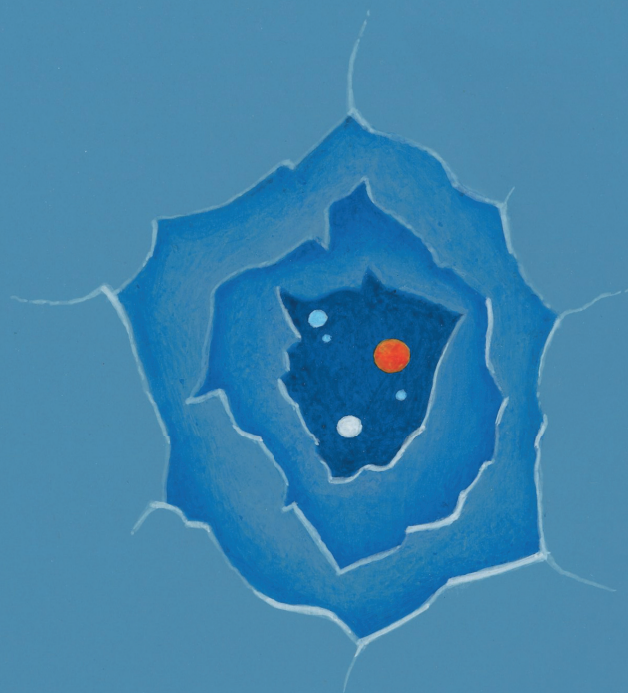


Richard Rokyta a kolektiv

Fyziologie a patologická fyziologie

pro klinickou praxi



Richard Rokyta a kolektiv

Fyziologie a patologická fyziologie

pro klinickou praxi

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. Richard Rokyta, DrSc., FCMA – pořadatel knihy

MUDr. Klára Bernášková, CSc., prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA – editoři

FYZIOLOGIE A PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Kolektiv autorů:

MUDr. Klára Bernášková, CSc., doc. MUDr. Miloslav Franěk, PhD., doc. Ing. Jana Jurčovičová, CSc., prof. MUDr. Tomáš Kozák, PhD., Ing. Norbert Kříž, CSc., doc. MUDr. Jan Mareš, CSc., MUDr. Iveta Matějovská, CSc., MUDr. Kateryna Nohejlová, PhD., MUDr. Ivana Pekárková, PhD., MUDr. Marie Pometlová, CSc., MUDr. Pavel Rokyta, prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA, doc. MUDr. Věra Rokytová, CSc., prof. MUDr. Romana Šlamberová, PhD., PharmDr. Andrea Štofková, PhD., doc. RNDr. Anna Yamamotová, CSc.

Recenze:

Prof. MUDr., PhDr. Jana Mačáková, CSc.
Prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc.

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

© Grada Publishing, a.s., 2015

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2015

Obrázek na obálce akademický malíř Josef Velčovský

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5954. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Jana Řeháková, Jan Šístek

© Mgr. Jan Fiala a Irena Trefilová – obrázky 4.1 až 4.4, 5.1, 5.2, 5.4 až 5.6, 6.1 až 6.3, 8.5 až 8.9, 9.1, 10.1, 10.2, 12.1, 14.1 a 14.3, 14.5, 15.2 až 15.6, 17.1, 19.3, 19.6, 19.7, 19.9, 20.1, 20.4, 21.1 až 21.3, 22.1 až 22.3, 22.7 až 22.9, 22.12 až 22.18, 22.20 až 22.27, 22.32, 23.1, 23.7 až 23.10, 24.1 až 24.3, 25.3 až 25.6, 26.1, 27.1 až 27.6, 29.1, 30.1, 31.1 a 31.2.

Obrázky 3.1, 3.2, 8.1 až 8.4, 8.10, 8.11, 9.2 až 9.11, 10.3 až 10.7, 12.2 až 12.4, 14.4, 16.1 až 16.3, 18.2 až 18.7, 18.9–18.12, 19.1, 19.2, 19.4, 19.5, 19.10, 20.2, 20.3, 22.4 až 22.6, 22.10, 22.11, 22.19, 22.28 až 22.31, 22.33, 23.2 až 23.6, 25.1, 25.2, 28.1, 28.2, 29.2, 29.3, 30.2 a 30.3 dle podkladů autorů překreslila Jana Řeháková, DiS.

Počet stran 712

1. vydání, Praha 2015

Vytiskla tiskárna FINIDR s.r.o., Český Těšín

Knihy byla podpořena projektem PRVOUK P34 Univerzity Karlovy.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

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 978-80-247-9902-5 (pdf)

ISBN 978-80-247-4867-2 (print)

Pořadatel díla:

PROF. MUDR. RICHARD ROKYTA, DRSc., FCMA – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

Editoři:

MUDR. KLÁRA BERNÁŠKOVÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

PROF. MUDR. RICHARD ROKYTA, DRSc., FCMA – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

Autoři:

MUDR. KLÁRA BERNÁŠKOVÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

DOC. MUDR. MILOSLAV FRANĚK, PHD. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

MUDR. JITKA FRICOVÁ, PHD. – Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Centrum bolesti, Praha

DOC. ING. JANA JURČOVIČOVÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

PROF. MUDR. TOMÁŠ KOZÁK, PHD. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Interní hematologická klinika, Praha

ING. NORBERT KŘÍŽ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

DOC. MUDR. JAN MAREŠ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

MUDR. IVETA MATĚJOVSKÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

MUDR. KATEŘINA NOHEJLOVÁ, PHD. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

MUDR. IVANA PEKÁRKOVÁ, PHD. – Neurologická ambulance, Benešov

MUDR. MARIE POMETLOVÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

MUDR. PAVEL ROKYTA – Natalart z. s., Plzeň

PROF. MUDR. RICHARD ROKYTA, DRSc., FCMA – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

DOC. MUDR. VĚRA ROKYTOVÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Plzeň, Gynekologicko-porodnická klinika, Plzeň

PROF. MUDR. ROMANA ŠLAMBEROVÁ, PHD. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

PHARM.DR. ANDREA ŠTOFKOVÁ, PHD. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

DOC. RNDR. ANNA YAMAMOTOVÁ, CSC. – Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, Praha

Obsah

Přehled použitých zkratk	XIX
--------------------------	-----

Předmluva	XXXI
-----------	------

1 Fyziologie a patologická fyziologie a jejich historie (Richard Rokyta)	1
1.1 Náplň oboru	1
1.2 Stručná historie oboru	2
2 Zevní faktory vzniku nemoci (Richard Rokyta)	7
2.1 Fyzikální faktory	7
2.2 Chemické faktory	11
2.3 Biologické faktory	11
2.4 Psychosociální faktory	11
3 Fyziologie a patofyziologie buňky (Jan Mareš)	13
3.1 Obecná stavba buněk	13
3.2 Extracelulární hmota	14
3.3 Buněčné organely	15
3.3.1 Membranózní organely	15
3.3.2 Non-membranózní organely	17
3.4 Buněčné membrány	18
3.4.1 Proteiny plazmatické membrány	18
3.4.2 Senzitizace a desenzitizace receptorů	19
3.4.3 Transport látek přes membránu a jeho význam	20
3.4.4 Membránové kanály	20
3.4.5 Membránový potenciál	21
3.5 Patofyziologie buňky	22
3.5.1 Buněčná smrt	22
3.5.2 Příčiny a mechanismy poškození buněk	24
3.5.3 Nádory	26
4 Obecná fyziologie a patofyziologie dráždivých systémů (Richard Rokyta, Norbert Kříž)	29
4.1 Neuron	29
4.2 Iontové kanály	30
4.2.1 Otevřené iontové kanály	30
4.2.2 Iontové kanály řízené napětím	31
4.2.3 Iontové kanály řízené chemicky	34
4.2.4 Iontové kanály řízené napětím i chemicky	37
4.2.5 Iontové kanály řízené fyzikálními impulzy	38
4.3 Zpracování a vedení informace	38
4.4 Typy nervových vláken	39
4.5 Děje v synaptické oblasti	39
4.6 Základní funkční charakteristiky neuronálních okruhů	40
4.7 Chronaxie a reobáze	40
4.8 Funkce neuroglií a extracelulárního prostoru	41
4.8.1 Neuroglie	41
4.8.2 Extracelulární prostor	41

4.8.3	Anoxie a ischemie	41
4.8.4	Akutní poškození mozkové tkáně	42
4.8.5	Degenerativní onemocnění CNS	42
4.9	Systém mozkových bariér	42
4.10	Mozkomíšni mok	43
4.11	Energetický metabolismus nervstva	43
5	Fyziologie a patofyziologie imunity (Klára Bernášková)	45
5.1	Hlavní histokompatibilní systém člověka	46
5.2	Nespecifická imunita	46
5.2.1	Fyzikální a chemické bariéry	46
5.2.2	Fagocytóza	47
5.2.3	Komplement	49
5.2.4	NK-buňky	50
5.2.5	Interferon	50
5.2.6	Zánět	50
5.3	Specifická imunita	55
5.3.1	Humorální imunita	56
5.3.2	Protilátky	57
5.3.3	Buněčná imunita	58
5.4	Orgány imunitního systému	59
5.5	Řízení imunity	60
5.6	Využití imunity – imunizace	61
5.7	Ontogeneze imunity	61
5.8	Poruchy imunity	63
5.8.1	Reakce hypersenzitivity – imunopatologické reakce	63
5.8.2	Snížení imunitní odpovědi – imunodeficity	67
5.8.3	Autoimunitní onemocnění	68
5.8.4	Chronický zánět	68
5.8.5	SIRS, CARS, MARS, MODS	70
6	Fyziologie a patofyziologie tělesných tekutin (Richard Rokyta)	71
6.1	Rozdělení tělesných tekutin	72
6.2	Přesun vody a regulace příjmu a výdeje tekutin	73
6.3	Fyziologické a patofyziologické situace vodního hospodářství	75
6.4	Edémy	76
7	Acidobazická rovnováha (Richard Rokyta)	79
7.1	Acidobazická rovnováha roztoků	79
7.2	Acidobazická rovnováha tělesných tekutin	80
7.3	Vylučování iontů H^+ do okolního prostředí	81
7.4	Klinický obraz poruch acidobazické rovnováhy	82
8	Fyziologie a patofyziologie krve (Tomáš Kozák)	83
8.1	Funkce krve	83
8.2	Složení krve	84
8.2.1	Krevní plazma	84
8.2.2	Buněčná složka krve a onemocnění krevních elementů	85
8.3	Hematologické malignity	106
8.3.1	Maligní klon	106
8.3.2	Rozdělení hematologických maligních onemocnění	108

8.4	Hemostáza a patofyziologie krvácivých onemocnění a trombotických stavů	114
8.4.1	Cévní stěna	114
8.4.2	Trombocyty	114
8.4.3	Koagulační systém krevní plazmy	115
8.4.4	Poruchy hemostázy spojené se zvýšenou krvácivostí – hemoragická diatéza	117
9	Fyziologie a patofyziologie oběhového systému (<i>Marie Pometlová, Kateryna Nohejlová, Klára Bernášková</i>)	123
9.1	Fyziologie a patofyziologie srdce	123
9.1.1	Vlastnosti srdce	124
9.1.2	Elektrokardiografie	129
9.1.3	Ovlivnění srdečních potenciálů změnami plazmatických iontů	132
9.1.4	Poruchy srdečního rytmu – arytmie, dysrytmie	137
9.1.5	Mechanická srdeční práce – srdeční cyklus a jeho poruchy	139
9.1.6	Mechanismy regulující funkci srdce	144
9.1.7	Patofyziologie srdce	151
9.2	Fyziologie a patofyziologie krevního oběhu	158
9.2.1	Složky cévní stěny a jejich funkce	158
9.2.2	Tlak krve, centrální žilní tlak, tlak v zaklínění	160
9.2.3	Tep, tepová frekvence	160
9.2.4	Systémové krevní řečiště	161
9.2.5	Plicní řečiště	168
9.3	Regulace oběhového systému	168
9.3.1	Lokální regulace oběhu – perfuze tkání	168
9.3.2	Lokální regulace perfuze speciálních orgánů	169
9.3.3	Nervová regulace krevního oběhu	171
9.3.4	Humorální regulace krevního oběhu	171
9.3.5	Systémová úroveň regulace – mozková centra řídící činnost srdce a krevního oběhu	172
9.3.6	Regulace tlaku krve systémového oběhu	172
9.4	Poruchy krevního oběhu	173
9.4.1	Lokální poruchy prokrvení	173
9.4.2	Celkové akutní selhání krevního oběhu – šok	174
9.4.3	Celkové chronické selhání krevního oběhu	183
10	Fyziologie a patofyziologie respirace (<i>Marie Pometlová, Kateryna Nohejlová</i>)	185
10.1	Řízení dýchání	186
10.1.1	Respirační centra	186
10.1.2	Řízení dýchání chemoreceptory	187
10.1.3	Řízení ventilace mechanoreceptory a dalšími receptory	189
10.1.4	Další faktory ovlivňující dýchání	191
10.1.5	Obranné dýchací reflexy	191
10.2	Dýchací cesty, distribuční prostor	193
10.2.1	Horní dýchací cesty	193

10.2.2	Dolní dýchací cesty	194
10.3	Ventilace plic	195
10.3.1	Dýchací svaly	195
10.3.2	Odpor dýchacích cest	196
10.3.3	Poddajnost plic a hrudníku (compliance)	196
10.3.4	Distribuce vzduchu do plic	197
10.3.5	Plicní objemy a kapacity	198
10.3.6	Vyšetření ventilačních funkcí	198
10.3.7	Poruchy ventilace	200
10.4	Perfuze plic	204
10.4.1	Poruchy perfuze	204
10.5	Poměr ventilace/perfuze	206
10.5.1	Poruchy poměru ventilace/perfuze	206
10.6	Difuze na alveolokapilární membráně	207
10.6.1	Poruchy difuze	208
10.6.2	Alveolokapilární gradient; rovnice alveolárních plynů	208
10.7	Transport dýchacích plynů krví	209
10.7.1	Transport kyslíku	209
10.7.2	Transport oxidu uhličitého	210
10.8	Tkáňová hypoxie	210
10.8.1	Hypoxická hypoxie	211
10.8.2	Transportní hypoxie	211
10.8.3	Cirkulační hypoxie	212
10.8.4	Histotoxická hypoxie	212
10.8.5	Kompenzační reakce na tkáňovou hypoxii	212
10.9	Cyanóza	213
10.10	Methemoglobinemie	213
10.11	Plicní edém	213
10.12	Respirační selhávání	214
10.12.1	Hypoxické selhání	214
10.12.2	Hyperkapnické selhání	214
11	Fyziologie a patofyziologie mimořádných situací (Richard Rokyta)	217
11.1	Hyperbarická oxygenoterapie	217
11.2	Kosmické lety	217
12	Fyziologie a patofyziologie trávení a vstřebávání (Jan Mareš)	221
12.1	Imunitní systém gastrointestinálního traktu	223
12.2	Krevní zásobení gastrointestinálního traktu	224
12.3	Pohyby a trávení v gastrointestinálním traktu	225
12.3.1	Nervové řízení pohybů gastrointestinálního traktu	226
12.3.2	Zpracování potravy v ústní dutině a hltanu	226
12.3.3	Pohyby a zpracování potravy v dalších částech trávicího traktu	229
12.4	Vstřebávání jednotlivých živin	237
12.5	Patofyziologie gastrointestinálního systému	240
12.5.1	Poruchy příjmu potravy	240
12.5.2	Poruchy jícnu	241
12.5.3	Onemocnění žaludku	244

12.5.4	Poruchy a onemocnění střev	247
12.5.5	Onemocnění slinivky břišní	252
12.5.6	Onemocnění jater a žlučových cest	253
13	Fyziologie a patofyziologie metabolismu a výživy (Andrea Štofková)	255
13.1	Energetický metabolismus	255
13.1.1	Energetická rovnováha	257
13.2	Metabolismus sacharidů	259
13.2.1	Transport glukózy buněčnou membránou	260
13.2.2	Udržování glykemie – „jaterní glukostat“	261
13.2.3	Poruchy metabolismu sacharidů spojené s hypoglykemií	263
13.2.4	Poruchy metabolismu sacharidů spojené s hyperglykemií	265
13.3	Metabolismus lipidů	266
13.3.1	Regulace lipogeneze a lipolýzy	269
13.3.2	Poruchy metabolismu lipidů	270
13.4	Metabolismus proteinů	271
13.4.1	Dusíková bilance	273
13.4.2	Hormonální regulace metabolismu proteinů	273
13.4.3	Poruchy metabolismu proteinů	274
13.5	Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti	275
13.5.1	Homeostatická regulace příjmu potravy	275
13.5.2	Zapojení hypotalamických jader do regulačních okruhů energetické homeostázy	276
13.5.3	Hedonická kontrola příjmu potravy	280
13.6	Obezita	280
13.6.1	Určení tělesné kompozice	283
13.6.2	Komplikace obezity	284
13.6.3	Metabolický syndrom	286
13.7	Stavy podvýživy	287
13.7.1	Prosté hladovění	288
13.7.2	Kachexie	290
13.8	Poruchy příjmu potravy	293
13.8.1	Mentální anorexie	294
13.8.2	Mentální bulimie	294
13.8.3	Poruchy příjmu potravy spojené s rozvojem obezity	295
13.9	Refeeding syndrom	295
14	Fyziologie a patofyziologie vylučovacího systému (Klára Bernášková)	297
14.1	Základní funkce ledvin	297
14.1.1	Vylučovací funkce	297
14.1.2	Homeostatické funkce	297
14.1.3	Endokrinní funkce	298
14.1.4	Metabolické funkce	299
14.2	Průtok krve ledvinami	299
14.3	Struktura a funkce ledvin	299
14.4	Přehled vstřebávání a vylučování jednotlivých látek	304
14.5	Řízení činnosti ledvin	305
14.5.1	Řízení průtoku krve ledvinami	305
14.5.2	Řízení tubulárních procesů	306

14.6	Vývodné cesty močové	306
14.7	Definitivní moč	307
14.8	Močení	308
14.9	Vyšetřování funkce ledvin – funkční zkoušky ledvin	309
14.10	Patofyziologie ledvin	310
14.10.1	Příznaky poškození ledvin	310
14.10.2	Poruchy průtoku krve ledvinami	313
14.10.3	Poruchy glomerulární filtrace	313
14.10.4	Poruchy funkce glomerulů	315
14.10.5	Tubulointersticiální onemocnění	317
14.10.6	Akutní renální insuficience	320
14.10.7	Chronická renální insuficience	325
14.10.8	Onemocnění sdružená s onemocněním ledvin	327
14.10.9	Onemocnění vývodných cest močových	328
15	Fyziologie a patofyziologie endokrinního systému (Klára Bernášková, Jan Mareš, Jana Jurčovičová)	333
15.1	Hormony	334
15.1.1	Klasické hormony	334
15.1.2	Další látky s významným signalizačním účinkem	336
15.2	Mechanismy signálního účinku hormonů (Jana Jurčovičová)	338
15.2.1	Membránové receptory	338
15.2.2	Jaderné receptory	339
15.3	Mechanismy vzniku poruch v endokrinním systému	340
15.3.1	Regulace syntézy a sekrece hormonů	340
15.3.2	Transport hormonů k cílové buňce	342
15.3.3	Vazba na specifické receptory a buněčná a orgánová odpověď	343
15.3.4	Endokrinní poruchy	345
15.4	Žlázy s vnitřní sekrecí	346
15.4.1	Epifýza	347
15.4.2	Hypotalamus	348
15.4.3	Hypofýza	349
15.4.4	Štítná žláza	354
15.4.5	Metabolismus vápníku a kalcitropní hormony	358
15.4.6	Slinivka břišní	363
15.4.7	Nadledviny	367
15.5	Další orgány s endokrinní funkcí	374
15.5.1	Ledviny	374
15.5.2	Tuková tkáň	374
15.5.3	Trávicí trakt	376
15.5.4	Srdce	377
15.5.5	Centrální nervový systém	377
15.5.6	Kostní tkáň	378
15.5.7	Endotel	378
15.5.8	Neuroendokrinní tkáň	379
15.6	Hormony a stárnutí	380
15.7	Poruchy způsobené exogenními vlivy	380

15.8	Diagnostika endokrinních poruch	380
15.9	Endokrinní disruptory – rozvraceče endokrinních funkcí (<i>Jana Jurčovičová</i>)	381
15.9.1	Historický přehled, definice a kategorie endokrinních disruptorů	381
15.9.2	Zdroje některých vybraných endokrinních disruptorů	382
15.9.3	Mechanismy účinků endokrinních disruptorů a jejich metabolismus v organismu	382
15.9.4	Endokrinní disruptory a reprodukční zdraví	383
15.9.5	Endokrinní disruptory a štítná žláza	383
15.9.6	Endokrinní disruptory a obezita	384
15.9.7	Endokrinní disruptory a karcinogeneze	384
16	Fyziologie a patofyziologie stresové reakce (<i>Jana Jurčovičová</i>)	385
16.1	Koncepce a definice stresu – specifická versus nespecifická stresová reakce	385
16.2	Fyziologie stresové reakce	386
16.3	Klasifikace stresových podnětů	387
16.3.1	Akutní stres	387
16.3.2	Chronický stres a adaptace	388
16.3.3	Chronický stres a limbický systém	389
16.4	Posttraumatická stresová porucha	391
16.5	Stres a imunitní systém	391
16.6	Prevence a léčba dlouhodobého stresu	392
17	Fyziologie a patofyziologie reprodukce, těhotenství a porodu (<i>Richard Rokyta, Věra Rokyťová, Pavel Rokyta</i>)	395
17.1	Mužský pohlavní systém	395
17.1.1	Spermatogeneze	395
17.1.2	Ejakulát	395
17.1.3	Mužské pohlavní hormony	396
17.1.4	Mechanismus erekce a ejakulace	397
17.2	Ženský pohlavní systém	397
17.2.1	Ženské pohlavní hormony	397
17.2.2	Menstruační cyklus	399
17.2.3	Období v životě ženy	399
17.3	Fyziologie těhotenství a porodu	400
17.3.1	Oplození	400
17.3.2	Placenta	401
17.3.3	Vývoj embrya a fétu	402
17.3.4	Porod	402
17.4	Poruchy průběhu těhotenství a porodu	403
17.4.1	Těhotenství, potrat a porod	403
17.4.2	Poruchy děložní činnosti za porodu	404
17.4.3	Celkové choroby v souvislosti s těhotenstvím	404
17.4.4	Ohrožení plodu v průběhu těhotenství a porodu	407
17.4.5	Drogy a kouření v těhotenství	408
17.5	Chromozomální vady	408
17.6	Kojení	409

