

# 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

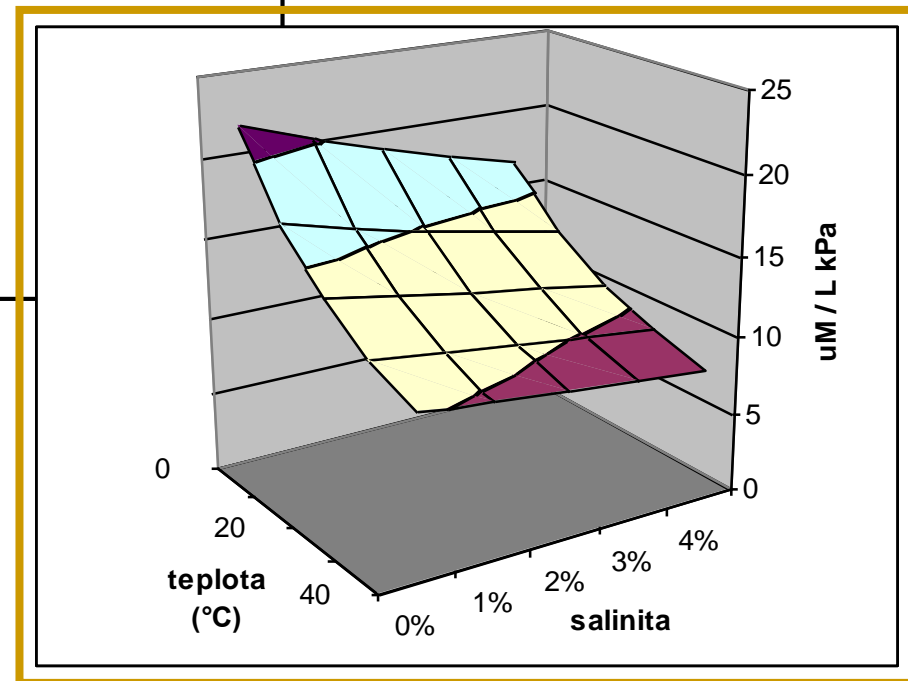
## Změny barometrického a parciálního O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> v různém prostředí (kPa)

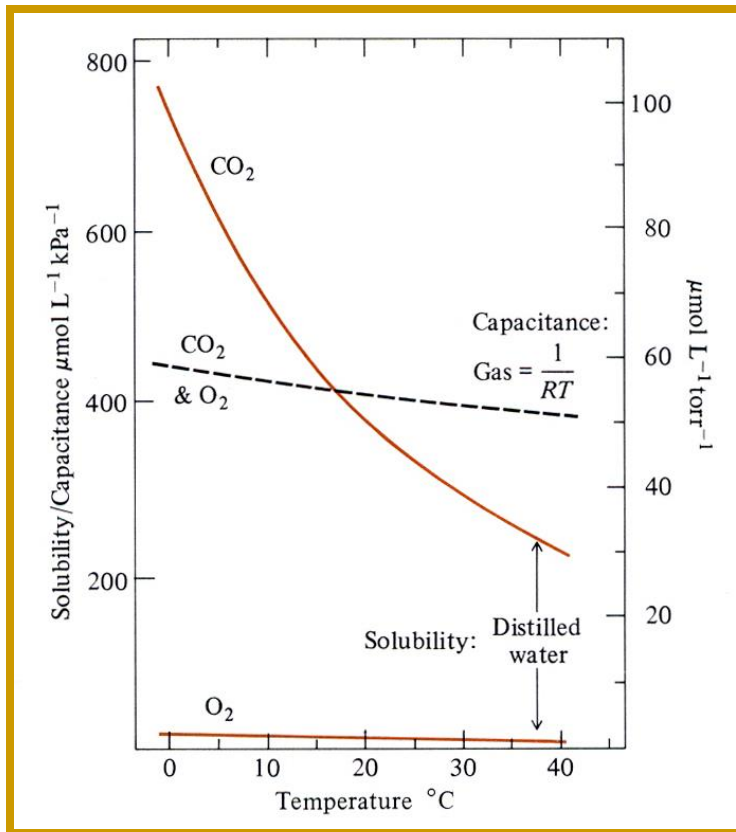
<i>vzduch</i>	pO <sub>2</sub>	%O <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	%CO <sub>2</sub>	P <sub>b</sub>
<b>8848 m n.m.</b>	6,9	21	0,01	0,03	250
<b>5500 m n.m.</b>	10,6	21	0,01	0,03	380
<b>0 m n.m.</b>	21,1	21	0,03	0,03	760
<b>-10 m</b> (H <sub>2</sub> O, ppm)	41,1	21	0,06	0,03	1520
<b>-100 m</b> (H <sub>2</sub>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

### *zvířecí nory*

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

Rozpustnost O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> ve vodě závislosti na teplotě  
 A rozpustnost O<sub>2</sub> ve vodě v závislosti na teplotě  
 a salinitě





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

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

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

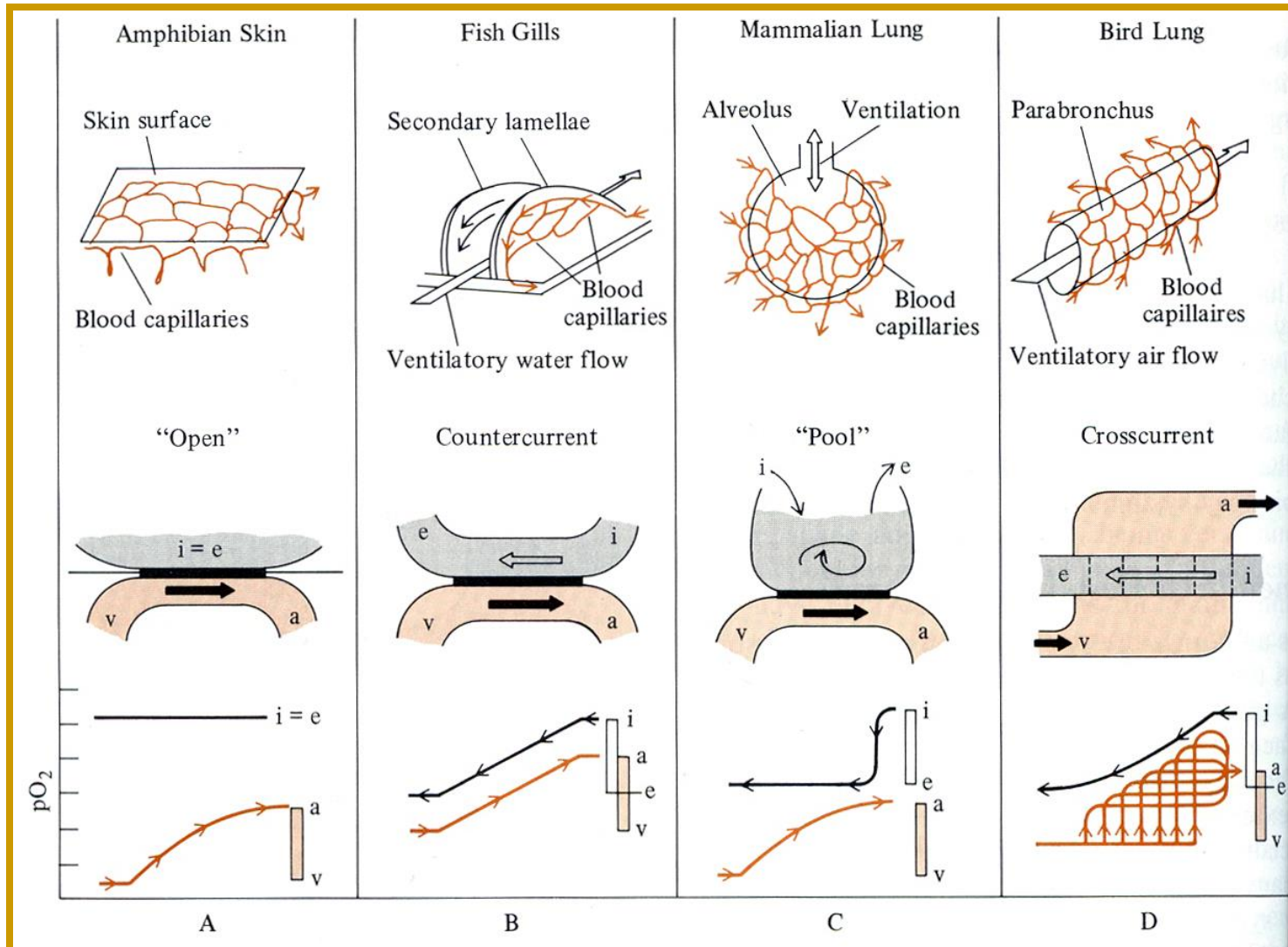
1. Plíce – různé stupně složitosti, nejdokonalejší ptáci (výměna i při výdechu), savci,...jednoduché někdy i zakrnělé obojživelníci
  2. Vzdušné vaky – ryby, pavoukovci
  3. Labyrinty a speciální (hojně prokrvené) epitely – ryby, sumýši, vodní plazi
  4. Kůže
  5. Tracheje – hmyz, dýchací systém prakticky 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

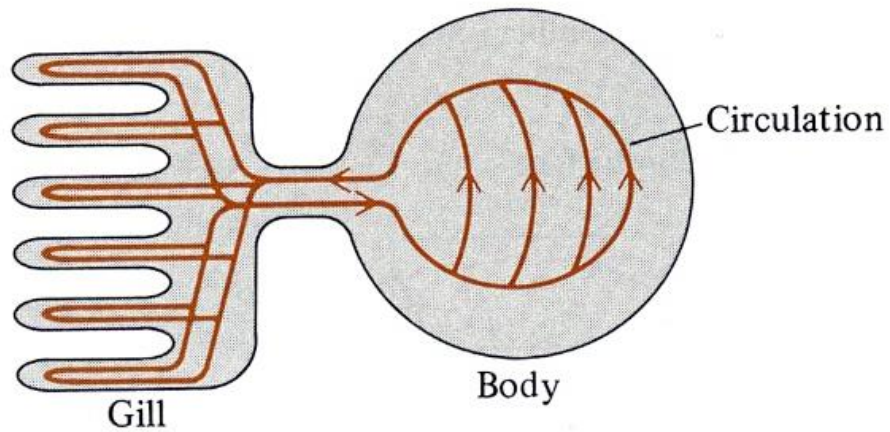
hladina  $O_2$  na : i – přijmu; e – výdeji;

v : a – arteriích; v – vénách

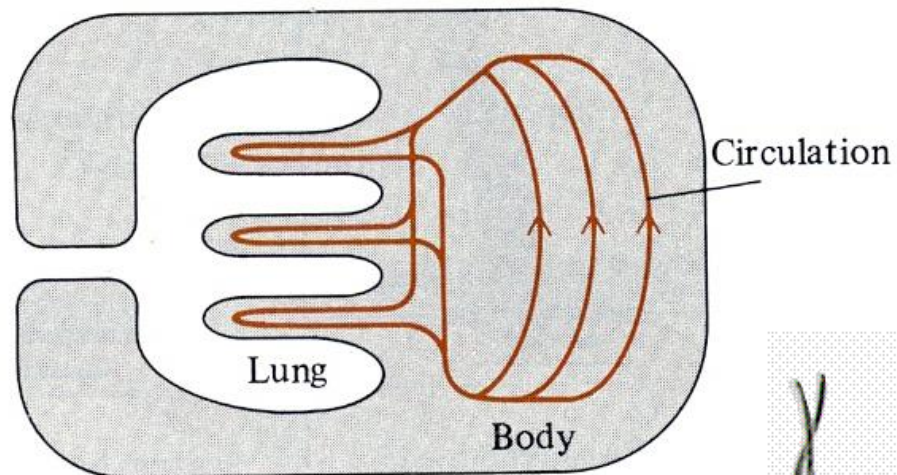
- Tendence uplatňovat protiproudou výměnu





