

Homeostáza - principy regulace.

Poruchy transportu kyslíku -
hypoxie.

Oxidativní stres. Antioxidační
systém

Homeostáza

§ Organismus je otevřený systém

§ Výměna energie a informací s okolím stále narušují stálost

§ Organismus je mnohobuněčný systém

§ Jednotlivé buňky vyžadují ke svému fungování stabilní prostředí

§ HOMEOSTÁZA - stálé vnitřní prostředí

§ tzn. stálé složení ICT a ECT

Homeostatické principy regulace

§ Stability vnitřního prostředí je dosaženo regulací většiny důležitých parametrů zpětnou vazbou

- Regulovaný systém

 - § Čidlo - předání informace efektorovému orgánu -
efekt

§ Typy regulací

- Negativní zpětná vazba

- Pozitivní zpětná vazba

- Anticipační regulace

Principy regulace

§ Negativní zpětná vazba

- Výchylka regulovaného parametru vyvolá reakci, která vrátí hodnotu do původního stavu (inzulín, ADH, RAS..)

§ Pozitivní zpětná vazba

- Malá výchylka vyvolá ještě větší vzdálení od původního stavu (akční potenciál, koagulace...)
- Bludný kruh (circulus vitiosus)

§ Patologická pozitivní zpětná vazba - dále zhoršuje původní stav

E Selhávající srdce

§ Anticipační regulace

- Změna nastává ještě před změnou regulovaného parametru

§ Např. termoregulace - na základě signalizace termoreceptory z kůže při poklesu teploty dojde k vazokonstrikci a svalovému třesu ještě před poklesem teploty krve

Efektorové systémy regulací - nervy a hormony

§ Oba systémy spolupracují při regulaci a způsoby působení se navzájem prolínají = neuroendokrinní systém

- Některé nervové buňky produkují rovněž látky, které neúčinkují na synapsích, ale jsou uvolňovány do cirkulace

§ Např. hypotalamicko-releasing hormony, adrenalin, ADH, oxytocin

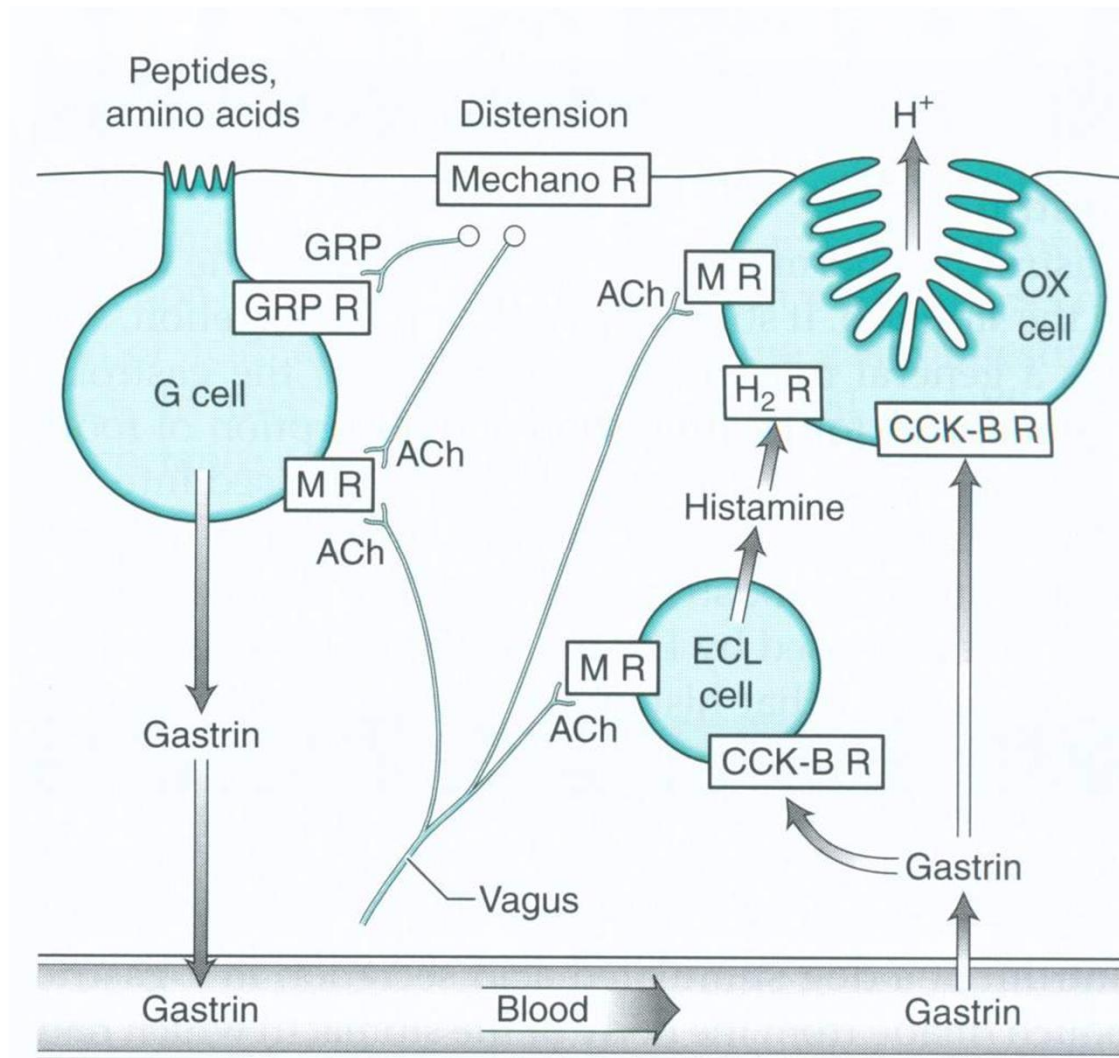
- Naopak produkty endokrinních buněk mohou fungovat jako neurotransmitery

