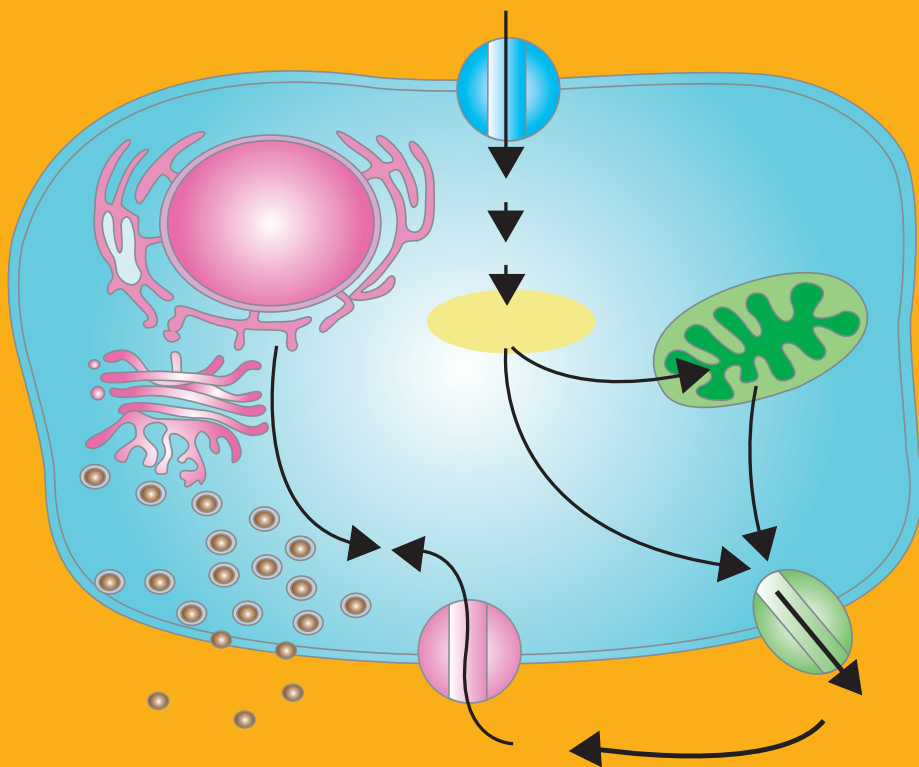


Otomar Kittnar a kolektiv

Lékařská fyziologie



Otomar Kittnar a kolektiv

Lékařská fyziologie

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 **restně stíháno**.*

Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA a kolektiv

LÉKAŘSKÁ FYZIOLOGIE

Pořadatel díla:

Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Autorský kolektiv:

MUDr. Kateřina Jandová, PhD., prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.,
MUDr. Eduard Kuriščák, PhD., prof. MUDr. Miloš Langmeier, DrSc.,
doc. MUDr. Dana Marešová, CSc., MUDr. Mikuláš Mlček, PhD.,
prof. MUDr. Jaromír Mysliveček, PhD., prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.,
MUDr. Vladimír Riljak, PhD., †prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

Pracoviště autorů:

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

Recenze:

Prof. MUDr. Lubor Vokrouhlický, DrSc.

Prof. MUDr. Martin Vizek, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2011

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2011

Obrázek na obálce dle předlohy překreslil Mgr. Radek Krédl

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4251. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Jan Lomíček, Ph.D.

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky dle předloh autorů překreslili Mgr. Radek Krédl (kap. 1, 3, 4, 7, 14, 16 a 21)
a Jana Řeháková, DiS. (kap. 13, 15 a 18), část obrázků převzata z publikace Miloš Langmeier

a kol. Základy lékařské fyziologie

Schémata a podklady k obrázkům dodali autoři.

Počet stran 800 stran

1. vydání, Praha 2011

Dotisk 2015

Vytiskla tiskárna PBtisk s.r.o., Příbram

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.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-9528-7 (pdf)

ISBN 978-80-247-3068-4 (print)

Obsah

Předmluva	9
1 Fyziologické principy (<i>O. Kittnar, M. Langmeier, J. Mysliveček</i>)	11
1.1 Uspořádání lidského těla	11
1.1.1 Buňka	11
1.1.2 Tkáň, orgán, orgánový systém	14
1.1.3 Vnitřní prostředí organismu	15
1.2 Homeostáza	18
1.2.1 Zpětné vazby	19
1.2.2 Regulační obvod	21
1.2.3 Ustálený stav	28
1.3 Fyziologie buňky	32
1.3.1 Buněčné jádro	32
1.3.2 Endoplazmatické retikulum	35
1.3.3 Golgiho aparát	36
1.3.4 Lyzozomy a peroxizomy	36
1.3.5 Mitochondrie	36
1.3.6 Cytoskelet	37
1.3.7 Buněčné membrány	38
1.4 Receptory	41
1.4.1 Rozdělení receptorů	41
1.4.2 Receptory cytoplazmatické	41
1.4.3 Receptory membránové	44
1.4.4 Přehled interakce některých signálních molekul s receptory	50
1.4.5 Receptorové regulace	51
1.5 Celulární transportní systémy	54
1.6 Vývoj a obnova tkání	59
2 Obecná neurofyziologie (<i>M. Langmeier</i>)	67
2.1 Reflex	67
2.2 Neuron	68
2.2.1 Membrána neuronu	69
2.2.2 Synapse	76
2.2.3 Mediátory	79
2.2.4 Nervově-svalová ploténka	81
2.2.5 Vzájemné vztahy mezi neurony	82
2.2.6 Mediátorové systémy	85
2.2.7 Wallerova degenerace a regenerace	87
2.3 Neuroglie	88
2.3.1 Ependymové buňky	88
2.3.2 Astrocyty	88
2.3.3 Oligodendroglie	88
2.3.4 Mikroglie	88
2.3.5 Schwannovy buňky	89
2.3.6 Satelitní buňky	89
2.3.7 Regulace extracelulární koncentrace kalia	89
3 Fyziologie svalstva (<i>E. Kuriščák</i>)	91
3.1 Fyziologie kosterní svaloviny	91
3.1.1 Makrostruktura kosterní svaloviny	91

3.1.2	Mikrostruktura kosterní svaloviny	93
3.1.3	Molekulární struktura kontraktilního aparátu	95
3.1.4	Molekulární podstata kontrakce	96
3.1.5	Spřažení kontrakce a excitace	97
3.1.6	Nervově-svalová ploténka	99
3.1.7	Motorická jednotka, motorická inervace	101
3.1.8	Zevní projevy svalové činnosti	103
3.1.9	Mechanické vlastnosti kontrakce celého svalu	105
3.1.10	Síla kosterního svalu a mechanika pohybu	108
3.1.11	Energetika svalové kontrakce	109
3.1.12	Efektivita svalové kontrakce	110
3.1.13	Svalová únava	111
3.1.14	Životní cyklus svalové tkáně	112
3.1.15	Elektromyografie	112
3.2	Hladký sval	113
3.2.1	Struktura hladké svaloviny	113
3.2.2	Kontraktilní mechanismus	114
3.2.3	Řízení kontrakce hladkého svalu	115
3.2.4	Propojení excitace a kontrakce	117
4	Fyziologie krve (V. Riljak)	121
4.1	Obecné vlastnosti krve	121
4.2	Krevní plazma	121
4.2.1	Anorganické složky krevní plazmy	121
4.2.2	Organické složky krevní plazmy	124
4.3	Červené krvinky (erythrocyty, červená krevní tělíska, red blood cells)	128
4.3.1	Morfologie červené krvinky	128
4.3.2	Membrána červených krvinek	129
4.3.3	Kvantitativní parametry červených krvinek	130
4.3.4	Hemoglobin	131
4.3.5	Transport kyslíku	132
4.3.6	Transport oxidu uhličitého	136
4.3.7	Metabolismus červených krvinek a řízení jejich tvorby	139
4.3.8	Metabolismus železa a jeho význam pro červené krvinky	139
4.3.9	Zánik červených krvinek	140
4.3.10	Krevní skupiny	141
4.4	Bílé krvinky	144
4.4.1	Granulocyty	144
4.4.2	Agranulocyty	145
4.5	Krevní destičky	145
4.6	Hemostáza – zástava krvácení	146
4.6.1	Vazokonstrikce	146
4.6.2	Reakce destiček	148
4.6.3	Hemokoagulace	148
4.6.4	Odstraňování krevního trombu	153
4.7	Fyziologie sleziny	154
4.7.1	Produkce, uchovávání a destrukce krevních elementů	154
4.7.2	Úloha sleziny v imunitní obraně organismu	154
5	Fyziologie krevního oběhu (O. Kittnar)	155
5.1	Funkční organizace srdečně-cévního systému	155
5.1.1	Transportní systémy ve fylogenetickém pohledu	155
5.1.2	Funkční anatomie lidského krevního oběhu	158
5.1.3	Funkční morfologie srdce	159
5.1.4	Přehled funkční morfologie cév	161

5.1.5	Rozložení krve v krevním oběhu	165
5.1.6	Odpor v krevním oběhu	166
5.2	Hemodynamika krevního oběhu	166
5.2.1	Vztah průtoku krve, tlaku krve a periferního odporu	167
5.2.2	Proudění krve	170
5.2.3	Viskozita krve	171
5.3	Obecné uspořádání systémového oběhu	172
5.4	Řídící mechanismy srdečně-cévního systému	173
5.4.1	Místní regulační mechanismy	175
5.4.2	Celkové regulační mechanismy	177
5.4.3	Centra řízení krevního oběhu	186
5.4.4	Interakce místních a celkových regulačních mechanismů	186
5.5	Mechanismy řízení činnosti srdce	188
5.5.1	Minutový srdeční výdej	188
5.5.2	Řízení srdeční frekvence	190
5.5.3	Řízení tepového objemu	205
5.6	Arteriální část systémového krevního řečiště	223
5.6.1	Tok krve v tepnách	223
5.6.2	Tlak krve v tepnách	226
5.7	Mikrocirkulace	228
5.7.1	Rozsah plochy určené výměně látek mezi krví a tkáněmi	230
5.7.2	Tvorba tkáňového moku	230
5.8	Lymfatický systém	233
5.9	Venózní část systémového oběhu	234
5.9.1	Tlak krve v žilách	234
5.9.2	Tok krve v žilách	234
5.10	Zvláštnosti průtoku krve v některých orgánech	237
5.10.1	Plicní cirkulace	237
5.10.2	Koronární cirkulace	239
5.10.3	Mozková cirkulace	241
5.10.4	Oběh krve ledvinami	242
5.10.5	Oběh krve splachnikem	242
5.10.6	Oběh krve kosterním svalstvem	244
5.10.7	Oběh krve kůží	244
5.10.8	Fetální cirkulace	246
5.11	Zevní projevy srdeční činnosti	246
5.11.1	Srdeční ozvy	247
5.11.2	Arteriální pulz a venózní pulz	249
5.11.3	Úder srdečního hrotu	249
5.11.4	Echokardiografie	249
5.11.5	Elektrokardiogram	250
6	Fyziologie dýchání (M. Mlček)	263
6.1	Úvod	263
6.2	Respirace v kostce	264
6.3	Pojmy a principy	268
6.3.1	Dýchací plyny a vzduch	268
6.3.2	Atmosférický vzduch	269
6.3.3	Fyzikální podstata dýchání	271
6.3.4	Množství plynu a standardní podmínky	273
6.3.5	Základní objemy, spirometrie	273
6.3.6	Zkratky a symboly	276
6.4	Zevní dýchání	277
6.4.1	Ventilace	277

6.4.2	Distribuce a dýchací cesty	289
6.4.3	Perfuze a plicní cévní řečiště	291
6.4.4	Plicní difuze	294
6.5	Transport plynů krví, zásobování tkání	297
6.5.1	Transport kyslíku	297
6.5.2	Transport CO ₂	300
6.5.3	Zásobování tkání při změnách metabolismu	302
6.6	Respirace a acidobazická rovnováha	304
6.7	Imunitní dohled v dýchacím traktu	307
6.8	Regulace dýchání	309
7	Fyziologie trávení a vstřebávání (K. Jandová, V. Riljak, J. Pokorný)	315
7.1	Sekrece	315
7.1.1	Sekrece slin	316
7.1.2	Žaludeční sekrece	320
7.1.3	Pankreatická šťáva	327
7.1.4	Žluč	334
7.1.5	Střevní šťáva	339
7.1.6	Sekrece v tlustém střevě	340
7.2	Trávení a vstřebávání	340
7.2.1	Trávení sacharidů	342
7.2.2	Vstřebávání sacharidů	343
7.2.3	Trávení tuků	344
7.2.4	Vstřebávání tuků	345
7.2.5	Trávení proteinů	345
7.2.6	Vstřebávání proteinů	347
7.2.7	Vstřebávání vody a elektrolytů	347
7.2.8	Vstřebávání vitaminů a minerálů	348
7.3	Motilita zažívacího traktu	349
7.3.1	Funkční morfologie svaloviny zažívacího traktu	350
7.3.2	Druhy pohybů gastrointestinálního traktu	351
7.3.3	Peristaltická vlna	352
7.3.4	Bazální elektrická aktivita	352
7.3.5	Migrující motorický komplex	354
7.3.6	Význam a funkce svěračů trávicí trubice	354
7.3.7	Polykání	354
7.3.8	Motilita jícnu	355
7.3.9	Motilita žaludku	357
7.3.10	Zvracení	358
7.3.11	Motilita tenkého střeva	358
7.3.12	Motilita tlustého střeva	359
7.4	Vylučování	359
7.5	Imunitní systém trávicího traktu	360
7.6	Řízení funkcí trávicího traktu	361
7.6.1	Neuronální řízení	362
7.6.2	Humorální řízení	364
7.7	Skládování potravy	368
7.8	Činnost jednotlivých oddílů trávicího traktu	369
7.8.1	Dutina ústní	369
7.8.2	Hltan, jícen	369
7.8.3	Žaludek	369
7.8.4	Duodenum a tenké střevo	370
7.8.5	Tlusté střevo	370
7.8.6	Stolice	370

7.8.7	Bakterie v tračnίκu	371
7.8.8	Střevní plyny	371
7.9	Zvláštnosti krevního oběhu v trávicí trubici	371
7.10	Játra	372
8	Fyziologie vylučování (<i>O. Kittnar</i>)	377
8.1	Význam a funkce vylučovacího systému	377
8.1.1	Vylučovací systém ve fylogenetickém pohledu	377
8.1.2	Základní úkoly vylučovací soustavy	379
8.2	Funkční morfologie ledvin	383
8.2.1	Funkční anatomie ledvin	383
8.2.2	Renální cirkulace	383
8.2.3	Funkční histologie ledvin	385
8.2.4	Inervace ledvin	387
8.3	Základní procesy tvorby moči	388
8.3.1	Glomerulární filtrace	389
8.3.2	Tubulární procesy	396
8.4	Regulační funkce ledvin	418
8.4.1	Tělesné tekutiny	418
8.5	Vývodné cesty močové	441
8.5.1	Funkce horních močových cest	442
8.5.2	Funkce dolních močových cest	442
8.5.3	Definitivní moč a její vlastnosti	443
8.6	Základní funkční vyšetření ledvin	447
8.6.1	Hodnocení velikosti glomerulární filtrace (GFR)	449
8.6.2	Hodnocení průtoku plazmy ledvinou (RPF)	450
8.6.3	Vyšetření koncentrační schopnosti ledvin	453
8.6.4	Vyšetření acidifikační schopnosti ledvin	453
9	Řízení metabolických pochodů v organismu (<i>O. Kittnar</i>)	455
9.1	Klasifikace metabolických reakcí	455
9.2	Řízení chemických reakcí	455
9.3	Řízení metabolických reakcí	460
9.3.1	Období zpracování přijaté potravy	460
9.3.2	Období spotřeby zásob	461
9.4	Energetická bilance organismu	470
10	Fyziologie kůže (<i>J. Pokorný</i>)	473
10.1	Stavba kůže	473
10.2	Funkce kůže	476
11	Termoregulace (<i>J. Pokorný</i>)	477
11.1	Výkyvy tělesné teploty	477
11.2	Systém izolace těla	477
11.3	Výměna tepla s prostředím v povrchních vrstvách těla	478
11.4	Termoregulační mechanismy	479
11.5	Řízení tělesné teploty	481
11.5.1	Termoreceptory	481
11.5.2	Hypotalamická řídicí centra (termostat)	481
11.5.3	Termoregulační efektorové mechanismy	481
11.6	Horečka	482
12	Acidobazická rovnováha (<i>O. Kittnar</i>)	485
12.1	Pufrovací systémy	486
12.2	Respirační kompenzace	488
12.3	Renální kompenzace	490

13 Fyziologie žláz s vnitřní sekrecí (D. Marešová)	495
13.1 Obecné mechanismy humorálních regulací	495
13.1.1 Principy řízení	497
13.1.2 Rozdělení hormonů	498
13.1.3 Tvorba hormonů	499
13.1.4 Receptory	503
13.1.5 Nástup a trvání účinků hormonu	506
13.1.6 Ukončení působení hormonů	506
13.2 Produkce hormonů periferními endokrinními žlázami – hypotalamo-hypofyzární systém	506
13.2.1 Adenohypofýza	508
13.2.2 Neurohypofýza	508
13.2.3 Periferní žlázy řízené hypotalamo-hypofyzární osou	512
13.3 Produkce hormonů endokrinními žlázami – řízení jednoduchou zpětnou vazbou	526
13.3.1 Langerhansovy ostrůvky	526
13.3.2 Řízení kalciofosfátového metabolismu	531
13.4 Nervově řízené uvolňování hormonů	536
13.5 Produkce hormonů neendokrinními typy buněk (tkáňové hormony)	538
13.5.1 Gastrointestinální systém	538
13.5.2 Tuková tkáň	538
13.5.3 Mozek	540
14 Fyziologie reprodukčního systému (D. Marešová, O. Kittnar)	543
14.1 Pohlavní diferenciacce	543
14.2 Reprodukční systém muže	545
14.2.1 Tvorba pohlavních buněk – spermatogeneze	545
14.2.2 Sertoliho buňky	547
14.2.3 Produkce pohlavních hormonů – steroidogeneze	548
14.2.4 Biologické účinky androgenů	550
14.2.5 Spermie	551
14.2.6 Ejakulát	552
14.2.7 Pohlavní spojení	552
14.3 Reprodukční systém ženy	553
14.3.1 Vývoj gonád	553
14.3.2 Produkce pohlavních hormonů	557
14.3.3 Ovariální cyklus	559
14.3.4 Děložní cyklus	561
14.3.5 Pohlavní spojení	561
14.4 Těhotenství	561
14.4.1 Placenta	563
14.4.2 Porod	565
14.4.3 Změny u žen během těhotenství	566
14.4.4 Změny v organismu plodu	568
14.5 Úvod do fyziologie novorozence	569
14.6 Sexuální chování	570
14.6.1 Sexuální identifikace	570
14.6.2 Sexuální orientace	570
14.6.3 Sexuální emoce	570
15 Fyziologie centrální nervové soustavy (CNS) (M. Langmeier, D. Marešová, J. Pokorný)	573
15.1 Organizace a funkce CNS	573
15.1.1 Vlastnosti CNS	573
15.1.2 Vývoj CNS	574

15.2	Vnitřní prostředí CNS	577
15.2.1	Hematoencefalická bariéra	577
15.2.2	Mozkomíšni mok (cerebrospinální tekutina, likvor)	583
15.2.3	Extracelulární prostor CNS	587
15.2.4	Neuroglie	587
15.2.5	Regulace extracelulární koncentrace kalia	589
15.3	Biologické rytmy	591
15.3.1	Rozdělení biorytmů	591
15.3.2	Nervová složka biorytmů	592
15.3.3	Humorální složka biorytmů	595
15.4	Integrační funkce centrálního nervového systému	597
15.4.1	Pátevní mícha	598
15.4.2	Mozkový kmen a mezimozek	598
15.4.3	Limbický systém	600
15.4.4	Mozková kůra	601
15.5	Fyziologie chování a paměti	603
15.5.1	Mechanismy řídicí chování na základě vrozených informací	604
15.5.2	Mechanismy řídicí chování na základě získaných informací	605
15.5.3	Neuronální mechanismy učení a paměti	611
15.5.4	Specifické rysy nervové činnosti u člověka	612
16	Senzorický nervový systém (<i>J. Pokorný</i>)	615
16.1	Receptory a senzorické systémy	615
16.2	Buněčné mechanismy senzorických funkcí	616
16.3	Rozdělení receptorů	618
16.3.1	Fotoreceptory	619
16.3.2	Mechanoreceptory	622
16.3.3	Chemoreceptory	623
16.3.4	Termoreceptory	624
16.3.5	Receptory bolesti (nociceptory)	624
16.4	Vnímání vlastního těla	625
16.4.1	Kožní čítí	627
16.4.2	Bolest	631
16.4.3	Vnímání polohy a pohybu	635
16.5	Zrak	641
16.5.1	Optický aparát oka	641
16.5.2	Sítnice	643
16.5.3	Přenos a zpracování zrakové informace	643
16.5.4	Přidatné orgány oka	650
16.6	Sluch	651
16.6.1	Funkce zevního a středního ucha	651
16.6.2	Funkce vnitřního ucha	652
16.6.3	Přenos a zpracování sluchové informace	654
16.7	Chuť a čich	655
16.7.1	Chuť	655
16.7.2	Čich	658
17	Motorický nervový systém (<i>M. Langmeier, S. Trojan</i>)	661
17.1	Spinální mícha	662
17.1.1	Monosynaptické reflexy	663
17.1.2	Polysynaptické reflexy	669
17.1.3	Míšní šok	672
17.2	Mozkový kmen	672
17.2.1	Prodloužená mícha	672
17.2.2	Varolův most	672

17.2.3	Střední mozek	673
17.3	Mozeček	678
17.4	Bazální ganglia	681
17.5	Mozková kůra	683
18	Vegetativní nervový systém (<i>J. Mysliveček</i>)	687
18.1	Autonomní ústředí	687
18.1.1	Mozkový kmen	687
18.1.2	Hypotalamus	688
18.2	Periferní oddíly	701
18.2.1	Oddíly autonomního nervového systému	703
18.2.2	Sympatikus	703
18.2.3	Parasympatikus	704
18.3	Neurochemie autonomního nervového systému	704
18.4	Enterický nervový systém	709
19	Fyziologie tělesné zátěže (<i>O. Kittnar</i>)	713
19.1	Rezervy organismu pro pracující svaly	714
19.2	Začátek svalového výkonu	714
19.2.1	Reakce oběhového systému a energetické zdroje	716
19.2.2	Reakce dýchacího systému	718
19.2.3	Vliv trénovanosti	720
19.2.4	Reakce termoregulačních mechanismů	722
19.3	Tělesná zátěž ve fázi ustáleného stavu	724
19.3.1	Řízení energetického metabolismu	724
19.3.2	Kardiovaskulární systém během ustáleného stavu	725
19.3.3	Respirační systém během ustáleného stavu tělesné zátěže	726
19.3.4	Termoregulační mechanismy během ustáleného stavu tělesné zátěže	728
19.4	Konec ustáleného stavu	728
19.5	Únava	731
19.6	Pozátěžový stav	732
20	Fyziologie imunitního systému (<i>O. Kittnar</i>)	733
20.1	Funkční morfologie imunitního systému	733
20.1.1	Leukocyty	733
20.1.2	Lymfatické tkáně	734
20.2	Imunitní odpověď	734
20.2.1	Nespecifická imunita	735
20.2.2	Specifická imunita	741
21	Fyziologie životního cyklu (<i>M. Langmeier</i>)	747
21.1	Ontogeneze	747
21.1.1	Ontogeneze nervové buňky	748
21.1.2	Ontogeneze synapse	750
21.1.3	Ontogeneze hematoencefalické bariéry	750
21.1.4	Ontogeneze periferního nervu	751
21.1.5	Ontogeneze motorických funkcí	751
21.1.6	Ontogeneze senzorických funkcí	754
21.2	Stárnutí	757
21.2.1	Stárnutí nervového systému	758
21.2.2	Stárnutí pohybového aparátu	759
21.2.3	Stárnutí transportního systému	759
	Seznam zkratk a značek	761
	Rejstřík	767

Předmluva

Fyziologie člověka je jedním ze základních lékařských oborů a jako věda zabývající se funkcemi lidského organismu vychází jednak z přirozené potřeby každého myslícího člověka pochopit alespoň základně pochody ve vlastním těle a jednak z potřeby přírodních věd popsat co nejpřesněji podstatu pochodů, které život jedince zajišťují.

Definovat fyziologii jako vědní obor je relativně snadné, obtížnější už je ji poznat, vymezit a porozumět jí. Definice fyziologie je totiž velmi jednoduchá a srozumitelná: zjednodušeně lze říci, že fyziologie člověka je nauka, jejímž cílem je vysvětlit fungování lidského organismu. Na rozdíl od definice je však, podobně jako je tomu i u jiných lékařských oborů, velmi obtížné jednoznačně vymezit skutečnou náplň fyziologie člověka. Hranice mezi fyziologií a řadou dalších biomedicínských věd jako biochemií, molekulární biologii, genetikou, imunologií, biofyzikou atd. je přinejmenším neztřetelná. Pokud tedy pojmem fyziologii jako jednu z metod poznání v biomedicínských vědách, pak ji spíše chápeme jako integrující vysvětlení biochemických, fyzikálních a biologických principů jednotlivých dějů v organismu. Lékařská fyziologie je pak ta část fyziologie člověka, která se zaměřuje na pochopení a výklad funkcí organismu a jeho částí z pohledu lékařství – vybírá a zdůrazňuje tedy ty funkce a pochody lidského těla, jejichž poznání je podstatné pro porozumění dalším preklinickým a klinickým oborům.

Obtížnost fyziologie spočívá především ve skutečnosti, že popis jednotlivých dějů a pochodů na celulární a molekulární úrovni sice vede k pochopení jejich základní podstaty, často ale vede ke ztrátě vnímání jejich úlohy z „nadhledu“ celého organismu. Proto je třeba stále vidět za všemi procesy, které v těle probíhají, jejich smysl v kontextu fungování celého organismu. Tyto procesy v jednotlivých buňkách a tkáních totiž nejsou samoučelné – jejich cílem je především zajistit sobě, ale hlavně ostatním buňkám a tkáním takové podmínky, aby mohly přežívat jak za aktuálních (a někdy i extrémních) podmínek, tak i dlouhodobě, a to nejen z pohledu jedince, ale i celého lidského rodu. To samozřejmě vyžaduje velmi pečlivou a přesnou koordinaci všech pochodů v těle.

Studium fyziologie nevede pouze k odpovědím na otázky, jak tyto pochody probíhají a jak jsou řízeny. Mělo by zájemcům o obor také odhalit, že ne vše je již známo a že studium tak zůstává „nikdy nekončícím příběhem“, který by měl probouzet a rozšiřovat vědecké zájmy studentů a otevírat jim nové pohledy na lidský organizmus i podstatu dějů, které v něm probíhají.

Byli bychom proto rádi, kdyby tato kniha sloužila ne jako suchý učební text, který je třeba vstřebat, ale především jako inspirace k hlubšímu zamyšlení nad povahou procesů, které v lidském těle probíhají, nad jejich podstatou a důsledky a také nad způsobem, jakým jsou řízeny.

*Praha, leden 2010
autoři*

1 Fyziologické principy

Otomar Kittnar, Miloš Langmeier, Jaromír Mysliveček

1.1 Uspořádání lidského těla

Lidský organizmus má neuvěřitelně komplexní a důmyslnou strukturu počínaje umístěním jednotlivých orgánů či tkání a konče chemickým složením buněčných organel. Tato mimořádná složitost však přestává být nepochopitelnou, jestliže si uvědomíme funkční vztahy mezi jednotlivými strukturami. V tom okamžiku se totiž představí lidské tělo v logických souvislostech interakcí vedoucích k udržení celistvosti a životaschopnosti všech struktur od buněčných organel až po celý organizmus.

Můžeme si pro názorný příklad představit činnost v našem životě zcela běžnou – chůzi. Fáziké svaly dolních končetin a pletence pánevního zajišťují svými rytmickými kontrakcemi pohyb, jehož rozsah a možnosti jsou dány skeletem a vlastnostmi kloubů zúčastněných na pohybu. Tonické svaly trupu a fáziké svaly horních končetin pak pomáhají udržet vzpřímenou polohu a rovnováhu. Svaly ovšem pro svoji činnost nutně potřebují energii. Tu získávají v pochodech buněčného metabolismu, při kterých se spotřebovává kyslík a živiny. Ty se do svalů dostávají díky krevnímu oběhu, který obsahuje tekutinu – krev, jež je mimo jiných funkcí vhodně uzpůsobena pro transport látek. Transport kyslíku je zajišťován červenými krvinkami obsahujícími látku specializovanou pro tuto funkci – hemoglobin. Aby se ale červené krvinky obsahující kyslík a plazma s živinami dostaly k pracujícím svalům, musí rytmicky pracovat srdce, a aby byl kyslík v krevním oběhu neustále doplňován, musí se v plicích procesem dýchání neustále obnovovat vzduch. Živiny se do krevního oběhu dostávají jednak z vlastních zásob a jednak z potravy, kterou však musí pro tyto účely zpracovat a upravit zažívací ústrojí. Toto vše ale musí probíhat v relativně velmi stálých fyzikálních i chemických podmínkách vnitřního prostředí, o což se mimo jiné starají kůže, ledviny a imunitní systém. A konečně celý tento proces musí být mimořádně pečlivě řízen, koordinován a uzpůsoben okamžitým podmínkám vnějšího a vnitřního prostředí. O to se starají nervový a endokrinní systém.

Z uvedeného příkladu je zřejmé, že přestože každá tkáň vykonává své vlastní specifické funkce, jsou ve skutečnosti všechny tyto funkce logicky propojeny a řízeny tak, aby v konečném výsledku splnily společný úkol.

1.1.1 Buňka

Základní stavební jednotkou každého živého organismu je buňka. Tuto skutečnost formuloval jako první významný český fyziolog **Jan Evangelista Purkyně** (1787–1869) a tento svůj snad nejvýznamnější objev prezentoval na sjezdu německých přírodovědců a lékařů v pražském Karolinu roku 1837.

V lidském těle je dohromady více než 200 různých druhů buněk, pokud však pomineme histologickou podobu nebo embryologický původ, pak z čistě funkčního hlediska máme ve svém organismu pouze 5 základních typů buněk:

- nervové buňky,
- svalové buňky,
- epitelové buňky,
- buňky pojivových tkání,
- krevní elementy.

