

# BUNĚČNÁ A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE

Prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc., RNDr. Kamila Balušíková, Mgr. Michael Jelínek,  
Mgr. Nela Pavlíková PhD.

**Rozsah: 10 výukových hodin, 15 hodin konzultací**



## Úvod

Tento předmět se věnuje nejdůležitějším tématům buněčné a molekulární biologie a to především v oblasti eukaryontní buňky. Přednášená témata se týkají stavby a funkce buňky prokaryontní a eukaryontní, stavby a funkce DNA a RNA, procesů genové exprese a dále např. buněčné proliferace, apoptózy a buněčné transformace.



## Cíl studia předmětu

Cílem předmětu je seznámit studenty s nezákladnějšími aspekty buněčné a molekulární biologie, jež jsou v současné době nedílnou součástí základního vzdělání všech studentů biomedicínských oborů.

## Obsah

1. Eukaryontní buňka a její kompartmenty
2. DNA: geny, replikace, reparace
3. Genová exprese: transkripce, translace
4. Genová exprese: regulace genové exprese
5. Cytoskelet a extracelulární matrix
6. Buněčný cyklus a apoptóza
7. Buněčná signalizace a transformace
8. Viry

## 1. Eukaryontní buňka a její kompartmenty



**Časový rozsah:** 2 hodiny



## Klíčová slova

Prokaryontní buňka, eukaryontní buňka, jádro, cytoplazmatická membrána, membránou ohraničené organely, cytoplazma, cytosol



## Základní přehled a pojmy

### Základní stavba eukaryontní buňky

## **Jádro**

- oddělené od cytoplazmy jaderným obalem (vnitřní a vnější membrána)
- obsahuje většinu DNA buňky (DNA kóduje genetickou informaci buňky)
- replikace DNA (DNA→DNA) a transkripce DNA (DNA→RNA)
- jadérko: místo produkce ribozómů (syntéza proteinů)
- jaderné póry (transport látek přes z/do jádra)
- jaderná lamina (přiléhá k vnitřní membráně jaderného obalu, mechanická opora)

## **Plazmatická membrána**

- fosfolipidová dvojvrstva – hydrofobní, hydrofilní konec
- bariéra proti vnějšímu prostředí, tvoří vnější hranici buňky
- selektivně permeabilní – určuje, které látky se do buňky dostanou (voda, plyny, nepolární látky – difúze), specifické transportní proteiny

Funkce plazmatické membrány:

1. import a export molekul
2. příjem informací z vnějšího prostředí
3. pohyb buňky

- některé eukaryotní buňky mají navíc pevnou buněčnou stěnu (rostliny)
- některé eukaryotní buňky mají bičíky nebo řasinky

## **Cytoplazma**

- vnitřek buňky včetně organel (bez jádra)
- probíhá zde většina základních metabolických reakcí buňky
- translace mRNA (RNA → protein)

## **Cytosol**

- cytoplazma bez membránou ohraničených organel
- koncentrovaný vodní gel velkých a malých molekul (cytoskelet, ribozómy)

## **Ribozóm:**

- komplex RNA a proteinových molekul (malá podjednotka & velká podjednotka)
- místo translace mRNA (syntéza proteinů)

## **Cytoskelet:**

- tři typy vláken: mikrotubuly  
intermediální (střední) filamenta  
mikrofilamenta (aktinová filamenta)
- dává buňce tvar, umožňuje jí pohyb a přenos signálu.
- mechanická opora plazmatické membrány (buněčný kortex)

## **Kompartmentalizace buňky**

- eukaryotní buňka se skládá z funkčně rozdílných, membránou ohraničených kompartmentů
- membránou ohraničené kompartmenty zabírají téměř 50% objemu buňky
- plazmatická membrána představuje pouze malou část všech membrán buňky
- separace DNA transkripci od RNA translace

## **Membránou ohraničené organely**

- Komplexní "buňce podobné" organely
- Jednoduché membránové organely

## **Komplexní (semiautonomní) organely**

- mitochondrie, chloroplasty
- endosymbiotický původ
- obsahují svou vlastní DNA prokaryotního typu, rozmnožují se dělením
- vnitřní a vnější membrána

### **Mitochondrie:**

generátory energie (ATP) oxidativní fosforylací

### **Chloroplasty:**

pouze v buňkách rostlin, řas a některých prvoků, fotosyntéza

## **Jednoduché organely**

- endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, lyzozómy, peroxizómy, transportní vezikuly, vakuoly
- ohraničené jednoduchou membránou

### **Endoplazmatické retikulum:**

syntéza membránových lipidů, proteinů a substancí pro export z buňky

hladké endoplazmatické retikulum: lipidy

drsňé endoplazmatické retikulum (s ribozómy): proteiny

plynule přechází v membránu jaderného obalu

### **Golgiho aparát:**

modifikace a transport molekul produkovaných v ER

### **Lyzozómy:**

obsahují enzymy pro intracelulární trávení

### **Peroxisómy:**

průběh reakcí, při kterých se produkuje a degraduje nebezpečně reaktivní peroxid vodíku

### **Transportní vezikuly:**

transport substancí v rámci buňky a ven z buňky

### **Vakuoly:**

pouze v buňkách rostlin, velké membránou ohraničené vezikuly, které obsahují kapalný materiál

## Funkční specializace buněk

- u obratlovců existuje více než 200 různých typů buněk
  - tradičně tvoří 4 základní typy tkání: epitelální tkáň, pojivová tkáň, svaly, nervová tkáň
1. **epiteliální buňky:** pokrývají vnější a vnitřní povrchy organismu
  2. **buňky pojivé tkáně:** různé typy tvoří pojivové tkáně
  3. **krevní buňky:** mají různé funkce (transport kyslíku, imunitní odpověď)
  4. **svalové buňky:** jsou zdrojem mechanické síly na principu jejich kontrakce
  5. **buňky nervové tkáně:** zprostředkovávají komunikaci v rámci organismu
  6. **senzorické buňky:** zajišťují detekci vnějších podnětů
  7. **zárodečné buňky:** zajišťují reprodukci organismu, spermie & vajíčko (gamety)



## Prokaryota vs. eukaryota

Prokaryontní buňka (prokaryota) a eukaryontní buňka (eukaryota) nepředstavují dvě taxonomické skupiny (evoluční linie), ale reprezentují dvě rozdílné organizační úrovně buněk.

### Prokaryontní buňka:

- 1-10  $\mu\text{m}$
- 1000 - 4000 genů
- nemá pravé buněčné jádro
- nemitotické dělení chromozómů
- transkripce a translace nejsou oddělené
- 70S ribozómy
- bez cytoskeletu
- bez organel

### Eukaryontní buňka:

- 5-100  $\mu\text{m}$
- 10 000 - 30 000 genů
- má pravé buněčné jádro
- mitotické dělení chromozómů
- transkripce a translace jsou oddělené
- 80S ribozómy
- cytoskelet
- organely



## Kontrolní otázky

Jaké jsou rozdíly mezi prokaryontní a eukaryontní buňkou?

