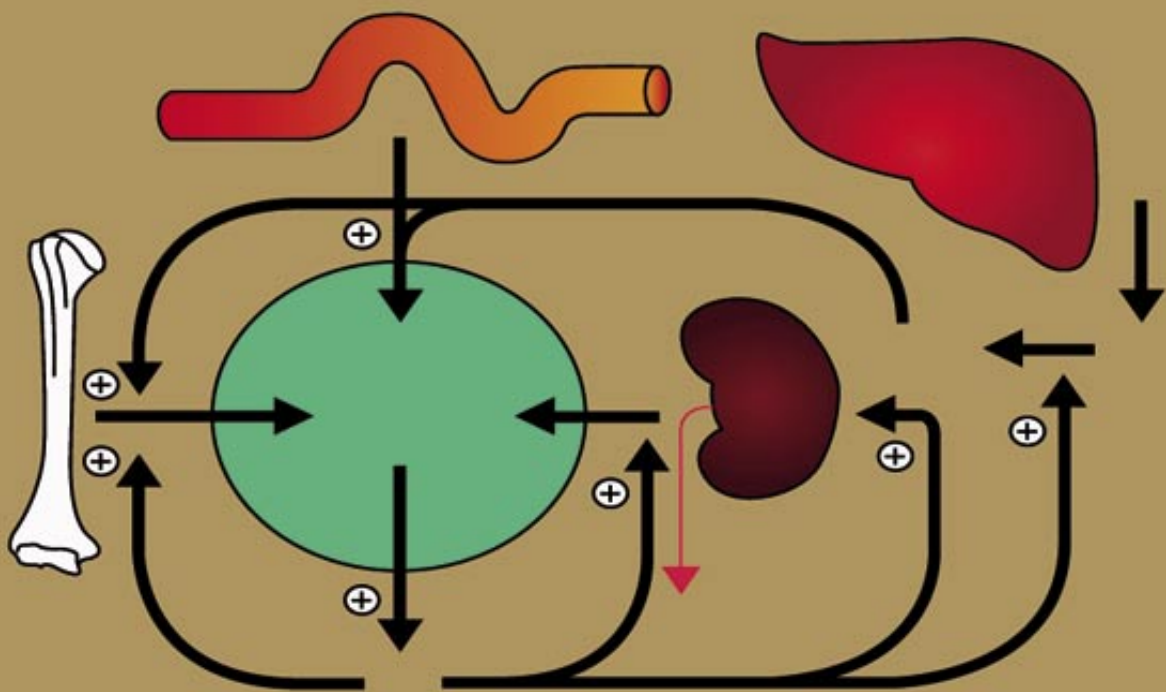


Otomar Kittnar, Mikuláš Mlček

Atlas fyziologických regulací



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

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

ATLAS FYZIOLOGICKÝCH REGULACÍ

Editor:

Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Autoři:

Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

MUDr. Mikuláš Mlček, Ph.D.

Recenze:

Prof. MUDr. Lubor Vokrouhlický, DrSc.

Doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2009

Obrázek na obálce Miloslava Krédlová

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2009

© Otomar Kittnar – schémata

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3790. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Jan Lomíček

Sazba a zlom Martin Hanslian

Počet stran 320

1. vydání, Praha 2009

Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o.

Lipová č.p. 1965, Český Těšín

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 978-80-247-2722-6 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-7027-7 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Předmluva	7
1 Principy regulací v živých systémech	9
1.1 Systémy	9
1.2 Řízení dynamických systémů	19
1.3 Homeostatické regulační mechanismy	26
2 Obecné fyziologické principy řízení celulárních dějů	32
2.1 Řízení proteosyntézy	33
2.2 Řízení enzymově zprostředkovaných reakcí	35
2.3 Řízení transportu látek přes buněčnou membránu	38
2.4 Přenos informace v řídicích procesech	42
3 Obecná fyziologie nervstva a svalstva	46
3.1 Klidový membránový potenciál	46
3.2 Akční potenciál	48
3.3 Přenos signálu na synapsích	53
3.4 Svalová tkáň	59
4 Fyziologie krve	63
4.1 Erytrocyty	64
4.2 Leukocyty	67
5 Fyziologie imunitního systému	73
6 Fyziologie oběhu krve	79
6.1 Řízení srdeční činnosti	79
6.2 Řízení systémové cirkulace	83
6.3 Místní regulační mechanismy	91
6.4 Celkové regulační mechanismy	92
6.5 Vzájemný vztah celkových a místních regulačních mechanismů	113
7 Fyziologie dýchání	117
7.1 Řízení proudu vzduchu během vdechu a výdechu	117
7.2 Perfuze plic a transport dýchacích plynů krví	122
7.3 Řízení respirace	132
8 Fyziologie trávení a vstřebávání	139
8.1 Hlavní regulační mechanismy	141
8.2 Fáze řízení činnosti zažívacího traktu	146
8.3 Řízení jednotlivých pochodů v GIT	157

9	Řízení metabolických pochodů	167
9.1	Období zpracování přijaté potravy	169
9.2	Období spotřeby zásob	172
9.3	Energetická bilance organismu	177
10	Termoregulace	179
11	Řízení funkcí ledvin	186
11.1	Řízení glomerulární filtrace	187
11.2	Řízení tubulární resorpce	195
11.3	Regulace osmolarity tělesných tekutin	208
11.4	Regulace objemu extracelulární tekutiny	213
11.5	Regulace stálého iontového složení extracelulární tekutiny	217
11.6	Mikce	219
12	Udržování acidobazické rovnováhy	222
13	Hormonální řídicí mechanismy	227
13.1	Řízení sekreční činnosti endokrinní buňky	230
13.2	Řídicí systémy hypotalamo-adenohypofyzární osy	232
13.3	Systémy řízené plazmatickou koncentrací regulované látky	242
14	Řízení reprodukčních funkcí	262
14.1	Řízení mužského reprodukčního systému	262
14.2	Řízení ženského reprodukčního systému	264
14.3	Regulační procesy v průběhu těhotenství a porodu	270
14.4	Řízení laktace	276
14.5	Ontogeneze reprodukčních funkcí	277
15	Účast nervového systému v řídicích funkcích	282
15.1	Příjem informací z periferie	283
15.2	Řízení pohybové aktivity těla	289
15.3	Vegetativní nervový systém	295
15.4	Vyšší funkce CNS	300
	Literatura	307
	Seznam zkratek	308
	Rejstřík	309

Předmluva

Fyziologie člověka, 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 zajišťují život jedince. Definovat fyziologii jako vědní obor je relativně snadné, obtížnější už je ji poznat a porozumět jí. Pokud pojmem fyziologii jako jednu z metod poznání v biomedicínských vědách, pak ji chápeme jako vysvětlení biochemických, fyzikálních a biologických principů jednotlivých dějů v organismu. Popis těchto pochodů na celulární a molekulární úrovni sice usnadní pochopení jejich základní podstaty, často ale vede ke ztrátě vnímání jejich úlohy z „nadhledu“ celého organismu.

Úkolem této knihy je pomoci čtenáři vytvořit si právě takový nadhled, aby porozuměl, jak je možné, že lidský organismus dokáže přežít i za krajně extrémních podmínek: od mrazů Grónska po vedra Rovníkové Guineje, od sucha pouští po absolutní vlhkost deštných pralesů, od modrého světla horských masivů po zelenou temnotu džungle, od pustých lesů po centra velkoměst. Za to všechno je odpovědná schopnost organismu řídit vlastní vnitřní pochody tak, aby se zachovaly uvnitř těla pokud možno optimální podmínky pro život jednotlivých buněk, tkání a orgánů.

Naše dlouholetá zkušenost z výuky lékařské fyziologie potvrzuje, že popisná znalost faktů a fyziologických pochodů ještě nemusí znamenat pochopení mechanismů, které se za těmito fakty a pochody skrývají. Fakta tak často zůstávají v paměti studentů vytržena z kontextu příslušného fyziologického pochodu a v chápání pochodu často chybí jeho kauzalita. Fakt, že zvýšený příjem vody vyvolá polyurii, se tak stává jakýmsi „jednou daným“ axiomem a vysvětlení pochodu, který za tímto faktem stojí, je obvykle zjednodušeno do podivuhodně mystické personifikace: „ledviny vytvářejí více moči, aby zbavily organismus nadbytečné vody“. Podobně bychom mohli například tvrdit, že „naše auto cestou z víkendů zrychlilo, abychom stihli televizní zpravodajství“.

Obdobně jako auto nemůže vědět, jak rychle má jet, ani ledviny nejsou dost „inteligentní“, aby věděly, kolik moči mají vyprodukovat. Za celým pochodem je třeba vidět zpětnovazebný mechanismus, který na základě informací o dané situaci vyrovnává vstup a výstup určitého systému v řadě přesně definovatelných fyziologických kroků. Systém tedy není tvořen jen „výkonným“ orgánem nebo tkání, ale musí zahrnovat i skupinu buněk, které dokáží stav systému monitorovat, jinou skupinu buněk, které výsledek monitorování vyhodnotí a dají příslušné tkáni pokyn ke změně její funkce tak, aby se monitorovaná hodnota vrátila k normě.

Bez správného pochopení podstaty takového mechanismu nelze dost dobře chápat ani jeho případné poruchy, ale ani terapeutické zásahy, kterými v případě poruchy chceme obnovit jeho normální fungování. Cílem této knihy tedy není ani přinášet fakta, ani popisovat fyziologické pochody, ale jednoduše vysvětlit základní mechanismy, které jsou za řídicí pochody v našem těle zodpovědné. Dru-

hým hlavním posláním knihy je zdůraznit a ve schématech zakotvit, že jednotlivé děje, které v organismu probíhají, slouží jeho jednotě, udržují stálost jeho vnitřního prostředí a jsou nedílnou součástí integrovaného celku; že existuje významná jednota mezi všemi systémy organismu.

