

BUNĚČNÁ KOMUNIKACE

Cesta od jednobuněčných k mnohobuněčným organismům (asi 2,5 bil. let)

Dáno zejména potřebou vytvoření signálních mechanismů, které umožňují vzájemnou komunikaci buněk, aby chování buněk mohlo být správně koordinováno.

Selhání této kontroly – patologické stavy, např. vznik nádorového onemocnění

Organizace tkáně je zachována díky třem faktorům:

1. Buněčná komunikace – buňky kontrolují své okolí a vnímají signály od ostatních buněk (růstové faktory, faktory pro přežití). Nové buňky vznikají pouze tehdy a tam, kde je třeba.

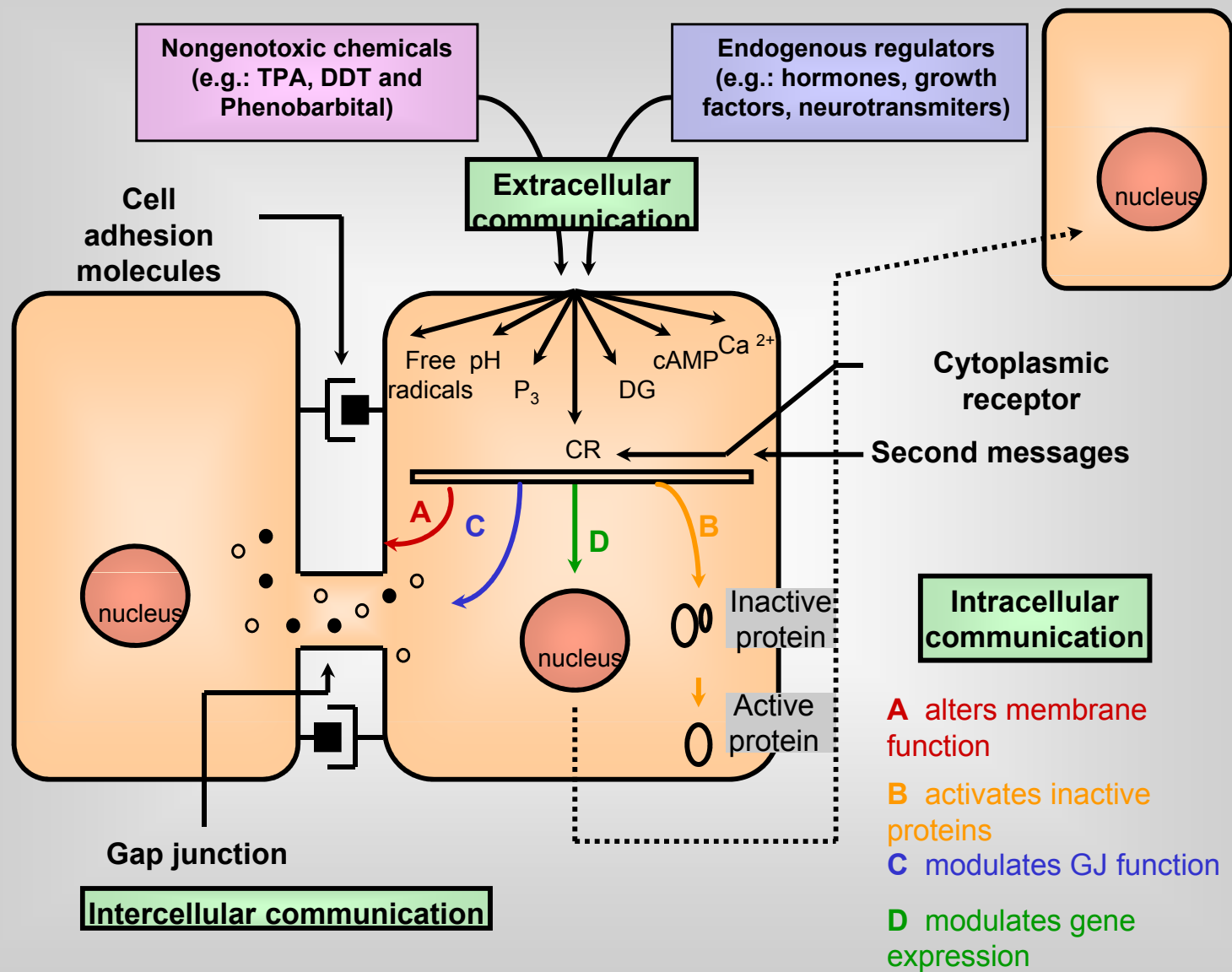
2. Selektivní mezibuněčná adheze – různé buňky mají na povrchu různé adhezivní molekuly, které mají tendence vázat se k buňkám stejného typu, s určitými jinými buněčnými typy nebo specifickými složkami extracellulární matrix. Zabraňuje chaotickému míchání různých buněčných typů.

3. Buněčná paměť – speciální formy genové exprese vzniklé během embryonálního vývoje jsou stabilně udržovány – buňky si uchovávají svůj charakter a přenášejí ho na potomstvo.

Chování buněk a rovnováha v buněčných populacích jsou regulovány komplexním integrovaným komunikačním systémem, který zahrnuje signály mimobuněčné, mezibuněčné a vnitrobuněčné.

Živočišné buňky obsahují systém proteinů, který jim umožňuje reagovat na signály jiných buněk.

Zahrnuje receptorové proteiny na buněčném povrchu nebo uvnitř buněk (v cytoplasmě nebo v jádře), proteinové kinázy, fosfatázy, proteiny vážící se na GTP a řadu dalších vnitrobuněčných proteinů, se kterými tyto signály interagují.



