

Struktura, funkce a funkční anomálie eukaryotické buňky

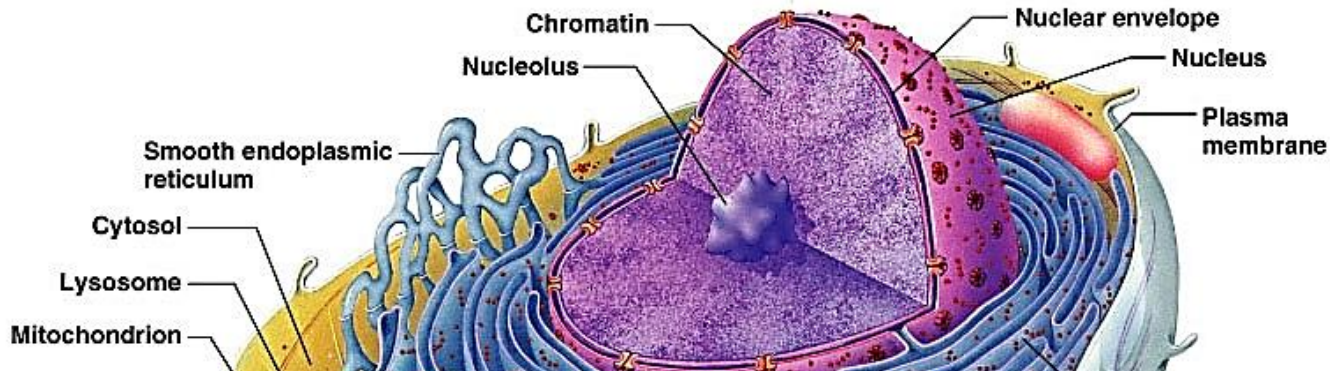
seminář



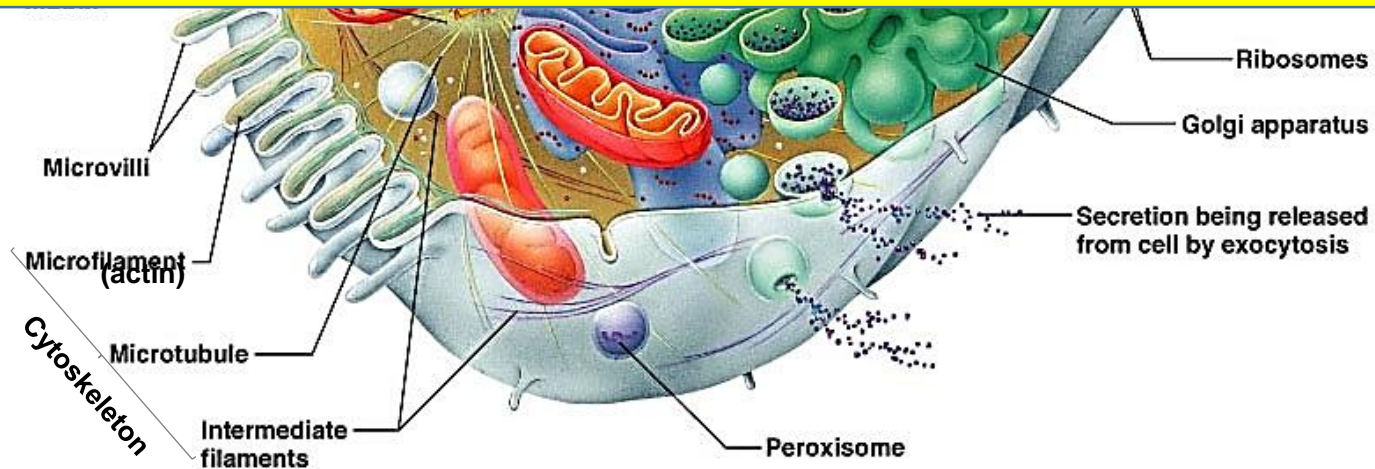
Lívia Eiselleová

eiselle@med.muni.cz

Eukaryotická buňka



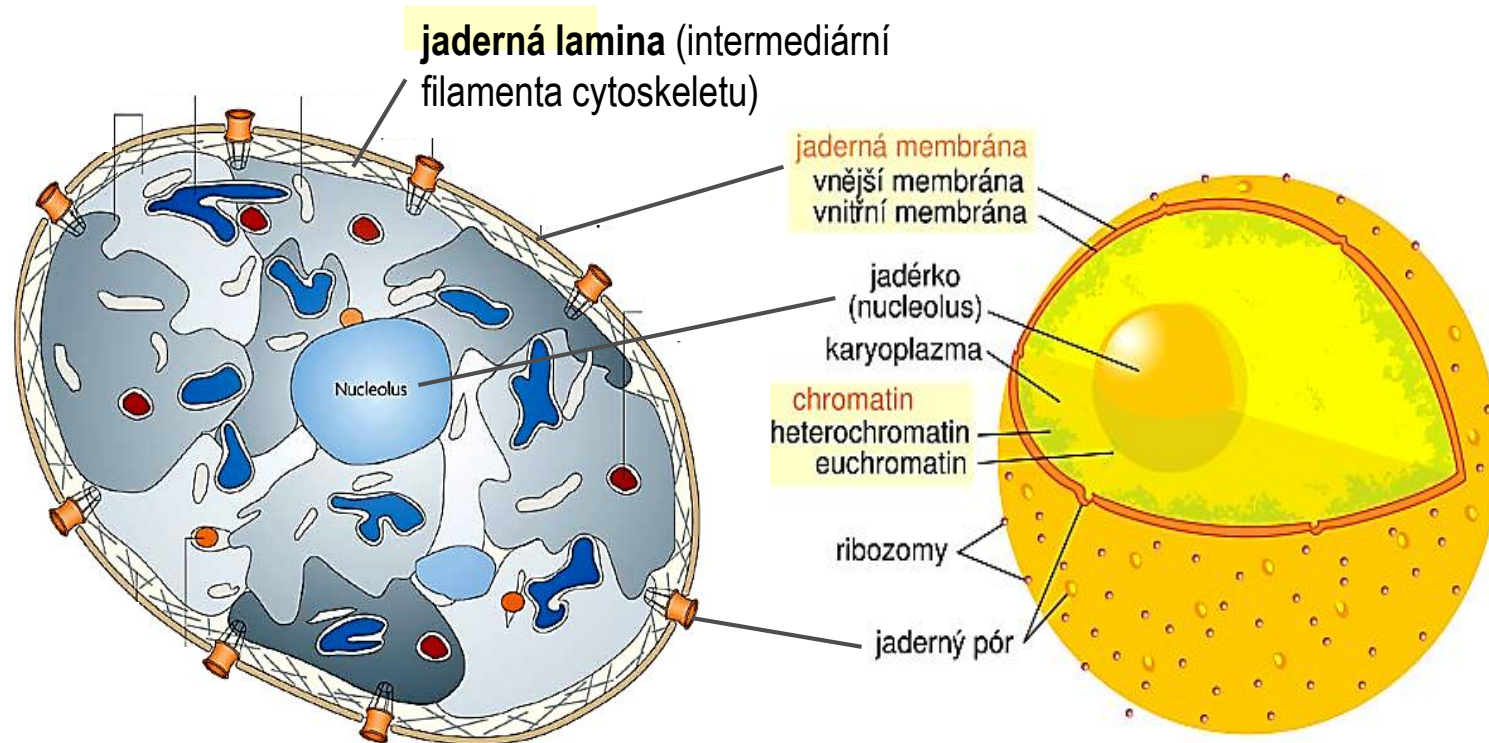
Co se stane, když některá z organel nebo buněčných komponent nefunguje tak, jak má?



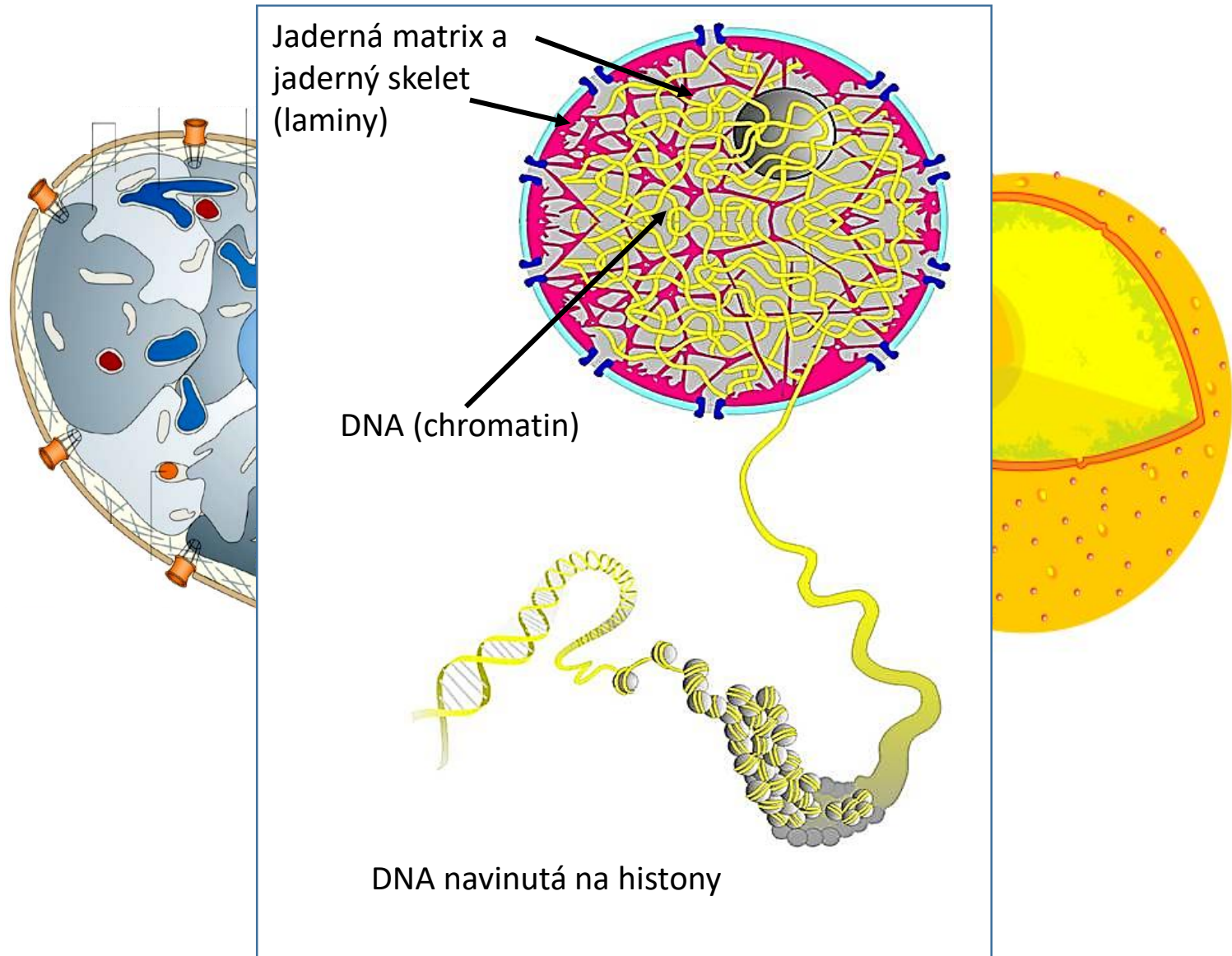
Buněčné jádro a nemoci:

