Bunkový cyklus

- G1, S, G2, M fáza

- systém regulácie bunkového cyklu musí v správnom čase aktivovať enzýmy a iné proteíny nevyhnutné na začatie každého kroku a po ukončení procesu musia byť zase deaktivované

- každý krok musí byť korektne ukončený skôr ako začne nasledujúci krok
napr. nová replikácia DNA nesmie začať skôr ako prejde mitózou a dorastie do správnej veľkosti

- regulačný systém musí reagovať na vonkajšie podmienky

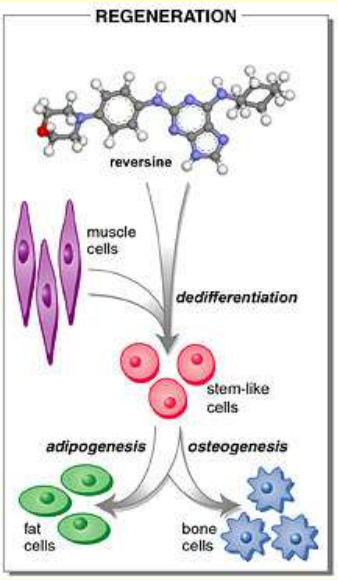
Bunkový cyklus u mnohobunkových organizmov

- u mnohobunkových organizmov musí regulačný systém reagovať na signály od ostatných buniek
napr. stimuly k deleniu ak je potrebný väčší počet buniek

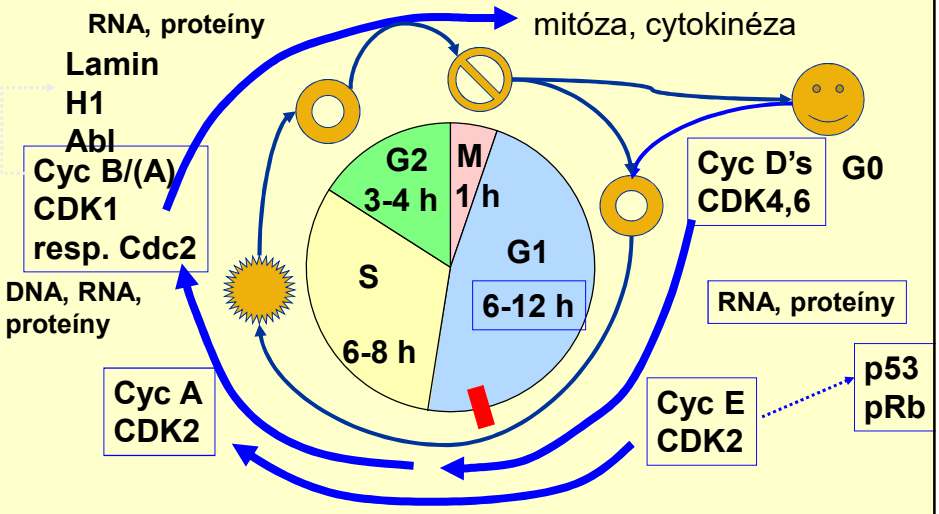
- počet buniek môže byť regulovaný programovanou bunkovou smrťou

- ak regulačný systém bunkového cyklu funguje nesprávne môže dôjsť k vzniku rakoviny

Dediferenciácia



Bunkový cyklus



Diferenciácia - princíp

- bunka mení svoje morfologické, fyziologické a biochemické vlastnosti podľa funkcie, ktorú má vykonávať

- je to spôsobené tým, že sa exprimujú odlišné gény

Čo spôsobí, že sa exprimujú odlišné gény?

- faktory ovplyvňujúcimi génovú expresiu (fyzikálne, chemické)
  - **prichádzajúce z prostredia**
  - **prichádzajúce od iných buniek**
    - bunková signalizácia

