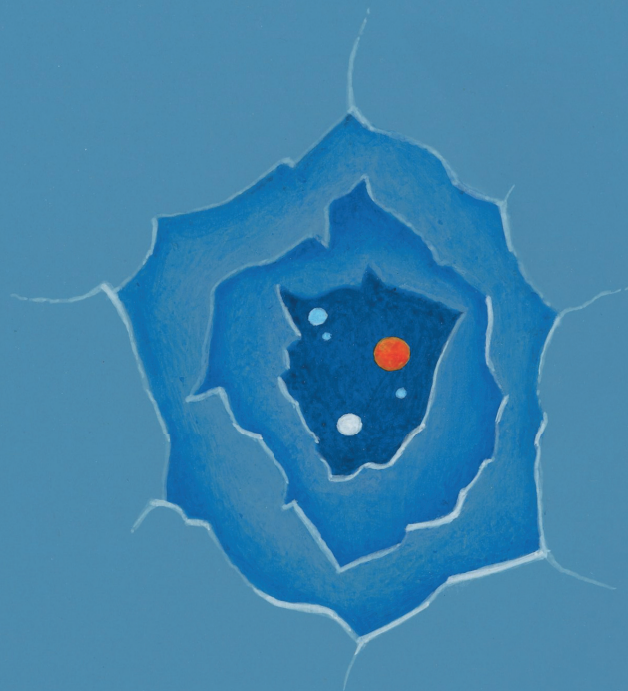


Richard Rokyta a kolektiv

Fyziologie a patologická fyziologie

pro klinickou praxi



1 Fyziologie a patologická fyziologie a jejich historie

Richard Rokyta

1.1 Náplň oboru

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

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

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

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

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

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

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

1.2 Stručná historie oboru

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

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



Obr. 1.1 Jan Evangelista Purkyně

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Obr. 1.2 Jiří Procházka



Obr. 1.3 Eduard Babák

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

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

2 Zevní faktory vzniku nemocí

Richard Rokyta

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

2.1 Fyzikální faktory

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

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

Dalšími fyzikálními faktory jsou přetížení a beztíže.

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

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

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

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

Další fyzikální příčinou nemoci jsou hluk, vibrace a ultrazvuk.

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

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

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

Další fyzikální faktor je nízký a vysoký atmosférický tlak.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Chemické faktory

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

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

2.3 Biologické faktory

Třetí skupinou zevních faktorů jsou biologické látky.

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

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

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

2.4 Psychosociální faktory

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

3 Fyziologie a patofyziologie buňky

Jan Mareš

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

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

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

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

3.1 Obecná stavba buněk

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

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

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

3.2 Extracelulární hmota

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

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

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

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

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

3.3 Buněčné organely

3.3.1 Membranózní organely

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

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

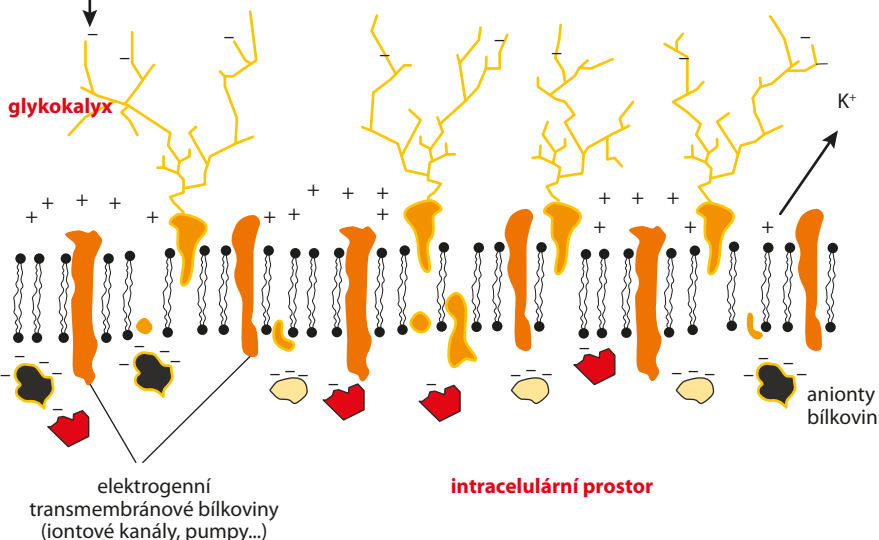
Udržuje integritu vnitřního prostředí buňky. Některé glykoproteiny vnějšího povrchu membrány vytvářejí kolem buňky širší vrstvu – glykokalyx, který disociuje jako anionty, a povrch glykokalyxu je tedy nabit záporně. To nic nemění na tom, že sama membrána je polarizována tak, že na jejím povrchu je kladný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

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

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

extracelulární prostor

vnější část glykokalyxu – disociace na anionty



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

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

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

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

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

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

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

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

3.3.2 Non-membranózní organely

Non-membranózní organely jsou organely bez zevního ohraničení membránou.

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

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

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

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

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

3.4 Buněčné membrány

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

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

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

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

3.4.1 Proteiny plazmatické membrány

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Senzitizace a desenzitizace receptorů

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

3.4.3 Transport látek přes membránu a jeho význam

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

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

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

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

3.4.4 Membránové kanály

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

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

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

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