Řízení průtoku krve orgány

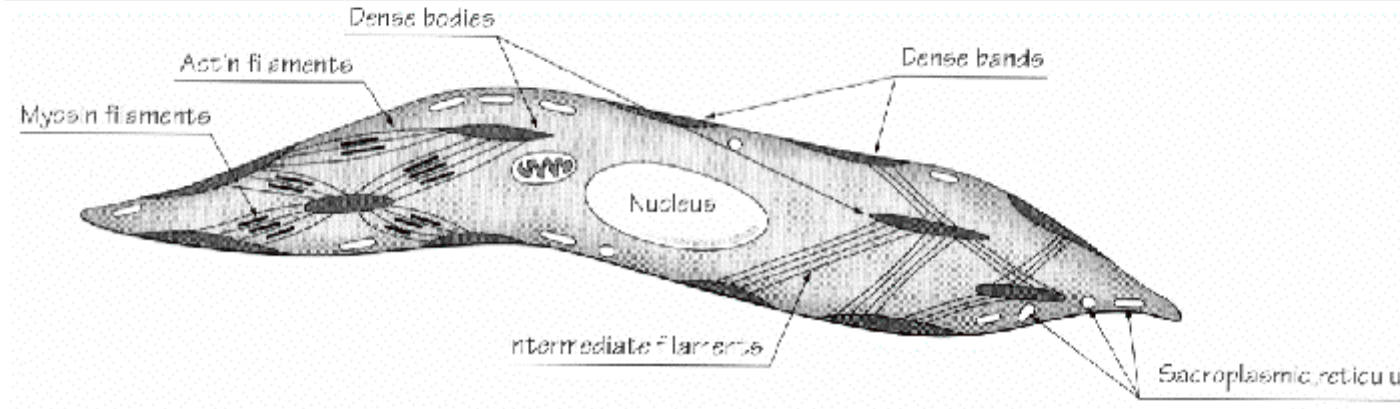
- Rezistentní cévy (arterioly): změny průsvitu
  - Vazodilatace
  - Vazokonstrikce

Předpoklad: bazální tonus
- nezávislý na nervech
- sympatický tonus

- Změna průsvitu otevřených cév
- Změna počtu otevřených cév („nábor“)

Kontrakce hladkého svalu cév

- Aktin (tenká vlákna)
  - přichycená k "*dense bodies*" z α-aktinu (v cytoplasmě a z vnitřku membrány)
- Myosin (silná vlákna)
  - hexamer ze 2 těžkých a 2 různých dvojic lehkých řetězců

