

Ondřej Slabý a kolektiv

Lékařská biologie

MASARYKOVA
UNIVERZITA



MASARYKOVA
UNIVERZITA



Poděkování

Za konzultace a cenné rady by chtěl hlavní autor poděkovat:

- *doc. MUDr. Josefu Srovnalovi, Ph.D. (Ústav molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc; kap. 18),*
- *prof. RNDr. Lence Zdražilové Dubské, Ph.D. (Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie Ústavu laboratorní medicíny Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno; kap. 23),*
- *MUDr. Michalu Eidovi (Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno; kap. 24),*
- *doc. Mgr. Janu Lochmanovi, Ph.D. (Ústav biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity; kap. 25),*
- *prof. RNDr. Jiřímu Doškařovi, CSc. (Ústav experimentální biologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity; kap. 26),*
- *Mgr. Kateřině Cetkovské, Ph.D., Ing. Lívii Eiselleové, Ph.D.,
a Mgr. Kateřině Strakové, Ph.D., z Biologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.*

Knihu věnuji své ženě Katce a dětem Jakubovi, Davidovi a Veronice.

Ondřej Slabý a kolektiv

Lékařská biologie

Masarykova univerzita
Grada Publishing

Brno – Praha 2025

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., a kolektiv

Lékařská biologie

Hlavní autor a vedoucí autorského kolektivu: prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

Autorský kolektiv: prof. MUDr. Iva Slaninová, Ph.D.; doc. Mgr. Jiří Šána, Ph.D.; Mgr. Kateřina Cetkovská, Ph.D.; Mgr. Stjepan Uldrijan, CSc.; Ing. Livia Eiselleová, Ph.D.; Mgr. Lenka Bešše, Ph.D.; prof. MUDr. David Šmajs, Ph.D.; Mgr. Vladimír Rotrekl, Ph.D.; RNDr. Pavel Krejčí, Ph.D.; Mgr. Juraj Bosák, Ph.D.; MUDr. Kateřina Slabá, Ph.D. (Pediatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno); doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D. (Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity)

Není-li uvedeno jinak, působí autoři na Biologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Recenzenti:

Kapitoly 1–17: prof. RNDr. Jan Šmarda, CSc. (Ústav experimentální biologie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity); prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. (Masarykův onkologický ústav)

Kapitoly 18–30: doc. MUDr. Leoš Křen, Ph.D. (Ústav patologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno); doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D. (Ústav molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc)

Ilustrátoři: Mgr. Jana Vachová (kap. 4), Ing. Natália Vadovičová (kap. 22), doc. Mgr. Jiří Šána, Ph.D. (kap. 25), Mgr. Andrej Bešše, Ph.D. (ostatní kapitoly)

Ilustrace jsou buď původní, nebo upravené podle zdrojů uvedených v použité a doporučené literatuře. Při jejich přípravě byl použit software BioRender (biorender.com).

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Monografie vychází z dvoudílné publikace autora prof. RNDr. Ondřeje Slabého, Ph.D., a kolektivu s názvem Lékařská biologie 1, Lékařská biologie 2, vydané v letech 2022 a 2023 Masarykovou univerzitou jako zaměstnanecké dílo.

© Grada Publishing, a.s., 2025

© Masarykova univerzita, 2025

Cover Photo © depositphotos.com, 2025 (redakčně upraveno)

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10349. publikaci

ve spolupráci s Masarykovou univerzitou, Žerotínovo nám. 617/9, 601 77 Brno

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 664

1. vydání, Praha 2025

Vytiskla tiskárna PBTisk a.s., Příbram

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8357-9 (pdf)

ISBN 978-80-271-5446-3 (print)

Obsah

Předmluva	XV
1 Definice oboru a úvod do historie (Ondřej Slabý)	1
1.1 Organizace živých soustav a definice oboru	1
1.2 Úvod do historie oboru	3
2 Chemická podstata života (Lívia Eiselleová, Ondřej Slabý)	9
2.1 Atomy, molekuly a chemické vazby	9
2.2 Základní typy chemických vazeb v biomolekulách	11
2.3 Biogenní prvky	14
2.4 Voda	15
2.5 Hydrofilní a hydrofobní molekuly	16
2.6 Biopolymery	17
2.6.1 Sacharidy	17
2.6.2 Mastné kyseliny a lipidy	20
2.6.3 Nukleové kyseliny	21
2.6.4 Proteiny	21
3 Proteiny a jejich funkce (Lívia Eiselleová, Ondřej Slabý)	23
3.1 Struktura proteinů	23
3.1.1 Aminokyseliny	23
3.1.2 Primární struktura proteinů a peptidová vazba	25
3.1.3 Sekundární struktura proteinů	26
3.1.4 Terciární struktura proteinů	27
3.1.5 Kvarterní struktura proteinů	28
3.2 Funkce proteinů	30
3.2.1 Proteiny jako strukturní komponenty buňky a tkání	30
3.2.2 Proteiny jako katalyzátory chemických reakcí – enzymy	30
3.2.3 Proteiny jako informační molekuly – receptory a signální mediátory	33
3.2.4 Proteiny a jejich význam v imunitním systému	33
3.2.5 Proteiny jako infekční agens – priony	35
4 Funkční anatomie eukaryotické buňky (Kateřina Cetkovská)	37
4.1 Srovnání anatomie eukaryotické a prokaryotické buňky	37
4.2 Membránový systém buňky	41
4.2.1 Složení a vlastnosti membrán	41
4.2.2 Membránové proteiny	46
4.2.3 Přenos látek přes membrány	47
4.3 Architektura a funkce membránových organel	51
4.3.1 Jádro	51
4.3.2 Vnitrobuněčné oddíly a vezikulární transport – endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, lysozomy, endozomy	52

4.3.3	Mitochondrie	58
4.3.4	Organelová specifika různých buněčných typů	60
4.4	Cytoskeletální systém buňky	61
4.4.1	Střední (intermediární) filamenta	62
4.4.2	Mikrotubuly	64
4.4.3	Aktinová filamenta – mikrofilamenta	68
5	Struktura deoxyribonukleové kyseliny a organizace genomu <i>(Jiří Šána, Ondřej Slabý)</i>	73
5.1	Primární struktura nukleových kyselin	75
5.2	Sekundární struktura DNA	77
5.2.1	Konformace molekuly DNA	78
5.2.2	Další nekanonické struktury molekuly DNA	79
5.3	Terciární struktura DNA	81
5.4	Organizace prokaryotického genomu	82
5.5	Organizace eukaryotického genomu	84
5.5.1	Modifikace histonů a chromatin remodelující komplexy	85
5.5.2	Chromozomální teritoria a topologicky asociované domény	91
5.5.3	Struktura metafázních chromozomů a lidský karyotyp	92
6	Replikace deoxyribonukleové kyseliny <i>(Ondřej Slabý)</i>	95
6.1	Obecné aspekty replikace DNA	95
6.2	Funkce DNA-polymeráz	97
6.3	Asymetrie replikační vidličky	99
6.4	Replikační aparát	100
6.5	Specifika replikačního aparátu u prokaryot	103
6.6	Specifika replikačního aparátu u eukaryot	104
7	Transkripce <i>(Ondřej Slabý)</i>	109
7.1	Centrální dogma molekulární biologie	109
7.2	Ribonukleová kyselina a její základní typy	110
7.3	Obecné principy transkripce	111
7.4	Transkripce u prokaryot	114
7.5	Transkripce u eukaryot	116
7.6	Sestřih heterogenní jaderné RNA	120
7.7	Post-transkripční úpravy prekurzorové rRNA a prekurzorové tRNA	125
7.8	Editace RNA	126
7.9	Reverzní transkripce	127
8	Translace a genetický kód <i>(Ondřej Slabý)</i>	129
8.1	Genetický kód	129
8.2	Transferové RNA	132
8.3	Ribozomy	134
8.4	Průběh translace	136
8.5	Degradace proteinů	139
8.6	Skládání proteinů	141
8.7	Post-translační modifikace proteinů	144

9	Regulace genové exprese (Ondřej Slabý)	147
9.1	Obecné aspekty regulace genové exprese	147
9.2	Regulace genové exprese u prokaryot	149
9.3	Regulace genové exprese u eukaryot	151
9.3.1	Regulace exprese na úrovni transkripce	152
9.3.2	Regulace exprese na post-transkripční úrovni	158
9.3.3	Translační a post-translační regulace genové exprese	163
10	Lidský genom (Ondřej Slabý)	165
10.1	Projekt lidského genomu	165
10.2	Informační obsah lidského genomu	168
10.3	Organizace lidského genomu	169
10.4	Geny a genové rodiny	170
10.5	Tandemové repetitivní sekvence	171
10.6	Rozptýlené repetitivní sekvence – mobilní genetické elementy	173
10.7	Mitochondriální genom člověka	179
11	Nestabilita genomu, poškození a opravy deoxyribonukleové kyseliny (Ondřej Slabý)	181
11.1	Biologický význam genomové nestability a základní typy mutací	181
11.2	Genové mutace	182
11.3	Mutace vzniklé chybami při replikaci DNA	184
11.4	Spontánní mutace vzniklé modifikacemi bází	185
11.5	Indukované mutace	187
11.5.1	Chemické mutageny	187
11.5.2	Fyzikální mutageny	189
11.5.3	Biologické mutageny	191
11.6	Opravné systémy DNA	191
11.6.1	Přímá oprava	192
11.6.2	Oprava chybného párování bází	192
11.6.3	Bázová excizní oprava	194
11.6.4	Nukleotidová excizní oprava	195
11.6.5	Oprava jednořetězcových zlomů DNA	197
11.6.6	Oprava dvouřetězcových zlomů DNA	199
11.6.7	Toleranční opravy DNA	203
12	Buněčná komunikace (Ondřej Slabý)	205
12.1	Obecné principy buněčné signalizace	205
12.2	Intracelulární receptory	209
12.3	Membránové receptory	210
12.3.1	Receptory spojené s iontovým kanálem	211
12.3.2	Receptory spojené s G-proteiny	213
12.3.3	Receptory s enzymovou aktivitou	218
12.3.4	Vzájemné interakce signálních drah – cross-talk	222
13	Buněčný cyklus (Stjepan Uldrijan)	225
13.1	Fáze buněčného cyklu	225

13.2	Komplexy cyklin-cyklin dependentní kináza	226
13.3	Regulace hladiny cyklinů v průběhu buněčného cyklu	228
13.4	Kontrolní body buněčného cyklu	229
13.5	Inhibitory cyklin dependentní kinázy	230
13.6	Protein Rb a regulace buněčného cyklu signály z vnějšího prostředí buňky	232
13.7	Protein p53 a regulace buněčného cyklu po poškození DNA	234
13.8	Narušení regulace buněčného cyklu v nádorových buňkách	235
14	Buněčné dělení (<i>Iva Slaninová</i>)	237
14.1	Mitóza	237
14.1.1	Příprava na mitózu	237
14.1.2	Hlavní molekulární mechanismy řídící fázi M buněčného cyklu	238
14.1.3	Průběh mitózy	240
14.1.4	Aurora kinázy	244
14.1.5	Poruchy mitózy	245
14.2	Meióza	246
14.2.1	Průběh meiózy	246
14.2.2	Gametogeneze	250
14.2.3	Význam meiózy	251
14.2.4	Poruchy meiózy	253
15	Buněčná smrt (<i>Iva Slaninová</i>)	261
15.1	Základní typy buněčné smrti	262
15.2	Programovaná buněčná smrt – apoptóza	264
15.2.1	Apoptóza jako fyziologický proces	264
15.2.2	Průběh apoptózy	265
15.2.3	Charakteristické znaky apoptózy	266
15.2.4	Objev apoptózy	266
15.2.5	Signální dráhy apoptózy a jejich regulace	267
15.2.6	Regulace apoptózy proteiny rodiny Bcl-2	271
15.2.7	Kaspázy – hlavní vykonavatelé apoptózy	274
15.2.8	Protein p53 a apoptóza	275
15.2.9	Regulace apoptózy	275
16	Buňky a tkáně (<i>Kateřina Cetkovská</i>)	277
16.1	Pojivové tkáně a extracelulární matrix	278
16.1.1	Kolageny	279
16.1.2	Elastiny	281
16.1.3	Proteoglykany a glykosaminoglykany	282
16.1.4	Adhezivní glykoproteiny	284
16.1.5	Bazální lamina	285
16.1.6	Tvorba a degradace mezibuněčné hmoty	288
16.2	Epitely a mezibuněčné spoje	289
16.2.1	Polarizace epitelů	289
16.2.2	Těsné spoje	291

16.2.3	Adhezní spoje	293
16.2.4	Desmozomy a hemidesmozomy	293
16.2.5	Mezerové spoje	296
16.3	Adhezní molekuly buněk	297
16.3.1	Kadheriny a formování epitelů	297
16.3.2	Integriny a ukotvení buněk k matrix	300
16.3.3	Selektiny a přechodné mezibuněčné interakce	300
16.3.4	Proteiny z nadrodiny imunoglobulinů	301
17	Biologie virů (Lenka Bešše)	303
17.1	Klasifikace virů	304
17.2	Struktura virů	307
17.2.1	Genom virů	307
17.2.2	Virová kapsida	310
17.2.3	Virový obal	310
17.3	Životní cyklus viru	311
17.3.1	Adsorpce	312
17.3.2	Vstup do buňky	313
17.3.3	Replikace genomu a exprese genů	316
17.3.4	Sestavování a maturace virionu	319
17.3.5	Uvolnění virionu z buňky	320
17.3.6	Lytický a lyzogenní životní cyklus u virů	321
17.4	Interakce živočišných virů s hostitelem	322
17.5	Význam virů v medicíně	324
18	Mendelovská dědičnost a monogenně dědičná onemocnění (Ondřej Slabý, Kateřina Slabá)	325
18.1	Historie	325
18.1.1	Mendelovy experimenty s rostlinnými hybridy	326
18.1.2	Znovuobjevení Mendela, zákony dědičnosti a počátky genetiky	329
18.2	Základní genetická terminologie	330
18.3	Mendelovská dědičnost	331
18.3.1	Monohybridismus, první a druhý Mendelův zákon	331
18.3.2	Alelické interakce	333
18.3.3	Dihybridismus a třetí Mendelův zákon	334
18.4	Odchyłky od Mendelových zákonů	337
18.4.1	Dědičnost vázaná na pohlaví	337
18.4.2	Genové interakce	338
18.4.3	Penetrance a expresivita	341
18.4.4	Mitochondriální dědičnost	342
18.4.5	Genokopie a fenokopie	343
18.4.6	Další faktory	344
18.5	Monogenně dědičná onemocnění a využití Mendelových zákonů v medicíně	344
18.5.1	Genealogická analýza a sestavení rodokmenu	346
18.5.2	Autozomálně dominantní onemocnění	348

18.5.3	Autozomálně recesivní onemocnění	352
18.5.4	Onemocnění s X-vázanou recesivní dědičností	357
18.5.5	Onemocnění s X-vázanou dominantní dědičností	359
18.5.6	Molekulární podstata dominance a recesivity	361
18.5.7	Problematika vzácných onemocnění	363
19	Multifaktoriální dědičnost – dědičnost komplexních (kvantitativních) znaků (Iva Slaninová)	365
19.1	Heritabilita – dědivost	365
19.2	Dvojčecí metoda	368
19.3	Polygenní dědičnost s prahovým efektem	368
19.4	Genomové asociační studie	369
20	Genová vazba (Iva Slaninová)	371
20.1	Vazbová skupina, fáze vazby	371
20.2	Chromozomová mapa	374
20.3	Tříbodový test	374
20.4	Studium genové vazby a sestavování chromozomových map u člověka ...	375
20.5	Využití genové vazby v medicíně	376
21	Genetika populací (Iva Slaninová, Sabina Ševčíková)	379
21.1	Hardyho-Weinbergův zákon	379
21.2	Podmínky genetické rovnováhy	381
21.3	Faktory narušující genetickou rovnováhu	381
21.4	Aplikace Hardyho-Weinbergova zákona	386
22	Epigenetika (Stjepan Uldrijan)	389
22.1	Epigenetická regulace genové exprese	389
22.1.1	Metylace deoxyribonukleové kyseliny	390
22.1.2	Modifikace histonů	391
22.2	Genomický imprinting a onemocnění vyvolaná jeho poruchami	393
22.3	Inaktivace chromozomu X	397
23	Imunogenetika (Ondřej Slabý)	399
23.1	Úvod do fungování imunitního systému, základní pojmy	399
23.1.1	Buňky imunitního systému	401
23.1.2	Molekuly imunitního systému	404
23.1.3	Vrozená (nespecifická) imunita	404
23.1.4	Specifická (adaptivní) imunita	407
23.2	Genetika imunoglobulinů a antigenních receptorů	413
23.2.1	Imunoglobuliny	413
23.2.2	Receptory B-lymfocytů	416
23.2.3	Receptory T-lymfocytů	419
23.3	Genetika antigenů	420
23.3.1	Hlavní histokompatibilní komplex a prezentace peptidových fragmentů	420

23.3.2	Genetická determinace krevních skupin systému AB0	423
23.3.3	Genetická determinace Rh systému	426
23.4	Imunologická tolerance a genetika transplantací	427
23.5	Genetika imunopatologií	430
24	Nádorová biologie (Ondřej Slabý)	433
24.1	Kancerogeneze	433
24.2	Geny kritické pro vývoj nádoru	436
24.2.1	Onkogeny	436
24.2.2	Nádorové supresory	439
24.3	Typy genetických a epigenetických změn v průběhu kancerogeneze	441
24.4	Znaky umožňující vznik maligního nádoru	444
24.4.1	Genomová nestabilita a mutace	445
24.4.2	Nádorový zánět	446
24.5	Získané znaky maligního nádoru	446
24.5.1	Soběstačnost v produkci růstových signálů	448
24.5.2	Poškozená regulace buněčného cyklu	450
24.5.3	Neomezený replikační potenciál	452
24.5.4	Poškozené mechanismy apoptózy	453
24.5.5	Posílení angiogeneze	454
24.5.6	Invazivita a metastazování	457
24.5.7	Deregulace buněčné energetiky	460
24.5.8	Únik před imunitním systémem	461
24.6	Nádorová tkáň a nádorové mikroprostředí	462
24.7	Personalizovaná léčba a koncept precizní onkologie	464
25	Základní techniky buněčné a molekulární biologie (Jiří Šána, Ondřej Slabý)	473
25.1	Restrikční endonukleázy a gelová elektroforéza	474
25.1.1	Restrikční endonukleázy	474
25.1.2	Gelová elektroforéza nukleových kyselin	475
25.1.3	Restrikční mapy	476
25.1.4	Polymorfismus délky restrikčních fragmentů	477
25.2	Hybridizační metody studia nukleových kyselin	479
25.2.1	Southernův přenos	480
25.2.2	Fluorescenční in situ hybridizace	480
25.2.3	Komparativní genomová hybridizace a array-CGH	482
25.3	Polymerázová řetězová reakce	483
25.3.1	Polymerázová řetězová reakce v reálném čase	485
25.3.2	Reverzní transkripce a studium genové exprese	489
25.4	Stanovení sekvence DNA	490
25.4.1	Sangerovo sekvenování	490
25.4.2	Sekvenování nové generace	491
25.4.3	Základní aplikace sekvenování nové generace	493
25.5	Genetické inženýrství	494
25.5.1	Klonování DNA	494

25.5.2	Editace genomu – CRISPR/Cas9	497
25.5.3	Transgenní zvířata	501
26	Genová terapie (Ondřej Slabý)	505
26.1	Obecné principy genové terapie	506
26.2	Nevirová genová terapie	508
26.3	Genová terapie s použitím virových vektorů	510
26.3.1	Retroviry	511
26.3.2	Lentiviry	514
26.3.3	Adeno-asociované viry	516
26.3.4	Adenoviry	517
26.3.5	Bezpečnost virové genové terapie	518
26.4	Utlumení genů pomocí oligonukleotidové terapie	519
26.5	Genová editace	520
26.6	Klinické testování přípravků genové terapie	522
27	Lidský mikrobiom (David Šmajs, Juraj Bosák)	523
27.1	Obecné funkce lidského mikrobiomu	523
27.2	Kožní mikrobiom	524
27.3	Mikrobiom ústní dutiny	525
27.4	Gastrointestinální mikrobiom	527
27.5	Základní metody studia mikrobiomu	530
28	Kmenové buňky a tkáňové inženýrství (Vladimír Rotrekl)	531
28.1	Kmenové buňky	531
28.1.1	Počátky poznání kmenových buněk	532
28.1.2	Definice a základní vlastnosti kmenových buněk	533
28.1.3	Schopnost proliferace	533
28.1.4	Schopnost diferenciaci	535
28.1.5	Progenitory a prekurzory	536
28.2	Výskyt kmenových buněk a jejich diferenciaci v průběhu ontogeneze	536
28.2.1	Determinanty osudu kmenových buněk	537
28.2.2	Morfogeny v řízení osudu kmenových buněk	540
28.2.3	Syntetické matrice a umělé mikroprostředí	540
28.2.4	Mezibuněčné interakce v řízení osudu kmenových buněk	542
28.3	Kmenové buňky v medicíně	542
28.3.1	Mezenchymální kmenové buňky v medicíně	542
28.3.2	Pluripotentní kmenové buňky v medicíně	545
28.4	Organoidy	550
28.5	Od buněk a organoidů k orgánům aneb cesta od 2D ke 3D tkáňovým kulturám	551
28.6	Výroba orgánů v chimérických zvířatech	552
29	Úvod do ontogeneze člověka (Pavel Krejčí, Vladimír Rotrekl)	555
29.1	Úvod do vývojové biologie	555
29.2	Polarizace embrya	557

29.2.1	Ustavení os embrya	558
29.2.2	Plasticita embrya	560
29.3	Epigenetické mechanismy v časném vývoji	562
29.3.1	Aktivace embryonálního genomu	562
29.3.2	Inaktivace chromozomu X	563
29.4	Morfogeneze	564
29.4.1	Buněčné mechanismy morfogeneze	565
29.4.2	Hlavní morfogenetické procesy	568
29.4.3	Gastrulace	569
29.4.4	Prvotní zvíře	571
29.4.5	Molekulární mechanismy morfogeneze	571
29.4.6	Morfogeneze končetiny	576
30	Evoluční biologie (<i>Iva Slaninová</i>)	581
30.1	Evoluční teorie	581
30.2	Vznik života na Zemi	582
30.3	Charles Darwin – darwinismus	584
30.4	Význam fosilií	586
30.5	Evoluční mechanismy	587
30.6	Molekulární evoluce	587
30.7	Vývoj člověka	591
30.8	Evoluce primátů	592
30.9	Evoluce moderního člověka <i>Homo sapiens</i>	594
	Použitá a doporučená literatura	597
	Přehled použitých zkratk	603
	Rejstřík	623
	Souhrn	643
	Summary	645

*Za podporu vydání knihy děkujeme společností 3GENES distribution a.s.
a GeneTiCA s.r.o.*

*Vznik kapitol 23, 24 a 26 byl podpořen projektem Národního ústavu pro výzkum
rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií –
Next Generation EU.*

Předmluva

Biologie, tedy věda o životě, zkoumá živé soustavy ve všech jejich podobách – od molekulární úrovně až po složité ekosystémy. V rámci vzdělávání na lékařských fakultách však biologii vnímáme především jako základní teoretický obor, který umožňuje pochopení struktur a procesů na buněčné a molekulární úrovni, jež jsou klíčové pro porozumění lidskému zdraví i nemocem. Výuka biologie si zde historicky prošla významnou proměnou – od původního zaměření na botaniku a zoologii se postupně přesunula k buněčné a molekulární biologii a genetice. Tento vývoj odráží i proměnu samotné medicíny, která dnes stojí na principech molekulárního porozumění chorobám.

