

# LÉKAŘSKÁ HISTOLOGIE I.

*Cytologie a obecná histologie*

Luděk Vajner

Jiří Uhlík

Václava Konrádová



## Lékařská histologie I.

Cytologie a obecná histologie

Luděk Vajner

Jiří Uhlík

Václava Konrádová

---

Recenzovali:

prof. MUDr. Drahomír Horký, Dr.Sc.

prof. MUDr. Jaroslav Mokry, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

jako učební text pro posluchače lékařských fakult UK

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Druhé, upravené vydání

© Univerzita Karlova, 2018

Text © Luděk Vajner, Jiří Uhlík, Václava Konrádová, 2018

Illustrations © Martin Wasserbauer, Michal Eid, Petra Dvořáková, 2018

ISBN 978-80-246-4107-2

ISBN 978-80-246-4106-5 (online : pdf)



Charles University  
Karolinum Press 2018

[www.karolinum.cz](http://www.karolinum.cz)  
[ebooks@karolinum.cz](mailto:ebooks@karolinum.cz)

# Obsah

<b>Úvod (aneb Návod k použití se čte vždy jako poslední) -----</b>	<b>5</b>
<b>1/ Cytologie -----</b>	<b>8</b>
<b>2/ Tkáň epitelová -----</b>	<b>39</b>
<b>3/ Tkáně pojivové -----</b>	<b>54</b>
<b>4/ Nervová tkáň -----</b>	<b>73</b>
<b>5/ Svalová tkáň -----</b>	<b>86</b>
<b>6/ Krev a krevtvorba -----</b>	<b>100</b>



# Úvod

## (aneb Návod k použití se čte vždy jako poslední)

**Histologie** je nauka o fyziologické, „normální“ stavbě buněk a tkání a principech jejich uspořádání. Znalost toho, jak je lidské tělo uspořádáno na mikroskopické úrovni, přijde lékaři velmi vhod. Byli bychom rádi, kdyby výuka histologie přinesla posluchačům i povědomí o souvislostech fyziologické struktury a fyziologické funkce a tušení, že porucha funkce obvykle úzce souvisí s poruchou struktury.

Pro toto přání máme pádný důvod. Histologie totiž umožňuje vidět řadu věcí na vlastní oči.

Světelný mikroskop, zkonstruovaný před více než 400 lety v Nizozemí, poskytl biologickým vědám zásadní informace, na jejichž základě **Purkyně, Schleiden, Schwann a Virchow** od roku 1837 postupně formulovali buněčnou teorii. Histologie tak leží v základech moderní medicíny.

Autorem první učebnice histologie z roku 1841 byl **Henle**. V této učebnici byly již popsány základní obecné rysy tkání a orgánů.

Druhá polovina 19. století a začátek 20. století byly obdobím největšího rozkvětu klasické deskriptivní histologie. V té době bylo získáno velké množství poznatků o struktuře jednotlivých orgánů lidského těla. Rozvoj histologie umožnil technický pokrok v konstrukci mikroskopů a mikrotomů a zdokonalení techniky zpracování tkání pro potřeby světelné mikroskopie.

V roce 1830 se podařilo odstranit chromatickou vadu objektivu, v roce 1898 byl nalezen způsob, jak odstranit astigmatismus čoček světelného mikroskopu. Byl také zkonstruován mikrotom, který umožnil zhotovit řezy tlusté kolem 10  $\mu\text{m}$ . Byly popsány nové metody fixace a barvení tkání. Badatelé byli při své práci ale stále omezeni rozlišovací schopností světelného mikroskopu (0,2  $\mu\text{m}$ ).

Rozlišovací schopnost mikroskopu je dána nejmenší vzdáleností dvou bodů, které mohou být ještě rozlišeny jako samostatné jednotky. Závisí na parametrech mikroskopu, zejména na konstrukci jeho objektivu, a dále na vlnové délce záření, ve kterém objekt pozorujeme. Začátkem minulého století byly technické možnosti zlepšení konstrukce světelných mikroskopů již vyčerpány.

Badatelé **Knoll, Ruska a Knoblauch** proto začali hledat zdroj záření s kratší vlnovou délkou. Vypočetli, že při užití korpuskulárního záření – proudu urychlených elektronů – může být teoreticky dosažena rozlišovací schopnost 0,2 nm. Přístroj využívající tento druh záření – **elektronový mikroskop** – byl zkonstruován ve 30. letech 20. století skupinou německých techniků, kterou vedli. Do naší republiky se první elektronový mikroskop dostal až po 2. světové válce v rámci dodávek UNRRA. Světové úrovně dosáhl v konstrukci elektronových mikroskopů v Brně Armin **Delong**.

V 50. letech 20. století pokročila technologie zpracování živočišných tkání pro potřeby elektronové mikroskopie natolik, že byla dosažena praktická rozlišovací schopnost okolo 10 nm (v současnosti kolem 1 nm). Další bouřlivý rozvoj elektronové mikroskopie obohatil naše znalosti zejména v oblasti cytologie.

Za objev **kryoelektronové mikroskopie** byla udělena Nobelova cena v roce 2017 (**Dubochet, Frank a Henderson**).

Ve světelné mikroskopii mezitím došlo k objevu prakticky použitelných fluorescenčních barviv (fluorochromů), a proto se rozšířilo používání mikroskopu **fluorescenčního**. Ten využívá jevu, kdy je vysokoenergetické UV záření pohlcené fluorochromem vyzařeno ve viditelném spektru.

Oprášení a rozvinutí starého patentu snímání obrazu z jedné roviny zaostření (**Minsky** 1957; plzeňští **Petráň a Hadravský** 1965) vedlo v konci 20. století ke konstrukci prakticky využitelných světelných **konfokálních mikroskopů**. V roce 1990 (**Webb**) byl zaveden **dvoufotonový mikroskop**. Konfokální a dvoufotonové mikroskopy spolu s vizualizačními systémy dále zmíněných metod umožňují postihnout nejen zastavený děj ve fixované buňce nebo tkáni, ale i časové sekvence v buňkách živých nebo omezeně přežívajících. Složením jednotlivých rovin zaostření lze rovněž rekonstruovat trojrozměrný obraz řezů silných až 400  $\mu\text{m}$ . Známa deskriptivní stránka histologie tak získává vztah k funkci buněk, tkání i orgánů.

K rozvoji histologie velkou měrou přispěly poznatky získané **histochemickými, imunocytochemickými, imunohistochemickými a hybridizačními** metodami. Zcela zásadní průlom přinesla v 70. letech minulého století možnost hybridizace konstrukce monoklonálních protilátek (Nobelova cena 1984 pro **Köhlera a Milsteina**), umožňujících imunolokalizaci jednotlivých epitopů sledovaných antigenů. Jinak řečeno, umožňujících identifikovat jednotlivé molekuly, ať už strukturální nebo funkčně důležité, v místě jejich výskytu neboli *in situ*.

A tu se dostáváme k dalšímu úskalí základního předmětu medicíny. Popisový aparát celé západní medicíny je založen na latinských a řeckých termínech, případně jejich hybridech. Je to logické, neboť latina byla dlouhou dobu universalizujícím jazykem vzdělaných lidí. Termíny proto v sobě nesou informaci, která posluchačům nepoznamenaným mnohdy ani základy latiny (natož koiné) bohužel uniká. Osobně bych si přál, aby i k našim studentům dolehl závan jazykové elegance a nebarbarského užívání odborných termínů.

Poslední přání souvisí s tím, že histologie je z pohledu posluchače lékařství jen jedním ze základních předmětů a že mu má posloužit jako **nástroj poznání a práce**. Zcela vědomě proto nebudeme úplně vysvětlovat pojmy a metody „vypůjčené“ ze sousedních oborů a budeme si přát, aby každá taková nejasnost (i v tomto úvodu už byly) byla popíchnutím k vlastní iniciativě. V dnešní době je informačních zdrojů přece *ad nauseam usque*.

Pan profesor Tomáš Halík nedávno konstatoval, že studenti řadu předmětů považují za **balast**, tedy zbytečnou věc.<sup>1</sup> Je zajímavé se vrátit k původnímu významu slova balast ze středověkého námořnictví. Plachetnice potřebovaly nějak vyvážit sílu větru na plachtoví. Proto se do kýlu umísťoval balast – zátěž (zpočátku kameny, pak kov, nakonec voda), která tvořila mrtvou, neužitečnou část přepravovaného objemu a hmotnosti. I přes tuto nevýhodu je balast důležitou součástí konstrukce lodí, neboť zabraňuje převržení lodí, a tedy **vůbec umožňuje lodi plout**.<sup>2</sup> **Takovým balastem histologie a embryologie pro medicínu opravdu je**. V angličtině posměšnou konotaci ono slovo nemá<sup>3</sup>. Inu, námořní velmoc. Djó, moře...