§ Gastrin, sekretin, VIP - GIT

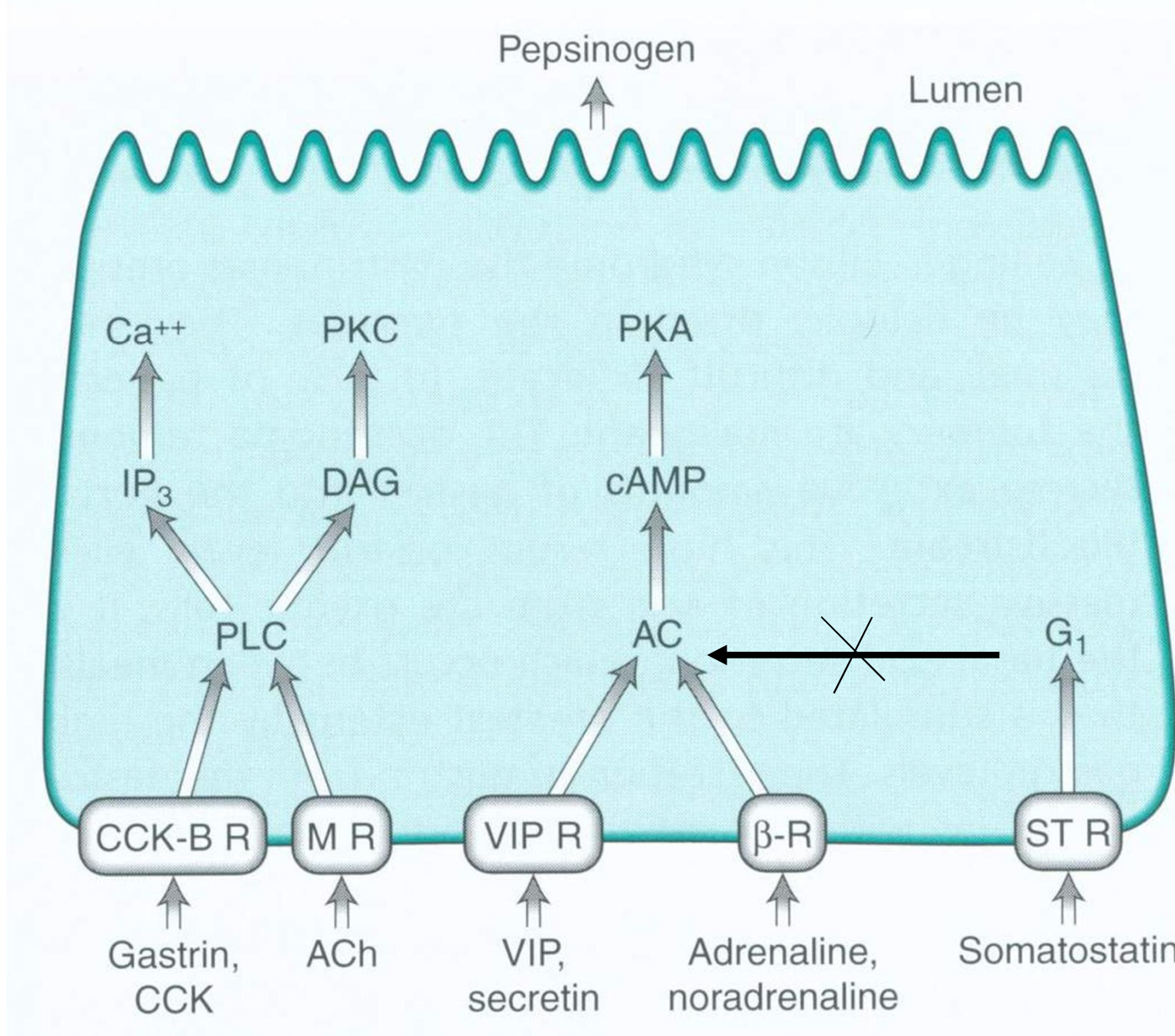
- Podobně kooperuje endokrinní a imunitní systém

§ Např. glukokortikoidy

Regulace sekrece HCl



Regulace sekrece pepsinogenu



Hormony

§ Definice

§ Chemismus

§ Funkce

§ Princip řízení sekrece

§ Osa hypotalamus - hypofýza - ?

§ Zpětnovazebná kontrola produkce

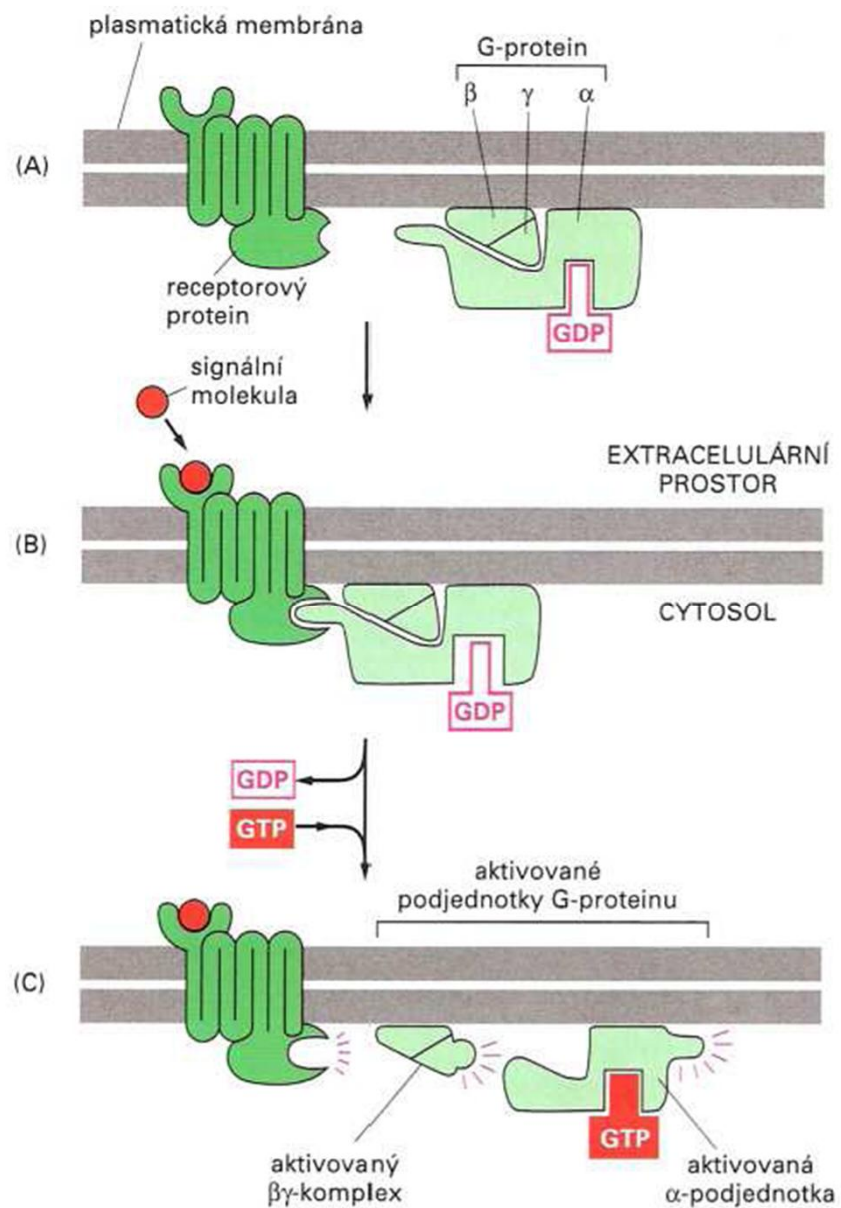
§ Receptory hormonů

Lokalizace	Hormony	Typ účinku
Buněčný povrch (plazmatická membrána)	proteiny, peptidy, catecholaminy	tvorba druhých poslů a tím změna aktivity dalších molekul (typicky enzymů)
Intracelulární (cytoplazma nebo jádro)	steroidy, hormony šť. žlázy, kys. retinová	změna transkripce responsivních genů