V českém kontextu sehráli klíčovou roli při formování výuky biologie na lékařských fakultách profesori Edward Babák a František K. Studnička, kteří v roce 1919 založili Biologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Na jejich práci navázali další významné osobnosti tohoto ústavu, zejména profesor Jan Bělehrádek a později profesor Oldřich Nečas, jejichž učebnice *Obecná biologie* se dočkala řady vydání a sehrála významnou roli v didaktice tohoto oboru v naší zemi.

Lékařská biologie dnes představuje široký obor integrující buněčnou a molekulární biologii, genetiku, epigenetiku, imunogenetiku, nádorovou biologii, biologii kmenových buněk i aplikace v oblasti genové terapie a tkáňového inženýrství. Klíčovými tématy jsou chemická podstata života, stavba a funkce buněk, replikace a opravy DNA, genová exprese a její regulace, buněčná signalizace, diferenciaci, buněčné dělení a buněčná smrt, vývojová biologie i základy evoluční biologie. Bez znalosti těchto principů není možné porozumět patofyziologii chorob, mechanismům účinku léčiv ani moderním diagnostickým a terapeutickým přístupům. Proto je dnes lékařská biologie jedním ze základních stavebních kamenů teoretického vzdělávání na lékařských fakultách. Je zároveň vstupní branou k pochopení klinických disciplín, které dnes z poznatků molekulární biologie a genetiky významně čerpají – a zdaleka se již neomezují pouze na lékařskou genetiku, onkologii či medicínu vzácných onemocnění.

Učebnice, kterou právě držíte v rukou, reflektuje současnou podobu lékařské biologie a její přesahy do jiných oblastí lékařských věd. Navazuje na historické tradice oboru a současně zdůrazňuje jeho moderní směřování. Obsahuje klinické poznámky, případové studie a schémata, které pomáhají propojit teoretické poznatky s reálnou medicínskou praxí. Věříme, že tato učebnice poskytne studentům pevný základ pro další studium i pro jejich budoucí klinickou činnost.

Za autorský kolektiv

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
v Brně dne 13. dubna 2025

1 Definice oboru a úvod do historie

Ondřej Slabý

1.1 Organizace živých soustav a definice oboru

Každé dítě dokáže vnímat, že pes a kočka jsou živé a kámen neživý, ovšem univerzální definice **života**, ať už ve vztahu k jednobuněčnému, či mnohobuněčnému organismu, není jednoduchá. Nicméně existují vlastnosti, které jsou pro stav, který označujeme jako **být živý**, typické. Patří mezi ně:

- uspořádanost,
- vnitřní metabolismus, přeměna látek a energie a schopnost výměny látek a energie s vnějším prostředím,
- schopnost rozmnožovat se, růst a vyvíjet se,
- homeostáza – schopnost udržovat stálost vnitřního prostředí,
- schopnost reagovat na vnější stimuly,
- schopnost evoluční adaptace.

Výše zmíněná uspořádanost je typickým znakem živé hmoty a má **hierarchický charakter**. Nejnižší úroveň představují atomy, které jsou složeny do složitějších molekul a dále komplexních biopolymerů, jako jsou nukleové kyseliny, proteiny nebo polysacharidy. Biopolymery tvoří buněčné organely, organely tvoří jednotlivé buňky, buňka nebo buňky tvoří živé soustavy.

Živé soustavy (organismy) lze dělit na **nebuněčné** a **buněčné**. **Nebuněčné živé soustavy** jsou schopny realizovat svůj „životní“ cyklus pouze v závislosti na hostitelské buňce, na které parazitují. Jsou to například **viry**, které nejsou schopny bez translačního aparátu hostitelské buňky produkovat proteiny kódované vlastním genomem, a nejsou tak samostatně schopny reprodukce. Kromě virů se k nim řadí také například priony a viroidy. **Nebuněčné živé soustavy** nejsou schopny samostatně reprodukce a metabolismu, a je proto otázkou, zda je z definičního hlediska vůbec považovat za „živé“. **Buněčné živé soustavy** mohou být **jednobuněčné** a **mnohobuněčné** a vyznačují se výše uvedenými vlastnostmi života. Mezi **jednobuněčné organismy** patří všechny **prokaryotické organismy** (např. bakterie, aktinomycety, sinice), z **eukaryotických organismů** potom někteří prvoci, řasy a houby. Nejjednodušší buňky jsou buňky mykoplazmat. Pro **mnohobuněčné organismy** (především rostliny a živočichy) je charakteristické, že mezi buňkami dochází k jejich funkční specializaci a tím i k jejich rozrůznění do funkčních celků různě diferencovaných buněk. Mnohobuněčné organismy se pak vyznačují dalším **hierarchickým systémem organizace**. Stejně specializované buňky tvoří tkáň, různé tkáně tvoří orgány, orgány jsou seskupeny do orgánových systémů, ze kterých je tvořen organismus. Například lidské tělo je tvořeno přibližně 50 až 75 biliony (10^{12}) buněk, které jsou diferencované do více než 200 různých buněčných typů.

Biologie (z řeckého *bios* jako život a *logos* jako věda – tedy životověda – věda zkoumající život) je v nejširším slova smyslu vědní obor zabývající se živými soustavami a vším, co s nimi souvisí – od chemických dějů v organismech probíhajících na úrovni atomů a molekul až po celé ekosystémy, přičemž **ekosystém** je funkční soustava živých

a neživých složek životního prostředí, jež jsou navzájem spojeny výměnou látek, tokem energie a předáváním informací a vzájemně se ovlivňují a vyvíjejí v určitém prostoru a čase.

Biologii lze dělit na řadu různých podoborů. Kromě tradičních oborů biologie, jako je botanika, zoologie, vývojová biologie, ekologie apod., nabývá stále většího významu **buněčná biologie, molekulární biologie a genetika**. Ukazuje se, že z hlediska lékařských věd jsou tyto obory zcela zásadní. Pro koncept **teoretických základů medicíny** mají tyto obory klíčový význam. Z tohoto důvodu se historicky výuka biologie na lékařských fakultách postupně transformovala z botaniky, zoologie apod. právě na výuku buněčné a molekulární biologie a genetiky. Vzhledem k tomu, že tyto aspekty biologie jsou aplikovatelné na všechny živé soustavy, se pro tento koncept někdy užívalo také označení **obecná biologie**.

V České republice stojí za touto novou koncepcí výuky biologie na lékařských fakultách především profesori **Edward Babák** a **František K. Studnička**, kteří v roce 1919 společně založili Biologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Na jejich dílo navázal profesor **Jan Bělehrádek**, který v době svého působení na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity (1927–1935) vytvořil první učebnici Obecné biologie pro lékařské fakulty. Na jeho didaktické dílo navázal především jeden z dalších přednostů, významná osobnost české biologie, profesor **Oldřich Nečas**, jehož učebnice Obecné biologie pro lékařské fakulty byla velice populární a dočkala se řady reedici.

Lékařská biologie je teoretický obor, který vychází z obecné biologie a jehož obsahem je buněčná a molekulární biologie a genetika se speciálním zaměřením na aspekty, které mají význam v humánní medicíně. Náplň tohoto oboru je velice široká a zahrnuje témata, jako jsou chemická podstata života, funkční anatomie prokaryotické a eukaryotické buňky, biologie virů nebo základní buněčné děje na molekulární úrovni. Sem patří biologické procesy a témata, jako jsou replikace deoxyribonukleové kyseliny (deoxyribonucleic acid – DNA), poškození DNA a mechanismy oprav, exprese genů a regulace genové exprese, mezibuněčná komunikace, diferenciací buněk, buněčné dělení, buněčná smrt, princip tkáňového uspořádání buněk, základy genetiky, podstata genetických onemocnění, epigenetika, imunogenetika, biologie kmenových buněk, ontogeneze a nádorová biologie, ale i vybrané aplikace biologických principů do medicíny – genová terapie nebo tkáňové inženýrství. Tento přehled samozřejmě není vyčerpávající a může zahrnovat řadu dalších oblastí.

V porozumění lidskému zdraví i nemocím jsme se v moderní medicíně dostali z úrovně orgánové, tkáňové a mikroskopické na úroveň buněčnou a molekulární. Také mechanismus účinku léčiv není založen na interakci léčiva s tkání či orgánem, ale na interakci s molekulární cílovou strukturou. Bez znalosti lékařské biologie proto není možné pochopit ani patofyziologii chorob, ani principy jejich léčby. V rámci studia všeobecného lékařství je potom znalost lékařské biologie základním kamenem nezbytným pro pochopení navazujících předmětů, jako jsou biochemie, fyziologie, patofyziologie, patologie a farmakologie, které tvoří společně s lékařskou biologií, anatomií a histologií teoretické základy medicíny. Lékařská biologie navíc představuje teoretickou znalostní bázi umožňující aplikaci poznatků a metod molekulární biologie a genetiky do klinické medicíny. Jen stěží dnes nalezneme oblast medicíny, která by nevyužívala poznatků nebo metod lékařské biologie. Počínaje lékařskou genetikou, zasahující do všech medicínských oborů, přes reprodukční medicínu, mikrobiologii, imunologii, onkologii,

medicínu vzácných onemocnění nebo léčivé přípravky moderních terapií, až po soudní lékařství. Obor zaměřený na aplikaci poznatků a metod lékařské biologie do klinické medicíny označujeme jako **molekulární medicína**.

1.2 Úvod do historie oboru

Znalost historie jakéhokoliv vědního oboru je základním předpokladem pro jeho porozumění, pro pochopení jeho současné podoby a měla by patřit k teoretické výbavě každého odborníka.

Lékařská biologie, jak už vyplývá z její samotné definice, historicky kopírovala především pokroky na poli buněčné biologie, molekulární biologie a genetiky, a to jak na úrovni teoretické, tak technologické. V tomto učebním textu bohužel není možné poskytnout vyčerpávající popis všech klíčových historických momentů tohoto oboru.

Pokud bychom chtěli definovat **pět historických milníků lékařské biologie** a možná biologie obecně, těch, které měly zásadní význam pro současnou podobu tohoto oboru, pak mezi ně patří: **buněčná teorie, teorie o vzniku druhů přírodním výběrem, Mendelovy zákony dědičnosti, dvoušroubovicová struktura DNA a sekvence lidského genomu**. Na těchto pěti základních kamenech je vystavěn celý obor lékařské biologie, přičemž celá tato stavba netrvala ani 200 let, od roku 1839 do roku 2001. Díky obrovskému množství dalších objevů, pomyslných kamenů v této stavbě, se kontinuálně zdokonalovalo také naše porozumění buněčné a molekulární biologii a též naše schopnost využívat tyto znalosti pro pochopení patogeneze lidských onemocnění, nové metody diagnostiky a léčebných postupů. Když v roce 1953 James Watson a Francis Crick publikovali dvoušroubovicovou strukturu DNA ve svém dvoustránkovém článku v časopise *Nature* ([obr. 1.1](#)), nikdo si nedokázal představit, jaký enormní dopad bude mít tento objev na biologii, medicínu a pro společnost. Za necelých 70 let od tohoto objevu známe více než 6000 geneticky podmíněných chorob a kauzální mutace DNA, které je způsobují. Pro některé z těchto chorob již máme schváleny první léčivé přípravky typu genové terapie, umožňující jejich léčbu. V [tabulce 1.1](#) jsou jednotlivé objevy a pokroky zmíněny pouze heslovitě. Z kapacitních důvodů není věnován prostor popisu brilantních experimentů, pomocí kterých bylo klíčových poznatků dosaženo. Některé z nich jsou ovšem blíže popsány v následujících kapitolách, jiné lze snadno dohledat v doporučené literatuře.

No. 4356

April 25, 1953

NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

³ Von ARX, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanogr. Meteor., **11** (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

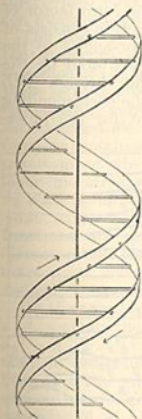
MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furbert's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furbert's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

Obr. 1.1 Publikace Jamese Watsona a Francise Cricka popisující dvoušroubovicovou strukturu deoxyribonukleové kyseliny (časopis Nature, 1953)

Tab. 1.1 Časový přehled vývoje buněčné biologie, molekulární biologie a genetiky se zaměřením na události významné pro oblast lékařské biologie (události a experimenty označené hvězdičkou jsou detailněji popsány v uvedených kapitolách)

Období objevu	Osobnost(i)/ organizace	Objev/událost
1839–1855	Jan E. Purkyně, Matthias Schleiden, Theodor Schwann, Rudolf Virchow	Buněčná teorie – Nejdříve v roce 1838 botanik Schleiden a následně v roce 1839 fyziolog Schwann publikovali své poznatky a prvně formulovali buněčnou teorii ve smyslu, že <i>veškeré živé organismy jsou tvořeny z jedné nebo více buněk</i> , a že <i>buňka je základní stavební jednotkou všech organismů</i> . Vycházeli přitom i z dřívější práce českého fyziologa Jana E. Purkyně. V roce 1855 doplnil německý patolog Rudolf Virchow tuto teorii o třetí princip – <i>omnis cellula e cellula (buňky vznikají jen z buněk)</i> .
1859	Charles Darwin	Publikoval svoje zásadní dílo <i>O vzniku druhů přírodním výběrem</i> , čímž vytvořil základ moderní teorie evoluce . „Jedinci málo přizpůsobení životnímu prostředí nemají šanci na přežití a rozmnožování; jedinci více přizpůsobení životnímu prostředí mají větší šanci na přežití, rozmnožování a předání dědičných rysů budoucím generacím, které vytváří proces přirozeného výběru.“
1866	Johan Gregor Mendel	Publikoval <i>Pokusy s rostlinnými hybridy (Versuche über Pflanzen-Hybriden)</i> , ve kterých popsal zákonitosti dědičnosti (Mendelovy pokusy, Mendelovy zákony dědičnosti). Mendel byl mnichem a později opatem augustiniánského kláštera v Brně.
1883	Francis Galton	Poprvé použil termín eugenika jako název pro vědu o tom, jak pomocí genetiky zlepšit kvalitu rasy.
1900	Hugo de Vries, Carl Correns, Erich von Tschermak	Znovuobjevení Mendelova díla.
1902	William Bateson	Zavedl termíny genetika , homozygot, heterozygot, epistáze, F ₁ , F ₂ a alelomorfa (později zkráceno na alelu).
1908	Archibald Garrod	Vyslovil domněnku, že některé lidské choroby jsou způsobeny „vrozenými chybami metabolismu“ jako výsledek ztráty určitého enzymu.
1908	Godfrey H. Hardy, Wilhelm Weinberg	Nezávisle na sobě zformulovali základní zákony populační genetiky (Hardyho-Weinbergova rovnováha).
1909	Thomas Hunt Morgan	Popsal lineární uspořádání genů na chromozomech a genovou vazbu u drozofily – Morganovy zákony (1933 Nobelova cena).
*1928 (kap. 5)	Frederick Griffith	Popsal fenomén transformace u bakterií <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Tento transformační experiment se stal základem pro následující experimenty, které vedly k objevu DNA jako nositelky genetické informace (viz Avery, MacLeod, McCarty).
1933	V Německu byly ustanoveny nacistické eugenické zákony . Zákon o prevenci hereditárních defektů uzákonil povinnou sterilizaci v případě mentálních defektů, schizofrenie, manicko-depresivní psychózy, hereditární epilepsie a těžkého alkoholismu. Celkově bylo provedeno asi 350 000–400 000 sterilizací.	
1938	Warren Weaver	Poprvé užil termín molekulární biologie .

Období objevu	Osobnost(i)/ organizace	Objev/událost
1937–1945	George W. Beadle, Edward L. Tatum	Popsali schopnosti genů regulovat určité chemické reakce regulací enzymové aktivity – 1 gen = 1 enzym (1958 Nobelova cena).
*1944 (kap. 5)	Oswald Avery, Colin MacLeod, Maclyn McCarty	Svým výzkumem potvrdili, že genetická informace je uložena v DNA .
1948	Trofim D. Lysenko	Ve svém referátu <i>O stavu současné biologie</i> odmítl Mendelovy zákony dědičnosti, preferoval dědičnost získaných znaků a určující vliv zevního prostředí, popřel geny i chromozomy („chromozom je artefakt buržoazních pavědců“) apod. Lysenkisti používali vůči svým odpůrcům prostředky totalitní komunistické moci, někteří světově proslulí genetici pro své odlišné vědecké názory dokonce zahynuli ve Stalinových gulazích (prof. Vavilov). Vliv lysenkismu významně poznamenal také vývoj genetiky v bývalém Československu. Tento směr otevřeně kritizoval především prof. Bohumil Sekla.
1949	Linus Pauling	Ve své zásadní práci v časopise Science popsal srpkovitou anemii jako molekulární onemocnění („molecular disease“) – počátek molekulární medicíny.
1940–1950	Barbara McClintock	Vytvořila genetickou mapu kukuřice, popsala úlohu centromer a telomer a následně popsala genetickou transpozici a mobilní sekvence DNA – transpozony (1983 Nobelova cena).
1950	Erwin Chargaff	Prokázal, že u všech molekul DNA je stejné množství molekul adeninu a tyminu a stejné množství guaninu a cytozinu – Chargaffova pravidla.
*1953 (kap. 5)	James D. Watson, Francis H. C. Crick	V časopise Nature publikovali strukturu DNA jako dvojité šroubovice s antiparalelní orientací obou řetězců – model sestavili na základě difraktogramů DNA z rentgenové strukturní analýzy poskytnuté Mauricem Wilkinsem a Rosalindou Franklinovou (1962 Nobelova cena).
1957	Arthur Kornberg	Při studiu bakterie <i>Escherichia coli</i> objevil DNA-polymerázu. Severo Ochoa a Arthur Kornberg obdrželi za objev mechanismu biosyntézy RNA a DNA v roce 1959 Nobelovu cenu.
1957	Francis Crick, George Gamow	Definovali centrální dogma molekulární biologie – tok informace v biologických systémech – DNA-RNA-protein.
*1958 (kap. 6)	Matthew Meselson, Franklin Stahl	Provedli důkaz semikonzervativní replikace DNA – Meselsonův-Stahlův experiment.
1958	Tsuneko Okazaki, Reiji Okazaki	Popsali syntézu opožďujícího se řetězce při procesu replikace, Okazakiho fragmenty DNA.
*1959 (kap. 9)	François Jacob, Jacques Monod	Zveřejnili teorii vysvětlující mechanismus, jakým bakterie mění spektrum syntetizovaných enzymů v závislosti na druhu živných látek, které má k dispozici – operonový model regulace bakteriálních genů (1968 Nobelova cena).
1959	Jérôme J. L. Marie Lejeune	Prokázali chromozomální podstatu Downova syndromu – trizomie chromozomu 21 – Downův syndrom.
1960	Byla identifikována trizomie chromozomů 13 a 18 (Patau et al. a Edwards et al.). Byla objevena funkce mediátorové RNA. Poprvé byla popsána cytogenetická abnormalita u nádorového onemocnění (Nowell a Hungerford – Filadelfský chromozom). První vydání <i>Metabolické podstaty dědičných chorob</i> .	

Období objevu	Osobnost(i)/ organizace	Objev/událost
1963		Byl zaveden populační screening fenylketonurie u novorozenců.
*1966 (kap. 8)	Marshal W. Nirenberg, Heinrich Mathaei, Gobind Khorana, Severo Ochoa	Rozluštili genetický kód a jeho roli při biosyntéze bílkovin (1968 Nobelova cena).
1970	David Baltimore, Renato Dulbecco, Howard M. Temin	Onkovirologie – byla popsána interakce retrovirů s genetickým materiálem buňky, reverzní transkriptáza a reverzní transkripce (1975 Nobelova cena).
*1970 (kap. 13)	Leland H. Hartwell, Richard T. Hunt, Paul M. Nurse	Při studiu buněčného cyklu kvasinek (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) byly objeveny geny regulující buněčný cyklus a homologní geny u člověka – cykliny a cyklin dependentní kináza (2001 Nobelova cena).
1970–1980	John M. Bishop, Harold E. Varmus	Studovali vztahy retrovirů ke vzniku maligních nádorů, objevili první onkogen <i>c-src</i> (1989 Nobelova cena).
1972	Paul Berg	Vytvořil první rekombinantní molekulu DNA spojením opičího viru SV40 a lambda viru (vektor). K přenosu do bakterie <i>Escherichia coli</i> však již nedošlo, protože autoři objevu si uvědomili, že zavedení DNA z potenciálně kancerogenního viru do bakterie, která je běžnou součástí lidské střevní flóry, by mohlo být velice nebezpečné.
1974	Paul Berg	V časopise Science navrhl dobrovolné moratorium na techniky rekombinantní DNA – počátek zákonů regulujících nakládání s geneticky modifikovanými organismy (GMO).
*1975 (kap. 15)	John F. R. Kerr, Sydney Brenner, H. Robert Horvitz, John E. Sulston	John Kerr poprvé popsal apoptózu – programovanou buněčnou smrt . Nobelova cena 2002 za objevy genetické regulace vývoje orgánů a apoptózy (Brenner, Horvitz, Sulston).
1975–1977	Frederik Sanger, Walter Gilbert, Paul Berg	Vyvinuli techniky sekvenování DNA (1980 Nobelova cena; Frederik Sanger získal již jednu Nobelovu cenu v roce 1958 za stanovení polypeptidového řetězce inzulinu).
1976	Harald zur Hausen	Objevil lidský papilomavirus (HPV) , který je příčinou vzniku karcinomu děložního čípku (2008 Nobelova cena).
1977	Richard J. Roberts, Phillip A. Sharp	Nezávisle na sobě objevili členění genů eukaryotických buněk na úseky (introny a exony) a vystřížení intronů z mRNA (gene-splicing) (1993 Nobelova cena).
1982	Stanley B. Prusiner	Formuloval teorii o novém původci infekčních onemocnění nervového systému – objev prionů (1997 Nobelova cena).
1983	Francoise Barréová-Sinoussiová, Luc Montagnier	Objevíli virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus – HIV) (2008 Nobelova cena).
*1983 (kap. 12)	Robert Weinberg	Popsal první lidský onkogen RAS .
1983	Kary Mullis	Vyvinul metodu polymerázové řetězové reakce (PCR) , umožňující namnožit i z jediné molekuly DNA vybraný úsek dědičné informace v mnoha kopiích. Tuto metodu lze považovat za počátek molekulárně biologické diagnostiky (1993 Nobelova cena).

Období objevu	Osobnost(i)/ organizace	Objev/událost
1984	Elizabeth Blackburnová, Carol W. Greiderová, Jack W. Szostak	Popsali telomery (repetitivní sekvence chránící konce lineárních chromozomů) a enzym telomerázy (2009 Nobelova cena).
1984	Alec Jeffreys	Vytvořil metodu DNA fingerprinting. Komplexnost polymorfismu mini- a mikrosatelitů umožňuje vytvořit unikátní profil DNA jedince. V roce 1987 byl DNA fingerprinting poprvé uznán jako důkaz u soudu, což znamenalo počátek molekulární diagnostiky ve forenzní medicíně.
*1990–2001 (kap. 10)	Projekt lidského genomu (Human Genome Project – HGP) – Sekvenování lidského genomu; Mezinárodní konsorcium Human Genome Project (20 laboratoří z USA, Velké Británie, Japonska, Francie, Německa a Číny, asi 2800 lidí, vedoucí: Francis Collins, NIH, přístup „clone by clone“, rozpočet 3 mld. USD) a americká soukromá společnost Celera Genomics (přístup „whole genome shot-gun“, Craig Venter, rozpočet 300 mil. USD). Draft sekvence lidského genomu byl publikován: 15. 2. 2001 – Human Genome Project – Nature 16. 2. 2001 – Celera Genomics – Science	
1990	William F. Anderson	Poprvé provedl experimentální genovou terapii u čtyřleté holčičky Ashanthi DeSilva trpící závažným kombinovaným imunodeficitem způsobeným deficitem adenozyndeaminázy (ADA-SCID).
1996	Ian Wilmut	Bylo uskutečněno první naklonování savce z jediné tělní buňky – ovce Dolly. Somatická buňka z mléčné žlázy dospělé ovce byla sloučena s neoplozeným enukleovaným oocytem jiné ovce. Ovce Dolly byla pojmenována po zpěvačce Dolly Parton. Vědci, kteří klonování prováděli, to považovali za trefné pojmenování, protože Dolly Parton je známá i díky svým výrazným proporcím.
1998	Andrew Z. Fire, Craig C. Mello	Popsali jev RNA interference , siRNA – systém post-transkripční kontroly aktivity některých genů (Nobelova cena 2006).
*2003 (kap. 9)	Victor Ambros, Gary Ruvkun	Objevíli krátké nekódující RNA označované jako mikroRNA (Nobelova cena 2024).
2016	Lék Strimvelis – první registrovaná genová terapie v Evropě pro léčbu kombinovaného imunodeficitu způsobeného deficitem adenozyndeaminázy (ADA-SCID); 26 let od první experimentální aplikace genové terapie pacientce s touto chorobou.	
2020	Nové technologie založené na principu masivního paralelního sekvenování – sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) jsou široce užívány ve výzkumu i diagnostice. Sekvenování genomu trvá dva dny a náklady jsou méně než 1000 USD.	
2022–	Definitivní dokončení sekvenace lidského genomu zásluhou konsorcia Telomere-to-Telomere (T2T) . Díky moderním sekvenačním technologiím bylo dokončeno chybějících těžko sekvenovatelných 8 % lidského genomu.	

