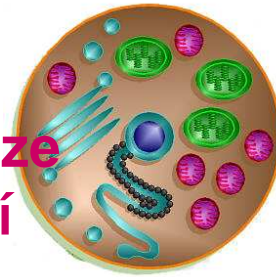


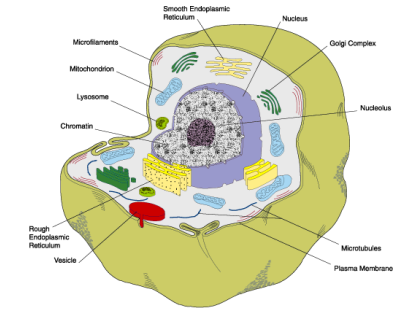
# Buňka a buněčné interakce v patogeneze tkáňového poškození



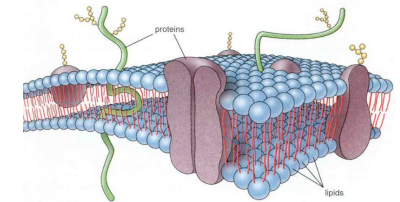
Regulace proliferace a zániku buněk – regenerace, reparace a hojení ran

# Stavba buňky

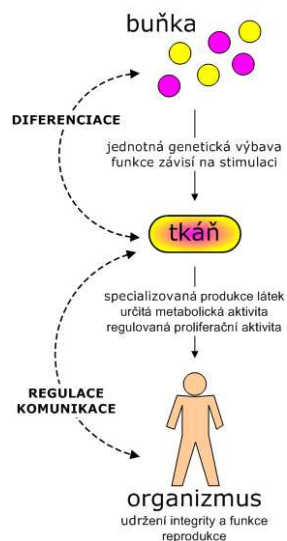
- lidské tělo je složeno z  $\sim 3.5 \times 10^{13}$  buněk
- všechny buňky jsou odvozeny od jediné (oplozené vajíčko)
  - jediná skutečně omnipotentní kmenová buňka



- cytologie buňky
  - plazmatická membrána
  - jádro
  - mitochondrie
  - endoplazmatické retikulum, ribozomy, Golgiho komplex
  - cytoskelet

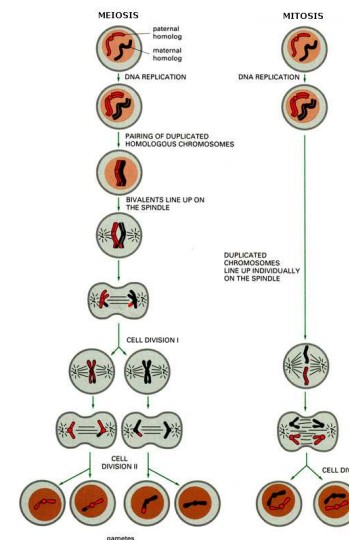


# Stavba organismu



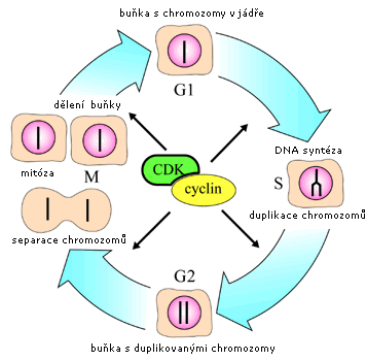
- vývoj organismu sestává (na základě genetické informace) z procesů:
  - dělení
    - mitóza
    - meióza
  - diferenciace
  - organizovaného zániku buněk
    - apoptóza
- nutnou podmínkou existence a fungování mnohobuněčného organismu je mezibuněčná komunikace
  - se sousedními buňkami
  - s mezibuněčnou hmotou
  - se vzdálenými buňkami

# Dělení buněk a jeho poruchy



- Mitóza
  - 2 dceřinné buňky s diploidním počtem chromozomů
- Meióza
  - 2 dceřinné buňky s haploidním počtem chromozomů
    - vznik pohlavních buněk (spermie, vajíčko)
- Poruchy
  - porucha rozdělení sesterských chromozomů = **aneuploidie** (změna počtu chromozomů v sadě)
    - monosomie
    - trisomie (autosomů i gonosomů)
      - Downův sy. (47, XX/XY + 21)
      - Edwardsův sy. (47, XX/XY + 18)
      - Patauův sy. (47, XX/XY + 13)
      - Turnerův sy. (45, X0)
      - Klinefelterův sy. (47, XXY)
  - porucha rozdělení celých sad = **polyploidie**
    - u člověka neslučitelné se životem – těhotenství je potraceno nebo molla hydantidosa (=těhotenství nutno ukončit potratem)