According to: J.E.Trosko: Environmental Health Perspectives; 106: 331 - 339, 1998

TYPY SIGNÁLŮ

Synaptické - nervové buňky nebo neurony, produkce neurotransmiteru. Působí méně ve vyšších konc. (5×10^{-4} M) a jejich receptory mají relativně nízkou afinitu ke svým ligandům.

Endokrinní - hormony přecházejí krevním řečištěm k cílovým buňkám. Tyto signály jsou relativně pomalé proti nervovým signálům, působí však ve velmi nízkých koncentracích (méně než 10^{-8} M)

Parakrinní - lokální ovlivňování buněk na krátké vzdálenosti (cytokiny, eikosanoidy)

Autokrinní - buňka vysílá signál, který se váže zpětně na její receptor. Důležité při raném vývoji a odpovědi na diferenciační signály a u eikosanoidů.

Formy mezibuněčných signálů

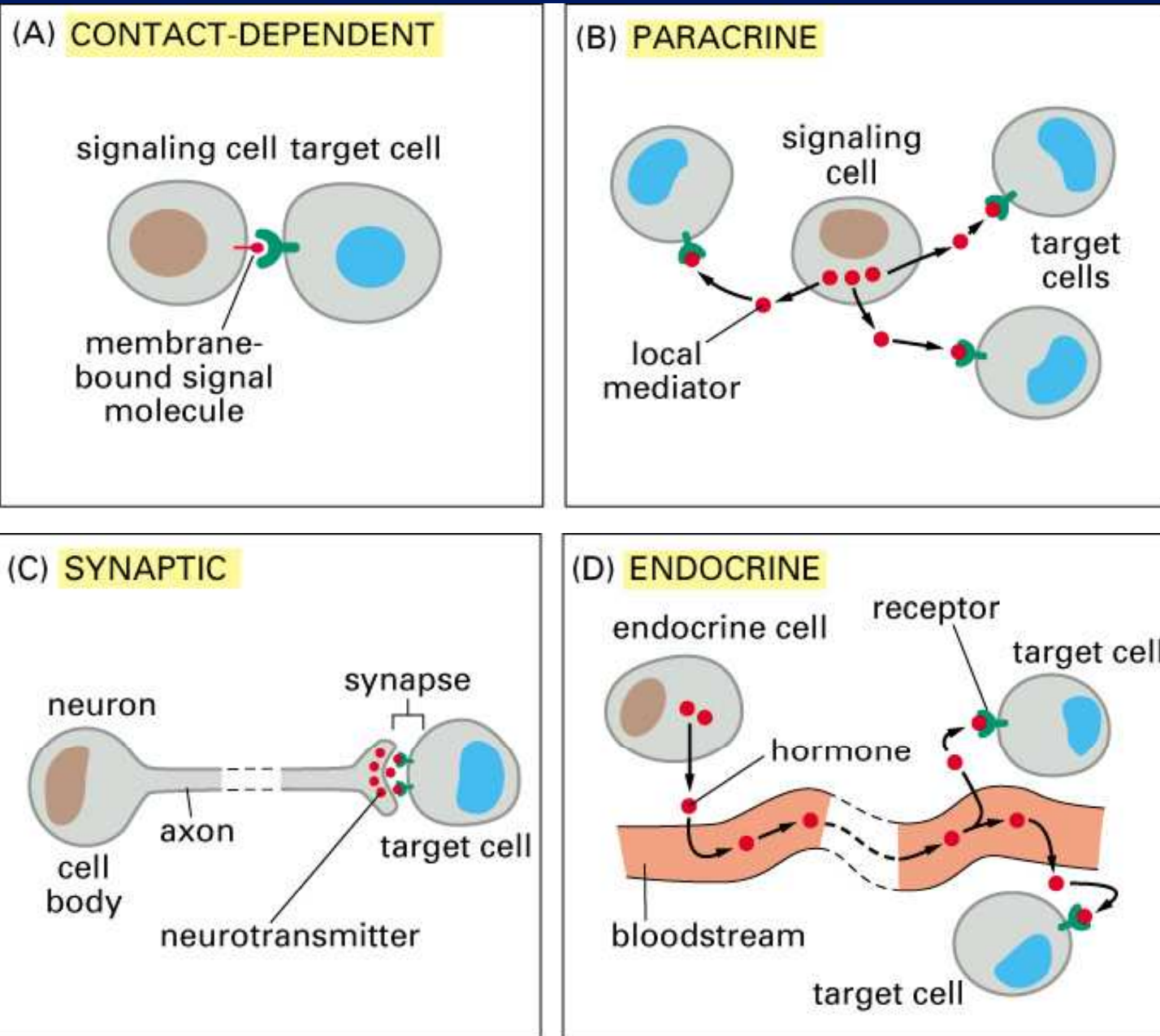
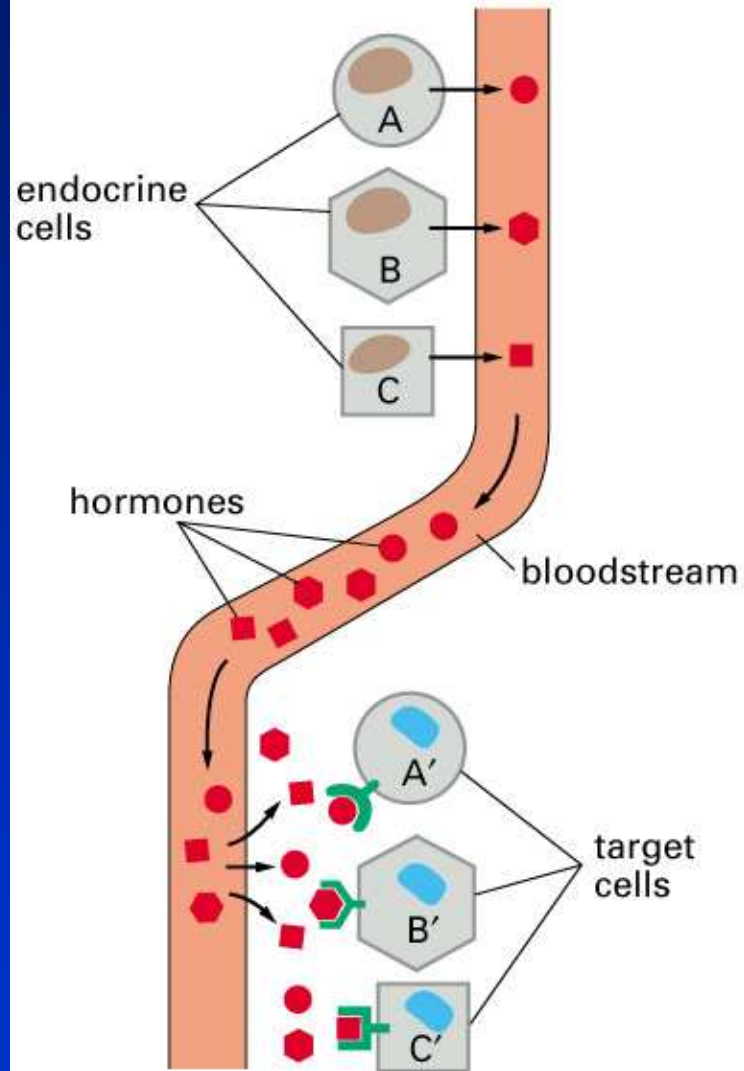