Které organely jsou komplexní, buňce podobné?

Které organely jsou ohraničené jednoduchou membránou?

Jaká je funkce plazmatické membrány?

Jaká je struktura a funkce jádra?

Jaký je rozdíl mezi cytoplazmou a cytosolem?



## Studijní materiály

Pavlíková N.: Eukaryontní buňka a její kompartmenty, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

## 2. DNA: geny, replikace, reparace



*Časový rozsah:* 2 hodiny



*Klíčová slova*

Genom, gen, DNA, nukleotid, replikace DNA, DNA polymeráza, primáza



*Základní přehled a pojmy*

### **Genom**

kompletní sada informace ve formě DNA v organismu

**Lidský genom** (1 haploidní sada) ~ 30 000 genů – 1 gen ~ 30 000 bp dlouhý

### **Gen**

krátký úsek DNA kódující jednu RNA nebo jeden protein a přilehlé sekvence, které jsou zapojeny do regulace genové exprese

### **Prokaryotický gen:**

obsahuje nepřerušované úseky sekvence DNA, které jsou transkribovány do RNA, která bez dalších úprav slouží jako mRNA a kóduje aminokyselinovou sekvenci celého proteinu

### **Eukaryotický gen:**

obsahuje kódující sekvence (exon) přerušované nekódujícími sekvencemi (intron)

- **exon:** segment eukaryotického genu, který je transkribován do RNA a kóduje aminokyselinovou sekvenci části proteinu
- **intron:** segment eukaryotického genu, který je transkribován do RNA a poté vystřížen – nekóduje protein

### **Chromozom**

dlouhý vláknitý útvar složený z DNA a asociovaných proteinů

### **Chromatin**

komplex DNA, histonů a proteinů nehistonové povahy v jádru eukaryotní buňky – materiál, ze kterého jsou vytvořeny chromosomy

### **Chromatida**

jedna ze dvou identických polovin replikovaného chromosomu, který vznikl při replikaci DNA, ale stále je držen pohromadě centromerou

### **Nukleozom**

strukturní jednotka eukaryotního chromosomu podobná korálku, skládá se z DNA obtočeného kolem jádra z histonových protein.

## DNA

- obsahuje dva dlouhé polynukleotidové řetězce ve dvou-šroubovici, které jsou složeny ze čtyř typů nukleotidových podjednotek: A,G,C,T
- řetězce DNA jsou drženy pohromadě vodíkovými vazbami, které jsou vytvořeny mezi bázemi nukleotidů
- nukleotidy jsou spojeny dohromady kovalentními fosfodiesterovými vazbami (cukr-fosfátová kostra).

nukleotid = dusíkatá báze + pětiuhlíkatý cukr + fosfát

nukleosid = dusíkatá báze + pětiuhlíkatý cukr

cukr: 2-deoxyribóza (deoxyribonukleová kyselina - DNA)

dusíkaté báze: purinové (adenin, guanin), pyrimidinové (cytosin, thymin)

- chemická polarita řetězce DNA je dána chemickým rozdílem jeho dvou konců  
3'konec nese volnou –OH skupinu připojenou k 3' pozici na cukerném kruhu  
5'konec nese volný fosfát připojený k 5' pozici na cukerném kruhu
- dva řetězce DNA dvoušroubovice jsou antiparalelní, protože polarita jednoho řetězce je orientována opačně k polaritě druhého řetězce

## DNA replikace

- umožňuje buňce zkopírovat své geny, než je předá svým následujícím liniím
- schopnost každého řetězce molekuly DNA být templátem
- je "semikonzervativní", protože každá dceřiná DNA dvou-šroubovice je tvořena jedním starým vláknem a jedním nově syntetizovaným vláknem

## Replikační počátky

- jsou tvořeny sekvencemi DNA, které vážou iniciační proteiny
- jsou tvořeny úseky DNA bohatými na A-T, které se snadno rozestupují  
*prokaryotický genom - jediný počátek replikace*  
*eukaryotický genom ~ 10 000 počátků replikace*
- replikace probíhá z každého replikačního počátku v obou směrech → obousměrná DNA replikace

## DNA je syntetizována pouze ve směru 5'→3':

- jedno nové vlákno (vedoucí vlákno) vzniká podle templátu jdoucím ve směru 3'→5'
- druhé nové vlákno (opožd'ující se vlákno) vzniká podle templátu jdoucím ve směru 5'→3'
- vedoucí vlákno DNA je syntetizováno ve směru 5'→3' kontinuálně
- opožd'ující se řetězec musí být syntetizován ve směru 5'→3' jako série krátkých úseků DNA (Okazakiho fragmenty), které jsou pak spojovány dohromady

## Enzymy účastníci se replikace DNA:

### DNA polymeráza

- katalyzuje přidání nukleotidů k 3'konci rostoucího vlákna DNA
- má 3'→5' korigující (proofreading) aktivitu: opravuje nekomplementární báze přednostně na nově syntetizovaném vlákně DNA
- jednu chybu na cca 10<sup>7</sup> nukleotidů – systém opravující neshody v DNA zvyšuje celkovou přesnost na jednu chybu na cca 10<sup>9</sup> nukleotidů

### Primáza

- začíná nový polynukleotidový řetězec
- spojením dvou nukleotidů dohromady produkuje krátké vlákno RNA, které slouží jako primer pro syntézu DNA a poskytuje 3'konec párujících se bází jako začátek pro syntézu DNA polymerázy

### Helikáza

- na čele replikačního systému
- využívá energii z ATP hydrolyzy k pohybu podél DNA a otevírání DNA dvoušroubovice

### DNA ligáza

- zakončuje syntézu vlákna
- účastní se DNA oprav
- připojí 5'-fosfátový konec jednoho DNA fragmentu k 3'-hydroxylovému konci následujícího fragmentu

## Oprava náhodně poškozené DNA

- dvě nejčastější spontánní chemické reakce, které vyvolávají řadu poškození DNA v buňkách, jsou **depurinace** a **deaminace**
- UV radiace ve slunečním záření podnícuje kovalentní spojení mezi dvěma sousedními pyrimidinovými bázemi, vytvářejíc **pyrimidinový dimér**

Depurinace způsobuje poškození, která se podobají chybějícím zubům, jestliže je neopravená, vede k delecí nukleotidového páru

Deaminace vede ke změně cytosinu na uracyl, jestliže je neopravená, vede k substituci jedné báze za jinou

UV záření vede k tvorbě např. thyminových dimerů, jestliže nejsou opraveny, vede k pozastavení replikačního systému DNA

## Neshodné báze jsou opravovány na obou vláknech DNA

Základní mechanismus opravy DNA zahrnuje tři kroky:

- 1) excize pomocí série rozdílných nukleáz, každá je specializována pro odstranění rozdílných typů poškození DNA
- 2) resyntéza pomocí opravné DNA polymerázy, která vyplní mezeru vytvořením komplementární kopie templátu DNA
- 3) ligace pomocí DNA ligázy, která zacelí mezeru v cukr-fosfátové kostře

## **Kontrolní otázky**

Co je to gen?  
Jak vypadá molekula DNA?  
Co je to nukleotid?  
K čemu slouží DNA replikace?  
Jak vzniká nové vlákno DNA?  
K čemu slouží DNA polymeráza?  
Co je to primáza?  
Jaké znáte možnosti náhodného poškození DNA

## **Studijní materiály**

Balušíková K.: DNA: geny, replikace, reparace, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

## **4. Genová exprese: transkripce, translace**

 **Časový rozsah:** 2 hodiny

## **Klíčová slova**

Genová exprese, RNA, RNA polymeráza, transkripce, translace, genetický kód, kodon, ribozom

## **Základní přehled a pojmy**

### **Tok genetické informace v buňce**

Přenos genetické informace je možný pouze z nukleové kyseliny do nukleové kyseliny nebo z nukleové kyseliny do proteinu

### **RNA**

- lineární polymer složený ze čtyř typů nukleotidových podjednotek: A,G,C,U,
- na základě párování bází (komplementarita) se může sbalit do různých tvarů (trojrozměrná struktura)
- kromě přenosu informace z DNA do proteinu, i strukturní, případně katalytická fce



## Rozdíl DNA vs. RNA:

- RNA je jednovláknová
- thymin (DNA) je v RNA nahrazen uracilem
- nukleotid v RNA obsahuje cukr ribózu



## Vybrané typy RNA:

messenger RNA (mRNA) – kóduje protein

ribosomální RNA (rRNA) – tvoří jádro ribozomu a účastní se syntézy proteinů

transferova RNA (tRNA) – je používána při syntéze proteinů jako adaptor mezi mRNA a AK

malá RNA – je používána při sestřihu pre-mRNA a transportu proteinu do ER

## Transkripce:

mechanismus, kterým buňky přepisují informaci zapsanou v DNA do RNA (má určité podobnosti s replikací DNA).

## RNA polymeráza:

- prokaryotické buňky mají jednu třídu RNA polymerázy
- eukaryotické buňky mají tři třídy RNA polymeráz
- RNA polymeráza má pouze 5'→3' polymerázovou aktivitu (katalyzuje přidání nukleotidů k 3'konci rostoucího vlákna RNA)
- začíná řetězec RNA bez potřeby primeru
- dělá jednu chybu na cca 10<sup>4</sup> nukleotidů
- syntéza následující RNA obvykle začíná před dokončením první RNA

## Promotor:

oblast, která obsahuje sekvenci nukleotidů indikující RNA polymeráze začátek je asymetrický - váže polymerázu pouze v jednom směru

## Terminátor:

oblast, která obsahuje sekvenci nukleotidů indikující RNA polymeráze konec uvolnění templátu DNA i nově syntetizovaného vlákna RNA

## RNA úpravy

transkripce a translace jsou u eukaryot odděleny v čase i prostoru: transkripce DNA probíhá v jádře, ale syntéza proteinu probíhá na ribozomech v cytoplazmě než RNA opustí jádro, prochází několika odlišnými kroky RNA úprav (RNA processing)

**primární transkript:** RNA právě vzniklá transkripcí, ale ještě neupravena

**mRNA:** mnohem kratší, již upravená RNA, která obsahuje nepřerušované kódující sekvence

- **RNA čepička (capping):** zahrnuje modifikaci 5' konce primárního transkriptu

5' konec je opatřen připojením atypického nukleotidu neobvyklou 5' - k -5' vazbou

- **RNA polyadenylace:** vybavuje primární transkript speciální strukturou na 3' konci  
3' konec je nejdříve upraven enzymem, který přeruší vlákno RNA v konkrétní sekvenci, a potom druhým enzymem, který přidá sérii opakujících se nukleotidů adeninu (A)
- **RNA sestřih:** odstraňuje všechny intronové sekvence a spojuje exony dohromady  
přítomnost početných intronů v DNA zvyšuje pravděpodobnost genetické rekombinace mezi exony rozdílných genů.

## Translace

mechanismus, kterým buňky překládají informaci v RNA do proteinu

### Genetický kód:

pravidla, podle kterých je nukleotidová sekvence genů v mRNA překládána do aminokyselinové sekvence proteinu - je použit univerzálně u všech dnešních organismů

### Kodon:

skupina tří po sobě jdoucích nukleotidů v mRNA, která specifikuje jednu aminokyselinu kodonů:

- kodony pro jednu aminokyselinu většinou obsahují tytéž nukleotidy na první i druhé pozici a liší se nukleotidem na třetí pozici
- tři kodony neurčují žádnou aminokyselinu, ale jsou terminačními místy, tzv. stop kodony, signalizujícími konec protein-kódující sekvence
- kodon pro aminokyselinu methionin (AUG) funguje zároveň jako iniciační kodon, signalizující začátek translace
- příslušný kodon na mRNA je spojen pomocí párování bází s antikodonem na tRNA

## Adaptory translace

genetický kód je překládán pomocí dvou adaptorů, které fungují jeden po druhém:

**aminoacyl-tRNA syntetáza:** spojuje jednotlivou aminokyselinu s její odpovídající tRNA

**molekula tRNA:** její antikodon je spojen pomocí párování bází s příslušným kodonem na mRNA

## Ribozom

- místo uskutečnění translace
- obsahuje čtyři vazebná místa pro molekuly RNA:  
malá podjednotka ribozomu – vazebné místo pro mRNA  
velká podjednotka ribozomu – vazebná místa pro tRNA (A-, P-, E-vazebné místo)

## Mechanismus translace

Tříkrokový cyklus, který je stále opakován během syntézy proteinového řetězce

- 1) tRNA nesoucí odpovídající aminokyselinu se naváže do volného A-místa ribozómu a párováním bází se spojí s kódonem na mRNA

- 2) karboxylový konec polypeptidového řetězce je odpojen od tRNA na P-místě ribozómu a spojen peptidovou vazbou k volné aminoskupině aminokyseliny vázané k tRNA na A-místě.  
Tato reakce je doprovázena posunem malé ribozomální podjednotky, zároveň jsou posunuty dvě tRNA do P- a E- místa velké podjednotky
- 3) malá podjednotka se posune přesně 3 nukleotidy podél molekuly mRNA, čímž se dostane zpátky do své originální pozice vzhledem k velké podjednotce, a RNA, která zaujímá E-místo, se odloučí.