# Regulace – buněčný cyklus

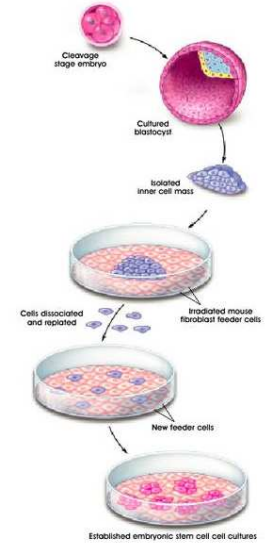


- na rozdíl od jednobuněčných org., kde dělení závisí na přísunu živin, je dělení u mnohobuněčného organismu vysoce regulovaný proces
  - podle potřeb organismu
    - růst
    - náhrada za ztracené buňky
  - nutné živiny + signály!
  - některé buňky v organismu se nedělí
    - jsou ve fázi G<sub>0</sub> (následuje po G<sub>1</sub>)
- regulace cyklu
  - signály k dělení – růstové faktory
    - EGF, TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, ...
  - prostřednictvím vazby na receptor vedou k aktivaci/deaktivaci různých proteinů v buňce
    - cykliny
    - cyklin-dependentní kinázy
    - transkripční faktory
    - kontrolní body cyklu

5

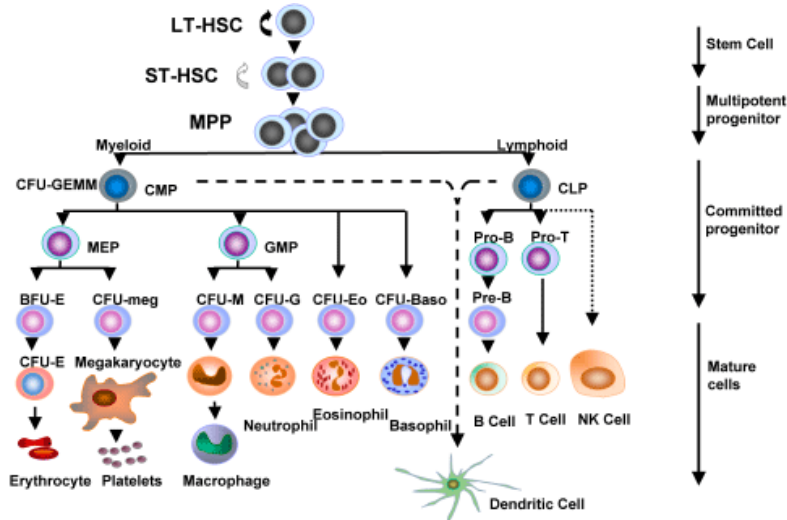
# Diferenciace a její poruchy

- diferenciace = vyžívání k určitým úkolům na základě stimulace mimobuněčnými faktory (růst. faktory, cytokiny)
  - změna **genové exprese**
    - změna struktury
    - změna funkce
- pluripotentní kmenová buňka (PKB)
  - schopnost diferencovat se v jakoukoliv buňku daného orgánového systému (tj. "zásoba")
    - funkčně plnohodnotná náhrada = **regenerace**
      - rychlá - pokožka, stěvní epitel, krvetvorná tkáň, děložní sliznice
      - pomalá - játra, bb. ledvinných tubulů
    - pokud není možnost - náhrada vazivem nebo glií = **reparace**
      - srdeční a kosterní sval, kůže (např. vazivová jizva po infarktu)
      - nervová tkáň (např. zhojení po mrtvici či infekci glií)
    - hyperplazie** = zmnožení buněk
    - hypertrofie** = zvětšení buněk