link

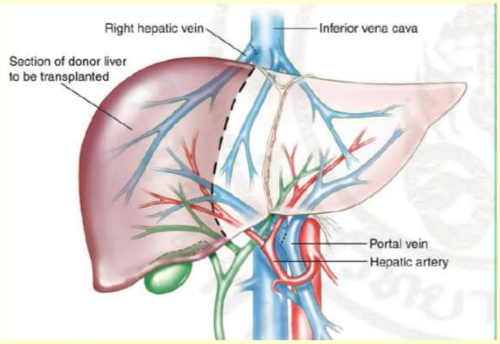
Dediferenciácia

- strata špecifických vlastností

- návrat do bunkového cyklu

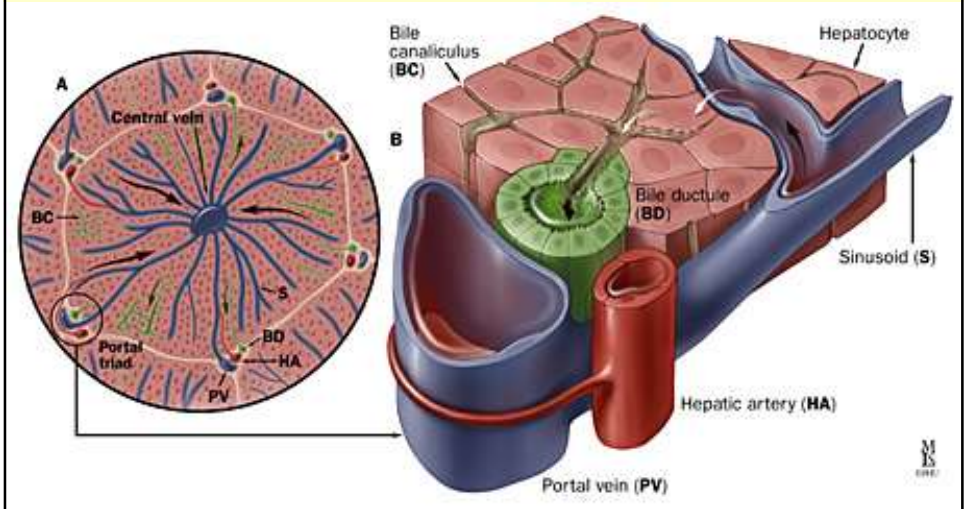
často sa pozoruje pri inkubácii buniek v *in vitro* podmienkach

- často sa pozoruje pri vytváraní imortalizovaných bunkových línií
- proces, počas ktorého bunky strácajú svoje špecifické vlastnosti, ktorými sa odlišujú od kmeňových aj iných diferencovaných buniek
- zmeny môžu prebiehať v dôsledku absencie vhodných stimulov z vonkajšieho prostredia
- dochádza tu ku zmenám v génovej expresii
- následne sa syntetizujú iné funkčne dôležité proteíny
- mení sa schopnosť bunky vykonávať svoje pôvodné funkcie
- môže to byť sprevádzané aj zmenenou morfológiou bunky



Pečeň – *hepar* je najväčšou žľazou ľudského tela.
U človeka váži asi 1500 g.

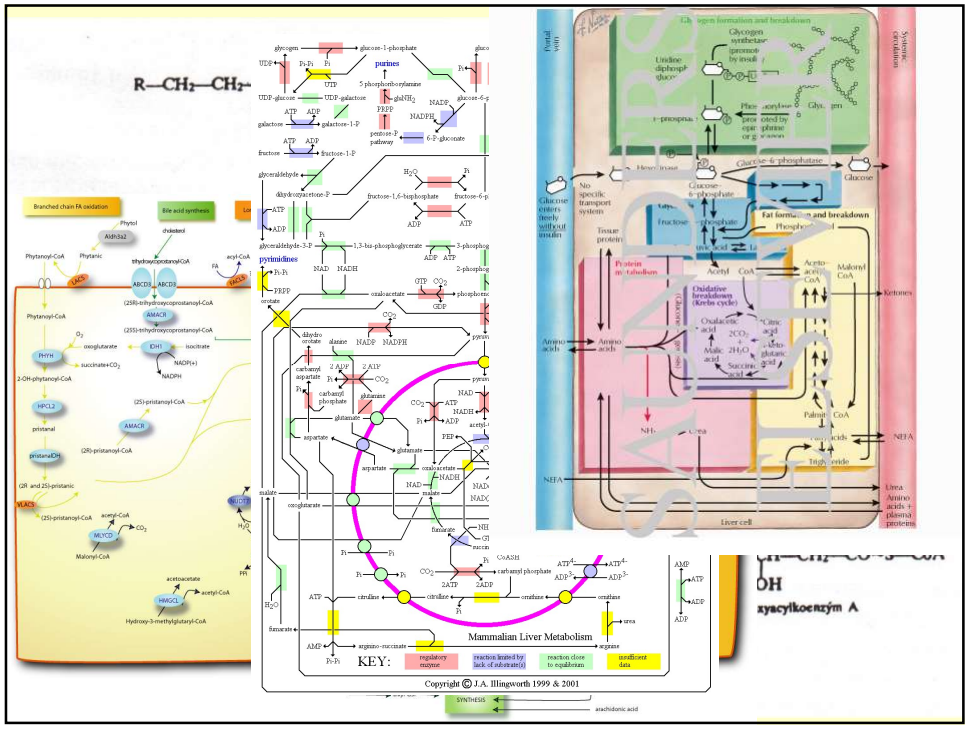
Cicavce majú veľkú laločnatú pečeň. Robia sa biopsie pečene, *in vitro* kultivácie. V pečeni sú dva cievne systémy: nutričný (*arteria hepatica*) a funkčný (vrátnica, *vena portae*).



