

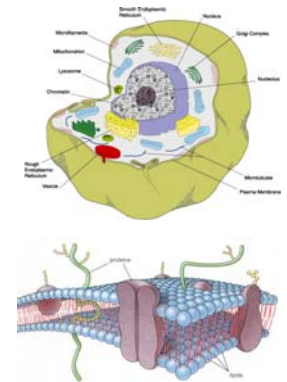
Buňka a buněčné interakce v patogeneze tkáňového poškození



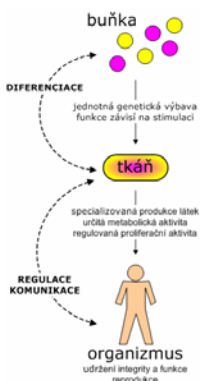
Regulace proliferace a zániku buněk – regenerace, reparační a hojení ran

Stavba buňky

- lidské tělo je složeno z ~ 3.5×10^{13} buněk
- všechny buňky jsou odvozeny od jediné (oplozené vajíčko)
 - jediná skutečně omnipotentní kmenová buňka
- cytologie buňky
 - plazmatická membrána
 - jádro
 - mitochondrie
 - endoplazmatické retikulum, Golgiho komplex
 - cytoskelet

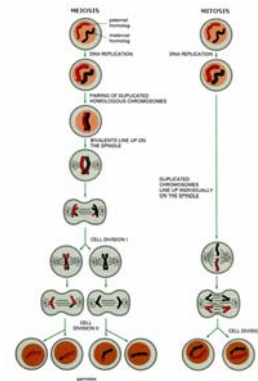


Stavba organismu



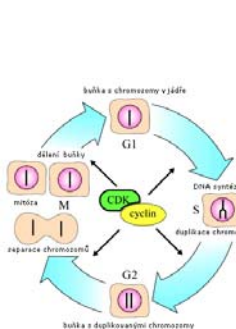
- vývoj organismu sestává (na základě genetické informace) z procesů:
 - dělení
 - mitóza
 - meióza
 - diferenciace
 - organizovaného zániku buněk
 - apoptóza
- nutnou podmínkou existence a fungování mnohobuněčného organismu je mezibuněčná komunikace
 - se sousedními buňkami
 - s mezibuněčnou hmotou
 - 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, XO)
 - Klinefelterův sy. (47, XXY)
 - porucha rozdělení celých sad = **polyploidie**
 - u člověka neslučitelné se životem – těhotenství je potraceno nebo molla hydatidosa (–těhotenství nutno ukončit potratem)

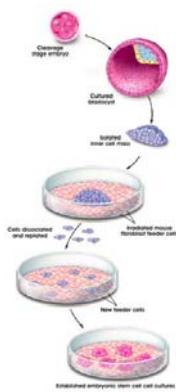
Regulace – buněčný cyklus



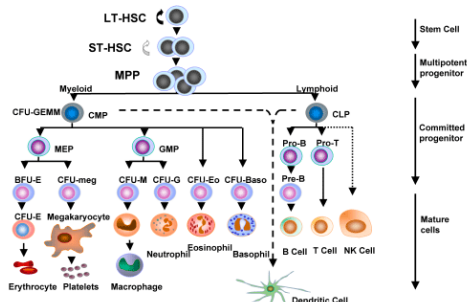
- na rozdíl od jednobuněčných org., kde dělení závisí na přísunu živin, je dělení u mnohobuněčného organismu vysoce regulovaný proces
 - podle potřeb organismu
 - růst
 - náhrada za ztracené buňky
 - nutné živiny + signály!
 - některé buňky v organismu se nedělí
 - jsou ve fázi G₀ (následuje po G₁)
- 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

Diferenciace a její poruchy

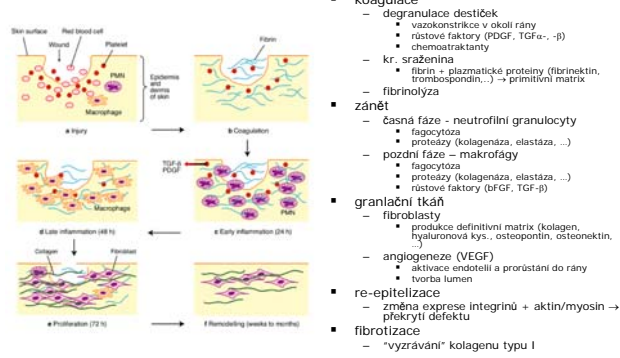
- diferenciace = vyzrávání k určitým úkolům na základě stimulace mimobuněčnými faktory (růst. faktory, cytokiny)
 - změna **genové exprese**
 - změna struktury
 - změna funkce
- pluripotentní kmenová buňka (PKB)
 - schopnost diferencovat se v jakoukoliv buňku daného organového systému (tj. "zásoba")
 - 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 jízva po infarktu)
 - nervová tkáň (např. zhojení po mrtvici či infekci glií)
 - **hyperplazie** = zmožení buněk
 - **hypertrófie** = zvětšení buněk



