



Periodikum z histologie & embryologie

Ústav histologie and embryologie

3. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Ročník 3/číslo 2

**Listopad
2015**

Obsah čísla:

Vážení a milí studenti...

Co se děje a uděje...

Kurz 1. semestr: Energie pro buňku

3. semestr : Struktura a funkce lidského těla

Kdo je kdo II

Na Ústavu histologie a embryologie

Zobrazení na listopad

Bezohledně rostoucí buňky nádoru

Článek

Nobelovy ceny za Chemii 2015

Repetitio Mater Studiorum

Mitochondrie

Večer v listopadu

(B. Reynek)

Repetitio mater Studiorum II

Barvení

Medailon

Frances Oldhamová Kelseyová

(1914-2015)

Vážení a milí studenti...

Váš první či třetí semestr je v plném proudu. Je to jistě semestr plný nové, více či méně náročné látky, nových, více či méně sympatických tváří, plný stresu i nadšení. Kéž stále převládá radost nad nezbytným duševním utrpením, které poctivé studium provází. Vždyť to přece není tak dávno, co jste otevírali obálku se zpáteční adresou jedné fakulty jedné staroslavné university a se zatajeným dechem četli „přiját“.

Udržet si dlouhodobě nadšení pro věc je otázkou osobní disciplíny. Jedno ani druhé nechybí vědcům oceněným letošní Nobelovou cenou. Tak jako vloni, i letošní **Nobelova cena za chemii** se blíže dotýká témat modulu Buněčné základy medicíny. Všichni tři letos ocenění vědci se dlouhodobě věnují **DNA** a otázce jak se tato dvoušroubovice dokáže znovu a znovu opravovat. Je to tedy téma, které vám může pomoci ve studiu i později při zkoušce.

Ústav histologie a embryologie se za poslední roky vsutku rozrostl. Kromě mnoha nových studentů-instruktovů, jejichž skvělá práce při praktických je nesmírnout pomocí studentům i odbornému osazenstvu Ústavu, se naše řady se ještě dále rozšířily. Je nám upřímným potěšením, že jsme do našeho týmu získali tři **nové lektorky a vědkyně!** Jejich profily si můžete přečíst v rubrice „Kdo je kdo“.

Druhý kurz modulu Buněčné základy medicíny bude ukončen testem stejně jakos ostatní kurzy tohoto modulu. Rubriku *Repetitio mater studiorum* na téma **mitochondrie** jsme připravili s použitím „tvrzení“ z webu Výuka, a vírou, že vám usnadní testovou přípravu.

V srpnu letošního roku zemřela v malém městě London, v kanadském Ontariu jedna pozoruhodná žena. Jmenovala Frances Kelseyová. 45 let pracovala pro americkou FDA, ale hned na počátku své kariéry musela prokázat profesní zkušenost a nesmírnou osobní statečnost. Kdyby nebylo jejího prozíravého rozhodnutí, nespočet dětí a rodin celé jedné americké generace by byl postižen hroznými následky látky jménem **thalidomid** tak, jako se to stalo tisícům jedinců v Evropě, jejichž matkám v těhotenství lékaři předepsali ten „zázračný“ lék. V jejím rozhodnutí hrál důležitou roli také cit pro situaci, takzvaný šestý smysl. „Měla jsem takové tušení“, napsala o svých pochybnostech o bezpečnosti léku ve svém životopise doktorka Kelseyová. A dál si stála na svém.

Dr. Kelseyová poslala svým činem vzkaz, který přesahuje konkrétní dobu i konkrétní situaci. Jinými slovy řekla; nebojte se ničeho, malých ani velkých. Nebojte se svého strachu ani budoucnosti. Nebojte se.



Obr. 1 ©Jean Jullien

Vážení studenti, přeji vám povzbudivé čtení,

Klára Matoušková, editorka

Kdo je kdo II

na Ústavu histologie a embryologie

MUDr. Milada Halašková

Milada.halaskova@lf3.cuni.cz

Odborná asistentka a lektorka

Na Ústav histologie a embryologie jsem nastoupila v září roku 1977. Bylo to v době, kdy Ústav vedl docent Václav Janout, a v jeho laboratoři pracovala vynikající laborantka Svatava Humhalová. Studenti tehdy považovali zkoušku z histologie na konci druhého ročníku za jednu z nejnáročnějších vůbec.

Chtěla jsem se zaměřit na vědeckou práci, ale v centralizované společnosti přelomu 70. a 80. let bylo nutné ke kandidatuře na výzkumnou práci povolení, a nebylo snadné jej obdržet. Žádala jsem o něj opakovaně, bohužel vždy neúspěšně. Vědecká práce byla tehdy na Ústavu stejně spíše upozadněna. Přednost dostávala výuka. Docent Janout nás ovšem naučil mnohému jak v laboratoři, tak z umění přednášet. Všichni asistenti se museli účastnit všech jeho přednášek, a jak se nám to pak hodilo, když dlouhodobě onemocněl a celý Ústav jsme pak držely v chodu jen tři jeho asistentky.

