

FYZIOLOGIE DÝCHACÍHO SYSTÉMU

- ❖ Všechny živočišné buňky přijímají a odevzdávají dýchací plyny (zejména O_2 a CO_2)
- ❖ Základem výměny je prostá difúze plynů po koncentračních gradientech
- ❖ Difúze je však velmi pomalá (zejména O_2) a s rostoucí vzdáleností nedostačuje pokrýt spotřebu – limit velikosti a aktivity
- ❖ Vývoj dýchacích/respiračních systémů

Dýchání na buněčné úrovni – difúze, ale také mechanismy zvyšující gradient

a tvořící zásoby O_2 – globiny (proteiny vázající kyslík díky prostetické skupině (metaporfyrin - hem) obsahující iont Fe , cytoglobiny (myoglobin, neuroglobin,..))

Vnější dýchání – dýchací systém

Dýchací orgány / tkáně (plíce, žábra, plicní vaky, kůže,...)

a pro plyny **nosné média** (krev, hemolymfa,..)

Vodní x vzdušné prostředí

Voda

- celkově nižší parciální tlaky plynů, procentuální zastoupení jednotlivých plynů, ale stejné jak ve vzduchu
- O_2 je hůře rozpustný než CO_2
- S narůstající hloubkou rostou i parciální tlaky, procentuálně ale stejné
- Rozpustnost plynů závislá na teplotě a přítomnosti dalších látek (salinita, toxiny,..)

(z hlediska fyziologie je významná i vysoká tepelná kapacita vody a tím i problematičtější regulace teploty těla, potřebná energie je závislá na příjmu O_2)

Vzduch

- S vyšší nadmořskou výškou, pokles parciálních tlaků, ale bez změny procentuálních poměrů
- V nevětraných prohlubních (nory apod.), nárůst koncentrace CO_2 – potřeba adaptace

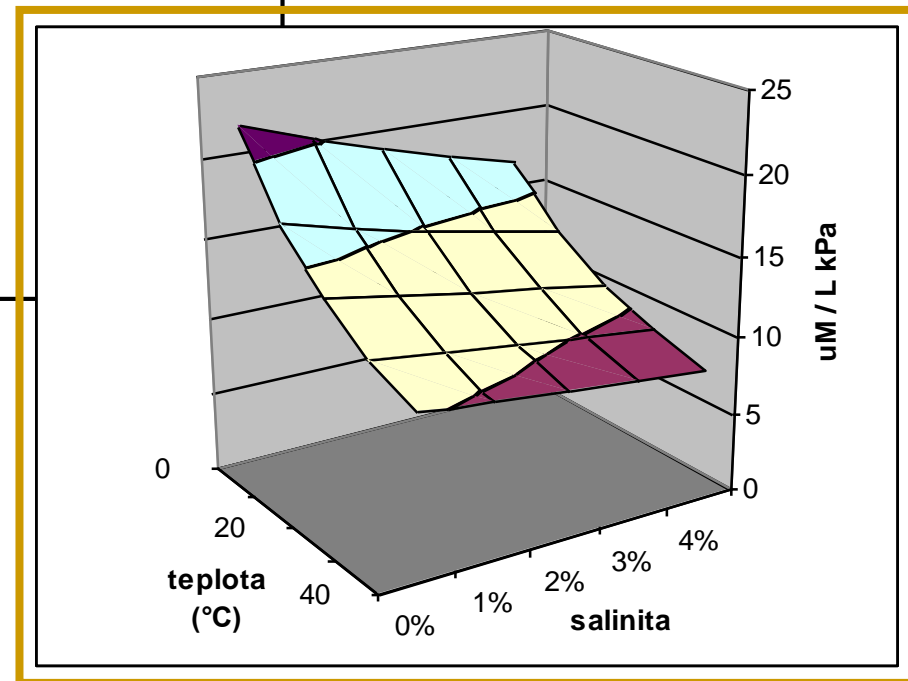
Změny barometrického a parciálního O₂ a CO₂ v různém prostředí (kPa)

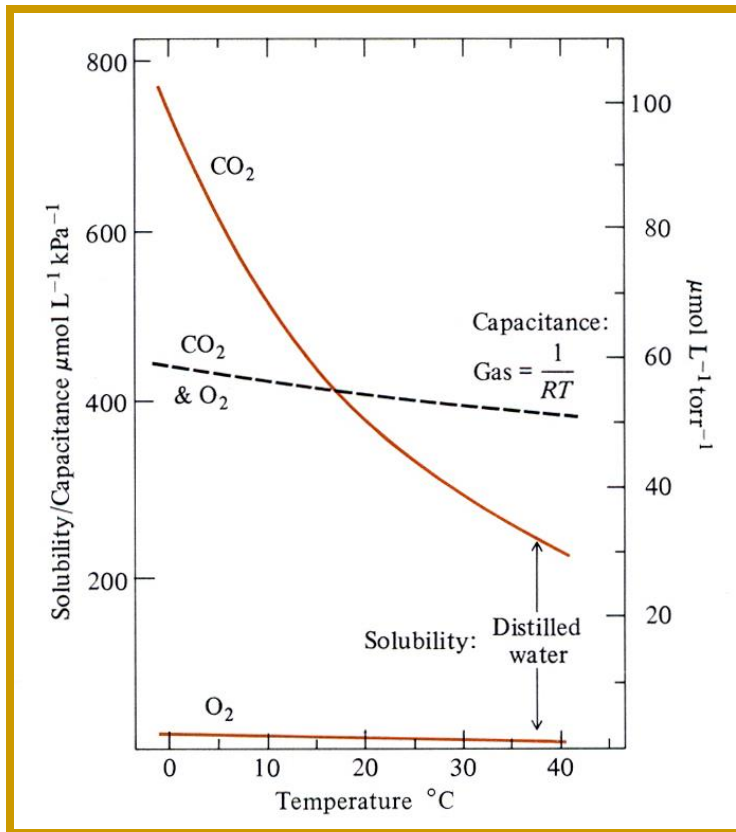
<i>vzduch</i>	pO ₂	%O ₂	pCO ₂	%CO ₂	P _b
8848 m n.m.	6,9	21	0,01	0,03	250
5500 m n.m.	10,6	21	0,01	0,03	380
0 m n.m.	21,1	21	0,03	0,03	760
-10 m (H ₂ O, ppm)	41,1	21	0,06	0,03	1520
-100 m (H ₂ O, ppm)	231,5	21	0,33	0,03	8360
-1000 m (H ₂ O, ppm)	2135,8	21	3,06	0,03	76760

zvířecí nory

sysel 1	15,9	15,5	3,85	3,8	760
sysel 2	10,9	13,7	6,25	6,2	760
rypoš	14,1	14	4,78	4,8	760
klokaní kapsa	15,8	15,7	5,32	5,3	760

Rozpustnost O₂ a CO₂ ve vodě závislosti na teplotě
 A rozpustnost O₂ ve vodě v závislosti na teplotě
 a salinitě





Grafické vyjádření závislosti rozpustnosti / kapacitance O_2 a CO_2 na teplotě ve vodě a vzduchu.

Difúzní koeficienty (cm^2 / s) pro O_2 a CO_2 pro různé biologické materiály

	O_2	CO_2
vzduch (0°C)	0,178	0,139
(20°C)	0,20	
voda (20°C)	20×10^{-6}	18×10^{-6}
(37°C)	33×10^{-6}	
lidské plíce (37°C)	23×10^{-6}	
svaly (20°C)	14×10^{-6}	
kůže mloka (25°C)	14×10^{-6}	
pojivová tkáň (20°C)	12×10^{-6}	
rosol žabího vajíčka (20°C)	$10,2 \times 10^{-6}$	
obal žraločího vajíčka (15°C)	$3,0 \times 10^{-6}$	
kůže úhoře (14°C)	$2,4 \times 10^{-6}$	
obal lososí jikry (5-15°C)	$1,8 \times 10^{-6}$	
Chitin (20°C)	$0,7 \times 10^{-6}$	

Příjem plynů je také ovlivněn jejich **difúzí**, náhodným tepelným přesunem z jednoho místa na druhé, pohybem závislejícím na vlastnostech materiálu, teplotě, tlaku a koncentračním gradientu.

- v organismech se uplatňuje jen na velmi malé vzdálenosti

Dýchací systémy versus prostředí

Obecná pravidla pro větší efektivnost výměny plynů

- Velká plocha
- Nízký difúzní koeficient + těsný kontakt s cirkulačním systémem
- Silné prokrvení -> snadněji udržitelný gradient parciálních tlaků

Výměna plynů ve vodním prostředí (problém s viskozitou vody → snížení proudění)

1. Žábry – různě složité vychlípeniny tělesného povrchu do vodního prostředí,
 - plocha koreluje s celkovými nároky a aktivitou organismu
 - snaha zvýšit průtok vody přes/kolem žábry/žaber (značně energeticky náročné)
 - jejich pohybem – bezobratlí, obojživelníci
 - zvyšováním tlaku vody v bukalní dutině – ryby
2. Kůže – z obratlovců nejvíce obojživelníci (často zvětšení povrchu záhyby), některé ryby, vodní plazi, částečně všichni živočichové, nejméně chitinizovaní (členovci,..)
3. Silně prokrvené epitely – v ústní dutině, ve střevě, v kloace

Výměna plynů ve vzduchu

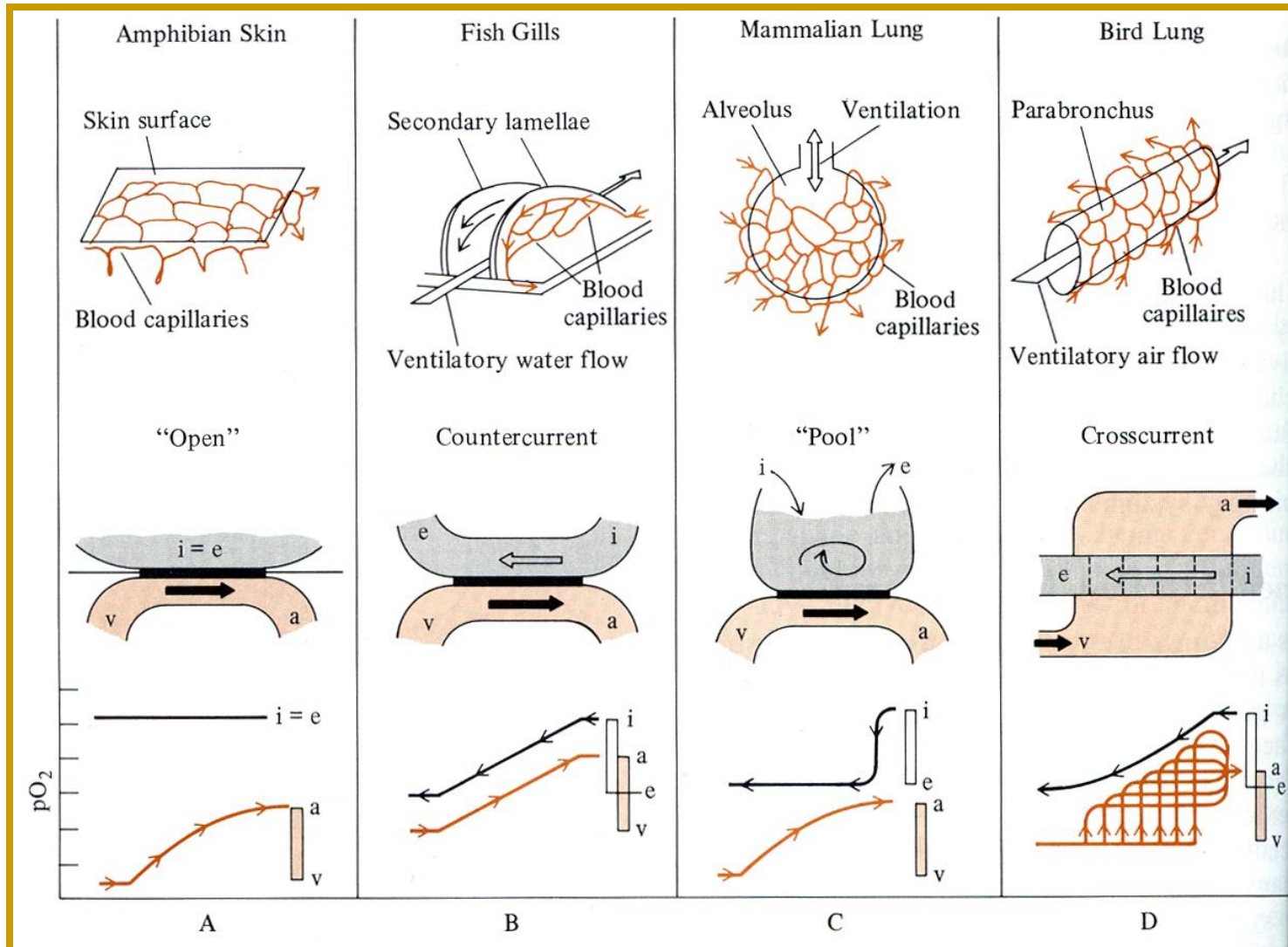
1. Plíce – různé stupně složitosti, nejdokonalejší ptáci (výměna i při výdechu), savci,...jednoduché někdy i zakrnělé obojživelníci
 2. Vzdušné vaky – ryby, pavoukovci
 3. Labyrinty a speciální (hojně prokrvené) epitely – ryby, sumýši, vodní plazi
 4. Kůže
 5. Tracheje – hmyz, dýchací systém prakticky nahrazující krevní cirkulaci
- obecně na rozdíl od žaber, ukryto v těle
 - suchozemští mají problém se ztrátami vody
 - Celkově výkonnější výměna, jednodušší výměna vzduchu oproti vodě
- => větší energetické zisky

