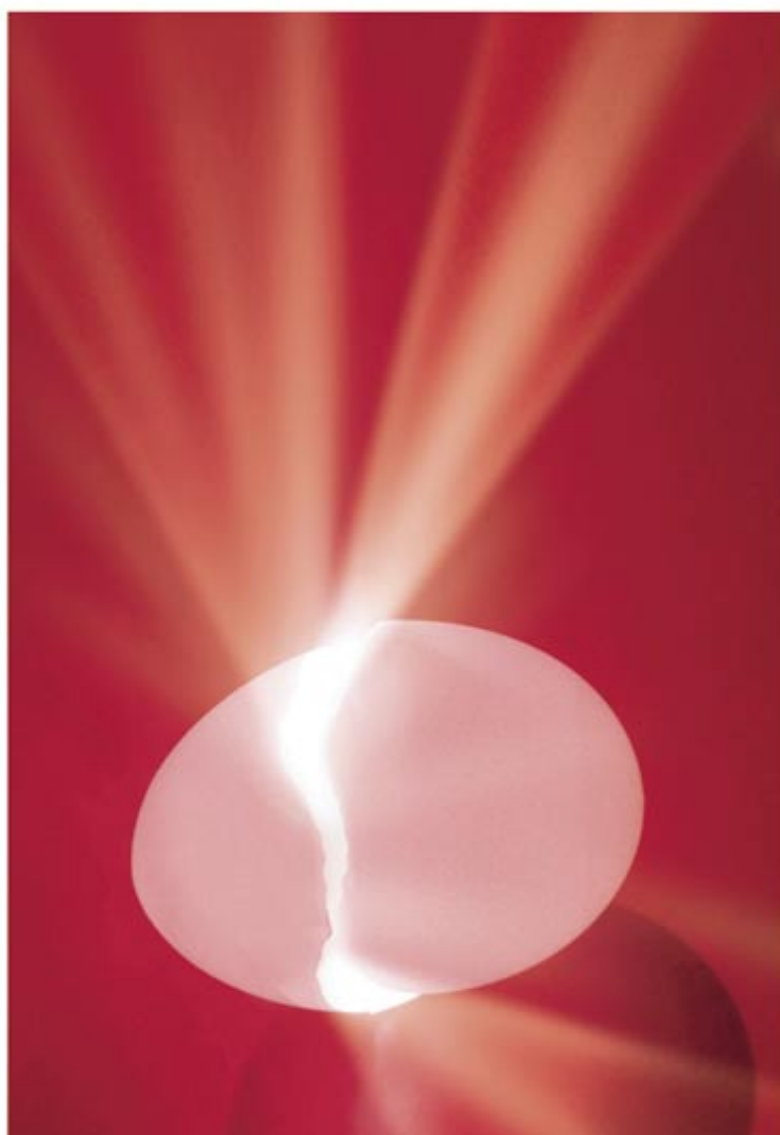


Zdeněk Vacek

EMBRYOLOGIE



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Prof. MUDr. Zdeněk Vacek, DrSc.

EMBRYOLOGIE

Učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka

Recenze:

Prof. MUDr. Radomír Čihák, DrSc.

© Grada Publishing, a.s., 2006

Obrázky dodal autor.

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2006

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2619. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Markéta Turynová

Sazba a zlom Luboš Holeček

Počet stran 256

1. vydání, Praha 2006

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-1267-9 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6999-8 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

OBSAH

Předmluva	7
1 Úvod	9
1.1 Předmět a obsah embryologie	9
1.2 Rozdělení embryologie	9
1.3 Diferenciace a růstové pochody	9
1.4 Význam embryologie	10
2 Progenese	11
2.1 Gametogeneze	11
2.2 Redukční dělení (meiosis)	11
2.3 Vývoj spermií	16
2.4 Vývoj vajíček	19
2.5 Oplození (fertilizace)	25
2.6 Oplození in vitro (In Vitro Fertilization – IVF)	28
2.7 Partenogeneze	29
2.8 Klonování	29
3 Morfogeneze	31
4 Blastogeneze	33
4.1 Rýhování	33
4.2 Rýhování lidského vajíčka	34
4.3 Vývoj blastocysty	36
4.4 Implantace a diferenciace blastocysty	37
4.5 Změny v blastocystě v průběhu implantace a nidace	40
5 Notogeneze	43
5.1 Vývoj zevního tvaru zárodečného terčíku	46
5.2 Základy nervového systému	48
6 Vývoj zevního tvaru zárodka	51
6.1 Základy cévního systému	54
6.2 Vývoj končetin	56
6.3 Vývoj obličeje	58
7 Fetální období	61
7.1 Vzdělání lidského zárodka, určení stáří plodu	61
7.2 Plodové obaly a placenta	66
7.3 Fetální krevní oběh	69
7.4 Stavba placenty	70
7.5 Charakteristika jednotlivých etap fetálního období	81
7.6 Poloha, postavení, držení a naléhání plodu	84
7.7 Porod.....	86

8 Organogeneze	89
8.1 Vývoj skeletního systému	89
8.1.1 Vývoj axiálního skeletu	91
8.1.2 Vývoj lebky	95
8.1.3 Vývoj kostry končetin	101
8.2 Vývoj svalové soustavy	107
8.3 Vývoj trávicího systému	111
8.3.1 Vývoj dutiny ústní	113
8.3.2 Farynx a branchiogenní orgány	125
8.3.3 Vývoj jícnu a žaludku	132
8.3.4 Vývoj tenkého a tlustého střeva	135
8.3.5 Vývoj jater a pankreatu	145
8.3.6 Vývoj sleziny, céloru a mezenterii	151
8.4 Vývoj dýchacího systému	162
8.5 Vývoj urogenitálního systému	167
8.5.1 Vývoj močového ústrojí	168
8.5.2 Vývoj pohlavního ústrojí	178
8.6 Vývoj kardiovaskulárního a lymfatického systému	196
8.7 Vývoj nervového systému	214
8.8 Vývoj smyslových orgánů	231
8.9 Vývoj kůže	238
Použitá literatura	241
Seznam použitých zkratek	243
Rejstřík	245