Po docentu Janoutovi přišla do vedení Ústavu tehdejší Hygienické, dnes 3. lékařské, fakulty, z 1. lékařské fakulty na Karlově doc. Pohunková, která sebou přivedla další skvělou laborantku, Karen Vávrovou.

V roce 1990, po Sametové revoluci, se Ústav proměnil pod vedením profesora Richarda Jelínka. Z Akademie věd tehdejšího Československa, kde to devadesátého roku působil, sebou prof. Jelínek přivedl celou skupinu svých spolupracovníků, z nichž se někteří zaměřili na výuku,

Více o profesoru Jelínkovi si můžete přečíst v minulém, [říjnovém čísle Periodika](#).

jiní se věnovali spíše vědecké práci na Ústavu experimentální medicíny Akademie věd.

V této skupině profesora Jelínka byli mimo jiných i doktor Peterka a doktorka Peterková, se ktrými jsem spolupracovala několik let na vývoji zubů. A díky této spolupráci jsem se v polovině devadesátých let dostala do Štrasburku, do spolupracující laboratoře, kde jsme se krom jiných projektů věnovali trojrozměrným rekonstrukcím nákresů z mikroskopů.

Z fakulty jsem odešla v roce 2000, a pracovala pro Organizaci pro klinická hodnocení (CRO). Ovšem od října letošního roku opět působím zde, tedy tam kde to všechno začalo, na Ústavu histologie a embryologie 3. LF UK.

MUDr. Milada Halašková

MUDr. Lucie Nováková

Luci.novakova@gmail.com

Odborná asistentka a lektorka

MUDr. Dimitra Papadopoulou

Dim.dim.pap@gmail.com

Lektorka a výzkumná pracovnice

Just in this year, 2015, I graduated from General Medicine Programme in the English speaking curriculum of the 3rd Faculty of Medicine.

I have always been interested in teaching and research. Therefore I have taken the exciting opportunity to become a lecturer and researcher here, at the Department of Histology and Embryology.

As I am yet not sure if later in my career I will pursue a clinical or laboratory specialization, I have this option to teach and research now, and want to make the best out of it!

You can find me in my office, room no 310.

MUDr. Dimitra Papadopoulou

Co se děje a uděje...

Magisterský program, první semestr:

Modul: Buněčné základy medicíny

Kurz 2: Energie pro buňku

6. a 7. týden

Endokrinní a exokrinní žlázy, jaterní tkáň.

Mitochondrie – struktura a původ.

8. týden

Bariéry a transport

9. týden

Opakování epitely

10. týden

Svalová tkáň

11. týden

Přednáška: Buňky produkující signální molekuly

Test ze znalostí kurzu 2: Energie pro buňku

*

Magisterský program, třetí semestr:

Modul: Struktura a funkce lidského těla

8. týden

Vývoj hlavy a krku

Vývoj trubice trávicího traktu a žláz

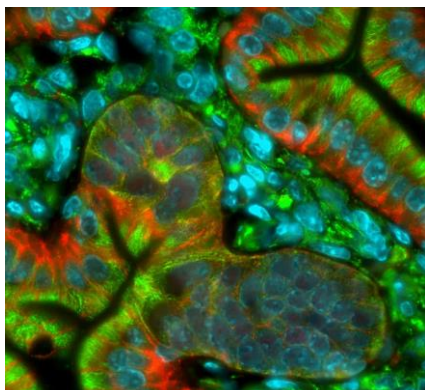
9. a 10. týden

Trávicí systém, část I a II

Histologie a anatomie žláz

Bezohledně rostoucí buňky nádoru ¹

Obr. 2: Normální epitelová tkáň je organizována, jak je obvyklé, zatímco buňky rostoucího nádoru – přibližně ve středu obrázku svou organizaci ztrácí.



„Nádorové bujení v jakékoli tkáni znamená především ztrátu buněčné organizace. Na tomto obrázku vidíme střevní epitel myši. V pravém horním rohu jsou zřetelně rozpoznatelné buňky zdravého, normálně organizovaného epitelu, jejich bazální hranice je zobrazena červeně. Naproti tomu, nádorové buňky – na obrázku těsně pod středem – postrádají jasnou hranici, a také jejich uspořádání je spíše náhodné. Takové změny v buněčné organizaci jsou následovány také patologickým chování buněk v průběhu nádorového bujení. Použití fluorescenční mikroskopie na vzorcích myši tkáně umožňuje vědcům porovnat oblasti zdravé tkáně s oblastmi poškozenými nádorem, a porozumět tak lépe procesu tvorby polypů u člověka.“¹

Technické detaily zobrazení

Myši střevní epitelová tkáň byla vypreparována, fixována činidlem, nakrájena a obarvena fluorescenčním barvením na mikrotubuly (zeleně), β -catenin, který zobrazuje především hranice buňky (červeně), a DNA (modře), a následně prohlížena pod mikroskopem s širokým zobrazovacím polem.