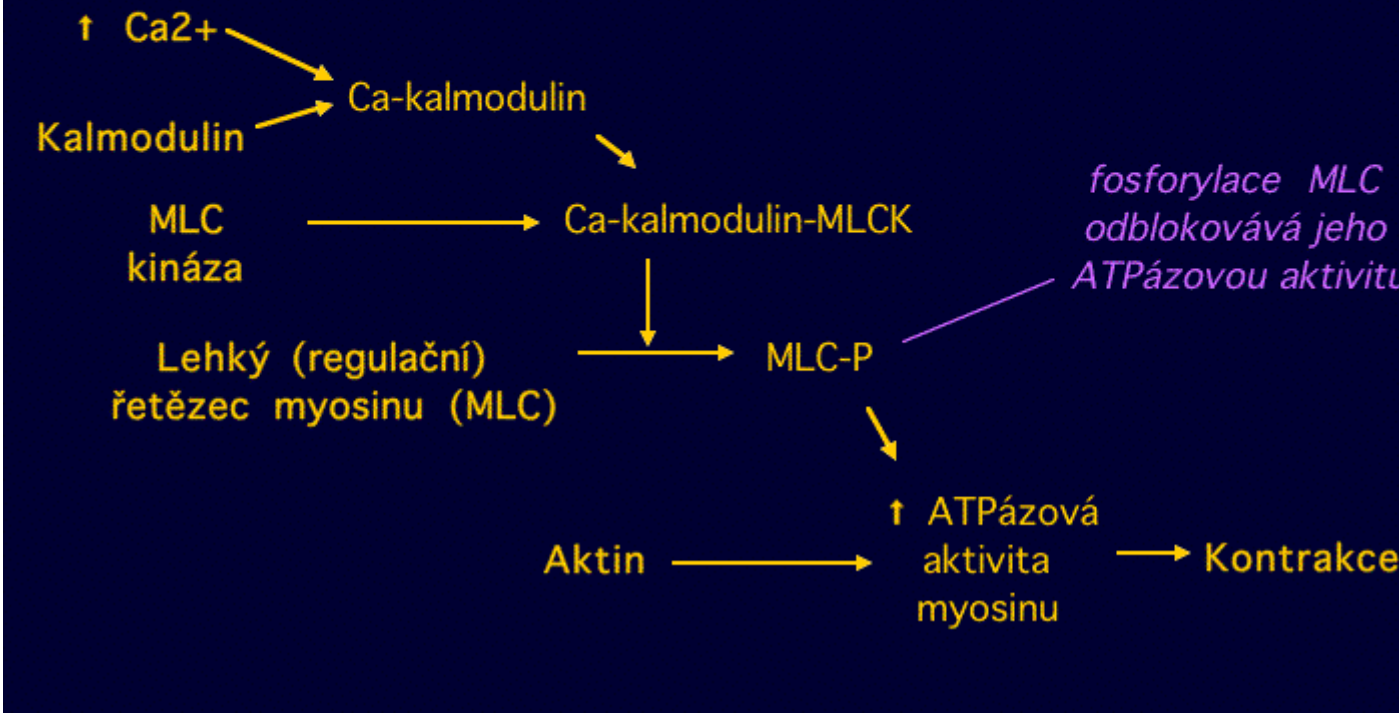


QT movie aktomyosinového motoru je na
http://www.sciencemag.org/feature/data/1049155.shl

Kontrakce VSM

- Pomalá
- Silná
- Dlouhodobá
  - Bez ATP je N-terminální (katalytická) hlavice myosinu přichycená k aktinovému vláknu (udržování tonu s minimem energie)
- Mezibuněčná komunikace přes gap junctions

Aktivace kontraktilního aparátu VSM



Inaktivace VSM

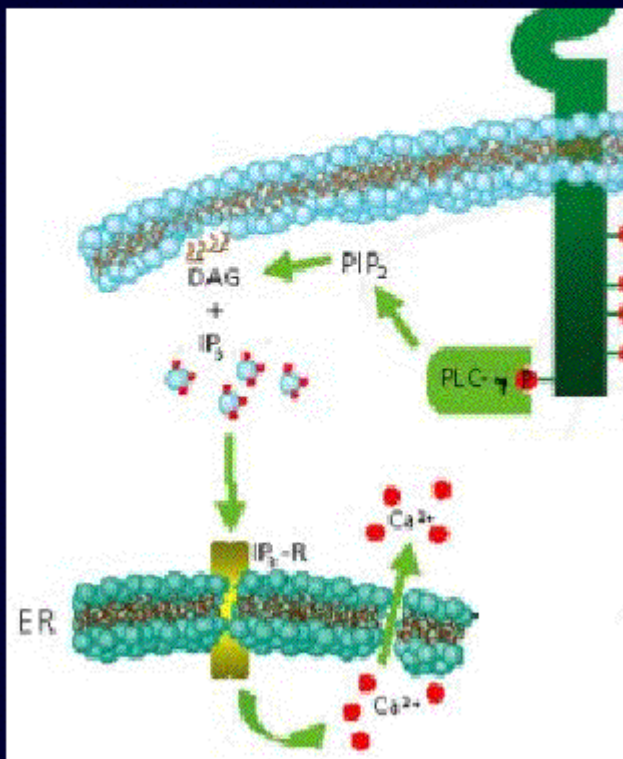
- Pokles $[Ca^{2+}]_i$
  - pokles influxu
  - odpumpování ven
    - Ca^{2+} ATPáza
    - Na/Ca antiport
  - odpumpování do retikula (SERCA)
- Ca^{2+}-nezávislá MLC fosfatáza převládne nad MLCK → fosforylace (→ aktivita) MLC klesá

