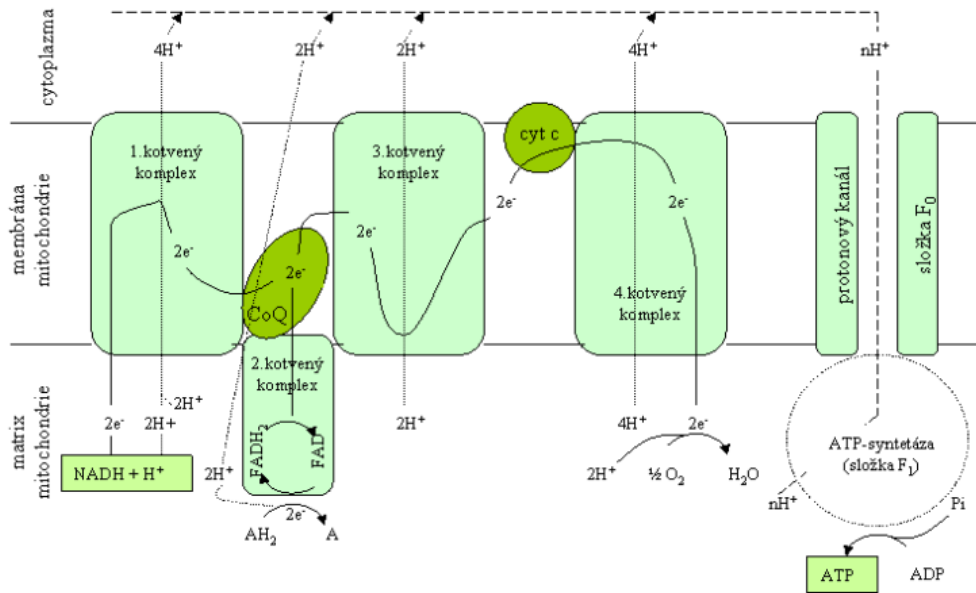
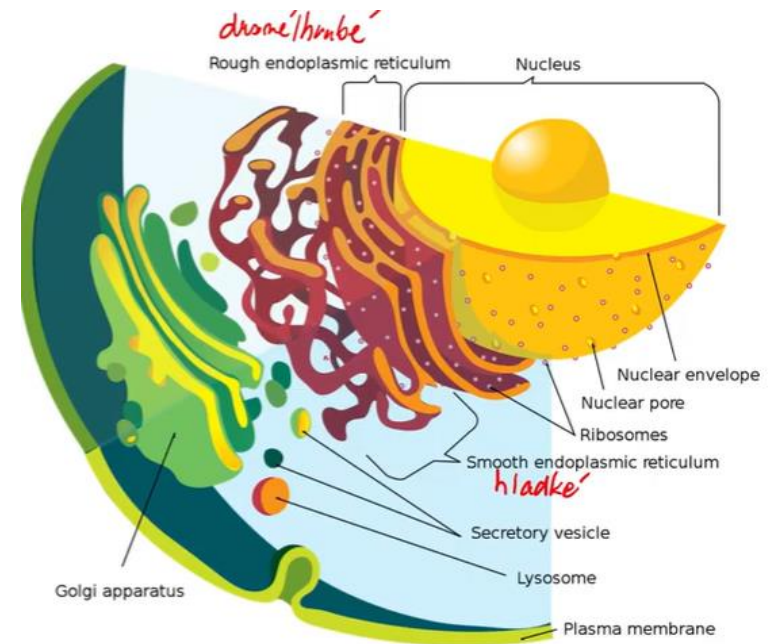


BUNĚČNÉ ORGANELY (2. část)



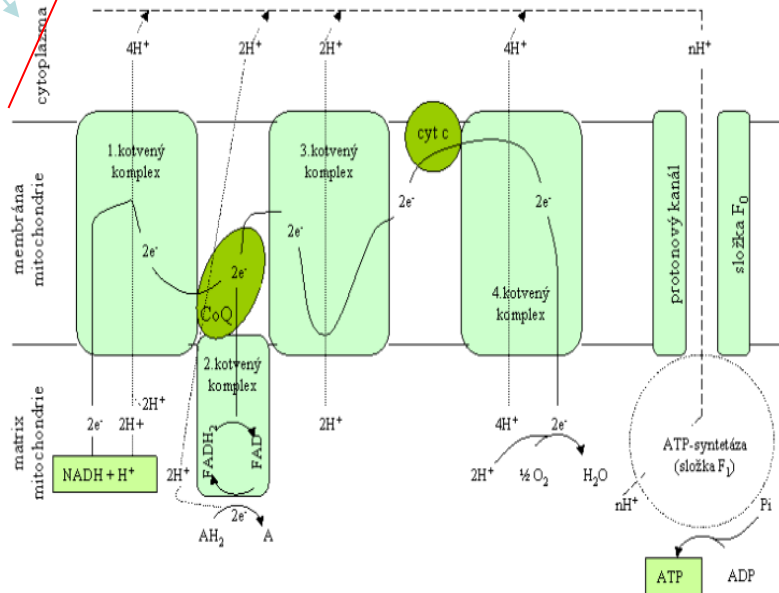
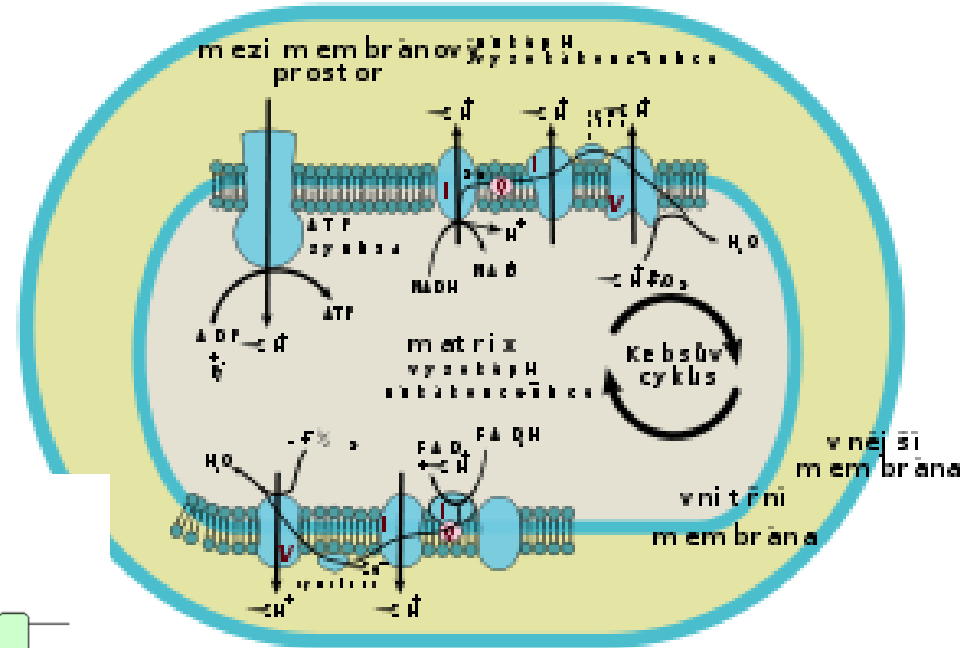
Obr 1. Dýchací řetězec

Mgr. Josef Skopalík, Ph.D.



