

# **MEDZIBUNKOVÁ SIGNALIZÁCIA**

R. Beňačka

Ústav Patofyziológie

Lekárska fakulta,

Univerzita P.J.Šafárika, Košice

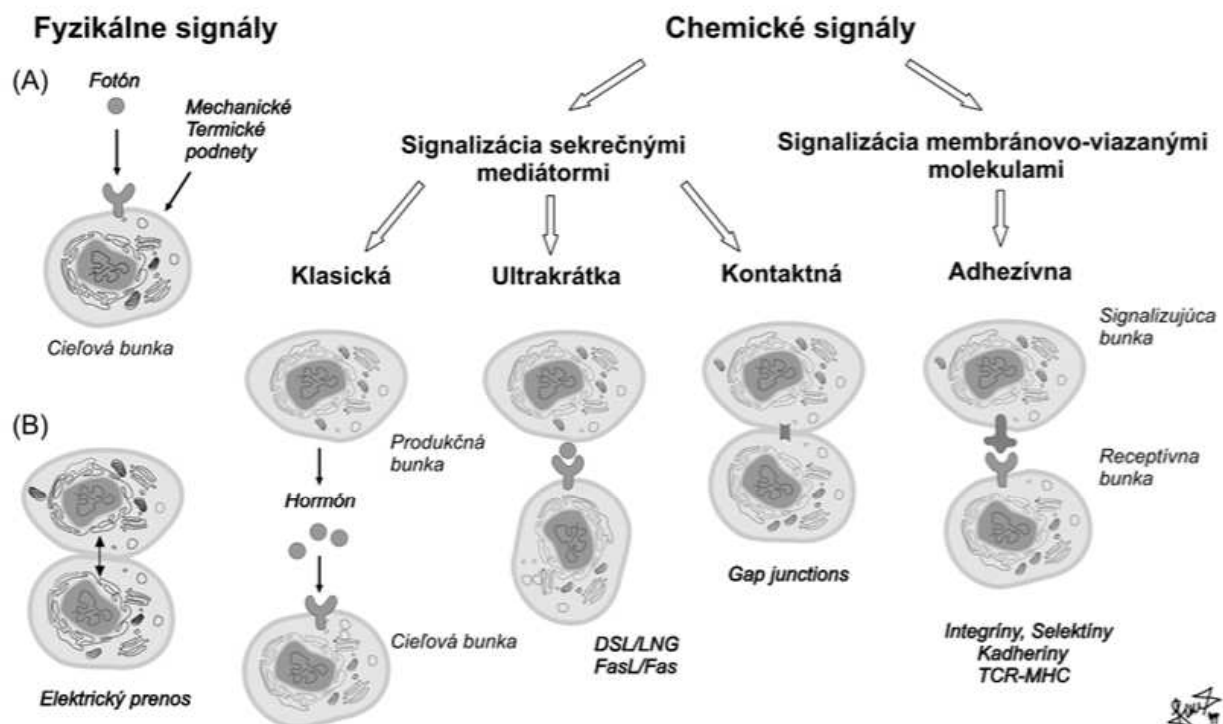
**Všeobecná časť**

**Základy signalizácie medzi  
bunkami**

# Úvod

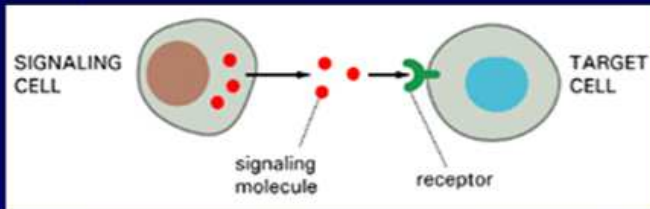
- Lieky pôsobia modifikáciou extracelulárneho prostredia, ovplyvnením intracelulárnych štruktúr alebo metabolizmu alebo ovplyvnením signálnych kaskád
- Koncepcia humorálnej signalizácie – zjednotenie rôznych signálnych prenosov na bunkovej úrovni
- Hormón, mediátor, transmitter – prvý posol
- Druhý, tretí, (štvrtý) posol vo vnútri bunky
- Receptorová teória - agonisti, antagonisti
- Vývoj selektívnych liečiv
- Patogenéza ochorení a patologických stavov

## Formy extracelulárnych signálov

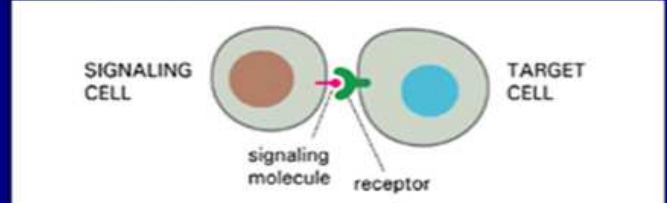


# Humorálna signalizácia

## Signalizácia sekrečnými molekulami

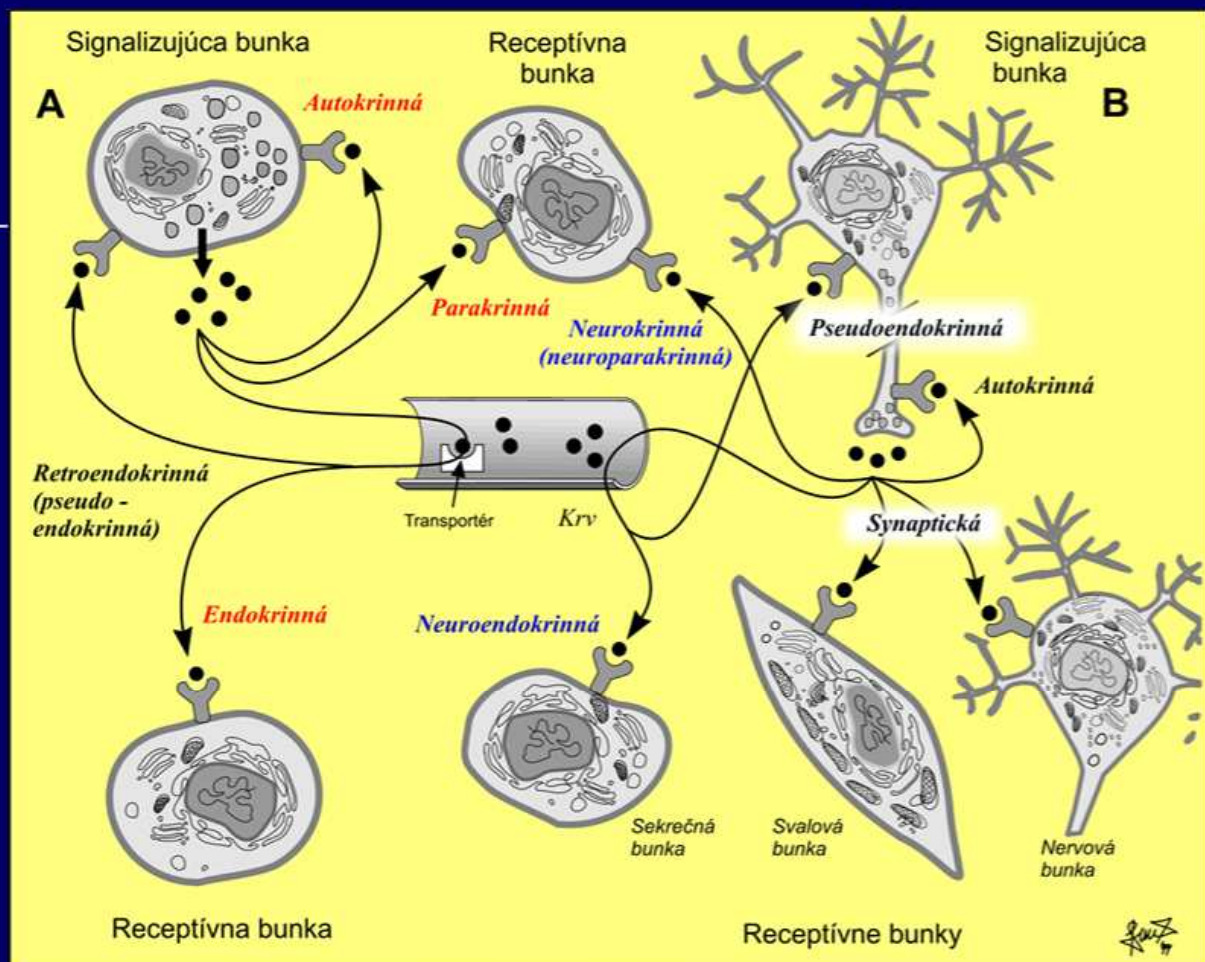


## Signalizácia molekulami viazanými na membránu (kontaktná)



- Mediátor je vylučovaný produkčnou bunkou do okolia
- Mediátor putuje rôzne ďaleko a rôznym prostredím k cieľovej bunke (krv, interstícium, axón)
- Cieľová bunka má rozpoznávací receptor

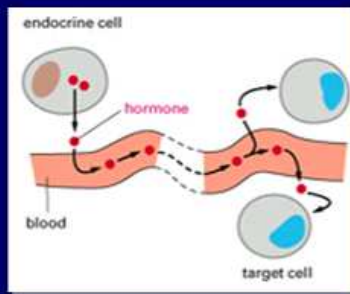
- Mediátor je fixovaný priamo/ nepriamo na cytoplazm. membránu
- Mediátor sa dostáva k cieľovej bunke pri priblížení produkč. bunky
- Cieľová bunka má rozpoznávací receptor





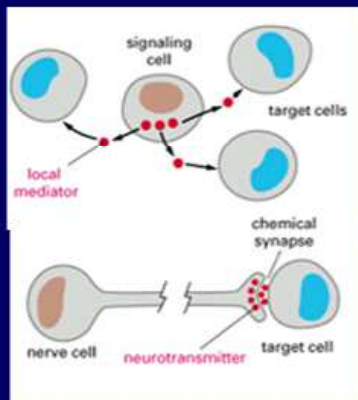
# Signalizácia sekrečnými molekulami

## Endokrinná



- Látka vylučovaná produkčnou bunkou, preniká do cirkulácie, pôsobí na vzdialené alebo blízke ciele
  - Príklady: inzulín, glukagón, pohlavné h., kortikoidy
- **Neuroendokrinná signalizácia** - produkčné bunky sú neuróny; mediátor je vylučovaný do cirkulácie
  - Príklady: Vazopresín, oxytocín, hypotalamické pôsobky – statíny, liberíny

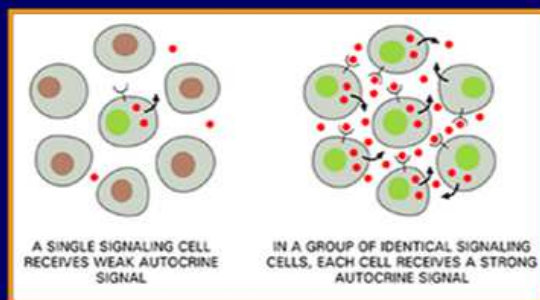
## Parakrinná



- Látka vylučovaná produkčnou bunkou preniká k cieľovej bunke difúziou v intersticiálnej tekutine (inak ako krvou)
  - Príklad: sekretín, cholecystokinín,
- V širšom ponímaní – každá signalizácia na krátku vzdialenosť (v rámci tkaniva, orgánu) (aj krvou)
  - Príklad: cytokíny, prostanoïdy pri zápalovej odpovedi
- **Synaptická** – ultrakrátka vzdialenosť (neurón - neurón; neurón – sval)
- **Neurokrinná signalizácia** (neurón– bunka; sympatikus, parasympatikus)

# Signalizácia sekrečnými molekulami

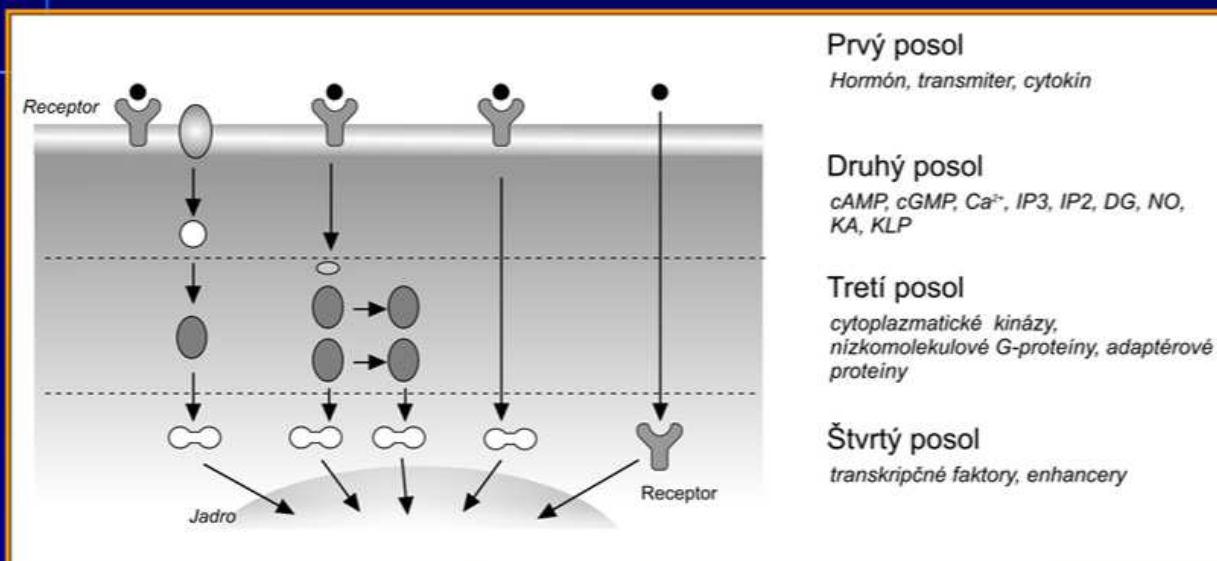
## Autokrinná



- Bunka má receptor pre mediátor ktorý sama vylučuje
- V podstate ide o spätnú väzbu –
  - na krátku vzdialenosť - ak koncentrácia mediátora prekročí určitú úroveň
  - na dlhú vzdialenosť - teoreticky sa môže k bunke vrátiť mediátor po cirkulácii v krvi

- Mediátory (hormón, transmitter) nemajú vizitku do ktorej lokality majú cestovať a na ktorú bunku majú pôsobiť
- Spôsob signalizácie resp. cesta ktorou sa mediátor dostane k cieľovej bunke nie sú dopredu určené. Sú vecou vzájomnej topológie produkčnej a cieľovej bunky. Napr. ten istý inzulín vylúčený z b- buniek pôsobí na susednú a- bunku parakrinne, na iné endokrine

# Hlavné prvky signálneho prenosu



- Bez ohľadu na to aký je spôsob „dopravy“ chem. signálu k bunke (nervový, endokrinný) vnútrobunkové signálne cesty sú zdá sa univerzálne
- Podobné ak nie identické signálne cesty existujú naprieč fylogenetickým spektrom živočíchov

