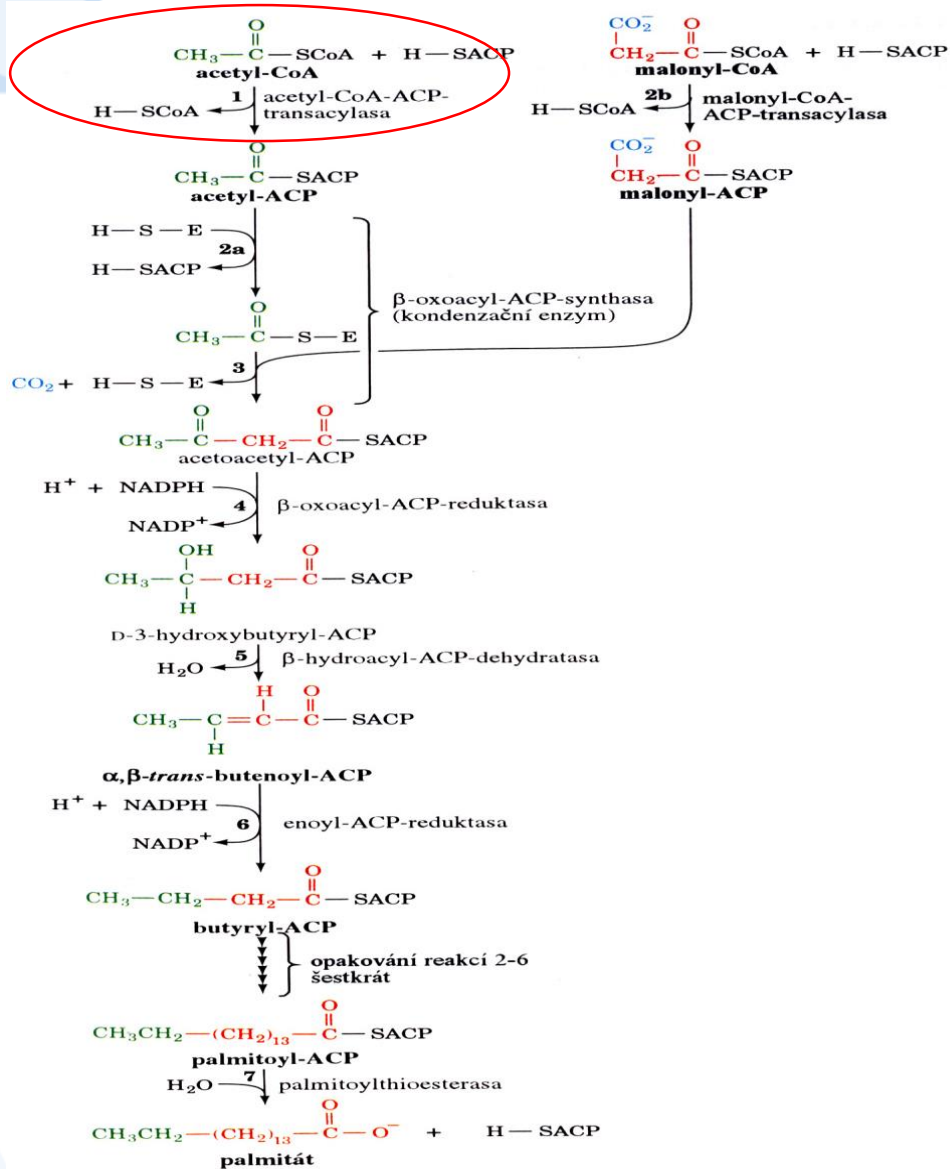


nahrazjí

Obr. 25-2

Vzájemné metabolické vztahy mezi mozgovou, svalovou, tukovou a jaterní tkání. Červené šipky znázorňují dráhy, které převažují za stavu svtosti, kdy jsou glukosa, aminokyseliny a mastné kyseliny přímo dostupné ze zaživacího traktu.





Biosyntéza MK

C 16 (2+7x2)

Obr. 23-26

Pořadí reakcí při biosyntéze mastných kyselin. Při tvorbě palmitátu se opakuje sedm cyklů prodloužení řetězce o C₂, načež následuje finální hydrolytický krok.

The slide features a white background with decorative blue circles of various sizes in the corners. The top-left corner has a single circle. The top-right corner has a cluster of overlapping circles. The bottom-left corner has a larger cluster of overlapping circles. The bottom-right corner has a single small circle.

Význam lipidových komponent pro zachování homeostázy, zdraví a regeneraci organismu

„Úloha lipidů ve fyziologii a patofyziologii buněk“

POTRAVA: Základní podmínka existence, zdroj živin (E), základ veškerých regulací

Významné je Složení (kvalita), Množství

Časové rozložení (frekvence příjmu)

(FOSFOLIPIDY vs. NEUTRÁLNÍ TUKY)

Modulace lipidového a celkového metabolismu
a růstových vlastností tkání (*důležité zejména za stresu*)

Krasy:

Střídání 24 h hladovění a následné realimentace

Intermitentní krmení

(Pokusy z 50.-60. let 20.stol.)



Důsledky modulace pomocí potravního režimu

IF ?

je nutriční model spočívající ve změně frekvence příjmu potravy

Významně moduluje metabolismus všech živin (zejména však metabolismus energetický a lipidový)

Současně významně moduluje růstové vlastnosti tkání

Změny regulace CNS, aktivace nespecifických mechanismů adaptace (osy hypofýza-nadledvinka)



Omezení pohybové aktivity

Periodická hyperfagie



Adaptace trávicího ústrojí



- Hypertrofie žaludku
- Adaptace enzymových systémů ve střevní sliznici
- Zvětšení resorpční plochy střeva

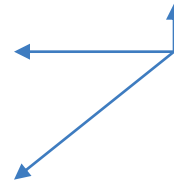
Zvýšená resorpce tuků a glycidů



Periodicky zvýšený přívod živin tkáním, včetně zvýšeného přívodu glukosy portální krví do jater



Vysokoglycidová dieta!



Zvýšené vyplavování insulinu z buněk



Zvýšená aktivita jaterní hexokinasy, akcentovaná fosforylace glukosy na glukosa-6-fosfát



Adaptace glycidového a lipidového metabolismu



Celkově zvýšená utilizace GLUKOSY
Zvýšená syntéza GLYKOGENU
Zvýšená konverze glycidů na TUK

a) Zvýšená růstová a migrační aktivita explantovaných tkání in vitro

b) Zvýšená repopulační aktivita buněk obnovných křetvorných populací u adaptovaných zvířat (in vivo)

Zvýšená metabolická aktivita tkání projevující se též vyšší tkáňovou respirací



Adaptace tkáňových systémů

Vyšší bazální metabolismus adaptovaného zvířete

Nižší celkový metabolismus adaptovaného zvířete



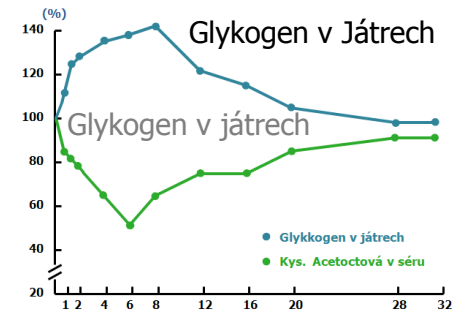
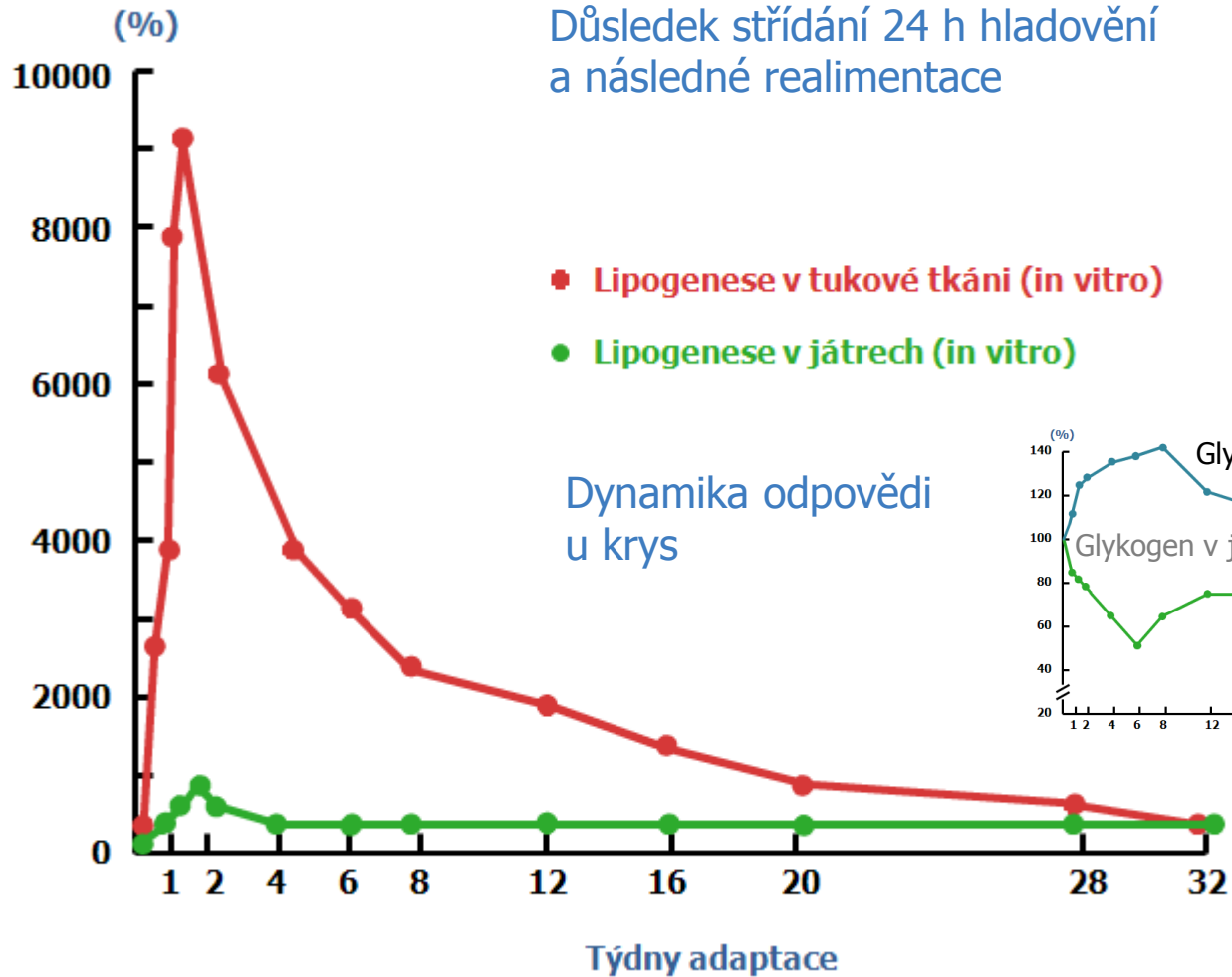
Deregulace cytokinetiky

