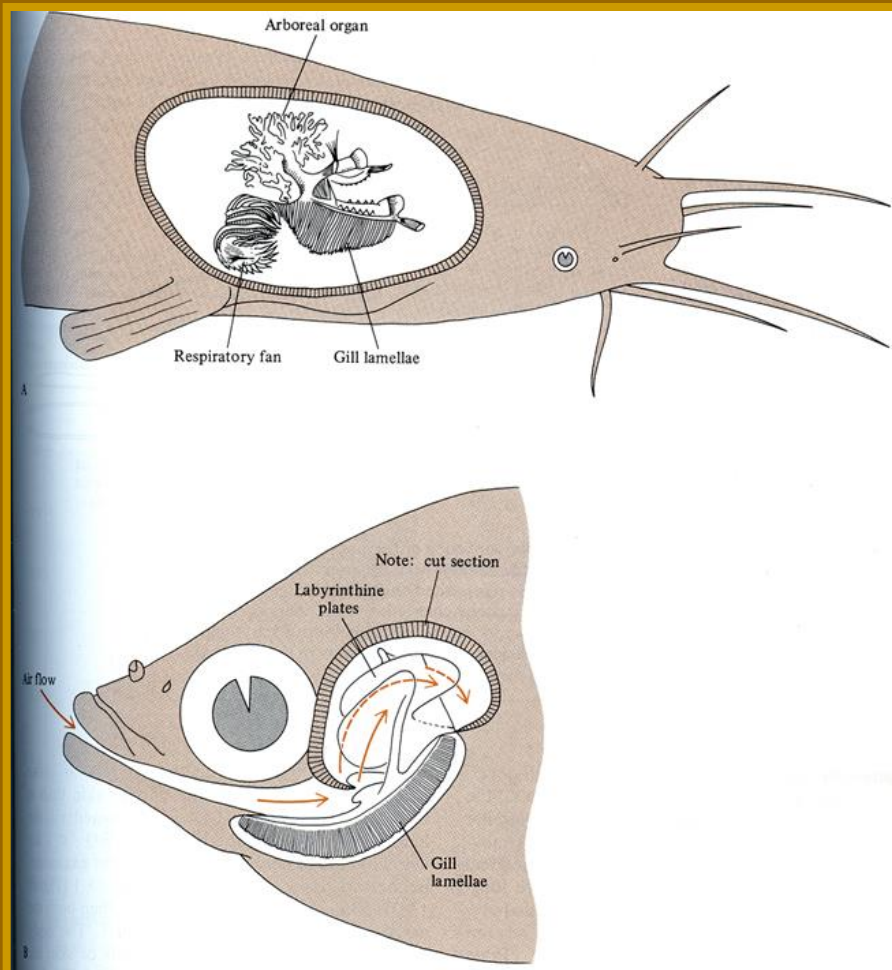


RESPIRACE ZE VZDUCHU

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>Salmoniformes</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



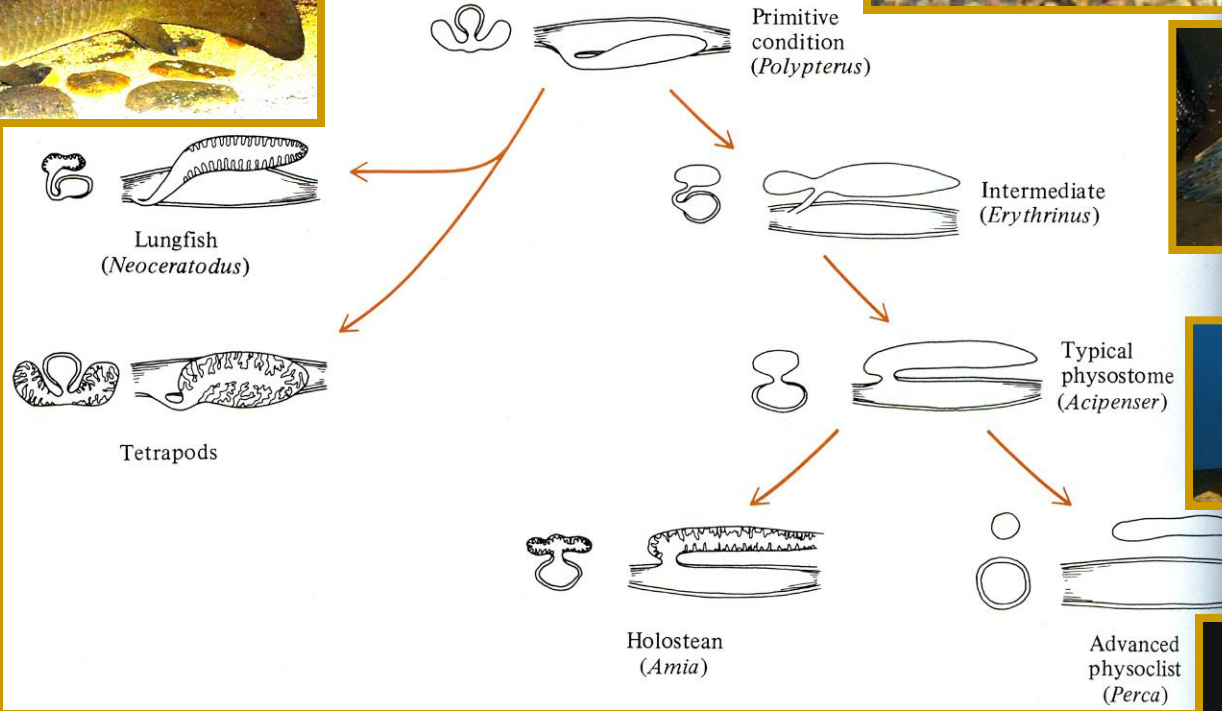
Jeseteři



Okounoví

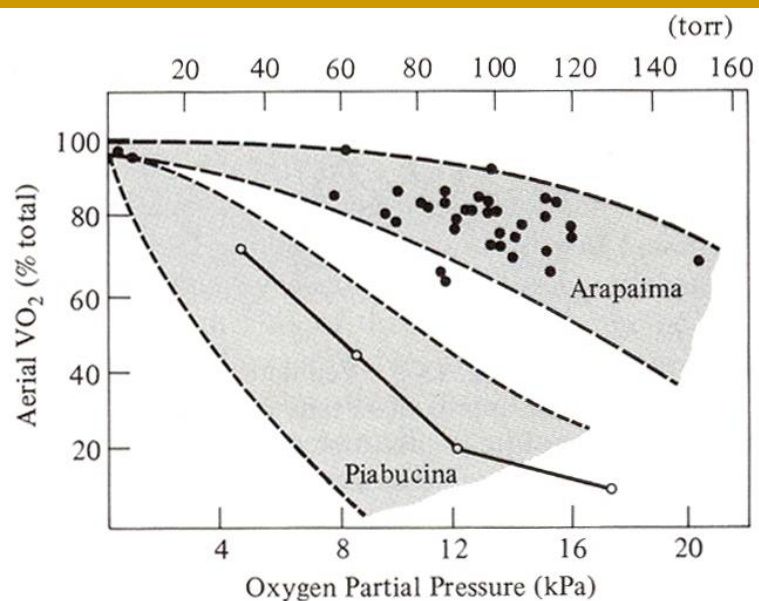


Amia (Kaprouni)



Podíl výměny O₂ 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 ₂ (ml/kg min) | % A/V(O ₂) | 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 O₂ ve vodě u dvou ryb s odlišnou preferencí vodního a vzdušného dýchání (obě plynový měchýř).

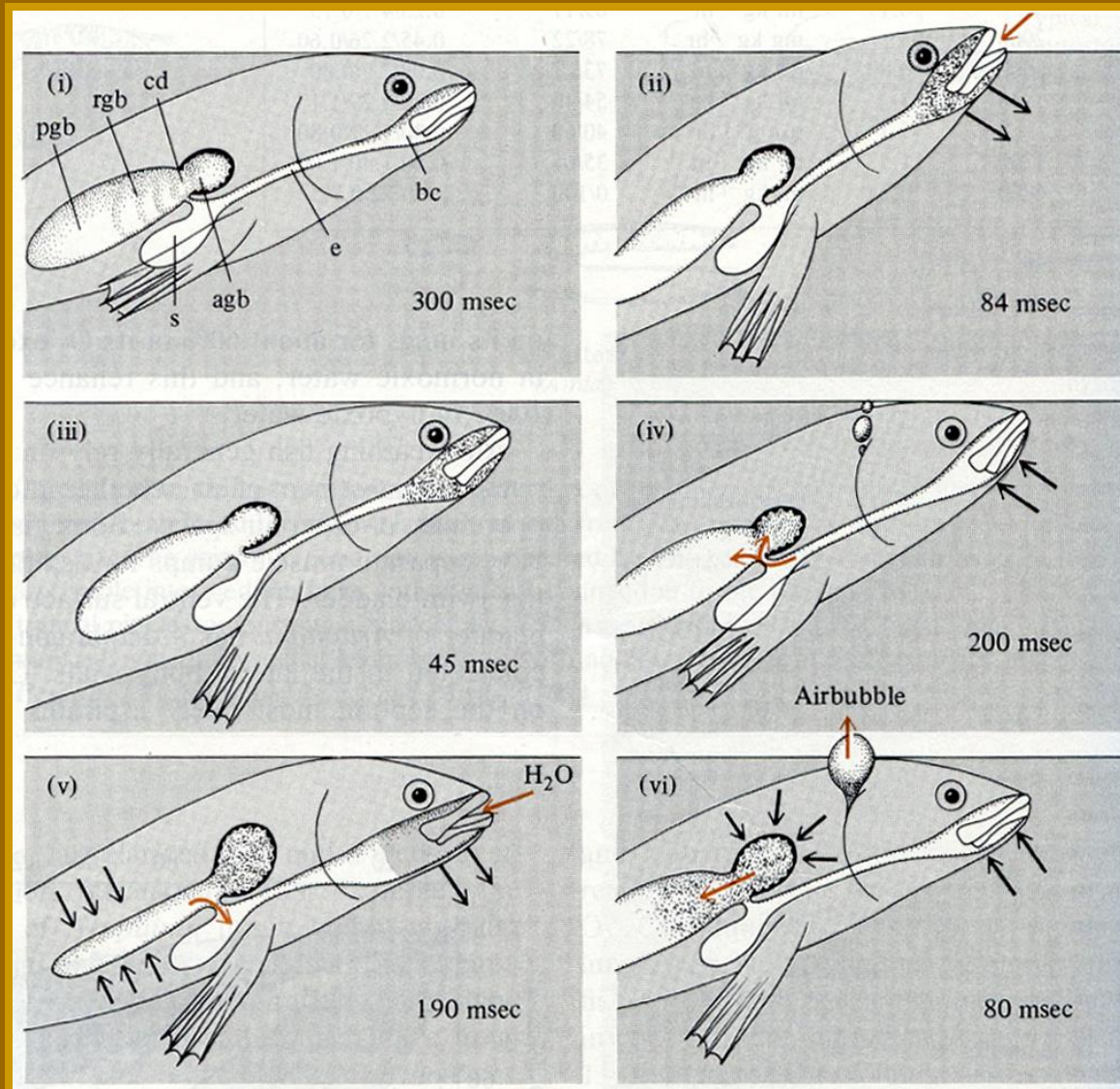


Arapaima –sladké vody

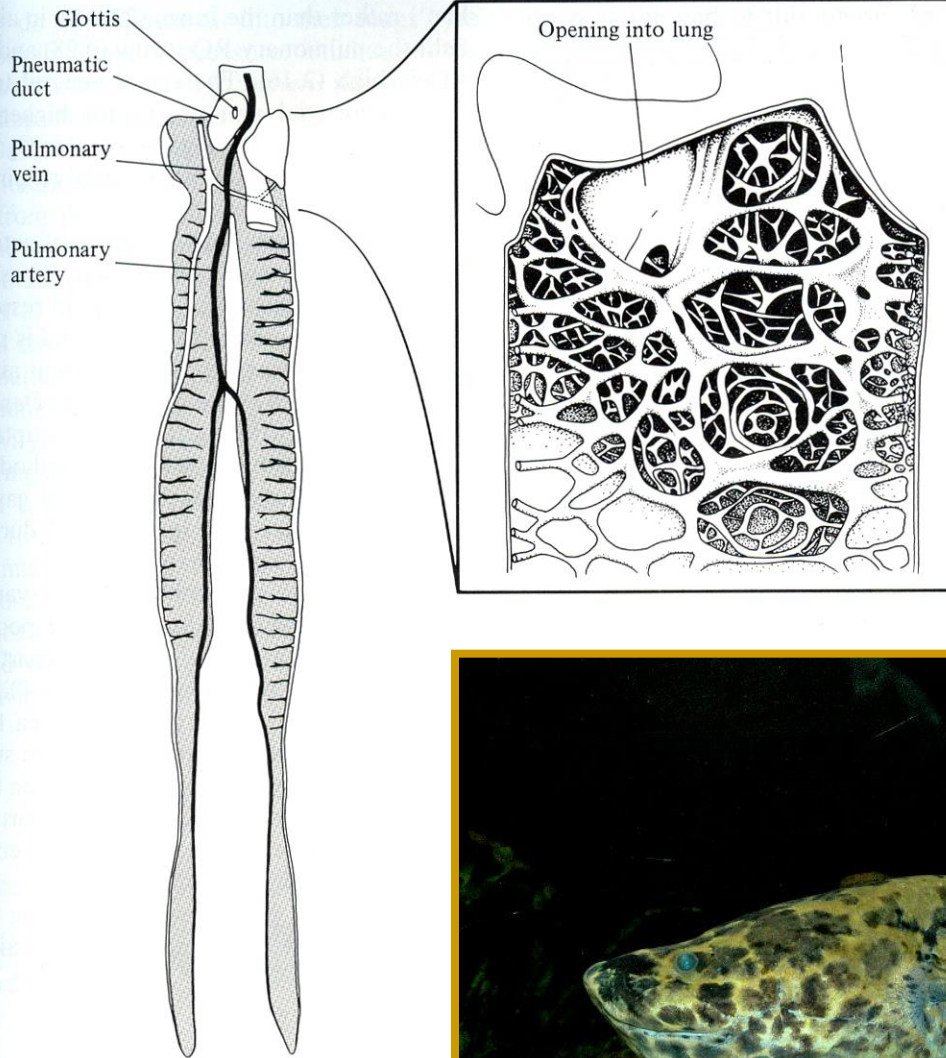


Piabucina - bažiny

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

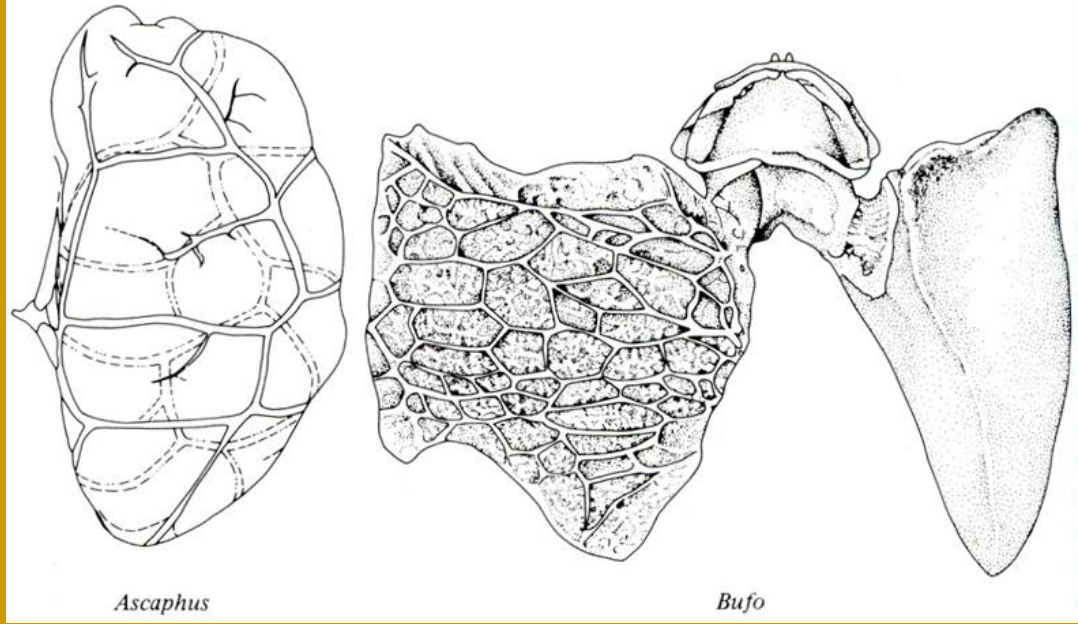
Zastoupení jednotlivých orgánů ve výměně O_2 a CO_2 u mloka (*Necturus*) při teplotě 25°C.

| | 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 ocašatky (*Ascaphus*) a ropuchy (*Bufo*)