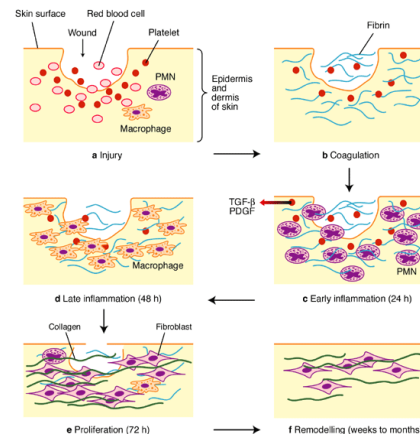
6

# Příklad PKB - hematopoeza



7

# Hojení ran (kůže, sliznice)



- koagulace
  - degranulace destiček
    - vazokonstrikce v okolí rány
    - růstové faktory (PDGF, TGFα, -β)
    - chemoatraktanty
  - kr. sraženina
    - fibrin + plazmatické proteiny (fibrinektin, trombospondin...) → primitivní matrix
  - fibrinolýza
- zánět
  - časná fáze - neutrofilní granulocyty
    - fagocytóza
    - proteázy (kolagenáza, elastáza, ...)
  - pozdní fáze - makrofágy
    - fagocytóza
    - proteázy (kolagenáza, elastáza, ...)
    - růstové faktory (bFGF, TGF-β)
- granulační tkáň
  - fibroblasty
    - produkce definitivní matrix (kolagen, hyaluronová kys., osteopontin, osteonektin, ...)
  - angiogeneze (VEGF)
    - aktivace endotelii a prorůstání do rány
    - tvorba lumen
- re-epitelizace
  - změna exprese integrinů + aktin/myosin → překrytí defektu
- fibrotizace
  - "vyžívání" kolagenu typu I

8

# Transport iontů a nízkomol. látek přes membránu

## pasivní

- prostá difuze
  - nízkomolekulární látky bez náboje
    - ☛  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ , voda (osmotický tlak), močovina, etanol
  - nevyžaduje energii, rozhodující je koncentrační gradient
- facilitovaná (usnadněná) difuze
  - uniport
    - ☛ podle koncentračního gradientu, nevyžaduje energii
    - ☛ nutné specifické nosiče (=saturovatelnost)
      - > glukóza a jiné cukry
  - symport/antiport
    - ☛ přenos látek proti koncentračnímu gradientu → energii dodává gradient  $Na^+$ 
      - > glukóza, aminokyseliny,  $Ca^{2+}$
- iontové kanály
  - buněčná membrána je prakticky nepropustná pro ionty
  - tok podle elektrochemického gradientu
  - vrátkování („gating“)
    - ☛ elektrické
    - ☛ ligandem
    - ☛ mechanické
    - ☛ změny koncentrace  $Ca^{2+}$  a  $H^+$  („gap junctions“)
  - podmiňují membránový potenciál

## aktivní = pumpy

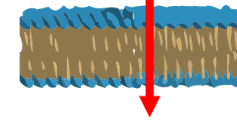
- energie z ATP
- nutný k udržení membránového napětí a buněčného objemu, vytváří  $Na^+$  gradient pro symporty a antiporty
  - $Na^+/K^+$ -ATPasa
  - $Ca^{2+}$ -ATPasa
  - $H^+$ -ATPasa

9

# Pasivní transport

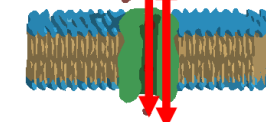
## PROSTÁ DIFUZE

$O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ , močovina, voda, alkohol



## SYMPORT/ANTIORT

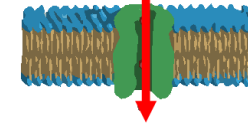
$Na^+$  + glukóza, aminokyseliny



$K^+/H^+$ , ATP/ADP, ...

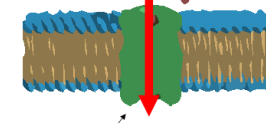
## UNIORT = USNADNĚNÁ DIFUZE

glukóza, jiné cukry



## IONTOVÉ KANÁLY

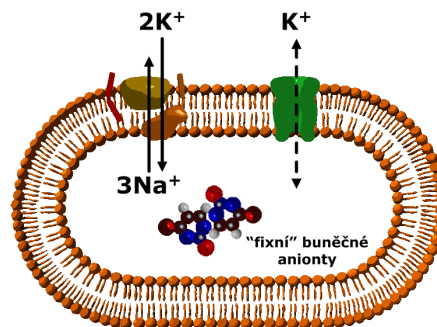
$Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$



