



Buněčné membrány

Čtyři nejdůležitější skupiny malých organických molekul v buňkách

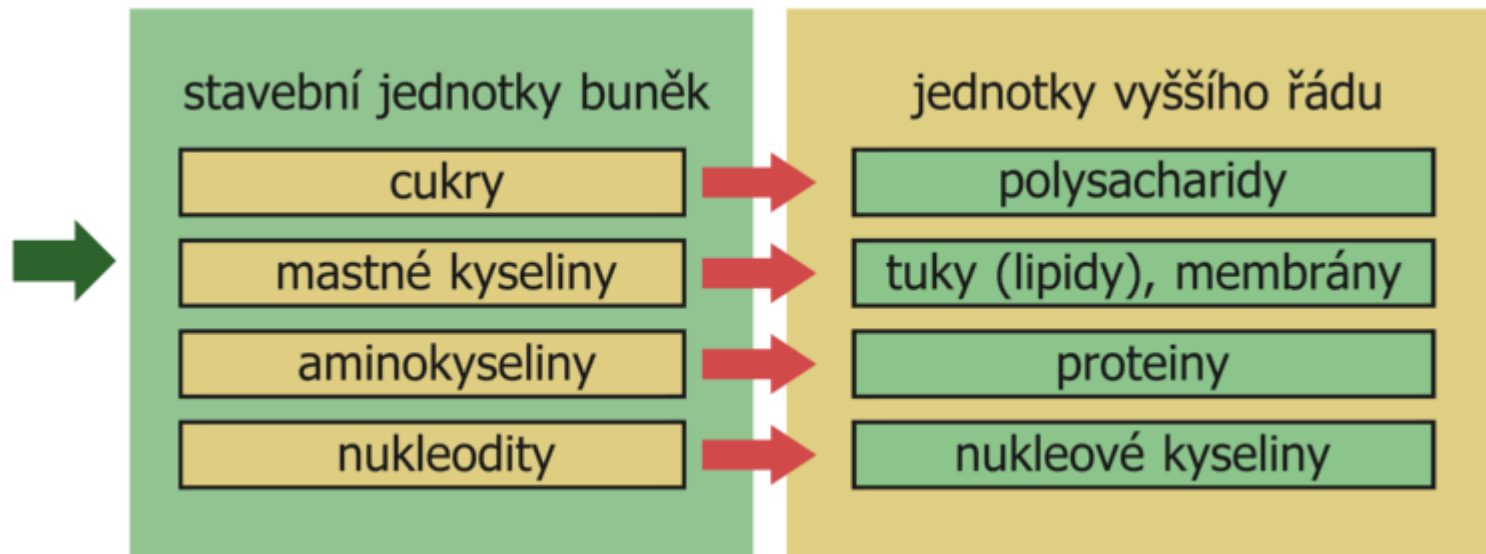


TABLE 2-3 The Approximate Chemical Composition of a Bacterial Cell

	PERCENT OF TOTAL CELL WEIGHT	NUMBER OF TYPES OF EACH MOLECULE
Water	70	1
Inorganic ions	1	20
Sugars and precursors	1	250
Amino acids and precursors	0.4	100
Nucleotides and precursors	0.4	100
Fatty acids and precursors	1	50
Other small molecules	0.2	~300
Macromolecules (proteins, nucleic acids, and polysaccharides)	26	~3000

STRUCTURÁLNÍ ÚLOHA FOSFOPIDŮ v BUŇKÁCH



**MEMBRANOVÉ
SYSTÉMY
a buněčné
kompartmenty**

**Protientropické
důsledky**



NEODMYSLITELNÉ od BUNĚČNÝCH FUNKCÍ

Kompartmenty:

Funkčně nebo prostorově oddělené soubory prvků (složek)

Důsledek kompartmentace (existence jednotlivých kompartmentů) prvky (např. látky nebo buňky) jsou nerovnoměrně rozděleny.

Příklady:

Všechny membránami ohraničené struktury mají (z hlediska rozdělení látek) „své vnitřní prostředí“ – selektivně akumulují nebo zadržují určité látky proti koncentračnímu spádu.

Už tímto prostým faktem jsou některé reakce umožněny, jiným může být zabráněno.

Tato **protientropická distribuce molekul** v buňce směřující proti neuspořádanosti má velký význam pro buňčný metabolismus a regulace.

Umožňuje ji právě

existence buněčných membrán – jeden ze základů pro existenci biologických systémů

Phospholipid structure and the orientation of phospholipids in membrane

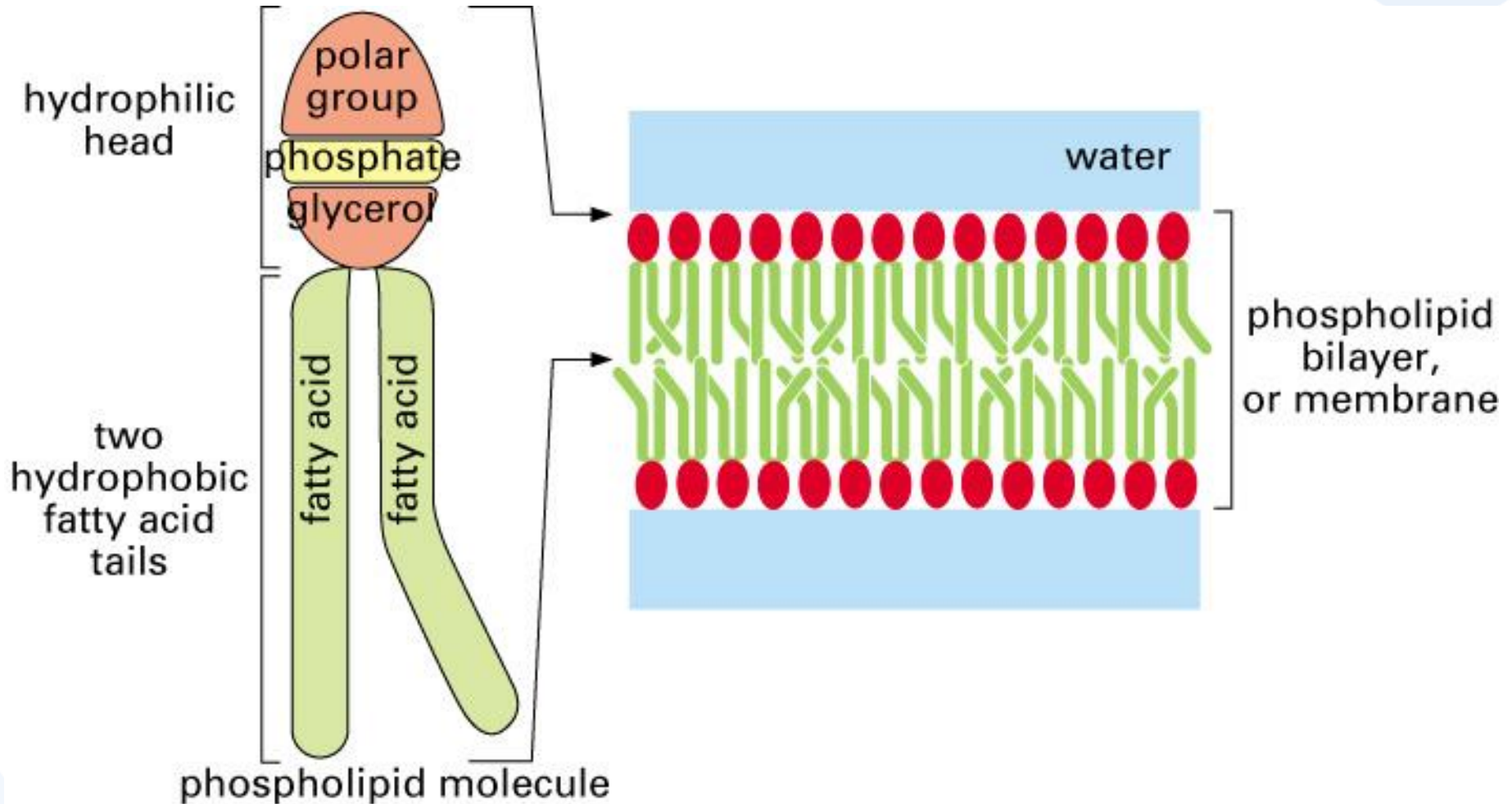
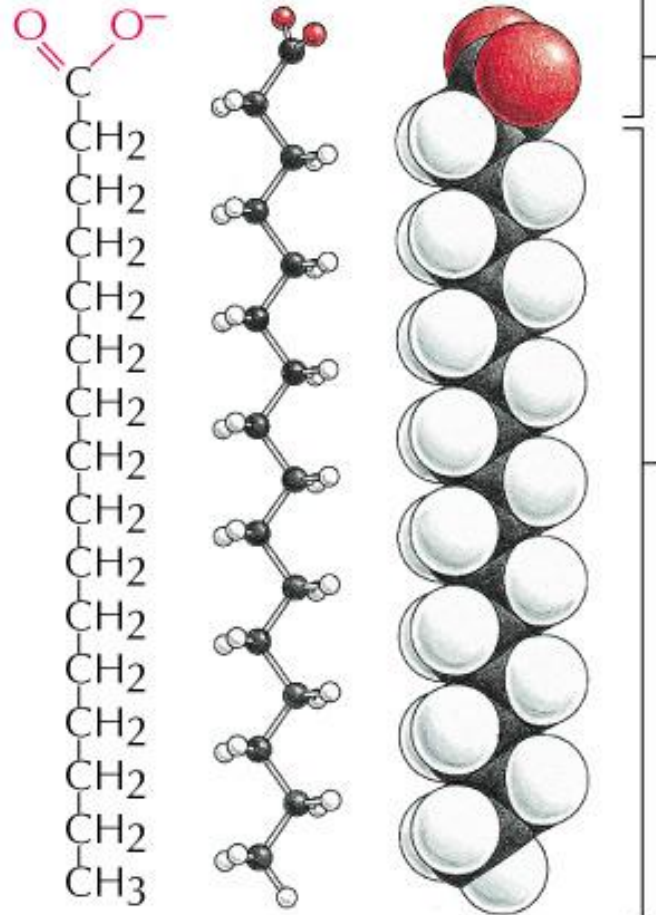


Figure 2-22. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

A fatty acid

hydrophilic carboxylic acid head



hydrophobic hydrocarbon tail

(A)

(B)

(C)

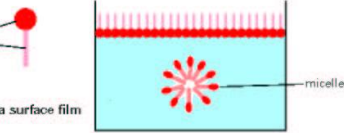
C-16

(k. palmitová)

Figure 2-21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

LIPID AGGREGATES

Fatty acids have a hydrophilic head and a hydrophobic tail.



In water they can form a surface film or form small micelles.

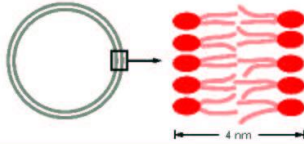
Their derivatives can form larger aggregates held together by hydrophobic forces:

Triglycerides can form large spherical fat droplets in the cell cytoplasm.



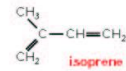
200 nm or more

Phospholipids and **glycolipids** form self-sealing lipid bilayers that are the basis for all cell membranes.



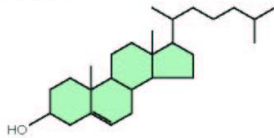
OTHER LIPIDS

Lipids are defined as the water-insoluble molecules in cells that are soluble in organic solvents. Two other common types of lipids are steroids and polyisoprenoids. Both are made from isoprene units.

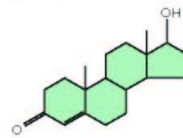


STEROIDS

Steroids have a common multiple-ring structure.



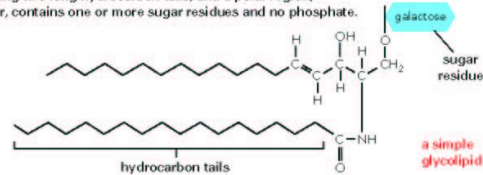
cholesterol—found in many membranes



testosterone—male steroid hormone

GLYCOLIPIDS

Like phospholipids, these compounds are composed of a hydrophobic region, containing two long hydrocarbon tails, and a polar region, which, however, contains one or more sugar residues and no phosphate.



POLYISOPRENOIDS

long-chain polymers of isoprene



dolichol phosphate—used to carry activated sugars in the membrane-associated synthesis of glycoproteins and some polysaccharides

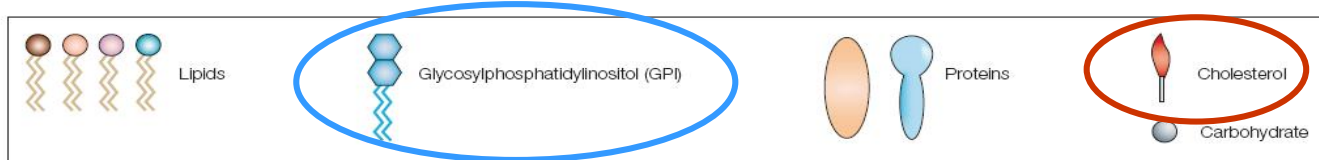
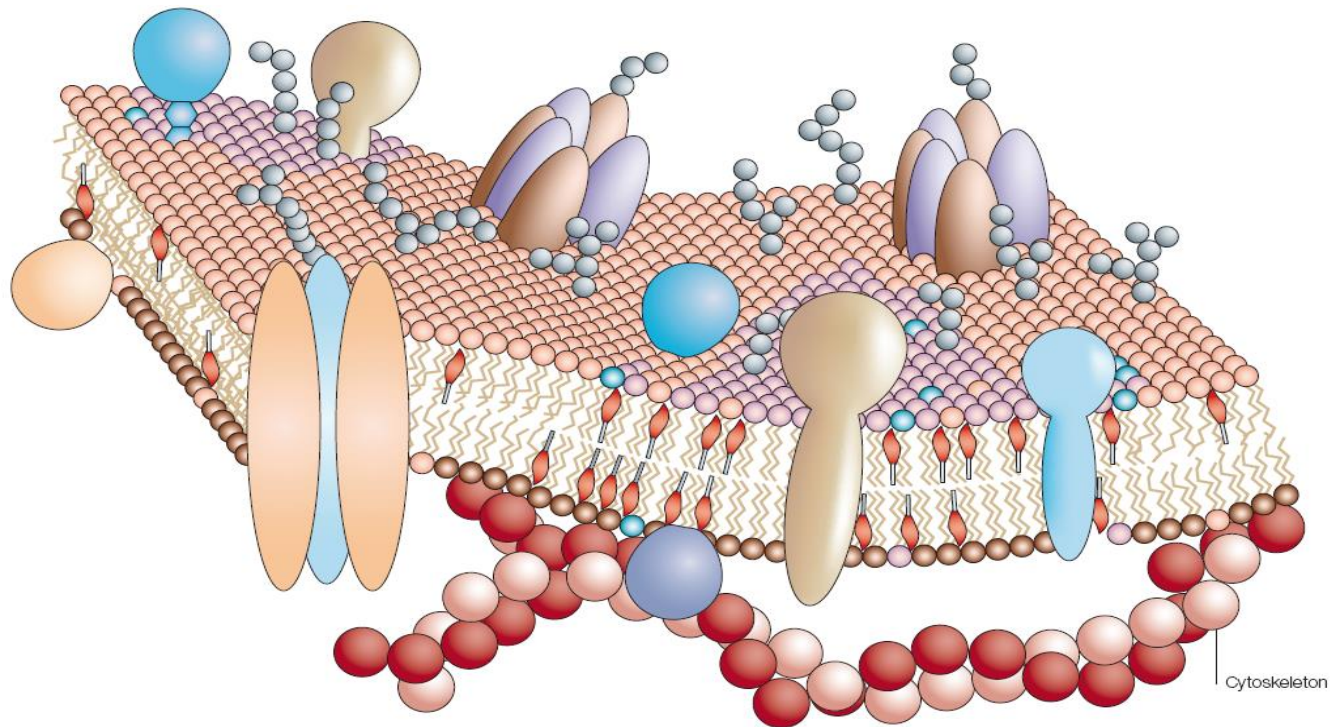


Figure 2 | **The Fluid-Mosaic-Model of the cell membrane.** Like a mosaic, the cell membrane is a complex structure made up of many different parts, such as proteins, phospholipids and cholesterol. The relative amounts of these components vary from membrane to membrane, and the types of lipids in membranes can also vary.