17.6.1	Poruchy laktace	409
17.7	Asistovaná reprodukce (<i>Pavel Rokyta</i>)	410
17.7.1	Metody asistované reprodukce	411
17.7.2	Metoda in vitro fertilizace	411
17.8	Antikoncepce (<i>Pavel Rokyta</i>)	412
18	Fyziologie a patofyziologie svalů (<i>Jan Mareš</i>)	415
18.1	Ontogeneze svalových buněk	415
18.2	Funkce svalových buněk	416
18.3	Typy svalových buněk a svaloviny	416
18.3.1	Příčně pruhovaný sval	416
18.3.2	Srdeční sval	426
18.3.3	Hladké svaly	429
18.4	Patofyziologie svalů	433
18.4.1	Základní poruchy příčně pruhovaných svalů a jejich příznaky	434
18.4.2	Onemocnění srdeční svaloviny	442
18.4.3	Poruchy funkce hladké svaloviny	443
19	Fyziologie a patofyziologie pohybu (<i>Marie Pometlová, Kateryna Nohejlová</i>)	445
19.1	Motorika, aktivní pohybový aparát	445
19.1.1	Motorická jednotka	446
19.1.2	Poruchy motorické jednotky	447
19.1.3	Vývoj motoriky	448
19.2	Volní motorika	449
19.2.1	Řízení volní motoriky	449
19.2.2	Poruchy řídicích sestupných systémů	454
19.2.3	Motorické oblasti mozkové kůry	455
19.2.4	Modulační motorické okruhy	456
19.3	Mimovolní motorika	456
19.3.1	Rytmičké pohyby	456
19.3.2	Reflexní motorika	457
19.3.3	Posturální motorika	464
19.4	Emoční motorika	468
20	Fyziologie a patofyziologie periferního nervového systému (<i>Romana Šlamberová</i>)	469
20.1	Vedení vzruchu periferním nervem	470
20.2	Klasifikace nervových vláken	473
20.2.1	Hlavové nervy	474
20.2.2	Míšní nervy	476
20.3	Poruchy periferního nervového systému	477
20.3.1	Poruchy aferentních nervových vláken	477
20.3.2	Poruchy eferentních nervových vláken	478
20.3.3	Choroby postihující složku senzitivní i motorickou	479
21	Fyziologie a patofyziologie autonomního nervového systému (<i>Romana Šlamberová</i>)	481
21.1	Centrální část autonomního nervstva	482
21.2	Periferní část autonomního nervstva	483

21.3	Mediátory autonomního nervového systému	484
21.3.1	Acetylcholin	484
21.3.2	Noradrenalin	484
21.4	Funkce autonomního nervového systému	487
21.5	Poruchy autonomního nervového systému	487
22	Fyziologie a patofyziologie centrálního nervového systému (Richard Rokyta, Ivana Pekárková, Marie Pometlová, Iveta Matějovská)	491
22.1	Pátevní mícha (Richard Rokyta)	491
22.1.1	Míšní reflexy	492
22.1.2	Patofyziologie pátevní míchy	493
22.2	Mozkový kmen (Ivana Pekárková, Richard Rokyta)	494
22.2.1	Prodloužená mícha	494
22.2.2	Varolův most	495
22.2.3	Střední mozek	495
22.2.4	Retikulární formace	496
22.3	Mozeček (Marie Pometlová, Ivana Pekárková)	498
22.3.1	Funkční histologie mozečku	499
22.3.2	Zapojení mozečku	501
22.3.3	Poruchy mozečku – cerebelární poruchy	503
22.4	Bazální ganglia (Ivana Pekárková, Marie Pometlová)	503
22.4.1	Hlavní mediátory bazálních ganglií	506
22.4.2	Vnitřní okruhy bazálních ganglií – přímá a nepřímá dráha	507
22.4.3	Funkce bazálních ganglií	509
22.4.4	Poruchy bazálních ganglií	510
22.5	Mezimozek (Richard Rokyta, Ivana Pekárková)	510
22.5.1	Hypothalamus	511
22.5.2	Talamus	515
22.6	Limbický systém (Richard Rokyta)	517
22.6.1	Amygdala	520
22.6.2	Inzula	520
22.6.3	Centrální systém odměny	521
22.6.4	Syndromy limbického systému	521
22.7	Fyziologie a patofyziologie mozkových hemisfér (Ivana Pekárková) ...	521
22.7.1	Mozková kůra	522
22.7.2	Dominance hemisfér	528
22.7.3	Corpus callosum	529
22.7.4	Integrační funkce mozkové kůry	530
22.7.5	Syndromy mozkových hemisfér	540
22.8	Cévní mozkové příhody (Ivana Pekárková)	541
22.8.1	Ischemické cévní mozkové příhody	543
22.8.2	Hemoragické cévní mozkové příhody	545
22.9	Epilepsie (Iveta Matějovská)	546
22.9.1	Fokální záchvaty	548
22.9.2	Primárně generalizované záchvaty	549
22.10	Elektrofyzilogické metody používané v neurovědách (Richard Rokyta)	550

22.10.1	Elektroencefalografie	550
22.10.2	Evokované potenciály	552
22.10.3	Jednotková aktivita	554
22.10.4	Snímání stejnosměrných potenciálů mozkové kůry	554
23	Fyziologie a patofyziologie somatosenzorického systému a bolesti <i>(Richard Rokyta, Jitka Fricová)</i>	557
23.1	Receptory somatosenzorického systému	557
23.1.1	Exteroreceptory	557
23.1.2	Proprioreceptory	559
23.1.3	Interoreceptory	559
23.2	Vedení somatosenzorických informací do mozkové kůry	559
23.2.1	Lemniskální systém	560
23.2.2	Anterolaterální systém	560
23.2.3	Trigeminální systém	562
23.3	Patofyziologie somatosenzorického cití	562
23.4	Bolest	564
23.4.1	Receptory bolesti	564
23.4.2	Mechanismy přenosu bolesti	565
23.4.3	Vedení bolesti	569
23.4.4	Typy bolesti	570
23.4.5	Poruchy vnímání bolesti	571
23.4.6	Neuropatická bolest	572
23.4.7	Farmakologie bolesti	572
23.4.8	Psychofyziologie bolesti	573
23.4.9	Placebo	574
23.4.10	Neurostimulační (neuromodulační) metody v léčbě bolesti	574
24	Fyziologie a patofyziologie čichu a chuti <i>(Miloslav Franěk)</i>	581
24.1	Fyziologie a patofyziologie chuti	581
24.1.1	Chuťové receptory	582
24.1.2	Chuťová dráha	582
24.1.3	Poruchy vnímání chuti	583
24.2	Fyziologie a patofyziologie čichu	584
24.2.1	Čichové receptory	584
24.2.2	Čichová dráha	584
24.2.3	Adaptace čichu	584
24.2.4	Poruchy čichu	585
25	Fyziologie a patofyziologie sluchového systému <i>(Ivana Pekárková, Richard Rokyta)</i>	587
25.1	Akustika	587
25.2	Vnímání zvuku	587
25.3	Percepce	589
25.4	Mechanismus transformace zvukového signálu v elektrický	590
25.5	Kódování frekvence a intenzity zvuku	592
25.6	Sluchová dráha	592
25.7	Sluchové vady a jejich patofyziologie	593
25.8	Vyšetření sluchu	594

26 Fyziologie a patofyziologie vestibulárního systému (<i>Romana Šlamberová</i>)	597
26.1 Aferentace do mozkové kůry	598
26.2 Vestibulární (labyrintové) reflexy	598
26.3 Poruchy vestibulárního aparátu	599
27 Fyziologie a patofyziologie zrakového systému (<i>Iveta Matějovská</i>)	601
27.1 Optický systém oka	601
27.1.1 Čočka	602
27.1.2 Zornice	602
27.1.3 Oční komory	604
27.1.4 Světločivé buňky	605
27.2 Detekce zrakového podnětu	606
27.3 Vnímání tvarů a barev a jeho poruchy	608
27.4 Pohyby očí	609
27.5 Zraková dráha a její poruchy	609
28 Fyziologie a patofyziologie spánku (<i>Anna Yamamotová</i>)	613
28.1 Spánek jako homeostatický proces	613
28.1.1 Spánkové cykly	613
28.1.2 Spánková stadia	614
28.1.3 Vegetativní projevy ve spánku	615
28.1.4 Sekrece hormonů a spánek	615
28.1.5 Potřeba spánku	615
28.2 Aktivní teorie spánku	615
28.3 Neurobiologie spánku	616
28.4 Poruchy spánku	618
29 Fyziologie a patofyziologie biologických rytmů (<i>Anna Yamamotová</i>)	621
29.1 Cirkadiánní rytmy	621
29.1.1 Centrální oscilátor	621
29.1.2 Periferní oscilátory	622
29.2 Ovlivnění fáze cirkadiánního rytmu světlem	622
29.3 Ovlivnění fáze cirkadiánního rytmu potravou	624
29.4 Zpracování informací o čase	624
29.5 Desynchronizace cirkadiánních rytmů	625
29.6 Stárnutí	626
29.7 Střídání ročních období	626
30 Fyziologie a patofyziologie kůže a termoregulace (<i>Richard Rokyta</i>)	627
30.1 Fyziologie a patofyziologie kůže	627
30.1.1 Funkce kůže	629
30.1.2 Kožní adnexa	631
30.1.3 Patofyziologie kůže	631
30.2 Termoregulace	632
30.2.1 Tělesná teplota	633
30.2.2 Kolísání tělesné teploty	633
30.2.3 Tvorba a výdej tepla	634
30.2.4 Regulace tělesné teploty	634
30.2.5 Termoregulace u novorozence	637
30.2.6 Stavy spojené se změnou tělesné teploty	637

31 Fyziologie a patofyziologie stárnutí (<i>Richard Rokyta, Klára Bernášková</i>).....	641
31.1 Stárnutí a stárnoucí buňka	641
31.2 Evaluace procesu stárnutí	643
31.3 Teorie stárnutí	643
31.3.1 Teorie volných radikálů	643
31.3.2 Teorie AGE (advanced glycation end products)	644
31.3.3 Neuroendokrinní teorie	644
31.4 Změny v jednotlivých orgánových systémech ve stáří	646
31.5 Syndromy předčasného stárnutí	647
31.6 Starý člověk jako pacient	647
31.7 Jak správně stárnout	648
Literatura	649
Rejstřík	651
Souhrn	679
Summary	680

Přehled použitých zkratk

A

A	– adrenalin
AA	– aplastická anemie
ABR	– acidobazická rovnováha
ACD	– anemie u chronických chorob
ACE	– angiotenzin konvertující enzym
ACTH	– adrenokortikotropní hormon
ADH	– antidiuretický hormon (vazopresin)
ADP	– adenosindifosfát
AFP	– alfa-fetoprotein
Ag	– antigeny
AGE	– advanced glycation end products
AgRP	– agouti-related protein
Ach	– acetylcholin
AIDS	– syndrom získané imunodeficiency (acquired immunodeficiency syndrome)
AIHA	– autoimunitní hemolytická anemie
ALL	– akutní lymfoblastová leukemie
ALT	– alaninaminotransferáza
AML	– akutní myeloidní leukemie
AMP	– adenosinmonofosfát
AMPA	– kyselina aminopropionová
ANF	– atriální natriuretický faktor
ANP	– atriální natriuretický peptid
AP	– akční potenciál
Apaf	– apoptosis protease activating factor
APC	– antigen prezentující buňky (antigen presenting cells)
APML	– akutní promyelocytární leukemie
APO	– apolipoprotein
APS	– antifosfolipidový syndrom
APUD	– amine precursore uptake and decarboxylation
ARAS	– ascendentní retikulární aktivační systém
ARC	– nucleus arcuatus
ARDS	– syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
AS	– adrenogenitální syndrom
AST	– aspartátaminotransferáza
ATGL	– lipáza tukových triacylglycerolů (adipose triglyceride lipase)
ATP	– adenosintrifosfát
AV	– atrioventrikulární uzel
AVP	– arginin-vazopresin

B

BALT	– lymfatická tkáň v respiračním systému (bronchus-associated lymphoid tissue)
BCR	– break cluster region

BDNF	– brain-derived neurotrophic factor
BDNP	– brain-derived neurotrophic peptide
BEAR	– brain-stem evoked auditory responses
BED	– psychogenní přejídání (binge eating disorder)
BER	– bazální elektrický rytmus
BG	– bazální ganglia
BIA	– bioelektrická impedance
BL	– Burkittův lymfom
BMI	– index tělesné hmotnosti (body mass index)
BMR	– bazální metabolický výdej (basal metabolic rate)
BNF	– mozkový natriuretický faktor (brain natriuretic factor)
BNP	– mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
BPA	– bisfenol A
B-PLL	– B-prolymfocytární leukemie
BUN	– močovinový dusík v krvi (blood urea nitrogen)

C

C	– clearance
cAMP	– cyklický adenosinmonofosfát
C O ₂	– celkový obsah kyslíku v arteriální krvi (oxygen content)
CARS	– syndrom kompenzační protizánětlivé odpovědi (compensatory anti-inflammatory response syndrome)
CART	– cocaine and amphetamine regulated transcript
CBF	– průtok krve mozkem (cerebral blood flow)
CC	– corpus callosum
CCK	– cholecystokinin
CEA	– karcinoembryonální antigen
CFTR	– cystic fibrosis transmembrane regulator
CFU	– colony forming unit
CFU-GM	– colony forming unit – granulocyte macrophage
CGL	– corpus geniculatum laterale
CGM	– corpus geniculatum mediale
cGMP	– cyklický guanosinmonofosfát
CGRP	– calcitonin gene related peptide
CL	– centrolaterální (jádro), (nucleus) centralis lateralis
CLL	– chronická lymfocytární leukemie
CM	– centromediální (jádro), (nucleus) centralis medialis
CML	– chronická myeloidní leukemie
CMP	– cévní mozková příhoda
CMV	– cytomegalovirus
CNS	– centrální nervový systém
CNV	– contingent negative variation
COH	– řízená ovariální hyperstimulace (controled ovarian hyperstimulation)
COMT	– katechol-O-metyltransferáza
COX	– cyklooxygenáza
CPP	– cerebrální perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure)
CREB	– cAMP regulatory element binding protein

CRH	– hormon uvolňující kortikotropin (corticotropin releasing hormone), kortikotropní hormon, kortikoliberin
CRP	– C reaktivní protein
CSWS	– syndrom cerebrálně podmíněné ztráty solí (cerebral salt wasting syndrome)
CT	– počítačová tomografie
CTP	– cytidintrifosfát
C _v O ₂	– central venous oxygen

D

DA	– dopamin
DAG	– diacylglycerol
DBS	– hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation)
DC	– stejnosměrné potenciály (direct current)
DD	– diastolická depolarizace
DDT	– dichlor-difeny-trichloretan
DES	– dolní jícnový svěrač
DEXA	– duální rentgenová absorpciometrie (dual energy X-ray absorptiometry)
DF	– dechová frekvence
DHEA	– dehydroepiandrosteron
DHPR	– dihydropyridinový receptor
DIC	– diseminovaná intravaskulární koagulace (koagulopatie)
DIP2	– fosfatidylinozitoldifosfát
DLBCL	– difúzní velkobuněčný B-lymfom (diffuse large B-cell lymphoma)
DM	– diabetes mellitus
DMN	– dorzomediální jádro (nucleus dorsomedialis)
DMO	– dětská mozková obrna
DNA	– deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DNES	– difúzní neuroendokrinní systém

E

EASD	– European Association for the Study of Diabetes
EB	– epidermolysis bullosa (nemoc motýlích křídel)
EBV	– virus Epstein-Baarové
ECM	– extracelulární matrix
ECT	– extracelulární tekutina
ED	– endokrinní disruptor
EDHF	– z endotelu derivovaný hyperpolarizační faktor (endothelial derived hyperpolarising factor)
EDV	– enddiastolický objem
EEG	– elektroencefalografie
EF	– ejekční frakce
EFSA	– European Food Safety Authority (Evropský úřad pro bezpečnost potravin)
EKG	– elektrokardiografie
EMG	– elektromyografie
EPO	– erytropoetin

EPSP	– excitační postsynaptické potenciály
ER	– endoplazmatické retikulum
ERA	– evokované sluchové potenciály (evoked response audiometry)
ERV	– expirační rezervní objem (expiratory reserve volume)
ESRD	– konečné stadium renálního selhání (end stage renal disease)
ESV	– endsystolický objem
ET	– esenciální trombocytémie

F

FAB (klasifikace)	– French-American-British (klasifikační systém v hematologii)
FAD	– flavin-adenin-dinukleotid
FADH ₂	– redukovaný flavin-adenin-dinukleotid
FBSS	– syndrom neúspěšné operace zad/syndrom přetrvávající bolesti zad (failed back surgery syndrome)
FEC	– celkový objem vydechnutého vzduchu, forsírovaná expirační kapacita
FEF	– frontální oční pole (frontal eye field)
FEO	– potravou řízený oscilátor (food entrained oscillator)
FEV ₁	– objem vydechnutého vzduchu za jednu vteřinu
FFMI	– index beztukové hmoty (fat-free mass index)
FGF	– růstový faktor pro fibroblasty (fibroblast growth factor)
FL	– folikulární lymfom
FRAs	– flexion reflex afferents
FRC	– funkční reziduální kapacita (functional residual capacity)
FSH	– folikuly stimulující hormon
FW	– sedimentace erytrocytů (podle autorů metody Fahraeuse a Westergrena)

G

G-6-PDH	– glukózo-6-fosfát-dehydrogenáza
GABA	– kyselina gama-aminomáselná (gamma aminobutyric acid)
GALT	– lymfoidní tkáň trávicího traktu (gut-associated lymphoid tissue)
GCS	– Glasgow coma scale
G-CSF	– růstový faktor pro granulocyty (granulocyte colony stimulating factor)
GDF	– růstově diferenciací faktor
GDP	– guanosindifosfát
GERD	– gastroezofageální refluxní nemoc (gastroesophageal reflux disease)
GF ¹	– glomerulární filtrace
GF ²	– růstový faktor (growth factor)
GH	– růstový hormon (growth hormone)
GHRH	– releasing hormon růstového hormonu (growth hormone releasing hormone), somatoliberein
GIP	– gastrický inhibiční peptid (gastric inhibitory peptide)
GIT	– gastrointestinální trakt
GLP-1	– glukagon-like peptide 1
GLUT	– glukózový transportér
GM-CSF	– růstový faktor pro granulocyty a makrofágy (granulocyte macrophage colony stimulating factor)

GnRH	– hormon uvolňující gonadotropin (gonadotropin releasing hormone), gonadoliberin
GPE	– globus pallidus externum
GPI	– globus pallidus internum
GPx, GSHPx	– glutathionperoxidáza
GSH	– redukovaný glutathion
GSSG	– oxidovaný glutathion, glutathiondisulfid
GTO	– Golgiho šlachový orgán (Golgi tendon organ)
GTP	– guanosintrifosfát
Gy	– gray

H

hCG	– lidský (humánní) choriový gonadotropin
HCL	– vlasatobuněčná leukemie (hairy cell leukemia)
HDL	– lipoproteiny o vysoké hustotě (high-density lipoproteins)
HES	– horní jícnový svěrač
HIF	– faktor indukovaný hypoxií (hypoxia induced factor)
HIV	– virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HL	– Hodgkinův lymfom
HLA	– lidský leukocytární antigen (human leucocyte antigen)
hMG	– lidský menopauzální gonadotropin (human menopausal gonadotropin)
HPA	– osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny (hypothalamus-pituitary gland-adrenal gland)
HRE	– hormon responzivní element
HRS	– hepatorenální syndrom
HRT	– hormonální substituční terapie (hormonal replacement therapy)
HS	– hereditární sférocytóza
hsp	– heat shock protein
HSC	– hematopoetické kmenové buňky (hematopoietic stem cells)
HSL	– hormon senzitivní lipáza
HSV	– herpes simplex virus
HTK	– hematokrit
HUS	– hemolyticko-uremický syndrom

Ch

CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
-------	-------------------------------------

I

IBS	– syndrom dráždivého tračníku (irritable bowel syndrome)
ICAM	– intercellular adhesion molecule
ICP	– intrakraniální tlak
ICSI	– intracytoplazmatická injekce spermie (intracytoplasmic sperm injection)
ICT	– intracelulární tekutina
IDF	– International Diabetes Federation
IDL	– lipoproteiny o střední hustotě (intermediate-density lipoproteins)
IF	– vnitřní faktor (intrinsic factor)

IFN- γ	– interferon gama
IFPO	– intrapartální fetální pulzní oxymetrie
IgA	– imunoglobulin A
IgE	– imunoglobulin E
IgG	– imunoglobulin G
IgM	– imunoglobulin M
IGF	– inzulinu podobný růstový faktor (inzulin-like growth factor)
IH	– inhibiční hormony (inhibiting hormones)
ICHDK	– ischemická choroba dolních končetin
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IL	– interleukin
ILAE	– International League against epilepsy (Mezinárodní liga proti epilepsii)
IMSI	– intracytoplazmatická injekce morfologicky vyselektované spermie (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection)
IP3	– inozitoltrifosfát
IRV	– inspirační rezervní objem (inspiratory reserve volume)
ITP ¹	– imunitní trombocytopenie
ITP ²	– inozintrifosfát
IUD	– nitroděložní tělísko (intrauterine device)
IUI	– intrauterinní inseminace
IUI-AID	– zavedení spermatu dárce do děložní dutiny (intrauterine insemination – artificial insemination by donor)
IUI-AIH	– zavedení spermatu partnera do děložní dutiny (intrauterine insemination – artificial insemination by husband)
IVF	– in vitro fertilizace

K

KMP ¹	– kardiomyopatie
KMP ²	– klidový membránový potenciál
KRS	– kardiorenální syndrom

L

LADA	– diabetes mellitus dospělých s přítomností autoprotilátek (late-onset autoimmune diabetes of adults)
LAMP2a	– lysosome-associated membrane protein type 2a
LBL	– lymfoblastový lymfom
LCAT	– lecitin-cholesterol-acyltransferáza
LDH	– laktát-dehydrogenáza
LDL	– lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins)
LDT	– laterodorzální tegmentální (jádro)
LEO	– světlem řízený oscilátor (light entrained oscillator)
LH	– luteinizační hormon
LHRH	– releasing hormon luteinizačního hormonu
LPHL	– Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí
LPL ¹	– lipoproteinová lipáza
LPL ²	– lymfoplazmocytní lymfom
LS	– limbický systém

LTD	– dlouhodobá deprese (long term depression)
LTP	– dlouhodobá potenciace (long term potentiation)