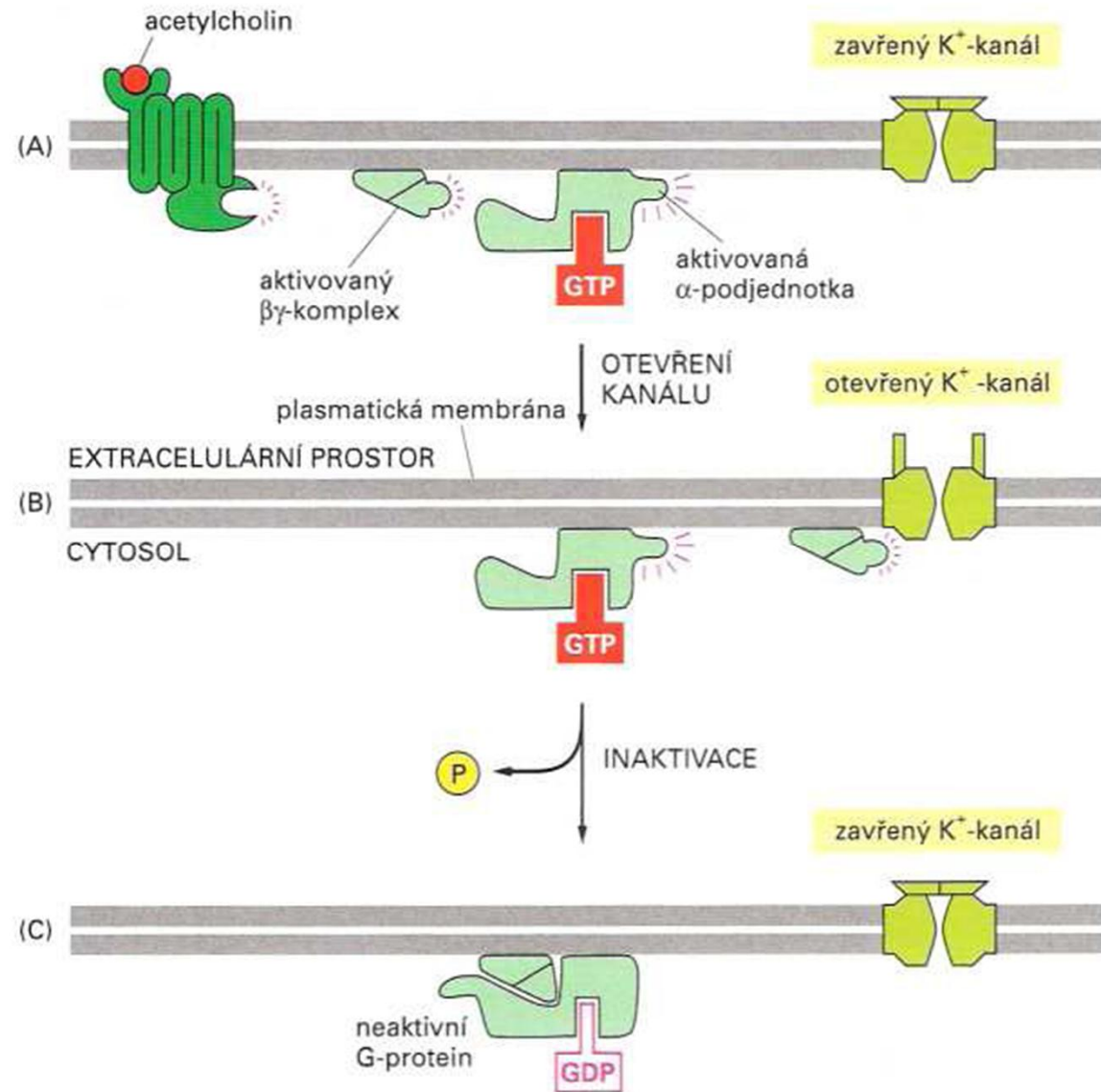
Povrchové receptory

- § proteinové a peptidové hormony, katecholaminy
 - vazba hormonu (tj. prvního posla) na receptor vede k vytvoření druhého posla
 - § druhý posel zajišťuje přenos signálu uvnitř buňky (signální transdukci)
- § struktura povrchových receptorů
 - extracelulární, transmembránová a cytoplazmatická doména
- § typy signální transdukce
 - aktivace G-proteinu
 - aktivace proteinkináz
 - otevření iontového kanálu

Receptory s G proteiny



Acetylcholinový receptor



Typy druhých poslů

§ adenylátcykláza → cyklický AMP

- adrenalin, noradrenalin, glukagon, LH, FSH, kalcitonin, PTH, ADH

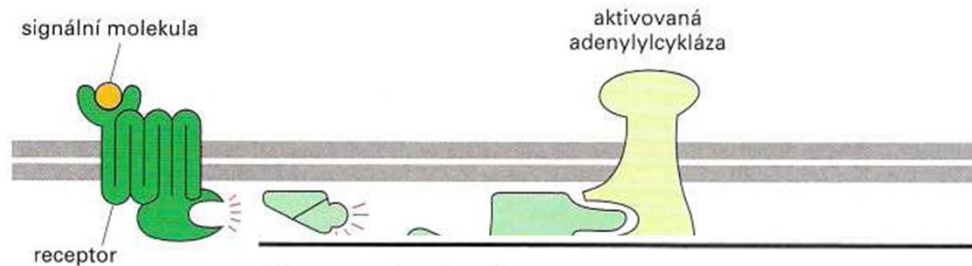
§ guanylátcykláza → cyklický GMP

- ANP, NO

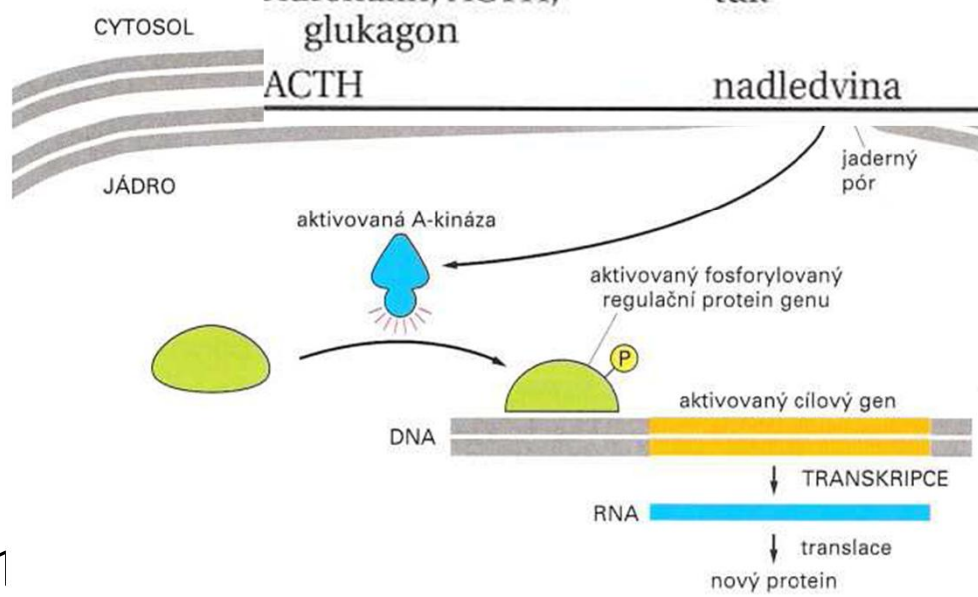
§ fosfolipáza C → Ca^{2+} a/nebo fosfoinositoly