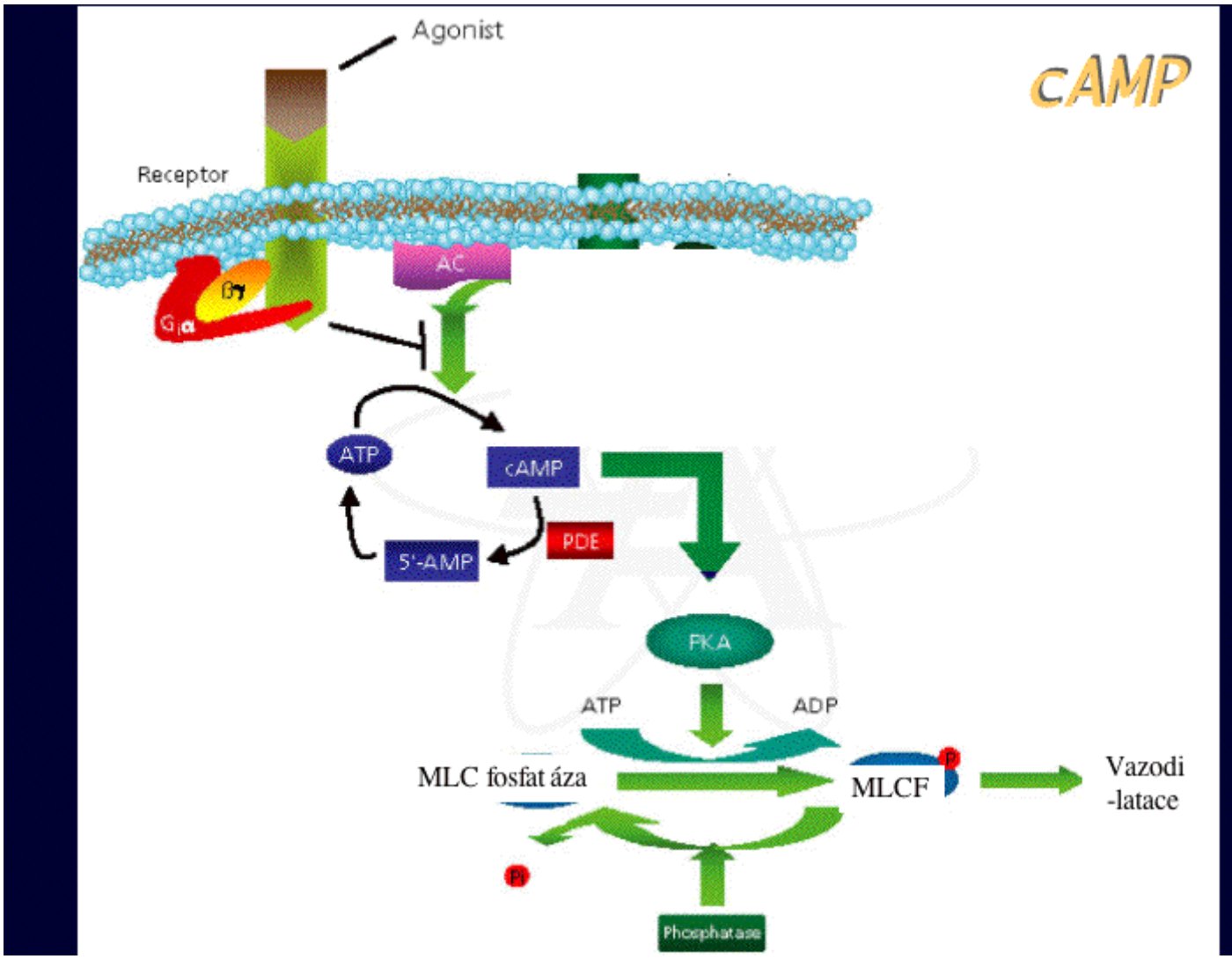
Spřažení excitace s kontrakcí

- Elektromechanické
  - napěťově řízené Ca^{2+} kanály (VOC)
- **Farmakomechanické**
  - receptorem řízené Ca^{2+} kanály (ROC)
  - Ca^{2+} ze sarkoplasmatického retikula
  - Senzitizace
    - Rho kináza → fosforylace MLC
    - kinázy A, C, G → inhibice MLC fosfatázy

