

OBSAH

Slovo úvodem	1
I. POJEM INFORMACE	3
Množství informace	3
Informace a interpretace	4
Zachování informace	4
II. INFORMACE NA ÚROVNI MOLEKUL	5
K životu je nezbytná informace	5
Nukleové kyseliny	5
Nukleové kyseliny mají schopnost dlouhodobě uchovávat informaci nezbytnou k fungování organismu	7
Bílkoviny jsou vytvářeny podle předpisu DNA	9
Jaké informace nese nukleová kyselina?	12
Jaké informace nese bílkovina?	13
Omyly v informacích	14
Důsledky chyb	16
Co je to gen?	17
III. INFORMACE NA ÚROVNI BUŇKY	19
<i>PRINCIPY BUNĚČNÉ SIGNALIZACE</i>	19
Receptory a ligandy	20
Typy signalizací	20
Gap junctions	21
Každá buňka reaguje na mnoho signálů najednou	21
Umlčení signalizace	21
Integrace signálu	22
Signály přicházející z vnějšího prostředí jsou výrazně zesíleny	22
Paměť	23
Adaptace	23
Poruchy buněčné signalizace	25
<i>PŘEHLED ZÁKLADNÍCH SIGNALIZAČNÍCH DRAH A MOLEKUL</i>	
Typy ligandů a receptorů	26
Plynné hormony	26
Hydrofóbní a hydrofilní ligandy	26
Receptory	27
Druhé posly	29
Cyklický adenosinmonofosfát (AMP)	29
Vápenaté ionty	30
Inozitoltrisfosfát	30

IV. INFORMACE NA ÚROVNI ORGANISMU

IV.1. NERVOVÁ SOUSTAVA

Klidový membránový potenciál	33
Synaptické podráždění	36
Akční potenciál	37
Synapse	39
Neurotransmitery	40
Centrální nervová soustava	42
Smyslová soustava	43
Obecná fyziologie smyslů neboli psychofyzika	44
Smysly obratlovců	44
Smysly členovců	51

IV.2. ENDOKRINNÍ SYSTÉM

Tkáňové hormony	55
Hypotalamo-hypofyzární systém	55
Hormony slinivky břišní	56
Hormony štítné žlázy	57
Hormony ovlivňující hospodaření s vápníkem	57
Hormony kůry nadledvin	58
Hormony dřene nadledvin - katecholaminy	59
Ženské pohlavní hormony	59
Menstruační cyklus	60
Hormonální regulace těhotenství a porodu	61
Mužské pohlavní hormony	62

IV.3. IMUNITNÍ SYSTÉM

Jak náš imunitní systém rozpozná "vlastní" od cizího?	63
<i>Neadaptivní (vrozené) rozpoznání</i>	63
<i>Specifická imunitní odpověď</i>	63
Proč a jak jsou geny pro T- receptor a protilátky náhodně poskládány?	65
Jak mezi sebou buňky imunitního systému komunikují?	66
Závody ve zbrojení aneb co na to parazité	67

V. KOMUNIKACE MEZI ORGANISMY

Proč organismy komunikují?	69
Jak organismy komunikují?	70
Mezidruhová komunikace	70



Slovo úvodem

Jednotícím prvkem všech kapitol tohoto textu je termín informace. V letošním ročníku Biologické olympiády se budeme věnovat problematice přenosu a uchování informace v živé přírodě - tématu velice rozsáhlému a náročnému, zároveň však i velice důležitému pro pochopení mnoha jevů, které se v živé přírodě odehrávají. Jeho další výhodou pro účely Biologické olympiády je, že zpracování, uchování a přenos informace se odehrává na všech hierarchických úrovních biologických systémů. O "své" tedy nebudou připraveni "specialisté" na buněčnou a molekulární biologii nebo fyziologii, ani ti z Vás, kteří se zajímají o systematické obory nebo etologii.

Naším zájmem je, aby tato příručka i úlohy letošní Biologické olympiády, které jsou propojené úvahami o roli informace v přírodě, přispěly k logickému provázání jednotlivých úrovní Vašeho biologického poznání. Z didaktických důvodů je však tento text členěn hierarchicky (od definice informace, přes úroveň molekul, buňky, tkáni, organismu až ke komunikaci mezi organismy), ale již při zběžném čtení je zřejmé, že se jedná o umělé dělení. Např. v kapitole o buněčné úrovni přenosu informace je využito mnoha poznatků molekulární biologie, jsou zde však i vysvětleny některé fyziologické jevy a procesy. Podobná je i struktura ostatních kapitol, což ukazuje na zvláštní obecnou vlastnost pojmu informace.

Je jasné, že žádný přípravný text Biologické olympiády nemůže být vyčerpávající příručkou. Dvojnásob to platí v letošním roce, kdy byla vybrán pojem informace jako hlavní nosné téma. Velká část biologického poznání je totiž právě o tom, jak se informace v živých soustavách projevuje, předává, mění nebo uchovává.

Kromě uspořádání nukleových kyselin je velkým tematem dnešní biologie způsob, jakým je genetická informace využita pro fungování organismů. Intenzivně je proto studován přenos informace v buňce, mezibuněčná komunikace, role signalizačních molekul během zárodečného vývoje nebo vliv změny genetické informace na některá onemocnění - např. nádorové bujení. Vnímání, analýza, přenos a uchování informace hraje klíčovou úlohu též na úrovni celých organismů. Ne náhodou je dnes úsilí mnoha vědců zaměřeno na studium nervového, humorálního a imunitního systému, které tyto funkce zajišťují. Důležitou, ne-li zásadní, součástí etologie (vědy o chování živočichů) je komunikace mezi jednotlivými organismy - téma nesmírně široké a zajímavé, které se zcela vymyká možnosti důkladnějšího zpracování v našem textu.

Tematická šíře ovlivnila strukturu textu, který máte před sebou. Vzhledem k nemožnosti zpracovat tuto problematiku v plně šíři, byli jsme nuceni vybrat jen to, co považujeme za nejdůležitější. V textu schází i kapitola věnovaná roli informace v zárodečném vývoji - téma "Rozmnožování a vývoj organismů" bylo vybráno pro 35. ročník Biologické olympiády a bude tedy podrobně zpracováno v příslušném přípravném textu. Jistě neprávem byly též opomínuty rostliny, houby, prvoci, eubakterie, archebakterie...

Podobné je to i s tematem komunikace mezi organismy, které je nesmírně široké a podle našeho názoru je není možné zevrubně zpracovat jako stručnou kapitolu této brožury. Rozhodli jsme se tedy využít knihu *Zdeňka Veselovského "Chováme se jako zvířata?"* jako snad všeobecně dostupný studijní materiál vysoké kvality. Naše snaha o vlastní verzi etologického textu by v tomto případě byla zbytečným "nošením dříví do lesa", proto jsme se omežili jen na stručný nástin problematiky.

Téma letošního ročníku biologické olympiády "Informace v živých systémech" je velice zajímavé svým celostním pojetím a dopadem, a to nejen co se týká toku informací mezi organismy (jak se nejčastěji laicky chápe), ale hlavně svou univerzálností. Bez jeho studia totiž nepochopíme vzájemné vztahy mezi částmi organismu, popř. vztahy mezi částí a celkem.

Pro zjednodušení můžeme rozdělit problematiku informace v živých soustavách minimálně na tři úrovně:

- informace na úrovni molekul a buňky
- informace na úrovni jedince (organismu)
- informace na úrovni populace a společenstva

z nichž tento text pokrývá první dvě úrovně. Třetí úroveň, hierarchicky nejvyšší, je řešena formou odkazu na příslušnou literaturu - viz dále a výše.

Když jsme přípravný text napsali, uvědomili jsme si, že je v této podobě pochopitelný pro studenty nejvyšších ročníků gymnázia. Jinak to ani být nemůže, pokud jsme do něj chtěli začlenit nejnovější poznatky tak rychle se rozvíjejících oblastí vědy jako je např. buněčná nebo molekulární biologie. Charakter textu se (podobně jako v předcházejících letech) snaží být integrující a spojit vaše vědomosti z různých biologických oborů získané někdy spíše útržkovitě v souvislosti s učivem botaniky, zoologie, biologie člověka, ekologie atd. Považovali jsme právě proto za důležité a užitečné napsat text řešící dané téma z pohledu moderní biologie.

Na druhé straně chceme studentům zejména nižších ročníků ulehčit orientaci v problematice a umožnit postupné osvojování partií textu pomocí nejpřístupnější literatury - učebnic základních a středních škol.

Z klasických učebnic pro základní školy doporučujeme zopakovat si látku knih *Linc. R. aj.: Přírodopis 7. roč., Scientia Praha 1991, 3. vyd., 143s.* a *Stoklasa, J. aj.: Přírodopis pro 9. roč. Organismy, prostředí, člověk, NČGS Praha 1996, 64 s.* V řadě "ekologického" přírodopisu doporučujeme učebnice *Kvasničková, D. aj.: Poznáváme život - přírodopis pro 6., 7. a 9. ročník, Fortuna Praha 1995 a 1996.* Z učebnic nových řad uvádíme pouze loni vydanou *Dobroruka L.J. aj.: Přírodopis I pro 6. roč., Scientia Praha 1997.* Další odkazy uvádíme podle úrovní:

- molekulární a buněčná - 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 14, 15
- organismus - 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 12, 13, 14
- etologie - 2, 7, 8, 14
- ekologie - 1, 2, 7, 12, 14 a přípravný text 32. ročníku BiO : Storch, D. a Mihulka S.: Ekologie, Praha, IDM 1997.

1. Kincl, L. aj.: Biologie rostlin pro I. roč. gymnázia, Fortuna Praha 1993, 112 s.
2. Papáček, M. aj.: Zoologie, Scientia Praha 1994, 285 s.
3. Novotný, I. a Hruška, M.: Biologie člověka, Fortuna Praha 1995, 136 s.
4. Kubišta, V.: Kapitoly z obecné biologie, Fortuna Praha 1993, 90 s.
5. Dostál, P. aj.: Kapitoly z obecné biologie, SPN Praha 1994, 79 s.
6. Nečásek, J.: Genetika, Scientia Praha 1993, 112 s.
7. Jelínek, J. a Zicháček, V.: Biologie, FIN Olomouc 1996, 415 s.
8. Zicháček, V.: Zoologie, FIN Olomouc 1995, 292 s.
9. Kubát, K. aj.: Botanika, Praha, Scientia 1998, 231 s.
10. Lenochová, M.: Biologie pro I. roč. gymnázií, SPN Praha 1984, 1. vyd., 256 s.
11. Bašovská, M.: Biologie pro II. roč. gymnázií, SPN Praha 1985, 1. vyd., 288 s.
12. Stloukal, M. aj.: Seminář a cvičení z biologie pro IV. roč. gymnázií, SPN Praha 1986, 1. vyd., 360 s.
13. Rosypal, S.: Přehled biologie, SPN Praha 1987, 1. vyd., 684 s.
14. Kubišta, V.: Buněčné základy životních dějů. Praha, Scientia 1998, 210 s.

Doufáme, že Vám tento text přinese nové a snad i zajímavé a čerstvé informace, které prohloubí Vaše biologické vzdělání a posílí Váš zájem o tuto vědeckou disciplínu.

Autoři

I. POJEM INFORMACE

Pojem informace je v běžném životě spojován s dozvídáním se něčeho, anebo s možností něco se dozvědět. Tomu, co se dozvídáme, anebo co se můžeme dozvědět, říkáme informace. O informaci ovšem mluvíme i v případě, kdy nevíme, zda u příjemce informace vůbec lze hovořit o nějakém vědění nebo dokonce vědomí - v biologii hovoříme o tom, že jednotlivé buňky (či dokonce molekuly) přijímají určité informace, jindy hovoříme o zpracování informace stroji. Pokusme se zamyslet nad tím, co vlastně pojem informace znamená.

Informace není totéž, co zpráva. Zatímco zpráva je něco konkrétního, objektivního a bezprostředně vnímatelného, o informaci lze hovořit vždy jen ve vztahu s příjemcem. Informace je to, co zpráva *obsahuje* a tento obsah může být pro každého příjemce jiný. Účtenka obchodníka z desátého století nesla zcela jinou informaci pro toho obchodníka, než pro dnešní archeology, kterým může mimo jiné přinést třeba i informaci, čím se tehdy psalo. Naopak, různé zprávy mohou přinést za určitých okolností tutéž informaci. Například zpráva "Přijdu v pět" může nést tutéž informaci, jako zpráva "přijdu tak, jak jsme se původně domluvili", ovšem pouze pro toho, s kým se to domlouvalo. Pokud tedy chceme uchopit, co je to informace, museli bychom se zamyslet, co v tomto případě znamená "stejná informace". Došli bychom k závěru, že pro onoho "zasvěceného" příjemce jde o stejné rozlišení jedné z možností oproti jiným možnostem: před přijetím informace existovalo několik možností, zatímco po jejím přijetí platí už jen jedna. Pro jiného příjemce jde o jinou informaci, poněvadž ono rozlišení z možností bylo jiné (už tím, že možnosti byly jiné).

Takovýto výběr z možností, odlišení jedné možnosti vůči jiným je základní rys informace. Důležité je, že zatímco sama informace, tedy ono odlišení, je nespojitě a ostré, ona množina možností nemusí být ani spočetná, ani nijak omezená. Informace "výsledek vyšel 3,51234" je například výběrem z nekonečné a spojitě množiny možností (v případě že mohlo vyjít jakékoli reálné číslo).

To vše platí i v živé přírodě. Molekuly, buňky a organismy si předávají informace, komunikují. Každá přijatá informace znamená výběr z nějakých možností, jejich omezení. Signály přijaté z vnějšího prostředí (pokud něco znamenají, tedy nesou informaci) omezují možnosti dalšího chování příjemce. Genetická informace je taktéž výběrem z možností - každý organismus by se mohl během svého individuálního vývoje vyvinout jakkoli (i nijak), ovšem právě genetická informace zajišťuje, že se vyvine právě jen jedním způsobem, totiž do jedince podobného svým předkům. Jedinci z téhož druhu sdílejí z větší části stejnou genetickou informaci, což znamená, že možnosti jejich vzhledu i fungování jsou stejným způsobem omezené a jedinci jsou si proto podobní. I význam genetické informace během utváření individuálního organismu bude zřejmý, pokud informaci budeme chápat jako výběr z možností: ontogenetický vývoj jedince je posloupností jistých kroků (stadií), přičemž v každém stadiu existuje mnoho možností dalšího vývoje a genetická informace z nich vybírá a tak další vývoj usměrňuje.

Množství informace

Množství informace obsažené v nějaké zprávě (nebo struktuře, kterou můžeme také chápat jako "zprávu o sobě samé") je měřitelné, byť s určitými obtížemi. Jednotkou informace je jeden bit, který odpovídá výběru právě jedné ze dvou možností, tedy rozlišení dvou možností od sebe. Zpráva má tolik bitů, kolik takovýchto elementárních rozlišení je třeba k její přesné specifikaci. Můžeme si to představit jako známou hru, kdy jedna osoba hádá, který předmět má druhá osoba na mysli, ovšem smí se ptát jen otázkami, na něž lze odpovědět *ano* či *ne*. Obsah informace pak odpovídá minimálnímu počtu takto položených otázek. Je zřejmé,

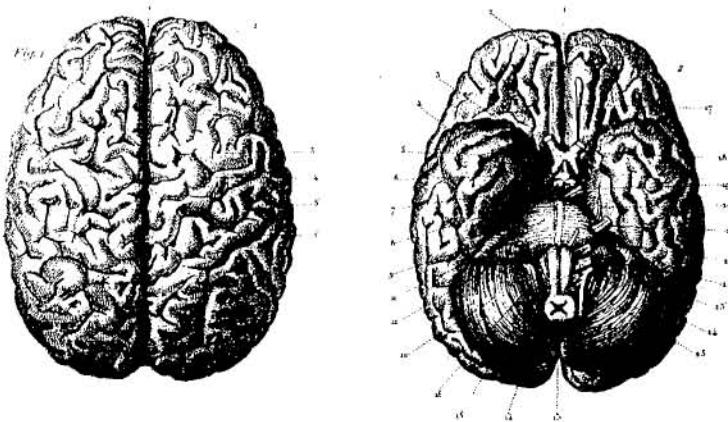
že množství informace souvisí se složitostí - čím složitější je to, co informací obsahuje, tím více takovýchto základních kroků rozlišení musíme vykonat.

Informace a interpretace

Když molekula, buňka, jedinec či jakýkoli jiný příjemce přijme nějakou zprávu či signál, může jej interpretovat různě, může z něj totiž získat pokaždé jinou informaci. Pokud je důležité, aby tentýž signál měl pokaždé stejný význam (nesl tutéž informaci), je nutné, aby sám příjemce už měl *informaci*, jak tuto zprávu či signál interpretovat. Tato "vnitřní" informace předem omezuje možnosti, z nichž se vybírá právě přijetím vnější zprávy či signálu. U živých soustav může být tato informace zděděná (pak jde o genetickou informaci), anebo může vyplývat přímo z povahy věci, tedy z fyzikálních či geometrických zákonitostí nebo z omezení daných předchozím vývojem. Informační procesy v živých soustavách si můžeme představit jako složité kaskády, kdy každá informace omezuje možnosti a tak určuje, jaké informace budou v budoucnosti přijaty, jak budou přicházející zprávy interpretovány.

Zachovávání informace

Pro živou přírodu, na rozdíl od přírody neživé, je charakteristické, že informace přetrvávají po dlouhou dobu, existuje paměť. Mohli bychom se ptát, proč je dlouhé přetrvávání informace charakteristické právě pro živé soustavy. Odpověď je jednoduchá, ale ne zcela triviální. Živé soustavy jsou právě svou schopností dlouhodobě udržet informaci živými soustavami, jinými slovy skutečnost, že kolem sebe vidíme živé soustavy, je dána právě jejich schopností dlouhodobě uchovávat informaci. I jiné struktury než jsou živé soustavy (např. vzdušné viry, oheň, řeka) mají některé rysy charakteristické pro život, jako je výměna látková, individuální vývoj, dokonce i reprodukce, ovšem tyto struktury většinou existují jen krátce a vždy vznikají znovu. I u nich můžeme pochopitelně pozorovat jisté trvání informace, tato informace však trvá většinou kratší dobu a není zdaleka tak specifická a přesná, jako u živých soustav. Příkladem je řeka, která teče stále stejně proto, že má informaci (omezené možnosti) kudy téci, dané tvarem jejího koryta. Sám tvar koryta však nemá nijak zajištěno trvání a neustále se mění, částečně i činností samotné řeky. Naproti tomu o vzhledu a fungování živých organismů rozhoduje informace, která sama má zajištěny mechanismy umožňující její přetrvání. Živé soustavy kolem sebe vidíme proto, že informace nutná k jejich opětovnému vznikání a jejich trvání měla schopnost se zachovat.



II. INFORMACE NA ÚROVNI MOLEKUL

K životu je nezbytná informace

Děje, které umožňují existenci organismů, jsou velmi složité. Každá buňka, z nichž jsou živé organismy sestaveny, je tvořena celou řadou účelně uspořádaných molekul, které mají různé životně nezbytné funkce: udržují tvar a stavbu buňky, zabezpečují přísun živin a jejich zpracování, vyrábějí potřebné molekuly, zabezpečují rozmnožování atp. Všechny tyto složité děje probíhají poměrně rychle, v neobyčejné souhře a téměř bezchybně. Jak to všechno buňka dokáže? Kde jsou uloženy klíčové pokyny pro fungování buňky i pro vytváření organismu daného tvaru, vlastností a chování? Jakým způsobem buňka s těmito pokyny nakládá?

Biomolekuly

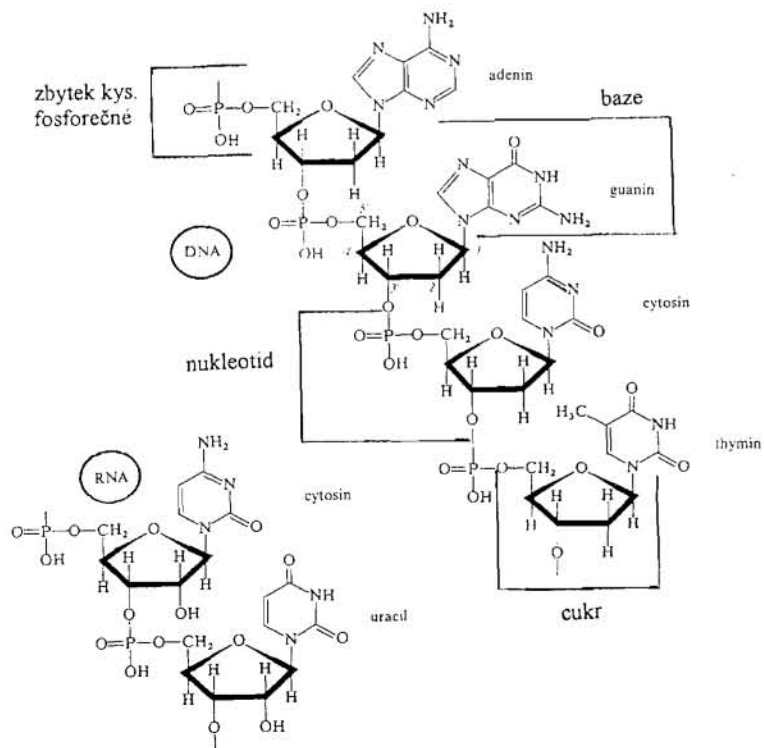
Unikátní vlastností živých organismů je přítomnost poměrně velkých a složitých molekul schopných zastávat určité pro život nezbytné funkce. **Tuky** (lipidy) jsou sloučeniny vyšších mastných kyselin a glycerolu, k nimž se mohou připojit ještě další molekuly. Jsou nerozpustné ve vodě a obsahují velké množství využitelné energie. Odvozené fosfolipidy obsahují navíc zbytek kyseliny fosforečné a díky svým fyzikálním vlastnostem umožňují vznik klíčové buněčné struktury - biologické fosfolipidové membrány. **Cukry** (sacharidy) se mohou spojovat do dlouhých a větvených molekul polysacharidů. Tvoří je C, H a O obvykle v poměru blízkém 1:2:1, mohou však obsahovat i aminoskupiny. Jsou přítomny téměř všude v buňce, kde mají nejenom funkci pohotové zásobárny energie, ale také funkci stavební - jsou například základní složkou buněčných stěn. **Bílkoviny** (proteiny) jsou dlouhé řetězce sestavené z 20 různých aminokyselin spojených peptidickou vazbou, obsahují C, H, O, N a někdy i S. Mají také stavební funkci (jsou např. součástí membrán, organel a dalších buněčných struktur), ale jejich klíčovou vlastností je schopnost katalyzovat nejrůznějších chemické reakce, takže v buňce probíhají i děje, ke kterým jinde ve volné přírodě v podstatě nedochází. Bílkoviny s touto schopností označujeme jako **enzymy**. **Nukleové kyseliny** jsou řetězky pospojovaných molekul nukleotidů, které společně vytvářejí cukrfosfátovou kostru s napojenými speciálními dusíkatými molekulami - bazemi.

Nukleové kyseliny

Abychom mohli začít hledat odpověď na tyto otázky, musíme se nejdříve seznámit s nukleovými kyselinami, které skutečně najdeme v buněčném jádře (latinsky nucleus). V organismech najdeme dva druhy nukleových kyselin, kyselinu ribonukleovou (**RNA**) a kyselinu deoxyribonukleovou (**DNA**). Oba dva druhy nukleových kyselin mají podobnou nukleotidovou stavbu, tedy jsou tvořeny dlouhým řetězcem velkého počtu nukleotidů. Každý nukleotid sestává z pětiuhlíkového cukru, báze a zbytku kyseliny fosforečné. V RNA najdeme cukr ribózu, zatímco v DNA deoxyribózu, která se od ribózy liší pouze v absenci jednoho atomu kyslíku. Molekuly cukru jsou vzájemně propojeny zbytky kyseliny fosforečné, které jsou zodpovědné za kyselý charakter DNA a RNA. Cukry spojené fosfátovými skupinami tvoří cukrfosfátovou kostru nukleových kyselin. Na ni jsou připojeny dusíkaté báze: adenin (A),

guanin (G), cytosin (C) a tymin (T) v DNA, v RNA najdeme místo tyminu uracil (U), který má ovšem podobné vlastnosti jako tymin (obr. II. 1).

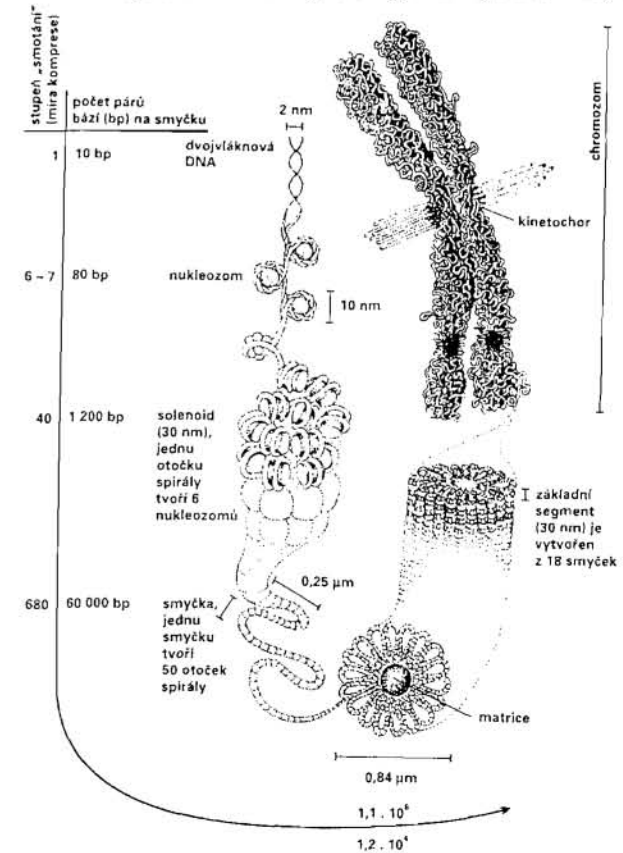
Uracil místo tyminu a ribóza místo deoxyribózy není jediný rozdíl mezi DNA a RNA. DNA je složena ze dvou vláken stočených do tvaru šroubovice a je součástí chromozómů. Právě DNA je materiálem, v němž je uložena u všech organismů (kromě některých typů virů využívajících RNA) dědičná informace, která je předávána z generace na generaci a podle níž jsou vytvářeny buněčné bílkoviny. RNA je jednovláknová a v buňce zaujímá složité trojrozměrnou strukturu, je méně stabilní než DNA a vykonává celou řadu funkcí při zpracování dědičné informace. Můžeme ji najít téměř kdekoli v buňce a podle její funkce i umístění rozlišujeme několik základních typů. **mRNA** (m z anglického messenger - posel) je kopií určitého místa na DNA, **genu**, podle něž se může vytvořit příslušná bílkovina. **tRNA** (transferová, přenosová) se také účastní vytváření bílkovin a to jako překladáč jazyka nukleových kyselin (pořadí bází) do jazyka bílkovin. Také **rRNA** (ribozomální) se podílí na tvorbě bílkovin, neboť je hlavní součástí ribozómů, na nichž syntéza probíhá. Kromě těchto tří základních typů se však zejména v jádře nachází celá řada dalších typů molekul RNA se specifickými, mnohdy dosud ne zcela objasněnými funkcemi. Všechny buněčné RNA vznikají přepisem (**transkripcí**) podle DNA (viz dále).



Obr. II. 1: Základní stavební kameny nukleových kyselin

Nukleové kyseliny mají schopnost dlouhodobě uchovávat informaci nezbytnou k fungování organismu

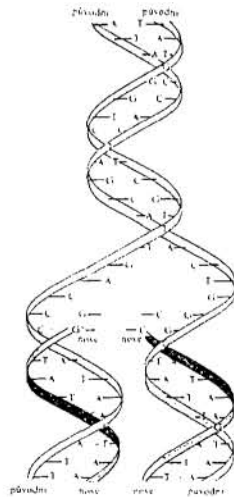
Při dělení musí každá nově vzniklá dceřiná buňka získat celou informaci nezbytnou k životu. To je zabezpečeno předáním funkčního jádra, respektive jaderného obsahu, a nezbytných organel. Aby každá ze dvou buněk mohla dostat kompletní informaci, je potřeba tuto informaci zdvojit - okopírovat. Pokud dojde k chybě při kopírování nebo při předávání jaderného materiálu, vznikne poškozený nebo neživotaschopný organismus. Hlavní složkou jaderného materiálu je u všech buněčných organismů DNA a pouhým přenosem např. virové DNA do buňky můžeme způsobit infekci: začnou vznikat virové bílkoviny popřípadě i funkční virus. Z toho jasně vyplývá, že materiálním nositelem dědičné informace je DNA, která je uložena v jádře nebo, u organismů prokaryotického typu s jednodušší stavbou buňky, v jediné velké kruhové molekule DNA. Molekuly DNA, které nesou dědičnou informaci, jsou zpravidla asociovány s bílkoviny a spolu s nimi tvoří vysoce organizovaný útvar zvaný **chromozóm** (obr. II. 2).



Obr. II.2. Struktura eukaryotického chromozómu

Buňky prokaryotického typu obsahují jediný velký kruhový chromozóm, u eukaryot najdeme chromozómy lineární a zpravidla ve větším počtu, např. lidské buňky obsahují 46 chromozómů. Odlišnější situace je ale u virů, kde může být dědičná informace nesena v podobě dvouřetězcové nebo jednořetězcové DNA nebo RNA a je v bílkovinném obalu uložena nejrůznějšími způsoby.

Informaci je nezbytné nejenom vytvořit, ale zejména uchovat a zpracovávat. Dlouhodobé předávání a tím i uchování dědičné informace a do značné míry i její zpracování je umožněno jedinečnou vlastnostíází, které mohou vzájemně interagovat a spojit tak dvě cukrfošfátová vlákna do dvoušroubovice. Jejich interakce vedoucí k propojení totiž není nahodilá, nýbrž probíhá podle určitých neměnných pravidel: adenin může vytvořit dvojici pouze s tymínem (popřípadě jeho náhradníkem uracilem), guanin tvoří dvojici s cytozinem. Tato vlastnost zvaná **komplementarita** (doplňkovost), umožňuje přesné kopírování DNA. Během kopírování v jádře dojde k rozpletení dvoušroubovice DNA na dvě samostatná vlákna, která jsou tvořena jednotlivými nukleotidy řazenými za sebou. Každý nukleotid nese jednu ze čtyřází. Při kopírování, které provádí enzym DNA-polymeráza, je proti každému nukleotidu zařazen nový nukleotid na základě principu komplementarity, tedy např. proti nukleotidu sází A je zařazen pouze nukleotid nesoucíází T. Tímto proces vznikne na každém vlákně z původní dvoušroubovice řetězec nový, identický s druhým původním vláknem. Dvě nově vzniklé identické dvoušroubovice DNA pak mohou být předány dceřiným buňkám při dělení - vzniknou 2 nové buňky se stejnou dědičnou informací. Proces kopírování DNA se jmenuje **replikace** (obr. II. 3).