M

MALT	– slizniční lymfatická tkáň (mucosa-associated lymphoid tissue)
MAO	– monoaminoxidáza
MARS	– syndrom smíšené antagonistické odpovědi (mixed antagonistic response syndrome)
MBP	– hlavní bazický protein
MC3R	– melanokortin 3 receptor
MC4R	– melanokortin 4 receptor
MCL	– lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma)
MCS	– stimulace motorické mozkové kůry (motor cortex stimulation)
MCV	– střední objem červené krvinky (mean corpuscular volume)
MDF	– faktor tlumící myokard (myocardial depressive factor)
MDS	– myelodysplastický syndrom
MDS/MPD	– myelodysplastický syndrom/myeloproliferativní neoplazie
MEN	– mnohočetná endokrinní neoplazie (multiple endocrine neoplasia)
MHC	– hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)
MCH ¹	– melanine-concentrating hormone
MCH ²	– střední obsah hemoglobinu v krvi (mean cell haemoglobin)
MCHC	– střední koncentrace hemoglobinu v krvi (mean corpuscular haemoglobin concentration)
MM	– mnohočetný myelom
MMV	– maximální minutová ventilace
MODS	– syndrom multiorgánového selhání/multiorgánové dysfunkce (multiple organ dysfunction syndrome)
MODY	– diabetes mladých jedinců (maturity-onset diabetes of the young)
MOF	– mnohočetné orgánové selhání (multiple organ failure)
MPD	– myeloproliferativní onemocnění (myeloproliferative diseases)
MRI	– magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MRD	– minimální reziduální choroba
mRNA	– mediátorová ribonukleová kyselina (messenger ribonucleic acid)
MSH	– melanocyty stimulující hormon
MSN	– medium spiny neurons
MVS	– minutový srdeční výdej
MZL	– lymfom z marginální zóny

N

NA	– noradrenalin
NAD	– nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADH	– redukovaný nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADP	– nikotin-adenosin-dinukleotid-fosfát
NADPH	– redukovaný nikotin-adenosin-dinukleotid-fosfát
NASCET	– North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NAT	– nepřímý antiglobulinový test
NES	– syndrom nočního přejídání (night eating syndrome)

NF- κ B	– nukleární faktor kappa B
NGF	– nervový růstový faktor (nerve growth factor)
NHL	– nehodgkinský lymfom
NK-buňky	– přirození zabijáci (natural killer cells)
NMDA	– N-metyl-D-aspartáza, kyselina N-metyl-D-asparagová
NMR	– nukleární magnetická rezonance
NPY	– neuropeptid Y
NREM	– non-REM (spánek)
NSA	– nesteroidní antirevmatika
NTproBNP	– N-terminální fragment pro mozkový natriuretický peptid

O

O_2ER	– oxygen extraction ratio
OAE	– otoakustická emise
OHSS	– ovariální hyperstimulační syndrom
OVLТ	– organum vasculorum laminae terminalis

P

PACAP	– pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)
$P_A CO_2$	– parciální tlak oxidu uhličitého v alveolech
$P_a CO_2$	– parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PAF	– destičky aktivující faktor (platelet activating factor)
PAH	– kyselina paraaminohipurová
PAI-1	– inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
$P_a O_2$	– parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PAT	– přímý antiglobulinový test
PC	– protein C
PCB	– polychlorované bifenily
PCO_2	– parciální tlak kyslíčnicku uhličitého
PDE	– fosfodiesteráza
PDGF	– destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor)
PDS	– paroxysmální depolarizační posun
PET	– pozitronová emisní tomografie
pF	– parafascikulární (jádro)
PG	– prostaglandin
PGAS	– autoimunitní polyglandulární syndrom (polyglandular autoimmune syndrome)
PGD	– preimplantační genetická diagnostika
PGE2	– prostaglandin E2
PGO spikes	– ponto-genikulo-okcipitální hroty
PICSI	– intracytoplazmatická injekce chemicky vyselektované spermie (pre-selected intracytoplasmic sperm injection)
PIF/PIH	– prolaktin inhibující faktor/hormon (prolaktin-inhibitory factor/hormone), prolaktostatin
PKA	– proteinkináza A
PKC	– proteinkináza C
PLC	– fosfolipáza C

PMCA	– plasma membrane Ca^{2+} ATPase
PMF	– primární myelofibróza
PNFS	– periferní nervová okřsková stimulace (peripheral nerve field stimulation)
PNH	– paroxysmální noční hemoglobinurie
PNS ¹	– periferní nervová stimulace (peripheral nerve stimulation)
PNS ²	– periferní nervový systém
PO_2	– parciální tlak kyslíku
POMC	– proopiomelanokortin
PP	– pankreatický polypeptid
PPT	– pedunkulopontinní tegmentální (jádro)
PRH	– prolaktin regulující hormon
PRL	– prolaktin
PS	– protein S
PSA	– prostatický specifický antigen
PSNS	– parasympatický nervový systém
PTCL	– periferní T-lymfom (peripheral T-cell lymphoma)
PTCL-NOS	– periferní T-lymfom blíže nespecifikovaný (peripheral T-cell lymphoma not otherwise specific)
PTH	– parathormon
PTHrP	– parathormon related protein
PTSD	– posttraumatická stresová porucha (posttraumatic stress disorder)
PV	– polycythaemia vera
P_vCO_2	– parciální tlak oxidu uhličitého ve venózní krvi
PVN	– paraventrikulární jádro
P_vO_2	– parciální tlak kyslíku ve venózní krvi
PYY	– peptid YY

R

RAAS	– systém renin-angiotenzin-aldosteron
RAEB	– refrakterní anemie s excesem blastů
RARS	– refrakterní anemie s prstenčitými sideroblasty
RARs	– rychle se adaptující receptory
RBC	– počet erytrocytů (red blood cells)
RCBF	– regionální průtok krve mozkem (regional cerebral blood flow)
RCMD	– refrakterní cytopenie s mnohaliniiovou dysplazií
RCMV	– objem erytrocytární masy (red cell mass volume)
RCUD	– refrakterní cytopenie s jednoliniiovou dysplazií
RDW	– šířka distribuce rozměru červené krvinky (red cell distribution width)
REE	– klidový energetický výdej (resting energy expenditure)
REM	– rychlé oční pohyby (rapid eye movement)
RES	– retikuloendotelový systém
RF	– retikulární formace
rFSH	– rekombinantní folikulostimulační hormon
RH	– uvolňující hormony (releasing hormones)
RIND	– reverzibilní ischemický neuronální deficit
RNA	– ribonukleová kyselina

ROS	– reactive oxygen species)
RPF	– průtok plazmy ledvinami (renal plasma flow)
RQ	– respirační kvocient
rT3	– revertovaný trijodtyronin
RTC	– retikulocyt
rTMS	– repetitivní transkraniální magnetická stimulace
RV	– reziduální objem (residual volume)
RyR	– ryanodinový receptor

S

SA	– sinoatriální uzel
SAK	– subarachnoidální krvácení
SAM	– sympato-adrenomedulární systém
S O ₂	– saturace krve kyslíkem
SARs	– pomalu se adaptující receptory
SAS	– sympatoadrenální systém
SCF	– růstový faktor pro kmenové buňky (stem cell factor)
SCID	– těžká kombinovaná imunodeficiencie (severe combined immunodeficiency)
SCN	– suprachiazmatické jádro
SCS	– stimulace míšních kořenů (spinal cord stimulation)
SCWD	– Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (Společnost pro sarkopenii, kachexii a chřadnutí)
SER	– somatosenzory evokované odpovědi (somatosensory evoked responses)
SERCA	– sarcoplasmic reticulum calcium ATPase
SGLT	– sodíko-glukózový kotransportér (sodium-glucose linked transporter)
SGOT	– sérová glutamát-oxalát-transamináza
SGPT	– sérová glutamát-pyruvát-transamináza
SHBG	– pohlavní hormony vázající globulin (sexual hormones binding globulin)
SIADH	– syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
SIH	– somatotropin inhibující hormon
SIRS	– syndrom systémové zánětové odpovědi (systemic inflammatory response syndrome)
SLE	– systémový lupus erythematoses
SM	– systémová mastocytóza
SN	– substantia nigra
SNS	– sympatický nervový systém
SOD	– superoxidodismutáza
SPL	– hladina akustického tlaku (sound pressure level)
SPMO	– suplementární motorická oblast
SpO ₂	– saturace kyslíku měřená pulzním oxymetrem
SR	– sarkoplazmatické retikulum
SRH	– somatotropin releasing hormon
SRS-A	– slow reacting substance of anaphylaxis
SSS	– somatosenzorický (somatosenzitivní) systém

STH	– somatotropní hormon
STHIH	– somatostatin
STN	– subtalamické jádro
SV	– systolický objem (systolic volume)
S_vO_2	– saturace kyslíku ve smíšené venózní krvi (saturation of venous oxygen)
SWS	– spánek s pomalými vlnami (slow wave sleep)
T	
T3	– trijodtyronin
T4	– tetrajodtyronin (tyroxin)
TAG	– triacylglycerol
TBG	– tyroxin vázající globulin (thyroxin binding globulin)
TBPA	– tyroxin vázající prealbumin (thyroxin binding prealbumin)
Tc	– cytotoxické buňky (cytotoxic cells)
tDCS	– transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (transcranial direct current stimulation)
TE OAE	– tranzitorní evokovaná otoakustická emise
TEA	– tetraethylamonium
TENS	– transkutánní elektrická nervová stimulace
TF ¹	– tepová frekvence
TF ²	– tkáňový faktor
TFPI	– inhibitor cesty tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)
TGF-β	– transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta)
Th	– pomocné buňky (helper cells)
TIA	– tranzitorní ischemická ataka
TK	– krevní tlak
TKI	– inhibitory tyrozinkináz
TLC	– celková kapacita plic (total lung capacity)
T-LGL	– leukemie z velkých granulárních lymfocytů (large granular lymphocyte)
TLR	– toll-like receptor
Tm	– paměťové buňky (memory cells)
TMP	– tymidin-monofosfát
TMS	– transkraniální magnetická stimulace
Tn	– troponin
TnI	– troponin I
TnT	– troponin T
TNF-α	– nádor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alfa)
TO	– tepový objem
TP	– práh excitace (threshold potential)
TPA	– tkáňový aktivátor plazminogenu
TPAI	– inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu
TPR ¹	– celkový periferní odpor (total peripheral resistance)
TPR ²	– celkový plicní odpor (total pulmonary resistance)
TRH	– hormon uvolňující tyreotropin (thyreotropin releasing hormone), tyreoliberin
TRPA	– transient receptor potential activation

TRPM	– transient receptor potential mentol
TRPV	– transient receptor potential vaniloid
Ts	– supresorické buňky (suppressor cells)
TSH	– tyreoidu stimulující hormon, tyreotropní hormon
TSST-1	– toxin toxického šokového syndromu 1
TTP	– trombotická trombocytopenická purpura
TV	– dechový objem (tidal volume)

U

UDPG	– uridindifosfoglukóza
UTP	– uridintrifosfát

V, W

V/Q	– poměr ventilace/perfuze
VA	– alveolární ventilace (alveolar ventilation)
VC	– vitální kapacita (vital capacity)
VD	– ventilace mrtvého prostoru (dead space ventilation)
VEGF	– vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VER	– vizuální evokované odpovědi (visual evoked responses)
VIP	– vazomotorický intestinální peptid
VLDL	– lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins)
VLPO	– ventrolaterální preoptická (oblast hypotalamu)
VMN	– ventromediální jádro
VNS	– vegetativní nervový systém
VOR	– vestibulookulární reflex
VPL	– ventroposterolaterální (jádro)
VPM	– ventroposteromediální (jádro)
vWD	– von Willebrandova nemoc
vWF	– von Willebrandův faktor
WHO	– World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
WM	– Waldenströмова makroglobulinemie

Ostatní

α -MSH	– hormon stimulující alfa-melanocyty
2,3-DPG	– 2,3-difosfoglycerát
5-HT	– 5-hydroxytryptamin, serotonin

Předmluva

Dovolujeme si předložit naší lékařské veřejnosti a zejména studentům symbiózu fyziologie a patologické fyziologie na základě modelu, který se vyučuje na 3. lékařské fakultě UK v Praze. Domníváme se, že fyziologie a patofyziologie tvoří zákonitě plynulý přechod dvou základních oborů medicíny. Jsou to obory, které byly zpočátku společné a později se rozdělily. Jejich náplň je ale různá. Fyziologie seznamuje studenty se základními fyziologickými pochody a normami, je to vlastně klinika zdravého člověka. Úkolem patofyziologie je studovat a popisovat fyziologické pochody za patologických stavů. Je velmi těžké stanovit přechod mezi normou a patologií a tam je právě hraniční část mezi fyziologií a patofyziologií. Víme, že tento přechod je plynulý a oba obory se vzájemně inspirují. Snažíme se splnit zásadní motto: podat oba obory jako obory fyziologické, které mají společné metody a metodiky, společné výzkumné cíle a vzájemně se velmi úzce prolínají. Proto si myslíme, že by se tak měly prolínat i ve studiu a v praktickém použití v medicíně.

Kniha je určena i pro postgraduální studium v oboru fyziologie a patofyziologie člověka a také studium na příslušné atestace v různých klinických oborech, zejména v oborech interních a neurologických (neurologie, psychiatrie), ale i oborech chirurgických a dalších a měla by tvořit základ chápání fyziologických a patofyziologických dějů.

Každá kapitola je uvedena kazuistikou, která vyžaduje diskusi s přednášejícím či s učitelem. Kazistiky se vztahují k jednotlivým patofyziologickým situacím, které jsou pak uvedeny v příslušné kapitole. Některá fakta se v různých kapitolách opakují, ale jsou uváděna z různých aspektů, proto je do textu takto zařazujeme; je to také zdůraznění jejich významu ve fyziologii a v patofyziologii.

Na zpracování učebnice se podíleli především pracovníci Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (prof. MUDr. Tomáš Kozák, PhD.), dalšími spolupracovníky byli MUDr. Ivana Pekárková, PhD., bývalá odborná asistentka našeho ústavu, která nyní pracuje jako neuroložka v Benešově, MUDr. Jitka Fricová, PhD., z Centra bolesti KARIM 1. LF UK a VFN v Praze, MUDr. Pavel Rokyta z Natalartu Plzeň a doc. MUDr. Věra Rokytová, CSc., z Gynekologicko-porodnické kliniky LF UK a FN Plzeň.

Doufáme, že toto první vydání naší knihy přispěje k lepšímu pochopení fyziologických a patofyziologických funkcí a rozšíří obzor i těm, kteří studovali dříve a toto komplexní pojetí neměli možnost studovat společně.

za autory
prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA,
pořadatel knihy

1 Fyziologie a patologická fyziologie a jejich historie

Richard Rokyta

1.1 Náplň oboru

Oba obory fyziologie a patologická fyziologie jsou historicky poměrně nové. Vznikly mnohem později než obory morfologické, které mají mnohasetletou tradici. To neznámá, že by se starověcí a středověcí lékaři neřídili fyziologickými principy, ovšem nenazývali je tak. Fyziologie se vyvinula až koncem 16. století a dále se rozvíjela v 17. a 18., ale zejména v 19. a 20. století. Patologická fyziologie se vyvíjela ruku v ruce s fyziologií, ale jako samostatný obor se objevila až ve druhé polovině 19. století.

Fyziologie je nauka o základních funkcích živých organismů v normě. Jeden z nejtěžších úkolů medicíny je stanovit hranici mezi normou a patologií. Normy mají poměrně velkou šíři rozsahu, proto také všechny hodnoty, které v medicíně udáváme, ať již jsou to hodnoty biochemické nebo hodnoty fyziologické, vždy mají určité rozmezí od nejnižší do nejvyšší. Vždy se udává střed, průměrná hodnota nebo také medián (nejčastěji se vyskytující hodnoty souboru). Stanovení mezníku hodnot mezi fyziologií normy a patologií je velice obtížné.

Jestliže fyziologii definujeme jako kliniku zdravého člověka, **patologická fyziologie** se zabývá klinikou člověka nemocného. Rozdíl je plynulý, proto také tyto dva obory k sobě zákonitě patří. Dlouho se rozvíjely společně, mají společné metodiky studia a mnohdy i společný výklad svých principů.

Fyziologie člověka je nauka o funkcích a výkonech zdravého lidského těla včetně srovnávání s patofyziologickými stavy. Velmi úzce souvisí také s fyziologií zvířat, protože mnoho základních fyziologických dějů bylo studováno na laboratorních zvířatech, ale platí i obecněji. Zajímavé je, že mnoho funkcí, které byly objeveny na jiných živočišných druzích, mají platnost i u člověka.

Fyziologie se snaží nejen popsat podstatu dějů, ale také stanovit příčiny, které působí změny, a odhalit vzájemné souvislosti mezi jednotlivými funkcemi organismu. Fyziologie se liší od ostatních biologických oborů (především molekulární biologie, obecné biologie, genetiky a dalších) tím, že vysvětluje funkce ve vzájemných souvislostech a především objasňuje regulace funkcí ve všech souvislostech. Dnes existuje samostatná disciplína – **psycho-neuro-endokrino-imunologie**, která řeší všechny regulační funkce v těle. Imunologické regulace existují již na úrovni jedné buňky. U jednobuněčných organismů fungují především imunologické projevy. Další regulací jsou projevy endokrinní. Existuje celý složitý systém endokrinní soustavy žláz s vnitřní sekrecí, které jsou řízeny i nervově. Nervový systém má nad sebou ještě nadstavbovou psychiku, která je jeho produktem, proto tedy psycho-neuro-endokrino-imunologie. Patologické změny jdou vždy ruku v ruce.

Velmi důležitá je **srovnávací fyziologie** – tzn. fyziologie zvířat a nižších živočichů.

K možnému uvádění obecných principů do fyzikálních věd velmi přispěla **biokymnetika**, která zobecňuje principy řízení funkcí.

1.2 Stručná historie oboru

Z historického hlediska vznikla fyziologie v 16. století, kdy tento pojem poprvé užil v roce 1552 Francouz Fernel, který tak označil nauku o projevech živé přírody. Významně k rozvoji fyziologie přispěl britský anatom William Harvey, který žil v letech 1578–1657. Objevil krevní oběh: zjistil, že v krevním oběhu není vzduch v trubících, ale je to skutečně krev, která proudí v oběhové soustavě. To mělo fenomenální význam. K rozvoji fyziologie přispěl také francouzský fyzik René Descartes, který v 17. století popsal reflex. Velmi důležitým pokrokem byl princip nervismu, který razil a popsal ruský fyziolog Ivan Michajlovič Sečenov, žijící v letech 1829–1905. Zdůraznil důležitost nervového systému. Velmi významným fyziologem byl i George Sherington (1857–1952), který objevil reflexní podstatu fyziologických dějů.

K rozvoji oboru významně přispěla i česká fyziologie. Čech Jan Evangelista Purkyně (1787–1869; [obr. 1.1](#)) prvně koncipoval fyziologii do systému lékařských ústavů. V roce 1837 založil v dnešní Vratislavi (polsky Wrocław; tehdejší německá Breslau v Prusku) první fyziologický ústav na světě. Purkyně učinil významné objevy fyziologické, anatomické, histologické a farmakologické. Po příchodu do Prahy v padesátých letech 19. století pak založil v roce 1851 druhý fyziologický ústav na světě v Praze. Purkyně byl zcela výjimečnou osobností. Výrazně se zasloužil o rozvoj fyziologie, a kdyby byly v té době Nobelovy ceny, prof. Purkyně by ji určitě dostal. Jan Evangelista Purkyně položil i základy patologické fyziologie.



Obr. 1.1 Jan Evangelista Purkyně

Další významnou osobností a zakladatelem experimentální medicíny byl vynikající francouzský vědec prof. Claude Bernard. Žil v letech 1813–1878 a byl profesorem na Collège de France, což je útvar mezi univerzitou a akademií věd. Prof. Bernard je objevitelem stálosti vnitřního prostředí (*milieu interieur*) neboli homeostázy. Pojem homeostáza razil mnohem později také americký vědec prof. Cannon.

Nobelovy ceny jsou udělovány od roku 1901. První Nobelovu cenu za lékařství a fyziologii získal v roce 1904 Ivan Petrovič Pavlov (1848–1936) za objevy regulace trávení. Objevil také podmíněné reflexy, za něž však Nobelovu cenu nedostal, jeho

objev podmíněných reflexů je ale stále platný. Byl to fyziologický génius, některé jeho objevy však byly později příliš zobecněny a sovětská „věda“ a média je v nebyvalém rozsahu zneužíla. Pavlov se o tom už ale nedozvěděl. Byl to také vynikající metodik.

V roce 1920 dostal Nobelovu cenu prof. August Krogh za objevy mikrocirkulace. Přišel na to, že výměna látek se děje na úrovni kapilár, a vymyslel také spirometr. V roce 1922 se stal laureátem Nobelovy ceny Angličan A.V. Hill za objev přeměny energie a tvorby tepla ve svalu. Zajímavé je, že A. V. Hill byl také britským olympionikem. V roce 1923 získali Nobelovu cenu Frederig Banting a John Macleod z Toronta za objev inzulinu, i když ji měl obdržet Charles Best. Best byl však tehdy ještě student, a tak ji bohužel nedostal. V roce 1924 obdržel Nobelovu cenu Holanďan Wiliam Einthoven (1869–1927) za objev mechanismu elektrokardiografie. Prvně popsal EKG již v roce 1903, u zvířat ji použil v roce 1905, ale u člověka až v roce 1913. Jeho jméno je navždy spojeno s pojmem Einthovenův trojúhelník. V roce 1932 dostal Nobelovu cenu Angličan Lord Adrian za popis funkce přenosu informace neurony spolu s Ch. S. Sherringtonem, který ji získal za objev principů reflexní činnosti. V roce 1936 Britové Henry Dale a Otto Loewi objasnili přenos vzruchů mediátory, což byl vynikající objev. V roce 1938 dostal Nobelovu cenu Belgičan prof. Heymans za popis regulace dýchání. V roce 1961 obdržel Nobelovu cenu maďarsko-americký badatel prof. G. Békésy za vysvětlení mechanismu slyšení.

Pak již nastala éra objevitelů, které jsme osobně znali. V roce 1963 to byli Alan Hodgkin, Andrew Huxley a John Eccles za odhalení chemického přenosu vzruchů a vzniku svalové kontrakce. Eccles i Huxley jsou čestnými doktory Univerzity Karlovy. Eccles dostal čestný doktorát v roce 1969, Huxleymu jsme udělili čestný doktorát v roce 1998. Prof. Eccles se stal v roce 1993 též nositelem Zlaté medaile Univerzity Karlovy. V roce 1970 dostal Nobelovu cenu Bernad Katz za objev šíření vzruchu. Bylo velmi kritizováno, že ji nedostal již v roce 1963 s prof. Ecclesem, protože se rovněž zasloužil o teorii neurochemického přenosu vzruchu. Ve stejném roce (1970) dostal Nobelovu cenu také Julius Axelrod za nálezy serotoninu a dalších látek, které se podílejí na vzniku psychických chorob. V roce 1980 obdrželi Nobelovu cenu H. Hubel a N. Wiesel za popis neurofyziologických mechanismů vidění. S nimi získal Nobelovu cenu i R. W. Sperry za odhalení funkční specializace mozkových hemisfér. V roce 1981 pak obdrželi Nobelovu cenu Stanley Cohen a Italka Levi-Montalcini za objev nervového a epidermálního růstového faktoru. V roce 1991 získali Nobelovu cenu Erwin Neher a Bert Sakmann za objev metodiky patchclamp neboli terčíkového zámku, tedy objev objasňující existenci a funkci iontových buněčných kanálů. V roce 1998 se stali nositeli ceny Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro a Ferid Murad za objev glutamatergního přenosu.