Pietzsch J et al.,
Nature Reviews,
October 2004

Zajištění většiny biologických funkcí se neobejde bez unikátních interakcí lipidových komponent ¹⁾ s dalšími biologicky významnými molekulami. Jejich modulace mohou významně měnit intenzitu a také směr sign. transdukce

1) např. tzv. **lipidových raftů** – membránových **lipidových mikrodomén** obohacených o **glykosfingolipidy a cholesterol**

„Úloha lipidů ve fyziologii a patofyziologii buněk“

POTRAVA: Základní podmínka existence, zdroj živin (E),
základ veškerých regulací

Významné je

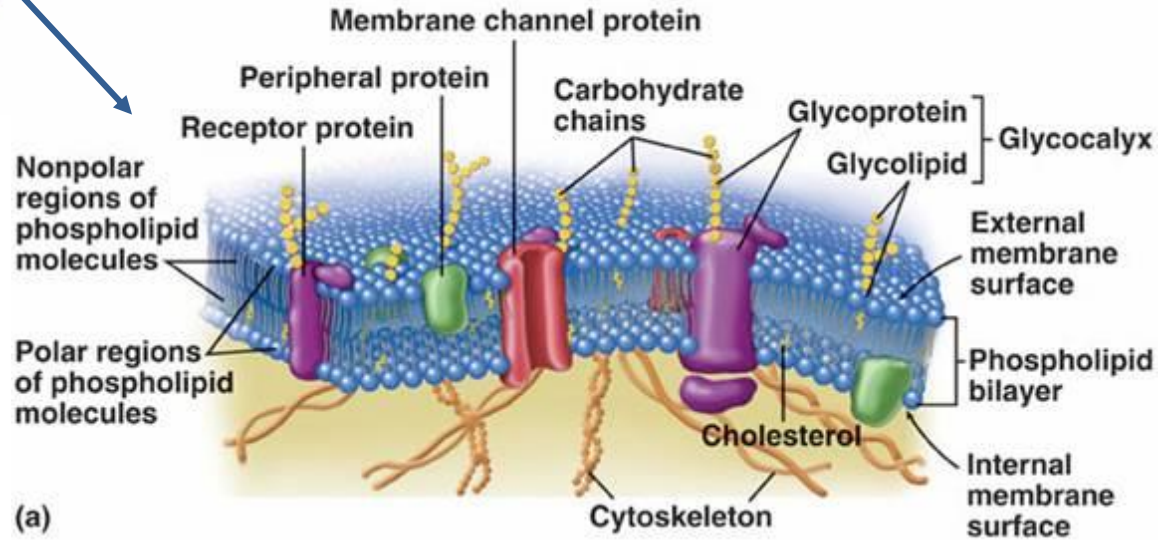
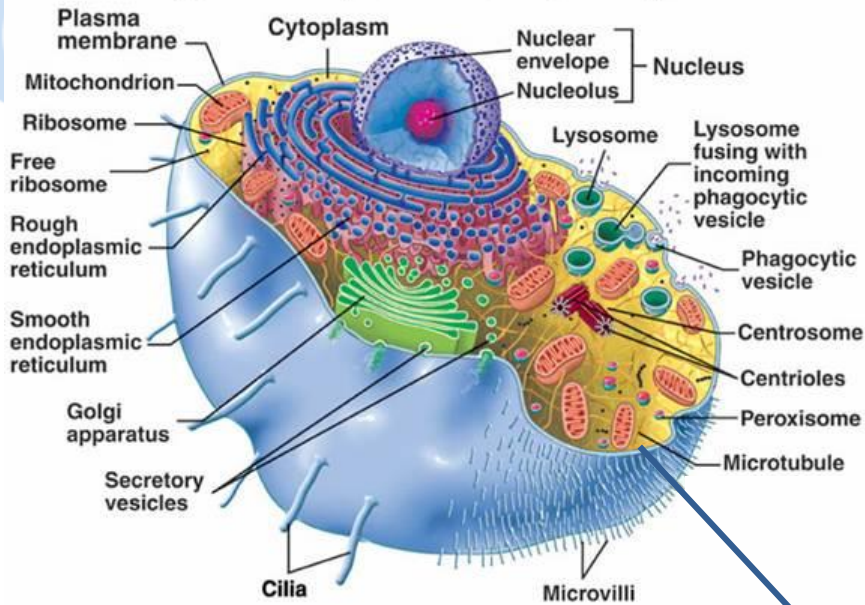
Složení (kvalita)

Množství

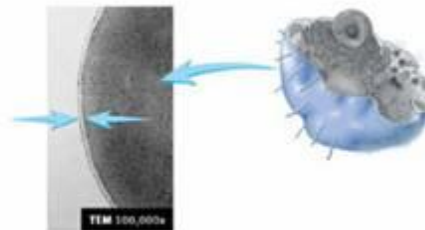
Časové rozložení

Tyto faktory modulují nejen metabolismus, ale i
růstové vlastnosti tkání.

FOSFOLIPIDY vs. NEUTRÁLNÍ TUKY

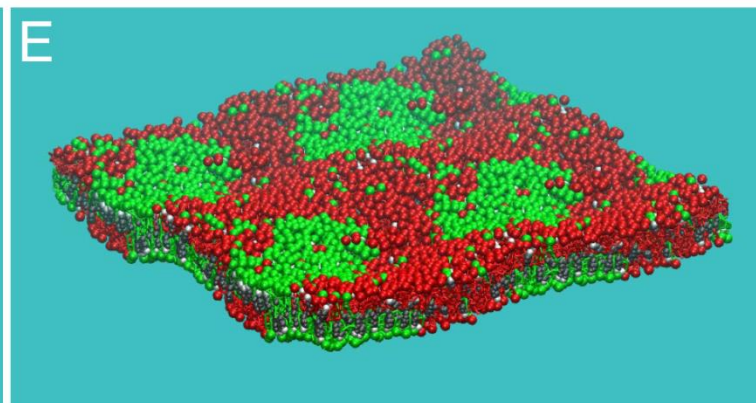
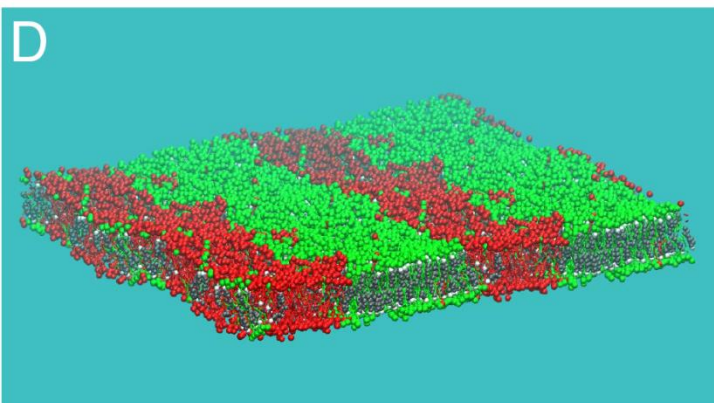
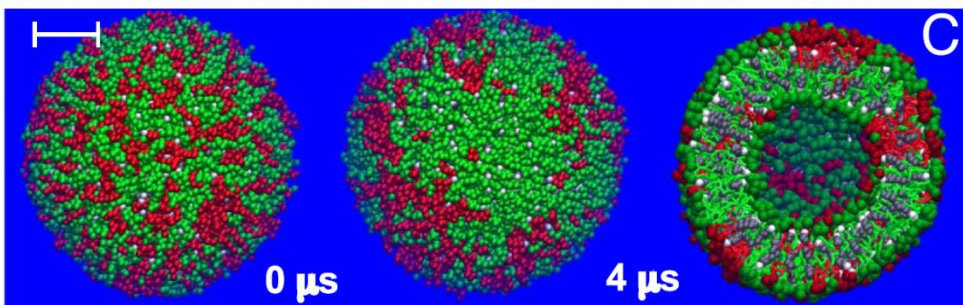
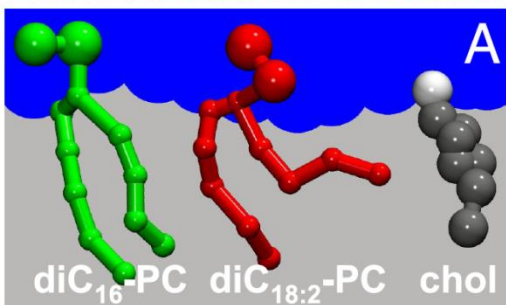
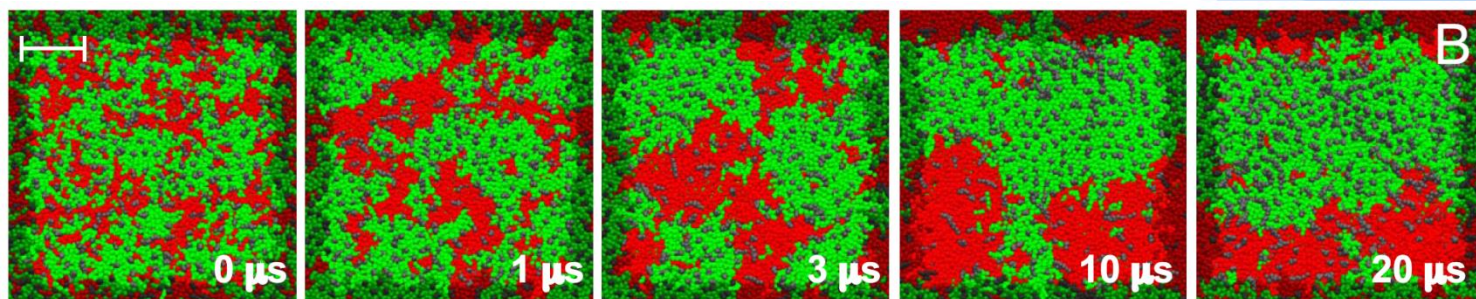


(a)



(b)

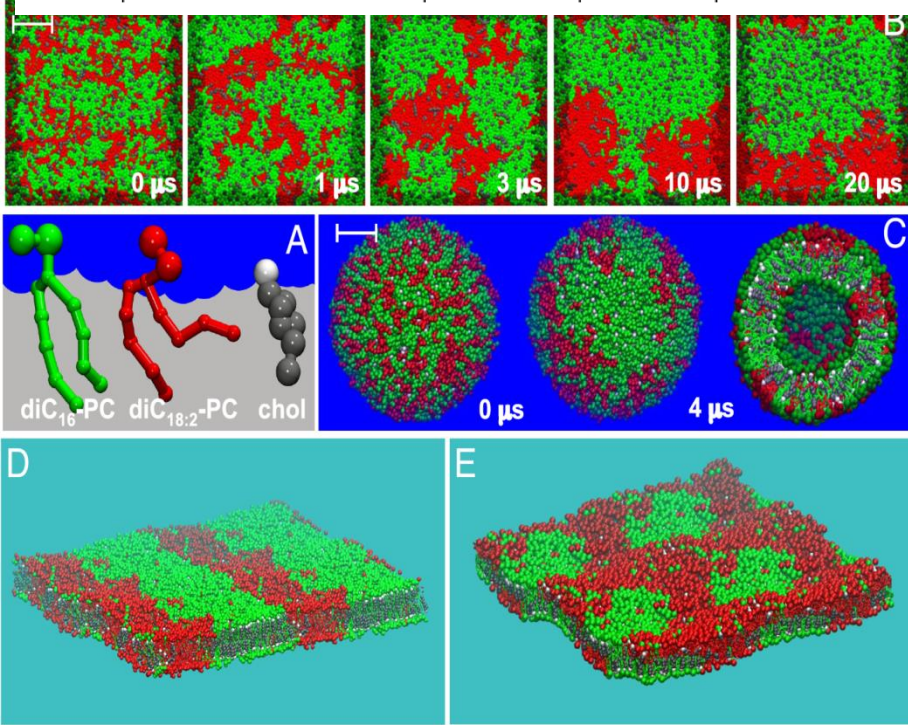
Dynamický charakter biologických membrán (model)



PC - fosfatidylcholin
diC 16 – k. palmitová
diC 18:2 – k. linoleová
chol - cholesterol

Dynamický charakter biologických membrán (model)