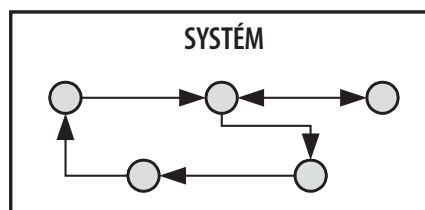
V Praze 31. 8. 2009

Autoři

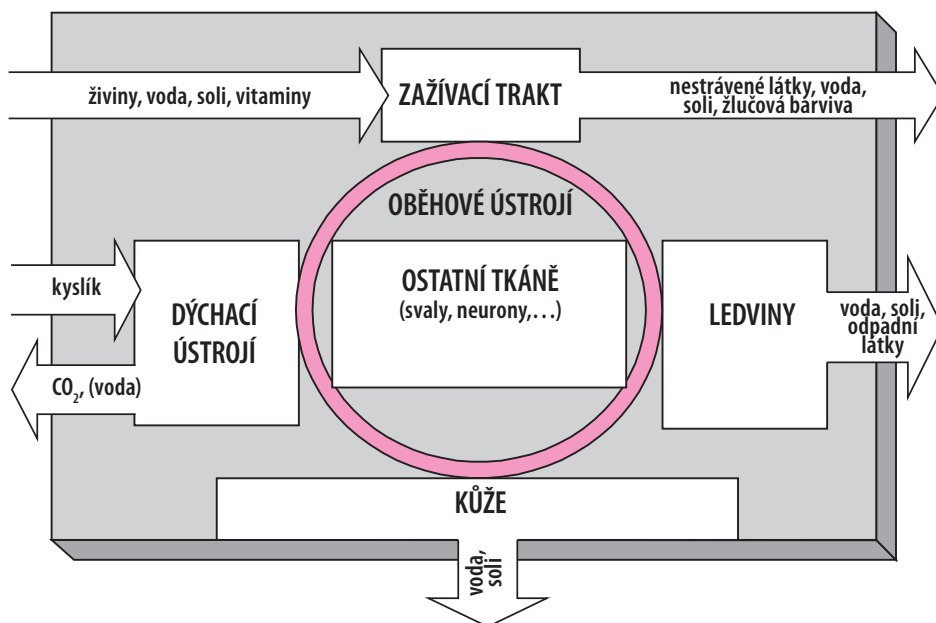
1 Principy regulací v živých systémech

1.1 Systémy

Rychlý rozvoj vědy a potřeba řešení složitých problémů vedly prakticky ve všech oborech k zavedení a rozšíření pojmu systém. Podle obecné definice je systém **množinou prvků, které jsou spolu ve vzájemných vztazích a které tvoří určitý celek**. Systém tedy nezahrnuje pouze své jednodušší skladebné části – prvky, ale také vztahy mezi nimi, kterým říkáme vazby nebo též cizím slovem relace (viz obr. 1.1). Tyto vazby teprve dělají ze skupiny prvků uspořádaný a určitému účelu sloužící celek. Vnitřní uspořádání prvků a vazeb mezi nimi tvoří tzv. **strukturu systému**.



Obr. 1.1 Schematické znázornění systému



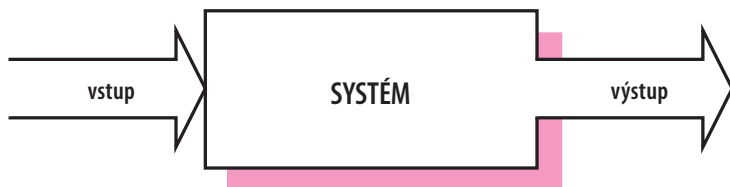
Obr. 1.2 Minimalistické schéma lidského organismu jako otevřeného systému

Při vymezování systému se vždy dopouštíme určitého zjednodušení. Není dost dobře prakticky možné, abychom zkoumali konkrétní reálný objekt najednou v celé jeho komplexnosti. Vyberáme si z něj pouze určitou část, kterou považujeme vzhledem k cílům zkoumání za podstatnou. Jinými slovy: oddělujeme zkoumané vlastnosti a jevy od těch, které nebudeme sledovat. Tímto způsobem oddělujeme systém od jeho okolí, říkáme také, že **systém definujeme (vymezujeme)**. Je třeba zdůraznit význam účelu, pro který systém definujeme. Účel totiž určuje kritéria pro vymezení systému. Podle různých cílů tak můžeme v určitém objektu definovat mnoho různých systémů. Přitom vybereme vždy ty vlastnosti, které jsou z hlediska cílů našeho zkoumání podstatné, a naopak vyloučíme ty, které jsou ze stejného hlediska bezvýznamné. Jak takové zjednodušení může vypadat ve fyziologii, dokumentuje obr. 1.2, který představuje zcela „minimalistické“ vidění lidského těla. Jakkoliv je ovšem tento pohled extrémně zjednodušený, pomůže snadno demonstrovat oddělení zevního a vnitřního prostředí organismu a bariéry, které různé látky musí překonávat při přechodu mezi jednotlivými kompartmenty vodního prostředí těla.

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

Systémy můžeme rozdělit na **reálné a abstraktní**. Reálný systém je definovaný na reálném objektu, abstraktní systém je systém definovaný např. obrázkem, schématem nebo matematickými vztahy mezi matematickými veličinami. Již uvedený obr. 1.2 je příkladem abstraktního systému, který slouží k pochopení některých dílčích vlastností reálného systému lidského těla.

Systémy můžeme také rozdělit podle jejich interakce s okolím na **otevřené a uzavřené**. U uzavřených systémů nedochází k interakci s okolím, u otevřených systémů dochází k působení okolí na systém a naopak. Vzájemné působení mezi okolím a systémem označujeme jako vstupy a výstupy systému (viz obr. 1.3). Vstup představuje vliv okolí na systém, který může vyvolat odezvu na výstupu nebo měnit jeho funkční vlastnosti (tzv. **stav systému**). Výstup představuje zase vliv, kterým může systém působit na své okolí. Velmi důležitým vztahem je závislost hodnot výstupu na hodnotách vstupu (tzv. **relace V/V** = vstup/výstup), která je určována vlastnostmi systému. Jinými slovy je hodnota výstupní veličiny určována hodnotou vstupní veličiny a okamžitými vlastnostmi (stavem) systému. Když si např. jako systém vymezíme oběhové ústrojí člověka, vstupem může být tělesná zátěž, výstupem hodnota tepové frekvence. Ta bude záviset jednak na veli-



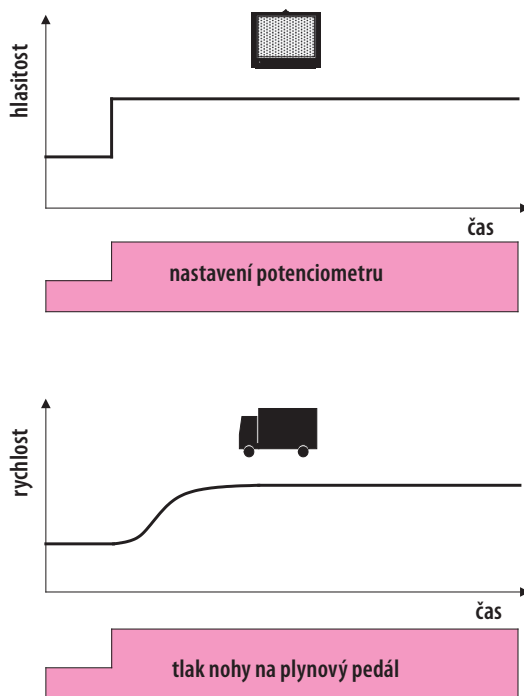
Obr. 1.3 Obecné uspořádání otevřeného systému

kosti a typu zátěže, ale také na trénovanosti, věku, zdravotním stavu a jiných okamžitých vlastnostech objektu. Odpověď systému na změnu hodnoty vstupní veličiny se nazývá **odezva**.

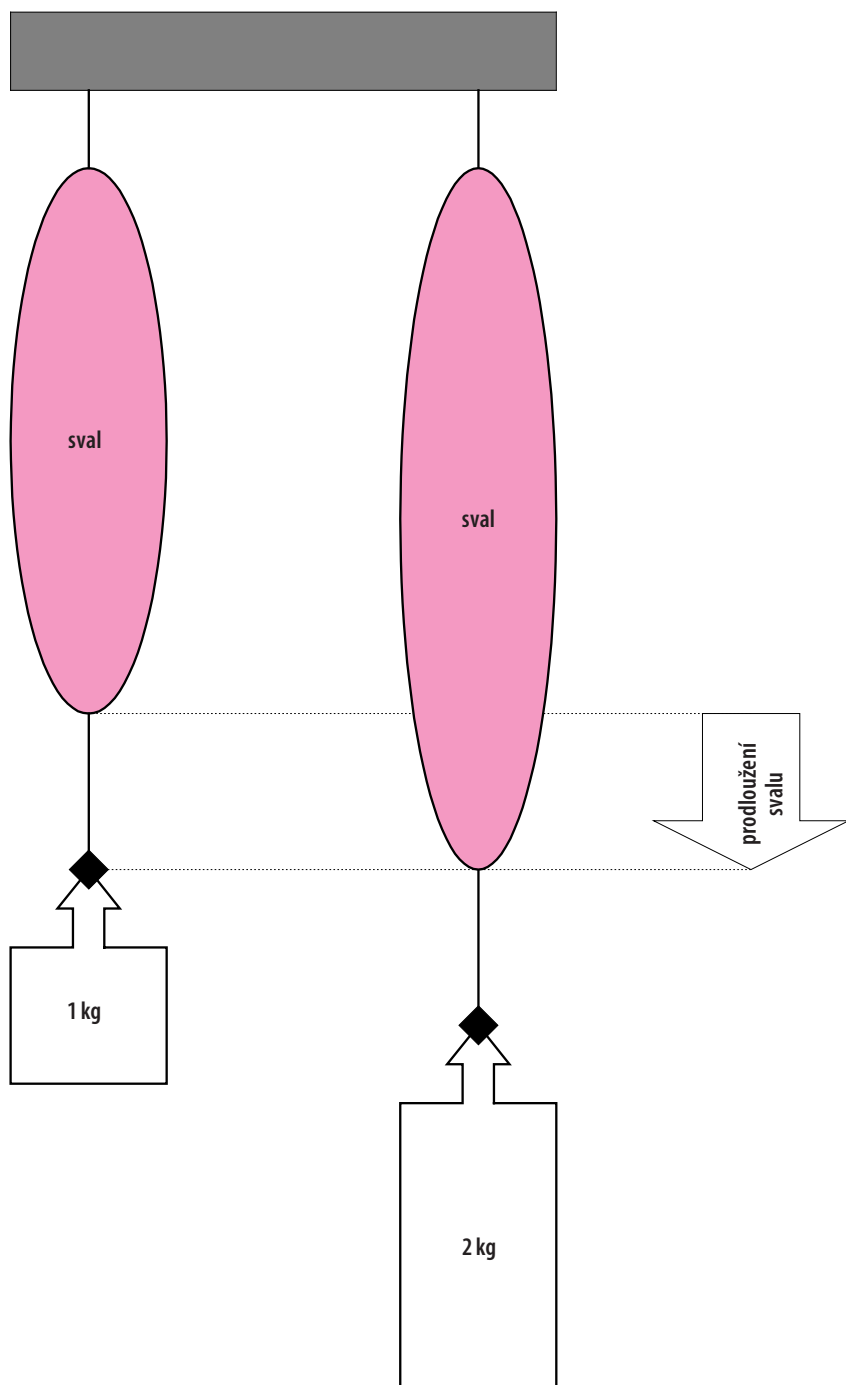
Zvláštním typem vstupní veličiny systému je řídicí veličina. Řídicí veličinou pro systém sinoatriálního uzlu je např. frekvence vzruchů přicházející cestou sympatických nervových vláken. Výstupní veličina systému – tepová frekvence – je pak touto vstupní veličinou (aferentací) řízena. **Systémy**, u kterých je možné identifikovat řídicí veličinu, se nazývají **řízené**. Systémy, které nemají řídicí veličinu, jsou **neřízené** (volné).