Vrátnica sa v pečeni rozvetvuje na množstvo vlásočníc, ktoré sa prepájajú s vlásočnicami pečeňovej tepny. Spájajú sa spoločne do dutej žily a do srdca vstupujú ako dolná dutá žila.

Základnou funkčnou jednotkou pečene je pečeňový lalôčik, mnohosten s priemerom cca 2mm, na jednom póle pečeňovej bunky je žlčová kapilára (žlčový pól hepatocytu), na druhom póle je krvná kapilára (sínusový pól hepatocytu). Toto usporiadanie umožňuje transport látok z krvi do žlče a jej prepojenie s tráviacimi procesmi.

Medzi oboma bunkami priloženými k sebe žlčovými pólmi sa začínajú žlčové cesty, tie sa zbiehajú do väčších kapilár a do vývodu *ductus hepaticus*.



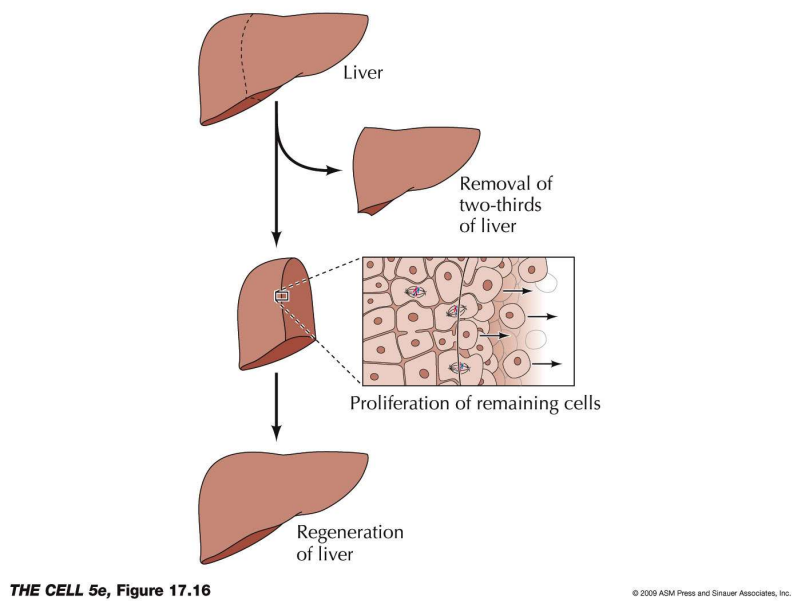
- metabolizmus proteínov
- metabolizmus tukov
- metabolizmus cukrov
- syntéza hému
- metabolizmus bilirubínu
- metabolizmus žlčových kyselín
- cyklus močoviny
- metabolizmus liekov
- hepatotoxicita

link

Kmeňové bunky a obnova tkanív u dospelých jedincov

Bunky pečene zvyčajne zostávajú v G_0 fáze bunkového cyklu, ale môžu byť stimulované na delenie ak dôjde ku strate veľkého počtu buniek pečene

Regenerácia pečene



Čiastočná hepatektómia

- čiastočná hepatektómia, pri ktorej sú odstránené 2/3 pečene potkana

1. zvyšné lobusy sa zväčšia na toľko, že celková kapacita sa obnoví
2. úplne resekované lobusy nenarastú znovu
3. celý proces trvá 5-7 dní

- čiastočná hepatektómia je často používaná
  - nie je tu poškodenie tkaniva ani zápal
  - podnet na stimuláciu regenerácie je jasne definovaný

Čiastočná hepatektómia

- regenerácia je proporcionálna množstvu odstráneného tkaniva pečene.
- pri malých resekciách (<10%) môže dôjsť ku kompletnej regenerácii pečene.