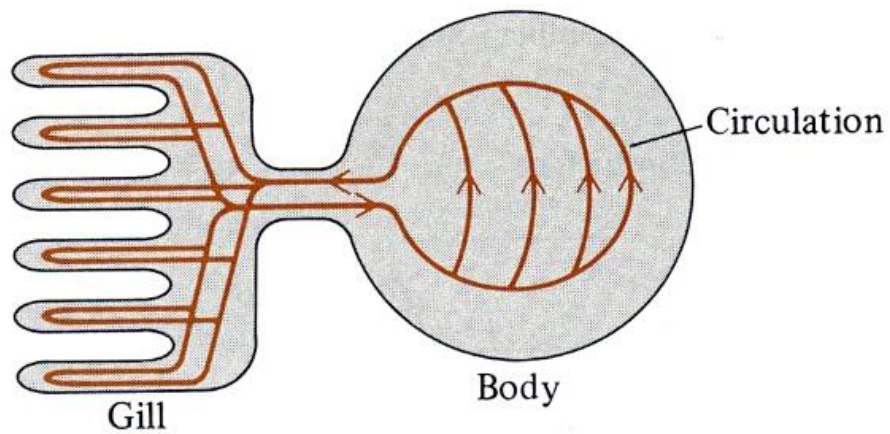
Způsoby výměny plynů u obratlovců

hladina O_2 na : i – přijmu; e – výdeji;

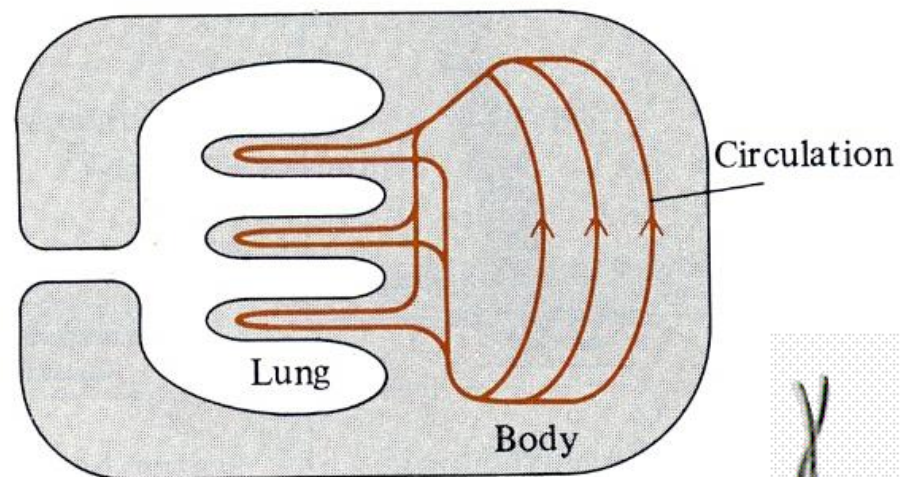
v : a – arteriích; v – vénách

- Tendence uplatňovat protiproudou výměnu



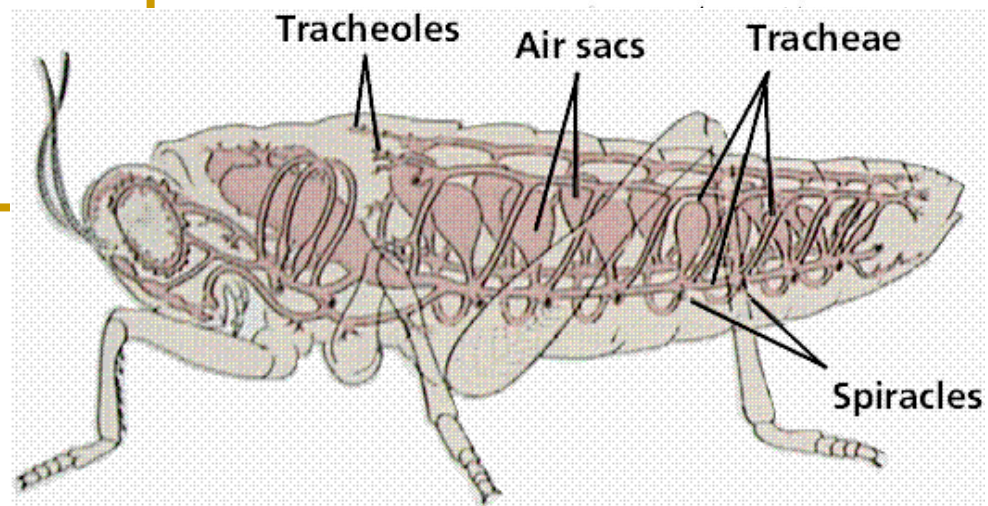
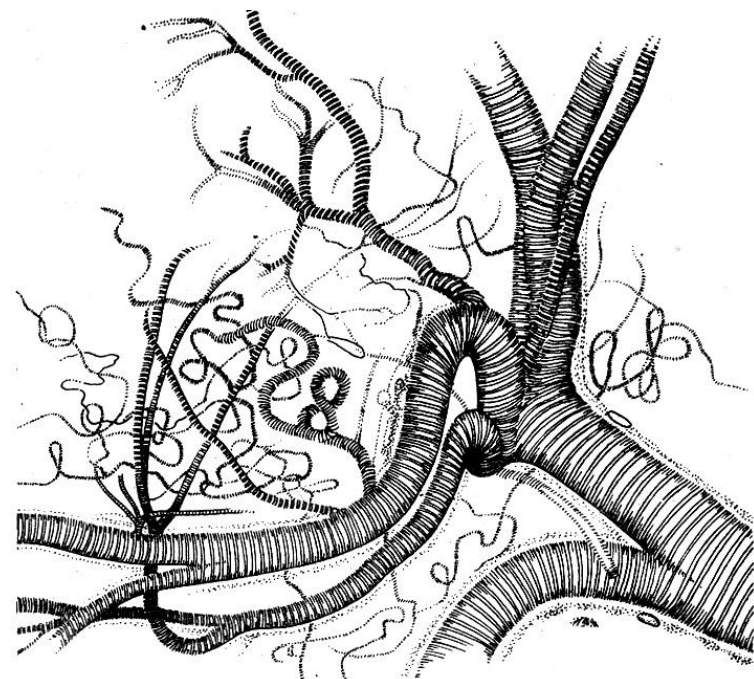


Žábra



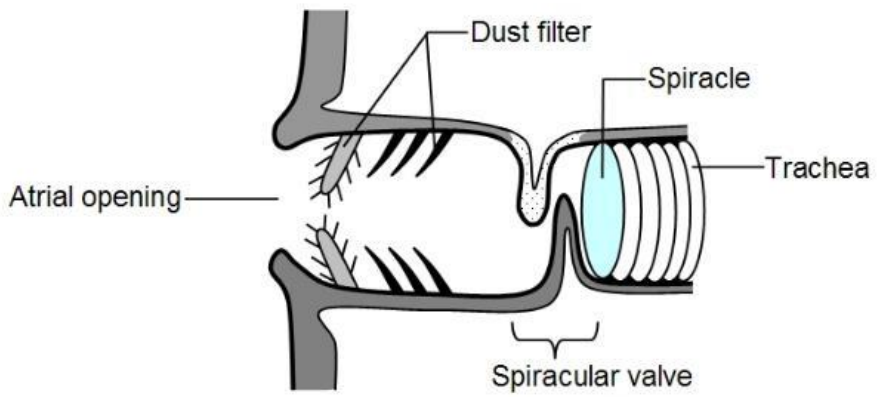
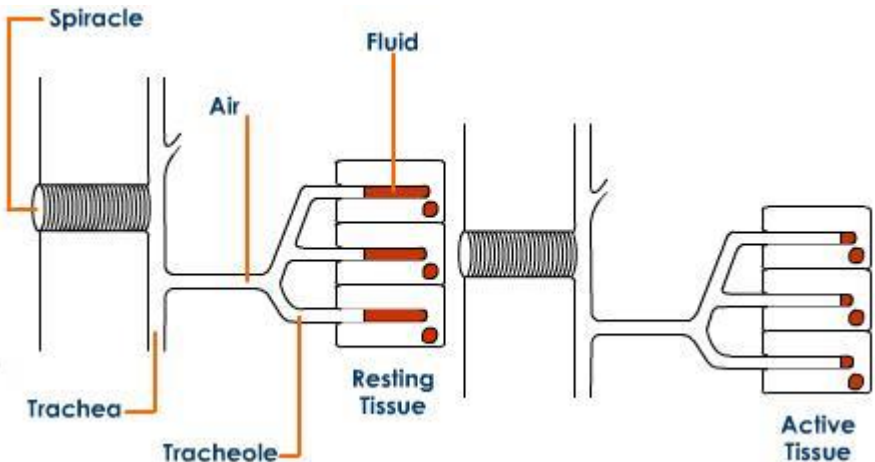
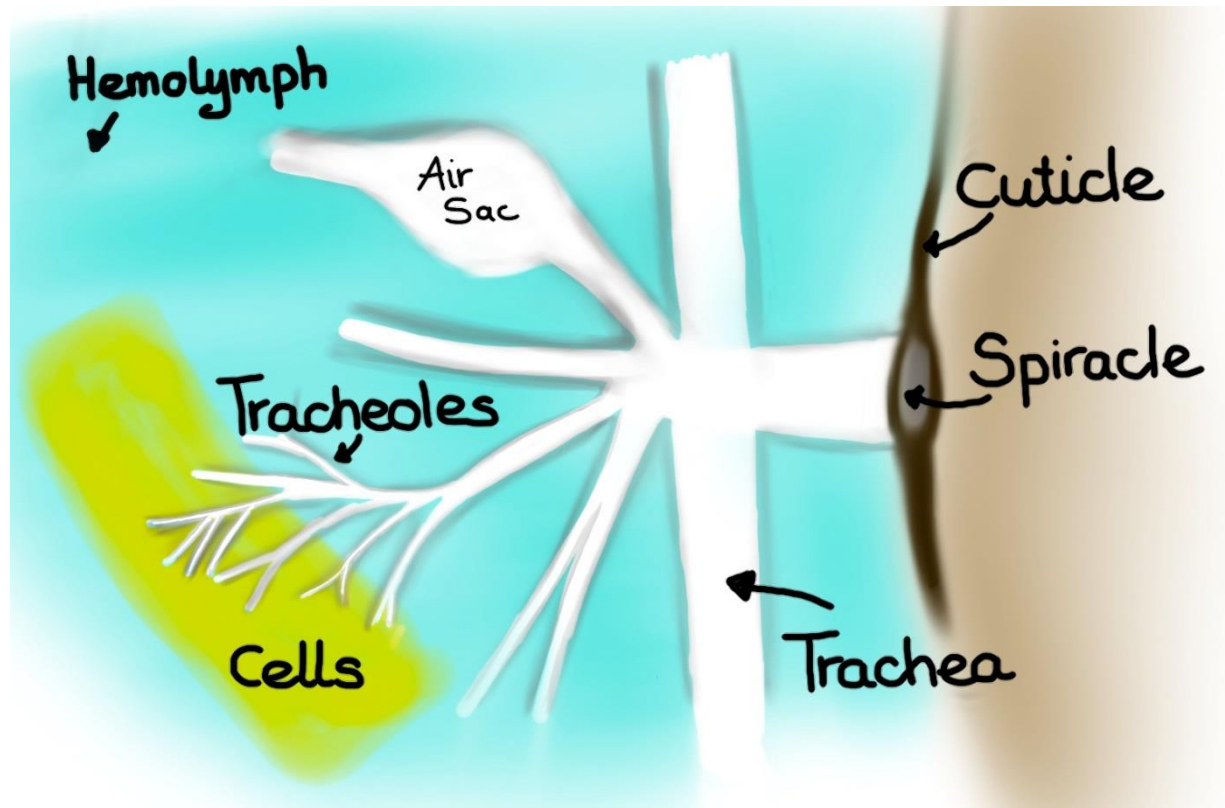
Plíce

Tracheje - vzdušnice



Tracheální systém hmyzu

- Regulace otvíráním stigmat (Spiraklí)
- V tracheolech regulace bobtnací silou svalových koloidů
- Na bázi tracheol tracheolární buňky
- V blízkosti zakončení mitochondrie
- Ventilaci napomáhá i pohyb těla



A spiracle equipped with valve, atrium and dust filter

Tracheolární systém využívá i vodní hmyz

1. Otevřený – spoje se schopností udržet vzduchovou bublinu nebo film (*plastron*) pod krovkami, na chloupkách, speciálních strukturách (dochází k výměně plynů! Dusík a oxid uhličitý za kyslík)
2. Uzavřený – síť tracheol pod kutikulou a v různých výběžcích/výrůstcích

Výjimečně u hmyzu krevní žábry – např. larvy pakomárů, vázáno na přítomnost dýchacího barviva v hemolymfě (podobně jako u ostatních organismů s žábry), zde *erytrokruonin*

Ostatní bezobratlí

- Plži také často hodně prokrvenou plášťovou dutinu
- Mnozí pavouci a korýši invaginované plicní vaky