Obr. II.3: Schematické znázornění replikace DNA

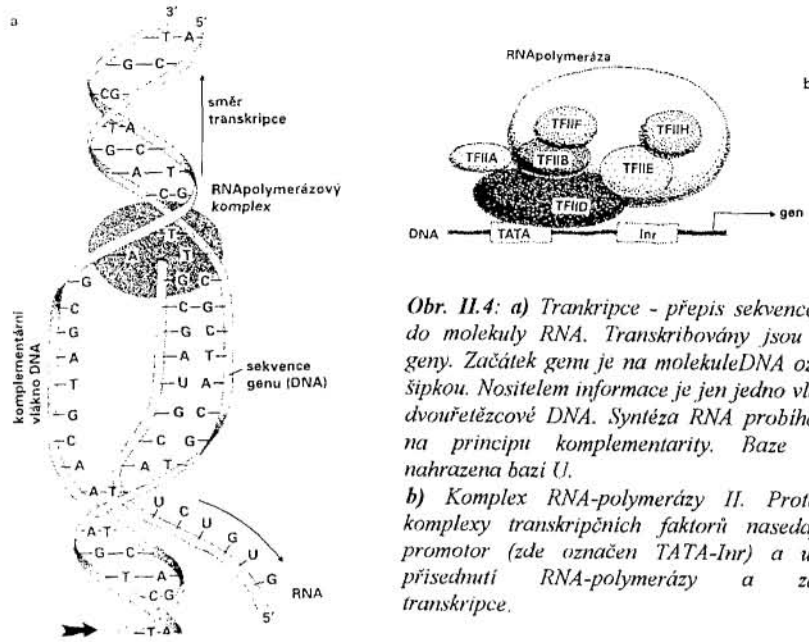
Replikace je neobyčejně důležitý proces, který zabezpečuje dvě unikátní vlastnosti živých soustav - schopnost rozmnožování a dědičnost. Na molekulární úrovni je vlastně zajištěna docela jednoduchými pravidly komplementarity, která sama jsou dána chemickými vlastnostmiází. Baze ve dvou vlákněch dvoušroubovice jsou totiž propojeny vodíkovými můstky. Adenin a tymin mohou vytvořit pouze dva vodíkové můstky, zatímco guanin a cytozin jsou propojeny třemi můstky. Z toho také vyplývá, že vazba mezi G a C je obecně silnější než vazba mezi A a T. Replikace DNA nezačíná náhodně na kterémkoliv místě molekuly, ale obvykle zahajuje na tzv. replikačním počátku, speciálním úseku dvoušroubovice DNA, kde převažují AT páry. V takovém místě je totiž mnohem snazší dvoušroubovici rozplést, což je počátečním krokem replikace. Enzym DNA-polymeráza vytváří nové vlákno vždy pouze podle nějaké předlohy, tedy podle vlákna původního. Nikdy tedy působením DNA-polymerázy nemůže vzniknout úplně nová molekula DNA. Navíc DNA-polymeráza dovede pouze prodlužovat už nějaké existující, byť velmi krátké vlákno nukleové kyseliny, replikace DNA tedy nikdy nezačíná zařazením prvního komplementárního nukleotidu, ale jedině připojením komplementárního nukleotidu k už existujícímu kousíčku nukleové kyseliny. DNA-polymeráza také může vytvářet DNA jenom v jednom směru a to tak, že připojuje fosfátovou skupinu jednoho nukleotidu na cukernou složku nukleotidu předchozího. Tyto vlastnosti DNA-polymerázy do značné míry určují průběh replikace a platí zcela univerzálně pro všechny živé organismy.

Bílkoviny jsou vytvářeny podle předpisu DNA

Přísne zásady párování jednotlivýchází umožňují také kopírování určitých úseků DNA do molekul RNA. Všechny výše jmenované RNA vznikají touto **transkripcí** (angl. přepis), kterou pod přísnou kontrolou řady dalších proteinů, tzv. transkripčních faktorů, provádí enzym RNA-polymeráza. Molekuly mRNA vznikají kopírováním jednoho vlákna dvouřetězce DNA. Které vlákno bude kopírováno, kterým směrem transkripce poběží a za jakých okolností, to vše je určeno vlastnostmi promotoru, což je úsek DNA před začátkem genu. Jej rozeznávají transkripční faktory a RNA-polymeráza (obr. II. 4). Mnohé RNA mají v buňce vlastní funkci již v podobě ribonukleové kyseliny (viz např. rRNA), ale mRNA je použita jako návod na výrobu proteinu. Tato molekula je přepravena k ribozómům, na nichž výroba bílkovin probíhá. Ne vždy je však mRNA v takovém stavu, že se dá ihned použít k výrobě proteinů. Obvykle obsahuje kromě tzv. **exonů** - úseků funkčních, podle nichž může být bílkovina vyrobena, také oblasti bezesmyslu pro syntézu bílkovin - **introny**. Tyto oblasti musí být odstraněny a smysluplné exony znovu správně spojeny, což se děje v přísně regulovaném a hlídaném procesu zvaném sestřih. Rozdělení oblastí genů na exony a introny je typické pro eukaryota a archebakterie. U eubakterií je přítomnost intronů zcela vyjimečná a rozhodně nepůvodní.

Jak probíhá převádění textu v jazyce nukleových kyselin (4 různé baze) do jazyka bílkovin (20 různých aminokyselin)? Vlákno nukleové kyseliny nese informaci v podobě pořadíází. Kdyby každá baze určovala jednu aminokyselinu, mohli bychom sestavit bílkoviny jenom z těchto čtyř aminokyselin. To je však pro vznik funkčních bílkovin málo. Kdyby byly jednotlivé aminokyseliny určeny dvojicemiází, je to již sice lepší, ale pořad získáme pouze 16 různých slov (4^2), což pro 20 různých aminokyselin stále ještě nestačí. Nejmenší "slovo", které nám již jednoznačně určí každou z 20 aminokyselin, je tedy trojiceází - takovýchto slov můžeme ze 4ází vytvořit 64. To je sice naopak více než potřebujeme, ale v tomto případě je nadbytek lepší než nedostatek. Buňka využívá všech 64 slov, z nichž čtyři určují začátek a konec překládané informace (jsou to vlastně interpunkční znaménka) a zbývajících 60 určuje příslušné

aminokyseliny. Trojicím bází v nukleové kyselině kódujícím určitou aminokyselinu říkáme triplet nebo také kodón a pořadí těchto kodónů určuje pořadí aminokyselin v bílkovině.



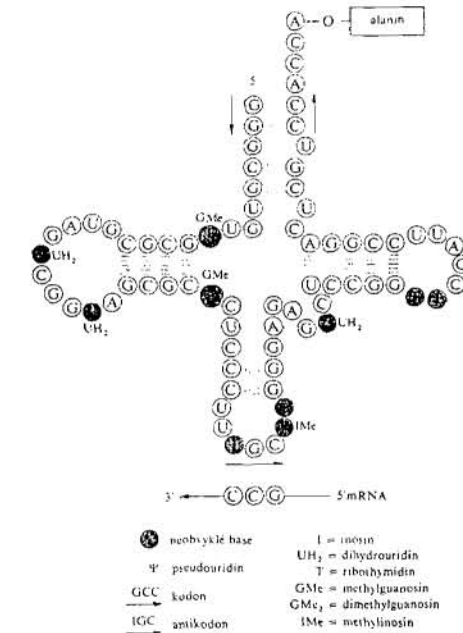
Obr. II.4: a) Transkripce - přepis sekvence genu do molekuly RNA. Transkribovány jsou pouze geny. Začátek genu je na molekule DNA označen šipkou. Nositelem informace je jen jedno vláknko z dvouřetězcové DNA. Syntéza RNA probíhá opět na principu komplementarity. Baze T je nahrazena bází U.
 b) Komplex RNA-polymerázy II. Proteinové komplexy transkripčních faktorů nasedají na promotor (zde označen TATA-Inr) a umožní přisednutí RNA-polymerázy a začátek transkripce.

Protože kodónů máme nadbytek, jsou některé aminokyseliny určeny až 6 různými triplety. Většinou jsou to právě ty aminokyseliny, které se v bílkovinách vyskytují často. Kód, podle něhož jsou aminokyseliny k jednotlivým trojicím nukleotidů přiřazovány, je společný všem organismům na Zemi, což je jedním z nejsilnějších důkazů pro existenci společného předka všeho živého (obr. II. 5).

		druhé písmeno				
		U	C	A	G	
první písmeno	U	UUU - fenylalanin UUC - fenylalanin UUA - leucin UUG - leucin	UCU - serin UCC - serin UCA - serin UCG - serin	UAU - tyrosin UAC - tyrosin UAA - STOP UAG - STOP	UGU - cystein UGC - cystein UGA - STOP UGG - tryptofan	U C A G
	C	CUU - leucin CUC - leucin CUA - leucin CUG - leucin	CCU - prolin CCC - prolin CCA - prolin CCG - prolin	CAU - histidin CAC - histidin CAA - glutamin CAG - glutamin	CGU - arginin CGC - arginin CGA - arginin CGG - arginin	U C A G
	A	AUU - izoleucin AUC - izoleucin AUA - izoleucin AUG - metionin	ACU - treonin ACC - treonin ACA - treonin ACG - treonin	AAU - asparagin AAC - asparagin AAA - lysin AAG - lysin	AGU - serin AGC - serin AGA - arginin AGG - arginin	U C A G
	G	GUU - valin GUC - valin GUA - valin GUG - valin	GCU - alanin GCC - alanin GCA - alanin GCG - alanin	GAU - aspartát GAC - aspartát GAA - glutamát GAG - glutamát	GGU - glycin GGC - glycin GGA - glycin GGG - glycin	U C A G

Obr. II. 5: Genetický kód

Představme si DNA jako obrovskou knihovnu plnou knih napsaných ve zvláštním jazyce a obsahujících důležité informace. Tak důležité, že není dovoleno knihy z knihovny vyndat a odnést, ale musí se vytvářet kopie, aby se originál nepoškodil. mRNA, která je právě takovouto kopií úseku na DNA, a podle níž se má vytvořit nová bílkovina, se v cytoplazmě spojí s ribozómem, organelou složenou z molekul rRNA a několika desítek proteinů. Podstatou celého procesu vzniku bílkoviny je přeložení zprávy "zapsané" v tripletech do bílkoviny "zapsané" v aminokyselinách. Ribozóm je prostředím, v němž pracují další důležité účastníci překladu - mRNA, což je překládaný text, a slovník - molekuly tRNA. Jednotlivé molekuly tRNA hrají roli jednotlivých slovníkových hesel - na jednom svém konci nesou navázanou určitou aminokyselinu a na druhém příslušný triplet, který páruje s trojicí nukleotidů na mRNA - tzv. antikodon (obr. II. 6).



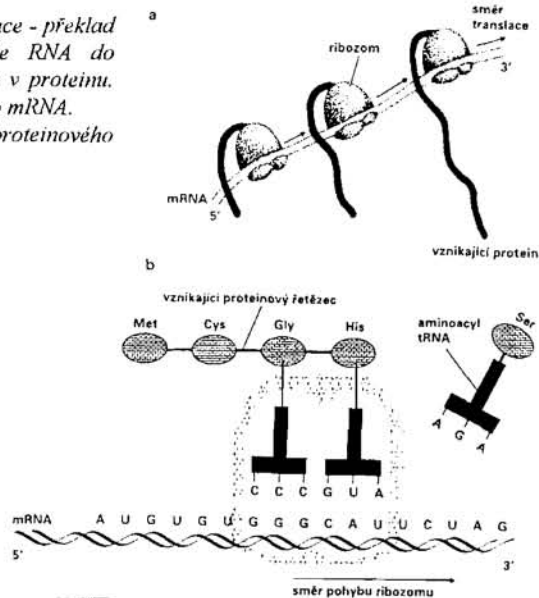
Obr. II.6: Uspořádání a sled nukleotidů v tRNA, která slouží k přenosu alaninu. V tRNA jsou hojně využívány neobvyklé báze, ty jsou ve schématu vyznačeny. Označena je i poloha kodonu a antikodonu. Připojení aminokyseliny na tRNA zprostředkovává enzym aminoacyl-tRNA-syntetáza.

Na ribozómu dochází k párování tripletů mRNA s příslušnými tRNA nesoucími navázané aminokyseliny. Ribozóm je schopen tyto aminokyseliny navzájem spojit peptidickou vazbou a oddělovat je od tRNA. Přitom se posouvá po mRNA vždy k další trojici nukleotidů a umožňuje připojení dalších a dalších tRNA k dosud nepřeloženým tripletům a tím i narůstání bílkovinného řetězce. Tento překlad - **translace** - končí STOP kodómem, tedy kodómem, pro nějž neexistuje žádná tRNA - jedním z oněch čtyř interpunkčních znamének. Ribozóm vytvoří

poslední peptidickou vazbu, uvolní vzniklý řetězec bílkoviny z poslední tRNA a oddělí se od přeložené mRNA. Tato mRNA může být poté znovu překládána, stejně jako ribozóm může znovu překládat další mRNA. V popisu translace je potřeba zmínit ještě dalšího klíčového aktéra - slovníkáře, který zná oba jazyky. Tím jsou enzymy aminoacyl-tRNA-syntetázy, které rozeznávají tRNA a přiřazují k nim správné aminokyseliny. V buňce je těchto enzymů 20, stejně jako aminokyselin, a každý enzym rozeznává několik různých tRNA s různými tripletly.

Výše popsaný způsob výroby bílkovin podle DNA je univerzální pro všechny živé organismy od bakterií přes houby a rostliny po člověka (obr. II. 7).

Obr. II. 7: Translace - překlad informace v molekule RNA do sekvence aminokyselin v proteinu.
a) pohyb ribozomů po mRNA.
b) Schéma syntézy proteinového řetězce



Jaké informace nese nukleová kyselina?

Jednoznačně je pořadím bází v DNA určeno pořadí aminokyselin v bílkovině a tím i její tvar a funkce. Kromě toho je však v okolí každého genu rozsáhlá oblast, která reguluje intenzitu jeho exprese, tedy ovlivňuje, jak rychle a s jakou frekvencí bude probíhat transkripce daného úseku DNA. Na začátku každého genu je oblast označovaná jako **promotor**. Tento promotor je rozhodující v ovlivňování intenzity transkripce a jejího načasování během života buňky. Vlastnosti promotorů jsou určeny jenom pořadím bází. Charakteristické oblasti na promotorech jsou rozeznávány specifickými bílkovinami - transkripčními faktory, které pak přitahují nebo naopak odpuzují transkripční komplex s RNA-polymerázou. U promotorů příbuzných genů se objevují určité oblasti, které jsou rozeznávány stejnými transkripčními faktory. Např. promotory všech genů pro enzymy účastnící se zpracování maltózy jsou podobné, takže každý z nich zahajuje transkripce ve stejnou dobu a se stejnou intenzitou.

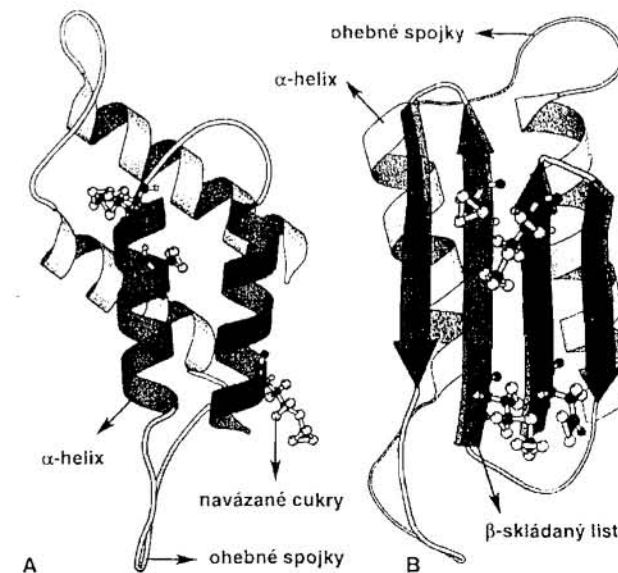
Čím více mRNA vznikne, tím více molekul příslušné bílkoviny může být vyrobeno. Z jediné mRNA může vzniknout celá řada bílkovin, může na ní proběhnout translace vícekrát.

mRNA je poměrně nestabilní molekula, proto se konečnou jako základní informační molekula v buňce používá raději DNA. V cytoplazmě buňky se molekula mRNA dříve či později rozpadne. V každé molekule mRNA jsou určité oblasti, které určují, jak dlouho mRNA v buňce vydrží a také jak intenzivně bude translatována - jak moc bude přitažlivá pro ribozóm. Všechny tyto informace jsou zapsány jenom pomocí sekvence nukleotidů molekuly RNA. Samozřejmě, že stejné sekvence najdeme už v DNA, která slouží jako vzor pro výrobu RNA. Na úrovni DNA však není význam těchto sekvencí "chápan". Informace má totiž význam pouze pokud pro ni existuje příjemce a pro tentýž záznam nesený v DNA žádný příjemce není, zatímco je-li zpráva nesená RNA, příjemce ji rozliší.

Jaké informace nese bílkovina?

Bílkovina je tvořena aminokyselinovými zbytky, které jsou do řetězce řazeny podle předpisu DNA. Aminokyselin používaných k výrobě bílkovin je 20 druhů. Každá aminokyselina nese aminoskupinu a karboxylovou skupinu, a kromě toho další přívěsek, u každé aminokyseliny jiný. Tato další část ovlivňuje vlastnosti celé aminokyseliny, a tak rozlišujeme aminokyseliny nepolární a polární a v rámci polárních aminokyseliny kyselé a zásadité. Pořadí aminokyselin v bílkovině určuje samozřejmě i její vlastnosti. Např. je-li za sebou několik kyselých aminokyselinových zbytků, je i tato část bílkoviny kyselá.

Bílkovina ovšem nezůstává jako dlouhý rovný řetězec, ale skládá se do složité trojrozměrné struktury. Právě její trojrozměrný tvar, který je určen zejména pořadím aminokyselin, rozhoduje o jejich vlastnostech. Části bílkoviny mohou vytvořit šroubovicovou strukturu (tzv. α -helix) nebo rovinný útvar podobný poskládanému listu papíru (tzv. β -skládaný list). Konečný tvar bílkoviny je výsledkem kombinace těchto dvou typů (obr. II. 8).



Obr. II. 8: Schematické znázornění dvou forem téhož proteinu

Protože v buňce převládá polární vodné prostředí, skládá se bílkovina většinou tak, že v konečném tvaru jsou na povrchu molekuly aminokyseliny hydrofilní (polární) a uvnitř hydrofobní (nepolární). Některé bílkoviny však musí mít speciální způsob složení, který je nezbytný pro jejich konkrétní funkci. Například transmembránové bílkoviny, které prochází hydrofobní částí fosfolipidové membrány, musí být v oblasti, která je do membrány zanořena, také hydrofobní. Je tedy jasné, že pro správnou funkci bílkoviny je důležité nejenom pořadí aminokyselin, jež ji tvoří, ale i prostorová struktura, kterou zaujme. Tato struktura je samozřejmě na pořadí aminokyselin závislá, ale nikoliv absolutně. U mnohých bílkovin lze vyměnit řadu aminokyselin, aniž bychom narušili jejich tvar, a tak i jejich funkce zůstává neporušena (pokud samozřejmě nebylo pozmeněno nějaké klíčové místo). Jenže každá bílkovina se může v prostředí buňky většinou svinout hned několika různými způsoby a jen jeden z nich je správný.

Při výrobě bílkoviny se mRNA překládá na ribozómu do jazyka proteinů. Ribozóm se posouvá po molekule mRNA a zároveň z něj "vylézá" nově vznikající bílkovina. Podle fyzikálních zákonů by bílkoviny měly v buňce zaujímat tvar o nejnižší volné energii - tedy energeticky nejstabilnější. Bílkovina ovšem vzniká postupně - a nejstabilnější tvar první poloviny bílkoviny může být zcela odlišný od nejstabilnějšího tvaru bílkoviny celé. Jakmile však první část bílkoviny zaujme nějakou energeticky výhodnou podobu, nemůže se po dokončení syntézy přesunout do podoby nové - musela by totiž "přelézt energetickou horu" mimořádně nevýhodného a nestabilního uspořádání, jakým je rozvinutá bílkovina.

Mnohdy to nevádí - naopak, tvar zaujatý bílkovinou díky tomu, že byla vytvářena postupně, bývá ten správný. Jindy však na nově vznikající bílkovinu číhají hned kousek od ribozómu **chaperony** - molekuly, které skládají bílkoviny do toho správného tvaru.

Proč je pro bílkovinu právě tvar tak důležitý? Je skutečně celá informace, kterou bílkovina nese, obsažena v jejím tvaru? Zdá se, že ano. Právě podle tvaru rozeznává bílkovina substráty enzymatických reakcí, které katalyzuje. Říká se, že spojení substrátu a enzymu probíhá podobně jako zapadnutí klíče do zámku, a tato metafora jistě není daleko od pravdy. Například transkripční faktory jsou schopné rozeznat malý kousek DNA s charakteristickým pořadím bází, a navázat se v tomto místě na DNA. Ten malý úsek, v němž jsou báze uspořádány typickým způsobem, se obvykle od svého okolí tvarem zas tak příliš neodlišuje, a přesto jej příslušná bílkovina dokáže rozeznat. Bílkoviny dovedou rozlišit různé substráty, například cukr fruktózu a ribózu, jejichž chemická struktura je dost podobná. Všechno toto rozlišování je umožněno právě tvarovým rozrůzněním.

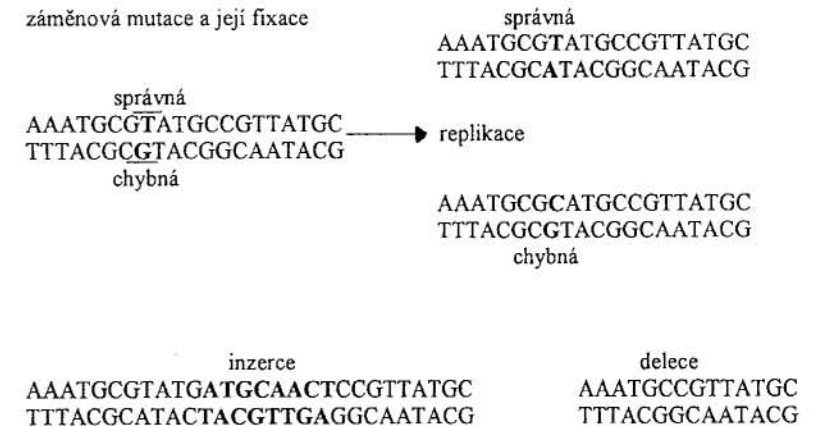
Každá bílkovina musí kromě speciálního tvaru zaujmout v buňce i přesné místo, kde má svůj úkol vykonávat. Proto bývá její součástí tzv. **signální peptid**, který určuje, kam má být dopravena. Jako signální peptid označujeme malý úsek bílkoviny většinou na jejím začátku, který je rozlišován určitou transportní bílkovinou, která pak pak příslušný protein jako dopis podle adresy dopraví na místo určení. Tam je signální peptid z bílkoviny odštěpen a zničen, protože již splnil svou funkci.

Omyly v informacích

Přenos a zpracování informací není nikdy bezchybné. Tak, jako v novinách občas řadí tiskařský šotek, i v buňkách někdy dojde k chybě, jejíž následky mohou fungování buňky značně ovlivnit.

Chyba v zápisu nukleotidové sekvence DNA se označuje jako **mutace**. Mohou to být prosté nukleotidové **záměny**, kdy je zařazen do řetězce jiný nukleotid, než jaký by tam měl být podle principu komplementarity. Při další replikaci je už zařazen proti příslušnému nukleotidu

správný komplementární nukleotid, takže vznikne jeden dvouřetězec se starou správnou sekvencí a jeden dvouřetězec s novou verzí - dojde k fixaci mutace. Záměnové mutace ještě rozlišujeme na mutace se změnou smyslu - nová sekvence DNA způsobuje zařazení jiné aminokyseliny, takže vzniká poněkud odlišná bílkovina (která nemusí být nutně nefunkční), a mutace beze smyslu - nový triplet je STOP kodon, takže bílkovina vůbec nevzniká nebo je podstatně zkrácená. Dalším typem mutací jsou **delece**, kdy z molekuly DNA vypadne nějaký úsek, a **inzerce**, kdy je naopak do DNA nějaká nová oblast vložena (obr. II. 9). Nejmenší úsek, který může být deletován nebo inzerován, je jeden nukleotid, ale samozřejmě může docházet i k velmi rozsáhlým delecím a inzercím. Tento typ mutace může mít dalekosáhlé následky, protože vložení úseku o nukleotidové velikosti jiné než je násobek 3 dojde k **posunu čtecího rámce** - translace mRNA vyrobené podle takto poškozeného genu probíhá po jiných trojicích nukleotidů a vzniká naprosto odlišná bílkovina. Ne všechny mutace nutně znamenají změnu v bílkovině. Některé mutace jsou neutrální, tedy nevedou ke změně funkce bílkoviny. To je způsobeno skutečností, že mnohé aminokyseliny jsou kódovány více než jedním tripletem. Kromě toho v bílkovině velmi často závisí spíše na typu aminokyseliny než na konkrétní molekule, takže dojde-li k záměně jedné hydrofobní aminokyseliny za jinou, obvykle ke změně funkce nedochází.



Obr. II.9: Hlavní typy mutací, které mohou v DNA vzniknout.

Nejčastěji k mutacím dochází chybou polymerázy při replikaci. Buňka se samozřejmě snaží mít co nejméně chyb při přenosu a zpracování informace a proto vyvinula celou řadu opravných systémů, které vzniklé mutace opravují. DNA-polymeráza dokonce dovede nareplikovaný úsek DNA po sobě znovu přečíst a případné chyby opravit: provádí tzv. **editování**. Ani tato druhá oprava není dokonalá, ale podstatně snižuje frekvenci chyb - odhaduje se, že se frekvence chyb při kopírování snižuje z 10^{-4} na 10^{-8} .

Chyby DNA-polymerázy při replikaci jsou náhodné a spontánní - nejsou vyvolané vnějším prostředím. Někdy však dojde vlivem vnějšího prostředí k přímému poškození DNA. Mezi

takové poškozující faktory patří např. některé chemické sloučeniny, UV záření nebo ionizující záření. Chemické sloučeniny často přímo reagují s DNA, takže se například na báze napojí nějaká další skupina, třeba alkylový zbytek apod. Častým poškozením je také oxidace bází. UV záření vede ke vzniku tzv. tyminových můstků, které spojují kovalentní vazbou dvě sousední tyminové báze. Ionizující záření způsobuje dvouřetězcové zlomy v DNA - molekula se rozpadne na krátké fragmenty. Pochopitelně, všechna tato poškození vedou ke komplikacím při transkripci a replikaci, někdy ji dokonce přímo znemožní. Buňka má i pro tyto případy opravné systémy, ani ty však nefungují dokonale. A tak tyto **mutagenní faktory** mohou buňku často velmi poškodit.

Důsledky chyb

Na rozdíl od dovádění tiskařského šotka v novinách mohou být chyby v DNA pro život buňky osudové. Není o tom pochyb u poškození, které jsou tak rozsáhlá, že znemožní replikaci a tím i dělení buněk. V důsledku takového poškození se mohou např. narodit děti s nevyvinutými končetinami - buňky, z nichž se končetina měla vyvinout, byly hned na počátku nezvratně poškozeny.

Některá poškození DNA však nemusí ihned buňku zničit. Bodové nebo posunové mutace v genu vedou ke vzniku nefunkčního proteinu, pokud dojde k mutaci v promotoru nebo jiné regulační oblasti, změní se např. intenzita transkripce nějakého genu a tím i množství vytvářené bílkoviny. Můžeme tedy rozlišit tři základní typy změn:

1. Změna pořadí nukleotidů v genu, která vede k syntéze nefunkční bílkoviny.
2. Změna pořadí nukleotidů v promotoru nebo jiné regulační oblasti, která změní intenzitu transkripce a její načasování.
3. Záměna promotorů a regulačních oblastí genů, která také způsobí změnu intenzity transkripce a její načasování. K této záměně dochází např. při vložení virové DNA do genomové DNA - hostitelské geny v oblasti, kam se DNA viru vložila, se mohou dostat pod vliv virových promotorů, které nepodléhají regulaci hostitelskými transkripčními faktory.

Buňka tedy může mutace mnohdy přežít (není-li změněn nějaký úplně klíčový protein např. metabolismu DNA či syntézy proteinů). Někdy mutace vede k neschopnosti buňky vyrábět nějakou látku nebo ji naopak zpracovávat. Takováto poškození mají často výrazné fenotypové projevy: srpková anémie je důsledkem poškození genu pro hemoglobin, takže vzniká nefunkční protein, albinismus je důsledkem poškození genů kódujících proteiny biosyntézy barviv, fenylketonurici mají poškozené geny katabolismu fenylalaninu atd.

Ne všechna poškození vedou ke změnám metabolických drah v buňce. Velmi závažná jsou poškození buněčných regulačních systémů. To platí zejména pro mutace měnící geny kódující transkripční faktory či další proteiny regulačních a signálních drah. Vzhledem k tomu, že transkripční faktory určují intenzitu a načasování transkripce jednotlivých genů, způsobí každé jejich poškození řetězovou reakci v podobě dalších změn v životním cyklu buněk. Poškozené bílkoviny signálních drah zase špatně vnímají či interpretují informace ze svého okolí a nereagují na ně, což může být v mnohobuněčném organismu osudové. Právě tyto změny stojí v pozadí závažných onemocnění, která se souhrnně označují termínem rakovina.

Mutace však nelze vnímat jenom negativně, i ony mají v živých organismech svou nezaměnitelnou funkci. Tyto víceméně náhodné spontánní změny v zápisu genetické informace totiž vytvářejí nové varianty genů, z nichž mohou vznikat nové varianty bílkovin, které ovlivňují vznik nových fenotypů - konkrétních projevů genetického zápisu. Neustálý vznik nových variant totiž poskytuje prostor pro vybírání variant nejvhodnějších pro dané podmínky, což umožňuje **evoluci**. Zdá se, že v průběhu vývoje života na Zemi došlo k optimálnímu

nastavení frekvence mutací. Např. v eukaryotických buňkách jsou všechny systémy metabolismu DNA velmi přesné, frekvence mutací je poměrně nízká. Eukaryotické organismy jsou totiž značně složité, takže si mohou dovolit jen malý podíl chyb. Na druhou stranu, úplná a absolutní přesnost přenosu informace by vedla k ustnutí vývoje organismů. Nejrychleji probíhá evoluce u virů, jejichž polymerázy jsou poměrně nepřesné a tak při replikaci vzniká celá řada chyb. To je pro viry naopak velmi užitečné, protože díky obrovské a rychlé variabilitě mohou unikat obranným systémům svých hostitelů. Častý vznik fatálních (s životem neslučitelných, smrtelných) chyb v jejich případech nevádí, neboť se rozmnožují neobyčejně rychle, takže vzniká velké množství nových virových částic, z nichž vždy alespoň část je funkční a některé nové varianty jsou daleko úspěšnější.

Co je to gen?

