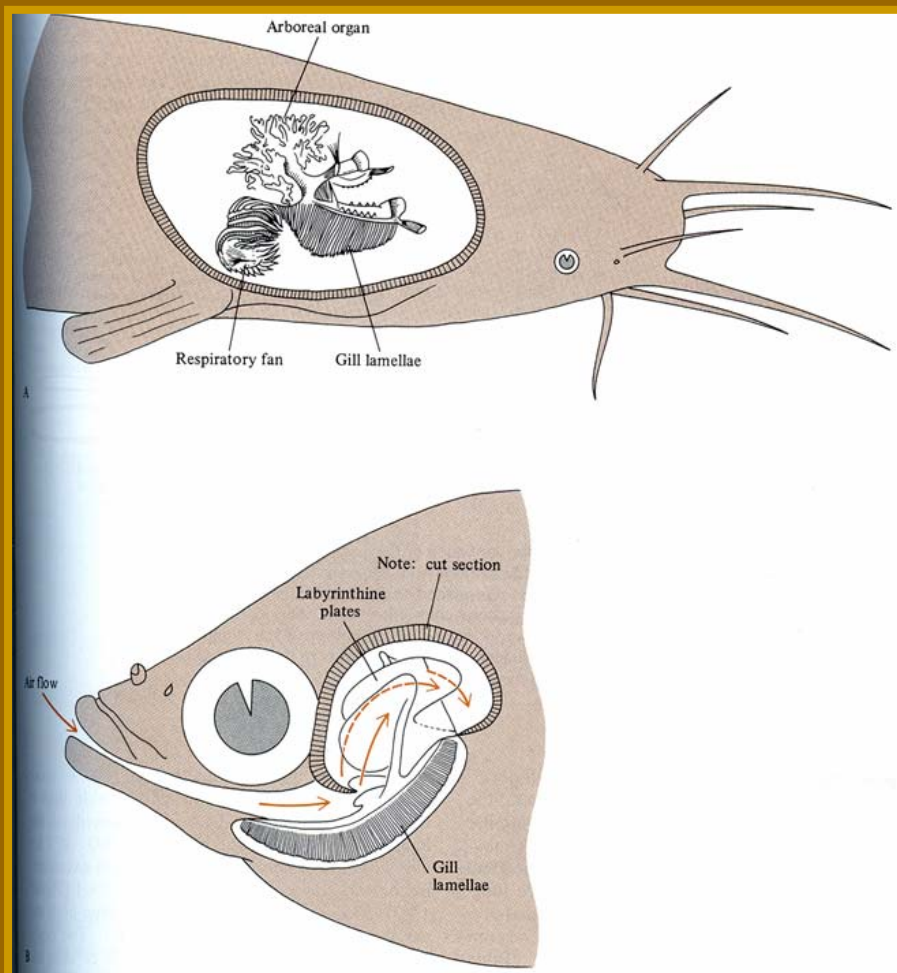


# RESPIRACE ZE VZDUCHU

## A) RYBY

respirační vaskularizované tkáně: kůže, epitely úst, žaludku, střeva, hltanové vaky, modifikované žábry (nadžábrové labyrinty), plynový měchýř, plíce



Keříčkovitý orgán keříčkovce *Clarias*



a nadžaberní labyrint guramy *Osphronemus*



	HABITAT	RESPIRAČNÍ TKÁŇ / ORGÁN
<i>Gymnotiformes</i>	řeky, bažiny	ústní dutina/hltan, žaberní dutina
<i>Polypteriformes</i>	sladké vody	zdušné vaky
<i>Synbranchiformes</i>	bažiny, rybníky	nadžaberní vzdušné vaky
<i>Siluriformes</i>	rybníky, bažiny, řeky	nadžaberní vzdušné vaky, keříčkovitý žaberní orgán žaludek, střevo, plynový měchýř
<i>Cypriniformes</i>	rybníky, tůňky, řeky, bentické vody	intestinum
<i>Perciformes</i>	rybníky, bažiny, řeky, skalnaté říčky	nadžaberní vzdušné vaky, žaberní dutina, kůže, ústní dutina, nadžaberní labyrint
<i>Anguilliformes</i>	řeky	kůže
<i>Amiiformes</i>	sladké vody	plynový měchýř
<i>Lepisosteiformes</i>	sladké vody	plynový měchýř
<i>Salmoniiiformes</i>	stojaté vody	plynový měchýř
<i>Osteoglossiformes</i>	sladké vody, bažiny	plynový měchýř
<i>Gonorynchiformes</i>	řeky	plíce
<i>Lepidosireniformes</i>	řeky	plíce

# Evoluce plic a plynového měchýře jako derivátu hltanu

**Bahníci**



**Bichiři**



**Trahiři**



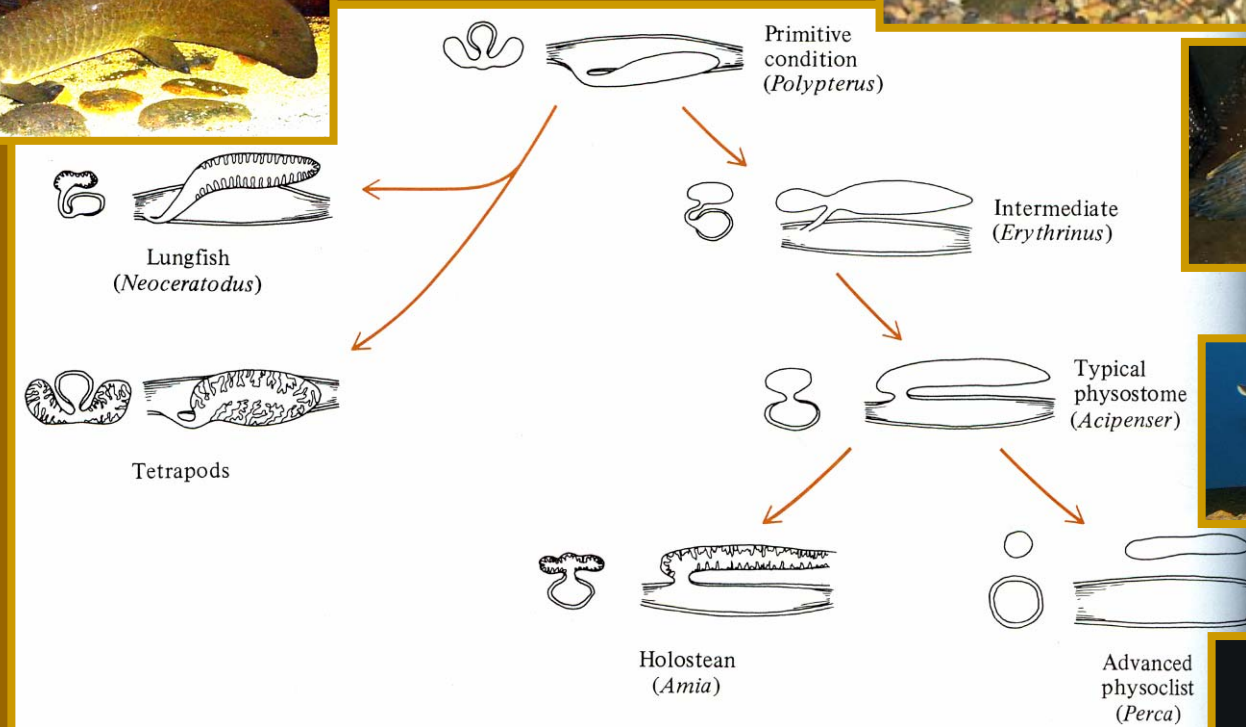
**Jeseteři**



**Okounovití**

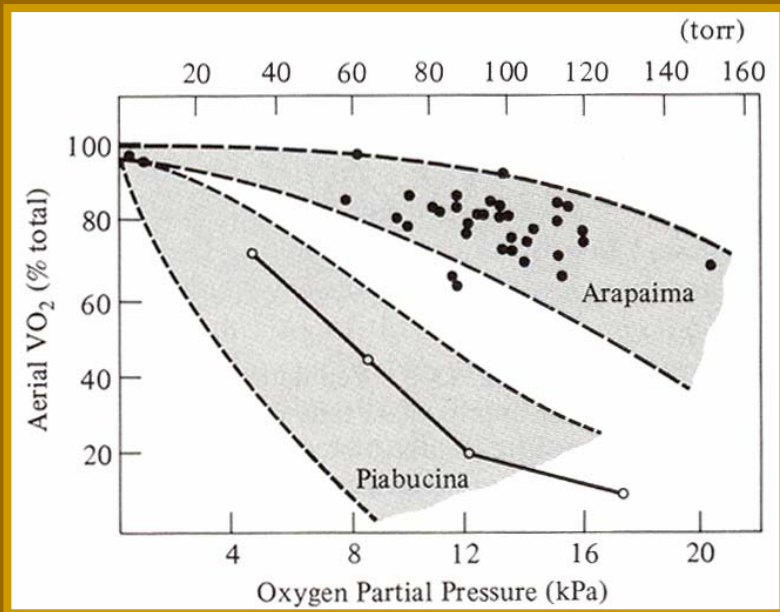


**Amia (Kaprouni)**



**Podíl výměny O<sub>2</sub> ze vzduchu (A) a vody (V), respirační kvocient (RQ) ve vzduchu, vodě a celkově u vzduch dýchajících ryb v „normoxické“ vodě.**

	velikost (g)	total O <sub>2</sub> (ml/kg min)	% AV(O <sub>2</sub> )	RQ(A/V/ total)
<i>Lepidosiren</i> plíce	500	0,37	96 / 4	0,45 / 6,7 / 0,73
<i>Protopterus</i> plíce	3250	0,19	89 / 11	0,25 / 4,7 / 0,75
<i>Lepisosteus</i> plynový měchýř	600	0,89	73 / 27	0,09 / 2,7 / 0,8
<i>Anabas</i> labyrint	40	1,88	54 / 46	0,2 / 2,29 / 1,17
<i>Amia</i> plynový měchýř	1200	1,5	35 / 65	0,6 / 1,4 / 1
<i>Neoceratodus</i> plíce	6000	0,25	0 / 100	- / 0,72 / 0,72



Znázornění přechodu mezi vzdušným a vodním dýcháním v závislosti na parciální tlaku O<sub>2</sub> ve vodě u dvou ryb s odlišnou preferencí vodního a vzdušného dýchání (obě plynový měchýř).

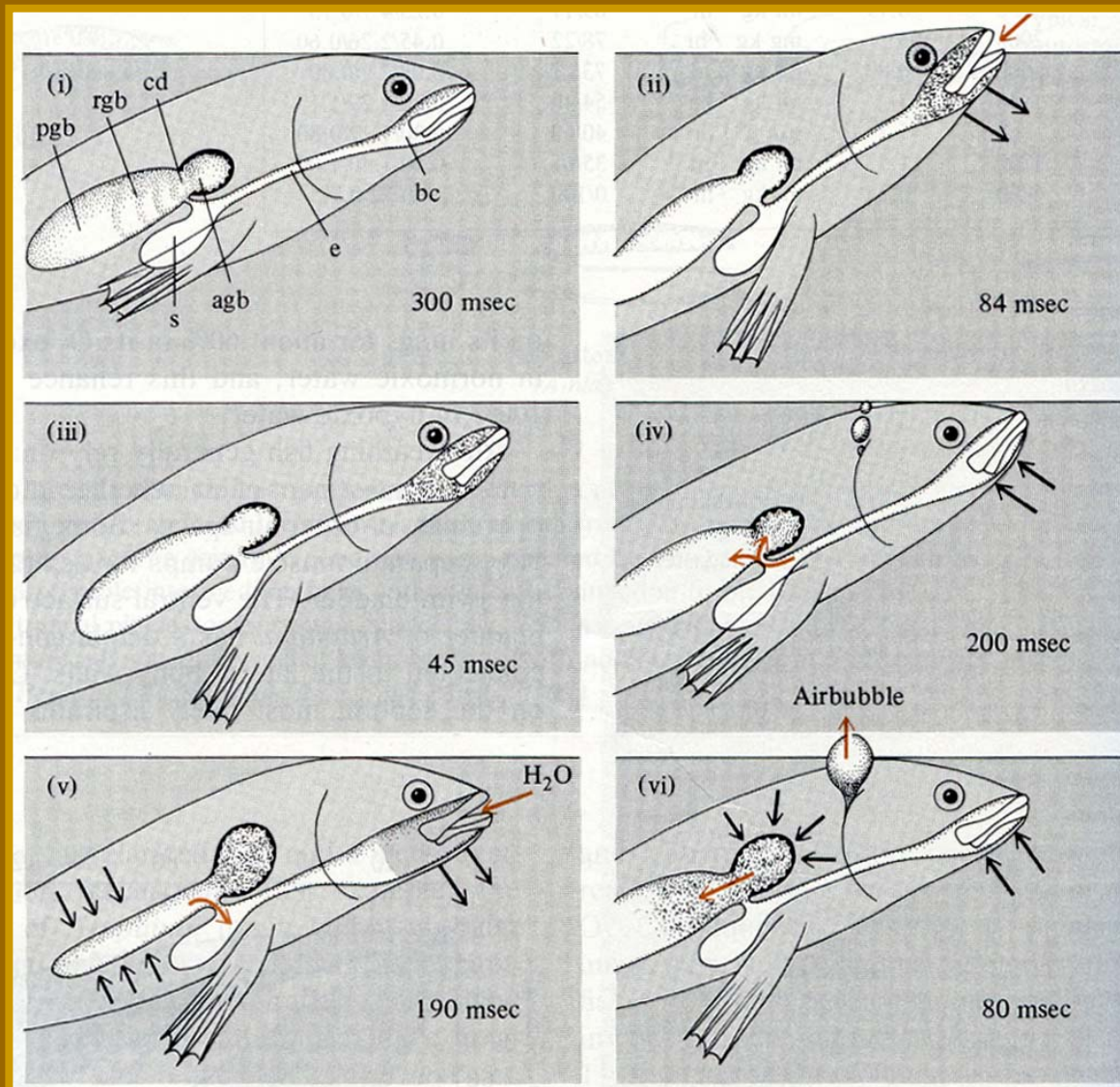


Arapaima –sladké vody

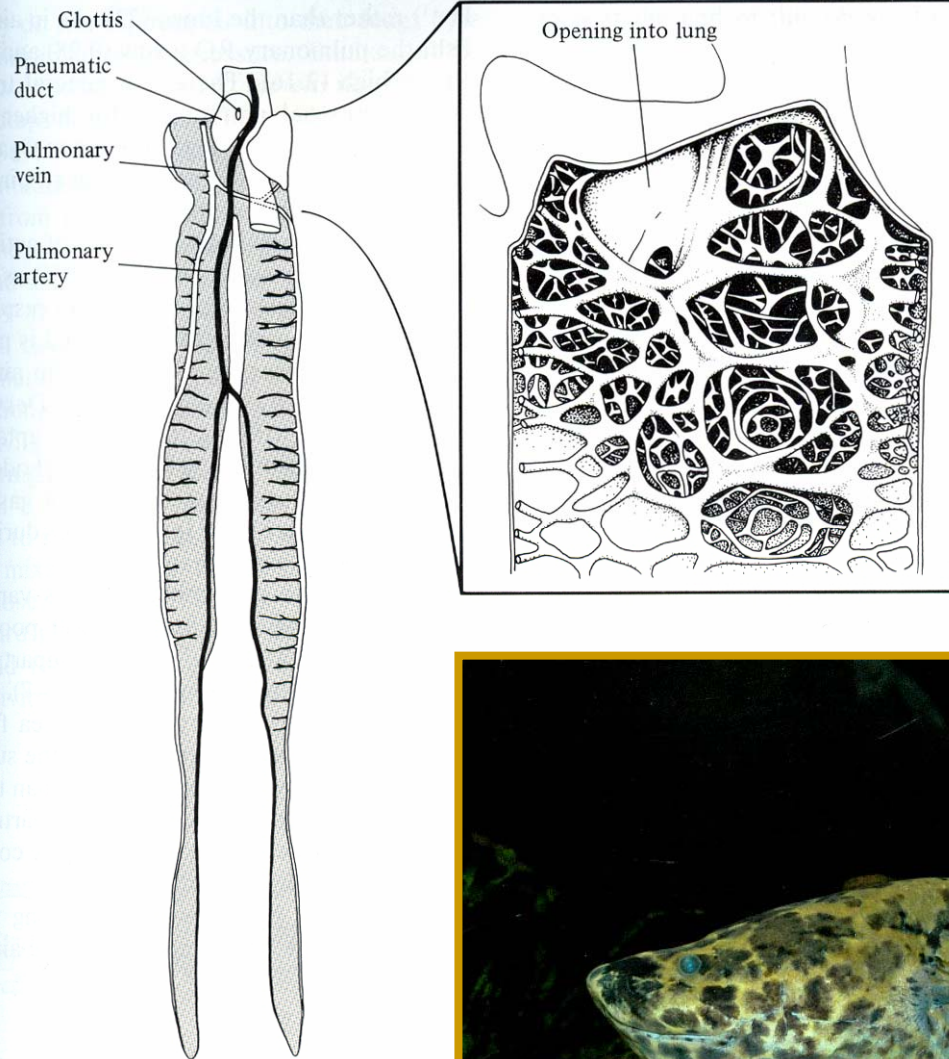


Piabucina - bažiny

# Ventilační cyklus u trahira (*Hoplerythrinus unitaeniatus*)



- bc – ústní dutina
- e – jícen
- s – žaludek
- agb – přední plynový měchýř
- rgb - respirační plynový měchýř
- pgb – zadní plynový měchýř
- cd – komunikační kanál



Velmi dobře vyvinuté plíce  
bahníka východoafrického



## B) OBOJŽIVELNÍCI

velká variabilita v rozvoji a využívání plic pro dýchání, obecně velký význam dýchání kůží, případně žábry

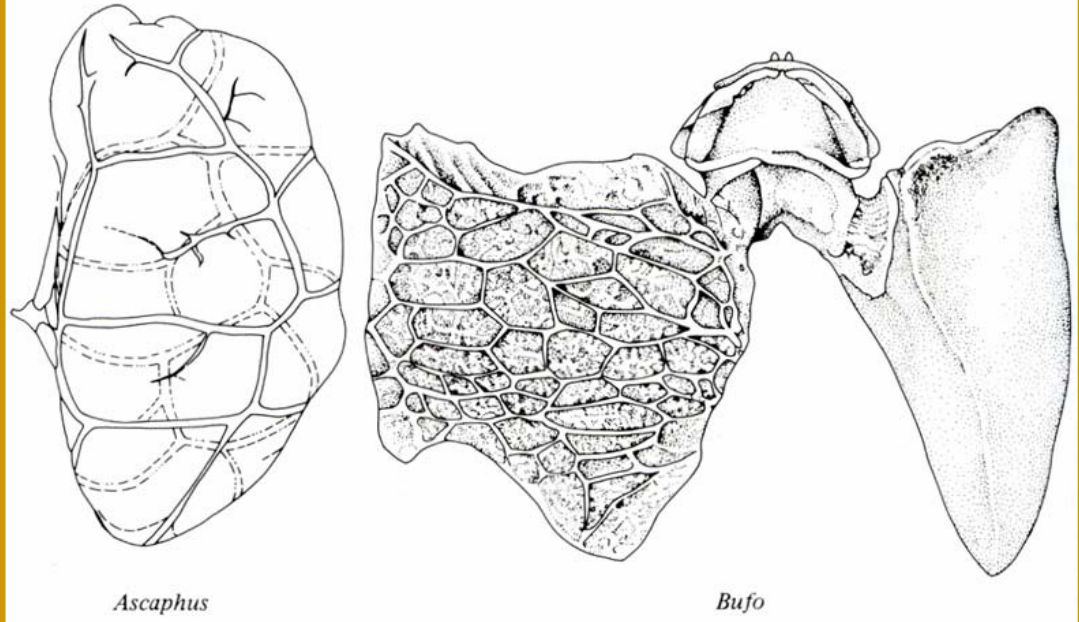
Zastoupení jednotlivých orgánů ve výměně  $O_2$  a  $CO_2$  u mloka (*Necturus*) při teplotě 25°C.

