

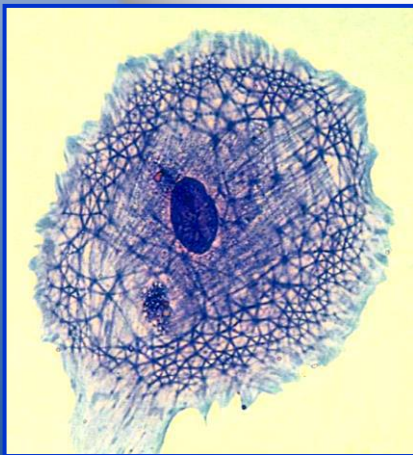
Molekulární biologie cytoskeletu

Jana Šmardová

Jan Šmarda

Ústav experimentální biologie

Přírodovědecká fakulta MU



Přednáška kurzu Molekulární biologie eukaryot

26.9.2019

Funkce cytoskeletu

Morfologické / strukturní

- tvar buněk včetně cytoplazmatických protruzí
- odolnost vůči vnějším mechanickým vlivům
- vnitřní organizace buňky

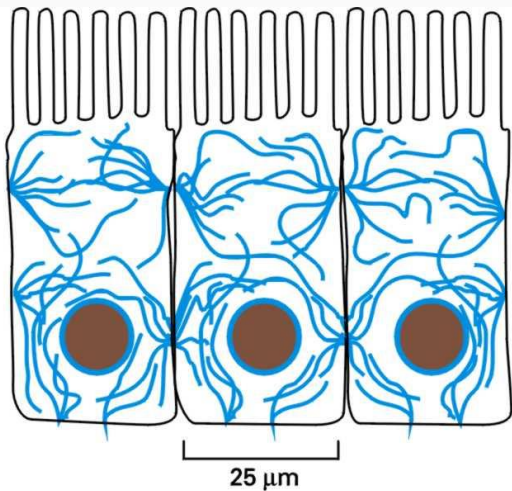
Pohybové

- intracelulární transport
- pohyb chromosomů v anafázi
- pohyb buněk po substrátu
- pohyb buněk pomocí kinocilií
- svalová kontrakce

Struktura cytoskeletu

- vystavěn ze tří typů proteinových vláken
 - střední (intermediární) filamenta: 10 nm
 - mikrotubuly: 25 nm
 - aktinová vlákna: 7 nm
- každý typ vlákna je tvořen jiným typem proteinu

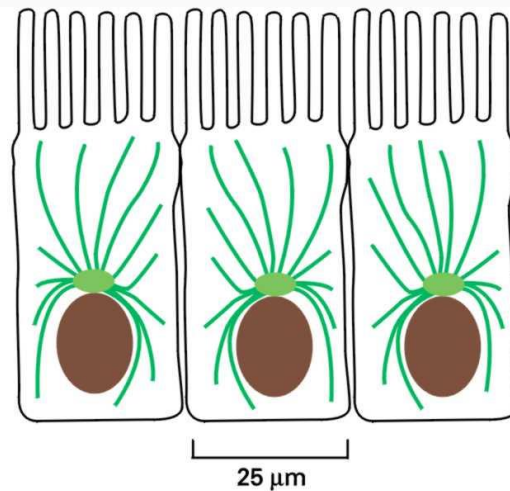
Tři typy proteinových vláken tvořících cytoskelet



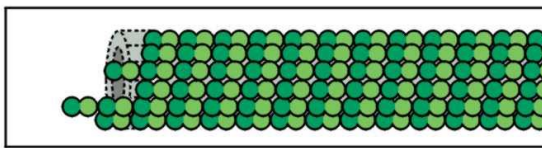
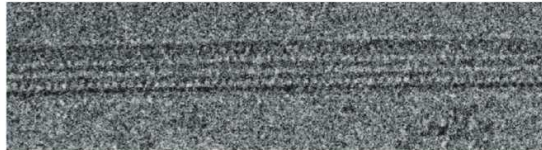
střední filamenta



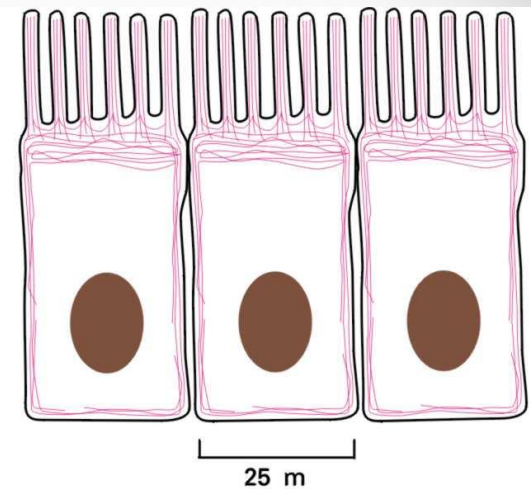
25 nm



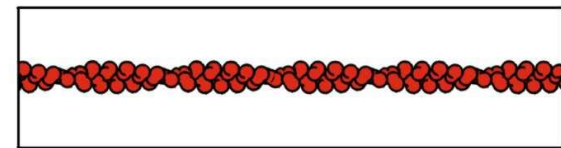
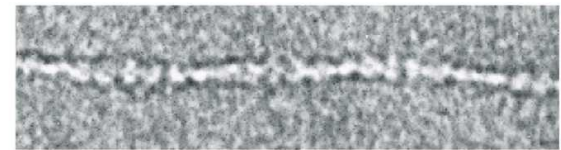
mikrotubuly



25 nm

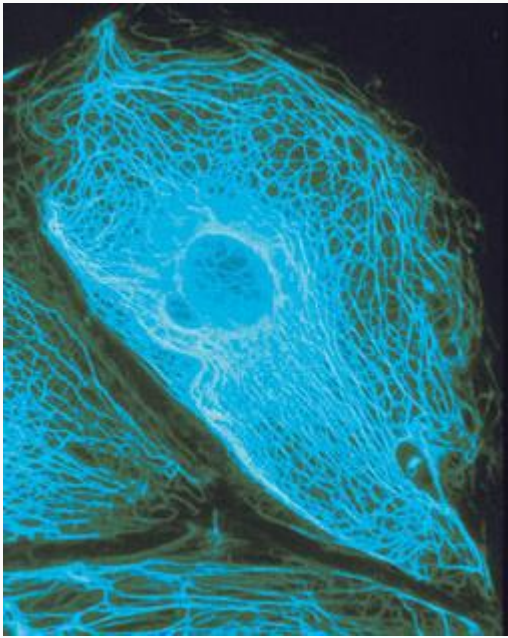


aktinová filamenta

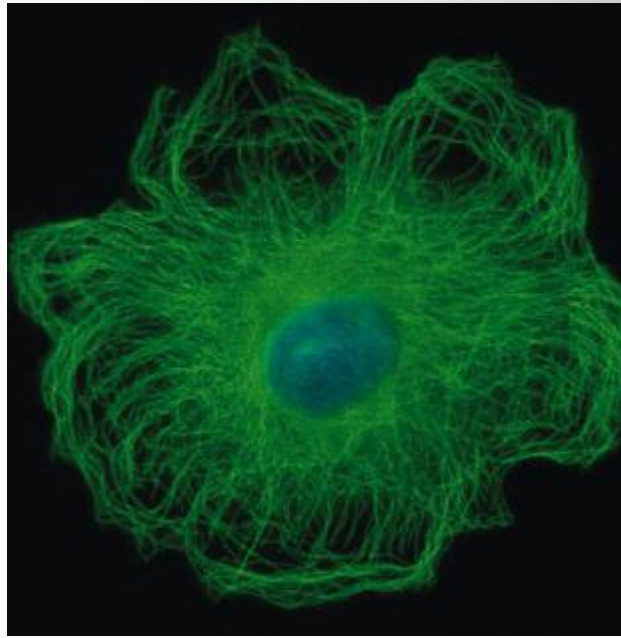


25 nm

© Espero Publishing, s.r.o.



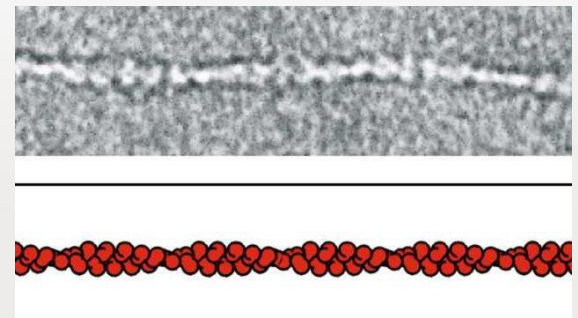
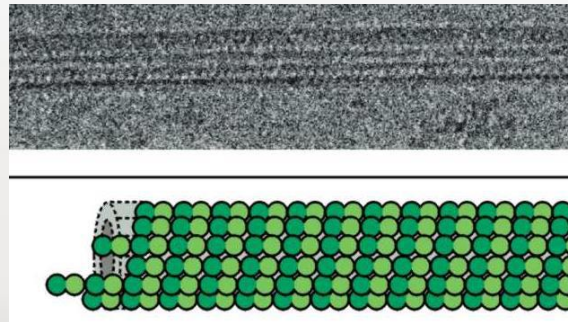
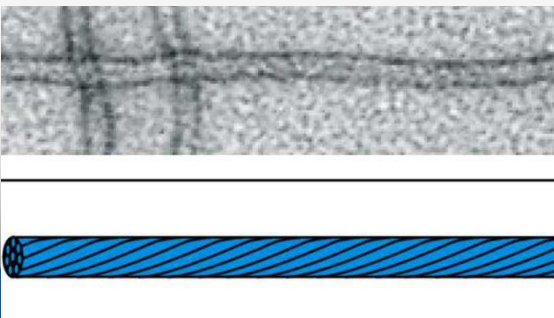
střední filamenta
(10 nm)



mikrotubuly
(25 nm)



aktinová filamenta
(7 nm)



(jen u živočichů)

Osnova přednášky

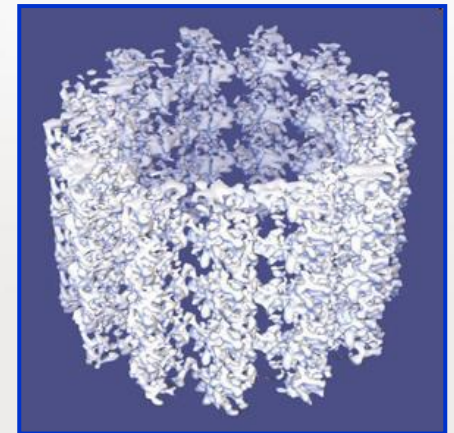
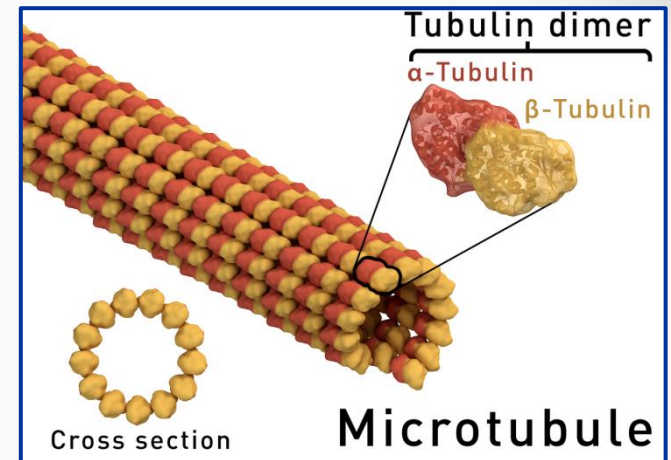
- mikrotubuly
- aktinová filamenta (= mikrofilamenta)
- střední (intermediární) filamenta
 - jaderný skelet
- cytoskeletální toxiny

Mikrotubuly

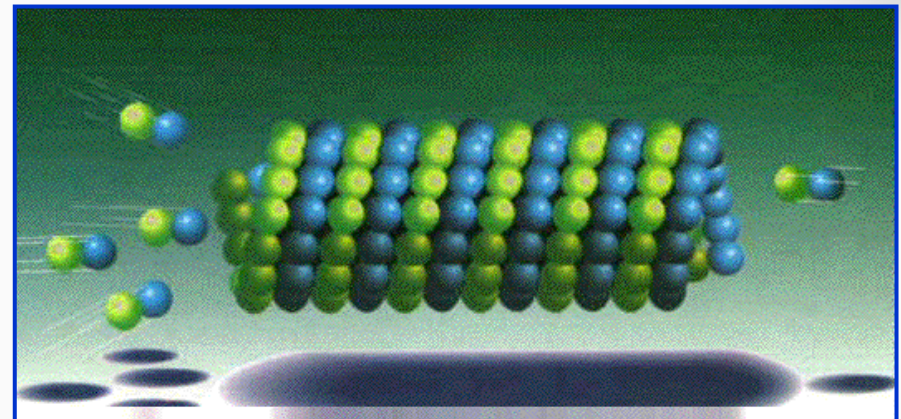
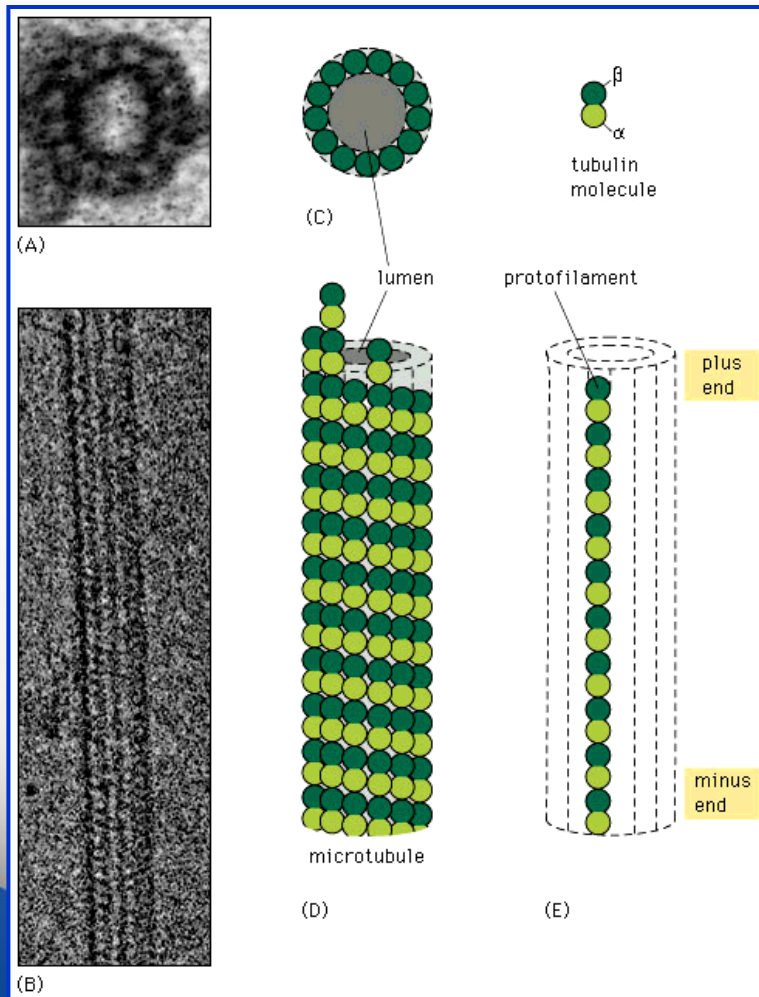
Stavba mikrotubulů (MT)

Tubulin

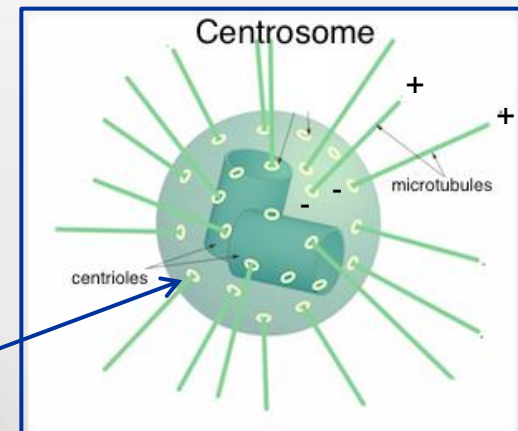
- heterodimer: α a β podjednotky
 γ -tubulin - pouze v MTOC
- α -tubulin: 450 AA, 56 kDa
- β -tubulin: 445 AA, 54 kDa
- konzervativní protein, několik izoformem; četné posttranslační modifikace
- v mikrotubulu po obvodu 13 protofilament (pravidelné střídání α a β podjednotky)
- polarizace mikrotubulů: + a – konec



Struktura a sestavování mikrotubulu

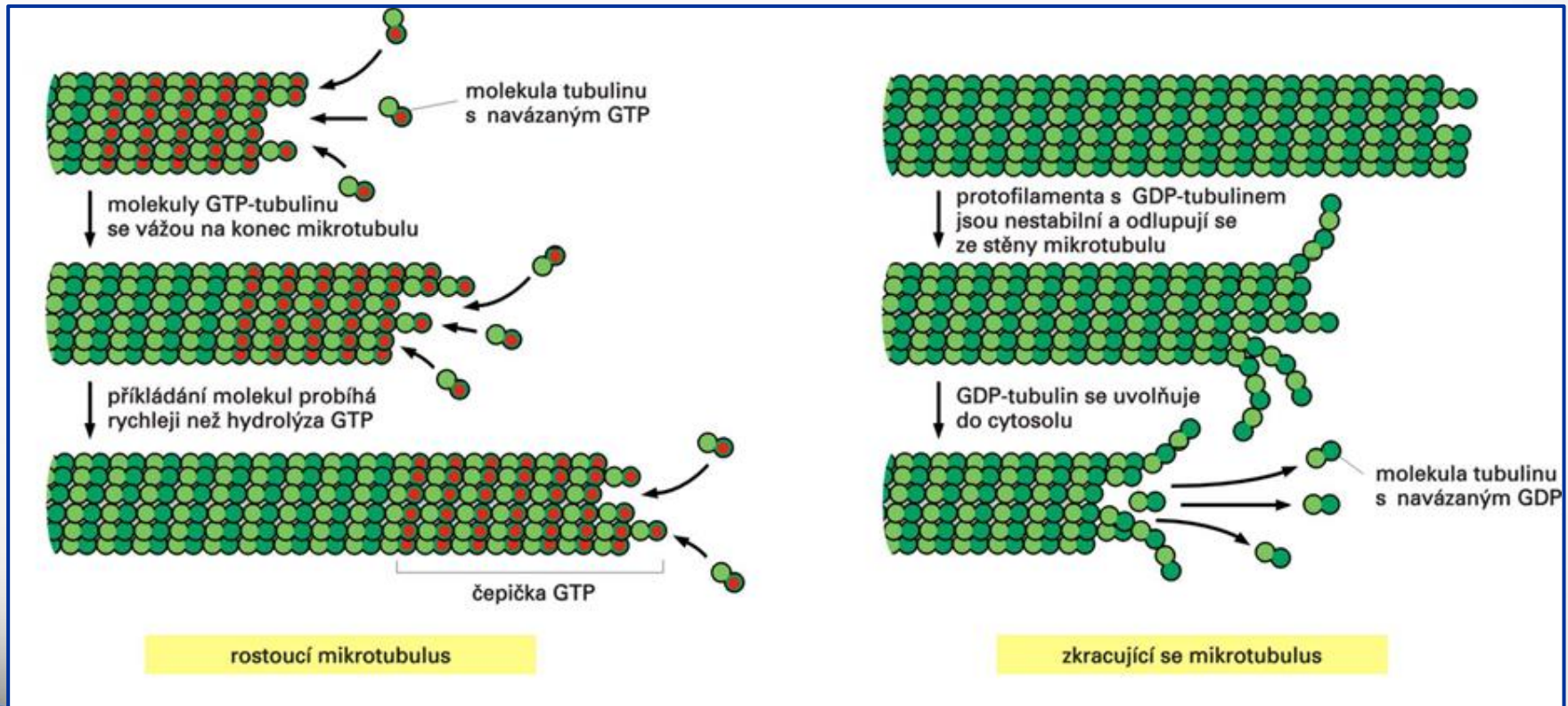


1. nukleace (MTOCs)
2. elongace



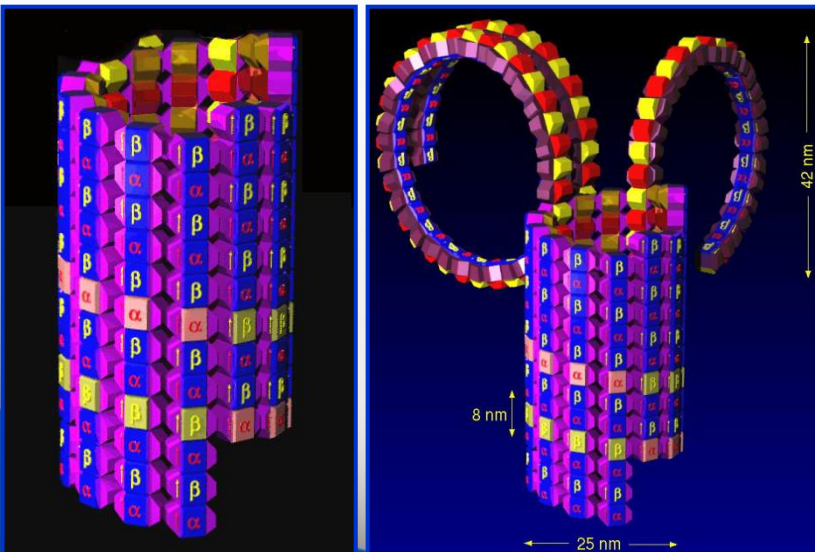
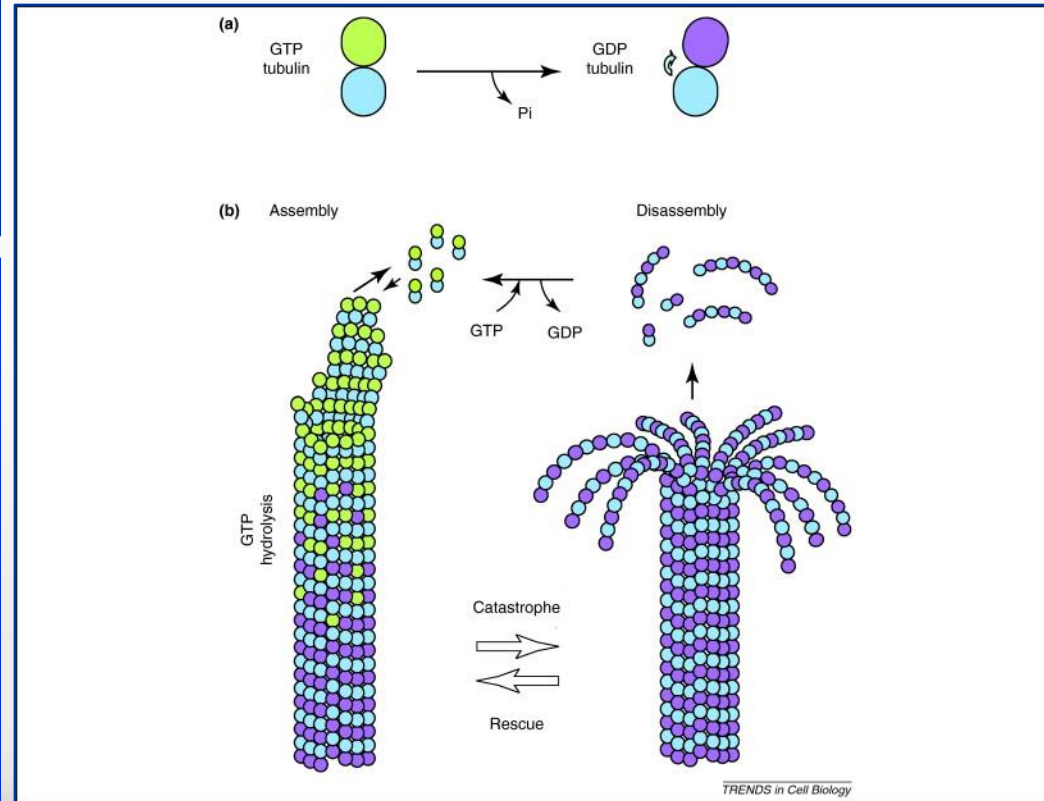
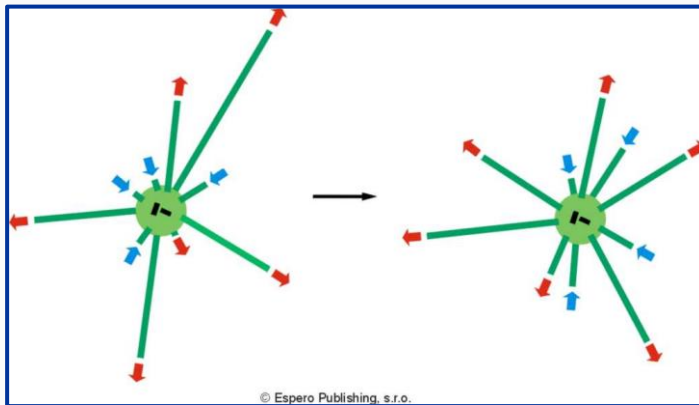
γ -tubulinový prsteneček
nukleární místo

Dynamická nestabilita MT (GTP-GDP)



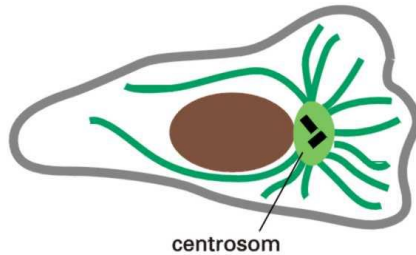
Dynamická nestabilita MT (GTP-GDP)

- v typickém fibroblastu je asi **50%** tubulinu v mikrotubulech, **50%** volně v cytosolu

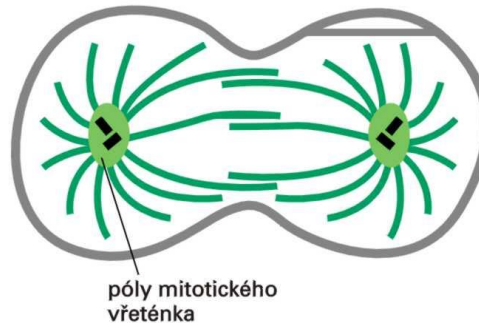


Mikrotubulární struktury v buňkách

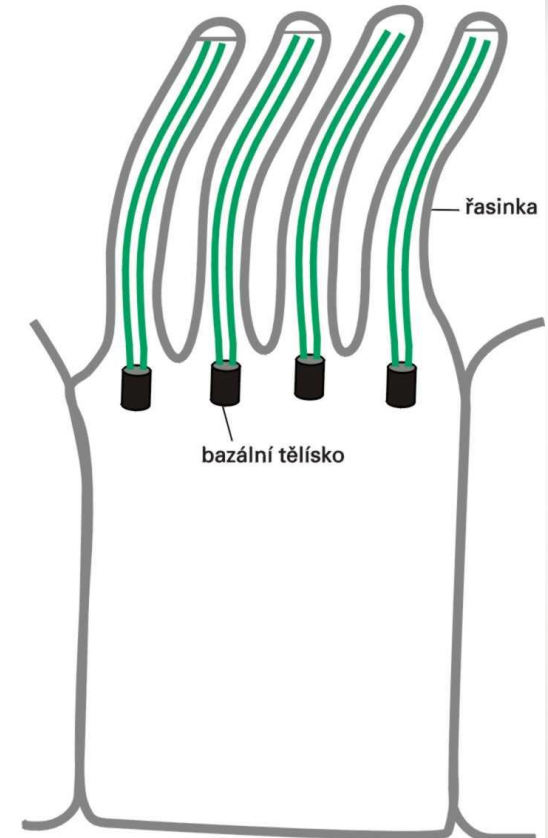
(A) buňka v interfázi



(B) dělicí se buňka



(C) buňka s řasinkami

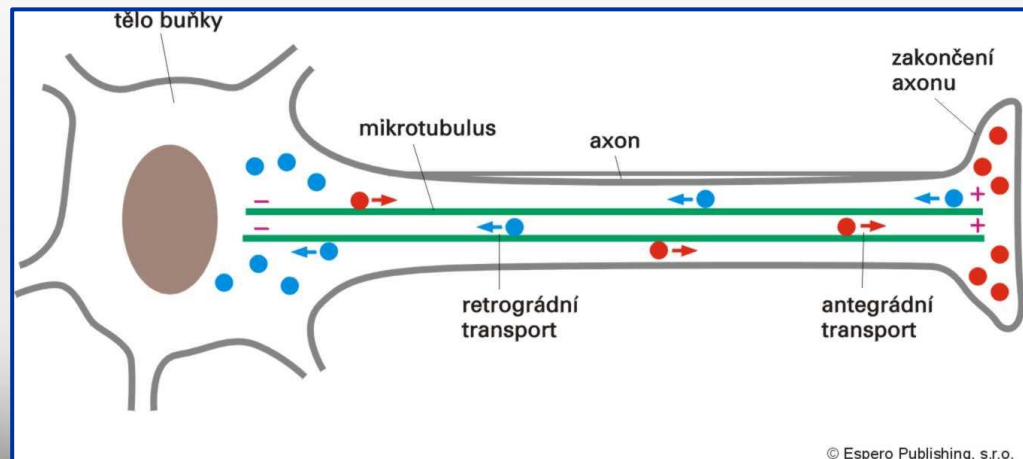


- A. **cytoplazmatické mikrotubuly**, které mají hlavně organizující úlohu, vyrůstají z centrosomu, směrem k periferii buňky
- B. během mitózy se cytoplazmatické mikrotubuly rozpadají a tvoří se **dělicí vřeténko**
- C. **bičíky** a **řasinky** - stálé struktury, které jsou schopny pohybu
- D. **MTOC** - mikrotubuly organizující centrum (centrosom, bazální tělíska)