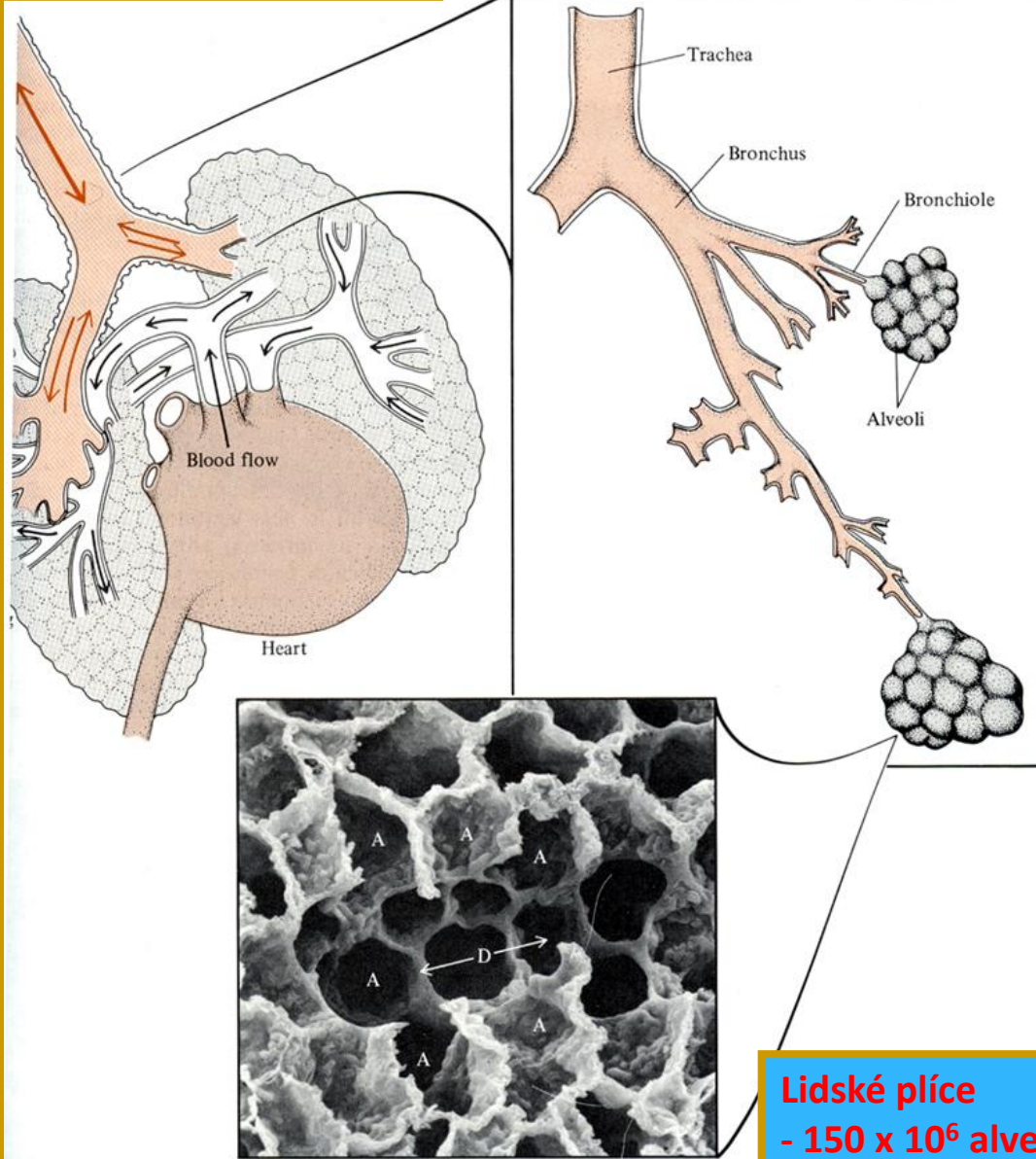
Plíce - většinou párové

- Dýchací cesty – bez výměny plynů, ale odstranění nečistot
řasinkový epitel, tepelná úprava, snižování ztrát vody
Nozdry, ústa, dýchací cesty – průdušnice, průdušky, průdušinky
- Vlastní dýchací epitel – vlastní epitel umožňující výměnu plynů,
intenzivně prokrveno

Savci

- dýchací epitel tvoří alveoly/plicní sklípky tvořené plicními epiteliálními buňkami
(pneumocyty) přilehlými na endoteliální buňky krevních kapilár.
- Výměna difúzí po koncentračním spádu, tvar alveolů proti povrchovému napětí vody
udržují přítomné surfaktanty (smáčedla, film fosfolipidů), také podtlak v hrudní dutině
- Tvar a rovnoměrné rozpínání umožňuje podtlak v hrudní dutině: plicnice a pohrudnice
tvořící pleurální štěrbinu s tenkou vrstvou tekutiny

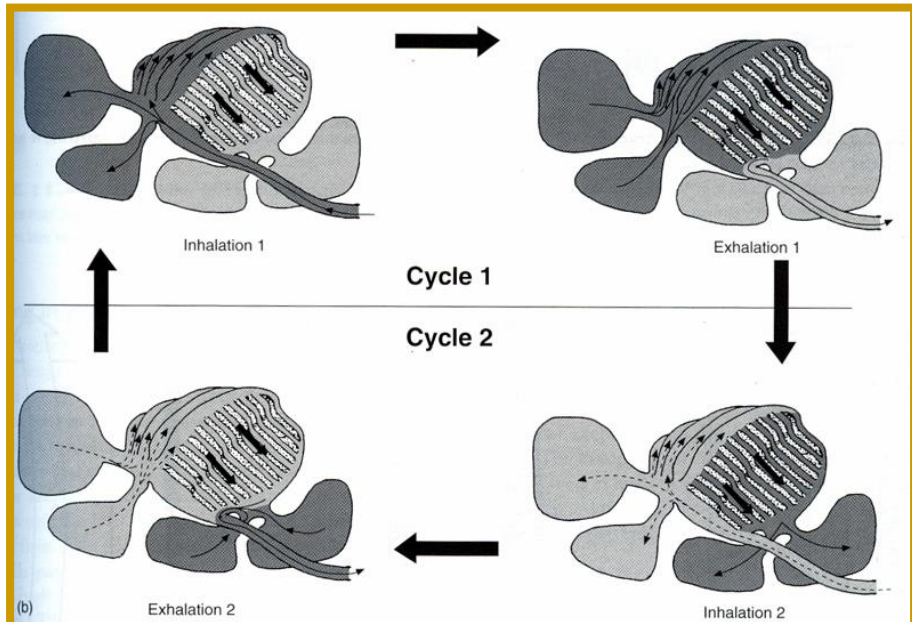
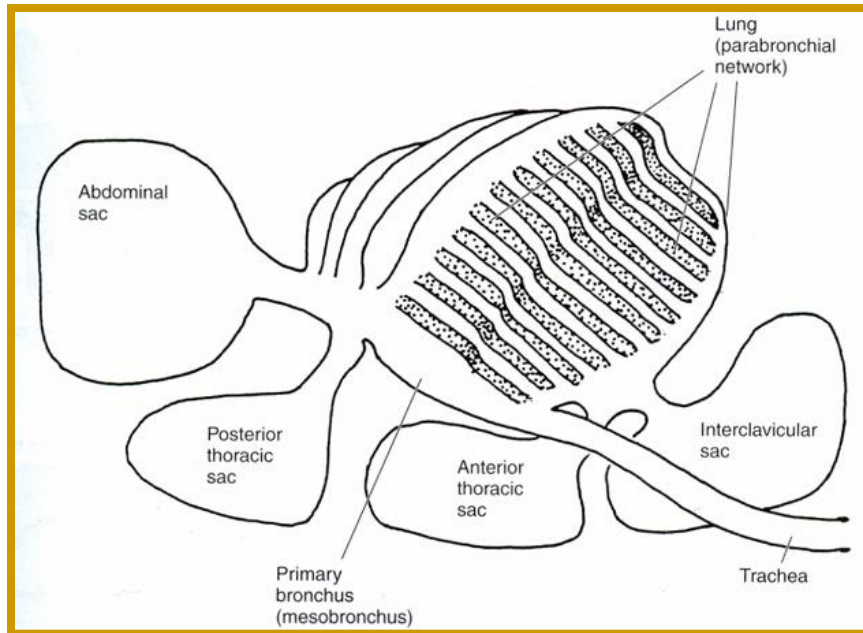
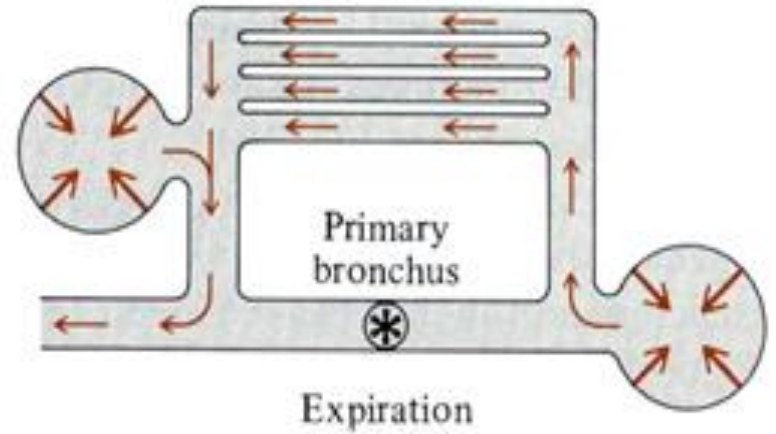
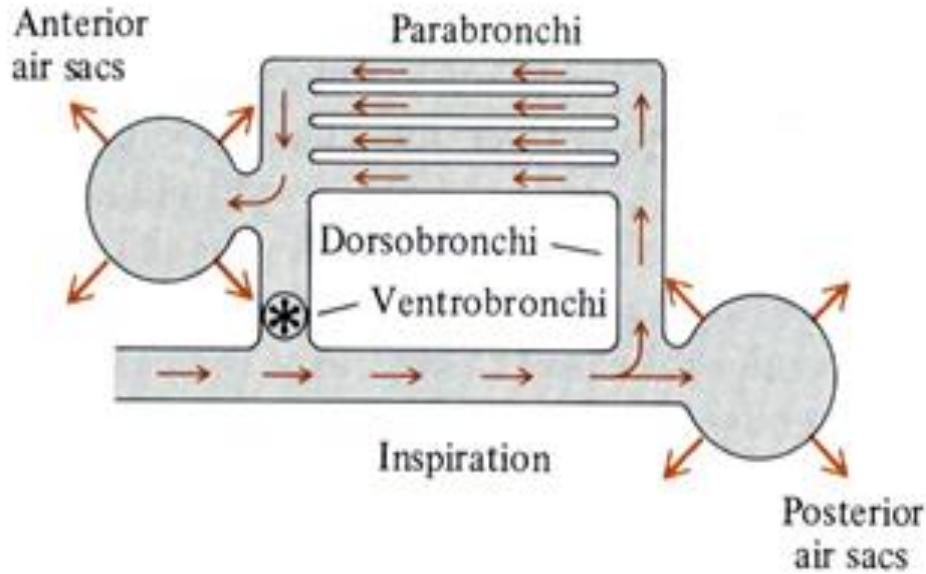
Schéma savčích plic



Lidské plíce

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

Znázornění proudů inspirovaného a expirovaného vzduchu v plicích ptáků



Plicní ventilace – výměna vzduchu mezi plícemi a okolím

Pravidelné střídání vdechu (inspirium) a výdechu (expirium)

Vdech pomocí mezižeberních svalů a bránice (až od krokodýlů – speciální sval - *diaphragmaticus*)
(elastické plíce díky podtlaku následují rozepnutí hrudníku)

Výdech uvolněním mezižeberních svalů a bránice, plíce se stáhnou vlastní elasticitou

Parametry plicní ventilace

Frekvence dýchání (počet dechů za minutu)

– závislá na intenzitě metabolismu, v klidu koreluje s velikostí, menší savci vyšší frekvence

Kůň (8-10), člověk (15-20), potkan (100-150), myš (až 200)..

Při aktivitě často synchronizováno s pohybem (různé poměry, ne vždy 1:1; krok, skok, mávání křídly, pažemi,..)

Minutová plicní ventilace – objem vzduchu, který projde plícemi za minutu

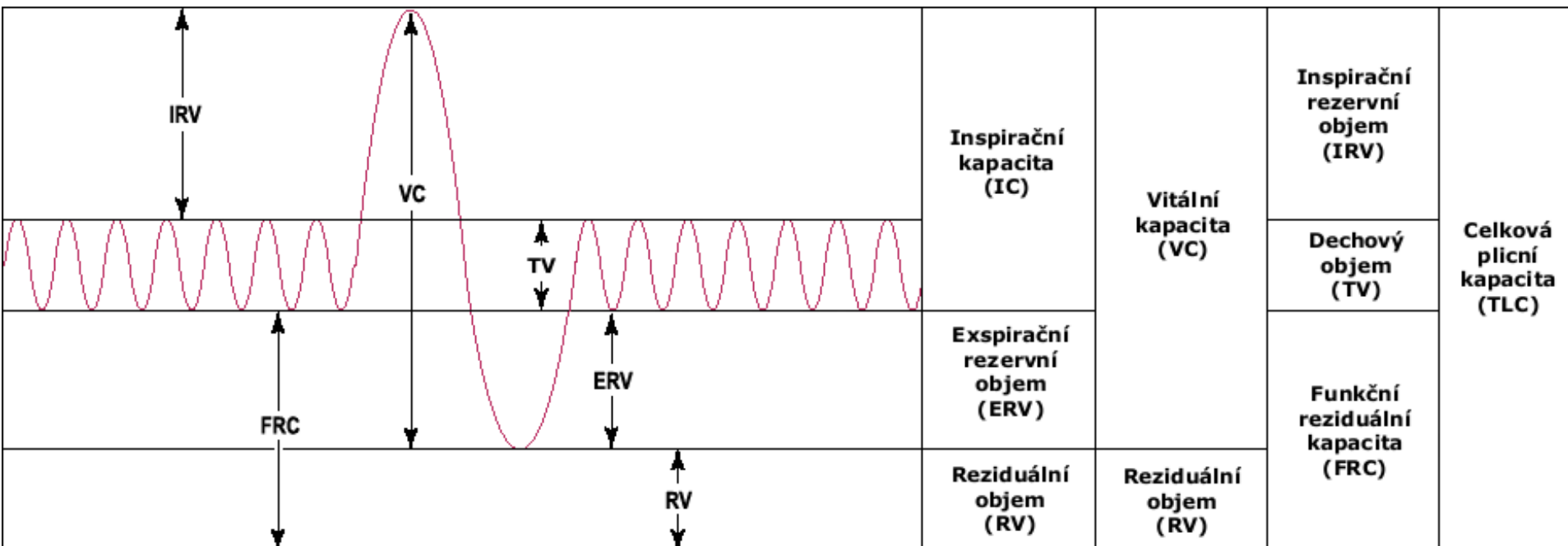
(Člověk – 500ml x 15 dechů/min = 7,5L, kůň – 5L x 8 dechů/min = 40L)