Rizika vyplývající ze změněné frekvence příjmu potravy

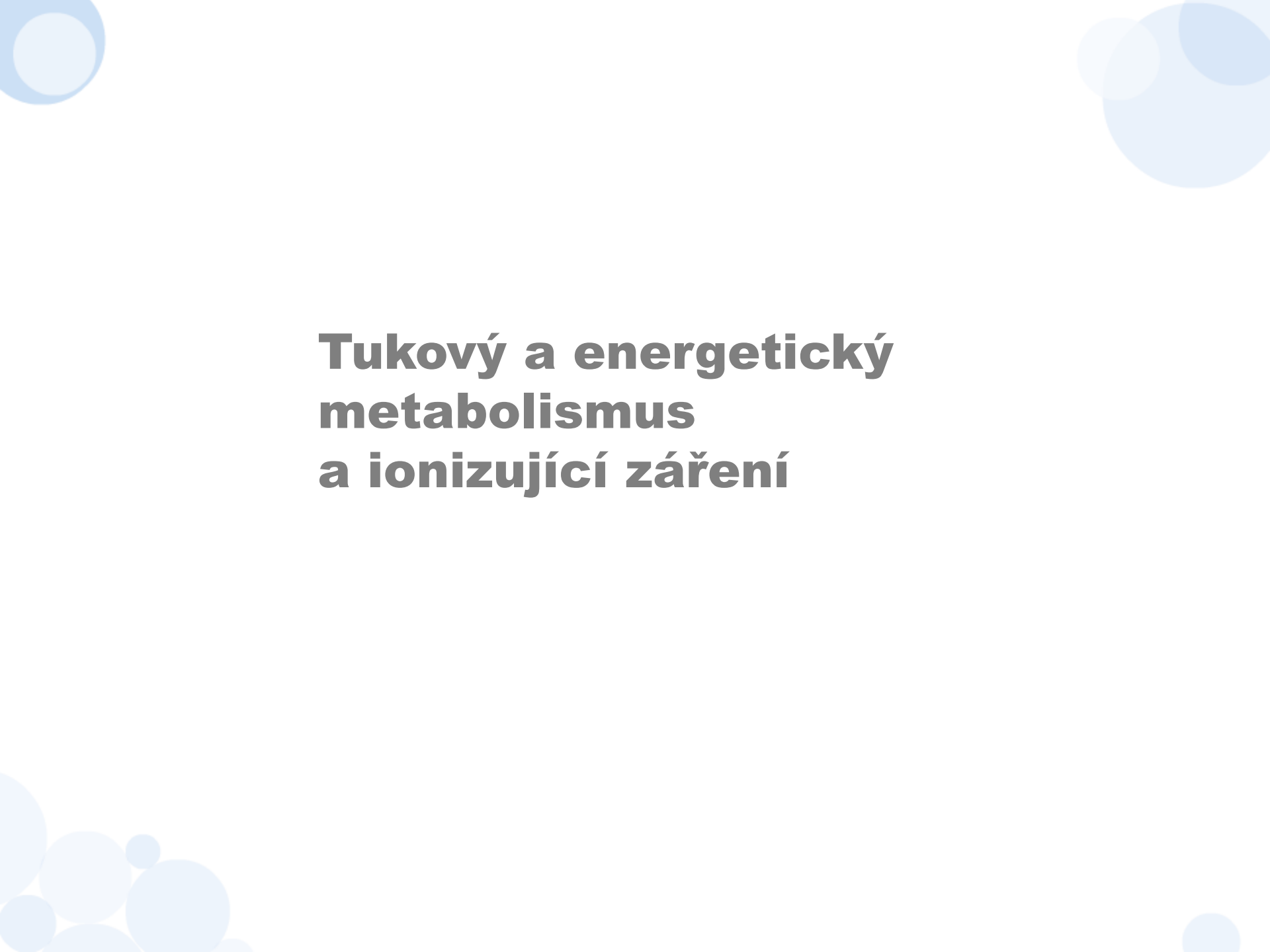
**(důsledky a možnosti ovlivnění
fyziologických funkcí)**

Charakter odpovědi je nelineární
Intenzita je závislá na délce adaptace

Důsledek střídání 24 h hladovění a následné realimentace



Upraveno podle: Petrásek R. et al., 1970

The slide features a white background with decorative blue circles of various sizes in the corners. A large circle is in the top-left, a cluster of overlapping circles is in the top-right, a cluster of overlapping circles is in the bottom-left, and a single small circle is in the bottom-right.

Tukový a energetický metabolismus a ionizující záření

Dobový kontext

od 40.- 80. léta 20. stol.

Radiobiologický výzkum
především pro vojenské účely.

Důsledky:

Utlumení a poškození krvinek
(intenzívně proliferujících populací)
imunitních funkcí a celého organismu.

Vznik nádorů včetně leukémií atd. , smrt.

(Nevada, USA)



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

Dlouho je známo, že

KMENOVÉ a PROGENITOROVÉ buněčné populace

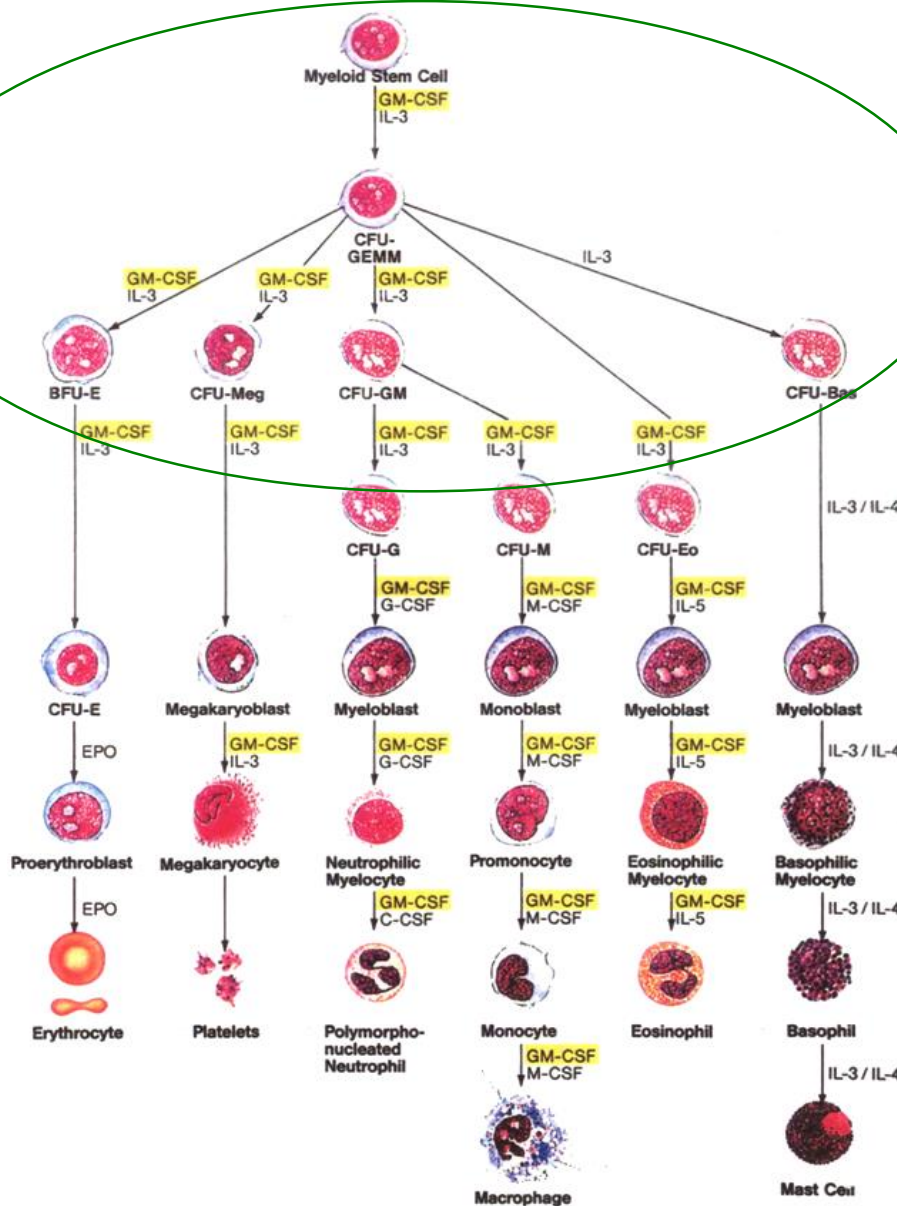
(včetně buněk krvetvorných a buněk střevních epiteů) jsou velmi CITLIVÉ k působení škodlivých faktorů vnějšího prostředí (včetně radiace).