### **Polyribozomy (Polyzomy):**

- velká uskupení v cytoplazmě vzniklá z několika ribozomů, které jsou odděleny pouze 80 nukleotidy a nachází se podél jedné molekuly mRNA
- za danou dobu může vzniknout mnohem více proteinových molekul než v případě, kdyby musel být každý protein dokončen, než by mohla začít syntéza dalšího



### **Kontrolní otázky**

Jak vypadá molekula RNA?

K čemu molekula RNA slouží?

Jaké znáte typy RNA molekul?

K čemu slouží transkripce?

Jaké znáte posttranskripční úpravy RNA?

Co je to genetický kód?

K čemu slouží kodon?

K čemu slouží molekula tRNA?

Co je to ribozom?



### **Studijní materiály**

Balušíková K.: Genová exprese, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

#### 4. Genová exprese: regulace genové exprese



**Časový rozsah:** 2 hodiny



**Klíčová slova**

Transkripce, posttranskripční modifikace mRNA, translace, posttranslační modifikace proteinu, regulační molekuly



**Základní přehled a pojmy**

##### Regulace genové exprese

- umožňuje eukaryotům zvýšit kódující potenciál jejich genomu
- vytváří plasticitu eukaryotické genetické informace (vliv okolních proteinových faktorů na RNA sestřih)
- dovoluje, aby tkáňově specifické proteiny byly produkovány jedním genem (alternativní sestřih)

Genová exprese závisí na různých faktorech:

- typu buňky
- okolí buňky
- věku buňky
- extracelulárních signálech

##### Úrovně kontroly eukaryotické genové exprese:

- 1) transkripce genu
- 2) upravování primárního RNA transkriptu (posttranskripční modifikace)
- 3) translace mRNA na ribozomech
- 4) selektivní aktivace nebo inaktivace proteinů (posttranslační modifikace)

##### Regulace transkripce

- transkripce je kontrolována regulačními proteiny, které se váží k regulačním DNA sekvencím
- kombinace DNA sekvencí a jejich asociace s proteinovými molekulami působí jako spínač, který kontroluje transkripci
- za určitých podmínek je transkripce zapnuta nebo vypnuta

##### Promotor

- iniciační místo, kde transkripce skutečně začíná
- sekvence délky asi 50 nukleotidů, která obsahuje místa, kde se váže RNA polymeráza k promotoru
- čím více je shodný se sigma podjednotkou RNA polymerázy, tím je transkripce častější
- iniciace eukaryotické transkripce je závislá na stavu seskupení DNA do nukleozomu a na stupni kompaktní formy chromatinové struktury

## Regulační molekuly (transkripční faktory)

- **Obecné transkripční faktory**  
velká sada proteinů, které musí být seskupeny na promotoru s RNA polymerázou, než RNA polymeráza začne transkripci
- **Specifické regulační proteiny**  
mohou ovlivnit iniciaci transkripce i tehdy, když se vážou na DNA tisíce nukleotidových párů daleko od promotoru  
protein **represor** - vypíná transkripci genů, potlačuje ji  
protein **aktivátor** - zapíná transkripci genů, aktivuje ji

## Posttranskripční regulace genové exprese

- alternativní sestřih a polyadenylace  
mohou vést k různým mRNA sekvencím kódujícím proteinové isoformy, které mohou být tkáňově specifické a mohou mít rozdílnou funkci.
- RNA editace  
zahrnují enzymově zprostředkovanou inserci nebo delecii nukleotidů či substituci jednotlivých nukleotidů.

## Regulace translace

- translace je kontrolována regulačními proteiny, které se váží k nepřekládaným mRNA sekvencím (UTR – untranslated regions)
- vazba regulační molekuly na 5'UTR oblast mRNA – inhibice translace
- vazba regulační molekuly na 3'UTR oblast mRNA – aktivace translace

## Posttranslační regulace genové exprese

aktivace či inaktivace proteinu na základě jeho modifikace:

- Odstranění methioninu z N konce
- Odstranění signální sekvence
- Proteolytické štěpení
- Formování disulfidových můstků
- Chemická modifikace aminokyselin
- fosforylace
- hydroxylace
- Glykosylace
- Vazba prostetických skupin



### **Kontrolní otázky**

Jaké znáte úrovně regulace genové exprese?  
Co je to promotor?

Co jsou to transkripční faktory?  
Jaké jsou posttranskripční úpravy mRNA?  
Jakým způsobem je regulována translace proteinů?  
Jaké znáte posttranslační modifikace proteinů?

## **Studijní materiály**


Balušíková K.: Regulace genové exprese, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

## **5. Cytoskelet a extracelulární matrix**

 **Časový rozsah:** 2 hodiny

 **Klíčová slova**

Cytoskelet, mikrotubuly, mikrofilamenta, intermediální filamenta, extracelulární matrix, buněčné spoje

 **Základní přehled a pojmy**

### **Cytoskelet**

intracelulární dynamický systém struktur tvořených proteinovými vlákny (filamenty)  
v daném složení se nachází pouze u eukaryotních buněk

### **Funkce cytoskeletu:**

vnitřní opora buňky ("buněčná kostra") včetně formování tvaru buňky  
pohyb buňky: intracelulární pohyby (přesun organel) i pohyb celé buňky  
buněčná signalizace  
dělení buňky (rozdělení chromozómů do dceřiných buněk)

### **Typy cytoskeletárních vláken**

- Mikrotubuly
- Mikrofilamenta (aktinová filamenta)
- Intermediální (střední) filamenta

## **Mikrotubuly**

- charakter dlouhých dutých válců, které se skládají ze 13 paralelně uspořádaných protofilament
- polymery dimerů  $\alpha$  a  $\beta$  tubulinu tvoří protofilamenta
- protofilamenta jsou orientovaná: + konec, – konec
- minus-koncem jsou mikrotubuly připojeny k MTOC (mikrotubuly organizující centrum, centrozom).
- vnější průměr válce 25 nm

## **Funkce mikrotubulů**

- mitotické vřeténko
- bičíky a řasinky
- asociace s molekulárními motory: obstarávají pohyb organel podél mikrotubulů  
dynein se pohybuje k – konci mikrotubulu  
kinesin se pohybuje k + konci mikrotubulu

## **Intermediální filamenta**

- skládají se z 8 stočených vláken (provazcovitá struktura):
- monomery tvoří paralelní dimery → dva tyto dimery tvoří antiparalelní tetramery → polymery těchto tetramerů tvoří vlákno
- Průměr vlákna přibližně 10 nm

## **Monomery:**

- laminy (jaderná lamina)
- keratiny (epiteliální buňky a jejich deriváty – vlasy, nehty, peří)
- proteiny vimentinového typu (buňky mezenchym. původu, v buňkách pojivové tkáně)
- desmin (ve svalových buňkách)
- proteiny neurofilament (v neuronech, především v axonech)