V dalších letech získali Nobelovy ceny za lékařství a fyziologii zejména molekulární biologové, ale fyziologové pořád hrají velkou roli.

Mezi ceny, které se vztahují k fyziologii, patří i některé historické ceny. V roce 1906 byli oceněni Camillio Golgi a Ramón y Cajal za práce o struktuře nervového systému. V roce 1914 to byl maďarský fyziolog Robert Bárány, který popsal vestibulární aparát vnitřního ucha a vyvinul Bárányho křeslo, na kterém se dodnes vyšetřují funkce vestibulárního aparátu. Mezi fyziology se řadí i Karel Landsteiner, který obdržel Nobelovu cenu v roce 1930 za objev krevních skupin člověka. Při udělení této Nobelovy ceny byl bohužel zcela ignorován prof. psychiatrie Jan Jánský z Prahy.

Prof. Landsteiner byl Rakušan, který poté pracoval ve Spojených státech. Z dalších fyziologů to byl Szent Györgyi, maďarsko-americký biochemik, který objevil vitamin C.

Ve vztahu k Praze jsou důležití profesori, kteří pracovali na německé lékařské fakultě mezi světovými válkami – Carl Ferdinand Cori a Gerta Theresa Coriová, kteří se stali nositeli Nobelovy ceny v roce 1947 za objev katalytické přeměny glykogenu.

Ze Švýcarů dostal Nobelovu cenu Walter Rudolf Hess v roce 1949 za odhalení funkcí mezimozku, v roce 1953 britský biochemik německého původu Hans-Adolf Krebs za Krebsův cyklus (cyklická přeměna kyseliny citronové). V roce 1967 získal Nobelovu cenu Ragnar Granit za objev v oblasti primárních fyziologických a chemických pochodů v oblasti vidění. Nemůžeme opomenout ani zakladatele etologie Karla von Frische, Konráda Lorenze a Nikolase Tinbergena, kteří dostali Nobelovu cenu v roce 1973 za vysvětlení vyvolání a organizace individuálního a sociálního vzorového chování. Založili zcela nový obor, který se v současnosti velice intenzivně rozvíjí. V roce 1977 obdržel Nobelovu cenu Francouz žijící v Americe Roger Guillemin za objev tvorby peptidových hormonů v mozku. Za počítačovou tomografii dostali Nobelovu cenu americký fyzik Allan M. Cormack a britský elektroinženýr Godfrey N. Hounsfield. Z přehledu vidíme, že většina laureátů Nobelových cen byli světoví objevitelé, kteří báдали na hranici fyziologie a patofyziologie.

Čeští vědci světového jména byli například Jan Evangelista Purkyně, který učinil mnoho objevů díky tomu, že měl Pleslův mikroskop, ale současně byl i vynikajícím experimentátorem. Další významný český vědec byl Jiří Procházka (obr. 1.2), pražský oční lékař, který postuloval princip nervismu na nervovou a reflexní činnost. Na toto místo patří i prof. Eduard Babák (obr. 1.3), jenž byl profesorem v Praze a prvním děkanem veterinární fakulty v Brně. Byl zakladatelem české srovnávací fyziologie a ekologické fyziologie. Dalším vynikajícím českým fyziologem byl akademik prof. Vilém Laufberger, který objevil ferritin. Byl navržen na Nobelovu cenu, ale nikdy ji nedostal. Existuje celá plejáda českých fyziologů a patofyziologů, kteří měli velký vliv na rozvoj tohoto oboru.



Obr. 1.2 Jiří Procházka



Obr. 1.3 Eduard Babák

Na každé lékařské fakultě u nás se učí fyziologie a patologická fyziologie. Ve Francii se na základě činnosti prof. Claude Bernarda vyvinul obor fyziopatologie. V Anglii je rozvinuta především klinická fyziologie, k níž mají také vynikající učebnice. Klinická fyziologie je sice podobná patologické fyziologii, ale vztahuje se pouze na člověka. V Rusku rozvíjeli patologickou fyziologii především I. P. Pavlov a poté jeho žáci, především Orbeli a Bogomolcev. Celosvětově měl obrovský vliv také Hans Selye, absolvent pražské německé lékařské a přírodovědecké fakulty pocházející z Komárna. Utekl před Hitlerem do Kanady, kde popsal svoji stresovou teorii, která je dodnes platná. Dalším významným patofyziologem byl Holanďan prof. Kolf, který začal implantovat umělé orgány.

Dnes se fyziologie a patofyziologie vyučují jako zvláštní předměty na všech lékařských fakultách, ale pouze na 3. lékařské fakultě jsou fyziologie a patologická fyziologie spojeny v jeden společný obor.

2 Zevní faktory vzniku nemocí

Richard Rokyta

Obecně můžeme zevní faktory vzniku a dalšího rozvoje nemocí rozdělit na čtyři skupiny: fyzikální faktory, chemické faktory, biologické faktory a psychosociální faktory.

2.1 Fyzikální faktory

Mezi faktory fyzikální povahy patří mnoho příčin, které se probírají obecně v biofyzice, jsou však i součástí fyziologie a patofyziologie. Nejčastější fyzikální faktory jsou mechanické, mezi něž patří především **traumatický šok** a **crush syndrom**. Crush syndrom se objevuje při úrazech velmi často. O šoku pojednáváme zvláště.

Barotrauma je porucha, která vzniká při náhlé změně atmosférického tlaku vzduchu. Barotraumatem mohou být vyvolána některá onemocnění – například pneumotorax, což je nejčastější barotrauma. Při něm může vzniknout mediastinální emfyzém a nejzávažnější komplikace – systémová vzduchová embolie.

Dalšími fyzikálními faktory jsou přetížení a beztíže.

Přetížení je situace, při níž se mění působení zemské gravitace, které je za normálních okolností 1 G. Přetížení krátkodobě vzniká například při letecké akrobacii nebo při skocích do vody a třeba i při rozjezdu rychlovýtahů. Člověk snáší účinky gravitačního pole lépe v určité poloze – například vsedě s mírným předklonem snáší 4 G po dobu 60 minut, což je důležité pro start kosmických raket. Při náhlém přetížení klesá krevní tlak v oblasti hlavy a objevují se poruchy vidění až ztráta vědomí. Po 10 sekundách se vše navrácí k normě. Jestliže působí zvýšená gravitační síla souběžně s dlouhou osou těla, může být porušen krevní oběh a může nastat i smrt. Při kolmém působení na tělesnou osu selhává respirace.

Beztíže je stav, kdy zemská tíže dlouhodobě nepůsobí; je přítomna zejména při kosmických letech. U savců, tedy i u člověka, se v rovnovážně-polohovém orgánu začnou volně pohybovat otolity, které na Zemi tlačí na smyslové buňky, a tím udávají směr tíže. V beztížném stavu však začnou otolity dráždit smyslové buňky náhodně, což má za následek mořskou nemoc, pocity tupého tlaku v hlavě, případně žaludeční nevolnost. Po určité době (několika hodinách až dnech) se však rovnovážně-polohový aparát adaptuje na stav beztíže a nepříjemné příznaky vymizí.

Při dlouhodobé beztíži jsou prvním příznakem především statokinetické poruchy. Kosmonauti se musejí velmi pečlivě vybírat; přesto zejména u prvních se po startu objevovalo krvácení do statokinetického ústrojí. I při dlouhotrvající beztíži je porušena aferentace do statokinetického ústrojí, a proto podněty, které jsou vyvolány pohybem hlavy, zůstávají. Dlouhodobý stav beztíže má i další následky. Mění se krevní tlak, takže po době delší než šest měsíců ve stavu beztíže je velmi malý rozdíl mezi systolickým a diastolickým krevním tlakem. To je dosud značná překážka dlouhodobých kosmických letů včetně letu na Mars. Při stavu beztíže vzniká také

další závažná porucha – dekalifikace kostí. Po návratu na Zemi po dlouhotrvajících letech je třeba velké opatrnosti, aby si kosmonauti nezlomili nohu.

Další fyzikální příčinou nemoci jsou hluk, vibrace a ultrazvuk.

Hluk je moderní akutrauma, které vzniká při trvalém působení hluku. Při určité intenzitě zvuku jsou drážděna zakončení nejen nervus acusticus, ale i dalších sensorických nervů. Vzniká hlukový práh. Při akutraumatu se může objevovat i bolest, protože se snižuje její práh.

Velmi významné jsou **vibrace**, jež jsou nepříjemně vnímány při frekvencích 20 000 až 25 000 Hz za minutu. Způsobuje je například práce s různými sbíječkami nebo pneumatickými kladivy. Při tom jsou drážděna nervová zakončení ve stěnách arteriol ruky a paže. Mohou vznikat cévní spazmy s hypoxií tkání a může být poškozena i chrupavka a kost.

V moderní medicíně se velmi často používá **ultrazvuk**. Léčebně se aplikuje například při diatermii, kdy se působením ultrazvuku prohřívají hluboko uložené tkáně. Ultrazvukový pulz se používá i při litotripsii, kdy se pomocí ultrazvuku rozbíjejí ledvinové (častěji) nebo žlučnickové kameny (vzácně). V lékařské praxi se používají většinou frekvence 1 MHz, případně vyšší. Ultrazvuk není pro organismus příliš škodlivý, protože je dobře veden tekutinami a dokonce i pevnými látkami. I proto slouží k léčebnému využití.

Další fyzikální faktor je nízký a vysoký atmosférický tlak.

Při **nízkém atmosférickém tlaku** vzniká **hypoxie**, protože se snižuje parciální tlak kyslíku – hypoxická hypoxie. Ta podmiňuje další následky: když klesá tenze kyslíku, zhoršuje se cirkulace v plicích a aktivizuje se sympatikus, což zvýší srdeční aktivitu. Po pěti dnech se srdeční frekvence sníží na 80 % a srdeční výdej na 75 %. Jako následek dlouhodobého snížení parciálního tlaku ve tkáních se zvyšuje produkce erythropoetinu. To se kompenzuje hyperventilací, při nízkém respiračním tlaku vzniká respirační alkalóza, která se může změnit i na metabolickou alkalózu.

Při pomalém výstupu do vysokých výšek vzniká **horská nemoc**, což je onemocnění, které se projevuje právě alkalózou. Při rychlém pasivním stoupání do výšky při letech může vzniknout **výšková nemoc**, která se však již dnes prakticky neobjevuje, protože jsou patřičně upravené kabiny v letadlech.

Při **vysokém atmosférickém tlaku** vzniká naopak **hyperoxie**. Zvýší se parciální tlaky plynů, významný je zejména narkotický účinek dusíku a toxický účinek kyslíku. Při zvýšené hyperoxii se rychleji inaktivují enzymy, které obsahují SH skupiny a nejčastěji poškozuje mozek. Kyslík poškozuje také plicní tkáň a kapiláry a vše končí plicním edémem. Jestliže se zvyšuje parciální tlak kyslíku a snižuje se parciální tlak oxidu uhličitého, vzniká vazokonstrikce v mozku.

Krátké podání hyperbarického kyslíku se používá léčebně například při otravách oxidem uhelnatým (dnes již méně), při léčbě anaerobních plynatých snětí i jako součást léčby kardiovaskulárních onemocnění a některých kožních onemocnění. Tato léčba se označuje jako **hyperbarická oxygenoterapie**.

Při zvýšeném tlaku vzniká **dekompresní (kesonová) nemoc**. Při práci v kesonech či při potápění v hloubkách se zvyšuje tlak, při výstupu je tedy nutná postupná dekomprese. Při dekompresi představují nebezpečí bublinky dusíku – může vzniknout dusíková embolie. Podstatou problému je to, že dusík je dobře rozpustný v tukové tkáni a při dekompresi se z tukové tkáně uvolňuje. Tuková tkáň je uložena okolo myelinových pochev axonů, a může proto vzniknout i porucha periferních nervů.

Bublínky dusíku se vytvářejí ve tkáních, které mají větší obsah tuku, jako například kůra nadledvin, kostní dřev a podkožní tuk. Kesonová nemoc je závažná a následná dekomprese se musí provádět postupně, což je důležité především při potápění bez kyslíkových a kompresních přístrojů.

Dalším fyzikálním faktorem jsou nízké a vysoké teploty. Člověk je homeoterm, má stálou teplotu.

Při **přehřátí** vzniká porucha termoregulačního hypotalamického centra a nastává změna teploty tělesného jádra. Přehřátí může vzniknout účinkem některých hormonů, zvláště katecholaminů a hormonů štítné žlázy. Kontrakcemi kosterních svalů vzniká **třesová termogeneze**. U novorozenců existuje i **netřesová termogeneze**, která je v hnědé tukové tkáni. Teplo je ovlivňováno také relativní vlhkostí vzduchu. Tělesná teplota kolísá v průběhu dne, během menstruačního cyklu se mění bazální teplota.

Chlad zvyšuje tonus sympatiku a vyvolává vazokonstrikci v kůži, výdej tepla se snižuje. Při vypití alkoholického nápoje nastává vazodilatace, tím se výdej tepla zvyšuje. Vliv chladu je opačný (viz kap. 30.1.1).

Hypertermie vzniká při vystavení organismu zvýšené teplotě a především vlhkému vzduchu, kdy nefunguje regulace teploty těla pocením. U malých dětí se vyvíjí snáze, protože ještě nemají vyvinuty termoregulační mechanismy. Existuje **maligní hypertermie** (viz kap. 30.2.6). Při vysoké teplotě vznikají **popáleniny**, které jsou klasifikovány do čtyř stupňů. První stupeň je hypertermie se slabou zánětlivou reakcí, druhý stupeň exsudativní zánět se vznikem puchýřů, třetí stupeň nekrotické změny kůže a tvorba vředů a čtvrtý stupeň představuje zuhelnatění tkáně.

Delším působením chladu klesá teplota tělesného jádra a vzniká **hypotermie**. **Řízená hypotermie** se používá při kardiochirurgických nebo neurochirurgických výkonech.

Další fyzikální příčinou nemocí jsou účinky **světla**. Účinek světla je fotochemický, který je výrazný především v ultrafialové části spektra, a tepelný, který stoupá se zvyšující se vlnovou délkou, nejvýraznější je v infračervené oblasti. Vlnová délka viditelného spektra je 400–760 nanometrů. Fotochemický účinek je zprostředkován absorpcí ultrafialového světla různými látkami. Při reakci kůže na ultrafialové záření vzniká světelný erytém (erythema). Po expozici ultrafialového záření vzniká v bazální vrstvě epidermis pigment **melanin**. Objevuje se většinou 5–7 dní po expozici, když je pigment v kůži připraven (ve formě bezbarvé); pigmentace se může objevit téměř okamžitě po expozici. Mohou nastat i různé patologické změny, může vzniknout fotosenzibilace, což je excitace fotodynamicky aktivních látek, jako je porfyrin, chinin, metylenová modř a eozin. Kůže je světlem změněná, přebírá energii a aktivuje kyslík. Výsledkem může být erytém, místní edém, puchýře až nekrózy. Při **fotoalergii** se aktivuje alergen, který vyvolá hypersenzitivní imunitní reakci – např. ekzém nebo kopřivku (urticaria, od *urtica* – kopřiva). Světlo může mít též kancerogenní účinek. Může vzniknout i pigmentovaný zhoubný nádor – melanom, jehož výskyt stoupá zejména v souvislosti s tím, že se oslabuje ozonová vrstva atmosféry. Nejčastější výskyt melanomu byl zaznamenán na jižní polokouli v Austrálii.

Laser je světelné záření, které může být v oblasti infračervené, ultrafialové či viditelné. Hlavní působení laserového paprsku je tepelné a může vyvolat ostře ohraničenou koagulaci tkáně. Využívá se v chirurgických oborech a také v očním lékařství.

Velmi významným fyzikálním faktorem je účinek **elektrického proudu**. Strídavý elektrický proud je nebezpečnější než stejnosměrný, protože snáze vyvolá podráždění nervové i svalové tkáně. Frekvence elektrického proudu 50–60 Hz je na hranici nebezpečných frekvencí, které se pohybují od 30–50 Hz. Důležitá je rovněž intenzita procházejícího proudu. Proudů kolem 25 miliampér způsobí vzestup krevního tlaku, dráždí dýchací svaly až ke křečím, ale život neohrožují. Při působení elektrického proudu v rozmezí 25–80 miliampér jsou vyvolány srdeční arytmie a proudy nad 80 miliampér mohou vyvolat fibrilaci komor. Proudů o intenzitě 3 ampéry a vyšší mohou způsobit přehřátí mozku. Nejčastější příčinou smrti při působení elektrického proudu je fibrilace srdečních komor. Smrt může způsobit i křeč dýchacích svalů a poškození cirkulačních center v prodloužené míše.

Léčebný elektrický proud se používá v medicíně při galvanoterapii, iontoforéze, defibrilaci, diatermii, v elektrošokové terapii a při elektrokoagulaci.

Dalším fyzikálním faktorem je účinek **ionizujícího záření**, který závisí na jeho intenzitě. Ionizující záření je součástí elektromagnetického spektra. Roentgenovo záření, gama záření a vyzařování neutronů pronikají kůží. Pronikání beta a alfa záření kůží je omezeno a je nebezpečné pouze tehdy, pokud se podávají radioizotopy do tkání. Hodnoty absorbované dávky záření jsou udávány v hodnotách Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$). Ionizující záření je nebezpečné především tím, že může vyvolat zlomy ve šroubovici DNA. Dalším efektem ionizujícího záření je tvorba volných kyslíkových a nitridoxidových radikálů – zejména tehdy, když se setká ionizované záření s tělesnou vodou. Odpověď organismu na záření závisí na místě a ploše ozáření, biologické účinnosti záření, kumulaci účinků a na citlivosti tkání. Ionizující záření má tři projevy:

- **Akutní postiradiační syndrom** vzniká po celotělovém ozáření v dávce 1–10 Gy. Nejvíce je poškozen krvetvorný systém, vzniká lymfopenie (pokles lymfocytů), později klesají granulocyty (granulocytopenie) a krevní destičky (trombocytopenie). Postiradiační anemie se projevuje dva až tři týdny po ozáření. Jsou poškozeny rovněž trávicí a nervový systém a funkce plic. Lokálně záření vyvolává erytém – zčervenání, epilaci – ztrátu vlasů a zánět kůže – dermatitidu.
- **Pozdní následky záření** mohou být poruchy epidermis, trvalá ztráta vlasů a poškození centrálního nervového systému. Jsou porušeny motorické, senzorycké a kognitivní (poznávací) funkce. Poškození plic začíná zánětem a končí plicní fibrózou. Trávicí systém je porušen zejména vznikem **malabsorpčního syndromu**, při němž vznikají porucha resorpce živin a chronické průjmy následkem fibrotických změn střevní stěny. Ionizační záření může mít také **kancerogenní účinky**, vyskytují se zejména mutace a objevují se například leukemie. Leukemie vzniká 8–12 let po působení ionizačního záření. Může vzniknout i karcinom štítné žlázy, karcinom slinných žláz, karcinom plic, karcinom prsu a nádory kostí. Takto vznikaly některé nádory i v České republice ještě dlouho po ionizujícím účinku záření z jaderné elektrárny Černobyl v roce 1986.
- Ionizující záření má také **vliv na embryo a plod**. Jestliže ozáříme plod v prvních dvou týdnech těhotenství, může nastat smrt plodu a jeho resorpce. Pokud zárodek není usmrcen, může žena porodit i normální plod. Při ozáření v 15.–90. dnu gravidity v dávce 1–3 Gy je sice menší množství mrtvých plodů, ale významně se zvyšuje procento malformací. Nejčastěji je porušen centrální nervový systém.

2.2 Chemické faktory

Druhou skupinou zevních faktorů jsou chemické patogenní podněty. Jejich působení je složité, protože záleží na množství chemické látky a také na odpovědi organismu. Do organismu se dostávají chemické látky několika způsoby:

- **Respirační systém** – Respirační systém má velkou resorpční plochu. Resorpční plocha je asi 140 m² a je srovnatelná s plochou trávicího systému. Zajímavé je, že oba systémy mají větší resorpční plochu, než je resorpční plocha kůže.
- **Kůže** – Kůže představuje další možný vstup chemických látek, ale má bariéru – pH kůže je 4,5–6, a tím brání působení některých chemických látek; kůži však ochraňují i zrohovatělé buňky epidermis. Nepoškozenou epidermis neprostupují chemické látky, které nejsou rozpustné v tucích. Látky dobře rozpustné v tucích, jako např. anilin, fenoly, tetrachlormetan a další látky, bariérou dobře prostupují.
- **Gastrointestinální trakt** – V žaludku se vstřebává pouze etylalkohol, ostatní alkoholy se vstřebávají ve dvanáctníku nebo případně v ileu, dostávají se do jater, kde mohou být detoxikovány a odbourány. Záleží na jejich čistotě, vazbě na bílkoviny a na tuky. Tuková tkáň je velmi důležitá, protože tuky jsou schopny tyto chemické jedy uchovávat.

2.3 Biologické faktory

Třetí skupinou zevních faktorů jsou biologické látky.

Působením **mikroorganismů** – bakterií, virů a kvasinek – se zabývá infekční medicína, představující bakteriologii, virologii, mikrobiologii a imunologii.

Další biologický faktor představuje působení **živočichů** – vznikají **antropozoonózy**, při nichž se přenáší zvířecí onemocnění na člověka (např. vzteklna, tularemie a parazitární choroby). Při kousnutí nebo uštknutí působí vždy nějaký toxin. Toxiny jsou nejčastěji vazoaktivní látky, které způsobí hemolýzu, nebo naopak hyperkoagulaci jako neurotoxiny. Někteří živočichové působením toxinů vyvolávají alergické reakce až anafylaktický šok (toxiny včel, vos, sršňů a hadů).

Z rostlinných patogenních faktorů je třeba jmenovat zejména působení **rostlinných jedů**. Jsou to především alkaloidy, heteroglykosidy a silice. Následkem požití některých hub nebo rostlin vznikají otravy (např. *Amanita phalloides* – muchomůrka zelená, která poškozuje játra). Některé rostliny vyvolávají **alergické reakce**.

2.4 Psychosociální faktory

Čtvrtým zevním faktorem nemocí, který se vyskytuje zejména v poslední době, jsou psychosociální patogenní podněty. Tyto faktory působí psychosomaticky s tím, že některé sociální faktory představují silný stres, který ovlivňuje psychický stav jedince a může působit psychosomaticky. Jedná se nejen o stres, ale i o následnou adaptaci organismu, tzn. přizpůsobování se stresové situaci. Funkční změny se mohou fixovat a ani po odstranění stresového podnětu se již nemoc nedá ovlivnit. Takto vzniká například hypertenze, vředová choroba, ischemická choroba srdeční a další, u nichž je stres jedním z podstatných etiologických faktorů.