	$O_2$	$CO_2$
plíce	10 %	12 %
žábry	60 %	61 %
kůže	30 %	27 %
total	26,1	23,7
( $\mu l O_2 / g h$ )		



*Bufo marinus*

Různě vyvinuté plíce ocasatky (*Ascaphus*) a ropuchy (*Bufo*)

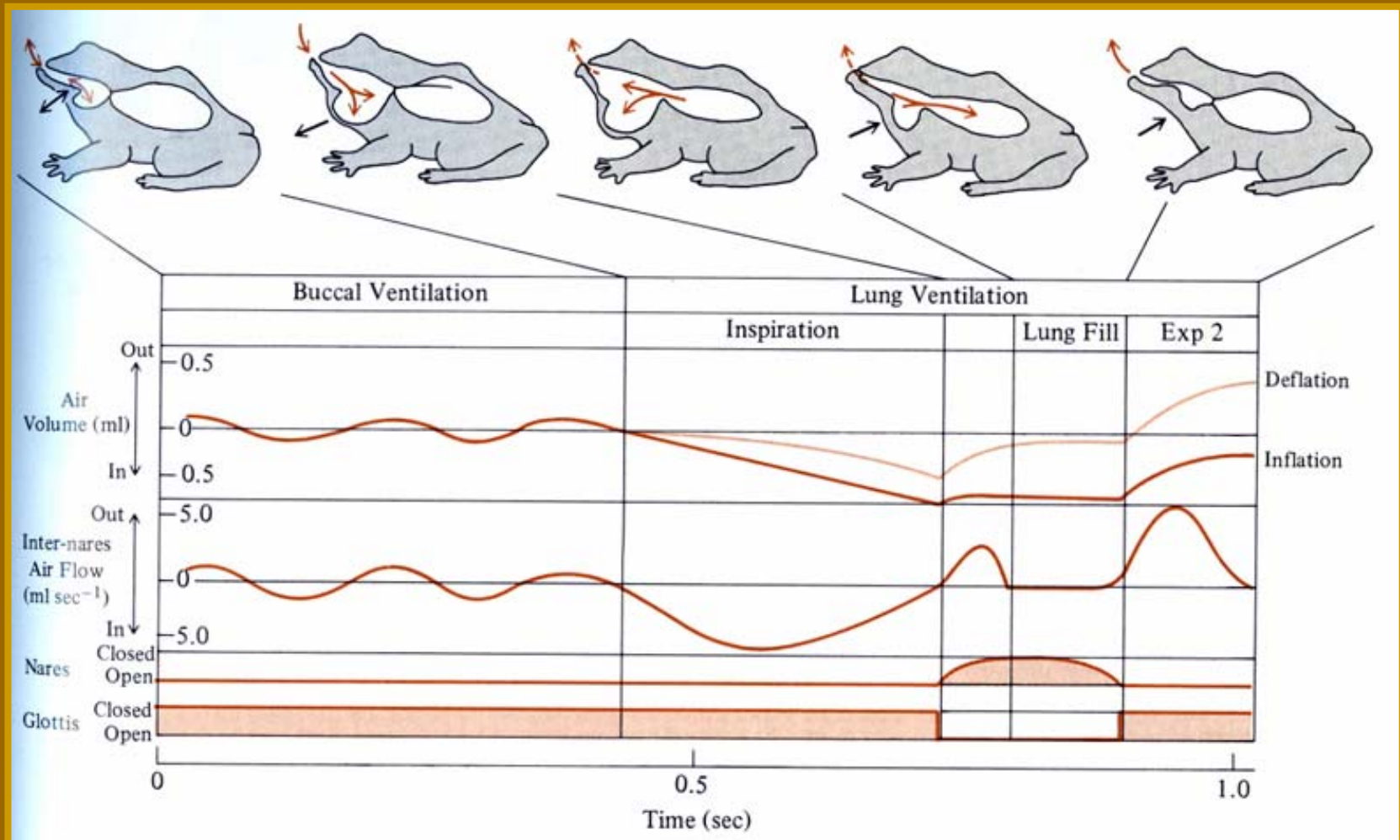


*Ascaphus*

© David Cannatella

## Plicní ventilace u obojživelníků

- na rozdíl od vyspělejších skupin obratlovců, podobně jako vzduch dýchající ryby, nevyužívají k nasávání vzduchu negativní tlak v plicích



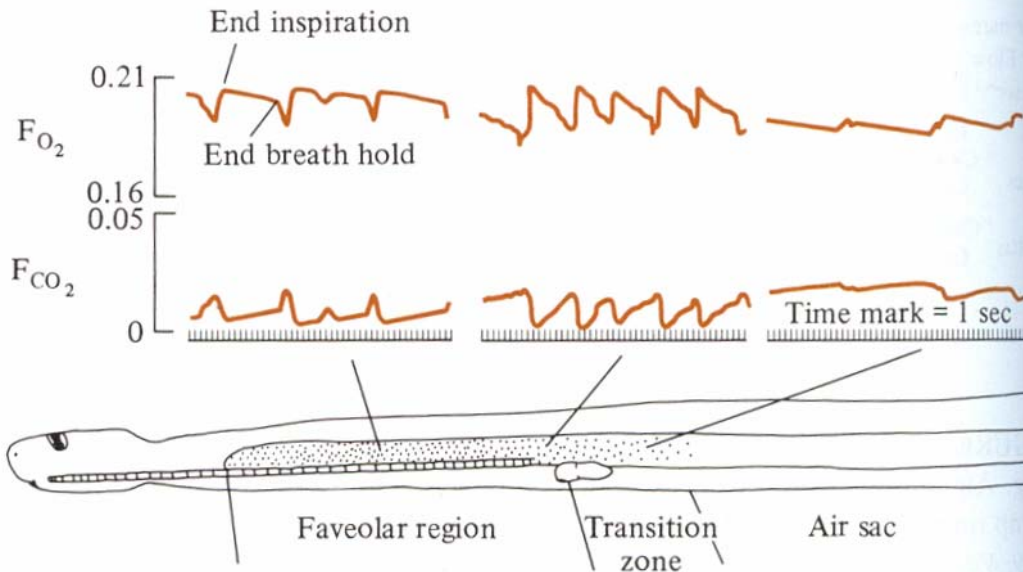
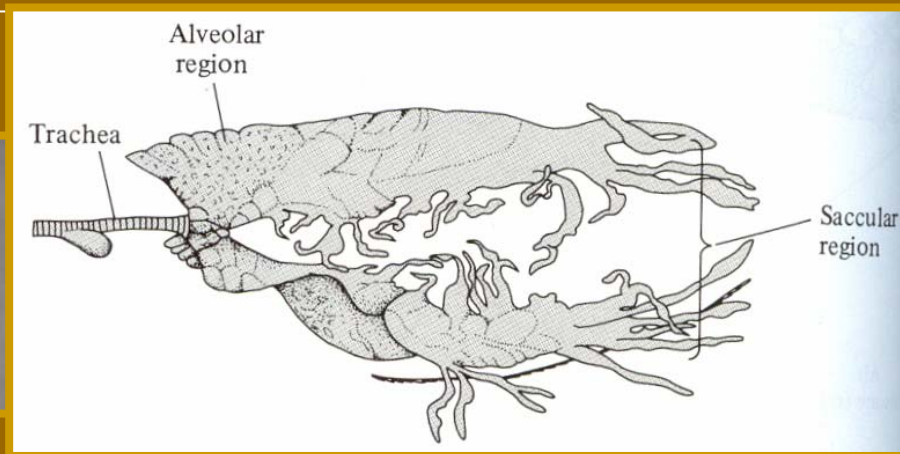


## C) PLAZI

velká variabilita v rozvoji plic, ale dýchání je již na nich plně závislé, poprvé s objevuje využití negativního plicního tlaku pro vdech

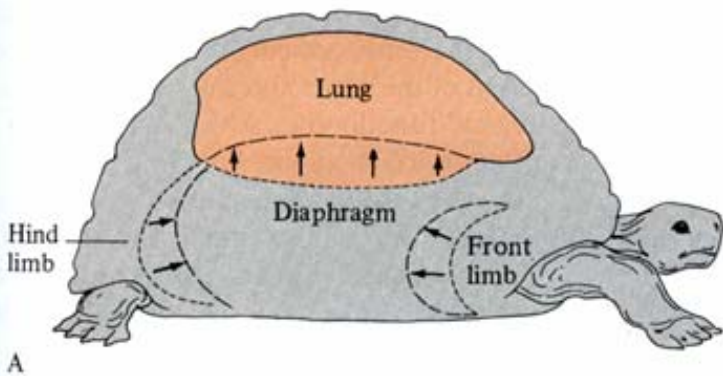
- dobře vyvinutá žebra a mezižební svaly

Rozvětvené plíce chameleona  
(*Chameleon zeylanicus*)

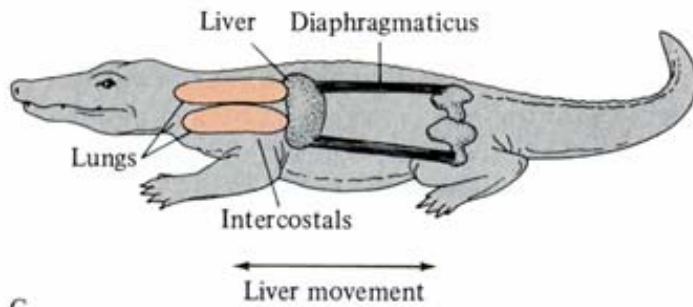
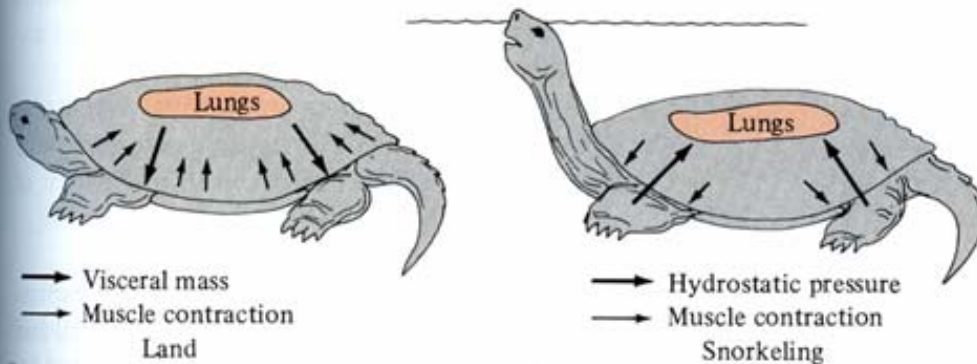


Dýchací cyklus a fluktuace  $O_2$  a  $CO_2$   
v plíci zmije (*Vipera xanthina*)





Želvy mají srostlá a nepohyblivá žebra => mají dobře vyvinutou bránici, a zároveň regulují tlak v plicích pohybem končetin



Krokodýlové, podobně jako hadi a ještěři nemají bránici a pouze minimálně využívají pohyb dobře vyvinutých žeber a mezižeberních svalů k dýchacím pohybům. Rozpínání plic zajišťují pohybem jater diafragmatikem

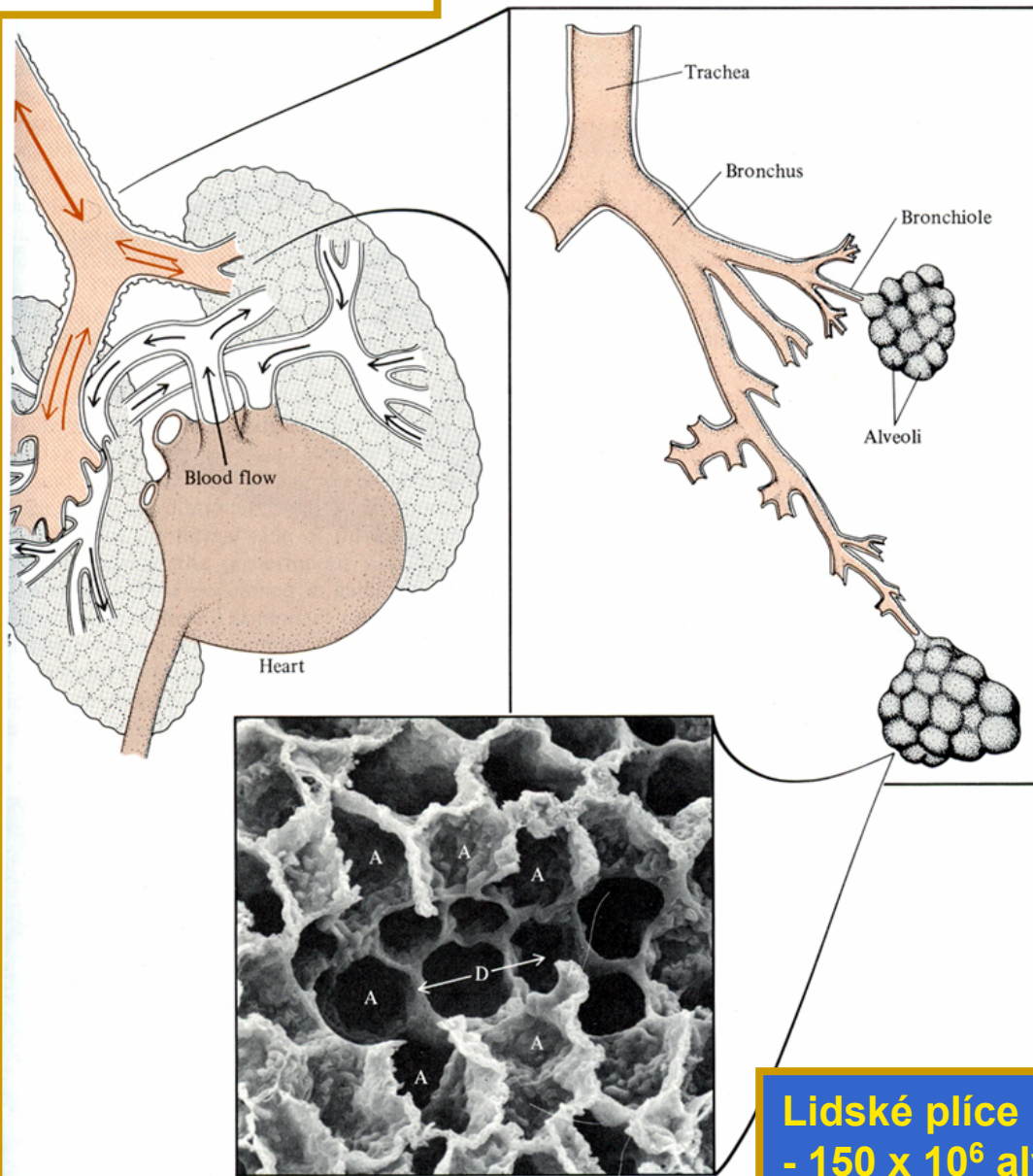
Plazi obývající vody (zejména krokodýli a želvy) využívají hydrostatický tlak pro pasivní výdech. Mnozí mají také větší podíl kožního dýchání než suchozemské druhy. Např. u mořských hadů při ponoření, kůže zprostředkuje výměnu až 94 %  $\text{CO}_2$  a 33 %  $\text{O}_2$ . Některé vodní želvy (*Amyda*, *Aspidonotus*) jsou schopny vstřebávat  $\text{O}_2$  z vody sliznicí v ústech a hltanu. Amazonská želva (*Podocnemy(i)s*) je běžně schopná získat až 90 % potřebného  $\text{O}_2$  rytmickým proplachováním kloaky okolní vodou. Želvy (*Trionyx*) při ponoření, také intenzivně využívají příjem  $\text{O}_2$  z vody přes ústní a hltanovou sliznici, v menší míře také využívají kožní dýchání. Obecně, mnozí tetrapodi významnou část  $\text{CO}_2$  uvolňují kůží.



## **D) SAVCI**

- **obecně velmi dobře vyvinuté plíce s nepostradatelnou funkcí pro dýchání**
- **ventilace je zprostředkována pohybem žeber a bránice**
- **u mnohých je plicní ventilace synchronizována s pohybem**
  - **klokani ~ pístový efekt při skocích**
  - **synchronizace s chůzí (různé poměry, 1:1, 1:2,..)**
  - **netopýři s máváním křídly (1:1)**
- **intenzita ventilace a perfúze není ve všech alveolech stejná**
  - horní (menší ventilace i perfúze) x dolní část plic**

# Schéma savčích plic

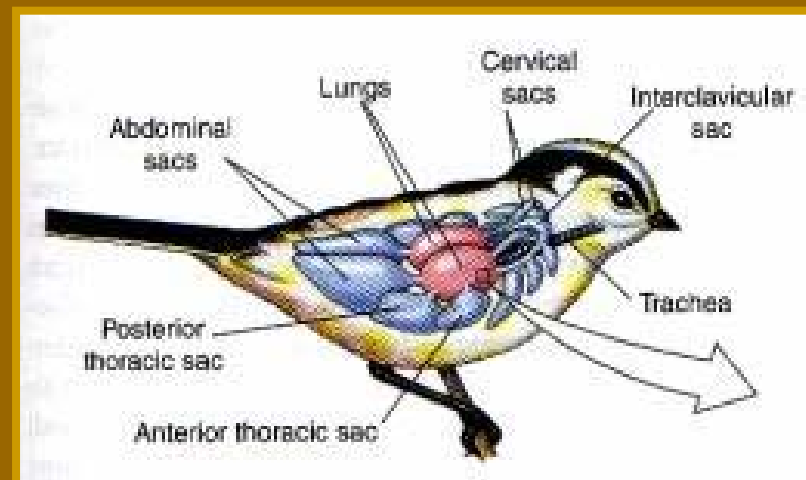


## Lidské plíce

- $150 \times 10^6$  alveolů o průměru 150-300  $\mu\text{m}$
- celková plocha alveolů = 80  $\text{m}^2 \sim 9 \times 9 \text{ m}$

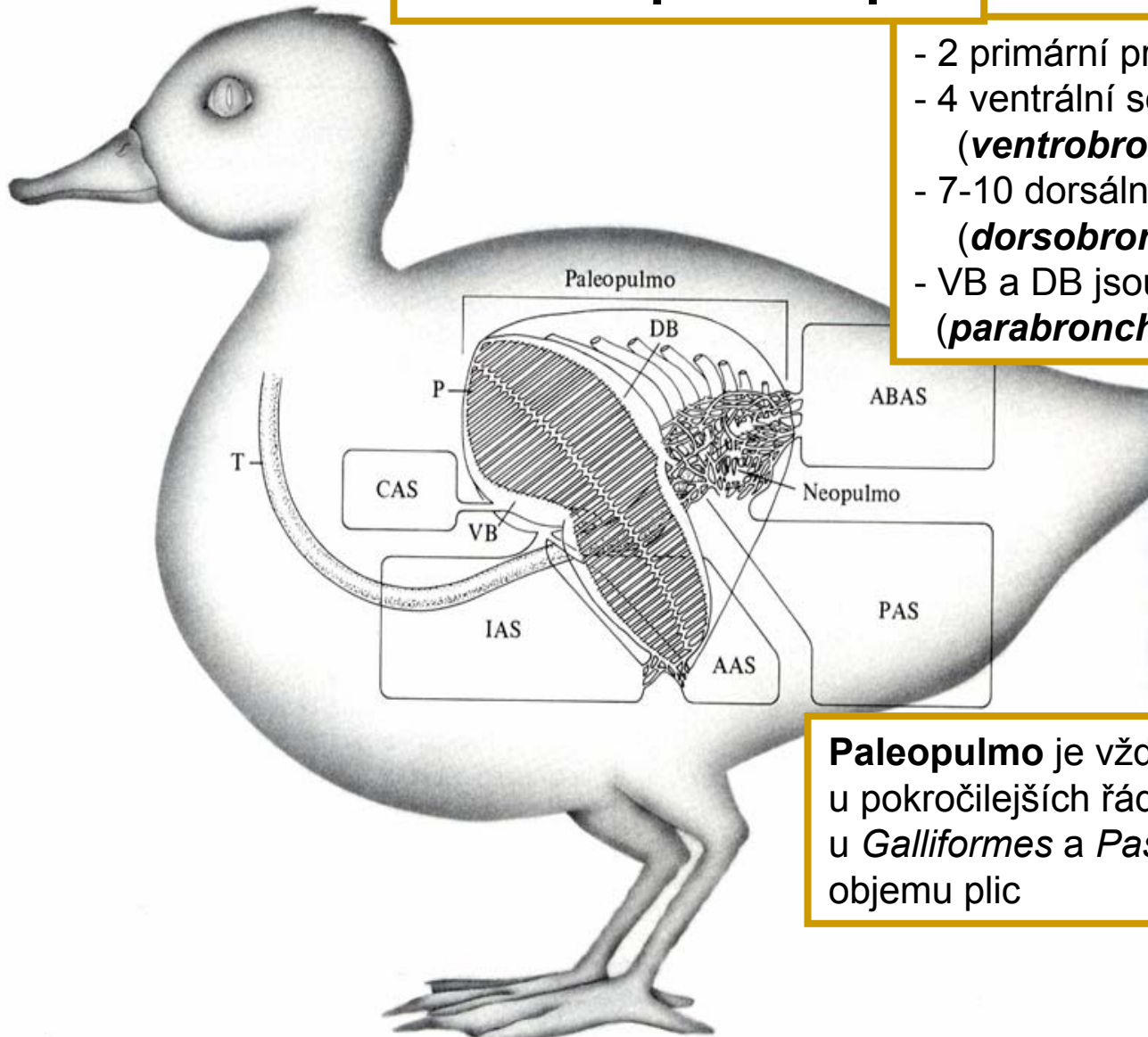
## E) PTÁCI

- pravděpodobně nejúčinněji vyvinuté plíce s nepostradatelnou funkcí pro dýchání
- v průběhu ventilace nemění svůj objem, ventilace je prováděna důmyslným systémem vzdušných vaků napojených na plíce a tracheu tyto vaky obklopují vnitřnosti a pronikají i do velkých dlouhých kostí (humerus, femur)
  - u plicních vaků se předpokládá i termoregulační funkce
- plicní ventilace synchronizována s pohybem - s máváním křídly (1:1)