- adrenalin, noradrenalin, angiotensin II, ADH, GRH, TRH

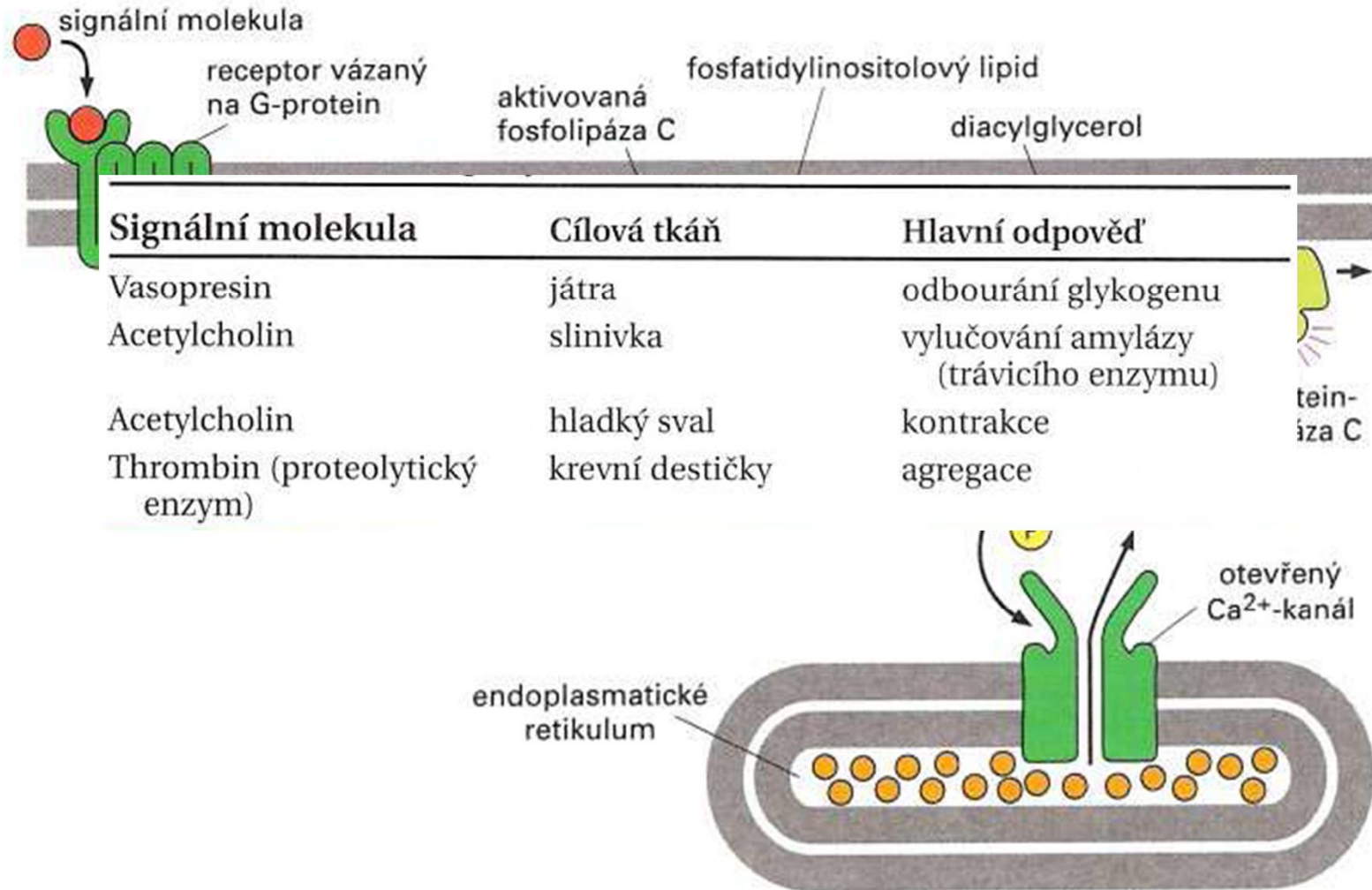
Působení cAMP



Extracelulární signální molekula*	Cílová tkáň	Hlavní odpověď
Adrenalin	sval	odbourává se glykogen
Adrenalin	srdce	srdce bije rychleji a stahy jsou silnější
Adrenalin, ACTH, glukagon	tuk	odbourává se tuk
ACTH	nadledvina	vyučuje se kortisol



Fosfolipáza C



Intracelulární receptory

§ komplexy hormon-receptor fungují jako transkripční faktory

- ovlivňují genovou expresi v cílové buňce

§ (1) receptory v cytoplazmě

- steroidy

§ tvořeny z cholesterolu (pregnenolonu)

§ typy:

E glukokortikoidy (kortizol) - stimulace ACTH

E mineralokortikoidy (aldosteron) - stimulace AT II

E androgeny (testosteron) - stimulace LH

E estrogeny (estron, estradiol, progesteron) - stimulace FSH, LH

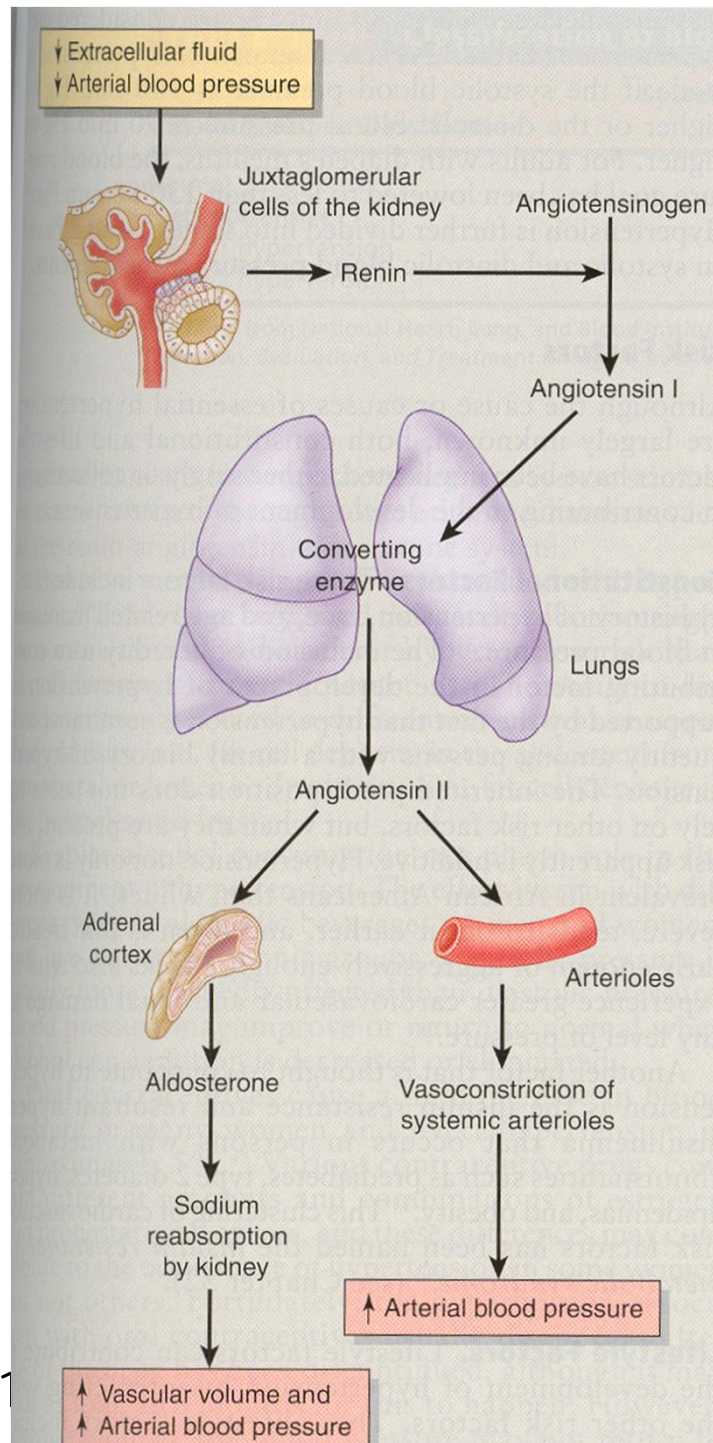
§ v krvi transportovány ve vazbě na nosiče (TBG, CBG, SHBG, albumin, transthyretin)

