

Buněčná signalizace a princip diferenciacie buněk

seminář

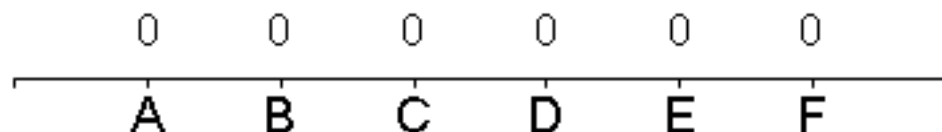
Kateřina Vopěnková

vopenkova@med.muni.cz

Buněčná signalizace

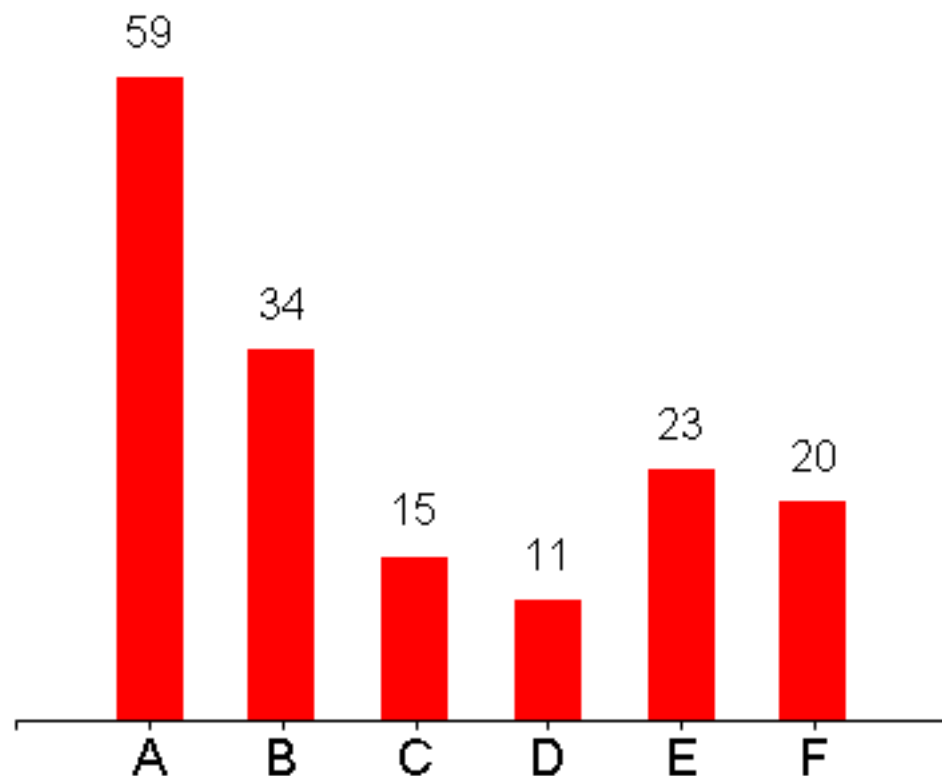
Které z následujících procesů nastávají ve zdravých buňkách bez přijetí signálu?

- A. Aktivní pohyb buňky
- B. Změny cytoskeletu
- C. Řízená smrt buňky
- D. Transkripce většiny genů a tvorba většiny proteinů
- E. Sekrece proteinů ven z buňky
- F. Replikace DNA



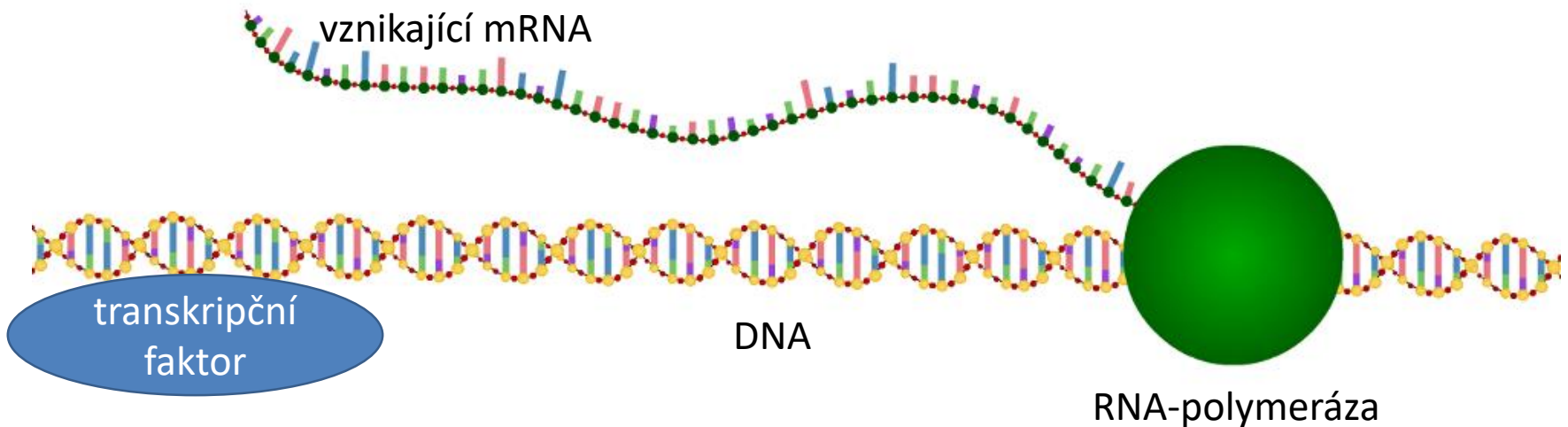
Které z následujících procesů nastávají ve zdravých buňkách bez přijetí signálu?

- A. Aktivní pohyb buňky
- B. Změny cytoskeletu
- C. Řízená smrt buňky
- D. Transkripce většiny genů a tvorba většiny proteinů
- E. Sekrece proteinů ven z buňky
- F. Replikace DNA



Signalizace je nezbytná k zahájení téměř všech procesů v lidském těle

- zahájení **transkripce** většiny **genů** (a tedy i syntéza jimi kódovaných RNA a proteinů) vyžaduje signalizaci vedoucí k aktivaci **transkripčních faktorů**, které umožní nasednutí RNA-polymerázy na promotor genu (oblast DNA těsně před začátkem genu) a započítí tvorbu příslušné RNA podle DNA daného genu



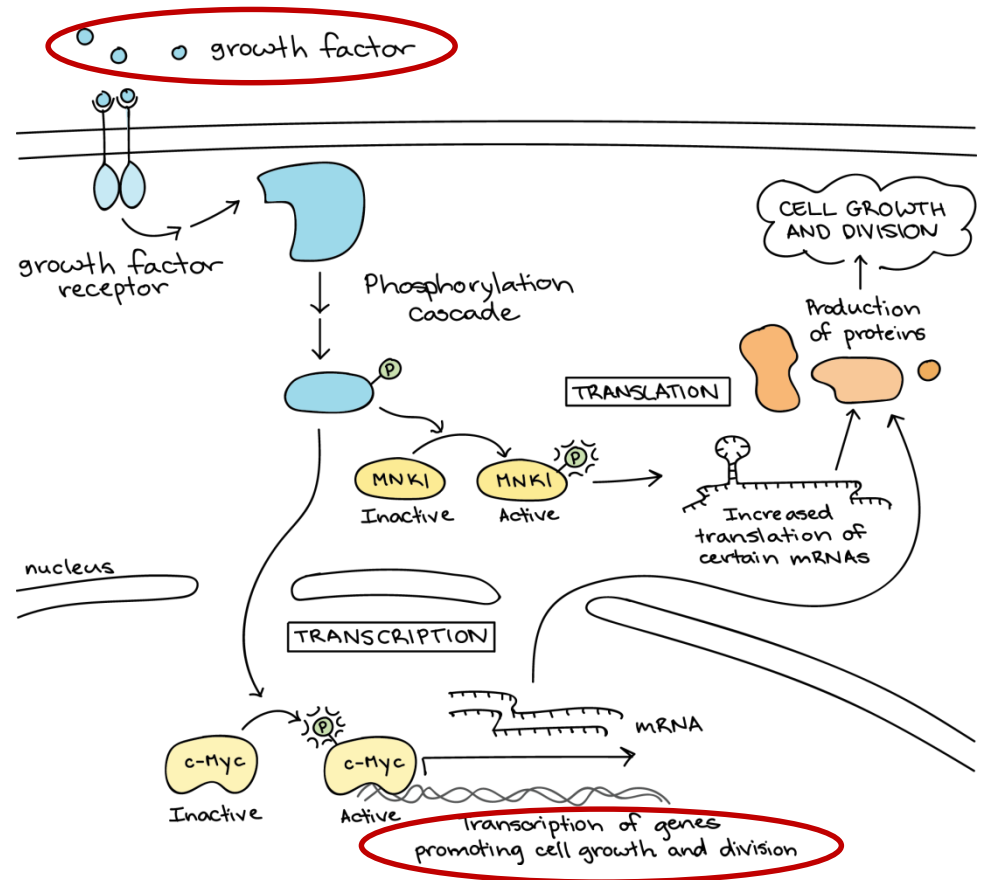
Signalizace je nezbytná k zahájení téměř všech procesů v lidském těle