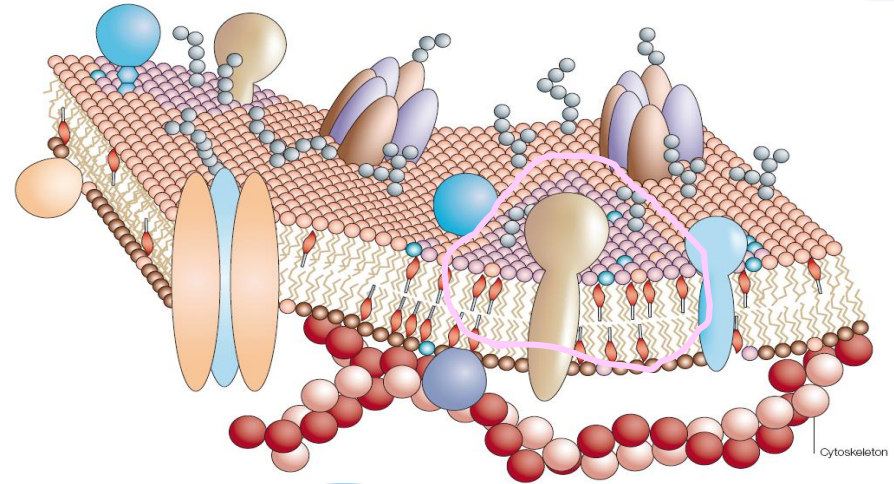
PNAS | November 11, 2008 | vol. 105 | no. 45 | 17367–17372



PC - fosfatidylcholin
 diC 16 – k. palmitová
 diC 18:2 – k. linoleová
 chol - cholesterol

Červená – nenasycené lipidy
 Zelená - nasycené lipidy

A - planární rozložení
 C - liposom



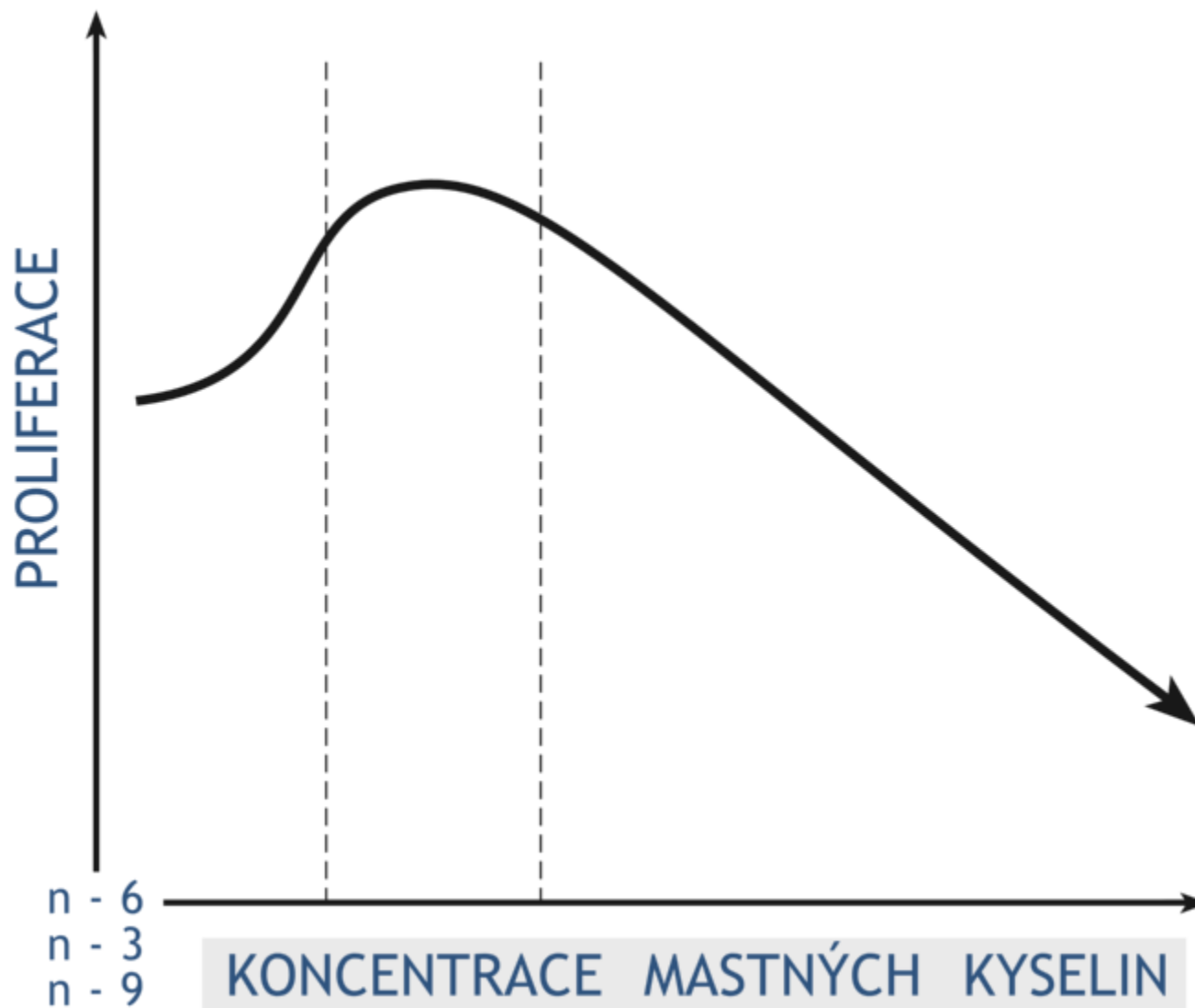
Zajištění většiny biologických funkcí se neobejde bez unikátních interakcí lipidových komponent jako jsou VNMK s dalšími biologicky významnými molekulami.



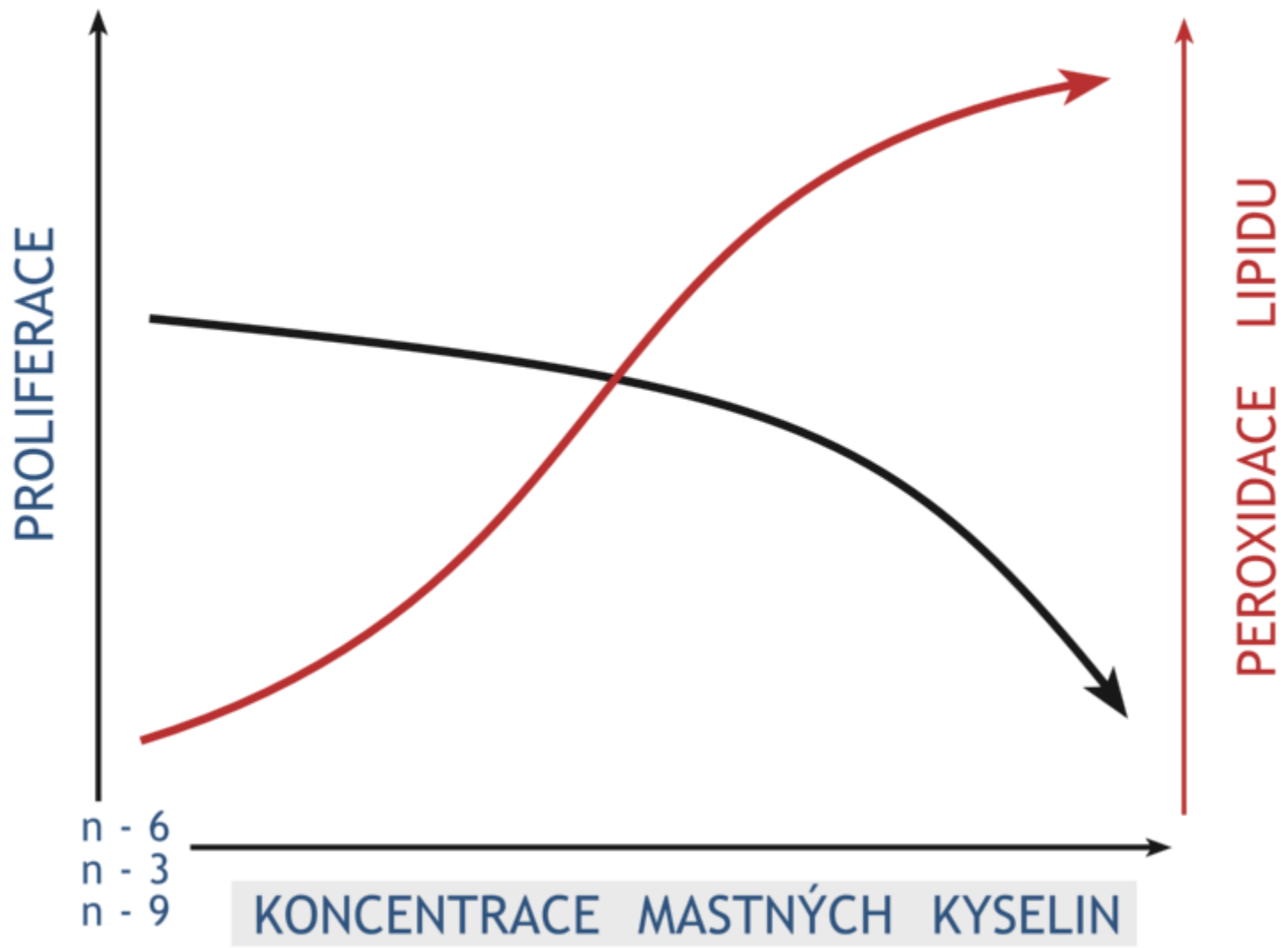
VNMK jsou součástí lipidových raftů:
 membránových mikrodomén obohacených o glykosfingolipidy a cholesterol

Jejich modulace mohou významně měnit intenzitu a také směr signálové transdukce

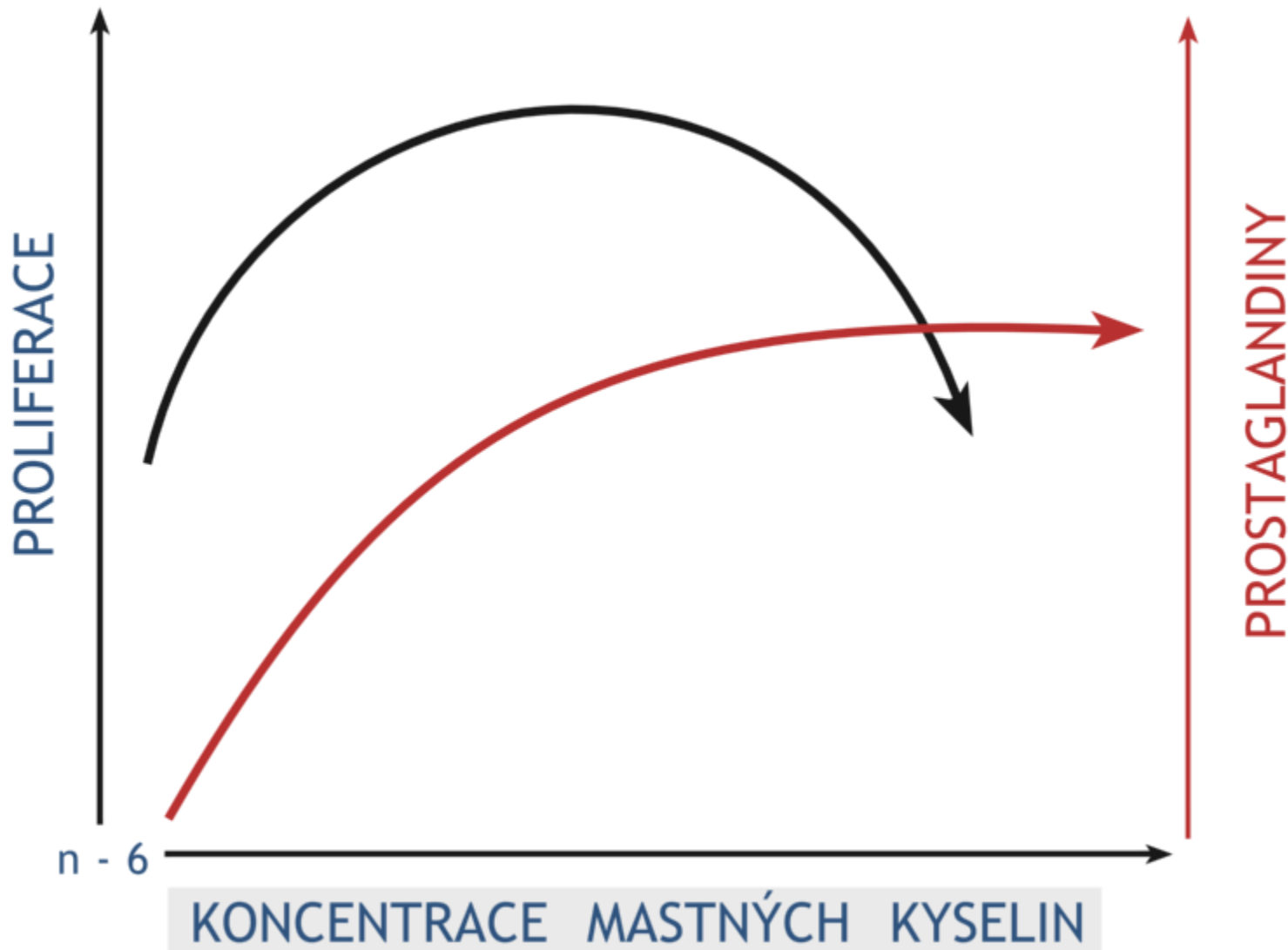
Pietzsch J et al., Nature Reviews, October 2004