- Chromozomální aberace
 - Genové mutace
 - Poruchy jaderného skeletu - **LAMINOPATIE**
- } více v genetice

Jádro



Jádro



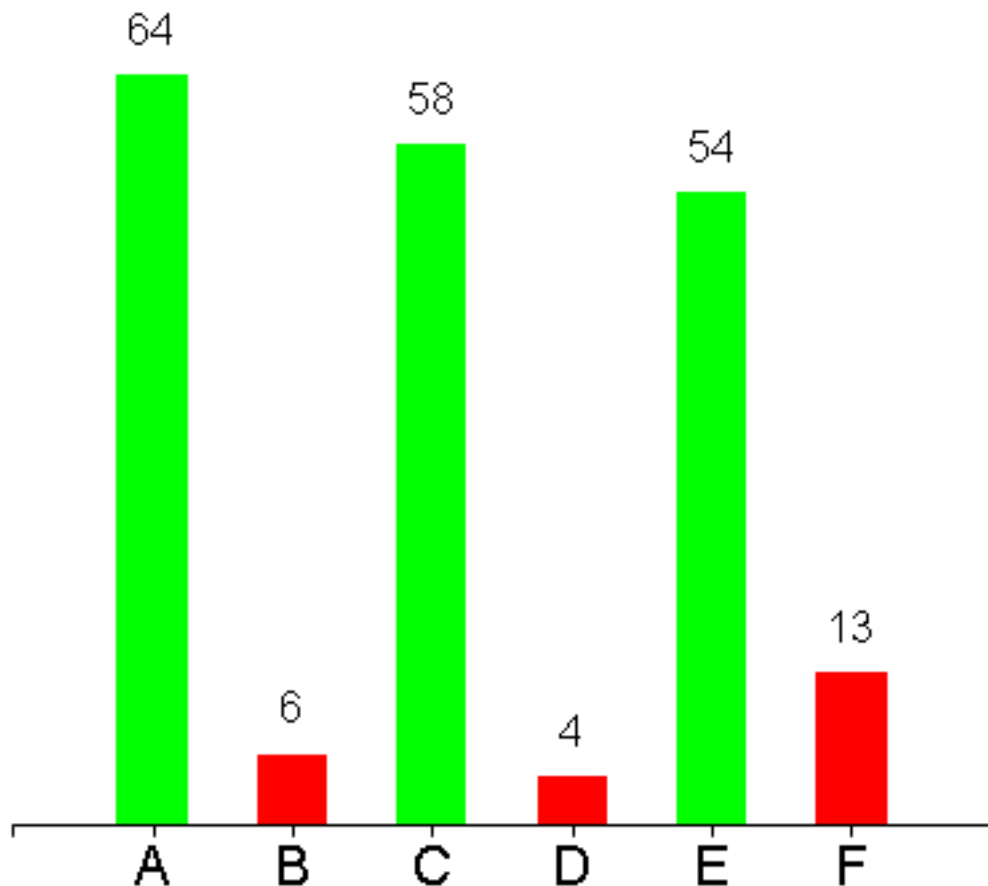
Které buněčné procesy (nebo vlastnosti buňky) mohou být narušeny u laminopatií?

- A. Buněčné dělení
- B. Tvorba lipidů v drsném endoplazmatickém retikulu
- C. Tkáňově specifická exprese genů
- D. Sekrece látek zprostředkovaná lyzozomy
- E. Odolnost k mechanickému poškození jádra
- F. Příjem glukózy jadernými póry

Not Voted:32
(32,0%)

Které buněčné procesy (nebo vlastnosti buňky) mohou být narušeny u laminopatií?

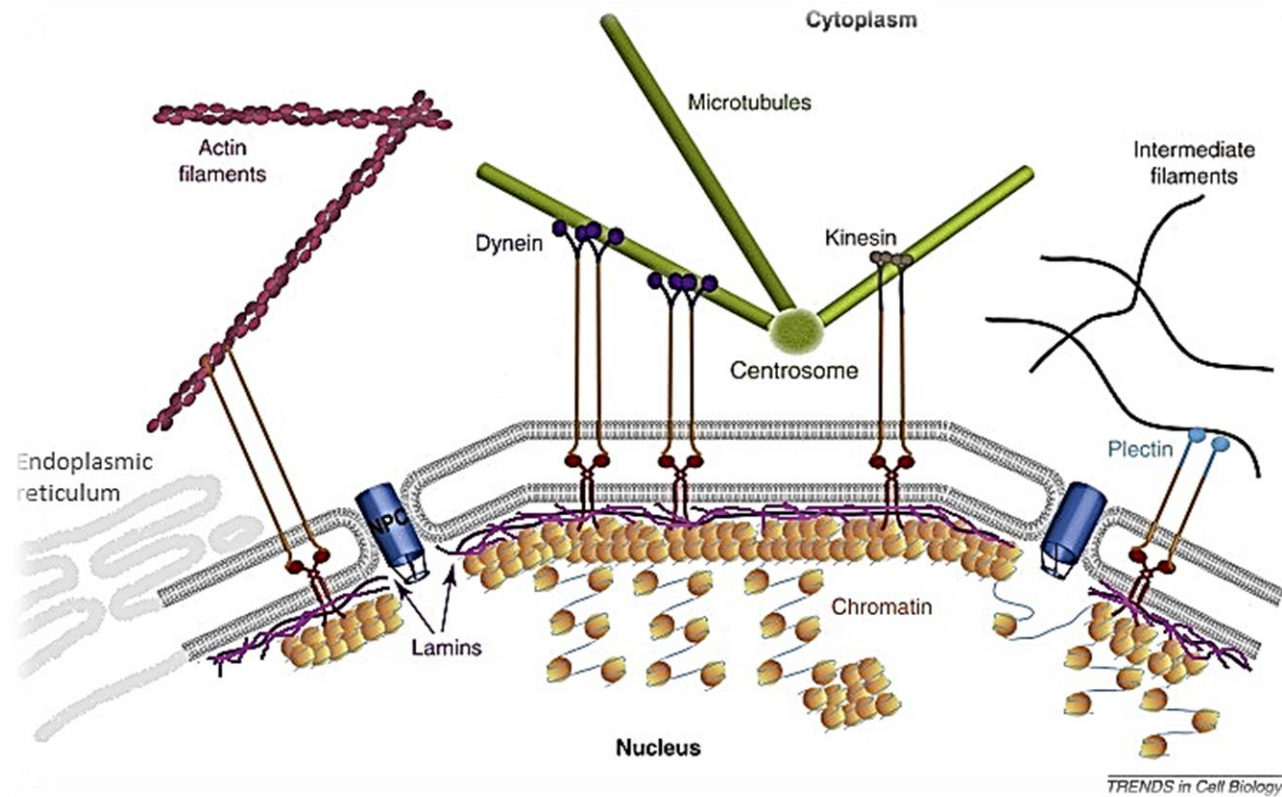
- ✓ A. Buněčné dělení
- B. Tvorba lipidů v drsném endoplazmatickém retikulu
- ✓ C. Tkáňově specifická exprese genů
- D. Sekrece látek zprostředkovaná lyzozomy
- ✓ E. Odolnost k mechanickému poškození jádra
- F. Příjem glukózy jadernými póry



Not Voted:32
(32,0%)

Jaderná lamina

vysoce komplexní struktura, udržuje stabilitu jádra, organizuje chromatin, má vliv na expresi genů



