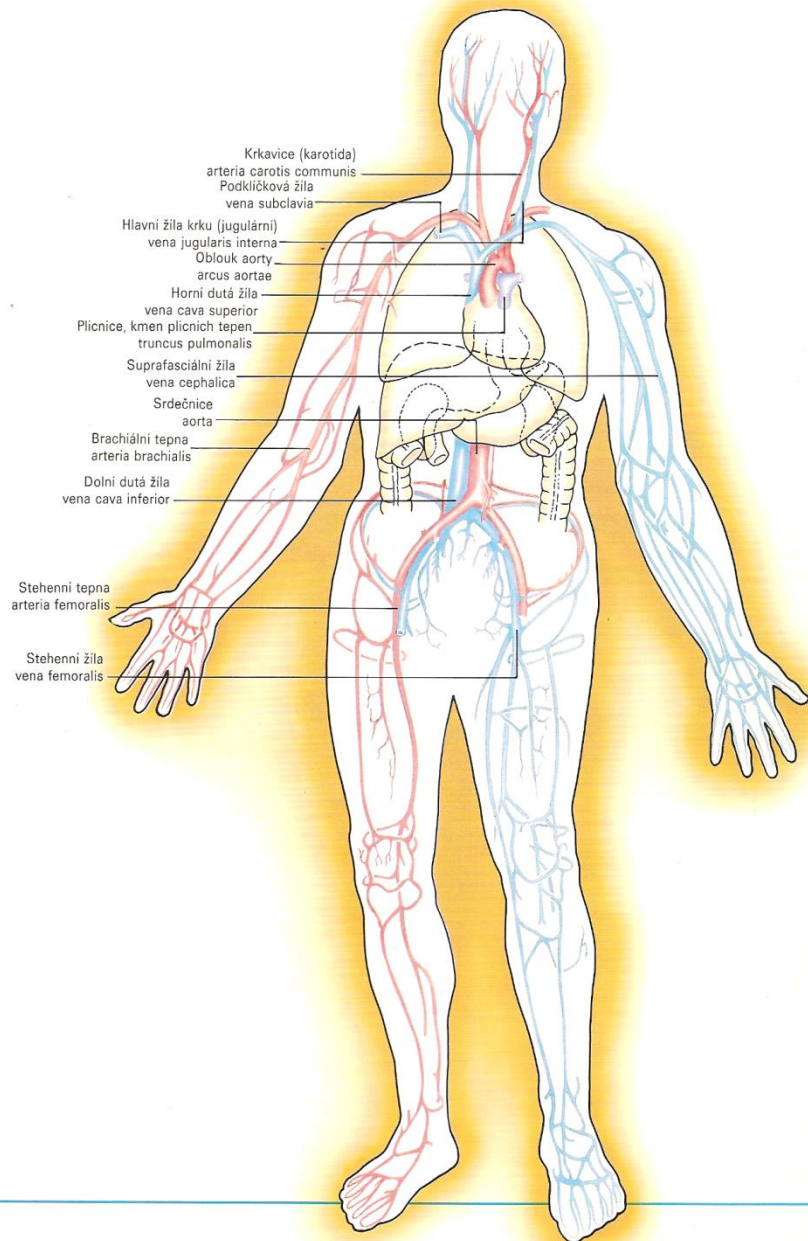


Cirkulace: srdce, cévy, lymfatický systém.



Témata:

- přehled oběhových soustav
- srdce člověka - anatomie
- funkce srdečního svalu a její regulace
- cévní systém – anatomie
- cévní systém – regulace
- lymfatický systém

části uvedené v šedivém poli
jsou doplňkové informace ...

Přehled oběhových soustav

- pomáhá udržet **homeostázu** vnitřního prostředí
- zajišťuje **komfortní funkci** všech orgánů, tkání a buněk organismu:

tím že **aktivně transportuje**:

- **dýchací plyny (O₂, CO₂)**

- voda, elektrolyty, ionty

- metabolity, živiny, odpadní látky

- hormony, informace

- elementy obrany organismu:

 bílé krvinky

 krevní destičky

 krevní bílkoviny

- teplo

evoluce dýchacích systémů byla patrně "tlačena"
zejména potřebou rychlého transportu dýchacích plynů

ostatní "komodity" by se patrně obešly
i s nižšími rychlostmi transportu ...

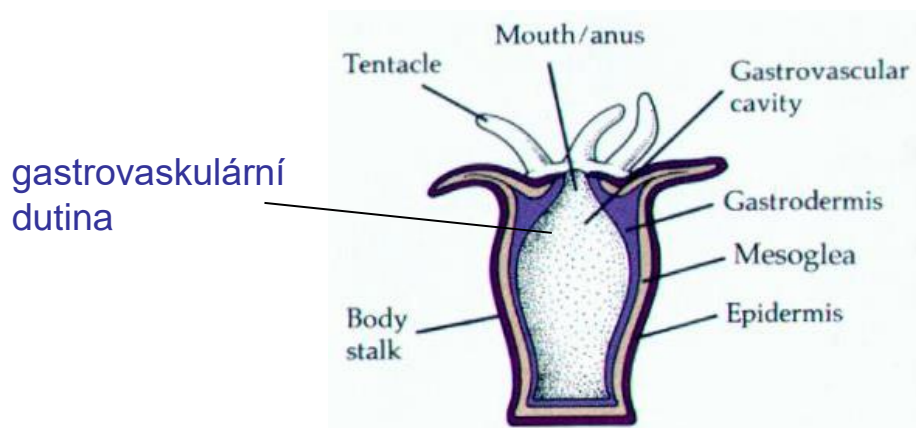
- alternativou k aktivnímu transportu je pasivní difúze všech látek po jejich koncentračních a/nebo elektrických gradientech

teoretický čas, potřebný k difúznímu snížení koncentračního rozdílu malé molekuly rozpuštěné ve vodě na 1/2 při různých vzdálenostech:

10 nm (membrána)	0.1 mikro sec
10 um (buňka)	0.1 sec
1 mm	17 min
2 cm	4.6 dnů
1 m	32 let

→ difúze je rychlá na malé vzdálenosti, ale na vzdálenosti větší než 1 mm je její rychlost **nedostatečná** pro fyziologické potřeby ...

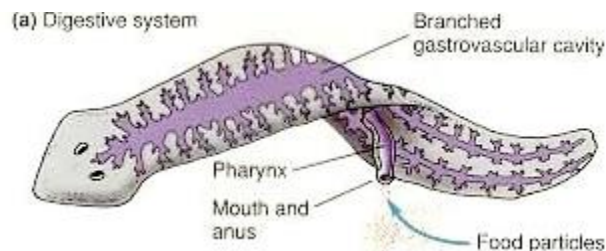
- **Diblastika** (například žahavci, žebernatky)



- mesoglea je nebuněčná vrstva extracelulární matrix
- oba epitely, epidermis a gastrodermis mají přímou komunikaci všech buněk s vnějším prostředím

- **Triblastika**

- **Acoelomata**
(například ploštěnci)

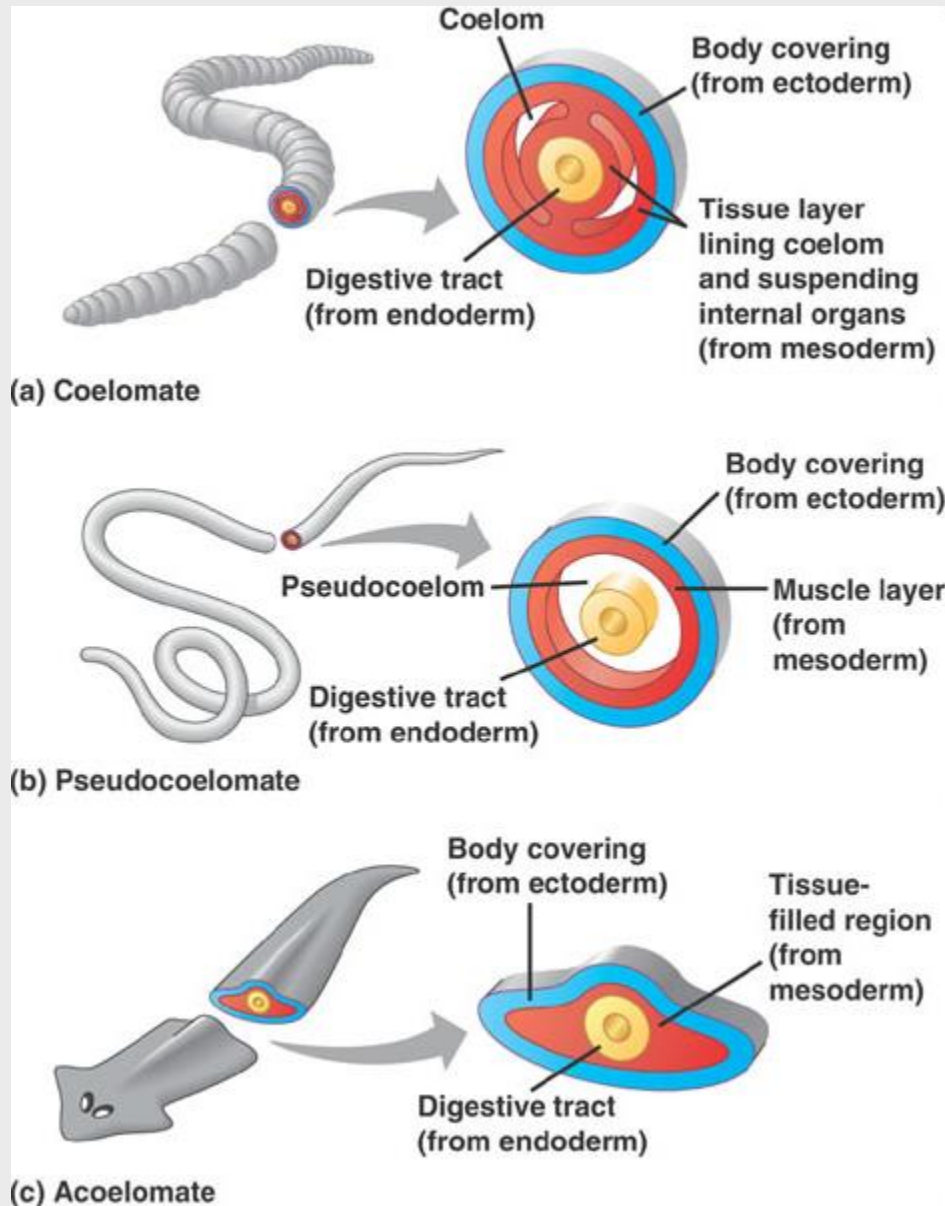


- vytváří se gastrovaskulární systém spojující funkce trávicí a oběhové soustavy
- "výška" těla je minimální
- aktivní pohyb = mísení

- **Pseudocoelomata**
(například hlístice)

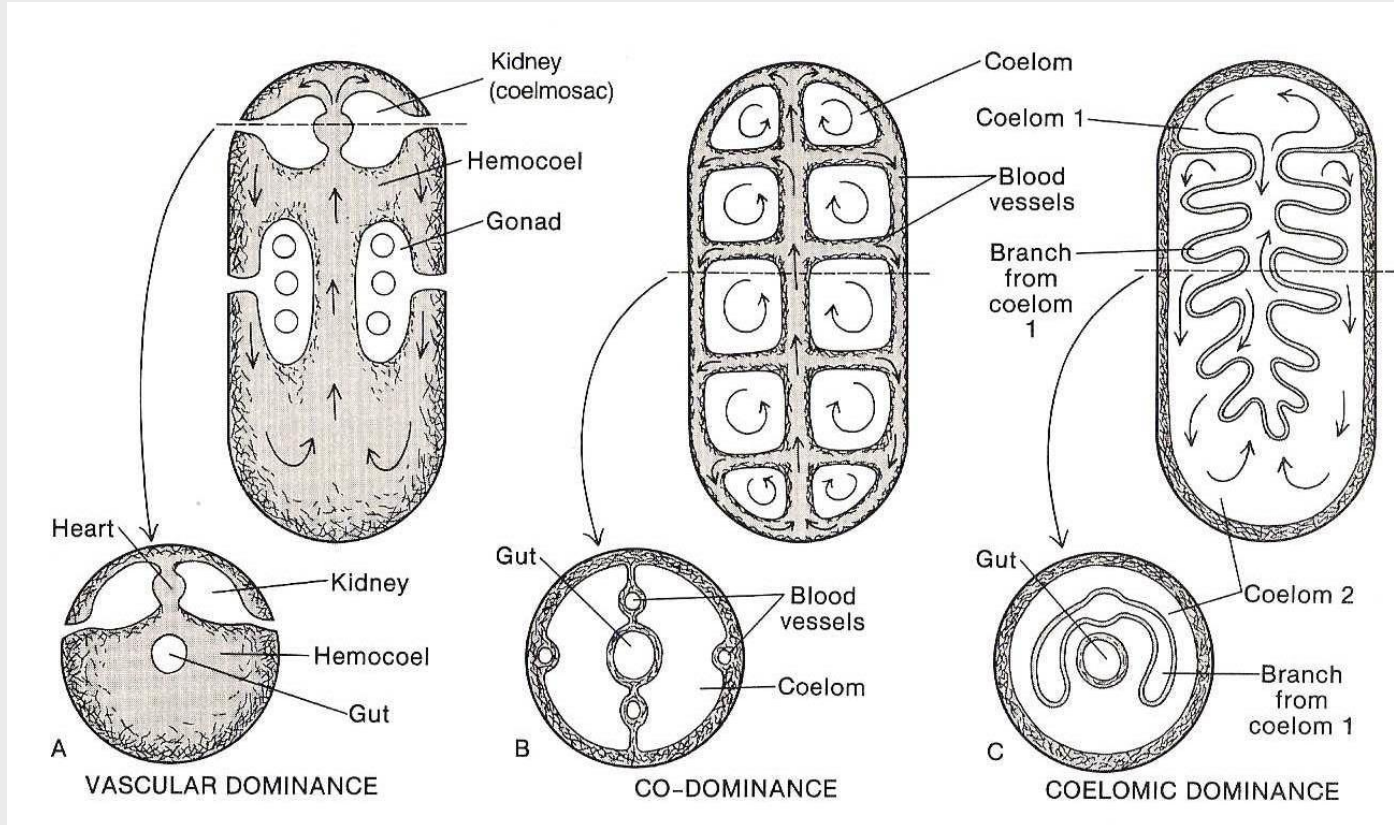


- "průměr" těla je minimální
- aktivní pohyb = mísení



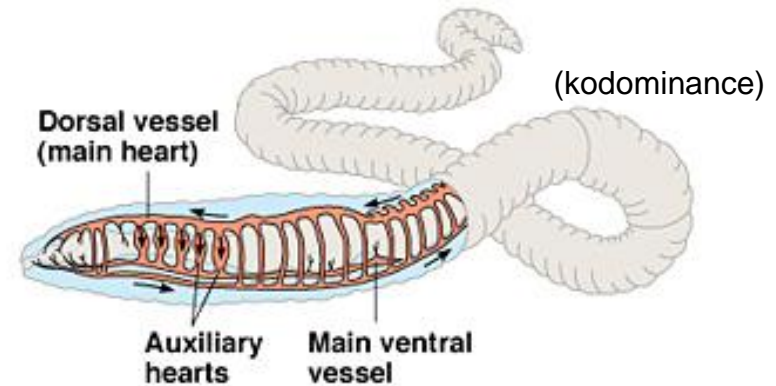
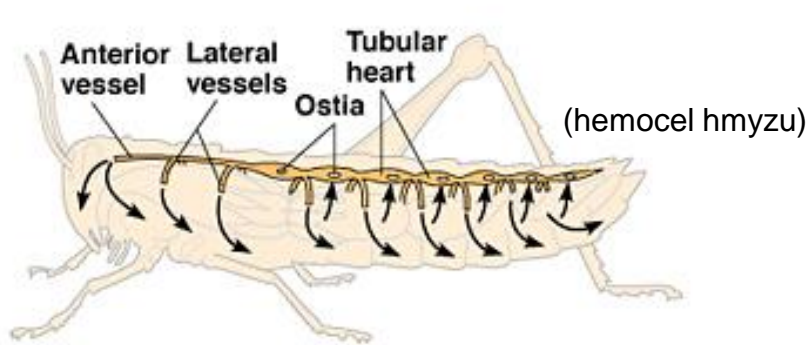
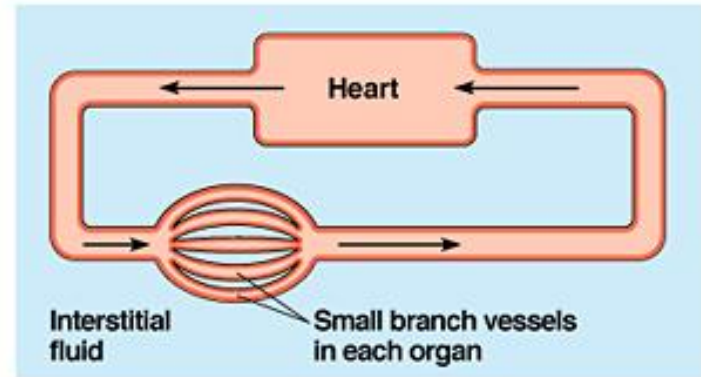
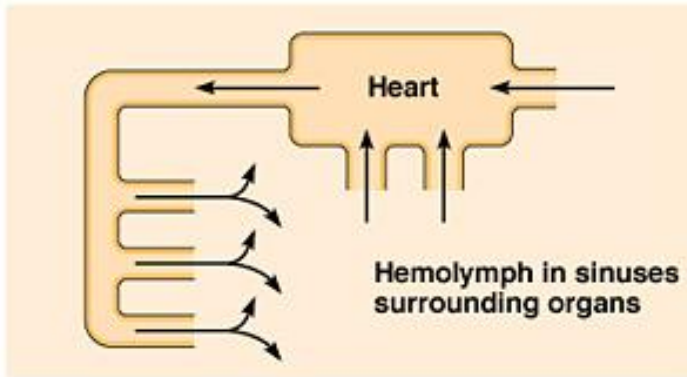
- **pravá (druhotná) coelomová dutina** se vytváří uvnitř mezodermu a je od něj odělena epitelem situace na obr. (a)
- obr. (b) a (c) ukazují pseudo-coelom u hlístic resp. acoelomatický stav u ploštěnek
- v primitivní formě je coelomová dutina kontinuální (jednokomorová)
- u komplexnějších živočichů je členěná vazivovými septy, uvnitř nichž se vytváří oběhový systém
- u člověka je tato dutina rozdělena do tří prostorů, vystlaných speciálními dvoj-vrstvými epitelem:
 - osrdečník (parietální perikard a viscerální epikard)
 - pohrudnice a poplicnice (pleura parietalis a pulmonalis)
 - pobřišnice (parietální a viscerální peritoneum)

- tři základní situace otevřeného systému



- A) vaskulární dominance** = uvnitř vazivové tkáně mezodermy se vytváří velký prostor – hemocoel, ve kterém se pohybuje hemolymfa, poháněná „srdcem“. Vlastní coelom je omezen na prostory kolem vnitřních orgánů: **Arthropoda, Mollusca, Rotifera, Urochordata (Tunicata)**
- B) ko-dominance** = ve vazivu mezodermy jsou kanály (cévy) a sem-tam i větší prostory (siny), kudy proudí krev. Coelom je segmentován vazivovými přepážkami: **Anelida, Echiura, Phoronida, Hemichordata**
- C) coelomová dominance** = kontinuální velký coelom, bez jakýchkoli cév, popřípadě s vnitřní segmentací: **Sipunculida, Bryozoa, Echinodermata**

- **Coelomata** bilaterální živočichové s pravou tělní dutinou vytvářejí oběhový cévní systém, který zajišťuje vysokou efektivitu transportů



• otevřený systém

většina bezobratlých, členovci, měkkýši ...

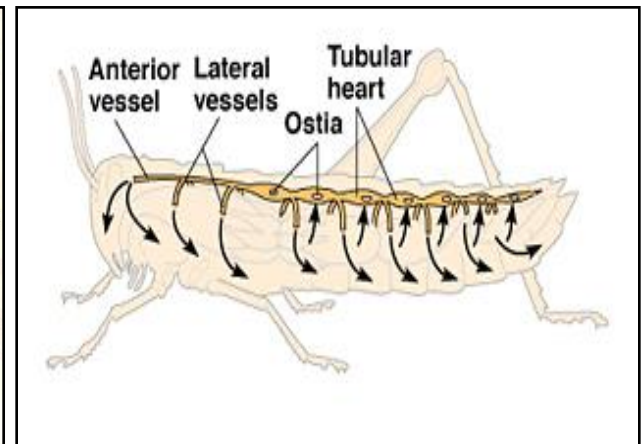
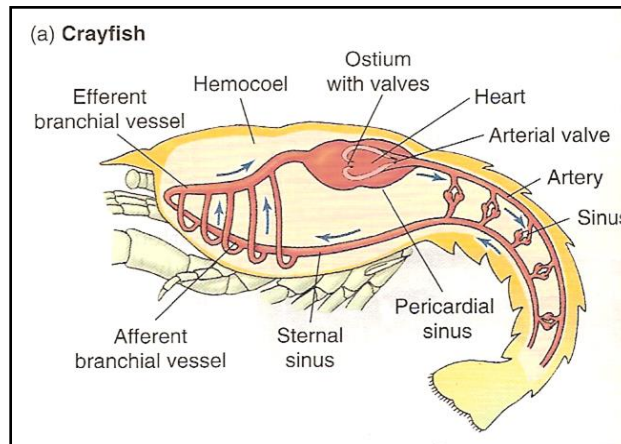
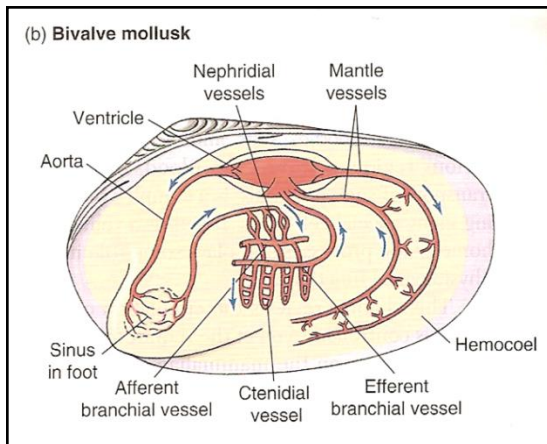
- **hemolymfa** je pumpována srdcem skrze tepnu (-y) do hemocelu, kde přímo omývá orgány
- hemocel tvoří ca. 20 – 60 % objemu těla
- kontrola toku a distribuce je omezená
- tlak je většinou nízký (4 – 10 mm Hg, 0.5 – 1.5 kPa)

• uzavřený cévní systém

kroužkovci, hlavonožci, kopinatci, **obratlovci**

- **krev** tvoří ca. 5 – 10 % objemu těla
- srdce → tepny → kapiláry → žíly → srdce
- tlak je vysoký
 - ultrafiltrace v exkretorickém systému
 - lymfatický systém

- **otevřené oběhové systémy jsou obecně méně výkonné než uzavřené**
- efektivita výměny plynů je u nich nižší (protože difúzní vzdálenost je obvykle delší)
- efektivita otevřeného systému ale také závisí na úrovni jeho **regulace**:
- porovnejme např. efektivitu anatomicky podobných systémů u mlžů a korýšů, které se ovšem významně liší úrovní svojí regulovatelnosti a tím zajišťují buď pouze pasivní (mlži) nebo naopak aktivní životní styl
- anatomicky zcela nejjednodušší systém hmyzu plně stačí i pro velmi aktivní život neboť nemusí zajišťovat onu primární úlohu = transport plynů ...



- mlži mají relativně **nízký** stupeň kontroly rychlosti průtoku a distribuce krve

- **pasivní** způsob života

- korýši mají relativně **vysoký** stupeň kontroly rychlosti průtoku a distribuce krve

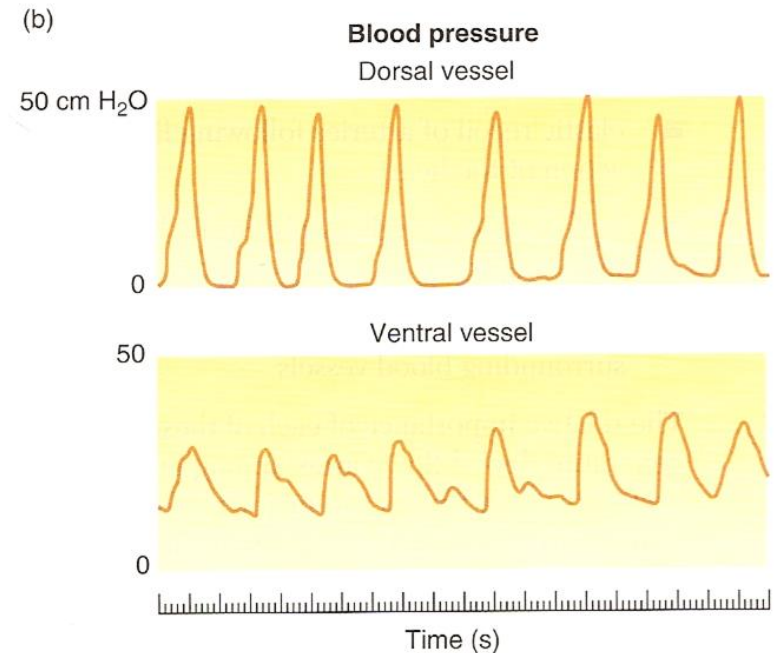
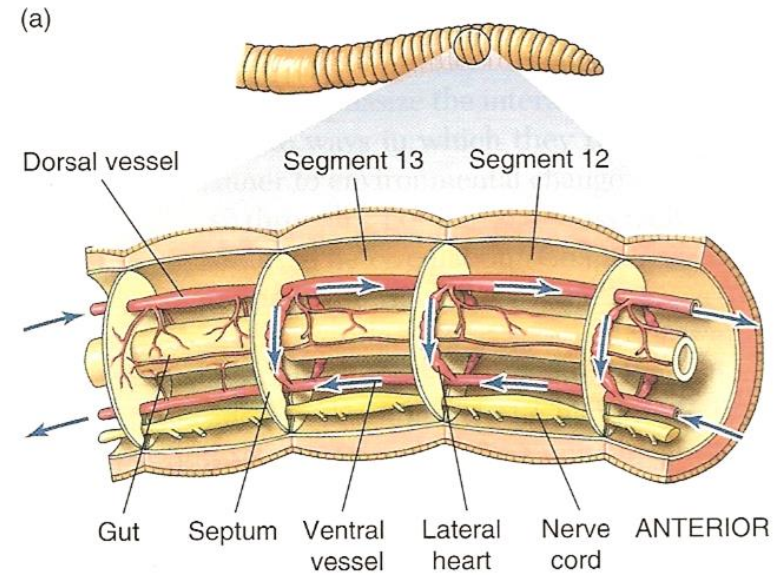
- **aktivní** způsob života

- **tracheální systém** hmyzu obchází velkou nevýhodu otevřené cirkulace (nízká účinnost výměny plynů)

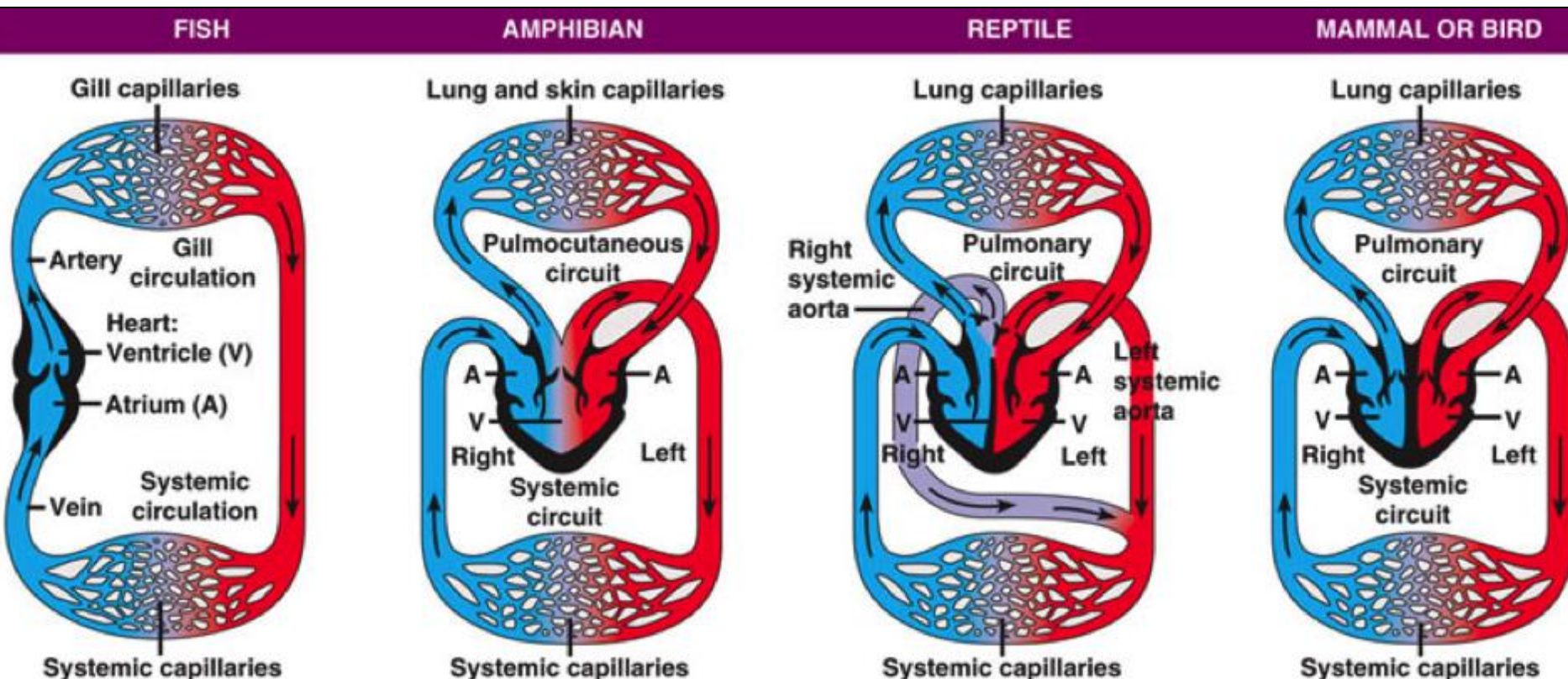
- **velmi aktivní** způsob života

- kroužkovec (*Megascolides australis*)

- peristaltické kontrakce dorsální tepny a stahy laterálních srdcí v každém ze 13 anteriorních článků těla produkují typický záznam tlaku hemolymfy



- porovnání základních anatomických rozdílů



kopinatci, sliznatky, kruhoústí, paryby a ryby

- dvojkomorové srdce (síň a komora) v sérii
- plus *sinus venosus* před srdcem (pacemaker)
- plus zesílený *bulbus aorty* za srdcem
- okysličování v žábrech
- kostlíni, bichiři a dvojdyšné ryby mají primitivní plíce a anatomické zvláštnosti, které částečně separují odkysličenou a okysličenou krev a dobře okysličenou krev vedou přednostně do hlavy

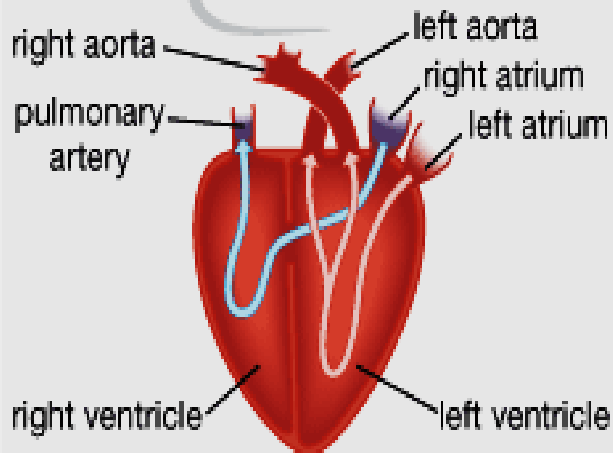
oboživelnicí a plazi

- trojkomorové srdce
- síň oddělené, komora jedna
- proudy krve se mísí jen neúplně
- je částečně vyvinuto komorové septum zejména u plazů ...
- oboživelnicí okysličují nejen v plicích, ale také v pokožce (a žábrech – larvy)
- **krokodýli** mají oddělené komory = tedy srdce funkčně shodné se savci, ale mají ještě dvě systemické aorty propojené navzájem anastomózou, plicní tepna se při potápění uzavírá → bypass plic → všechna krev do těla

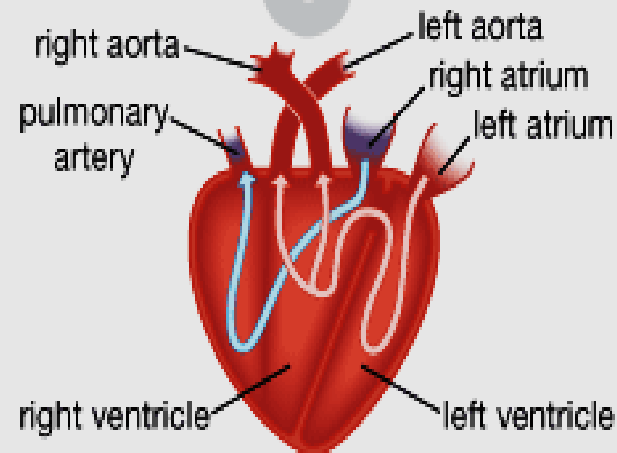
ptáci a savci

- čtyřkomorové srdce
- dva samostatné okruhy: plicní a systemický v sériovém uspořádání

lizard



snake

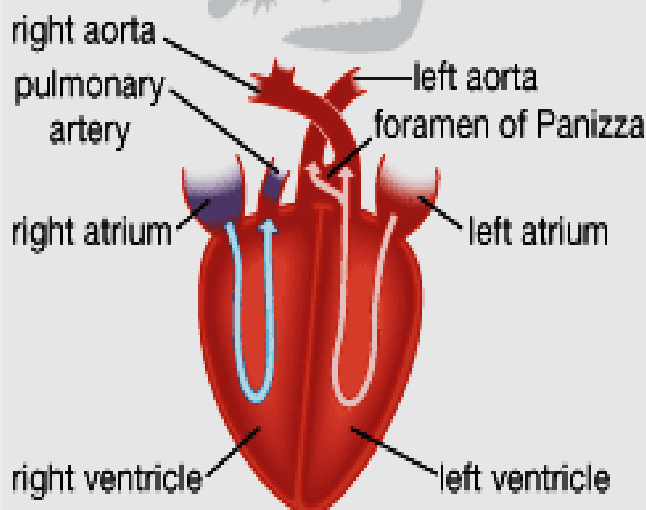


Krokodýli

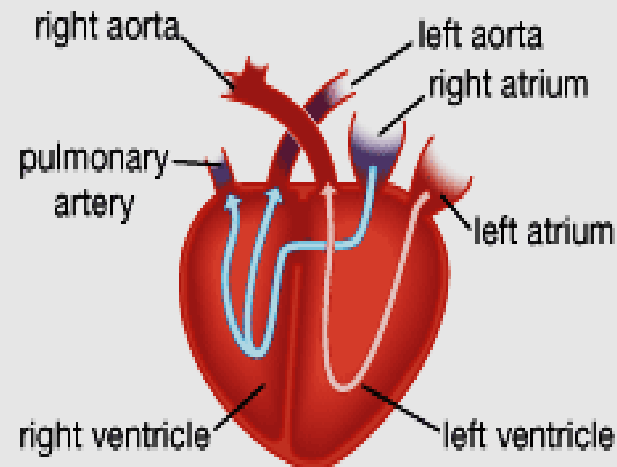
levá aorta vychází z pravé komory a směřuje přímo k trávicímu traktu a vede k němu tedy méně okysličenou krev (bohatou na CO_2), která pomáhá udržovat kyselé prostředí žaludku při trávení velké kořisti ...

při ponoření se uzavře chlopni plicní tepna vedoucí odkysličenou krev do plic a zvýšený tlak krve v pravé komoře vyhání většinu krve do levé systemické aorty (do těla). Tak je vytvořen jakýsi bypass plic, které stejně nemohou normálně fungovat v době ponoru ...