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

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

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

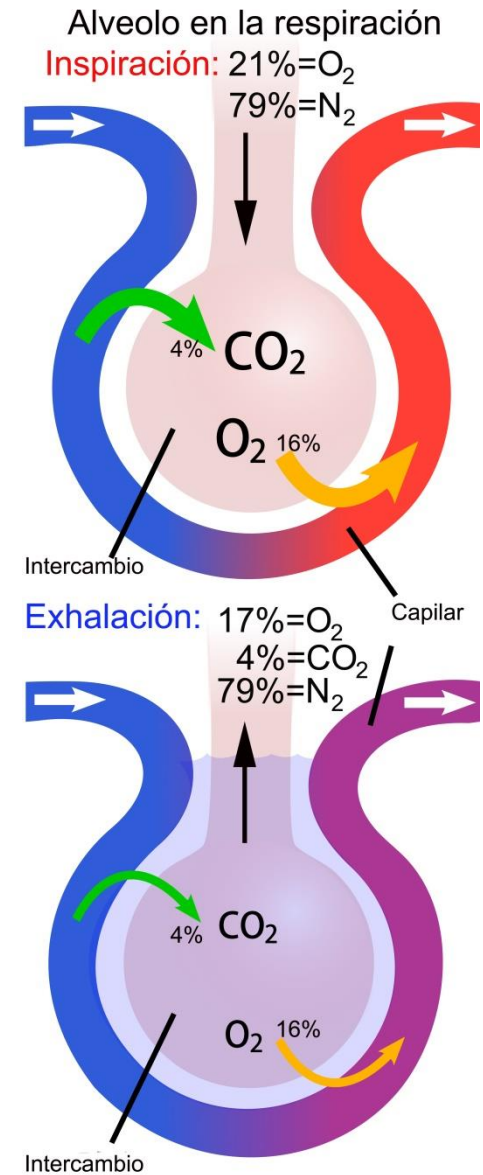
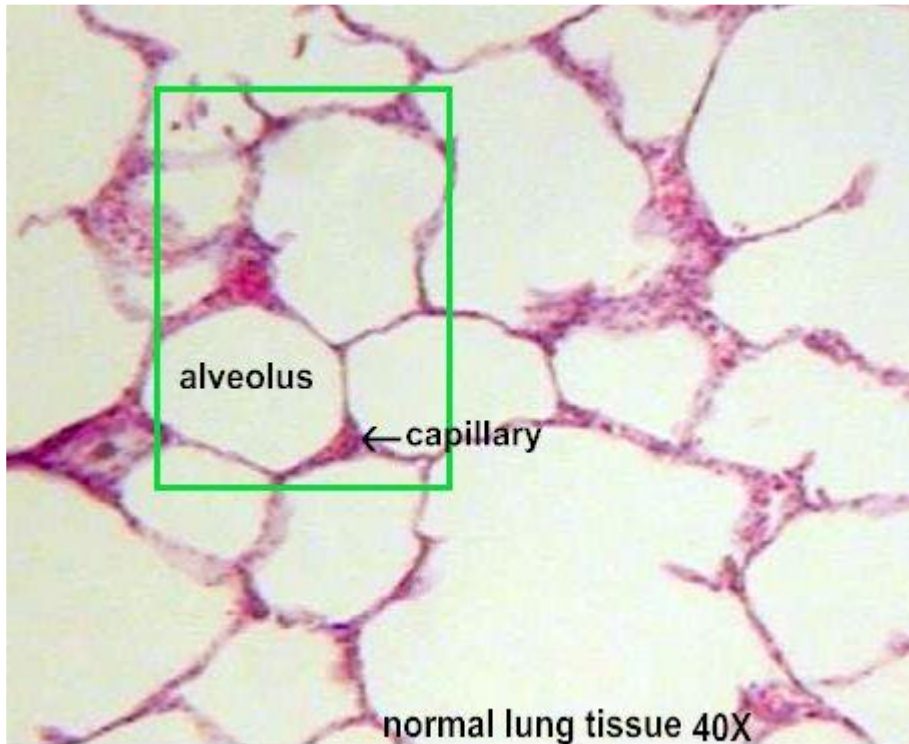
Vitální kapacita plic – součet reverzních objemů, měřítko maximálních možností plicní ventilace



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

+ objem minimální (část prvního nadechnutí při narození)

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



Transport kyslíku, případně dalších plynů ve vodním prostředí v organismech

- Kyslík je ve vodě relativně málo rozpustný = malá transportní kapacita vody
- Zvýšení transportní kapacity (až řádově), ale i uskladňování pomocí tzv. dýchacích barviv“
- Dýchací barviva intracelulární a extracelulární, vazba kyslíku prostřednictvím přítomných iontů některých kovů (Fe, Cu, Va,..)

Intracelulární: **Hemoglobiny, myoglobiny, neuroglobiny, cytoglobiny...** obratlovci

Hemoglobin i volně rozpuštěný u některých bezobratlých

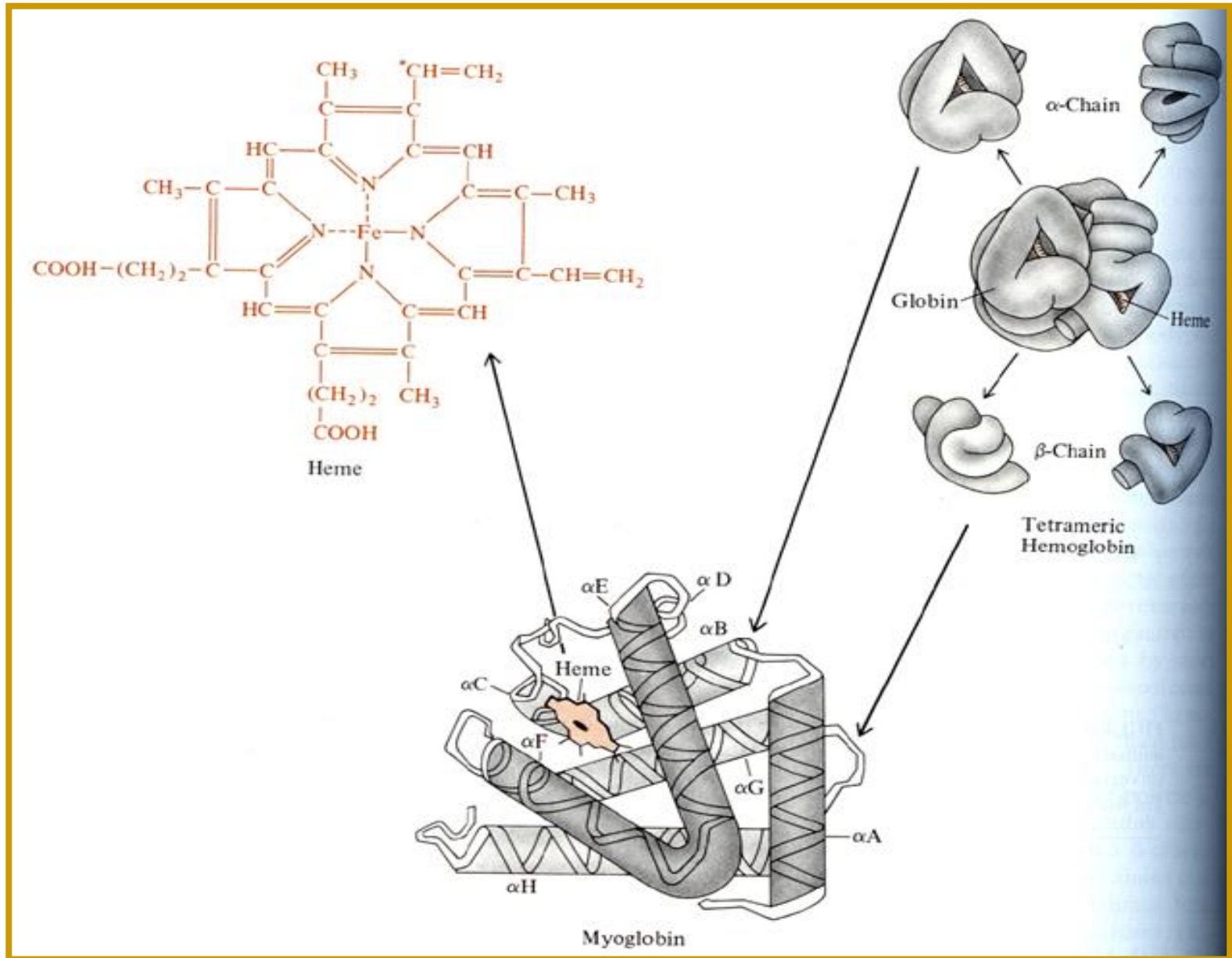
Chlorokruoriny – iont Fe, volně rozpuštěno, někteří mnohoštětinatci

Hemerytriny – iont Fe, zásobní barviva pro kyslík, např. v bahně žijící kroužkovci a sumýšovci

Hemocyaniny (modré)– iont Cu vázané přímo na globin, hemolymfa měkkýšů a korýšů

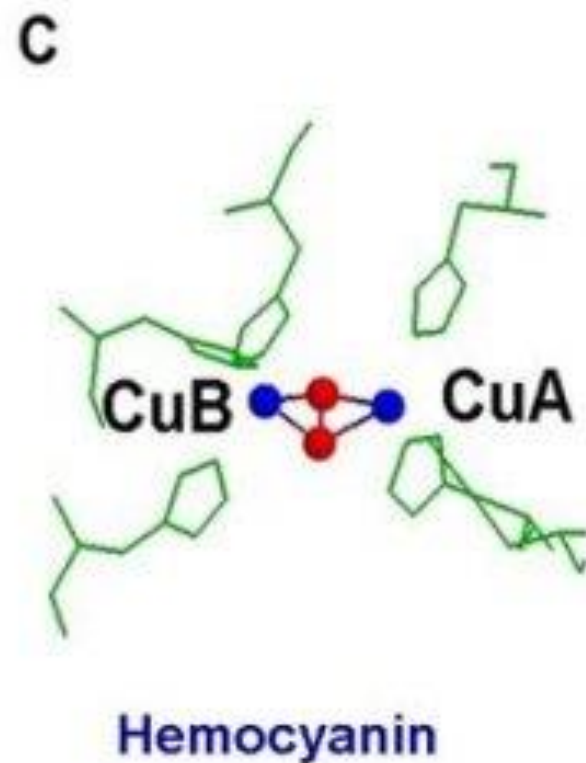
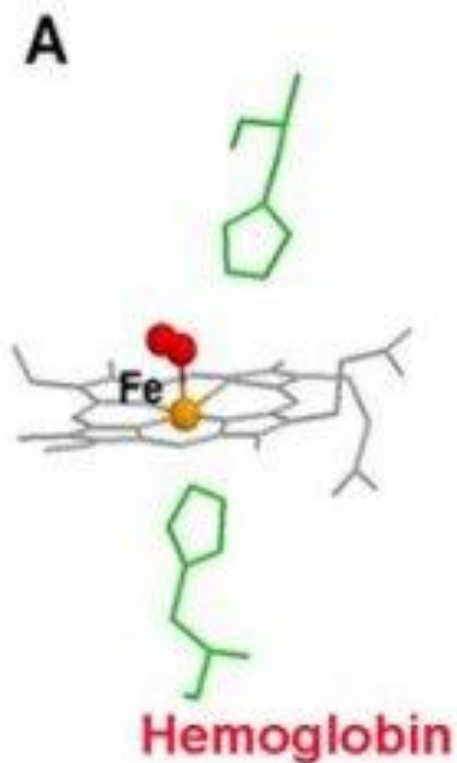
Hemovanadiny (zelené)– v prostetické skupině Vanad, vzácné, např. pláštěnci (vanadocyty),
někteří mají ale hemoglobin)

Hemoglobin (sigmoidní saturační křivka) x myoglobin (saturační křivka hyperbola)