3 Fyziologie a patofyziologie buňky

Jan Mareš

Důležitou představou pro chápání života na zemi se v 19. století stala buněčná teorie (T. Schwann, J. E. Purkyně), která vychází z představy, že veškerý život je založen na existenci buněk a na jejich funkcích. Dnes můžeme diskutovat o nebuněčných formách života, ale některá část jejich životního cyklu (jako např. u virů) je nakonec vždy vztažena k buňkám.

Mnohobuněčné organismy jsou tvořeny z vody, buněk a jejich produktů. Jsou ohraničeny proti okolí. Tato bariéra odděluje zevní a vnitřní prostředí buňky. Vnitřní prostředí je rozděleno na jednotlivé prostory (kompartmenty) bariérami. **Bariéra** je obecný pojem, který v této souvislosti může označovat jak cévní stěnu, tak i povrchovou membránu buňky nebo jejího jádra. Pojmy jako hematoencefalická nebo placentární bariéra jsou běžně známy a také označují kompartmenty, které jsou jak morfologicky, tak i funkčně odděleny od ostatních prostor těla.

Ve většině prostorů se pravidelně objevují další prostory. Příkladem může být buňka, v níž jsou samostatnými oddělenými prostory např. endoplazmatické retikulum nebo mitochondrie. Z pohledu buněčné teorie je nejjednodušší dělit tělesný prostor na extracelulární a intracelulární kompartment. Oba jsou vyplněny vodnými roztoky anorganických a organických látek. Prostor mezi buňkami obsahuje specifické makromolekuly, které jsou označovány jako **matrix**. Termín matrix je však používán i pro jiné gelovité struktury, jako je např. mitochondriální matrix. Tato hmota je nesmírně významná pro funkci buněk i celých tkání. Mezi prostory jsou často **elektrochemické gradienty** (rozdíly koncentrací a nábojů látek). Uplatňují se i další rozdíly, jako např. v hydrostatických a osmotických tlacích, teplotě apod. Přesuny látek podél těchto gradientů jsou důležitými životními pochody, stejně jako děje, které gradienty udržují. Vnitřní prostředí je tedy i přes svou dynamiku stálé. Stálost vnitřního prostředí těla, a tím i zevního prostředí jeho buněk je historicky označována jako **homeostáza**.

V buňkách probíhají chemické reakce a samozřejmě se v nich a v jimi tvořených tkáních uplatňují fyzikální zákony. Pro pochopení mnoha pochodů je tedy nutné umět aplikovat fyziku alespoň na úrovni průměrného studenta střední školy.

3.1 Obecná stavba buněk

Obecná stavba buněk různých tkání i funkce jejich součástí se navzájem podobají. Povrch buňky je kryt **membránou** ze dvou vrstev fosfolipidů. V ní jsou i další molekuly, jako je cholesterol a bílkoviny. Téměř synonymními označeními této membrány jsou: buněčná membrána, plazmatická membrána, plazmalema, povrchová membrána. Prostor, který takto vzniká, je označen jako **nitrobuněčný prostor**. V něm jsou v **cytoplazmě** (cytosol je tekutá složka cytoplazmy) tělíska, která zajišťují velkou část činností buňky. Ta byla označována jako orgány buňky a vzhledem k velikosti se historicky používá zdrobnělina **buněčné organely**. Většinou jsou kryty membránou

podobnou té, jaká je na povrchu buněk (membranózní a nonmembranózní organelly). Povrchové i nitrobuněčné membrány jsou významné nejenom jako ohraničení různých struktur, ale zajišťují i mnohé buněčné funkce – to je založeno hlavně na vlastnostech bílkovin, které jsou v membránách.

Mnoho vlastností buněčného povrchu, ale i vlastních buněčných funkcí závisí na proteinech zasahujících z povrchové membrány do zevního prostředí. Tyto bílkoviny jsou často spojeny s polysacharidy a jsou označovány jako **glykokalyx** (z řeckého *glycos* – sladký a latinského *calyx* – kalich). I tyto cukry se podílejí na připojení k dalším buňkám. Glykokalyx je součástí extracelulární hmoty (matrix), která je s povrchovou membránou propojena buněčnými adhezními molekulami. Tato spojení jsou důležitá pro funkce buněk jako součástí tkání. Integrita tkání je také závislá na propojení pomocí adhezních molekul, a to jak v podobě buňka : buňka, tak i buňka a extracelulární hmota (matrix).

3.2 Extracelulární hmota

Buňky v solidních tkáních jsou obklopeny extracelulární hmotou (ECM). U živočichů je převážná část matrix tvořena vlákny. Tato vlákna také tvoří bazální membrány, které jsou významné pro epitely a jejichž správná funkce zajišťuje difuzní a filtrační děje (výměna dýchacích plynů, glomerulární filtrace – poruchy u některých glomerulonefritid) i správnou regeneraci (např. tubuly nefronu).

Extracelulární matrix je tvořena hlavně bílkovinami a polysacharidy, glykoproteiny (např. fibronectin, laminin a trombospodin) a vysoce viskózními proteoglykany. Uvnitř matrix jsou různé typy strukturních a nerozpustných vláken kolagenu a ohebná a pružná vlákna elastinu. Mezbuněčnou hmotu jsou schopny produkovat prakticky všechny buňky. Některé produkují zvláštní typy matrix. Fibroblasty tvoří pojivo, osteoblasty kostní hmotu (její nedostatek způsobuje osteoporózu), chondroblasty hmotu chrupavky a fibroblasty spolu s epitelii hmotu bazálních membrán.

Extracelulární matrix je pro buňky mechanickou oporou a tvoří biochemickou bariéru proti vzdálenějšímu okolí. Je rovněž prostředím pro mezbuněčnou komunikaci a prostředkem udržení stálé pozice buňky adhezí k matrix. Slouží též jako vodič při přemísťování buněk během vývoje a při hojení ran. Zajišťuje pevnost v tahu (šlachy), v tlaku (chrupavky), hydraulickou ochranu mnoha typů buněk a elasticitu cévních stěn. Extracelulární hmota může být fyziologicky kalcifikována (kosti, zuby; existují však i patologické kalcifikace). K matrix patří sama organická mezbuněčná hmota, bazální membrány epitelii a do značné míry i glykokalyx.

Pericelulární matrix – Pouze s několika výjimkami jsou buňky obklopeny extracelulární hmotou. Nejedná se o pouhou mechanickou oporu tvořenou vzájemným propojením buněk, ale společně s glykokalyxem vytváří i biochemickou bariéru okolo buňky. Je to jakési zásobní zařízení pro importy a exporty do buňky a z buňky a je také prostředím, jímž prochází chemická signalizace. Existují i informace, že molekuly sacharidů v ECM mohou mít významnou úlohu v biologii nádorů.

Příklady poruch extracelulární matrix a adhezních molekul: Duchennova svalová dystrofie, epidermolysis bullosa¹ (nemoc motýlích křídel), HIV, malárie, lepra, nádor, rejekce transplantátu, astma, ateroskleróza, záněty, virové infekce.

3.3 Buněčné organely

3.3.1 Membranózní organely

Organely kryté membránou dělají prakticky ve všech typech buněk přibližně totéž. Je to jakýsi základ životních funkcí. Podle specializace konkrétních buněk jsou rozdíly v jejich počtu a také v určitých funkcích.

Plazmatická membrána (buněčná membrána) – Základem je fosfolipidová dvojvrstva dotovaná proteiny (mnohdy jsou spojeny s cukry – glykoproteiny) a lipidickými látkami. Obvykle nebývá označena jako samostatný typ organely, přesto vykonává mnoho pro buňku významných funkcí, především transportních. Pomocí povrchových receptorů přijímá signály z okolí (antigeny, hormony, neurotransmitery...).

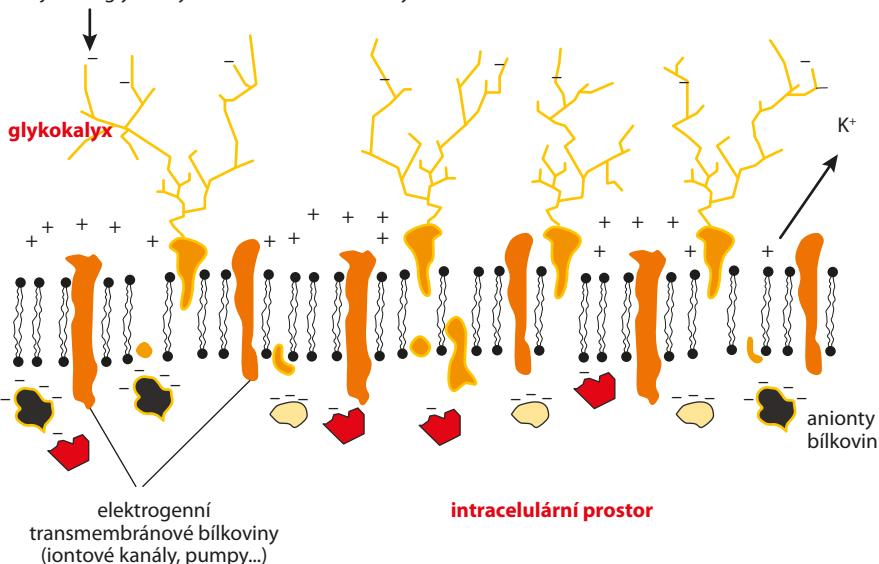
Udržuje integritu vnitřního prostředí buňky. Některé glykoproteiny vnějšího povrchu membrány vytvářejí kolem buňky širší vrstvu – glykokalyx, který disociuje jako anionty, a povrch glykokalyxu je tedy nabit záporně. To nic nemění na tom, že sama membrána je polarizována tak, že na jejím povrchu je kladný náboj (obr. 3.1). Negativní náboj glykokalyxu umožňuje odpuzování buněk od sebe, což je významné např. pro suspenzi stabilitu krve, která zajišťuje normální sedimentaci erytrocytů. Pokud se tento náboj sníží (např. při vzestupu hladin imunoglobulinů v souvislosti s infekčním onemocněním), sedimentace se zrychluje.

Endoplazmatické retikulum – Endoplazmatické retikulum (hladké a hrubé) je uzavřený nitrobuňčný prostor tvořený kanálky a cisternami. Je kryt membránou z fosfolipidové dvojvrstvy s proteiny a dalšími látkami. Tyto prostory jsou propojeny s jadernou membránou. Transportuje látky uvnitř buněk, slouží k uchycení ribozomů (pak je označováno jako hrubé endoplazmatické retikulum, ostatní části jako hladké endoplazmatické retikulum) a k syntéze bílkovin (hrubé endoplazmatické retikulum). Na konci syntézy se protein dostane buďto do cisterny endoplazmatického retikula, nebo u bílkovin membrány existuje systém, který umožňuje polypeptidem několikrát „prošít“ membránu endoplazmatického retikula. V hladkém retikulu probíhá syntéza lipidů, steroidů a některých cukrů sloužících k tvorbě glykoproteinů a glykopeptidů. Bílkoviny i další látky jsou pak ve váčcích přesunuty (za pomoci elementů cytoskeletu) ke Golgiho aparátu. Endoplazmatické retikulum je také významné jako úložiště i zdroj Ca^{2+} (sarkoplazmatické retikulum svalových buněk).

¹ **Epidermolysis bullosa** (EB) nebo též **bulózní epidermolýza** (nemoc motýlích křídel) je jednou ze vzácných dědičných chorob pojivové tkáně. Onemocnění se projevuje puchýři na kůži a sliznicích. Jeho závažnost se pohybuje od mírné formy po smrtelnou. Podstatou je mutace některého z genů spojených se stavbou pokožky a napojení epiteliálních buněk na bazální laminu (např. pro laminin či integrit).

extracelulární prostor

vnější část glykokalyxu – disociace na anionty



Obr. 3.1 Náboj glykokalyxu a povrchu membrány: Povrch fosfolipidové dvoustvy nese díky semipermeabilitě kladný náboj a vnější obal buňky je díky disociaci molekul glykokalyxu nabit záporně. To například umožňuje suspenzi stability krve (krvinky se odpuzují).

Golgiho aparát – Třídí a zpracovává produkty endoplazmatického retikula. Tvoří se v něm cukry (polysacharidy) a glykoproteiny. Vrcholí a dokončuje se zde posttranslační modifikace (např. glykosylace některých membránových bílkovin). Vznikají zde sekreční granula, umožňující exocytózu. Glykosylace bílkovin umožňuje vznik glykokalyxu.

Lysozomy – Lysozomy jsou malé váčky (vezikuly) kryté membránou. Oddělují se od endoplazmatického retikula nebo Golgiho aparátu. Obsahují enzymy využívané k nitrobuněčné likvidaci (trávení) látek ze zevního prostředí buňky i vlastních bílkovin. Uvnitř je kyselé pH, které udržují bílkoviny jejich membrány. Spojují se s endocytotickými váčky ze zevního prostředí, které mohou obsahovat i bakterie. Vznikají pak endolysozomy (fagolysozomy nebo sekundární lysozomy), kde probíhá zmíněná likvidace. Choroby spojené s lysozomy se označují jako **střádavé choroby** (nemoci, u kterých není možno odbourávat obsah lysozomů): Fabryho choroba, Niemannova-Pickova choroba, Tayova-Sachsova choroba, Gaucherova choroba, Pompeho choroba.

Peroxisomy – Peroxisomy jsou malé váčky (vezikuly) kryté membránou. Obsahují odlišnou sadu enzymů než lysozomy (peroxidázové enzymy). Rozkládají některé toxiny a další organické látky. Tvoří se samoreplikací nebo oddělením od hladkého endoplazmatického retikula. Některé z enzymů obsažených v peroxizomech tvoří H_2O_2 a působí společně s katalázou (např. při likvidaci etylalkoholu). Velká část enzymů se do nich dostává z cytosolu. Defekt importu proteinů je u vrozeného

Zellwegerova syndromu spojeného s abnormalitami ledvin, mozku a jater. Peroxizomy, podobně jako mitochondrie, využívají kyslík. Předpokládá se, že měly velký význam ve fylogenezi u primitivních předchůdců eukaryotických buněk, před tím, než většinu jejich funkcí převzaly mitochondrie. V peroxizomech, podobně jako v mitochondriích, probíhá beta-oxidace mastných kyselin a vznikající acetylkoenzym A je transportován do cytosolu. Peroxizomy katalyzují počáteční fázi tvorby jednoho ze základních fosfolipidů – myelinu. Ne ve všech peroxizomech buněk jednoho organismu je stejná enzymatická výbava.

Mitochondrie – Mitochondrie jsou malé, dvojitou membránou kryté váčky (membrána je tvořena dvěma dvojvrstvami fosfolipidů). Vnitřní membrána vybíhá v krysty (výběžky ke zvětšení plochy). Membrána mitochondrií je polarizována, uplatňují se v ní protonové a vápníkové pumpy. Mitochondrie jsou považovány za produkt symbiózy s mikroorganismem schopným využít kyslík (viz peroxizomy). Nové mitochondrie vznikají dělením původních. V mitochondriích je mitochondriální DNA, většinu bílkovin však získávají z cytosolu. Mitochondrie pocházejí z vajíček, takže se dědí po matce. V mitochondriích probíhá centrální metabolismus cukrů, Krebsův cyklus, je zde dýchací řetězec, tvoří se adenosintrifosfát (ATP) – hlavní zdroj energie pro buněčné pochody, a probíhá zde též metabolismus lipidů. V metabolicky vysoce aktivních buňkách je mitochondrií hodně.

Vrozené i získané poruchy mitochondrií tvoří dnes velmi široké spektrum onemocnění. Mitochondrie za určitých okolností (reperfuze tkání) zvyšují tvorbu volných radikálů, které mohou poškozovat buňky. Z prostoru mezi jejich povrchovými membránami se po různých signálech může do cytosolu uvolnit cytochrom C (je součástí dýchacího řetězce uloženého mezi oběma membránami), který pak slouží jako iniciátor aktivace řetězce enzymů (kaspáz), které způsobí nástup programované buněčné smrti – apoptózy. Mitochondrie jsou v souvislosti s apoptózou i cílem pro granzym B, který se dostává přes povrchovou membránu buňky po připojení T-lymfocyty.

Jádro – Jádro buňky obsahuje DNA, tedy komplexní genetickou informaci, a nukleoproteiny. Je odděleno od cytoplazmy jadernou membránou. Komunikace směrem do jádra a ven probíhá přes póry v jaderné membráně, které jsou ovládány sadou bílkovin označovaných jako nukleoporiny.

3.3.2 Non-membranózní organely

Non-membranózní organely jsou organely bez zevního ohraničení membránou.

Ribozomy – Ribozomy se skládají ze dvou podjednotek obsahujících protein a molekuly RNA. Spojením s endoplazmatickým retikulem (ER) vzniká granulární endoplazmatické retikulum. Jejich funkcí je tvorba bílkovin podle instrukcí mRNA. Existují vrozené (vzácné) a získané ribozomopatie. Zvýšená biogeneze ribozomů (včetně aktivace jádérka) má souvislost s nádorovou genezí (s inaktivací nádorového supresoru p53). Mutace genů souvisí s dalšími vzácnými vrozenými poruchami, jako jsou Schwachmanův-Diamondův syndrom, dyskeratosis congenita, Treacherův-Collinsův syndrom či Diamondova-Blackfanova anemie.

Centrozomy – Centrozomy jsou tvořeny dvěma tyčinkovými centrioly (z vláken cytoskeletu), které jsou obdány amorfními látkami (pericentriolární matrix). Uplatňují se při distribuci chromozomů během dělení a při tvorbě řasinek (cilií).

Centrozom je někdy považován za produkt dávné symbiózy buněk s mikroorganismem.

Cytoskelet – Cytoskelet je tvořen mikrofilamenty a mikrotubuly. Jeho hlavní funkcí je udržení tvaru buňky i jeho změny (např. svalové buňky). Podílí se na pohybech celé buňky, transportu uvnitř buňky (např. axonový tok) a funkci mikrokvlků. Vně buňky tvoří řasinky, pohybující okolím buňky, a bičík, který pohybuje buňkou (řasinky i bičík jsou někdy uváděny jako samostatné orgány).

Jadérko – Jadérko se skládá z proteinů a ribonukleové kyseliny a je nezbytné pro vznik podjednotek ribozomů.

3.4 Buněčné membrány

Zevní i vnitřní buněčné membrány vytvářejí rozhraní, na nichž probíhá velká část buněčných dějů; souvisí to i s existencí specifických buněčných prostor – kompartmentů (viz výše kap. 3.3.1). Vytvoření kompartmentu je možné i bez membrán. Tato rozhraní jsou tvořena specifickými proteiny. Malé molekuly však zde nemají specifický systém přenosu. Příkladem je nucleolus (jadérko).

Základní stavební součástí membrán jsou fosfolipidy – molekuly, jejichž jeden konec je rozpustný ve vodě (hydrofilní – fosfátový) a druhý v lipidech (hydrofobní – zbytek mastné kyseliny). Vrstvy fosfolipidů jsou orientovány tak, že proti sobě leží v tučných rozpustných částech molekul. Membrána je proto z obou vnějších stran hydrofilní. Je to výhodné, protože membrány oddělují dvě vodná prostředí – např. nitrobuňčnou a mimobuněčnou tekutinu (viz dále).

V povrchové buněčné membráně se kromě fosfolipidů nacházejí glykolipidy, glykoproteiny, proteiny a cholesterol. Tyto látky určují fluiditu membrány (mění ji některé látky, např. inhalační anestetika, což ovlivňuje i činnost některých proteinů membrány). Molekuly uložené v povrchové a vnitřní vrstvě i transmembránově mohou v rovině membrány měnit své pozice. Přesuny molekul (hlavně fosfolipidů) mezi vnitřní a vnější vrstvou (flip-flop) jsou vzácné. Mluví se o fluidně-mozaickém modelu membrány. To nahrazuje představu o náhodném rozmístění hlavně proteinových součástí povrchové membrány. Ty však bývají spojeny s proteiny, které je ukotvují do vnitřního prostředí na vláknité bílkovinné struktury cytoskeletu. Tyto proteiny se také mohou napojoovat na zevní matrix nebo povrchové součásti sousedních buněk, což umožňuje funkční asymetrii různých míst povrchu buňky.

Buňky jsou polární – charakteristické je to pro epitel, kde se liší funkce membrány obrácené do lumen od funkce membrány obrácené do tkáně (což je extrémně důležité pro jejich funkci: např. ledviny, trávicí trakt, játra, žlázy se zevní sekrecí apod.).

3.4.1 Proteiny plazmatické membrány

Proteiny obecně představují 55 % hmotnosti membrány a podobně je možné uvádět i zastoupení dalších komponent. Je však důležité si uvědomit, že poměry jednotlivých složek a molekul se liší podle funkcí a typu buněk. Dokonce jsou i rozdíly mezi fosfolipidy zastoupenými ve vnější a vnitřní vrstvě.

Membrány jsou bariérami mezi prostředími. Jejich rozhodující vlastností je však prostupnost pro různé látky. Sama fosfolipidová dvojvrstva je neprostupná pro vodu

a prostupná pro látky rozpustné v tucích. Volně procházejí i kyslík a kysličník uhličitý, které jsou fyzikálně rozpuštěny ve vodě. Ostatní látky včetně vody potřebují pro přestup různé s membránou asociované bílkoviny nebo bílkoviny membrány jako pumpy, transportéry či kanály. S jejich pomocí se látky mohou pohybovat z jednoho prostředí do druhého, a to nejčastěji na základě elektrochemických gradientů, tedy rozdílu koncentrací látky na obou stranách membrány anebo rozdílu nábojů. Mnoho látek totiž nese elektrický náboj, a to buď kladný, nebo záporný.

Některé látky jsou přenášeny aktivně, za přímé spotřeby energie (chemické) většinou uložené v makroergních (vysoce energetických) vazbách. Je to hlavně sloučenina adenosintrifosfát (ATP). Energie je často spotřebována na fosforylaci – navázání fosfátu na příslušnou molekulu proteinu (vzniká adenosindifosfát). Mění se tím charakteristiky bílkoviny, které jsou spojeny s přenesením iontů z jedné strany na druhou proti gradientům. Označení pro tyto proteiny je **iontová pumpa**. Složitější molekuly jsou přenášeny jinými typy integrálních proteinů (bílkovina procházející celou membránou; periferní proteiny jsou vždy na jedné straně membrány). Pumpy a transportéry jsou si blízké spíše nomenklaturně (H^+ pumpy mohou katalyzovat i reverzní reakci $ADP + Pi \rightarrow ATP$; závisí to na gradientu transportované látky). Procesy transportující elektrony jsou největšími producenty ATP (viz mitochondrie).