! Drobná oprava k mitochondriím

Zde bylo minule napsáno chybně **cytoplazma** – správně je **MEZIMEMBRANOVÝ PROSTOR**



Obr 1. Dýchací řetězec

Pro zajímavost:

Energetický ekvivalent – energie uvolněná na 1 L kyslíku •

Např

1. Oxidace glukosy poskytuje 2 873 kJ/mol ($2\,873 : 6 \cdot 22,4 = 21,3$ kJ/1 L O₂)
2. Oxidace kys. palmitové 9 795 kJ/mol ($9\,795 : 23 : 22,4 = 19,0$ kJ/ 1 L O₂)

Energetická zásoba člověka o průměrné hmotnosti 70 kg na začátku hladovění je:

400 000 kJ v triacylglycerolech (TAG) (asi 10,5 kg, tvoří kolem 15 % hmotnosti těla)

100 000 kJ v proteinech (svaly)

8 000 kJ v glykogenu (2 500 kJ v jaterním glykogenu a více než dvojnásobek ve svalovém glykogenu)

170 kJ v [glukóze](#)

Respirační kvocient (zkr. RQ) je:

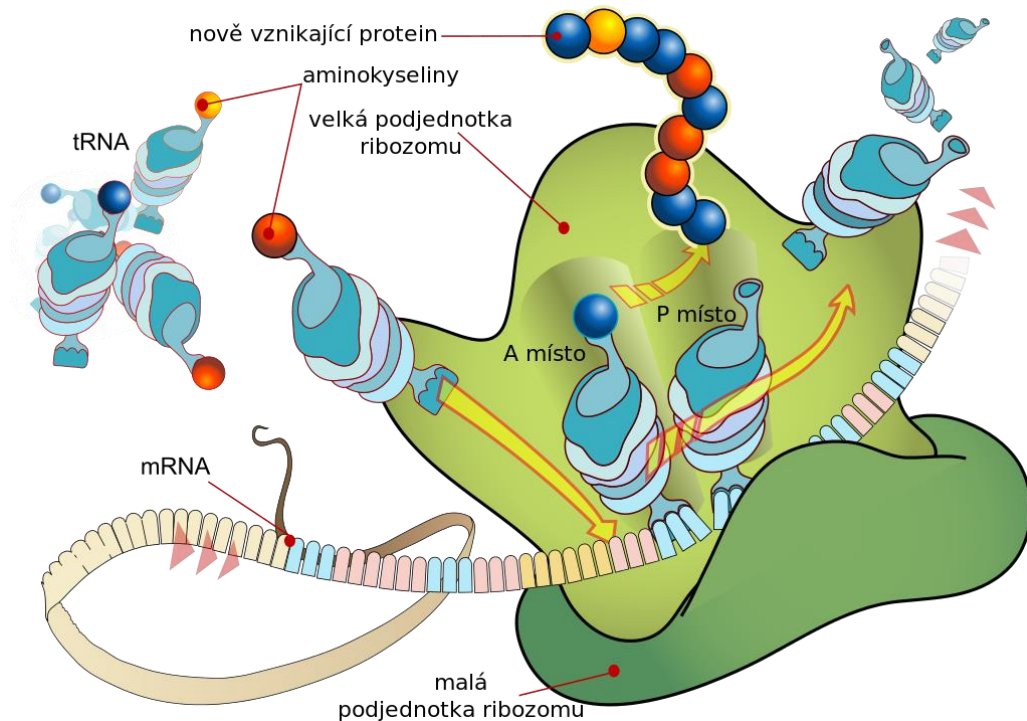
poměr udávající objem vydýchaného oxidu uhličitého na 1 litr vdechnutého kyslíku (CO₂/O₂). Dává informaci o složení energetických zdrojů v potravě. Běžně se pohybuje od 1,0 při čistě sacharidové stravě až k 0,7 při stravě čistě tukové, při smíšené stravě je hodnota kolem 0,85. *Hodnota r. k. je tím nižší, čím méně kyslíku živiny obsahují. K oxidaci molekuly glukosy (C₆H₁₂O₆) je třeba 6 molekul O₂, přičemž vzniká 6 molekul CO₂ (kvocient je 6/6 = 1). Mastné kyseliny se svým složením blíží uhlovodíkové jednotce CH₂, k oxidaci šesti takových jednotek (C₆H₁₂) je zapotřebí 9 molekul O₂, přičemž vzniká opět 6 molekul CO₂ (kvocient je 6/9 = 0,67)*

RIBOZOMY

Není samostatná organela. Je to ribonukloprotein.
Rozmístěny v **Cytoplasmě** i na **Endoplazmatickém retikulu**