Poděkování

Lauren Zasadil & Beth Weaver PhD,
Department Cell and Regenerative Biology,
Wisconsinská Univerzita, Madison, USA

¹ HHMI Biointeractive. *Image of the Week*, 2.11. 2015 [online]. [Citováno 12.11. 2015]. Dostupné z: <https://www.hhmi.org/biointeractive/reckless-growth>

Odkazy ke zobrazení:

[webová stránka Beth Weaverové](#)

[TED přednáška "How do cancer cells behave differently from healthy ones"](#)

[Scitable časopisu Nature: "Cell division and cancer"](#)

Jak se opravuje dvoušroubovice aneb Nobelovy ceny za chemii 2015



Nobelstiftelsen
The Nobel Foundation
Photo: Gabriel Hildebrand

Letošní Nobelovu cenu za chemii si rovným dílem rozdělili tři vědci:

Tomas Lindahl, britský vědec švédského původu pracující na Institutu Francise Cricka a Laboratoři Clare Hallové ve Velké Británii;

Aziz Sancar, vědec původem z Turecka působící na Univerzitě Severní Karoliny v Chapel Hil, USA; a

Paul Modrich, americký vědec, biochemik, výzkumný pracovník Lékařského Institutu Howarda Hughese (HHMI) na Dukově Univerzitě v Severní Karolině, USA.

Nobelovu cenu za chemii v roce 2015 obdrželi za svůj významný podíl na „**mechanistických studiích opravy DNA**“.

*

Každý den, vlastně každou chvíli je naše DNA poničena útoky zvenčí, například volnými radikály nebo radiací. Opakované poškození řetězce DNA přichází také zevnitř, během replikace se přihodí tisíce spontánních změn. Jenže nic živého není stálé,

existence všech živoucích objektů je výsledkem dynamické rovnováhy, a DNA není výjimkou.

Života by nebylo, pokud by nedostával druhou šanci
Molekulou DNA se doktor Lindahl zabývá už dlouho, ale hned na počátku své kariéry objevil důležitou věc. Totiž, že DNA je ze své podstaty velmi nestálou molekulou, a že téměř nepřetržitě musí čelit jak chemickým tak mechanickým útokům. Když dále rozvažoval množství různých poškození DNA, došel ke zjištění, že vícebuněčný život by vlastně neměl existovat, že by se buněčná DNA měla pod vlivem všeho toho poškození prostě rozdrobit a vytratit². Ale protože vícebuněčný život zjevně možný je, došel tento vědec k závěru, že v buňkách musí dobře fungovat nějaký opravný mechanismus.³

Doktor Lindahl pracoval s bakteriemi a během let



Obr. 3
Dr. Tomas Robert Lindahl

zkoumání našel dva jejich zásadní proteiny, které mají za úkol opravit jejich poškozenou DNA. Jako první takový enzym izoloval z bakterie *E.coli* **DNA ligázu** (u savců dnes známe čtyři druhy ligáz, které se účastní jak oprav tak replikace DNA). Druhou jím objevenou bílkovinou byla vlastně celou skupinou naprosto neočekávaných zprostředkovatelů opravy DNA tzv. vystřížením, skupina nazvaná **DNA glykosylázy**⁴.

A pokud je potřeba ještě další z významných objevů tohoto laureáta Nobelovy ceny za chemii, jmenujme třeba jím objevenou unikátní třídu enzymů savčích

² *The Economist*, Wisdom, ancient and modern. *The Economist*, 2015. **417** (8959), pp. 80-81.

³ LINDAHL, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*, 1993. **362**, pp. 709-715.

⁴ The Royal Society [online]. [Citováno 15. 11. 2015]. Dostupné z: [https://collections.royalsociety.org/Dserve.exe?dsqIni=Dserve.ini&dsqApp=Archive&dsqDb=Catalog&dsqCmd=show.tcl&dsqSearch=\(RefNo==%27EC%2F1988%2F20%27\)](https://collections.royalsociety.org/Dserve.exe?dsqIni=Dserve.ini&dsqApp=Archive&dsqDb=Catalog&dsqCmd=show.tcl&dsqSearch=(RefNo==%27EC%2F1988%2F20%27))

buňek nazvanou **metyltransferázy**. Velmi stručně řečeno, tyto enzymy zprostředkovávají adaptivní odpověď DNA na její alkykaci. Méně stručně se o metylaci DNA a metyltransferázách můžete dozvědět třeba ve [Scitable časopisu Nature](#).