Proto je

a) jejich poškození,
(jež vede k destrukci imunitního systému a intoxikaci)

b) i rychlost regenerace

limitující pro obnovu a přežití celého organismu



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 (do 6-10ti Gy) rozhoduje o přežití organismu

Pozitiva:

- 1) výsledky uplatnitelné v radioterapii nádorů
- 2) objev kmenové buňky krvetvorby
- 3) radiací utlumená krvetvorba - model pro studium reg. schopností savčího org.

Další východiska vztahující se k problematice

Prof. Milan Pospíšil – oddělení radiosenzitivity BFÚ

Dřívější náhodná pozorování *in vivo* ukázaly, že: zvířata se spontánně vyšší kapacitou lipogeneze a aktivovaným energetickým metabolismem se vyznačují celkově **vyšší radiosenzitivitou !!!!!!!!!!!**

(RQ > 1)

Otázky:

Do jaké míry a jakým způsobem může určitá metabolická orientace jedince

- ovlivnit celkovou zdatnost a **odolnost** vůči pronikavé radiaci ?
- jak lze tyto **vťahy detailněji studovat**, metodicky podchytit ?
(vhodné metodické propojení)

cíl: *podrobnější vymezení vztahů mezi specifickou metabolickou orientací a chováním obnovných buněčných populací*

Vlastní výsledky u myši

Kozubík A., et al.: Gen. Physiol. Biophys.: 7, 293-302, 1988

Dynamika a intenzita lipogeneze

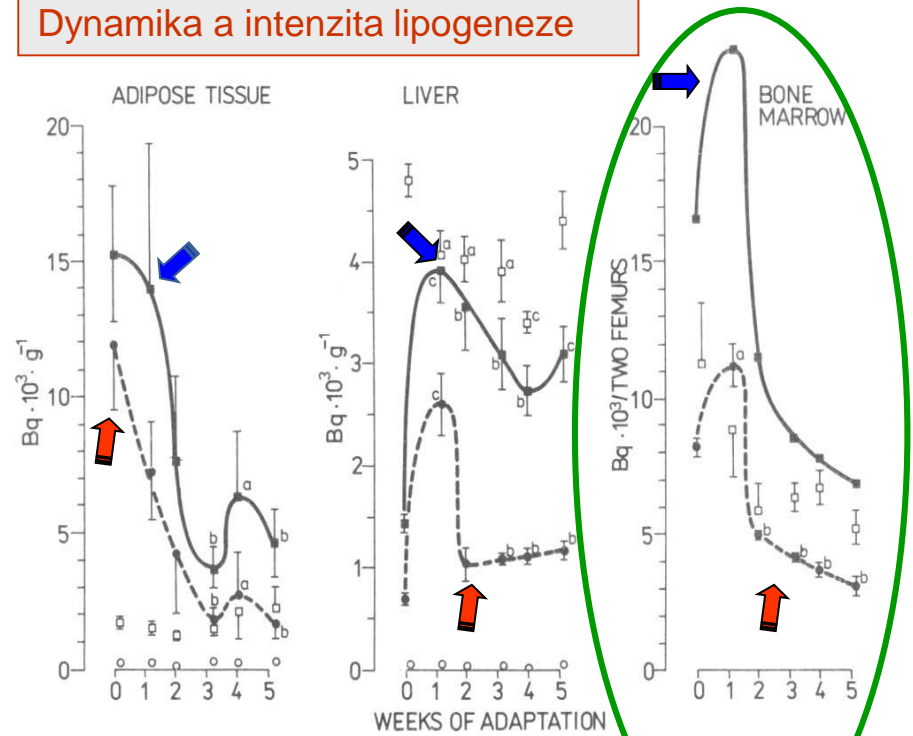
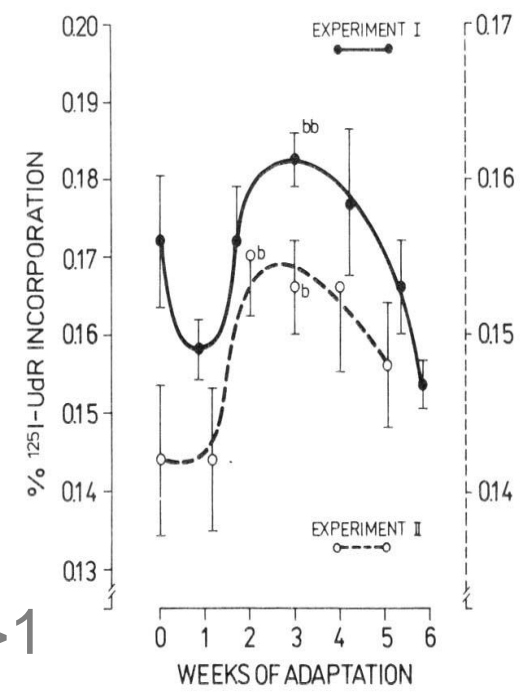


Fig. 1. Incorporation of $U^{14}C$ -glucose into total lipids (■) and total fatty acids (●) in reallimented and fasted mice (open symbols) in the adipose tissue, liver and bone marrow of control (interval "0") and 1—5 weeks adapted animals. *a*: $p < 0.05$, *b*: $p < 0.01$, *c*: $p < 0.001$ as compared with control values.

Bez ozáření



RQ > 1

Fig. 2. Incorporation of ^{125}I -UdR into DNA synthesising bone marrow cells of control (interval "0") and 1—6 weeks adapted mice measured on day 10 after sublethal (5 Gy) whole-body irradiation; two independent experiments. *b*: $p < 0.01$ vs. control animals (experiment II); *bb*: $p < 0.01$ vs. animals adapted for 1 week to intermittent feeding (experiment I).