Ascaphus

Bufo

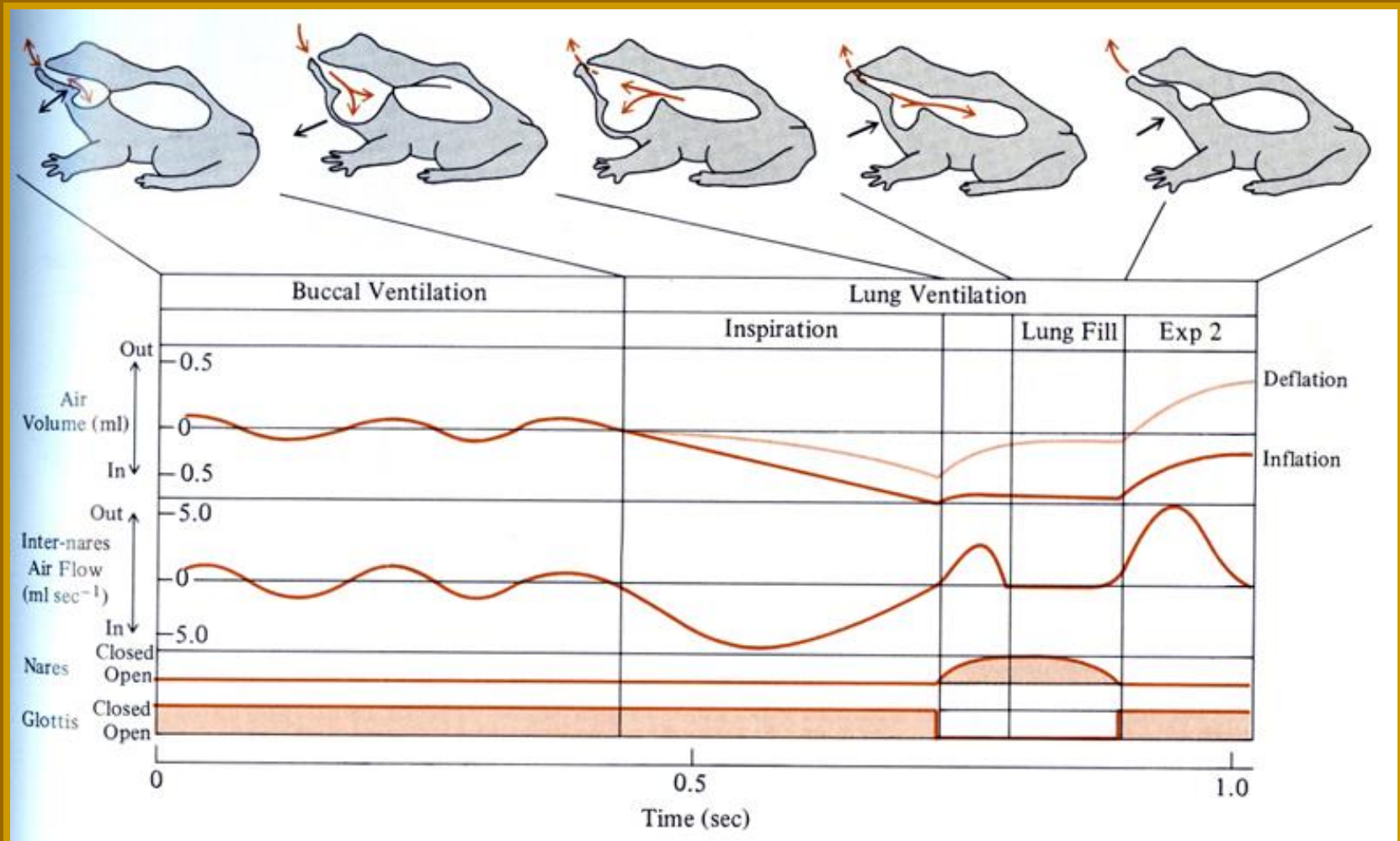


Ascaphus

© 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

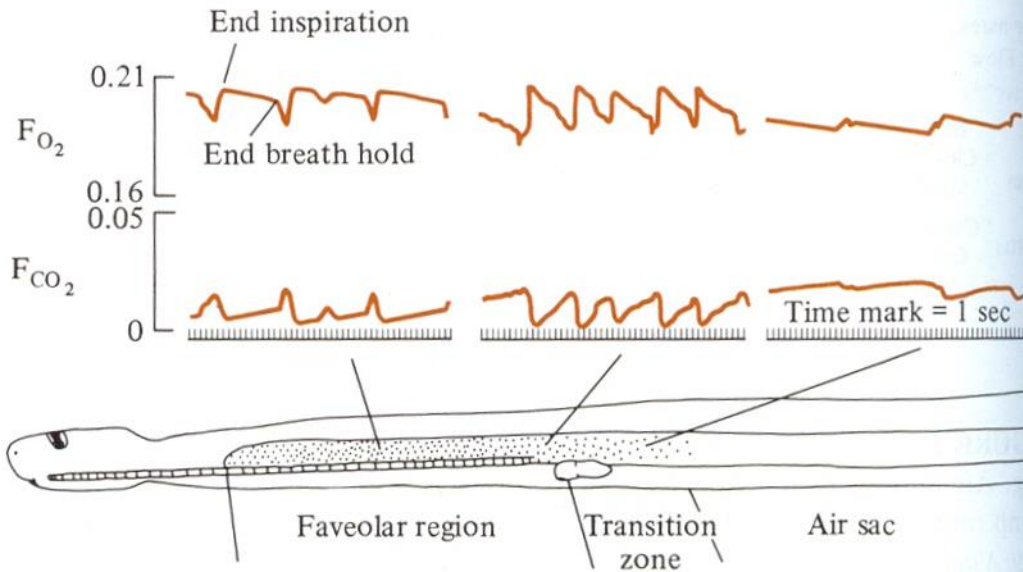
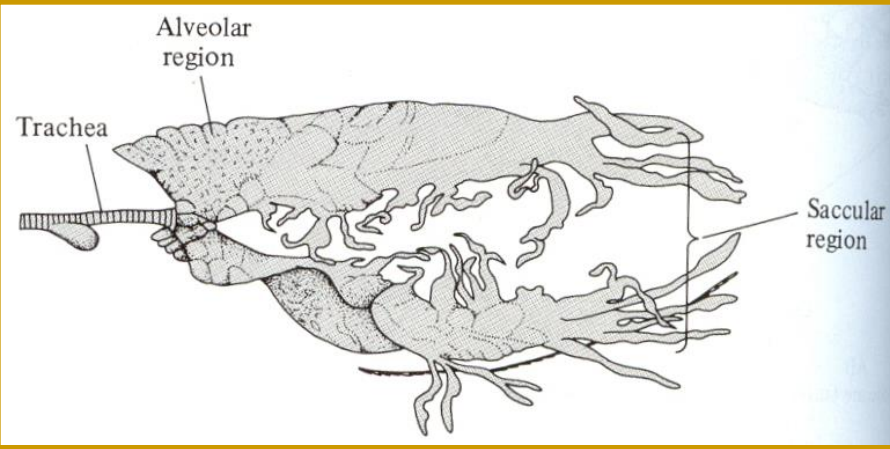


C) PLAZI

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

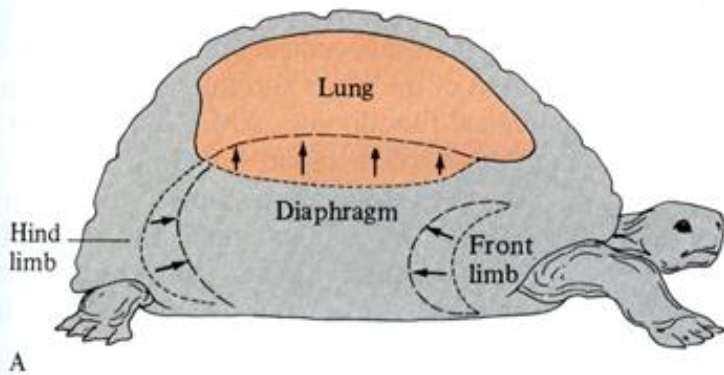
- dobře vyvinutá žebra a mezižební svaly

Rozvětvené plíce chameleona
(*Chameleon zeylanicus*)

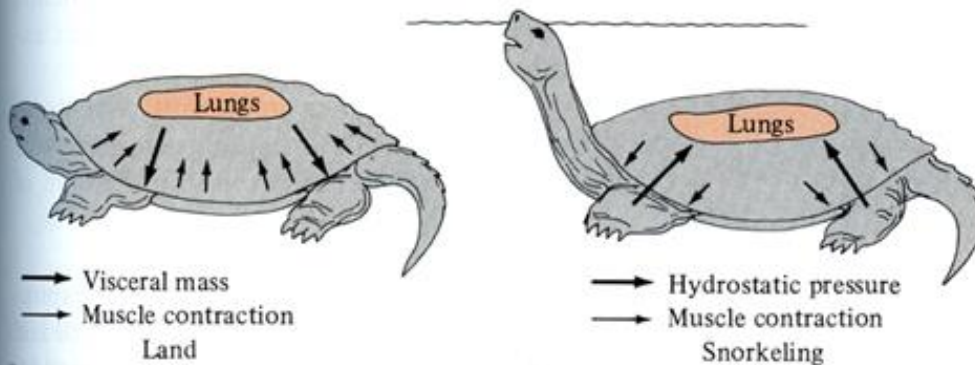


Dýchací cyklus a fluktuaace O_2 a CO_2
v plíci zmije (*Vipera xanthina*)

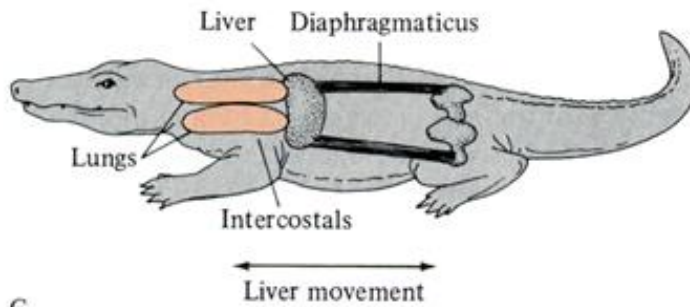




A



B



C

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 žebíř a mezižebířních 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 % CO_2 a 33 % O_2 . Některé vodní želvy (*Amyda*, *Aspidonotus*) jsou schopny vstřebávat O_2 z vody sliznicí v ústech a hltanu. Amazonská želva (*Podocnemy(i)s*) je běžně schopná získat až 90 % potřebného O_2 rytmickým proplachováním kloaky okolní vodou. Želvy (*Trionyx*) při ponoření, také intenzivně využívají příjem O_2 z vody přes ústní a hltanovou sliznici, v menší míře také využívají kožní dýchání. Obecně, mnozí tetrapodi významnou část CO_2 uvolňují kůží.



Podocnemy(i)s

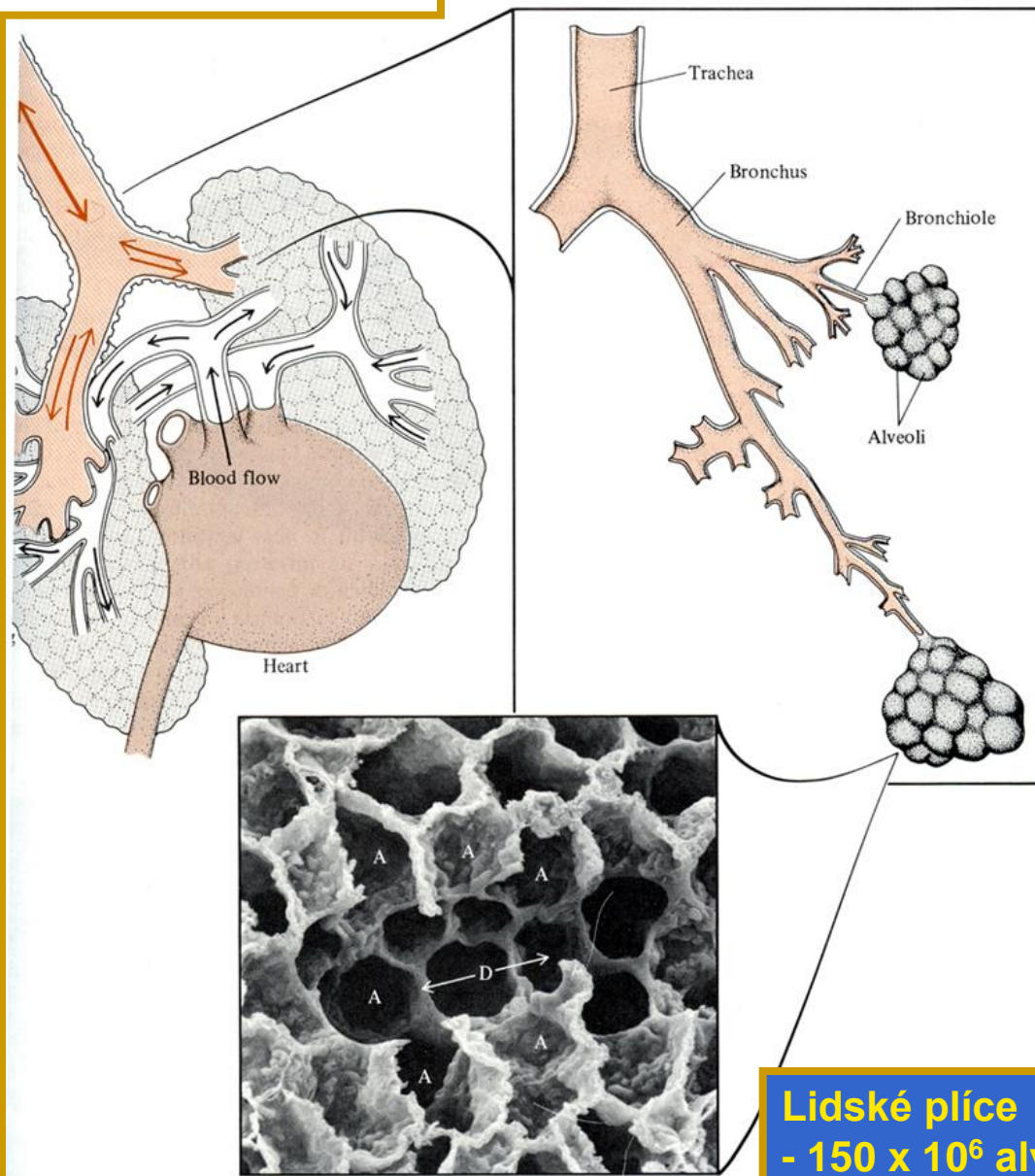


Laticauda colubrina

D) SAVCI

- **obecně velmi dobře vyvinuté plíce s nepostradatelnou funkcí pro dýchání**
- **ventilace je zprostředkována pohybem žebber 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 plice
- 150×10^6 alveolů o průměru 150-300 μm
- 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)

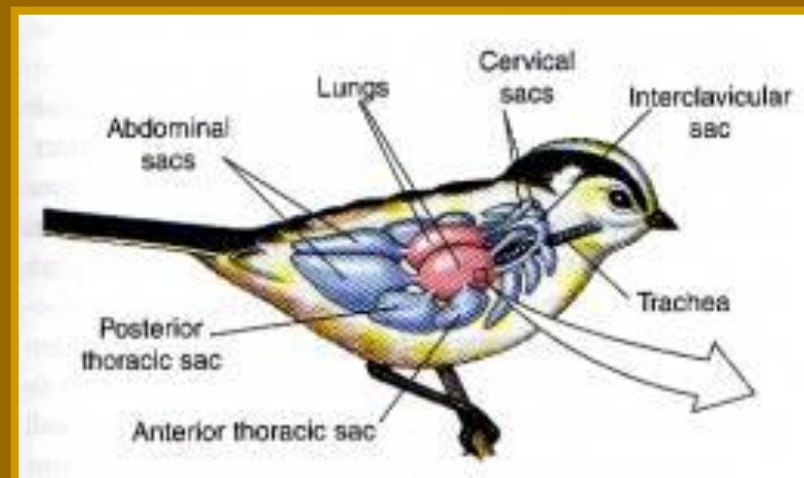
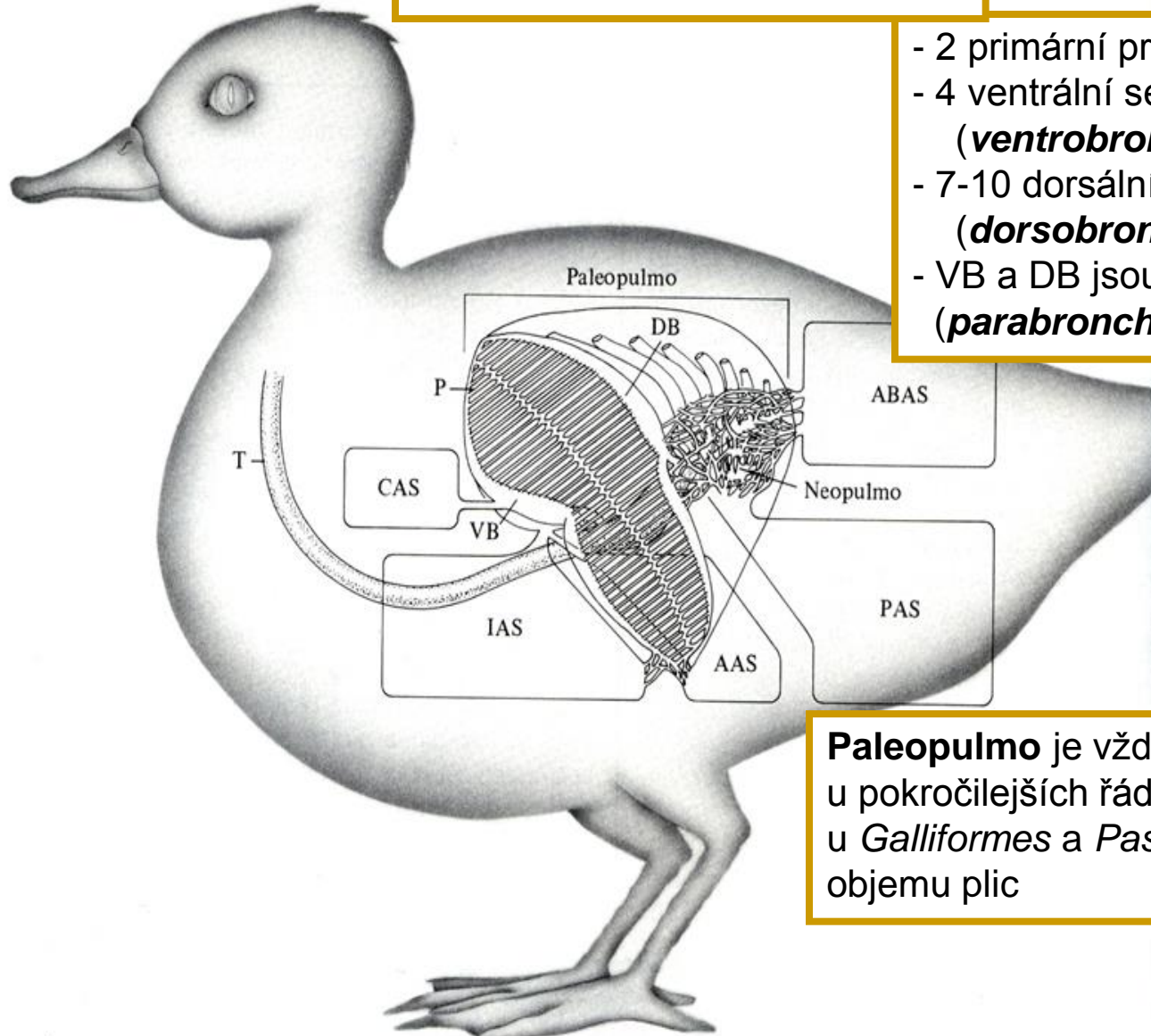