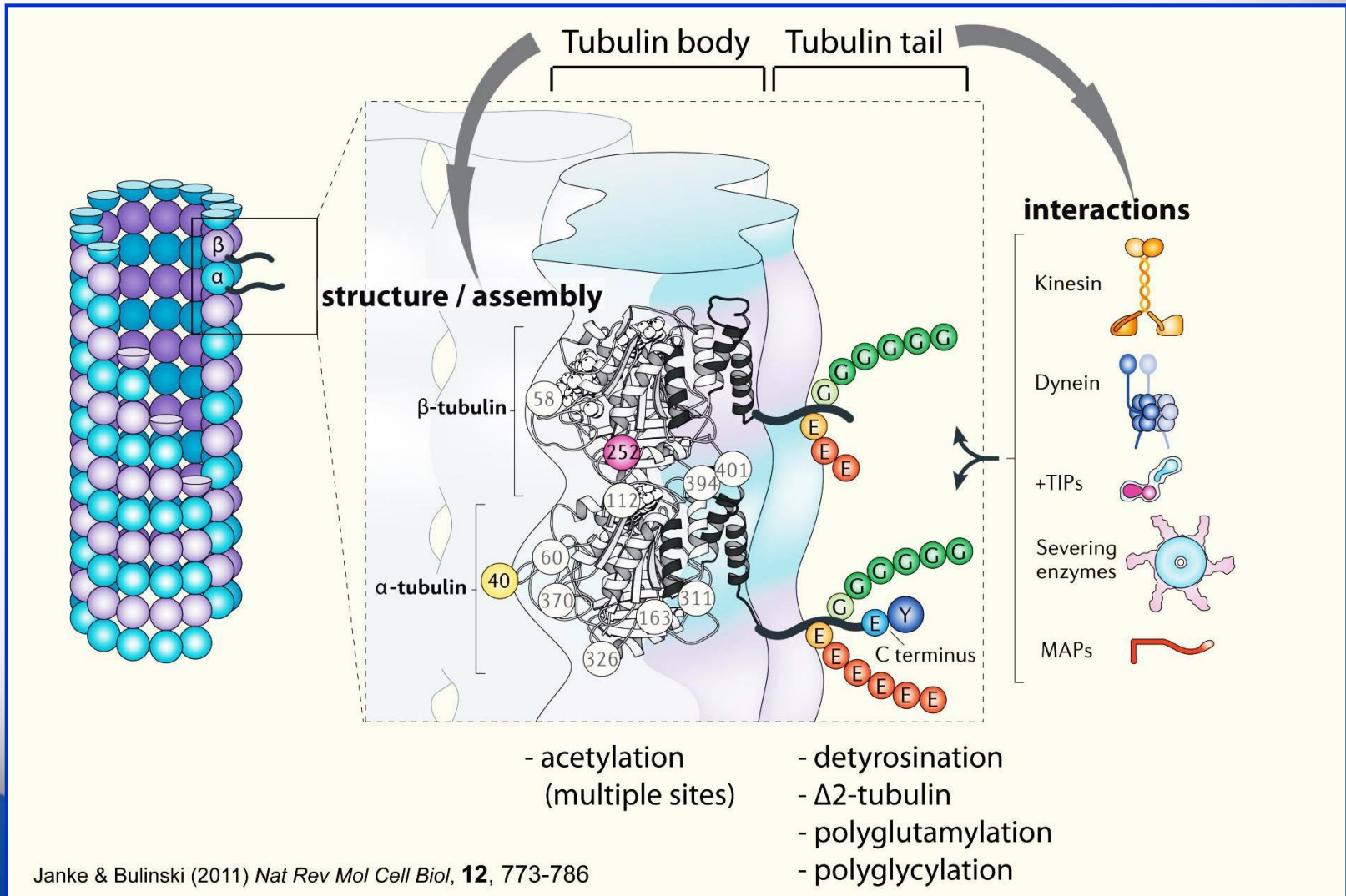
Funkce mikrotubulů:

- intracelulární transport buněčných struktur
- pohyb chromozomů při mitóze (meióze)
- pohyb buněk pomocí kinocilií
- tvorba axonů a axonový transport

Transport podél mikrotubulů v axonu nervové buňky/
+ polarizace buňky

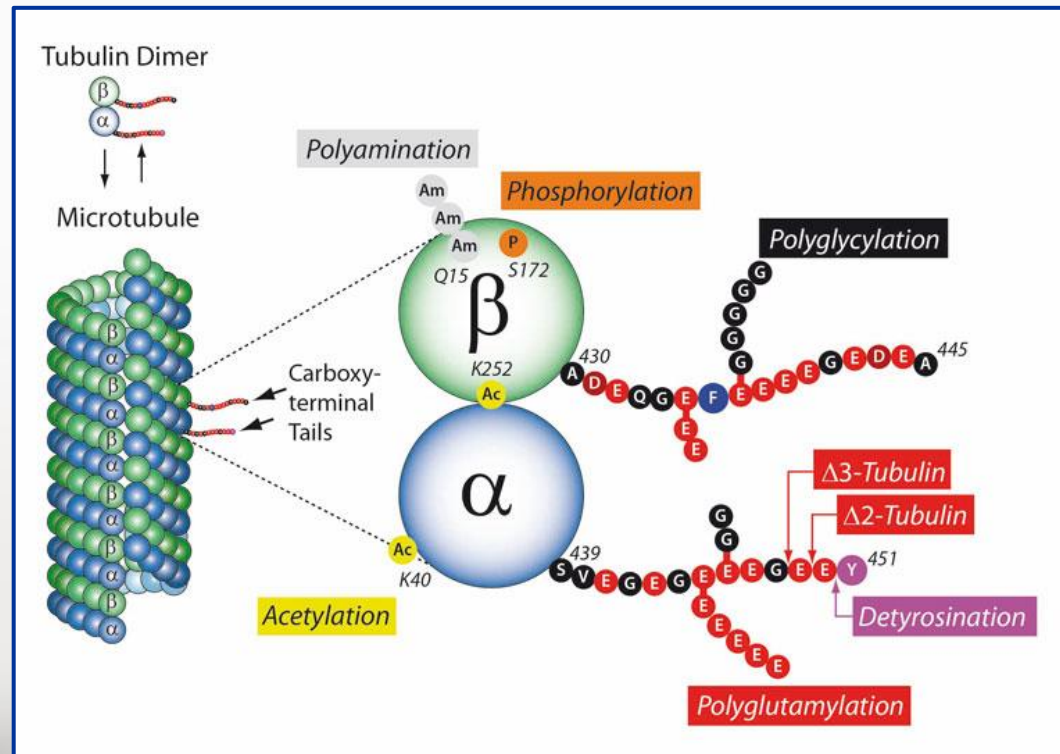


Posttranslační modifikace tubulinu

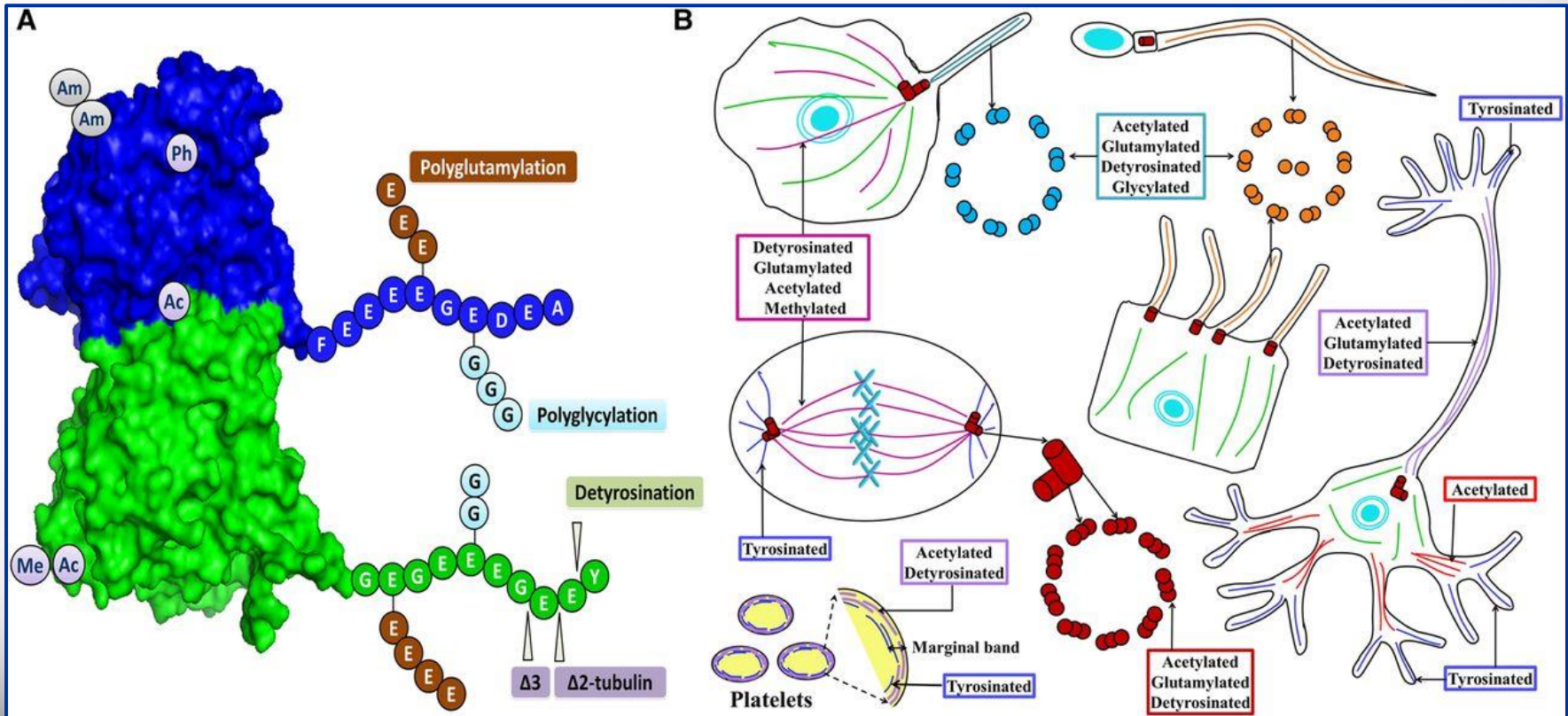


Strukturní heterogenita MT

1. izoformy: 9 genů pro α -tubulin, 9 pro β -tubulin; 2 pro γ -tubulin
2. posttranslační modifikace
⇒ „tubulinový kód“

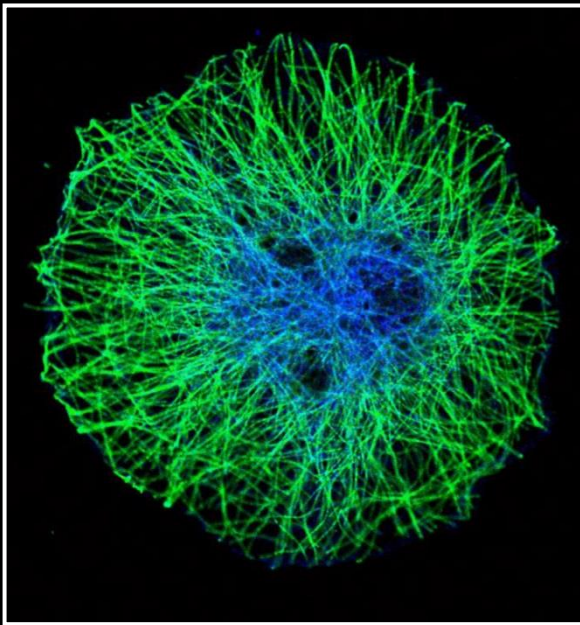


Funkční heterogenita MT

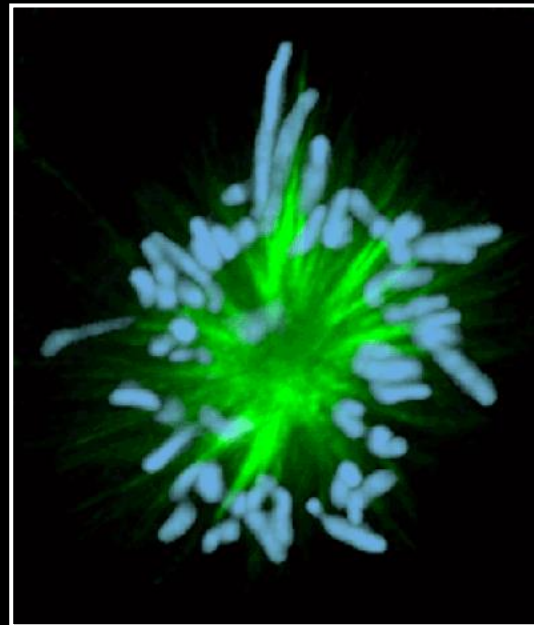


Prassanawar SS et Panda D., *Biochem J* 476: 1359–1376, 2019

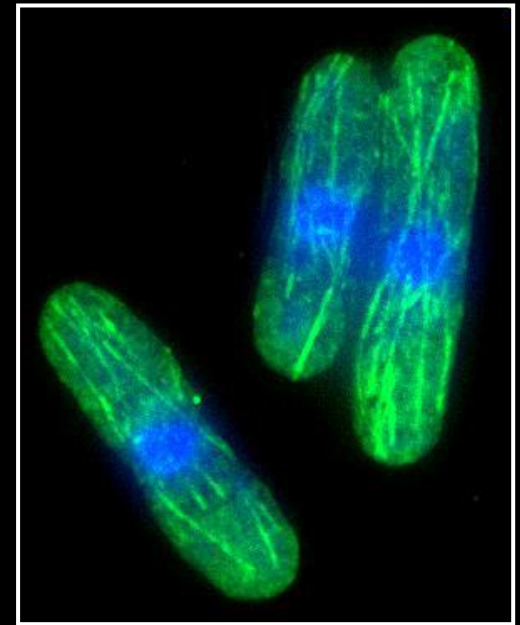
Mikrotubuly v různých typech eukaryontních buněk



buňka drozofily



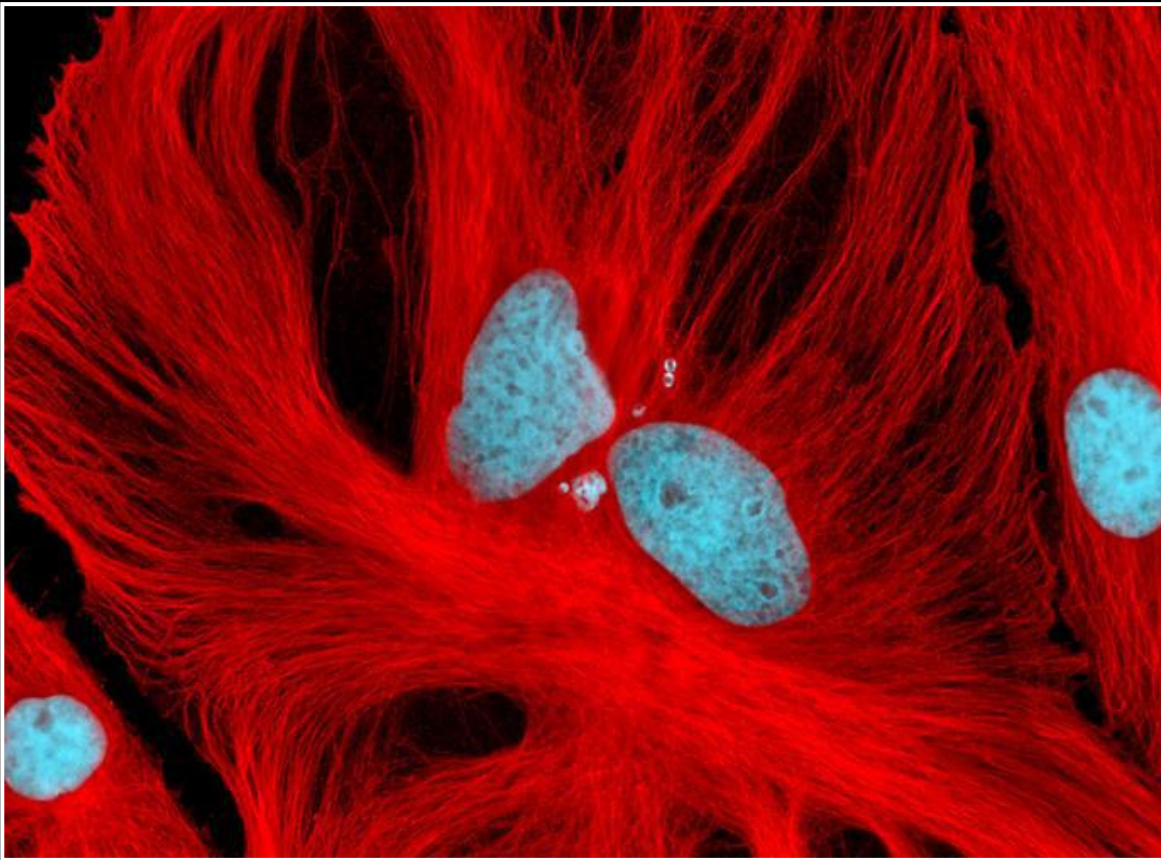
lidská buňka



*Schizosaccharomyce
s pombe*

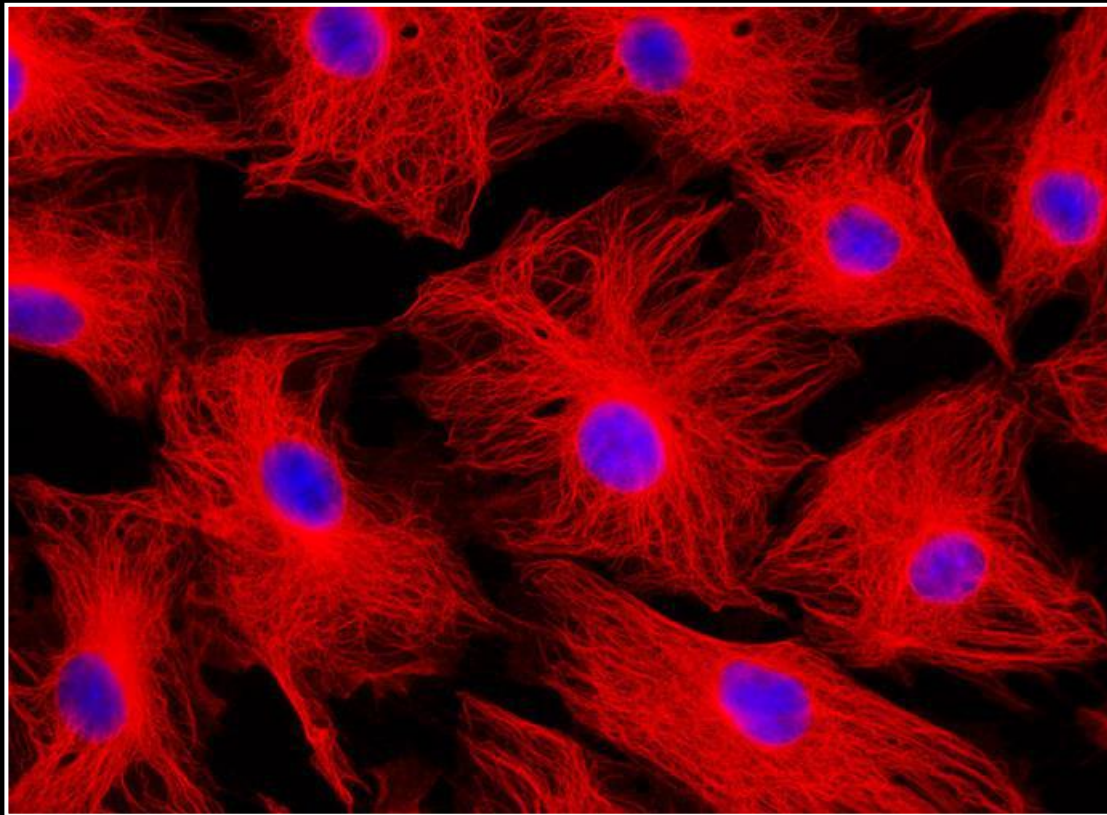
α -tubulin / DNA

Buněčná linie CV-1 (Normal African Green Monkey Kidney Fibroblast Cells)



α -tubulin / DNA

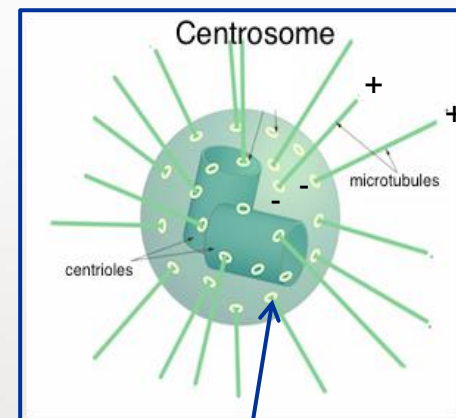
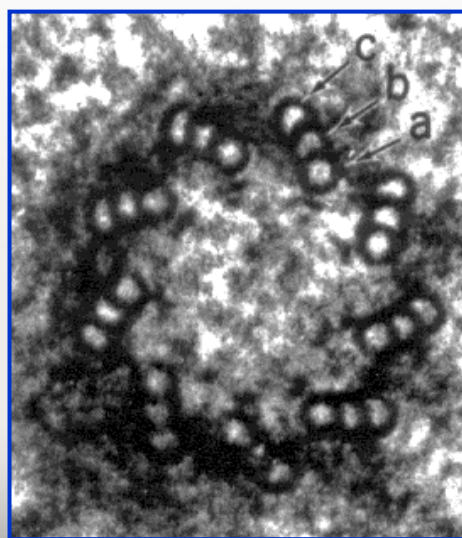
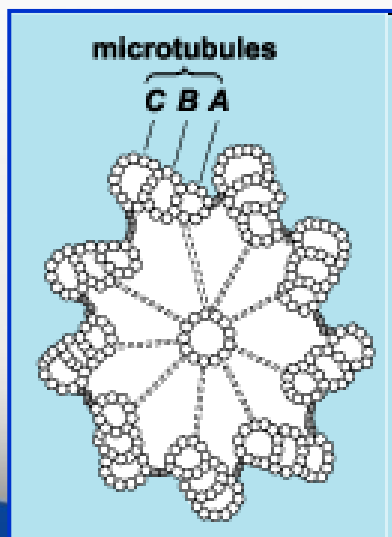
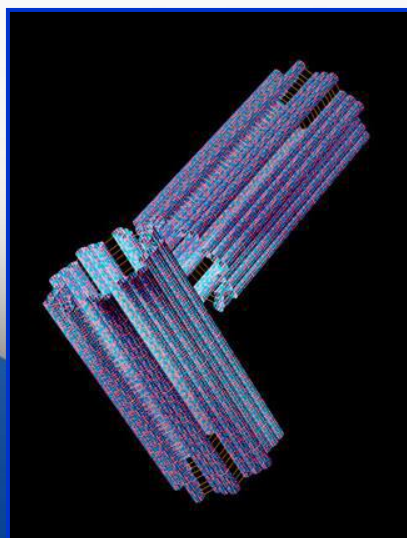
Buněčná linie Ptk 2 (Rat Kangaroo Kidney)



α -tubulin / DNA

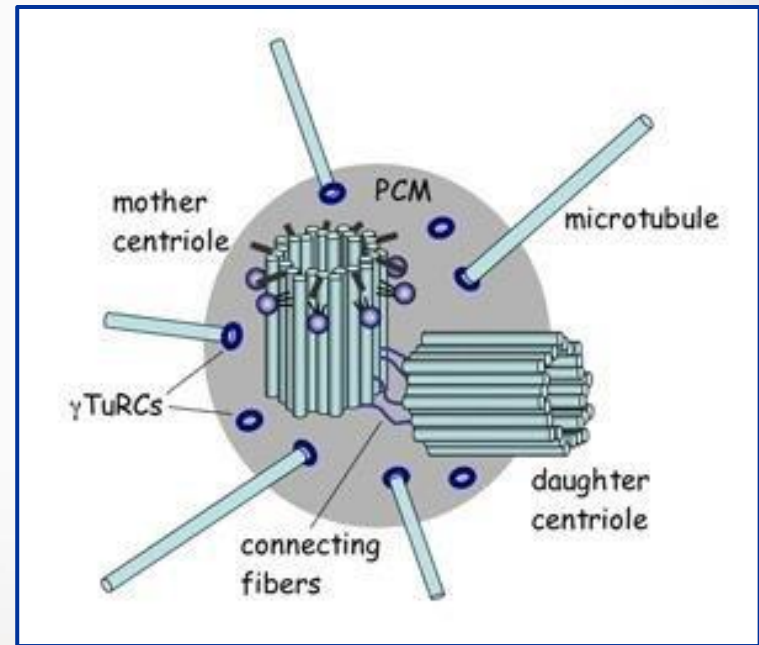
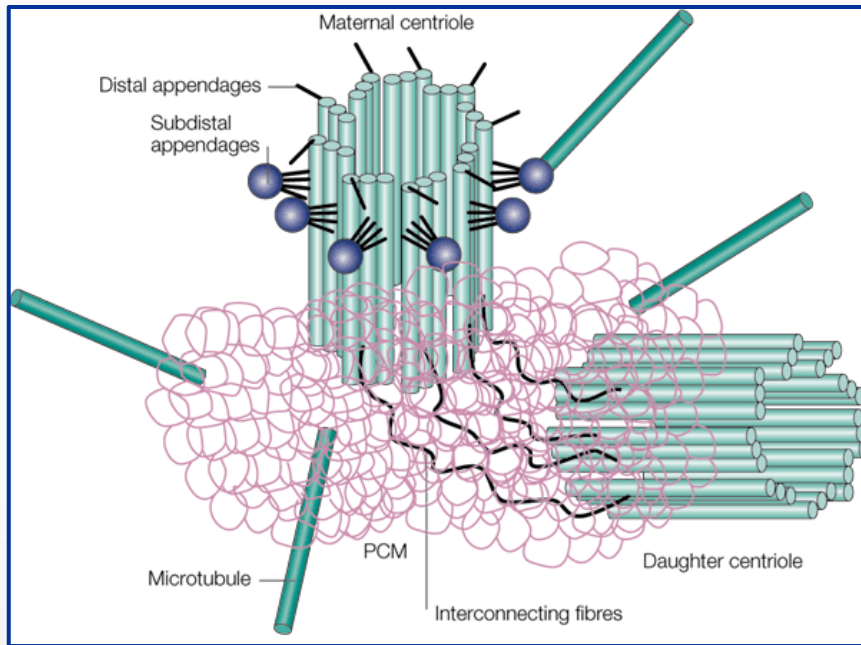
MTOCs (mikrotubuly organizující centra)