Zde probíhá tzv.
TRANSLACE

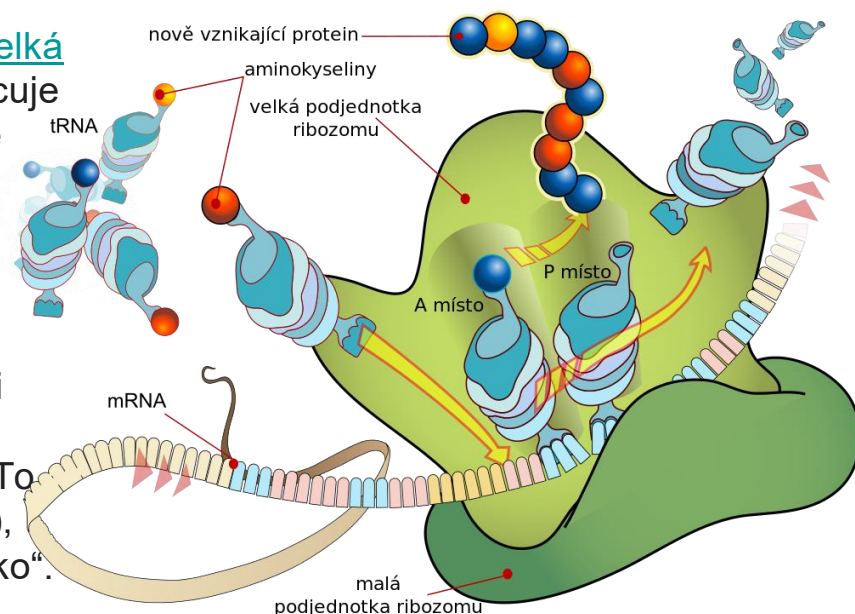
Čili „překladač“
RNA do proteinu



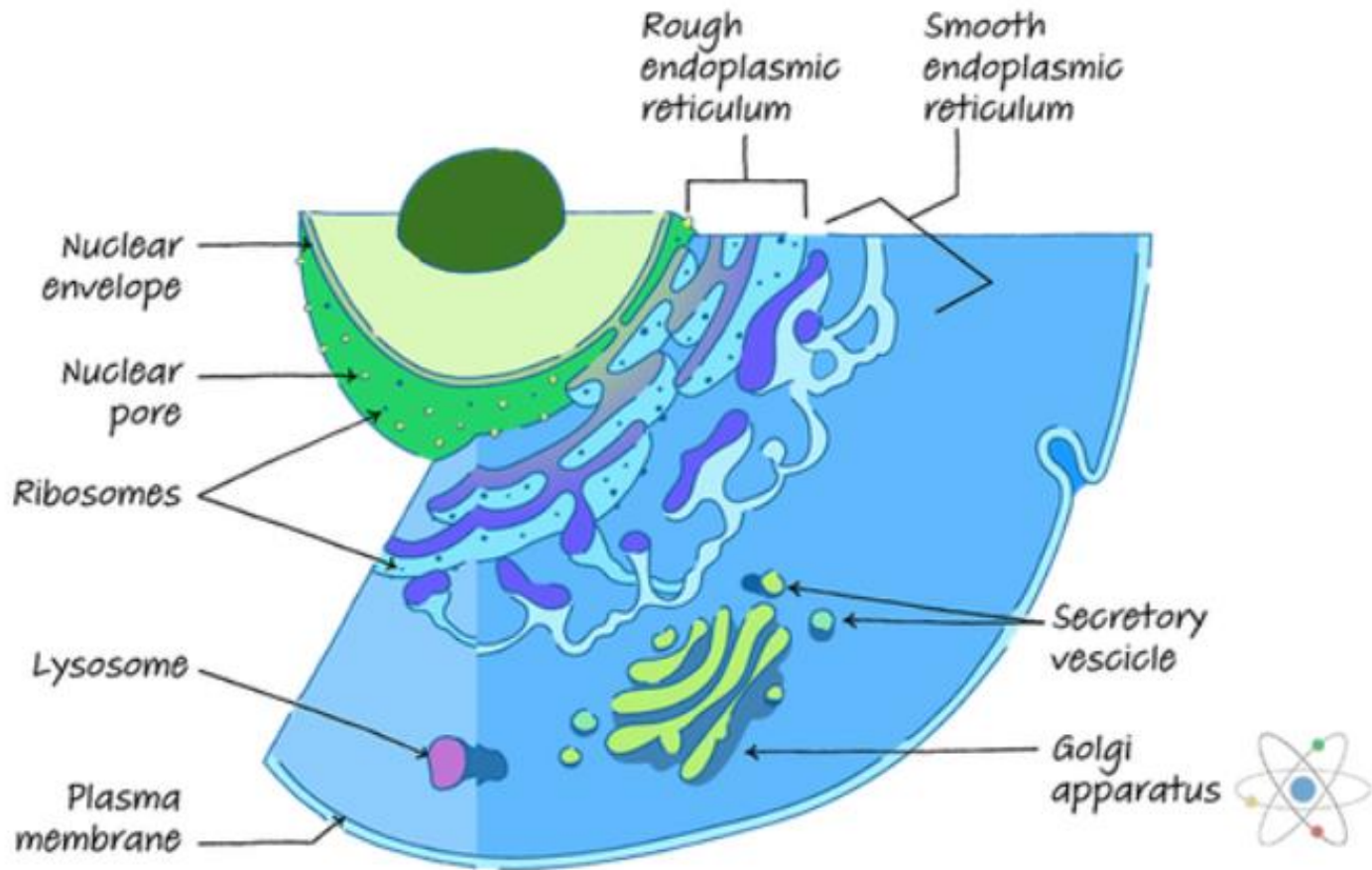
Funkce RIBOZOMU

- Platí, že malá podjednotka (30S–40S) slouží především k tomu, aby se v daný okamžik ocitly na jednom místě mRNA, tRNA s přinášenými aminokyselinami i translační faktory. Velká podjednotka (50S–60S) má katalytickou funkci, pracuje jako peptidyltransferáza umožňující vznik peptidové vazby ve vznikajícím polypeptidu.^[5]

- Transferová RNA (tRNA), která se váže svým antikodonem na kodon mRNA, musí být velmi přesně rozeznána, jinak by došlo k záměnám aminokyselin a chybnému čtení genetického kódu. To umožňuje RNA v malé podjednotce (16S u bakterií), která se označuje také jako tzv. „molekulární pravítko“. Jeho nukleotidy tvoří vodíkové můstky s nukleotidy kodonu i antikodonu pouze v případě, že se správně navázaly a prostorově zorientovaly. Jeden krok má tedy ribozom za sebou, ale teď je ještě nutné navázat aminokyselinu na prodlužující se polypeptid. To zase umožňuje „peptidyl-transferázové centrum“ ve velké ribozomální podjednotce.



GOLGIHO APARÁT



GOLGIHO APARÁT

Golgiho aparát tvoří lamely a cisterny orientované konvexitou k [jádru](#).

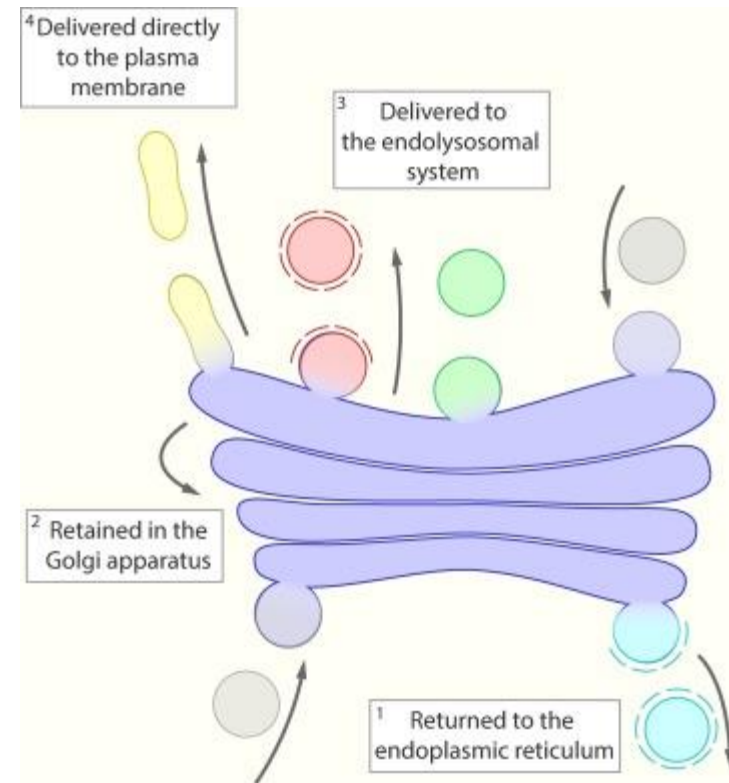
To, co vytvoří endoplazmatické retikulum se dostane do Golgiho aparátu, kde dochází k postsyntetické upravě proteinů (nejčastěji glykosylace, fosforylace, sulfatace a spec. Proteolýza) nebo zabudování **do sekrečních vezikulů**, **lyzozomů** a dalších organel.

Po přestavbě opouští proteiny Golgiho aparát druhou stranou povrchu.

Transport bílkovin probíhá buď nepřetržitě (konstitutivně) nebo je regulovaný chemickými signály. Jaký bude osud vytvořeného proteinu (kam bude transportován) je závislé na signálních strukturách a signálních sekvencích.

Sekreční granula jsou vysílána do ctoplazma

[resp. směrem k vnější membráně](#).