Buňky si svou DNA opatrují celou řadou opravných prostředků. Dnes už známe několik desítek proteinů, o kterých víme, že je buňky používají k tzv. „opravě vystřížením nukleových bází“ („**base-excision repair**“). A poškození DNA, které tyto proteiny umí opravit, rozpoznáváme už přes sto různých typů. Doktor Lindahl byl Nobelovým výborem oceněn nejen jako průkopník v poznání těch úplně prvních opravných enzymů, vědecký svět si stejně cení jeho vhledu a nadhledu na celý komplexní proces korekce DNA.

Dobrý spánek, půl zdraví

Doktor Sancar svým výzkumem doslova osvětlil chemický mechanismus opravy DNA nazvaný „oprava vystřížením nukleotidu“, či „**nucleotide-excision repair**“. Na Dukově Univerzitě má dr. Sancar laboratoř, která zkoumá opravy DNA po poškození expozicí ultrafialovému záření. UV světlo přiměje sousední báze k vazbě mezi sebou, místo aby se spořádaně vázaly na své protějšky na opačném řetězci DNA.



Obr. 4 Aziz Sancar

Vystřížení celého nukleotidu je obecný systém opravy DNA, který buňka používá při poškození karcionogeny z prostředí, slunečním zářením nebo cigaretovým kouřem⁵. Pro tento typ opravy jsou používány enzymy zvané nukleázy, které vyštěpí celou

⁵ UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA [online]. *Aziz Sancar*. [citováno 11.11. 2015]. Dostupné z: <http://www.med.unc.edu/biochem/people/faculty/primary/asancar>

poškozenou část DNA, která je poté nahrazena jinou, funkční částí.

V poslední době se dr. Sancar zaměřil na cirkadiální rytmus organismu. Jeho posledním objevem je **cryptochrom**, protein, který se u savců podílí na řízení cirkadiálních hodin, a který je blízce příbuzný fotolyáse, tedy enzymu, který dokáže opravit chyby způsobené UV paprsky. Nejčerstvěji se dr. Sancar zaměřil na hypotézu, že narušení cirkadiálního rytmu způsobí narušení korekce DNA, a tím náchylnost k nádorovému růstu.⁶

Táta mi řekl;

„o té DNA bys měl něco vědět“

Paul Modrich vyrůstal v severní části Nového Mexika. O krajině svého dětství říká, že byla rozmanitá a „podnětná“. Když mu bylo asi sedmnáct let jeho otec, učitel biologie na místní střední škole, utrousil poznámku „ta DNA, o tom bys měl něco vědět“. A tak se Paul Modrich dostal na profesní dráhu vědce zabývající se korekcí DNA.



Obr. 5 Paul Modrich

Objevil klíčový kontrolní mechanismus používaný buňkami k redukci chyb při replikaci chromozomů. Nazývá se „korekce správného párování bází“, tzv. **„mismatch repair system“**. Chybné fungování této kontroly způsobuje dědičnou vadu nádoru tlustého střeva a hraje roli i v rozvoji řady neurodegenerativních chorob.

⁶ SANCAR, A. et al. Circadian clock, cancer, and chemotherapy. *Biochemistry*, 2015. **54** (2), pp. 110-123.

NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2015

The Nobel Prize in Chemistry 2015 was awarded to **Tomas Lindahl, Paul Modrich, and Aziz Sancar** for having mapped how cells repair damaged DNA.

DNA DAMAGE

BASES: **A** PAIRS WITH **T** **C** PAIRS WITH **G**

DNA damage occurs regularly, due to UV radiation, carcinogenic substances, & copying errors. The prize is for the discovery of the mechanisms that repair this damage.

BASE EXCISION REPAIR

1 C loses amino group to form U. U can't pair with G.
2 Enzymes remove U and its section of the DNA strand.
3 The correct base is inserted and the strand is sealed.

DNA is an unstable molecule. Lindahl showed that base excision repair prevents its decay. Without this mechanism, development of life would have been impossible.

NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR

1 UV radiation can cause two Ts to bind to each other.
2 Enzyme cuts a 12 nucleotide strand, removing damage.
3 The resulting gap in the DNA is filled and then sealed.

Sancar explained how DNA is repaired after damage from UV and mutagenic substances. People with defects in this repair system are at higher risk of developing cancer.

MISMATCH REPAIR

1 Sometimes the nucleotides in copied DNA don't match.
2 Enzymes remove a section containing the faulty nucleotide.
3 The resulting gap in the DNA is filled and then sealed.