ADA-SCID – závažný kombinovaný imunodeficit způsobený deficitem adenozyndeaminázy (adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency), c-src – buněčný homolog virového onkogenu Rousova sarkomu v-src, DNA – deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid), F1, F2 (generace) – první filiální generace, druhá filiální generace, GMO – geneticky modifikované organismy, HGP – Projekt lidského genomu (Human Genome Project), HIV – virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus), HPV – lidský papilomavirus (human papilloma virus), mRNA – messengerová RNA, NGS – sekvenování nové generace (next generation sequencing), NIH – National Institutes of Health, PCR – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction), RNA – ribonukleová kyselina (ribonucleic acid), siRNA – malá interferující RNA (small interfering RNA)

2 Chemická podstata života

Livia Eiselleová, Ondřej Slabý

Všechny živé organismy podléhají chemickým a fyzikálním zákonům. Vše živé je vystavěno z atomů, které pomocí chemických vazeb vytvářejí molekuly, molekuly tvoří makromolekuly, makromolekuly tvoří orgány, orgány tvoří buňky a buňka nebo buňky tvoří organismus.

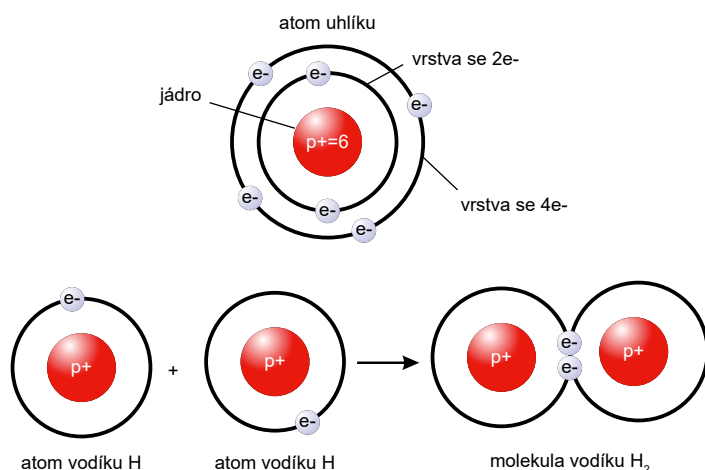
Chemie života se ovšem vyznačuje několika zvláštnostmi:

- je založena hlavně na sloučeninách uhlíku,
- spočívá téměř výlučně v chemických reakcích, které se odehrávají ve vodném roztoku a v poměrně úzkém rozmezí teplot obvyklých na Zemi,
- je vysoce komplexní – i chemie nejjednodušší buňky je mnohem složitější než jakákoliv jiná známá chemická soustava,
- je řízena obrovskými polymerními molekulami – biopolymery.

Biopolymery, jako jsou polysacharidy, nukleové kyseliny, proteiny a lipidy, jsou základní stavební jednotky buňky.

2.1 Atomy, molekuly a chemické vazby

Termín **hmota** vyjadřuje cokoli, co zabírá nějaký prostor a má nějakou hmotnost. Je to tedy „to, z čeho se skládá vesmír“. Všechna hmota je složena z různých druhů atomů. **Atom** (z řeckého *ἄτομος*, *átomos* – nedělitelný) je nejmenší částice běžné hmoty, částice, kterou už chemickou cestou nelze dále dělit (ovšem fyzikálně ano, např. jadernou reakcí). Atom je tvořen z kladně nabitého jádra, ve kterém se nacházejí kladně nabitě **protony** a neutrální **neutrony**, a elektronového obalu, v němž se nacházejí negativně nabitě **elektrony** (obr. 2.1). Počet protonů v jádře se označuje jako **protonové** nebo také



Obr. 2.1 Atom uhlíku, vodíku a molekula vodíku

atomové číslo. Počet neutronů v jádře atomů se stejným protonovým číslem se může lišit. Takové atomy se stejným počtem protonů a rozdílným počtem neutronů potom nazýváme **izotopy** a tyto atomy se liší tzv. **nukleonovým číslem**, tj. číslem udávajícím součet protonů a nukleonů (např. uhlík ^{12}C obsahuje 6 protonů a 6 neutronů, uhlík ^{13}C obsahuje 6 protonů a 7 neutronů). Atomy se pomocí chemických vazeb spojují za vzniku **molekul**.

Chemicky čistá látka obsahuje atomy nebo molekuly jednoho druhu a dělí se na prvky a sloučeniny.

Prvek je chemicky čistá látka složená z atomů o stejném protonovém čísle.

Prvky se v přírodě většinou vyskytují jako směs různých izotopů. Například uhlík se vyskytuje jako směs majoritního izotopu ^{12}C a dále izotopu ^{13}C a ^{14}C , proto je v tabulkách uváděna relativní atomová hmotnost uhlíku jako 12,011 a nikoli přesných 12,000, jak by odpovídalo izotopu ^{12}C . Pokud bychom tedy v přírodě odebrali vzorek „průměrného uhlíku“, pak by jeho převážná část (98,892 % atomů) byla tvořena izotopem ^{12}C , zbytek izotopem ^{13}C a ^{14}C . Stanovení poklesu počtu atomů radioaktivního izotopu uhlíku ^{14}C je principem **radiouhlíkové metody**, používané ke stanovení stáří biologického materiálu (box 1).

Sloučenina je chemicky čistá látka tvořená jedním druhem molekul, které obsahují více než jeden druh atomu, přičemž izotopy téhož prvku zde nejsou považovány za různé atomy. Všechny molekuly jsou tvořeny kombinacemi jednotlivých atomů. Vlastnosti molekul závisí na způsobu, jakým jsou atomy navzájem spojeny. Silové interakce, které poutají navzájem sloučené atomy a energeticky je stabilizují za vzniku molekuly, se nazývají **chemické vazby**. Předpokladem vzniku vazby je dostatečné přiblížení atomů a zejména jejich elektronů. Elektrony jsou v neustálém pohybu okolo jádra, ale existují zde pouze v nespojitých diskretních stavech. Mohou se pohybovat jen po určitých dráhách a v každé dráze může být vždy jen omezený počet elektronů. Tyto dráhy se nazývají **elektronové slupky**. Elektrony obsazují v atomu postupně první slupku, potom druhou až po slupku vnější, někdy označovanou také jako valenční (vaznost = valence), v závislosti na celkovém počtu elektronů daného atomu. Elektrony ve vnitřní první slupce jsou k jádru přitahovány nejsilněji. Uspořádání atomů je nejstálější, pokud jsou zcela obsazeny všechny jeho elektronové slupky. Takový atom je pak **chemicky nereaktivní** nebo také **inertní** (např. helium, neon nebo argon). Oproti tomu prvky s neobsazenou

BOX 1 RADIOUHLÍKOVÁ METODA DATOVÁNÍ

K produkci radioaktivního uhlíku ^{14}C dochází v horních vrstvách zemské atmosféry, převážně ve výšce kolem 15 kilometrů, v důsledku působení kosmického záření. Dále se tento izotop oxiduje na oxid uhličitý, jenž se poté promíchává se svou neaktivní formou tvořenou izotopy ^{12}C a ^{13}C , které nejsou radioaktivní. Tato směs je pak fotosyntézou vstřebávána rostlinami a jejich prostřednictvím se dostává i do těl živočichů, ve kterých dochází k jeho rozpadu, a to i po jejich smrti. Radiouhlíková metoda datování (též uhlíková nebo radiokarbonová metoda) je chemicko-fyzikální metoda určená pro zjištění stáří biologického materiálu. Je založena na výpočtu stáří z poklesu počtu atomů radioaktivního izotopu uhlíku ^{14}C v původně živých objektech. Změřením poměru jeho koncentrace k stabilnímu izotopu ^{12}C je pak možné vypočítat dobu, kdy byl vzorek vyrazen z koloběhu v přírodě (to znamená, kdy organismus zemřel).

atomové číslo ↓

energetická hladina (slupka)

Prvek	I	II	III	IV
1 vodík	●			
2 helium*	● ●			
6 uhlík	● ●	● ● ● ●		
7 dusík	● ●	● ● ● ● ●		
8 kyslík	● ●	● ● ● ● ● ●		
10 neon*	● ●	● ● ● ● ● ● ● ●		
11 sodík	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	●	
12 hořčík	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ●	
15 fosfor	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	
16 síra	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ●	
17 chlor	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ●	
18 argon*	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	
19 draslík	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	●
20 vápník	● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ●

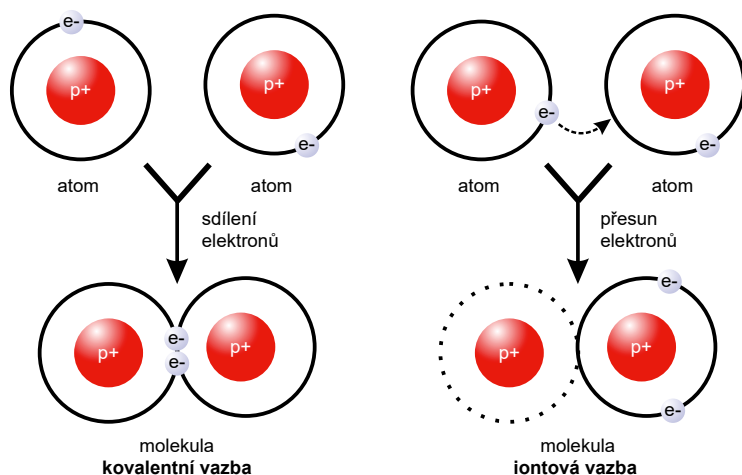
Obr. 2.2 Zaplnění elektronových slupek vybraných prvků (* valenční elektronové slupky jsou plně obsazené)

vnější elektronovou slupkou jsou vysoce reaktivní a mají sklony interagovat s jiným atomy, aby získkem nebo ztrátou potřebného počtu elektronů nabyly stabilního stavu se zaplněnou vnější slupkou. Toho atomy dosahují pomocí vytváření chemických vazeb. Nezaplňené vnější slupky atomů tak determinují jejich reaktivitu a vaznost, jak je uvedeno pro atomy prvků běžných v živých organismech (obr. 2.2). Například atomu uhlíku chybí k zaplnění vnější slupky čtyři elektrony, uhlík je proto čtyřvazný.

2.2 Základní typy chemických vazeb v biomolekulách

Chemické vazby vznikají stabilizací vnějších elektronových slupek atomů jejich vzájemnou interakcí. Existují dvě základní strategie, které atomy používají k získání nebo odevzdání elektronů potřebnému k zaplnění jejich vnější elektronové slupky. Buď dojde k přenosu elektronů z jednoho atomu na druhý, nebo ke sdílení elektronů dvěma atomy. V prvním případě hovoříme o iontové vazbě, ve druhém případě o vazbě kovalentní (obr. 2.3).

Kovalentní vazba je vazba mezi atomy buď stejných, nebo různých prvků, vznikající překrytím jejich valenčních elektronových slupek a sdílením jednoho nebo více párů elektronů. Atomy účastníci se vazby si tímto způsobem zaplňují valenční vrstvu elektronového obalu. Nejjednodušší možnou molekulou je molekula vodíku H_2 . Oba atomy spolu sdílejí jeden elektron, čímž zaplňují svoje první a v tomto případě i poslední elektronové slupky. Pokud je pár elektronů sdílen nestejněměrně a vykazuje



Obr. 2.3 Srovnání kovalentní a iontové vazby

posun směrem k jednomu z atomů, označujeme takovou vazbu za **polární kovalentní vazbu**. Polarita kovalentní vazby je dána tzv. elektronegativitou interagujících atomů.

Elektronegativita je vlastnost atomu vyjadřující jeho schopnost přitahovat vazebné elektrony a je ovlivněna jeho atomovým číslem a vzdáleností valenčních elektronů od nabitého jádra. Za **nepolární vazbu** považujeme takovou vazbu, která vzniká mezi atomy stejného prvku nebo mezi atomy s velmi malým rozdílem elektronegativit. Elektronová hustota je zde rovnoměrně rozdělena mezi oba partnery (např. H_2 , O_2). Oproti tomu elektronová hustota **polární vazby** je mezi partnery rozdělena nerovnoměrně. Dochází tak k posunu vazebných elektronů k atomu s vyšší elektronegativitou, který se jeví jako **parciálně (částečně) záporně nabitý** (značíme δ^-). „Nedostatek“ elektronů u druhého atomu způsobí, že je **parciálně kladně nabitý** (značíme δ^+). Dochází ke vzniku tzv. **dipólu**. Například u polární molekuly vody H_2O dochází ke vzniku parciálního záporného náboje δ^- u atomu kyslíku a dvou kladných parciálních nábojů δ^+ u atomů vodíků. Polarita molekuly ovlivňuje její reaktivitu.

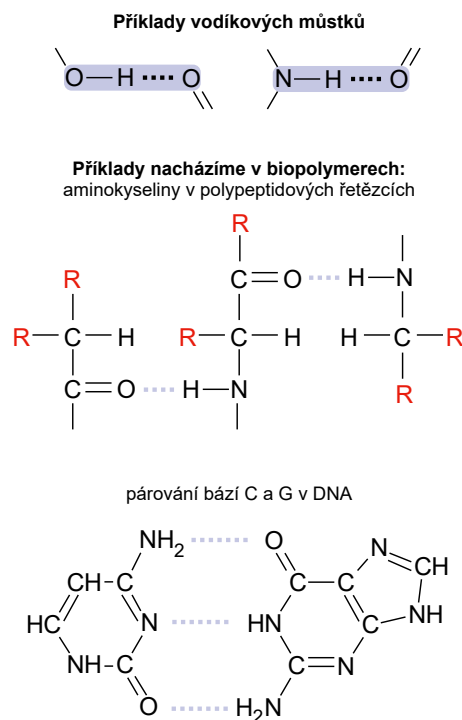
Většina kovalentních vazeb je založena na sdílení dvou elektronů, z nichž každý byl poskytnut jedním z atomů. Takovou vazbu označujeme jako **jednoduchou**. V některých kovalentních vazbách však může být sdíleno více než jeden pár elektronů. Pokud jsou sdíleny dva páry, tedy celkem čtyři elektrony, mluvíme potom o **vazbě dvojné**, která má odlišné vlastnosti. Zatímco jednoduchá vazba umožňuje vzájemnou rotaci atomů tvořících vazbu, dvojná vazba je více rigidní a toto neumožňuje. Termín **síla vazby** je definován jako energie, která je potřebná k přerušení této vazby. Kovalentní vazba je z chemických vazeb nejsilnější.

Mezi **nekovalentní vazby** potom patří vazba iontová, vodíková a van der Waalsova. Tyto vazby jsou mnohonásobně slabší než vazba kovalentní. V případě **iontové vazby** jeden z atomů daruje nadbytečný elektron jinému atomu, u kterého díky tomu dojde k zaplnění jeho valenční elektronové slupky. Z atomů tak vzniknou nabitě **ionty**. Atom ztrácející elektron tak získá kladný náboj (kationt), atom přijímající elektron získá náboj záporný (aniont). Typickým příkladem iontové vazby je vazba mezi atomy Na a Cl tvořícími molekulu kuchyňské soli NaCl. Sodík má jeden nadbytečný elektron

ve valenční slupce a má tendenci se ho zbavit. Předá ho tedy atomu chloru, jemuž do plné valenční slupky jeden elektron chybí, za vzniku kationtu Na^+ a aniontu Cl^- , mezi kterými vznikne iontová vazba a molekula NaCl . Molekuly držící pohromadě iontovou vazbou obvykle označujeme jako soli. Většina solí je dobře rozpustných ve vodě, což bude vysvětleno dále.

Prostorovou konfiguraci a tvar biopolymerů v buňce významně ovlivňují také **nekovalentní slabé interakce** (někdy také **nevazebné interakce**) mezi různými částmi jejich molekul. Jedná se o vodíkové vazby a van der Waalsovy síly. Dostatečný počet těchto nekovalentních vazeb umožňuje vznik stálé konformace proteinů a nukleových kyselin.

Vodíková vazba, známá také jako **vodíkový můstek**, je nejsilnější z nevazebných interakcí. Může se uplatnit intermolekulárně, ale i v rámci dvou částí jedné molekuly. Vodíková vazba vzniká obvykle tehdy, je-li atom vodíku vázaný silně elektronegativním atomem, např. O nebo N, a druhý atom (v biopolymerech obvykle také O nebo N) má volný elektronový pár. Vysoká elektronegativita prvního atomu způsobí posun elektronů směrem k němu, takže na atomu H vzniká parciální kladný náboj $\delta+$, který může být přitahován záporným nábojem volného elektronového páru druhého atomu. Tyto vazby se uplatňují například ve vodě a v různých organických sloučeninách. Najdeme je ale také v nukleových kyselinách mezi nukleotidy antiparalelních řetězců DNA nebo mezi aminokyselinami v polypeptidových řetězcích (obr. 2.4), kde umožňují sestavit



Obr. 2.4 Příklady vodíkových můstků mezi aminokyselinami v polypeptidových řetězcích a mezi bázemi v DNA

C – cytozin, G – guanin, R – postranní řetězec

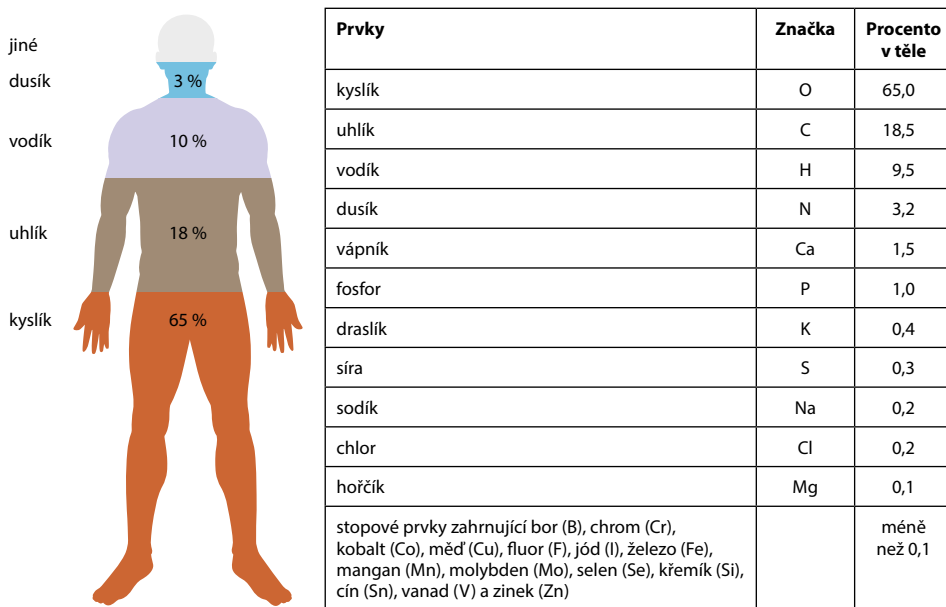
tyto biopolymery do složitých prostorových struktur. Vodíkové vazby jsou asi desetkrát silnější než van der Waalsovy síly, které k sobě přitahují molekuly ve většině kapalin.

Van der Waalsovy síly jsou přitažlivé síly mezi neutrálními molekulami. Jejich podstatou je vzájemné působení molekulových dipólů (které existují kvůli okamžitému krátkodobému nerovnoměrnému rozložení elektronů v molekule).

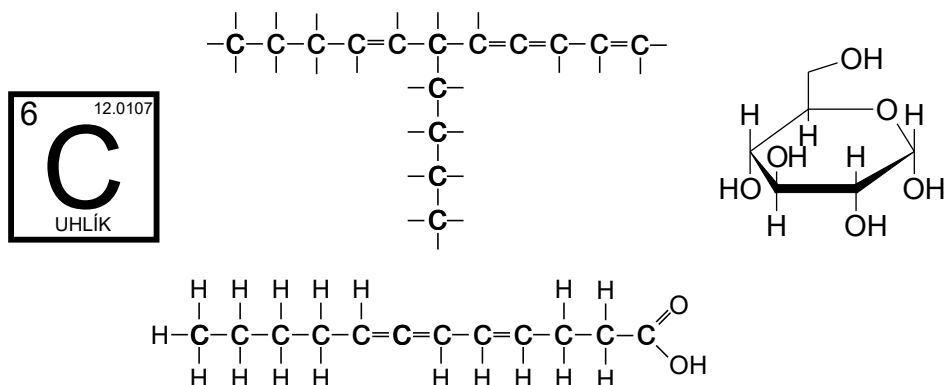
2.3 Biogenní prvky

Buňky živých systémů jsou složeny z relativně malého počtu různých druhů atomů, které nazýváme **biogenní prvky**. Podle podílu výskytu a důležitosti pro živý organismus je můžeme rozdělit na **makrobiogenní prvky – makroelementy** a **mikrobiogenní (stopové) prvky – mikroelementy**. Z makrobiogenních prvků lze ještě vyčlenit tzv. **základní makrobiogenní prvky**, což je následujících šest prvků – uhlík, vodík, kyslík, dusík, fosfor a síra. Tyto prvky mají nenahraditelné role v organismu, neboť jsou základními stavebními jednotkami molekul tvořících proteiny, nukleové kyseliny, polysacharidy a lipidy.

Z hlediska množství se z devadesáti přirozeně se vyskytujících prvků na Zemi pouze dvanáct (C, H, O, N, P, S, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cl) vyskytuje v živých systémech ve větším než stopovém množství (0,01 % nebo více), a představují tedy makrobiogenní prvky. Z těchto 12 prvků tvoří první čtyři (uhlík, vodík, kyslík a dusík) celkem 96,5 % hmotnosti lidského těla (obr. 2.5). **Mikrobiogenní prvky**, jako například Cu, Zn, Mn, Mo, Cr, B, Co, F, I, Se a Si, jsou v malém množství nezbytné pro enzymatické a katalytické děje a obecně správnou funkci řady biopolymerů, ve velkém množství jsou obvykle pro organismy toxické.