Za sebe i za spoluautory přeje příjemné čtení  
Luděk Vajner  
V Praze 2010 a 2018

<sup>1</sup> *Lidový slovník pro chalupáře* [online]. [cit. 19. 4. 2018]. Dostupné z: <http://lidovyslovník.cz/index.php?dotaz=balast/>

<sup>2</sup> Volně podle Wikipedie. Otevřená encyklopedie [online]. [cit. 19. 4. 2018]. Dostupné z: [https://cs.wikipedia.org/wiki/Balastní\\_nádrž/](https://cs.wikipedia.org/wiki/Balastní_nádrž/)

<sup>3</sup> *Wiktionary. The Free Dictionary* [online]. [cit. 19. 4. 2018]. Dostupné z: <https://en.wiktionary.org/wiki/ballast/>

**Ale nyní prosím *in medias res!***

**Buňky** jsou předmětem zájmu **CYTOLOGIE**.

Jednotlivé buňky v organismu zpravidla spolupracují, a tak vytvářejí funkční soubory zvané **tkáně**. Základní typy tkání jsou překvapivě jen čtyři (epitelová, pojivová, svalová a nervová) a pojednává o nich **OBEČNÁ HISTOLOGIE**. Jejich kombinací vznikají tkáně odvozené, složené (např. tkáň lymfatická).

Tkáně jsou základem pro **orgány** a **orgánové systémy** studované histologií speciální neboli **MIKROSKOPICKOU ANATOMIÍ**.

# 1/ Cytologie

Buňka je základní jednotkou jak **strukturální**, tak **funkční** téměř všech živých organismů, a to jednobuněčných i mnohobuněčných, které vytvářejí těla. Živá hmota, **protoplasma**, je od okolí ohraničena buněčnou membránou. V buňce probíhají metabolické děje, buňka je schopna růstu a pohybu a odpovídá na zevní podněty. Tak je zajištěna existence buňky i předpoklad její replikace.

Existují dva morfologicky odlišné typy buněk (Archaea pro naše potřeby vynecháme), jednak buňky prokaryotické, jednak eukaryotické. Buňky **prokaryotické** nemají vyvinutý obal, který odděluje genetický materiál – deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) – od dalších složek buňky. Buňky neobsahují také specifické basické proteiny – histony a DNA obsahují relativně méně. V protoplasmě nemají vyvinutou membránou ohraničené buněčné organely. Jsou to buňky malé, průměrně obvykle měří pouze okolo 5  $\mu\text{m}$ . Typickým představitelem prokaryotických buněk jsou bakterie. Buňky **eukaryotické** jsou obvykle větší. Došlo zde k oddělení karyoplasmu od cytoplasmu, to znamená, že buňky obsahují jádro oddělené jaderným obalem od cytoplasmu. V jádře se kromě nukleových kyselin vyskytují i histony. V cytoplasmě nacházíme četné membránou ohraničené organely. Protože předmětem našeho studia je histologie člověka, bude se další výklad týkat výhradně buněk eukaryotických.

V průběhu fylogenetického vývoje se nediferencované primitivní buňky, které musely vykonávat doposud nepřilíš efektivně celou řadu aktivit, postupně transformují v buňky, které jsou schopny vykonávat, obvykle ve spolupráci s dalšími obdobnými buňkami, velice efektivně pouze omezený počet funkcí. Obdobné procesy pozorujeme i v průběhu ontogenetického vývoje. Tento proces funkční specializace se označuje jako **buněčná diferenciac**e. V lidském organismu se vyskytuje okolo 200 typů různě terminálně diferencovaných buněk.

Právě díky proběhlé diferenciaci je **tv**ar buněk v těle mnohobuněčných organismů velmi různý. Je ovlivněn funkcí buněk i jejich vztahem k okolí. Buňky těsně vedle sebe uspořádané, tvořící buněčné vrstvy, mají obvykle tvar polyedrický. Podle výšky je rozdělujeme na buňky ploché (dlaždicové), kubické nebo cylindrické. Buňky vystylající sférické prostory acinů mají tvar pyramidový. Buňky, které se uvolňují ze svazku s okolními buňkami nebo jsou suspendovány v řídkém prostředí, mají tendenci se zakulacovat, nabývat tvaru sférického. Některé buňky mají speciální tvar. Hladké svalové buňky jsou vřetenovité, některé neurony se svými četnými výběžky mají tvar hvězdicový. Jiné neurony mají tvar pyramid. Buňky až bizarních specializovaných tvarů se nacházejí zejména v některých smyslových orgánech.

Také **velikost buněk** je různá, v lidském těle široce kolísá mezi 4 až 150  $\mu\text{m}$ . V jedné vrstvě kůry mozečku nacházíme jedny z nejmenších buněk v lidském organismu – drobné neurony s průměrnou velikostí okolo 4  $\mu\text{m}$ . V sousední vrstvě se vyskytují velké neurony zvláštního tvaru – Purkyňovy buňky, které dosahují velikosti až 120  $\mu\text{m}$ . Největší buňkou lidského organismu je oocyt. Jeho průměr dosahuje až 150  $\mu\text{m}$ . Průměrná velikost somatických buněk se ale pohybuje v rozmezí mezi 10 – 20  $\mu\text{m}$ .



**Délka života** jednotlivých buněk se rovněž výrazně liší. Některé buňky, například krevní elementy, žijí poměrně krátce, jen několik dnů. Naopak jiné buňky by měly žít po celou dobu existence lidského organismu. Příkladem takových buněk jsou neurony a kardiomyocyty.

Protoplasma eukaryotických buněk lze popsat, jak už bylo naznačeno, jako dvě části – **karyoplasma** a **cytoplasma**. Společně tvoří tyto dvě části celek, který je nezbytný pro zajištění životních projevů a funkcí buňky. Jen ojedinele a na předem naprogramovanou dobu mohou existovat buňky bez jader, např. erytrocyty nebo vlákna čočky.

**Cytoplasma** buňky můžeme definovat jako veškerou živou hmotu buňky kromě jádra. Od okolního prostředí je oddělena **buněčnou membránou – plasmalemou**. Cytoplasma tvoří buněčná matrix neboli cytosol, v němž jsou obsaženy struktury, které můžeme rozdělit do tří skupin. Jsou to buněčné organely, elementy cytoskeletu a inkluse. S rozvojem buněčné biologie se však zdá, že toto dělení má spíše didaktický, než faktický význam, jak konečně vyplývá i z našeho dalšího výkladu.

Buněčné **organely** jsou **permanentní součástí** cytoplasmy eukaryotických buněk. Většina jejich typů je **ohraňována membránou**. Obsahují **enzymy, které se účastní metabolických pochodů buňky**. Mezi organely patří:

- mitochondrie,
- endoplasmatické retikulum (ER),
- Golgiho komplex,
- lysosomy,
- peroxisomy
- a dále tak zvané nemembránové organely, jako jsou ribosomy, proteasomy (které jsou permanentními složkami cytoplasmy) a několik dalších, dosud ne úplně přesně zařazených struktur, které buňka obsahovat nemusí.

**Elementy cytoskeletu** představují v cytoplasmě dynamickou **opěrnou a transportní síť**. Elementy cytoskeletu jsou:

- mikrofilamenta,
- intermediální filamenta a
- mikrotubuly a jejich komplexy – centriol a jeho deriváty.

Cytoplasmatické **inkluse** jsou **dočasné** komponenty buňky, které **mohou** nebo **nemusí být ohraničeny membránou**. Mohou obsahovat některé enzymy, které se však na metabolických pochodech buňky přímo **nepodílejí**. Jedná se obvykle o různé pigmenty nebo o nahromadění buněčných metabolitů – lipidů, proteinů a sacharidů.

## Biologická membrána

Buňky vymezuje vůči okolnímu prostředí **buněčná membrána – plasmalemma**. Tato membrána zprostředkovává mezi buňkou a jejím okolím výměnu nejrůznějších látek, důležitých pro životní funkce buňky jak metabolicky, tak informačně. Jak již bylo naznačeno v úvodu kapitoly, kromě buněčné membrány se v buňce vyskytují i **membrány ohraničující řadu dalších struktur**. Najdeme je kolem většiny organel, některých inklusí, tvoří jaderný obal. Tyto membrány tedy jednak oddělují jednotlivá prostředí („kompartmenty“), jednak zprostředkují jejich vzájemnou komunikaci.

Existenci membrány, která obklopuje a chrání buňku, prokázal již v roce 1855 Nägeli. Odhalil také semipermeabilní charakter této struktury. Mnohem později bylo zjištěno, že buněčná membrána je 7,5 až 10 nm silná. Je tedy hluboko pod rozlišovací schopností světelného mikroskopu. Struktura, kterou na povrchu buněk popsal Nägeli a kterou i my nyní pozorujeme ve světelném mikroskopu, je vlastní buněčná membrána, její zevní obal a také vrstvička proteinů přiložená k cytoplasmatickému povrchu membrány.

