

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..)

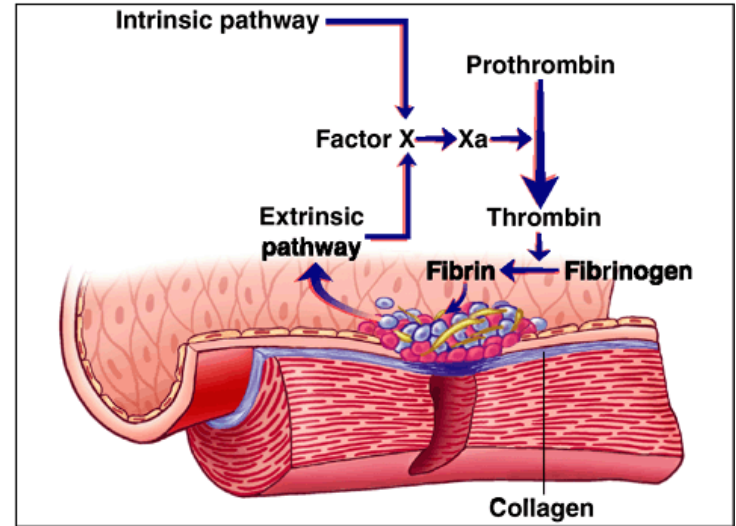
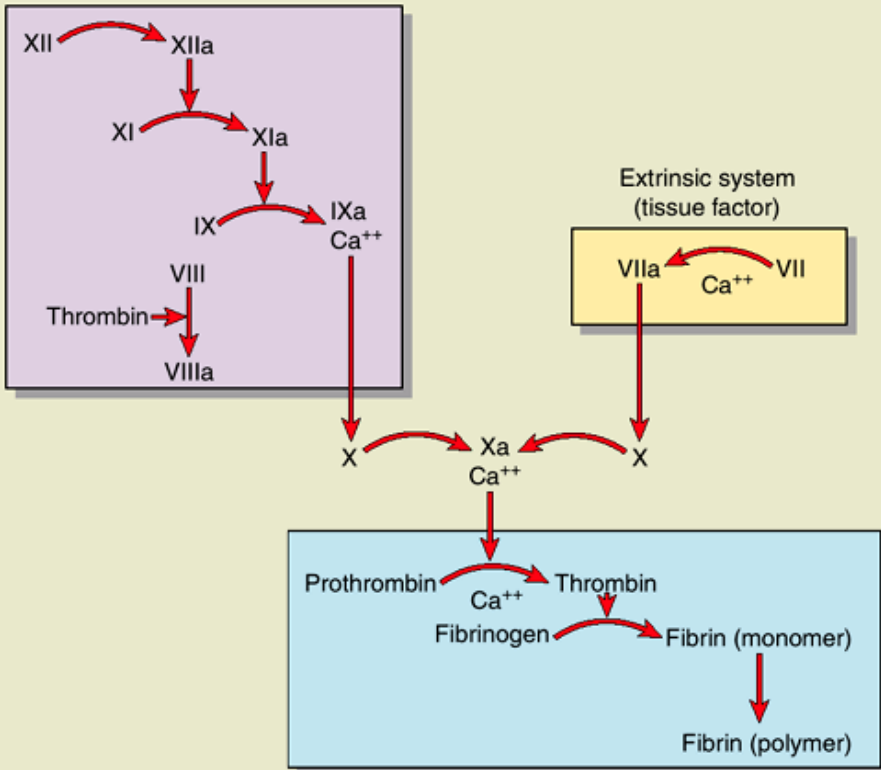
■ Pozitivní zpětná vazba

- Malá výchylka vyvolá ještě větší vzdálení od původního stavu (akční potenciál, koagulace...)
- Bludný kruh (circulus vitiosus)
 - Patologická pozitivní zpětná vazba - dále zhoršuje původní stav
 - Selhávající srdce