V přecházejícím textu jsme se zabývali molekulární podstatou dědičné informace a jejich změn a molekulárními mechanismy dědičnosti. V textu byl poměrně běžně a bez rozpaků používán termín gen. Co vlastně znamená tento pojem, od něž se odvíjí celá řada dalších termínů jako genetika (nauka o dědičnosti), genetická informace, genom (veškerá genetická informace buňky) či genotyp (soubor vloh organismu)?

Původní význam termínu gen se dá vystopovat už u Johana Gregora Mendela, ačkoliv ten používal termín faktor (vloha). Mendel totiž ukázal, že to, co se dědí, není nějaké kontinuum vlastností, nýbrž soubor diskrétních (vzájemně oddělených) vloh, tedy že existují jakési "atomy" dědičnosti, které se mohou kombinovat, ale nemohou splývat. Od této představy už byl jenom krůček k hypotéze, že pro každou vlastnost existuje nějaký materiální podklad. Nebudeme zde popisovat všechny peripetie kolem hledání materiální podstaty dědičnosti, které trvalo do 50. let našeho století. Dnes víme, že dědičná informace je zapsána v DNA a právě předáváním kopii DNA je dědičnost umožněna.

Co to tedy je gen? Podle nejzákladnější představy je gen konkrétní úsek DNA, podle něž je vytvářena nějaká bílkovina. V minulosti byla dokonce formulována zásada "jeden gen - jeden enzym", podle níž podle každého genu vzniká bílkovina s nějakou enzymatickou funkcí. Geny však samozřejmě kódují i bílkoviny s funkcemi stavebními či regulačními, nebo dokonce pouze buněčné RNA. V nejširším slova smyslu je genem každý úsek DNA, který je smysluplně transkribován (tj. transkript má nějakou konkrétní funkci). Každý konkrétní gen je tedy určen svou polohou na chromozómu (lokusem) a svou funkcí. To ale neznamená, že každý gen je jednoznačně určen svou sekvencí - na jednom lokusu může být alternativně několik verzí genu, které nemají tutéž sekvenci, a přesto může jít o tentýž gen. Těmto alternativním verzím říkáme alely. Různé alely mohou mít různý fenotypový projev. Jak mohou ale být geny definovány svou funkcí, když každá z alel může mít poněkud jiný fenotypový projev, tedy vlastně funkci? Odpověď spočívá ve skutečnosti, že různé alely jednoho genu se nemohou ve své funkci lišit natolik, aby nemohly být vzájemně zaměnitelné. K vzájemnému zaměňování alel v rámci jednoho lokusu často dochází díky procesu rekombinace (výměně úseku vlákna DNA mezi dvěma chromozomy nesoucími tytéž geny). Kdyby nebyly alely v rámci lokusu zaměnitelné, hrozilo by, že organismus náhodou získá alelu, která bude mít nějakou funkci odlišnou od funkce všech ostatních alel daného genu, ale tím pádem zároveň nezíská jinou alelu, která je pro jeho přežití nezbytná. Proto gen, který je vázán na jeden lokus, může mít několik alel, které se nemohou příliš lišit ve své funkci. Gen tak můžeme definovat jak pomocí umístění, tak pomocí funkce.

V některých případech však k funkčnímu rozrůznění alel dojít může. Pokud se gen s podobnou funkcí vyskytuje na několika různých místech chromozómu, což se někdy stává díky

procesu genové duplikace, tedy zkopírování sekvence určitého genu na jiné místo chromozómu, může původní gen stále plnit příslušnou funkci, zatímco v rámci nového genu lze bez rizika "experimentovat", mohou zde vznikat alely s novými odlišnými funkcemi, které nijak neohrožují přežití organismu. Některá alela se může ukázat natolik užitečnou, že se časem může zafixovat, tedy převážit nad všemi ostatními alelami. Vzhledem k tomu, že má pak jak jinou funkci, tak jinou pozici než původní gen, stává se tak z alely skutečně nové, odlišný gen, který nese novou informaci.

Doporučená literatura:

- J. Nečásek, I. Cetyl a kol.: Obecná genetika. SPN, Praha 1979.
 J.D. Watson: Molekulární biologie genu. Academia, Praha 1982.
 J.D. Watson, J. Tooze, D.T. Kurtz: Rekombinantní DNA. Academia, Praha 1988.
 A. Markoš: Povstávání živého tvaru. Vesmír, Praha 1997.



III. INFORMACE NA ÚROVNI BUŇKY

Fosilní záznam ukazuje, že jednobuněčné organismy se na naší planetě objevily již před 3,5 miliardami let, dalších 2,5 miliard let však trvalo, než se objevily organismy mnohobuněčné. Proč byla nutná tak dlouhá prodleva před vznikem mnohobuněčnosti? Přestože přesnou odpověď neznáme (a asi nikdy znát nebudeme), zdá se, že mnohobuněčné organismy potřebují pro svou existenci propracované a velice složité mechanismy přenosu signálu, které jednotlivým buňkám umožňují komunikovat mezi sebou a upravit své chování ve prospěch celku - mnohobuněčného organismu. Mezibuněčné signály vnímané jednotlivými buňkami umožňují určit pro každou z nich přesné umístění a speciální roli v rámci mnohobuněčného organismu. Každá buňka pak v organismu plní svou přesně určenou funkci - dělí se např. jen tehdy, když obdrží příslušnou informaci. Pokud dojde k narušení tohoto „sociálního chování“ buněk, vznikají např. rakovinné buňky, které vytvoří nádor schopný mnohobuněčný organismus zahubit.



Obr.III. 1: Studium buněčné signalizace dnes zažívá bouřlivý rozkvět. Příkladem může být proteinová fosforylace (upraveno podle TIBS).

PRINCIPY BUNĚČNÉ SIGNALIZACE

I ve světě jednobuněčných organismů se jednotlivé buňky navzájem ovlivňují. Přestože např. buňky kvasinek zdánlivě vedou nezávislé životy, mohou za určitých podmínek své chování navzájem velice výrazně ovlivňovat. Například při pohlavním rozmnožování kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* produkuje haploidní buňka připravená k párování do svého okolí malou bílkovinu (peptid), která zastavuje dělení okolních kvasinkových buněk opačného „pohlaví“ a spouští kaskádu událostí, která je připraví pro vzájemné splynutí a vytvoření zygoty. V té pak probíhá meióza a vznikají haploidní buňky s novými kombinacemi genů.

Zatímco kvasinky mezi sebou komunikují zřejmě převážně pomocí peptidů, vyšší eukaryotické organismy využívají mnoha různých signálních molekul - např. aminokyselin, peptidů, bílkovin, nukleotidů, steroidů, retinoidů (molekul odvozených od kyseliny retinové),

mastných kyselin a dokonce i plynů jako jsou např. oxid dusnatý nebo oxid uhelnatý. Většina z těchto molekul je uvolňována signalizujícími buňkami exocytózou (kdy s buněčnou membránou z cytoplazmatické strany splývají měchýřky a vylévají svůj obsah do mezibuněčného prostoru), jiné procházejí přes cytoplazmatickou membránu difúzí nebo zůstávají navázané na buněčném povrchu a ovlivňují cílové buňky při těsném mezibuněčném kontaktu.

Receptory a ligandy

Pro úspěšný přenos signálu je nezbytné, aby cílová buňka (ta, která má informaci obdržet) obsahovala příslušný **receptor**. Molekula receptoru totiž dovede specificky rozeznat a navázat signální molekulu - **ligand**. Po navázání ligandu na receptor se zahájí sled událostí, které vedou k příslušné buněčné odpovědi. Většina molekul, pomocí nichž je přenášena informace mezi buňkami, se v organismu nalézá ve velice nízké koncentraci a receptory, které je rozeznávají, je vážou velice účinně a silně (mají k nim vysokou **afinitu**). Receptory jsou nejčastěji membránové proteiny na povrchu cílové buňky, které jsou po vazbě příslušného ligandu aktivovány a zahajují kaskádu vnitrobuněčných signalizací, které mění chování buňky. V některých případech jsou receptory uvnitř buňky, a to tehdy, pokud je jejich ligandem malá hydrofóbní molekula, která je schopná volně projít přes cytoplazmatickou membránu.

Typy signalizací

Signální molekuly produkované příslušnými buňkami mohou ovlivňovat i velice vzdálené cílové buňky. Příkladem může být většina hormonů zodpovědných za tuto tzv. **endokrinní** signalizaci. Hormony jsou převážně produkovány do krevního oběhu (u živočichů) nebo mizy (rostliny) a poté roznášeny po celém těle. Pohyb hormonů je závislý na oběhu tělních tekutin a difúzi - tudíž je relativně pomalý.

Jindy je ovlivněno jen bezprostřední okolí buněk, které produkují tzv. **parakrinní** signální molekuly. Ty jsou z různých důvodů (rychlá vazba na receptory nebo mezibuněčnou hmotu, rychlý rozklad mezibuněčnými enzymy a tudíž krátký čas existence) schopny difundovat jen na krátkou vzdálenost.

V některých případech mohou být ovlivněny i buňky, které příslušnou signální molekulu produkují. Při této tzv. **autokrinní** signalizaci se sekretované signální molekuly vážou na receptory těchto buněk a často fungují principem **pozitivní zpětné vazby**. Buňky se tímto způsobem vlastně „utvrzují“ v tom, že to, co právě dělají, je správné - např. dělení nebo diferenciaci na určitý buněčný typ.

Pro velké mnohobuněčné organismy je nezbytný rychlý přenos informace na dlouhou vzdálenost. K tomu slouží nervové buňky, neurony, které svými dlouhými výběžky (axony) kontaktují vzdálené cílové buňky. Signál podél axonu je přenášen pomocí elektrického akčního potenciálu. Když je dosažen konec axonu, stimuluje se uvolnění chemických signálních molekul - tzv. **neurotransmiterů**. Axony jsou s cílovými buňkami v těsném kontaktu pomocí zvláštního typu mezibuněčného spojení - tzv. chemické **synapse**, která umožňuje, aby byl příslušný neurotransmiter dopraven na správné místo rychle a specificky.

Nervový typ přenosu signálu tak oproti přenosu endokrinnímu umožňuje daleko větší rychlost a přesnost. Axony totiž mohou přenášet informaci pomocí elektrických impulsů rychlostí až 100 metrů za sekundu, neurotransmiter na synapsi urazí potřebnou vzdálenost 100 nm během milisekundy. Jiný rozdíl mezi endokrinním a synaptickým typem přenosu signálu spočívá v tom, že zatímco hormony jsou v těle vždy velice naředěny a musí tedy fungovat ve

velice nízkých koncentracích, neurotransmitery jsou uvolňovány jen lokálně a jejich koncentrace v synaptické štěrbině a jejím okolí může dosáhnout vysokých hodnot. Proto mohou mít příslušné receptory pro neurotransmitery nízkou afinitu, což potom umožňuje rychlé uvolnění ligandu a okamžité ukončení signalizace. Neurotransmitery jsou navíc v synaptické štěrbině rychle rozkládány specifickými hydrolytickými enzymy, popř. transportovány zpět do nervového výběžku nebo okolních gliových buněk.

Gap junctions

Jiný způsob, jak koordinovat aktivity blízkých buněk patřících ke stejnému buněčnému typu, je vytvoření tzv. **gap junctions**, v nichž jsou zvláštními kanály propojeny cytoplazmatické prostory dotýkajících se buněk. To umožňuje volný průchod některých malých signálních molekul z jedné buňky do druhé a zajišťuje tak podobné chování navzájem propojených buněk. O významu tohoto typu mezibuněčných spojení svědčí i fakt, že během ontogeneze dochází v embryu k jejich složitým přestavbám, jejichž narušení vede k vývojovým poruchám.

Každá buňka stále reaguje na mnoho signálů najednou

Každá z buněk mnohobuněčného organismu je vystavena mnoha - pravděpodobně stovkám - různých signálních molekul ze svého okolí, ať už rozpustných nebo vázaných na mezibuněčnou hmotu či povrch okolních buněk. Ty mohou být přítomny v milionech různých kombinací. Buňky tudíž musí být naprogramovány k určitému typu reakce jen na velice malou podmnožinu možných signálů. Většina buněk vyšších živočichů navíc vyžaduje přítomnost specifických signálů pro své přežití. V jejich nepřítomnosti se spouští kaskáda vnitrobuněčných signálů aktivujících sebevražedný proces programované buněčné smrti - tzv. **apoptózy**. Různé buňky vyžadují pro své přežití různé kombinace signálů, a proto různé buněčné populace jsou omezeny jen na určité konkrétní místo v těle. Vzhledem k tomu, že buňky jsou schopny vnímat kombinaci několika signálů najednou, organismus může velice přesně kontrolovat chování svých buněk jen pomocí několika set různých signálních molekul. Ty mohou být totiž využity v mnoha milionech různých kombinací.

Vzhledem ke konkrétnímu naprogramování jednotlivých buněčných typů na určitý typ odpovědi vůči určitým signálním molekulám mohou různé buňky různě odpovídat na stejný chemický signál. Např. neurotransmiter acetylcholin stimuluje stah kosterního svalu zatímco snižuje sílu stahu svalu srdečního. To je dáno tím, že receptor pro acetylcholin kosterního svalu se liší od receptoru pro acetylcholin v srdečním svalu. V jiných případech dochází k různé odpovědi, i když příslušný receptor je stejný. Určující pro buněčnou odezvu je totiž v jednotlivých případech přesné nastavení všech signálních molekul v té které buňce. I poměrně malý rozdíl pak může vést k velice odlišnému typu odpovědi - např. buněčné dělení vs. diferenciaci nebo apoptóza.

Umlčení signalizace

Je jasné, že při signalizaci je klíčovým okamžikem doručení signálu (vazba signální molekuly na receptor), velice důležité je však i jeho ukončení - umlčení signální dráhy. To se může dít několika způsoby. Žádný z receptorů nezůstává na povrchu buňky donekonečna.

Podléhá totiž tzv. **metabolickému obratu (turn-over)**: po určité době je každý receptor buňkou pohlcen a nahrazen nově syntetizovanou bílkovinou. Mnohé z receptorů, popř. molekul, které se na přenosu signálu uvnitř buňky podílejí, má velice krátký poločas života, některé kratší než 10 minut. Signál pozvolna vyhasíná postupným rozkladem „zapnutého“ receptoru s navázaným ligandem a vnitrobuněčných signálních molekul.

Při přenosu signálu přes některé receptory dochází k vazbě jednoduchých sloučenin, například kyseliny fosforečné, na určité aminokyseliny v jejich bílkovinných řetězcích. Tuto reakci - fosforylaci, katalyzují **kinázy** (bílkoviny schopné přenášet zbytek kyseliny fosforečné z molekuly ATP na jiné molekuly). V tomto případě dochází k umlčení signalizace pomocí enzymů **fosfatáz**, které naopak zbytky kyseliny fosforečné z molekul odštěpují.

Integrace signálu

Jak již bylo zmíněno dříve, složité chování buňky je výsledkem odpovědi na mnoho různých signálů zároveň. Každá buňka musí mít schopnost sjednocovat (integrovat) signály přicházející z několika receptorů, aby se mohla správně rozhodnout - zda zemřít nebo žít, zda zůstat v klidu nebo se začít dělit. K tomuto sjednocení dochází v některých bodech signálních drah, kde se mohou signály zesilovat nebo naopak umlčovat - v anglické terminologii se pro tyto děje vžil termín přeložitelně označení **cross-talk** (vzrušená diskuse, hádka). Některé proteiny signálních kaskád tak fungují jako sjednocovací prvky, podobně jako mikroprocesory v počítači - reagují na mnoho různých vstupů a vystupuje z nich signál ANO nebo NE. Určitá biologická funkce se pak uskuteční nebo naopak buňka nijak nezareaguje. Dvě signální dráhy se např. mohou spojovat při fosforylaci určitého proteinu, každá však na jiném místě. Tento „mikroprocesorový“ protein je pak aktivní jen tehdy, pokud je fosforylován na obou místech. Skutečná situace v buňce samozřejmě bývá mnohem složitější.

Signály přicházející z vnějšího prostředí jsou výrazně zesíleny

Na rozdíl od signálních molekul rozpoznávaných vnitrobuněčnými receptory, umožňuje přenos signálu využívající druhé posly (viz str. 29) a kaskády enzymů výrazně zesílit odpověď na signál přicházející z vnějšku buňky. Přesnější obrázek skýtá příklad vnímání světla, kdy jedna molekula rodopsinu po pohlčení jednoho fotonu aktivuje asi 500 molekul transducinu, z nichž každá aktivuje přibližně 500 molekul fosfodiesterázy cyklického guanosinmonofosfátu - GMP (viz str. 31). Každá z těchto aktivovaných molekul hydrolyzuje (rozštěpuje) 100 000 molekul cyklického GMP, což uzavírá 250 iontových Na^+ kanálů. Tím je milionu až deseti milionům iontů Na^+ zabráněno proniknout do buňky po dobu asi 1 sekundy. Výsledkem je hyperpolarizace buněčné membrány o přibližně 1 mV a při dostatečném počtu absorbovaných fotonů jednou buňkou v jednom okamžiku i zastavení synaptické signalizace příslušné zrakové buňky.

Každá taková zesilovací kaskáda vyžaduje, aby signál velice rychle odezněl. Buňky mají celou řadu účinných mechanismů, kterými např. rozkládají nebo naopak syntetizují cyklické nukleotidy (např. AMP nebo GMP), váží nebo transportují ionty vápníku na „správné“ místo, popř. prostřednictvím fosfatáz defosforylují zbytky kyseliny fosforečné připojené v průběhu signální kaskády kinázami.

Paměť

Některé signály si buňka může (často i musí) zapamatovat. Dochází k tomu např. tehdy, jestliže jako odpověď na signální molekulu (hormon, morfogen) jsou syntetizovány proteiny ovlivňující syntézu dalších bílkovin. Buňka se tak mění, vyrábí nové receptory a signální proteiny a na signály přicházející z vnějšího prostředí reaguje odlišným způsobem než dosud. Tyto děje jsou např. základem diferenciací jednotlivých tkání během ontogeneze nebo imunitní odpovědi proti infekci. Dalším příkladem může být paměť nervové soustavy způsobená drážděním příslušných nervových buněk a následnou přestavbou nervových propojení.

Adaptace

Adaptace (desensitizace) je dosaženo pomocí negativní zpětné vazby a má určité zpoždění. Negativní zpětná vazba znamená, že silný signál pozmění signální aparát buňky tak, že příslušná odpověď se „vypne“, aby mohla být opět „zapnuta“ ještě silnějším signálem. K adaptaci může docházet několika různými způsoby. V některých případech je postupně snižováno množství povrchových receptorů, což obecně trvá hodiny. Jindy jsou během minut některé receptory „vypínány“ přímo na buněčném povrchu. Často je měněno i uspořádání a nastavení signálních kaskád.

Regulace bakteriální chemotaxe

Mechanismy, které mnohobuněčné organismy využívají pro přenos signálu, jsou často odvozeny od dějů, jimiž **jednobuněčné organismy** reagují na změny ve svém prostředí. Jednou z nejlépe prostudovaných aktivit jednobuněčných organismů je tzv. **chemotaxe**, kdy je pohyb buňky orientován směrem ke zdroji určité chemické látky v okolí. Pohyblivé bakterie jsou např. schopny pohybovat se směrem k vyšší koncentraci tzv. **atraktantů** - např. cukrů, aminokyselin nebo malých peptidů, a naopak směrem od některých jedovatých látek - tzv. **repelentů**. Bakterie se pohybují pomocí bičků, které se na rozdíl od eukaryotických bičků, řasinek a brv otáčejí v jakémsi molekulárním „motoru“, jenž je poháněn membránovým gradientem protonů. Důležité je, že se bakteriální bičík může otáčet na obě dvě strany - v jednom směru se pak bakterie pohybuje plynulým elegantním pohybem, otáčí-li se však bičíky na druhou stranu, bakterie se zmateně a neuspořádaně „motá“ na místě. Pokud nepřichází z okolního prostředí žádný signál, přepíná bakterie směr otáčení bičků každých několik sekund. Pokud však bakterie zachytí molekuly atraktantu nebo repelentu, cíleně zapojí výhodný směr otáčení bičků k přiblížení nebo k úteku od příslušné látky. Důležitou součástí této odpovědi je adaptace, která umožňuje, aby se bakterie pohybovala v gradientu chemické látky správným směrem. Bakterie dokáže pomocí adaptace membránových receptorů vnímat změny v koncentraci atraktantu, popř. repelentu, v rozsahu až 7 řádů (od koncentrace 10^{-10} M do 10^{-3} M). Toho je dosaženo tzv. metylací (kdy je k receptoru po určité době signalizace připojena metylová skupina $-\text{CH}_3$), která způsobí, že se bakterie přestane pohybovat orientovaným způsobem (k atraktantu, od repelentu) a začne přepínat směr otáčení bičků, jako by se nacházela v prostředí bez stimulačních látek. Orientovaný pohyb bakterie se pak obnovuje jen tehdy, pokud se bakterie znovu dostane do oblasti s odlišnou koncentrací vnímané molekuly. Po určité době pak dochází k další metylaci, popř. demethylaci (odštěpení metylové skupiny) příslušného receptoru.

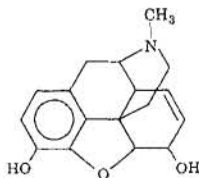
Po vazbě hormonu nebo růstového faktoru na receptor na povrchu buňky dochází často k pohlčení tohoto receptoru i s ligandem pomocí **endocytózy**, vytvoření endocytického váčku, kde je vytvořeno kyselé prostředí, které uvolní ligand od receptoru. Většina receptorů se pak vrací na povrch buňky, ligandy jsou (spolu s menšinou receptorů) odbourány v lysozómech. V některých případech tak po dlouhodobém vystavení příslušnému ligandu (hodiny) buňka ztrácí ze svého povrchu některý z receptorů a snižuje tak i citlivost své odpovědi.

Rychlé adaptace jsou nejčastěji zprostředkovány pomocí fosforylace receptorů, pomalejší již zmíněnou endocytózou. V některých případech jsou při dlouhodobém vystavení některým ligandům měněny vnitrobuněčné signální dráhy. Např. při dlouhodobé drogové závislosti na morfinu zůstává množství příslušného receptoru na povrchu buňky stejné (jako před počátkem užívání opiátu). Je však zvýšena syntéza důležité signální molekuly **protéinkinázy A** a **adenylácyklázy**. A co je příčinou abstinčních příznaků? Po rychlém „vysazení“ drogy se náhle extrémně zvýší koncentrace vnitrobuněčného cAMP díky velmi vysokým koncentracím adenylácyklázy, která cAMP tvoří. To má za následek vybuzení velkého množství neuronů vedoucí k velice nepříjemným psychickým a fyzickým stavům morfinového abstinenta.

Endogenní opiáty

Proč mají některé naše buňky receptory pro opiáty, které jsou produkovány v některých druzích rostlin - např. v maku? Již dávno se předpokládalo, že tyto látky svým tvarem připomínají některé tělu vlastní signální molekuly, které ovlivňují vnímání bolesti a nastavení nálady. V roce 1975 byly z prasečího mozku izolovány pentapeptidy (krátké peptidy složené z pěti aminokyselin) působící podobně jako morfin - tzv. **enkefaliny**. Rychle následoval objev o něco větších peptidů s podobnou aktivitou - **endorfinů**. Tyto látky jsou dnes označovány jako endogenní (vlastní, vnitřní) opiáty a váží se na stejný receptor jako morfinová narkotika. Na rozdíl od morfinu jsou však velice rychle odbourávány a působí jen velice krátkou dobu. Po jejich působení tedy nedochází k desenzitizaci morfinových receptorů a k projevu abstinčních příznaků.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-ThGlu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln



Morfin

β-endorfin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Met-enkefalin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Leu-enkefalin

Obr. III. 2: Struktura morfinu, enkefalinů a endorfinů.

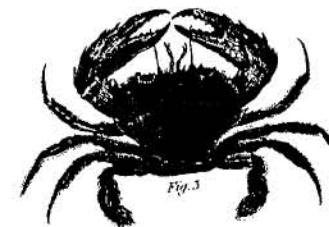
Poruchy buněčné signalizace

Přibližně jeden z pěti obyvatelů „civilizovaného“ světa umírá na nádorové onemocnění. Co způsobuje vznik nádorové buňky a proč toto téma probíráme v tomto textu?

Jak již bylo zmíněno výše, buňky mnohobuněčného organismu se podřizují přísným zákonům vzájemné spolupráce a hierarchie. Děli se jen tehdy, když je jim to povoleno či přikázáno, a chovají se způsobem odpovídajícím místu, kde se nalézají. Pokud dojde k narušení těchto pravidel některou z buněk, je nejčastěji odsouzena k smrti (buňka se zabije sama apoptózou nebo exekuci provedou buňky imunitního systému). Jen velice malé procento buněk unikne tomuto dozoru a může za určitých okolností způsobit vznik nádoru.

Tělo mnohobuněčného organismu je možné přirovnat k ekosystému, kde jedinci jsou buňky, které se rozmnožují dělením a které jsou uspořádány do spolupracujících společenstev - tkání. Tělní buňky se však od tohoto modelu odlišují tím, že mezi nimi za normální situace nedochází k přírodnímu výběru. Buňky si nekonkurují, je jich totiž přesně tolik, kolik je nutné pro fungování organismu. Těla jsou tak velice zvláštními společenstvy, kde se více než konkurence cení spolupráce a loajalita. Všechny tělní buňky nakonec spolu s tělem umírají a umožňují rozmnožit se jen hrstce buněk pohlavních. Nejedná se o žádnou záhadu - genetická informace tělních buněk je totiž v podstatě stejná jako buněk pohlavních - konkurence tedy postrádá smyslu. Tělní buňky tak vlastně pomáhají rozmnožit se svým vlastním kopiím - pohlavními buňkami. Buňky mnohobuněčného organismu jsou tak (pokud nechtějí předčasně zemřít) na rozdíl od volně žijících bakterií odsouzeny k celoživotní „nesobecké“ spolupráci. Jakákoliv mutace (změna v genetické informaci), která vede k „sobeckému“ jednání tělních buněk, je nebezpečná a je třeba proti ní všemi prostředky bojovat. V případě „sobecké“ mutace totiž může dojít k soutěži takto pozměněných buněk s normálními tělními buňkami a „přírodnímu výběru“ těch „nejsobečtějších“, které pak žijí a množí se na úkor „slušných“ spolupracujících buněk nesobeckého zbytku těla. V krajním případě tak může dojít až k zničení celého mnohobuněčného organismu.

Proces vedoucí ke vzniku a rozmnožení „sobeckých“ buněk se nazývá maligní zvrhnutí a vznikají jím rakovinné buňky. K tomu může dojít několika způsoby. Informaci, která pozmění buňku tak, že se začne „sobecky“ dělit bez ohledu na zbytek těla, může do organismu vnést virus - např. virus Rousova sarkomu pozměněný gen pro proteinkinázu Src. Nebo může vzniknout mutace, která náhodou zasáhne do buněčných regulací takovým způsobem, že se takto postižená buňka začne dělit, stane se „nesmrtelnou“, popř. se začne v tomto stavu šířit po organismu a zakládat jakési kolonie - metastázy. Pro vznik takto úspěšné rakovinné buňky je většinou třeba, aby postupně vzniklo několik nezávislých mutací, které z těchto buněk vytvoří mistry sobeckého životního způsobu. Tyto buňky však nakonec po zásluze hynou spolu s organismem, v kterém vzniknou. Rakovina je tedy nepřenositelná z organismu na organismus (s výjimkou nádorů virového původu) a je nezbytným průvodcem složitých živých systémů, v nichž se složitá informační síť (nezbytná pro vytvoření mnohobuněčných organismů) může obrátit proti svému hostiteli. Problémem při léčení rakoviny je to, že téměř každý nový případ je unikátní, a tedy vyžaduje individuální přístup a typ léčby.



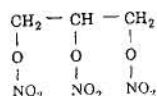
PŘEHLED ZÁKLADNÍCH SIGNALIZAČNÍCH DRAH A MOLEKUL

Typy ligandů a receptorů

Problematika buněčných signalizací je v centru zájmu současné biologie. Skrývá se v ní klíč k řešení takových problémů, jakými jsou např. nádorové bujení, vznik vývojových poruch během ontogeneze nebo potlačení nejrůznějších typů infekcí. Výsledkem výzkumů je velice složitý obraz navzájem propojené sítě buněčných signálních molekul a drah. V následujícím textu se dotkneme jen několika příkladů těch nejlépe prozkoumaných, popř. těch, o nichž si myslíme, že jsou důležité. Většinou jsou vybrány příklady z lidského organismu, který je dnes nejlépe prozkoumán, velice podobné systémy jsou však pro živou přírodu univerzální.

Plynné hormony

Většina informací mezi buňkami je přenášena pomocí hydrofilních molekul, které se váží na příslušné receptory na povrchu buněk. Existuje však několik případů, kdy malé hydrofobní molekuly procházejí přes cytoplazmatickou membránu do buňky, kde se váží na své receptory, popř. přímo ovlivňují aktivitu některých enzymů. Zajímavým příkladem je oxid dusnatý **NO**, který je signální molekulou obratlovců. Je produkován endotelálními buňkami (buňkami výstelky cév) a způsobuje uvolnění hladkého svalstva ve stěnách cév. Tato vlastnost vysvětluje působení nitroglycerinu, léčiva, které je již téměř 100 let podáváno pacientům s nedostatečným prokrvením srdeční stěny. Z molekuly nitroglycerinu se totiž v organismu odštěpuje **NO**, který působí roztažení koronárních arterií a tak zlepšuje prokrvení srdce.



Obr.II. 3: Nitroglycerin

Jiným příkladem účinku **NO** je jeho produkce aktivovanými makrofágy a neutrofilny (viz kap. IV.3) během likvidace některých patogenů. Uvolňují jej též některé autonomní nervy a například v penisu způsobuje roztažení cév, což vede k erekci.

Znáмым příkladem tzv. "zraciho" plynného hormonu rostlin je jednoduchý uhlovodík etylén.

Hydrofobní a hydrofilní ligandy

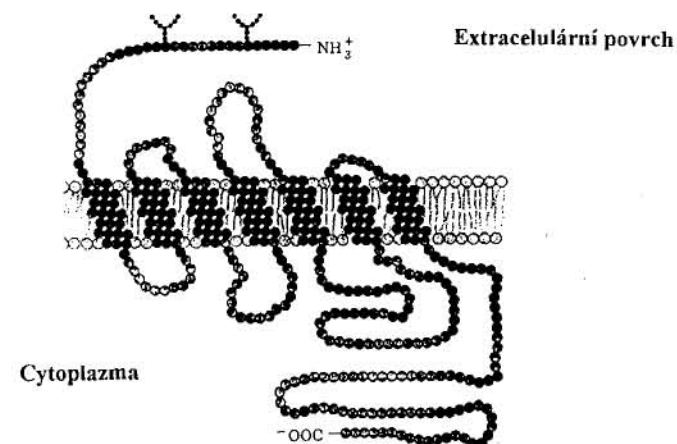
Podobným způsobem jako **NO** a **CO** pronikají do buňky i některé další molekuly. Patří mezi ně **steroidní hormony**, **thyroidní hormony**, **retinoidy** a **vitamín D**. Důležitou vlastností molekul, které pronikají do buňky, je jejich hydrofobnost - jenom tak mohou projít přes cytoplazmatickou membránu. Vnitrobuněčné receptory pro tyto molekuly se váží na specifické sekvence v molekulách DNA do blízkosti genů, jejichž **expresi** (přepis, syntézu, realizaci) ovlivňují. Např. receptor pro steroidní hormon kortisol je umístěn v cytoplazmě a do jádra proniká a na molekulu DNA se váže jen s navázaným ligandem. Oproti tomu receptory pro retinoidy jsou umístěny v jádře. V každém případě vazba ligandu mění tvar receptoru tak, že se mění jeho schopnost vázat se na jiné molekuly.