PŘEDMLUVA

Učebnice je určena studentům lékařských fakult, lékařům některých specializací v postgraduálním studiu, studujícím nově zřízeného vysokoškolského studia ošetrovatelství a zejména porodním asistentkám, pro něž jsou znalosti embryonálního vývoje člověka nepostradatelné. Učebnice je třetím autorovým vydáním a navazuje na první českou učebnici prof. MUDr. Zdenko Frankenbergera, vydanou Melantrichem ve 30. letech minulého století, k jehož žákům autor patří. Vzhledem k tomu se liší od některých soudobých zahraničních učebnic v pojetí vývoje určitých orgánů. V kapitole Blastogeneze při popisu vývoje primárního a sekundárního žloutkového váčku, při popisu diferenciaci primárního mezodermu, se opírá o Frankenbergerovo pojetí doplněné pracemi prof. MUDr. Karla Mazance, DrSc., založenými na rozboru sériových řezů mladých lidských zárodků řady Pha z pozůstalosti prof. MUDr. Floriana a na preparátech pořizovaných profesorem Mazancem v Histologicko-embryologickém ústavu Karlovy univerzity v Praze a Masarykovy univerzity v Brně.

Rychlý rozvoj molekulární biologie a genetiky přinesl v posledních letech velké množství poznatků o morfogenezi orgánů, orgánových i buněčných struktur realizované konkrétními pojmenovanými geny. Uvedené problematice jsou věnovány učebnice molekulární biologie a genetiky člověka i samostatné vyčleněné předměty výuky. Z tohoto důvodu jsou, v autorem předložené učebnici embryologie, omezené rozsahem textu i obrazovou dokumentací, uvedeny stručně poznatky molekulární biologie jen při vývoji některých orgánů, a to spíše jako příklad a dokumentace pro obecné pochopení významu genového řízení embryonálního vývoje člověka.

Prof. MUDr. Zdeněk Vacek, DrSc.
Histologicko-embryologický ústav
I. lékařské fakulty Karlovy univerzity
Vysoká škola zdravotnická, o.p.s. Praha 5

1 ÚVOD

1.1 Předmět a obsah embryologie

Individuální vývoj čili **ontogenezi** člověka lze rozdělit na období prenatalní (před narozením) a postnatalní (po narození). **Embryologie** pojednává o vývoji prenatalním. Prenatalní vývoj člověka začíná spojením mužské a ženské pohlavní buňky neboli oplozením a končí porodem plodu.

Oplození předchází vývoj pohlavních buněk neboli **gametogeneze** v mužské a ženské pohlavní žláze. Gametogeneze a oplození zahrnují vývojovou fázi zvanou **progeneze**.

Oplozením začíná proces opakovaného mitotického dělení oplozeného vajíčka – zvaný **rýhování**. Po něm následuje řada dalších vývojových procesů vedoucích postupně k vytvoření zárodečných listů a po nich k vzniku embrya se základy osových orgánů. Tento úsek vývoje je v embryologii označován jako **blastogeneze**. Na něj navazuje období zvané **organogeneze**, během něhož se postupně vyvíjejí jednotlivé orgány a orgánové systémy.

Koncem 2. měsíce nitroděložního života dosahuje embryo temenokostřční délky (TK) asi 23 mm a má již zřetelně lidský tvar hlavy i končetin. Od této doby mluvíme o fétu.

1.2 Rozdělení embryologie

Poznání vývojových pochodů vedoucích k vzniku plně vytvořeného jedince se všemi jeho orgány se opírá o makroskopické i mikroskopické sledování plynulé řady vývojových stadií od oplozeného vajíčka až po fetus, což je úkolem **deskriptivní embryologie**. Protože vývoj člověka je organicky spjat s vývojem jiných obratlovců, lze některé specifické modifikace lidského vývoje pochopit a vysvětlit jen na základě poznání vývoje obratlovců stojících v živočišné říši níže nežli člověk. Srovnáváním poznatků z vývoje jiných živočichů a vyvozováním obecných zákonitostí se zabývá **srovnávací embryologie**. Zkoumání podmínek a příčin vývojových pochodů je cílem **experimentální embryologie**, která využívá pokusné metodiky k cílevědomému měnění některých poměrů za vývoje a sleduje pak změny, jimiž organismus ve svém vývoji na experimentální zásah reaguje.

1.3 Diferenciace a růstové pochody

První období vývoje po oplození je charakterizováno rychlým **množením buněk**, které jsou morfologicky i funkčně totožné, mají téměř úplný soubor genetických informací, zakódovaných v chromozomech. Z těchto informací se zatím uplatnily (exprimovaly) jen informace řídící buněčné dělení a bazální metabolické funkce buňky. Velmi záhy, již začátkem 1. týdne, přistupuje k množení buněk jejich první tvarové a funkční rozlišení neboli **diferenciace**. Postupnou expresí genetických informací diferenciace pokračuje a stává se složitější. Po biochemické stránce je proces diferenciace spojen se vznikem

specifických enzymů uplatňujících se při tvorbě nových strukturních proteinů. Tvorba proteinů je určována, řízena a kontrolována z chromozomů představujících genetickou výbavu buněčného jádra oplozeného vajíčka neboli **zygoty**, podmíněnou přítomností deoxyribonukleové kyseliny (DNA). **Genetické informace** z jádra jsou přenášeny do cytoplazmy prostřednictvím ribonukleových kyselin (RNA).