- zahájení **dělení buněk** vyžaduje signalizaci **růstových faktorů**, která v konečném důsledku také vede k aktivaci transkripčních faktorů – tyto transkripční faktory pak umožní transkripci genů a tvorbu proteinů nezbytných pro regulaci buněčného cyklu (cykliny), pro zvětšování buněk v G1- a G2-fázi buněčného cyklu (strukturní proteiny), **replikaci DNA** v S-fázi (DNA-polymeráza a další enzymy), i pro aktivaci a dokončení M-fáze

- aktivace cyklinu B, důležitého pro M-fázi, pak kromě jiného stimuluje také polymerizaci tubulinu (přestavbu cytoskeletu) a tvorbu dělicího vřeténka

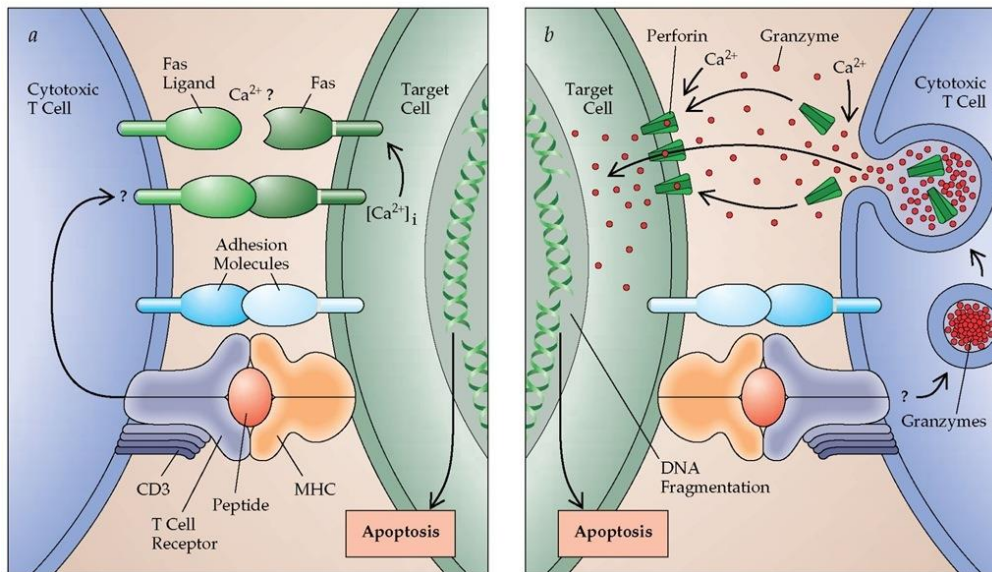
Více v přednáškách č. 7 a 8

– Regulace buněčného cyklu a Mitóza



Signalizace je nezbytná k zahájení téměř všech procesů v lidském těle

- zahájení **apoptózy** (řízené smrti buňky) vyžaduje signalizaci zevnitř nebo zvenku buňky (vnitřní a vnější dráha apoptózy) vedoucí k aktivaci **enzymů**, které se podílejí na rozpadu buňky



příklady signalizace vnější dráhy apoptózy

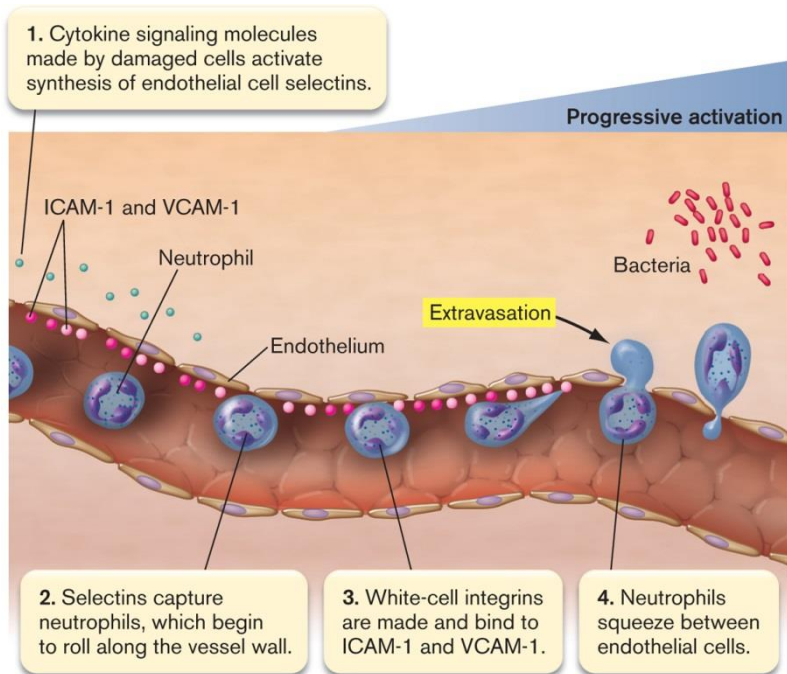


apoptotická buňka

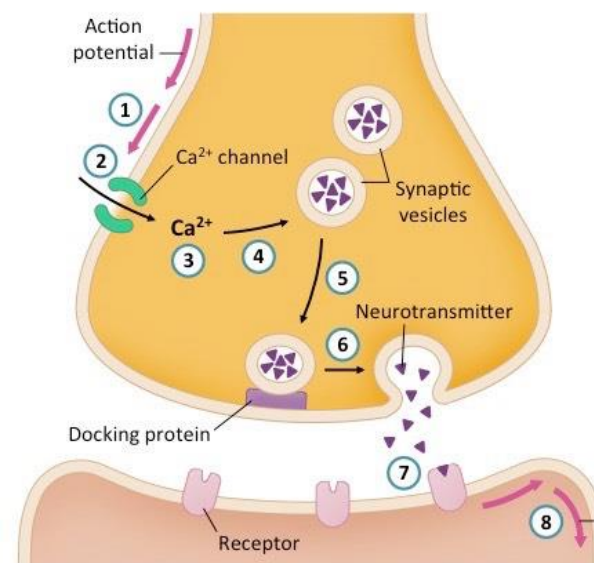
Více v přednášce č. 12 – Apoptóza

Signalizace je nezbytná k zahájení téměř všech procesů v lidském těle

- změny tvaru buněk (zprostředkované reorganizací cytoskeletu) a jejich aktivní pohyb jsou také řízeny signály – při průchodu imunitních buněk z cév do tkání do místa zánětu jsou to například signály ve formě **cytokinů** a **chemokinů**
- buňky také regulují, které látky a v jakém množství **přijmou** (pasivními i aktivními iontovými kanály a dalšími transportními proteiny v membráně, nebo endocytózou) a které látky budou **syntetizovat** a **sekretovat** exocytózou