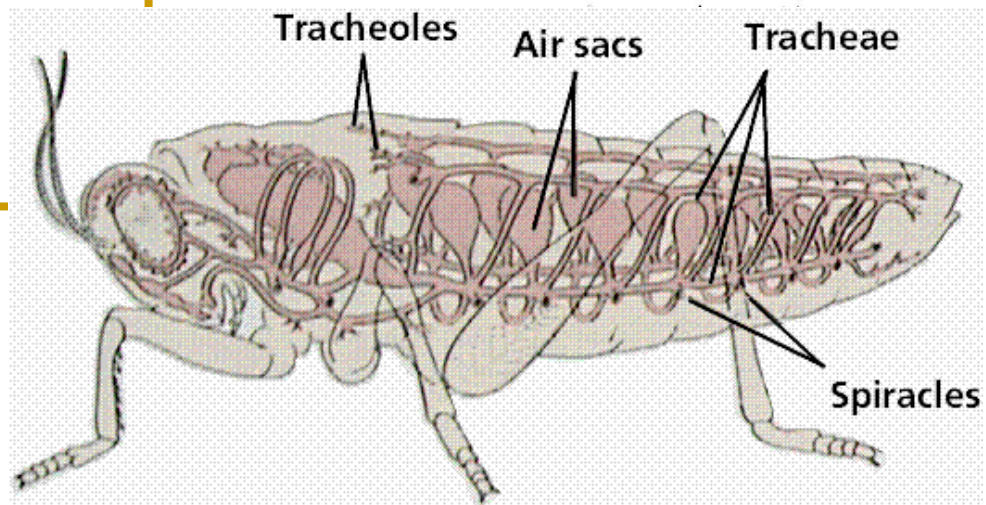
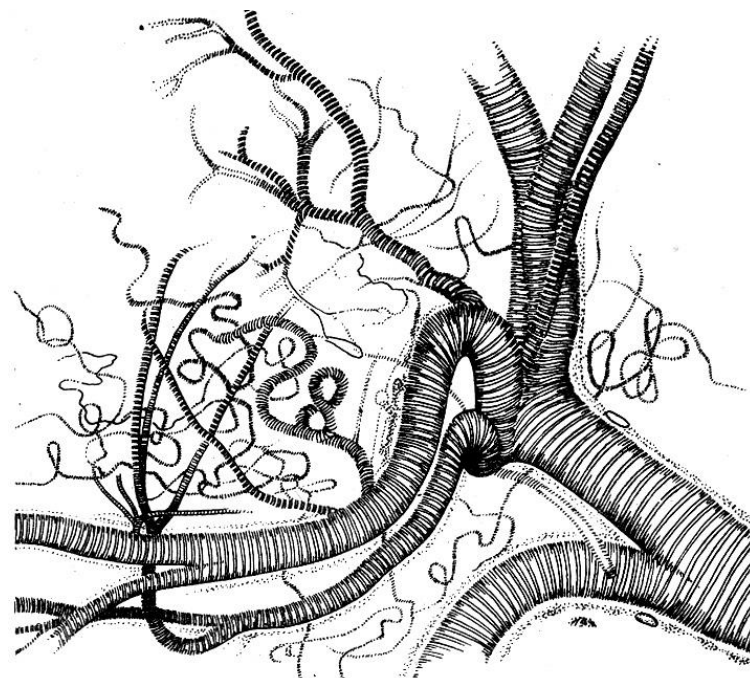


Žábra



Plíce

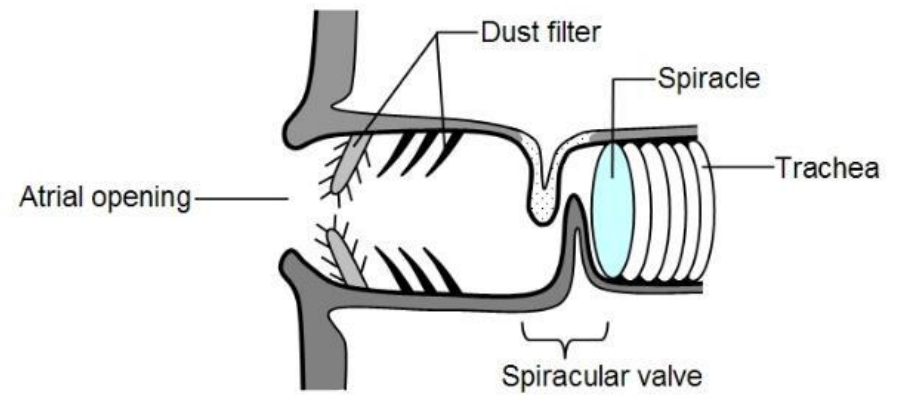
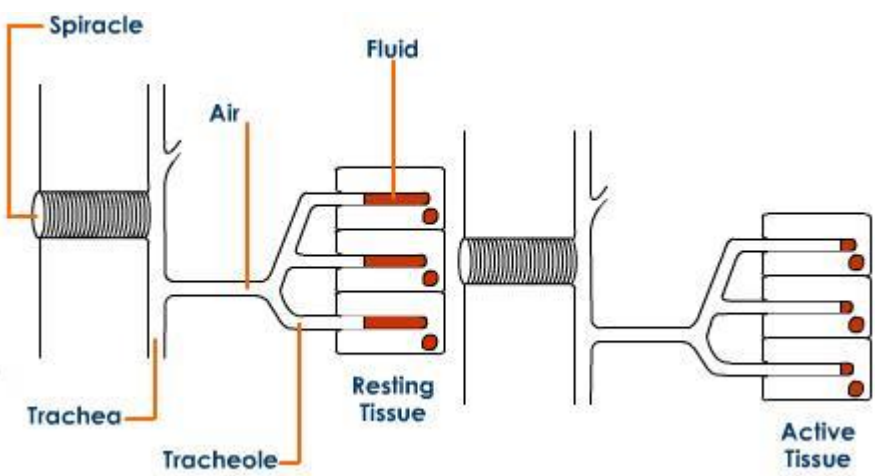
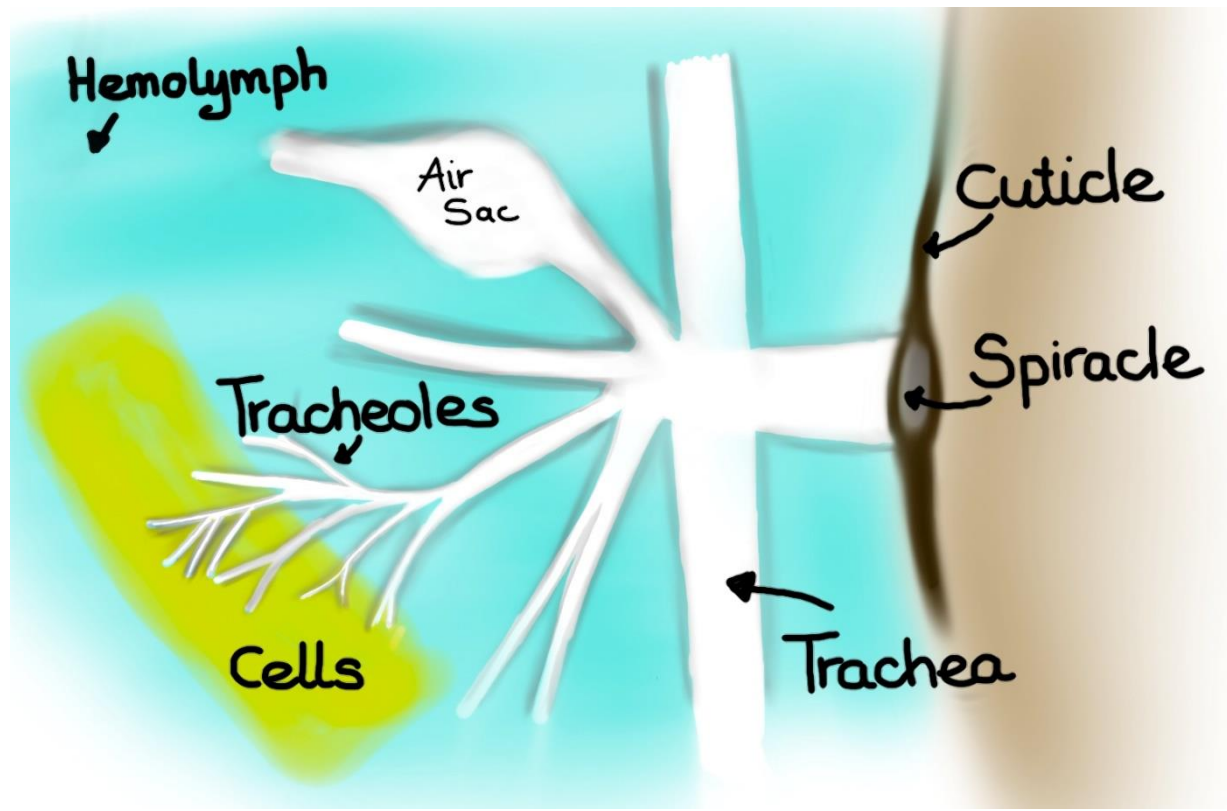
Tracheje - vzdušnice