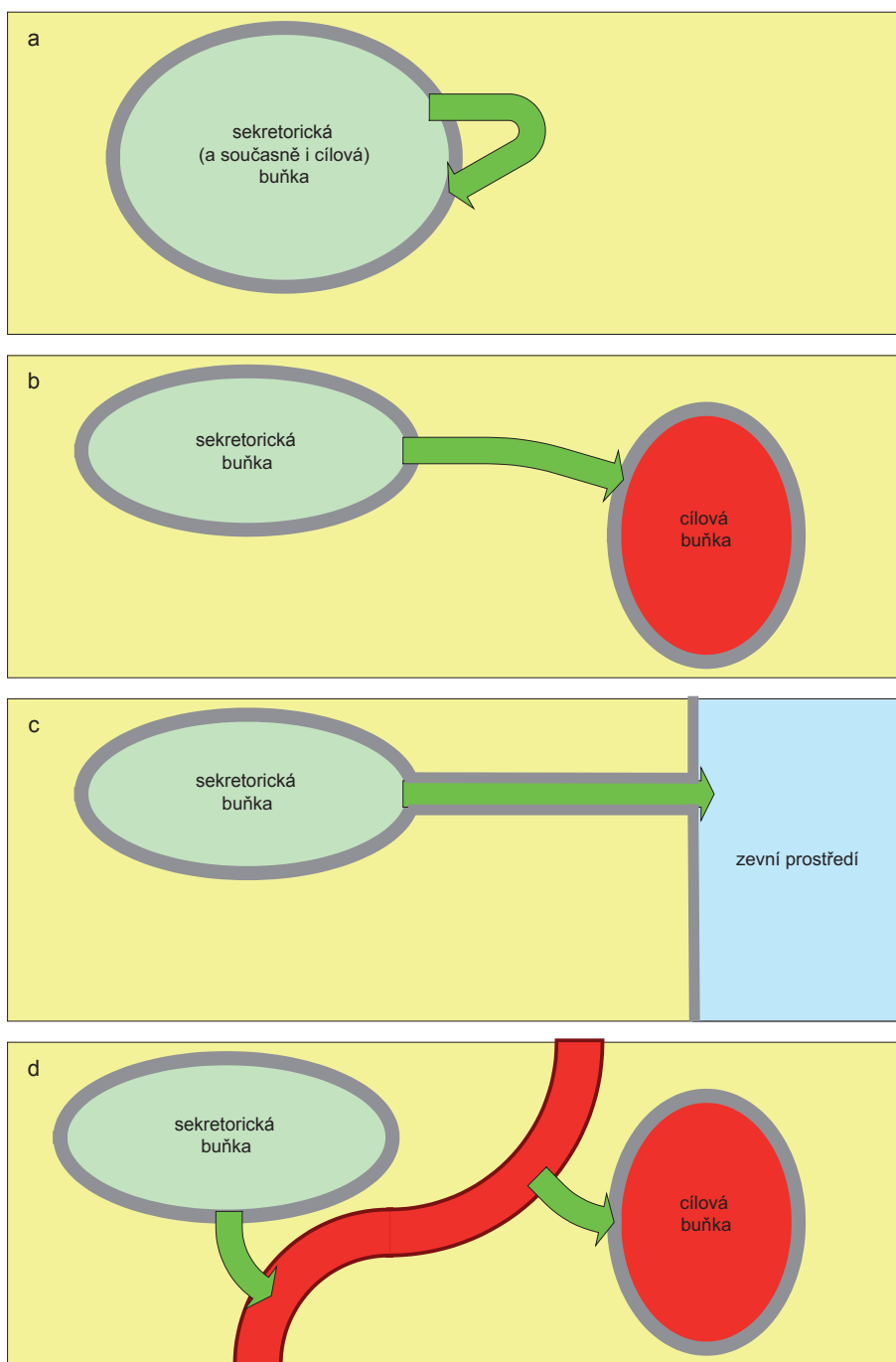
Neurony jsou specializovány na získávání, přenos, zpracovávání a ukládání informací. Základní formou informace v nervovém systému je elektrický signál. Některé neurony se specializují na získávání informací o vlastnostech našeho vnějšího i vnitřního prostředí, jejich zakódování do podoby elektrických signálů a přenos do integračních center. Jiné neurony naopak přenášejí informaci z integračních center do orgánů a tkání lidského těla a řídí tak jejich činnost. Integrační centra (centrální nervový systém) pak veškeré informace zpracovávají, podle potřeby je ukládají a vypracovávají plán reakce organismu na získané informace včetně programu jeho realizace.

Svalové buňky jsou stejně jako neurony dráždivými buňkami, to znamená, že jsou schopny odpovědět na adekvátní podnět elektrickým signálem. Navíc jsou však na rozdíl od neuronů také stažlivými buňkami, tedy buňkami schopnými kontrakce. Jsou proto specializovány na generování mechanické síly a pohybu. Buňky kosterního svalu jsou pod volní kontrolou, zatímco buňky hladkých svalů a buňky srdečního svalu pod volní kontrolou nejsou.

Epitelové buňky vytvářejí souvislé plochy sestávající z jedné nebo více buněčných vrstev na tzv. bazální membráně. Jejich úkolem je vytvářet bariéry mezi intersticiální tekutinou (tkáňovým mokem) a buď okolním prostředím, nebo obsahem dutých orgánů (např. krevních cév, močového měchýře, střeva, ledvinných tubulů apod.), a tak pomáhají udržet rozdílné chemické a/nebo fyzikální vlastnosti takto oddělených prostředí. Řada z nich se proto specializuje také na transport různých látek (iontů, vody, organických molekul) z jedné strany epitelové bariéry na druhou. Některé epitelové buňky vytvářejí žlázy (obr. 1.1), které pak syntetizují a secernují látky buď do zevního prostředí (exokrinní žlázy), nebo do vnitřního prostředí (endokrinní, parakrinní a autokrinní žlázy).

Buňky pojivových tkání (např. osteocyty, chondrocyty, fibrocyty nebo adipocyty) vytvářejí tkáň, které slouží jako opěrné a zpevňující struktury (např. kosti, chrupavky, bazální membrány apod.), spojují různé orgány a tkáň (např. šlachy a vazy) nebo představují tepelnou či mechanickou izolaci a současně zásobárnu energie (tuková tkáň). Pro většinu z těchto tkání jsou proto důležité jejich mechanické vlastnosti, které jsou určovány složením mezibuněčné hmoty obklopující buňky a obsahem vláknitých proteinů (elastinu a kolagenu) v této hmotě.

Krevní elementy mají různé specializace. Leukocyty jsou specializovány na zprostředkování imunitní odpovědi organismu na cizorodé materiály a mikroorganismy. Erytrocyty (bezjaderné buňky) transportují v těle kyslík a částečně také oxid uhličitý. Trombocyty (v podstatě úlomky „mateřské“ buňky) se pak významnou měrou podílejí na pochodech vedoucích k zástavě krvácení.

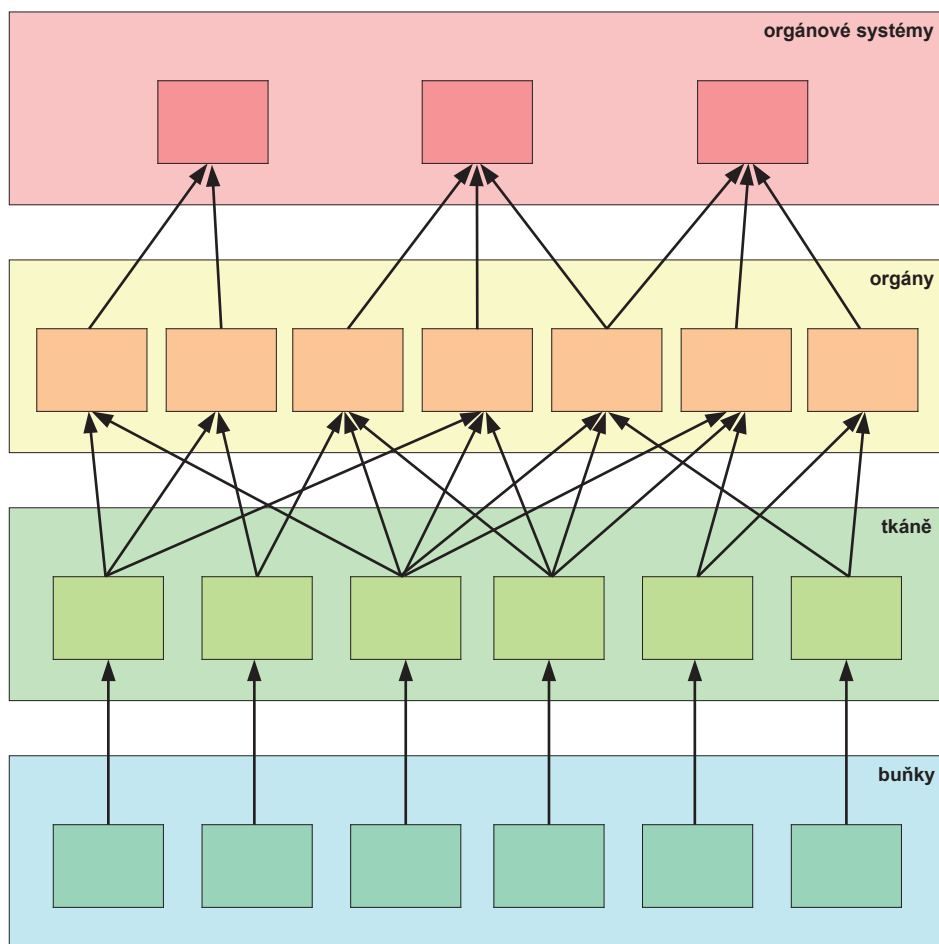


Obr. 1.1 Sekrece (a) autokrinní – signální látka ovlivňuje buňku, která ji secernuje; (b) parakrinní – signální látka ovlivňuje okolní buňky; (c) exokrinní – signální látka je secernována do zevního prostředí; (d) endokrinní – signální látka je secernována do krevního oběhu, kudy se dostává do vzdálených cílových buněk

1.1.2 Tkáň, orgán, orgánový systém

Buňky stejného typu svým seskupením vytvářejí tkáň (např. neurony nervovou tkáň, svalové buňky svalovou tkáň apod.). Tkáň je tak definována jako soubor buněk, které vykonávají stejnou nebo alespoň podobnou funkci, a v případě některých tkání (pojivové tkáň, krev) ještě k buňkám přistupuje další nebuněčný materiál, který vytváří danou tkáň spolu s příslušnými buňkami.

Struktura vytvořená spojením dvou nebo více tkání vykonávající určitou funkci se nazývá orgán. Jako příklad je možné uvést srdce. Srdce je tvořeno převážně svalovou tkání, obsahuje však také epitel (ten tvoří výstelku srdečních dutin), vazivo (z něj jsou mimo jiné vytvořeny srdeční chlopně), nervovou tkáň (v podobě četných nervových zakončení) a tak bychom mohli pokračovat dále (obr. 1.2). Různé orgány jsou pak uspořádány do orgánových systémů: např. vylučovací systém je tvořen ledvinami, močovody, močovými měchýřem a močovou trubicí. Některé orgány ovšem mohou



Obr. 1.2 Schéma obecného uspořádání lidského organismu

patřit i do více orgánových systémů, např. pankreas patří do zažívacího systému díky své schopnosti produkovat trávicí šťávy (exokrinní funkce pankreatu), ale protože rovněž secernuje několik hormonů, patří také do systému endokrinního (endokrinní funkce pankreatu).

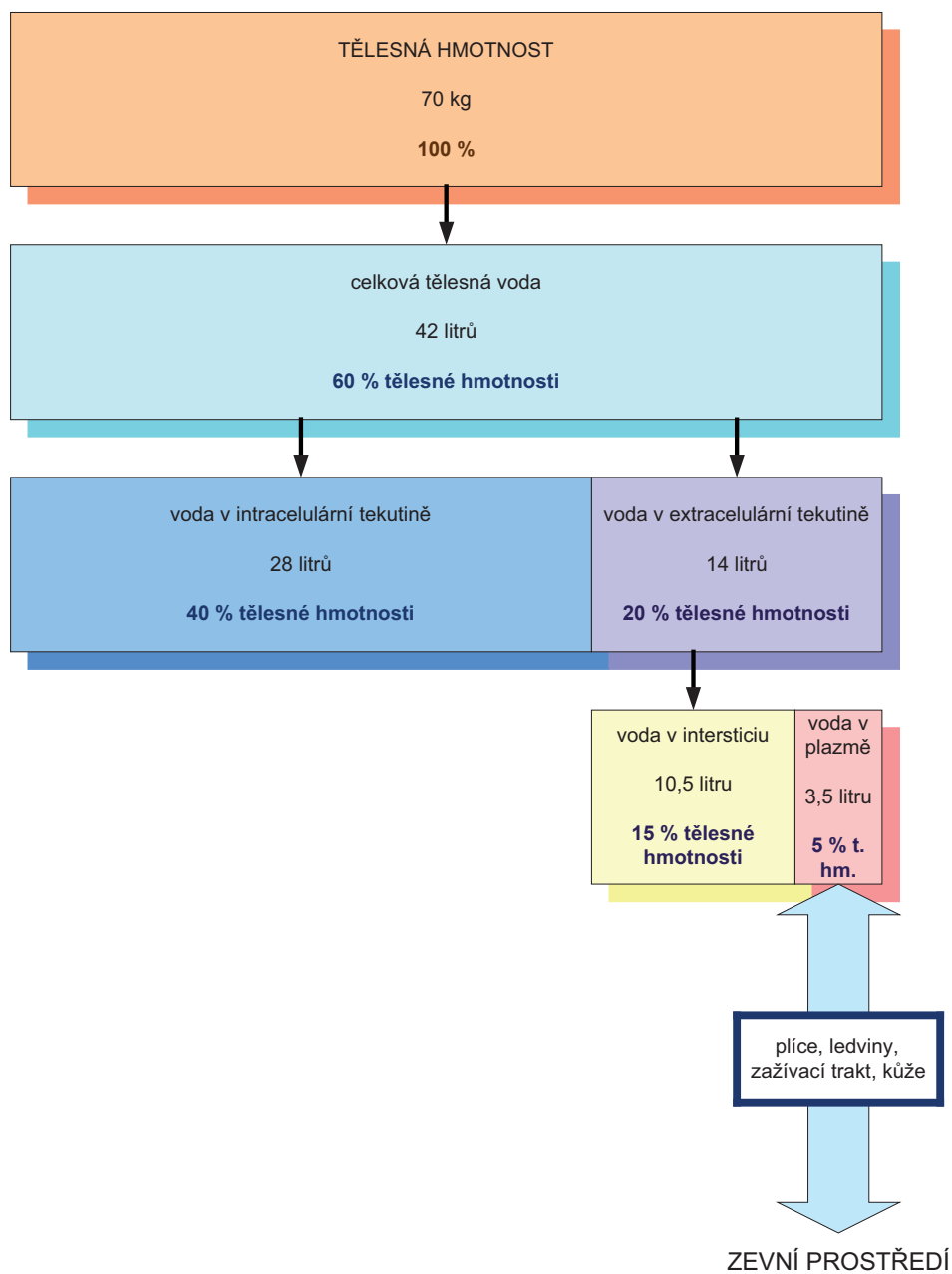
1.1.3 Vnitřní prostředí organismu

Vnitřní prostředí organismu je tvořeno vodním roztokem organických a anorganických látek. Množství vody v těle se ovšem mění výrazně s věkem a u dospělých se také mírně liší podle pohlaví (tab. 1.1). U mladého dospělého muže představuje voda přibližně 60 % tělesné hmotnosti (obr. 1.3). Její podíl na tělesné hmotnosti se individuálně liší hlavně podle objemu tukové tkáně v těle: čím více je tukové tkáně, tím menší podíl tělesné hmotnosti připadá na vodu. **Celková tělesná voda** je obsažena ve dvou hlavních kompartmentech: v intracelulární a v extracelulární tekutině.

Tab. 1.1 Tělesná voda a její rozložení do intracelulárního a extracelulárního kompartmentu v závislosti na věku (hodnoty jsou % tělesné hmotnosti)

věk		celková tělesná voda	extracelulární tekutina	intracelulární tekutina
novorozenec		79,0	44,0	35,0
1–3 měsíce		72,0	32,0	40,0
2–3 roky		63,5	26,7	36,8
3–5 let		62,0	21,0	41,0
5–10 let		61,5	22,0	39,5
10–16 let		58,0	19,0	39,0
20–30 let	muži	58,0	19,0	39,0
	ženy	51,0	17,0	34,0
40–50 let	muži	54,0	18,0	36,0
	ženy	47,0	15,5	31,5
60–70 let	muži	49,0	16,0	33,0
	ženy	47,0	15,5	31,5
nad 80 let	muži	48,0	16,0	32,0
	ženy	48,0	16,0	32,0

Kompartment **intracelulární tekutiny** je představován vodou obsaženou v buňkách a činí asi 40 % tělesné hmotnosti, tedy přibližně 2/3 celkové tělesné vody; kompartment extracelulární tekutiny je představován tělesnou vodou, která je mimo buňky, a činí zbývající třetinu celkové tělesné vody, tedy přibližně 20 % tělesné hmotnosti. **Extracelulární tekutina** je tvořena dvěma kompartmenty: tkáňovým mokem (intersticiální tekutinou) a plazmou (intravaskulární tekutinou). **Intersticiální tekutina** obklopuje buňky různých tkání a představuje 75 % extracelulární tekutiny



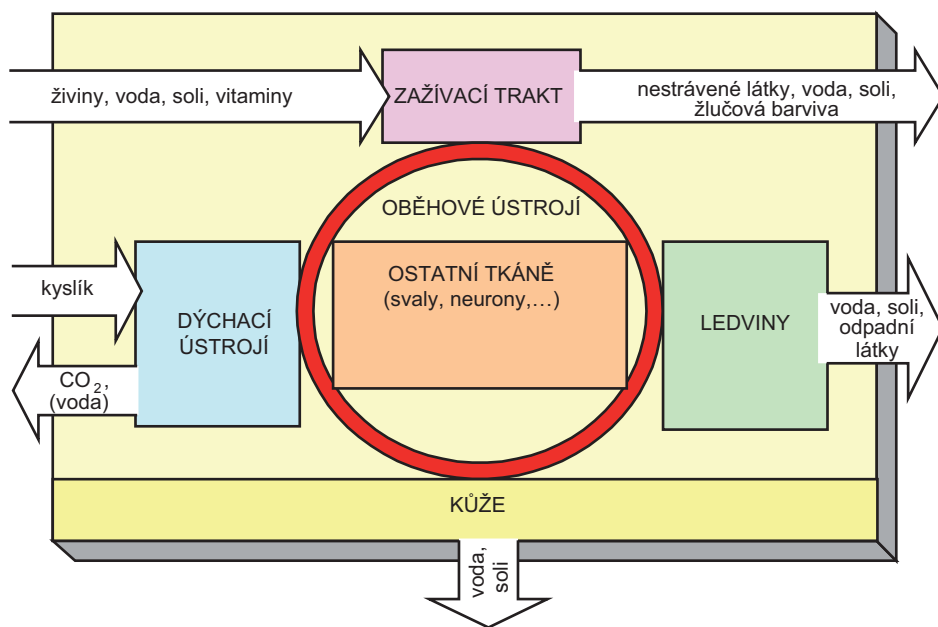
Obr. 1.3 Rozdělení tělesné vody do jednotlivých kompartmentů

(činí tedy 15 % tělesné hmotnosti); **intravaskulární tekutina** je uvnitř cév krevního oběhu a představuje zbylých 25 % extracelulární tekutiny (tj. 5 % tělesné hmotnosti).

Složení jednotlivých tekutin se ale významně liší, což je dáno propustností bariér, které jednotlivé kompartmenty oddělují od sebe navzájem. Přitom vnitřní prostředí musí být v interakci s prostředím zevním (obr. 1.4). Říkáme, že lidský organizmus je otevřený systém, to znamená, že si vyměňuje hmotu a energii s okolím. I tato výměna látek a energie se musí dít přes bariéry, které chrání vnitřní prostředí organismu před negativními vlivy zevního prostředí. Tyto bariéry jsou tvořeny epitelem, rozdílným podle typu bariéry, v těchto orgánech:

- Kůže (výměna látek se děje především přes kožní žlázky – potní a mazové, výměna energie, v tomto případě hlavně tepelné, celým povrchem).
- Dýchací systém (výměna dýchacích plynů – kyslíku a oxidu uhličitého – a vody se odehrává v plicních alveolech, malé množství látek je ale také vylučováno žlázkami dýchacích cest).
- Trávicí systém (výměna látek se odehrává téměř na celém epitelovém povrchu dutiny trávicího ústrojí).
- Vylučovací systém (výměna látek se děje v ledvinných tubulech od Bowmanova pouzdra až do sběracího kanálku).
- Rozmnožovací ústrojí (výměna látek se odehrává především prostřednictvím žlázek, jako jsou např. vaginální žlázy u žen, nebo prostata u mužů).

Je důležité si uvědomit, že veškerý obsah dutin uvedených orgánů např. zažívacího traktu nebo dýchacích cest a plic představuje vlastně zevní prostředí organismu. V praxi to znamená, že komunikační bariéry mezi vnitřním a zevním prostředím organismu

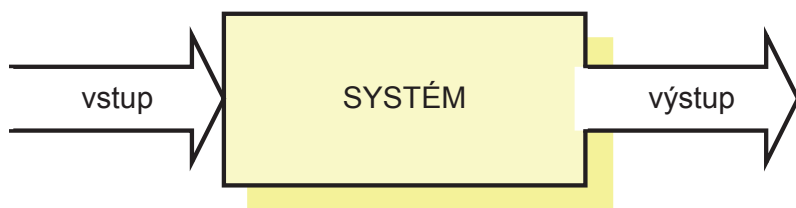


Obr. 1.4 Interakce vnitřního a zevního prostředí

jsou neobyčejně rozsáhlé a mohou tak ohrožovat stálost vlastností prostředí vnitřního. Proto organismus potřebuje řadu mechanismů, které zaručují, že vnitřní prostředí si udrží relativně stálé vlastnosti, tj. chemické složení, osmolaritu, obsah vody, pH, tělesnou teplotu apod. Těto důležité vlastnosti živých systémů se říká homeostáza. Jen díky tomu je možné, aby lidský organismus dokázal přežít i za různých, často krajně extrémních podmínek: od mrazů Grónska po vedra Rovníkové Guineje, od sucha pouští po absolutní vlhkost deštých pralesů, od modrého světla horských masívů po zelenou temnotu džungle, od pustých lesů po centra velkoměst.

1.2 Homeostáza

Zevní prostředí, které nás obklopuje, se tedy svými vlastnostmi výrazně liší od našeho vnitřního prostředí, a proto má tendenci neustále naše vnitřní prostředí narušovat. Živé organismy včetně lidského jsou totiž, jak bylo v předchozí kapitole uvedeno, otevřenými systémy (obr. 1.5), které neustále komunikují s okolním prostředím a vyměňují si s ním cestou tzv. vstupů a výstupů hmotu, energii a informace. Přesto je organismus schopen tomuto nebezpečí odolávat a udržovat si poměrně velmi stálé vnitřní prostředí. Významný francouzský fyziolog 19. století **Claude Bernard** (1813–1878) jako první vyslovil myšlenku, že základní podmínkou pro zachování života je udržování stálého vnitřního prostředí (*milieu intérieur*) a že všechny životně důležité pochody, byť často velmi odlišné svými mechanismy, mají jediný účel, a to zajistit stálost „životních podmínek ve vnitřním prostředí“. Pro označení „souboru fyziologických mechanismů, které slouží k obnovení normálního stavu po jeho narušení“, navrhl v roce 1932 americký fyziolog **Walter Bradford Cannon** (1871–1945) termín **homeostáza**.



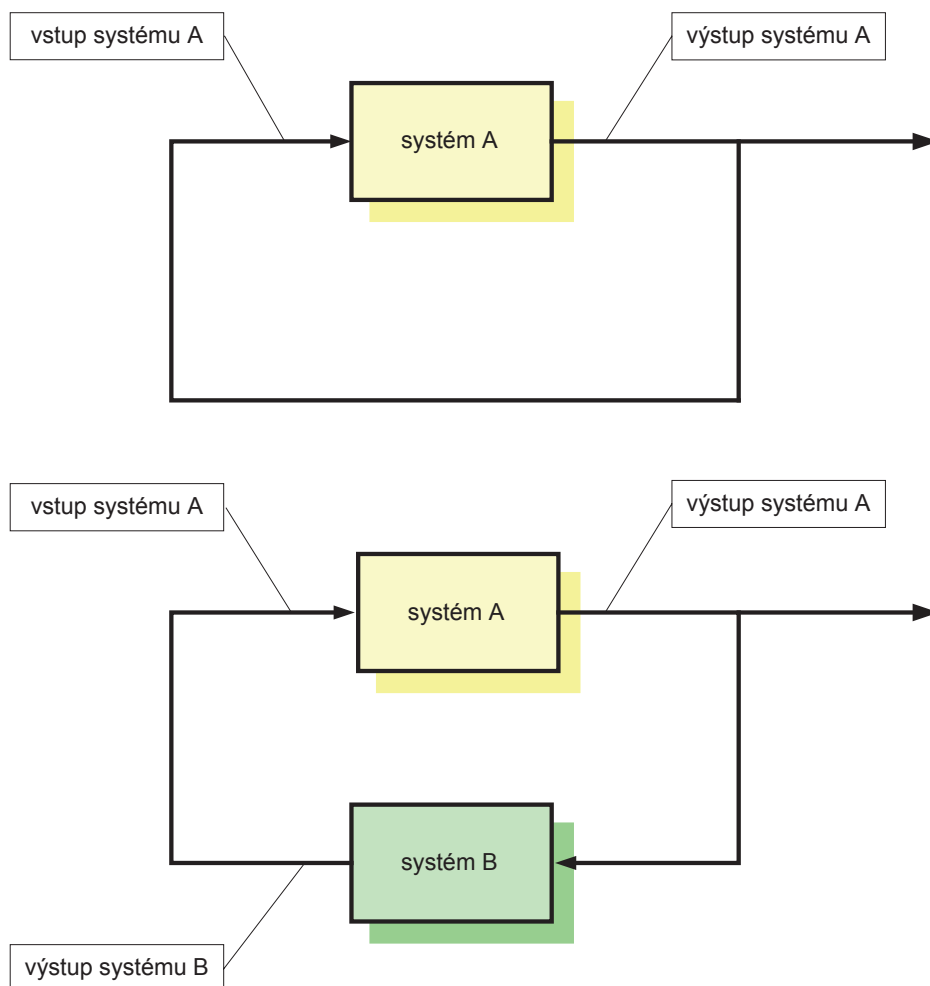
Obr. 1.5 Otevřený systém

Cílem všech regulačních pochodů v živých systémech je tedy právě udržení stálého vnitřního prostředí navzdory nejrůznějším změnám v prostředí zevním, proto je můžeme nazvat homeostatickými regulačními mechanismy. Homeostatický regulační systém pak definujeme jako **soubor vzájemně funkčně propojených buněk a tkání, které spolupracují na udržení nějaké fyzikální nebo chemické veličiny v úzkém rozmezí** tzv. normálních hodnot. Takovou fyzikální veličinou může být např. teplota těla nebo tlak krve, chemickou třeba koncentrace glukózy nebo jiné látky v plazmě.

1.2.1 Zpětné vazby

V lidském organismu se setkáváme s nepřehlednou řadou regulačních systémů, které jsou velmi složitým způsobem navzájem propojeny a prováděny. Základem každého regulačního systému, byť sebesložitějšího, je existence záporné zpětné vazby. Obecně lze říci, že zpětná vazba je způsob vzájemné interakce mezi systémy (obr. 1.6). Tato vazba může být přímá (kdy výstup systému působí zpětně jako jeho vlastní vstup – tedy řídí sám sebe) a nepřímá, což je nejčastější případ (výstup jednoho systému působí jako vstup systému druhého a ten zase svým výstupem působí na systém prvý). Zpětná vazba může také být buď kladná, nebo záporná.

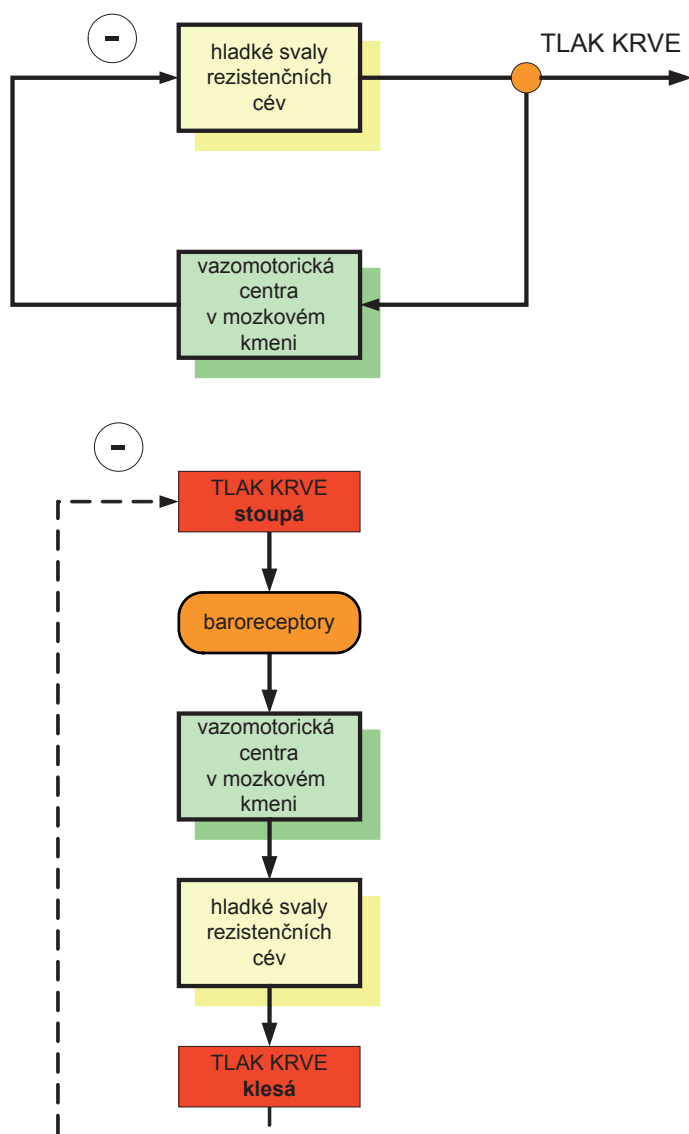
Záporná zpětná vazba má mezi vazbami určité mimořádné postavení, je totiž (jak bylo právě řečeno) základní součástí struktury každé regulace. Její význam spočívá v tom, že kompenzuje výchyly regulovaného systému. To je důsledkem toho, že



Obr. 1.6 Přímá (nahore) a nepřímá (dole) zpětná vazba

systém v reakci na změnu určité vlastnosti vnitřního prostředí působí přesně opačnou změnu, než byla ta, která reakci systému vyvolala. Typickým příkladem mohou být baroreceptorové reflexy: vzestup tlaku krve je zaznamenán baroreceptory, informace je předána do vazomotorického centra a to vyvolá cestou vegetativního nervstva periferní vazodilataci, která vrátí hodnotu tlaku krve na původní úroveň (obr. 1.7).