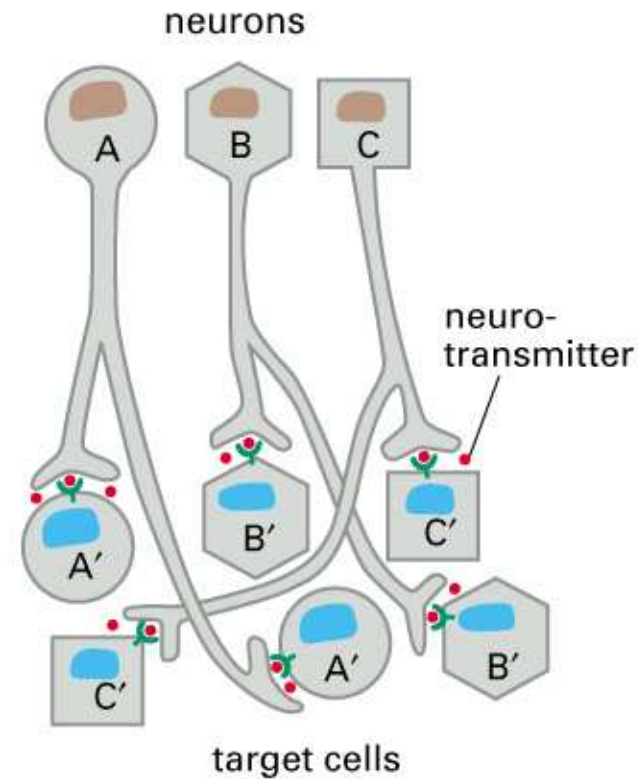
Figure 15-4 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Rozdíl mezi endokrinním a synaptickým signálem