D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984



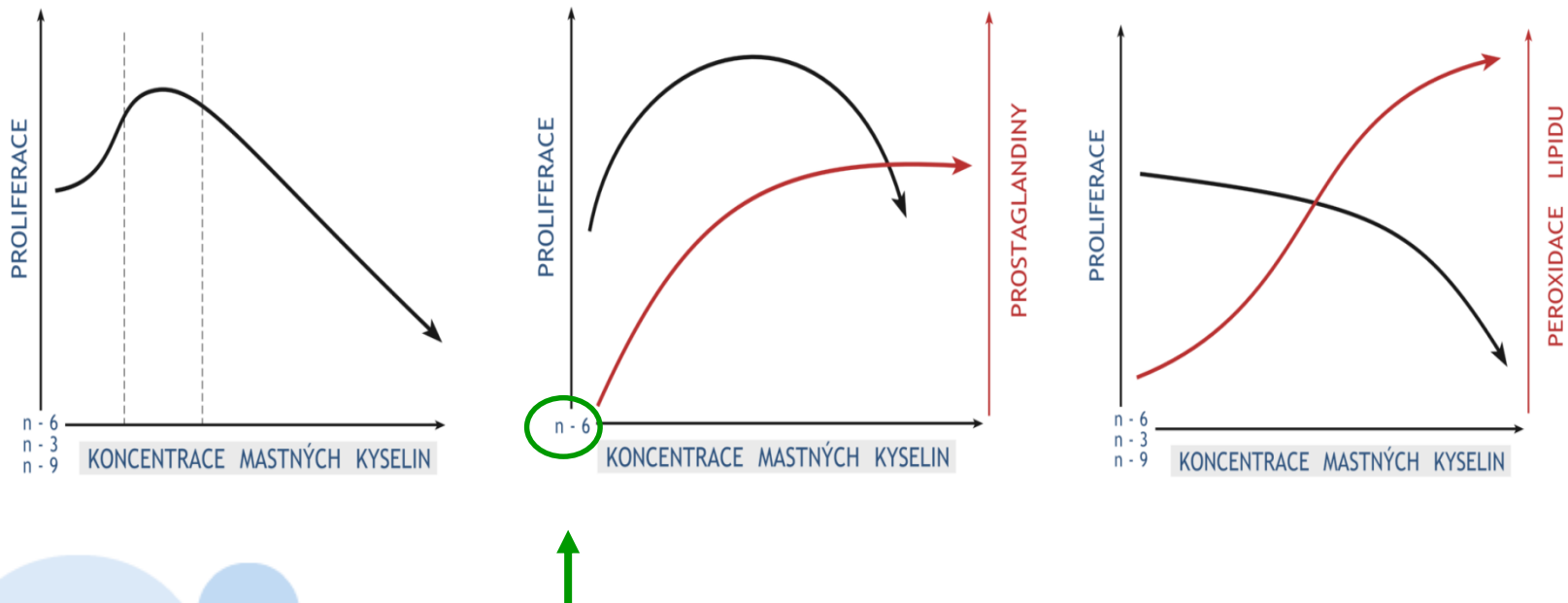
D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984



D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984

VLIV KONCENTRACE NENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN NA PROLIFERACI NÁDOROVÝCH (leukemických) BUNĚK (shrnutí do r. 1985)

(„FATTY ACID PARADOXES“)



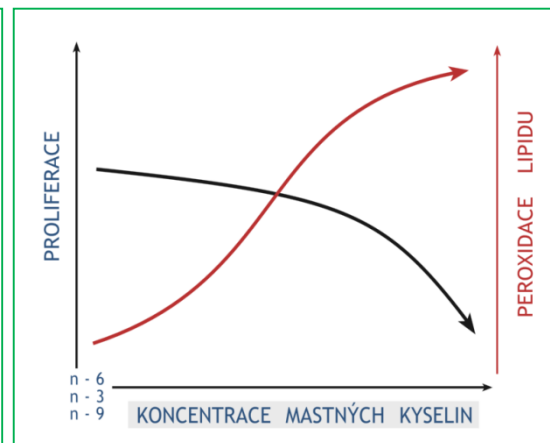
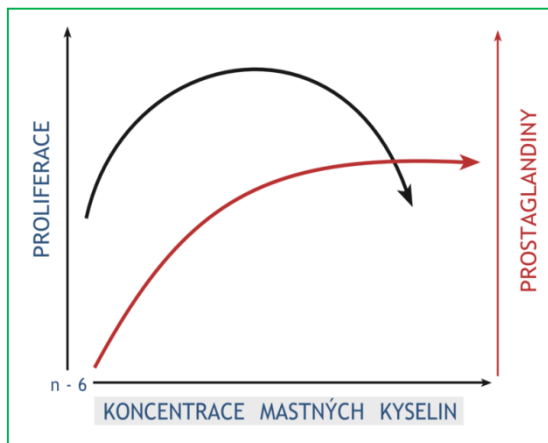
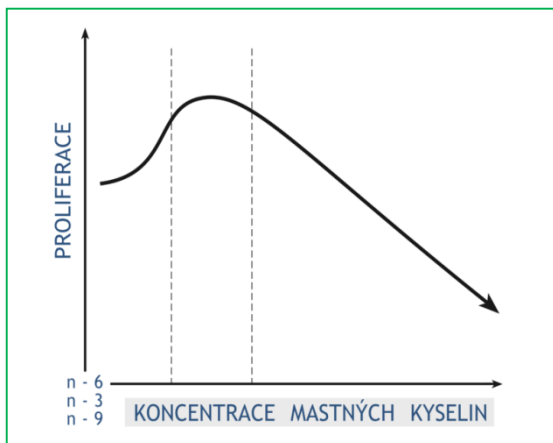
D. G. Cornwell and N. Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6,
1984

Spektrum eikosanoisũ

Efekty závisí na koncentraci – další závěry z oblasti nádorové problematiky:

VLIV KONCENTRACE NENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN NA PROLIFERACI NÁDOROVÝCH BUNĚK – shrnutí (do r. 1985)

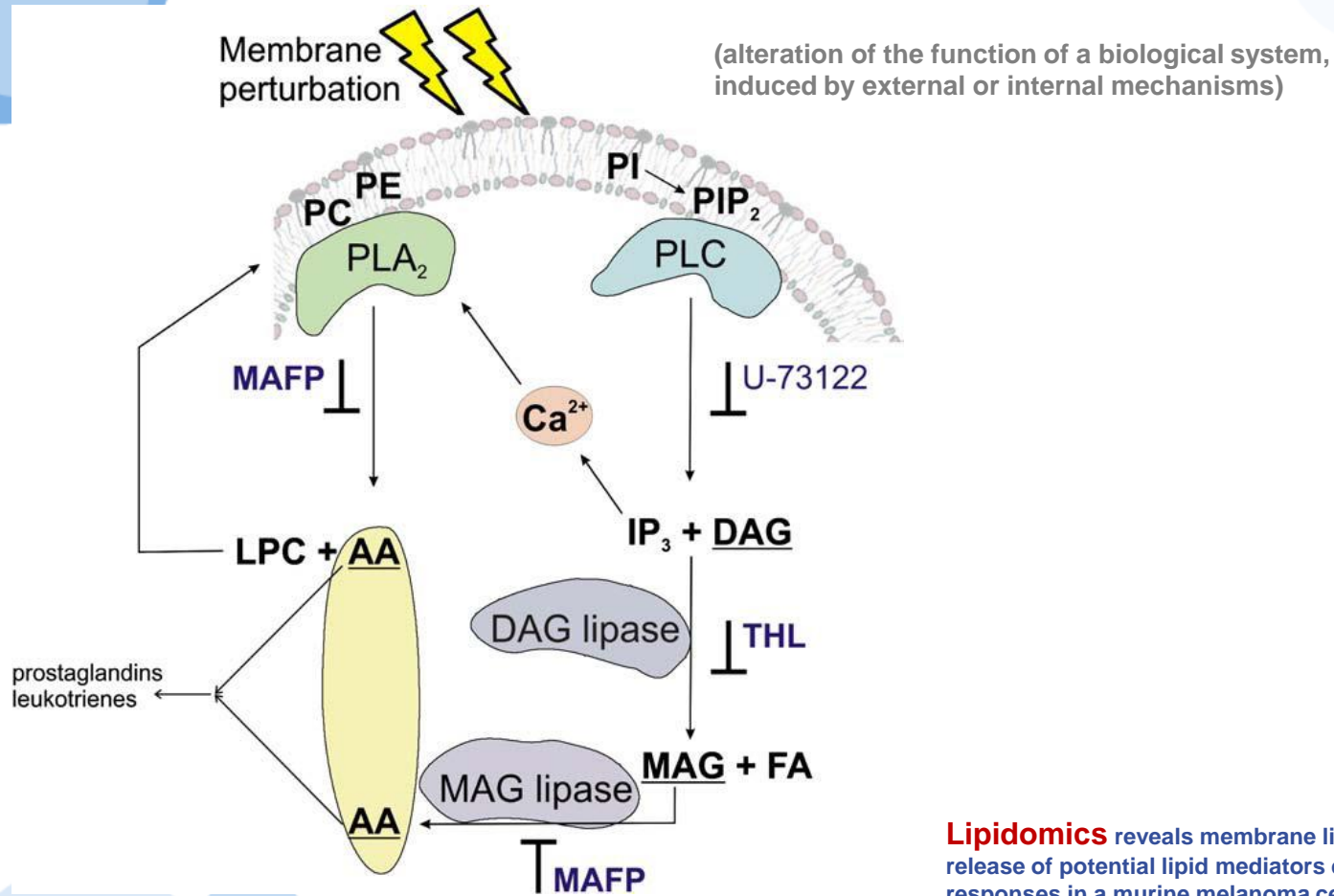
(„FATTY ACID PARADOXES“)



(VNMK mohou generovat jak \oplus , tak \ominus signál na proliferaci)

D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984

Funkční změny vyvolané vnějšími podněty

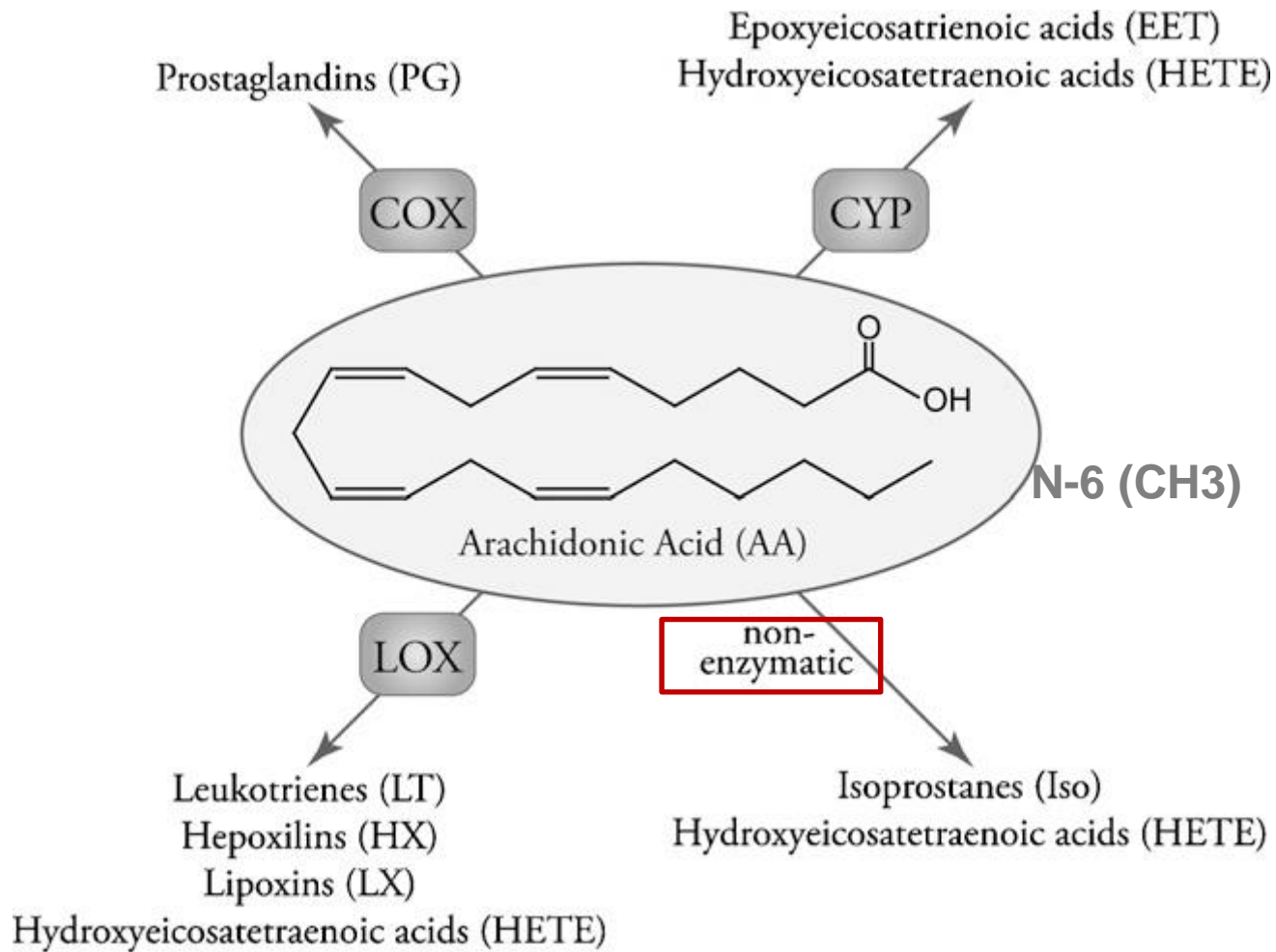


Overview of the potential arachidonic acid releasing pathways, applied inhibitors and detected lipid intermediates (underlined). Note that DAG, AA and Ca²⁺ are known Hsp upregulators.