Kladná zpětná vazba odchylku nekompenzuje, ale naopak ji potencuje, neboť odpověď systému na změnu má stejnou orientaci jako změna, která ji vyvolala. Také kladná zpětná vazba má ve fyziologii svůj význam, přestože není tak častá v biologických



Obr. 1.7 Příklad záporné zpětné vazby

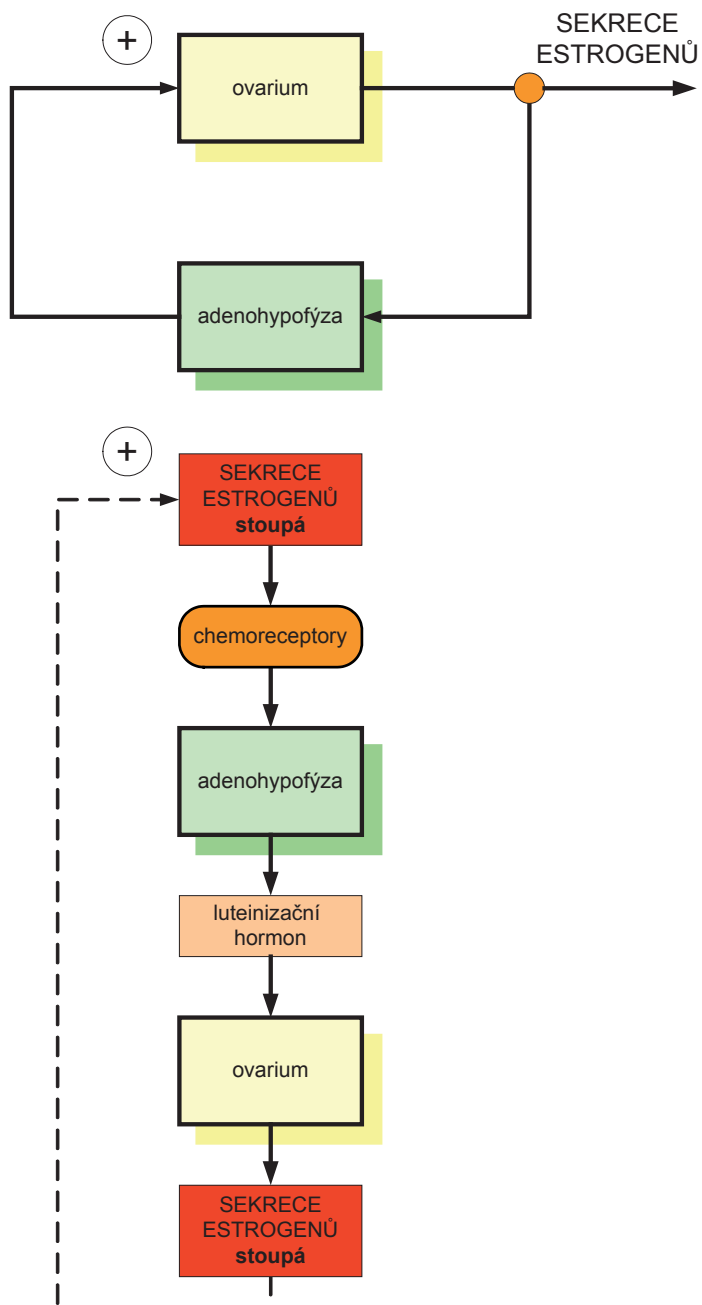
systémech, je však nezastupitelná tam, kde potřebujeme, aby malý stimulus vedl k výrazně rychlé odpovědi. Například elektrické podráždění membrány neuronu vede k lokální změně membránového potenciálu (otevře se jen malé množství rychlých sodíkových kanálů). Čím větší je podráždění, tím více sodíkových kanálů se otevře a nakonec vstup natriových iontů do buňky vede k nové depolarizaci, která otevře další sodíkové kanály. Tak je to stále dokola a celý systém fungující jako kladná zpětná vazba vede k tomu, že se hodnota membránového potenciálu nevrací ke klidové hodnotě, naopak se od ní stále rychleji vzdaluje – nastává depolarizace membrány. Jiným případem kladné zpětné vazby je urychlení produkce estrogenů v ovariu působením luteinizačního hormonu (LH), produkovaného předním lalokem hypofýzy (tzv. adenohypofýzou): v určité fázi ovariačního cyklu estrogeny zvyšují produkci LH. Protože má ale LH za úkol zvyšovat sekreci estrogenů ovariem, znamená to další produkci estrogenů, tím i další zvýšení produkce LH a tak stále dokola. Samozřejmě kladná zpětná vazba musí mít určitou brzdu, která tento „kolotoč“ zastaví, v tomto případě rychle rostoucí produkce LH vyvolá v ovariu ovulaci (což je vlastním cílem této kladné zpětné vazby) a tím celý proces splní svůj úkol a současně se zastaví (obr. 1.8).

1.2.2 Regulační obvod

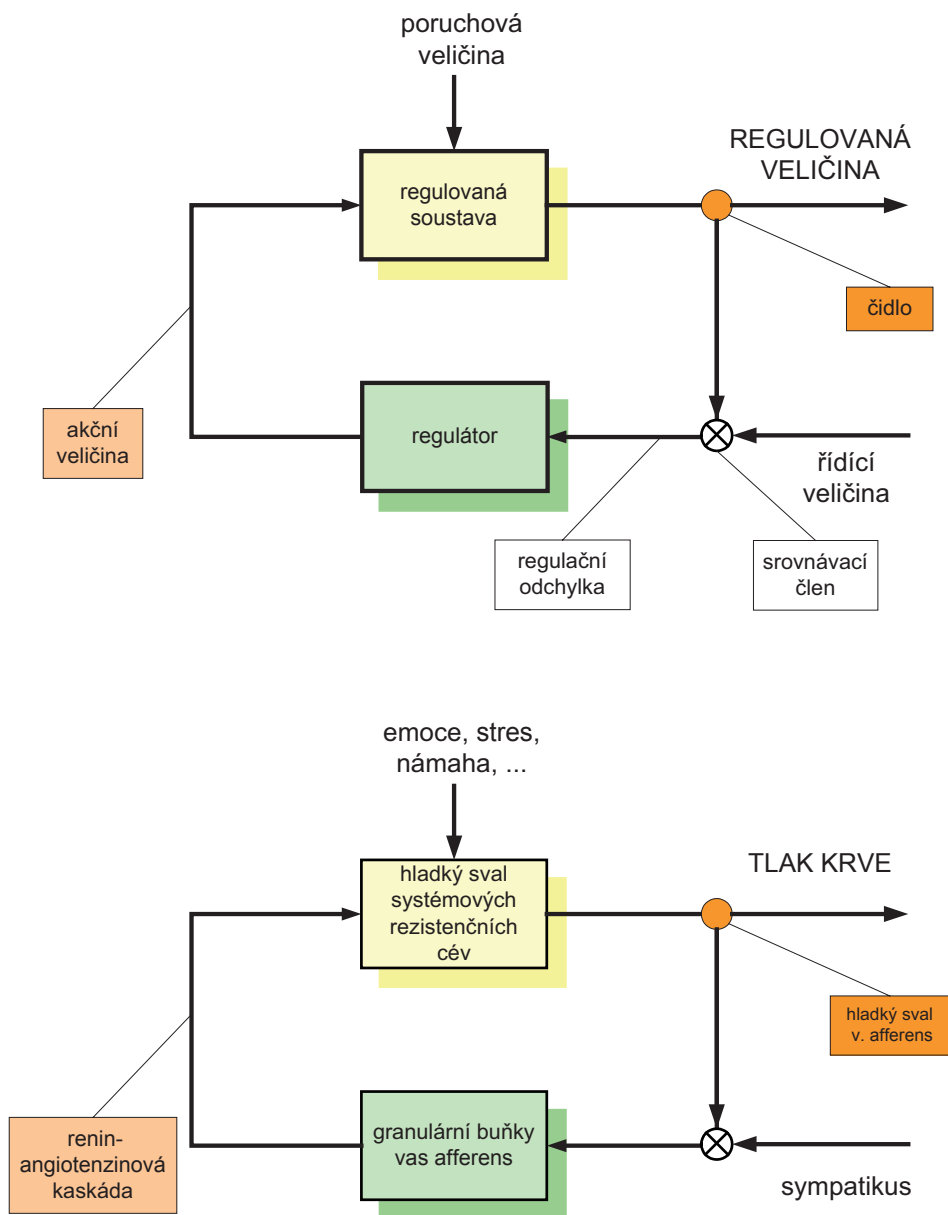
Pro regulační systém existuje určitá charakteristická struktura jeho uspořádání. Záporná zpětná vazba, která propojuje výstup řízeného systému s jeho vstupem, se nazývá **regulační obvod** (obr. 1.9). Řízený systém v regulačním obvodu nazýváme obvykle regulovaná soustava a výstupem regulované soustavy je výstupní veličina, označovaná jako regulovaná veličina (což je fyzikální nebo chemická veličina, jejíž hodnota je udržována v organismu na co nejstálější úrovni). Aby mohla být hodnota této veličiny regulována, musí být známa. Okamžitou hodnotu regulované veličiny zaznamenává čidlo (receptor), které předá informaci o této hodnotě srovnávacímu členu (komparátoru). Srovnávací člen porovná tuto veličinu s požadovanou hodnotou – tedy hodnotou, kterou by v daný okamžik měla regulovaná veličina mít. Informace o rozdílu mezi skutečnou a požadovanou hodnotou regulované veličiny (tzv. regulační odchylka) je jako vstupní veličina předána regulátoru (což je řídicí systém – obvykle určitá struktura nervového systému nebo endokrinní žláza). Regulátor pak ovlivňuje činnost regulované soustavy na základě takto obdržené informace. Na regulovanou soustavu navíc jako její další vstupy působí poruchové veličiny (těmi bývají obvykle vlivy zevního, ale i vnitřního prostředí organismu). Celý systém pak má za úkol prostřednictvím záporné zpětné vazby právě tyto „poruchy“ kompenzovat a minimalizovat rozdíl mezi požadovanou a skutečnou hodnotou regulované veličiny.

Je-li požadovaná hodnota regulované veličiny stálá, hovoříme o regulaci na konstantní hodnotu (např. řízení stálé hodnoty pH), jestliže se v čase mění, jedná se o vlečnou regulaci. Změny požadované hodnoty v čase probíhají obvykle podle přesně daných programů, kterým říkáme **biorytmy** (např. řízení produkce ovariačních hormonů během menstruačního cyklu nebo řízení tělesné teploty během dvacetičtyřhodinového, tzv. cirkadiálního cyklu).

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



Obr. 1.8 Příklad kladné zpětné vazby



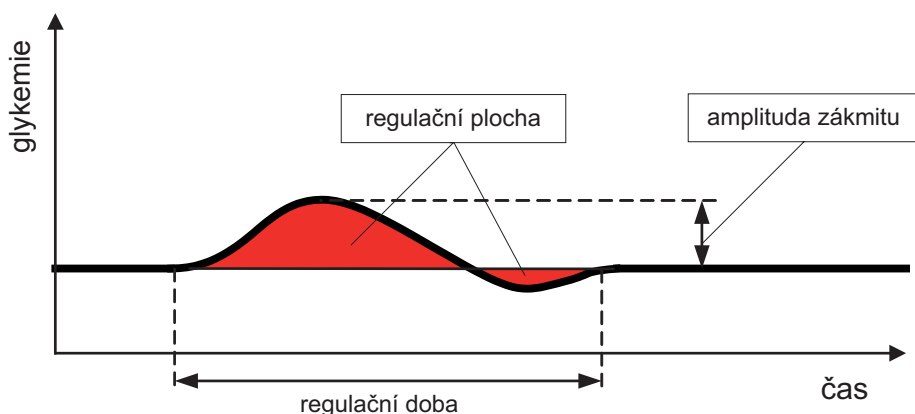
Obr. 1.9 Regulační obvod

menší odchylce regulované veličiny, která nějakou dobu přetrvává. Účinnost regulace, tedy schopnost zabránit velké změně a vrátit regulovanou veličinu co nejrychleji na požadovanou hodnotu, můžeme hodnotit různými parametry (obr. 1.10):

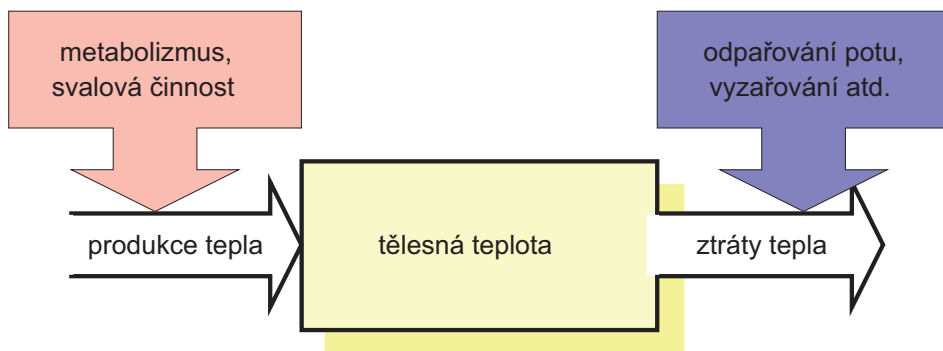
- nejvyšší dosažená odchylka od normální hodnoty (ta závisí především na rychlosti nástupu regulačních mechanismů);
- doba do normalizace regulované veličiny (závisí především na účinnosti regulačních mechanismů; pokud je ovšem návrat k normě rychlý, dojde obvykle k překmitnutí hodnoty na opačnou stranu – regulace pak funguje jako postupné tlumení výkyvů);
- plocha pod regulační křivkou (kombinace obou předchozích postupů).

Jednou z příčin nedokonalosti regulačních pochodů je přítomnost dynamických, zejména dopravních zpoždění. Přenos informace sám o sobě nějakou dobu trvá (dopravní zpoždění) a je jasné, že u různých regulačních systémů bude velikost takového zpoždění dosti odlišná (např. u nervových regulací bude malá, u hormonálních řádově větší – proto jsou také nervové regulace obecně rychlejší než regulace hormonální). V systému regulovaném zpětnou vazbou musí tedy nejprve dojít k odchylce (nastane „chyba“) a teprve potom se rozbíhá vlastní kompenzační zásah regulačního pochodu. Proto se také regulaci zprostředkované zpětnou vazbou říká regulace chybou.

Druhou příčinou, proč nejsou fyzikální a chemické veličiny v organismu udržovány na absolutně stálé hodnotě, je neustálá interakce antagonistických efektorů, tedy efektorů, které ovlivňují vstupy (příjem hmoty, energie nebo informace do systému) a výstupy (výdej hmoty, energie a informace ze systému). Homeostatické řídicí systémy totiž fungují většinou tak, že relativně stálého vnitřního prostředí docilují právě vyvažováním vstupů a výstupů jednotlivých systémů (obr. 1.11) spíše než pouhým ovlivňováním buď jen vstupu, nebo jen výstupu.



Obr. 1.10 Parametry kvality regulace; kvalitu lze hodnotit dobou do obnovení výchozí hodnoty regulované veličiny, amplitudou její maximální odchylky od výchozí hodnoty nebo kombinací obou (regulační plocha)



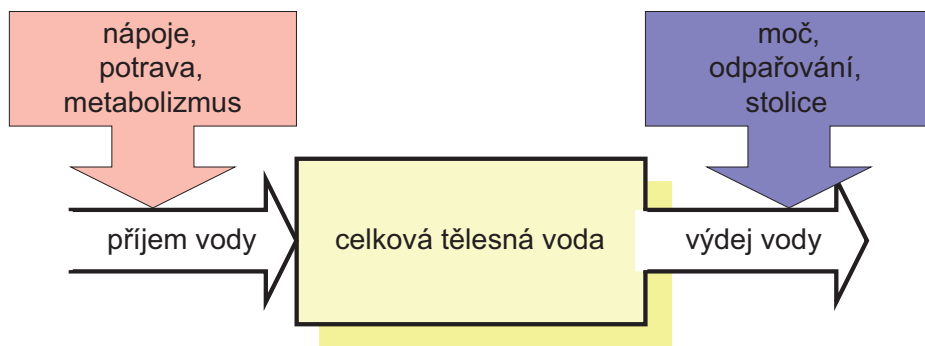
Obr. 1.11 Rovnováha mezi vstupem a výstupem systému na příkladu tvorby a výdeje tepelné energie (princip udržování stálé teploty organismu)

Jako příklad homeostatického řídicího systému si můžeme vybrat **izoosmii**, tedy udržování stálé osmolarity tělesných tekutin (tab. 1.2), a na tomto příkladu si krátce ukážeme základní charakteristiky všech homeostatických regulačních systémů:

1. V lidském organismu existuje ustálený stav osmolarity tělesných tekutin, který je dán především rovnováhou mezi příjmem a výdejem vody (viz též kapitolu 8 Fyziologie vylučování). Ustálený stav systému pak trvá, pokud trvá také rovnováha mezi příjmem a výdejem (obr. 1.12).
2. Za normálních okolností příjem vody během dne značně kolísá a to vede k následným změnám osmolarity tělesných tekutin. Regulační **systém** tedy **není schopen udržet regulovanou veličinu zcela konstantní**, proto hovoříme nikoliv o absolutní stálosti parametrů vnitřního prostředí, ale o jejich dynamické (resp. relativní) stálosti.

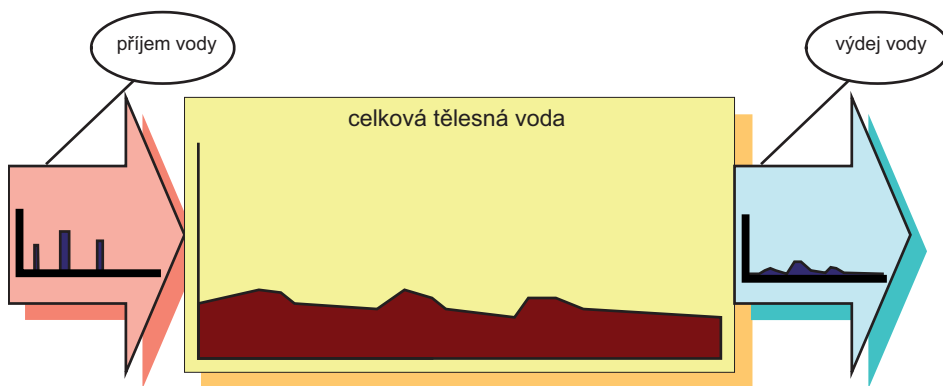
Tab. 1.2 Osmotický tlak

osmolarita	Definice: Osmotický tlak (π) je tlak na semipermeabilní membráně (membrána propustná pro molekuly rozpouštědla, ale nikoliv pro molekuly rozpuštěné látky), který způsobují koligativní vlastnosti roztoku (závislé pouze na počtu, nikoliv na charakteru částic). Osmotický tlak je síla působící na plochu a vyvolávající pohyb rozpouštědla přes semipermeabilní membránu. Je-li membrána umístěna mezi dvěma roztoky o různé koncentraci, pohybuje se rozpouštědlo (v biologických systémech voda) přes membránu tak dlouho, dokud se koncentrace na obou stranách membrány nevyrovnají nebo dokud jiná protipůsobící síla nezábrání dalšímu pohybu.	
	Objevitel: Zákonitosti osmotických jevů objevil J. H. Van't Hoff.	Osmolalita: Osmolalita je látkové množství rozpuštěné látky (solutu) v jednotkové hmotnosti rozpouštědla (solventu). Jednotkou SI je tedy mol/kg.
		Normální hodnoty: Normální osmolalita extracelulární (ale i intracelulární) tekutiny je 275–295 mmol/kg.



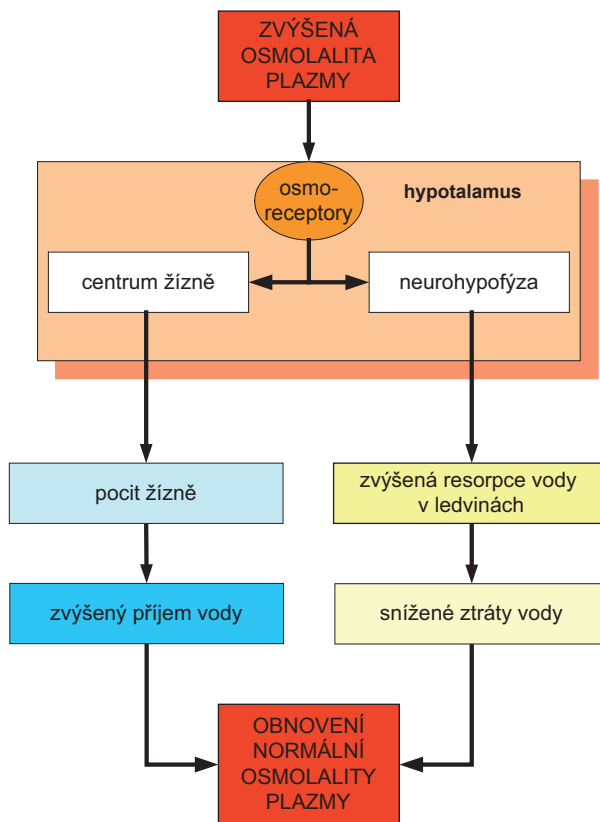
Obr. 1.12 Rovnováha mezi vstupem a výstupem systému na příkladu hospodaření organismu s vodou (princip udržování stálé osmolality vnitřního prostředí organismu)

- Právě změny osmolality ale spouští zpětnovazební regulační obvody, které fungují tak, aby změny osmolality vyvolané nepravidelným příjmem vody (tedy obecně změnami zevního prostředí) byly minimalizovány (obr. 1.13).



Obr. 1.13 Vyrovnáváním příjmu a výdeje jsou udržovány relativně stálé vlastnosti vnitřního prostředí

- Když například delší dobu nepřijímáme žádnou vodu, zvýšení osmolality extracelulární tekutiny, které je zaznamenáno osmoreceptory v hypotalamu, spouští dva regulační mechanismy. Jedním z nich je regulační obvod, který prostřednictvím zvýšené zpětné resorpce vody v ledvinných tubulech sníží ztráty (tedy výdej) vody. Druhým pak je obvod, který cestou navození pocitu žízně zajistí příjem vody (obr. 1.14). Udržování izoosmie je tedy zajišťováno řízením jak příjmu, tak i výdeje vody.
- Výsledek je, že navzdory výrazným změnám v příjmu vody během dne je kolísání osmolality tělesných tekutin udržováno ve velmi úzkém rozmezí hodnot (tzv.

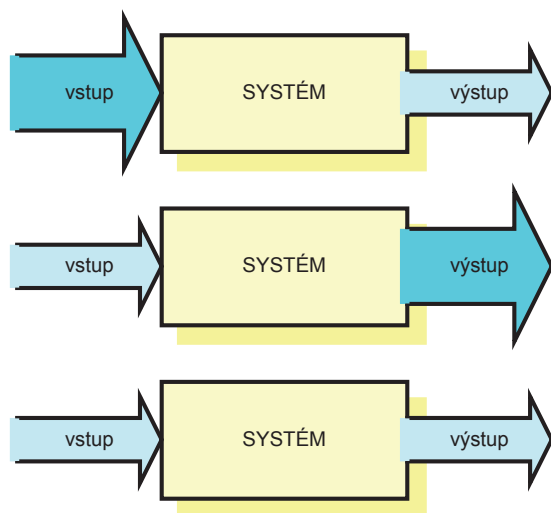


Obr. 1.14 *Vyrovňávání příjmu a ztrát vody jako základní mechanismus udržení stálé osmolality extracelulární tekutiny*

fyziologické rozmezí hodnot). Právě kolísání, byť nevelké, různých hodnot chemických nebo fyzikálních parametrů v organismu je spolu s biorytmy důvodem, proč se tyto hodnoty stanovují za alespoň částečně standardizovaných podmínek (např. ráno, nalačno apod.).

- Ustálený stav může být porušen jak změnou příjmu, tak i výdeje. Převažuje-li příjem nad výdejem, hovoříme o **pozitivní bilanci**, převaze výdeje nad příjmem pak říkáme **negativní bilanci**. Přitom z hlediska udržování homeostázy vůbec nezáleží na tom, zda je např. pozitivní vodní bilance způsobena nadměrným příjmem vody nebo naopak jejím sníženým výdejem. Cílem fungování homeostatických regulačních mechanismů je navození stavu, kterému říkáme **vyrovnaná bilance**, kdy příjem a výdej jsou v rovnováze (obr. 1.15).

Pokud očekáváme negativní bilanci vody, třeba v případě, kdy se chystáme na cestu, kde díky zvýšené teplotě nebo značné námaze očekáváme ztrátu tekutin pocením, obvykle bereme vodu s sebou a napijeme se občas „preventivně“, ještě než pocítíme skutečný pocit žízně. Díky této schopnosti se na udržení osmolality tělesných tekutin



Obr. 1.15 *Bilance systému znamená poměr mezi příjmem a výdejem; pokud příjem převažuje nad výdejem, hovoříme o pozitivní bilanci (nahore); pokud výdej převažuje nad příjmem, jedná se o negativní bilanci (uprostřed); rovnováha mezi příjmem a výdejem představuje vyrovnanou bilanci (dole)*

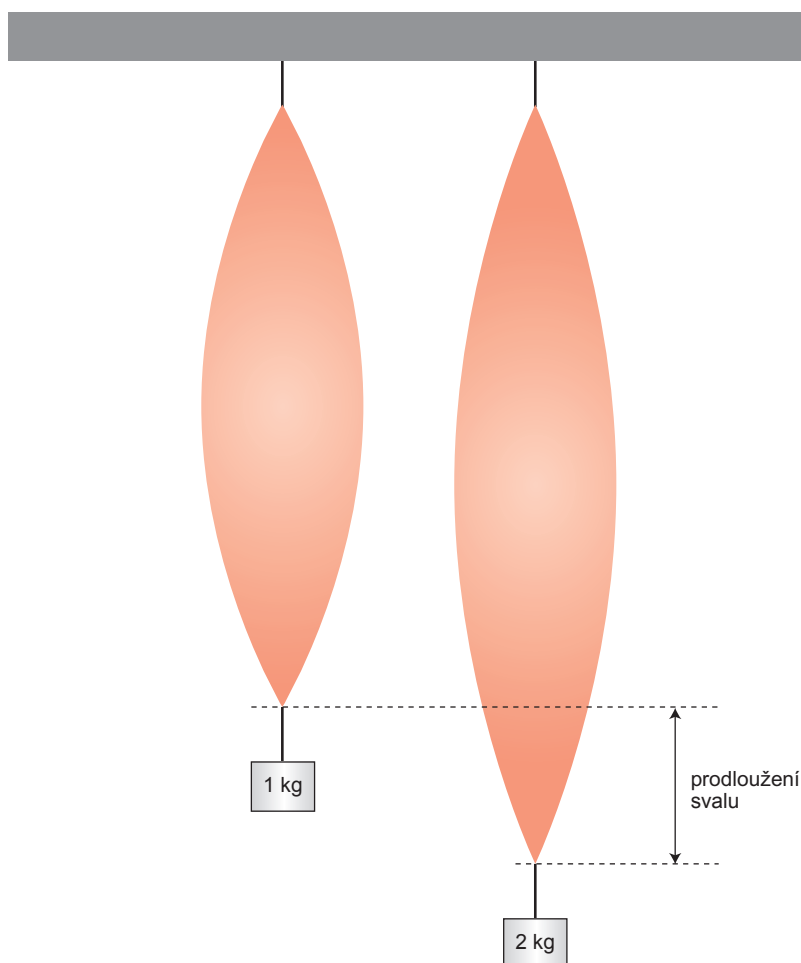
může podílet nejen zpětná, ale také dopředná vazba. **Regulace dopřednou vazbou** tak pomáhá snížit předem předpokládané kolísání regulované veličiny.

V organismu se podobným způsobem chová řízení hladiny glukózy v plazmě. Jakmile se dostane potrava do duodena, začne exokrinní část pankreatu produkovat trávicí pankreatickou šťávu. To je současně stimulem pro endokrinní pankreas, aby začal secernovat inzulin. Ten se tak dostává do krve dokonce o chvilku dříve, nebo dokonce současně s tím, kdy je vstřebávána do krve glukóza z přijaté potravy. Touto cestou je možné dokonce i u hormonálních mechanismů snížit důsledky dopravního zpoždění na kvalitu regulace. Je to současně i příklad toho, jak je výhodné, aby některé orgány byly součástí dvou různých orgánových systémů (viz kapitola 1.1 Uspořádání lidského těla).

1.2.3 Ustálený stav

Stav systému je soubor vnitřních vlastností systému v daném okamžiku. Znalost stavu systému spolu se znalostí současných vstupů systému stačí k určení jeho výstupu. Na průběhu výstupní veličiny jako odezvy na průběh vstupní veličiny si můžeme dobře předvést vlastnosti dynamických systémů. Klasickým příkladem systému, na němž lze dobře tyto vlastnosti ožrejmít, je preparát kosterního svalu, zavěšený podle obr. 1.16.

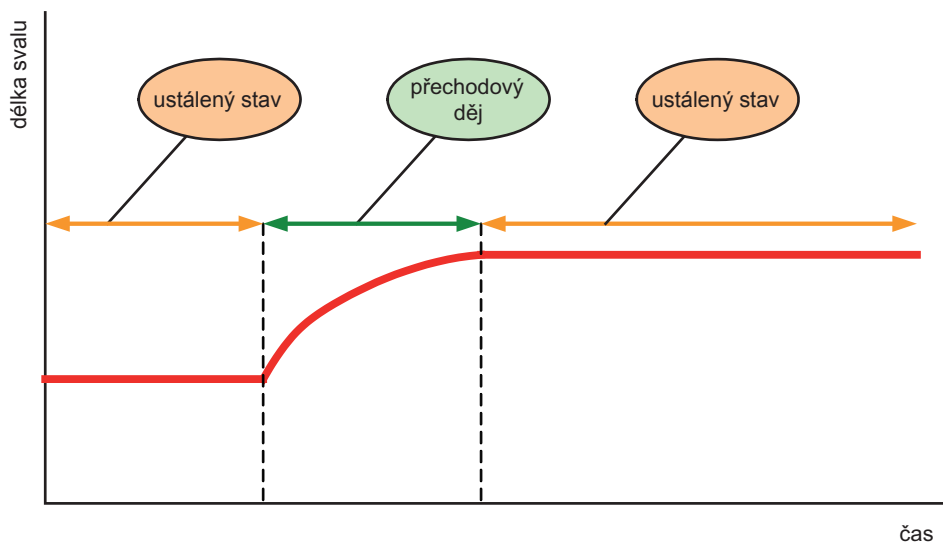
Stav, kdy se průběhy vstupní a výstupní veličiny nemění, nazýváme **ustálený stav**. Jeho zvláštní variantou je tzv. počáteční ustálený stav (to je takový ustálený stav, kdy je hodnota vstupní veličiny rovna nule). V našem příkladu kosterního svalu může být vstupní veličinou velikost zátěže, kterou na sval naložíme. Výstupní veličinou je délka svalu (obr. 1.17).