Diferenciace charakterizuje období od počátků vývoje blastocysty až po vytvoření základů orgánů embrya, zahrnující 1.–8. týden vývoje a označované jako **období embryonální**. Po něm následuje **období fetální** charakterizované především růstovými pochody vedoucími ke zvětšování orgánů a k jejich tvarovým změnám. Při růstových pochodech se uplatňuje vedle množení buněk (**proliferace**) i zvětšování buněk a tvorba mezibuněčné hmoty.

Embryonální období charakterizované intenzivními pochody diferenciace je obdobím velmi citlivým na působení vlivů chemických či fyzikálních, které mohou způsobit porušení vývoje a vést ke vzniku vývojové vady a které se označují jako **teratogeny**.

Rozsah a druh vývojové vady závisí vedle individuální citlivosti podmíněné genetikou výbavou na stupni diferenciace orgánového základu a jeho specifické citlivosti na určitý teratogen. Obecně platí, že v období, v němž probíhá intenzivní diferenciace orgánu, je orgán nejcitlivější na působení teratogenu. Toto období je označováno jako **kritické období (kritická perioda)**. Pro jednotlivé orgány není časově stejné, spadá do různých časových úseků vývoje.

V období před vývojem zárodečných listů se teratogenní vlivy uplatňují méně. Buď teratogen poškodí všechny buňky či většinu buněk a zárodek zanikne, nebo jsou poškozeny jen některé buňky a zbývající, protože dosud nejsou diferencovány, ztrátu **kompensují** pomnožením – **proliferací**. Rovněž ve fetálním období, v němž převládá růst orgánů, je pravděpodobnost uplatnění teratogenu menší, s výjimkou orgánů, jejichž diferenciace ještě pokračuje nebo dokonce teprve začíná. Příkladem mohou být některé oddíly centrálního nervového systému či močopohlavního ústrojí.

1.4 Význam embryologie

Poznání teratogenních faktorů, mechanismu jejich působení spolu s poznáním kritických fází vývoje, má velký význam z hlediska vlivů ohrožujících **zdravý vývoj** nového pokolení. O jejich poznání usiluje experimentální embryologie.

Znalost prenatálního vývoje má v lékařském vzdělání základní význam. Topograficko-anatomické vztahy mnoha orgánů nelze pochopit bez znalosti jejich vývoje a stejně tak i mnohé vztahy funkční. S prenatálním vývojem člověka musí být dokonale obeznámen **porodník, pediatr i porodní asistentka**. S vývojovými vadami přichází do styku internista, chirurg, a má-li je úspěšně reparovat, musí umět odvodit z vývoje jejich vznik. Dokonalé poznání prenatálního vývoje, jeho zákonitostí a vlivů, které na vývoj působí nebo mohou působit, vytváří předpoklady pro **vědecky řízenou péči o zdravý vývoj** nového jedince v moderní společnosti, a má tedy velký význam společenský.

2 PROGENEZE

2.1 Gametogeneze

Vývoj člověka začíná **oplozením**, tj. spojením ženské pohlavní buňky vajíčka – **oocytu** s mužskou pohlavní buňkou – **spermií**. Spojením vznikne útvar zvaný **zygota**. Aby mohlo k tomuto spojení dojít, musí pohlavní buňky – **gamety** nejprve projít složitými cytologickými pochody týkajícími se jádra i cytoplazmy. Hlavním smyslem těchto pochodů je snížení počtu chromozomů na poloviční neboli **haploidní počet redukčním dělením**.

Jádra lidských buněk obsahují 46 chromozomů, 44 z nich jsou **autozomy** určující fyzické a psychické znaky a 2 jsou **heterochromozomy** determinující pohlavní znaky. Autozomy se dají podle velikosti a tvarových vlastností seřadit do zcela identických dvojic zvaných páry **homologických chromozomů**, 1.–22. Z každého páru homologických chromozomů jeden partner pochází od otce (paternální homolog P) a druhý od matky (maternální homolog M). U ženského pohlaví jsou přítomny dva pohlavní chromozomy XX, u mužského pohlaví jeden chromozom X a jeden chromozom Y (XY), který je tvarem i velikostí odlišný od chromozomu X. Pro tuto odlišnost se pohlavní chromozomy nazývají heterochromozomy.

Pohlaví, které má konstituci XX, se označuje jako **homogametní**, neboť redukčním dělením vznikají vždy stejné gamety, každá je nositelem chromozomu X. Pohlaví s konstitucí XY se označuje jako **heterogametní**, neboť zráním vznikne polovina gamet s chromozomem X a polovina gamet s chromozomem Y.

2.2 Redukční dělení (meiosis)

Při běžném buněčném dělení – **mitóze** v období mezi dvěma děleními neboli v interfázi se každý chromozom zdvojnásobí (replikuje). To znamená, že ke každému chromozomu se vytvoří druhý, identický, s naprosto stejnou strukturou a pořadím genů po délce DNA. Zdvojený, replikovaný chromozom má dvojnásobný obsah DNA a skládá se ze dvou chromatid, z nichž každá má stejnou strukturu, stejné pořadí genů jako jednoduchý chromozom před replikací. Na konci mitózy přejde do každé buňky jedna z chromatid, takže buňky mají plný – **diploidní počet** chromozomů.

Při **redukčním dělení** pohlavních buněk (gamet) přecházejí do dělicích se buněk celé dvojice replikovaných chromozomů. Tím se jejich počet sníží na poloviční (**haploidní počet**), tj. 23 chromozomů. Průběh meiózy se skládá ze dvou po sobě následujících **zráních dělení**.