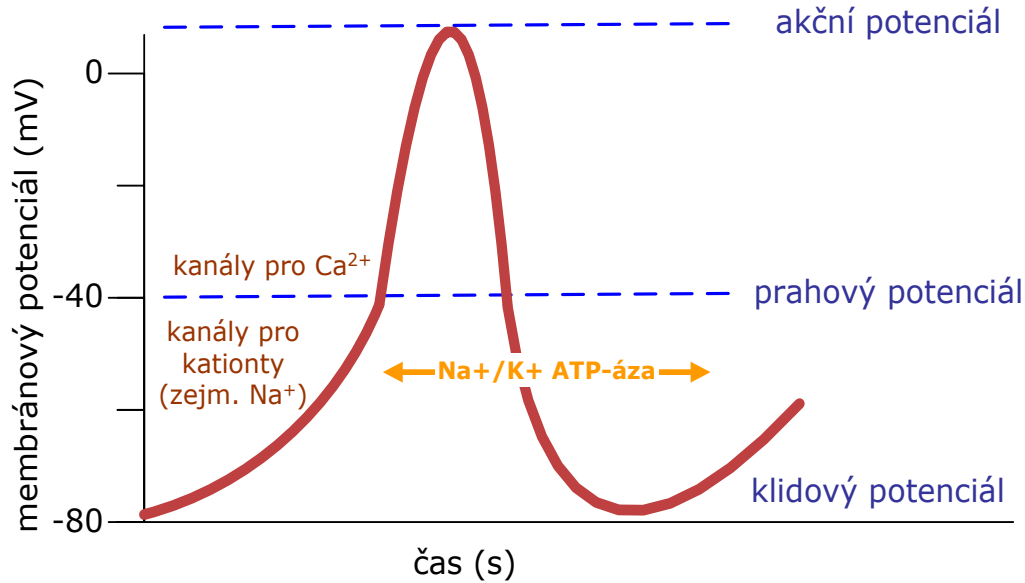
■ Anticipační regulace

- 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

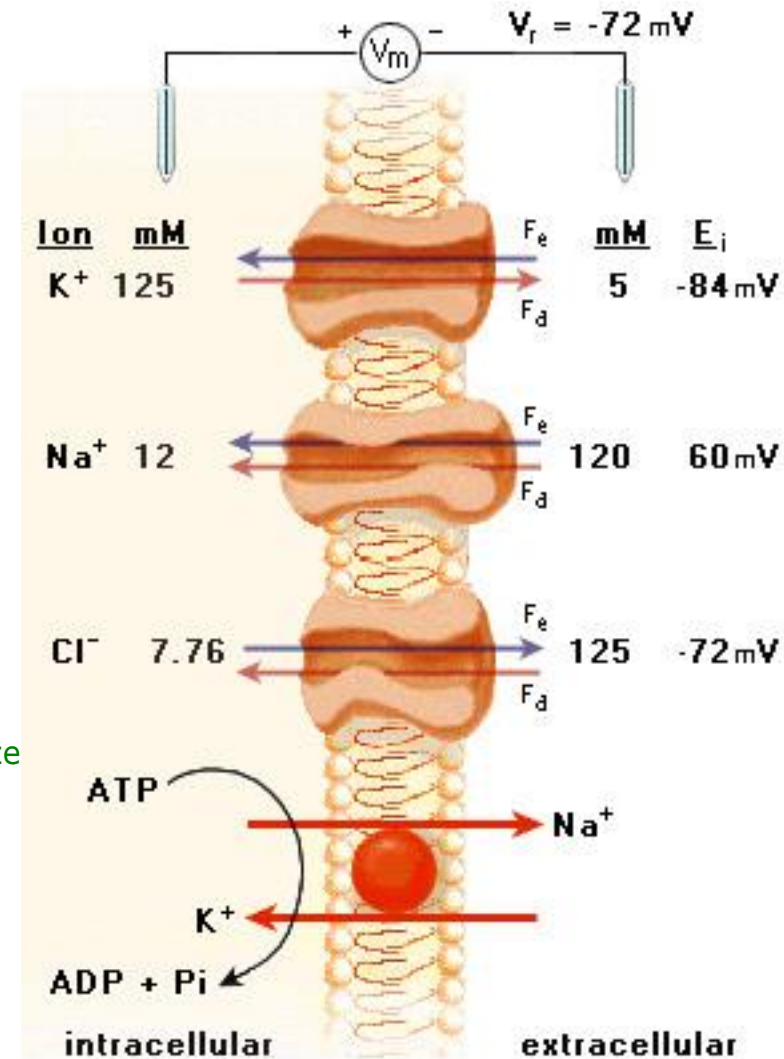
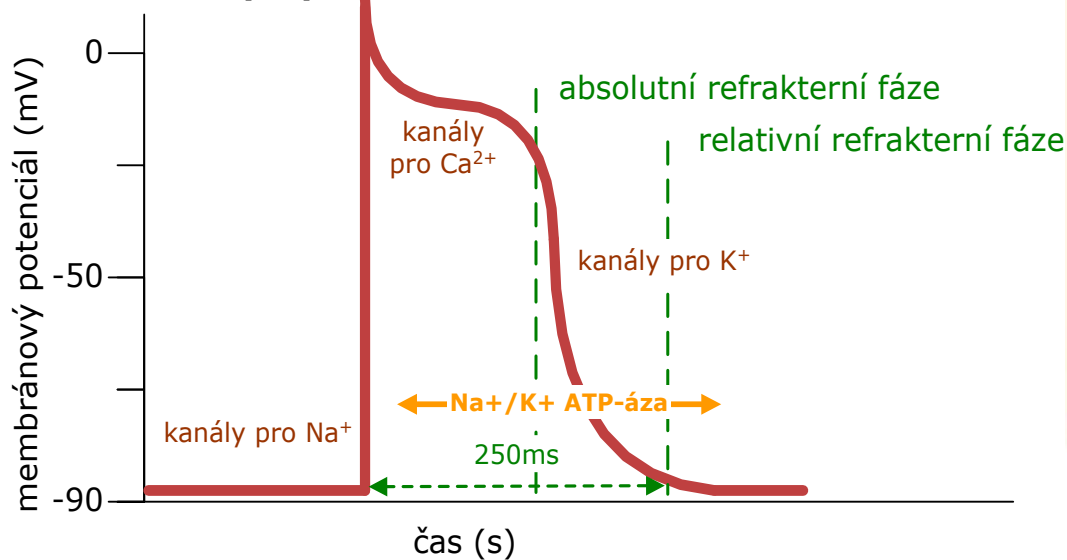
**Intrinsic system
(blood or vessel injury)**