§ difundují přes membránu

§ (2) receptory v jádře

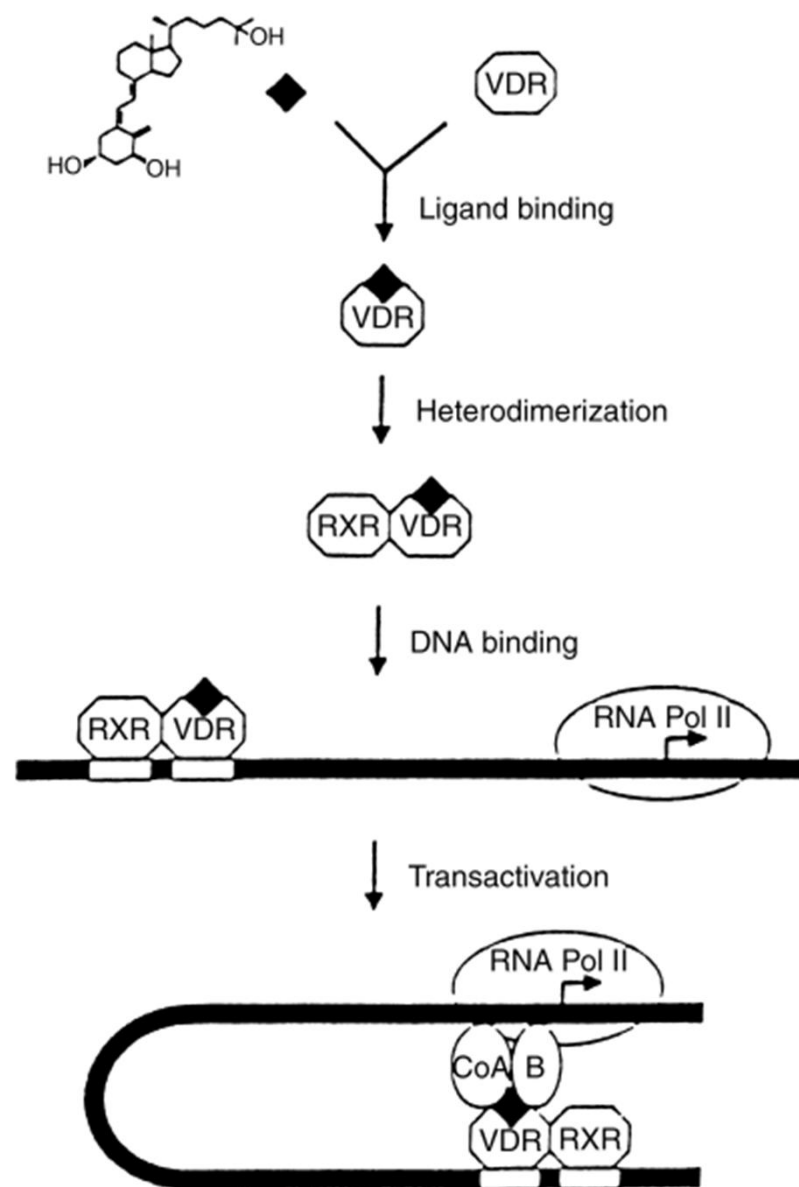
- (A) 1, 25-dihydroxyvitamin D receptor (VDR)

15 - (B) thyroid hormone receptor (TR)



Kontrolní mechanismus regulující TK na úrovni RAS.

VDR, RXR



Kyslík v organismu

§ organismus potřebuje kyslík:

- cca 250ml/min → 350l/den v klidu
- při zátěži mnohem více

§ v těle neexistují větší zásoby kyslíku

§ stačí cca na 5min

- dýchání a dodávka kyslíku tkáním je proto nepřetržitý děj
- jeho úplné přerušení znamená

§ ohrožení života (<5min)

§ reverzibilní ztráta zraku za cca 7s, bezvědomí za cca 10s

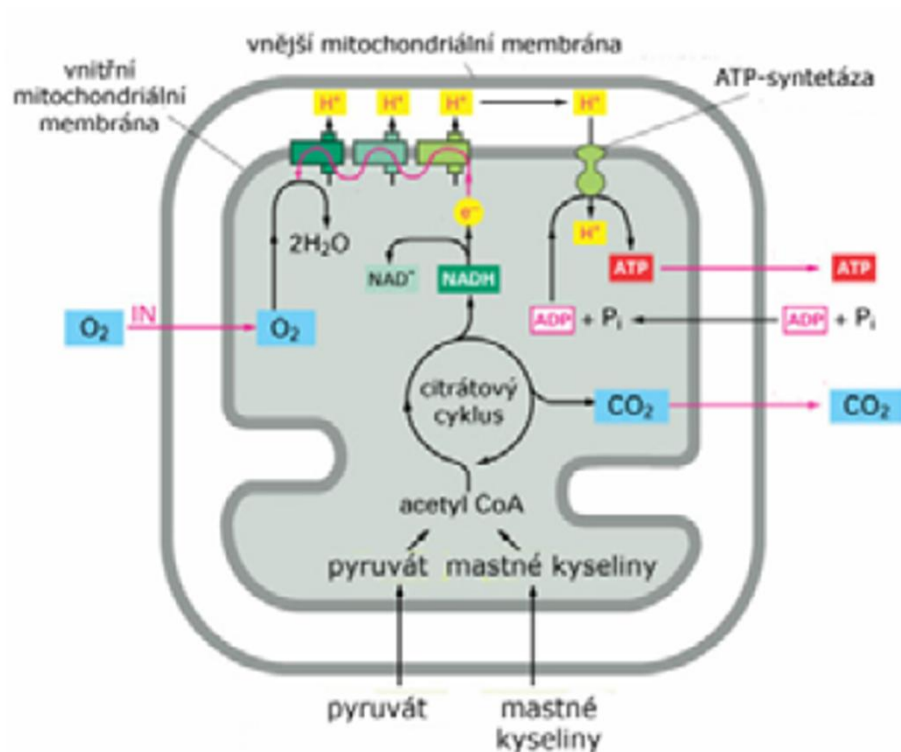
§ klinickou smrt (~5-7min), event. smrt mozku

§ smrt organismu (>10min)

§ patologické situace spojené s chyběním kyslíku

- hypoxie = nedostatek kyslíku v organismu nebo jeho části
- anoxie = úplný nedostatek kyslíku
- hypoxemie = snížený obsah kyslíku v arteriální krvi
- asfyxie = nedostatek kyslíku společně s hromaděním oxidu uhličitého – při dušení

Význam kyslíku v organismu



§ 85-90% aerobní metabolismus (ATP)

- Iontové gradienty
- Svalová kontrakce
- Syntézy

§ Pro zbytek procesů je nedostatek kyslíku méně kritický

- Hemoxygenáza
- Hydroxylace steroidů
- Detoxikace cizorodých látek

Dýchání, transport

§ Parciální tlak

- tlak, který by plyn měl pokud by byl ve směsi sám
- parc. tlak v alveolu je o něco nižší než v atmosféře kvůli většímu zastoupení CO_2 v alveolu (vydechvaný vzduch)