Golgiho aparát je aktivní například při sekreci mateřského mléka

Local control of mammary development and function Christopher H. Knight 1998

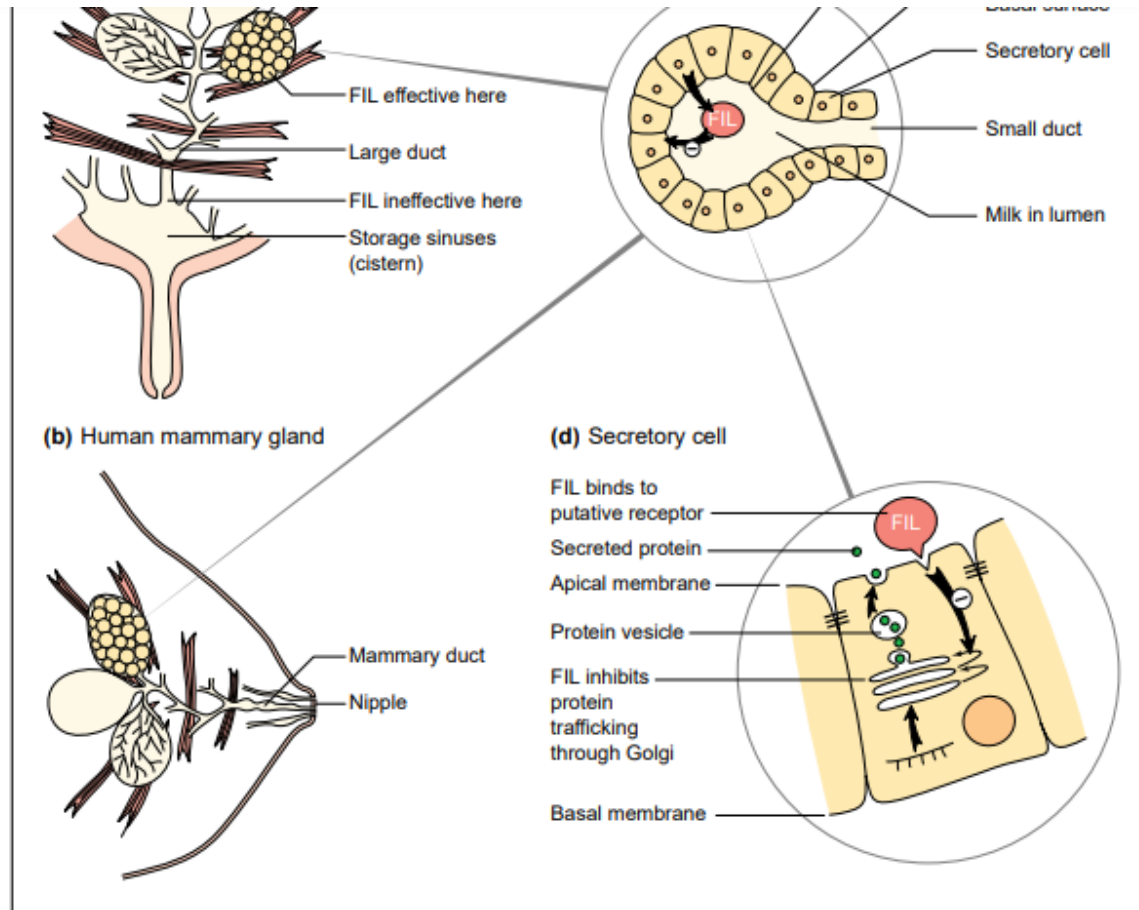
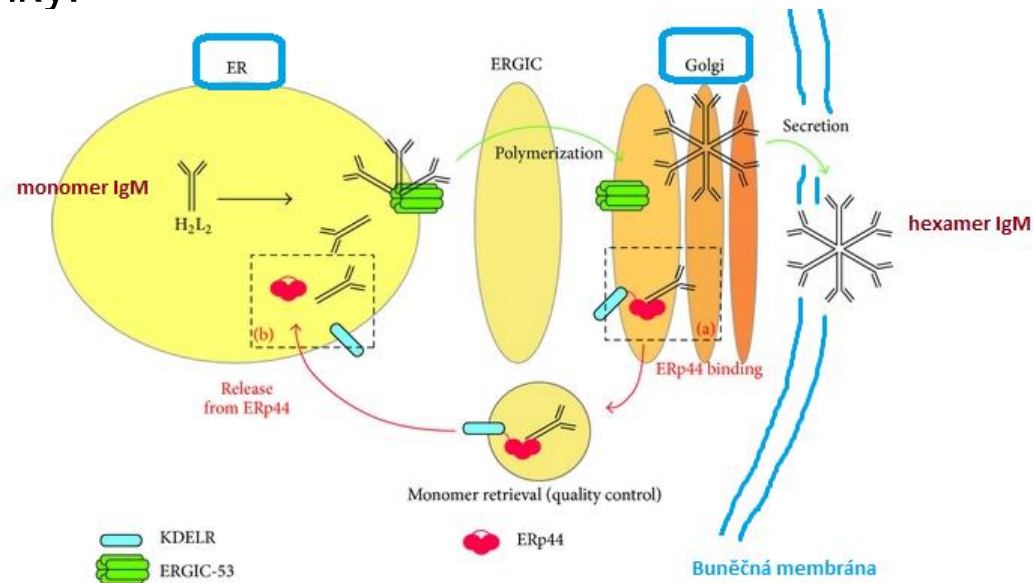


Fig. 1. (a) Diagrammatic representation of the mammary gland of a dairy species. Local feedback inhibition of milk secretion results from the action of a secreted milk protein (FIL), which is effective in milk stored within secretory tissue but not in milk that has moved down into the storage sinuses. (b) In rodents, man and some other species the storage sinuses are absent and milk drains through ducts directly to the nipple. (c) Individual secretory alveoli are hollow sacs of polarized secretory epithelial cells drained by a fine duct. Thus, the FIL is an autocrine factor, produced and secreted into milk by secretory epithelial cells from where it binds to presently uncharacterized sites on the apical membrane of the same cells. (d) Within the cell, feedback inhibitor of lactation reduces the rate of protein secretion by disruption of vesicle trafficking through the Golgi apparatus.

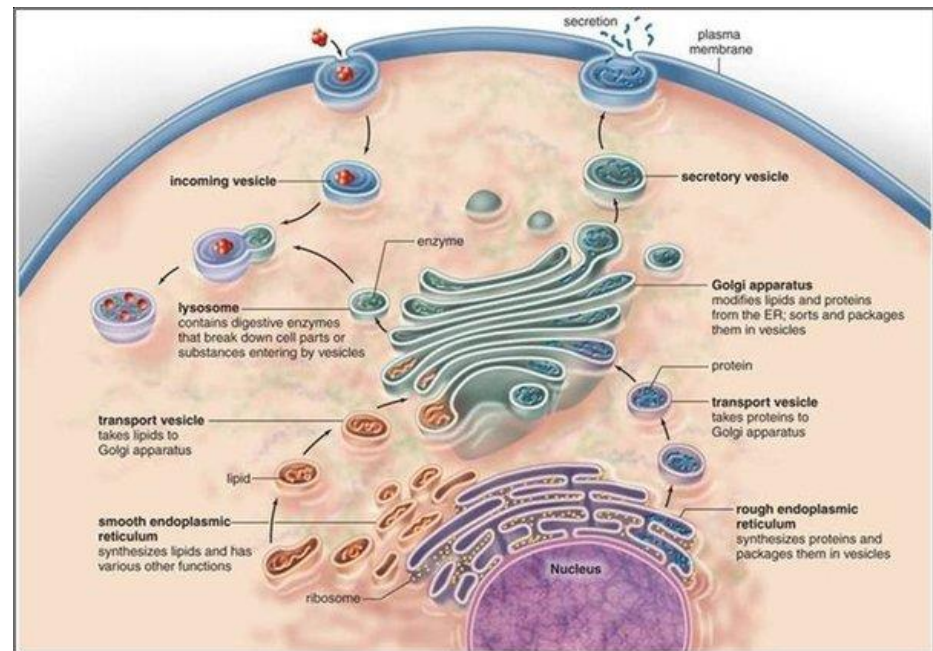
- Nebo také přípravě a při exportu MHCII do finální pozice na vnější membráně buňky (viz imunitní systém: MHCII molekula na antigen prezentující buňce)
- Dále při úpravě a transportu IgM molekul (imunoglobuliny při sekreční odpovědi B-lymfocytů proti patogenem ...viz kapitoly imunologie) do vnějšku buňky:



LYSOZOM (lysosom)