První zrací dělení

Před začátkem prvního zracího dělení dojde ke zdvojení (replikaci) chromozomů a ke zdvojení obsahu DNA obdobně jako před začátkem mitózy.

Profáze prvního zracího dělení je velmi dlouhá a lze ji rozdělit do čtyř stadií zvaných leptotenní, zygotenní, pachytenní a diplotenní.

1. stadium

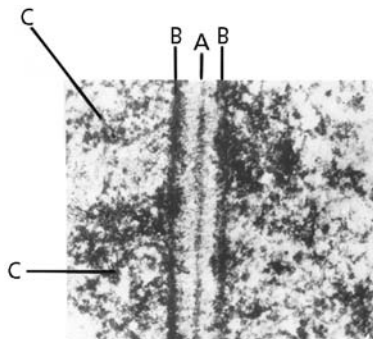
V prvním stadiu, tzv. **leptotenním**, začíná proces spiralizace a dehydratace chromozomů, je však jen mírného stupně, takže se chromozomy stávají v jádře viditelnými jako dlouhá tenoučká nitkovitá vlákénka s centrálním osovým vláknem bílkovinné povahy. Chromozomy se začínají upínat na obou koncích vlákna k obalu jádra. V místě úponu je patrné ztluštění zvané upínací ploténka. Nukleoly na rozdíl od mitotické profáze zůstávají zachovány.

2. stadium

Leptotenní stadium plynule přechází za pokračující spiralizace a kondenzace hmoty chromozomů ve **stadium zygotenní**. Chromozomy se zkracují a ztlušňují a začíná **párování homologických chromozomů – konjugace chromozomů** neboli **synapse**, proces charakteristický pro meiózu.

Při párování se k sobě přibližují homologické chromozomy, postupně se k sobě přikládají po celé své délce, takže mezi sebou konjugují odpovídající si úseky homologických chromozomů a tím také odpovídající si genové lokusy. Konjugovaných párů chromozomů je poloviční neboli haploidní počet. Dvojice homologických chromozomů jsou přiloženy záhy tak těsně k sobě, že činí dojem jednoduchých ztlustělých chromozomů a označují se jako **bivalenty**. Každý bivalent je tvořen párem homologických chromozomů, každý chromozom je replikován ve dvě sesterské chromatidy.

Při párování jsou homologické chromozomy k sobě vzájemně potány osovými provazci, mezi nimiž se postupně vytvářejí tenčí příčné spojky, takže děj připomíná „uzavírání zipu“. Tak se postupně vytváří mezi párem homologických chromozomů spojovací struktura žebříčkovité povahy zvaná **synaptonemální komplex** (obr. 2.1).



Obr. 2.1 Synaptonemální komplex v elektronovém mikroskopu (200 000×).

A – centrální pásek, B – laterální pásek, C – chromatinové vlákénko.

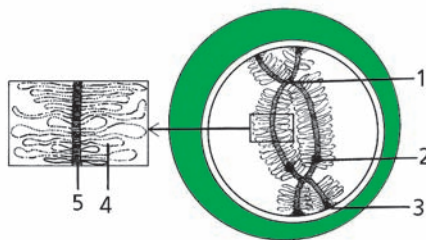
Místy jsou chromatinová vlákénka více nahromaděna a stočena – tyto okrsky se jeví jako **chromomery**. Kličkovitý průběh chromatinových vláček probíhajících napříč podélné osy chromozomů dodává chromozomům charakteristický „chlupatý“ vzhled (v oocytech amfibií chromozomy podoby „kartáčů na lampové cylindry“). Někdy bývají označovány jako štětečkovité chromozomy. Byly dříve uváděny jako charakteristické jen pro oocyty, jsou však i u spermioctů. Kličkovitá chromatinová vlákénka štětečkovitých chromozomů jsou úseky, na nichž právě probíhá intenzivní proces **transkripce genů** během meiotické profáze.

U oocytů mezi sebou konjugují oba chromozomy X po celé své délce, u spermioctů párování heterochromozomů není úplné vzhledem k rozdílné velikosti chromozomu Y. Synaptický úsek je krátký a časově omezený. Synapse je popisována v krátkém úseku chromozomu Y, který je homologní příslušnému úseku chromozomu X, zbývající úseky chromozomů X a Y jsou heterologní. Do heterologního úseku chromozomu Y je lokalizován genový lokus pro SRY (viz str. 178). Synapse mezi chromozomy X a Y je omezena na krátký časový úsek na konci zygotenního stadia, pak dochází k rychlé desynapsi a chromozomy X a Y zůstávají ve spojení pouze svými konci. Dříve byla existence synapse mezi

chromozomem X a Y zcela popírána a ve spojitosti s tím i možnost výměny genů prostřednictvím „crossing-over“. **Bivalent XY** se výrazně tvarově liší od ostatních, autozomálních bivalentů a je uložen stranou v blízkosti obalu jádra v okrsku patrném větším nahromaděním chromatinu.

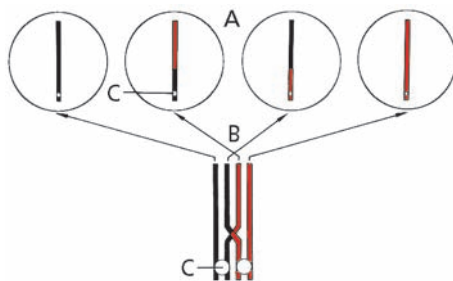
3. stadium

Párováním chromozomů a vytvořením úplného synaptonemálního komplexu končí stadium zygotenní a následuje **stadium pachytenní** (obr. 2.2), během něhož pokračuje výrazná kondenzace hmoty bivalentů. Po délce synaptonemálních komplexů se mezi bivalenty vytvářejí **rekombinační uzlíky**. Mají podobu kulovitých ovoidních útvarů přibližné velikosti 90 nm. V místech rekombinačních uzlíků není patrná vláknitá struktura chromozomů. Dochází tu k přerušení („zlomu“) struktury nesesterských chromatid (tj. chromatid otcovského a mateřského původu) a k jejich opětovné **rekonstrukci**, při níž je možná vzájemná výměna úseků chromatid a tím i genových lokusů. Popsaný děj se nazývá „**crossing-over**“ a je pravděpodobně uskutečňován enzymy lokalizovanými v rekombinačním uzlíku.