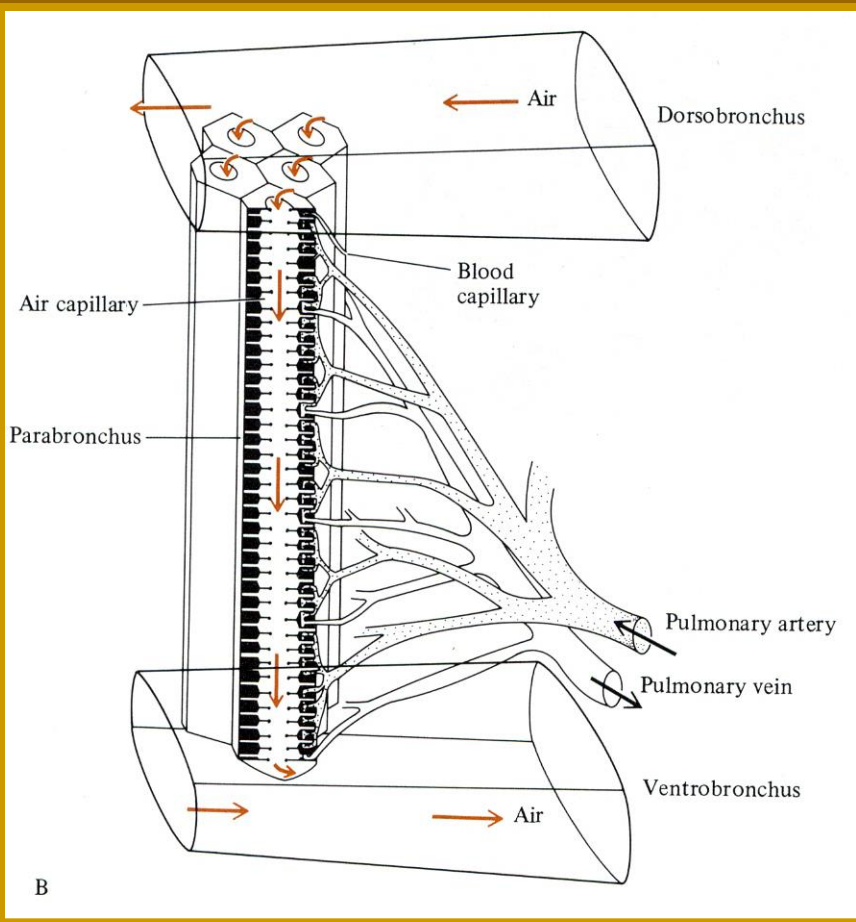
Schéma ptačích plic



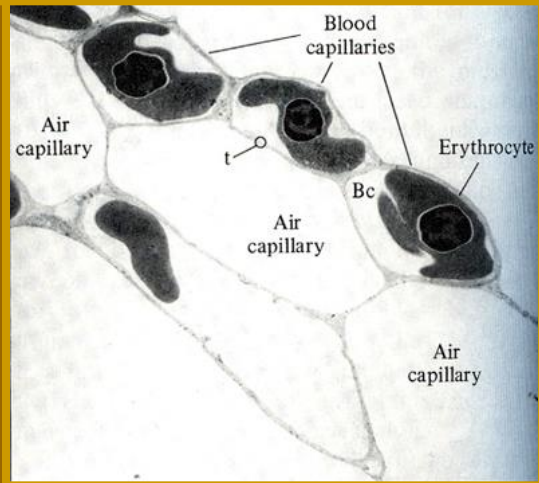
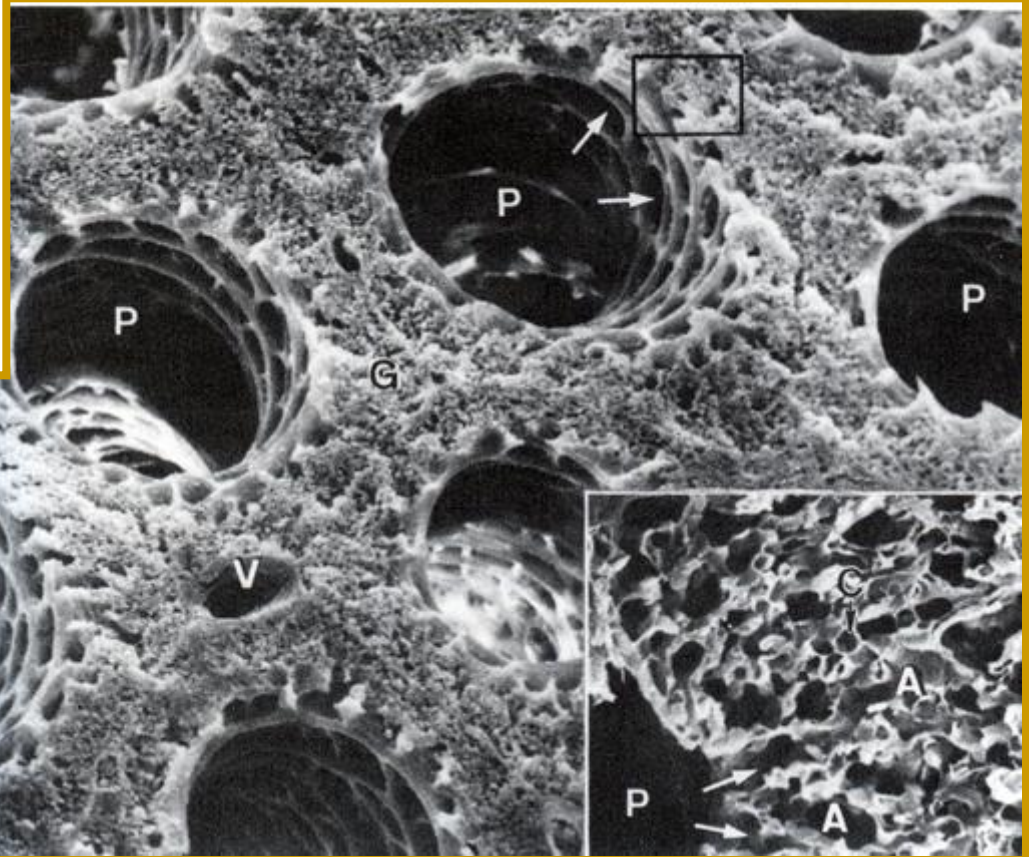
- 2 primární průdušnice (**bronchi**)
- 4 ventrální sekundární průdušnice (**ventrobronchi - VB**)
- 7-10 dorsálních sekundárních průdušnic (**dorsobronchi - DB**)
- VB a DB jsou spojeny množstvím kanálků (**parabronchi - P**)

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

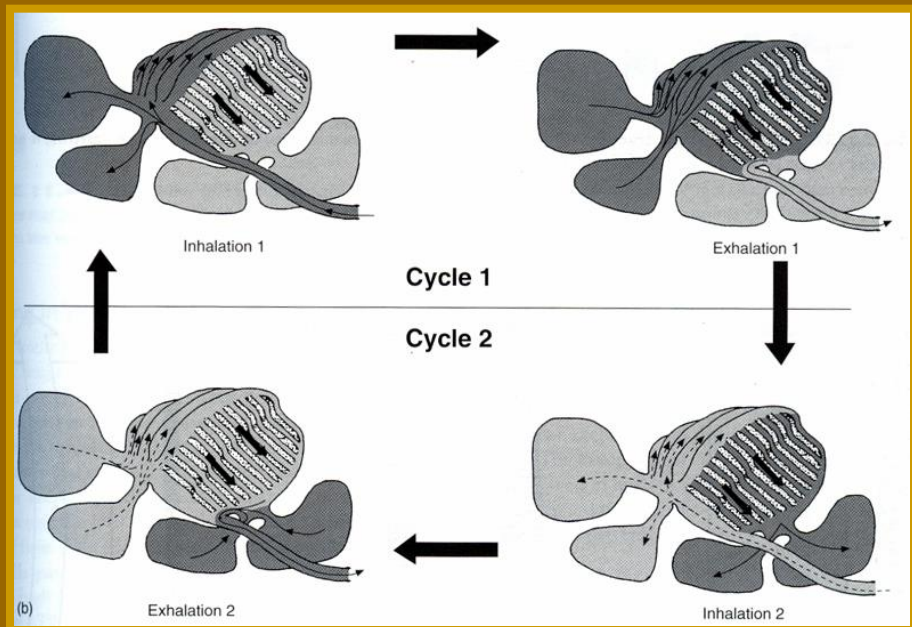
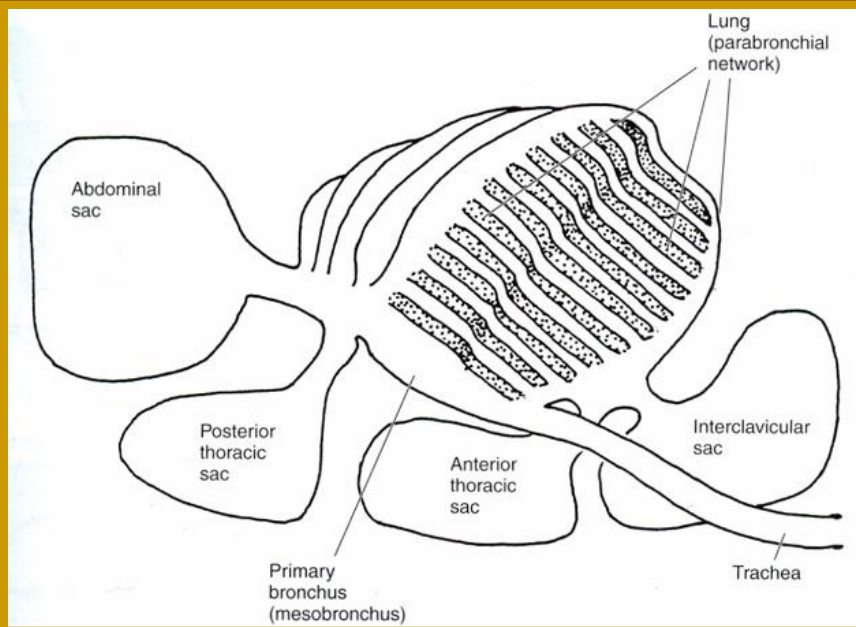
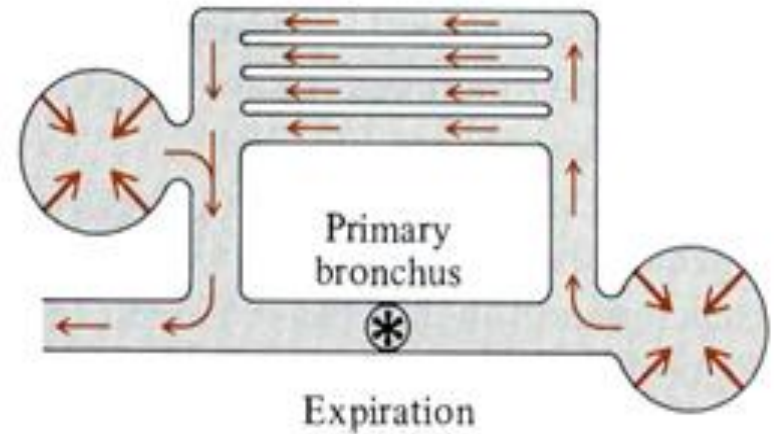
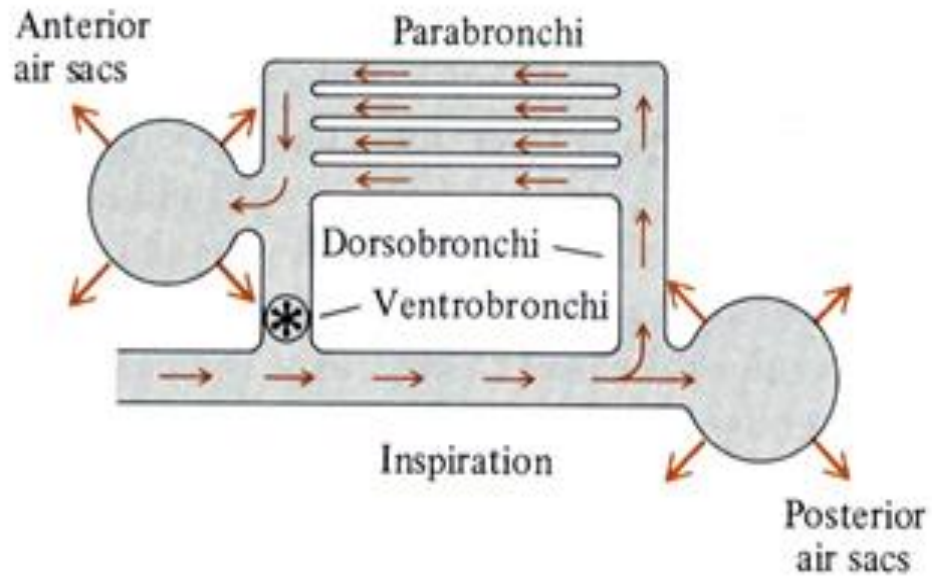
T – trachea; CAS – cervikální, IAS interclavikulární, AAS – anterio thorakální, PAS – posterior thorakální a ABAS – abdominální vzdušný vak



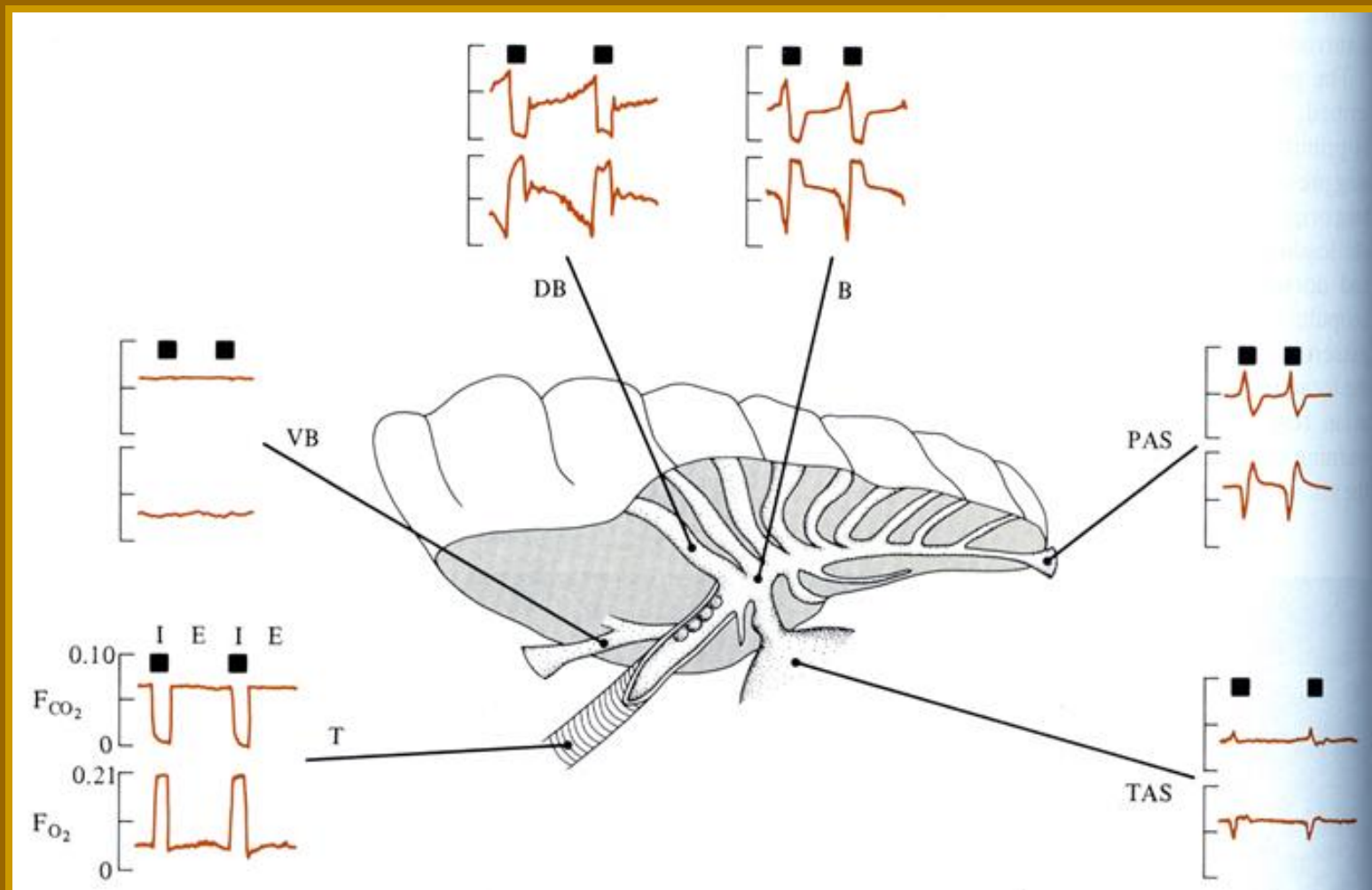
Mikroskopická struktura ptačích plic
 P – parabronchi, G – tkáň výměny plynů,
 A – vzdušné kapiláry, V – cévy, C – krevní kapiláry



Znázornění proudů inspirovaného a expirovaného vzduchu v plicích ptáků



Změny parciálních tlaků CO_2 a O_2 v jednotlivých částech plic ptáků při inspiraci (I) a expiraci (E) vzduchu

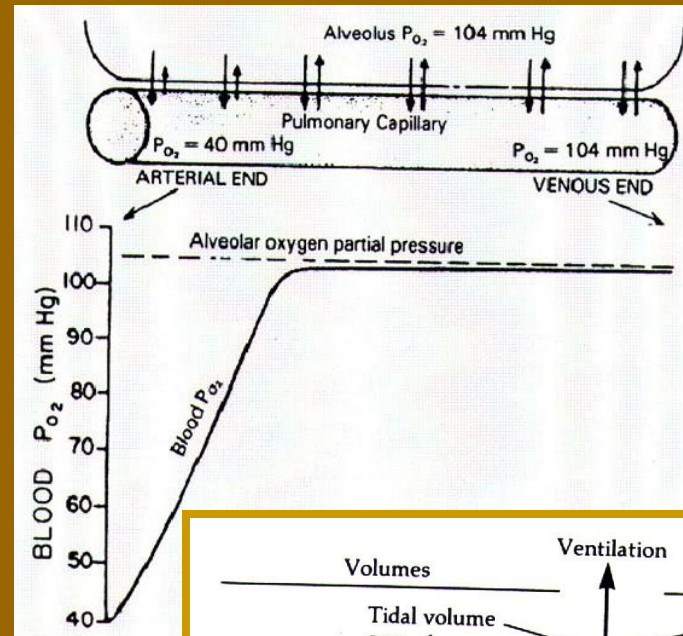


T – trachea, B – primární bronchus, PAS - posteriární vzdušný vak,
 TAS – thoratický vzdušný vak, VB – ventrobronchus, DB – dorso bronchus

Principy plicní ventilace

Ventilace

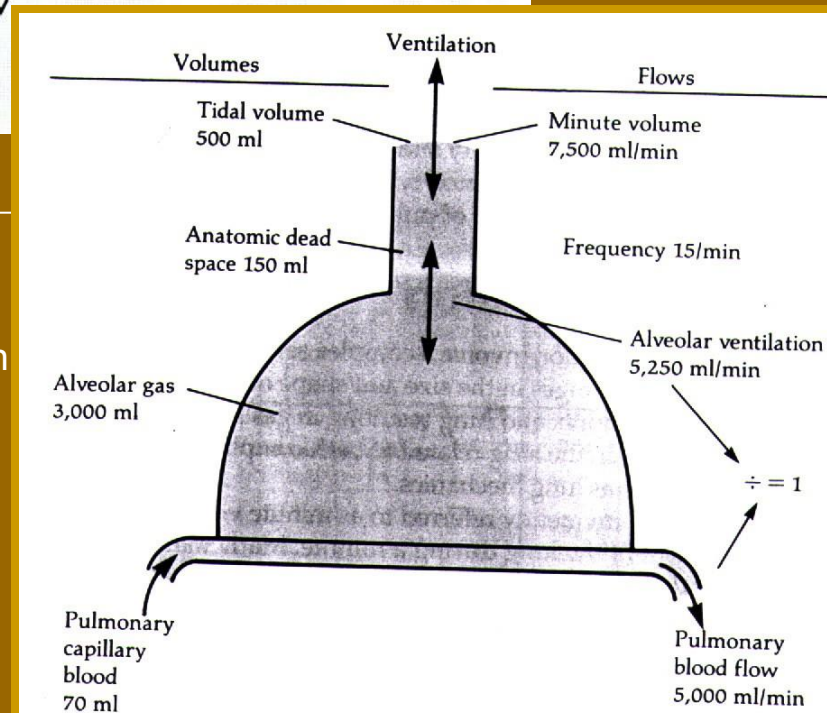
- ventilační objem
- residuální objem
- anatomický mrtvý prostor
- fyziologický mrtvý prostor
- inspirační minutový objem