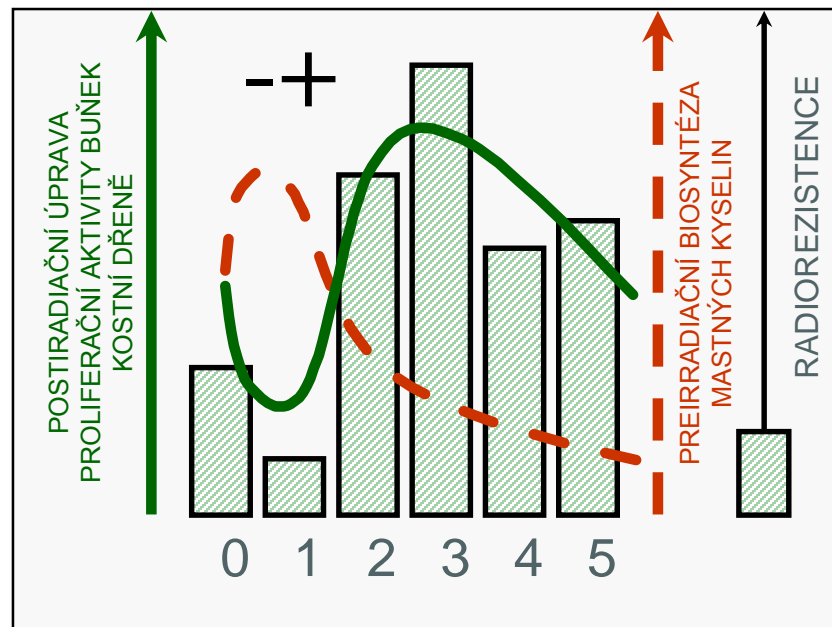
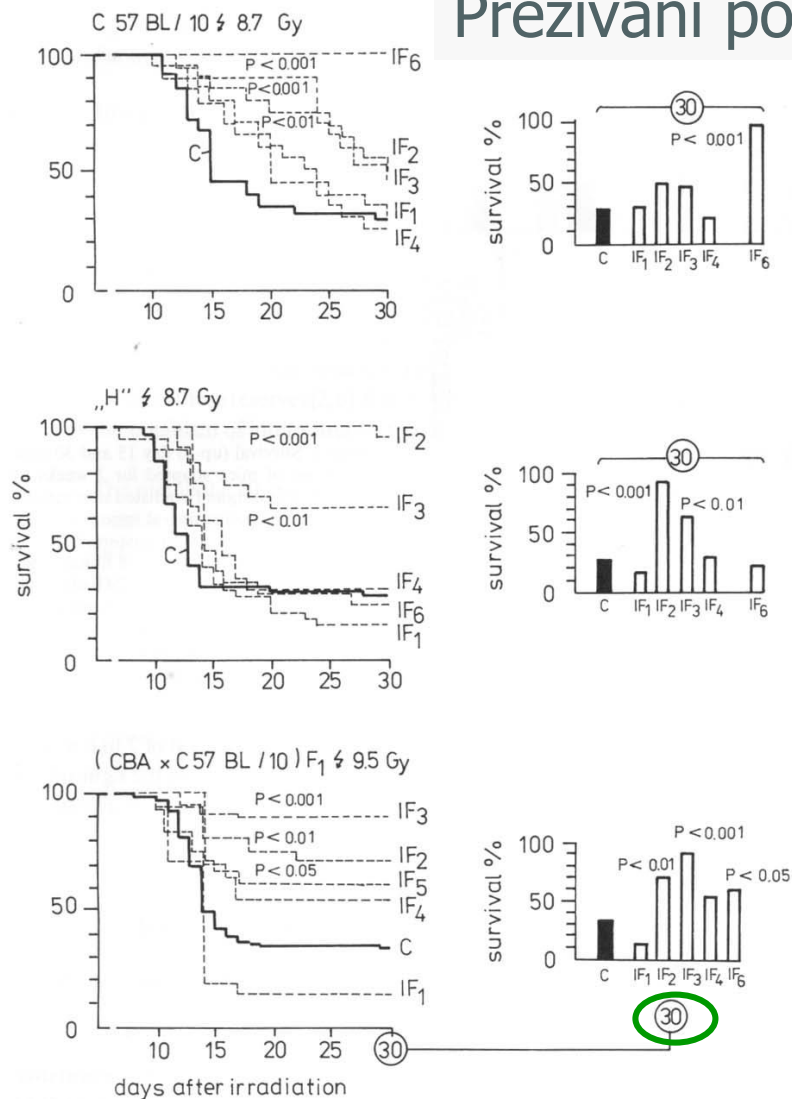
Po ozáření



? „IF“ - Model - změna frekvence příjmu potravy

Přežívání po ozáření

(3 kmeny C a IF myši)



Stejná potrava (přístup nepřetržitě/nárazově)

IF - faktor ovlivňující
lipidový metabolismus,
 proliferaci buněk a odolnost organismu
 (zhoršení/ zlepšení)

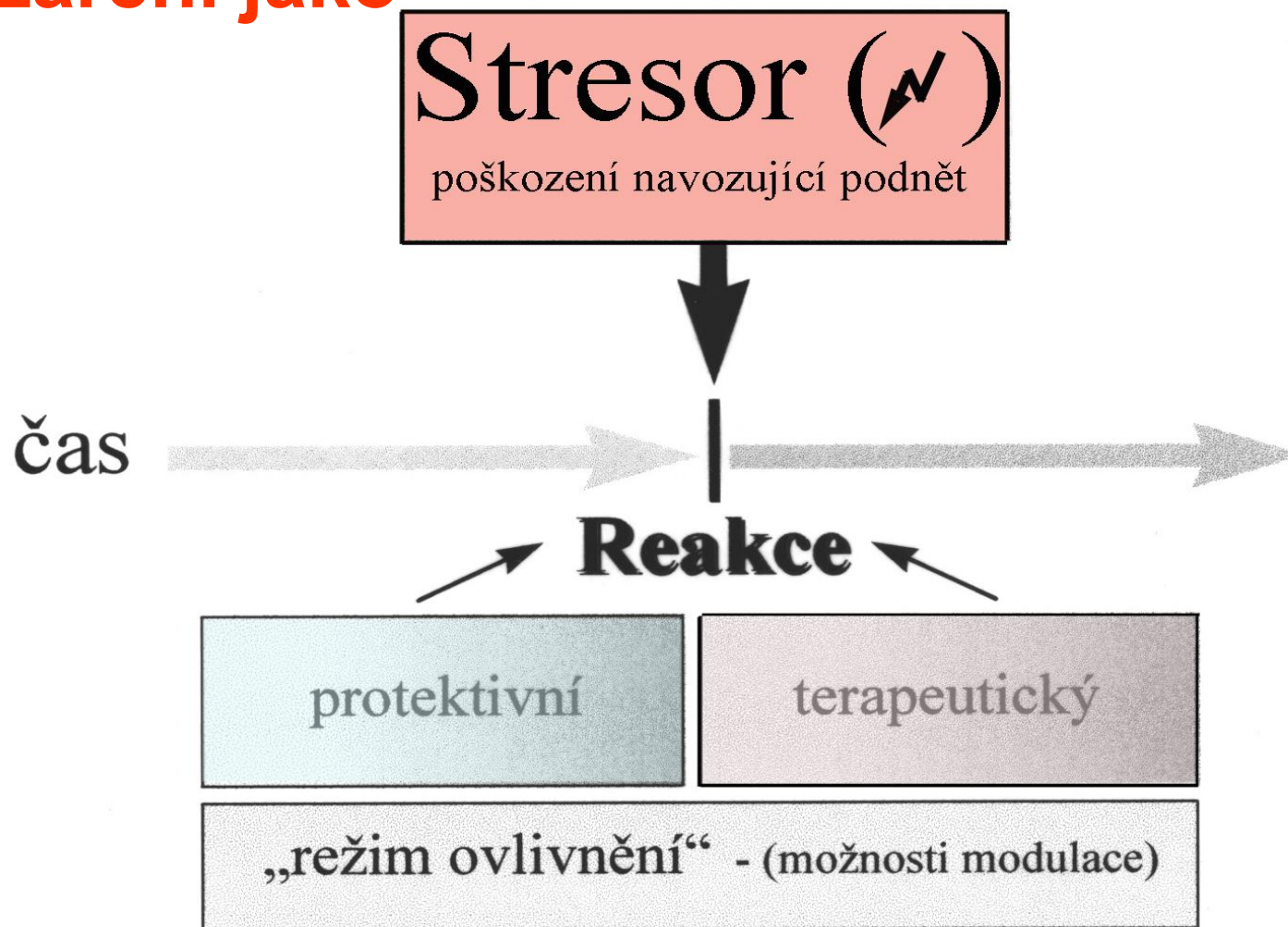
Vliv délky adaptace na celkovou radiorezistenci ke 30. dni po ozáření

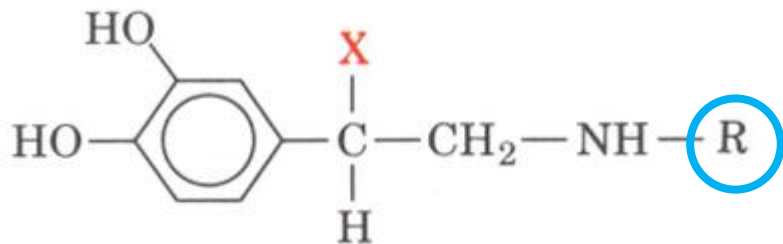
Koncepce stresu:
klasické pojetí (H. Selye)

4 stadia

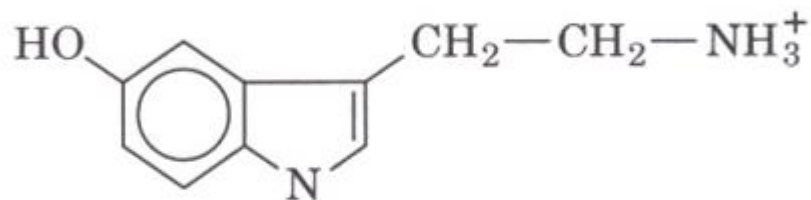
**Metabolické důsledky kortikoidů a
katecholaminů**

Záření jako





$X = OH,$ $R = CH_3$ **adrenalin**
 $X = OH,$ $R = H$ **noradrenalin**
 $X = H,$ $R = H$ **dopamin**

