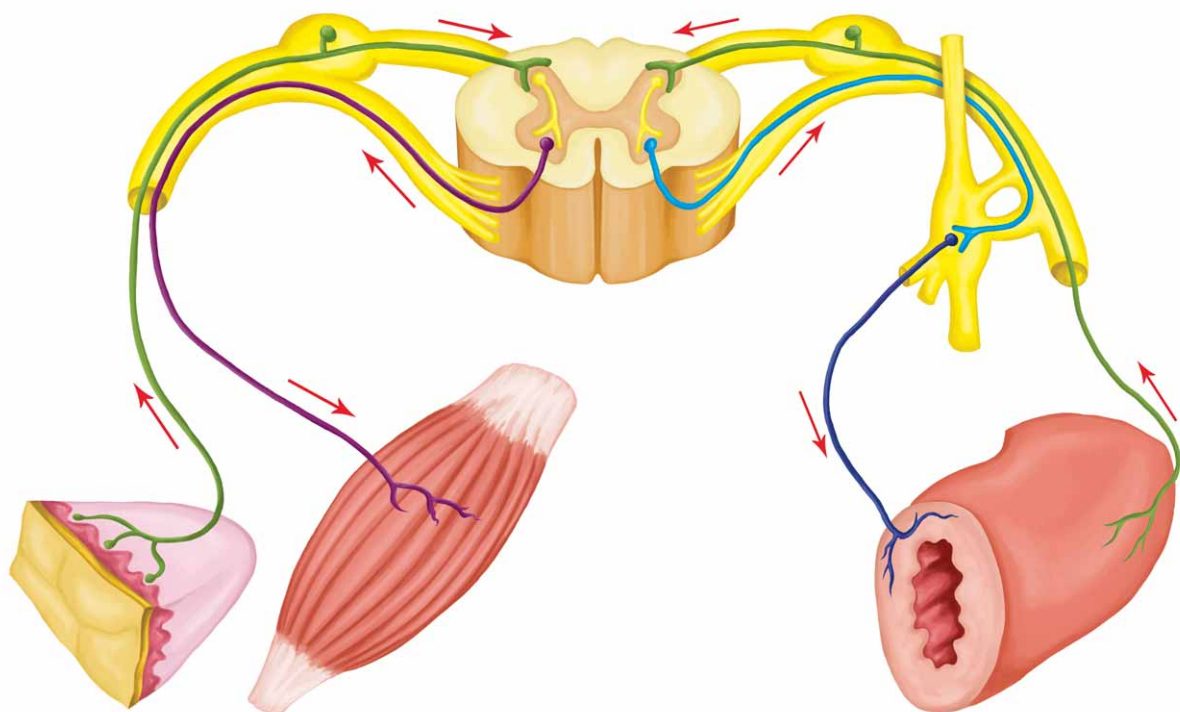


Otomar Kittnar, Mikuláš Mlček

Regulace v lékařské fyziologii

atlas schémat





12 NEMOCNIC
v České republice
+
10 NEMOCNIC
na Slovensku



7 x POLIKLINIKA
AGEL
a další polikliniky
Špičková pracoviště,
mnoho oborů pod jednou
střechou



více než
5,5 milionu
PACIENTŮ
ošetřeno
AMBULANTNĚ



více než
220.000
HOSPITALIZACÍ
ve zdravotnických
zařízeních



5 CENTER
S AKREDITACÍ
Ministerstva zdravotnictví
(iktová centra, kardiocentra,
onkologické centrum)
+
13 SPECIALIZOVANÝCH
CENTER



téměř
13.500
ZAMĚŠTNANCŮ
ve společnostech
skupiny AGEL

**Hledáme lékaře, sestry i ostatní zdravotníky.
Nabízíme uplatnění na specializovaných pracovištích
v mnoha oborech napříč celou republikou.**

Chceš se dovědět víc?

Mrkni na: **www.agel.cz** Piš na: **personalni@agel.cz**

Volej: **+420 725 318 592**



Společnost LINET děkuje touto formou
Ústavu Fyziologie 1.LF UK v Praze
za dlouholetou spolupráci a podporu
v oblasti výzkumu a vzdělávání.

LINET Group - Přední výrobce nemocničních
a ošetrovatelských lůžek nejvyšší světové kvality

Otomar Kittnar, Mikuláš Mlček

Regulace v lékařské fyziologii

atlas schémat

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA,
MUDr. Mikuláš Mlček, Ph.D.**

REGULACE V LÉKAŘSKÉ FYZIOLOGII

atlas schémat

Pracoviště autorů:

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Fyziologický ústav

Recenze:

Prof. MUDr. Martin Vízek, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Photo © depositphotos.com 2021

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8122. publikaci

Odpovědná redaktorka Bc. Gabriela Glezgová

Sazba a zlom Jan Šístek

Schémata a obrázky dodali autoři.

Počet stran 328

1. vydání, Praha 2021

Vytisklo TISK CENTRUM s.r.o., Moravany u Brna

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4362-7 (pdf)

ISBN 978-80-271-1240-1 (print)

Obsah

Předmluva	7
1 Principy regulací v živých systémech	9
1.1 Systémy	9
1.2 Řízení dynamických systémů	17
1.3 Homeostatické regulační mechanismy	21
2 Obecné fyziologické principy řízení celulárních dějů	26
2.1 Řízení proteosyntézy	27
2.2 Řízení enzymově zprostředkovaných reakcí	29
2.3 Řízení transportu látek přes buněčnou membránu	33
2.4 Přenos informace v řídících procesech	36
2.5 Řízení vývoje tkání	41
3 Obecná fyziologie nervstva a svalstva	43
3.1 Klidový membránový potenciál	43
3.2 Akční potenciál	46
3.3 Přenos signálu na synapsích	50
3.4 Svalová tkáň	54
4 Fyziologie krve	62
4.1 Erytrocyty	62
4.2 Leukocyty	67
4.3 Trombocyty a hemostáza	69
5 Fyziologie imunitního systému	80
6 Fyziologie oběhu krve	86
6.1 Řízení srdeční činnosti	86
6.2 Řízení systémové cirkulace	90
6.2.1 Místní regulační mechanismy	93
6.2.2 Celkové regulační mechanismy	98
6.2.3 Vzájemný vztah celkových a místních regulačních mechanismů	115
7 Fyziologie dýchání	117
7.1 Ventilace	118
7.2 Difuze	121
7.3 Perfuze plic a poměr ventilace-perfuze	123
7.4 Transport dýchacích plynů krví	128
7.5 Řízení respirace	132
8 Fyziologie trávení a vstřebávání	140
8.1 Hlavní regulační mechanismy	141
8.2 Fáze řízení činnosti zažívacího traktu	148
8.3 Řízení jednotlivých pochodů v GIT	157

9	Řízení metabolických pochodů	173
9.1	Období zpracování přijaté potravy	174
9.2	Období spotřeby zásob	177
9.3	Energetická bilance organismu	184
10	Termoregulace	188
11	Řízení funkcí ledvin	194
11.1	Řízení glomerulární filtrace	195
11.2	Řízení tubulární resorpce	203
11.3	Regulace osmolarity tělesných tekutin	212
11.4	Regulace objemu extracelulární tekutiny	215
11.5	Regulace stálého iontového složení extracelulární tekutiny	220
11.6	Mikce	222
12	Udržování acidobazické rovnováhy	225
13	Hormonální řídící mechanismy	229
13.1	Řízení sekreční činnosti endokrinní buňky	234
13.2	Řídící systémy hypotalamo-hypofyzární osy	236
13.2.1	Řídící systémy hypotalamo-adenohypofyzární osy	237
13.2.2	Řídící systémy hypotalamo-neurohypofyzární osy	248
13.3	Systémy řízené plazmatickou koncentrací regulované látky	250
14	Řízení reprodukčních funkcí	267
14.1	Řízení mužského reprodukčního systému	267
14.2	Řízení ženského reprodukčního systému	272
14.3	Regulační procesy v průběhu těhotenství a porodu	277
14.4	Řízení laktace	285
14.5	Ontogeneze reprodukčních funkcí	287
15	Účast nervového systému v řídících funkcích	290
15.1	Příjem informací z periferie	291
15.1.1	Receptory somatického senzorického systému	292
15.1.2	Fotoreceptory	297
15.1.3	Sluchové receptory	298
15.1.4	Čichové receptory	299
15.2	Řízení pohybové aktivity těla	300
15.3	Autonomní nervový systém	306
15.4	Vyšší funkce CNS	312
	Literatura	321
	Zkratky	322
	Rejstřík	323
	Souhrn	326
	Summary	327

Předmluva

Regulační mechanismy, které řídí procesy probíhající v lidském těle, jsou jednou z hlavních náplní lékařské fyziologie. Jejich hlavním úkolem je zajišťovat, aby se vlastnosti vnitřního prostředí našeho organismu udržovaly v rozmezí, které můžeme považovat za stav zdraví. Jako věda zabývající se funkcemi lidského organismu vychází lékařská fyziologie jednak z přirozené potřeby každého myslícího člověka pochopit alespoň základně pochody ve vlastním těle a jednak z potřeby přírodních věd popsat co nejpřesněji podstatu pochodů, které zajišťují život jedince. A touto podstatou je pečlivé a navzájem komplexně provázané řízení jednotlivých procesů, které v našem těle probíhají a jsou zodpovědné za optimální podmínky pro život jednotlivých buněk, tkání a orgánů a tím i za jejich plnohodnotné fungování.

Tato kniha navazuje na velmi úspěšný Atlas fyziologických regulací, ale snaží se navíc prezentovat i podstatu vytváření jednotlivých popisných formalismů, které zjednodušenou formou přibližují regulační děje v lidském těle. Rádi bychom, aby pomáhala studentům medicíny porozumět nejen jednotlivým regulačním pochodům, ale v dalším studiu i lépe chápat jejich případné poruchy a také terapeutické zásahy, kterými v takových případech moderní medicína obnovuje jejich normální fungování.