## Patofyziológia Deficit hormonálneho účinku

- **Pokles tvorby hormónu (znížená koncentrácia v krvi)**
  - Deštrukcia žľazy, dystrofia horm. produk. buniek
  - Porucha tvorby hormónu v bunke (hereditárna dysgenéza; enzymatické defekty;
  - Útlm tvorby (nadmerný feedback; iné hormonálne účinky; porucha uvoľňovania)
- **Porucha transportu hormónu (koncentrácia v krvi)**
  - Porucha transportu (nedostatočnosť transportéra v krvi; )
- **Syndrómy hormonálnej insenzitivity (citlivosti) (syndrómy rezistencie na hormóny) koncentrácia v krvi normálna resp. zvýšená)**
  - receptorové defekty (sy. androgénnej insenzivity AGR, Laronov sy. GHR; DM typ 2 )
  - postreceptorové defekty (DM typu 2) ; syndróm insenzitivity na IGH1
  - poruchy spätnej regulácie v bunke
  - poruchy spätnej regulácie mimo bunky (feedback) ( DM typu 2)



# Receptory

## Povrchové receptory

bez enzymatickej aktivity

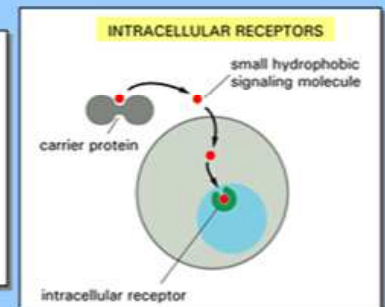
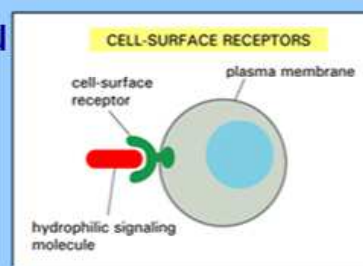
- Iontropné receptory
- GPCR

s enzymatickou aktivitou

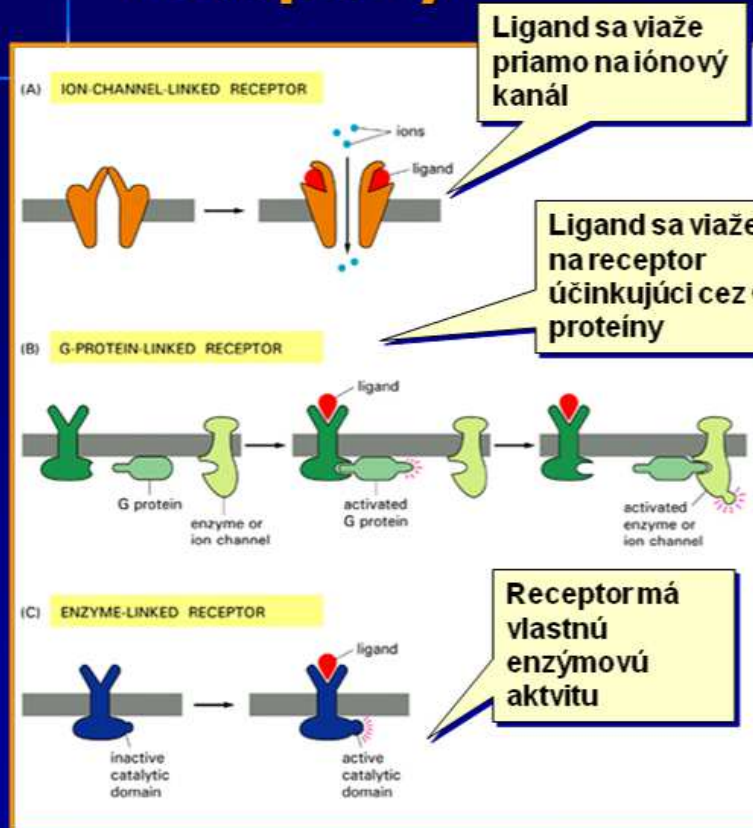
- Guanyl cykláza
- Tyr- kináza
- Ser/Thr - kináza
- Ser/Thr - fosfatáza

## Vnútrobuňkové receptory

- cytoplazmatické receptory
- jadrové receptory



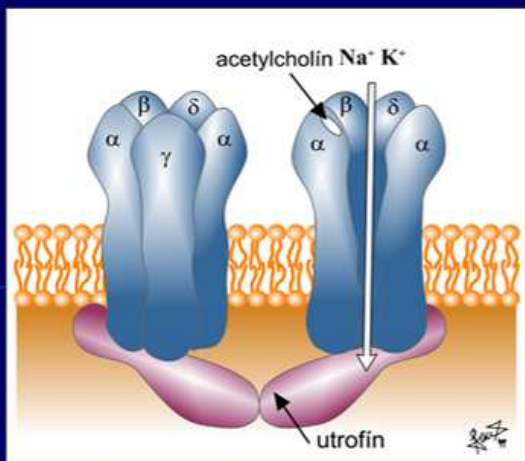
## Povrchové (cytoplazmatické) receptory



Acetylcholín (N), GABA (A),  
Glutamát (NMDA, AMPA),  
Serotonín(3), Puríny,

Katecholamíny (a/b), Acetylcholín  
(M), GABA (B), Glutamát (M)  
Serotonín (1,2),  
Inyerleukíny, Prostaglandíny,

Rastové faktory (FGF, EGF, NGF,  
PDGF), Inzulín



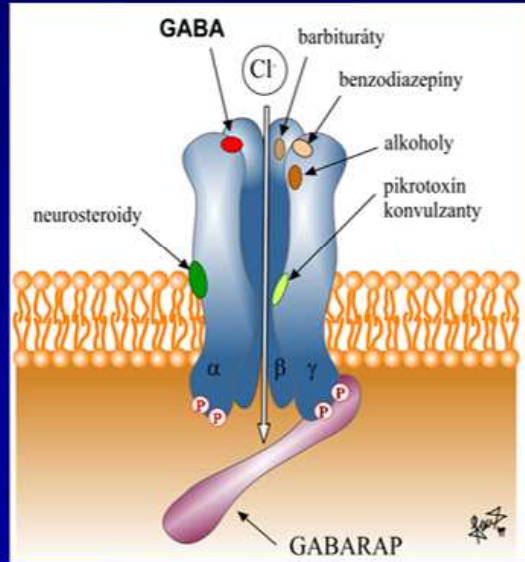
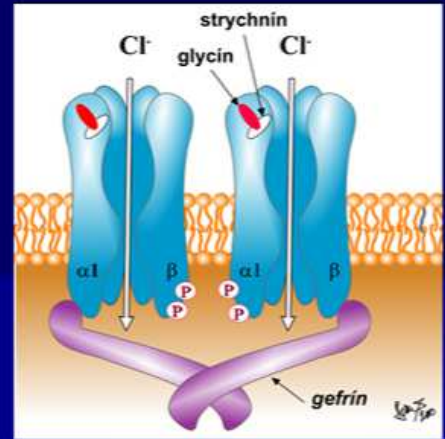
## Iontropné receptory

Nikotínový receptor

Neuromuskulárna platnička, Mozog

Glycínový receptor

Miecha – hlavný inhibičný mediátor

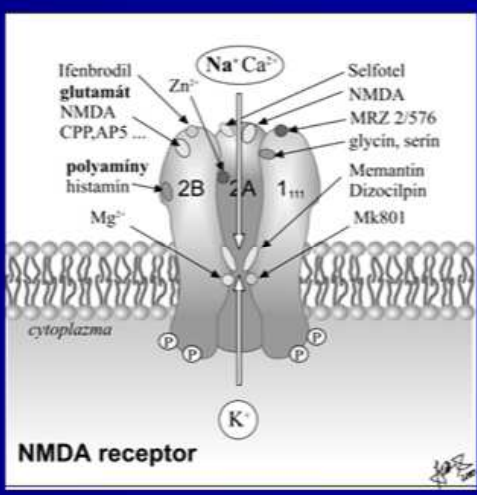


GABA (A) receptor

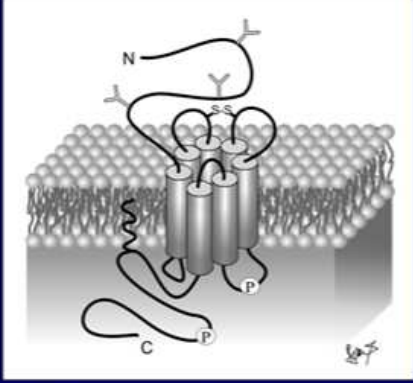
Mozog (hlavný inhibičný prevod signálu)  
Miecha (menej)

Glutamátový receptor NMDA

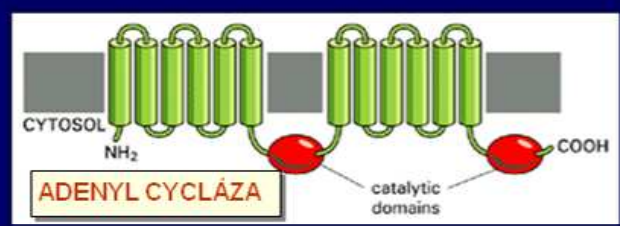
Mozog (jeden z hlavných excitačných prevodov)



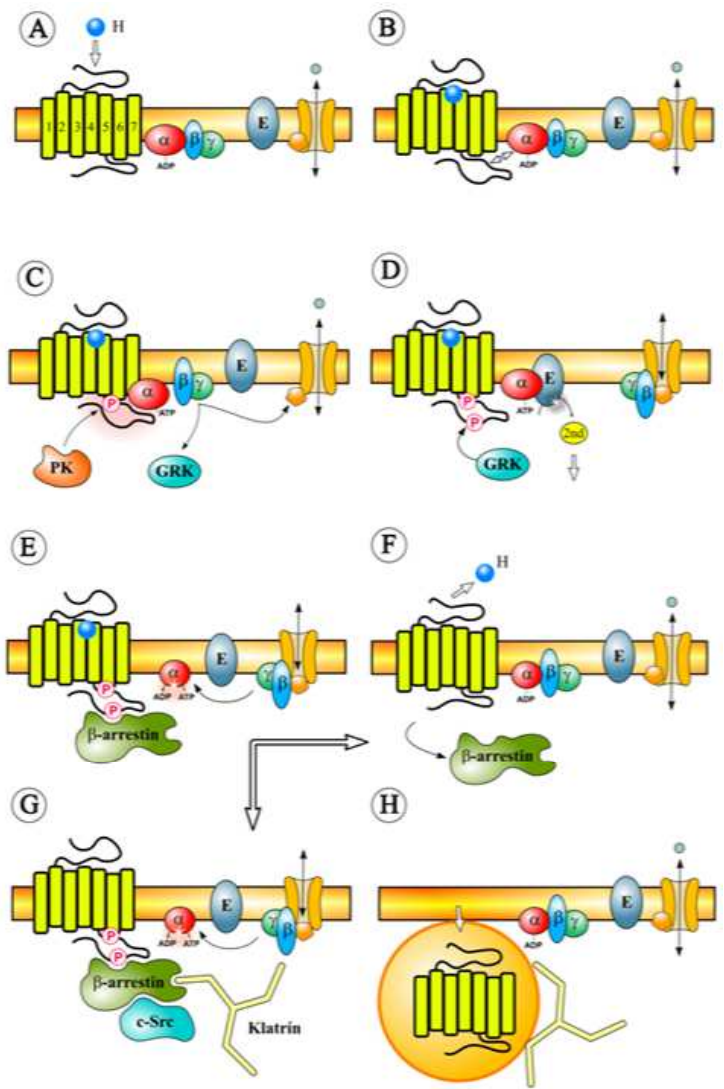
## GPCR



Receptor obsahuje 7 transmembránových alfa-helikálnych segmentov intracelulárne a extracelulárne domény



Enzým obsahuje asi 1100 aminokyselín, 6 transmembránových domén a 2 cytoplazmatické domény. Existuje 6 typov adenylylcyklázy



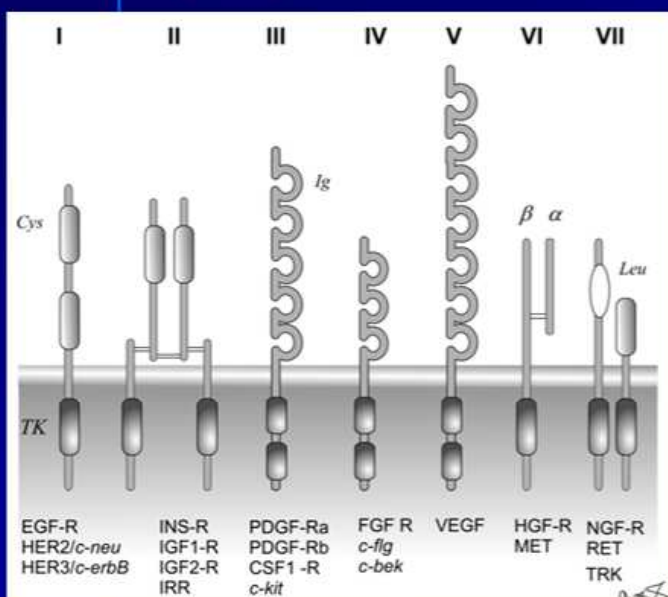


# Endokrinné ochorenia spôsobené mutáciami GPCR

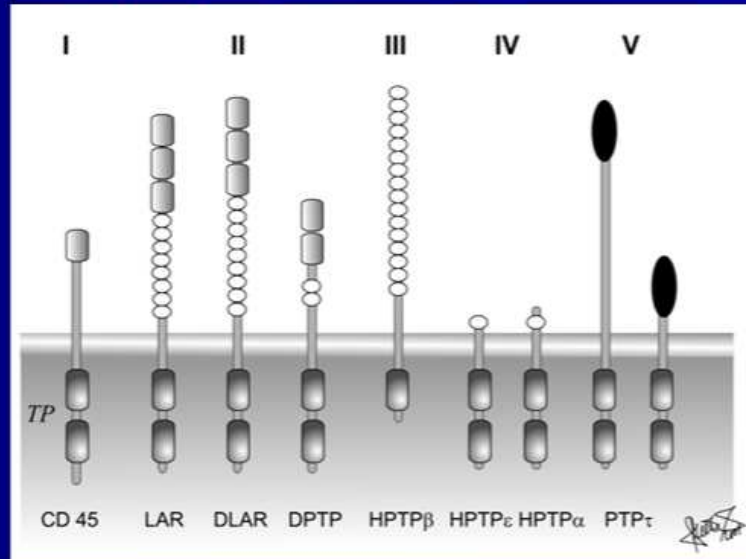
Mutovaný proteín	Ochorenie	Mutácia
<b>Nárast funkcie</b>		
LH receptor	Familiárna mužská predčasná puberta	AD
TSH receptor	Ne-autoimunitný vrodený hyperthyroidizmus	AD
	Hyperfunkčný tyroidálny adenóm	Somatická
PTH receptor	Jansenova metafyzálna chondrodysplázia	AD
Kalciový receptor	Hypoparathyroidizmus	AD
<b>Strata funkcie</b>		
LH receptor	Mužský pseudohermafroditizmus	AR
FSH receptor	Hypergonadotropná ovariálna dysgenéza	AR
GHRH	Laronove trpasľíctvo	AR
TSH receptor	Kongenitálny hypotyreoidizmus	AR
TRH receptor	Kongenitálny hypotyreoidizmus	AR
ACTH receptor	Familiálna rezistencia na ACTH	AR
Vasopresínový receptor	Nefrogénny diabetes insipidus	GR X-Ch
Kalciový receptor	Familiálna hypokalciurická hyperkalcémia	AD
	Neonatálny ťažký hyperparathyroidizmus	AR