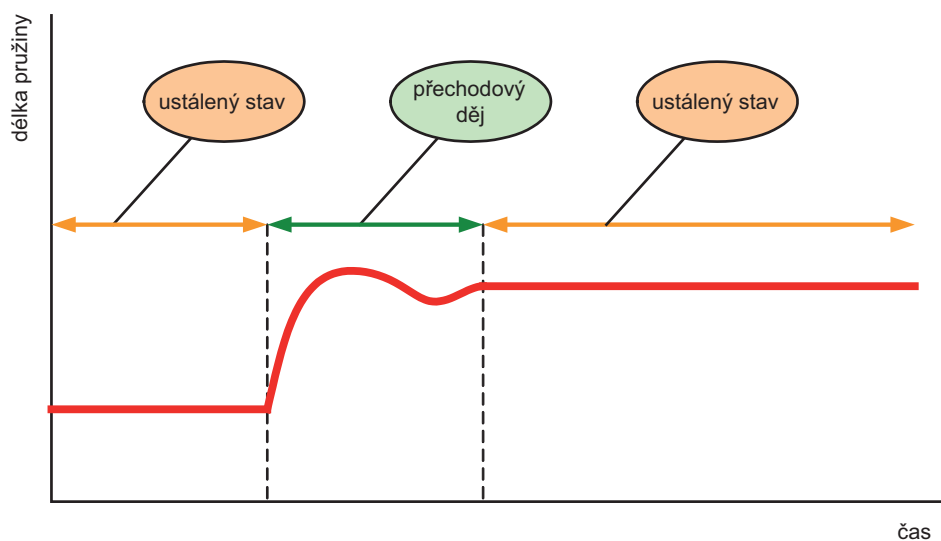
Obr. 1.16 Změna délky svalu při změně zátěže

Pokud bude velikost zátěže neměnná, ani délka svalu se nemění – systém je v ustáleném stavu. Když zátěž zvýšíme, sval se prodlouží a přejde do nového ustáleného stavu. Průběh odezvy neboli přechod systému z jednoho ustáleného stavu do druhého se nazývá **přechodový děj**. Ten je určován hlavně vlastnostmi systému: sval je elastický, tedy se prodlouží, ale rychlost prodloužení bude zpomalena třením. Čím větší bude toto tření, tím déle bude přechodový děj trvat. Použijeme-li místo svalu pružinu, která je elastická, ale tření je velmi malé, bude průběh přechodového děje odlišný (obr. 1.18), i když změna zátěže povede ke stejné změně délky jako u svalu.

Na obou příkladech je však vidět, že odezva systému se opoždí za změnou vstupu. Toto zpoždění se nazývá **dynamické zpoždění**. Zvláštním typem dynamického zpoždění je dopravní zpoždění. Budeme-li např. sledovat odezvu tlaku krve na podání noradrenalinu, bude začátek přechodového děje vzdálen od okamžiku podání látky o čas, který je potřebný na to, aby mohl být noradrenalin krevním oběhem dopraven k příslušným receptorům v arteriolách.



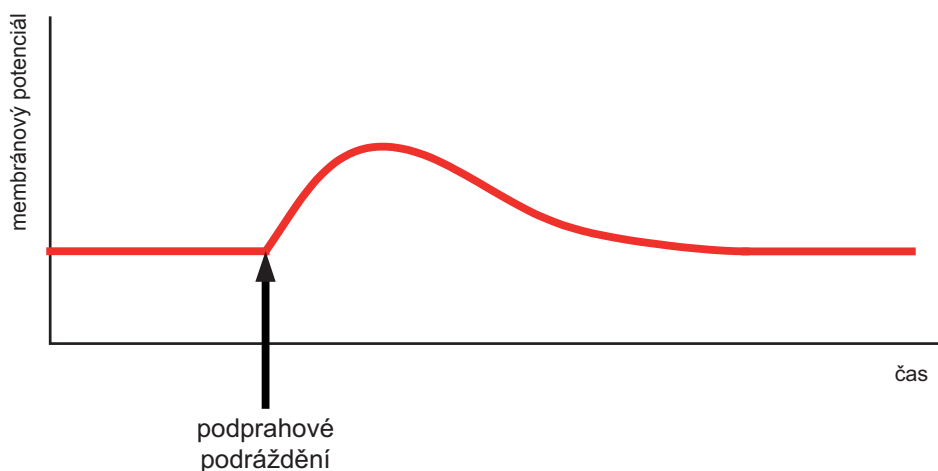
Obr. 1.17 *Ustálený stav a přechodový děj v případě pasivního natažení a uvolnění kosterního svalu*



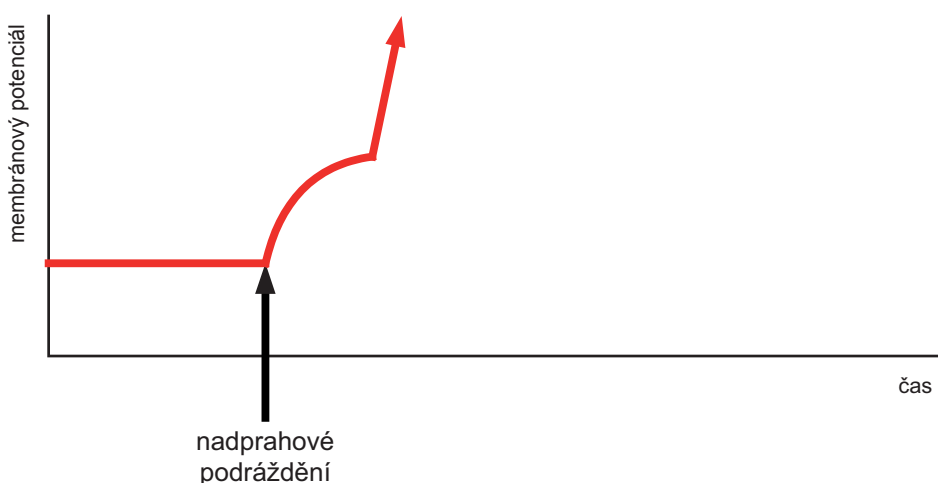
Obr. 1.18 *Ustálený stav a jiný průběh přechodového děje na příkladu pružiny*

Pokud systém reaguje na změnu vstupní veličiny tak, že po počáteční výchylce výstupní veličiny přejde opět do ustáleného stavu, říkáme, že systém je **stabilní**. Naproti tomu **nestabilní** systémy se po vychýlení z ustáleného stavu již neustálí, ale změna výstupní veličiny pokračuje. Řada systémů je stabilních pouze v určitém

rozsahu velikosti změny vstupní veličiny a při jejím překročení se stávají nestabilními. Příkladem může být neuronální membrána (obr. 1.19 a 1.20): vstupem bude elektrický podnět, výstupem membránový potenciál. Při podprahovém podnětu dochází pouze k lokální změně membránového potenciálu a ten se vrací zpět do ustáleného stavu (viz obr. 1.19) – systém je stabilní. Překročíme-li práh podráždění, začne se hodnota membránového potenciálu v určitém okamžiku vzdalovat od klidové hodnoty stále více (roste labilita systému), až dojde ke vzniku akčního potenciálu (viz obr. 1.20) – systém se stal nestabilním.



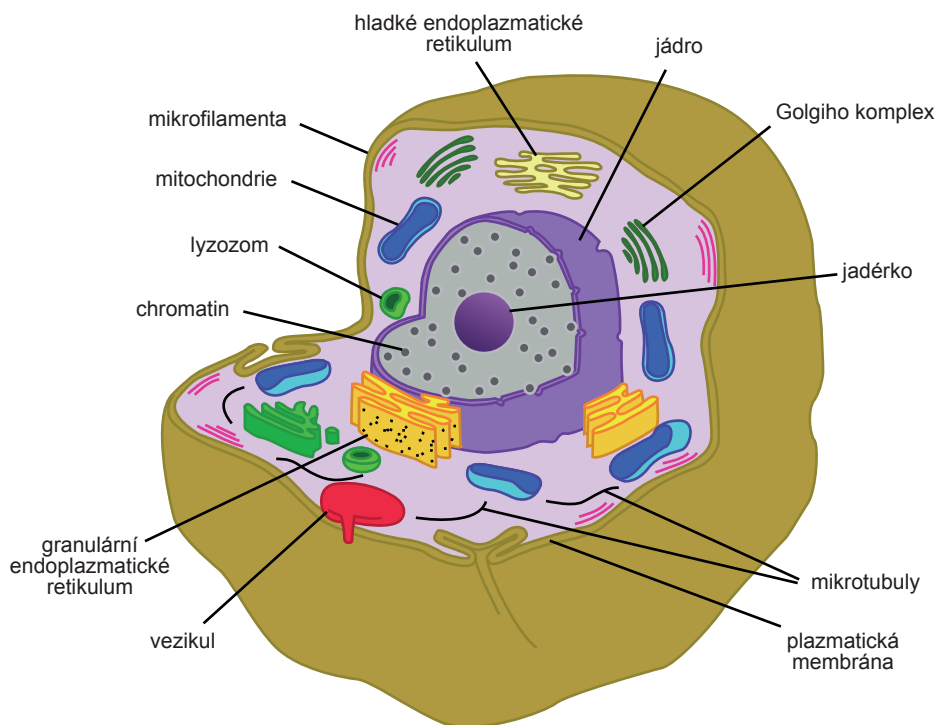
Obr. 1.19 Stabilní systém; systém se po skončení působení poruchové veličiny vrací do ustáleného stavu



Obr. 1.20 Nestabilní (labilní) systém; systém se po skončení působení poruchové veličiny nevrací do ustáleného stavu, ale změna stavu dále roste

1.3 Fyziologie buňky

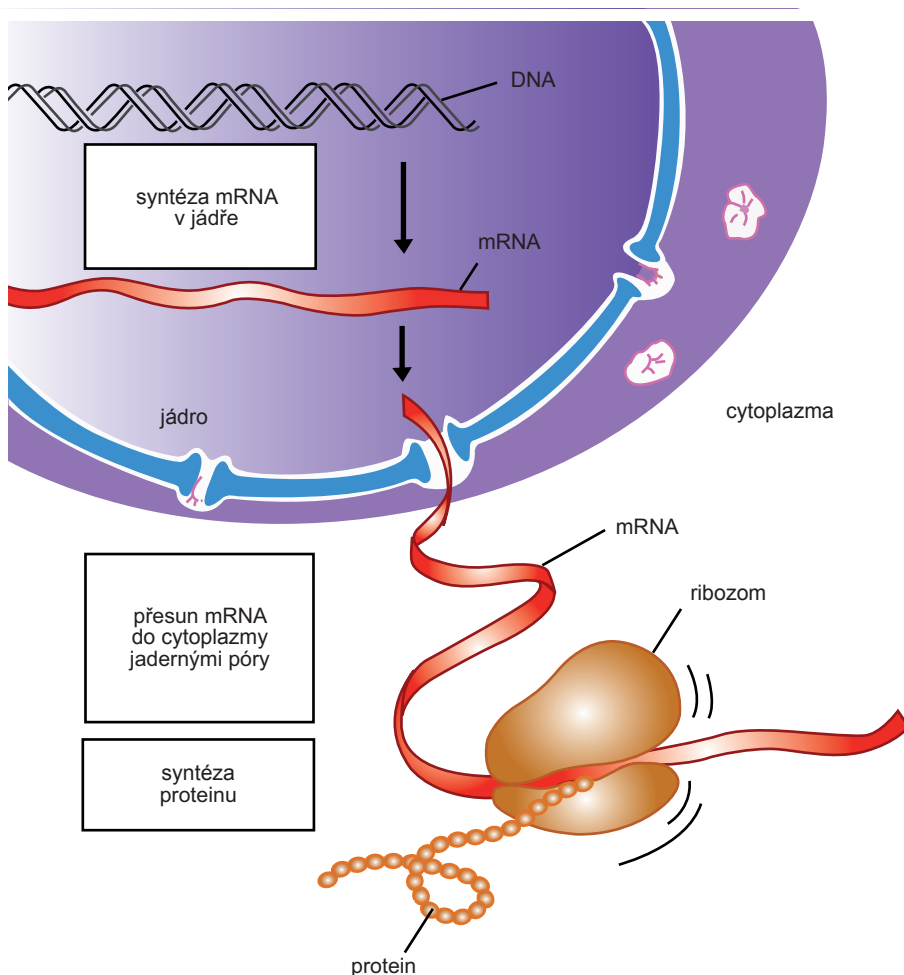
Buňka představuje nejmenší jednotku živého organismu schopnou nezávislé existence. Během vývoje se z jediné buňky (oplovněného vajíčka) vyvine více než 22 různých typů buněk. Každá buňka je obalena plazmatickou membránou, která odděluje vlastní obsah buňky od extracelulárního prostředí. Během vývoje se v buňkách vytvořily funkční struktury, tzv. buněčné organely (obr. 1.21), které jsou uloženy v cytosolu (intracelulární tekutině). Organely vykonávají specifické funkce v buňce, podobně jako orgány vykonávají specifické funkce v lidském těle.



Obr. 1.21 Schéma buňky a jejích nejdůležitějších organel

1.3.1 Buněčné jádro

Buněčné jádro (*nucleus*) obsahují všechny buňky schopné reprodukce. Jádrem rozumíme tu oblast buňky, kde je deponována převážná část její genetické informace. Z uvedených informací vyplývají tři základní úlohy jádra: 1) regulace diferenciaci a maturace buňky, 2) replikace a přenos genetické informace do nové buňky a 3) syntéza informační RNA (messenger RNA, mRNA), transferové RNA (tRNA) i ribozomální RNA (rRNA) a jejich transport do cytoplazmy (obr. 1.22).



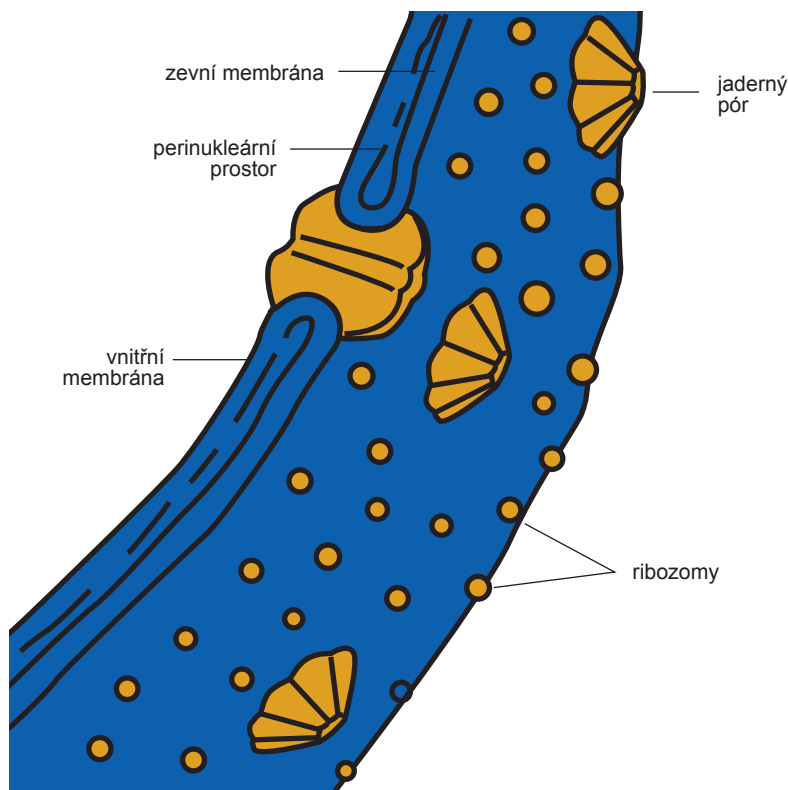
Obr. 1.22 Jaderné řízení proteosyntézy

Jaderný obal

Jaderný obal tvoří dva listy jaderné membrány. Prostor mezi nimi nazýváme perinukleární prostor neboli perinukleární cisterna (obr. 1.23). Zevní jaderná membrána přechází na mnoha místech v membránu granulárního endoplazmatického retikula. Vnitřní jadernou membránu a perinukleární cisternu prostupuje několik tisíc jaderných pórů překrytých velmi tenkou membránou.

Chromatin, chromozomy

Chromatinem rozumíme substanci viditelnou ve světelném mikroskopu jako nepravidelné nahromadění bazofilního materiálu během interfáze buněčného cyklu. Základní složku chromatinu tvoří komplex deoxyribonukleová kyselina (DNA)-protein. Během mitózy dochází k uspořádání chromatinu do specifických jaderných struktur, chromozomů. Ty nesou genetickou informaci a během interfáze mají dvě základní funkce.



Obr. 1.23 Perinukleární cisterna, jaderné póry a napojení cisterny na endoplazmatické retikulum

Řídí metabolismus i diferenciaci buňky a replikaci svého materiálu se připravují na příští mitózu.

Jadérko

Jaderná organela neohraničená membránou a viditelná během interfáze buněčného cyklu se nazývá jadérko (*nucleolus*). Je lokalizováno buď volně v karyoplasmě, anebo nasedá na vnitřní jadernou membránu. Jadérko představuje část chromatinu syntetizujícího ribozomální RNA, na niž se navazují ribozomální proteiny. Fibrilární RNA se kondenzuje do tvaru granulárních podjednotek – ribozomů. Ty jsou posléze transportovány prostřednictvím jaderných pórů do cytoplazmy, kde vznikající „zralé“ ribozomy hrají zásadní roli při syntéze proteinů (viz obr. 1.22).

Ribozomy

Ribozomy jsou denzní granulární organely tvořené rRNA a proteiny zúčastněnými na proteosyntéze. Tvoří složitý komplex, skládající se z malé a velké podjednotky, jenž se posunuje po řetězci mRNA a přitom podle informace zapsané v této molekule syntetizuje peptidový řetězec. Po jednom vlákně mRNA se současně pohybuje několik ribozomů. Tyto skupiny ribozomů se označují jako polyribozomy (polyzomy).

Ribozomy se v buňce vyskytují jako volné v cytoplazmě, nebo vázané na membránu granulárního endoplazmatického retikula či na zevní jadernou membránu.

1.3.2 Endoplazmatické retikulum

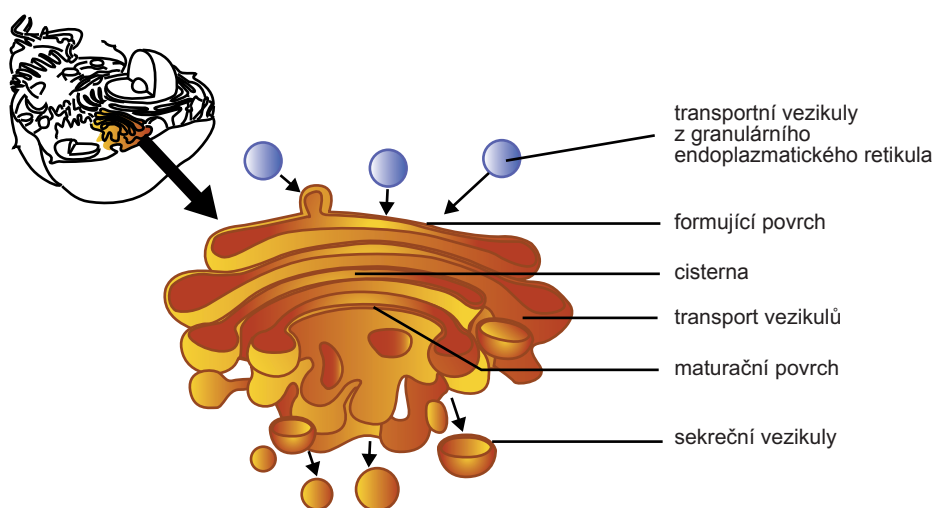
Organelu tvořenou nepravidelným systémem membrán uspořádaných do anastomozujících cisteren, lamel a sakulů nazýváme endoplazmatické retikulum. Celková plocha povrchu membrán této organely může být 30–40× větší než plocha celého povrchu buňky. Vnitřní prostor cisteren vyplňuje endoplazmatická matrix. Podle přítomnosti či nepřítomnosti ribozomů vázaných na cytoplazmatický povrch rozlišujeme granulární a agranulární endoplazmatické retikulum. Vnitřní prostor endoplazmatického retikula komunikuje s perinukleární cisternou (viz obr. 1.23).

Granulární endoplazmatické retikulum

Granulární endoplazmatické retikulum má na svém povrchu obráceném do cytoplazmy vázané četné ribozomy a polyribozomy, jež jsou zapojeny do proteosyntézy. Vzniklé proteiny jsou inkorporovány do plazmatických membrán nebo jiných organel buňky, nebo jsou cestou Golgiho aparátu secernovány ven z buňky. Nově tvořené řetězce polypeptidů penetrují přes membránu do nitra cisteren, tedy do endoplazmatické matrix. Téměř tak rychle, jak rychle proteiny pronikají do matrix, mění jejich molekuly enzymy vázané na stěnu cisteren. Především jsou zde téměř všechny molekuly glykosylovány na glykoproteiny. Ty pak následně distribuují transportní vezikuly z granulárního endoplazmatického retikula do Golgiho aparátu (obr. 1.24).

Agranulární endoplazmatické retikulum

Na povrch agranulárního endoplazmatického retikula se nevážou ribozomy. Toto endoplazmatické retikulum nejen syntetizuje lipidy, především fosfolipidy, triglyceridy a cholesterol, ale zajišťuje ještě celou řadu dalších funkcí. Jsou v něm lokalizovány



Obr. 1.24 Golgiho aparát

enzymy, které kontrolují glykogenolýzu, a v játrech také detoxikační enzymy, které se významně zapojují do procesů detoxikace některých endogenních a exogenních látek. Další významnou funkci agranulárního endoplazmatického retikula představuje akumulace Ca^{2+} iontů.

1.3.3 Golgiho aparát

Golgiho aparát spojuje velmi úzký vztah s endoplazmatickým retikulem. Tvoří ho lamely nebo cisterny orientované konvexitou směrem k jádru. Od endoplazmatického retikula se stále odštěpují malé transportní vezikuly, které posléze splývají s „formujícím povrchem“ Golgiho aparátu. Transportované látky jsou v Golgiho aparátu zabudovány do lyzozomů, sekrečních vezikul či dalších cytoplazmatických organel anebo dochází k jejich uvolňování na konkávním „maturačním povrchu“ Golgiho aparátu (viz obr. 1.24).

Funkce Golgiho aparátu přímo kontroluje buněčné jádro, které s ním mj. komunikuje cestou transportních vezikul odštěpovaných z jaderné perinukleární cisterny. V Golgiho aparátu se syntetizují polysacharidy a pokračuje zde i syntéza glykoproteinů.

Především v Golgiho aparátu dochází k hromadění produktů endoplazmatického retikula a k jejich ukládání do vysoce koncentrovaných sekrečních vezikul. Tyto vezikuly posléze získají obal z nově vytvořených membrán a nakonec se z Golgiho aparátu uvolní.

1.3.4 Lyzozomy a peroxizomy

Lyzozomy

Lyzozomy vznikají v Golgiho aparátu a představují intracelulární „trávicí aparát“. Jedná se o malé sférické organely, obklopené jednoduchou membránou, v nichž bylo dosud popsáno více než čtyřicet kyselých hydroláz, jež jsou schopny štěpit prakticky všechny makromolekuly. Potřebnou aktivitu kyselých hydroláz zajišťuje vnitřní kyselé prostředí lyzozomů o pH 5–6. Toto nízké pH udržuje protonová pumpa (H^+ -ATPáza) v membráně lyzozomu.

Peroxizomy

Peroxizomy se tvoří nejčastěji v endoplazmatickém retikulu a mají formu sférických buněčných organel obklopených jednoduchou membránou. Obsahují peroxidázu, katalázu, dehydrogenázu D-aminokyselin a urikázu. Jejich hlavní funkcí je degradace některých organických molekul, jako aminokyselin, mastných kyselin a toxických cizorodých materiálů. Při těchto degradačních procesech může vznikat toxický peroxid vodíku H_2O_2 . Enzymy obsažené v peroxizomech redukují H_2O_2 na vodu a kyslík (za to je zodpovědná kataláza), ale rovněž oxidují řadu látek včetně těch, jež by mohly být buňce nebezpečné.

1.3.5 Mitochondrie

Mitochondrie představují membránou ohraničené semiautonomní organely obsahující enzymatické systémy, jež produkují základní energii buňky ve formě makroergních fosfátových vazeb. Nacházejí se prakticky ve všech buňkách a ve všech částech buňky.

V jedné buňce se jejich počet pohybuje podle aktuálně potřebného množství energie od několika set až po mnoho tisíc.

Základní strukturu mitochondrií tvoří dvě lipidoproteinové membrány, přičemž vnitřní z nich je zřasena v krysty. Vnitřní prostor mitochondrie vyplňuje gelovitá mitochondriální matrix obsahující řadu enzymů, mitochondriální DNA, mitochondriální granula, ribozomy, kapénky lipidů a glykogenová granula.

Mitochondriální DNA se podobá DNA bakteriální. Genetická informace v ní uložená se odlišuje od informace jaderné DNA a nedokáže zajistit autonomní funkci mitochondrie, ani její dělení.

Hlavní úloha mitochondrií spočívá v získávání a uvolňování energie pro činnost buňky. Tuto funkci mitochondrie uskutečňuje spřaženým systémem biologických oxidací, což jsou tři na sebe navazující pochody: Krebsův cyklus, oxidace vodíku v dýchacím řetězci a oxidativní fosforylace. V Krebsově cyklu se z organických látek uvolňuje vodík oxidovaný dále v dýchacím řetězci na vodu. Při této reakci dochází k akumulaci energie získané z přenosu elektronů do makroergních fosfátových vazeb. Tento proces se označuje jako oxidativní fosforylace. Při něm nastává přeměna adenosindifosfátu (ADP) na energii bohatý adenosintrifosfát (ATP). Ten je transportován translokací extramitochondriálně a difunduje buňkou do potřebných oblastí.

Adenosintrifosfát představuje dárce energie pro celou řadu buněčných pochodů. Po odevzdání energie se ATP mění na ADP, jenž vstupuje znovu do oxidativní fosforylace, kde se opět přeměňuje na ATP.

Adenosintrifosfát (ATP)

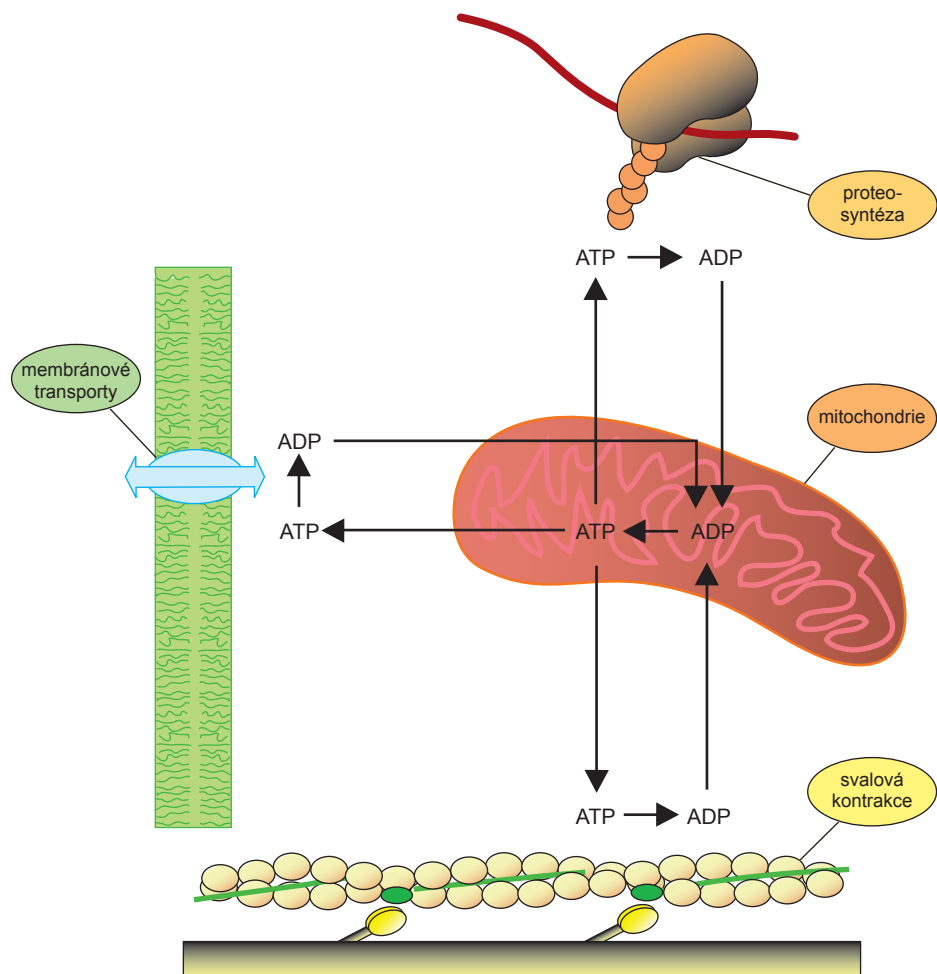
Adenosintrifosfát zajišťuje potřebnou energii zejména pro tři zásadní procesy odehrávající se v organismu.

Jedná se především o **transportní práci**, při níž dochází k přenosu řady látek přes buněčné membrány, dále o **mechanickou práci**, kdy dodaná energie zajišťuje hlavně svalovou kontrakci nejen myokardu, kosterních i hladkých svalů, ale slouží také pro funkci cytoskeletu a cilií (obr. 1.25). Významnou roli hraje ATP též v **práci chemické**, tedy při energetickém pokrytí syntézy mnoha tisíc typů makromolekul, jež buňka potřebuje pro svou existenci, nebo které vytváří pro sekreci do extracelulárního prostoru.

1.3.6 Cytoskelet

Cytoskelet tvoří síť mikrofilament, mikrotubulů, intermediárních filament a mikrotrabekul procházející celou buňkou a zodpovídající za dynamickou organizaci cytoplazmy, mechanickou oporu organel, vytváření spojů se sousedními buňkami i transport substancí tělem buňky (obr. 1.26).

Fibrózní proteiny, které jsou chemickou podstatou cytoskeletu, tak vytvářejí velmi dynamický systém, jehož některé části jsou neustále syntetizovány a současně jiné části stále zanikají, mohou se vzájemně spojovat a opět oddělovat: cytoskelet spojuje organely a plazmatickou membránu, fixuje tvar buňky i pozici organel a vytváří podklad pro změny tvaru buňky a případně i její aktivní pohyb.