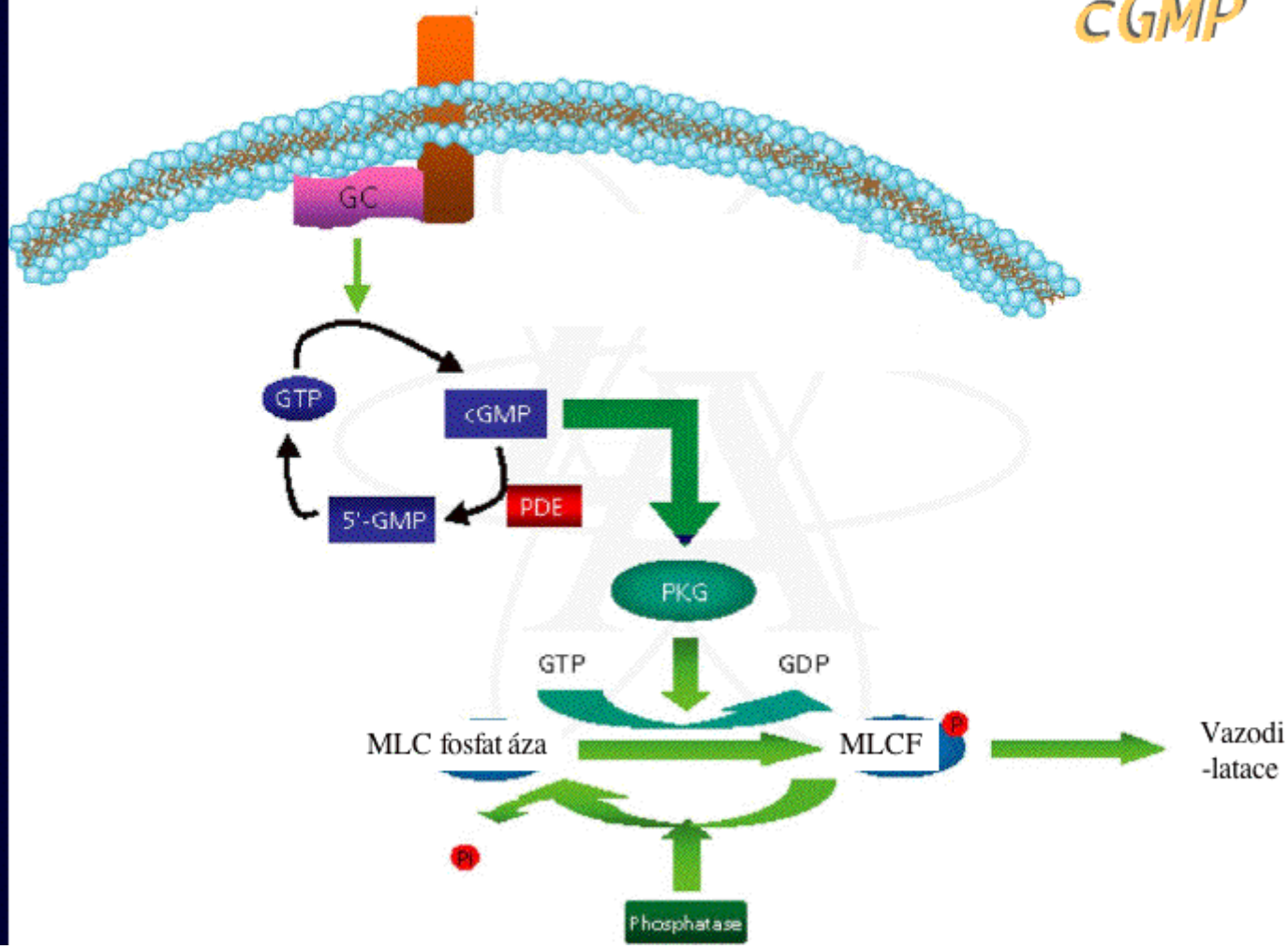
Fosfolipáza C --> IP_3 + DAG

- z fosfolipidů membrány
- IP_3 aktivuje Ca kanál endoplasmatického retikula
  - DAG ↑↑ afinitu PKC pro Ca




cAMP
Agonist
Receptor
AC
Gβγ
Gα
ATP
cAMP
PDE
5'-AMP
PKA
ATP
ADP
MLC fosfat áza
MLCF
P
Vazodi
-latace
Pi
Phosphatase