# Receptory s enzýmovou aktivitou v mitogénnych cestách

Receptory s Tyr-kinázovou aktivitou



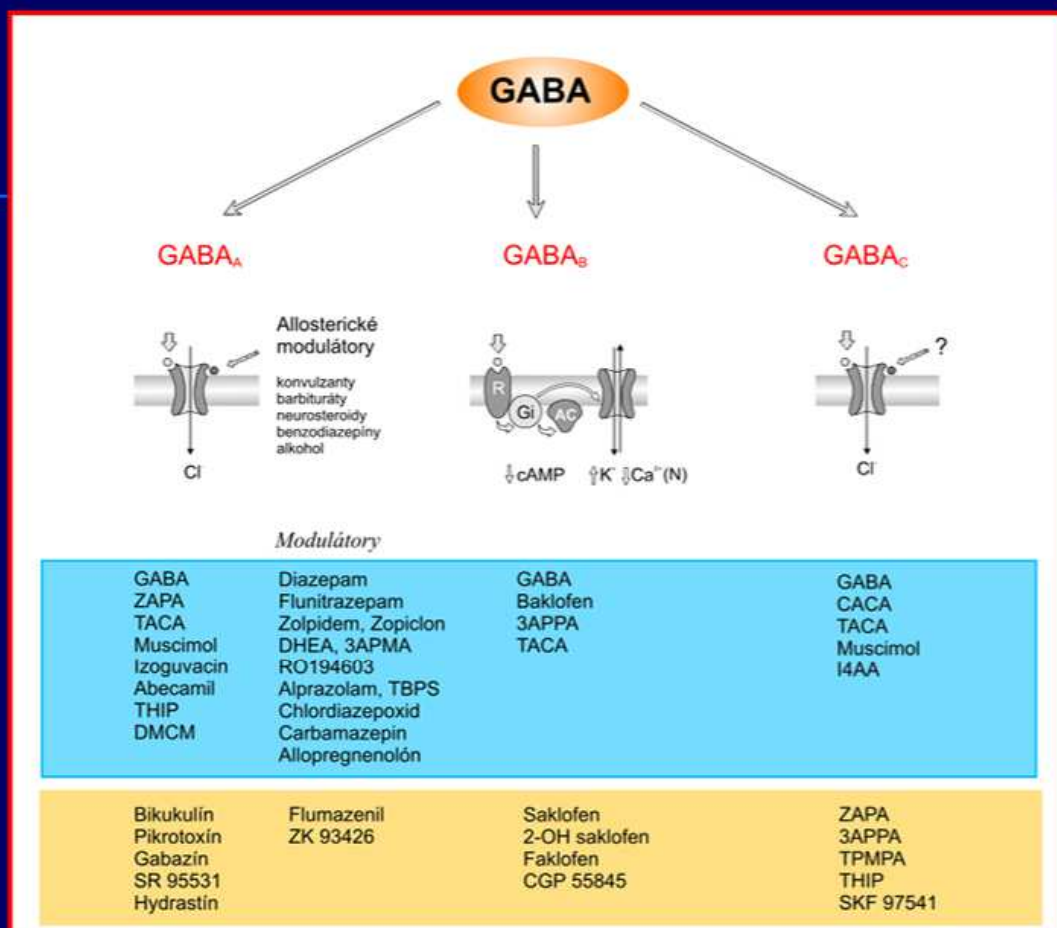
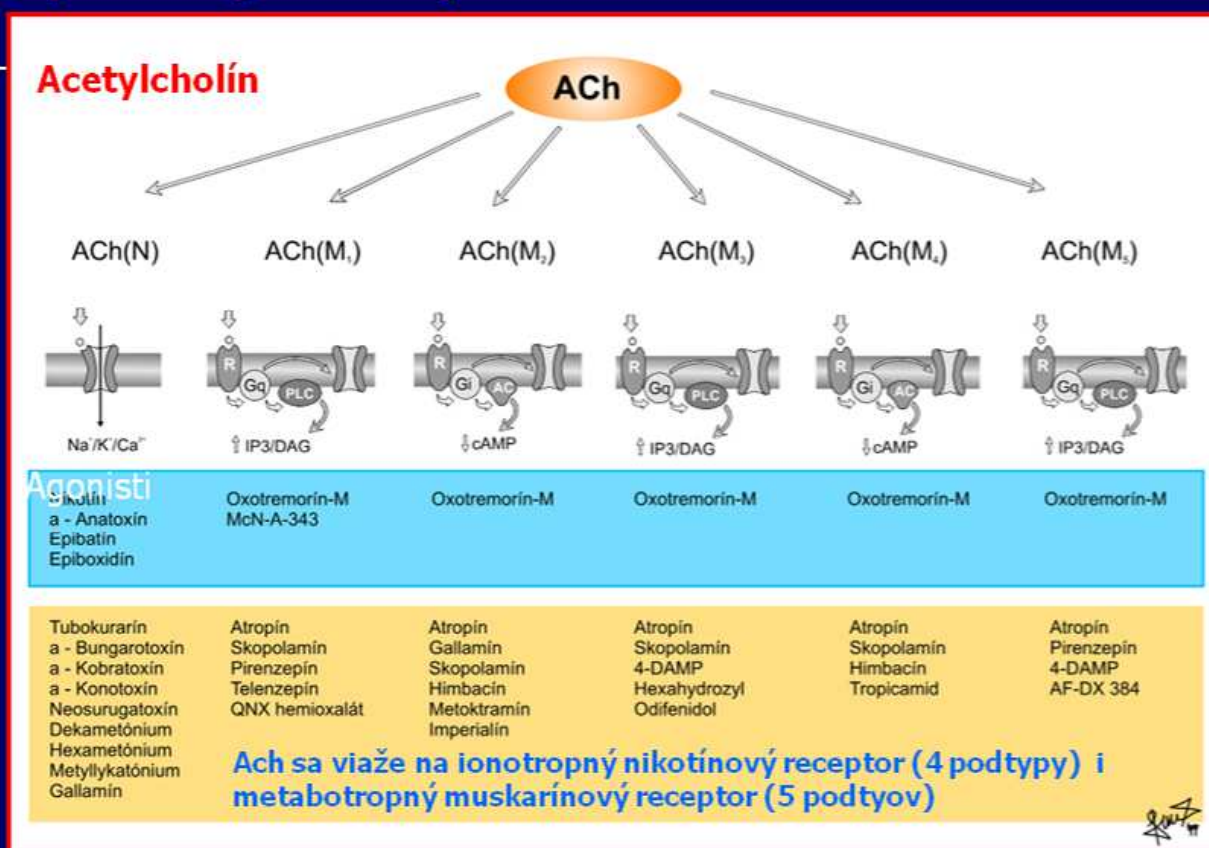
Receptory s Tyr-fosfatázovou aktivitou





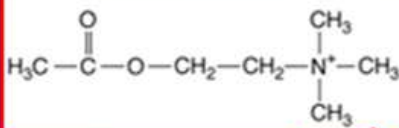
# 1

## Rovnaký mediátor pôsobí obyčajne cez viacero špecifických receptorov

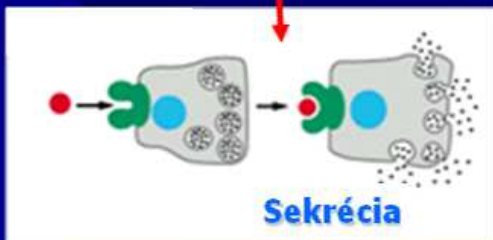


## 2 Na rovnaký mediátor môžu odlišné bunky odpovedať rôzne (pre nich špecificky)

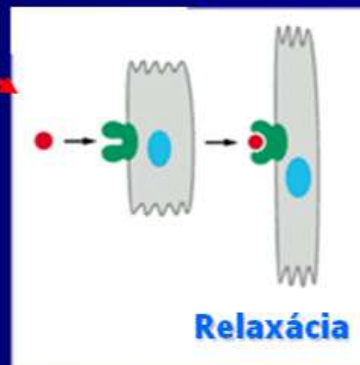
### Acetylcholín



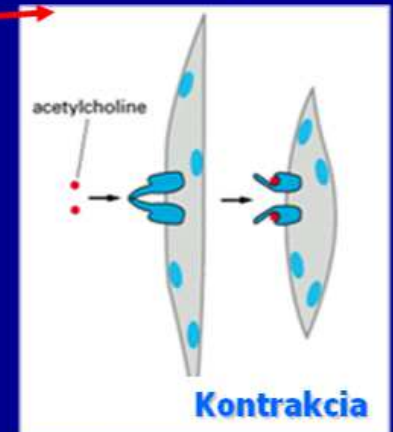
### Žľaza



### Srdcový sval

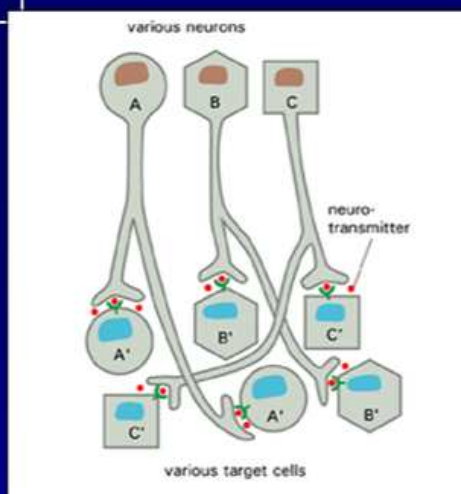


### Kostrový sval



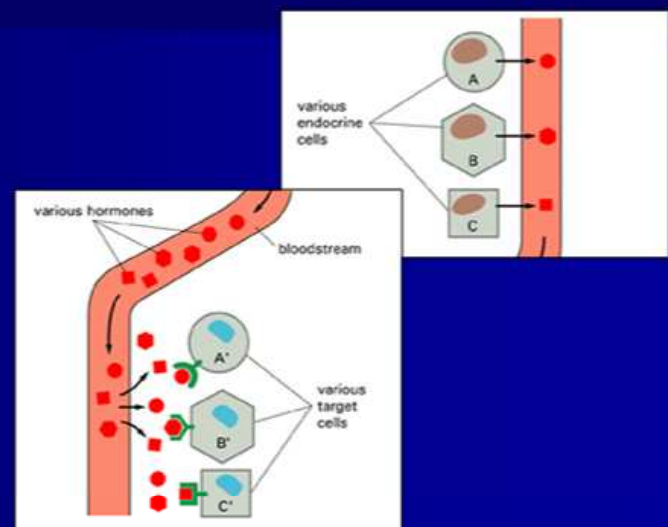
## 3 Špecifická nervového a endokrinného sy.

### Nervový systém signalizácie



- Väčšina synáps je chemická
- Neurón ovplyvňuje konkrétne typy buniek podľa určených vzorov
- Kontakt je daný cieľovými bunkami takže zväčša majú potrebné receptory

### Endokrinný systém signalizácie



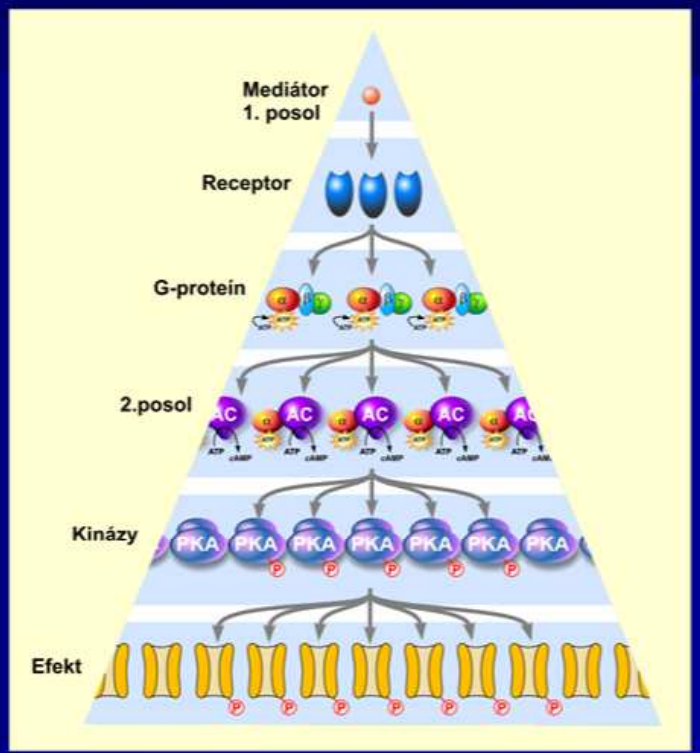
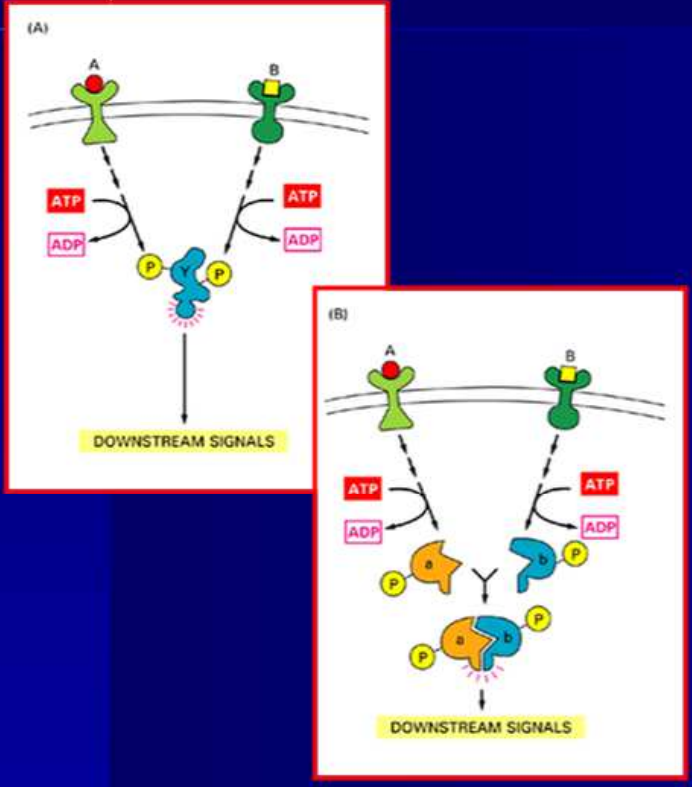
- Cieľové bunky nie sú dopredu určené
- Navádzanie signálu k bunkám je parciálne
- Odpovedajú bunky ktoré majú receptory pre príslušný signál