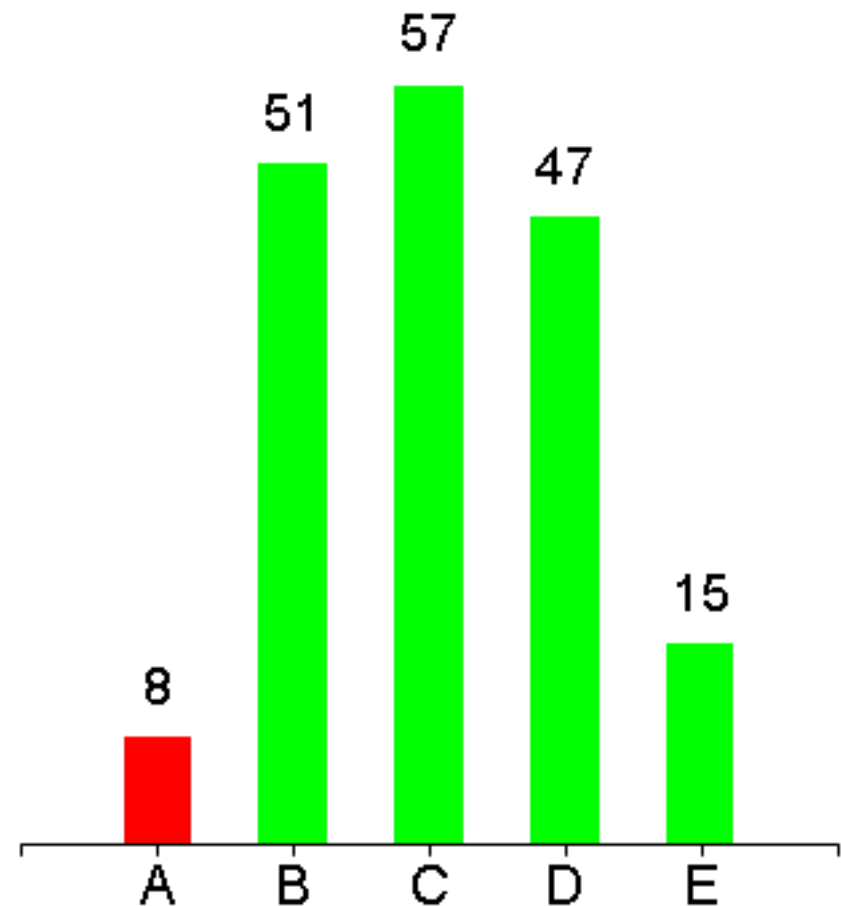
K jakým chorobám mohou vést poruchy funkce jaderné laminy? (např. díky mutacím v laminech)

- A. Alergie
- B. Předčasné stárnutí
- C. Svalová dystrofie (odumírání nebo nedostatečnost svalových buněk)
- D. Odumírání nebo nedostatečnost nervových buněk (neuropatie a leukodystrofie)
- E. Diabetes mellitus II. typu související s nedostatkem tukových buněk

Not Voted:38
(38,0%)

K jakým chorobám mohou vést poruchy funkce jaderné laminy? (např. díky mutacím v laminech)

- A. Alergie
- ✓ B. Předčasné stárnutí
- ✓ C. Svalová dystrofie (odumírání nebo nedostatečnost svalových buněk)
- ✓ D. Odumírání nebo nedostatečnost nervových buněk (neuropatie a leukodystrofie)
- ✓ E. Diabetes mellitus II. typu související s nedostatkem tukových buněk



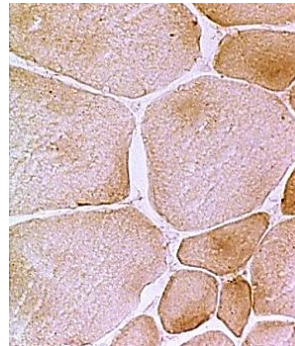
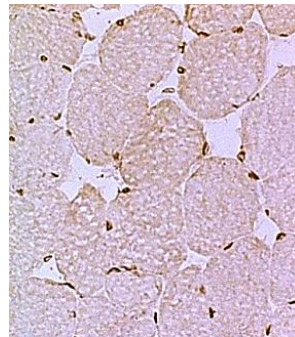
Not Voted:38
(38,0%)

Svalová dystrofie Emery-Dreifuss

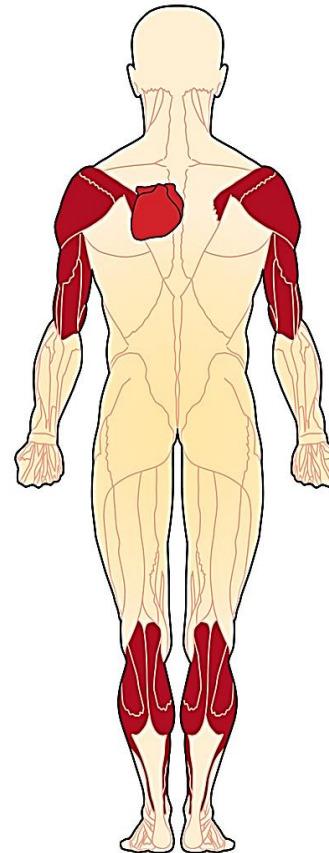
- vyvolaná mutacemi v genech pro **laminy** nebo **proteiny asociované s laminy** (např. emerin slouží k přichycení jaderné laminy k jaderné membráně)

→ ztráta připojení laminy na cytoskelet, deformace jádra, mechanické poškození

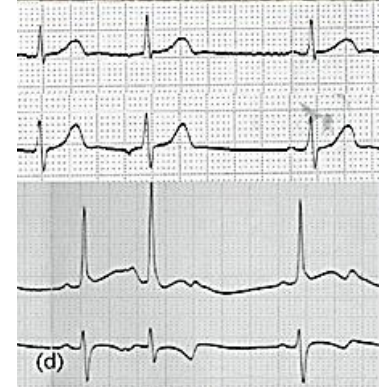
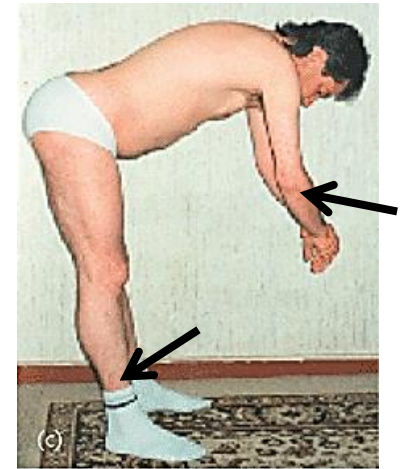
- Postupná svalová slabost především v oblasti nártů a horních oblastí paží
- Kontraktury (zkrácení svalů) v oblasti loketních a kolenních kloubů
- Později omezená pohyblivost v oblasti šíje, nepružná páteř
- Kardiomyopatie, arytmie, fibrilace síní i komor



průřez zdravým svalem (nahore) a svalem postiženého jedince (dole)



postižené svalové skupiny

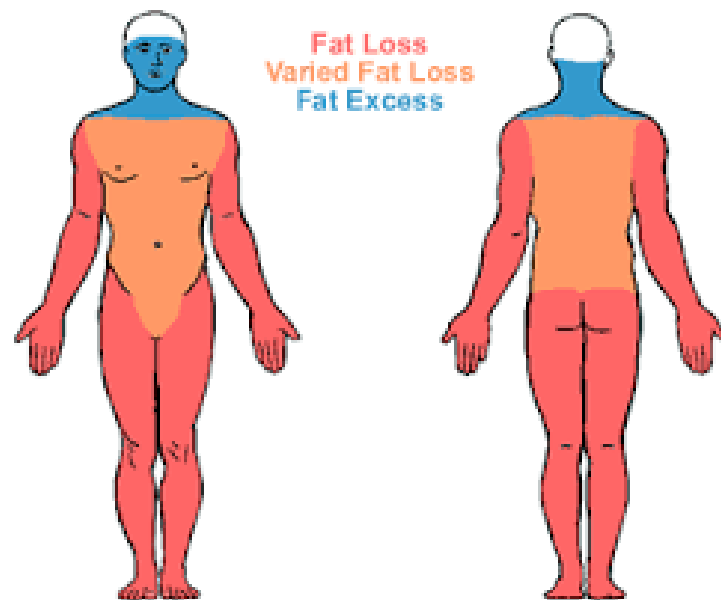


Lipodystrofický diabetes

- mutace v genu pro jeden z **laminů**

→ dysorganizace chromatinu a deregulace genové exprese vedoucí k poruše diferenciaci adipocytů

- **Úbytek tukové tkáně** – v pubertě začíná mizet tuková tkáň z **oblasti končetin a trupu** (spojené se zvětšením svalové tkáně v těchto oblastech)
- častá **akumulace tuku na obličeji a krku nebo v játrech**
- Symptomy výraznější u žen
- **Hypertriglyceridemie a hyperinsulinémie** (snaha „vyrobit tuk“ v důsledku úbytku tukové tkáně), postupně se vyvíjí **inzulin-rezistentní diabetes** (kolem 20. roku)