- kontrolují počet mikrotubulů, jejich umístění a orientaci v cytoplazmě
- živočišná buňka – **centrozom**:
 - 2 centrioly + PCM (pericentriolární materiál)
 - stovky nukleačních míst tvořených γ -tubulinem
- struktura centriolu:
 - 9 fibril (svazky 3MT: A, B, C), 1 centrální MT



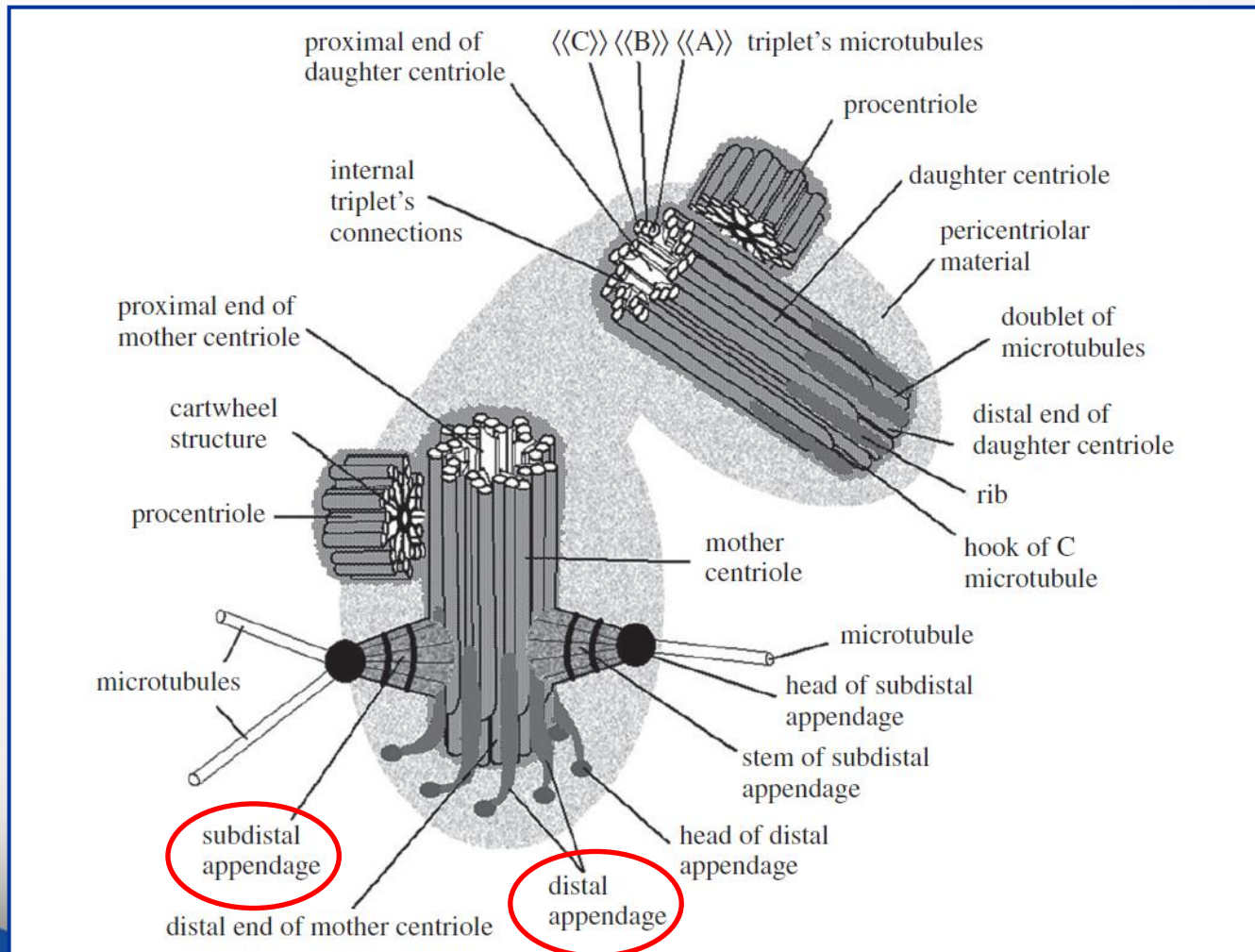
γ -tubulinový prsteneček
nukleační místo

Struktura centrozomu

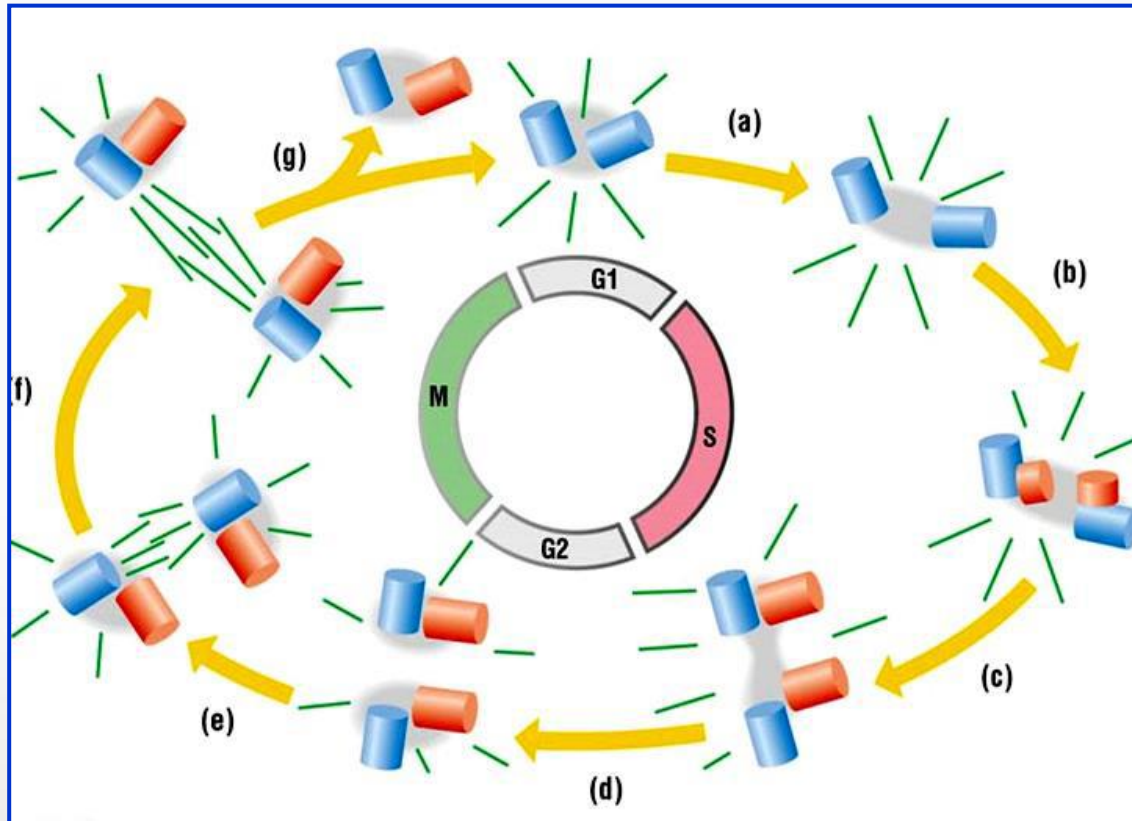


- mateřská a dceřiná centriola (ortogonální uspořádání)
- distální a subdistální přívěsky (DP * a SDP) na mateřské centriole

Struktura centrozomu v S fázi buněčného cyklu

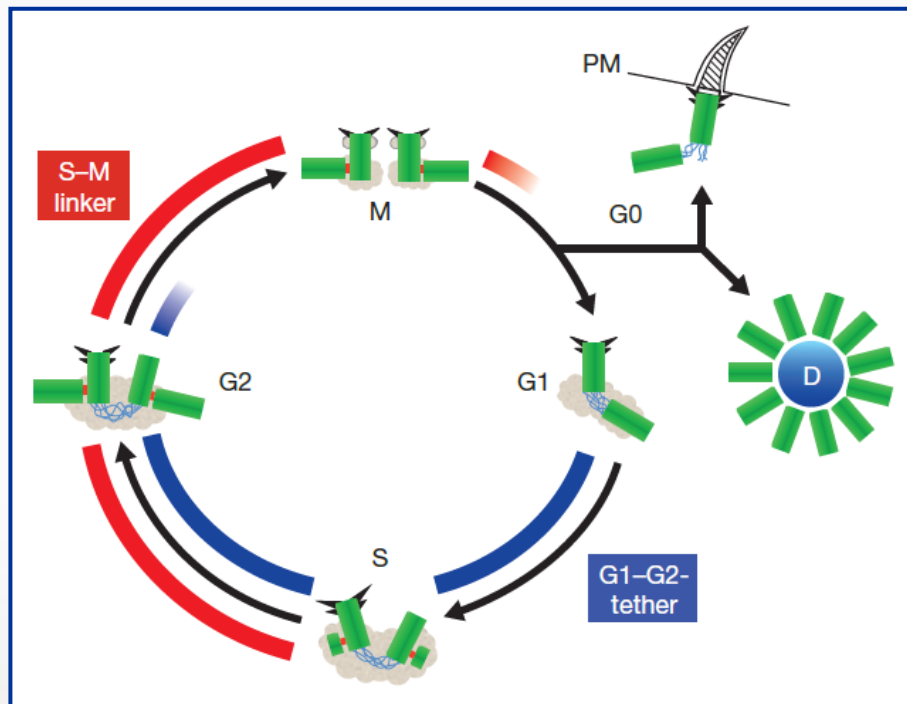


Duplikace centrozomu během buněčného cyklu



- koordinace a synchronizace duplikace centrozomu s buněčným cyklem je zajištěna komplexy cyklin E/Cdk2 a cyklin A/Cdk2

Duplikace centrozomu během buněčného cyklu

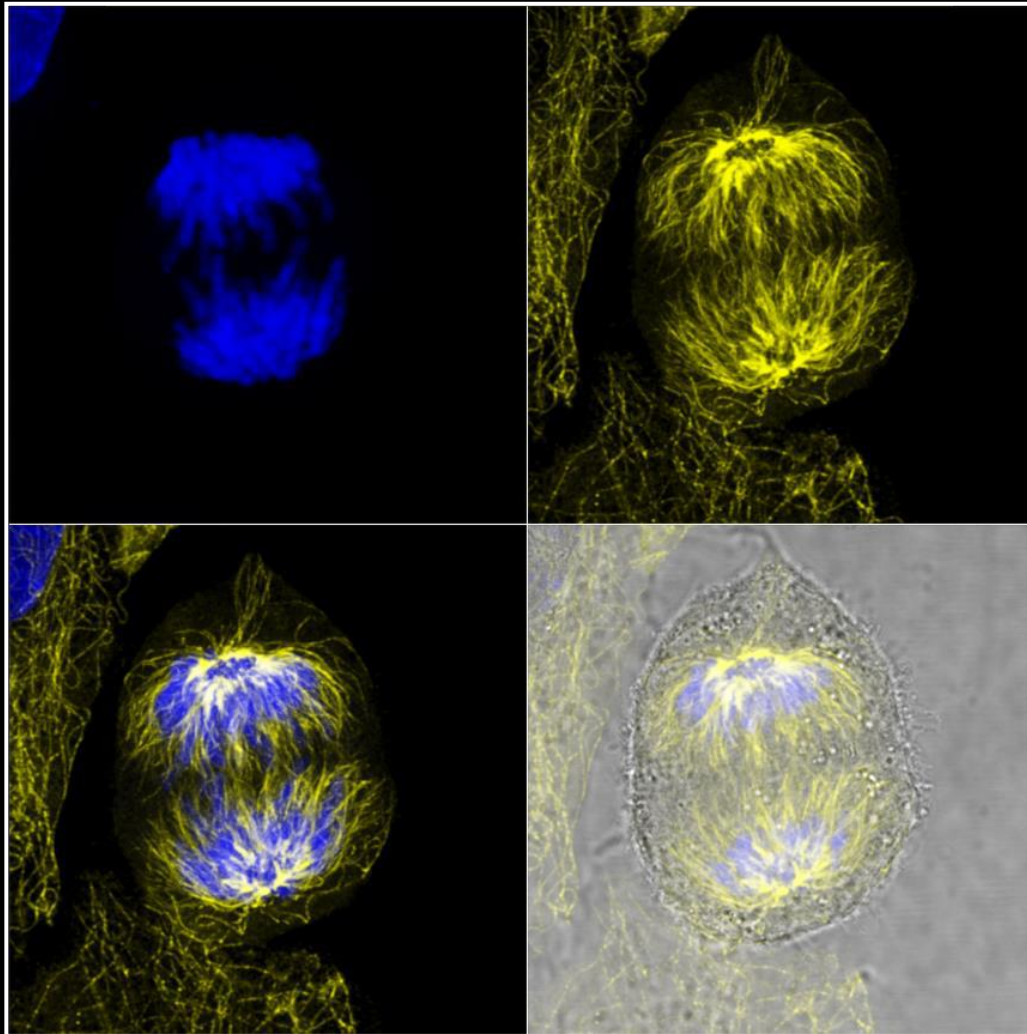


- obě centrioly těsně spojeny S-M spojem až do konečné fáze mitózy, kdy dojde k rozvolnění; dále zůstávají u sebe díky G1-G2 spojům
- **bazální tělísko** primární řasinky interagující s plazmatickou membránou PM (*)
- **deuterosomy** (D) se tvoří u multiciliárních buněk: dojde k mnohonásobné amplifikaci centriol, které následně slouží jako bazální tělíska řasinek

- **S-M spoj** brání formování další nežádoucí centrioly
- díky vytvořenému prostoru pomocí **G1-G2 poutka** je naopak umožněn nový duplikační cyklus, ale i zachování kompaktnosti centrozomu

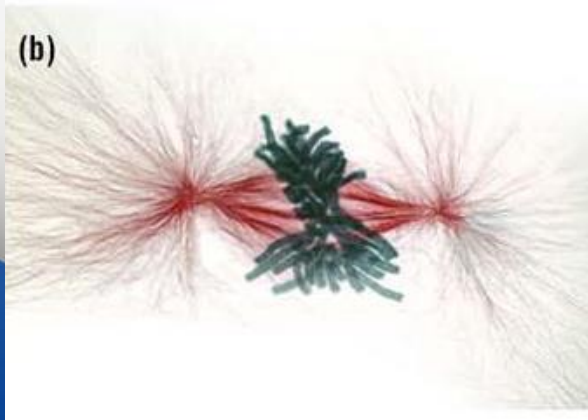
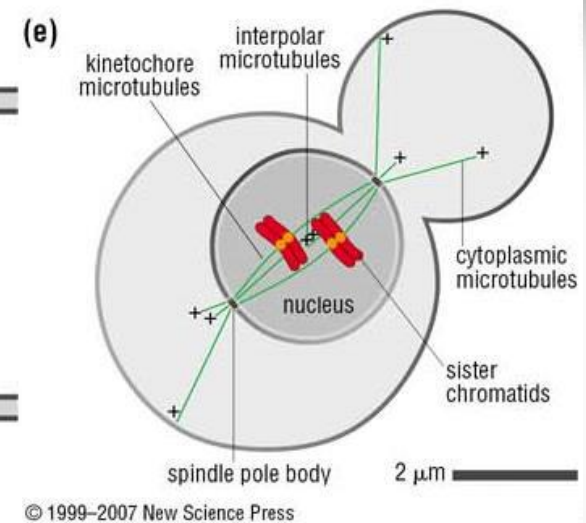
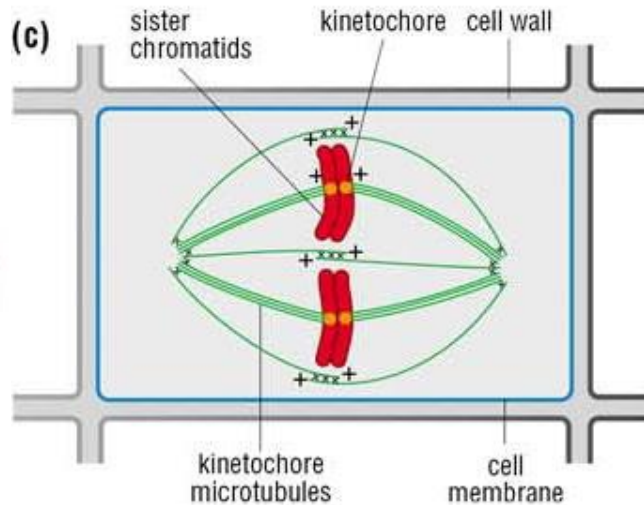
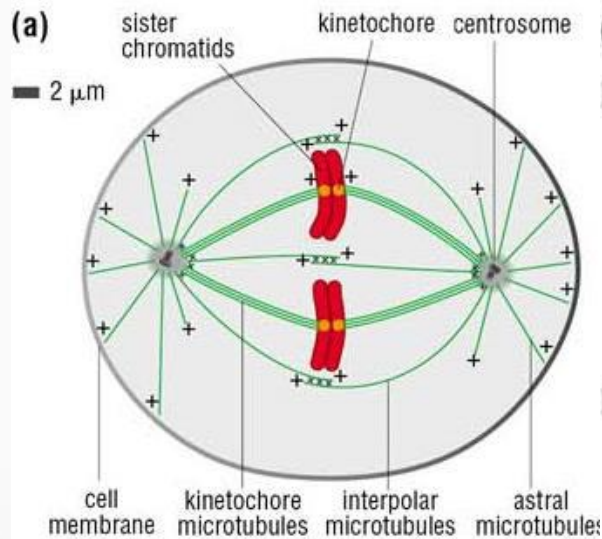
Nigg EA et Stearn T. *Nat Cell Biol* 13 (10): 1154–1160, 2011

Buněčná linie NRK (Normal Rat Kidney)



β -tubulin / DNA

Struktura vřeténka u různých typů eukaryontních buněk

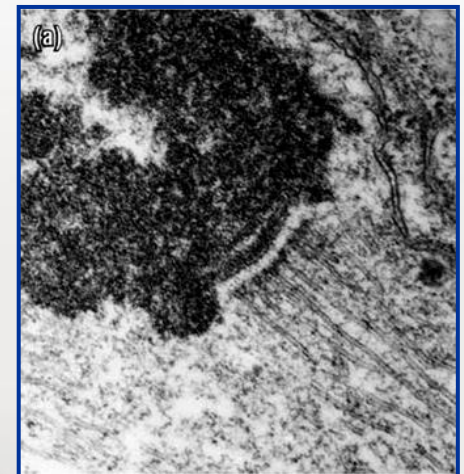
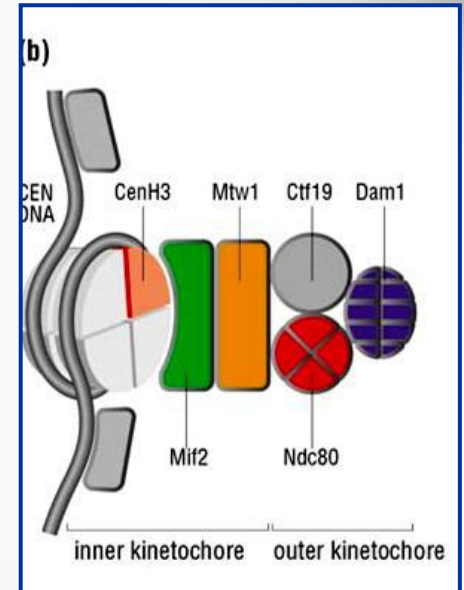


(d)

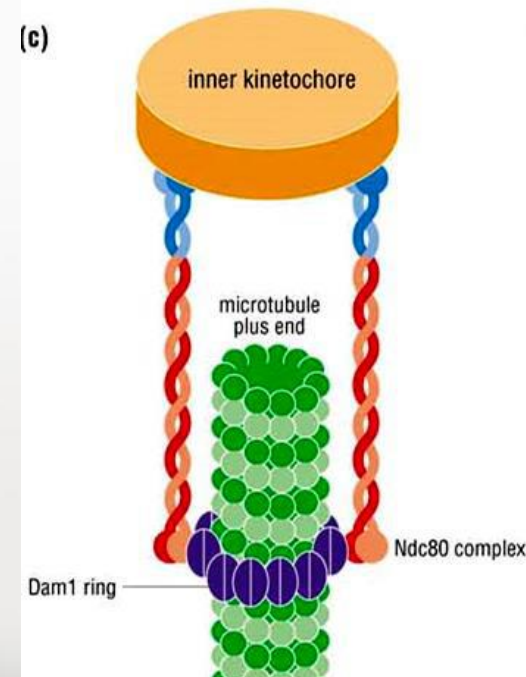
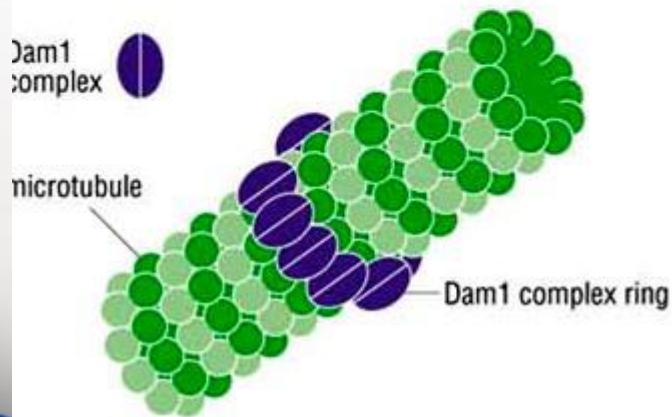
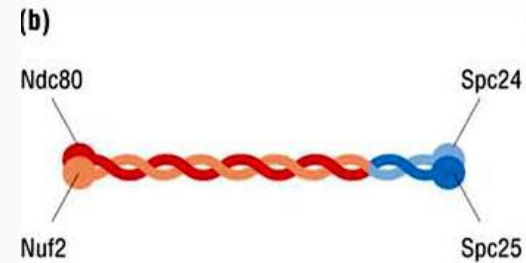
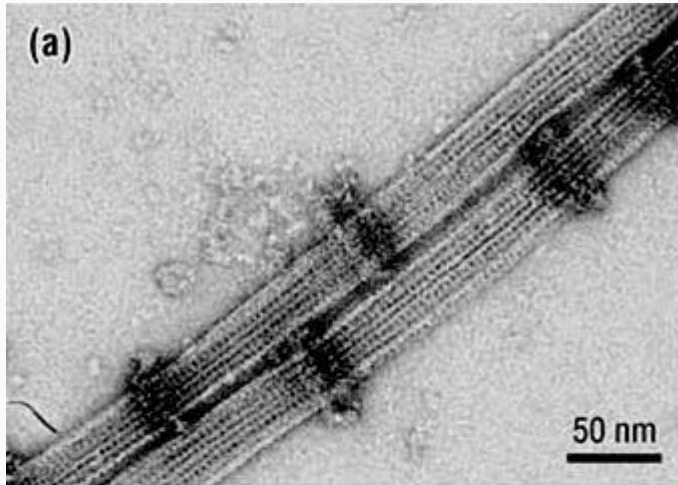


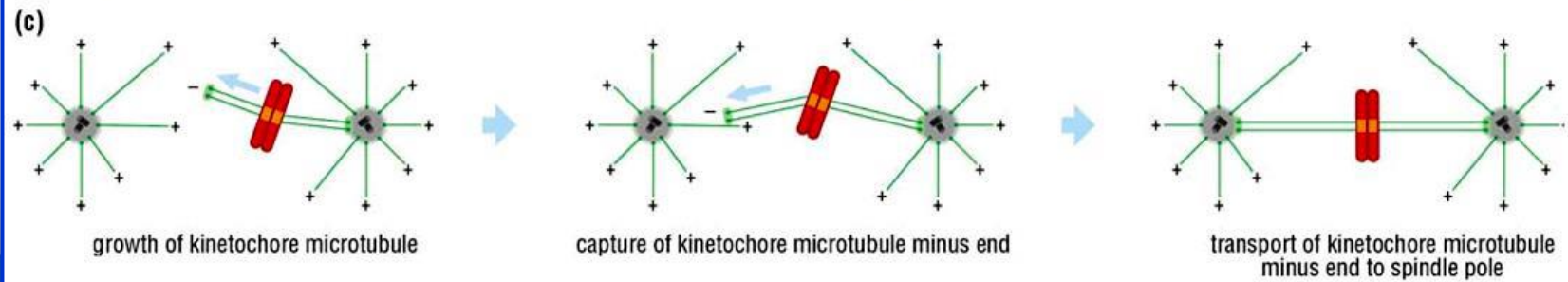
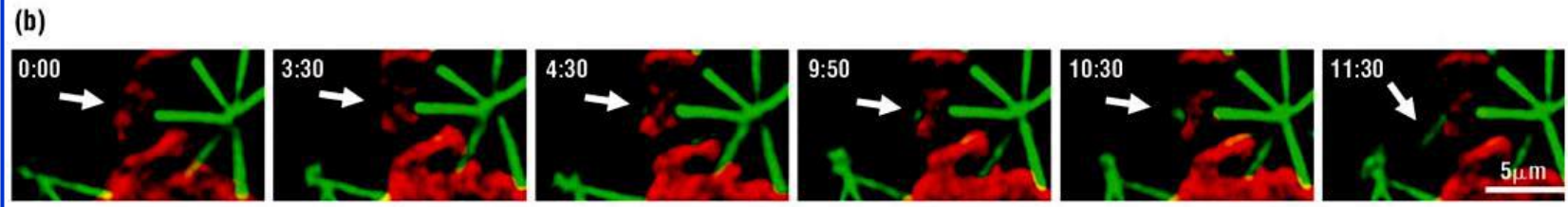
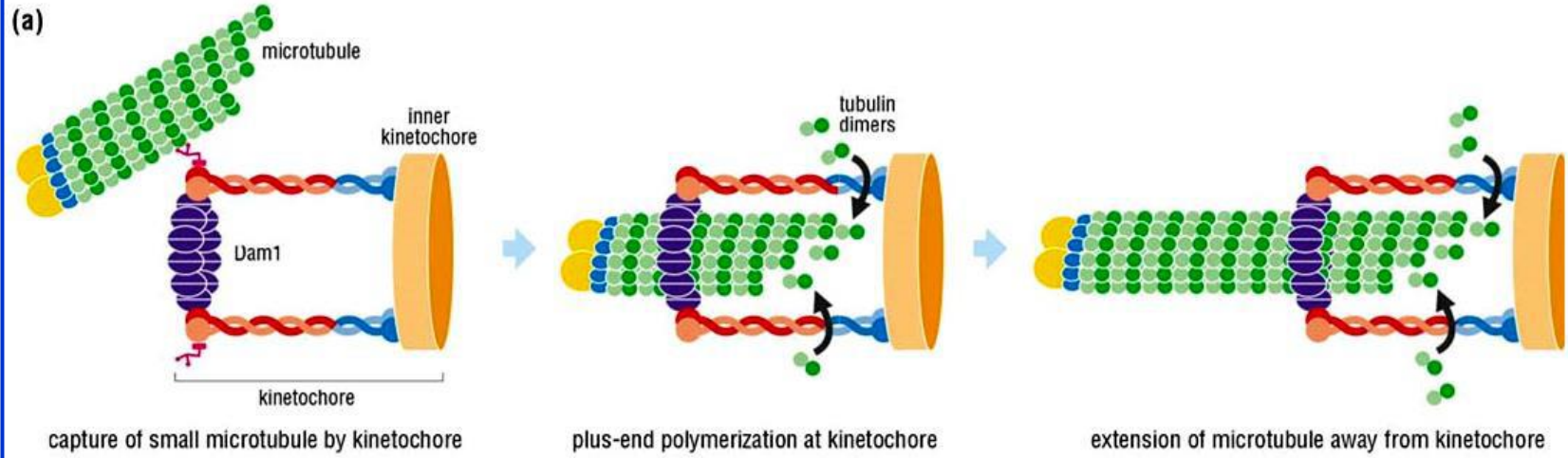
Struktura kinetochorů:

- **vnitřní kinetochor** interaguje s centromerickou DNA, která funguje jako nukleační místo pro sestavení kinetochoru
- **vnější kinetochor** je dynamický - po většinu doby interaguje s mikrotubuly, během anafáze je spojen s jejich depolymerizací



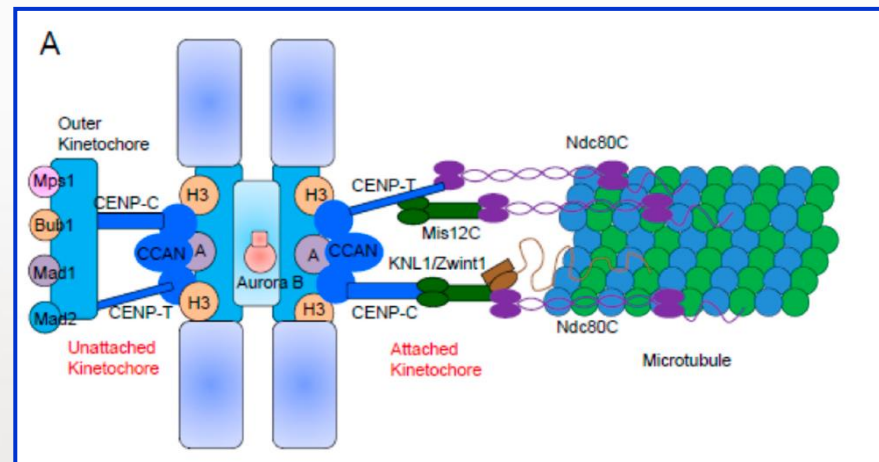
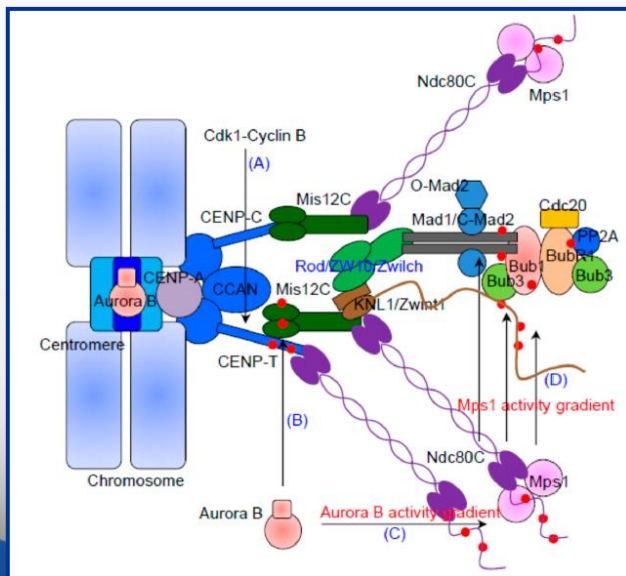
Napojení kinetochorů





➤ Funkce kinetochorů:

- kinetochory fungují nejenom jako **strukturní** platforma spojující chromozomy s mikrotubuly, ale také jako hlavní mitotické **signální** centrum s úkolem **koordinovat** připojení mikrotubulů s aktivitou kontrolního bodu mitotického vřeténka

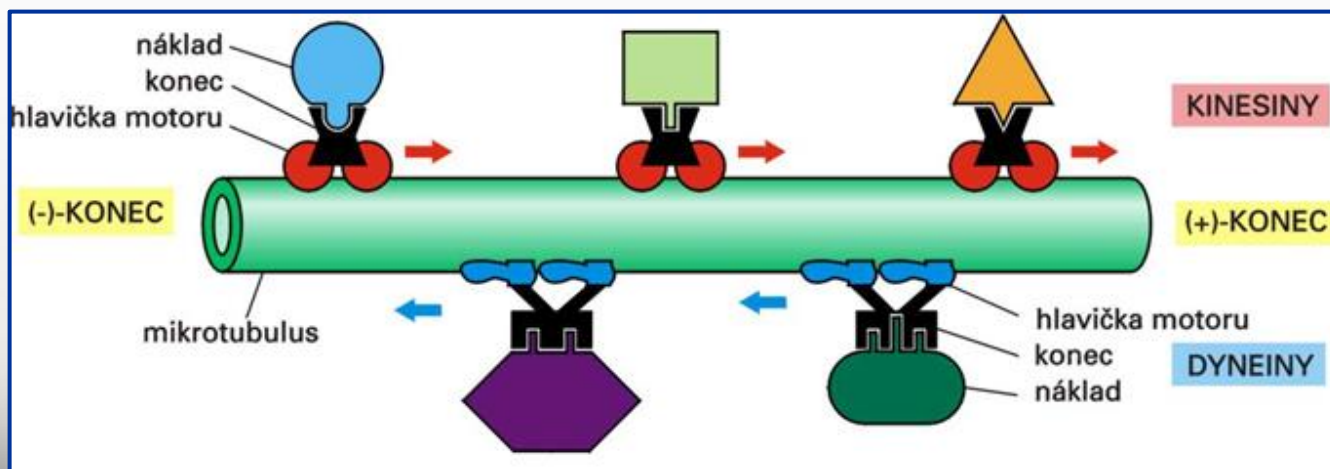


- struktura kinetochorů před a po (A) připojení k MT

Proteiny asociované s mikrotubuly

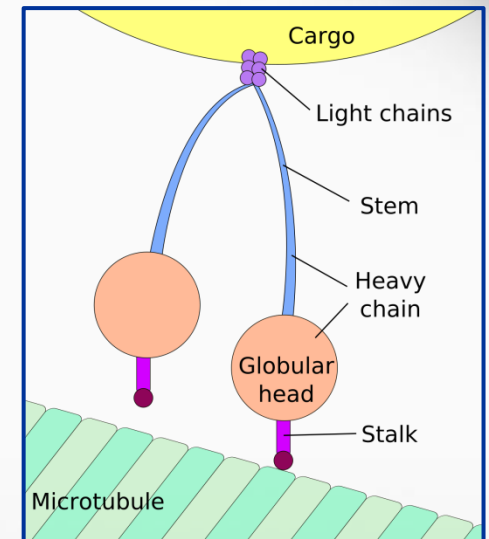
Motorové

- ATP-ázová aktivita
- **dyneiny** (pohyb od + konce k - konci)
- **kinesiny** (pohyb od - konce k + konci)

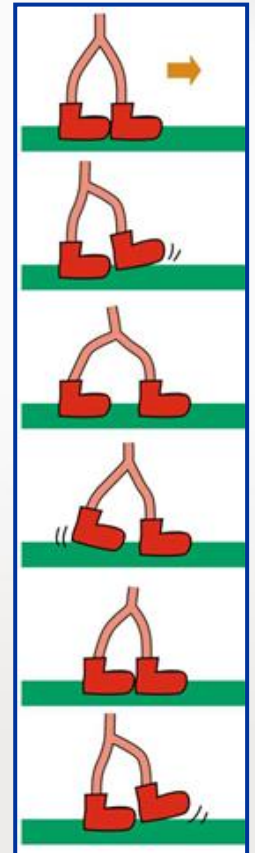
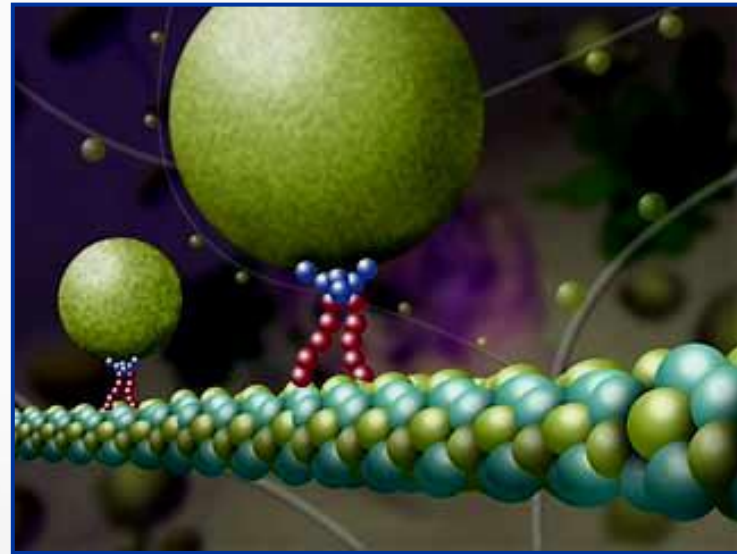
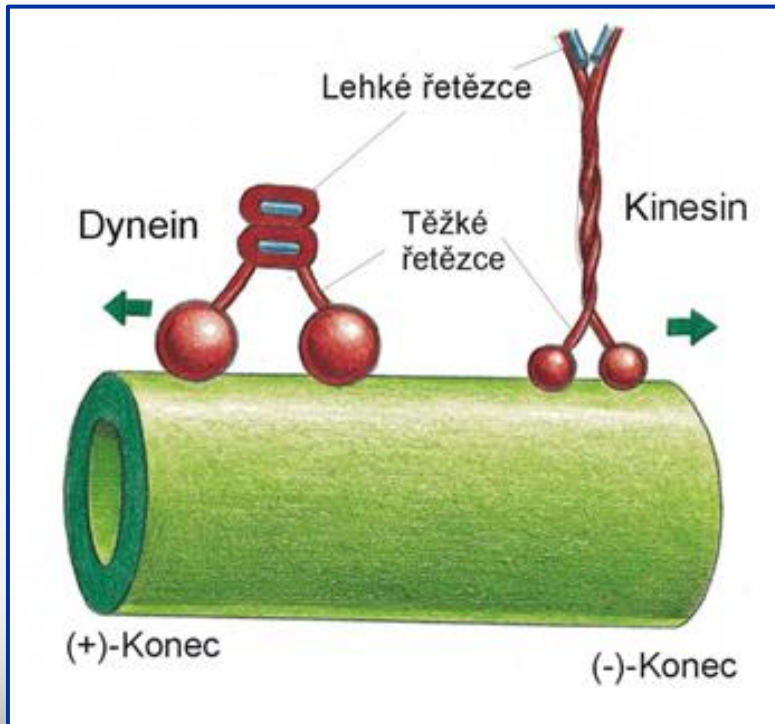


Dyneiny a kinesiny

- dvě globulární hlavičky, které vážou ATP, a konec
- hlavičky interagují s MT prostorově specificky – mohou se navázat pouze jedním směrem
- konec se pevně váže k některé organelle nebo váčku – tím je určen typ nákladu (*kinesiny* – ER, *dyneiny* – Golgiho ap.)
- hlavičky mají ATPázovou aktivitu – hydrolýza ATP poskytuje energii pro cyklicky se opakující změny konformace, to umožňuje pohyb po MT



Motorové proteiny asociované s MT



Proteiny asociované s mikrotubuly

Nemotorové

Microtubule Associated Proteins = MAPs

- (MAP-1, MAP-2, ...), regulace fosforylací
- většina v mozkové tkáni, MAP-4 u savců v ostatních tkáních
- příčná propojení mezi MT, stabilizace MT

Tau-protein

- podélná stabilizace MT
- změny u některých neurodegenerativních poruch

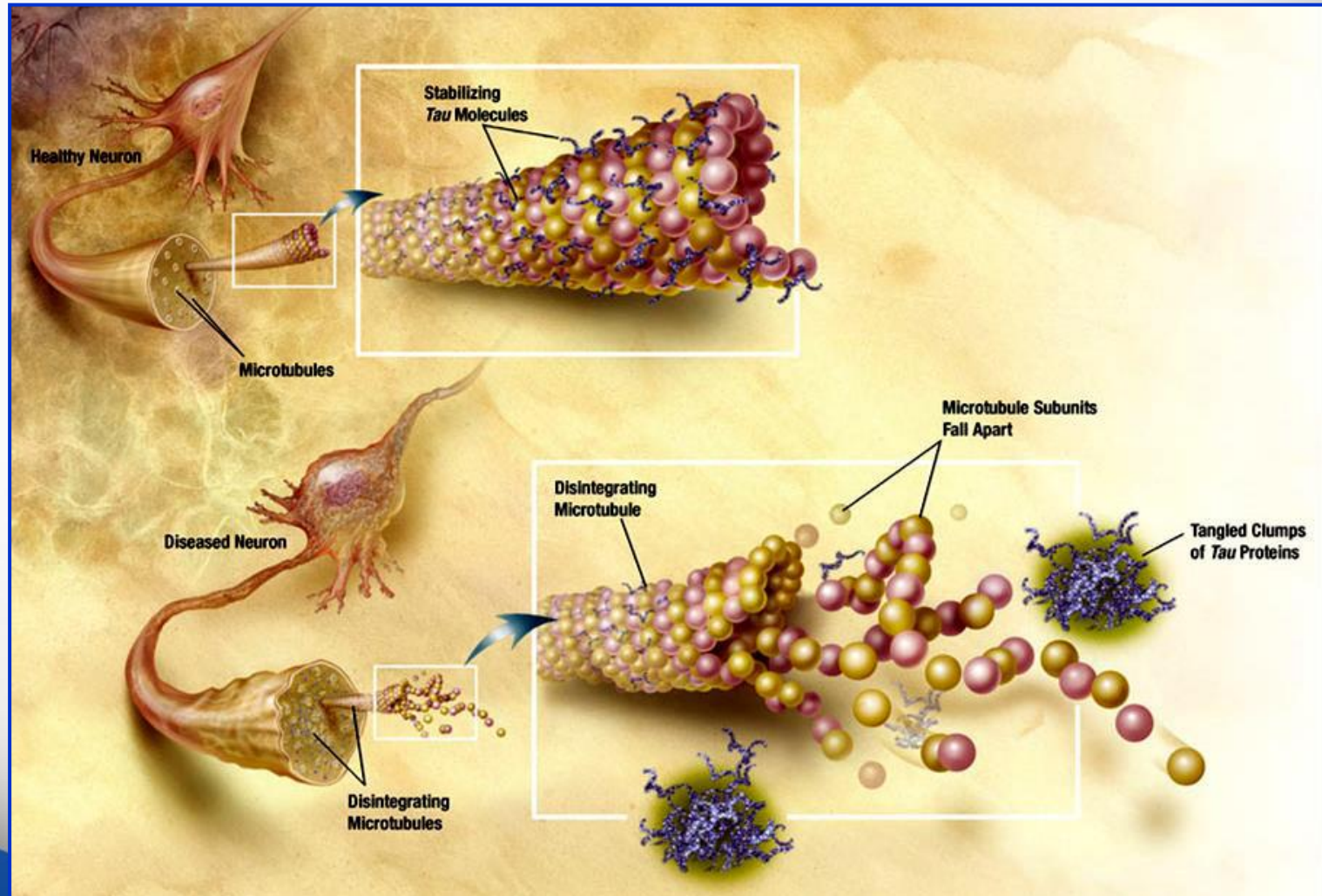


Tautopatie

- tau-protein kódovaný genem *MAPT* (17q21.31)
- ve fosforylované formě stabilizuje MT (axony)
- **abnormální depozity hyperfosforylovaného tau-proteinu**
 - tělo neuronu a dendrity (Alzheimerova choroba)
 - neurony i gliové buňky (ostatní tautopatie)
- **Pickova nemoc** (Pick's Disease)
- **frontotemporální demence** (with Parkinsonism Linked to Chromosome 17; FTDP-17)
- **kortikobazální degenerace**
- **progresivní supranukleární paralýza**
- **Alzheimerova Choroba** (AD)



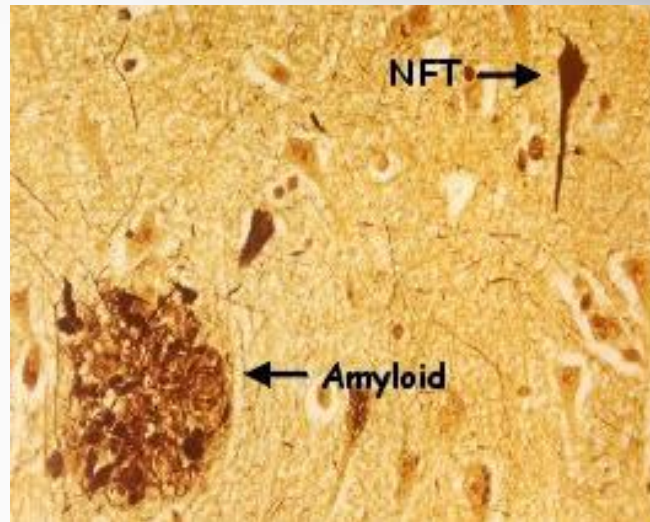
Tautopathie



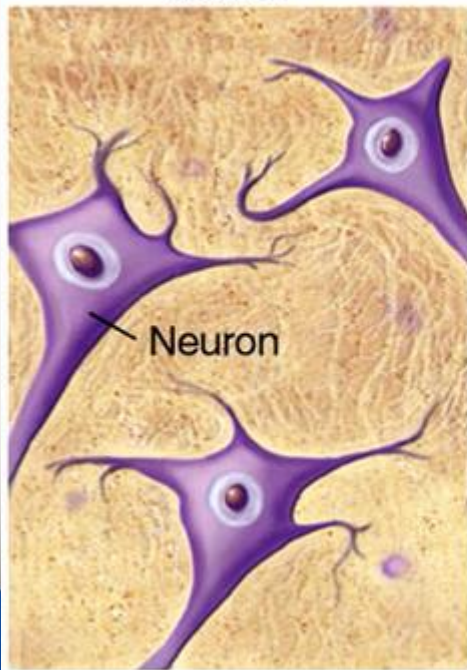


Alzheimerova choroba

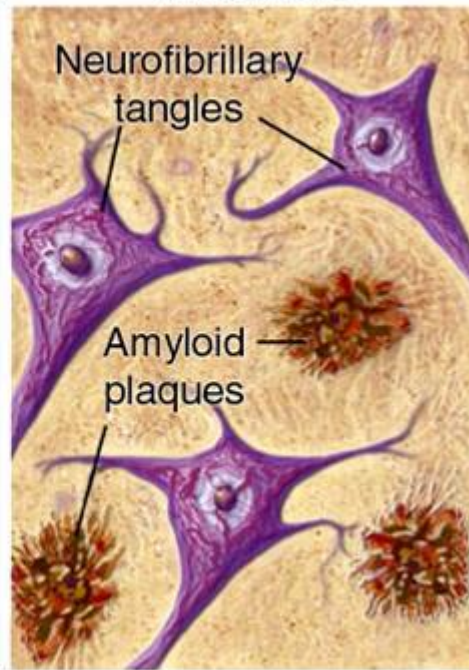
- jeden z typů stařecké demence
- 7-10% nad 65 let, 40% nad 80 let
- ztráta paměti (nejprve krátkodobá), dezorientace (prostorová, časová), halucinace, upoutání na lůžko, smrt
- histologická diagnostika post mortem:
 - senilní plaky (β -amyloid) – extracelulárně
 - neurofibrilární vřeténka (hyperfosforylovaný tau-protein) - intracelulárně
- komplexní onemocnění (genetické predispozice, vlivy prostředí – například hliník, věk)



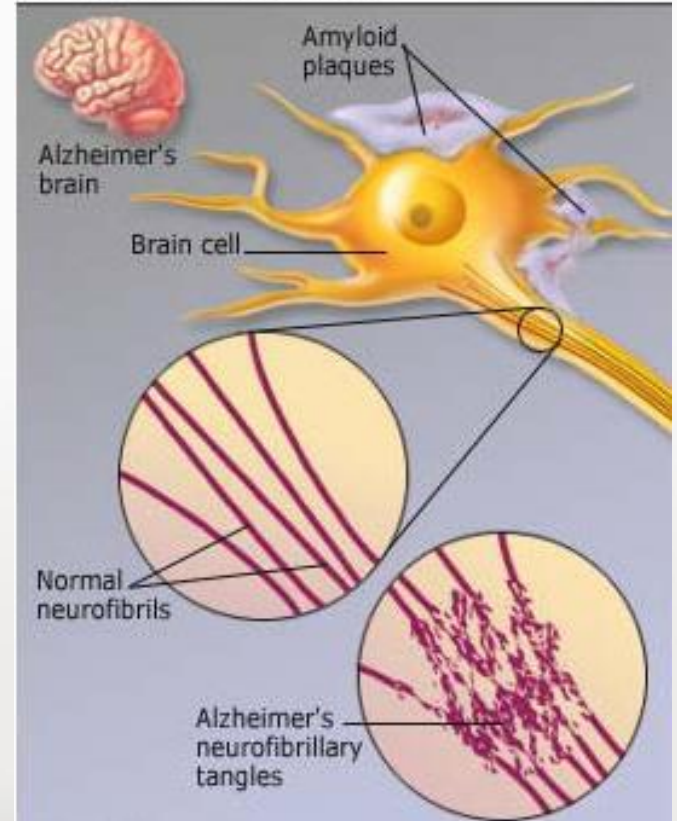
Normal



Alzheimer's

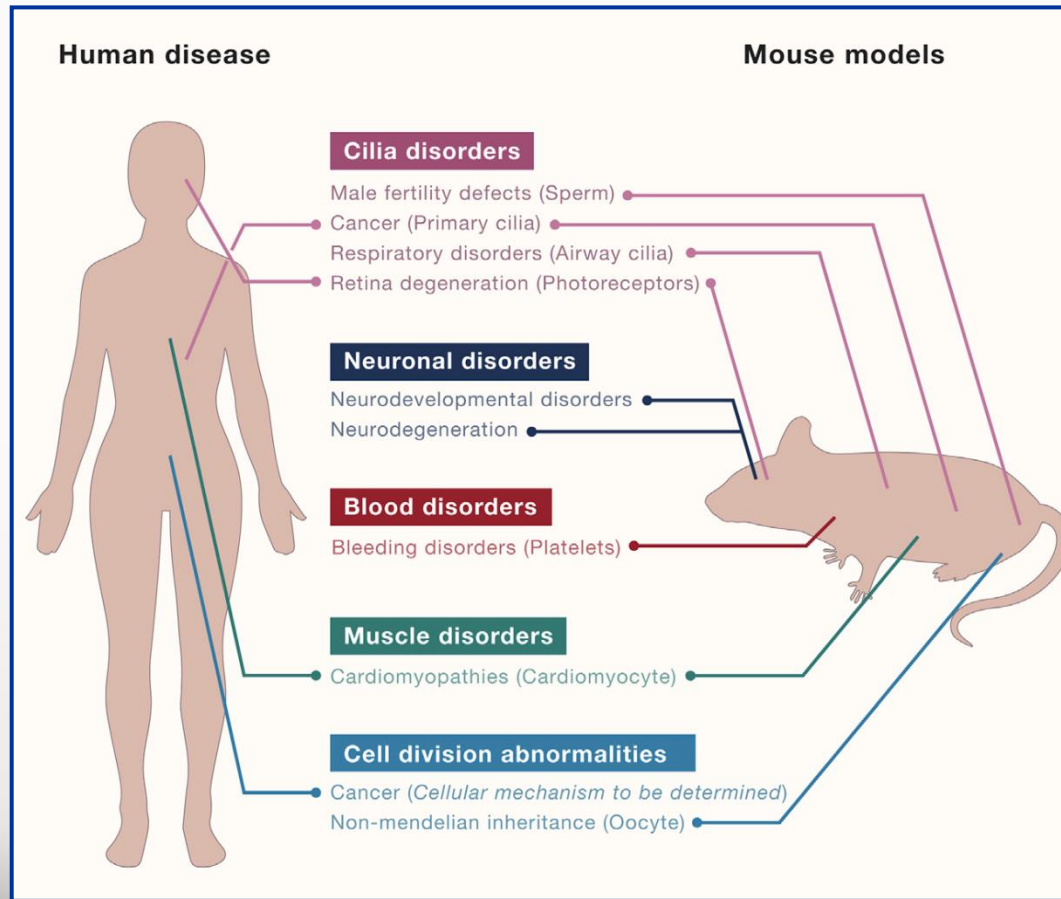


Alzheimer's Brain Cells



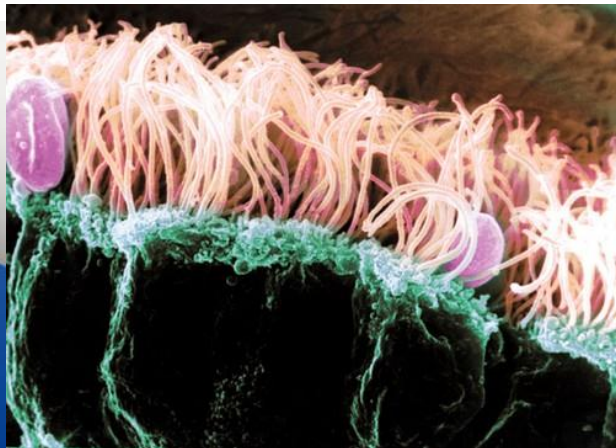


Onemocnění myši a člověka způsobená aberacemi posttranslačních modifikací tubulinu

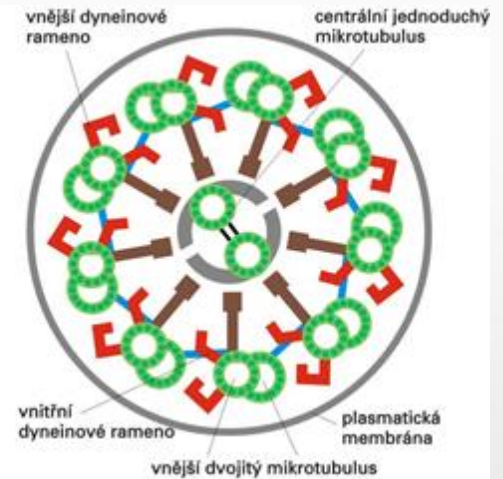
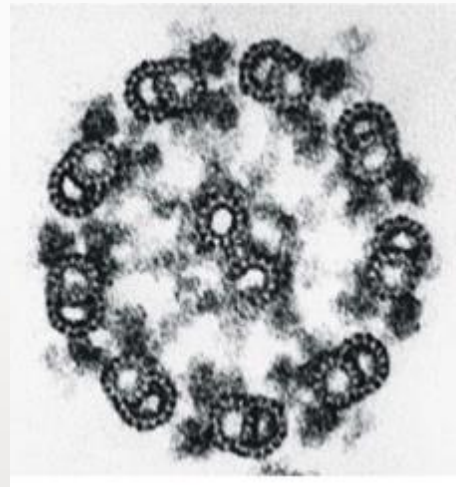


Řasinky a bičíky

- vyrůstají z bazálního tělíska
- tvořeny devíti dvojicemi MT a uprostřed další dva MT (**9 + 2**)
- vše propojeno **dynein**em, který dodává energii k ohybu