Modrich showed how errors produced when cells divide and DNA is replicated are repaired. This reduces the error rate of DNA replication by a factor of 1000.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | @COMPOUNDCHEM
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

DNA zygoty je během života zkopírována a rekopírována trilionkrát. Proces replikace se však neobejde bez mnoha chyb. V průběhu formace pohlavních gamet, vajíček a spermií, způsobí tyto chyby mutace, které mohou být dědeny po generace. Chybná, a neopravená, replikace DNA v dospělosti pak může být příčinou nádorového růstu.

„V lidských buňkách redukuje korekce správného párování bází, tzv. „mismatch repair“, chybu v řádu tisíců“, vysvětluje doktor Modrich. Ve zdravých buňkách se mutace objeví zhruba jednou na jedno buněčné dělení. Bez tohoto korekčního mechanismu by se množství mutací zvýšilo tisíckrát a více.

Doktor Modrich začínal výzkumem opravných mechanismů nukleových kyselin na bakterii *E.coli*, nyní se věnuje roli korekce správného párování bází při rezistenci některých druhů nádorů k chemoterapii. Co se objevů týče, je spokojen i

s malými kroky a zdůrazňuje jak je důležité vskutku dychtit po porozumění; „Výzkum, který se opírá o pouhou zvědavost je důležitý. Nikdy totiž nevíte, co z toho může být.“⁷

*

Slovníček

Nukleobáze, nukleová báze

- jsou organické sloučeniny, které obsahují dusík
- Rády cukr, a vazbou na ribózu či 2-deoxyribózu vytváří nukleosid
- Je jich pět základních, tzv. primárních: dvě s purinovým dvojkruhem (adenin a guanin) a tři s jediným kruhem pyrimidinu (cytosin, thymin a uracil)

Nukleosid

= nukleová báze + ribóza či 2-deoxyribóza

Nukleotid

= fosforylovaný nukleosid

Nukleotid je organická molekula, podjednotka nukleové kyseliny DNA či RNA.

Nukleotid je složen z:

1. Nukleobáze (A,T,C,G či U)
2. Monosacharidu (ribóza či deoxyribóza)
3. Zbytku kyseliny fosforečné (jednoho, dvou či tří, záleží na tom jakou učebnici čtete)

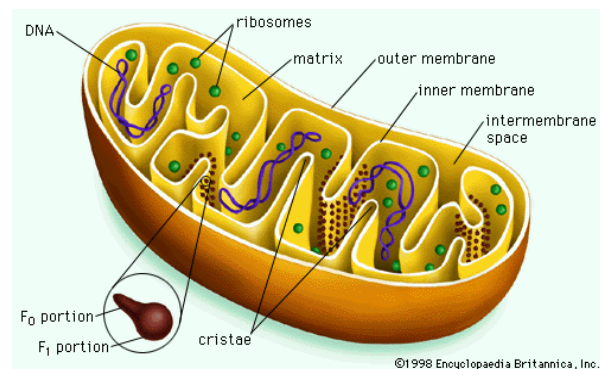
*

Za co byla udělena Nobelova cena za Chemii v roce 2014? [Osvěžte si paměť.](#)

⁷ HHMI news [online] Paul Modrich awarded 2015 Nobel Prize in Chemistry. Release date: Oct 7, 2015. [Citanova 9.11.2015]. Dostupné z: <https://www.hhmi.org/news/paul-modrich-awarded-2015-nobel-prize-chemistry>

Repetitio mater studiorum....

Mitochondrie



Obr. 6 Mitochondrie, Encyclopedia Britannica, Inc.

Mitochondrie jsou orgány známé a pozorované od prvního používání buněčné mikroskopie. Říkalo se jim mnohými názvy, podle toho jak se pozorovateli jevily např. chondriozom či chondrioplast. Odtud pak část „chondrie“ v současném názvu organely, protože „**chondrion**“ znamená v řečtině zrno, zrno. Se zlepšením rozlišení světelných mikroskopů a pozorováním krist uvnitř organel, k zrnu se přidala nitka či provázek, řecky „**mitos**“ a mitochondrie byla na světě. Cytologové barvili mitochondrie subvitálně **janusovou zelení B**.

Po dlouhém úvodu tak může přijít první otázka; mitochondrie jsou/nejsou (1) viditelné ve světelném mikroskopu. A hned druhá, když už víme něco o barvení; když jsou mitochondrie přítomny v buňce ve větším počtu způsobují (2) filii cytoplasmu.

Mitochondrie jsou velké asi jako bakterie; ano/ne (3).

Pravděpodobná hypotéza o původu mitochondrií uvnitř eukaryotických buněk se nazývá (4).