Syndrom Hutchinson-Gilford progerie – předčasné stárnutí

- mutace v genech kódujících **laminy**

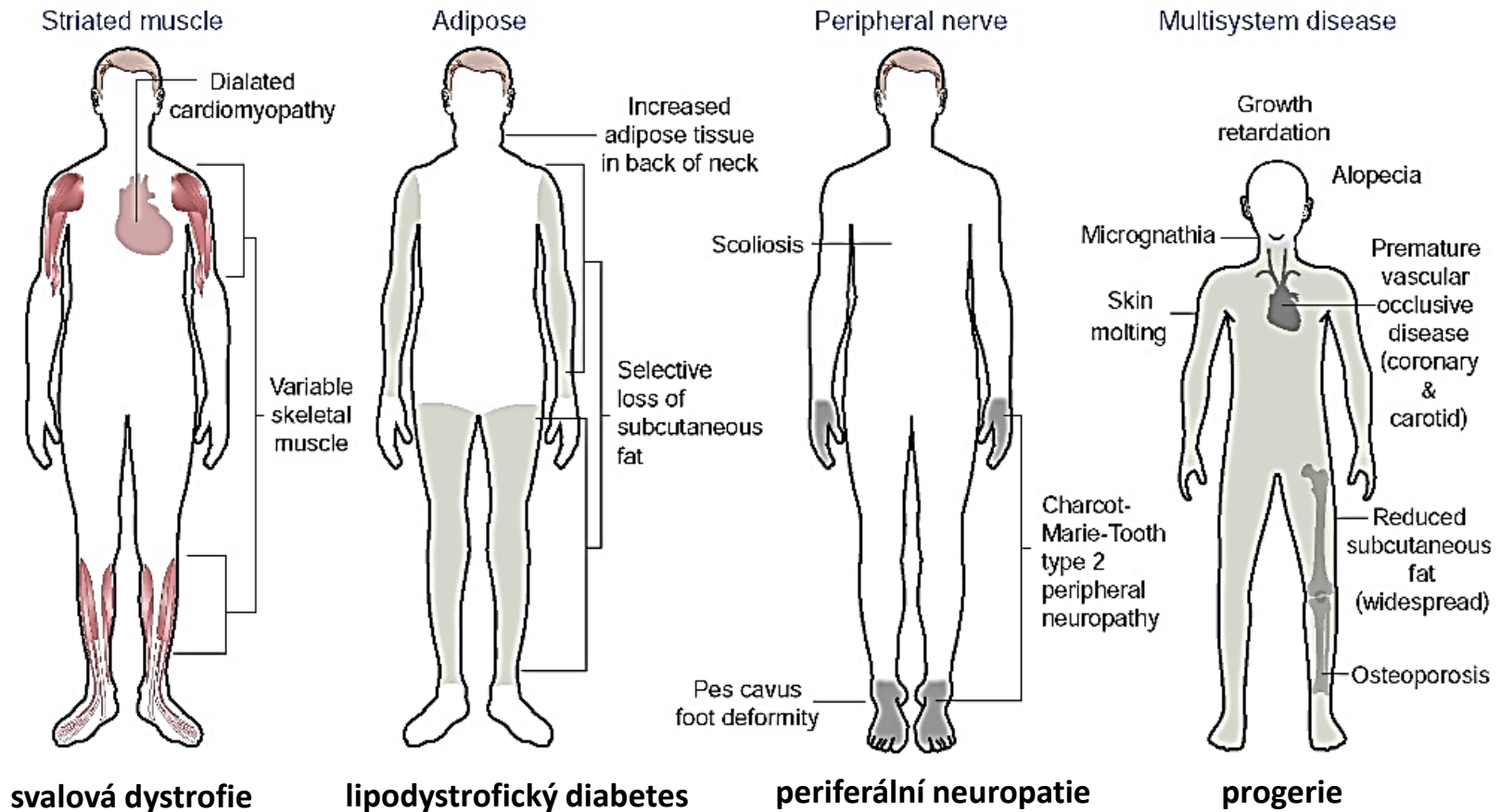
→ dysorganizace chromatinu ovlivňující genovou expresi, ale také pozmeněný tvar jádra a jeho snížená schopnost zotavit se po mechanickém stresu

- První symptomy už v kojeneckém věku – neprospívání, sklerodermie (změny kožního vaziva), zpomalený růst
- Plešatost, ztráta podkožního tuku – zvýrazněné povrchové žíly, hypoplazie obličeje, poruchy kostry
- Předčasná ateroskleróza (ve věku 5 let)
- Očekávaná délka života okolo 13 let

jaderná lamina

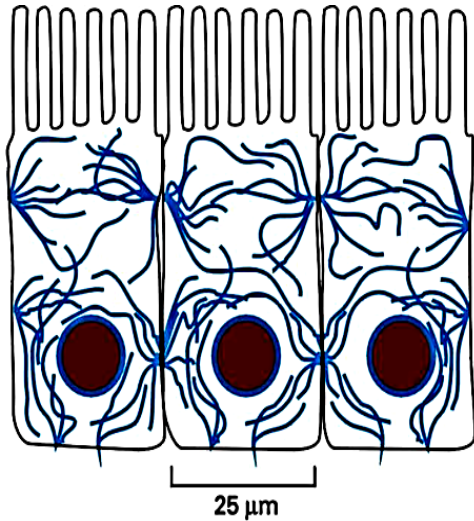


Postižení tkání způsobené mutacemi laminů a asociovaných proteinů

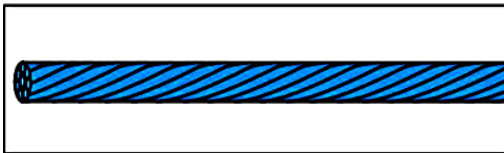


Které skupiny buněk jsou ovlivněny u jednotlivých laminopatií (a jak jsou ovlivněny) závisí na tom, **které proteiny jsou mutovány** (a ve kterých tkáních jsou tyto proteiny exprimovány), ale také **jakým způsobem** jsou tyto proteiny mutovány nebo např. jestli se v dané tkáni vyskytuje jiný protein, který může **zastoupit jejich funkci**.

Cytoskelet

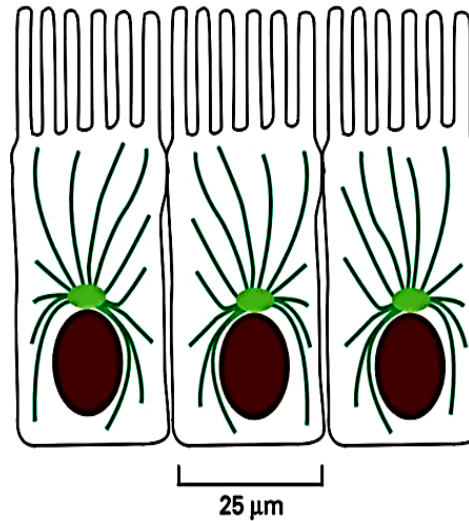


Intermediární filamenta

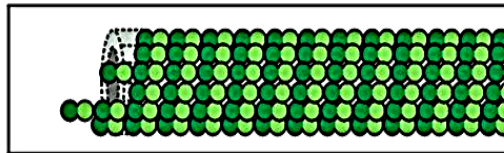
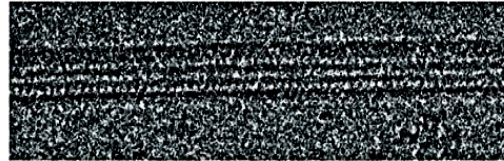


25 nm

Cytoplazmatické lešení,
ochrana buňky proti
mechanickému stresu

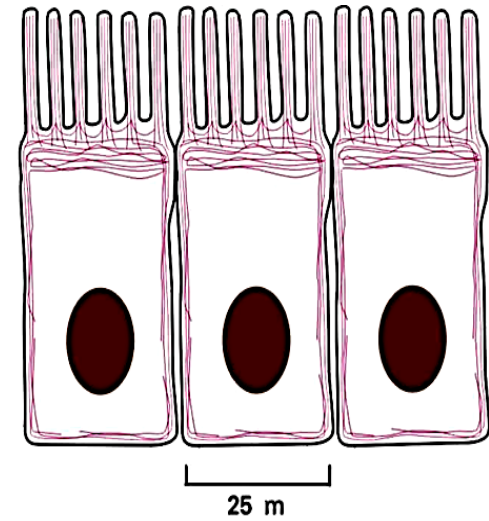


Mikrotubuly

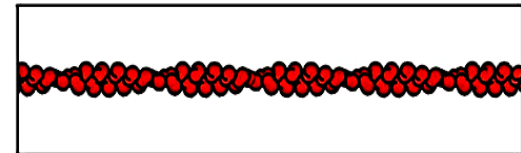
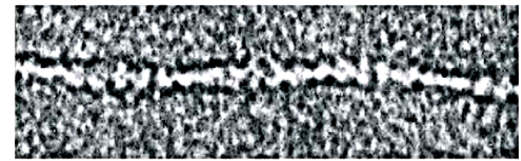


25 nm

Vnitrobuněčný transport,
centrozomy, dělicí vřeténko,
řasinky a bičíky



Aktinová mikrofilamenta



25 nm

Kortex pod membránou,
migrace a pohyb buněk,
svalový stah

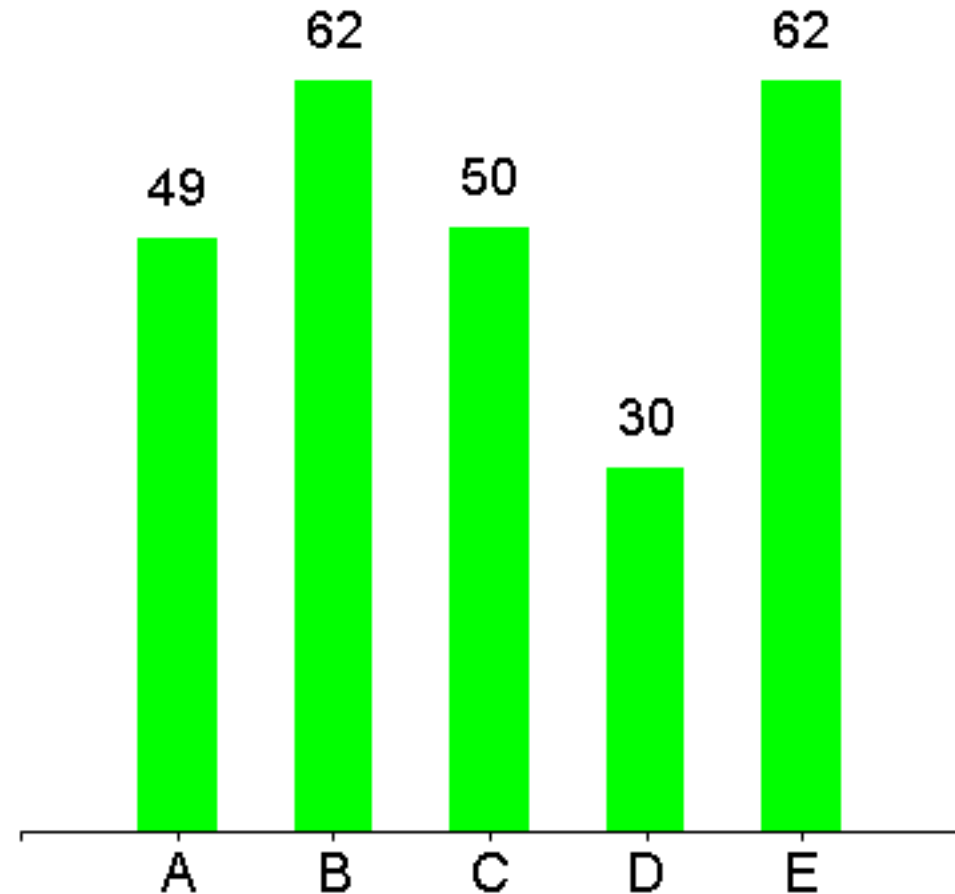
Které choroby mohou být způsobeny poruchami funkce cytoskeletu?