# 4

## Integrácia signálu

## Amplifikácia signálu

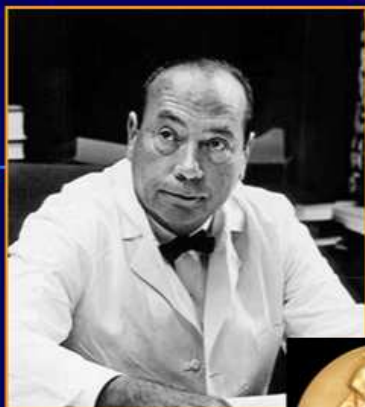


# Špeciálna časť Signálne kaskády

# 1. Distantná chemosignalizácia

## A. Receptory bez enzymatickej aktivity

- c-AMP dependentná signalizácia
- IP3- dependentná signalizácia
- c-GMP/NO – dependentná signalizácia
- PLA2 – dependentná signalizácia
- Ca<sup>2+</sup>- dependentná signalizácia



- **Earl Wilbur Sutherland Jr. (1915 –1974)**  
americký farmakológ, biochemik Nobelova cena za fyziológiu a medicínu 1971:  
"discoveries concerning the mechanisms of the action of hormones"

- Metabolické účinky noradrenalínu, glukagónu spojené s nárastom cAMP

*T.W Rall, E.W Sutherland: Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles J. Biol. Chem., 232 (1958), pp. 1065–1076*

*J.G Hardman, G.A Robison, E.W Sutherland: Cyclic nucleotides Annu. Rev. Physiol., 33 (1971), pp. 311–336*



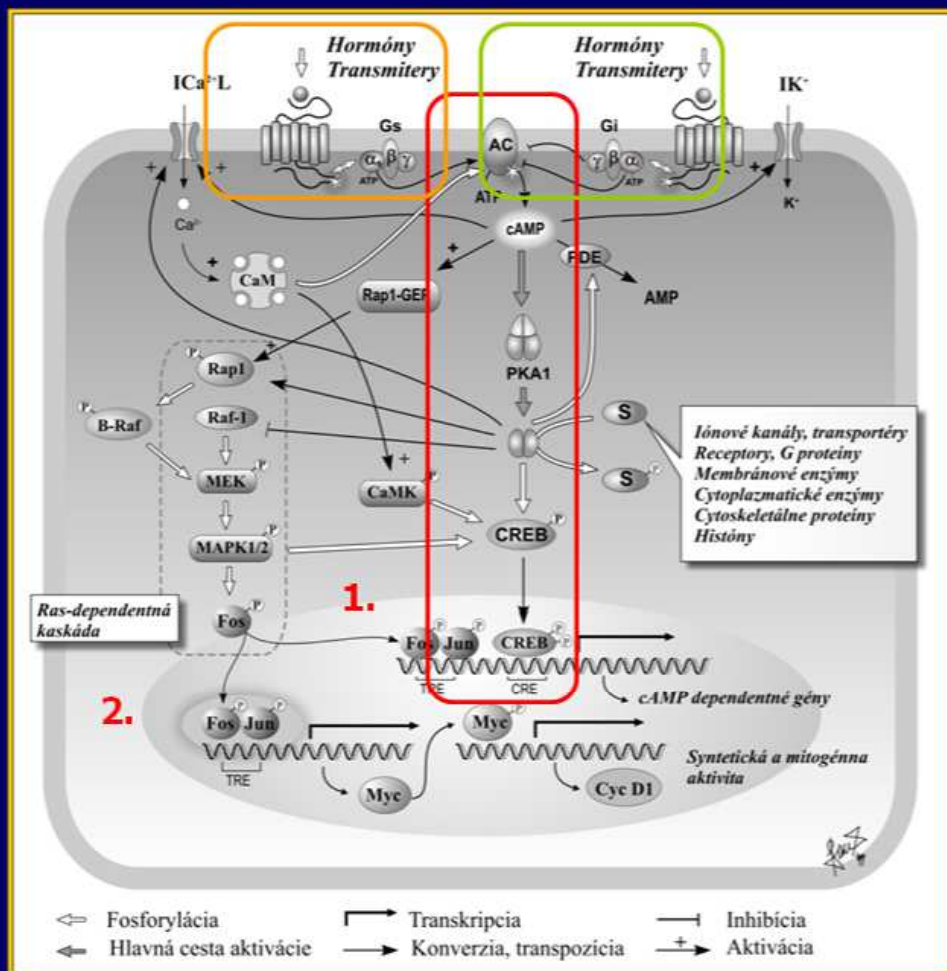
- **Eric Richard Kandel (1929)**  
neuropsychiater; Nobelova cena za fyziológiu a medicínu 2000: „physiological basis of memory storage in neurons“

- Mechanizmus dlhodobej pamäte spojený s cytoskeletálnou prestavbou a nastom axónov
- CREB – cAMP responsabilné gény; génové účinky cAMP signalizácie



# cAMP - dependentná signalizácia

- **Spúšťače:** mnohé hormóny, transmitery, cytokíny
- **Prenos:**
- Receptory pôsobiace cez G-proteíny (Go)
- Stimulačné & inhibičné pôsobenie (Gs or Gi)
- **Efektory:** Adenyl cyclase – cAMP - PKA
- **Efekty:** široké
- **Bezprostredné:** fosforylačná aktivácia proteínov ( zmena konformácie)
- **Neskoré:** génová expresia



## Mediátory pôsobiace aktivačne na cAMP – dependentnú kaskádu

Látka	Receptor	Transdukcia
Katecholamíny	→ β <sub>1,2,3</sub>	<p>Gs → ↑ cAMP</p>
Serotonín	→ 5-HT <sub>4,5,6,7</sub>	
Dopamín	→ D <sub>1</sub> (D <sub>1A</sub> ), D <sub>5</sub> (D <sub>1B</sub> )	
Histamín	→ H <sub>2</sub>	
Adenozín	→ A <sub>2A</sub> , A <sub>2B</sub>	
Vasopresín	→ V <sub>2</sub>	
VIP	→ VIP <sub>1,2</sub> , GRF	
Prostanoidy	→ EP <sub>2</sub> , EP <sub>4</sub>	
Oktopamin	→ OA <sub>2A</sub> , OA <sub>3</sub>	
CGRP	→ CGRPR	

- Rôzne mediátory sprostredkujú identické efekty v rôznych bunkách a signálnych cestách
- Ak má bunka receptory pre rôzne mediátory (vyššie), môžu si vzájomne zosilňovať účinok

# Inhibičné pôsobenie na cAMP (pokrač.)

Mediátor	Receptor	Transdukcia
Acetylcholí	→ M <sub>2</sub> , M <sub>4</sub>	
Katecholamíny	→ α <sub>2A</sub> , 2B, 2C, 2D	
Serotonín	→ 5-HT <sub>1A</sub> , 1B, 1D, 1E, 1F	
Dopamín	→ D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub>	
GABA	→ GABA <sub>B</sub>	
Adenozín	→ A <sub>1</sub> , A <sub>3</sub>	
Puríny	→ P <sub>1</sub> , P <sub>2T</sub>	
EAMK	→ mGlu <sub>2,3,4,6,7,8</sub>	
Opioidy	→ μ, δ, κ	
Somatostatín	→ SST <sub>2,3,4</sub>	
Melanín	→ ML <sub>1A</sub> , 1B	
Intereleukíny	→ IL8 <sub>A</sub> , IL8 <sub>B</sub>	
Chemokíny	→ CCCK <sub>1,2,3</sub>	
Proteáza	→ PAR <sub>1</sub>	
NPY	→ Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub>	
Galanín	→ Gal	
Prostanoidy	→ EP <sub>3</sub>	

## Niektoré hormonálne bunkové účinky sprostredkované cez cAMP kaskádu

Hormón	Cieľové tkanivo	Hlavná odpoveď
Thyroidný stimulujúci hormón (TSH)	Štítna žľaza	Syntéza a vylučovanie tyroidálnych hormónov
Adrenokortikotropný hormón (ACTH)	Kôra nadobličky	Sekrécia kortizonu
Luteinizačný hormón (LH)	Ováriá	Sekrécia progesterónu
Adrenalin	Sval	Rozpad glykogén
Noradrenalin, Adrenalin	Srdce	Tachykardia, zvýšenie Srdcovej kontrakcie
Parathormón	Kosť	Rezorpcia kosti
Glukagón	Pečeň	Rozpad glykogénu
Vasopresín	Obličky	Rezorpcia vody
Adrenalin, ACTH, glukagón	Tukové tkanivo	Rozpad TAG

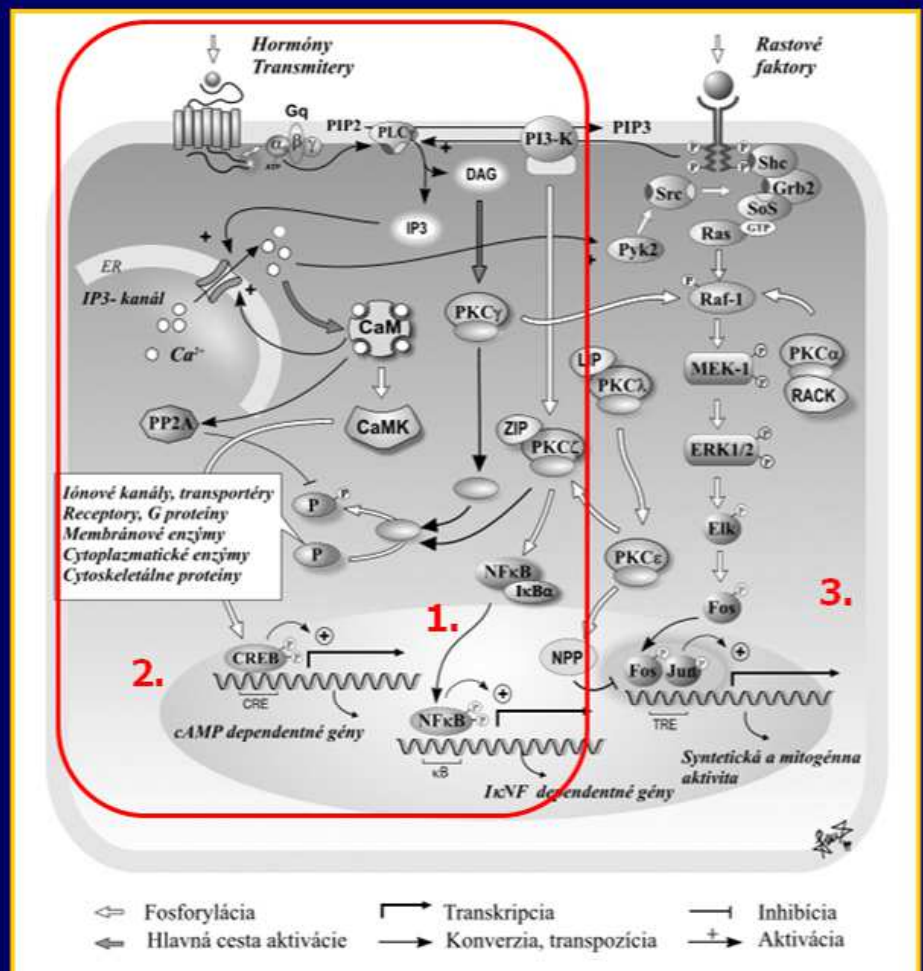
## Niektoré hormonálne účinky zprostredkované cez DAG/ IP<sub>3</sub>- kaskádu

Hormón	Cieľové tkanivo	Hlavná odpoveď
Vasopresín	Pečeň	Rozpad glykogénu
Acetylcholí	Pankreas	Sekrécia amylázy
Acetylcholí	Hladký sval	Kontrakcia svalu
Antigén	Mast cells	Sekrécia histamínu
Trombín	Blood platelets	Trombín



# IP3 / DAG – signalizácia

- **Spúšťáče:** mnohé hormóny, transmitery, cytokíny
- **Prenos:**
  - Receptory pôsobiace cez G-proteíny (Go)
  - Stimulačné i inhibičné pôsobenie
- **Efektory:** Fosfolipáza C (PLC) – DAG, IP3 - PKC
- **Efekty:** široké
  - **Bezprostredné:** fosforylačná aktivácia proteínov ( zmena konformácie)
  - **Neskoré:** génová expresia



**Lowell E. Hokin and Mabel R. Hokin (1953)**  
hormone can influence phosphoinositide metabolism;  
a role for phosphoinositides in signaling

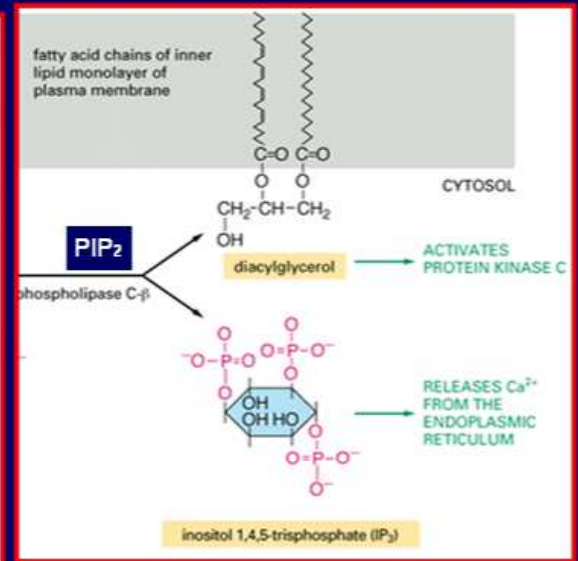
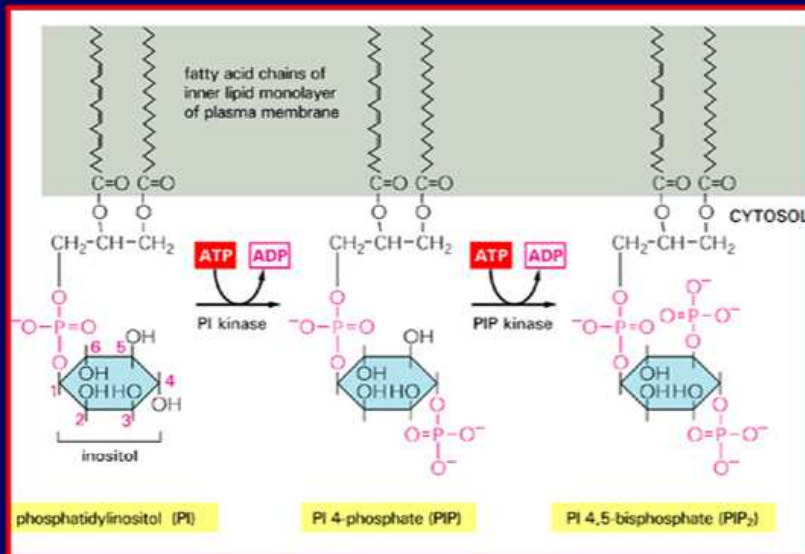


**Sir Michael John Berridge, FRS FMedSci (1938)**  
objav inozitol-trifosfátu ako druhého posla spájajúceho účinky v plazmatickej membráne s Ca<sup>2+</sup> (obdržal Shaw prize – alternatíva Nobelovej ceny)

# Fosfatydil-inozitolová cesta

## INOSITOLOVÉ FOSFOLIPIDY (FOSFOINOSITOLY)

## HYDROLÝZA PIP2



PIP – fosfatydylinozotol, PIP2 – fosfoinozotol-4,5-difosfát, Inozitol 1,4,5 trifosfát (IP3)