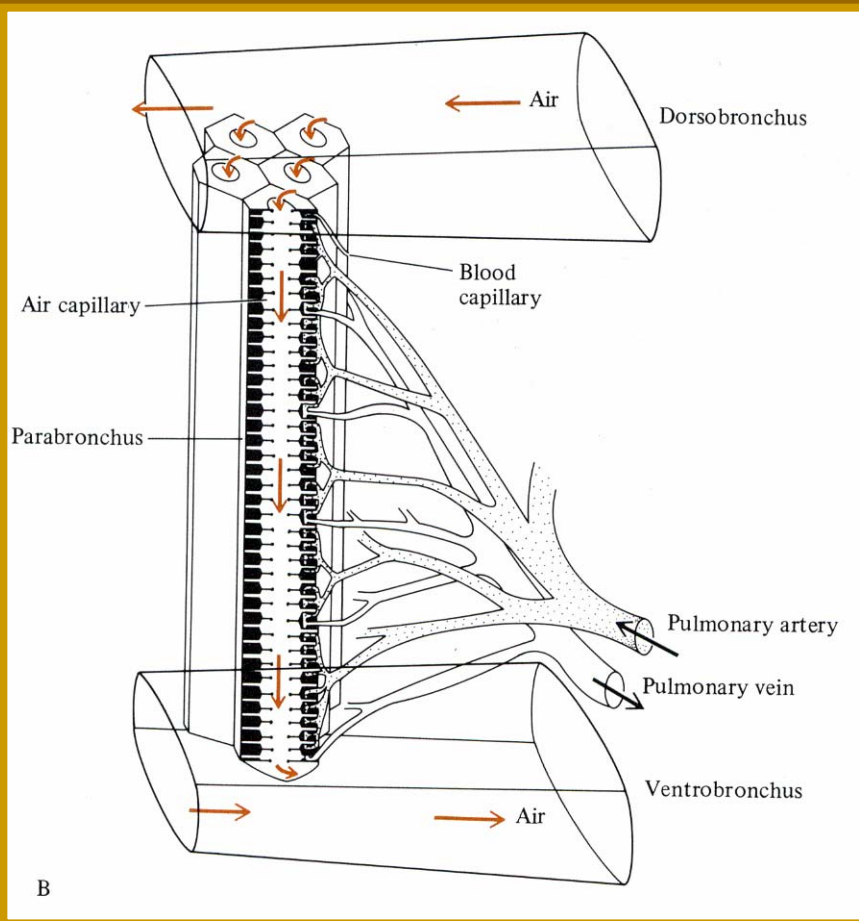
# Schéma ptačích plic

- 2 primární průdušnice (**bronchi**)
- 4 ventrální sekundární průdušnice (**ventrobronchi - VB**)
- 7-10 dorsálních sekundárních průdušnic (**dorsobronchi - DB**)
- VB a DB jsou spojeny množstvím kanálků (**parabronchi - P**)

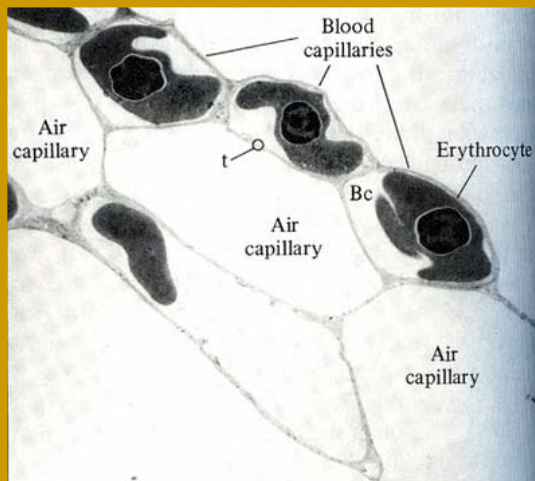
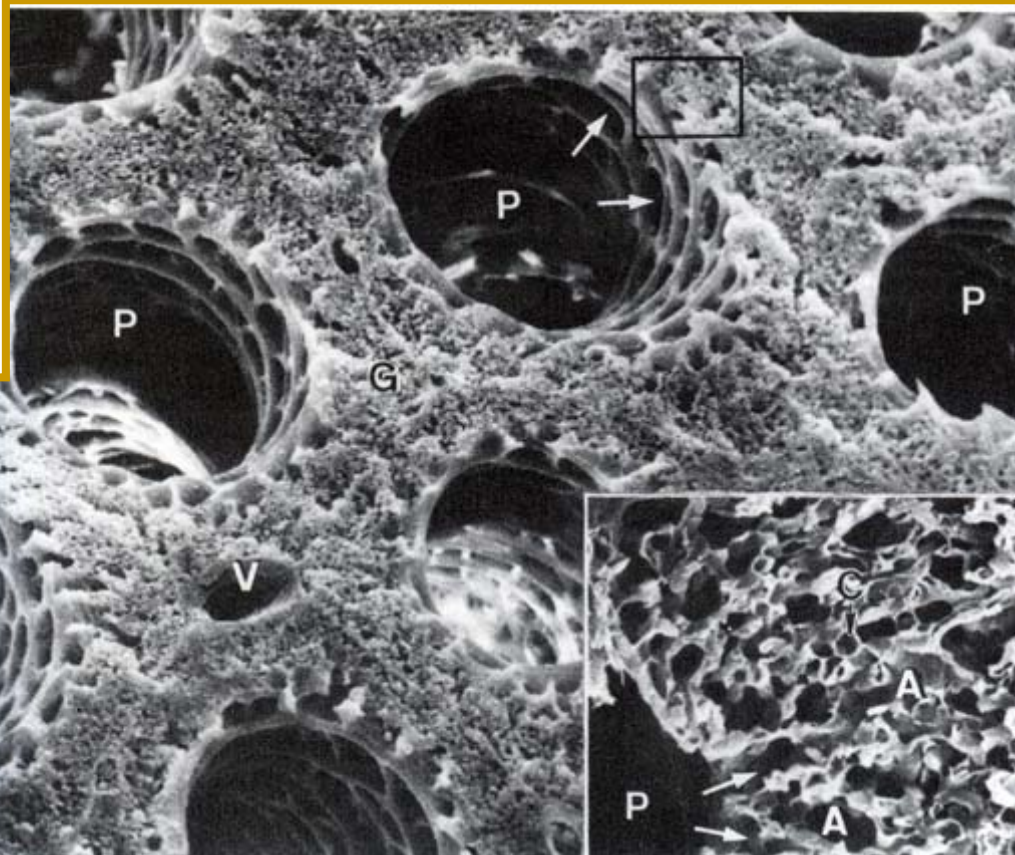


**Paleopulmo** je vždy, **neopulmo** jen u pokročilejších řádů (např. emuové nemají), u *Galliformes* a *Passeriformes* tvoří až 25% objemu plic

T – trachea; CAS – cervikální, IAS interclavikulární, AAS – anterio thorakální, PAS – posterior thorakální a ABAS – abdominální vzdušný vak

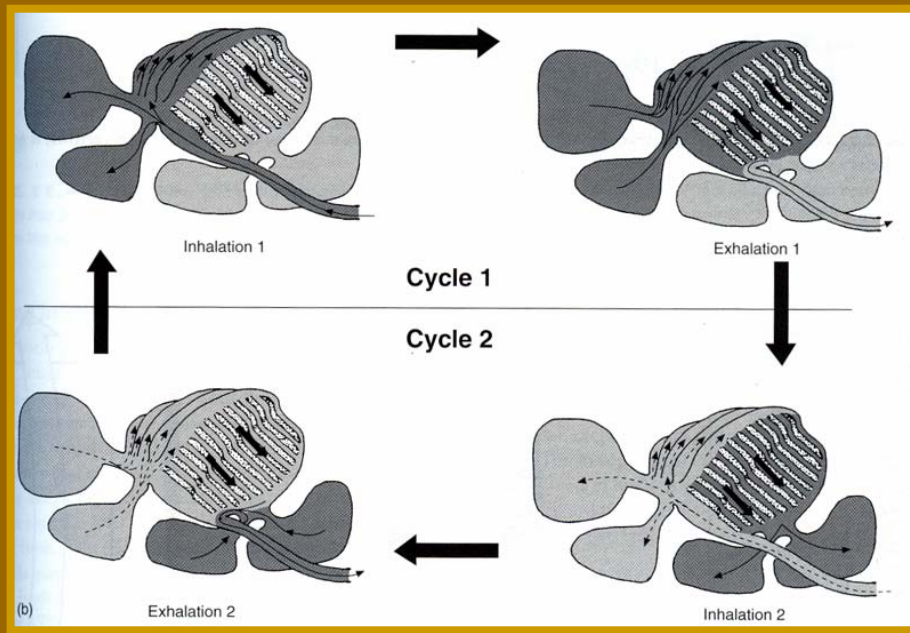
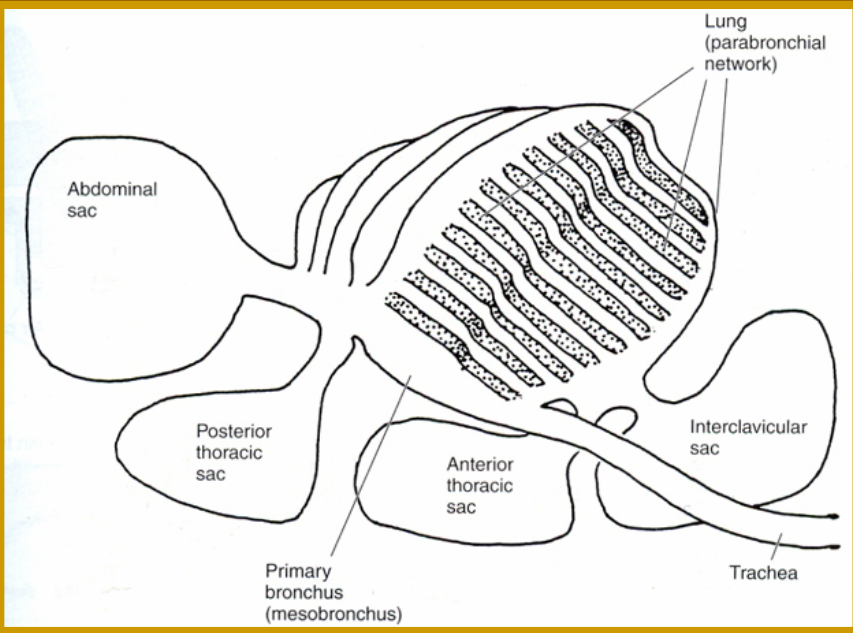
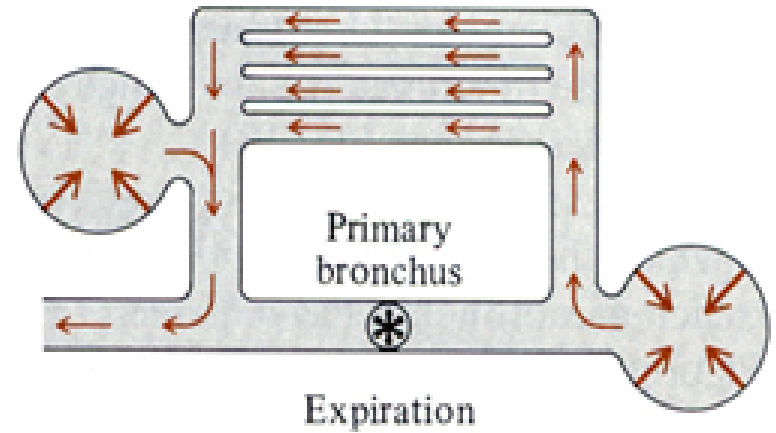
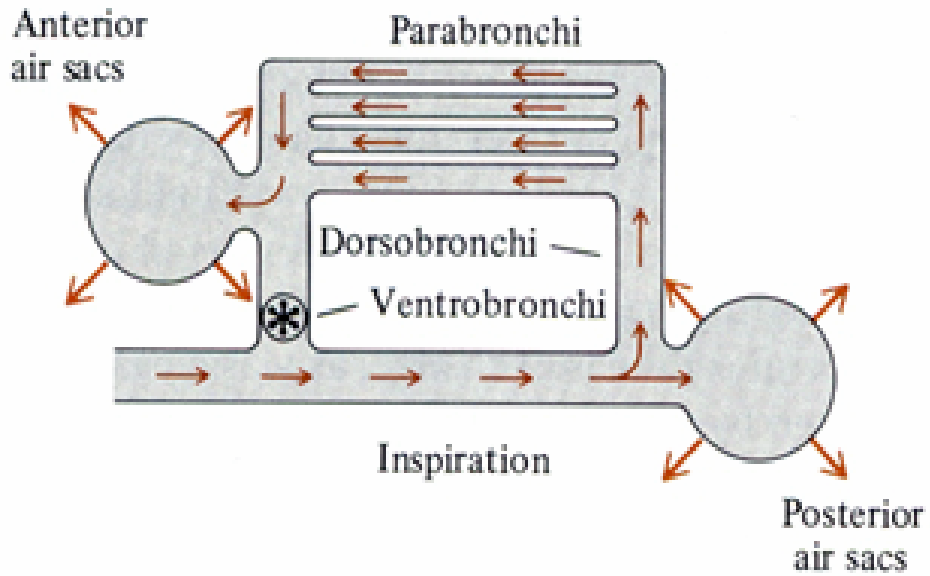


**Mikroskopická struktura ptačích plic**  
 P – parabronchi, G – tkáň výměny plynů,  
 A – vzdušné kapiláry, V – cévy, C – krevní kapiláry

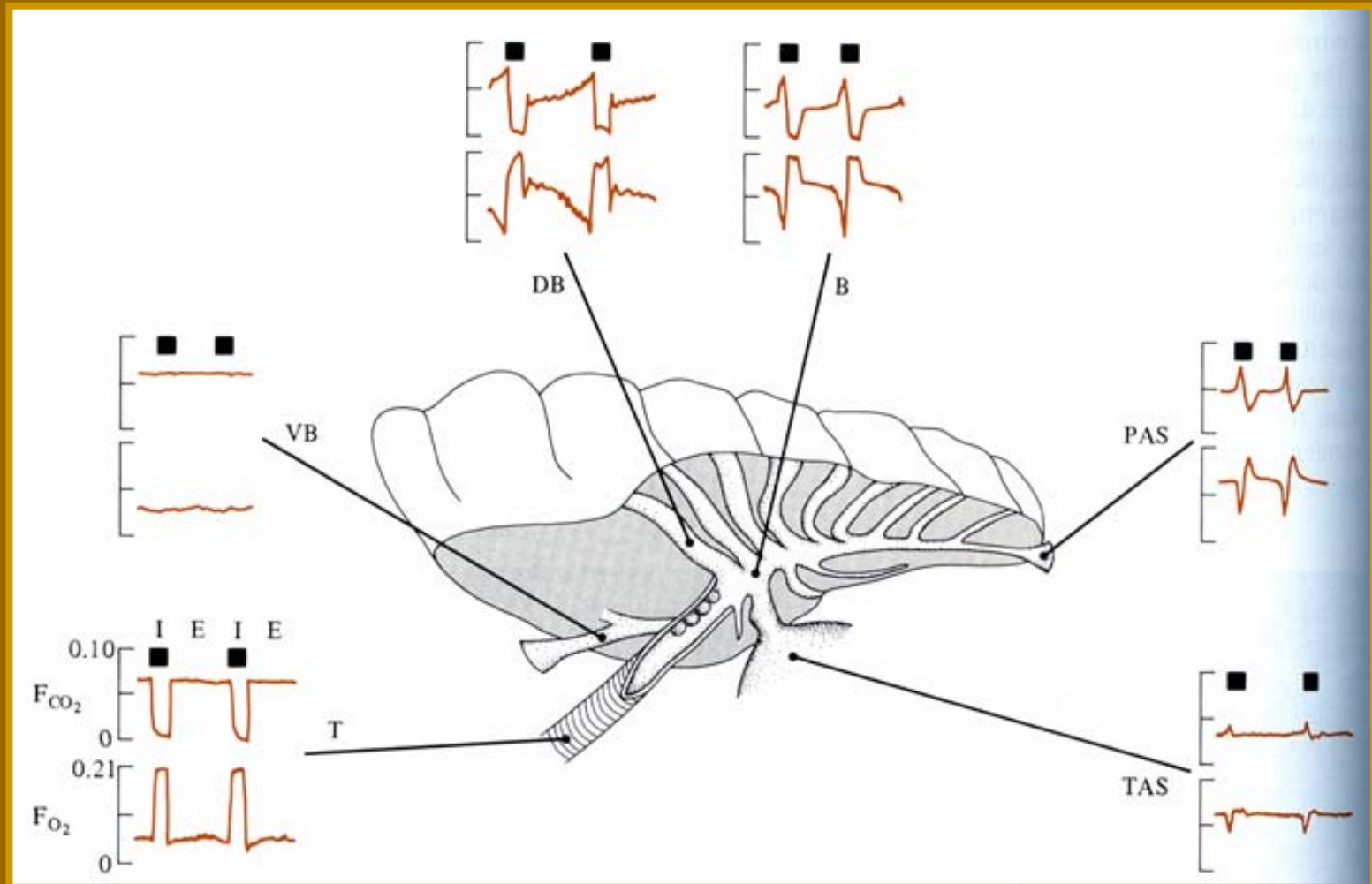




# Znázornění proudů inspirovaného a expirovaného vzduchu v plicích ptáků



Změny parciálních tlaků  $\text{CO}_2$  a  $\text{O}_2$  v jednotlivých částech plic ptáků při inspiraci (I) a expiraci (E) vzduchu

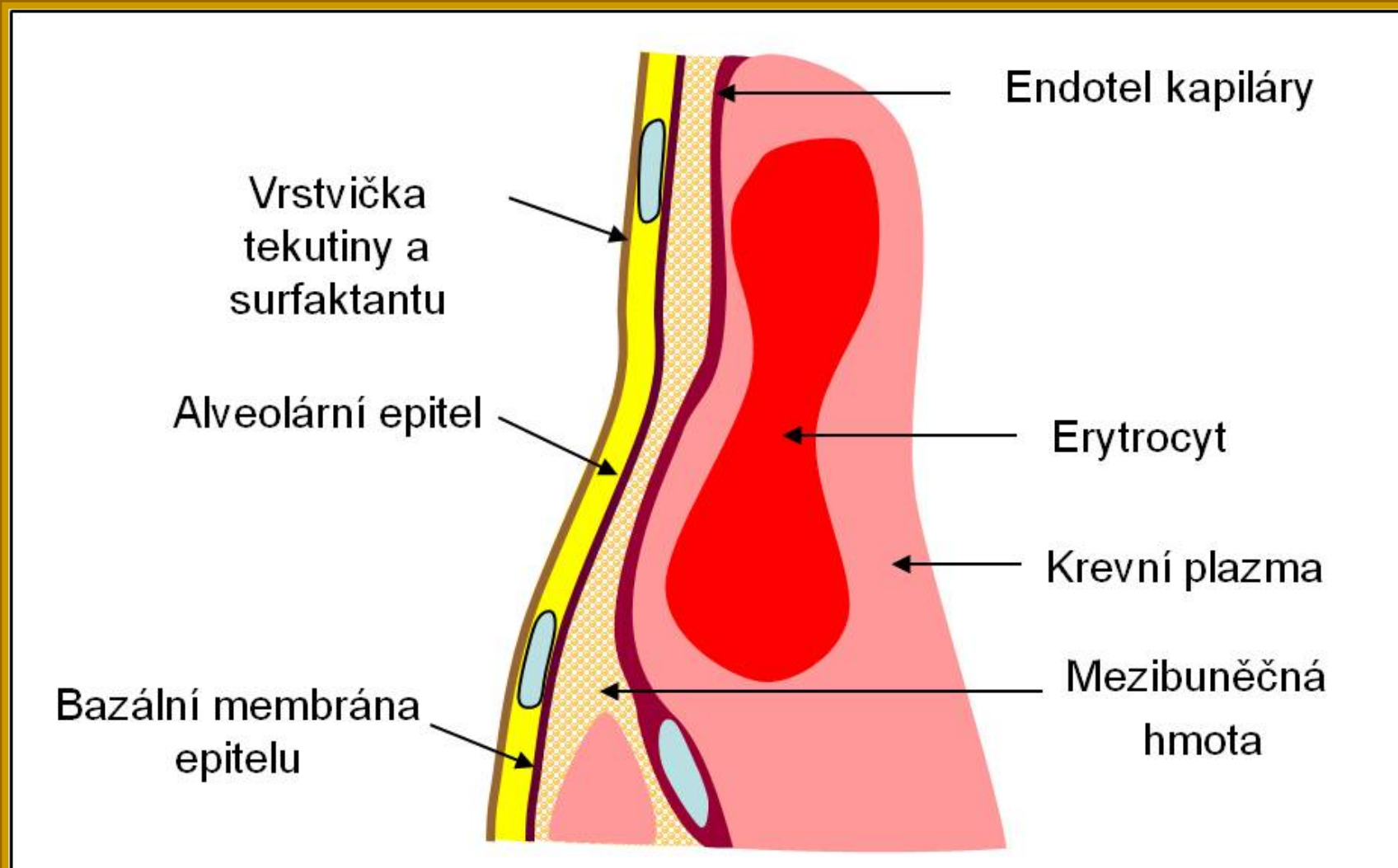


T – trachea, B – primární bronchus, PAS - posteriární vzdušný vak,  
TAS – thoratický vzdušný vak, VB – ventrobronchus, DB – dorso bronchus