Obr. 2.5 Procentuální zastoupení prvků v lidském těle

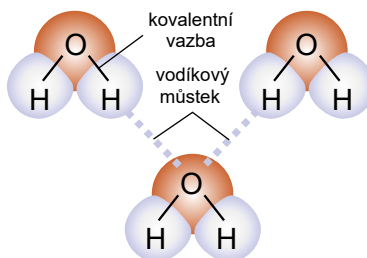


Obr. 2.6 Díky čtyřem kovalentním vazbám může uhlík vytvářet tvarově rozmanité molekuly

Kostra biomolekul, které se nacházejí v buňkách a ze kterých jsou buňky tvořeny, je vystavěna převážně z **atomů uhlíku** navázaných na jiné atomy uhlíku nebo na atomy kyslíku, dusíku, vodíku, síry a fosforu, tedy základních makrobiogenních prvků. Tato vazba je možná díky **čtyřem kovalentním vazbám** (obr. 2.6), které mohou čtyřřazné atomy uhlíku tvořit. Atomy uhlíku se mohou spojit i s jiným uhlíkovým atomem vysoce stabilní kovalentní vazbou C-C. Takto může uhlík vytvářet velké a rozvětvené molekuly bez omezení velikosti. Výsledkem jsou různé tvary těchto molekul: přímé řetězce, větvené řetězce nebo kruhy a závit. Takové sloučeniny uhlíku se nazývají organické molekuly a jejich studiem se zabývá obor **organická chemie**.

2.4 Voda

Voda pokrývá přibližně 71 % zemského povrchu a není bez zajímavosti, že představuje také 70 % hmotnosti buňky. Všechny chemické reakce uvnitř buňky probíhají ve vodném prostředí. Chemický vzorec vody (H_2O) udává, že každá jeho molekula obsahuje jeden atom kyslíku a dva atomy vodíku, které jsou spojeny **polární kovalentní vazbou**. Atomy vodíku svírají s atomem kyslíku úhel $104,45^\circ$. Atom kyslíku má mnohem vyšší elektronegativitu (své elektrony drží pevněji než většina ostatních prvků), takže i v molekule vody si atom kyslíku zachovává parciální záporný náboj, zatímco atomy vodíku takto získávají parciální kladný náboj (viz výše). To dává molekule vody



Obr. 2.7 Molekuly vody

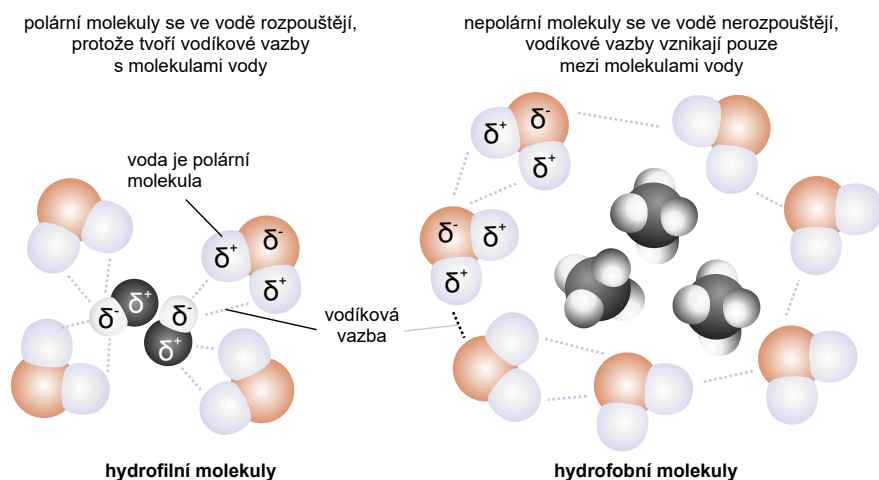
elektrický dipólový moment, a je proto klasifikována jako **polární molekula**. S jinými molekulami vody se váže prostřednictvím **vodíkových můstků** (obr. 2.7). Díky své polaritě může molekula vody v kapalném nebo pevném stavu vytvořit až čtyři vodíkové můstky se sousedními molekulami.

2.5 Hydrofilní a hydrofobní molekuly

Vzhledem k polární povaze svých molekul je voda dobré **polární rozpouštědlo**. Živé systémy jsou na polárních vlastnostech vody zcela závislé a v samotné buňce mají eminentní význam: ve vodě se rozpouští mnoho solí a hydrofilních organických molekul. Voda také rozpouští mnoho plynů, jako je kyslík nebo oxid uhličitý. Biopolymery tvořící živé systémy – proteiny, DNA a polysacharidy – jsou ve vodě vzhledem ke svému náboji rozpustné.

Látky, které se ve vodě dobře rozpouštějí, označujeme jako **hydrofilní**. Jsou složeny z iontů nebo polárních molekul, které přitahují molekuly vody vlivem elektrických nábojů. Molekuly vody tak obklopují ionty nebo polární molekuly a převádějí je do roztoku. Příkladem iontových sloučenin může být chlorid sodný, který je ve vodě rozpustný, protože molekuly vody jsou svými parciálními náboji přitahovány ke kladnému (Na^+) nebo zápornému (Cl^-) náboji iontů. Na druhou stranu polární látky, jako je třeba močovina, jsou ve vodě rozpustné ve spojitosti s tvorbou vodíkových můstků s okolními molekulami vody.

Mnoho organických látek (např. tuky a oleje, uhlovodíky, které obsahují více vazeb obecně) je ve vodě nerozpustných, tj. **hydrofobních**. Hydrofobní molekuly obsahují převahu nepolárních vazeb, molekuly vody nejsou k takovým molekulám přitahovány. Nemají tendenci je obklopuvat tak jako hydrofilní molekuly, nepřevádějí je do roztoku, a jsou proto ve vodě nerozpustné (obr. 2.8). Hydrofilní, resp. hydrofobní interakce mezi biopolymery nebo jejich částmi a molekulami vody určují do značné míry prostorové uspořádání proteinů nebo konformaci DNA.



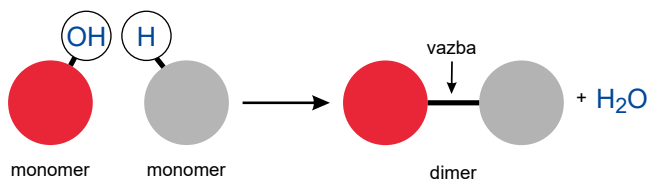
Obr. 2.8 Hydrofilní a hydrofobní molekuly

2.6 Biopolymery

Všechny organické molekuly jsou v buňce syntetizovány ze souboru malých jednoduchých sloučenin, na které se zase zpětně odbourávají. Čtyři hlavní třídy těchto malých organických molekul jsou nukleotidy, aminokyseliny, sacharidy a mastné kyseliny. **Biologické polymery** neboli **biopolymery** jsou nukleové kyseliny, proteiny, sacharidy a lipidy, které se skládají z **monomerů** těchto malých organických molekul spojených dohromady. Monomerem v obecném slova smyslu jsou molekuly, které mohou reagovat s dalšími molekulami monomerů za vzniku většího polymerního řetězce v procesu zvaném **polymerace** (obr. 2.9).

Polymerací tak z monosacharidů vznikají polysacharidy, aminokyseliny jsou stavebními jednotkami proteinů, nukleotidy tvoří nukleové kyseliny a mastné kyseliny tvoří lipidy/membrány. Biopolymery obecně vznikají tak, že k rostoucímu konci řetězce se v **kondenzační reakci** přidává další podjednotka monomeru za uvolnění jedné molekuly vody. Zpětná reakce (**hydrolýza**) vodu zase spotřebovává. Lipidy do tohoto jednoduchého klasického vztahu monomer-polymer nepatří, protože jsou tvořeny alkoholem a mastnými kyselinami (tab. 2.1).

Jestliže 70 % hmotnosti buňky představuje voda, biopolymery zaujímají téměř celých zbývajících 30 %: proteiny přibližně 15 %, RNA 6 %, DNA 1 %, polysacharidy 2 % a fosfolipidy 2 %. Na malé molekuly a ionty zůstávají přibližně 4 % hmotnosti buňky.



Obr. 2.9 Tvorba polymerů z monomerů kondenzační reakcí

Tab. 2.1 Monomery a polymery

Biopolymery	Monomery	Polymery nebo větší molekuly	Typ vazby
sacharidy	monosacharidy	polysacharidy	glykosidická
lipidy	mastné kyseliny	triacylglyceridy	esterová
proteiny	aminokyseliny	polypeptidy	peptidová
nukleové kyseliny	nukleotidy	polynukleotidy	fosfodiesterová

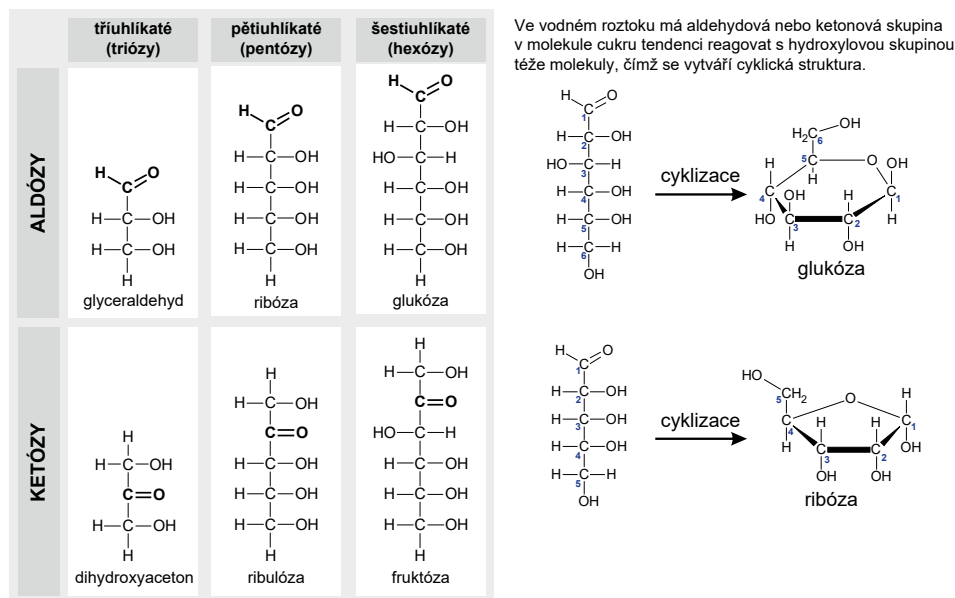
2.6.1 Sacharidy

Sacharidy zastávají v živých organismech celou řadu důležitých funkcí. Jako polysacharidy slouží k **ukládání energie** (např. škrob a glykogen) nebo jsou **strukturními složkami** v buňce (např. celulóza u rostlin a chitin u členovců). Například pětiuhlíkatý

monosacharid **ribóza** je důležitou součástí koenzymů (látky nebiřkovinné povahy, které tvoří součást složených enzymů) a jako součást ribonukleotidů tvoří také cukr-fosfátovou kostru ribonukleové kyseliny (RNA). Příbuzná deoxyribóza je součástí nukleotidů tvořících cukr-fosfátovou kostru dvoušroubovicové deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Sacharidy a jejich deriváty zahrnují mnoho dalších důležitých biomolekul, které hrají klíčovou roli v imunitním systému, srážení krve, ontogenezi apod.

Nejjednodušší sacharidy se nazývají **monosacharidy** a jsou složené z atomů uhlíku (C), vodíku (H) a kyslíku (O), obvykle s poměrem atomů vodíku a kyslíku 2 : 1 (jako ve vodě), a tedy s empirickým vzorcem $(\text{CH}_2\text{O})_n$, kde $n = 3-8$. Navíc mohou monosacharidy existovat jako **optické izomery** ve formě D a L, které představují své zrcadlové obrazy. Většina monosacharidů je odvozena od D-řady. Pokud se v monosacharidech vyskytuje aldehydová skupina, nazývají se **aldózy**, pokud ketonová (oxo) skupina, jsou to **ketózy**. Ve vodném prostředí mají monosacharidy tendenci vytvářet **cyklické struktury** (obr. 2.10).

Cyklické monosacharidy se šestičlenným kruhem, které jsou odvozené od pyranu, se označují jako **pyranózy**. Podobné sacharidy s pětičlenným kruhem jsou podle furanu označovány jako **furanózy**. Cyklické formy glukózy a ribózy jsou tedy **glukopyranóza** a **ribofuranóza**. Při vzniku cyklické formy monosacharidů se stává uhlíkový atom karbonylové skupiny chirálním a na něm vzniklá **hydroxylová skupina** může vůči ostatním substituentům na kruhu zaujmout dvojí orientaci, označovanou jako alfa nebo beta. 2'-deoxy-beta-D-ribofuranóza je potom deoxyribóza, která je součástí nukleotidů, základních stavebních jednotek DNA. Biologicky významným **monosacharidem** je určité **glukóza**, která představuje pro buňku důležitý zdroj energie. Glukóza je metabolizována řadou chemických reakcí v procesu označovaném **glykolýza**. Této metabolické dráhy se účastní mnoho enzymů a vzniká řada významných metabolických



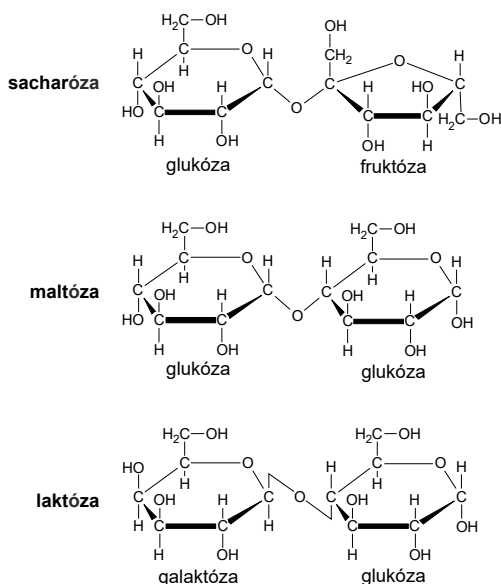
Obr. 2.10 Přehled nejčastějších monosacharidů

meziproduktů. Monosacharidy se díky kovalentním glykosidovým vazbám spojují za vzniku disacharidů, oligosacharidů a polysacharidů.

Disacharidy jsou cukry, které vznikají spojením dvou monosacharidů **glykosidovou vazbou**. Stejně jako monosacharidy jsou disacharidy jednoduché cukry rozpustné ve vodě. Nejběžnějšími příklady jsou **sacharóza** (glukóza + fruktóza), **laktóza** (galaktóza + glukóza) a **maltóza** (glukóza + glukóza) (obr. 2.11).

Oligosacharidy jsou krátké polymery obsahující malý počet (obvykle tři až deset) monosacharidových jednotek. Oligosacharidové řetězce jsou často spojeny s lipidy nebo s kompatibilními postranními řetězci aminokyselin pomocí N- nebo O-glykosidových vazeb v rámci **post-translačních modifikací proteinů** (viz kap. 8.7). Vzniklé molekuly označujeme jako **glykolipidy** a **glykoproteiny**. Tyto zajišťují mnoho důležitých buněčných funkcí včetně rozpoznávání buněk v imunitních reakcích nebo determinace krevních skupin systému AB0.

Jednoduché **polysacharidy** tvořené řetězci monosacharidů jsou buňkou využívány jako dlouhodobé zásobárny energie. U živočichů plní tuto úlohu větvený polymer glukózy – **glykogen**, u rostlin je to **škrob**. Jedna molekula glykogenu se skládá z mnoha molekul glukózy (až 120 000 molekul glukózy), které jsou navzájem spojeny **alfa-1,4-glykosidovými vazbami**. Vždy po 8–12 jednotkách se však ještě nachází větvení pomocí **alfa-1,6-glykosidové vazby**. Výsledkem je bohaté větvení molekul glykogenu. Průměrný člověk má v zásobě cca 250–400 g glykogenu (jednu třetinu v játrech, dvě třetiny ve svazech). Polysacharid **celulóza** se nachází v buněčných stěnách rostlin a je nejhojnější organickou sloučeninou na naší planetě. Jednotlivé glukózové jednotky jsou spojeny **beta-1,4-glykosidovou vazbou** a tvoří dlouhé nerozvětvené řetězce, které jsou zcela nerozpustné ve vodě. Většina živočichů včetně člověka nemá enzymy, které by dokázaly rozštěpit beta-1,4-glykosidové vazby mezi jednotlivými glukózovými



Obr. 2.11 Přehled nejčastějších disacharidů

jednotkami. Proto je pro ně celulóza nestravitelná a v potravě tvoří vlákninu, která prochází nestrávená trávicím traktem. Polysacharid **chitin** tvoří strukturní složku koster hmyzu a hub.

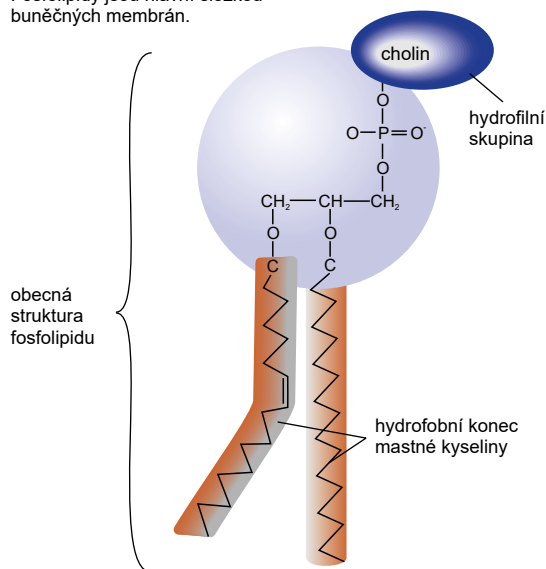
2.6.2 Mastné kyseliny a lipidy

Mastnými kyselinami se obvykle rozumí vyšší **monokarboxylové kyseliny**. Obsahují osm a více atomů uhlíku, typicky se sudým počtem uhlíkových atomů. Nejčastější jsou kyseliny s délkou C16 (kyselina palmitová) a C18 (kyselina stearová). Mastné kyseliny dělíme na **nasycené** a **nenasycené** podle přítomnosti dvojné vazby/vazeb. Například nenasyčená kyselina C18 s jednou dvojnou vazbou je kyselina olejová. Molekula mastné kyseliny se skládá ze dvou částí – **hydrofobní** a **hydrofilní**, nereaktivní a reaktivní, uhlovodíkového řetězce a karboxylové skupiny.

Lipidy tvoří skupinu chemicky i funkčně heterogenních látek, které jsou nerozpustné ve vodě (hydrofobní) a rozpustné v nepolárních rozpouštědlech, typicky ve své molekule obsahují alkoholy a mastné kyseliny. Lipidy dělíme na jednoduché a složené.

Jednoduché lipidy jsou například **acylglyceroly (glyceridy)**. Acylglyceroly jsou estery vyšších mastných kyselin a glycerolu. Podle počtu navázaných molekul mastných kyselin je dělíme na mono-, di- a triacylglyceroly, přičemž největší biologický význam

Fosfolipidy jsou hlavní složkou buněčných membrán.



Ve fosfolipidech jsou dvě hydroxylové skupiny glycerolu esterifikovány mastnou kyselinou, třetí hydroxylová skupina je vázána na zbytek kyseliny fosforečné a vznikající fosfát je dále esterifikován různými malými polárními molekulami, často obsahujícími skupinu -OH.

Obř. 2.12 Struktura glycerolfosfolipidu

mají triacylglyceroly, ve kterých jsou mastné kyseliny uloženy jako **energetická rezerva** (tuhé tuky a kapalné oleje).

Složené lipidy tvoří základní stavební prvek buněčných membrán (viz kap. 4.2). Řadíme mezi ně především **fosfolipidy** a **glykolipidy**. Složené lipidy obsahují kromě **hydrofobní** části i složku **hydrofilní**. Označují se proto jako polární lipidy, amfifilní nebo **amfipatické molekuly** a přirozeně mají ve vodném roztoku tendenci tvořit micely nebo dvojvrstvy v důsledku snahy o vytěsnění vody seskupením hydrofobních konců k sobě. Hydrofilní hlavičky směřují do roztoku.

Fosfolipidy dělíme na **glycerolfosfolipidy** a **sfigofosfolipidy**. V **glycerolfosfolipidech**, které jsou hlavní složkou buněčných membrán, jsou dvě hydroxylové skupiny **glycerolu** esterifikovány mastnými kyselinami a na třetí je navázán zbytek **kyseliny fosforečné**. Tento fosfát je esterifikován malými polárními molekulami (např. cholin, serin, etanolamin) (obr. 2.12). Tyto fosfolipidy potom označujeme jako fosfatidylcholin (nejčastější, označovaný také jako lecitin), fosfatidylserin nebo fosfatidyletanolamin. **Sfigofosfolipidy** obsahují místo glycerolu alkohol sfigosin, na který se vážou další složky. Sfigosin s navázanou mastnou kyselinou se nazývá **ceramid**. Nejvýznamnější podskupinou jsou **sfigomyeliny**, tvořené ceramidem s navázaným zbytkem kyseliny fosforečné a cholinem. Sfigomyeliny se vyskytují například v nervové tkáni.

Glykolipidy obsahují jeden nebo více monosacharidů. Tyto monosacharidy jsou glykosidovou vazbou napojené na molekuly mono- či diacylglycerolu nebo sfigosinu. Mezi glykolipidy řadíme **cerebrosidy** a **gangliosidy**. Cerebrosidy jsou tvořeny molekulou ceramidu s navázanou galaktózou. Vyskytují se zejména v bílé hmotě CNS. **Gangliosidy** jsou tvořeny ceramidem, na který je navázaný oligosacharid, obvykle galaktóza a glukóza. Vyskytují se v gangliích nervových buněk a šedé hmotě centrální nervové soustavy (CNS).

2.6.3 Nukleové kyseliny

Nukleové kyseliny jsou biopolymery, jejichž základními monomerními jednotkami jsou čtyři typy **nukleotidů**. Dvě hlavní třídy nukleových kyselin jsou **deoxyribonukleová kyselina** (DNA) a **ribonukleová kyselina** (RNA). Detailní popis jejich struktury a vlastností je uveden v kapitole 5.

2.6.4 Proteiny

Proteiny jsou biopolymery, které vznikají spojením velkého počtu 20 typů malých chemicky podobných monomerních podjednotek, označovaných jako **aminokyseliny**, pomocí peptidové vazby. Struktura a biologickým funkcím proteinů je věnována kapitola 3.

3 Proteiny a jejich funkce

Livia Eiselleová, Ondřej Slabý

3.1 Struktura proteinů

Proteiny tvoří většinu suché hmotnosti buňky, jsou jejími základními stavebními kameny a zajišťují také většinu jejích funkcí. Proteiny jsou **biopolymery**, jejichž základní stavební jednotkou jsou **aminokyseliny**. Liší se od sebe sekvencí aminokyselin, jejichž pořadí v proteinu je kódováno sekvencí nukleotidů v jejich genech. Lineární řetězec aminokyselin se nazývá **polypeptid**. Polypeptidové řetězce, které obsahují méně než 50 aminokyselin, se nazývají **peptidy**. Velikost většiny proteinů se pohybuje mezi 50 až 2000 aminokyselinových zbytků. Jednotlivé aminokyseliny jsou vzájemně spojeny **peptidovými vazbami**.

Většina proteinů se v buňce vyskytuje v počtu 1000 až 10 000 kopií, přičemž koncentrace jednotlivých druhů proteinů (na rozdíl od jejich genů) se mění podle aktuálních potřeb buňky v závislosti na regulaci exprese příslušného kódujícího genu a degradaci tohoto proteinu. Počet různých typů proteinů je významně vyšší, než je počet genů. Tato **diverzita proteinů** je umožněna **alternativním sestřihem** (viz kap. 7.7). Z přibližně 20 000 genů může vzniknout až 200 000 různých transkriptů, ze kterých může díky **post-translačním modifikacím** vzniknout ještě významně vyšší počet proteinů (viz kap. 8.7). Tyto post-translační modifikace mohou měnit fyzikální a chemické vlastnosti proteinu, jeho stabilitu a aktivitu a determinovat tak jeho funkci.

Proteiny často obsahují kromě řetězce aminokyselin, spojených peptidovými vazbami, i **nebílkovinnou část**, která jim umožňuje vykonávat určité specifické funkce (např. vázat kyslík a transportovat ho do tkání pomocí hemu v proteinu hemoglobinu). Podle typu neproteinové složky dělíme složené proteiny na:

- glykoproteiny – obsahující glykosidicky vázaný sacharid,
- metaloproteiny – obsahující ionty kovů (Fe, Cu), například feritin nebo transferin,
- chromoproteiny – obsahující jako prostetickou skupinu pigment, například hemoglobin, cytochromy či myoglobin,
- nukleoproteiny – obsahující navázané nukleové kyseliny,
- lipoproteiny – obsahující lipidy.