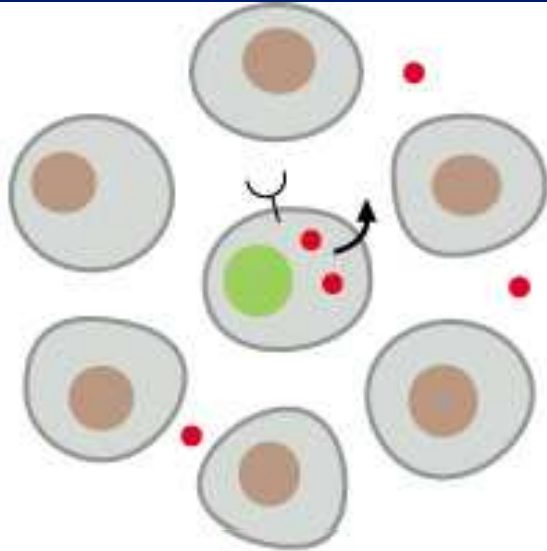
(A) ENDOCRINE SIGNALING



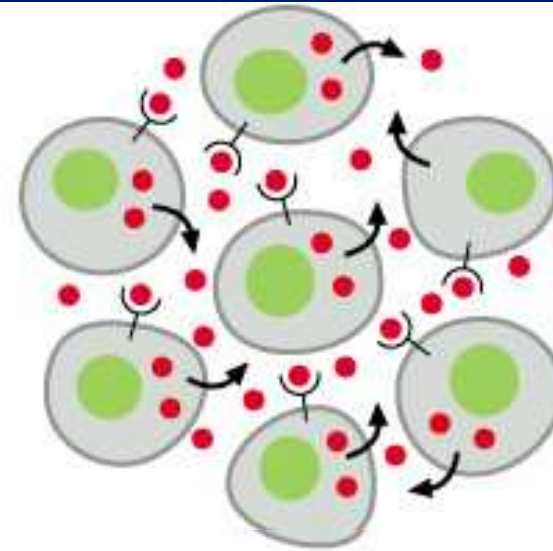
(B) SYNAPTIC SIGNALING



Autokrinní signál



A SINGLE SIGNALING CELL
RECEIVES A WEAK AUTOCRINE
SIGNAL



IN A GROUP OF IDENTICAL SIGNALING
CELLS, EACH CELL RECEIVES A STRONG
AUTOCRINE SIGNAL

Figure 15–6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

TRANSDUKCE (PŘENOS) SIGNÁLŮ

Zpráva přijatá na povrchu buňky je předávána od jednoho souboru **vnitrobuněčných signálních molekul** ke druhému, přičemž každý soubor vyvolává tvorbu dalšího.

Klíčové vnitrobuněčné signální proteiny – **molekulové přepínače** – jsou signálem převedeny z neaktivního do aktivního stavu a pak zase inaktivovány

signalizace fosforylací – aktivace kinázou a inaktivace fosfatázou

signalizace pomocí GTP-vazebných proteinů – aktivace převod GDP-GTP, inaktivace hydrolýzou GTP

Nakonec je např. aktivován metabolický enzym, zahájena exprese genu nebo změněn cytoskelet - výsledkem je biologická **odpověď buňky**

Zjednodušené schéma vnitrobuněčné signální dráhy aktivované mimobuněčnou signální molekulou

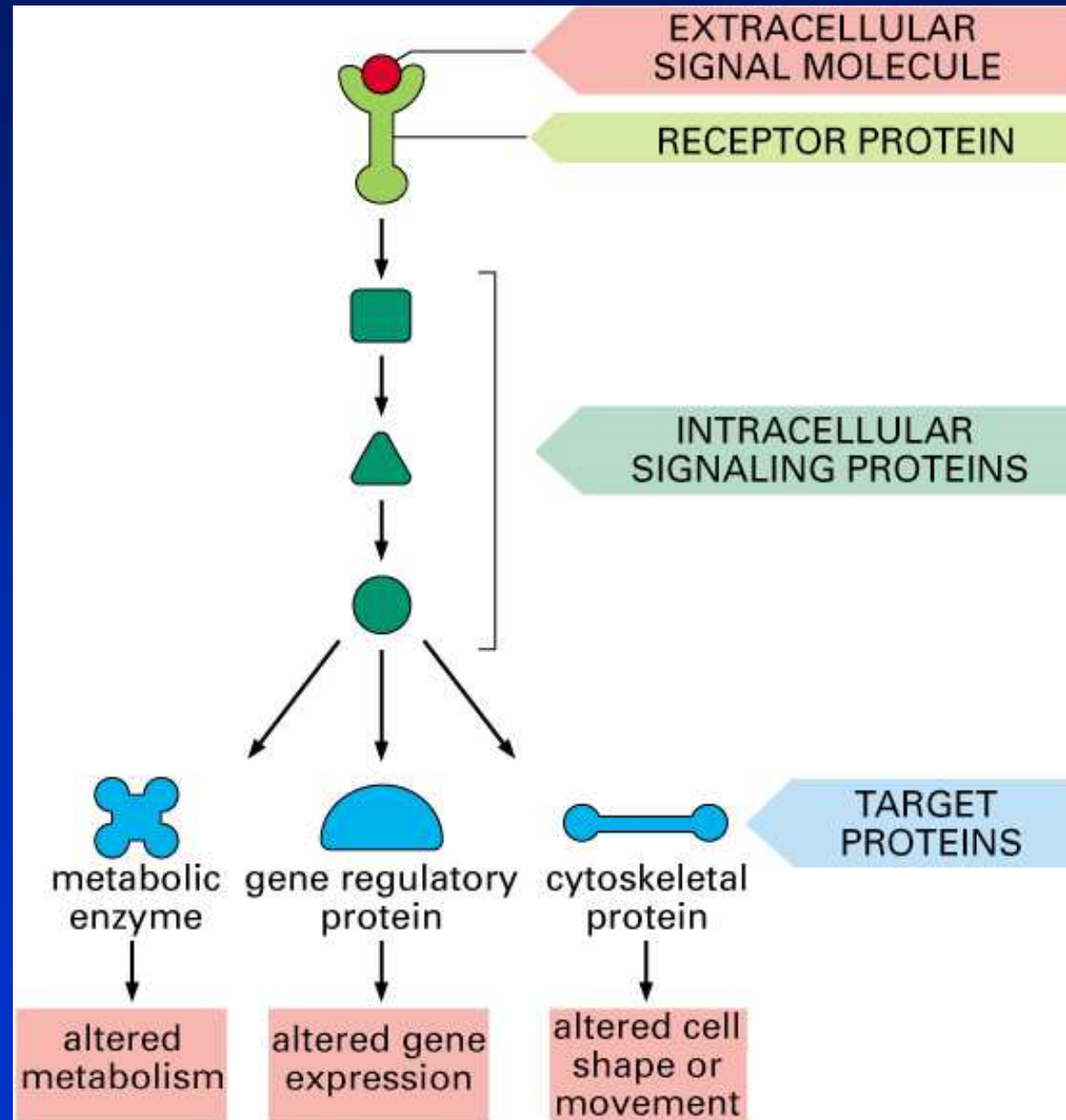


Figure 15-1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

ZÁKLADNÍ FUNKCE SIGNÁLNÍ KASKÁDY VNITROBUNĚČNÝCH MOLEKUL

Fyzicky **přenášejí** signál z bodu, kde byl přijat, do buněčného aparátu, který vytvoří odpověď