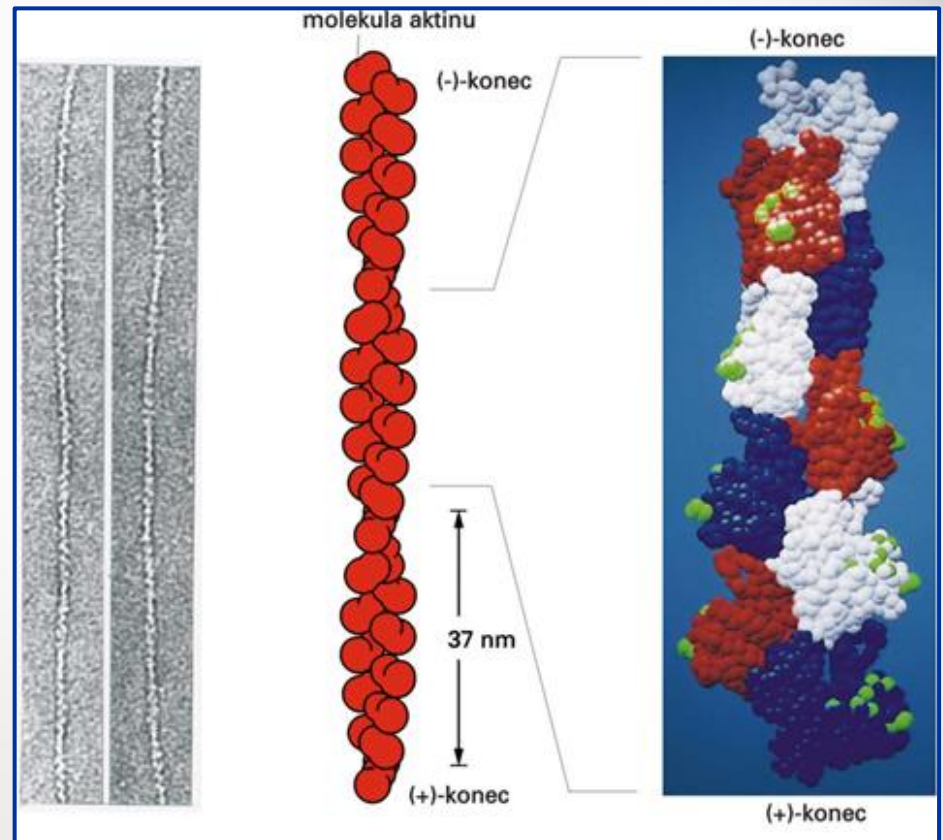
uspořádání mikrotubulů v řasince a bičíku



Aktinová filamenta (mikrofilamenta, AF)

Aktin:

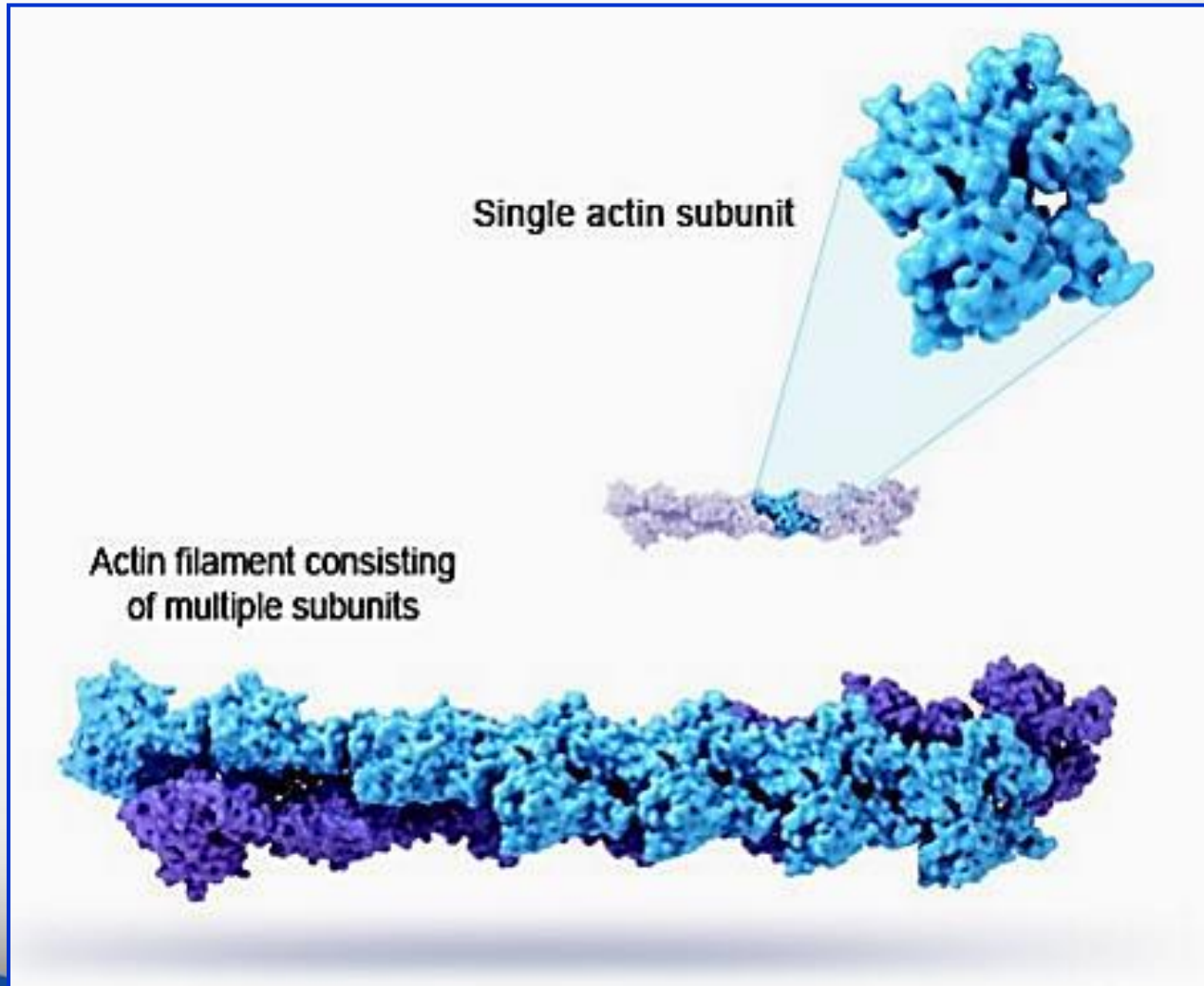
- každé vlákno představuje stočený řetězec sestávající ze stejných globulárních proteinů **G-aktinu**
- vlákno (**F-aktin**) má **polaritu** (vycházející z polaritu G-aktinu) → má plus (+) a minus (-) konec (*barbed - pointed*)



Aktin:

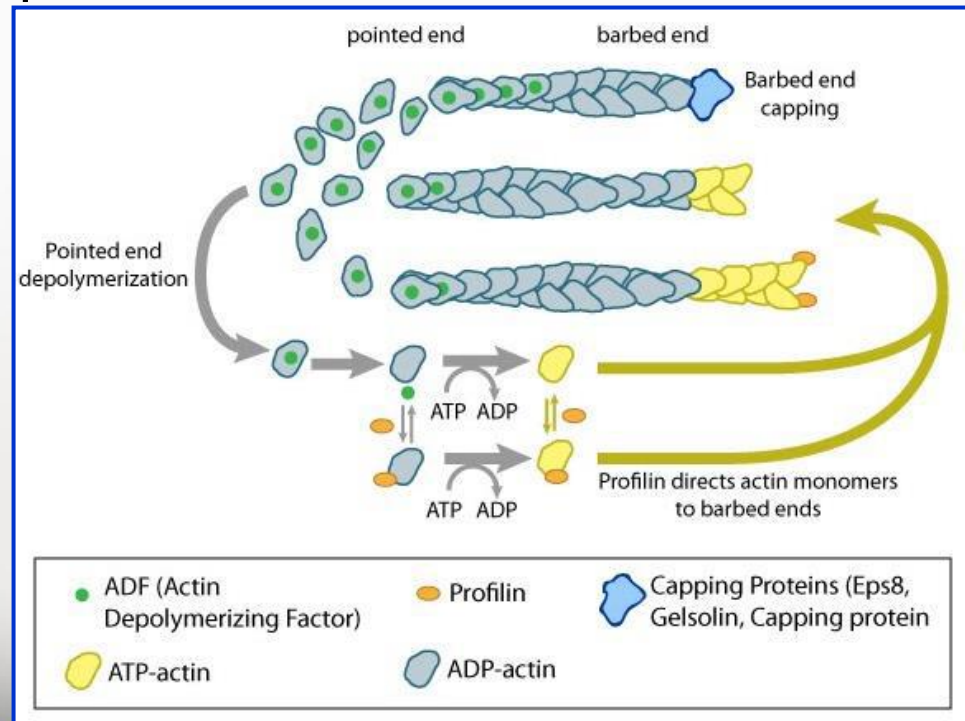
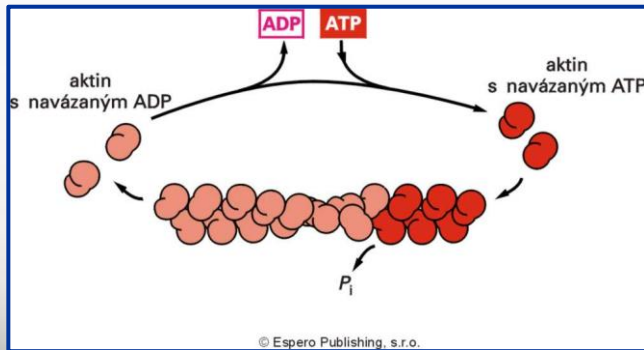
- ~5% všech proteinů u většiny buněčných typů
- svalové buňky (průkaz aktinu – 1940)
aktin + myosin: 60% všech buněčných proteinů
- nesvalové buňky (průkaz aktinu – 1960)
aktin: do 15% všech buněčných proteinů
(asociované proteiny: 10% všech buněčných proteinů)
- AF tenčí, pružnější, kratší (ve srovnání s MT)
- celková délka AF v buňce ~30x větší (ve srovnání s MT)

G-aktin: 375 AA, 43 kDa



Polymerace aktinu

- přidáváním aktinových monomerů na obou koncích (rychleji na plus/*barbed*-konci); také rozpadat se může na obou koncích
- polymerovaný aktin : monomery ~ 50:50
- monomer váže ATP, který je hydrolyzován při zapojení
- účast aktin-vázajících proteinů

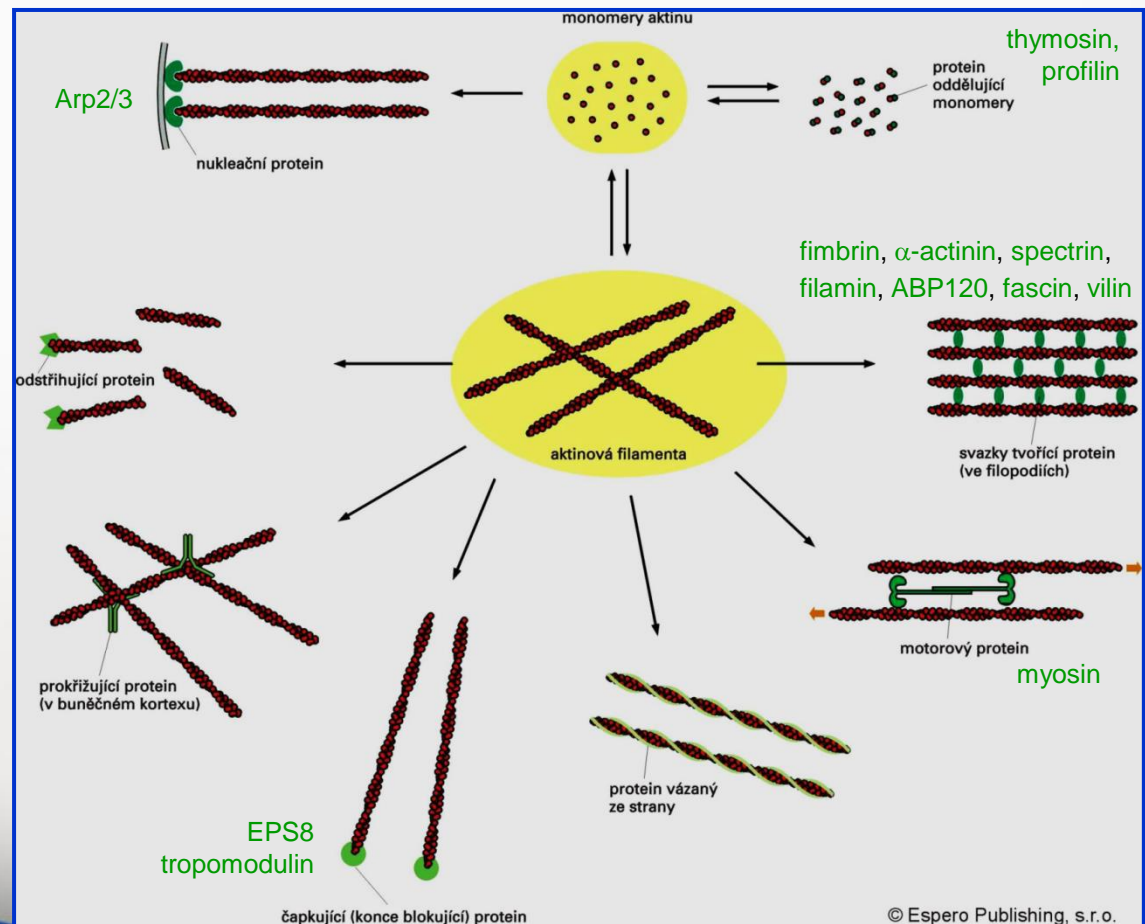


Hlavní třídy aktin-vázajících proteinů

➤ vyšší polymeraci zabraňují **aktin**-vázající **proteiny**

• např. **thymosin**,
profilin: vážou monomery a blokují jejich polymeraci

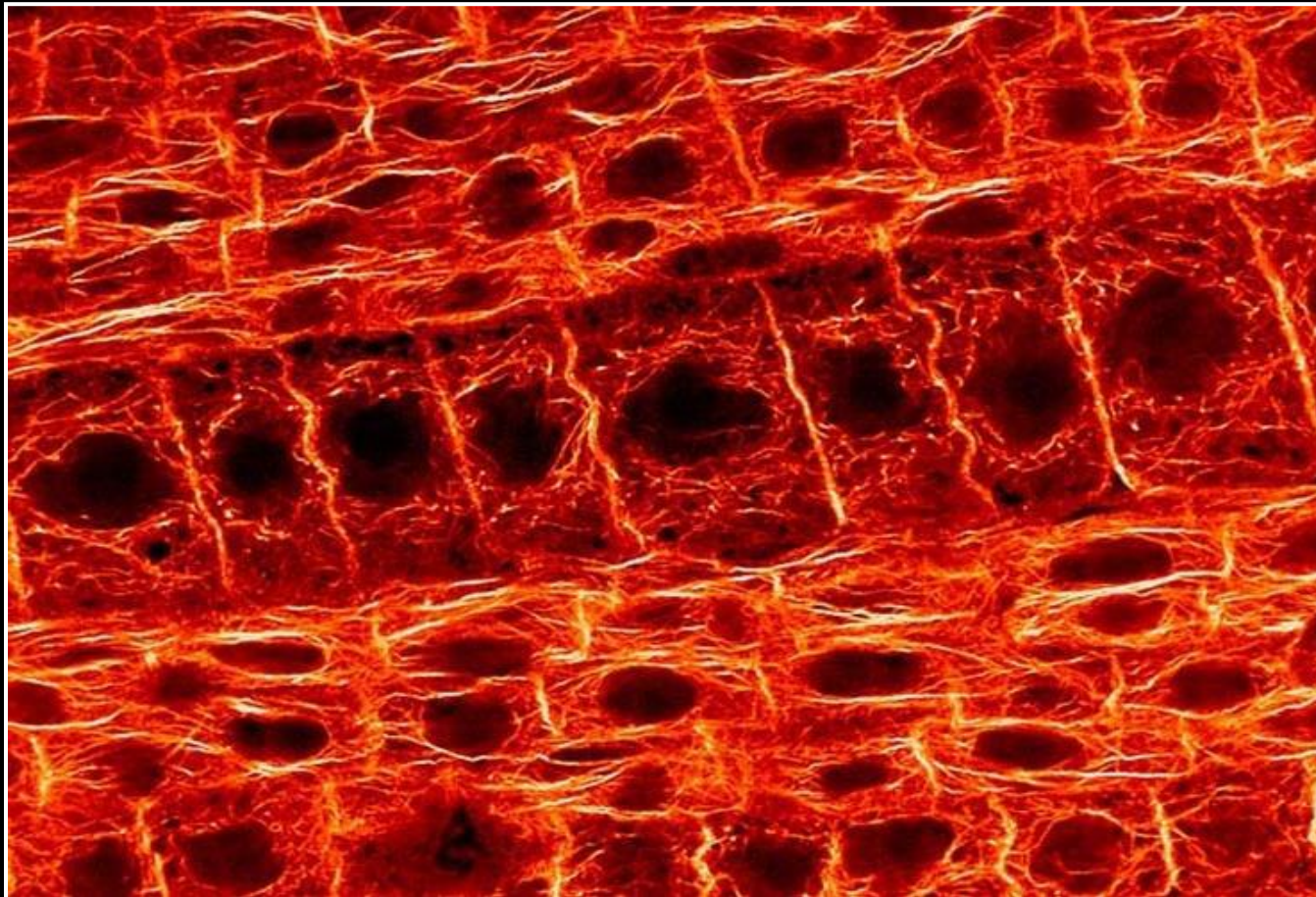
➤ další **proteiny** se vážou na aktinová vlákna (F-aktin); stabilizují, vytvářejí další struktury, ovlivňují funkci...



Geny pro aktin

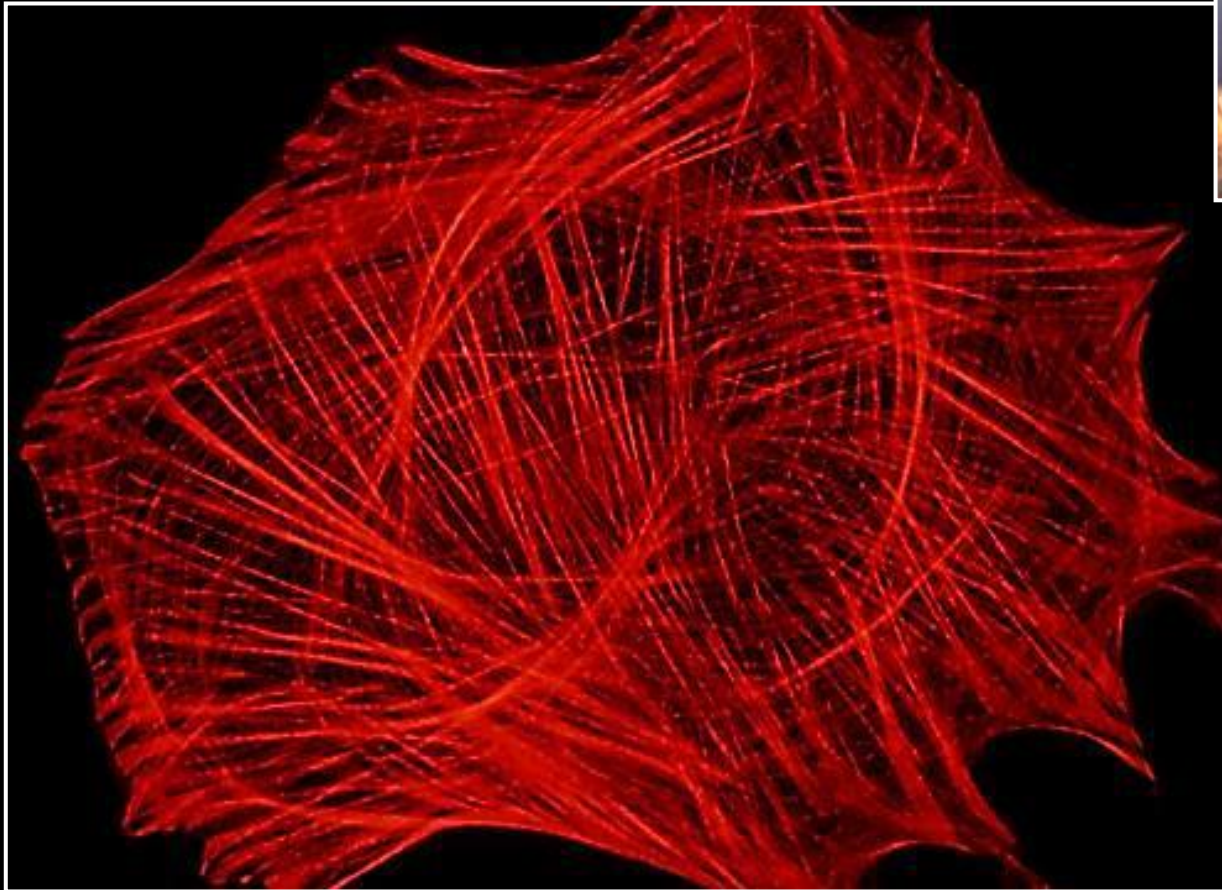
- 30 genů u savců včetně člověka, 60 genů u rostlin (část nefunkční pseudogeny)
- > 90% homologie
- patrně mechanismus endogenní duplikace
- **člověk – 6 funkčních genů** pro aktin
 - 1 gen pro aktin příčně pruhovaných svalů (α_{skeletal})
 - 1 gen pro aktin srdečního svalu (α_{cardiac})
 - 2 geny pro aktin hladkých svalů (α_{smooth} , γ_{smooth})
 - 2 geny pro cytoplazmatický aktin (β_{cyto} , γ_{cyto})
- **posttranslační modifikace:**
acetylace N-konce, methylace His⁶⁸

Aktinová filamenta v rostlinných buňkách:
kořenový meristém kukuřice



F-aktin

Aktinová filamenta v živočišné buňce:
Indian Muntjac



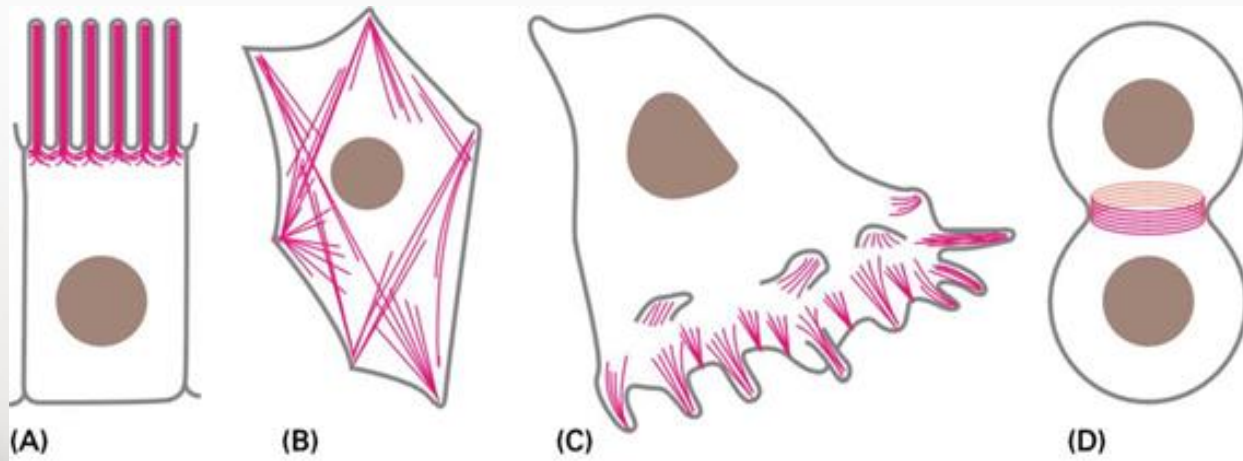
F-aktin

Funkce aktinových filament

- **cytokineze** (kontraktilní prstenec = ring)
- **fagocytóza**
- **lokomoce** (stresová vlákna, lamellipodia)
- **interakce buněk se substrátem** (fokální adheze)
- **změny tvaru buňky** (lamellipodia, filopodia)
- **růst axonů** při vytváření nervových synapsí
- **zvětšení buněčného povrchu**
 - mikrokilky (microvilli) – střevní epitel
 - světločivné výběžky – tyčinky sítnice
 - stereocilie – kochleární epitel
- **perforace vajíčka při fertilizaci** (polymerace aktinu v akrosomech)

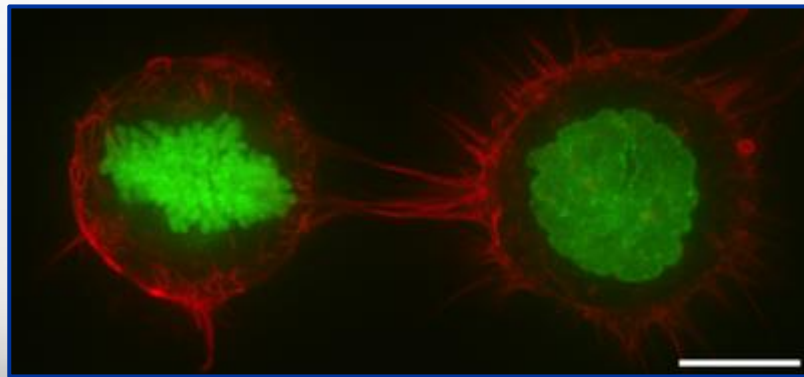
Svazky aktinových vláken v buňkách:

- A. mikroklky na povrchu střevní výstelky
- B. kontraktilní svazky v cytoplazmě
- C. lamellipodia a filopodia na vedoucím okraji pohybující se buňky
- D. kontraktilní prstenec během buněčného dělení

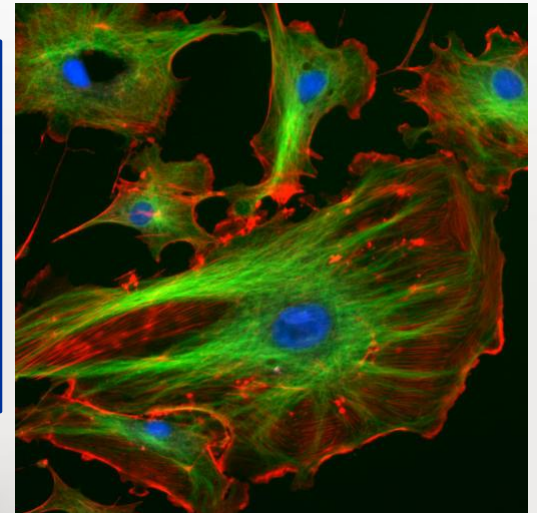


Buněčný kortex

- aktin je v celé cytoplazmě, ale u většiny buněk je koncentrován těsně pod plazmatickou membránou
- zde aktinová vlákna pospojována aktin-vázajícími proteiny (např. spektrin, ankyrin) do husté sítě
- zpevňuje povrch buňky
- dodává mechanickou pevnost
- přestavba kortexu je základem změny buněčného tvaru a pohybu po podložce