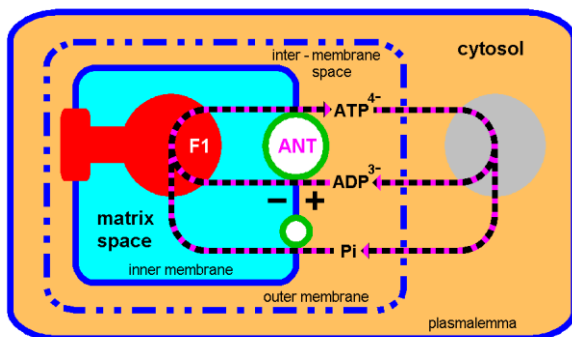
Na rozdíl od endoplazmatického retikula, Golgiho komplexu či lysosomů má mitochondrie ... (5) vrstvou membránu.

Vnější membrána mitochondrie je ... (6a) a ... (6b) pro malé molekuly, a obsahuje tvz. (6c) komplexy for přenos proteinů. Poměr proteiny versus lipidy vnější mitochondriální membrány je přibližně... (7).

Mitochondriální proteiny syntetizované v cytoplazmě buňky se před vstupem do mitochondrie váží na speciální proteiny se funkcí „stážce vstupu“, tvz. chaperony typu **HSP 70**.

Vnitřní membrána mitochondrie

- má strukturu (8a, b, c, d)
- poměr bílkovin k lipidům je přibližně ... (9)
- je volně dostupná pouze pro ... (10 a, b, c)
- obsahuje..... (11a) receptory, (11b)syntázu, či (11c) v případě adipocytů hnědé tukové tkáně, a také několi systémů tvz. antiportu, který umožňuje výměnu aniontů mezi cytosolem a mitochondriální matrix (viz. obr)

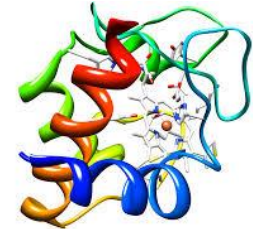


Obr. 7 **ATP syntáza** je na vnitřní mitochondriální membráně, ovšem většina buněčné ATP je potřeba vně mitochondrie, tedy v cytosolu. Vnitřní membrána mitochondrie má speciální protein, **ANT (adenine nucleotide translocator)**, který má za úkol přenos ATP. Transportní protein ANT je nejaktivnějším enzymem v živočišných buňkách. Krom přenosu ATP do cytosolu, současně přenáší i ADP zpátky do mitochondrie k „recyklaci“. Tento výměnný systém je u transmembránových proteinů naprosto běžný a říká se mu „**antiport**“⁸

⁸ ILLINGWORTH, J. *Supercharged cells*. [online]. University of Leeds, UK. [Citováno 12.11. 2015] Dostupné z: <http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/6form/>

Kde mají buňky přenašející ionty umístné mitochondrie? (13)

Intermembranózní prostor mitochondrie obsahuje... (13).



Obr. 8 **Cytochrom c**

Krom (13) mohou mitochondrie obsahovat také cytochrom ... (14).

Cytochrom c (cytochromový komplex) je hemeprotein umístěný na vnitřní mitochondriální membráně. Je nezbytnou složkou respiračního řetězce kde je přenašečem jednoho elektronu.

Oxidázová reakce cytochromového komplexu spotřebuje ve většině buněk 90% kyslíku! Cytochromový komplex je proto klíčový pro veškerý aerobní život.

Mitochondriální matrix obsahuje enzymy.... (15).

Mitochondriální elementární tělíska

- jsou/nejsou (16) elektronomikroskopickým ekvivalentem ATP syntázy
- jsou/nejsou (17) mitochondriálními ribozomy

Mitochondrie je **semiautonomní organela**. Například dělení bakterií není synchronizováno s dělením buňky.

Adipocyty hnědé tukové tkáně:

- vytváří teplo štěpením molekul ATP, kterých je v mitochondriích nepočítaně
- vytváří teplo na úkor ... (18).
- vytváří teplo místo syntézy ATP (protony vodíku se prostřednictvím transmembránových UCP - uncoupling proteins - a energie se přemění v teplo místo aby se uchovali ve formě ATP

Neurony

Ano, energetický metabolismus neuronů přirozeně vyžaduje přítomnost mitochondrií.

Mitochondriální DNA je tvaru (19), tj. nemá konce. DNA v mitochondriích je vždy několik kopií, někdy až deset kopií v jedné mitochondrii. Naproti tomu, jaderná DNA eukaryotických buněk je lineární, tj. má konce, vlastně dva.

Apoptóza

současnosti je 600–1000 mitochondriálních proteinů kódováno jadernou DNA a v mitochondriích je

Kardiolipin je důležitou součástí vnitřní mitochondriální membrány. Cytochrom c se váže na kardiolipin, tím ho kotví a brání jeho propuštění z mitochondrie a i spuštění apoptózy.

uloženo nanejvýš několik desítek genů.⁹

Typická spermie má ve své střední části (21) mitochondrií, každá obsahuje jedinou kopii mtDNA. Naproti tomu, vajíčko savců může obsahovat 100 000 až 100 000 000 mitochondrií. Lidské samičí vajíčko má odhadem (22) kopií mitochondriální DNA.