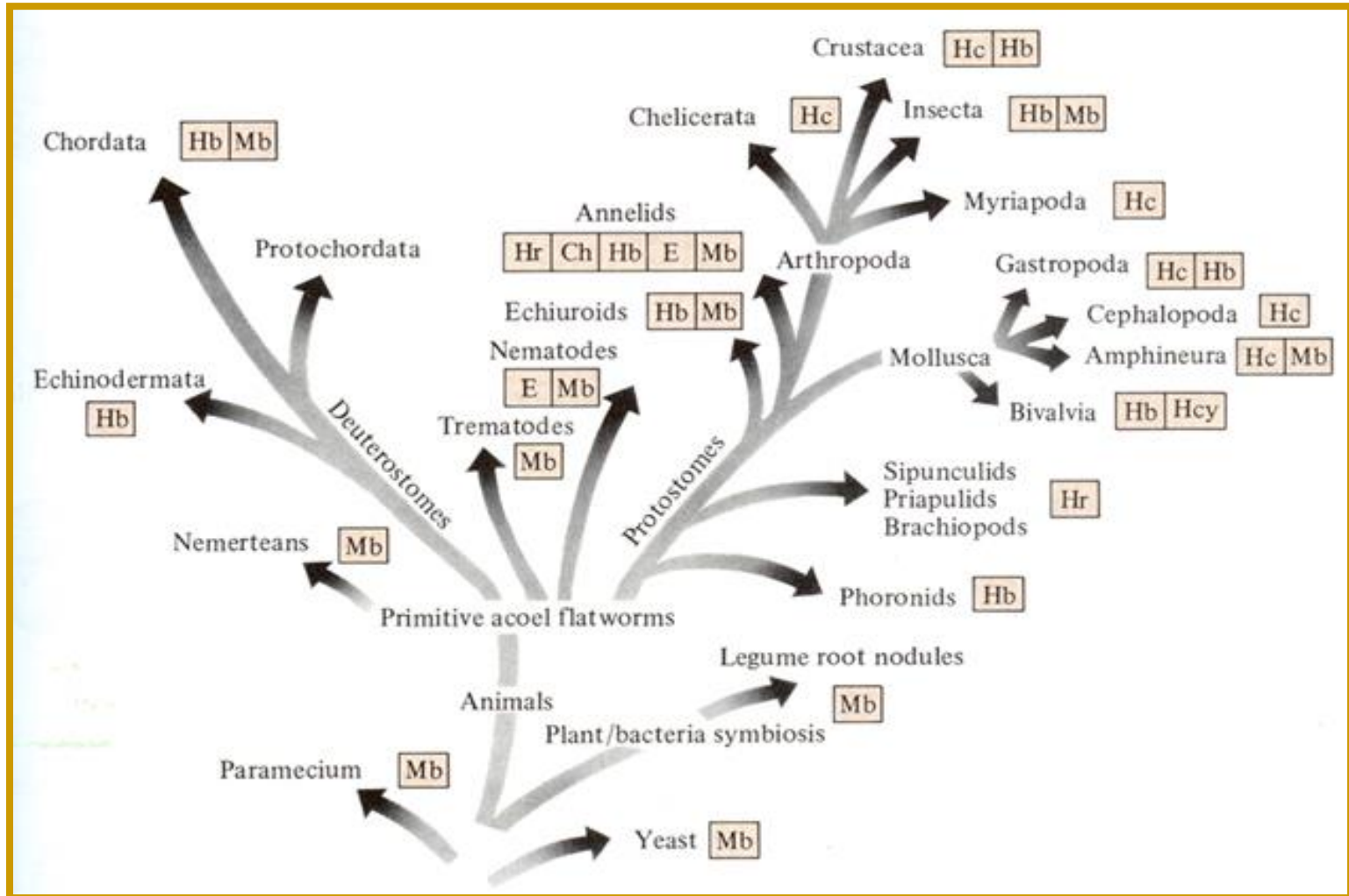


Struktura některých hemových skupin globinů

KYSLÍK - ●



Fylogeneze dýchacích barviv u živočichů



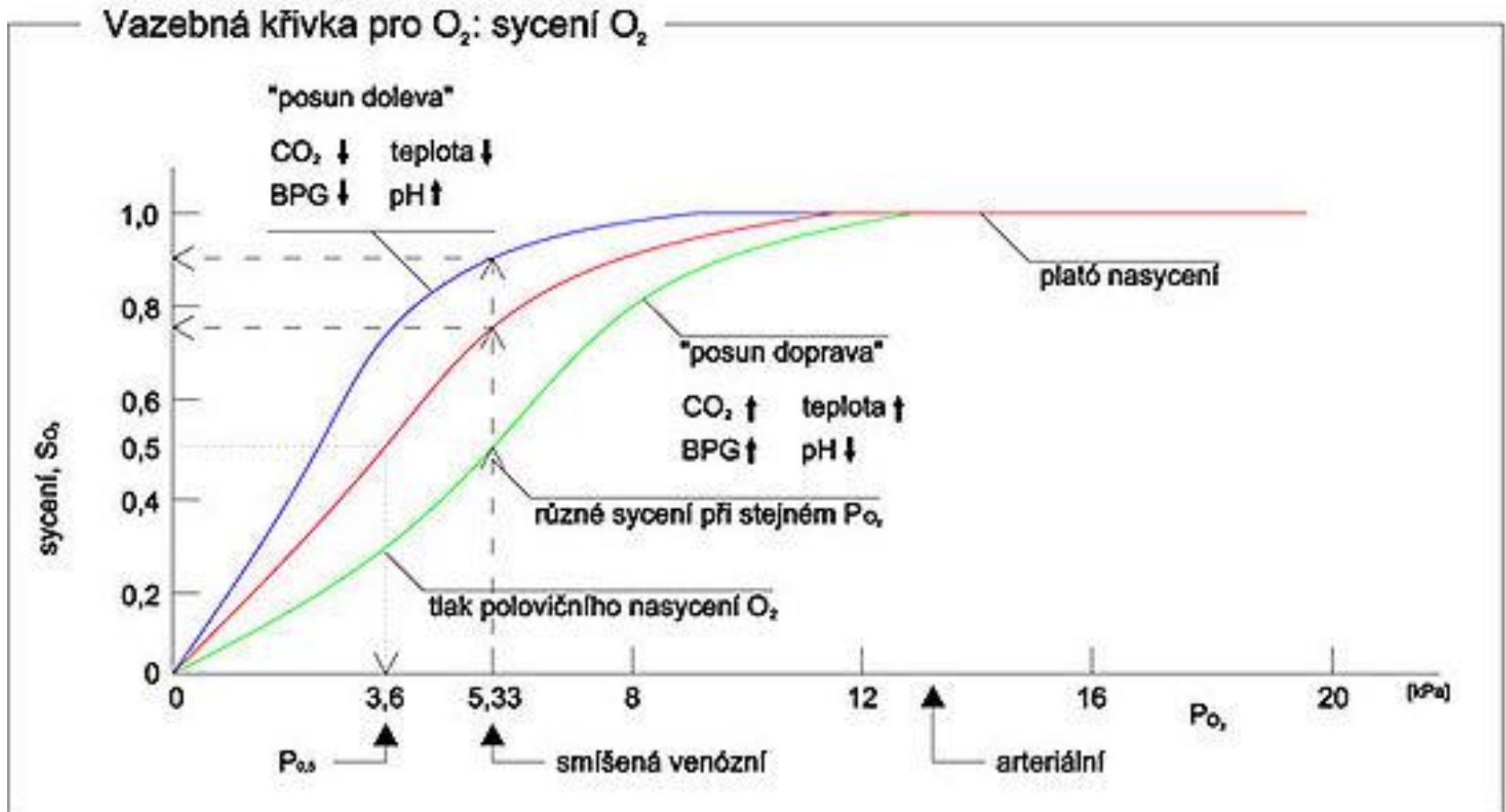
Hb – hemoglobin; **Mb** – myoglobin; **E** – erytrokrurin (hemoglobin bezobratlých); **Ch** – chlorokrurin (zelený);
Hr – hemerytrin (bez hemu, bezbarvý → fialový); **Hc** – hemocyanin (Cu^{2+} , bez hemu, bezbarvý → modrý)

Hemoglobiny

- Nejspíš nejdokonalejší barviva pro transport kyslíku
- Více jednotek globinu (homo- hetero-globinomery)
 - => zásadní vliv na vlastnosti (např. fetální a adultní hemoglobin)
- Prostetická skupina – hem, porfirinový skelet s iontem Fe uprostřed
- U bezobratlých počty globinů a hemů různé, u obratlovců vždy 4, přičemž každý globin váže jeden hem, u obratlovců vždy v erytrocytech
- Každý iont Fe^{2+} váže jednu molekulu O_2 (reverzibilně)
 - oxygenace, oxyhemoglobin (HbO, oxyHb)
- Oxidací Fe^{2+} na Fe^{3+} - methemoglobin (MetHb), neuvolňuje O_2 , patologické, po otravách oxidačními činidly
- Vazba CO – karboxylhemoglobin (COHb), CO má ~300x vyšší afinitu k Hb než O_2
- Vazba CO_2 – karbaminohemoglobin (HbCO_2), fyziologické v rámci transportu CO_2

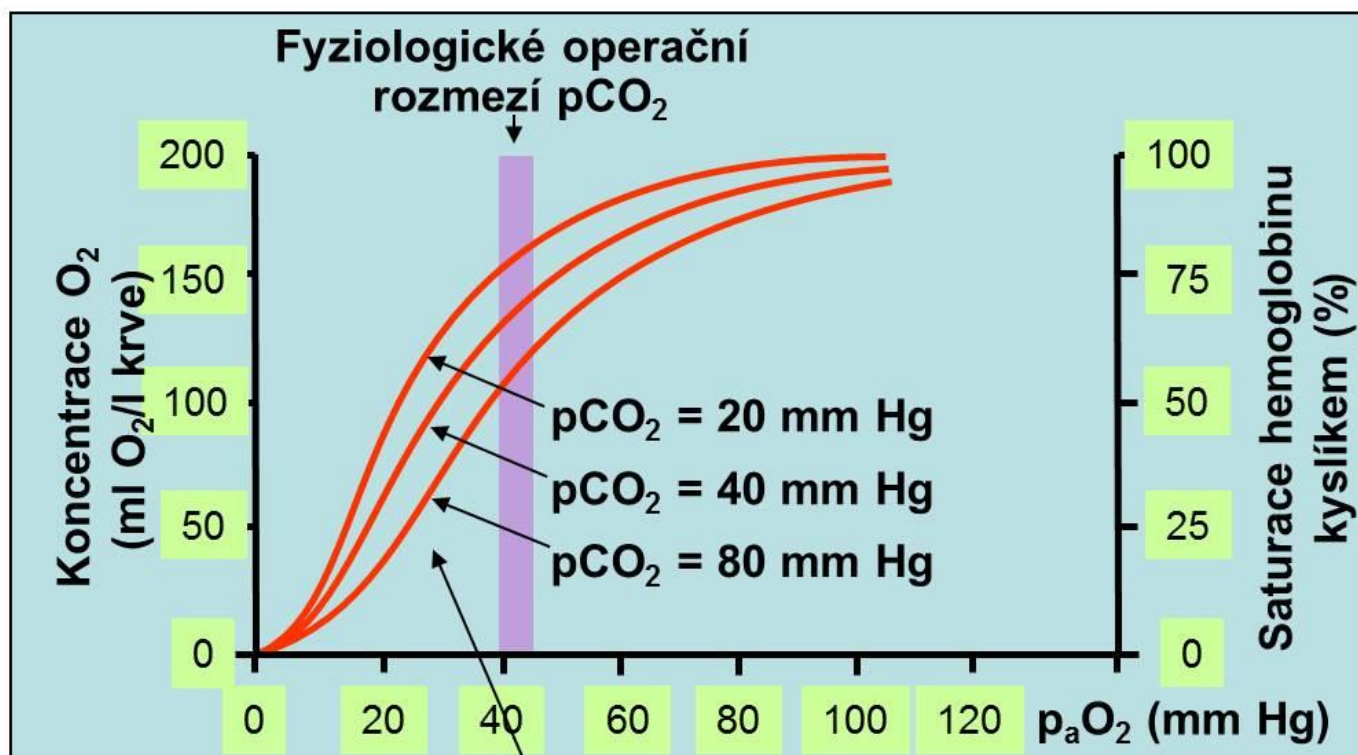
Transport kyslíku hemoglobinem (~100 x více jak volně v plazmě)

- Klíčové parametry dané „sigmoidním“ charakterem saturační křivky hemoglobinu pro O₂
 - Dáno strukturou, vazba prvního O₂ zvyšuje afinitu k druhému O₂,...
- Sigmoidní tvar saturační křivky umožňuje efektivní výměnu O₂ v plicích a tkáních



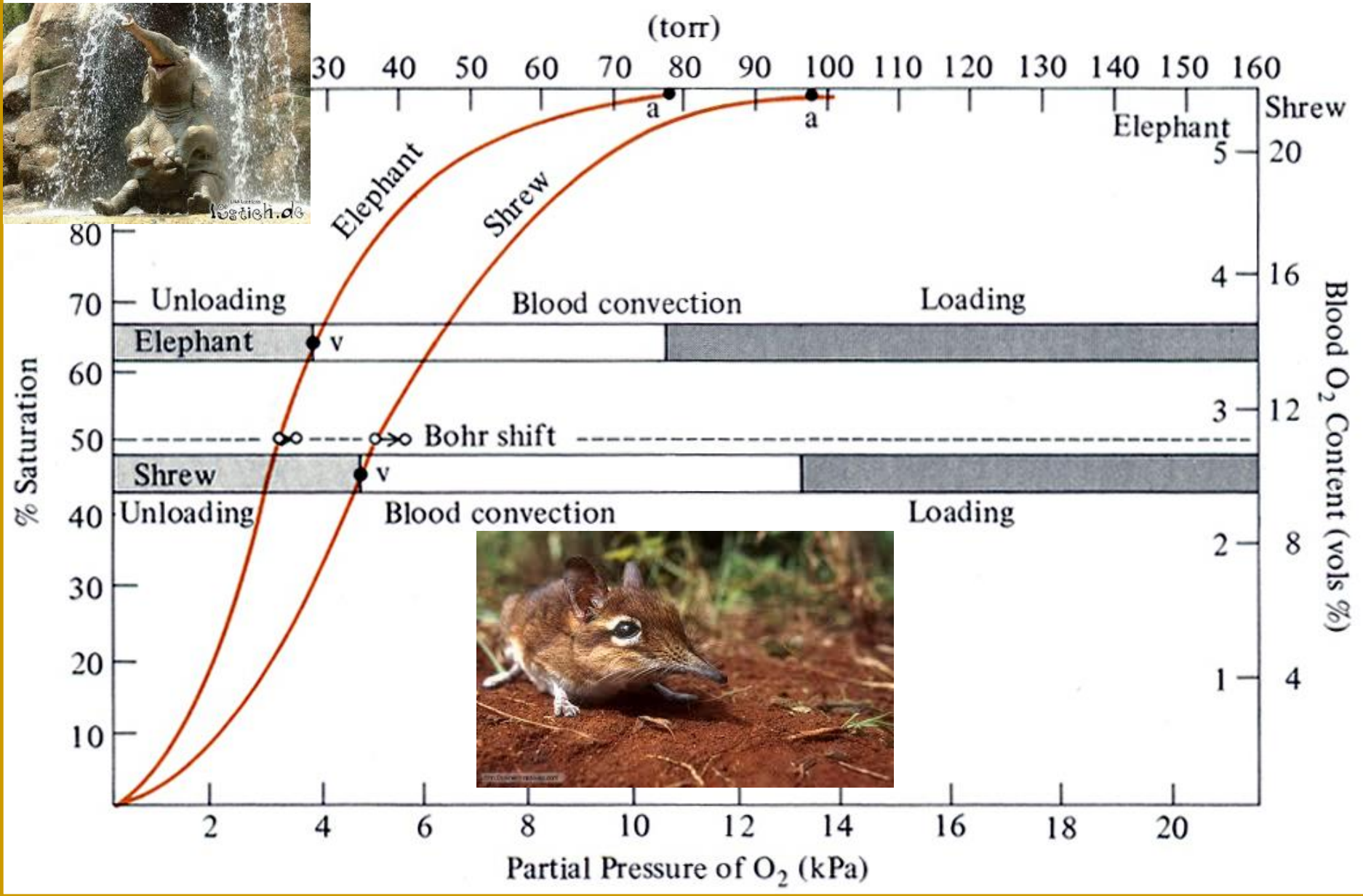
BPG – 2,3 bifosfoglycerát

Faktory ovlivňující vazbu O₂ k hemoglobinu: teplota, pH, CO₂, 2,3 bifosfoglycerát



(Bohrův efekt – posun spřažený se změnou pH;
Haldaneův efekt – posun spřažený se změnou pCO₂)

Menší organismy mají křivku posunutou vpravo => rychlejší uvolnění O₂



Transport CO₂

- Konečný produkt metabolismu, dobře rozpustný ve vodě, ale pro transport většina chemicky vázaná

1) V podobě hydrogenuhličitanových iontů (až 65%)



Spontánně v plasmě, 250x rychleji v erythrocytech, enzym karbonátdehydratáza (karboanhydráza)