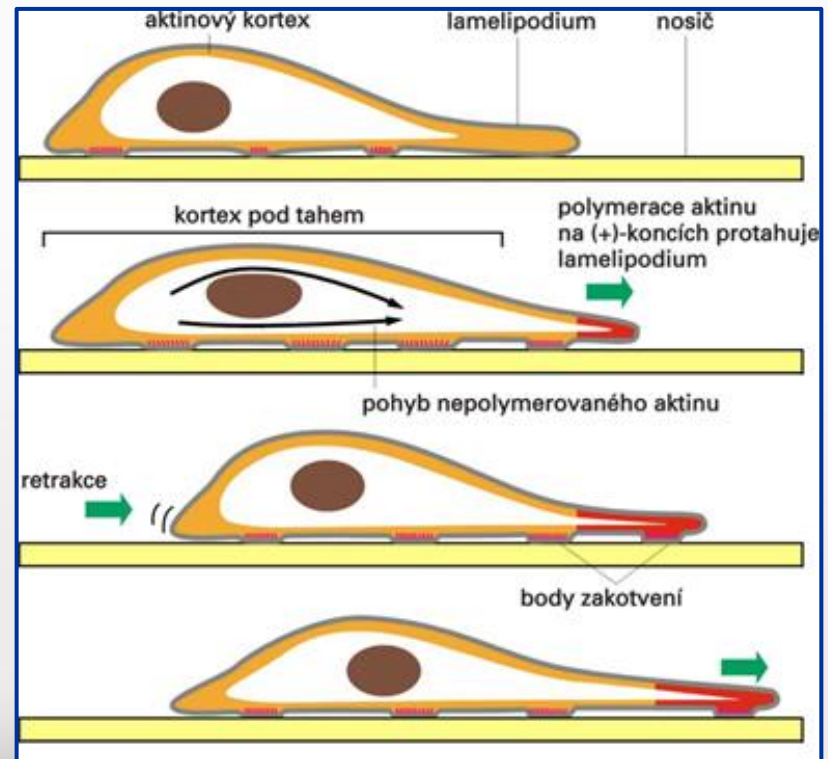
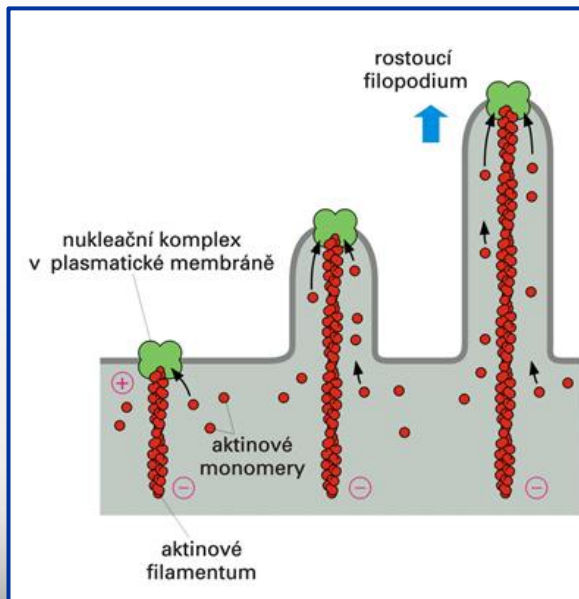


F-aktin

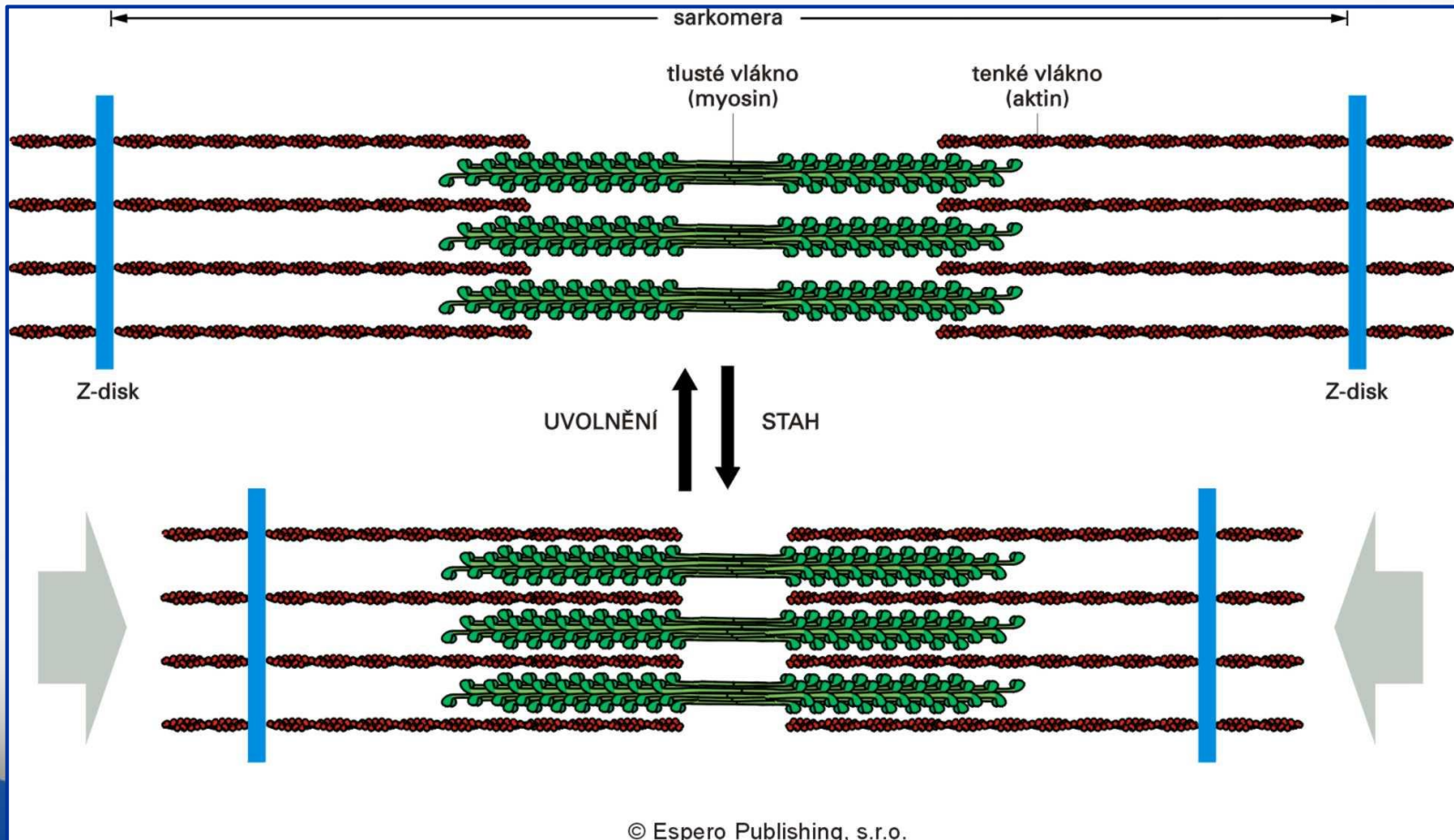


Pohyb buňky po podložce

1. vysunování výběžků na přední straně (*leading edge*) (← polymerace aktinu)
2. výběžky přilnou k povrchu
3. zbytek buňky se tahem přitáhne dopředu



Model funkce **myosin**ových a **aktin**ových vláken při svalovém stahu



© Espero Publishing, s.r.o.



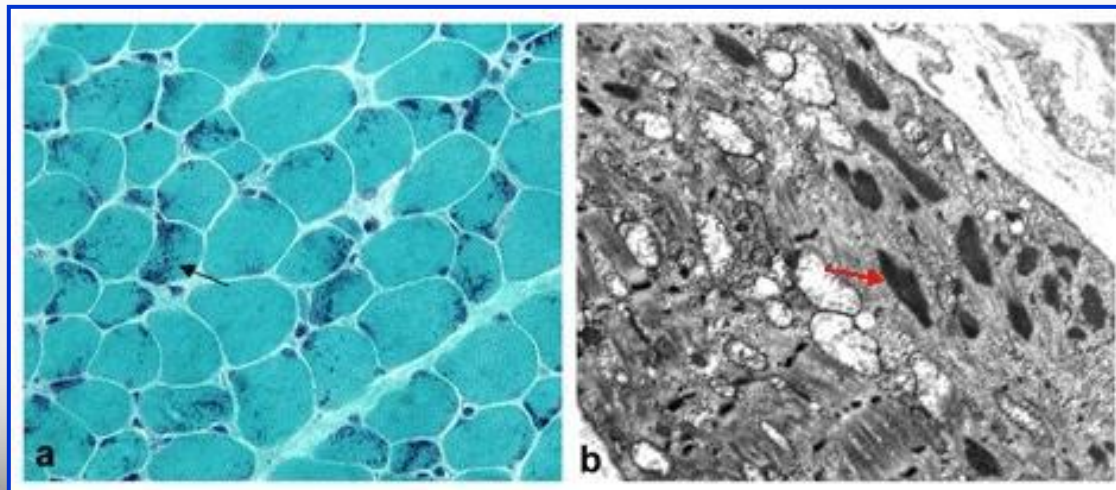
Změna AF a AP jako příčina onemocnění

Změny exprese izoformem aktinu

- kardiomyocyty u pacientů se srdečními příhodami (patologická exprese α -skeletálního aktinu)

Mutace v genech pro aktin i AP

- např. nemalinová (tyčinková) myopatie





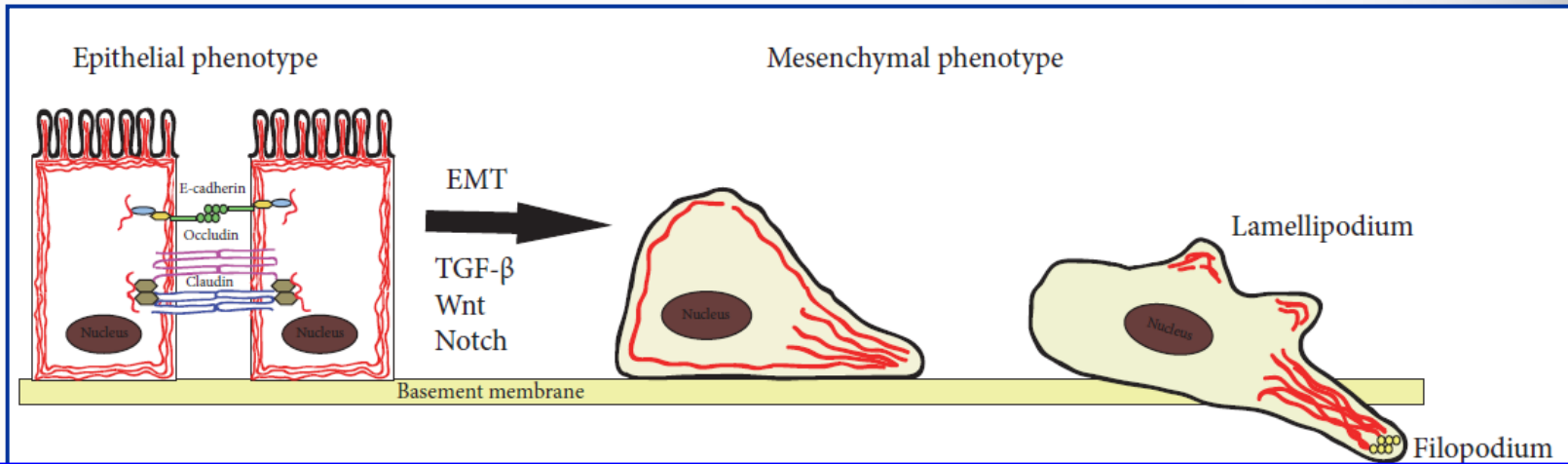
Aktin u nádorově transformovaných buněk

Malignita:

- aplikace cytochalasinů → potlačení schopnosti migrovat
- snížení adheze – vyšší schopnost migrace
- úloha aktinu (a středních filament) v EMT
- problematika protinádorové terapie



Typické znaky EMT včetně změn aktinu



α-Catenin
β-Catenin
ZO1

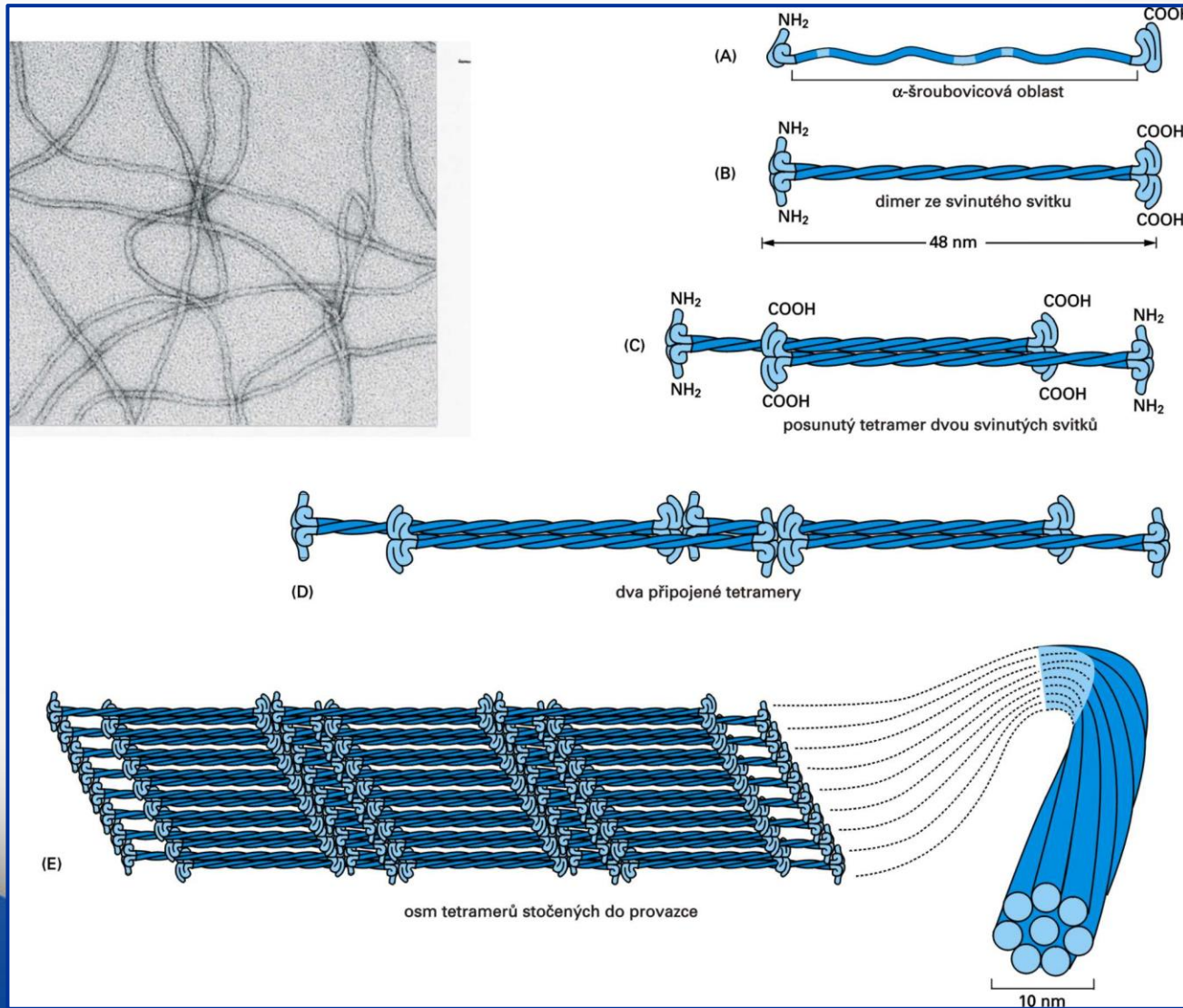
Actin filaments
N-cadherin

Střední filamenta / intermediární filamenta (IF)

Stavba středních filament

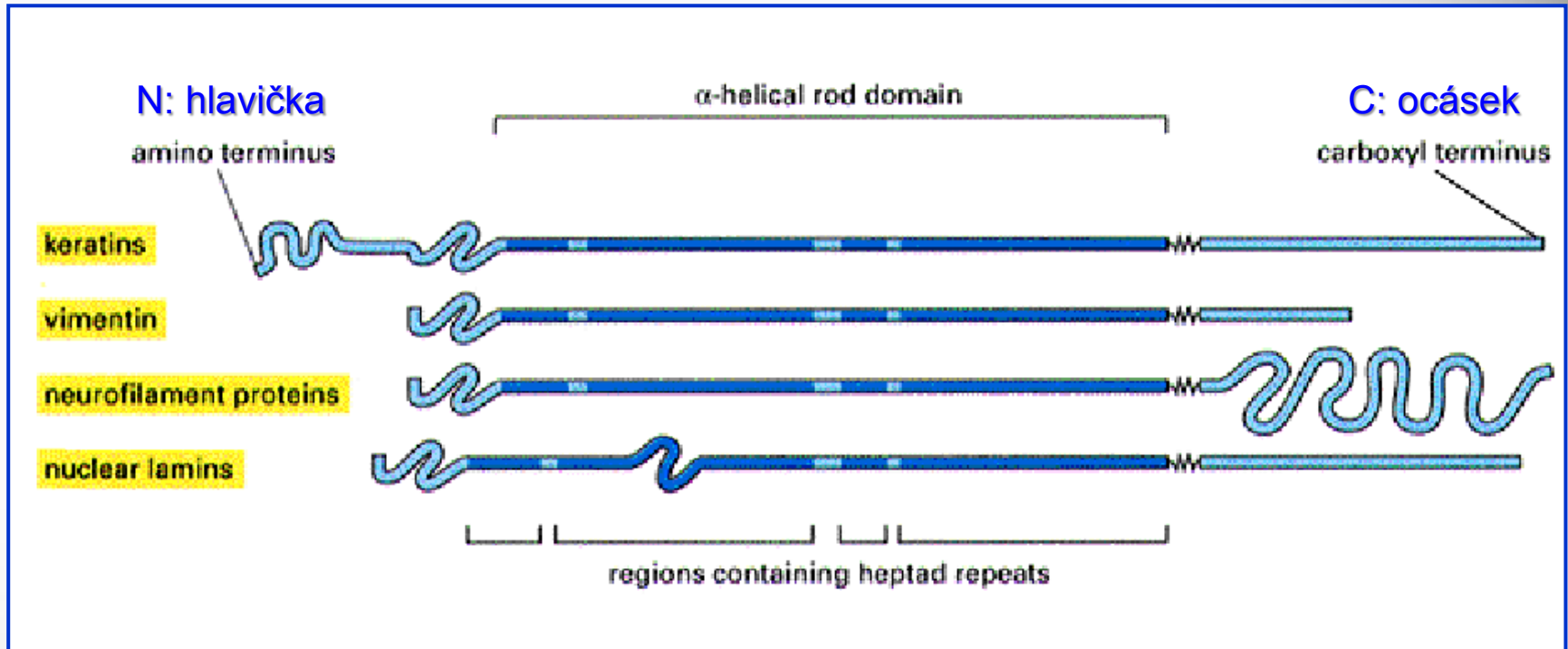
- pouze v živočišných buňkách
- stavební protein se liší podle histogenetického typu tkáně
- fibrilární molekula s globulárními C- a N- konci, vždy **IF-doména** na N-konci
- homodimery nebo heterodimery
- tetramery → **protofilamentum**
- **vlákno 10 nm** = 8 protofilament („*rope-like*“ struktura – jako lana) → tím dosaženo pevnosti

Stavba středního filamenta



- sestavování spontánní, nevyžaduje účast dalších faktorů; nízký podíl monomerů v buňce
- IF jsou nepolární

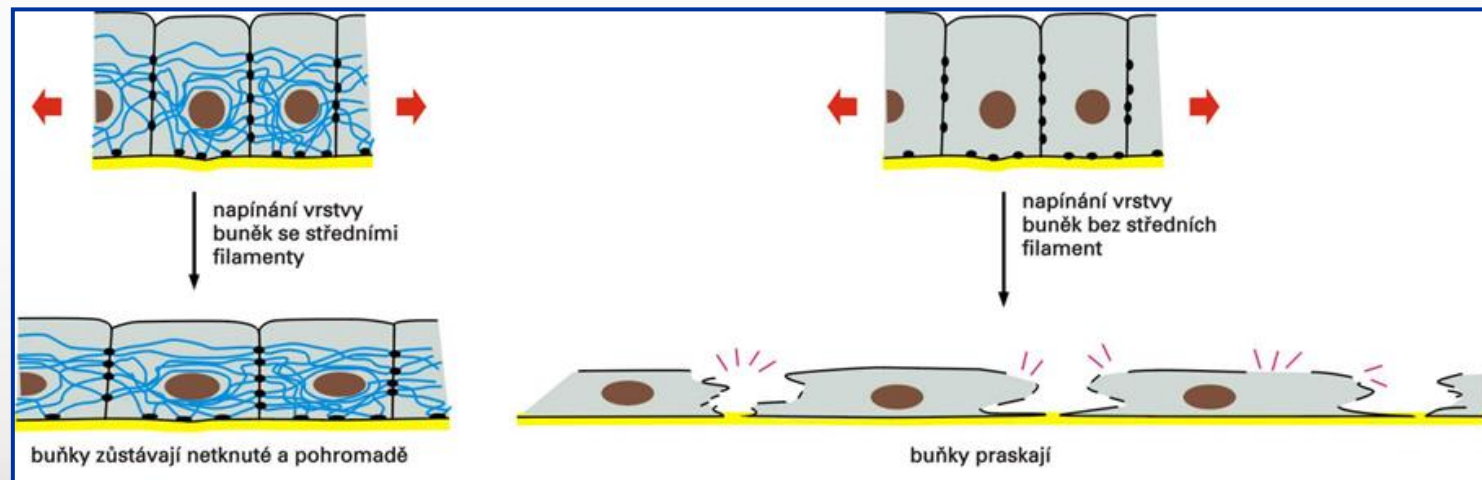
Struktura molekuly IF proteinů



- střední tyčovitě domény (tvořené α -šroubovicí) homologní u různých proteinů, globulární konce se liší
- koncové domény jsou na povrchu vláken – interagují s ostatními součástmi cytoskeletu

Funkce středních filament

- zvýšení odolnosti buňky vůči mechanickému poškození
- určení tvaru buňky, lokalizace organel
- integrace komponent cytoskeletu



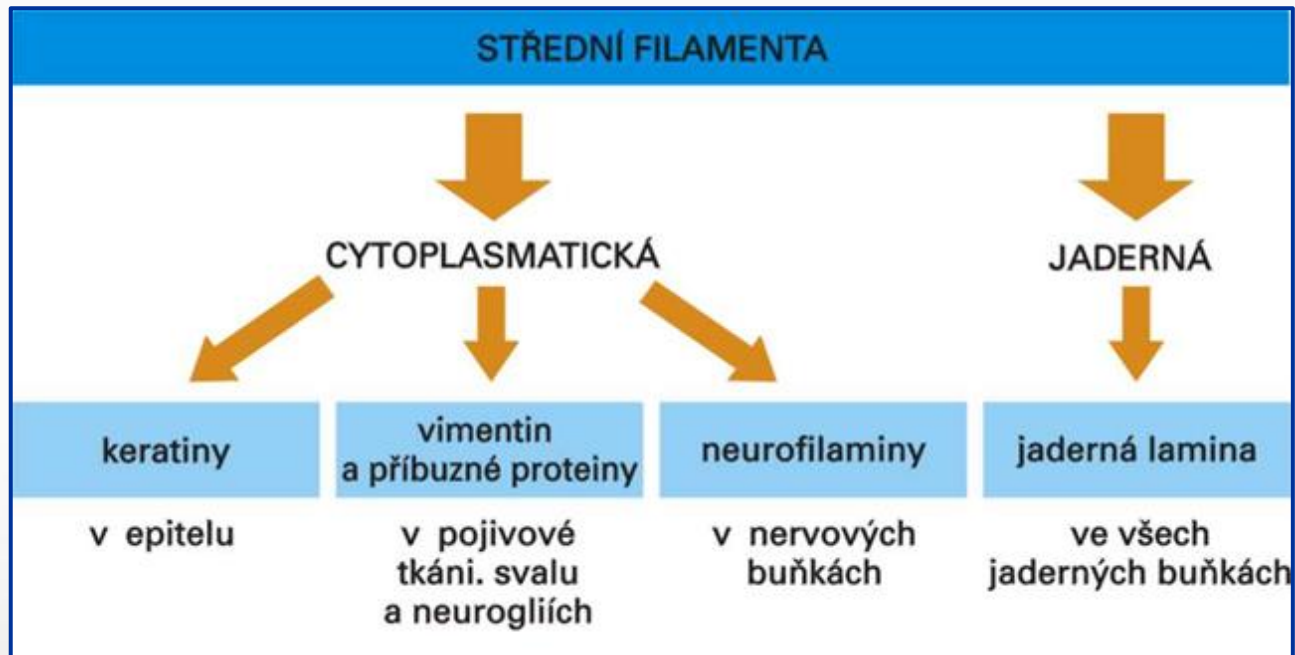
- svalové buňky
- neurony (axony)
- epiteliální buňky (kůže)

Třídy středních filament

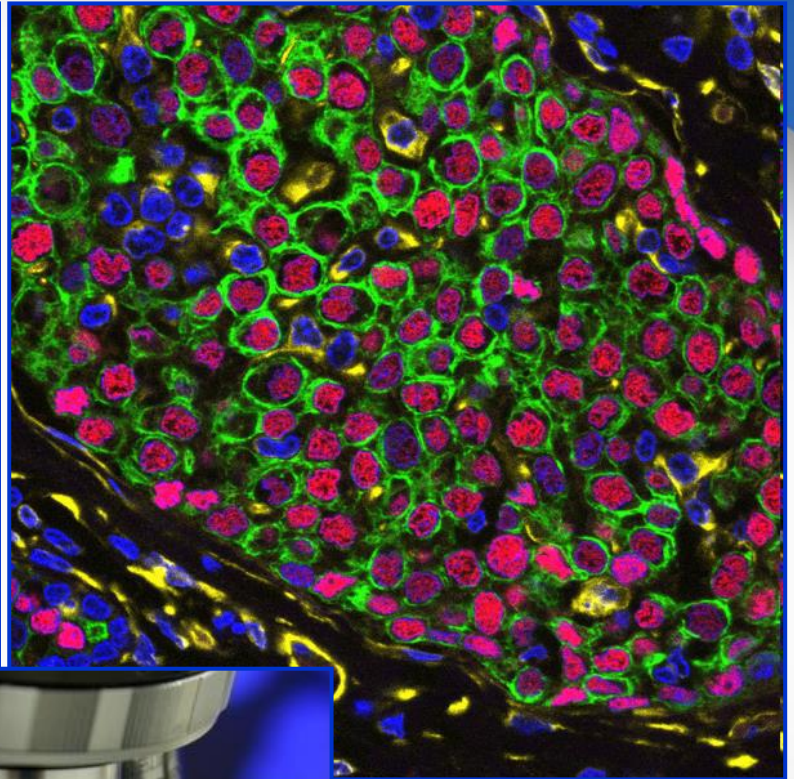
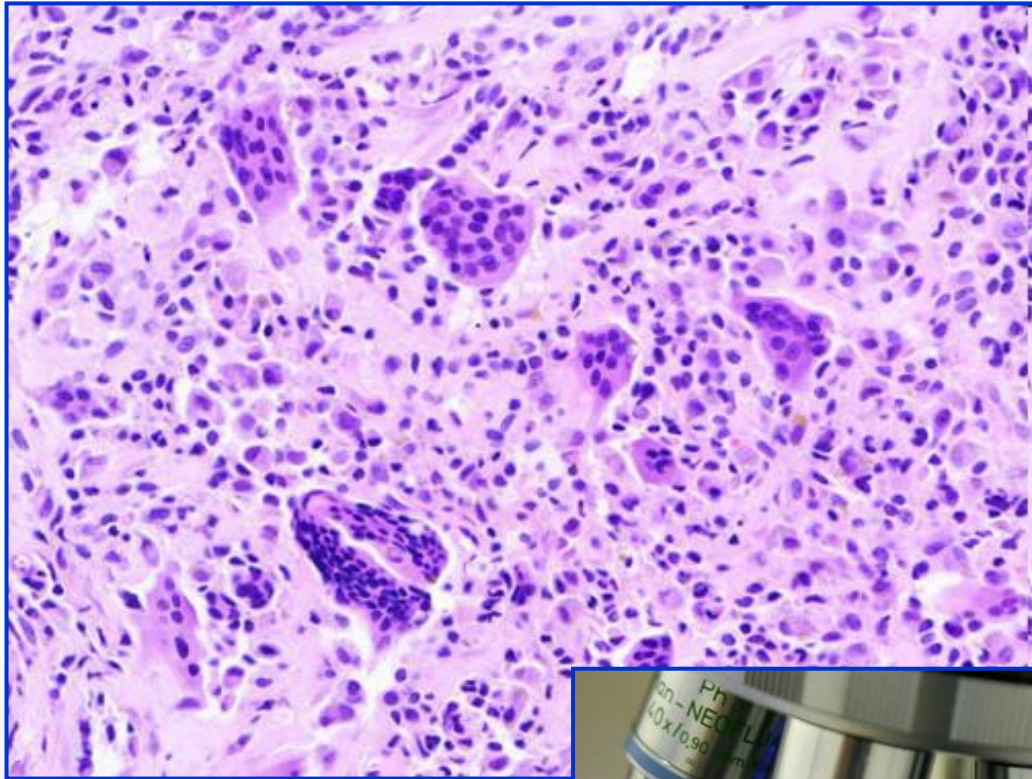
IF Type	Protein		Gene	Mol Wt (kDa)	Primary Cell Types
I	Keratin	K9, 10, 12-20, 23-28, 31-40	<i>KRT9, 10, 12-20, 23-28, 31-40</i>	40 – 57	Epithelial cells
II		K1-8, 71-86	<i>KRT1-8, 71-86</i>	50 – 70	
III	Vimentin		<i>VIM</i>	57	Mesenchymal cells
	Glial Fibrillary Acidic Protein		<i>GFAP</i>	50	Glial cells
	Peripherin		<i>PRPH</i>	57	Neurons
	Desmin		<i>DES</i>	53	Muscle
	Syncoilin		<i>SYNC</i>	54	Muscle
IV	Neurofilament proteins (NF-L, NF-M & NF-H)		<i>NEFL, NEFM & NEFH</i>	60 – 110	Neurons
	α-internexin		<i>INA</i>	66	Neurons
	Synemin		<i>SYNM</i>	>150	Muscle & Neurons
	Nestin		<i>NES</i>	>170	Neural stem/progenitor cells
V	Lamins A, B & C		<i>LMNA, LMNB1 & LMNB2</i>	67 – 70	Nucleus
VI	Filensin		<i>BFSP1</i>	100	Lens
	Phakinin		<i>BFSP2</i>	49	Lens