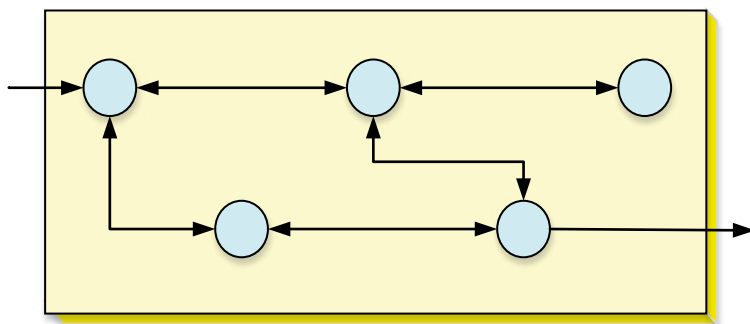
V Praze 10. 12. 2020

prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

1 Principy regulací v živých systémech

1.1 Systémy

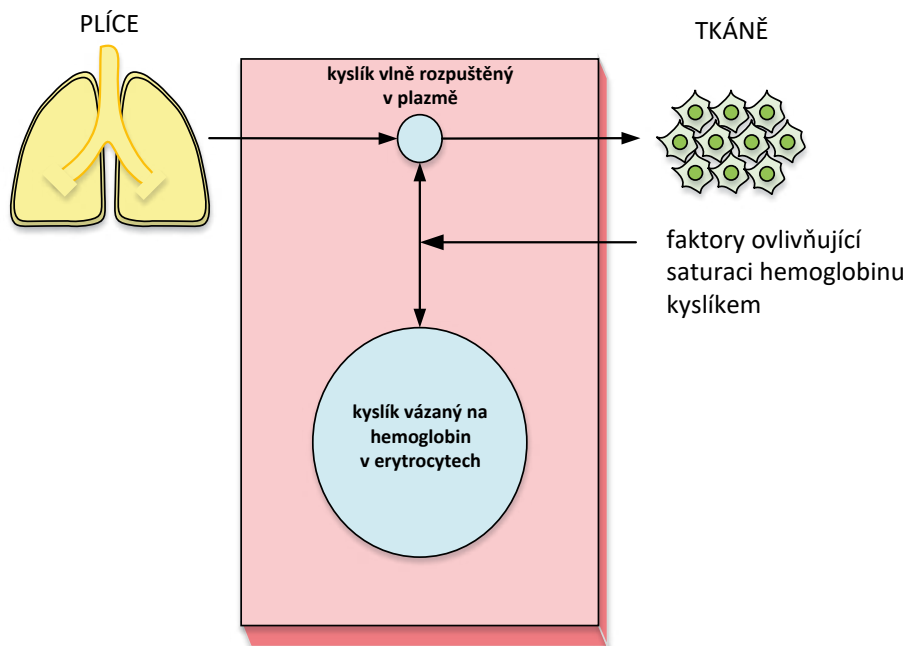
Rychlý rozvoj vědy a potřeba řešení složitých problémů vedly prakticky ve všech oborech k zavedení a rozšíření pojmu **systém**. Podle obecné definice je systém **množinou prvků, které jsou spolu ve vzájemných vztazích a které tvoří určitý celek**. Systém tedy nezahrnuje pouze své jednodušší skladebné části – prvky, ale také vztahy mezi nimi, kterým říkáme vazby nebo cizím slovem relace (obr. 1). Tyto vazby vlastně teprve dělají ze skupiny prvků uspořádaný a určitému účelu sloužící celek. Vnitřní uspořádání prvků a vazeb mezi nimi tvoří tzv. **strukturu systému**.



Obr. 1 Schematické znázornění systému

Při vymezování systému se vždy dopouštíme určitého zjednodušení. Není dost dobře prakticky možné, abychom zkoumali konkrétní reálný objekt najednou v celé jeho komplexnosti. Vybíráme si z něj pouze určitou část, kterou považujeme vzhledem k cílům zkoumání za podstatnou. Jinými slovy oddělujeme zkoumané vlastnosti a jevy od těch, které nebudeme sledovat. Tímto způsobem oddělujeme systém od jeho okolí, říkáme také, že **systém definujeme (vymezujeme)**. Je třeba zdůraznit význam účelu, pro který systém definujeme. Účel totiž určuje kritéria pro vymezení systému. Podle různých cílů tak můžeme v určitém objektu definovat mnoho různých systémů. Přitom vybereme vždy ty vlastnosti, které jsou z hlediska cílů našeho zkoumání podstatné; a naopak vyloučíme ty, které jsou ze stejného hlediska bezvýznamné. Jak takové zjednodušení může vypadat ve fyziologii, dokumentuje obr. 2, který představuje zjednodušený pohled na transport kyslíku krví.

Jakkoliv je tento pohled extrémně zjednodušený, pomůže demonstrovat formy tohoto transportu a vazby mezi nimi.



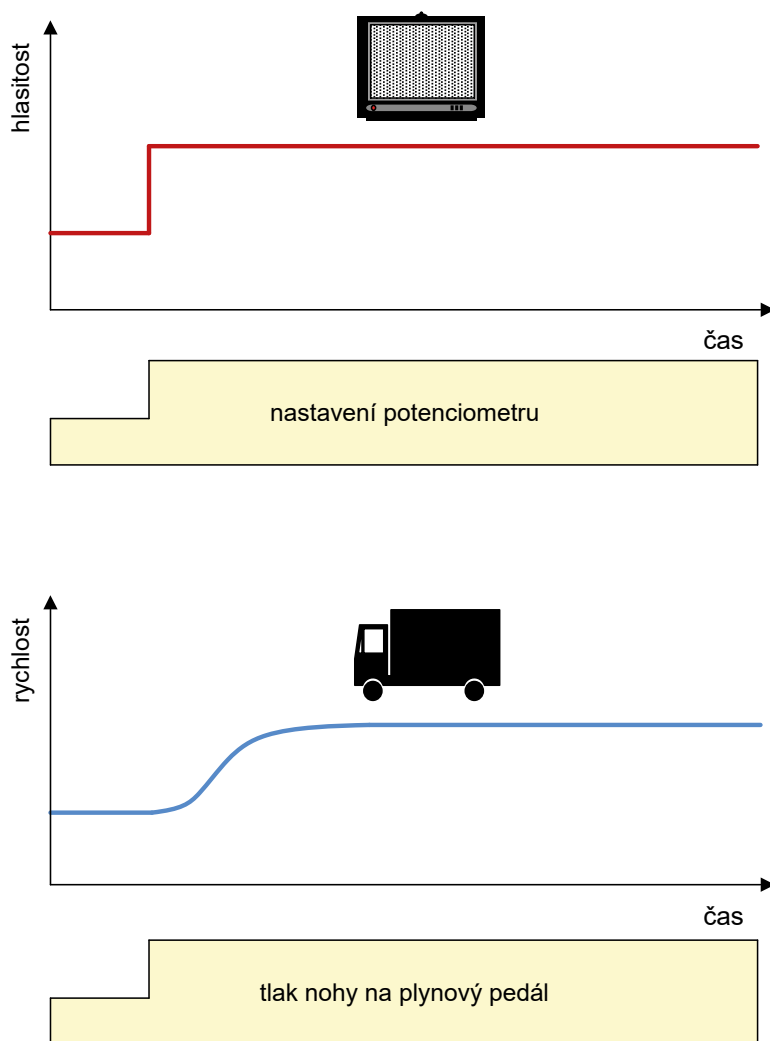
Obr. 2 Minimalistické schéma systému transportu O_2 krví

Z mnoha hledisek, podle nichž lze systémy klasifikovat do různých kategorií, uvádíme ta, která jsou v biomedicínských systémech nejdůležitější:

Systémy můžeme rozdělit na **reálné a abstraktní** – reálný systém je definovaný na reálném objektu. Abstraktní systém je systém definovaný např. obrázkem, schématem nebo matematickými vztahy mezi matematickými veličinami. Již uvedený obr. 2 je příkladem abstraktního systému, který slouží k pochopení některých dílčích vlastností reálného systému lidského těla.

Systémy můžeme také rozdělit podle jejich interakce s okolím na **otevřené a uzavřené**. U uzavřených systémů nedochází k interakci s okolím. U otevřených systémů dochází k působení okolí na systém a naopak. Vzájemné působení mezi okolím a systémem označujeme jako vstupy a výstupy systému (viz obr. 1 a 2). Vstup představuje vliv okolí na systém, který může vyvolat změnu na výstupu (tzv. odezvu systému). Výstup představuje zase vliv, kterým může systém působit na své okolí. Velmi důležitým vztahem je závislost hodnot výstupu na hodnotách vstupu (tzv. relace $V/V = \text{vstup} / \text{výstup}$), která je určována vlastnostmi systému. Jinými slovy je **hodnota výstupní veličiny určována hodnotou vstupní veličiny a okamžitými vlastnostmi (stavem) systému**. V příkladu na obrázku 2 tedy bude výstup systému (dodávka kyslíku tkáním) záviset na jeho vstupu (míře přísunu kyslíku do krve v plicích) a jeho stavu (okamžité síle vazby kyslíku na hemoglobin).

Podle toho, zda hodnota výstupní veličiny závisí pouze na okamžité hodnotě vstupní veličiny a vlastnostech systému nebo navíc i na čase, rozlišujeme **systémy statické a dynamické** (obráz. 3). Zvýšíme-li skokově nastavení digitálního dálkového ovladače (vstup) určujícího hlasitost příjmu (výstup) rozhlasového přijímače, hlasitost se zvýší

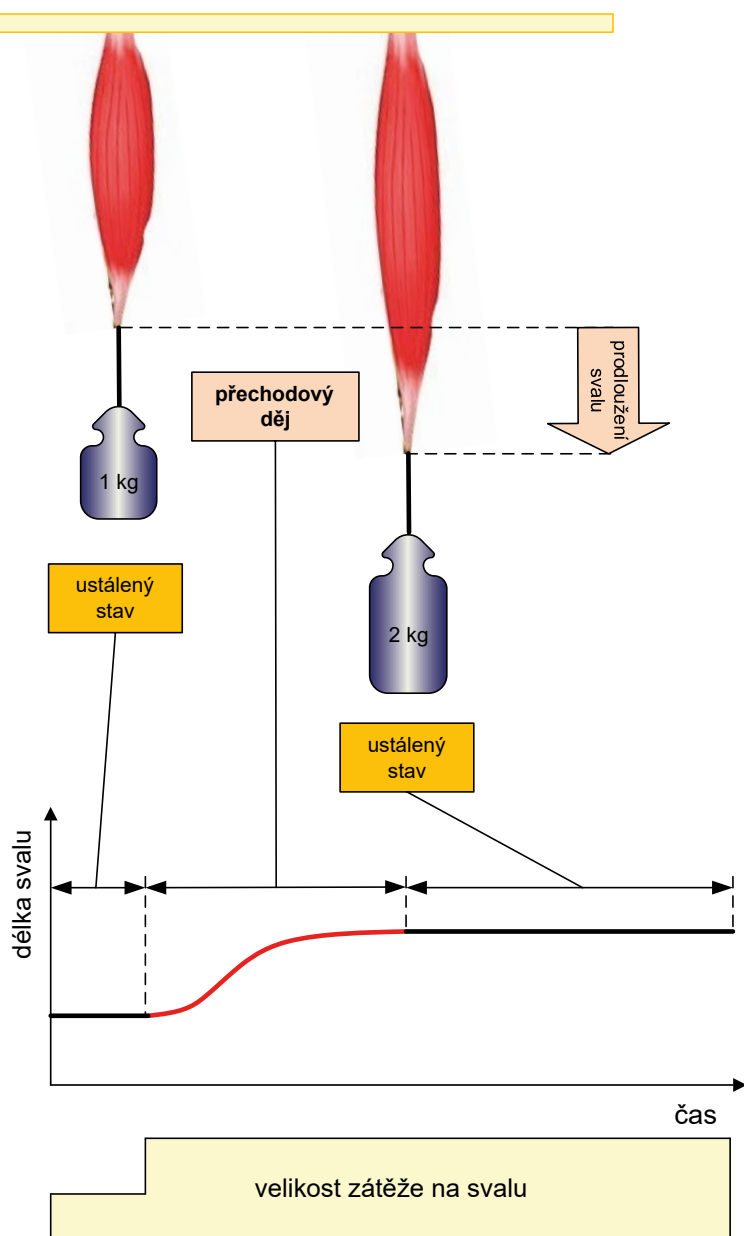


Obr. 3 Odezva systému statického (nahore) a dynamického (dole)

ihned podle nastavení potenciometru nezávisle na čase (statický systém). Sešlápneme-li plynový pedál auta (vstup), rychlost auta (výstup) také vzroste. Změna však bude závislá na čase, rychlost poroste postupně, až dosáhne hodnoty určené mírou sešlápnutí plynového pedálu (dynamický systém). Systémy v lidském organismu jsou výhradně dynamické, protože všechny děje v lidském těle probíhají v čase.