Podle toho, zda hodnota výstupní veličiny závisí pouze na okamžité hodnotě vstupní veličiny a vlastnostech systému, nebo navíc i na čase, rozlišujeme **systémy statické a dynamické** (viz obr. 1.4). Zvýšíme-li nastavení dálkového ovladače (vstup) určujícího hlasitost příjmu (výstup) rozhlasového přijímače, hlasitost se zvýší ihned podle nastavení potenciometru nezávisle na čase (statický systém). Sešlápneme-li plynový pedál auta (vstup), rychlost auta (výstup) také vzroste. Změna však bude závislá na čase, rychlost poroste postupně, až dosáhne hodnoty určené mírou sešlápnutí plynového pedálu (dynamický systém). Systémy v lidském organismu jsou výhradně dynamické, protože všechny děje v lidském těle probíhají v čase.

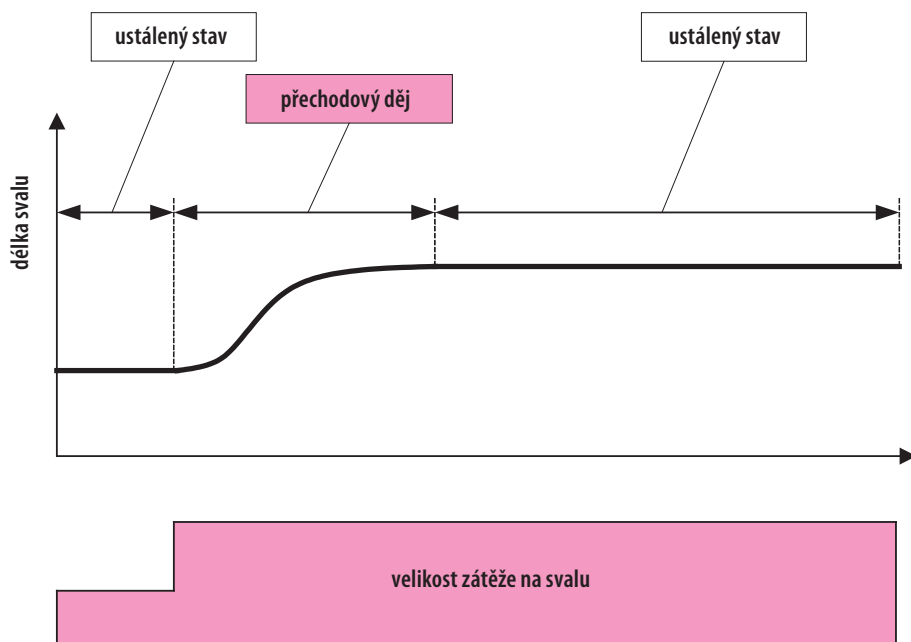
Stav systému je soubor vnitřních vlastností systému v daném okamžiku. Znalost stavu systému spolu se znalostí současných vstupů systému stačí k určení jeho výstupu. Na průběhu výstupní veličiny jako odezvy na průběh vstupní veličiny si můžeme dobře předvést vlastnosti dynamických systémů. Klasickým příkladem systému, na němž lze dobře tyto vlastnosti ožřejmit, je preparát kosterního svalu, zavěšený podle obr. 1.5. Stav, kdy se průběhy vstupní a výstupní veličiny nemění, nazýváme **ustálený stav**. Jeho zvláštní variantou je tzv. počáteční ustálený stav (tj. 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 (viz obr. 1.6). Pokud bude velikost zátěže



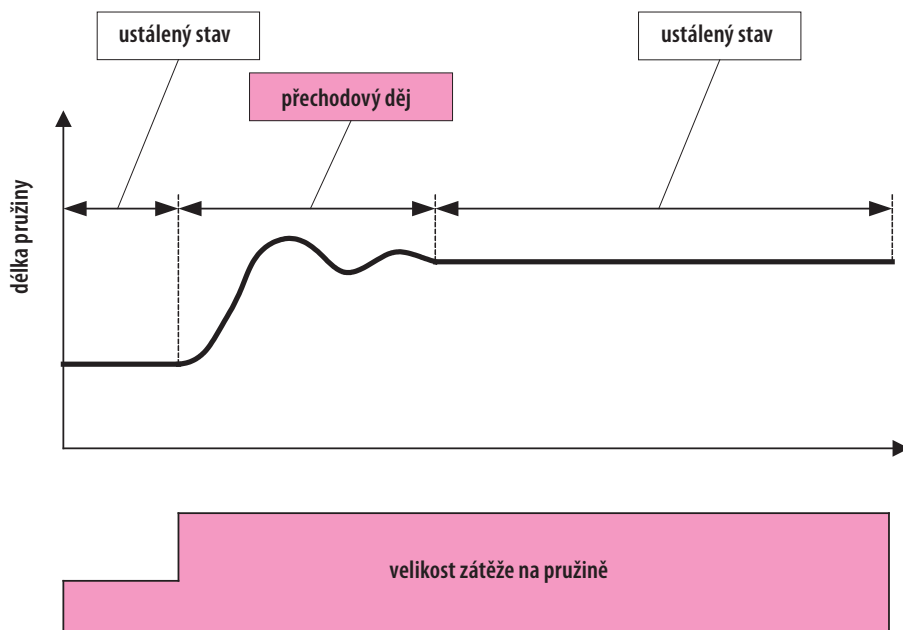
Obr. 1.4 Odezva systému statického (nahore) a dynamického (dole)



Obr. 1.5 Změna délky svalu při změně zátěže

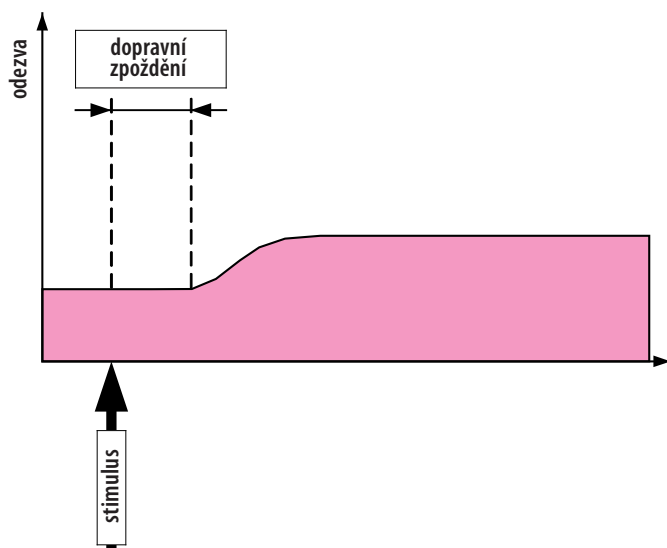


Obr. 1.6 Ustálený stav a přechodový děj

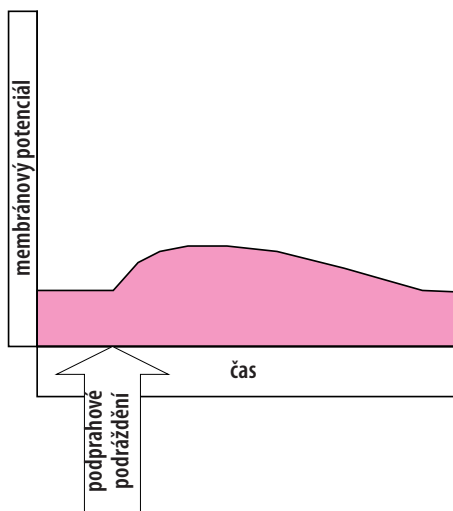


Obr. 1.7 Jiný příklad přechodového děje

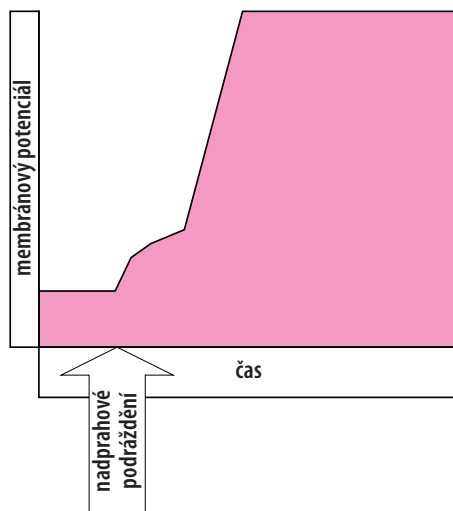
neměnná, ani délka svalu se nemění – systém je v ustáleném stavu. Když zátěž zvýšíme, sval se prodlouží a přejde do nového ustáleného stavu. Průběh odezvy, neboli přechod systému z jednoho ustáleného stavu do druhého, se nazývá **přechodový děj**. Ten je určován hlavně vlastnostmi systému: sval je elastický, 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



Obr. 1.8 Opoždění odpovědi systému na podnět (v lidském organizmu velmi často způsobeno dopravním zpožděním)