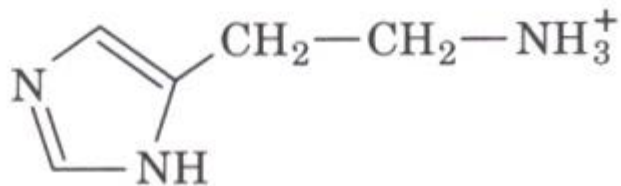


serotonin

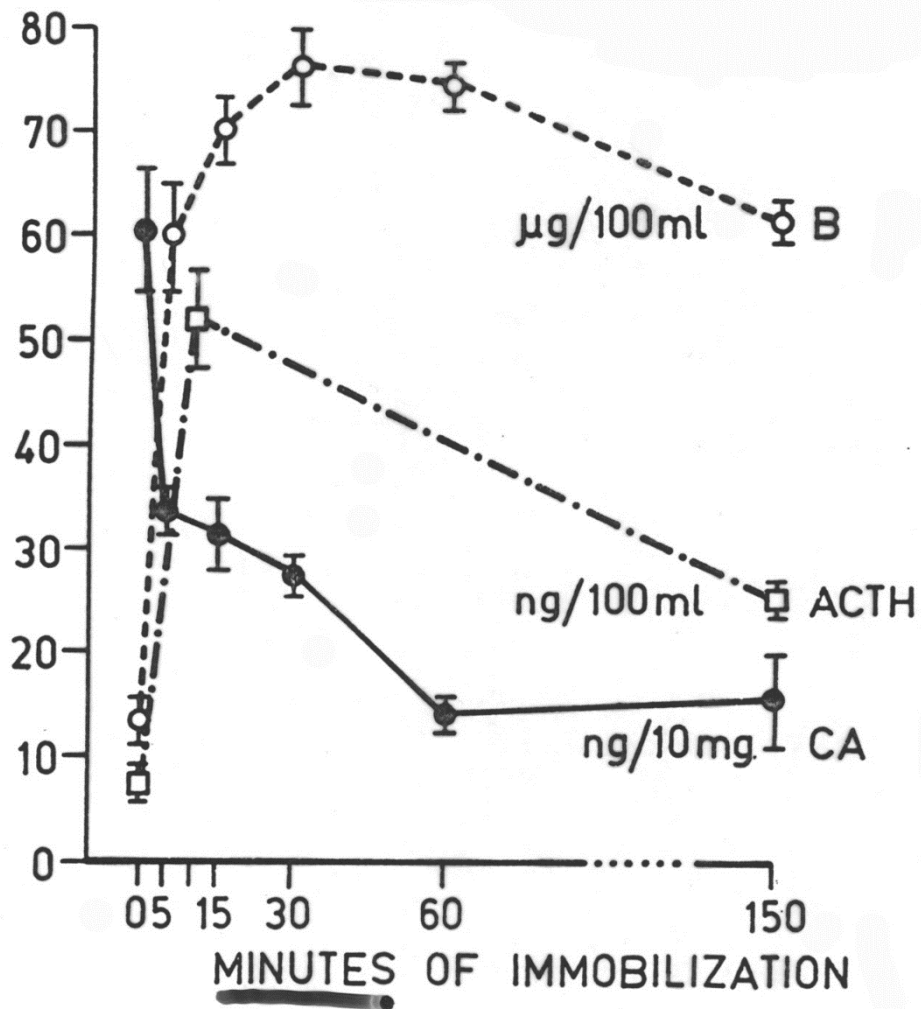
(5-hydroxytryptamin)



4-aminomáselná kyselina (GABA)