# 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

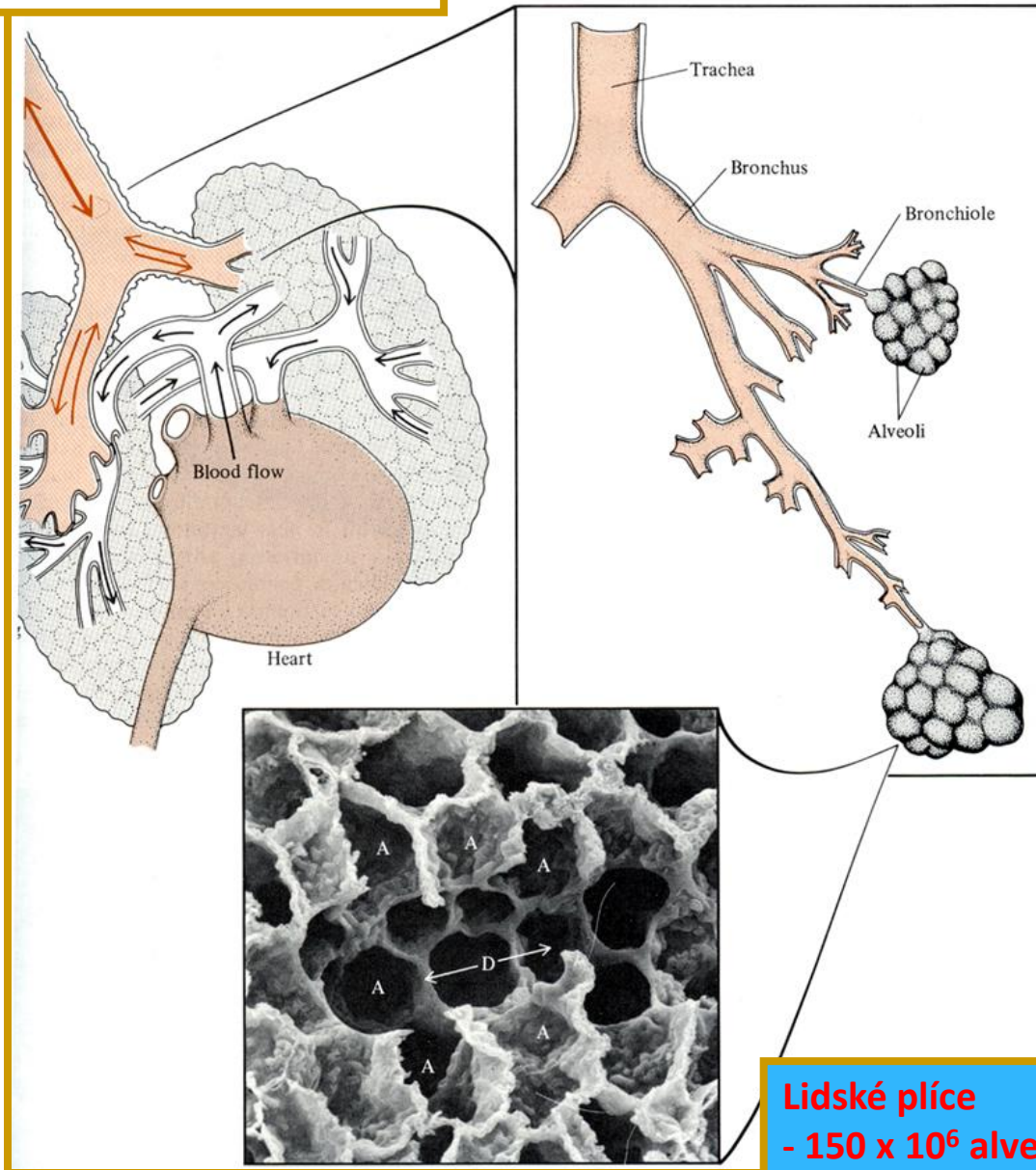
## **Plíce** - většinou párové

- 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

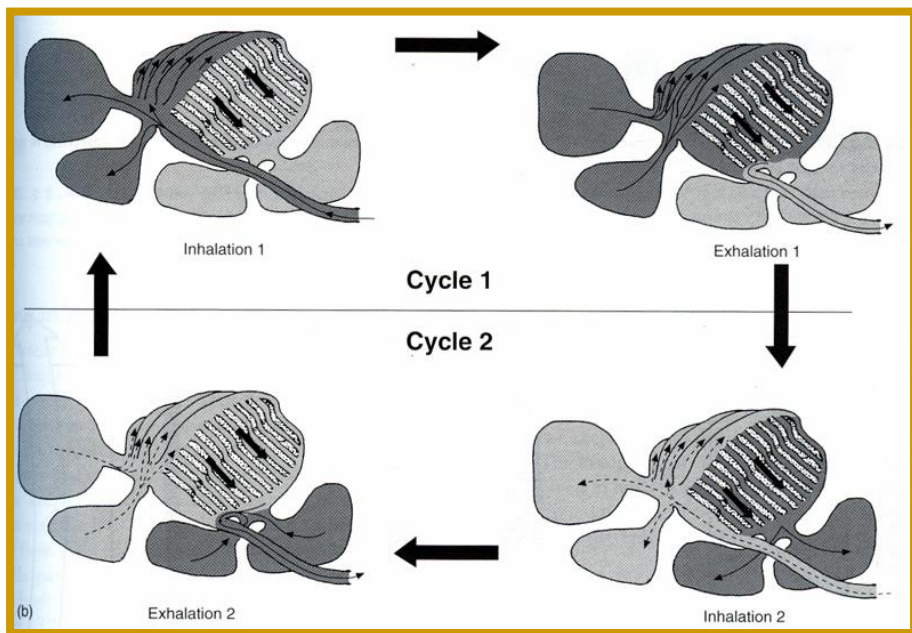
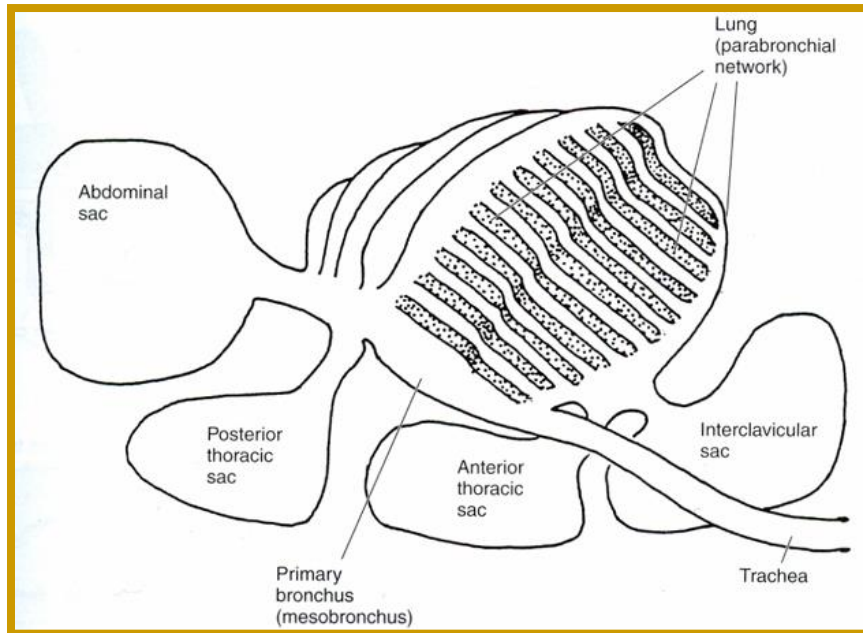
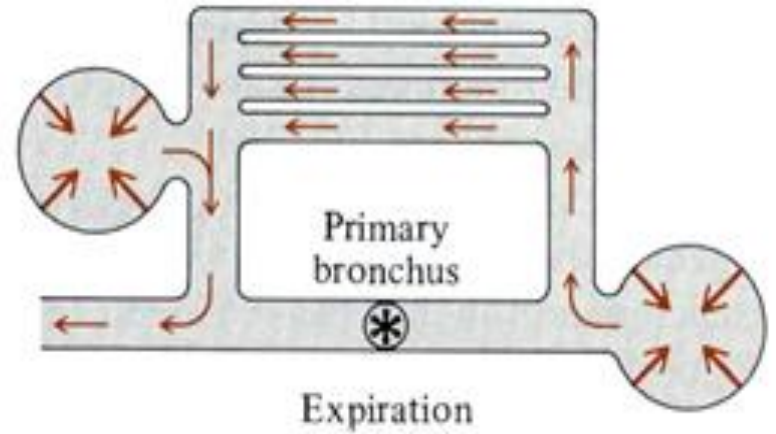
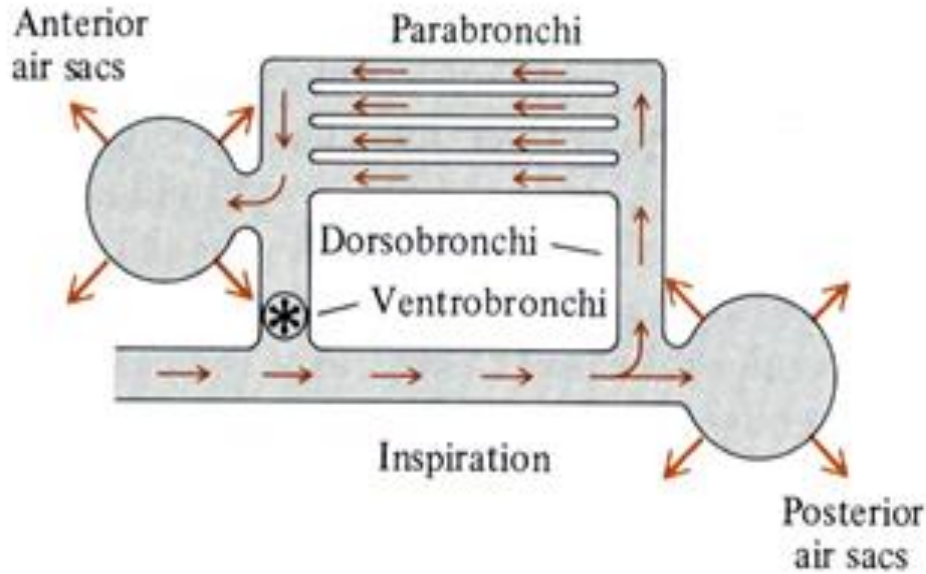
## Schéma savčích plic



### Lidské plíce

- $150 \times 10^6$  alveolů o průměru 150-300  $\mu\text{m}$
- 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)

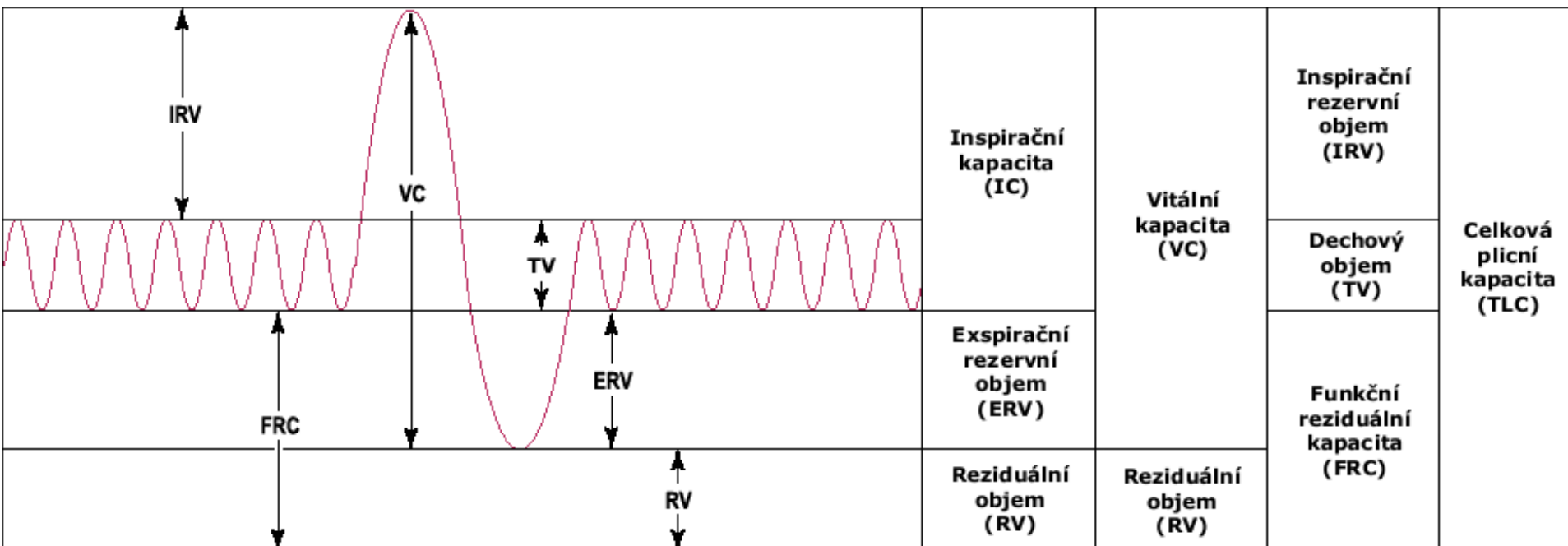


**Dechový (respirační) objem** - ~ 500ml v klidu (člověk)

**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

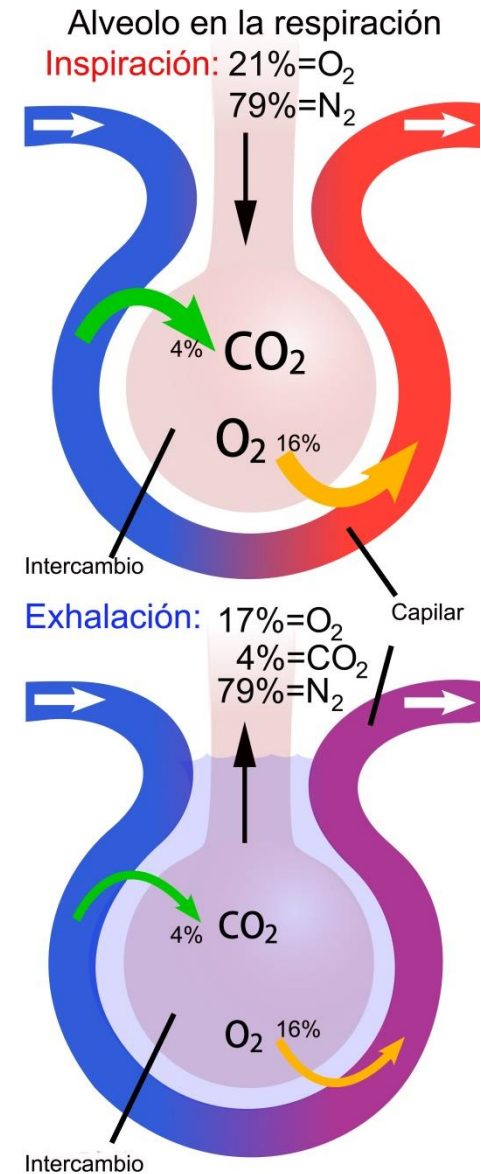
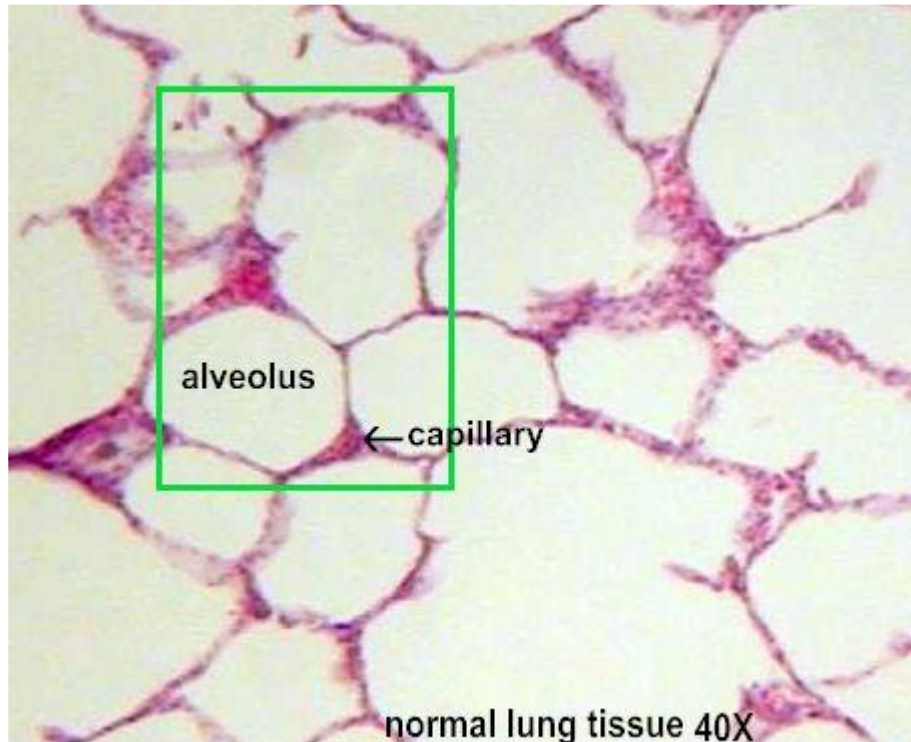