## Transalveolární výměna plynů

- difúzní vzdálenost
- plicní difúzní kapacita  $O_2$



Difúzní vzdálenosti mezi vnějším médiem a krví v kapilárách u různých vzduch dýchajících organismů

	difúzní vzdálenost ( $\mu\text{m}$ )
<b>tlamovec</b> ( <i>Haplochromis</i> )	0,31-2,0
<b>keříčkovec</b> ( <i>Saccobranhus</i> )	
žábry	3,6
vzdušné vaky	1,6
pokožka	98,0
<b>lezoun</b> ( <i>Anabas</i> )	
žábry	10,0
nadžaberní dutina	0,21
labyrint	0,21
<b>holub</b>	0,1-1,4
<b>vlaštovka</b>	0,09
<b>t'uhýk</b>	0,17
<b>potkan</b>	0,13-0,26
<b>člověk</b>	0,36-2,5
<b>rejsek</b>	0,27

Plicní difúzní kapacita  $\text{O}_2$  ( $\text{PDK}_{\text{O}_2}$ ; ml / min kPa kg)

**keříčkovec** (*Saccobranhus*)

žábry	0,024
vzdušný vak	0,029
pokožka	0,003

**lezoun** (*Anabas*)

žábry	0,007
nadžaberní dutina	0,054
labyrint	0,229

**skokan** (*Rana*)

0,027

**varan** (*Varanus*)

0,072

**ještěr** (*Tupinambis*)

0,049

**želva** (*Pseudemys*)

0,066

**želva** (*Testudo*)

0,114

**slepice**

0,580

**vrabec**

70

**špaček**

48

**myš** (aktivní)

7,5

**rejsek** (aktivní)

11,2

**člověk** (v klidu)

0,3

**člověk** (aktivní)

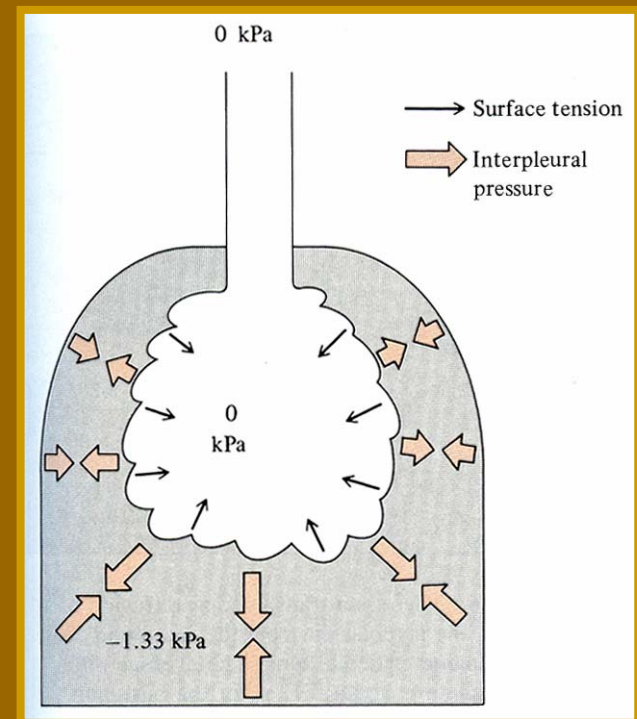
3,59

## Stabilizace alveolů

- je potřeba vyrovnat tlak povrchového napětí vody  $\sim$ > smáčedla / surfaktanty
- dipalmityl-lecitin v kombinaci s proteiny

### Povrchové napětí vody a různých povrchových filmů

	povrchové napětí (mN / m)
voda (0°C)	76,6
voda (20°C)	72,8
voda (40°C)	69,6
mýdlový roztok	25
10% butyl alkohol	26
povrchový film plynového měchýře karase	10-20
povrchový film plic kaprouna ( <i>Amia</i> )	3,9
povrchový film plic bahníka ( <i>Lepidosiren</i> )	1
povrchový film plic savců	1

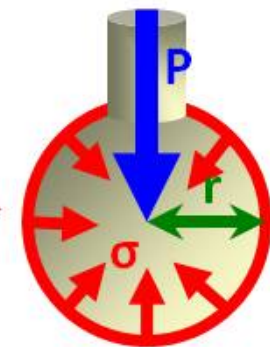
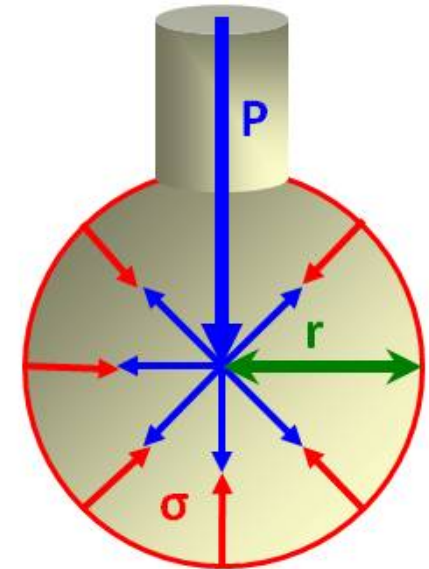


**Povrchové napětí alveolů** = 2/3 elastických sil plic

**Laplaceův zákon**  $P = 2\sigma/r$

- **P** je distenzní tlak
- **$\sigma$**  je povrchové napětí
- **r** je poloměr alveolu

**P** potřebný k udržení otevřených alveolů  
se **zvyšuje** při **↑  $\sigma$**  a/nebo **↓ r**



# Funkce surfaktantu

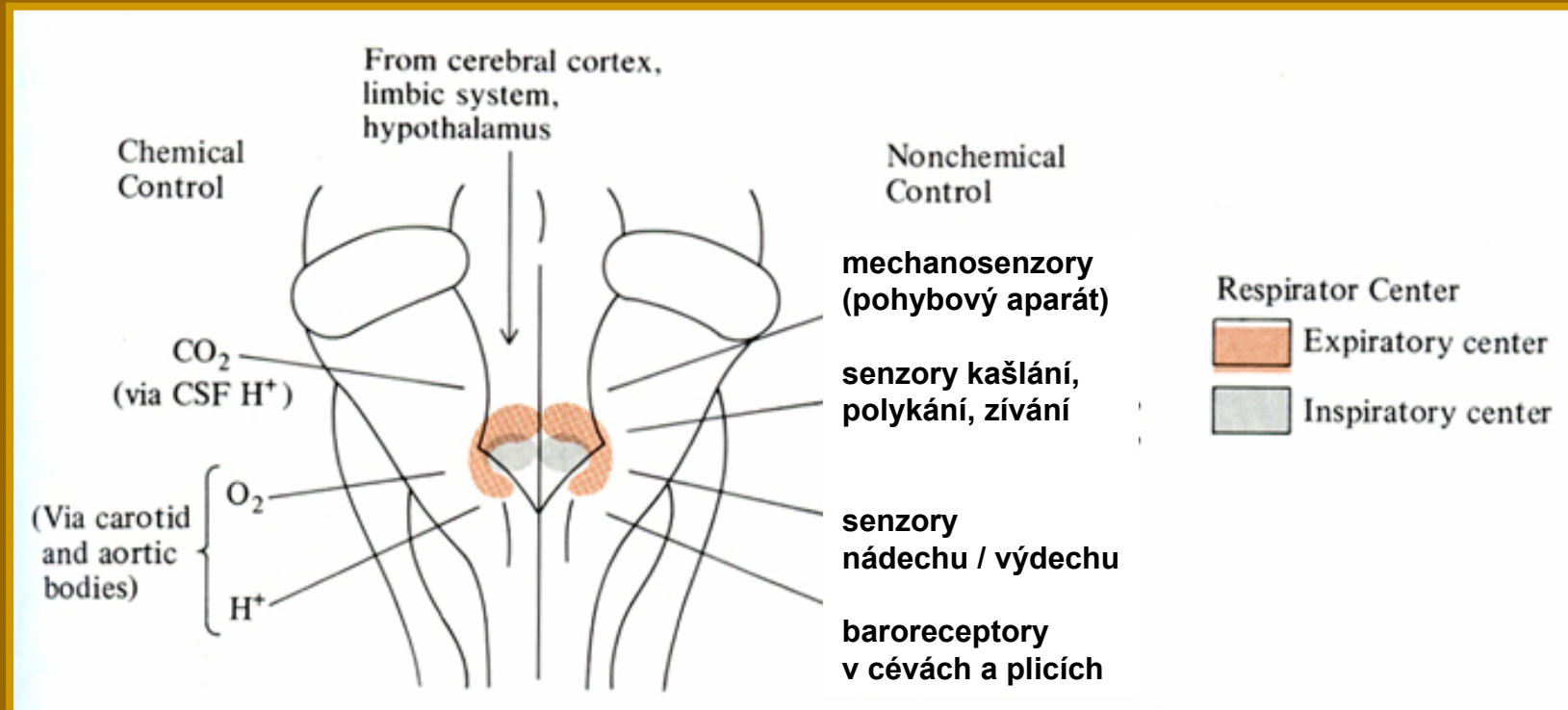
- **snižuje povrchové napětí alveolů**
  - zvyšuje poddajnost ( complianci ) plic
  - snižuje práci dýchacích svalů
  - zabraňuje kolapsu alveolů při výdechu
  - znesnadňuje vznik plicního otoku
- **antimikrobiální účinek**
  - obsahuje nespecifické opsoniny
  - aktivizuje alveolární makrofágy
  - mechanická bariéra adheze mikrobů v alveolech
  - usnadňuje mukociliární transport



# Řízení respirace

- **respirace ve vodě** – větší kapacita vody pro  $\text{CO}_2$  než pro  $\text{O}_2$ 
  - ~ parciální tlaky (p)  $\text{CO}_2$  se mění jen málo
  - > **receptory sensitivní zejména na změny parciálních tlaků  $\text{O}_2$**
  
- **respirace na vzduchu** – stejná kapacita vzduchu pro  $\text{CO}_2$  a  $\text{O}_2$ 
  - ~ parciální tlaky se mění stejně
  - celkové množství  $\text{O}_2$  v krvi (díky vazbě na hemoglobin) se přiměřeně nemění s poklesem  $\text{pO}_2$  a s poklesem rozpuštěného  $\text{O}_2$
  - > **receptory sensitivní zejména na změny parciálních tlaků  $\text{CO}_2$**   
( - změna pH –  $\text{K}^+$  kanály citlivé k poklesu pH )

# Schéma inspiračního a respiračního centra v prodloužené míše obratlovců



- křížová aktivace / inhibice mezi expir. a inspir. centrem  
=> *základní dýchací rytmus*
- nadřazená centra Varolova mostu:
  - apneustické – stimuluje inspirační neurony
  - pneumotaxické – stimuluje expirační neurony
- kombinace aktivací center Varolova mostu a prodloužené míchy  
=> *normální klidový respirační rytmus*

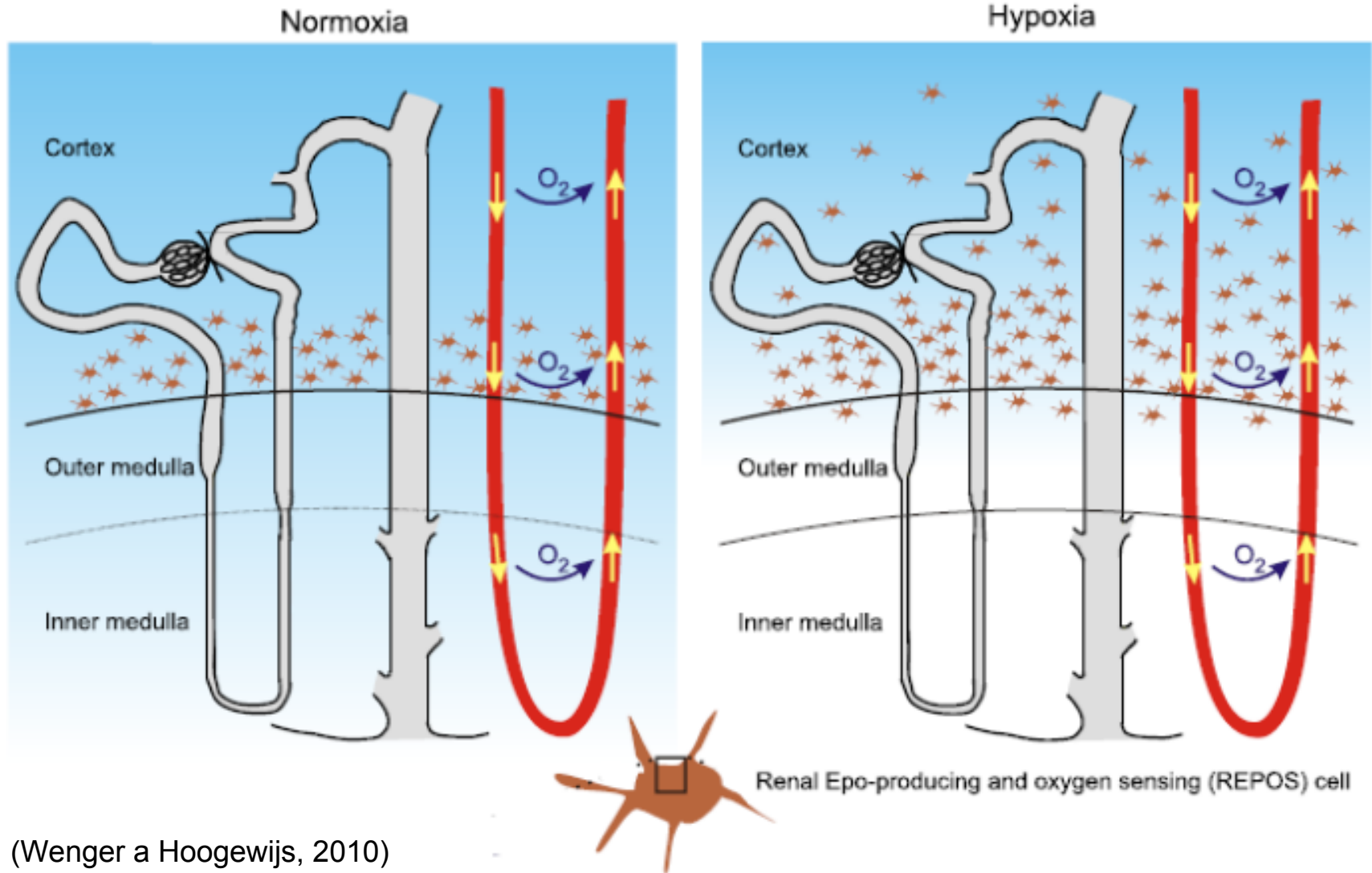
## Recepce kyslíku (savci)

**Tkáňová úroveň** – přizpůsobené struktury se schopností výrazné odezvy na změny v koncentraci  $O_2$

- **Karotické tělísko** – glomové buňky / buňky I. Typu (neurosekreční chemoreceptory, dopamin a acetylcholin – zvýšeno poklesem  $PO_2$  v krvi)
  - průtok krve 1,5-2L / 100g / min (mozek 120ml / 100g / min)
- **Plicní krevní oběh** – buňky hladké svaloviny plicních cév (vlastní mechanismus)
  - endotelie plicních cév (NO, prostacyklin – vasodilatace; endothelin, tromboxan A<sub>2</sub> – vasokonstrikce)
- **Neuroepiteliální tělíska** (NEB) v lumen plicních cest (zejména neonatální) – produkce serotoninu, inervace bloudivým nervem
- **Plicní neuroepiteliální buňky** (PNEC) – roztroušené v celém plicním epitelu
  - NEB i PNEC s věkem mizí
- **Buňky dřeně nadledvin** (fetální a neonatální – produkce katecholaminů při hypoxii)

# Ledviny – REPOS, buňky produkující erythropoietin (EPO)

=> regulace proliferace zrání erytrocytů



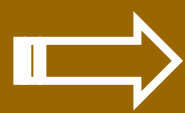
(Wenger a Hoogewijs, 2010)

# Keratinocyty – hypoxie

(část  $O_2$  získávají přímo!)