Stav systému je soubor vnitřních vlastností systému v daném okamžiku. Na průběhu výstupní veličiny jako odezvy na průběh veličiny vstupní si můžeme dobře předvést vlastnosti dynamických systémů. Klasickým příkladem systému, na němž lze dobře tyto vlastnosti vysvětlit, je preparát kosterního svaly, zavěšený podle obr. 4. Stav, kdy se průběhy vstupní a výstupní veličiny nemění, nazýváme **ustálený stav**. Jeho zvláštní variantou je tzv. počáteční ustálený stav (to je takový ustálený stav, kdy

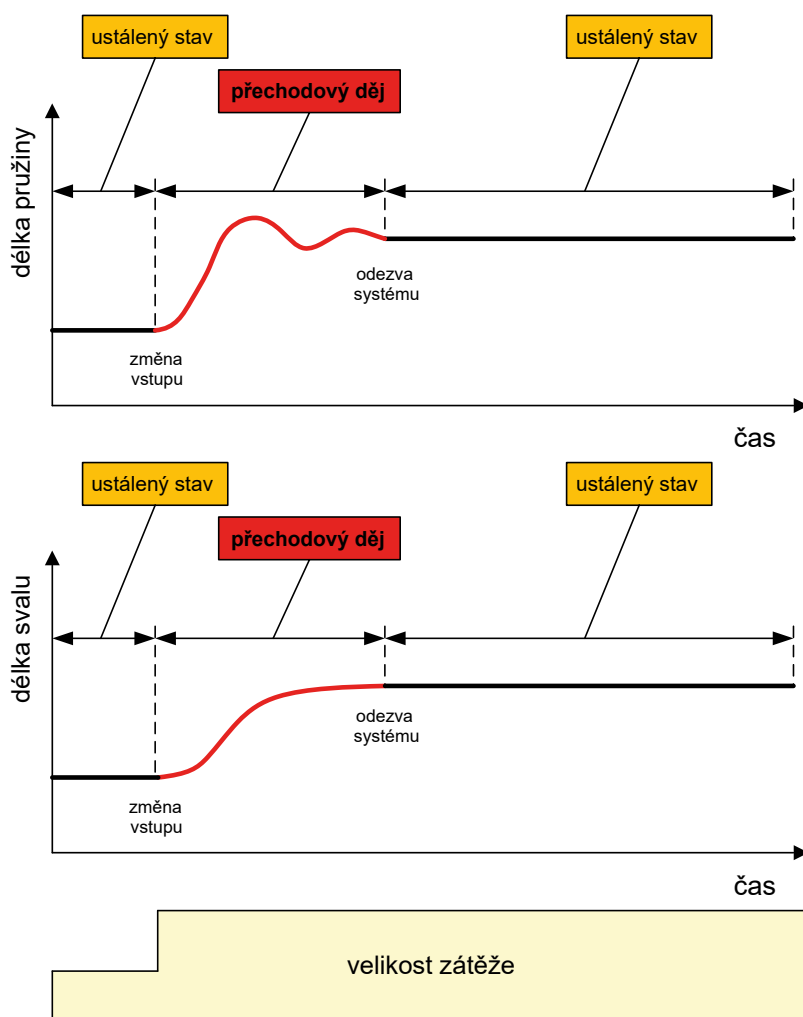
je hodnota vstupní veličiny rovna nule). V našem příkladu kosterního svalu může být vstupní veličinou velikost zátěže, kterou na sval naložíme. Výstupní veličinou je délka svalu (obr. 4). Je-li velikost zátěže neměnná, ani délka svalu se nemění – systém je v ustáleném stavu. Když zátěž zvýšíme, sval se prodlouží a přejde do nového ustáleného stavu. Průběh odezvy neboli přechod systému z jednoho ustáleného stavu do



Obr. 4 Změna délky svalu při změně zátěže

druhého se nazývá **přechodový děj**. Ten je určen hlavně vlastnostmi systému – sval je elastický, tedy se prodlouží, avšak rychlost prodloužení bude zpomalena třením.

Použijeme-li místo svalu pružinu, která je elastická, ale tření je velmi malé, bude průběh přechodového děje odlišný (obr. 5), i když změna zátěže povede ke stejné změně délky jako u svalu. Z průběhu přechodového děje tak můžeme usuzovat na základě vlastností systému. V případě pružiny navíc vidíme jev zvaný tlumené kmitání, kdy se pružností vyvolané oscilace tlumí působením různých odporových sil až do vymizení kmitání. Na obou příkladech je také vidět, že odezva systému se opoždí za změnou vstupu. Toto zpoždění se nazývá **dynamické zpoždění**. Zvláštním typem dynamického zpoždění je dopravní zpoždění. Budeme-li např. sledovat odezvu organismu na podání léku, bude začátek přechodového děje vzdálen od okamžiku podání léku o čas, který je potřebný na to, aby se lék dostal k cílové tkáni a mohl na ni začít účinkovat.

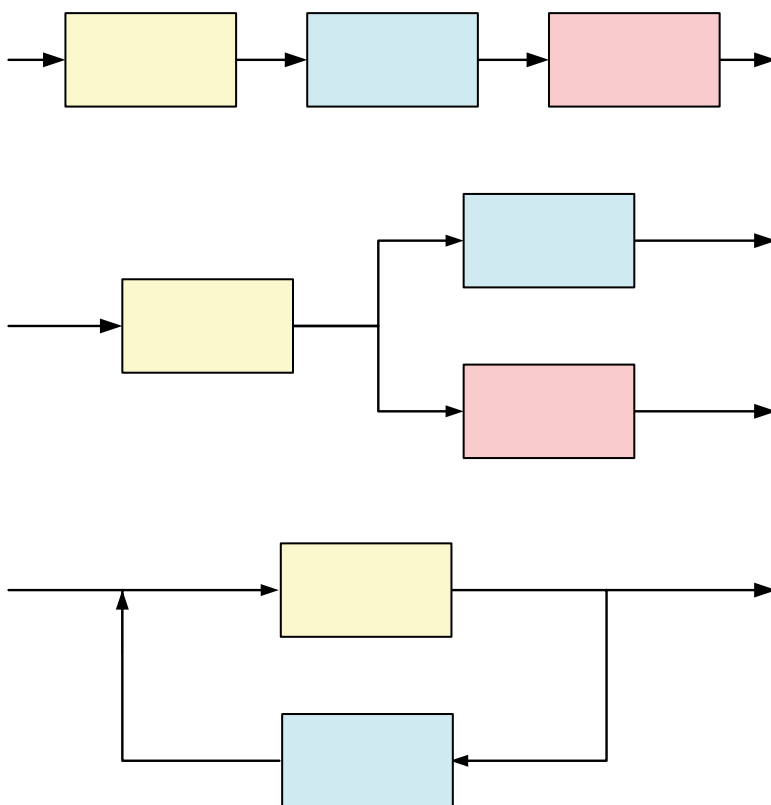


Obr. 5 Ustálený stav a přechodový děj

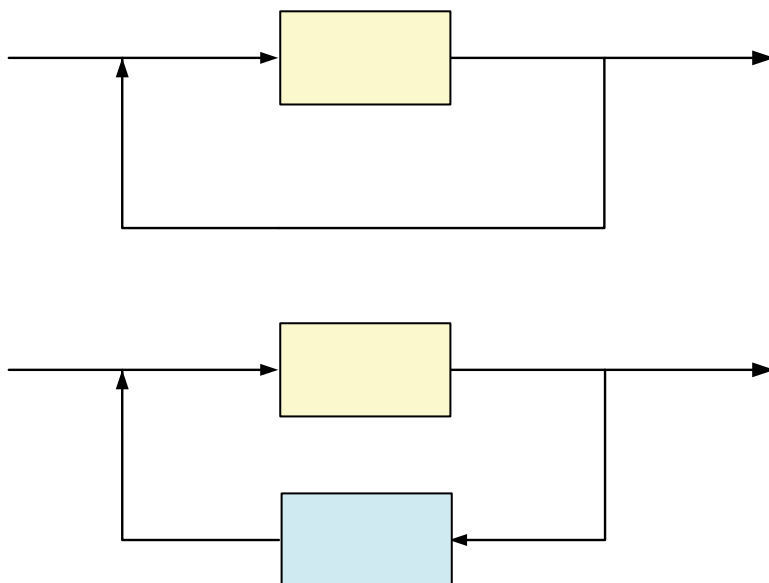
Reaguje-li systém na změnu vstupní veličiny tak, že přejde do ustáleného stavu, říkáme, že je **stabilní**. Naproti tomu **nestabilní** systémy se po vychýlení z ustáleného stavu již neustálí. Řada systémů je stabilních pouze v určitém fyziologickém rozsahu velikosti změny vstupní veličiny a při jejím překročení se stávají nestabilními.

Působí-li systémy na sebe navzájem prostřednictvím svých vstupů a výstupů, hovoříme o tzv. **vazbách mezi systémy**. Ty jsou analogické vazbám mezi prvky systému. To je logické, protože při podrobném zkoumání systému obvykle zjistíme, že jeho prvky mohou být chápány jako jednodušší systémy (subsystémy), a naopak každý systém je vlastně prvkem (subsystémem) systému vyššího.

Základní typy vazeb mezi systémy, popř. subsystémy, jsou – vazba sériová, paralelní a zpětná (obr. 6). Z hlediska regulačních mechanismů je nejdůležitějším typem vazby vazba zpětná (obr. 7), kdy působí výstup systému na vstup téhož systému. To může nastat bezprostředně (přímá zpětná vazba) nebo zprostředkovaně dalším systémem (nepřímá zpětná vazba). Zpětná vazba může být kladná nebo záporná. **Záporná zpětná vazba** má mezi vazbami určité mimořádné postavení, je totiž základní součástí struktury regulačního systému. Její význam spočívá v tom, že kompenzuje výchylky systému. Typickým příkladem může být účinek inzulínu na glykemii – vzestup glykemie vyvolá zvýšenou sekreci inzulínu a ten sníží glykemii zpět na původní hodnotu odstraněním nadbytečné glukózy z plazmy do tkání (obr. 8).

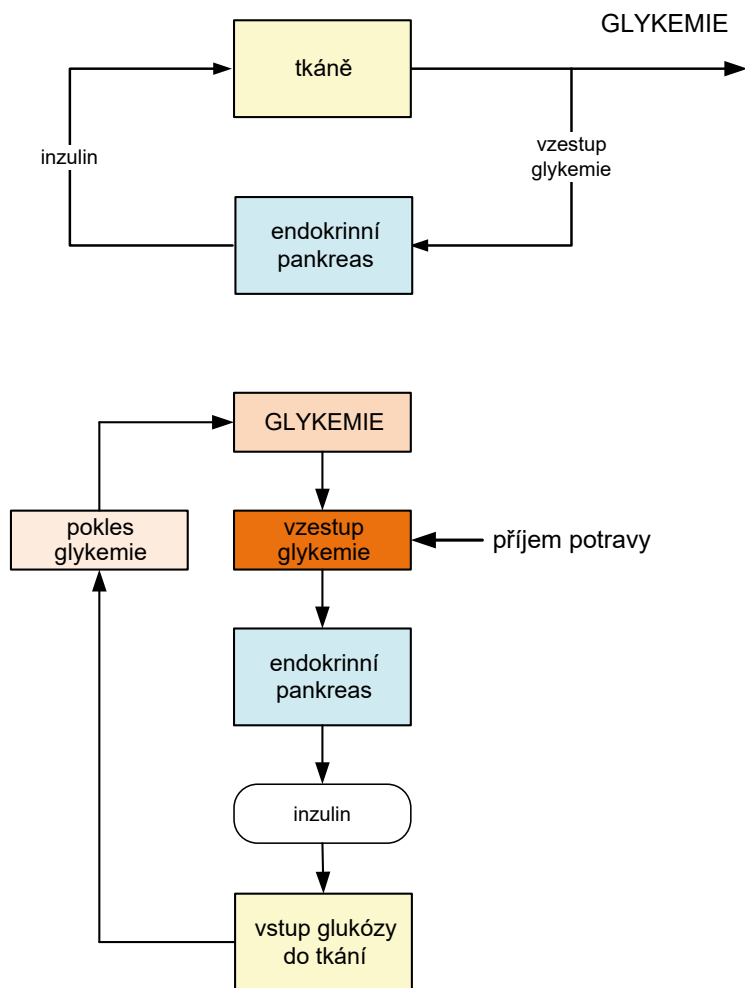


Obr. 6 Vazby mezi systémy: sériová (nahore), paralelní (uprostřed) a zpětná (dole)