Reziduální objem = objem kolapsový (uvolní se po plicním kolapsu, pneumotoraxu)

+ objem minimální (část prvního nadechnutí při narození)



Alveolární vzduch – řízení ventilace udržuje stejné složení – 13-16% O<sub>2</sub> a 4-5% CO<sub>2</sub>



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

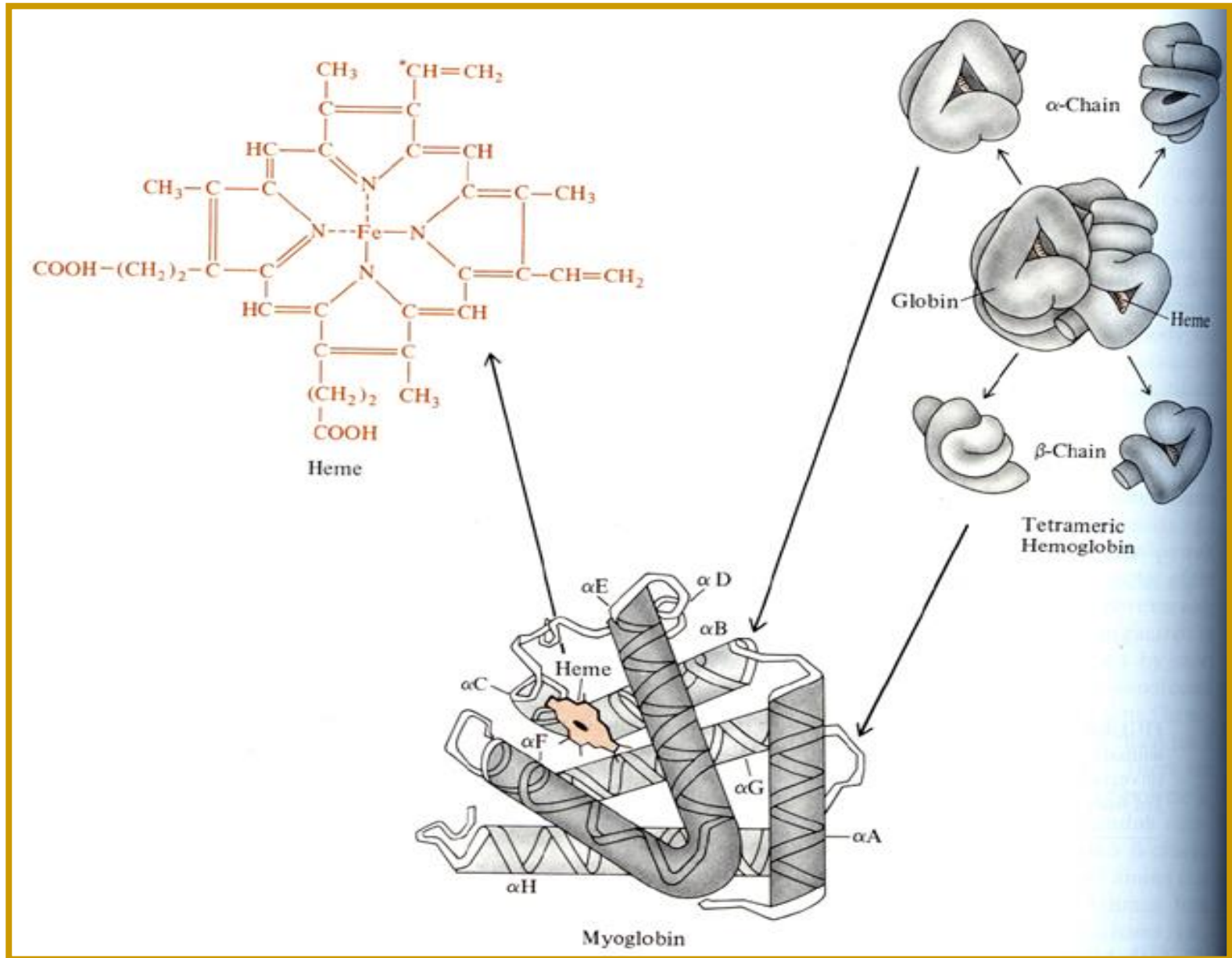
**Chlorokruoriny** – iont Fe, volně rozpuštěno, někteří mnohoštětinatci

**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

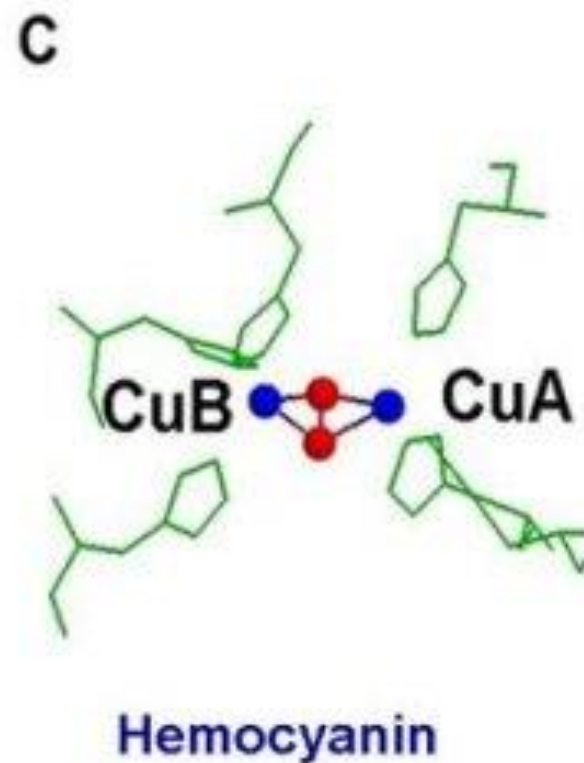
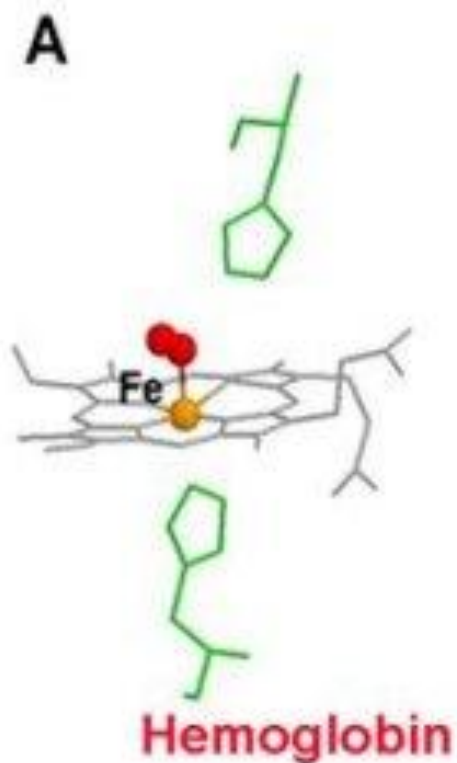
**Hemovanadiny** (zelené)– v prostetické skupině Vanad, vzácné, např. pláštěnci (vanadocyty),  
někteří mají ale hemoglobin)