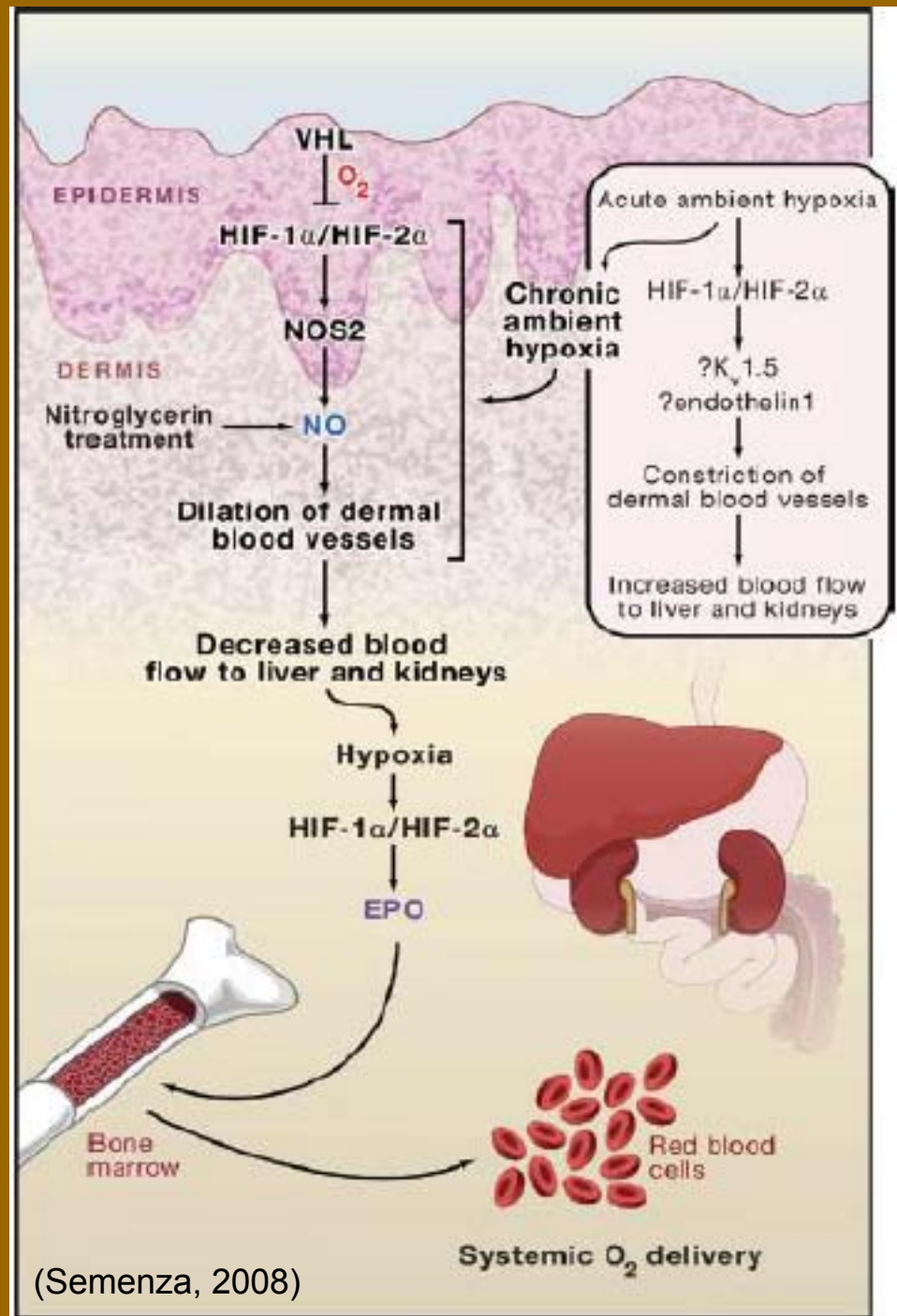
=> produkce NO = vasodilatace

=> produkce VEGF = angiogeneze



Prokrvení kůže

- pokles  $PO_2$  v těle
- aktivace REPOS



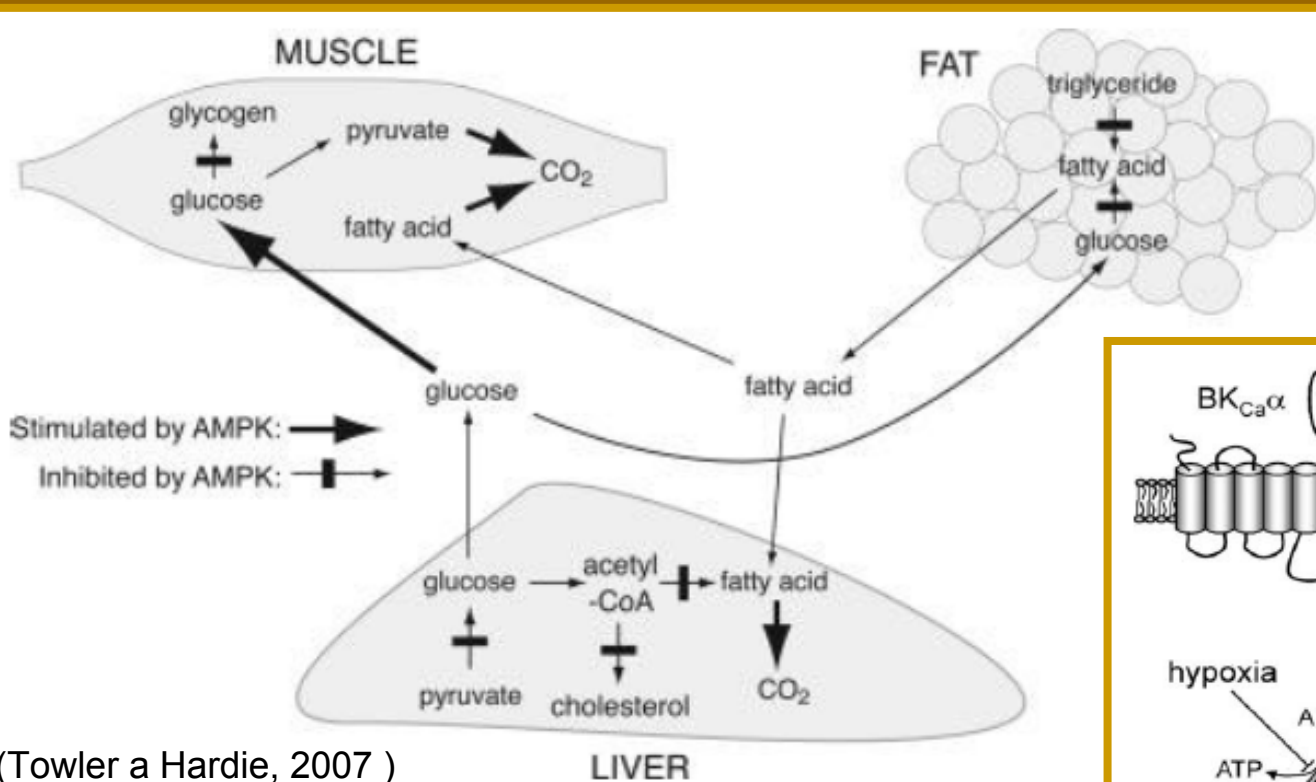
(Semenza, 2008)

# Buněčná úroveň – jednotlivé molekulární mechanismy citlivé ke změnám koncentrace $O_2$

## Akutní hypoxie

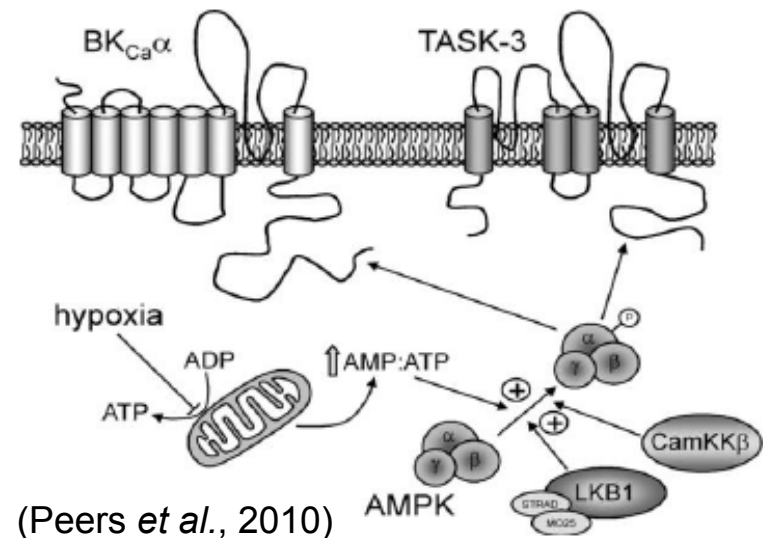
### Bioenergetické sensory – klíčová úloha mitochondrií

- AMP (adenosin monofosfát) kinázy, energetický stav buňky (citlivost na poměr AMP:ATP)



(Towler a Hardie, 2007)

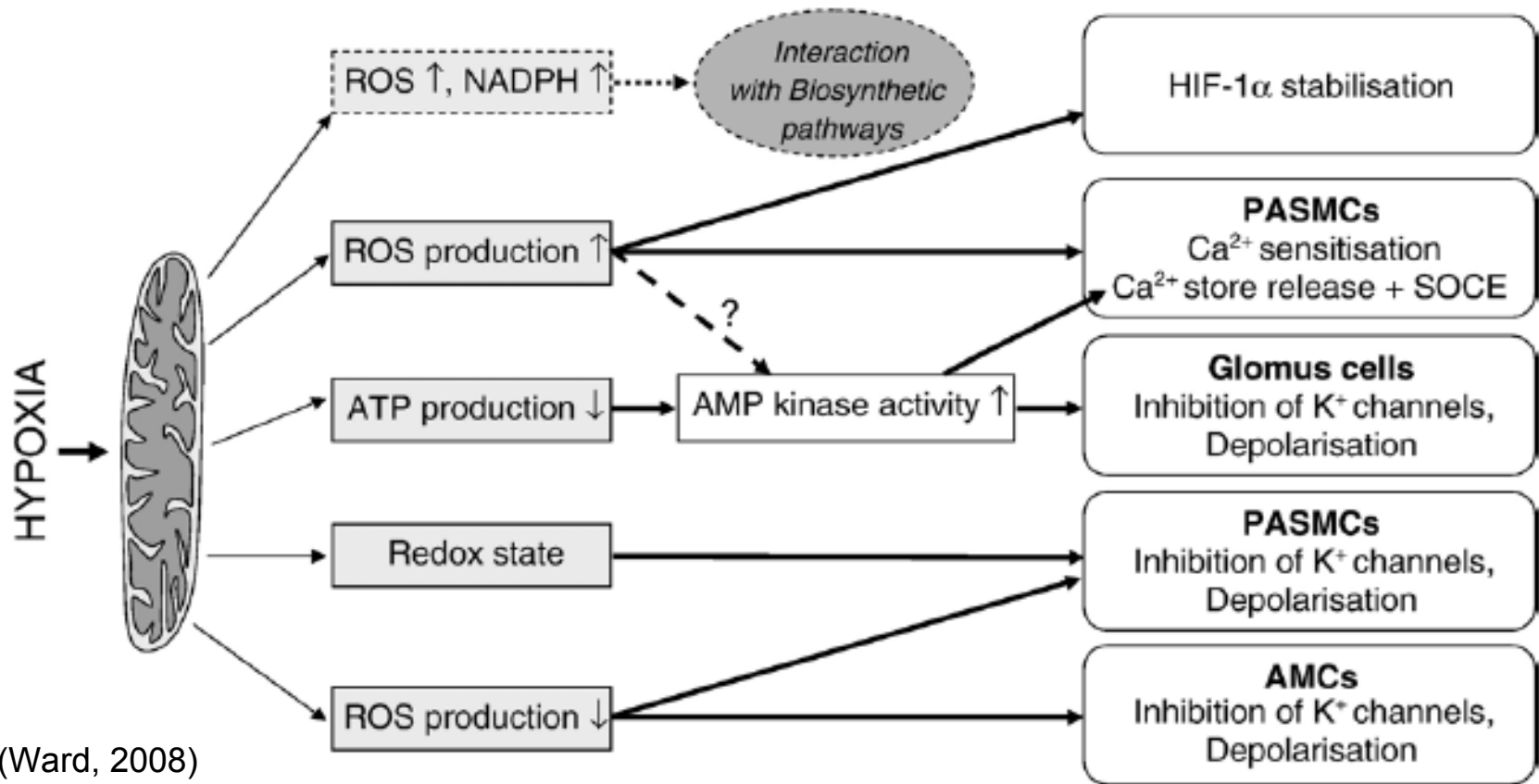
AMP reguluje metabolismus i aktivitu iontových kanálů



(Peers *et al.*, 2010)

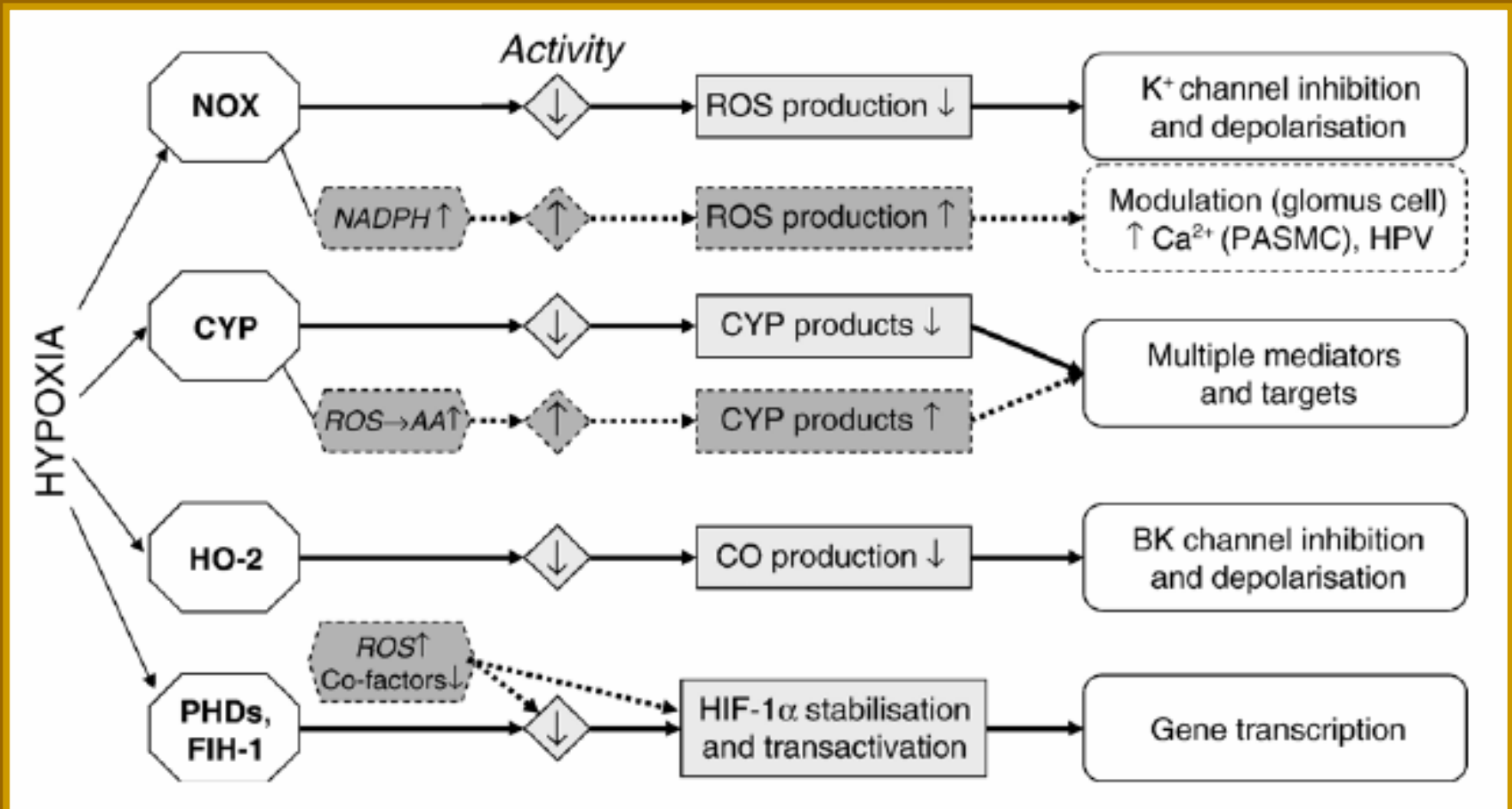
- ROS (reactive oxygen species), redoxní teorie

### Proposed bioenergetic O<sub>2</sub> sensor mechanisms



## Biosyntetické sensory

- NADPH oxidázy
- Hem oxygenáza-2
- Cytochrom p-450 monooxygenázy



## Chronická hypoxie

Sensorem jsme zejména prolyl-hydroxylázy => stabilizace / degradace hypoxií indukovaného faktoru (HIF)

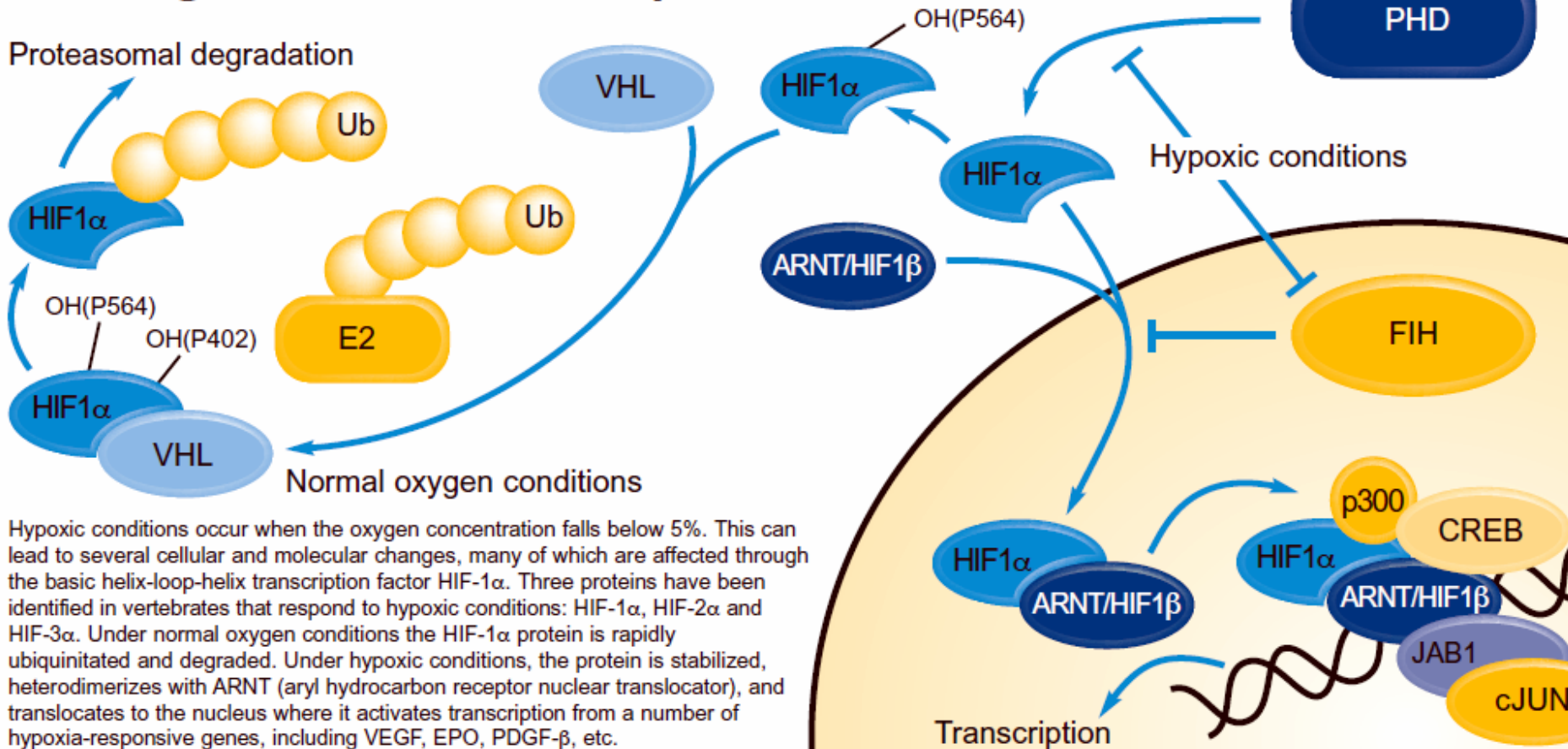


# HIF – hypoxia inducible factor

- je součástí obecné odpovědi na hypoxii
- je konstitutivně exprimovaný
- přítomnost kyslíku indukuje jeho degradaci
- nedostatek kyslíku způsobuje jeho akumulaci

- indukuje buněčnou proliferaci
- indukce cyklinu D1
- indukce růstových faktorů
- indukuje angiogenezi -> VEGF
- indukuje erythropoézy -> EPO

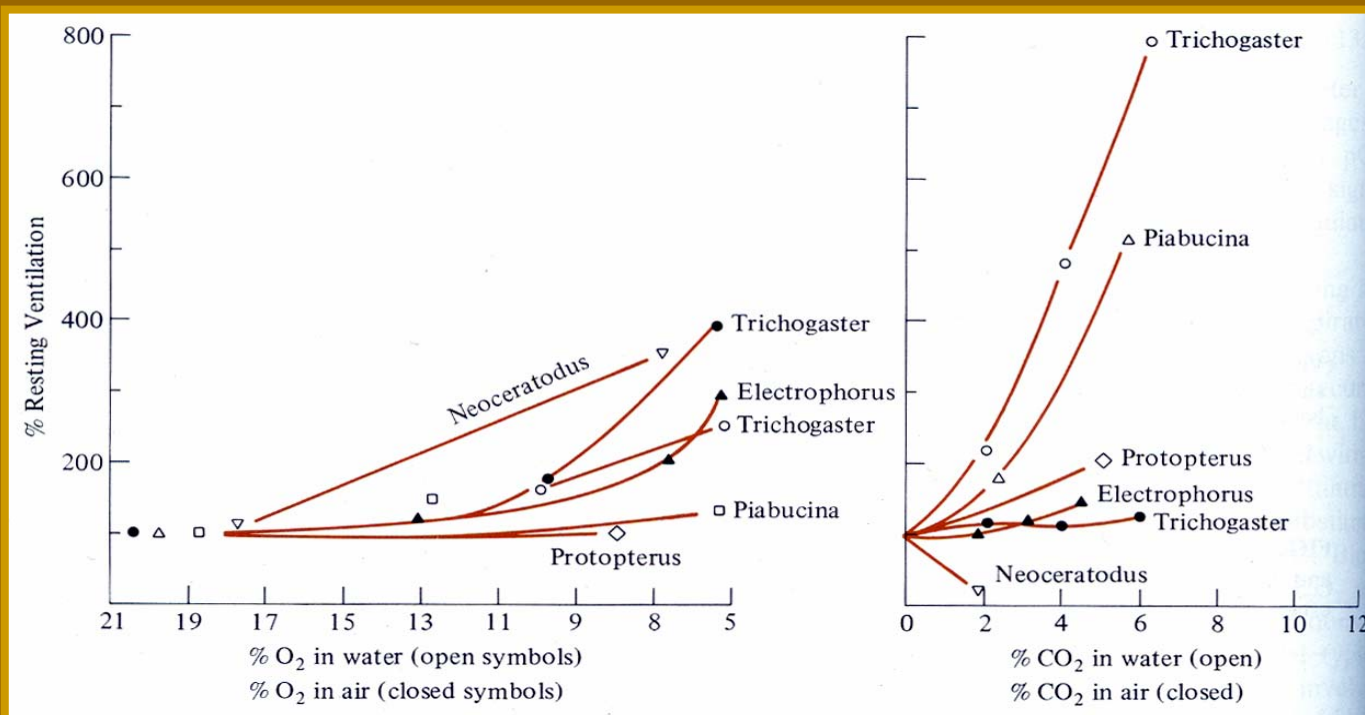
## HIF Regulation of Transcription



# Změny v koncentraci CO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> jako stimulant intenzity ventilace

## Ryby

- intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> ve vzduchu a ve vodě
- senzitivita je druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O<sub>2</sub> (vzduch x voda)
- u *Piabucina* hyperkapnie ve vodě vede k omezení žaberní ventilace
- u *Neoceratodus* hypoxie ve vodě stimuluje žaberní ventilaci, hyperkapnie ve vodě potlačuje žaberní ventilaci a stimuluje vzdušné dýchání