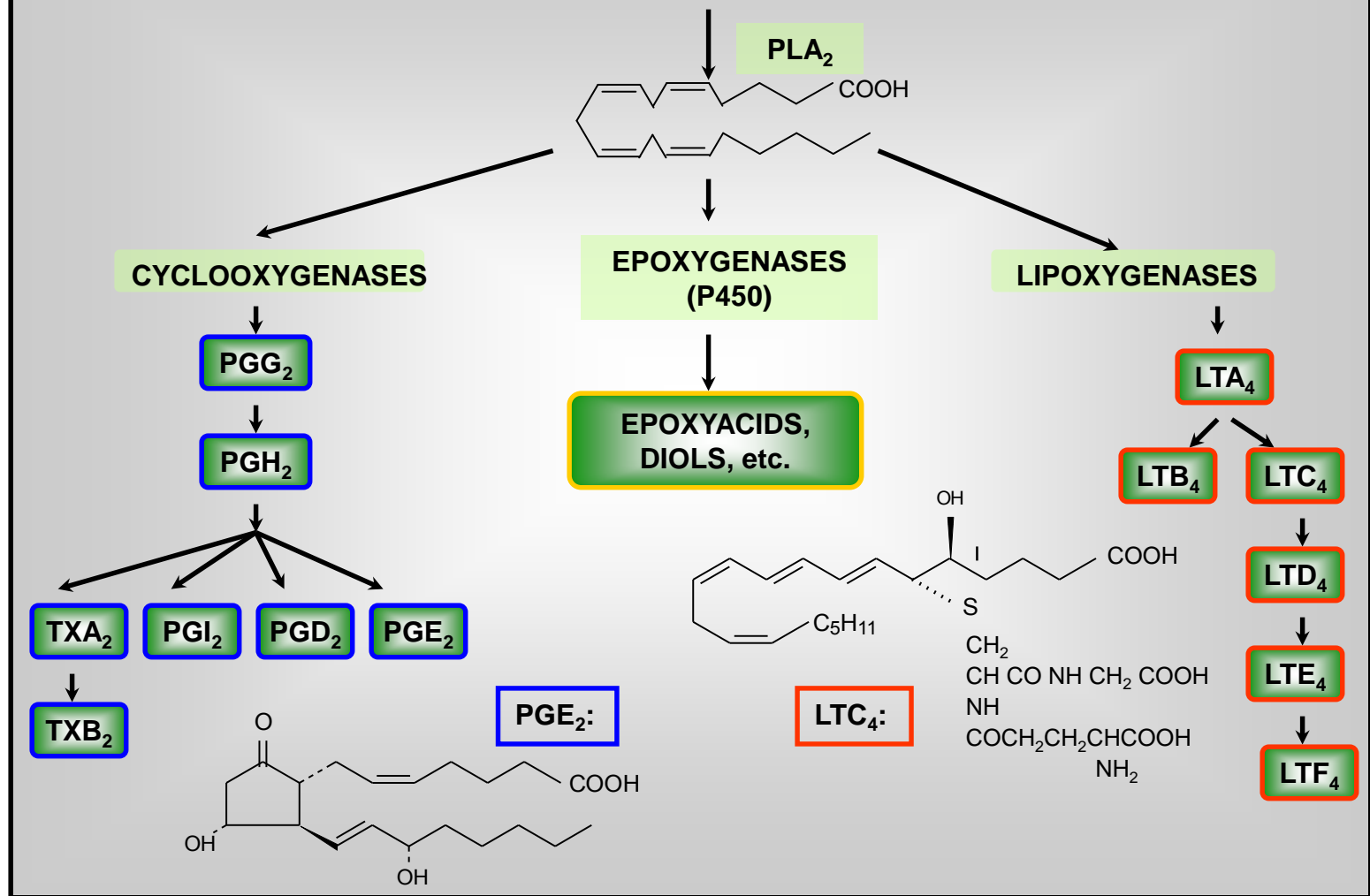
Lipidomics reveals membrane lipid remodelling and release of potential lipid mediators during early stress responses in a murine melanoma cell line

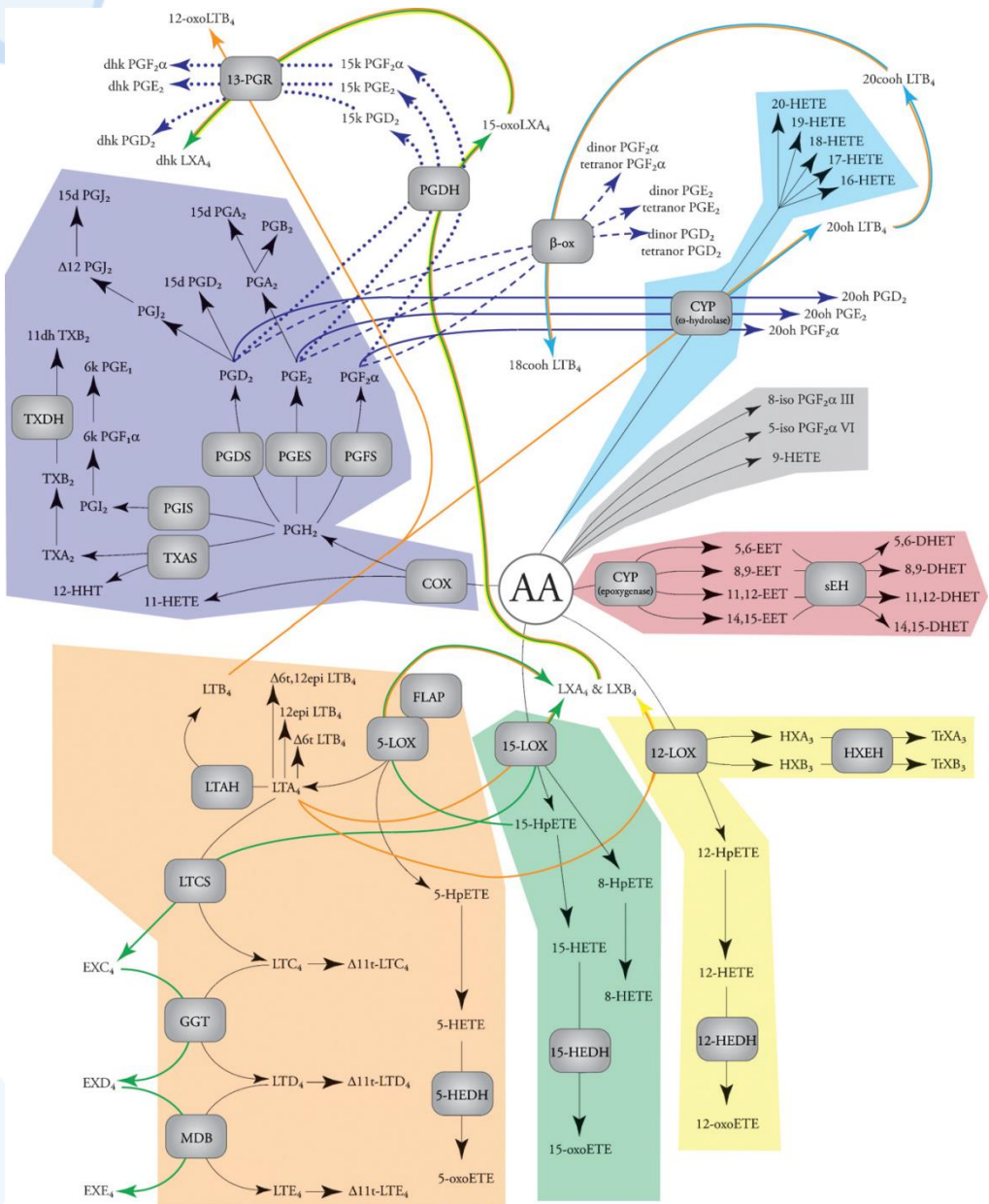
Gábor Balogh a, Mária Péter a, Gerhard Liebisch b, Ibolya Horváth a, Zsolt Török a, Enikő Nagy a, Andriy Maslyanko a, Sándor Benkő c, Gerd Schmitz b, John L. Harwood d, László Vígh a, *Biochimica et Biophysica Acta xxx (2010) xxx–xxx*

Čtyři cesty metabolické přeměny AA



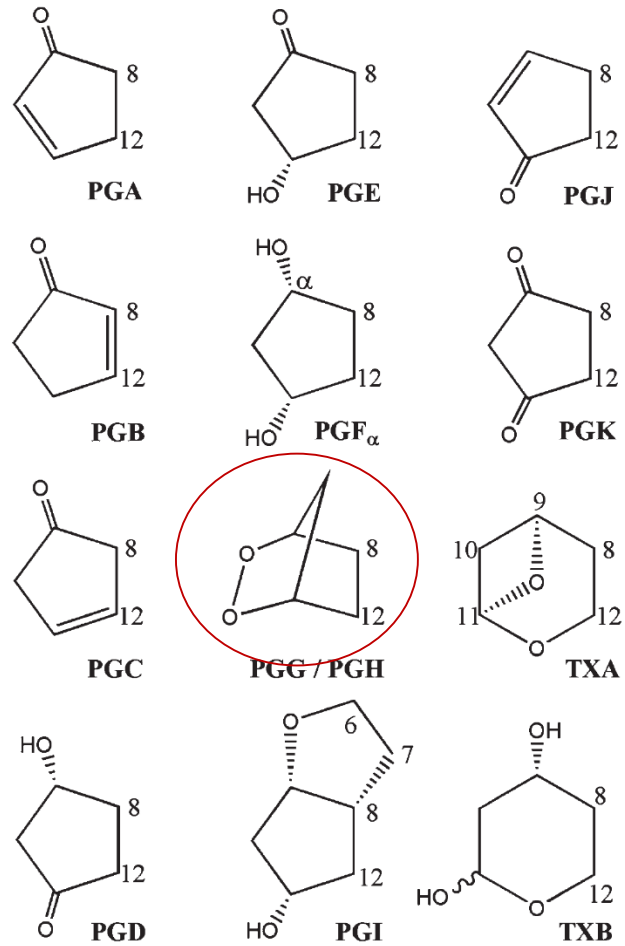
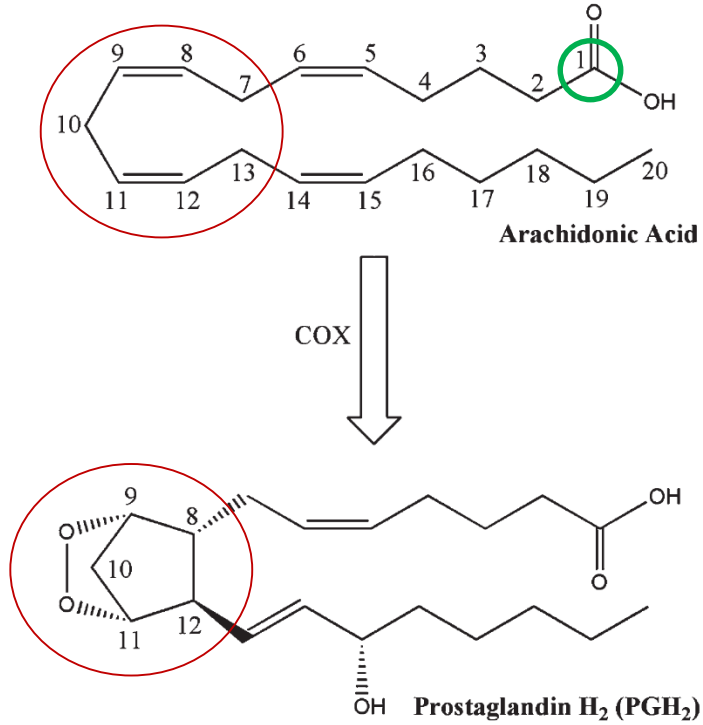
MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS

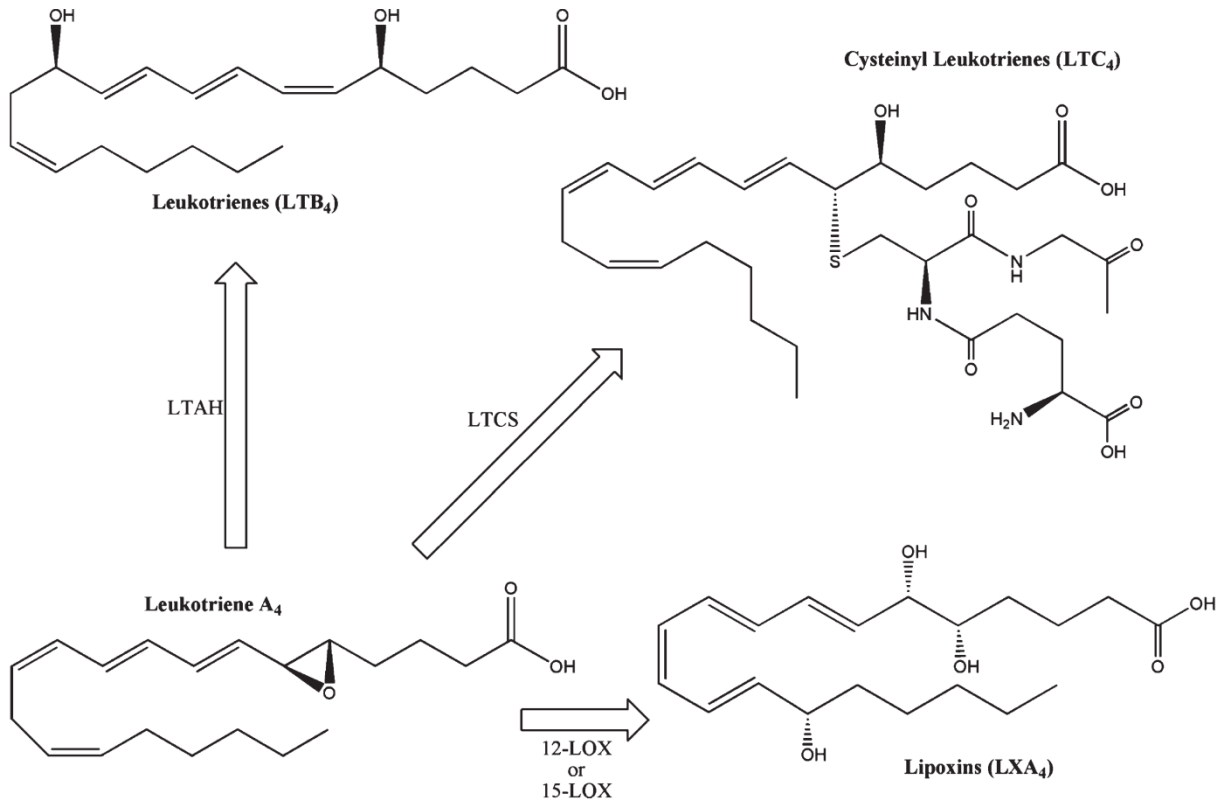


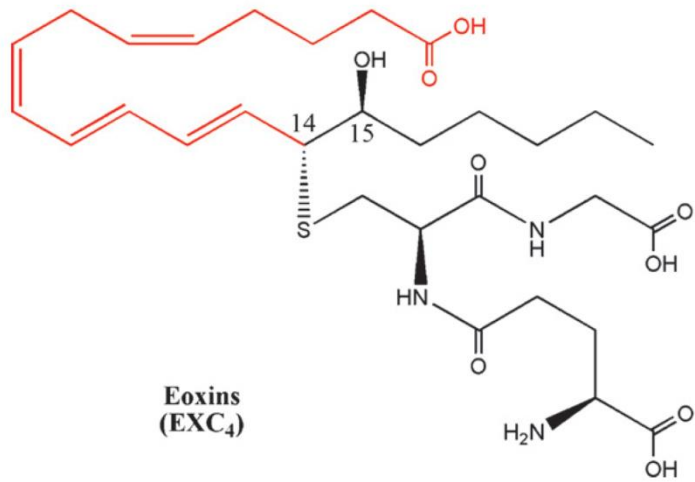


Major eicosanoid biosynthetic pathways. The metabolites of the major pathways are indicated in color:

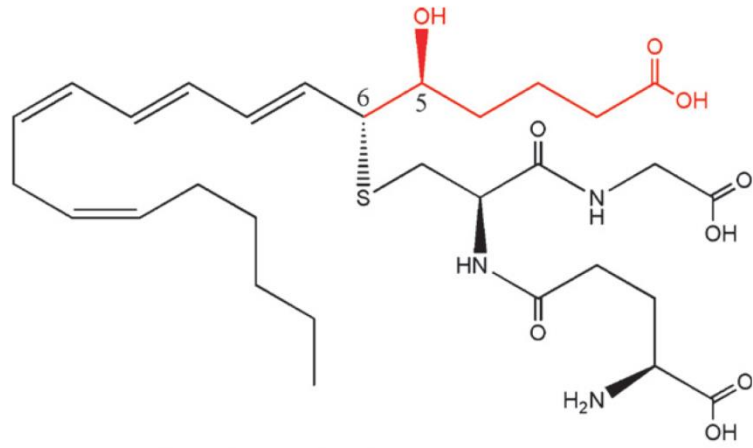
- COX (purple),**
- 5-LOX (orange),**
- 15-LOX (green),**
- 12-LOX (yellow),**
- CYP epoxygenase (red),**
- CYP ω-hydroxylase (cyan),**
- and nonenzymatic oxidation (gray)**







**Eoxins
(EXC₄)**



**Cysteinyl Leukotrienes
(LTC₄)**

From:
[J Lipid Res. 2009 June; 50\(6\): 1015–1038.](#)

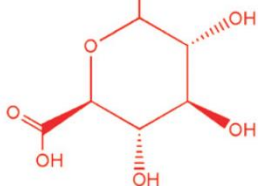
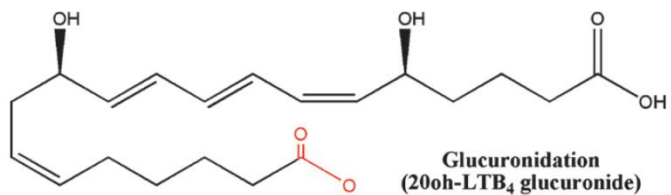
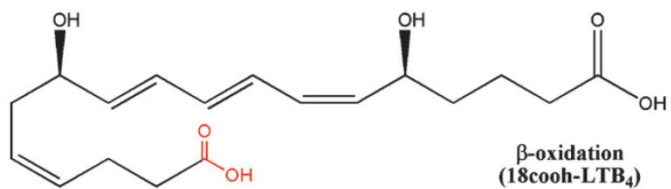
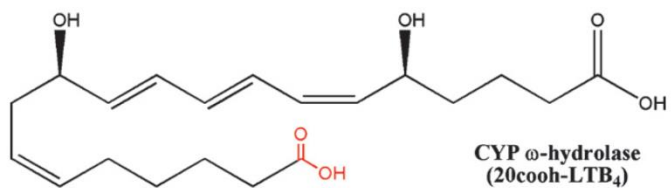
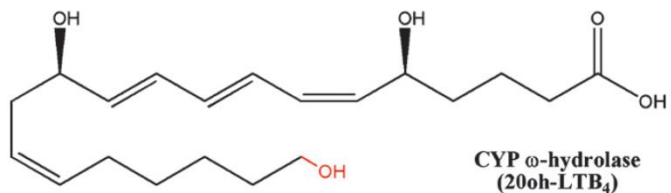
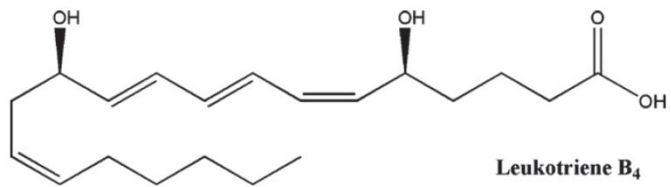
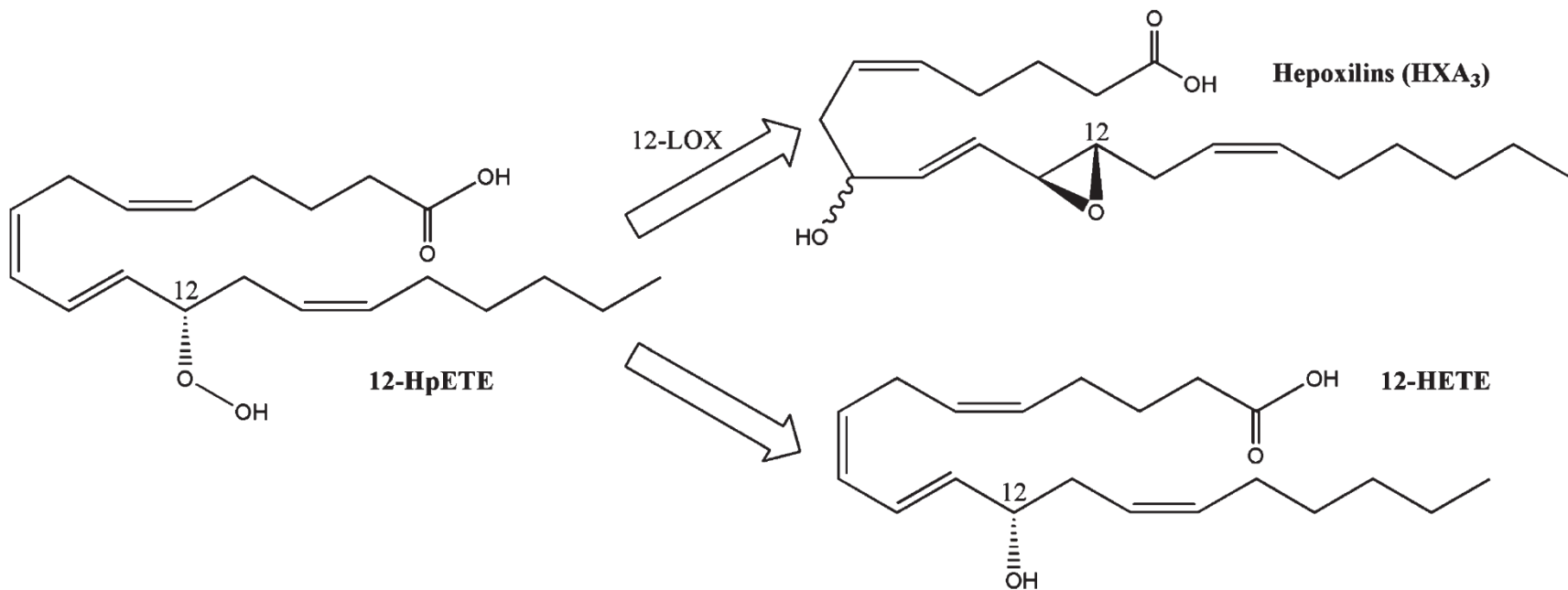


Fig. 8. Examples of LTB₄ metabolism by β -oxidation, CYP ω -hydrolases, and glucuronidation.



Structures of 12-lipoxygenase metabolites. 12-Lipoxygenase creates 12-HpETE, which can further isomerize to form HXA₃.

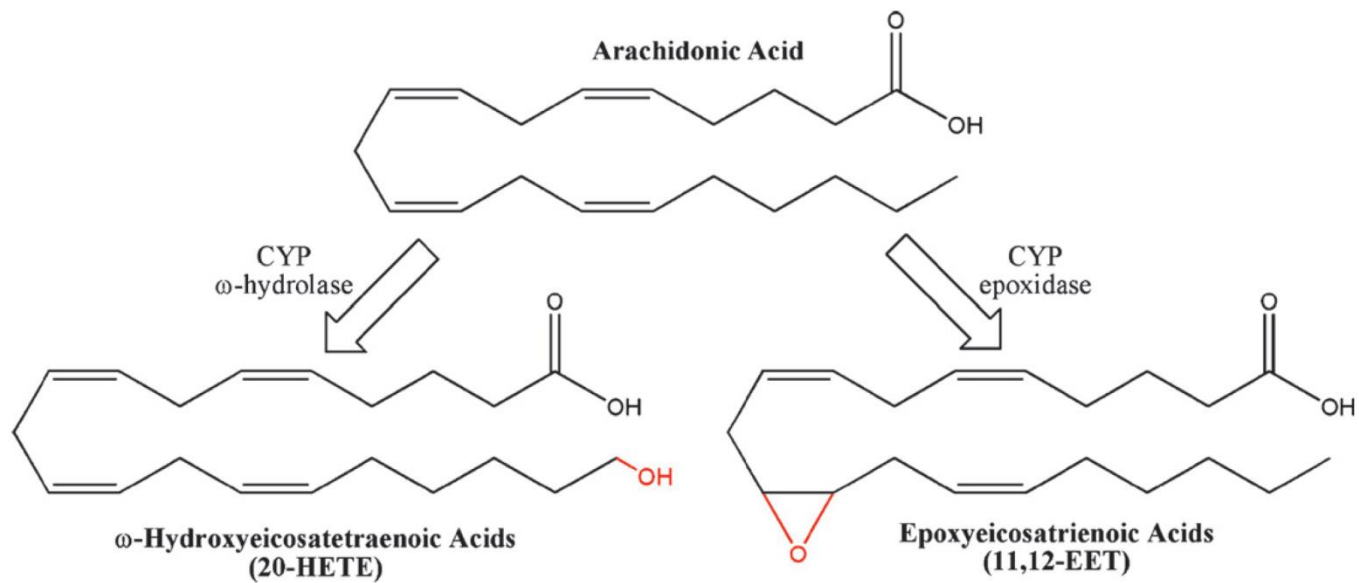


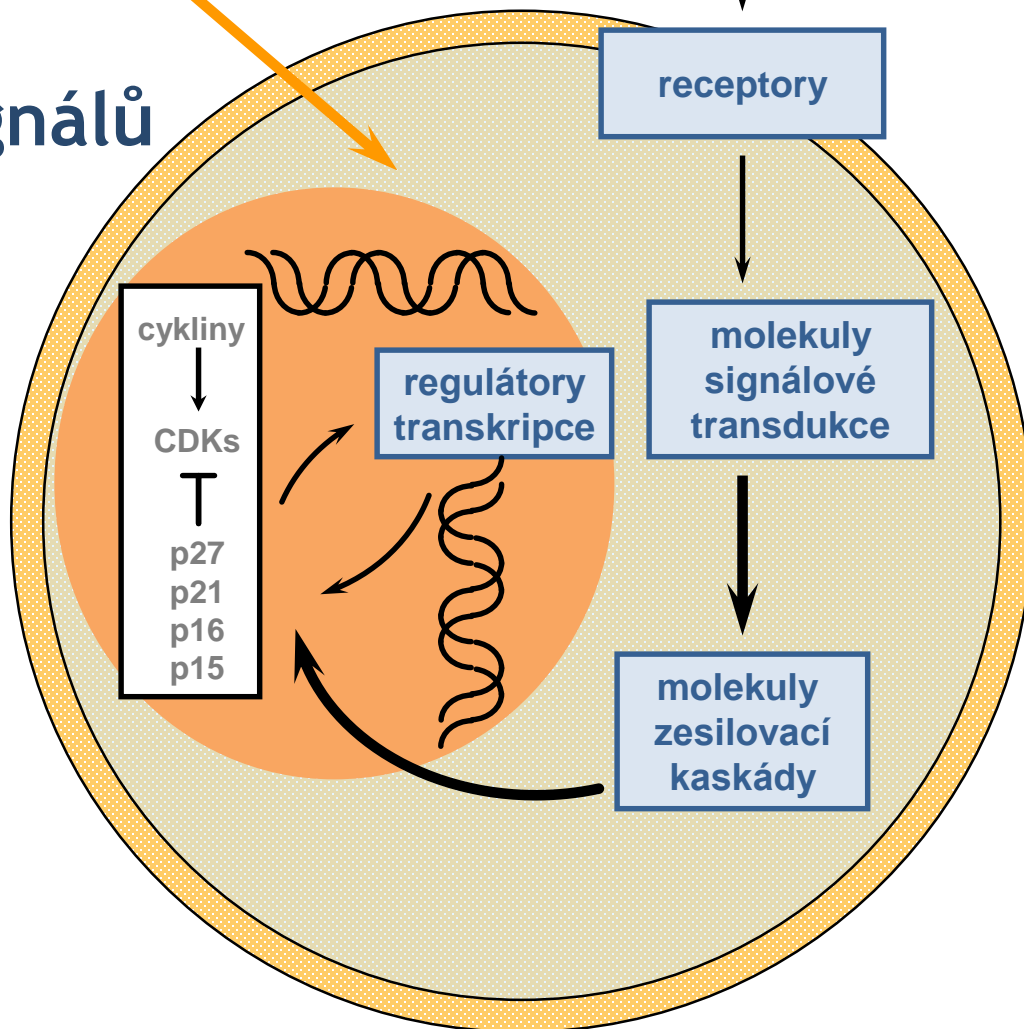
Fig. 7. Structures of cytochrome P450 metabolites. Cytochrome P450 enzymes can catalyze ω -oxidation (example: 20-HETE) and epoxidation (11,12-EET) reactions.

