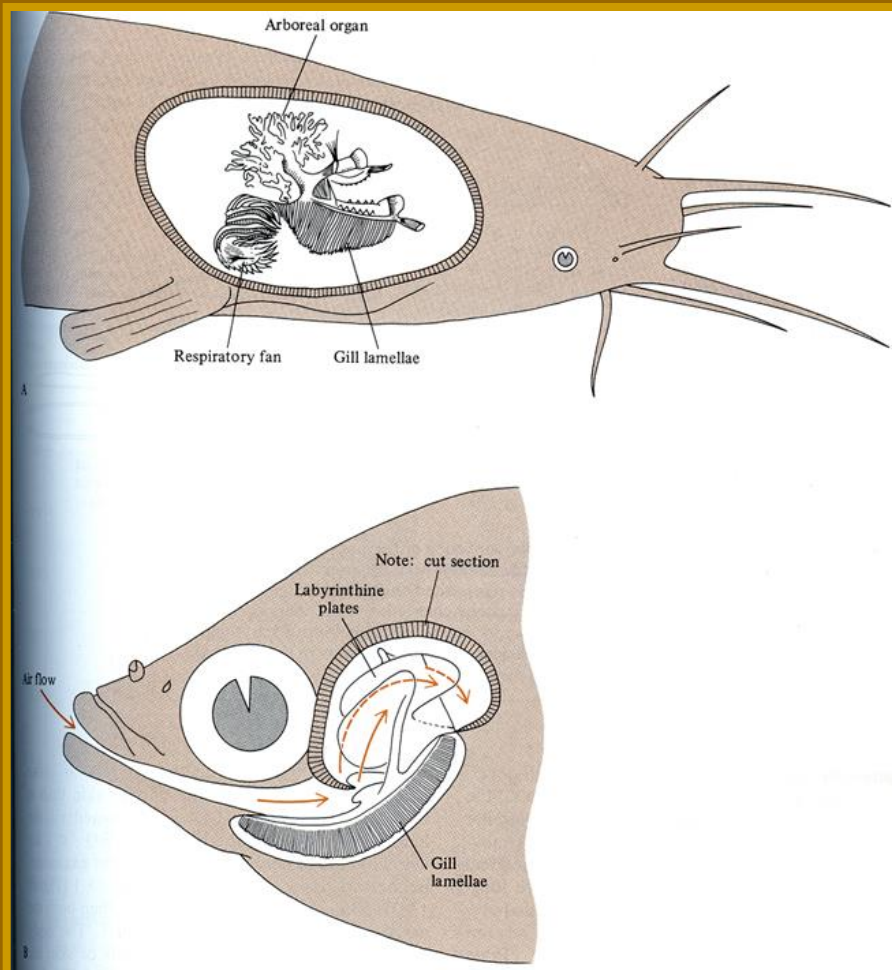


RESPIRACE ZE VZDUCHU

A) RYBY

respirační vaskularizované tkáně: kůže, epitely úst, žaludku, střeva, hltanové vaky, modifikované žábry (nadžábrové labyrinty), plynový měchýř, plíce



Keřičkový orgán keřičkovce *Clarias*



a nadžaberní labyrint guramy *Osphronemus*



	HABITAT	RESPIRAČNÍ TKÁŇ / ORGÁN
<i>Gymnotiformes</i>	řeky, bažiny	ústní dutina/hltan, žaberní dutina
<i>Polypteriformes</i>	sladké vody	zdušné vaky
<i>Synbranchiformes</i>	bažiny, rybníky	nadžaberní vzdušné vaky
<i>Siluriformes</i>	rybníky, bažiny, řeky	nadžaberní vzdušné vaky, keříčkovitý žaberní orgán žaludek, střevo, plynový měchýř
<i>Cypriniformes</i>	rybníky, tůňky, řeky, bentické vody	intestinum
<i>Perciformes</i>	rybníky, bažiny, řeky, skalnaté říčky	nadžaberní vzdušné vaky, žaberní dutina, kůže, ústní dutina, nadžaberní labyrint
<i>Anguilliformes</i>	řeky	kůže
<i>Amiiformes</i>	sladké vody	plynový měchýř
<i>Lepisosteiformes</i>	sladké vody	plynový měchýř
<i>Salmoniformes</i>	stojaté vody	plynový měchýř
<i>Osteoglossiformes</i>	sladké vody, bažiny	plynový měchýř
<i>Gonorynchiformes</i>	řeky	plíce
<i>Lepidosireniformes</i>	řeky	plíce

Evoluce plic a plynového měchýře jako derivátu hltanu

Bahníci



Bichiři



Trahiři



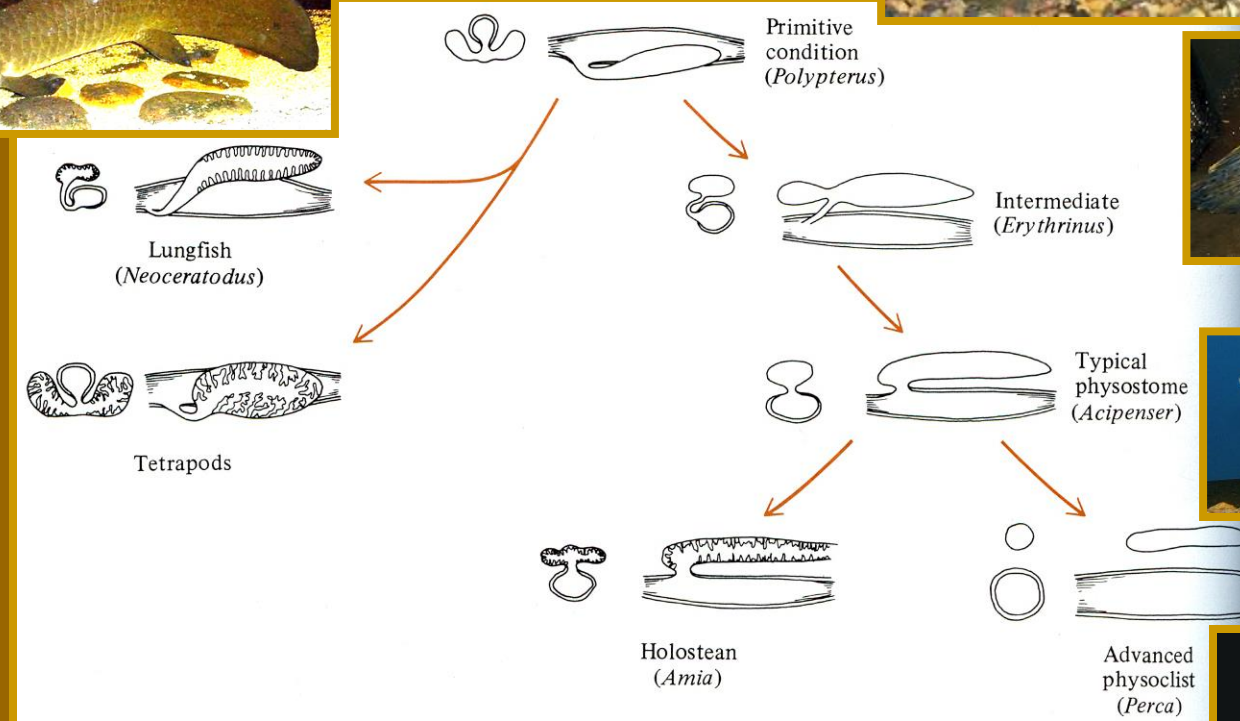
Jeseteři



Okounovití

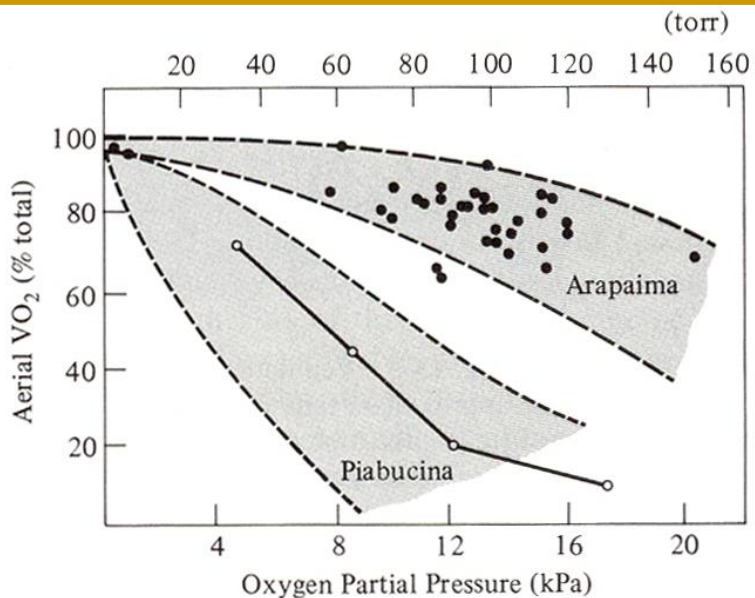


Amia (Kaprouni)



Podíl výměny O₂ ze vzduchu (A) a vody (V), respirační kvocient (RQ) ve vzduchu, vodě a celkově u vzduch dýchajících ryb v „normoxické“ vodě.

	velikost (g)	total O ₂ (ml/kg min)	% A/V(O ₂)	RQ(A/V/ total)
<i>Lepidosiren</i> plíce	500	0,37	96 / 4	0,45 / 6,7 / 0,73
<i>Protopterus</i> plíce	3250	0,19	89 / 11	0,25 / 4,7 / 0,75
<i>Lepisosteus</i> plynový měchýř	600	0,89	73 / 27	0,09 / 2,7 / 0,8
<i>Anabas</i> labyrint	40	1,88	54 / 46	0,2 / 2,29 / 1,17
<i>Amia</i> plynový měchýř	1200	1,5	35 / 65	0,6 / 1,4 / 1
<i>Neoceratodus</i> plíce	6000	0,25	0 / 100	- / 0,72 / 0,72



Znázornění přechodu mezi vzdušným a vodním dýcháním v závislosti na parciální tlaku O₂ ve vodě u dvou ryb s odlišnou preferencí vodního a vzdušného dýchání (obě plynový měchýř).

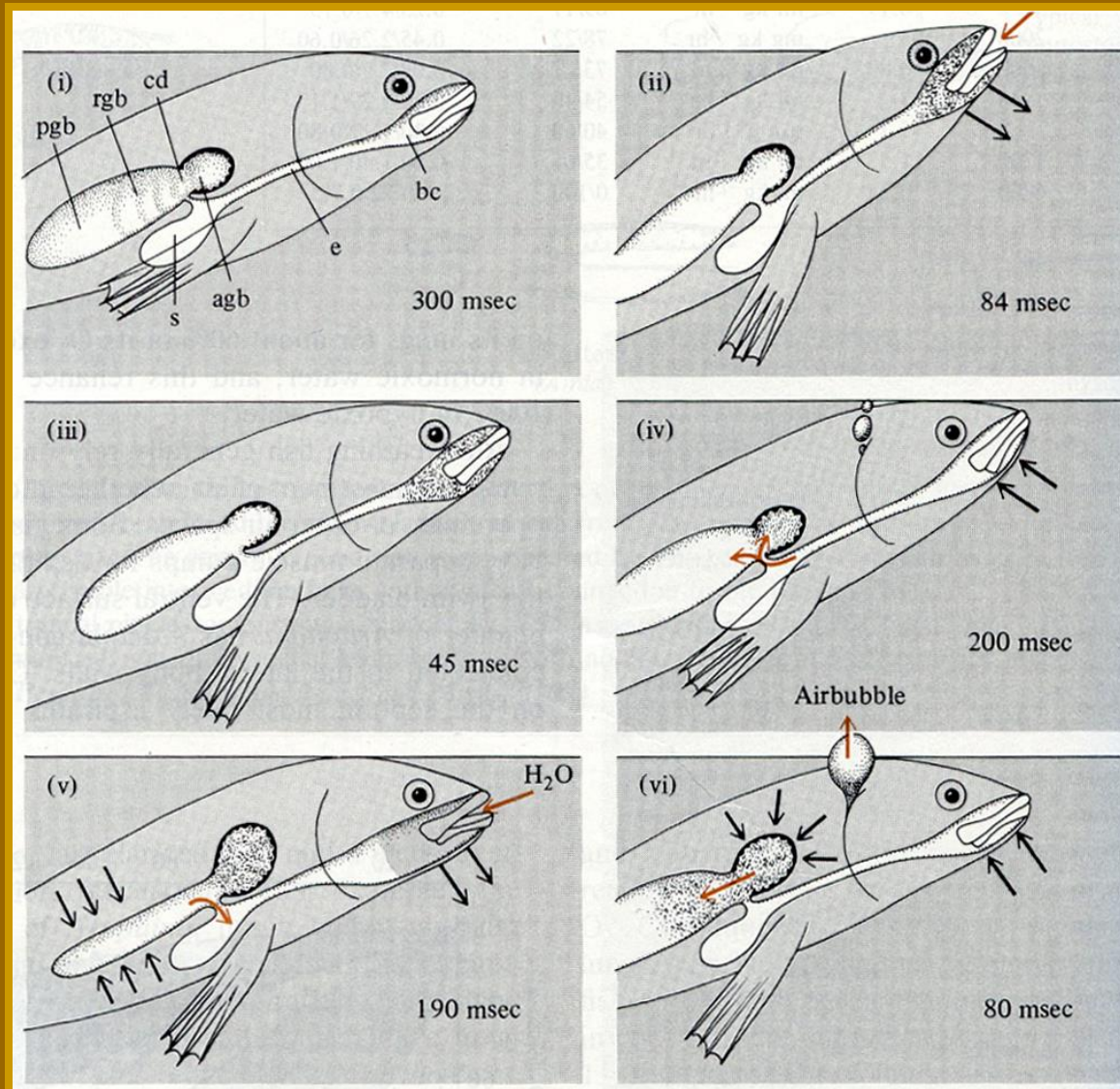


Arapaima –sladké vody

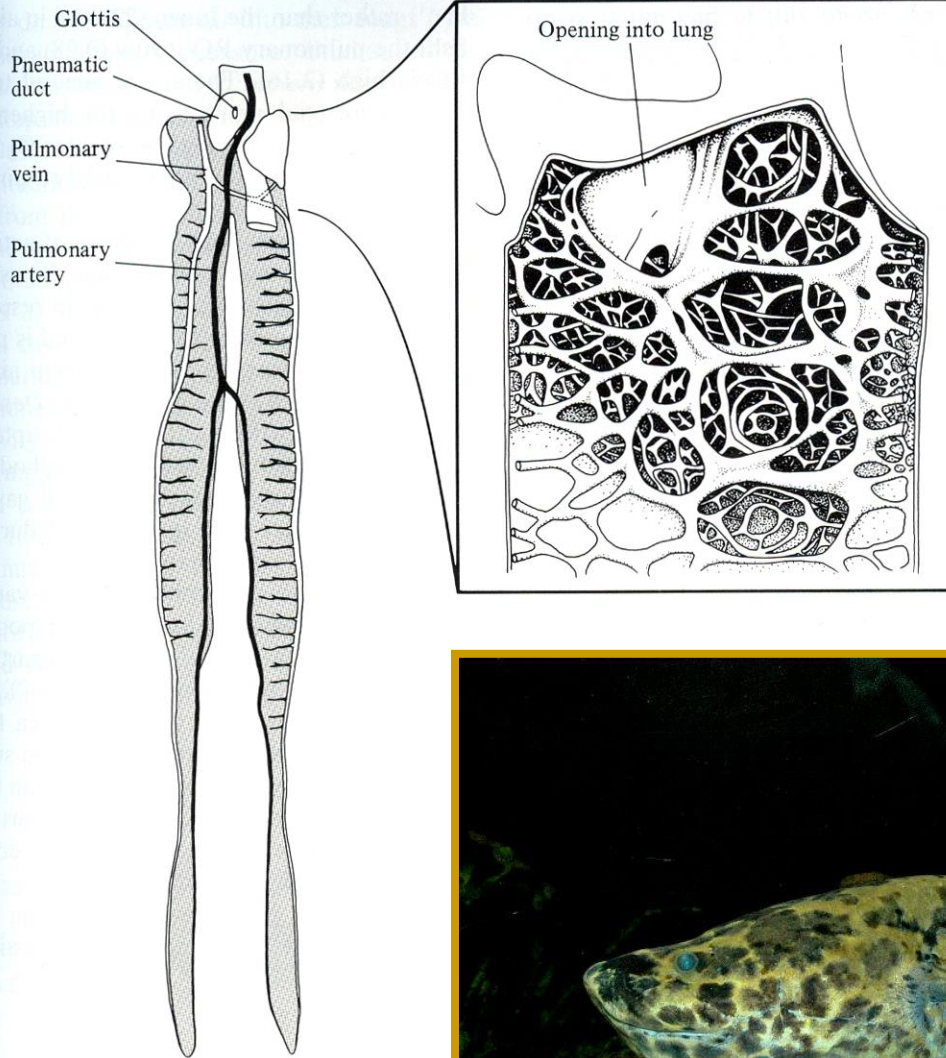


Piabucina - bažiny

Ventilační cyklus u trahira (*Hoplerythrinus unitaeniatus*)



bc – ústní dutina
 e – jícen
 s – žaludek
 agb – přední plynový měchýř
 rgb - respirační plynový měchýř
 pgb – zadní plynový měchýř
 cd – komunikační kanál



Velmi dobře vyvinuté plíce
bahníka východoafrického



B) OBOJŽIVELNÍCI

velká variabilita v rozvoji a využívání plic pro dýchání, obecně velký význam dýchání kůží, případně žábry

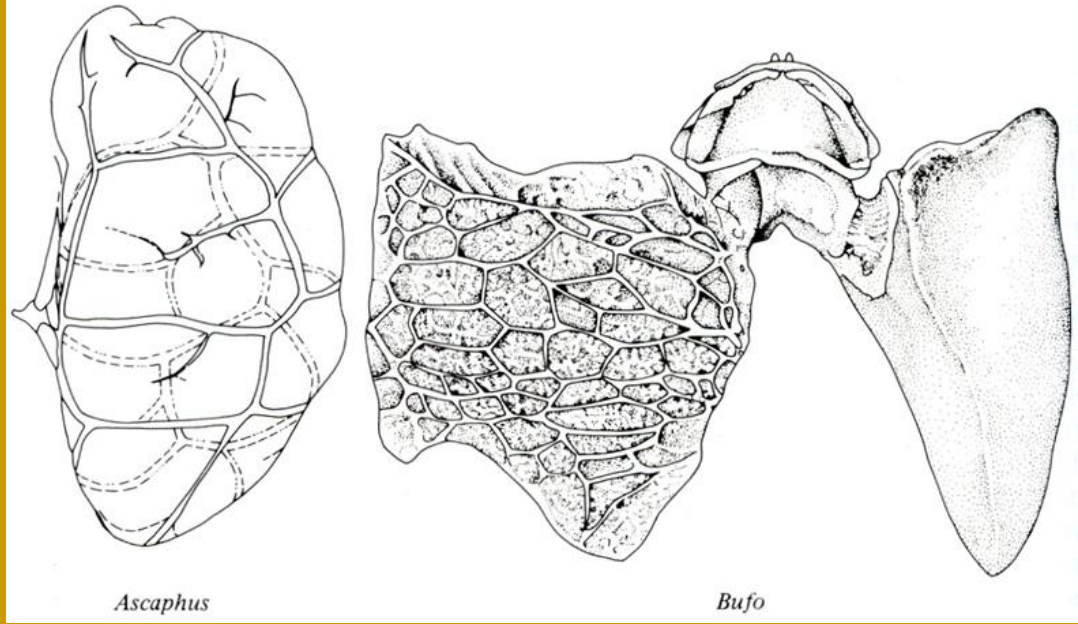
Zastoupení jednotlivých orgánů ve výměně O_2 a CO_2 u mloka (*Necturus*) při teplotě 25°C.

	O_2	CO_2
plíce	10 %	12 %
žábry	60 %	61 %
kůže	30 %	27 %
total	26,1	23,7
($\mu l O_2 / g h$)		



Bufo marinus

Různě vyvinuté plíce ocašatky (*Ascaphus*) a ropuchy (*Bufo*)



Ascaphus

Bufo

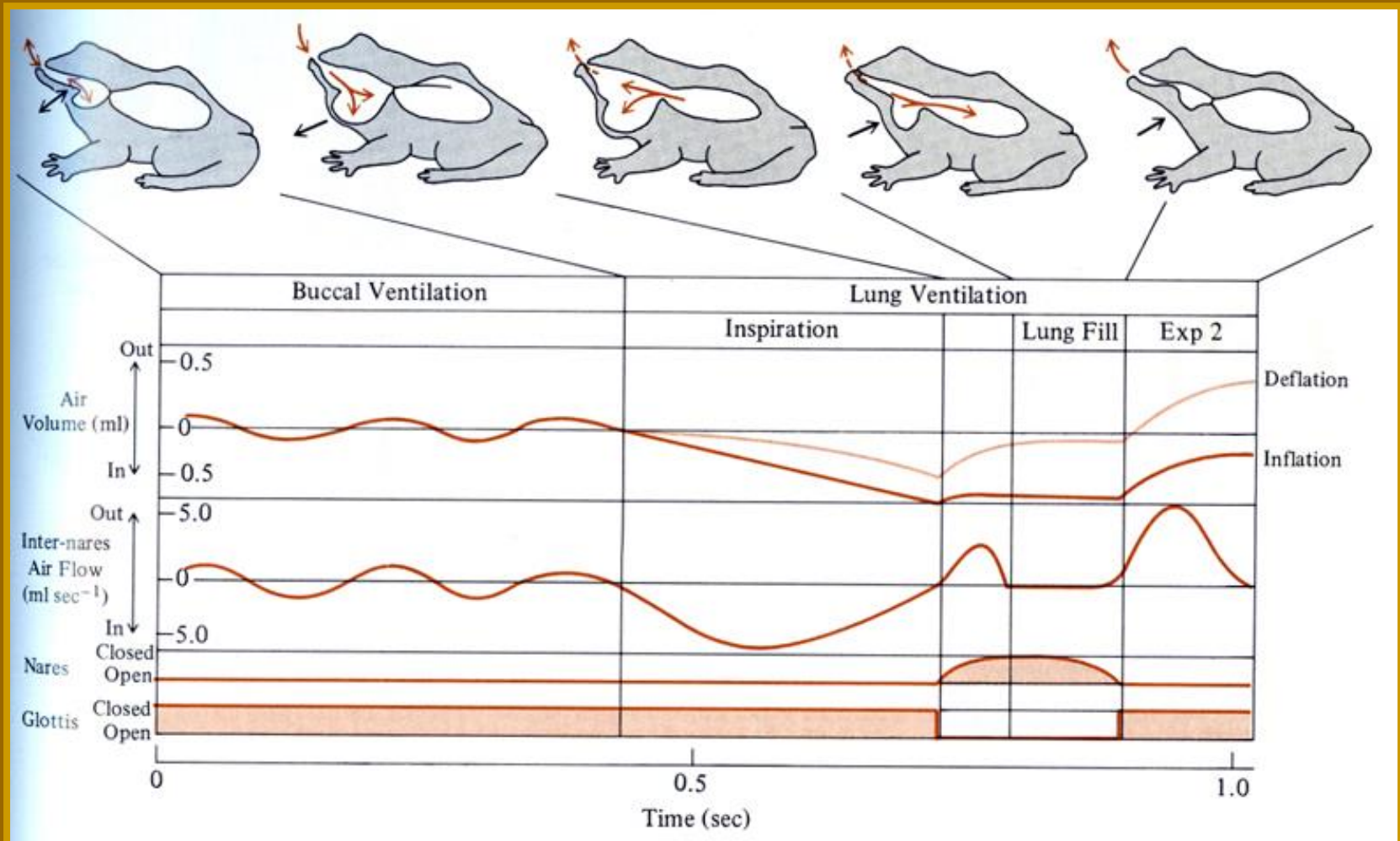


Ascaphus

© David Cannatella

Plicní ventilace u obojživelníků

- na rozdíl od vyspělejších skupin obratlovců, podobně jako vzduch dýchající ryby, nevyužívají k nasávání vzduchu negativní tlak v plicích

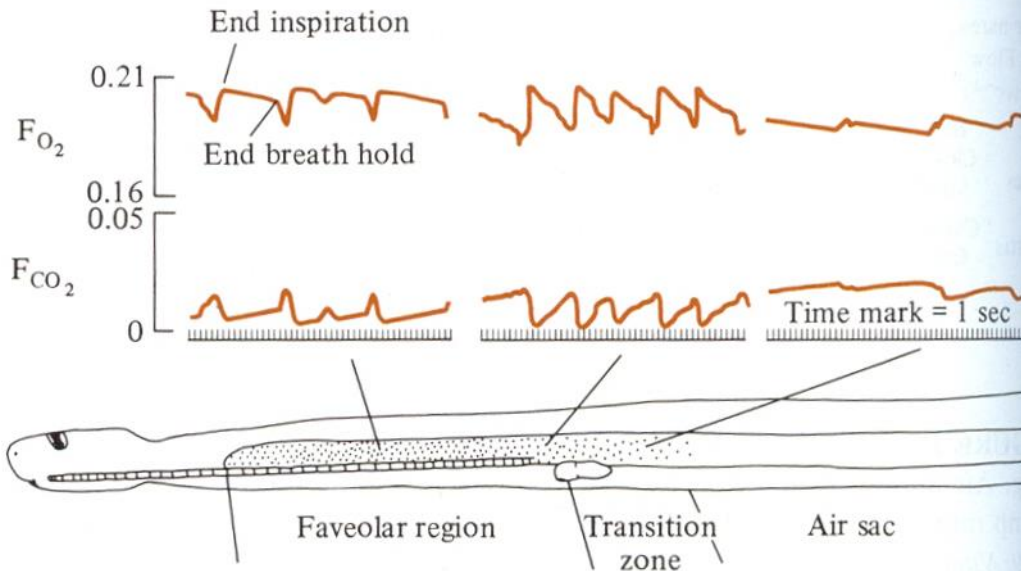
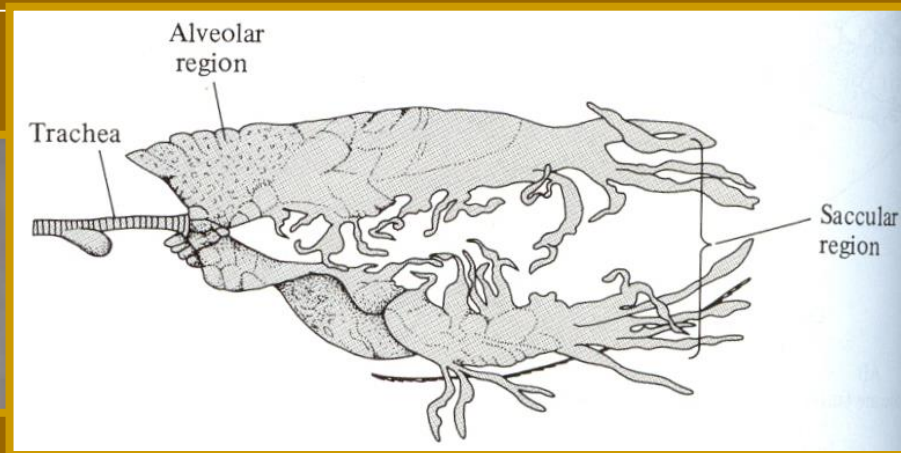