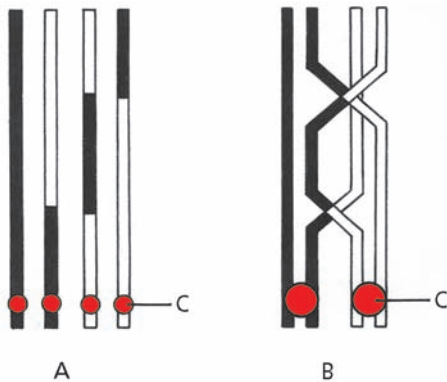


Obr. 2.2 Dvojice homologických chromozomů v pachytenním stadiu. 1 – „crossing-over“, 2 – centrozom, 3 – upínací ploténka chromozomu, 4 – chromatinové vlákénko, 5 – osové vlákno chromozomu.

Kostru molekuly DNA tvoří fosfopentózový řetězec, takže lze předpokládat, že molekulární podstatu crossing-over tvoří přerušení fosfopentózového řetězce v určitých místech působením enzymu. Po přerušení souvislosti chromatinových vláken nastupuje reparační proces – **rekombinace**, který znovu spojí rozpojené úseky nesesterských chromatid spárovaných homologických chromozomů, přičemž pořadí napojených úseků je **náhodné**. Je více než pravděpodobné, že znovunapojení přerušených chromatid („zhojení“) zlomů je rovněž uskutečňováno enzymaticky. Při reparaci přerušených chromatid je možný veliký počet **kombinací**. Reparační proces může proběhnout buď napojením původních úseků téže chromatidy, nebo výměnou úseků mezi chromatidou otcovského a mateřského původu podle náhodnosti. Protože po délce chromatidy jsou pořadí purinových a pyrimidinových bází zakódovány genetické informace, dochází při vzájemné výměně segmentů mezi „mateřskou“ a „otcovskou“ chromatidou zároveň k výměně genů a jejich rekombinaci v reparované chromatidě. Proces se nazývá překřížení neboli „crossing-over“ a výsledné spojení nekombinovaných chromatid se označuje jako **chiasma** (obr. 2.3).



Obr. 2.3 Schéma jednoho jednoduchého „crossing-over“ homologických chromozomů (jeden chromozom naznačen černě, druhý červeně). A, B – schéma rekonstruovaných chromozomů po jejich uvolnění z chiasmát, C – centromera.

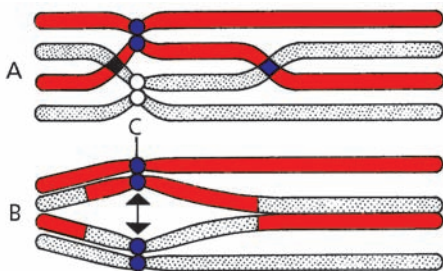


Obr. 2.4 A – Schéma rekonstruovaných chromozomů po jejich uvolnění z chiasmat, B – Schéma dvojitého „crossing-over“ homologických chromozomů (jeden chromozom naznačen černě, druhý je bílý), C – centromera

a tRNA) a je největší na začátku pachytenního stadia. Probíhá v paracentrálních oblastech chromozomů, zejména v bazálním (terminálním) uzlíku při úponu chromozomu k obalu jádra (obr. 2.2).

4. stadium

Pachytenní stadium přechází ve **stadium diplotenní**, v němž nastupuje **desynapse**, charakterizovaná postupným rozrušováním synaptonemálního komplexu a oddělováním homologických párů chromozomů (bivalentů). **Oddělování bivalentů** začíná v oblasti centromery a šíří se k periferii, bivalenti zůstávají zpočátku spojeni jedním nebo více chiasmaty v místech, kde proběhl crossing-over. Na homologických chromozomech je patrné zřetelné oddělení sesterských chromatid a současně jejich spojení s nesesterskými chromatidami v místech chiasmat. Na konci diplotenního stadia se chiasmata začínají posouvat z místa původního crossing-overu směrem ke konci chromozomu – tzv. **terminalizace** a bivalenti tím nabývají charakteristického prstencovitého tvaru (obr. 2.5).



Obr. 2.5 Schéma „crossing-over“ homologických chromozomů (jeden chromozom naznačen červeně, druhý je bílý). A – schéma dvojitého „crossing-over“ homologických chromozomů v pachytenním stadiu, B – oddělování homologických chromozomů (bivalentů) v diplotenním stadiu v oblasti centromery, C – centromery.

Chiasma je tedy výsledným, v mikroskopu viditelným, projevem složitého genetického pochodu, probíhajícího na molekulární úrovni, zvaného crossing-over. Počet chiasmat proto odpovídá počtu skutečných crossing-overů. Mimo oblast rekombinačních uzlíků, zajišťujících crossing-over, mají chromozomy štětečkovitý vzhled, podmíněný velkým počtem smyčkovitých, příčně postavených chromatinových vláček, na nichž probíhá intenzivní **transkripce genů**. Na chromatinová vlákénka nasedají malé partikule RNA-polymerázy a prodlužující se fibrily RNA tvořící dohromady tzv. **transkripční komplex**. Popsané struktury souvisejí se syntézou všech typů RNA a proteinů, která probíhá v meiotické profázi. Syntéza ribozomální RNA (rRNA) předchází syntéze ostatních typů RNA (mRNA

5. stadium

S terminalizací chiasmat nastupuje konečná etapa **I. zracího dělení**, zvaná **diakineze**. Diakinezi končí profáze I. zracího dělení, zvláště dlouhá u oocytů. V diakinezi probíhá rychlá kondenzace hmoty chromatid provázená přerušováním syntézy RNA. Chromozomy se uvolní ze spojení s obalem jádra, jejich terminalizace je dokončena

a obal jádra se rozpadne. Po vytvoření dělicího vřeténka zaujmou chromozomy **metafázové postavení**.