Objem tkaniva pečene je precízne regulovaný

- Z veľkého malému psovi
  - keď je pečeň z veľkého psa transplantovaná malému psovi, veľkosť pečene sa zmenšuje pokým nie je proporcionálna k veľkosti tela.
- Xenotransplantácia
- V dvoch prípadoch pečeň paviána transplantovaná človeku narástla do týždňa do veľkosti normálnej ľudskej pečene

Po PHx, čo sa aktivuje?

- Regenerácia epitelov závisí od malej skupiny progenitorových alebo kmeňových buniek
- Po PHx prebieha proliferácia všetkých existujúcich dospelých populácií buniek intaktného orgánu

Čo ovplyvňuje proliferáciu hepatocytov?

- Viacero parametrov ovplyvňuje dĺžku trvania medzi PHx a začiatkom DNA syntézy

1. denný svetelný cyklus
2. príjem potravy
3. a ešte ďalšie

Ako dlho trvá, kým sa začne syntetizovať DNA?

- U potkana je to 10 až 12 hodín.
  - ale kinetika bunkovej proliferácie mierne kolíše v závislosti od druhu.
- Prvý vrchol DNA syntézy v hepatocytoch je pozorovateľný v priebehu 24 hodín, menší vrchol je pozorovateľný medzi 36 a 48 hodinami.

Koľko bunkových cyklov potrebujú hepatocyty, aby obnovili pôvodnú hmotu pečene?

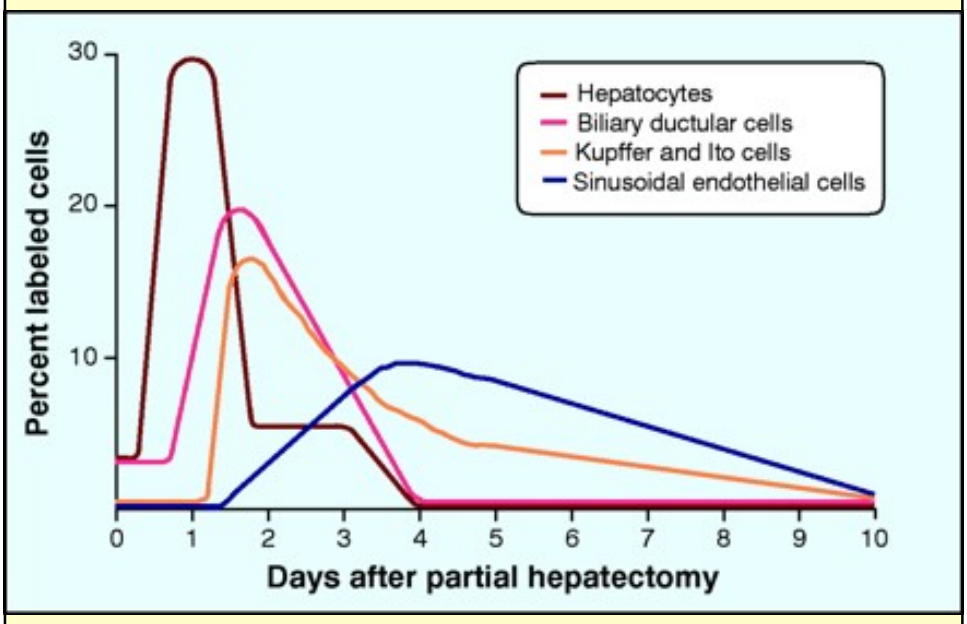
- 2/3 pečeňového tkaniva je odstráneného,

→Je potrebných 1,66 proliferačných cyklov na každý zvyšný hepatocyt.