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

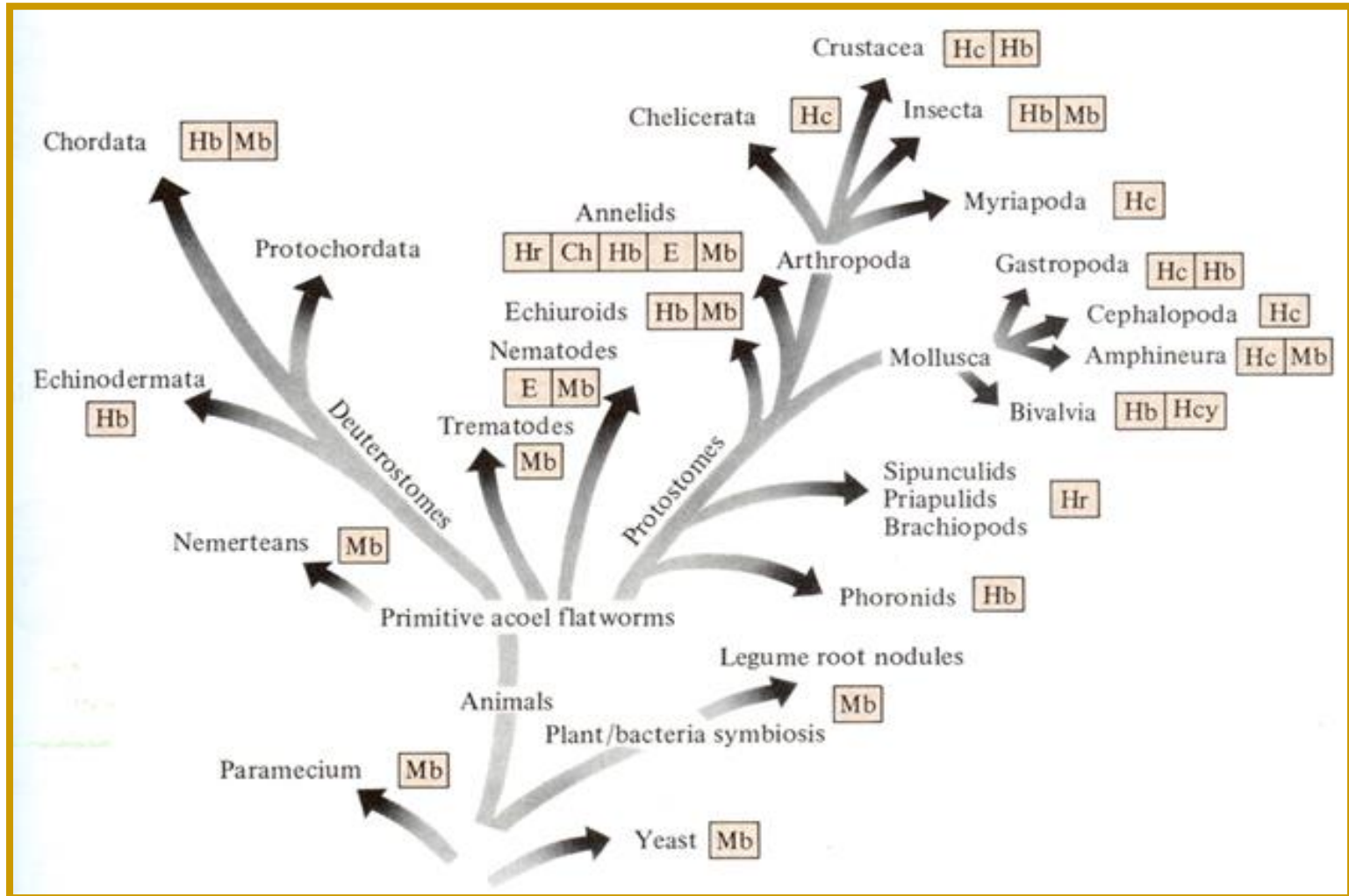


# Struktura některých hemových skupin globinů

KYSLÍK - ●



## Fylogeneze dýchacích barviv u živočichů



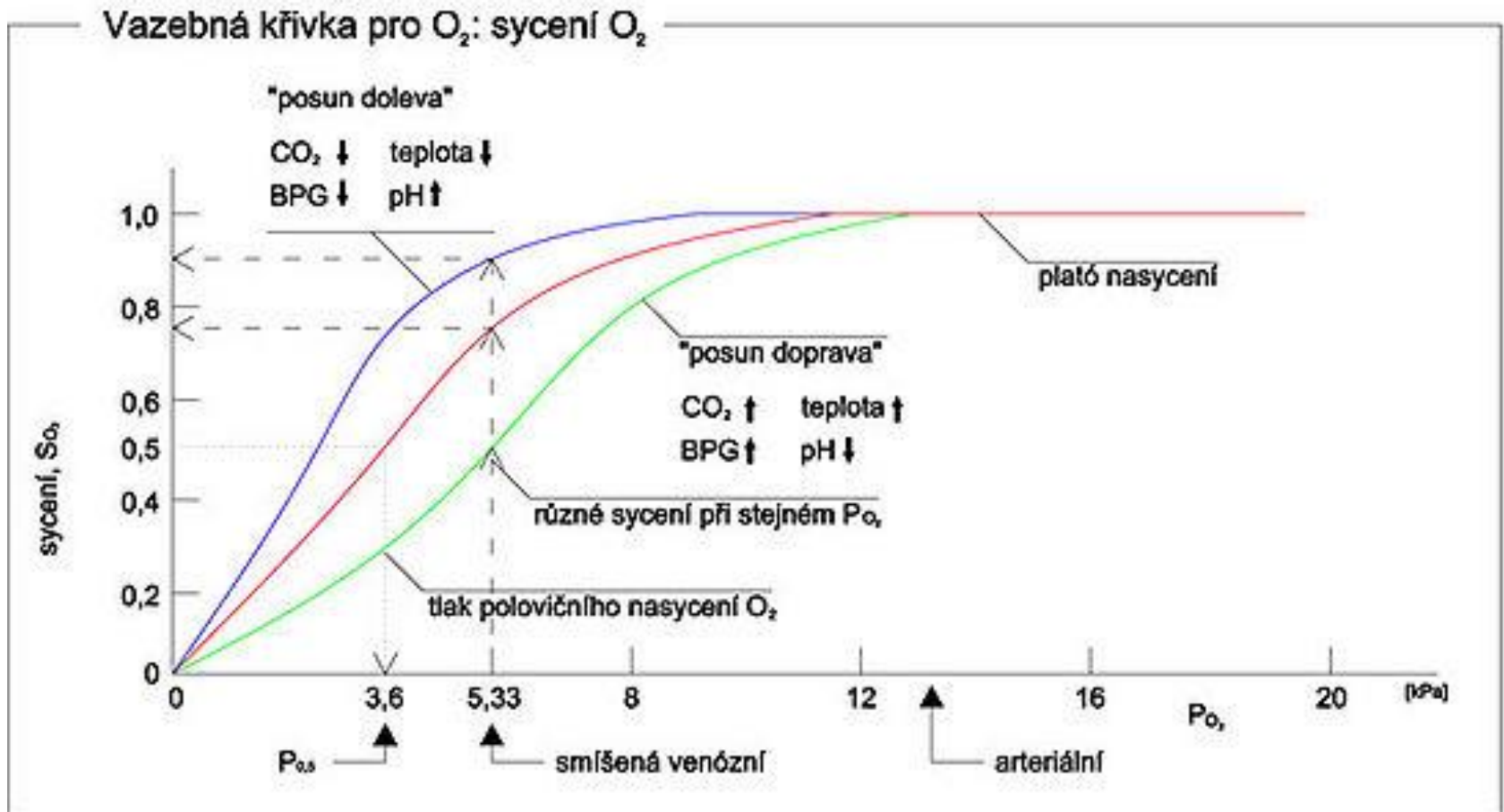
**Hb** – hemoglobin; **Mb** – myoglobin; **E** – erytrokrurin (hemoglobin bezobratlých); **Ch** – chlorokrurin (zelený);  
**Hr** – hemerytrin (bez hemu, bezbarvý → fialový); **Hc** – hemocyanin ( $\text{Cu}^{2+}$ , bez hemu, bezbarvý → modrý)

# 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  $\text{Fe}^{2+}$  váže jednu molekulu  $\text{O}_2$  (reverzibilně)
  - oxygenace, oxyhemoglobin (HbO, oxyHb)
- Oxidací  $\text{Fe}^{2+}$  na  $\text{Fe}^{3+}$  - methemoglobin (MetHb), neuvolňuje  $\text{O}_2$ , patologické, po otravách oxidačními činidly
- Vazba CO – karboxylhemoglobin (COHb), CO má ~300x vyšší afinitu k Hb než  $\text{O}_2$
- Vazba  $\text{CO}_2$  – karbaminohemoglobin ( $\text{HbCO}_2$ ), fyziologické v rámci transportu  $\text{CO}_2$

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

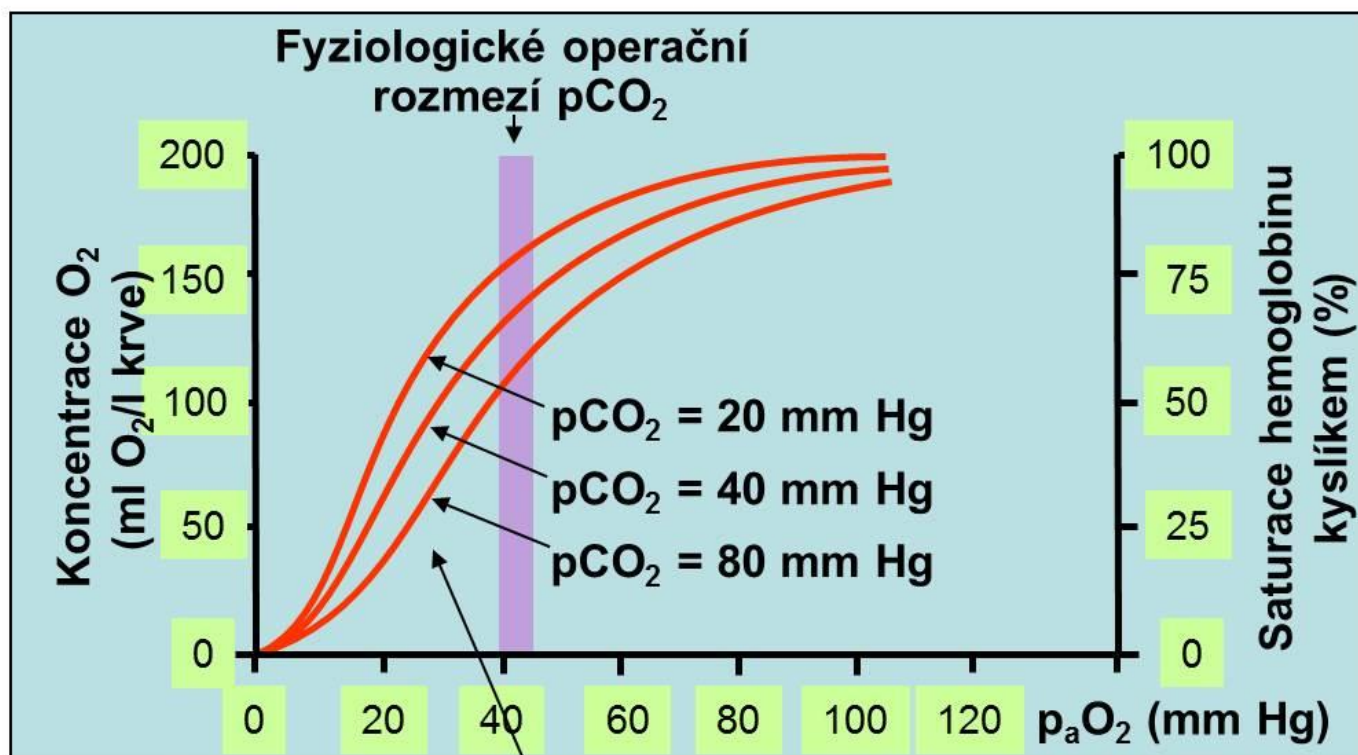
- Klíčové parametry dané „sigmoidním“ charakterem saturační křivky hemoglobinu pro  $O_2$ 
  - Dáno strukturou, vazba prvního  $O_2$  zvyšuje afinitu k druhému  $O_2$ ,...
- Sigmoidní tvar saturační křivky umožňuje efektivní výměnu  $O_2$  v plicích a tkáních



BPG – 2,3 bifosfoglycerát



Faktory ovlivňující vazbu O<sub>2</sub> k hemoglobinu: teplota, pH, CO<sub>2</sub>, 2,3 bifosfoglycerát



Hypokapnie  
Hypotermie  
Alkalóza

DOLEVA

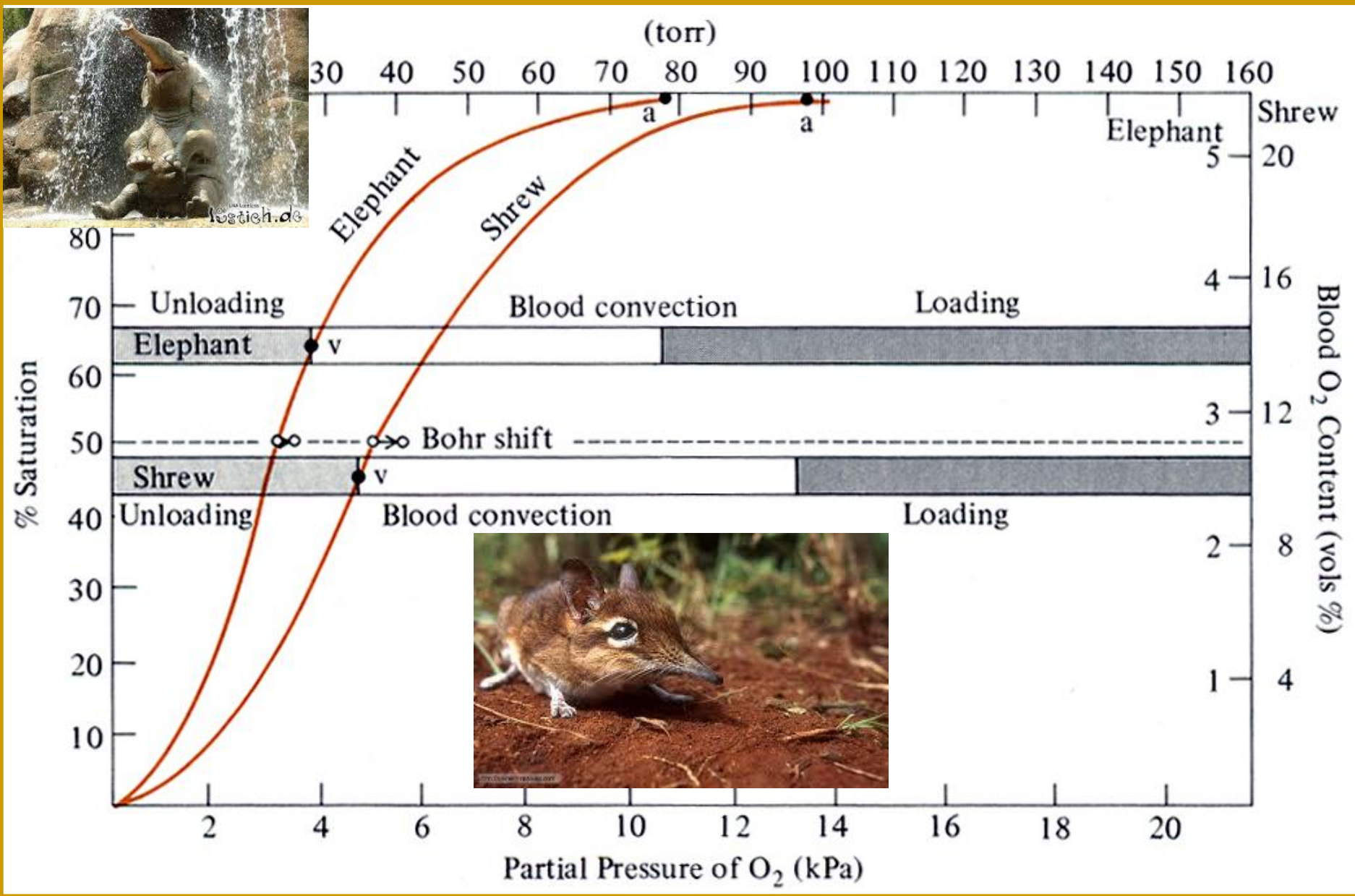
Posun křivek

DOPRAVA

Hyperkapnie  
Hypertermie  
Acidóza

(Bohrův efekt – posun spřažený se změnou pH;  
Haldaneův efekt – posun spřažený se změnou pCO<sub>2</sub>)

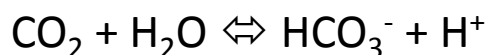
Menší organismy mají křivku posunutou vpravo => rychlejší uvolnění O<sub>2</sub>



# Transport CO<sub>2</sub>

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

## 1) V podobě hydrogenuhličitanových iontů (až 65%)



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

H<sup>+</sup> reagují s Hb a vytěsňují O<sub>2</sub>

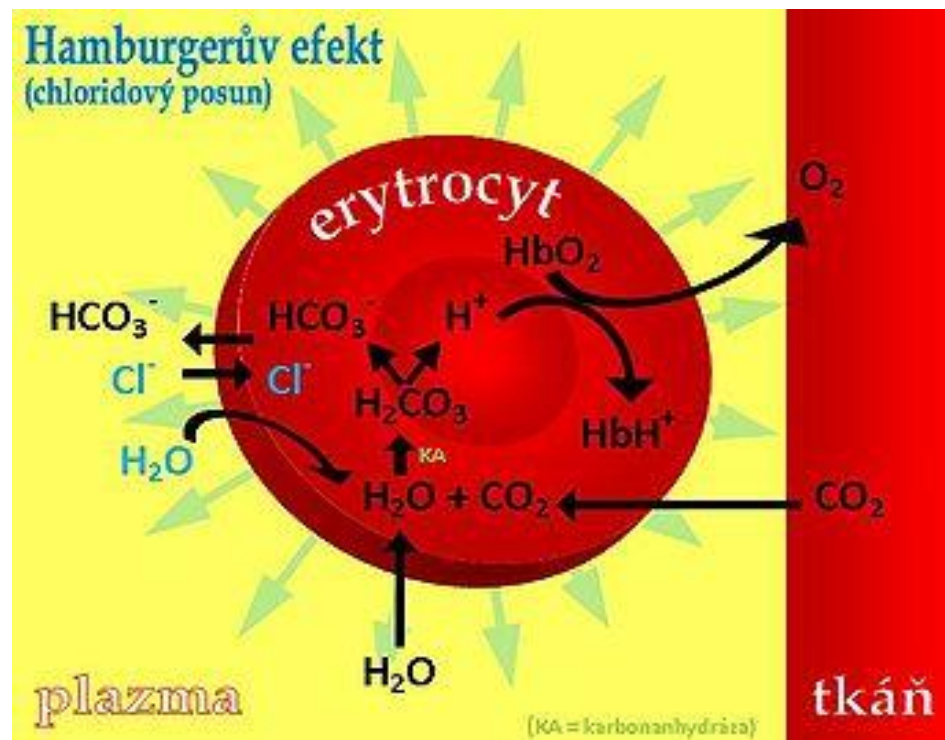
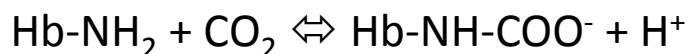
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> přechází do plasmy (nahraženo ionty Cl<sup>-</sup>)