§ Vnější dýchání

§ Vnitřní dýchání

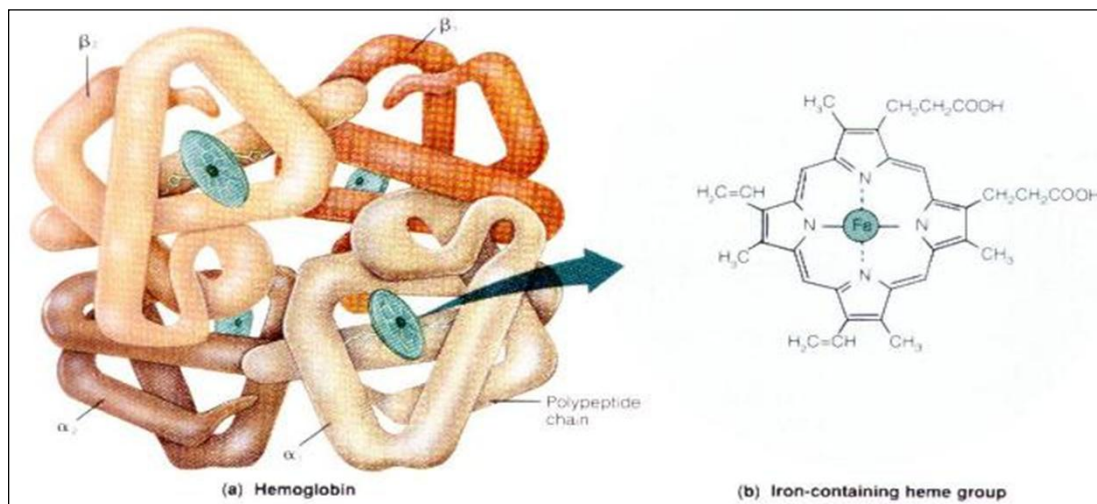
§ Tkáňový metabolismus

§ Prostá difuze

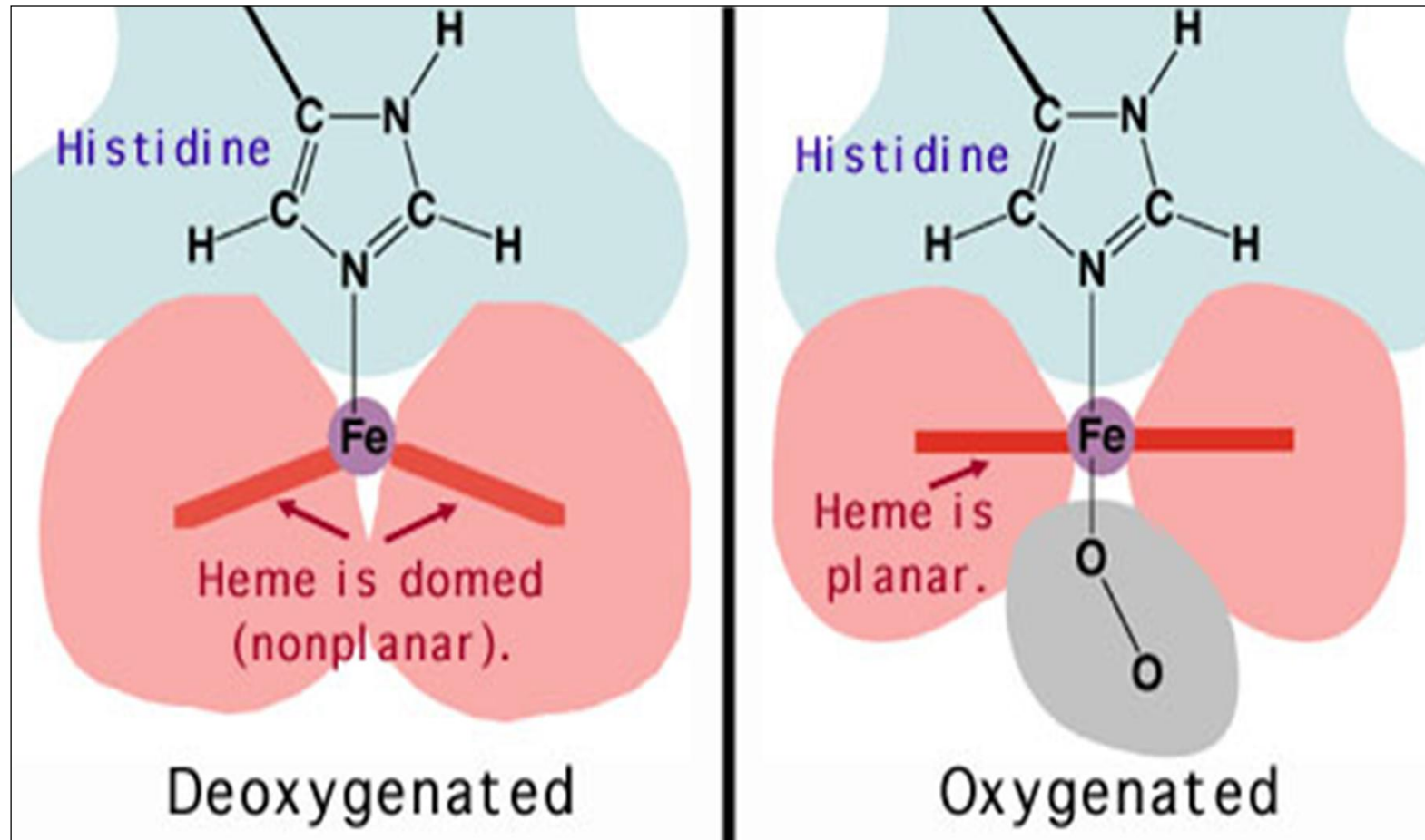
§ Difundování kyslíku do tkání

Struktura hemoglobinu

- § sférická molekula skládající se ze 4 peptidových podjednotek (globiny) = kvartérní struktura
- § Hb dospělých jedinců (Hb A) je tetramer obsahující 2 α - a 2 β -globiny → každý globin obsahuje 1 hemovou skupinu s centrálním Fe^{2+} iontem
- § Normální koncentrace
- § Vazba kyslíku



Vazba kyslíku



Obrázek byl převzat z <http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/labTutorials/Hemoglobin/MetalComplexinBlood.htm>

Typy hemoglobinu

Hb dospělých jedinců (Hb A) = 2 α - a 2 β -podjednotky

Hb A₁ je hlavní forma Hb u dospělých a dětí starších 7 měsíců.

Hb A₂ (2 α , 2 δ) je minoritní forma Hb u dospělých. Tvoří pouze 2 - 3% celkového Hb A.

Fetální Hb (Hb F) = 2 α - a 2 γ -podjednotky

- u fétu a novorozenců → Hb F váže O₂ při nižších parciálních tlacích než Hb A → Hb F má vyšší afinitu ke O₂

Po narození, Hb F je nahrazován Hb A během několika prvních měsíců života.

Hb S - v β -globinu, Glu je nahrazen Val

- srpkovitá anémie

Parametry rozhodující o dostatečném zásobení kyslíkem

§ funkce plic

- ventilace
- difuze
- perfuze

§ funkce srdce a oběhového systému

- srdeční výdej
- průchodnost cév
- mikrovaskulatura (konstrikce/dilatace)

§ složení krve

- množství erytrocytů
- koncentrace a typ hemoglobinu

Regulace dodávky kyslíku

(1) respirační centrum (prodloužená

mícha) - intenzita dýchání je regulována:

- centrálními chemoreceptory v prodloužené míše

E citlivé na změny $p\text{CO}_2$ resp. H^+

- periferními chemoreceptory - glomus caroticum a aortální tělíska - citlivými na hypoxii

E pokles O_2 uzavírá K^+ kanály \rightarrow depolarizace \rightarrow \uparrow intracelulární Ca^{++} \rightarrow excitace \rightarrow resp. centrum

(2) **dřeň** ledviny

- produkce erythropoetinu (EPO) peritubulárními bb. dřeně ledviny při poklesu $p\text{O}_2$ \rightarrow aktivace hematopoézy

§ Problém při postižení ledvin - tvorba i v játrech

Hypoxie

= nedostatek O_2 v organizmu

§ typy:

(1) hypoxická hypoxie - ↓ arteriální PO_2

(2) anemická hypoxie - ↓ arteriální PO_2

(3) cirkulační hypoxie = normální arteriální PO_2

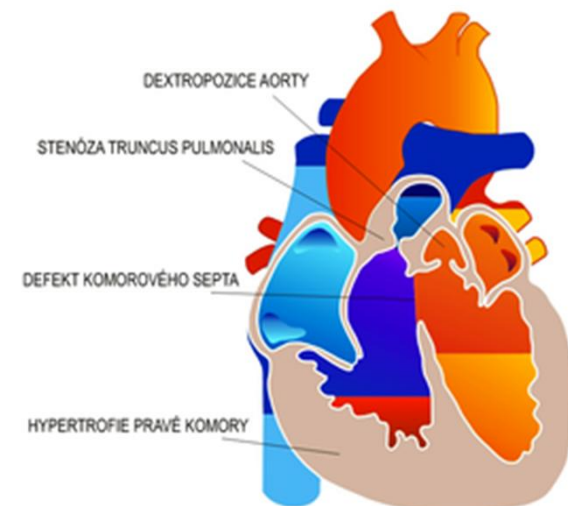
(4) histiotoxická hypoxie - normální arteriální PO_2 ,
↑ venózní PO_2

E mitochondrie nemohou využít kyslík

» otrava kyanidy, kobaltem

Hypoxická hypoxie

- § ↓ arteriální PO₂ (<13kPa/100mmHg)
 - nízký parc. tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu
 - § vyšší nadmořská výška
 - hypoventilace při poruše dechového centra
 - § např. intoxikace opiáty, kontuze mozku, obrna resp. svalů, ...
 - plicní nemoci
 - § zejm. poruchy krevního zásobení plic, poruchy difuze, ventilačně-perfuzní nepoměr, zkraty
 - srdeční vady s pravo-levým zkratem - míšení krve (FT)
- § vede k cyanóze