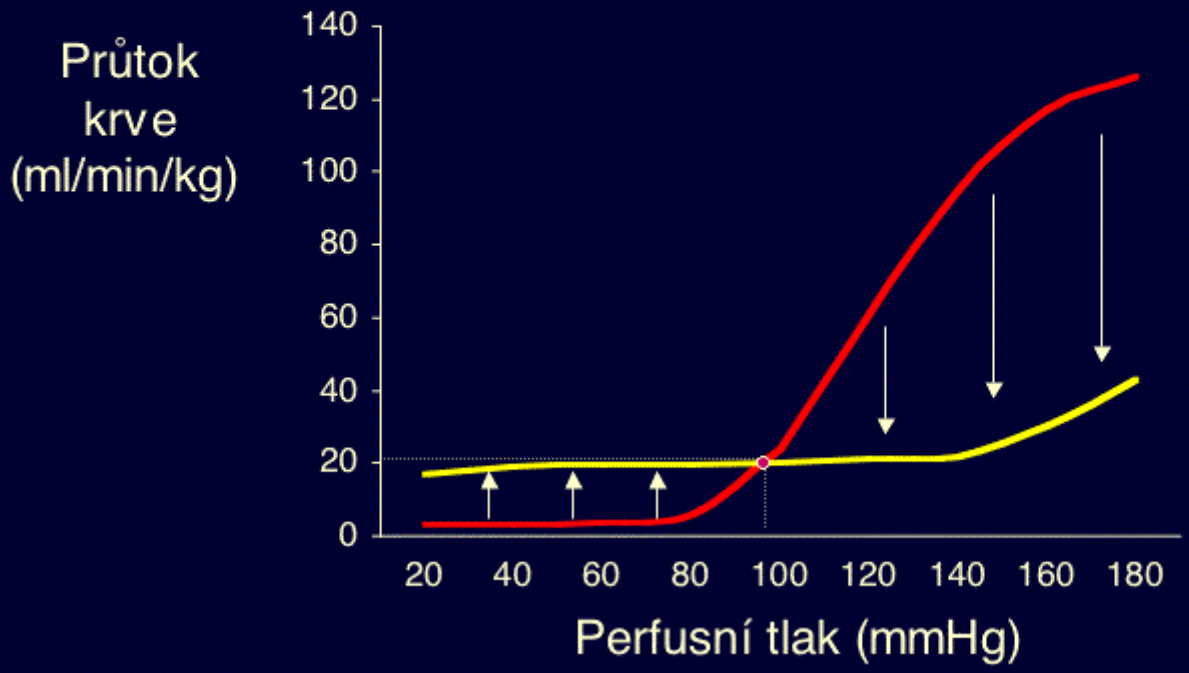
cGMP


GC
GTP
cGMP
5'-GMP
PDE
PKG
GTP
GDP
MLC fosfat áza
MLCF
P
Vazodi
-latace
Pi
Phosphatase

Regulace cévního tonu

- Lokální (hl. ♥, mozek, ledvina) - autoregulace průtoku
- Nervy (hl. kůže, GIT) - meziorgánová distribuce
  - důležitá tam, kde lze při potřebě celku (udržování tlaku) omezit lokální průtok
  - v mozku a ♥ se skoro neuplatňuje
- Humorální - celková PVR, ne distribuce