„vrátkování“ (tj. otevření kanálu) ligandem, elektricky, mechanicky 10

# Membránový potenciál

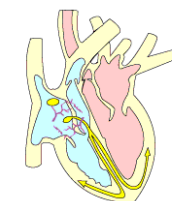
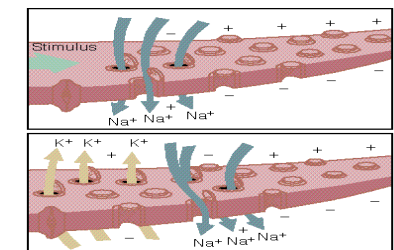
- způsoben rozdílem nábojů na obou stranách membrány
- určen zejm. 4 hlavními ionty
  - $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , organické anionty
- uvnitř buňky záporný jako výsledek
  - existence „fixních“ intracelulárních aniontů
    - ☛ buněčné proteiny
  - ↑ vodivost  $K^+$  kanálů – některé typy trvale otevřeny
  - činností elektrogenní  $Na^+/K^+$  ATPázy
    - ☛ přesun kationtů v poměru 3Na ven : 2K dovnitř
- nutný pro excitabilitu tkání



11

# Akční potenciál

- podstata vzrušivosti tkání
  - klidový membránový potenciál se mění na
  - prahový potenciál, který iniciuje
  - akční napětí, po kterém následuje
  - repolarizace

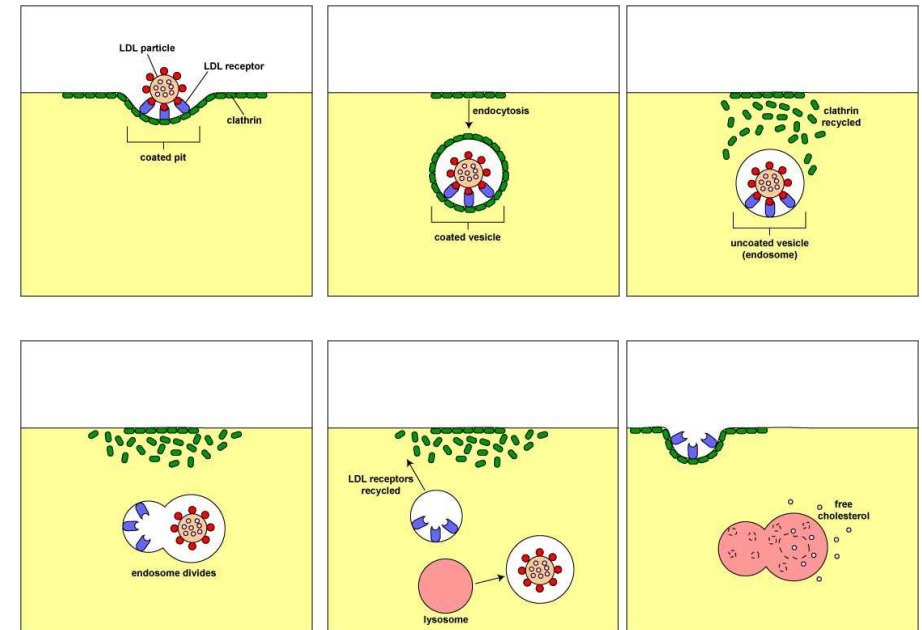


12

# Transport vysokomolekulárních látek přes membránu

- sekrece/pohlčení proteinů
  - endo-/exocytóza
    - specializované proteiny
    - za účasti  $Ca^{2+}$
  - pinocytóza
    - ve vodné fázi
  - fagocytóza
    - pomocí receptorů ve specializovaných buňkách

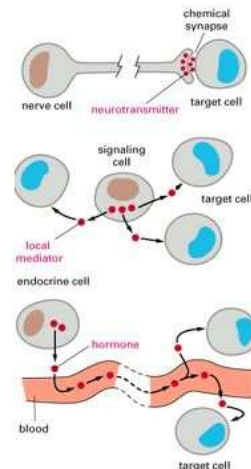
13



14

# Mezibuněčná komunikace v mnohobuněčném organismu

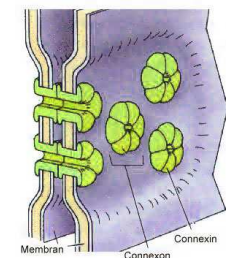
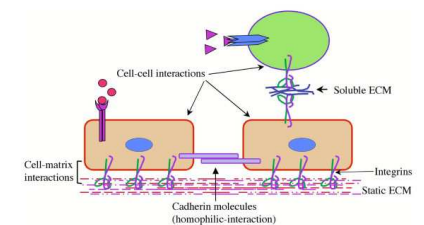
- komunikace a koordinace je podmínkou fungování mnohobuněčných organismů
  - nervový systém
  - hormony
  - imunitní systém