C) PLAZI

velká variabilita v rozvoji plic, ale dýchání je již na nich plně závislé,
poprvé se objevuje využití negativního plicního tlaku pro vdech

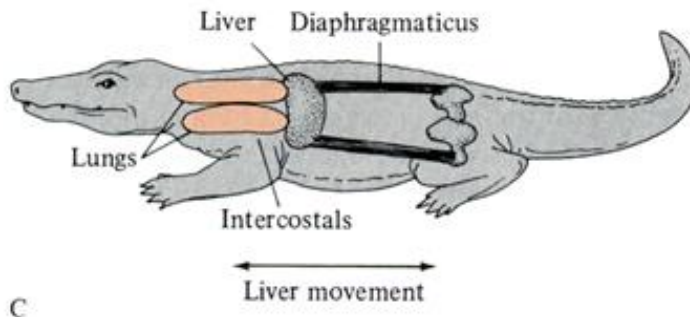
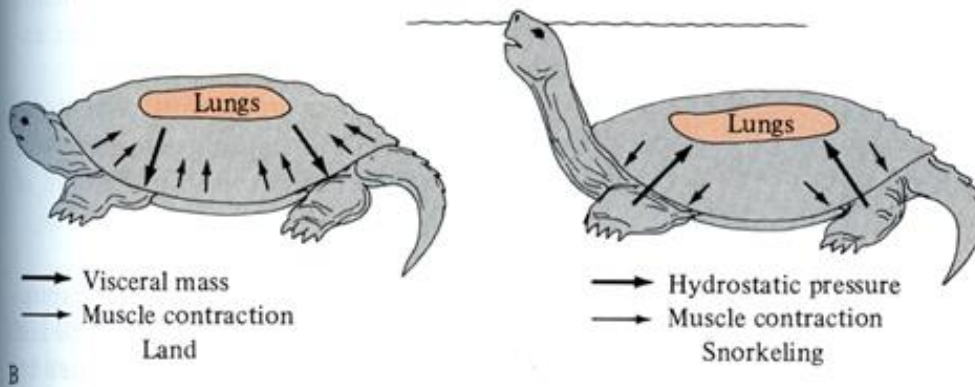
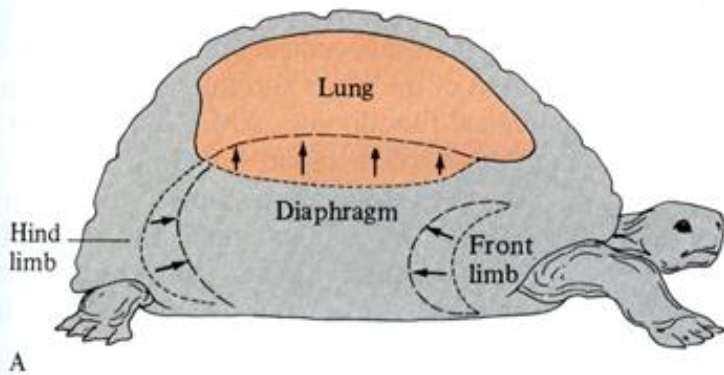
- dobře vyvinutá žebra a mezižební svaly

Rozvětvené plíce chameleona
(*Chameleon zeylanicus*)



Dýchací cyklus a fluktuace O_2 a CO_2
v plíci zmije (*Vipera xanthina*)





Želvy mají srostlá a nepohyblivá žebra => mají dobře vyvinutou bránici, a zároveň regulují tlak v plicích pohybem končetin



Krokodýlové, podobně jako hadi a ještěři nemají bránici a pouze minimálně využívají pohyb dobře vyvinutých žebor a mezižeborních svalů k dýchacím pohybům. Rozpínání plic zajišťují pohybem jater diafragmatikem

Plazi obývající vody (zejména krokodýli a želvy) využívají hydrostatický tlak pro pasivní výdech. Mnozí mají také větší podíl kožního dýchání než suchozemské druhy. Např. u mořských hadů při ponoření, kůže zprostředkuje výměnu až 94 % CO_2 a 33 % O_2 . Některé vodní želvy (*Amyda*, *Aspidonotus*) jsou schopny vstřebávat O_2 z vody sliznicí v ústech a hltanu. Amazonská želva (*Podocnemy(i)s*) je běžně schopná získat až 90 % potřebného O_2 rytmickým proplachováním kloaky okolní vodou. Želvy (*Trionyx*) při ponoření, také intenzivně využívají příjem O_2 z vody přes ústní a hltanovou sliznici, v menší míře také využívají kožní dýchání. Obecně, mnozí tetrapodi významnou část CO_2 uvolňují kůží.



Podocnemy(i)s

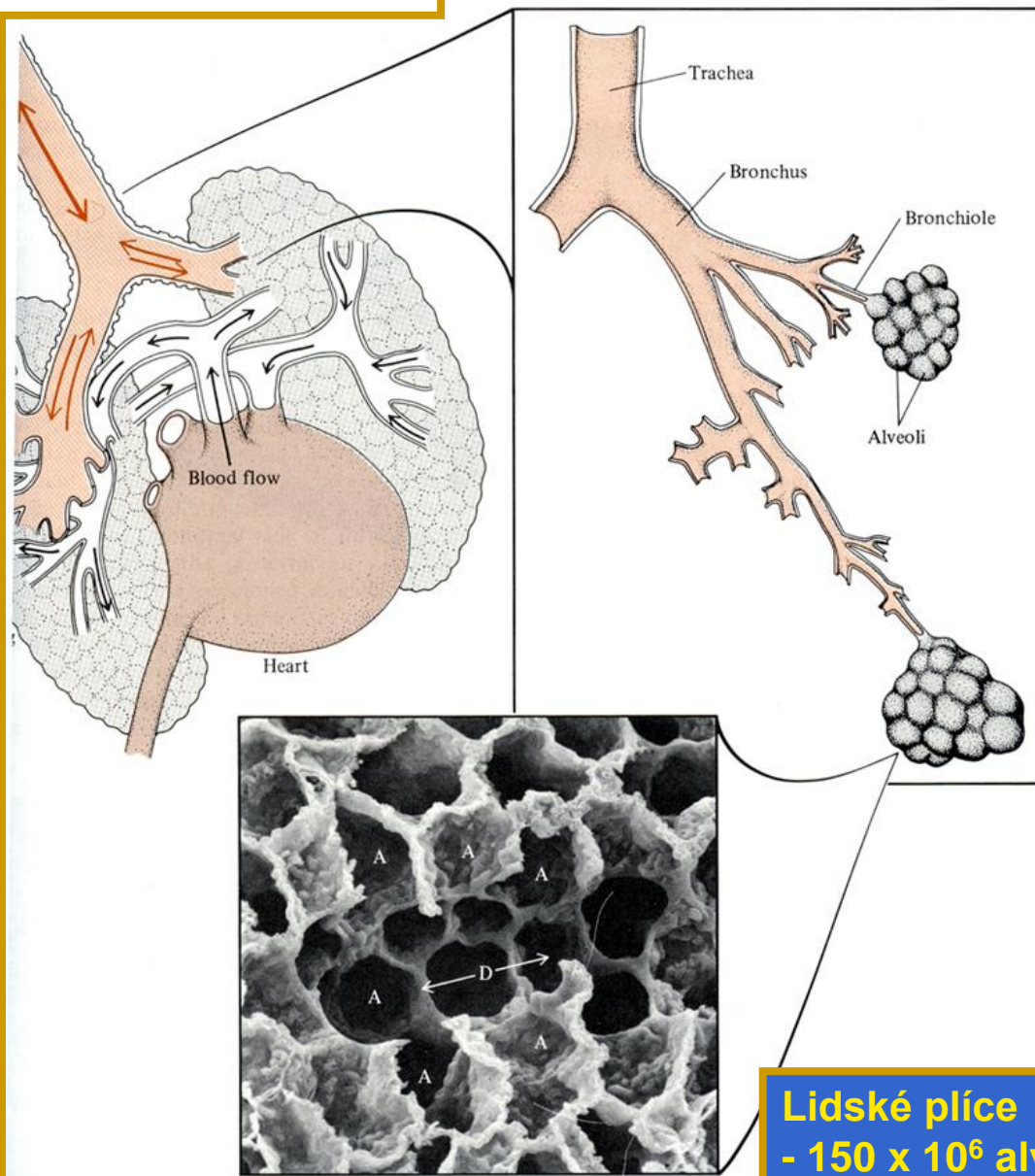


Laticauda colubrina

D) SAVCI

- **obecně velmi dobře vyvinuté plíce s nepostradatelnou funkcí pro dýchání**
- **ventilace je zprostředkována pohybem žeber a bránice**
- **u mnohých je plicní ventilace synchronizována s pohybem**
 - **klokani ~ pístový efekt při skocích**
 - **synchronizace s chůzí (různé poměry, 1:1, 1:2,..)**
 - **netopýři s máváním křídly (1:1)**
- **intenzita ventilace a perfúze není ve všech alveolech stejná**
 - **horní (menší ventilace i perfúze) x dolní část plic**

Schéma savčích plic



Lidské plice
- 150×10^6 alveolů o průměru 150-300 μm
- celková plocha alveolů = 80 $\text{m}^2 \sim 9 \times 9 \text{ m}$

E) PTÁCI

- pravděpodobně nejúčinněji vyvinuté plíce s nepostradatelnou funkcí pro dýchání
- v průběhu ventilace nemění svůj objem, ventilace je prováděna důmyslným systémem vzdušných vaků napojených na plíce a tracheu tyto vaky obklopují vnitřnosti a pronikají i do velkých dlouhých kostí (humerus, femur)
 - u plicních vaků se předpokládá i termoregulační funkce
- plicní ventilace synchronizována s pohybem - s máváním křídly (1:1)

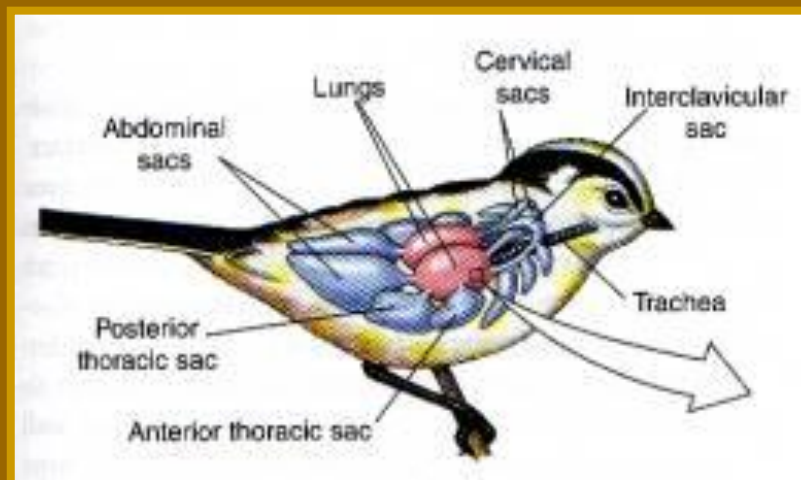
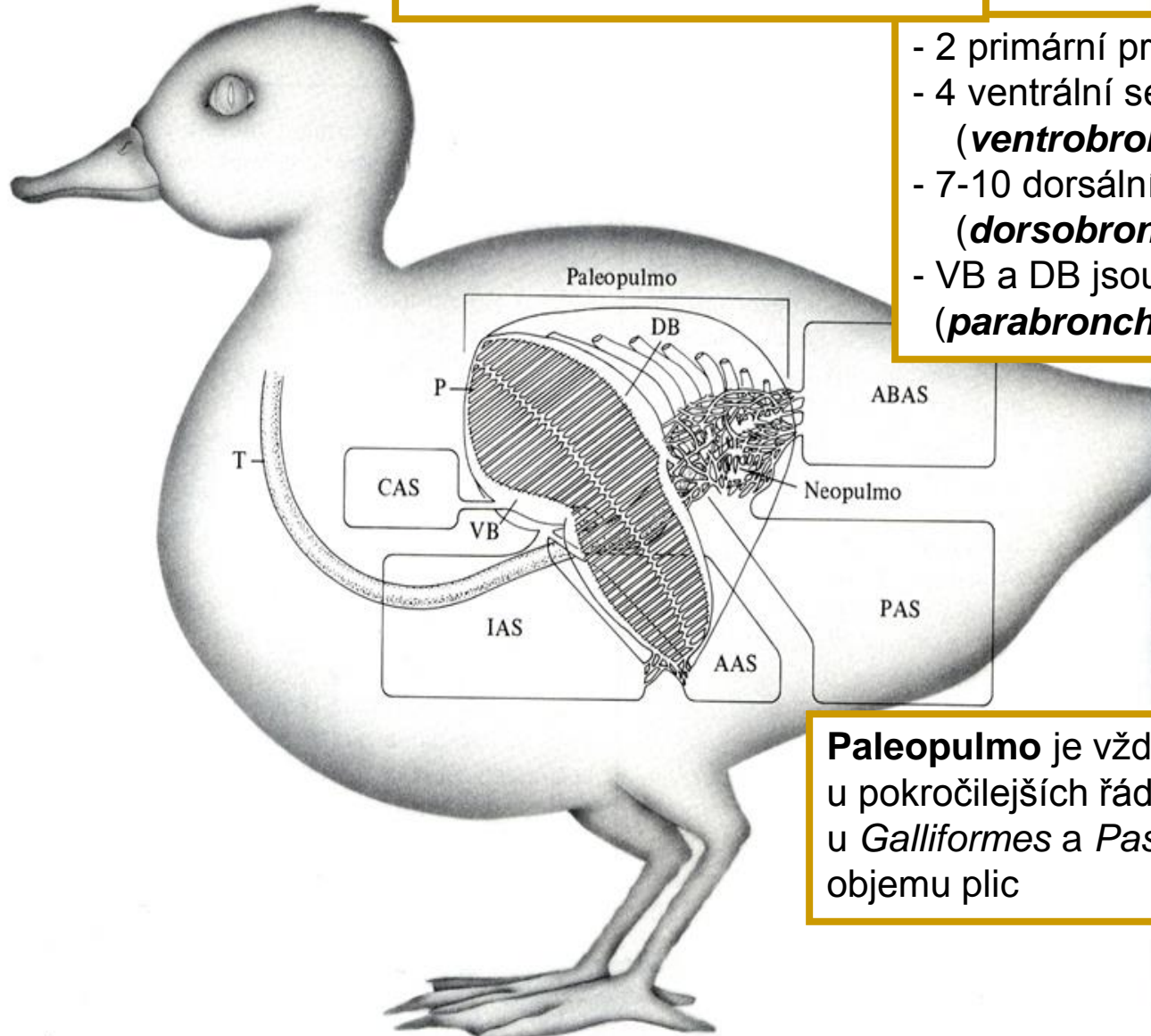


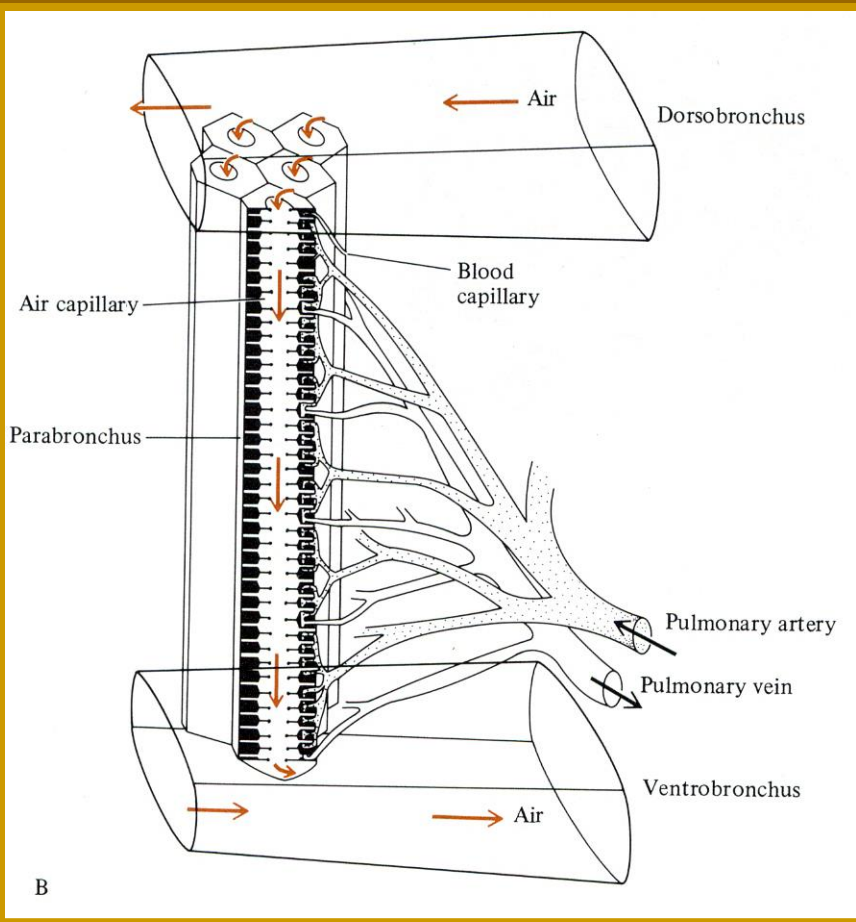
Schéma ptačích plic



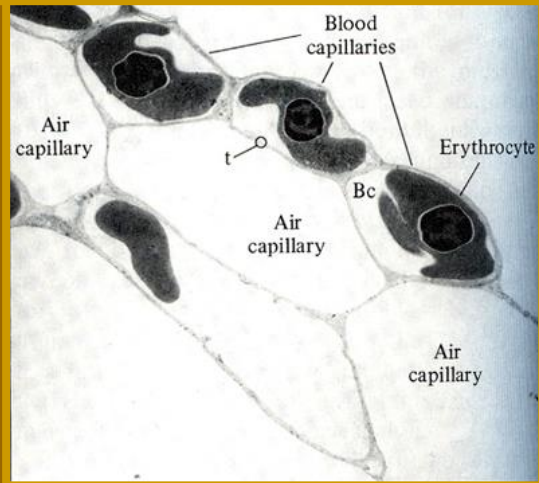
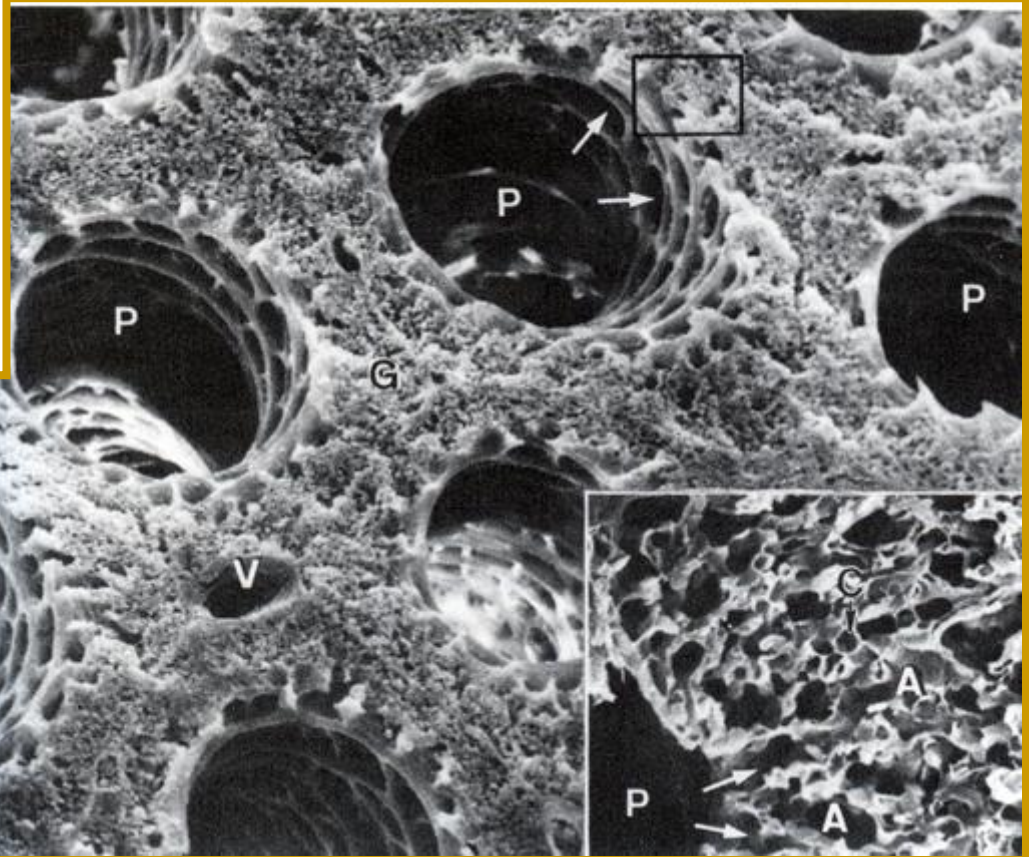
- 2 primární průdušnice (**bronchi**)
- 4 ventrální sekundární průdušnice (**ventrobronchi - VB**)
- 7-10 dorsálních sekundárních průdušnic (**dorsobronchi - DB**)
- VB a DB jsou spojeny množstvím kanálků (**parabronchi - P**)

Paleopulmo je vždy, **neopulmo** jen u pokročilejších řádů (např. emuové nemají), u *Galliformes* a *Passeriformes* tvoří až 25% objemu plic

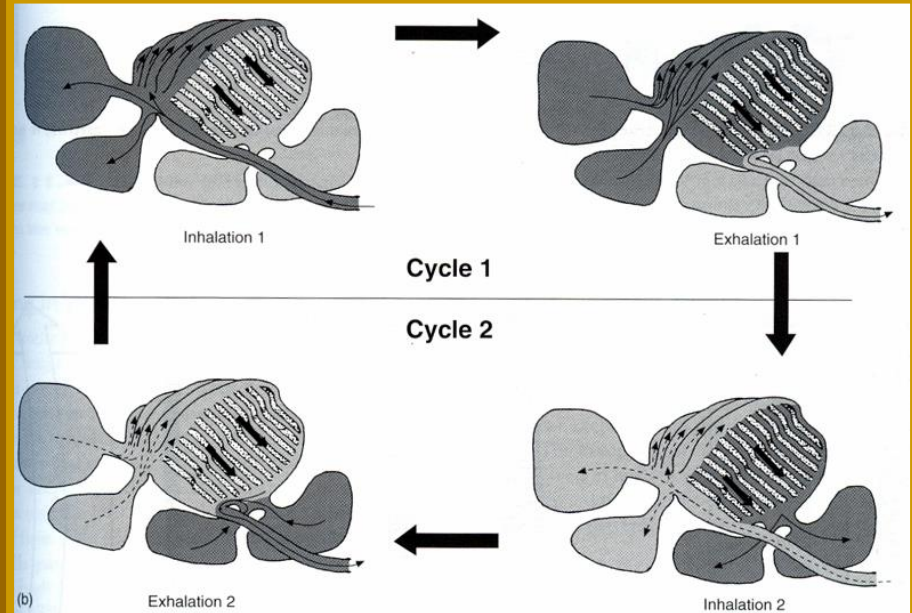
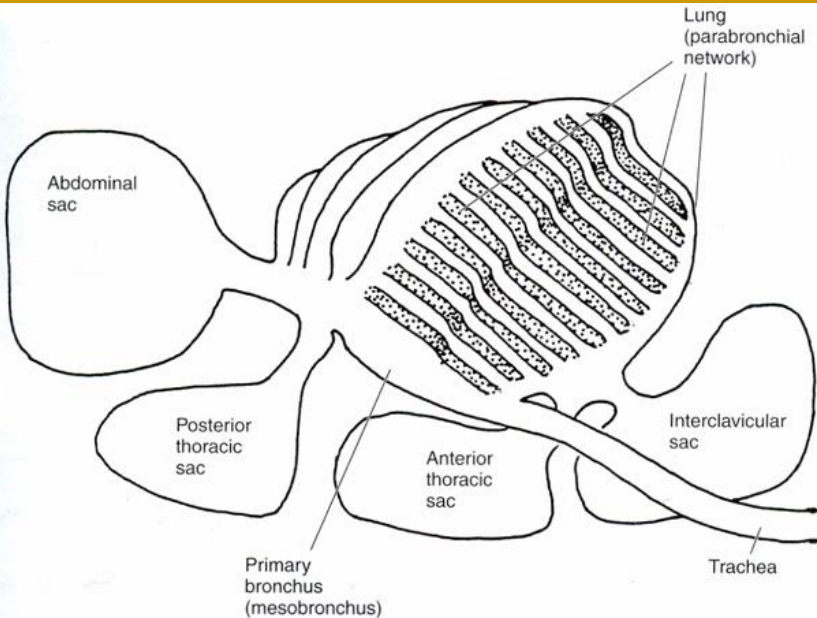
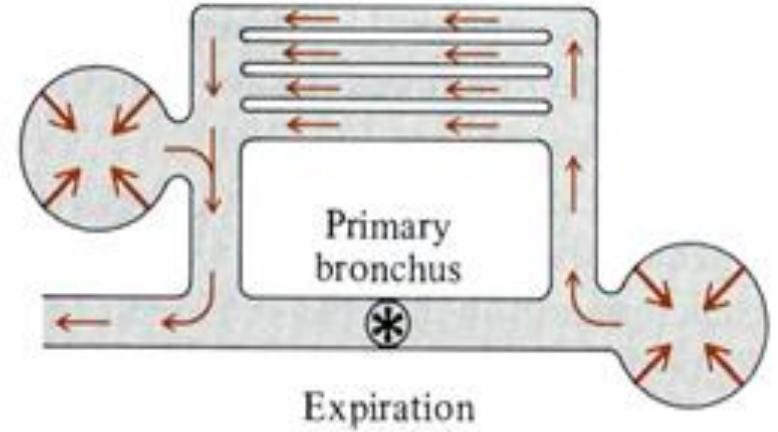
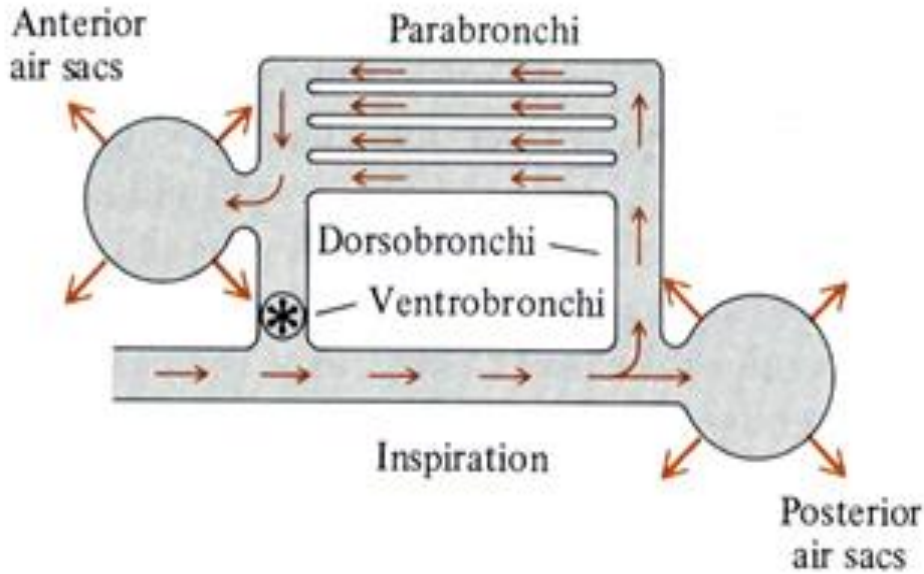
T – trachea; CAS – cervikální, IAS interclavikulární, AAS – anterio thorakální, PAS – posterio thorakální a ABAS – abdominální vzdušný vak