-> Hamburgerův shift / chloridový posun)

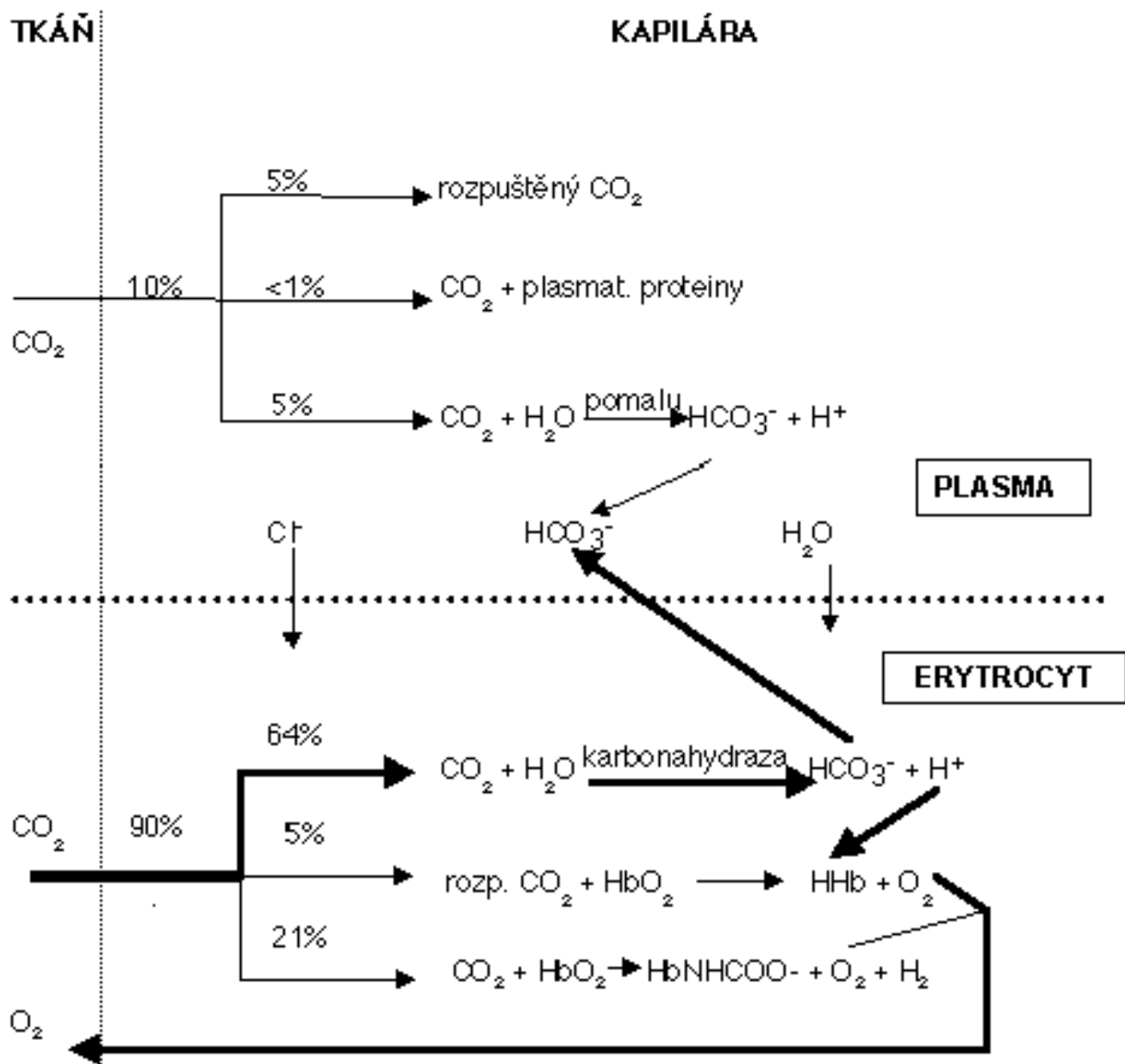
## 2) V erythrocytech

karbaminovazbou na globin Hb

=> karbaminohemoglobin (HbCO<sub>2</sub>)