Transformují signál do molekulární podoby, která může odpověď stimulovat
Signální kaskády mohou přijatý signál **zesilovat**. Pak několik extracelulárních signálních molekul vyvolá rozsáhlou odpověď

Signální kaskády mohou signál **rozdělit** tak, aby současně ovlivnil několik dějů a mohl být předán různým cílům uvnitř buňky – rozvětvený tok informace a komplexní odpověď

Každý krok signální kaskády je otevřen působení dalších faktorů a přenos signálu může být **modulován**

Různé typy vnitrobuněčných signálních proteinů účastnících se signální dráhy od receptoru na povrchu buňky k jádru

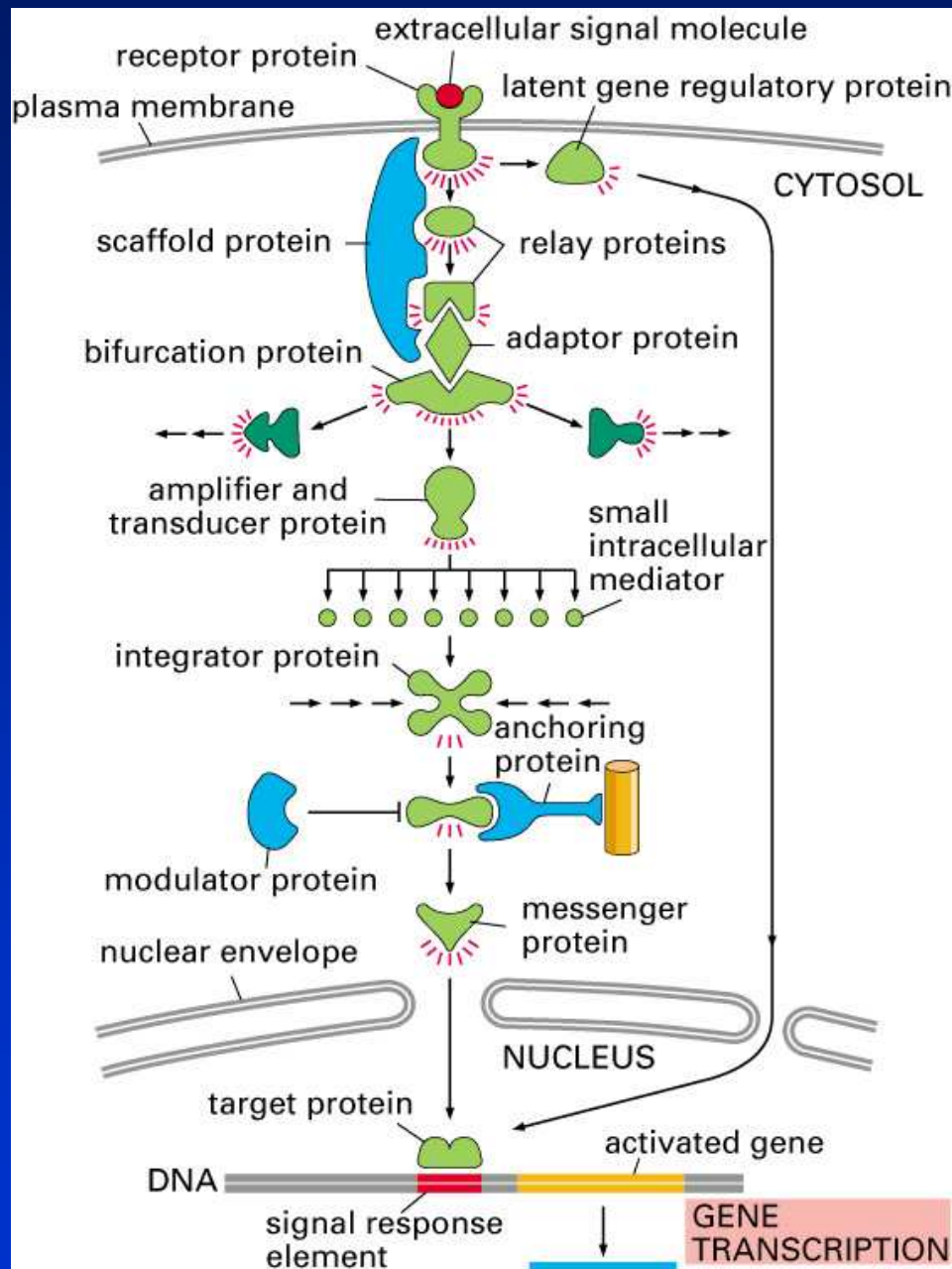


Figure 16-16. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Signální proteiny a vnitrobuněčné mediátory předávají mimobuněčný signál do buňky a způsobují změny genové exprese.