V anafázi se uvolňují poslední chiasmatická spojení a chromozomy putují k protilehlým pólům buňky podobně jako při mitóze, avšak s tím rozdílem, že nedochází k oddělení chromatid, nýbrž k oddělení homologických chromozomů, dočasně spárovaných ve dvojice. Každý z těchto chromozomů má **obě chromatidy** rekombinované na podkladě crossing-over v předchozím stadiu. Jádra takto vzniklých buněk mají poloviční (haploidní) počet chromozomů. Výběr členů z homologických párů putujících k jednomu či druhému pólu buňky je nahodilý.

V telofázi se zformuje obal jádra, chromozomy však zůstávají do značné míry spiralizovány a po relativně krátkém období (interkinezi) nastupuje **II. zrací dělení**. Interfáze v pravém slova smyslu neexistuje, nedochází k reduplikaci chromatid a ke zdvojení obsahu DNA.

Druhé zrací dělení

Profáze druhého zracího dělení je krátká, chromozomů je haploidní počet, každý z nich je složen ze dvou chromatid téměř úplně oddělených, spojených jen v místě kinetochory, takže připomínají tvarem písmeno X. Další fáze dělení se až na haploidní počet chromozomů neliší od mitózy. Chromatidy se úplně oddělí, putují k opačným pólům buňky a výsledkem druhého zracího dělení jsou buňky, jejichž jádra mají **poloviční počet jednoduchých chromozomů (chromatid)** a poloviční obsah DNA.

Význam meiózy

Zracím dělením (meiózou) se sníží počet chromozomů na polovinu – **haploidní počet (23)** (obr. 2.8). Tak je zabezpečeno, že při oplození počet chromozomů nevzrůstá, ale obnoví se **diploidní počet (46)**.

Zralá pohlavní buňka je přitom vybavena **úplnou sadou chromozomů**, neboť při meióze je zabezpečeno, že z každého páru homologických chromozomů přejde do každé buňky po jednom chromozomu „otcovského“ nebo „mateřského“ původu. Výběr toho či onoho člena homologického páru je zcela nahodilý. Lze proto předpokládat, že kombinace mateřských a otcovských chromozomů ve zralých pohlavních buňkách bude odpovídat počtu pravděpodobností. Čím bude větší počet chromozomových párů, tím bude větší pravděpodobnost nových kombinací chromozomů v haploidní sadě a naopak tím menší bude pravděpodobnost vzniku kompletní sady chromozomů „otcovského“ nebo „mateřského“ původu. Protože vždy jen jeden ze dvojice homologických chromozomů přechází do jedné pohlavní buňky a rekombinace probíhá mezi členy různých dvojic, lze vypočítat počet možných kombinací ve zralých pohlavních buňkách podle vzorce 2^n , kde n = počet chromozomových párů. Pro člověka z toho vyplývá, že při existenci 23 párů chromozomů existuje přes 8 milionů možných kombinací chromozomů otcovského a mateřského původu a pouze 2 z nich představují původní mateřskou a otcovskou sadu.

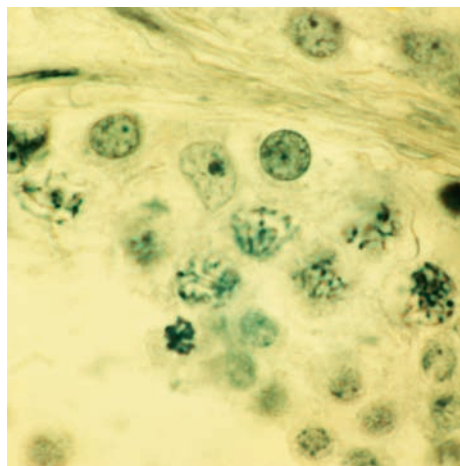
Meióza tak zajišťuje nejen **přesný přenos genetických informací** do zralých pohlavních buněk a jejich prostřednictvím do dalších pokolení, ale též **genetickou variabilitu** a **proměnlivost** těchto pokolení novými kombinacemi dědičného materiálu. Na vytváření nových kombinací se podílejí jednak rekombinace jednotlivých úseků chromatid při překřížení (crossing-over) v pachytenním stadiu I. zracího dělení, jednak rekombinace jednotlivých chromozomů v rámci chromozomových sad na konci I. zracího dělení.

V profázi meiózy dochází k intenzivní tvorbě všech typů RNA nezbytných pro pozdější **proteosyntézu** v prvých stádiích vývoje po oplození. Kromě RNA se tvoří v pachytenním stadiu značné množství proteinů. Patří mezi ně tubulin, specifické jaderné proteiny aj. Z těchto je významných několik typů histonů uplatňujících se při expresi genů spjatých se syntézou RNA. V oocytu se tvoří v profázi meiózy proteiny, které se v cytoplasmě stávají součástí žloutkových inkluzí a proteiny, které po glykosylaci na specifické **glykoproteiny** přecházejí do zona pellucida a uplatňují se při oplození.