Velmi záhy bylo zjištěno, že hemolýzou erytrocytů je velmi snadné získat izolované buněčné membrány ve velkém množství. Vzhledem ke snadné dostupnosti tohoto materiálu bylo chemické složení buněčné membrány známo dříve než její ultrastruktura.

Již v roce 1925 Gartner a Grendel vyslovili názor, že buněčná membrána se skládá z bimolekulární vrstvy lipidů s vysokým obsahem fosfolipidů. Další chemický výzkum ukázal, že molekuly fosfolipidů se skládají z hydrofilní a hydrofobní části. Dále bylo zjištěno, že proteinové molekuly se vážou na hydrofilní části těchto molekul. Na základě těchto poznatků vytvořili v roce 1935 Dawson a Danielli model biologické membrány.

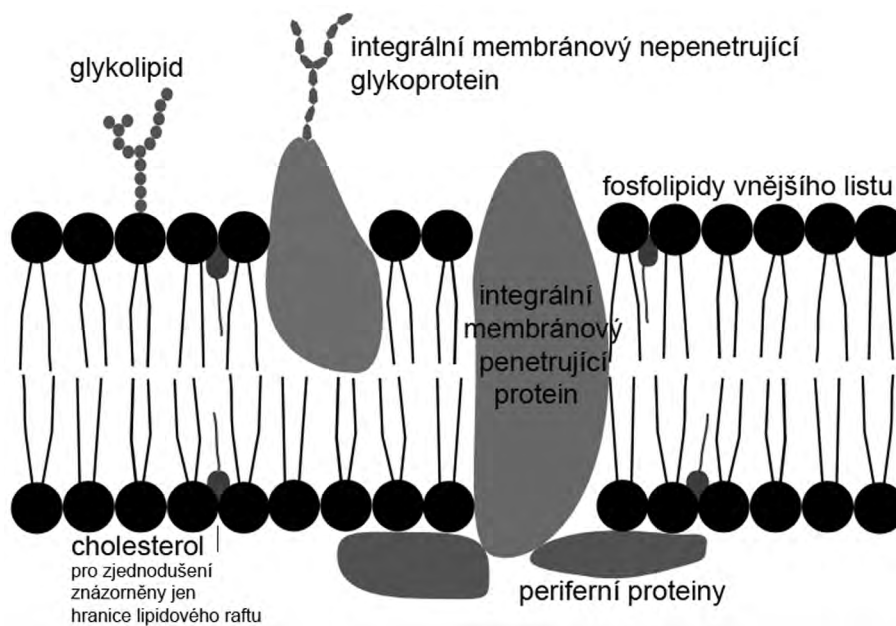
Ultrastrukturou membránových struktur, které se v buňce nacházejí, se v 50. letech 20. století zabýval Robertson. Zjistil, že jednotlivé membrány v buňce – buněčná membrána, membrány ohraničující jednotlivé orgány i membrány tvořící jaderný obal – se do jisté míry liší. Nejnápadnější jsou rozdíly v jejich tloušťce. Tenčí a méně kompaktní membrány vytvářejí fosfolipidy s nenasycenými vazbami v hydrofobních částech molekuly (viz dále). Ultrastrukturu mají však v zásadě stejnou. V transmisním elektronovém mikroskopu se všechny membrány jeví jako trojvrstevné. Setkáme se také s názvy trojitě nebo dvojitě konturované (obr. 1). Robertson se domníval, že elektronově densní vrstvy jsou tvořeny proteiny a střední vrstvička je tvořena lipidy. Membrány vyskytující se v buňce nazval „unit membranes“. V češtině se užívá název **biologická membrána**.

V roce 1972 Singer a Nicholson vytvořili nový model struktury biologické membrány. Tento model se nazývá **model tekuté mozaiky** (obr. 2) nebo také „dvojměrné kapaliny“. Je dosud platný a shrnuje naše současné představy o molekulární struktuře membrán přítomných v buňce. Složky membrány jsou samozřejmě kódovány genomem, ale výsledná podoba konkrétní membrány je dána matricovým způsobem, tj. množení membrán probíhá vždy jako pokračování již existující membrány – tedy všechny membrány jsou **maternálního** původu! V somatické buňce počíná replikace membrány v hladkém endoplasmatickém retikulu.

Základ biologické membrány tvoří **bimolekulární vrstva fosfolipidů**. V nejlépe prozkoumané buněčné membráně skládají **vnější list**, hraničící s mimobuněčným prostorem, převážně molekuly fosfatidylcholinu neboli lecitinu a sfingomyelinu neboli sfingolecitinu. **Vnitřní list**, obrácený k cytoplasmě, skládají převážně molekuly fosfatidyletanolaminu neboli kefalínu, fosfatidylinositolu a fosfatidylserinu neboli serinkefalínu. Za určitých okolností může dojít k rotaci fosfolipidu v rámci listu nebo mnohem vzácněji k překlopení fosfolipidu (např. fosfatidylserinu) z jednoho listu do druhého za účasti enzymu **skramblázy**. Molekuly fosfolipidů jsou odvozeny od triacylglycerolu. V biologické membráně směřují jejich dlouhé apolární hydrofobní řetězce do středu membrány, jejich hydrofilní části tvoří povrchy obou listů biologické membrány. Mezi fosfolipidy jsou vmezeřeny menší molekuly **cholesterolu**. Zejména ve vnějším listu buněčné membrány jsou přítomny i molekuly **glykolipidů**. Tím je založena asymetrie biologických membrán. Molekuly cholesterolu se kumulují spolu s transmembránovými úseky molekul proteinů nebo glykolipidů, čímž omezují jejich libovolnou **laterální difúzi** (tj. „plutí“ listem membrány) a vytvářejí funkční mikrodomény zvané **lipidové rafty**.



Obr.1: Struktura biologické membrány



Obr. 2: **Biologická membrána v modelu tekuté mozaiky**

**Proteiny** tvoří obvykle okolo 50 % hmotnosti každé membrány, jejich zastoupení v jednotlivých membránách se ale často výrazně liší. Vnitřní mitochondriální membrána obsahuje až 80 % proteinů, naopak v modifikovaných buněčných membránách tvořících myelinové pochvy nacházíme méně než 18 % proteinů.

Proteiny obsažené v membránách dělíme na integrální a periferní. **Integrální proteiny** představují skupinu proteinů, které jsou přímo zabudovány do lipidové dvojvrstvy a jsou zde pevně vázány. Jejich vazba je výsledkem interakce mezi lipidy a hydrofobními oblastmi na povrchu makromolekul proteinů. Integrální membránové proteiny lze z membrán izolovat pouze drastickými metodami, například užitím detergentů, což vede k destrukci struktury zkoumaného úseku.

Integrální membránové proteiny můžeme dále dělit na penetrující (transmembránové) a nepenetrující. **Nepenetrující integrální membránové proteiny** jsou zakotveny do lipidové dvojvrstvy, případně jen do jednoho jejího listu, a vyčnívají jen na jednom povrchu membrány. Molekuly **penetrujících integrálních proteinů** jsou tak velké, že prostupují celou dvojvrstvou lipidových molekul. **Periferní proteiny** jsou k povrchu membrán připojeny volněji. Lze je izolovat aplikací některých solných roztoků.

Fosfolipidová dvojvrstva představuje prostředí, ve kterém nejsou integrální membránové proteiny rigidně vázány na jednom místě, ale mohou se touto dvojvrstvou pohybovat ve směrech rovnoběžných s povrchem membrán (laterální difúze). Mohou se kumulovat v určité oblasti membrány a spolu s cholesterolem vytvářet lipidové rafty. Tím lze dosáhnout výrazné asymetrie v uložení proteinových molekul, například nahloučení receptorů. Pohyb integrálních membránových proteinů není náhodný. Je řízen mechanismem, ve kterém hrají velkou úlohu aktinová mikrofilamenta, která tvoří terminální síť v oblasti pod buněčnou membránou. Překážku pro volný pohyb integrálních membránových proteinů lipidovou dvojvrstvou představují zonulae occludentes (viz dále).

Důležitou úlohu ve struktuře biologické membrány hrají také **sacharidy**. Sacharidové řetězce se tu vyskytují ve vazbě na lipidy nebo proteiny, tedy jako glykolipidové nebo glykoproteinové molekuly. Sacharidové řetězce glykoproteinů a glykolipidů vyčnívají v případě buněčné membrány nad zevní povrch. Představují důležité komponenty **membránových receptorů**, které hrají důležitou úlohu při zajišťování adheze a rozpoznávání různých látek buňkou. Lokalizace sacharidových řetězců glykolipidů a glykoproteinů dále přispívá k asymetrii, která je jednou ze základních vlastností biologických membrán. Na některých buněčných membránách nacházíme velké množství anténovitě vyčnívajících

sacharidových řetězců. Tvoří vlastně další zevní vrstvu membrány a často vykazují enzymatickou aktivitu, neboť k nim mohou být přivěšeny další proteiny. Tyto struktury podrobně studoval a popsal v roce 1963 Bennet a nazval je **zevní obal buňky – glykokalyx**. Řízená enzymová glykosylace je důležitým dějem, při kterém proteiny nebo lipidy získávají nové potřebné vlastnosti (protikladem je neenzymová glykosylace, glykace, ke které dochází při nadbytku cukrů a která se na vlastnostech proteinů projevuje vesměs negativně – viz Maillardovu reakci v chemii).