Obr. 1.9 Stabilní systém

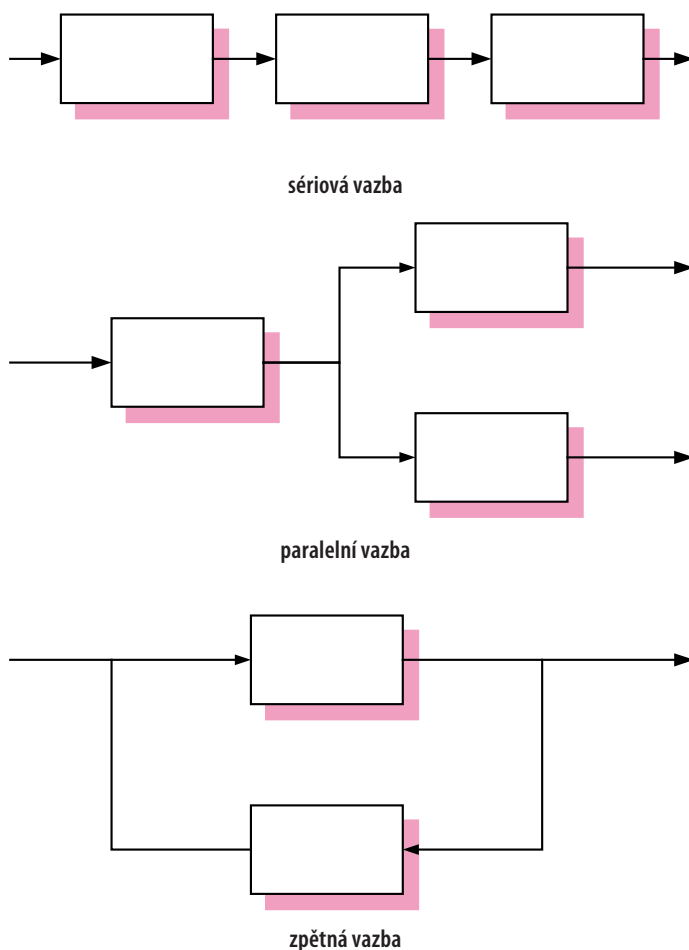


Obr. 1.10 Nestabilní (labilní) systém

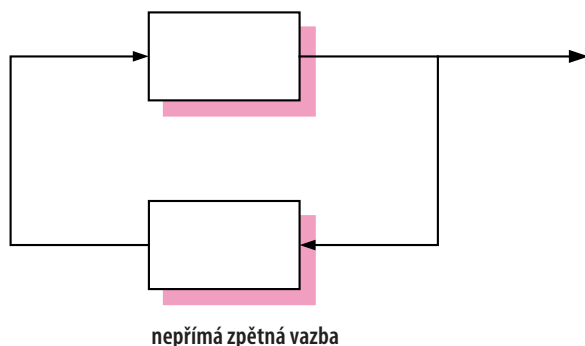
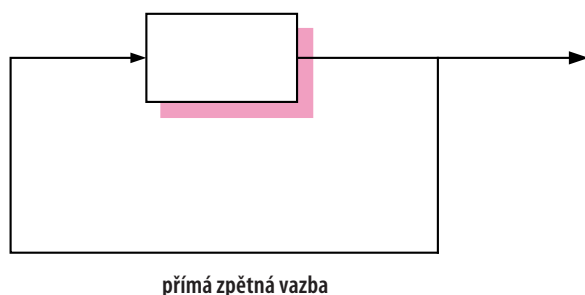
je elastická, ale tření je velmi malé, bude průběh přechodového děje odlišný (viz obr. 1.7), i když změna zátěže povede ke stejné změně délky jako u svalu.

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 (viz obr. 1.8).

Pokud systém reaguje na změnu vstupní veličiny tak, že přejde do ustáleného stavu, říkáme, že je **stabilní**. Naproti tomu **nestabilní** systémy se po vychýlení z ustáleného stavu již neustálí. Řada systémů je stabilních pouze v určitém rozsahu velikosti změny vstupní veličiny a při jejím překročení se stávají nestabilními. Příkladem může být neuronální membrána (viz obr. 1.9, 1.10): vstupem bude



Obr. 1.11 Vazby mezi systémy

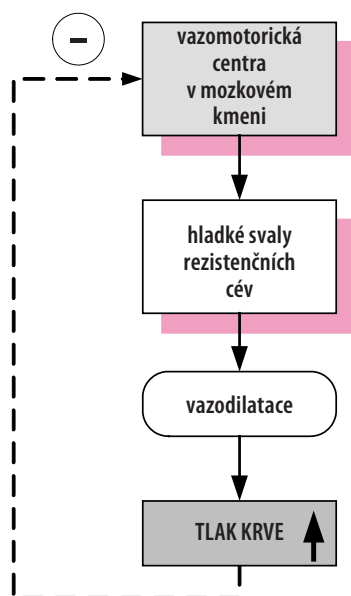
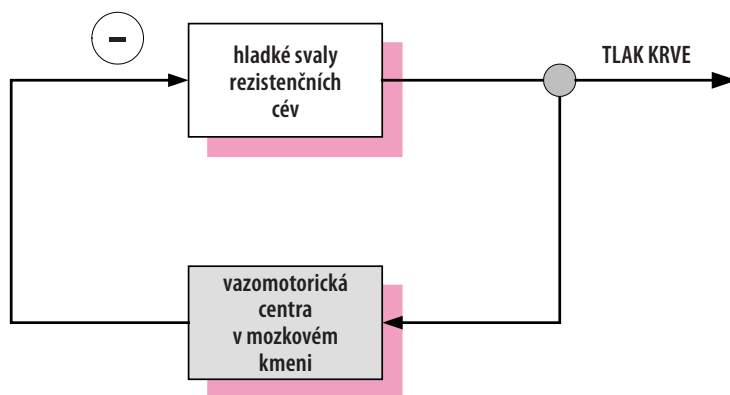


Obr. 1.12 *Přímá a nepřímá zpětná vazba*

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. 1.9) – 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. 1.10) – systém se stal nestabilním.

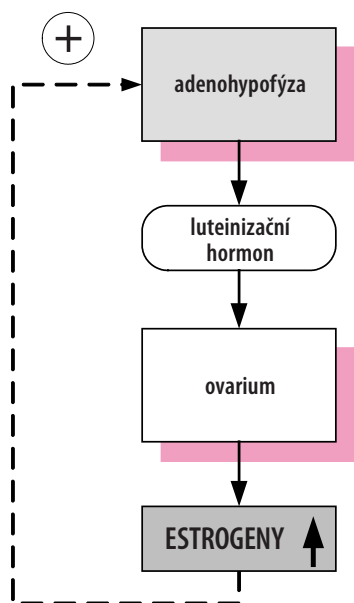
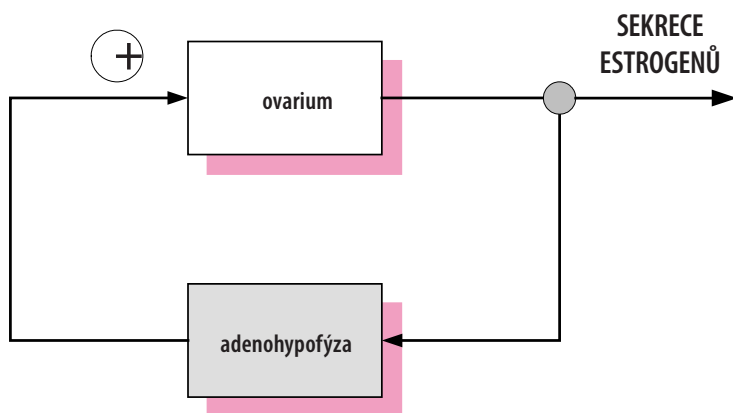
Působí-li systémy na sebe navzájem prostřednictvím svých vstupů a výstupů, hovoříme o tzv. **vazbách mezi systémy**. Ty jsou analogické vazbám mezi prvky systému. To je logické, protože při podrobném zkoumání systému obvykle zjistíme, že jeho prvky mohou být chápány jako jednodušší systémy (subsystémy)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

Základní typy vazeb mezi systémy, popř. subsystémy, jsou **vazba sériová, paralelní a zpětná** (viz obr. 1.11). Z hlediska regulačních mechanismů je nejdůležitějším typem vazby vazba zpětná, kdy působí výstup systému na vstup téhož systému. To může nastat bezprostředně (přímá zpětná vazba), nebo zprostředkovaně dalším systémem (nepřímá zpětná vazba) (viz obr. 1.12). Zpětná vazba může být kladná nebo záporná. **Záporná zpětná vazba** má mezi vazbami určité mimořádné



Obr. 1.13 Schéma zpětnovazebného řízení tlaku krve baroreceptorovým reflexem (příklad záporné zpětné vazby)

postavení, je totiž základní součástí struktury regulačního systému. Její význam spočívá v tom, že kompenzuje jeho výchyly. 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 (viz obr. 1.13).



Obr. 1.14 Schéma zpětnovazebného řízení produkce estrogenů v druhé části folikulární fáze ovariálního cyklu (příklad kladné zpětné vazby)

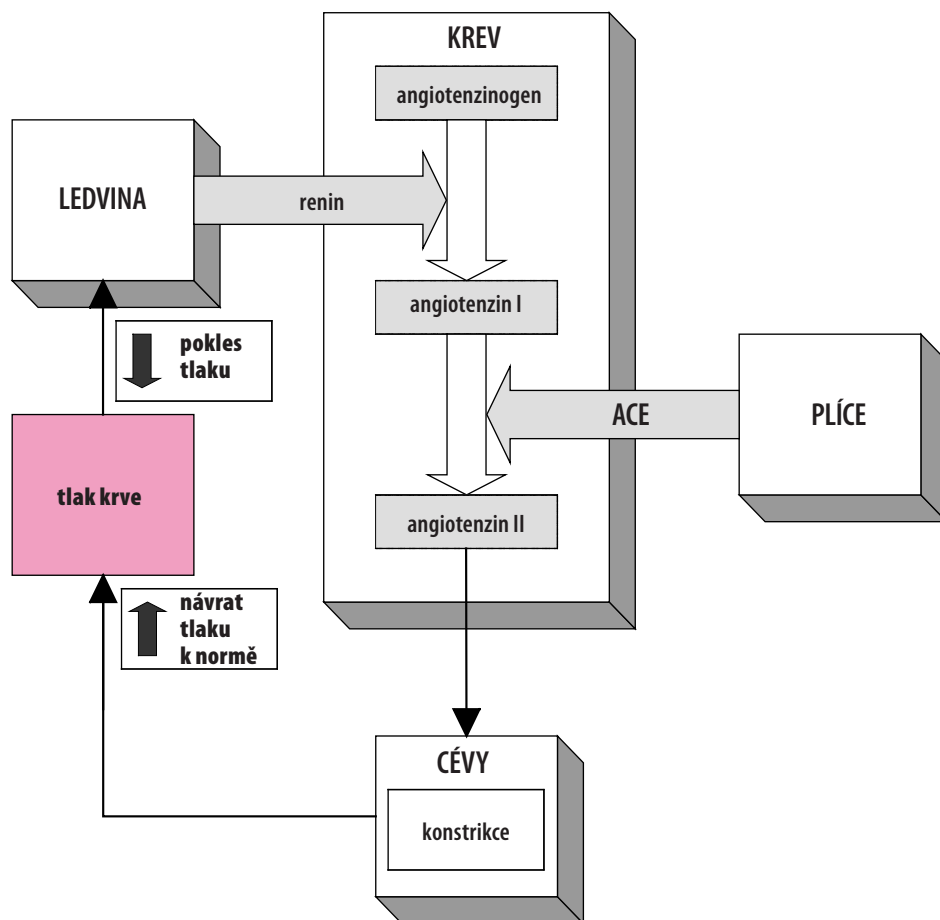
Kladná zpětná vazba odchylku nekompensuje, ale naopak ji potence. Také kladná zpětná vazba má ve fyziologii svůj význam, přestože není tak častá v biologických systémech. Je však nezastupitelná tam, kde potřebujeme, aby malý stimulus vedl k výrazně rychlé odpovědi. Elektrické podráždění membrány neuronu např. vede k lokální změně membránového potenciálu (otevře se jen malé