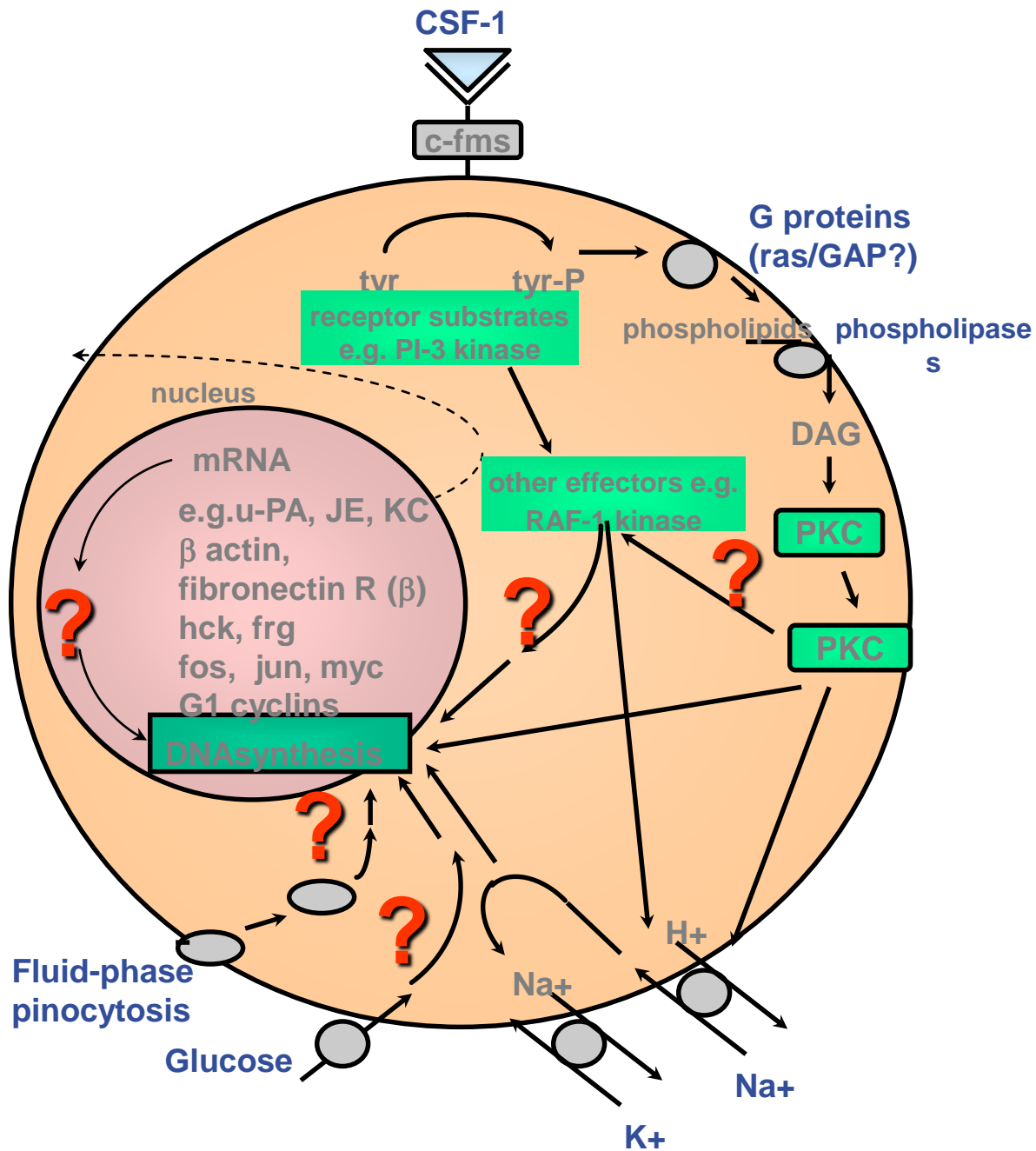
[J Lipid Res. 2009 June; 50\(6\): 1015–1038.](#)

Lipofilní regulátory

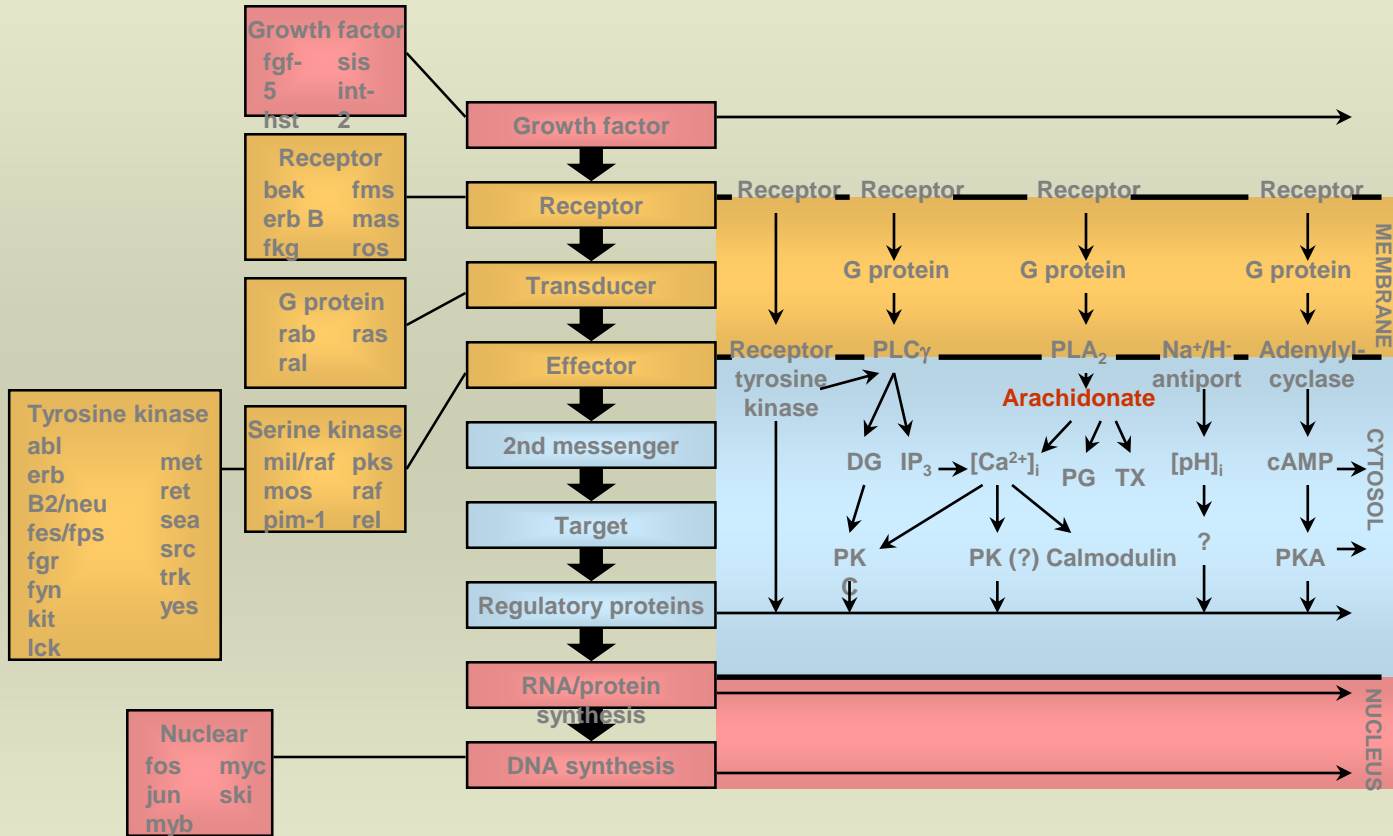
růstové signály
hydrofilní povahy
(proteiny, katecholaminy, apod.)

Transdukce (přenos) signálů





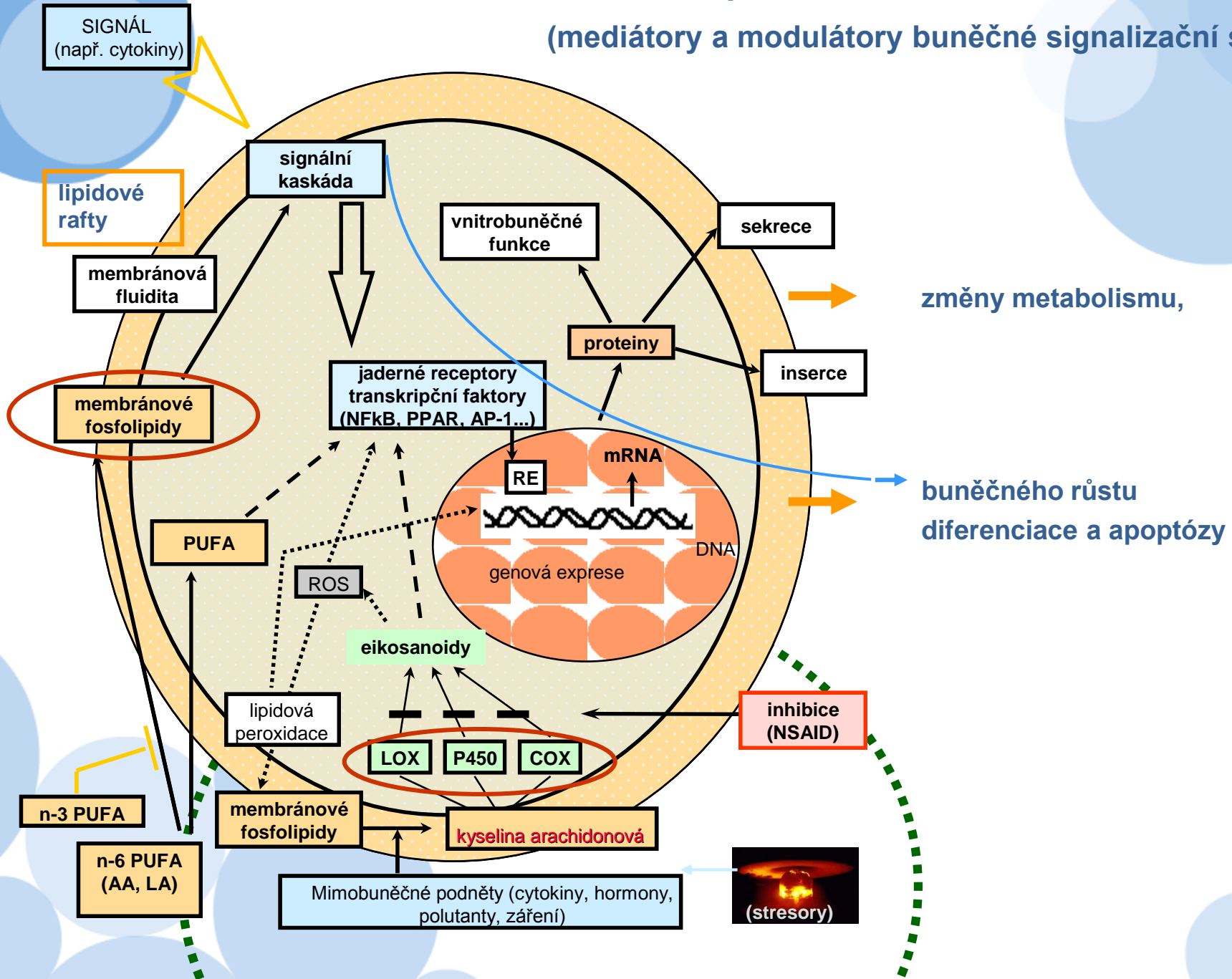
Oncogenes



podle: G.Powis: TIPS; 12: 188 -194, 1991

MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY působení ω -3 a ω -6 VNMK

(mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě)



Modulace cytokinetiky látkami tukové povahy

Lipidy a zejména jejich složky *vysoce nenasycené kyseliny* (PUFA), včetně jejich metabolitů *eikosanoidů*,

patří mezi významné epigeneticky působící faktory schopné ovlivnit jak dělení a zánik normálních,

ale i transformovaných buněčných populací, tak proces maligní transformace.

Faktory, které mohou modulovat rychlost dělení, diferenciaci anebo zánik buněk

Faktory, které mohou ovlivnit cytokinetiku změnami

1) exprese anebo funkce molekul zapojených v přenosu signálů přímo regulujících proliferaci, diferenciaci a buněčnou smrt (apoptózou), včetně exprese protoonkogenů a nádorově-supresorových genů

2) signálů, které tyto funkce ovlivňují do určité míry nepřímo, jako jsou inhibice mezibuněčných spojení, ovlivnění funkce enzymů reparujících DNA, metylace DNA apod.

Hlavní mechanismy působení PUFAs

- 1) přímé ovlivnění aktivity transkripčních faktorů regulujících expresi genů významných z hlediska cytokinetiky
- 2) produkce eikosanoidů působících na přenos signálů cytokinů a imunitní systém
- 3) produkce reaktivních kyslíkových metabolitů vznikajících peroxidací lipidů.

**Význam rovnováhy v přísunu prekursorových
PUFAs**

a

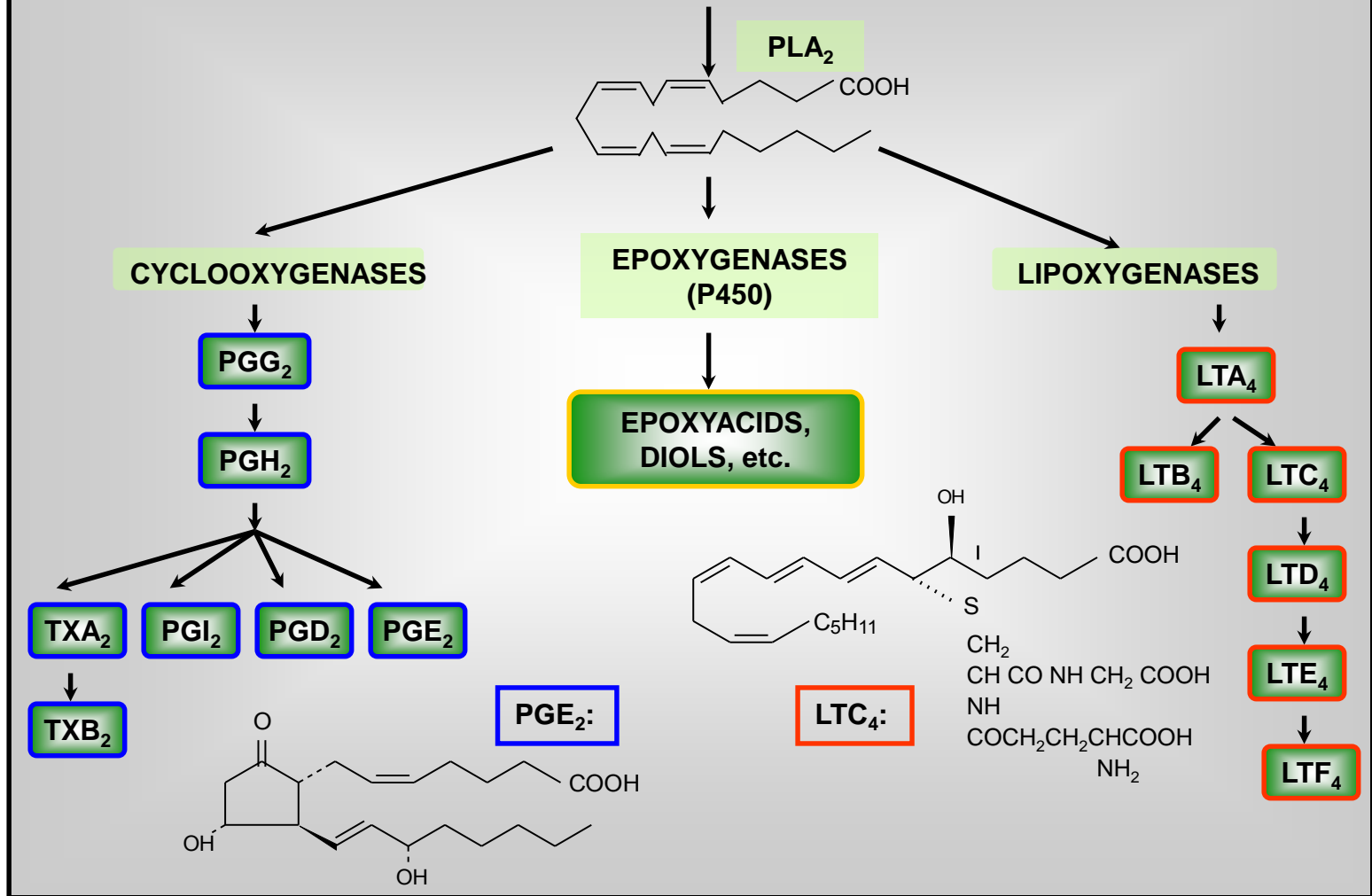
v produkci jednotlivých jejich metabolitů