H⁺ reagují s Hb a vytěsňují O₂

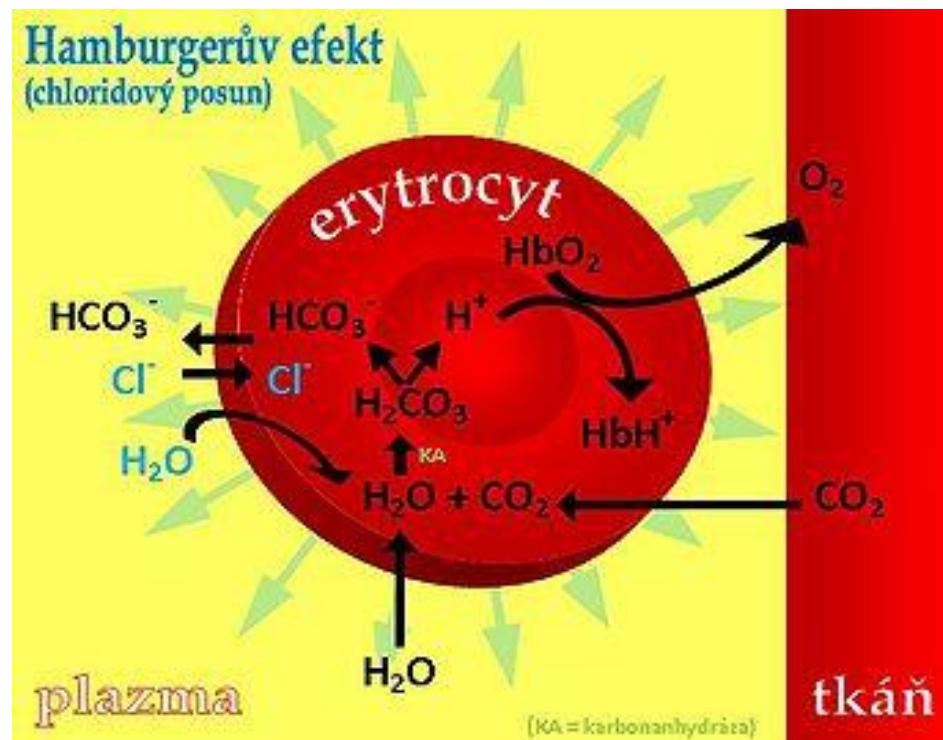
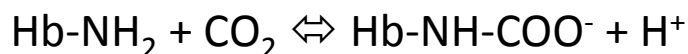
HCO₃⁻ přechází do plasmy (nahraženo ionty Cl⁻)

-> Hamburgerův shift / chloridový posun)

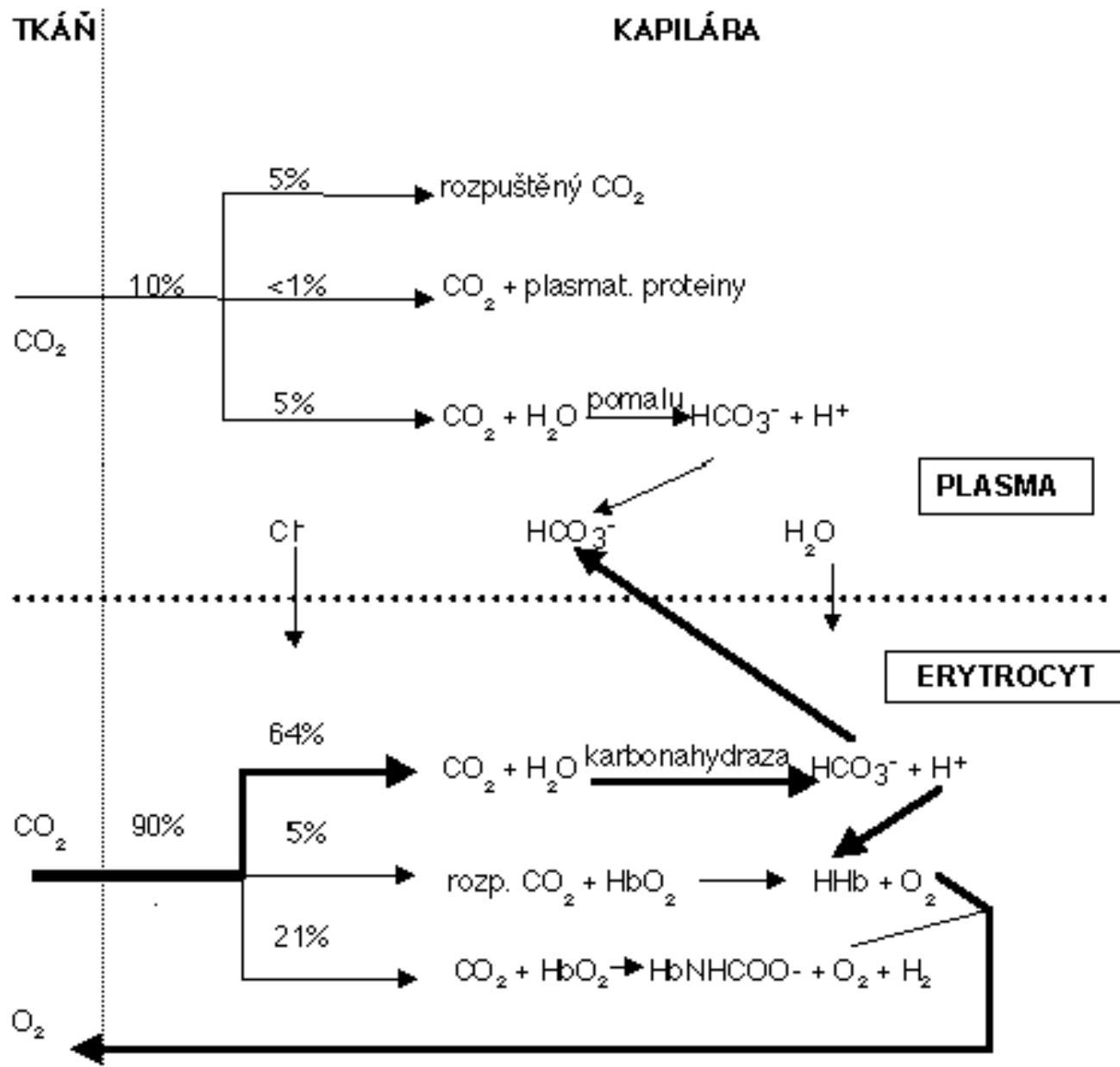
2) V erythrocytech

karbaminovazbou na globin Hb

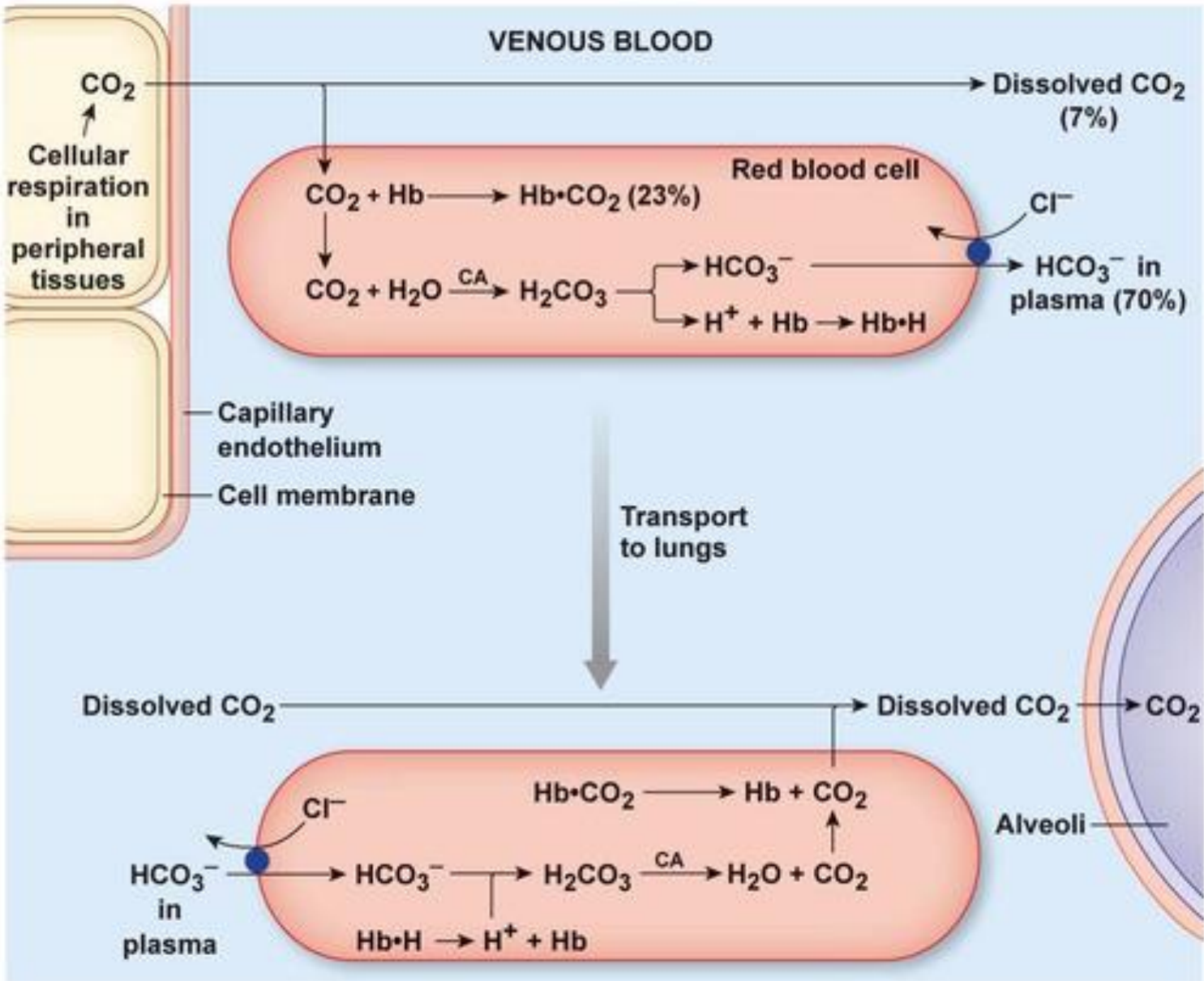
=> karbaminohemoglobin (HbCO₂)



Transport CO₂



Transport CO₂



Regulace dýchání – 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

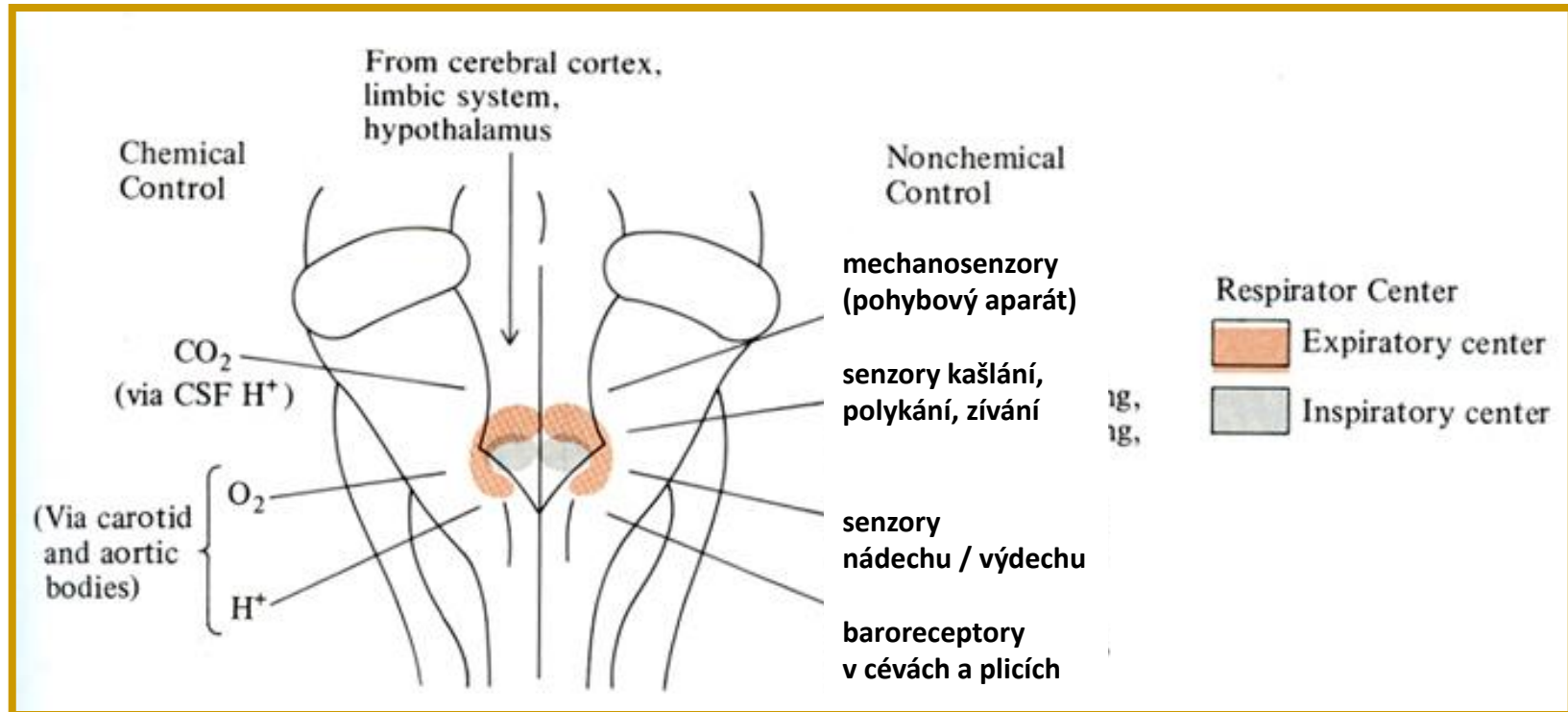
~ parciální tlaky se mění stejně

- celkové množství O_2 v krvi (díky vazbě na hemoglobin) se přiměřeně nemění s poklesem pO_2 a s poklesem rozpuštěného O_2