## **Funkce intermediálních filament**

- jaderná lamina (integrita jaderné obálky)
- intermediální filamenta v cytoplasmě (mechanická opora buňky)

## **Mikrofilamenta (aktinová filamenta)**

- polymery globulárních molekul aktinu
- charakter dvouvláknového helixu
- vlákno je orientované: + konec, – konec
- průměr vlákna přibližně 7 nm

## **Funkce mikrofilament**

- Microvilli
  - Lamelopodia, filopodia, pseudopodia
  - Buněčný kortex
  - Kontraktilní prstenec
  - Kontraktilní svazky
- asociace s pohybovými proteiny (molekulárními motory) z rodiny myozinů



### **Látky ovlivňující cytoskelet**

- Kolchicin (stabilizuje volný tubulin a zamezuje tak jeho polymeraci)
- Vinblastin, vinkristin (stabilizuje volný tubulin a zamezuje tak jeho polymeraci)
- Taxol (stabilizuje polymerovaný tubulin, tj. mikrotubuly)
- Latrunkulin (váže se na volný aktin a zamezuje tak jeho polymeraci)
- Faloidin (stabilizuje polymerovaný aktin, tj. mikrofilamenta)

### **Extracelulární matrix (ECM)**

- systém molekul proteinů a polysacharidů vyplňující mezibuněčný prostor (mimobuněčná základní hmota)
- určuje mechanické a ostatní fyzikální vlastnosti tkáně
- má rozhodující význam pro stavbu a vlastnosti pojivové tkáně

Buňky pojivové tkáně produkující extracelulární matrix:

- fibroblasty (většina pojivových tkání)
- chondroblasty (chrupavka)
- osteoblasty (kost)

### **Složení ECM:**

- fibrilární (vláknité) proteiny: kolagen, elastin (pevnost a pružnost)
- glykosaminoglykany (polysacharidy): chondroitin sulfát, heparan sulfát, keratan sulfát
- proteoglykany: dekorin, aggrecan, perlekan (gelová struktura pojivové tkáně)
- multiadhezní proteiny (nektiny): fibronectin, laminin (přímé spojení buněk s makromolekulami ECM)

### **Buněčné spoje**

- proteinové struktury, které propojují buňku s jinou buňkou nebo s extracelulární matrix
- hrají důležitou úlohu v organizaci tkání
- zajišťují komunikaci mezi buňkami

### **Funkční typy buněčných spojů:**

#### **Izolační buněčné spoje**

- jsou tvořeny proteiny kladiny a okludiny



- utěsňují prostor mezi sousedními buňkami tak, že tímto prostorem nemohou pronikat ani solubilizované molekuly
- jsou zodpovědná za selektivní permeabilitu epitelů

### **Přichytné buněčné spoje**

- mechanicky ukotvují buňky a jejich cytoskelet k sousedním buňkám nebo k extracelulární matrix.
- spoje vázané na mikrofilamenta: adhezivní spojení (kadheriny) a fokální adheze (integriny)
- spoje vázané na intermediální filimenta: desmozomy (kadheriny) a hemidesmozómy (integriny)

### **Komunikační buněčné spoje**

- umožňují přímý průchod chemických a elektrických signálů mezi sousedními buňkami.
- přímé propojení cytoplazem sousedních buněk umožňuje kanál tvořený dvěma napojenými konexony, které jsou ukotveny v plazmatických membránách sousedních buněk.
- konexon se skládá ze 6 paralelně uspořádaných molekul proteinu konexinu vytvářejících trubici



### **Kontrolní otázky**

Jaké jsou funkce cytoskeletu?

Jaké znáte typy cytoskeletárních vláken?

Jaká je struktura mikrotubulů?

Z čeho jsou tvořena mikrofilamenta?

Kde v buňce nalezneme intermediální filimenta?

Co je ECM?

Jaké znáte typy buněčných spojů?



### **Studijní materiály**

Pavlíková N.: Cytoskelet a extracelulární matrix, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

## 6. Buněčný cyklus a apoptóza



**Časový rozsah:** 2 hodiny



**Klíčová slova**

Jaderné dělení, buněčné dělení, mitóza, klidové buňky, cyklin-dependentní kinázy, apoptóza, nekróza, cyklin dependentní kinázy, kaspázy



**Základní přehled a pojmy**

### Buněčný cyklus

Posloupnost vzájemně koordinovaných procesů, které vedou od jednoho buněčného rozdělení k následujícímu buněčnému dělení.

Rozdělení na víceméně totožné buňky dceřiné předpokládá zdvojení genetického materiálu a ostatních funkčních kapacit buňky (RNA, proteiny, organely) v průběhu buněčného cyklu.

### Fáze buněčného cyklu:

- G<sub>1</sub> fáze
- S fáze (replikace DNA)
- G<sub>2</sub> fáze
- M fáze (mitóza – jaderné dělení, cytokineze – buněčné dělení)

### Fáze mitózy:

1. **profáze:** kondenzace chromozómů (dvě sesterské chromatidy)
2. **prometafáze:** desintegrace jaderného obalu, připojení mikrotubulů mitotického vřeténka na chromozómy
3. **metafáze:** srovnání chromozómů v ekvatoriální rovině
4. **anafáze:** rozštěpení sesterských chromatid → uvolněné chromatidy putují k pólům mitotického vřeténka
5. **telofáze:** reintegrace jaderných obalů

### Cytokinéze:

- většinou začíná v průběhu mitotické anafáze.
- zajišťuje přibližně rovnoměrné rozdělení ostatních komponent buňky (cytoplazma, organely)
- nová buněčná hranice vzniká v ekvatoriální rovině mitotického vřeténka.

### Mechanismy cytokinéze:

- živočišné buňky: proces rýhování (kontraktilní prstenec)
- buňky vyšších rostlin: nová buněčná hranice vzniká jako buněčná plotýnka (fragmoplast)
- řasy a houby: invaginace plazmatické membrány

### Buňky v proliferačním modu vs. buňky v neproliferačním modu (klidové buňky)

klidové buňky = G<sub>0</sub> buňky = buňky v G<sub>0</sub> fázi

- přechod mezi buněčným cyklem ( $G_1$ ) a  $G_0$  fází v obou směrech je spojen se změnami ve fyziologii buňky a vyžaduje určitý čas
- trvalý přechod do  $G_0$  fáze je spojen s přechodem do terminálních diferenciačních stádií.