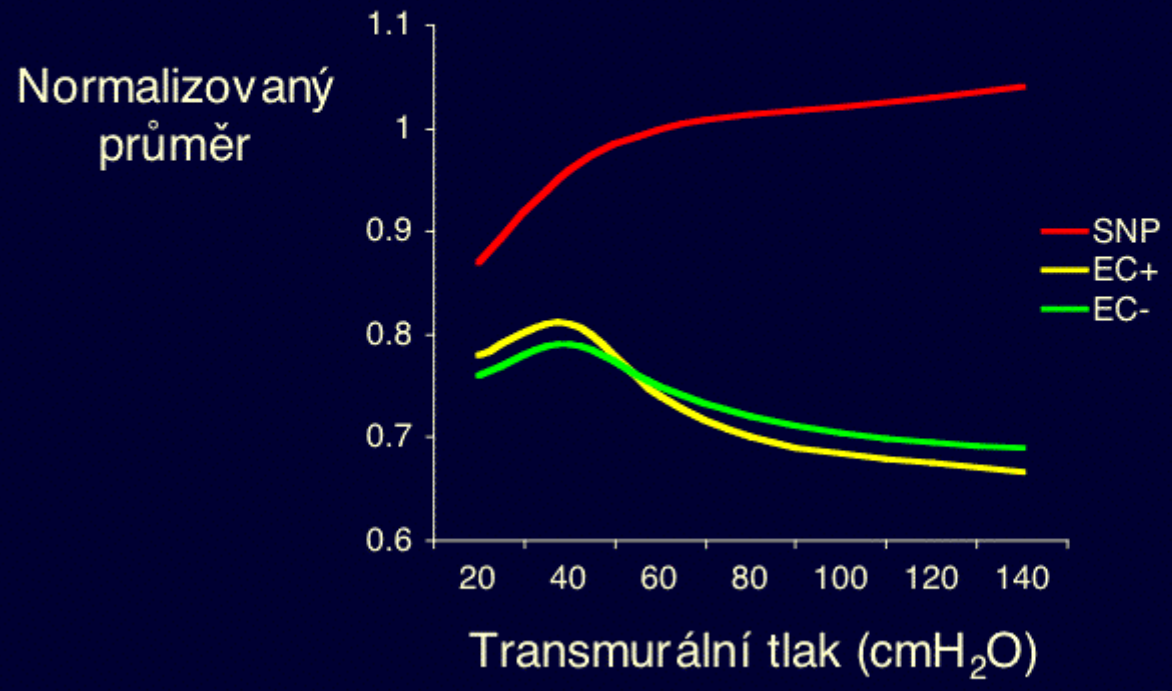
Lokální autoregulace průtoku krve



Autoregulace průtoku

- Význam
  - Přizpůsobení perfuze metabolické potřebě
  - Konstantní průtok při výkyvech tlaku
  - Roste směrem do periférie
- Mechanismus
  - Myogenní odpověď
  - Metabolická regulace

Myogenní odpověď na změnu tlaku



Průtok = (

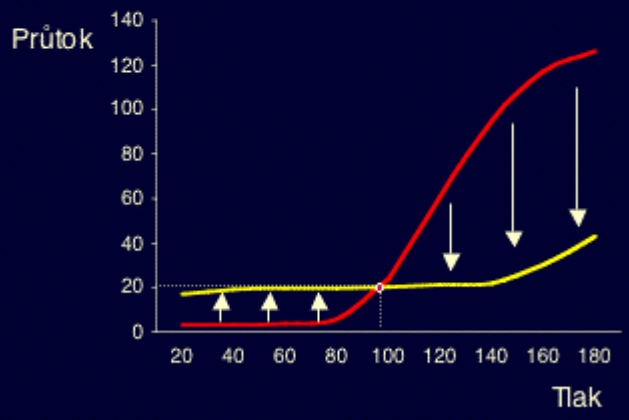
Myogenní odpověď

- Ne úplně jasný mechanismus
  - Stretch-activated cation channel
  - Ca^{2+} influx
- Význam např. pro ortostázu
  - vztyk → ↑ transmurální tlak v nohách
  - myogenní vazokonstrikce zabrání přílišnému přesunu krve do nohou a edému

Metabolická regulace

Kandidáti (asi se doplňují a zastupují):

- O_2
- CO_2
- H^+
- laktát
- K^+
- adenosin



(také asi ↓ uvolňování NA z terminál SNS)

Orgány bez autoregulace (kůže,…)

- Metabolická složka minimální díky nízkému metabolismu
- Myogenní složka potlačená působením NO
  - inhibice NO odmaskovává myogenní autoregulaci v kůži

Koordinace dilatace arteriol a artérií

- Vazodilatace periferních arteriol zrychlí průtok v přiváděcích větších tepnách
- Střížné napětí ↑
- Aktivace NOS
- Relaxace tepen

- NO v tomto nenahraditelné

Transmur. tlak = konst.