## Obojživelníci

- receptory v aortě citlivé k hypoxii i hyperkapnii (shoda se savci)
- zřejmě nemají CO<sub>2</sub> receptory v plicích (na rozdíl od plazů a ptáků, ale napěťové receptory v plicích jsou citlivé k pCO<sub>2</sub>)
- podobně jako u vzduch dýchajících ryb je senzitivita k vodnímu / vzdušnému pCO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O<sub>2</sub> (vzduch x voda)

## Plazi

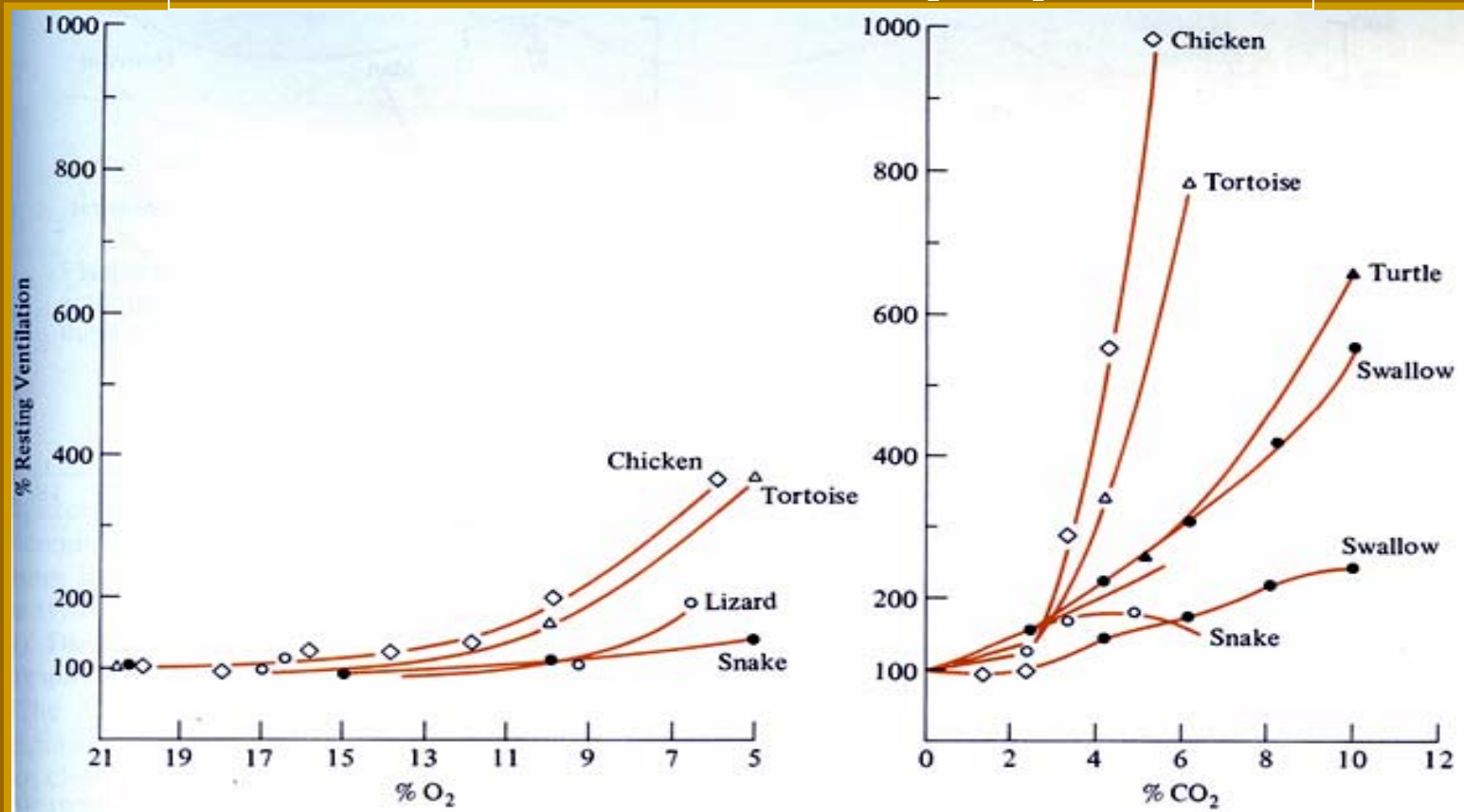
- pravděpodobně nemají chemoreceptory v aortě a krkavicích, ale mají CO<sub>2</sub> receptory v respiračním traktu
- u některých je ventilace regulována zejména pO<sub>2</sub> u jiných pCO<sub>2</sub>
- hypoxie nebo hyperkapnie často vede k útlumu aktivity / metabolismu



## Ptáci

- pro regulaci ventilaci je významnější hyperkapnie než hypoxie
- podobně jako u savců karotická a aortická tělíska
- receptory v dýchacím traktu (parabronchi) citlivé jen na  $p\text{CO}_2$  (při vysokém  $p\text{CO}_2 > 6.7 \text{ kPa}$  snížení frekvence akčních potenciálů)

Intenzita ventilace v závislosti na koncentraci  $\text{O}_2$  a  $\text{CO}_2$  u plazů a ptáků



## Savci

- primární regulátor respirace je změna  $p\text{CO}_2$
- 2 základní typy receptorů

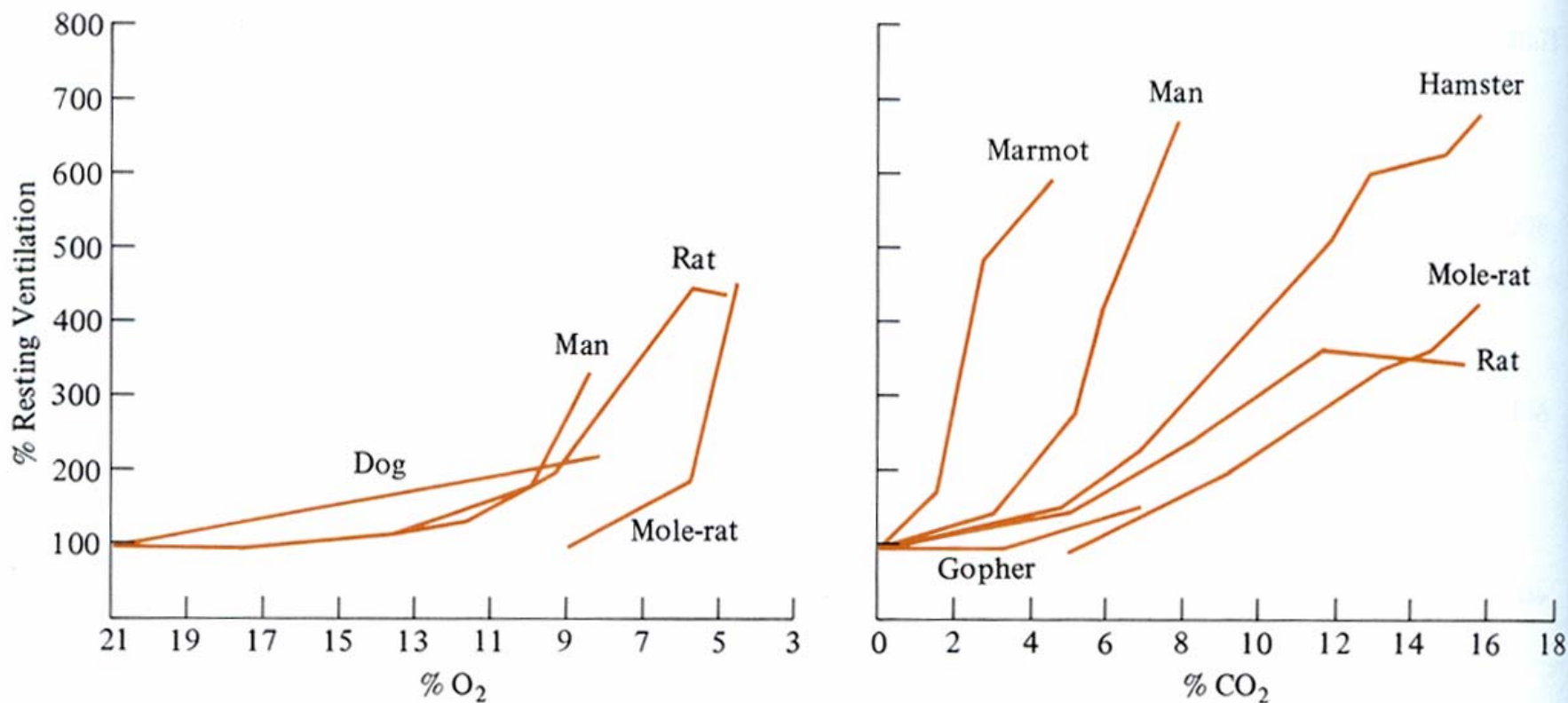
### 1) *karotická a aortická tělíška*

- pravděpodobně původem z žaberních receptorů,
- jsou citlivé na změny  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  a pH

### 2) *centrální chemoreceptory* respiračního centra v prodloužené míše

- jsou citlivé na změnu koncentrace  $\text{H}^+$  (pH) v mozkomíšním moku (CSF), jeho pH je přímo úměrné koncentraci  $\text{CO}_2$  v krvi díky pronikání  $\text{CO}_2$  mozko-krevní bariérou, která je nepropustná pro  $\text{H}^+$
- citlivost k změně  $p\text{CO}_2$  má adaptivní charakter ~ typicky u potápěčích se nebo hrabavých druhů (běžně jsou vystaveni hypoxii a hyperkapnií)  
=> citlivost na zvýšené množství  $\text{CO}_2$  je snížena

# Intenzita ventilace v závislosti na koncentraci $O_2$ a $CO_2$ u různých savců



Marmot – svišť  
Gopher – syseľ  
Mole-rat - rypoř



# Potápění

- zadržení dechu ~ zástava ventilace
- hydrostatický tlak ovlivňuje výměnu plynů
  - více  $O_2$  a  $N_2$  se ze vzduchu v plicích dostane do tělních tekutin
    - nebezpečí jejich rychlého uvolnění – Caissonova nemoc
    - vysoký  $pO_2$  – toxicita a křeče
    - vysoký  $pN_2$  - narkotizace
- hluboko se potápějící savci -> potopení s výdechem, kolaps alveolů
  - => plyn jen v mrtvém prostoru plic (~nevstřebává se)
  - => tužší/pevnější plíce, silnější surfaktanty -> snadnější roztažení alveolů
- mořští hadi a mořské želvy
  - pravděpodobně snížena citlivost k toxickému působení  $O_2$  a narkotizaci  $N_2$
  - nadbytečný  $N_2$  uvolňují kůží do prostředí
  - krev vracející se z těla do srdce vynechá plíce (bypass – neoddělený plicní oběh)

## Proporční zastoupení O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> v organismu v závislosti na hloubce u potápěče s přístrojem

hloubka (m)	0	50	100	500
vnější tlak (kPa)	101	202	1111	5151
pO <sub>2</sub> (kPa)	21,1	42,4	233,5	1082,6
pN <sub>2</sub> (kPa)	79,8	159,7	878,3	4072,5
alveolární pCO <sub>2</sub> (kPa)	5,32	5,32	5,32	5,35
O <sub>2</sub> v plasmě (ml/l)	4,4	8,8	48,3	223,9
N <sub>2</sub> v tucích (ml/l)	53	106	582	2700

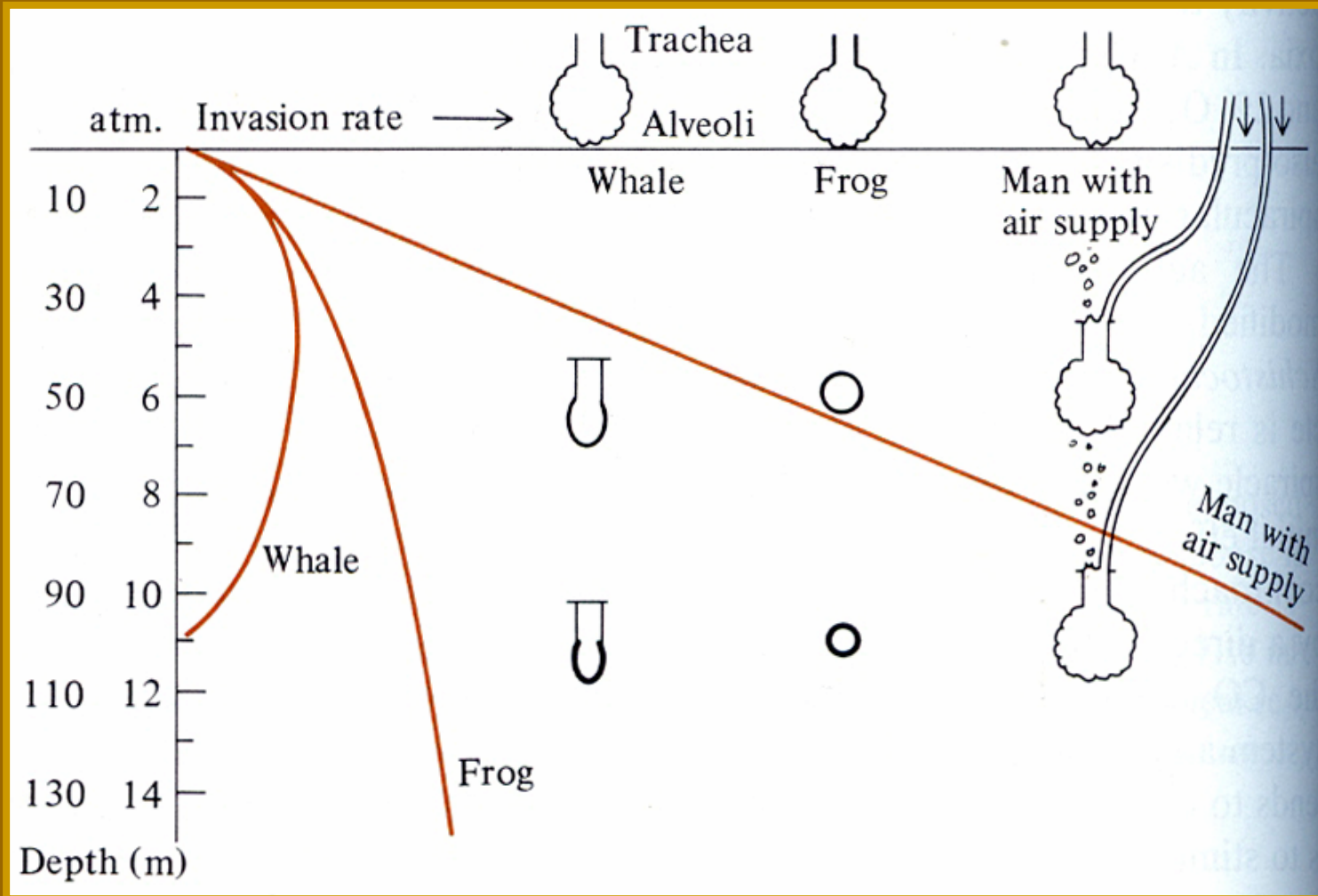
rozpustnost O<sub>2</sub> v plasmě – 0,209 ml / l kPa

rozpustnost N<sub>2</sub> v tucích – 0,67 ml / l kPa





Invazní obrát  $N_2$  (invasion rate) u velryby a žáby (organisms s kolapsem alveolů / plic) a potápěče s přístrojem v závislosti na hloubce ponoření



## Adaptace výhodné pro potápění u savců

### Větší transportní kapacita krve pro O<sub>2</sub>

- běžně: 17–22 % (ale i delfíni a lachtani)
- tuleňi: obecný 26-29%, Weddellův 29-36%, pruhovaný 34%
- vorvaň malý: 32%

### Větší celkový objem krve

- běžně: 60-110 ml / kg
- tuleňi obecný a pruhovaný 130-140 ml / kg
- tuleň Weddellův, rypouš severní, vorvaň obrovský: 200-220 ml / kg

### ⇒ Zásoby kyslíku

- člověk, kůň – 14-15 ml / kg
- tuleni – 40-70 ml / kg

## Větší množství svalového myoglobinu (kosterní svaly)

- člověk, kůň – 4-9 mg / g
- tuleň obecný, Weddellův, rypouš severní – 50-55 mg / g
- tuleň pruhovaný, plískavice saravacká – 70-80 mg / g



## Oběhový systém

- zejména u potápějících se „bradykardie“ na 5-20%  
(vazokonstrikce koronárních arterií, nižší nároky na srdce)
- celkově omezený krevní průtok – řízeno sympatikem (vasokonstrikce)
- proudění krve zejména do mozku > kosterních svalů > gastrointesticiálních orgánů
- => tkáně se rozdělují na aerobně a anaerobně metabolizující (obrat ATP x laktátu)

## Aerobní limit potápění (ALD, aerobic dive limit)

- Na jak dlouho se může organismus potopit bez následného „kyslíkového dluhu“

- Vázáno na limity pro metabolismus laktátu

tuleň Weddellův – 20 minut

lachtan medvědí a ušatý – 4-6 minut

delfín skákavý - 4 minut

rypouš sloní, vorvaň – 40-50 minut



Důsledky ALD pro tuleně Weddellova

potopení 6 x 15 minut, 4 minuty na hladině mezi ponory

– total **114** minut, **90 minut pod vodou**

potopení 44 minut, 70 minut na hladině

– total **114** minut, **44 minut pod vodou = 1/2 času**

## Velké nadmořské výšky

- pokles barometrického tlaku – pokles parciálních tlaků (poměrové zastoupení jednotlivých plynů se ale nemění)
  - > zvyšuje se dehydratační stres

(- klesá teplota)

- primárně hyperventilace

- maximální možný přísun  $O_2$ , alveolární  $pO_2$  se ale nemění
- klesá alveolární  $pCO_2$  (normálně je  $pCO_2$  závislé na produkci  $CO_2$  a alveolární ventilaci)
  - => pokles alveolárního  $CO_2$  = pokles krevního  $CO_2$  = inhibice respirace
    - tento efekt je vyrovnáván metabolickou acidózou
      - => zvýšení  $H^+$  (pokles pH) v CSF = stimulace ventilace



Účinek nadmořské výšky na atmosférický tlak (AP),  $pO_2$  a alveolární (a)  $pO_2$  a  $pCO_2$  u člověka (kPa)

výška(m)	AP	$pO_2$	$p_aO_2$	$p_aCO_2$
0	101	21,1	13,8	5,3
3100	70,6	14,6	8,9	4,8
6200	46	9,7	5,3	3,2
7100	<i>normální strop</i>			
8848	33	6,9	4,0	1,5
9200	30	6,3	2,8	-
12300	19	3,9	1,1	-
14460	<i>strop s doplňováním čistého <math>O_2</math></i>			
15400	12	2,4	0,1	-
20000	6	1,3	0	0

- Ve 20 km je vnější tlak vodních par vyrovnaný se saturačním tlakem vodních par v plicích