průchod imunitních buněk z cév do tkání



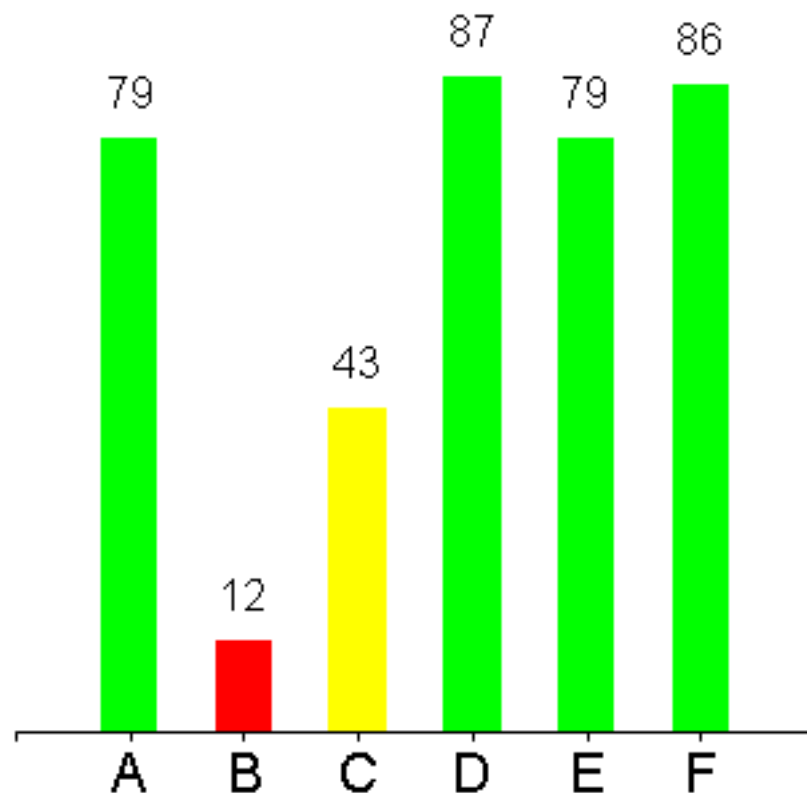
sekrece neurotransmiterů na nervových synapsích stimulovaná změnou akčního potenciálu (rozdílem koncentrací iontů uvnitř a vně plazmatické membrány)

Na které další buňky v dané vzdálenosti působí signál produkováný konkrétní buňkou?

- A. Růstový faktor může působit na blízké buňky
- B. Růstový faktor může působit na vzdálené buňky
- C. Růstový faktor může působit na tu samou buňku, která signál vyslala
- D. Hormony mohou působit na vzdálené buňky
- E. Hormony mohou působit na blízké buňky
- F. Stejný signál může působit na více typů buněk

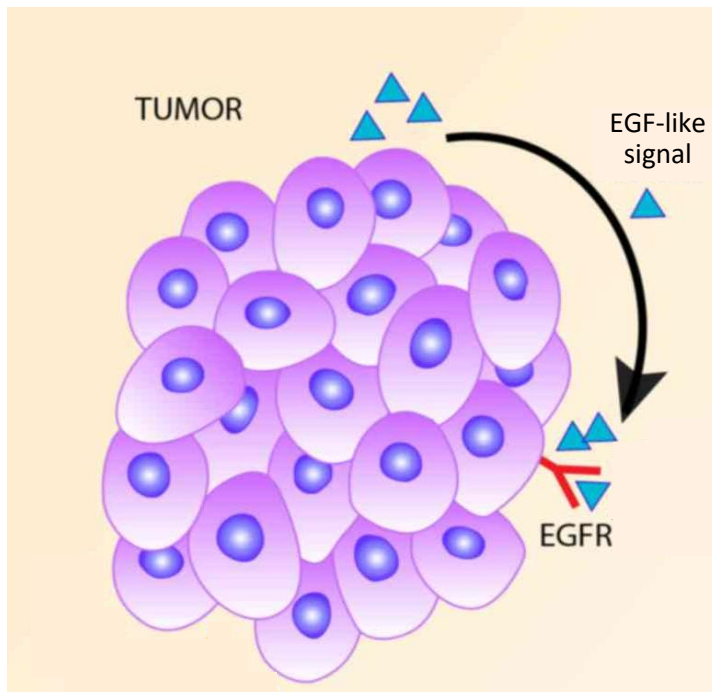
Na které další buňky v dané vzdálenosti působí signál produkovaný konkrétní buňkou?

- ✓ A. Růstový faktor může působit na blízké buňky
- B. Růstový faktor může působit na vzdálené buňky
- C. Růstový faktor může působit na tu samou buňku, která signál vyslala
- ✓ D. Hormony mohou působit na vzdálené buňky
- ✓ E. Hormony mohou působit na blízké buňky
- ✓ F. Stejný signál může působit na více typů buněk

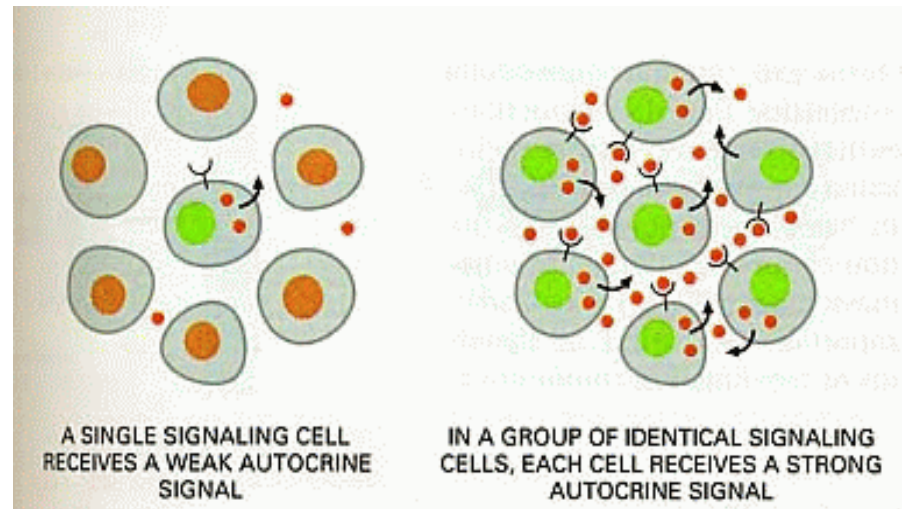


Autokrinní stimulace receptorů růstových faktorů je nežádoucí

- pokud buňka dokáže sama stimulovat svou mitogenní signalizaci a dělení, vede to k nadměrnému dělení této buňky, a při souhře více faktorů k tvorbě **nádoru**



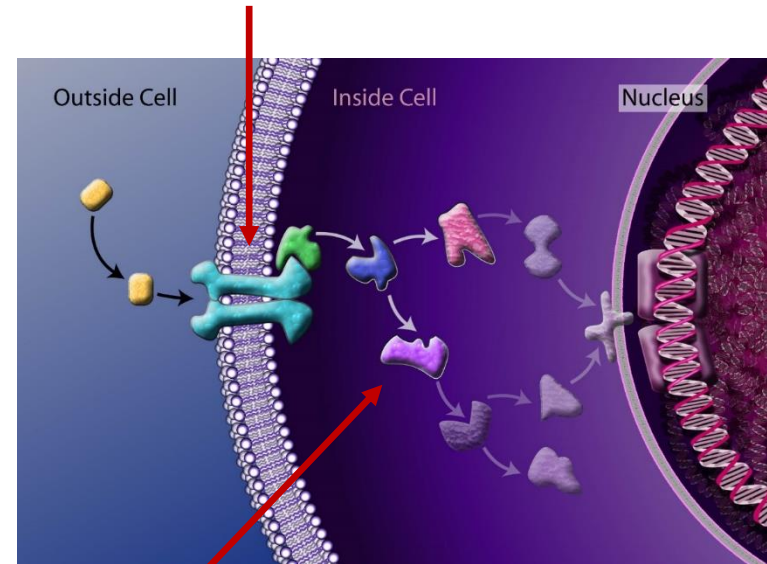
autokrinní stimulace růstu nádoru u karcinomu děložního čípku



zvyšování účinnosti autokrinní signalizace s množением abnormálních buněk schopných sekrece vlastního růstového faktoru

Proč některé typy buněk odpovídají na signální molekuly, na které jiné typy buněk nereagují?

- protože mají pro tyto signální molekuly specifický **receptor**



www.phys.org

Proč některé typy buněk reagují na stejný signál jiným způsobem?