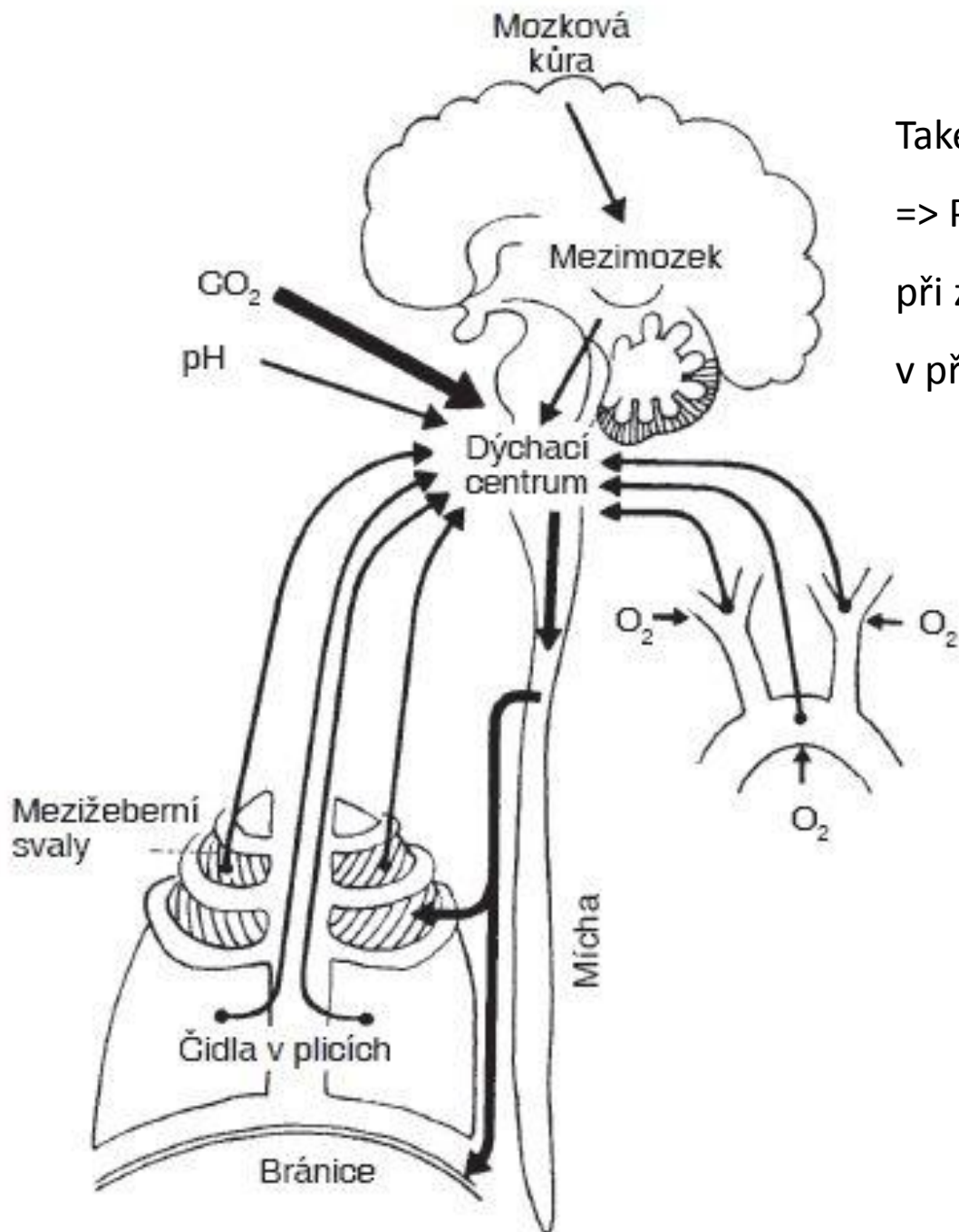
-> **receptory** **sensitivní zejména na změny parciálních tlaků CO_2**

(- 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 svaích a šlachách při zvýšené námaze stimulují dýchání v předstihu před zvýšením CO₂

Savci

- primární regulátor respirace je změna $p\text{CO}_2$

- 2 základní typy receptorů

1) *karotická a aortická tělíska*

- 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 hyperkapnií)

- => citlivost na zvýšené množství CO_2 je snížena

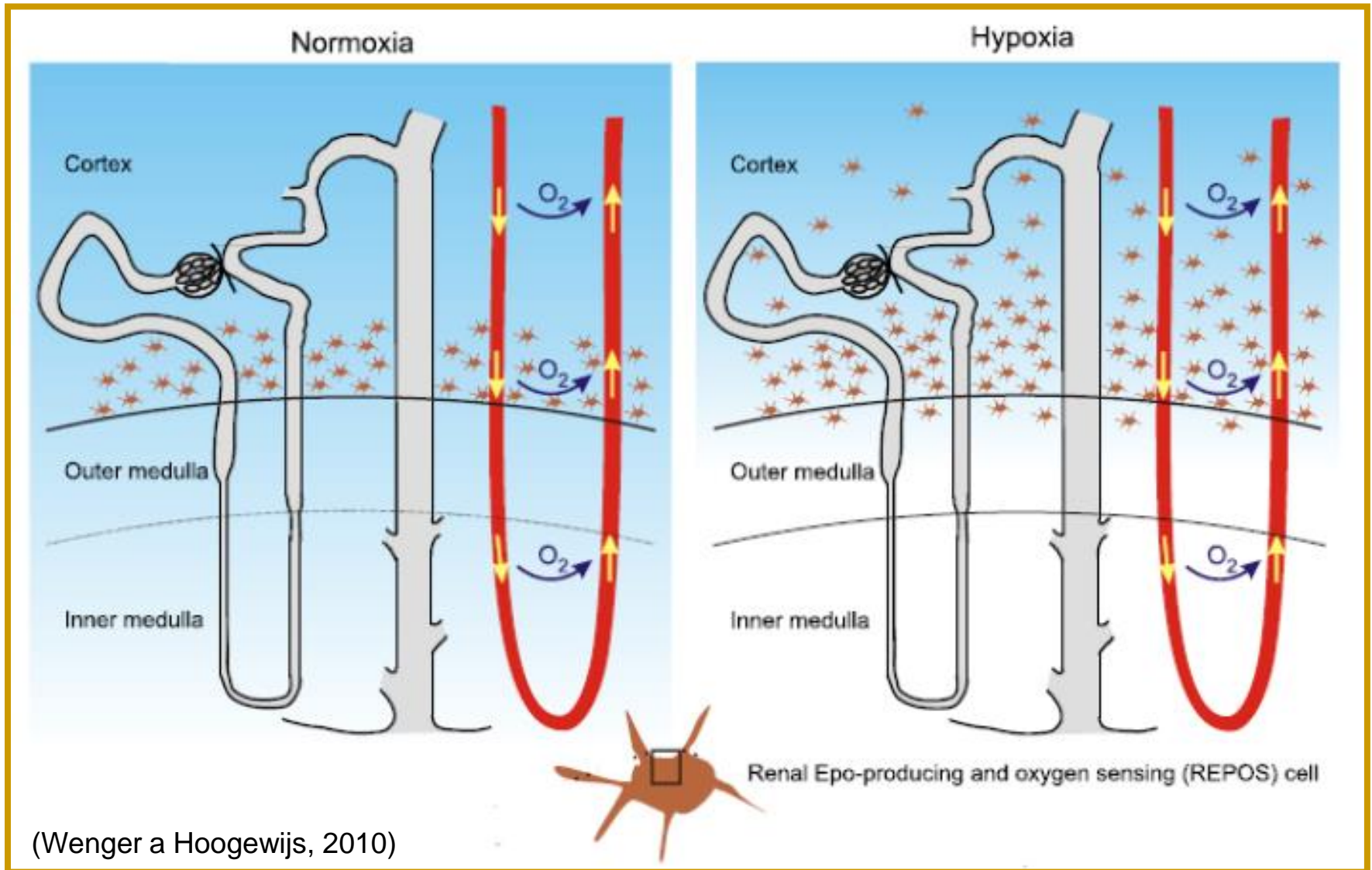
Recepce kyslíku (savci)

Tkáňová úroveň – přizpůsobené struktury se schopností výrazné odezvy na změny v koncentraci O_2 + rovnováha AMP x ATP v buňce

- **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 A₂ – 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 dřene nadledvin** (fetální a neonatální – produkce katecholaminů při hypoxii)

Ledviny – REPOS, buňky produkující erythropoietin (EPO)

=> regulace proliferace a zrání erytrocytů



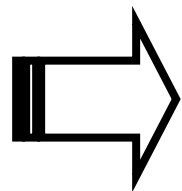
(Wenger a Hoogewijs, 2010)

Keratinocyty – hypoxie

(část O₂ získávají přímo!)

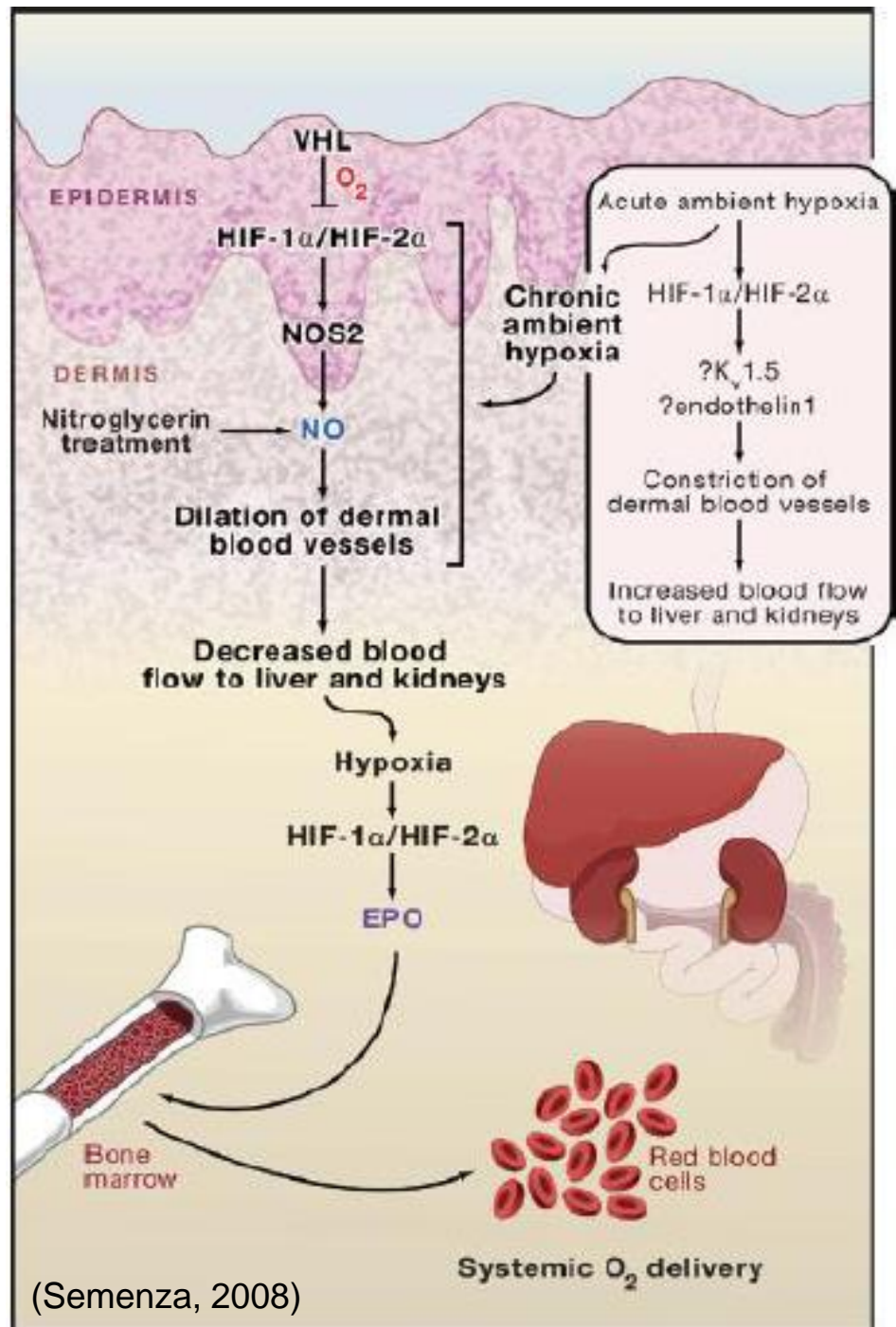
=> produkce NO = vasodilatace

=> produkce VEGF = angiogeneze



Prokrvení kůže

- pokles PO₂ v těle
- aktivace REPOS

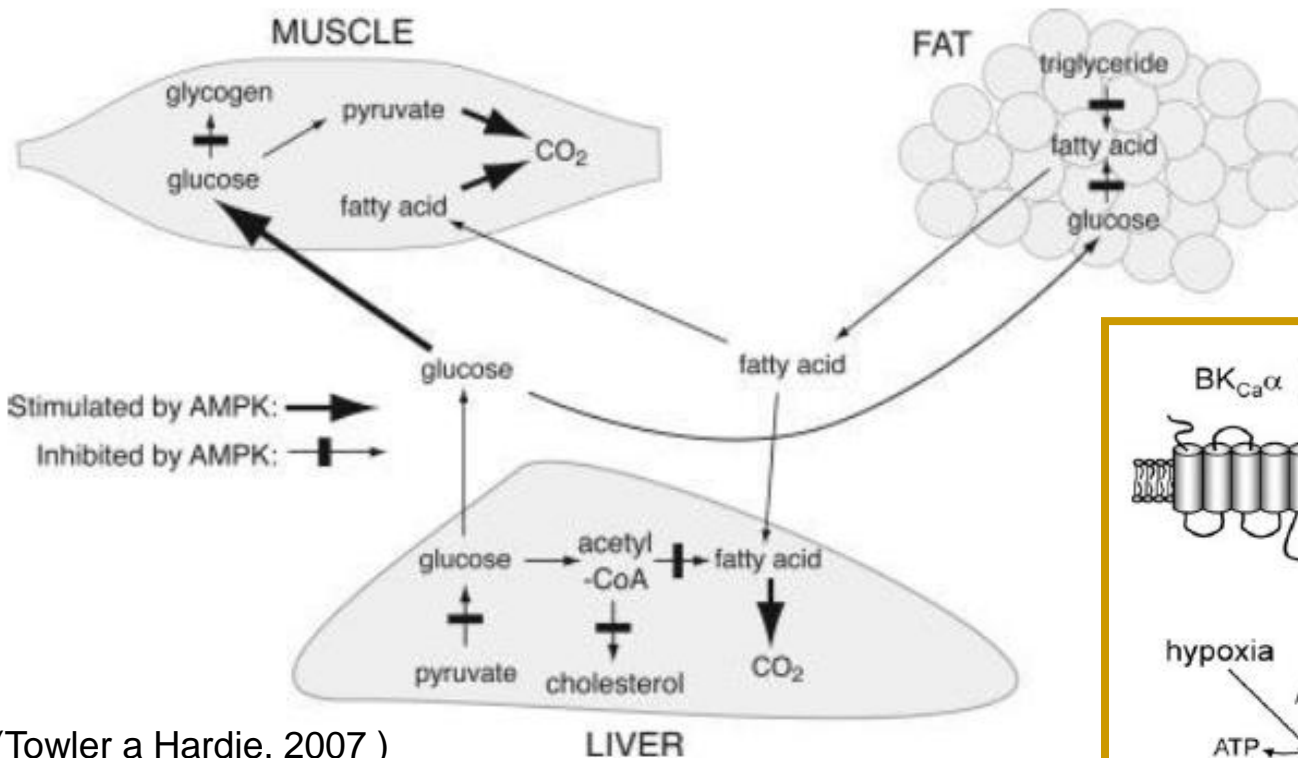


Buněčná úroveň – jednotlivé molekulární mechanismy citlivé ke změnám koncentrace O_2