Dalšími významnými proteiny povrchové membrány jsou **receptory**. Receptory se vyskytují i v cytoplazmě, jádře a v membránách organel. Povrchové receptory se z hlediska funkce dělí na dvě skupiny:

- **receptory ionotropní** – receptory, které po připojení signální molekuly (ligandu) ze zevního prostředí přímo otevírají nějaký iontový kanál
- **receptory metabotropní** – receptory, které po aktivaci spustí metabolické děje, jako např. přímou aktivaci nitrobuněčných enzymatických kaskád, nebo aktivují G-proteiny a tím z nich uvolní alfa-podjednotku, která spustí další membránové děje (ovládání iontových kanálů nebo aktivaci enzymů, např. adenylátcyklázy, a tvorbu druhých posílů, zde cAMP)

Receptory se podílejí i na transportu větších molekul do buněk – receptorově aktivovaná endocytóza (např. inzulin a některé další hormony, lipoproteiny...).

Mezi povrchové buněčné receptory patří ještě „**toll like**“ **receptory** (v imunitním systému rozeznávají cizorodé molekuly) a **integriny**, což jsou receptory, které umožňují vazbu na mezibuněčnou matrix a sousední buňky. Jsou významné v embryogenezi a v imunitních dějích a do nitra buněk přenášejí také významné signály pro jiné buněčné procesy, např. procesy spojené se zánětem.

3.4.2 Senzitizace a desenzitizace receptorů

Zevní prostředí buňky představuje stálý zdroj ligandů (specifických molekul) schopných aktivovat povrchové receptory. Pokud se z nějakých důvodů zvýší nebo sníží množství těchto signálů, pak buňka pro udržení stálosti signálu (homeostázy) reaguje snížením nebo zvýšením počtu receptorů, takže se zvýší (senzitizace) nebo sníží (desenzitizace) počet aktivovaných receptorů na předpokládanou úroveň. Podobně reaguje většina buněk. U neuronů se tyto změny denzity specifických receptorů mohou objevovat i za stavů spojených se vznikem závislosti na psychoaktivních látkách a abstinenčními příznaky (senzitizace sníží počet receptorů, při abstinenci je pak receptorový signál po nějakou dobu výrazně nižší).

3.4.3 Transport látek přes membránu a jeho význam

Kromě informací, které se přes membránu dostávají pomocí receptorů, mohou být přes membránu (dovnitř i ven) transportovány i různé substance.

Endocytóza – Endocytóza je další forma přenosu látek (vedle difuze a aktivního transportu) z extracelulárního do intracelulárního prostoru. Bývá dělena na dva typy:

- **Pinocytóza** – Představuje vtahování nejdrobnějších částic spolu s extracelulární tekutinou a částí povrchové membrány do buňky, kde tak vznikají váčky kryté membránou. Pinocytóza je nesmírně častá téměř u všech buněk a je založena na receptorově indukované endocytóze. Aktivace receptoru mění funkce bílkovin spojených s proteiny na vnitřní straně membrány, které vtáhnou membránu s receptorem a ligandem s částí extracelulární tekutiny do buňky a navádějí je k dalšímu zpracování. Celý proces vyžaduje energii.
- **Fagocytóza** – Při fagocytóze se do buněk dostávají velké částice, jako jsou bakterie, celé buňky či jejich části (např. zanikající erytrocyty), nebo části degradovaných tkání. Základní mechanismy jsou velmi podobné jako u pinocytózy, ale schopnost fagocytovat mají jen některé buňky.

Exocytóza – Golgiho aparát vytváří z buněčných produktů (hlavně endoplazmatického retikula) váčky. U secernujících buněk jsou to hlavně sekretorické váčky. Po přijetí určitého signálu jsou posunuty k povrchové membráně. Membrána váčku (fosfolipidová dvojvrstva) se spojí s povrchovou membránou, která se v místě spojení rozdělí, obsah váčku se vylije do zevního prostředí a membrána váčku se stane částí povrchové membrány. Podobně se vkládají do povrchové membrány části váčků obsahující ve své membráně nově vytvořené receptory a další bílkoviny. Exocytózou se například uvolňují transmittery z presynaptických částí synapsí nervového systému a hormony z buněk mnoha endokrinních tkání. Zvětšení povrchu buňky exocytózou je kompenzováno endocytózou, kterou se mohou zpět do buňky dostávat také poškozené receptory i další membránové proteiny.

3.4.4 Membránové kanály

Membránové kanály jsou integrální bílkoviny, které jednou nebo vícekrát procházejí fosfolipidovou dvojvrstvou membrány a umožňují přestup hydrofilních látek (např. iontů nebo vody).

Iontové kanály jsou tvořeny speciálními integrálními membránovými proteiny, které jsou schopny propouštět mezi zevním a vnitřním prostředím buněk určité ionty (jsou selektivně permeabilní, což je dáno rozměrem průchodu pro ionty nebo náboji vnitřního povrchu – iontové pasti). Vlastní přenos probíhá formou usnadněné difuze a přímo nespotřebovává energii.

Kanály mohou být podle mechanismu uzavírání a otevírání (vrátkování) následující:

- napětově řízené (úrovni polarizace povrchové membrány)
- chemicky (ligandy) řízené (jsou spojeny s receptory):
 - extracelulárními ligandy
 - intracelulárními ligandy – buď nitrobuněčnými druhými posly, nebo nitrobuněčnými metabolity

- mechanicky, natažením membrány řízené (např. pasivní ohnutí vlásků vláskových buněk ve vnitřním uchu)
- stále propustné kanály (leak) – zvláštní druh kanálů, které v menších množstvích propouštějí ionty; v membránách převažují draslíkové kanály tohoto typu, které umožňují polarizaci povrchových membrán všech buněk; ve skutečnosti však nejsou ani tyto kanály stále otevřeny – oscilují s určitou frekvencí mezi stavy otevřeno a uzavřeno

Iontové kanály jsou tedy buďto otevřené, nebo uzavřené. Protože jimi procházejí nabitě částice – ionty, jedná se o transmembránový iontový proud. Tyto přesuny iontů hyperpolarizují nebo depolarizují povrchovou membránu. Pokud je na jedné straně membrány změněn náboj, na opačné straně se změnila stejnou velikost, ale s opačným znaménkem. Membrána funguje jako kondenzátor, je elektricky nevodivá. Uvedené změny jsou označovány jako kapacitní proud.

Kanály pro přestup vody jsou tvořeny několika typy specifických bílkovin – akvaporinů. Různé akvaporiny (označované čísly) vytvářejí v různých tkáních vodní kanály s odlišnými vlastnostmi. Nacházejí se jak na konci distálních tubulů v ledvinách, tak např. v mozku i jinde. Jejich poruchy jsou spojeny se specifickými onemocněními (např. periferní diabetes insipidus, některé typy epilepsie). Je nasnadě i jejich souvislost s osmotickými změnami.

3.4.5 Membránový potenciál

Buněčná membrána je selektivně permeabilní. Anorganické ionty jsou nerovnoměrně rozděleny mezi zevním a vnitřním prostředím buňky. Hlavním extracelulárním kationtem je sodík a intracelulárním kationtem draslík. Toto rozdělení vytváří a udržuje sodíková pumpa (Na^+/K^+ aktivovaná ATP-áza), která vynáší Na^+ z nitrobuňčné tekutiny a současně přenáší K^+ dovnitř (v poměru 3 : 2). Hlavním extracelulárním aniontem je chlor a intracelulárním aniontem jsou jako multivalentní anionty disociující bílkoviny. Ty neprocházejí membránou, a tak „vytlačí“ chloridové anionty ven (Gibbsova-Donnanova rovnováha).

Pro zjednodušení nebudeme uvažovat o všech leak kanálech a budeme předpokládat, že povrchová membrána je propustná pouze pro kationty draslíku a pro vápník a sodík je nepropustná. Vzhledem k tomu, že uvnitř buněk je vysoká koncentrace draslíku, tak tento kationt po svém koncentračním spádu teče zevnitř ven. Pokud by se nejednalo o nabitou částici, koncentrace by se postupně vyrovnaly. Ale vzhledem k tomu, že jsou nabitě, jsou vynášeny kladné náboje zevnitř ven a intracelulární anionty nesené bílkovinami je nemohou následovat. Tím se na zevním povrchu membrány hromadí kladné náboje a na vnitřním povrchu membrány náboje negativní. Membrána se polarizuje. V okamžiku, kdy je síla tlačící kationty po koncentračním spádu ven rovna elektromotorické síle tlačící kladné náboje (K^+) dovnitř, je potenciálový rozdíl mezi vnitřním a zevním povrchem (napětí) rovno rovnovážnému potenciálu pro draslík. Hodnota se vypočítá pomocí Nernstovy rovnice vycházející z poměru koncentrací draslíku vně a uvnitř. Reálný klidový membránový potenciál je velmi blízko rovnovážnému potenciálu pro draslík. Podobně lze vypočítat teoretický rovnovážný potenciál pro další ionty. Rovnice odvozená od Nernstovy (Goldmanova-Hodgkinova-Katzova) počítá se všemi ionty přecházejícími s konkrétní permea-

bilitou a pro každý z nich umožňuje vypočítat hodnotu klidového membránového potenciálu blízkou realitě.

Na transportu různých substancí (ko-transport se sodíkem) se podílí polarizace membrány, jejíž kolísání souvisí se sekrecí některých látek (např. inzulinu), umožňuje vznik akčních potenciálů nervových buněk (viz dále) a excitaci nebo kontrakci svalových buněk. Polarizované membrány (uvnitř $-$, venku $+$) mají všechny buňky. Iontové rozdělení mezi vnitřním a vnějším prostředím udržují iontové pumpy, které mají enzymatickou aktivitu štěpící ATP. Aktivní transport iontů přes buněčné membrány (povrchovou, endoplazmatického retikula, mitochondrie...) spotřebovává zásadní část energie vytvořené v energetickém metabolismu těla.

3.5 Patofyziologie buňky

Patologickým signálem ze zevního prostředí může být omezení přísunu živin a kyslíku, změny důležitých podnětů (např. hormony) i poruchy odvádění produktů buněčného metabolismu. Pokud vnitřní prostředí přestává plnit životní potřeby buněk, jedná se o negativní podnět, na který buňka reaguje formou **adaptivní odpovědi**. Jedná se buďto o **atrofii** – zmenšení buněk nebo v jiných případech snížení jejich počtu, nebo **hypertrofii** – zvětšení buněk, či **hyperplazii** – zvýšení počtu buněk. Tyto dvě formy jsou většinou spojené s většími nároky na tkáň a je nutné je rozlišovat například proto, že hypertrofie prodlužuje difuzní dráhu pro kyslík a živiny do centrálních částí buněk.

Na různé negativní podněty může buňka reagovat patologickou změnou morfologie a diferenciací buněk až na pomezí poškození. Do této skupiny reakcí patří **metaplasie**. Pro ni je charakteristická abnormální diferenciací – jeden typ zralých buněk je nahrazen jiným. Organizace tkáně je normální, nemění se. Metaplasie je reverzibilní.

Další formou reakce je **dysplazie**. Ve tkáni probíhá abnormální diferenciací a maturace (zrání) buněk. Projevuje se částečná ztráta zevní kontroly, a to i nad organizací tkáně. Morfologicky lze pozorovat lehký vzestup počtu buněk a jejich abnormity. Tento stav je vratný pouze částečně.

Nejtěžším stupněm patologické reakce je **neoplazie** (nádor). Pro buňky nádoru je charakteristická abnormální diferenciací a maturace. Buněk je výrazně více, než odpovídá příslušné tkáni. Z pohledu růstu, dělení a diferenciací proběhla úplná ztráta zevní kontroly. Ztráta buněčné organizace tkáně je proměnlivá, objevují se buněčné abnormity. Tento stav je ireverzibilní.

3.5.1 Buněčná smrt

Závažnější poškození buňky (většinou ze zevních příčin) může být **reverzibilní** (vratné) nebo **ireverzibilní** (nevratné). Není-li poškození vratné, nastává **buněčná smrt**. K ní může buňka dospět: **nekrozou**, **apoptózou** nebo **autofagií**.

Nekróza – Nekróza je vyvolána poškozením, které způsobí rychlý zánik buněk. Odumřelé buňky jsou většinou soustředěny do určité oblasti tkáně – nekrotické buňky sousedí. Nejdůležitější příčinou nekrózy je náhlý nedostatek energetických zdrojů následovaný poruchou aktivních transportů (hlavně iontů) přes membrány (např.

nedostatečná tvorba ATP při ischemii). To způsobí edém buněk (osmoticky) a jejich organel (mitochondrie, endoplazmatické retikulum). Dále jsou nekoordinovaně aktivovány různé intracelulární enzymy (hydrolázy, fosfolipázy, proteázy, RNázy a DNázy), jejichž aktivita poškozuje proteiny (včetně membránových proteinů a nukleoproteinů), RNA a DNA a také buněčné membrány. To urychlí dezintegraci buňky i jádra. Rozklad látek ve vnitřním prostředí a zmiňovaný intracelulární edém způsobí navíc i morfologické poškození membrán následované smísením obsahů jednotlivých kompartmentů. Buněčný obsah nakonec vytéká ven, kde vyvolá klasický zánět okolní tkáně se všemi průvodními jevy včetně oxidativních atak (NO) aktivovaných makrofágů.

Apoptóza – Apoptóza je smrt sebezničením, programovaná smrt buněk. Nástup apoptózy je charakterizován smrštěním buněk spojeným se vznikem vakovitých výběžků povrchové membrány. Objevuje se i porucha mitochondrií (uvolňuje se z nich cytochrom C), degraduje chromatin a rozpadá se DNA. Nakonec se oddělují malé membránou kryté částice – **apoptozomy** (*pozor* – stejný termín se používá i pro mikroskopicky viditelnou strukturu a pro funkční komplex molekul, viz dále). V nich mohou být i některé funkčně intaktní organely. V povrchové vrstvě membrány těchto apoptozomů se ocitá fosfatidylserin, který je normálně ve vnitřní vrstvě. Zde má významnou úlohu při vazbě apoptozomů na povrchové receptory buněk, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, které je fagocytují. Fagocyty přitom uvolňují protizánětlivé cytokiny, takže *apoptóza není provázena zánětem*.

Apoptozom v molekulárně biologickém pojetí vzniká tak, že z mitochondrií uvolněný cytochrom C spolu s cytosolovým Apaf-1 (apoptose protease activating factor) a prokaspázou 9 (i některými dalšími látkami) vytvářejí iniciátorový komplex, který spolupůsobí při aktivaci skupiny efektorových kaspáz, které se přímo podílejí na likvidaci buňky.

Poruchy apoptózy ve smyslu plus i minus jsou úzce spojeny s mnoha chorobami, jako jsou nádory, autoimunitní onemocnění apod.

Autofagie – Autofagie vznikla ve fylogenezi jako mechanismus pro udržení buněčné homeostázy. Původně se jednalo o rozklad proteinů v lysosomech. Uváděny jsou tři základní typy autofagie:

- **Makroautofagie** – Při makroautofagii jsou rozkládány nitrobuněčné bílkoviny v nově vytvořených organelách – autofagosomech. Část cytosolu je uzavřena do membrány, spojí se s lysozomem a bílkoviny jsou hydrolyzovány jeho enzymy.
- **Mikroautofagie** – Degradace cytosolu, inkluzí a organel probíhá, aniž se předem překryjí membránou. Do lysozomů se dostávají invaginací lysosomální membrány.
- **Autofagie zprostředkovaná chaperony** – V lysosomech jsou selektivně likvidovány cytoplazmatické bílkoviny obsahující určitou sekvenci aminokyselin, které se po spojení s chaperonem (např. heat shock protein 73 – hsp 73) napojí na specifickou molekulu glykoproteinu (lysosome-associated membrane protein type 2a – LAMP2a), který funguje jako receptor v povrchové membráně lysozomů. Pak jsou proteiny transportovány přes membránu dovnitř lysozomu (znovu za podpory hsp 73, který se tentokrát nachází v matrix lysozomu), kde jsou proteiny odbourány.

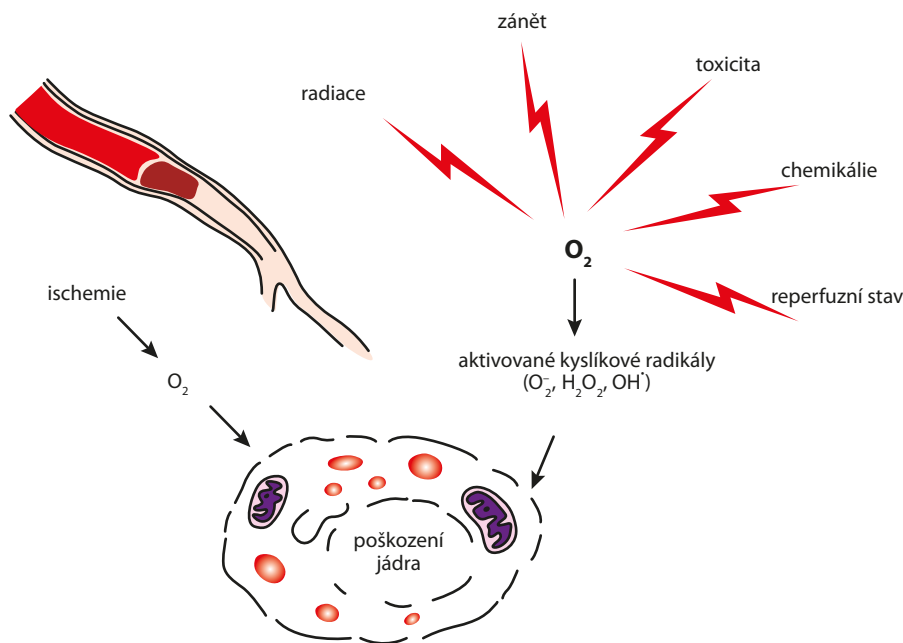
Autofagie probíhá za fyziologických i patologických stavů. Fyziologicky se jedná o adaptační mechanismus významný pro přežití za zevních (hladovění, hypoxie,

vysoká teplota) i vnitřních nepříznivých stavů (poškození nebo nadbytek organel či bílkovin). Důležitá je i při regulaci embryonálního a dalšího ontogenetického vývoje. Z patologických stavů se autofagie uplatňuje při rozvoji kancerogeneze a při některých nervových, myodegenerativních a infekčních onemocněních.

3.5.2 Příčiny a mechanismy poškození buněk

Hlavními příčinami poškození buněk jsou (obr. 3.2):

- hypoxie a ischemie
- fyzikální příčiny
- chemické látky a léky
- mikroorganismy
- imunitní reakce
- genetické vady
- nutriční nerovnováha



Obr. 3.2 Příčiny poškození buňky

Při poškození buněk působením uvedených nox se uplatňují některé společné a některé specifické mechanismy. Patří sem tvorba aktivních volných radikálů kyslíku ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $OH^{\cdot}$). Ty se ve větších množstvích objevují při ozáření, zánětu, přímém toxickém působení kyslíku, působení chemických látek či obnově oběhu po ischemii (reperfuzi).

Hypoxie a ischemie – Ischemické a hypoxické poškození buněk je jednou z častých příčin poškození tkání a orgánů. Toto poškození můžeme dělit na reverzibilní a ireverzibilní.

Reverzibilní poškození je vzhledem k nedostatku kyslíku a glukózy (při ischemii) ve tkáních spojeno se snížením oxidativní fosforylace. Při tom klesá množství ATP v buňce. Nedostatek energie je spojen s poklesem aktivity transmembránových pump. Snížení transportu kalcia z cytosolu a zvýšený transport kalciovými kanály do cytosolu je příčinou vzestupu jeho hladiny (normálně buněčné systémy převádějí Ca^{2+} do mitochondrií, endoplazmatického retikula a zevního prostředí buňky). Následkem je pak aktivace enzymů: ATPáz, fosfolipáz, endonukleáz a různých proteáz. Omezení aktivity Na^+/K^+ aktivované ATP-ázy (sodíko-draslíková pumpa) způsobí nahromadění sodíku a izoosmotické zmnožení vody v buňce (otok) a přesun kationtů draslíku z buňky ven. V souvislosti s nedostatkem kyslíku vzrůstá anaerobní glykolýza, klesá množství glykogenu, hromadí se kyselina mléčná a anorganické fosfáty a klesá nitrobuňčné pH. Oddělují se ribozomy z polyribosomů, což omezí syntézu proteinů. Zhoršuje se funkce mitochondrií a stoupá permeabilita membrán. V souvislosti s rozptýlením cytoskeletu se ztrácejí mikrokilky a na povrchu buňky se tvoří „puchýřky“. Objevují se otoky mitochondrií, endoplazmatického retikula a celých buněk.

Pro **ireverzibilní poškození** jsou charakteristické výrazné změny mitochondrií, v buňkách vznikají výrazné vakuoly a amorfní denzity bohaté na vápník. Plazmatické membrány jsou ve velkém rozsahu poškozeny. Lysozomy vykazují výrazný edém a jsou poškozeny i jejich membrány, což umožňuje vytékání degradačních enzymů. Při reperfuzi po ischemii masivně vtéká do buněk kalcium a v důsledku aktivace enzymů se kontinuálně degradují buněčné proteiny, koenzymy, ribonukleové kyseliny a jiné metabolity. Enzymy a další látky vytékají z buněk a jsou měřitelné v séru (využití např. pro diagnostiku u infarktu myokardu). Snížením nitrobuňčného pH se aktivují kyselé hydrolázy, které dále poškozují části buněk a zvýrazňují unikání buněčných enzymů. Spolu s poruchou membrán umožňují i vtékání makromolekul z okolí do buňky. Hromadí se i shluky fosfolipidů.

Mezi fenomény charakterizující nevratnost změn patří nemožnost zvrátit dysfunkci mitochondrií. Centrálním jevem jsou těžké poruchy funkce membrán. Mezi jejich možné příčiny patří progredující ztráta membránových fosfolipidů aktivací fosfolipázy a jejich omezená syntéza. Díky svým detergentním účinkům se na ireverzibilních poruchách membrán podílejí také produkty rozpadu fosfolipidů, vznikající při jejich degradaci. Součástí jsou i abnormity cytoskeletu, také spojené s aktivací proteáz, buněčný edém a toxické kyslíkové radikály po obnovení oběhu.

Poškození volnými radikály – Zvýšená hladina volných radikálů se uplatňuje i na základě působení jiných nox, než je hypoxie, ischemie a reperfuze. Poškození volnými radikály se podílí na:

- chemickém a radiačním poškození
- toxicitě kyslíku a dalších plynů
- stárnutí buněk
- zabíjení mikrobu fagocytyujícími buňkami
- poškození zánětem
- ničení nádorů makrofágy

Volné radikály jsou vysoce nestabilní, extrémně reaktivní chemické látky se samotným nepárovým elektronem na vnější orbitě. Příkladem volných radikálů jsou $\text{OH}^\cdot$, $\text{H}^\cdot$, $\text{O}_2^{\cdot-}$. Zdroji volných radikálů jsou hydrolýza vody na $\text{OH}^\cdot$ a $\text{H}^\cdot$ ionizujícím

zářením, činnost nitrobuněčných oxidáz, oxidačně redukční reakce v normálních fyziologických procesech, reakce přechodných kovů, dýchání a metabolismus chemikálií ze zevního prostředí.