množství rychlých sodíkových kanálů). Čím větší je podráždění, tím více sodíkových kanálů se otevře a vstup natriových iontů do buňky nakonec vede k další depolarizaci, která otevře další sodíkové kanály. Celý systém fungující jako kladná zpětná vazba vede k tomu, že hodnota membránového potenciálu se nevrací ke klidové hodnotě, naopak se od ní stále rychleji vzdaluje – nastává depolarizace membrány. Zajímavým příkladem kladné zpětné vazby je řízení produkce estrogenů z ovarií, což se děje prostřednictvím luteinizačního hormonu (LH) produkovaného adenohypofýzou (viz obr. 1.14). Za běžných okolností funguje tento obvod jako záporná zpětná vazba, ale za určitých okolností (na konci folikulární fáze ovariálního cyklu, viz kap. 14.2) vzestup hladiny estrogenů vede naopak k dalšímu zvyšování produkce LH, které dále zvyšuje sekreci estrogenů a tak dále do kola – to je základní princip kladné zpětné vazby. Jejím smyslem je vytvořit rychle vysokou hladinu LH a spustit v ovariu ovulaci.

1.2 Řízení dynamických systémů

V lidském organismu se setkáváme s nepřehlednou řadou regulačních systémů, které jsou velmi složitým způsobem navzájem propojeny a provázány. Proto je studium řízení funkcí organismu jako celku pro obrovskou složitost problému natolik obtížné, že je v praxi téměř vyloučeno. Cestou, kterou lze nahlédnout do takového složitého objektu, je právě popsání systémového přístupu. Na objektu řízení funkcí organismu si můžeme nadefinovat řadu systémů, které se starají vždy o řízení jedné veličiny, a zpětnou syntézou získaných poznatků pak dostaneme představu o práci celého objektu.

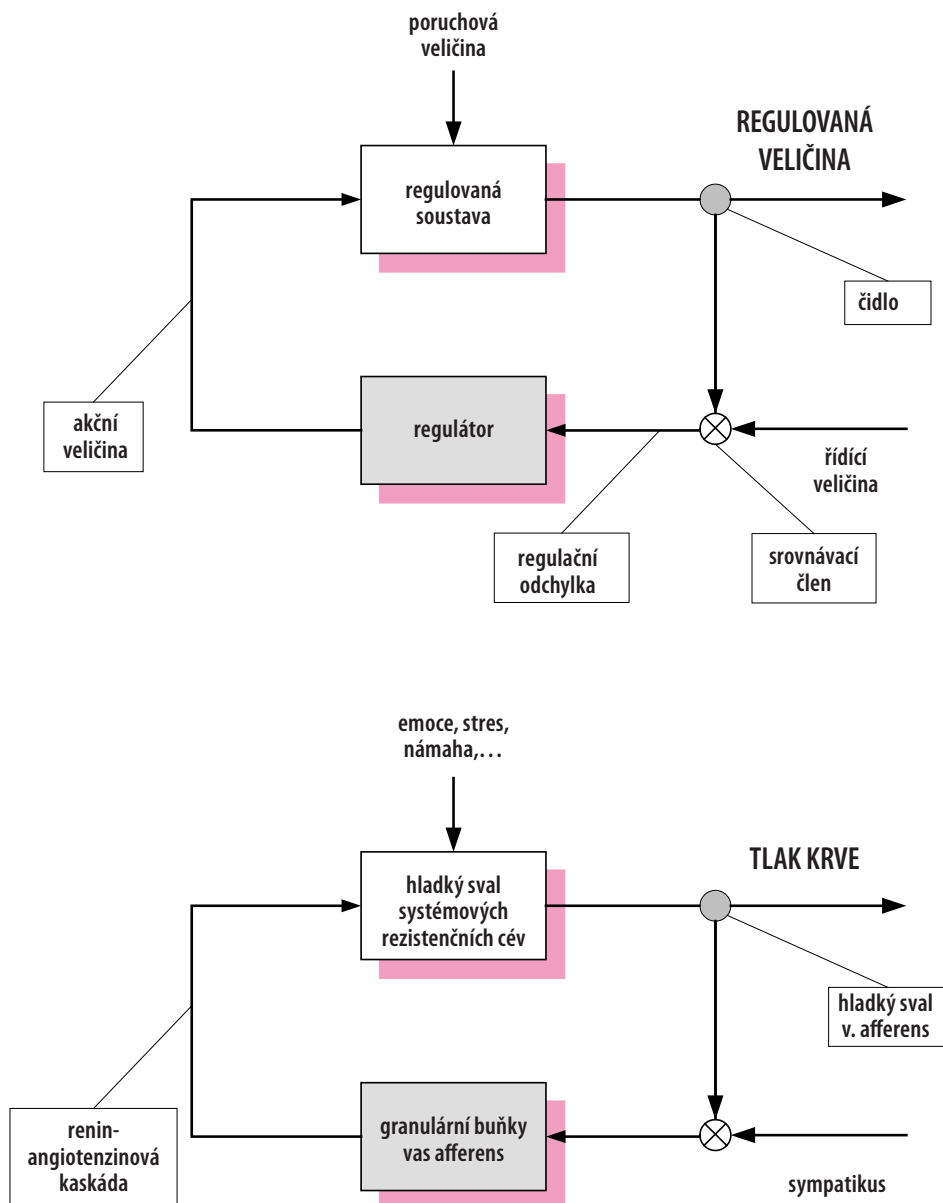
Systém, který se stará o regulaci nějaké veličiny, se nazývá **regulační systém**. V předchozím textu jsme si řekli, že pro takový systém je typická existence záporné zpětné vazby. Také už víme, že každý systém je souborem prvků (nebo také subsystémů) a vazeb mezi nimi. Pro regulační systém existuje určitá charakteristická struktura jejich uspořádání. Zkusme si nyní na příkladu definovat obecný regulační systém. Jednou z důležitých veličin, které musí být v lidském organismu pečlivě řízeny, je tlak krve. Nás bude v našem uvažovaném systému zajímat účast ledvin na tomto řízení. Můžeme tedy pro naše účely zanedbat mimo jiné i význam srdce pro hodnotu tlaku krve a zůstaneme v periférii oběhové soustavy (provádíme tedy při vymezování systému potřebná zjednodušení). Subsystémem, který je v našem systému odpovědný za hodnotu tlaku krve, je hladká svalovina arteriol (viz obr. 1.15). Ledviny, které potřebují udržet dostatečnou perfuzi glomerulů, zaznamenávají hodnotu tlaku krve ve speciálních vysokotlakých baroreceptorech v aferentních arteriolách. Ty jsou navíc pod stálým vlivem sympatiku (zvýšená aktivita sympatiku vede ke konstrikci aferentních arteriol). Když uvedené baroreceptory zaznamenají snížení perfuzního tlaku krve (např. proto, že klesne tlak krve v celém oběhu), aktivují v modifikované hladké svalovině aferentních a eferentních arteriol zvýšenou sekreci reninu. Ten díky svým enzymatickým vlastnostem štěpí v krvi angiotenzinogen za vzniku



Obr. 1.15 Schéma zpětnovazebného řízení tlaku krve renin-angiotenzinovým systémem

angiotenzinu I. Angiotenzin I je pak v krevním oběhu (zejména plicním) konvertován zvláštním konvertujícím enzymem (ACE) na angiotenzin II. Ten vykazuje velice silný konstriční účinek na hladkou svalovinu arterioli systémového oběhu. Výsledkem je zvýšení tlaku krve. Pokud se tlak zvýší příliš, systém utlumí sekreci reninu a tlak opět klesne. V systému je dobře vidět zpětná vazba a její kompenzatorní účinek.

Tento reálný systém si nyní převedeme do abstraktní obecné formy, která popisuje obecnou strukturu regulačního systému. Záporná zpětná vazba, která propojuje výstup řízeného systému se vstupem, se nazývá **regulační obvod** (viz obr. 1.16). Řízený systém v regulačním obvodu nazýváme obvykle **regulovaná soustava** (v našem případě hladká svalovina arterioli systémového oběhu). Výstupem regulované soustavy je výstupní veličina, označovaná jako **regulovaná veličina** (tlak krve v systémovém řečišti). Aby mohla být hodnota této veličiny regulována, musí být známa. Okamžitou hodnotu regulované veličiny zaznamenává **čidlo**



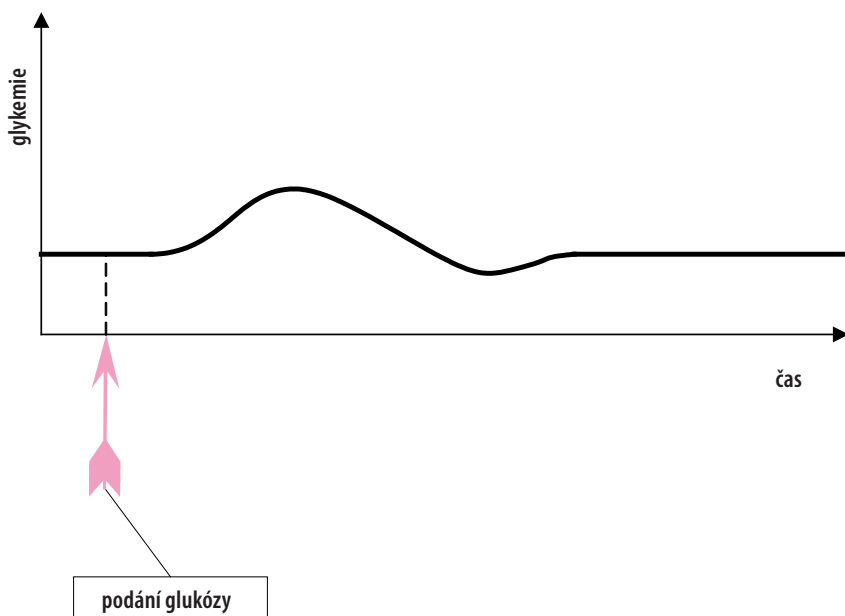
Obr. 1.16 Regulační obvod obecně (nahore) a na příkladu řízení tlaku krve renin-angiotenzinovým systémem (dole)

(*baroreceptorová funkce vas afferens*), které předá informaci o této hodnotě srovnávacímu členu. **Srovnávací člen** porovná tuto veličinu s požadovanou hodnotou (tedy hodnotou, kterou by v daný okamžik měla regulovaná veličina mít). Informace o požadované hodnotě regulované veličiny přináší **řídící veličina** (*aktivita sympatických nervových vláken inervujících aferentní a eferentní arterioly ledvin*). Informace o rozdílu mezi skutečnou a požadovanou hodnotou regulované veličiny (tzv. **regulační odchylka**) je jako vstupní veličina předána **regulátoru** (*modifikovaná hladká svalovina aferentní a eferentní arterioly ledvin, která je zodpovědná za renin-angiotenzinový systém*). Výstupní veličinou regulátoru, která působí jako vstup regulované soustavy, je pak **akční veličina** (*angiotenzin II*). Na regulovanou soustavu navíc jako její další vstupy působí **poruchové veličiny** (*hodnota tlaku krve je ovlivňována celou řadou faktorů*). Celý systém má pak za úkol prostřednictvím záporné zpětné vazby tyto poruchy kompenzovat a minimalizovat rozdíl mezi požadovanou a skutečnou hodnotou regulované veličiny.