### Mechanismy řízení buněčného cyklu

Regulace buněčného cyklu se uskutečňuje na dvou základních úrovních:

1. aktivace:  $G_0 \rightarrow G_1$
2. progresse:  $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M \rightarrow \dots$

#### Mechanismy aktivace:

Aktivace začíná expresí genů primární odpovědi a po té následuje exprese kaskády příslušných sekundárních genů

- **exprese genů primární odpovědi:** přímá odpověď na stimulační signál (není nutná exprese/syntéza žádného zprostředkujícího proteinu)  
geny primární odpovědi (př. c-fos, c-jun, c-myc) kódují transkripční faktory, které regulují expresi sekundárních genů
- **exprese sekundárních genů:** exprese efektorových genů buněčného cyklu (př. CDK, cykliny, p53)

#### Mechanismy progresse:

Centrální úloha cyklin dependentních kináz (CDK, serin-threonin kináza)

K aktivaci CDK je nutné navázání proteinu cyklinu: lineární růst hladiny cyklinu  $\rightarrow$  aktivace CDK  $\rightarrow$  indukce příslušných procesů buněčného cyklu (vstup do S fáze, vstup do mitózy)  $\rightarrow$  degradace cyklinu a inaktivace CDK  $\rightarrow \dots$

- komplex **cyklin E/CDK2:** regulace vstupu do S fáze
- komplex **cyklin B/CDK1:** regulace vstupu do mitózy

#### Inhibitory CDK:

Inhibitory CDK (např. p21) jsou nástrojem regulace progresse: vazbou na komplex cyklin/CDK inhibují jeho aktivitu

Poškození DNA  $\rightarrow$  aktivace p53  $\rightarrow$  indukce exprese p21  $\rightarrow$  inhibice cyklinE/CDK2  $\rightarrow$  zablokování vstupu do S fáze

### Apoptóza

#### Apoptóza vs nekróza:

- **apoptóza:** fyziologická smrt buňky, která je důsledkem potřeby eliminace této buňky, přičemž buňka je aktivním účastníkem sebedestrukce (buňka po obdržení signálu „spáchá“ sebevraždu). Buňka nese geneticky zakódovaný program pro sebedestrukci (programovaná buněčná smrt).
- **nekróza:** nefyziologická (patologická) smrt buňky v důsledku nevratného poškození buňky, které vyplývá z expozice extrémním nefyziologickým podmínkám (teplota, radioaktivní záření, hypoxie, toxické látky).



## Nekróza

- pasivní proces
- DNA zůstává intaktní
- ztráta funkce a integrity plazmatické membrány
- doprovázena zánětlivou reakcí
- zvětšení buňky
- chromatin zůstává intaktní
- dezintegrace plazmatické membrány a rozpad buňky

## Apoptóza

- aktivní proces (vyžaduje dodávání energie)
- časná degradace DNA
- plazmatická membrána zůstává intaktní
- není doprovázena zánětlivou reakcí
- zmenšení buňky
- kondenzace chromatinu
- vznik apoptotických tělísek

## **Biologický význam apoptózy:**

- regulace počtu buněk:  
eliminace buněk: (buňky s poškozenou DNA, buňky infikované virem)  
zajištění tkáňové homeostázy: Udržování rovnovážného počtu buněk
- formování organismu v ontogenezi:  
modelování tkání / orgánů během ontogeneze (formování prstů)  
eliminace tkání / orgánů během ontogeneze (ocas u žab)  
atrofie tkání / orgánů
- funkce imunitního systému:  
negativní selekce B a T lymfocytů  
vzájemná eliminace nadbytečných aktivovaných T lymfocytů
- patologické stavy:  
nádorová onemocnění (terapie nádorových onemocnění)  
choroby spojené s apoptózou (Alzheimerova choroba, infarkt myokardu)

## **Mechanismy indukce apoptózy**

### **Apoptotické signály:**

- endogenní apoptotické signály: aktivace p53 v důsledku rozpoznání poškození DNA
- exogenní apoptotické signály: apoptotické signální molekuly (glukokortikoidy, cytokiny, ligandy receptorů s doménou smrti, granzym B)

### **Molekulární podstata apoptózy**

aktivace cytoplazmatických proteáz – kaspáz, které štěpí substráty smrti, čímž dojde k zahájení realizace apoptózy

**Kaspázy** jsou cysteinové proteázy (obsahují aktivní cysteinový zbytek nutný pro proteolytickou aktivitu), které štěpí substráty v místě za zbytkem kyseliny asparagové

Z funkčního hlediska lze kaspázy rozdělit do 3 skupin:

- **iniciační kaspázy** (kaspáza 8, kaspáza 9)
- **exekuční kaspázy** (kaspáza 3)
- **zánětlivé kaspázy** (kaspáza 1)

#### **Kontrolní mechanismy indukce apoptózy:**

- proteiny rodiny Bcl-2: antiapoptotické proteiny (Bcl-2, Bcl-x<sub>L</sub>), proapoptotické proteiny (Bax)
- mitochondrie: uvolňování proapoptotických faktorů (cytochrom c).



#### ***Kontrolní otázky***

Jaké jsou základní fáze buněčného cyklu?

Jaké jsou fáze mitózy?

Jaké znáte mechanismy cytokineze?

Co jsou to G<sub>0</sub> buňky?

Jaká je funkce cyklín dependentních kináz?

Jaký je rozdíl mezi apoptózou a nekrózou?

Co jsou to kaspázy?



#### ***Studijní materiály***

Pavlíková N.: Buněčný cyklus a apoptóza, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

## 7. Buněčná signalizace a transformace



*Časový rozsah:* 2 hodiny



*Klíčová slova*

Mezibuněčná signalizace, signální molekuly, membránové receptory, proteinkinázy, „second messengers“, onkogen, protoonkogen, antionkogen



*Základní přehled a pojmy*

### Mezibuněčná signalizace

- rozdílné buňky odpovídají rozdílně na tentýž signál
- buňky v mnohobuněčném organismu spolu komunikují celou řadou extracelulárních chemických signálů
- každá buňka je naprogramovaná odpovídat specifickým způsobem na specifickou kombinaci signálů

### Přímá mezibuněčná komunikace

1. propojení cytoplazem
  2. interakce molekul plazmatických membrán
- ### Zprostředkovaná mezibuněčná komunikace
3. signální molekuly

### Signální molekuly:

- proteiny, peptidy
- nízkomolekulární látky: aminokyseliny, nukleotidy, steroidy, deriváty mastných kyselin
- plyny: NO

### Způsoby signalizace signálními molekulami:

1. **endokrinní:** hormony  
specializované endokrinní buňky sekretují signální molekuly, které se dostávají k příslušným cílovým buňkám prostřednictvím krevního řečiště; v rámci organismu se jedná o signalizaci na velké vzdálenosti
2. **parakrinní:** lokální mediátory (např. cytokiny)  
sekretované signální molekuly se dostávají k příslušným cílovým buňkám prostou difuzí; jedná se o lokální signalizaci na krátké vzdálenosti
3. **autokrinní:** lokální mediátory  
specializovaný případ parakrinní signalizace, buňka sekretující signální molekuly a cílová buňka jsou totožné
4. **synaptická:** neurotransmitery  
uplatňuje se pouze v nervovém systému, signální molekuly, neurotransmitery, jsou sekretující buňkou prostřednictvím specializované struktury (synapse) doručeny jedné konkrétní buňce