Efekty inhibitorů metabolismu AA

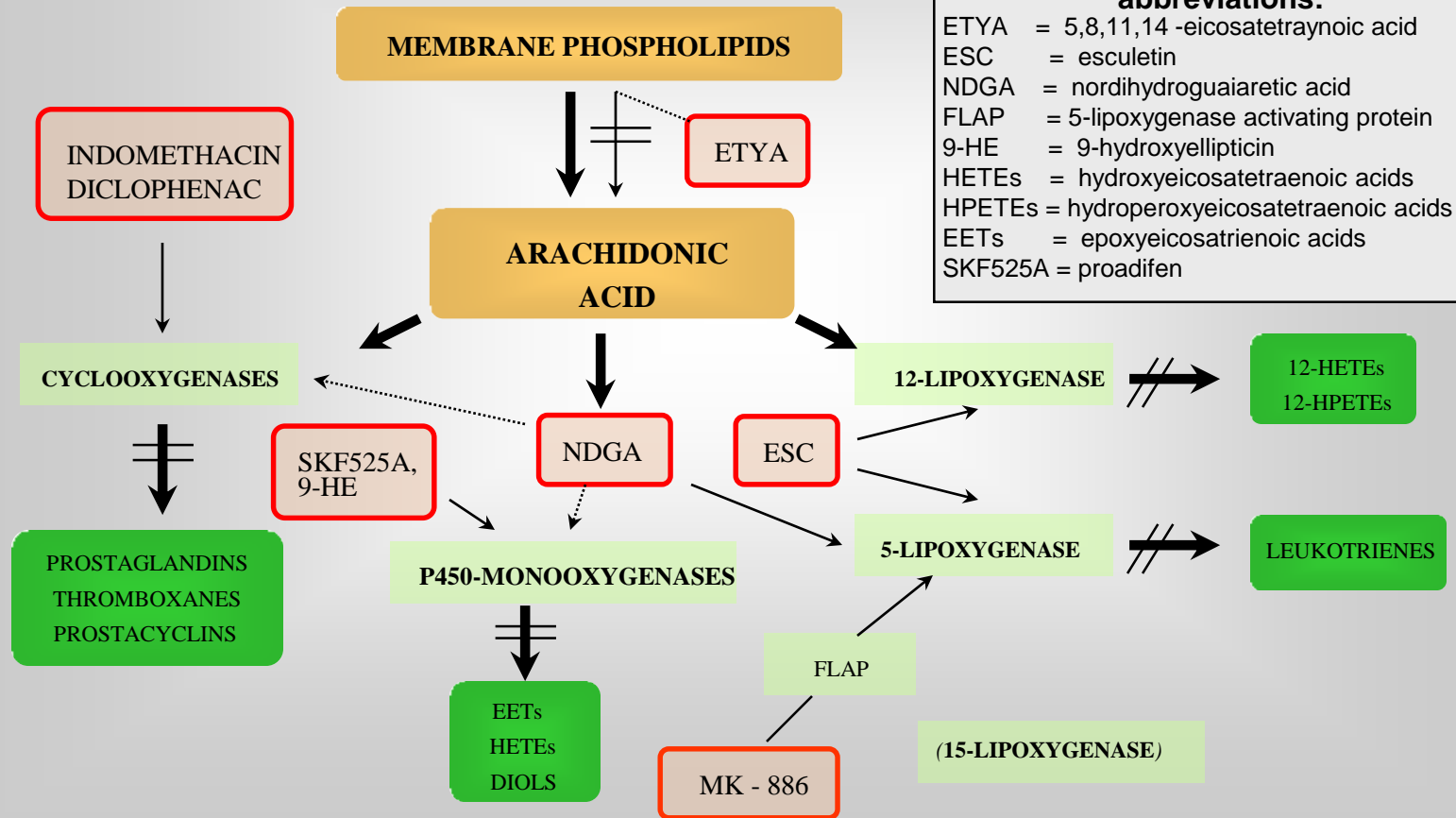
**význam rovnováhy
v přísunu prekursorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů**



MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS



Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations

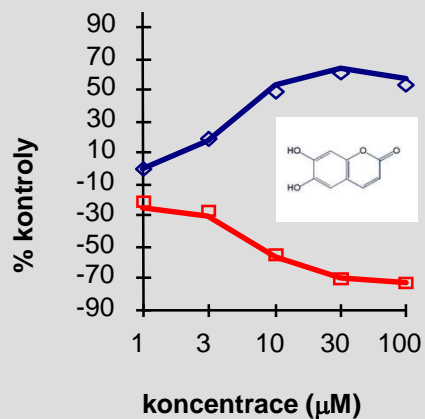


PRODUKTY

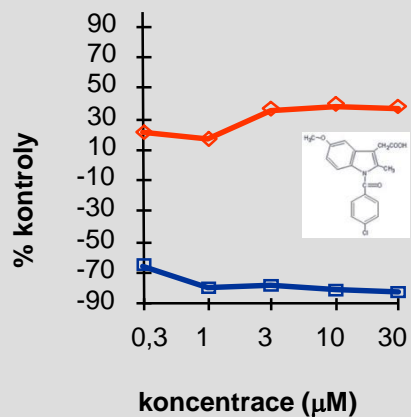
LIPOXYGENÁZ A CYKLOOXYGENÁZ

VORE et al., J. Immunol. :
11, 435 - 442, 1989

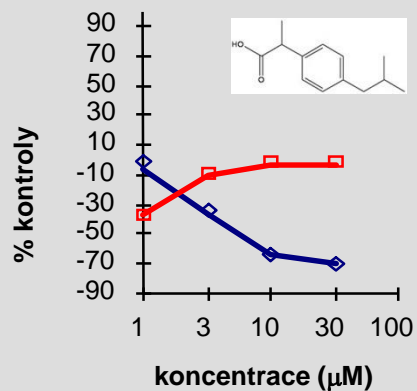
Esculetin



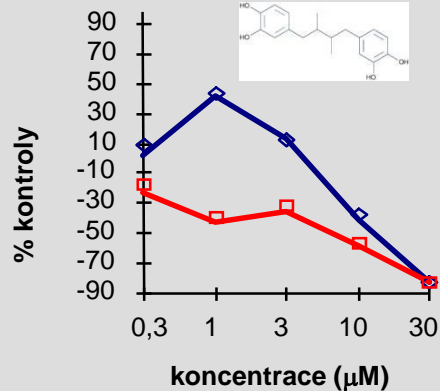
Indomethacin

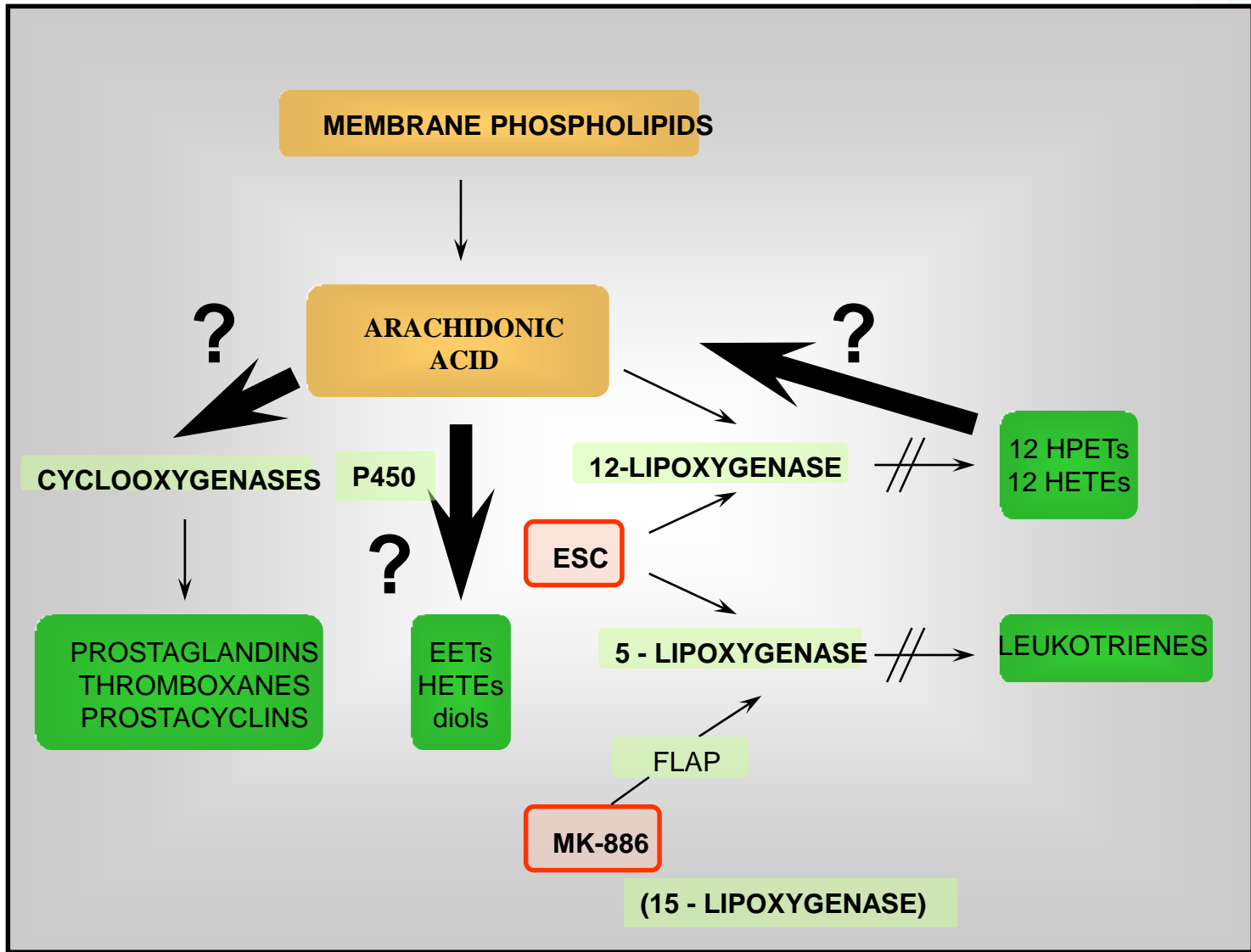


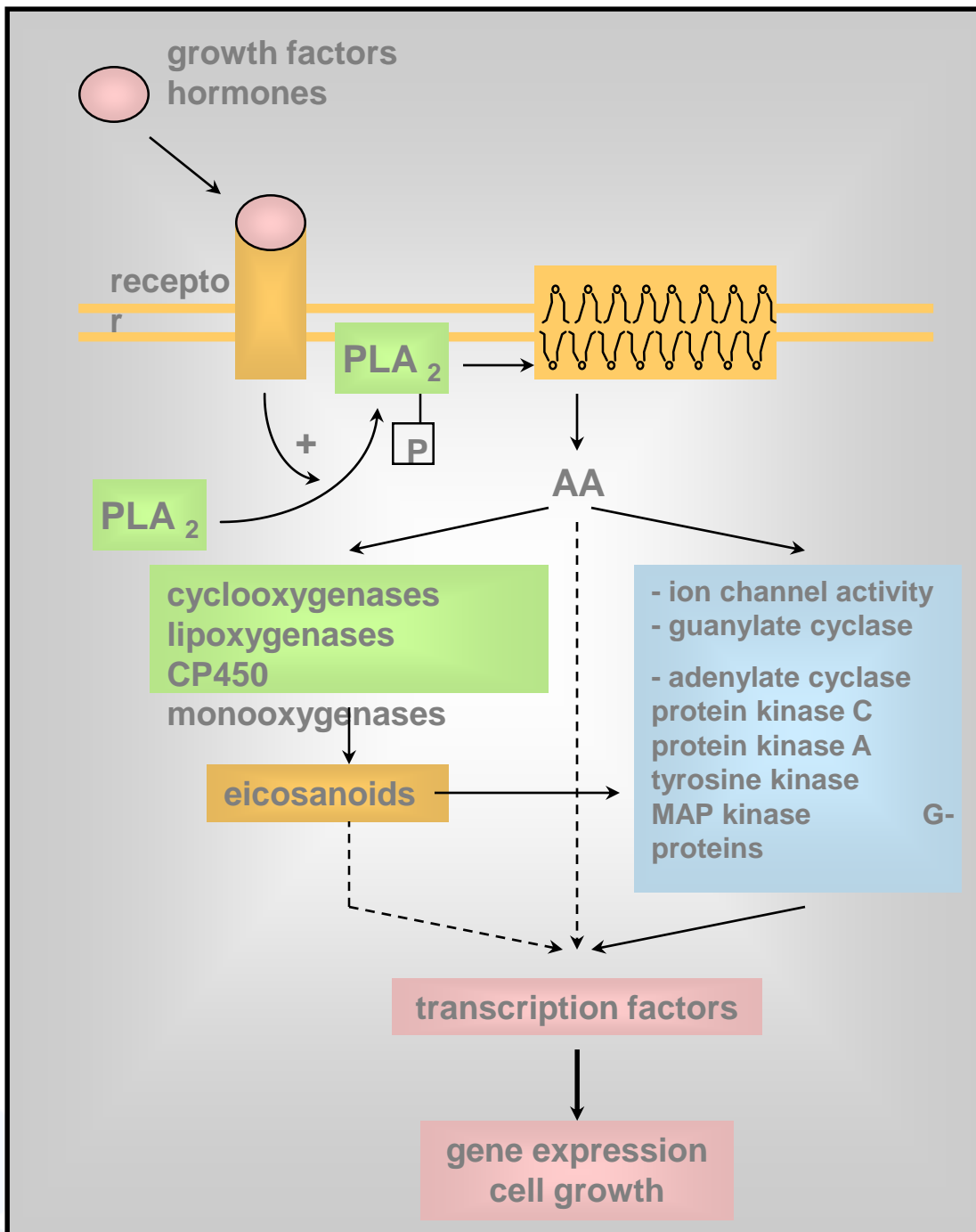
Ibuprofen



NDGA







According to: A. Sellmayer et al.:
 Prostaglandins, Leukotrienes
 and Essential Fatty Acids ;
 57: 353 - 357, 1997.



Děkuji za pozornost