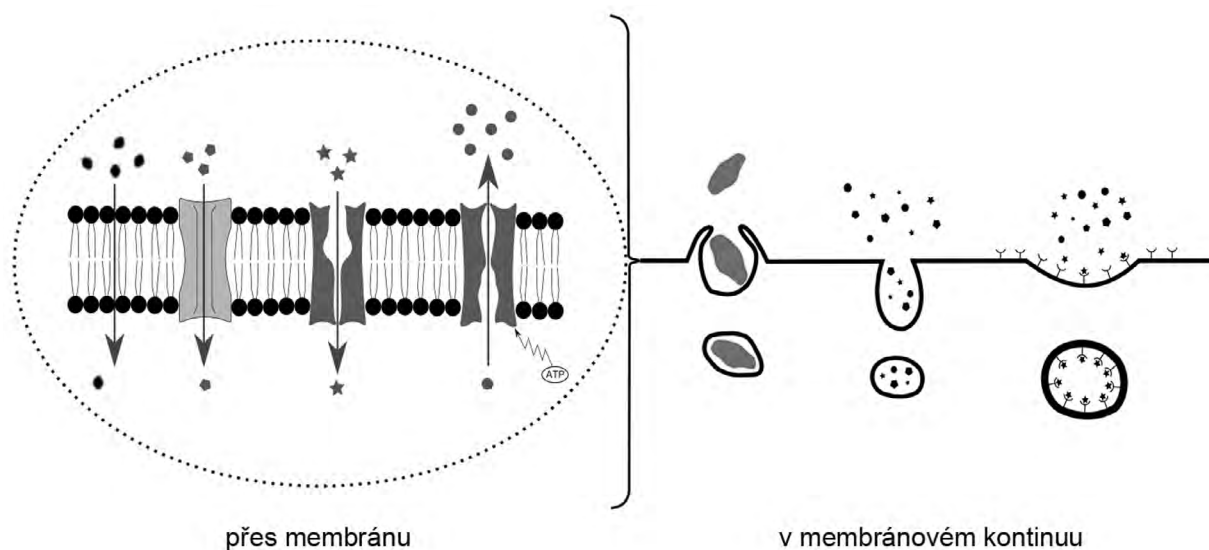
Zbývá vysvětlit, proč v transmisním elektronovém mikroskopu běžně pozorujeme dvojité konturované (trojvrstevné) membrány. Tento vzhled membrán je způsoben uložením vyredukovaného osmia na hydrofilních částech molekul fosfolipidů po zpracování tkání pro potřeby elektronové mikroskopie (obr. 1).

Z funkčního hlediska tvoří membrána **selektivně permeabilní bariéru**, která zajišťuje celou řadu funkcí. Udržuje osmotickou a iontovou rovnováhu mezi kompartmenty, zajišťuje **přenos látek a informací**, probíhá na ní celá řada biochemických reakcí, plní rozpoznávací a regulační funkce. V dalším popisu membránových funkcí se pro zjednodušení budeme věnovat hlavně dějům odehrávajícím se v buněčné membráně. Většina informací má ale obecnou platnost pro všechny biologické membrány. Příjem a výdej látek je jednou z důležitých funkcí nejen jako transport strukturálních substancí, ale i jako transport informačních molekul. Obecný název pro veškerý příjem materiálu buňkou je **endocytóza**, odpovídající termín, který označuje výdej látek, je **exocytóza**. V případě, že materiál je přes cytoplasmu buňky pouze transportován, hovoříme o **transcytóze**.

Endocytóza (i exocytóza a transcytóza) (obr. 3) může probíhat zásadně dvěma způsoby.

Nejjednodušší způsob je **přes membránu**, kdy přenášené látky procházejí ze zevního prostředí do cytoplasmy, a to přímo do cytosolu (nebo obráceně) **prostou** nebo **facilitovanou difúzí** nebo **aktivním transportem**. Za prostou difúzi považujeme průnik látek přímo lipidovou dvojvrstvou, facilitovaná difúze je pasivní průnik látek **integrálními membránovými proteiny**, aktivní transport je průnik látek jinými typy transmembránových proteinů za spotřeby energie. Stejně typy transportu přes membránu mohou probíhat mezi cytosolem a organelami nebo inklusemi obdanými membránou.

Některé velké molekuly s proteinovým základem mohou být směřovány pomocí **adresové sekvence** k specifickým membránovým proteinovým komplexům, které umožňují jejich transport přes membránu (např. transport peroxisomálních enzymů z cytosolu do peroxisomu). Obdobu tohoto procesu najdeme mezi cytosolem a jádrem, kde také dochází k transportu membránou neoddělených útvarů, ale přes **jaderné póry**, což jsou mnohem komplikovaněji vystavěné průchody jaderným obalem (viz dále).



Obr. 3: Endocytóza

Transport přes membránu se však týká zejména některých iontů, malých molekul nebo apolárních látek, které mohou pronikat membránou **pasivně** ve směru osmotického, koncentračního nebo potenciálového gradientu. Apolární látky pronikají membránou pomocí prosté difúze, ionty a malé hydrofilní molekuly pomocí facilitované difúze. Ionty procházejí **iontovými kanály**, malé hydrofilní molekuly **přenašečovými proteiny**. Pro přenašečové proteiny a zvláště pro iontové kanály je charakteristická jejich **selektivita** a **uzavíratelnost**. Rozeznáváme **kanály napětově ovládané**, **kanály ovládané ligandem** (vnějším nebo vnitřním), **kanály ovládané mechanicky** a nejčastěji se vyskytující **kanály náhodně otevírané** (podíl otevřených a zavřených kanálů zůstává stejný, zdá se tedy, že jsou stále otevřené). Voda většinou prochází kanálky zvanými **akvaporiny**, které se v membráně ustavují podle potřeby vytvořením kruhové struktury z podjednotek. **Přenašečové proteiny** umožňují transport přes membránu malým hydrofilním molekulám, například glukóze nebo aminokyselinám. Jednotlivé přenašečové proteiny jsou přísně specifické, protože součástí jejich molekuly je receptorová část, na kterou se naváže molekula přenášená (např. pro glukózu se jmenují GLUT 1 až 4, GLUT-4 jsou insulin-dependenční; pro fruktózu pak GLUT-5). Nevytvářejí permanentní kanály; ke změně konfigurace integrálního membránového penetrujícího proteinu, která umožní transport navázané molekuly do nitra buňky, dojde po navázání příslušné molekuly.

Nejčastěji ionty mohou být ale také transportovány **aktivně** proti koncentračnímu nebo potenciálovému gradientu. **Aktivní transport** se děje iontovými kanály vybavenými ATPázou – **iontovými pumpami** nebo ATPázou vybavenými přenašečovými proteiny. Jedná se o proces energeticky velmi náročný. Energie je dodávána mitochondriemi v podobě adenosintrifosfátu (ATP). Prochází-li membránou vždy jen jedna molekula nebo ion, mluvíme o **uniportu**. Jsou-li přenášeny současně dvě nebo více molekul nebo iontů, mluvíme o **spřáženém transportu (kotransportu)**. Probíhá-li transport stejným směrem, popíšeme děj jako **symport**, jdou-li molekuly či ionty proti sobě, jedná se o **antiport**.

Druhý, komplikovanější způsob, je transport **v membránovém kontinuu**, kdy přenášené látky procházejí ze zevního prostředí do cytoplasmy (nebo obráceně), ale zůstávají odděleny od cytosolu biologickou membránou (někteří autoři považují pouze tento způsob za pravou endo-, exo- a transcytózu). Transport může probíhat mezi **buňkou a okolím** nebo mezi **ER, Golgiho komplexem a vesikulami**.