Parciální tlaky (kPa) plynů v různých částech plic člověka

vzduch mrtvý prostor alveoly vydechovaný vzduch

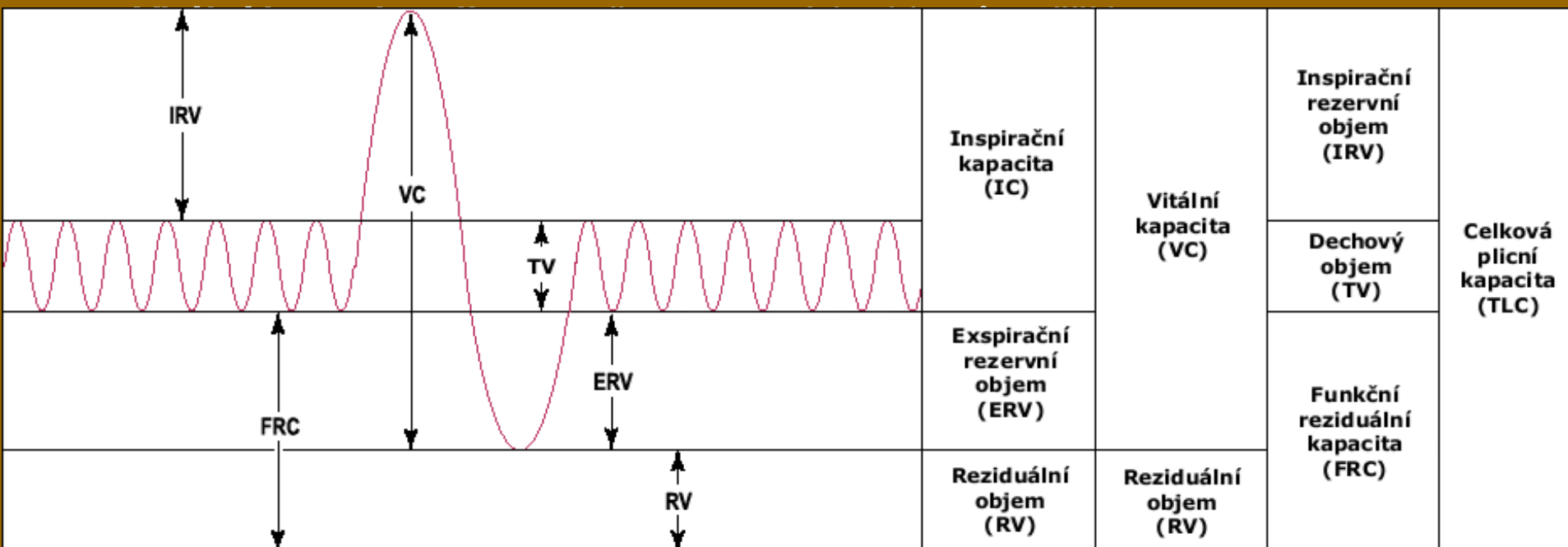
| | | | | |
|------------|-------|-------|------|------|
| O_2 | 21,1 | 19,8 | 13,8 | 15,9 |
| CO_2 | 0,039 | 0,037 | 5,32 | 3,59 |
| vodní páry | 0,53 | 6,25 | 6,25 | 6,25 |
| N_2 | 79,3 | 74,8 | 75,6 | 75,2 |
| celkem | 101 | 101 | 101 | 101 |



Dechový (respirační) objem - ~ 500ml v klidu (člověk)

Inspirační reverzní objem - ~ 2500ml (člověk), maximum co lze vdechnout

Exspirační reverzní objem - ~ 1000ml (člověk), maximum výdechu v klidu

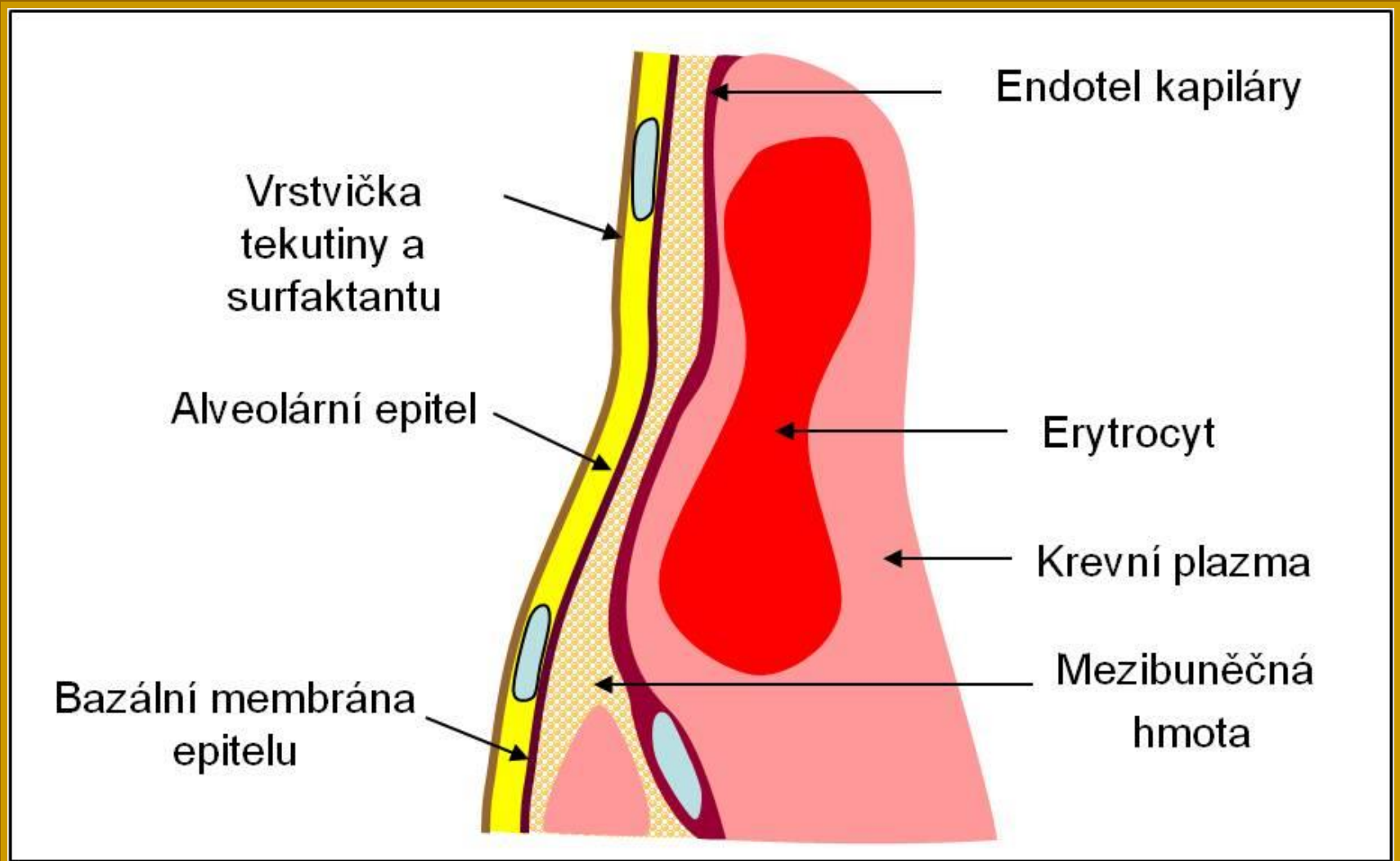


Reziduální objem = objem kolapsový (uvolní se po plicním kolapsu, pneumotoraxu)

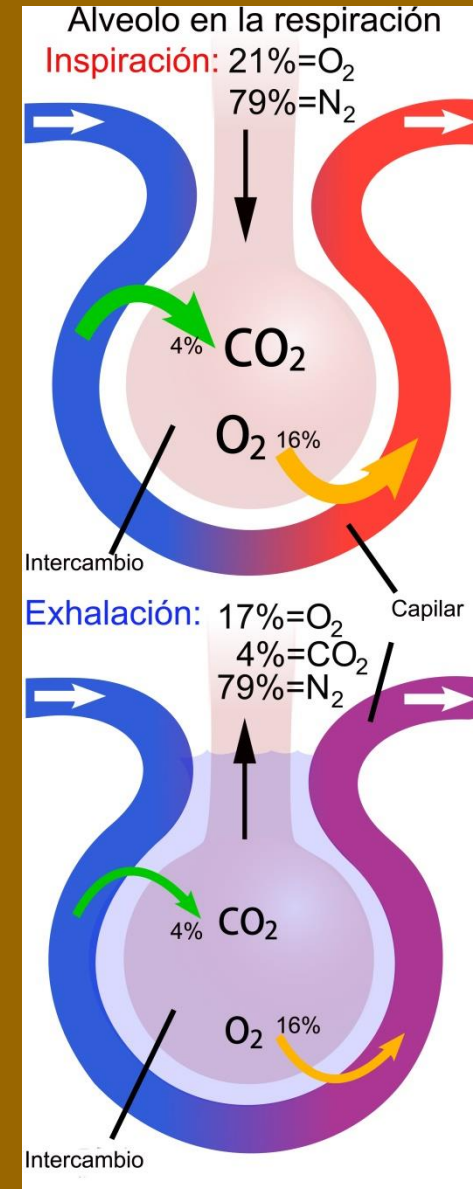
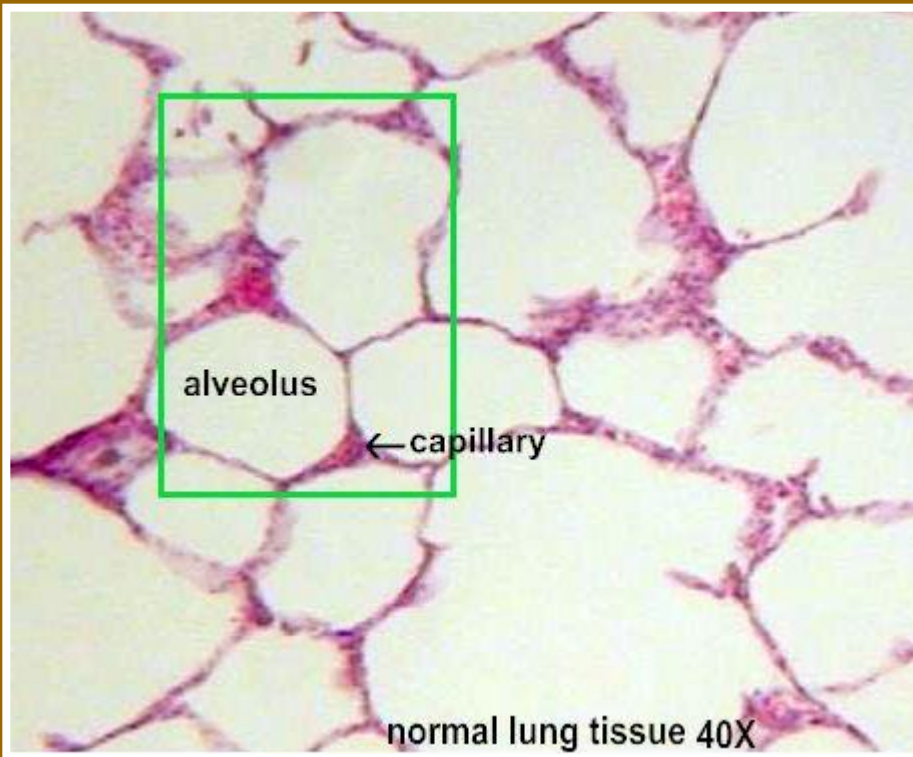
+ objem minimální (část prvního nadechnutí při narození)

Transalveolární výměna plynů

- difúzní vzdálenost
- plicní difúzní kapacita O_2



Alveolární vzduch – řízení ventilace udržuje stejné složení – 13-16% O₂ a 4-5% CO₂



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

| | difúzní vzdálenost (μm) |
|--|--------------------------------------|
| tlamovec (<i>Haplochromis</i>) | 0,31-2,0 |
| keříčkovec (<i>Saccobranthus</i>) | |
| žábry | 3,6 |
| vzdušné vaky | 1,6 |
| pokožka | 98,0 |
| lezoun (<i>Anabas</i>) | |
| žábry | 10,0 |
| nadžaberní dutina | 0,21 |
| labyrint | 0,21 |
| holub | 0,1-1,4 |
| vlaštovka | 0,09 |
| t'uhýk | 0,17 |
| potkan | 0,13-0,26 |
| člověk | 0,36-2,5 |
| rejsek | 0,27 |

Plicní difúzní kapacita O_2 (PDK_{O_2} ; ml / min kPa kg)

keříčkovec (*Saccobranthus*)

| | |
|-------------|-------|
| 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)

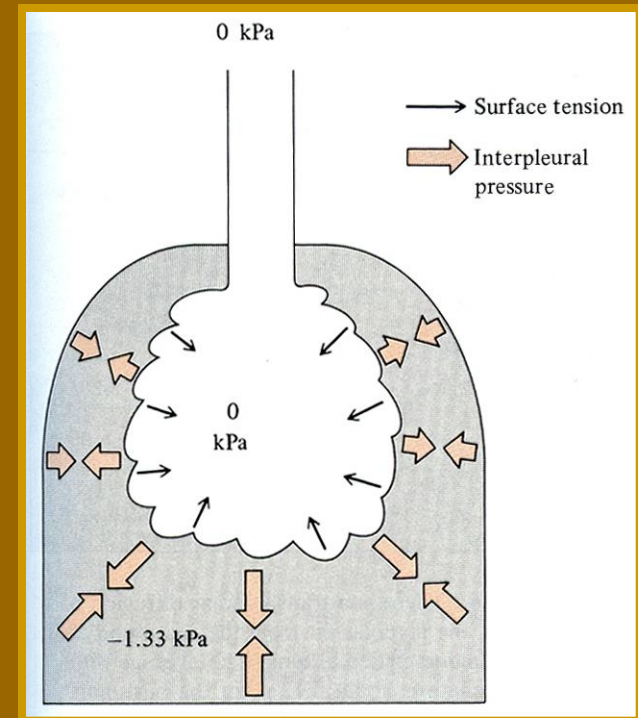
3,59

Stabilizace alveolů

- je potřeba vyrovnat tlak povrchového napětí vody ~> 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 plíc kaprouna (<i>Amia</i>) | 3,9 |
| povrchový film plíc bahníka (<i>Lepidosiren</i>) | 1 |
| povrchový film plíc savců | 1 |

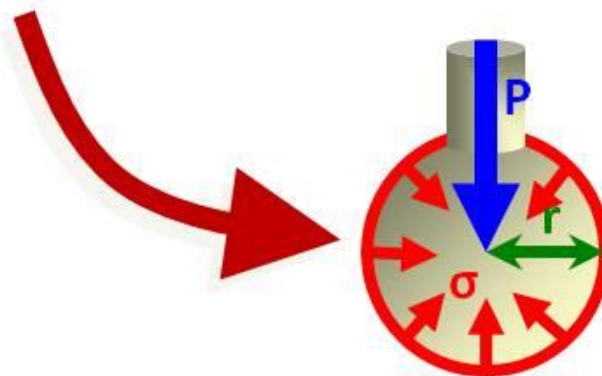
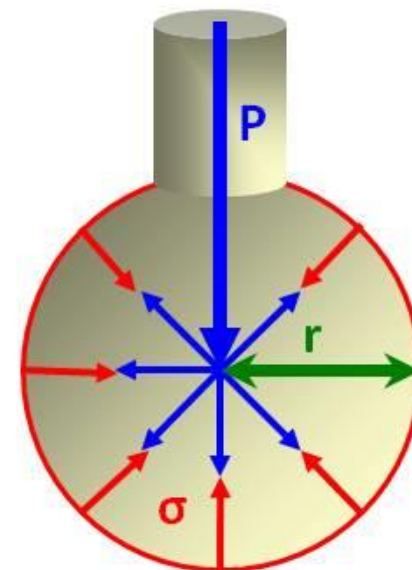


Povrchové napětí alveolů = 2/3 elastických sil plic

Laplaceův zákon $P = 2\sigma/r$

- **P** je distenzní tlak
- **σ** je povrchové napětí
- **r** je poloměr alveolu

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



Funkce surfaktantu

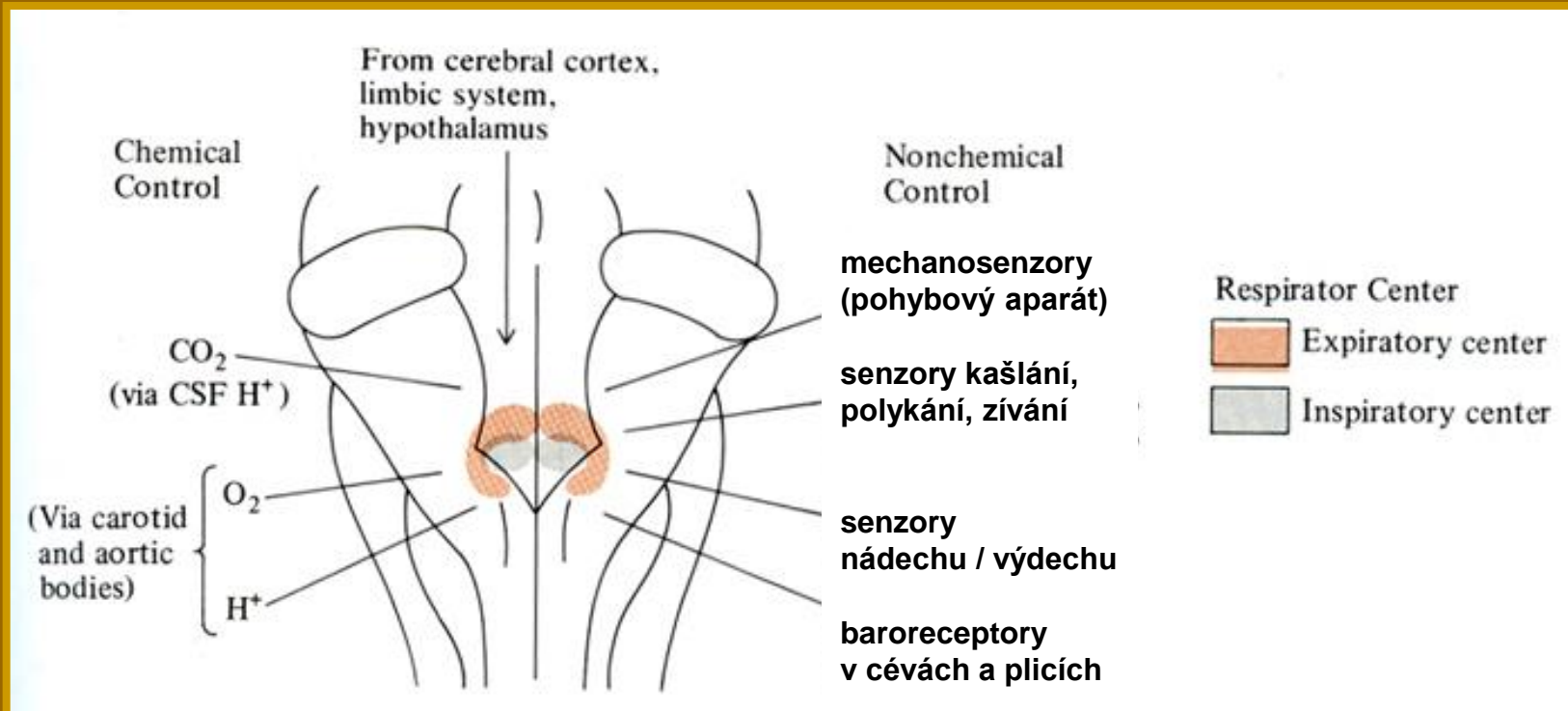
- **snižuje povrchové napětí alveolů**
 - zvyšuje poddajnost (complianci) plic
 - snižuje práci dýchacích svalů
 - zabraňuje kolapsu alveolů při výdechu
 - znesnadňuje vznik plicního otoku
- **antimikrobiální účinek**
 - obsahuje nespecifické opsoniny
 - aktivizuje alveolární makrofágy
 - mechanická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

