

Periodikum z histologie & embryologie

Ústav histologie and embryologie
3. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Duben
2014

Ročník 1/ Číslo 2

Interní časopis 3. LF UK, Ústav histologie & embryologie

Redakční rada:

MUDr. Klára Matoušková, MPH – editor

klara.matouskova@lf3.cuni.cz

MUDr. Lucie Hubičková-Heringová, Ph.D.

MUDr. Eva Maňáková, Ph.D.

Plnotextově přístupné na:

<http://www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/histologie/phe>

Co se děje...

V dubnu se v modulu „Buněčné základy medicíny“ dostáváme do předposledního, 5. kurzu nazvaného „Vývoj buněk a tkání“. V první polovině kurzu se seznámíme s normálními vývojovými mechanismy zdravých buněk, v druhé potom s patologickým vývojem buněk a tkání, jeho příčinách, mechanismech a důsledcích.

V syllabu pro první část kurzu najdete:

Přednášky na Ústavu histologie a embryologie

Kasuistika: Thalidomide

-nenechte si ujít!

Základní morfogenetické procesy: obecná regulace vývoje na molekulární a buněčné úrovni.

Signalizace ve vývoji

– zajímavé, multioborové!

Blastogeneze; blastocysta a její vývoj (*ha! Definuj blastocystu, tady a teď!*)

Notogeneze, neurulace: výstavba osových struktur, především neurální trubice – klíčové události 3. a 4. týdne po oplození

Embryonální období, tj. doba, ve které jsou položeny základy všech orgánů (3.-8. týden)

Histogeneze, příklady; tkáně, jejich původ a diferenciaci (*musíte umět „jako když bičem mrská“!*)

Vývojová toxikologie & farmakoterapie

v těhotenství; vrozené vývojové vady způsobené zevním prostředím, především léky.

Stárnutí: mechanismy na úrovni buňky a morfologické projevy stárnoucích buněk

Praktika na Ústavu histologie a embryologie

Extraembryonální orgány, placenta: mikroskopie placenty a plodových obalů

Časný vývoj zárodku: demonstrace časného vývoje na modelu zárodku kuřete (*doopravdy jedinečná příležitost, určitě přijďte!*)

Klinický detektivní příběh; kazuistika expozice konkrétnímu léku během těhotenství

Přednášky & Praktika na Ústavu genetiky

Regenerace a reparace

Genetická determinace

Reprodukční genetiky člověka, preimplantační genetiky

Připomenutí...

V kurzu Vývoj buněk a tkání budete zavaleni spoustou nových odborných pojmů. Nepodceňte je! Obklopte se literaturou, buďte kreativní; použijte papír, tužku i pastelky, udělejte si „flashcards“, tvořte a přemýšlejte!

Čím dříve nové pojmy zařadíte do svého slovníku a porozumíte jim, tím jistějším krokem vyjdete z prvního ročníku. A tím pevněji pak budete stát na prahu ročníku druhého....

Morfogeneze v období implantace:

vývojová „černá skříňka“ dokořán¹

Než začnete číst následující článek, zkuste si vzpomenout co víte o vývoji v prvním týdnu po oplození, a pak se pozorně zadívejte na tento obrázek:

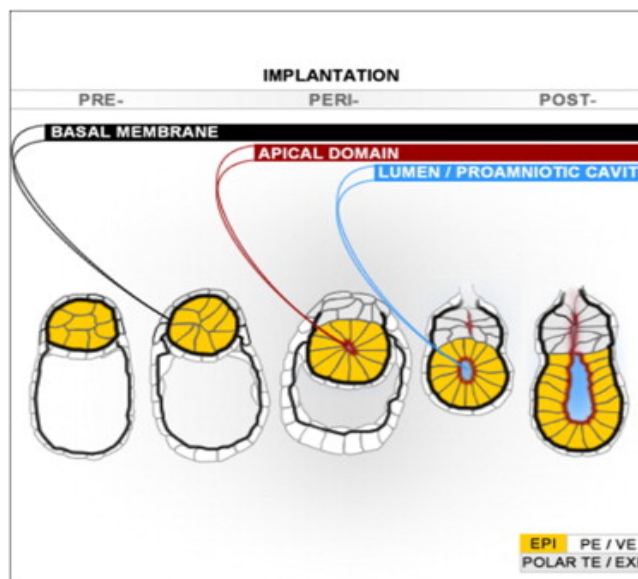
Tento schématický náčrt shrnuje některé z hlavních objevů vědeckého týmu profesorky Magdaleny **Zernické-Goetzové** a dr. **Bedzhova** z Gurdonova Institutu (pamatujete na dr. Johna Gurdona z předchozího čísla?) na Universitě v Cambridge ve Velké Británii.²

První dvě schémata na obrázku, tedy ta, která patří do období před implantací jsou vám dobře známá. Ano, **blastocysta**, a každý by měl být schopem rozeznat buňky epiblastu (žlutě), hypoblastu, trofoblastu a černou linkou zvýrazněnou bazální membránu.