15

# Mezibuněčná komunikace

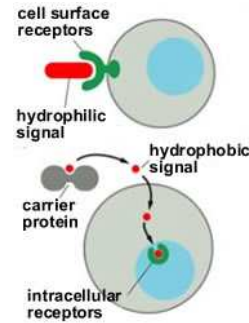
- komunikace buněk se sousedními, vzdálenými buňkami a s mezibuněčnou hmotou prostřednictvím:
  - adhezivních proteinů
    - integriny ( $\alpha$ - a  $\beta$ -podjednotky)
      - spojení epitelových buněk k bazální membráně
    - adheziny
      - podobné imunoglobulinům (CD4, CD58, TCR)
      - ICAM (InterCellular Adhesion Molecule)
      - VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule)
      - PECAM (Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule)
      - NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule)
    - selektiny (ligandy pro integriny)
      - E-selektin - endotel
      - L-selektin - leukocyty
      - P-selektin - destičky
    - kadheriny ( $Ca^{2+}$ -dependentní transmembránové molekuly)
      - prostřednictvím kateninů vázány k cytoskeletu
  - membránových a nitrobuňkových receptorů pro cirkulující ligandy
    - neurotransmitery
    - hormony
      - transmembránové
      - intracelulární
    - cytokiny
    - růstové faktory
  - mezibuněčných spojů („tight/gap junctions“)



16

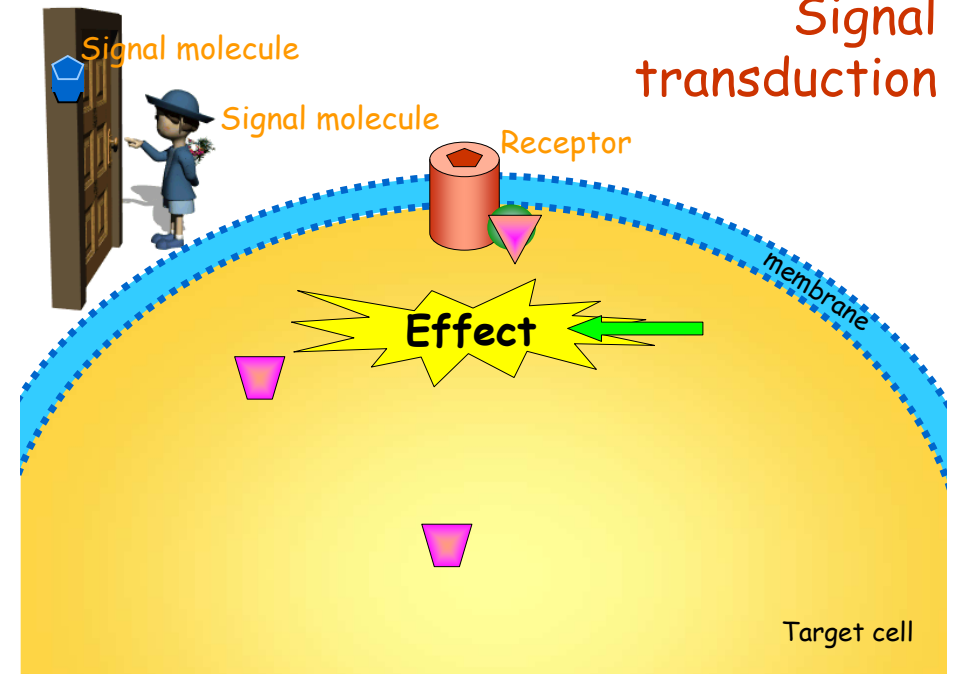
# Signální transdukce

- přenos signálu z vnějšku buňky dovnitř a vyvolání přísl. efektu
  - membránové receptory
    - receptor – druhý posel – kinázy
  - nitrobuněčné receptory
    - transkripce genů
- změna hustoty receptorů
  - up-/down-regulace
- receptorové poruchy
  - poruchy receptoru, protilátky proti receptoru, kompetice několika ligandů