Příklad PKB - hematopoeza



Hojení ran (kůže, sliznice)

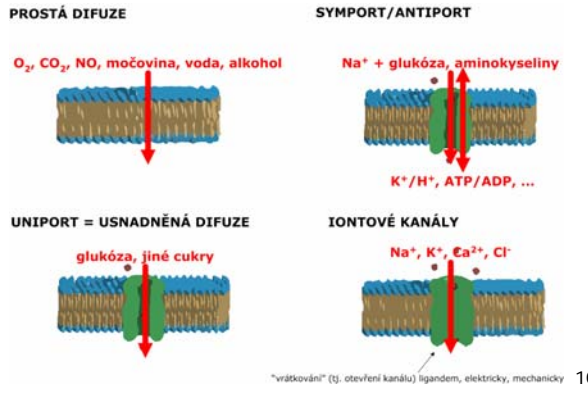


- koagulace
 - degranulace destiček
 - vazokonstrikce v okolí rány
 - rostové faktory (PDGF, TGF- α , - β)
 - chemoatraktanty
 - kr. sraženina
 - fibrin = plazmatické proteiny (fibrinektin, trombospondin...) \rightarrow primitivní matrix
 - fibrinolýza
- zánět
 - časná fáze - neutrofilní granulocyty
 - fagocytóza
 - proteolýza (kolagenáza, elastáza, ...)
 - pozdí fáze - makrofágy
 - fagocytóza
 - proteolýza (kolagenáza, elastáza, ...)
 - rostové faktory (bFGF, TGF- β)
- graniční tkáň
 - fibroblasty
 - produkce definitivní matrix (kolagen, hyaluronová kys., osteopontin, osteonektin, ...)
 - angiogeneze (VEGF)
 - aktivace endoteliu a prorůstání do rány
 - tvorba lumen
- re-epitelizace
 - změna exprese integrinů + aktin/myosin \rightarrow překrytí defektu
- fibrotizace
 - "vyzrávání" kolagenu typu I

Transport iontů a nízkomol. látek přes membránu

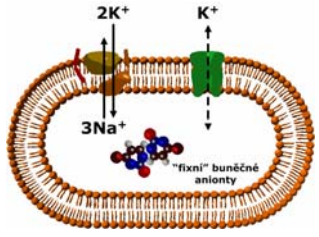
- pasivní**
 - prostá difuze
 - nízkomolekulární látky bez náboje
 - O_2 , CO_2 , NO , voda (osmotický tlak), ribonúřina, etanol
 - nevýžaduje energii, rozhodující je koncentrační gradient
 - facilitovaná (usnadněná) difuze
 - uniport
 - podle koncentračního gradientu, nevýžaduje energii
 - nutné specifické nosiče (=saturovatelnost)
 - glukóza a jiné cukry
 - symport/antiport
 - přenos látek proti koncentračnímu gradientu \rightarrow 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

Pasivní transport



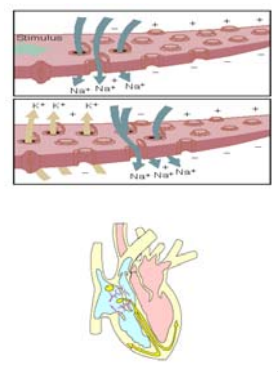
Membránový potenciál

- 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
 - \uparrow vodivost K^+ kanálů - některé typy trvale otevřeny
 - činnosti elektrogenní Na^+/K^+ ATPázy
 - přenos kationtů v poměru 3 Na^+ ven : 2 K^+ dovnitř
- nutný pro excitabilitu tkání



Akční potenciál

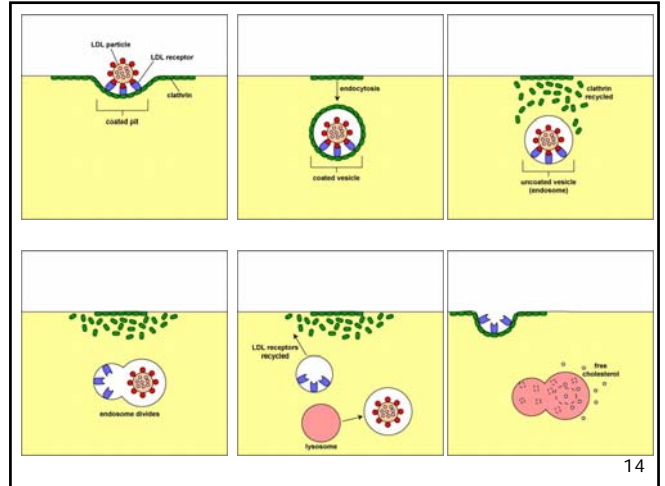
- podstata vzrušivosti tkání
 - klidový membránový potenciál se mění na
 - prahový potenciál, který iniciuje
 - akční napětí, po kterém následuje
 - repolarizace