- protože obsahují jiné **přenašeče signálu**, což vede k aktivaci jiných **transkripčních faktorů** a jiné buněčné odpovědi

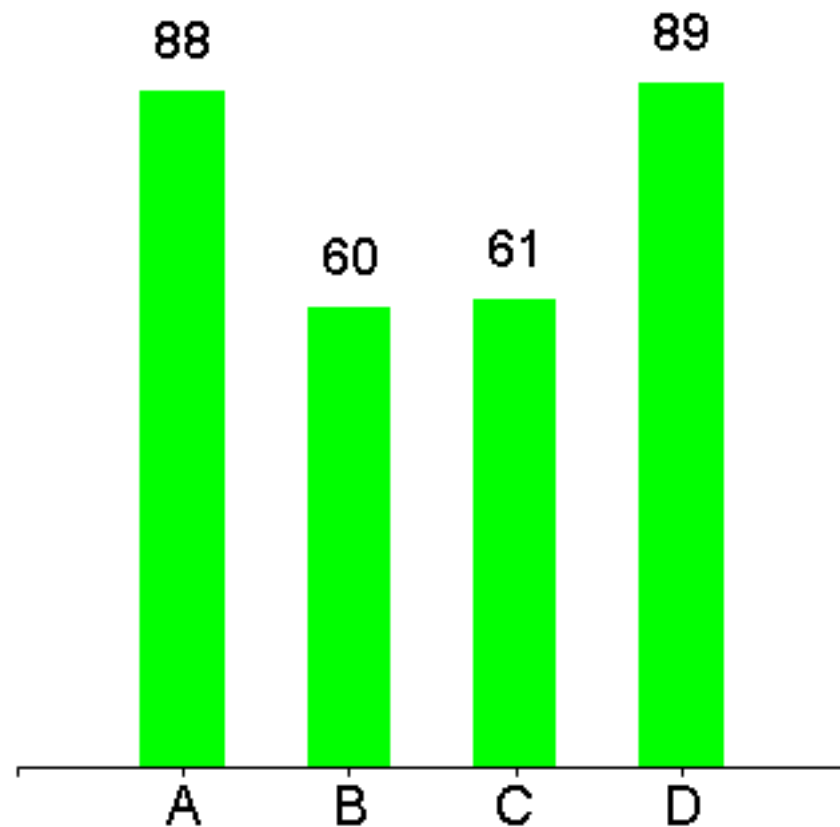
Onemocnění způsobená poruchami signalizace

Čím mohou být způsobeny poruchy signalizace?

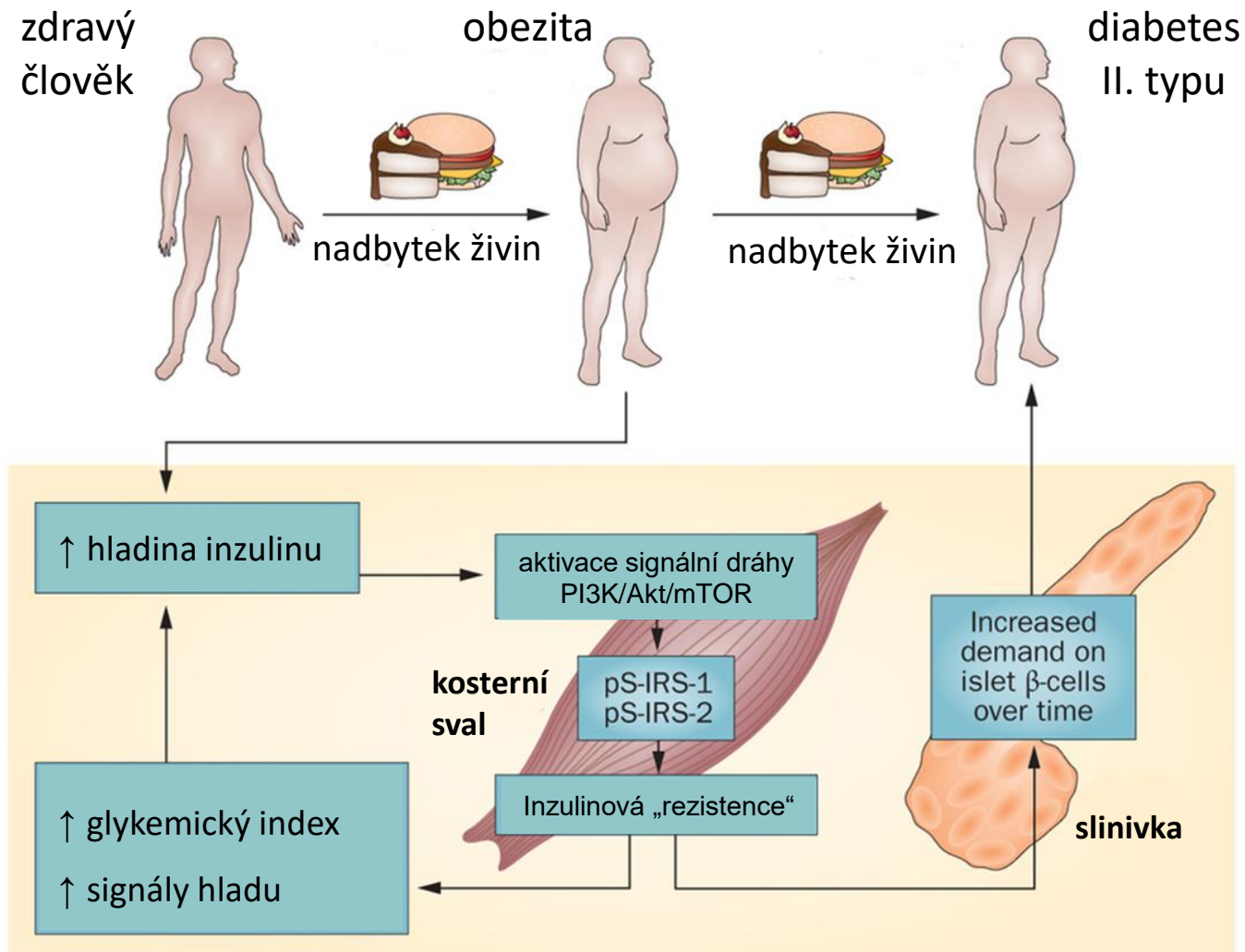
- A. Mutací v genech
- B. Chronickým nadbytkem některých živin
- C. Bakteriemi
- D. Viry

Čím mohou být způsobeny poruchy signalizace?

- ✓ A. Mutací v genech
- ✓ B. Chronickým nadbytkem některých živin
- ✓ C. Bakteriemi
- ✓ D. Viry



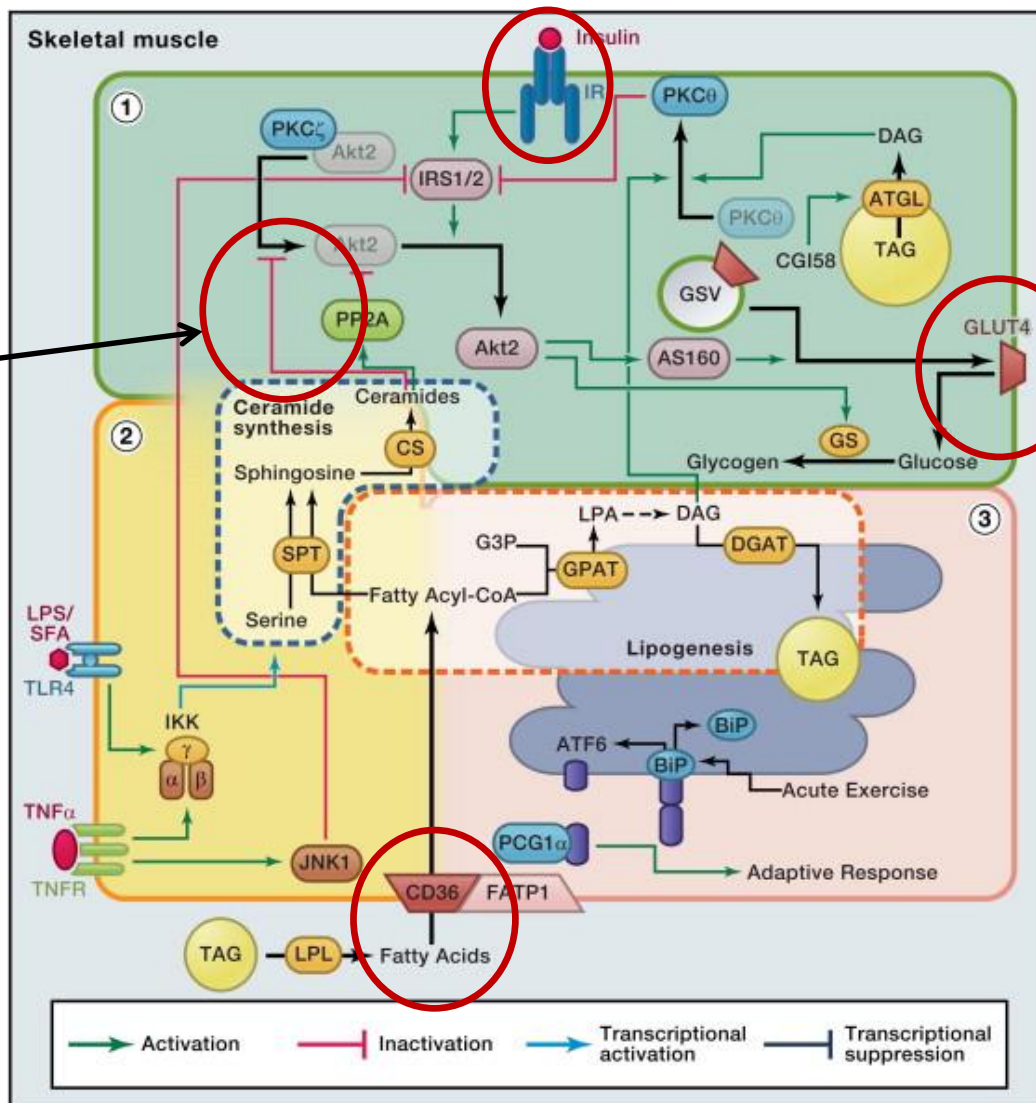
Nadbytek látek trávených inzulinem naruší signální dráhu inzulinu – vede k „rezistenci“ buněk na signály ve formě inzulinu