Akutní hypoxie

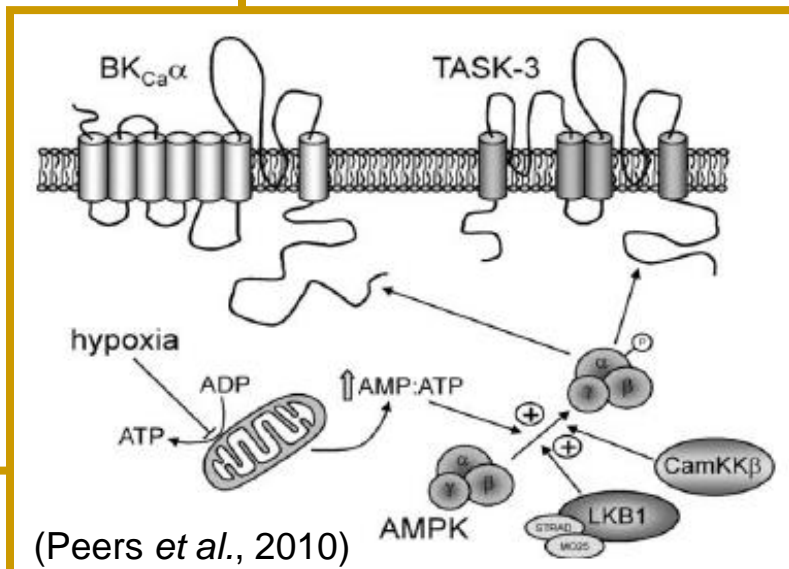
Bioenergetické sensory – klíčová úloha mitochondrií

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



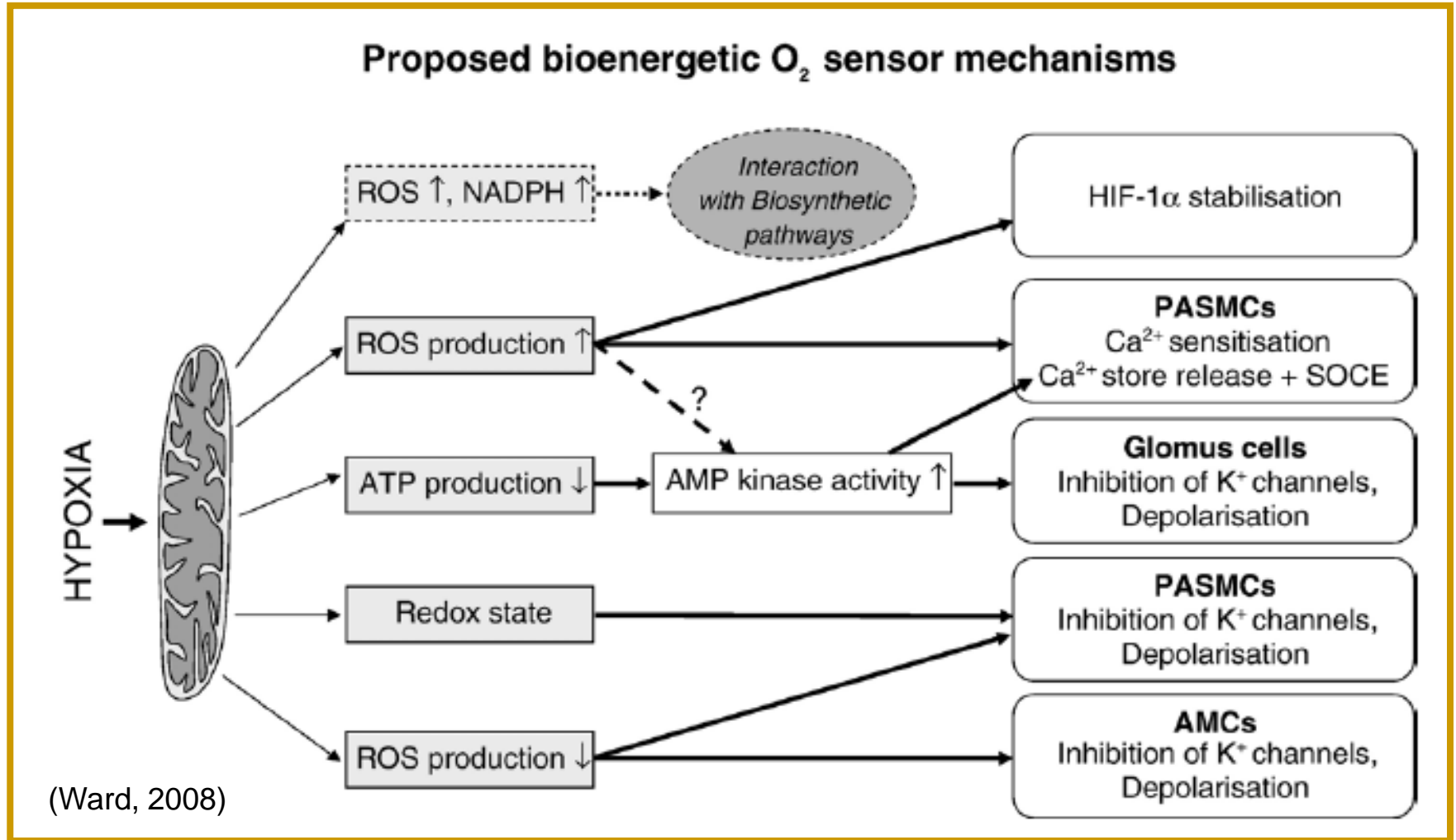
AMPK reguluje metabolismus i aktivitu iontových kanálů

(Towler a Hardie, 2007)



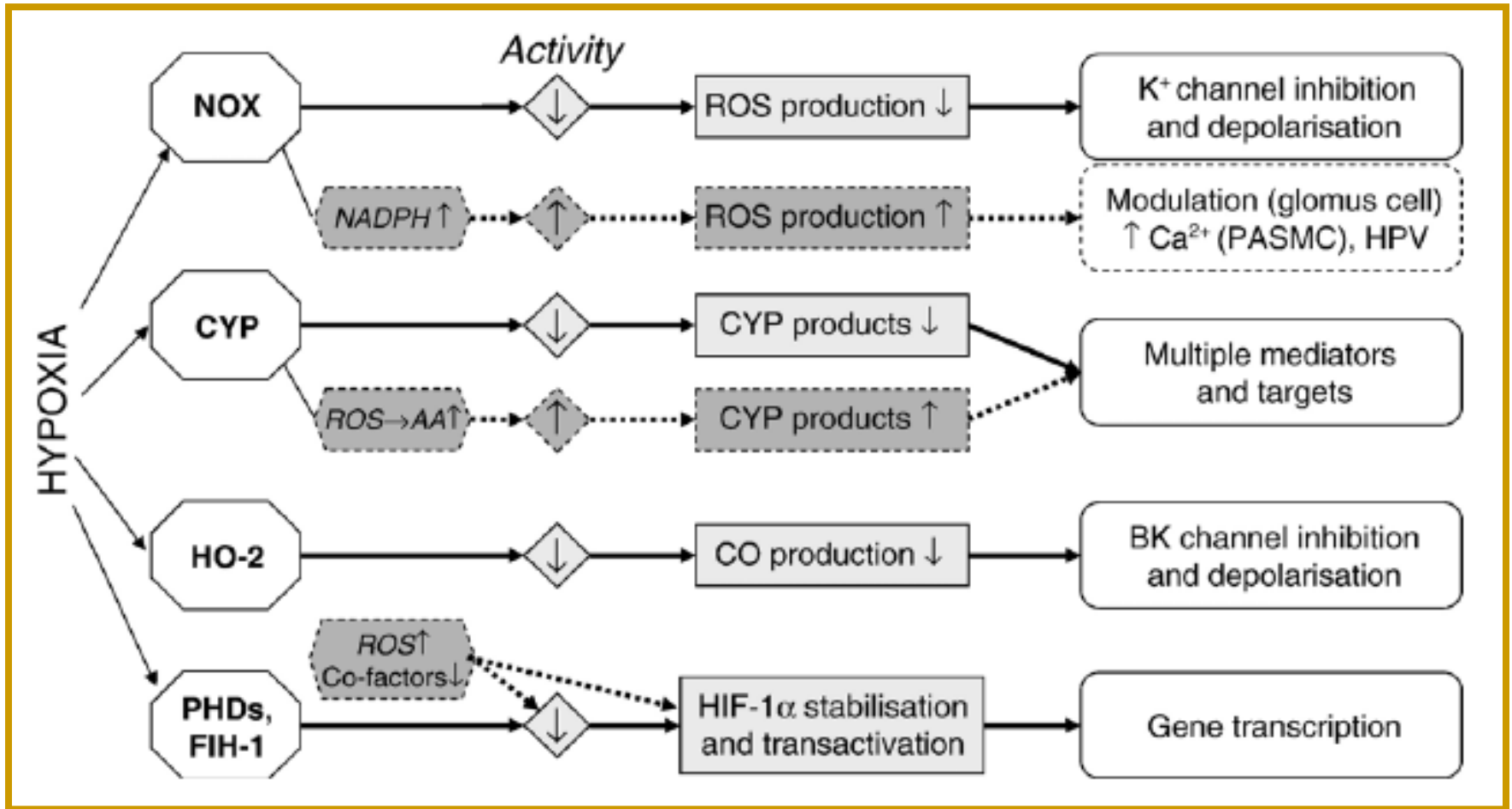
(Peers et al., 2010)

- ROS (reactive oxygen species), redoxní teorie



Biosyntetické sensory

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



Chronická hypoxie

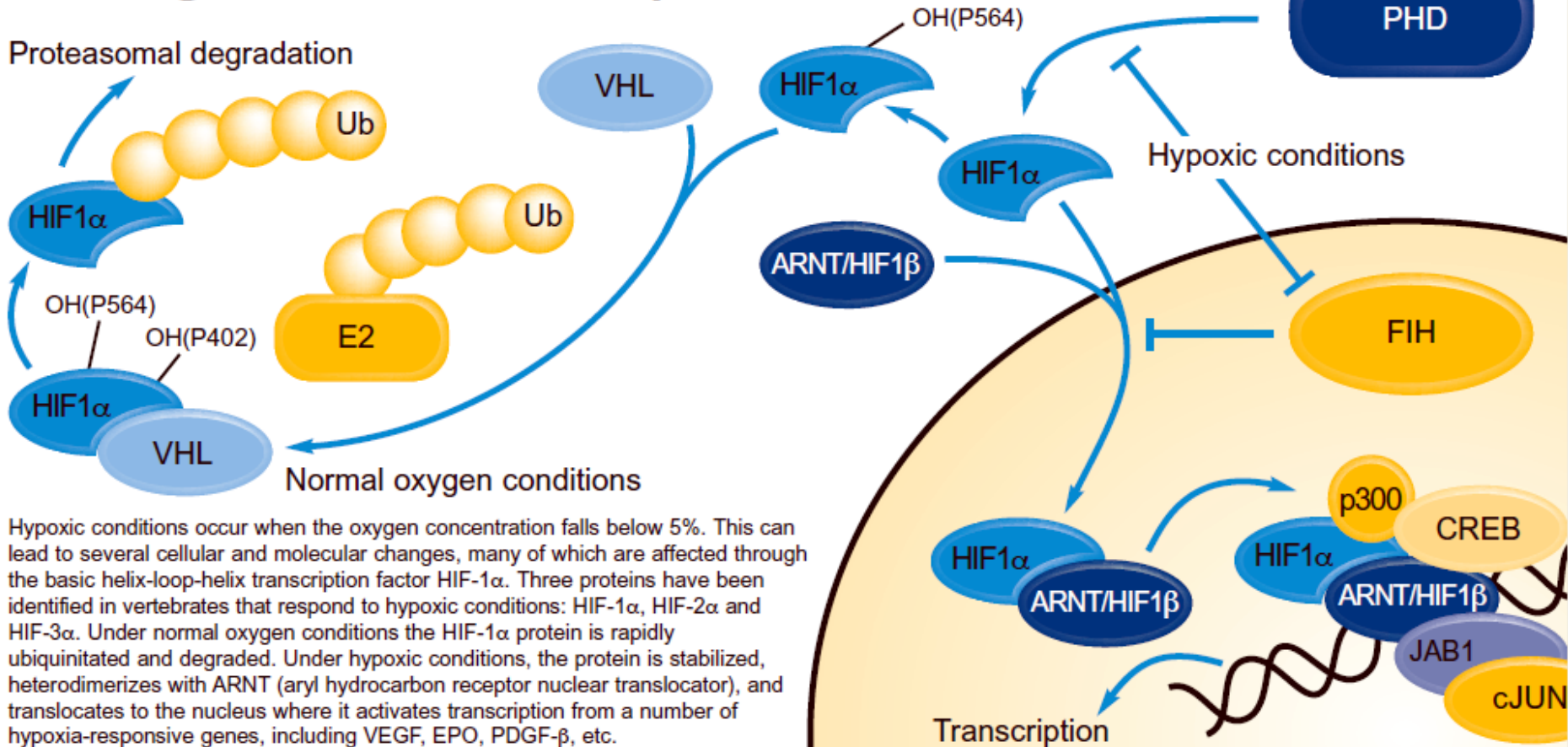
Sensorem jsme zejména prolyl-hydroxylázy => stabilizace / degradace hypoxií indukovaného faktoru (HIF)

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



Ryby

- intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O_2 a CO_2 ve vzduchu a ve vodě
- senzitivita je druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O_2 (vzduch x voda)
 - u *Piabucina* hyperkapnie ve vodě vede k omezení žaberní ventilace
 - u *Neocarotodus* 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 CO₂ receptory v respiračním traktu
- u některých je ventilace regulována zejména pO₂ u jiných pCO₂
- 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 tělíška
- receptory v dýchacím traktu (parabronchi) citlivé jen na pCO₂
(při vysokém pCO₂ > 6.7 kPa snížení frekvence akčních potenciálů)