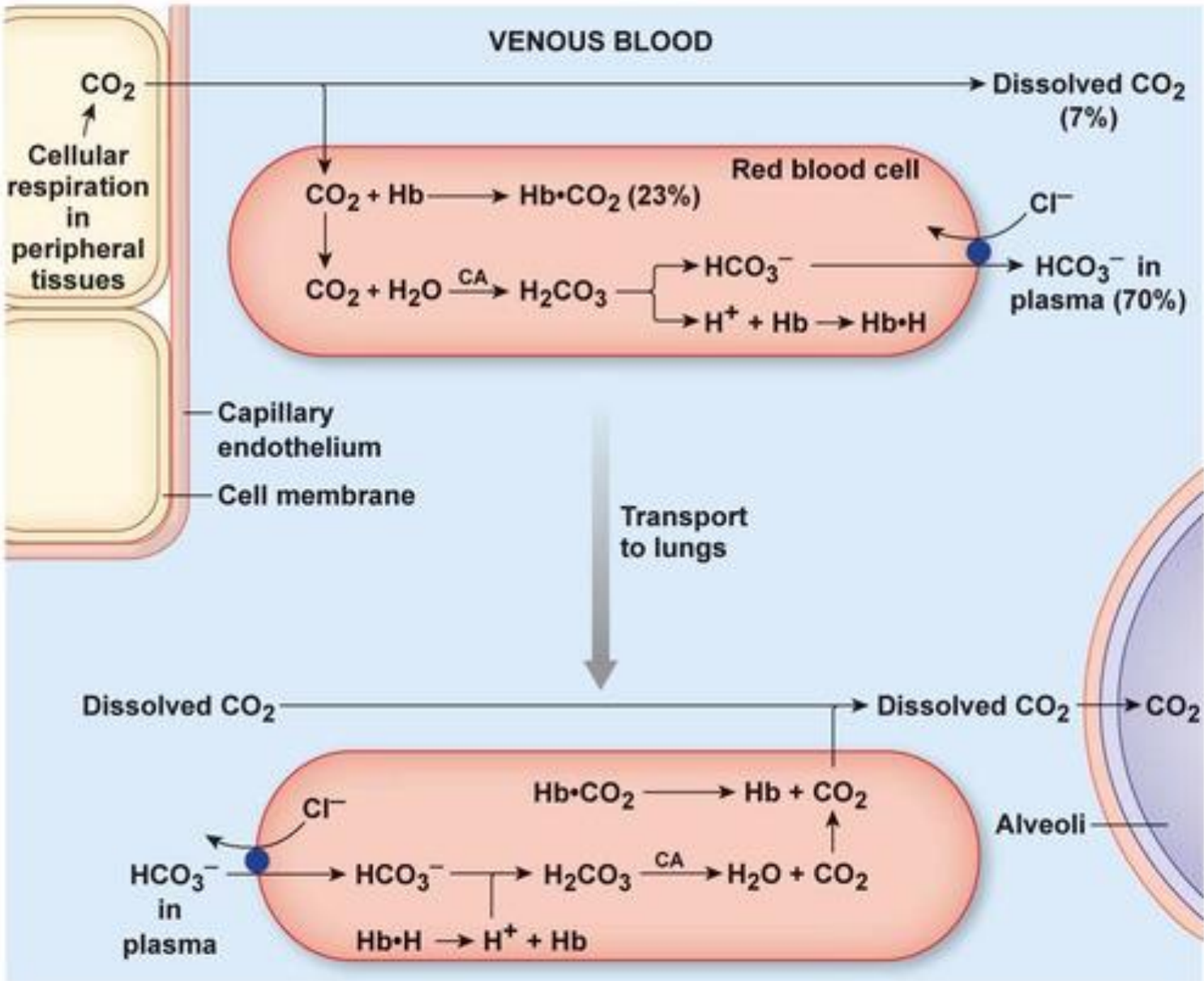


# Transport CO<sub>2</sub>





# Transport CO<sub>2</sub>



# Regulace dýchání – 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  $\text{O}_2$

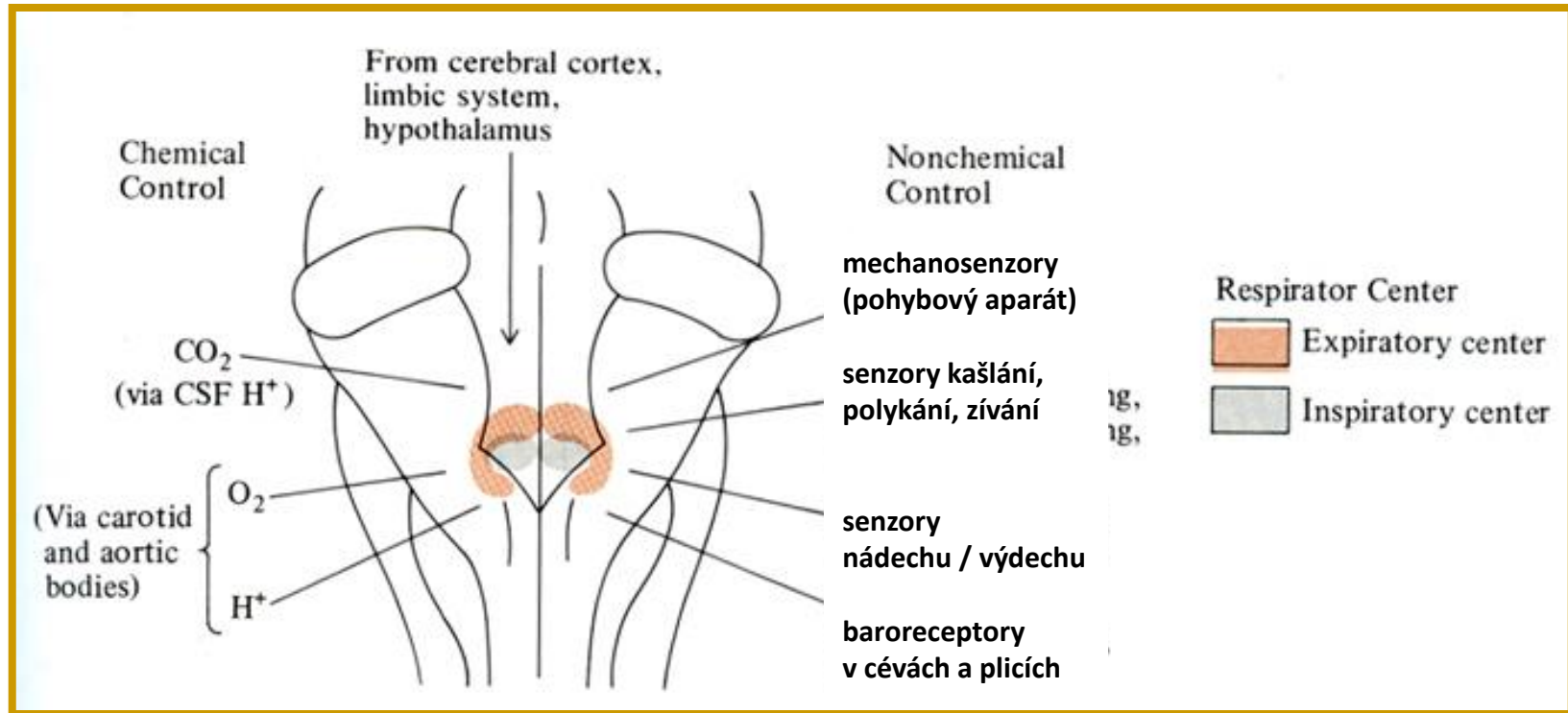
~ parciální tlaky se mění stejně

- 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  $\text{CO}_2$**

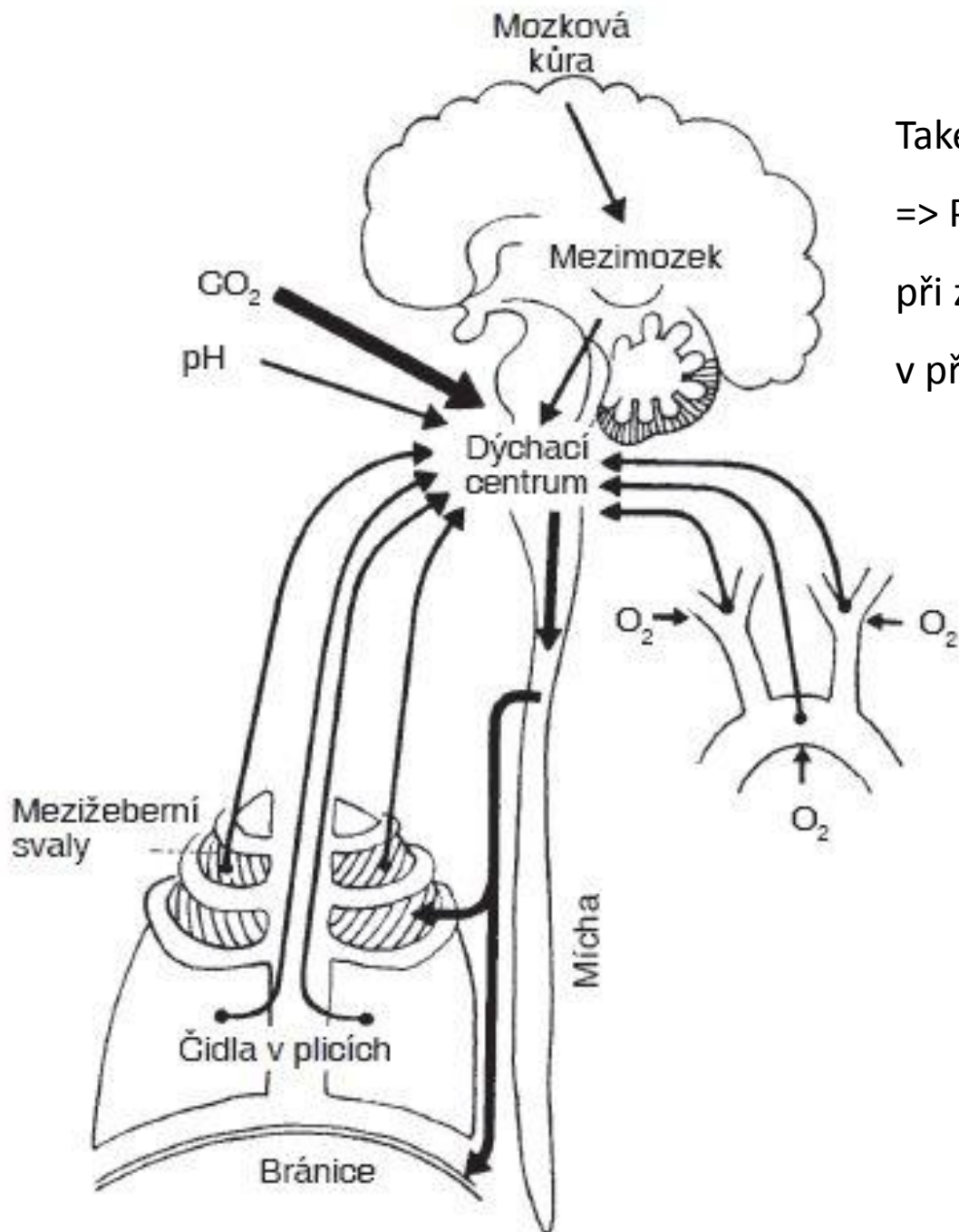
( - změna pH –  $\text{K}^+$  kanály citlivé k poklesu pH )

## 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*





Také „**anticipační zpětná vazba**“

=> Proprioreceptory ve svaích a šlachách při zvýšené námaze stimulují dýchání v předstihu před zvýšením CO<sub>2</sub>

## 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 hyperkapnii)

- => citlivost na zvýšené množství  $\text{CO}_2$  je snížena

## 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 tělíška
- receptory v dýchacím traktu (parabronchi) citlivé jen na pCO<sub>2</sub>  
(při vysokém pCO<sub>2</sub> > 6.7 kPa snížení frekvence akčních potenciálů)

## 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)

## Recepce kyslíku (savci)

**Tkáňová úroveň** – přizpůsobené struktury se schopností výrazné odezvy

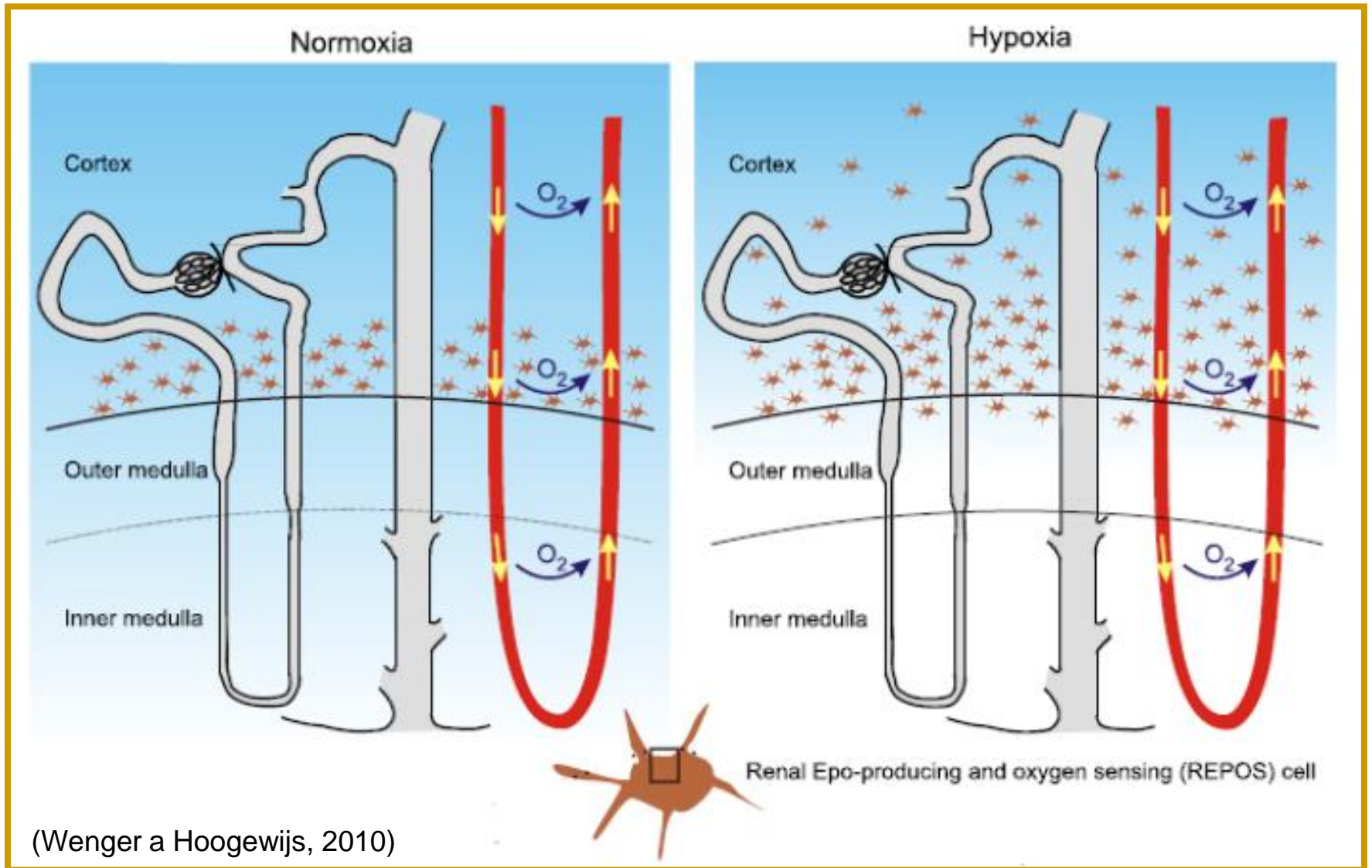
na změny v koncentraci  $O_2$  + rovnováha AMP x ATP v buňce

(kyslík jako substrát hydroxyláz a oxygenáz)

- **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<sub>2</sub> – 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 dřene nadledvin** (fetální a neonatální – produkce katecholaminů při hypoxii)

**Ledviny – REPOS**, buňky produkující erythropoietin (EPO)

=> regulace proliferace a zrání erytrocytů



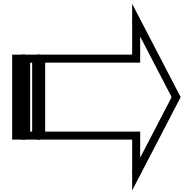
(Wenger a Hoogewijs, 2010)

# Keratinocyty – hypoxie

(část O<sub>2</sub> získávají přímo!)