Obecně lze říci, že všechny ve vodě rozpustné (hydrofilní) signální molekuly (včetně neurotransmiterů, bílkovinných hormonů a růstových faktorů) se váží na specifické receptory na povrchu cílových buněk. Tyto molekuly pak přenášejí signál o navázání příslušného ligandu vně buňky přes cytoplazmatickou membránu do cytoplazmy a spouštějí **kaskádu vnitrobuněčných signálních dějů**, které vedou k buněčné odpovědi - změně chování ovlivněné buňky.

Receptory

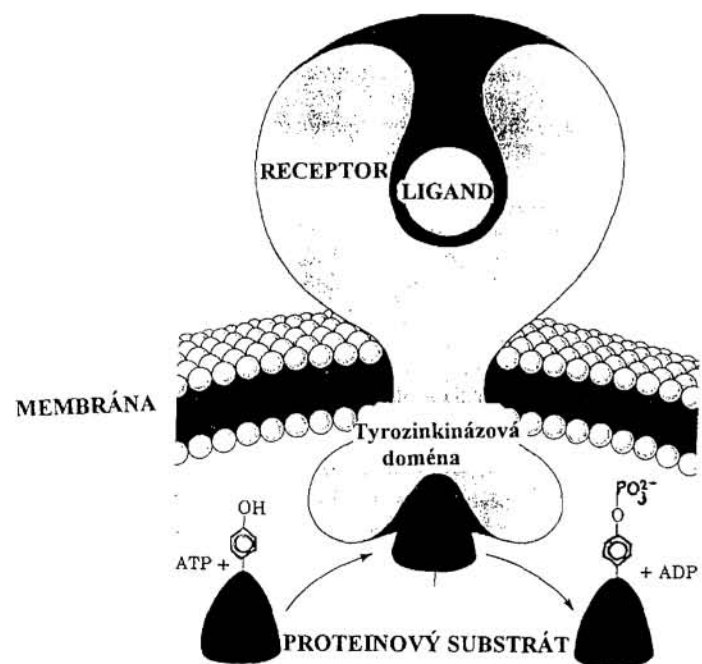
Povrchové receptory lze rozdělit do tří základních rodin (skupin), podle toho, jakým způsobem je přijatý signál přes cytoplazmatickou membránu přenášen.

- 1. Receptory spojené s iontovými kanály** se uplatňují při rychlé synaptické signalizaci nervových buněk, kdy je neurotransmitery otevírají nebo naopak uzavírají. Receptor i iontový kanál je v tomto případě součástí jednoho oligomerního (složeného z několika částí) bílkovinného komplexu. Příslušný iontový kanál je vlastně jakýsi otvůrek v cytoplazmatické membráně, který je možné na povel otevřít a skrze který mohou v otevřeném stavu procházet některé ionty.
- 2. Receptory využívající G-proteiny** jsou další velkou skupinou receptorů. Proteinový řetězec těchto molekul **sedmkrát** prochází cytoplazmatickou membránou, přenáší signál pomocí tzv. **G-proteinu**. G-protein je bílkovina, která po aktivaci příslušného receptoru váže molekulu GTP (guanozintrifosfát), mění svůj tvar a v tomto stavu ovlivňuje další bílkoviny - např. otevření nebo uzavření iontových kanálů nebo aktivitu některých enzymů jako je adenylcykláza, fosfolipáza C nebo fosfolipáza A_2 .



Obr.III. 4: Lidský β -adrenergní receptor - příklad receptoru sedmkrát procházejícího cytoplazmatickou membránou

3. **Receptory spojené s enzymatickou aktivitou.** Tento typ receptorů přenáší signál o vazbě ligandu buď pomocí vlastní enzymatické aktivity, nebo ve spolupráci s enzymem, s nímž jsou spojeny (asociovány). Většinou se jedná o receptory, které procházejí membránou jen jednou a obsahují místo pro vazbu ligandu vně buňky a katalytickou oblast v cytoplazmě. Do této skupiny patří receptory pro nejrůznější růstové faktory, inzulín a řadu dalších podobných látek bílkovinného charakteru. Nejčastěji tento typ receptorů nese vlastní protein-tyrozinokinázovou aktivitu (nebo asociuje s protein-tyrozinokinázou), která je po vazbě hormonu aktivována a fosforyluje své substráty. Tak je zahájena dlouhá kaskáda fosforylačních a defosforylačních reakcí, která přenáší hormonální signál do nitra buňky.



Obr.III. 5.: Vazba růstového faktoru k vazebné oblasti příslušného receptoru aktivuje vnitrobuněčnou katalytickou doménu, které fosforyluje některé tyrozinové zbytky signalizačních proteinů

Signály přenesené všemi typy receptorů přes cytoplazmatickou membránu jsou dále nejčastěji přenášeny do jádra, kde ovlivňují expresi genů a tím i chování buňky. Vnitrobuněčné signální molekuly pak vytváří velice složitou propojenou síť navzájem se ovlivňujících signálních drah. Klíčovou roli při přenosu signálu do jádra hrají **fosforylace**, při nichž jsou na některé proteiny připojeny jedna nebo více zbytků kyseliny fosforečné z molekuly ATP. Signalizace je vypnuta následnou **defosforylací** pomocí fosfatáz.

Rozeznáváme dva hlavní typy kináz - jedny fosforylují aminokyseliny **serin** a **threonin** v molekulách příslušných proteinů, druhé přenášejí zbytky kyseliny fosforečné na aminokyselinu **tyrozin**. Pravděpodobně asi 1% našich genů kóduje proteinkinázy a jedna savčí buňka syntetizuje najednou více než sto různých kináz, z nichž většina jsou kinázy fosforylující serin a threonin. Přestože méně než 0,1% buněčných proteinů je fosforyluje na tyrozinu, tento typ fosforylace v řadě případů hraje klíčovou roli.

Při přenosu signálu od cytotolazmatické membrány se často využívá řetězec několika různých kináz, z nichž ta bezprostředně spojená s receptorem je nejčastěji **tyrozinokináza**, která fosforyluje **serin/tyrozinokinázu**. Ta pak aktivuje další podobnou kinázu, což se může ještě několikrát opakovat. Tento sled fosforylací, který nakonec (v součinnosti s dalšími signalizačními drahami) vede k aktivaci buňky označujeme termínem **fosforylační kaskáda**.

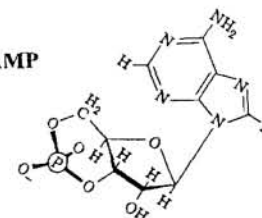
Druhé posly

Vedle fosfátu se při přenosu signálu do nitra buňky uplatňuje několik velice důležitých neproteinových molekul. Zpravidla se každá tato molekula označuje jako **druhý posel** a je vytvářena pomocí specifického enzymu (např. cyklické AMP pomocí adenylyl-cyklázy) nebo je uvolněna z vnitrobuněčných zásobáren (vápenaté ionty Ca²⁺). Molekuly druhých poslů využívají zpravidla receptory asociované s **G-proteiny** (viz str. 27).

Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP)

Důležitým druhým poslem, jehož podíl na vnitrobuněčné signalizaci byl popsán již v roce 1959, je **cyklický AMP (cAMP)**. Jeho služeb využívají všechny dosud studované prokaryotické i eukaryotické organismy. cAMP je syntetizováno z ATP enzymem **adenylylcyklázou** a může být velice rychle rozkládáno. Mnoho membránových receptorů ovlivňuje vnitrobuněčnou koncentraci cAMP. Nejlépe prostudovány jsou tzv. β-adrenergní receptory, které váží hormony adrenalin a noradrenalin a které po vazbě ligandu nejprve aktivují G-protein, který následně aktivuje adenylylcyklázu, která velice rychle zvyšuje vnitrobuněčnou koncentraci cAMP. Některé povrchové receptory naopak koncentraci cAMP snižují. Např. α₂-adrenergní receptory jsou spojeny se zvláštním typem G-proteinu (tzv. inhibičním), který snižuje aktivitu adenylyl-cyklázy.

3',5'-cyklický AMP (cAMP)



Obr.III. 6: Struktura cyklického AMP

Uvnitř buňky cyklické AMP ovlivňuje aktivitu některých enzymů - v savčích buňkách např. protein kinázy A, která pak fosforyluje serinové a threoninové aminokyselinové zbytky v molekulách vybraných proteinů. Fosforylace mění tvar a funkci těchto proteinů, které pak plní svou vlastní signální funkci. Příkladem může být protein CREB, který (je-li fosforylován na jediném serinovém zbytku) se váže do určité oblasti na molekule DNA a spouští transkripci některých genů - např. hormonu somatostatinu. Jak již bylo zmíněno, signál zapnutý kinázami je umlčován pomocí fosfatáz, které připojené zbytky kyseliny fosforečné z molekul proteinů

odštěpí. Stejně je tomu i v případě proteinkinázy A. Dobře známa je např. protein fosfatáza IIB, též zvaná kalcineurin, která je aktivována ionty Ca^{2+} a je syntetizována např. v mozkových buňkách.

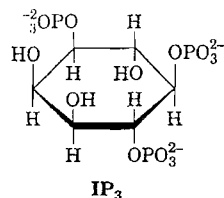
Vápenaté ionty

Vedle cyklického AMP je v buňce jako druhý posel využíván také iont Ca^{2+} . Aby nějaký atom nebo molekula mohly být využívány pro vnitrobuněčnou signalizaci, musí být jejich koncentrace v cytoplazmě v klidovém stavu velice nízká. Stejně je to i v případě iontů Ca^{2+} , jejichž koncentrace v cytoplazmě je aktivně udržována 1000 krát nižší než v mezibuněčném prostoru nebo endoplazmatickém retikulu a mitochondriích. Je zde tedy velký rozdíl mezi koncentracemi Ca^{2+} v různých částech buňky - tzv. **koncentrační gradient**, který je udržován neprostupností biologické membrány pro Ca^{2+} a vytvářen aktivním transportem iontovými kanály, při kterém je spotřebována energie ve formě ATP. Čím větší je tento gradient (rozdíl mezi koncentracemi oddělenými membránou), tím vyšší „snahu“ mají příslušné molekuly proniknout do prostoru s nižší koncentrací. Stačí tedy kontrolovaně propustit určité množství iontů vápníku pomocí iontového kanálu spojeného s receptorem do cytoplazmy, aby se objevil signál, který může být vnímán dalšími molekulami. První důkaz, že ionty vápníku hrají nějakou roli při vnitrobuněčné signalizaci, pochází z roku 1947, kdy bylo ukázáno, že po jejich injekci do svalové buňky dojde ke stahu svalového vlákna. Dnes víme, že ionty vápníku hrají důležitou roli v mnoha buněčných signalizacích včetně regulace buněčného dělení a diferenciace. Univerzálním vnitrobuněčným receptorem pro vápenaté ionty je kalmulin, který může tvořit až 1% všech buněčných proteinů. Sám nekatalyzuje žádnou enzymatickou reakci, váže se však na řadu dalších proteinů a tak ovlivňuje jejich enzymatickou aktivitu.

Inozitoltrisfosfát

Přenos signálu od povrchového receptoru k uvolnění vnitrobuněčných zásob vápníku je spojen s aktivitou dalšího velice důležitého druhého posla - **inozitol trisfosfátu**. Ten je po aktivaci příslušného receptoru (dnes jich známe více než 25) odštěpován z poměrně vzácně zastoupeného fosfolipidu vnitřního listu cytoplazmatické membrány - fosfatidylinositolu. Tento děj je katalyzován pomocí enzymu fosfolipázy C. Rychleji než za jednu sekundu po navázání ligandu na receptor je fosfatidylinozitol tímto enzymem rozštěpen na dva produkty - inozitoltrisfosfát a diacylglycerol.

Inozitoltrisfosfát je malá hydrofilní molekula, která rychle difunduje cytoplazmou. Na endoplazmatickém retikulu se váže na vápníkové iontové kanály, otevírá je a tak zvyšuje koncentraci vápníku v cytoplazmě. Zatímco inozitol trisfosfát koná svoji úlohu, **diacylglycerol** je buď dále štěpen a uvolňuje se kyselina arachidonová (jedna z několika dalších nitrobuněčných druhých poslů) nebo ovlivňuje aktivitu jednoho z nejdůležitějších signálních proteinů - proteinkinázy C (C od Ca^{2+} , který ji též aktivuje), která pak fosforyluje vybrané proteiny na serinových a threoninových aminokyselinových zbytcích. V mnoha typech buněk vede aktivace proteinkinázy C k transkripci některých genů.

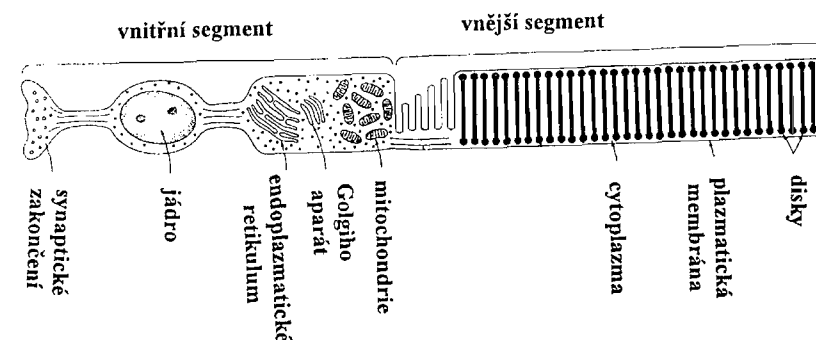


Obr. III. 7: Struktura inozitoltrisfosfátu

Čich a zrak využívají receptory, které jsou spojeny s G-proteiny a iontovými kanály

Lidé jsou schopni rozlišit více než 10 000 různých pachů, které jsou vnímány specializovanými čichovými receptorovými neurony čichové sliznice. Po vazbě příslušné pachové molekuly na jeden z „čichových“ receptorů je aktivován „čichový“ G-protein, který pak aktivuje adenyllyl cyklázu. Ta syntetizuje cyklické AMP, které otevírá iontové kanály. Otevřenými iontovými kanály vtékají do buňky ionty Na^+ , dochází k tzv. depolarizaci buněčné membrány a vzniká nervový vzruch, který se šíří po příslušném neuritu do mozku. Předpokládá se, že existuje mnoho set různých „čichových“ receptorů, každý kódovaný zvláštním genem a každý rozpoznávající jiný pach. Všechny zřejmě patří do jedné velké rodiny podobných bílkovin (vzniklé v průběhu evoluce pravděpodobně z jednoho jediného genu), které využívají při přenosu signálu G-proteiny. Dosud se přesně neví, zda jedna určitá čichová buňka má na svém povrchu jen jeden typ receptoru nebo více. Zdá se, že podobné receptory vnímají i některé chuti.

Iontové kanály se otevírají i při přenosu signálu při zrakovém vjemu. Jako druhý posel je zde využívána molekula, na kterou jsme již dříve narazili - cyklické GMP. Jedná se o molekulu podobnou cAMP, která je syntetizována enzymem guanylátcyklázou. Při zrakovém vnímání jsou receptory aktivovány působením světla. Tento děj je nejlépe prostudován na zrakových tyčinkách, které na rozdíl od čípků nerozlišují barvu vnímaného světla.



Obr. III. 8: Struktura zrakové tyčinky

Zraková tyčinka je vysoce specializovaná buňka s tzv. vnějším a vnitřním segmentem, tělem buňky a synaptickým tělískem, které pak přenáší zrakový signál na příslušnou nervovou buňku, která jej pak neuritem vede do zrakových oblastí mozku. Světlo je vnímáno vnějším segmentem, který obsahuje asi 1000 plochých membránových váčků (disků) obsahujících molekuly rodopsinu. Rodopsin, klíčová molekula při vnímání světla, je protein sedmkrát procházející cytoplazmatickou membránou, který je příbuzný ostatním receptorům spojeným s G-proteiny. Signálem, který je zachycován zrakem, není molekula (jako např. u chuti nebo čichu), ale elektromagnetické vlnění určité vlnové délky - světlo. Po pohlcení jediného fotonu se mění tvarové uspořádání molekuly asociované (spojené) s rodopsinem - 11-*cis* retinal se mění na all-*trans* retinal, čímž dochází ke změně tvaru celé molekuly rodopsinu. Aktivovaný rodopsin pak váže G-protein transducin, který aktivuje enzym rozkládající cyklické GMP - fosfodiesterázu cyklického GMP.

Buněčná membrána vnějšího segmentu obsahuje iontové kanály spouštěné cyklickým GMP. Tyto kanály jsou ve tmě otevřeny, neboť v buňce je aktivní guanylátcykláza syntetizující cyklické GMP. Paradoxně, opačně než v případě čichu, světlo způsobuje zablokování tohoto děje - snížení koncentrace cyklického GMP, uzavření iontových kanálů a tzv. hyperpolarizaci cytoplazmatické membrány, která pak blokuje přenos signálu na synapsi. V klidovém stavu jsou tedy v tomto případě iontové kanály otevřeny a receptorová buňka signalizuje svou synaptickou částí, že se nalézá ve tmě. Po osvětlení se signalizace zastavuje a tato změna - nexistence nervového vzruchu od receptorové buňky je vnímána a dešifrována zrakovými centry v mozku.

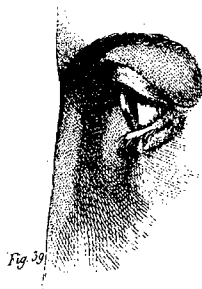
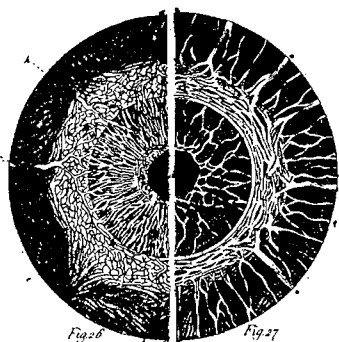
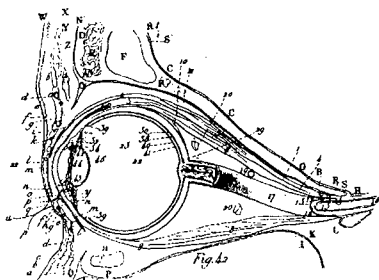
Doporučená literatura:

D. Voet a J. G. Voetová: Biochemie.

J. Buchar a kol.: Život

časopis Vesmír: P. Jirounek: O šíření signálů v živých organismech I.- V. 1996 (2/65, 3/150, 4/191, 5/255, 6/334)

- a mnoho dalších článků v každém čísle tohoto časopisu

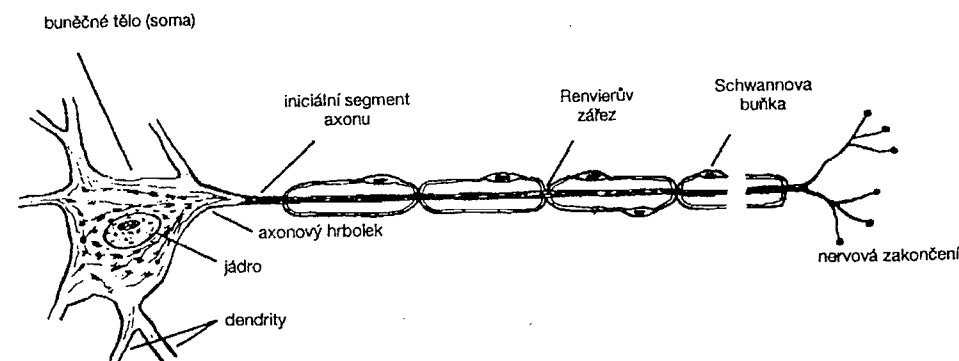


IV. INFORMACE NA ÚROVNI ORGANISMU

IV.1. NERVOVÁ SOUSTAVA

Nervová soustava člověka obsahuje několik biliónů (10^{12}) neuronů. Tyto buňky jako celek řídí všechny funkce našeho těla, pohyb, emoce, paměť i veškeré naše chování. Neurony spolu komunikují převážně pomocí chemických látek, **neurotransmiterů**, a po vlastní buňce přenášejí informace elektricky. Postupně probereme nervovou soustavu počínaje ději v jednotlivých neuronech.

Základní stavební schéma neuronu vypadá následovně. Na těle neuronu, které obsahuje jádro a všechny ostatní orgány běžné pro živočišné buňky jsou dva druhy výběžků rozlišitelných jak morfologicky tak funkčně - dendrity a axon. Dendrity jsou většinou kratší, početnější a rozvětvené. Pomocí **synapsí** jsou spojeny s mnoha jinými neurony, od kterých vedou informaci dostředivě do těla neuronu. **Axon**, neboli neurit, je většinou jeden, méně větvený. Vede informace z těla buňky k jiným neuronům.



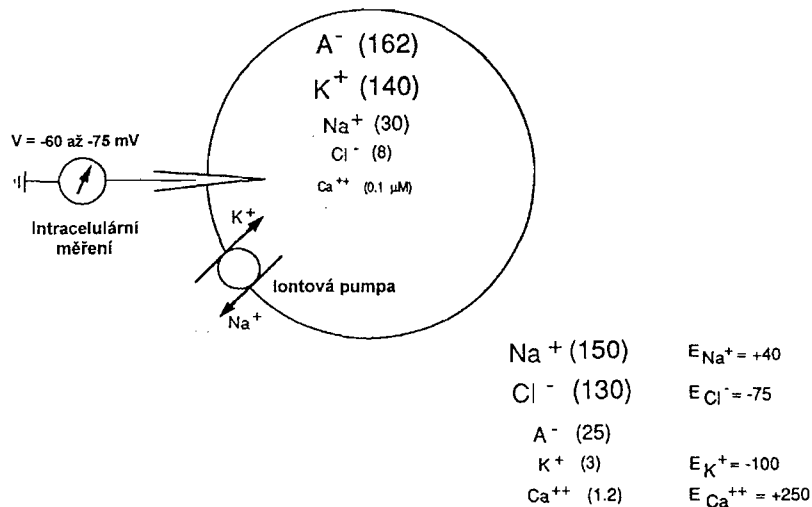
Obr. IV.1: Schéma základní stavby neuronu

Klidový membránový potenciál

Nervová buňka, vytváří - takzvaný **klidový membránový potenciál (KMP)**, který dosahuje podle typu buňky -40 až -90 mV. Jedná se o rozdíl potenciálů (napětí) mezi vnějším a vnitřním prostředím buňky. Vnitřek buňky je záporně nabitý vzhledem k vnějšku. Změnami v rozdílu těchto potenciálů (napětí) je řízen přenos signálu a jeho zpracování v neuronech. Tyto změny je možné měřit velice tenkou elektrodou (skleněnou trubičkou naplněnou vodivým roztokem, např. KCl) s průměrem hrotu $1 \mu\text{m}$ (10^{-6}m), kterou umístíme do cytoplazmatického prostoru buňky. Pro změření rozdílu potenciálů potřebujeme ještě druhou elektrodu, kterou je nejčastěji drátek ponořený do roztoku s buňkami. Membránový potenciál pak měříme jako napětí mezi těmito dvěma elektrodami.

Přesně řečeno, rozdíl potenciálů se nazývá napětí. -60 mV na membráně je tedy napětí, které je rozdílem potenciálů vně a uvnitř buňky. Podle užívané, obecně zavedené terminologie však toto napětí označujeme jako membránový potenciál, což je sice označení nesprávné, ale používané.

Existenci KMP lze vysvětlit pomocí koncentrace iontů draslíku a souhry elektrických a osmotických sil. Uvnitř neuronu je výrazně vyšší koncentrace draslíku než vně. V extracelulárním prostoru je koncentrace draselných iontů 140 mM, uvnitř buňky pak 3 mM. Poměr mezi extra- a intracelulární koncentrací draslíku je tedy 140:3. V membráně buňky jsou **draslíkové kanály** (bílkovinné komplexy propouštějící ionty draslíku přes membránu). Díky rozdílu koncentrací vně a uvnitř buňky působí na draslík osmotická síla směrem ven, ale napětí na membráně nutí ionty zůstat uvnitř. Rovnováhou těchto sil je udržován rozdíl v koncentracích i membránové napětí. Napětím na membráně je udržován rozdíl v koncentracích a naopak rozdílem koncentrací je zase udržováno napětí na membráně. Pokud např. zvýšíme koncentraci draslíku uvnitř buňky, převáží osmotická síla působící na draslík směrem ven. Prouděním draslíku z buňky se ale bude zvyšovat rozdíl potenciálů na membráně a tím poroste elektrická síla působící na ionty draslíku směrem dovnitř. Po čase se ustaví nová rovnováha. Membránový potenciál, při kterém jsou elektrické a osmotické síly ionty draslíku v rovnováze, a kdy je tedy tok draslíku přes membránu v součtu nulový, se nazývá **rovnovážný potenciál**. KMP je tedy roven rovnovážnému potenciálu pro draselné ionty.



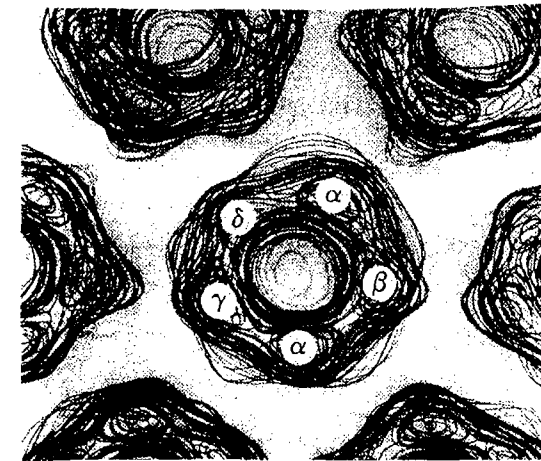
Obr. IV.2: Nákres iontových poměrů na membráně neuronu. Hodnoty v závorkách za jednotlivými ionty jsou jejich koncentrace v mM. Veličiny E_{Na^+} nebo E_{Cl^-} jsou rovnovážné potenciály jednotlivých iontů a $V = -60$ až -75 mV zde značí KMP a způsob jeho měření.

Kromě draslíku jsou v nervových buňkách přítomny také ionty sodíku, chloru a vápníku. I pro ně jsou v membráně přítomné selektivní iontové kanály (propouštějící jen určitý iont), vodivost membrány způsobená těmito kanály je však za klidových podmínek výrazně

nižší než v případě draslíku. Koncentrace iontů sodíku, chloru a vápníku jsou uvnitř i vně buňky jiné než draslíku, proto jsou jiné i jejich rovnovážné potenciály. Například na sodík působí osmotická síla směrem dovnitř, takže pro udržení rovnováhy musí elektrická síla působit směrem ven, musí být tedy uvnitř buňky kladný potenciál vzhledem k vnějšku. Tento rovnovážný potenciál je pro sodík zhruba +40 mV. Koncentrace nejdůležitějších iontů a jejich rovnovážné potenciály při 37°C udává následující tabulka:

Ion	konc. intracelulární [mM]	konc. extracelulární [mM]	rovnovážný potenciál [mV]
K ⁺	140	3	-100
Na ⁺	30	150	+40
Cl ⁻	8	130	-75
Ca ⁺⁺	0,0001	1,2	+250

Propustnost membrány pro jednotlivé ionty není stálá, ale mění se při nejrůznějších dějích v buňce, jako při změnách potenciálu na synapsi a při vzniku akčního potenciálu. Pokud se například zvýší propustnost membrány pro sodík, jeho vtokem do buňky se velice rychle ustaví nová rovnováha osmotických a elektrických sil pro oba ionty. Přitom vzniká "akční potenciál" - nervový vzruch, který se šíří po nervovém vláknu k nervovému zakončení.

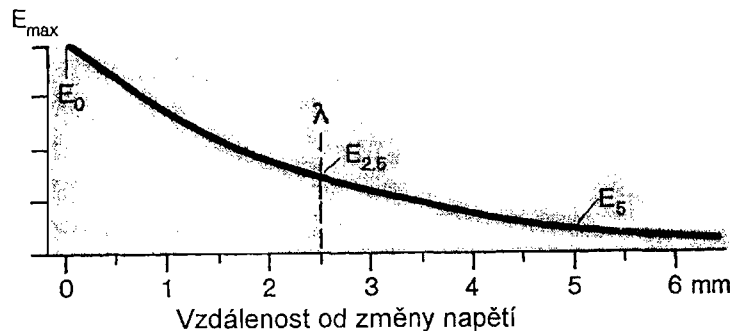


Obr. IV.3: Příklad iontového kanálu. Pohled na kanály složené z pěti podjednotek (α, β, γ) jak by vypadaly při pohledu ze synaptické štěrbiny. Krystalografická analýza elektronmikroskopických snímků acetylcholinového kanálu.

Rozdíl v koncentraci iontů sodíku a draslíku vně a uvnitř buňky je udržován **sodíko-draslíkovou pumpou**, což je membránový enzym, který při dodání energie z ATP přenáší draslík do buňky a sodík ven.

Synaptické podráždění

Na synapsi (místě přenosu signálu z neuronu na další buňku - např. další neuron, popř. svalovou buňku nebo buňku endokrinních orgánů) se ze zakončení axonu (tzv. **presynaptického zakončení**), které přivádí **akční potenciál**, vylíje neurotransmitter. Ten pak způsobí výchylku klidového membránového potenciálu na přílehlající buněčné membráně (**postsynaptické membráně nejčastěji dendritu**).

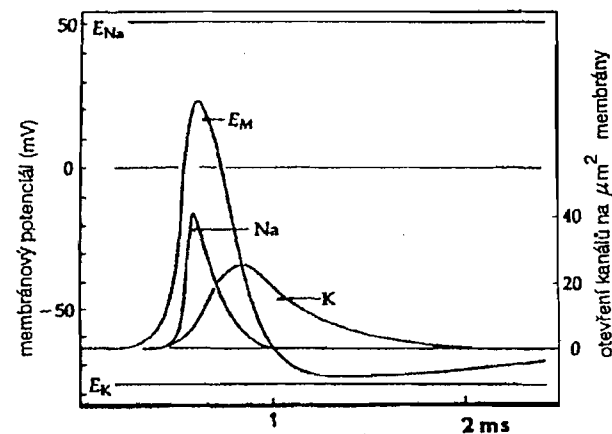


Obr. IV.4: Pokles výchylky membránového potenciálu se vzdáleností od jejího vzniku. E zde značí výchylku, E_{max} výchylku v místě vzniku.

Tato výchylka vzniká otevřením iontových kanálů propouštějících ionty sodíku. Ve skutečnosti dochází též ke změně propustnosti draselných iontů, tato změna však má jen relativně malý vliv na tvar akčního potenciálu - viz obr. IV.5. Propustnost těchto kanálů je vyšší než propustnost kanálů otevřených v klidu. Proto převáží nová rovnováha určená ionty sodíku i draslíku a membránový potenciál klesne. Koncentrace iontů vně a uvnitř buňky se prakticky nezmění.