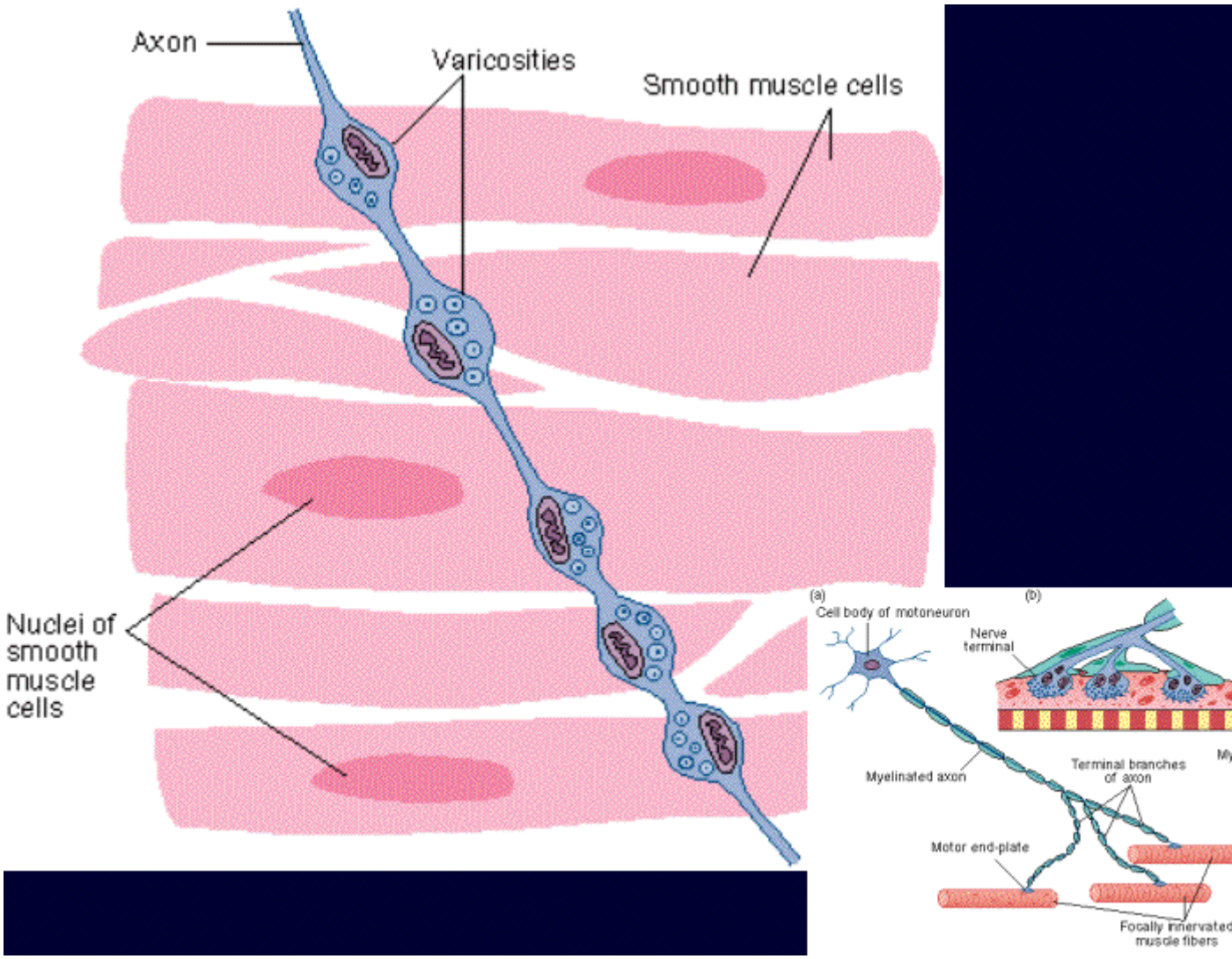
(Pohl U., de Wit C.: News Physiol. Sci. 14: 74-80, 1999)