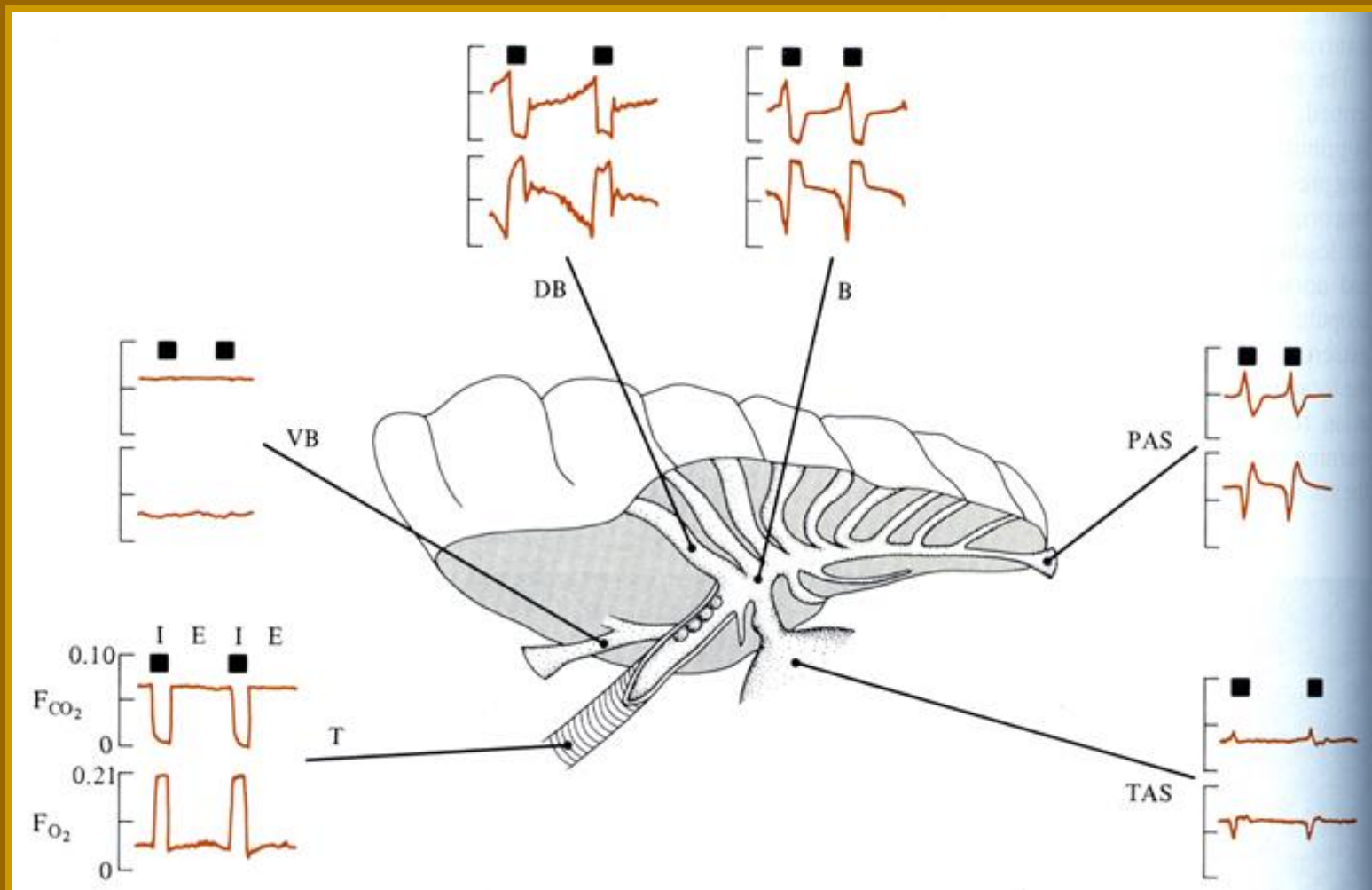
Mikroskopická struktura ptačích plic
 P – parabronchi, G – tkáň výměny plynů,
 A – vzdušné kapiláry, V – cévy, C – krevní kapiláry



Znázornění proudů inspirovaného a expirovaného vzduchu v plicích ptáků



Změny parciálních tlaků CO_2 a O_2 v jednotlivých částech plic ptáků při inspiraci (I) a expiraci (E) vzduchu

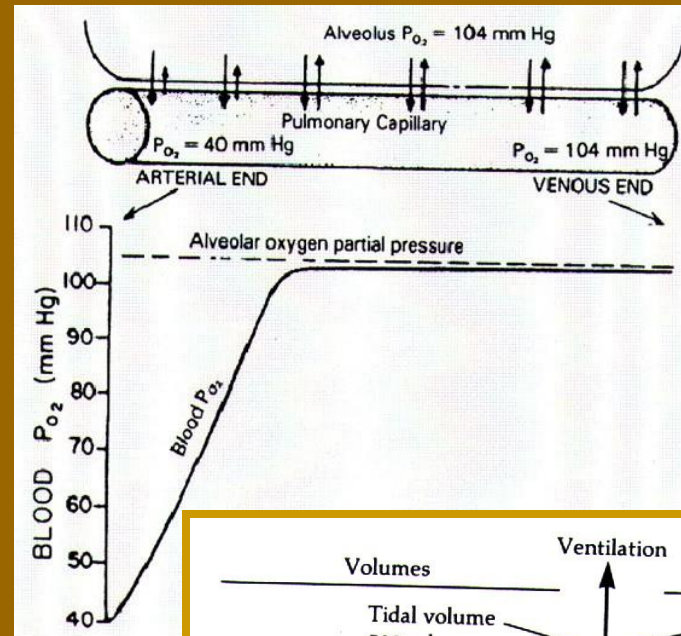


T – trachea, B – primární bronchus, PAS - posteriární vzdušný vak,
 TAS – thoratický vzdušný vak, VB – ventrobronchus, DB – dorso bronchus

Principy plicní ventilace

Ventilace

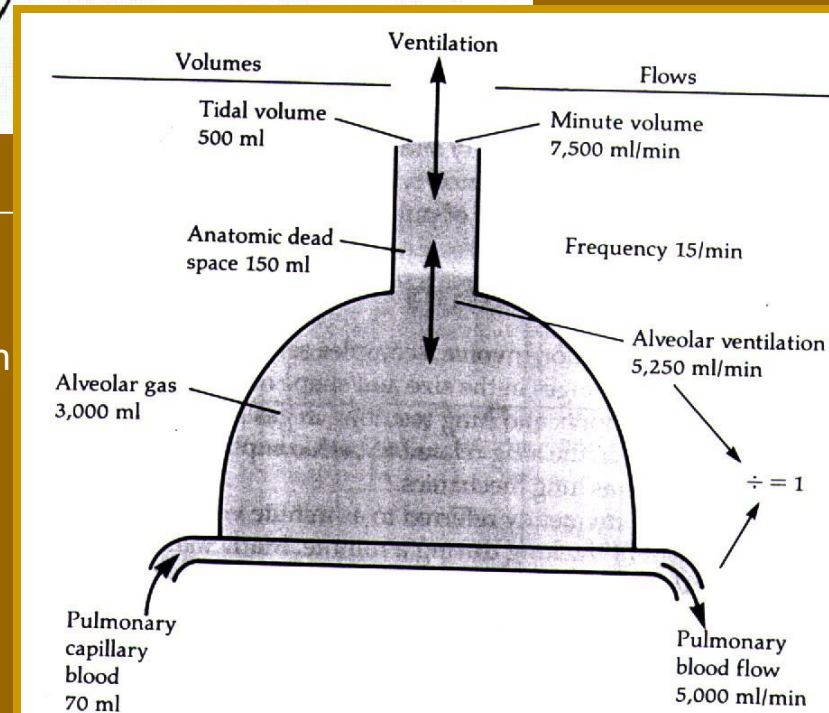
- ventilační objem
- residuální objem
- anatomický mrtvý prostor
- fyziologický mrtvý prostor
- inspirační minutový objem



Parciální tlaky (kPa) plynů v různých částech plic člověka

vzduch mrtvý prostor alveoly vydechovaný vzduch

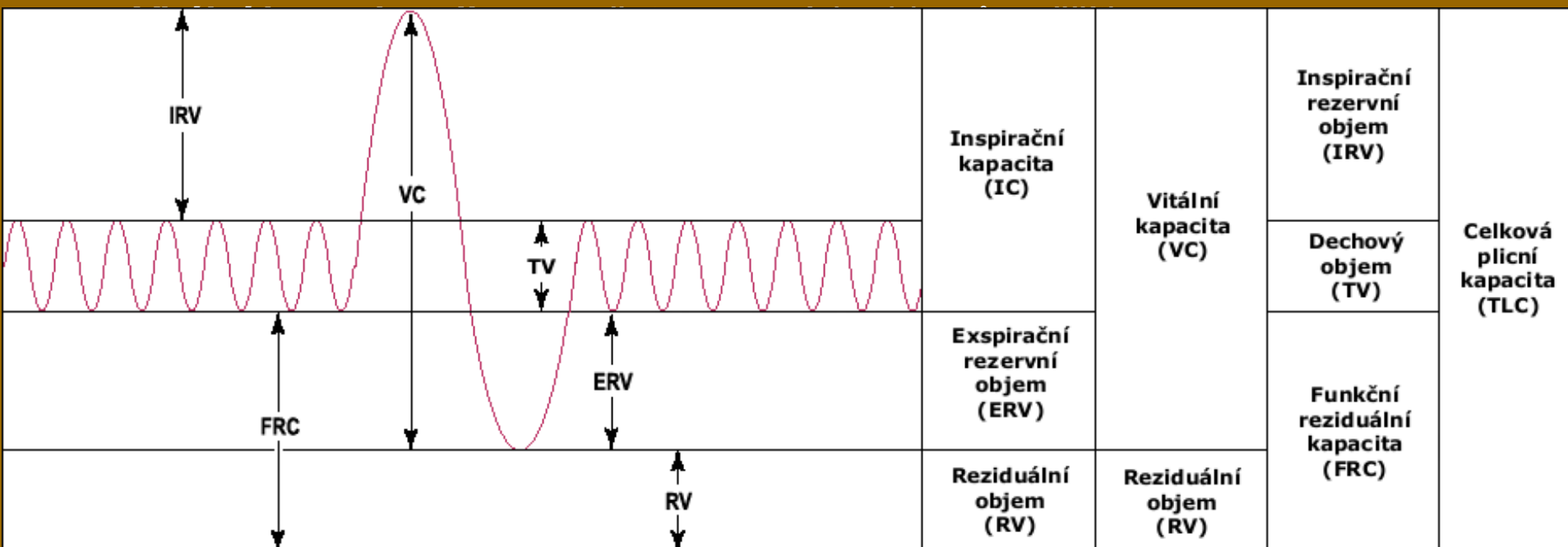
O_2	21,1	19,8	13,8	15,9
CO_2	0,039	0,037	5,32	3,59
vodní páry	0,53	6,25	6,25	6,25
N_2	79,3	74,8	75,6	75,2
celkem	101	101	101	101



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

Inspirační reverzní objem - ~ 2500ml (člověk), maximum co lze vdechnout

Exspirační reverzní objem - ~ 1000ml (člověk), maximum výdechu v klidu

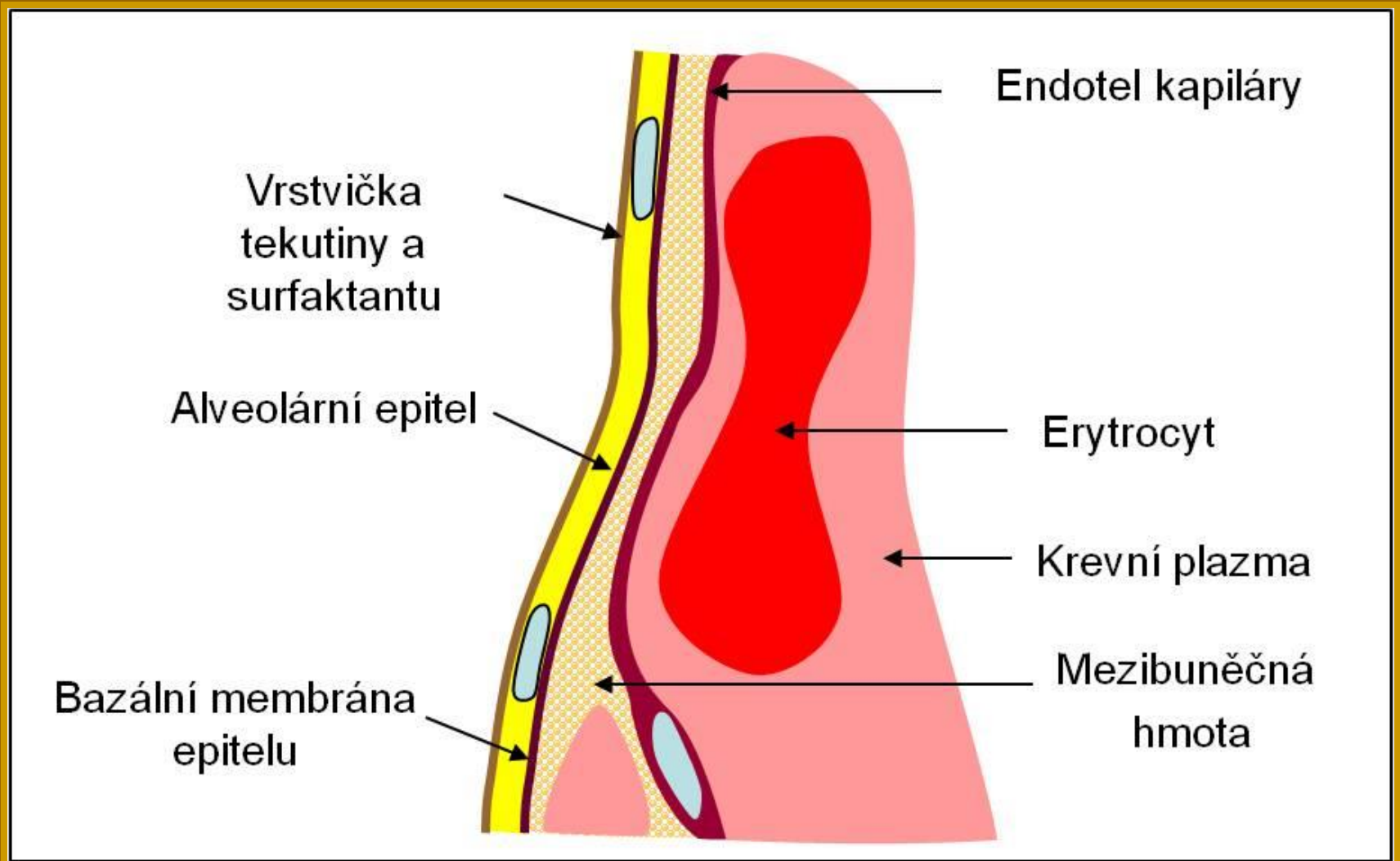


Reziduální objem = objem kolapsový (uvolní se po plicním kolapsu, pneumotoraxu)

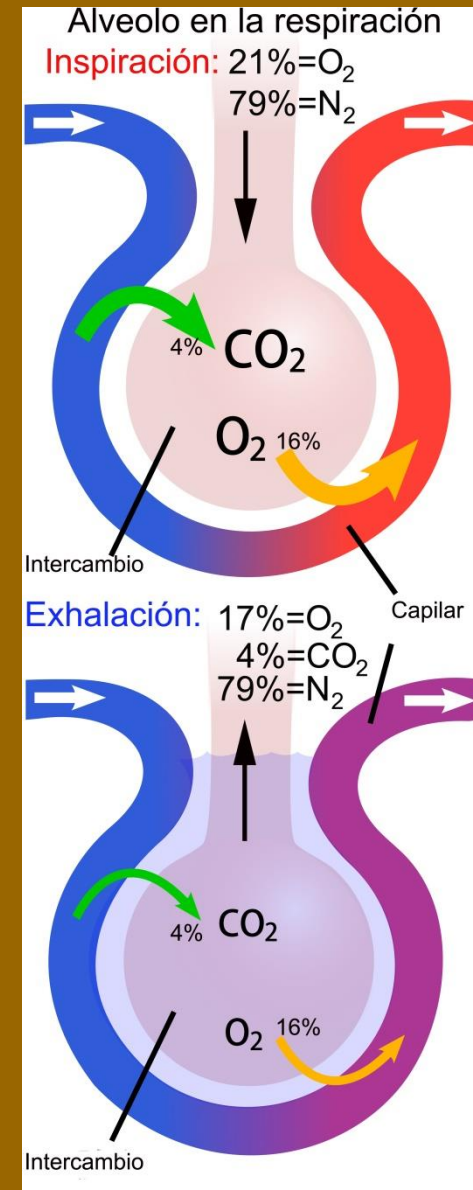
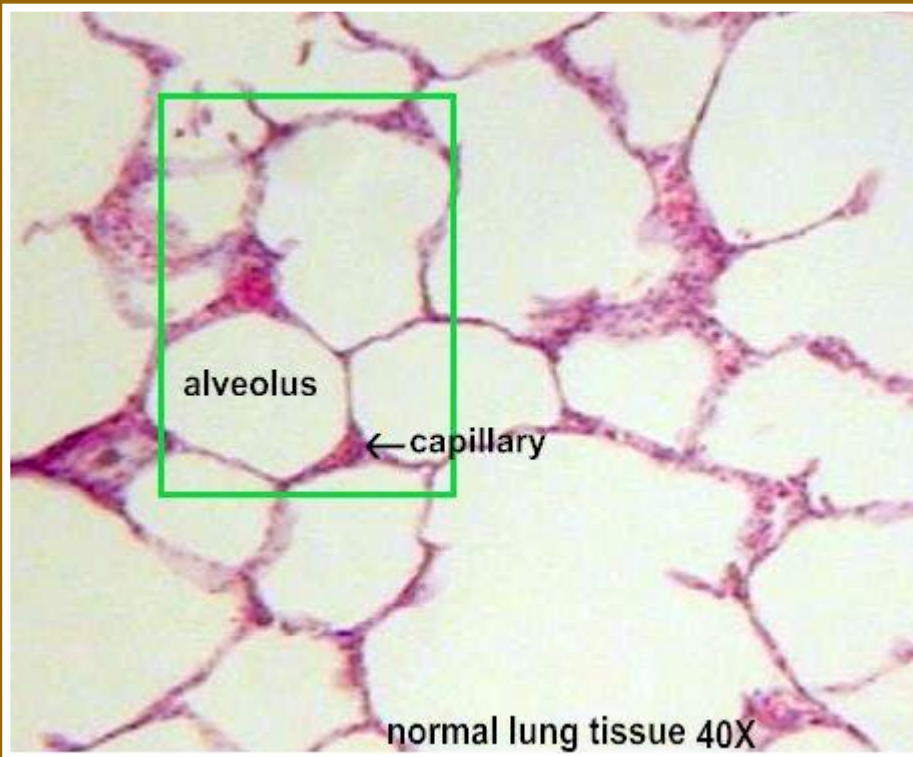
+ objem minimální (část prvního nadechnutí při narození)

Transalveolární výměna plynů

- difúzní vzdálenost
- plicní difúzní kapacita O_2



Alveolární vzduch – řízení ventilace udržuje stejné složení – 13-16% O₂ a 4-5% CO₂



Difúzní vzdálenosti mezi vnějším médiem a krví v kapilárách u různých vzduch dýchajících organismů

	difúzní vzdálenost (μm)
tlamovec (<i>Haplochromis</i>)	0,31-2,0
keříčkovec (<i>Saccobranthus</i>)	
žábry	3,6
vzdušné vaky	1,6
pokožka	98,0
lezoun (<i>Anabas</i>)	
žábry	10,0
nadžaberní dutina	0,21
labyrint	0,21
holub	0,1-1,4
vlaštovka	0,09
t'uhýk	0,17
potkan	0,13-0,26
člověk	0,36-2,5
rejsek	0,27

Plicní difúzní kapacita O_2 (PDK_{O_2} ; ml / min kPa kg)

keříčkovec (*Saccobranthus*)

žábry	0,024
vzdušný vak	0,029
pokožka	0,003

lezoun (*Anabas*)

žábry	0,007
nadžaberní dutina	0,054
labyrint	0,229

skokan (*Rana*)

0,027

varan (*Varanus*)

0,072

ještěr (*Tupinambis*)

0,049

želva (*Pseudemys*)

0,066

želva (*Testudo*)

0,114

slepice

0,580

vrabec

70

špaček

48

myš (aktivní)

7,5

rejsek (aktivní)

11,2

člověk (v klidu)

0,3

člověk (aktivní)

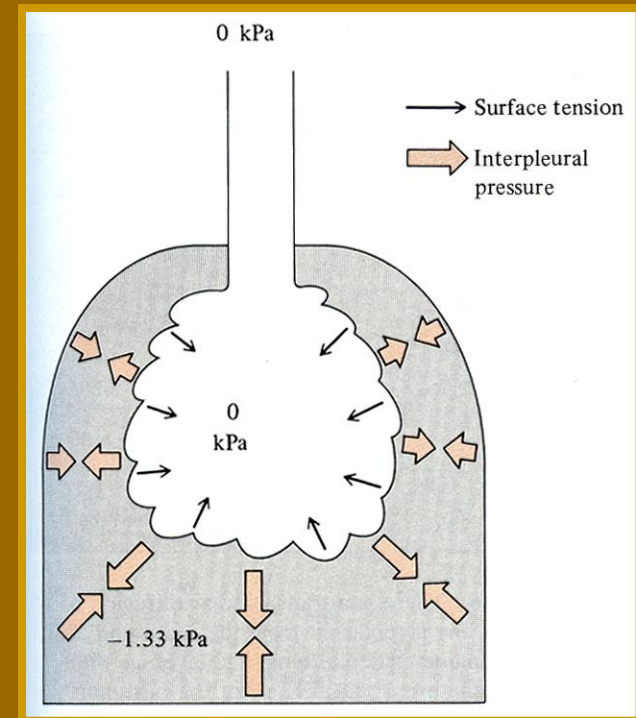
3,59

Stabilizace alveolů

- je potřeba vyrovnat tlak povrchového napětí vody ~> smáčedla / surfaktanty
- dipalmityl-lecitin v kombinaci s proteiny

Povrchové napětí vody a různých povrchových filmů

	povrchové napětí (mN / m)
voda (0°C)	76,6
voda (20°C)	72,8
voda (40°C)	69,6
mýdlový roztok	25
10% butyl alkohol	26
povrchový film plynového měchýře karase	10-20
povrchový film plic kaprouna (<i>Amia</i>)	3,9
povrchový film plic bahníka (<i>Lepidosiren</i>)	1
povrchový film plic savců	1

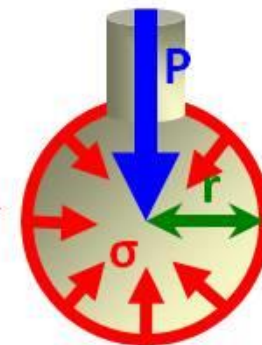
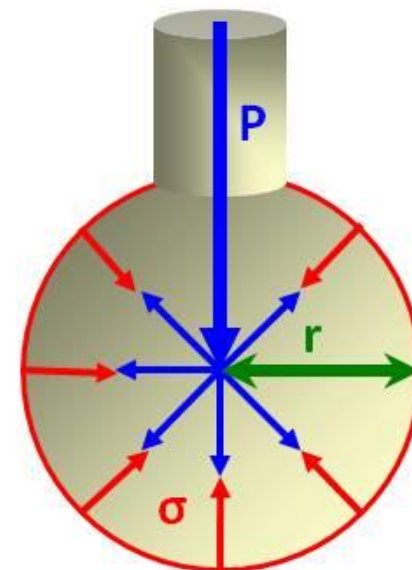


Povrchové napětí alveolů = 2/3 elastických sil plic

Laplaceův zákon $P = 2\sigma/r$

- **P** je distenzní tlak
- **σ** je povrchové napětí
- **r** je poloměr alveolu

P potřebný k udržení otevřených alveolů
se **zvyšuje** při $\uparrow \sigma$ a/nebo $\downarrow r$



Funkce surfaktantu

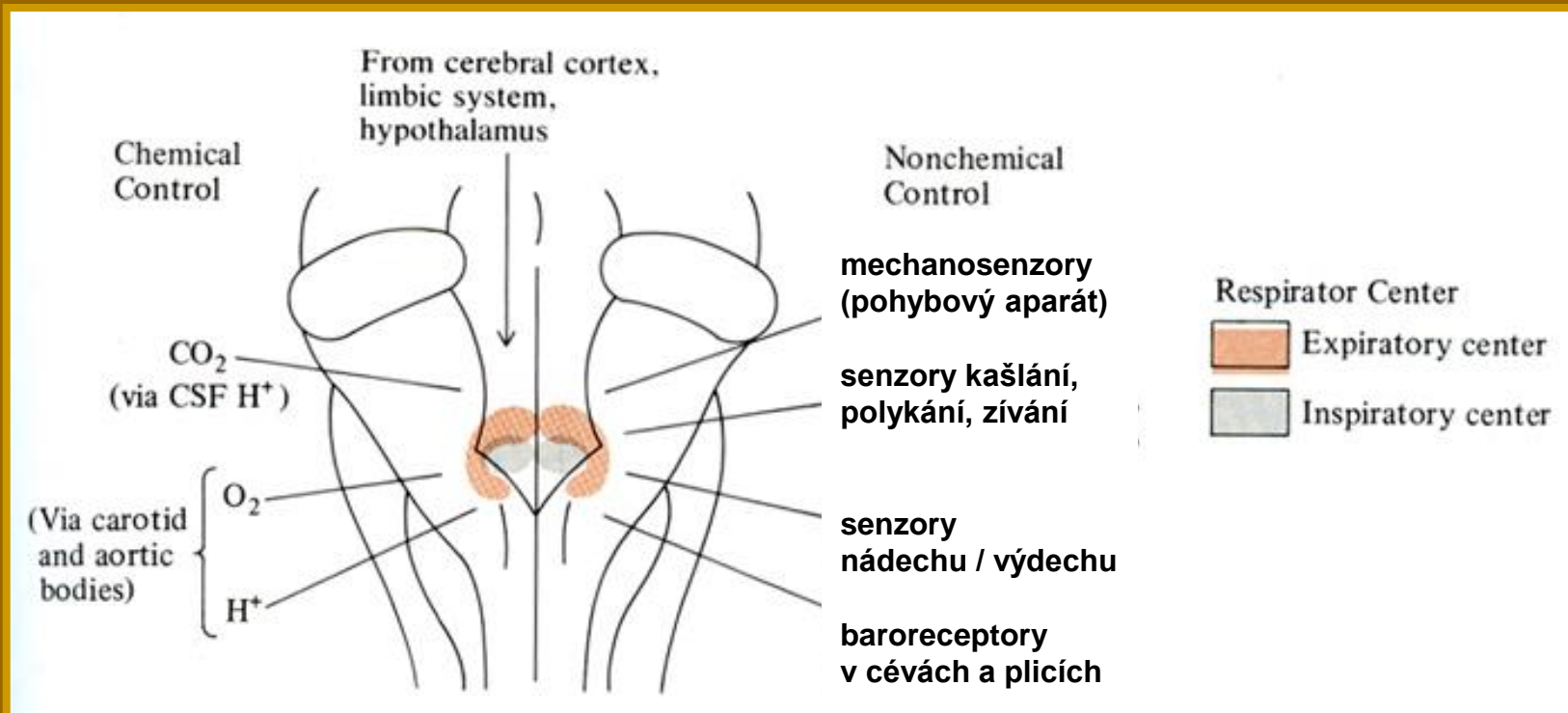
- **snižuje povrchové napětí alveolů**
 - zvyšuje poddajnost (complianci) plic
 - snižuje práci dýchacích svalů
 - zabraňuje kolapsu alveolů při výdechu
 - znesnadňuje vznik plicního otoku
- **antimikrobiální účinek**
 - obsahuje nespecifické opsoniny
 - aktivizuje alveolární makrofágy
 - mechanická bariéra adheze mikrobů v alveolech
 - usnadňuje mukociliární transport