Přijímání některých látek, zejména některých hormonů nebo lipoproteinů, je vázáno na přítomnost specifických **receptorů** na povrchu buňky. V tomto případě hovoříme o **endocytóze vázané na receptor**. Receptory, převážně integrální membránové glykoproteiny, se většinou koncentrují v lipidových raftech. Dochází tu k vazbě receptoru a příslušné molekuly, kterou nazýváme v tomto případě ligand. Tato vazba je při pH okolo 7 velmi pevná. V další fázi tohoto typu endocytózy hrají velkou úlohu molekuly proteinu **clathrinu**, který je přítomen volně v cytosolu. Molekuly clathrinu mají zvláštní tvar, který označujeme triskelion. Triskeliony clathrinu se nahromadí pod úsekem membrány, kde došlo k vazbě ligandu a receptoru, a dochází k jejich polymerizaci. Dále dochází k zakotvení receptorů přímo ke clathrinu pomocí adaptinů. Jelikož triskeliony nemohou polymerizovat v jedné rovině, vzniká jejich polymerizací sférická síťovitá struktura. Právě ta způsobuje, že dochází nejprve k invaginaci části membrány a vzniká „**coated pit**“ – obalená jamka. Jamka se dále prohlubuje a nakonec dojde ke zkroucení jejího „krčku“ pomocí **dynaminu**, což je motorický protein s aktivitou GTPázy, poháněný tedy netypicky GTP, a vznikne „**coated vesicle**“ – obalená vesikula. Dochází tím k endocytóze komplexu receptoru a ligandu v membránou oddělené vesikule. V této fázi již molekuly clathrinu splnily svůj úkol. Dochází proto k depolymerizaci clathrinové sítě. Jednotlivé molekuly jsou opět transportovány k buněčné membráně a celý proces se může opakovat. Existují i další proteiny, které vytvářejí prostorový obal výchlípek a vesikul, obecně nazývané **COP** (coating proteins). Tyto proteiny se uplatňují při tvorbě váček nitrobuňčného transportu. Vesikuly, které obsahují ligand vázaný na receptor, splývají s drobnými vesikulami (časný endosom, viz dále), kde je již nižší pH okolo 5 nebo kde působením protonových pump dochází k jeho postupnému snižování. Při nižším pH se vazba ligandu a receptoru postupně uvolňuje. Receptory jsou koncentrovány v části vesikuly, která je později oddělena a transportována zpět k buněčné membráně. Úsek membrány s receptory je reinkorporován do buněčné

membrány, receptory jsou tak recyklovány pro další interakci s příslušným ligandem. Zbylá vesikula se nyní nazývá pozdní endosom (viz dále).

Při vesikulárním transportu mezi organelami (zvláště mezi ER a Golgiho komplexem) dochází rovněž k odškrabání membrán pomocí **COP** a k následnému oddělování vesikul. Cílená fúze membrán je zajištěna pomocí **adresových proteinů v-SNARE** a **t-SNARE** (soluble NSF attachment protein (SNAP) receptors, NSF = N-ethylmaleimide-sensitive fusion).

Tekutiny spolu s rozpustnými látkami přijímá buňka procesem **pinocytózy**. Drobné výběžky cytoplasmy buňky obklopují malé množství extracelulární tekutiny a vytvářejí se **pinocytární váčky**. Ty se později od povrchu buňky oddělí a jsou transportovány do hlubších partií cytoplasmy. Průměr těchto vesikul měří kolem 80 nm. V tomto případě při tvorbě pinocytárních vesikul hrají již úlohu elementy cytoskeletu, zejména aktinová mikrofilamenta. Další osud pinocytárních vesikul může být dvojitý. Obvykle splývají s časnými endosomy a s lysosomálními transportními vesikulami, kde je jejich obsah dále zpracováván. Jindy jsou prostě využity k transcytóze.

Přijímání větších pevných partikulí se nazývá **fagocytóza**. Některé typy buněk, zejména makrofágy nebo některé typy leukocytů, jsou specializovány na přijímání nebo pohlcování bakterií nebo jiných mikroorganismů i anorganických partikulí, které pronikly do organismu. Mikroorganismy jsou často zabalovány cytoplasmatickým výběžkem, což se nazývá roletová fagocytóza (coiling phagocytosis). Tyto buňky mohou za určitých okolností pohlcovat i organismu vlastní poškozené nebo degenerující buňky i jejich části. Proces fagocytózy probíhá obdobně jako pinocytóza. Cizí partikule je zachycena na povrchu buňky a obklopena cytoplasmatickými výběžky. Výsledkem tohoto procesu je vznik **fagocytární vakuoly**, která obvykle v dalším průběhu splývá s časnými endosomy a s lysosomálními transportními vesikulami. Při vzniku a transportu těchto vesikul hrají opět úlohu elementy cytoskeletu. Některé buňky, zejména T-lymfocyty, jsou schopny prostoupit v membránovém kontinuu jinou buňkou, aniž by došlo ke vzájemnému poškození (**peripolesis** nebo **emperipolesis**).

V posledních letech bylo zjištěno, že buněčná membrána, zejména membrána buněk imunitního systému, není složena jen z vlastních produktů. Buňky běžně přicházejí do kontaktu a vytvářejí různě pevná a různě dlouho trvající spojení. Po zrušení takového kontaktu (**synapse sensu lato**) může dojít – a často dochází – k odnesení části membrány sousední buňky. Tento jev se nazývá **trogocytóza**. Podobně si mohou buňky vyměňovat i jednotlivé bílkoviny a dokonce i organely, např. mitochondrie.

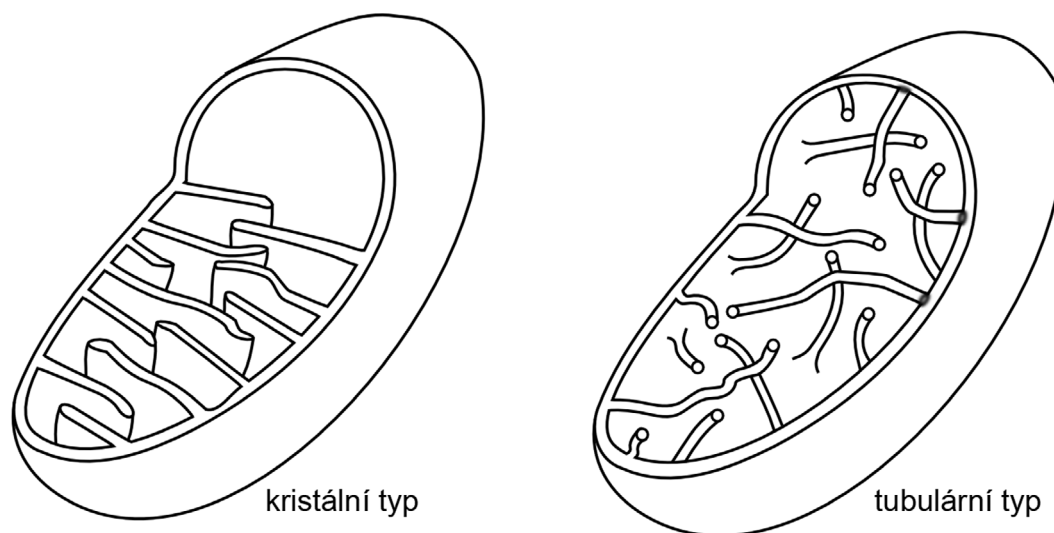
## Organely

### Mitochondrie

Mitochondrie jako první pozorovali v buňkách v roce 1882 Fleming a Kölliker. Popsali je jako granula nebo vlákna barvitelná supravitálně Janusovou zelení nebo Heidenhainovým železitým hematoxylinem. V roce 1897 Benda jako první pro tyto struktury užil název mitochondrie. Až na zralé erythrocyty jsou mitochondrie přítomny ve všech eukaryotických buňkách. Nyní se již všeobecně uznává teorie, kvůli které byla v 60. letech minulého století vědeckou komunitou ostrakizována Lynn Margulisová, teorie o mitochondriích jako původně samostatných prokaryotických aerobních buňkách, které vstoupily (ať už „dobrovolně“, nebo „násilně“) do symbiotického vztahu s primitivními anaerobními eukaryoty.

Mitochondrie mají většinou sférický nebo válcovitý tvar o průměru 0,5 – 1  $\mu\text{m}$ , někdy dosahují délky až 10  $\mu\text{m}$  a mohou se větvit. Velikost a tvar mitochondrií je velmi variabilní i proto, že mitochondrie mohou splývat, nebo se naopak rozdělovat. Mitochondrie jsou ohraničeny dvěma membránami – **zevní** a **vnitřní mitochondriální membránou**, které se liší molekulární stavbou i původem. Zevní mitochondriální membrána je velmi permeabilní. Obsahuje translokátorové integrální membránové proteiny, které se nazývají poriny. Vnitřní mitochondriální membrána, která obsahuje až 80 % proteinů, je naopak velmi málo permeabilní, zejména pro ionty. Tato její vlastnost je způsobena vysokým obsahem fosfolipidu

kardiolipinu v lipidové dvojvrstvě. Vnitřní mitochondriální membrána vybíhá do nitra organely výběžky, které výrazně zvětšují vnitřní povrch mitochondrií. Výběžky vnitřní mitochondriální membrány jsou obvykle listovité a nazývají se mitochondriální **kristy**. Mitochondrie s tímto typem výběžků se vyskytují v lidském organismu nejčastěji. Nazýváme je mitochondrie **kristálního typu** (obr. 4). Někdy mají výběžky vnitřní mitochondriální membrány podobu **tubulů**. Takovéto mitochondrie nazýváme mitochondrie **tubulárního typu** (obr. 4). Tento typ mitochondrií nacházíme v buňkách, které produkují steroidy. Vedle těchto dvou základních typů mitochondrií existují také mitochondrie přechodného typu, kde nacházíme jak kristy, tak tubuly.