buňka SA uzlu



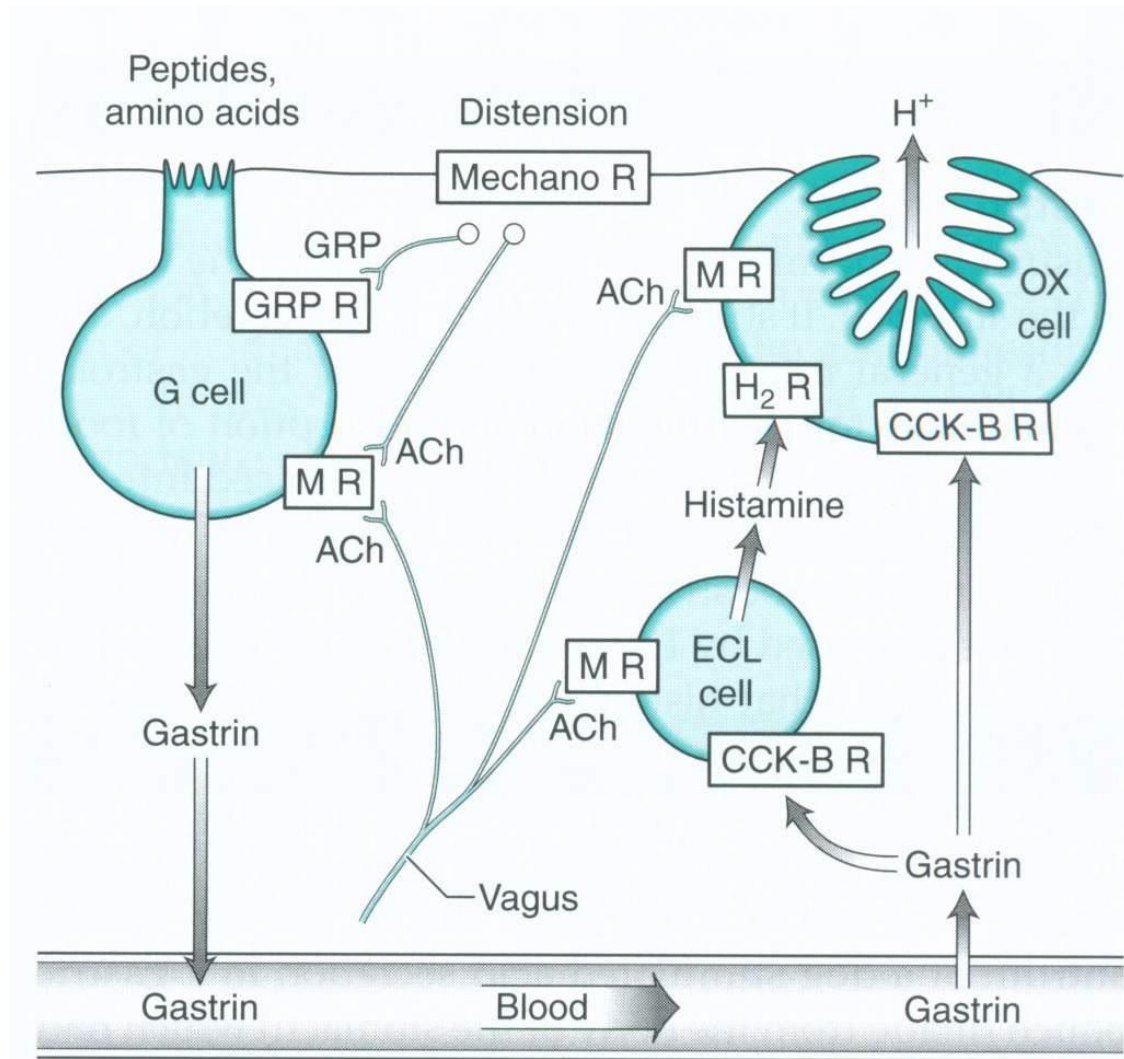
kontraktilní myocyt



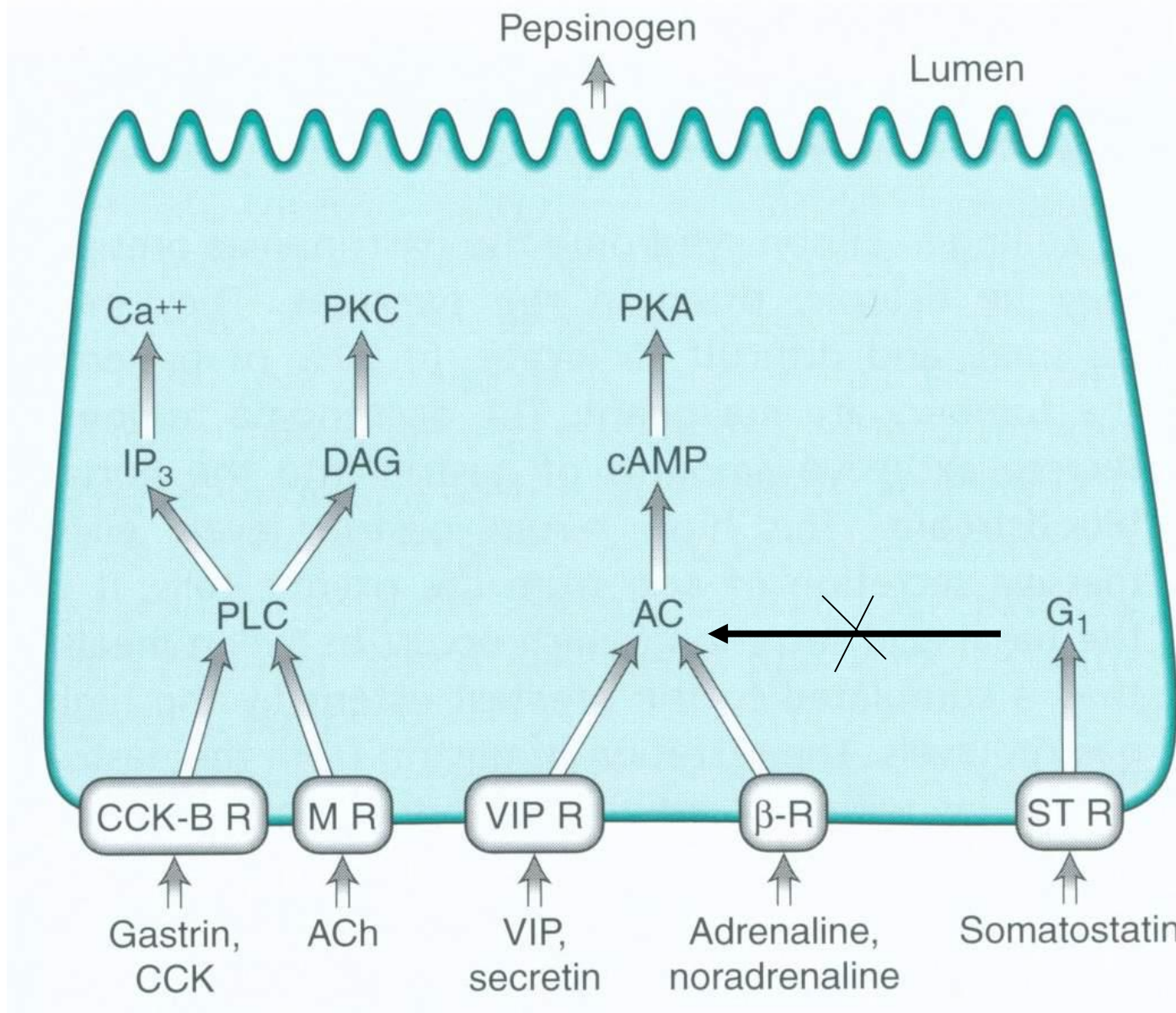
Efektorové systémy regulací - nervy a hormony

- 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

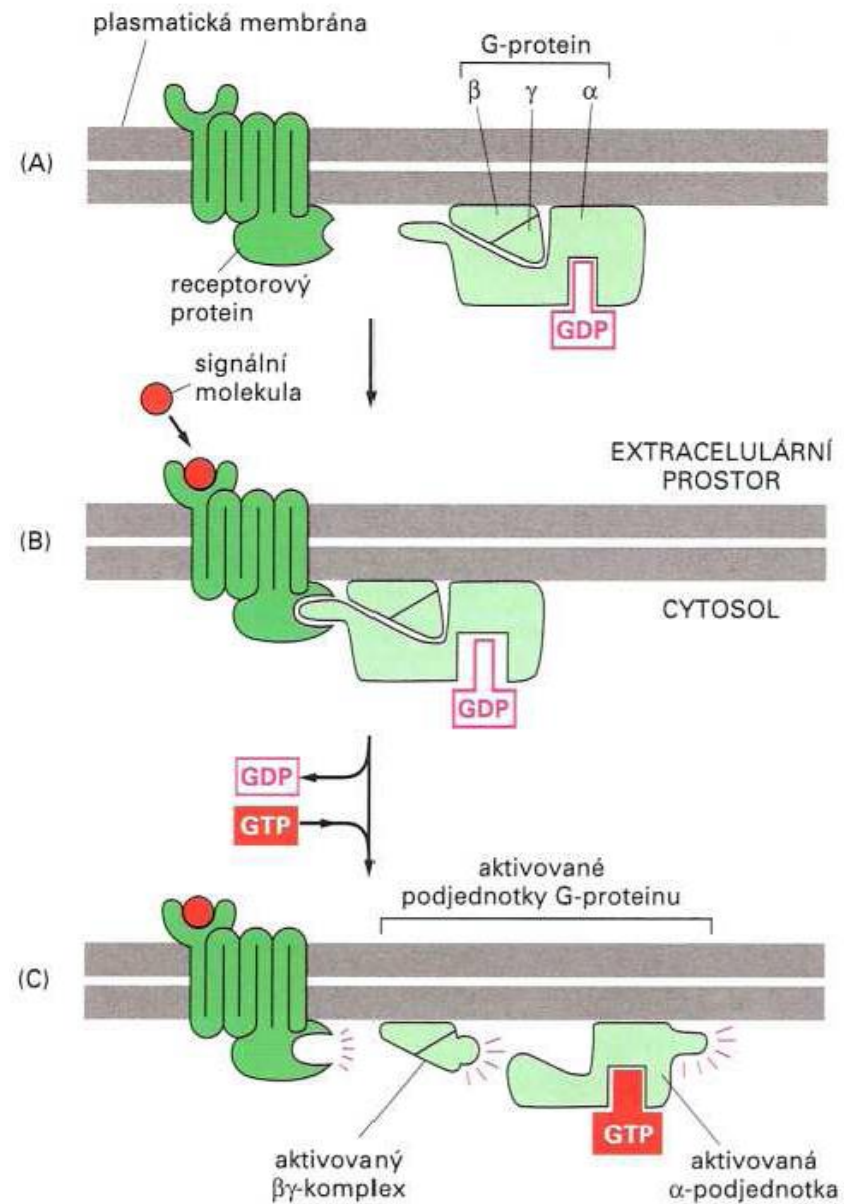
- Definice
- Chemismus
- Funkce
- Princip řízení sekrece
- Osa hypotalamus - hypofýza - ?
- Zpětnovazebná kontrola produkce
- Receptory hormonů