Řízení respirace

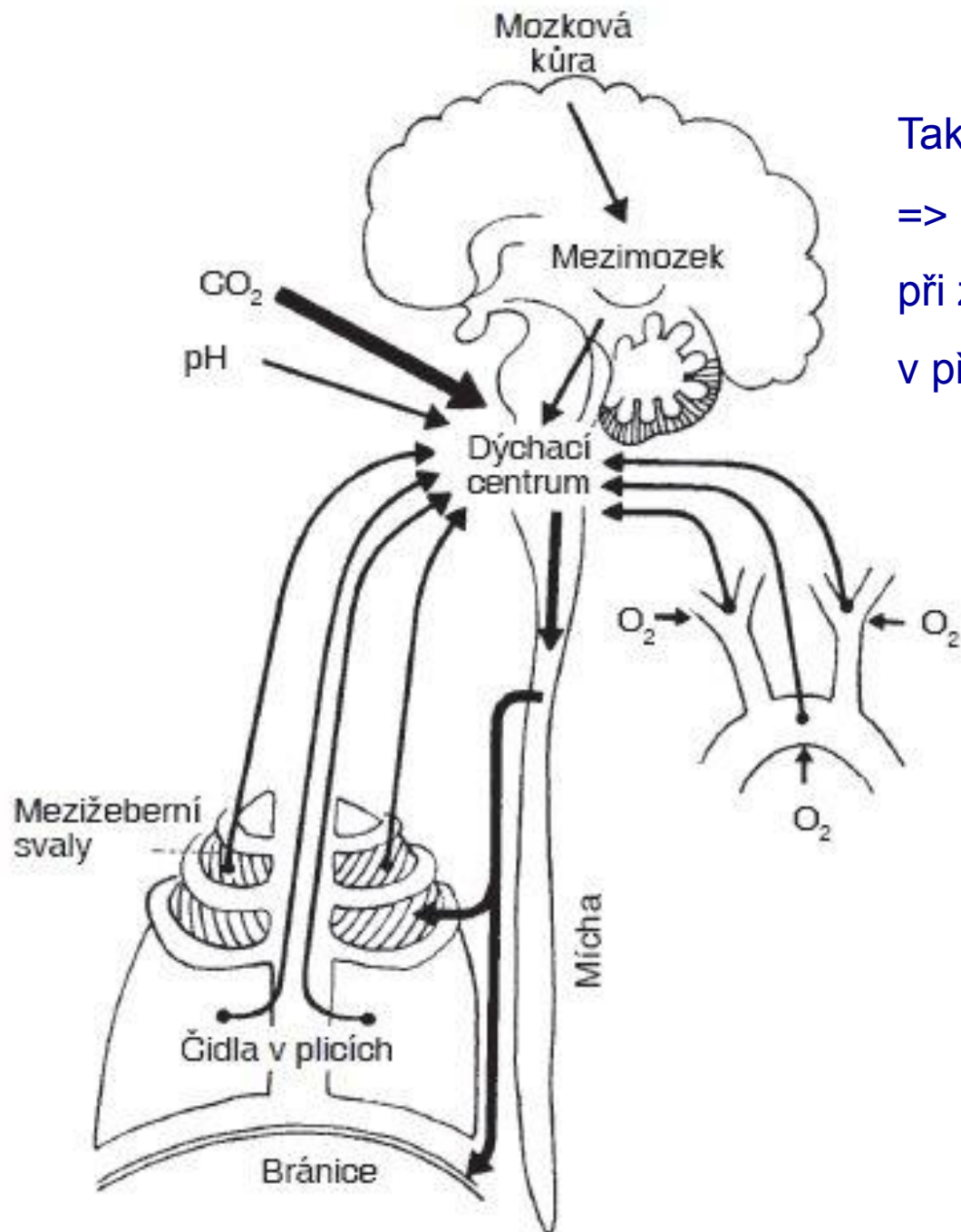
- respirace ve vodě – větší kapacita vody pro CO_2 než pro O_2
 - ~ parciální tlaky (p) CO_2 se mění jen málo
 - > **receptory** **sensitivní zejména na změny parciálních tlaků O_2**

- respirace na vzduchu – stejná kapacita vzduchu pro CO_2 a O_2
 - ~ parciální tlaky se mění stejně
 - celkové množství O_2 v krvi (díky vazbě na hemoglobin) se přiměřeně nemění s poklesem $p\text{O}_2$ a s poklesem rozpuštěného O_2
 - > **receptory** **sensitivní zejména na změny parciálních tlaků CO_2**
(- změna pH – K^+ kanály citlivé k poklesu pH)

Schéma inspiračního a respiračního centra v prodloužené míše obratlovců



- křížová aktivace / inhibice mezi expir. a inspir. centrem
=> *základní dýchací rytmus*
- nadřazená centra Varolova mostu:
 - apneustické – stimuluje inspirační neurony
 - pneumotaxické – stimuluje expirační neurony
- kombinace aktivací center Varolova mostu a prodloužené míchy
=> *normální klidový respirační rytmus*



Také „anticipační zpětná vazba“

=> Proprioreceptory ve svalech a šlachách
při zvýšené námaze stimulují dýchání
v předstihu před zvýšením CO₂

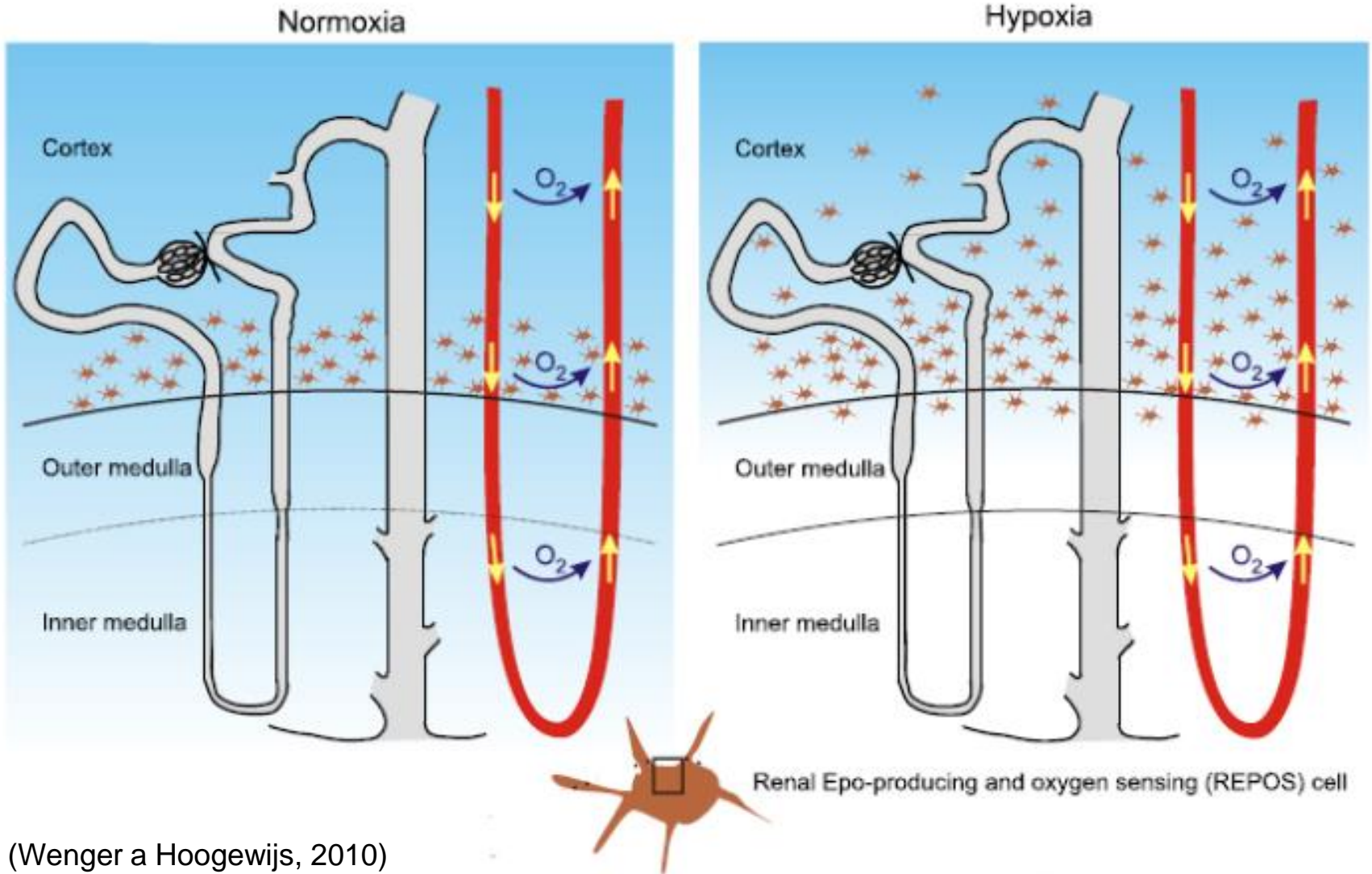
Recepce kyslíku (savci)

Tkáňová úroveň – přizpůsobené struktury se schopností výrazné odezvy na změny v koncentraci O_2

- **Karotické tělísko** – glomové buňky / buňky I. Typu (neurosekreční chemoreceptory, dopamin a acetylcholin – zvýšeno poklesem pO_2 v krvi)
 - průtok krve 1,5-2L / 100g / min (mozek 120ml / 100g / min)
- **Plicní krevní oběh** – buňky hladké svaloviny plicních cév (vlastní mechanismus)
 - endotelie plicních cév (NO, prostacyklin – vasodilatace; endotelin, tromboxan A2 – vasokonstrikce)
- **Neuroepiteliální tělíška** (NEB) v lumen plicních cest (zejména neonatální) – produkce serotoninu, inervace bloudivým nervem
- **Plicní neuroepiteliální buňky** (PNEC) – roztroušené v celém plicním epitelu
NEB i PNEC s věkem mizí
- **Buňky dřeně nadledvin** (fetální a neonatální – produkce katecholaminů při hypoxii)

Ledviny – REPOS, buňky produkující erythropoietin (EPO)

=> regulace proliferace a zrání erytrocytů



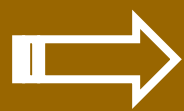
(Wenger a Hoogewijs, 2010)

Keratinocyty – hypoxie

(část O_2 získávají přímo!)

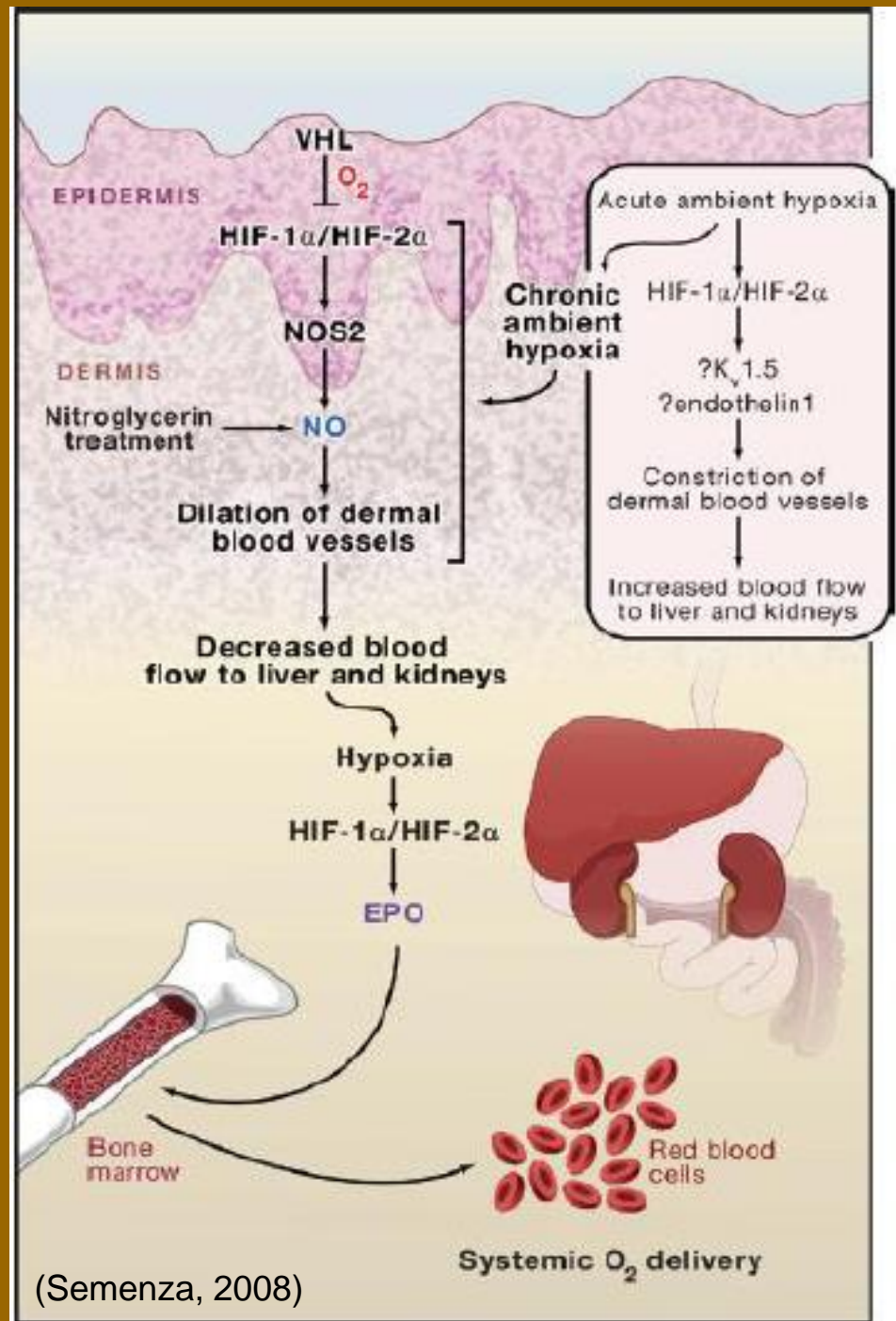
=> produkce NO = vasodilatace

=> produkce VEGF = angiogeneze



Prokrvení kůže

- pokles PO_2 v těle
- aktivace REPOS



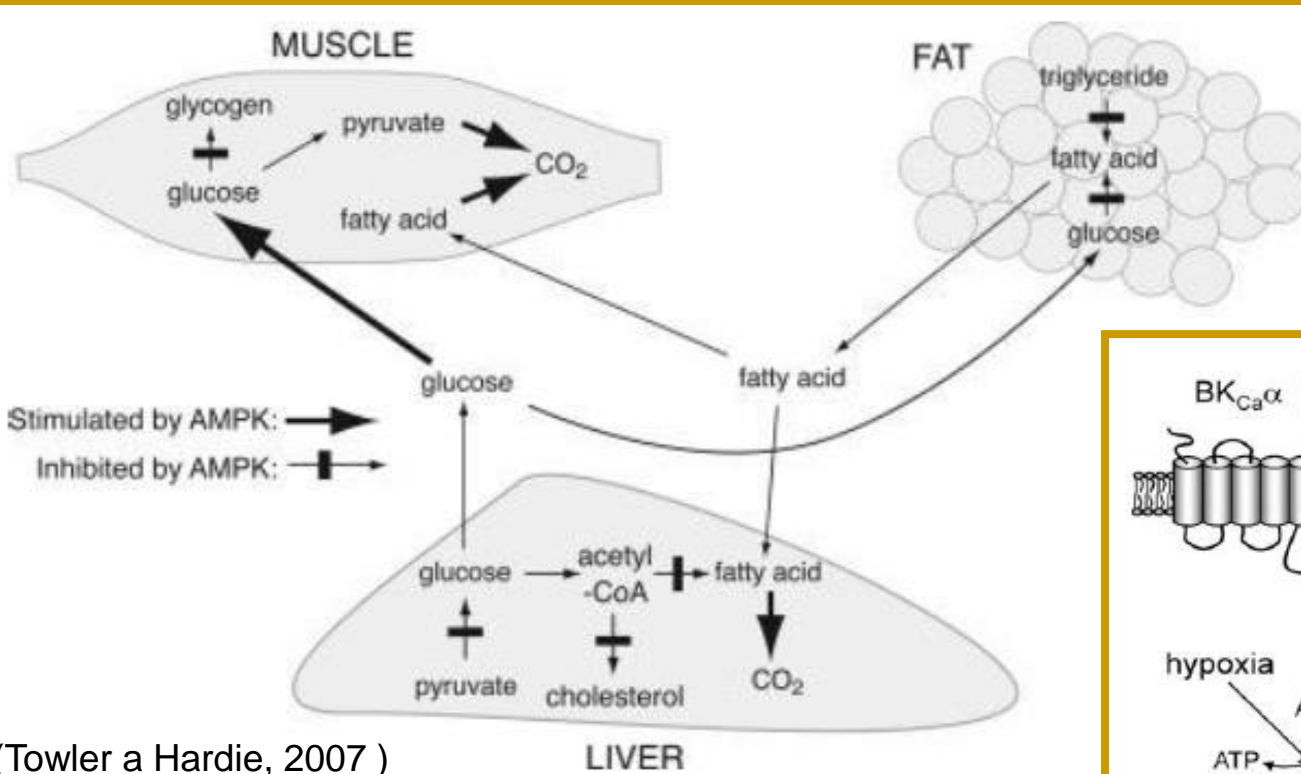
(Semenza, 2008)

Buněčná úroveň – jednotlivé molekulární mechanismy citlivé ke změnám koncentrace O_2

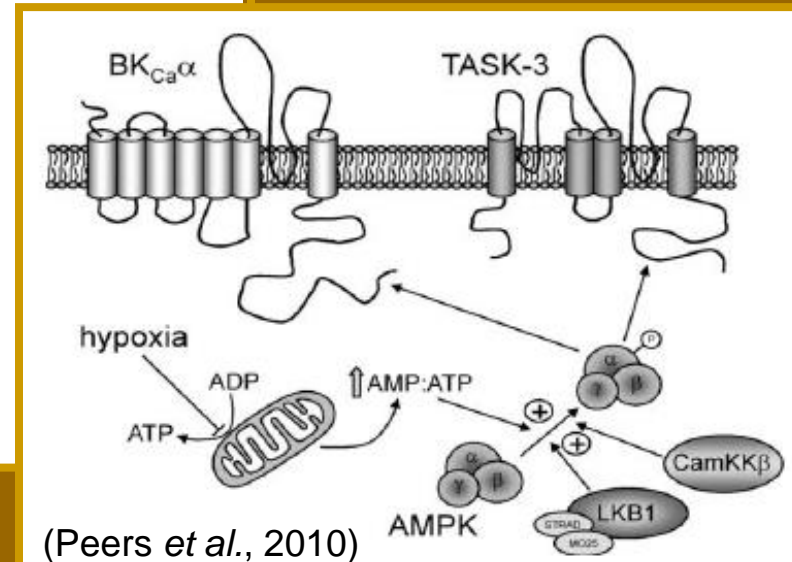
Akutní hypoxie

Bioenergetické sensory – klíčová úloha mitochondrií

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



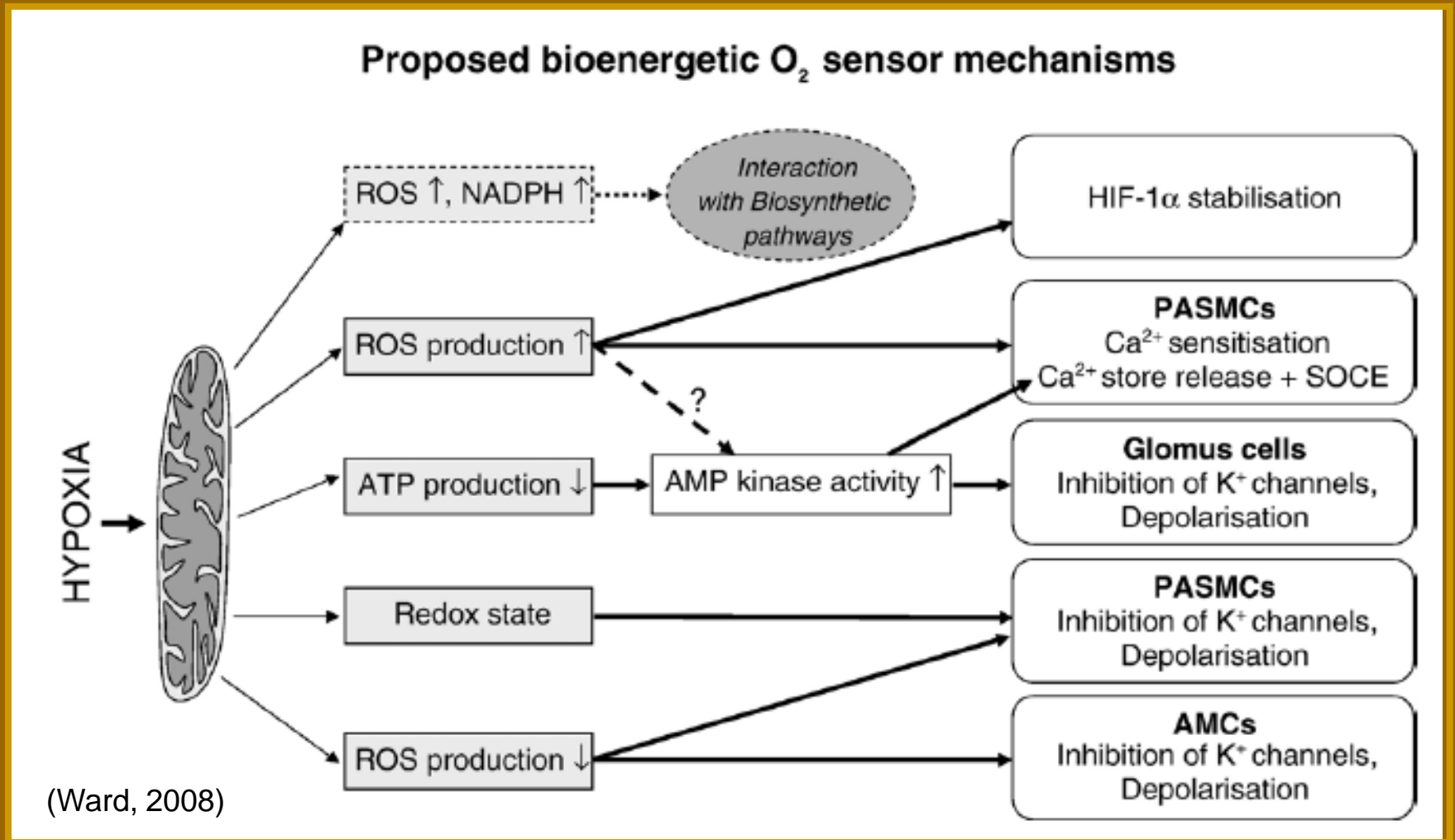
AMPK reguluje metabolismus i aktivitu iontových kanálů



(Peers *et al.*, 2010)

(Towler a Hardie, 2007)

- ROS (reactive oxygen species), redoxní teorie

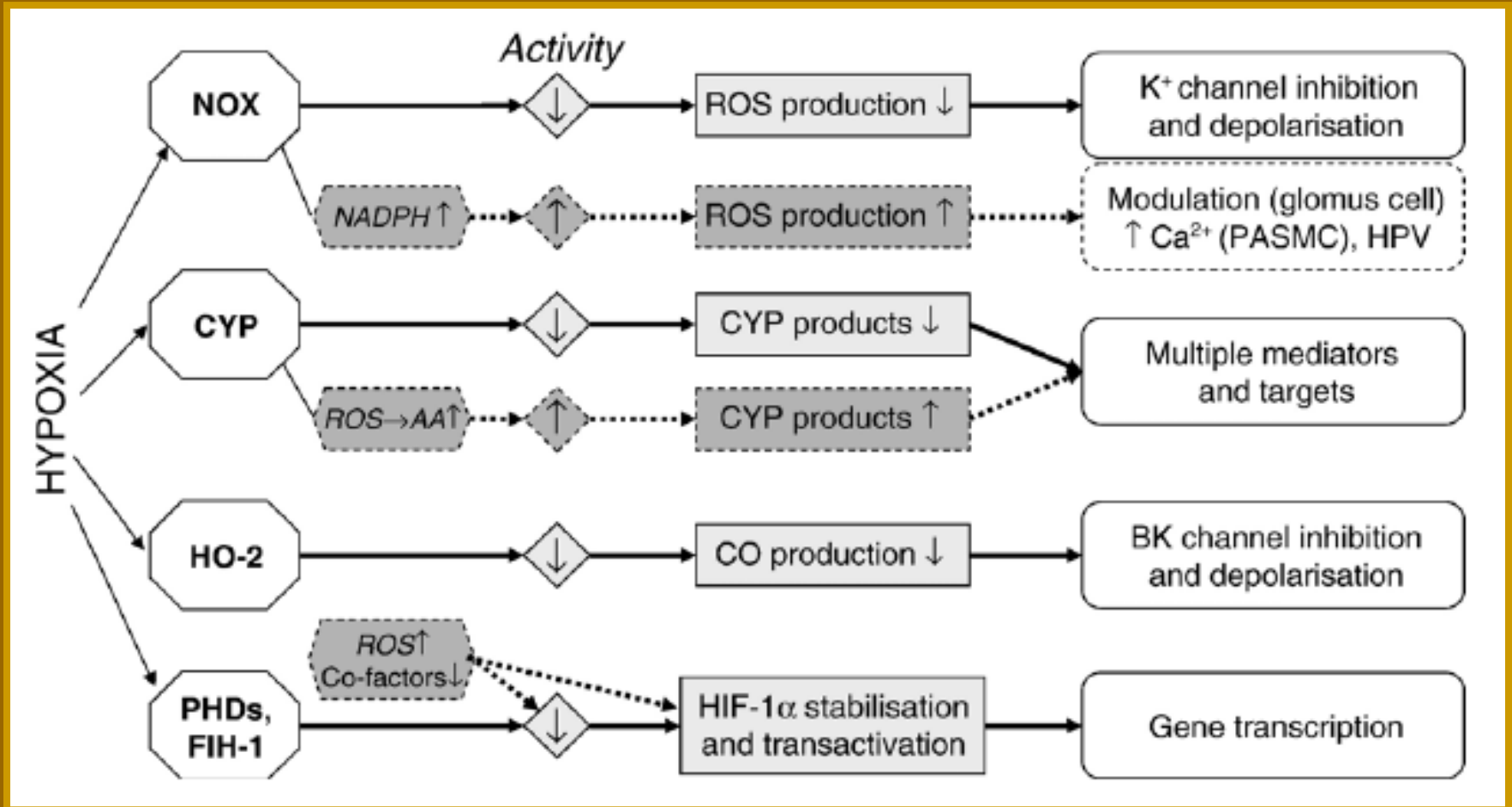


PASMCS - pulmonary arteries smooth muscle cells; buňky hladké svaloviny plicních cév