Obr. 4: Typy mitochondrií

V mitochondriích můžeme popsat tři prostory. Prostor **intermembránový**, který kontinuálně přechází do prostoru **intra-kristálního**, a dále prostor **interkristální**, kde je obsažen jemně granulární, různě elektronově densní materiál představující **mitochondriální matrix**. V mitochondriální matrix se někdy vyskytují **mitochondriální granula**. Ta jsou výrazně elektronově densní, obvykle sférického tvaru. Jejich průměr se pohybuje kolem 50 nm. Obsahují velké množství vápenatých a hořečnatých kationtů, které jsou zde s největší pravděpodobností skladovány pro potřeby buňky.

V mitochondriální matrix byla nalezena **DNA** uspořádaná do **cirkulárních chromosomů**. Tato DNA má 10x vyšší mutační rychlost, než pozorujeme u jaderné DNA. Mnohotné kopie cirkulárních chromosomů se svou strukturou liší od DNA izolované z jádra. Jsou zde také přítomny **ribosomy** prokaryotického typu. Mitochondrie tedy obsahují výbavu nezbytnou pro **proteosyntézu**. V mitochondriální DNA je kódováno jen 13 proteinů sloužících výhradně pro vlastní potřebu mitochondrie. Většina mitochondriálních proteinů je kódována jadernou DNA a syntetizována na polyribosomech v cytoplasmě.

V mitochondriální matrix jsou dále přítomny **enzymy Krebsova cyklu** (jeden z nich, sukcinátdehydrogenáza, je zakotven do vnitřní mitochondriální membrány) a  **$\beta$ -oxidace mastných kyselin**. Enzymy a metabolity **dýchacího řetězce** sídlí ve vnitřní mitochondriální membráně a přecházejí z matrix do intermembránového prostoru a zpět. Enzymy a ostatní sloučeniny, které jsou zapojeny do procesu **oxidativní fosforylace**, jsou uloženy na mitochondriálních kristách. Jsou lokalizovány v **elementárních globulárních partikulích**, jejichž průměr činí 8 – 10 nm a jež jsou připojeny k membránám mitochondriálních krist tyčinkovitými strukturami. Mitochondrie některých typů buněk (zejména adipocytů hnědé tukové tkáně – viz dále) nesou ve vnitřní mitochondriální membráně významné množství molekul proteinu **termogeninu**, který umožňuje obejít oxidativní fosforylaci a reflux protonů z intermembránového prostoru využívá k produkci značného množství tepla (**netřesová termogeneze**).

**Počet mitochondrií** je v jednotlivých typech buněk různý, je ale pro daný typ buněk charakteristický. Například jaterní buňka obsahuje obvykle okolo 2 500 mitochondrií. Počet mitochondrií v buňce i počet a uspořádání jejich krist závisí na metabolické aktivitě buňky. Buňky s vysokou metabolickou aktivitou, například kardiomyocyty – buňky příčně pruhované svalové tkáně srdeční, obsahují velký počet mitochondrií s těsně vedle sebe uspořádanými kristami. Naopak buňky, jejichž metabolická aktivita je nízká, obsahují malý počet drobných mitochondrií, které obsahují vždy jen několik krátkých krist.

**Rozmístění mitochondrií** se v jednotlivých typech buněk také liší. V buňkách, které nejsou výrazně polarizovány, jsou mitochondrie v cytoplasmě rozmístěny náhodně. V buňkách cylindrických nebo vřetenovitých se mitochondrie obvykle ukládají dlouhou osou paralelně s dlouhou osou buněk. Mitochondrie mají tendenci se kumulovat v metabolicky neaktivnějších oblastech cytoplasmy. Nacházíme je proto například ve velkém množství v apikální části řasinkových buněk těsně pod basálními tělisky kinocilií, ve spojovací části bičíku spermatozoí nebo mezi membránami basálního labyrintu buněk aktivně transportujících ionty.

Hlavní funkcí mitochondrie je získávání a uvolňování chemické energie buněčných metabolitů a její přeměna na energii buňce lehce dostupnou. Tato energie je získána systémem tří spřažených oxidačních pochodů – Krebsova cyklu, oxidace vodíku v dýchacím řetězci a oxidativní fosforylace. Tak se obohacuje adenosindifosfát (ADP) na adenosintrifosfát (ATP). ATP je translokován extramitochondriálně, a je proto dostupný buňce pro práci transportní (přes membránu), mechanickou (pohyb motorických proteinů) i chemickou (syntézy).

## Endoplasmatické retikulum

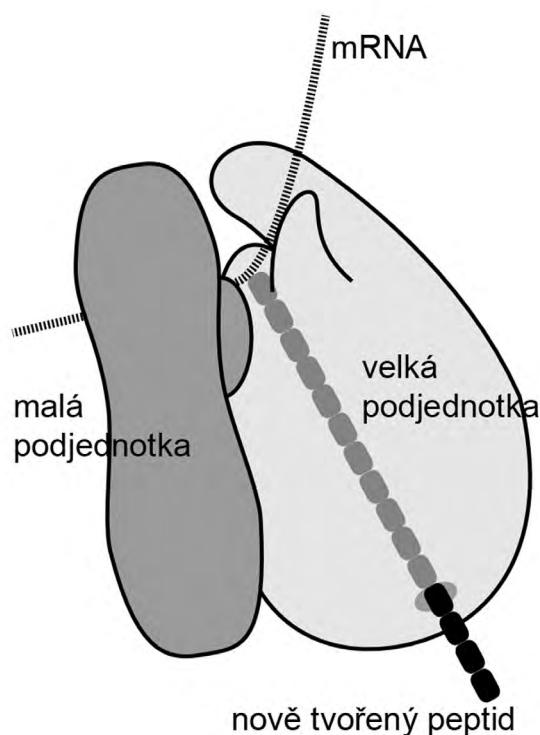
Endoplasmatické retikulum (ER) je různě velký a různě tvarovaný souvislý prostor, oddělený od cytosolu biologickou membránou. V diferencovaných buňkách se vyskytuje ve dvou formách. Rozeznáváme **granulární (drsné, GER)** a **agranulární (hladké, HER) endoplasmatické retikulum**. Je důležité si uvědomit, že hladké a drsné ER v sebe plynule přecházejí. Granulární endoplasmatické retikulum vzniká **integrací ribosomů na membránu ER**.

**Ribosomy** (obr. 5) jsou malé, elektronově densní partikule stabilní velikosti 20 x 30 nm (mimochoodem, pro tuto jejich velikostní stabilitu je lze využít jako měřítko na elektronogramech). Jsou permanentními součástmi cytoplasmy buňky, obsahují řadu metabolicky aktivních enzymů, ale nejsou obaleny membránou. Lze je proto označit, stejně jako některé dále popsané částice, za **nemembránové organely**. Jsou složeny ze dvou rozdílně velkých podjednotek. Velká podjednotka má přibližně sférický tvar a prochází jí kanálek, kterým je vydáván nově syntetizovaný peptidový řetězec. Na ni nasedá složitěji tvarovaná menší podjednotka. Obě se podílejí na vytvoření oblasti syntézy peptidu, kterou prochází dlouhá vláknitá molekula informační RNA (messenger RNA, mRNA). 63 % objemu ribosomů tvoří čtyři různé makromolekuly **ribosomální ribonukleové kyseliny** (rRNA, ribosomal RNA). Ve větší podjednotce nacházíme tři řetězce rRNA, v menší subjednotce je jeden řetězec rRNA. V ribosomech dále nacházíme asi 80 různých proteinů.

Ribosomy popsal v roce 1955 Palade. Krátkou dobu se nazývaly Paladeho granula, později se začal užívat nyní běžný název ribosomy. Ribosomy mají vzhledem k vysokému podílu rRNA afinitu k basickým barvivům – k hematoxylinu, toluidinové a metylénové modři. Ribosomy jsou sice svou velikostí pod rozlišovací schopností světelného mikroskopu, ale už v polovině 19. století byly v celé řadě buněk popsány basofilní oblasti cytoplasmy. Ve žlázových buňkách byly nazvány ergastoplasma, v neuronech Nisslova substance nebo Nisslova tělíska (Nissl sám tyto oblasti nazval bizarně tygroid), v ostatních buňkách se popisovaly basofilní komponenty nebo basofilní tělíska. Tímto způsobem byla na úrovni světelného mikroskopu určena lokalizace nahlučených ribosomů v cytoplasmě buněk.

Ribosomy se nacházejí ve všech buňkách, jejich počet a lokalizace je však různá. Ribosomy se vyskytují buď **volně v cytoplasmě**, nebo velkou subjednotkou **nasedají na membrány endoplasmatického retikula**. Membrány GER obsahují 2 integrační membránové proteiny, **riboforin I a II**. Tyto





Obr. 5: Ribosom

proteiny jsou místy, kde dochází k připojení velkých podjednotek ribosomů k membráně ER. Mezi volnými ribosomy a ribosomy vázanými na membrány nejsou morfologické rozdíly. Ribosomy se mohou v cytoplasmě vyskytovat jednotlivě nebo tvoří drobné prstencovité nebo spirálovité skupinky, kde jsou navzájem spojeny molekulou mRNA. Skupinky ribosomů se nazývají **polyribosomy** neboli polysomy.