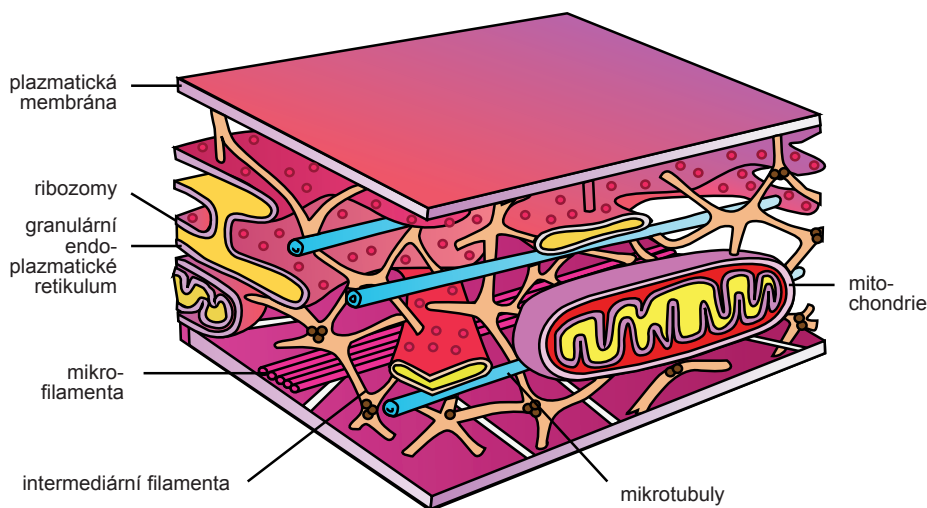
Obr. 1.25 Role adenosintrifosfátu (ATP) v buňce

1.3.7 Buněčné membrány

Plazmatická membrána

Plazmatickou membránou rozumíme strukturu zajišťující integritu buňky jako základní jednotky tkáně ohraničením těla této buňky včetně jejích výběžků. Do značné míry buňku chrání před zevními vlivy a podílí se i na zachování jejího tvaru. Membrána je tekutá a nemá proto rigidní charakter. Z funkčního i morfologického hlediska představuje jednu z nejdůležitějších buněčných organel. Hraje velmi významnou roli při udržování intracelulárního prostředí i při regulaci složení extracelulární tekutiny.

Základní matrix plazmatické membrány tvoří lipidy – především fosfolipidy (fosfatidylcholin), glykolipidy a cholesterol. V buněčné dvouvrstvě jsou hydrofilní části molekul lipidů („polární hlavičky“) orientovány vně. Na hlavičky se dále váží glykolipidy a oligosacharidy. Hydrofobní části molekul lipidů vytváří dva hydrokarbonové



Obr. 1.26 Cytoskelet

řetězce a orientují se dovnitř. Tato vnitřní část lipidové dvouvrstvy bývá označována jak tzv. „olejová fáze“. Cholesterol mj. reguluje (redukuje) fluiditu membrány.

Proteiny tvoří pouze povrch plazmatické membrány, ale jsou do lipidové vrstvy též zanořeny. Hydrofilní konce proteinů mají orientaci shodnou se stejnou částí molekuly lipidů, tedy vně na povrch membrány. Zastoupení proteinů v plazmatických membránách se výrazně liší podle typu tkáně i buňky a činí přibližně 25–75 % hmotnosti membrány. Proteiny představují strukturální základ iontových kanálů i akvaporinů a zajišťují facilitovanou difuzi i aktivní transport látek přes membránu. Proteiny obsažené v plazmatické membráně tvoří rovněž jednu ze základních složek receptorových systémů.

Dynamické změny probíhající v membráně dokumentuje tzv. „model tekuté mozaiky“ (obr. 1.27).

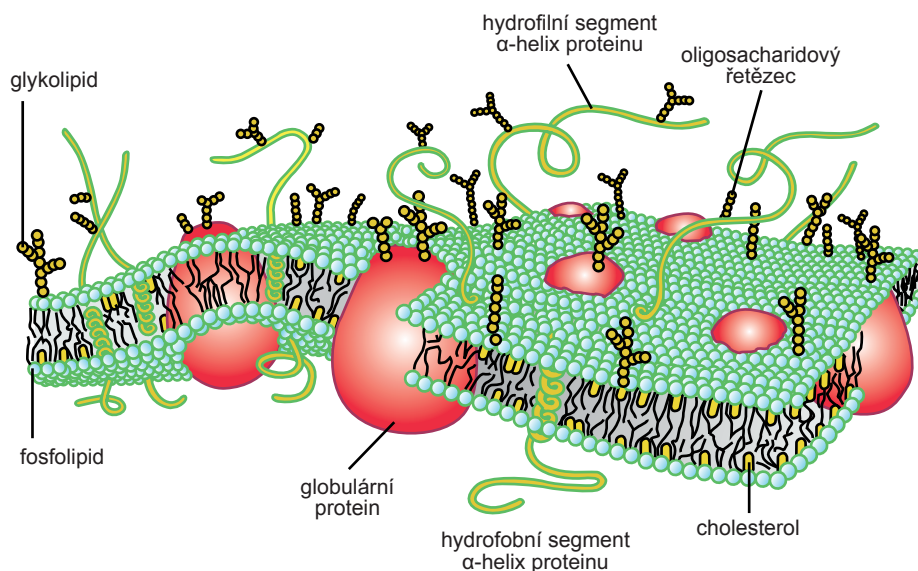
V něm vytváří membránu tekutá fáze lipidů s mozaikovitě zabudovanými globulárními proteiny. Tyto proteiny, jejichž část je lokalizována na povrchu tekuté lipidové matrix (**periferní proteiny**) a část membránou prostupuje (**integrální proteiny**), jsou často v rámci membrány vysoce mobilní. To však platí jen pro část z nich. Řadu proteinů fixuje na místě cytoskelet nebo *tight junctions*, což mj. dává podklad funkční polarizaci membrány.

Kromě základní lipidoproteinové struktury membrány bývá k tzv. širší membráně počítán ještě „plášť membrány (glykokalyx)“. Ten představuje komplikovaná síť molekul oligosacharidů, glykolipidů a glykoproteinů, kterou kovalentní vazby spojují se základní strukturou plazmatické membrány.

Mezibuněčné kontakty

Mezibuněčné kontakty lze podle počtu vrstev kontaktu, šířky mezibuněčného prostoru a jeho symetrie rozdělit do tří hlavních kategorií:

1. *Zonula occludens*, v níž dochází k těsnému přiblížení obou zevních listů membrán a tím k utěsnění mezibuněčného prostoru. Z tohoto spojení se podle počtu listů



Obr. 1.27 Plazmatická membrána – model tekuté mozaiky

vydělují dvě skupiny *gap junctions*, kde dochází k výraznému přiblížení zevních listů, ale bez úplného uzavření štěrbin, a které většinou zaujímá jen menší plochu. *Gap junctions* především zajišťují metabolické a elektrické propojení buněk, jejich kooperaci a předávání informací.

2. Druhou skupinou jsou *tight junctions* (práve těsné spojení), což jsou místa zvýšené soudržnosti buněk. Tento typ spojení se typicky vyskytuje v endotelových tkáních specializovaných na molekulární transport.
3. *Zonula adhaerens*, v níž se obě membrány přibližují pouze volně. Na vnitřní strany membrán tohoto kontaktu zasahují symetricky uložená tonofilamenta (cytoskelet). Tyto zonuly tvoří většinou pás zajišťující mechanické spojení buněk.

Macula adhaerens (desmozom) představuje diskoidní útvar s relativně širokým intercelulárním prostorem, v němž mezi membránami uložený denzní materiál symetricky rozděluje štěrbinu. Přesně uspořádaný systém cytoplazmatických filament pokrývá symetricky cytoplazmatickou stranu buněk. Desmozom zajišťuje především bodové, obzvláště pevné mechanické spojení buněk, proto se nachází zejména tam, kde je tkáň vystavena mechanickým stresům.

Intracelulární membrány

Zhruba polovinu objemu buňky vyplňují orgány také ohraničené membránami (což jsou všechny uvedené orgány s výjimkou ribozomů a cytoskeletu), jejichž celková plocha dosahuje až stonásobku celkové plochy membrány obklopující buňku.

1.4 Receptory

Informace předávaná mezi buňkami je nesena signálními molekulami – hormony, transmittery, imunomodulátory (cytokiny, chemokiny), růstovými faktory, součástmi extracelulární matrix. Signální molekuly se vážou na specifické struktury – receptory. Zde je třeba oddělit dva zásadně odlišné významy slova **receptor**. Je to:

- **buňka** (v širším slova smyslu **orgán**), která je schopna převést modalitu podnětu na modalitu vzruchu;
- **bílkovina**, která po navázání ligandu mění svou konformaci, což vede ke změně konformace dalších struktur.

V následujícím výkladu je receptor chápán jako bílkovina, která se podílí na signalizaci.

Receptory jsou velice dynamickou strukturou, schopnou během milisekund měnit svoji konformaci. To se může dít tehdy, pokud je receptor nadměrně aktivován, nebo v opačném případě, pokud je jeho aktivace nedostatečná. Podobně může být aktivací receptoru ovlivněn přenos i jiným typem receptoru. Tyto skutečnosti budeme diskutovat v další části této kapitoly (1.4.5 Receptorové regulace).

1.4.1 Rozdělení receptorů

Receptory se dělí do dvou hlavních skupin podle lokalizace (přehled jednotlivých typů receptorů podává obr. 1.28):

- **receptory cytoplazmatické,**
- **receptory membránové.**

Signální molekuly se nevěžou pouze na jeden typ receptorů a jedna molekula ovlivňuje vždy několik skupin receptorů. Například receptory látek všeobecně považovaných za lipofilní (kupř. steroidy) mají své receptory také na membráně. Tyto membránové receptory jsou zodpovědné za rychlé odpovědi trvající minuty, oproti tomu „klasická“ genomická odpověď trvá hodiny.

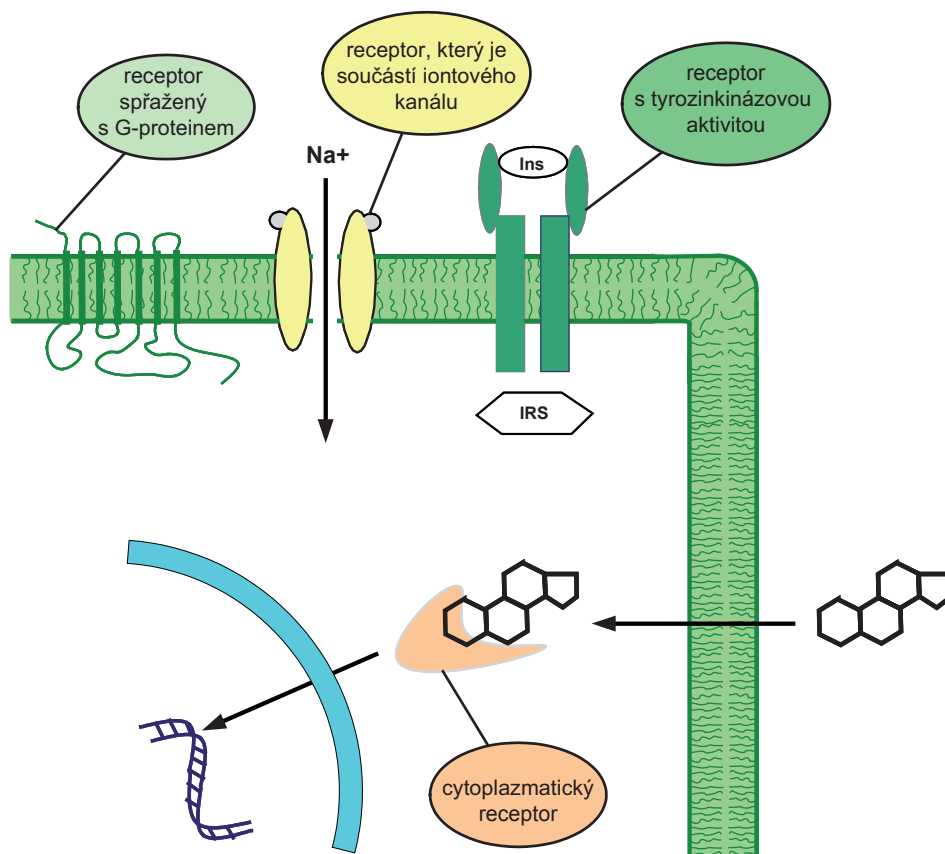
1.4.2 Receptory cytoplazmatické

Cytoplazmatické receptory se v signalizaci uplatňují především jako zprostředkovatelé vlivu hormonů. Interagují obecně s takovými signálními molekulami, které jsou lipofilní, a jsou tedy schopné pronikat do cytoplazmy. Rozdělují se podle stupně homologie řetězce aminokyselinových zbytků. Rod (*superfamily*) cytoplazmatických receptorů se dělí na dvě rodiny (*family*):

- **první** zahrnuje receptory pro glukokortikoidy, mineralokortikoidy, progesteron a androgeny,
- **druhá** receptory pro estrogeny, hormony štítné žlázy, retinoidy a vitamin D.

Obecně lze strukturu cytoplazmatických receptorů popsat takto (obr. 1.29):

Steroidní hormony se po průniku do cytoplazmy vážou na receptory, přičemž uvolňují na tuto strukturu předtím navázané **chaperony** (nazývané také *heat-shock* proteiny, Hsps čili bílkoviny uvolňované při tepelném šoku). Chaperony zabráňují translokaci receptoru do jádra, Hsps jsou také nezbytné k aktivaci receptoru, neboť



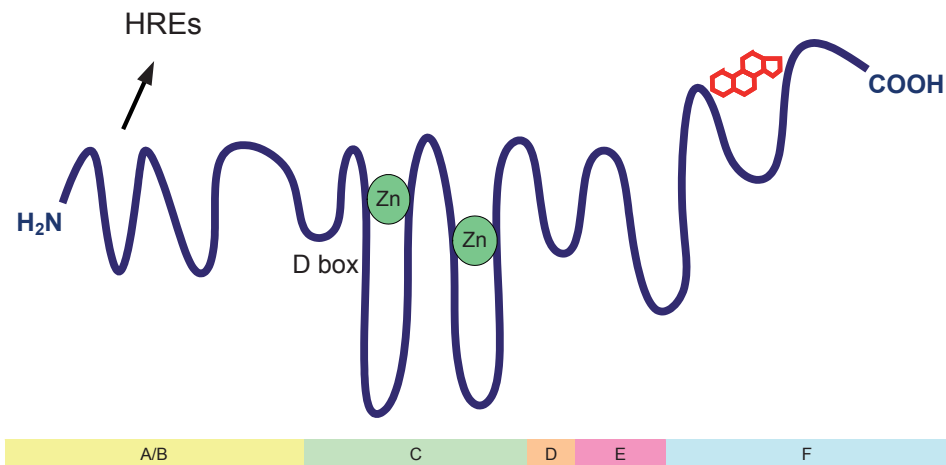
Obr. 1.28 Schéma jednotlivých typů receptorů – shora zleva: receptor spřažený s G-proteiny; receptor, který je součástí iontového kanálu; receptor s vlastní tyrozinkináзовou aktivitou; cytoplazmatický (steroidní) receptor

napomáhají proteinu v cestě do jádra. Po uvolnění chaperonu komplex receptor-hormon vstupuje do jádra velmi rychle. V jádře vytváří komplex receptor-steroid dimer, který se váže na DNA na specifických místech zvaných *hormone response elements* (HREs, úseky odpovědi na hormon) v promotorové oblasti příslušné části DNA. Počet HREs a jejich pozice ve vztahu ke startu transkripce jsou důležité pro velikost odpovědi.

Hormony štítné žlázy se vážou na dva typy receptorů (TR α , TR β). Ty pak interagují s úseky odpovědi (TRES). Tyroidní receptory se vážou na TRES jako monomery či dimery. Vazba může být potencována heterodimerizací s dalšími nukleárními proteiny.

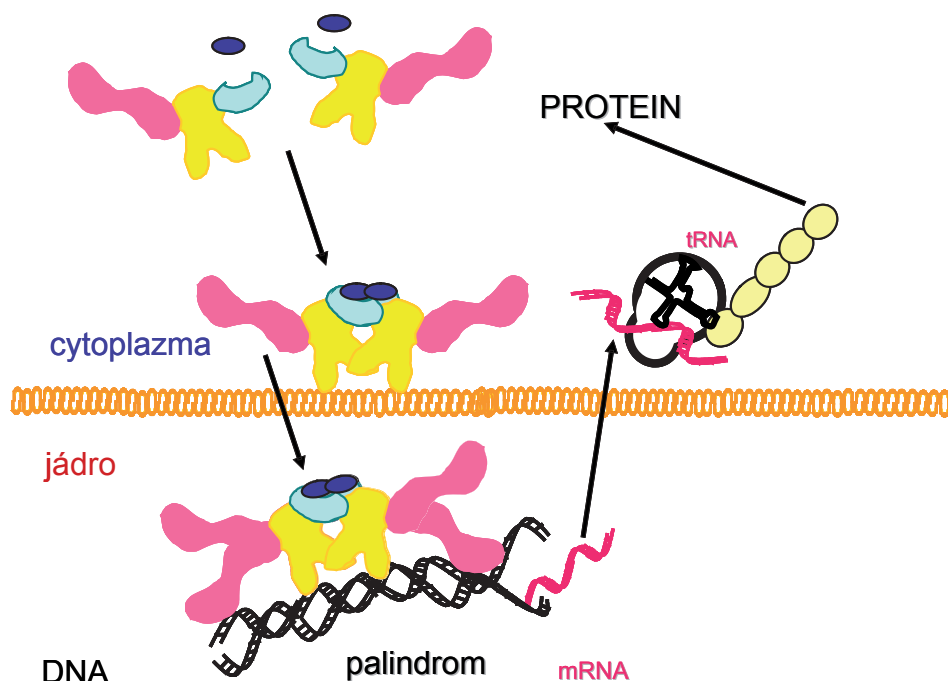
Receptory pro retinoidy (RXR) heterodimerizují s tyroidními receptory, a tak zvyšují jejich vazbu na TRES. Mimoto jsou tyto receptory aktivovatelné i prostaglandiny. Zmíněné receptory jsou lokalizovány v jádře a jejich součástí nejsou chaperony.

Kromě těchto receptorů, které zajišťují signalizaci především prostřednictvím hormonů, patří do skupiny cytoplazmatických receptorů i receptory mající imunitní funkce (*NOD-like* receptory).



Obr. 1.29 Schéma struktury cytoplazmatického receptoru na příkladu receptoru pro steroidní látky; A/B oblast na N-konci má význam pro penetraci do jádra, pro interakci s DNA a ovlivnění transkripce; v oblasti C je DNA vazebné místo tvořené dvěma výběžky bílkovinného řetězce se dvěma molekulami Zn (zinkové prsty); součástí těchto výběžků je i D box, důležitý pro dimerizaci receptorů (viz text); oblastí D (hinge region, oblast závěsu) pokračuje struktura receptoru do oblasti E (AF-2), která je důležitá pro jadernou translokaci komplexu, dimerizaci a vazbu ligandu; poslední částí molekuly je oblast F mající variabilní délku; od N-konce k C-konci se rozlišují oblasti A–F

Oblast A/B, označovaná jako AF-1 (*activation function*) má význam pro penetraci do jádra, pro interakci s DNA a ovlivnění transkripce. V oblasti C je vazebné místo pro DNA. Je tvořeno dvěma výběžky bílkovinného řetězce s dvěma molekulami Zn, vázanými na čtyři cysteinové zbytky, označované v literatuře také jako „zinkové prsty“. Část řetězce mezi dvěma cysteinovými zbytky blíže k N-konci je označována jako D-box (je důležitá pro dimerizaci molekul), část mezi dvěma dalšími cysteiny se nazývá P-box. Oblastí D (*hinge region*, oblast závěsu) pokračuje struktura receptoru do oblasti E (AF-2), která je důležitá pro jadernou translokaci komplexu, dimerizaci a vazbu ligandu. Oblastí F variabilní délky spěje receptor ke svému C-konci. Mezi jednotlivými receptory existuje největší variabilita aminokyselinových zbytků v oblasti N-konce, tj. v oblasti interagující s HREs, poměrně konzervativně uspořádaný je C-konec, tj. část vázající hormon. V jádře vytváří komplex receptor-hormon dimer, který se váže na DNA na specifických místech zvaných *hormone response elements* (HREs, úseky odpovědi na hormon) v promotorové oblasti příslušné části DNA. Tyto úseky DNA mají palindromatický charakter (tj. pořadí báží v nich je stejné od konce DNA řetězce 5' i od konce 3'). Ovlivnění syntézy proteinů aktivací cytoplazmatických receptorů je schematicky ukázáno na obrázku 1.30.



Obr. 1.30 Sled dějů obecně při aktivaci cytoplazmatického receptoru hormonem; odlišnosti u jednotlivých receptorů jsou popsány v textu; hormon se váže na receptor a dochází k dimerizaci; tento komplex vstupuje do jádra a váže se zde na HREs (palindromatická sekvence); dochází k aktivaci genetické informace, syntetizuje se mRNA, která nese informaci do ribozomů, kde následně proběhne proteosyntéza

1.4.3 Receptory membránové

Membránové receptory jsou hlavním typem proteinu, který zodpovídá za přenos informace mezi jednotlivými buňkami. Může zde jít jednak o přímý komunikační vliv (chemická synapse), jednak o efekt dálkový daný vazbou hormonu vyplaveného do oběhu (např. adrenalinu vyplaveného při stresu).

Dělí se do následujících skupin:

1. receptory, které jsou součástí iontového kanálu;
2. receptory, které mají samy o sobě enzymatickou aktivitu;
3. receptory spřážené s G-proteiny (GPCR – G-protein Coupled Receptors).

Zvláštními skupinami receptorů jsou receptory, které zprostředkovávají signalizaci jednak realizovanou interakcí buněk s jejich bezprostředním okolím (ať už to je s extracelulární matrix či s jinými buňkami v sousedství) a jednak v imunitních reakcích. Tyto skupiny receptorů signalizují odlišně od předcházejících skupin membránových receptorů a rozdělují se na:

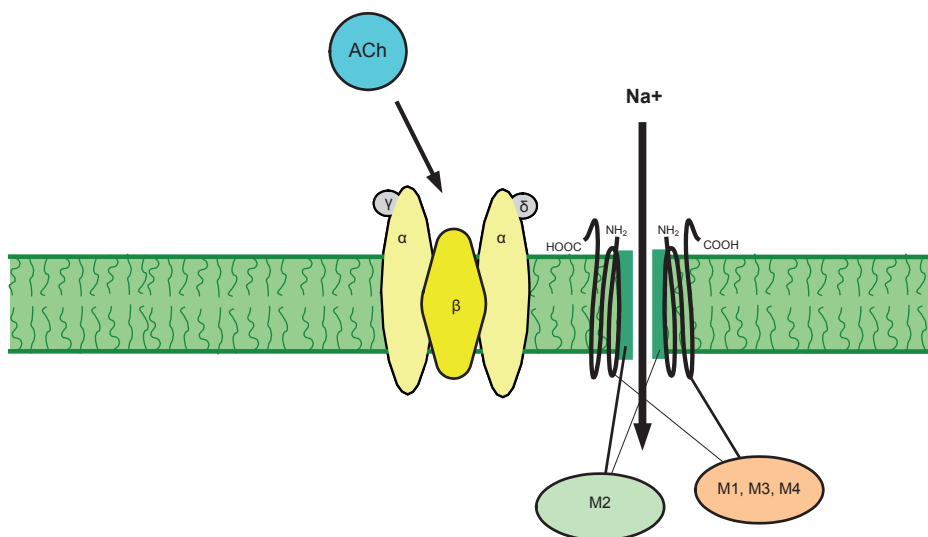
4. **integriny**, které jsou důležité pro interakce buňka-buňka či buňka-matrix;
5. **toll-like receptory**, které se uplatňují v imunitních reakcích.

1) Receptory, které jsou součástí iontového kanálu

Tyto receptory jsou ze strukturního hlediska zpravidla pentamery, přičemž v každé podjednotce prochází bílkovinný řetězec čtyřikrát plazmatickou membránou (segmenty M1–M4). Dělí se podle stupně homologie aminokyselinových zbytků (částečně to odpovídá i funkčnímu dělení na receptory pro excitační či inhibiční molekuly), nebo dle typu kanálu, jehož jsou součástí – tedy iontové kanály pro kationty (a) či anionty (b).

a) Kationtové kanály

- **Nikotinový acetylcholinový receptor** existuje v několika hlavních typech: svalovém, neuronálním a gangliovém. Hlavní odlišností mezi nimi je jejich strukturální uspořádání (svalový typ: dvě podjednotky α_1 , po jedné β , γ a δ u embryonálního svalu, v dospělém svalu je podjednotka γ nahrazena podjednotkou ϵ , neuronální typ je pak tvořen z α - a β -podjednotek, či pouze z α -podjednotek). Acetylcholin se váže na dvě receptorová místa v extracelulární části podjednotek α . Aktivací tohoto receptoru se iontový kanál stává propustným především pro sodík, o něco méně pro draslík, ale je částečně propustný i pro vápník. Jako u jiných iontových kanálů, i zde je možné popsat tři základní stavy: aktivovaný, inaktivovaný a uzavřený. Podobně jako u dalších kationtových kanálů může na acetylcholinovém nikotinovém receptoru nastat **iontově závislá inhibice kanálu**. K ní dochází například tehdy, pokud se do nitra kanálu dostanou hořčnaté



Obr. 1.31 Struktura nikotinového receptoru svalového typu ukazující i obecnou strukturu receptorů, které jsou součástí iontového kanálu; vlevo: uspořádání podjednotek, lze si všimnout, že tento typ nikotinového receptoru je složen ze dvou podjednotek α , jedné β , γ a δ ; acetylcholin se váže na dvě α -podjednotky, čímž se změní konformace proteinu a kanál se stane propustným pro Na^+ ionty; vpravo: detailní struktury podjednotek tvořících kanál, M1–M4 představují transmembránové segmenty receptoru; vlastní kanál je pak tvořen M2 segmenty jednotlivých podjednotek

ionty. Ty se pak mohou elektrostatickými silami navázat na negativně nabitě aminokyselinové zbytky kanálu tak silně, že změni konformaci bílkovinné struktury a kanál blokuje. Podobně mohou působit i lokální anestetika.

- **Glutamátový receptor**, nebo lépe **receptor pro excitační aminokyseliny**, je kanálem pro Na^+ , někdy i Ca^{2+} . Existuje ve více podtypech: **NMDA typ** (N-metyl D-aspartátový), **kainátový typ**, **AMPA typ** (α -amino-hydroxy-metyl-isooxazol-propionátový). **AMPA-kainátový podtyp** je skupina příbuzných podjednotek, které tvoří komplex receptor-kanál. Každá podjednotka má čtyři transmembránové segmenty (podobně jako u nikotinového receptoru). **Receptory NMDA** mají značné množství vazebných míst ovlivňujících propustnost pro dané ionty – alosterická vazebná místa a místa pro iontově závislou inhibici (viz nikotinový receptor). Velmi důležitou skutečností je přítomnost **pozitivního alosterického místa pro glycin**. Vazba glycinu je přítomná pro aktivaci NMDA kanálu. Dále pak funkci aktivovaného NMDA iontového kanálu pozitivně ovlivňuje **oxid dusnatý (NO)**.

b) Aniontové kanály

- **Glycinový receptor** patří do skupiny receptorů pro inhibiční aminokyseliny a je spojen s kanálem propustným pro chloridové ionty. Je složen z pěti podjednotek (tři α a dvě β). Vazebné místo pro glycin je na α podjednotce.
- **GABA_A receptor** způsobuje zjednodušeně řečeno otevření chloridového kanálu, a tím hyperpolarizaci. Kanál se v tomto případě skládá z podjednotek α , β a γ , které vytvářejí různými možnými kombinacemi pentamerní strukturu. Vazebné místo pro GABA je na podjednotce β . Na podjednotce α je pak alosterické vazebné místo (které se běžně označuje jako benzodiazepinové). Z fyziologického hlediska jde ovšem o vazebné místo pro endogenní peptidy – endozepiny. Schopnost vázat benzodiazepiny (farmaka) je na tomto místě podmíněna přítomností γ -podjednotky. Kromě něj existuje i druhé vazebné místo pro benzodiazepiny, u něhož je také nutná přítomnost γ -podjednotky (není na α -podjednotce). Dalším alosterickým místem je vazebné místo pro barbituráty (β -podjednotka poblíž vazebného místa pro GABA). Z přirozených molekul byl prokázán modulační vliv steroidů.

2) Receptory s vlastní enzymatickou aktivitou

Tyto receptory představují takovou strukturu, v níž je podjednotka integrovaná do membrány sama schopna katalyzovat některé děje. Tuto skupinu je možné rozdělit podle enzymatické aktivity jím vlastní:

- **Tyrozinkinázová aktivita**; sem se řadí např. inzulinový receptor nebo receptory pro růstové faktory (PDGF, NGF, EGF, IGF I a další). V současné době se do skupiny tyrozinkinázových receptorů řadí 20 rodin receptorů (inzulinová rodina, PDGF, FGF a další);
- **Guanylátcyklázová aktivita**; typicky sem patří např. receptor pro atriový natriuretický faktor; v nervovém systému tyto receptory především zprostředkovávají trofické funkce.

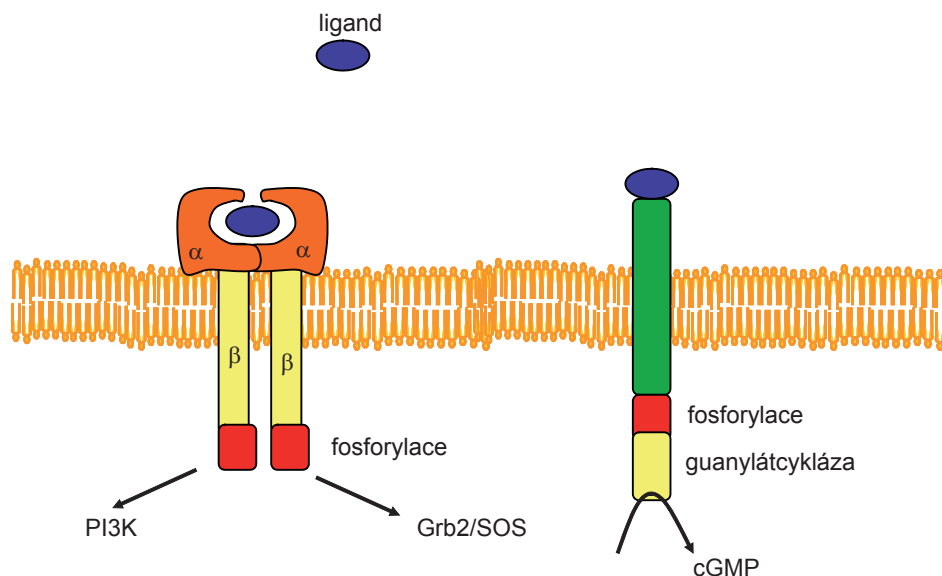
a) Receptory s tyrozin kinázovou aktivitou

Receptory s tyrozin kinázovou aktivitou jsou rozsáhlou skupinou. Většinou jsou z hlediska struktury monomerní (jedna podjednotka), ale mohou existovat i v komplexech jako např. inzulinový receptor (obr. 1.32).