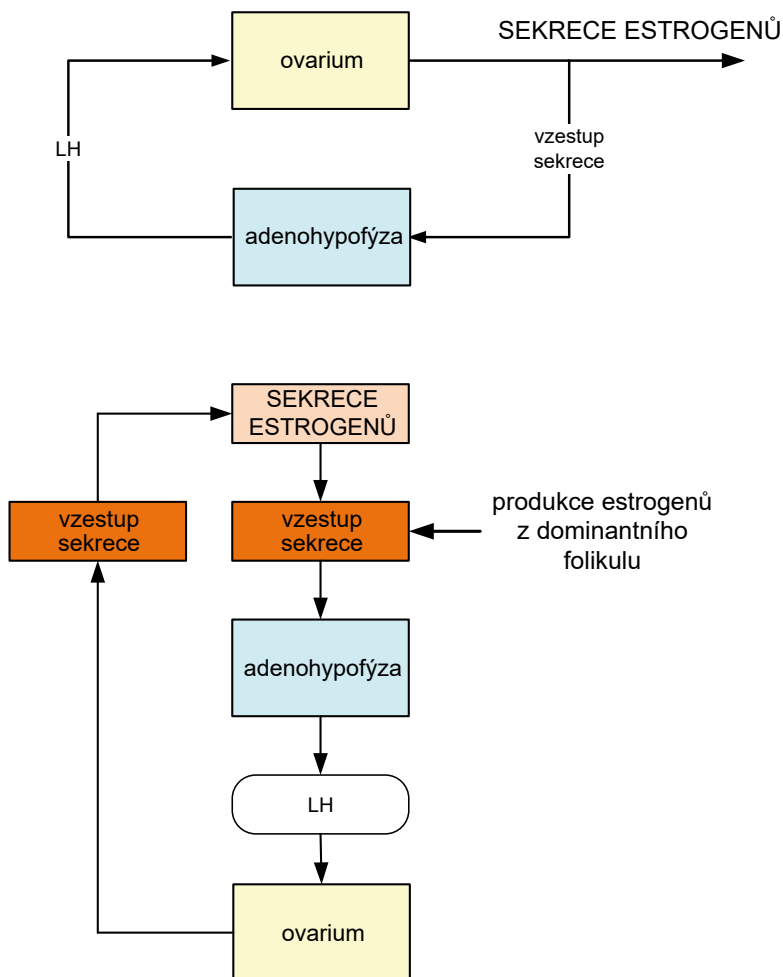


Obr. 7 Přímá (nahore) a nepřímá (dole) zpětná vazba

Kladná zpětná vazba odchylku nekompenzuje, naopak ji potence. Také kladná zpětná vazba má ve fyziologii svůj význam, přestože není tak častá v biologických systémech. Je však nezastupitelná tam, kde potřebujeme, aby malý stimulus vedl k výrazně rychlé odpovědi. Elektrické podráždění membrány neuronu např. vede k lokální změně membránového potenciálu (otevře se jen malé množství rychlých sodíkových kanálů). Čím větší je podráždění, tím více sodíkových kanálů se otevře a nakonec vstup natriových iontů do buňky vede k další depolarizaci, která otevře další sodíkové kanály a celý systém fungující jako kladná zpětná vazba vede k tomu, že hodnota membránového potenciálu se nevrací ke klidové hodnotě, naopak se od ní stále rychleji vzdaluje – nastává depolarizace membrány. Jiným příkladem kladné zpětné vazby je řízení produkce estrogenů z ovarií, to se děje prostřednictvím luteinizačního hormonu (LH) produkovaného adenohypofýzou (obr. 9). Za běžných okolností funguje tento obvod jako záporná zpětná vazba, ale na konci folikulární fáze ovariálního cyklu vzestup hladiny estrogenů vede naopak k dalšímu zvyšování produkce LH, které dále zvyšuje sekreci estrogenů (a tak stále dokola) – to je základní princip kladné zpětné vazby. Smyslem této kladné zpětné vazby je vytvořit rychle vysokou hladinu LH a spustit v ovariu ovulaci.



Obr. 8 Schéma zpětnovazebného řízení glykemie inzulinem (příklad záporné zpětné vazby)



Obr. 9 Schéma zpětnovazebného řízení produkce estrogenů ve druhé části folikulární fáze ovariálního cyklu (příklad kladné zpětné vazby), LH – luteinizační hormon

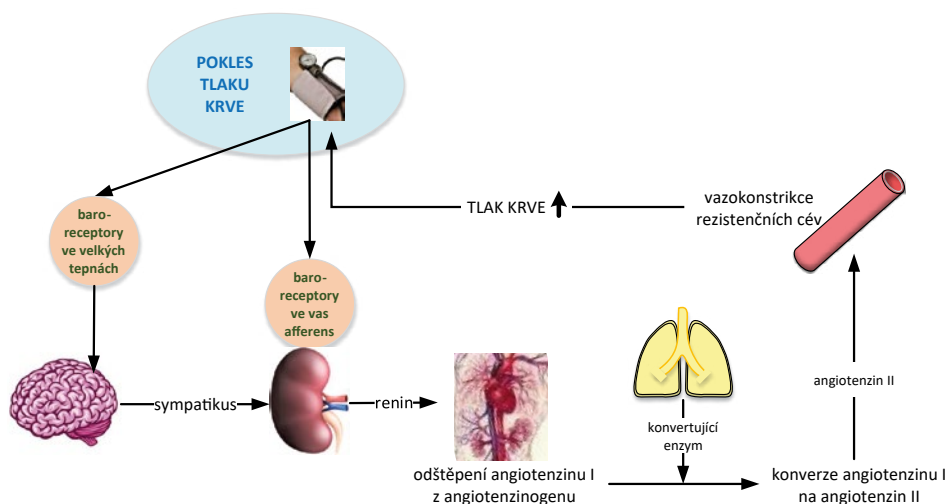
1.2 Řízení dynamických systémů

V lidském organismu se setkáváme s nepřehlednou řadou regulačních systémů, které jsou velmi složitým způsobem navzájem propojeny a provázány. Cestou, kterou lze nahlédnout do takového složitého objektu, je právě systémový přístup. Na objektu řízení funkcí organismu si můžeme nadefinovat řadu systémů, které se starají vždy o řízení jedné veličiny, a zpětnou syntézou získaných poznatků následně získáme představu o práci celého objektu.

Systém, který se stará o regulaci nějaké veličiny, se nazývá **regulační systém**. Pro regulační systémy je typická záporná zpětná vazba a charakteristická struktura jejího uspořádání. Jednou z důležitých veličin, které musí být v lidském organismu

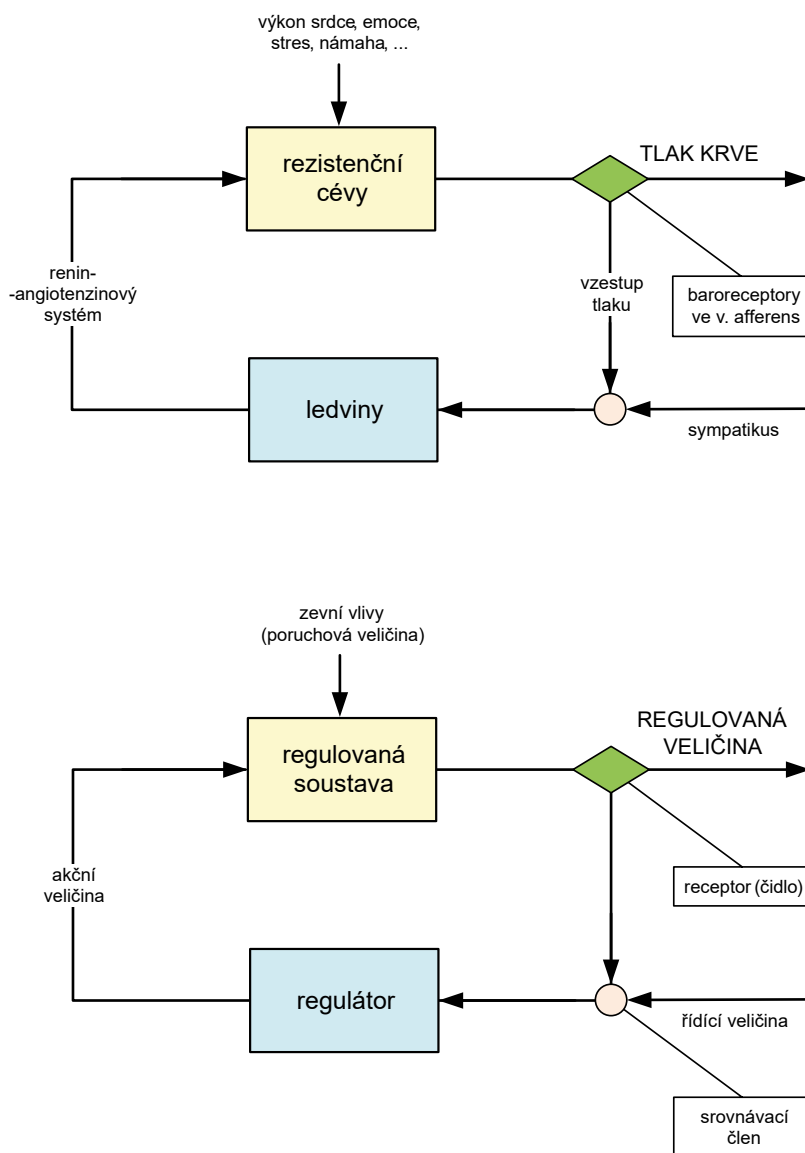
pečlivě řízeny, je tlak krve. Předmětem zájmu je v uvažovaném systému účast ledvin na tomto řízení. Lze tedy zanedbat mimo jiné i význam srdce pro hodnotu tlaku krve a zůstaneme v periferii oběhové soustavy (provádíme tedy při vymezení systému potřebná zjednodušení). Subsystemem, který je v našem systému odpovědný za hodnotu tlaku krve, je hladká svalovina rezistenčních cév (obr. 10). Ledviny potřebují udržet dostatečnou perfuzi glomerulů, a zaznamenávají proto hodnotu tlaku krve ve speciálních baroreceptorech v aferentních arteriolách, které jsou navíc pod stálým vlivem sympatiku, který dostává informace o tlaku krve z vysokotlakých baroreceptorů ve velkých tepnách. Když uvedené baroreceptory zaznamenají snížení perfuzního tlaku krve, aktivují v modifikované hladké svalovině aferentních arteriol zvýšenou sekreci reninu. Ten vzhledem ke svým enzymatickým vlastnostem štěpí v krvi angiotenzinogen za vzniku angiotenzinu I. Angiotenzin I je následně v krevním oběhu (zejména plicním) konvertován zvláštním konvertujícím enzymem (ACE) na angiotenzin II. Ten vykazuje velice silný konstriční účinek na hladkou svalovinu rezistenčních cév systémového oběhu. Výsledkem je zvýšení tlaku krve. Zvýší-li se tlak příliš, systém utlumí sekreci reninu a tlak opět klesne. V systému je dobře vidět zpětná vazba a její kompenzační účinek.