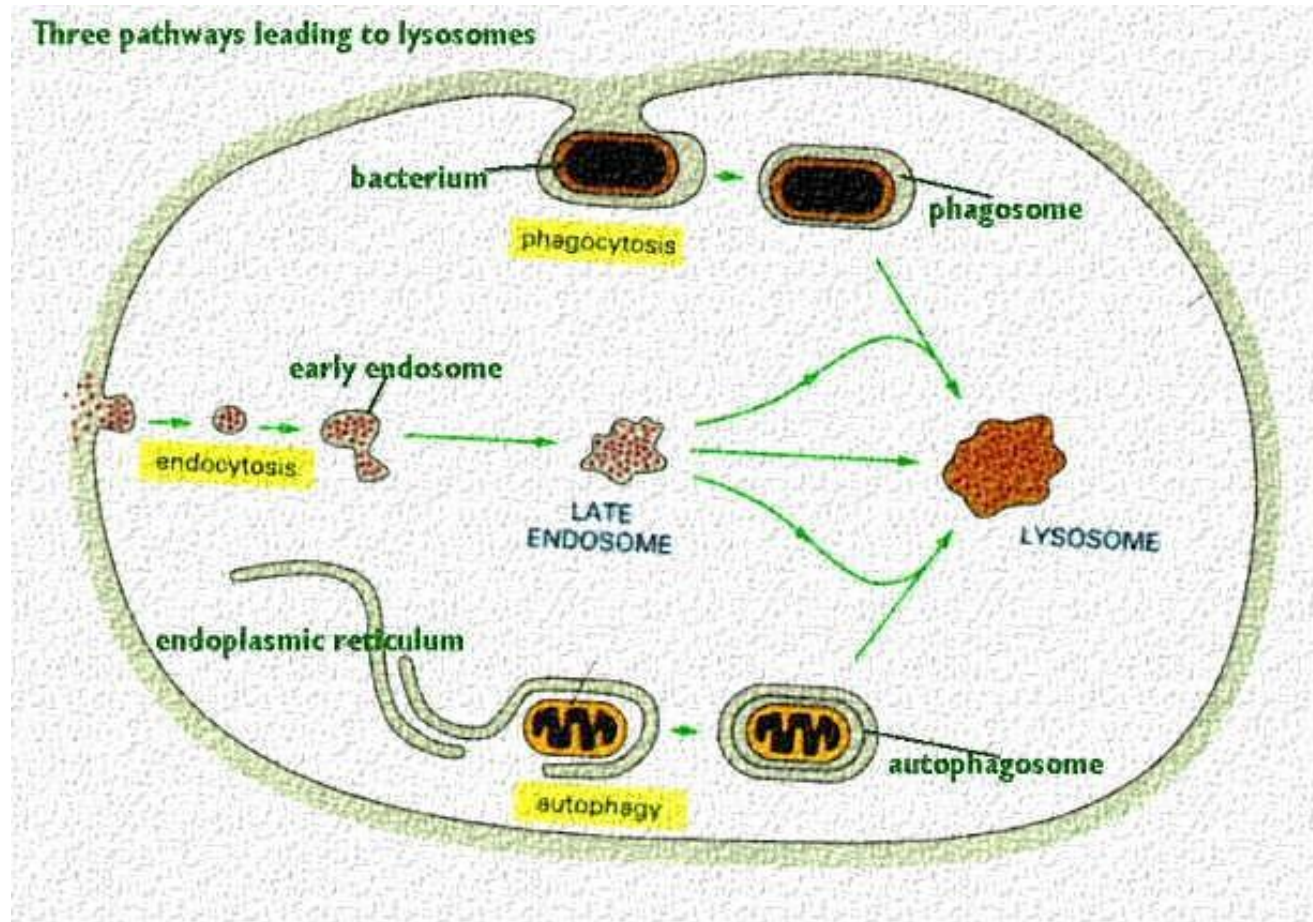
- Lysozomy patří spolu s peroxizomy mezi mikrotěliška (také označované jako cytozomy). Tato skupina buněčných organel se vyznačuje vysokým obsahem hydrolytických enzymů a jsou ohraničeny jednoduchou membránou. Lysozomy mají variabilní tvar, obvykle o středním průměru od 0,2 do 1 μ m, v některých specializovaných buňkách až 2 μ m a jsou obalené jednoduchou membránou. V membráně jsou umístěny aktivní transportní ATPázy typu V. Tyto protonové pumpy přenášejí aktivně protony do lysozomů, a proto je jejich vnitřní obsah s hodnotou pH mezi 4,5 až 5 výrazně kyselější, než cytoplazma.

Kontext:
lysozomy vs. Golgi a ER

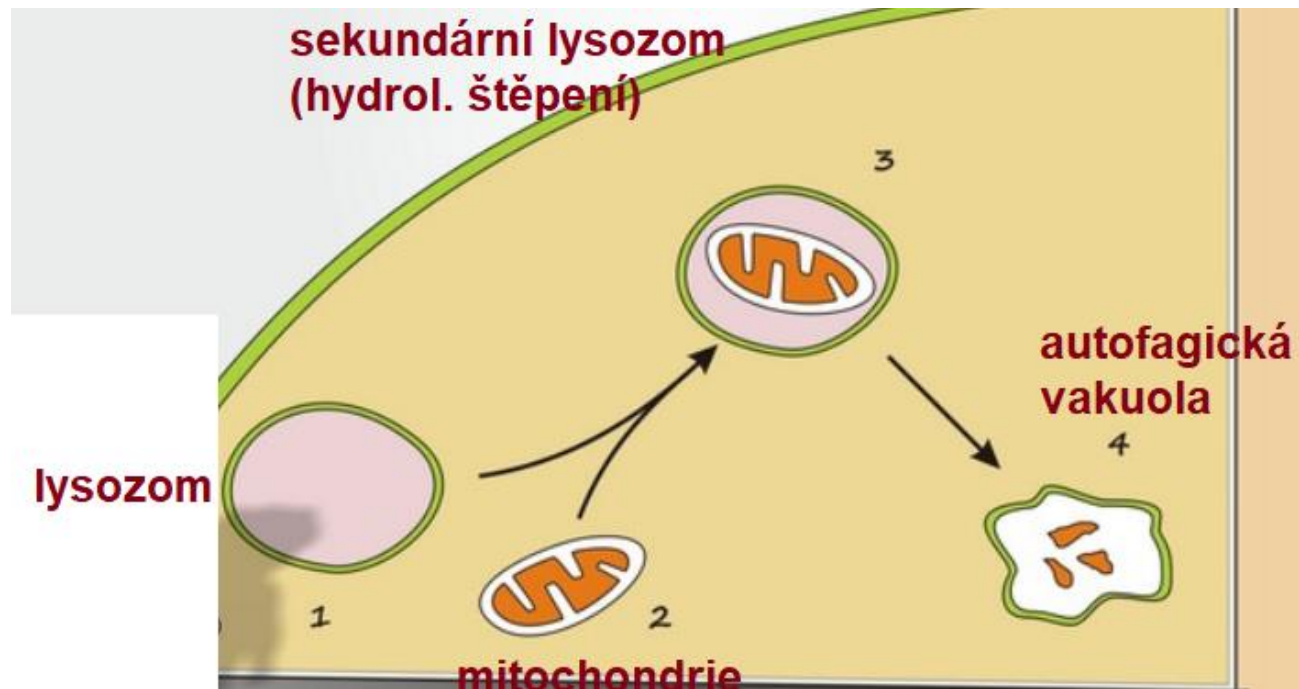


• Základní 3 funkce:

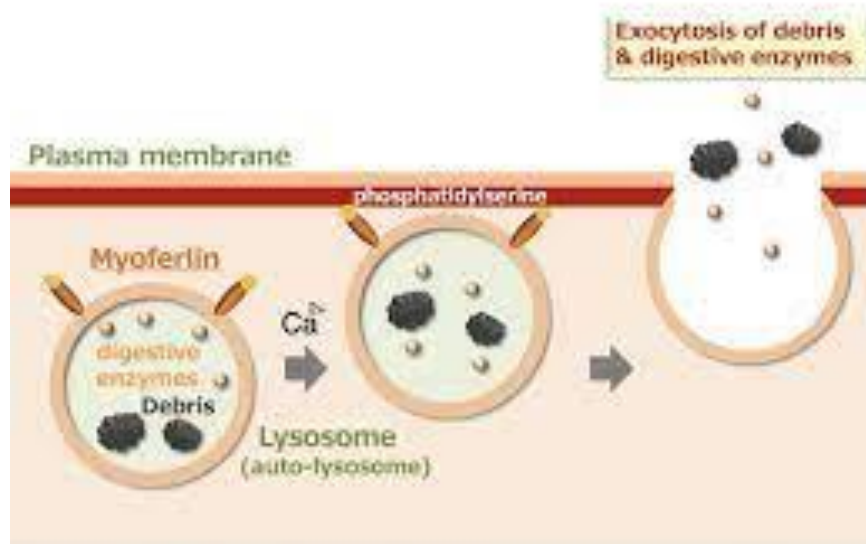
- Fagocytóza (hlavně u imunitních buněk)
- Endocytoza
- Autofagie



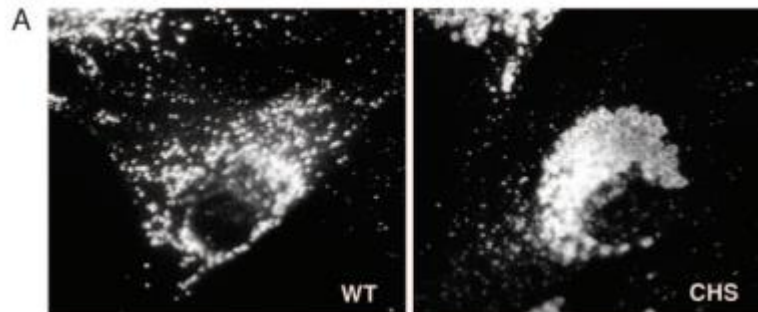
...Čili dokonce mohou pohltit a „zrecyklovat“ celé organely a vlastní buněčné struktury



Lysozomy „zbytkový neutralizovaný“ materiál po enzymatické digesci exportují vně buňky



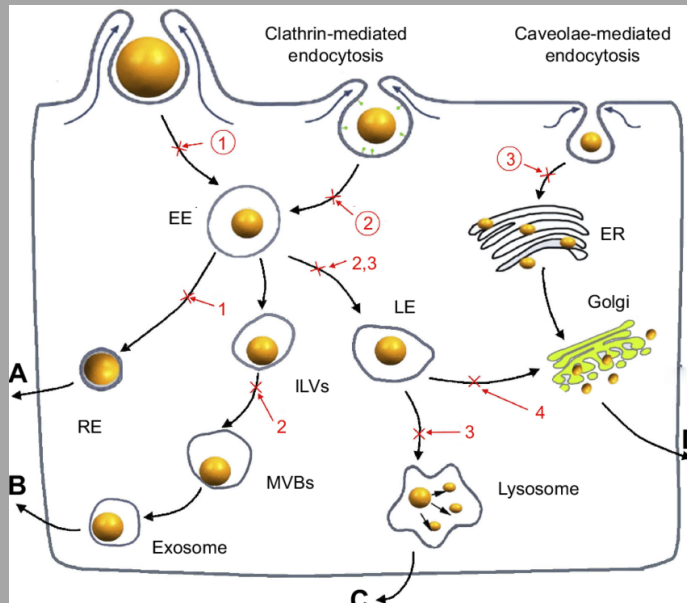
- Může nastat patologie např u Chediak-Higashi syndrome (buňka přeplněna late-lysozomy, nejde je vysypat ven)



Vsuvka3: Pro zajímavost

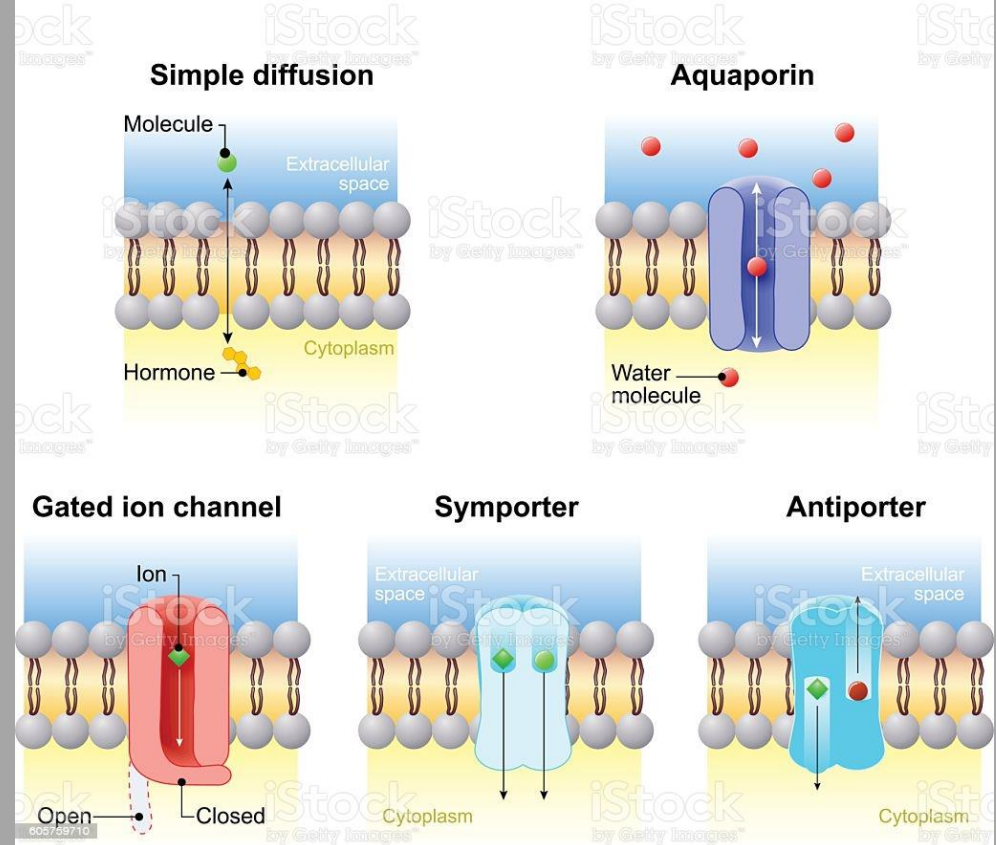
Naplést si prostou difúzi (např O₂), import kanálem (např glukóza) a import váčkem (např bakterie)