## Mediátory pôsobiace cez signálnu cestu IP3/DG -cestu

- Acetylcholín, serotonin, adrenalín, noradrenalín pôsobia tradične cez rôzne signálne cesty vrátane IP3/DAG celým radom receptorov
- Mnoho, ak nie väčšina mediátorov, spúšťa túto cestu cez viacero typov receptorov s odlišnou farmakokinetikou

Mediátor	Receptor	Transdukcia
Acetylcholín	→ M <sub>1</sub> , M <sub>3</sub> , M <sub>5</sub>	<p>G<sub>q/11</sub> → ↑ IP<sub>3</sub>/DAG</p>
Katechoamíny	→ α <sub>1A,1B,1C,1D</sub>	
Serotonín	→ 5-HT <sub>2A,2B,2C</sub>	
Histamín	→ H <sub>1</sub>	
Adenozín	→ A <sub>1</sub> , A <sub>3</sub>	
Puríny	→ P <sub>2U</sub> , P <sub>2Y</sub>	
EAMA	→ mGlu <sub>1</sub> , mGlu <sub>5</sub>	
Vasopresín	→ V <sub>1A</sub> , V <sub>1B</sub>	
Oxytocín	→ Oxy	
Cholecystokinín	→ CCK <sub>A</sub> , CCK <sub>B</sub>	
Melanín	→ ML <sub>2</sub>	
Angiotenzín	→ AT <sub>1</sub>	
Bradykinín	→ B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>	
Tachykiníns	→ NK <sub>1</sub> , NK <sub>2</sub> , NK <sub>3</sub>	
Bombezín	→ BB <sub>1</sub> , BB <sub>2</sub>	
Endotelín	→ ET <sub>A</sub> , ET <sub>B</sub> , ET <sub>C</sub>	
Prostanoidy	→ EP <sub>1</sub>	
Leukotriény	→ LTB <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub>	
PAF	→ PAFR	



## Niektoré hormonálne bunkové účinky sprostredkované cez cAMP kaskádu

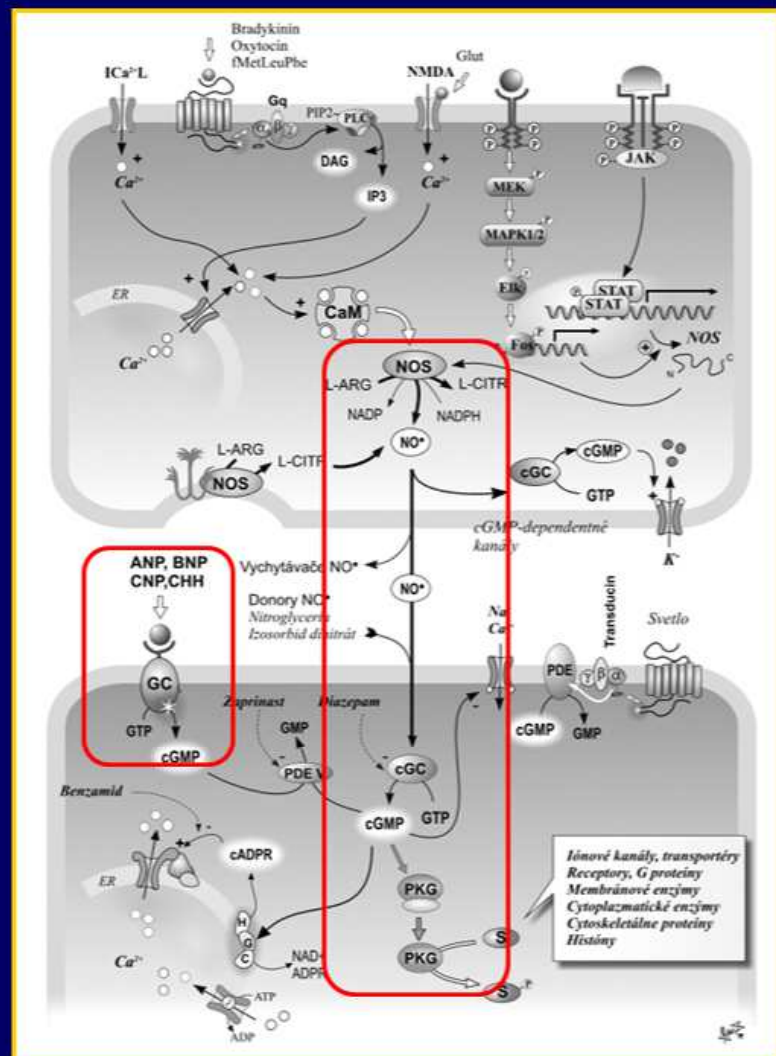
Hormón	Cieľové tkanivo	Hlavná odpoveď
Thyroidný stimulujúci hormón (TSH)	Štítna žľaza	Syntéza a vylučovanie tyroidálnych hormónov
Adrenokortikotropný hormón (ACTH)	Kôra nadobličky	Sekrécia kortizonu
Luteinizačný hormón (LH)	Ovária	Sekrécia progesterónu
Adrenalin	Sval	Rozpad glykogén
Noradrenalin, Adrenalin	Srdce	Tachykardia, zvýšenie Srdcovej kontrakcie
Parathormón	Kosť	Rezorpcia kosti
Glukagón	Pečeň	Rozpad glykogénu
Vasopresín	Obličky	Rezorpcia vody
Adrenalin, ACTH, glukagón	Tukové tkanivo	Rozpad TAG

## Niektoré hormonálne účinky zprostredkované cez DAG/ IP3- kaskádu

Hormón	Cieľové tkanivo	Hlavná odpoveď
Vasopresín	Pečeň	Rozpad glykogénu
Acetylcholín	Pankreas	Sekrécia amylázy
Acetylcholín	Hladký sval	Kontrakcia svalu
Antigén	Mast cells	Sekrécia histamínu
Trombín	Blood platelets	Trombín

## cGMP/NO – signalizácia

- **Spúšťače:**
  - Ca<sup>2+</sup> - signalizácia
  - Atriálny natriumuretický peptid (ANP),
  - Mozgový natriumuretický hormón (BNP)
  - NO – donory (nitroglycerín)
- **Prenos signálu:**
  - Receptory pôsobiace cez G - proteíny
  - Membránové receptory s guanylyklázovou aktivitou
- **Efektory:** NO (oxid dusný), cGMP, PKG (proteínkináza G)
- **Efekty:** fosforylácia cieľových proteínov
- **Dilatácia hladkých svalov ciev**
- **Prenos zrakového podnetu**





## Historické medzníky v signálnej ceste cGMP/NO

- **1963: cGMP detekovaný v moči potkanov;** D.F. Ashman, R. Lipton, M.M. Melicow, T.D. Price: Isolation of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate from rat urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 11 (1963), pp. 330–334
- **1969: guanylát cykláza zistená v tkanivách cicavcov**
  - A.A. White, G.D. Aurbach: Detection of guanyl cyclase in mammalian tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, 191 (1969), pp. 686–697
  - Schultz, E. Böhme, K. Munske: Guanyl cyclase. Determination of enzyme activity. *Life Sci.*, 8 (1969), pp. 1323–1332
  - J.G. Hardman, E.W. Sutherland: Guanyl cyclase, an enzyme catalyzing the formation of guanosine 3',5'-monophosphate from guanosine triphosphate. *J. Biol. Chem.*, 244 (1969), pp. 6363–6370
- **1977: plyn ·NO je uvoňovaný z liekov - vazodilatátorov (nitroglycerín a nitroprusid) a aktivuje solubilnú guanylát cyklázu (sGC) (·NO ešte ako exogénna nefyziologická látka)** K. Schultz, G. Schultz: Sodium nitroprusside and other smooth muscle-relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus deferens. *Nature*, 265 (1977), pp. 750–751
- **1980: Furchgott et al. : endotel produkuje látku, ktorá robí relaxáciu krvných ciev [14]. endothelium-derived relaxing factor (EDRF)** R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 (1980), pp. 373–376
- **1986: Ignarro a Furchgott nezávisle zisťujú: EDRF = ·NO** S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs: The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*, 12 (1988), pp. 365–372

## Historické medzníky v signálnej ceste cGMP/NO

- **Produkcia nitritov ( $\text{NO}^{-2}$ ) a nitrátov ( $\text{NO}^{-3}$ ) u cicavcov** L.C. Green, S.R. Tannenbaum, P. Goldman: Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science*, 212 (1981), pp. 56–58
- **Tvorba  $\text{NO}^{-2}$  a  $\text{NO}^{-3}$  z arginínu po imunostimulácii makrofágov** M.A. Marletta: Nitric oxide: biosynthesis and biological significance. *Trends Biochem. Sci.*, 14 (1989), pp. 488–492
- **NOS - solubilný enzým produkujúci ·NO z arginínu** M.A. Marletta: Mammalian synthesis of nitrite, nitrate, nitric oxide, and N-nitrosating agents. *Chem. Res. Toxicol.*, 1 (1988), pp. 249–257





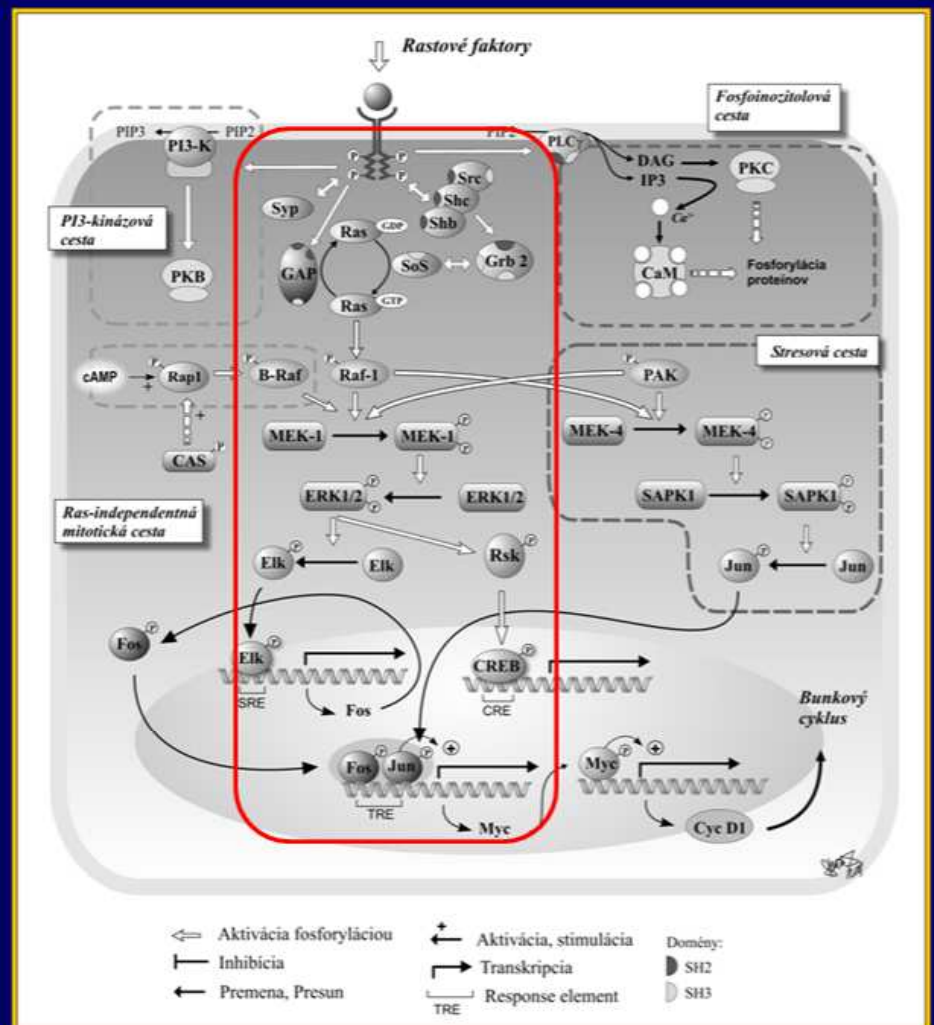
# 1. Distantná chemosignalizácia

## A. Receptory bez enzymatickej aktivity B. Receptory s enzymatickou aktivitou

- Klasická rastová a proliferačná signalizácia
- Stresová signalizácia
- Signalizácia cez PI-3K ( fosfoinozitol 3- kinázu)
- Signalizácia cytokínov cez proteíny JAK/STAT
- Signalizácia cytokínov cez proteíny SMAD
- Signalizácia cez receptory Toll
- Signalizácia cestou NFkB

## Klasická rastová signalizácia

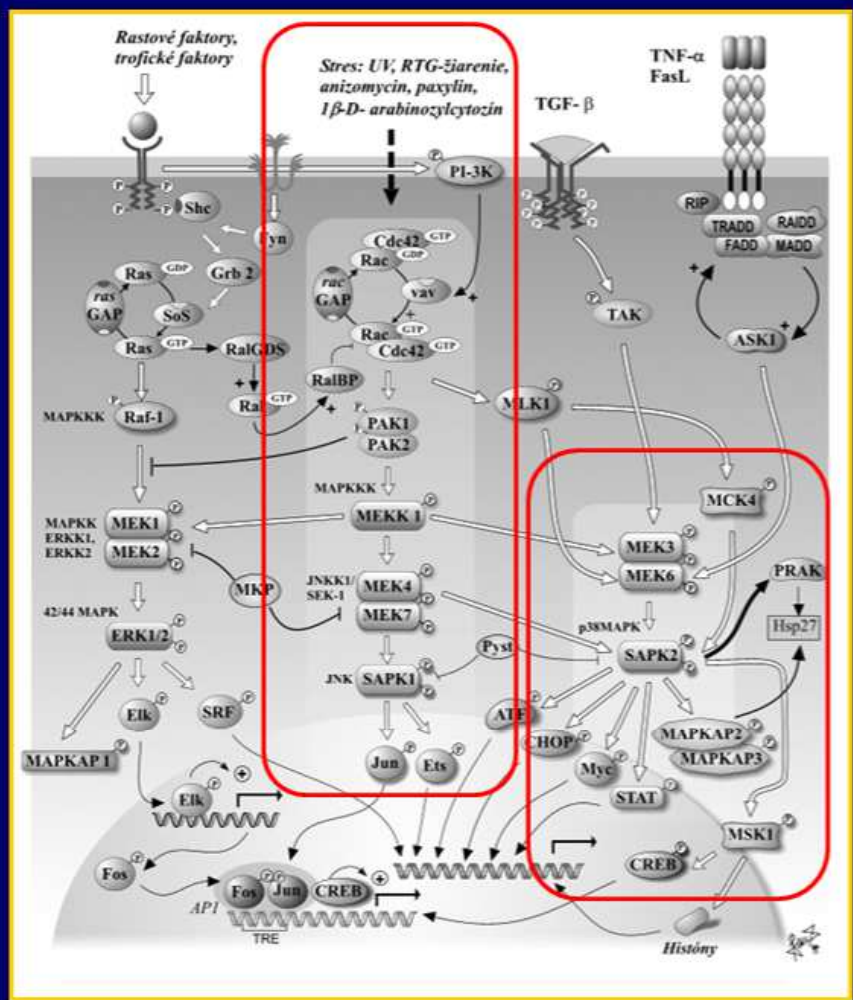
- **Spúšťače:** rodina rastových faktorov vrátane inzulínu
- **Prenos:**
- Receptory s Tyr- kinázovou aktivitou
- **Efektory:**
  - Ras
  - Kaskáda mitotických proteínkináz (MAPK)
- **Efekty:**
  - Genová transkripcia
- **Využitie:**
  - Prolifерácia a rast buniek
  - Mitotická aktivita