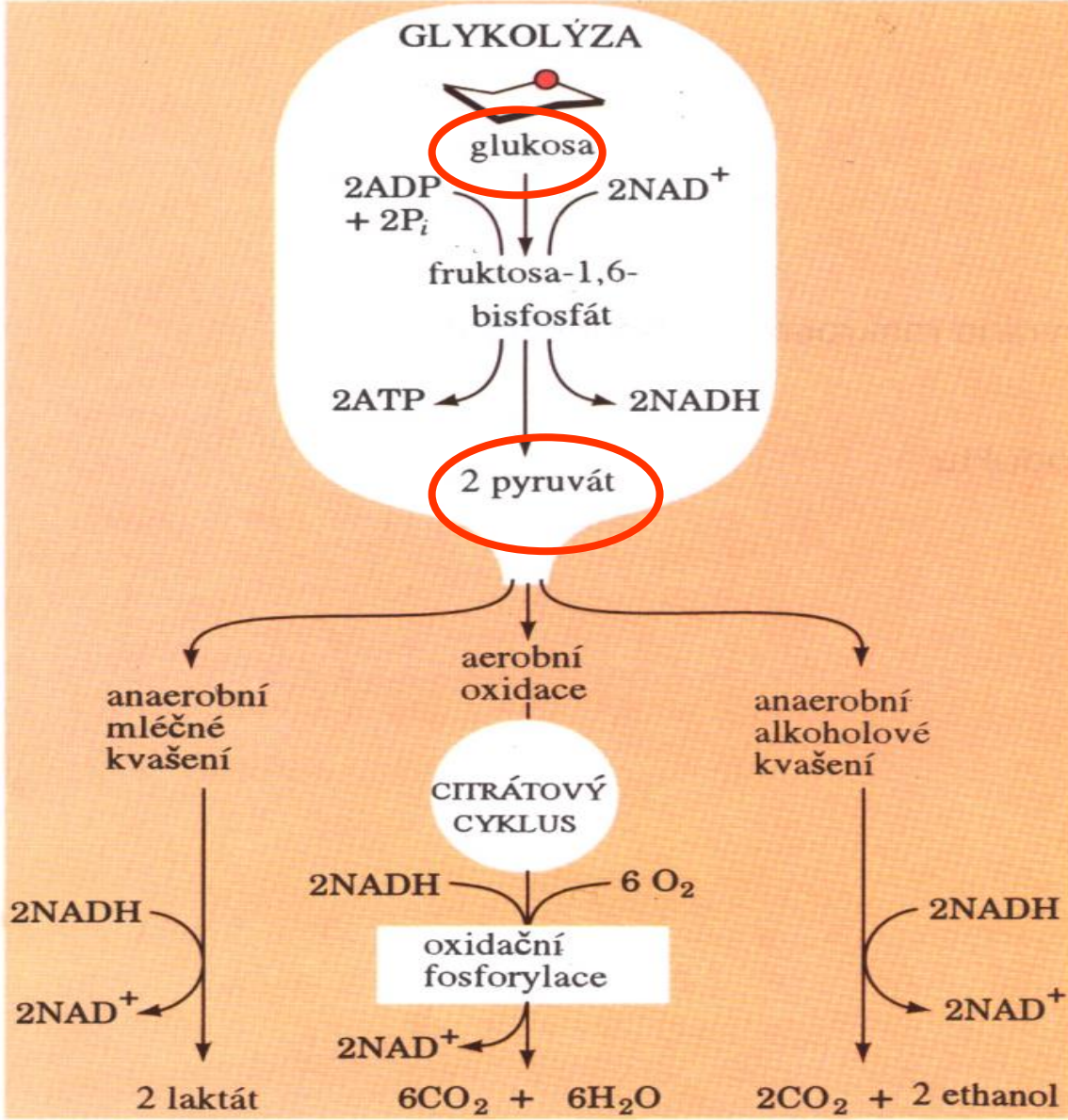


histamin

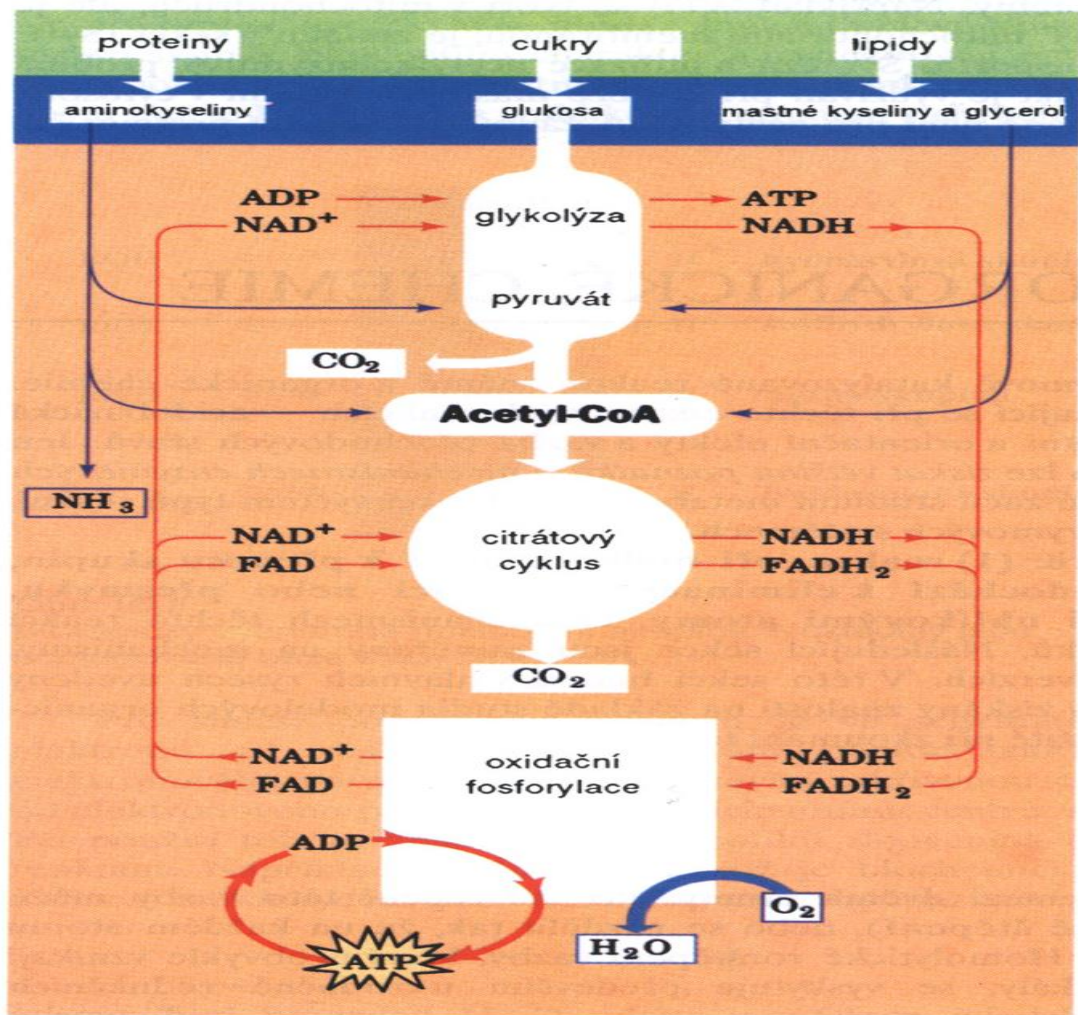


**Rychlá
metabolická
odpověď na
akutní stres**

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



Glykolýza přeměňuje glukosu na pyruvát při současné tvorbě dvou molekul ATP. Za anaerobních podmínek probíhá další degradace pyruvátu jako alkoholové kvašení u kvasinek nebo redukce na mléčnou kyselinu ve svalu. Za anaerobních podmínek je pyruvát oxidován na vodu a oxid uhlíčitý přes citrátový cyklus a oxidační fosforylaci.



Obr. 15-3

Složité metabolity, jako jsou sacharidy, lipidy a proteiny, jsou nejprve degradovány na své monomerní jednotky, hlavně glukosu, mastné kyseliny a aminokyseliny, a dále na společný meziprodukt – acetyl-CoA. Acetylová skupina je poté oxidována kyslíkem na oxid uhličitý přes citrátový cyklus za současné redukce NAD^+ a FAD . Reoxidace těchto koenzymů přes řetězec přenosu elektronů a oxidační fosforylaci vede ke vzniku vody a ATP.

Adaptace na stres

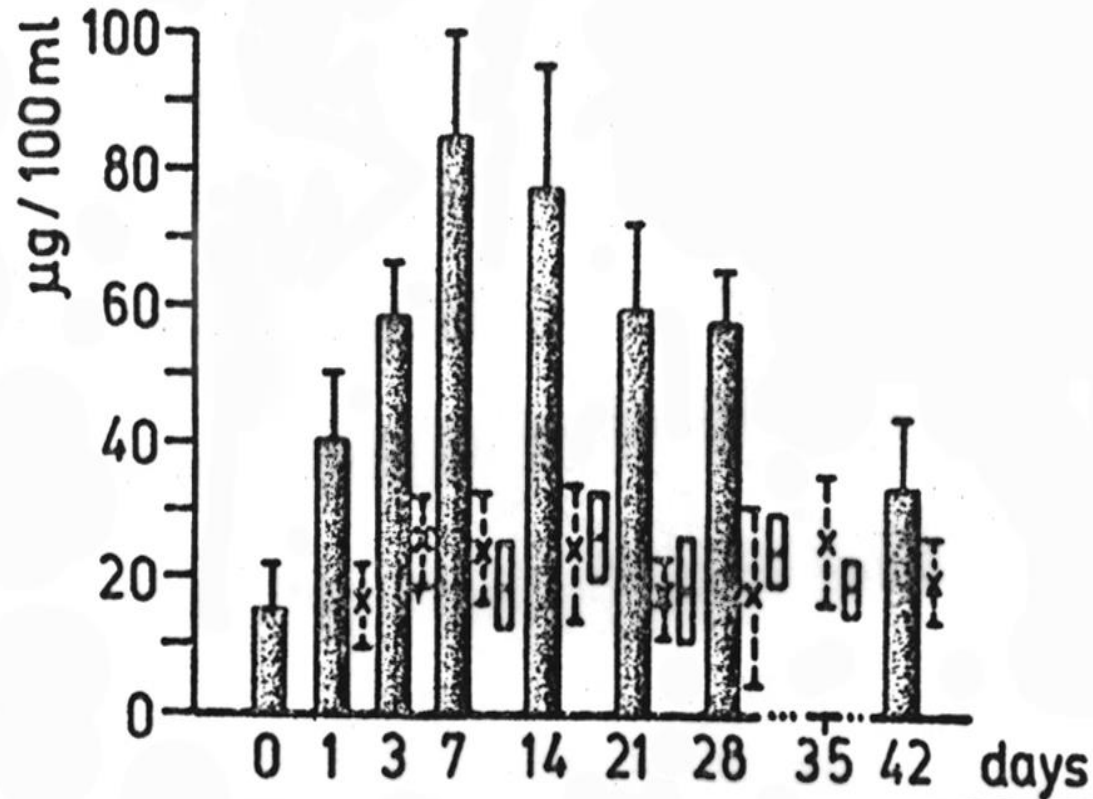
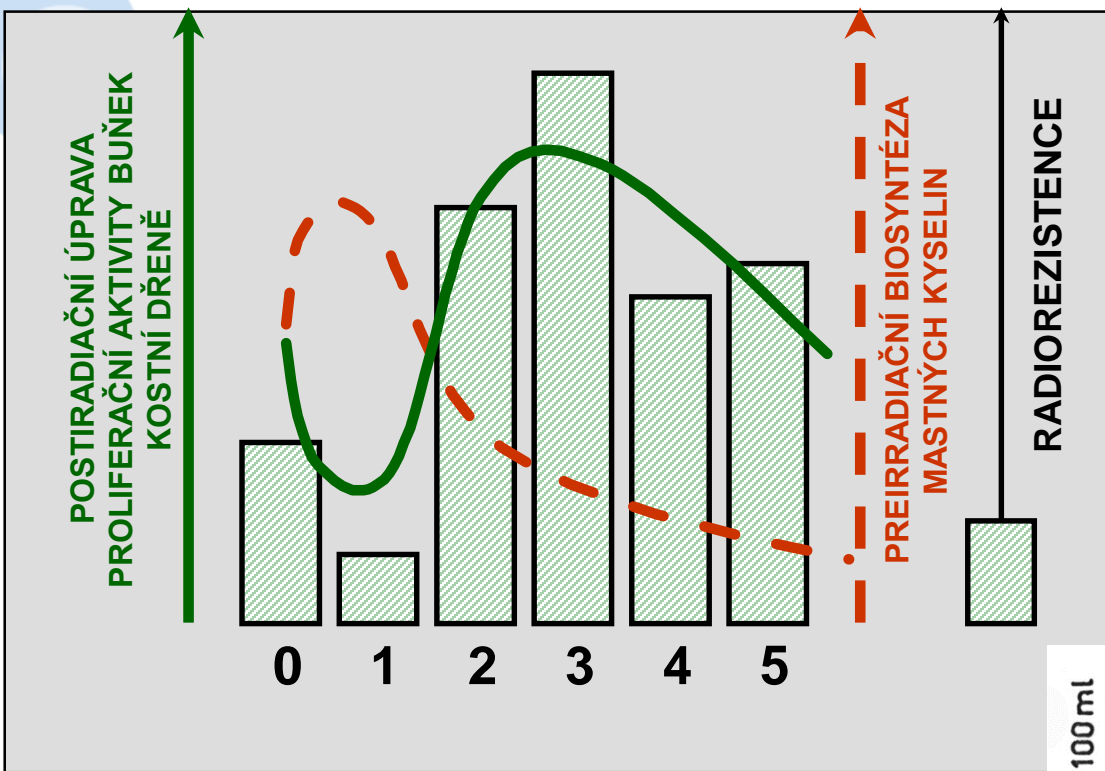


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (\pm SD). --x-- = Values in rats killed without immobilization on the given day. == Controls, nonstressed rats.