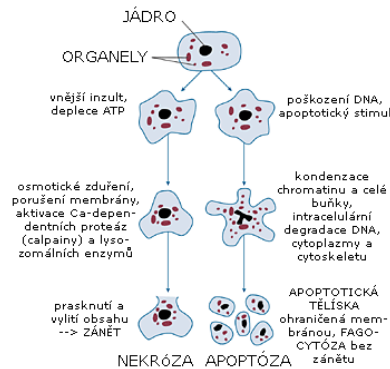
17

# Signal transduction



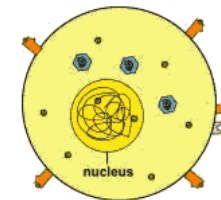
# B. smrt – apoptóza × nekróza

- buňka může být poškozena mnoha způsoby
  - mechanicky, tepelně, toxiny, mutace, opotřebování, nedostatek energie, imunitními mechanizmy, kyslíkovými radikály, ...
- buňky mají schopnost reparace
  - proteiny – oprava "chaperony" (heat-shock proteins) nebo degradace proteasomem (viz dále)
  - DNA – reparační enzymy
- nekróza
  - pasivní smrt buňky – důsledek náhlého energetického deficitu (deplece ATP) nebo hrubého poškození buňky
    - porucha aktivního udržení membránového napětí
    - ↑ osmotický tlak
    - zduření buňky, porušení buněčné membrány, prasknutí
    - vylitý obsah a poškození okolní tkáně proteázami způsobuje zánět
- apoptóza ("programovaná buněčná smrt")
  - aktivní smrt buňky nastartováním naprogramovaných mechanismů v důsledku vnitřního poškození (mutace), plíživého energetického deficitu nebo vnějších proapoptotických stimulů (cytokiny rodiny TNF)
    - aktivace caspáz (Cleave After Aspartic acid)
    - degradace DNA
    - scvrknutí buňky
    - apoptotická tělíska
    - fagocytóza bez poškození okolních buněk, tedy bez zánětu
  - důležitá v patogeneze řady nemocí (nádory, autoimunitní, neurodegenerativní) a při embryonálním vývoji



19

## APOPTOSIS

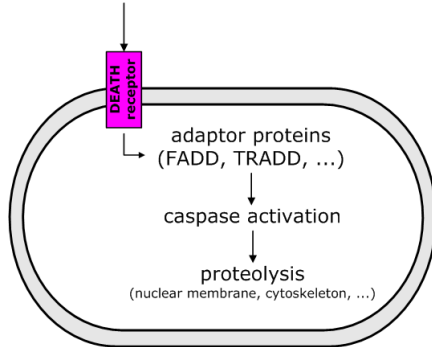


20

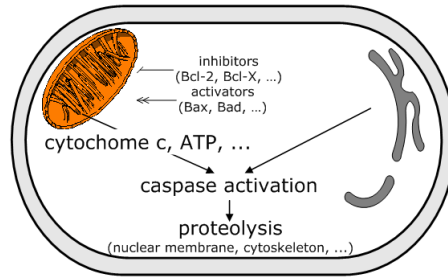
# Apoptóza - iniciace

## EXTRINSIC PATHWAY

ligands: TNF- $\alpha$ , LTA, TRAIL, Fas-L



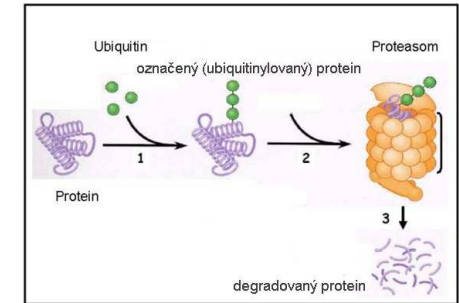
## INTRINSIC PATHWAY - mitochondria-related ER-related



21

# Degradace buněčné a mezibuněčné hmoty

- intracel. systém ubiquitin/proteazom
  - označení poškozených proteinů ubiquitinem a jejich degradace v S26 proteasomovém komplexu
- extracelulární proteázy
  - plazmin
    - fibrinolýza
  - matrix-metaloproteinázy (MMP)
    - remodelace tkání, angiogeneze
  - další
    - kolagenáza, elastáza, pepsin, ...



22



23