Transport vysokomolekul. látek přes membránu

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

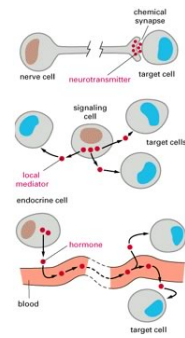
13



14

Mezibuněčná komunikace v mnohobuněčném organismu

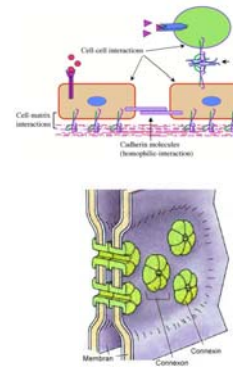
- komunikace a koordinace je podmínkou fungování mnohobuněčných organismů
 - nervový systém
 - hormony
 - imunitní systém



15

Mezibuněčná komunikace

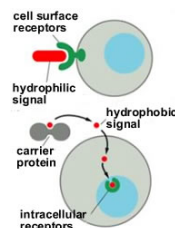
- komunikace buněk se sousedními, vzdálenými buňkami a s mezibuněčnou hmotou prostřednictvím:
 - adhezivních proteinů
 - integriny (α - a β -podjednotky)
 - spojení epitelových buněk k bazální membráně
 - adheziny
 - podobné imunoglobulinům (CD4, CD8, TCR)
 - ICAM (InterCellular Adhesion Molecule)
 - 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 kationů vázaných k cytoskeletu
 - membránových a nitrobuňkových receptorů pro cirkulující ligandy
 - neurotransmitery
 - hormony
 - transmembránové
 - intracelulární
 - cytokiny
 - růstové faktory
 - mezibuněčných spojů („tight/gap junctions“)



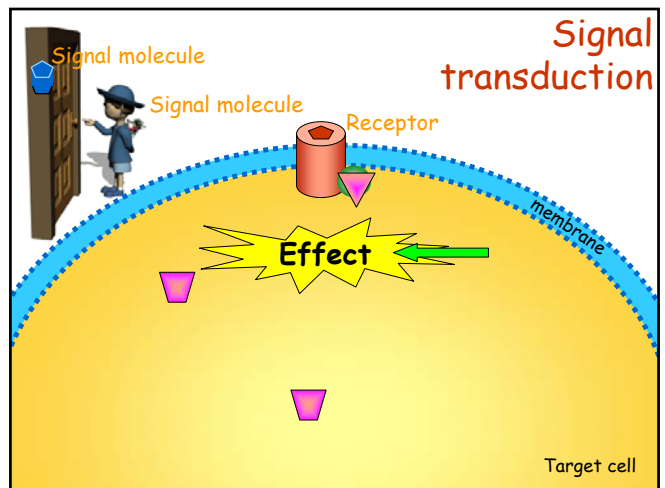
16

Signální transdukcce

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



17



B. smrt – apoptóza × nekróza

- buňka může být poškozena mnoha způsoby
 - mechanický, tepelný, toxický, mutace, opožděování, nedostatek energie, imunitními mechanizmy, kyslíkovými radikály, ...
- buňky mají schopnost reparace
 - proteiny – oprava "chaperony" (heat-shock proteins) nebo degradace proteosomem (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
 - vyšší obsah a poškození okolní tkáně proteázami způsobuje zánět
- apoptóza ("programovaná buněčná smrt")
 - aktivní smrt buňky nastarovaním naprogramovaných mechanismů v důsledku vnitřního poškození (mutace), plíživeho energetického deficitu nebo vnějších pro-apoptotických 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

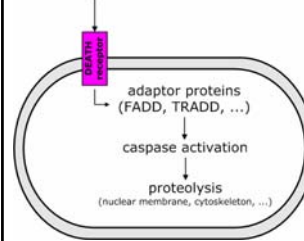


19

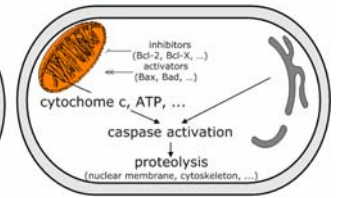
Apoptosis

EXTRINSIC PATHWAY

ligands: TNF- α , LTA, TRAIL, Fas-L



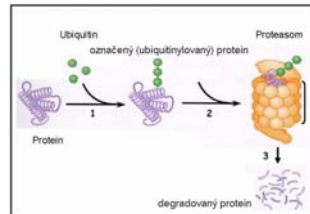
INTRINSIC PATHWAY - mitochondria-related ER-related



20

Degradace buněčné a mezibuněčné hmoty

- intracel. systém ubiquitin/proteasom
 - 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, ...



21



22