Meióza je řízena expresí určitých genů, které indukují meiózu (MIS) a geny, které preventivně zabraňují zrání pohlavních buněk (MPS). Ve varleti je tato funkce přičítána Sertoliho buňkám.

2.3 Vývoj spermií

Vývoj mužských pohlavních buněk – **spermií** začíná v pubertě a pokračuje celý život, i když v pozdním věku může být kvalita spermií zhoršena. Spermie se vyvíjejí v semennoplovných kanálcích varlete z kmenových buněk **spermiogonií**. V pubertě se začínají kmenové spermiogonie ležící na samé periférii kanálků mitoticky množit. Mitózami **kmenových spermiogonií** vznikají jednak další kmenové buňky s dlouhým buněčným cyklem, které doplňují populaci kmenových spermiogonií, jednak spermiogonie, které



Obr. 2.6 Mikrofotografie řezu varletem dospělého muže (*Heidenhain*, 1200×). Snímek zachycuje příčný průřez semennotvorným kanálkem. Zevně je kanálek obalen vrstvičkou vaziva (při horním okraji snímku). Těsně nad ní jsou dvě kompaktní jádra spermiogonií A, mezi nimi je světlé jádro s nápadně silně zbarveným jádrem Sertoliho buňky. Ve střední vrstvě kanálku jsou patrná velká jádra spermiocytů s klíčkami chromozomů, podmiňující vláknitou strukturu jádra.

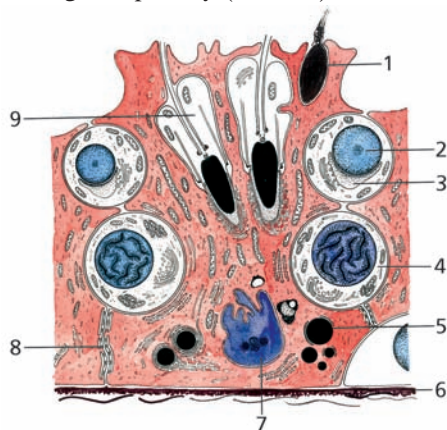
zůstávají po průběhu mitózy spojeny **mezi-buněčnými můstky** zvané **spermiogonie typu A**. Spermiogonie typu A mají krátký buněčný cyklus, rychle se opakovaně mitoticky dělí v několik populací (**klonů**), které se liší od kmenových buněk strukturou jádra. Buňky poslední populace (klonu) spermiogonií A se z bazálních partií kanálků („bazálního kompartmentu“) posunují směrem k lumen a vstupují jako **spermiogonie typu B** do prostorů vytvořených spojitými výběžky **Sertoliho buněk** („adluminálního kompartmentu“). Spermiogonie B v kontaktu se Sertoliho buňkami se přestávají mitoticky dělit a vstupují do profáze **meiózy**, během níž se zvětšují ve velké buňky **spermiocyty** (obr. 2.6).

Sertoliho buňky jsou mezi sebou spojeny zvláštním typem **mezibuněčných těsných kontaktů** (zonulae occludentes, angl. tight junctions), specifických pro tyto buňky. Specifické typy mezibuněčných těsných kontaktů Sertoliho buněk tvoří bariéru mezi vyvíjejícími se pohlavními buňkami a intersticiálním (extratubulárním) prostorem – **bariéru krev-pohlavní buňky** (obr. 2.7). Vzhledem k přítomnosti této bariéry nemo-

hou pronikat proteiny produkované vyvíjejícími se pohlavními buňkami do intersticiálního prostoru, odtud do krve a indukovat tvorbu protilátek proti pohlavním buňkám. Porušení bariéry může být příčinou neplodnosti antigenní povahy (obr. 2.7).

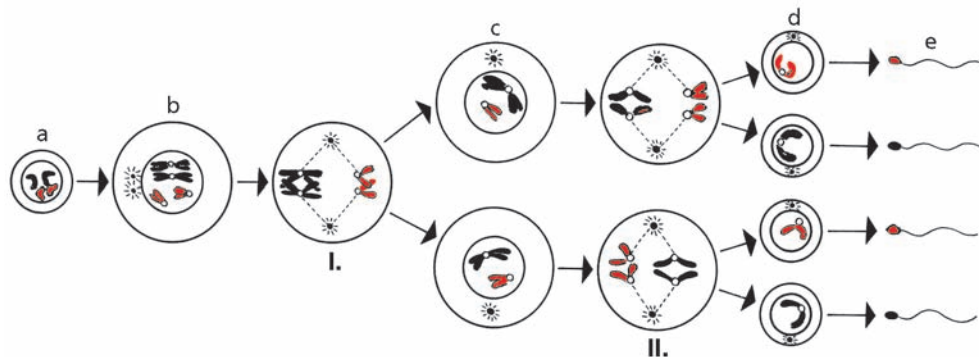
Stadium spermiocytů zahrnuje profázi **I. zracího dělení**. Tímto dělením vzniká další generace buněk zvaných **prespermatidy**, které již mají **haploidní počet chromozomů (23)**. Po prvním zracím dělení následuje po krátké pauze bez interfáze (a bez replikace chromozomů) **II. zrací dělení**, kterým se prespermatidy rozdělí v malé buňky **spermatidy**, jejichž jádra mají **haploidní počet jednoduchých chromozomů** a poloviční obsah DNA.

Dělící se spermiogenní buňky (spermiogonie typu A, B, spermiocyty, prespermatidy a spermatidy) zůstávají mezi sebou spojeny mezibuněčnými **cytoplazmatickými můstky**. Vzájemné propojení zajišťuje buňkám, které jsou po prvním zracím dělení haploidní, přísun a plné vybavení produkty z diploidního genomu od obou rodičovských chromozomů. Při redukčním dělení by mohly zůstat geny pro některé látky jen v jednom z pohlavních chromozomů a bez vzájemného propojení buněk by tak mohlo dojít v generaci buněk s druhým ze dvojice chromozomů k deficitu genů nezbytných pro jejich další existenci. Vzájemné propojení buněk dále umožňuje **časovou koordinaci** jejich vývoje projevující se v průběhu spermiogeneze cyklickými vlnami zrání buněk, časově odlišnými v různých úsecích semenoplodných kanálků (obr. 2.8).