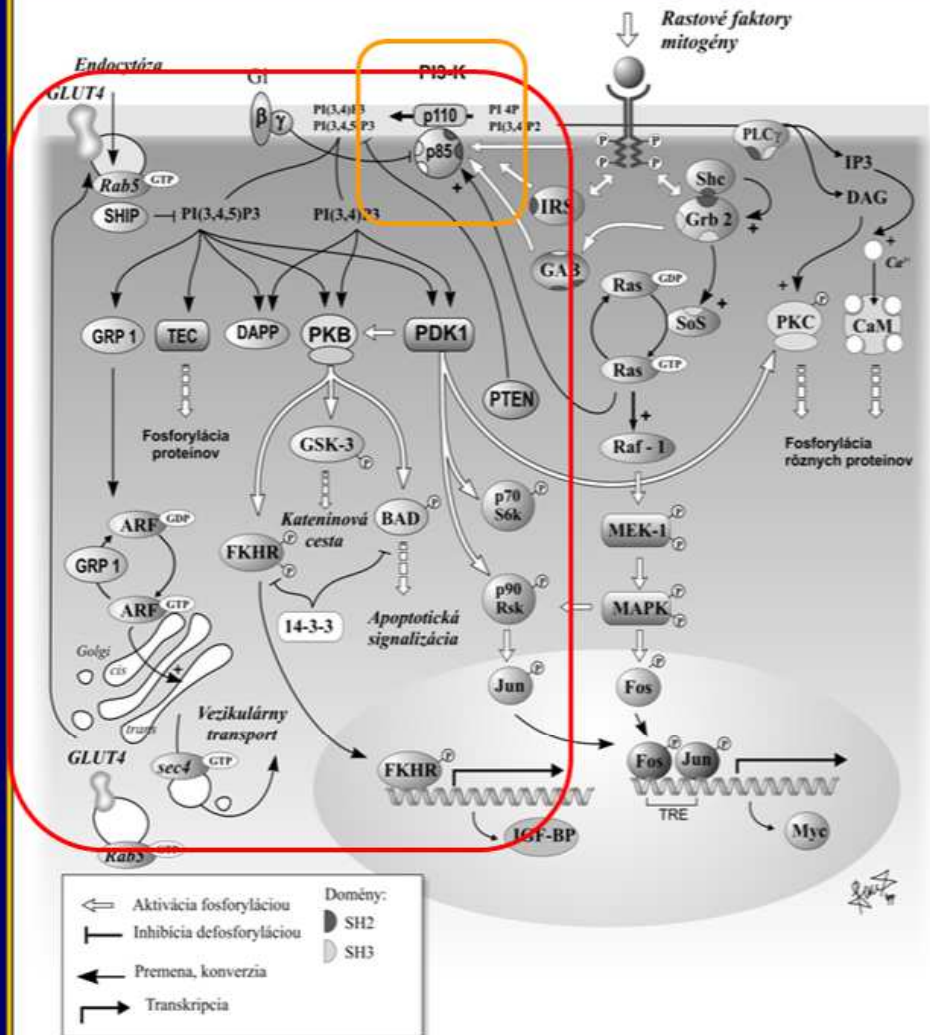
# Stresová signalizácia

- **Spúšťáče:**
  - Rastové faktory
  - Fyzikálne poškodenie: UV, RTG, teplota
  - Chemické látky
- **Receptory s Tyr-kinázovou aktivitou**
- **Efektory:**
  - Ras
  - Kaskáda mitotických protein kináz (MAPK)
- **Efekty:**
  - Génová transkripcia
- **Využitie:**
  - proliferatívne a rastové procesy
  - adaptácia



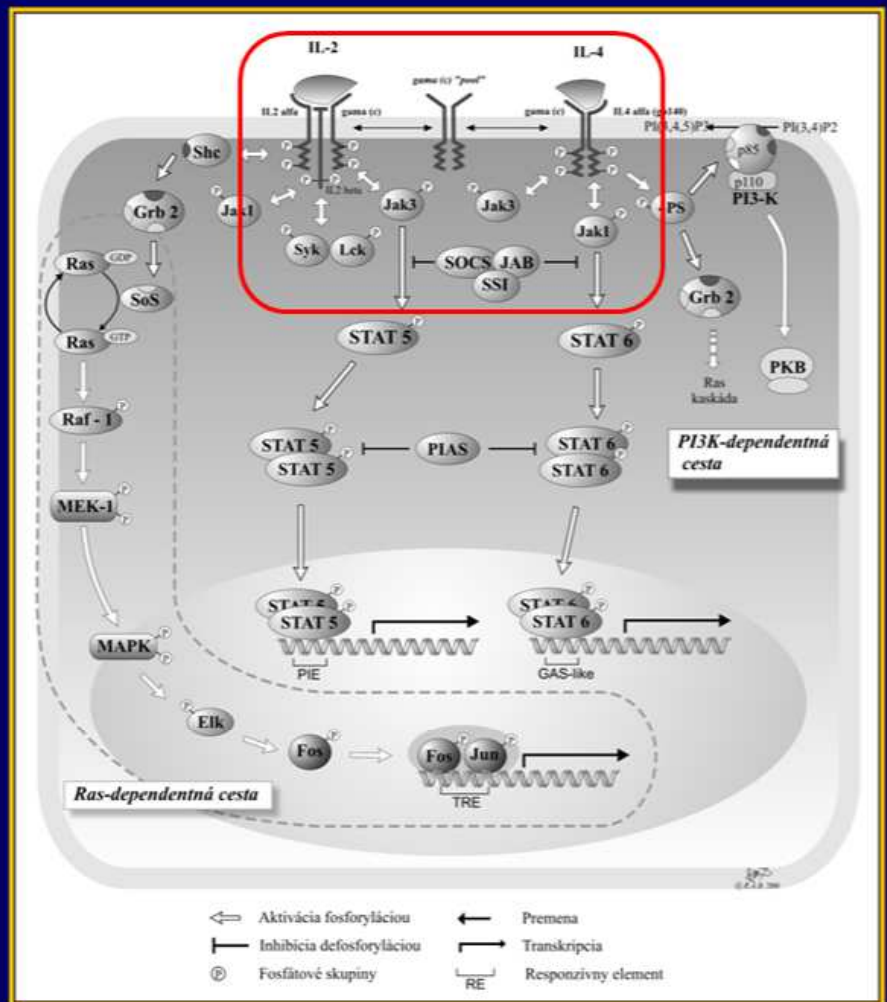
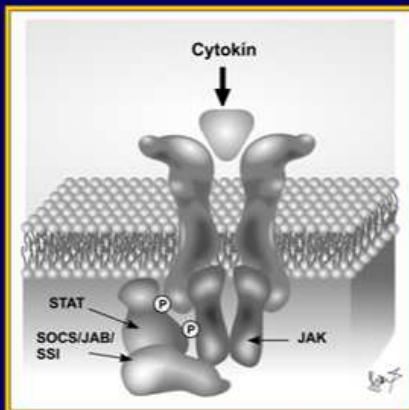
# Signalizácia cez PI-3K

- **Spúšťáče:** rastové faktory
- **Receptory s Tyr-kinázovou aktivitou**
- **Efektory:**
  - PI3K, PKB, PDK
- **Efekty:**
  - Génová transkripcia
  - Vezikulárny transport
  - Apoptotická mašinéria
  - Fosforylácia proteínov
- **Využitie:** proliferatívna a rastová kontrola



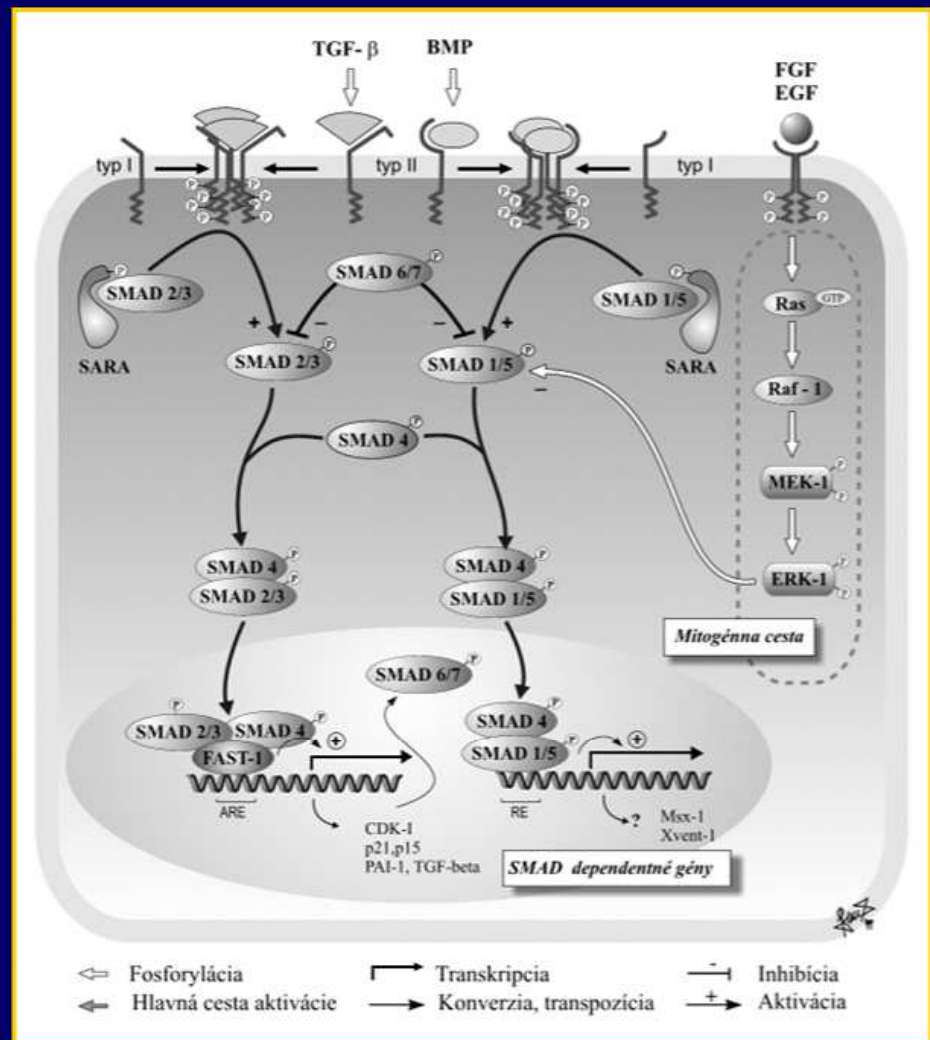
# Signalizácia cez JAK/STAT

- Membranové receptory združené s enzymatickou aktivitou
- Spúšťáče: IL-2, IL-4, IL-6 family, GH, PRL EPO
- Efektory: SMAD family
- Efekty: génová expresia
- Využitie: rastové a diferenciačné procesy



# Signalizácia cez SMAD

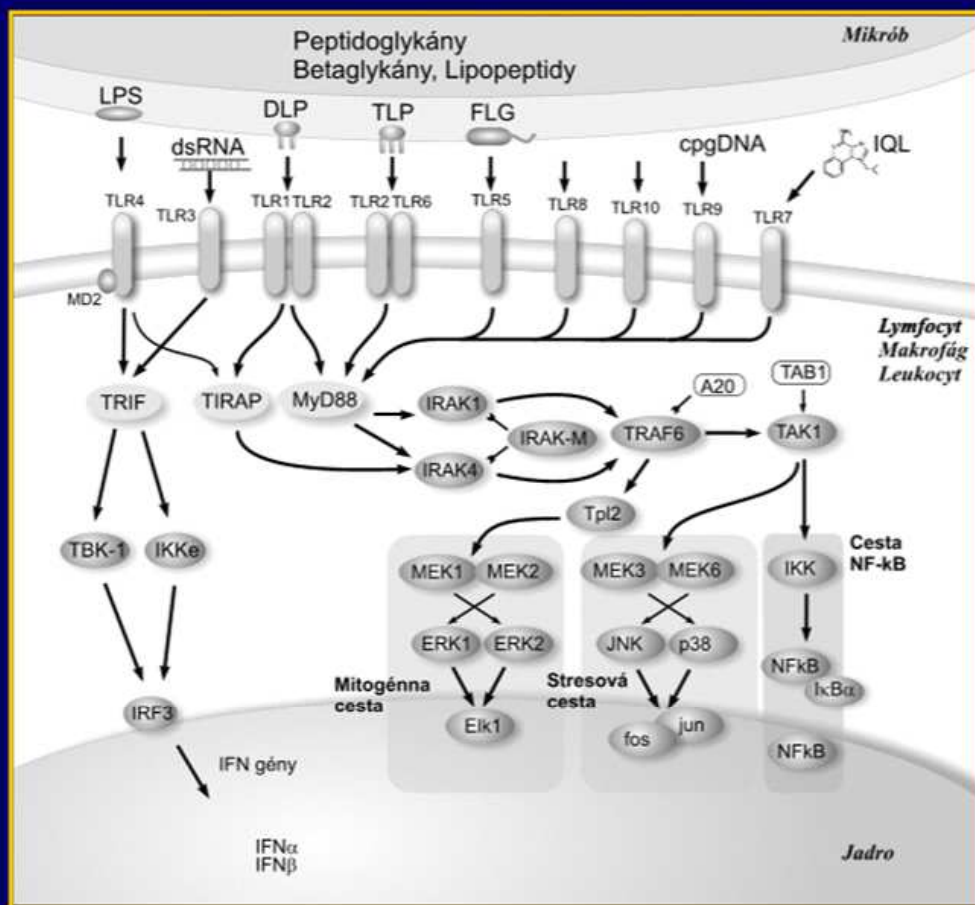
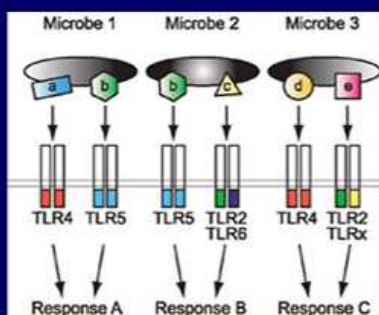
- Mnohojednotkové membránové receptory s Ser/Thr –kinázovou aktivitou
- Spúšťáče: TGF & BMP faktory
- Efektory: SMAD family
- Efekty: oneskorená génová expresia
- Využitie: rast a diferenciačné procesy





