

Téma: Vznik, kontrola kvality a odbourávání bílkovin

Pracovní list – řešení

Autoři: Helena Kupcová Skalníková, Jakub Červenka (Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR)

1. Ústřední dogma molekulární biologie popisuje jednostranný přenos informace z nukleových kyselin do proteinů, obvykle ve směru DNA → mRNA → protein.



Přenos informace z proteinů do nukleových kyselin není ale možný.

Je možný přenos informace z RNA do DNA nebo z RNA do RNA? Zakroužkujte případy, kdy přenos informace ve směru šipky v přírodě možný je.



Pokud přenos možný je, uveďte, u kterých organismů se s tímto přenosem můžeme setkat a jak konkrétně probíhá.

Přenos informace z RNA do DNA nebo z RNA do RNA nastává u některých virů (tzv. RNA viry, které nesou RNA jako svou genetickou informaci).

U retrovirů (např. virus HIV způsobující onemocnění AIDS) je dědičná informace ve virové částici uložena ve formě RNA. Virus si nese enzym reverzní transkriptázu, která po vstupu viru do buňky hostitele přepíše informaci z virové RNA do DNA. Tato DNA se poté začlení do DNA napadené buňky a buňka tuto DNA dále přepisuje do RNA a překládá do proteinů za tvorby nových virových částic.

Přepis informace z RNA do RNA využívá např. nový koronavirus SARS-CoV-2 působící v roce 2020 pandemii respiračního onemocnění covid-19. Po vstupu viru do buňky slouží virová RNA (tzv. pozitivní řetězec) přímo jako mediátorová RNA (mRNA) pro syntézu proteinů. Přepisem toho řetězce RNA do komplementární negativní RNA se vytvoří templát pro další tvorbu kopií pozitivní RNA pro zabudování do nově vznikajících virových částic.

Přenos informace z RNA do DNA není v rozporu s ústředním dogmatem molekulární biologie.

2. Zakroužkujte správná tvrzení a opravte chybná:

- A) Ubikvitinace je navázání malé bílkoviny ubiquitinu na bílkoviny určené k degradaci.
Správně
- B) Proteiny teplotního šoku slouží k ochraně buňky proti zmrznutí.
Proteiny teplotního šoku pomáhají dosáhnout správného tvaru jiných bílkovin.
- C) Proteolytickým štěpením je řetězec bílkoviny rozdělen na více částí, které se působením proteázy mohou opět spojit k sobě.
Proteáza řetězec pouze rozštěpí, bez možnosti opětovného spojení.
- D) Bílkoviny, které nelze odbourat (např. bílkoviny s pozměněnou strukturou), se mohou v buňkách hromadit a vzniklé agregáty bývají toxické zejména pro nervový systém.
správně
- E) Bílkoviny, na rozdíl od virů, se nemohou šířit jako infekce a napadat zdravé buňky.
Některé bílkoviny se mohou šířit do zdravých buněk, např. priony.
- F) Priony není možné zničit ozářením UV světlem.
správně
- G) Agregáty vzniklé z nesprávně složených proteinů nepředstavují pro buňku žádné riziko, protože je buňka vylučuje do vnějšího prostředí.
Shluky chybně poskládaných bílkovin, které není možné složit do fyziologického prostorového uspořádání ani odstranit, jsou pro buňky toxické. Toxicky mohou působit chybně poskládané bílkoviny i ve vnějším okolí buňky.
- H) Amyloidózy (z řeckého amyilon = škrob) jsou onemocnění způsobená hromaděním škrobu v organismu.
Amyloidózy jsou způsobeny hromaděním bílkovin.

3. Lidské tělo se skládá z přibližně 30 bilionů (30×10^{12}) buněk. Průměrná délka bílkoviny u člověka je 375 aminokyselin. Je čistě teoreticky možné, aby v každé buňce lidského těla byla bílkovina složená z 375 aminokyselin, ale s unikátní aminokyselinovou sekvencí, která se neopakuje v žádné další buňce?

Odpověď: Ano, je to možné.

Stručně popište, jak jste ke svému rozhodnutí dospěli.