Je-li hodnota řídící veličiny stálá, hovoříme o **regulaci na konstantní hodnotu** (např. řízení stálé hodnoty pH), jestliže se v čase mění, jedná se o **vlečnou regulaci** (např. řízení produkce ovariálních hormonů během menstruačního cyklu).

Složitost celé regulační souhry řady systémů si poněkud přiblížíme, když si připomeneme, že tlak krve je současně řízen i jinými mechanismy (nervovými i humorálními), a naopak, že renin-angiotenzinový mechanismus má i další vlivy, např. aktivuje sympatikus a stimuluje sekreci aldosteronu. To, že nás někdy složitost vzájemného propojení regulačních obvodů zaskočí, dosvědčuje následující příklad. Ve snaze vyvinout nové léky na léčbu primární arteriální hypertenze se rozhodly některé výzkumné laboratoře hledat látku, kterou by bylo možné přerušit renin-angiotenzinovou zpětnou vazbu. Protože se v regulačním pochodu renin-angiotenzinového mechanismu uplatňují dva enzymy (renin a ACE, viz obr. 1.15), byl výzkum zaměřen na hledání inhibitorů těchto enzymů a byl nakonec v obou případech úspěšný. Zajímavé však bylo, že zatímco inhibitor ACE skutečně vedl u nemocných s primární arteriální hypertenzí ke snížení tlaku krve, inhibitor reninu byl u stejných nemocných velmi málo účinný. Vysvětlení bylo záhy objeveno: ACE je totiž v organismu pověřen nejen konverzí angiotenzinu I na angiotenzin II, ale současně i aktivací prostaglandinů zasahujících do řízení tlaku krve. Inhibice ACE tak vede k současnému zablokování většího množství regulačních obvodů a inhibitor ACE je tedy ve svém důsledku účinnějším anti-hypertenzivem.

Regulační systémy se ovšem ve své účinnosti liší, jejich kompenzační funkce je však vždy zatížena určitou chybou: např. řízení hladiny krevního cukru má za cíl udržet hodnotu glykemie (regulovaná veličina) pokud možno stálou. Přesto po každém jídle nebo při dlouhotrvající intenzivní fyzické zátěži (poruchové vlivy) dojde k větší nebo menší odchylce regulované veličiny, která nějakou dobu přetrvává. Jednou z příčin **nedokonalosti regulačních pochodů** je přítomnost již zmiňovaných dynamických 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

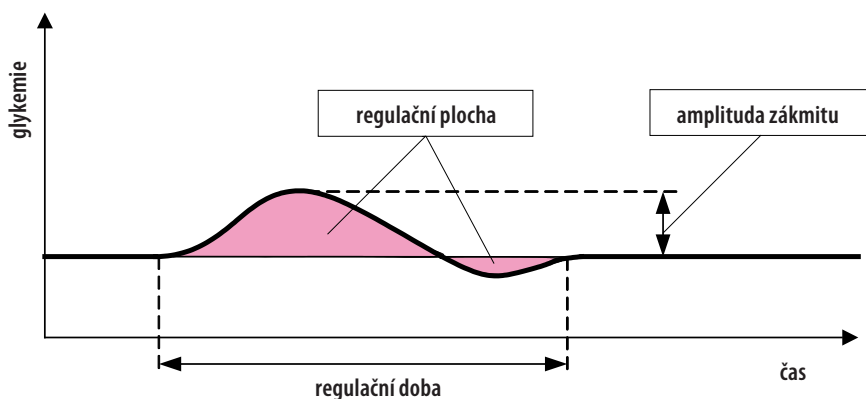


Obr. 1.17 Glykemická křivka

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**.

Regulační systém obvykle udržuje regulovanou veličinu dostatečně blízko požadované hodnotě, je-li v ustáleném stavu. Po dobu přechodového děje se však často regulační odchylka výrazně zvětšuje (např. glykemická křivka, viz obr. 1.17), proto je také **kvalita regulace** určována hlavně průběhem přechodového děje. Protože nás v mnoha případech z diagnostických důvodů kvalita regulace velmi zajímá (příkladem může být právě regulace glykemie), je nutné mít určitá kritéria jejího hodnocení.

Za prvé je třeba si uvědomit, že nelze dost dobře srovnávat regulace různých systémů, protože ty se podle charakteru systému navzájem velmi liší jak v přesnosti, tak i citlivosti (např. pH krve musí být řízeno mnohem citlivěji než právě zmíněná hodnota glykemie). Musíme tedy porovnávat odezvy (odpovědi systému na změnu vstupní veličiny) téhož systému. Za druhé, podmínky odezvy musí být standardní, zejména změna vstupní veličiny musí mít standardní velikost i časový průběh (v případě hodnocení kvality regulace glykemie musíme podat standardní množství glukózy standardní rychlostí). Pak teprve můžeme přistoupit k hodnocení odezvy regulačního systému z hlediska jeho kvality (viz obr. 1.18). Důležitými ukazateli je účinnost a současně rychlost regulace, které se projeví jednak **amplitudou záskritu** (jinými slovy: jak moc se hodnota regulované veličiny vzdá-



Obr. 1.18 Určení kvality regulace

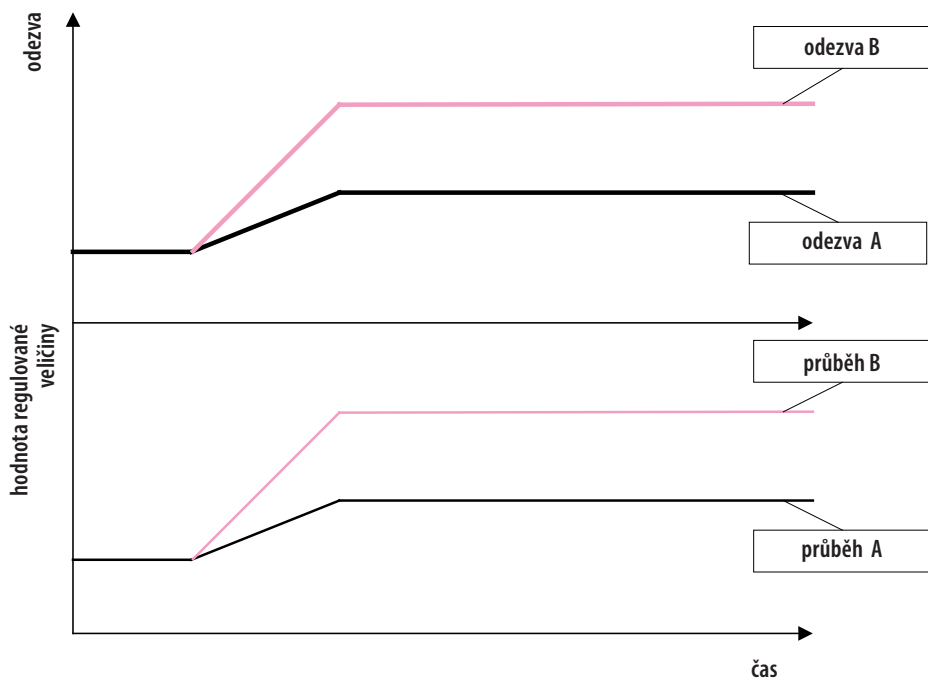
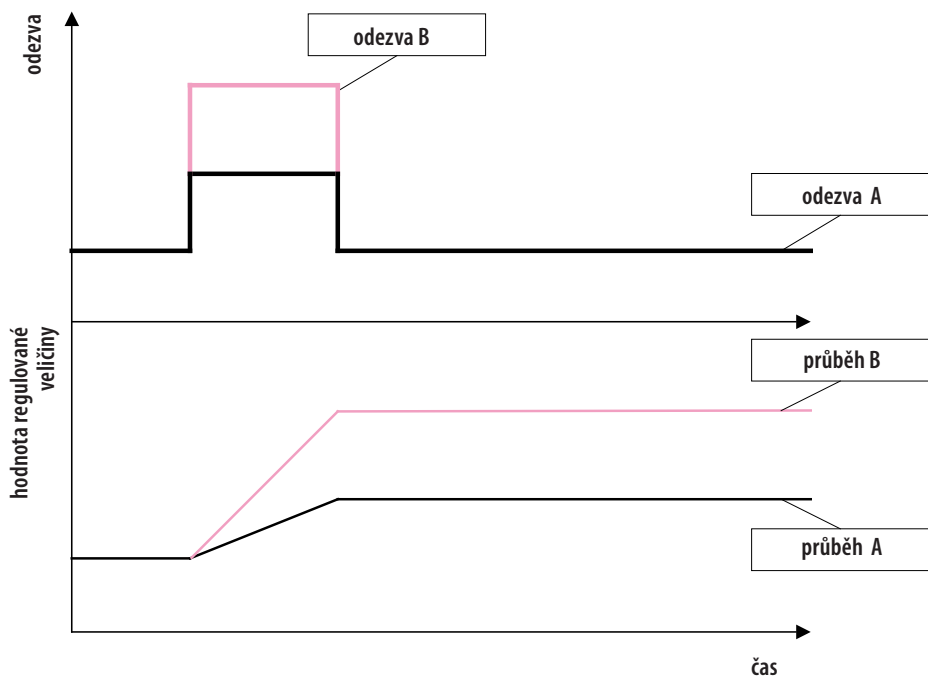
lí od požadované hodnoty) a jednak **regulační dobou** (tedy jak rychle se hodnota regulované veličiny vrátí na požadovanou hodnotu). Oba ukazatele pak vhodně kombinuje tzv. **regulační plocha** (čím je menší, tím je kvalita regulace větší).