Oocyt, či embryo, **dokáže** odstranit poškozené mitochondrie.

Při normálním, nenarušeném vývoji jedince se mitochondrie dědí prakticky jen od ... (23).

Mitochondriální poškození postihuje především dlouhověké buňky, například (24).

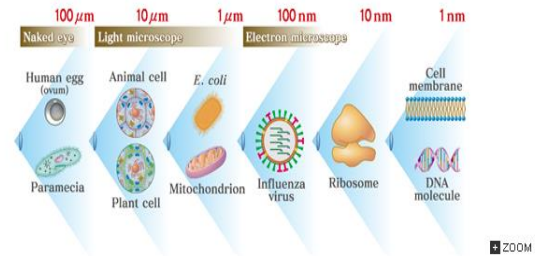
*

Odovědi

1. Ano, mitochondrie je viditelná ve světelném mikroskopu. Jenom je nepozorovatelná pokud se nepoužije speciální barvení.

⁹ POLLARD, Thomas D; EARNSHAW, William C. *Cell Biology*. 2. vyd. [s.l.] : Saunders, 2007. ISBN 1416022554. S. 928.

2. Acidofilii, či eosinofilii, protože obsahují velké množství membrány.
3. Uvážíme-li pravděpodobný původ mitochondrií v eukaryotické buňce, ano, mitochondrie je přibližně tak velká jako průměrná bakterie, tedy 0,5-1 μm – 3-5 μm.



Obr. 9 Velikosti biologických jednotek,

Ústav přírodních věd, Univerzita v Tokyu

4. Endosymbiotická teorie; tedy, že mitochondrie byly původně prokaryota, která se nějakým způsobem dostala a endosymbiotickým životem počala působit v eukaryotické buňce. Jinými slovy, mitochondrie mají svůj původ pravděpodobně v živých bakteriích
5. Dvouvrstvou
6. a) porózní, b) propustnou, c) TOM komplexy, tj. traslokázy vnější mitochondriální membrány (translocase of the outer mitochondrial membrane, TOM)
7. 50:50
8. kristy, tubuly, vesikuly (sakuly) a prismata
9. 80:20
10. Kyslík, oxid uhlíčitý a vodu
11. Receptory dýchacího řetězce (a), ATP syntázu (b), a termogenin (c)
12. V blízkosti iontových pump, že.
13. Cytochrom c
(Víte-nevíte, oxidáza cytochromu c je zodpovědná za smrtelné otravy kyanidem a azidy. To proto, že tyto soli se váží na atomy železa cytochromu c daleko těsněji než to dokáže kyslík, a tím významně potlačují tvorbu ATP)
14. Cytochrom 450

15. Krebsova cyklu
16. Jsou
17. Nejsou
18. Energie
19. Cirkulární, kruhovou.
20. Jsou
21. 50-75
22. 100 000
23. matky
24. kardiomyocyty či neurony

Repetitio mater studiorum... II

Barvení

Jazykové okénko:

řecky „*phileo*“, *milovat, mít rád, líbiti se*
 „*basis*“, *základ, zásada*

Barviva:

- zásaditá (například bazický fuscín, toluidinová a metylenová modř, thionin, azury)
- kyselá (eosin, erytrosin, fluorescein, kyselý fuchsin)

Struktury tkání a buněk:

- Bazofilní (např. chromatin v jádře buněk)
- Eosinofilní či oxyfilní (např. vlákno kosterního svalu)
- Neutrofilní, heterofilní (barví se jak slabě kyselými barvivy (eosin) tak slabě zásaditými barvivy) napr. Neutrofilní granula bílých krvinek - leukocytů

Večer v listopadu

Bohuslav Reynek

*Červánky, zahrad noci nach
na dušičkových pastvinách.*

*V zčernalých růžích jetele
nad rohy stád žhnou andělé.*

*Naděje v mraku schoulená
si na krvavá kolena*

*stahuje zlaté závoje
dosaženého pokoje.*

Průčelí bílé s jabloní:

*hle, svatý Martin na koni
když k žebráku se nakloní.*

*Kmen, rámě svatého Martina,
halenu teplou roztíná,*

kouř z komína.



Obr. 10
B. Reynek,
Sv. Martin/grafika

Frances Oldhamová Kelseyová

(1914-2015)

Kanadská farmakoložka a americká státní úřednice, která uchránila generaci Američanů od následků podávání thalidomidu.