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

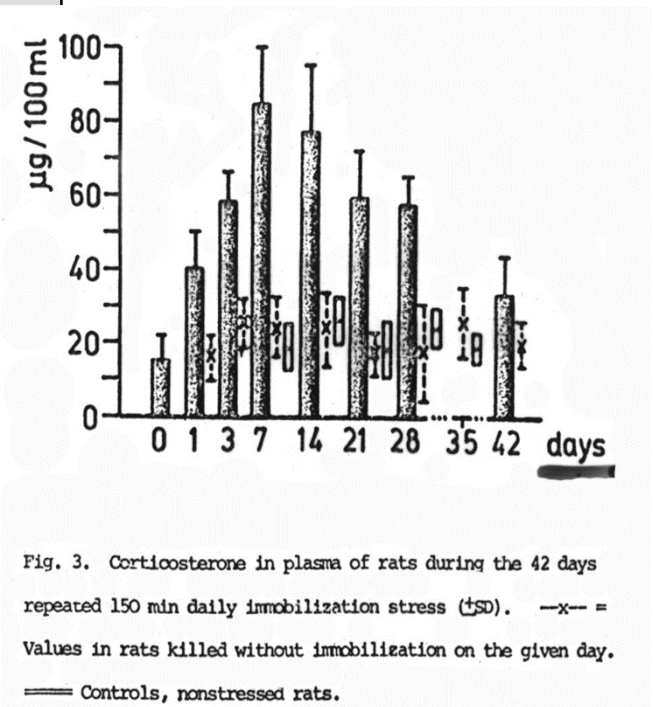


Fig. 3. Corticosterone in plasma of rats during the 42 days repeated 150 min daily immobilization stress (\pm SD). -x- = Values in rats killed without immobilization on the given day. — = Controls, nonstressed rats.

Some signaling molecules that bind to nuclear receptors

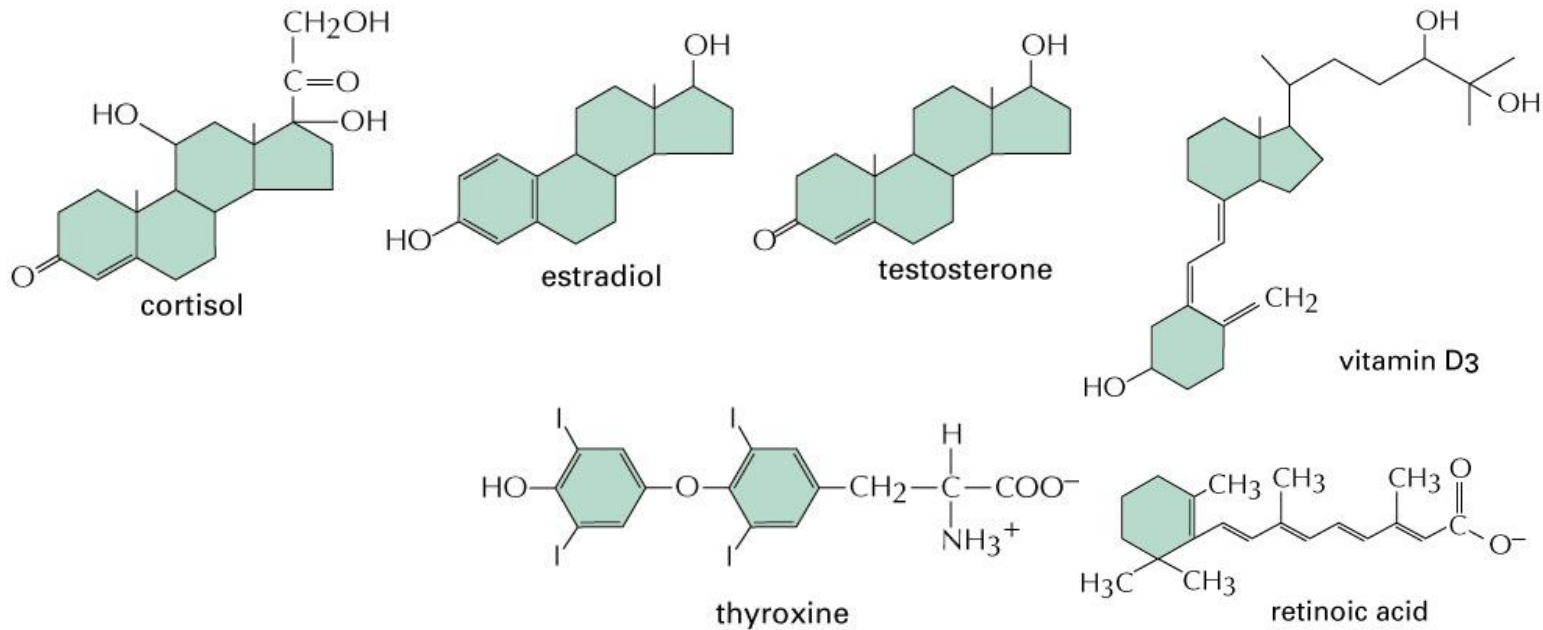


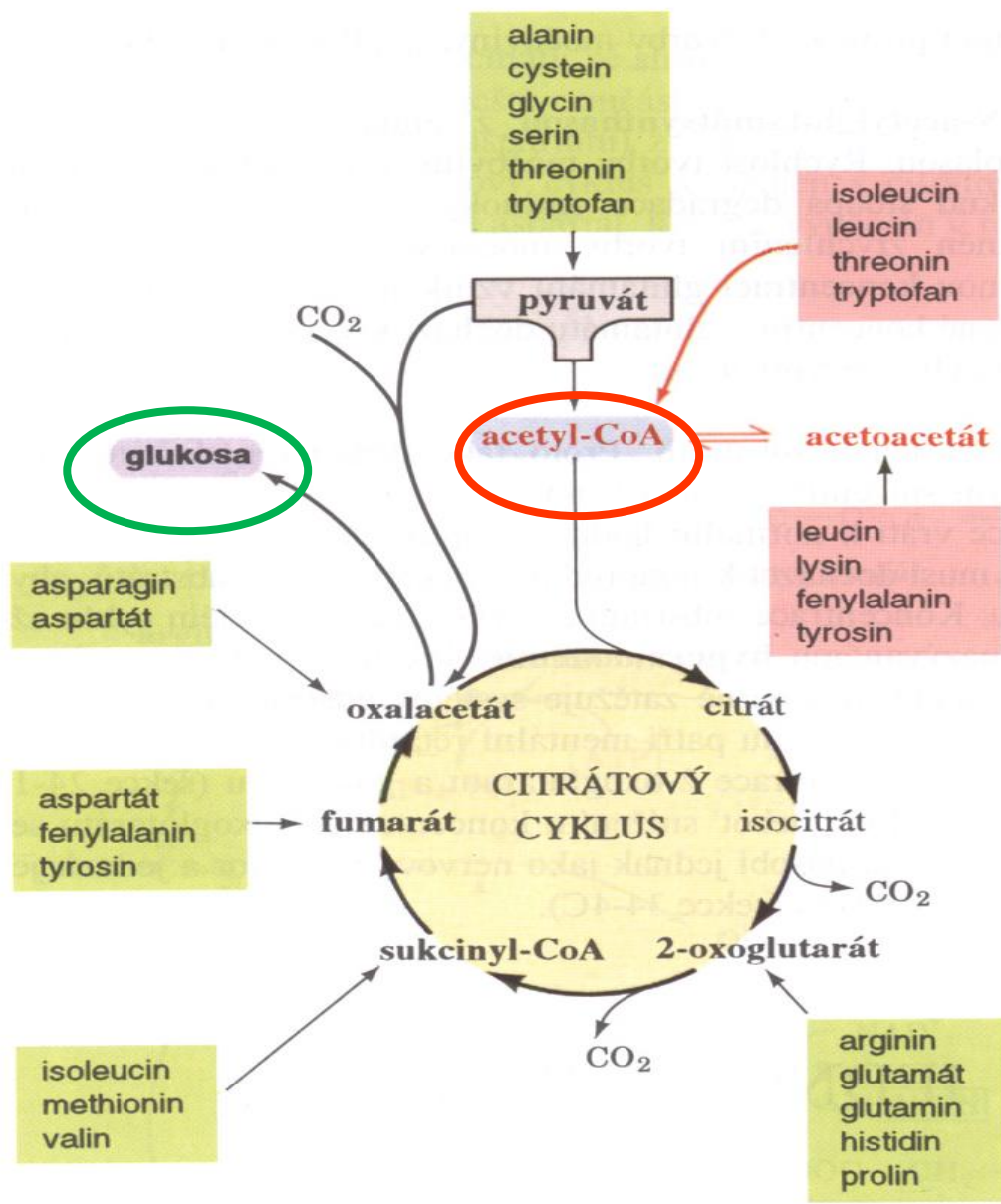
Figure 15-12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Glukogenní aminokyseliny při odbourávání poskytují meziprodukty, z nichž lze metabolickou cestou vybudovat sacharidy (glukózu); do této skupiny patří např.

Ala (deaminací vzniká pyruvát),
Asp a Asn (oxalacetát) nebo
Glu, Gln a Pro (2-oxoglutarát).