Cyanóza

§ při vzestupu konc. deoxyhemoglobinu $>50\text{g/l}$

- promodráání kůže, sliznic, nehtových lůžek, rtů

§ příčiny

- pokles saturace Hb (hypoxická hypoxie)
- zvýšená extrakce kyslíku při zpomalení toku (cirkulační hypoxie)
- zvýšené množství erytrocytů (polycytémie) při stejném pO_2 je více deoxyhemoglobinu

§ anemie i při poklesu nevede k cyanóze

- konc. celk. Hb je nízká a těžko se tedy dosáhne konc. deoxy-Hb $>50\text{g/l}$

Anemická hypoxie

§ ↓ arteriální PO (<13kPa/100mmHg)

- nedostatek hemoglobinu

- § anemie

- § hematologické nádory (leukemie)

- hemoglobin s nižší schopností vázat kyslík

- § carboxyhemoglobin (COHb) ("třešňové" zbarvení sliznic)

- E otrava CO - má vyšší afinitu k Hb, možno odstranit jen vysokým pO₂ (hyperbarická oxygenoterapie)

- § methemoglobinemie (vede k cyanóze)

- E Fe²⁺ → Fe³⁺ (MetHb) - neváže kyslík!

- » normálně přítomno je malé množství (důsledek oxidace volnými kyslíkovými radikály) - redukce pomocí NADHdependentní methemoglobinreduktázy

- E získaná (např. některé léky nebo chemikálie)

- E vrozená (dědičná)

- » deficit Met-Hb reduktázy

- » abnormální hemoglobin HbM

Cirkulační hypoxie

§ normální arteriální PO₂

§ příčiny:

- pokles srdečního výdeje

§ srdeční selhání, kardiogenní šok (IM, tamponáda, embolie)

- pokles systémového tlaku

§ hypovolemický nebo distribuční šok (systémová vasodilatace)

- lokální ischemie tkáně

§ např. myokard, mozek

- porucha mikrocirkulace, edém

§ např. zánět, trombóza

§ vede k periferní cyanóze

Reakce buněk na hypoxii

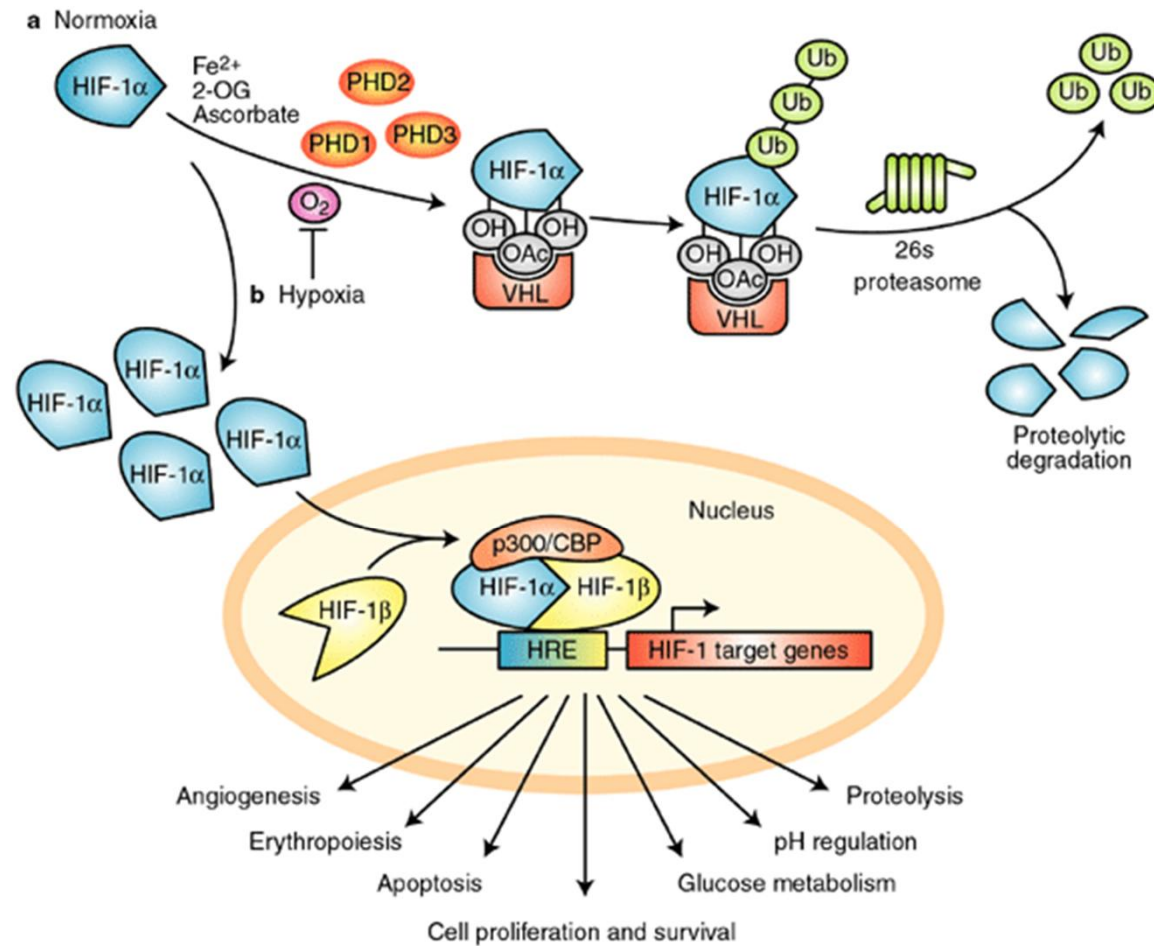
§ “kyslíkový senzor” buněk

- ↑ transkripční faktor HIF-1 (hypoxia-inducible factor)
- exprese genů pro
 - § enzymy zvyšující intenzitu glykolýzy a produkce ATP anaerobní cestou
 - § angiogenní faktory (např. VEGF) - zvýšení vaskularizace tkání
 - § erythropoetin - zvýšení počtu erytrocytů

§ pokud hypoxie trvá a je kritická vede k zániku buněk

- nekrózou
- apoptózou

Hypoxií-indukovaná transkripce genů



HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

Toxicita kyslíku

§ závisí na parciálním tlaku a délce expozice

§ tkáňové a orgánové poškození

- dlouhodobé dýchání kyslíku do 40% jeho objemu ve směsi je bezpečné

§ déleodobé dýchání směsí s vys. obsahem kyslíku vede k poškození plic, endotelu a mozku