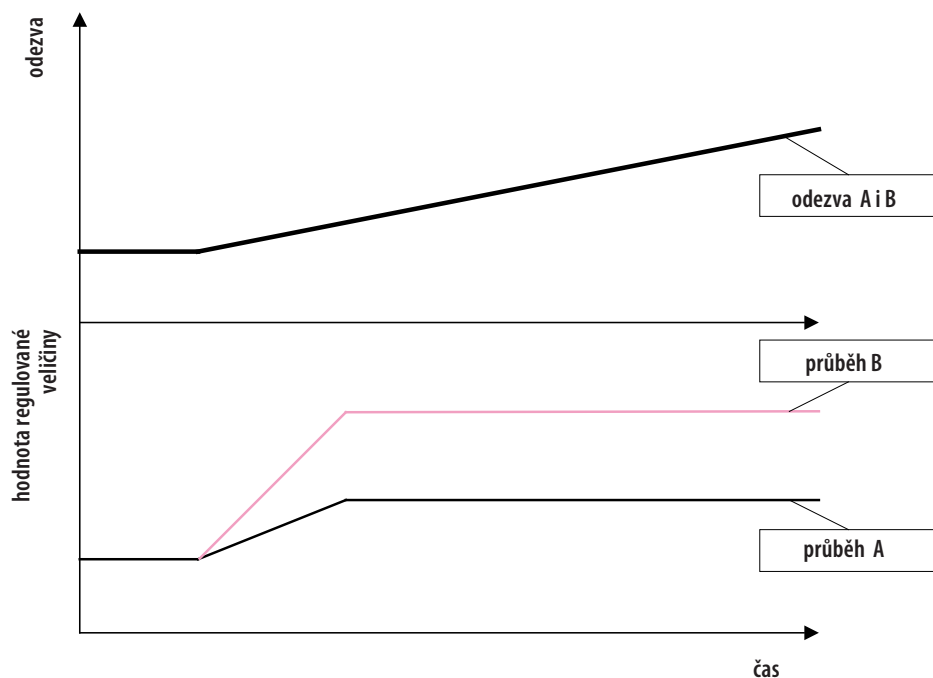
Základem zpětnovazebné regulace je, jak již bylo řečeno, chyba neboli odchylka regulované veličiny od požadované hodnoty. Z biologického hlediska jsou důležité tři vlastnosti této odchylky:

- velikost odchylky (čím je odchylka větší, tím je pro stabilitu systému nebezpečnější);
- rychlost, s jakou odchylka nastala (i malá odchylka, pokud nastává rychle, může během krátké doby dosáhnout nebezpečného rozsahu);
- doba trvání odchylky (dlouhotrvající, byť nevelká odchylka může znamenat pro živý systém značné nebezpečí).

Je tedy logické, že regulátory reagují právě na uvedené vlastnosti odchylky. Přitom příslušný typ reakce je většinou určován vlastnostmi čidla. Čidlo, které reaguje úměrně (proporcionálně) velikosti odchylky, představuje složku regulátoru, která se nazývá **proporcionální** („pomalu se adaptující“ složka v anglosaské literatuře, viz obr. 1.19). Reakce na rychlost změny představuje složku **derivační** („rychle se adaptující“ složka, viz obr. 1.20) a konečně reakce na trvání změny je reprezentována složkou **integrační** (viz obr. 1.21).

Jak vyplývá z obrázku, integrační složka zabezpečuje dokonalou přesnost regulačního pochodu, neboť reaguje tím intenzivněji, čím déle změna trvá, až do úplné a dokonalé „nápravy“. Protože se však do plné činnosti dostává až po určité době, je poměrně pomalá. Zjednodušeně tak lze říci, že regulační systém je vždy určitým kompromisem: může být buď přesný, ale pak je pomalý (integrační regulátor), nebo může být rychlý, ale za cenu toho, že není zcela přesný (proporcio-

Obr. 1.19 *Proporcionální složka regulace*Obr. 1.20 *Derivační složka regulace*

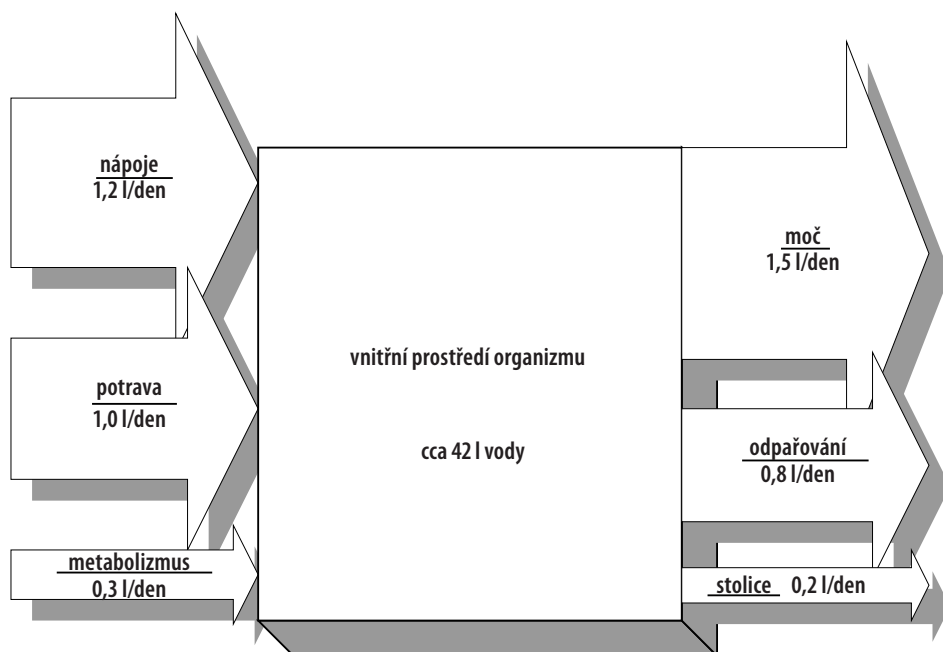


Obr. 1.21 Integrovaná složka regulace

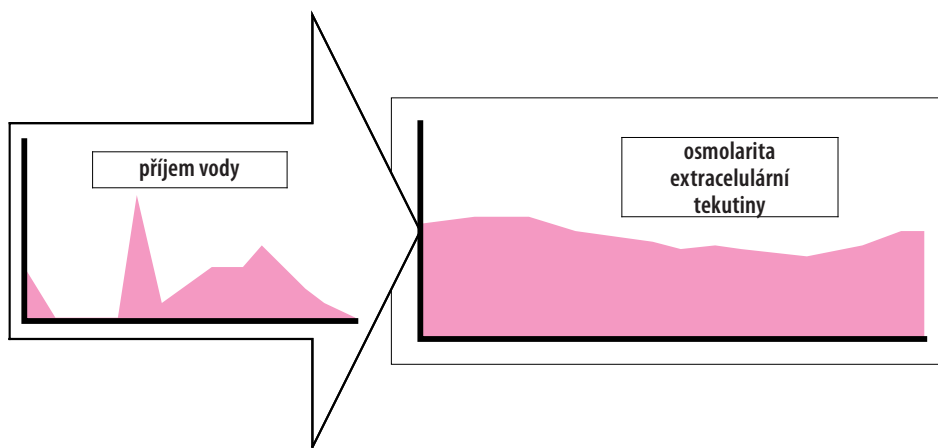
nálně-derivační regulátor). Přesto existují regulační systémy, které jsou výjimkou a díky zvláštnímu uspořádání regulačního obvodu a kombinace regulátorů jsou schopny být i rychlé i přesné (např. proporcionálně-derivačně-proporcionální regulátor). Jedná se například o systémy řízení motoriky kosterního svalu.

1.3 Homeostatické regulační mechanismy

Prostředí, které nás obklopuje, se svými vlastnostmi výrazně liší od našeho vnitřního prostředí, a má tak tendenci neustále naše vnitřní prostředí narušovat. Pro označení „souboru fyziologických mechanismů, které slouží k obnovení normálního stavu po jeho narušení“ navrhl v roce 1932 americký fyziolog W. B. Cannon termín **homeostáza**. Cílem regulačních pochodů v živých systémech je právě udržení stálého vnitřního prostředí i přes vliv a nejrůznější změny prostředí zevního, proto je můžeme nazvat homeostatickými regulačními mechanismy. Homeostatický regulační systém pak definujeme jako **soubor vzájemně funkčně propojených buněk a tkání, které spolupracují na udržení určité 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 či jiné látky v plazmě.



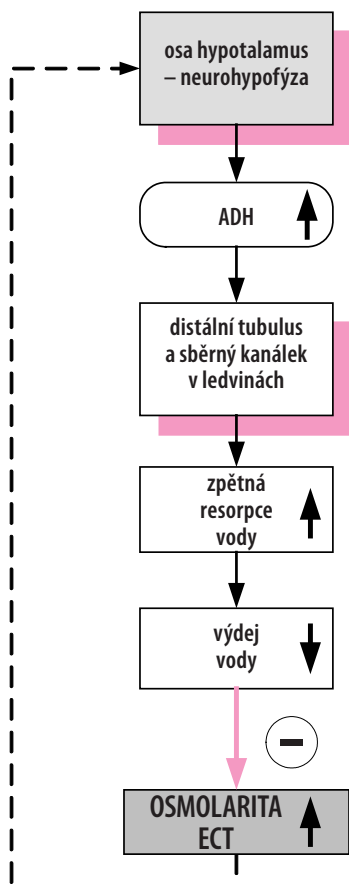
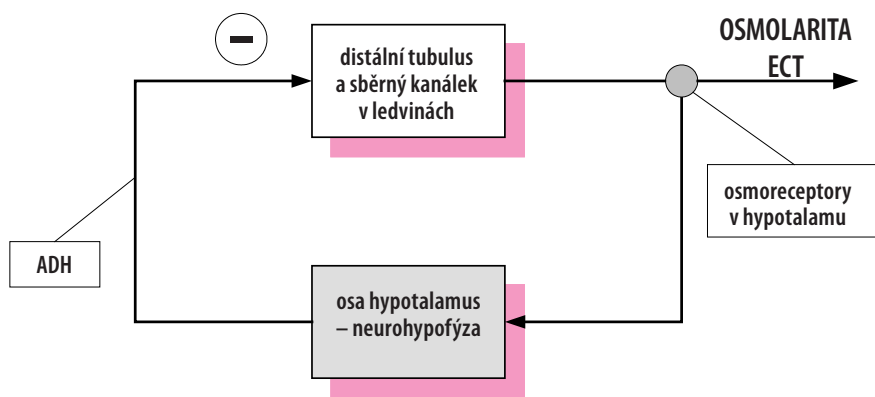
Obr. 1.22 Homeostatický systém (příklad hospodaření organismu s vodou)