- IF pravděpodobně představují nejrobustnější **markery tkáňové a buněčné diference** (patologie)

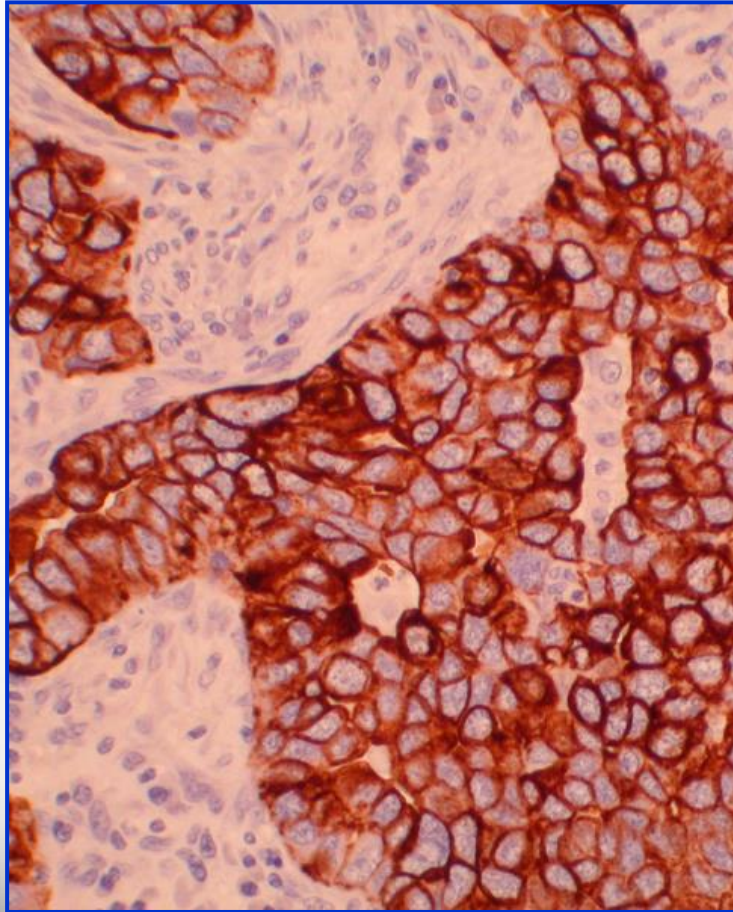
Hlavní třídy středních filament



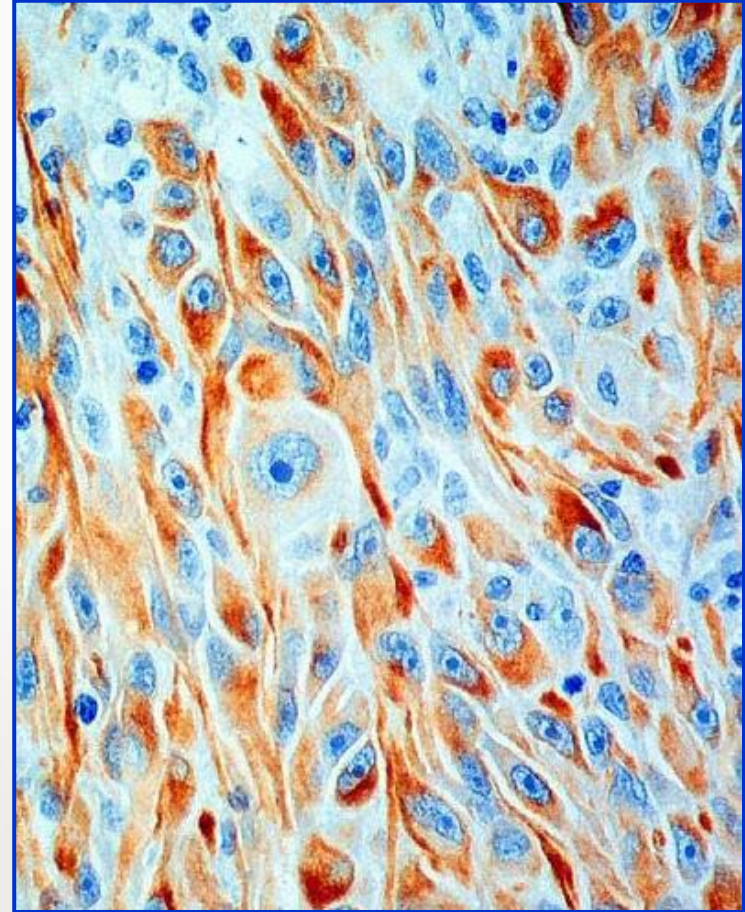
- IF pravděpodobně představují nejrobustnější **markery tkáňové a buněčné diference** (patologie)



Imunohistochemická detekce proteinů IF

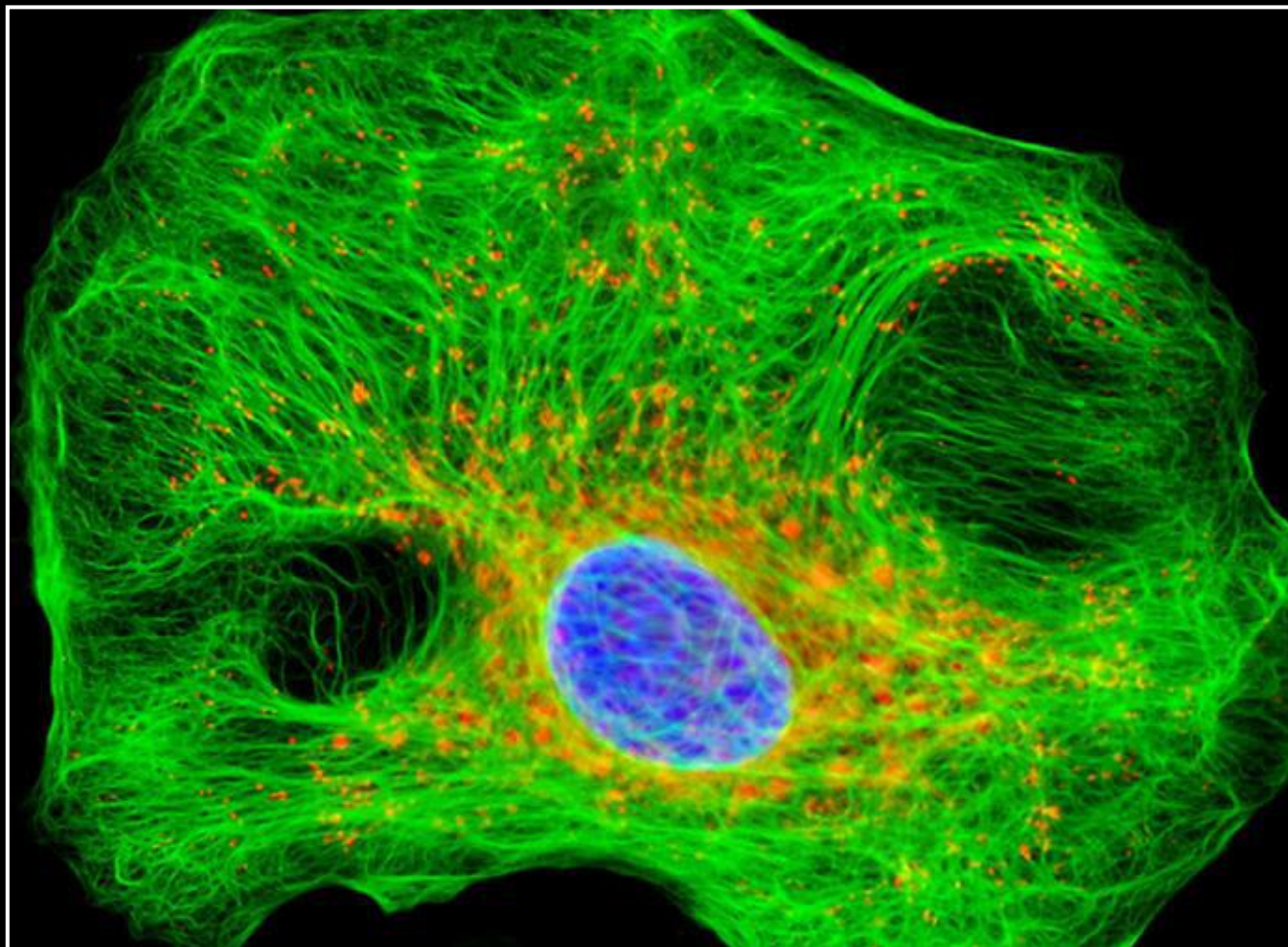


cytokeratin



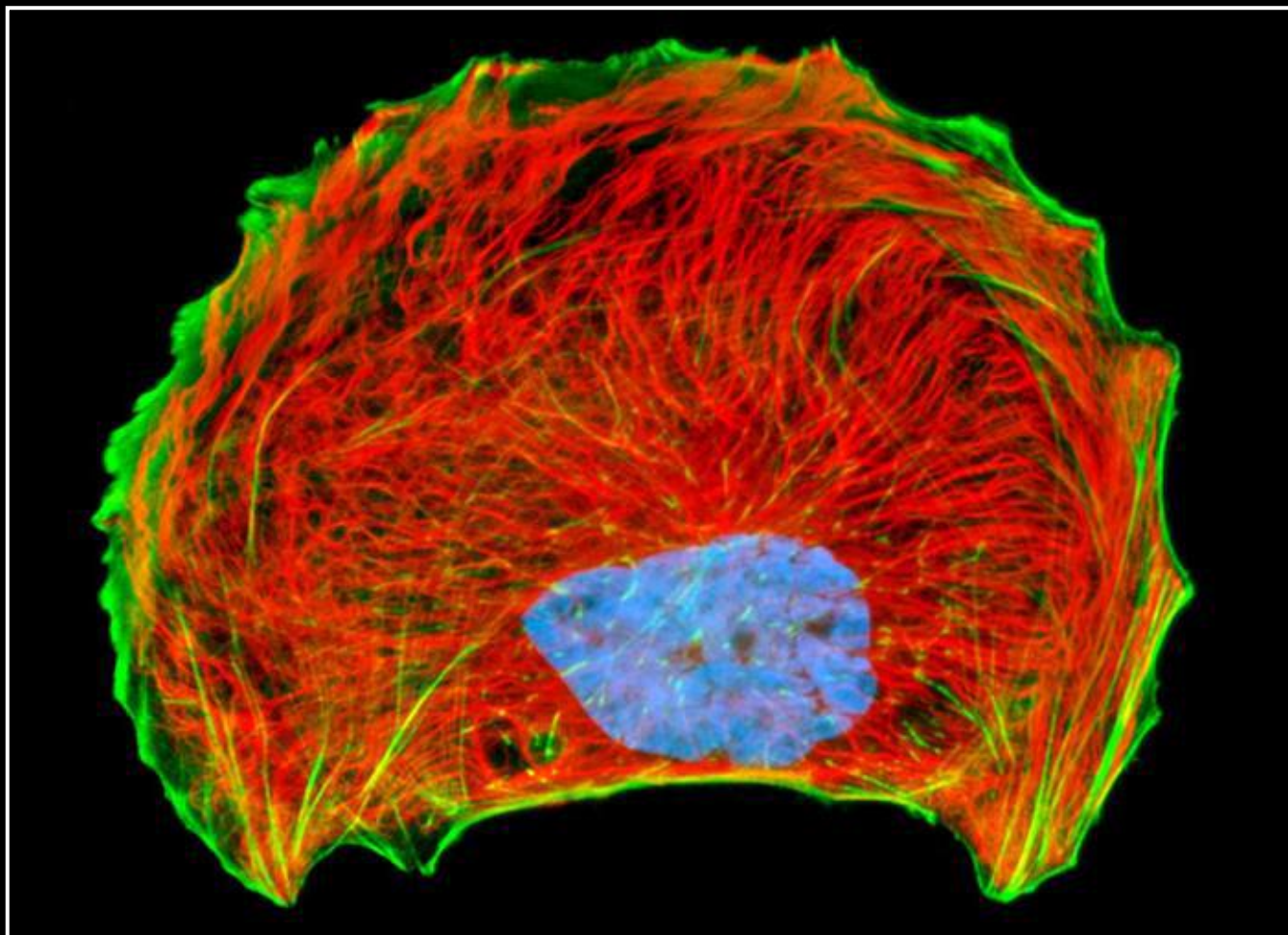
vimentin

Linie A-549 (lidský karcinom plic)

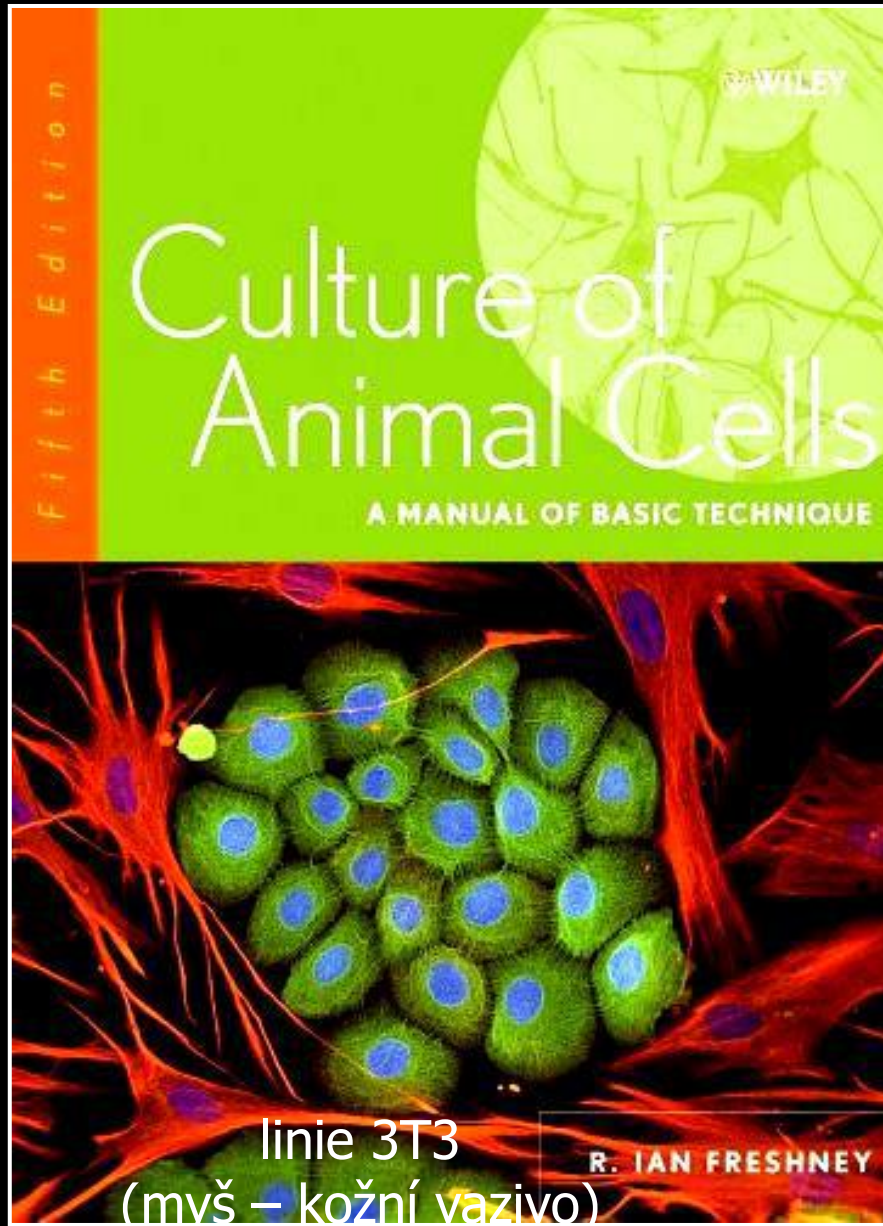


cytokeratin / mitochondrie / DNA

Linie GMMe (norek: děložní endometrium)



aktin / vimentin / DNA



vimentin / DNA
(fibroblasty)

cytokeratin / DNA
(epitelie)



Defekty v genech pro IF

- ~ **80** klinických jednotek od nemocí kůže (keratiny) po předčasné stárnutí (laminy)...



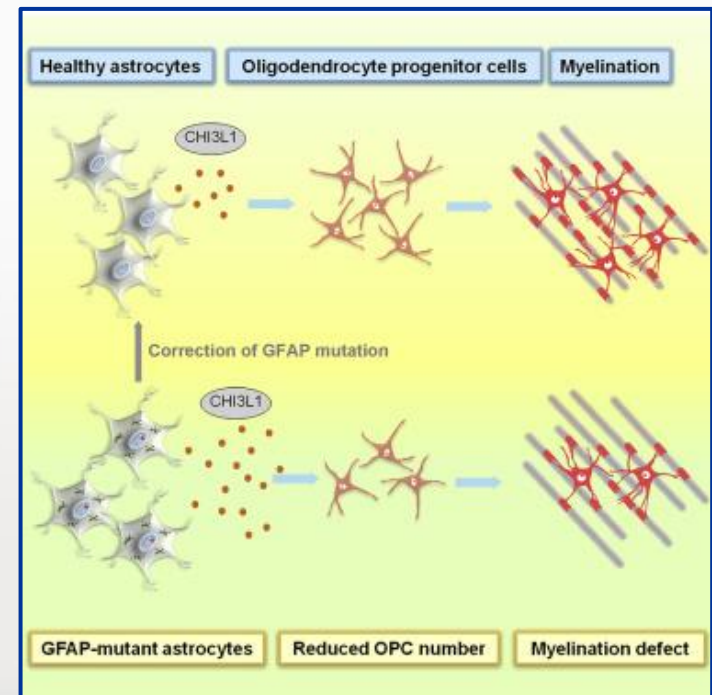
Nemoc motýlích křídel (epidermolysis bullosa)

- mutace genů pro **keratiny** spojeny s řadou onemocnění včetně EB
- EB způsobená mutacemi jedenácti různých genů včetně **K5** a **K14**
- vrozené puchýřnaté onemocnění kůže
- kromě kůže postižení sliznice dutiny ústní, GITu, respiračního a urogenitálního traktu
- v ČR asi 300 pacientů
- zatím nevyléčitelné onemocnění, nutnost dennodenních preventivních opatření



Alexandrova choroba (Alexander disease)

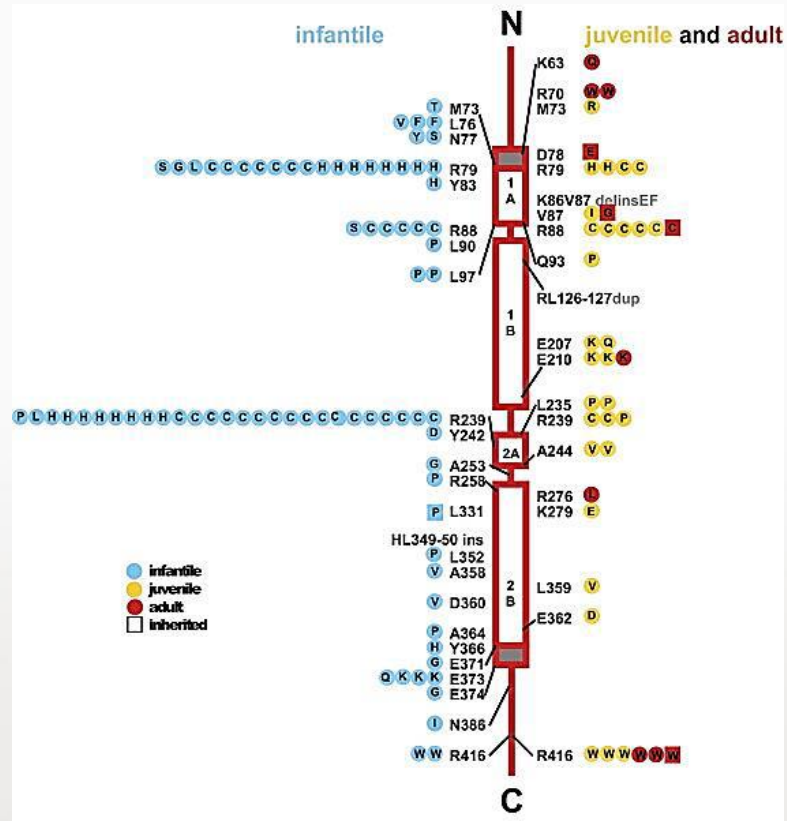
- patří mezi leukodystrofie, což jsou geneticky podmíněné choroby, které se projevují morfologickými změnami bílé hmoty CNS
- fatální neurodegenerativní onemocnění
- dominantní mutace v genu pro **GFAP** (*glial fibrillary acidic protein*, III. třída IF)
 - tvorba tzv. Rosenthalových fibril v mozkové tkáni (eosinofilní okrouhlé nebo protáhlé struktury produkované astrocyty - abnormální proteinová depozita) a destrukce myelinové pochvy





Alexandrova choroba (Alexander disease)

- přehled dosud identifikovaných mutací v genu pro GFAP:



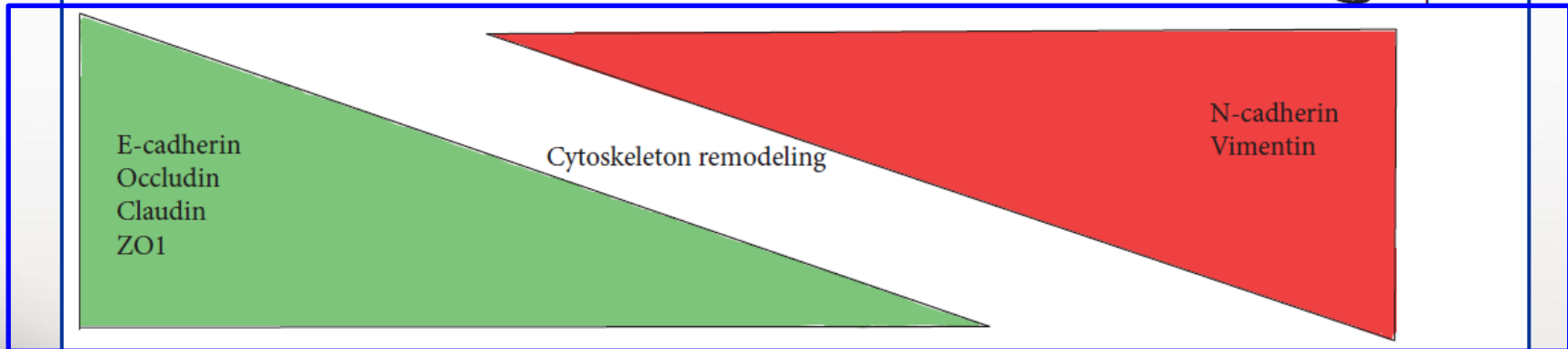
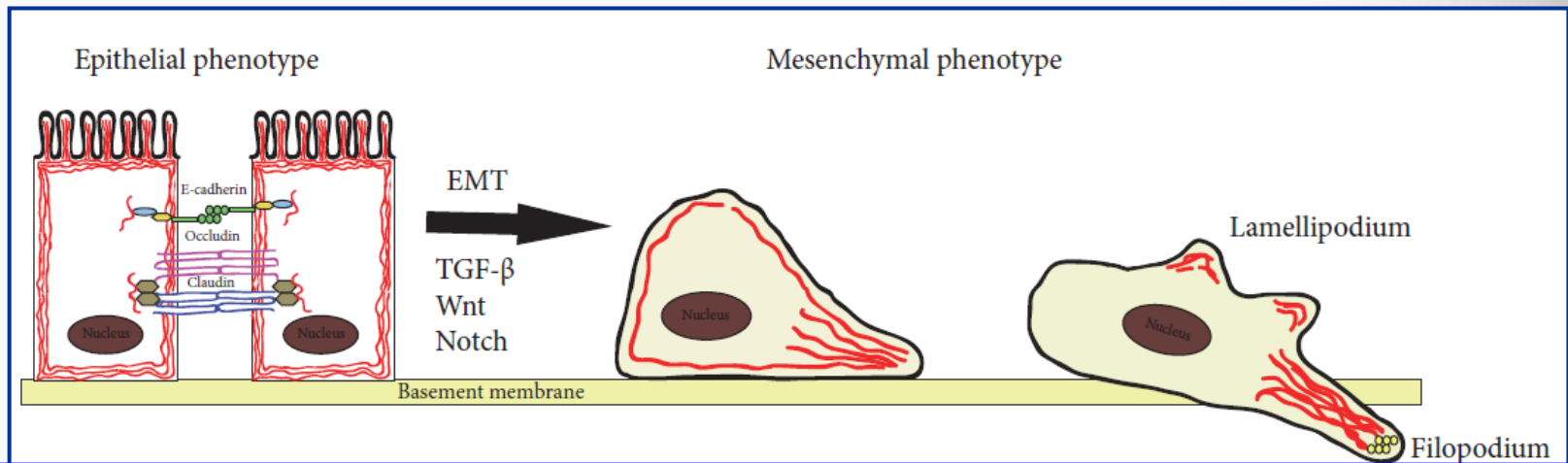





Kardiomyopatie, svalové dystrofie



- jedna z mnoha příčin vrozených kardiomyopatií a svalových dystrofií jsou mutace desminu (III. třída IF)
- **desmin** je nezbytný pro funkci všech typů svalových tkání (kosterní, hladké, srdeční)
- známo nejméně 70 mutací genu pro desmin a nejméně 8 různých onemocnění