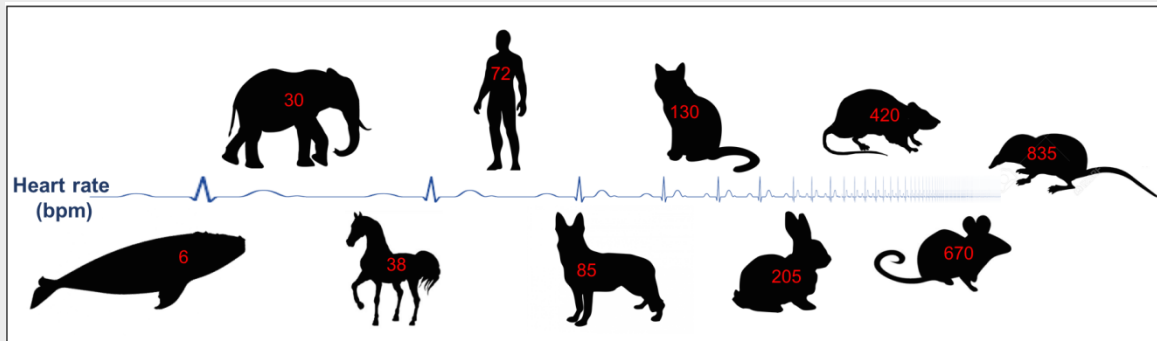
crocodile



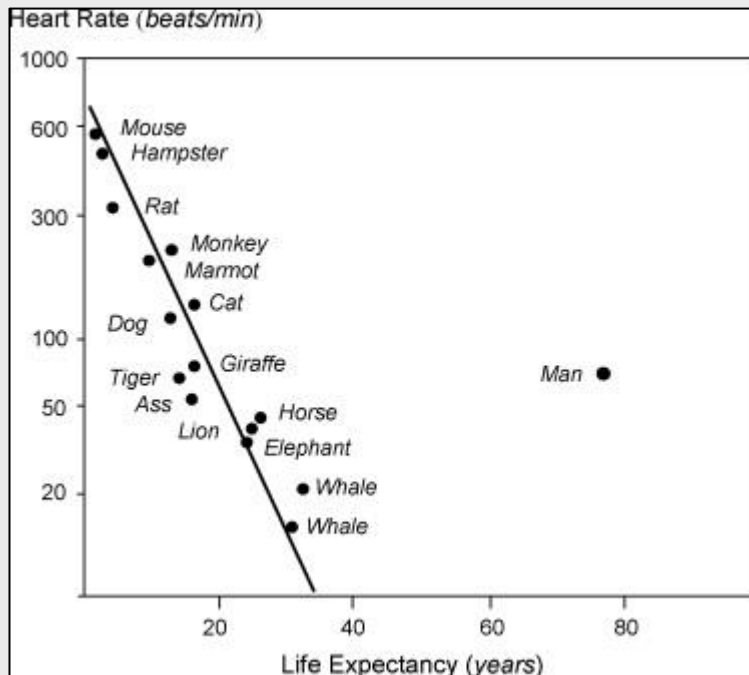
turtle



- stahová frekvence srdce závisí na velikosti těla ...



- velký živočich má pomalejší frekvenci srdce než malí živočichové ...



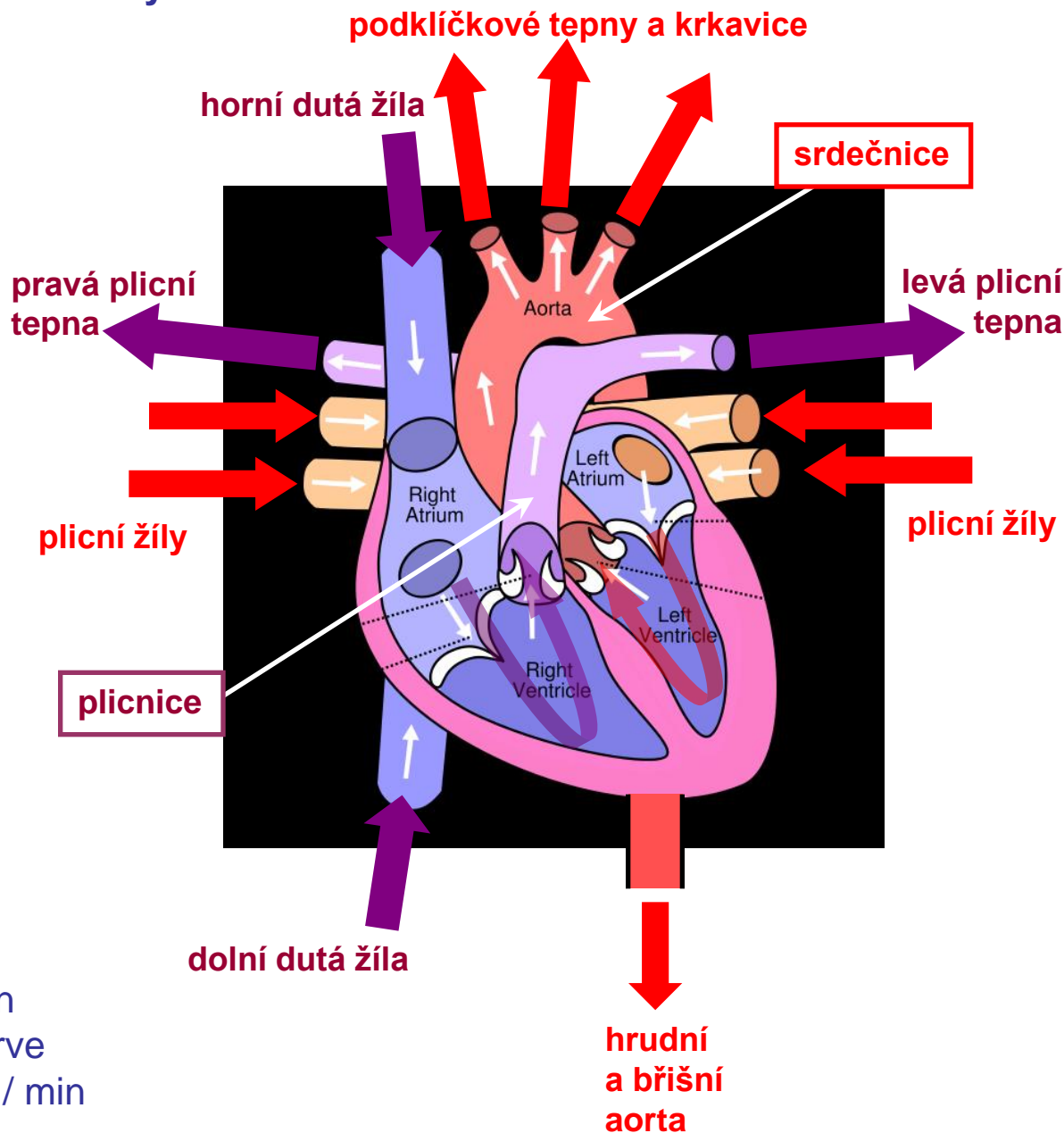
- a také ...
- u ektotermních živočichů je frekvence srdeční činnosti rovněž závislá na teplotě,
- u hibernujících živočichů se frekvence srdce (různě silně) zpomaluje,
- u potápějících se živočichů docází k (různě silné bradykardii) a navíc frekvence srdce klesá se vzrůstajícím tlakem ...

- a existuje také souvislost mezi frekvencí srdce a délkou života ...

Srdce člověka

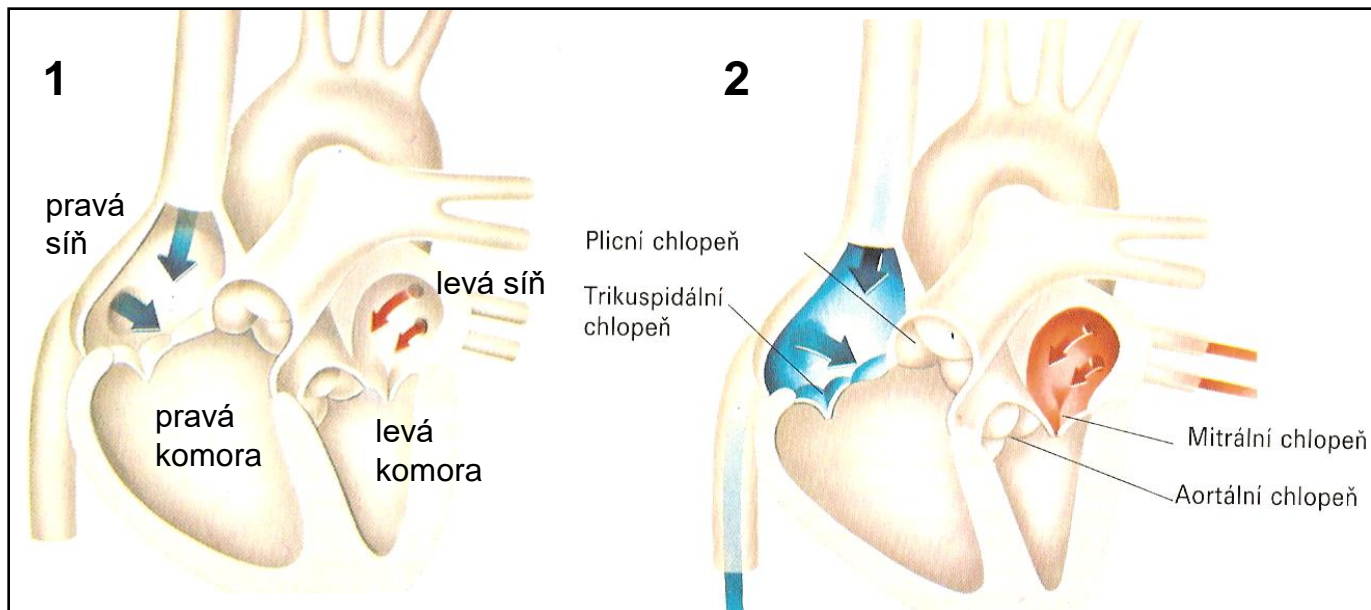
anatomie

- srdce – pohonná jednotka oběhového systému



hmotnost: 350 g
 délka: 12.5 cm
 stahová frekvence: 60 – 200 / min
 jeden stah: 60 – 80 mL krve
 přečerpávání: 4 – 16 L krve / min

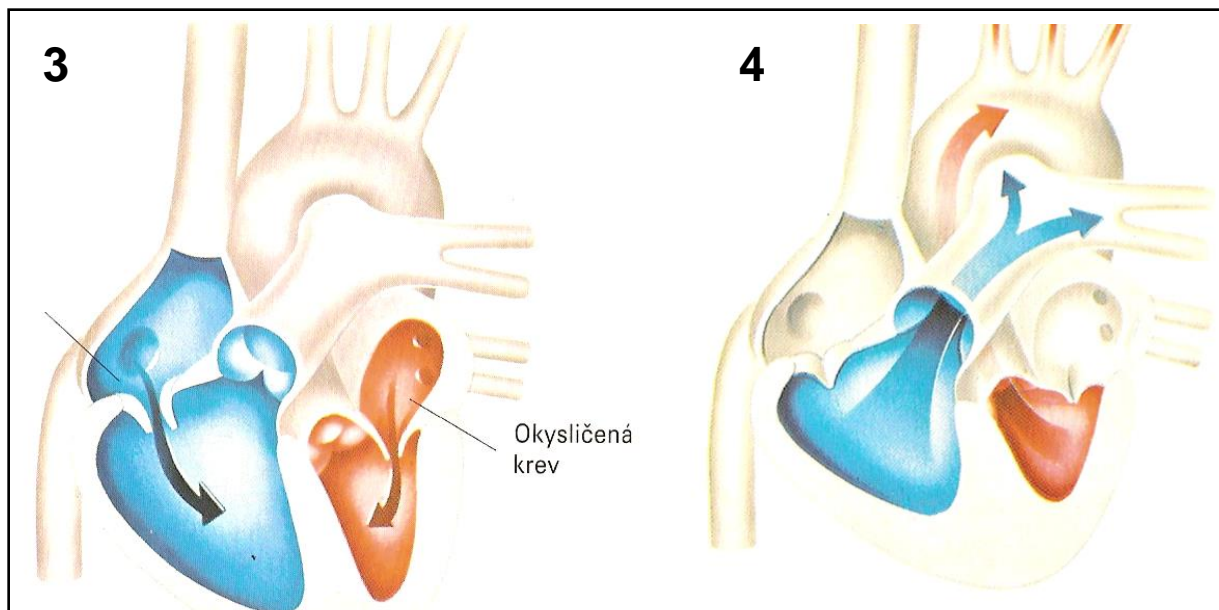
• rozlišujeme dvě hlavní fáze srdeční činnosti:



diastola (plnění síní)

1 a 2

- tmavá žilní krev chudá na kyslík přichází horní a dolní dutou žilou do pravé síně
- světlá okysličená krev z plic přichází čtyřmi plicními žilami do levé síně



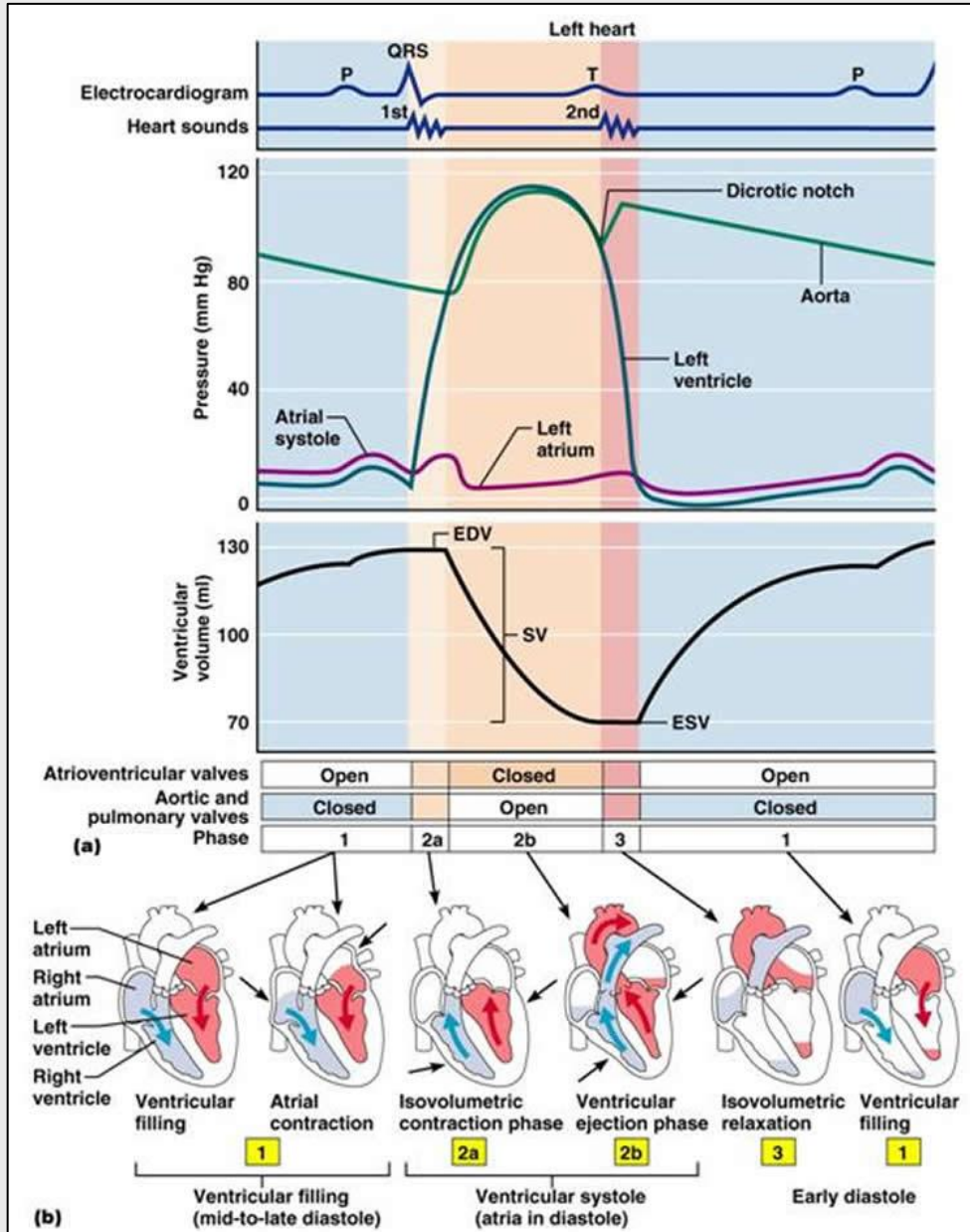
systola (stah)

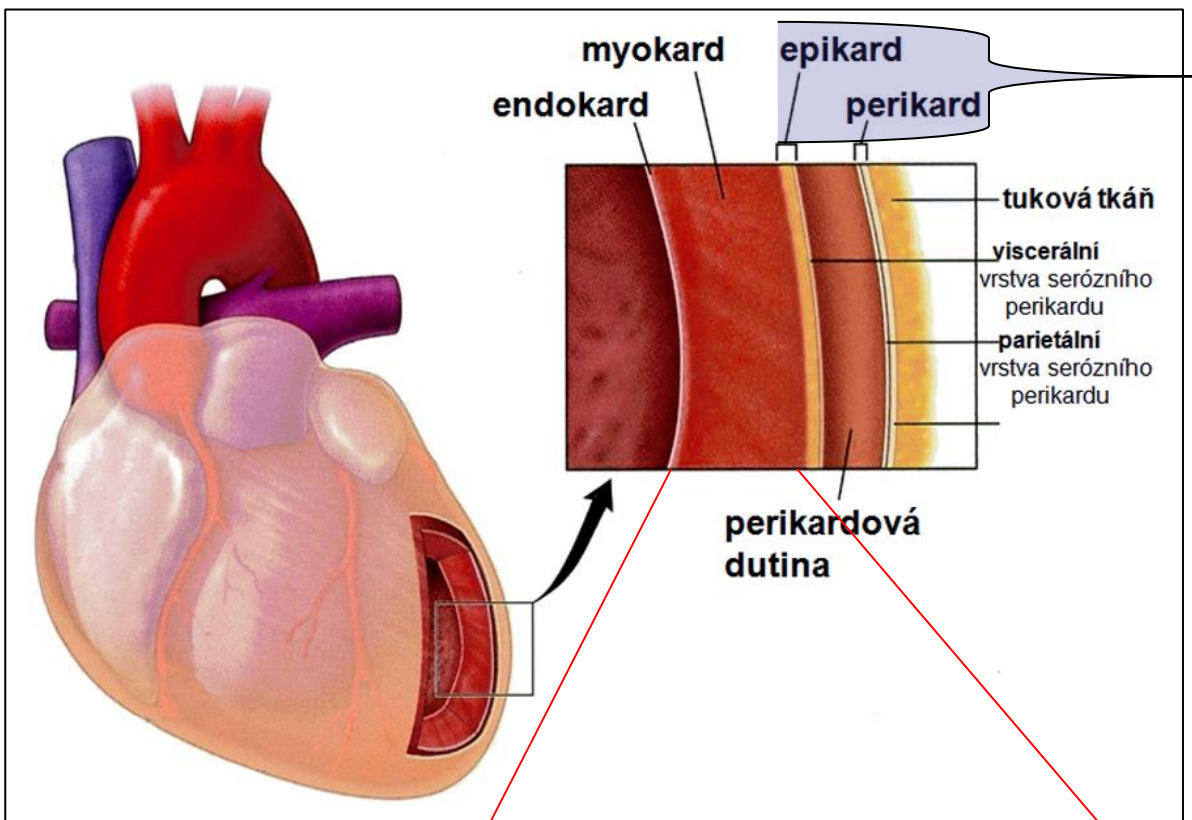
3

- systolická kontrakce začíná od vrcholu pravé síně a proběhne oběma síněmi
- tmavá krev jde přes trojcípou (trikuspidální) chlopeň do pravé komory, světlá krev přes dvojcípou (mitrální) chlopeň do levé komory

4

- další vlna kontrakce se zdvíhá od srdečního hrotu směrem nahoru, takže se stahují obě komory
- tmavá krev jde přes plicní chlopeň a dále (větví se) plicní tepnou do plic
- světlá krev jde přes aortální chlopeň do srdečnice a velkého tělního oběhu





Osrdečník

svrchní obal srdce, dvě vrstvy:
viscerální (epikard)
parietální (perikard)

vně perikardu je fibrózní vazivová vrstva a tuková tkáň

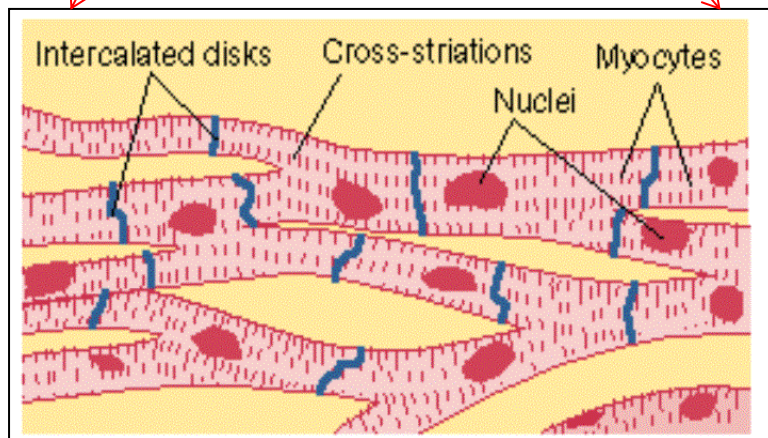
serózní vrstvy, epitely, sekretují serózní tekutinu

Serózní tekutina je lubrikant uvolňovaný do perikardiální du

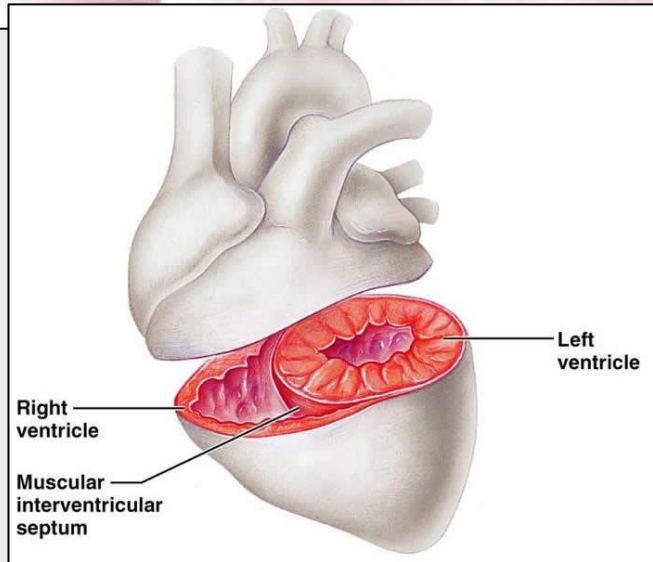
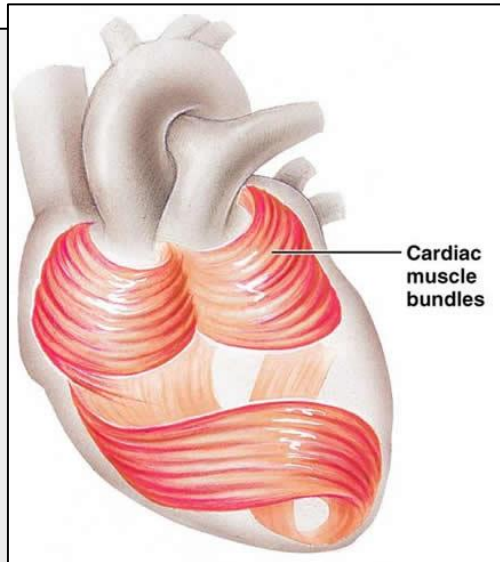
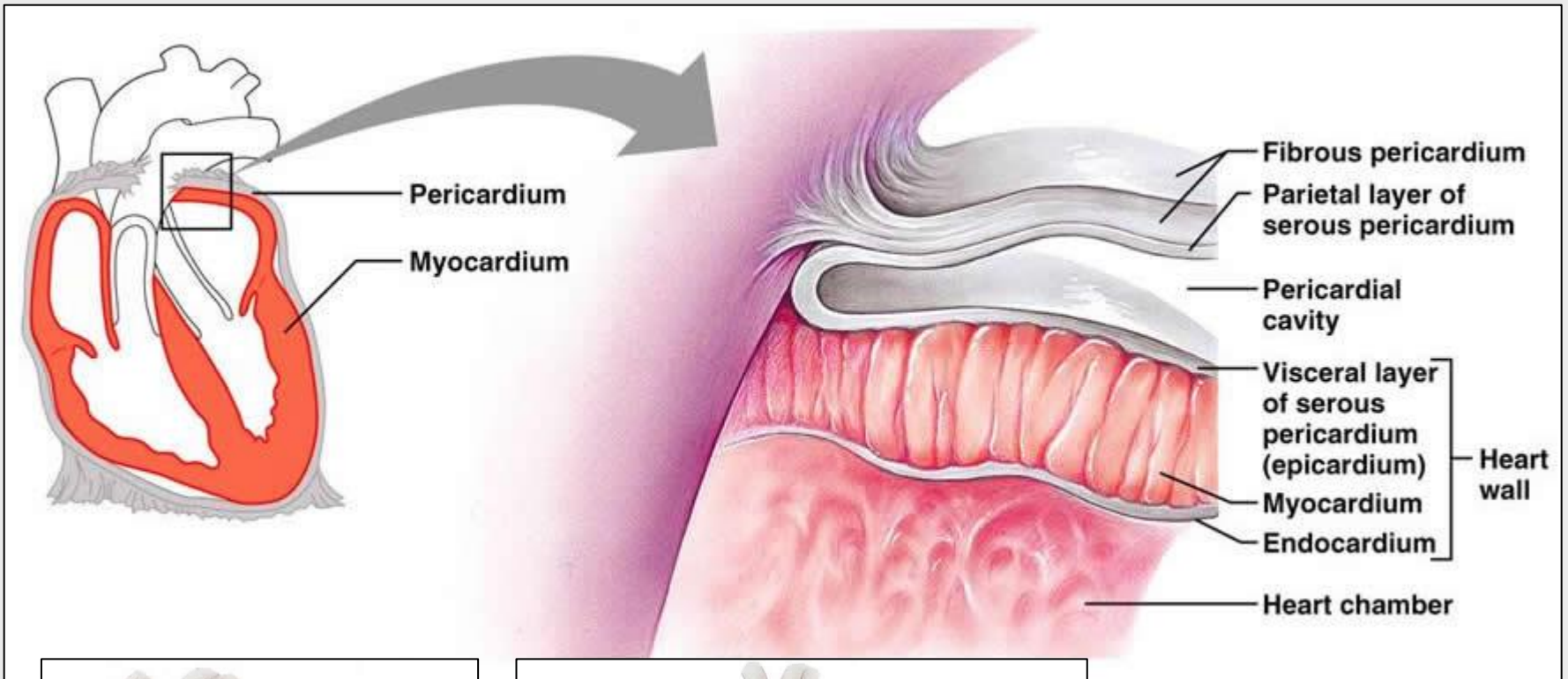
Myokard

vlastní srdeční svalovina

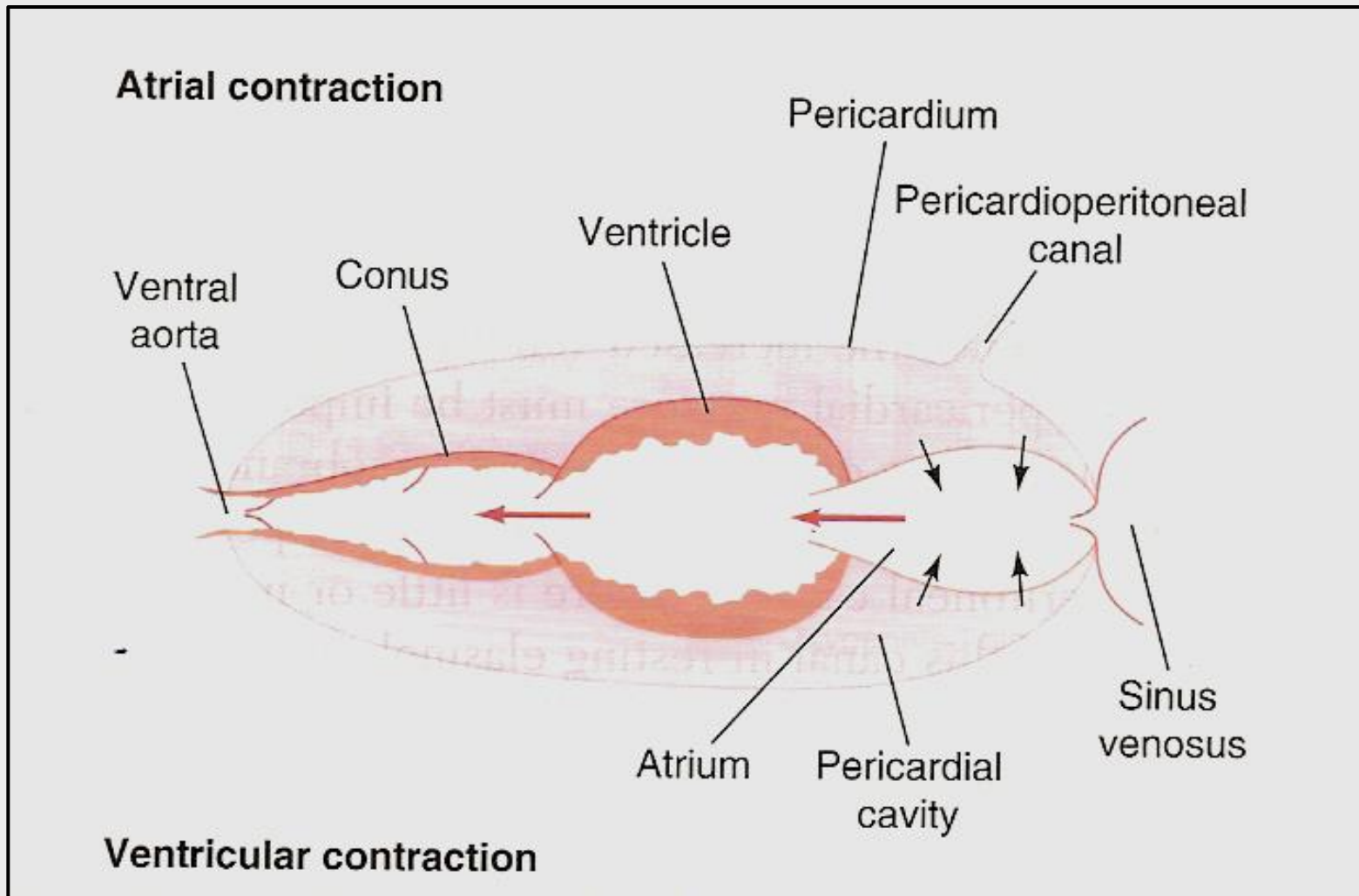
Endokard (nitroblána srdeční)
vnitřní výstelka srdce,
nepropustná pro lymfu



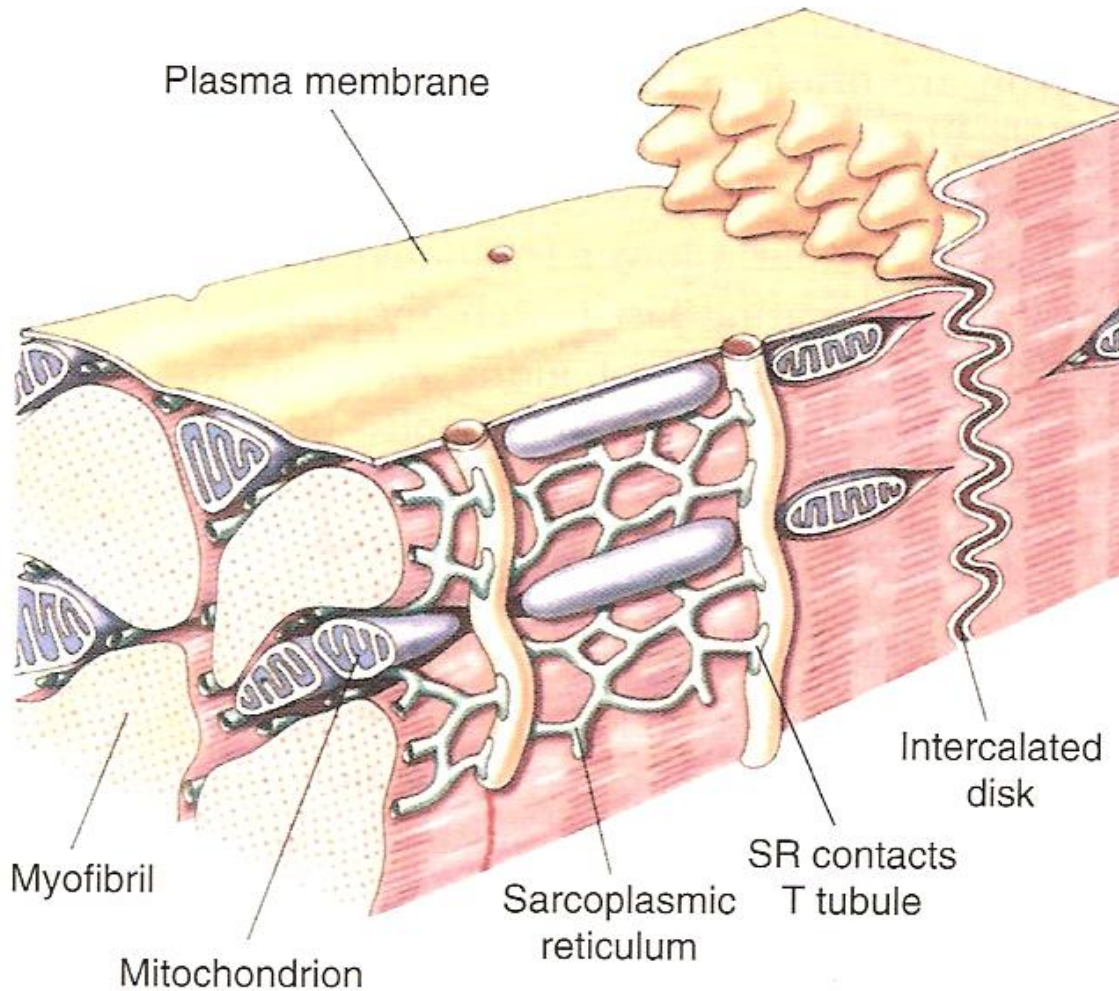
- buňky myokardu



- snížení perikardiálního tlaku při stahu síně (*atrium*) je přeneseno na perikard, ten částečně rozšíří komoru (*ventricle*) a krev je tak nasávána do komory
- zesílené stěny aorty (*conus*) (anatomicky *bulbus* ryb) spolu s chlopněmi brání zpětnému vtoku krve do srdce



- odlišnosti od kosterního svalu:



- příčně pruhovaný srdeční sval – **myokard**

- princip kontrakce myofibril je prakticky stejný jako u kosterního svalu

- **jednojaderné buňky**

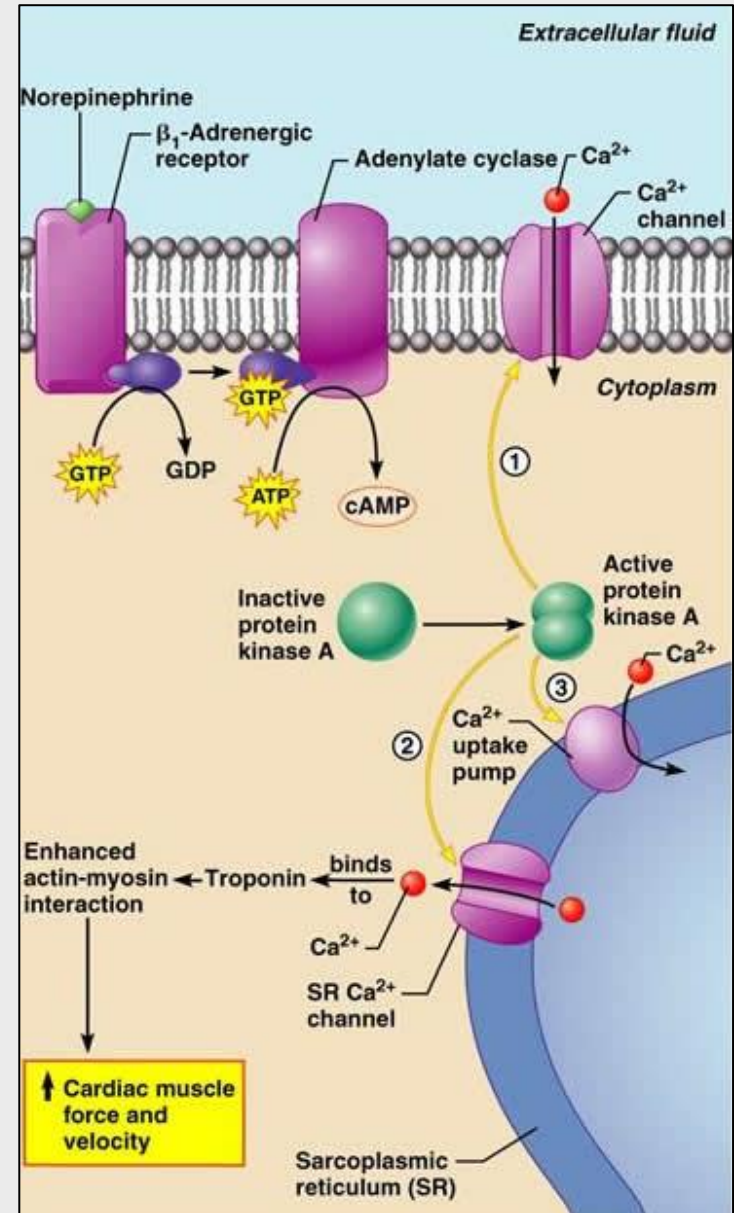
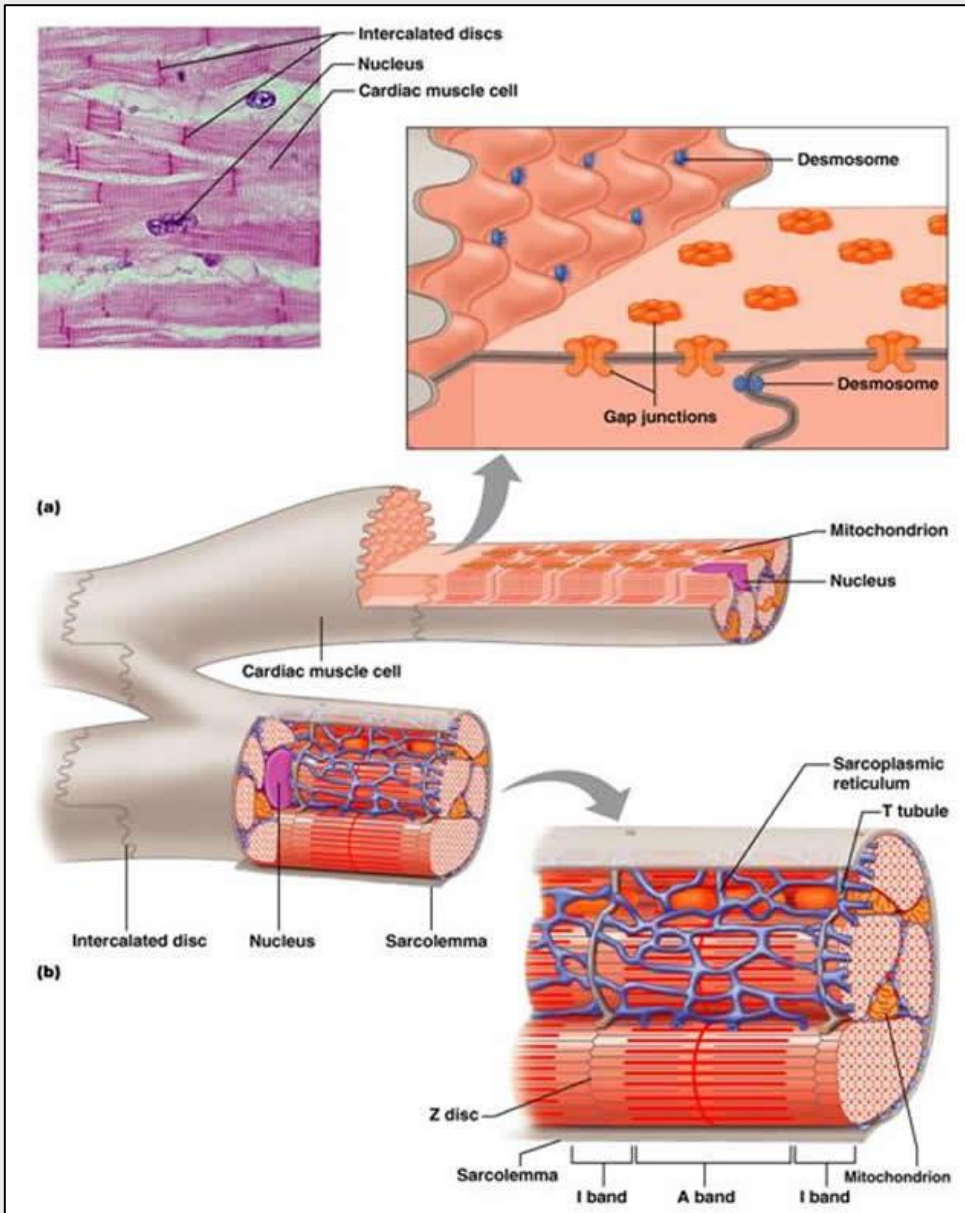
- **elektrické propojení**

- pomocí „**gap junctions**“
- na styku dvou svalových buněk (interkalární disk) umožňuje přímý přenos elektrického signálu
- synchronní stah celého myokardu

- **funkce dihydroxypyridinového receptoru**

- v srdečním svalu je skutečným Ca^{++} kanálem, který vpouští vápníkové ionty z lumenu T-trubice do cytosolu. Tím depolarizuje membránu, což vede k otevření ryanodinových Ca^{++} kanálů v sarcoplasmatickém retikulu ...