Q: Rozumíte výrazu „**hatching**“, tedy z angličtiny *vyklínutí* či *vyklubání se*, v souvislosti s *blastocystou*? Jaká událost je potřeba aby se „**hatching**“ mohl uskutečnit? A co „**hatching**“ blastocystě ve svém důsledku umožní?

A: V průběhu svého „**vyklínutí**“ se *blastocysta* zbaví zony *pellucidy*. V průběhu přibližně dvou dnů po které *blastocysta* volně leží na povrchu *endometria* se zóna *pellucida* rozvolňuje až postupně úplně zanikne. Zbavením se zony *pellucidy* se buňky uvnitř *blastocysty* začnou velice rychle dělit a *blastocysta* sama tímto zvětšovat.³

Třetí schéma na obrázku ukazuje strukturu, kterou jste pravděpodobně v souvislosti s vývojem ještě neviděli; rozetovou stavbu vytvořenou z buněk epiblastu („**rosette-like structure**“). V době před implantací se epiblast skládá z buněk vesměs



kulatého tvaru. Jak se ovšem blastocysta začíná implantovat, tyto kulaté buňky epiblastu mění

tvar do podoby klínu („**wedge shaped**“). Jejich vrcholové části se shlukují a buňky se tak organizují do podoby rozety. Taková organizace epiblastu se ukazuje jako klíčová pro vytvoření embryonálního válce („**egg cylinder**“) a tím pro náležitý vývoj embrya jako takového. Vědci shrnují tento objevený aspekt morfogeneze slovy; „**první velký morfogenetický krok v přeměně epiblastu z před- do postimplantační fáze je jeho progresivní reorganizace z relativně jednoduché nakupeniny buněk v komplexnější rozetovou stavbu tvořenou polarizovanými buňkami.**“²

Tím jak se buňky epiblastu přeskupují, zároveň se také polarizují. Zatímco např. **aPKC** (atypická proteinová kináza C, která značí apikální oblast), **F-aktin** a **E-kadheriny** se v zahnízdujícím se embryu přesouvají k apikální části buňky, **Golgiho aparát a jádro** se přemisťují do bazální oblasti. Následkem koncentrace aktinu ve vrcholových částech buněk, uspořádaných nyní do rozety, se buňky apikálně svírají a vytvářejí tak prostor pro pozdější amniotickou dutinu.

Q: Co asi způsobuje polarizaci epiblastu? A jak buňky vědí, kde mají apikální a kde bazální část?

A: Za tím vším je trofoblast (někdy zvaný *extraembryonální trofoektoderm*). Trofoblast

vylučuje lamininy, které sestaví bazální membránu. Bazální membrána následně vytvoří výklenek pro polarizující se buňky epiblastu.

Bílkoviny extracelulární matrix dávají podněty k polarizaci **integrinovými receptory**, které orientují buňky epiblastu v ose od basální k apikální oblasti.

Výsledek takové osy je pak změna tvaru buněk epiblastu v důsledku jejich apikální konstrikce vyvažovaná apikálně umístěnými mezibuněčnými spoji, a tvorba rozetové struktury².