Výchylka membránového potenciálu se prouděním iontů podél membrány šíří do okolí. V okolí synapse, kde nejsou otevřené kanály pro sodík a draslík, je rovnováha udržována pouze pomocí iontů draslíku a výchylka membránového potenciálu se směrem od synapse, kde podráždění vzniklo, snižuje ke klidové hodnotě. Když se kanály zavřou, membránový potenciál se opět vrátí ke KMP.

Dendrity se mnohokrát větví a u mnoha neuronů vytvářejí složitý strom, který obsahuje řádově tisíce až statisíce synapsí, které přivádějí podráždění z okolních neuronů. Změny membránového napětí se šíří stromem a při tom se sčítají změny vyvolané na různých synapsích. Teprve pokud se podráždění dostane až k patě axonu a má zde tzv. prahovou velikost, vznikne **akční potenciál**, který se šíří axonem dál a předává podráždění dalším neuronům. Záleží na vlastnostech příslušné dendritické membrány, jak daleko se vzruchy rozšíří po dendritickém stromu a s jakou pravděpodobností vyvolají akční potenciál.



Obr. IV.5: Náčrt průběhu akčního potenciálu. E_M značí membránový potenciál, další dvě křivky označené Na a K znázorňují otevírání a zavírání sodíkových a draslíkových iontových kanálů. E_{Na} a E_K jsou rovnovážné potenciály sodíku a draslíku.

Akční potenciál

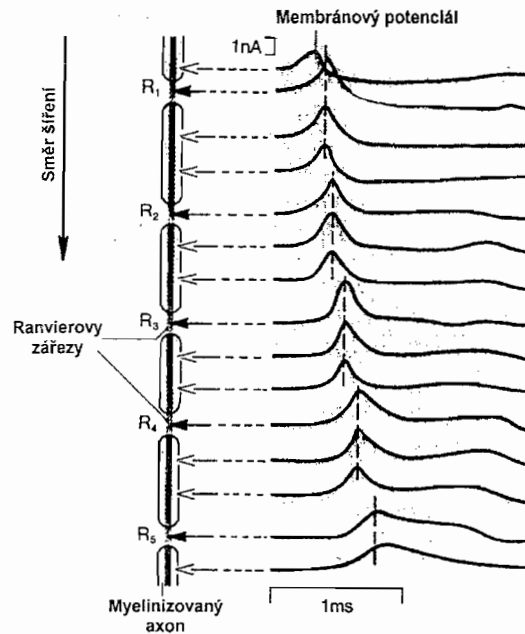
Pomocí toku iontů podél membrány, jak se to děje většinou v dendritech a těle neuronu, se může výchylka KMP šířit na vzdálenost maximálně kolem 1 mm. Pro šíření nervového vzruchu na velkou vzdálenost (axony některých neuronů dosahují délky až několika metrů) je třeba vyvolat tzv. akční potenciál. Ten vzniká většinou na patě axonu, na tzv. **iniciálním segmentu** axonu, na jehož membráně se nacházejí napětově závislé iontové kanály (viz obr. IV.1.1). To jsou obecně kanály reagující otevřením nebo zavřením na změnu napětí na membráně. Za vznik akčního potenciálu (AP) jsou odpovědné **napětově závislé sodíkové kanály**, které jsou v klidu zavřené a otevírají se teprve při poklesu membránového potenciálu na **prahovou** hodnotu, asi -50 mV.

Po otevření prvních kanálů se vlivem vtoku sodíku do buňky mění její napětí ke kladnějším hodnotám, neuron se **depolarizuje**, tím se otvírají další a další napětově závislé sodíkové kanály. Spustí se tak lavinovitý děj, kterým se napětí buňky rychle mění směrem k rovnovážnému potenciálu pro sodík (asi +40 mV). Depolarizace však způsobí otevření dalšího typu kanálů a to **napětově závislých draslíkových kanálů**. Proud draslíku směrem z buňky působí proti toku sodíku a brání dosažení zmíněného rovnovážného potenciálu pro sodík. Napětí na membráně tak dosáhne +20 až +30 mV. Sodíkové kanály se brzy samovolně inaktivují. To je stav, kdy je kanál zavřený a je třeba krátkodobé repolarizace membrány na klidovou hodnotu, aby se mohl znovu otevřít. Po uzavření sodíkových kanálů převládne draslíkový proud, který způsobí návrat membránového potenciálu do záporných hodnot - **repolarizaci**. V době poklesu membránového potenciálu z kladných hodnot není vůbec možné vyvolat akční potenciál - nastává tzv. **absolutní refrakterní perioda**. Později je zvýšen práh pro vznik akčního potenciálu - po určité období nutno membránu depolarizovat více, než před vznikem AP. Této době se říká **relativní refrakterní perioda**. Obě jsou způsobeny návratem sodíkových kanálů do aktivního stavu. Celý akční potenciál trvá kolem jedné milisekundy,

včetně refrakterní periody většinou kolem 2ms. To znamená, že nejvyšší možná frekvence akčních potenciálů (počet nervových vzruchů vedených po jednom axonu za časovou jednotku) je asi 500 za sekundu, u některých neuronů dosahuje až 1000/s.

Stejně jako výchylka na postsynaptické membráně vlivem neurotransmiteru se akční potenciál šíří do okolí tokem iontů podél membrány. Zpětnému šíření brání refrakterní perioda, ale pokud axon podráždíme uprostřed, šíří se AP oběma směry. Rychlost šíření závisí například na průměru axonu. U bezobratlých jsou pro vedení vzruchu na větší vzdálenosti používána tzv. obří vlákna s velkým průměrem. Příkladem jsou axony motorických neuronů v břišní nervové pásce raka, které zprostředkují únikovou reakci pomocí ploutviček na konci ocasu (tzv. uropodů).

U obratlovců jsou nervová vlákna často myelinizována. Axony jsou obaleny tzv. **myelinovou pochvou**, která je tvořena **Schwanovými gliovými buňkami**. Myelinová pochva je přerušována každých 1 - 2 mm **Ranvierovým zářezem**, což je mezera dlouhá asi 2 μm . Myelin zlepšuje izolační vlastnosti membrány, brání ztrátám napětí přes membránu a nervový vzruch se tak šíří dál a rychleji než u nemyelinizovaného vlákna. V Ranvierových zářezích vznikají akční potenciály, které se šíří do dalšího zářezu. Rychlost šíření v nemyelinizovaném axonu může v obřích vláknech bezobratlých dosáhnout až 10 m/s, u člověka kolem 1 m/s. Myelinizovaná vlákna, kterých je u člověka většina, vedou vzruch rychlostí až 100 m/s.

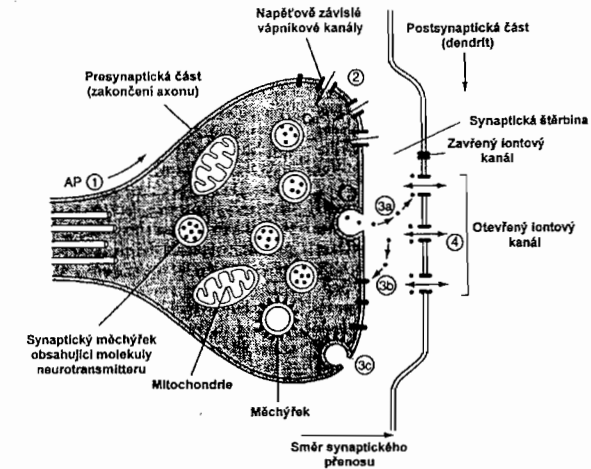


Obr.IV.6: Schéma šíření akčního potenciálu na myelinizovaném axonu. Vpravo časový průběh membránového potenciálu podél axonu v bodech označených šipkami. R1, R2, R3 ... jsou Ranvierovy zářezy. Šíření AP je zpomalené jen v zářezích.

Synapse

Synapse představují jedno z nejdůležitějších míst v šíření podráždění. Zde je možné signál zesilovat nebo zeslabovat, modulovat odpověď v jiných synapsích, regulovat syntézu bílkovin, měnit stav celé buňky. Synapse vznikají, zanikají, dělí se a splývají během života neuronu. Tak se zřejmě vytvářejí paměťové stopy. Ve velké většině jsou synapse chemické, kde je podráždění přenášeno pomocí neurotransmiteru, existují ale i elektrické synapse, kde jsou přes poměrně velké kanály propouštějící všechny ionty přímo propojeny cytoplasmy dvou buněk. Chemické synapse jsou tvořeny k sobě přiloženými membránami dvou buněk. Rozlišujeme presynaptickou a postsynaptickou část, které jsou odděleny synaptickou štěrbinou. Presynaptická část je tvořena nejčastěji vakovitým rozšířením axonu o průměru 0.3 - 0.7 μm , postsynaptická část je nejčastěji dendrit nebo tělo (soma) neuronu. Synaptická mezera měří asi 15 - 30 nm. V presynaptické části jsou synaptické váčky obsahující neurotransmiter. Část váčků je nahloučena u presynaptické membrány a část je volně v cytoplasmě. Na postsynaptické membráně jsou nahloučeny **receptory**, proteiny, které specificky vážou molekulu neurotransmiteru.

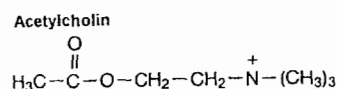
Akční potenciál, který dospěje na synaptické zakončení axonu, zde způsobí depolarizaci. Tím se otevřou **napětově závislé vápníkové kanály**, kterými vtečou do presynaptického zakončení vápenaté ionty. Klidová vnitrobuněčná koncentrace vápenatých iontů je asi 10^{-8} až 10^{-7} M a jeho zvýšení je obecně v buňce používáno pro spouštění různých dějů. Zde zvýšení jeho koncentrace vede ke splývání váčků nahloučených u presynaptické membrány s touto membránou a uvolnění přenašeče do synaptické štěrbinou.



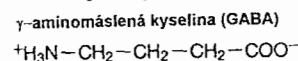
Obr.IV.7: Schematické znázornění synaptického přenosu. Akční potenciál (1) způsobuje otevření napětově závislých vápníkových kanálů (2). Vtok vápníku způsobí splynutí měchýřků s neurotransmiterem s membránou a tím uvolnění neurotransmiteru (3a). Přenašeč je zpětně vychytáván do presynaptického zakončení (3b) a také gliových buněk (není znázorněno). Membrána váčků, které splynuly s membránou, je recyklována endocytózou (3c). Vylitý přenašeč otevírá na postsynaptické membráně iontové kanály.

Neurotransmitery

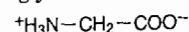
Mezi neurotransmitery je řazeno několik desítek látek, z nichž se však na většině synapsí využívá jen několik. Neurotransmitery nejčastěji využívané v centrálním nervovém systému (CNS) jsou odlišné od hlavních přenašečů v periferních nervech, tedy v nervech inervujících kosterní svaly a ve vegetativních nervech. **Acetylcholin** je nejdůležitějším přenašečem periferních nervů. Je vylučován na všech nervosvalových spojeních kosterního svalstva a ve všech neuronech vegetativního nervového systému. V centrálním nervovém systému se vyskytuje pouze omezeně. Druhým periferním přenašečem je **noradrenalin**, který přítomen na většině postgangliových zakončeních sympatického systému. V CNS je stejně jako acetylcholin přítomen řídce. Inhibičním přenašečem periferní soustavy je aminokyselina **glycin**, vylévána především v míše. Nejdůležitějším přenašečem mozku obratlovců je aminokyselina **kyselina glutamová**, která je přítomna na celé polovině synapsí. Na druhé polovině mozkových synapsí se vylévá inhibiční přenašeč **kyselina γ -aminomáselná (GABA)**. Na zbylých synapsích se vylévají ostatní přenašeče. Jsou to především tzv. biogenní aminy, mezi které patří již zmíněný noradrenalin a také **serotonin**, **dopamin**, a dále acetylcholin a několik desítek proteinů a peptidů, z nichž významnější jsou např. β -endorfin, cholecystokinin, substance P, somatostatin nebo angiotensin. Některé tyto látky jsou současně známy i jako hormony a tkáňové hormony.



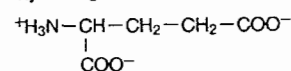
Aminokyseliny:



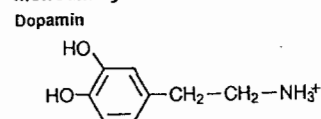
glycin



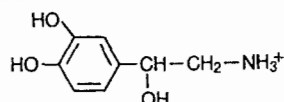
Kyselina glutamová



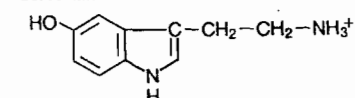
Monoaminy:



Noradrenalin



Serotonin



Obr. IV.8: Chemická stavba nejdůležitějších neurotransmiterů.

Receptory na postsynaptické membráně můžeme rozdělit do dvou typů. První, **ionotropní**, jsou přímo spojeny s iontovými kanály. Vazba přenašeče na tyto receptory vyvolá s jistou pravděpodobností otevření iontového kanálu. Otevření těchto kanálů může působit buď zvýšení pravděpodobnosti vzniku akčního potenciálu (excitaci), nebo naopak snížení této pravděpodobnosti (inhibici). Excitační iontové kanály jsou otevírány vazbou excitačních přenašečů, což jsou např. acetylcholin a glutamát. Tyto kanály jsou většinou zhruba stejně propustné pro sodík i draslík a posouvají tedy membránový potenciál směrem ke kladnějším hodnotám (depolarizace). Inhibiční iontové kanály jsou otevírány vazbou inhibičních přenašečů (glycinu nebo GABA). Oba iontové kanály jsou propustné pro chloridové anionty.

Druhým typem jsou **metabotropní** receptory, které pomocí heterotrimerních G-proteinů ovlivňují intracelulární stav druhých posílů, např. cAMP nebo inozitoltrisfosfát (IP₃), a tak mohou buď způsobit otevření nebo zavření některého iontového kanálu nebo ovlivnit mnoho jiných dějů v buňce, jako např. modulaci (změnu množství) různých proteinů včetně iontových kanálů na povrchu buňky nebo celkovou syntézu bílkovin. Pro všechny známé neurotransmitery, tedy i acetylcholin a glutamát, jsou známé metabotropní receptory, pro většinu dokonce jiné neexistují. Na rozdíl od ionotropních receptorů, které otevírají iontové kanály během několika ms až desítek ms, působí metabotropní receptory mnohem pomaleji během stovek ms až několika sekund. Některé z nich působí jako hlavní neurotransmitery na řadě synapsí (především biogenní aminy, acetylcholin a GABA) bílkovinné a peptidové neurotransmitery jsou většinou přítomny jako pomocné signalizační molekuly ovlivňující chování "hlavního" receptoru pro majoritní neurotransmitter.

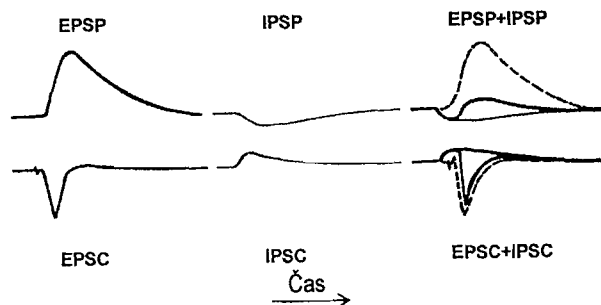
Neurotransmitter uvolněný do synaptické štěrbině se tedy naváže na postsynaptické receptory a způsobí většinou otevření nějakého iontového kanálu. Depolarizace způsobená excitačním přenašečem se nazývá **excitační postsynaptický potenciál (EPSP)**. Jeho velikost závisí na intenzitě stimulace presynaptického zakončení, tím na množství vylitého neurotransmiteru a množství otevřených iontových kanálů. Vzruch se šíří do okolí a s jistotou pravděpodobností způsobí vznik akčního potenciálu na axonu. Tato pravděpodobnost může být ovlivňována mnoha způsoby. Jednak vlastností membrány, tloušťkou dendritu a vzdáleností synapse od paty axonu. Čím blíže je synapse k místu vzniku akčního potenciálu a čím silnější je dendrit, tím snadněji nastane nervový vzruch. Depolarizace vyvolané různými synapsími se sčítají, stejně tak se sčítají depolarizace vyvolané krátce po sobě.

Kromě excitačních synapsí, kde je vlivem vylití neurotransmiteru postsynaptická membrána depolarizována, je mnoho synapsí inhibičních. V nich je z presynaptického zakončení vyléván inhibiční neurotransmitter, nejčastěji GABA nebo glycin. Tyto synapse tlumí šíření podráždění dendritickým stromem. Pomocí nich je činnost neuronu, pravděpodobnost s jakou vytváří akční potenciály, měněna jinými neurony. Často jsou přítomny blízko těla neuronu, kde mohou blokovat jakékoli podráždění přicházející k axonu.

Uvolněný neurotransmitter musí být nějak odstraněn ze synaptické štěrbině, aby nezpůsobil stálou aktivaci postsynaptických receptorů. Většinou pouze difunduje do extracelulárního prostoru, kde je aktivně vychytáván gliovými buňkami, pouze acetylcholin je rozkládán enzymem cholinesterázou na cholin a acetylát. Cholin je pak aktivně vychytáván zpět do presynaptického zakončení. Rychlost poklesu množství přenašeče v synapsi je několik ms, pro acetylcholin dokonce jen asi 1,5 ms díky činnosti cholinesterázy.

Neuron s tisíci až statisíci synapsí na svém dendritickém stromu je bombardován nespočetným množstvím vzruchů z jiných neuronů. V tomto množství je obsažena nějaká informace, kterou je třeba předat dalším neuronům. K tomu je ale třeba u většiny neuronů vyvolat akční potenciál. Stimulace jedné synapse ho těžko vyvolá, protože výchylka membránového potenciálu je příliš malá, než aby na iniciálním segmentu axonu dosáhla prahové hodnoty pro vznik akčního potenciálu. Je vyvolán teprve souhrou většího množství synapsí.

Existují různé mechanismy ovlivňující sílu synapsí. Zvětšení excitačního postsynaptického potenciálu trvající několik hodin až dnů se nazývá **dlouhodobá potenciace** a může být vyvolána různými mechanismy. Může tak být např. posílena synapse, která se podílí na vzniku akčního potenciálu. Ten se z iniciálního axonového segmentu, kde vzniká, může šířit již bez účasti napětově závislých iontových kanálů zpět po dendritickém stromu až k jednotlivým synapsím. Pokud dorazí k synapsi několik milisekund poté, co na této synapsi vznikl EPSP, je synapse posílena. Příště již vyvolá větší EPSP a tím víc přispěje ke vzniku akčního potenciálu. To je jedna z možností vzniku paměťové stopy.



Obr. IV.9: Princip jednoho druhu synaptické inhibice. EPSP je excitační postsynaptický potenciál. IPSP je inhibiční postsynaptický potenciál, jak se označuje hyperpolarizace vznikající na jednom typu inhibiční synapse po vylití přenašeče. Pokud vzniknou současně, obě výchylky se na membráně sčítají. EPSC a IPSC jsou odpovídající proudy protékající membránou.

Dalším příkladem ovlivnění síly synapse může být dlouhodobá depolarizace nebo hyperpolarizace postsynaptické membrány vyvolaná na některých synapsích. Je způsobena vylitím některých neurotransmiterů a jimi aktivovanými metabotropními receptory, které otevírají iontové kanály. Tato změna napětí se rozšíří do dalekého okolí synapse a usnadní nebo utlumí přenos na řadě dalších synapsí. Neurotransmitery, které vyvolávají takové reakce, mohou být acetylcholin, noradrenalin, serotonin nebo dopamin. Jsou vylévány např. ze zakončení neuronů umístěných v mozgovém kmeni, jejichž axony tvoří synapse v rozsáhlých oblastech centrální nervové soustavy. Tyto neurony regulují aktivitu velkých částí mozku, podílejí se např. na regulaci rytmu spánku a bdění.

Podobných mechanismů je známo mnoho a zdaleka ne všechny jsou dobře prozkoumány.

Centrální nervová soustava

Popis funkcí centrální nervové soustavy je nad rámec tohoto textu, proto se zde omezíme pouze na některé principy jeho stavby, ze kterých je užitečné při studiu vycházet.

Různé smyslové orgány reagují na různé podněty z okolí jedince a ty jsou vedeny vedle sebe, **paralelně**, do centrální nervové soustavy. Zde jsou zpracovány v různých centrech. Stejně tak motorické dráhy jsou rozděleny podle funkcí, které zajišťují. Tak jsou paralelně vedeny a zpracovány informace o stálých, měnících se a vibračních hmatových počítčích, stejně jako informace o barvách, plochách, liniích nebo pohybu ve zrakovém poli. Odděleně jsou vedeny dráhy řídicí pohyby rukou a nohou a dráhy zajišťující udržování polohy těla.

Každá dráha obsahuje přepojovací centra, **jádra**, uložená např. v mezimozku nebo středním mozku. Zde jsou synapticky spojeny neurony přivádějící informaci z nižších center s neurony vedoucími informaci do vyšších center a obráceně. Kromě těchto **projekčních neuronů** jsou zde **interneurony**, které mají axony omezeny do těchto jader a které předávají a integrují informace mezi různými projekčními neurony.

Dráhy jsou organizovány **topograficky** - z receptorů umístěných vedle sebe jsou informace vedeny do vyšších center mozku a zde jsou dále zpracovány opět blízkými neurony. Známy je „homunkulus“ znázorňující projekci hmatových informací do sensorické kůry. Podobně je organizována motorická kůra, ale i celé motorické a sensorické dráhy v míše, mezimozku a středním mozku.

Většina motorických i sensorických drah se kříží, takže pravá mozková hemisféra přijímá informace z levé poloviny těla a řídí také levou polovinu těla a opačně. Různé dráhy se kříží na různé úrovni CNS. Funkce i původ tohoto křížení je nejasný.

U nižších obratlovců (např. ryb) je hlavním integračním centrem mezimozek, který je také centrem zpracování smyslových informací. Při dalším vývoji mozku přebírají některé z těchto funkcí vyšší struktury, jako basální ganglia a mozková kůra. Nižší centra pak zajišťují spíše reflexní reakce.

Smyslová soustava

Smyslová soustava zajišťuje vstup informací do nervového systému. Na základě srovnání těchto informací a předchozích zkušeností nervová soustava ovlivňuje chování jednotlivce.

Na podněty z vnějšího i vnitřního prostředí reagují specializované **receptorové buňky**. Pro různé buňky existuje různý tzv. **adekvátní podnět**, který způsobuje největší odpověď. Receptorové buňky spolu s okolními strukturami, které ještě zvyšují specifitu odpovědi, tvoří smyslové orgány. Jako příklad specifity můžeme vzít dva druhy receptorových buněk v polokruhovitých kanálcích vestibulárního orgánu a v hlemýždi ucha. Oba jsou mechanoreceptory reagující na mechanické podráždění obsahující vláskové buňky pro něž je adekvátním podnětem pohyb tekutiny a jejich ohnutí. Ve vestibulárním orgánu je tento pohyb způsoben pohybem hlavy v určitém směru, zatímco v hlemýždi je způsoben zvukovou vlnou šířící se tekutinou.

Smyslové orgány mohou být klasifikovány podle různých hledisek. Jedno z nich je, odkud přijímají informace. **Exteroreceptory** informují o vnějším prostředí organismu, **interoreceptory** o podmínkách uvnitř těla a **proprioceptory** o poloze a pohybech těla pomocí informací ze svalů, šlach a kloubů. Podle toho, jaký druh energie receptory přijímají rozlišujeme mechano-, chemo-, foto-, termoreceptory a nociceptory (informující o bolestivých podnětech).

Převodu specifické energie se říká **transdukce**. Tento proces, různý pro různé energie nakonec vede ke změně membránového potenciálu, které se říká **generátorový potenciál**, a který se pak přenáší dál cestou obvyklou pro nervovou soustavu - pomocí akčních potenciálů - do CNS. Tato odpověď je plynulá. Čím větší je intenzita podnětu, tím větší je generátorový potenciál. Ve většině nervových buněk vzniká akční potenciál na axonu receptorové buňky. Ve vnitřní uchu a v sítnici je nejdřív signál veden přes synapsi nebo několik synapsí, kde je „předzpracován“.

Smyslový orgán může reagovat buď se stále stejnou intenzitou na dlouhotrvající podnět nebo může reagovat jen na změnu intenzity podnětu. Prvnímu typu se říká tonický, druhému fazický. Většina receptorů je svými vlastnostmi někde mezi oběma extrémy. Rychlost adaptace může být způsobena jak vlastnostmi transdukčního procesu, tak stavbou celého smyslového orgánu.

Receptorové buňky jsou děleny na dva typy. **Primární smyslové buňky** mají vlastní axon a jejich těla jsou většinou uložena někde poblíž centrální nervové soustavy. Často inervují několik smyslových zakončení. **Sekundární smyslové buňky** axon nemají, netvoří akční potenciál, ale dosedají na ně výběžky dalších neuronů. Ty teprve vedou do centrální nervové

soustavy změnu membránového potenciálu vzniklou na receptorových buňkách. Mezi sekundární receptorové buňky patří chuťové buňky, vláskové buňky ve vestibulárním orgánu a uchu a tyčinky a čípky v sítnici oka.

Obecná fyziologie smyslů neboli psychofyzika

Dosud jsme o smyslovém vnímání uvažovali z hlediska receptorových buněk. Je možno ho ale studovat i z hlediska vnímání celého organismu. Z tohoto hlediska můžeme rozlišit různé tzv. **modality** - zrak, čich, chuť, sluch, hmat, teplotu, bolest a rovnováhu. Různé modalities můžeme srovnávat např. pomocí nejnižší intenzity, která vyvolá počítke jedince, té se říká **absolutní práh**. Ten může být různý podle konkrétní povahy podnětu, např. u zraku a sluchu se mění s frekvencí vlnění, u čichu a chuti s konkrétní látkou. Také můžeme při určité intenzitě podnětu najít nejmenší změnu této intenzity, kterou je jedinec schopen vnímat. Tomu se pak říká **relativní práh**. Pro zrak a sluch pak můžeme měřit i nejnižší změnu ve frekvenci podnětu, opět při nějaké intenzitě.

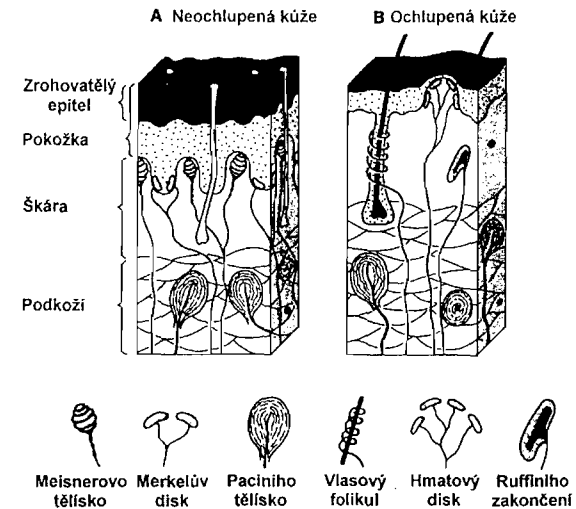
Zajímavý je vztah mezi intenzitou podnětu a silou subjektivního počítka. Téměř pro všechny smysly platí, že podnět vysoké intenzity subjektivně vnímáme slabší než ve skutečnosti je. Tím je umožněno vnímání širokého rozsahu intenzit. Jedinou výjimkou je bolest, při zvyšování intenzity bolestivého podnětu ho vnímáme relativně stále silněji. Podobný vztah platí i pro závislost frekvence akčních potenciálů generovaných receptorovou buňkou na intenzitě jejího dráždění.

Smysly obratlovců

• Somatoviscerální smysly

Každý organismus musí být schopen udržovat stálý stav svého těla. K tomu musí znát stav svého vnitřního prostředí i vztahy s okolním prostředím. Tyto informace zajišťují tzv. somatoviscerální smysly. Patří mezi ně receptory na povrchu těla, které informují o bezprostředním okolí, dále receptory zjišťující polohu těla v prostoru (nazývané též proprioreceptory) a také receptory, které přijímají informace z vnitřních orgánů (viscerální receptory). Podle jiného dělení sem patří mechanoreceptory, termoreceptory, chemoreceptory a nociceptory (informující o bolesti).

- **Hmatové receptory** jsou mechanoreceptory uloženy v pokožce. Jsou to nervová zakončení často opatřená různě složitými přídatnými strukturami, které ovlivňují jejich funkci. Mohou to být vazivová pouzdra různého tvaru nebo např. chlupy na pokožce. Podle rychlosti adaptace reagují na různé druhy podnětů. Ty receptory, které se neadaptují, informují hlavně o dlouhotrvajících podnětech jako je např. tlak na pokožku. Odpovídají, dokud podnět trvá. Rychleji se adaptující receptory reagují spíše na změny tlaku, protože při stále intenzitě rychle přestávají odpovídat. Existují také receptory reagující na vibrace pokožky.
- **Proprioreceptory** informují o poloze celého těla. Díky těmto receptorům vnímáme relativně přesně pohyby a polohu svého těla i při zavřených očích. Zajišťují zhruba tři druhy podnětů: Pozici jednotlivých částí těla vzhledem k sobě navzájem, pohyby částí těla a sílu působící na ně (např. sílu, kterou musíme vyvinout při zvedání nějakého předmětu). O poloze informují především **svalová vřeténka**, což jsou specializovaná svalová vlákna uvnitř svalu, o pohybu pak hlavně různé druhy **receptorů v kloubech**. Sílu vnímáme pomocí svalových vřetének a receptorů ve šlachách (**šlachových tělískách**).



Obr. IV.10: Schéma umístění pokožkových mechanoreceptorů v neochlupené (A) a ochlupené (B) pokožce.

- **Termoreceptory**, vnímající teplotu různých částí těla, podle své maximální odpovědi jsou řazeny mezi chladové nebo mezi teplotní receptory. Chladové odpovídají nejvíce (tedy vytvářejí nejvyšší frekvenci akčních potenciálů) při teplotách kolem 30 °C, teplotní kolem 43 °C. Oba typy receptorů se adaptují, tedy při změně teploty reagují po krátkou dobu se zvýšenou intenzitou, jejíž velikost vyjadřuje spíše velikost změny teploty.
- **Viscerální receptory** jsou bohatě rozmístěny po vnitřních orgánech, ale informace z nich přicházející se většinou nedostanou do vědomí. Vnímáme je především jako komplexní vjemy, jako hlad a žízeň. Jednotlivé receptory reagují na podněty jako tlak ve stěnách cév, obsah kyslíku, oxidu uhličitého nebo glukózy v krvi, také na chlad a teplotu.
 - **Bolest**
Bolest informuje o poškození těla. Je popsáno mnoho typů bolesti, základní typy jsou např. bolest útrobních orgánů a bolest tělesná (somatická), dále bolest povrchová a bolest hluboká (ta vzniká při poškození např. svalů a šlach). Akutní bolest je rozlišována od bolesti chronické. Pro vnímání bolesti existují specializované receptory, volná nervová zakončení, reagující při několikanásobně vyšší intenzitě podnětu než ostatní receptory. Bolestivé podněty mohou být mechanické (jako píchnutí nebo roztržení), teplotní (příliš vysoký chlad nebo teplo) a chemické (některé látky vyvolávají bolest samy o sobě, např. histamin).
 - **Zrak**
Zrakem vnímáme světlo přicházející z okolí. Oko filtruje a usměřuje světlo k zrakovým smyslovým buňkám, které transformují světelnou energii na akční potenciály. Základní části oka, které se podílejí na příjmu světla, jsou rohovka, duhovka, čočka, a sítnice.