Ribosomy hrají zásadní úlohu v **proteosyntéze**. Informační RNA obsahuje informaci – kód, který udává pořadí jednotlivých aminokyselin v proteinech, které mají být syntetizovány. Ribosomy hrají zásadní úlohu v dekódování, přeložení, translaci této informace v průběhu proteosyntézy. Na základě této informace jsou na ribosomech spojovány jednotlivé aminokyseliny v dlouhé polypeptidové řetězce.

**Kód obsažený v mRNA** je dán pořadím purinových a pyrimidinových basí. Sekvence 3 basí představuje kodón. Fyziologické proteosyntézy se účastní 20 aminokyselin. Pro jednotlivé aminokyseliny jsou vytvořeny specifické **transportní RNA** (tRNA, transfer RNA). Tyto poměrně malé molekuly obsahují místo, kde se může navázat „jejich“ aminokyselina, a také nesou na své molekule **antikodón** – antiparalelní uspořádání tří purinových a pyrimidinových basí. Dojde-li k navázání aminokyseliny, je tRNA aktivována. Po interakci kodónu a antikodónu v ribosomu je daná aminokyselina navázána do polypeptidového řetězce.

**Proteiny**, které jsou syntetizovány na **volných polyribosomech**, jsou produkovány **pro vlastní potřebu buňky**. Příkladem může být syntéza hemoglobinu v erytroblastech. Výdej polypeptidového řetězce je totiž **přímo do cytosolu**.

**Proteiny**, které jsou syntetizovány na **polyribosomech vázaných na membrány endoplasmatického retikula**, jsou nejdříve **segregovány v cisternách ER** a odtud pak putují do Golgiho komplexu. Jedná se především o proteiny určené **pro export z buňky** (a). Tyto proteiny jsou obvykle stříhány v buňkách ve formě sekrečních granul nebo vesikul. Na ribosomech připojených k membránám endoplasmatického retikula jsou syntetizovány také **integrální membránové proteiny** (b), které jsou zde zabudovány do membrány, a **lysosomální hydrolytické enzymy** (c), proteiny, které pro své hydrolytické vlastnosti musí být stále odděleny od ostatní cytoplasmy, i když jsou většinou využívány pro vlastní potřebu buňky.

Bez ohledu na další osud syntetizovaných proteinů **veškerá proteosyntéza začíná na volných polyribosomech** (obr. 6).

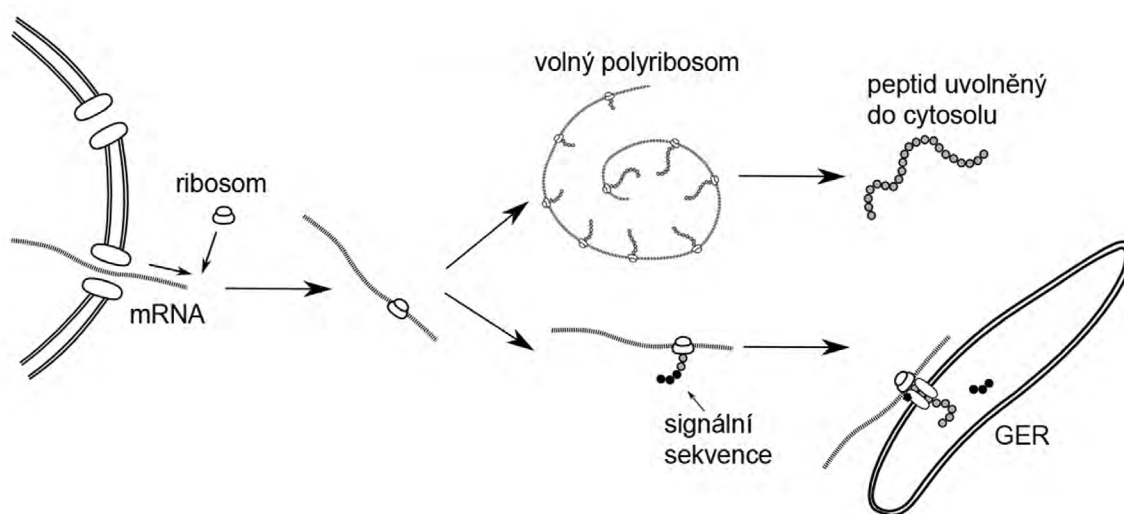
Pokud mRNA kóduje protein určený pro tři výše zmíněné funkce, je v ní také zakódován signál, který způsobuje, že se ribosomy po zahájení proteosyntézy připojují k membránám endoplasmatického retikula. Tento signál představuje úsek polypeptidového řetězce složený z 20–25 aminokyselin, který se nazývá **signální sekvence**. Ta se v cytosolu navazuje na **signální rozpoznávací partikuli (SRP)**, která zastavuje další tvorbu polypeptidu do té doby, než se naváže na **receptor signální rozpoznávací partikule**, který je uložen v membráně granulárního endoplasmatického retikula v blízkosti riboforinů. Po navázání na tento receptor je navíc větší podjednotka ribosomu pevně tzv. zadokována receptorem ribosomu, rovněž v těsném sousedství riboforinů. Signální sekvence a s ní celý nově vytvářený řetězec polypeptidu proniká do nitra cisterny granulárního endoplasmatického retikula. Signální sekvence představuje vodící strukturu. Proniknutí nově vytvořeného polypeptidového řetězce do cisterny granulárního endoplasmatického retikula se děje podél riboforinu I a II. Budoucí integrální membránové proteiny pak laterálně difundují přímo mezi molekuly fosfolipidů, což mohou opakovat v podobě smyček, počet transmembránových úseků integrálních membránových proteinů se tak charakteristicky liší.

**Vznik ribosomů** je dosti složitý. Ribosomální RNA, která tvoří základ obou podjednotek ribosomů, je syntetizována v jadérku. Proteiny, které jsou nedílnou součástí ribosomů, jsou jako ostatní proteiny syntetizovány na ribosomech v cytoplasmě buňky. Tyto proteiny vstupují do jádra a spojují se s molekulami rRNA. Vznikají tak podjednotky ribosomů, které jádro opět opouštějí jadernými póry. V cytoplasmě se vytvářejí kompletní ribosomy, které se mohou již účastnit proteosyntézy.

**Granulární endoplasmatické retikulum** tvoří v cytoplasmě buněk anastomozující **systém tubulů a plochých cisteren**, které jsou často uspořádány paralelně (obr. 11). Na zevním povrchu membrán granulárního endoplasmatického retikula jsou **připojeny ribosomy** nebo polyribosomy. Spojení s ribosomy dává granulárnímu endoplasmatickému retikulu typický granulární „drsný“ vzhled. Ribosomy způsobují výraznou basofilii celé organely.

Granulární endoplasmatické retikulum je kontinuální s tubuly hladkého endoplasmatického retikula. Obě struktury nejsou tedy od sebe v buňkách striktně odděleny, liší se však jak morfologicky, tak i funkčně. Cisterny granulárního endoplasmatického retikula jsou **kontinuální** také s **perinukleární cisternou jaderného obalu**.

Jak už bylo řečeno, základní funkcí granulárního endoplasmatického retikula je **segregace** nově vzniklých **proteinů**, které jsou určeny **pro export** z buňky, **proteinů nebezpečných** vlastní cytoplasmě a **integrálních membránových proteinů**. V cisternách granulárního endoplasmatického



Obr. 6: Volný polyribosom a navázání na GER

retikula také dochází k počáteční omezené **proteolýze**. Na vnitřním povrchu membrán granulárního endoplasmatického retikula je lokalizován specifický enzym – **signální peptidáza**, která odštěpuje od nově vzniklých proteinů signální sekvenci. Dochází tu i k **posttranslačním modifikacím** nově vytvořených polypeptidů a k sestavování složitých proteinových řetězců. Granulární endoplasmatické retikulum zajišťuje dále iniciální **glykosylaci** vznikajících proteinů, proto jsou zde v malé míře přítomny glykosyltransferázy.