A konečně se dostáváme k posledním dvěma nákrešům z obrázku výše. Rozetová organizace buněk epiblastu zahajuje vytvoření jakéhosi embryonálního válce („**egg cylinder**“). V prostředku rozety se objevuje malá dutina. V nákreš si můžete všimnout, že buňky epiblastu a extraembryonálního ektodermu jsou nyní v přímém kontaktu. Bazální membrána teď připomíná „košík pro bazální oblasti buněk epiblastu, kde jsou tyto ukotveny pomocí integrinů“. Na nákreš je pak zřetelné, jak se lumen v oblasti epiblastu rozšiřuje a spolu s intermembranósním prostorem extraembryonálního ektodermu tvoří zralou proamniotickou dutinu. „V tomto okamžiku je vytváření tzv. „egg cylinder“ dokončeno.“

A ještě slovem k mechanismu jakým se vytváří proamniotická dutina; obecně se v embryologii rozeznávají dva mechanismy tvorby dutin v epitelových tkáních; prvním je tzv. **kavitace** („cavitation“), proces, který využívá ke tvorbě lumen apoptózy. Druhým mechanismem je tzv. **delaminace** („hollowing“). K vytvoření dutiny procesem delaminace dochází přeskupením buněk, rozvolněním buněčných membrán a tím jakýmsi vklenutím či vpoulením. A právě delaminace, a nikoli apoptóza, byla bádáním profesorky Zernické-Goetzové a doktora Bedzhova potvrzena jako mechanismus tvorby lumina, budoucí amniotické dutiny, v období periimplantace. Jaké hlavní výsledky tedy přináší výzkumu publikovaný v „Cell“ v únoru letošního roku, a co z toho je hodno zapamatování?

- Buněčná smrt se nepodílí na vzniku amniotické dutiny
- Proteiny basální membrány jsou neopominutelné v reorganizaci epiblastu
- Polarizace a apikální konstrikce jsou dva procesy, které organizují epiblast do struktury rozety
- Amniotická dutina je tvořena mechanismem tzv. delaminace („hollowing“)²

Q: Jaké znáte hlavní morfogenetické procesy?

A: **Proliferace, migrace, asociace a buněčná smrt.** Mohl by být proces delaminace, tedy „**hollowing**“, jako morfogenetická situace, která přetváří amorfní epiblast do rozety složené z polarizovaných buněk považován za další z nich?

Repetitio mater studiorum...

... vývody mužského pohlavního systému

K vývodům mužského pohlavního systému řadíme šest struktur. Dokážete je vyjmenovat?

- ♥ *tubuli recti*
- ♥ *rete testis*
- ♥ *ductuli efferentes*
- ♥ *ductus epididymidis*
- ♥ *ductus deferens*
- ♥ *ductus ejaculatorius*

Q: Jaký epitel vystýlá vas deferens?

A/Q: Dvouřadý cylindrický./Kde jinde v mužském pohlavním systému tento najdeme?

A: V nadvarleti.

Q: Co se vyvíjí z mesonefrického (Wolffova) vývodu?

A: U žen **Gartnerova cysta**

U mužů

- *vesiculae seminales*
- nadvarle
- *ductus deferens*
- *ductus ejaculatorius*

(pro mnemotechnickou pomůcku vývoje „ductus Wolffii“ v angličtině si prosím otevřete anglické vydání)

Ductus deferens má tři vrstvy hladkého svalstva; vnitřní longitudinální, střední cirkulární a vnější, opět, longitudinální.

Q: *Jak se nazývá povrchová modifikace epitelových buněk nadvarlete?*

A/Q: *Stereocilia. Stereocilia jsou vlastně dlouhé nepohyblivé mikrokilky. Kde jinde v těle bychom stereocilia našli?*

Q: *Samozřejmě v proximální části ductus deference, ale hlavně pak... ano, vláskové buňky vnitřního ucha!*

Ductus deferens je nejdelší část mužských pohlavních vývodů. Probíhá vzhůru po zadní straně varlete a pak vstupuje do břišní dutiny jako součást **funiculus spermaticus**.

(mnemotechnická pomůcka úrp obsah *funiculi spermatici* v angličtině si opět prosím otevřete anglické vydání).

Eponyma

„Graafův folikul“

Regnier de Graaf

Píše se rok 1641; v Evropě naplno zuří třicetiletá válka, René Descartés vydává svoje Meditace o první filosofii, a do toho všeho se v malém nizozemském městečku Shoonhoven narodil malý Regnier. V průběhu svého, poměrně krátkého, života se má stát jedním z nejvlivnějších badatelů své doby a jeho vědecká zjištění významně ovlivní moderní porozumění savčímu ženskému pohlavnímu systému.

De Graaf jako student nejprve nastupuje na věhlasné nizozemské university, nejprve v Utrechtu a pak Leidenu, ale svá studia zakončí získáním lékařského titulu na Universitě v Angers, ve Francii. Když v roce 1664 Britové obsadili Nový Amsterdam a přejmenovali ho na New York, de Graaf zřejmě nevěnoval námořní potupě své vlasti

velkou pozornost. Právě roku 1664 dokončuje a vydává svou první vědeckou publikaci o pankreatické sekreci, slinách a žluči.