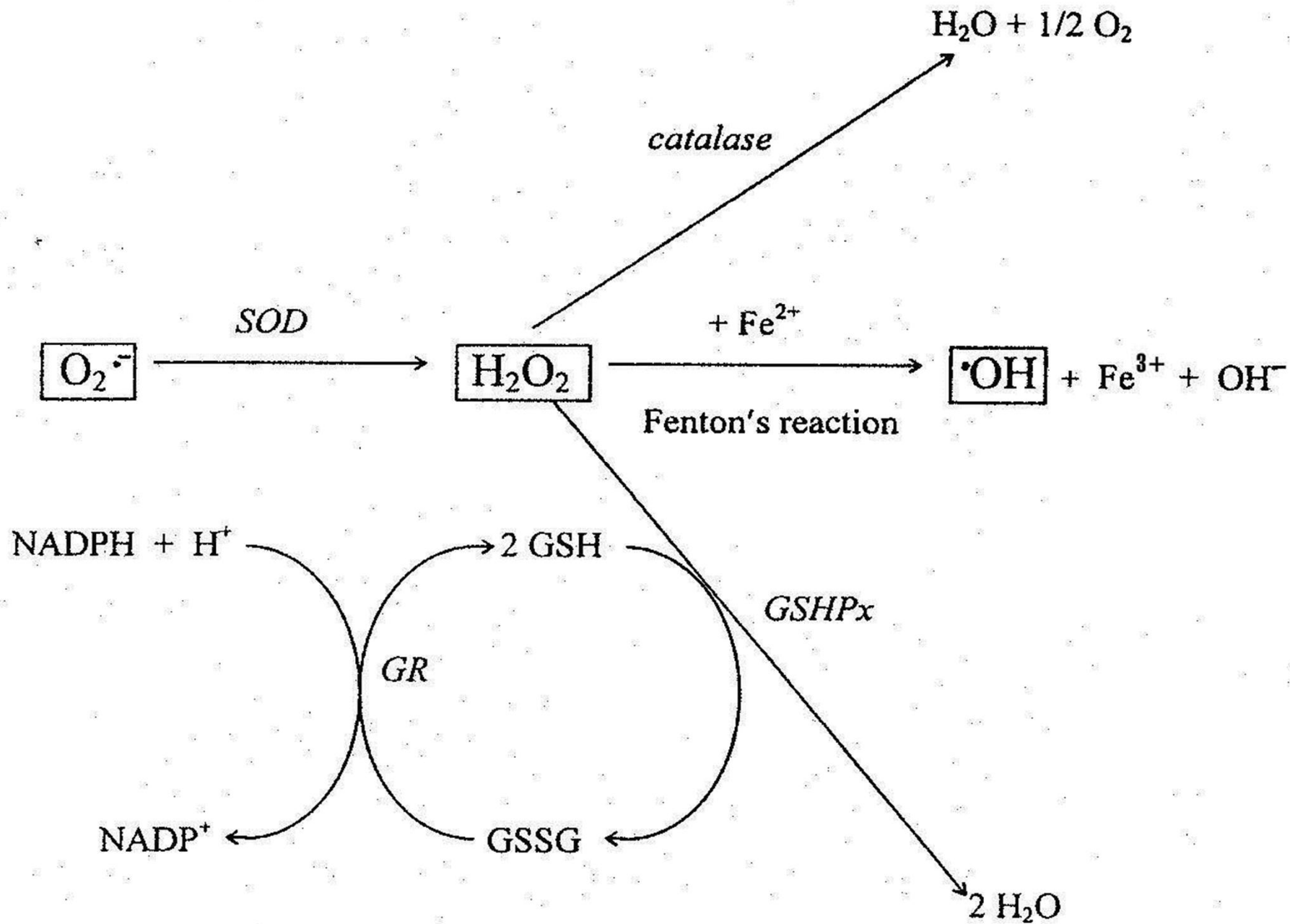
§ u novorozenců poškození zraku

E retrolentální fibroplazie

§ volné kyslíkové radikály (ROS - reactive oxygen species) a oxidační stres

ROS a oxidační stres

- § normálně se cca 1-2% kyslíku nepřemění na vodu ale dá vznik superoxidu (O_2^-)
- § superoxid přechází na méně reaktivní peroxid vodíku (H_2O_2)
 - spontánně
 - v reakci katalyzované superoxiddismutázou (SOD)
- § peroxid je v reakcích katalyzovaných katalázou (KAT) a glutathionperoxidázou (GPX) "detoxifikován" na vodu a kyslík
- § pokud ne, reaguje s dalšími látkami a poškozuje buněčné struktury (oxidace, lipoperoxidace)



ROS a oxidační stres

§ za normálních okolností je tvorba a detoxifikace ROS v rovnováze

- buňky mají antioxidační mechanismy

E enzymy (SOD, KAT, GPX, ...)

E neenzymatické (vit. E, glutathion, thioredoxin, kys. močová, bilirubin, ...)

§ **oxidační stres** je situace, kdy převažuje tvorba ROS v důsledku jejich zvýšené tvorby nebo defektu odstraňování

Vitamín E

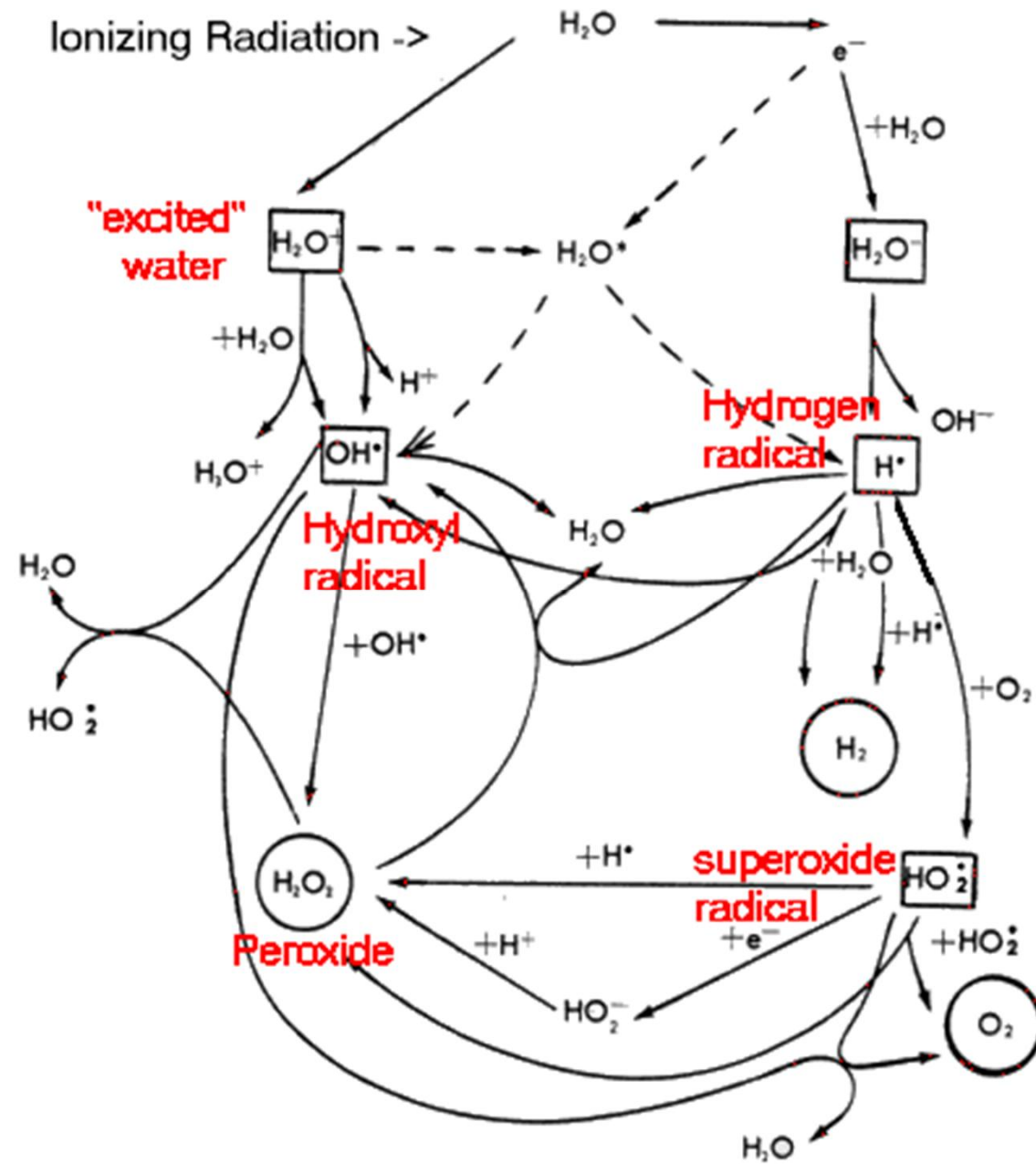
§ Jak působí?

§ Antioxidační účinek

– Askorbát

– GSH

– glutathionreduktáza



Vybrané antioxidační mechanismy

§ GSH/GSSG

§ MT