- **charakter akčního potenciálu**



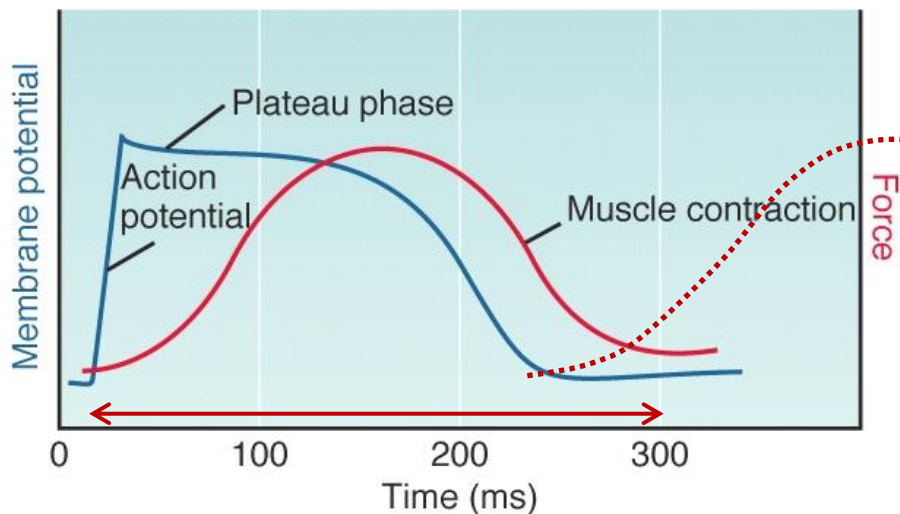
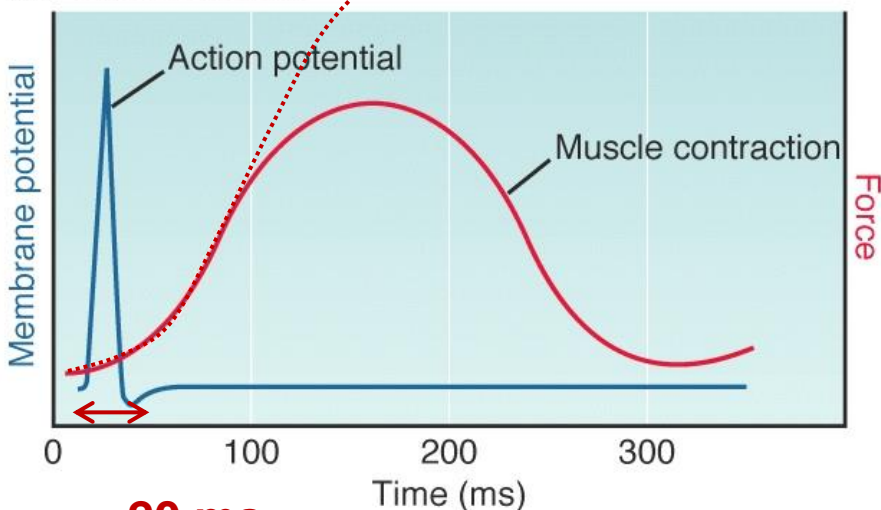
- akční potenciál myokardu je časově mnohem delší než u kosterního svalu

**sumace
kontraktí**

téměř žádná sumace

(a) Skeletal muscle

(b) Cardiac muscle



< 20 ms

(→ až 50 stahů / sec)

~ 300 ms

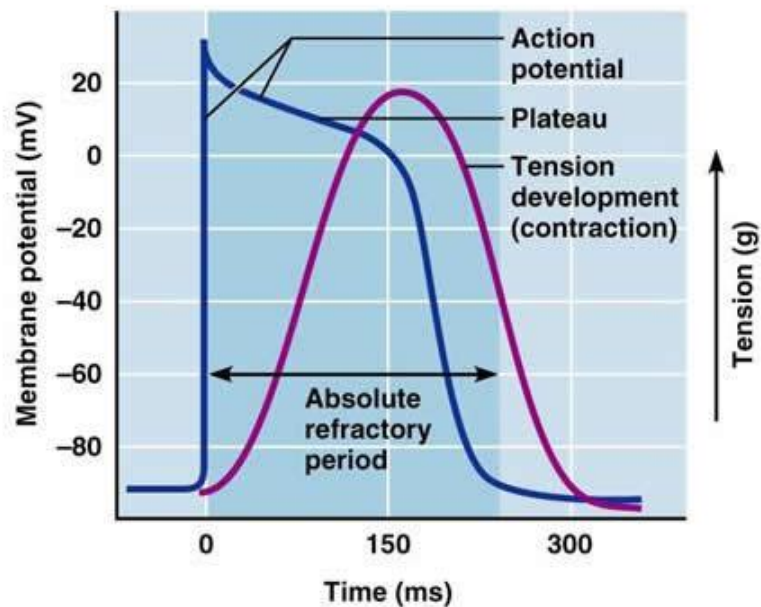
(→ max. 3 stahy / sec)

- u **kosterního svalu** je refrakterní perioda relativně **krátká (< 20 ms)**
- svalová kontrakce je mnohonásobně delší

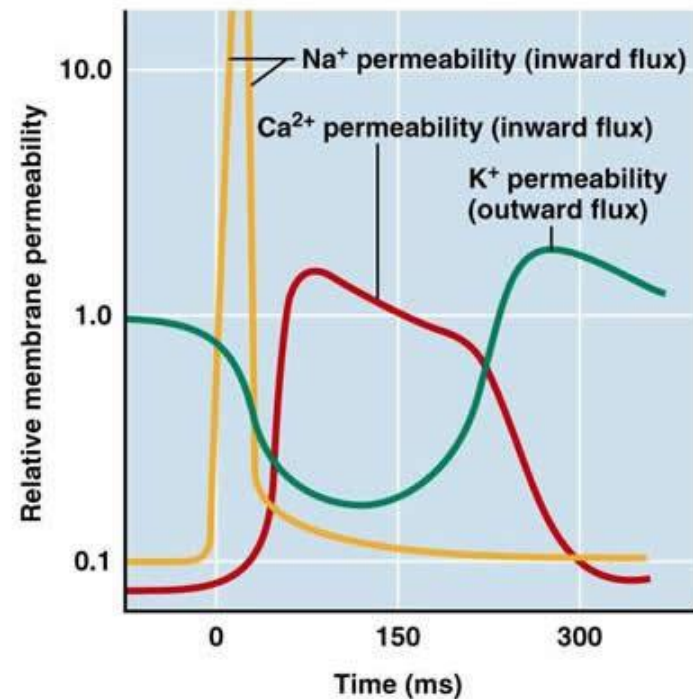
- u **myokardu** je refrakterní perioda relativně **dlouhá (ca. 300 ms)**
- svalová kontrakce má podobný průběh jako u kosterního svalu

- krátká refrakterní **dovoluje sumaci** svalových stahů
- přijde-li několik akčních potenciálů za sebou, každý způsobí kontrakci, ty se navzájem sečtou a tím se zvýší celková výsledná síla stahu

- sumace svalových stahů je **nemožná** (nebo jen velmi omezená) jelikož délka akčního potenciálu je zhruba stejná jako délka svalové kontrakce ...



(a)



(b)

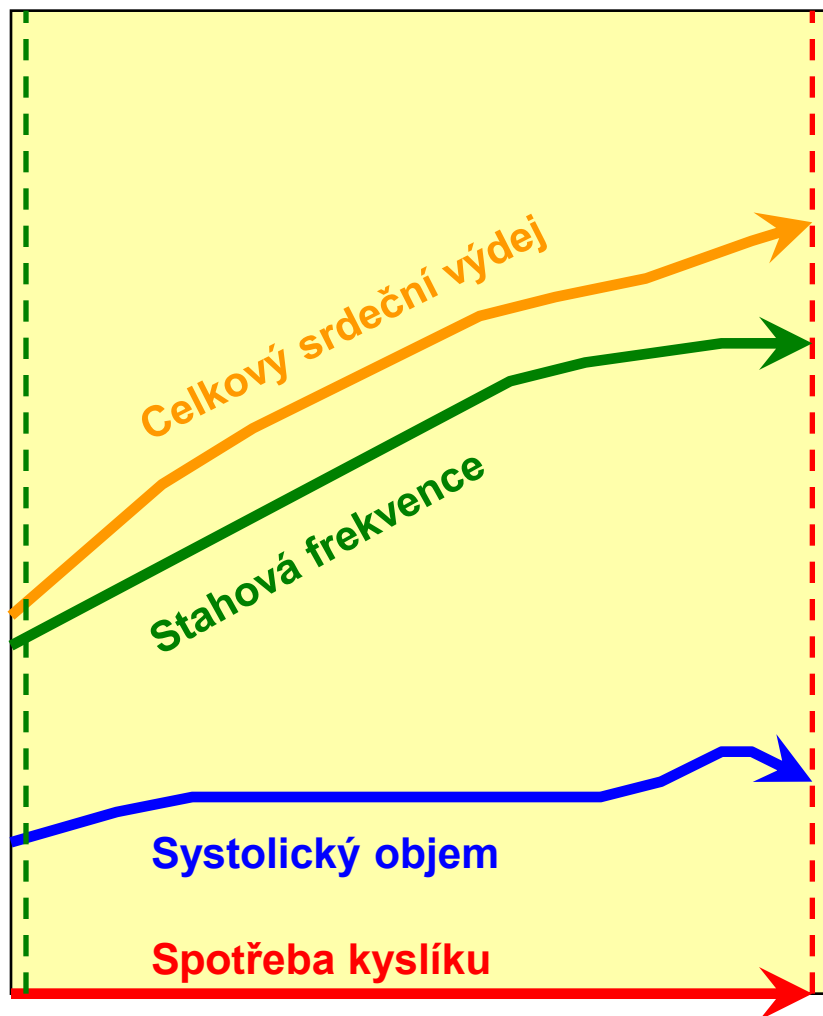
- max. stahová frekvence = $206,9 - (0,67 \times \text{věk})$

Funkce srdečního svalu a její regulace

- **cíl regulací:** udržet stálý tlak krve
udržet stálé chemické složení krve (pCO_2 , pO_2 , pH)
- **nástroje:** regulace stahové frekvence (počet kontrakcí za minutu)
pouze částečně také: regulace stahového objemu (objem krve na jednu kontrakci)

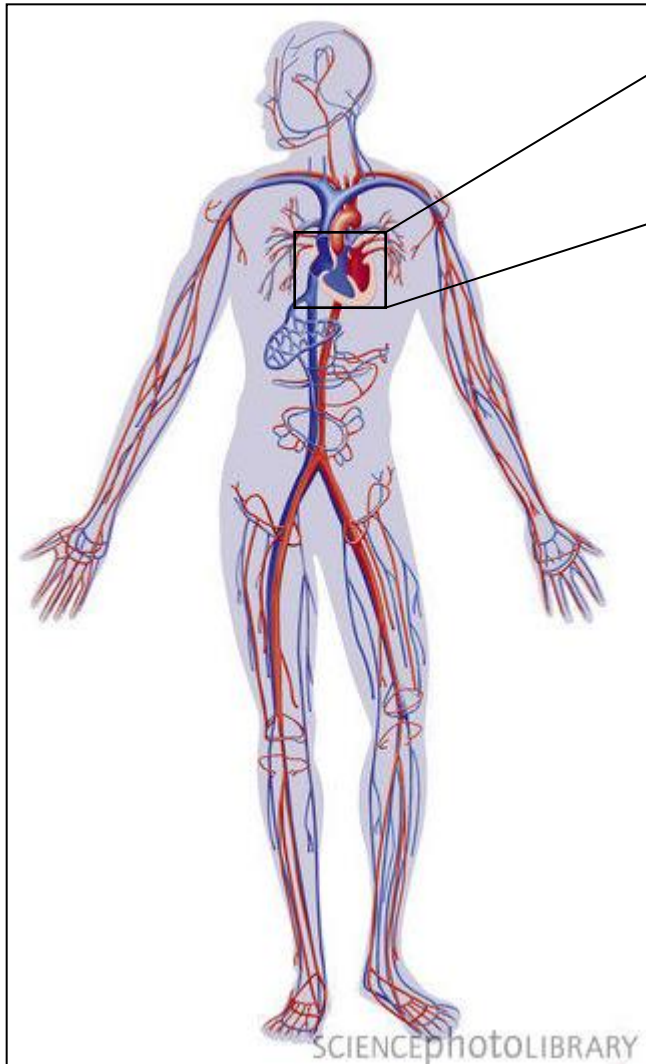
BMR (basal metabolic rate)

MMR (maximum metabolic rate)



- **zvýšený srdeční výdej (objem / čas)**
při vyšší spotřebě kyslíku tkáněmi
nebo při poklesu tlaku krve
je zajištěn především:
- **zvyšováním stahové frekvence**
až po určitou mez danou charakterem
akčního potenciálu srdečního svalu
- **stahový (systolický) objem**
zůstává téměř konstantní
(protože sumace není možná)
a mírně se zvyšuje až při vysoké
frekvenci srdečních stahů

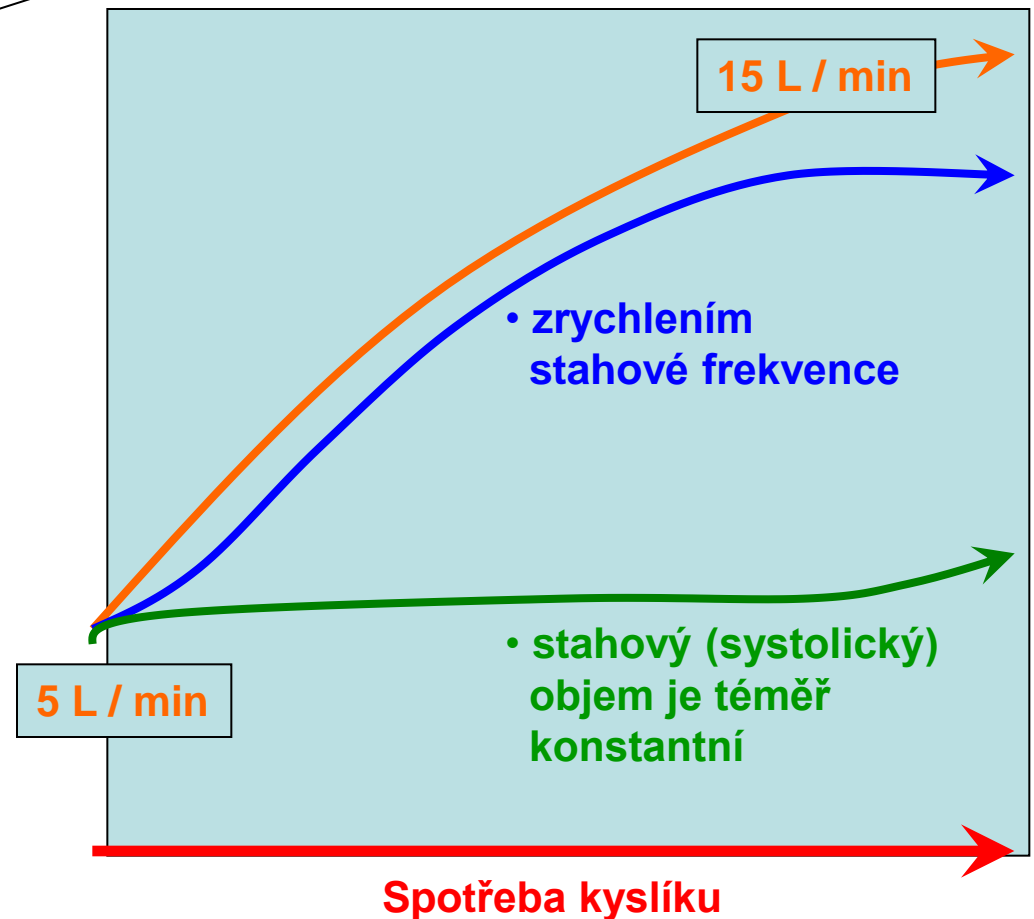
- **cíl regulací:** udržet dodávku krve pod **stálým tlakem** při různých rychlostech proudění
udržet **stálé chemické složení krve** ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, pH)



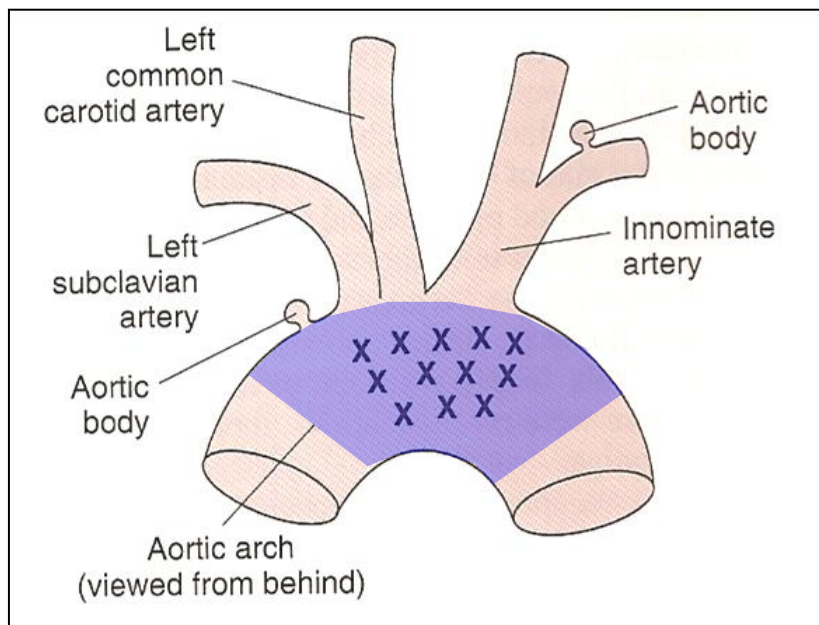
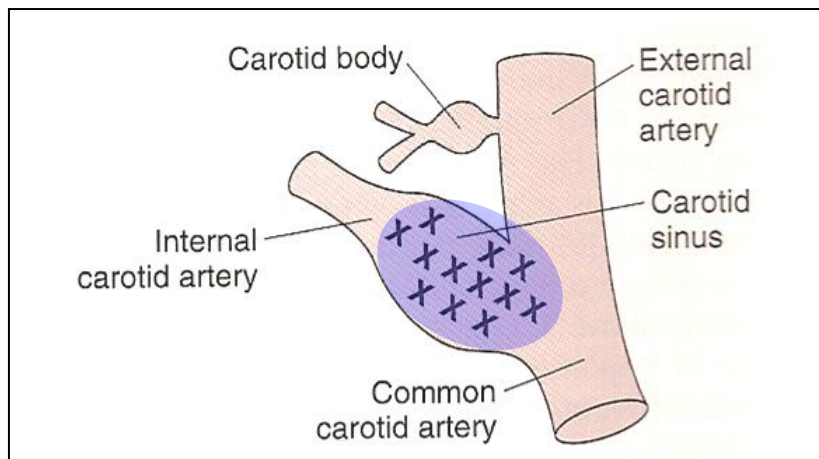
- **zvýšený srdeční výdej**

(objem krve / čas)

je zajištěn především:



Baroreceptory sledují tlak krve



- sídlí hlavně v aortických a karotických **sinech**
- vysílají signály do kardiovaskulárního centra

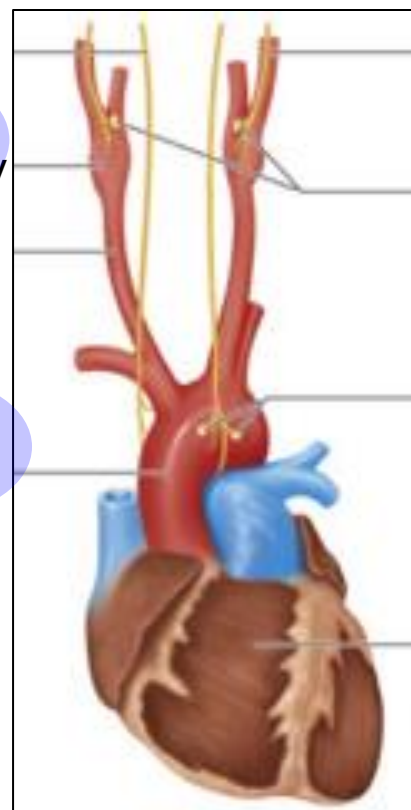
sensorická
dráha

sinus
karotidy

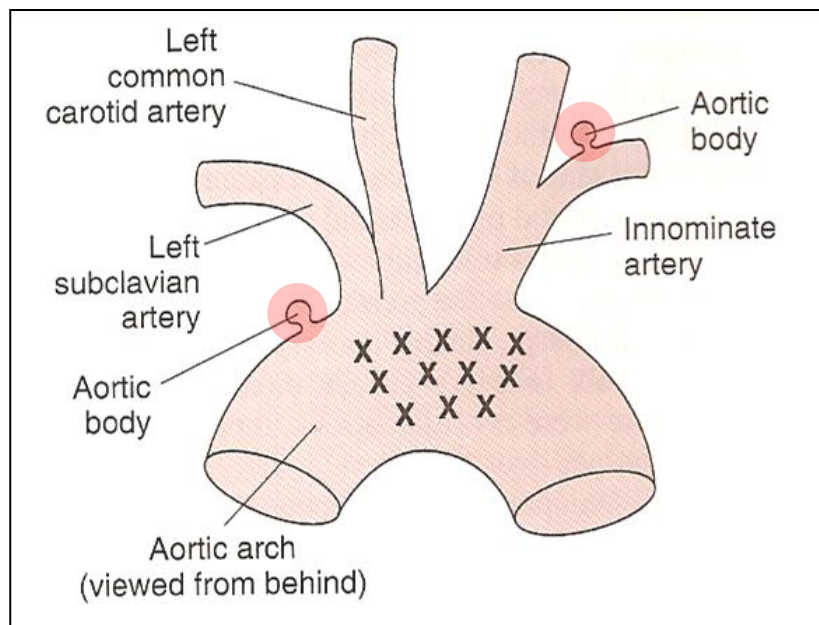
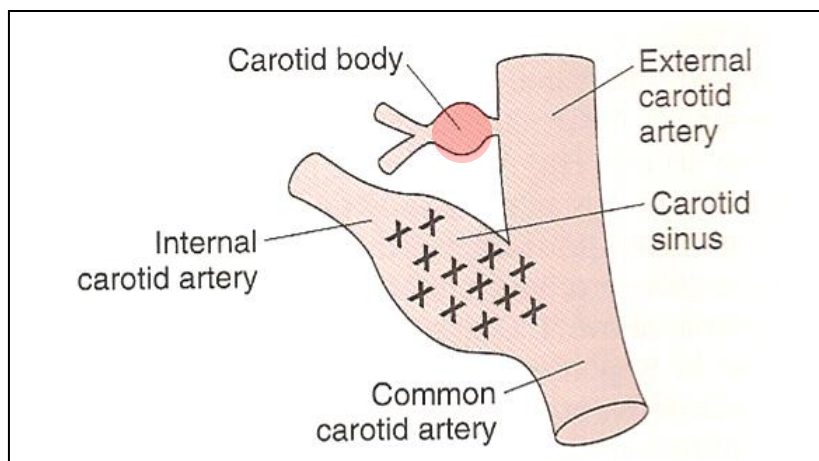
krkavice

sinus
aorty

sensorická
dráha

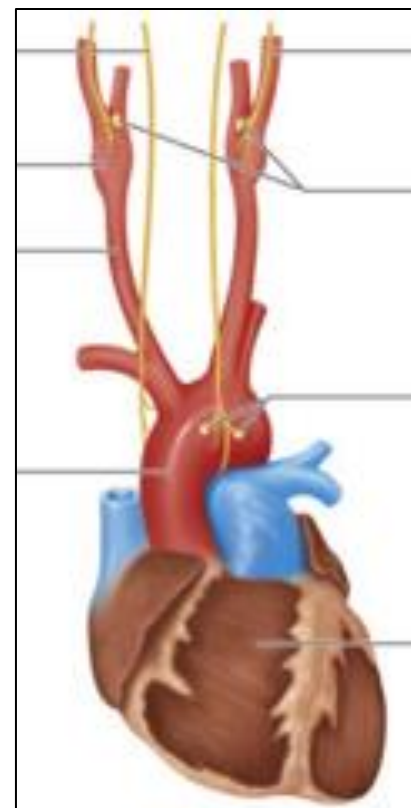


- umístění receptorů, jež sledují základní parametry krevního oběhu
- "siny" (úhly, prostory)
- "bodies" (tělíska)

Chemoreceptory sledují [O₂]

sensorická dráha

krkavice



sensorická dráha

karotická tělíska

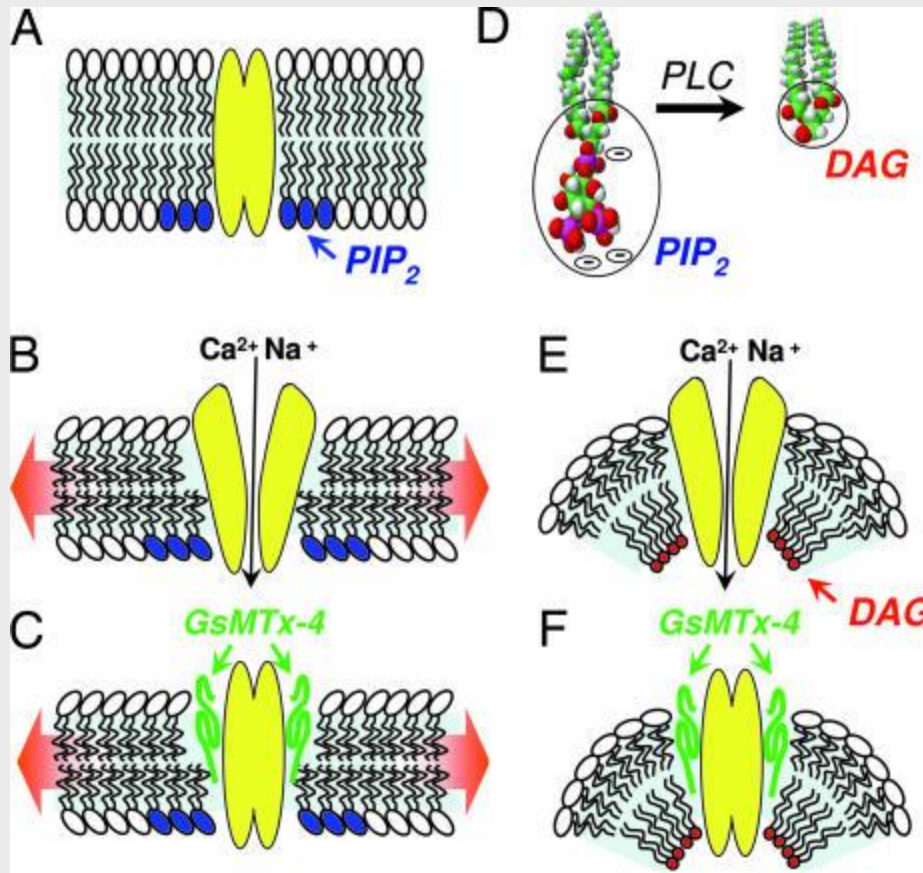
aortická tělíska

srdce

- sídlí v karotických a aortických **tělískách**
- vysílají signály hlavně do dýchacího centra, poblíž něj jsou další, centrální, chemoreceptory pH a pCO₂

- umístění receptorů, jež sledují základní parametry krevního oběhu

- "siny" (úhly, prostory)
- "bodies" (tělíska)



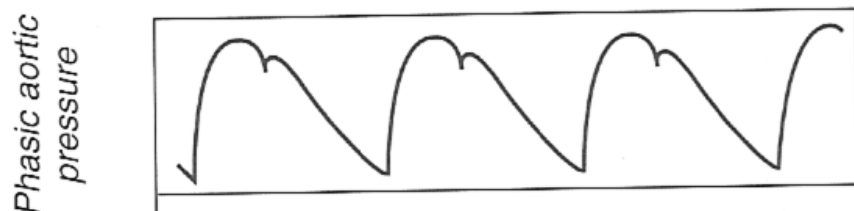
- **mechanoreceptory: stretch receptors**

- barorecepce je založena na mechanicky ovládaných kanálech

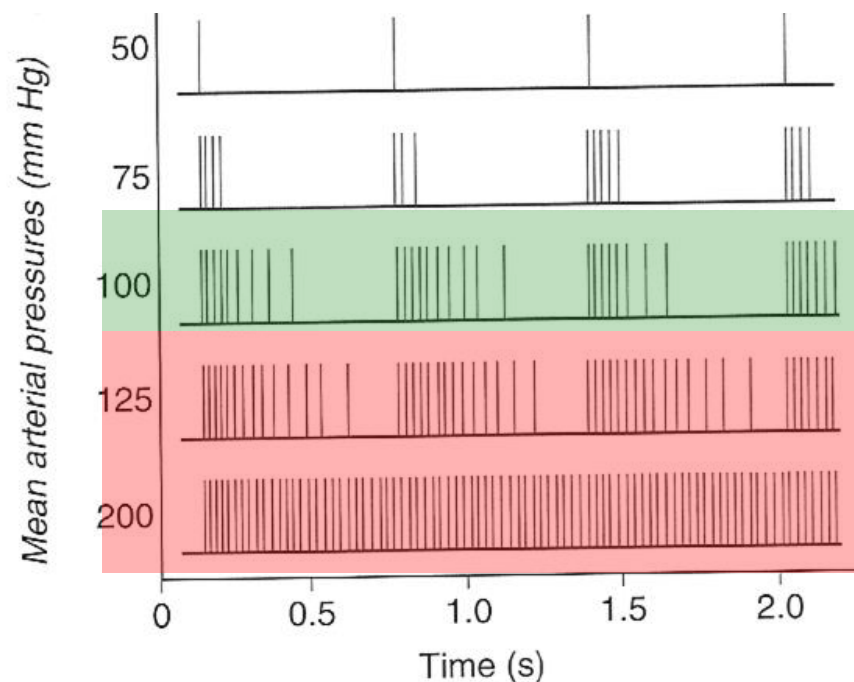
The TRP family of ion channels transduce an extensive range of chemical and physical signals. **TRPC6** is a receptor-activated nonselective cation channel expressed widely in vascular smooth muscle and other cell types.

Model of TRPC6 **activation by stretch** and diacylglycerol and the inhibition of this activation by the tarantula peptide, GsMTx-4. (A) The resting closed state of the channel is depicted with PIP₂ (blue head groups) in the inner leaflet vicinity of the channel. (B) **Stretch of the cell membrane** causes membrane thinning, inducing exposure and/or conformational change in the TRPC6 channel, resulting in its open state. (C) The GsMTx-4 peptide inserts in the outer membrane leaflet and, by modifying boundary lipids, relieves lipid stress and/or prevents channel exposure resulting in channel closure. (D) Receptor activation of phospholipase C results in cleavage of the large charged IP₃ head group of PIP₂ to produce the small uncharged head group on DAG. (E) The drastic change in lipid geometry on the inner leaflet in the vicinity of the channel creates membrane curvature, resulting in stress and/or exposure of the TRPC6 channel and its opening. (F) As with stretch-activation, the GsMTx-4 peptide inserts in the outer bilayer leaflet and, by modifying channel boundary lipids, relieves lipid stress and/or prevents channel exposure and inhibits channel gating.