### Přenos signálu přes plazmatickou membránu

### **Difúze molekul plynů:**

- oxid dusnatý (NO)  
produkce deaminací argininu (NO syntáza) → difúze → přímá interakce s příslušným enzymem

### **Difúze hydrofóbních molekul:**

- steroidní hormony
- thyroïdní hormony
- vitamin D

difúze signální molekuly → interakce s intracelulárním receptorem

### **Interakce s membránovým receptorem:**

- proteiny
  1. **receptory spojené s iontovými kanály:**  
převádějí chemické signály na elektrické, rychlý přenos signálu přes synapse v nervovém systému
  2. **receptory asociované s G proteinem:**
  3. **receptory spojené s proteinkinázami:**  
odpovídají na extracelulární signály zahájením kaskád vnitrobuněčných signálních reakcí, které změň chování buňky
    - a. receptory s vlastní kinázovou aktivitou: **receptorové kinázy**
    - b. **receptory asociované s kinázami**

### **Přenos signálu uvnitř buňky**

po realizaci extracelulárního signálu na základě obsazení membránového receptoru příslušnou signální molekulou se přenos signálu uskutečňuje pomocí intracelulárních zprostředkovatelů

#### ***Přenos signálu proteinkinázami***

- **receptorové kinázy:**  
Ras → kinázová kaskáda Raf → MAPKK → MAPK (aktivační kaskáda serin-threoninkináz) → fosforylace cílových proteinů
- **receptory asociované s Jak kinázami:**  
fosforylace cytoplazmatických komponent transkripčních faktorů → přechod do jádra → regulace transkripce / regulace genové exprese

#### ***Přenos signálu prostřednictvím „second messengers“***

„Second messengers“: nízkomolekulární intracelulární zprostředkovatelé přenosu signálu (hlavně receptory asociované s G proteinem)

- **IP<sub>3</sub>/DG:**  
aktivovaná fosfolipáza: hydrolýza PIP<sub>2</sub> (fosfatidylinositolfosfát) → vznikají second messengers IP<sub>3</sub> (inositoltrifosfát) a DG (diacylglycerol)  
rozdvojení signálu: 1. IP<sub>3</sub> → Ca<sup>2+</sup> z endoplazmatického retikula  
2. DG → aktivace proteinkinázy C (PKC)  
spojení signálu: PKC je Ca<sup>2+</sup> dependentní.
- **cAMP:**

aktivovaná adenylátcykláza:  $ATP \rightarrow cAMP \rightarrow$  aktivace proteinkinázy A (PKA)  $\rightarrow$  fosforylace cílových proteinů

- **cGMP:**

aktivovaná cGMP fosfodiesteráza:  $GMP \leftarrow cGMP \rightarrow$  přeměna signálu na elektrický signál

guanylátcykláza:  $GTP \rightarrow cGMP$

### ***Přenos signálu ionty***

- **Ca<sup>2+</sup>:**

klidová hladina Ca<sup>2+</sup>: Ca<sup>2+</sup>-ATPáza

zvýšení hladiny Ca<sup>2+</sup>: IP<sub>3</sub>  $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup> z ER  $\rightarrow$  PKC

kalmodulin: Ca<sup>2+</sup> vázající protein

Ca<sup>2+</sup>-kalmodulin  $\rightarrow$  aktivace Ca<sup>2+</sup>-kalmodulin dependentní kinázy  $\rightarrow$  fosforylace cílových proteinů

- **Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>:**

membránový „Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger“: na základě anti-importu Na<sup>+</sup> odčerpává H<sup>+</sup> z buňky ven  $\rightarrow$  zvyšování pH

### **Realizace signálu**

Prostřednictvím fosforylace cílových proteinů:

- MAP kináza
- PKC (proteinkináza C)
- PKA (proteinkináza A)

### **Buněčná transformace**

- několikastupňový proces, při kterém z normální buňky vzniká buňka nádorová
- základní charakteristikou transformovaných (nádorových) buněk je abnormální proliferace v prostoru i čase
- proliferace transformovaných buněk má většinou klonální charakter

### **Transformované buňky:**

- snížená závislost na stimulačních cytokinech
- ztráta “anchorage dependence”
- ztráta kontaktní inhibice ( $\rightarrow$  schopnost růstu do vysokých denzit)
- nesmrtelnost
- schopnost růstu v hostitelském organismu
- Neschopnost diferenciac
- Genetická nestabilita

### **Genetické změny aktivující onkogeny a inaktivující antionkogeny:**

- bodové mutace
- delece
- chromozomální translokace
- genové amplifikace



## Indukované transformace vs. spontánní transformace

### Kancerogeny (mutageny)

vnější faktory, které způsobují genetické změny vedoucí k transformaci

- **chemické kancerogeny**  
látky, které způsobují buněčnou transformaci na základě interakce s DNA (většinou bodové mutace): aromatické uhlovodíky (kancerogenní epoxidy), nitrosoaminy (dusičnany, dusitany), akridinová barviva
- **UV záření a ionizující záření** (fyzikální kancerogeny):  
UV záření: excitace atomů → vzácné tautomerní formy nukleových bází, vznik thyminových dimerů  
ionizující záření (X záření,  $\gamma$  záření): Ionizace molekul → reaktivní radikály (chromozomální translokace)
- **viry**  
onkogenní RNA viry: retroviry (klasické onkogeny)  
onkogenní DNA viry: Papovaviry, herpesviry, adenoviry, hepadnaviry

### Onkogeny

- geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů, **onkoproteinů**, transformují buňky
- normální buněčné geny, ze kterých jsou transformující onkogeny odvozeny, se nazývají **protoonkogeny**

### Změna protoonkogenu na onkogen

- změna genu v důsledku delece nebo bodové mutace: výsledkem je protein se zvýšenou aktivitou, ale produkovaný v normálním množství.
- změna exprese genu na základě chromozomální translokace nebo genové amplifikace: výsledkem je zvýšená produkce normálního proteinu



### Vybrané funkční skupiny onkogenů

- Růstové faktory:
- Receptorové tyrosinkinázy
- Transkripční faktory: c-fos, c-myc
- Faktory regulující apoptózu: bcl-2

### Antionkogeny

- geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů zamezují transformaci buňky ("**tumor suppressor genes**").
- produkty antionkogenů se převážně účastní mechanismů, které vedou k inhibici proliferace
- ztráta normální funkce proteinových produktů antionkogenů vede k buněčné transformaci (vzniku nádorů)
- nejznámější antionkogeny: Rb-1, p53

## **Kontrolní otázky**

Jaké znáte typy signálních molekul?

Jaké jsou způsoby signalizace pomocí signálních molekul?

Jaké znáte membránové receptory?

Co je to buněčná transformace?

Čím jsou transformované buňky charakteristické?