Nadměrná akumulace volných mastných kyselin a triglyceridů v krvi narušuje signální dráhu inzulinu – blokuje aktivaci Akt2, čímž brání pohlcování glukózy buňkami a blokuje syntézu glykogenu

Nadbytek látek trávených inzulinem naruší signální dráhu inzulinu – vede k „rezistenci“ buněk na signály ve formě inzulinu

zablokování signální dráhy inzulinu přebytkem mastných kyselin



transportér sloužící pro pohlcování glukózy z krve se nedostane do membrány

Nadměrná akumulace volných mastných kyselin a triglyceridů v krvi narušuje signální dráhu inzulinu
– blokuje aktivaci Akt2, čímž brání pohlcování glukózy buňkami a blokuje syntézu glykogenu

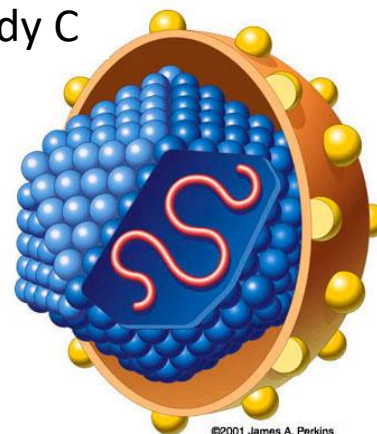
Některé viry interagují se signálními dráhami podílejícími se na imunitní odpovědi

Interferony (patří mezi cytokiny, signální molekuly buněk imunitního systému)
– proteiny produkované lidským tělem jako odpověď na virovou infekci, které indukují zánětlivou reakci a pomáhají tak zpomalit reprodukci viru

- některé typy virů, například **viry hepatitidy A, B a C**, nebo **influenzavirus A**, tvoří proteiny a enzymy interagující na různých úrovních se signálními dráhami a zabraňují produkci interferonů α a β
- protein 5A viru **hepatitidy C** interaguje se signální dráhou interferonu α a blokuje tak antivirovou imunitní reakci

- interferon α se ale zároveň používá jako **terapie** chronické hepatitidy C
– některé formy viru (s proteinem 5A) jsou vůči této terapii **rezistentní**

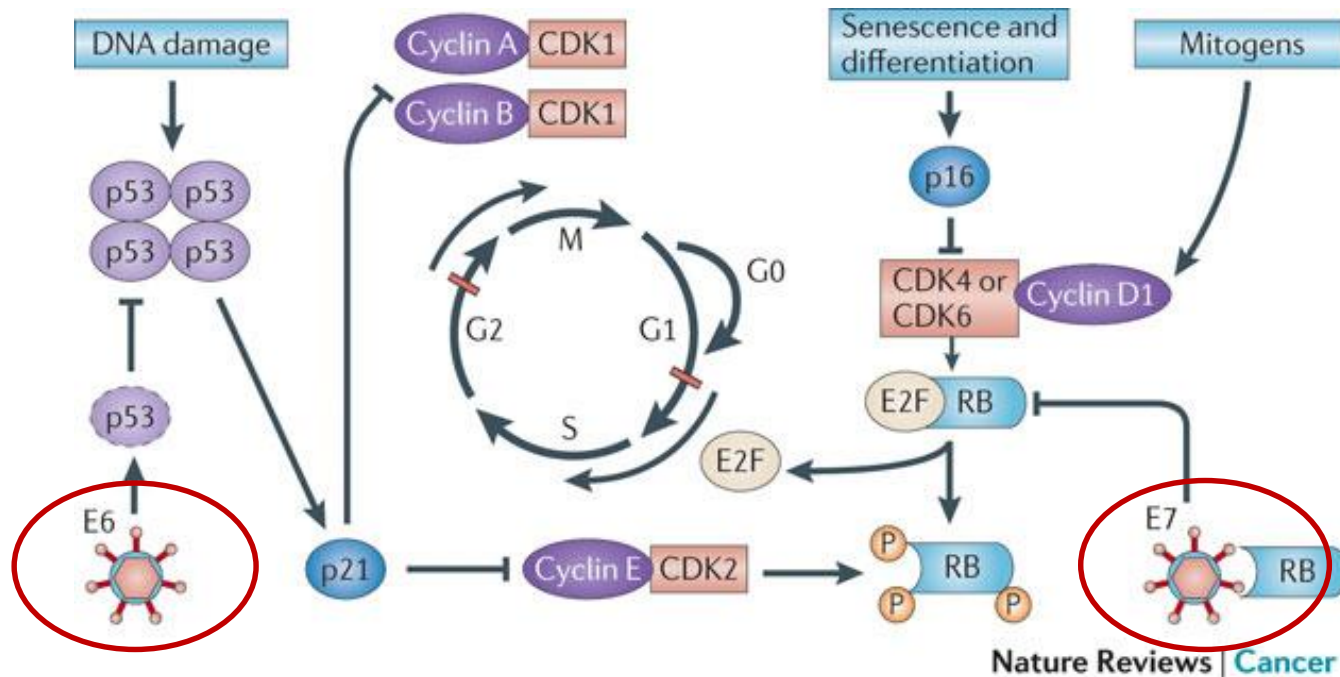
Virus
hepatitidy C



protein 5A (NS5A)

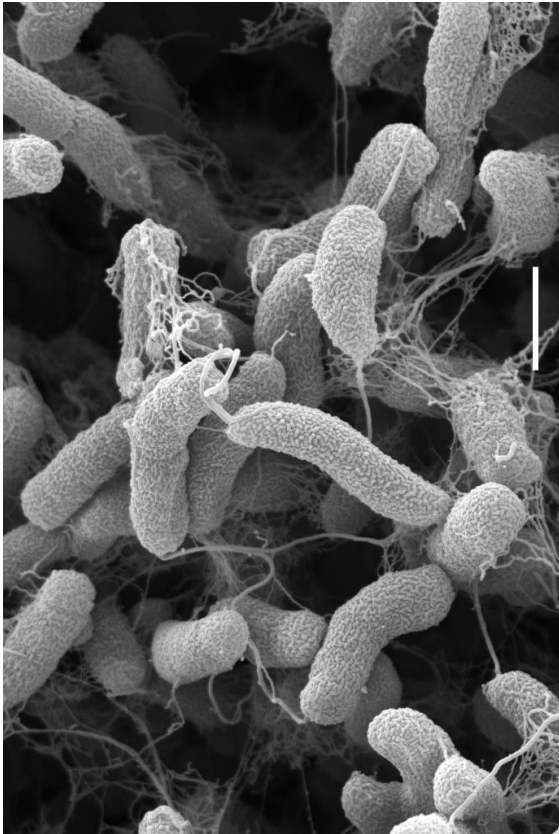
Onkoviry (například lidský papilomavirus – HPV) zasahují do regulace buněčného cyklu a stimulují dělení lidských buněk