Mohou signály

- 1) pouze předávat dál (relay)
- 2) přenášet z jednoho místa buňky na jiné (messenger)
- 3) Vázat navzájem signální proteiny (adaptor)
- 4) Zesilovat (ampifier)
- 5) měnit na jinou formu (transducer)
- 6) Rozdělit (bifurcation)
- 7) Integrovat(integrator)

Kromě toho existují proteiny modulující (modulator), ukotvující (anchorage) nebo spojující (scaffold) signální molekuly

Integrace signálu

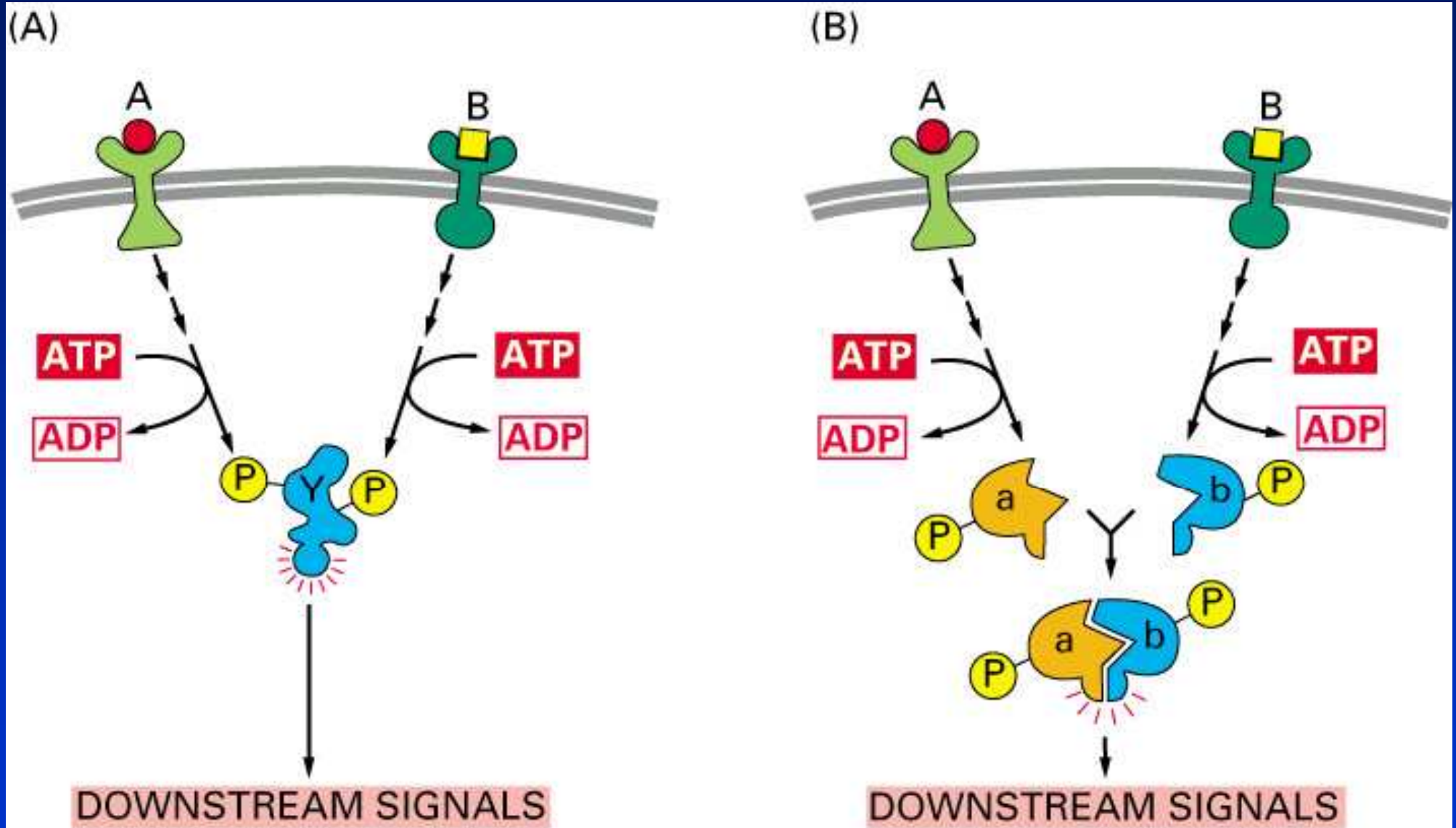


Figure 15-18. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Dva typy vnitrobuněčných signálních komplexů