- Celkový přehled VSTUPU a VÝSTUPU látek **pomoci váčků:**

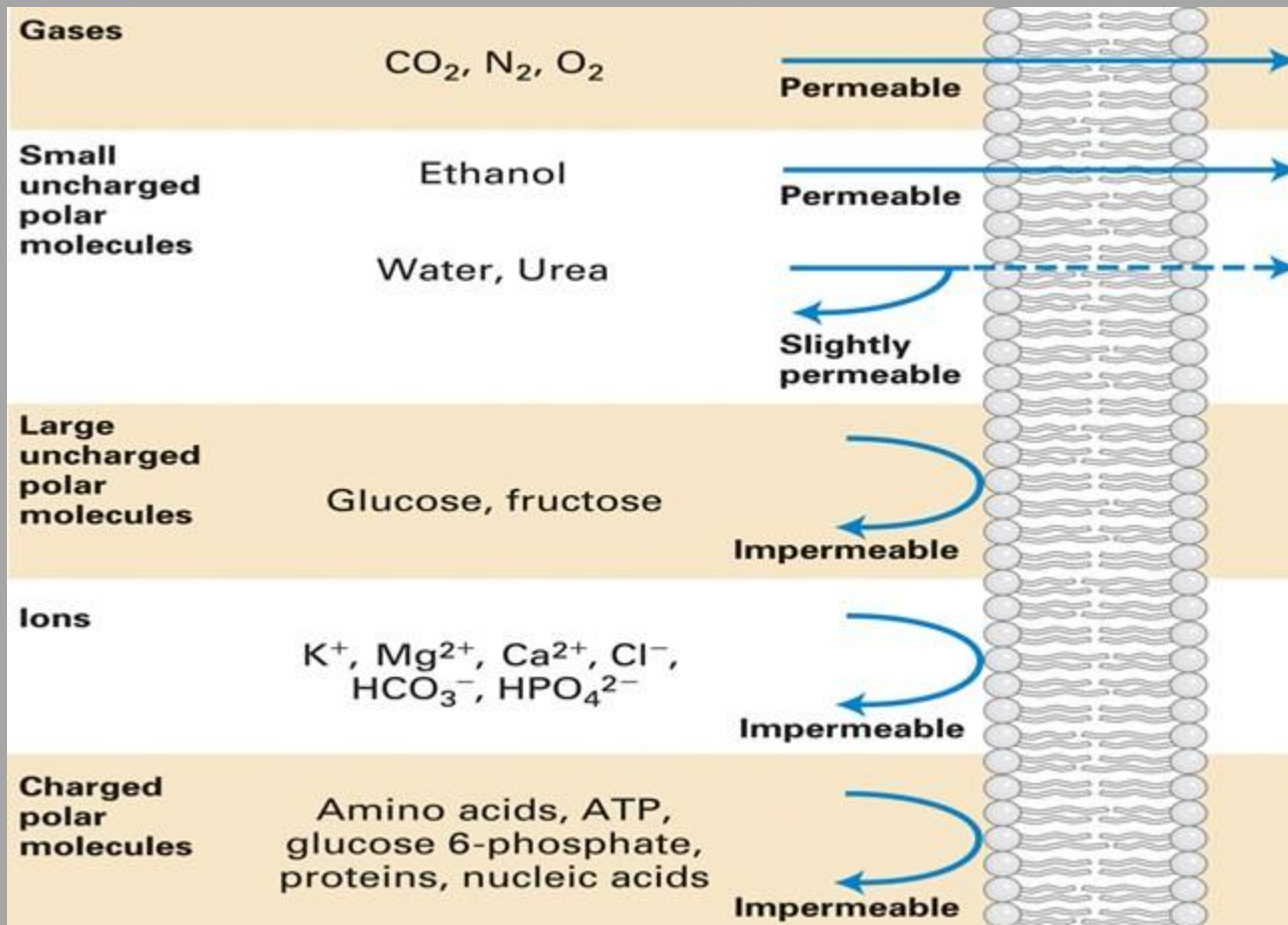


- Celkový přehled VSTUPU a VÝSTUPU látek pomoci **DIFUZE** a **kanálů:**

Membrane transporters



Proč nejde všechno jednoduše difuzí:



Nemoci spojené s lysozomy

- Lysosomální střádavá onemocnění jsou vzácné, dědičně podmíněné nemoci způsobené nedostatečnou aktivitou některého z lysosomálních enzymů, transportních proteinů či kofaktorů.
- První příznaky se mohou objevit časně po narození i v pozdní dospělosti, časně formy mívají těžký průběh s rychlou progresí a s infaustní prognózou.
- Onemocnění je multisystémové s trvalou progresí obtíží a s postižením různých orgánů či tkání.

Diagnózu definitivně potvrdíme průkazem nízké aktivity daného enzymu a/nebo molekulárně genetickým vyšetřením. Některé ze střádavých nemocí můžeme účinně léčit podáním rekombinantních enzymů formou pravidelných nitrožilních infuzí či omezením množství střádaného substrátu. U malého počtu pacientů s lysosomálním střádavým onemocněním je úspěšná transplantace kostní dřeně.

Gaucherova nemoc

- Gaucherova nemoc (Gaucher disease, GD) je dědičná porucha metabolismu s autosomálně recesivním typem dědičnosti, při které dochází k **lysosomálnímu střádání glukocerebrosidu** (glukosylceramidu) v buňkách makrofágového původu.
- Onemocnění je způsobeno nedostatečnou aktivitou β -glukocerebrosidázy (β -glukosidázy), lysosomálního enzymu, který štěpí glukocerebrosid na glukózu a ceramid.

- Podle klinického průběhu onemocnění se Gaucherova nemoc dělí na tři typy: non-neuronopatický typ I, akutní neuronopatický typ II a subakutní neuronopatický typ III.
- K typickým projevům onemocnění patří **hepatosplenomegalie**, bolesti kostí, **zvýšená krvácivost**, u dětí menší vzrůst a neprospívání.
- U nejčastějšího typu I (viscerálního) je zásadní včasné zahájení enzymatické substituční léčby (enzyme replacement therapy, ERT). V současné době je v ČR k dispozici imigluceráza (Cerezyme®)
- Další možností léčby je léčba založená na snížení syntézy substrátu (substrate reduction therapy, SRT).
- Léčba chaperony je dosud aplikována pouze v rámci klinických studií. Jde o malé molekuly, které jsou schopny vazby na defektní enzym v endoplazmatickém retikulu. Tím modifikují jeho terciární strukturu
- Další možnosti léčby jako transplantace kostní dřeně, kmenových buněk či genová terapie nejsou u Gaucherovy nemoci využívány pro nedostatečný účinek a množství závažných nežádoucích účinků.

Parkinsonova nemoc

- Klíčovou etapou molekulární patogeneze PN je změna nativní prostorové konformace α -synukleinu se vznikem složitějších β -struktur a neurotoxických oligomerů, jejich další fibrilizace a tvorba rostoucích cytoplazmatických agregátů

Vzniklo několik teorií původu nemoci, některé jsou spojeny s lysozomy:

- **PRIONOVÁ TEORIE** — Neexistuje zatím žádný přímý důkaz, že u nemocných s PN dochází k přenosu patologického alfa-synukleinu z jiného člověka či zvířete, ať již z potravy (nejvíce „infekční“ je nervová tkáň, především mozek) či jinak –
- **Projevem traumatické encefalopatie**, jež vzniká buď v důsledku četných opakovaných otřesů mozku v rizikových skupinách („encephalopathia pugilistica“ aj.) nebo v důsledku těžkého (včetně jednorázového) traumatického poškození bazálních ganglií a/
- **LYSOZOMOVÁ TEORIE**