AMCs - adrenal medulla cells; buňky dřeně nadledvin

Biosyntetické sensory

- NADPH oxidázy
- Hem oxygenáza-2
- Cytochrom p-450 monooxygenázy



Chronická hypoxie

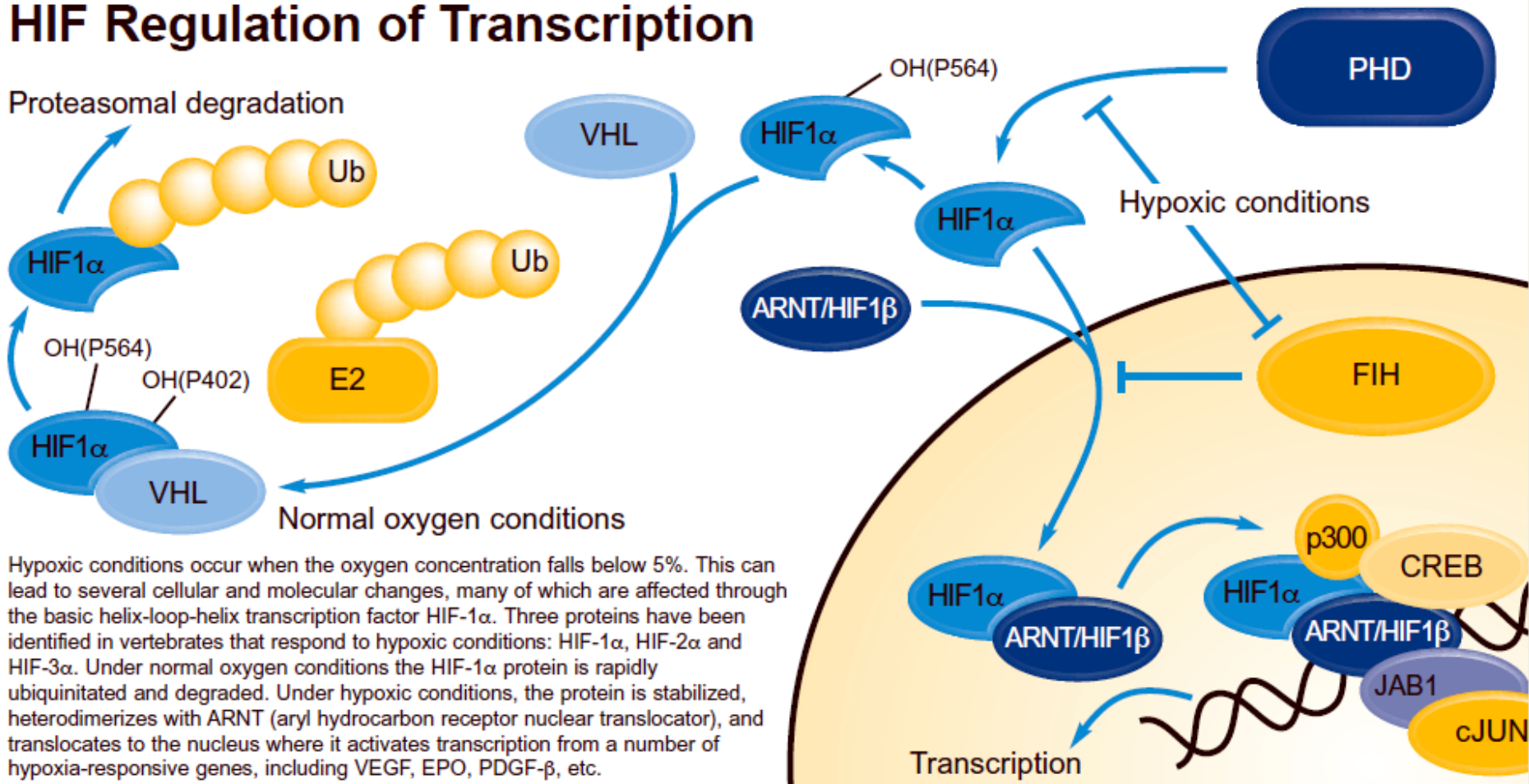
Sensorem jsme zejména prolyl-hydroxylázy => stabilizace / degradace hypoxií indukovaného faktoru (HIF)

HIF – hypoxia inducible factor

- je součástí obecné odpovědi na hypoxii
- je konstitutivně exprimovaný
- přítomnost kyslíku indukuje jeho degradaci
- nedostatek kyslíku způsobuje jeho akumulaci

- indukuje buněčnou proliferaci
- indukce cyklinu D1
- indukce růstových faktorů
- indukuje angiogenezi -> VEGF
- indukuje erythropoézy -> EPO

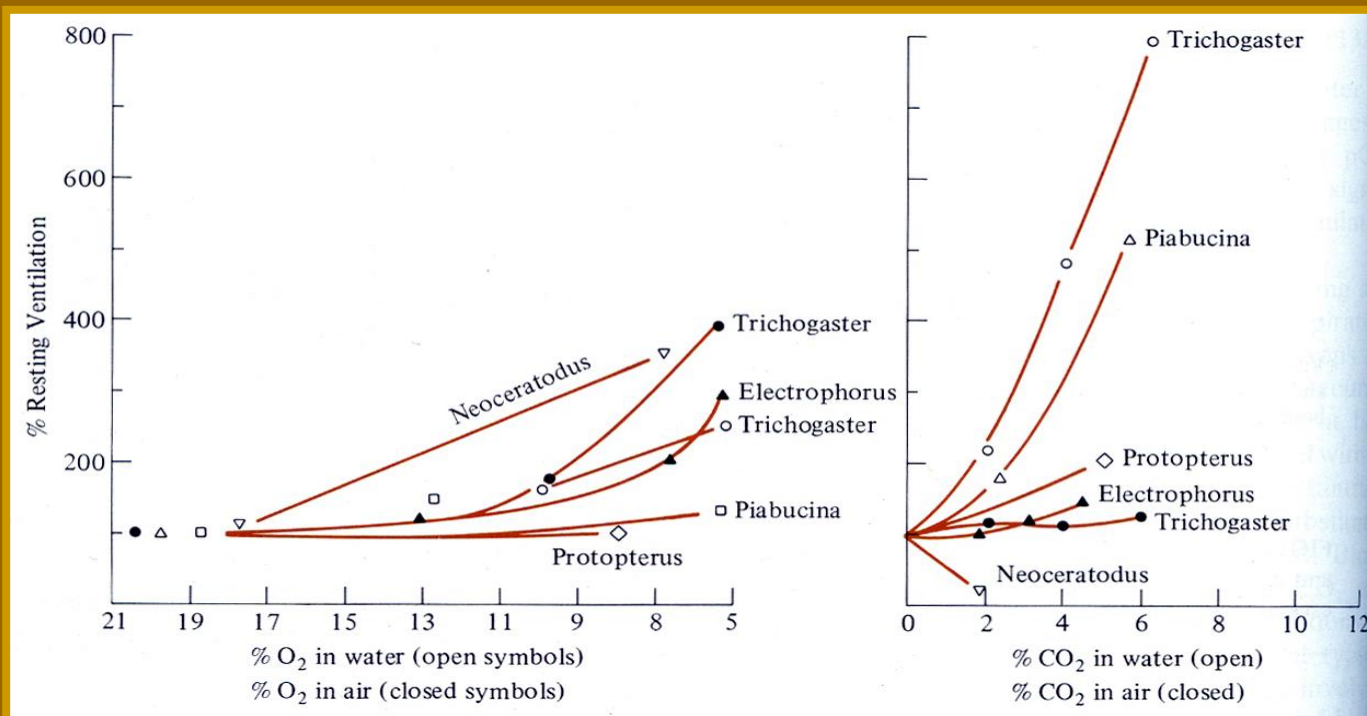
HIF Regulation of Transcription



Změny v koncentraci CO₂ a O₂ jako stimulant intenzity ventilace

Ryby

- intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O₂ a CO₂ ve vzduchu a ve vodě
- senzitivita je druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O₂ (vzduch x voda)
 - u *Piabucina* hyperkapnie ve vodě vede k omezení žaberní ventilace
 - u *Neoceratodus* hypoxie ve vodě stimuluje žaberní ventilaci, hyperkapnie ve vodě potlačuje žaberní ventilaci a stimuluje vzdušné dýchání



Obojživelníci

- receptory v aortě citlivé k hypoxii i hyperkapnii (shoda se savci)
- zřejmě nemají CO₂ receptory v plicích (na rozdíl od plazů a ptáků, ale napěťové receptory v plicích jsou citlivé k pCO₂)
- podobně jako u vzduch dýchajících ryb je senzitivita k vodnímu / vzdušnému pCO₂ a O₂ druhově specifická a zdá se závislá na preferenci v zdroji O₂ (vzduch x voda)

Plazi

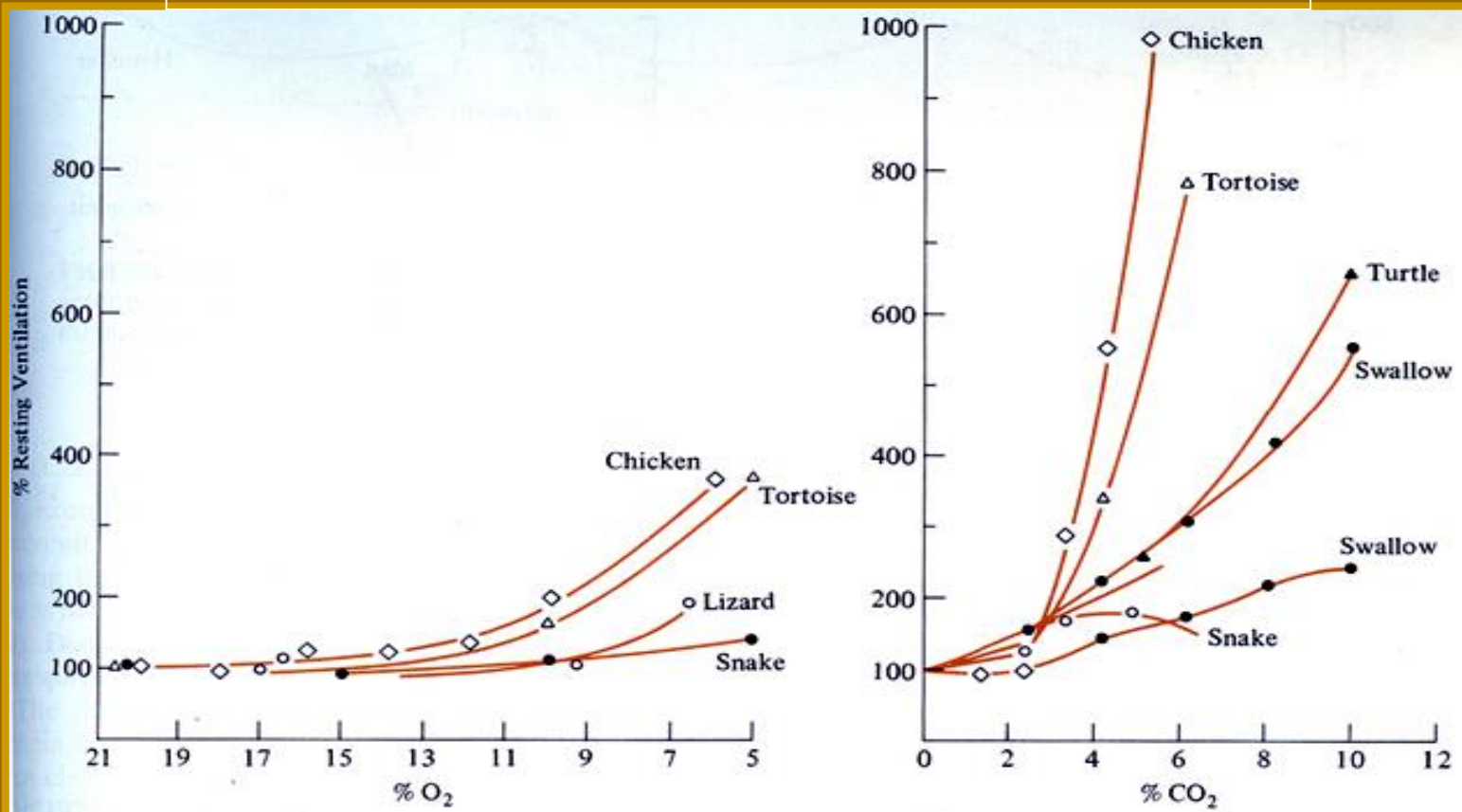
- pravděpodobně nemají chemoreceptory v aortě a krkavicích, ale mají CO₂ receptory v respiračním traktu
- u některých je ventilace regulována zejména pO₂ u jiných pCO₂
- hypoxie nebo hyperkapnie často vede k útlumu aktivity / metabolismu



Ptáci

- pro regulaci ventilaci je významnější hyperkapnie než hypoxie
- podobně jako u savců karotická a aortická tělíska
- receptory v dýchacím traktu (parabronchi) citlivé jen na $p\text{CO}_2$ (při vysokém $p\text{CO}_2 > 6.7$ kPa snížení frekvence akčních potenciálů)

Intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O_2 a CO_2 u plazů a ptáků



Savci

- primární regulátor respirace je změna $p\text{CO}_2$
- 2 základní typy receptorů

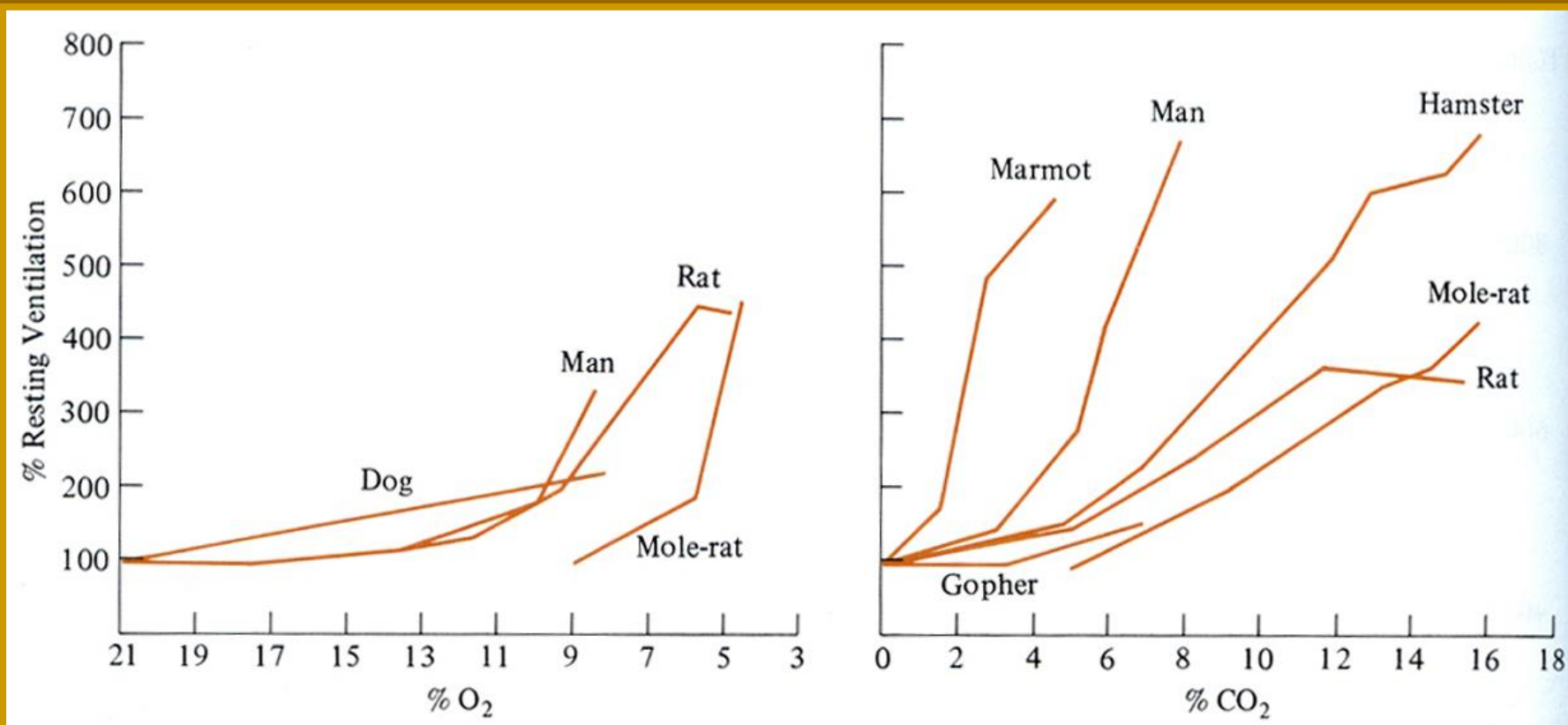
1) *karotická a aortická tělíška*

- pravděpodobně původem z žaberních receptorů,
- jsou citlivé na změny $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ a pH

2) *centrální chemoreceptory* respiračního centra v prodloužené míše

- jsou citlivé na změnu koncentrace H^+ (pH) v mozkomíšním moku (CSF), jeho pH je přímo úměrné koncentraci CO_2 v krvi díky pronikání CO_2 mozko-krevní bariérou, která je nepropustná pro H^+
- citlivost k změně $p\text{CO}_2$ má adaptivní charakter ~ typicky u potápěčích se nebo hrabavých druhů (běžně jsou vystaveni hypoxii a hyperkapnii)
=> citlivost na zvýšené množství CO_2 je snížena

Intenzita ventilace v závislosti na koncentraci O_2 a CO_2 u různých savců



Marmot – svišť
Gopher – syseľ
Mole-rat - rypoř



Potápění

- zadržení dechu ~ zástava ventilace
- hydrostatický tlak ovlivňuje výměnu plynů
 - více O_2 a N_2 se ze vzduchu v plicích dostane do tělních tekutin
 - nebezpečí jejich rychlého uvolnění – Caissonova nemoc
 - vysoký pO_2 – toxicita a křeče
 - vysoký pN_2 - narkotizace
- hluboko se potápějící savci -> potopení s výdechem, kolaps alveolů
 - => plyn jen v mrtvém prostoru plic (~nevstřebává se)
 - => tužší/pevnější plíce -> snadnější roztažení alveolů
- mořští hadi a mořské želvy
 - pravděpodobně snížena citlivost k toxickému působení O_2 a narkotizaci N_2
 - nadbytečný N_2 uvolňují kůží do prostředí
 - krev vracející se z těla do srdce vynechá plíce (bypass – neoddělený plicní oběh)

Proporční zastoupení O₂, N₂ a CO₂ v organismu v závislosti na hloubce u potápěče s přístrojem

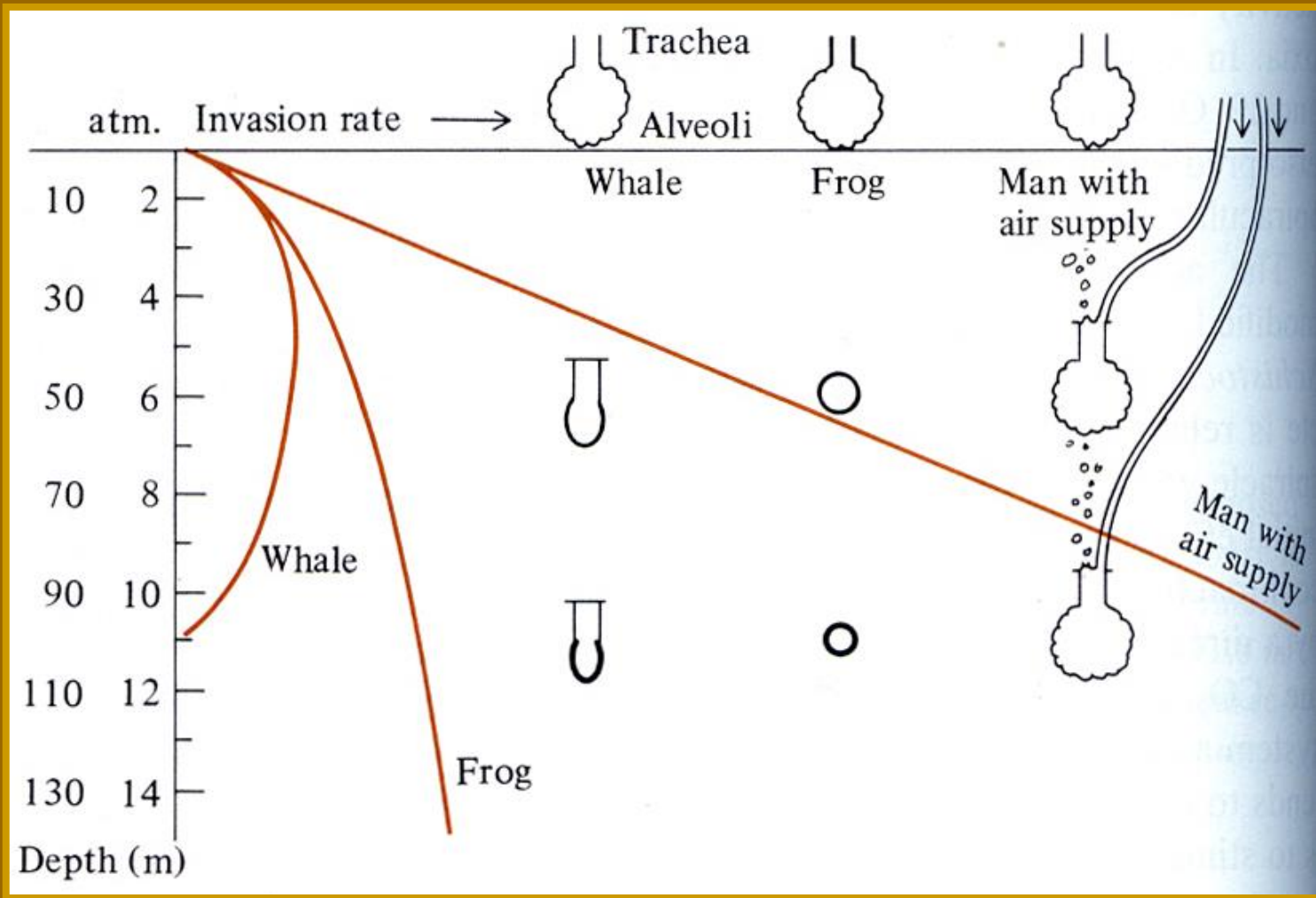
hloubka (m)	0	50	100	500
vnější tlak (kPa)	101	202	1111	5151
pO ₂ (kPa)	21,1	42,4	233,5	1082,6
pN ₂ (kPa)	79,8	159,7	878,3	4072,5
alveolární pCO ₂ (kPa)	5,32	5,32	5,32	5,35
O ₂ v plasmě (ml/l)	4,4	8,8	48,3	223,9
N ₂ v tukách (ml/l)	53	106	582	2700

rozpustnost O₂ v plasmě – 0,209 ml / l kPa

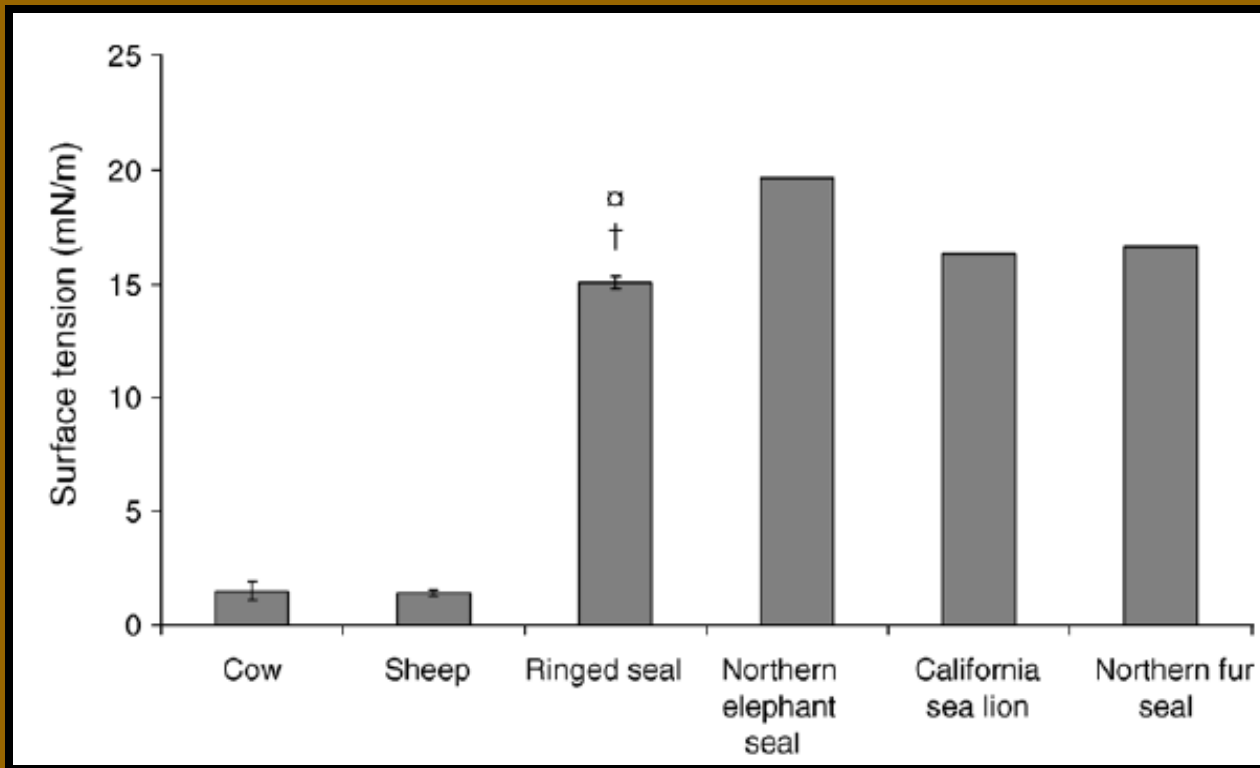
rozpustnost N₂ v tukách – 0,67 ml / l kPa



Invazní obrat N_2 (invasion rate) u velryby a žáby (organismy s kolapsem alveolů / plic) a potápěče s přístrojem v závislosti na hloubce ponoření



- * Plíce ploutvonožců jsou pevnější než plíce suchozemských savců.
- * Surfaktanty v plicích ploutvonožců nesnižují povrchové napětí tak efektivně, jako u suchozemských, brání hlavně slepení plicní tkáně při ponoření.