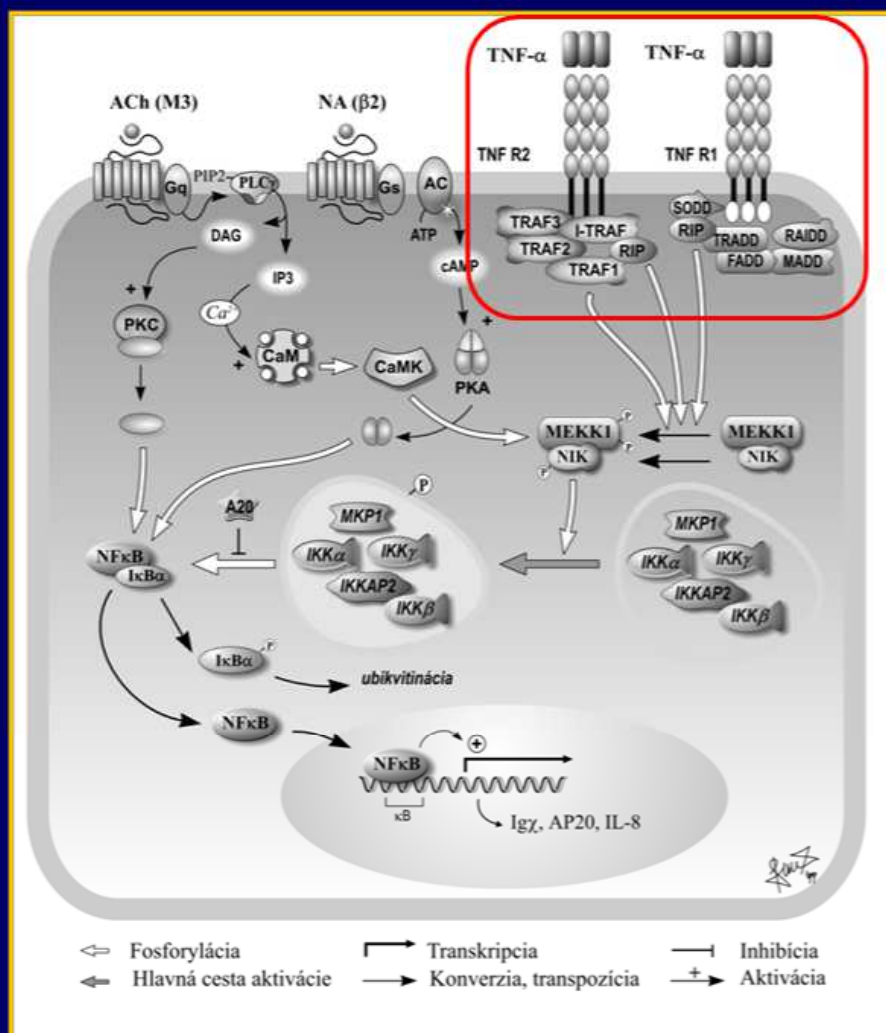
# Signalizácia cez receptory Toll

- **Spúšťače:** časti bakteriálnych tiel, chemické látky
- **Efektory:** IRAK, TRIF, TIRAP
- **Efekty:** modifikácia iných signálnych ciest
- **Využitie:** Súčasť vrodenej imunitnej odpovede
- **Zápal špecifická odpoveď** na antigén



# Signalizácia cez NFκB

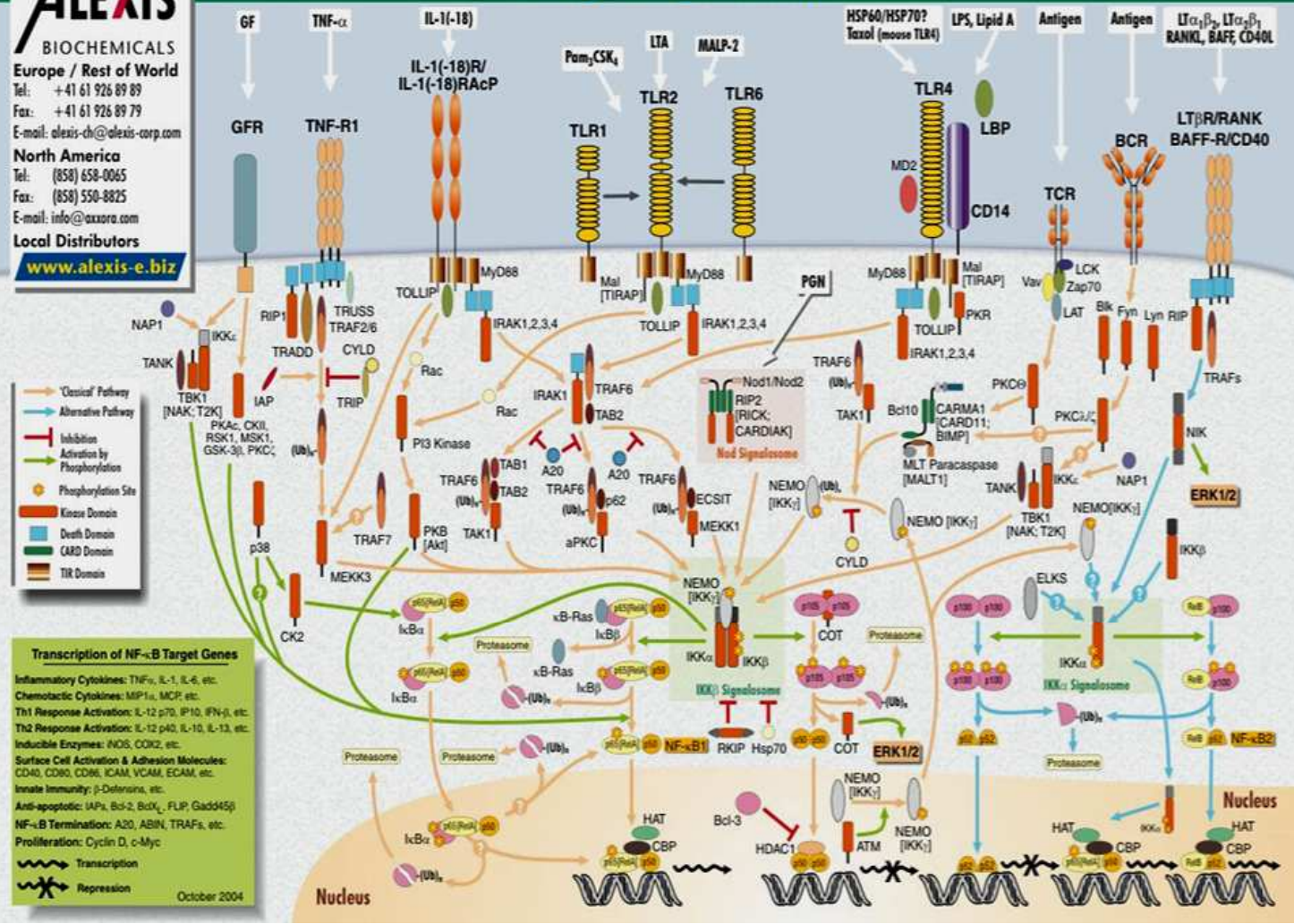
- **Spúšťače:**
  - Rodina TNF- alfa
- **Efektory:**
  - TRAF, TRADD, RIP
- **Efekty:** Génová expresia
- **Využitie:**
  - imunitné reakcie



⇌ Fosforylácia      ↗ Transkripčia      — Inhibícia  
 ← Hlavná cesta aktivácie      → Konverzia, transpozícia      + Aktivácia

**ALEXIS**  
 BIOCHEMICALS  
 Europe / Rest of World  
 Tel: +41 61 926 89 89  
 Fax: +41 61 926 89 79  
 E-mail: alexis-ch@alexis-corp.com  
 North America  
 Tel: (858) 658-0065  
 Fax: (858) 550-8825  
 E-mail: info@axxora.com  
 Local Distributors  
 www.alexis-e.biz

# NF-κB Signalling Pathways



## 1. Distantná chemosignalizácia

- A. Receptory bez enzymatickej aktivity
- B. Receptory s enzymatickou aktivitou
- C. Vnútrobuňkové receptory

- Cytoplazmatické receptory
- Jadrové receptory



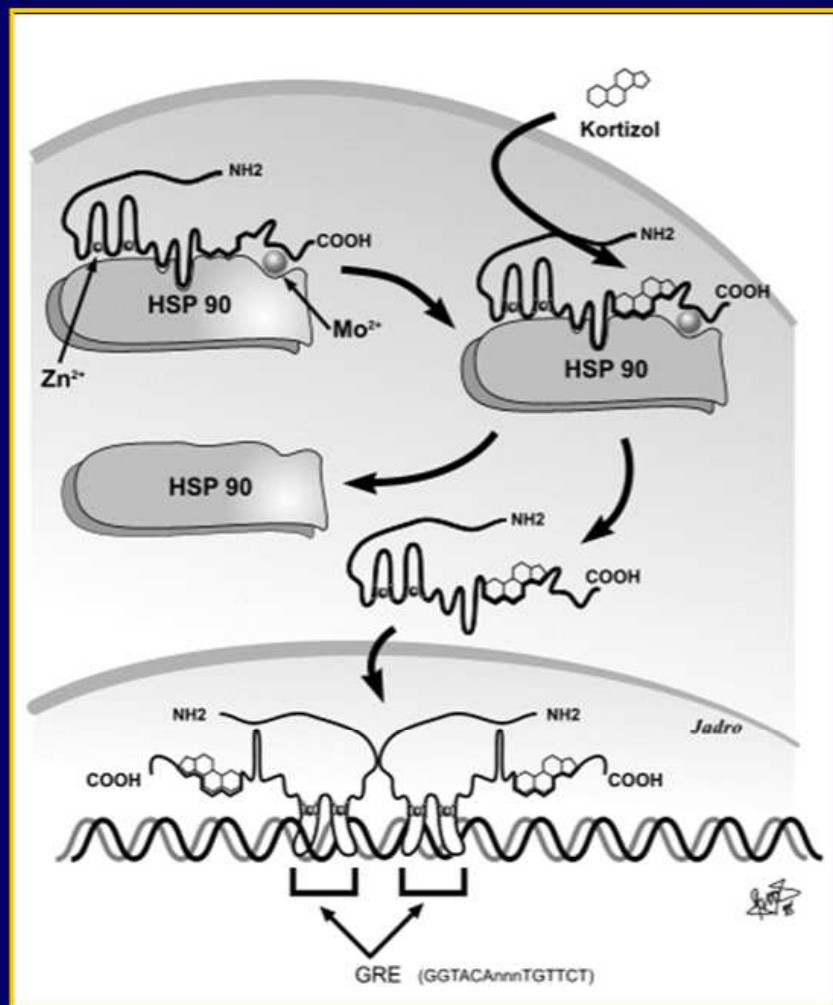
# Signalizácia cez jadrové receptory

## ■ Spúšť'ače:

- gonadosteroidy,
- retinoidy
- adrenokortikosteroidy,
- tyroidné hormóny (T4/T3)
- vitamín D3, deoxycholesterol
- PGJ2, LTB4, fatty acids?)
- bile acids

## ■ Efekt:

- génová transkripcia

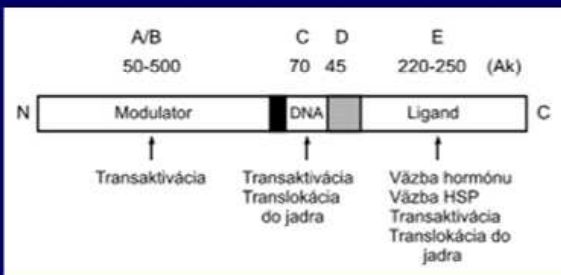
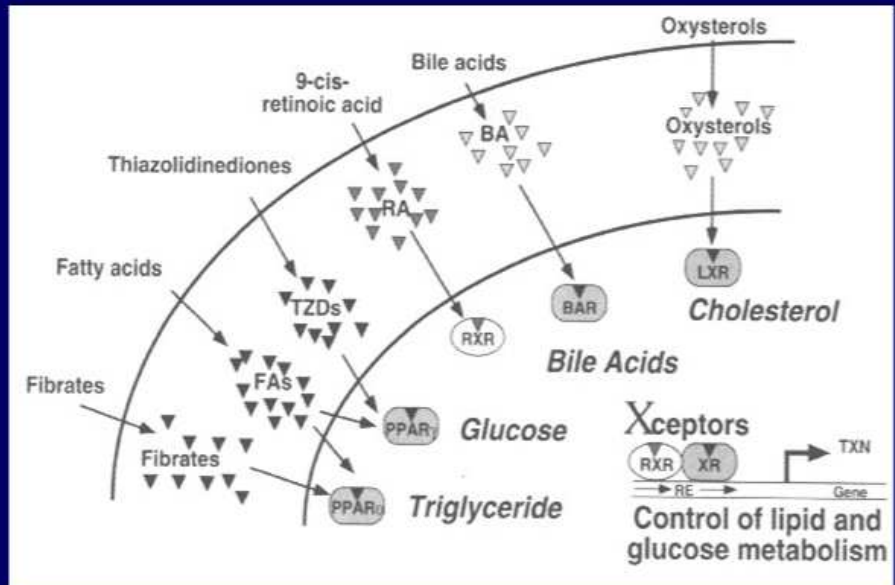
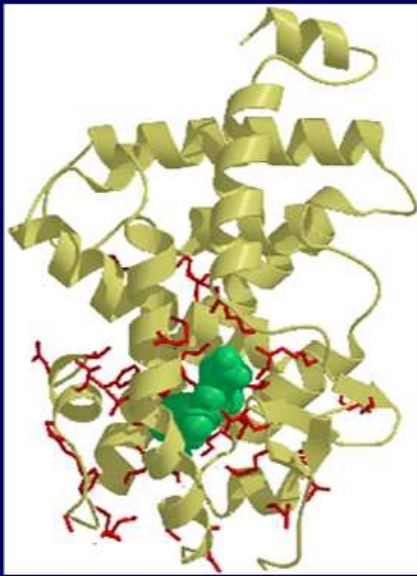


# Nukleárne receptory (NR)

- evolučne veľmi starý systém intercelulárnej komunikácie pomocou lipofilných látok
- vyžaduje existenciu vnútrobunkových cytosolických a jadrových receptorov
- receptory sú transkripčné faktory v cytoplazme alebo v jadre buniek; aktivátory alebo represory transkripcie
- vyžaduje prítomnosť koregulátorov-koaktivátorov a korepresorov, ktoré ovplyvňujú štruktúru nukleoproteínov pomocou aktivácie enzýmov histón-acetylázy (HAT), histón-deacetylázy (HDAC) a DNA metyltransferáz (DNMT)
- na signalizácii participuje okrem hormónov aj široká škála alimentárnych faktorov a xenobiotík (herbicídy, fibrátové farmaká, fytoestrogény)

## Signálna transdukcia pomocou NR

- uplatňuje sa pri procesoch, ktoré nevyžadujú promptnú reguláciu, zvlášť pri adaptácii na zmenu vonkajších podmienok
- kontrola metabolizmu, rast, vývoj organizmu a diferenciáciu tkanív, sexuálnu zrelosť a reprodukciu
- väzba NR na Hormone-Response Elements (HREs); majú spoločnú analogickú štruktúru, dve kópie hexamérnych konsenzových sekvencií