Endotel

- Oxid dusnatý (NO)
  - vazodilatace tvorbou cGMP→ G kináza
- Prostacyklin (PGI_2)
  - vazodilatace tvorbou cAMP→ A kináza
- Endotelin (hlavně ET-1, také -2 a -3)
  - 21 aminokyselin z pro-ET-1 (38 AA) endotelin konvertujícím enzymem
  - receptory přes G-protein:
    - ET_A na VSM (hlavně intracel. Ca^{2+})
    - ET_B uvolňuje NO a PGI_2 z endotelu
- Konverze angiotensinu

Nervová regulace cévního tonu

- Prakticky jen **sympatikus**
  - Hl. adrenergní
  - Hl. vazokonstrikce
- Parasympatikus jen trochu v hlavě, tlustém střevě, moč. měchýři a genitálu (erekce)
  - Cholinergní
  - Vazodilatace
- Z presorické a depresorické oblasti kardiovaskulárního centra v oblongátě


Axon
Varicosities
Smooth muscle cells
Nuclei of smooth muscle cells
(a)
(b)
Cell body of motoneuron
Nerve terminal
Myelinated axon
Terminal branches of axon
Motor end-plate
Focally innervated muscle fibers

Sympatikus: NA terminály

- α receptory - vazokonstrikce
  - citlivější na NA z nervů než na cirkulující adrenalin
  - převažují v kůži, ledvině
- β receptory - vazodilatace
  - citlivější na cirkulující adrenalin než na NA z nervů
  - převažují v kosterním svalu
  - v koronárních a GIT cévách α a β podobně časté

    redistribuce krve do svalů při námaze

- Některé terminály SNS v cévách jsou cholinergní
  - vazodilatace
  - kosterní svaly
  - význam ?? (↑ prokrvení svalů při anticipaci aktivity?)

Sympatická regulace cévního tonu

- Kapacitní cévy (žíly) citlivější (a mají ↓↓ bazální tonus)
  - (↑ CO před ↓ perfuze tkání)
- SNS snižuje filtraci do tkání (↓ filtrační tlak)

Baroreceptory

- V karotickém sinu (citlivější) a oblouku aorty
- Aktivace natažením
  - Glosopharyngeálním nervem do medully (nucleus tractus solitarius)
  - Sympatický tonus ↓
- Sensitivita ↓ při hypertenzi (tužší karotický sinus)
- Někdy hypersensitivita → hypotenze a mdloby kvůli těsnému límci

Chemoreceptory

- Periferní (O_2 v karotických a aortálních tělískách): jen malý podpůrný vliv
- Centrální (CO_2/pH v hypothalamu): masivní vazokonstrikce (ochrana CNS před ischémií)

Humorální řízení VSM: cirkulující hormony

- **Adrenalin**: (význam < NA ze SNS)
  - Kosterní svaly: β vazodilatace při nízké dávce, α vazokonstrikce při vyšší dávce
  - Kůže a ostatní orgány: jen α vazokonstrikce

- Angiotensin II:
  - ACE z A-I, ten z angiotensinogenu reninem (uvolňovaný z ledvin př hypotenzi nebo ↓ objemu)
  - hlavně AT_1 receptory
  - AT_2 opačné účinky, ale v cévách skoro nejsou
    - (jejich aktivace může ↑ při inhibici AT_1 v důledku zpětnovazebního ↑ A II - terapeutický význam)

Humorální řízení VSM: cirkulující hormony

- ANP:
  - natažení síní
  - natriuréza, vasodilatace tvorbou cGMP
- Endogenní ouabain (inhibice Na-K ATPasy)
  - Na/K ATPasa je elektrogenní (3 Na ven, 2 K dovnitř) → její inhibice depolarizuje
    - ale ↑ natriurézu inhibicí pumpování Na z primární moči → ↑ objem → ↑ tlak
- Adrenomedullin (peptid z nadledvin)
  - ↑ cAMP ve VSM
  - ↑ NO v endotelu