Tento reálný systém si nyní převedeme do abstraktní obecné formy, která popisuje obecnou strukturu regulačního systému. Záporná zpětná vazba, která propojuje výstup řízeného systému se vstupem, se nazývá **regulační obvod** (obr. 11). Řízený systém v regulačním obvodu nazýváme obvykle **regulovaná soustava** (v našem případě *hladká svalovina rezistenčních cév systémového oběhu*). Výstupem regulované soustavy je výstupní veličina označovaná jako **regulovaná veličina** (*tlak krve v systémovém řečišti*). Aby mohla být hodnota této veličiny regulována, musí být známa. Okamžitou hodnotu regulované veličiny zaznamenává čidlo (*baroreceptorová funkce vas afferens*), které předá informaci o této hodnotě srovnávacímu členu. **Srovnávací člen** porovná tuto veličinu s požadovanou hodnotou (tedy hodnotou, kterou by měla regulovaná veličina mít). Informace o požadované hodnotě regulované veličiny přináší



Obr. 10 Schéma zpětnovazebného řízení tlaku krve renin-angiotenzinovým systémem

řídící veličina (*aktivita sympatických nervových vláken inervujících aferentní a eferentní arterioly ledvin*). Informace o rozdílu mezi skutečnou a požadovanou hodnotou regulované veličiny je jako vstupní veličina předána **regulátoru** (*granulární buňky ve vas afferens produkující renin*). Výstupní veličinou regulátoru, která působí jako vstup regulované soustavy, je **akční veličina** (*angiotenzin II jako výsledný produkt renin-angiotenzinového systému*). Na regulovanou soustavu navíc jako její další vstupy

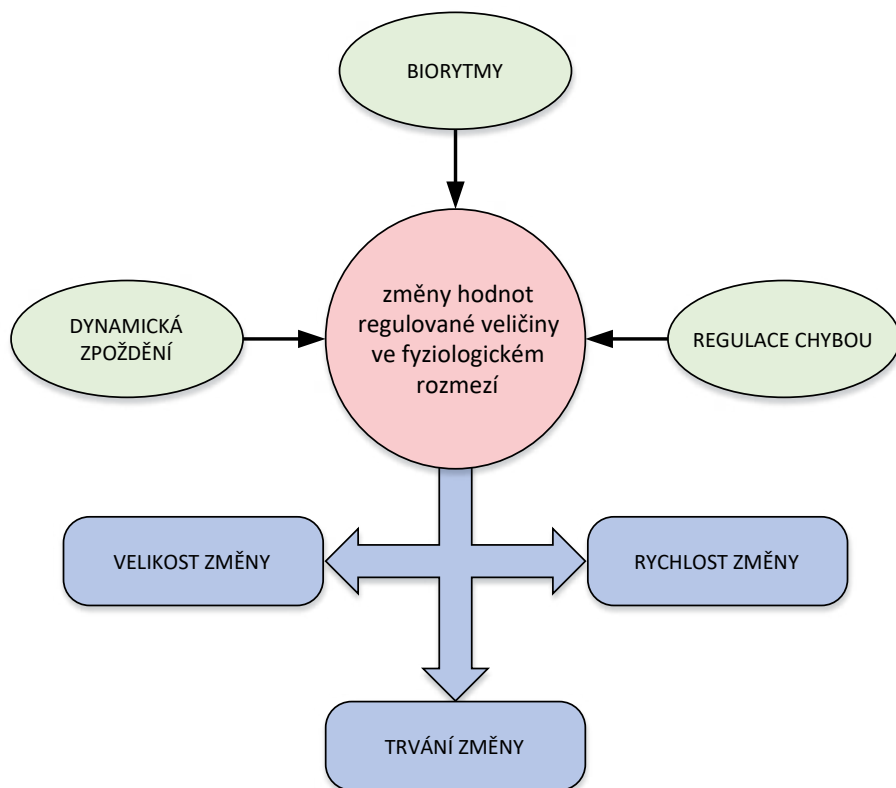


Obr. 11 Regulační obvod obecně (dole) a na příkladu řízení tlaku krve renin-angiotenzinovým systémem (nahore)

působí **poruchové veličiny** (*hodnota tlaku krve je ovlivňována celou řadou faktorů*). Celý systém má pak za úkol prostřednictvím záporné zpětné vazby tyto poruchy kompenzovat a minimalizovat rozdíl mezi požadovanou a skutečnou hodnotou regulované veličiny. Složitost celé regulační souhry řady systémů si poněkud přiblížíme, když si připomeneme, že tlak krve je současně řízen i jinými mechanismy (nervovými i humorálními) a naopak, že renin-angiotenzinový mechanismus má i další vlivy, např. aktivuje sympatikus a stimuluje sekreci aldosteronu.

Je-li hodnota řídící veličiny stálá, hovoříme o **regulaci na konstantní hodnotu** (např. řízení stálé hodnoty pH); jestliže se v čase mění, jedná se o **vlečnou regulaci**. Nejčastěji jsou změny řídící veličiny určovány cyklickými programy, kterým říkáme biorytmy (např. řízení produkce ovariálních hormonů během menstruačního cyklu). **Biorytmy** vycházejí z cyklických pohybů vesmírných těles v naší části vesmíru: cyklus **den – noc** (rotace Země kolem své osy), cyklus **lunární** (oběh Měsíce kolem Země) a cyklus **roční** (oběh Země kolem Slunce).

Regulační systémy se ve své účinnosti liší, jejich kompenzační funkce je však vždy zatížena určitou chybou – např. řízení hladiny krevního cukru má za cíl udržet hodnotu glykemie (regulovaná veličina) pokud možno stálou. Přesto po každém jídle nebo při dlouhotrvající intenzivní fyzické zátěži (poruchové vlivy) dojde k větší, nebo menší odchylce regulované veličiny, která nějakou dobu přetrvává. Regulační systém obvykle



Obr. 12 Fyziologická ovlivnění omezené nestálosti regulované veličiny

udržuje regulovanou veličinu dostatečně blízko požadované hodnotě, je-li v ustáleném stavu. Po dobu přechodového děje se však často regulační odchylka výrazně zvětšuje. Jednou z příčin, proč se regulovaná veličina v čase mění navzdory funkci regulačního obvodu (obr. 12), je přítomnost již zmiňovaných **dynamických zpoždění**. V systému regulovaném zpětnou vazbou musí navíc nejprve dojít k odchylce (nastane „chyba“), a teprve potom se rozbíhá vlastní kompenzační zásah regulačního pochodu. Proto se také regulaci zprostředkované zpětnou vazbou říká **regulace chybou**. A konečně u vlečných regulací je hodnota regulované veličiny ovlivňována také řídicí veličinou (ve většině případů tedy **biorytmy**). Z biologického hlediska jsou důležité tři vlastnosti odchylky regulované veličiny od požadované hodnoty:

1. velikost odchylky
2. rychlost, s jakou odchylka nastala
3. doba trvání odchylky

1.3 Homeostatické regulační mechanismy

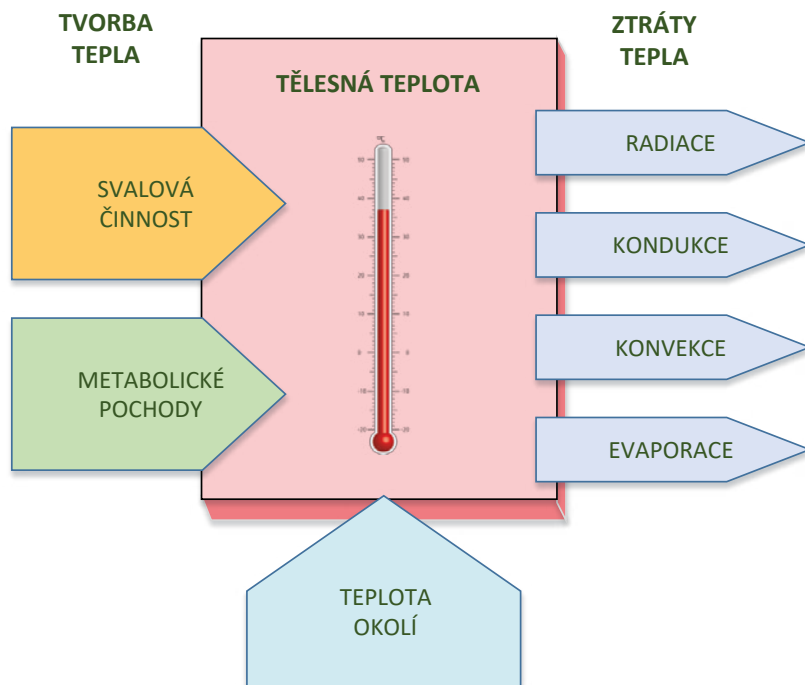
Prostředí, které nás obklopuje, se svými vlastnostmi výrazně liší od našeho vnitřního prostředí, a má tak tendenci neustále naše vnitřní prostředí narušovat. Pro označení „souboru fyziologických mechanismů, které slouží k obnovení normálního stavu po jeho narušení“ navrhl v roce 1932 americký fyziolog W. B. Cannon termín **homeostáza**. Cílem regulačních pochodů v živých systémech je právě udržení relativně stálého vnitřního prostředí i při vlivu a nejrůznějších změnách v prostředí zevním, proto je můžeme nazvat homeostatickými regulačními mechanismy. Homeostatický regulační systém pak definujeme jako **soubor vzájemně funkčně propojených buněk a tkání, které spolupracují na udržení nějaké fyzikální nebo chemické veličiny v úzkém rozmezí** tzv. normálních hodnot. Takovou fyzikální veličinou může být např. teplota těla nebo tlak krve, chemickou např. koncentrace glukózy nebo jiné látky v extracelulárním nebo intracelulárním prostředí. Specifické vlastnosti homeostatických regulačních systémů jsou především dvě:

1. Udržování relativně stálých hodnot regulované veličiny je založeno na **vyrovnávání vstupů a výstupů** regulované soustavy.
2. Homeostatické regulační mechanismy jsou ovlivněny hlavně **biorytmy**.

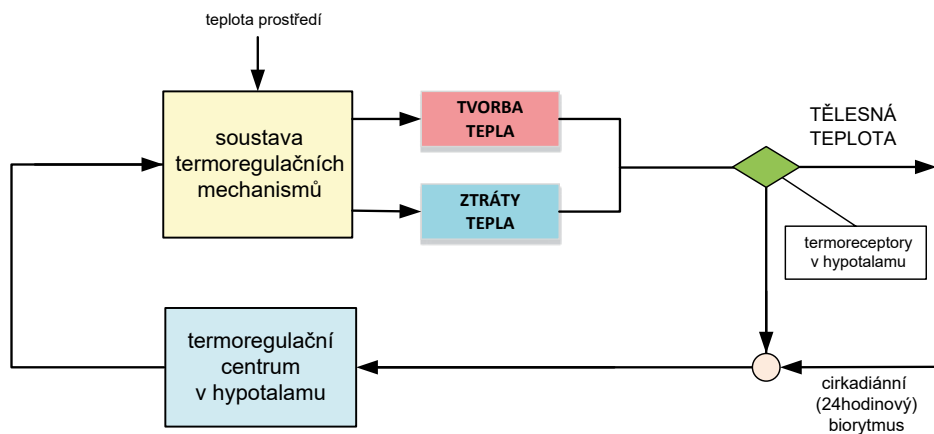
Jako příklad homeostatického regulačního systému si můžeme vybrat udržování stálé tělesné teploty a na něm si ukážeme základní charakteristiky homeostatických regulačních systémů:

1. V lidském organismu je relativně stálá hodnota tělesné teploty udržována především **rovnováhou mezi tvorbou tepla (vstup) a ztrátami tepla, tedy jeho výdejem (výstup)**, do hry navíc vstupuje jako poruchová veličina **teplota okolí** (obr. 13).
2. Protože poměrně často člověk přechází mezi prostředními s různými teplotami, spouští se za těchto okolností **zpětnovazební regulační obvody**, které fungují tak, aby případné změny tělesné teploty byly minimalizovány (obr. 14). Jsme-li v prostředí s vysokou teplotou, například během letního období, snaží se termoregulační mechanismy zvýšit výdej tepla radiací = vyzařováním (zvýšeným prokrvením kůže), evaporací = vypařováním (aktivací potních žláz), konvekci = prouděním (např. pomocí ventilátoru) a kondukcí = vedením (kontaktem se studenými předměty).