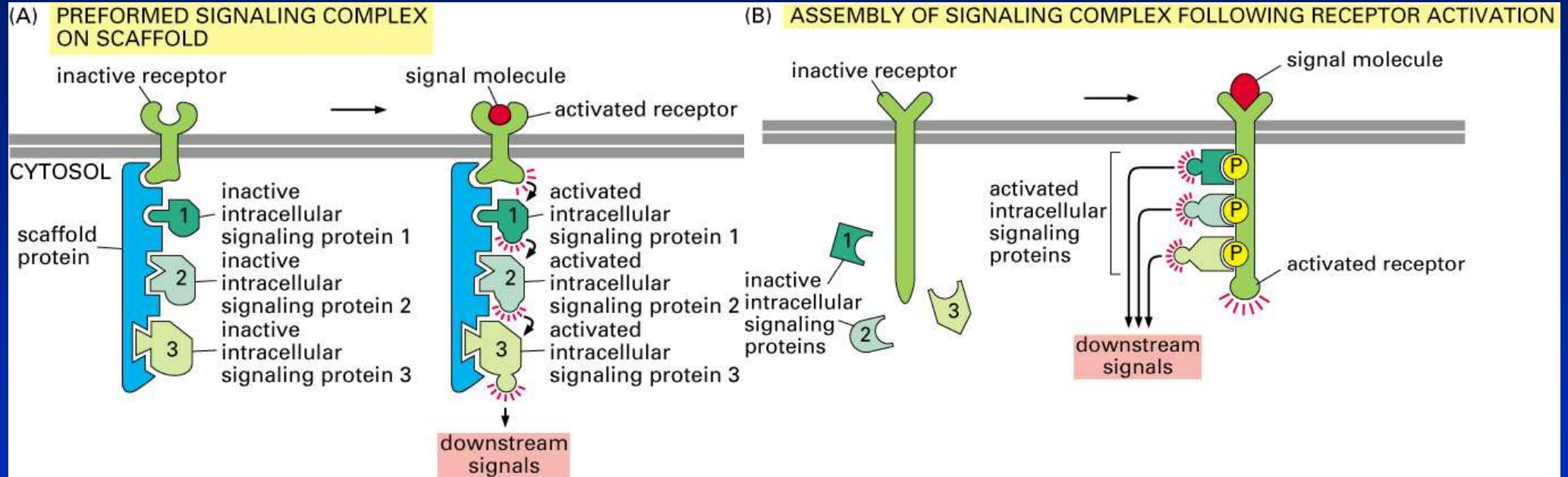


Figure 15-19 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Vytváření stabilních a přechodných signálních komplexů závisí na řadě vysoce konzervovaných, malých vazebných domén nalezených u mnoha vnitrobuněčných signálních proteinů (Src homologní 2 a 3 domény – SH2, SH3, phosphotyrosine-binding (PTB) domény).

Některé povrchové receptory a vnitrobuněčné signální proteiny se sdružují přechodně ve specifických mikrodoménách lipidové dvojvrstvy plasmatické membrány bohatých na cholesterol a glykolipidy - tzv. lipidové rafty. Vazby v těchto raftech pomocí kovalentně připojených lipidových molekul podporují rychlost a účinnost signálního procesu a usnadňují spojení a interakce signálních molekul.

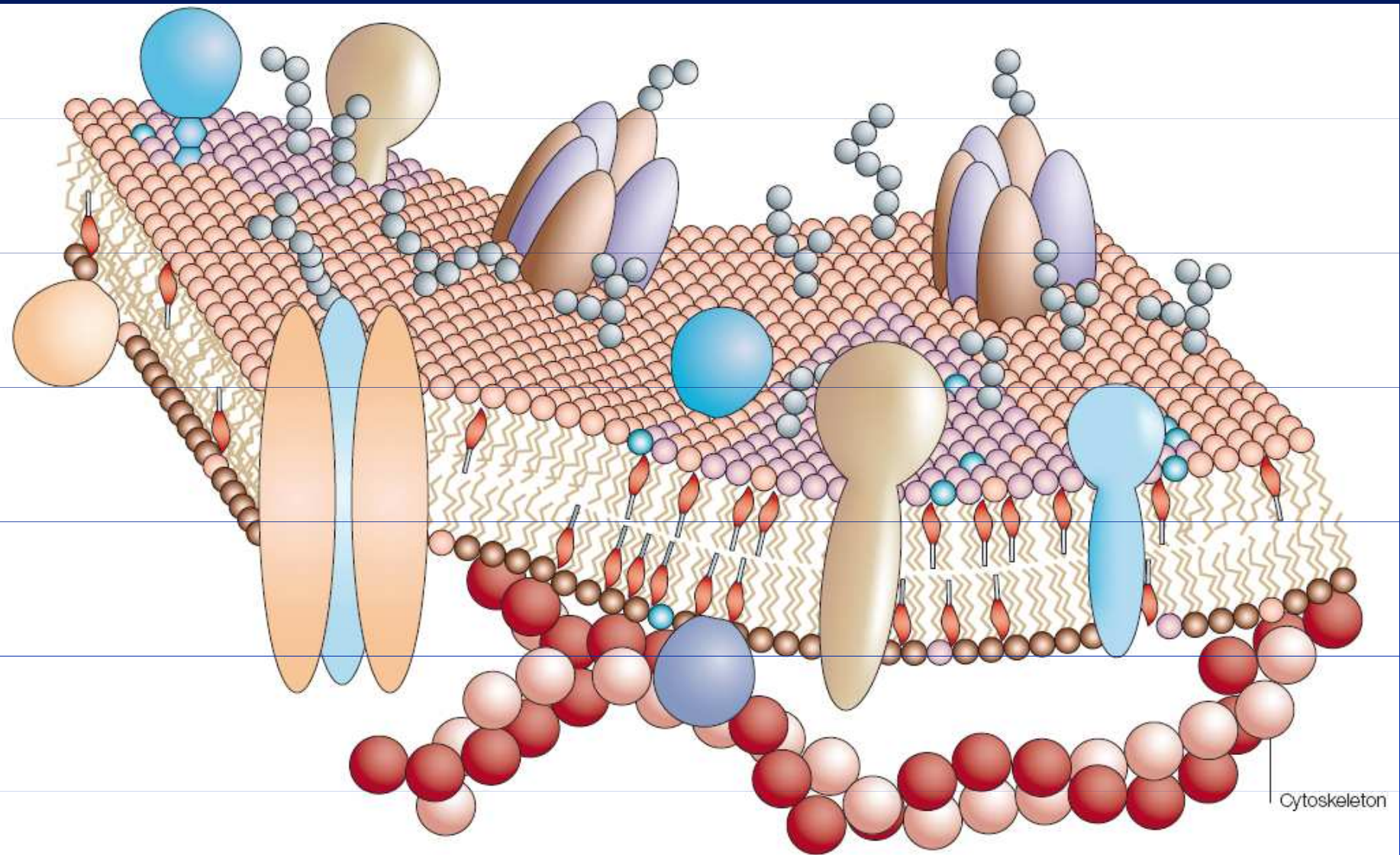


Figure 2 | **The Fluid-Mosaic-Model of the cell membrane.** Like a mosaic, the cell membrane is a complex structure made up of many different parts, such as proteins, phospholipids and cholesterol. The relative amounts of these components vary from membrane to membrane, and the types of lipids in membranes can also vary.