Jednotlivé proteiny se mohou také dále spojovat do **složitějších proteinových komplexů**.

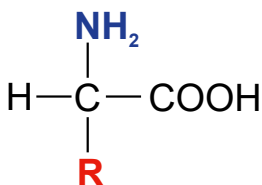
Strukturu proteinů popisujeme na několika úrovních a její znalost je nezbytná pro pochopení jejich funkce.

3.1.1 Aminokyseliny

Základními stavebními jednotkami proteinů jsou **aminokyseliny**. Nejjednodušší aminokyselina se nazývá **glycin**. Byla pojmenována podle své sladké chuti (*glyko* – „cukr“) a zároveň patří k prvním aminokyselinám, které byly izolovány a popsány. **Proteinogenních aminokyselin**, tedy těch, které jsou kódovány genetickým kódem

a vyskytují se v proteinech, je pouze 20 (případně 22, počítáme-li **selenocystein** a **pyrolyzin**). Proteinogenní aminokyseliny se připojují k peptidovému řetězci v průběhu translace (viz kap. 8).

Aminokyseliny jsou organické sloučeniny, které obsahují **amino** ($-\text{NH}_2$) a **karboxylovou** ($-\text{COOH}$) funkční skupinu. Každá aminokyselina obsahuje centrální atom uhlíku (C), nazývaný **alfa-uhlík**, na který je navázána aminoskupina a karboxylová skupina. Zbývající dvě vazby atomu α -uhlíku jsou zpravidla tvořeny atomem vodíku (H) a skupinou R (R = reziduum), která představuje **postranní řetězec** (obr. 3.1), jímž se od sebe jednotlivé aminokyseliny odlišují.



Obr. 3.1 Obecný vzorec aminokyseliny
R – postranní řetězec

Protože alfa-uhlík je u aminokyselin asymetrický (jedinou výjimku tvoří glycin), jsou všechny aminokyseliny chirální molekuly. To znamená, že existují ve dvou opticky aktivních asymetrických formách – tzv. **enantiomerech**, které jsou navzájem zrcadlovými obrazy (**D-izomery** a **L-izomery**).

Aminokyseliny obsažené v proteinech mají výlučně **L-konfiguraci**.

Aminokyseliny můžeme dále klasifikovat podle chemických vlastností jejich postranního řetězce. Ten může být kyselý nebo zásaditý, polární nebo nepolární, pozitivně nebo negativně nabitý. Jedinečné vlastnosti aminokyselin jim propůjčují právě postranní řetězce a jsou tak základem všech rozmanitých funkcí a variability proteinů (obr. 3.2).

Aminokyselina	Postranní řetězec	Aminokyselina	Postranní řetězec
asparagová kys.	Asp D negativní	alanin	Ala A nepolární
glutamová kys.	Glu E negativní	glycin	Gly G nepolární
arginin	Arg R pozitivní	valin	Val V nepolární
lyzin	Lys K pozitivní	leucin	Leu L nepolární
histidin	His H pozitivní	izoleucin	Ile I nepolární
asparagin	Asn N polární bez náboje	prolin	Pro P nepolární
glutamin	Gln Q polární bez náboje	fenylalanin	Phe F nepolární
serin	Ser S polární bez náboje	methionin	Met M nepolární
treonin	Thr T polární bez náboje	tryptofan	Trp W nepolární
tyrozin	Tyr Y polární bez náboje	cystein	Cys C nepolární
		selenocystein	Sec U nepolární

POLÁRNÍ AMINOKYSELINY

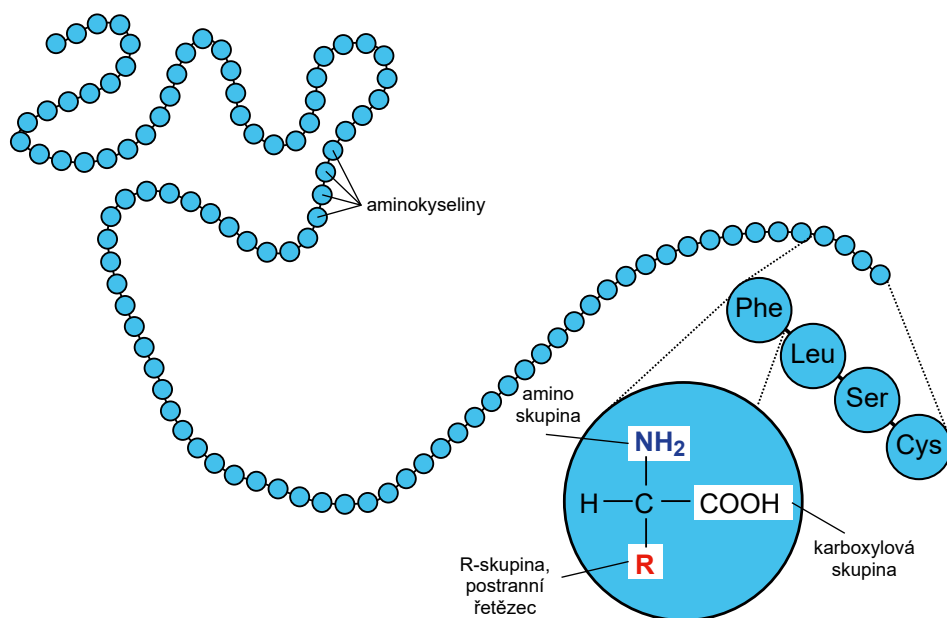
NEPOLÁRNÍ AMINOKYSELINY

Obr. 3.2 Rozdělení aminokyselin, které se nacházejí v proteinech eukaryot (jsou uvedeny třípísmenné i jednopísmenné symboly)

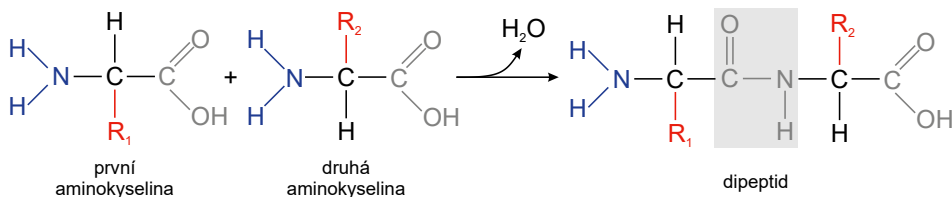
3.1.2 Primární struktura proteinů a peptidová vazba

Primární strukturou proteinů se rozumí lineární posloupnost aminokyselin spojených **peptidovou vazbou** v polypeptidovém řetězci (obr. 3.3). Sekvence proteinu se dle konvence uvádí vždy ve směru od N-konce k C-konci. Každý typ proteinu se vyznačuje jedinečným pořadím aminokyselin v jeho polypeptidovém řetězci.

Peptidová vazba (obr. 3.4) je kovalentní chemická vazba spojující dvě sousední aminokyseliny mezi C1 (uhlíkem číslo jedna) jedné a N2 (dusíkem číslo dvě) druhé aminokyseliny. Jedna aminokyselina ztrácí vodík a kyslík ze své karboxylové skupiny (COOH) a druhá ztrácí vodík ze své aminoskupiny (NH₂). Výsledkem této reakce je uvolněná molekula vody (H₂O) a dipeptid, tedy dvě aminokyseliny spojené peptidovou vazbou (-CO-NH-). Tato vazba se tvoří v procesu translace a je katalyzována velkou ribozomální podjednotkou (viz kap. 8.4).



Obr. 3.3 Primární struktura proteinů – sekvence aminokyselin v polypeptidovém řetězci
Cys – cystein, Leu – leucin, Phe – fenylalanin, Ser – serin; R – postranní řetězec



Obr. 3.4 Peptidová vazba

R₁, R₂ – postranní řetězce

Při tvorbě peptidové vazby dochází ke spotřebě energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP). Na druhou stranu lze peptidovou vazbu přerušit hydrolýzou (přidáním vody). V buňkách je tento proces obvykle katalyzován enzymy známými jako **proteázy**.

Každý protein má svoje **prostorové uspořádání (konformaci)** určeno pořadím aminokyselin ve svém polypeptidovém řetězci a podílí se něm především slabé nevalenzné interakce mezi jednotlivými částmi jeho molekuly. Kovalentní vazby v biopolymerech, včetně proteinů, totiž umožňují otáčení spojených atomů, a polymer je tak značně ohebný. Protein tak může nabývat neomezený počet konformací podle toho, jak se řetězec ohýbá vlivem tepelné energie. Tvar proteinů vymezují **slabé nevalenzné interakce**, především vodíkové můstky, mezi různými částmi jeho molekuly. Dostatečný počet nekovalentních interakcí pak umožní vznik stálé **konformace**.

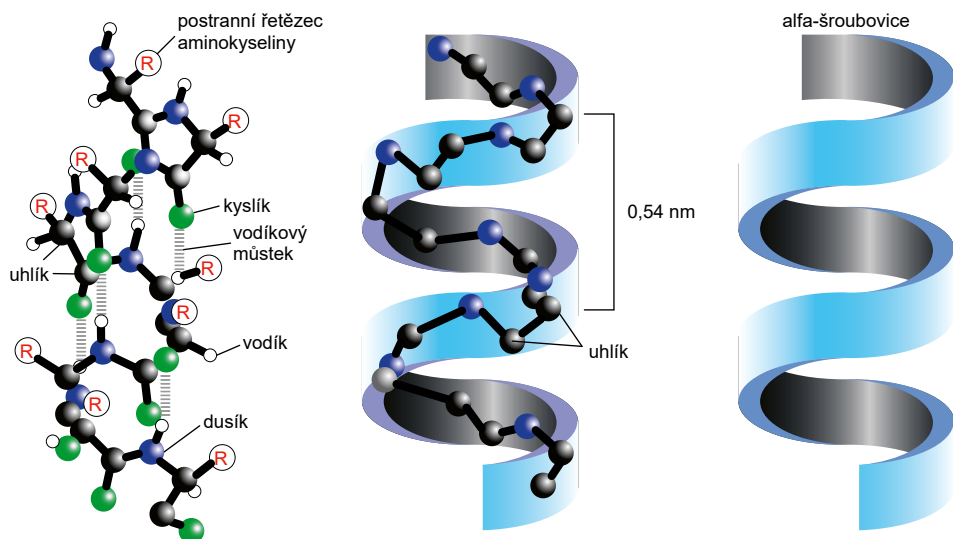
Biologická aktivita (funkce) většiny proteinů spočívá v jejich jedinečné a **stálé konformaci**. Po změně konformace přerušением slabých nevalenzných interakcí se ztrácí také funkce proteinu, tento proces označujeme jako **denaturace** a lze ho docílit pomocí některých rozpouštědel (např. močoviny) nebo zahřátím na dostatečně vysokou teplotu. Po odstranění rozpouštědla nebo ochlazením může protein opět **renaturovat** do své původní konformace. Správnému prostorovému skládání proteinů napomáhá skupina proteinů, které označujeme jako **molekulární chaperony** (viz kap. 8.6).

3.1.3 Sekundární struktura proteinů

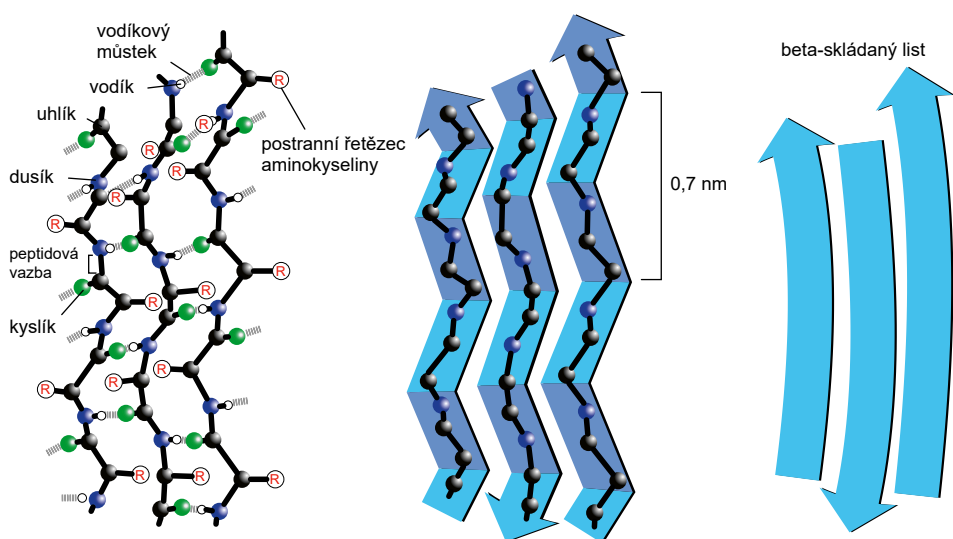
Při srovnání trojrozměrných struktur řady různých proteinů lze, i přes jejich prostorovou jedinečnost, vyzorovat dva základní, neustále se opakující motivy uspořádání. Tyto strukturální motivy jsou tak časté, protože jsou dány **vodíkovými můstky mezi skupinami N-H a C=O v polypeptidové kostře** a nezahrnují interakce postranních řetězců aminokyselin. Definují **sekundární strukturu** proteinů a lze je spolehlivě předpovědět z primární struktury proteinů. Dva základní motivy sekundární struktury proteinů jsou **alfa-šroubovice (helix)** a **beta-skládaný list**, pozorovat ale můžeme i méně obvyklé beta-závity a omega-smýčky. Prvky sekundární struktury se obvykle spontánně vytvářejí jako mezistupeň před složením proteinu do jeho plné trojrozměrné terciární struktury.

Ve struktuře známé jako **alfa-šroubovice** (obr. 3.5) je řetězec proteinu stočen kolem sebe sama do pravotočivé spirály (helix) a vytváří **rigidní válec**. Vodíkový můstek vzniká mezi každou čtvrtou peptidovou vazbou a spojuje N-H jedné a C=O druhé peptidové vazby. Délka jednoho závitu šroubovice je rovna 3,6 aminokyselinových zbytků. Strukturu alfa-helixu nalezneme například u vláknitých proteinů (keratinů) vyskytujících se v kůži nebo v proteinech svalových buněk. Časté jsou také u membránových proteinů, kdy alfa-helixy s nepolárními postranními řetězci představují část proteinu procházející lipidovou dvojvrstvou. Některé páry alfa-helixů se ovíjejí okolo sebe navzájem a vytvářejí stabilní strukturu zvanou **svinuté klubko**. Ovíjení je způsobeno proužkem nepolárních hydrofobních aminokyselin na obou řetězcích, které spolu vzájemně interagují, aby byly odvráceny od kontaktu s vodným prostředím.

Naproti tomu **beta-skládaný list** (obr. 3.6) představuje sousedící polypeptidové řetězce, které mohou být uspořádány paralelně (mají stejnou orientaci) nebo antiparalelně (každý úsek má vůči svým sousedům opačnou orientaci); uspořádané řetězce tak připomínají list papíru složený do harmoniky. Tento strukturální útvar je umožněn vodíkovými můstky mezi peptidovými vazbami sousedních řetězců.



Obr. 3.5 Sekundární struktura proteinů – motiv alfa-šroubovice (upraveno podle Alberts B et al. *Molecular Biology of the Cell*, 2015)



Obr. 3.6 Sekundární struktura proteinů – motiv beta-skládaného listu (upraveno podle Alberts B et al. *Molecular Biology of the Cell*, 2015)

3.1.4 Terciární struktura proteinů

Terciární strukturu charakterizují především další intramolekulární slabé interakce (vodíkové můstky, iontové vazby a van der Waalsovy síly) mezi **postranními řetězci aminokyselin**, které určují **trojrozměrné uspořádání celého peptidového řetězce**. V rámci terciární struktury proteinů se střídají základní motivy sekundární struktury – alfa-

-šroubovice, beta-skládané listy a další atypické smyčky a motivy, které jsou mezi nimi. Terciární struktura může být dále stabilizována také kovalentními vazbami (např. vazbou S-S – tzv. **disulfidovým můstkem**) mezi postranními řetězci aminokyselin.

Podle celkového prostorového uspořádání rozlišujeme dvě základní proteinové struktury. Jednak je to struktura **globulární** (sféroproteiny, např. albumin), která má tvar klubka a skládá se do kompaktního tvaru umožňujícího zabalení hydrofobních částí molekuly dovnitř její struktury. Postranní řetězce polárních aminokyselin se snaží zdržovat pohromadě na vnější straně proteinu, kde mohou interagovat s vodou. Taková struktura je proto rozpustná ve vodě. Příklady globulárních proteinů mohou být třeba enzymy. Druhým typem je struktura **fibrilární** (skleroproteiny, např. myozin), která má vláknitou podobu a je ve vodě nerozpustná. Příkladem fibrilárních proteinů jsou kolagen či keratin, vyskytující se v chlupech, kůži či nehtech.

Jednotlivé části polypeptidového řetězce mohou navíc zaujímat svoji konformaci nezávisle na zbytku molekuly. Tyto oblasti v rámci struktury proteinu označujeme jako **proteinové domény**. Domény jsou obvykle 50 až 350 aminokyselin dlouhé a představují jakési modulární jednotky, z nichž jsou tvořeny větší proteiny.

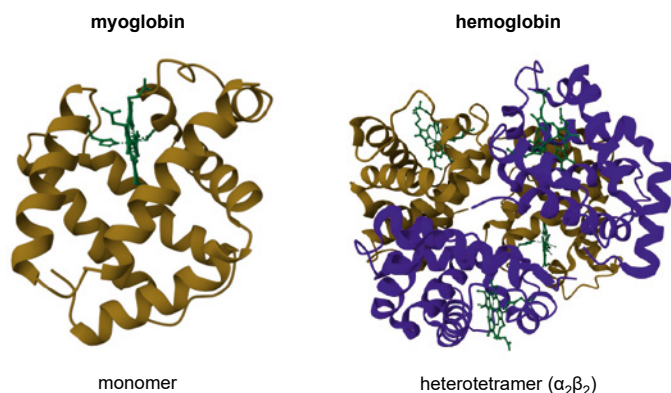
3.1.5 Kvarterní struktura proteinů

O kvarterní struktuře hovoříme tehdy, je-li protein tvořen z více nezávislých polypeptidových řetězců. Ne všechny proteiny proto mají kvarterní strukturu. Prostorové uspořádání nezávislých polypeptidových řetězců umožňuje jejich vzájemné spojení nekovalentními interakcemi. Specifická oblast na povrchu proteinu, která interaguje s jinou molekulou prostřednictvím nekovalentních vazeb, se nazývá **vazebné místo**. Proteiny obsahují vazebná místa pro řadu velkých i malých molekul. V rámci proteinových komplexů se každý nezávislý polypeptidový řetězec označuje jako **proteinová podjednotka**. Kvarterní struktura proteinu je potom prostorové uspořádání těchto podjednotek.

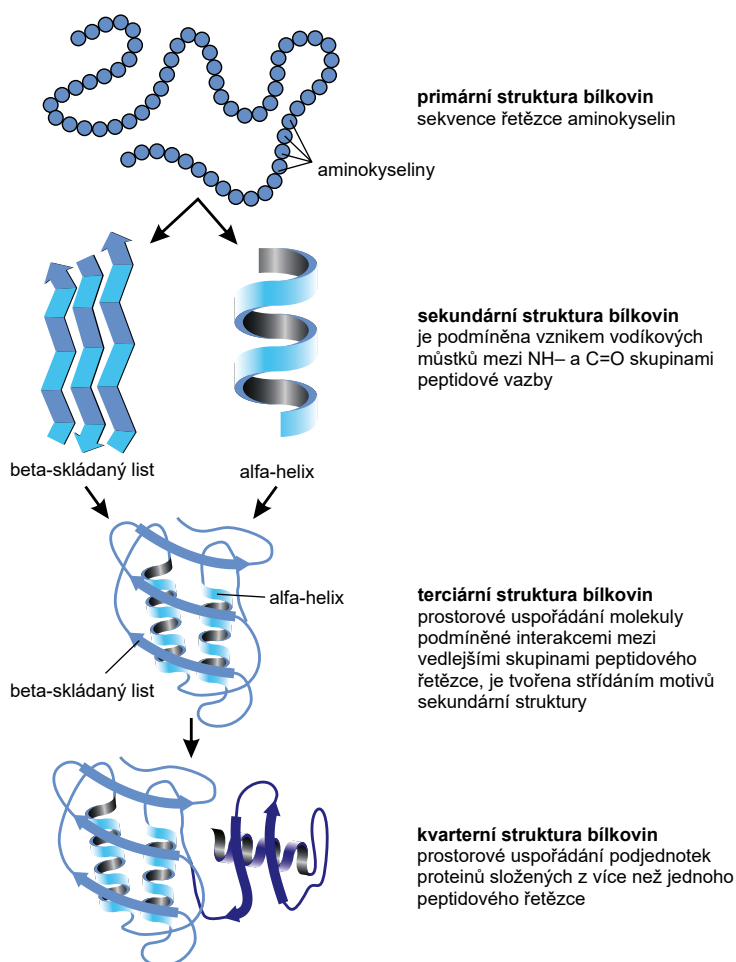
Rozdělení na proteinové podjednotky je **evolučně výhodnější** než existence jednoho dlouhého řetězce, protože umožňuje lepší adaptaci sestavováním existujících podjednotek v nové funkční celky. Proteiny se skládají z podjednotek buď odlišných (heteromery), nebo shodných (homomery). Interakce jednotlivých podjednotek zajišťují specifická vazebná místa na jejich povrchu cestou slabých nekovalentních interakcí, především vodíkových můstků. Příkladem proteinového komplexu je například transportní protein červených krvinek **hemoglobin** (obr. 3.7). Běžný hemoglobin dospělého člověka (adult hemoglobin – HbA) se skládá ze čtyř podjednotek – dvou alfa (α) a dvou beta (β). Každá podjednotka je tvořena bílkovinnou částí – globinem a prostetickou (nebílkovinnou) částí – hemem, a je schopna vázat jednu molekulu kyslíku. Naopak **myoglobin**, vyskytující se ve svalových buňkách, obsahuje pouze jednu hemovou skupinu a jeden globinový řetězec, a proto může transportovat jen jednu molekulu O₂. Kvarterní strukturu myoglobin vůbec nemá.

Jednotlivé úrovně struktury proteinů včetně základní charakterizace jsou shrnuty na [obrázku 3.8](#).

Jakmile se jednou vyvinul protein, který se složil do stálé konformace a měl užitečnou funkci, jeho struktura byla často v průběhu evoluce lehce pozměněna mutacemi v jeho genu a přizpůsobena novým funkcím. Takovéto skupiny proteinů, které mají



Obr. 3.7 Srovnání kvarterní struktury hemoglobinu a myoglobinu



Obr. 3.8 Strukturní organizace proteinů – shrnutí

společný evoluční původ, se nazývají **proteinové rodiny** (např. serinové proteázy: chymotrypsin, trypsin a elastáza). Proteinové rodiny mají často příbuzné funkce, což je dáno podobností v jejich sekvenci nebo struktuře.