- inaktivace důležitých regulátorů buněčného cyklu (nádorových supresorů) virovými proteiny



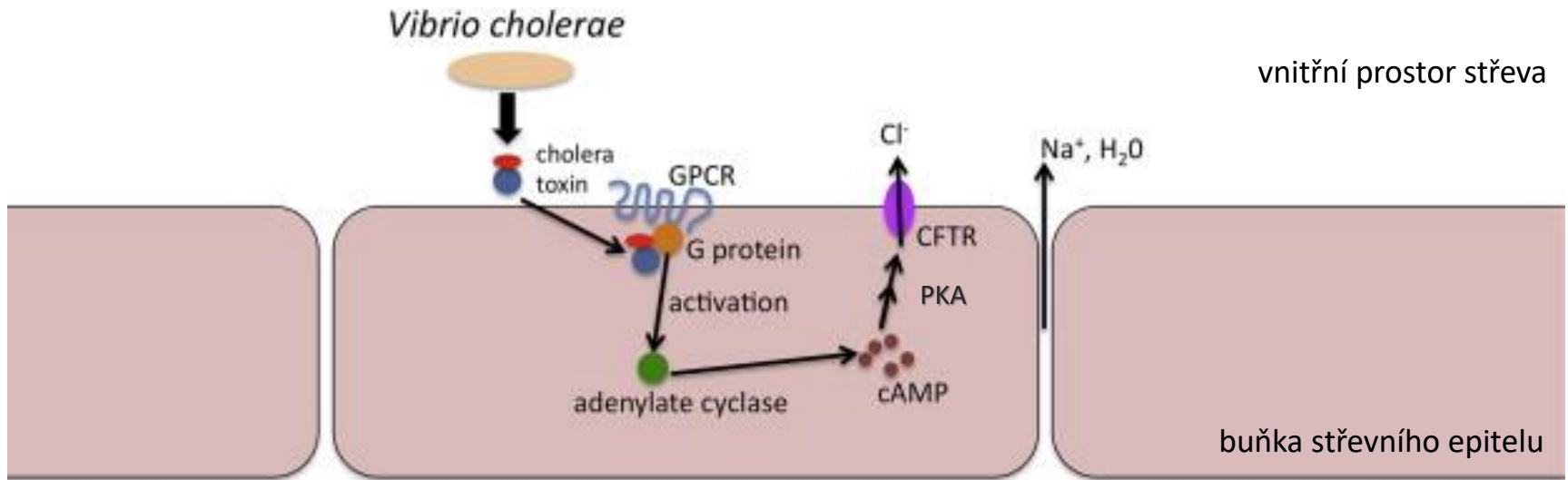
Více v přednášce č. 16 – Onkogeny a onkogenní viry

Bakterie *Vibrio cholerae* narušují buněčnou signalizaci a způsobují tak život ohrožující průjem (cholera)



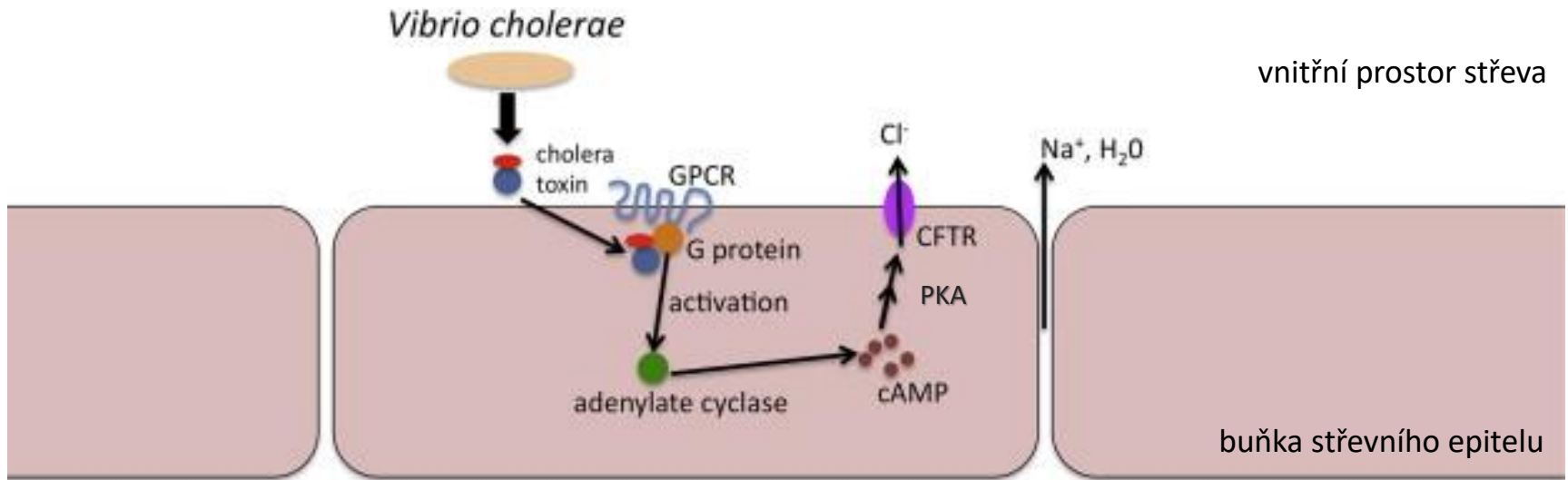
Pokud není léčena, vede ke smrti pacienta i do 24 hodin

Mechanismus působení cholera toxinu A1



- modifikuje **G-protein**, který tak zůstává **stále aktivní**
 - stále aktivuje další signální molekuly (enzym adenylát cyklázu) a v buňce se tak mnohonásobně navyšuje hladina cyklického adenosin monofosfátu (cAMP)
 - tím se nadměrně aktivuje cytoplazmatická proteinkináza A (PKA)
- nadměrnou fosforylací se tak nadměrně aktivuje jeden z **iontových kanálů – CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
 - za spotřeby ATP pumpuje **ionty Cl⁻** ze střevních buněk do dutiny střeva
 - dochází také k transportu **iontů Na⁺, K⁺ a HCO₃⁻**, a tím i **vody z buněk do střev**

Mechanismus působení cholera toxinu A1



Odtok vody z buněk a mezibuněčných prostor do střev způsobuje:

- **průjem**
- **těžkou dehydrataci** – hypovolemický šok (snížení objemu krevní plazmy - bez doplnění tělních tekutin může způsobit poruchy funkce orgánů)
- **metabolickou acidózu** – v krvi chybí **ionty HCO₃⁻**, které tak nevychytávají volné H⁺ ionty a pH krve se snižuje – může vést až k hypoxii, křečím, kómatu a smrti
- **střevní zánět** – až druhotný efekt změny propustnosti střev