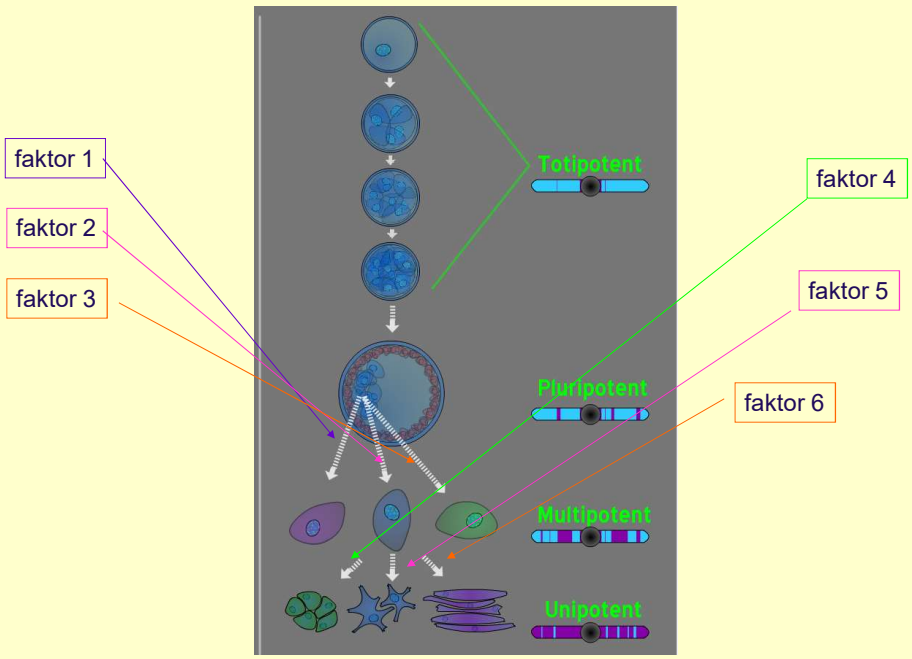
→Väčšina hepatocytov (95% u mladých a 75% u veľmi starých potkanov) vo zvyšných lobusoch prejde jedným alebo dvoma proliferačnými cyklami.

Čo sa udeje po proliferácii hepatocytov?

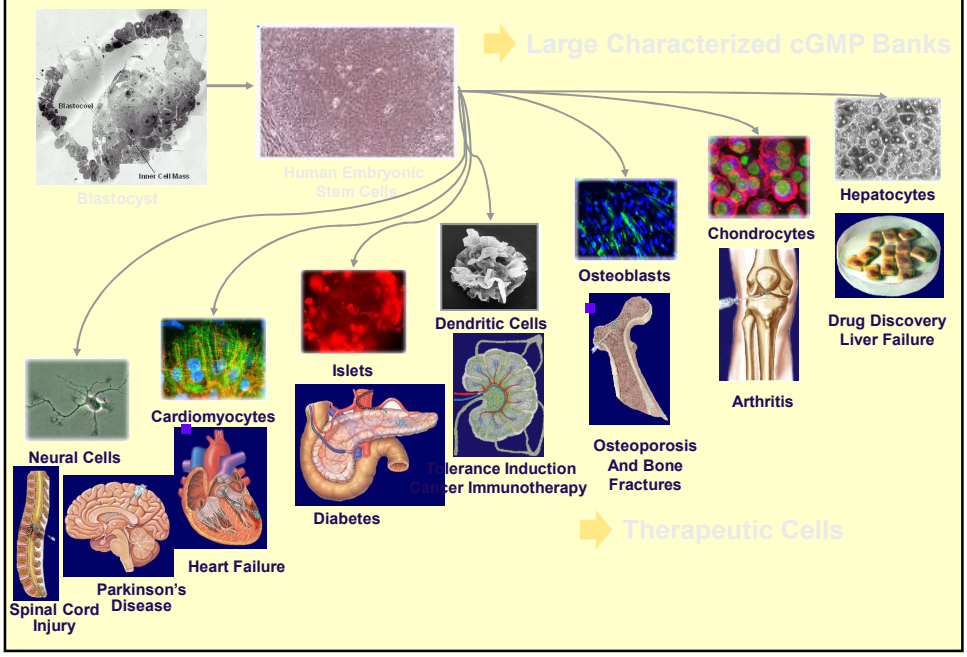
- hepatocyty poskytujú mitogénne stimuly, ktoré iniciujú proliferáciu ďalších hepatálnych buniek
  - kinetika bunkovej proliferácie
  - rastové faktory produkované proliferujúcimi hepatocytmi
- po 2 - 3 dňoch – všetky typy buniek v pečeni proliferujú.
- na 3 - 4 deň – histológia pečene dokazuje zhluky malých hepatocytov obklopujúcich kapiláry.