Řízení respirace

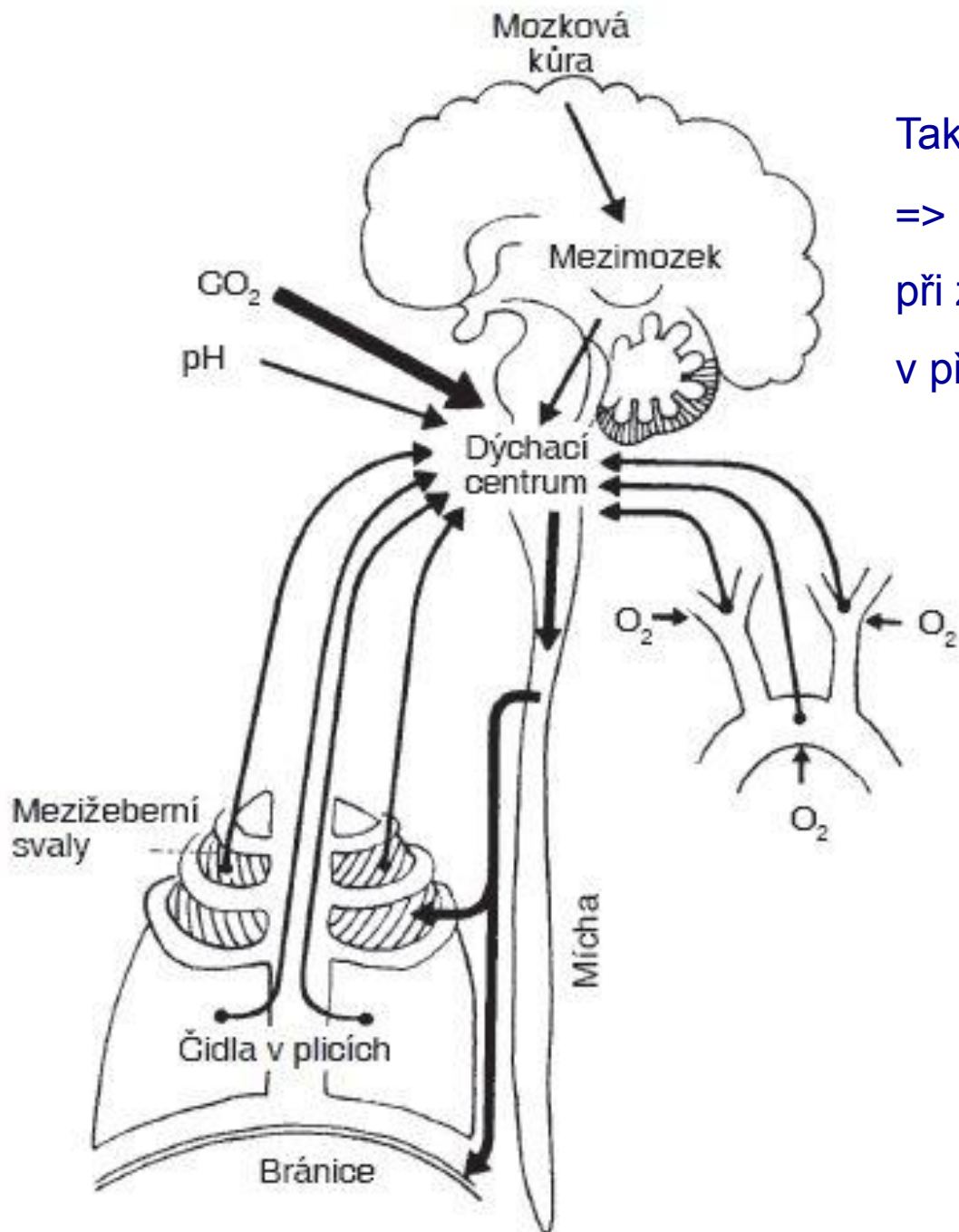
- respirace ve vodě – větší kapacita vody pro CO_2 než pro O_2
 - ~ parciální tlaky (p) CO_2 se mění jen málo
 - > **receptory** **sensitivní zejména na změny parciálních tlaků O_2**

- respirace na vzduchu – stejná kapacita vzduchu pro CO_2 a O_2
 - ~ parciální tlaky se mění stejně
 - celkové množství O_2 v krvi (díky vazbě na hemoglobin) se přiměřeně nemění s poklesem $p\text{O}_2$ a s poklesem rozpuštěného O_2
 - > **receptory** **sensitivní zejména na změny parciálních tlaků CO_2**
(- změna pH – 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*



Také „**anticipační zpětná vazba**“

=> Proprioreceptory ve svalech a šlachách při zvýšené námaze stimulují dýchání v předstihu před zvýšením CO₂

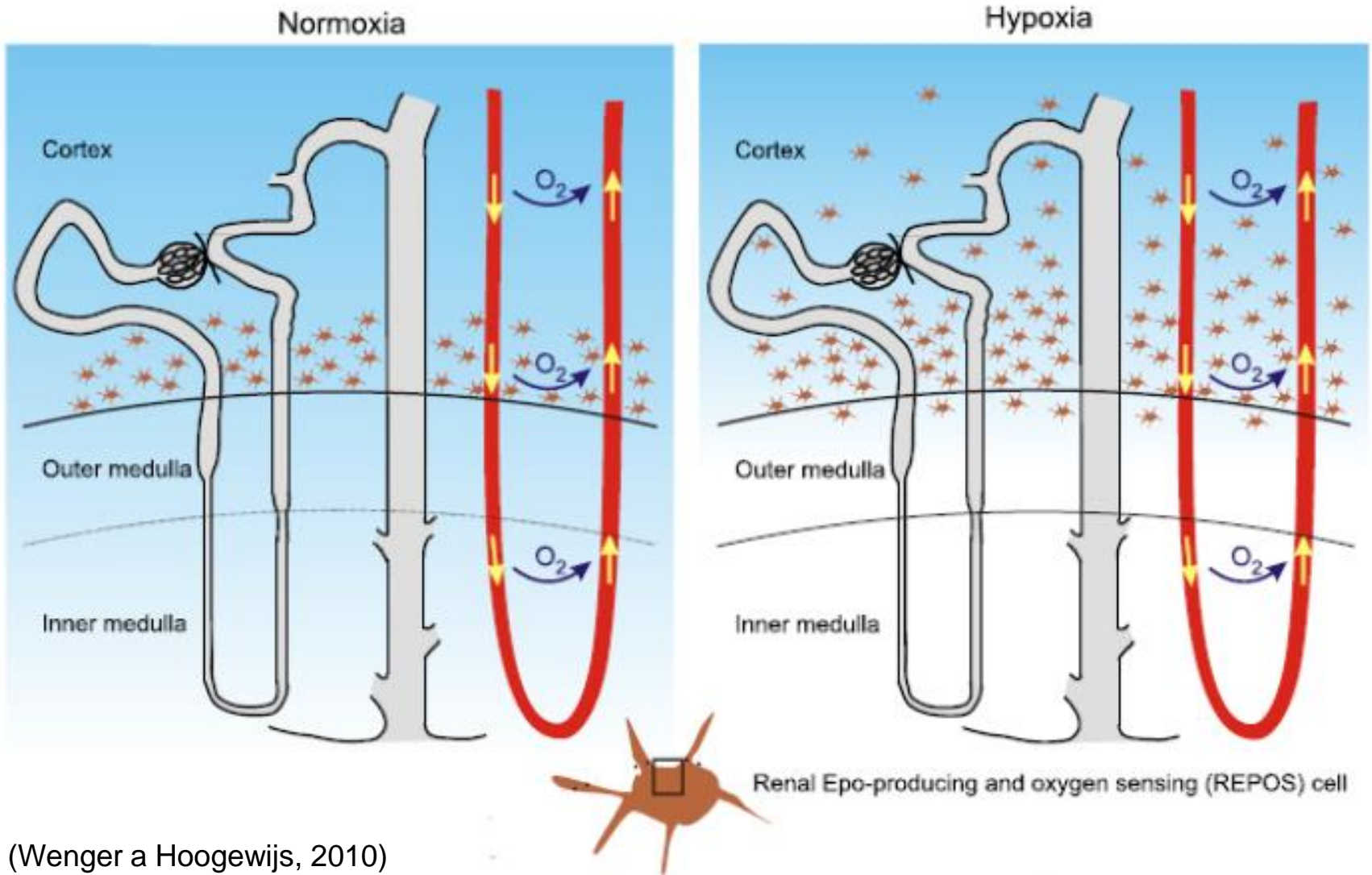
Recepce kyslíku (savci)

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; endotelin, tromboxan A_2 – vasokonstrikce)
- **Neuroepiteliální tělíška** (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 a zrání erytrocytů



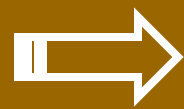
(Wenger a Hoogewijs, 2010)

Keratinocyty – hypoxie

(část O₂ získávají přímo!)

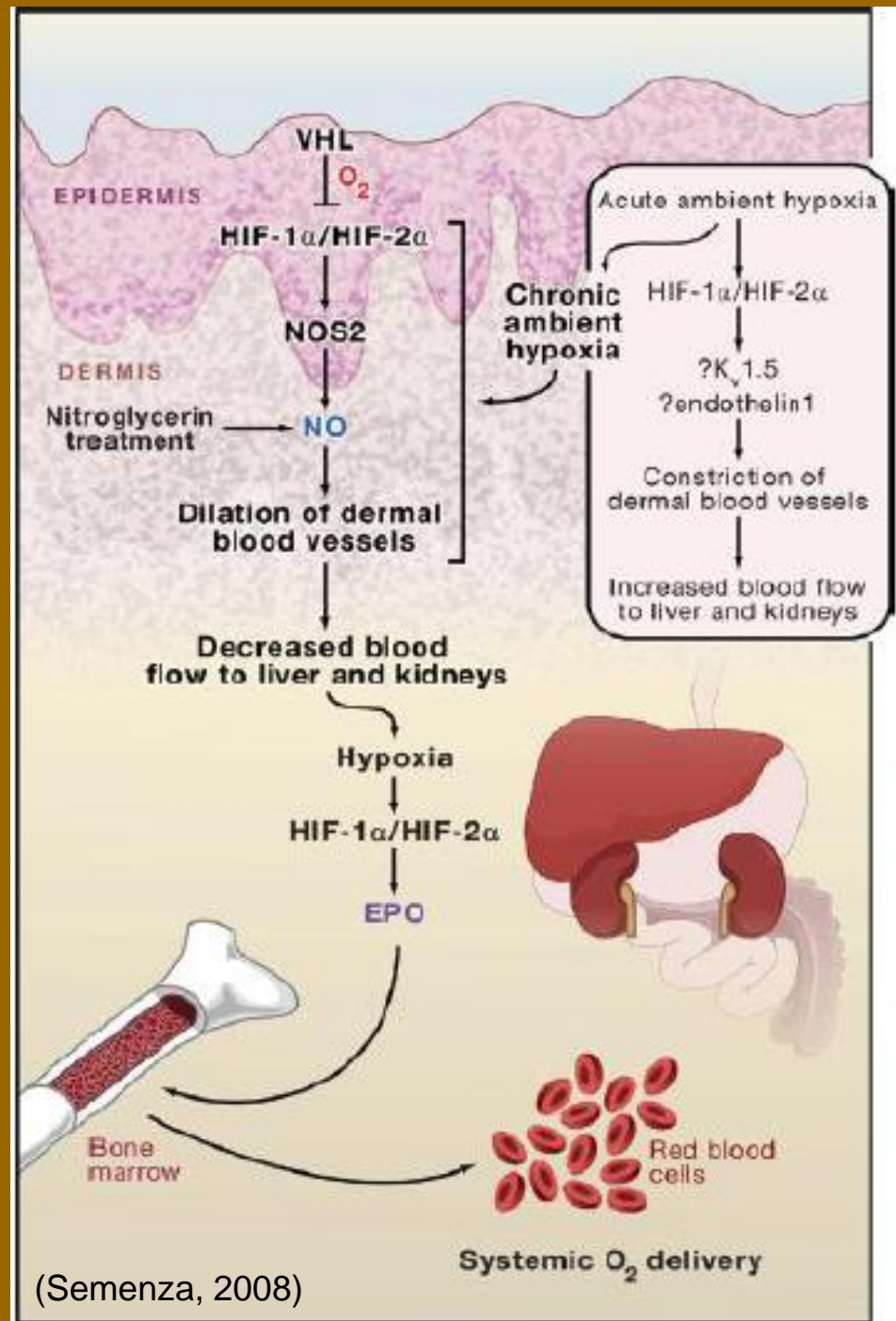
=> produkce NO = vasodilatace

=> produkce VEGF = angiogeneze



Prokrvení kůže

- pokles PO₂ v těle
- aktivace REPOS



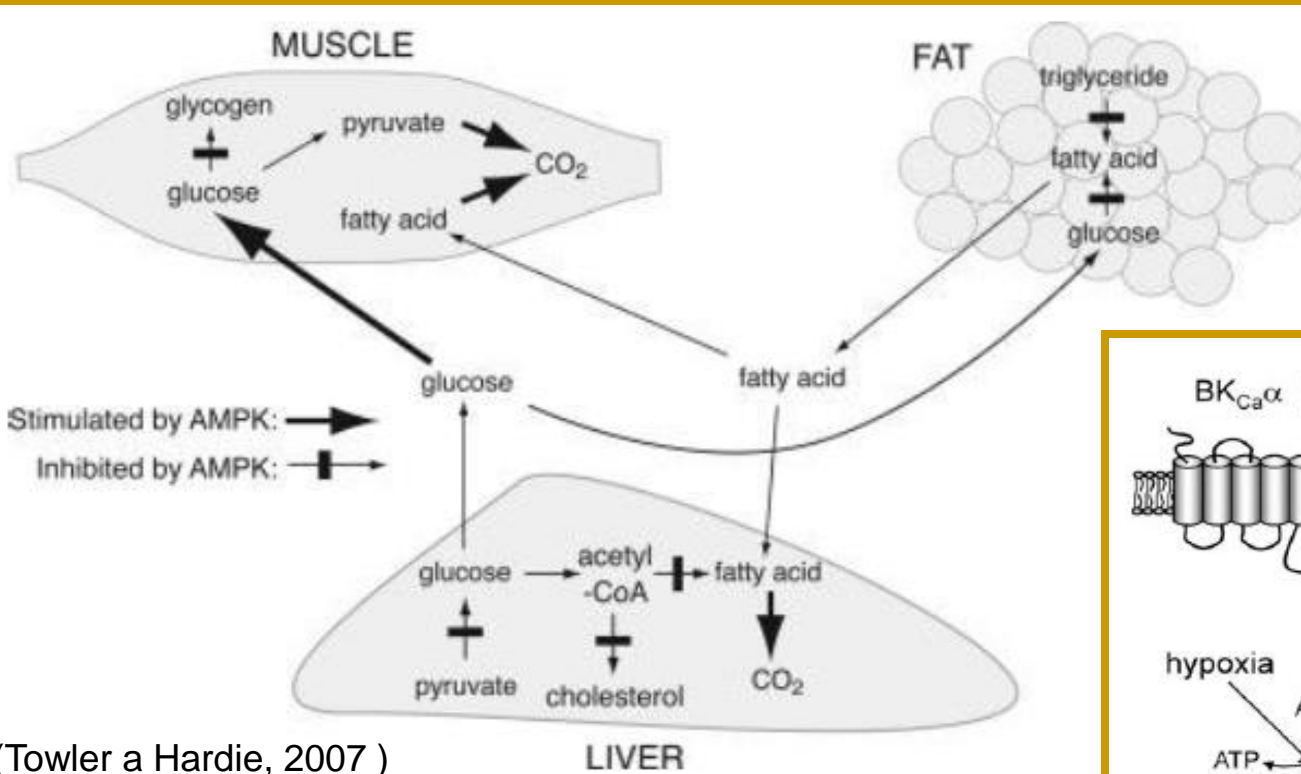
(Semenza, 2008)

Buněčná úroveň – jednotlivé molekulární mechanismy citlivé ke změnám koncentrace O_2

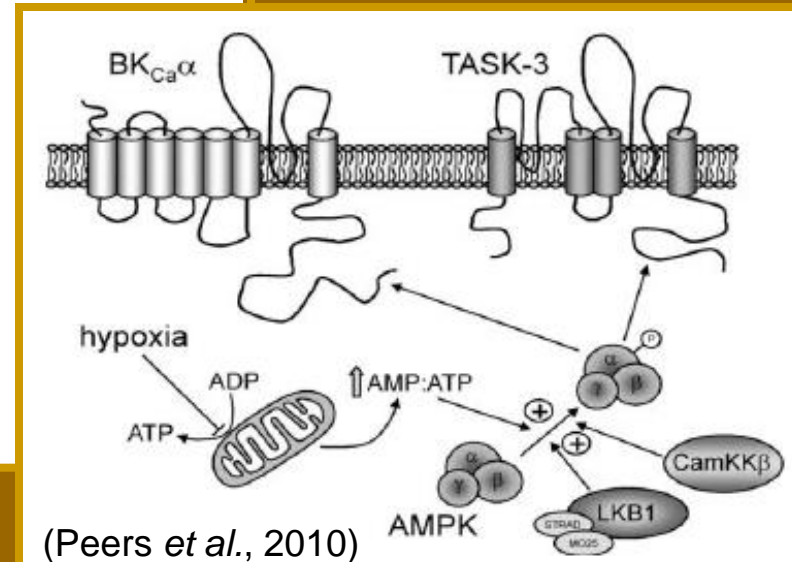
Akutní hypoxie

Bioenergetické sensory – klíčová úloha mitochondrií

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



AMPK reguluje metabolismus i aktivitu iontových kanálů

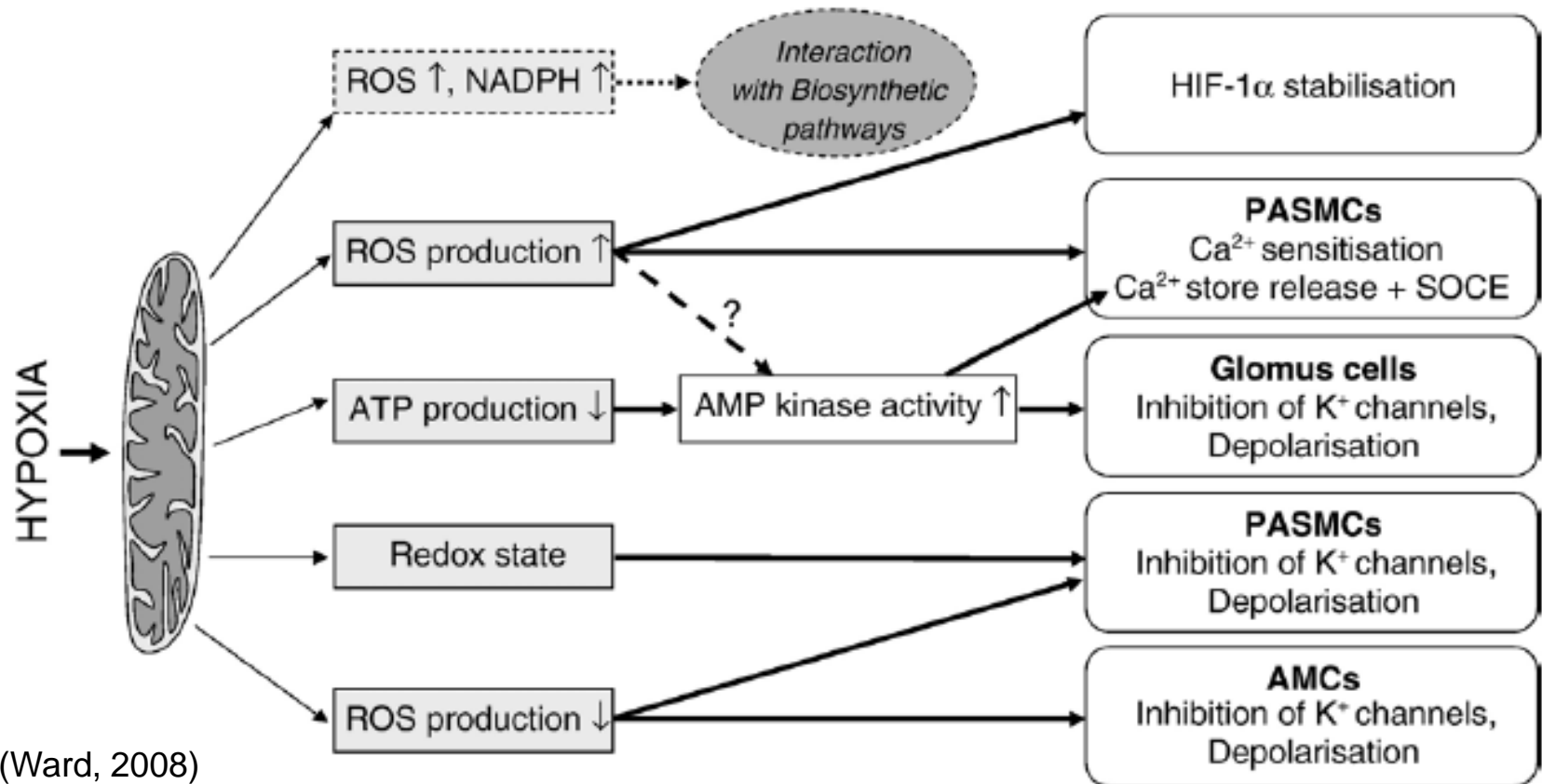


(Peers *et al.*, 2010)