„Ačkoli se de Graaf přechodně věnoval zkoumání mužských pohlavních orgánů, jeho zjištění na tomto poli vlastně jen potvrzovala již existující poznatky. Ovšem objevení struktury ve vaječniku, která po něm byla později nazvána, Graafův folikul, byl významný krok kupředu pro celou reprodukční biologii.

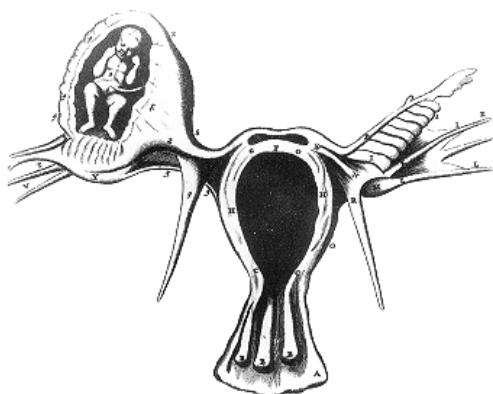
Je zajímavé, že de Graafovy objevy se odehrály více než 150 let před tím než **Karl Ernst von Baer** poprvé popsal vajíčko, **ovum**, čili samičí pohlavní buňku v roce 1827. Ačkoli vajíčko tedy v de Graafově době nebylo, technicky řečeno, objeveno, konceptuálně si ho reprodukční anatomové a biologové té doby byli dobře vědomi. De Graaf sám vyvodil jeho existenci ze znalosti ektopických těhotenství.“⁴

Můžeme jen smeknout před množstvím jevů a objevů, které byl Regnier de Graaf schopen pozorovat a dedukovat i bez možnosti studovat objekty svého zájmu skutečným mikroskopickým náčiním. A mluvíme-li o mikroskopech ... říká se, že nedlouho před svou smrtí doporučil de Graaf londýnské Královské Společnosti k pozornosti **Antonie van Leewenhoeka** a jeho práci na zdokonalení mikroskopu.⁵ Jaká to prozřetelnost!

Zmiňme nakonec ještě několik dalších de Graafových úspěšných počínů... Regnier de Graaf byl jedním z prvních anatomů, kteří začali používat pojem „ovarium“. Jeho ilustrace, velmi podrobné a anatomicky přesné, zůstávají účelnými do dnešních časů. Jeho srovnávací studie na vaječnicích před a po páření popisují morfologické změny doprovázené odlišností ve funkci vaječníků. Regnier de Graaf jako první objevil žlázový původ *corpus luteum*, významný milník v historii endokrinologie!⁴

Pokud se de Graaf už zajímal také o úspěchy na poli vojenském, určitě ho potěšilo, že jen pár dní před jeho smrtí nizozemská flotila dokázala získat zpět Nový York, aby se už nikdy nedozvěděl, že

Angličané jen o rok později to slavné město obdrželi zpět, a s ním mnoho navrch). Regnier de Graaf zemřel 17. srpna 1673.



Obrázek: mimoděložní těhotenství, Regnier de Graaf⁵

¹ The Gurdon Institute. (2014) Rewriting the text books: Scientists crack open 'black box' of development [Tisková zpráva] Dostupné z: http://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-02/uoc-rtt021314.php

²Bedzhov Ivan, Zernicka-Goetz Magdalena. Self-Organizing Properties of Mouse Pluripotent Cells Initiate Morphogenesis upon Implantation. *Cell* **156** (5),1032-1044. Dostupné z: [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(14\)00075-0](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(14)00075-0)

³ Ross, Michael H. a Pawlina, Wojciech. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. 6.ed. Baltimor, MD USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. ISBN: 978-0-7817-7200-6.

⁴Dupont Ellen, M.. Regnier de Graaf. In: *The Embryo Project Encyclopedia* [online]. Arizona State University, School of Live Sciences. 25.9.2013 [cit. 8.4.2014]. ISSN: 1940-5030. Dostupné z: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/1746>

⁵ Wikipedia Contributors, 2014. Regnier de Graaf. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Date of last revision 29 January 2014 at 5:11 [cit. 18 March 2014]. Dostupné z: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Regnier_de_Graaf&oldid=592913082