- baroreceptory monitorují tlak a **pulsace** tlaku v aortě a ve velkých tepnách (tedy na výstupu ze srdce)



- záznam tlaku krve v aortě



- záznam frekvence vzruchů z baroreceptorů aortického sinu

- po poklesu tlaku pod 30 mm Hg není žádná odpověď

- normální hodnoty tlaku jsou 120 / 80 mm Hg

- po dosažení tlaku nad 150 mm Hg již frekvence neroste

- **zvýšený tlak krve v aortě** způsobí:

- zvýšení frekvence vzruchů z baroreceptorů
- informace jde do kardiovaskulárního centra
- **snížení sympatické stimulace**
- zpomalení tepové frekvence a síly kontrakce
- snížení odporu cév zvětšením průsvitu arterií
- **snížení tlaku**

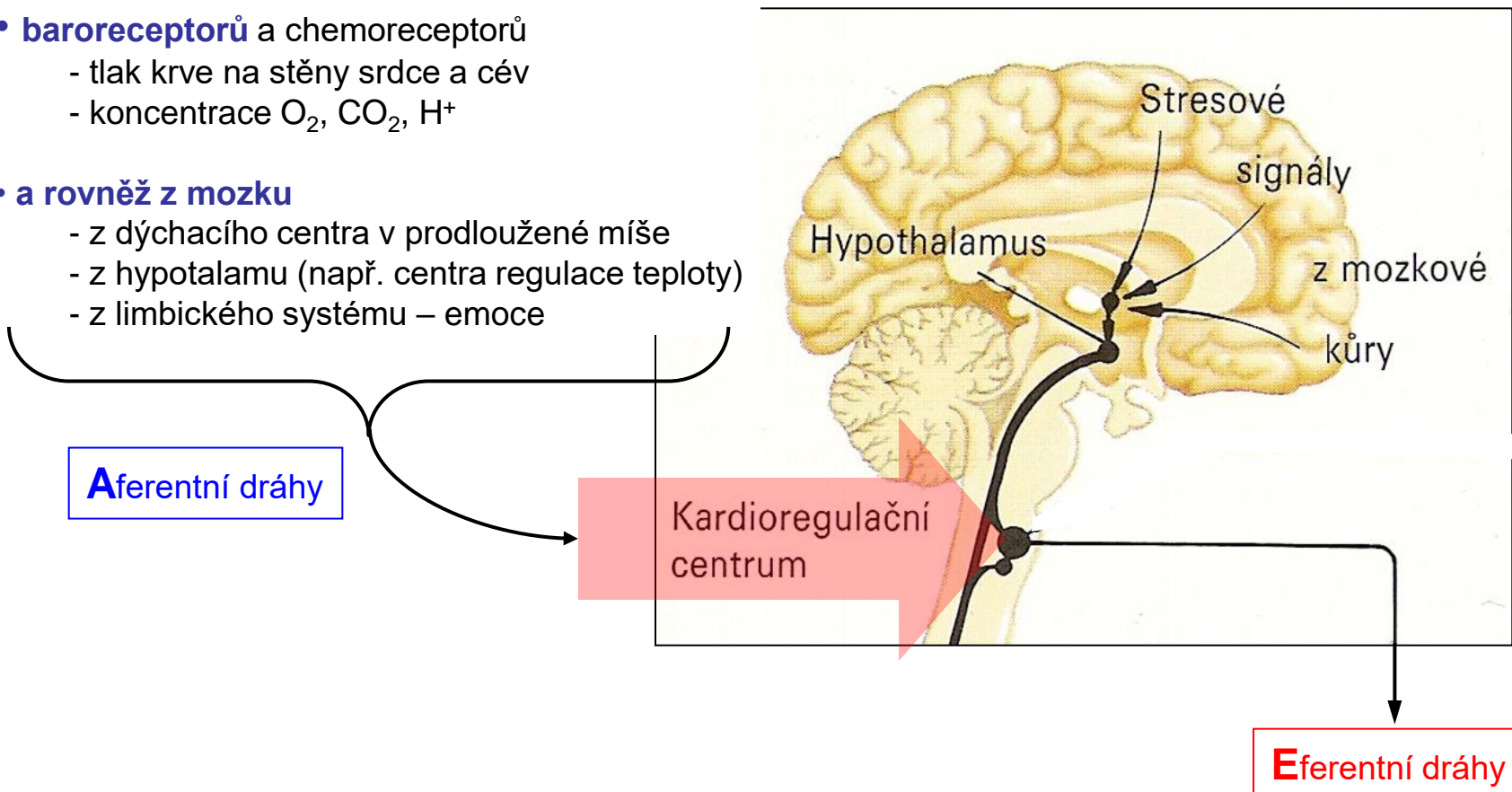
- sídlí v prodloužené míše (medulla oblongata)
- **přijímá informace (aferentní dráhy) od:**

- **baroreceptorů** a chemoreceptorů

- tlak krve na stěny srdce a cév
- koncentrace O_2 , CO_2 , H^+

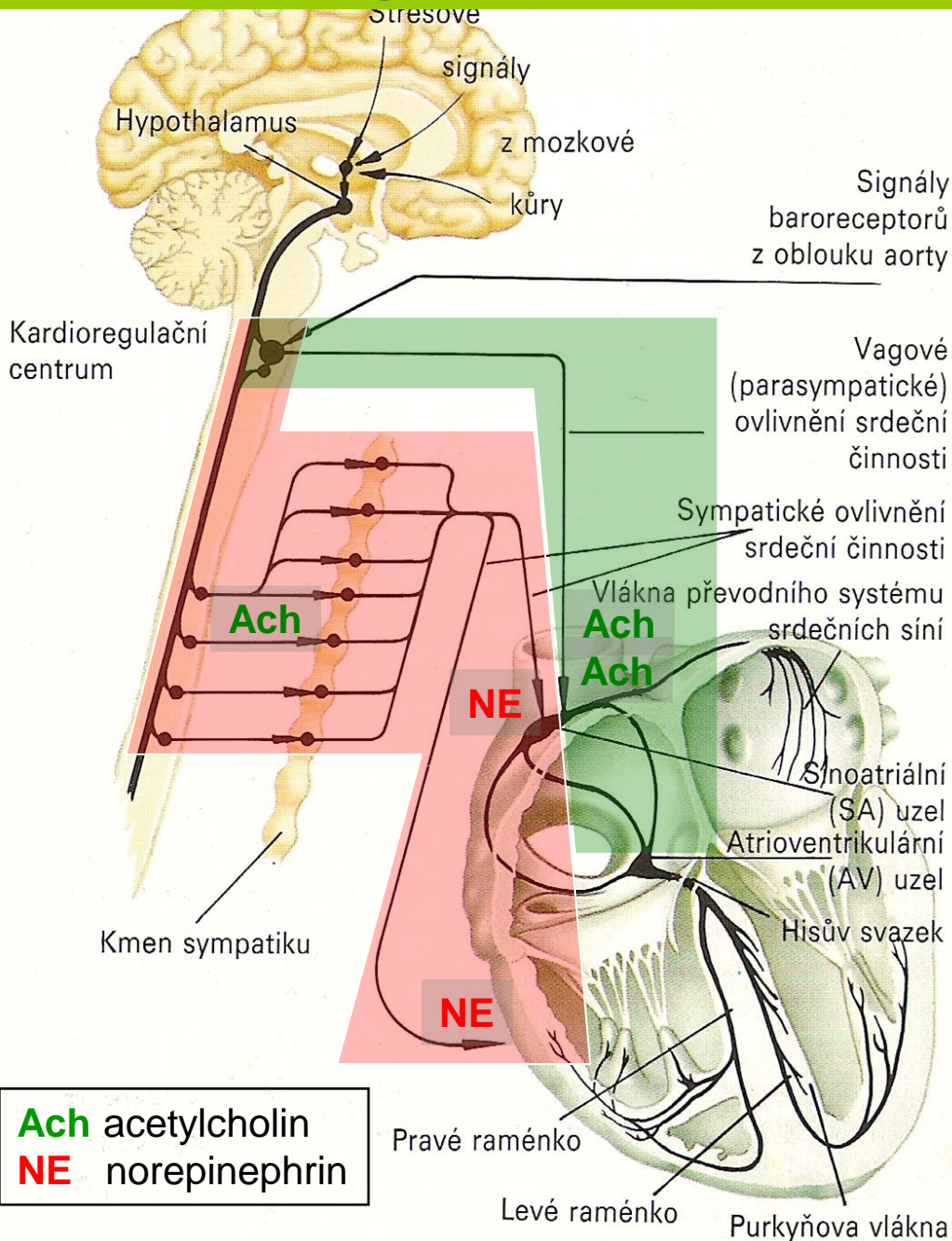
- **a rovněž z mozku**

- z dýchacího centra v prodloužené míše
- z hypotalamu (např. centra regulace teploty)
- z limbického systému – emoce



- **vykonává kontrolu krevního oběhu pomocí eferentních drah**
- vegetativních nervů:

- **sympatikus** (zrychluje stahovou frekvenci)
- **parasympatikus** (zpomaluje)

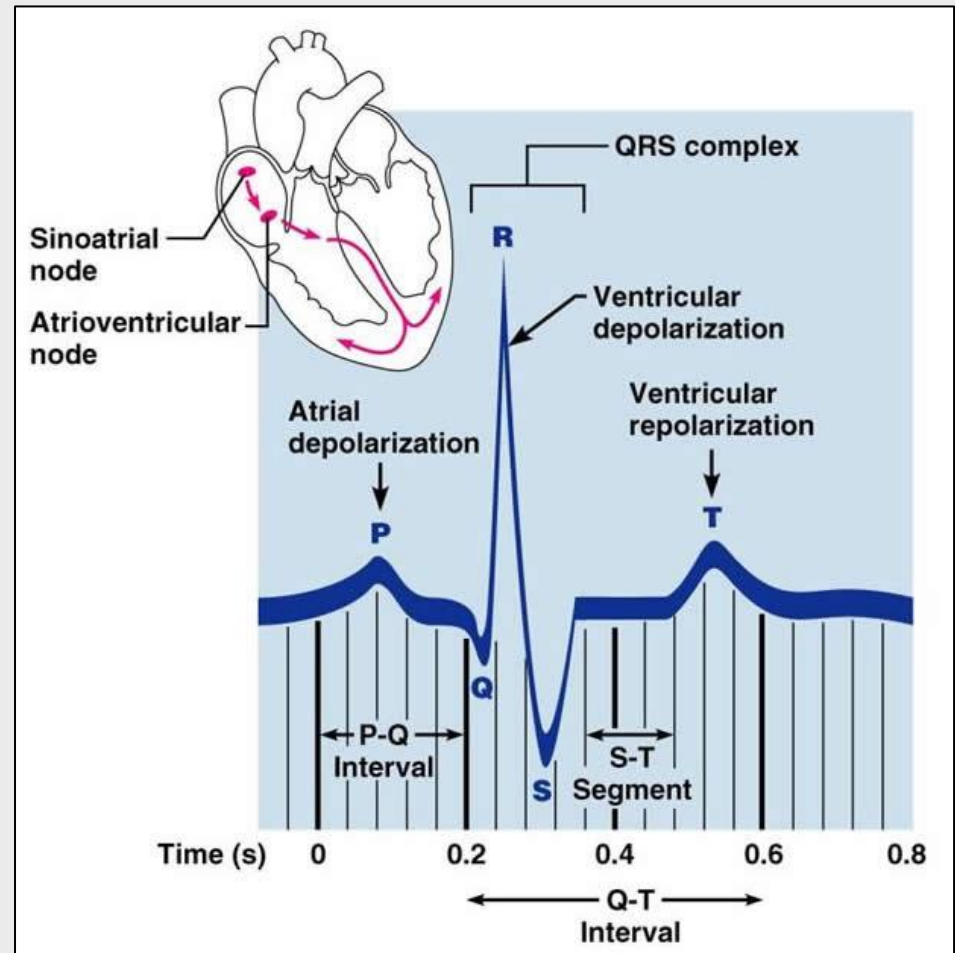
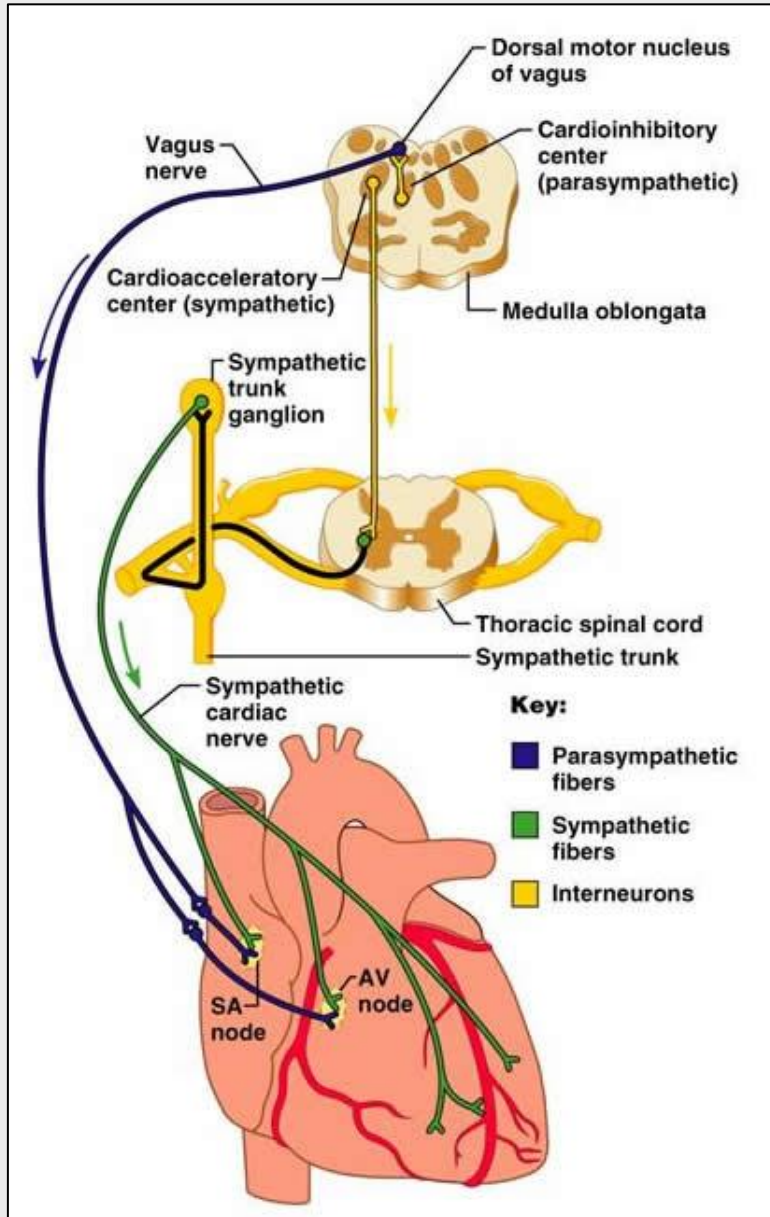


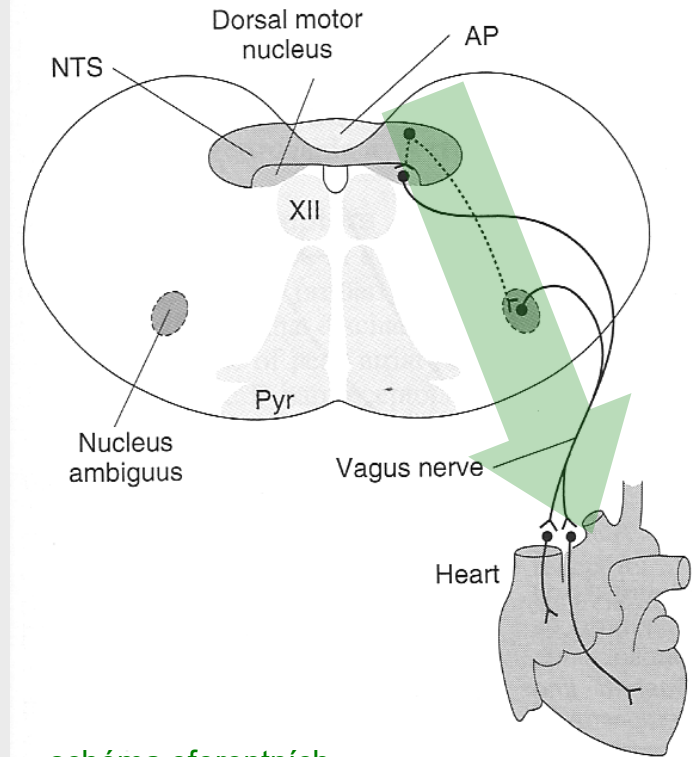
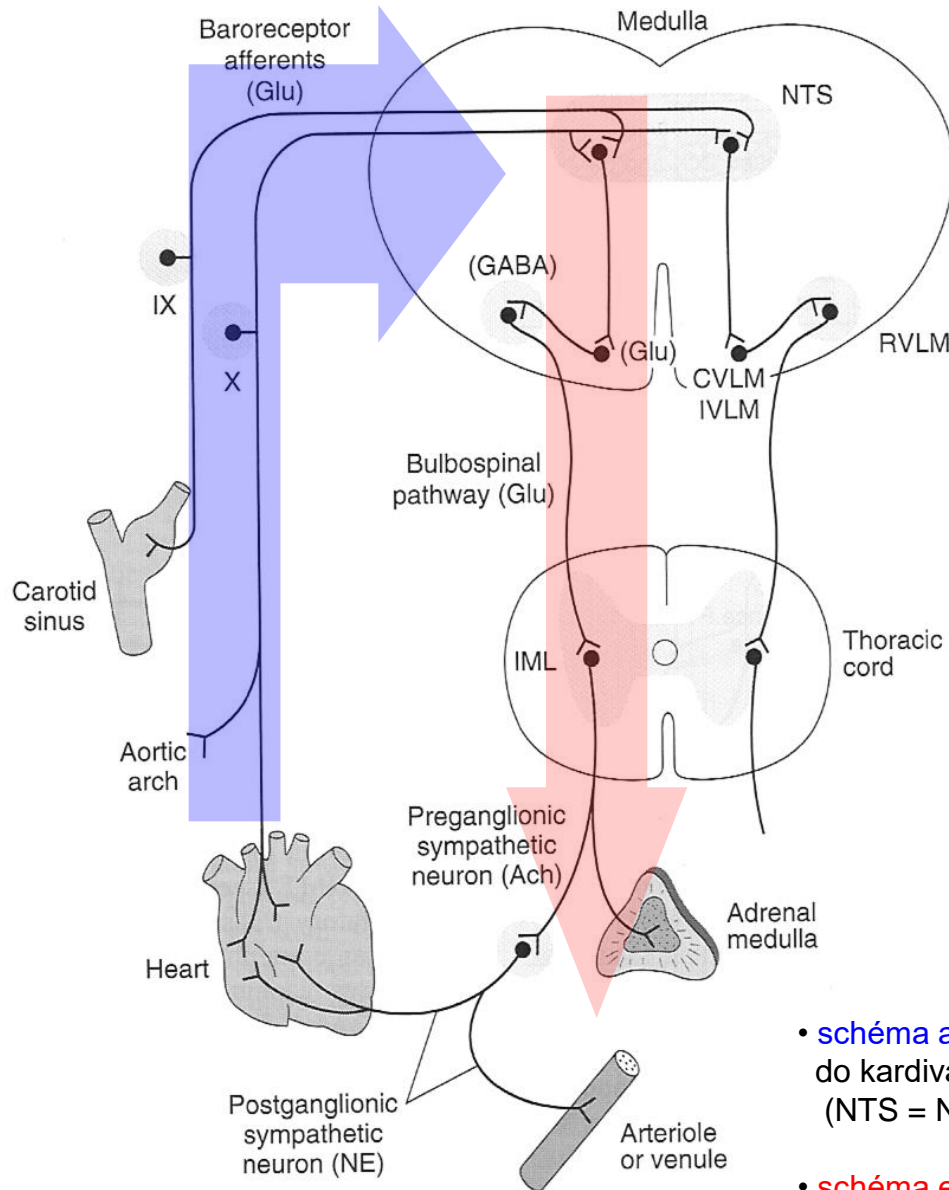
Sympatikus

- sympatické nervy řídící činnost srdce vystupují z hrudní míchy
- první synapse (**Ach**) v kmeni sympatiku (v paravertebrálním řetězci)
- druhá synapse (**NE**) v SA a AV nodech a v myokardu

Parasympatikus

- inervuje srdce pomocí bloudivého nervu (nervus vagus), který vystupuje přímo z prodloužené míchy
- první synapse (**Ach**) těsně před srdcem
- druhá synapse (**Ach**) v SA a AV nodech





• schéma eferentních para-sympatických drah

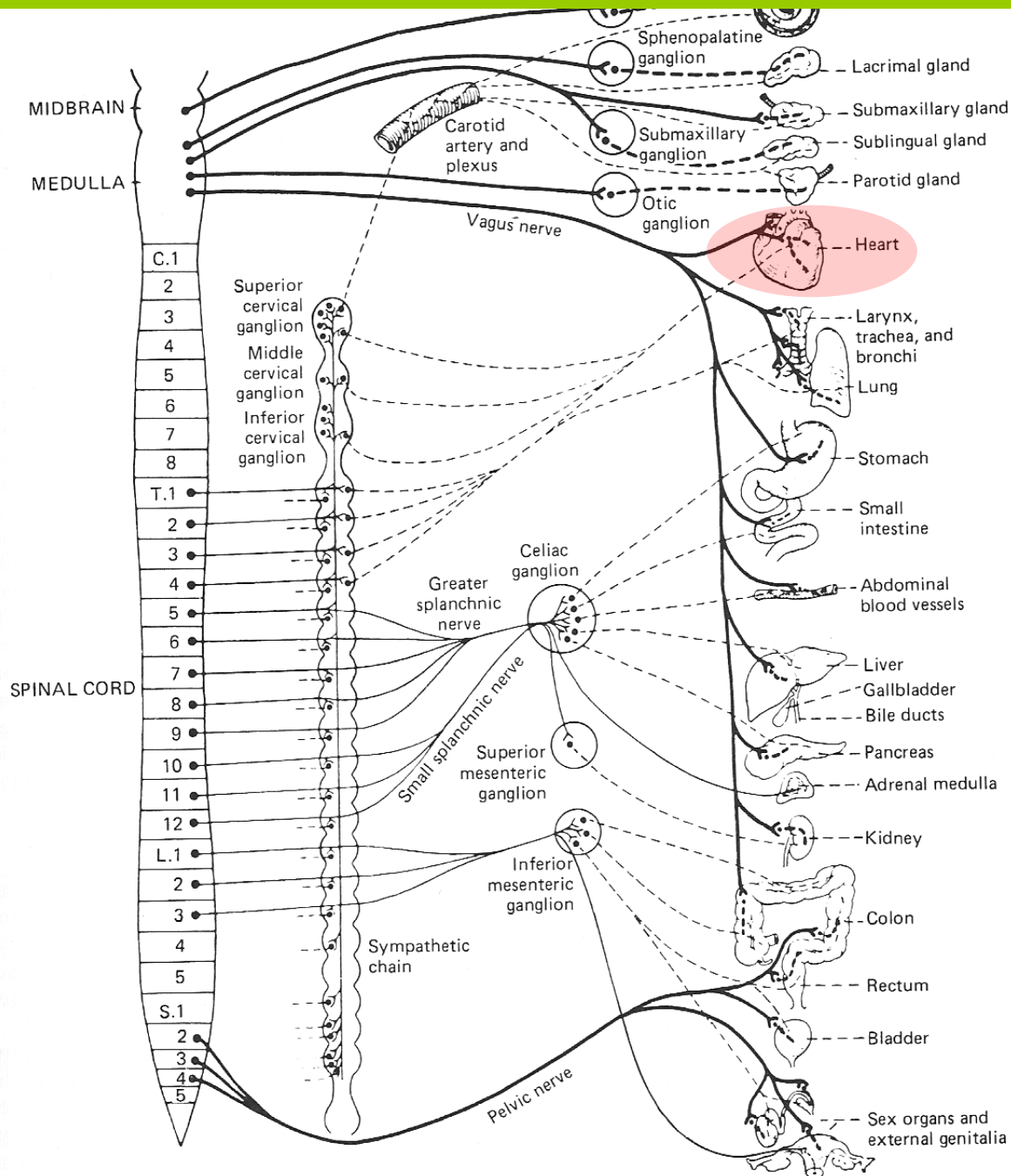
• schéma aferentních drah baro- a mechanoreceptorů do kardiovaskulárního centra (NTS = Nucleus Tractus Solitarius)

• schéma eferentních sympatických drah

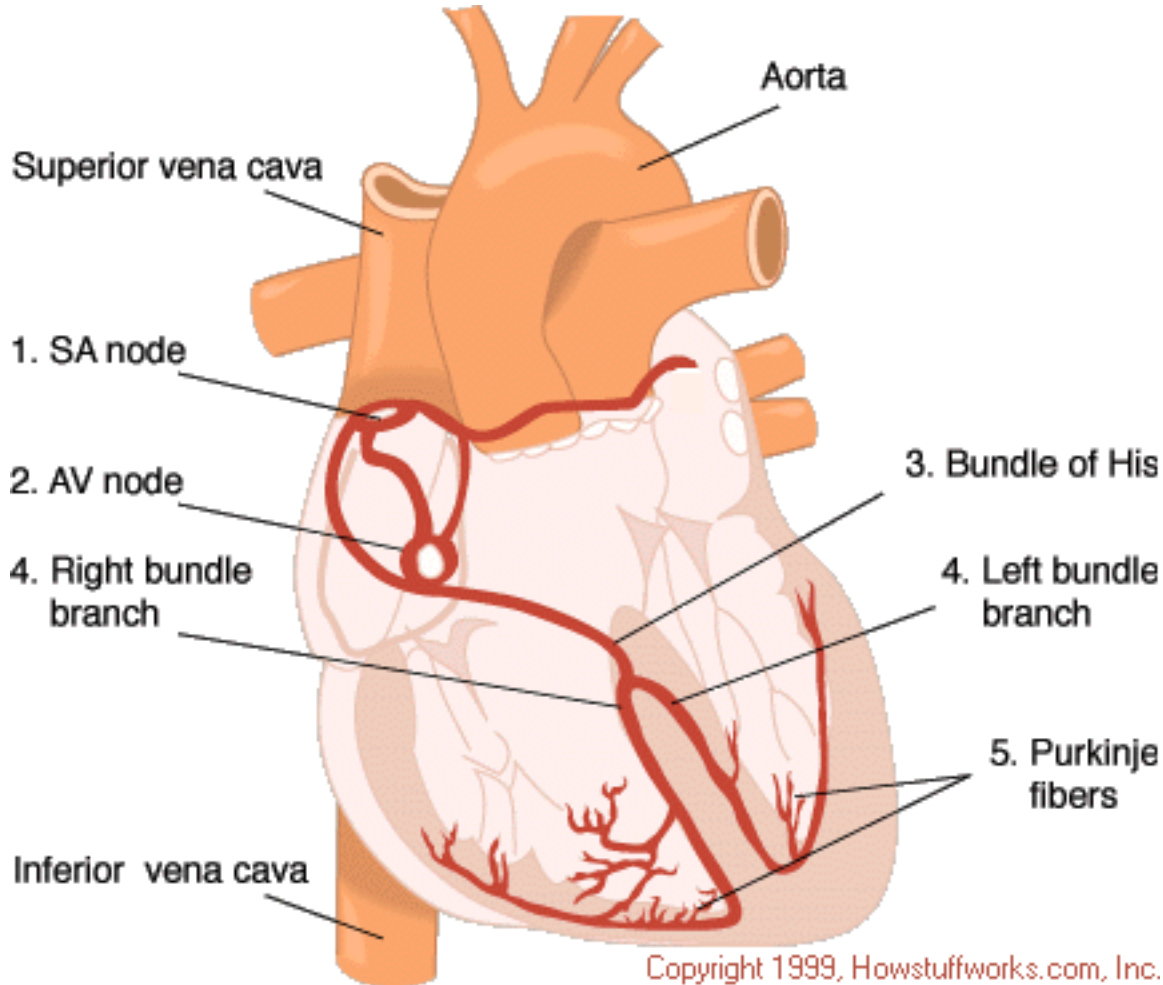
- schéma vegetativního nervového systému

- sympatikus – tence
- parasympatikus – silně

- plné čáry – preganglionický neuron
- přerušované – postganglionický



• převodní systém srdeční („budík“)



• myogenní pacemaker specializované svalové buňky

- slabě kontraktilní
- schopné generovat spontánní změny potenciálu
- regulované sympatikem a parasympatikem

1. sinoatriální (SA, síňový) uzlík

iniciace signálu
šíření rychlostí 100 cm / sec
stah síní

2. atrio-ventrikulární (AV, síňo-komorový) uzlík

zpomalení na 5 cm / sec
oddělení stahu síní
od stahu komor

3. Hisův svazek (mústek)

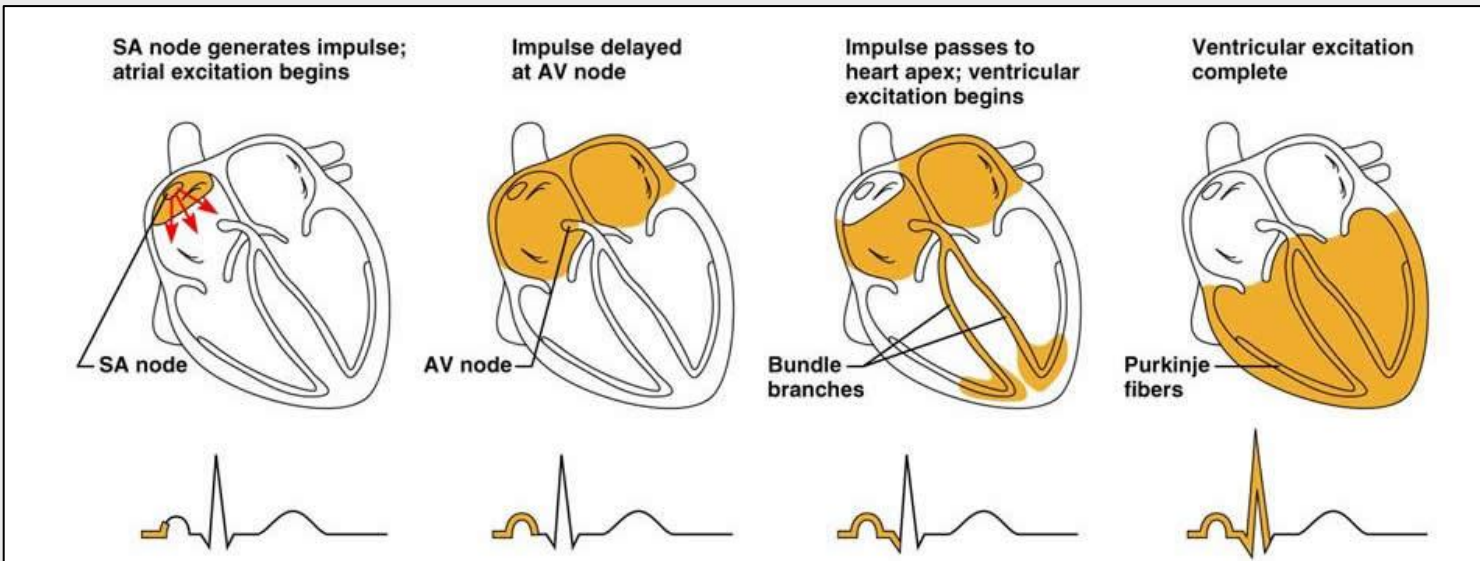
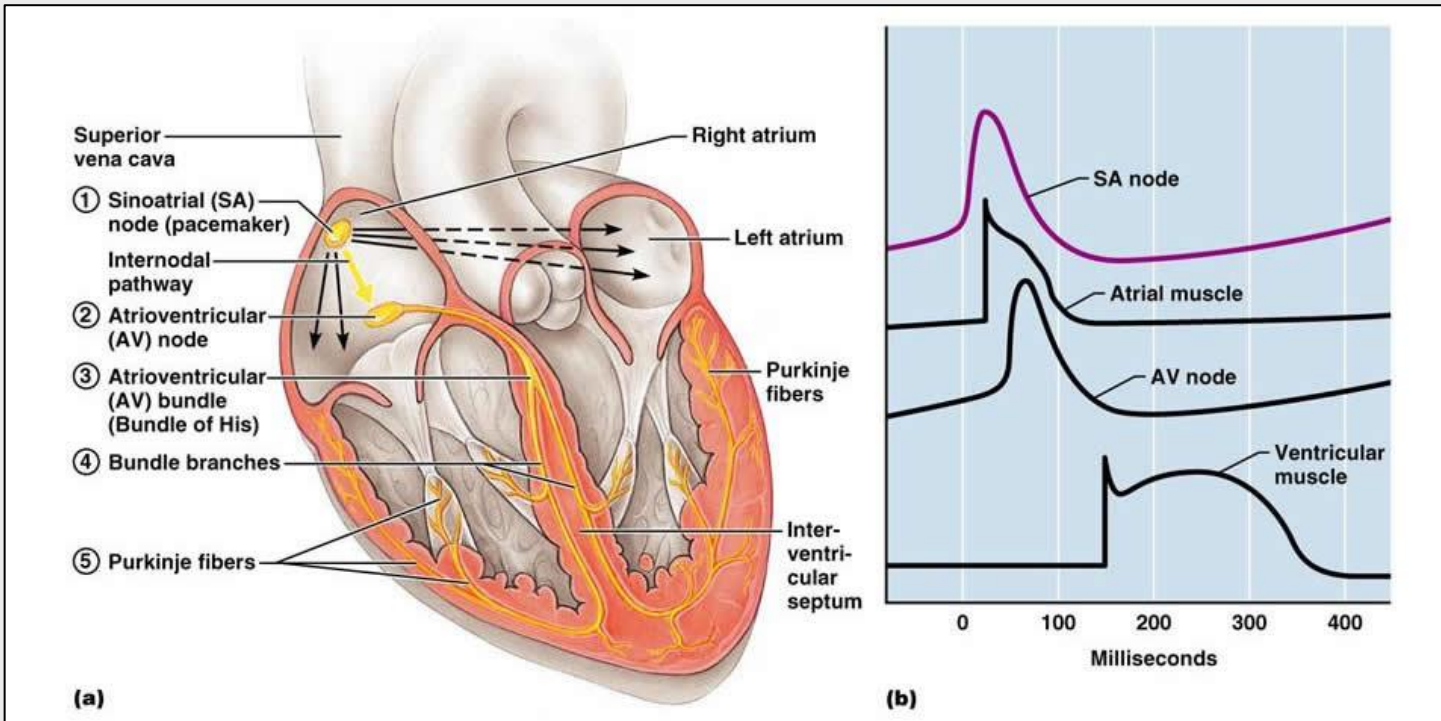
přenos signálu přes elektricky
izolovanou stěnu mezi síněmi
a komorami

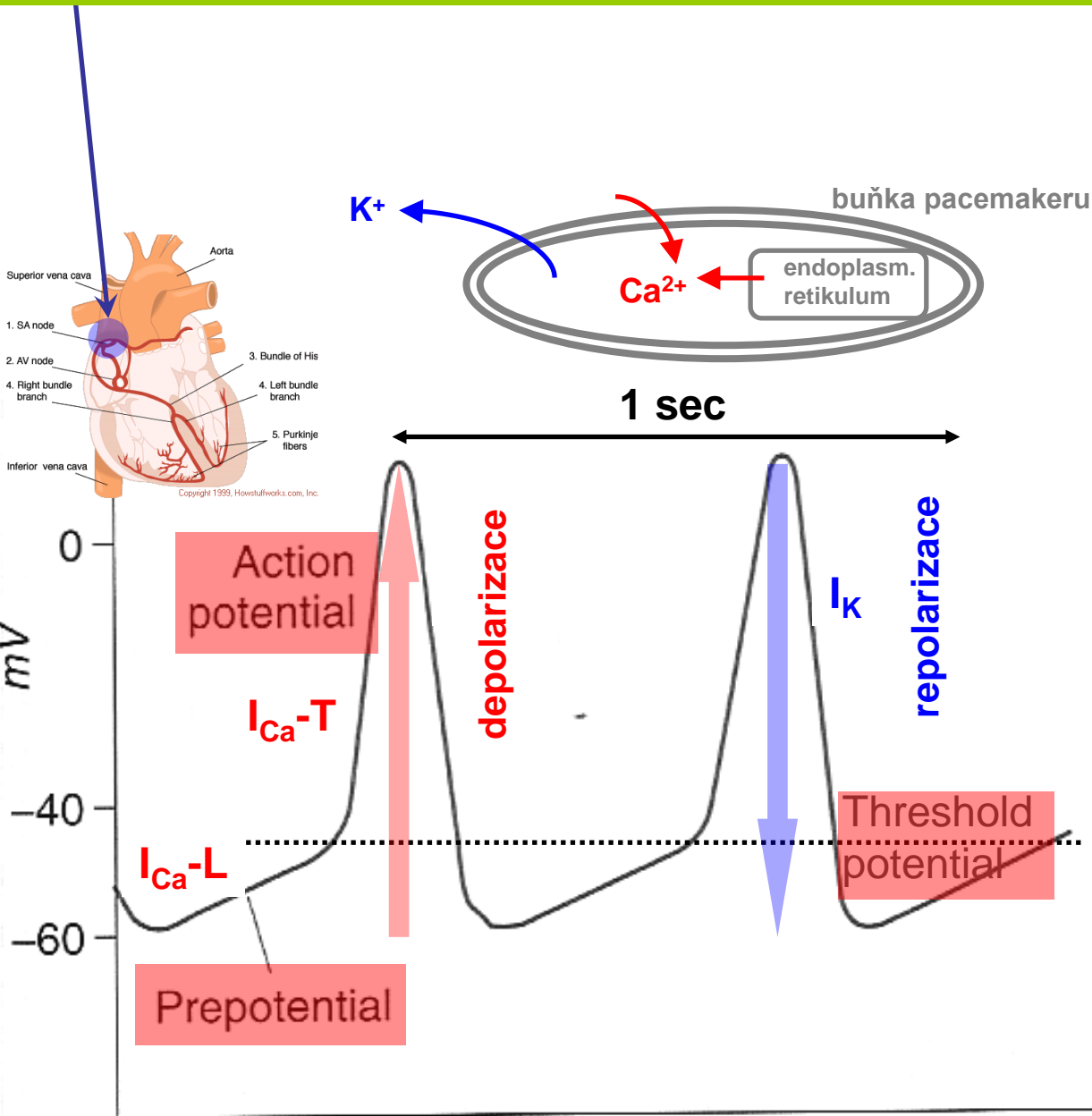
4. Tawarova raménka

rychlý a synchronní rozvod do
obou komor

5. Purkyňova vlákna

rychlý přenos signálu na myokard
200 – 400 cm / sec
postupně od špičky směrem
nahoru