(Towler a Hardie, 2007)

- ROS (reactive oxygen species), redoxní teorie

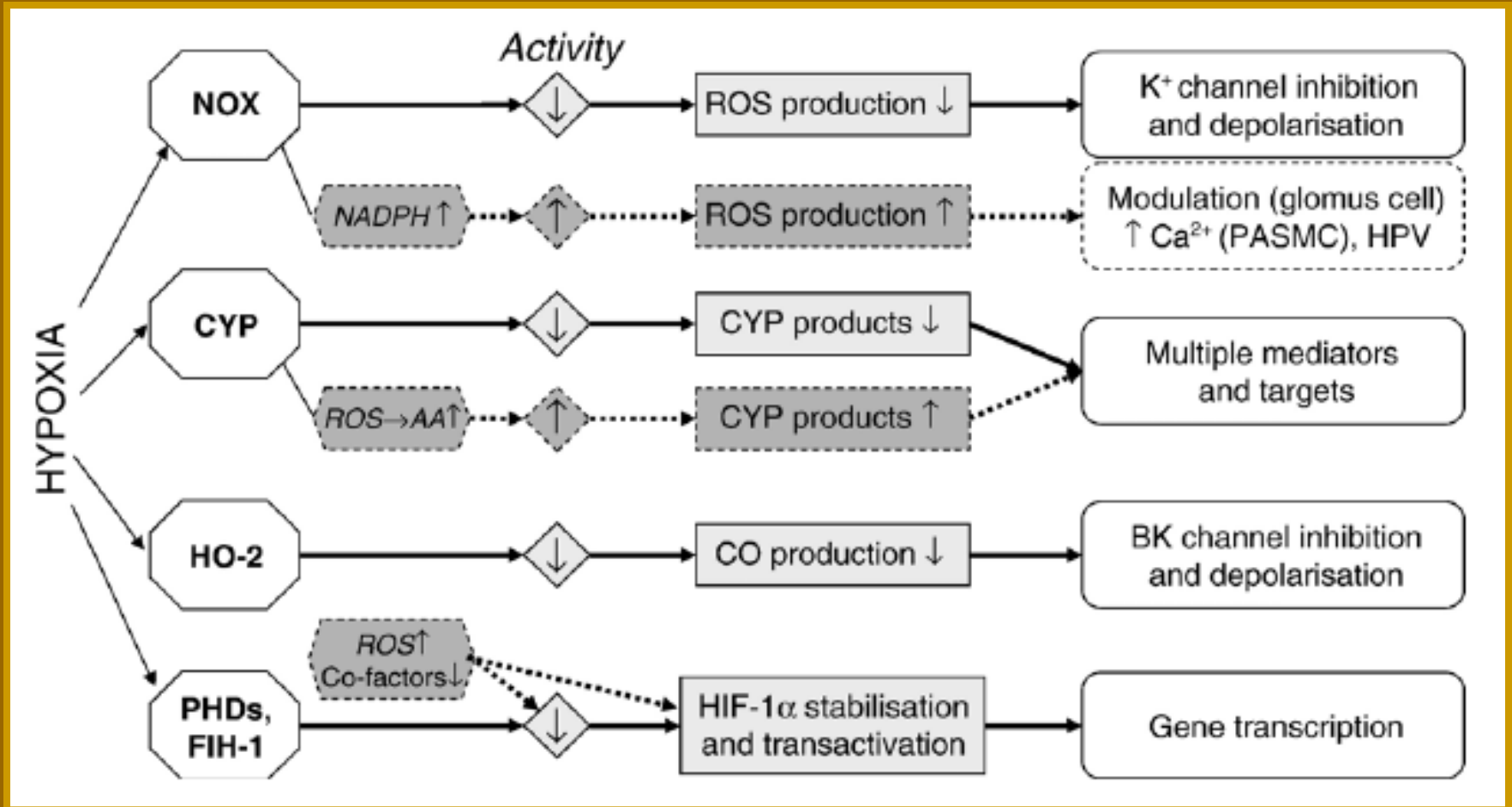
Proposed bioenergetic O₂ sensor mechanisms



(Ward, 2008)

Biosyntetické sensory

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



Chronická hypoxie

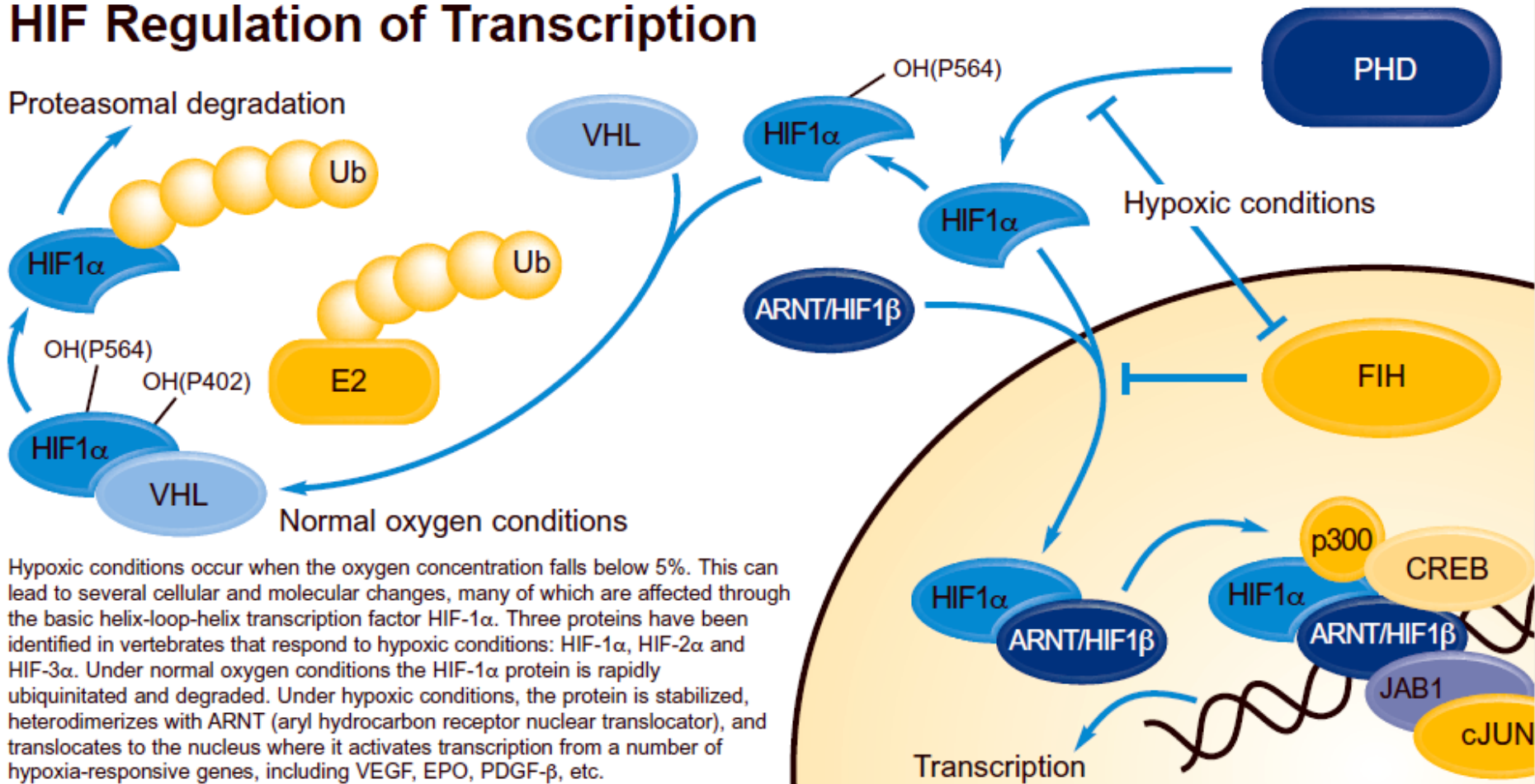
Sensorem jsme zejména prolyl-hydroxylázy => stabilizace / degradace hypoxií indukovaného faktoru (HIF)

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

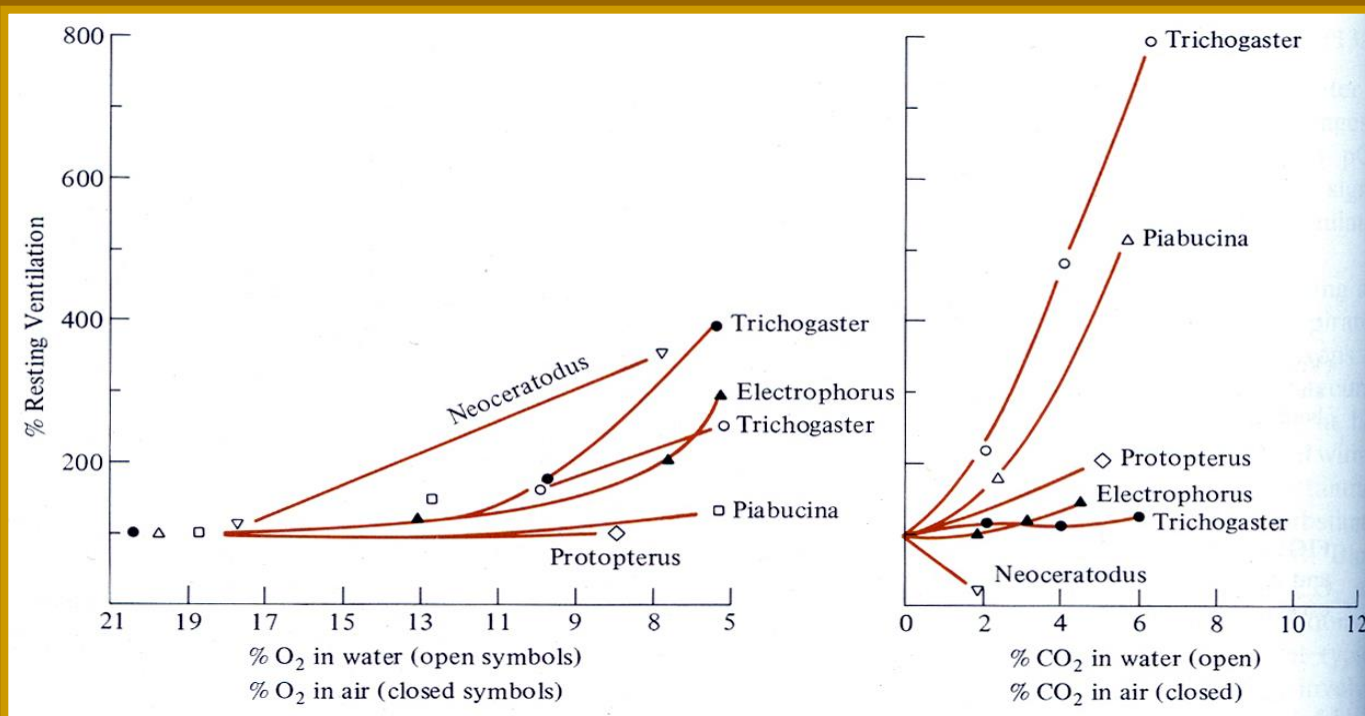
HIF Regulation of Transcription



Změny v koncentraci CO₂ a O₂ jako stimulant intenzity ventilace

Ryby

- intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O₂ a CO₂ ve vzduchu a ve vodě
- senzitivita je druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O₂ (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_2 receptory v plicích (na rozdíl od plazů a ptáků, ale napěťové receptory v plicích jsou citlivé k pCO_2)
- podobně jako u vzduch dýchajících ryb je senzitivita k vodnímu / vzdušnému pCO_2 a O_2 druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O_2 (vzduch x voda)

Plazi

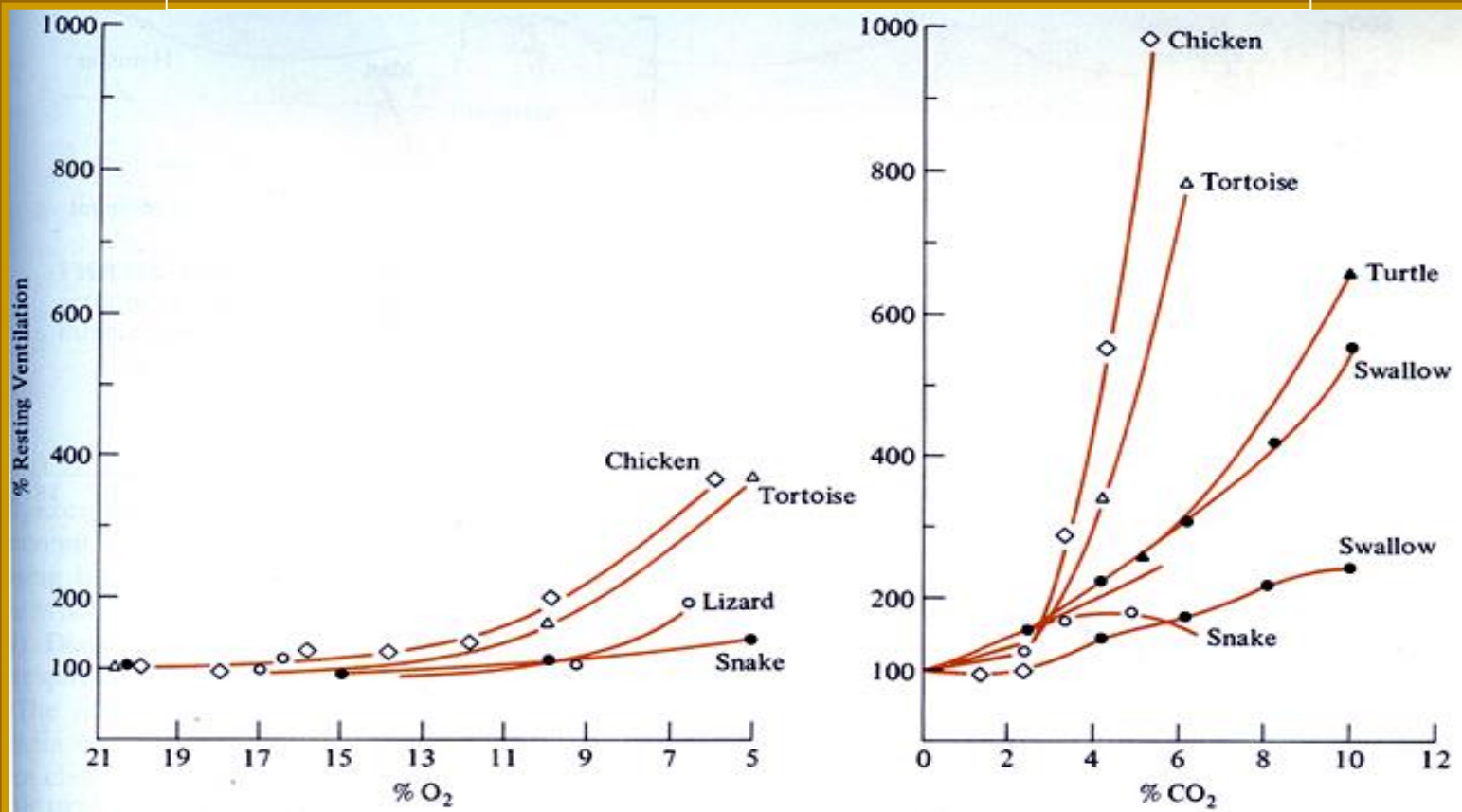
- pravděpodobně nemají chemoreceptory v aortě a krkavicích, ale mají CO_2 receptory v respiračním traktu
- u některých je ventilace regulována zejména pO_2 u jiných pCO_2
- hypoxie nebo hyperkapnie často vede k útlumu aktivity / metabolismu



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 $p\text{CO}_2 > 6.7$ kPa snížení frekvence akčních potenciálů)

Intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O_2 a CO_2 u plazů a ptáků



Savci

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

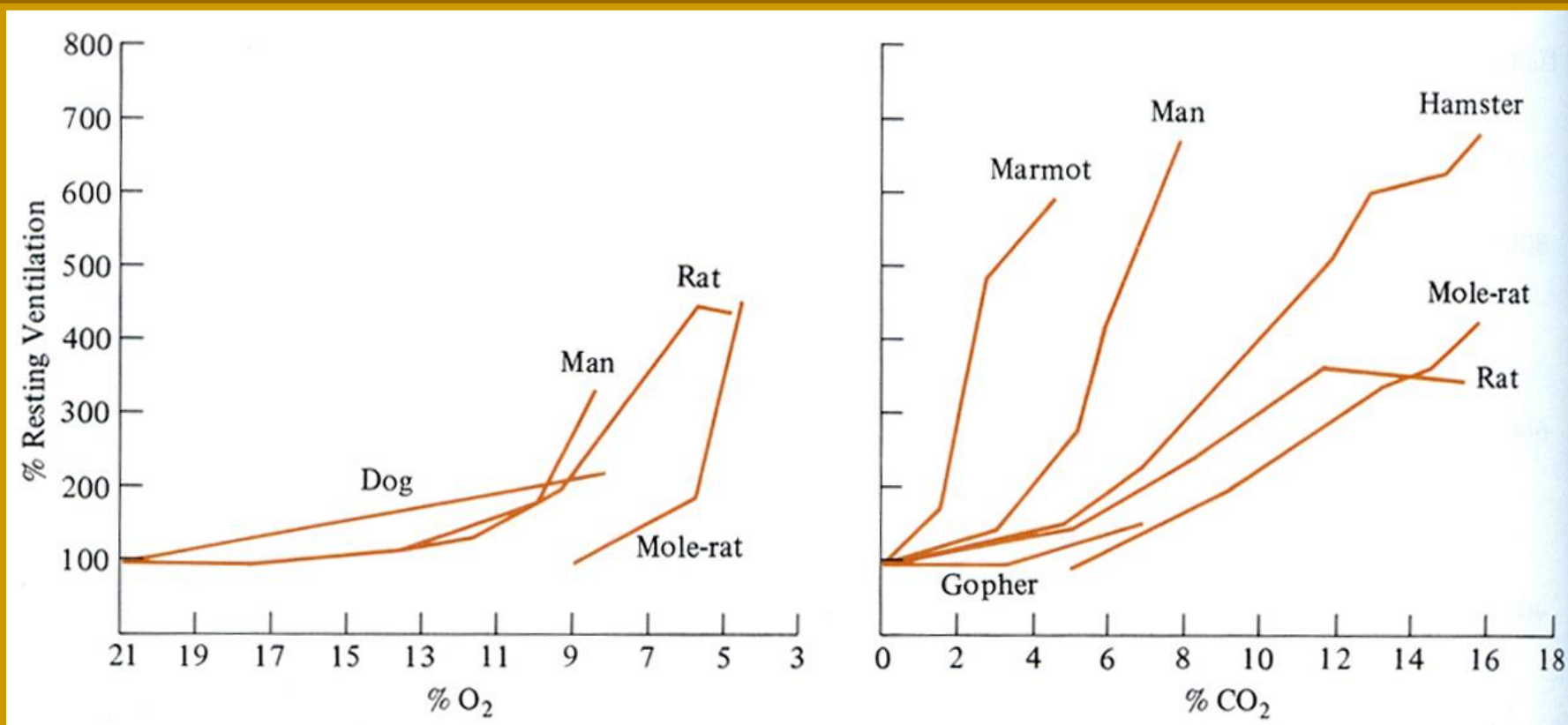
1) *karotická a aortická tělíška*

- 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 H^+ (pH) v mozkomíšním moku (CSF), jeho pH je přímo úměrné koncentraci CO_2 v krvi díky pronikání CO_2 mozko-krevní bariérou, která je nepropustná pro H^+
- citlivost k změně $p\text{CO}_2$ má adaptivní charakter ~ typicky u potápěčích se nebo hrabavých druhů (běžně jsou vystaveni hypoxii a hyperkapnii)
=> citlivost na zvýšené množství 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