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

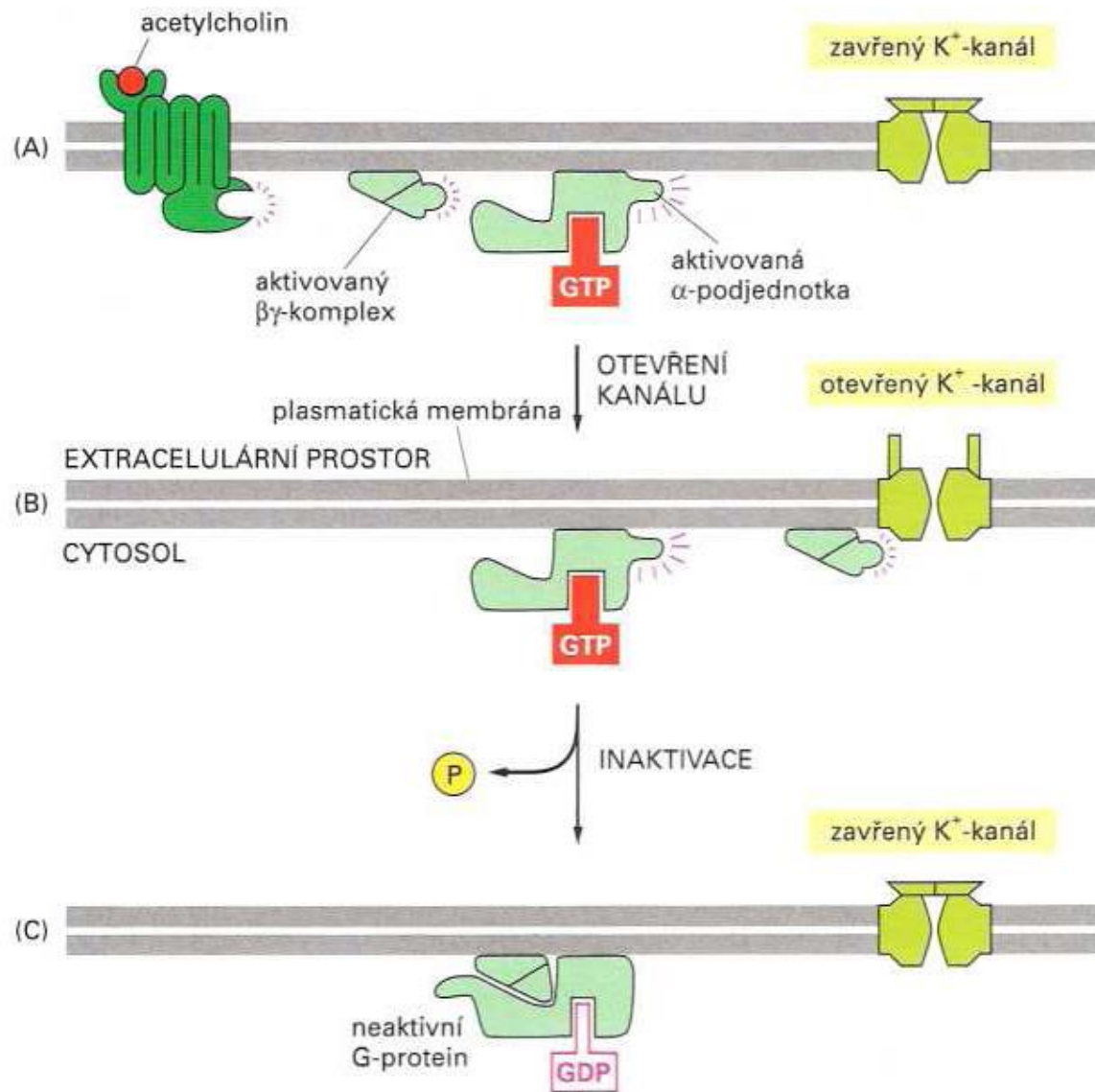
Povrchové receptory

- 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



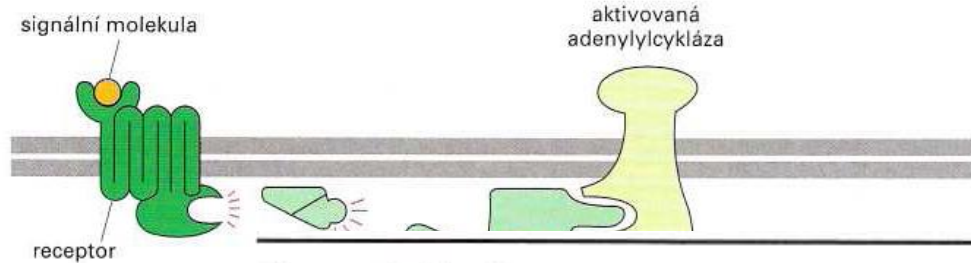
Acetylcholinový receptor



Typy druhých poslů

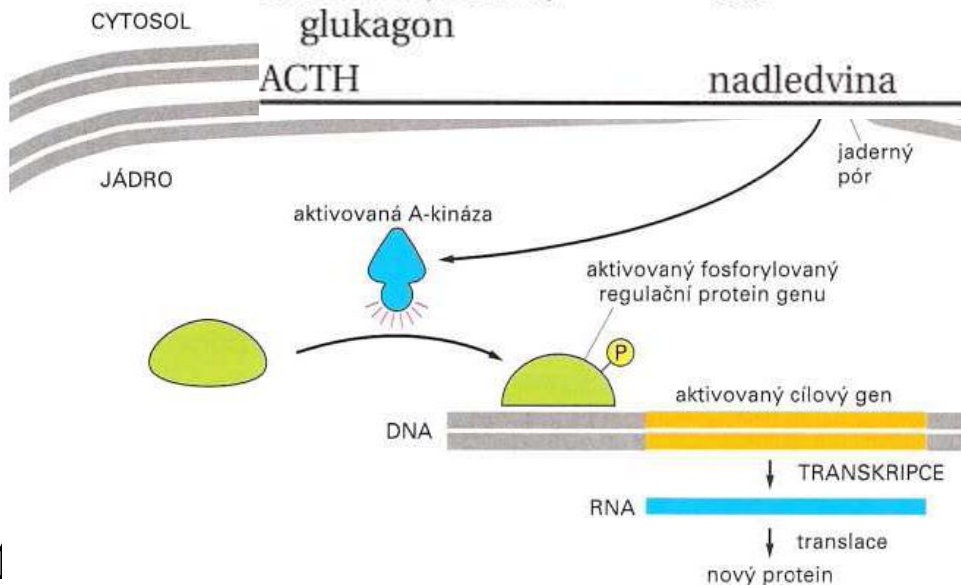
- adenylátcykláza → cyklický AMP
 - adrenalin, noradrenalin, glukagon, LH, FSH, kalcitonin, PTH, ADH
- guanylátcykláza → cyklický GMP
 - ANP, NO
- fosfolipáza C → Ca^{2+} a/nebo fosfoinositoly
 - adrenalin, noradrenalin, angiotensin II, ADH, GRH, TRH