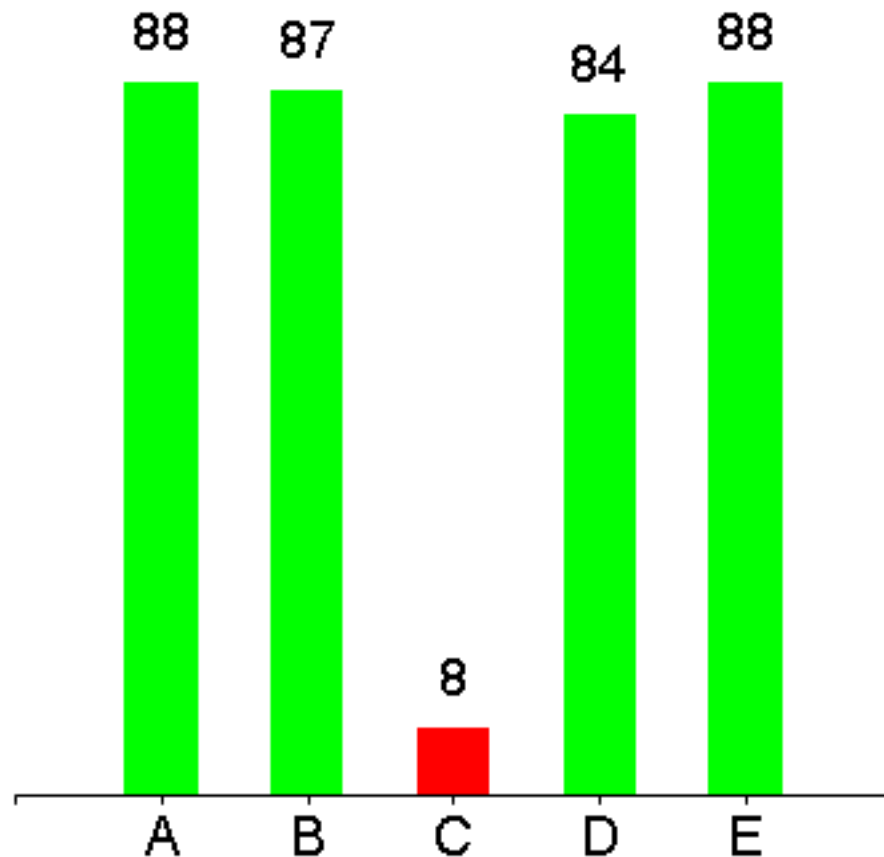
Diferenciace buněk

Během procesu diferenciacce dochází u buněk ke změně:

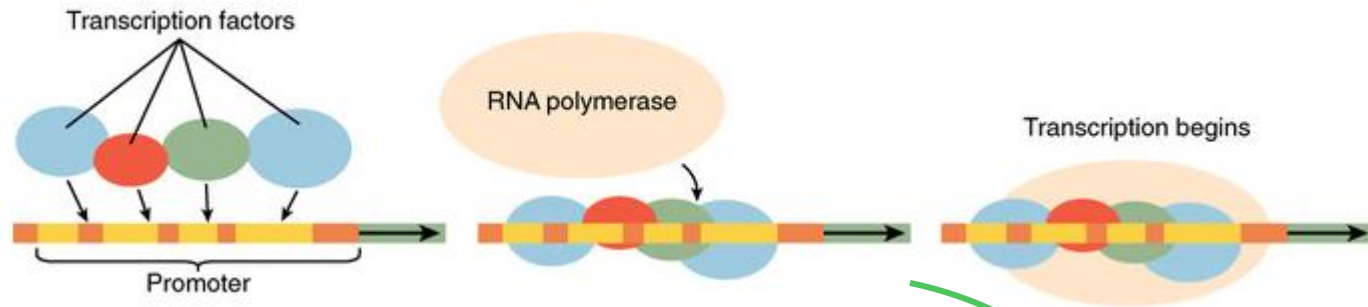
- A. tvaru
- B. funkce
- C. genetické informace
- D. exprese genů
- E. metabolické aktivity

Během procesu diferenciacce dochází u buněk ke změně:

- ✓ A. tvaru
- ✓ B. funkce
- C. genetické informace
- ✓ D. exprese genů
- ✓ E. metabolické aktivity

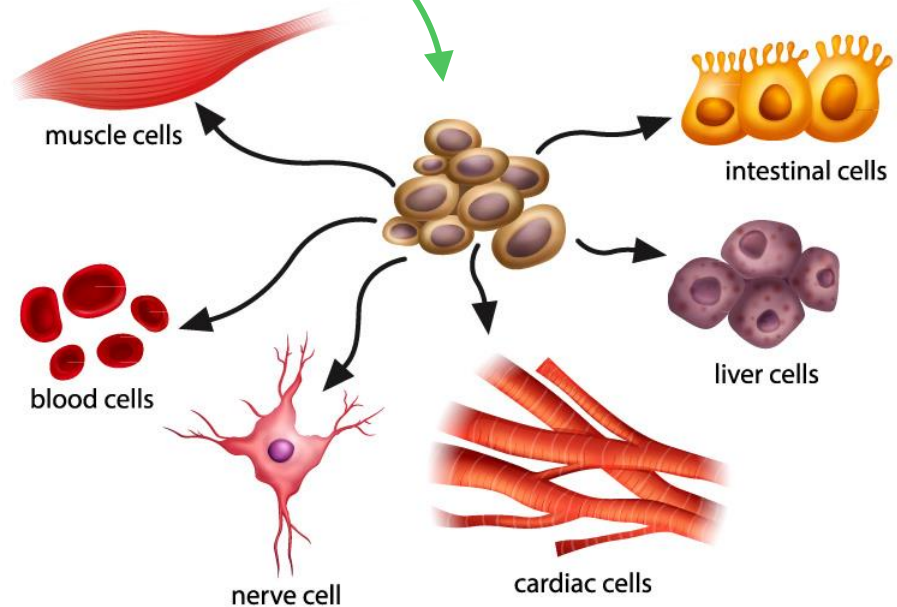


Diferenciace obnáší „zapínání“ a „vypínání“ transkripce genů



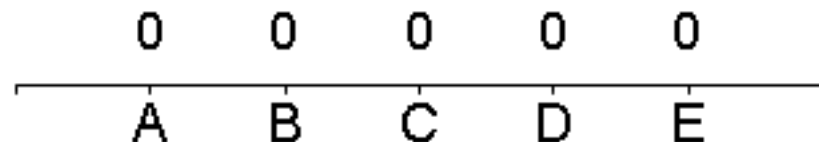
Různé typy buněk se liší tím, které **geny** podléhají transkripci, a tedy tím, které **proteiny** (enzymy, receptory, iontové přenašeče, proteinové hormony, strukturní proteiny ...) daný buněčný typ tvoří

Odlišné proteiny dávají buňkám nejen odlišnou morfologii, ale hlavně **funkci**



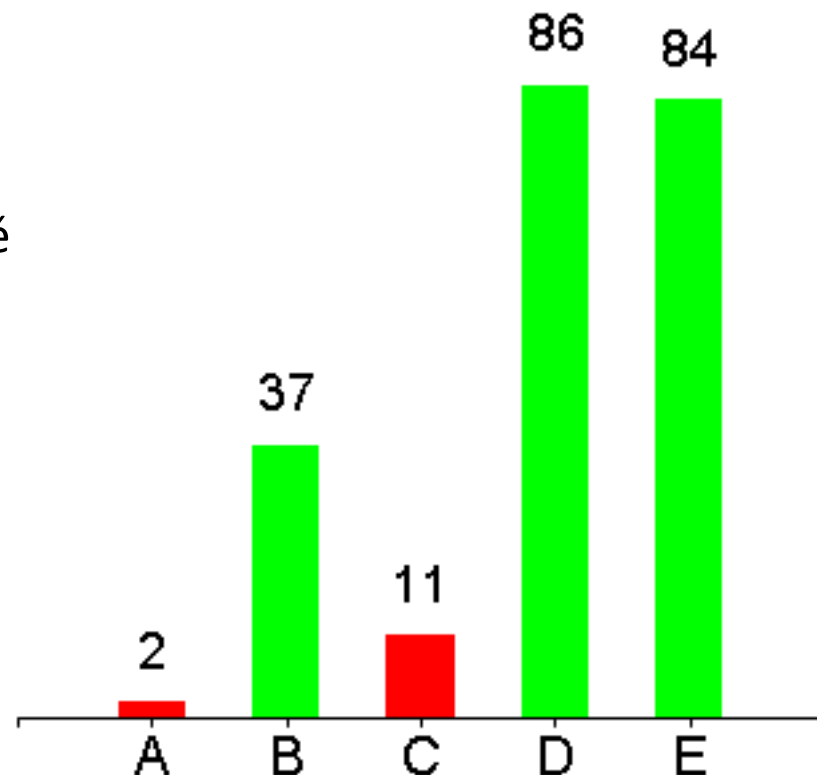
Pro diferenciaci buněk platí, že:

- A. Diferenciace je obvykle vratná
- B. Plně diferencované buňky se za normálních okolností nedělí
- C. Buňky s poruchou diferenciace jsou plně funkční, jen se dále nemohou dělit
- D. Poruchy diferenciace mohou vést k vývojovým vadám
- E. Poruchy diferenciace mohou vést k nedostatku bílých krvinek a k imunodeficienci