- zadržetí dechu ~ zástava ventilace
- hydrostatický tlak ovliňuje 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 O₂, N₂ a CO₂ v organismu v závislosti na hloubce u potápěče s přístrojem

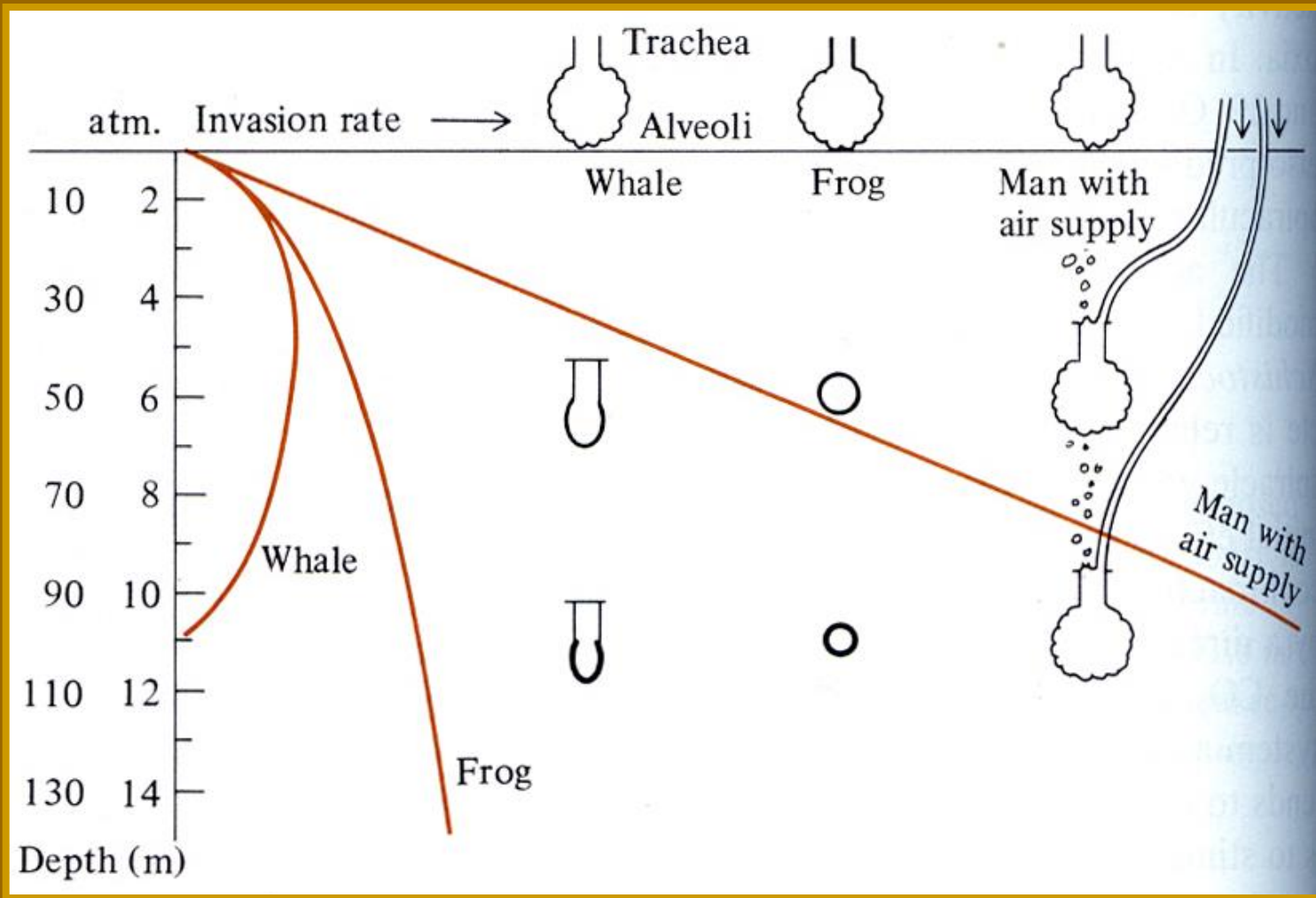
| hloubka (m) | 0 | 50 | 100 | 500 |
|-----------------------------------|------|-------|-------|--------|
| vnější tlak (kPa) | 101 | 202 | 1111 | 5151 |
| pO ₂ (kPa) | 21,1 | 42,4 | 233,5 | 1082,6 |
| pN ₂ (kPa) | 79,8 | 159,7 | 878,3 | 4072,5 |
| alveolární pCO ₂ (kPa) | 5,32 | 5,32 | 5,32 | 5,35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

rozpustnost O₂ v plasmě – 0,209 ml / l kPa

rozpustnost N₂ v tukách – 0,67 ml / l kPa



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



Adaptace výhodné pro potápění u savců

Větší transportní kapacita krve pro O₂

- 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 metabolisms 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 O_2</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) | lokalita |
|--------------------------|------------|------------------------|
| obojživelníci | | |
| <i>Salamandra</i> | 3 | Alpy |
| <i>Telmatobius</i> | 3,8 | Peru (Titicaca) |
| <i>Eleutherodactylus</i> | 4,5 | Peru (Andy) |
| <i>Bufo</i> | 5 | Himaláje |
| ryby | | |
| pstruh | 2,8 | Alpy |
| pstruh | 3,8 | Peru (Titicaca) |
| Nemachilus | 4,7 | Himaláje |
| plazi | | |
| africký scink | 4 | Tanzanie (Kilimanjaro) |
| Dipsosaurus dorsalis | 4,9 | Peru (Andy) |
| ještěrky | 5,5 | Himaláje |
| ptáci | | |
| domácí drůbež | 4 | Asie, Amerika |
| různé druhy | 4-6,5 | Skalisté hory, Andy |
| sup | 5-6 | Himaláje |
| bernešky | 6(-7) | Himaláje |
| savci | | |
| 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

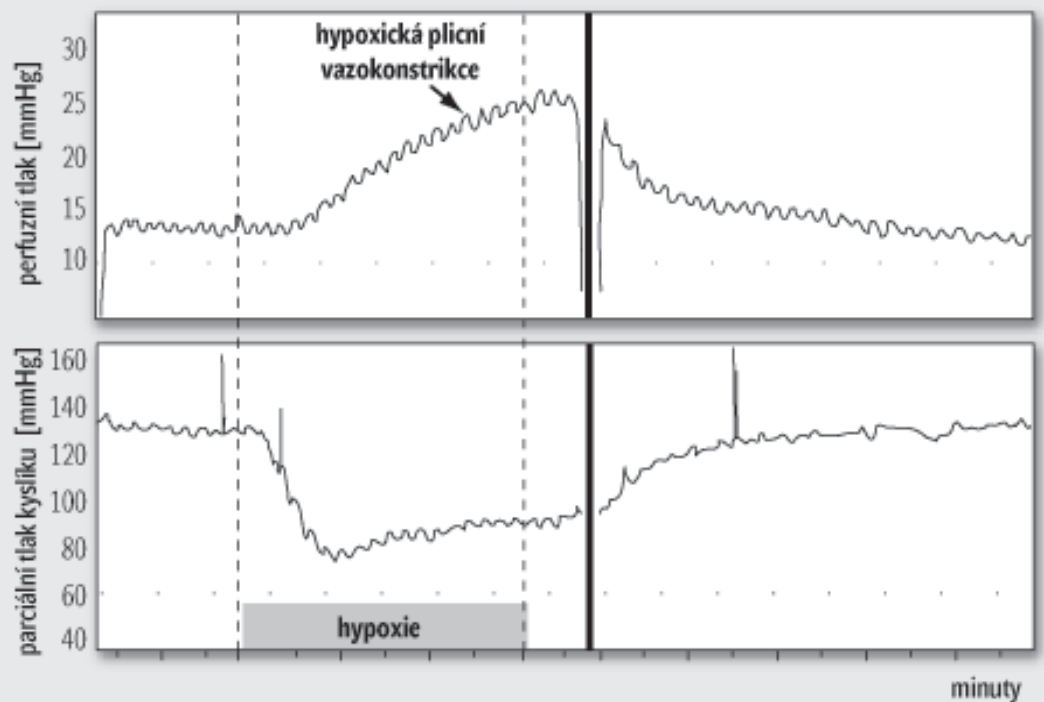
Plíce – velice tenké hranice mezi krví a ovzduším (difuzní vzdálenost)

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 Ca^{2+} iontu do svalových buněk plicní cévy v odpověď na depolarizaci vyvolanou změnou aktivity K^+ kanálů v buněčné membráně)



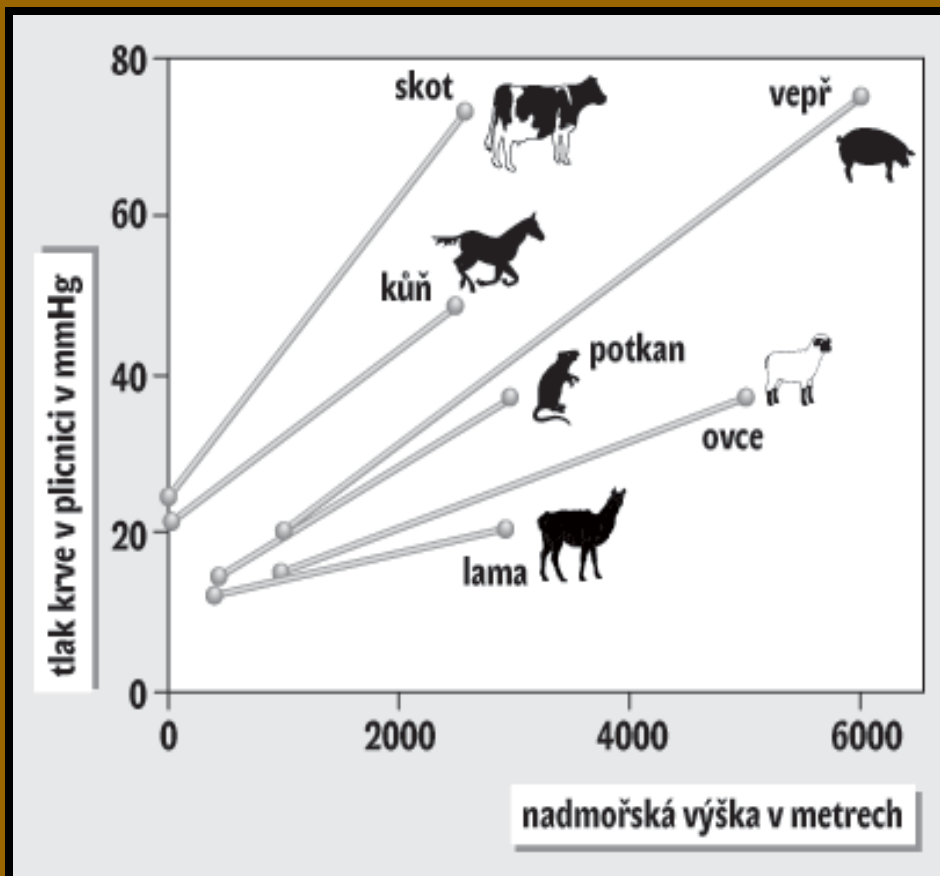
Nedostatek kyslíku v plicích

-> 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, tibeťanů 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 inditáni – 3500-4000 m.n.m.; 6 000 let

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



Andštit inditáni 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 inditánů)
- 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 Ca^{2+}
 - **exprese jiných izoform 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 β -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.)

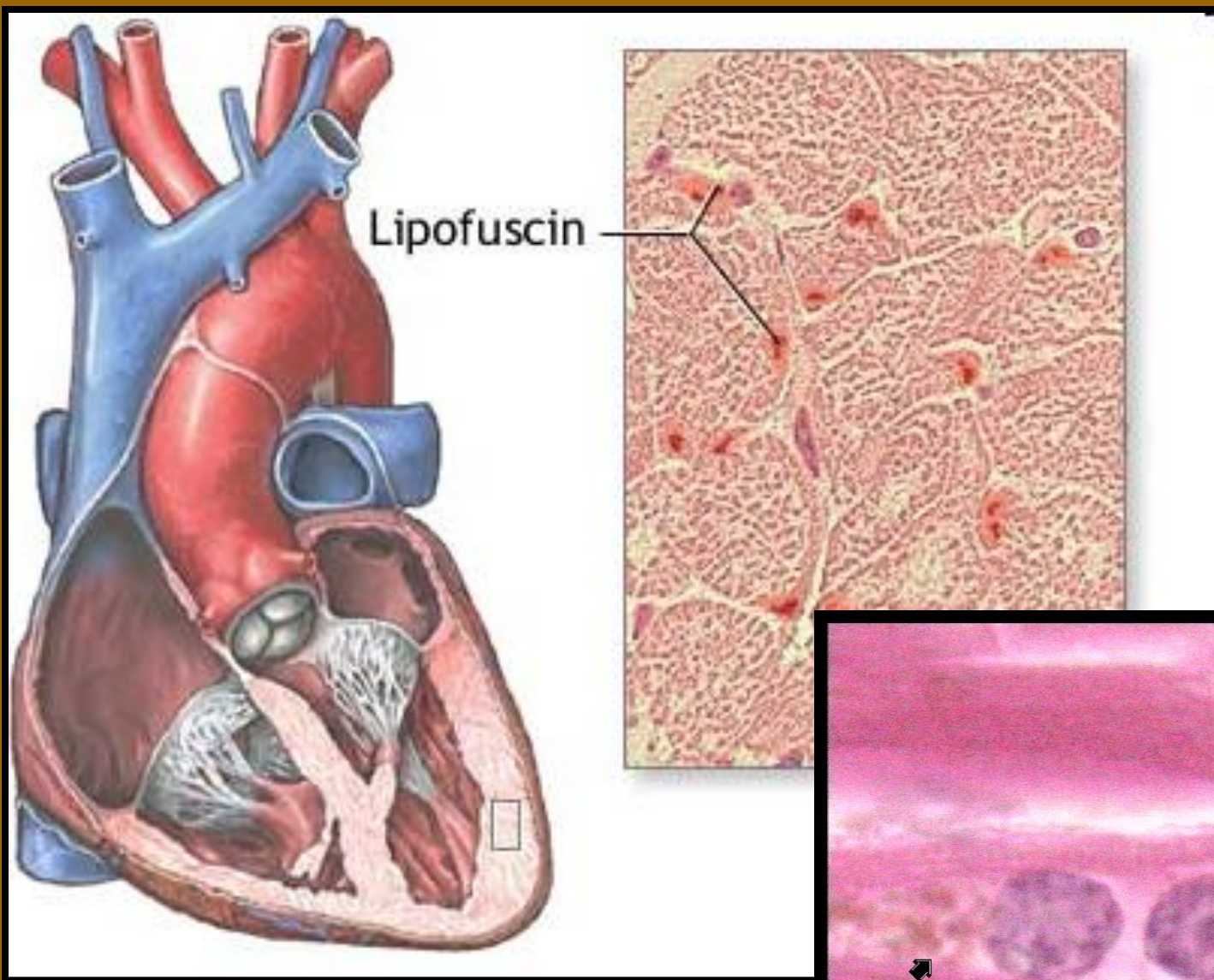
Hypoxie na molekulární úrovni

- 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

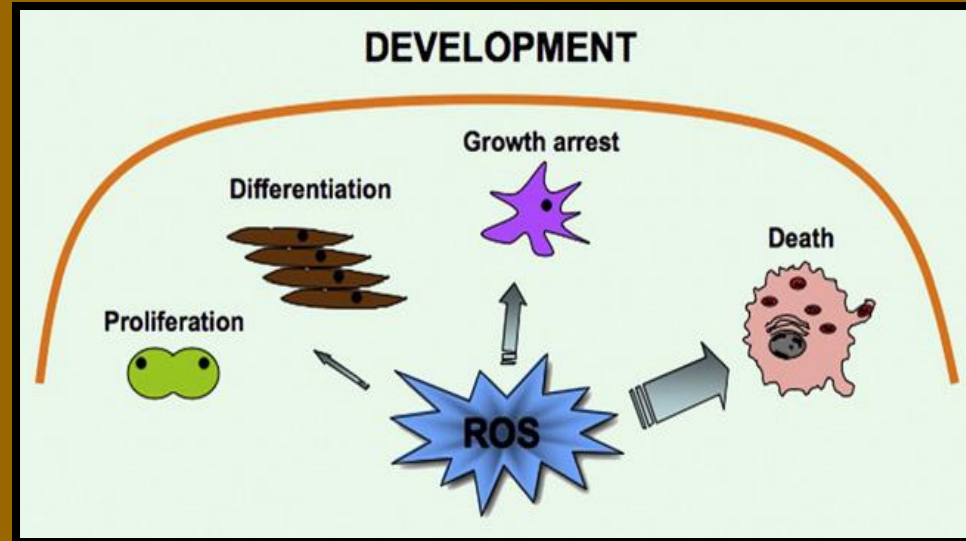
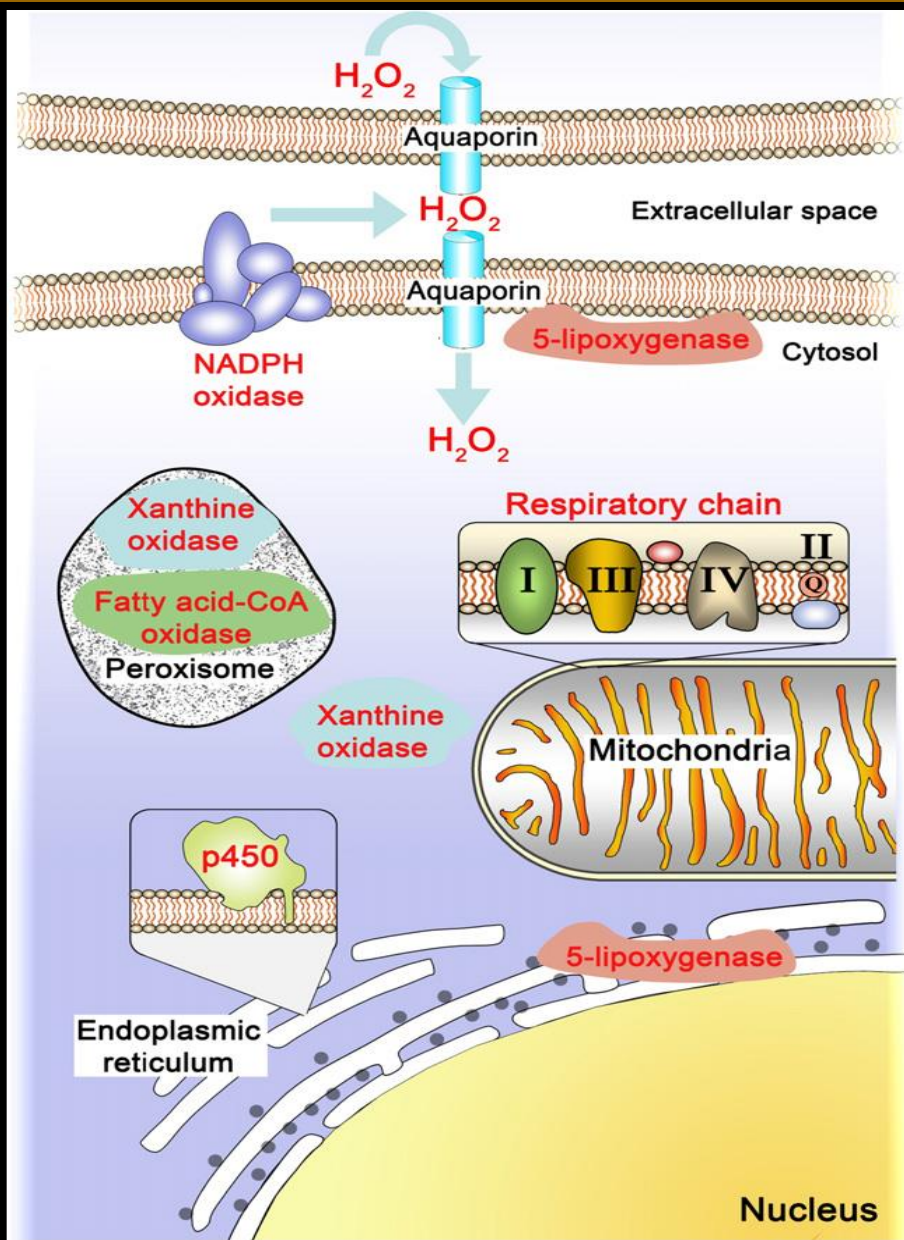
- o 20% nižší hustota mitochondrií ve svalech
- o 25% nižší oxidativní enzymatická aktivita
- aktivity glykolytických enzymů s minimálními změnami
- Tibetáni 4x více glutathion-S-transferázy (isoenzym P1-1) => syntéza glutathionu
- u Tibetanů
 - zvýšená exprese Δ^2 -enoyl-CoA-hydratázy (oxidace mastných 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