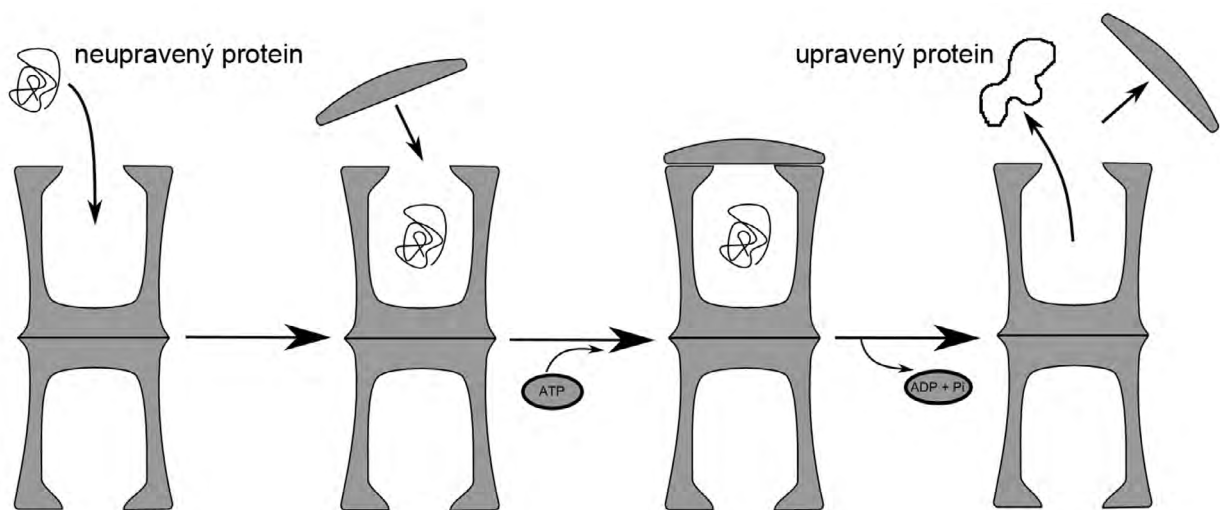
Granulární endoplasmatické retikulum je nejvíce vyvinuto v buňkách, které jsou specializovány na syntézu proteinů pro export. Jsou to například buňky vystylající aciny pankreatu, které produkují některé trávicí enzymy, dále fibroblasty, které produkují kolagen, nebo plasmatické buňky, které secernují imunoglobuliny.

Než budeme pokračovat výkladem o HER, využijeme zvláštního charakteru ribosomů a popíšeme strukturu podobně zařazované mezi nemembránové organely.

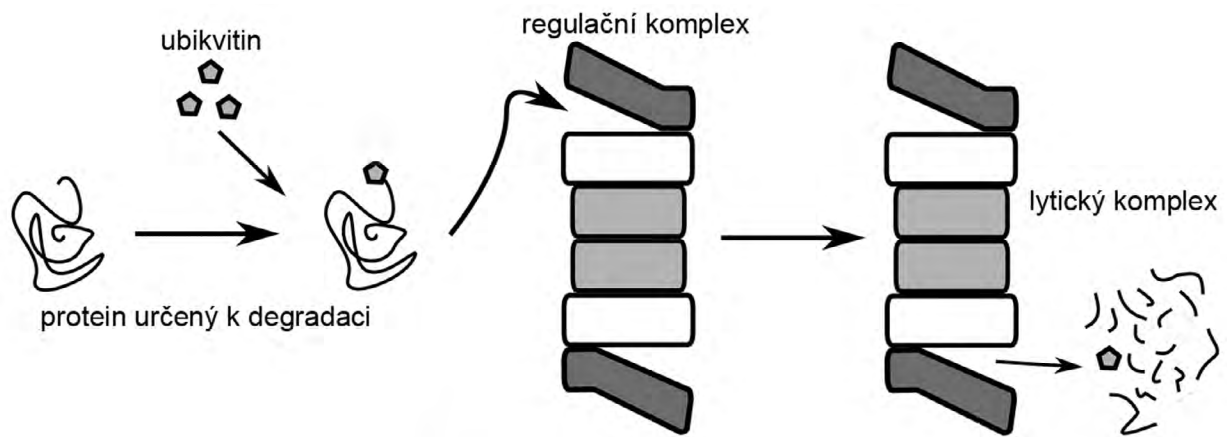
Při zkoumání odpovědi buněk na stresové podněty bylo zjištěno, že při např. zvyšující se teplotě začíná buňka syntetizovat nové proteiny, které např. napomáhají udržet konfiguraci a funkci enzymů i mimo jejich teplotní optimum. Tyto proteiny byly obecně nazvány „heat-shock proteins“ (**hsp**). Později se zjistilo, že podobné proteiny buňka produkuje i za fyziologických podmínek a že tyto proteiny napomáhají složit komplikovanou strukturu konečných proteinových produktů. Ne všechny proteiny se totiž složí do výsledné podoby automaticky, často mají více možností (krásným případem u ptáků je protein, který složen jedním způsobem funguje jako enzym laktátdehydrogenáza, složen jiným způsobem tvoří krystaliny v čočce oční). Záleží tedy i na buněčném „editoru“. Některé proteiny získávají konečnou podobu pouhým přiložením k matrici, jiné je nutno uzavřít do jakéhosi kontejneru o velikosti desítek nanometrů (obr. 7). Tyto děje většinou vyžadují energii v podobě ATP. Proteiny, které zajišťují finální konfiguraci vzniklého dalšího proteinu, byly obecně nazvány **chaperony** („gardedámy“).

Další zajímavou strukturou jsou **proteasomy** (obr. 8), cylindrické útvary velikosti 10x60 nm, ve kterých opět za spotřeby ATP probíhá digesce proteinů obsažených volně v cytosolu. „Víka“ kontejneru tvoří ubikvitin-dependentní regulační komplexy, tělo kontejneru tvoří vlastní proteolytický komplex. Signálem pro přijetí proteinu k proteasomové degradaci je jeho označení malým proteinem **ubikvitinem**. Proteasomová digesce hraje v buňce překvapivě důležitější roli než digesce lysosomální. Poprvé byly proteasomy spatřeny v roce 1960, funkce byla odhalena ale až v roce 1989. Vznik a obrat proteasomů zůstává zatím tajemstvím.

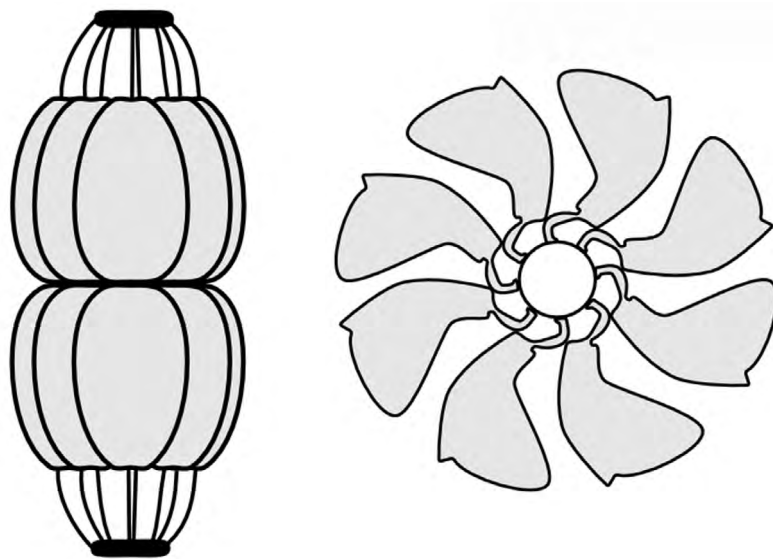
**Nanokapsle (vault, obr. 9)**, útvar o velikosti 41x72,5 nm (sic!), slouží jako nitrobuňčný dopravník variantní k vesikulám. Je složena ze tří proteinů a rRNA.



Obr. 7: Chaperon



Obr. 8: Proteasom



Obr. 9: Nanokapsle

**Hladké endoplasmatické retikulum** (obr. 10) vytváří v buňce také systém vzájemně propojených prostorů. Jedná se však spíše o **systém tubulů** různého průměru, i když ploché cisterny HER se někdy také vyskytnou.

Hlavní funkcí HER je **syntéza fosfolipidů** a jejich sestavování do biologických membrán. Hladké endoplasmatické retikulum dále hraje úlohu v **syntéze steroidů** za spotřeby cholesterolu dodávaného mitochondriemi tubulárního typu. Membrány hladkého endoplasmatického retikula obsahují některé z enzymů nezbytných pro tuto syntézu. Hladké endoplasmatické retikulum se účastní také **syntézy i štěpení glykogenu**. Jeho membrány vykazují aktivitu glukózo-6-fosfatázy. Hladké endoplasmatické retikulum je odpovědné za **neutralizaci a detoxikaci** určitých endogenních i exogenních toxických látek – například různých léků i alkoholu. K neutralizaci a detoxikaci tu dochází oxidací, metylací a konjugací s kyselinou glukuronovou (byla zde prokázána aktivita enzymu glukuronyltransferázy). Zvláštní úlohu hraje hladké endoplasmatické retikulum v průběhu svalové kontrakce v podobě sarkoplasmatického retikula (viz dále).

Hladké endoplasmatické retikulum je v jednotlivých typech buněk různě vyvinuto a plní také různé funkce. Je mohutně vyvinuto například v buňkách, které syntetizují steroidní hormony, nebo také v hepatocytech, kde se účastní detoxikace exogenních i endogenních toxických látek a hraje tu úlohu i při