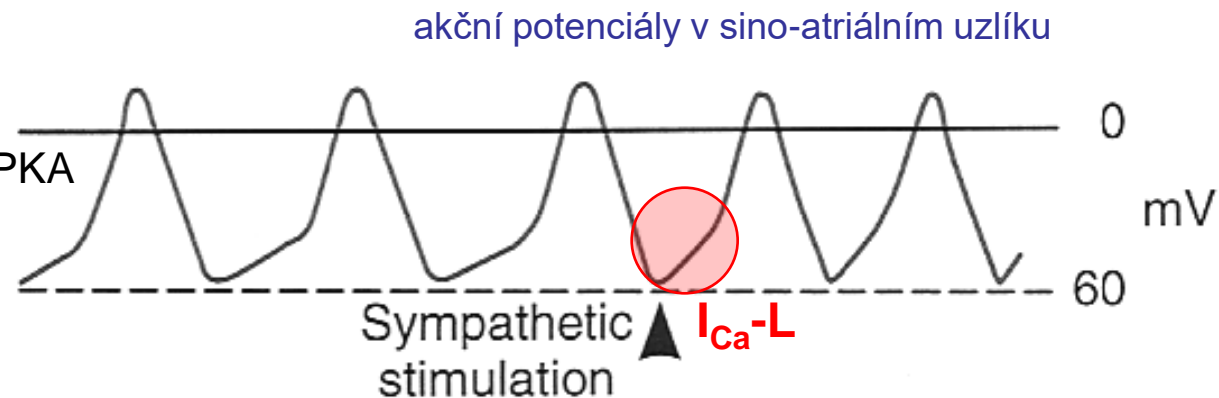


• rytmická spontánní depolarizace pacemakeru v sinoatriálním uzlu = **100 AP / min**

- **depolarizace** probíhá po otevření Ca^{++} kanálů, které umožní proud Ca^{++} do cytosolu
- nejprve pomalu z lumenu T-trubice = pre-potenciál: Ca^{++} kanály typu **L (long-lasting)** (dihydroxypyridinové kanály)
- až je dosaženo prahového potenciálu
- a potom rychle ze sarcoplasmatického retikula = akční potenciál: Ca^{++} kanály typu **T (transient)** (ryanodinové kanály)
- **repolarizace** je způsobená otevřením **K^{+} kanálů** a proudem draslíkových iontů z buňky ven, potom se K^{+} kanály uzavírají
- příspěvek **Na^{+} kanálů** k depolarizaci je malý
- činnost energizují:
 - vápníkové pumpy** (Ca^{++} ven z cytosolu a do ER);
 - (Ca^{++} ven výměnou za Na^{+} dovnitř)
 - sodíkové pumpy** (Na^{+} ven, K^{+} dovnitř)

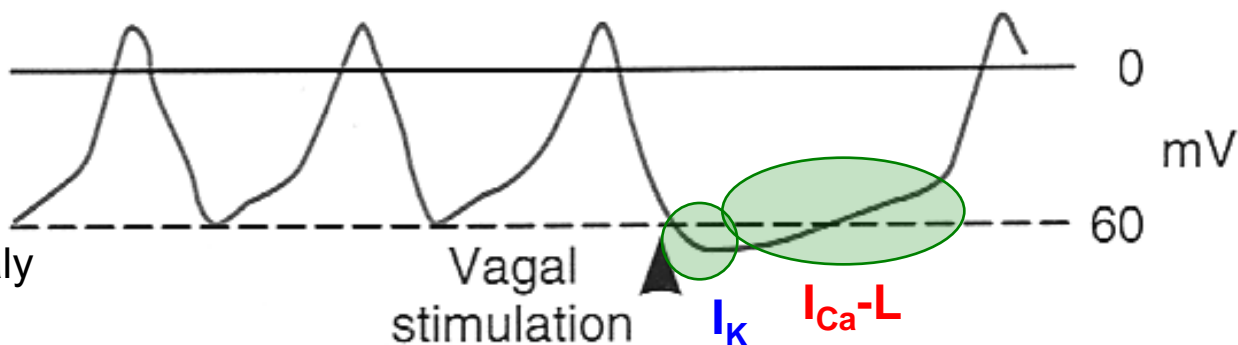
• regulace sympatikem

- vazba **NE** na **β_1** adrenergní receptory
- G-protein → AC → cAMP → PKA
- fosforylace a otevření Ca^{++} kanálů L typu
- **zvýšení vodivosti pro Ca^{++}**
- zrychlení depolarizace
- **zrychlení stahové frekvence**



• regulace para-sympatikem

- vazba **Ach** na muskarinní **M_2** receptor
- G-protein → interakce s kanály
- **zvýšení vodivosti pro K^+**
- **snížení vodivosti pro Ca^{++}**
- hyperpolarizace K^+
- zpomalení depolarizace Ca^{++}
- **zpomalení stahové frekvence**

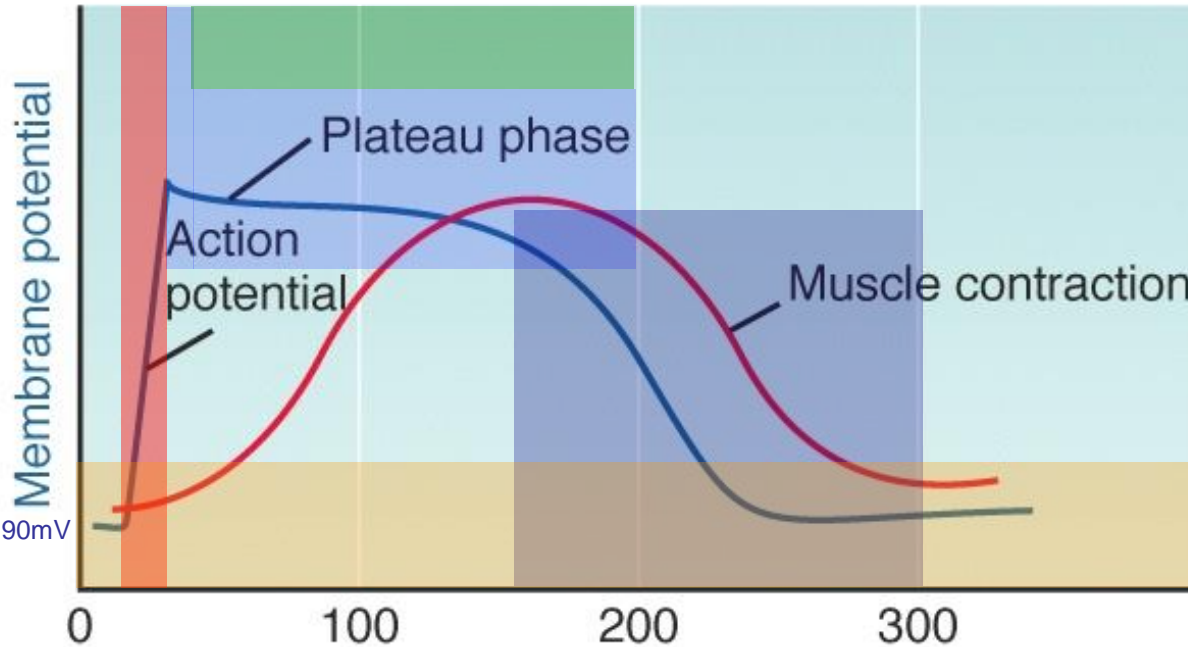


• hodnoty stahové frekvence:

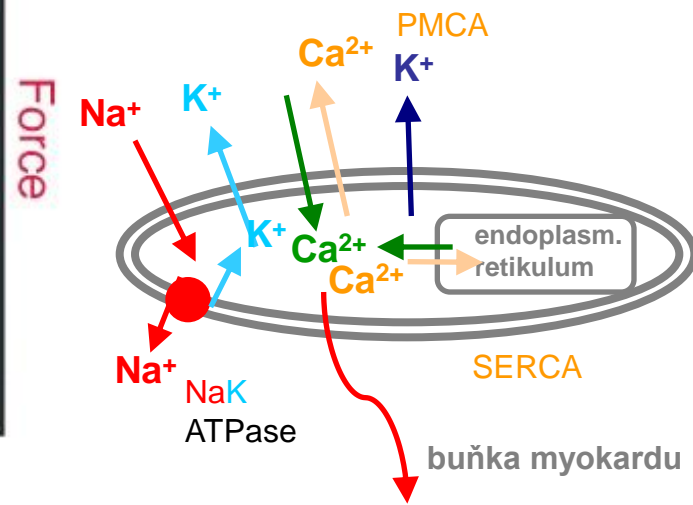
pouze pacemaker bez inervace:	100 / min
pacemaker + symp. tonus:	150 – 180 / min
pacemaker + symp. + parasymp. tonus:	70 / min

• souhra několika typů kanálů

(b) Cardiac muscle



• **systém iontových kanálů** způsobuje charakteristický tvar akčního potenciálu srdečního svalu s dlouhou fází depolarizace a tedy s dlouhou refrakterní periodou

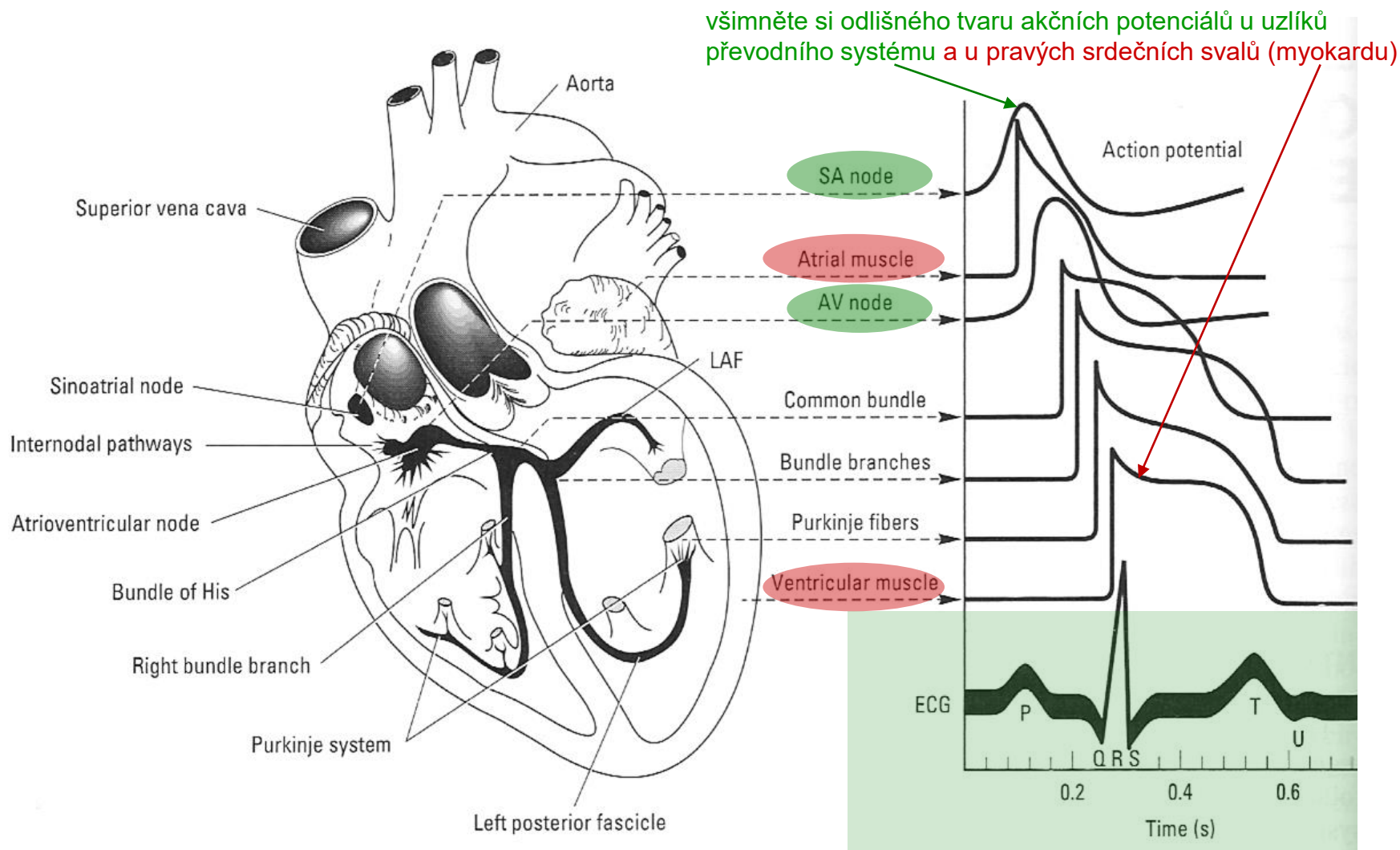


vzestup hladiny cytosolického Ca^{2+} zahajuje kontrakci myokardu



- prudká depolarizace po otevření Na^+ kanálů
- mírná repolarizace uzavřením Na^+ a otevřením K^+ kanálů
- fáze „plató“ po otevření Ca^{++} kanálů (proudy K^+ ven vs. Ca^{++} dovnitř se vyrovnávají)
- postupná repolarizace po uzavření Ca^{++} a otevírání dalších typů K^+ kanálů
- klidové potenciály jsou stále udržovány činností primárních pump ...

- zachycuje sumární elektrickou aktivitu srdeční převodní soustavy a svalů

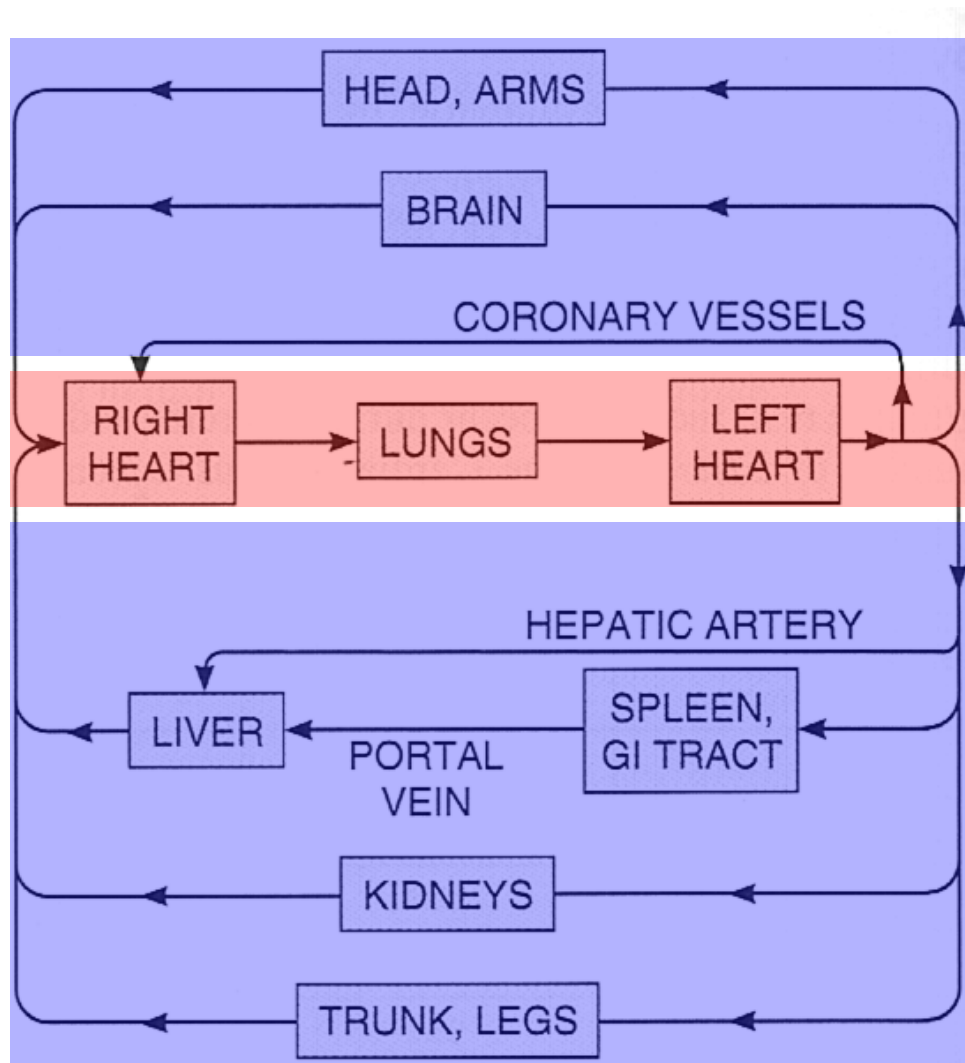


- vlna P – průchod vzruchu srdečními síněmi
- komplex QRS – šíření depolarizace komorami
- vlna T – repolarizace komor

Cévní systém

anatomie

- vytváří několik paralelních oběhových dráh



- **systemický** (tělní, velký) oběh

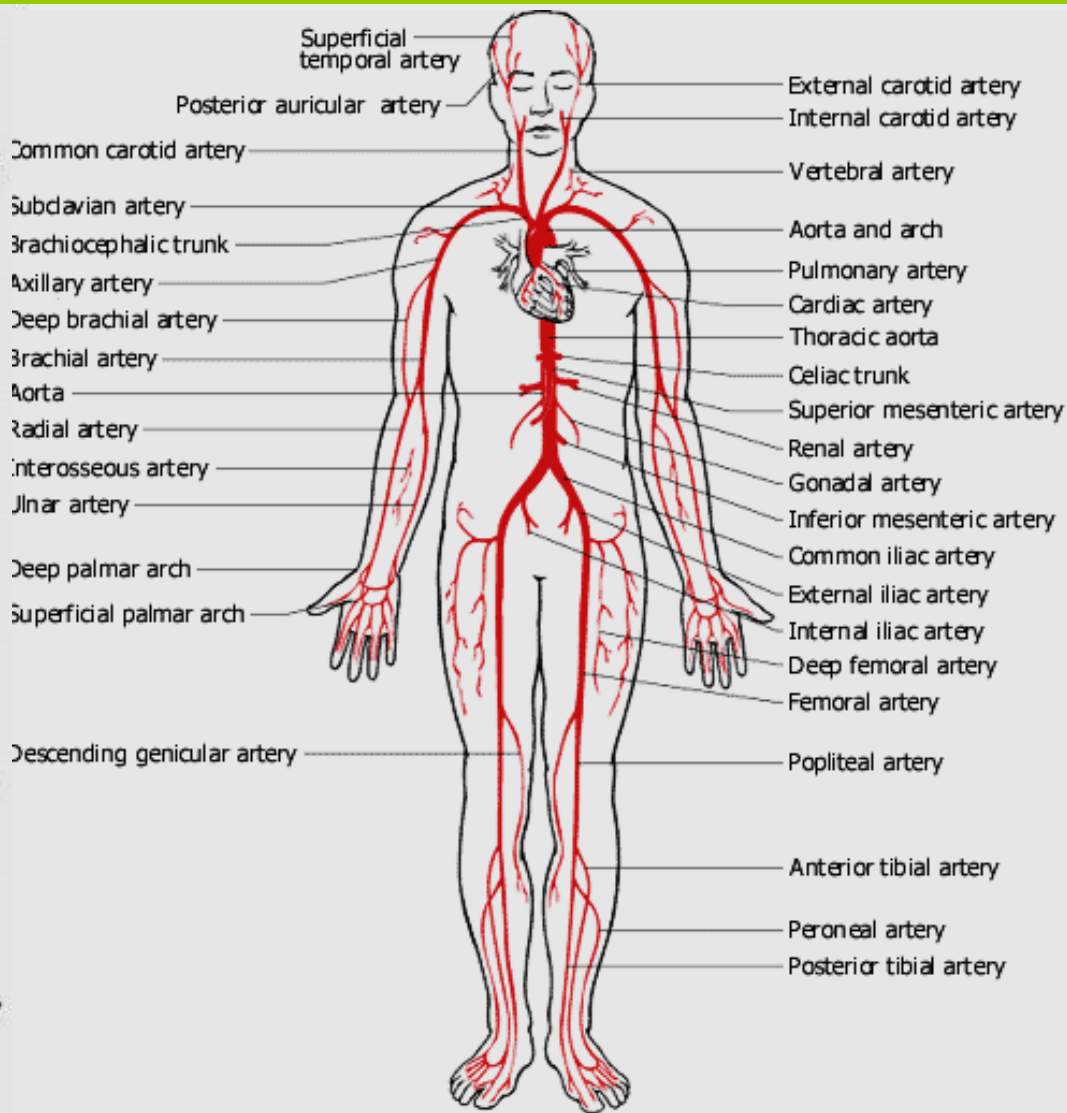
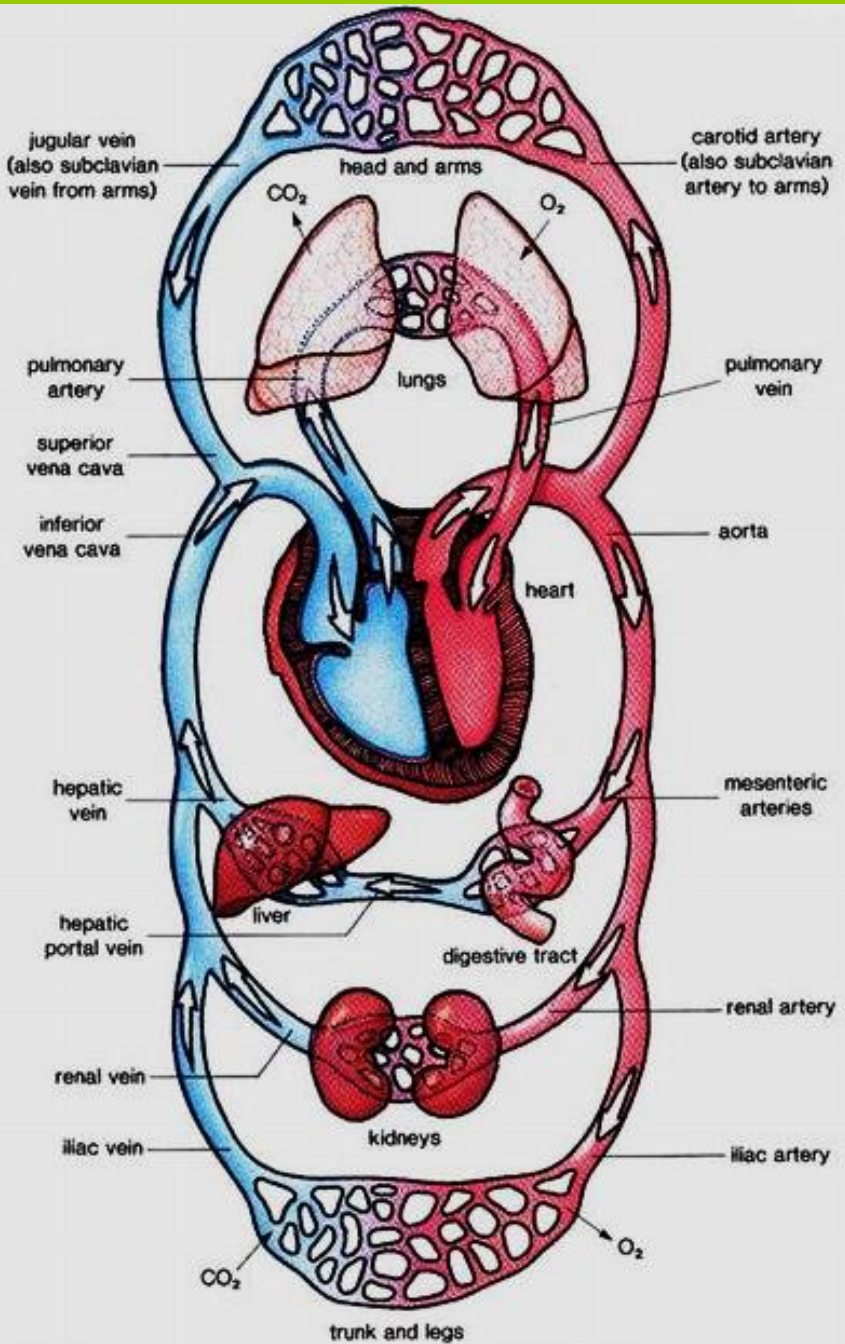
- **plicní oběh** (ca. 12 % krve)

- tlak krve v plicním oběhu je nízký (14 mm Hg)
- rychlost proudění krve je relativně nízká
- objem krve procházející za jednotku času musí být shodný v plicním i systemickém oběhu (neboť tyto na sebe kontinuálně navazují)

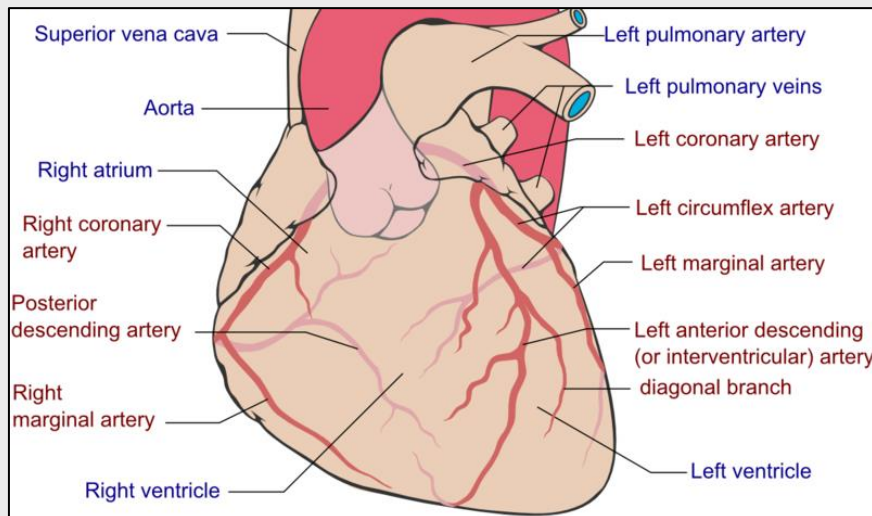
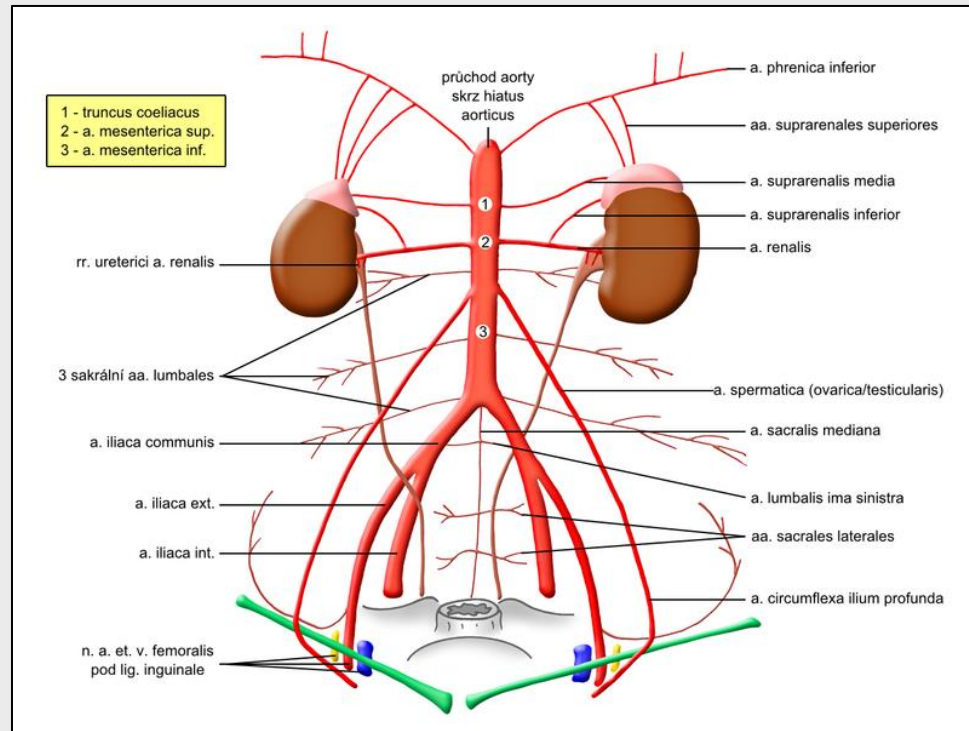
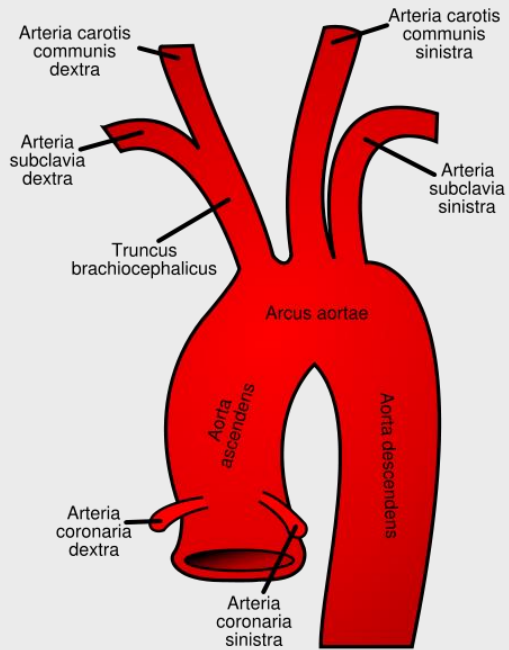
Rozdělení objemu krve:

plicní oběh	12 %
srdce	15 %
aorta	2 %
tepny	15 %
kapiláry	6 %
žilý	50 %
celkem	100 %

- žilní systém je kromě jiného také zásobárnou krve



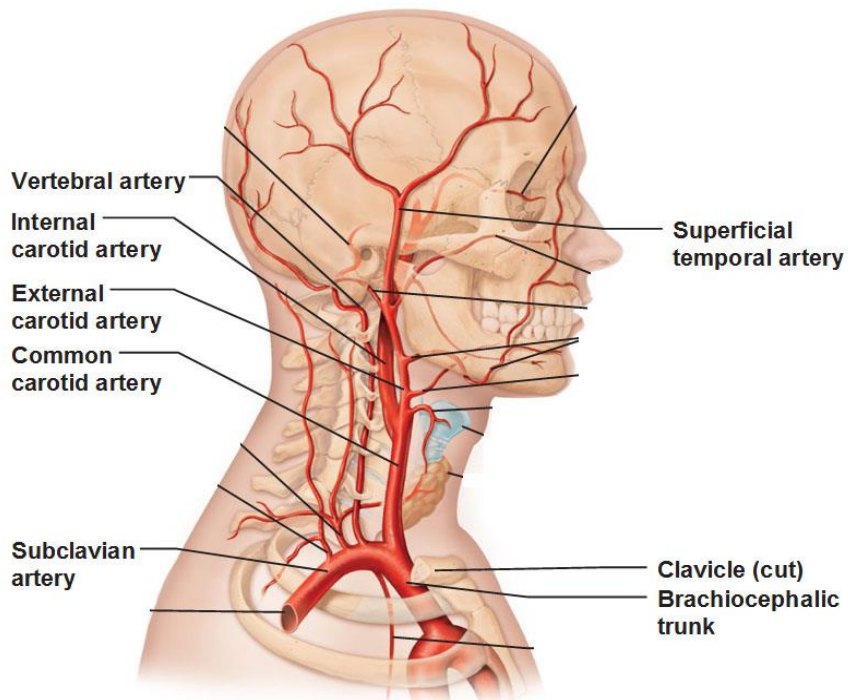
• větvení aorty



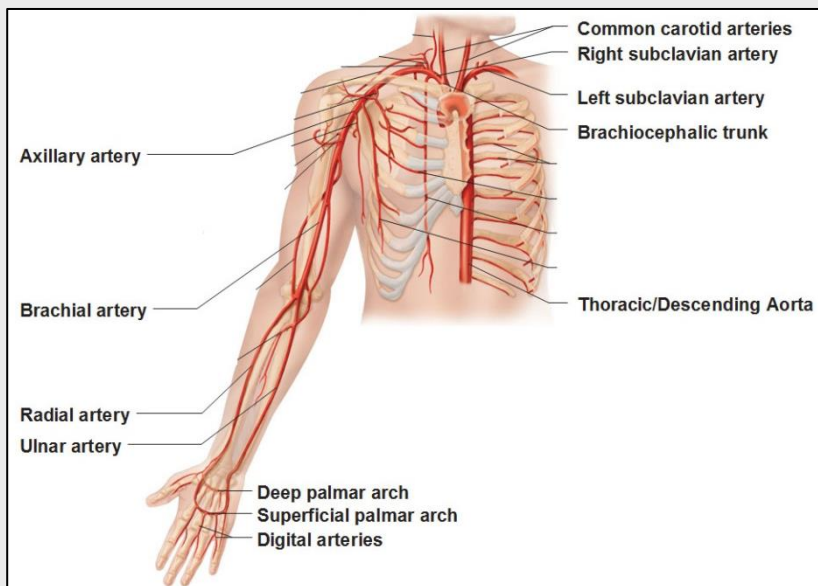
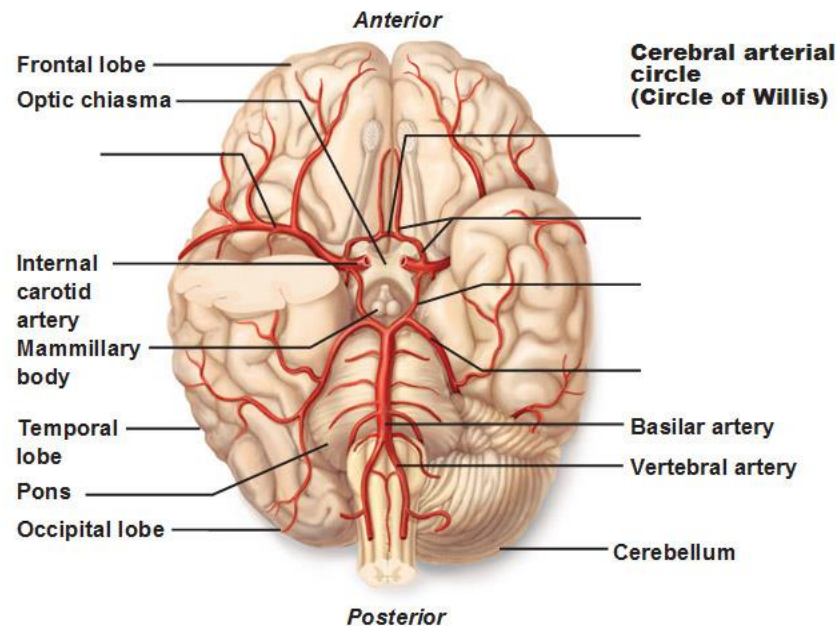
Koronární oběhový systém