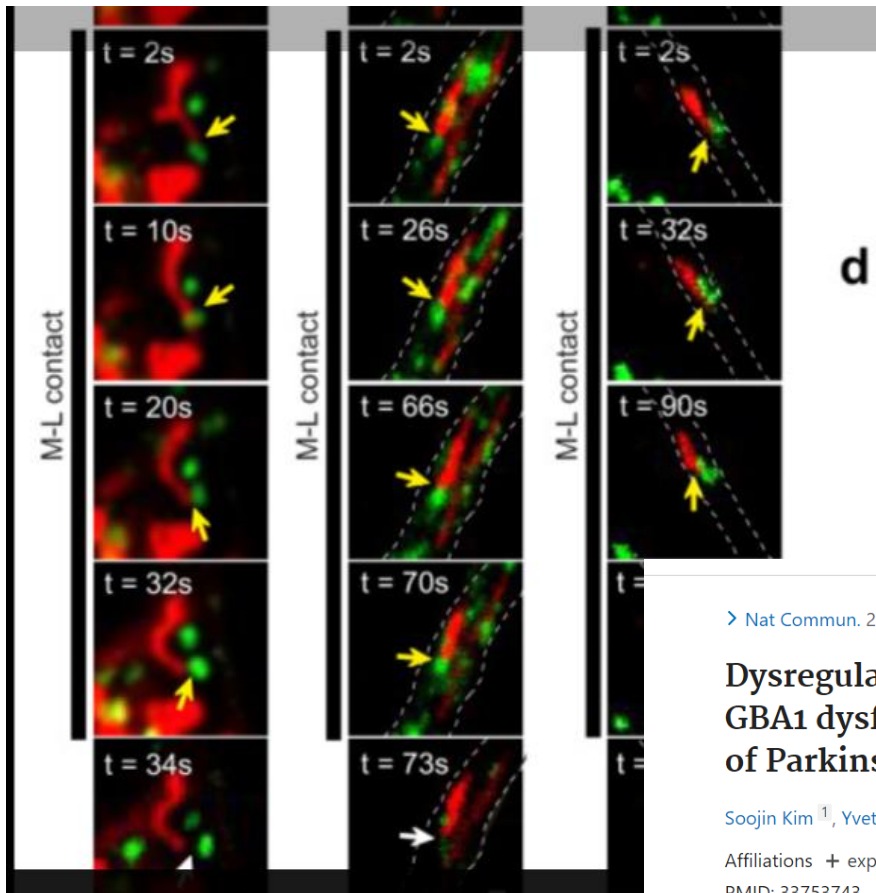
Podtypy PN:

- **PARK8** – autozomálně dominantní forma, je podmíněna mutacemi v genu *LRRK2*. Gen *LRRK2* (Leucine- Rich Repeat Kinase 2) má mimořádně velký význam při vzniku PN v celkové populaci. Bylo prokázáno, že mutace v něm podmiňují 1–7 % všech sporadických a familiárních případů PN v evropských populacích a 20–40 % případů v některých populacích regionů Blízkého východu a Středomoří. Celkově jsou mutace *LRRK2* v současnosti posuzovány jako nejčastější genetická příčina familiární PN na celém světě (~7 %) [99,100]. Asi 4–5 % familiárních a okolo 1–2 % sporadických případů PN v evropských populacích souvisí s mutací G2019S, kdežto v Asii je nejčastější varianta G2385R. Bílkovinný produkt genu, dardarin, je cytoplazmatická GTP- vázaná kináza,

pravděpodobně zapojená do zpracování neuronálních **bílkovin**
a fungování mitochondrií.

- **PARK17** – první genetická forma PN, jejíž gen *VPS35* **Bílkovina VPS35 je složkou složitého komplexu asociovaného s cytozolovým povrchem endozomů a zprostředkujícího retrogradní transport mezi endozomy a Golgiho retikulem** [88]. V souvislosti s tím lze předpokládat, že mutace genu *VPS35* jsou doprovázeny poruchami endozomálně **lysozomálního** transportu a neuronální homeostázy.

Další nové *In vitro* mikroskopické pozorování: Patologie lysozomů při vzniku Parkinsonovy nemoci



Odborná publikace z roku 2021

> Nat Commun. 2021 Mar 22;12(1):1807. doi: 10.1038/s41467-021-22113-3.

Dysregulation of mitochondria-lysosome contacts by GBA1 dysfunction in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease

Soojin Kim¹, Yvette C Wong¹, Fanding Gao¹, Dimitri Krainc²

Affiliations + expand

PMID: 33753743 PMCID: PMC7985376 DOI: 10.1038/s41467-021-22113-3

[Free PMC article](#)

FULL TEXT LINKS

nature publishing group

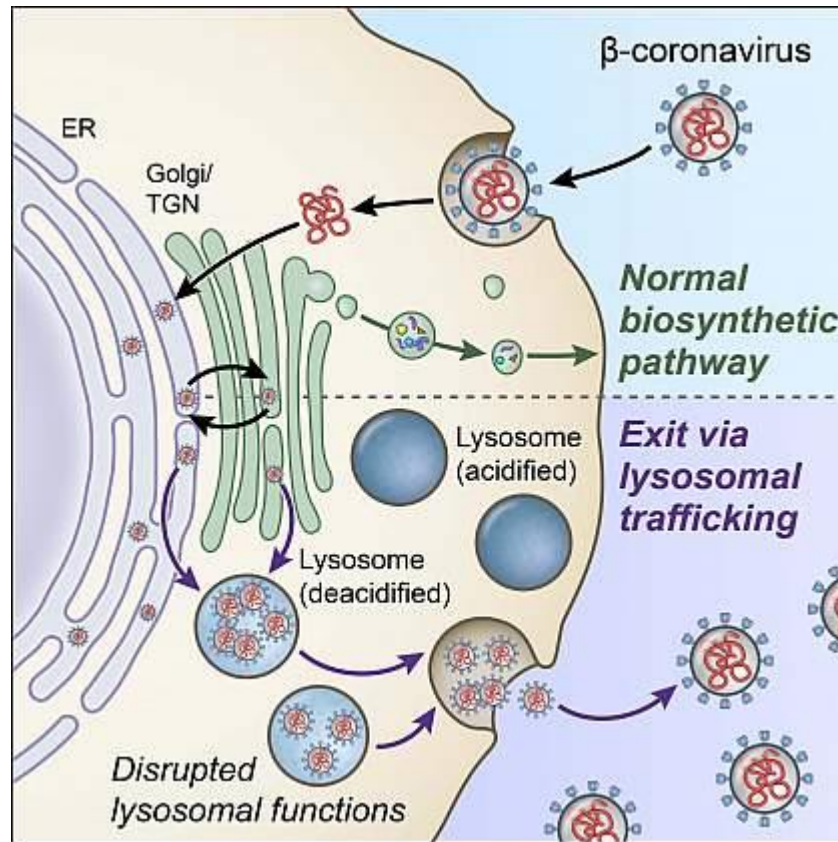
PMC **FREE** Full text

ACTIONS

Cite

Favorites

Poslední aktuální zajímavost k lysozomům : SARS vir (po své replikaci a složení kapsidů) může zneužít lysosomovou kaskádu k invazi vně buňky (nemusí jít jako „normal biosynthesis pathway“ přes Golgi systém)



<https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/coronaviruses-hijack-lysosomes-exit-cells>

Peroxisomy

- Nejsou vytvářeny v Golgiho systému (narozdíl od lysozomů) !!
- Dělí se sami (self-replication organelles) podobně jako mitochondrie
- Podobně jako lysozomy obsahují oxidativní enzymy

Basal take-home-message

- *Mitochondrie*: Zajištění energii pro buňku.
- *Endoplazmatické reticulum*: Syntetizuje uhlohydráty a lipidy
- *Ribosomy*: Podílí se na syntéze proteinů.
- Golgiho aparát: upravuje proteiny vzniklé v ER a je funkčně spojen s lysozomy
- Lysozomy – váčky, enz. digesce, mění se v „late lysozom a exportuje nepotřebné z buňky ven
- Peroxisomy – enzymatická digesce (hlavně peroxid)

- *Cytoskeleton*: Síť vláken, která podporují buňku.
- *Centrioly*: Pomoc při organizaci montáže mikrotubulů.