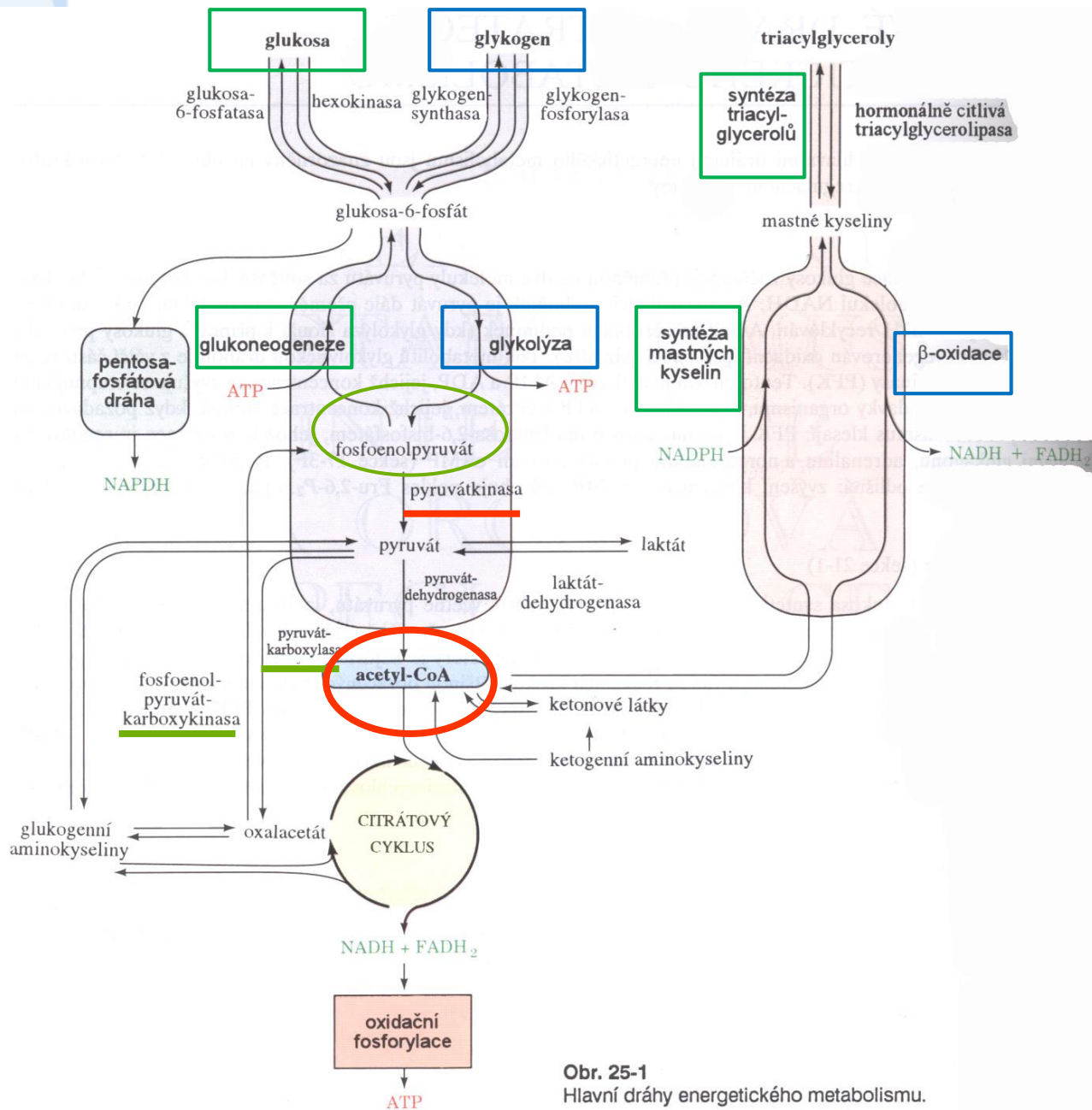
Ketogenní aminokyseliny poskytují při odbourávání pouze takové meziprodukty, z nichž lze biosyntésou získat mastné kyseliny, ale ne sacharidy. Těmito meziprodukty jsou zejména acetyl-CoA a acetoacetát (kyselina 3-oxobutanová, keton, odtud ketogenní). Některé aminokyseliny poskytují jak glukogenní, tak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

Glukoneogeneze - biosyntéza glukózy z jiných než sacharidových zdrojů. Mezi nejvýznamnější výchozí látky pro syntézu glukózy patří laktát nebo pyruvát, glukogenní aminokyseliny a glycerol. *Smyslem je udržet glykémii ve fyziologických mezích i za stavu lačnění nebo nadměrné spotřeby.*



Obr. 24-8

Aminokyseliny jsou degradovány na jeden ze sedmi obecných meziproductů. Glukogenní degradace je vyznačena zeleně, ketogenní červeně.

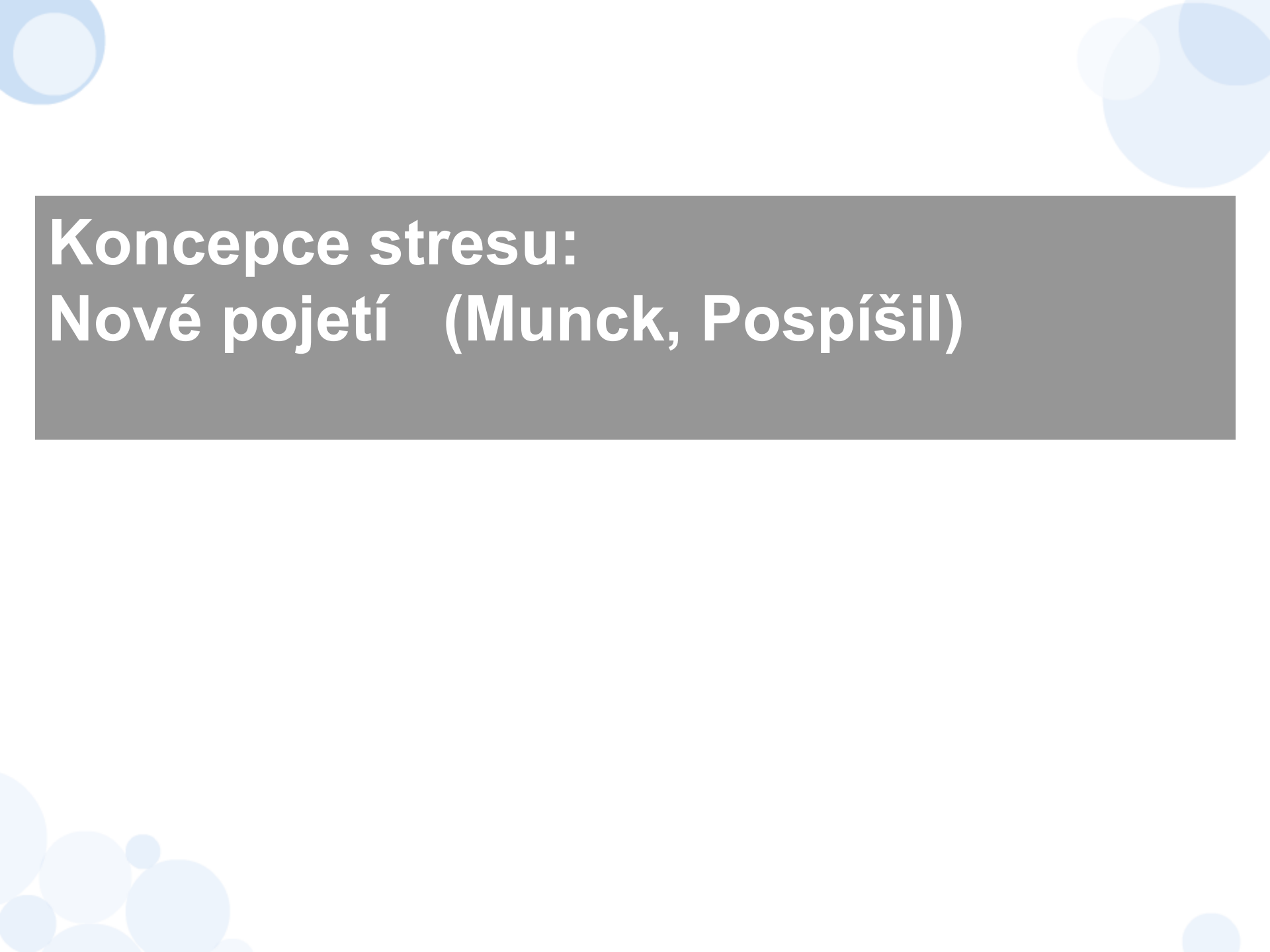


Obr. 25-1
Hlavní dráhy energetického metabolismu.

Glukogenní aminokyseliny:
alanin, arginin,
kyselina asparagová,
cystin, kyselina glutamová,
glycin, histidin,
hydroxyprolin, methionin,
prolin, serin, threonin, valin.

Ketogenní aminokyseliny:
ketogenní je pouze leucin!

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

The slide features a light blue background with decorative elements consisting of several overlapping circles of varying sizes and shades of blue in the corners. A dark gray rectangular box is positioned in the upper left, containing the main title text in white.

Koncepce stresu: Nové pojetí (Munck, Pospíšil)

STRES



poškození tkání - zánět
(primární obranná reakce)



INTERFERON
INTERLEUKINY
PROSTAGLANDINY
LEUKOTRIENY
„MEDIÁTORY“
- BRADYKININ
SEROTONIN
HISTAMIN
NEUTR. PROTE-
ÁZY

} inhibiční působení
GLUKOKORTIKOIDŮ
(sekundární obranné
reakce)



NOVÁ : STARÁ KONCEPCE

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