- A. Neplodnost u žen
- B. Neplodnost u mužů
- C. Narušení integrity kůže
- D. Opakované infekce dýchacích cest
- E. Anémie způsobená narušením tvaru erytrocytů

Not Voted:33
(33,0%)

Které choroby mohou být způsobeny poruchami funkce cytoskeletu?

- ✓ A. Neplodnost u žen
- ✓ B. Neplodnost u mužů
- ✓ C. Narušení integrity kůže
- ✓ D. Opakované infekce dýchacích cest
- ✓ E. Anémie způsobená narušením tvaru erytrocytů

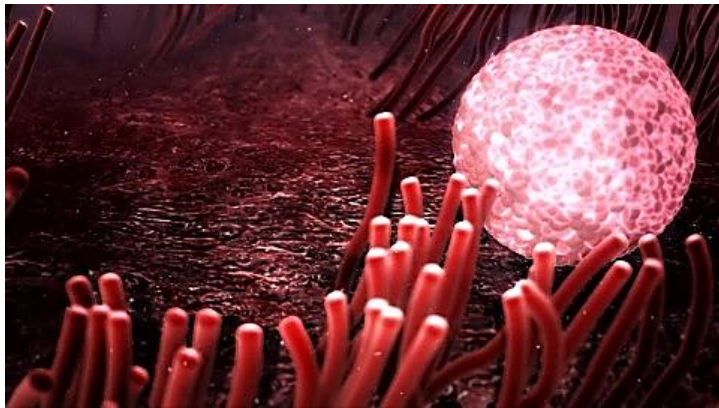


Not Voted:33
(33,0%)

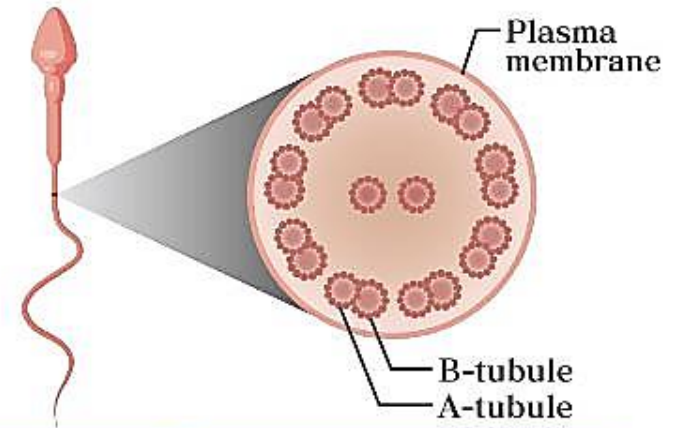
Mikrotubuly



Cilie v plicích odstraňující bakterie a prachové částice



Cilie ve vejcovodech posouvající vajíčko



Sperm flagellum

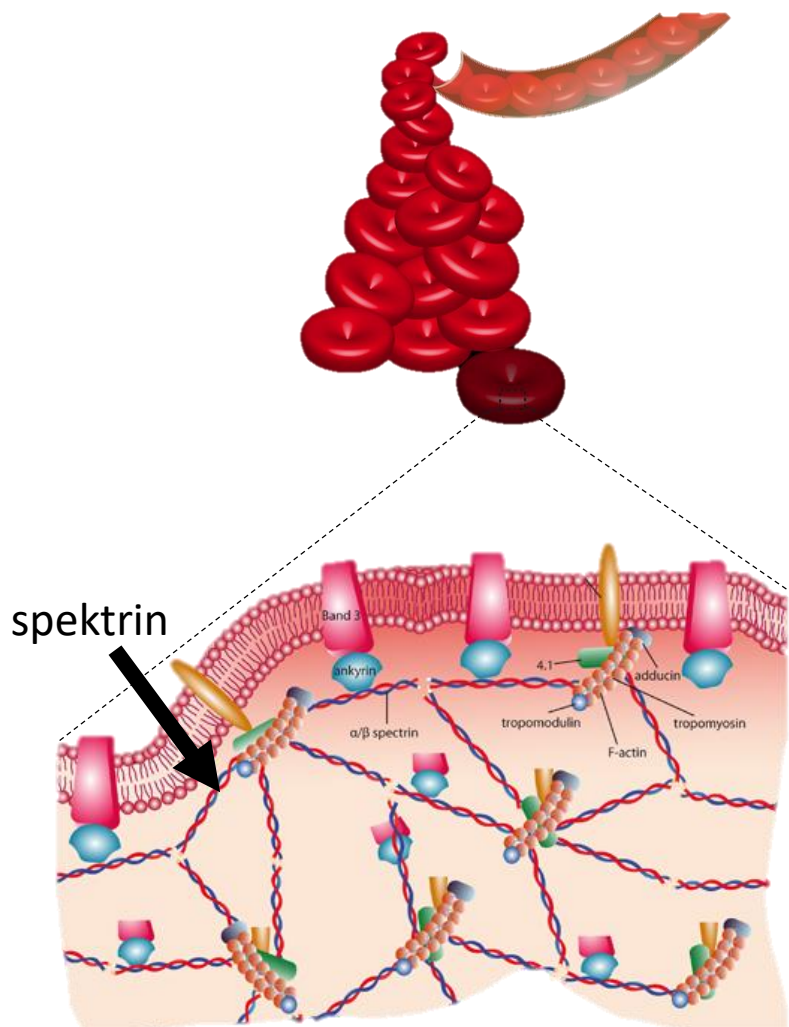
Cross section of a flagellum

© University of Tokyo

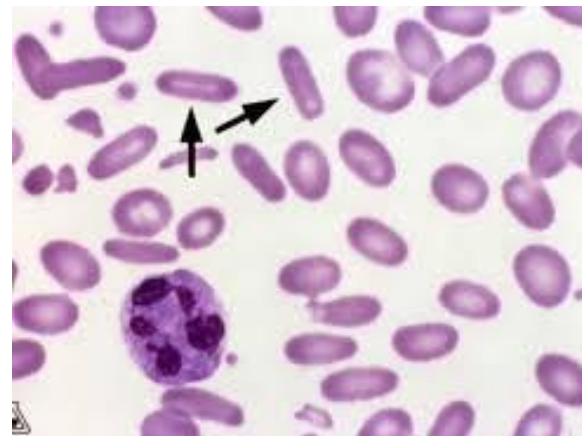
Bičík spermie

Aktin a membránový cytoskelet

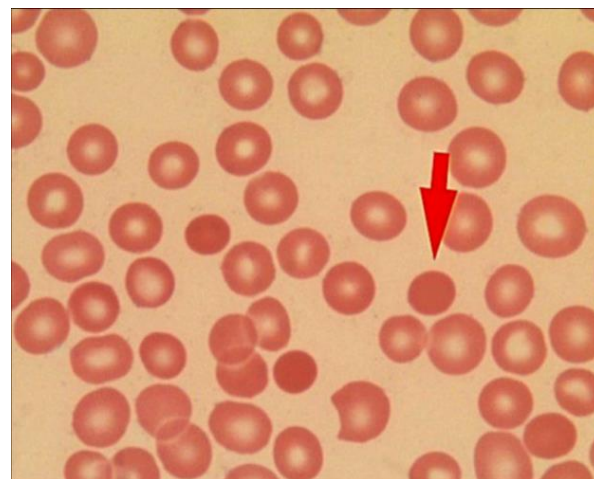
Membránový skelet udržující bikonkávní tvar erythrocytů



Poruchy membránového cytoskelet – abnormality erythrocytů → **anémie**

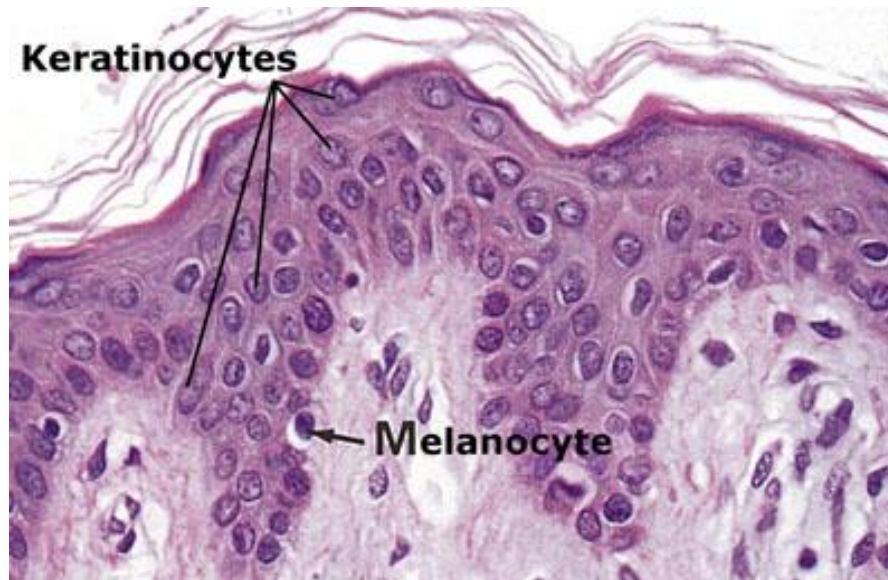


Eliptocytóza



Sférocytóza

Intermediární filamenta a integrita kůže



Stratum corneum

Stratum lucidum
Stratum granulosum

Stratum spinosum

Dermis

Epidermolysis bullosa simplex - mutace v genech pro keratin (K5, K14)