Působení cAMP

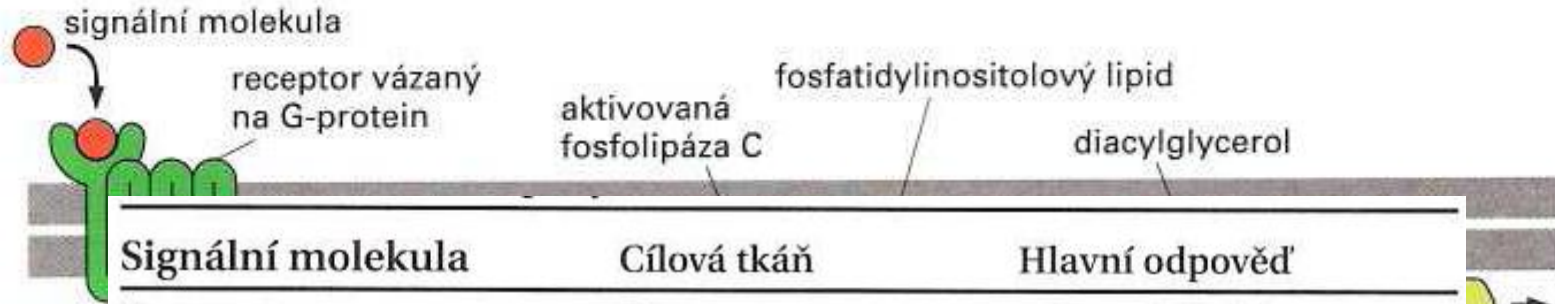


Extracelulární

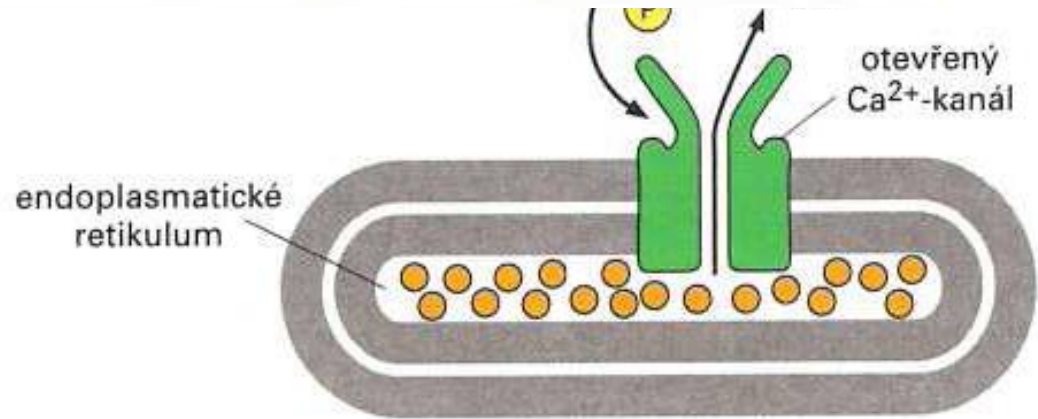
ak signální molekula*	Cílová tkáň	Hlavní odpověď
Adrenalin	sval	odbourává se glykogen
Adrenalin	srdce	srdce bije rychleji a stahy jsou silnější
Adrenalin, ACTH, glukagon	tuk	odbourává se tuk
ACTH	nadledvina	vylučuje se kortisol



Fosfolipáza C

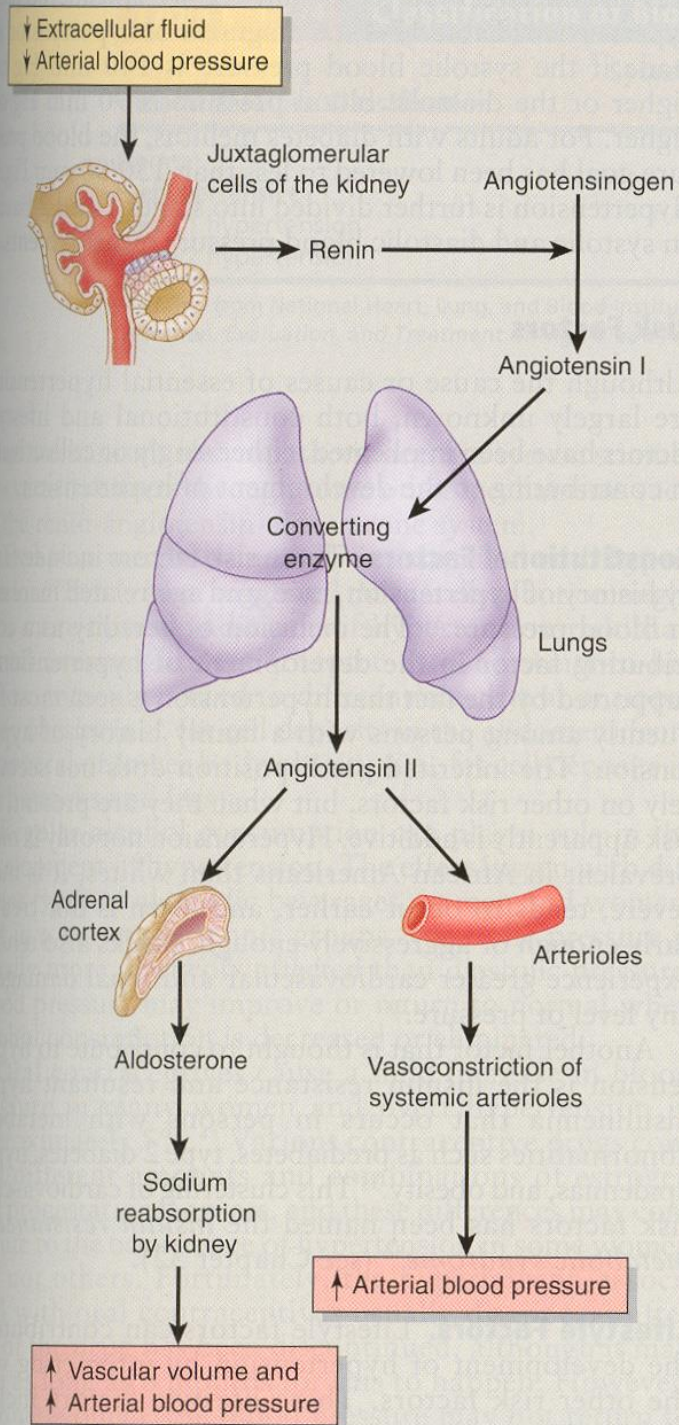


Signální molekula	Cílová tkáň	Hlavní odpověď
Vasopresin	játra	odbourání glykogenu
Acetylcholin	slinivka	vyučování amylázy (trávicího enzymu)
Acetylcholin	hladký sval	kontrakce
Thrombin (proteolytický enzym)	krvní destičky	agregace



Intracelulární receptory

- komplexy hormon-receptor fungují jako **transkripční faktory**
 - ovlivňují genovou expresi v cílové buňce
- (1) receptory v **cytoplasmě**
 - steroidy
 - tvořeny z cholesterolu (pregnenolonu)
 - typy:
 - ☛ glukokortikoidy (kortizol) - stimulace ACTH
 - ☛ mineralokortikoidy (aldosteron) - stimulace AT II
 - ☛ androgeny (testosteron) - stimulace LH
 - ☛ 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)
 - (B) thyroid hormone receptor (TR)