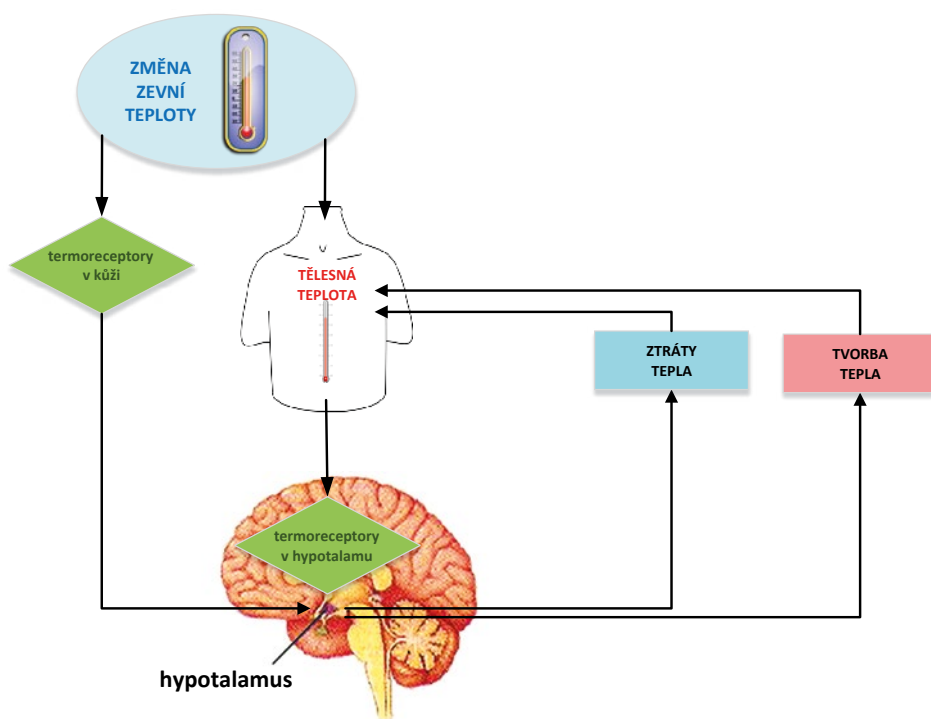
- Naopak jdeme-li z vytopeného bytu do studeného prostředí venku, snažíme se předcházet ztrátám tepla vhodným oblečením. Ukáže-li se, že to nestačí, aktivuje termoregulační centrum tvorbu tepla zvýšenou svalovou činností, ať už vědomou (např. poskakování na místě) nebo na vědomí nezávislou (svalový třes). Udržování tělesné teploty je tedy zajišťováno řízením jak tvorby, tak i výdeje tepla (obr. 15).
- Pro homeostatické řídicí systémy je rovněž typická závislost na biologických rytmech, proto například udržování konstantní tělesné teploty je pouze relativní a nemůže být absolutní (obr. 16).
 - Ustálený stav může být porušen jak změnou vstupu, tak i výstupu. Převažuje-li vstup nad výstupem, hovoříme o **pozitivní bilanci**; převahu výstupu nad vstupem nazýváme **negativní bilanci**. Přitom z hlediska udržování homeostázy vůbec nezáleží na tom, zda je např. pozitivní bilance způsobena nadměrnou tvorbou tepla, nebo naopak jeho sníženými ztrátami. Cílem fungování homeostatických regulačních mechanismů je navození stavu, kterému říkáme **vyrovnaná bilance**, kdy vstup a výstup jsou v rovnováze (obr. 17).
 - Zaznameneáme-li kožními termoreceptory sníženou teplotu prostředí, můžeme se „preventivně“ lépe obléci, a tak se na udržení tělesné teploty může podílet nejen zpětná, ale také dopředná vazba (viz obr. 15). **Regulace dopřednou vazbou pomáhá snížit předem předpokládané kolísání regulované veličiny.**



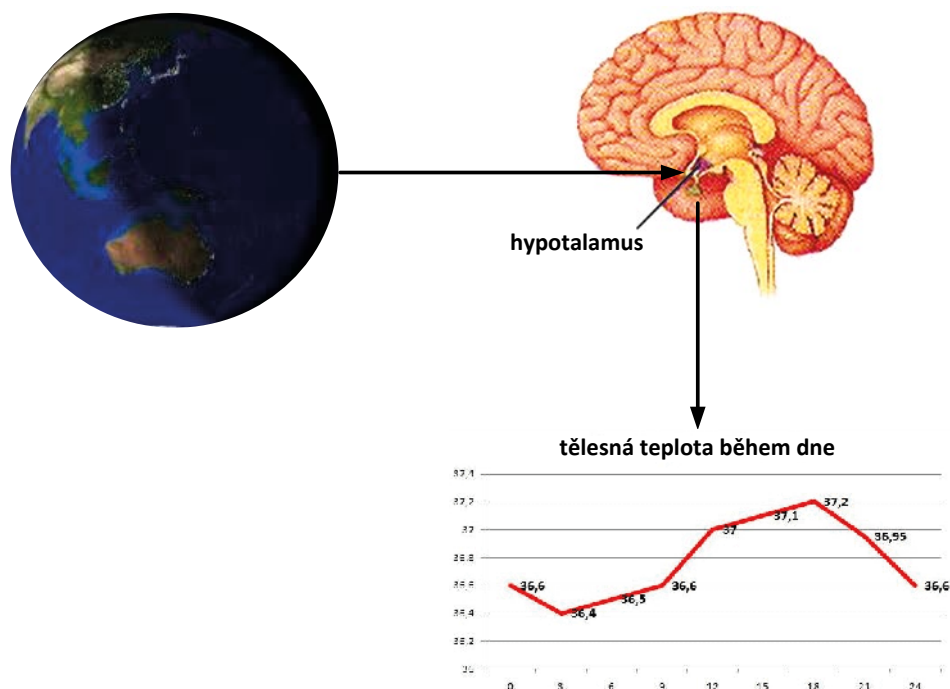
Obr. 13 Homeostatický regulační systém (udržování stálé tělesné teploty)



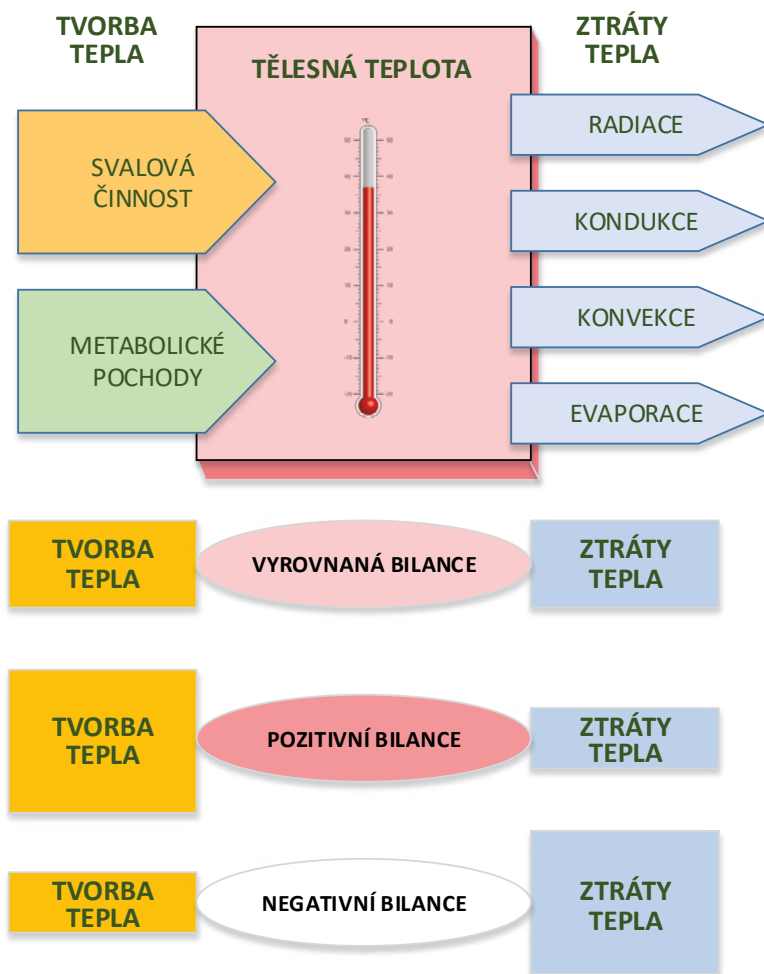
Obr. 14 Regulační obvod homeostatického systému



Obr. 15 Regulace tělesné teploty



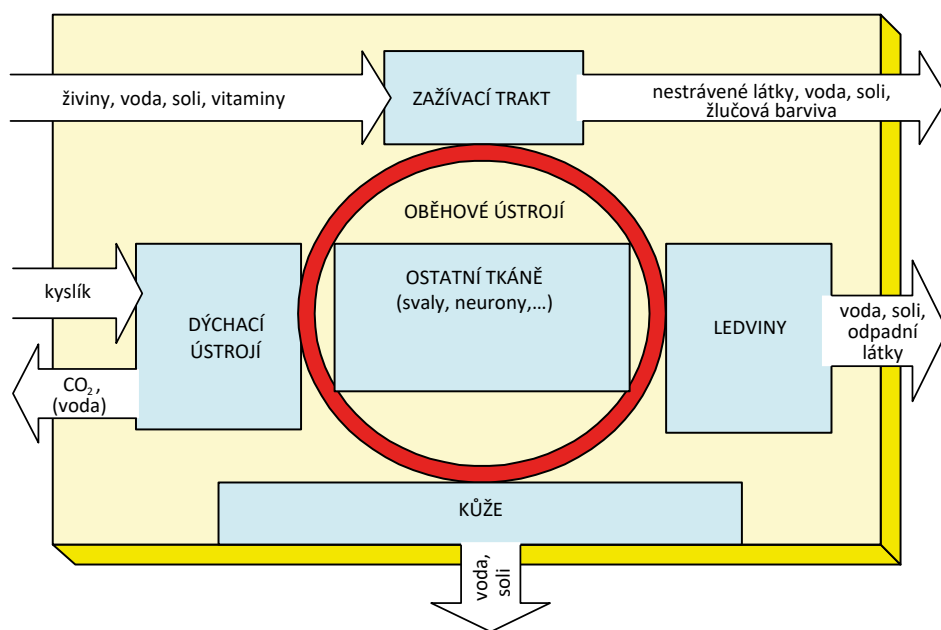
Obr. 16 Závislost hodnoty regulované veličiny na biorytmech



Obr. 17 *Bilance regulované veličiny*

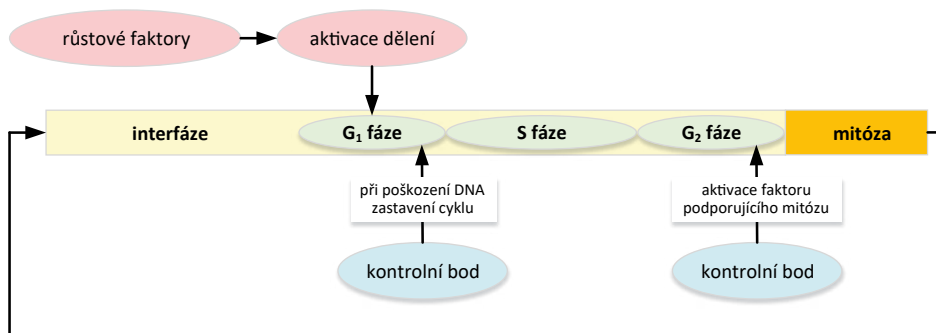
2 Obecné fyziologické principy řízení celulárních dějů

Homeostatické regulační mechanismy vytvářejí ve vzájemné spolupráci uvnitř organismu prostředí vhodné pro přežití buněk a výkon jejich funkcí. Toto prostředí obklopující buňky se nazývá **vnitřní prostředí**. Mnohobuněčné organismy mohou přežívat (jak již bylo řečeno) pouze tehdy, jsou-li v jejich vnitřním prostředí udržovány dlouhodobě relativně stálé fyzikální vlastnosti a chemické složení. To znamená nepřetržitou účast velké řady homeostatických regulačních dějů, neboť mnohobuněčné organismy jsou systémy otevřené, které si neustále vyměňují hmotu i energii s okolním prostředím (obr. 18).