- tvorba puchýřů na spojnici dermis a epidermis a oblasti ztráty kůže (eroze) v důsledku sebemenšího mechanického tlaku na kůži (např. tření nebo škrábání)



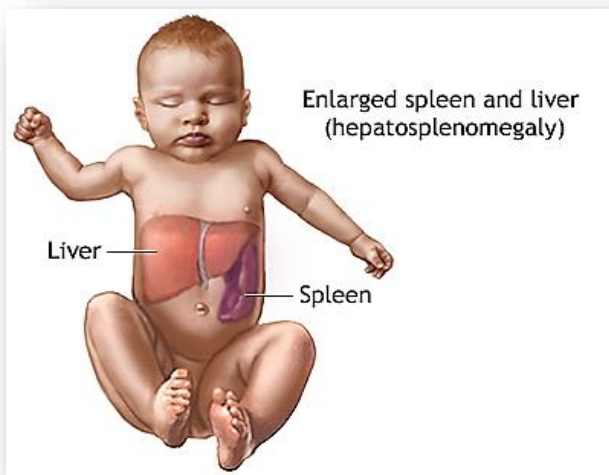
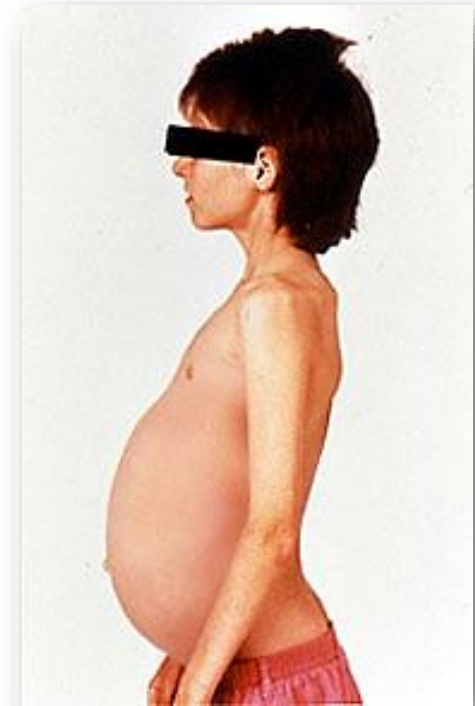
Další organely a buněčné komponenty

Klinický případ

- Desetiletý pacient J. K. s výrazně zvětšeným břichem, časté bolesti břicha, časté krvácení z nosu, bolest kloubů a dlouhých kostí bez předchozího úrazu, časté kožní hematomy a modřiny

Klinické symptomy

- Zvětšená slezina a játra
- Snížený počet krevních destiček



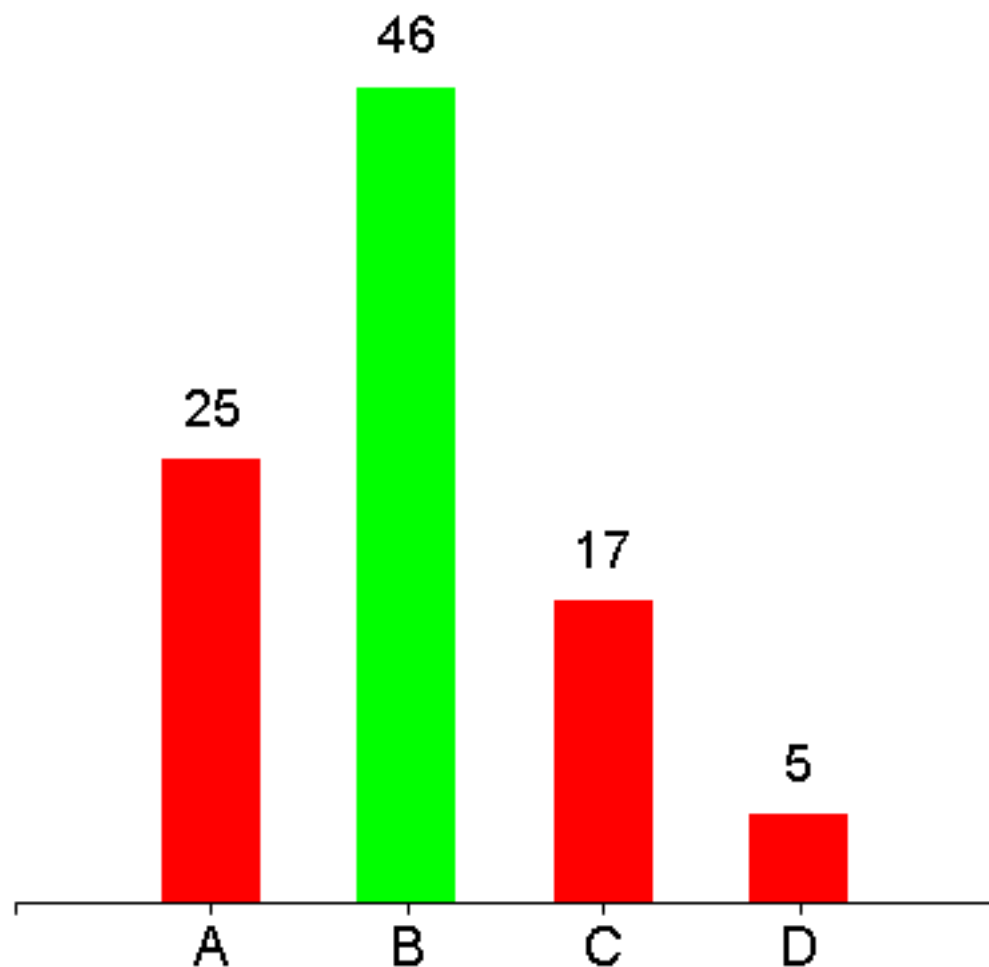
Co způsobuje tuto nemoc?

- A. Bakteriální infekce buněk kostní dřeně
- B. Akumulace určité látky z důvodu nefunkčnosti enzymu, který tuto látku rozkládá
- C. Odumírání jaterních buněk z důvodu nadměrné aktivity imunitního systému
- D. Porucha funkce žlučníku vedoucí k nadměrné hladině cukru v krvi

Not Voted:40
(40,0%)

Co způsobuje tuto nemoc?

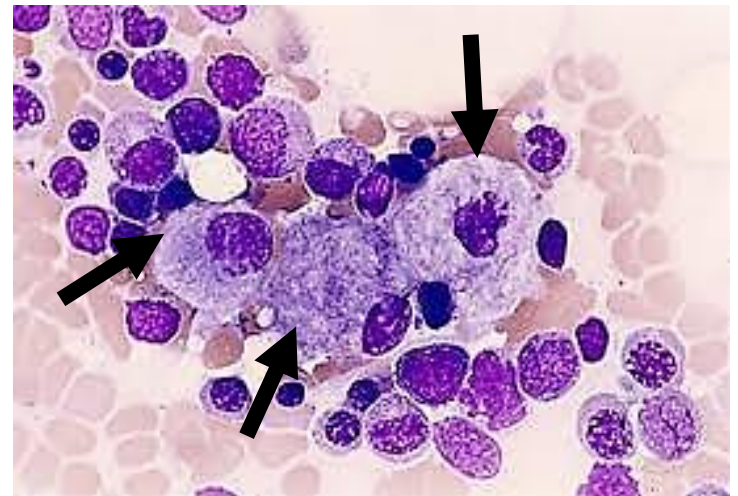
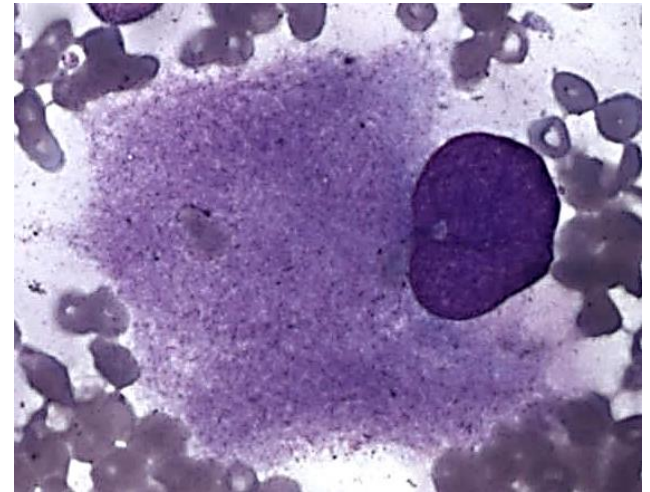
- A. Bakteriální infekce buněk kostní dřeně
- ✓ B. Akumulace určité látky z důvodu nefunkčnosti enzymu, který tuto látku rozkládá
- C. Odumírání jaterních buněk z důvodu nadměrné aktivity imunitního systému
- D. Porucha funkce žlučníku vedoucí k nadměrné hladině cukru v krvi



Not Voted:40
(40,0%)

Gaucherova choroba

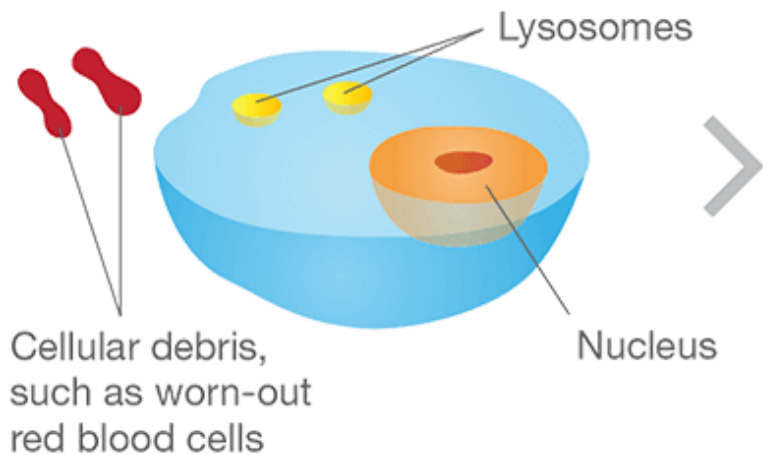
- Nefunkční enzym metabolizující glykosfingolipidy (cerebrosidy) – fosfolipidy v membránách bílých a červených krvinek
- Cerebrosidy se hromadí v makrofágách, které rozkládají krvinky
- Zvětšené makrofágy s nahromaděnými cerebrosidy (Gaucher cells) se akumuluji hlavně ve **slezině a játrech**, ale také v plicích a v kostní dřeni
- mohou způsobit infarkt kostí (nedostatečný přísuv krve a kyslíku do kostí)
- způsobují hyperaktivitu sleziny → nadměrná a předčasná likvidace krvinek a krevních destiček → anémie, krvácivost