Adaptace výhodné pro potápění u savců

Větší transportní kapacita krve pro O₂

- běžně: 17–22 % (ale i delfíni a lachtani)
- tuleňi: obecný 26-29%, Weddellův 29-36%, pruhovaný 34%
- vorvaň malý: 32%

Větší celkový objem krve

- běžně: 60-110 ml / kg
- tuleňi obecný a pruhovaný 130-140 ml / kg
- tuleň Weddellův, rypouš severní, vorvaň obrovský: 200-220 ml / kg

⇒ Zásoby kyslíku

- člověk, kůň – 14-15 ml / kg
- tuleni – 40-70 ml / kg

Větší množství svalového myoglobinu (kosterní svaly)

- člověk, kůň – 4-9 mg / g
- tuleň obecný, Weddellův, rypouš severní – 50-55 mg / g
- tuleň pruhovaný, plískavice saravacká – 70-80 mg / g



Oběhový systém

- zejména u potápějících se „bradykardie“ na 5-20%
(vazokonstrikce koronárních arterií, nižší nároky na srdce)
- celkově omezený krevní průtok – řízeno sympatikem (vasokonstrikce)
- proudění krve zejména do mozku > kosterních svalů > gastrointesticiálních orgánů
=> tkáně se rozdělují na aerobně a anaerobně metabolizující (obrat ATP x laktátu)

Aerobní limit potápění (ADL, aerobic dive limit)

- Na jak dlouho se může organismus potopit bez následného „kyslíkového dluhu“
- Vázáno na limity pro metabolisms laktátu

tuleň Weddellův – 20 minut

lachtan medvědí a ušatý – 4-6 minut

delfín skákavý - 4 minut

rypouš sloní, vorvaň – 40-50 minut



Důsledky ADL pro tuleně Weddellova

potopení 6 x 15 minut, 4 minuty na hladině mezi ponory

– total 114 minut, **90 minut pod vodou**

potopení 44 minut, 70 minut na hladině

– total 114 minut, **44 minut pod vodou = 1/2 času**

Velké nadmořské výšky

- pokles barometrického tlaku – pokles parciálních tlaků (poměrové zastoupení jednotlivých plynů se ale nemění)
 - > zvyšuje se dehydratační stres

(- klesá teplota)

- primárně hyperventilace

- maximální možný přísun O_2 , alveolární pO_2 se ale nemění
- klesá alveolární pCO_2 (normálně je pCO_2 závislé na produkci CO_2 a alveolární ventilaci)
 - => pokles alveolárního CO_2 = pokles krevního CO_2 = inhibice respirace
 - tento efekt je vyrovnáván metabolickou acidózou
 - => zvýšení H^+ (pokles pH) v CSF = stimulace ventilace



Účinek nadmořské výšky na atmosférický tlak (AP), pO_2 a alveolární (a) pO_2 a pCO_2 u člověka (kPa)

výška(m)	AP	pO_2	p_aO_2	p_aCO_2
0	101	21,1	13,8	5,3
3100	70,6	14,6	8,9	4,8
6200	46	9,7	5,3	3,2
7100	<i>normální strop</i>			
8848	33	6,9	4,0	1,5
9200	30	6,3	2,8	-
12300	19	3,9	1,1	-
14460	<i>strop s doplňováním čistého O_2</i>			
15400	12	2,4	0,1	-
20000	6	1,3	0	0

- Ve 20 km je vnější tlak vodních par vyrovnaný se saturačním tlakem vodních par v plicích
=> v plicích není místo pro O_2 , N_2 , CO_2
- Nad 20 km, začne na povrchu plic voda vařit

Výškové limity obratlovců

	výška (km)	lokalita
obojživelníci		
<i>Salamandra</i>	3	Alpy
<i>Telmatobius</i>	3,8	Peru (Titicaca)
<i>Eleutherodactylus</i>	4,5	Peru (Andy)
<i>Bufo</i>	5	Himaláje
ryby		
pstruh	2,8	Alpy
pstruh	3,8	Peru (Titicaca)
Nemachilus	4,7	Himaláje
plazi		
africký scink	4	Tanzanie (Kilimanjaro)
Dipsosaurus dorsalis	4,9	Peru (Andy)
ještěrky	5,5	Himaláje
ptáci		
domácí drůběž	4	Asie, Amerika
různé druhy	4-6,5	Skalisté hory, Andy
sup	5-6	Himaláje
bernešky	6(-7)	Himaláje
savci		
křečik	4	USA (Skalisté hory)
lidé	<4.5	Andy, Himaláje
lamy	4,8-5,4	Peru (Andy)
čičila	5	Peru (Andy)
Jak	5,8	Asie
jelen Taruca	6	Peru (Andy)

Některé aspekty (relativního?) nedostatku kyslíku u člověka

Choroby + vysoké nadmořské výšky

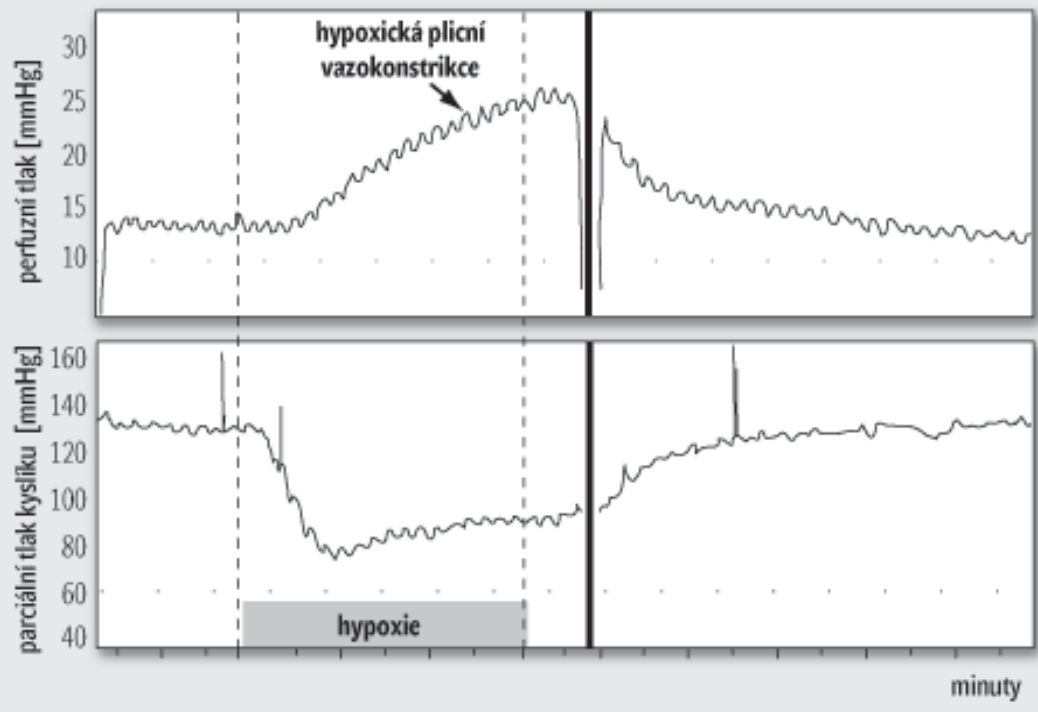
Plíce – velice tenké hranice mezi krví a ovzduším (difuzní vzdálenost)

Normoxické oblasti – volný průtok krve, 1/10 krevního tlaku aorty

Hypoxické oblasti – vazokonstrikce cév => zvýšení krevního tlaku

(lokální plicní hypoxie, hypoxická plicní vazokonstrikce, typické pro plíce a placentu,

mechanismem je pravděpodobně vtok Ca^{2+} iontu do svalových buněk plicní cévy v odpověď na depolarizaci vyvolanou změnou aktivity K^+ kanálů v buněčné membráně)



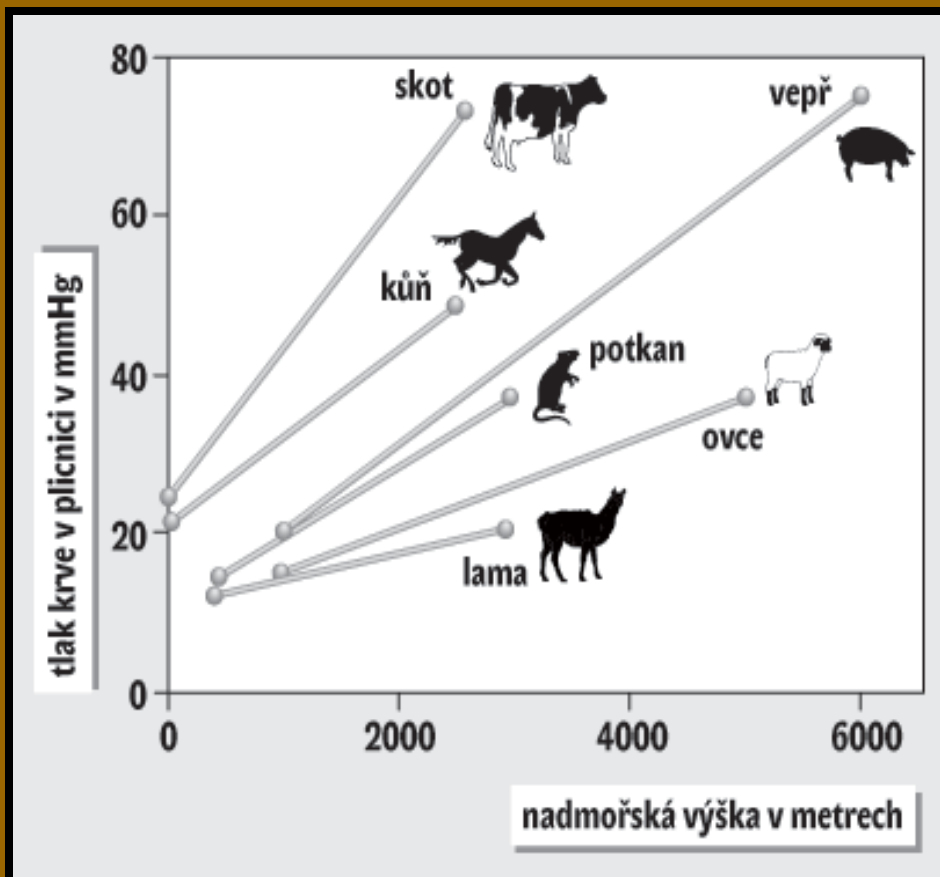
Nedostatek kyslíku v plicích

-> zvýšení krevního tlaku v plicích (plicnici)

(globální plicní hypoxie, dlouhodobě => hypoxická plicní hypertenze)

-> hypertrofie pravé srdeční komory

-> selhání srdce



- význam této adaptace není jasný
- změna tlaku v plicnici stejná u bělochů, tibeťanů i andských indiánů
- u ostatních savců různé schopnosti
- limity ???

normoxie – dostatečné množství kyslíku

hypoxie – snížené množství kyslíku → specifická reakce

anoxie – bez kyslíku → specifická reakce

Hypoxická plicní hypertenze

Při poruše adaptace nebo nedostatečné adaptaci

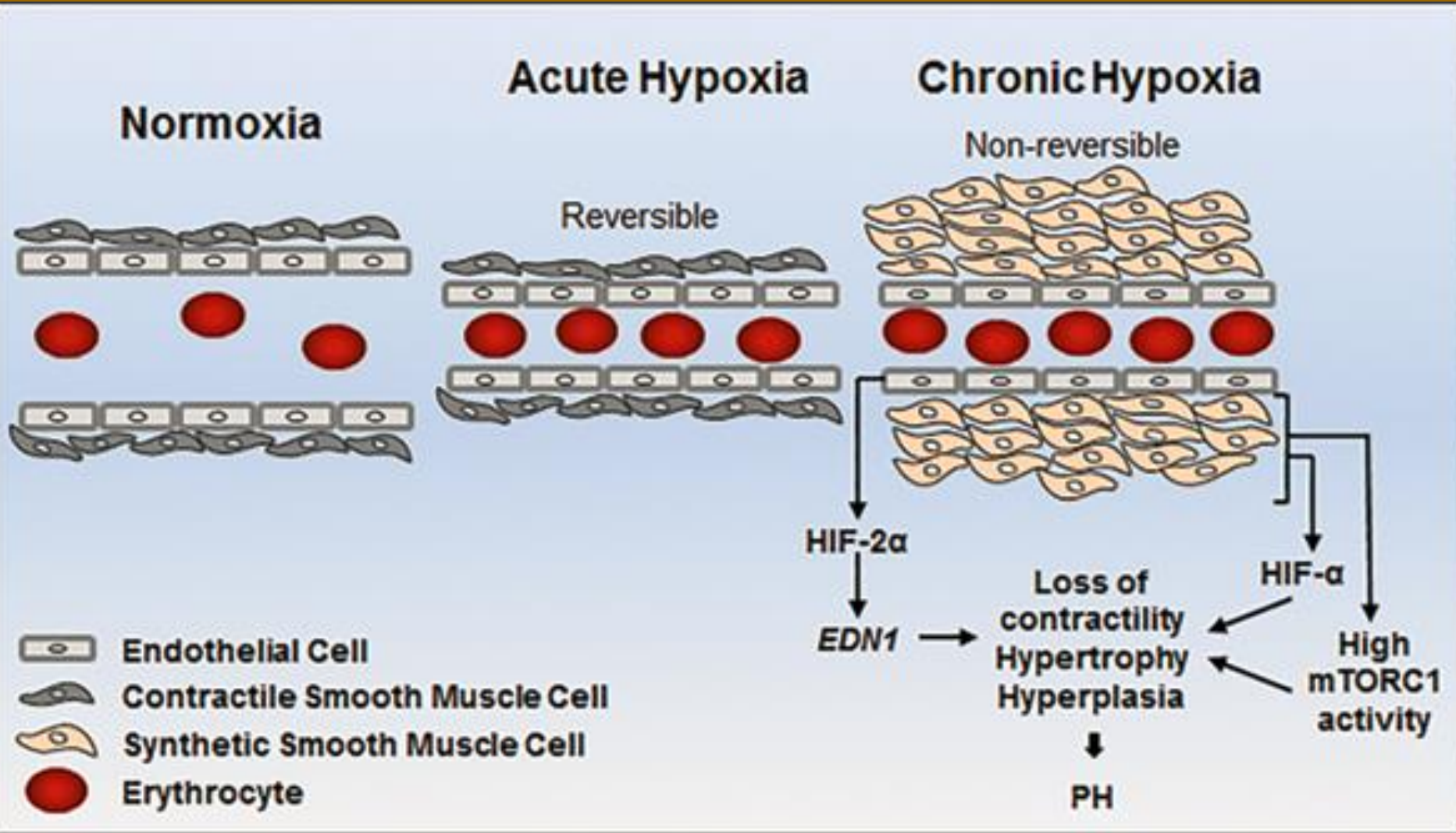
- “horská nemoc“, otoky plic a mozku
- přestavba struktury stěn plicních cév, jejich poškození
- v důsledku hypoxie
 - > produkce kyslíkových radikálů a NO*)
 - > poškození buněk
 - > změna programu syntézy ECM, obalení cév pojivovou sítí
 - > podpora růstu buněk hladkého svalů, zesílení svalové vrstvy

Reverze po adaptaci
nebo při návratu do normoxie
(reverze trvá měsíce)

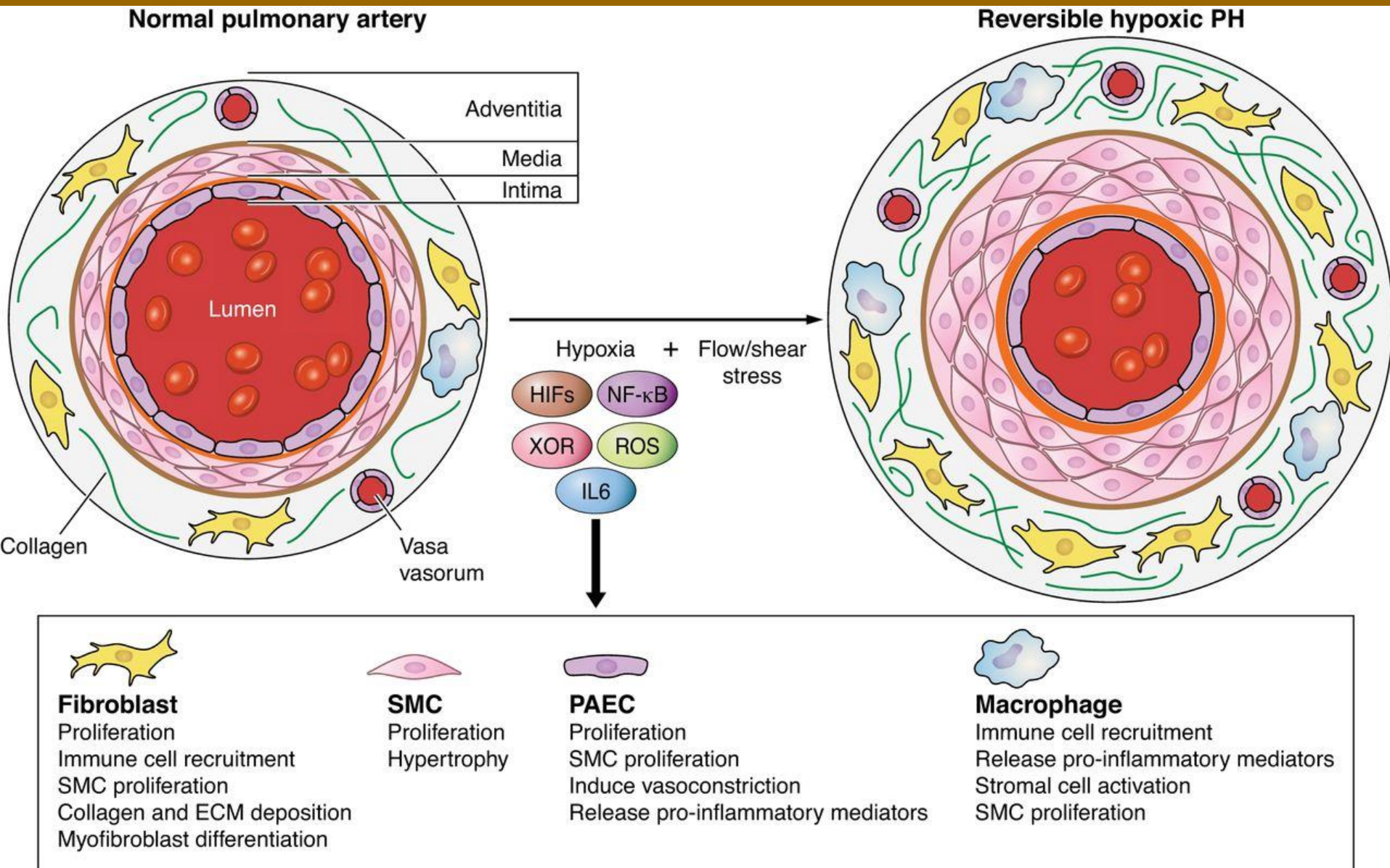
*)NO má vazodilatační schopnosti!



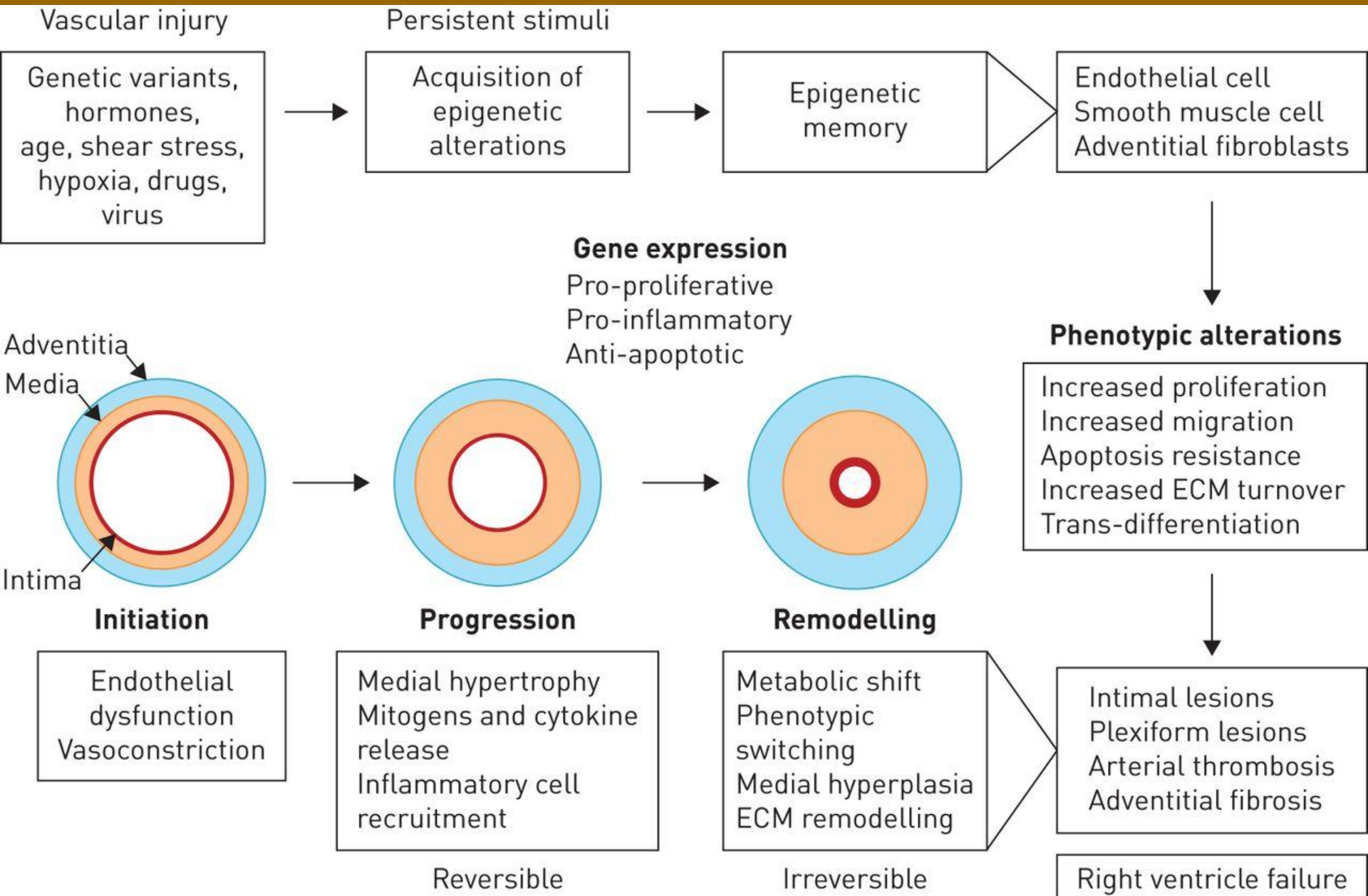
Hypoxická plicní hypertenze



Hypoxická plicní hypertenze



Hypoxická plicní hypertenze



Vývojová x fyziologická adaptace

Andštit indiiáni – 3500-4000 m.n.m.; 6 000 let

Tibeťani – 4000-5500 m.n.m; 25 000-50 000 let



Andštit indiiáni x běloši z nížin

- více hemoglobinu
- větší dechové objemy
- větší tlak krve v plicnici
- potlačená reakce na nízký parciální tlak kyslíku

Tibeťaná x běloši z nížin

- srovnatelné koncentrace hemoglobinu
- nemají potlačenou reakci na nízký parciální tlak kyslíku
- srovnatelný tlak krve v plicnici
- koncentrace hemoglobinu a kyslíku je nižší než u adaptovaných lidí
- větší přítok krve do placenty (v menší míře pozorováno i u andských indiiánů)
- lepší genová výbava, viz. dále

Srdce

- embryonální a novorozenecké srdce je odolnější k hypoxii -> minimum infarktů (dodávka kyslíku jak v 8 000 m.n.m.)
 - podobně u obyvatel trvale žijících nad 3 500 m.n.m.
 - embryonální srdce také více odolné k poklesu pH a k poklesu Ca^{2+}
 - **exprese jiných izoform některých proteinů**, např. myozinu, metabolických transportérů a enzymů
 - **efekt tzv. FETAL GENE PROGRAM SWITCH**
- ektotermové mají odolnější srdce k hypoxii jak endotermové

Zdá se, že jednou z klíčových rolí hrají mitochondrie - mohutný redox-oxidační aparát