3.2 Funkce proteinů

Proteiny zajišťují téměř všechny biologické funkce buňky. Jsou **strukturní složky**, které tvoří cytoskelet a mechanicky se podílejí na zpevnění a udržení tvaru buňky. V případě tkání tvoří proteiny extracelulární matrix a definují jejich vlastnosti (viz kap. 4.4 a 16). Proteiny jako **enzymy** katalyzují biochemické reakce nutné pro vytváření a rušení chemických vazeb a následně také udržení homeostázy a buněčného metabolismu. **Transportní proteiny** zajišťují transport molekul a iontů (např. hemoglobin je nosičem kyslíku a transferin přenáší železo). Proteiny také zajišťují různé druhy **pohybu**. Myozin a aktin umožňují pohyb živočichů, kinezin a dynein zase interagují s mikrotubuly a aktinovými vlákny a zabezpečují tak pohyb velkých molekul a organel uvnitř buňky. **Zásobní proteiny** vážou malé molekuly a ionty a vytvářejí tak jejich zásoby (např. železo se ukládá v játrech vazbou na protein feritin). Zvlášť důležitou funkcí proteinů je jejich **signální a komunikační funkce**. Proteiny fungují jako signální molekuly (hormony, růstové faktory) i jako receptory přijímající signál. Na udržení integrity tkání se podílejí **adhezivní proteiny**. Na realizaci **imunitní odpovědi** se podílejí protilátky a cytokiny. Kromě těchto několika příkladů existuje obrovské množství proteinů, které se nedají funkčně zařadit a v různých organismech vykonávají různé unikátní funkce.

3.2.1 Proteiny jako strukturní komponenty buňky a tkání

Uvnitř buňky vytvářejí proteiny buněčný **cytoskelet**, podílejí se na mechanické podpoře buňky, udržování jejího tvaru a zajišťování buněčného pohybu. Všechny tyto různorodé funkce jsou vykonávány pomocí tří typů cytoskeletálních proteinových vláken: **středních (intermediárních) filament, mikrotubulů a aktinových vláken**. Každá z těchto tříd proteinů má trochu jiné vlastnosti i funkce, a proto se podílí i na rozdílných buněčných dějích (detailně viz kap. 4.4).

Významnou roli plní strukturní proteiny také pro udržení **integrity tkání**. V rámci mezibuněčné tkáňové hmoty – **extracelulární matrix** se vyskytuje řada proteinů propůjčujících tkáním jejich specifické vlastnosti. Například **kolagen** je nejhojnějším proteinem mezibuněčné hmoty a u savců představuje čtvrtinu celkového množství všech proteinů v těle. Poskytuje pojivovým tkáním pevnost v tahu a odolnost vůči roztržení.

Elastiny zase propůjčují tkáním, jako jsou kůže, cévy nebo plíce, pevnost a schopnost se napínat a zase smršťovat (podrobně viz kap. 16.1).

3.2.2 Proteiny jako katalyzátory chemických reakcí – enzymy

Proteiny, které fungují jako biologické katalyzátory a urychlují chemické reakce, nazýváme **enzymy**. Naprostá většina metabolických procesů v buňce vyžaduje enzymovou katalýzu a enzymy katalyzují více než 5000 typů biochemických reakcí. Samotné

navázání enzymu na jinou molekulu nestačí, je potřeba zprostředkovat reakci, která umožňuje vytvářet či rušit kovalentní vazby v **substrátu** (molekule, která do reakce vstupuje) za vzniku **produktu** (chemicky modifikovaný výstup reakce). Bez enzymatické katalýzy by tato proměna substrátu na produkt nikdy neproběhla nebo by proběhla za dlouhou dobu. Enzymy stejně jako všechny chemické katalyzátory snižují aktivační energii a tím reakci urychlují. Molekula enzymu se vlastní reakcí nemění, ačkoli jeho aktivita může být ovlivněna jinými molekulami: **aktivátory** (zvyšujícími aktivitu enzymů) a **inhibitory** (snižujícími aktivitu enzymů). I když jsou enzymy hlavními katalyzátory chemických reakcí v živých systémech, nejsou jediné. Existuje ještě malý počet biologických katalyzátorů na bázi RNA, známých jako **ribozymy** (např. při katalýze sestřihu RNA), které působí samostatně nebo v komplexu s proteiny.

Enzymy se nejčastěji klasifikují do tříd podle typu reakce, kterou katalyzují (tab. 3.1). Název enzymu je potom odvozen od jeho substrátu nebo chemické reakce, kterou katalyzuje, přičemž vždy končí na -áza (laktáza, alkoholdehydrogenáza, DNA-polymeráza). Různé enzymy, které katalyzují stejnou chemickou reakci, se nazývají **izoenzymy**.

Specifita enzymů k jejich substrátu vyplývá z jejich jedinečné trojrozměrné struktury. Obvykle jsou enzymy proteiny globulární struktury o mnohem větší velikosti, než jsou jejich substráty. Každý enzym má **katalytické místo**, kde probíhá katalytická reakce, a místo, kam se váže substrát. Katalytickou aktivitu enzymu určuje konkrétní sekvence aminokyselin, obvykle asi dvě až čtyři aminokyseliny. Toto katalytické místo se nachází vedle jednoho nebo více **vazebných míst**, na které se váže substrát. Katalytické místo a vazebné místo společně tvoří **aktivní místo** enzymu. Prvním krokem enzymatické katalýzy je navázání substrátu. Při vazbě substrátu vzniká **komplex enzym-substrát**.

Tab. 3.1 Rozdělení enzymů

Klasifikace	Katalyzovaná reakce	Typ reakce	Enzymy
oxidoreduktázy	katalýza oxido/redukčních reakcí, přenos atomů H a O a elektronů z jedné molekuly na druhou	$AH + B \rightarrow A + BH$ (redukce) $A + O \rightarrow AO$ (oxidace)	dehydrogenáza, oxidáza
transferázy	přenos funkčních skupin (např. metyl-, acyl-, fosfo-) z jedné molekuly na druhou	$AB + C \rightarrow A + BC$	transamináza, kináza
hydrolázy	hydrolýza molekuly za vzniku dvou produktů	$AB + H_2O \rightarrow AOH + BH$	lipáza, amyláza, peptidáza
lyázy	nehydrolytické přidání nebo odstranění skupin ze substrátu štěpením vazeb C-C, C-N, C-O nebo C-S	$RCOCOOH \rightarrow RCOH + CO_2$ nebo $[X - A - B - Y] \rightarrow [A = B + X - Y]$	dekarboxyláza
izomerázy	intramolekulární přeskupení, např. izomerace	$AB \rightarrow BA$	izomeráza, mutáza
ligázy	spojení dvou molekul pomocí vytvoření nových vazeb C-O, C-S, C-N nebo C-C za současného štěpení ATP	$X + Y + ATP \rightarrow XY + ADP + Pi$	syntáza

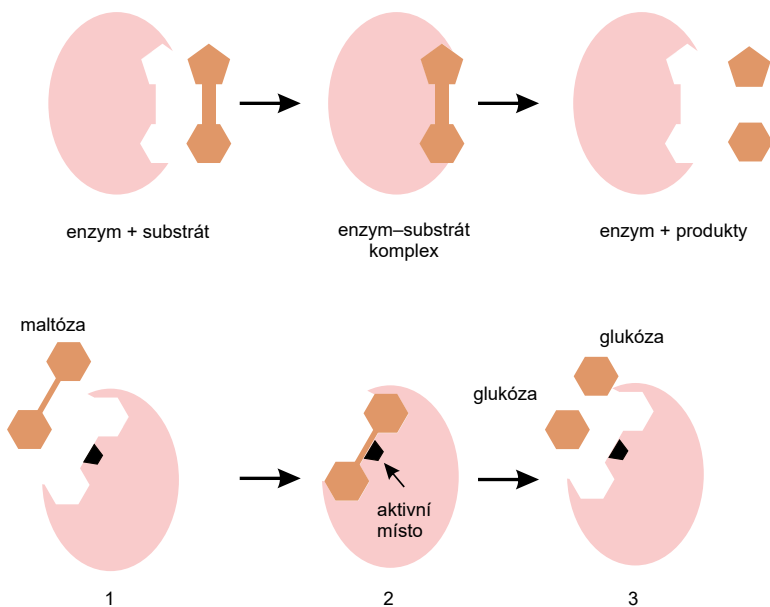
ADP – adenosindifosfát, ATP – adenosintrifosfát, Pi – volný fosfát

Specifičnost enzymů vysvětlil Emil Fisher v roce 1894 pomocí modelu „zámku a klíče“, kdy enzym i substrát do sebe zapadají díky komplementaritě svých prostorových uspořádání (obr. 3.9).

Některé enzymy vyžadují ke své aktivitě navázání nebilkovinných molekul zvaných **kofaktory**. Kofaktory mohou být různé chemické povahy. Anorganické kofaktory jsou například ionty kovů (železo a měď) a slouží ke stabilizaci substrátu. Organické kofaktory (např. flavin a hem) mohou být buď **koenzymy** (během reakce se uvolňují z aktivního místa enzymu), nebo **prostetické skupiny** (jsou pevně vázány na enzym). Některé koenzymy jsou odvozeny od vitaminů a organismus je neumí syntetizovat *de novo*.

Rychlost enzymových reakcí lze snížit jejich inhibicí a molekuly zodpovědné za tuto inhibici se nazývají **inhibitory**. Existuje několik typů inhibitorů. **Kompetitivní inhibitor** se strukturou podobá substrátu a soutěží (kompetují) se substrátem o aktivní místo enzymu. Kompetitivní inhibice se dá překonat vysokou koncentrací substrátu. Příkladem může být kompetitivní inhibice molekul etanolu a metanolu jako substrátů. **Nekompetitivní inhibitor** se váže na jiné místo enzymu než substrát. Substrát se tedy může vázat na enzym se svou obvyklou afinitou. Inhibitor však snižuje katalytickou účinnost enzymu. Na rozdíl od kompetitivní inhibice nelze nekompetitivní inhibici překonat vysokou koncentrací substrátu. **Ireverzibilní inhibitor** (také enzymový jed) trvale inaktivuje enzym tím, že ho chemicky modifikuje nebo se na něj kovalentně naváže. Příkladem takové inhibice je lék Aspirin, tj. kyselina acetylsalicylová a její vazba na cyklooxygenázu 1.

Nemoci způsobené nefunkčností enzymů se nazývají **enzymopatie**, které se v případě řady enzymů projevují jako vrozené metabolické vady. Typickým příkladem takové choroby je **fenylketonurie**, jejíž příčinou je inaktivační mutace v genu pro fenylalanin-hydroxylázu, která u zdravých jedinců metabolizuje fenylalanin na tyrozin.



Obr. 3.9 Model „zámku a klíče“

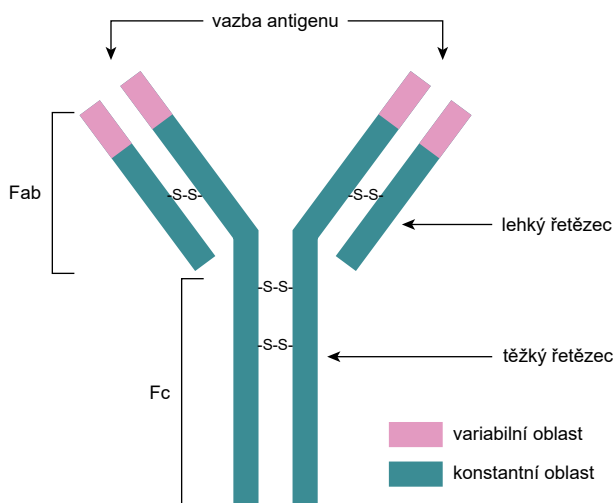
3.2.3 Proteiny jako informační molekuly – receptory a signální mediátory

Mezi klíčové funkce proteinů patří regulace buněčných procesů cestou vnitrobuněčné, a především mezibuněčné komunikace. Díky komunikaci získávají buňky informace ze svého okolí, což je v rámci mnohobuněčného organismu klíčové pro zabezpečení jeho integrity a homeostázy. Proteiny hrají v rámci buněčné signalizace obě role: mohou být **signálními molekulami** (např. hormony nebo růstové faktory), ale také molekulami signál přijímajícími, což jsou **receptory** (např. membránové nebo jaderné receptory). Principy buněčné komunikace je detailně popsány v kapitole 12.

3.2.4 Proteiny a jejich význam v imunitním systému

Proteiny mají zcela zásadní význam také ve fungování imunitního systému. Kromě řady cytokinů, receptorů a regulačních molekul imunitní odpovědi jde především o proteiny, které mají charakter protilátek neboli imunoglobulinů (Ig) rozpoznávajících a vázajících antigen. Popis funkce a role protilátek v imunitním systému naleznete v kapitole 23, zde se proto zaměříme pouze na strukturní popis molekuly imunoglobulinu a významu jeho jednotlivých částí.

Imunoglobuliny jsou velké proteiny se strukturou ve tvaru písmene Y (**obr. 3.10**), které jsou tvořeny B-lymfocyty a imunitní systém je používá k rozpoznání a neutralizaci vnějších a nebezpečných objektů, jako jsou patogenní bakterie nebo viry. Cíle, které protilátky rozpoznávají, jsou jedinečné molekuly odvozené z těchto patogenů a označujeme je jako **antigeny**. **Variabilní oblasti** molekuly imunoglobulinu představují tzv. **paratop** (obdoba zámku), který je specifický pro jeden konkrétní **epitop**



Obr. 3.10 Molekula imunoglobulinu

Fab fragment – fragment vázající antigen (antigen-binding fragment), Fc fragment – krystalizující fragment (fragment crystallizable) – část imunoglobulinu, kterou interaguje s buňkami, které mají příslušné receptory

(obdoba klíče) neboli strukturní motiv antigenu, což umožňuje přesné a komplementární spojení těchto dvou struktur. Daný vazebný mechanismus využívají protilátky na označení patogenu nebo infikované buňky. Toto označení vede k jejich rozpoznání dalšími složkami imunitního systému, případně může dojít přímo k jejich neutralizaci (např. zablokováním části viru, která je nezbytná pro infekci hostitelské buňky). **Konstantní oblast** v molekule protilátky obsahuje místa, která se podílejí na interakcích s dalšími složkami imunitního systému. Každá molekula imunoglobulinu je složena ze dvou identických **lehkých** a ze dvou **těžkých řetězců**, to znamená, že obě vazebná místa pro antigen jsou identická.

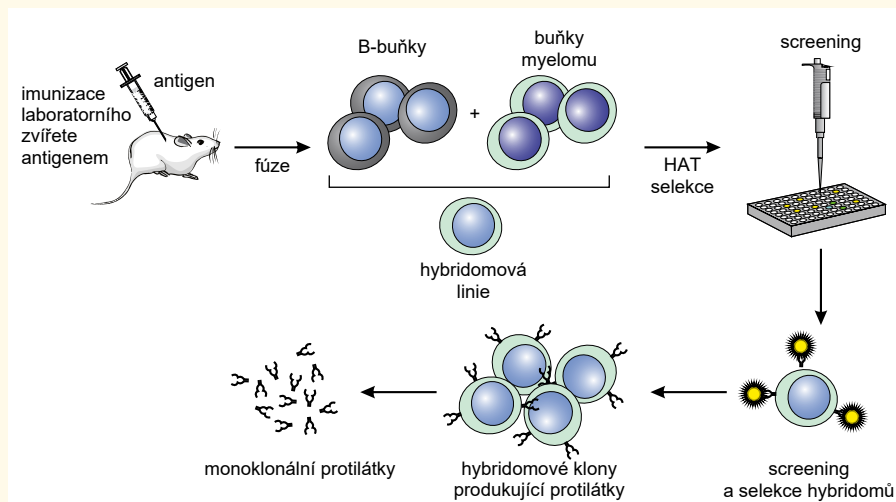
V dnešní medicíně mají protilátky široké uplatnění, a to jak v diagnostice, tak v léčbě. Používají se například v klinické imunologii, v terapii onemocnění, jako jsou například nádorová onemocnění, revmatická onemocnění nebo autoimunitní choroby (tzv. **imunoterapie** či **cílená léčba**). Využívají se rovněž v diagnostických testech určených k průkazu původců infekčních onemocnění, hormonů či toxinů. V humánní medicíně jsou používány například v testech na virovou hepatitidu, syndrom získané imunodeficiency (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS) nebo v těhotenských testech na přítomnost lidského choriového gonadotropinu (human chorionic gonadotropin – hCG).

Tento výčet představuje pouze několik vybraných příkladů. Protilátky se intenzivně využívají i v biomedicínském výzkumu. Základní metoda výroby monoklonálních protilátek je popsána v boxu 1.

BOX 1 VÝROBA PROTILÁTEK

Monoklonální protilátky (monoclonal antibodies – MAb) jsou chemicky identické imunoglobuliny, které pocházejí z jediného klonu B-lymfocyту a sdílejí schopnost specificky vázat konkrétní epitop. B-lymfocyty však mají omezenou životnost a selhává u nich klasická kultivace *in vitro*, a tím i možnost kontinuální produkce uvolňované protilátky. S řešením tohoto problému přišli Köhler a Milstein, kteří v roce 1975 zavedli do praxe **hybridomovou technologii**. Prvním krokem této metody je imunizace zvířete, kdy dochází ke kontaktu lymfocytů s antigenem, proti němuž mají být protilátky namířeny. Běžně je antigen opakovaně injektován do myši, dokud není dosaženo požadované imunitní odpovědi. Po úspěšné imunizaci je myš usmrcena a asepticky je jí odebrána slezina. Buňky sleziny jsou nejčastějším zdrojem B-lymfocytů. Podstatou hybridomové technologie je následně vytvoření hybridní linie vzniklé fúzí nádorových myelomových buněk a B-lymfocytů produkujících protilátky. Vzniklý **hybridom** získává potřebné vlastnosti rodičovských buněk – disponuje neomezeným replikačním potenciálem nádorové buňky a produkuje monoklonální protilátky se shodnou specificitou, jakou měl původní B-lymfocyt. Po fúzi s myelomovou linií se v médiu nachází kromě hybridomových buněk i nefúzované buňky, které je třeba eliminovat pomocí selekčního kultivačního média HAT. Následně se získané hybridomy velmi rychle množí za vzniku velkého množství klonů. Část buněčné populace ovšem nemusí produkovat protilátky. Nyní je potřeba spolehlivá identifikace a selekce klonů produkujících protilátky pomocí některé z běžně používaných metod, např. enzymové imunoanalýzy (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). Screening se běžně provádí co nejdříve po fúzi, což umožní rychlé klonování hybridomů. K odlišení

a klonování jednotlivých hybridomů produkujících monoklonální protilátky se nejčastěji používá metoda limitního ředění, kdy do mikrotitrační destičky naředíme suspenzi hybridomů tak, že na jednu jamku v destičce připadá pouze jedna hybridomová buňka, která je následně pomnožena. Tím je docíleno monoklonality produkovaných protilátek každým klonem.

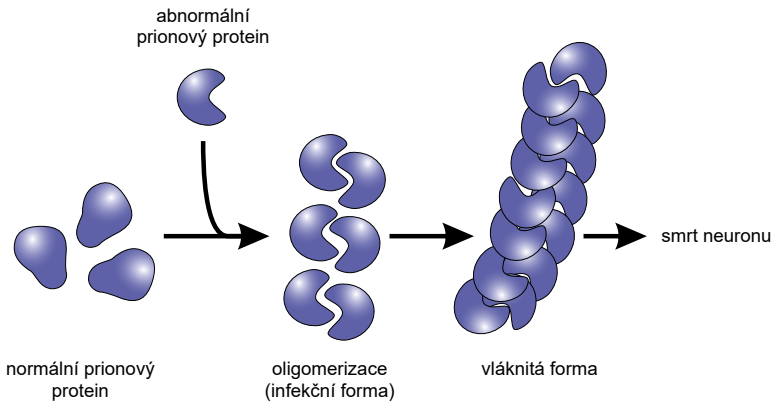


HAT – kultivační médium obsahující hypoxantin, aminopterin a tymin

3.2.5 Proteiny jako infekční agens – priony

Nervové buňky savců obsahují tzv. **prionové proteiny** (PrP, případně PrP^C pro normální buněčný protein), které se podílejí na správné funkci a výkonnosti dlouhodobé paměti. Prion PrP^{Sc} (prionový protein spojený se scrapii) představuje vadnou formu tohoto normálního proteinu, od kterého se odlišuje rozdílnou konformací (prostorovým uspořádáním). Důsledkem této změny konformace je mimořádná odolnost vůči různým fyzikálním vlivům, prakticky absolutní odolnost proti štěpným enzymům odklízějícím vadné proteiny a především **schopnost navazovat se na zdravé formy prionových proteinů a konvertovat je na svoji vadnou formu (obr. 3.11)**. Následkem je pak to, že se v buňce hromadí rostoucí shluky propojených vadných molekul prionových proteinů, kterých se buňka nedokáže zbavit, posléze je jimi zcela zaplněna a uhynie.

Prionovou teorii formuloval profesor **Stanley B. Prusiner** v roce 1982. Ten také poprvé použil slovo **prion** (odvozeno ze slov proteinaceous a infectious). Prionovou teorii Prusiner formuloval v souvislosti s hledáním původce Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby. Do objevu prionů bylo všeobecně akceptováno, že infekční nemoci může způsobovat pouze infekční organismus obsahující nukleovou kyselinu nesoucí genetickou informaci. Prion ovšem žádnou nukleovou kyselinu neobsahuje, je to protein, který se „rozmnožuje“ tím, že mění podobné proteiny v organismu. V roce 1997 dostal Stanley B. Prusiner za prionovou teorii Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.



Obr. 3.11 *Proměna proteinu na jeho infekční formu*

4 Funkční anatomie eukaryotické buňky

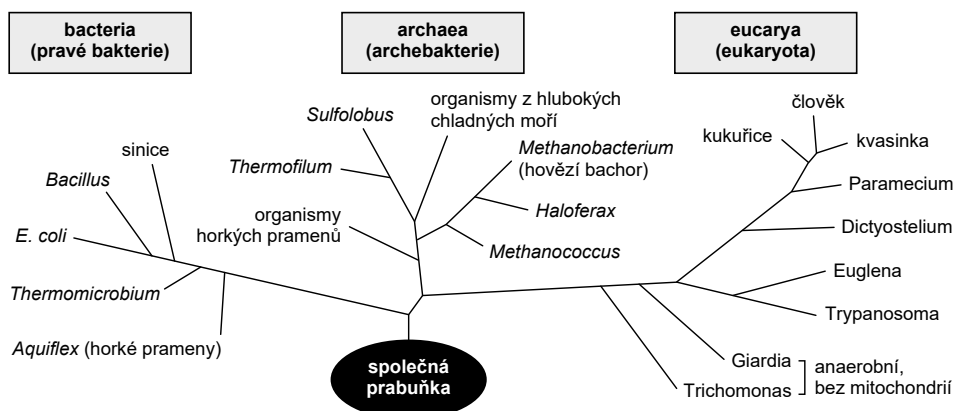
Kateřina Cetkovská

4.1 Srovnání anatomie eukaryotické a prokaryotické buňky

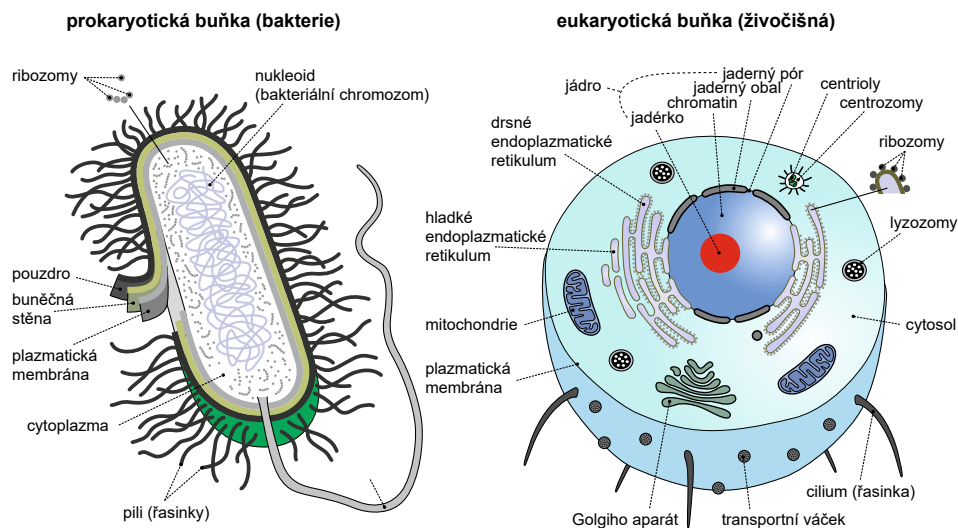
Buňka je považována za základní jednotku života schopnou se reprodukovat, získávat a využívat energii, reagovat na podněty a pohybovat se – což jsou společné vlastnosti všech živých organismů. Všechny buňky mají stejný funkční a anatomický základ. Dědičná informace, která definuje daný druh, je uložena v molekule DNA, která se u všech organismů replikuje stejným mechanismem – a stejným mechanismem jsou podle této informace tvořeny proteiny. Všechny buňky jsou také ohraničené cytoplazmatickou membránou, která musí být selektivně propustná a je klíčová pro komunikaci buňky s okolím a pro výdej a příjem látek.