- vyživuje myokard a zásobuje ho kyslíkem (ptáci, savci)
- není vyvinut u ryb, obojživelníků a plazů (u nich je myokard houbovitý, vyživovaný krví zevnitř srdce)
- paryby, některé ryby (lososi, tuňáci), někt. obojživelníci a plazi mají kombinaci obojího (vnější kompaktní myokard s koronárním oběhem a vnitřní houbovitou vrstvou)

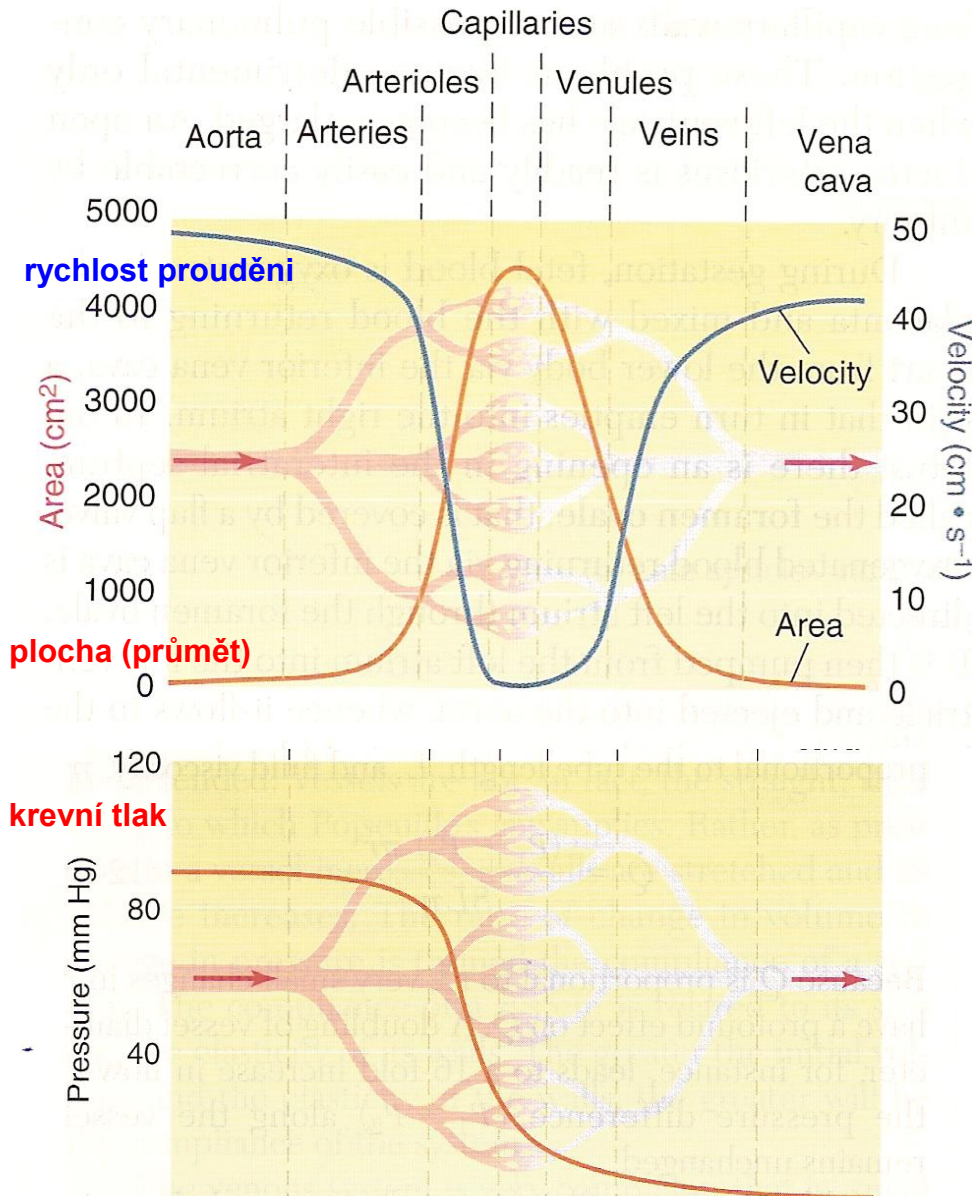
Arteries of the head and neck, right aspect



Major arteries serving the brain
(inferior view, right side of cerebellum and part of right temporal lobe removed)



• pohyb krve cévním řečištěm



Aorta (průměr 2.5 cm) a Tepny

- rychlé proudění krve
- vysoký tlak (zde jsou receptory tlaku)
- pufrují tlakové rázy srdce

Tepénky (ca. 30 um)

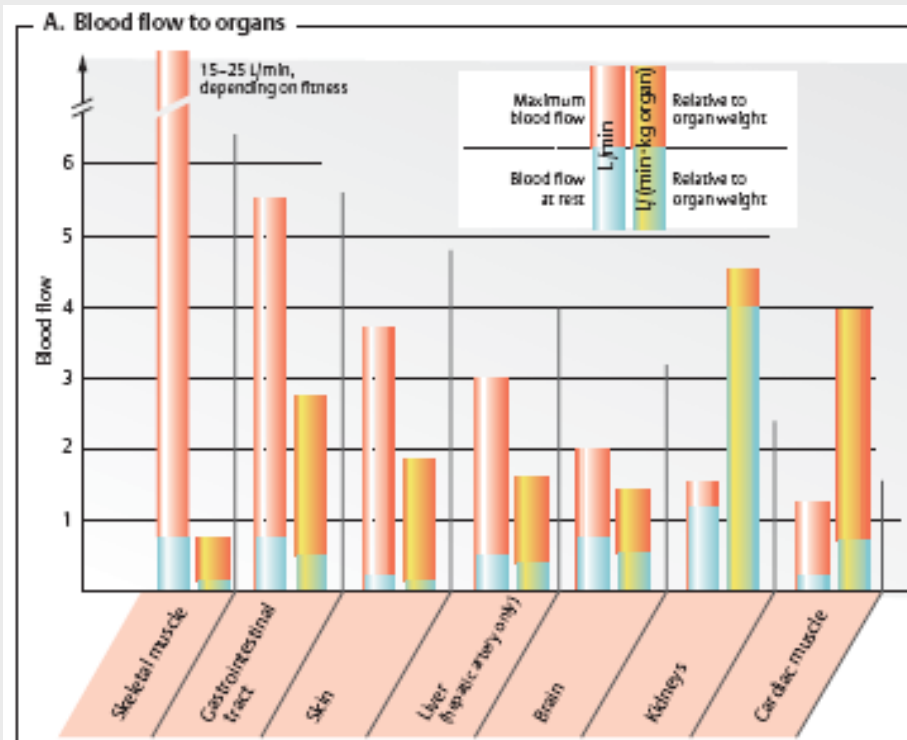
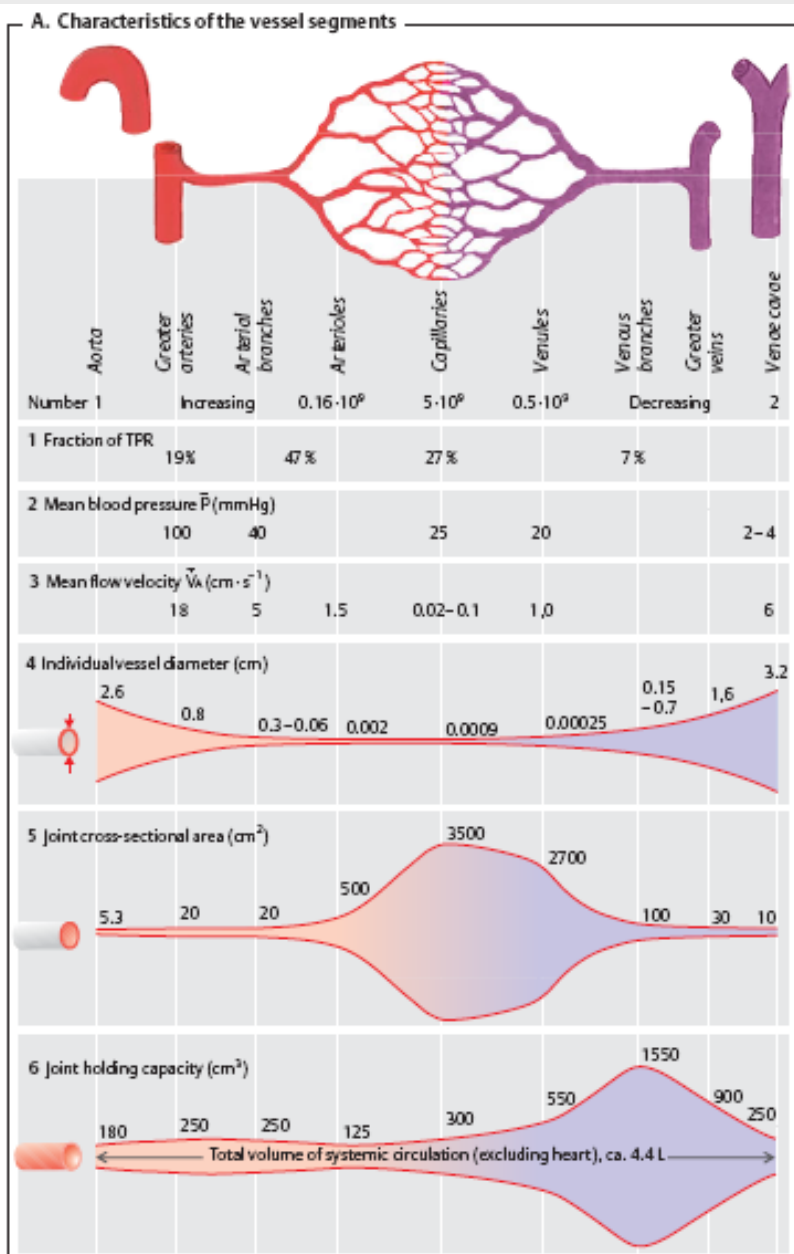
- kladou největší (periferní) odpor průtoku krve
- mají nejhustší sympatickou inervaci (zde je regulován tlak)

Kapiláry (ca. 5-10 um)

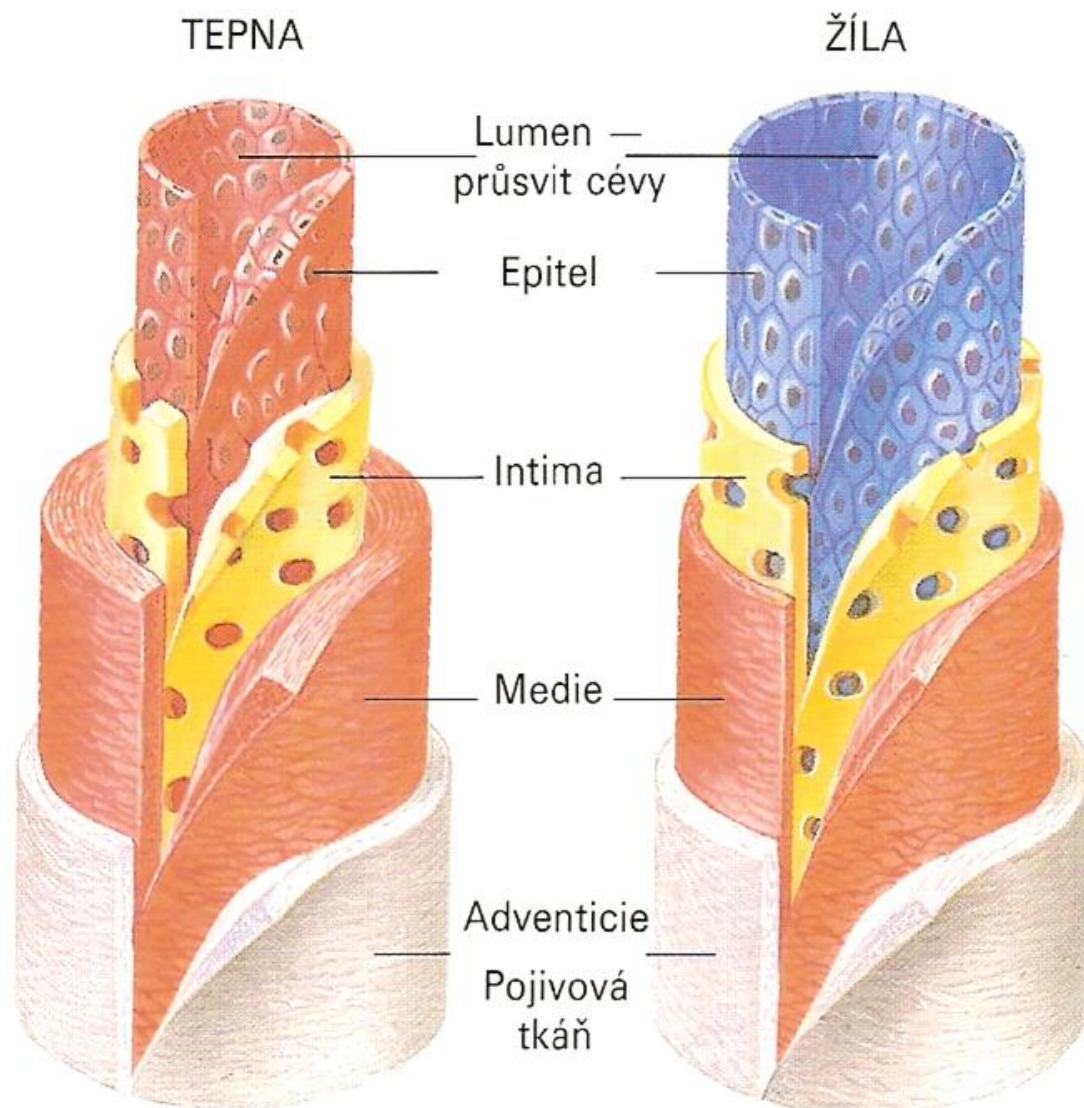
- největší sumární průměř
- celkový průměř ca. 0.5 m²
- krev se v nich silně zpomaluje
- tlak klesá až pod hodnotu onkotického sání (ca 30 mm Hg)
- výměna plynů, živin a dalších látek

Žilky, Žíly, Duté žíly (ca. 3 cm)

- nízký tlak
- zásobárna krve



- čtyři základní vrstvy cévní stěny:



Endothelium (endotel, epitel)

- tvoří vnitřní vrstvu všech cév,
- kapiláry mají POUZE tuto stěnu
- bazální lamina je síť proteoglykanů (laminin, kolagen IV, perlecan, entactin)

Tunica intima

- vazivo obohacené o elastin
- elastin je ve vodě nerozpustný skleroprotein obratlovců, vlákna jsou bohatá na hydrofóbní glycin, prolin, valin, leucin a alanin a jsou vzájemně „crosslinkována“ lysinem
- silně elastická vrstva
- dobře vyvinutá u aorty a tepen

Tunica media

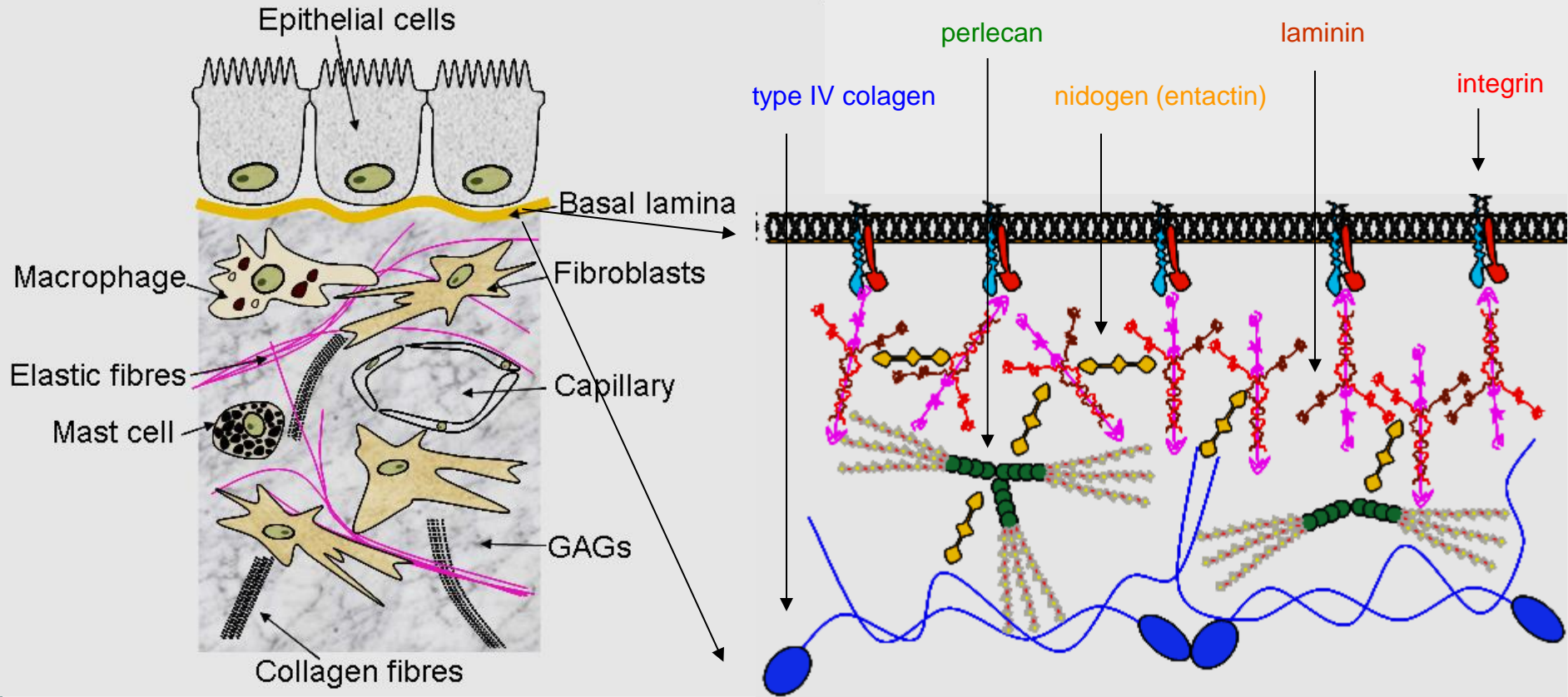
- cirkulární a podélné hladké svaly
- silněji vyvinutá u tepen

Tunica adventitia

- vnější vazivový obal

- **specializovaná část extracelulární matrix (ECM)**

nachází se pod epiteliálními buňkami, má strukturotvornou funkci, organizuje buňky, určuje jejich polaritu, slouží pro migraci buněk a zároveň je bariérou pro jiné buňky, popř. makromolekuly



- **extracelulární matrix (ECM)**

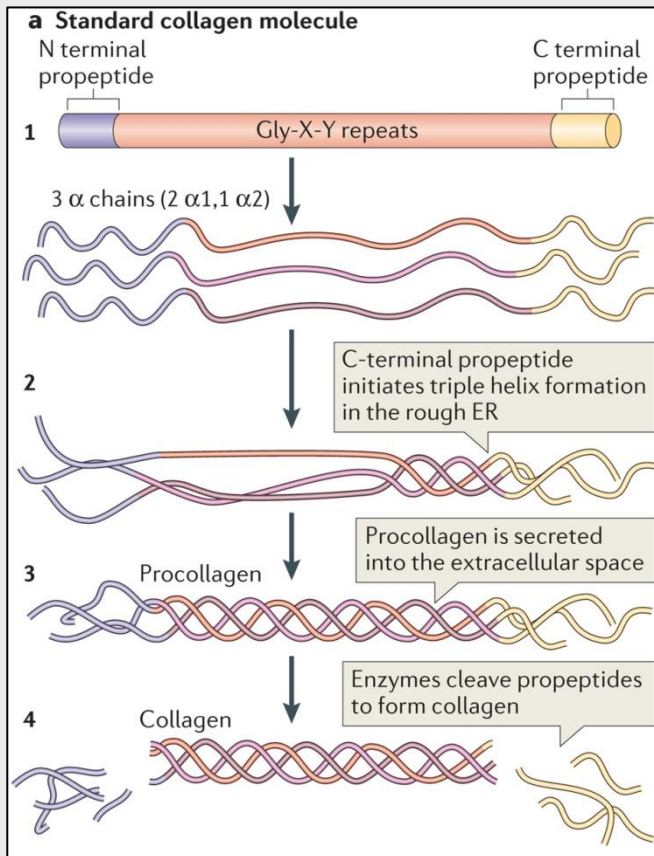
- GAGs: **glykosaminoglycany** (mukopolysaccharidy)
 - dlouhé nevětvené řetězce sestávající z opakovaných disachardických jednotek
 - příklady: chondroitin sulfát, hyaluronan

- **bazální lamina,**

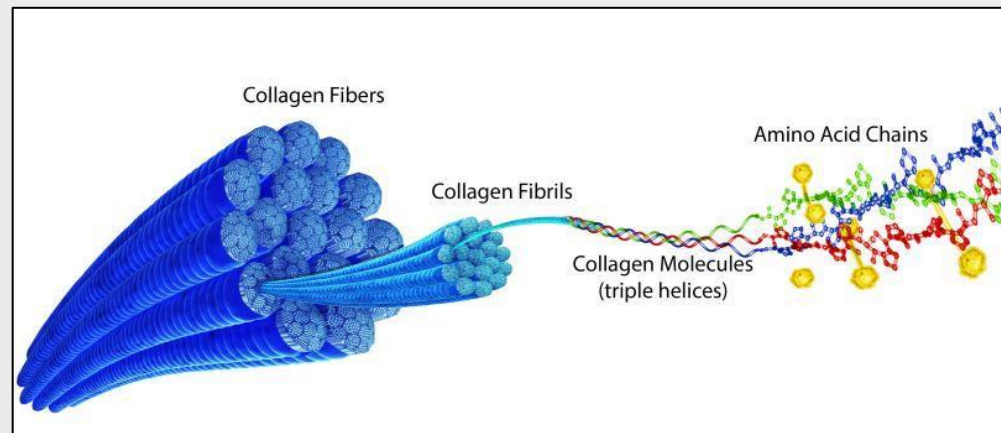
- obrázek ukazuje laminin navázaný na membránové integriny
- nidogen propojuje lamininy a ostatní komponenty laminy, především kolagen typu IV a perlecan

• základní protein extracelulární matrix, hlavní komponent vazivových tkání

- jeden z nejhojnějších proteinů, u savců tvoří ca. 25% až 35% celkových proteinů
- základní struktura molekuly: Gly-X-Y (kde X je často prolin a Y je hydroxyprolin)
- syntetizován převážně ve fibroblastech
- významná součást vazů, chrupavek a kostí
- rozeznáváme zhruba 28 typů (nejčastější: typ I, kůže, vazy, kosti; typ II., chrupavky; typ IV, bazální lamina ...)



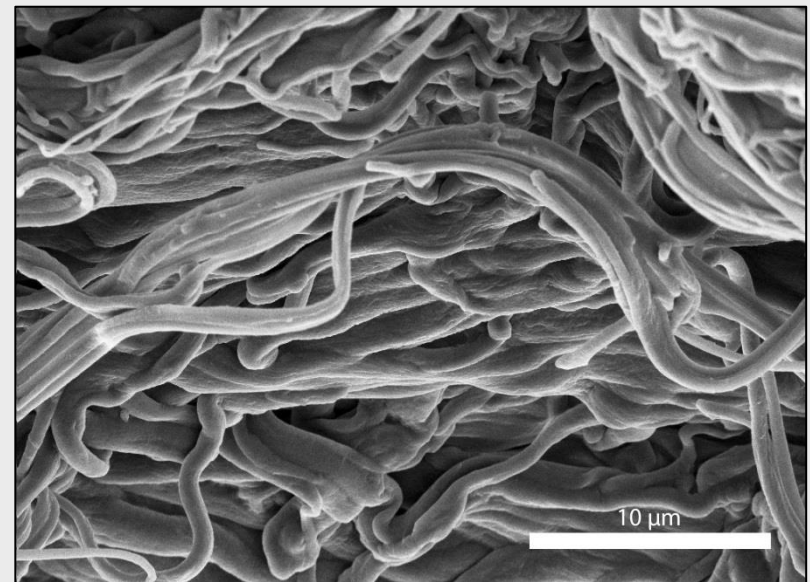
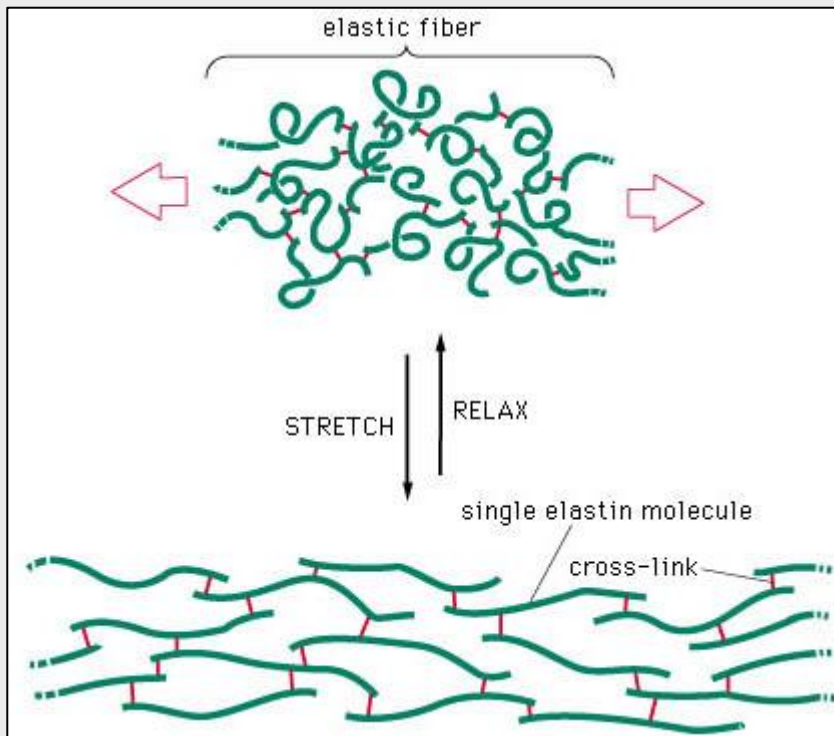
- molekuly kolagenu se složitě organizují do vláknitých struktur, jejichž základem jsou trojitě šroubovice (tropokolagen)
- kolagenové fibrily a kolagenová vlákna jsou zodpovědná za pružnost a pevnost vazů ...



- silně elastický protein vazivové tkáně

jednotlivá elastinová vlákna (tropoelastin) jsou kódovaná genem *ELN* a jsou bohatá na hydrofóbní aminokyseliny glycin a prolin

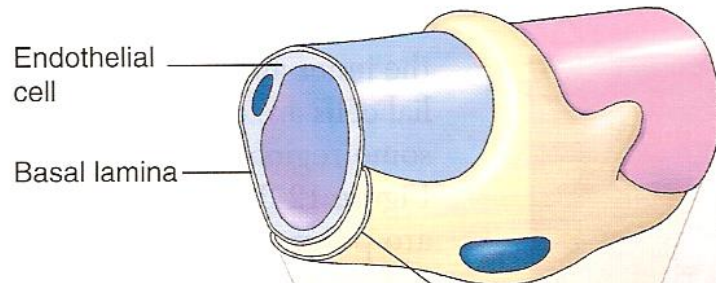
na lysinových residuích tropoelastinu se vytváří propojení mezi jednotlivými vlákny (crosslinks) aktivitou lysyl oxidázy, tím vzniká finální **amorfní elastin**



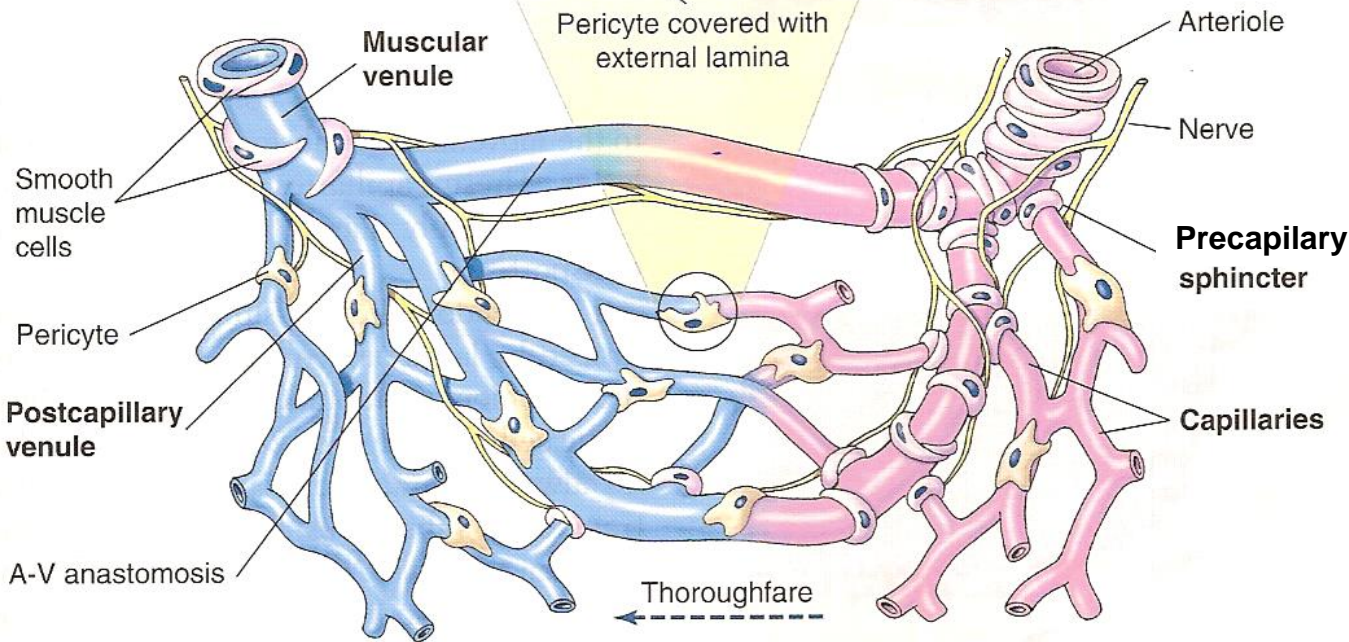
elastin najdeme zejména ve stěnách tepen, ale také ve všech pružných vazivách např. plic, vazů, podkoží, močového měchýře, pružných chrupavek ...

elastinová vlákna jsou propletena dalšími proteiny (mikrofibrilární složkou vaziva) jako jsou fibriliny, fibuliny, glykoproteiny ...

- dochází zde k výměně plynů, živin, zplodin a dalších látek mezi krví a buňkami



- **stěny kapilár** jsou tvořeny jedinou vrstvou endothelia
- kontraktilní cirkulární buňky (**pericyty**) mohou uzavírat jednotlivé kapiláry



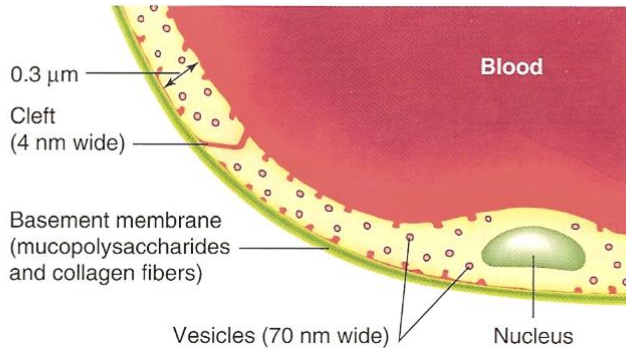
- **svěrače** (sphincters) uzavírají celé kapilární síť

- **A-V**, arteriovenózní anastomóza (oběhová zkratka)

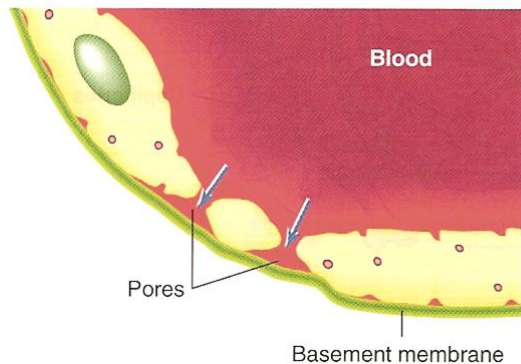
- v každém momentě je **plně** otevřeno pouze ca. 30-50 % všech kapilár (selektivní lokální regulace), které dohromady obsahují ca. 5 – 7 % krve

• je relativně vysoká ale různá v různých tkáních

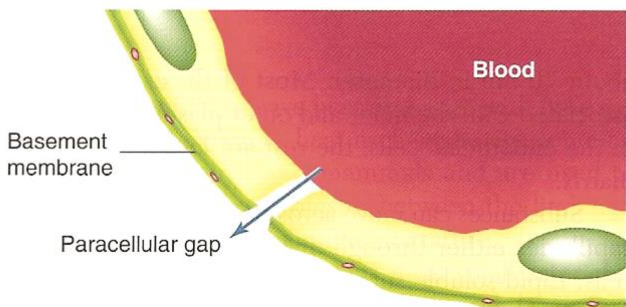
(a) Continuous capillary



(b) Fenestrated capillary



(c) Sinusoidal capillary



• stěnami **VŠECH** kapilár vždy uniká voda (filtrací), která je jednak zpětně (osmoticky) resorbována žilkami a jednak sváděna zpět do krve lymfatickým systémem

průběžné kapiláry – nízká

- svaly, vazivo (vysoké tlaky na stěny kapilár při práci)
- plíce (nechceme krev v plicích ...)
- CNS (přísně regulované zásobování CNS)
- exokrinní žlázy (nechceme potit krev ...)

fenestrované kapiláry – střední ("okénka", póry ...)

- glomeruly ledvin (filtrace plazmy)
- střevo (absorpce živin)
- endokrinní žlázy (výdej produktu do oběhu)

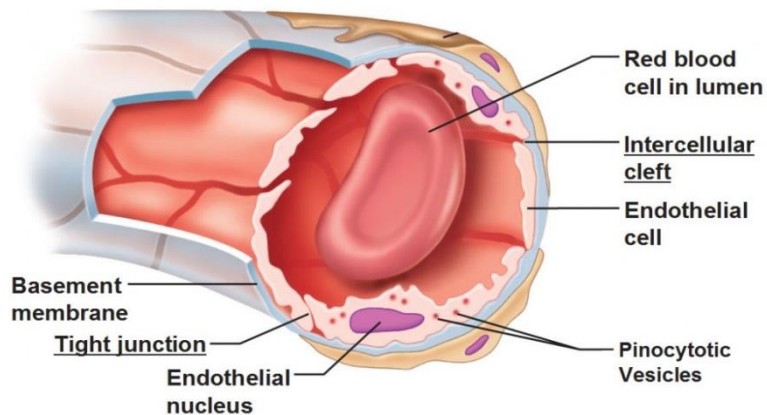


sinusoida má velké otvory v endotelu

sinusoidní kapiláry – vysoká (mezery mezi buňkami)

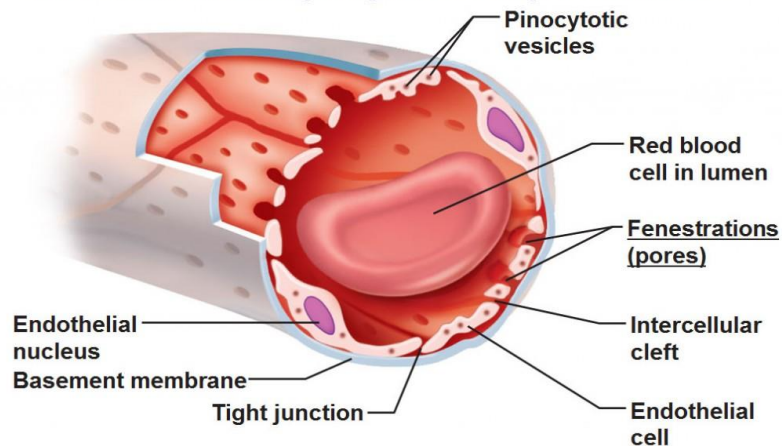
- játra (rychlá a mocná výměna metabolitů)
- kostní dřeň (produkce prekursorů krevních buněk)
- slezina (imunitní reakce, obnova erytrocytů)
- lymfatické uzliny (imunitní reakce, vstup lymfocytů)
- dřeň ledvin (mocné výměny vody, iontů a metabolitů)

Structure of Capillaries: Continuous Capillary has many Tight Junctions with spaces called Intercellular Clefts for passage of small molecules



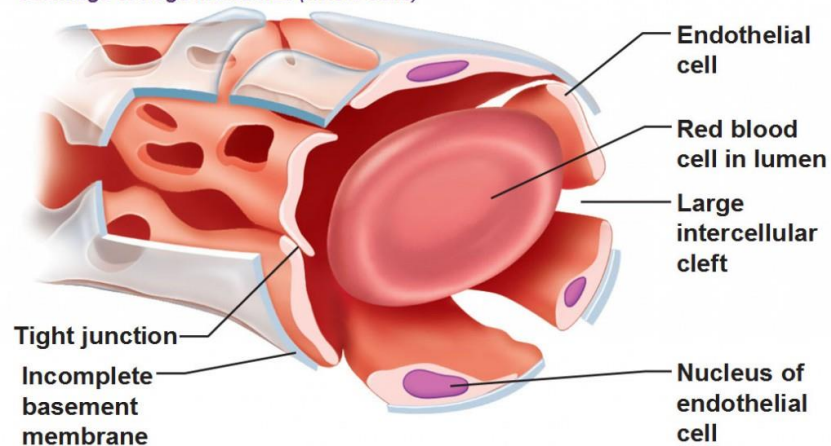
(a) Continuous capillary. Least permeable and most common (e.g., skin, muscle).