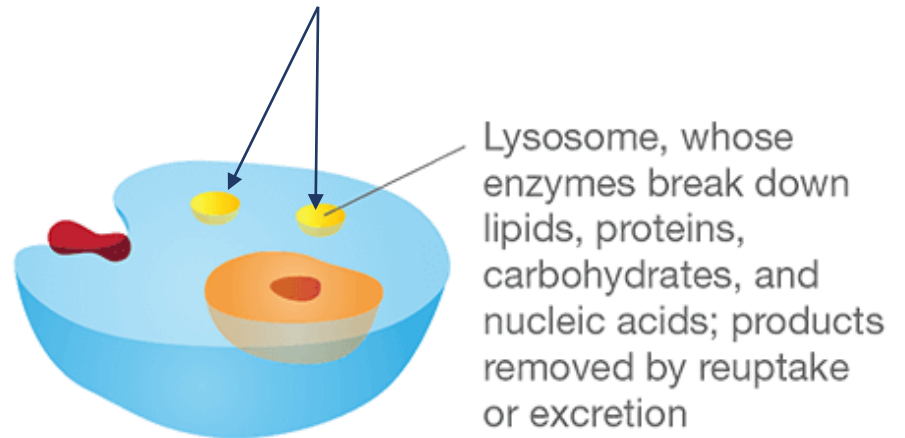
Gaucherovy buňky

**Ve které organele (nebo části buňky) se nachází
nefunkční enzym?**

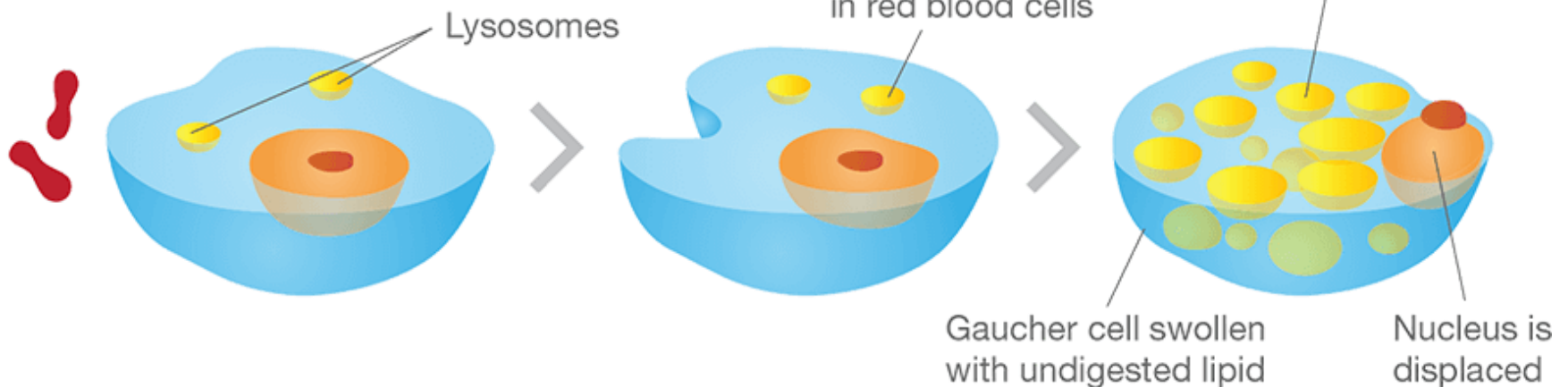
Normal macrophage



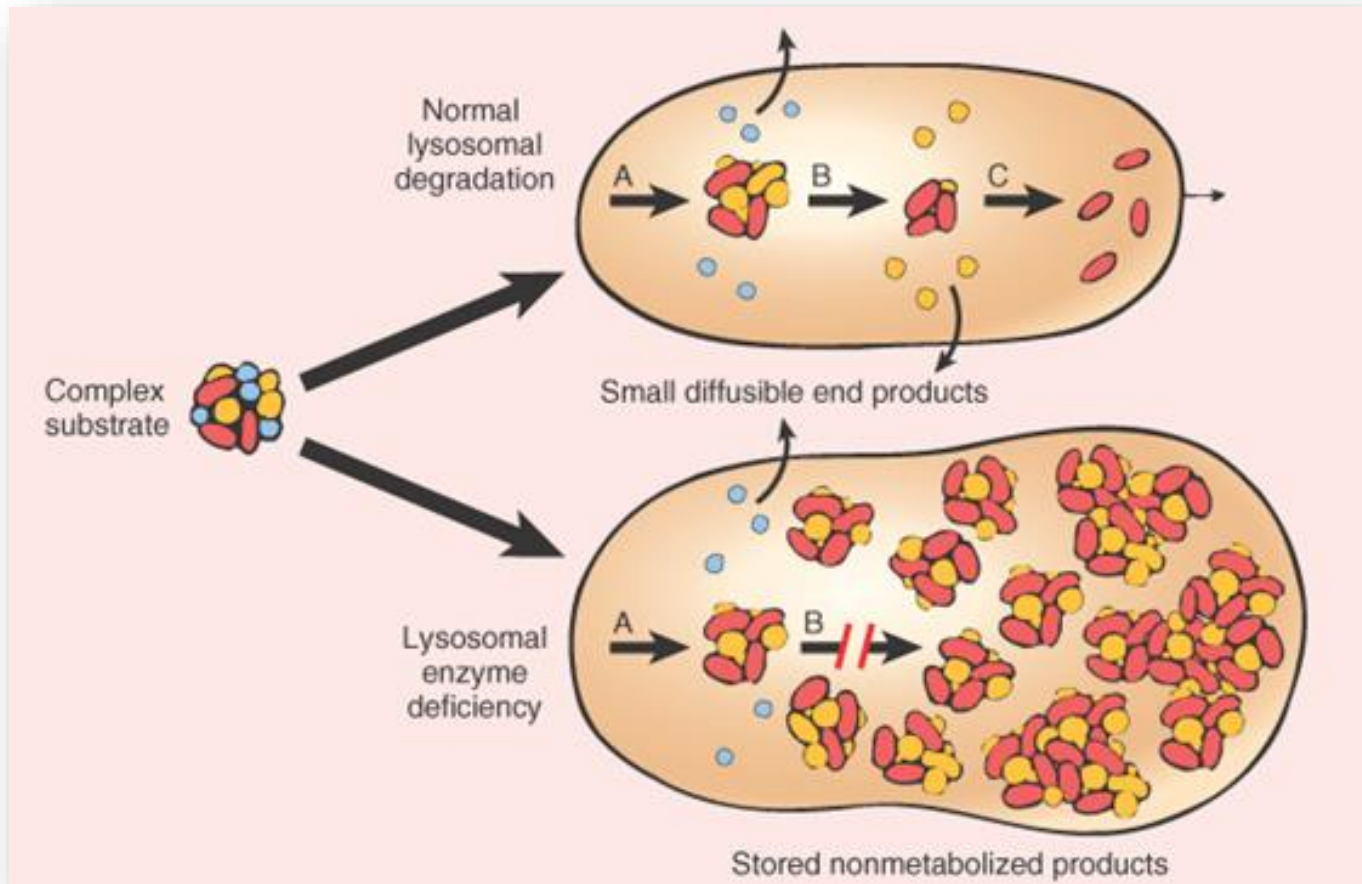
Hydrolytické enzymy



Gaucher disease macrophage

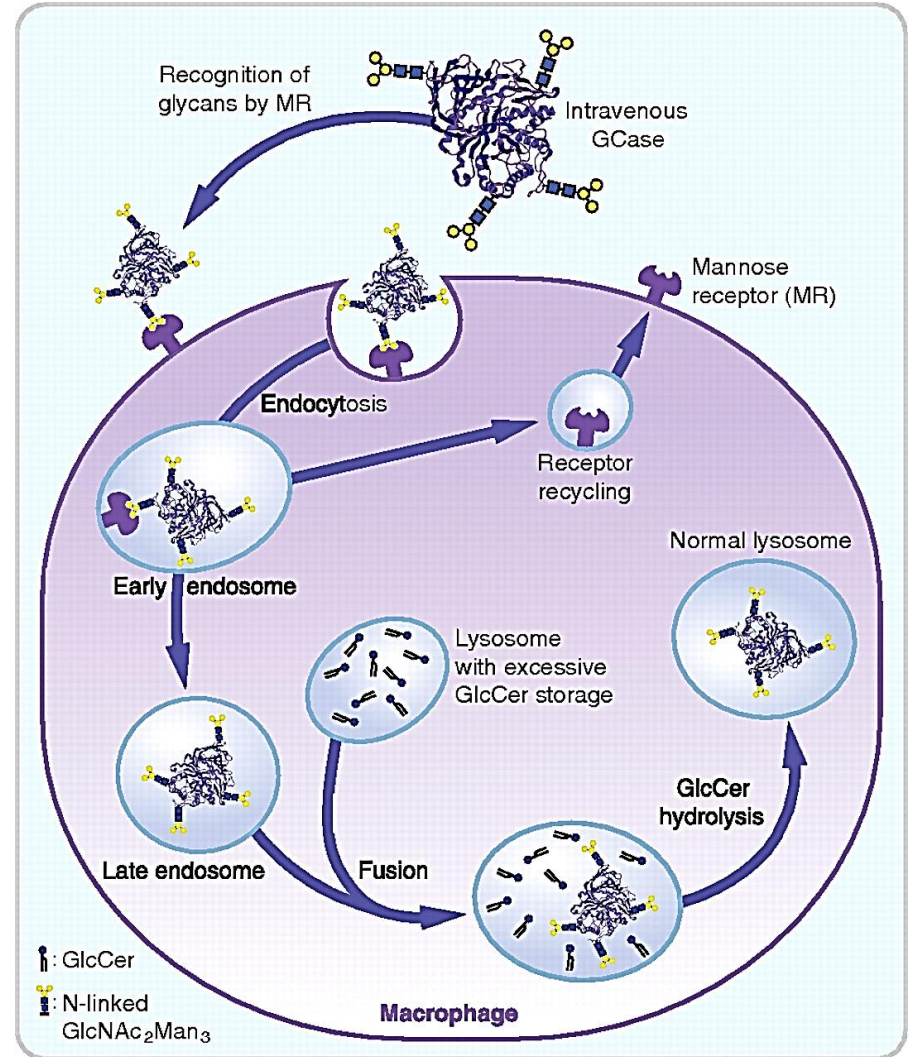


Lyzozomálních „**střádacích**“ **nemocí** existuje celá řada.
Existuje i peroxizomální nemoc (Zellwegerův syndrom) – hromadění dlouhých
mastných kyselin