Pro diferenciaci buněk platí, že:

- A. Diferenciace je obvykle vratná
- ✓ B. Plně diferencované buňky se za normálních okolností nedělí
- C. Buňky s poruchou diferenciace jsou plně funkční, jen se dále nemohou dělit
- ✓ D. Poruchy diferenciace mohou vést k vývojovým vadám
- ✓ E. Poruchy diferenciace mohou vést k nedostatku bílýchrvinek a k imunodeficienci



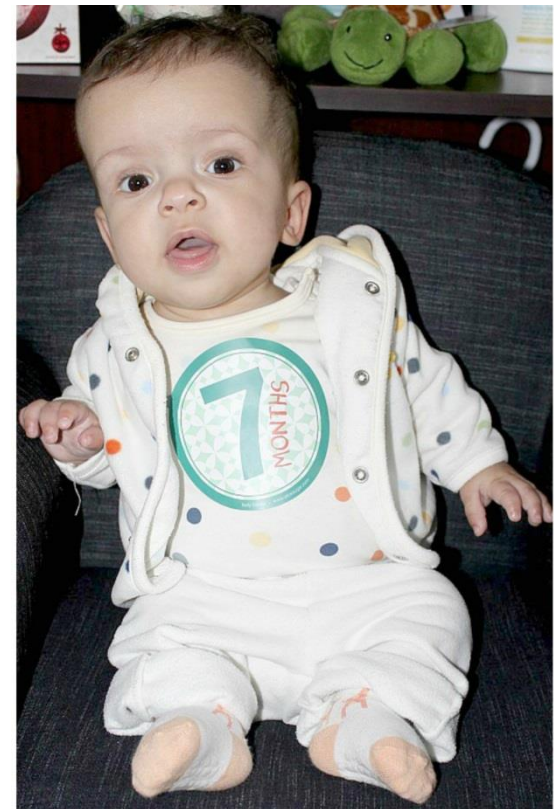
Klinický případ

Chlapec (7 měsíců) se narodil v termínu, jeho porodní váha byla mírně podprůměrná a porodní délka 45 cm (průměrná porodní délka při porodu v termínu je 50 cm). Při prohlídce v 1 a 2 měsících věku spadala jeho velikost mezi nejnižších 5 % stejně starých novorozenců, zato obvod hlavy do nejvyšších 10 %. Jeho růstová retardace stále zvyšovala až do 7 měsíců. Co nyní navrhuje vyšetřit?

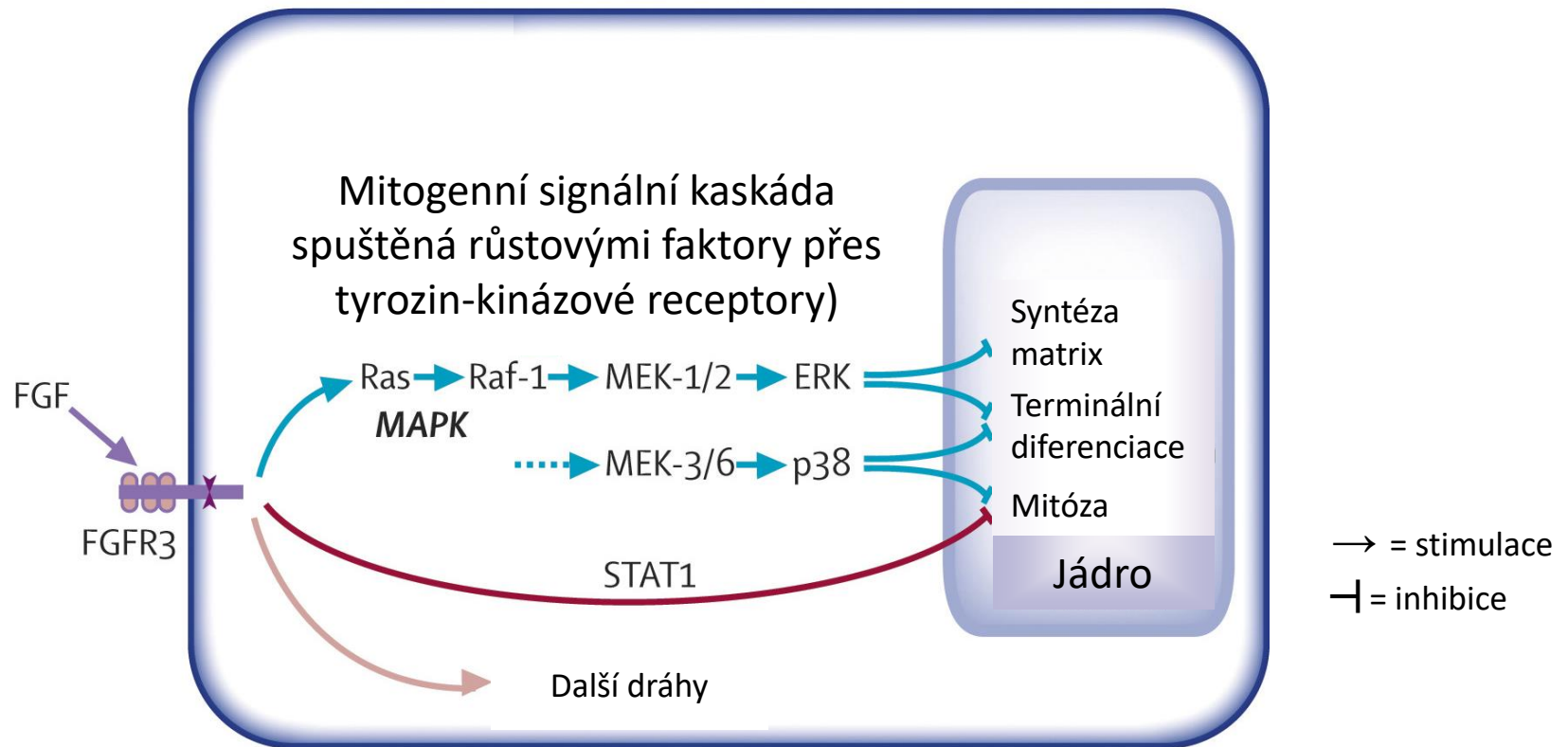


Chlapec (7 měsíců) se narodil v termínu, jeho porodní váha byla mírně podprůměrná a porodní délka 45 cm (průměrná porodní délka při porodu v termínu je 50 cm). Při prohlídce v 1 a 2 měsících věku spadala jeho velikost mezi nejnižších 5 % stejně starých novorozenců, zato obvod hlavy do nejvyšších 10 %. Jeho růstová retardace stále zvyšovala až do 7 měsíců. Co nyní navrhuje vyšetřit?

- rentgenové vyšetření – **snížená délka dlouhých kostí** (zejména pažní a stehenní kost) a abnormální zakřivení páteře
- **mutace v genu *FGFR3*** pro receptor fibroblastového růstového faktoru 3



Achondroplazie



Signalizace růstového faktoru FGF3 a jeho receptoru FGFR3 (receptor spřažený s enzymem – receptorovou tyrozin-kinázou) **v chondrocytech** (chrupavkových buňkách) **v růstových ploténkách kostí**: signalizace FGF3 je přenášena mitogenní signální kaskádou MAP-kináz a dalšími přenašeči, a v konečném důsledku **inhibuje dělení chondrocytů** a jejich **diferenciaci do zralých kostních buněk** (a také produkci extracelulární matrix nezbytné pro formování a růst kostí)

Achondroplazie

- funkční **receptor** fibroblastového **růstového faktoru 3** reguluje osifikaci chrupavkové tkáně a tím limituje růst (zejména dlouhých) kostí
- aberantní forma receptoru je obvykle neustále aktivní (i bez přijetí signálu ve formě růstového faktoru FGF3) → **přílišná limitace růstu** dlouhých kostí a **deregulace osifikace** chrupavek (průměrná výška kolem 120-130 cm, často také zakřivení páteře způsobující časté bolesti páteře nebo spinální stenóza – zúžení páteřního kanálu – vedoucí k útlaku nervových kořenů a někdy i k rozvoji myelopatie – onemocnění míchy páteřní)



Peter Dinklage



Buněčná signalizace