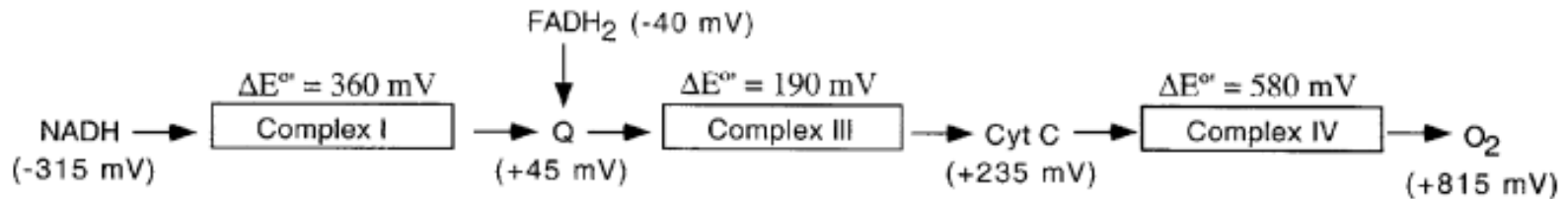
Produkce a účinky ROS na buněčné úrovni



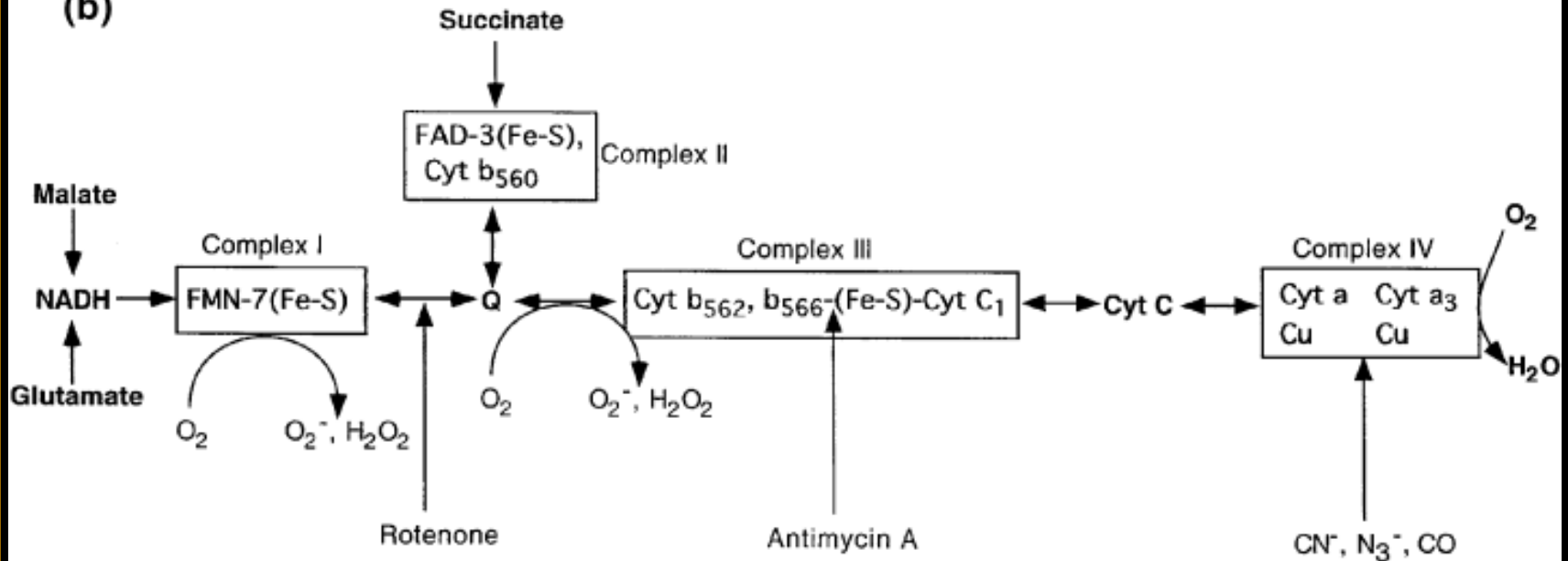
Luis Covarrubias, et al., 2008.
Developmental Biology 320:1-11.

Produkce ROS v mitochondriálním respiračním řetězci

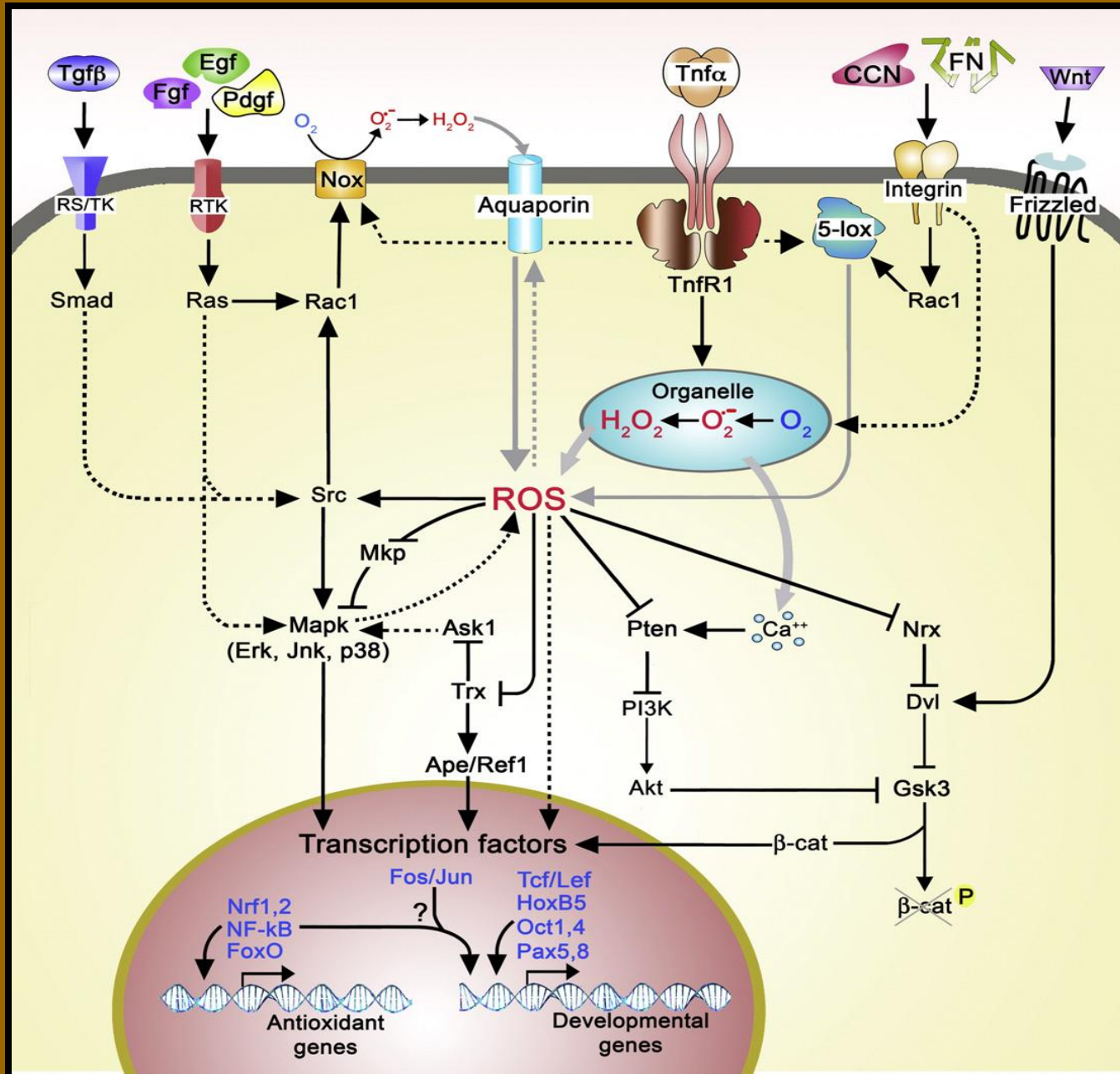
(a)



(b)



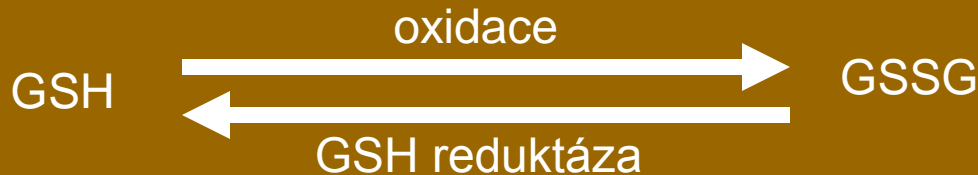
Některé interakce ROS s intracelulárními signální drahami



Nejvýznamnější mechanismy chránící proti ROS

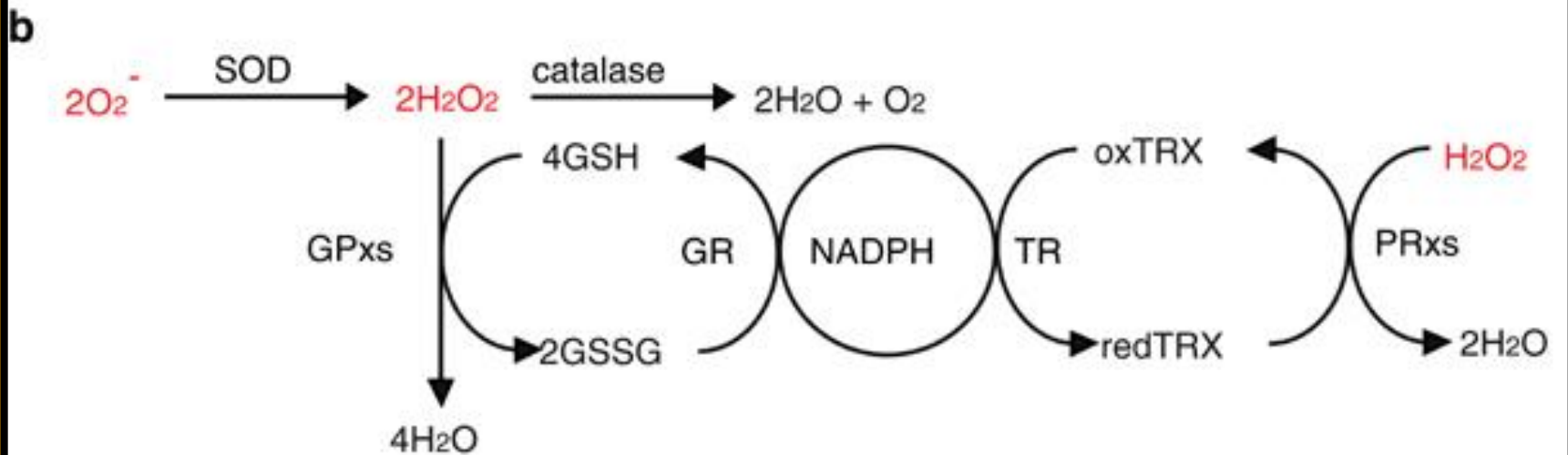
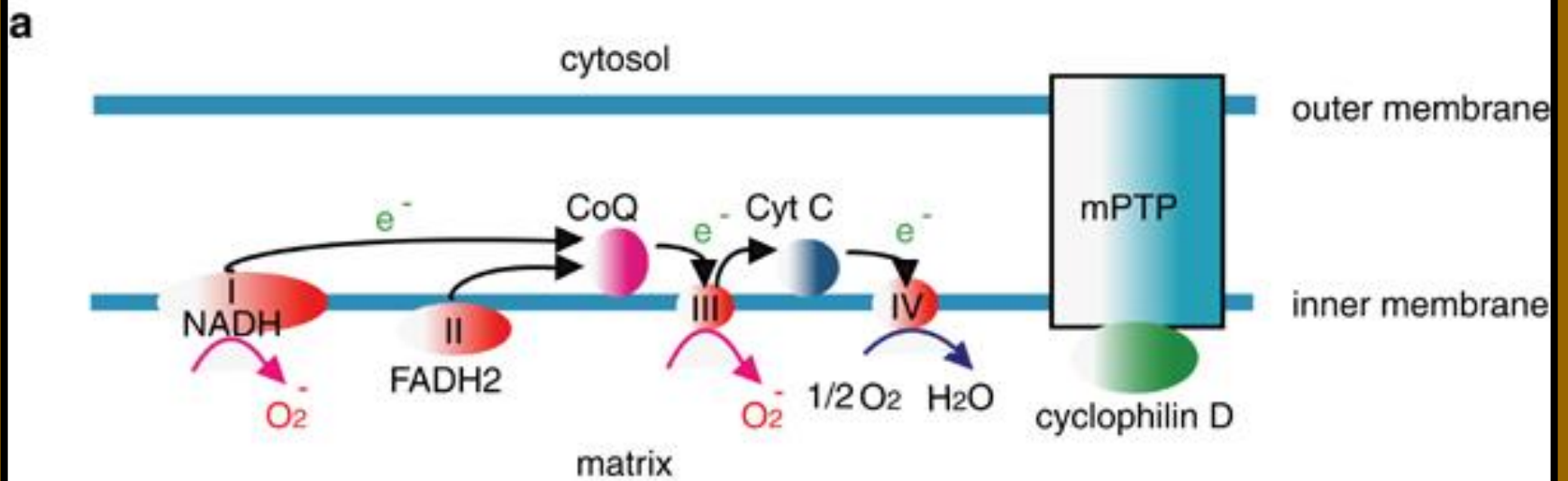
- degradační enzymy – kataláza, superoxid dismutáza,...
- neenzymatické antioxidanty

glutathion (γ -glutamyl-cystinyl-glycine; GSH)

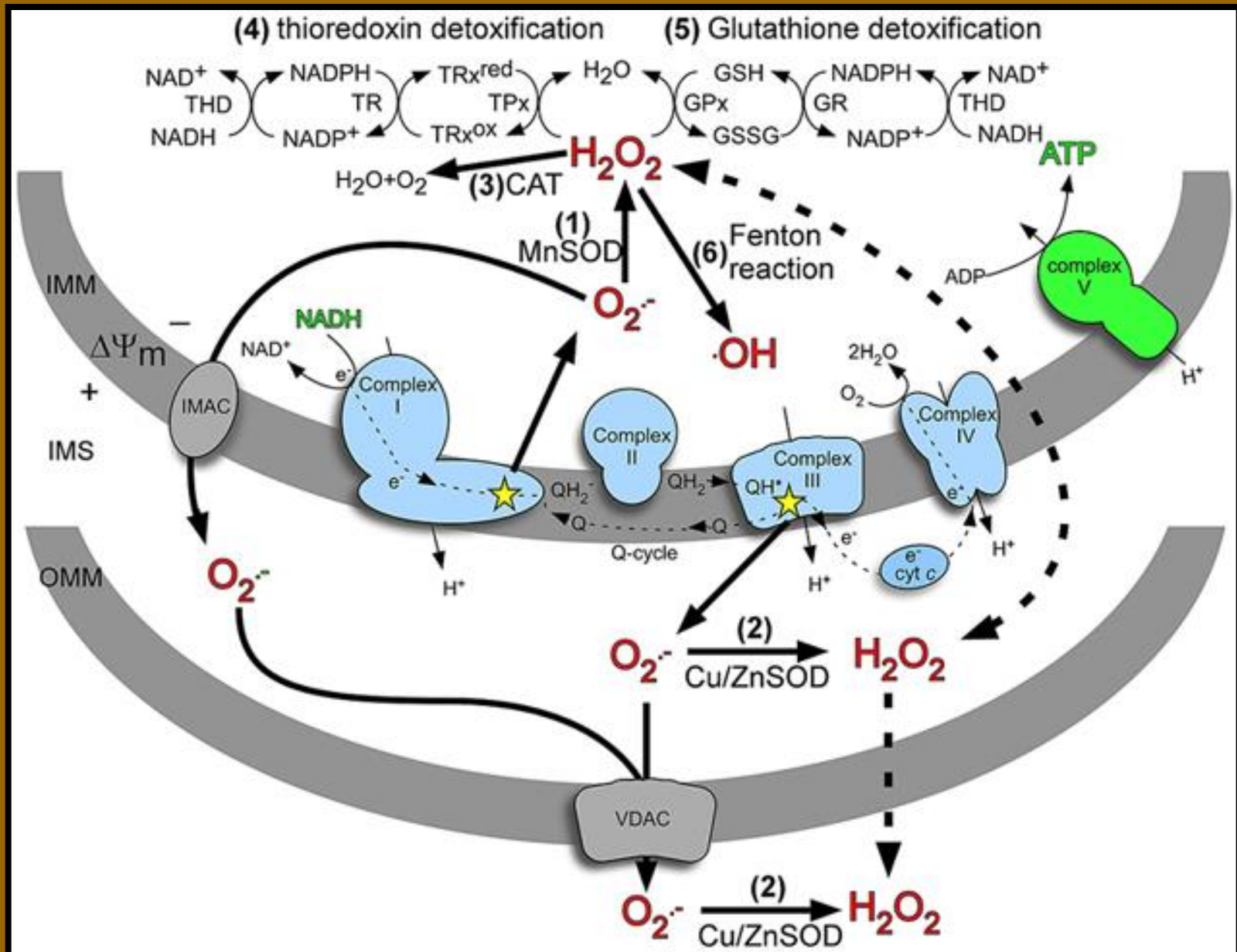


thioredoxiny (Trx1,2,3) a **glutaredoxiny** (Grx1,2)

- malé peptidy 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 podílejících se na oxidačních procesech (Covarrubias, et al. 2008)

Phenotype of mice homozygous for null alleles of genes encoding antioxidant and prooxidant proteins^a

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