Gaucherova choroba - léčba

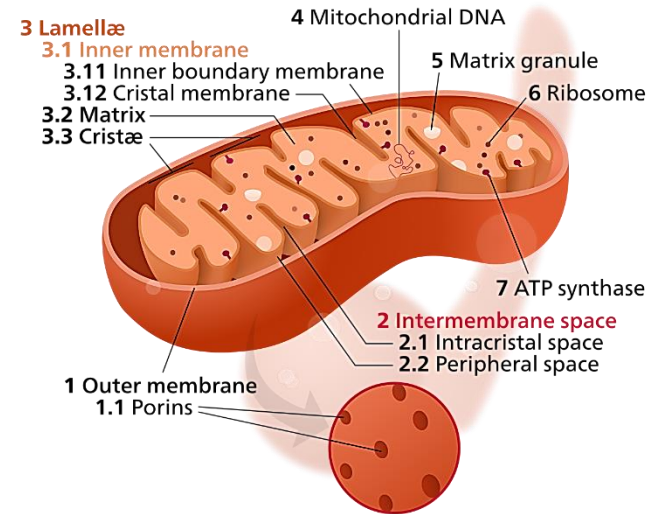
- intravenózní podávání rekombinantního enzymu cerebrosidázy (enzyme replacement therapy)
- nebo i „substrate reduction therapy“ – léčivo snižuje tvorbu cerebrosidů



GlcCer – cerebrosid
GCase – cerebrosidáza

Mitochondrie

- esenciální organela v eukaryotických buňkách
- její funkce je konvertovat glukózu, aminokyseliny a masné kyseliny na ATP v procesu oxidativní fosforylace
- mitochondrie obsahují vlastní DNA (mt DNA), které kódují enzymy důležité pro produkci ATP
- dedí se z matky na dítě
- obsahuje 37 genů
- mutace v mtDNA mohou vést k fatálním dědičným onemocněním
- zatím nemáme efektivní léčbu (děti tří rodičů)



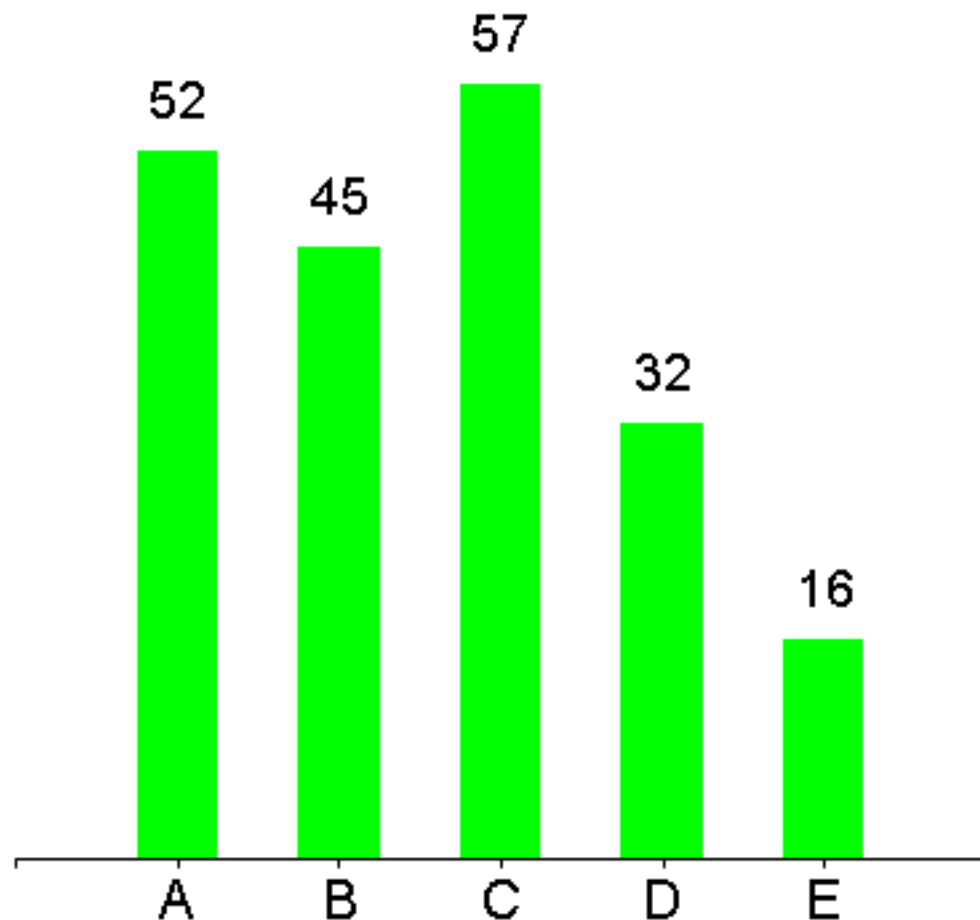
Jaké symptomy mohou být způsobeny dysfunkčními mitochondriemi?

- A. spomalený rast
- B. ztráta svalové koordinace
- C. vyčerpání energie a nadprodukce ROS
- D. onemocnění srdce, jater a ledvin
- E. gastrointestinální a respirační onemocnění, neurologické problémy

Not Voted:28
(28,0%)

Jaké symptomy mohou být způsobeny dysfunkčními mitochondriemi?

- ✓ A. spomalený rast
- ✓ B. ztráta svalové koordinace
- ✓ C. vyčerpání energie a nadprodukce ROS
- ✓ D. onemocnění srdce, jater a ledvin
- ✓ E. gastrointestinální a respirační onemocnění, neurologické problémy



Not Voted:28
(28,0%)

Mitochondriální onemocnění

skupina onemocnění zapříčiněných maternálně zděděnými dysfunkčními mitochondriemi

Symptomy:

- zpomalený rast, ztráta svalové koordinace, svalová slabost, problémy s viděním, slyšením, učením
- onemocnění srdce, jater, obliček, gastrointestinálního traktu, dýchací a neurologické problémy, autonomní dysfunkce a demence

Na buňkové úrovni:

- ztráta zásobování energií a nadprodukce ROS
- postihnuté jsou především orgány vyžadující množství energie: srdce, mozek, svaly a plíce
- náročné diagnostikovat (každý jednotlivec může být postihnutý odlišně (jestli jsou postihnuté tři a víc orgánů, můžeme podezřívat dysfunkci mitochondrií)
- mitochondriální onemocnění mají komplexnější projevy u dospělých (stárnutím se projevují změny v mtDNA, a naopak: proces stárnutí může být zpouštěn selháním mitochondrií)

Leighův syndrom

- klinicky a geneticky heterogenní neurologické onemocnění, příznaky se objevují v prvním roce života
- charakterizováno progresivní ztrátou mentálních i pohybových vlastností (psychomotorická regrese), končí smrtí obvykle ve 2 – 3 letech z důvodu dýchacích potíží
- malé množství postihnutých nevykazuje příznaky onemocnění až do dospělosti nebo mají příznaky, které se zhoršují jen pomalu
- je způsobený mutacemi v mitochondriální DNA (mtDNA) nebo v mutacemi asi 30 genů v jadrové DNA
- 20 – 25% případů Leighova syndromu jsou zapříčiněny mutacemi v mtDNA. Nejčastější je v genu MT-ATP6, který kóduje protein řetězce oxidydativní fosforylace (ATP syntasa), který generuje ATP.

Můžeme léčit mitochondriální onemocnění?

Terapie nahrazení mitochondrií: dítě tří rodičů

- 2016, Mexiko
 - matka chlapce má mutaci v genu pro Leighův syndrom, $\frac{1}{4}$ její mitochondrií má tuto mutaci (ona sama je zdravá, ale Leighův syndrom byl příčinou smrti její dvou dětí, překovanala opakované potray)
 - technika se jmenuje nukleární transfer (jádro matky je přeneseno do vajíčka dárkyně, ze kterého bylo jádro odstraněno)
 - vajíčko dárkyne je pak fertilizováno spermií otce
 - výsledné dítě má jádrovou DNA od své matky a otce, mitochondriální DNA pochází od dárkyně
-
- 9. april 2019, UK
 - léčba neplodnosti pomocí IVF

Cell

Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing

Article

<https://www.newscientist.com/article/2199441-first-3-parent-baby-born-in-clinical-trial-to-treat-infertility/>
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2815%2900371-2>

First 3-parent baby born in clinical trial to treat infertility



HEALTH 11 April 2019

By Helen Thomson



3-parent techniques were developed to help mothers avoid passing on mitochondrial disease to their children
SPU/Getty Images