Obr. 18 Lidský organismus jako otevřený homeostatický systém

Buňky lidského těla (stejně jako buňky všech eukaryotních organismů) se množí dělením. V některých tkáních se tak děje pouze během prenatálního nebo dočasně i postnatálního vývoje, v některých tkáních pak celoživotně. Buněčným dělením vznikají (pokud se nejedná o pohlavní buňky) dvě identické dceřiné buňky. **Buněčný cyklus** se tak skládá ze dvou fází, které se mohou mnohokrát opakovat: 1. interfáze a 2. mitózy (obr. 19). Buněčný cyklus je řízen kontrolními mechanismy, jejichž hlavním úkolem je v kontrolních bodech detekovat a odstraňovat případné chyby nebo celý cyklus zastavit. Příprava mitózy probíhá už v interfázi (fáze G_1 , S a G_2), během mitózy se poté buňka rozdělí na dvě dceřiné buňky s identickou genetickou výbavou a následuje další interfáze.



Obr. 19 Schéma buněčného cyklu

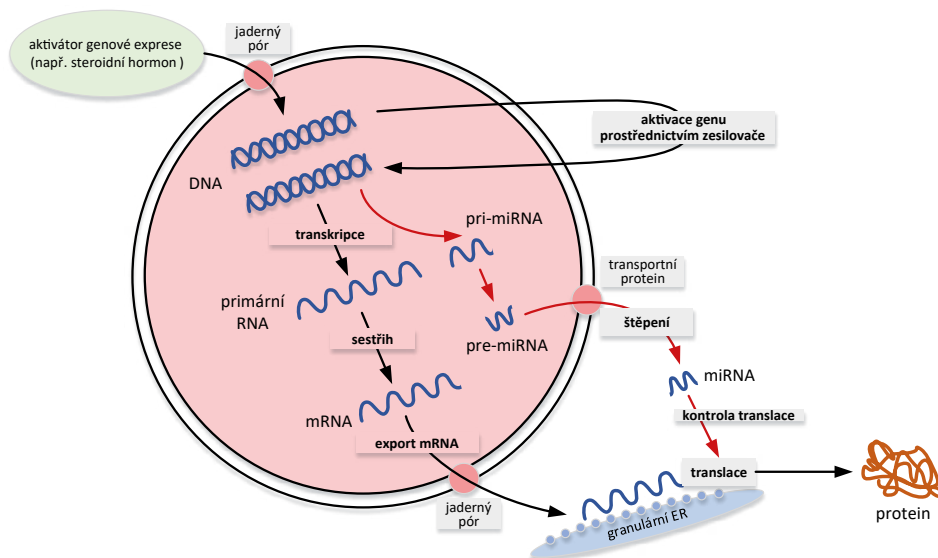
2.1 Řízení proteosyntézy

Instrukce pro syntézu bílkovin jsou ve formě sekvence nukleotidů obsaženy v genetické informaci, konkrétně v molekule DNA. Přestože jsou v DNA uloženy všechny informace nezbytné pro proteosyntézu, DNA se neúčastní přímo sestavování aminokyselin do molekuly bílkoviny. Drtivá většina buněčné DNA je totiž obsažena v jádře, zatímco **proteosyntéza** probíhá v cytoplazmě. Přenos informace z jádra do místa proteosyntézy zprostředkovává mRNA, celý proces lze rozdělit do několika kroků, z nichž každý je samostatně regulován (obr. 20):

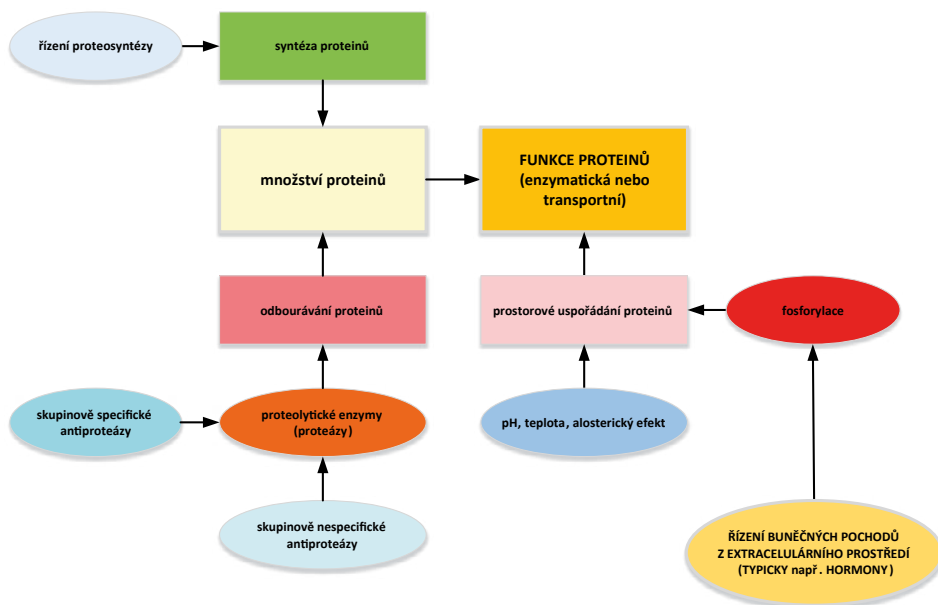
1. **Transkripce** genu do mRNA (rychlost vzniku mRNA) je regulována aktivitou RNA polymerázy. Ta je aktivována prostřednictvím zesilovačů ze vzdálené DNA.
2. Dozrávání mRNA do funkční podoby tzv. sestřihem (množství **aktivní mRNA** přecházející do cytoplazmy) řídí ještě v jádře jaderné enzymy.
3. Biologický **poločas mRNA** v cytoplazmě (množství mRNA, které je k dispozici pro proteosyntézu) je řízen aktivitou cytoplazmatických enzymů štěpících mRNA.
4. **Translace** je řízena na úrovni ribozomů; ribozomy a některé ribozomální proteiny řídí identifikaci iniciálního kodonu (rychlost zahájení proteosyntézy). Translace je kontrolována rovněž molekulami mikro-RNA (miRNA), které nejčastěji translaci zastavují.

Buňky jsou ve vnitřním prostředí organismu specializovány na různé funkce. Rozdíly mezi jednotlivými typy tkání a buněk těla (morfologické i funkční) jsou způsobeny rozdíly ve spektru bílkovin uvnitř buněk. Různé **typy bílkovin** jsou zodpovědné jednak za rozdílnou stavbu buněk (pasivní bílkoviny) a jednak za rozdílné enzymatické aktivity bílkovin – ať už při zprostředkování chemických reakcí, nebo při transportu látek přes plazmatické membrány (aktivní bílkoviny). Pro fyziologické pochody v buňce jsou klíčovými faktory **množství** enzymaticky aktivních bílkovin a jejich **trojrozměrná konfigurace** (obr. 21). Tato konfigurace je rozhodující pro afinitu bílkoviny k substrátu, množství pak pro objem substrátu, který může být metabolizován nebo transportován. Tvar **bílkoviny** je určen její **primární strukturou** (tj. pořadím aminokyselin), ale může být případně **modifikován alostericky** (vazbou modulační molekuly) nebo **fosforylací** (vazbou fosforečného aniontu). Takto je také aktivita bílkoviny nejčastěji

regulována. Tvar bílkoviny závisí rovněž na teplotě a pH intracelulárního prostředí, ty se však za fyziologických podmínek v lidském organismu nemění, svoji roli ale mohou hrát při některých patologických stavech. Množství bílkoviny určuje jednak



Obr. 20 Řízení proteosyntézy

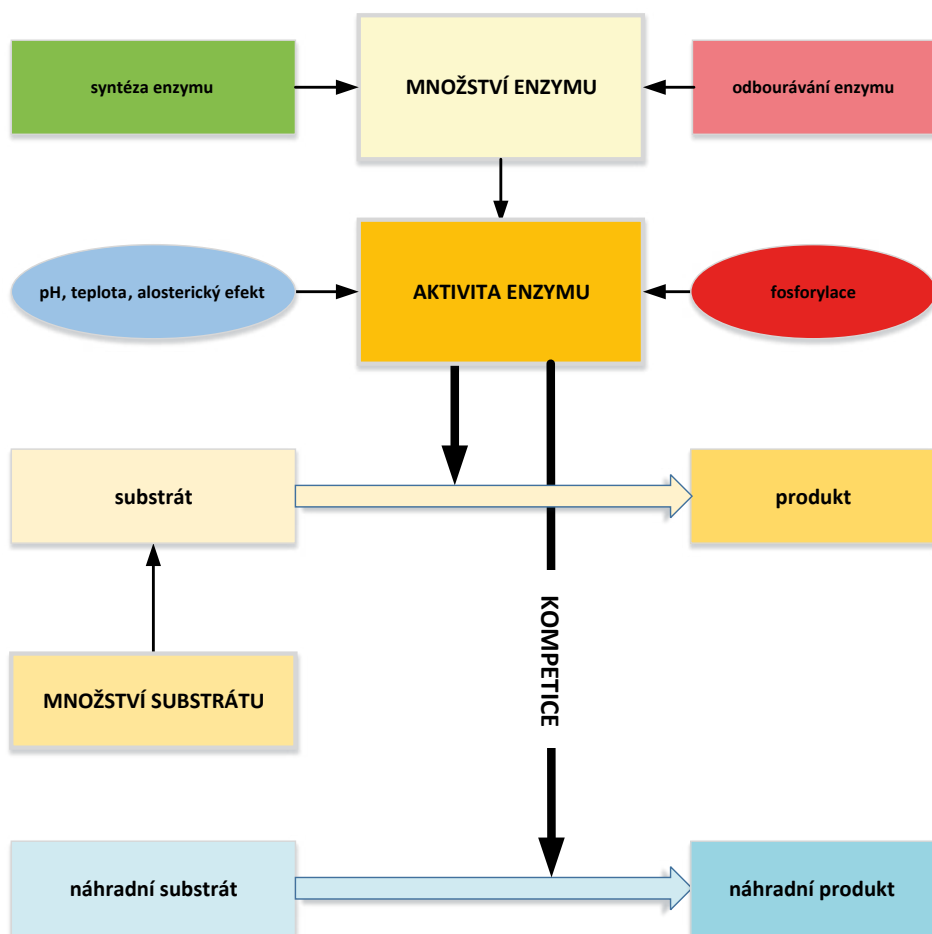


Obr. 21 Řízení aktivity a funkce proteinů

její **tvorba** (proteosyntéza) a jednak rychlost **odbourávání** (tedy opět **poměr mezi vstupem a výstupem systému**).