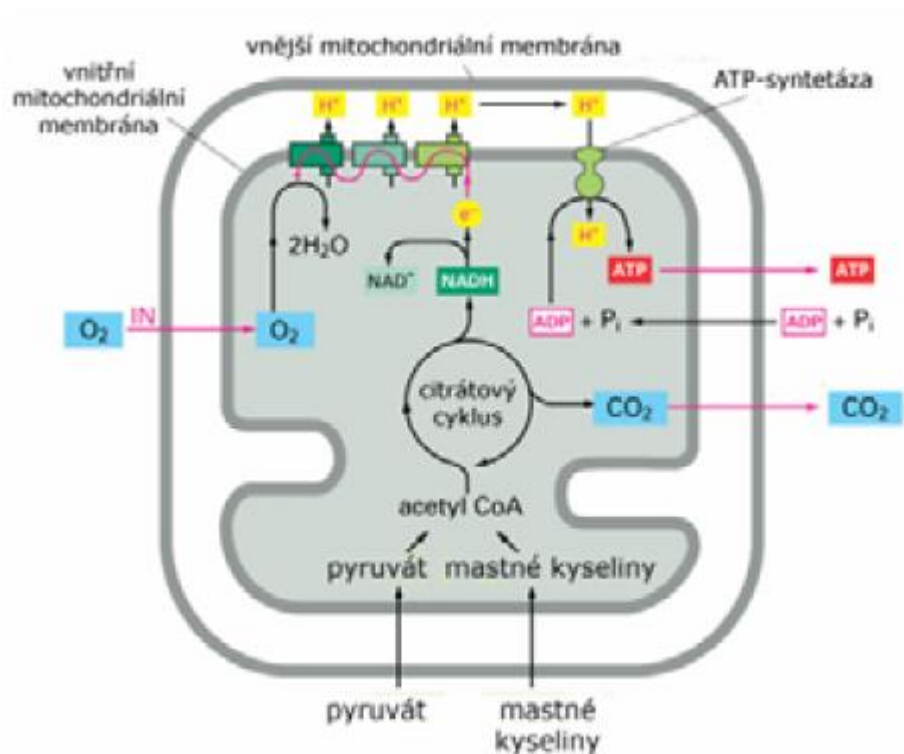


Kontrolní mechanismus regulující TK na úrovni RAS.

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

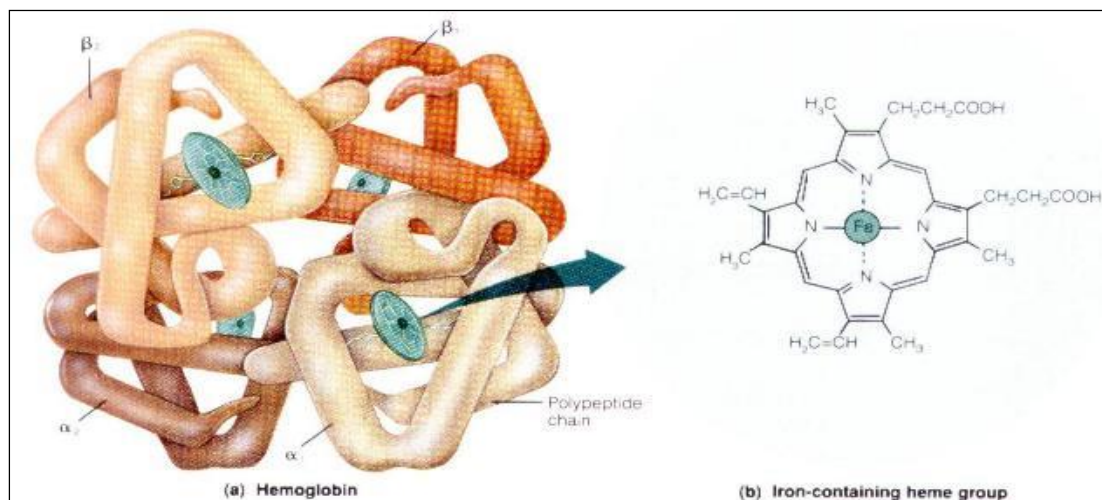
■ Tkáňový metabolismus

■ Prostá difuze

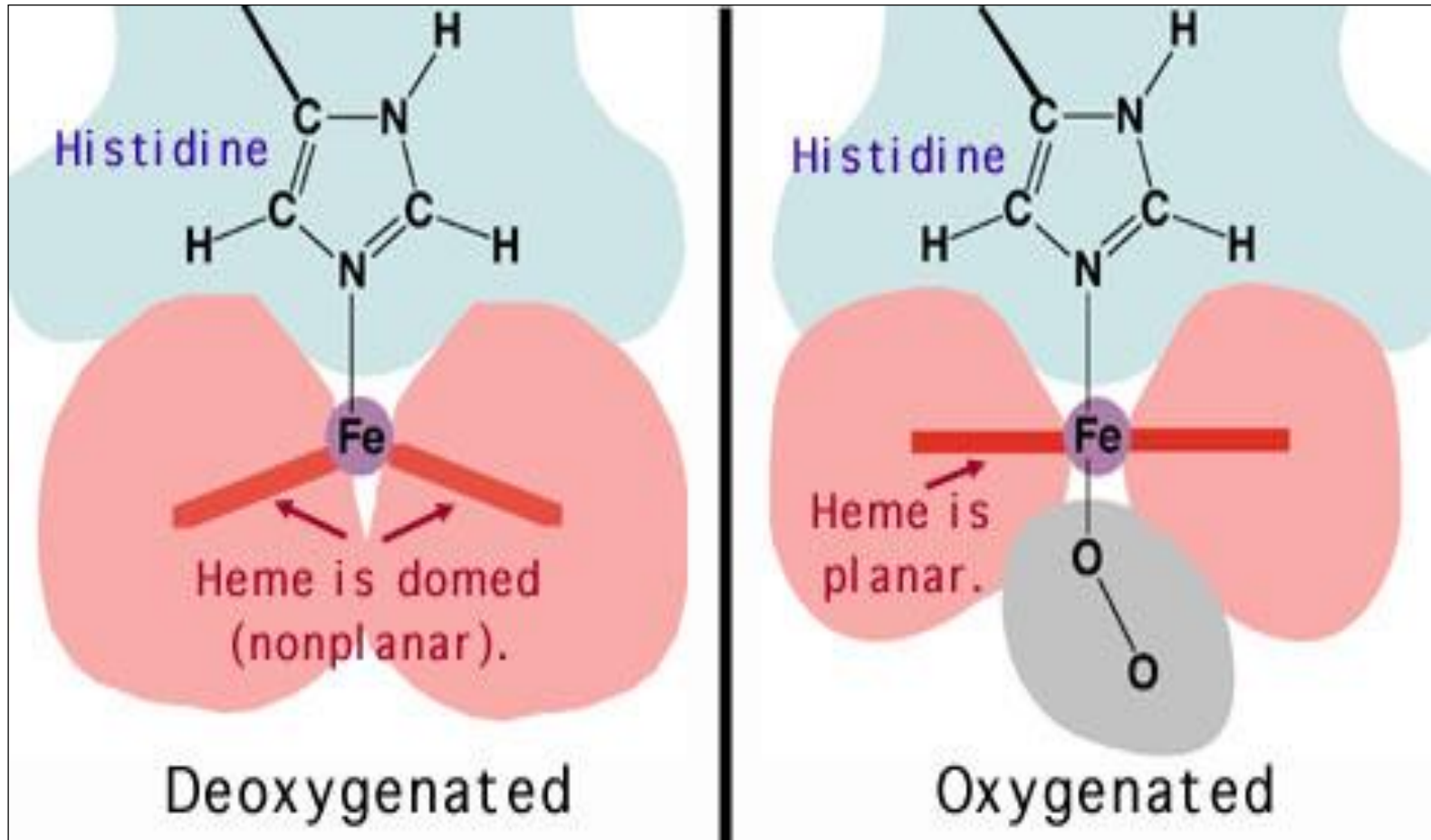
■ Difundování kyslíku do tkání

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
 - citlivé na změny $p\text{CO}_2$ resp. H^+
- periferními chemoreceptory - glomus caroticum a aortální tělíska - citlivými na **hypoxii**
 - pokles O_2 uzavírá K^+ kanály → depolarizace → ↑ intracelulární Ca^{++} → excitace → resp. centrum