Většina organismů na Zemi je tvořena jednoduššími **prokaryotickými buňkami** (viz strom života – obr. 4.1). Jako prokaryota se původně označovaly bakterie obecně, dnes prokaryota dělíme na dvě říše – **eubakterie** (pravé bakterie) a **archebakterie** (archaea). Většina medicínsky významných bakterií jsou eubakterie, proto se archeobakteriemi zabývat nebudeme. Ty se obvykle nacházejí v prostředí nepříznivém pro ostatní buňky, často připomínajícím podmínky na Zemi v době, kdy se ještě před uvolněním kyslíku do atmosféry vyvinuly první živé organismy.

Bakterie jsou typicky jednobuněčné organismy kulovitého, tyčinkovitého nebo spirálovitého tvaru žijící obvykle samostatně, ale mohou být i volně organizované do



Obr. 4.1 Strom života: Dendrogram znázorňuje strom života neboli evoluci biologických druhů na Zemi (fylogenezi). Tři hlavní domény života na Zemi jsou rozděleny na základě porovnání nukleotidové sekvence kódující ribozomální RNA (rRNA). Vzdálenost mezi vybranými druhy znázorněnými ve fylogenetickém stromu představuje počet změn v genech pro rRNA, které se udály v každé vývojové linii během evoluce. Eukaryotické organismy se oddělily jako vedlejší větev archeobakterií, a ty jsou tedy bližší eukaryotické buňce než pravé bakterie. (upraveno podle Alberts B. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*, 2004)

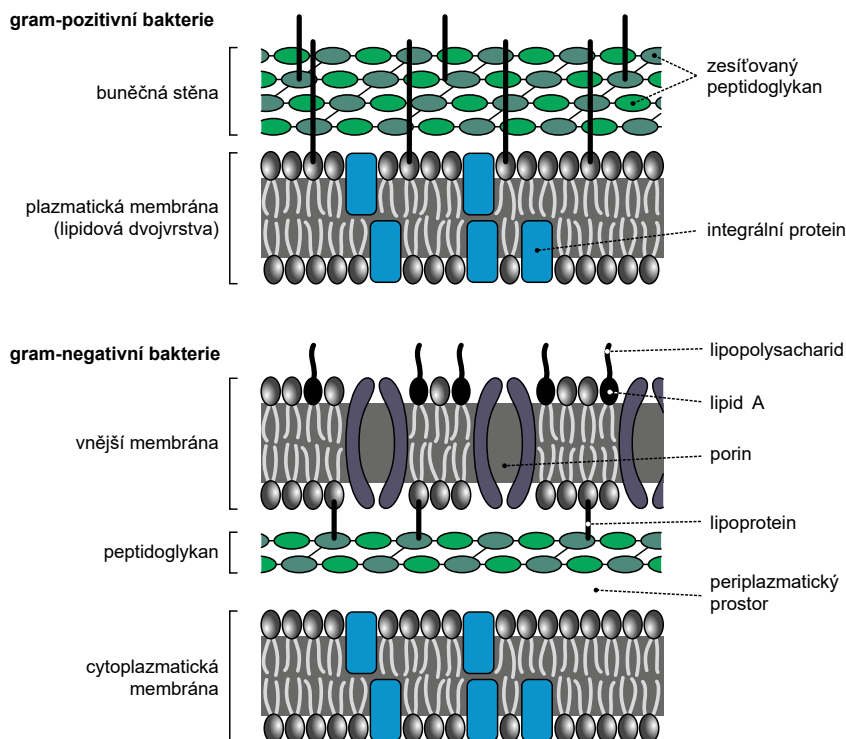


Obr. 4.2 Srovnání obecné struktury prokaryotické a eukaryotické buňky (při dodržení jednotného měřítka by prokaryotická buňka byla velká přibližně jako mitochondrie)

kolonií. Bakteriální buňka je menší než eukaryotická – měří jednotky μm (průměrná lidská buňka desítky μm) a má také mnohem jednodušší stavbu (obr. 4.2). Přestože bakterie jsou svým tvarem a strukturou poměrně omezené, představují po chemické stránce mnohem rozmanitější třídu buněk než eukaryota. Vyskytují se i v extrémních prostředích neobyvatelných pro jiné organismy, mohou být aerobní i anaerobní, jako zdroj energie jsou schopné využít prakticky veškerý organický materiál a existují dokonce i bakterie žijící pouze na anorganických látkách.

Nejzásadnější rozdíl v porovnání s eukaryotickou buňkou spočívá v absenci vnitřních membránových struktur. V cytoplazmě volně plave bakteriální chromozom neboli **nukleoid**. Mohou být přítomny i malé kruhové molekuly DNA – **plazmidy**, které neobsahují životně důležité geny, ale mohou nést například geny zodpovědné za patogenitu bakterie nebo za její rezistenci k antibiotikům. Bakteriální genom je podrobněji popsán v kapitole 5.4. Dále se tam nacházejí inkluze (rezervní či odpadní látky), ribozomy a různé proteiny a enzymy. Ribozomy jsou menší než eukaryotické (sedimentační konstanta je 70S, zatímco u eukaryot 80S). Přestože enzymatické procesy, jako je například replikace DNA, transkripce genetické informace a translace, fungují na stejném principu jako u eukaryot, prokaryotické enzymy zprostředkovávající tyto procesy se liší od těch eukaryotických. Bakterie mají také vlastní „nepravý“ cytoskelet, který je tvořen proteiny podobnými těm, které tvoří eukaryotický cytoskelet. Je důležitý pro tvar buňky a dělení, ale i komunikaci s okolím.

Většina bakterií má na povrchu **buněčnou stěnu** tvořenou **peptidoglykanem**. Na základě složení se buněčná stěna barví odlišně krystalovou violetí při tzv. **Gramově barvení**, pomocí kterého můžeme rozlišit bakterie na **gram-pozitivní** a **gram-negativní**. Buněčná stěna gram-pozitivních bakterií obsahuje tlustou vrstvu peptidoglykanu (20–80 nm), zatímco u bakterií gram-negativních je peptidoglykanová vrstva mnohem tenčí (5–10 nm) a nachází se nad ní ještě jedna lipidová dvojvrstva. Tato vnější



Obr. 4.3 Stavba buněčné stěny gram-pozitivních a gram-negativních bakterií

membrána je bohatá na **lipopolysacharidy**, které se po rozpadu bakterie uvolňují jako tzv. **endotoxiny** a vyvolávají často silnou imunitní reakci. Srovnání stavby gram-pozitivních a gram-negativních bakterií je znázorněno na [obrázku 4.3](#). Peptidoglykanová buněčná stěna se vyskytuje pouze u bakterií, je to tedy vhodný a častý cíl antibiotické léčby (box 1).

BOX 1 INHIBITORY SYNTÉZY BUNĚČNÉ STĚNY

Antibiotika jsou látky původně produkované některými mikroorganismy s cílem **usmrtit** nebo **potlačit růst** jiných mikroorganismů. Antibiotika tedy převážně působí jen na prokaryotické buňky (některá jsou účinná i proti houbám a parazitickým prvokům). Zasahují obvykle strukturu prokaryotických buněk (nejčastěji buněčnou stěnu) nebo jejich metabolismus (např. bakteriální RNA-polymerázu, DNA-gyrázu či ribozomální podjednotky, čímž znemožňují bakteriím se dělit nebo tvořit proteiny).

Velká skupina antibiotik funguje jako **inhibitory blokuující syntézu buněčné stěny**. Říká se jim **beta-laktamová antibiotika** v souvislosti s přítomností beta-laktamového kruhu v jejich struktuře. Patří mezi ně například **peniciliny** (první objevená skupina antibiotik) anebo **cefalosporiny**. Mechanismus účinku spočívá v inhibici enzymu PBP (penicilin-binding protein), který katalyzuje finální krok v syntéze peptidoglykanu.

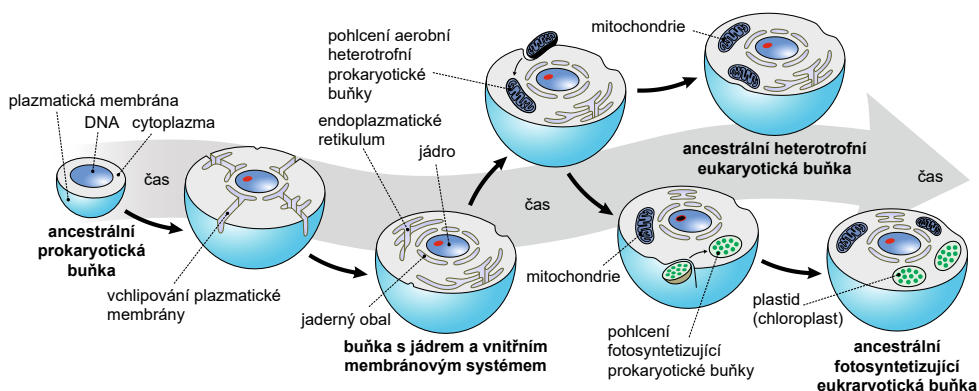
Účinkují tedy především proti gram-pozitivním bakteriím, u kterých je peptidoglykan svrchní a primární složkou buněčné stěny.

Některé bakterie nesou na svém chromozomu gen pro enzym **beta-laktamázu**, který beta-laktamový kruh rozkládá. Tyto kmeny jsou vůči beta-laktamovým antibiotikům přirozeně **rezistentní**. Během masivního rozvoje používání antibiotik se vlivem selekčního tlaku objevily kmeny, které rezistenci získaly s plasmidem nesoucím gen pro beta-laktamázu. Další kmeny si vyvinuly rezistenci změnou struktury proteinu PBP. Na změněný PBP se již beta-laktamová antibiotika nedokážou vázat, a tak neúčinkují. Mezi nejvýznamnější příklady patří meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) a penicilin rezistentní *Streptococcus pneumoniae*. Dnes se většina antibiotik vyrábí synteticky. Byla vyvinuta rovněž beta-laktamová antibiotika účinná proti gram-negativním bakteriím i taková, která jsou odolná vůči účinkům beta-laktamázy.

Mnoho bakterií má na povrchu ještě další ochrannou vrstvu z polysacharidů a glykoproteinů, tzv. **kapsulu** (pouzdro, bakteriální glykokalyx). Její funkcí je dále zpevňovat povrch bakterií a také se lépe přichytit k substrátu – bakterie s kapsulou jsou tedy obvykle více patogenní.

Na povrchu bakterií se mohou vyskytovat také **bičíky** a **řasinky (pili, rovněž zvané fimbrie)**. Bičíky jsou struktury ukotvené v membráně a slouží k pohybu. Stavbou se však zcela liší od bičků eukaryot – ty jsou tvořeny mikrotubuly, jak uvidíme dále v této kapitole. Bakteriální bičík je tvořen proteinem **flagelinem** a pohybuje se rotačním pohybem. Pili (někdy rovněž zvané pilusy) jsou kratší a tužší než bičíky a bakterie je využívají k přichycení na podklad. Specializované sexuální pilusy (F pilusy) pak slouží k horizontálnímu přenosu DNA (mezi dvěma bakteriálními buňkami). Mechanismům přenosu DNA u bakterií je věnována kapitola 5.4.

Eukaryotické buňky se na Zemi objevily zhruba před dvěma miliardami let. Předpokládá se, že postupnou invaginací cytoplazmatické membrány došlo k uzavření genetické informace do jádra a postupně vznikaly i další membránové organely. Podle **endosymbiotické teorie** některé organely vznikly pohlcením prokaryotické buňky schopné oxidační fosforylace primitivní buňkou eukaryotickou. Tato buňka pohlcená



Obr. 4.4 Pravděpodobný původ některých organel (upraveno podle Reece BJ et al. *Campbell Biology*, 2010)

prokaryotický organismus nestrávila, ale časem se ustavila tzv. endosymbióza, která byla výhodná pro obě buňky (obr. 4.4). Pohlčená prokaryotická buňka produkovala pro primitivní eukaryotickou buňku mnohem efektivněji energii za spotřeby kyslíku, což bylo se vzrůstající koncentrací kyslíku v atmosféře výhodné. Eukaryotická buňka zase poskytovala ochranu. Tato teorie vysvětluje původ mitochondrií a chloroplastů a nasvědčuje tomu i fakt, že obě organely mají vlastní genetickou informaci ve formě kruhové DNA, vlastní ribozomy podobné prokaryotickým a jsou semiautonómni, mohou tedy replikovat svoji genetickou informaci nezávisle na jaderné DNA a samy si také mohou tvořit vlastní proteiny.

Kompartmentalizace buňky a membránou ohraničené organely umožňují eukaryotické buňce **vykonávat složitější procesy** – zajišťují totiž optimální prostředí pro různé biochemické reakce (mikroprostředí pro enzymy, kofaktory a substráty, koncentrace látek, pH apod.) a také umožňují separovat nebezpečné reakce (např. různé proteolytické nebo oxidační enzymy).

Eukaryotické buňky se mohou výrazně lišit co do velikosti i struktury podle daného druhu organismu (rostliny, houby, živočichové, prvoci...), ale liší se i buňky různých tkání v rámci jednoho organismu. I v lidském těle najdeme mnoho typů různých buněk lišících se velikostí a strukturou.

4.2 Membránový systém buňky

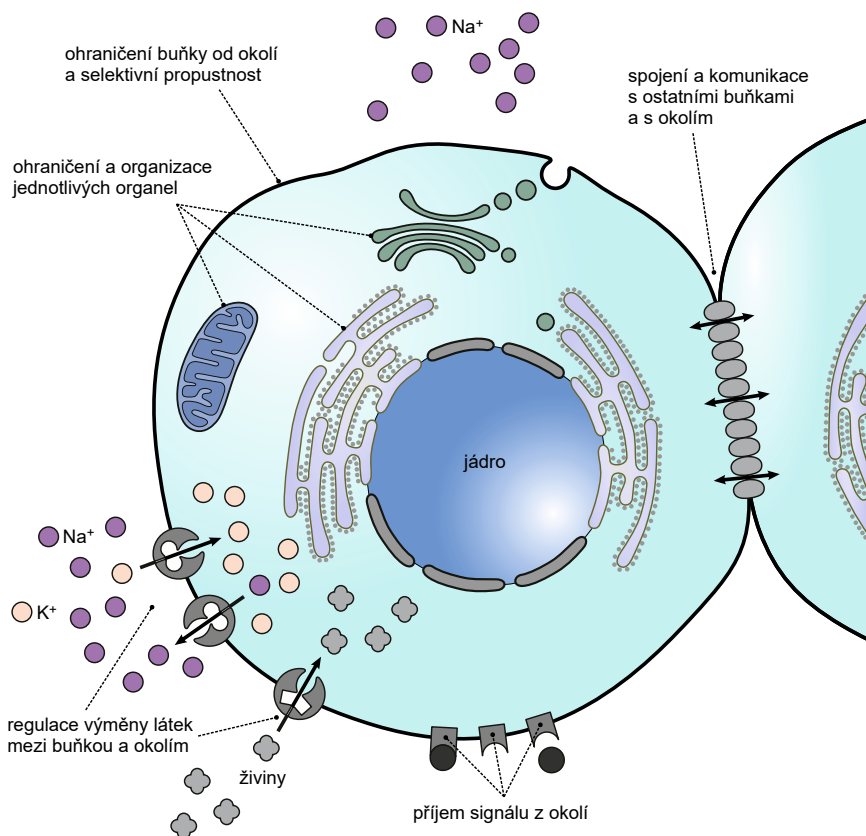
Již bylo zmíněno, že jedním ze strukturních základů buněk je membrána. Buněčné membrány a jejich složky jsou klíčové nejen pro samotnou **separaci buňky** od okolního prostředí a **separaci jednotlivých organel** v cytoplazmě, ale podílí se i na **regulaci příjmu a výdeje látek**, **detekci signálu** z vnějšího okolí buňky a na buněčných **adhezích** – soudržnosti buněk v jednotlivých tkáních (obr. 4.5).

4.2.1 Složení a vlastnosti membrán

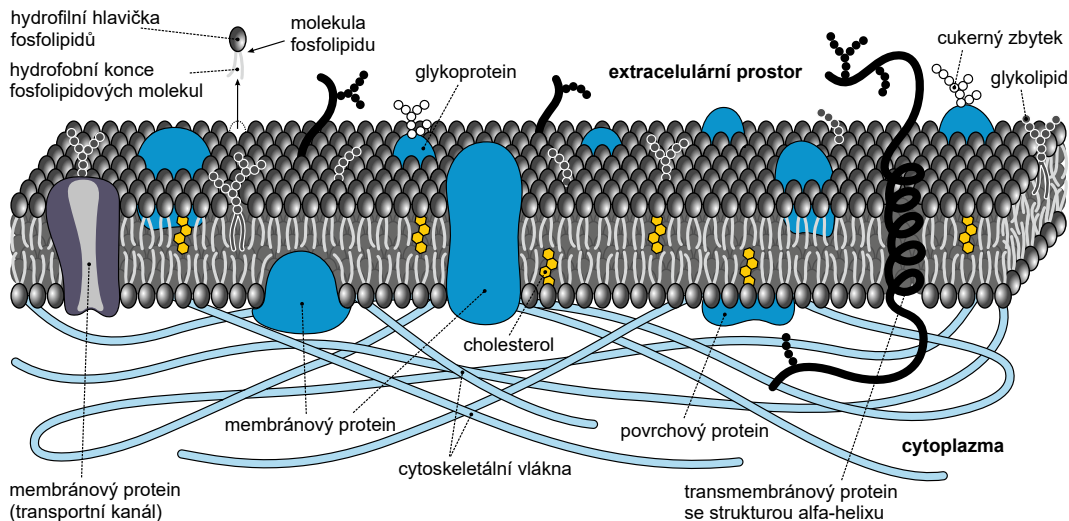
Membrány všech buněk mají společnou základní strukturu – tenká vrstva lipidových a proteinových molekul držená pohromadě především nekovalentními vazbami. Membrána tak není pevnou ani rigidní strukturou – naopak, je to dynamická a fluidní (tekutá) struktura, ve které se jednotlivé molekuly pohybují a přeskupují (obr. 4.6).

Základní stavební jednotkou membrán jsou molekuly lipidů tvořící **dvojvrstvu**. Jedná se o **fosfolipidy**, **steroly** a **glykolipidy** (obr. 4.7). Lipidy zaujímají zhruba 50 % hmoty membrány živočišných buněk, dalších 50 % je tvořeno proteiny. Membránové lipidy jsou **amfipatické** (amfifilní), což znamená, že obsahují jak **hydrofilní** (polární) část, tak i **hydrofobní** (nepolární) část. Nejčastějšími typy lipidů v membráně jsou **fosfolipidy**. Jejich hydrofobní část je tvořena dvěma řetězci mastných kyselin a hydrofilní část polární „hlavičkou“, která je spojena se zbytkem molekuly přes fosfátovou skupinu. Délka a nasycenost mastných kyselin, stejně tak jako složení polární hlavičky, ovlivňuje vlastnosti fosfolipidů. Na základě polární části rozlišujeme v savcích membránách čtyři hlavní typy fosfolipidů – fosfatidyletanolamin, fosfatidylserin, fosfatidylcholin a sfingomyelin.

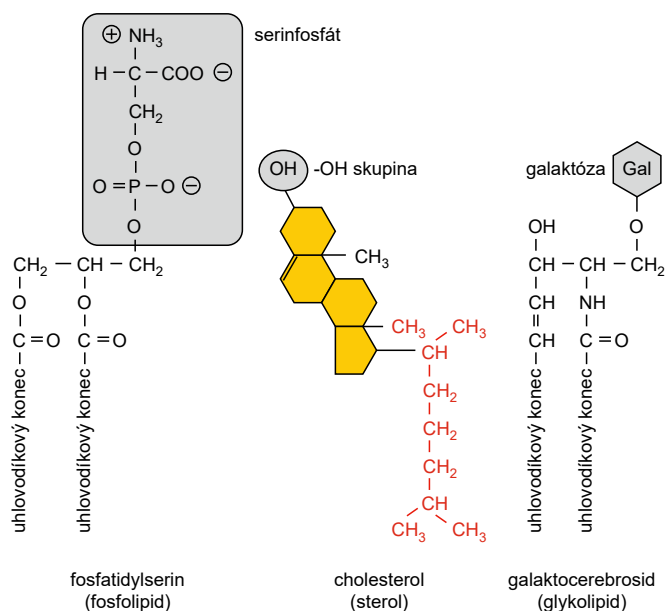
Dalšími lipidy v membráně jsou **steroly**. V membránách živočišných buněk je to **cholesterol** – rigidní molekula, která se vmezuje mezi molekuly fosfolipidů a přispívá



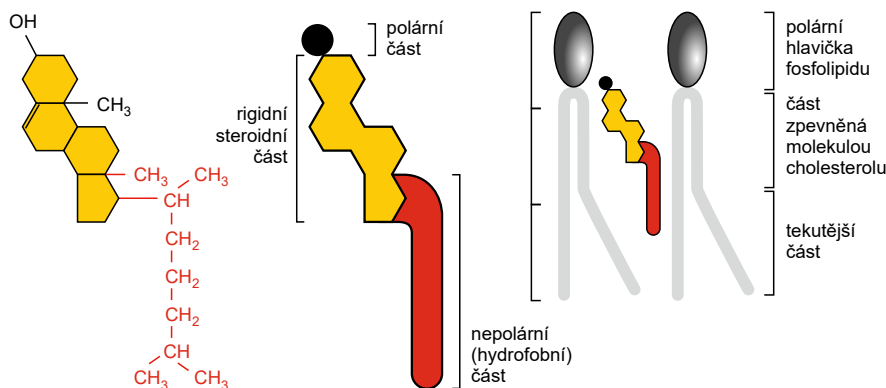
Obr. 4.5 Funkce cytoplasmatické membrány



Obr. 4.6 Obecná struktura cytoplasmatické membrány



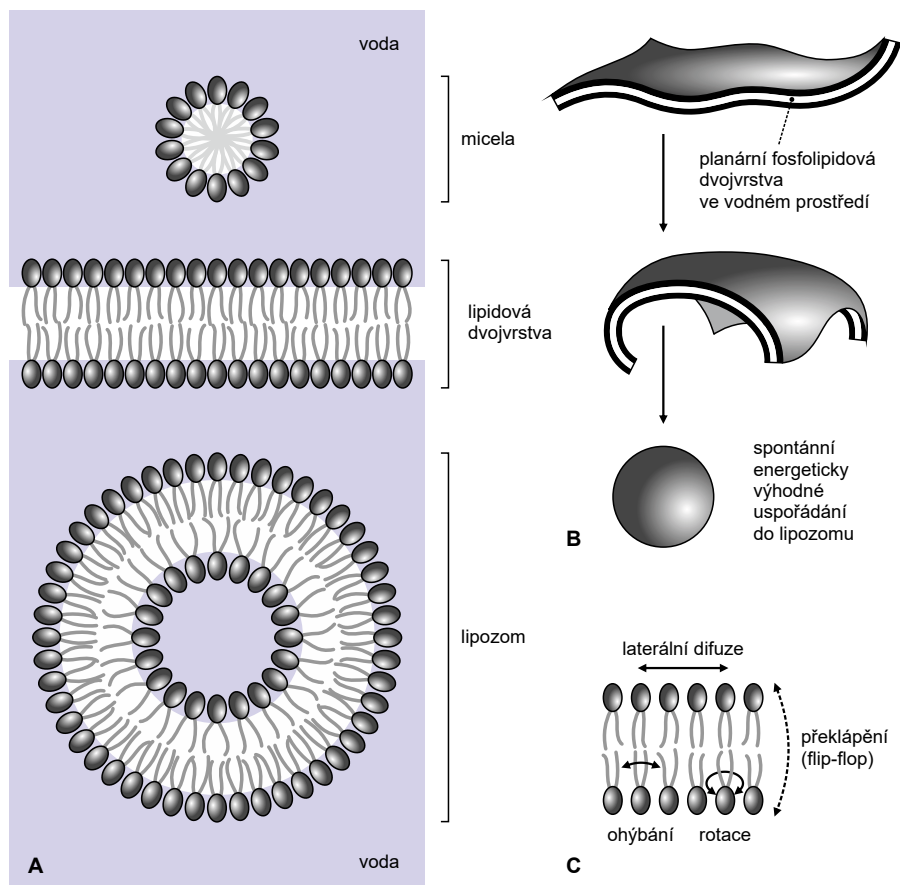
Obr. 4.7 Tři hlavní typy lipidů tvořící membrány živočišných buněk – polární (hydrofilní) část je vyznačena šedě



Obr. 4.8 Cholesterol v savcích membránách

tak ke snížení fluidity membrány (obr. 4.8). Dále pak **glykolipidy**, které mají v místě polární hlavičky cukerný zbytek. Mezi hlavní glykolipidy živočišných membrán patří **galaktocerebrosidy**. Glykolipidy jsou společně s membránovými glykoproteiny velmi důležité při tvorbě ochranného pláště sacharidů obklopujícího většinu živočišných buněk. Tento plášť se nazývá **glykokalyx**. Glykolipidy mají také důležitou úlohu při buněčných adhezích.