**Journal of Cell Science**

# The Nuclear Receptor Superfamily

Marc Robinson-Rechavi, Hector Escriva Garcia and Vincent Laudet

**21 genes** *Drosophila melanogaster*

**49 genes** *Homo sapiens*

**>270 genes** *Caenorhabditis elegans*

**Coactivator complexes**

Ligand

Nuclear receptors

Repression

HAT

TRAFDIP/RIIAC

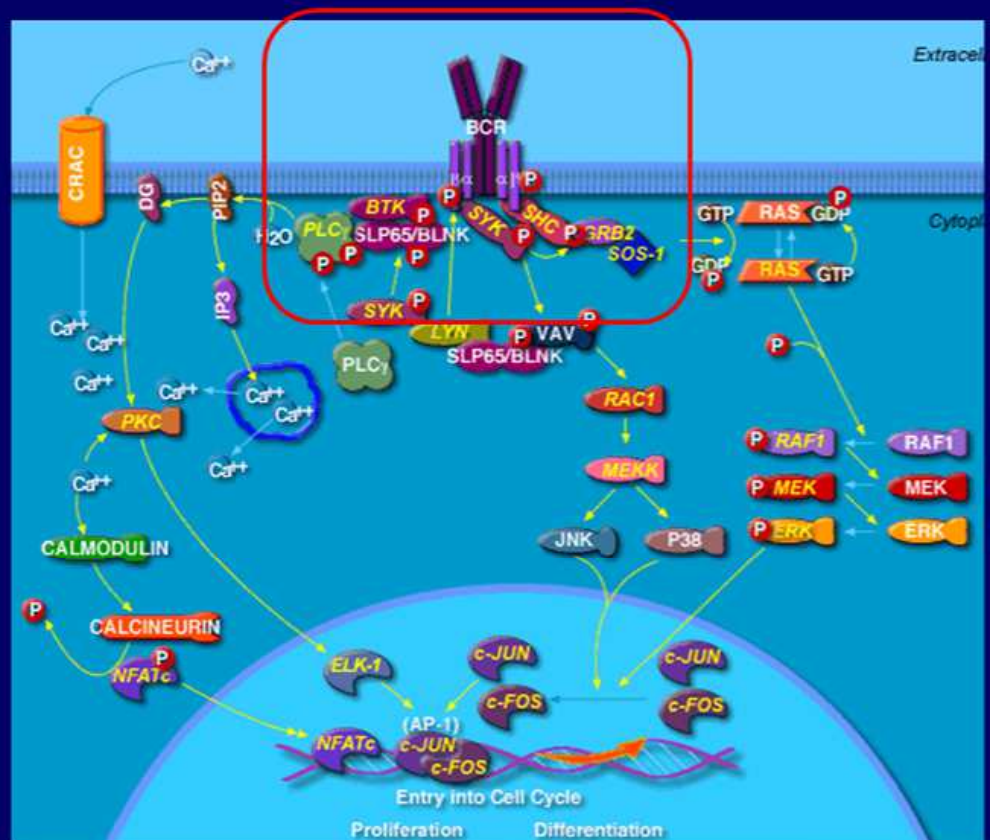


## 2. Kontaktná chemická signalizácia

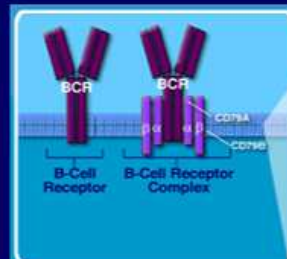
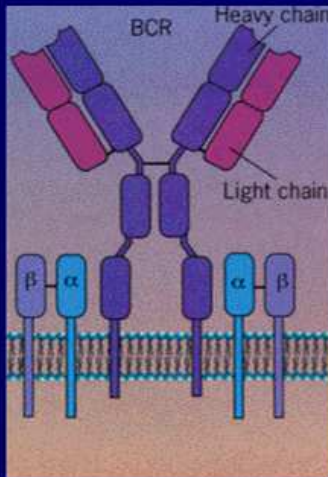
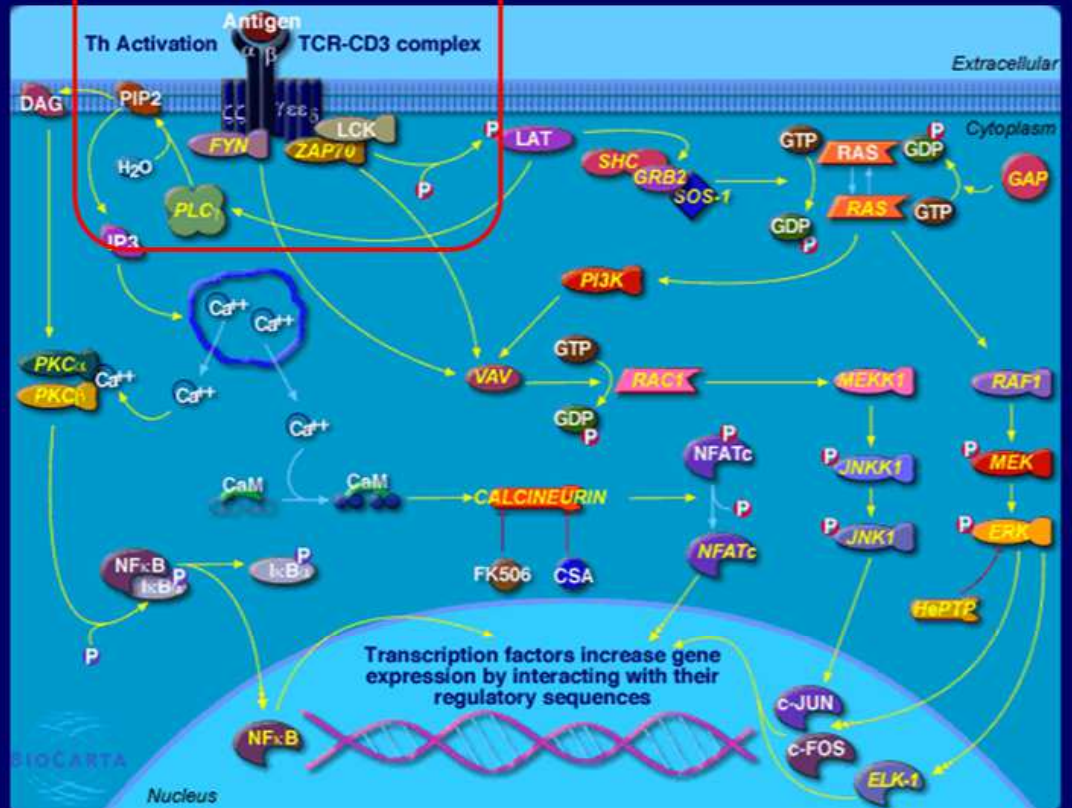
- BCR signalizácia
- TCR signalizácia
- Wnt +  $\beta$ -catenínová
- DSL-Notch
- Hedgehog signalizácia

### BCR signalling

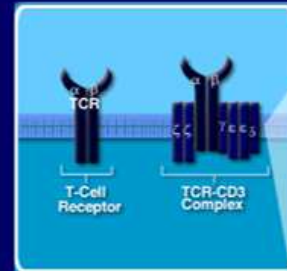
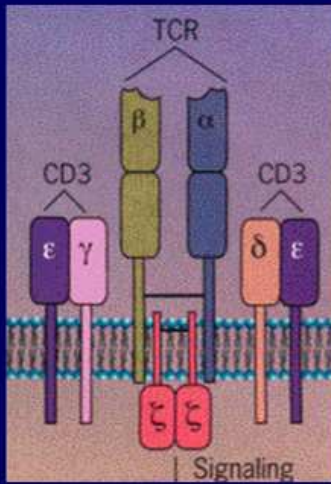
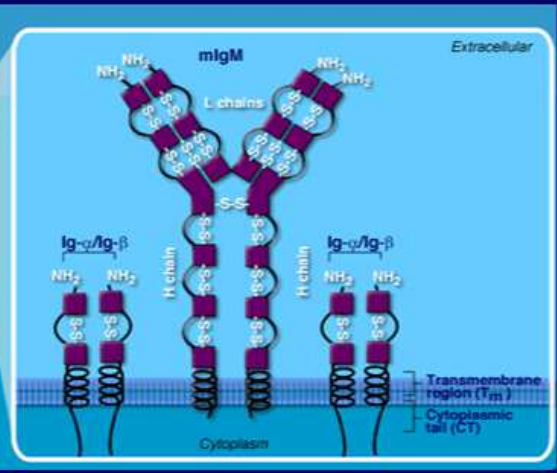
- Spúšť'ač: antigén
- Receptory: multikomponentné Ig-rodina
- Efektory:
  - Rastová cesta (Ras-Raf-MEK-ERK)
  - Stresová cesta (Rac-MEKK-Jnk, P38)
  - $Ca^{2+}$ -CaM cesta
- Efekt:
  - Génová trakripcia
- Využitie:
  - proliferácia (mitotické delenie)
  - syntéza nových proteínov



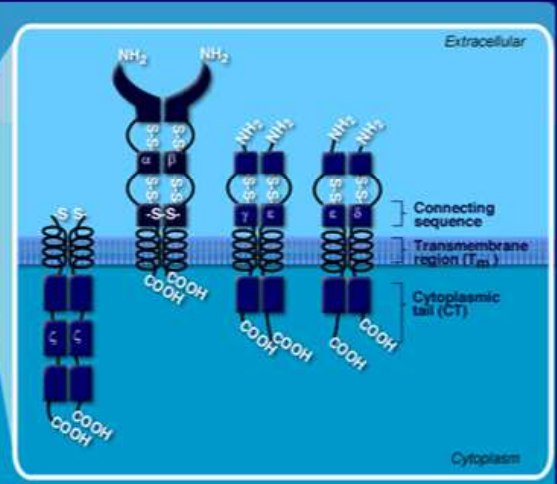
# TCR signalling



**BCR is formed by membrane-bound IgM (mIgM)**

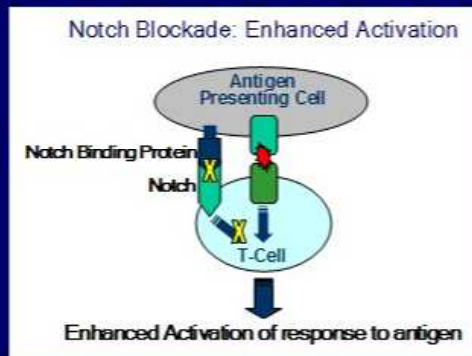
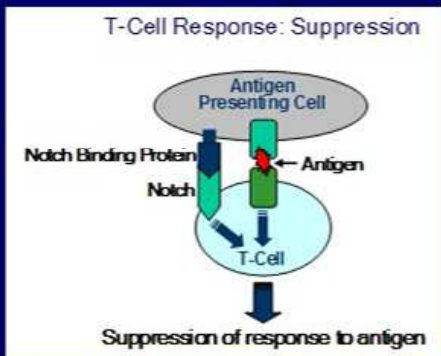
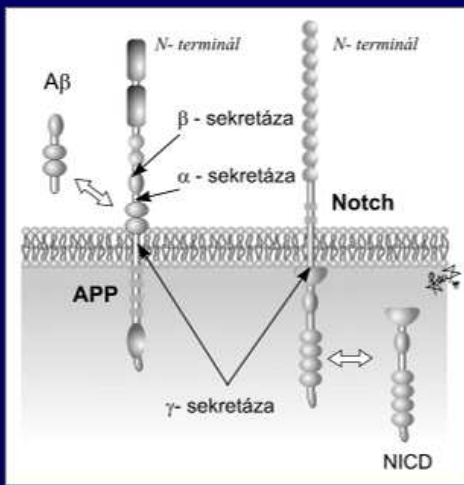


**TCR is formed by special alpha and beta Ig chains**



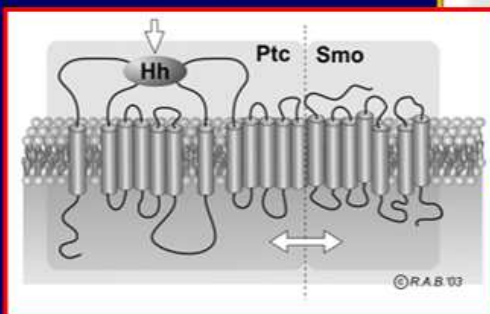
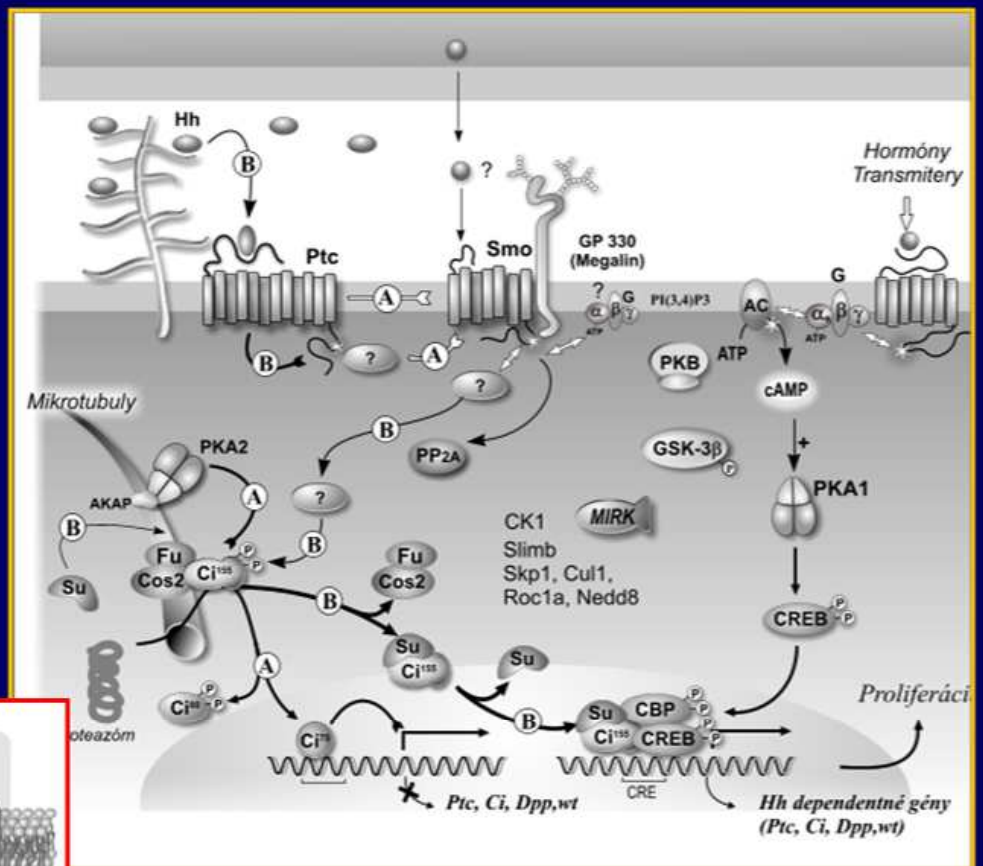






## Sifnalizácia Hedgehog

- Spúšť'ač: Hh family
- Receptory:
  - Ptc – patched
  - Smo –smoothed
- Efekt:
  - Génová expresia
  - Iné signalizácie
- Vúžitie:
  - Kontrola proliferácie a diferenciácie





**Koniec**