2.2 Řízení enzymově zprostředkovaných reakcí

Rychlost, s jakou probíhá chemická reakce, je obecně závislá na **koncentraci** reagujících látek, velikosti tzv. **aktivační energie**, teplotě a přítomnosti **katalyzátorů**. Katalyzátory, které urychlují reakce v živých organismech, jsou až na zanedbatelné výjimky bílkovinné povahy a nazývají se **enzymy**. Rychlost, s jakou probíhají enzymově zprostředkované chemické reakce, je dána řadou faktorů. Za fyziologických podmínek lze řízení rychlosti těchto reakcí zjednodušit na čtyři faktory: 1. množství substrátu, 2. množství enzymu, 3. aktivitu enzymu a 4. kompetici (obr. 22).



Obr. 22 Faktory ovlivňující rychlost enzymaticky zprostředkované reakce

Koncentrace substrátu může být řízena (obr. 23):

1. jeho nabídkou z extracelulárního prostředí,
2. mechanismy řídícími jeho vstup do buňky v poměru k jeho případnému výstupu ven z buňky,
3. reakcemi v buňce, které jej buď spotřebovávají, nebo naopak tvoří.

Koncentrace substrátu však určuje rychlost reakce jen do jisté míry – rychlost roste pouze do doby dosažení maximální možné hodnoty dané saturací enzymu (obr. 24). Navíc je třeba si uvědomit, že důležitější než absolutní koncentrace substrátu je poměr mezi koncentrací substrátu a produktu. Rostoucí koncentrace produktu totiž urychluje reverzní směr reakce, takže čistý efekt reakce se snižuje.

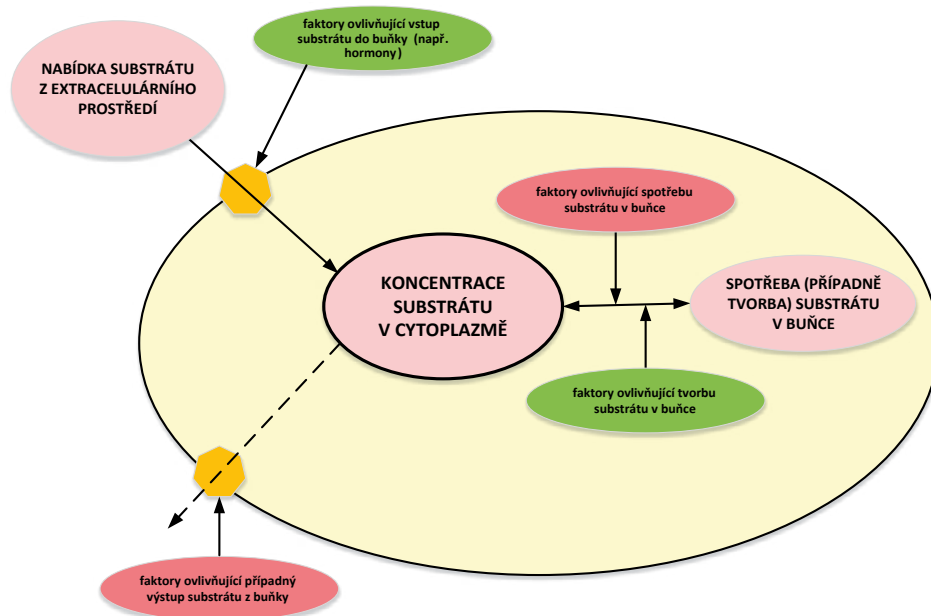
Množství enzymu je řízeno (viz obr. 21):

1. úrovní jeho proteosyntézy,
2. rychlostí jeho odbourávání.

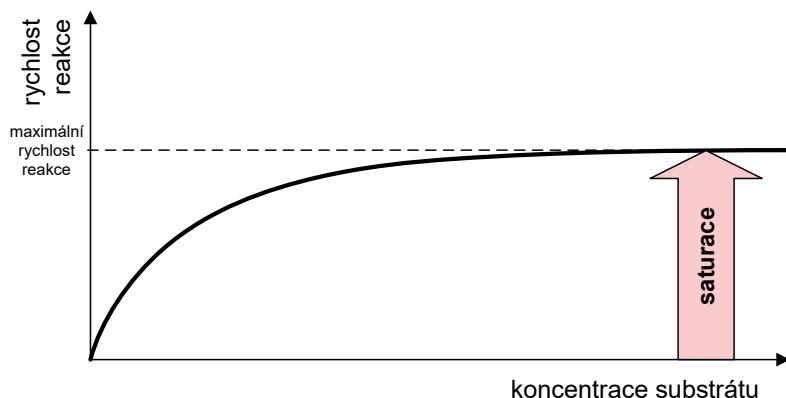
Zvýšením množství enzymu se zvýší nabídka aktivních míst, které katalyzují danou reakci a díky tomu může být zpracováno více substrátu (obr. 25).

Aktivita enzymu je řízena (viz obr. 21):

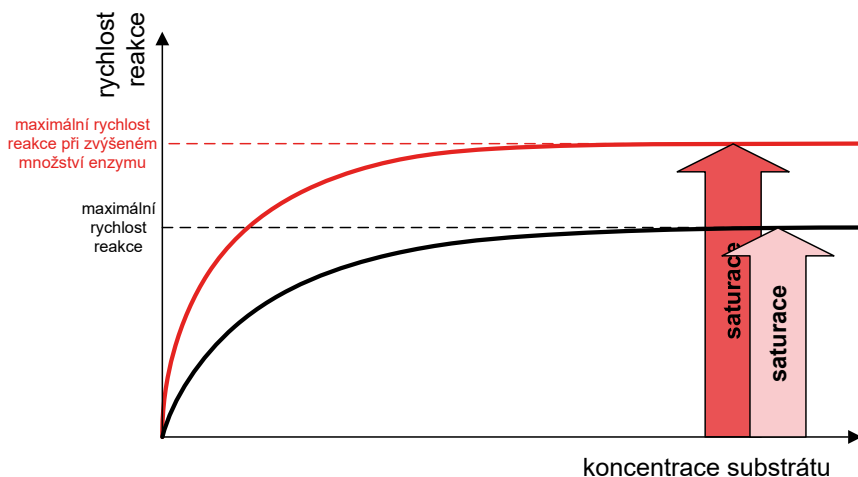
1. alosterickou modulací, tedy vazbou modulační molekuly (tou může být i substrát sám), která optimalizuje tvar vazebného místa pro substrát,
2. fosforylací (případně defosforylací), kdy se stejného efektu (tedy optimalizace tvaru vazebného místa) dosáhne vazbou, nebo naopak odstraněním fosfátové skupiny na enzym – tato reakce je enzymaticky zprostředkována enzymem proteinkinázou.



Obr. 23 Rychlost enzymaticky zprostředkované reakce v závislosti na koncentraci substrátu



Obr. 24 Rychlost enzymaticky zprostředkované reakce v závislosti na koncentraci substrátu při zvýšeném množství enzymu

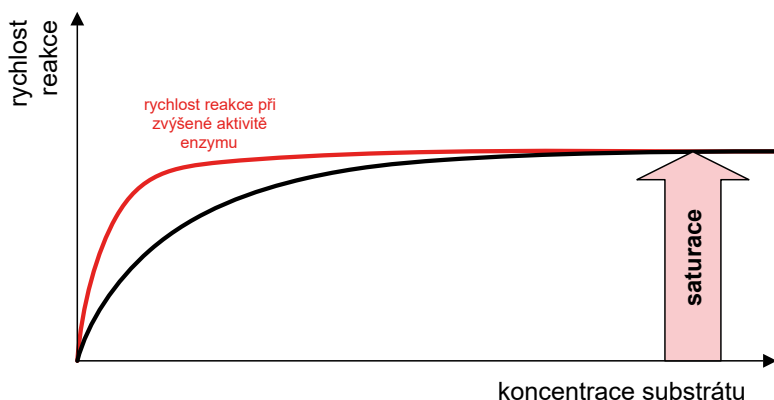


Obr. 25 Rychlost enzymaticky zprostředkované reakce v závislosti na koncentraci substrátu při zvýšené aktivitě enzymu

Výsledkem je, že se zvýší afinita enzymu k substrátu, a při koncentracích substrátu menších, než odpovídá saturaci enzymu, je tak rychlost reakce vyšší (obr. 26).

Kompetice představuje zpomalení enzymaticky zprostředkované reakce jiným náhradním substrátem, který je schopen se navázat na aktivní místo enzymu a soutěží tak o něj s původním substrátem. Rychlost reakce tak závisí na poměru koncentrací obou substrátů a poměru jejich afinit k aktivnímu místu enzymu (viz obr. 22).

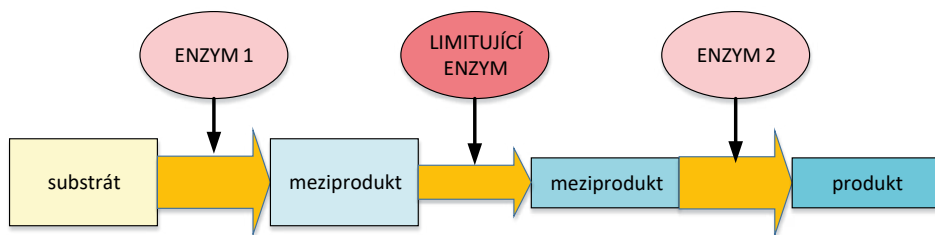
V lidském organismu nebývá obvykle enzymaticky zprostředkovaná reakce izolovaná, ale reakce na sebe navazují a vytvářejí **metabolické pochody**, kde sice v každé reakci dochází jen k částečné chemické změně substrátu, ale v součtu mnoha takových malých změn nakonec celý metabolický pochod vyústí v transformaci původního



Obr. 26 Řízení rychlosti metabolického pochodu regulací limitující reakce

substrátu na zcela jinou výslednou strukturu. Rychlost, s jakou metabolický pochod probíhá, může být řízena několika mechanismy:

1. **Limitující reakce** je nejpomalejší reakce celého pochodu (což je dáno malým množstvím nebo malou aktivitou zprostředkujícího enzymu); žádná reakce následující v daném pochodu za limitující reakcí nemůže už probíhat rychleji než ona – řízením rychlosti této reakce je řízen celý pochod (obr. 27).
2. Enzym zprostředkující limitující reakci má často svoji aktivitu řízenou fosforylací nebo alostericky; typickým způsobem řízení rychlosti celého pochodu je situace, kdy **konečný produkt** pochodu alostericky inhibuje enzym limitující reakce (obr. 28).
3. Některá z reakcí pochodu může být ireverzibilní, nicméně může se stát reverzibilní při dodání dostatečného množství energie z nějaké jiné reakce (podpůrné) probíhající mimo vlastní pochod, tato reakce pak může řídit **směr celého pochodu** (neprobíhá-li podpůrná reakce, běží pochod opačným směrem, než když tato reakce probíhá – obr. 29).



Obr. 27 Zpětnovazební inhibice enzymu zprostředkujícího limitující reakci