Inzulinový receptor se skládá ze dvou podjednotek α (extracelulární) a dvou β (transmembránové), navzájem propojených disulfidickými můstky. Navázání inzulinu na α podjednotky vede ke konformační změně, která způsobí autofosforylaci β -podjednotek, což vede zjednodušeně řečeno k dalším fosforylacím. Dochází totiž k aktivaci enzymů schopných fosforylace i enzymů s fosfatázovou funkcí. Fosforylací mohou být aktivovány G-proteiny o malé molekulové hmotnosti, což pravděpodobně vede k translokaci glukózového transporteru do membrány, a tím ke zvýšení vstupu glukózy do buňky. To ovšem platí mimo nervový systém, v něm jde především o aktivaci kaskády kináz aktivovaných mitogeny (MAPK). Některé práce ukazují, že je snad možná i interakce inzulinového receptoru s některými G-proteiny.

b) Receptory s guanylátcyklázovou aktivitou

ANF receptor (receptor pro atriový natriuretický faktor, ANP receptor) existuje ve dvou zásadně se lišících typech, označovaných R_1 a R_2 . Zatímco R_2 typ patří do skupiny receptorů spážených s G-proteiny a zmíníme se o něm níže, R_1 typ ANF receptoru má vlastní guanylátcyklázovou aktivitu. Typ R_1 se může vyskytovat jako dimer i jako monomer, přičemž průchod bílkovinného řetězce membránou je jeden. Guanylátcykláza přeměňuje GTP na cGMP, který aktivuje cGMP-dependentní proteinkinázu. Konečným



Obr. 1.32 Struktura receptoru s vlastní enzymatickou aktivitou; vlevo: receptor s tyrozin kinázovou aktivitou, konkrétně inzulinový receptor, autofosforylační oblast označena červeně; vpravo: receptor s guanylátcyklázovou aktivitou (PI3K, Grb2/SOS signální kaskády aktivované receptory tyrozin kinázovou aktivitou)

efektem může být zesílení $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ výměny, stimulace vychytávání Ca^{2+} do organel, stimulace fosfodiesterázy cAMP a inhibice fosfolipázy C.

3) Receptory spřažené s G-proteiny (GPCR)

Tento typ receptorů tvoří největší skupinu membránových receptorů.

Lze je rozdělit do šesti rodin (třída A–F), z nichž tři jsou hlavní a v lidském organismu běžné (A, B a C), další dvě (D a E) nemají z hlediska humánní fyziologie větší význam a jsou uvedeny jen pro úplnost, rodina F je předmětem intenzivního výzkumu.

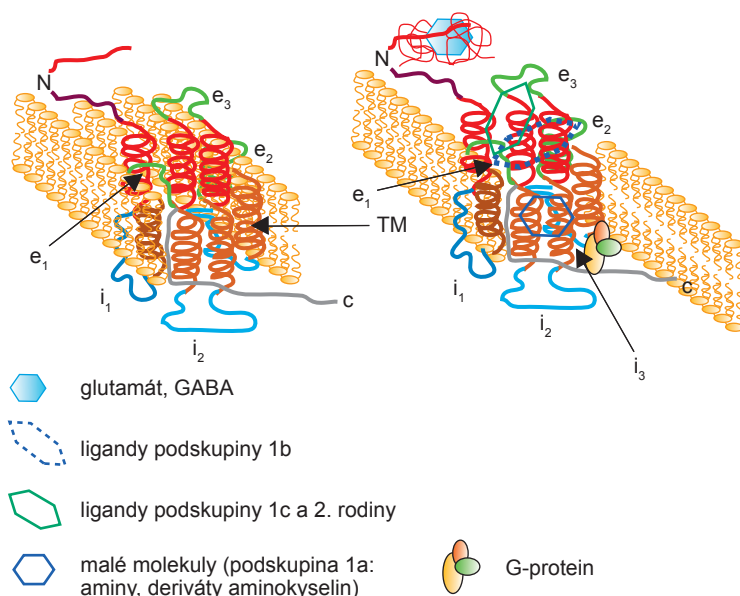
1. **rodina** (třída A) – receptory podobné rodopsinu, ty se dále dělí na tři podtřídy: **1a:** receptory aminů; např. receptory adrenergní, dopaminové, muskarinové, acetylcholinové, rodopsin, čichové receptory, **1b:** receptory peptidů; např. angiotenzinové, bombezinové, opioidní, **1c:** receptory proteinových hormonů (např. receptory pro folikulostimulační hormon nebo luteinizační hormon).
2. **rodina** (třída B) – receptory peptidů podobných sekretinu (např. receptory kalcitoninové, CRH, glukagonové).
3. **rodina** (třída C) – metabotropní glutamátové/feromonové receptory (hlavně sem patří mGluR či GABA_B receptory).
4. **rodina** (třída D) – feromonové receptory.
5. **rodina** (třída E) – cAMP receptory (popsány u hlenky rodu *Dictyostelium*).
6. **rodina** (třída F) – tzv. *Frizzled/Smoothened* receptory (aktivují cytoplazmatické fosfoproteiny, které hrají roli v embryogenezi a snad také při rozvoji nádorového bujení).

Strukturně jde ve všech případech o **glykoproteinové řetězce, které procházejí sedmkrát membránou**. Signální molekula se u receptorů pro velké molekuly váže na extracelulárně vyčnívající N-konec (obr. 1.33), případně může vazebné místo zahrnovat i některé části transmembránových zón. U receptorů pro malé signální molekuly působek interaguje s aminokyselinovými zbytky transmembránových zón (výjimkou jsou mGluR a GABA_B receptory – tedy receptory 3. rodiny, které se vážou do vazebné „kapsy“ na značně vyčnívajícím N-konci).

Množství typů aktivovaných G-proteinů je obrovské, tomu odpovídá i množství enzymů jimi aktivovaných.

Jsou to především:

- **Adenylátcykláza (AC)** katalyzující přeměnu ATP na cAMP, které aktivuje protein kinázu A (PKA). S AC může interagovat nejen α -podjednotka, ale i $\beta\gamma$ -komplex.
- **Fosfatidylinositolová fosfolipáza C (PtdIns-PLC)**, někdy též fosfolipáza C (PLC), katalyzuje přeměnu fosfatidylinositolu na diacylglycerol (DAG) a inositoltrisfosfát (IP_3). Oba pak mohou působit jako druzí poslové. Inositoltrisfosfát se váže na specifické receptory pro IP_3 . Diacylglycerol aktivuje protein kinázu C (PKC). S PLC může interagovat $\beta\gamma$ -komplex (pravděpodobně ji pouze aktivuje).
- **Fosfolipáza A₂** odštěpující z fosfolipidů mastnou kyselinu na druhém uhlíku, což bývá nejčastěji kyselina arachidonová, která je nejen druhým poslem, ale také prekurzorem tkáňových hormonů (může se přeměnit na prostaglandiny a další produkty od nich odvozené).
- **Fosfodiesteráza cGMP** je enzym, který je aktivován ve světločivných buňkách transducinem (G_T). Ten zvyšuje aktivitu tohoto enzymu, čímž se množství cGMP



Obr. 1.33 Struktura receptorů spřažených s G-proteiny (nejdůležitějších tříd); zároveň je ukázáno i místo vazby jednotlivých typů ligandů na receptor (e1–e3 extracelulární kličky, i1–i3 intracelulární kličky, N – N-konec receptoru, C – C-konec receptoru, TM – transmembránové zóny)

sníží. Cyklický guanosin monofosfát udržuje v otevřeném stavu Na^+ kanály. Jestliže se tedy zmenší množství cGMP, uzavřou se Na^+ kanály ve světločivných buňkách a dojde k hyperpolarizaci. Ta pak ovlivňuje aktivitu dalšího neuronu ve zrakové dráze.

G-proteiny ale neaktivují pouze enzymy. Vzhledem ke svým vlastnostem mohou aktivovat i iontové kanály, a to buď přímo, tedy vazbou na iontový kanál, nebo působením přes některý z enzymů.

4) Integriny

Integriny jsou receptory zprostředkovávající spojení mezi buňkou a strukturami, které ji obklopují, což mohou být buď buňky, nebo extracelulární matrix. Mimoto hrají úlohu v buněčné signalizaci, určují buněčný tvar, mobilitu a regulují buněčný cyklus. Signalizační kaskáda, spouštěná integriny je odlišná od ostatních receptorů, a proto se vyčleňují jako jejich zvláštní skupina. Integriny jsou ze strukturního hlediska obligatorní heterodimery a obsahují dva řetězce: α -podjednotku a β -podjednotku. Významný rozdíl existuje mezi integriny v cirkulujících a necirkulujících buňkách. Integriny v cirkulujících buňkách jsou neaktivní za normálních fyziologických podmínek. Například integriny v trombocytech zůstávají neaktivní až do doby, kdy je porušena integrita cévní stěny. Naproti tomu necirkulující buňky mají integriny aktivní za fyziologických podmínek, což pomáhá stabilní adhezi a trvale zajišťuje diferenciaci i přežití buněk.

5) Toll-like receptory

Toll-like receptory jsou skupinou proteinů, které hrají klíčovou roli ve vrozených imunitních funkcích. Jde o jednořetězcové struktury procházející jedenkrát membránou, které rozpoznávají strukturálně konzervované molekuly cizorodých agens. Tím se spouští signalizační kaskáda, která je odlišná od ostatních receptorů, jež se uplatňují v imunitních reakcích (a které odpovídají dříve popsaným signalizačním cestám). Proto se *toll-like* receptory vyčleňují jako zvláštní receptorová skupina.

1.4.4 Přehled interakce některých signálních molekul s receptory

Jedna signální molekula (mediátor, ligand) se většinou váže na různé skupiny receptorů (tab. 1.3). Kromě toho jeden podtyp receptoru nemusí ovlivňovat pouze jednu podjednotku či jeden podtyp G-proteinu, podobně jeden G-protein může interagovat s více efektory.

Typickými příklady signálních molekul, které se vážou na více typů receptorů, jsou zejména:

- **Acetylcholin**, jenž se váže na nikotinový receptor (iontový kanál) a na muskarinový receptor (GPCR).
- **Kyselina gama-aminomáselná (GABA)** se váže jednak na GABA_A (iontový kanál) a GABA_B (GPCR).

Tab. 1.3 Přehled ligandů, které se vážou na více typů receptorů

transmitter	iontový kanál	receptor spřažený s G-proteiny	receptor s vlastní enzym. akt.	cytoplazmatický receptor
acetylcholin	nikotinový receptor	muskarinový receptor		
GABA	GABA _A	GABA _B		
glycin	aniontový (inhibiční) glutamátový re- ceptor (vazebné místo)			
glutamát	receptory excitačních aminokyselin	metabotropní glutamátové		
5-HT	5-HT ₃	5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₄ , 5-HT ₅ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇		
ANF		ANP _C	ANP _A , ANP _B	
aldosteron, estrogeny		rychlý účinek		pomalé účinky

- **Glutamát** pak má receptory, které jsou součástí iontového kanálu (NMDA, AMPA), ale též GPCR – mGluR.
- **Atriový natriuretický faktor (ANF)** – jeho receptory mohou mít vlastní guanylátyklázovou aktivitu (R_1), avšak typ R_2 (neboli ANF_C) je spřažen s G-proteiny.

Nejnovější nálezy ukazují, že i látky lipofilní (steroidy) působí nejen na receptory v jádře, ale mají i receptory na membráně. Pro androgeny a neurosteroidy byl popsán nedávno i mechanismus působení, a to cestou pertuzistoxin-senzitivního G-proteinu aktivujícího PLC. Podobně se předpokládá i přítomnost receptorů pro hormony štítné žlázy na cytoplazmatické membráně. Ty se pravděpodobně podílejí na regulaci vstupu glukózy do buňky.

1.4.5 Receptorová regulace

Změna úrovně signalizace je nezbytným předpokladem toho, aby byla udržena homeostáza. Pokud dochází k ovlivňování receptorového systému, který byl nadměrně aktivován, hovoříme o **homologních regulacích**. Pokud se změny v receptorových systémech dotýkají nejenom původně aktivovaných receptorů, označuje se tento typ regulace přenosu signálu jako **heterologní regulace** a můžeme ji chápat jako projev plasticity nervového systému.

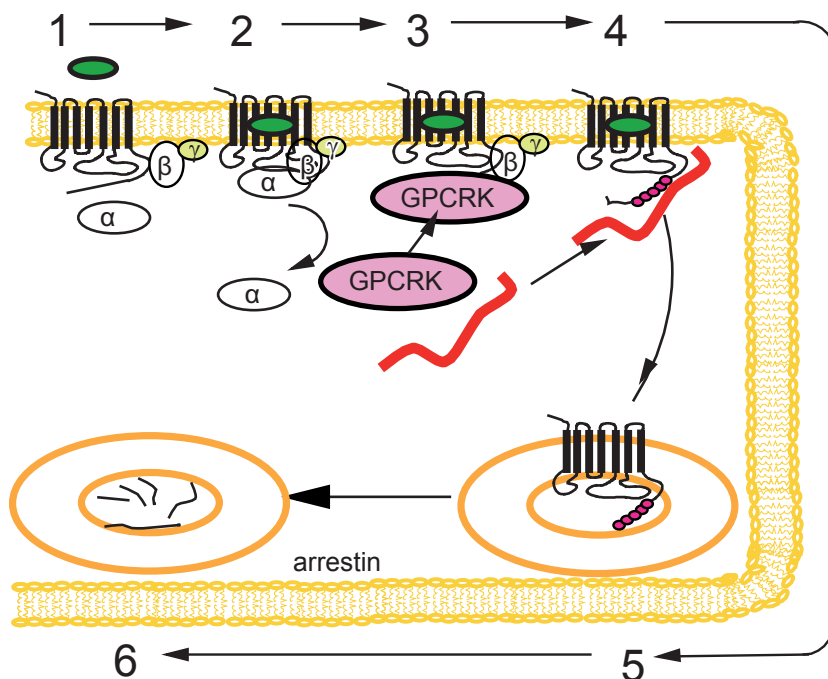
Oba typy regulačních pochodů se mohou uplatňovat jak v **normě** (jako homeostatický mechanismus), tak v **patologii** (kdy nároky vybočující z normy vedou k selhání homeostatických mechanismů) a je třeba mít je na paměti při **farmakoterapii**. Proto se stručně zmíníme o mechanismech receptorových regulací.

1) Homologní regulace

Změny úrovně přenosu signálu receptory existují jak ve smyslu plus, tak ve smyslu minus. V prvním případě hovoříme o **desenzitizaci**, která může vést k **internalizaci** a nakonec k **down-regulaci** (obr. 1.34), tj. snížení počtu receptorů pro příslušného agonistu. V druhém případě hovoříme o **senzitizaci a up-regulaci** (zvýšení počtu receptorů). U desenzitizace je nejpravděpodobnějším mechanismem **fosforylace receptoru**, přičemž nejvíce je známo o receptorech spřažených s G-proteiny. Mechanismy senzitizace a up-regulace dosud **objasněny nejsou**. V dalším textu se budeme věnovat především receptorům spřaženým s G-proteiny.

Desenzitizace receptorů spřažených s G-proteiny

Transmitter se váže na receptor, tím se změní konformace receptorového proteinu, což umožní interakci s G-proteinem. Následuje disociace α -podjednotky G-proteinu, přičemž $\beta\gamma$ -komplex k sobě kotví receptorovou kinázu (viz obr. 1.34, děj 3). To umožňuje fosforylaci karboxylového konce receptoru. Takto fosforylovaný receptor může podléhat dalšímu vlivu arrestinů (původně cytoplazmatických proteinů, děj číslo 4 na obr. 1.34), které se translokují k membráně a stabilizují fosforylovanou formu receptoru, která neinteraguje s G-proteinem. Arrestiny se nemohou uplatnit u receptorů fosforylovaných na třetí intracelulární kličce kinázou aktivovanou druhými posly (to je mechanismem heterologních regulací).



Obr. 1.34 Homologní regulace – sled dějů je dán pořadím čísel a šipkami; pro popis a podrobnosti viz text

Internalizace

Fosforylovaný receptor se může translokovat do cytoplazmy (dochází k internalizaci, čili sekvestraci receptoru, viz obr. 1.34, děj 5). Význam přesunu receptorů z buněčných membrán do cytosolu spočívá nejspíš v tom, že znovuobjevení receptorů na povrchu membrán není závislé na proteosyntéze. Recyklace receptoru má tudíž jednak nižší energetickou náročnost, než by představovala proteosyntéza, jednak je tím umožněna rychlejší reaktivace desenzitizovaného receptoru. Dalším dějem, který následuje po sekvestraci, je snížení celkového počtu receptorů – down-regulace.

Down-regulace

Při dlouhodobém působení podnětu (trvá-li minuty, spíše však hodiny) se sníží celkový počet receptorů – nastává **down-regulace** (viz obr. 1.34, děj 6). Jde v podstatě o jednoduchou zpětnou vazbu, kdy chronicky zvýšená koncentrace ligandu vede ke snížení počtu receptorů. Znamená to, že receptory neperzistují v žádném buněčném kompartmentu, ze kterého by se mohly vracet zpět do membrány.

Základní mechanismy snížení celkového počtu receptorů jsou:

- **změny na úrovni transkripce** – to je snížení rychlosti transkripce příslušného genu;
- **změny na posttranskripční úrovni** – to jsou změny ve stabilitě příslušné mRNA;
- **změny na posttranslační úrovni** – je ovlivněn poločas života receptoru.

Hlavním rozdílem mezi desenzitizací a sekvestrací na jedné straně a down-regulací na straně druhé je závislost down-regulace na charakteristikách přenosu genetické informace. Ty mohou být ovlivněny buď přímo, tedy působením druhých posílů, transkripčních faktorů a hormonů na cílové geny, nebo snad i zprostředkovaně přes třetí posly. Důležitou úlohu zde podobně jako v desenzitizaci budou pravděpodobně hrát fosforylační pochody, což by svědčilo pro vzájemnou souvislost těchto dějů.

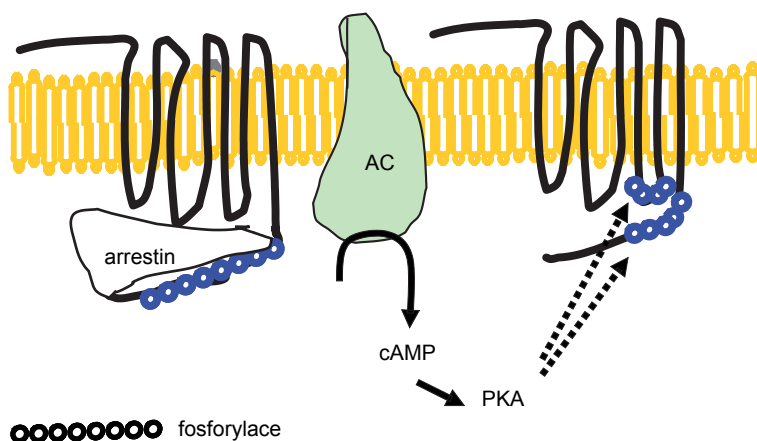
Pochody vedoucí k senzitivaci a up-regulaci

Oproti mechanismům snižování odpovědi jsou děje vedoucí k zesílení odpovědi méně prozkoumány. K zesílení odpovědi může dojít zvýšením aktivity enzymu tvořícího druhého posla, což může (ale nemusí) být spojeno se zvýšením počtu receptorů. V senzitivaci by mohly mít význam i fosforylace, hypoxie a přesun receptorů z intracelulárního prostoru do membrány. Charakteristiky přenosu genetické informace může kromě nedostatečné stimulace působkem ovlivňovat paradoxně i intenzivní krátkodobá stimulace. V mnoha systémech tak předpokládané down-regulaci předchází buď senzitivace, nebo up-regulace mRNA, případně receptorů.

2) Heterologní regulace

Receptorový systém může ovlivňovat úroveň přenosu jiným systémem na dvou úrovních:

- **Zesílením či zeslabením přenášeného signálu, aniž se mění množství receptorů** ovlivňovaného systému (**heterologní senzitivace** či **desenzitizace**). Mechanismus **heterologní senzitivace není znám**. **Heterologní desenzitizace** je u receptorů spřažených s G-proteiny přikládána fosforylaci receptorů **kinázami aktivovanými druhým poslem** (PKA, PKC, obr. 1.35). Fosforylace bude hrát významnou úlohu také u dalších typů heterologních desenzitizací, např. při interakci receptorů s vlastní enzymatickou (tyrozinkinázovou) aktivitou a receptorů spřažených s G-proteiny, při interakci receptorů, které jsou součástí iontového kanálu, a receptorů spřažených s G-proteiny (a obráceně), při interakci iontových kanálů (napětově řízených) a receptorů spřažených s G-proteiny.



Obr. 1.35 Srovnání homologní a heterologní regulace (homologní regulace vlevo, heterologní vpravo; pro podrobnosti viz text)

- **Změnou počtu receptorů** jiného systému (**cross-regulace**, **heterologní up- či down-regulace**). Změny počtu receptorů mají příčinu ve změnách charakteristik přenosu genetické informace (viz výše). Cross-regulace představuje regulační mechanismus, při kterém produkt nebo druhý posel jedné signalizační kaskády slouží jako inhibitor nebo naopak aktivátor kaskády jiné.

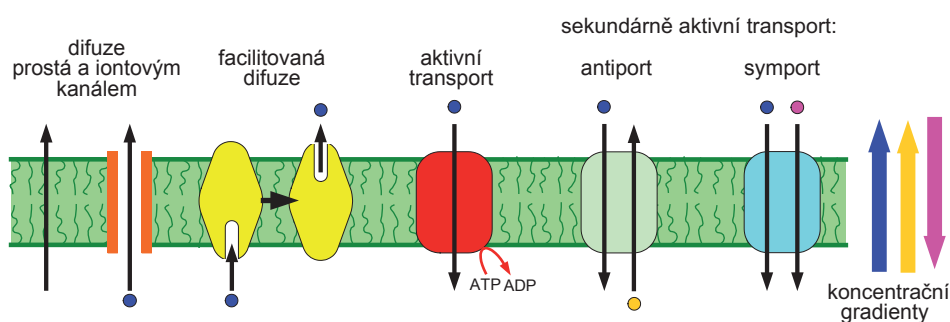
Cross-regulace jsou např. možné:

- mezi cytoplazmatickými receptory a receptory spřaženými s G-proteiny;
- mezi cytoplazmatickými receptory a receptory, které jsou součástí iontového kanálu;
- mezi receptory spřaženými s G-proteiny navzájem;
- mezi receptory spřaženými s G-proteiny a receptory, které jsou součástí iontového kanálu;
- mezi receptory s tyrozinkinázovou aktivitou a receptory spřaženými s G-proteiny.

1.5 Celulární transportní systémy

Transport látek na buněčné úrovni můžeme rozdělit do dvou základních skupin – na **paracelulární transport**, kde je limitujícím faktorem především typ a funkční stav přítomných intercelulárních kontaktů (zejména *gap junctions* a *tight junctions*), a na **transcelulární transport**, jenž závisí na jednotlivých mechanismech transportu transmembránového (obr. 1.36).

Síly, které řídí transport látek přes membránu, jsou jednak chemické, tj. koncentrační gradient, jednak elektrické, tj. elektrický gradient. Transport látky ve směru gradientu je pasivní, to znamená, že nevyžaduje energii. Transport látky proti gradientu musí být aktivní, tedy spotřebovává energii, a to buď přímo (primární aktivní transport), nebo nepřímo (sekundární aktivní transport). Základní vlastnosti hlavních membránových transportních mechanismů jsou uvedeny v tabulce 1.4.



Obr. 1.36 Základní mechanismy transmembránového transportu

Prostá difuze

Tímto způsobem pronikají prakticky volně lipidovou dvouvrstvou látky rozpustné v lipidech. Kromě nich procházejí skrze membránu prostou difuzí také některé malé neutrální molekuly jako např. O_2 či CO_2 a v některých případech též voda. Prostá

Tab. 1.4 Základní charakteristiky hlavních transportních mechanismů přes plazmatickou membránu

	prostá difuze	zprostředkovaný transport			
		pasivní		aktivní	
		iontové kanály	facilitovaná difuze	primárně aktivní	sekundárně aktivní
směr transportu	ve směru gradientu	ve směru gradientu	ve směru gradientu	proti směru gradientu	proti směru gradientu
transportní protein	ne	ano, iontový kanál	ano, nosič	ano, pumpa	ano, pumpa
spotřeba energie	ne	ne	ne	ano	ano
zdroj energie	ne	ne	ne	ano, ATP	ano, gradient jiné látky
specifičnost transportu	ne	ano	ano	ano	ano
charakter substrátu	hydrofobní	hydrofilní	hydrofilní	hydrofilní	hydrofilní

difuze se odehrává ve směru koncentračního (případně elektrického) gradientu a její rychlost je kromě velikosti elektrochemického gradientu ovlivněna několika faktory:

- teplotou;
- plochou membrány, přes kterou se difuze uskutečňuje;
- propustností membrány pro danou látku (ta závisí jak na povaze difundující látky, tak i na vlastnostech membrány).

Facilitovaná difuze

Při facilitované difuzi hraje hlavní roli činnost transportních proteinů. Transportní bílkovinou (tzv. nosičem) je integrální protein, který naváže difundující látku na jedné straně membrány a přenesení ji na druhou stranu prostřednictvím změny své konformace. Na základě konformační změny transportního proteinu po vazbě přenášené látky na extracelulární doménu transportéru tak dojde k přenosu molekuly nebo iontu mnohem větší rychlostí než při prosté difuzi. Rychlost přenosu představuje saturační proces. Také rychlost facilitované difuze je ovlivněna zejména třemi faktory:

- Hlavním faktorem je stejně jako v případě prosté difuze elektrochemický gradient.
- Transportní rychlost konkrétního nosiče, která závisí na jeho povaze, ale i na podmínkách transportu (teplotě, pH apod.).
- Velkou roli hraje také počet dostupných transportních bílkovin na membráně, řada hormonů zprostředkovává svůj účinek na tkáň právě ovlivněním počtu nosičů v buněčných membránách cílové tkáně (např. inzulin).

Sekundární aktivní transport

Tento přenašečový systém pro své fungování nepotřebuje energii a chápeme ho proto jako pasivní, pracuje však ve spojení s jiným systémem spotřebovávajícím energii. Spřažený transport dvou látek týmž směrem je označován jako **sympport**, transport opačným směrem jako **antiport**.

Primární aktivní transport

Probíhá proti elektrochemickému gradientu, což vyžaduje přísun energie. Nejrozšířenějším typem aktivního transportu je **Na⁺-K⁺ pumpa** přítomná prakticky ve všech buněčných membránách, jež přispívá zejména ke stabilizaci klidového rozložení iontů po obou stranách membrány. Její funkce závisí na spotřebě metabolické energie.

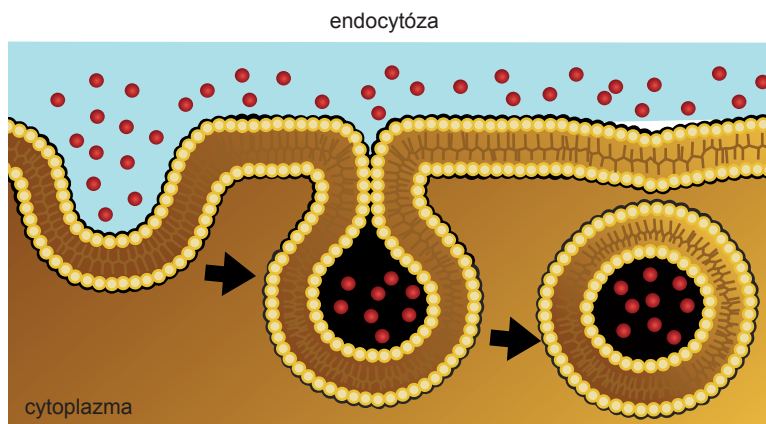
Systém transportuje Na⁺ mimo buňku a K⁺ do buňky. Udrží tedy uvnitř nižší koncentraci sodíku než draslíku. Tyto systémy mají značnou energetickou spotřebu reprezentující přibližně 1/3 energie buňky. Ve velmi aktivních buňkách tato hodnota stoupá až na 70 %.

Vlastní přenos probíhá prostřednictvím membránového proteinu, jenž má ATP-ázovou aktivitu. Reakce se uskutečňuje uvnitř membrány, kde se jedna molekula ATP štěpí na jednu molekulu ADP a jednu molekulu fosfátu. Takto získaná energie umožňuje transport 3 Na⁺ iontů ven a současně 2 K⁺ iontů dovnitř buňky. Faktory, které ovlivňují rychlost aktivního transportu, jsou v podstatě jen dva:

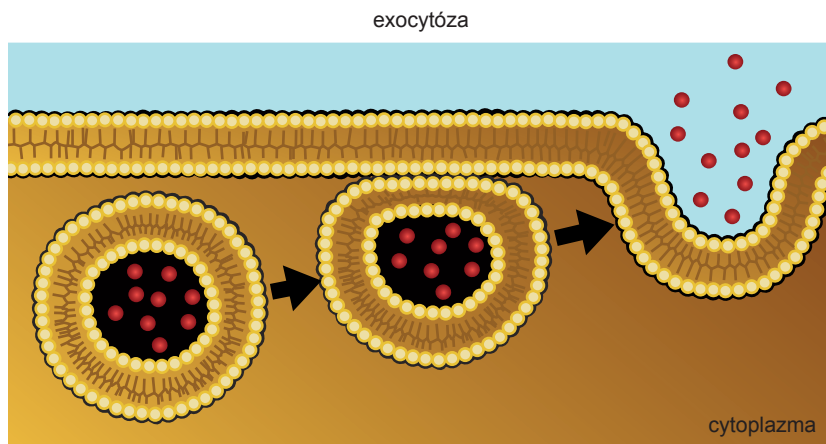
- transportní rychlost konkrétní pumpy a
- počet pump na membráně.

Endocytóza a exocytóza

Řada látek nemůže pronikat ani lipidovou dvouvrstvou, ani transportními proteiny. Platí to především pro makromolekuly, např. pro cholesterol a proteiny. Přesto i tyto látky mohou postupovat přes membránu uzavřeny do transportních vezikul. Jejich vlastní průnik membránou umožňuje právě funkce **endocytózy** a **exocytózy** (obr. 1.37 a obr. 1.38).



Obr. 1.37 Endocytóza



Obr. 1.38 Exocytóza

Jde-li o transport celých částic, např. bakterií nebo odumřelých buněk, označuje se tento proces také jako **fagocytóza**. Jedná-li se o přenos tekutých kapének, bývá označován jako **pinocytóza**.

Difuze iontovými kanály

Velká skupina látek, především ionty a voda, procházejí přes membránu „póry“. Strukturální základ těchto pórů představuje vodou naplněný kanál v transportním proteinu, jímž mohou difundovat ionty.

Podle mechanismu řízení lze iontové kanály rozdělit do pěti základních skupin: **iontové kanály stále otevřené**, **iontové kanály napětově řízené**, **iontové kanály řízené chemicky**, **iontové kanály řízené napětím i chemicky** a **iontové kanály řízené mechanicky**.