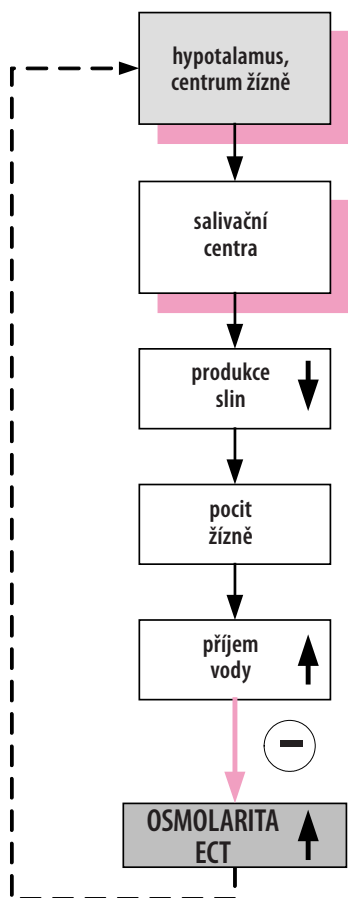
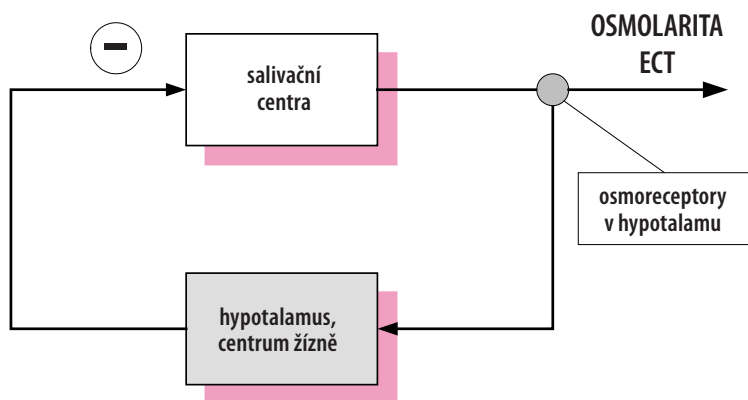
Obr. 1.23 Efekt homeostatického regulačního systému (minimalizace změn na výstupu systému i při dramatických změnách na jeho vstupu)

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

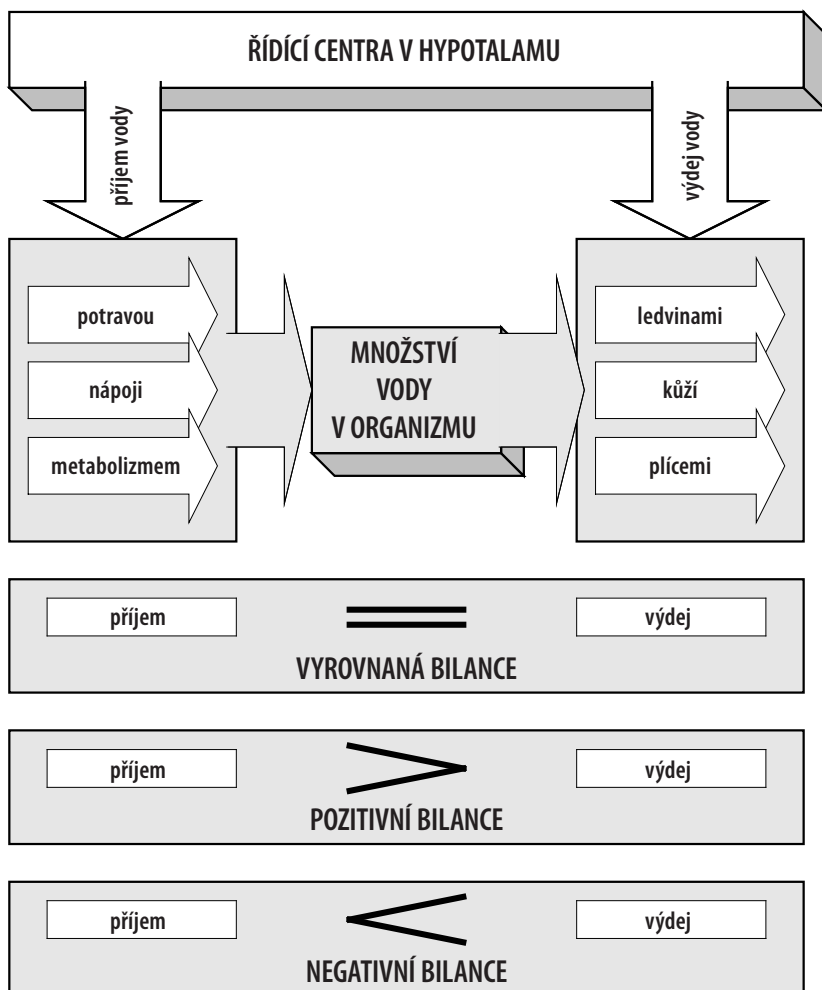
1. V lidském organismu existuje ustálený stav osmolarity tělesných tekutin, který je dán především rovnováhou mezi příjmem a výdejem vody (viz kap. 11.3). Ustálený stav systému pak trvá, pokud trvá také **rovnováha mezi příjmem a výdejem** (viz obr. 1.22). Z porovnání s obr. 1.3 je evidentní, že příjem je obecně vstupem a výdej výstupem systému.
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**.
3. Právě změny osmolarity ale spouští **zpětnovazebné regulační obvody**, které fungují tak, aby změny osmolarity vyvolané nepravidelným příjmem vody (tedy obecně změnami zevního prostředí) byly minimalizovány (viz obr. 1.23).
4. Když například delší dobu nepřijímáme žádnou vodu, zvýšení osmolarity 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 (viz obr. 1.24). Druhým pak je obvod, který cestou navození pocitu žízně zajistí příjem vody (obr. 1.25). Udržování izoosmie je tedy zajišťováno **řízením jak příjmu, tak i výdeje** vody.
5. Výsledek je, že navzdory výrazným změnám v příjmu vody během dne je **kolísání** osmolarity tělesných tekutin udržováno **ve velmi úzkém rozmezí** hodnot (viz obr. 1.23).
6. 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 (viz obr. 1.26).
7. Pokud očekáváme negativní bilanci vody, třeba v případě, kdy se chystáme na cestu, kde díky zvýšené teplotě nebo značné námaze předpokládáme 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 osmolarity tělesných tekutin může podílet nejen zpětná, ale také dopředná vazba. **Regulace dopřednou vazbou tak pomáhá snížit předem předpokládané kolísání regulované veličiny.**



Obr. 1.24 Regulace výdeje vody ledvinami (ADH – antidiuretický hormon, ECT – extracelulární tekutina)



Obr. 1.25 Regulace příjmu vody nápoji (ECT – extracelulární tekutina)



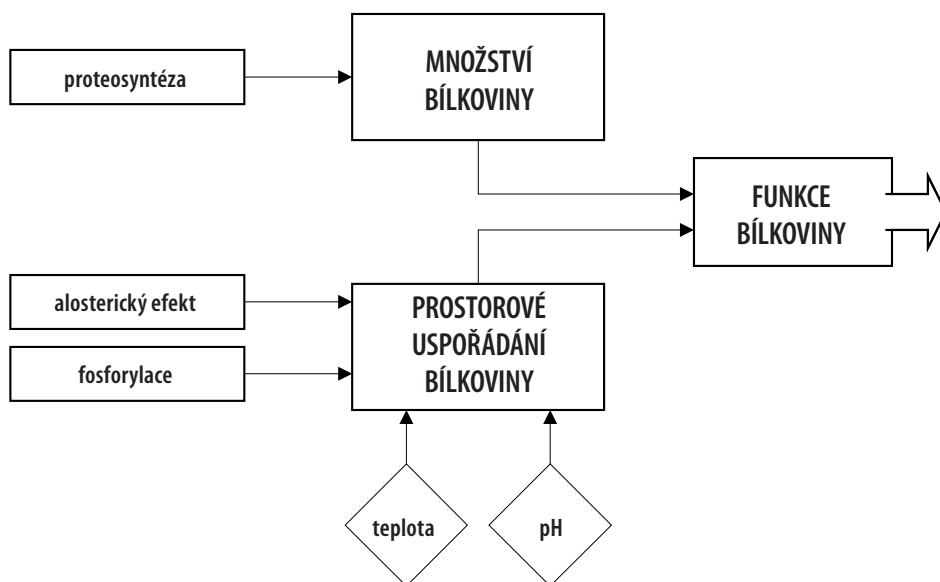
Obr. 1.26 *Bilance hospodaření organismu s vodou*

2 Obecné fyziologické principy řízení celulárních dějů

Homeostatické regulační mechanismy vytvářejí ve vzájemné spolupráci uvnitř organismu prostředí vhodné pro přežití buněk a výkon jejich funkcí. Toto prostředí obklopující buňky se nazývá **vnitřní prostředí**. Mnohobuněčné organizmy mohou přežívat (jak již bylo řečeno) pouze tehdy, jestliže jsou v jejich vnitřním prostředí udržovány dlouhodobě stálé fyzikální vlastnosti a stálé chemické složení. To ovšem znamená nepřetržitou účast velké řady homeostatických regulačních dějů, neboť mnohobuněčné organizmy jsou systémy otevřené, které si neustále vyměňují hmotu i energii s okolním prostředím (viz obr. 1.2).

Buňky jsou ve vnitřním prostředí organismu specializovány na různé funkce. Rozdíly mezi jednotlivými typy tkání a buněk těla (morfologické i funkční) jsou způsobeny rozdíly ve spektru bílkovin uvnitř buněk. Různé **typy bílkovin** jsou zodpovědné jednak za rozdílnou stavbu buněk a jednak za rozdílné enzymatické aktivity bílkovin, ať již při zprostředkování chemických reakcí nebo při transportu látek přes plazmatické membrány. Pro fyziologické pochody v buňce jsou pak klíčovými faktory **množství** enzymaticky aktivních bílkovin a jejich **trojrozměrná konfigurace** (viz obr. 2.1). Tato konfigurace je rozhodující pro afinitu bílkoviny k substrátu, množství pak pro objem substrátu, který může být metabolizován nebo transportován.

Tvar **bílkoviny** je určen její **primární strukturou** (tj. pořadím aminokyselin), ale může být případně **modifikován alostericky** (vazbou modulační molekuly) nebo **fosforylací** (vazbou fosforečného aniontu). Takto je také aktivita bílkoviny



Obr. 2.1 Faktory ovlivňující funkci bílkoviny