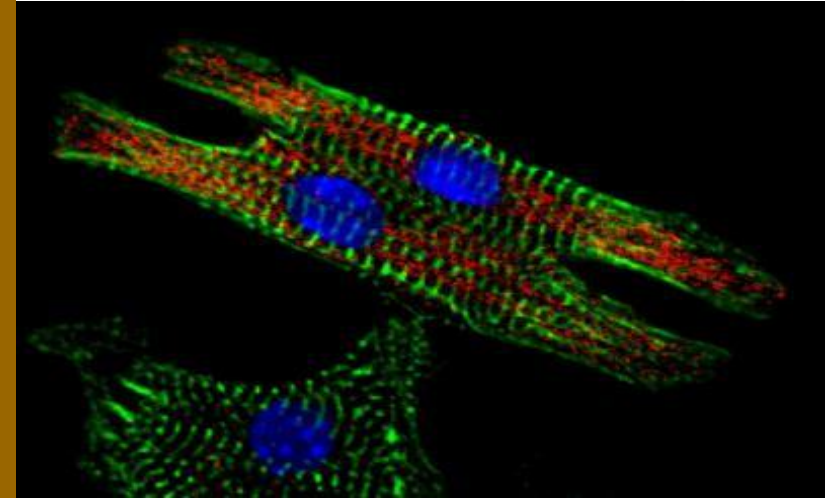
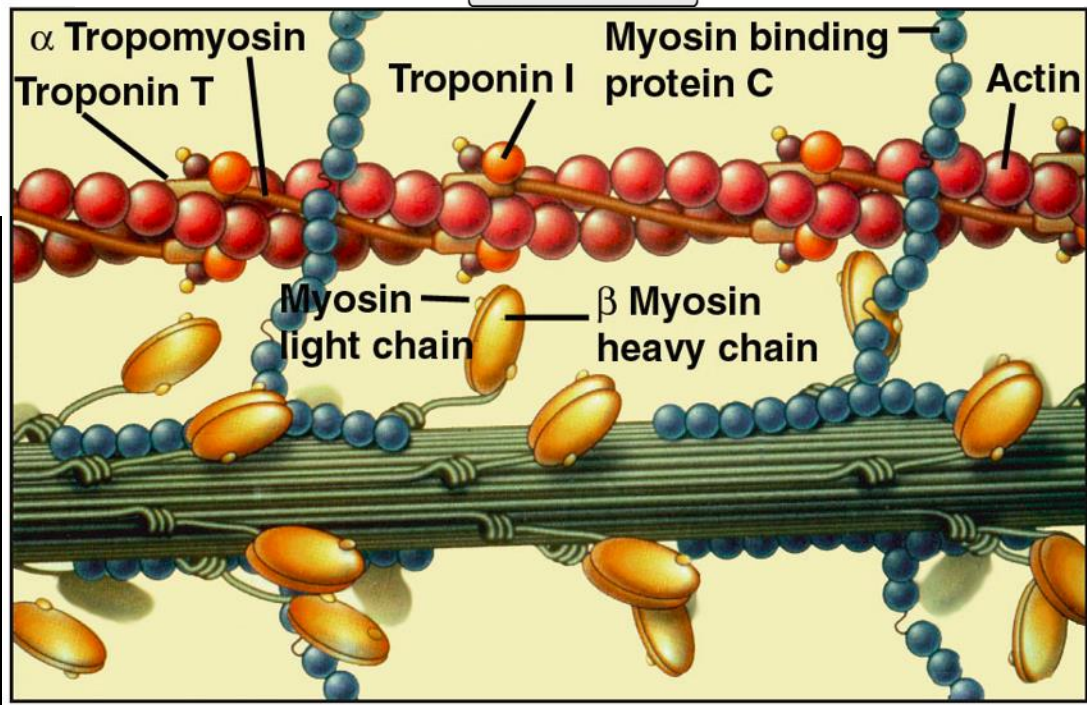
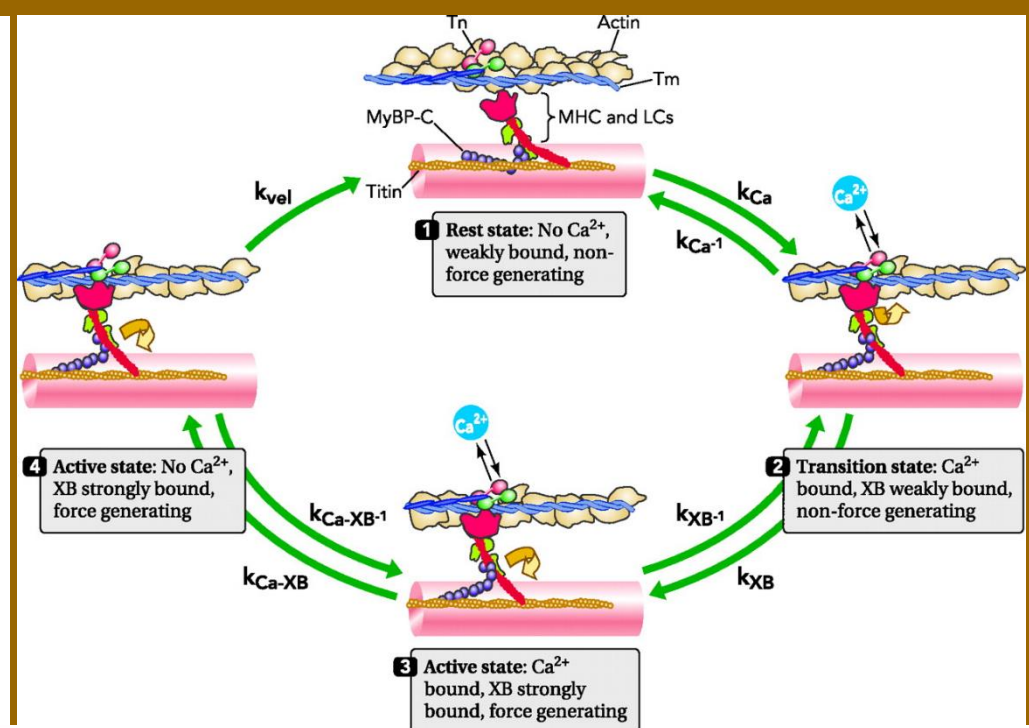
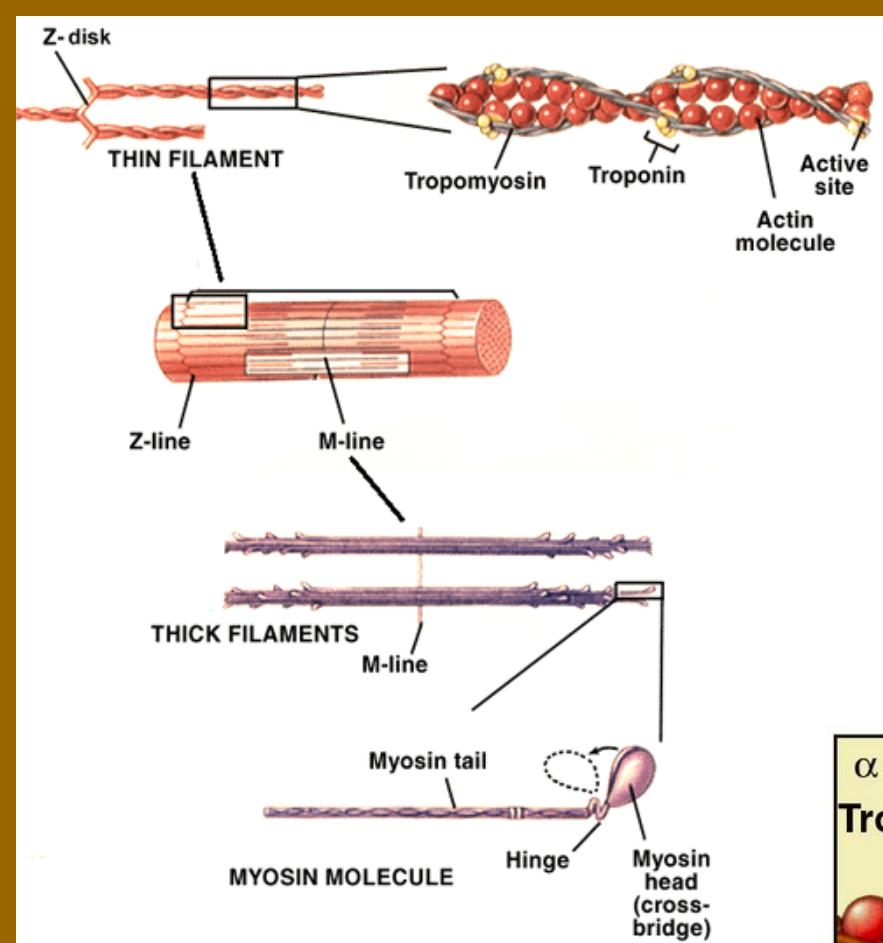
- embryonální srdce jednoduché mitochondrie
 - velký podíl anaerobní glykolýzy pro získání energie
- dospělé srdce dva typy dobře vyvinutých mitochondrií (pod membránou a mezi fibrilami)
 - energie hlavně z β -oxidace lipidů
- souvislost s adaptací na vysokohorské podmínky není dosud známa

Ischemická hypoxie – snížení průtoku krve (ischemická choroba, infarkt myokardu)

Hypoxická (systémová) hypoxie – malý parciální tlak kyslíku (některé vady a onemocnění srdce a plic, vysoké nadmořské výšky)

Anemická hypoxie – poruchy v přenosu kyslíku (nedostatek hemoglobinu,...)

Histotoxická hypoxie – snížení využití kyslíku v buňce (poškození respiračních enzymů, apod.)



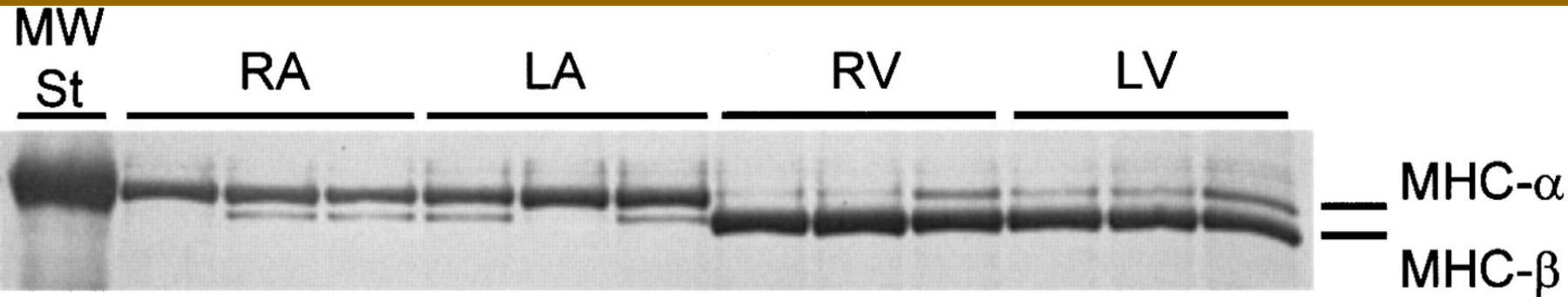
MYOKARD

Pomalý myokard – dominance MHC-(7) β (MHC - myosin heavy chain)

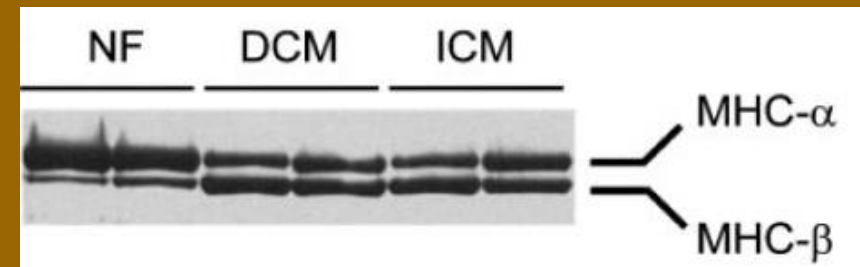
Rychlý myokard – dominance MHC-(6) α

- Specifita druhová: rychlý myokard mají savci, pomalý myokard velcí savci
- Specifita lokální: předsíně x komory

V průběhu embryonálního/fetálního vývoje převaha pomalého myokardu,



The myosin heavy chain (MHC) region of a silver-stained SDS gel on which were loaded 3 fetal samples of the following: right atrium (RA) at gestational (from left to right) day 87 (fetus 328), day 94 (fetus 323), and day 101 (fetus 321); left atrium (LA) at gestational day 87 (fetus 328), day 94 (fetus 323), and day 108 (fetus 322); right ventricle (RV) at gestational day 87 (fetus 300), day 105 (fetus 289), and day 87 (fetus 328); and left ventricle (LV) at gestational day 82 (fetus 329), day 87 (fetus 328), and day 87 (fetus 300). A set of molecular weight standards (MW St) containing myosin was loaded in the first lane.



The MHC region of a silver-stained SDS gel on which were loaded samples of adult left atrium from 2 nonfailing (NF) individuals and 2 individuals with dilated cardiomyopathy (DCM) or ischemic cardiomyopathy (ICM).

Relativní parametry myokardu u embrya a dospělého jedince

SRDCE	embryo	adult
Rychlost kontrakce	pomalá	rychlá
Síla kontrakce	slabá	silná
Palivo	glukóza	mastné kyseliny / laktát
Koncentrace ATP	nízká	vysoká
Koncentrace Ca ²⁺	nízká	vysoká
pH	kyselé	neutrální

Vlastnosti MHC

Myosin heavy chain	MHC- α	MHC- β
Rychlost kontrakce	rychlá	pomalá
Síla kontrakce	velká	malá
Afinita k ATP	malá	vysoká

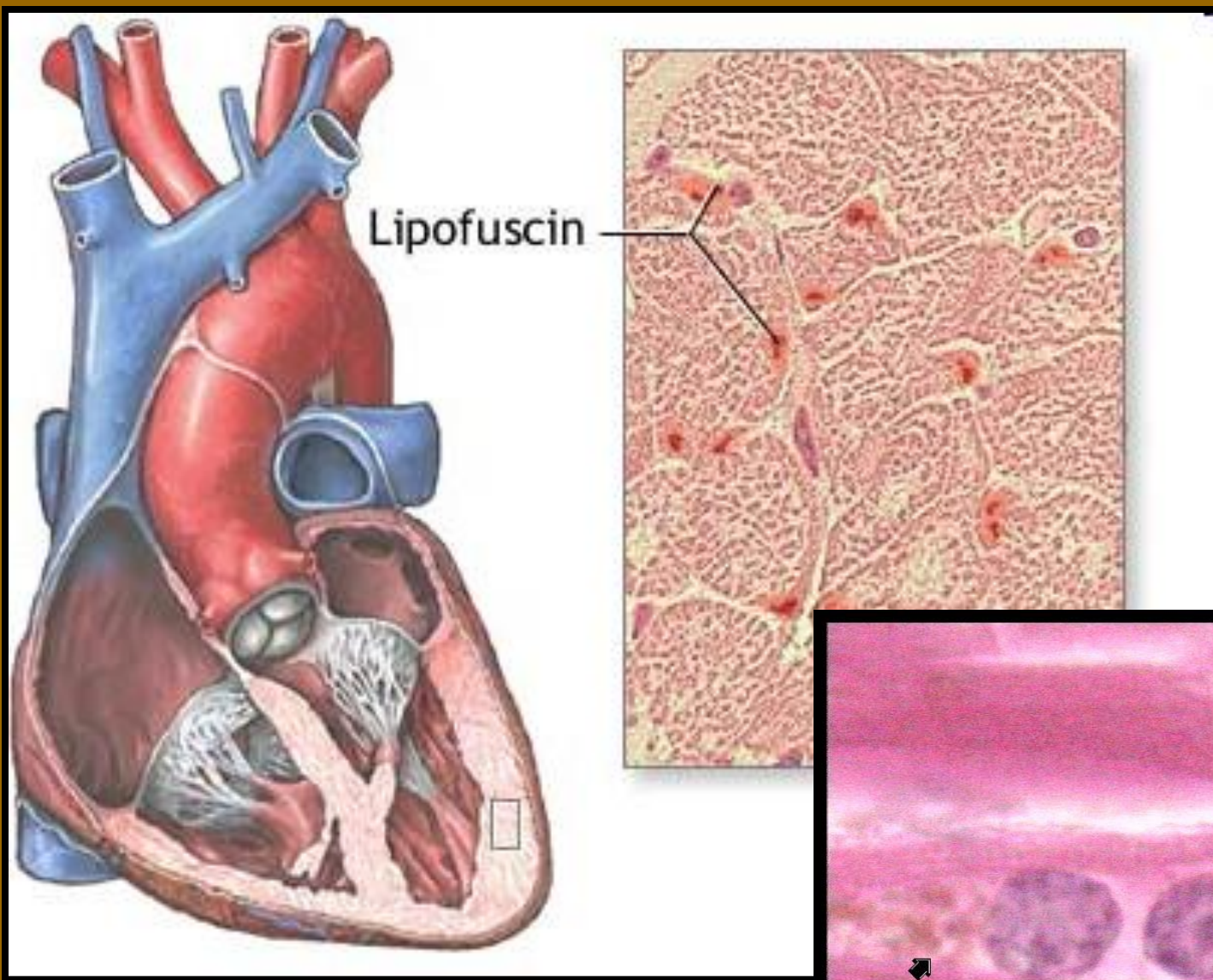
Hypoxie na molekulární úrovni

- hypoxie vede k produkci reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)
- ROS ovlivňují dráhy signální transdukce
- ROS poškozují buněčné komponenty
- ukládání lipofuscinu*) do svalů (myokard a hladká svalovina), hepatocytů, neuronů,...
- hypoxie indukuje HIF (hypoxia inducible factor)

Lidé nížin adaptovaní na 5 500 m.n.m. versus Tibetáni

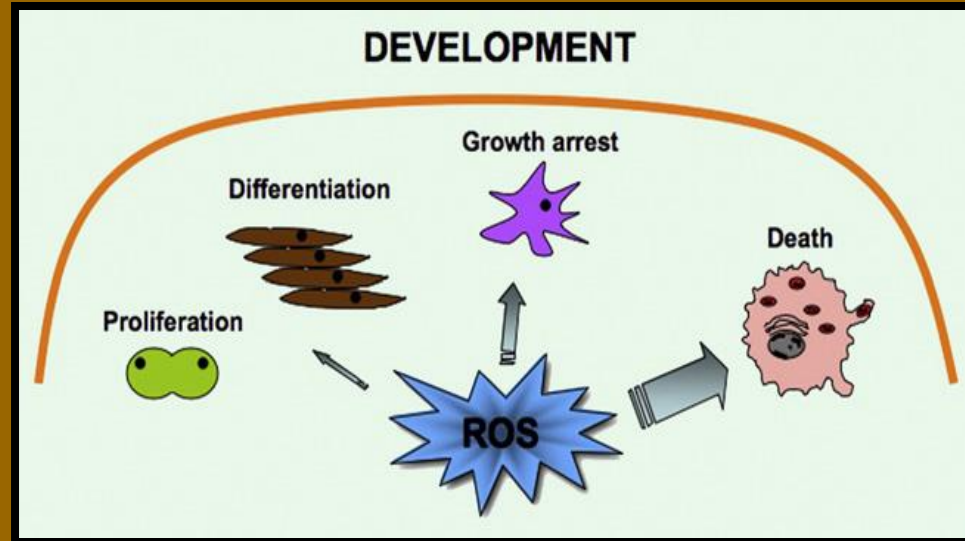
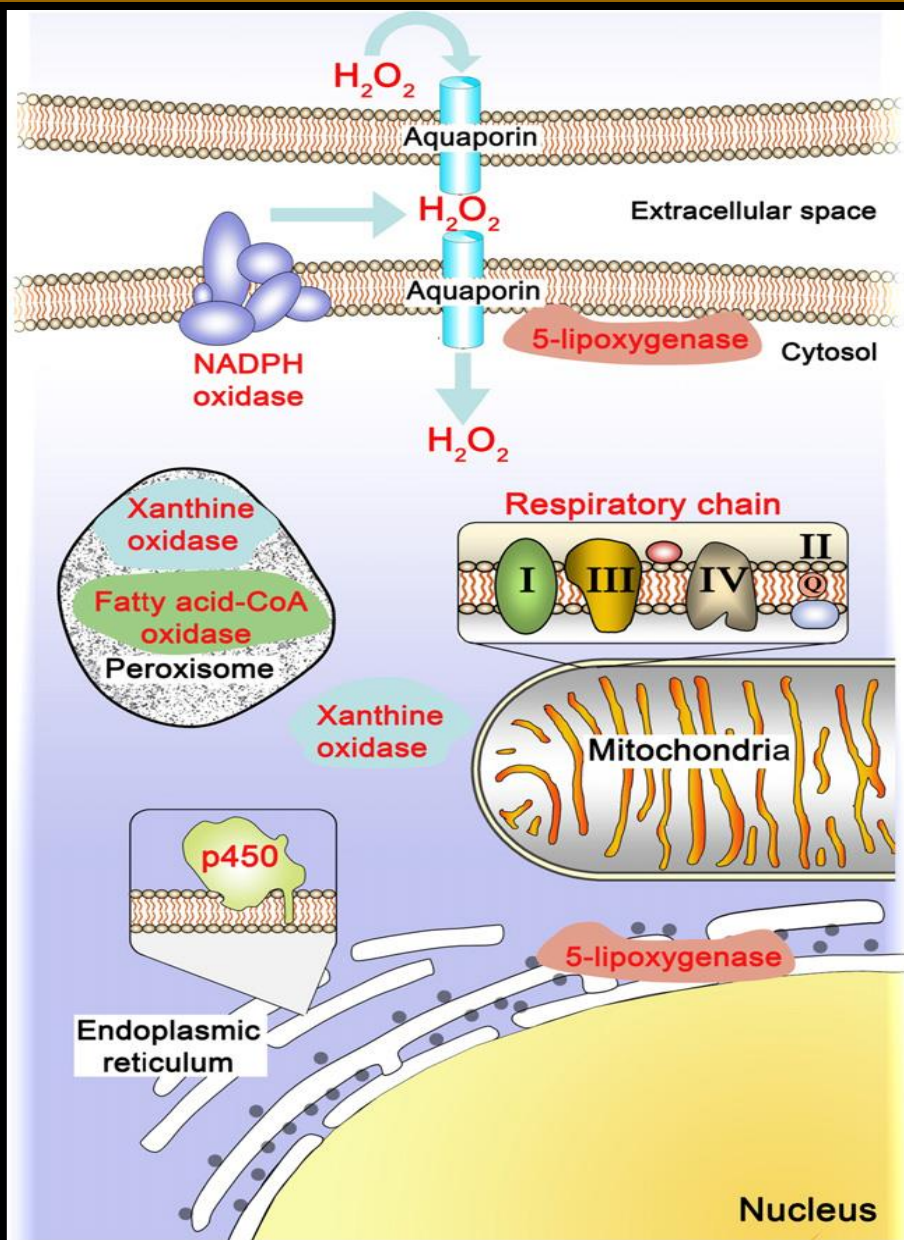
- o 20% nižší hustota mitochondrií ve svalech
- o 25% nižší oxidativní enzymatická aktivita
- aktivity glykolytických enzymů s minimálními změnami
- Tibetáni 4x více glutathion-S-transferázy (isoenzym P1-1) => syntéza glutathionu
- u Tibetanů
 - zvýšená exprese Δ^2 -enoyl-CoA-hydratázy (oxidace mastných kyselin v mitochondriích)
 - méně tuku ve svalových vláknech
 - zvýšený metabolismus tuků – adaptace na vysokohorské prostředí ???

*)Lipofuscin – hnědý pigment, vznik oxidací lipidů -> poškozování membrán



Ukládání lipofuscinu v myokardu

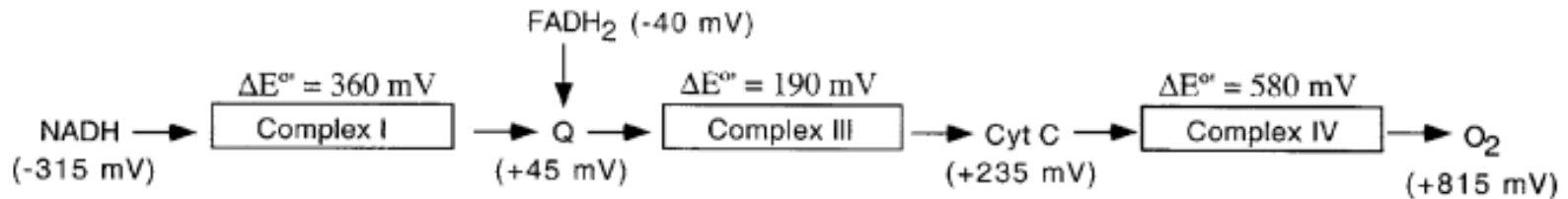
Produkce a účinky ROS na buněčné úrovni



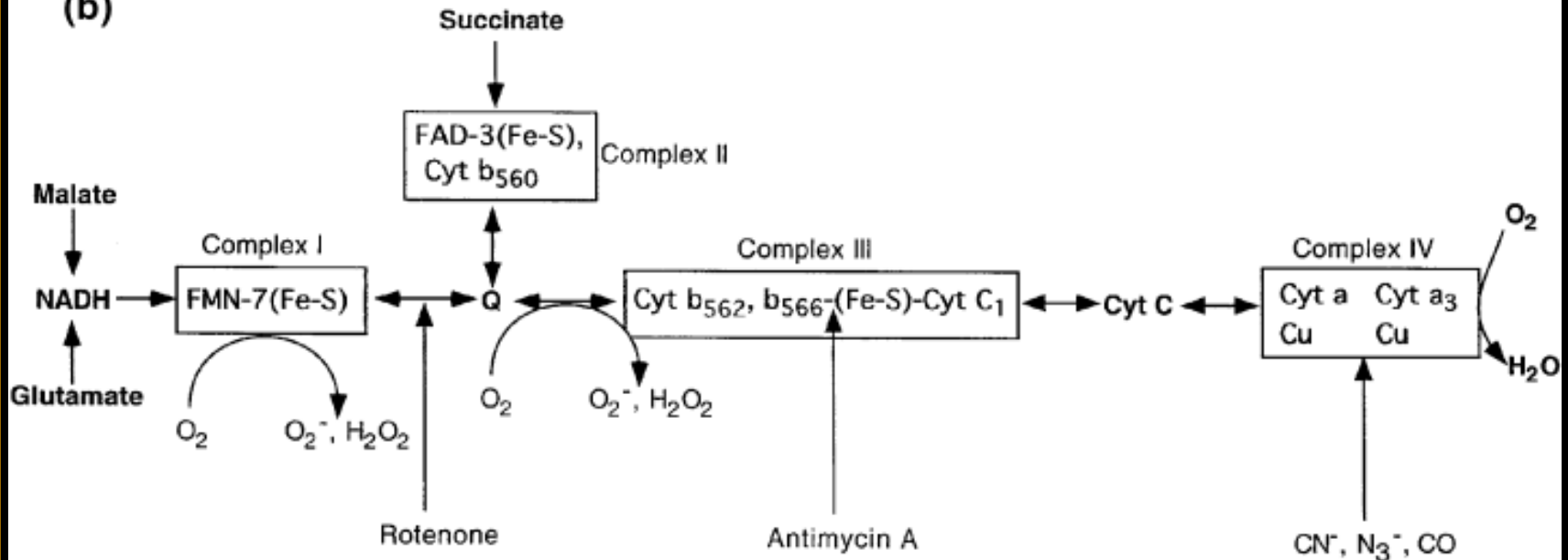
Luis Covarrubias, et al., 2008.
Developmental Biology 320:1-11.