=> v plicích není místo pro  $O_2$ ,  $N_2$ ,  $CO_2$

- Nad 20 km, začne na povrchu plic voda vařit

### Výškové limity obratlovců

	výška (km)	lokality
<b>obojživelníci</b>		
<i>Salamandra</i>	3	Alpy
<i>Telmatobius</i>	3,8	Peru (Titicaca)
<i>Eleutherodactylus</i>	4,5	Peru (Andy)
<i>Bufo</i>	5	Himaláje
<b>ryby</b>		
pstruh	2,8	Alpy
pstruh	3,8	Peru (Titicaca)
Nemachilus	4,7	Himaláje
<b>plazi</b>		
africký scink	4	Tanzanie (Kilimanjaro)
Dipsosaurus dorsalis	4,9	Peru (Andy)
ještěrky	5,5	Himaláje
<b>ptáci</b>		
domácí drůběž	4	Asie, Amerika
různé druhy	4-6,5	Skalisté hory, Andy
sup	5-6	Himaláje
bernešky	6(-7)	Himaláje
<b>savci</b>		
křečík	4	USA (Skalisté hory)
lidé	<4.5	Andy, Himaláje
lamy	4,8-5,4	Peru (Andy)
čínčila	5	Peru (Andy)
Jak	5,8	Asie
jelen Taruca	6	Peru (Andy)

# Některé aspekty (relativního?) nedostatku kyslíku u člověka

Choroby + vysoké nadmořské výšky

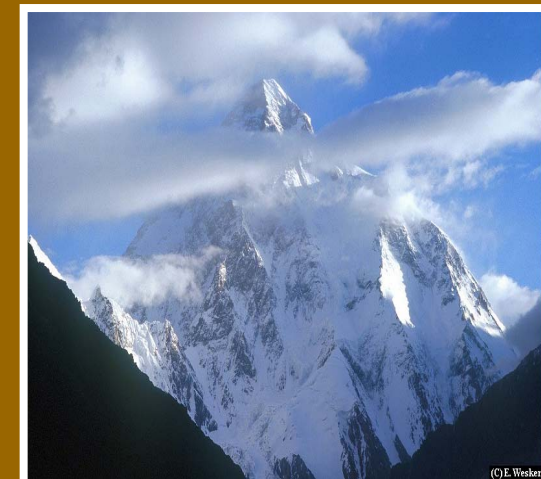
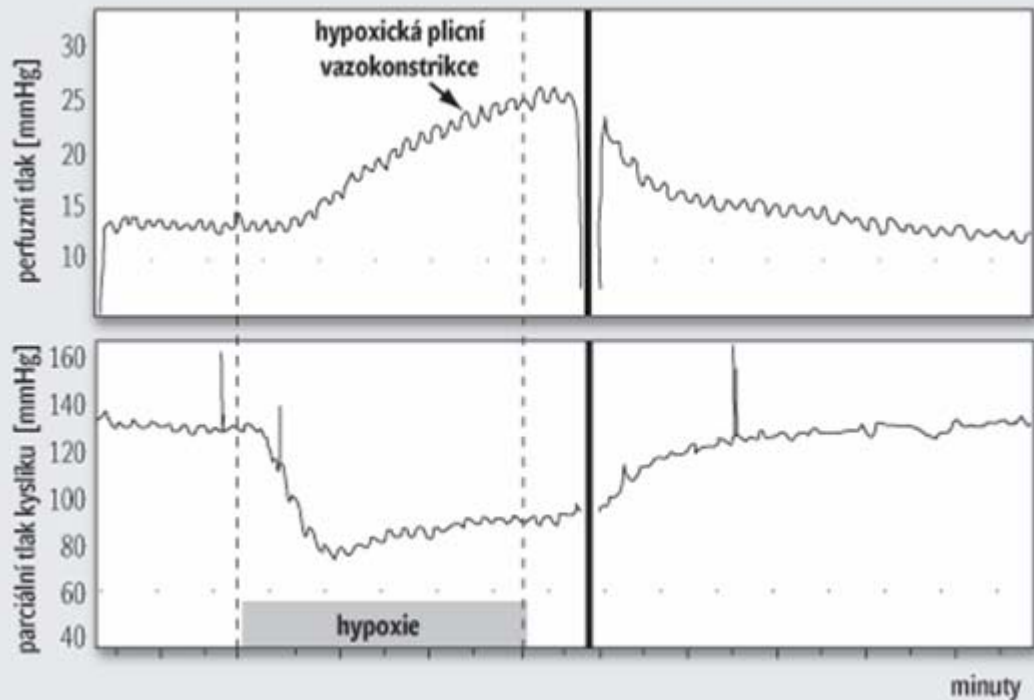
**Plíce** – velice tenké hranice mezi krví a ovzduším (difuzní vzdálenost)

**Normoxické oblasti** – volný průtok krve, 1/10 krevního tlaku aorty

**Hypoxické oblasti** – vazokonstrikce cév => zvýšení krevního tlaku

(lokální plicní hypoxie, hypoxická plicní vazokonstrikce, typické pro plíce a placentu,

mechanismem je pravděpodobně vtok  $\text{Ca}^{2+}$  iontu do svalových buněk plicní cévy v odpověď na depolarizaci vyvolanou změnou aktivity  $\text{K}^+$  kanálů v buněčné membráně)



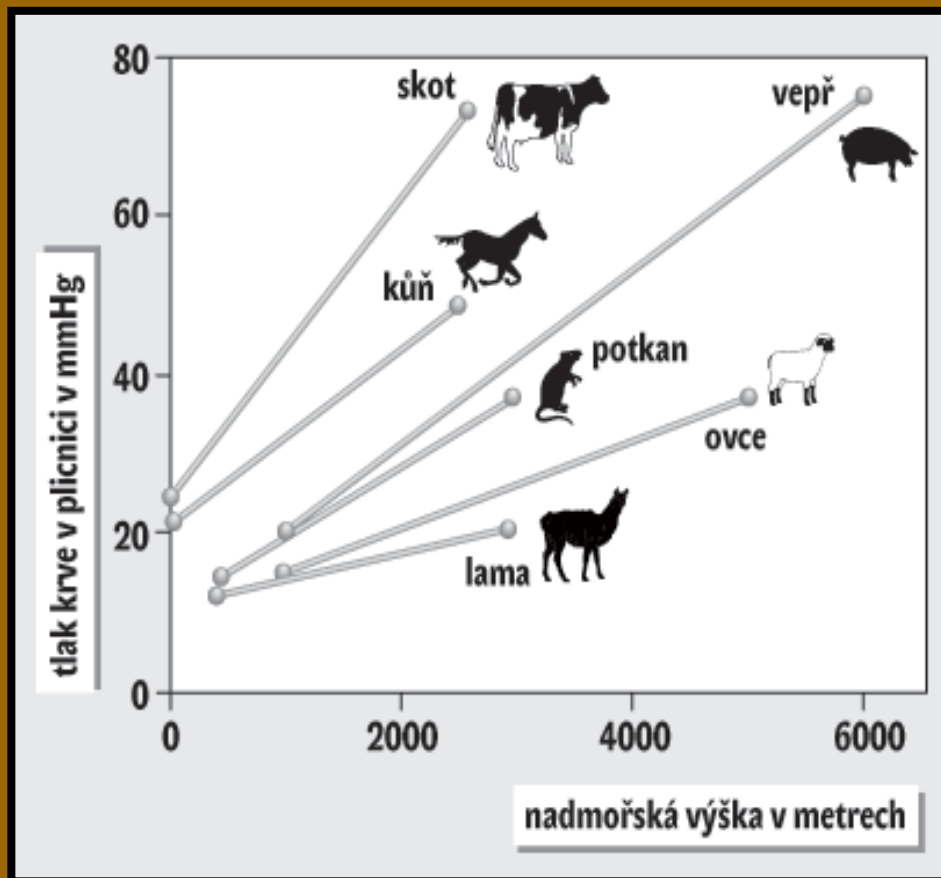
## Nedostatek kyslíku v plicích

-> zvýšení krevního tlaku v plicích (plicnici)

(globální plicní hypoxie, dlouhodobě => hypoxická plicní hypertenze)

-> hypertrofie pravé srdeční komory

-> selhání srdce



- význam této adaptace není jasný
- změna tlaku v plicnici stejná u bělochů, tibetánů i andských indiánů
- u ostatních savců různé schopnosti
- limity ???

**normoxie** – dostatečné množství kyslíku

**hypoxie** – snížené množství kyslíku → specifická reakce

**anoxie** – bez kyslíku → specifická reakce



## Hypoxická plicní hypertenze

Při poruše adaptace nebo nedostatečné adaptaci

- “horská nemoc“, otoky plic a mozku
- přestavba struktury stěn plicních cév, jejich poškození
- v důsledku hypoxie
  - > produkce kyslíkových radikálů a NO\*)
  - > poškození buněk
  - > změna programu syntézy ECM, obalení cév pojivovou sítí
  - > podpora růstu buněk hladkého svalů, zesílení svalové vrstvy

Reverze po adaptaci  
nebo při návratu do normoxie  
(reverze trvá měsíce)

\*)NO má vazodilatační schopnosti!



## Vývojová x fyziologická adaptace

Andštit inditiáni – 3500-4000 m.n.m.; 6 000 let

Tibeťani – 4000-5500 m.n.m; 25 000-50 000 let



### Andštit inditiáni x běloši z nížin

- více hemoglobinu
- větší dechové objemy
- větší tlak krve v plicnici
- potlačená reakce na nízký parciální tlak kyslíku

### Tibeťaná x běloši z nížin

- srovnatelné koncentrace hemoglobinu
- nemají potlačenou reakci na nízký parciální tlak kyslíku
- srovnatelný tlak krve v plicnici
- koncentrace hemoglobinu a kyslíku je nižší než u adaptovaných lidí
- větší přítok krve do placenty (v menší míře pozorováno i u andských inditiánů)
- lepší genová výbava, viz. dále

# Srdce

- embryonální a novorozenecké srdce je odolnější k hypoxii -> minimum infarktů (dodávka kyslíku jak v 8 000 m.n.m.)
  - podobně u obyvatel trvale žijících nad 3 500 m.n.m.
  - embryonální srdce také více odolné k poklesu pH a k  $\text{Ca}^{2+}$ 
    - **exprese jiných izoforem některých proteinů, např. myozinu**
    - **efekt tzv. FETAL GENE PROGRAM SWITCH**
- ektotermové mají odolnější srdce k hypoxii jak endotermové

Zdá se, že jednou z klíčových rolí hrají mitochondrie - mohutný redox-oxidační aparát

- embryonální srdce jednoduché mitochondrie
  - velký podíl anaerobní glykolýzy pro získání energie
- dospělé srdce dva typy dobře vyvinutých mitochondrií (pod membránou a mezi fibrilami)
  - energie hlavně z  $\beta$ -oxidace lipidů
- souvislost s adaptací na vysokohorské podmínky není dosud známa

**Ischemická hypoxie** – snížení průtoku krve (ischemická choroba, infarkt myokardu)

**Hypoxická (systémová) hypoxie** – malý parciální tlak kyslíku (některé vady a onemocnění srdce a plic, vysoké nadmořské výšky)

**Anemická hypoxie** – poruchy v přenosu kyslíku (nedostatek hemoglobinu,...)

**Histotoxická hypoxie** – snížení využití kyslíku v buňce (poškození respiračních enzymů, apod.)

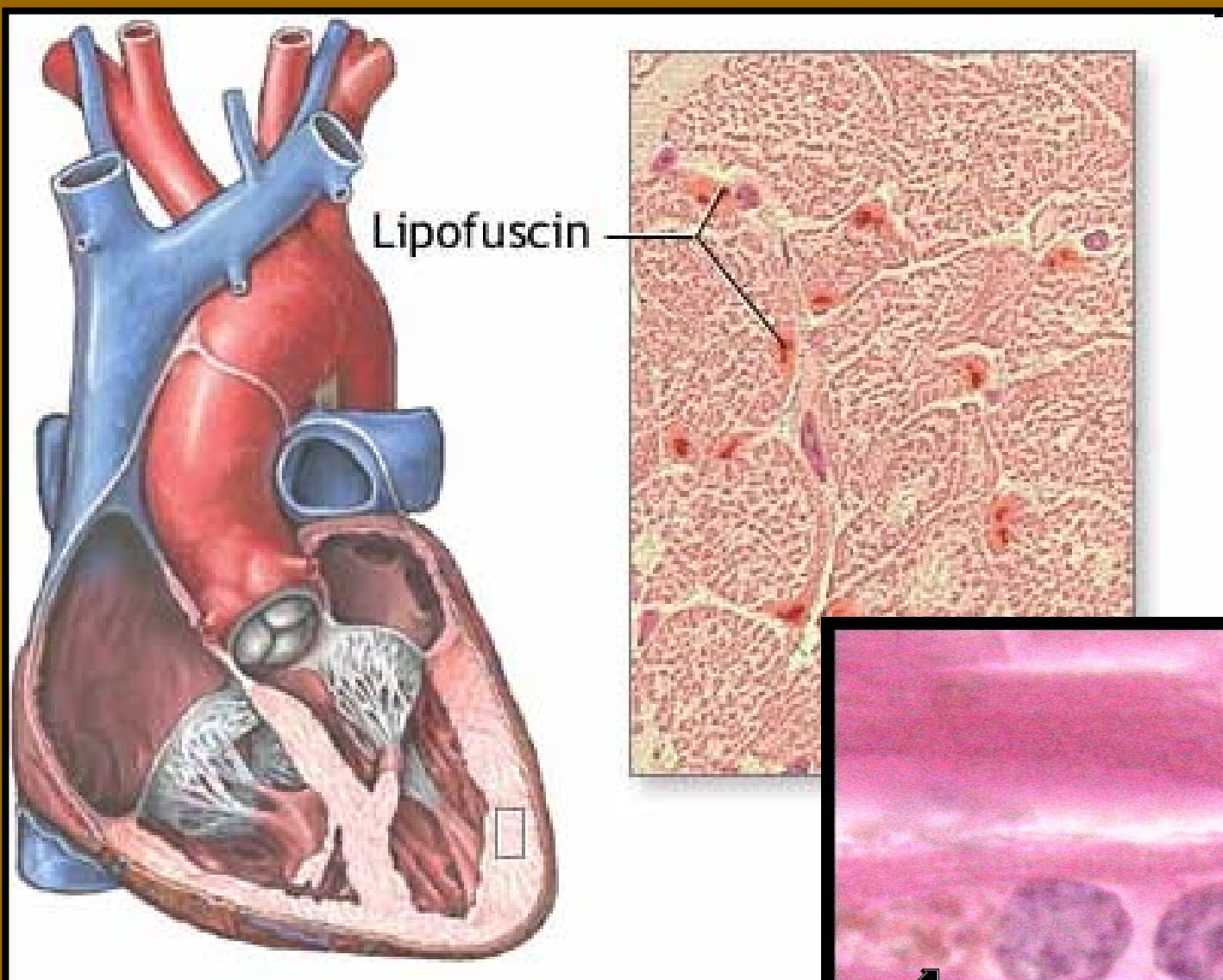
## Hypoxie na molekulární úrovni

- hypoxie vede k produkci reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)
- ROS ovlivňují dráhy signální transdukce
- ROS poškozují buněčné komponenty
- ukládání lipofuscinu\*) do svalů (myokard a hladká svalovina), hepatocytů, neuronů,...
- hypoxie indukuje HIF (hypoxia inducible factor)

## Lidé nížin adaptovaní na 5 500 m.n.m. versus Tibetáni

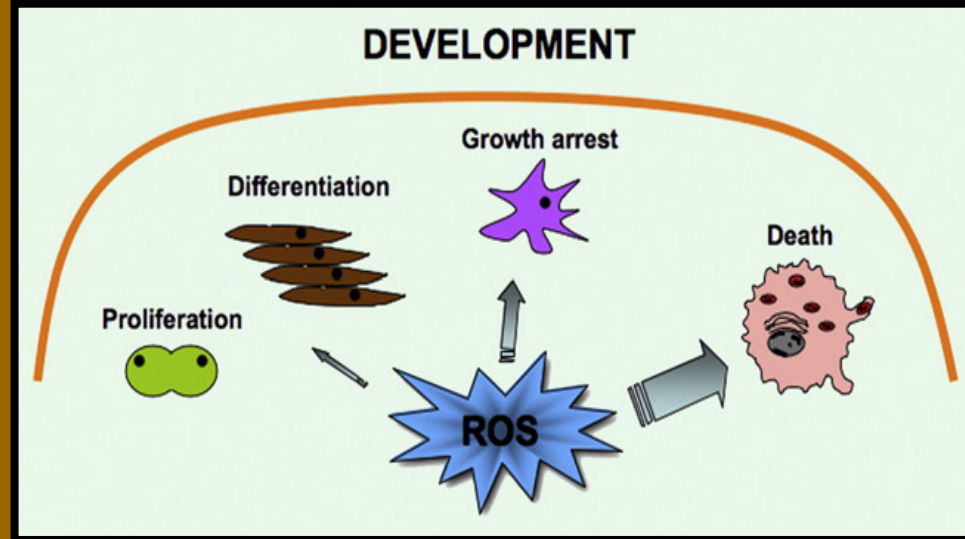
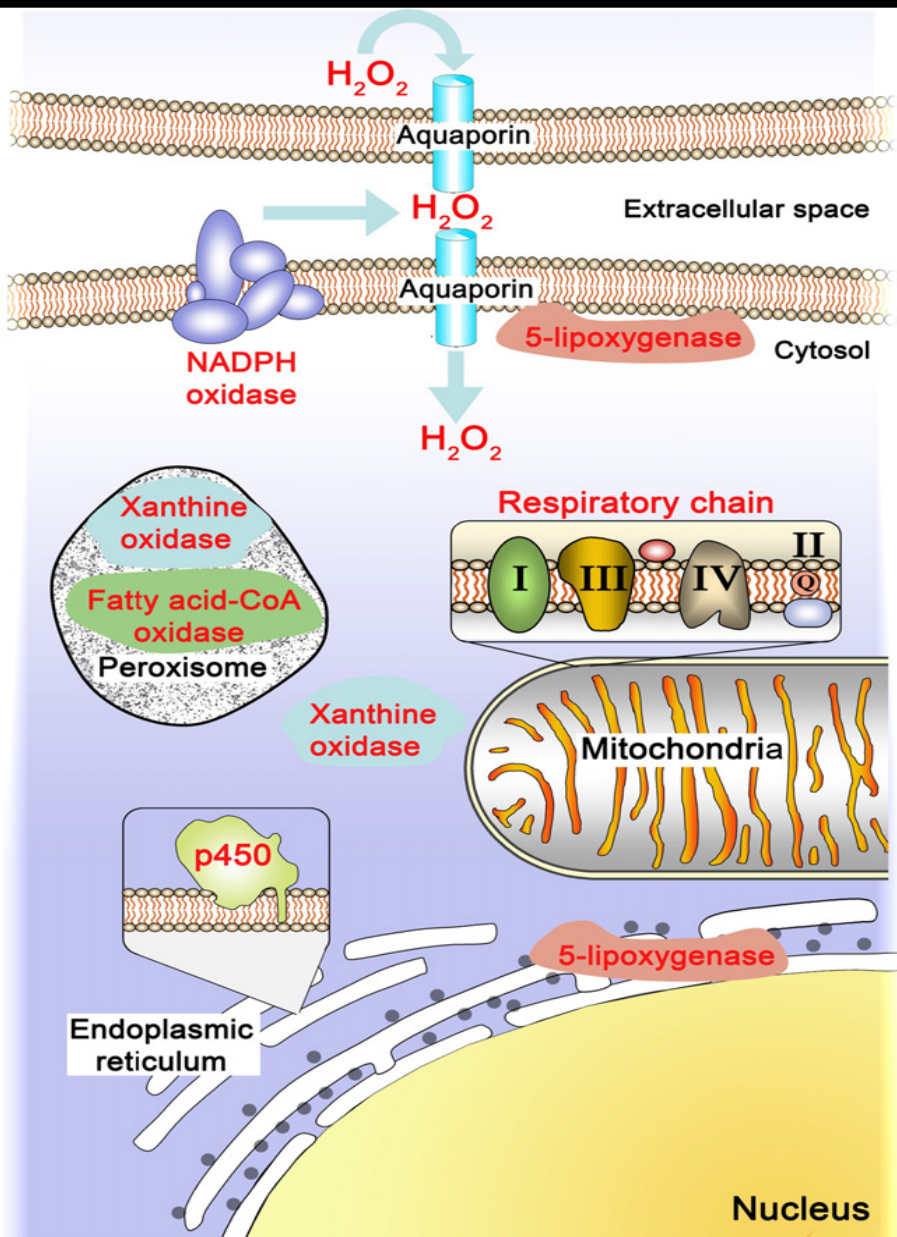
- o 20% nižší hustota mitochondrií ve svalech
- o 25% nižší oxidativní enzymatická aktivita
- aktivity glykolytických enzymů s minimálními změnami
- Tibetáni 4x více glutathion-S-transferázy (isoenzym P1-1) => syntéza glutathionu
- u Tibetánů
  - zvýšená exprese  $\Delta^2$ -enoyl-CoA-hydratázy (oxidace mastných kyselin v mitochondriích)
  - méně tuku ve svalových vláknech
  - zvýšený metabolismus tuků – adaptace na vysokohorské prostředí ???