Mechanismy vzniku poškození volnými radikály (postiženy jsou především membrány, DNA, proteiny) jsou:

- peroxidace lipidů membrán
- reakce s thyminem
- působení na dvojné vazby polynenasycených lipidů
- zkřížené vazby mezi proteiny
- vznik lézí DNA
- působení na sulfhydrylové můstky mezi bílkovinami

Degradace volných radikálů probíhá spontánně, protože nejsou stabilní. Jejich odstraňování je urychlováno také enzymaticky – superoxid-dismutázou, glutathionem nebo katalázou. Působí na ně i antioxidanty (vitamin E, vitamin C, selen, ceruloplazmin či melatonin). Volné radikály se také nespecificky vážou na některé látky a deaktivují se – např. na cirkulující kyselinu močovou.

Chemické poškození – Chemické poškození buněk je častou příčinou jejich poruch. Uplatňuje se při něm přímá vazba látek s částmi buněk, např. vazba na sulfhydrylové skupiny (rtuť). Chemikálie mohou být konvertovány na reaktivní toxické metabolity. Protože se tento děj často odehrává v játrech, mohou být poškozena. Konverze je obvykle spojena s činností oxidáz P-450, které mají různé funkce.

Buňky mohou být poškozeny také **fyzikálně** (teplo, mechanické působení atp.), **osmoticky** i dalšími mechanismy. V textu jsou uvedeny pouze ty nejčastější příčiny.

3.5.3 Nádory

Nádory jsou poruchy charakterizované nekontrolovaným růstem abnormálních buněk, které se mohou šířit z místa anatomického původu do jiných tkání. Pro léčení nádoru je důležité co nejpřesnější hodnocení nádoru se zřetelem na jeho závažnost. Závažnost nádoru úzce souvisí s chováním a morfologií jeho *nádorově transformovaných buněk*.

Důležitým jevem souvisejícím se vznikem nádorů je *ztráta kontroly dělení buněk spojená s poruchou jejich diferenciací*. Zpočátku je poškozena buněčná regulace růstu a/nebo buňky neodpovídají na faktory regulující růst v důsledku přílišné exprese onkogenu/ů a/nebo mutace tumor supresorových genů. Nerovnováha mezi onkogeny a tumor supresorovými geny spouští vznik transformované buňky tvořící primární nádor.

■ Vznik nádorů

Široce přijímanou představou o vzniku nádorů je **klonální teorie**. Nádor má původ v jediné nádorově transformované buňce, ve které se změnila genetická výbava, a buňka se přesto nějak vyhnula likvidaci. Vznik specifické mutace DNA je označován jako **nádorová iniciace**. Noxa, která mutaci vyvolala, je označována jako iniciátor nádoru. Iniciace sama je reverzibilní děj působící **nádorovou transformací** buňky. Obvykle nevyvolá její proliferaci. Nádorově transformované buňky mohou být odklizeny reparativními mechanismy, a jsou tedy jen **potenciálními nádoro-**

vými buňkami. Na některé z nich mohou působit látky označované jako **nádorové promotory**, které je mohou přeměnit na **manifestní nádorovou buňku**. To je označováno jako realizační fáze. Proti tomu působí reparační procesy DNA nebo imunitní systém. Na rozdíl od iniciátorů musí promotory působit dlouho. Některé noxy účinkují jako iniciátory i jako promotory – **kompletní kancerogeny**. Nádorové promotory tedy samy o sobě nevyvolávají vznik nádorů.

U nádorů vyvolaných viry jsou za nádorovou transformaci zodpovědné jen určité oblasti genů odpovídající původní nukleové kyselině viru – **v-onkogeny**. Podobné geny jsou v DNA normálních netransformovaných buněk. Jsou to **protoonkogeny**, které nezpůsobují maligní transformaci. Protoonkogen je strukturní gen eukaryontní buňky, jehož produkt se podílí na regulaci dělení a diferenciace buněk. Fyziologicky jsou protoonkogeny vysoce konzervované geny řídící proliferaci a diferenciaci. **Onkogen** je protoonkogen změněný tak, že vyvolává nádorovou transformaci buňky. To nastává po integraci v-onkogenu (podle definice jde o mutaci), bodové mutaci (výměna sekvence kódující aminokyselinu ve strukturním genu, který kóduje určitý protein) translokací „crossingover“ fragmentem DNA na chromozomu, amplifikací genu i extrachromozomální kopii protoonkogenu. Produkty – **onkoproteiny** mohou vyvolat proliferaci vlastních (**autokrinní stimulace**) i jiných buněk (**parakrinní stimulace**).

Pravděpodobnost vzniku nádorů zvyšují také **somatické aberace chromozomů**, které přibývají s věkem. Vyšší četnost strukturních aberací chromozomů ve stáří signalizuje genetickou nestabilitu buněk. Společně se zkracováním telomer je známkou stárnutí buněk, ale i zvýšené pravděpodobnosti vzniku nádorových buněk.

■ Ochrana proti vzniku nádoru

Buňky obsahují **nádorové supresorové geny**. Při jejich delecii nebo inaktivaci je větší pravděpodobnost vzniku nádorového bujení. Normálně jsou zařazeny jako protoonkogeny při řízení růstu (potlačení růstových signálů). **Přírozené zabíječské buňky (NK-buňky)** rozpoznávají „neznámý povrch“. Nechrání jen proti infekcím, ale i proti nádorovým buňkám. Na ochraně se podílejí i **cytotoxické T-buňky (T-killers)**. Vznik nádoru může být také spojen s porušením ochranných mechanismů.

■ Nádorové markery

Nádorové markery jsou molekuly převážně proteinového charakteru, které jsou přítomny v organismu v důsledku vzniku a vývoje maligního procesu. Jsou secernovány buňkami určitých nádorů nebo se oddělí od jejich plazmatické membrány a mohou být prokázány v krevní plazmě. Jsou využívány pro kontrolu terapie a včasné stanovení nádorové recidivy. K nejdůležitějším nádorovým markerům patří:

- **alfa-fetoprotein (AFP)** – zvýšená hladina AFP se nachází u primárního karcinomu jater a u dysontogenetických nádorů, ale i u projevů nenádorových, např. u hepatitidy a jaterní cirhózy; jeho vzestup v průběhu cirhózy může být známkou vzniku hepatocelulárního karcinomu
- **karcinoembryonální antigen (CEA)** – zvýšená exprese tohoto antigenu bývá u adenokarcinomů, hlavně tlustého střeva; zvýšené hodnoty se však mohou nacházet i u zánětů, např. u bronchitidy

- **prostatický specifický antigen (PSA)** – vysoce specifický nádorový marker, jehož zvýšená hladina se využívá jak pro primární diagnózu karcinomu prostaty, tak pro jeho recidivy, popřípadě pro diagnostiku jeho metastáz do kostí

Pro růst nádoru je velmi významné krevní zásobení jeho metabolicky vysoce aktivních buněk. Mnohé nádory jsou schopny stimulovat angiogenezi z okolí. Pro růstání nádorů do okolí bývá spojeno s produkcí tkáňových **metaloproteináz**, které usnadňují prostup buněk extracelulární matrix.

4 Obecná fyziologie a patofyziologie dráždivých systémů

Richard Rokyta, Norbert Kříž

Všechny děje v organismu jsou řízeny, postupně se vyvinuly tři řídicí systémy – imunitní, humorální (v užším slova smyslu endokrinní) a nervový. Nervový systém je endokrinnímu a imunitnímu nadřazen.

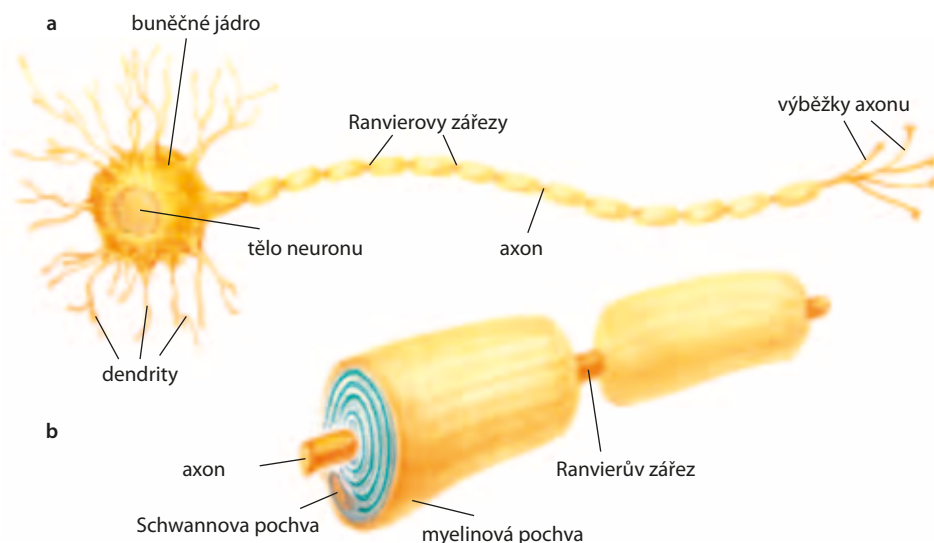
Základem nervového systému je nervová buňka – **neuron**. Mezi neurony existují různé typy kontaktů, ale jeden neuron se druhého pouze dotýká – nepřechází v něj. Za neuronovou teorii dostal v roce 1904 španělský vědec Ramon y Cajal Nobelovu cenu. Místa, kde se neurony vzájemně dotýkají, se nazývají **synapse**. Synapse mají tři části – část presynaptickou, synaptickou membránu a část postsynaptickou.

Člověk má v centrálním nervovém systému přibližně 100 miliard neuronů a 300 miliard kontaktních ploch – synapsí; z toho v mozku je kolem 20 miliard neuronů. Neurogeneze (tvorba nervových buněk) probíhá u altriciálních (nezrale se rodících) živočichů na rozdíl od živočichů prekociálních (zrale se rodících) i po narození.

Nervová soustava je tvořena dvěma základními druhy buněk: **neurony**, které tvoří základní strukturální a funkční jednotku, a **neurogliemi**, které mají funkce podpůrné, metabolické a další.

4.1 Neuron

Strukturálně je neuron (obr. 4.1) tvořen **tělem** a jeho výběžky – **dendrity**, které přivádějí impuls dovnitř buňky – těla neuronu, a **neurity** – axony, které převádějí informaci dál.



Obr. 4.1 Neuron: **a)** schéma neuronu, **b)** obaly neuronu

Podle vzájemného uspořádání těchto tří struktur dělíme neurony na **multipolární** (většina neuronů; bohatě větvené dendrity a jeden axon), **bipolární** (bipolární buňky sítnice; jeden dendrit přecházející v tělo, z něhož vychází axon), **pseudounipolární** (neurony spinálních ganglií; rozvětvené dendrity přecházejí přímo v axon, k němuž je někde na stopce připojeno tělo), **unipolární** (tyčinky sítnice; tělo plní funkci dendritů i axonu) a **neurony nemající axon** (amakrinní buňky sítnice; jsou tvořeny jen dendrity a tělem).

Funkčně rozdělujeme neuron na tyto úseky:

- **receptivní segment** – tvoří jej zejména dendrity a tělo, ale také iniciální segment a axon; informace přicházející z jiného neuronu vyvolávají změnu napětí na postsynaptické membráně, a tím ovlivňují chování tohoto neuronu (příjem informace)
- **tělo neuronu** – většinou zpracovává informaci a současně je pro neuron i **trofickým segmentem**
- **iniciální segment** – je místem vzniku elektricky kódované informace (akčního potenciálu)
- **vodivý segment** (neurit – axon) – elektricky vede informaci (akční potenciál) do synapse
- **transmisivní segment** (synapse) – na presynaptickém oddíle převádí elektrické kódování informace (akční potenciál) na chemické (uvolnění transmitteru), a tím ovlivní receptivní segment dalšího neuronu

4.2 Iontové kanály

Na konci sedmdesátých let 20. století byla vyvinuta elektrofyziologická metoda, která podala přímý důkaz existence dosud pouze předpokládaných iontových kanálů v buněčné membráně – **metoda terčíkového zámku** (patch clamp; Nobelova cena za fyziologii a medicínu v roce 1991, Bert Sakmann a Erwin Neher). Ta umožňuje studium funkčních vlastností iontových kanálů plazmatické membrány (viz též kap. 3.4.4). Iontové kanály, které spojují vnější a vnitřní prostředí buňky, patří mezi **integrální membránové bílkoviny** a tvoří proteinové komplexy. Jejich otevírání a zavírání může být spouštěno různými mechanismy. Podle mechanismu řízení jejich funkce rozeznáváme pět základních skupin iontových kanálů:

- iontové kanály otevřené
- iontové kanály řízené napětím
- iontové kanály řízené chemicky
- iontové kanály řízené napětím i chemicky
- iontové kanály řízené fyzikálními impulzy

4.2.1 Otevřené iontové kanály

Transportní proteiny vytvářejí v membráně vodou naplněné kanály. Touto cestou mohou procházet především ionty, aminokyseliny, nukleotidy a jiné malé molekuly podle svého koncentračního gradientu. Z mnoha důvodů nelze jejich pohyb považovat za prostou difuzi. Tyto kanály spontánně přecházejí mezi stavem otevřeným a zavřeným, a to s vysokou frekvencí.

Vodivost otevřených iontových kanálů určuje mimo vlastní strukturu kanálu i **polarita iontů** (náboj), jejich **velikost**, **hydratace** a **koncentrace**. Všechny iontové kanály rozlišují mezi **kationty** a **anionty**. Tato selektivita je dána nábojem uloženým v ústí a uvnitř iontového kanálu. Náboj vytvářejí volná zakončení aminokyselin zabudovaných v peptidovém komplexu kanálu.

Iontové kanály lze dále rozlišovat podle druhu iontů, které kanálem přednostně procházejí. Přitom skutečná velikost iontů je pouze jedním z faktorů, které průchod kanály určují. Selektivitu propustnosti významně ovlivňuje i hydratace iontů.

Na⁺ kanály – Jedná se o kanály, které mají velký negativní vnitřní náboj, přitahují kationty, a to nejvíce sodné. Pro malé ionty Na⁺ (0,095 nm, hydratované 0,18 nm) jsou elektrostatické síly největší – tím si lze vysvětlit selektivitu Na⁺ kanálu, jehož průměr se udává 0,3–0,5 nm.

K⁺ kanály – Draslíkové kanály jsou poněkud užší než sodíkové, jejich průměr je 0,3 nm. Draslíkové kanály nenesou uvnitř tak silný negativní náboj. Draselný iont (0,133 nm) je v hydratované formě ve srovnání se sodným kationtem menší, a proto kanálem snadno proniká, zatímco hydratovaný Na⁺ kationt kanálem neprojde. Tím je zaručena selektivita K⁺ kanálu.

Únikové kanály, kalium-natrium „leak“ kanály – Mezi otevřené kanály lze také zařadit únikové kanály, kalium-natrium „leak“ kanály. Tento typ kanálů umožňuje oběma iontům procházet přes membránu podle jejich elektrochemického a koncentračního gradientu. V literatuře se uvádí, že tyto kanály jsou téměř stokrát propustnější pro draslík.

H₂O kanály – H₂O kanály propouštějí selektivně pouze vodu, protože mají velmi malý průměr (0,2 nm). Transmembránový protein akvaporin (30 kDa) tvoří tetramery a molekuly H₂O procházejí póry v každé z jeho podjednotek. Voda prochází kanálem nepřetržitým proudem rychlostí $2\text{--}4 \times 10^9$ molekul za sekundu. Některé z těchto kanálů jsou řízeny chemicky (ADH – antidiuretický hormon, vazopresin), u některých není regulační mechanismus dosud znám.

4.2.2 Iontové kanály řízené napětím

Napětově řízené kanály nacházíme především v membránách dráždivých buněk (nervové a svalové buňky) a některých buněk sekrečních (beta-buňky Langerhansových ostrůvků). Na změnu elektrického pole reagují napětově řízené kanály (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ a Cl⁻) změnou propustnosti pro příslušné ionty. Ta je umožněna změnou konfigurace transportního proteinu tvořícího kanál jako odpověď na změnu membránového potenciálu.

Na⁺ kanály řízené napětím – Při klidovém membránovém potenciálu jsou sodíkové kanály většinou uzavřené (90 % kanálů je v inaktivovaném stavu). Aktivují se v místě nadprahové depolarizace membrány, kdy je silný negativní náboj na vnitřní straně membrány snížen. Kanál změní svou konfiguraci, otevře se a sodné ionty mohou proudit do nitra buňky podle svého koncentračního gradientu. Velikost proudu Na⁺ je dána mírou depolarizace membrány. Hnací silou je rozdíl stávajícího potenciálu a hodnoty rovnovážného potenciálu. Rovnovážný potenciál pro ionty Na⁺ je +40 mV. Hustota sodíkových kanálů je velmi rozdílná, v místě Ranvierova zářezu na myelinizovaném nervovém vlákne dosahuje hodnoty 12 000/mm².

K⁺ kanály řízené napětím – Rozeznáváme několik druhů napětově řízených draslíkových kanálů. Jejich úkolem je stabilizovat membránový potenciál buňky blízko jejího rovnovážného potenciálu pro draslík (–97 mV). Otevřením K⁺ kanálu se snižuje dráždivost buňky (frekvence její vzruchové aktivity). Doba otevření kanálů pro draslík ovlivní délku trvání akčního potenciálu. Draslíkové kanály lze podle funkce rozdělit zhruba do dvou skupin – na kanály, které se neinaktivují, a na ty, jež se inaktivují:

- **Neinaktivující se K⁺ kanály** citlivě reagují na změnu membránového potenciálu (obr. 4.2). Při klidovém potenciálu jsou většinou v uzavřeném stavu, nitrobuňková zátkovka je uzavřena, ionty K⁺ buňku neopouštějí. Během akčního potenciálu roste se zvětšující se depolarizací buňky také frekvence jejich otevírání. Při vysokých hodnotách depolarizace jsou prakticky stále otevřené a draslík uniká z buňky ven. V té době se už ale inaktivují sodíkové kanály, jejichž propustnost pro ionty Na⁺ klesá k nule. Unikající ionty K⁺ nesou s sebou velký kladný náboj, tím se buňka repolarizuje. Snižující se hodnota membránového potenciálu postupně uzavírá neinaktivující se draselné kanály. Tyto kanály se mezi sebou liší rozdílnou vodivostí a mohou být blokovány tetraethylamoniem (TEA).
- **Inaktivující se K⁺ kanály** se účastní regulace zvýšené frekvence akčních potenciálů po dlouhodobé depolarizaci buňky. Do této skupiny kanálů se řadí K⁺ kanály typu A, které lze aktivovat po lehké hyperpolarizaci buňky. Mohou být blokovány 4-aminopyridinem.

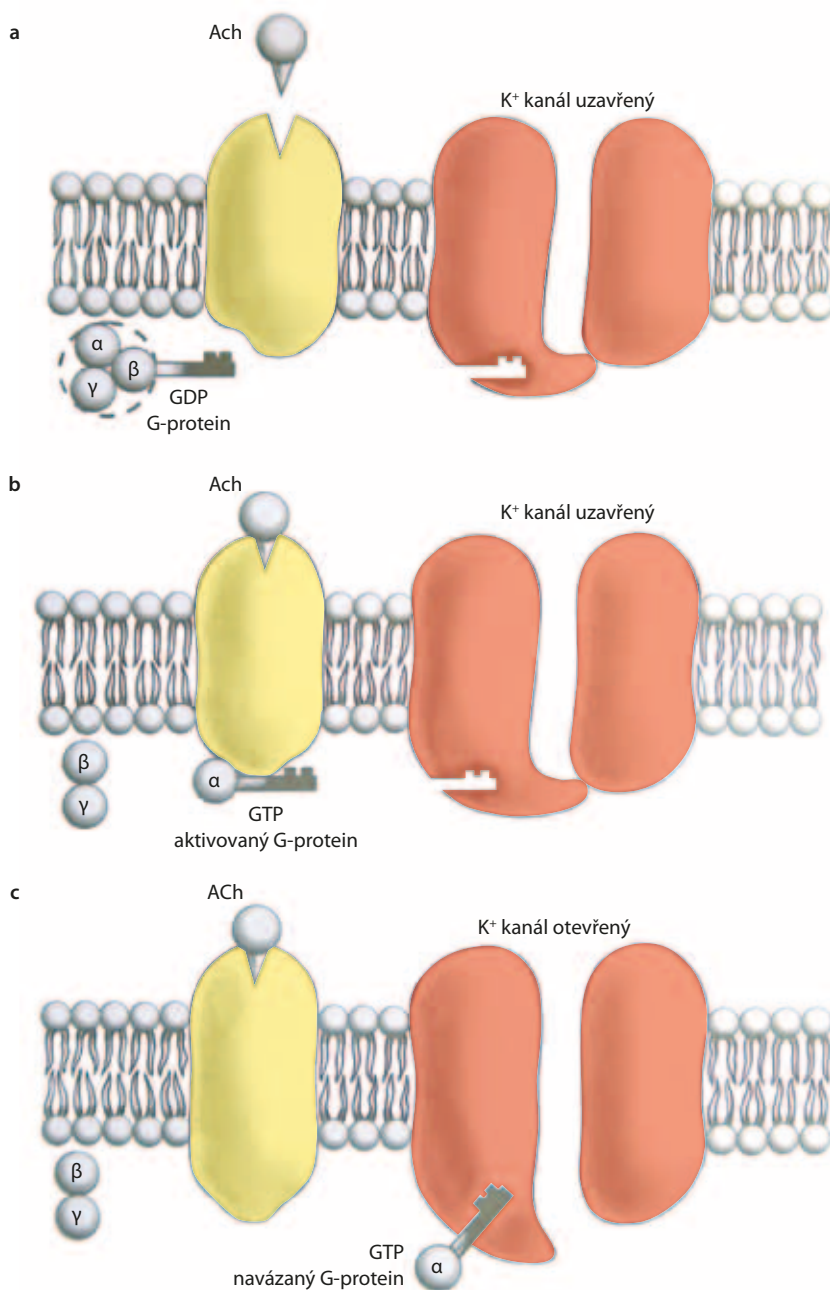
Speciální K⁺ kanály – Do této skupiny patří **draslíkové kanály stimulované Ca²⁺**. Aktivují se depolarizací a zvýšením nitrobuňkové koncentrace vápníku po opakované vzruchové aktivitě. Aktivace těchto kanálů hyperpolarizuje buňku, snižuje její dráždivost, a tím ukončí její vzruchovou aktivitu. Uplatňují se především v srdečním svalu na ukončení fáze plató.

ATP-řízené K⁺ kanály představují samostatný typ kanálů.

Ca²⁺ kanály řízené napětím – Mezi koncentrací iontů Ca²⁺ vně (2,5 mmol/l) a uvnitř buňky (10⁻⁴ mmol/l) existuje vysoký koncentrační gradient. Buňka využívá několika mechanismů, kterými tak nízkou hladinu nitrobuňkového vápníku udržuje.