Světlo, které vytváří obraz na sítnici, je lámáno nejprve zakřiveným povrchem rohovky, a především potom čočkou. Obě působí jako spojovací čočky, které lámou rovnoběžné paprsky k ose. Čočka je zavěšena na svazech, které mohou měnit zakřivení čočky a tím také míru lomu světla. Čočka takto zaostřuje světlo z různé vzdálenosti na sítnici. Při správném zaostření se na sítnici promítá převrácený zmenšený obraz pozorovaného objektu. Světlo prochází otvorem v duhovce, tzv. zorničkou. Změnou otevření zorničky se mění množství světla procházejícího k sítnici.

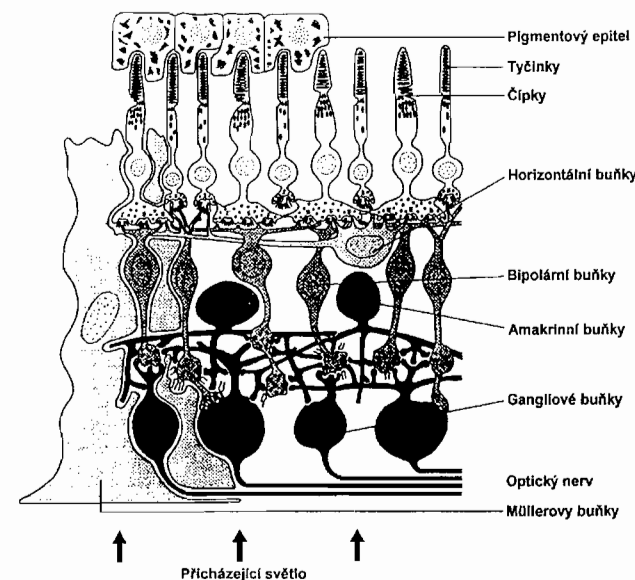
Sítnice je složena z velkého množství nervových buněk uložených v několika vrstvách. Smyslové buňky jsou kupodivu uloženy ve vrstvě nejdále od přicházejícího světla. Jsou dvou základních typů. **Tyčinky** reagují pouze na intenzitu světla, nevnímají tedy barvu. Naproti tomu buňky druhého typu, **čípky**, jsou odpovědné za vnímání barev. V dalších vrstvách sítnice jsou nervové buňky, které informace z čípků a tyčinek částečně zpracují. Z tzv. **gangliových buněk** jsou pak vedeny zrakovým nervem do centrální nervové soustavy.

Různé barvy světla jsou z fyzikálního hlediska způsobeny různými vlnovými délkami elektromagnetického vlnění, kterým světlo je. Vlnění obecně je periodická změna. Například zvuk je střídavým zhušťováním a zředováním vzduchu. Jiným příkladem může být vlnění hladiny vody po vhození kamene. Můžeme u něj popsat frekvenci a amplitudu. **Frekvence** vyjadřuje rychlost opakování a počítá se v kmitech za sekundu, neboli hertzech (Hz). Zvuk má frekvenci 1 Hz, pokud se vzduch na jednom místě zředí a zase zhuští za jednu sekundu. **Amplituda** vyjadřuje velikost této změny, tedy u zvuku jak moc se vzduch zhušťuje. Cítíme ji jako intenzitu světla nebo zvuku. Vlnění se šíří do okolí. Čím rychleji se šíří, tím dále jsou od sebe místa, která jsou ve stejné fázi změny, např. stejně zahuštěna. Tato vzdálenost se nazývá **vlnová délka**. Dobře je možno si ji představit při vlnění vody. Vzdálenost vrcholů vlnek je vlnovou délkou.

Viditelné světlo kmitá s frekvencí kolem 500 GHz a má vlnovou délku zhruba mezi 400 a 750 nm ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). 400 nm odpovídá fialové a 750 nm červené barvě. Mezi těmito hodnotami se střídají barvy jako v duze: fialová, modrá, zelená, žlutá a červená. Barevné vidění je zajištěno třemi druhy čípků, které odpovídají nejvíce na tři různé vlnové délky světla. Jedny odpovídají nejvíce na modrou (asi 440nm), druhé na zelenou (540 nm) a třetí na červenou (575 nm). Poměrnou velikostí odpovědi těchto tří receptorů na nějaké světlo je možné určit jeho vlnovou délku.

Světlo je ve smyslových buňkách zachycováno zrakovým pigmentem, který se u tyčinek nazývá **rhodopsin**. Skládá se z **retinalu** (aldehydická forma vitamínu A) a bílkoviny **opsinu**. Různé druhy opsínu působí různou citlivostí k barvám. Opsin přítomen v tyčinkách je citlivý k širokému spektru vlnových délek. Při dopadu světla se pigment rozloží na retinal a opsin, což spustí kaskádu dějů v buňce vedoucích v důsledku ke změně membránového potenciálu smyslové buňky. Ta je přes synapsi předávána dalším buňkám sítnice.

Čípky jsou uzpůsobeny pro vidění při dobrém osvětlení, zatímco tyčinky pro vidění při špatném osvětlení. Je to zajištěno jednak tím, že tyčinky reagují na všechny vlnové délky světla, zatímco čípky pouze na jejich omezenou část. Druhým mechanismem je konvergence. Velká skupina tyčinek vede informace k jedné gangliové buňce (poměr je více než 100:1). I velmi slabé světlo je tak sečteno z jednotlivých tyčinek a je schopno způsobit vznik akčního potenciálu na gangliové buňce. Naproti tomu jeden čípek vede informace většinou pouze k jedné gangliové buňce. To zase umožňuje, při dostatečné intenzitě světla, mnohem vyšší prostorovou rozlišovací schopnost.



Obr. IV.11: Struktura sítnice primátů. Světlo prochází všemi vrstvami sítnice předtím než dosáhne světločivných buněk. Akční potenciál vytvářejí pouze gangliové buňky, které také jako jediné vedou podráždění do centrální nervové soustavy. ELM - vnější membrána, ILM - vnitřní membrána, ON - optický nerv.

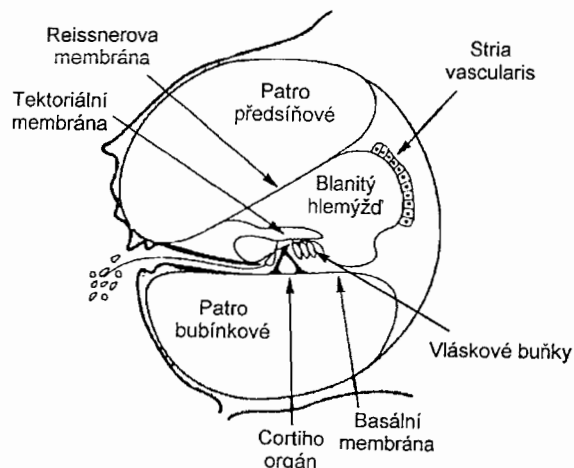
Zhruba uprostřed sítnice je největší hustota čípků. Tomuto místu se říká **žlutá skvrna** a je to místo s neostřejším viděním. Při pozorování nějakého bodu vnímáme především právě touto žlutou skvrnou. Ke stranám sítnice se snižuje hustota čípků a zvyšuje hustota tyčinek. Při špatném osvětlení proto vnímáme více na periferii zorného pole a s menší ostroty.

V místě, kde se axony gangliových buněk spojují ve zrakový nerv, který skrz sítnici odchází z oka, nejsou přítomny žádné zrakové buňky. Toto místo se nazývá **slepá skvrna**. Pokud se díváme oběma očima, vidíme objekt, který bychom neviděli díky slepé skvrně jedním okem, druhým okem, protože slepá skvrna je v místě, kde se překrývají zraková pole obou očí. Pokud jedno oko zavřeme, stále ještě vidíme celé zorné pole, a to proto, že mozek doplní část, kde je slepá skvrna, pozadím podobným okoli.

• Sluch

Sluchem vnímáme zvuk, který je kmitáním molekul vzduchu. Slyšitelný zvuk má frekvenci mezi zhruba 20 a 16 000 Hz. Odpovídající vlnová délka je mezi 2 cm a 16 m. Vysoké zvuky mají vysokou frekvenci a malou vlnovou délku. Tyto změny tlaku jsou vnímány jako pohyb vlásků smyslových buněk, proto sluch patří mezi mechanoreceptory.

Kmitání vzduchu rozkmitává ušní bubínek. Jeho kmitání se pomocí sluchových kůstek přenáší na membránu **oválného okénka**. To je vstupní bránou do vlastního sluchového orgánu. Je jím blanitý hlemýžď uložený v kostěném labyrintu. Kostěný labyrint je zužující se trubička stočená do tvaru ulity. Dvěma membránami je podélně rozdělena na tři části: patro předsíňové, kam vede oválné okénko, dutinu blanitého hlemýžďe a patro bubínkové.



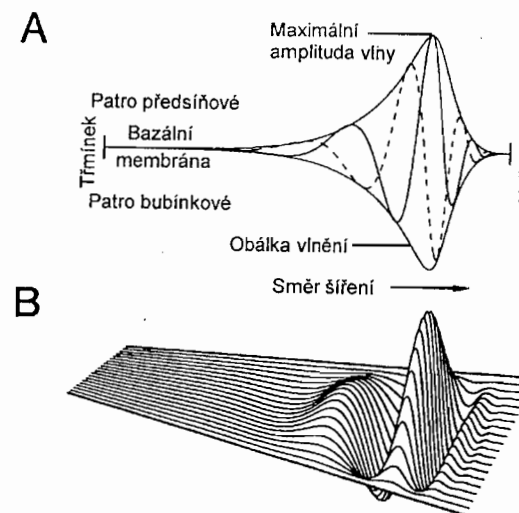
Obr. IV.12: Průřez jedním závitem hlemýždě. Znárodnuje umístění Cortiho orgánu a vláskových buněk. Scala vestibuli - patro předsiňové, scala media - dutina blanitého hlemýždě, scala tympani - patro bubinkové, stria vascularis - epitel zajišťující složení kapaliny v dutině blanitého hlemýždě.

Celý prostor kostěného labyrintu je vyplněn kapalinou. Ve špičce labyrintu jsou obě patra propojena, prostor blanitého hlemýždě je od nich ale oddělen. Na membráně mezi patrem bubinkovým a blanitým hlemýžděm jsou uloženy **vláskové buňky**, což jsou vlastní receptorové buňky převádějící mechanickou energii kmitání vzduchu na změnu membránového potenciálu. Jejich seskupení se nazývá **Cortiho orgán**. Tyto buňky však nemají axony a ani nevytvářejí akční potenciály, jsou to tedy sekundární receptorové buňky. Přes synapsi se změna membránového potenciálu přenáší na výběžky dalších buněk, jejichž axony vedou do CNS. Vlázky receptorových buněk, čnící do prostoru blanitého hlemýždě, jsou překryty další, tzv. **tektoriální membránou**. Kmitání oválného okénka, způsobené sluchovými kůstkami, rozkmitává (díky nestlačitelnosti kapaliny) tekutinu předsiňového patra a přes membrány také tekutinu blanitého hlemýždě a bubinkového patra. Bubinkové patro je poblíž oválného okénka ukončeno kulatým okénkem s membránou, která kmitá společně s kapalinou. Chvěním blanitého hlemýždě se rozkmitá krycí membrána a ta hýbe vlásky receptorových buněk.

Různě vysoké zvuky rozechvívají membránu (díky různé vlnové délce) na různých místech hlemýždě. Vysoké zvuky (s malou vlnovou délkou) rozkmitají membránu blízko oválného okénka, zatímco hluboké zvuky spíše blízko otvoru spojujícího obě předsiňe. Vlázky buněk blízko oválného okénka jsou tedy drážděny spíše vysokými tóny a ty u špičky hlemýždě spíše tóny hlubokými. Výška zvuku je tedy vnímána jako pozice odpovídajících receptorových buněk v hlemýždě.

Hlasitost zvuku je vnímána jako míra vychýlení vlásků. Subjektivně vnímaná intenzita může být regulována několika způsoby. Například sluchové kůstky jsou spojeny s drobnými svaly, které se při vysoké hlasitosti zvuku stáhnou a tím omezí pohyb kůstek. Tím brání poškození vláskových buněk příliš silnými vibracemi.

Přítomnost dvou uší nám umožňuje určit směr, ze kterého zvuk přichází. Ucho, které je zdroji zvuku blíže, ho vnímá silněji a zvuk k němu také dorazí o zlomek vteřiny dříve. Takto dokážeme rozlišit, jaké zvuky přicházejí zprava a jaké zleva. Tvar ušního boltce zase umožňuje rozlišit zvuky přicházejících zepředu a zezadu. Díky jeho asymetrii nám zní jinak.



Obr. IV.13: A Schéma kmitání bazální membrány vlivem zvukové vlny. Maximální amplituda kmitání vzniká u hlubších zvuků dále od oválného okénka. Stapes - třímínek (poslední ze sluchových kůstek). Helicotrema - vrchol hlemýždě. Scala vestibuli - patro předsiňové, scala tympani - patro bubinkové. B Prostorový nákras vlny.

Přítomnost dvou uší nám umožňuje určit směr, ze kterého zvuk přichází. Ucho, které je zdroji zvuku blíže, ho vnímá silněji a zvuk k němu také dorazí o zlomek vteřiny dříve. Takto dokážeme rozlišit, jaké zvuky přicházejí zprava a jaké zleva. Tvar ušního boltce zase umožňuje rozlišit zvuky přicházejících zepředu a zezadu. Díky jeho asymetrii nám zní jinak.

• Rovnováha

Vestibulární orgán nám umožňuje i při zavřených očích vnímat polohu a pohyby hlavy. Je uložen v kostěném labyrintu, v kterém je uložen i sluchový orgán. Také tato část kostěného labyrintu je vystlána membránami, zde nazývanými blanitý labyrint. Všechny jeho části jsou vyplněny tekutinou.

Polohu a pohyby hlavy vnímají různé stavěné orgány. Jsou to jednak dva váčky (vejčité **utrículus** a kulovitý **sacculus**), vnímající polohu hlavy, a jednak **polokruhovitě kanálky** reagující na pohyby hlavy. Smyslovými buňkami jsou všude - podobně jako u sluchového orgánu - vláskové buňky.

V obou váčcích jsou jejich vlásky zanořeny do rosolovité hmoty. V ní je uloženo několik zrníček uhličitanu vápenatého (**otolitů**), díky čemuž je tato hmota několikrát těžší než okolní kapalina. Podle polohy vácku, a tedy i hlavy, se díky své váze sesouvá oproti pevně uloženým vláskovým buňkám a tím ohýbá jejich vlásky. Při každé poloze hlavy je alespoň jeden váček nakloněn tak, že jsou drážděny jeho vláskové buňky.

V polokruhovitých kanálcích jsou vlásky smyslových buněk zanořeny do membrány, která přehrazuje kanálek. Při otočení hlavy se setrvačností hýbe i tekutina v kanálku, která tlačí na membránu s vlásky. Jejich ohybem vzniká stejně jako ve sluchovém orgánu i ve vestibulárních váčcích ve vláskové buňce změna membránového potenciálu, která je přes

synapsi (bez vzniku akčního potenciálu) vedena do dalšího neuronu. Ten teprve vytváří akční potenciál a vede podráždění do CNS.

Informace z vestibulárního orgánu si běžně ani neuvědomujeme. Jeho funkci si uvědomíme až při jeho nečekaném dráždění, třeba na lodi nebo v autobuse, kdy může vzniknout nevolnost až mořská nemoc.

• Čich a chuť

Většina buněk vnímá chemické látky ve svém okolí. Je známo velké množství hormonů, tkáňových i kolujících v krvi, na které buňky různým způsobem reagují. Chemoreceptory, čichové a chuťové orgány, také reagují na chemické látky z vnějšího prostředí jedince. Ty jsou mnohem rozmanitější než hormony.

Čich a chuť se liší v několika ohledech. Čichem vnímáme na větší vzdálenost. Rozlišíme také mnohem více různých látek s několikanásobně vyšší citlivostí. Chuť vnímáme spíše základní typy látek v přijímané potravě. Čichové smyslové buňky mají axony, kde vznikají akční potenciály (AP). Změna membránového potenciálu na chuťových buňkách se přenesla bez vzniku akčního potenciálu synapsí na neuron, který teprve vede informaci do centrální nervové soustavy. Podle toho se těm prvním se říká primární smyslové buňky, druhým sekundární.

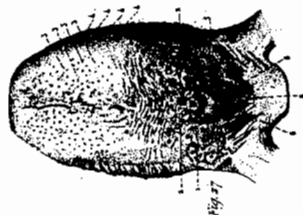
Na membráně chemoreceptivních (čichových a chuťových) buněk jsou přítomny receptory, které specificky vážou určitou skupinu látek a toto navázání signalizují dál, většinou pomocí tzv. heterotrimerních G-proteinů. Spuštěná kaskáda dalších reakcí pak v důsledku změny membránového potenciálu buňky. Ale ne všechny látky vnímáme tímto způsobem, zvláště jednodušší látky jako ionty soli (např. Na⁺ nebo Cl⁻) nebo kyselin (H⁺) často přímo procházejí iontovými kanály. Přesný mechanismus vnímání je u mnoha látek stále neznámý.

Chuťové buňky jsou spolu s pomocnými buňkami umístěny v **chuťových pohárčích** v dutině ústní, především na povrchu jazyka. V jednom takovém pohárku může být několik desítek buněk. Vnitřek pohárku je spojen s povrchem jazyka malým pórem. Smyslové buňky mají na svém povrchu malé výběžky, které ční do dutiny pohárku. Ty výrazně zvyšují plochu, kde mohou působit vnímané látky. Smyslové buňky se často vyměňují, každá zůstává v pohárku asi deset dní. Nová buňka přitom specificky vnímá tytéž látky, jako původní buňka.

Rozlišujeme čtyři známé chutě: sladkost, slanosť, kyselost a hořkost, a buňky k nim citlivé jsou různě rozmístěny po povrchu jazyka. Sladkost vnímáme především u špičky, slanosť a kyselost u okrajů a hořkost u paty jazyka. Jednotlivé oblasti se však částečně překrývají. Receptorové buňky odpovídají na různé druhy podnětů, ale na jednu chuť reagují více. Jsou takto rozlišeny buňky vnímající cukry, buňky vnímající kyseliny aj.

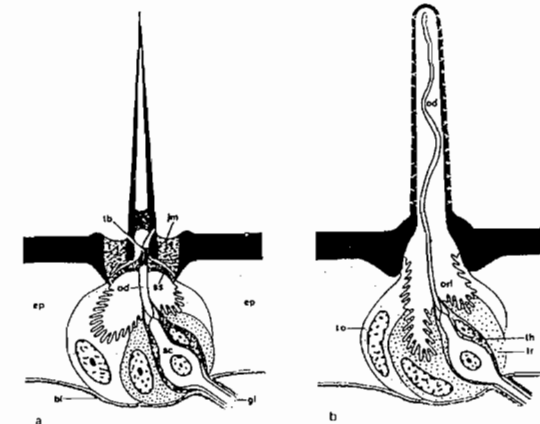
Čichové buňky jsou uloženy v horních partiích sliznice nosních dutin. Mají podobné výběžky jako chuťové buňky, které jsou ponořeny v hlenovitěm povrchu sliznice. Jejich axony vedou do **čichového laloku**, který je přímo nad nimi na spodině mozku. Podobně jako chuťové buňky jsou často obměňovány.

Specifická těchto smyslových buněk je podobná jako u buněk chuťových. Je však známo mnohem více kategorií chuťového vjemu, jejichž označení se liší u různých autorů. Jsou většinou označovány názvy typických vůní - jako např. pižmo, růže, nebo sirovodík. Zdá se, že to dělení je přirozené, neboť existují poruchy čichu, kdy člověk není schopen vnímat látky této jedné kategorie.



Smysly členovců

Zatím jsme probrali pouze smysly obratlovců. Členovci mají na rozdíl od vnitřní kostry obratlovců vnější kostru, pevnou kutikulu, která pokrývá celý povrch těla a ke které se zevnitř upínají svaly. Díky tomuto krunýří jsou smyslové orgány hmyzu stavěny odlišně od obratlovců. **Sensila** je základním orgánem členovců, který umožňuje přenášet informaci přes bariéru kutikuly. Ve své nejčastější podobě má vzhled chlupu nebo vlásku vyčnívajícího nad povrch kutikuly. To je kutikulární část sensily, pod kterou je ještě buněčná část složená z několika smyslových buněk a několika pomocných buněk. Pomocné buňky se účastní vývoje a výživy smyslových buněk. Je známo mnoho druhů sensil, ale je možno je rozřadit do několika funkčních skupin. Tomuto rozdělení odpovídají i rozdíly v jejich stavbě.

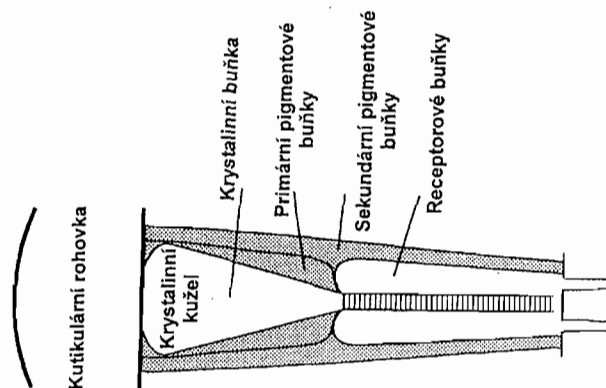


Obr. IV.14: Schéma stavby sensil hmyzu. **a** hmatová sensila, **b** čichová sensila. *sc* - smyslová buňka, *th, to, tr* - podpůrné buňky, *gl* - gliová buňka obalující axon, *ep* - epitel, *bl* - bazilární membrána, *od* - dendrit smyslové buňky, *jm* - ohebná membrána umožňující pohyb hmatové sensily.

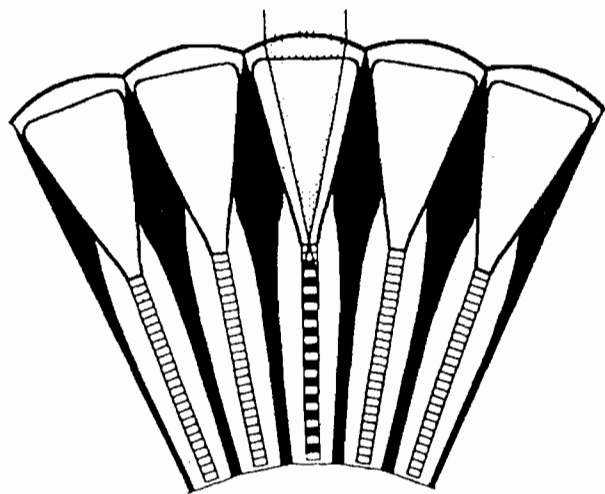
Mezi mechanosenzitivní sensily patří **tlusté chlupy** reagující na dotyk a **tenké vlásky** reagující jen na pohyb vzduchu. Pomocí těchto tenkých vlásků vnímají některé druhy hmyzu (např. komáři) nebo pavouci zvuky nebo také pohyby vzduchu způsobené jiným tvorem. Dendrity smyslových buněk jsou připevněny k patě těchto sensil a reagují na ohnutí. Jiným typem odvozených ze sensily tvaru chlupu jsou **campaniformní sensily**, které mají vzhled malé kupole nebo plošinky na povrchu kutikuly a reagují na její deformace. **Chordotonální orgány** jsou umístěny uvnitř těla a podobně jako např. šlachová tělíska u obratlovců reagují na tah. Cikády například vnímají zvuk malými kutikulárními membránami na zadečku, jejichž chvění registrují právě chordotonální orgány.

Chemosenzitivní sensily mají ve své stěně póry, jimiž mohou látky z vnějšího prostředí přijít do kontaktu se smyslovými buňkami. Čichové sensily mají mnoho takových pórů po celé své délce, zatímco chuťové sensily mají jeden pór na svém konci. Molekulární mechanismy vnímání jsou podobné jako u obratlovců.

Dalším velice zajímavým orgánem jsou oči hmyzu. Jednak má malá očka, které se nazývají **ocelli**, a které jsou značně zjednodušenou obdobou našeho komorového oka, pouze překryté průhlednou kutikulou. Tyto oči rozliší většinou pouze světlo od tmy nebo hrubé tvary předmětů. Důležitější jsou u většiny druhů hmyzu složené oči. Ty jsou složeny z několika desítek až stovek malých oček, neboli **ommatidií**, ve tvaru trubiček. Každé má svoji sadu smyslových buněk a svoji čočku (tuto funkci zde má zakřivená kutikula a tzv. krystalinní kužel uložený pod kutikulou). Smyslové buňky jednoho ommatidia vysílá výběžky do společného **rhabdomu**, jak se nazývá centrální část očka s vlastními molekulami citlivými na světlo. Jednotlivá ommatidia jsou od sebe oddělena pigmentovými buňkami.

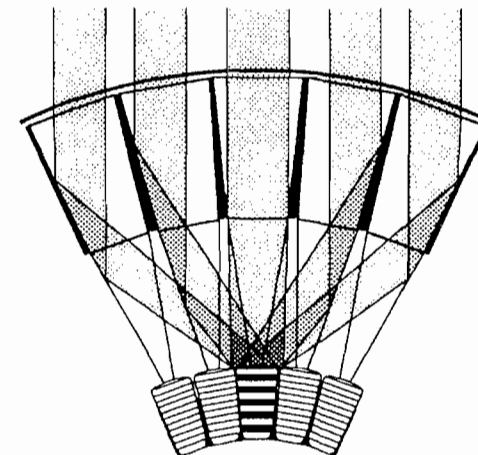


Obr. IV.15: Stavba ommatidia složeného oka.



Obr. IV.16: Schéma aposičního oka. Vodorovným šrafováním jsou vyznačeny rhabdomy. Světlo zachycené rhabdomem přichází pouze z jednoho ommatidia. c.c. - krystalinní kužel, co. - kutikulární rohovka.

Pokud jsou ommatidia oddělena úplně, jde o **aposiční oči**, které nalezneme především u hmyzu létajícího za denního světla. U nočního hmyzu, který potřebuje nakumulovat na smyslových buňkách více světla, jsou ommatidia oddělena jen u povrchu oka a světlo přichází ke smyslovým buňkám i z několika okolních oček různým způsobem lámáno o pigmentové buňky. Takovým očím se říká **superpoziční**.



Obr. IV.17: Schéma superpozičního oka. Vodorovným šrafováním jsou vyznačeny rhabdomy. Světlo zachycené rhabdomem přichází z několika sousedních ommatidií.

Doporučená a použitá literatura:

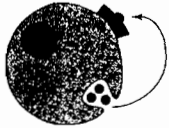
- Kandel E. a Schwartz J.: Principles of Neural Science. Elsevier/North-Holland, New York, NY: 1985
- Kuffler S., Nichols J. a Martin A. R.: From Neuron to Brain. Sinauer Associates, Sunderland, Mass: 1984
- Novotná Růžena, Molekulární Neurobiologie, PFF UK 1994, skriptum
- Novotný Ivan: Fyziologie nervového systému, UK 1988, skriptum
- Silbernagel S. a Depopoulos A.: Atlas fyziologie člověka. Grada 1995.
- Žďárek J.: Neobvyklá setkání. Panorama 1980
- Ganong W. F.: Přehled lékařské fyziologie. Nakladatelství a vydavatelství H&H 1995
- Vyklický Ladislav a Vyskočil František: Molekulární podstata dráždivosti nervového systému. PFF UK 1993
- Greenfieldová Suzan A.: Lidská mysl. Euromedia Group a.s., 1998.

IV.2. ENDOKRINNÍ SYSTÉM

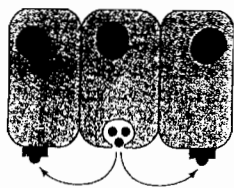
Správná funkce a vývoj mnohobuněčného organismu závisí na správném sladění činností různých tkání a orgánů. To je zajištěno několika navzájem propojenými systémy, které zajišťují přenos signálů mezi buňkami. Důležitou soustavou, která kromě nervového a imunitního systému koordinuje řadu funkcí mnohobuněčného organismu, je **humorální (endokrinní) systém**. Ten je složen ze žláz rozptýlených po těle, které produkují **hormony** - látky, pomocí nichž je možné přenášet informaci na dlouhou vzdálenost. Hormony jsou uvolňovány do oběhového systému a mohou tak dosáhnout i poměrně vzdálené cílové tkáně. Endokrinní systém různé složitosti a uspořádání je součástí těla všech složitějších mnohobuněčných organismů. V našem textu si stručně popíšeme endokrinní systém člověka, který (podobně jako u ostatních obratlovců) řídí v úzké spolupráci s autonomními centry v mozku a autonomním nervstvem výživu, metabolismus, růst, tělesný a psychický vývoj, rozmnožování, adaptaci organismu na změny vnějšího prostředí a v neposlední řadě stálost vnitřního prostředí - tzv. **homeostázu**.

Hormony patří mezi chemické posly, které slouží pro přenos informací při řízení funkcí orgánů a metabolických procesů. Podle chemické struktury rozeznáváme tři skupiny hormonů - **peptidové** hormony a glykoproteiny, **steroidní** hormony a hormony odvozené od aminokyseliny **tyrozinu** (tyreoidní) a dalších aminokyselin (např. adrenalin). Steroidní hormony, samy špatně rozpustné ve vodě, jsou v krvi vázány na proteiny. Některé hormony se dostávají ke svým cílovým buňkám nikoli krevní cestou, ale difúzí mezibuněčnými prostory při tzv. **parakrinním** působení na krátkou vzdálenost.

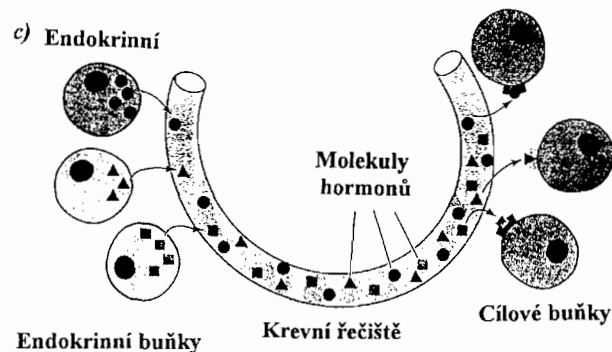
a) Autokrinní



b) Parakrinní



c) Endokrinní



Obr. IV.2.1. Hormony můžeme rozdělit podle toho, na jakou vzdálenost přenášejí signál a) **autokrinní** hormony ovlivňují buňku, která je sama produkuje - např. Interleukin-2 (viz kap. IV.3.) b) **parakrinní** hormony ovlivňují blízké buňky c) **endokrinní** hormony jsou produkovány endokrinními žlázami, jsou vylučovány do krve a ovlivňují vzdálené buňky

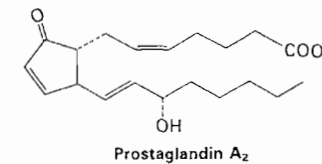
Hormony se v mnoha případech uvolňují na podnět nervových signálů působících v centrální nervové soustavě. Neurohormonální „přepojovací stanice“ je u obratlovců v první řadě hypotalamus. Ten přeměňuje příslušný nervový signál ve výdej hormonu z hypotalamu a následně z adenohipofýzy nebo neurohipofýzy. Většina hormonů adenohipofýzy (tzv.

glandotropní hormony) řídí periferní endokrinní žlázy, z nichž je pak uvolňován konečný hormon. V těchto „přepojovacích místech“ může být původní signál ještě zesílen, nebo kombinován s jinými signály z jiných zdrojů.