Structure of Capillaries: Fenestrated Capillaries have pores passing right through their endothelial cells, allowing for *high rate of exchange of small molecules*



(b) Fenestrated capillary. Large fenestrations (pores) increase permeability.

Structure of Capillaries: Sinusoids have big fenestrations, few tight junctions, and wide intercellular clefts, as well as incomplete basement membranes, allowing for *exchange of large molecules (whole cells)*

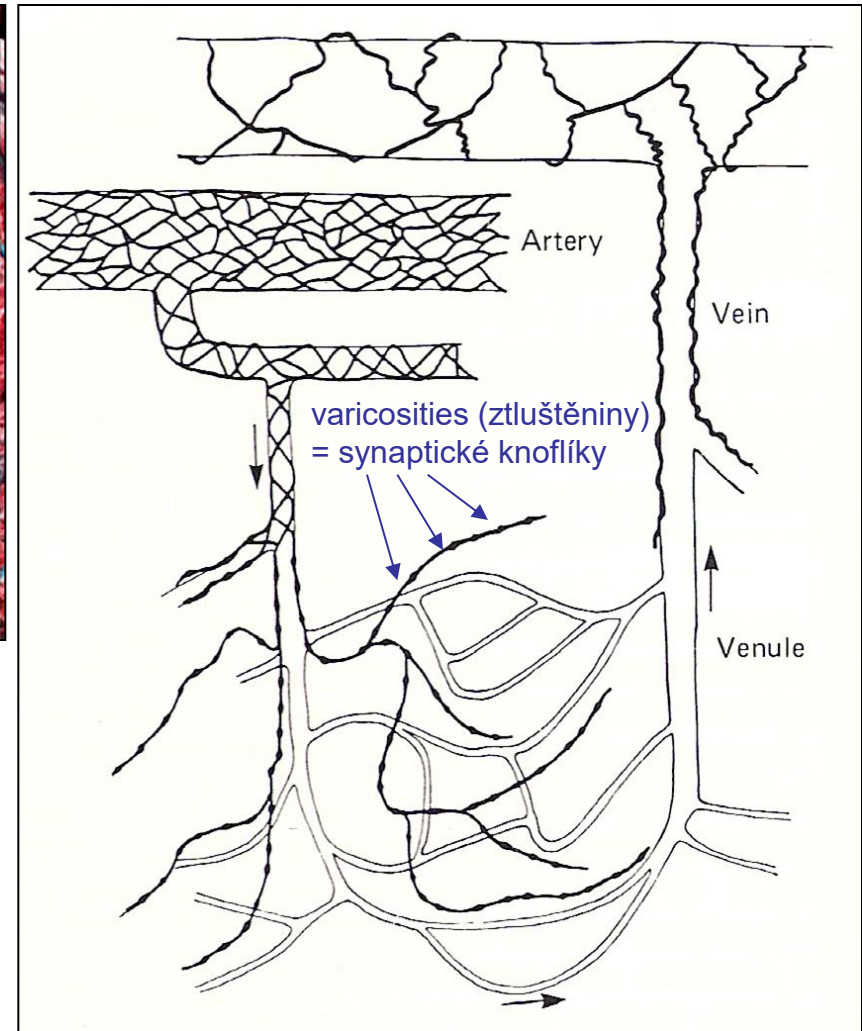
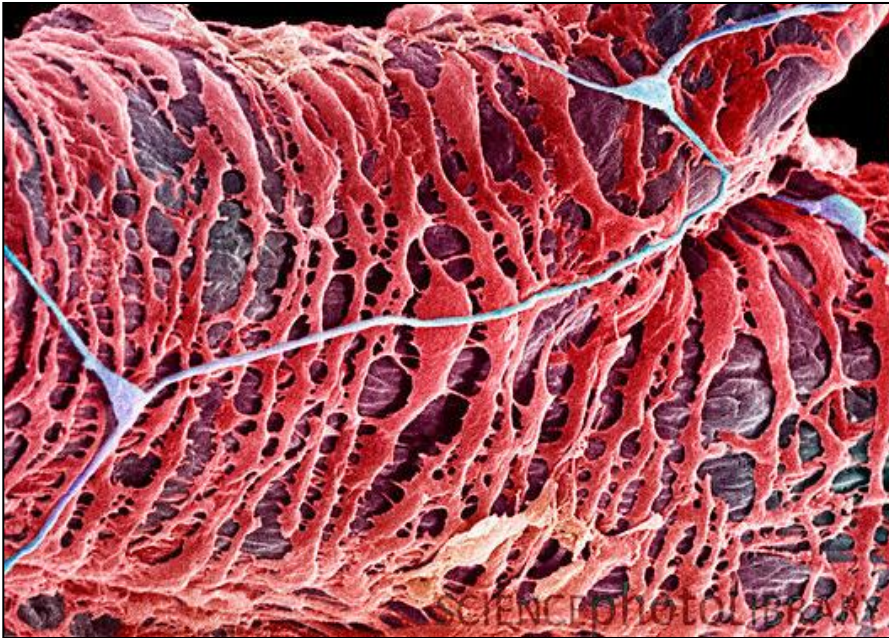


(c) Sinusoidal capillary. Most permeable. Occurs in special locations (e.g., liver, bone marrow, spleen).

**Cévní
systém**

regulace

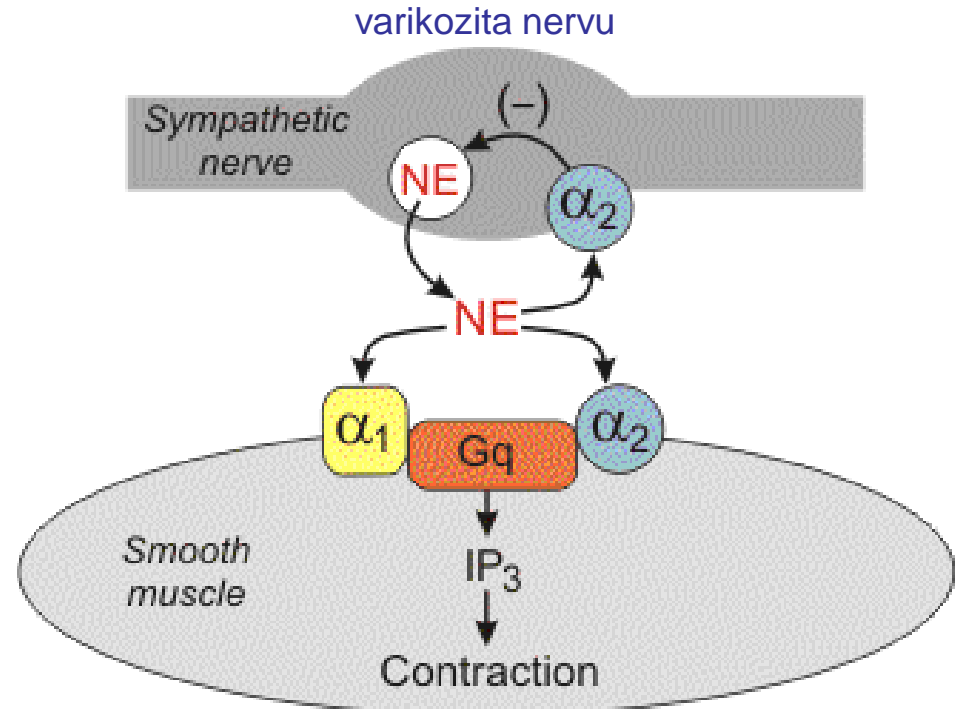
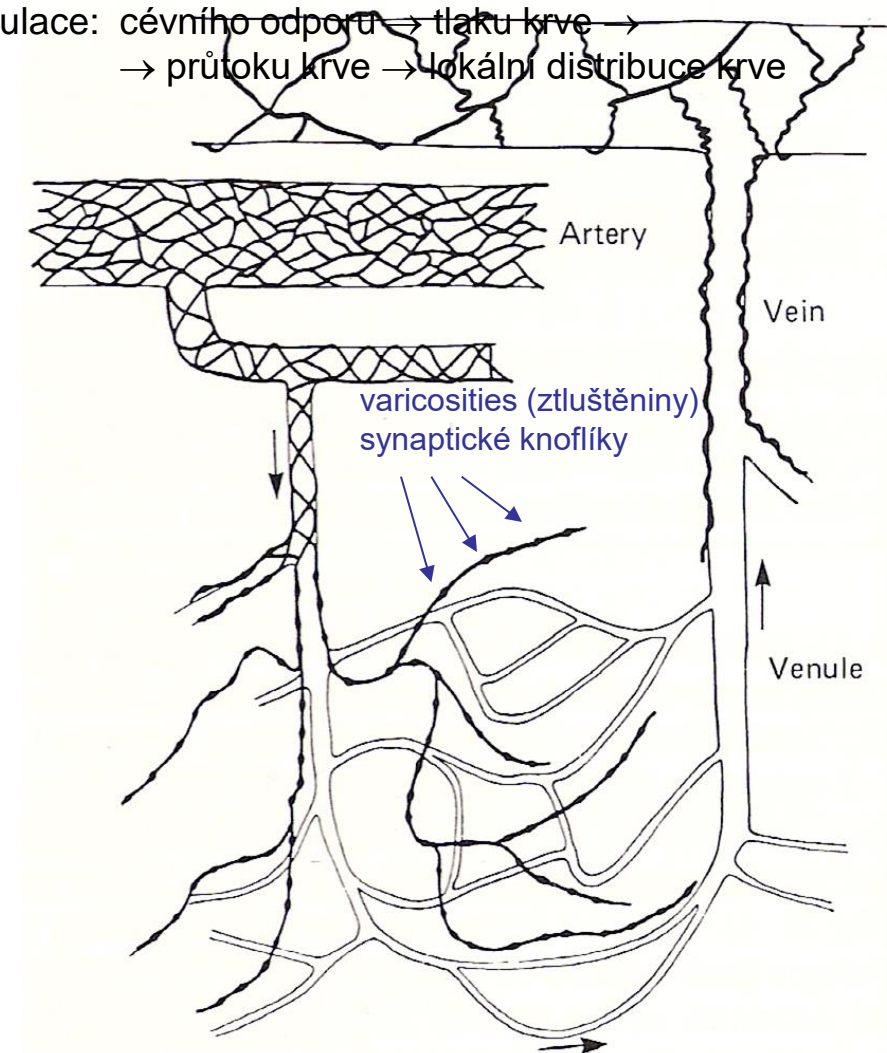
- jedině, co lze na cévním systému regulovat, je průsvit cév ...



- průsvit cévy má samozřejmě vliv na:
 - rychlost a množství průtoku krve tkání, kterou céva zásobuje
 - krevní tlak v celém cévním systému
- **průsvit cévy je možno regulovat kontrakcemi hladkých svalů**
- hladké svaly cév jsou inervovány vegetativním nervovým systémem

- **tepénky (arterioly) mají nejvyšší hustotu sympatické inervace**

- **tepénky (arterioly)** mají nejvyšší hustotu sympatické inervace

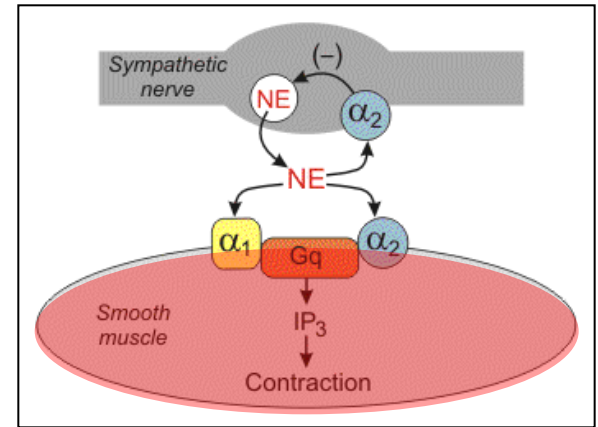


- hlavním neurotransmiterem sympatiky je **norepinephrin (NE)** (noradrenalin)
- po vazbě na **α_1 -adrenergní receptory**:
G-protein → PLC → IP₃ → Ca⁺⁺
→ calmodulin → MLCK → fosforylace LC myosinu
- iniciace svalového stahu
- **stimulace sympatiky vede k vazokonstrikci**
- vazba NE na α_2 receptor svalů vede (přes G-protein) k inhibici aktivity Adenylát Cyklázy (AC) a tedy ke snížení koncentrace cAMP. Konečným důsledkem je opět stimulace svalové kontrakce (podrobnosti viz u regulace vazodilatace).
- kromě toho mají α_2 receptory přímo na varikozitě sympatiky inhibiční (zpětnovazebnou) funkci na výdej NE.

α -adrenergní axon sympatiku
(tonická aktivita)



stimulace



NE

α

zvýšení tlaku

snížení průtoku

vasokonstrikce

tepénka

tunica media

• sympatikus → NE → α → vasokonstrikce

α -adrenergní axon sympatiku

(tonická aktivita)
periférní cirkulace, kůže, trávicí trakt

kosterní sval, hladké svaly bronchiol, koronární cévy, jaterní tepna

β_2 -adrenergní axon sympatiku

zevní genitálie, obličejové tepny

cholinergní axon parasympatiku

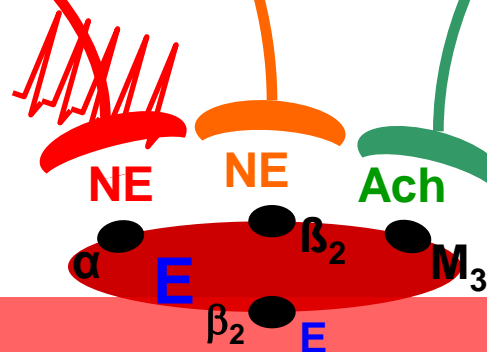
(tonická aktivita)

snížení aktivity
(konec stimulace)

stimulace

stimulace

pozor: toto je pouze schéma, nikdy není média inervována všemi třemi (ani dvěma) systémy najednou ... záleží na tom, ve které tkáni jsme ...



cirkulující epinephrin
(adrenalin)
ze dřeně nadledvinek

tepénka

tunica media

• výsledný efekt závisí na:

tkáni
inervaci
receptorech
modulátorech

- | | | | |
|---------------------|-----------------|-------------|------------------|
| • sympatikus | → NE | → α | → vasokonstrikce |
| • sympatikus | → NE | α | → vasodilatace |
| • sympatikus | → NE | → β_2 | → vasodilatace |
| • parasympatikus | → Ach | → M_3 | → vasodilatace |
| • nadledvinky Ach-N | → E | → β_2 | → vasodilatace |
| • nadledvinky Ach-N | → E | → α | → vasokonstrikce |

- **mechanismus účinku Ach a E na hladký sval**

Effekt Epinephrinu na B2 receptory je zprostředkován pomocí G proteinu, který stimuluje Adenylát cyklázu (AC), zvyšuje koncentraci cAMP, cAMP stimuluje PKA, která fosforyluje MLCK (Myosin Light Chain Kinase). MLCK je tím inaktivována, protože klesá její afinita ke Ca-calmodulinu, takže se uvolňuje méně Ca²⁺ a sval relaxuje ...

Efekt Ach na muskarinní M3 receptory se uplatňuje přes aktivaci syntézy NO, což vede k vazodilataci.

Vazodilatace je tedy dosaženo přesto, že **primým efektem** Ach na M3 receptory je paradoxně zvýšení intracelulární koncentrace Ca²⁺ a tedy stimulace kontrakce svalu, který přijal signál.

NO ovšem rychle difunduje do sousedních buněk, kde naopak působí DILATACI ...

Katecholaminy

nervového původu

- tepénky jsou inervovány hlavně sympatikem (**NE**)
některé jsou ovšem inervovány také parasympatikem (Ach),

hormonálního původu

- kromě toho jsou tepénky ovlivňovány cirkulujícím adrenalinem (**E**) ze dřeně nadledvinek

- **vazba katecholaminu (NE) na α -receptor \rightarrow vazokonstrikce**
- **vazba katecholaminu (E) na β -receptor \rightarrow vazodilatace**

α -receptory jsou přímo u nervových zakončení, citlivé na NE, jsou méně citlivé na E, ale jejich odpověď na něj je účinnější, než odpověď β -receptorů na E

β 2-receptory jsou dále od nervových zakončení \rightarrow
 β 2-receptory reagují zejména na cirkulující katecholaminy (E)

dvouj efekt epinephrinu (adrenalinu)

- málo E \rightarrow vazba E na β 2-receptor \rightarrow **dilatace** (fight or flight)
 - hodně E \rightarrow vazba E na α -receptor \rightarrow **konstrikce** (silný stres, zastavení krvácení při velkém poranění)
- výsledný efekt závisí na tkáni (receptorech), koncentraci E a také na situaci (integrace signálních drah)

Další hormony: Renin - Angiotensin I a II – Aldosteron – Vazopresin (ADH)

systémová **vazokonstrikce**, zejm. eferentní tepénky ledvinného glomerulu \rightarrow zvýšená ultrafiltrace,
- zároveň zvýšená re-absorpce Na⁺ vody pod vlivem aldosteronu a ADH,
 \rightarrow celkově **zvýšení tlaku**
(... více v přednášce o exkreci ...)

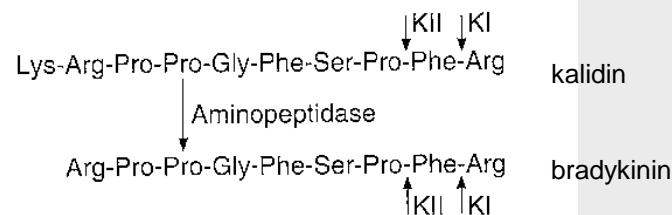
Atriální natriuretický peptid

systémová **vazodilatace**, ale zároveň konstrikce eferentní tepénky \rightarrow zvýšená ultrafiltrace,
- zároveň snížení re-absorpce Na⁺ (a vody)
 \rightarrow celkově **snížení tlaku**

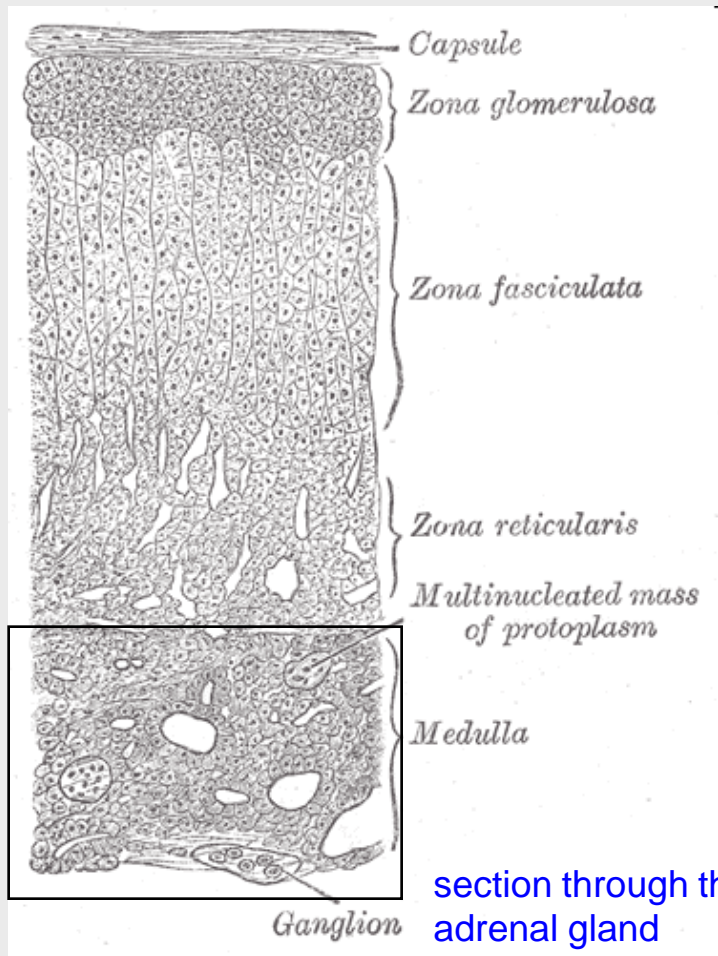
Kininy

bradykinin a lysylbradykinin (**kalidin**)

vazodilatace (stimulují produkci oxidu dusnatého)



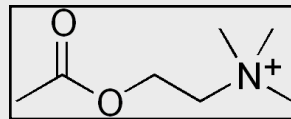
- způsobují také zvýšení propustnosti stěn kapilár při sekreci potních žláz, slinných žláz a slinivky (exokrinní)
- jsou produkovány také lokálně, při poškození tkáně (působením proteázy kallikreinu na prekursory - kininogeny) \rightarrow účinek podobný histaminu (otok tkáně)
- jsou inaktivovány kininázami typu I a II (KI a KII)



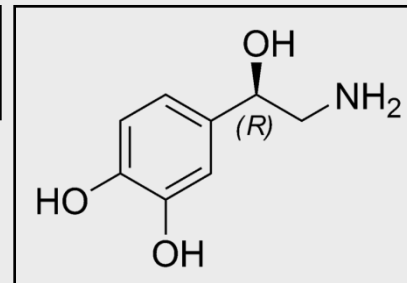
Acetylcholine (often abbreviated **ACh**) is a [neurotransmitter](#) in both the [peripheral nervous system](#) (PNS) and [central nervous system](#) (CNS) in many organisms including [humans](#). Acetylcholine is one of many neurotransmitters in the [autonomic nervous system](#) (ANS) and the only neurotransmitter used in the [somatic nervous system](#).

Noradrenaline (NA or NAd) or **norepinephrine** (**norepi** or **NE**) is a [catecholamine](#) with dual roles as a [hormone](#) and a [neurotransmitter](#). As a [stress hormone](#), norepinephrine affects parts of the brain where [attention](#) and responding actions are controlled. Along with [epinephrine](#), norepinephrine also underlies the [fight-or-flight response](#), directly increasing [heart rate](#), triggering the release of [glucose](#) from energy stores, and increasing blood flow to [skeletal muscle](#).

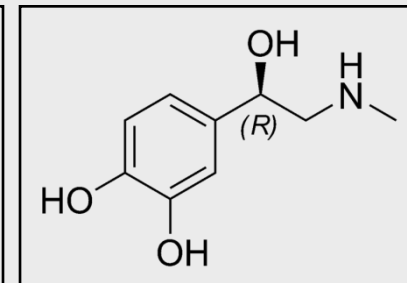
Epinephrine (also referred to as **adrenaline**) is a [hormone](#) and [neurotransmitter](#). Epinephrine increases the "fight or flight" response of the [sympathetic division](#) of the [autonomic nervous system](#).



Ach



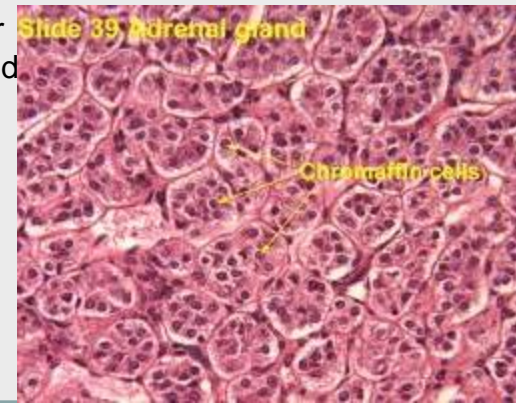
NE (Na)



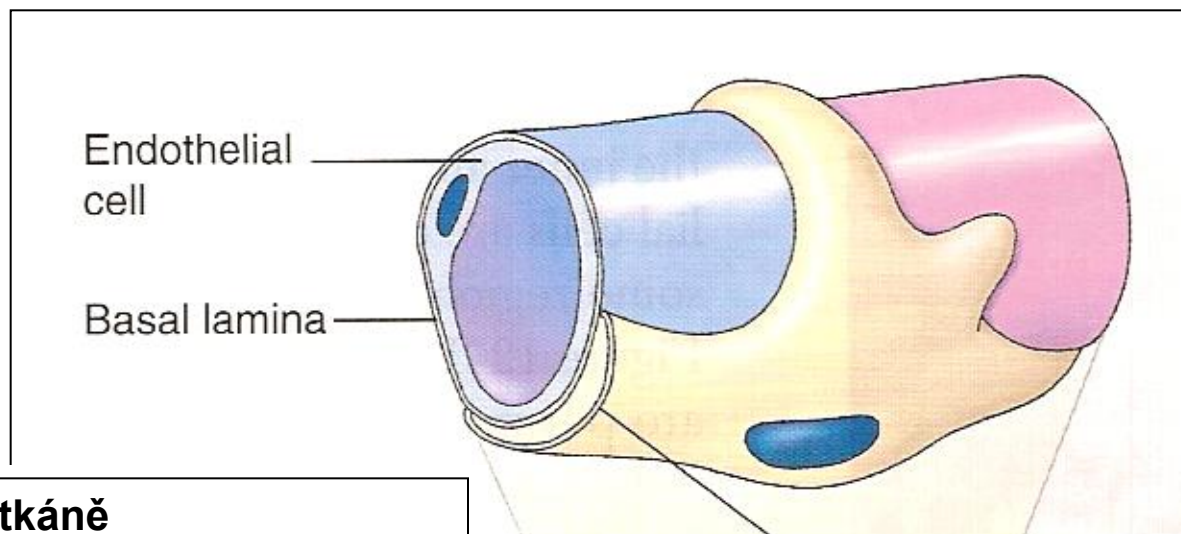
E (A)

Chromaffin cells are [neuroendocrine cells](#) found in the [medulla](#) of the [adrenal gland](#) and in other [ganglia](#) of the [sympathetic nervous system](#). Chromaffin cells of the adrenal medulla are innervated by the [splanchnic nerve](#) and secrete adrenaline ([epinephrine](#)), noradrenaline ([norepinephrine](#)), and endorphins which bind to the body's opioid receptors. As such, they play an important role in the [fight-or-flight response](#).

Distinct N and E cell forms exist (also Na and A cells in British nomenclature); the former produce norepinephrine, the latter arise out of N cells through interaction with glucocorticoids, and convert norepinephrine into epinephrine.



- tkáň sama sobě lokálně reguluje přísun krve ...



Vasodilatace

- **ohřátí tkáně**
např. při zánětu
- **zvýšený metabolismus**
 - snížená koncentrace O_2
 - zvýšené koncentrace CO_2 , H^+
 - zvýšené koncentrace metabolitů (laktát, adenosin)

- **oxid dusnatý**
produkován kontinuálně endotelem
stimulace stahem svalů
(kontra myogenní efekt)

- pericyt
- hladký sval na kapiláře

Vasokonstrikce

- **myogenní efekt**
po roztažení cévy vyšším tlakem
následuje stažení svalů (protiakce)

- **ochlazení tkáně**

- **endoteliny**
peptidy produkované endotelem
tepének a žilek

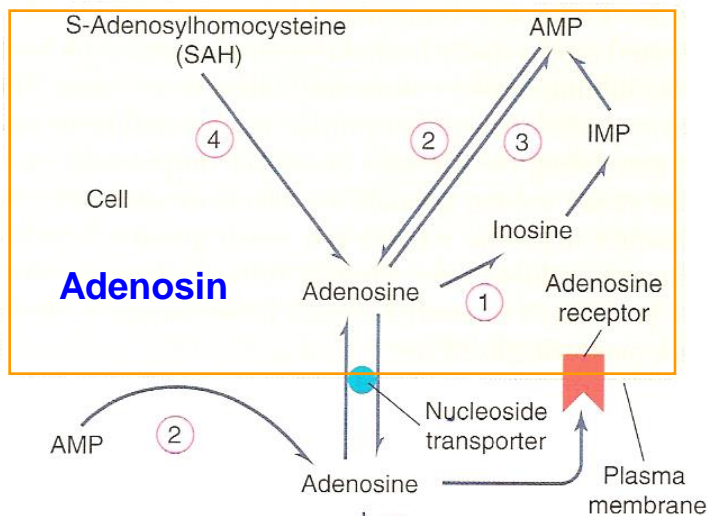
Markery zvýšeného metabolismu

- snížení koncentrace O_2
- zvýšení koncentrací CO_2 , H^+
- zvýšení extracelulární koncentrace K^+
- adenosin, laktát (další metabolity)
- teplo
- způsobují **vazodilataci** a **hyperémii**
(hyperémie = zvýšení průtoku krve orgánem)
(ischémie = zastavení průtoku orgánem)

nezaměnit za:

NO_2 = o. dusičitý
(nitrogen dioxide)
jed

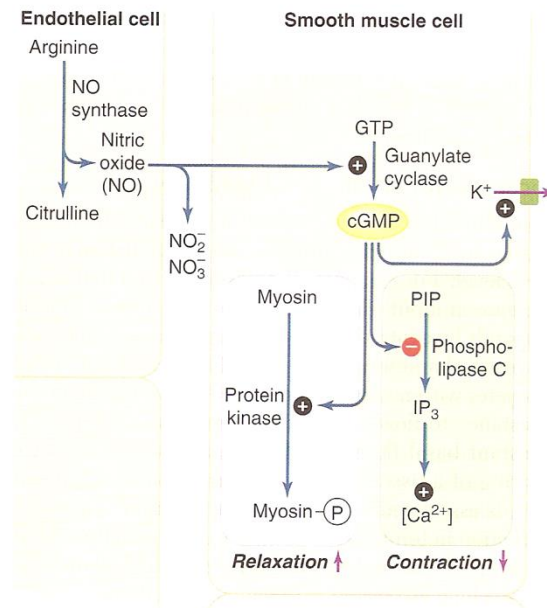
N_2O = o. dusný
(nitrous oxide)
rajský plyn



- 1 Adenosine deaminase
- 2 5'-nucleotidase
- 3 Adenosine kinase
- 4 SAH-hydrolase
- 5 Phosphorylase

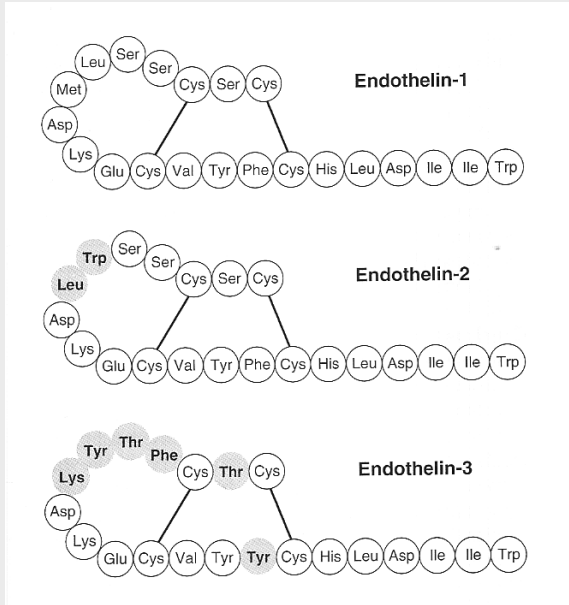
- adenosin je produkován také jako **odpověď na hypoxii** především rozpadem ATP
- působí parakrinně přes několik typů receptorů
- způsobuje **vazodilataci** → zlepšení zásobení tkáně
- v srdci způsobuje pokles tepové frekvence

Oxid dusnatý (NO) (nitric oxid)



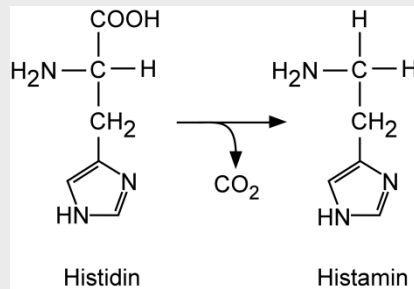
- je kontinuálně produkován endoteliálními buňkami
- způsobuje relaxaci svalu → **vazodilataci**
- receptorem je cytosolic-soluble guanylate cyclase (sGC)
- ta produkuje cGMP
- to stimuluje fosforylaci lehkých řetězců myosinu
- dále stimuluje K^+ kanály (rychlejší re-polarizace)
- a dále inhibuje syntézu IP_3 → výdej Ca^{2+} (inhibice stahů)
- **syntáza NO je stimulována různými faktory**
 - vstup Ca^{2+} přes stretch-gated kanály (stahem svalu)
 - acetylcholin, ATP, bradykinin
 - hypoxie, změna pH
- myši s vyřazeným genem pro NO syntázu mají chronicky vysoký tlak krve (→ obecná role v regulaci)
- **Viagra** prodlužuje účinek NO inhibicí rozkladu cGMP → dilatace tepének přivádějících krev do erektilní tkáně
- NO je uvolňován z nitroglycerinu (tradiční prostředek pro zmírnění následku srdečního infarktu)

Endoteliny



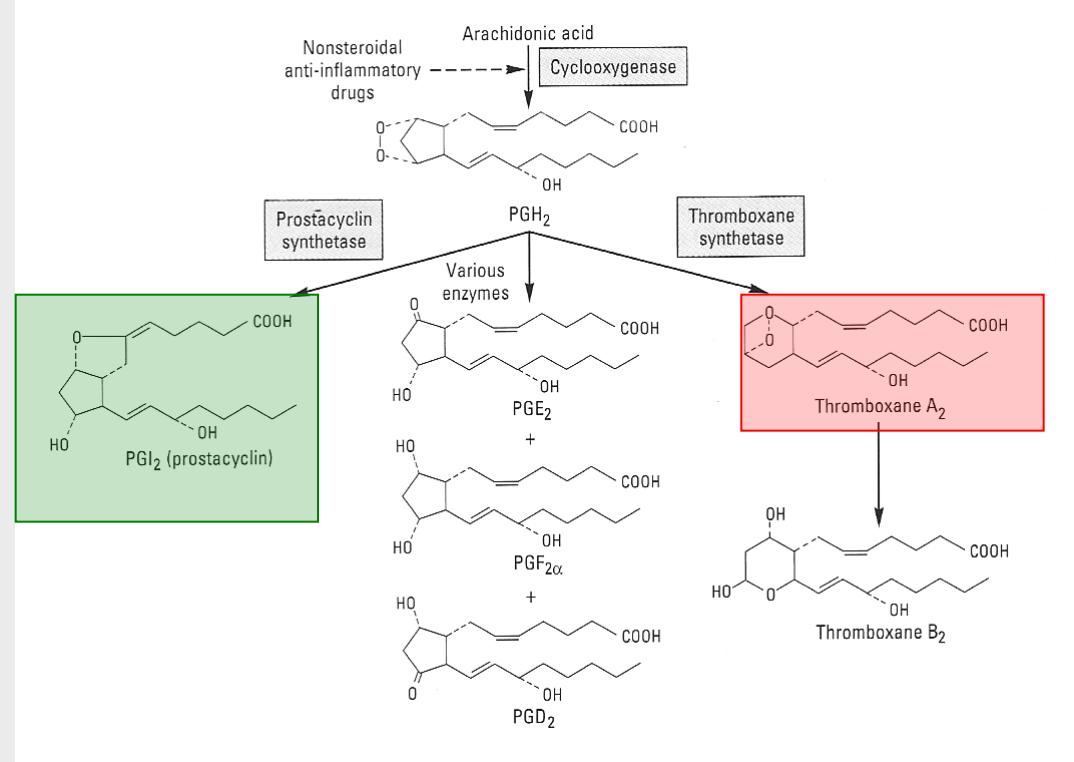
- 21a-peptidy sekretované endotheliem
- lokální **vasokonstrikce** tepének i žilek