(2) dřeň ledviny

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

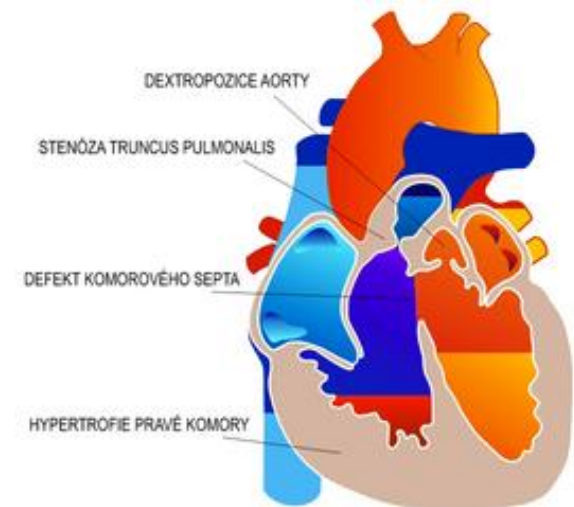
↑ venózní PO_2

☛ 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 Hb 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)
 - ☛ otrava CO - má vyšší afinitu k Hb, možno odstranit jen vysokým pO₂ (hyperbarická oxygenoterapie)
 - methemoglobinemie (vede k cyanóze)
 - ☛ Fe²⁺ → Fe³⁺ (MetHb) - neváže kyslík!
 - » normálně přítomno je malé množství (důsledek oxidace volnými kyslíkovými radikály) - redukce pomocí NADHdependentní methemoglobinreduktázy
 - ☛ získaná (např. některé léky nebo chemikálie)
 - ☛ vrozená (dědičná)
 - » deficit Met-Hb reduktázy
 - » abnormální hemoglobin HbM

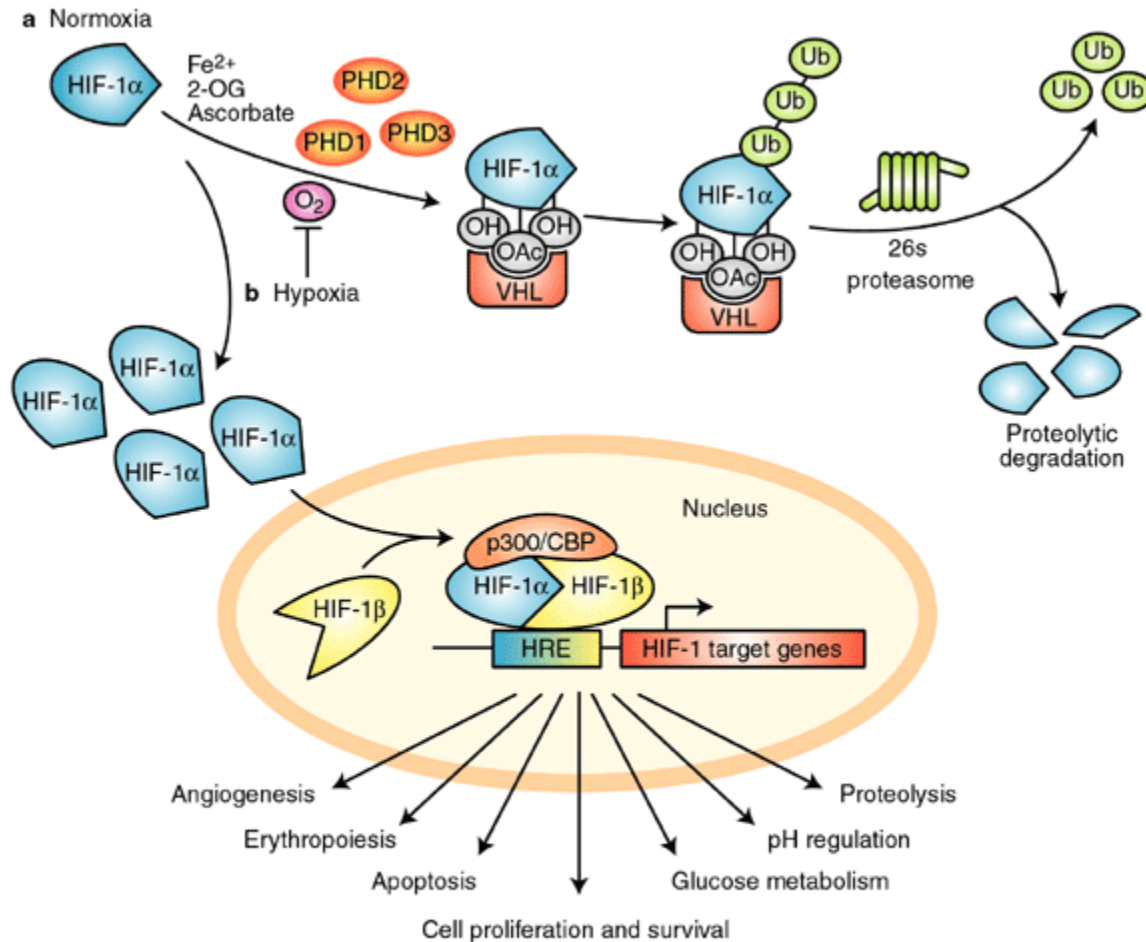
Cirkulační hypoxie

- normální arteriální PO_2
- 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