Uvolňování hormonů z adenohipofýzy je řízeno regulačními hormony z hypotalamu. Přitom rozlišujeme hormony, které uvolňování stimulují a hormony, které uvolňování tlumí. Hormony neurohipofýzy se tvoří v hypotalamu, jsou transportovány do neurohipofýzy a odtud jsou působením nervových signálů uvolňovány. I hormon dřeně nadledvin adrenalin jsou uvolňovány působením autonomních nervových vláken, což platí částečně i pro hormony pankreatu (slinivky břišní).

Tkáňové hormony

Gastrointestinální hormony (uvolňované buňkami trávicí soustavy) a tzv. **tkáňové hormony** se tvoří mimo klasický endokrinní systém. Tyto hormony účinkují převážně lokálně (parakrinně) a patří mezi ně např. angiotenzin, bradykinin, histamin, serotonin nebo prostaglandiny. **Angiotenzin** je decapeptid (peptid složený z deseti aminokyselinových zbytků) produkovaný v ledvinách a reguluje hospodaření organismu s vodou. **Bradykinin** patří mezi tzv. vazoprotektivní látky, které mění průsvit cév a tak i prokrvení jednotlivých orgánů. **Histamin** a **serotonin** jsou produkovány např. bazofily (žirnými buňkami) imunitního systému jako odpověď na setkání s alergeny a některými parazity. Způsobují stah cév, sekreci hlenových žláz a podráždění některých nervových zakončení. **Prostaglandiny** se vytvářejí z arachidonové kyseliny a je jich několik typů, které působí na různé tkáně těla. Např. prostaglandin E₂ roztahuje svalstvo průdušek, ovlivňuje sekreci látek ve střevě a žaludku nebo snižuje srážlivost krve.



Hypotalamo-hipofyzární systém

Hypotalamo-hipofyzární systém je důležitým řídicím centrem endokrinního systému. Některé neurony **hypotalamu** jsou schopny syntetizovat proteinové hormony. Ty jsou uvnitř buňky „zabaleny“ do membránových váčků, které jsou pomocí cytoskeletu transportovány nervovými vlákny k nervovým zakončením v **zadním laloku hypofýzy - neurohipofýze**. Zde jsou např. **oxytocin** a **antidiuretický hormon** uvolňovány přímo do krevního oběhu.

Uvolňovací hormony pro adenohipofýzu (**přední lalok hypofýzy**) jsou produkovány sekrečními neurony hypotalamu do tzv. **portálního cévního systému**, odkud se rychle krví dostanou do cévní pleteně adenohipofýzy, kde ovlivňují vylučování tzv. **tropních** hormonů do krevního oběhu. Pro některé hormony syntetizované v adenohipofýze existují též tzv. **inhibiční hormony (statiny)**, které se do hypotalamu dostávají stejnou cestou jako hormony uvolňovací. Hypotalamus je svou funkcí úzce spojen s limbickým systémem a mozkovou kůrou. Řídí proto nejen tzv. autonomní (vegetativní) funkce (např. přeměnu energii, vodní

bilanci, krevní oběh), ale je ovlivňován i rytmem spánku-bdění a psychicko-emočními faktory. Např. stres vyvolává vylučování kortizolu v kůře nadledvinek a u žen může způsobit vynechání hormonálně řízeného menstruačního krvácení.

V **adenohypofýze** se tvoří tyto hormony: **adrenokortikotropní hormon** působící na kůru nadledvin, **tyrotropin** řídící činnost štítné žlázy, **folikulostimulační hormon** a **luteinizační hormon** působící na vaječníky a varlata a **prolaktin** ovlivňující především funkci mléčné žlázy. Důležitým hormonem vylučovaným adenohypofýzou je **somatotropin** - růstový hormon, který řídí růst kostry a řadu anaboličtých dějů. Kortikotropin, tyrotropin, folikulostimulační hormon a luteinizační hormon řídí činnost jim podřízených endokrinních žláz, proto je označujeme též jako **glandotropní hormony**. Kromě těchto hormonů se z adenohypofýzy uvolňuje např. i **β -endorfin** - (viz tzv. endogenní opiáty v kapitole o buněčné signalizaci).

Hormony slinivky břišní

Rozhodující úlohu při přeměnách sacharidů hrají buňky **Langerhansových ostrůvků** slinivky břišní, které produkují několik důležitých hormonů. Rozeznáváme zde tři typy sekrečních buněk, které se označují A, B a D. Asi 25% buněk Langerhansových ostrůvků patří k typu A (α) a produkují hormon **glukagon**, 60% jsou B buňky (β) produkující **inzulín** a 10% jsou buňky typu D (δ) produkující **somatostatin**. Mezi hlavní funkce hormonů pankreatu patří regulace ukládání přijatých živin v podobě glykogenu a tuku do zásoby (inzulín), mobilizace energetických rezerv během hladovění nebo při fyzické námaze a stresových situacích (glukagon), udržování stálé koncentrace glukózy v krvi (inzulín, glykogen) a regulace růstu (somatostatin).

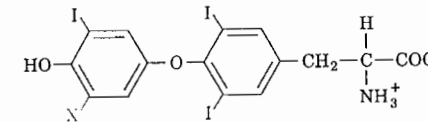
Inzulín je peptid tvořený 51 aminokyselinou a skládá se ze dvou peptidových řetězců spojených dvěma disulfidovými můstky. Hlavním podnětem pro sekreci inzulínu je zvýšená koncentrace glukózy v krvi. Cílové tělní buňky mají na svém povrchu receptor pro inzulín. Inzulín podporuje ukládání glukózy do zásoby, především v játrech. Důsledkem je rychlé snížení koncentrace glukózy v krvi, při předávkování inzulínem může dokonce následovat tzv. hypoglykémie (velice nízká konc. glukózy v krvi), která způsobuje při hodnotách nižších než 2 mmol.l⁻¹ metabolické poruchy mozku - tzv. hypoglykemický šok. **Cukrovka (Diabetes melitus)** je onemocnění, při němž je trvale zvýšena koncentrace glukózy v krvi (hyperglykémie). Vzniká buďto nedostatkem inzulínu (typ I), nebo snížením množství receptorů pro inzulín na povrchu cílových buněk (typ II).

Glukagon je peptidový hormon složený z 29 aminokyselin. Hlavními podněty pro jeho sekreci jsou hlad (hypoglykémie) nebo zvýšená nabídka aminokyselin. Základní účinek glukagonu je v podstatě protikladný působení inzulínu a spočívá ve zvýšení koncentrace glukózy v krvi a tím zabezpečení dodávky glukózy.

Somatostatin parakrinně tlumí uvolňování inzulínu a glukagonu a snižuje tak využívání živin vstřebaných z trávicího ústrojí. Somatostatin se uvolňuje zvýšením koncentrace glukózy, aminokyselin a mastných kyselin v krvi a mimo jiné snižuje aktivitu trávicího ústrojí - pohyblivost žaludku a střev a vylučování trávicích šťáv. Somatostatin je zřejmě součástí zpětnovazebního okruhu, který zabraňuje nadměrnému zaplavení organismu živinami a hraje tak roli jednoho z „antiobezitních“ hormonů.

Hormony štítné žlázy

Štítná žláza je složena z folikulů (kulovitých struktur) o průměru 50-500 μ m, jejichž stěny tvoří buňky produkující hormony **tyroxin** (málo aktivní prohormon) a **trijódtyronin** (aktivní hormon). Tzv. parafolikulární buňky štítné žlázy syntetizují kromě toho kalcitonin, peptidový hormon, který snižuje (zvýšený) obsah Ca²⁺ v séru. Tlumí dále aktivitu osteoklastů a vede ke zvýšenému ukládání Ca²⁺ v kostech.



X = H **Triiodothyronin (T₃)**

X = I **Thyroxin (T₄)**

Buňky štítné žlázy aktivně vychytávají z krve **jód** v podobě jodidového iontu I⁻ a koncentrují jej asi 25násobně. Při tom se uplatňuje řídící hormon pro tuto žlázu, tyrotropin, produkovaný adenohypofýzou, který zároveň stimuluje uvolnění tyroxinu a trijódtyroninu. Ty vznikají úpravami z glykoproteinu **tyreoglobulinu**, v němž jsou aminokyselinové zbytky tyrozinu jodovány a nakonec vyštěpeny pomocí proteáz. Volné hormony (jodované molekuly aminokyseliny tyrozinu) jsou pak uvolňovány do krve. Trijódtyronin je podstatně účinnější než tyroxin, a kromě toho působí i rychleji. Zdá se, že vlastním aktivním hormonem je tedy trijódtyronin, zatímco tyroxin plní zřejmě roli zásobního prohormonu. Ve srovnání s většinou ostatních hormonů je koncentrace těchto hormonů značně konstantní.

Struma je onemocnění, při němž je zvětšena štítná žláza. Důvodem jejího vzniku je zvýšená produkce tyrotropinu způsobená poklesem produkce hormonů z důvodu nedostatku jódu. Nadprodukce tyrotropinu totiž vede ke zmnožení folikulárních buněk štítné žlázy.

Účinky hormonů štítné žlázy jsou značně pestré, takže specifické cílové orgány se dají těžko definovat. Podobně jako steroidní hormony pronikají do buněčného jádra, kde ovlivňují přímo transkripci a nepotřebují zde žádný specifický receptor. Trijódtyronin zvyšuje obecně spotřebu kyslíku a energetickou spotřebu, a tím produkci tepla. Kromě toho stimuluje růst a zrání tkání, především mozku a kostí. Nedostatek hormonů štítné žlázy u novorozence vede k zastavení růstu a vývoje (zakrslý růst, zpóźděný sexuální vývoj) a k poruchám centrální nervové soustavy - **kretenismu**. Podávání hormonů štítné žlázy během prvních šesti měsíců života může těmto poruchám zčásti zabránit.

Hormony ovlivňující hospodaření s vápníkem

Koncentraci vápníku v tkáních řídí tři hormony - parathormon, kalcitonin a kalcitriol. Uplatňují se hlavně ve třech orgánech - ve střevě, ledvinách a kostech. **Parathormon** je peptidový hormon produkovaný příštítnými tělisky. Jeho syntéza je řízena koncentrací iontů Ca²⁺ v krevní plazmě. Všechny účinky parathormonu jsou zaměřeny na zvýšení (předtím snížené) hladiny vápníku. V kostech se aktivují osteoklasty a dochází k odbourávání kostí a

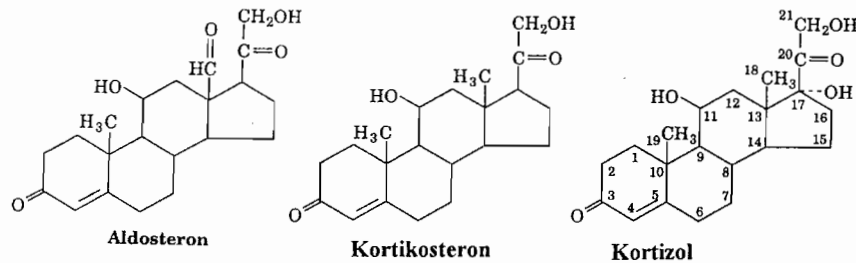
uvolňování vápníku. Ve střevě je zvýšen příjem vápníku a konečně v ledvinách stoupá resorpce (vstřebávání) vápenatých iontů.

Kalcitonin patří též mezi peptidické hormony a je syntetizován v tzv. parafolikulárních buňkách štítné žlázy. Jeho produkce stoupá při vysoké koncentraci iontů vápníku. Kalcitonin pak snižuje vysoký obsah vápenatých iontů v séru především účinkem na kosti. Tlumí aktivitu osteoklastů a vede ke zvýšenému ukládání vápníku v kostech.

Kalcitriol je molekula strukturně blíže příbuzná steroidním hormonům a je syntetizován více orgány z provitaminu D. Na jeho syntéze se podílí kůže (za pomoci UV záření), játra a ledviny. Nejdůležitějším cílovým orgánem kalcitriolu je střevo, působí však také na kosti, ledviny, placentu a mléčné žlázy. Za normálních podmínek stimuluje kalcitriol resorpci vápníku ze střeva a mineralizaci kostry, při předávkování naopak kosti odvápnjuje.

Hormony kůry nadledvin

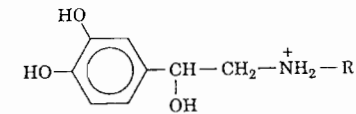
V kůře nadledvin se produkují **mineralokortikoidy** (**aldosteron** a **kortikosteron**), jejichž hlavní funkcí je především zadržovat v těle ionty sodíku, **glukokortikoidy** (**kortizol** a v menší míře **kortizon**) plnicí celou řadu různých funkcí a anabolicky účinkující **androgeny**.



Za řízení výdeje glukokortikoidů jsou zodpovědné **kortikoliberin** a **kortikotropin**, které kromě toho pozitivně ovlivňují normální rozvoj organismu a udržování struktury kůry nadledvin. Receptory pro glukokortikoidy byly nalezeny v buňkách kostry, srdce a hladkého svalstva, v mozku, žaludku, ledvin, jater, plic, lymfatických i tukových tkání. Účinky pro život nezbytných glukokortikoidů jsou tedy značně rozmanité. Ovlivňují např. metabolismus sacharidů a aminokyselin. Kortizol zvyšuje koncentraci glukózy v krvi prostřednictvím zvýšeného množství aminokyselin, které pocházejí z metabolismu bílkovin - glukokortikoidy totiž obecně zvyšují katabolické odbourávání tkání. Glukokortikoidy zesilují srdeční stah a podporují zvýšení koncentrace adrenalinu, v žaludku stimuluji produkci žaludečních šťáv, v ledvinách zpomalují vylučování vody, v mozku mohou při vysokých koncentracích ovlivňovat funkci hypotalamu a měnit některé psychické vlastnosti. Ve vyšších dávkách glukokortikoidy působí protizánětlivě, popř. protialergicky. Důležitá funkce glukokortikoidů je spolupráce s katecholaminy během poplachové reakce vyvolané stresem. Umožňují totiž mobilizovat energetický metabolismus, zvýšit funkci srdce atd.

Hormony dřeně nadledvin - katecholaminy

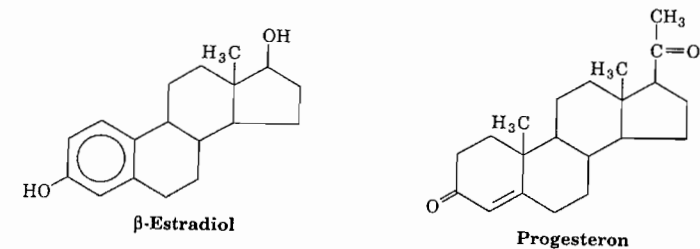
Ve dření nadledvin jsou elektrické nervové impulsy transformovány na hormonální signály - **katecholaminy adrenalin** a **noradrenalin**, které jsou vylučovány do krve. V klidu jsou z dřeně nadledvin uvolňována jen malá množství těchto enzymů. Vyplavování se výrazně zvyšuje za podmínek tělesných a psychických poplachových situací. Podnětem pro uvolňování katecholaminů ze dřeně nadledvin (prostřednictvím zvýšené aktivity sympatického nervstva) jsou např. tělesná práce, chlad, horko, bolesti, nedostatek kyslíku, pokles krevního tlaku, stres atd. Hlavním úkolem katecholaminů uvolňovaných při poplachových reakcích je uvolnit zásobní chemickou energii, podporovat příjem glukózy buňkami a dát tak svalům k dispozici dostatečné množství „paliva“. Katecholaminy též zvyšují srdeční frekvenci a systolický objem, následkem toho se zvyšuje krevní tlak. Zároveň je omezováno prokrvení žaludku a střev ve prospěch kosterního svalstva. Již během této poplachové reakce podněcují katecholaminy v hypotalamu uvolňování hormonů, které aktivují doplnění vyprázdněných zásobáren energie. Zhruba čtyři hodiny po odeznění poplachové reakce dosáhne krevní hladina těchto hormonů svých nejvyšších hodnot.



R = H **Norepinephrin (noradrenalin)**
 R = CH₃ **Epinephrin (adrenalin)**

Ženské pohlavní hormony

Sekrece **folikulostimulačního hormonu**, **luteinizačního hormonu** a **prolaktinu** z předního laloku hypofýzy je u muže relativně stálá (a nízká), zatímco u ženy má po pubertě cyklický charakter s měsíční periodou. Ženské sexuální funkce jsou tedy periodicky hormonálně řízeny. Projevem tohoto tzv. menstruačního cyklu ženy je menstruační krvácení, které se v tomto intervalu opakuje. **Gonadoliberin** a **prolaktostatin** řídí uvolňování adenohipofyzárních hormonů - folikulostimulačního (FS), luteinizačního (L) a prolaktinu. Zatímco prolaktin ovlivňuje hlavně hypotalamus a mléčné žlázy, FS a L řídí u ženy sekreci hormonů vaječníků, především estrogenu **estradiolu** a gestagenu **progesteronu**.



Estrogeny jsou steroidní hormony odpovědné za vývoj ženských pohlavních znaků (ne však v takovém rozsahu jako androgeny za vývoj mužského pohlaví). Estrogeny kromě toho podporují výstavbu děložní sliznice, průběh oplození a jsou často nezbytné pro optimální působení progesteronu. Estrogeny vznikají ve vaječnicích, placentě, kůře nadledvin a Leydigových buňkách varlat. Vedle nejdůležitějšího estrogenu **estradiolu** jsou dále syntetizovány příbuzné molekuly **estrion** a **estriol** se slabším účinkem na cílové tkáni. Estrogeny působí např. na vaječnky (podporují zrání folikulu a vajíčka), dělohu (stimulují výstavbu děložní sliznice a zesilují stahy děložní svaloviny), pochvu (ztluštění epitelu a zvýšené odlupování epitelálních buněk) a děložní branku (změna tekutosti cervikálního hlenu tak, aby během ovulace byl pohyb spermií stimulován a prodloužila se doba jejich přežití). Estrogeny též regulují rychlost postupu vajíčka vejcovodem a připravují spermie (v ženské těle) k proniknutí do obalu vajíčka (kapacitace). Kromě těchto dějů estrogeny působí na nadřazené endokrinní žlázy a ovlivňují cílové buňky pro progesteron. Zvyšují též srážlivost krve a zadržování vody a solí nejen v ledvinách, ale i ostatních tkáních. Toho se využívá ke zvyšování napnutí kůže a vyrovnání vrásek pomocí kosmetických přípravků obsahujících estrogeny. Estrogen dále v kostech brzdí růst do délky, urychluje uzavírání epifyzárních štěrbin a podporuje aktivitu osteoblastů a tím i mineralizaci kostí. Estrogeny ovlivňují i strukturu kůže - činí ji tenčí a měkčí. Dále estrogeny snižují počet mazových žlázek a zvyšují ukládání tuku v těle.

Nejúčinějším **gestagenním hormonem** je **progesteron**. Produkuje se především v sekreční fázi menstruačního cyklu. Jeho hlavní úlohou je připravit pohlavní ústrojí ženy na přijetí a zrání oplozeného vajíčka a udržení těhotenství. Místem vzniku progesteronu jsou žluté tělísko a placenta, u muže pouze kůra nadledvin. Pro většinu účinků progesteronu je nezbytné předcházející působení estradiolu. Estrogen např. zvyšuje množství receptorů pro progesteron v cílových tkáních. Hlavním cílovým orgánem pro působení progesteronu je děloha. Progesteron zde stimuluje růst děložní svaloviny (myometria), v děložní sliznici (endometriu) pak působí přestavbu žlázek. Tyto změny dosahují svého maxima okolo 22. dne menstruačního cyklu. Progesteron mění konzistenci cervikální hlenové zátky tak, že se stává prakticky neprostupnou pro spermie. Na tomto efektu je částečně založen antikoncepční účinek progesteronu v první fázi cyklu. Progesteron též ovlivňuje endokrinní buňky. Během fáze žlutého tělíska tlumí uvolňování luteinizačního hormonu. Podávání gestagenů podobných progesteronu ve folikulární fázi menstruačního cyklu tak potlačuje ovulaci, což spolu s ovlivněním konzistence cervikálního hlenu a tlumivým vlivem na kapacitaci spermií je základem jejich antikoncepčního působení.

Menstruační cyklus

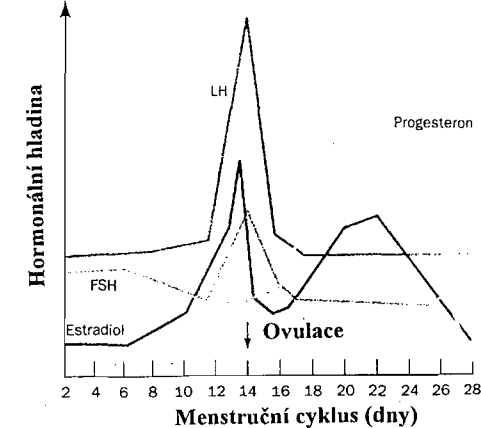
Doba trvání menstruačního cyklu se pohybuje mezi 21 - 35-dny. Druhá, sekreční fáze, neboli fáze žlutého tělíska trvá okolo čtrnácti dnů, zatímco první, proliferační neboli folikulární fáze může trvat 7 - 21 dní. Během cyklu se odehrávají (nehledě na další tělesné a psychické změny) ve vaječnicích, děloze a čípku tyto periodické procesy:

1. den - začátek **menstruačního krvácení** (trvání okolo 2-6 dní)

5.-14. den - **folikulární** neboli **proliferační fáze** začíná po ukončení krvácení a trvá do ovulace (uvolnění vajíčka). V této fázi se obnovuje a roste děložní sliznice (endometrium) tak, že je připravena pro přijetí oplozeného vajíčka a pro těhotenství. Ve vaječniku dozrává v této fázi pod vlivem folikulostimulačního hormonu jeden folikul, který produkuje ve stoupajícím množství estradiol.

14. den - **ovulace**. Ke 13. dni značně stoupá produkce estradiolu, tím je stimulováno zvýšení sekrece luteinizačního hormonu, který vyvolá ovulaci. Krátce nato rovněž stoupá tělesná teplota asi o 0,5 °C.

14. - 28. den - **luteální** čili **sekreční fáze** (fáze žlutého tělíska) je charakterizována rozvojem žlutého tělíska a změnami žlázek děložní sliznice. Ta tak reaguje na progesteron, a to maximálně do 22. dne, čili do doby, kdy má dojit k uhnízdění oplozeného vajíčka - **nidaci**. Jestliže k tomu nedojde, pokračující sekrece estradiolu a progesteronu inhibuje produkci gonadoliberinu, což vede k zániku žlutého tělíska. Následný prudký pokles sekrece estradiolu a progesteronu způsobuje stah žilek a nedostatečné prokrvení děložní sliznice - následuje odlučování endometria a menstruace.



Obr. IV.2.2. Sekrece jednotlivých hormonů v průběhu menstruačního cyklu ženy

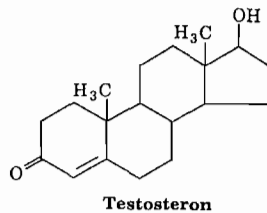
Hormonální regulace těhotenství a porodu

Důležitou tkání, která ovlivňuje hormonální hladinu mateřského organismu, je placenta. Placenta (plodový koláč) slouží výživě plodu a jeho zásobení kyslíkem, odvádí odpadní produkty jeho metabolismu a zajišťuje z větší části hormonální potřeby ženy během těhotenství. Lidská placenta produkuje tyto hormony - **estradiol**, **estriol**, **progesteron**, **choriongonadotropin**, **choriosomatomotropin** a **proopiomelanokortin**. Jako endokrinní orgán vykazuje placenta některé zvláštnosti - její hormonální produkce je pravděpodobně nezávislá na obvyklé zpětnovazební kontrole. Placentální hormony se dostávají nejen do organismu matky, ale i k plodu. Většina testů na těhotenství se zakládá na průkazu choriongonadotropinu v moči (přibližně od 6. - 8. dne po oplození).

Hormonální regulace porodu není dosud zcela objasněna. Ke konci těhotenství vždy stoupá hladina adrenokortikotropního hormonu plodu, který podporuje v kůře jeho nadledvin sekreci kortizolu. Ten pak tlumí produkci progesteronu v placentě a podporuje zde sekreci estrogenů. Následně se depolarizuje děložní svalovina a zvýší se v ní množství receptorů pro **oxytocin** a **katecholaminy** - čili se tak zvýší její dráždivost. Děložní receptory citlivé na prodloužení reagují na zvětšení a pohyby plodu. Hypotalamus na základě těchto informací zvyšuje uvolňování oxytocinu, který stupňuje děložní kontrakce (stahy). Oxytocin kromě toho zvyšuje v endometriu produkci prostaglandinů, které aktivují děložní svalovinu a výrazně podporují porod.

Mužské pohlavní hormony

Nejdůležitějším z **androgenů** (mužských pohlavních hormonů) je **testosteron**. Jeho hlavními funkcemi jsou stimulace pohlavní diferenciaci, spermatogeneze (tvorba spermií) a pohlavního pudu u mužů. Androgeny patří mezi steroidní hormony a podobně jako ostatní steroidy se v krvi vážou na transportní proteiny. Uvolňování testosteronu je řízeno luteinizačním a folikulostimulačním hormonem, které jsou produkovány adenohypofýzou. Sekrece hormonu, který řídí jejich výdej (gonadoliberin produkovaný neurohypofýzou), má, stejně jako u žen, pulsní charakter (ve dvou- až čtyřhodinovém rytmu). Luteinizační hormon podněcuje sekreci testosteronu v **Leydigových intersticiálních buňkách** varlat, zatímco folikulostimulační hormon stimuluje v **Sertoliho buňkách** varlat tvorbu receptoru pro androgeny. Testosteron pak negativní zpětnou vazbou inhibuje uvolňování luteinizačního hormonu.



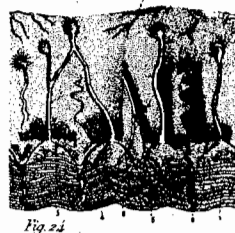
Kromě základních účinků testosteronu na mužskou pohlavní diferenciaci, spermatogenezi, na růst a funkci prostaty a semenných váčků, řídí také rozvoj mužských sekundárních pohlavních znaků. Těmi jsou např. typ ochlupení, stavba těla, velikost hrtnu (mutování), aktivita mazových žláz (akné) atd. Dostatečná sekrece testosteronu je též nezbytná pro normální mužské libido (pohlavní pud), schopnost oplodnění a schopnost pohlavního styku.

Testosteron má stimulační vliv na krvetvorbu a působí anabolicky (výstavba tkání), což je mimo jiné příčinou většího rozvoje svalstva u mužů. V centrálním nervovém systému testosteron ovlivňuje kromě již uvedených procesů také určité prvky chování, jako je např. agresivita.

Během ontogeneze se tvoří pohlavně specifické gonády (pohlavní žlázy), do nichž pak vcestovávají tzv. primární pohlavní buňky. V nepřítomnosti testosteronu pokračuje další tělesný pohlavní vývoj a diferenciaci směrem k ženskému pohlaví. Nadměrná produkce androgenů nebo umělá aplikace testosteronu může vést k maskulinizaci („pomužštění“) ženského organismu.

Doporučená literatura:

Silbernagel S. a Depopulos A.: Atlas fyziologie člověka. Grada 1995.



IV.3. IMUNITNÍ SYSTÉM

Kromě nervového systému se v našem těle nalézá ještě jedna soustava pro vnímání a analýzu informací přicházejících z vnějšího prostředí. Jedná se o imunitní systém, který je schopen rozpoznat vše (nebo téměř vše), co do organismu patří od toho, co je v něm cizí (např. různé druhy infekčních mikroorganismů) nebo je změněno tak, že neplní svou přirozenou funkci (např. některé rakovinné buňky, buňky umírající nebo poškozené). Imunitní systém při těchto dějích plní funkci strážníka, soudce, kata i hrobníka zároveň. Dokáže totiž odhalit v našem těle „cizince“, vynést nad nimi ortel (zpravidla smrti), vykonat exekuci i odklidit zbytky odsouzených, které by mohly organismus též vážně poškodit. Jak to vše dokáže? Co pojmy ze soudní terminologie znamenají po převedení do biologického jazyka?

Odpověď na tyto otázky se snaží jeden z nejrychleji se rozvíjejících vědních oborů - imunologie. Za sto let její historie se podařilo získat velké množství informací o tom, jak imunitní systém dokáže splnit svoji hlavní roli - zajistit, abychoom byli zdraví ve světě plném virů, bakterií, prvoků i zvrhávajících se rakovinných buněk. Každý organismus k tomuto účelu využívá poněkud odlišné bojové strategie, a proto se v následujícím textu omezíme na imunologicky nejlépe prozkoumaný (spolu s myši domácí, která má velkou výhodu v tom, že s ní můžeme experimentovat) živočišný druh - *Homo sapiens*.

Jak náš imunitní systém rozpozná „vlastní“ od „cizího“?

Neadaptivní (vrozené) rozpoznání

V zásadě má k dispozici dvě odlišné strategie. První z nich je založena na tom, že cizorodý organismus (který do našeho těla pronikl z vnějšího prostředí a může být původcem onemocnění) je složen z molekul, které se od těch našich výrazně liší a v průběhu evoluce se příliš nemění. Takovou strukturu je tedy možné rozpoznat pomocí předem připraveného receptoru. Například **makrofágy** a tzv. **dendritické buňky** jsou lokalizovány po celém těle a mají na svém povrchu receptory pro složky bakteriální buněčné stěny, které jsou typické pro mnoho prokaryotických buněk. Podobně jsou odhaleny i buňky kvasinek a některých prvoků. S víry je to složitější, neboť využívají našeho vlastního metabolismu pro své množení, a tudíž jsou složeny z molekul našim velice podobných. Naštěstí jsou součástí životního cyklu některých z nich molekuly (např. dvojvláknová RNA), které se v našich tělních buňkách normálně nevyskytují. Ty jsou naše buňky za určitých podmínek schopny odhalit, zlikvidovat a zabránit tak šíření virové infekce. Na konci této kapitoly věnované imunitnímu systému je dále popsán způsob, jak tzv. **NK buňky** rozpoznávají svými povrchovými receptory rakovinné a virově infikované tělní buňky na kterých některé "zdravé" molekuly naopak scházejí (MHC glykoproteiny - viz dále). Tento způsob ochrany, někdy označovaný jako neadaptivní nebo vrozený (kdy bývají rozpoznány sloučeniny typické pro celé skupiny cizorodých organismů - většinou sacharidové a lipidové složky buněčných povrchů), funguje jako první linie ochrany před patogeny a je při ní zřejmě zničena většina našich možných mikroskopických nepřátel.