Iontové kanály stále otevřené

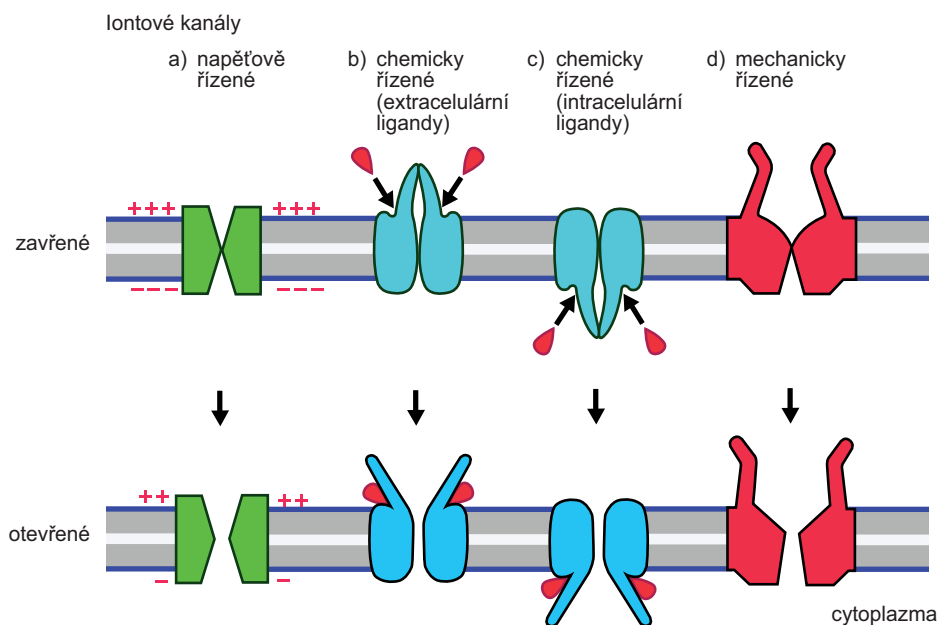
Ionty procházejí většinou přes membránu „póry“ tvořenými transportními proteiny v membráně. Uvnitř takového proteinu se nachází vodou naplněný kanál, kterým mohou difundovat malé molekuly. Ty se pohybují díky gradientu po svém koncentračním spádu a vzhledem k tomu, že nesou elektrický náboj, jejich pohyb rovněž ovlivňuje membránový potenciál. Vnitřní tvar kanálu se mění spontánně s vysokou frekvencí mezi otevřeným a zavřeným stavem. Proteiny mají vysoce dynamické pulzující struktury a ani iontové kanály nejsou rigidní trubice naplněné vodou, ale spíše vodou naplněné labyrinty rychle měnící konfiguraci i elektrický náboj.

Často, ale ne vždy, vykazují proteinové kanály vysoce selektivní permeabilitu pro transport jednoho nebo i více iontů či molekul. Selektivita závisí na charakteristice vlastního kanálu, tj. na jeho průměru, tvaru i charakteru elektrického náboje na jeho vnitřním povrchu.

Iontové kanály napětově řízené

Napětově řízené kanály charakterizuje změna jejich propustnosti pro příslušné ionty. Ke změně permeability kanálů dochází v důsledku konfigurační změny molekuly

proteinu, jež kanál tvoří. Kanály řízené napětím mění svoji permeabilitu, tj. tvar molekuly transportního proteinu, v důsledku změny elektrického potenciálu na buněčné membráně. Silný negativní náboj na vnitřní straně buněčné membrány udržuje iontové kanály těsně uzavřené. Jakmile na intracelulární straně membrány začne negativní náboj klesat, kanály se otevřou (obr. 1.39) a umožní iontům proniknout přes membránu. Napětově řízené iontové kanály reagují na změnu polarizace membrány s určitým zpožděním charakteristickým pro jednotlivé typy kanálů.



Obr. 1.39 Napětově, chemicky a mechanicky řízené iontové kanály

Iontové kanály řízené chemicky

Změnu propustnosti iontového kanálu řízeného chemicky vyvolává vzájemná reakce mezi receptorem a iontovým kanálem. Povel z receptoru může být na iontový kanál předán několika způsoby:

- receptor tvoří bezprostřední součásti kanálu;
- aktivace receptoru vyvolává prostřednictvím G-proteinu vmezežené reakce, které vedou k fosforylaci kanálu;
- aktivace receptoru vyvolává prostřednictvím G-proteinu vmezežené reakce, které změni buněčnou koncentraci látkových faktorů, ale nevedou k fosforylaci kanálu;
- aktivace receptoru se prostřednictvím G-proteinu přímo přenáší na iontový kanál.

G-proteiny

Jako G-proteiny označujeme GTP (guanosintrifosfát) vázající regulační proteiny, které zprostředkují přenos z celé řady receptorů na efektorové molekuly (např. iontové kanály). Jedná se o heterotrimery složené z podjednotek alfa, beta a gama.

Podjednotka alfa dokáže vázat GTP nebo GDP a má vlastní GTP-ázovou aktivitu. Především alfa podjednotka je nositelkou specifických vlastností jednotlivých typů G-proteinů a reaguje s molekulou receptoru i molekulou efektoru.

Iontové kanály řízené napětím i chemicky

Tyto kanály se otevírají při depolarizaci membrány. Pravděpodobnost, že se otevrou, respektive doba, po kterou zůstanou otevřené při určitém stupni depolarizace membrány, však závisí na ovlivnění receptorů.

Iontové kanály řízené mechanicky

Mechanicky řízené iontové kanály (kanály citlivé na „napnutí“ cytoskeletu) představují nezbytnou součást celé řady mechanoreceptorů. Natažení buněčné membrány přímo mechanicky otevírá iontový kanál.

Akvaporiny

Voda může difundovat plazmatickou membránou jen velmi omezeně. Tento proces navíc výrazně závisí na teplotě a umožňují ho dynamické změny v uspořádání lipidové dvourvrstvy. Nicméně přesto jsou membrány řady buněk pro vodu velmi permeabilní, přičemž stupeň propustnosti pro vodu není na teplotě prakticky závislý. V takovém případě prochází voda, podobně jako ionty, póry v membránových proteinech – „porinech“. Tyto „vodní kanály“ přitom vykazují selektivitu pouze pro prostup vody. Bílkoviny vytvářející poriny nazýváme akvaporiny. Selektivita je tak vysoká, že kanálem neprocházejí ani soluty, ani malé molekuly. Některé z těchto kanálů jsou řízeny chemicky, u jiných regulace není dosud známa.

1.6 Vývoj a obnova tkání

1) Vývoj tkání

V průběhu vývoje vznikají soubory buněk specializovaných pro určitou funkci, označované jako tkáně. Buňky tkáně jsou uspořádány podle přesného plánu, který určuje vlastnosti dané tkáně, stejně jako vlastnosti a funkci orgánu, který jednotlivé tkáně utvářejí. U vyšších organismů tato buněčná specializace omezuje jejich proliferační potenciál. Ten je podřízen pouze potřebám průběžné obnovy a nepostačuje pro rozsáhlejší regeneraci. Nutnou vzájemnou souhru buněk tkáně umožňuje mezibuněčná komunikace, jež jednotlivým buňkám dovoluje účastnit se plánu vývoje, případně obnovy tkáně podle aktuálních požadavků organismu.

Buněčná proliferace a následná diferenciací je řízena:

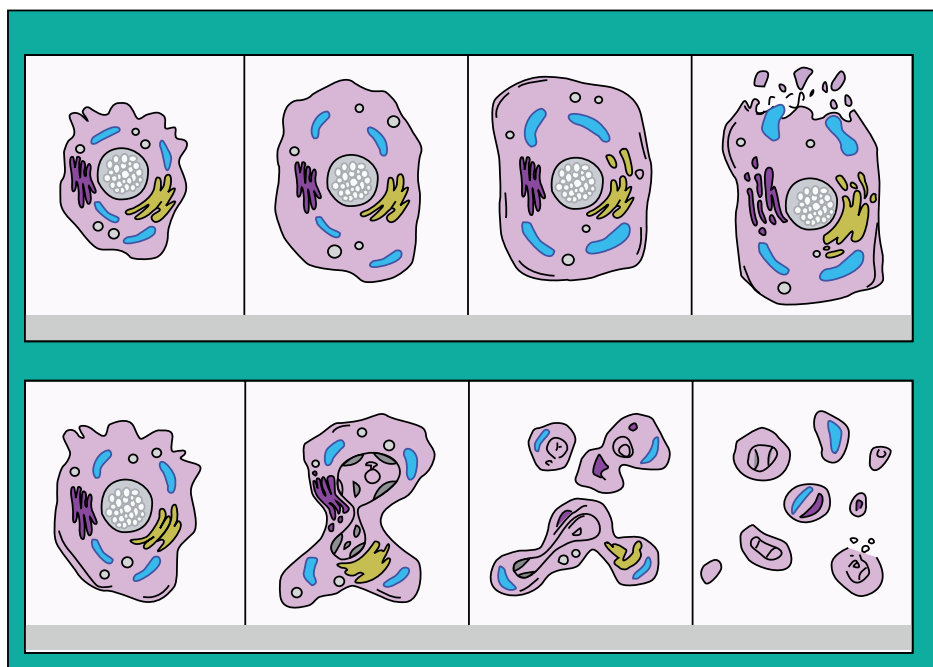
- **Přítomností růstových faktorů specifických pro danou buněčnou populaci (tkáň).** Růstové faktory mají charakter signálních molekul a nejsou jen materiálem nutným pro stavbu (např. nervový růstový faktor, fibroblasty stimulující faktor, hemopoetin). Úbytek růstových faktorů může vést k apoptóze (viz dále).
- **Přítomností místa k zakotvení nově vznikajících buněk na proteiny extracelulární matrix,** zvláště na bazální membránu. Vazbu umožňuje exprese specifických proteinů ze skupiny integrinů. Tento princip řídí kupříkladu vývoj a obnovu epitelů.
- **Kontaktem s určitými buňkami může být proliferace inhibována.** Dosažení hranic s jinou tkání tak vede k zástavě růstu a případně tvorbě povrchových struktur.

- **Proliferační kapacita buněčné populace může být omezena vlastnostmi genetické výbavy buněk** (délkou telomer jednotlivých chromozomů). I potom, co se takové buňky přestanou dělit, mohou zůstat plně funkční (např. lidské fibroblasty po 50–70 děleních).

Řada buněčných populací si ponechává schopnost dělení po celý život, což umožňuje obnovu tkání při přetrvávajícím přesném řízení buněčného dělení. Pouze v důsledku náhodných mutací, oxidativního poškození nebo působením dalších faktorů přestanou zpětnovazební řídicí mechanismy buněčné dělení ovládat. Takto se mimo jiné vysvětluje nádorová transformace buněk.

2) Zánik buněk

Součástí procesu tvorby a obnovy tkání tvoří nejen vznik nových buněk, ale i jejich zánik. Rovnováhu mezi oběma procesy udržují mechanismy homeostázy. Tento rovnovážný stav dokáže narušit zvýšená buněčná proliferace vedoucí k zvětšení tkáně/orgánu (hypertrofie) či případně nekontrolovaná proliferace (nádorové bujení). Rovnováha obnovy může být porušena také zvýšeným zánikem buněk např. při atrofii tkání nebo v důsledku degenerativních onemocnění. Zánik buněk tedy představuje fyziologický mechanismus přesně řízený programy buněčné aktivity. Buňky však mohou zanikat ještě z jiných příčin: extrémní činností buněk (např. neuronů při epileptickém záchvatu), nepříznivými změnami vnitřního prostředí (hypoxie, vyčerpání energetických zásob, nízká hladina některých hormonů) a často také přímým působením patogenních činitelů (toxiny, tepelné extrémy).

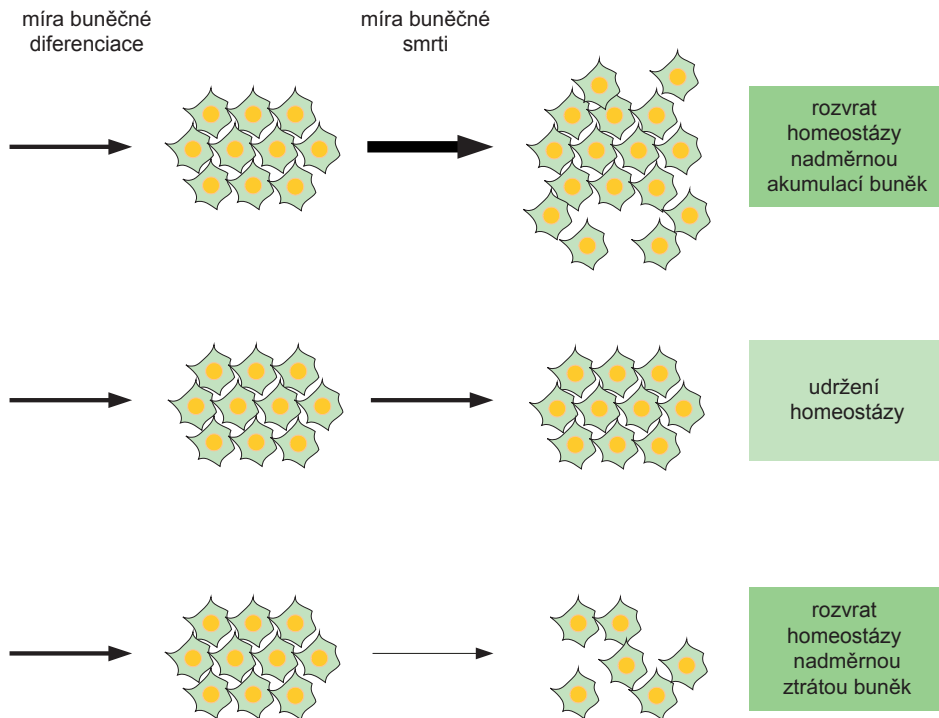


Obr. 1.40 Nekróza (nahore) a apoptóza (dole)

Zánik buněk zapříčiněný aktivací specifického buněčného programu se nazývá **apoptóza** (obr. 1.40, 1.41). Program buněčného zániku řídí několik genů přítomných již u velmi jednoduchých organizmů, které spouští buď signály zvenčí, anebo z buňky samotné. Podnětem zvenčí může být například působení cytotoxického T-lymfocyту, jenž rozpoznal poškození buňky např. nádorem nebo virovou infekcí. K dalším možným signálům patří naopak chybění specifických zevních podnětů. Buňka izolovaná od kontaktu s ostatními buňkami a bez stimulace určitými cytokiny tak může podlehnout i apoptotickému procesu (např. nezapojené nervové buňky). Buňka sama pak dokáže vyvolat apoptózu např. při neopravitelném poškození jaderné DNA. Apoptóza je většinou proces selektivní postihující jen některé buňky tkáně, u nichž kombinace působení vnějších a vnitřních faktorů ireverzibilně nastartovala program vedoucí k zániku buňky.

Vlastní průběh apoptózy využívá enzymatické a regulační vybavy buňky. Enzymy, které se nacházejí v buňce v neaktivním stavu, jsou aktivovány nebo i nově vytvářeny a jejich působením dochází k fragmentaci jaderné DNA a reakci cytoskeletu s následným rozpadem buňky do apoptotických tělísek. Tyto membránou ohraničené buněčné fragmenty jsou následně fagocytovány. Důležité je, že nitrobuněčné enzymy nepoškodí okolní buňky a nevyvolají zánětlivou reakci.

V důsledku přímého poškození zanikají buňky mechanismem **nekrozy** (viz obr. 1.40). Při nekroze dojde k narušení integrity cytoplazmatické membrány a tím porušení rovnováhy vnitřního prostředí buňky, což zapříčiní objemové změny (edém) jak celé buňky, tak i některých organel (mitochondrie, endoplazmatické retikulum,



Obr. 1.41 Význam apoptózy pro udržení homeostázy

jádro). Celý proces vede k enzymatickému poškození buňky a jejímu rozpadu. Obsah buňky se vylíje do okolí a takto uvolněné enzymy mohou indukovat nekrózu okolních buněk i spustit zánětlivou reakci.

3) Obnova tkání

Jen málokterá tkáň zůstává po celý život statická. Ve většině z nich se buňky opotřebovávají, stárnou a jsou periodicky nahrazovány. Často také dochází k úpravám stavby tkáně podle okamžité potřeby. Přestože se struktura tkáně stále obnovuje, její specifické vlastnosti se nemění. To dokazuje přesné řízení obnovy tkání. Podle stupně obnovy můžeme tkáně rozdělovat na:

- **Tkáně z buněk, jež jsou tvořeny jen v době embryonálního vývoje.**

Buňky přetrvávají beze změny po celý život, nikdy se nedělí a pokud zaniknou, nejsou nahrazovány. Jako klasické exemplum můžeme uvést např. buňky oční čočky, které se neobnovují, ani se neobnovuje materiál čočky, jenž z nich pochází.

Buňky mohou být částečně remodelovány při změnách funkčního zatížení. Nervové buňky tak mohou upravovat svá synaptická zapojení jako součást mechanismu tvorby paměťových stop, v důsledku změn funkčního zatížení nebo při obnově porušených spojů. Buňky srdečního svalu mohou v důsledku funkční zátěže hypertrofovat.

Buňky pravidelně obnovují své funkčně zatížené části. Fotoreceptory sítnice se nedělí, obnovují však svoji fotocitlivou membránu (membránu terčiků a záhybů zevního segmentu). Nové vrstvy se tvoří v perinukleární zóně a putují na periferii, kde dochází k jejich postupnému uvolňování a fagocytóze (u čípků trvá tento cyklus asi 10 dní).

- **Tkáně, ve kterých se buňky obnovují.**

Většinu tkání tvoří buňky, jež se periodicky obnovují. Rychlost obnovy se u jednotlivých tkání liší (dny až roky), může se však zvýšit např. při potřebě nahradit ztracenou část populace.

Nové diferencované buňky vznikají dvojím způsobem. **Prostým dělením** vznikají dvě dceřiné buňky stejného typu v tkáních, kde si buňky ponechávají proliferační potenciál. Takto se tvoří například endotelové buňky nově tvořených krevních kapilár. V tkáni se zvýšenou potřebou zásobením kyslíkem se uvolňují angiogenní faktory, které stimulují nejbližší endotelové buňky k proliferaci. Aktivované proteázy extracelulární matrix uvolňují cestu novým endotelovým buňkám přes bazální membránu mateřské kapiláry a doprovodná proliferace fibroblastů a dalších buněk doplní tvorbu nové cévy. Také regenerace v játrech probíhá na základě dělení diferencovaných buněk – hepatocytů. Jejich počet je za normálních podmínek stálý, při poškození jater však zbývající hepatocyty zvyšují rychlost svého dělení a doplňují buněčnou populaci. Novější poznatky však ukazují, že obnova buněčné populace jater probíhá také na podkladě proliferace nediferencovaných kmenových buněk.

Nové buňky tvořené **dělením relativně nediferencovaných kmenových buněk** umožňují obnovu buněčných populací, které se samy dělit nemohou (např. epidermální buňky nebo erytrocyty nemající jádro, buňky kosterního svalu s cytoplazmou vyplněnou kontraktilními myofibrilami či nervové buňky zapojené do sítě neuronálních okruhů). Přestože kmenové buňky neprodělávají diferenciaci ve funkční elementy dané tkáně, jsou nicméně natolik specializované, že z nich vzniká jen jeden typ buněk – unipotentní

kmenové buňky. Tímto způsobem se vytváří např. buňky kosterního svalu ze satelitních buněk anebo buňky epidermis z bazálních buněk apod. V některých případech umožňují kmenové buňky vznik více typů buněk, jako je tomu u pluripotentních kmenových buněk krevní řady.

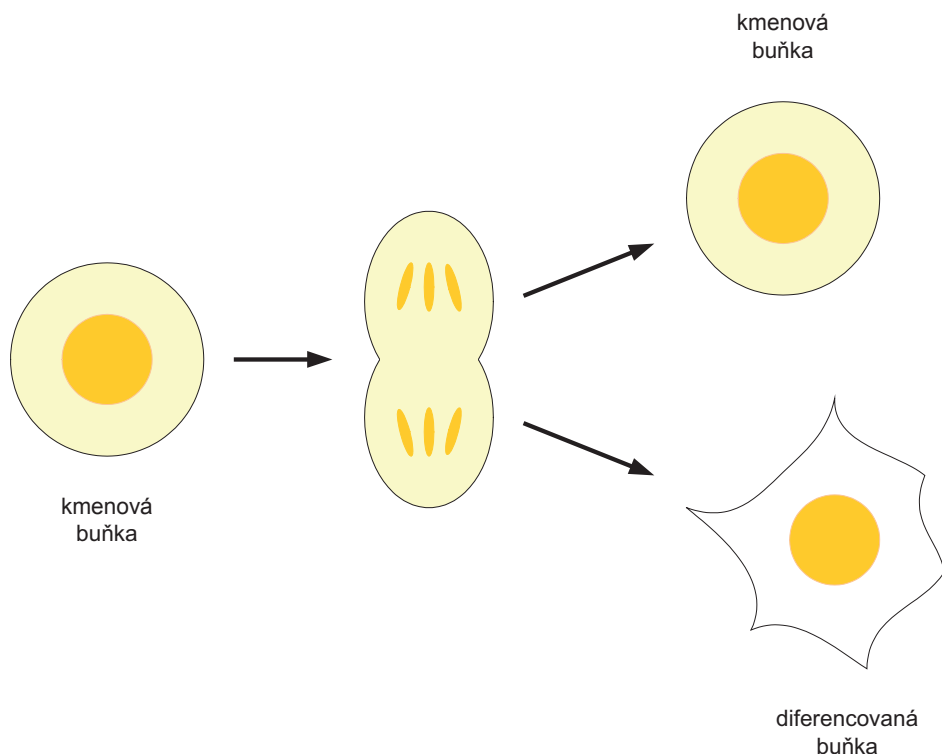
Kmenové buňky mají charakteristické vlastnosti:

- **kmenové buňky** nejsou funkčně diferencovány;
- **kmenové buňky** se mohou dělit bez omezení počtu dělení;
- rozdělí-li se **kmenová buňka**, každá z dceřiných buněk má možnost se stát opět kmenovou buňkou nebo projít procesem diferenciací a stát se specializovanou buňkou tkáně.

Obvykle se tedy polovina populace dceřiných buněk diferencuje a polovina zůstává buňkami kmenovými (obr. 1.42). Jak však můžeme pozorovat při regeneraci poškozené tkáně, kdy se nejdříve obnovuje populace kmenových buněk, má větší význam udržení konstantní výše počtu kmenových buněk, než umožnění konstantní diferenciací.

Obnova krevních buněk

Krvetvorba (hemopoéza), tedy obnova krevních elementů, stojí na činnosti kmenových buněk kostní dřeně a lymfatické tkáně. Krevní elementy zanikají činností makrofágového systému (viz kapitola 4 Fyziologie krve).



Obr. 1.42 *Obnova tkáně z kmenových buněk*

Obnova buněk v epidermis

Ve tkáních, kde se buňky rychle nahrazují, jako např. ve výstelce trávicího traktu nebo v povrchové vrstvě kůže, vede k této obnově dělení kmenových buněk. Kůže má kmenové buňky uloženy v bazální vrstvě epidermis, kde se dotýkají bazální laminy. Dceřiné buňky, jež při dělení ztratí kontakt s bazální laminou, se diferencují, tvoří keratin a ztrácejí většinu buněčných organel. Přitom jsou novými buňkami vytlačovány směrem k povrchu, ze kterého se posléze oddělují jako keratinové šupinky. Dceřiné buňky, jež si udrží kontakt s bazální laminou, se nediferencují a plní funkci kmenových buněk. Rychlost proliferace i diferenciacie epidermálních buněk ovlivňují faktory prostředí. Kupříkladu větší mechanický tlak na kůži způsobuje zesílení kůže, především rozšířením tloušťky keratinizované vrstvy. To znamená, že při zvýšené buněčné proliferaci roste počet buněk, jež se diferencují v keratinocyty (suma kmenových buněk současně zůstává konstantní). Anebo buňky epidermis i výstelky trávicího traktu se za fyziologických podmínek po určité době odlučují. Při poranění kůže (např. při popálení) zvýší proliferaci kmenové buňky na okraji rány, dceřiné buňky, jež takto vznikají, se však nediferencují, nýbrž se řadí na povrchu poškozené oblasti, kde činností fibroblastů vzniká nová bazální lamina. Teprve když pokryjí celou obnovovanou plochu, započne tvorba keratinové vrstvy (diferenciace keratinocytů). Kožní adnexa (nehty, vlasy, žlázy) obsahují vlastní kmenové buňky v hlubších vrstvách kůže, které, pokud nedošlo k poškození i hlubokých vrstev kůže, umožní regeneraci.

Vývoj a obnova kosterního svalu

Vláčna kosterního svalu vznikají fúzí myoblastů následovanou tvorbou kontraktilních proteinů zabráňujících dalšímu dělení. Malý počet myoblastů přetrvává v podobě satelitních buněk nacházejících se mezi sarkolemou a bazální laminou svalových vláken. Působením růstových faktorů při intenzivním zatížení nebo po poranění mohou být satelitní buňky aktivovány, proliferují a vytvářejí nová svalová vlákna. Obnovné procesy kosterního svalu jsou však značně omezené a s věkem se dále snižují.

Přeměna fibroblastů v jiné buňky pojivové tkáně

Fibroblasty se nacházejí roztroušeně v pojivových tkáních, kde zodpovídají za tvorbu některých komponent extracelulární matrix pojiva. Při poškození tkáně migrují do rány a tvoří kolagenní matrix. Mohou se přeměňovat i v jiné typy mezenchymových buněk (osteocyty, chondrocyty, adipocyty anebo buňky hladké svaloviny). Přeměna je řízena složením okolní mezibuněčné hmoty i řadou růstových faktorů. Široký diferenciační potenciál řadí fibroblasty do skupiny kmenových buněk.

Cyklus obnovy receptorových buněk

Na receptorové senzorické buňky působí ať již přímo, či nepřímo řada často velmi intenzivních podnětů. To může vést k jejich poškození, a proto u řady z nich došlo k vytvoření přirozených mechanismů obnovy. V chuťových pohárcích zastávají úlohu kmenových buněk bazální buňky. Z nich vznikají nové smyslové buňky, jež se napojují na nervová zakončení uvolněná po dříve zaniklých buňkách nebo na jejich kolaterály. Nahrazují se také čichové buňky, které však shodně s neurony musí vyslat svůj axon, vytvořit adekvátní zapojení v čichových bulbech a obnovit svůj podíl na čichovém vjemu. Cyklus obnovy trvá v obou případech několik týdnů.

Určitou byt' omezenou schopnost regenerace mají také vláskové buňky vestibulárního ústrojí. Naproti tomu smyslové buňky sluchové a fotoreceptory patří k buňkám tvořeným pouze v embryonálním období a jejich obnova není u člověka potvrzena.

Úloha kmenových buněk v nervovém systému

Dospělý mozek byl považován za systém s vysoce složitou vnitřní strukturou, v němž nedochází k obnově jeho funkčních elementů (neuronů), a tím je odsouzen k postupnému úpadku. V posledních letech se však množí důkazy o přetrvávající neurogenезi, a to též u člověka. Nové neurony vznikají v subventrikulární zóně postranních komor, odkud migrují do olfaktorických bulbů a doplňují nebo obnovují jejich neuronální populaci. Další oblastí, v níž byl popsán vznik nových neuronů, je infragranulární vrstva v gyrus dentatus. Přestože většina takto vzniklých neuronů zřejmě opět zanikne, část se pravděpodobně zapojuje do neuronálních okruhů hipokampálního systému. Novotvorba neuronů se zde dává do souvislosti s tvorbou paměťových stop i dalšími neuroplastickými mechanismy. Existují důkazy také o průběžné novotvorbě dopaminergních neuronů v *substantia nigra* a případně ještě v jiných oblastech, kde však k její stimulaci dochází jen za určitých podmínek. Průkaz existence neurogenезe předpokládá přítomnost kmenových buněk v mozku a mechanismů jejich aktivace.

Dospělé kmenové buňky a embryonální kmenové buňky

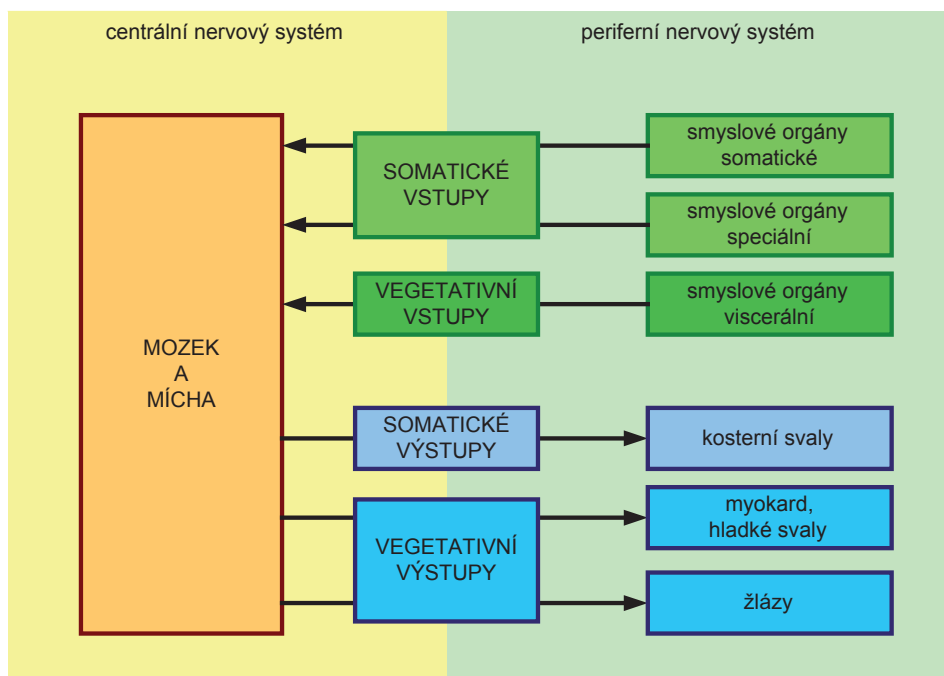
Pojem kmenová buňka používaný v předchozím textu znamená dospělou kmenovou buňku – tedy nediferencovanou buňku nacházející se mezi diferencovanými buňkami určité tkáně schopnou dělení vedoucího jednak k obnově populace kmenových buněk a jednak k produkci buněk, které se diferencují a obnovují (doplňují) populaci specializovaných buněk dané tkáně.

V jiných souvislostech se hovoří o embryonálních kmenových buňkách obsahujících blastocyty, jež mají potenciál pro diferenciaci v jakoukoliv buňku (pluripotentní buňky).

2 Obecná neurofyzilogie

Miloš Langmeier

Nervový systém je důležitým řídicím a integrujícím systémem organismu. Jeho základní funkcí je rychlý a přesný přenos informací z receptorů, jejich zpracování, uložení do paměti a vysílání nových signálů na efektory (obr. 2.1).