Obr. 11
Dr. Kelseyová
a prezident
J.F.Kennedy
v Bílém domě
v roce 1962

Doktorka Kelseyová je dodnes Američany považována za jednu z nejvýznamnějších osobností 20. století. Zemřela v srpnu roku 2015. Bylo jí 101 let.

V roce 1960 se Frances Kelseyová přestěhovala do Washingtonu, D.C. V té době už byla kvalifikovanou a zkušenou praktickou lékařkou s diplomem také z farmacie, univerzitní lektorkou a matkou dvou dcer. Ve Washingtonu dostal její manžel pozici u prestižního Národního zdravotního institutu (NIH), a ona přijala místo na Ústavu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Měla přezkoumávat žádosti nových léčiv o licenci před jejich uvedením na trh. V té době se proces schvalování nového léku považoval za rutinní záležitost, na které začátečník nemůže nic zkazit.

Jednou z prvních žádostí na pracovním stole doktorky Kelseyové byla licence pro Kevadon, sedativum které už se přes tři roky podávalo v Evropě. A tak podle dobových zvyklostí nestálo

schválení nic v cestě, lék čekal jen na kulaté razítko z FDA.

Americká farmaceutická společnost Merrell, která měla Kevadon, v západním Německu prodáváný jako Cortegan, však nejlépe známý pod generickým názvem thalidomid, v USA uvést na trh a distribuovat, sepsala schvalovací žádost *par excellence*. Lék měl podle ní být vynikajícím utišujícím prostředkem navozujícím okamžitý a hluboký spánek s hladkým probuzením. Lékaři v západní Evropě, Kanadě, na Blízkém východě a v jiných zemích, navíc předepisovali thalidomid také ženám na začátku těhotenství na jejich ranní nevolnosti, bolesti hlavy, či nespavost. Frances Kelseyová, spolu se svými spolupracovníky, farmaceutem Oyam Jiro a biochemičkou Lee Geismarovou, shledala však záznamy o bezpečnosti a účinnosti léku nedostatečné. A požádala společnost Merrell o doplnění údajů ohledně toxicity s efektivitě léčiva.

Společnost Merrell nebyla takovými průtahy nadšena. Tuny léku už byly v továrních halách připraveny k prodeji. Navíc, v očekávání hladkého schválení, Merrell rozdal tisícovce amerických lékařů vzorky léku, které už dostávali pacienti.

Frances Kelseyová ale odolala tlaku, který na ni společnost začala vytvářet, odmítla uspěchat rozhodnutí a dál požadovala doplnění testů bezpečnosti léčiva. Co ale následovalo bylo nejvíce testování odolnosti a vůle obou zainteresovaných stran. Merrell sice dodal dodatečné testy, zároveň ale zintenzivnil kampaň proti osobě doktorky Kelseyové, kterou nazývali malichernou, směšnou byrokratou. Ovšem čas hrál do jejích rukou. Koncem roku 1961 se už z Evropy začaly hromadit studie, které přinášely důkazy o epidemii tzv. *fokomelie*, tj. vzácné, ale nestvůrné malformaci končetin, a dalších, do té doby

vzácných, vrozených vad očí, uší, genitálií, srdce, ledvin či trávicího systému.

V roce 1962 udělil prezident John F. Kennedy doktorce Frances Oldhamové Kelseyové nejvyšší státní občanské vyznamenání. Její rozhodnutí ocenil slovy; „Váš mimořádný úsudek v hodnocení bezpečnosti nového léčiva uchránil Spojené státy americké potenciální závažné tragédie vrozených vad., V USA se podle údajů FDA narodilo sedmnáct dětí postižených vrozenými vadami způsobenými působením thalidomidu. Počet obětí v ostatních zemích se odhaduje v desítkách tisíc.

Případ thalidomidu pomohl Kongresu Spojených států prosadit náročnější pravidla pro bezpečnost a účinnost léků. Thalidomid však také znamenal důležitý milník v povědomí laické veřejnosti o vrozených vývojových vadách. A navíc otřásl jedním významným mýtem laické i odborné veřejnosti, totiž, že placenta je dokonalý štít, který ochrání plod před vším, co jej může zvenku poškodit.

Schopnost vyhodnotit situaci a okolnosti, její brilantní intelekt i síla vůle a odolat „Goliášovi“, to vše přenáší příběh doktorky Kelseyové přes hranice času a zůstává inspirací i nové generaci lékařů. Profesionální bdělost a duševní neohroženost Frances Oldhamové Kelseyové uchránila mnohé lidské životy od utrpení. A to není málo.

Interní časopis 3.LF UK, Ústav histologie a embryologie
Redakční rada:
MUDr. Klára Matoušková, MPH – editor
klara.matouskova@lf3.cuni.cz
MUDr. Lucie Hubičková-Heringová, Ph.D.
MUDr. Eva Maňáková, Ph.D.

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