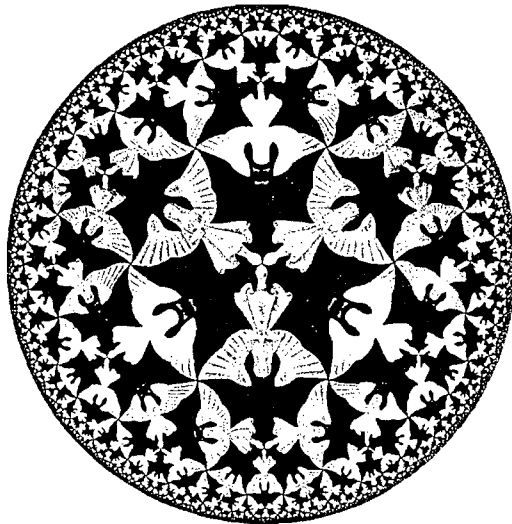
Specifická imunitní odpověď

Druhý způsob je komplikovanější a nazývá se specifická neboli **adaptivní imunitní odpověď**. Mnoho patogenů (zvláště virového původu) se od našich vlastních buněk nijak zásadně neliší a navíc se v některých případech velice rychle mění. Imunitní systém se proto

zaměřil na molekuly, které vzhledem ke své velikosti (a množství stavebních bloků, z nichž jsou složeny) nesou velké množství informace - bílkoviny. Každá buňka našeho těla se skládá z několika tisíc různých bílkovin. Při infekci se mezi nimi může vyskytnout několik bílkovin cizorodých. Jak je imunitní systém rozpozná a odhalí tak nakaženou buňku?

Jedním z nezbytných předpokladů je „povinnost“ každé buňky našeho těla „ukázat“ na svém povrchu kousky bílkovin (o velikosti asi deseti aminokyselin), které se v ní syntetizují. K tomuto ději, který se označuje jako prezentace peptidů, slouží specializované bílkoviny označované jako **MHC** (podle anglického *major histocompatibility complex* viz obrázek), které jsou schopné uvnitř buňky navázat velké množství různých peptidů (naštěpených v cytoplasmě ze všech syntetizovaných buněčných bílkovin), přenést je na buněčný povrch, kde jsou vystaveny ke kontrole kompetentními buňkami.

Kdo je však tím revizorem hledajícím jehlu v kupce sena? Která buňka je schopná odlišit peptidy navázané na molekulách MHC glykoproteinů, které jsou v našem těle cizorodé od těch, které tam přirozeně patří? Těmito buňkami jsou **T-lymfocyty**, které se však s touto schopností „nerodí“, ale jsou k ní vychovány. **T-lymfocyty** jsou totiž spolu s **B-lymfocyty** unikátní tím, že na rozdíl od všech ostatních buněk našeho těla v nich dochází k v podstatě náhodnému poskládání zcela nového genu (viz dále). Tento gen pak kóduje bílkovinu (tzv. **T-receptor**), která je umístěna na povrchu T-lymfocytů a je schopná interagovat s MHC molekulami na povrchu našich tělních buněk, které obsahují navázaný příslušný peptid.

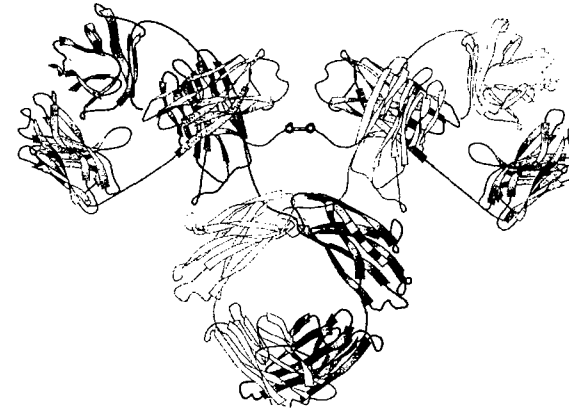


Obr. IV.3.1. Jednota "andělského" a "děbelského" principu v imunitním systému. Pokud je jeho funkce narušena, mohou vzniknout tzv. autoimunitní onemocnění, kdy imunitní systém bojuje proti vlastnímu tělu nebo alergie, kdy nepřiměřeně reaguje na neškodné látky. (M.C. Esher: *Cirkellimiet IV*)

Jak však T-lymfocyty odliší MHC proteiny s navázaným cizorodým peptidem od těch, které prezentují peptidy naštěpené z těla vlastních bílkovin? Klíčem k této zásadní otázce

imunologie jsou procesy, které se odehrávají v **brzlíku**. Do tohoto orgánu totiž ještě nezkušené T-lymfocyty vputovávají a procházejí velice náročným „výchovným procesem“. Při něm jsou fyzicky zlikvidovány ty buňky, které mají na svém povrchu T-receptor, který rozpoznává molekuly MHC proteinů s navázanými peptidy, které se v našem těle syntetizují. Selekcí přežijí jen ty T-lymfocyty, které nerozpoznávají tělu vlastní struktury a mohou tak poznat jen „jehlu“, nikoliv však „seno“. Ty pak putují po těle a vyhledávají nakažené buňky, které pak většinou zabijí. Jinou funkcí T-lymfocytů je „pomáhat“ B-lymfocytům rozhodnout se, zda mají produkovat protilátky či nikoli.

Geny pro **protilátky** vznikají podobně jako geny pro T-receptory náhodným poskládáním již připravených úseků DNA. Protilátky samotné se pak vážou na cizorodé struktury v našem těle. Pokud jsou protilátkami nebo T-lymfocyty rozpoznávány i struktury tělu vlastní, dochází ke vzniku autoimunitního onemocnění. Pokud je narušena koordinace jejich činnosti, objevují se různé formy imunitní nedostatečnosti, popř. alergické reakce.



Obr. IV.3.2. Struktura molekuly protilátky - imunoglobulinu. třídy IgG. Každá protilátka je složena ze čtyř bílkovinných řetězců (dvou tzv. lehkých a dvou tzv. těžkých) které vytvářejí dvě unikátní vazebná místa pro cizorodé struktury.

Důležitou vlastností specifické části imunitního systému je její paměť. První setkání s příslušným antigenem způsobí namnožení specifických T- a B-lymfocytů, které se při dalším kontaktu velice rychle aktivují a ve většině případů zajistí velice účinnou imunitní odpověď.

Proč a jak jsou geny pro protilátky a T-receptor náhodně poskládány?

Představte si, že v jádře všech našich buněk je uložena informace pro bílkoviny schopné rozpoznat všechny cizorodé látky a mikroorganismy, s nimiž přicházíme do styku a které nás mohou ohrozit. Vzhledem k tomu, že těchto cílů může být obrovské množství (jistě několik milionů), jádra našich buněk by byla napěchována miliony genů, které by kódovaly tyto molekuly. Ve skutečnosti je pro stavbu a fungování našeho těla nezbytných pravděpodobně méně než 100 000 genů, tedy mnohokrát méně, než je rozpoznávaných složek našeho okolního prostředí. Jak je tento problém vyřešen?

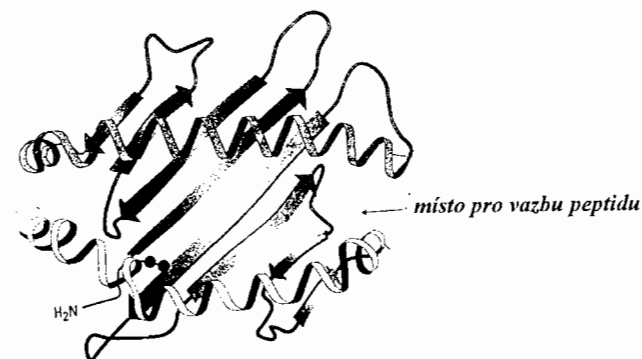
Pravděpodobně je náš imunitní systém schopen produkovat nejméně 10^{15} různých molekul protilátek. Protilátky jsou proteiny schopné navázat se na cizorodé částice - musí být tedy kódovány geny. Proto, aby bylo možné zajistit téměř neomezené množství různých protilátek (a T-receptorů), využívají organismy vyšších obratlovců neobyčejně ekonomický a důmyslný genetický mechanismus - pomocí **rekombinace** spojují v náhodných kombinacích předem přichystané genové úseky. Dokážou tedy, jako jediné buňky našeho těla, aktivně přestavět část své genetické informace a vpodstatě náhodně vytvořit nové geny. Každý B-lymfocyt si tímto způsobem vytvoří svou vlastní protilátku a každý T-lymfocyt vlastní T-receptor.

Jak mezi sebou buňky imunitního systému komunikují?

Bez dokonalé domluvy mezi buňkami imunitního systému by nebylo možné úspěšně bojovat proti cizorodým mikroorganismům. Tato komunikace probíhá dvěma základními způsoby. Při prvním z nich je zpráva posílána pomocí malé bílkovinné molekuly - jedné z tzv. **cytokinů** - mezi které patří např. **interleukiny** nebo **interferony**. Tyto molekuly jsou produkovány buňkami imunitního systému a slouží jako informace o tom, že určitá buňka narazila na něco důležitého. Např. pokud T-lymfocyt odhalí buňku, která na svém povrchu nese MHC glykoprotein s navázaným cizorodým peptidem, začne produkovat **interleukin-2**. Tato bílkovina se váže na příslušné receptory na povrchu jiných T-lymfocytů (i T-lymfocytů, který interleukin-2 sám produkuje) a spouští jejich buněčné dělení a tak pomáhá namnožit „bojovníky“ pro bitvu s patogenem. Aktivované T-lymfocyty produkují i **interferon- γ** , který pomáhá např. tzv. cytotoxickým T-lymfocytům zabít infikované buňky a u makrofágů zvyšuje schopnost pohltnout a zlikvidovat některé patogeny. T-lymfocyty produkují řadu dalších molekul ovlivňujících ostatní buňky imunitního systému - např. interleukin-4, který stimuluje dělení B-lymfocytů a jejich „dozrání“ do formy produkující velké množství specifických protilátek. Ve všech případech záleží na koncentraci několika různých cytokinů v bezprostředním okolí příslušné buňky, která je schopná „sčítat“ pozitivní a „odečítat“ negativní signály (integrace signálu - viz kap. III) a podle výsledku odpovědět změnou syntézy bílkovin a následnou diferenciací.

Druhý způsob komunikace mezi buňkami imunitního systému vyžaduje těsný mezibuněčný kontakt a hlavní roli při něm hrají povrchové molekuly. Zřejmě nejdůležitějším párem molekul, kterými se buňky informují, jsou již zmíněné MHC glykoproteiny na povrchu našich buněk (např. B-lymfocyty, makrofágy a dendritické buňky mají na svém povrchu **MHC glykoproteiny II. třídy**, téměř všechny ostatní buňky našeho těla pak **MHC glykoproteiny I. třídy**) a T-receptory na povrchu T-lymfocytů.

Jen těsný mezibuněčný kontakt umožňuje T-lymfocytům zkontrolovat (pomocí příslušného receptoru), zda je v molekule MHC glykoproteinu na povrchu cílové buňky navázan cizorodý peptid (s kterým se během „školky“ v brzliku nesetkaly). Pokud je cizorodý peptid navázaný na MHC glykoprotein I. třídy úspěšně rozpoznán na povrchu tělní buňky, je tato buňka nemilosrdně zabita cytotoxickými T-lymfocyty. Pokud je na povrchu některých buněk imunitního systému (tzv. profesionálních antigen-prezentujících buněk, mezi které patří např. již zmíněné dendritické buňky, B-lymfocyty nebo makrofágy) rozpoznán cizorodý peptid navázaný na MHC glykoprotein II., pak tyto buňky zřejmě pohltily cizorodou částici a zaslouží si pomoci. Té se jim také od T-lymfocytu dostane. B-lymfocyty tak např. získávají povolení rozmnožit se a produkovat protilátky, makrofágy zvýšit fagocytickou aktivitu a tvorbu látek ničících pohlcené mikroorganismy. Začínají se též dělit cytotoxické T-lymfocyty a zároveň se zvyšuje jejich schopnost zabít cílové buňky.



Obr. IV.3.3. Část molekuly MHC glykoproteinu do níž se váže peptid určený ke "kontrolě" T-receptorem na povrchu T-lymfocytů.

Důležité při těchto dějích je zajistit, aby bylo pomoheno (nebo naopak aby byla zabita) té správné buňce. To je zabezpečeno tak, že spolu reaguje větší množství receptorů na povrchu obou buněk, čímž je zajištěno velice přesné vzájemné rozpoznání. T-lymfocytů tak nestačí informace o rozpoznání cizorodého peptidu pomocí T-receptoru, ale vyžaduje několik dalších signálů informujících o přesném typu buňky, s níž má co do činění.

Závody ve zbrojení aneb co na to parazité

Pokud chceš zůstat na místě, utíkej, jak nejrychleji dokážeš! Tuto moudrost sděluje Alence v Říši divů Červená Královna s cílem přiblížit neposednému děcku fakt, že život je neustálá změna, že každé vítězství trvá jen chvíli a že vždy je zde něco nebo někdo snažící se nás dohonit a předhónit. Jedním z příkladů tohoto nikdy nekončícího soupeření je vztah mezi parazity a imunitním systémem. Každý parazit se snaží o takový životní styl, který by jej zvýhodnil před ostatními a zároveň mu umožnil vyžrát na svého hostitele. V ideálním případě by se parazit nejraději neomezeně co nejrychleji množil, hostiteli nepůsobil žádnou újmu (aby byl bezproblémově hostěn a přenašen) a přitom by si rád zajistil věčnou „neviditelnost“ a bezpečí. Je zřejmé, že existence takového „Ferdý parazita všeměla“ je velice nepravděpodobná, a že tudíž každý musí ze svých nároků na životní strategii něco slevit. Pravdou však je, že mnohé parazitické organismy dosáhly v dlouhotrvající bitvě se svými hostiteli značných úspěchů.

Jsou například schopní velice chytře a účinně ochromit hostitelův imunitní systém, což je často nezbytnou podmínkou jejich zabydlení a dlouhodobého přežívání. Náš savčí imunitní systém, často považovaný za nejdokonalejší a nejsložitější v přírodě, dokáže za normálních podmínek několika způsoby velice rychle a účinně rozpoznat a zničit většinu parazitů. Krátké opakování: **V centru naší imunitní odpovědi jsou T-lymfocyty schopné po důkladné průpravě v brzliku (kterou nepřežijí ty, které reagují s vlastními strukturami) nalézt tělní buňku obsahující cizorodé bílkoviny pocházející z vnitrobuněčného parazita. Každá naše buňka totiž na svém povrchu ukazuje kousky téměř všech bílkovin, které se v ní syntetizují (tedy i virových, pokud je buňka napadena), navázané na molekulách MHC glykoproteinů.**

V. KOMUNIKACE MEZI ORGANISMY

Pokud jsou T-lymfocyty úspěšné a odhalí nakaženou buňku, donutí ji spáchat sebevraždu (tzv. apoptózu neboli programovanou buněčnou smrt) nebo ji proděraví „artilerii“ perforinů, molekul schopných v cílové buňce vytvořit díry narušující funkci cytoplazmatické membrány. Spolu s napadenou buňkou je tak zabito i vše, co se v ní nalézá - včetně parazitů. Ty se však tomuto fatálnímu sledu událostí moho bránit. Mohou např. zabít T-lymfocyty, syntetizovat bílkoviny k nerozeznání podobné hostitelovým, znemožnit syntézu MHC glykoproteinů a tak se „zneviditelnit“ nebo dokonce přesvědčit hostitelskou buňku, že je to vlastně hloupost umírat na příkaz nějakého T-lymfocytu a že lepší je neuposlechnout, popřípadě vůbec nejlepší je začít se co nejrychleji dělit... Tímto způsobem může vzniknout rakovinná buňka.

Všechny tyto a ještě několik dalších způsobů paraziti skutečně využívají a je s podivem, že s nimi náš imunitní systém dokáže držet krok. Velice populární, zvláště mezi viry, je právě již zmíněné „zneviditelnění se“. Buňka, v níž virus zastavil syntézu MHC glykoproteinů, je totiž pro T-lymfocyt nekontrolovatelná a uniká tak jeho dozoru. Náš imunitní systém však našel protizbraň. K hledání těchto buněk mu slouží tzv. NK buňky (z angl. natural killer - přirozený zabiják), které jsou svými receptory schopné rozpoznat a následně zlikvidovat tělní buňky bez MHC glykoproteinů.

Ani tím však náš imunitní systém nedosáhl konečného vítězství. V loňském roce byla popsána protizbraň tzv. cytomegalovirů, kteří dokážou zastavit syntézu buněčného MHC glykoproteinů a nahradit jej vlastní bílkovinou, která se MHC glykoproteinům podobá natolik, že oklame NK buňky a přitom je zřejmě dostatečně odlišná, aby nebyla rozpoznána T-lymfocyty. Cytomegaloviry se tak dokáží skrýt před T-lymfocyty a přitom přesvědčit NK buňky o tom, že jimi nakažená buňka nestojí za povšimnutí. Na první pohled se zdá, že jde o dokonalou strategii, ale pravdu má vždy Červená Královna a navíc má každý alespoň jednu Achillovu patu...

Doporučená literatura:

D.P. Stites a A.I. Terr.: Základní a klinická imunologie, Victoria Publishing 1991.
J. Bartůňková a A. Šedivá: Imunologie - minimum pro praxi, Triton 1997.
časopis Vesmír: V. Hořejší (1994 č. 11 a 12, 1995 č. 1)



Přijímání informace jednotlivými organismy a komunikace mezi nimi patří k jejich základním životním projevům. Způsoby přijímání a vyhodnocování informací, stejně jako způsoby vzájemné komunikace, jsou rozmanité jako samy organismy a i pouhý jejich popis by vystačil na několik učebnic. V této kapitole se proto zaměříme jen na základní principy komunikace. Nebudeme si přitom všimnout toho, jak je komunikace fyzicky realizována, ale spíše toho, čemu slouží a jak může být využívána či zneužívána. Přesuneme se tedy z oblasti fyziologie do oblasti etologie (protože komunikace je bezesporu zásadní součástí chování) a evoluční biologie (protože to, jak organismy vypadají a co dělají, je produktem biologické evoluce).

Proč organismy komunikují?

Na každou otázku týkající se toho, co organismy dělají, můžeme odpovídat dvěma způsoby. První vysvětlení (tak zvaná *blízká příčina*) spočívá v objasnění vnitřních mechanismů, jejichž následkem příslušná činnost probíhá. Pták kupříkladu zpívá proto, že mu v hnízdní době vlivem prodloužené délky světelného dne stoupla hladina testosteronu, čímž byla ovlivněna určitá nervová aktivita, která vedla ke zpěvu. Je zřejmé, že prakticky u jakéhokoli projevu lze při troše pile vysledovat nějaký podobný mechanismus, ovšem takovéto vysvětlení nás nemusí uspokojit, poněvadž se nedozvíme, proč se takový mechanismus u onoho ptáka vůbec vyskytuje. Na tuto otázku můžeme odpovědět tím, že celý mechanismus byl zděděn po předcích, ovšem k úplné spokojenosti bychom měli umět vysvětlit, jak vznikl u těch předků, jinými slovy měli bychom se pokusit objasnit *evoluční* původ daného typu chování (tzv. *vzdálenou příčinu*). Evoluční vysvětlení jakéhokoli jevu je založeno na jednoduchém principu: to, co mělo v daném kontextu schopnost se zachovat (případně prosadit na úkor ostatních variant), se zachovalo (prosadilo). Genetická informace, zajišťující funkčnost celého mechanismu vedoucího ke zpěvu ptáka, se zachovala, protože (jak předpokládáme) v daném kontextu byla nějak zvýhodněna před svými alternativami (třeba nezpívat, ale syčet či mlčet). Z toho ovšem plyne, že ptačí zpěv či jakýkoli jiný pozorovatelný projev živých bytostí musel být v evoluční minulosti nějak výhodný v tom smyslu, že vedl k zachování a rozmnožení dědičné informace, která za něj byla zodpovědná – kdyby nebyl, nebyl by teď mezi námi. Pokud tedy chceme evolučně vysvětlit nějaký typ chování, musíme zodpovědět, jak tento rys pomáhá danému organismu zachovat (či ještě lépe rozmnožit) genetickou informaci, která je za něj zodpovědná. Předpokládáme, že cokoli organismy dělají, dělají proto, aby maximalizovaly šíření vlastní genetické informace, realizované především vlastním rozmnožováním. Ty typy chování, které vedly k svému vlastnímu zachování, se zachovaly, poněvadž organismy, které se tak chovaly, se lépe rozmnožovaly než ostatní.

Organismy tedy komunikují, poněvadž jim to nějak pomáhá v šíření vlastní genetické informace. Jednoduchým příkladem je komunikace mezi sexuálními partnery, jejichž zájmy jsou dosti shodné a komunikace by tedy měla být zcela bezproblémová. Ve skutečnosti ale ani v tomto případě nejde vše tak hladce, jak bychom mohli očekávat. Samec a samice totiž nemají úplně stejné zájmy. Samice obecně musí poněkud více energie investovat do potomstva, zatímco samec, který investuje do potomstva výrazně méně, si může dovolit plýtvat. Samec rozšíří svou genetickou informaci nejspíše tak, že oplodní maximum samic. Ovšem samice nemůže zvýšit kvantitu svého potomstva na úkor kvality, její jediná šance proto spočívá ve výběru co nejkvalitnějšího samce. Rozmnoží se (a rozšíří svou genetickou informaci) tedy ti samci, kteří jsou samicemi vybráni. Samec tedy komunikuje se samicí proto, aby byl vybrán právě on, zatímco ze strany samice je komunikace právě výběrem mezi samci. Každý samec se snaží dát najevo, že on je ten nejkvalitnější, samice se zase musí snažit vybrat toho skutečně nejkvalitnějšího. Na tomto modelovém příkladě vidíme, že komunikace mezi organismy není plynulý, bezproblémový a předem určený tok informací, ale hra mezi jedinci, kteří mají tentýž zájem (maximalizovat rozšíření vlastní genetické informace), který ale nemohou realizovat týmiž prostředky. Tato hra nemá pevná pravidla a vyhrává jí ten, jehož

genetická informace se nejvíc rozšíří. Z konfliktu zájmů mezi komunikujícími organismy vyplývají některé zajímavé vlastnosti, společně pro různé způsoby komunikace.

Jak organismy komunikují

Organismy komunikují tak, aby z toho měly co největší prospěch. Ti, kteří komunikují proto, aby o sobě dali vědět, dělají to tak, aby tato zpráva byla co nejpříznivější. Ti, kteří zprávu přijímají, se zase musí snažit rozlišit, do jaké míry obsah zprávy odpovídá skutečnému stavu, aby se nespolehlí. Tato hra plná potenciálních podvodů a jejich odhalování časem vede k vytvoření takových signálů, které se nedají snadno falšovat. Je zřejmé, že nestačí o sobě říkat „já jsem ten nejlepší“, poněvadž jakýkoli potenciální příjemce této zprávy brzy odhalí, že to by mohl říci každý. V evoluci se tedy časem prosadí signály, které nemůže posílat každý a podle nichž lze s dostatečnou jistotou usoudit na skutečný stav. Nejrozumnější barevné a všelijak přebujelé útvary na tělech organismů (dlouhá pera, parohy) signalizují dobrou fyzickou kondici samce. Samec, který není v dobré kondici, si nemůže dovolit vytvářet energeticky náročné struktury, takže samice může dobře poznat skutečně kvalitního samce. Podobně signály značící hrozbu musí jasně poukazovat k reálné možnosti ohrožení, nestačí hrozbu pouze oznamovat. **Aby mohly být signály brány opravdu vážně, musí být nefalšovatelné.**

To, co bylo řečeno, vyplývá z konfliktu zájmů. Existují však situace, kdy zájmy komunikujících nejsou v konfliktu? Alespoň teoreticky si můžeme představit situaci, kdy již došlo k výběru samce samicí (výjimečně i naopak) a zájmem obou partnerů se shoduje. V takovéto situaci není třeba nezbytně využívat nefalšovatelné (tj. v podstatě fyzicky obtížné nebo komplikovaně realizovatelné) signály, ke komunikaci lze využívat mnohem jemnějších způsobů. Tehdy však hrozí, že vnější pozorovatel vůbec komunikaci nezaregistruje. Je možné, že to, co v přírodě pozorujeme, jsou spíše případy zmíněné komunikační hry spojené s konfliktem zájmů, než „skutečná“ komunikace sloužící k dorozumění, právě proto, že „skutečná“ komunikace může být často diskrétní a nenápadná, a tedy nepozorovatelná.

Mezidruhová komunikace

Komunikovat mezi sebou mohou ovšem i různé druhy organismů. Konkurenti si mohou vzájemně vyhrožovat, parazit může předstírat, že je příslušníkem téhož druhu jako hostitel (vzpomeňme si na kukačku či na nejrůznější druhy brouků žijící v mraveništi a těžící ze skutečnosti, že mravenci je nerozeznají od mravenců) a i jinými způsoby klamat hostitele. Existuje i komunikace mezi predátorem a kořistí – některé druhy antilop třeba při útoku šelmy vyskakují do výšky, signalizující svou fyzickou kondici a schopnost snadno utéci. Partneři žijící v symbiotickém vztahu mohou signalizovat svou připravenost ke vstřednímu jednání, jiné organismy tyto signály mohou využívat k vlastnímu prospěchu, na úkor prospěchu partnera. I zde existuje podvádění a odhalování podvodů, i zde jde o věčnou hru s proměnlivými pravidly. Některé druhy svým výstražným zbarvením signalizují: „jsem nechutný“. Jiné druhy využívají tentýž signál, aniž jsou nechutné. Predátor si může výstražné zbarvení spojit s nepoživatelností, ale jen tehdy, pokud většina signalizujících druhů kořisti skutečně nepoživatelná je, v opačném případě by výstražné zbarvení brzy ztratilo význam. Během evoluce se proto časem ustaví určitý poměr poživatelných a nepoživatelných druhů. Způsoby komunikace i jednotlivé typy signálů se tedy mohou v průběhu evoluce měnit, komunikace má svou vlastní evoluci.

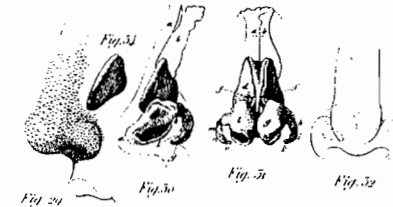
Doporučená literatura:

Veselovský Z.: Chováme se jako zvířata?
Akimuškin I.: Podivuhodná zvířata
Morris D.: Lidský živočich
Beazley M.: Království zvířat



ÚSTŘEDNÍ KOMISE BIOLOGICKÉ OLYMPIÁDY
BIOLOGICKÁ OLYMPIÁDA 1998/99
33. ročník

INFORMACE V ŽIVÝCH SYSTÉMECH
(O SIGNALIZACI A KOMUNIKACI V PŘÍRODĚ)
přípravný text pro kategorie A, B



Autoři: Mgr. Jan ČERNÝ (Přírodovědecká fakulta UK v Praze a ÚMG Akademie věd ČR) - kapitoly III., IV.2. a IV.3.
Mgr. David STORCH (Přírodovědecká fakulta a Centrum teoretických studií UK v Praze) - kapitola I. a V.
Mgr. Zuzana STORCHOVÁ (Přírodovědecká fakulta UK v Praze) - kapitola II.
Mgr. Kamil VLČEK (Přírodovědecká fakulta UK v Praze a FGÚ Akademie věd ČR) - Kapitola IV.1.

Recenze: RNDr. Jaroslav FLÉGR CSc. (Přírodovědecká fakulta UK v Praze)
RNDr. Karel DRBAL (ÚMG Akademie věd ČR)
RNDr. Petr SVOBODA CSc. (Přírodovědecká fakulta UK v Praze a FGÚ Akademie věd ČR)

Redakce: Mgr. Jan ČERNÝ

Vydal: Institut dětí a mládeže MŠMT ČR v Praze v roce 1998

Vytiskl: ASTRA PRINT Hradec Králové
Pražská 88, Hradec Králové, tel./fax: 049/33766

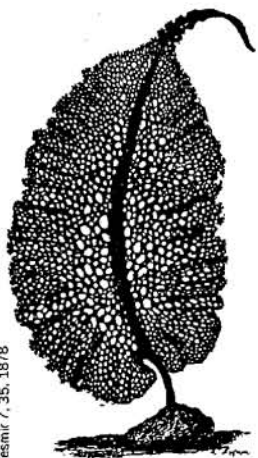
Bez jazykové úpravy.

Pro potřeby biologické olympiády.

Přátelům a příznivcům věd přírodních!

vesmír

Chalupa, Čepeláková Gmelinova (Agarum Gmelini)
vesmír, 7, 35, 1878



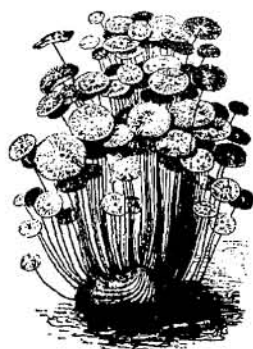
Přírodovědecký časopis **Vesmír** je určen čtenářům, kteří chtějí získat všeobecný přehled, chtějí být informováni o nových poznacích v přírodních vědách, medicíně, psychologii, fyzice a matematice, antropologii, fyziologii, o životním prostředí, soudobém umění a různých nově vznikajících oborech. V diskusích mezi předními odborníky mohou čtenáři nejen vstřebat nejnovější informace, ale i přezkoumat vlastní názor. Ocení nejen učitelé, ale hlavně studenti při přijímacích zkouškách na vysokou školu.

vychází od r. 1871
předplatné Vesmíru

1 rok (12 čísel)	588 Kč
2 roky (24 čísel)	1176 Kč
1/2 roku (6 čísel)	315 Kč
cena 1 čísla	77,70 Kč

předplatným ušetříte ročně 344 Kč; předplatné ve slovenských korunách vychází z platného kurzu (Ceny platí do 30. srpna 1999)

Objednávky vyřizujte písemně na adrese:
Vesmír s.r.o., Národní 3, 111 21 Praha 1
nebo telefonicky na číslo (02)24240578
či faxem (02)24240531; vesmir@mbox.cesnet.cz



tr. věpnitě šesr.
záčianica obecná (Acetabularia mediterranea) zvaně.
přirostie na lastuře; ote přírody Vesmír, 4, 1, 1875

BIOLOGICKÁ OLYMPIÁDA

1998-99
33. ročník

INFORMACE V ŽIVÝCH SYSTÉMECH (O SIGNALIZACI A KOMUNIKACI V PŘÍRODĚ)

Přípravný text pro kategorie A, B

Jan ČERNÝ
David STORCH
Zuzana STORCHOVÁ
Kamil VLČEK



Institut dětí a mládeže
Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR
Praha 1998