Histamin



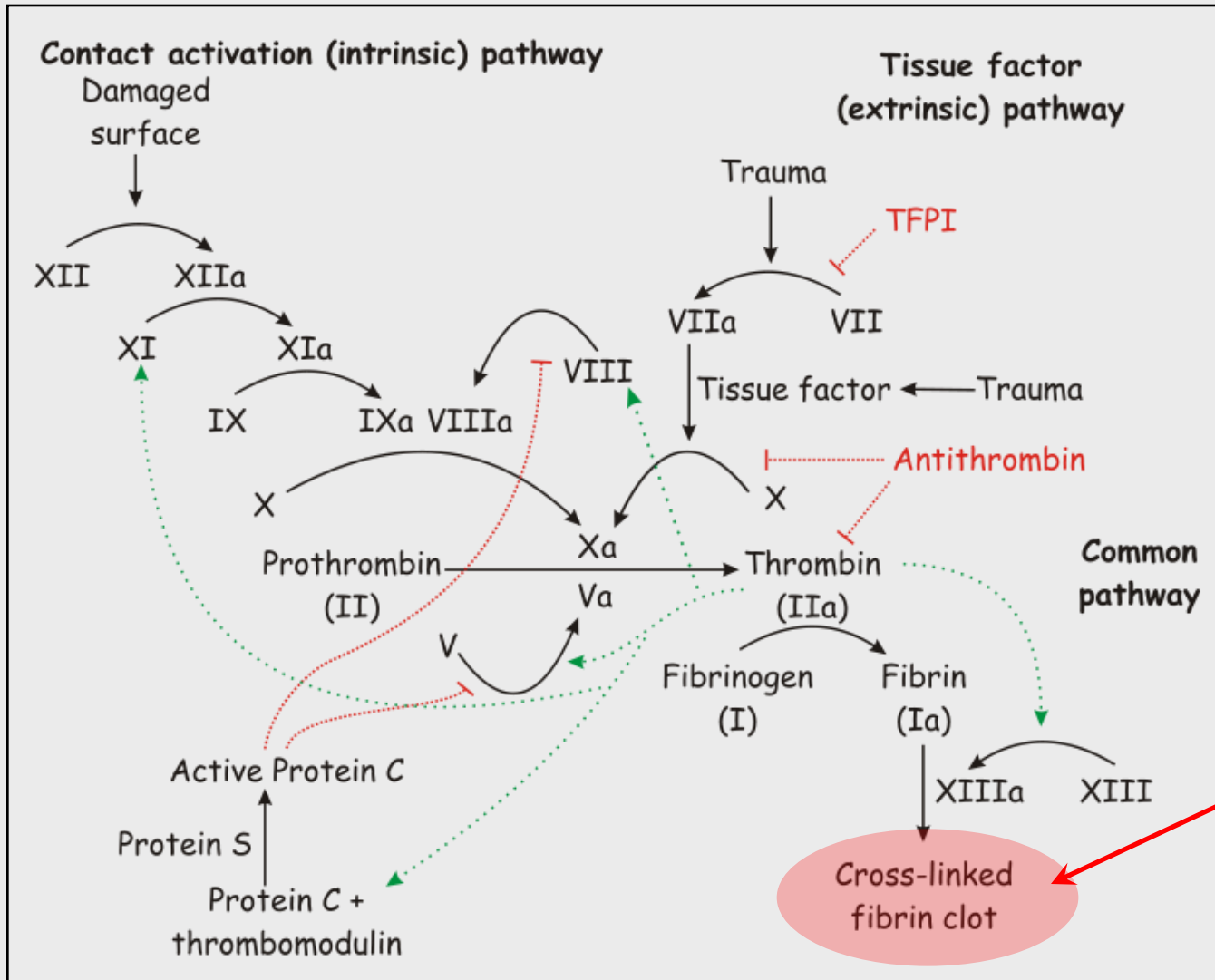
- při poškození tkáně uvolňován z leukocytů
- způsobuje **vazodilataci**
- zvyšuje propustnost kapilár → otok

Prostacyklin a Thromboxan



- deriváty kyseliny arachidonové
- **prostacyklin** je produkován endotheliem → způsobuje **vazodilataci** a inhibuje agregaci destiček
- **thromboxan** je produkován destičkami → způsobuje **vazokonstrikci** a agregaci destiček
- jejich současné působení udržuje rovnováhu mezi potřebou ucpat poškozenou cévu a nutností udržet určitý průtok krve kolem sraženiny
- **acylpirin** inhibuje cyklooxygenázu
- podávání malých dávek po delší dobu působí proti tvorbě krevních sraženin → prevence infarktu myokardu a mozkové mrtvice

- 1) povrchové receptory na **destičkách** se váží na kolagen z bazální laminy, aktivují se, destičky se shromažďují a ucpávají trhlinu
- 2) **srážení** = složitá enzymatická kaskáda koagulačních faktorů = krevních globulinů, produkovaných v játrech (většinou proteináz)

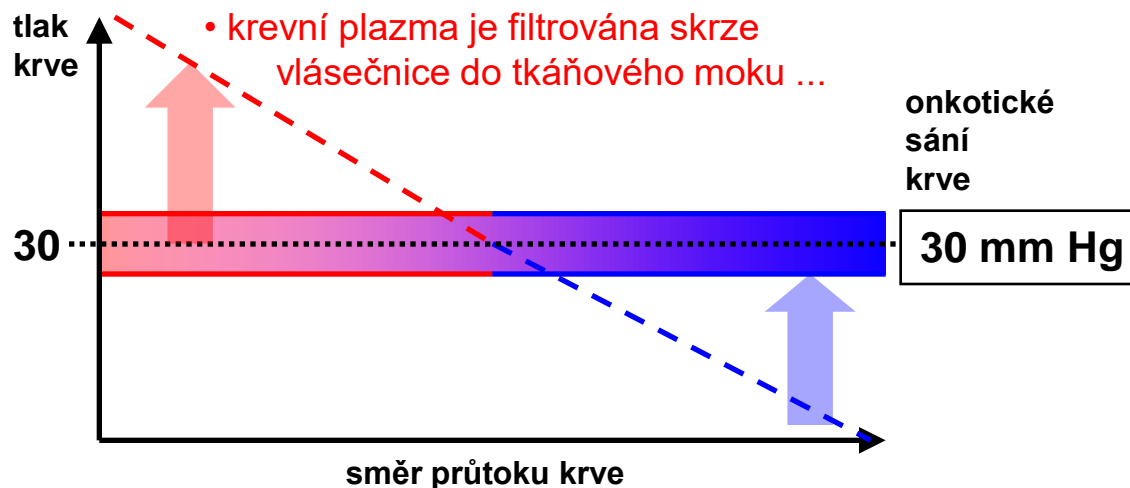
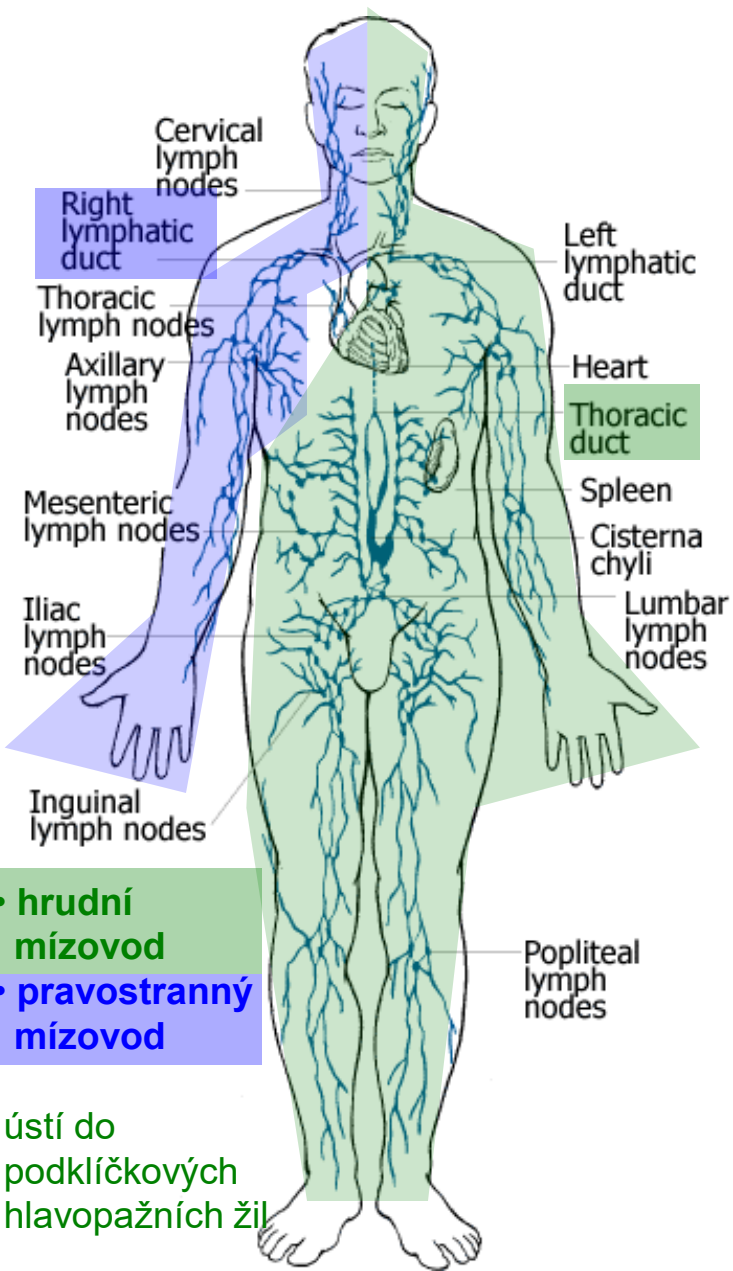


Aktivace dvěma cestami:

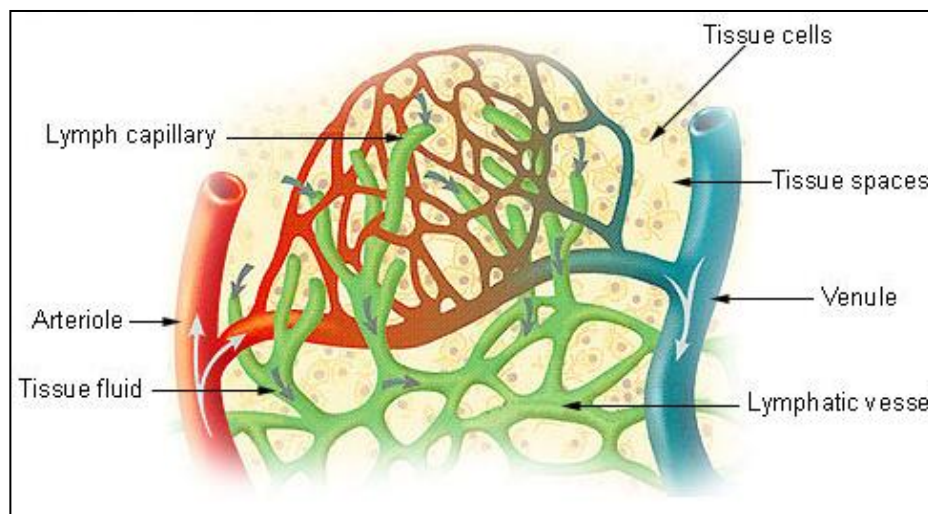
- 1) vnější systém
 - odpověď na poškození
 - kontakt s tkáňovým faktorem TF
 - 2) vnitřní systém
 - kontakt s kolagenem (nebo sklem)
- obě kaskády se spojují na aktivaci faktoru X → Xa což je proteáza štěpící pro-thrombin na aktivní thrombin (na povrchu aktivovaných destiček)
 - thrombin potom štěpí fibrinogen na fibrin
 - fibrinové monomery polymerují → **fibrinová vlákna**
 - fibrinová vlákna oplétají destičky a stabilizují thrombus
 - celý proces je přesně regulován protisrážlivými faktory:
 - protein C
 - antithrombin
 - prostacyklin
 - TFPI (tissue factor inhibitor)
 - plasmin

Lymfatický systém

1) sbírá tkáňový mok a ve formě mízy (lymfy) jej vrací lymfatickými cévami zpět do krve



- poklesne-li tlak krve pod hodnotu osmotického tlaku („onkotického sání“) krve, vrací se voda částečně zpět ze tkáňového moku do kapilárních žilek
- to, co se vrátit nestihne, sbírají lymfatické vlásečnice, které oplétají krevní vlásečnice ...

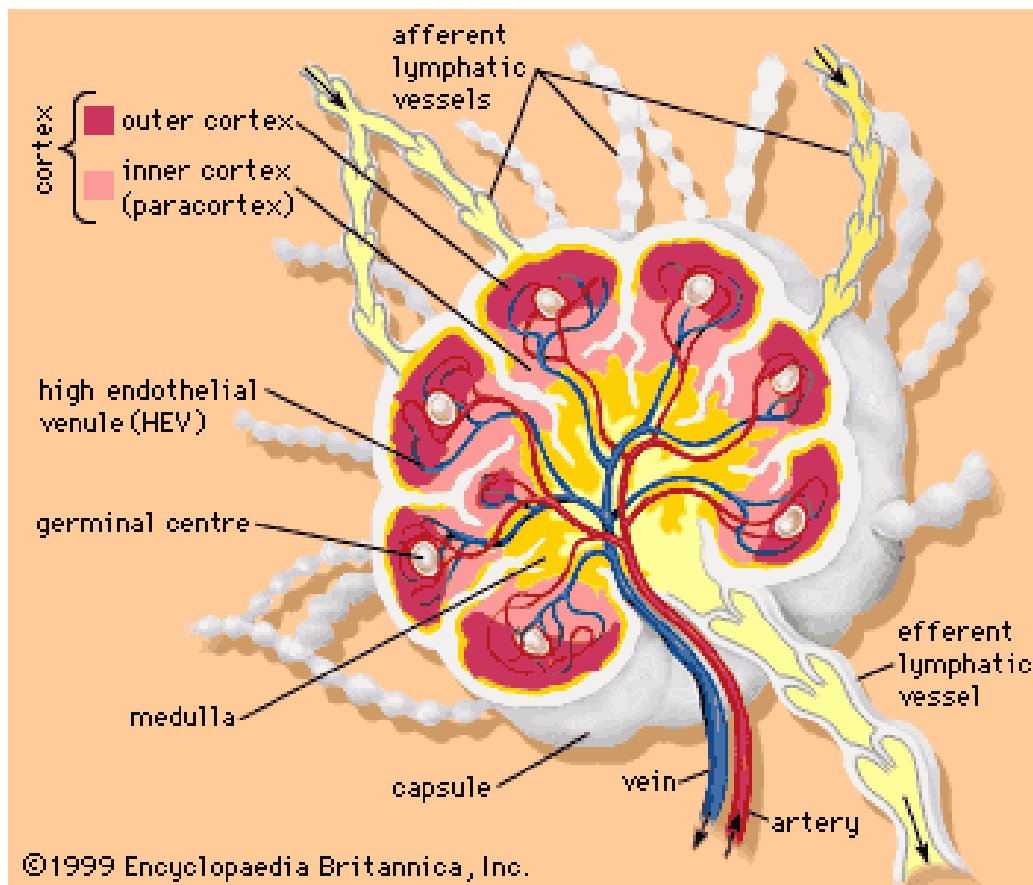


- hrudní mízovod
- pravostranný mízovod

ústí do podklíčkových hlavopazních žil

2) sbírá lipidy z tenkého střeva při trávení a dopravuje je do krve

3) účastní se imunitní obrany před infekcí



• anatomie mízní uzliny

- **mízní uzliny** filtrují lymfu i krev, obsahují velké množství lymfocytů typu B a T (specializované bílé krvinky)
- **lymfocyty** rozpoznávají „cizí“ antigeny a tak zahajují imunitní odpověď
- Ve vnější korové oblasti (**outer cortex**) se nacházejí shluky naivních B lymfocytů (primární lymfoidní folikuly). Po zanesení antigenu nebo APC buňky (Antigen Presenting Cells) do uzliny, se z primárních folikulů stávají sekundární folikuly, které poté produkují velká množství vysokoafinitních protilátek, jež jsou roznášeny po těle a zprostředkují obranu proti mimobuněčným parazitům a bakteriím.
- Ve vnitřní korové oblasti (inner cortex) sídlí hlavně T lymfocyty, zejména tzv. pomocné "helper cells", které stimulují primární B-buňky k rychlému dělení a diferenciaci v tzv. germinálním centru ("germinal centre") = k přeměně na sekundární folikul. Pomocné T-buňky (zejména typu T_{fh} případně Th₂) jsou předtím rovněž stimulovány antigeny a APC buňkami.
- Pomocné buňky typu Th₁ pak stimulují spíše lokální zánětlivou obranu proti vnitrobuněčným bakteriím.
- Kaskády interakcí zprostředkují nejčasteji cytokiny různých typů

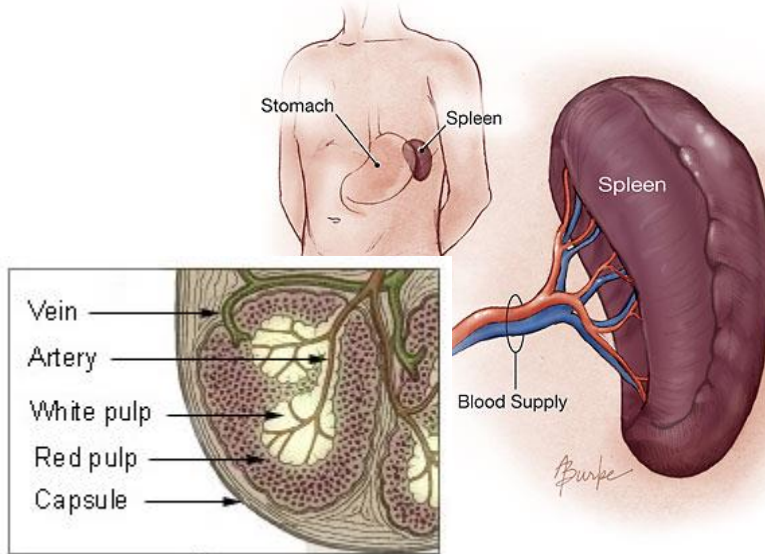
- **prekursory lymfocytů vznikají v kostní dřeni**

- děti: dlouhé kosti,
- dospělí: pánev, lebeční kosti, žebra, hrudní kost

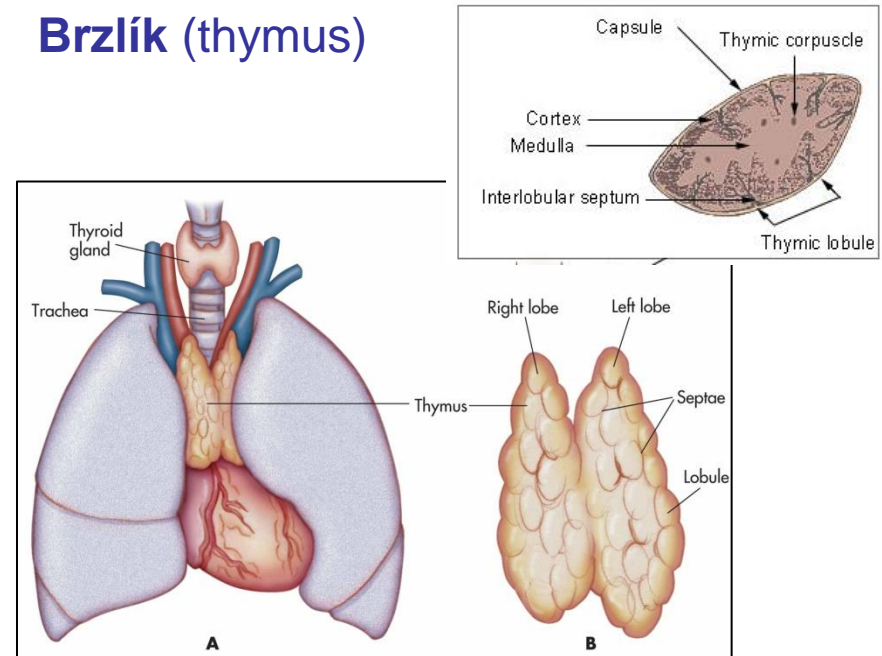
- lymfocyty osidlují druhotné orgány, kde se aktivují a vykonávají své imunitní funkce

- druhotné orgány: brzlík, mízní uzliny a slezina

Slezina (spleen)



Brzlík (thymus)

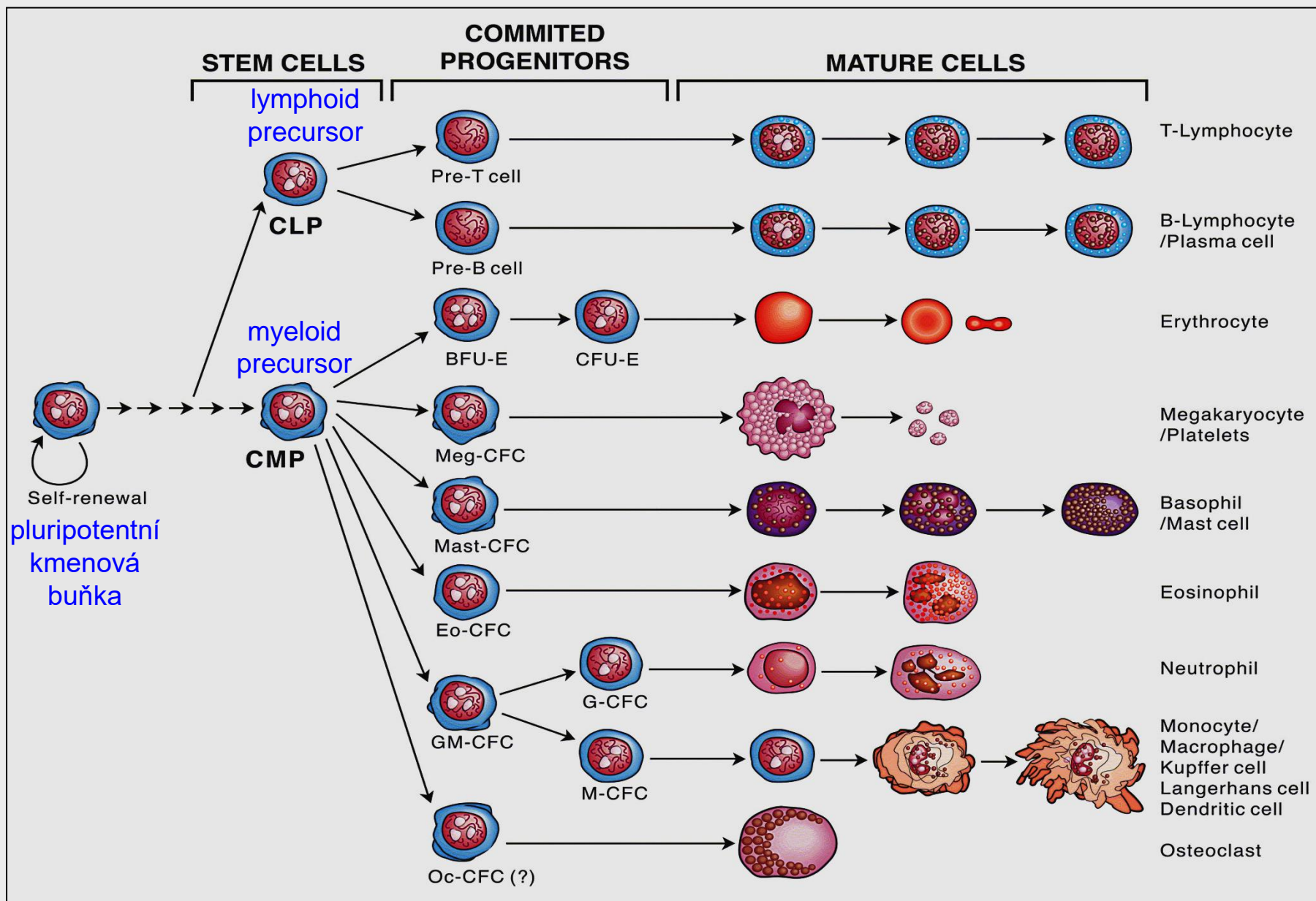


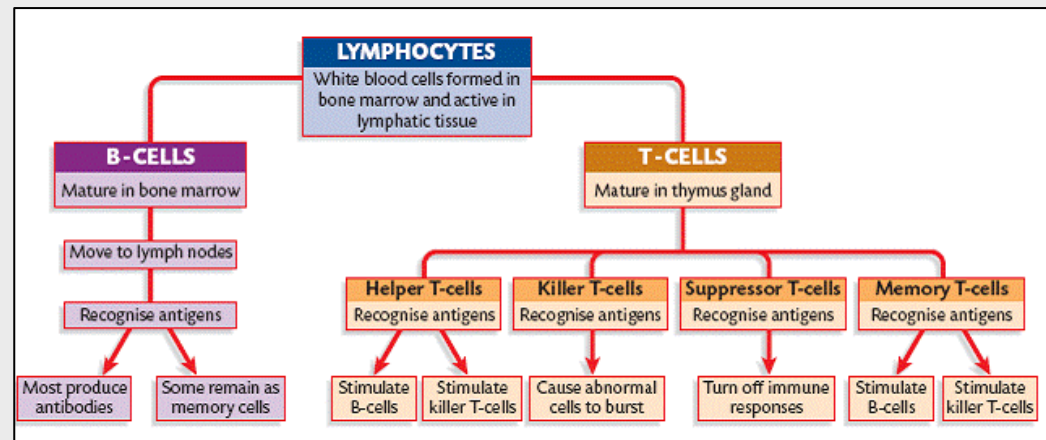
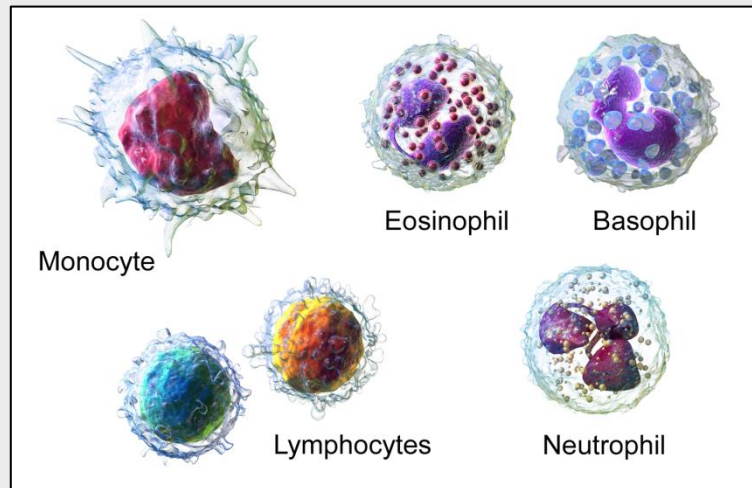
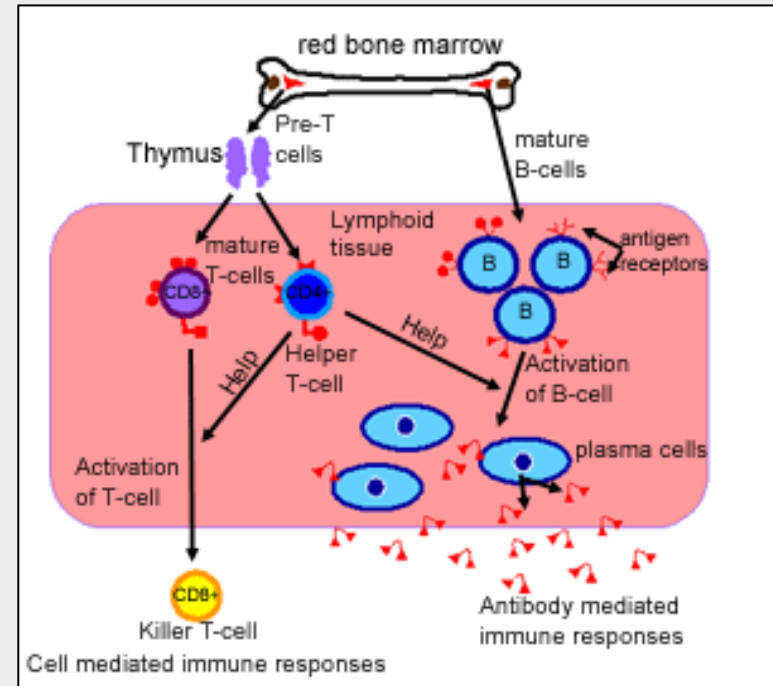
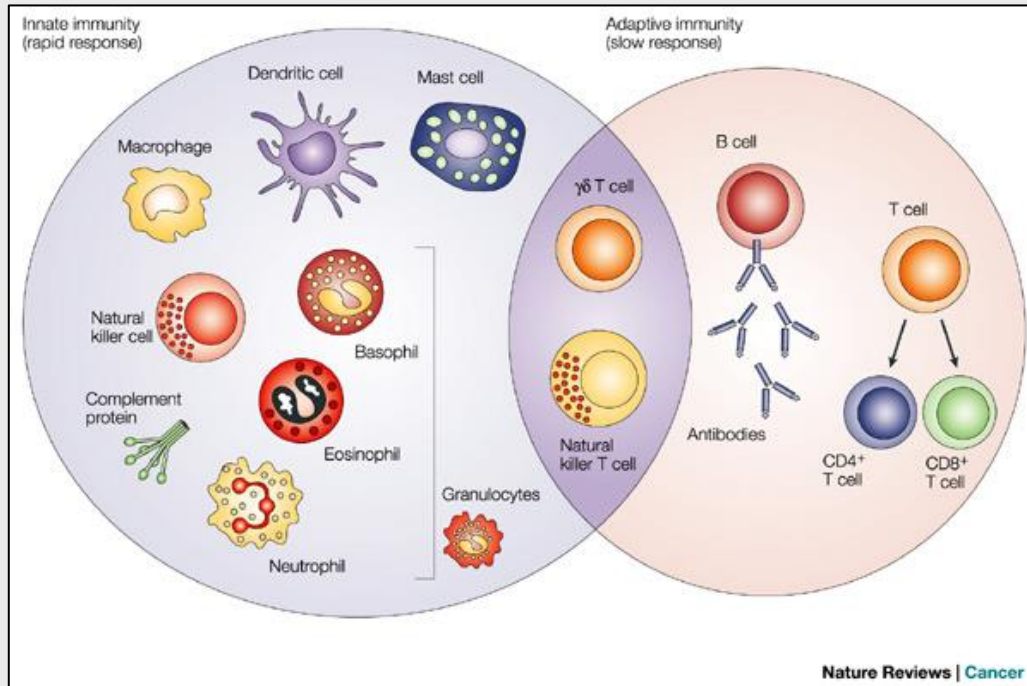
Funkce brzlíku:

- zrání T lymfocytů (odtud název T-lymfocyty)
- produkce hormonu thymosinu, který urychluje zrání lymfocytů v mízních uzlinách a slezině

Funkce sleziny:

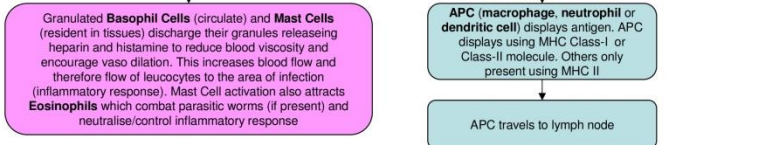
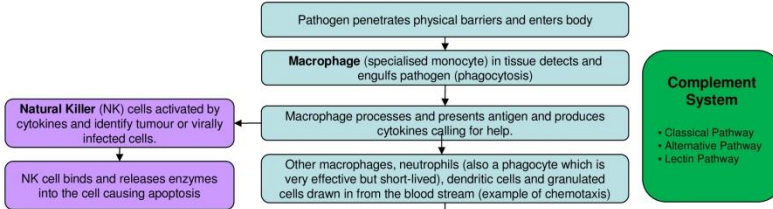
- osídlena lymfocyty – imunitní odpověď
- odstraňování starých a poškozených erytrocytů (makrofágy)
- zásobárna erytrocytů pro zvýšení přenosu kyslíku krví



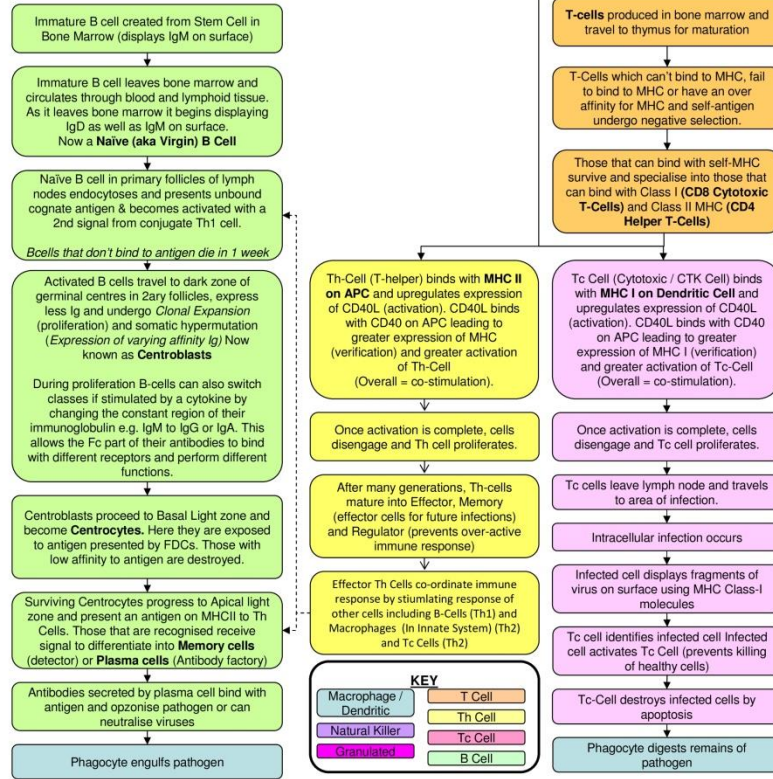


A Simplified Guide to the Immune System

Innate
Immediate but non-specific

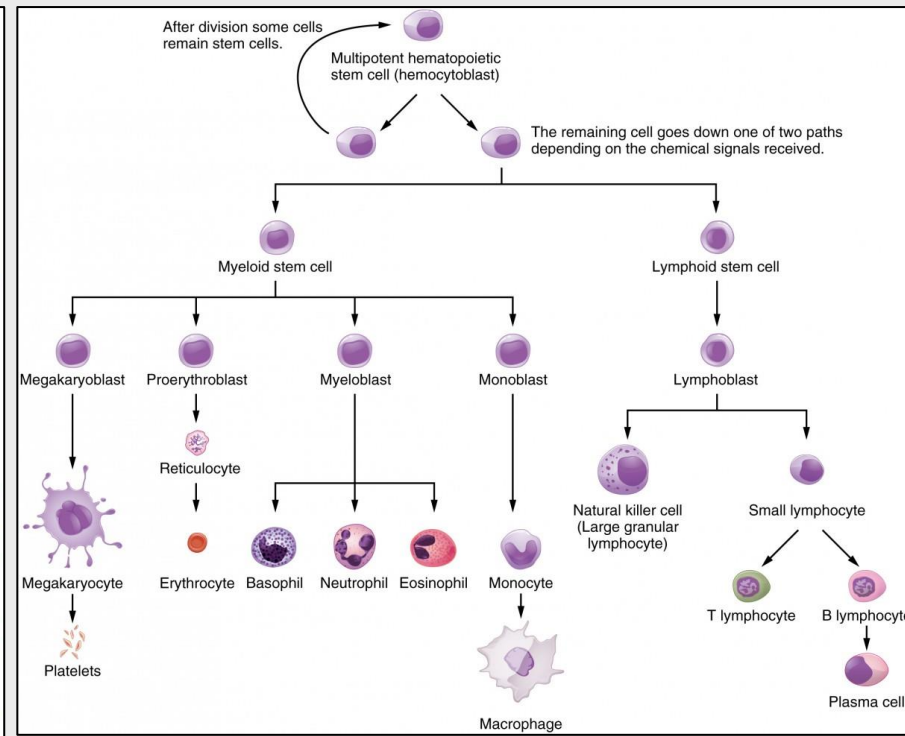


Adaptive
7-10 days but specific



KEY

Macrophage / Dendritic	T Cell
Natural Killer	Th Cell
Granulated	Tc Cell
	B Cell

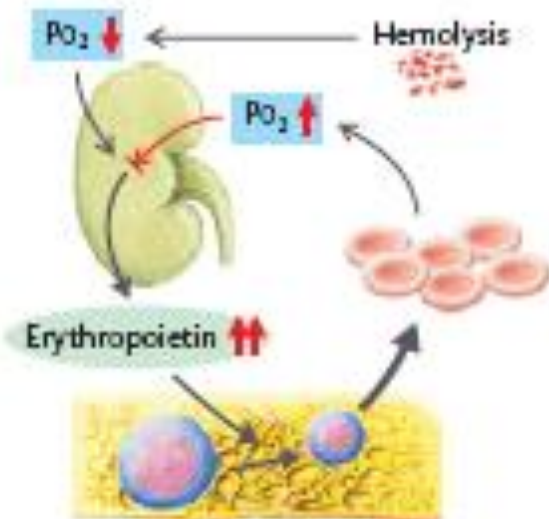


A. Regulation of RBC production

1 Hypoxia



2 Hemolysis



B. Life cycle of red blood cells