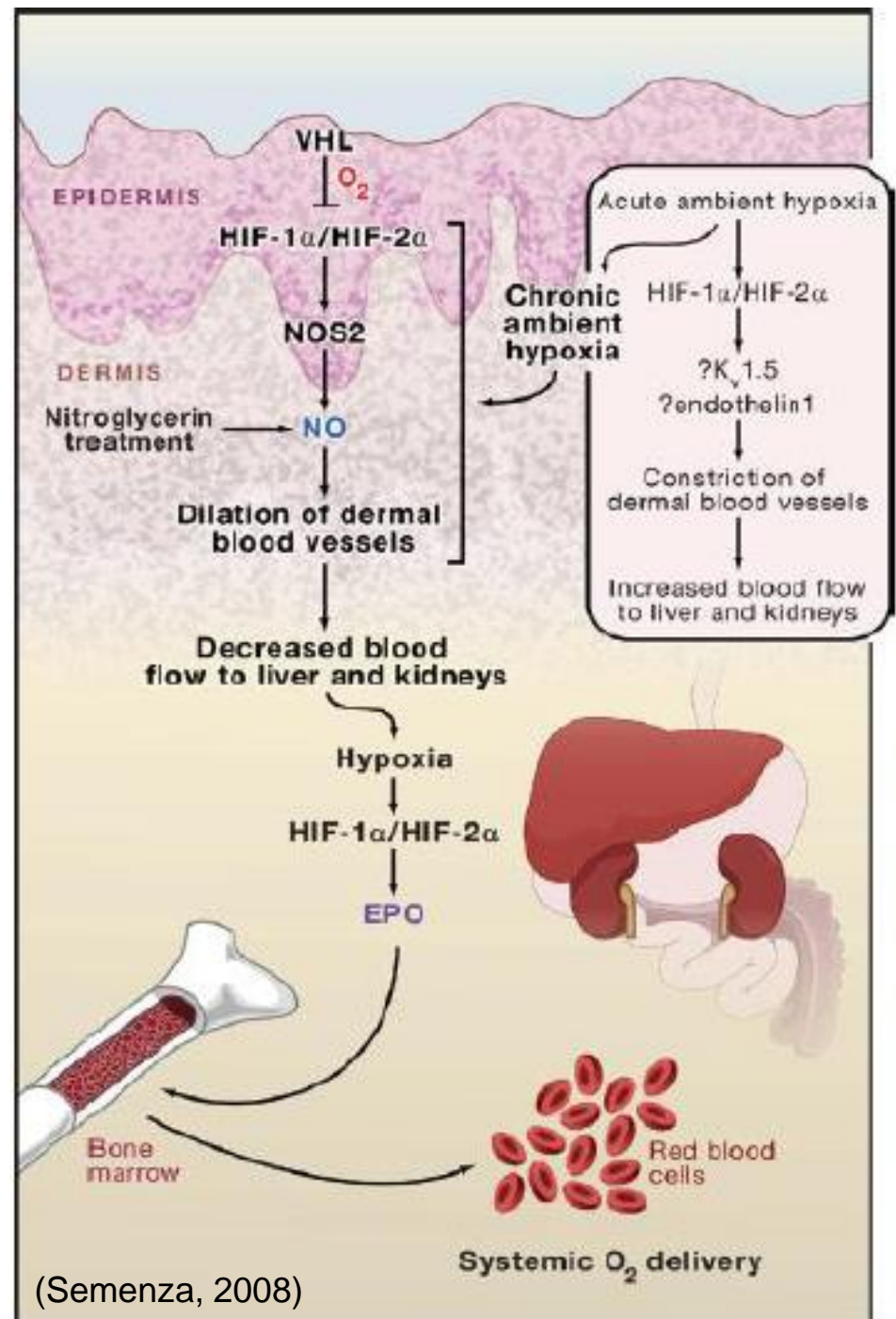
=> produkce NO = vasodilatace

=> produkce VEGF = angiogeneze



Prokrvení kůže

- pokles PO<sub>2</sub> v těle
- aktivace REPOS



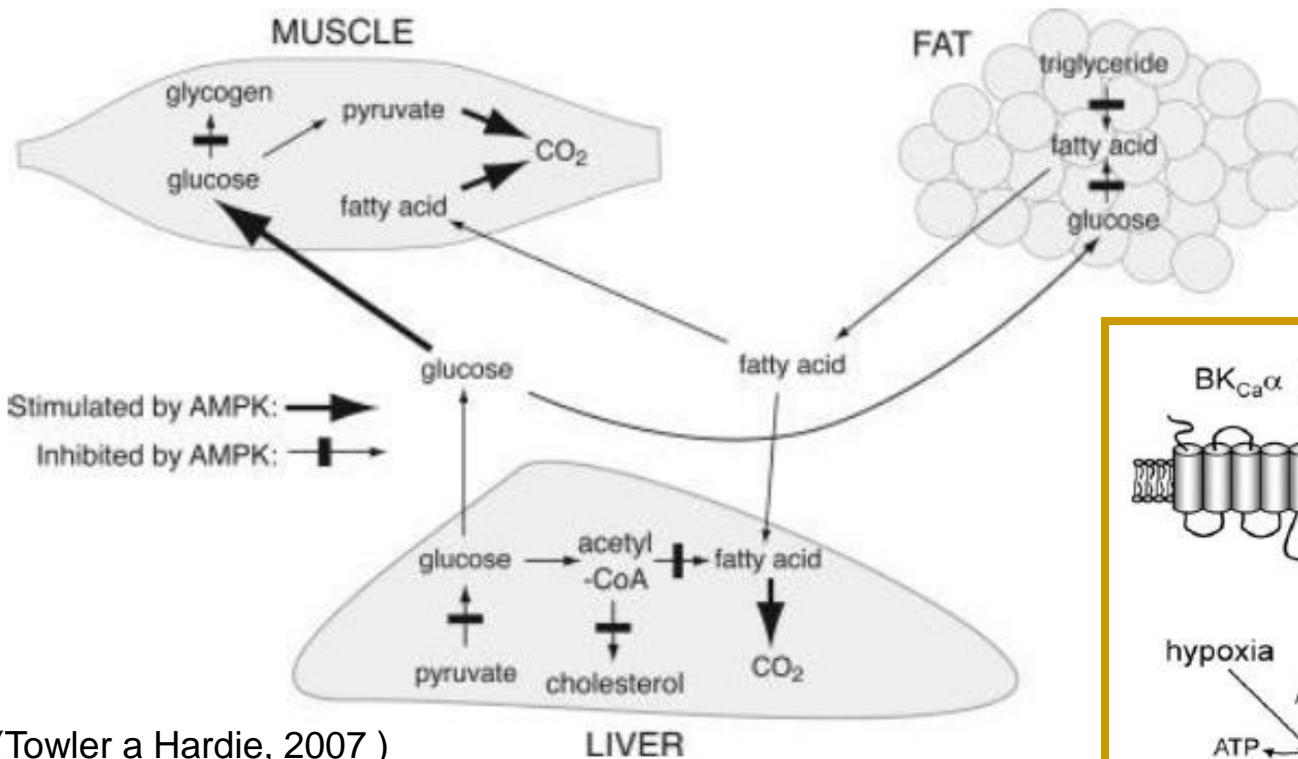


# Buněčná úroveň – jednotlivé molekulární mechanismy citlivé ke změnám koncentrace $O_2$

## Akutní hypoxie

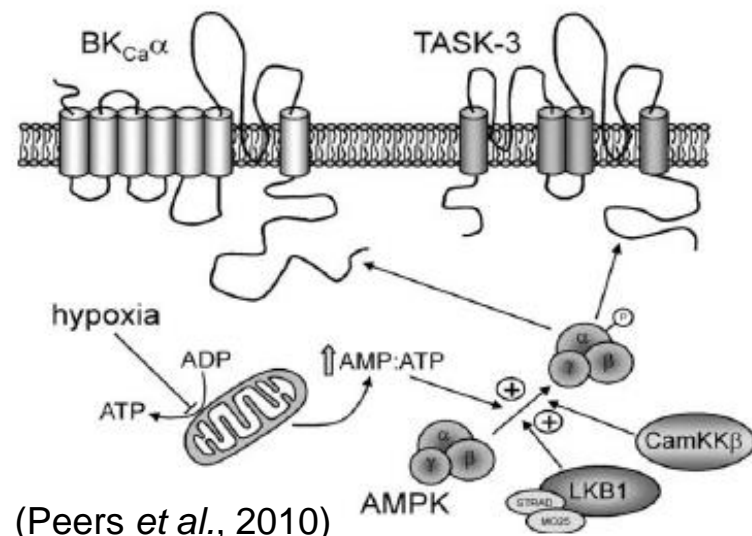
### Bioenergetické sensory – klíčová úloha mitochondrií

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



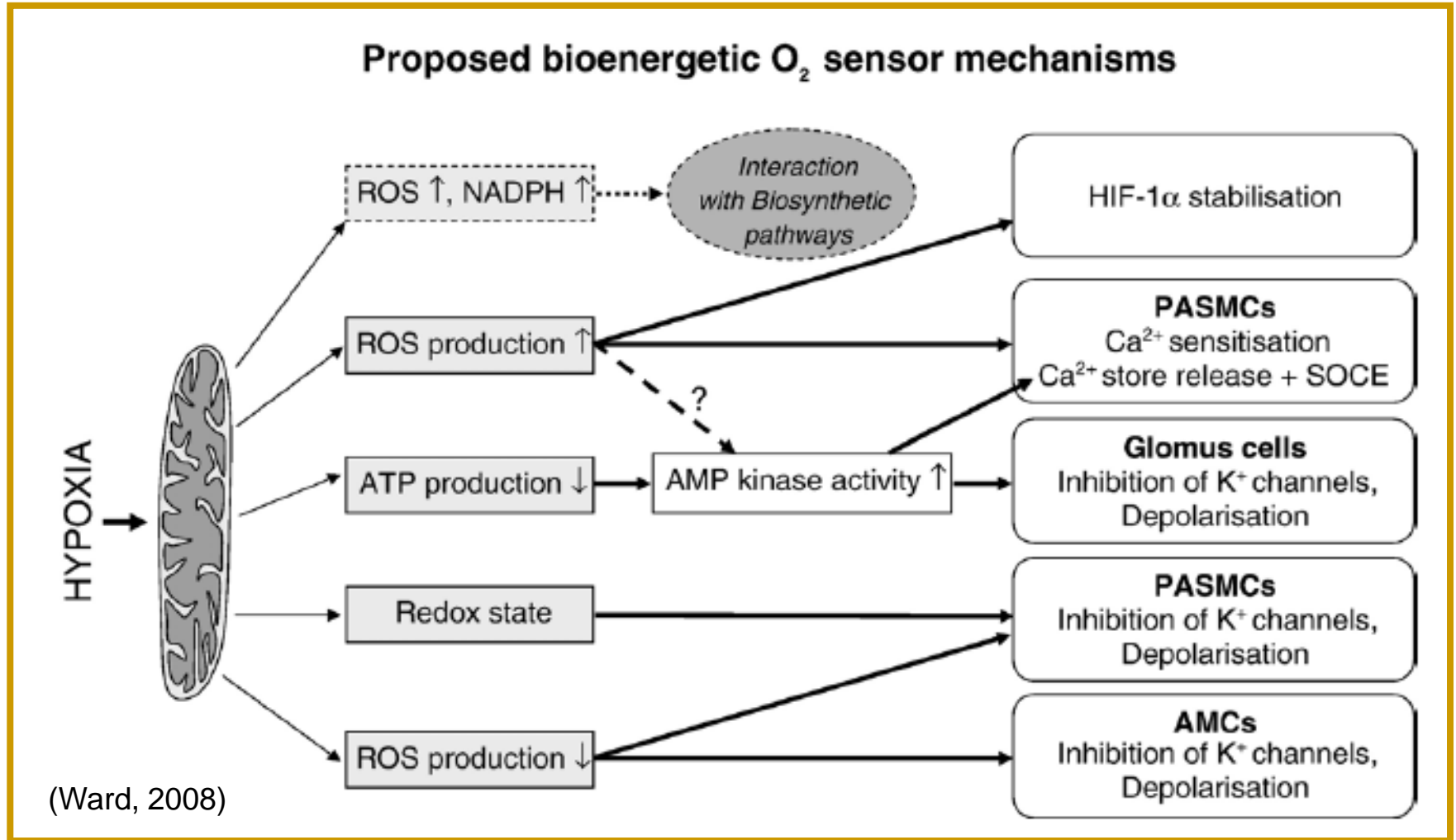
(Towler a Hardie, 2007)

AMPK reguluje metabolismus i aktivitu iontových kanálů



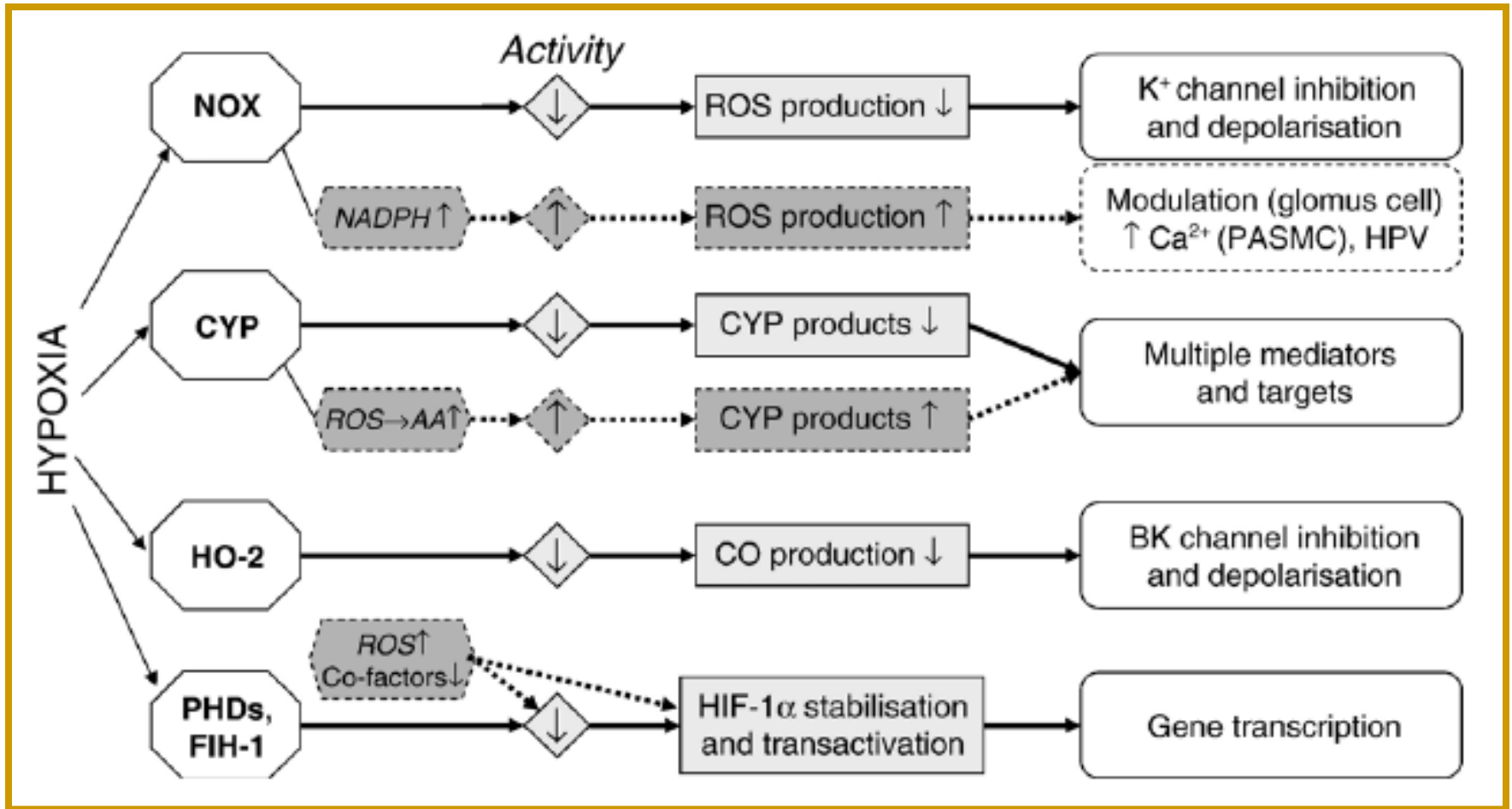
(Peers *et al.*, 2010)

- 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 ejho 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