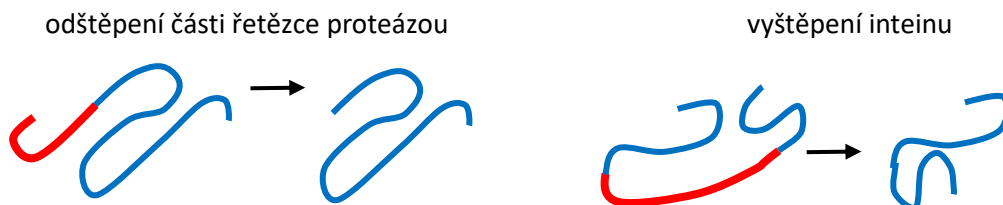
Pokud budeme uvažovat, že bílkovina může být složena z 21 aminokyselin (20 základních aminokyselin + vzácně se vyskytující 21. aminokyselina selenocystein), které mohou mít libovolné pořadí a neomezeně se opakovat, lze takto vytvořit 21^{375} kombinací, což odpovídá $6,8 \times 10^{495}$ unikátních bílkovin o délce 375 aminokyselin. Pro srovnání – počet atomů ve známém vesmíru se odhaduje „jen“ na 1×10^{82} . Samozřejmě mnoho z těchto bílkovin by ve skutečnosti nikdy nevzniklo, nebo by v buňce neměly žádnou využitelnou funkci (například bílkovina s 375 opakováními jediné aminokyseliny). Odhaduje se, že stabilní třírozměrné

uspořádání by měla méně než jedna bílkovina z každé miliardy možných kombinací aminokyselin.

4. Zabýváte se studiem bílkoviny Aha1. Na základě sekvence DNA jste určili délku bílkoviny na 412 aminokyselin. Výsledky Vašich analýz však ukazují, že bílkovina Aha1 je o 180 aminokyselin menší. DNA obsahuje pouze jediný exon, žádné introny, takže změna velikosti nemůže být způsobena sestřihem mRNA. Jaké by mohlo být vysvětlení rozdílné délky bílkoviny Aha1 reálně se vyskytující v buňce od její teoretické délky předpovězené na základě genové sekvence?

Odpověď:

Bílkovina zřejmě prošla proteolytickým štěpením – buď za asistence proteázy, nebo autokatalyticky vystřížením inteinu. Působením proteázy dochází k odštěpení části řetězce. Intein je vnitřní část řetězce bílkoviny schopná vyštěpit sama sebe a spojit 2 koncové fragmenty k sobě. Zatímco proteázy se vyskytují u organismů včetně člověka běžně, inteiny se vyskytují vzácně, a to u bakterií, archeí a jednobuněčných eukaryot (např. kvasinek).



5. Cílem léčby neurodegenerativních onemocnění je zastavení procesu neurodegenerace, při kterém dochází k odumírání buněk centrální nervové soustavy (zejména neuronů). Proč je důležité zahájit terapii co nejdříve od stanovení diagnózy?

Odpověď:

Zastavení odumírání neuronů bohužel nevede k obnově již mrtvých buněk. Schopnost vlastní regenerace je v rámci centrální nervové soustavy velmi omezená. Neurony jsou plně diferencované buňky, které se již nedělí. Přestože v některých částech mozku jsou nervové kmenové buňky, které mohou dát vznik novým neuronům, nedokáží nahradit velké množství mrtvých buněk a převzít jejich funkce. Čím dříve by tedy byl rozvoj nemoci zastaven (ideálně ještě před objevením příznaků), tím více neuronů a tedy i mozkových funkcí by bylo zachováno.

6. A na závěr si vyluštěte křížovku:

1. válcovitý útvar v buňce, v jehož nitru probíhá odbourávání bílkovin
2. infekční bílkovina s narušenou strukturou schopná šířit se do dalších buněk
3. chemická úprava bílkoviny, která slouží k rychlé regulaci její aktivity (např. při přenosu signálů uvnitř buňky)
4. proces odbourání bílkovin i celých organel buňky v lyzozomu, tzv. sebesnědení
5. bílkovina napomáhající ostatním bílkovinám získat správnou trojrozměrnou strukturu
6. nejčastější sekundární struktury bílkovin jsou šroubovice a skládaný
7. základní stavební jednotka bílkovin

		1.	P	R	O	T	E	A	Z	O	M		
		2.	P	R	I	O	N						
		3.	F	O	S	F	O	R	Y	L	A	C	E
		4.	A	U	T	O	F	A	G	I	E		
5.	CH		A	P	E	R	O	N					
		6.	L	I	S	T							
7.	A	M	I	N	O	K	Y	S	E	L	I	N	A