\*)Lipofuscin – hnědý pigment, vznik oxidací lipidů -> poškozování membrán



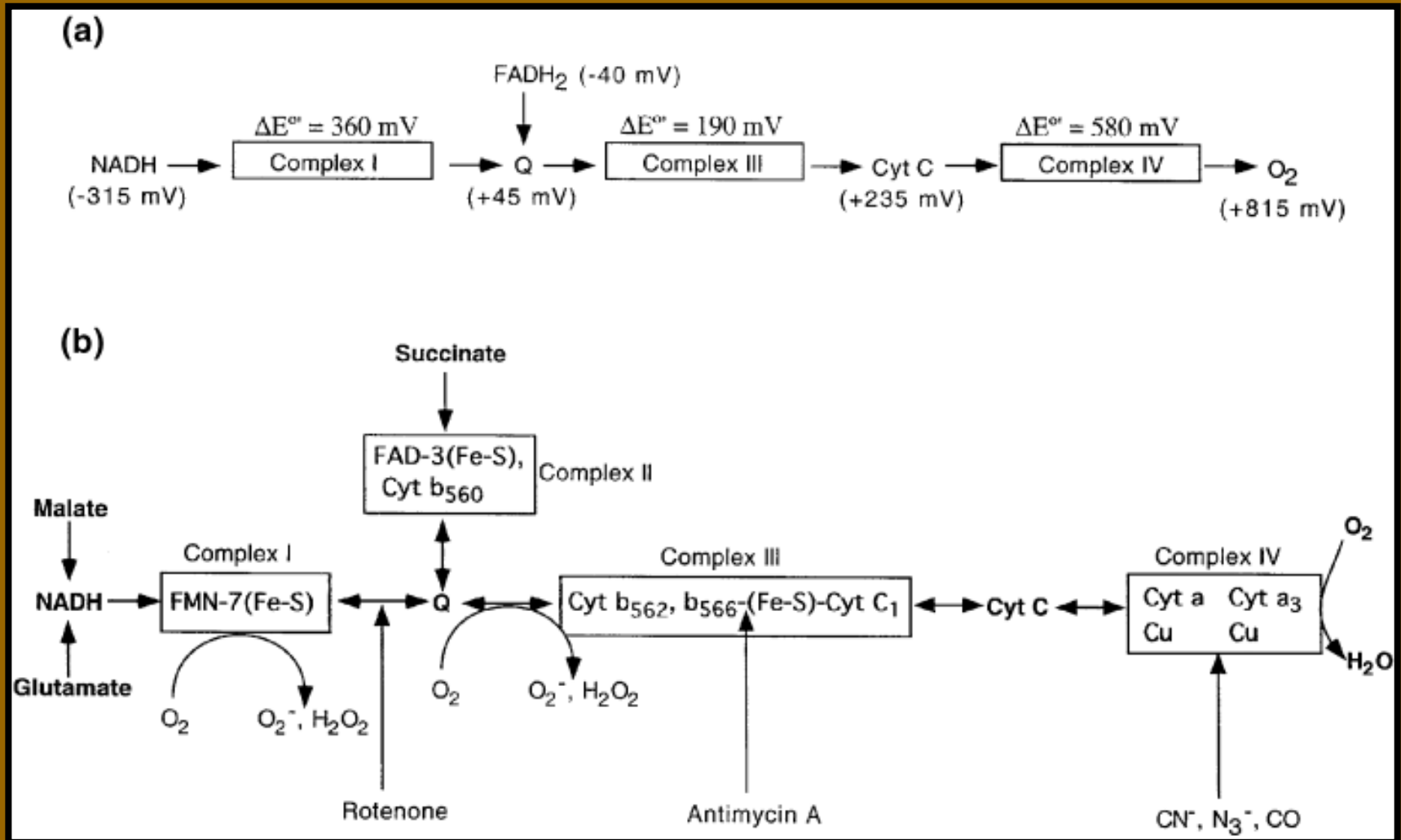
Ukládání lipofuscinu v myokardu

# Produkce a účinky ROS na buněčné úrovni

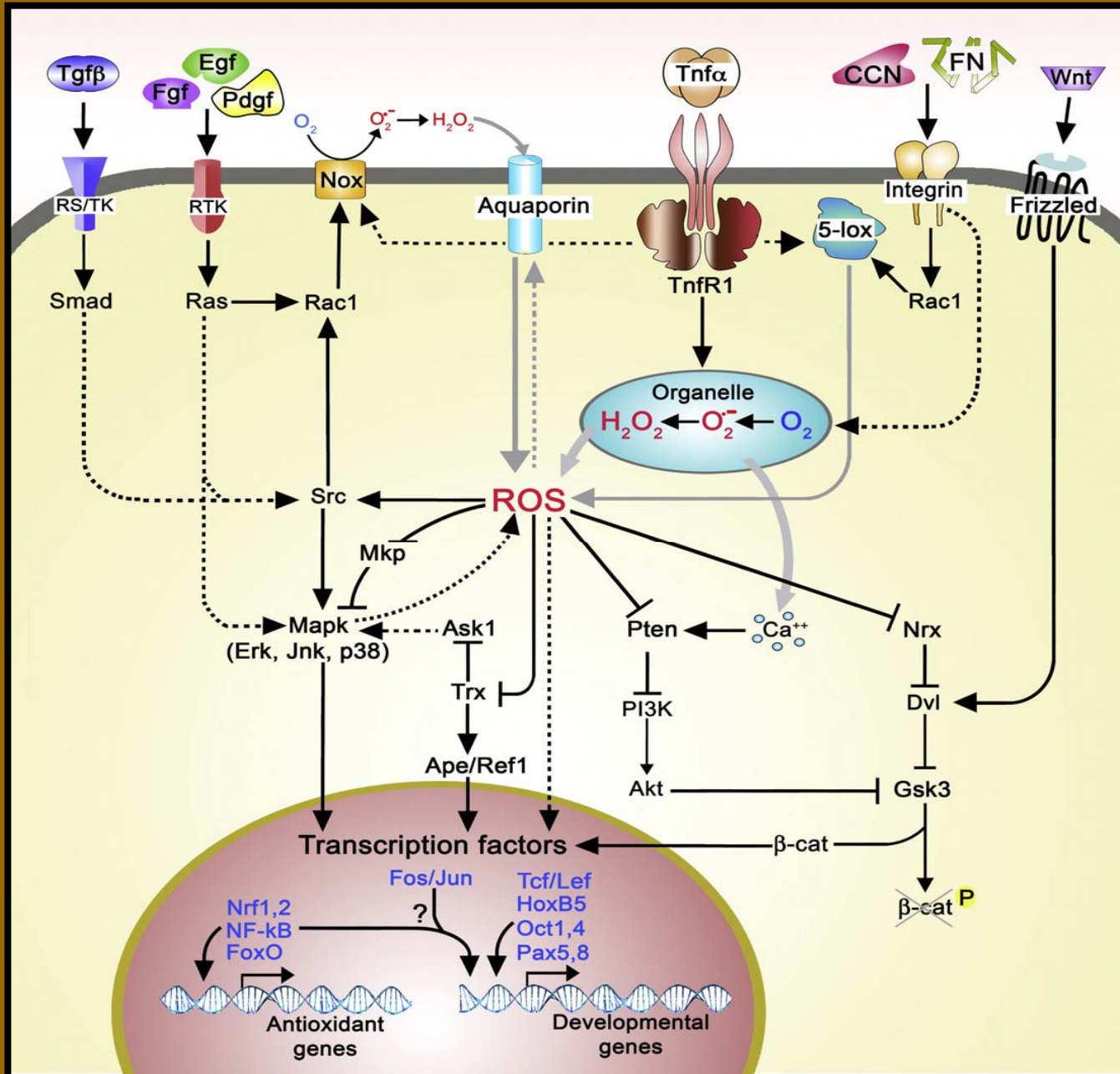


Luis Covarrubias, et al., 2008.  
*Developmental Biology* 320:1-11.

# Produkce ROS v mitochondriálním respirčním řetězci



# Některé interakce ROS s intracelulárními signální drahami

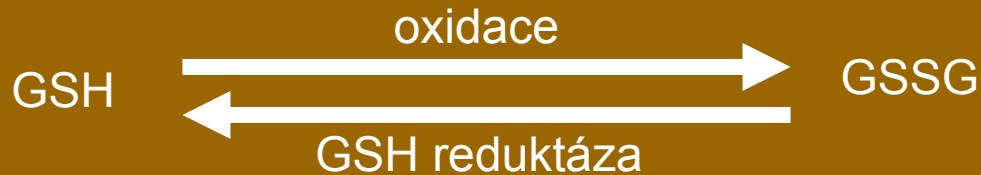




## Nejvýznamnější mechanismy chránící proti ROS

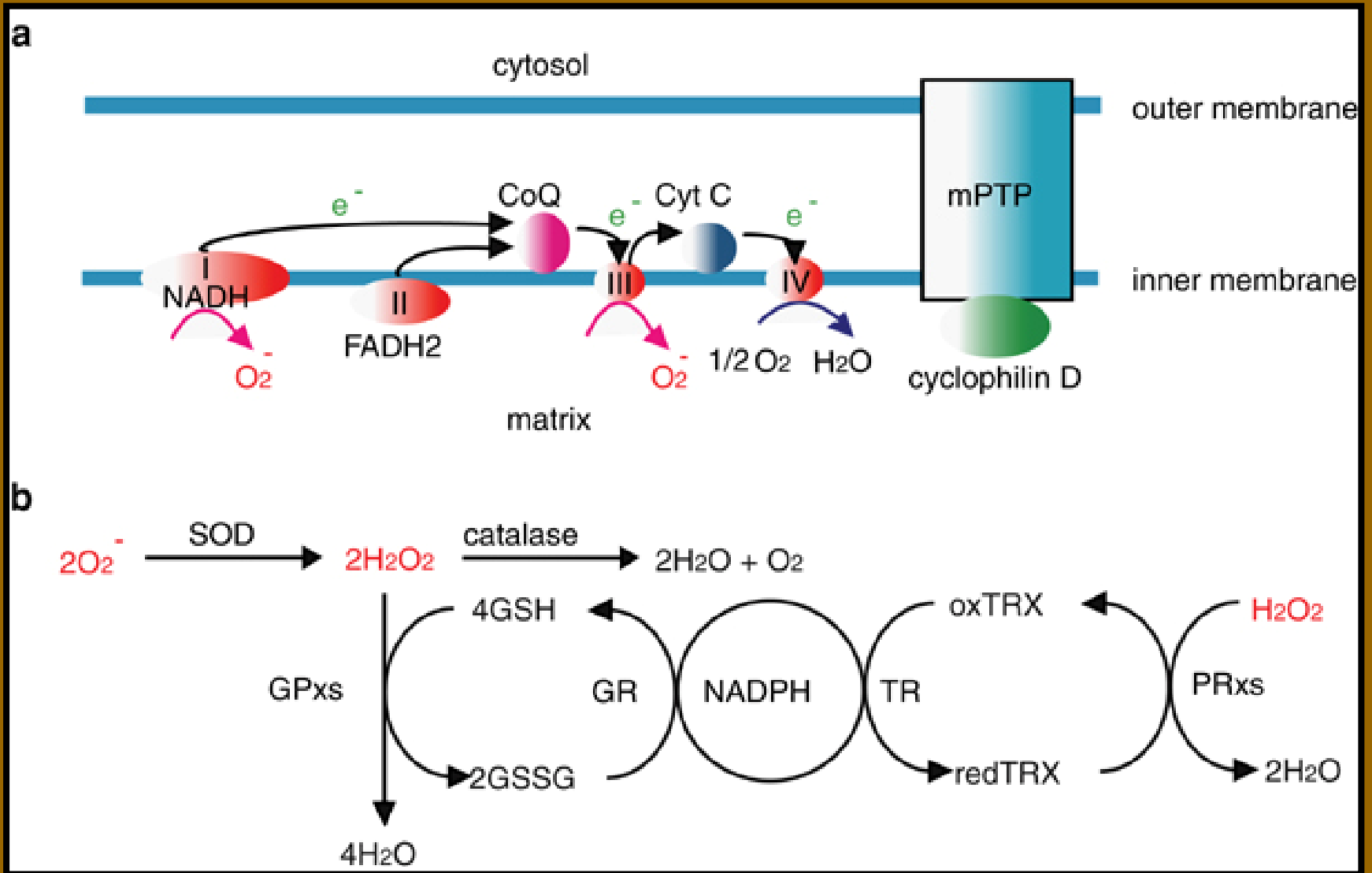
- degradační enzymy – kataláza, superoxid dismutáza,...
- neenzymatické antioxidanty

**glutathion** ( $\gamma$ -glutamyl-cystinyl-glycine; GSH)

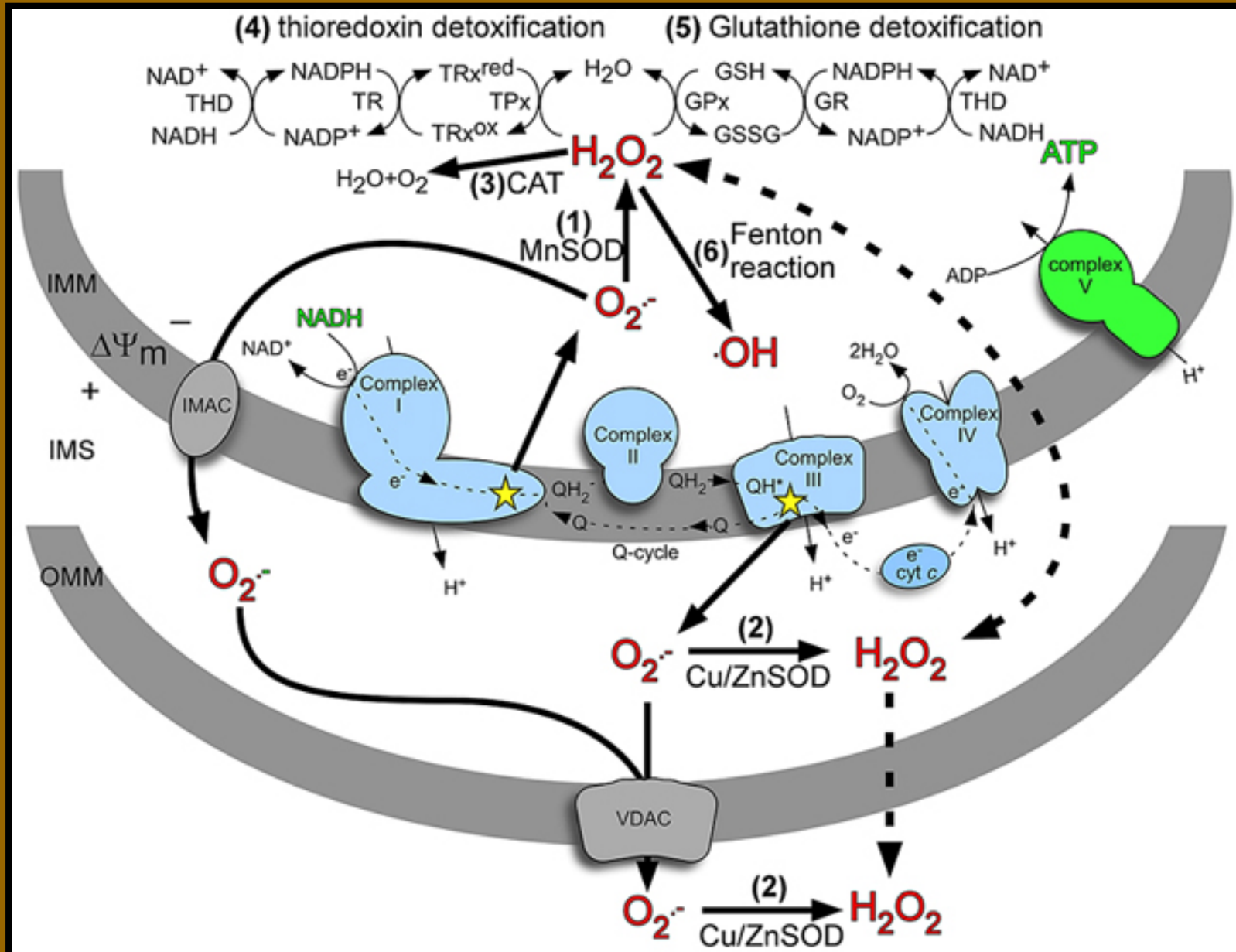


**thioredoxiny** (Trx1,2,3) a **glutaredoxiny** (Grx1,2)

- malé proteiny s aktivním disulfidovou skupinou)
- Trx reduktázy (3): Trx1 a TrxR1 – cytosol, nukleus  
Trx2 a TrxR2 – mitochondrie
- Grx reduktázy (2): Grx2 a GrxR2 – mitochondrie, nukleus



# Produkce a detoxikace ROS v mitochondriích (souhrn)



# Význam jednotlivých proteinů podléjících se na oxidačních procesech (Covarrubias, et al. 2008)

Phenotype of mice homozygous for null alleles of genes encoding antioxidant and prooxidant proteins<sup>a</sup>

Phenotype	Genotype	Stage <sup>b</sup>	Brief description of defect	Reference
Early developmental lethality	<i>Aif<sup>-/-</sup></i>	E9	Small size caused by abnormal cell death	Brown et al. (2006)
	<i>Cyt c<sup>-/-</sup></i>	E8.5	Embryo developmental delay and deficient cell growth	Li et al. (2000)
	<i>Ref1<sup>-/-</sup></i>	E5.5	Abundant cell death and expanded proamniotic cavity	Xanthoudakis et al. (1996)
	<i>Gpx4<sup>-/-</sup></i>	E7.3	Failed to form well-organized embryonic structures	Yant et al., 2003; Imai et al. 2003
	<i>γGcs<sup>-/-</sup></i>	E8.5	Defects in gastrulation	Shi et al. (2000)
	<i>Trx1<sup>-/-</sup></i>	E5	Failure to hatch, proliferation affected on ICM cells	Matsui et al. (1996)
	<i>Trx2<sup>-/-</sup></i>	~E10.5	Anterior neural tube open	Nonn et al. (2003)
	<i>TrxR1<sup>-/-</sup></i>	E9.5–10.5	Development retardation and reduced proliferation	Jakupoglu et al. (2005)
	<i>TrxR2<sup>-/-</sup></i>	E13.5	Reduced size and dysplasia of cardiac tissue	Conrad et al. (2004)
	Postnatal defects	<i>Sod1<sup>-/-</sup></i>	20 months	Shorten life span probably due to the development of hepatocarcinomas
<i>Sod1<sup>-/-</sup>; Sod3</i>		20 months	Idem and increased oxidative damage	Sentman et al. (2006)
<i>Sod2<sup>-/-</sup></i>		10 days	Neurodegeneration and enlarged heart	Lebovitz et al. (1996)
<i>Sod2<sup>-/-</sup>; TgSod1</i>		16 days	Idem	Copin et al. (2000)
<i>Gpx1<sup>-/-</sup>; Gpx2<sup>-/-</sup></i>		3 months	Growth retardation, intestine mucosal inflammation, and hypothermia	Esworthy et al. (2001)
<i>Prdx1<sup>-/-</sup></i>		9 months	Short life span, anemia and cancer	Neumann et al. (2003)
<i>Prdx2<sup>-/-</sup></i>		6 weeks	Anaemic and bigger spleen	Lee et al. (2003)
Infertility	<i>Sod1<sup>-/-</sup></i>	Adult female	Reproductive performance affected causing postimplantation embryo death	Matzuk et al. (1998)
Viable	<i>Cas<sup>-/-</sup></i>		Frequently show increased sensitivity to oxidative stress in adult animals	Ho et al. (2004)
	<i>Sod3<sup>-/-</sup></i>			Carlsson et al. (1995)
	<i>Gpx1<sup>-/-</sup></i>			Ho et al. (1997)
	<i>Gpx2<sup>-/-</sup></i>			Esworthy et al. (2001)
	<i>Gr<sup>-/-</sup></i>			Rogers et al. (2004)
	<i>Prdx3<sup>-/-</sup></i>			Li et al. (2007)
	<i>Prdx6<sup>-/-</sup></i>			Wang et al. (2003)
	<i>Nox1<sup>-/-</sup></i>			Gavazzi et al. (2006)
	<i>Nox2<sup>-/-</sup></i>			Pollock et al. (1995)
<i>Nox3<sup>-/-</sup></i>			Paffenholz et al. (2004)	