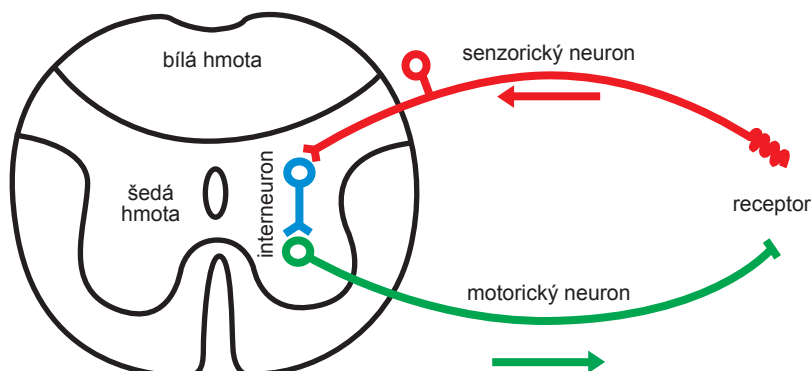


Obr. 2.1 Schéma uspořádání nervového systému

2.1 Reflex

Základní morfolgickou jednotkou nervové soustavy je neuron, funkční jednotkou nervové soustavy je **reflex**. Reflex je odpověď organismu na dráždění receptorů zprostředkovaná CNS. Reflex je určen uspořádáním spoju mezi receptory, centrem a efekty, čili tzv. reflexním obloukem (obr. 2.2).

Nejjednodušší reflexní oblouk je tvořen dvěma neurony. V čidle (receptoru) se změnou prostředí vybaví vzruch, který se šíří dostředivým (centripetálním, aferentním) vláknem do CNS (centrum reflexu). V CNS – na synapsi – se vzruch z dostředivého vlákna jednoho neuronu převede na druhý neuron a tedy na jeho odstředivé



Obr. 2.2 Schéma reflexního oblouku

(centrifugální, eferentní) vlákno. Po eferentním vláknu se vzruch šíří k výkonnému orgánu (efektoru). Celý **reflexní oblouk** se tedy skládá z pěti základních částí: **receptor – aferentní dráha – centrum – eferentní dráha – efektor**.

Reflexní oblouky, které mají mezi aferentním a eferentním neuronem pouze jednu synapsi, označujeme jako monosynaptické, reflexní oblouky se zařazenými interneurony nazýváme polysynaptické. Interneurony (vmezežené neurony) mohou být dva, tři, ale také až několik tisíc.

Klasifikace reflexů

Podle receptoru: reflexy exteroceptivní, reflexy interoceptivní a reflexy proprioreceptivní.

Podle centra: reflexy extracentrální – axonové a gangliové, a reflexy centrální – míšní a mozkové.

Podle efektoru: reflexy somatické a reflexy autonomní.

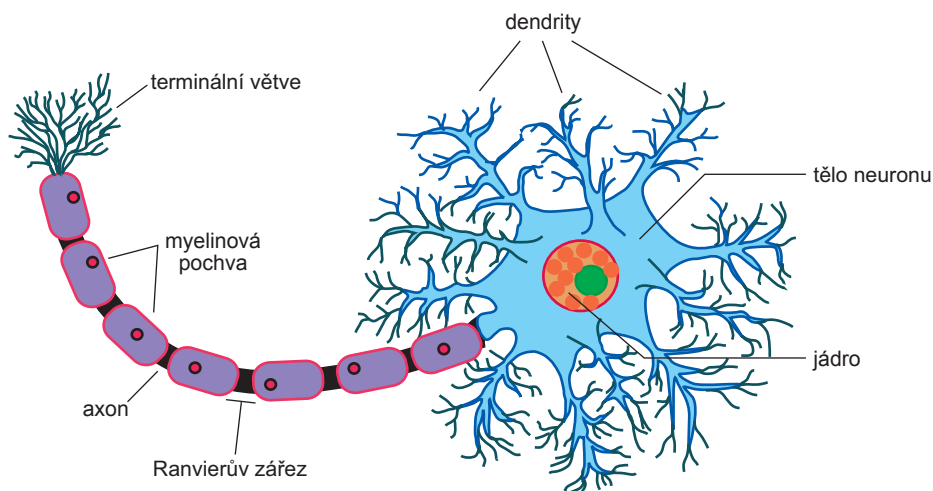
Podle podmínek a pevnosti spojení: reflexy nepodmíněné (vrozené) a reflexy podmíněné (získané).

2.2 Neuron

Činnost nervové soustavy je podmíněna stavbou a funkcí jednotlivých nervových buněk a rovněž jejich vzájemnými vztahy. V centrálním nervovém systému (CNS) vytvářejí nervové buňky komplikovanou a vzájemně mnohočetně propojenou prostorovou síť, se kterou jsou jak z funkčního, tak z morfologického hlediska v úzkém kontaktu gliové elementy. Pojem neuron zahrnuje tělo nervové buňky včetně jejích výběžků (obr. 2.3).

Tato buňka je specializovaná do té míry, že je schopna přijmout určité formy signálů, odpovědět speciálními signály, vést je a vytvářet specifické funkční kontakty (synapse) s ostatními neurony, efekty nebo receptory.

Výběžky nervové buňky jsou dvojího druhu. Ty, které přijímají vstupní informaci (receptivní segment neuronu), označujeme jako dendrity. Dendritů má neuron zpravidla větší počet, bývají kratší a bohatě se větví.



Obr. 2.3 Schéma neuronu

Jako neurit (axon) označujeme výběžek vedoucí vzruch směrem od těla neuronu. V CNS obratlovců odstupuje neurit většinou ze somatu neuronu. Ve většině případů jsou axony v celém průběhu obaleny myelinovou pochvou. Výjimku tvoří pouze začátek axonu a tenké terminální větve. **Myelinová pochva** se významně podílí na přenosu vzruchu. Místo odstupu axonu, tzv. axonový hrbolek, má spolu s iniciálním segmentem neuritu rozhodující význam pro vznik vzruchu v neuronu.

Čím je nervové vlákno a myelinová pochva silnější, tím rychleji vede vzruchy. Myelinová pochva nepokrývá axon zcela souvisle. Je přerušována **Ranvierovými zářezy** (viz obr. 2.3). Pravidelně se opakující Ranvierovy zářezy vytvářejí segmentaci periferního i centrálního nervového vlákna. Délka úseku mezi sousedními Ranvierovými zářezy, internodium, je závislá na kalibru vlákna a činí 0,3–1,2 mm. Přitom rychlost vedení vzruchu nervem je přímo úměrná délce internodií. Extracelulární prostor v místě Ranvierova zářezu je v periferním nervovém systému (PNS) od okolí oddělen souvislou bazální membránou, překlenující se přes oblast zářezu. V CNS zde nasedají přímo výběžky astrocytů. Myelinizace u člověka začíná v prvním trimestru gestace ve spinální míše a pokračuje od kaudálních struktur ke strukturám rostrálním. K nejrychlejším změnám dochází přibližně uprostřed gestace a myelinizace je dokončena po druhém roce postnatálního vývoje.

Neurony můžeme rozdělit do dvou základních skupin. **Principální (projekční) neurony** propojují vzdálené oblasti nervového systému, oproti tomu **neurony lokálních okruhů (interneurony)** dosahují svými axony oblasti blízké.

2.2.1 Membrána neuronu

Tam, kde v neuronální membráně převažují chemicky řízené iontové kanály, je membrána drážditelná převážně chemicky, tj. reaguje na příslušný mediátor. Tam, kde v neuronální membráně převažují napětově řízené iontové kanály, je membrána drážditelná elektricky, tj. reaguje na změnu potenciálu.

Klidový membránový potenciál

Mezi povrchem a nitrem nervového vlákna je potenciálový rozdíl přibližně -70 až -90 mV. Sídlem potenciálu je semipermeabilní buněčná membrána. V klidu nese vnitřní povrch membrány záporný náboj a vnější povrch náboj kladný. Zdrojem potenciálu jsou ionty (resp. jimi nesený náboj), tj. rozdíly koncentrací iontů na vnějším a vnitřním povrchu membrány a specifická propustnost membrány pro jednotlivé ionty. Zejména se uplatňují K^+ , Na^+ , Cl^- a fixní anionty bílkovin (A^-).

Permeabilita membrány, tj. propustnost iontových kanálů pro jednotlivé ionty, je významně ovlivňována intracelulární koncentrací Ca^{2+} iontů. Tyto ionty však velikost potenciálu ovlivňují především zprostředkovaně – regulací permeability iontových kanálů pro K^+ , Na^+ a Cl^- . Potenciálový rozdíl tedy existuje na plazmatické membráně neuronu, a proto se mu říká membránový potenciál.

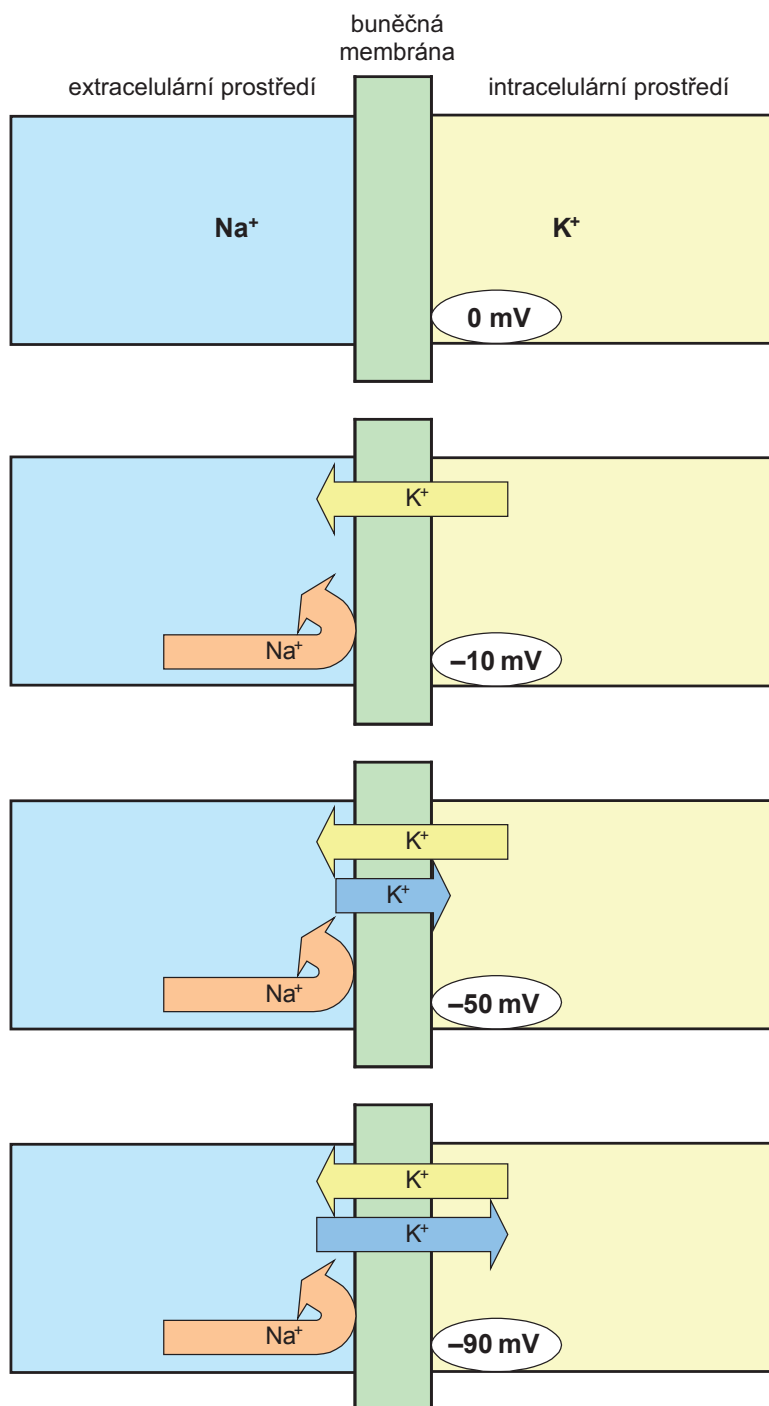
Řízení elektrických dějů včetně klidového membránového potenciálu v nervových buňkách je založeno na regulaci prostupu iontů (tedy obecněji látek nesoucích elektrický náboj). Velikost klidového membránového potenciálu je určena třemi faktory.

- 1. Rozdílnými koncentracemi** iontů v extra- a intracelulární tekutině (intracelulárně je vysoká koncentrace K^+ iontů, extracelulárně je naopak vysoká koncentrace Na^+ iontů) (obr. 2.4).
- 2. Rozdílnou propustností buněčné membrány** pro různé ionty (ta je určována přítomností iontových kanálů v plazmatické membráně neuronu): membrána je částečně propustná pro K^+ ionty, protože obsahuje malé množství únikových kanálů pro K^+ ionty, ale prakticky nepropustná pro Na^+ ionty. Ionty K^+ proto mají snahu těmito kanály opustit buňku ve směru svého koncentračního gradientu. Tím ale vytvářejí elektrický gradient, který se snaží tomuto proudu K^+ iontů zabránit. Čím více K^+ iontů přestoupí do extracelulárního prostoru, tím je elektrický gradient vyšší a jakmile vyrovná koncentrační gradient, nastane rovnováha mezi proudem K^+ iontů z buňky a do buňky. Tato rovnováha určuje hodnotu klidového membránového potenciálu (viz obr. 2.4).
- 3. Činností sodíko-draslíkové pumpy.** Protože kromě K^+ iontů unikne z extracelulárního do intracelulárního prostoru i určité množství Na^+ iontů, byť nesrovnatelně menší než K^+ iontů, udržuje tato pumpa dynamickou rovnováhu pohybu kladných iontů jejich aktivním transportem zpět přes membránu v poměru ($3 Na^+$ ionty ven) / ($2 K^+$ ionty dovnitř) – viz kapitola 1 Fyziologické principy.

Tyto faktory pak fungují v jednoduchém zpětnovazebném obvodu tak, že udržují stálou koncentraci intracelulárních kationtů, a to na hodnotě nižší, než je jejich koncentrace extracelulární – jinými slovy **výsledkem je nadbytek kladných iontů na zevní straně** buněčné membrány, který je udržován rozdílnou propustností pro sodné a draselné ionty a sodíko/draslíkovou pumpou. Tento nadbytek vytváří klidový membránový potenciál. Mluvíme o tom, že membrána je polarizována.

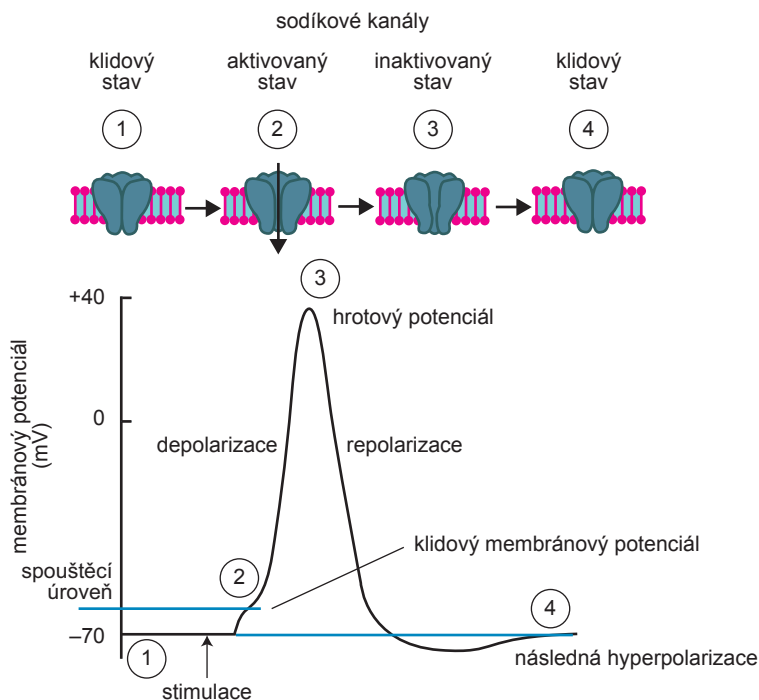
Akční potenciál

V okamžiku průchodu vzruchu se mění klidová rovnováha na membráně nervové buňky, tedy mění se její polarizace. Jakmile depolarizace dosáhne spouštěcí úrovně, rychlost změny potenciálu se zvyšuje. Depolarizace rychle pokračuje a povrch se stává dokonce elektronegativním. Dochází tedy k obrácení polarity membrány – transpolarizaci. Vrchol akčního potenciálu se během tohoto „přestřelení“ blíží k rovnovážnému



Obr. 2.4 Význam nerovnoměrného rozložení iontů a selektivní propustnosti buněčné membrány pro vznik klidového membránového potenciálu (pro zjednodušení nejsou uvedeny anionty)

potenciálu pro Na^+ (E_{Na}), tj. přibližně +30 až +40 mV. Poté se membránový potenciál (EM) rychle navrácí ke klidové úrovni – repolarizaci. Uvedenou rychlou depolarizaci a repolarizaci označujeme jako hrotový potenciál (*spike*) (obr. 2.5).



Obr. 2.5 Akční potenciál

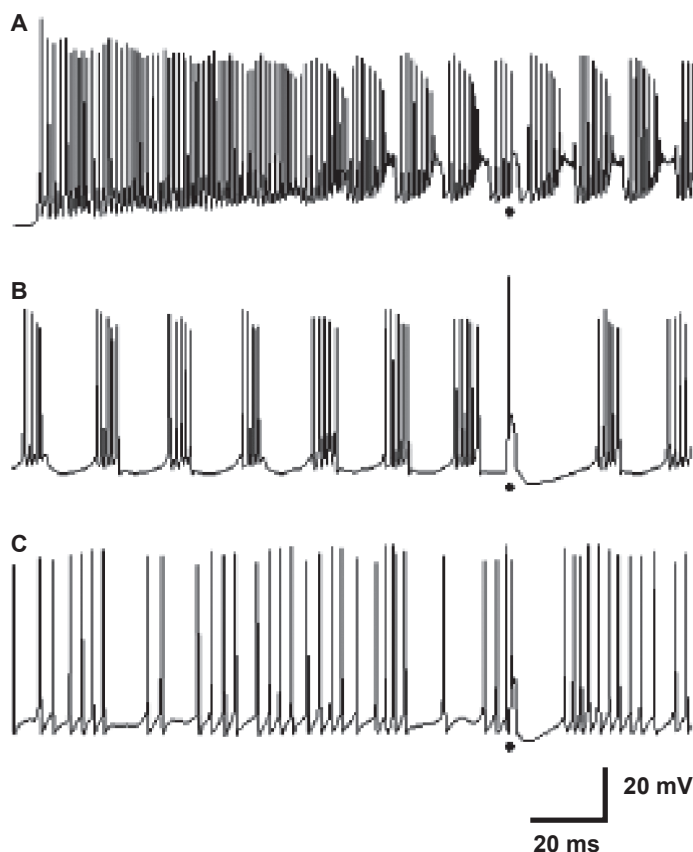
Po dosažení asi 70% repolarizace se rychlost změny membránového potenciálu zmenšuje. Tento děj označujeme jako následnou depolarizaci nebo negativní následný potenciál.

Po dosažení klidové hodnoty membránového potenciálu dochází k mírné hyperpolarizaci, vzniká pozitivní následný potenciál. V této fázi se membránový potenciál blíží hodnotě rovnovážného potenciálu pro K^+ (E_{K}). Celý děj označujeme jako akční potenciál.

Výše uvedené schéma akčního potenciálu je schéma prototypové („učebnicové“). Ve skutečnosti může mít, a také mívá, vzruchová aktivita nervového vlákna poněkud jiný charakter. Klasickým příkladem je tzv. salva vzruchů (*bursting activity*), která vzniká vlivem intenzivní protražované depolarizace (sumace excitačního postsynaptického potenciálu – EPSP, receptorový potenciál) (obr. 2.6).

Iontové změny během akčního potenciálu

Na počátku elektrický i chemický gradient Na^+ směřuje dovnitř buňky. Až do dosažení depolarizace asi o 15 mV permeabilita membrány pro Na^+ mírně stoupá, ale vytékání K^+ je ještě schopno udržet klidovou úroveň membránového potenciálu. Po dosažení



Obr. 2.6 *Salva vzruchů*

této spouštěcí úrovně však dojde k náhlému vzestupu permeability pro Na^+ . Napětově řízené sodíkové kanály se otevírají, vtékání Na^+ snižuje membránový potenciál, což vede k otevírání dalších sodíkových kanálů, a dále stoupá permeabilita pro Na^+ . Vtékání Na^+ znemožňuje repolarizaci a výsledkem je rychlá depolarizace, která vede ke vzniku hrotového potenciálu.

Vzestup permeability pro Na^+ však trvá krátce a končí již během vzestupné fáze akčního potenciálu. Sodíkové kanály se postupně aktivně uzavírají a mimo to je během transpolarizace obrácen elektrický gradient pro Na^+ . Oba tyto faktory omezují tok Na^+ dovnitř buňky a napomáhají tak zahájit repolarizaci.

Vzestup permeability membrány pro K^+ , způsobený otevíráním napětově řízených draslíkových kanálů, provází vzestup permeability pro Na^+ , nastupuje však pomaleji a vrcholu dosahuje během sestupné fáze akčního potenciálu. Ionty K^+ opouštějí buňku, což posléze umožní dosáhnout úplné repolarizace (viz obr. 2.5). Repolarizace je však způsobena aktivací jiného typu draslíkových kanálů, než jsou ty, které se podílejí na udržování klidového membránového potenciálu.

Během akčního potenciálu tedy dochází k výměně určitého množství K^+ uvnitř buňky za Na^+ . Celkový počet obměněných Na^+ a K^+ je však vzhledem k jejich celkové

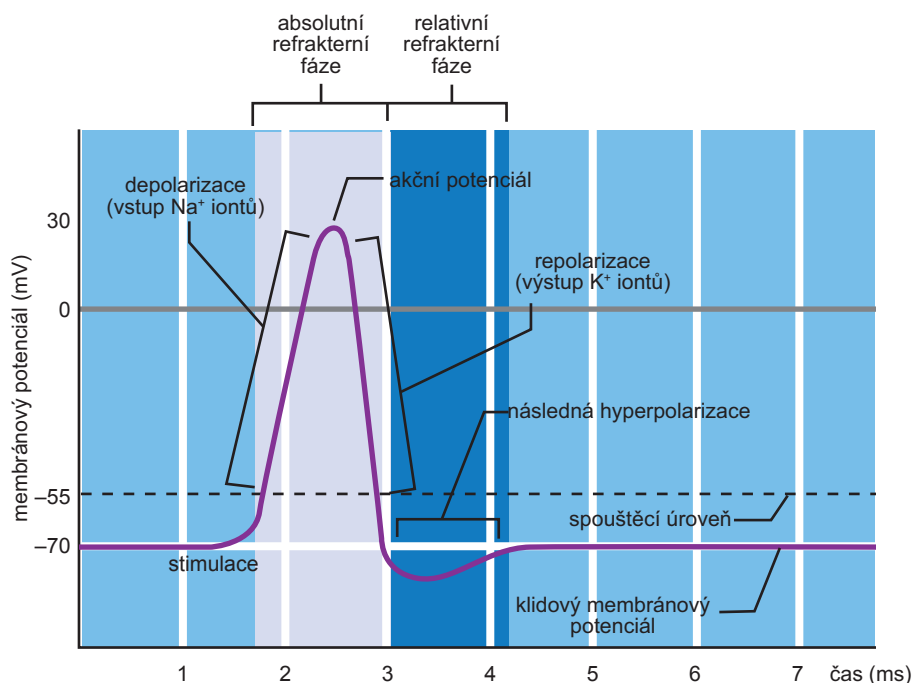
koncentraci velmi malý. Toto množství by se však při velkém funkčním zatížení neuronu stále zvyšovalo. Proto dochází k obnově původního rozložení iontů na membráně. Sodíkodraslíkovou pumpou je Na^+ přečerpán z nervového vlákna ven a nahrazen K^+ . Energie pro aktivní transport iontů je získána z ATP a hrazena oxidací glukózy. Tento děj však není v přímém vztahu k určitému akčnímu potenciálu.

Změny dráždivosti vyvolané vzruchem

Po dosažení spouštěcí úrovně akčního potenciálu je membrána zcela refrakterní k další stimulaci, v důsledku toho ani jakkoliv intenzivní stimulace neuronu nevede ke vzniku dalšího akčního potenciálu. Tento stav se nazývá **absolutní refrakterní fáze**. Buňka je v tomto období refrakterní proto, že převážná část napěťově řízených Na^+ kanálů je v inaktivovaném stavu a tyto kanály se nemohou otevřít dříve, než dojde k repolarizaci membrány.

Během dalšího průběhu akčního potenciálu, tj. od konce hrotového potenciálu, je buňka sice schopna reagovat na stimulaci, ta však musí být intenzivnější než normální podnět. O tomto období hovoříme jako o **relativní refrakterní fázi** (obr. 2.7).

Na začátku relativní refrakterní fáze, dříve než se membránový potenciál vrátí na hodnotu klidového membránového potenciálu, může pouze supranormální podnět otevřít kritické množství Na^+ kanálů potřebné k vybavení dalšího akčního potenciálu. Během relativní refrakterní fáze je navíc zvýšena permeabilita membrány pro K^+ , neboť jsou otevřeny napěťově řízené K^+ kanály. Rovněž tento faktor omezuje možnost depolarizace membrány.

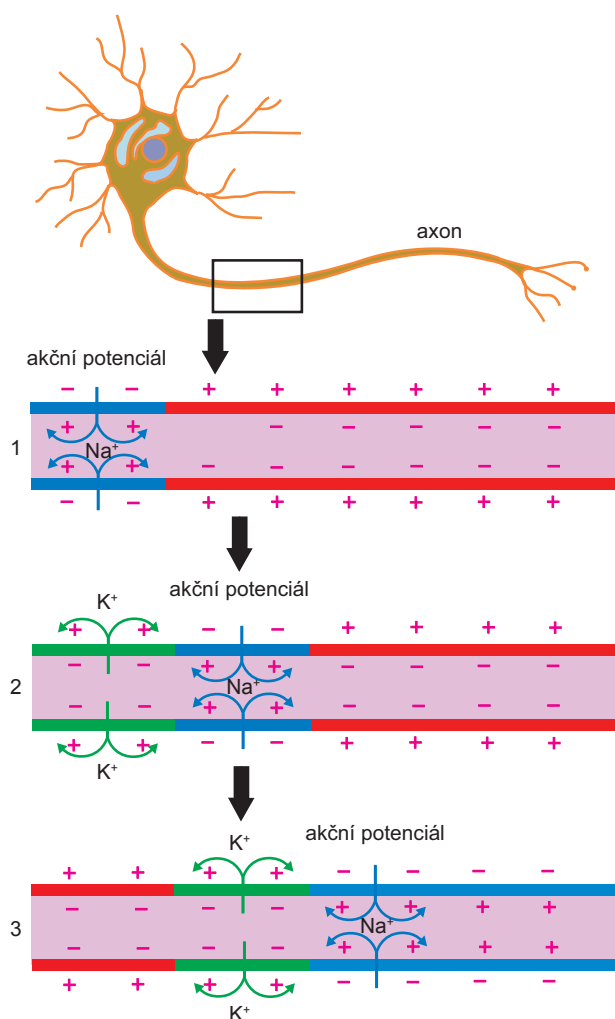


Obr. 2.7 Refrakterní fáze

Uvedené změny permeability membrány pro Na^+ a K^+ během akčního potenciálu, jejichž podkladem je aktuální funkční stav napěťově řízených iontových kanálů, jsou základní příčinou refrakternosti. Teprve po návratu membránového potenciálu ke klidové hodnotě se dráždivost neuronu kompletně obnoví.

Vedení vzruchu

Akční potenciál se šíří především centrifugálně po axonu, ale rovněž na tělo nervové buňky a hlavní kmeny dendritů. Jak již bylo řečeno, v místě vybavení vzruchu se selektivně mění propustnost membrány, dochází k přesunu iontů mezi zevním a vnitřním povrchem membrány a uzavírá se místní elektrický okruh. Místní proud dráždí sousední úsek axonu, aktivuje napěťově řízené iontové kanály, membrána se v tomto úseku depolarizuje a vzruch se začne šířit (obr. 2.8).



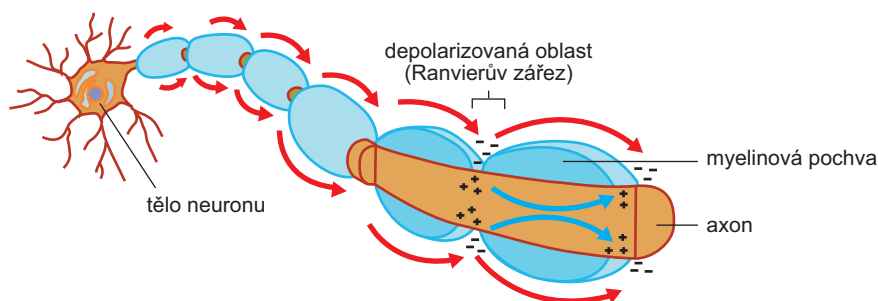
Obr. 2.8 Vedení vzruchu

Přitom v každém dalším sousedním úseku membrány je akční potenciál vybaven stejným elektrochemickým mechanismem, a proto se jeho amplituda nemění – vzruch se šíří bez dekrementu. Místní proudové smyčky se z depolarizované oblasti axonu uzavírají oběma směry, tedy i zpět tam, kde vzruch již prošel. V této oblasti je však membrána refrakterní, neboť napětově řízené Na^+ kanály jsou v inaktivovaném stavu, a vzruch se tedy šíří pouze jedním směrem. K tomuto procesu dochází u nemylinizovaných nervových vláken, kde se sice vzruch šíří bez dekrementu, avšak relativně pomalu.

U myelinizovaných nervových vláken dráždí místní proud nervovou membránu v nejbližším Ranvierově zářezu (nodiu). Zde, na rozdíl od internodia, je membrána bohatě osazena napětově řízenými iontovými kanály a také proto pouze v nodiu dochází k depolarizaci. Mluvíme o tzv. **saltatorním vedení vzruchu**. Tím, že vzruch přeskakuje značné úseky nervového vlákna (0,3–1,2 mm), se jeho vedení zrychluje a z hospodárňuje (obr. 2.9).

Myelinová pochva rovněž brání přeskakování vzruchu v nervu z jednoho axonu na sousední.

Rychlost vedení vzruchu rovněž významně ovlivňuje průměr nervového vlákna. Obecně platí, že čím je nervové vlákno silnější, tím i rychleji vede vzruch.



Obr. 2.9 Saltatorní vedení vzruchu

2.2.2 Synapse

Komunikace mezi neurony v CNS je zprostředkována specializovanými mezibuněčnými kontakty – **synapsemi**. Neuronální plazmatická membrána je v synaptických útvech velmi úzce specializována. Většina synapsí v centrálním nervovém systému jsou **synapse chemické**. Přenos signálu závisí na přítomnosti mediátorů v presynaptické části, především v synaptických váčcích, a biologická odpověď je dána různými typy receptorů v části postsynaptické i presynaptické. Chemická transmise předpokládá diskrétní presynaptické a postsynaptické buňky. Jejich vzájemná komunikace je realizována uvolňováním chemické substance (mediátoru) z presynaptických buněk, její vazby na receptory buněk postsynaptických a tím vyvolání toku elektrického proudu. Chemické synapse jsou relativně pomalé, neboť uvolnění mediátoru z presynaptického útvaru, jeho vazba na postsynaptické receptory a otevření příslušných iontových kanálů vede k synaptickému zdržení o trvání minimálně 0,5 ms. Tyto synapse vedou většinou jednosměrně a mohou být jak excitační, tak inhibiční.