Obr. 2.7 Schéma řezu semenotvorným kanálkem varle.

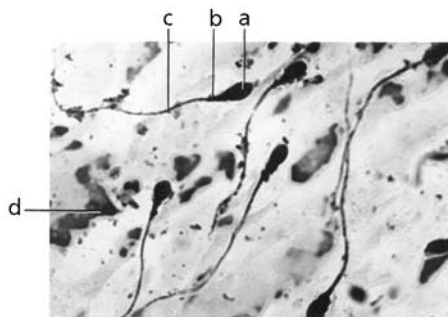
1 – jádro spermie, 2 – spermata, 3 – akrozomální váček, 4 – spermiocyt s klíčkami chromozomů v jádře, 5 – inkluze lipidů v cytoplazmě Sertoliho buňky, 6 – bazální membrána kanálku, 7 – jádro Sertoliho buňky, 8 – specifický typ těsného mezibuněčného kontaktu Sertoliho buněk, 9 – spermata přeměňující se ve spermii.



Obr. 2.8 Schéma spermiogeneze (pro zjednodušení naznačeny dva chromozomy, jeden červeně, druhý černě).

a – spermiogonie, b – spermiocyt, c – prespermatida, d – spermata, e – spermie, I. – první zrací dělení, II. – druhé zrací dělení.

Mužské pohlaví je určeno dvojicí pohlavních chromozomů, z nichž větší se označuje písmenem X, menší a kratší písmenem Y, a proto vznikají redukčním dělením mužských pohlavních buněk dva druhy spermatid, jedny s chromozomem X a druhé bez něho, respektive s chromozomem Y. Chromozom Y je nositelem **genu SRY**, determinujícího diferenciaci varlete (viz str. 178).



Obr. 2.9 Mikrofotografie náteru spermatu dospělého muže (Heidenhain, 1200×). a – hlavička spermie, b – krček spermie, c – bičík, d – odloupnutá epitelová buňka z výstelky vývodových cest.

Spermatidy zůstávají uloženy na okraji lumina semenoplodných kanálků v záhybech Sertoliho buněk a přeměňují se v bičíkovité buňky spermie (obr. 2.9). Z jádra spermatidy vznikne hlavička spermie, buněčná organela (dvojice centriolů a mitochondrie) vytvoří krček a bičík, kterým se spermie pohybuje. Největší z váčků Golgiho komplexu se přesune na jádro a jako akrozomální váček povlékne přední dvě třetiny hlavičky spermie. Po dokončení přeměny spermatidy ve spermii (spermiohistogeneze) se spermie uvolňují z vzájemného spojení odškracením většiny cytoplazmy v podobě reziduálních tělísek a vstupují do lumina kanálků.

Vývoj spermií, zahrnující spermiocytoogenezi a spermiohistogenezi, neprobíhá ve všech kanálcích rovnoměrně, nýbrž v jednotlivých kanálcích ve **vlnovitých cyklech**, takže na průřezu kanálky jsou patry různé generace vyvíjejících se pohlavních buněk. Jeden cyklus určitého vývojového stadia (například spermatidy, prespermatidy) trvá přibližně 16 dnů. Vývoj zralé spermie zahrnuje **čtyři cykly**, tj. přibližně **64 dní**. Mužské pohlavní buňky vyžadují nižší teplotu, nežli je vnitřní teplota tělní, zajištěnou sestupem varlete do skrota. Proto u nesestouplého varlete může být spermiogeneze vážně narušena.

Vývoj spermií, zahrnující spermiocytoogenezi a spermiohistogenezi, neprobíhá ve

Na spermiogenezi působí hypofyzární **folikulostimulační hormon (FSH)** a androgeny. Nejvýznamnější z androgenů je **testosteron**, který vylučují ve varleti Leydigovy intersticiální buňky. Činnost intersticiálních buněk stimuluje hypofyzární **luteinizační hormon (LH)**, identický s intersticiální buňky stimulujícím hormonem (ICSH). Působení LH na intersticiální buňky je podmíněno přítomností specifického receptoru.

Testosteron je nezbytný pro přeměnu spermiocytů v prespermatidy a jejich další vývoj. Působení testosteronu na spermiogenezi zprostředkují Sertoliho buňky, které obalují svými záhyby a výběžky vyvíjející se pohlavní buňky. Na přeměnu spermatid ve spermie působí FSH. Pod vlivem folikulostimulačního hormonu se v Sertoliho buňkách tvoří **specifický protein vázající androgeny (ABP)**, který konjuguje s testosteronem a je vylučován do lumina semenoplodných kanálků. V řízení sekrece testosteronu se uplatňuje zpětnovazební mechanismus zprostředkovaný hypotalamem, v jehož jádrech se tvoří sekret **LHRH**, stimulující sekreci luteinizačního hormonu LH buňkami hypofýzy. Sekrece LHRH se snižuje při zvyšující se hladině testosteronu a naopak. Kromě zpětnovazebního mechanismu působí na funkci varlete prostřednictvím hypotalamu **limbický systém**.

Limbický systém je soustava center a jejich spojů v mozkové kůře a bazálních gangliích telencefala, diencefala, mezencefala i pontu. Funkce limbického systému úzce souvisí s vybavováním **emočních reakcí** na nejrůznější senzitivní podněty ze zevního i vnitř-