Při aktivaci Ca²⁺ kanálů se naopak nitrobuňková koncentrace iontů Ca²⁺ zvyšuje. V neuronech byly prokázány tři typy kalciových kanálů řízených napětím. Tyto kanály se vyskytují i v ostatních dráždivých buňkách. Podle velikosti depolarizačního pulzu, jenž vyvolá změnu membránového potenciálu nutnou k aktivaci kanálu, rozlišujeme kalciové kanály na **nízkoprahové** a **vysokoprahové**.

- **T-kanály** (*transient*, přechodné), označované také jako **LT-kanály** (*low threshold*), patří do skupiny nízkoprahových kalciových kanálů s nízkou vodivostí. Jsou aktivovány už malou depolarizací membránového potenciálu, rychle se inaktivují a pomalu se reaktivují. T-kanály nacházíme v některých oblastech mozku, v srdci jsou podkladem jeho pacemakerové (rytmus určující) aktivity.
- **L-kanály** (*long*, dlouhé) patří do skupiny vysokoprahových kalciových kanálů. Tyto kanály se zdánlivě neinaktivují, mají vysokou vodivost. Aktivují se až při vysoké depolarizaci buňky. L-kanály nacházíme v membráně těl neuronů a na začátku jejich výběžků. V nervové tkáni se ale vyskytují daleko méně oproti tkáni srdeční, kde tok kalciových iontů L-kanály spoluvytváří fázi plató akčního potenciálu buněk.



Obr. 4.2 Schéma akce G-proteinu u acetylcholinového receptoru muskarinového typu (myokard):

- a) volný receptor, G-protein bez interakce, uzavřený K⁺ kanál
- b) acetylcholin (ACh) obsadil receptor, aktivovaný receptor váže G-protein (s GTP)
- c) aktivovaná (GTP) alfa-podjednotka se váže na iontový kanál a ten se otevírá

- **N-kanály** (neuronové) patří také do skupiny kalciových kanálů vysokoprahových. Aktivují se při silné depolarizaci buňky a potom se pomalu inaktivují. Jejich vodivost je nízká, vyskytují se především na presynaptických zakončeních nervových výběžků, kde influx (vtok) iontů Ca^{2+} zvyšuje uvolňování neurotransmiteru do synaptické štěrby. **Podtyp P** byl objeven v Purkyňových buňkách mozečku.

Cl^- kanály řízené napětím – Chloridy patří k nejrozšířenějším aniontům v tělních tekutinách. Plazmatické membrány vykazují nejvyšší klidovou vodivost právě pro ionty Cl^- . Pro membránový potenciál představují ionty Cl^- nejvlivnější stabilizační prvek. Jejich rozdělení mezi mimobuněčným a nitrobuněčným prostorem je určováno hodnotou membránového potenciálu. Jednotlivé chloridové kanály řízené napětím se liší svou vodivostí. Pravděpodobnost otevření chloridových kanálů se zvyšuje při depolarizaci buňky.

4.2.3 Iontové kanály řízené chemicky

Součástí proteinového komplexu iontového kanálu řízeného chemicky je **receptor a specifické vazebné místo s vysokou afinitou k určité chemické látce** (transmiteru, mediátoru). Rozeznáváme různé druhy receptorů, každý typ zpravidla reaguje na jiný transmitter (přenašeč). Vazbou specifického transmittoru na receptor se iontové kanály aktivují. Po jeho navázání změní sestava podjednotek kanálu klidový konformační stav v aktivovaný, a tím otevře kanály pro ionty. Ionty procházejí ve směru svého elektrochemického gradientu, což změní membránový potenciál. Při delší aktivaci se vyvíjí desenzitizace kanálu nebo je zablokován jinými ionty. Desenzitizace je stav, kdy se může kanál v otevřeném stavu zablokovat nadbytkem vlastního transmittoru. Doba otevření kanálu se zkracuje nebo proteinový komplex přejde do konformačního stavu, v němž je kanál nevodivý.

Agonisté jsou látky schopné vázat se na stejná vazebná místa jako příslušný transmitter a vyvolat obdobnou reakci kanálu. **Antagonisté** jsou látky, které se vážou na stejný receptor a blokuji jeho funkci. **Kompetitivní antagonisté** se vážou na stejná receptorová místa jako agonisté, ale jejich vazba nezmění konfiguraci kanálu ani pravděpodobnost jeho otevření. **Nekompetitivní antagonisté** se sice vážou na jiná místa proteinového komplexu, ale také snižují pravděpodobnost otevření kanálu po vazbě specifického agonisty.

Informace o vazbě mediátoru přechází z receptoru na iontový kanál buď bezprostředně, anebo prostřednictvím G-proteinu.

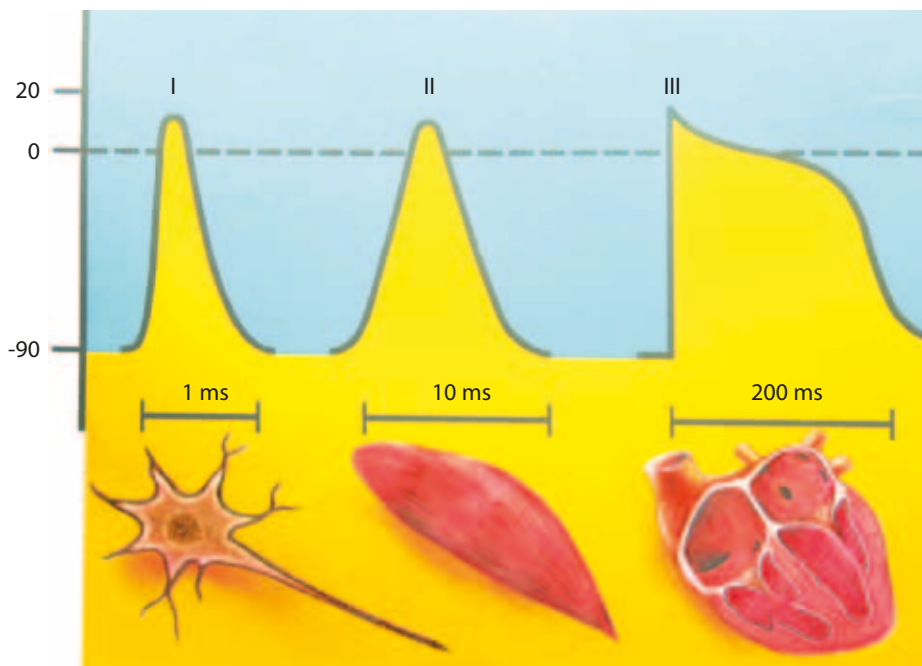
■ Receptory v přímé vazbě s iontovými kanály

Acetylcholinový iontový kanál nikotinového typu (nAChR) – Tento typ kanálu nacházíme v postsynaptické membráně nervosvalového spojení obratlovců – nervosvalové ploténce a v nervových buňkách. Glykoproteinový komplex se skládá z pěti podjednotek: dvou α a po jedné β , γ , δ . Vnější část alfa-podjednotky tvoří vlastní vazebné místo pro acetylcholin (ACh).

Na vazebné místo se kromě acetylcholinu může kompetitivně vázat také alfa-bungarotoxin (hadí jed), a to ireverzibilně. Nejznámějším antagonistou je d-tubo-

kurarin, součást šípových jedů (kurare). Lokální anestetika (prokain, lidokain) se vážou v jeho ústí a kanál blokují.

Obrázek 4.3 ukazuje srovnání akčních potenciálů nervu kosterního a srdečního svalu.



Obr. 4.3 Srovnání akčních potenciálů nervu kosterního a srdečního svalu: I – akční potenciál nervu má velmi krátkou latenci (1 ms), má část vzestupnou (depolarizace) a sestupnou (repolarizace) s přestřelením (transpolarizace); II – akční potenciál příčně pruhovaného (kosterního) svalu s trváním 10–15 ms; III – akční potenciál srdečního svalu s typickým plató a trváním 200 ms. Rozdílná délka akčních potenciálů je způsobena především rozdíly v přesunech iontů.

■ Iontové kanály řízené excitačními aminokyselinami – glutamátové receptory

Vyplavení excitačních aminokyselin (L-glutamové, L-asparágové) vyvolá v centrálním nervovém systému (CNS) depolarizaci neuronů. Vazba těchto neurotransmiterů na receptory otevírá chemicky řízené iontové kanály pro ionty Na^+ , případně Ca^{2+} .

Rozeznáváme několik glutamátových receptorů. Podle agonistů je rozdělujeme na dvě základní skupiny:

- **NMDA receptor**, které lze aktivovat kyselinou N-metyl-D-asparágovou
- **non-NMDA receptor**, kam patří kainátové receptory, aktivovatelné kyselinou kainovou, a AMPA receptory, aktivované kyselinou aminopropionovou

NMDA kanál propouští především ionty Na^+ a Ca^{2+} (desetkrát více), ale také K^+ . Anionty kanálem neprocházejí. V klidu je blokován ionty Mg^{2+} , jež se vážou na

negativní náboj uvnitř NMDA kanálu. Při opakované aktivaci a o to silnější depolarizaci postsynaptické membrány se odblokuje z NMDA kanálu Mg^{2+} ionty a kanál se otevírá.

Non-NMDA kanál propouští pouze jednomocné kationty Na^+ , K^+ . Dvojmocné kationty kanálem neprocházejí ani jej neblokuje.

■ Iontové kanály řízené inhibičními aminokyselinami

Kyselina gama-aminomáselná (GABA) a **glycin** jsou endogenní mediátory, které aktivují chemicky řízené iontové kanály pro chloridové ionty. Otevření chloridových kanálů snižuje depolarizaci buňky i její synaptickou aktivitu. Proto tyto neurotransmitery a jejich receptory nazýváme **inhibičními mediátory**. GABA a glycin aktivují rozdílné receptory v postsynaptických membránách různých struktur nervového systému. GABA receptory nacházíme na inhibičních neuronech v CNS (postsynapticky) a na zakončeních primárních vláken (presynapticky) axo-axonových synapsí; glycinové receptory jsou především na motoneuronech v míše.

Kyselina gama-aminomáselná (GABA) – Proteinový komplex GABA receptoru tvoří tetramer dvou podjednotek alfa a dvou beta. Účinnost GABA zvyšují benzodiazepiny, které zvyšují frekvenci otevírání kanálů, barbituráty prodlužují dobu jejich otevření.

Podle agonistů GABA rozeznáváme více typů receptorů. **GABA_A** agonisty jsou muscimol a bikukulin (kompetitivní, vysoce afinitní agonista). **GABA_A** kanál přímo blokuje pikrotoxin (antagonista). Typ **GABA_B** je aktivován baklofenem a není blokovatelný bikukulinem. Existuje i typ **GABA_C**, jehož vlastnosti jsou intenzivně studovány.

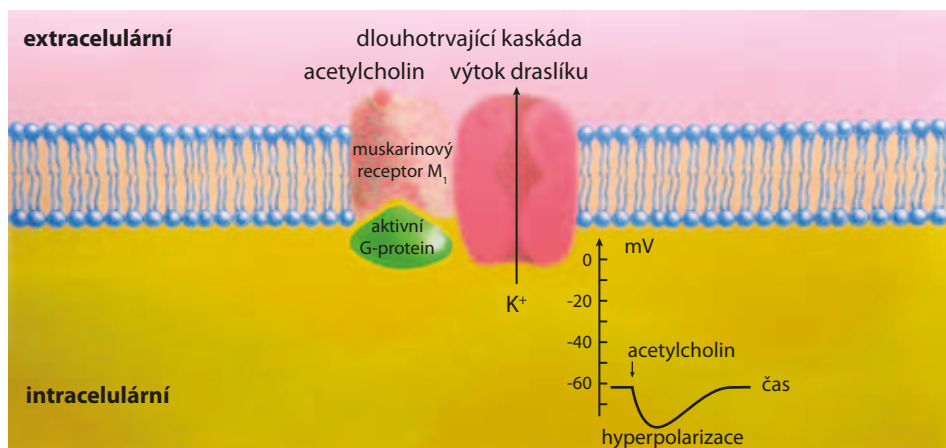
Glycin – Glycinový receptor představuje složitý proteinový komplex (pentamer), který vytváří iontový kanál s aktivními místy. Propustnost pro anionty Cl^- je obdobná jako u GABA kanálu. Vysoce afinitním agonistou glycinového kanálu je strychnin.

■ Iontové kanály řízené G-proteinem

Aktivace receptoru kanálu může být spojena také s G-proteiny. Iontové kanály mohou být řízeny G-proteinem dvěma základními způsoby, a to buď přímo, anebo nepřímo – prostřednictvím druhých posílů. Při přímém působení je otevření iontových kanálů rychlejší než prostřednictvím druhých posílů.

Přímé řízení iontového kanálu – Membránový receptor je specifický pro určitý druh mediátoru – prvního posla. V klidovém stavu, když není receptor obsazen, je G-protein vůči němu indiferentní. Po navázání mediátoru na vazebné místo je receptor aktivován a v tomto stavu váže intracelulárně G-protein. Z G-proteinu se uvolní aktivovaná alfa-podjednotka a difunduje k iontovému kanálu, který otevírá. V krátké době se štěpí navázaný guanosintrifosfát (GTP) na guanosindifosfát (GDP), alfa-podjednotka se tím inaktivuje, spojí se s dimerem $\beta\gamma$ a vytvoří výchozí komplex G-proteinu. Také efektor-iontový kanál se vrací do původního stavu – inaktivuje se.

Je známo mnoho K^+ , Ca^{2+} a Na^+ kanálů přímo regulovaných G-proteiny. Příkladem může být draslíkový kanál svalových buněk myokardu citlivý na acetylcholin – **muskarinový acetylcholinový receptor** (obr. 4.4). Acetylcholinem vyvolaná aktivace (otevření) K^+ kanálů hyperpolarizuje buňky, a tím zpomalí srdeční frekvenci.



Obr. 4.4 Muskarinový cholinergní receptor potní žlázy

Ca^{2+} kanály, které řídí uvolňování neurotransmiterů v sympatických nervových zakončeních, pracují ve spojení s **alfa-adrenergními receptory** (noradrenalin).

Nepřímé řízení iontového kanálu prostřednictvím druhých poslů – Efektorem aktivované alfa-podjednotky nemusí být přímo iontový kanál, ale buněčné enzymy nebo Ca^{2+} ionty (druzí poslové). Ti vyvolají následné reakce, jež ovlivní pravděpodobnost otevření kanálu. Pro ilustraci uvedeme některé z možných následných reakcí.

- Aktivovaná alfa-podjednotka se váže na adenylátcyklázu, a tím ji aktivuje. Aktivovaná adenylátcykláza katalyzuje vznik cyklického adenosinmonofosfátu – cAMP (druhého posla) z ATP, což aktivuje proteinkinázy, především proteinkinázu A. Následně se fosforyluje transportní protein iontového kanálu a tím je signál z receptoru přenesen na kanál.
- Aktivovaná alfa-podjednotka aktivuje fosfolipázu C, jež štěpí fosfolipid fosfatidylinozitolbifosfát (PIP2), a vznikají dva druzí poslové inozitoltrifosfát (IP3) a diacylglycerol (DAG). Inozitoltrifosfát reguluje intracelulární koncentraci iontů Ca^{2+} tím, že aktivuje receptor kalciových kanálů v membráně endoplazmatického retikula, a tím uvolní Ca^{2+} z nitrobuněčných zásobníků. Diacylglycerol aktivuje fosforylační enzymy (proteinkinázy C), jež kromě jiného fosforylují proteiny iontového kanálu buněčné membrány. Zvýšená plazmatická koncentrace vápníkových iontů otevírá některé K^{+} a Cl^{-} kanály.

Dosud bylo prokázáno asi sto receptorových systémů spřažených s G-proteiny. Mimo výše uvedené mezi ně patří i receptor pro melatonin v epifýze, regulující circadiální rytmy.

4.2.4 Iontové kanály řízené napětím i chemicky

Zvláštní podskupinu iontových kanálů řízených napětím tvoří kanály spojené s receptory. Jejich stav (otevření, uzavření) určuje hodnota membránového potenciálu

a pravděpodobnost, že tento stav nastane, zvýší obsazení receptoru neurotransmiterem. Například v membráně buněk myokardu existují Na^+ a Ca^{2+} kanály, které se otevírají až při značné depolarizaci a vytvářejí plató akčního potenciálu.

4.2.5 Iontové kanály řízené fyzikálními impulzy

Iontové kanály mohou být ovlivňovány také fyzikálními impulzy, tj. změnami jiných druhů energie, např. mechanické nebo světelné.

Mechanicky řízené iontové kanály – Mechanicky řízené iontové kanály jsou v membránách buněk různých tkání (neurony, erytrocyty). Jejich spojení se složkami cytoskeletu naznačuje, že mohou regulovat objem buněčné cytoplazmy zvýšením koncentrace difuzibilních kationtů. Mechanické spojení s kanálem zajišťuje **mikro-filamentum** zakotvené v membráně. Kanál se otvírá napnutím membrány.

Tento typ kanálů bývá součástí mechanoreceptorů. Tomu nasvědčuje i hustota mikrofílamentu v jejich blízkosti. Mechanicky řízené iontové kanály nacházíme například u receptoru vestibulárního aparátu. Při ohnutí vláskových buněk (stereocilií) se napne membrána a přímo se otevírají draselné kanály a ionty K^+ proudí do buňky. Tím se zvýší jejich nitrobuněčná koncentrace a změní se membránový potenciál receptoru.

Reakce iontových kanálů na světelnou energii – Jako příklad reakce iontových kanálů na světelnou energii uvádíme odpověď receptorů optického systému. Absorpce světelných kvant (fotonů) vyvolá konformační změny molekul rodopsinu ve vnější části receptoru, a způsobí tak uzavření Na^+ kanálů v plazmatické membráně tohoto receptoru pro světlo – tyčinky sítnice. Buňka se hyperpolarizuje, uzavírají se Ca^{2+} kanály v presynaptické membráně, a tak se sníží uvolňování transmiteru v synaptické části receptoru. Tím je kódována informace o absorpci světelného kvanta receptorem a může být odvedena do centra.

Studiem iontových kanálů a také receptorů s nimi spojených, jejich struktury a vlastností se zabývá **molekulární biologie**. Hlubší poznání komunikace a fyziologických regulací na buněčné úrovni je nesmírně důležité, neboť jejich poruchy mohou být příčinou mnoha dosud neobjasněných chorob. Příkladem závažné **receptorové nemoci** je diabetes mellitus 2. typu.

4.3 Zpracování a vedení informace

Sumací excitačních postsynaptických potenciálů (EPSP) může vzniknout natolik velká depolarizace membrány, že dosáhne až na iniciální segment, kde je koncentrováno velké množství **napěťově ovládaných iontových kanálů**, zejména pro sodík a draslík. Jejich otevřením vzniká **akční potenciál** (AP). Kanály se otevrou, pokud napětí na membráně překročí jejich **prahovou hodnotu**, která je přibližně o 20 mV méně negativní než klidový membránový potenciál. Od receptorů se změna napětí membrány šíří pasivně elektrotonicky lokálními proudy s poklesem intenzity (s dekrementem). Z toho plyne, že čím je synaptický receptor vzdálenější od iniciálního segmentu, tím musí být jím vyvolaná lokální změna napětí membrány větší, aby se impuls přenesl dále. Proto jsou silnější a významnější ty synapse, které se dotýkají těla neuronu nebo přímo iniciálního segmentu (viz obr. 4.3).

Pokud je díky sumaci EPSP překročena prahová hodnota napětově ovládaných iontových kanálů iniciálního segmentu, otevřou se nejprve sodíkové kanály a okamžitě po nich kanály pro draslík. Malé zpoždění v otevření draslíkových kanálů dovolí obrovskou změnu napětí na membráně, protože sodík proudí dovnitř buňky a přináší sem pozitivní náboj. Vzniká depolarizace membrány a vnitřek buňky se stává pozitivním (transpolarizace membrány dosahuje hodnoty až + 30 mV). Vzápětí se však otevřou draslíkové kanály, draslík proudí ven z buňky a membránu repolarizuje, takže napětí velmi rychle klesá ke svému klidovému stavu. Akční potenciál má amplitudu přibližně 120 mV a dobu trvání 1–3 ms. Při průchodu vzruchu je nerv nedráždivý – **absolutní refrakterní fáze** – sodíkové kanály jsou blokovány a žádný nový vzruch nemůže vzniknout. Následuje období **relativní refrakterní fáze**, kdy je dráždivost snížena v důsledku přetrvávajícího proudu draslíkových iontů a hyperpolarizaci membrány.

Rychlá změna polarity membrány iniciálního segmentu vyvolá lokální proudy, které jsou schopné snížit membránové napětí ve svém okolí natolik, že překročí prahovou hodnotu okolních napětově ovládaných kanálů. Tím vyvolají jejich otevření, vtok sodíkových iontů, transpolarizaci membrány, vznik lokálních proudů a otevření sousedních napětově řízených iontových kanálů – celý cyklus se opakuje a akční potenciál se posouvá po nervovém vlákne. Akční potenciál se šíří bez dekrementu, protože je neustále zesilován otevřením nových kanálů.

Šíření akčního potenciálu je možné urychlit dvěma způsoby – **zvětšením průměru vlákna** (a tím snížením vnitřního odporu – kabelové vlastnosti nervu) nebo jeho **myelinizací**. Nervové vlákno (axon, neurit) je pravidelně obaleno Schwannovými buňkami bohatými na myelin (lipid s výbornými elektroizolačními vlastnostmi). Lokální proudy tak mohou procházet membránou jenom v místě, kde je myelinová pochva přerušena (Ranvierovy zářezy). Zářezy se vyskytují každé 1–3 mm a jsou v nich navrženy napětově ovládané iontové kanály. Vyvolané lokální proudy proto otevřou iontové kanály nikoli ve svém bezprostředním sousedství, ale až v dalším Ranvierově zárezu o zmíněný 1 mm dál. Akční potenciál se tak šíří skokem – saltatorně, a proto výrazně rychleji.

4.4 Typy nervových vláken

Nervová vlákna rozlišujeme podle míry myelinizace a průměru (a tím rychlosti vedení vzruchu) a funkce do tří skupin – **neurogram**: A, B (3 μm , 3–15 m/s, sympatická I. a II. pregangliová vlákna) a C (1 μm , 0,5–3 m/s, pomalá bolest). Vlákna typu A se dále dělí na A α (15 μm , 70–120 m/s, primární aferentace a axon motoneuronu), A β (8 μm , 30–70 m/s, senzorická vlákna pro dotyk a tlak), A γ (5 μm , 15–30 m/s, motoneuron svalového vřeténka) a A δ (3 μm , 5–15 m/s, pomalá bolest, teplo, chlad).

4.5 Děje v synaptické oblasti

Když akční potenciál dorazí do **transmisivního segmentu**, otevře napětově ovládané kanály pro Ca^{2+} a do presynaptické části synapse vstoupí vápník, který vyvolá pohyb cytoplazmatických vezikul obsahujících neurotransmitter směrem k presynap-