Epiteliální mezenchymální tranzice a nádory



-  α -Catenin
-  β -Catenin
-  ZO1

-  Actin filaments
-  N-cadherin

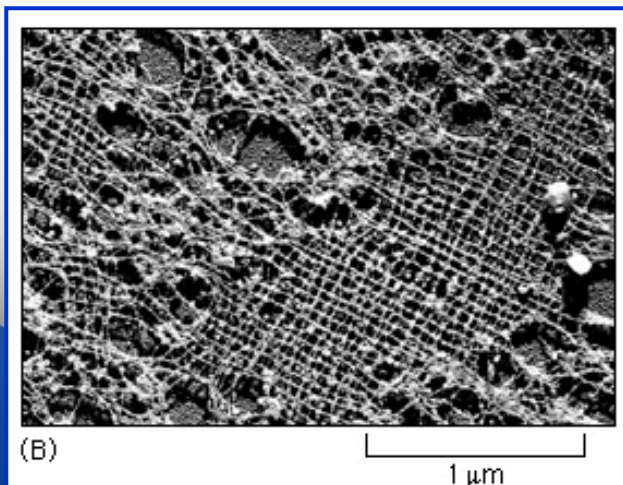
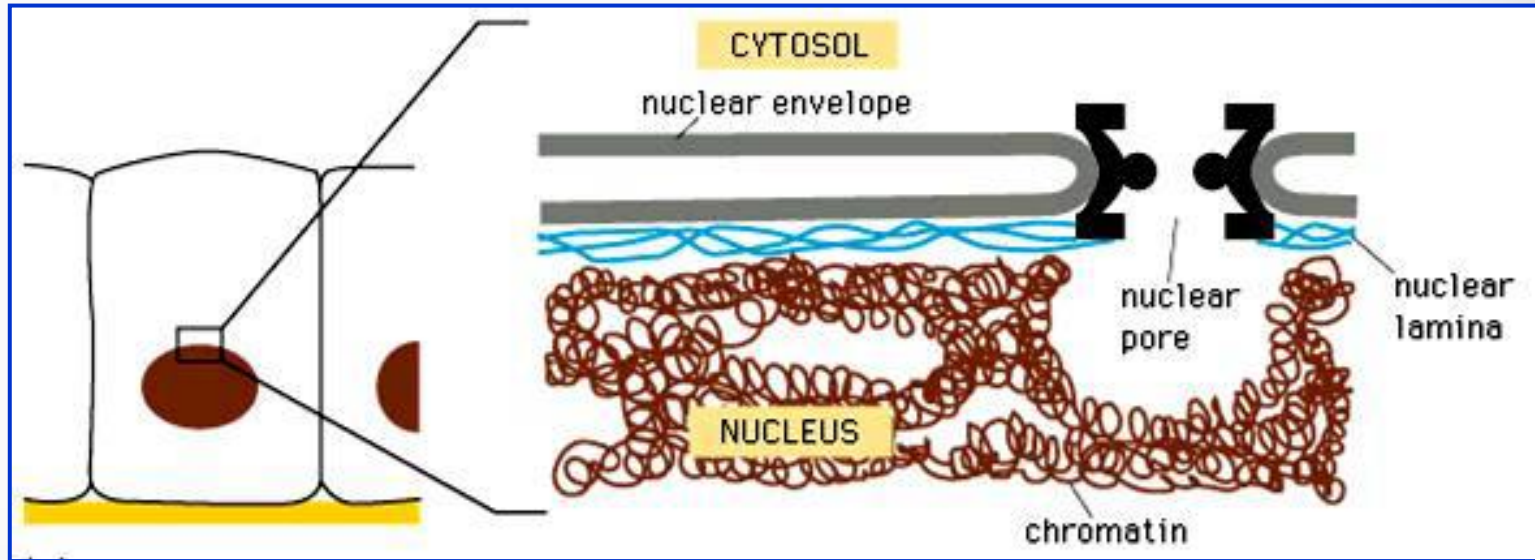
Jaderný skelet

Jaderný skelet (nukleoskelet)

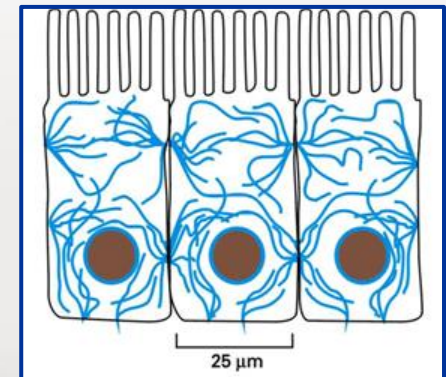
Fibrózní vrstva/lamela (nuclear lamina)

- hustá, vláknitá síť, která obaluje jaderný obsah (s chromatinem propojen prostřednictvím např. proteinů **BAF**) a je připojena k vnitřní straně jaderné membrány (prostřednictvím např. proteinů **emerin**, **LAP2**)
- udržuje tvar a **strukturu** jádra a účastní se buněčné **signalizace**
- tvořena **laminy** (třída V IF):
 - lamin B – připojení fibrózní vrstvy na integrální proteiny vnitřní membrány jaderného obalu
 - laminy A a C – připojení interfázních chromosomů
- nukleoskelet je propojen s cytoskeletem prostřednictvím komplexu **LINC** (*linkers of the nucleoskeleton to the cytoskeleton*)
 - (Jadérkový skelet – hlavní složkou protein **nukleolin**)

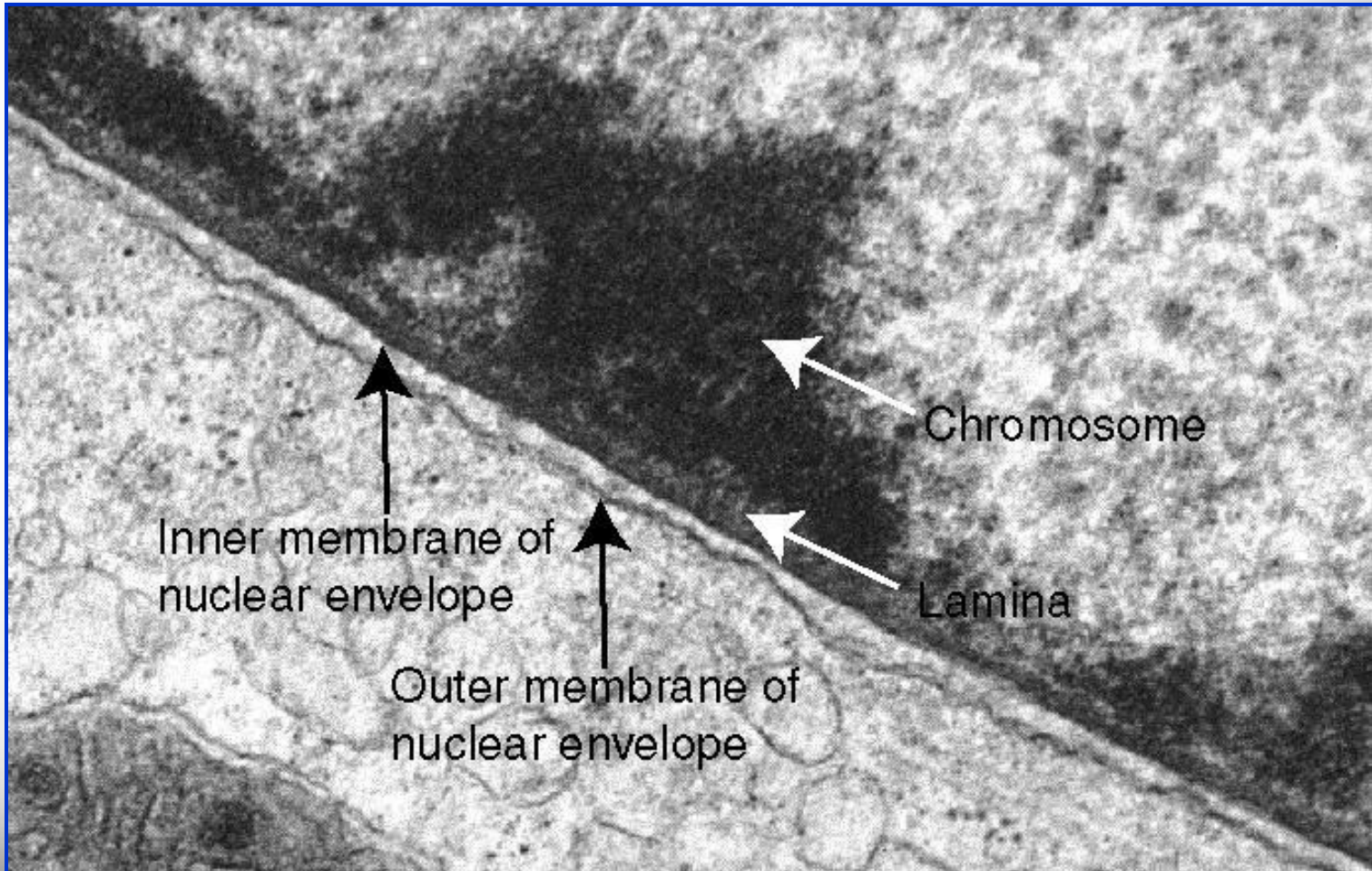
Fibrózní vrstva jaderného skeletu



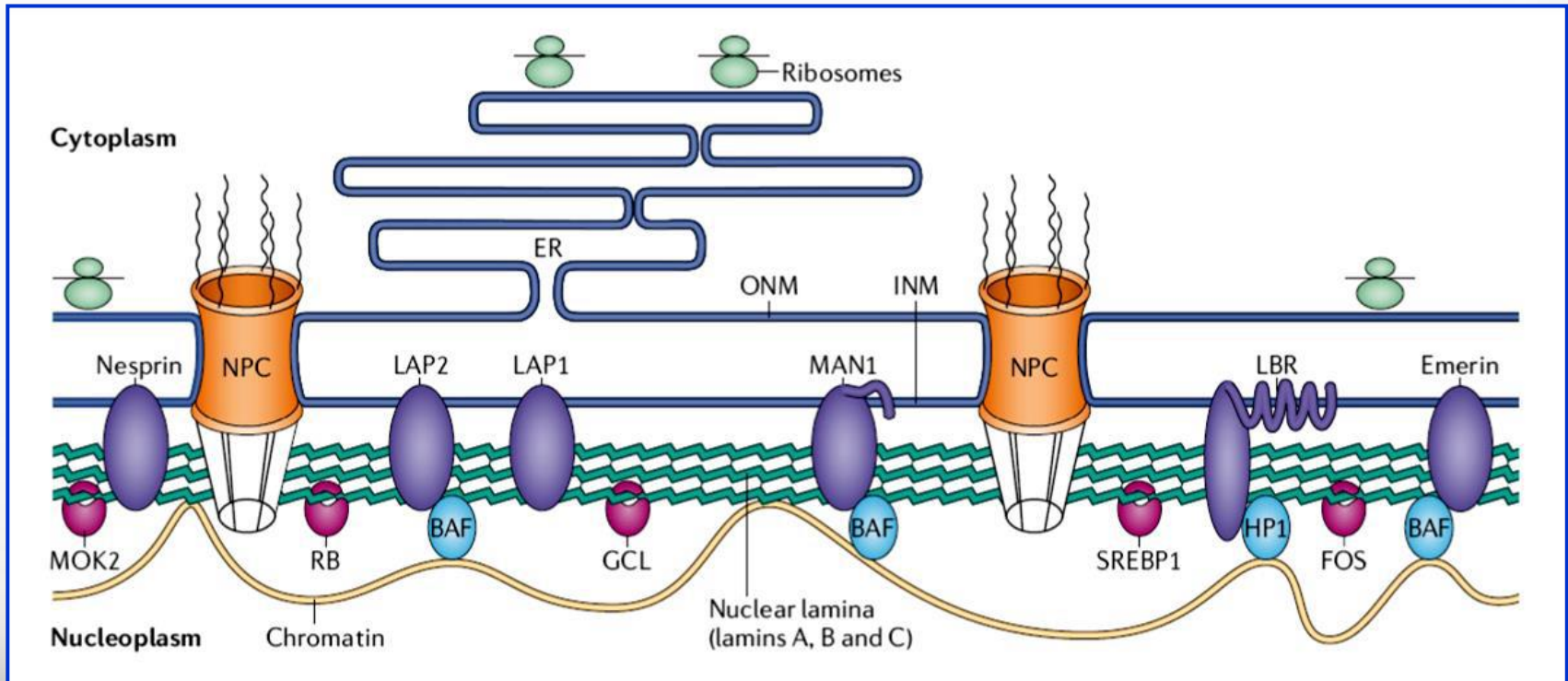
- dvojrozměrná síť IF
(na rozdíl od
cytoplazmatických IF
připomínajících lana)



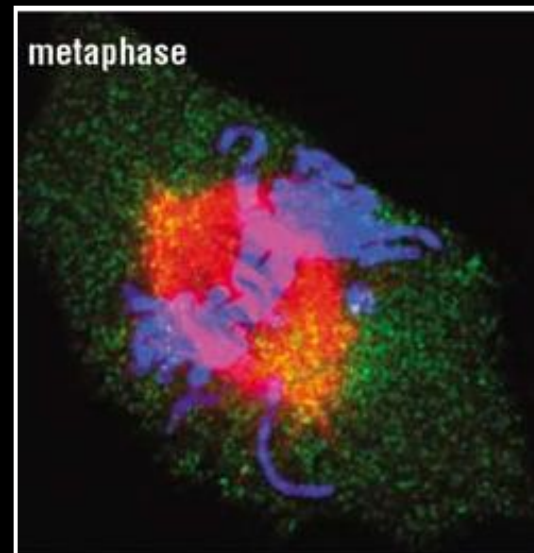
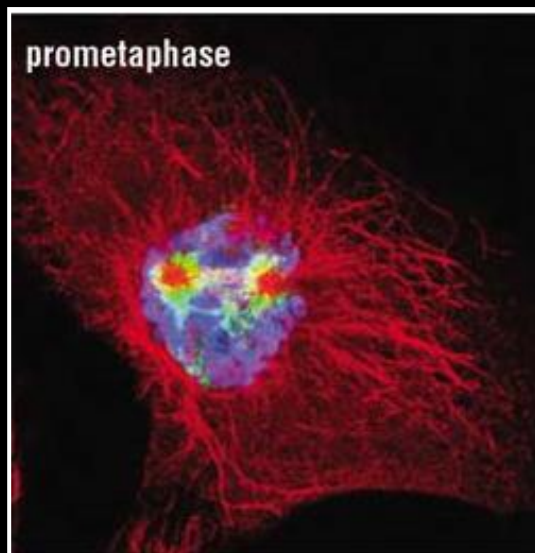
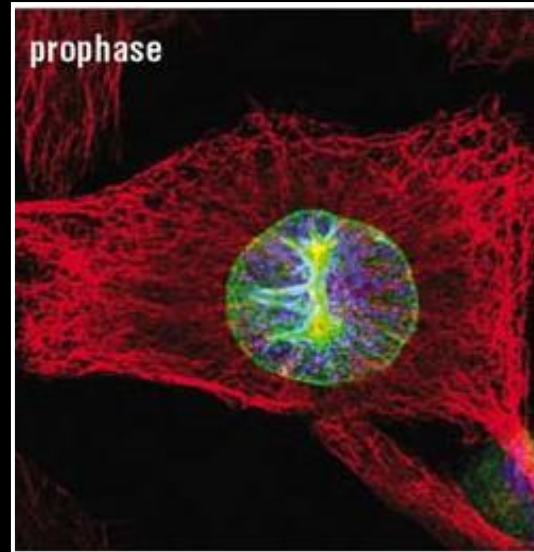
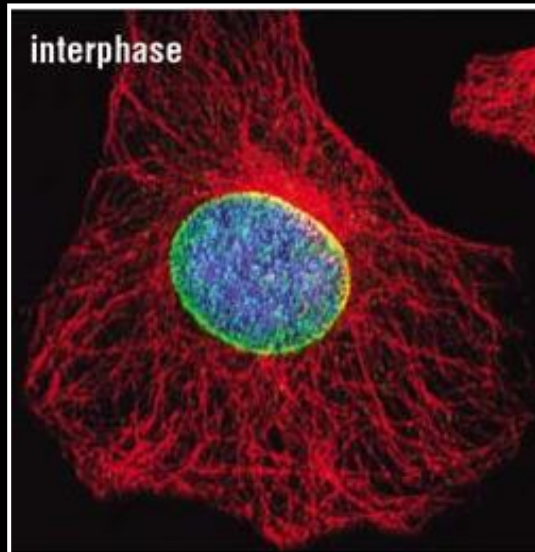
Jaderný skelet



Uspořádání jaderné membrány a nukleoskeletu



Změny jaderného obalu během mitózy



Laminy / MT /
DNA

Cytoskeletální toxiny

Cytoskeletální toxiny

- místem zásahu MT nebo AF
- inhibitory polymerace nebo depolymerace
- přírodní látky (rostlinné alkaloidy, mykotoxiny)



*Vinca rosea /
Catharanthus
roseus* (barvínek
růžový)

Mikrotubulární toxiny – inhibitory polymerace

- tzv. vinca-alkaloidy (*Vinca major*)
vinkristin, vinblastin, vinorelbin
- mechanismus: tvorba parakrystalů z molekul tubulinu
- využití: chemoterapie – např. Velban, Navelbin



Vinca major –
Barvínek větší

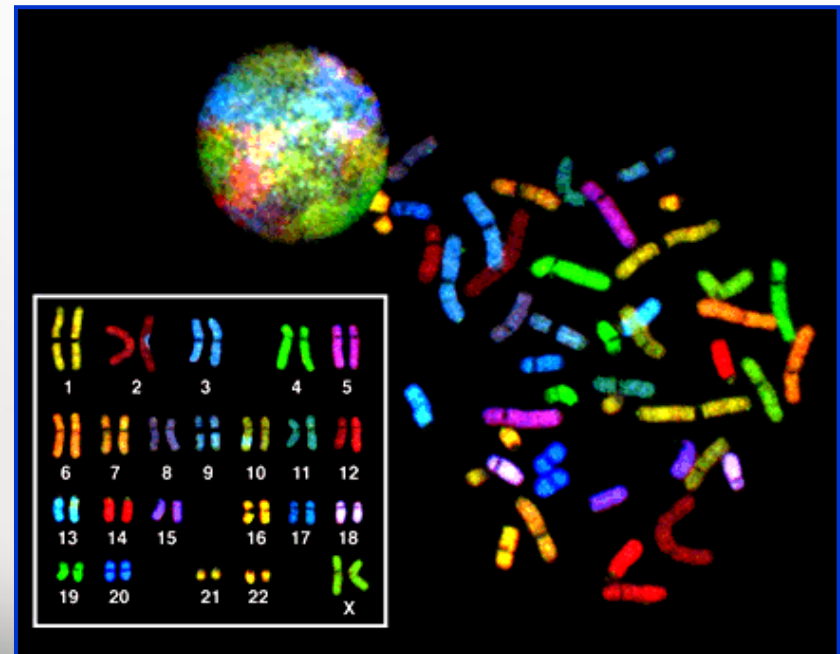


Mikrotubulární toxiny – inhibitory polymerace

- **colchicine** (*Colchicum autumnale*), **colcemide**
- mechanismus: vazba na molekuly tubulinu
- využití: cytogenetická vyšetření – tzv. **C-mitózy**, polyploidizace u rostlin, léčba ataků dny (pakostnice)

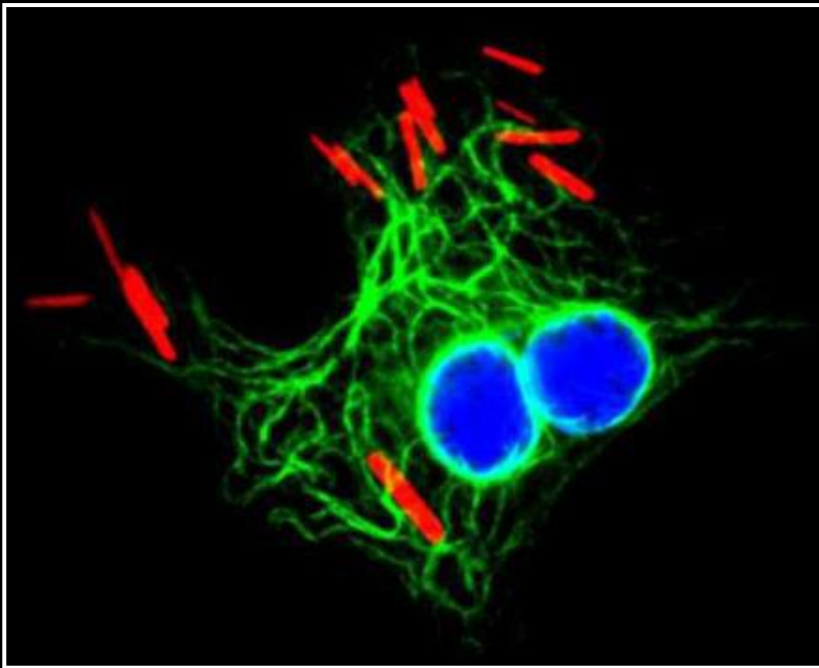


Colchicum au.
– Ocún jesenní

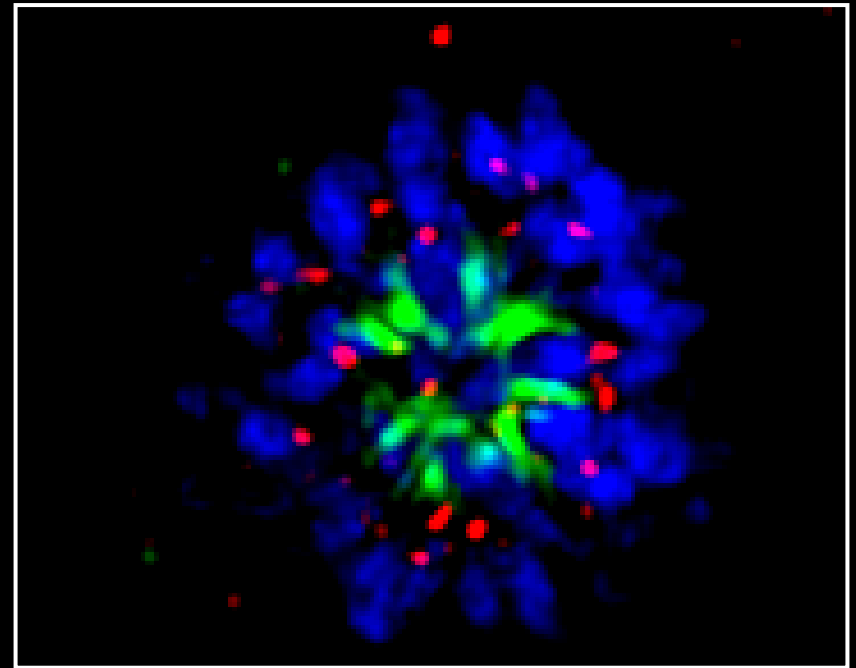


Poruchy sítě MT po působení vinblastinu

α -tubulin / DNA



linie 3T3
(myš – kožní vazivo)



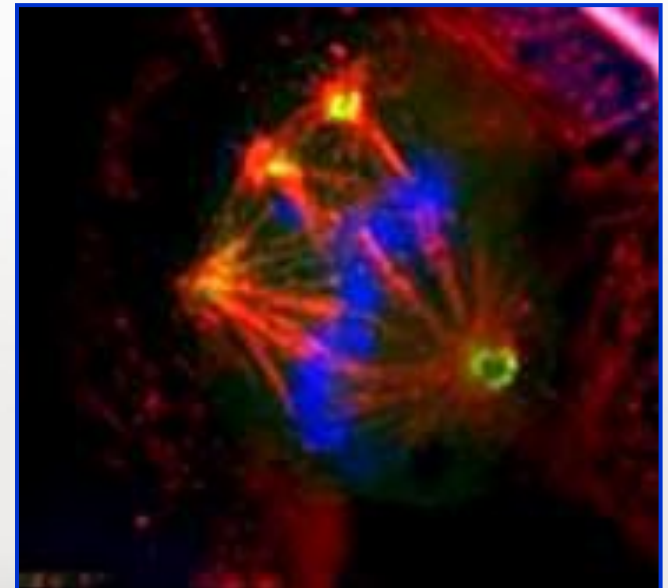
linie MDCK
(pes - ledviny)

Mikrotubulární toxiny – inhibitory depolymerace

- **paclitaxel** (*Taxus baccata*), **docetaxel**
- mechanismus: stabilizace mikrotubulů
- využití: chemoterapie – Taxol, Taxotere

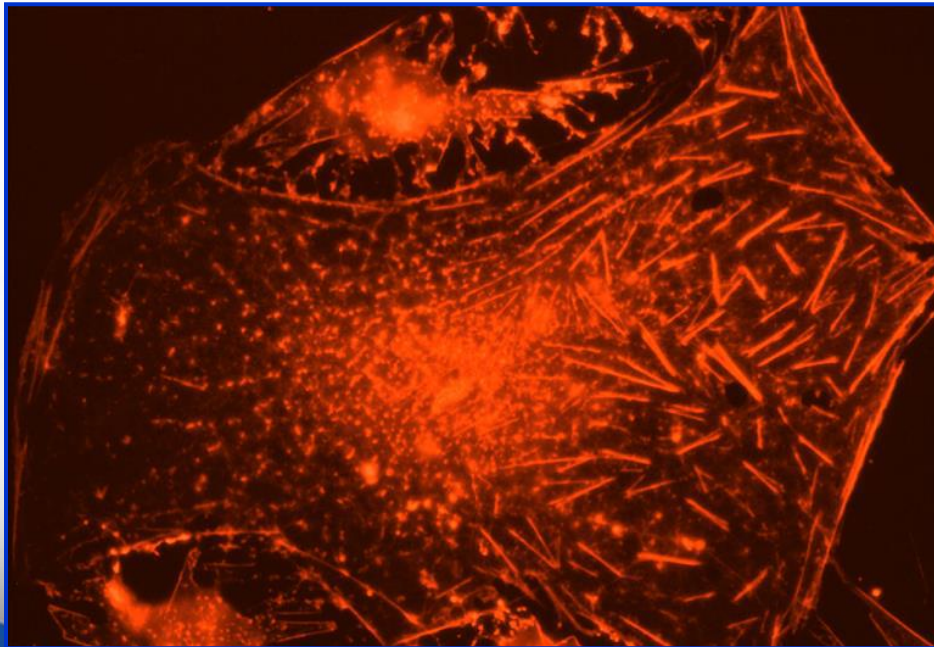


Taxus baccata
– Tis červený



Toxiny aktinových filament – inhibitory polymerace

- **cytochalasiny, latrunculin**
- mechanismus: vazba na plus/barbed-konec F-aktinu nebo na G-aktin
- využití: základní i aplikovaný výzkum

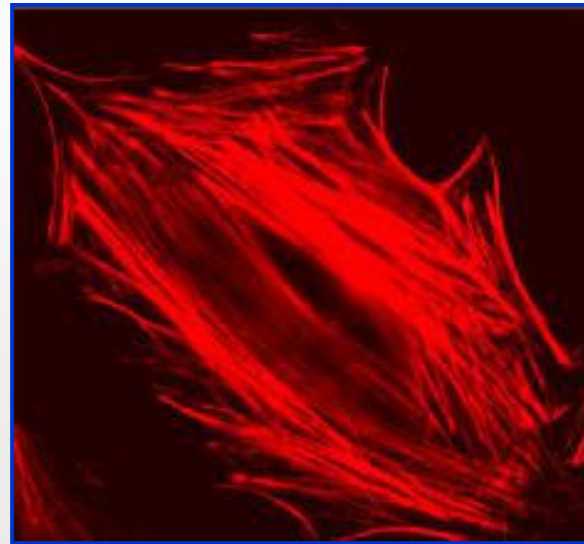


lidský kožní fibroblast
cytochalasin

F-aktin

Toxiny aktinových filament – inhibitory depolymerace

- phalloidin (*Amanita phalloides*), jasplakinolid
- mechanismus: vazba na F-aktin, stabilizace filament
- využití: základní výzkum (vizualizace aktinových filament)



F-aktin:
phalloidin -
rhodamin

Amanita phalloides – Muchomůrka zelená