Produkce ROS v mitochondriálním respirčním řetězci

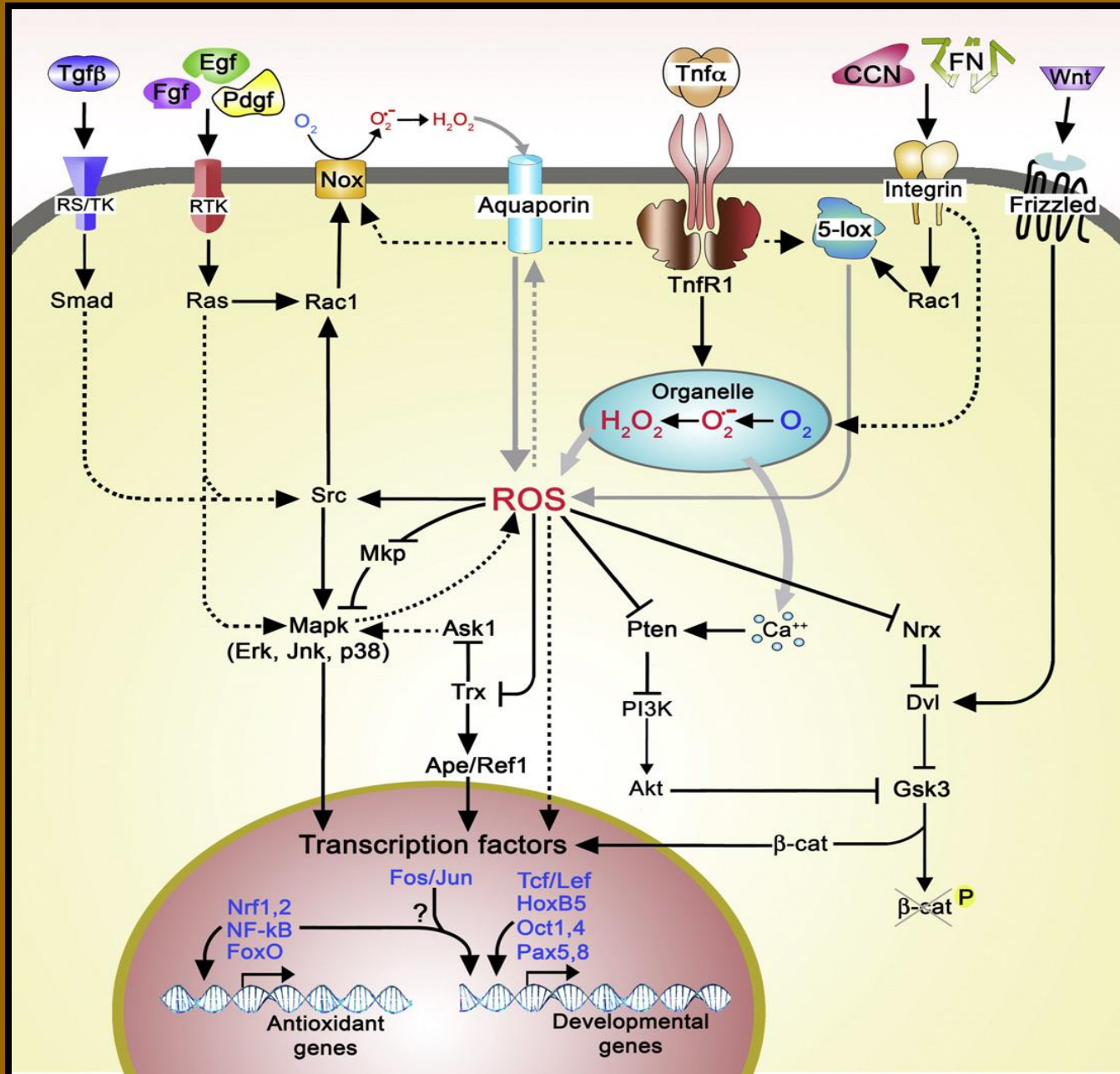
(a)



(b)

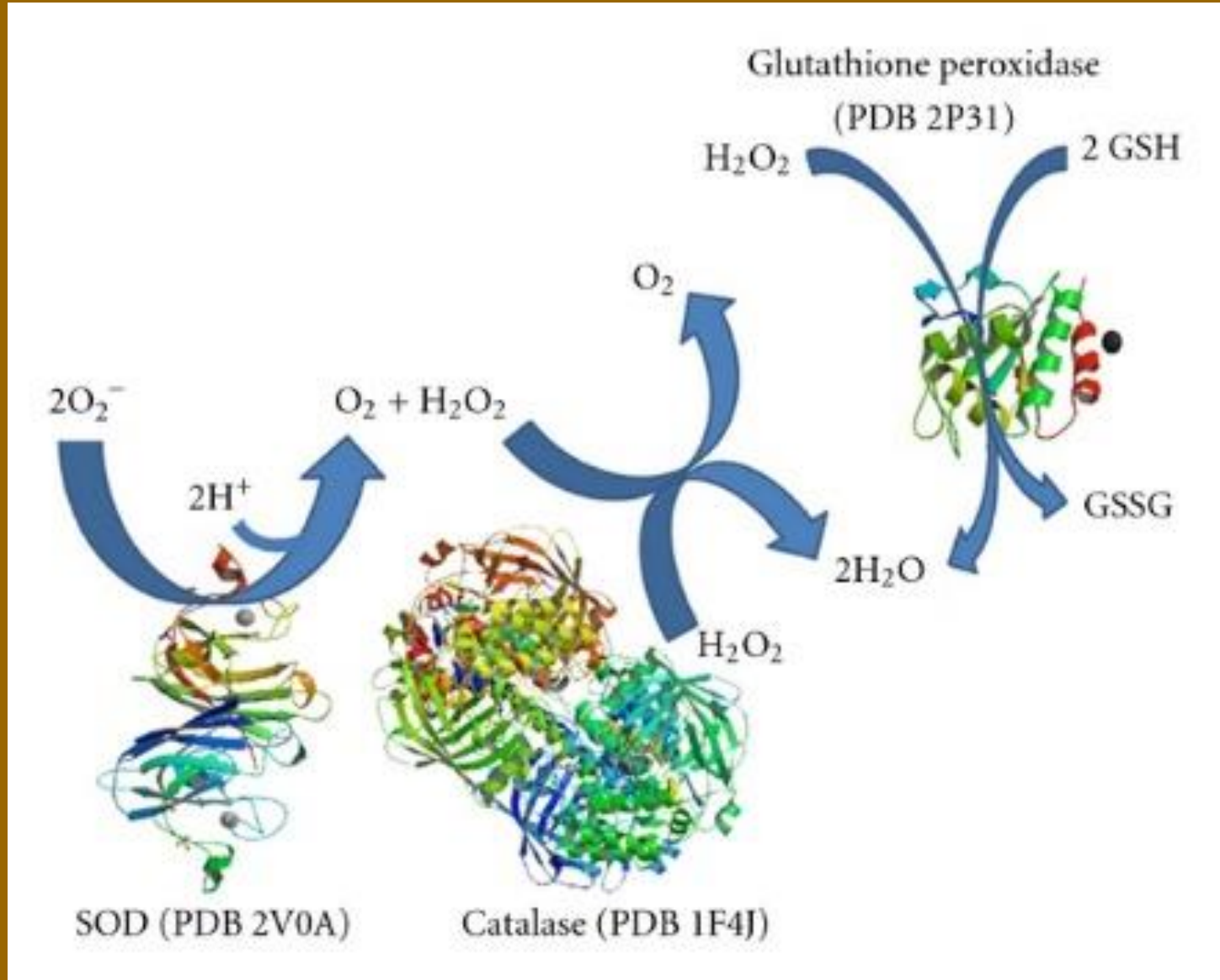


Některé interakce ROS s intracelulárními signálními drahami



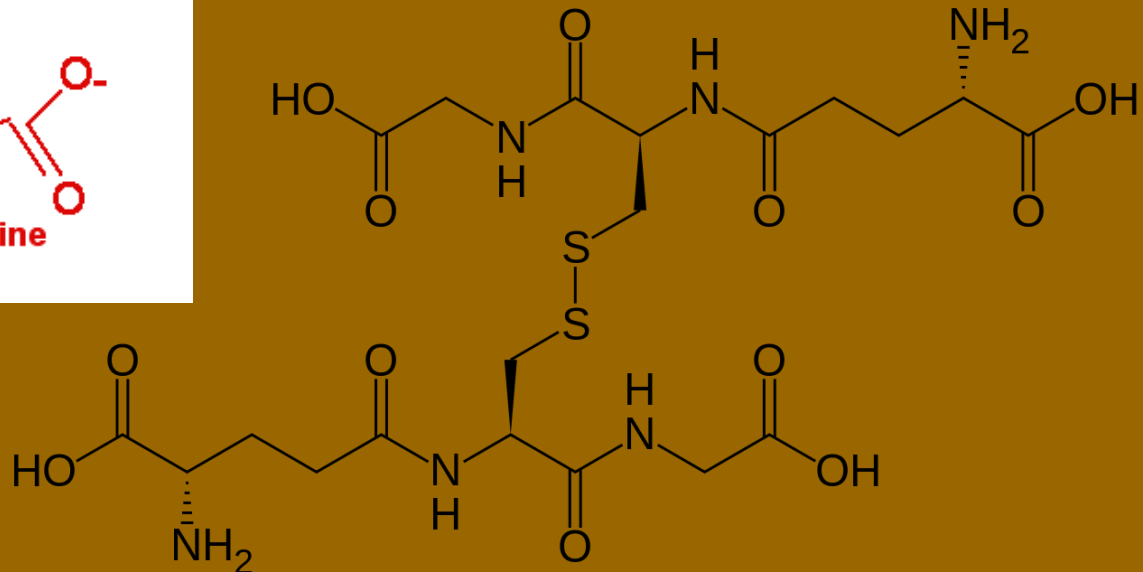
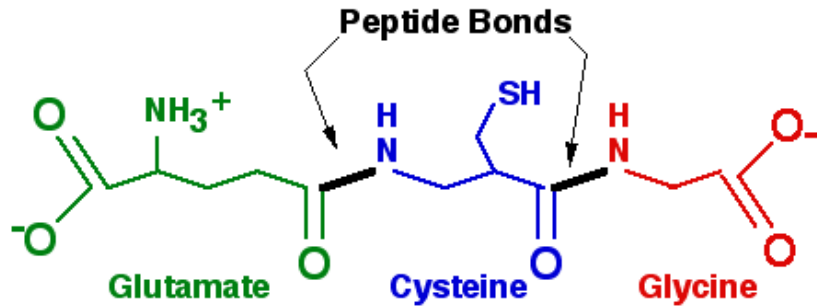
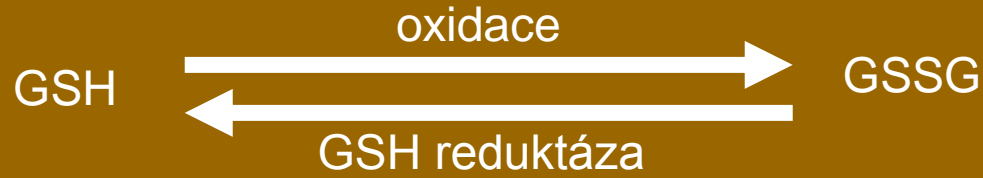
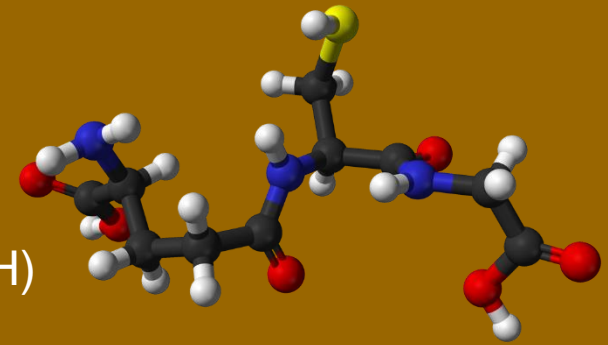
Nejvýznamnější mechanismy chránící proti ROS

- degrační enzymy – kataláza, superoxid dismutáza,...



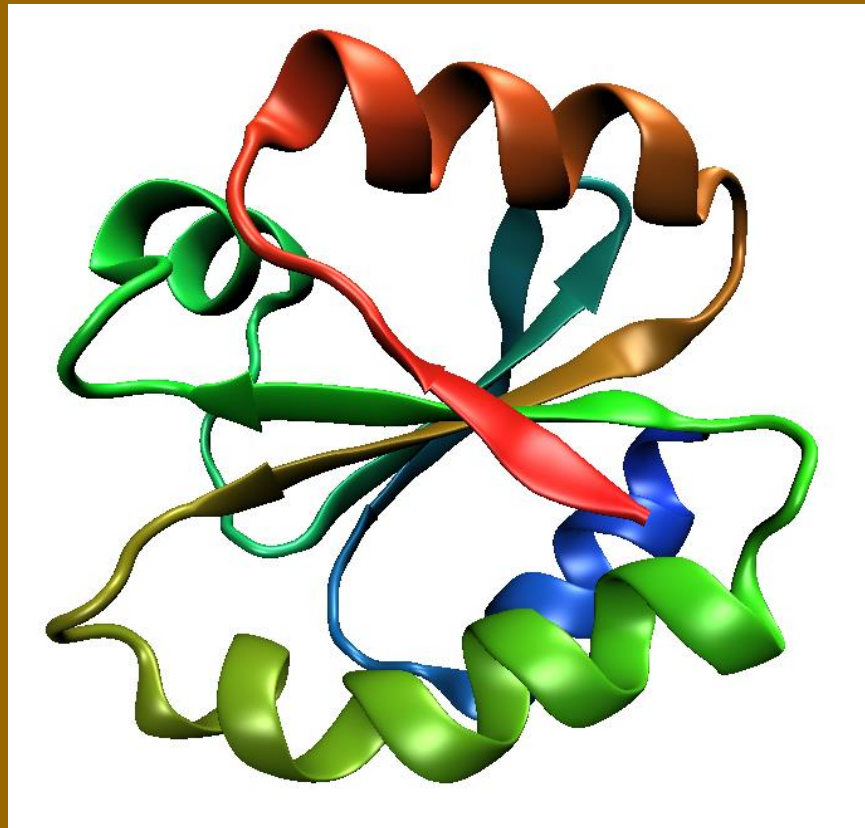
Neenzymatické antioxidanty

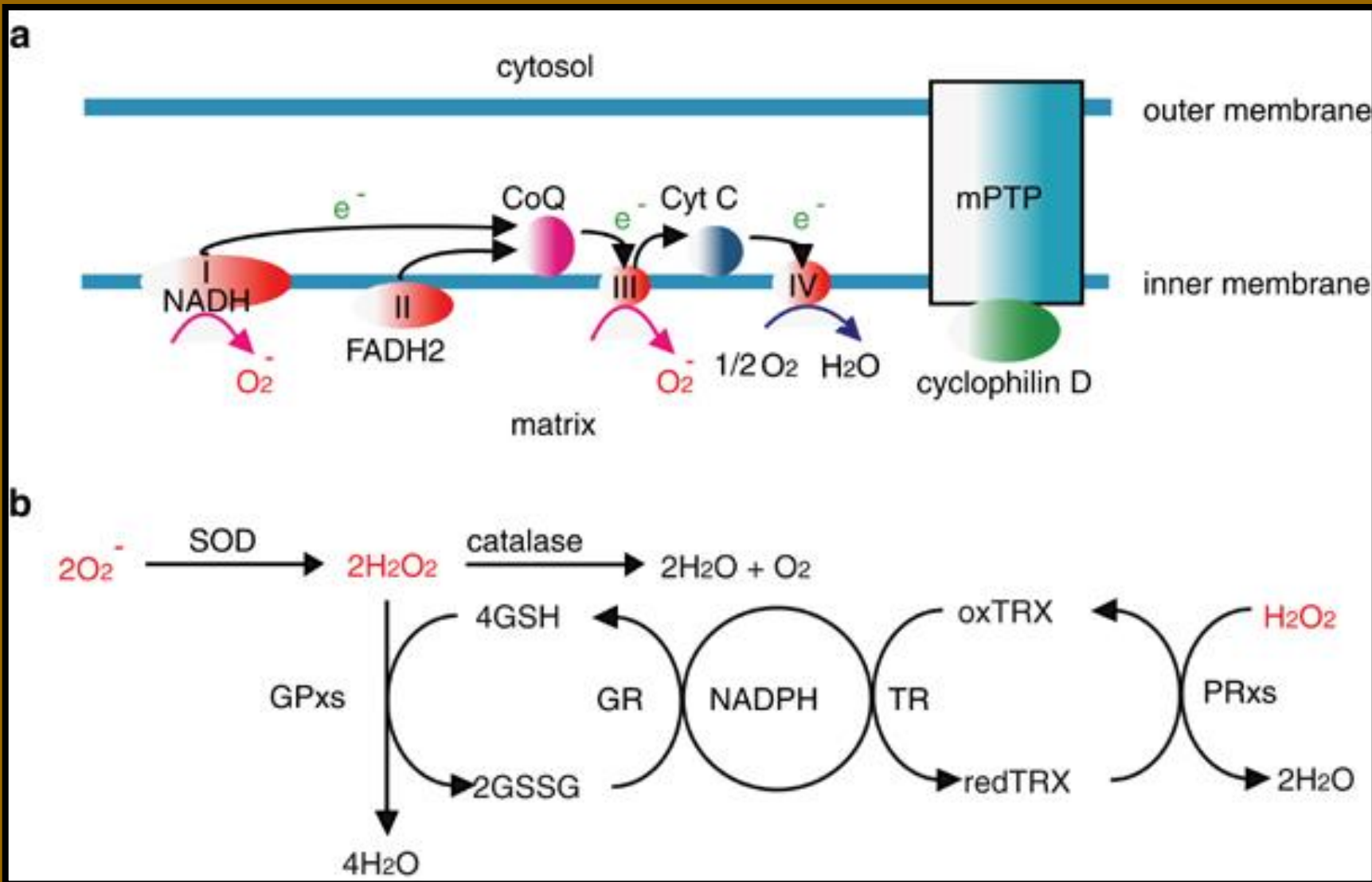
Glutathion (γ -glutamyl-cystinyl-glycine; GSH)



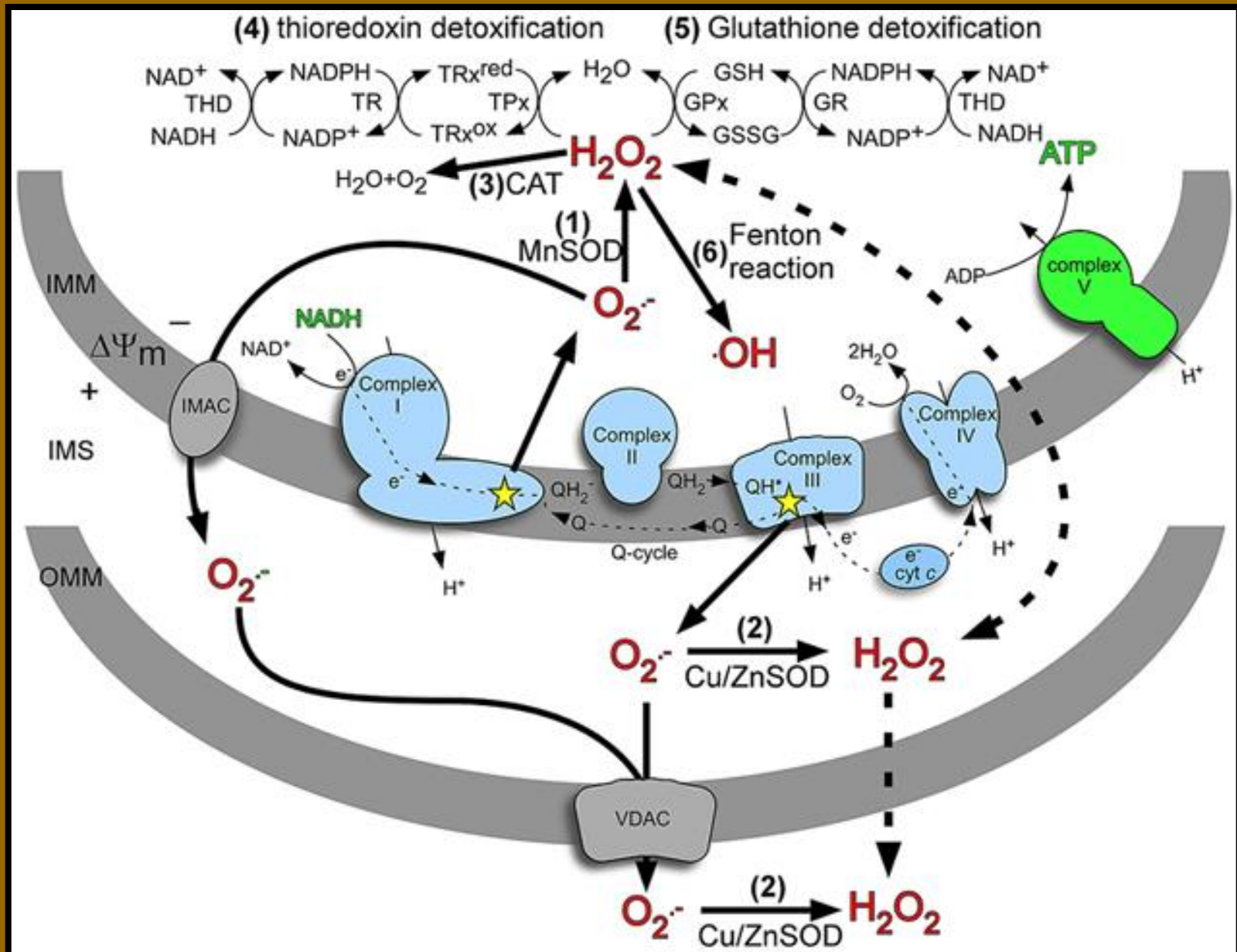
Thioredoxiny (Trx1,2,3) a glutaredoxiny (Grx1,2)

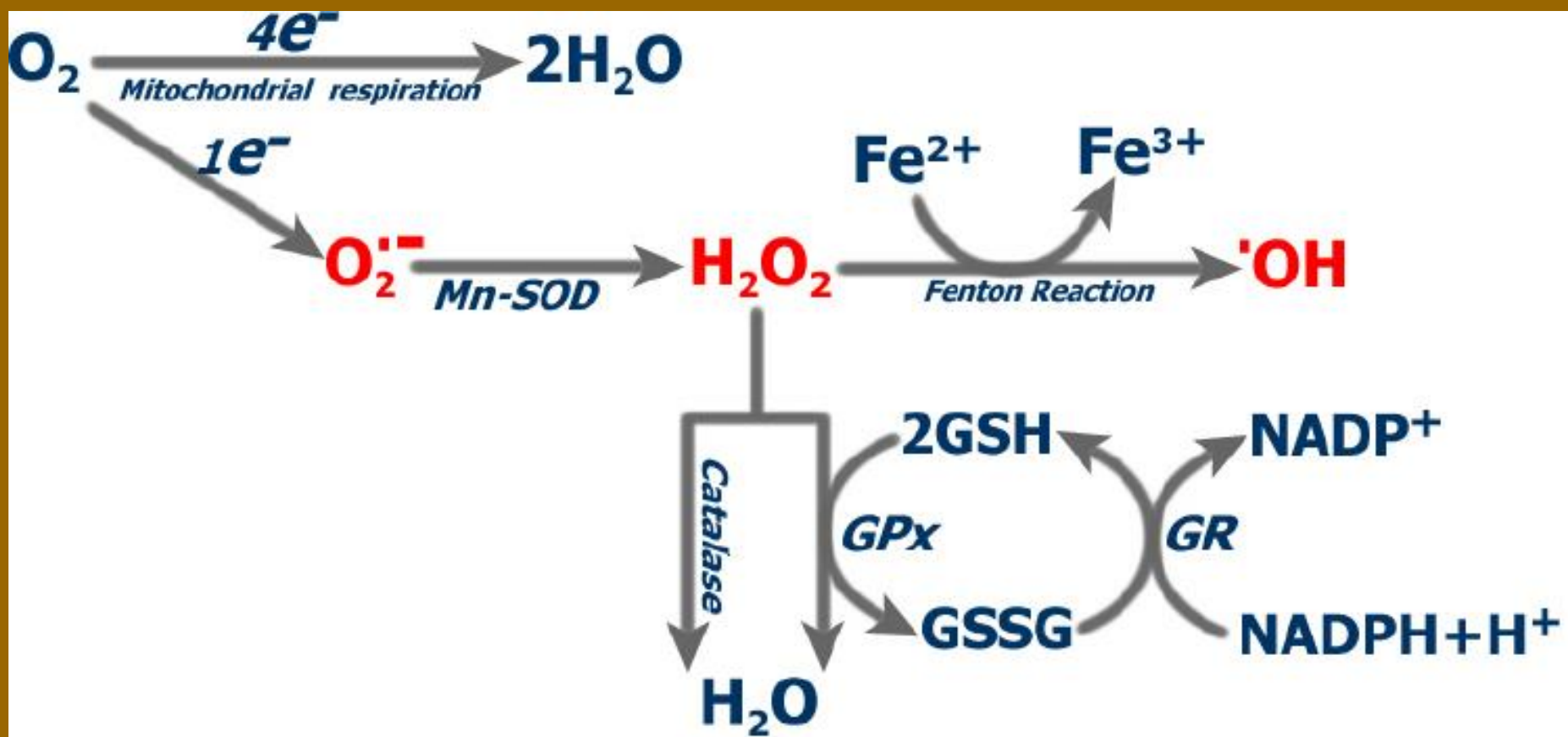
- malé peptidy s aktivním disulfidovou skupinou)
- Trx reduktázy (3): Trx1 a TrxR1 – cytosol, nukleus
Trx2 a TrxR2 – mitochondrie
- Grx reduktázy (2): Grx2 a GrxR2 – mitochondrie,
nukleus





Produkce a detoxikace ROS v mitochondriích (souhrn)





Význam jednotlivých proteinů podílejících se na oxidačních procesech (Covarrubias, et al. 2008)

Phenotype of mice homozygous for null alleles of genes encoding antioxidant and prooxidant proteins^a

Phenotype	Genotype	Stage ^b	Brief description of defect	Reference
Early developmental lethality	<i>Aif</i> ^{-/-}	E9	Small size caused by abnormal cell death	Brown et al. (2006)
	<i>Cyt c</i> ^{-/-}	E8.5	Embryo developmental delay and deficient cell growth	Li et al. (2000)
	<i>Ref1</i> ^{-/-}	E5.5	Abundant cell death and expanded proamniotic cavity	Xanthoudakis et al. (1996)
	<i>Gpx4</i> ^{-/-}	E7.3	Failed to form well-organized embryonic structures	Yant et al., 2003; Imai et al. 2003
	<i>γGcs</i> ^{-/-}	E8.5	Defects in gastrulation	Shi et al. (2000)
	<i>Trx1</i> ^{-/-}	E5	Failure to hatch, proliferation affected on ICM cells	Matsui et al. (1996)
	<i>Trx2</i> ^{-/-}	~E10.5	Anterior neural tube open	Nonn et al. (2003)
	<i>TrxR1</i> ^{-/-}	E9.5–10.5	Development retardation and reduced proliferation	Jakupoglu et al. (2005)
	<i>TrxR2</i> ^{-/-}	E13.5	Reduced size and dysplasia of cardiac tissue	Conrad et al. (2004)
	Postnatal defects	<i>Sod1</i> ^{-/-}	20 months	Shorten life span probably due to the development of hepatocarcinomas
<i>Sod1</i> ^{-/-} ; <i>Sod3</i>		20 months	Idem and increased oxidative damage	Sentman et al. (2006)
<i>Sod2</i> ^{-/-}		10 days	Neurodegeneration and enlarged heart	Lebovitz et al. (1996)
<i>Sod2</i> ^{-/-} ; <i>TgSod1</i>		16 days	Idem	Copin et al. (2000)
<i>Gpx1</i> ^{-/-} ; <i>Gpx2</i> ^{-/-}		3 months	Growth retardation, intestine mucosal inflammation, and hypothermia	Esworthy et al. (2001)
<i>Prdx1</i> ^{-/-}		9 months	Short life span, anemia and cancer	Neumann et al. (2003)
<i>Prdx2</i> ^{-/-}		6 weeks	Anaemic and bigger spleen	Lee et al. (2003)
Infertility	<i>Sod1</i> ^{-/-}	Adult female	Reproductive performance affected causing postimplantation embryo death	Matzuk et al. (1998)
Viable	<i>Cas</i> ^{-/-}		Frequently show increased sensitivity to oxidative stress in adult animals	Ho et al. (2004)
	<i>Sod3</i> ^{-/-}			Carlsson et al. (1995)
	<i>Gpx1</i> ^{-/-}			Ho et al. (1997)
	<i>Gpx2</i> ^{-/-}			Esworthy et al. (2001)
	<i>Gr</i> ^{-/-}			Rogers et al. (2004)
	<i>Prdx3</i> ^{-/-}			Li et al. (2007)
	<i>Prdx6</i> ^{-/-}			Wang et al. (2003)
	<i>Nox1</i> ^{-/-}			Gavazzi et al. (2006)
	<i>Nox2</i> ^{-/-}			Pollock et al. (1995)
<i>Nox3</i> ^{-/-}			Paffenholz et al. (2004)	