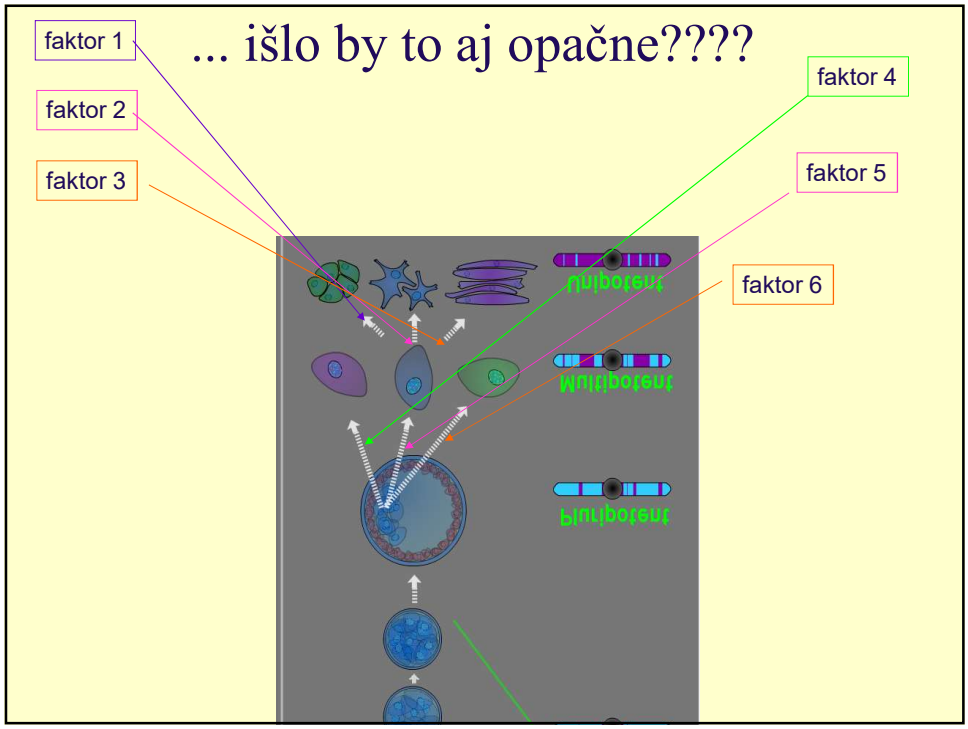


Diferenciácia - princíp

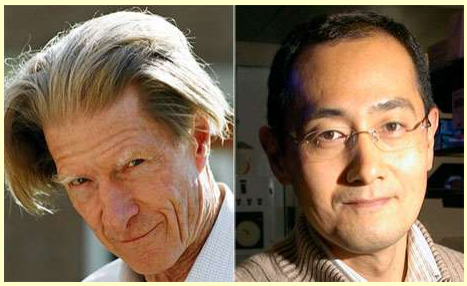


Ľudské embryonálne kmeňové bunky

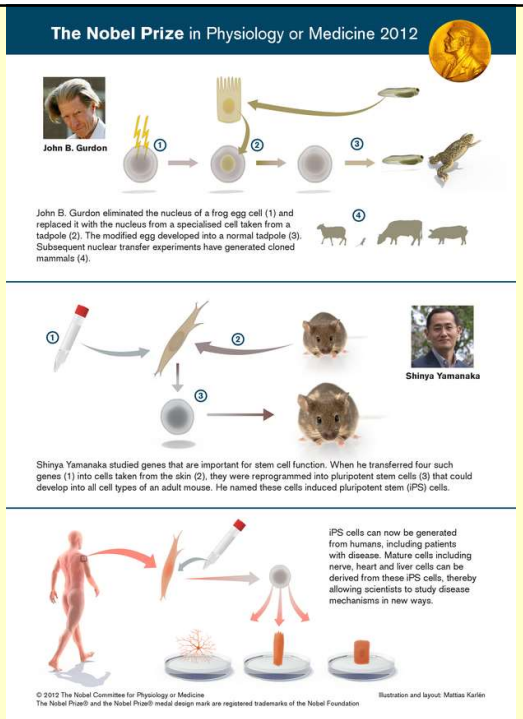



... išlo by to aj opačne????
faktor 1
faktor 2
faktor 3
faktor 4
faktor 5
faktor 6
Pluripotent
Multipotent
Unipotent

Stem Cell Discoveries Win Nobel Prize 2012



John B. Gurdon of the University of Cambridge & Shinya Yamanaka of Kyoto University the Nobel Prize in Medicine



1962

http://www.leica-microsystems.com/science-lab/nobel-prize-2012-in-physiology-or-medicine-for-stem-cell-research/

ďakujem za pozornosť