Tvar a amfipatická povaha fosfolipidů způsobuje, že se ve vodném prostředí spontánně skládají do dvojvrstvy – hydrofobními konci dovnitř a hydrofilními hlavičkami



Obr. 4.9 Chování amfipatických molekul fosfolipidů ve vodném prostředí:

A – amfipatické molekuly se ve vodném prostředí spontánně organizují na základě svého tvaru do micel nebo do lipozomů

B – schematické znázornění spontánního uzavírání fosfolipidové dvojvrstvy do váčku – lipozomu

C – typy pohybů fosfolipidů v membráně

ven směrem do vodného prostředí. Pokud by se fosfolipidová dvojvrstva nacházela ve formě listu, volná rozhraní by byla velmi energeticky nevýhodná, a proto se ve vodném prostředí automaticky formují v samozacelovací váčky – **lipozomy** (obr. 4.9A, B).

■ Tekutost membrán

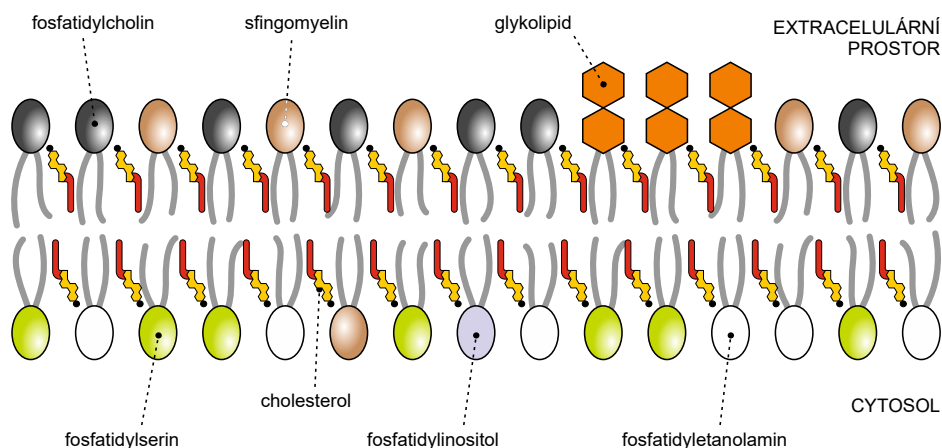
Vodné prostředí uvnitř a mimo buňky sice znemožňuje lipidům membránu opustit, ale nebrání ve volném pohybu lipidů v rámci membrány. Membrána se proto chová jako dvojrozměrná tekutina, kde se jednotlivé molekuly mohou různě přesouvat, což je velice důležité pro funkci membrány. Tato tekutost umožňuje rychlý přesun lipidů

a proteinů v membráně z jednoho místa na jiné, rovnoměrné rozmístění membránových molekul mezi dceřiné buňky při dělení a také vzájemnou fúzi membrán například při oplození. Fúze membrán se také využívá ve farmakologii při doručení léčivého přípravku do buněk, kdy je léčivo zabaleno do lipozomů (např. vakcíny, genová terapie, ale i některé minerály a jiné). Možnost rychlé difuze a vzájemné interakce je rovněž velmi důležitá pro membránové proteiny při buněčné signalizaci (viz kap. 12).

Některé druhy pohybu membránových molekul jsou poměrně vzácné, zatímco jiné probíhají velice často. Například k překlápění fosfolipidů z jedné vrstvy do druhé (tzv. flip-flop) dochází za fyziologických podmínek velmi zřídka, zatímco rotace lipidových molekul kolem své osy nebo přeskupování v rámci jedné vrstvy se děje často (obr. 4.9C). Stupeň tekutosti membrány, tedy to, jak snadno se mohou molekuly lipidů v rámci membrány při dané teplotě pohybovat, závisí na konkrétním složení, především na povaze uhlovodíkových řetězců tvořících hydrofobní část – čím delší a více nenasycený (tedy obsahující více dvojných vazeb) je řetězec, tím viskóznější a více tekutá je membrána. Nejčastější jsou řetězce s 18–20 atomy uhlíku, přičemž jeden z řetězců bývá zpravidla nasycený a druhý obsahuje 2–3 dvojných vazby. V buňkách, které se musí často přizpůsobovat měnícím se teplotním podmínkám (např. bakterie nebo kvasinky), se složení i délky řetězců neustále upravují, aby mohla být zachována stejná míra tekutosti. V živočišných buňkách je tekutost regulována především pomocí cholesterolu, který vyplňuje mezery mezi jednotlivými fosfolipidy a membránu zpevňuje a činí ji méně tekutou a propustnou.

■ Asymetrie membrán

Složení jednotlivých vrstev membrány je velice rozdílné – v lipidové vrstvě orientované do buňky nebo do organely najdeme jiné molekuly než ve vrstvě orientované směrem do okolí (obr. 4.10). Tato asymetrie je velmi důležitá z hlediska funkce membrány, především pro buněčnou signalizaci – při přenosu signálu z vnějšku dovnitř buňky



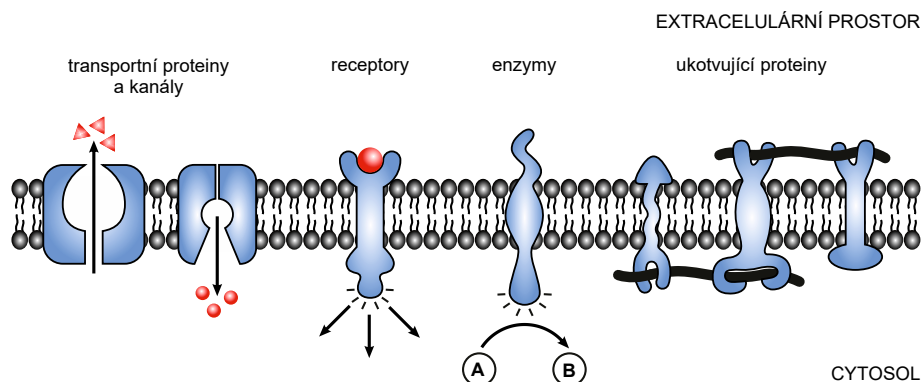
Obr. 4.10 Asymetrie membrán – na vnitřní a vnější straně membrány se nacházejí rozdílné fosfolipidy

(signální transdukce; více viz kap. 12). Záleží na orientaci membránových proteinů sloužících jako receptory signálu a také na tom, že je signál často předáván dalším proteinům v cytoplazmě, z nichž některé se vážou na konkrétní molekuly fosfolipidů na vnitřní straně membrány. Asymetrie membrány je důležitá rovněž pro odlišení živých a mrtvých buněk – při apoptóze (programované buněčné smrti; viz kap. 15) dochází k překlopení **fosfatidylserinů**, které se normálně nacházejí ve vnitřní vrstvě membrány, do vnější vrstvy. Takto exponované fosfatidylseriny slouží jako signál pro makrofágy, které fagocytují apoptotickou buňku.

K asymetrii membrán přispívají také **glykolipidy**, které se nacházejí výhradně ve vnější vrstvě membrány orientované do okolí. Již jsme zmínili, že se glykolipidy společně s glykoproteiny podílejí na tvorbě **glykokalyxu**. Ten je důležitý například pro epitelální buňky, kde tvoří ochranný plášť proti nepříznivým podmínkám, jako je nízké pH nebo vysoká koncentrace různých hydrolytických enzymů. Protože oligosacharidy a polysacharidy absorbují vodu, vytváří glykokalyx na buňce slizovitý povrch. Ten je významný i pro pohyblivé buňky, jako například bílé krvinky, protože usnadňuje proklouzávání úzkými mezerami, kupříkladu mezi endoteliálními buňkami.

4.2.2 Membránové proteiny

Přestože je základní struktura membrány tvořena lipidy, většinu specifických funkcí membrány plní membránové proteiny. Každý typ buněčných membrán obsahuje jinou sadu proteinů odrážejících specifickou funkci dané buňky. Více než čtvrtinu lidských genů zaujímají právě geny pro membránové proteiny – jsou tedy velice důležité pro vykonávání mnoha buněčných funkcí. Mezi hlavní funkce membránových proteinů patří **transport** specifických látek (živin, iontů, metabolitů...), **ukotvení buňky** ke svému okolí, **zachycení signálu** a jeho převod do buňky (**receptory**), **enzymatické funkce** nebo funkce důležité pro **imunitní systém** (obr. 4.11). Membránové proteiny se podílejí rovněž na formování specifického **tvaru buňky** a na jejích mechanických vlastnostech – už víme, že buněčná membrána je sama o sobě velmi křehká a nestabilní polotekutá struktura. Většina buněčných membrán je proto zesílena a podpírána



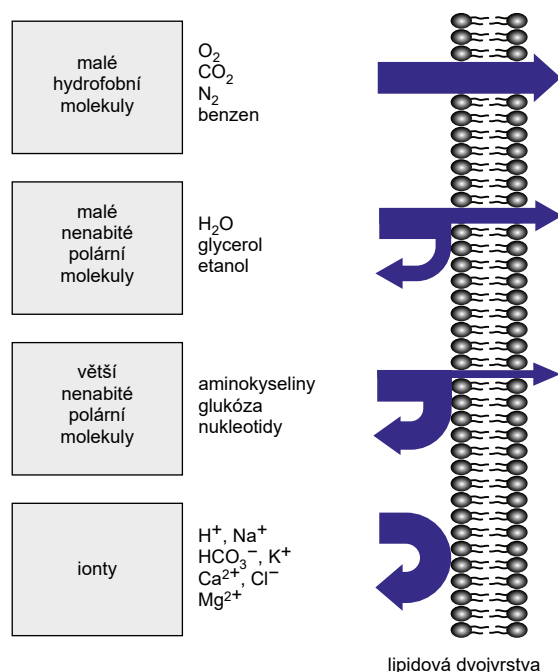
Obr. 4.11 *Různé funkce membránových proteinů*

vnitřní sítě proteinů připojených k membráně přes transmembránové proteiny. Tato síť se nazývá **buněčný kortex** a je tvořena cytoskeletálními proteiny.

Stejně jako některé membránové lipidy, tak i membránové proteiny mohou mít z vnější vrstvy cytoplazmatické membrány kovalentně vázaný cukr. Již jsme zmínili **glykoproteiny** podílející se na tvorbě glykokalyxu. Glykoproteiny na povrchu buněk jsou velice důležité i z hlediska vzájemného rozpoznávání buněk a při buněčných adhezích. Například proteiny zvané **lektiny** rozpoznávají specifické oligosacharidy glykoproteinů a glykolipidů a vážou se na ně. Lektiny se exprimují například na povrchu endotelových buněk (buněk ve stěnách cév) v místě počínající bakteriální infekce, což umožní rozpoznání a adhezi neutrofilů ke stěně cévy a následný průnik do infikované tkáně.

4.2.3 Přenos látek přes membrány

Každá buňka potřebuje přijímat a vylučovat různé látky (živiny, metabolity, signální molekuly, upravovat koncentrace iontů atd.). Z chemických vlastností lipidové dvojvrstvy je patrné, že membránou mohou volně procházet jen určité molekuly, které jsou buď velmi malé, nebo mají hydrofobní charakter. Například kyslík nebo oxid uhličitý mohou membránou volně difundovat, stejně jako malé nenabitě polární molekuly, například voda nebo etanol. Naopak větší polární molekuly anebo ionty membránou neprojdou, a proto jsou pro jejich přenos přes membránu potřeba zvláštní transportní proteiny (obr. 4.12).



Obr. 4.12 Relativní propustnost (semipermeabilita) buněčné membrány

■ Pasivní a aktivní transport

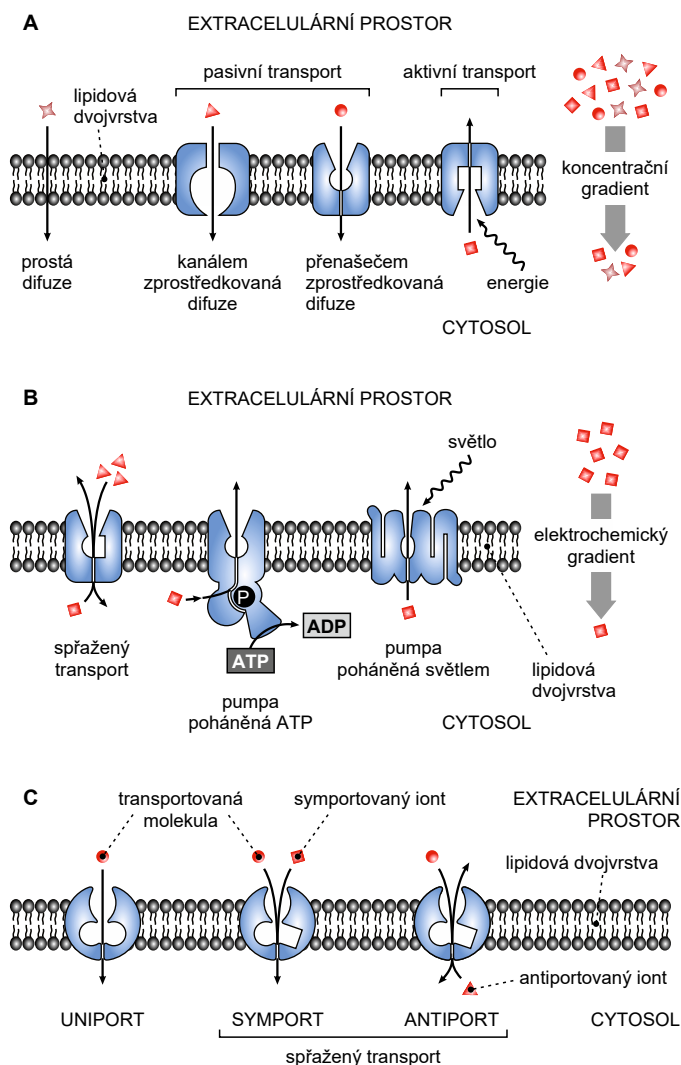
Látky tedy mohou membránou procházet buď úplně volně (což se nazývá **prostá difuze**), anebo za pomoci **přenašeče**. Transport prostřednictvím přenašeč může být aktivní nebo pasivní podle toho, zda je k přenosu potřeba energie (ve formě ATP) (obr. 4.13A). Pasivní transport je poháněn **koncentračním gradientem** (pohyb molekul z místa o vyšší koncentraci do místa s nižší koncentrací) nebo **elektrickými silami**. Naopak aktivní transport vždy přenáší rozpuštěné látky proti chemickému nebo elektrickému gradientu. Živočišné buňky uskutečňují aktivní transport dvěma hlavními způsoby (obr. 4.13B): pomocí spřažených přenašečů, jež přenášejí jeden solut proti koncentračnímu spádu zároveň s dalším solutem, který jde po směru gradientu, nebo pomocí pump poháněných hydrolýzou ATP. Některé bakterie a archea umějí přenášet látky i pomocí pump poháněných světlem.

Některé přenašeče tedy transportují pouze jediný typ solutu – **uniport**, zatímco jiné mohou přenášet dva typy látek, a to buď ve stejném směru – **symport**, nebo v opačném směru – **antiport** (obr. 4.13C). Tento spřažený transport umožňuje využití energie z transportu jedné látky po elektrochemickém gradientu pro transport druhé látky proti gradientu.

Častou ko-transportovanou molekulou bývá například sodíkový kationt Na^+ , jehož koncentrace je výrazně vyšší vně buňky. Při proudění Na^+ zpět do buňky pak může být využit jeho elektrochemický gradient jako hnací síla pro transport druhé látky. Na tomto principu funguje například **příjem glukózy buňkami střevního epitelu** (obr. 4.14). Na apikální straně je glukóza pumpována do buněk proti koncentračnímu gradientu pomocí symportu se sodíkem. Na bazální straně střevní výstelky pak glukóza prochází dále pasivním transportem přes různé glukózové přenašeče. Separace těchto dvou typů glukózových transportérů na správné straně membrány buněk střevního epitelu je zajištěna těsnými spoji, které navíc brání průniku látek paracelulární cestou (mezerami mezi jednotlivými buňkami). Těsné spoje jsou podrobněji popsány v kapitole 16.2.

Stejně důležité jsou i antiporty poháněné sodíkem, například **antiport Na^+/H^+** , který využívá elektrochemický gradient sodíku pro pumpování H^+ ven z buňky a je jedním z hlavních nástrojů, kterými buňka reguluje **pH** ve svém cytosolu. Aby byla hladina Na^+ výrazně vyšší vně buňky, musí být aktivně pumpován ven z buňky. To se děje pomocí **sodno-draselné pumpy** (Na^+/K^+ pumpa), která za spotřeby ATP přenáší 3 Na^+ oproti 2 K^+ (obr. 4.15).

Sodno-draselná pumpa se vyskytuje v membránách prakticky všech živočišných buněk a má zásadní úlohu v udržování vyšší koncentrace sodíku vně buňky a stejně tak v udržování vyšší koncentrace draslíku uvnitř buňky. Pomáhá tak udržovat **osmotickou rovnováhu** v buňkách. Buňky jsou ve tkáních obklopeny kapalinou bohatou na soluty, zvláště Na^+ a Cl^- . To vyvažuje koncentraci organických a anorganických solutů uvnitř buňky. Osmotická rovnováha je však stále ohrožena, protože se vnější soluty na základě elektrochemického gradientu neustále snaží proniknout do buňky. Osmózou pak dochází k proudění vody přes membránu za účelem vyrovnání koncentrace solutů na obou stranách membrány. Voda může difundovat membránou volně, ale tato difuze je velmi pomalá a neefektivní. Prakticky všechny buňky lidského těla mají ve svých membránách tzv. **aquaporiny** – speciální kanálky umožňující rychlý průchod vody přes membránu. Při vysokých koncentracích solutů uvnitř buňky tak buňka rychle nabobtná a zvětšuje svůj objem – musí tedy nechtěné soluty neustále odčerpávat, aby udržela osmotickou



Obr. 4.13 Různé formy membránového transportu (upraveno podle Alberts B. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*, 2004):

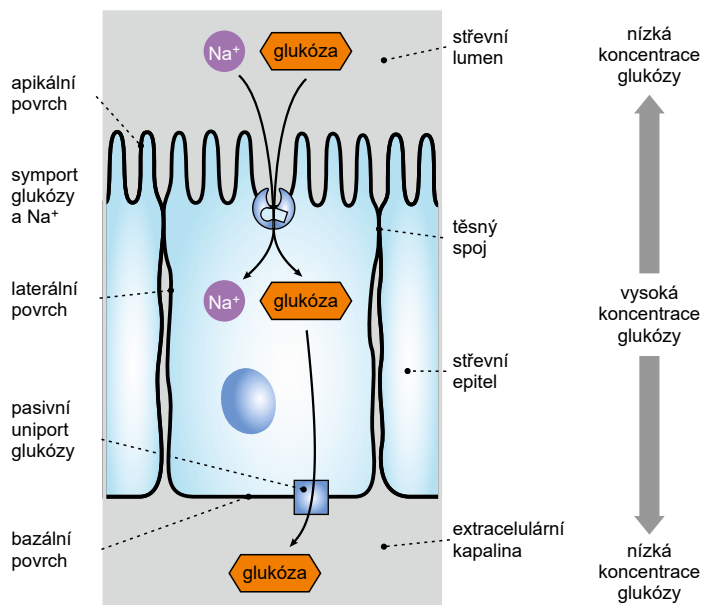
A – prostá difuze, pasivní transport (usnadněná difuze), aktivní transport

B – hlavní způsoby uskutečňování aktivního transportu (pumpy poháněné světlem se nacházejí pouze v buňkách některých bakterií)

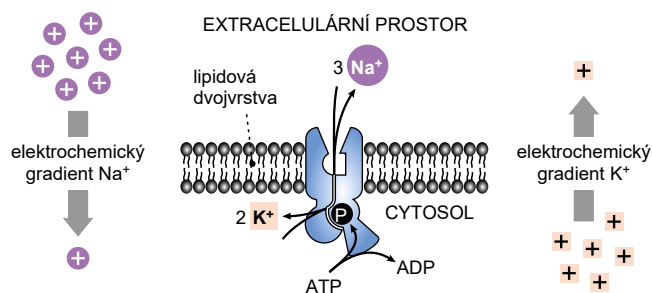
C – uniport a spřažený transport

ADP – adenosindifosfát, ATP – adenosintrifosfát

rovnováhu. Typická živočišná buňka tak věnuje téměř třetinu své energie na pohánění Na^+/K^+ pumpy. V elektricky aktivních nervových buňkách to bývá ještě více, protože zde se Na^+/K^+ pumpa podílí i na šíření nervového vzruchu. Membránový potenciál je však generován především pohybem iontů K^+ přes specifické iontové kanály.



Obr. 4.14 Přenos glukózy přes buňky střevního epitelu (upraveno podle Alberts B. Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky, 2004)



Obr. 4.15 Sodno-draselná pumpa: Za spotřeby adenosintrifosfátu (ATP) je Na^+ čerpán ven z buňky a K^+ do buňky, v obou případech proti gradientu elektrochemického potenciálu
ADP – adenosindifosfát, ATP – adenosintrifosfát

Na podobném principu jako Na^+/K^+ pumpa funguje i **Ca^{2+} pumpa**, která udržuje v cytosolu nižší koncentraci iontů Ca^{2+} než v extracelulární kapalině. Pohyb Ca^{2+} je velmi důležitý i proto, že se Ca^{2+} může pevně vázat k různým proteinům a měnit jejich aktivitu. Přítoku Ca^{2+} do cytosolu se využívá například v různých **signálních drahách** nebo při **kontrakci** srdečního svalu. Kardiomyocyty vyměňují antiportem Ca^{2+} za Na^+ . Většina iontů Ca^{2+} , které do buňky vstoupily během svalového stahu, je takto odčerpána ven, což umožní opětovné uvolnění svalu. Látek, které blokují aktivitu Na^+/K^+ pumpy, se tedy dá využít pro léčbu v kardiologii, protože antiport Ca^{2+} proti Na^+ je po podání léčiva méně účinný a ionty Ca^{2+} jsou tedy z buněk odčerpávány pomaleji, což vede k déle trvající kontrakci srdečního svalu.