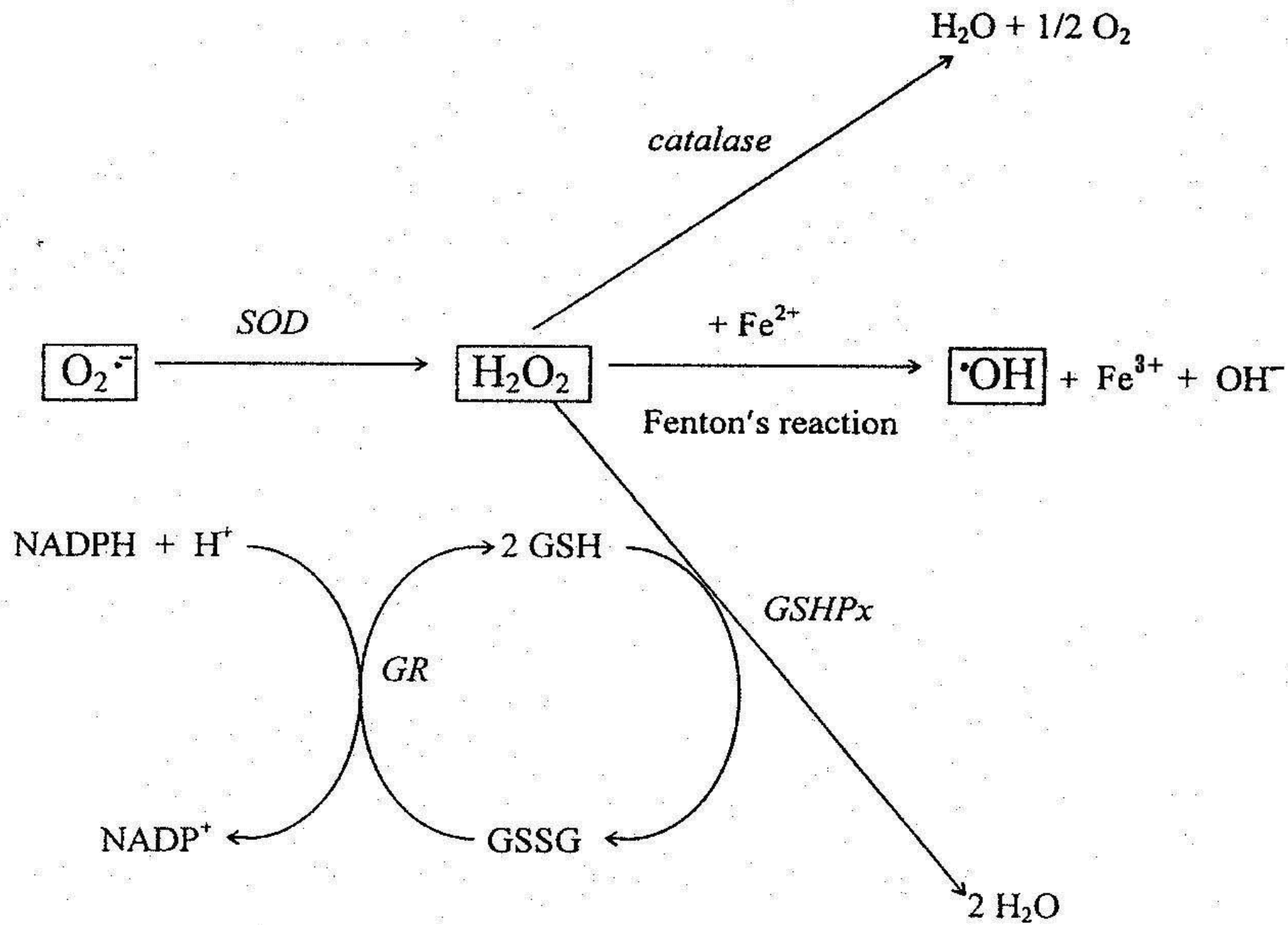
HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

Toxicita kyslíku

- závisí na parciálním tlaku a délce expozice
- tkáňové a orgánové poškození
 - dlouhodobé dýchání kyslíku do 40% jeho objemu ve směsi je bezpečné
 - dlouhodobé dýchání směsí s vys. obsahem kyslíku vede k poškození plic, endotelu a mozku
 - u novorozenců poškození zraku
 - ☛ 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 superoxidodismutázou (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)

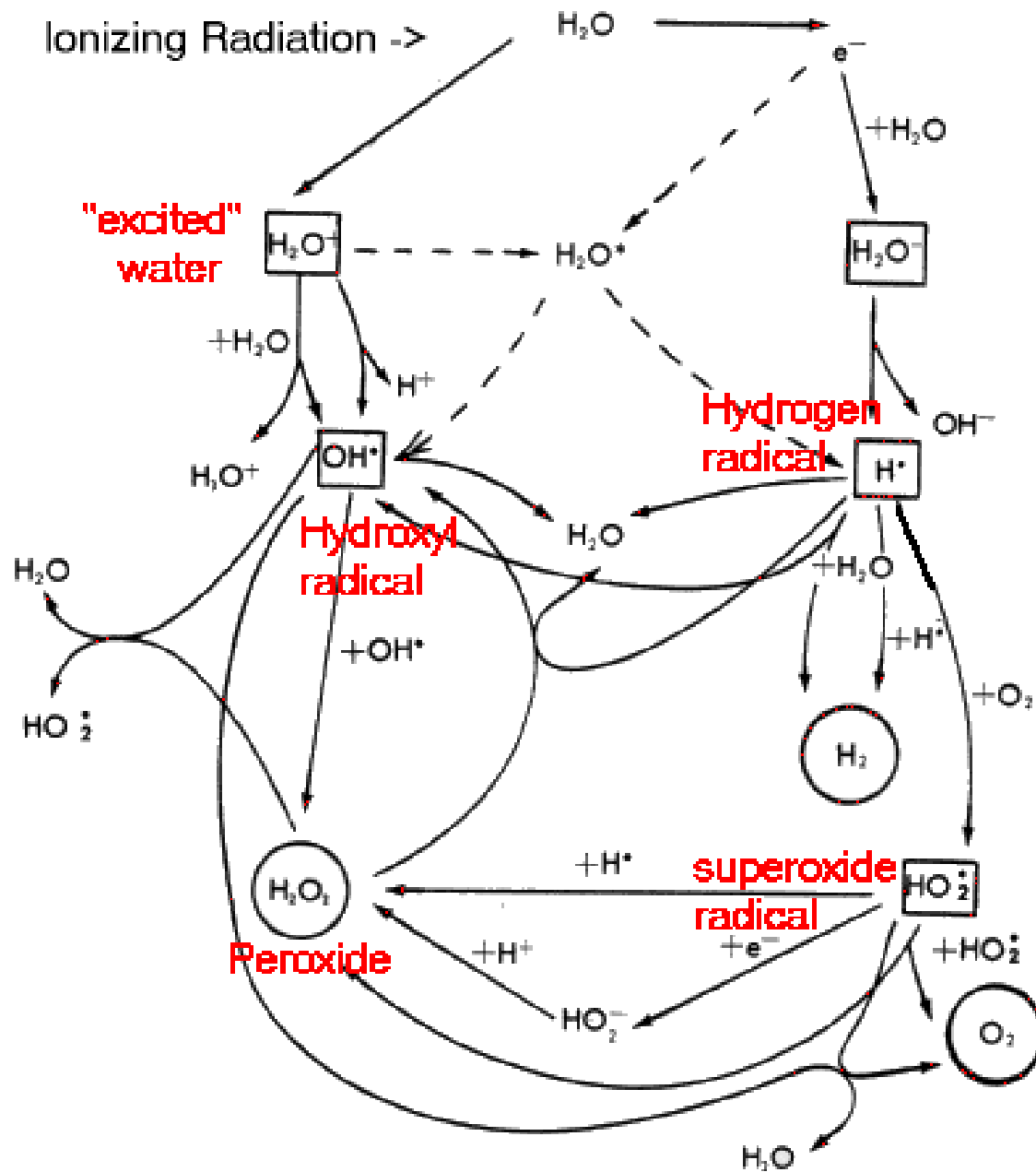


ROS a oxidační stres

- za normálních okolností je tvorba a detoxifikace ROS v rovnováze
 - buňky mají antioxidační mechanismy
 - ☛ enzymy (SOD, KAT, GPX, ...)
 - ☛ 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