Jaké znáte typy kancerogenů?

Co je to onkogen?

Co je to antionkogen?

## **Studijní materiály**

Jelínek M.: Buněčná signalizace a transformace, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))

## **8. Viry**

 **Časový rozsah:** 1 hodina

 **Klíčová slova**

DNA viry, RNA viry, virion, kapsida, virová infekce

## **Základní přehled a pojmy**

**Virus = latinsky jed**

- nebuněčné organismy, jejichž reprodukce je zcela vázána na hostitelskou buňku
- nukleoproteinové částice vyznačující se schopností infikovat hostitelské buňky a v nich se reprodukovat
- vykazují vysokou druhovou a orgánovou specifitu k buňkám, ve kterých parazitují
- velikost: 10-100 nm

### **Virové částice**

virové částice (viriony) představují jednotlivé jedince určitého virového druhu, schopné infikovat hostitelskou buňku a množit se v ní

### **Struktura virionů**

- nukleová kyselina (DNA nebo RNA) – virový genom
- proteinový obal (kapsida) – ochrana genomu
- nukleová kyselina + kapsida = nukleokapsid
- u některých virů (tzv. obalených virů) je nukleokapsida navíc uzavřena do membrány chemickým složením a strukturou velmi podobné biomembránám.

### **Virový genom**

je tvořen jedinou molekulou nukleové kyseliny (DNA nebo RNA – nikdy obě najednou), která je uzavřena v kapsidě

### **Nukleové kyseliny virů:**

lineární nebo cirkulární molekula – DNA i RNA viry  
 jednovláknová (single-stranded) – ssDNA, ssRNA viry  
 dvouvláknová (double-stranded) – dsDNA, dsRNA viry

- u některých RNA virů je molekula RNA rozštěpena na několik fragmentů (segmentů)
- u některých virů se kódující sekvence částečně překrývají (překryvné geny)
- počet genů každého viru je v podstatě dán délkou molekuly DNA či RNA

nejmenší viry – 3 geny, 3 000 nukleotidů (bp) dlouhá molekula  
 největší viry – 150 genů, 150 000 nukleotidů (bp) dlouhá molekula

### **Struktura virové kapsidy**

- kapsida je tvořena identickými strukturními jednotkami (kapsomery)
- kapsomery ve svém celku vytváří kvartérní strukturu, která je charakteristická pro jednotlivé druhy virů
- helikální (šroubovicová) nebo ikozaedrální (dvacetistěnová) symetrie kapsidy
- u vláknitých virů jsou podjednotky uspořádány do jakéhosi cylindru helikálně
- u kulovitých virů má kapsid v podstatě tvar pravidelného ikozaedru (který má 20 trojúhelníkových ploch a 12 vrcholů) polyedr tohoto typu je z termodynamického hlediska nejstabilnější

### **Membránový obal virů**

- fosfolipidová dvouvrstva s integrálními glykoproteiny (typický charakter biomembrány)
- odvozena z biomembrány hostitelské buňky, tegument

### **Reprodukce virů v hostitelských buňkách**

1. vazba virionu na povrch buňky
2. proniknutí (penetrace) do buňky

3. uvolnění nukleové kyseliny z kapsidy
4. replikace virové nukleové kyseliny
5. syntéza virových proteinů
6. zrání (maturace) virionů
7. uvolnění virionů z buňky

### **Virová infekce**

proniknutí viru (resp. vniknutí jeho nukleové kyseliny) do hostitelské buňky

1. virus (příp. samotný virový genom) v buňce přetrvává, aniž by se replikoval (latentní infekce), nebo se nepatrně pomnožuje bez škodlivých důsledků pro buňku (perzistentní infekce)
2. virový genom (DNA) se začleňuje do genomu (některého chromozómu) buňky a stává se tak jeho součástí - **provirus** (v genomu eukaryot), **profág** (v genomu prokaryot)  
- **lyzogenní cyklus**
3. v provirovém stavu může virus ovlivnit funkce buňky – př. transformace v nádorovou buňku
4. pomnožování viru buňkou → částečná (úplná) destrukce buňky → buňka zaniká (lyze buňky)  
- **lytický (reprodukční) cyklus viru** – pomnožení viru vedoucí k zániku buňky, pomnožené viriony infikují sousední buňky ve tkáni → šíření infekce → nekrotické ložisko (možnost šíření krevním oběhem)
5. pomnožování viru buňkou → po uvolnění virového “potomstva“ se buňka uzdraví (nelytická infekce), exocytóza virionů, pučení

### **Rozdělení virů**

Viry mohou být klasifikovány na základě:

- hostitele (viry živočišné (zooviry), viry rostlinné (fytoviry), viry hub (mykoviry), bakteriální viry (bakteriofágy), viry sinic (cyanofágy))
- onemocnění (např. respirační viry, viry hepatitidy A, B, C)
- struktury virionu (helikální nebo ikozaedrální, neobalené nebo obalené)
- genomu virionu (DNA nebo RNA)
- Baltimorské klasifikace (na základě nukleových kyselin a produkce mRNA)



### **Živočišné viry (příklady):**

RNA viry:

virus dětské obrny – poliomyelitida: akutní zasažení CNS, ochrnutí

virus slintavky a kulhavky – onemocnění hovězího dobytka a prasat: horečka a puchýřky na ústní sliznici

virus klíšťové encefalitidy: poškození CNS, přenašeč je klíště

virus HIV – AIDS: dlouhá inkubační doba, zhroucení imunitního systému ničením T lymfocytů, smrt nastává druhotnou infekcí

DNA viry:

Adenoviry- záněty dýchacích cest a očních spojivek

Herpes simplex – opary

virus hepatitidy B – infekční zánět jater = žloutenka

virus bradavic – papilom: kožní nádorky, schopnost přejít ve zhoubné

### **Mutace virů**

frekvence mutací, jak spontánních tak indukovaných, je u virů vysoká zvláště proto, že u RNA virů (virus chřipky) nejsou reparační mechanismy, které by mutace opravovaly

### **Onkogenní (tumorogenní) viry**

- DNA viry a RNA viry, které způsobují nádorovou transformaci hostitelské buňky.



### ***Kontrolní otázky***

Co je to virus?

Jaká je struktura virionu?

Jaké typy nukleových kyselin se nachází u virů?

Co je to virová kapsida?

Jak virus interaguje s buňkou?



### ***Studijní materiály***

Jelínek M.: Viry, ppt prezentace ([www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz))



### ***Literatura***

Alberts et. al.: Základy buněčné biologie. Espero Publishing, 1998

Kovář J.: Buněčná proliferace a mechanismy její regulace II. Karolinum, 1999

Kubišta V.: Buněčné základy životních dějů. Scientia, 1998

Rosypal S.: Úvod do molekulární biologie. Brno, 1996

Rosypal a kol.: Nový přehled biologie. Scientia, 2003