LIPIDOVÉ RAFTY

malé oblasti proteinů a lipidů (mikrodomény) ve vnější části membrány s unikátním složením lipidů – bohaté na sfingolipidy a cholesterol.

Sfingolipidy obsahují dlouhé řetězce nasycených kyselin, jsou pevně vázány v dvojvrstvě (packing)– tvoří gelovou fázi. Po vazbě s cholesterolem se struktura mění – tekutá fáze - více fluidní

Tyto struktury jsou funkčně zahrnuty

v kompartmentalizaci, modulaci a integraci buněčných signálů modulují důležité procesy jako buněčný růst, přežití a adhezi. Zahrnují nebo vylučují specifické proteiny.

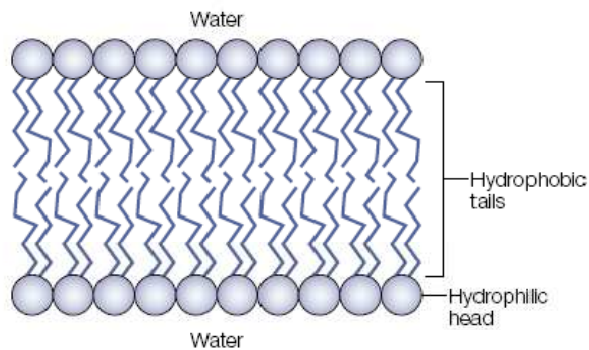
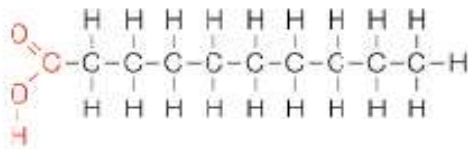
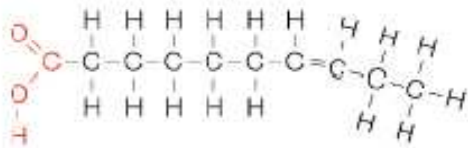


Figure 1 | **Basic structure of the lipid bilayer.** Phospholipids, the type of lipid that makes up the majority of lipids found in the cell membrane, are made up from a phosphate head (circles) that likes water and a fatty-acid, or lipid, tail (lines) that hates it. In an aqueous environment, such as that found in cells, these lipids line up so as to limit the exposure of the hydrophobic portions to water, thus forming a membrane layer.

Saturated



Unsaturated



Box 1 | What are lipid rafts?

Lipid rafts are sphingolipid- and cholesterol-rich membrane microdomains in the outer leaflet of the plasma membrane. The plasma membrane is composed primarily of sphingolipids, phospholipids and cholesterol. Sphingolipids differ from most phospholipids in that they have long, largely saturated acyl chains that allow them to pack tightly in a bilayer, forming a gel phase in which there is very little lateral movement or diffusion. The gel phase of the sphingolipids is altered by the association of cholesterol, which condenses the packing of the sphingolipids by occupying the spaces between the acyl chains. So, cholesterol-containing sphingolipid microdomains exist in a liquid-ordered phase that is significantly more fluid than the gel phase.

By contrast, phospholipids are rich in unsaturated acyl chains that tend to be kinked and consequently to pack loosely into a liquid-disordered phase that is considerably more fluid, allowing rapid lateral movement within the bilayer. The different packing of the sphingolipids and phospholipids probably leads to their phase separation in membrane bilayers. Sphingolipid microdomains float in a phospholipid bilayer, leading to the coining of the term 'lipid rafts'.

Cholesterol preferentially partitions into the liquid-ordered phase rather than the liquid-disordered phospholipid bilayer and is essential for the maintenance of the two phases.

The membrane outer leaflet rafts are believed to be linked to an inner leaflet that is probably rich in phospholipids with saturated fatty acids and cholesterol. The size of rafts and their lifetimes in the membranes of resting cells are uncertain. Current evidence indicates that the elemental rafts might be small (26–70 nm in diameter), containing only several thousand molecules and therefore accommodating only a few proteins. Rafts were shown selectively to include some proteins and to exclude others, so rafts provide a mechanism for the lateral sorting of proteins in the membrane. Modified from Pierce, S. K. Lipid rafts and B-cell activation. *Nature Rev. Immunol.* 2, 96–105 (2002) © Macmillan Magazines Ltd

Phospholipids

R'-C(=O)-O-CH2-CH(O-PO3R'')-R'

Phospholipid with saturated tail

Phospholipid

Sphingolipids

H3C-(CH2)12-CH=CH-CH(OH)-CH(NH-R)-CH2-O-R'

Sphingolipid

Cholesterol

C[C@]12CC[C@@H]3[C@H]4CC[C@@H]3[C@]1(O)CCC4

Cholesterol

R, R', Hydrocarbon chains of fatty acids
 R'', I lead group
 GPI, glycosylphosphatidyl inositol

LIPIDOVÉ RAFTY A CAVEOLAE V PLAZMATICKÉ MEMBRÁNĚ modifikují aktivaci membránových receptorů a signálních proteinů

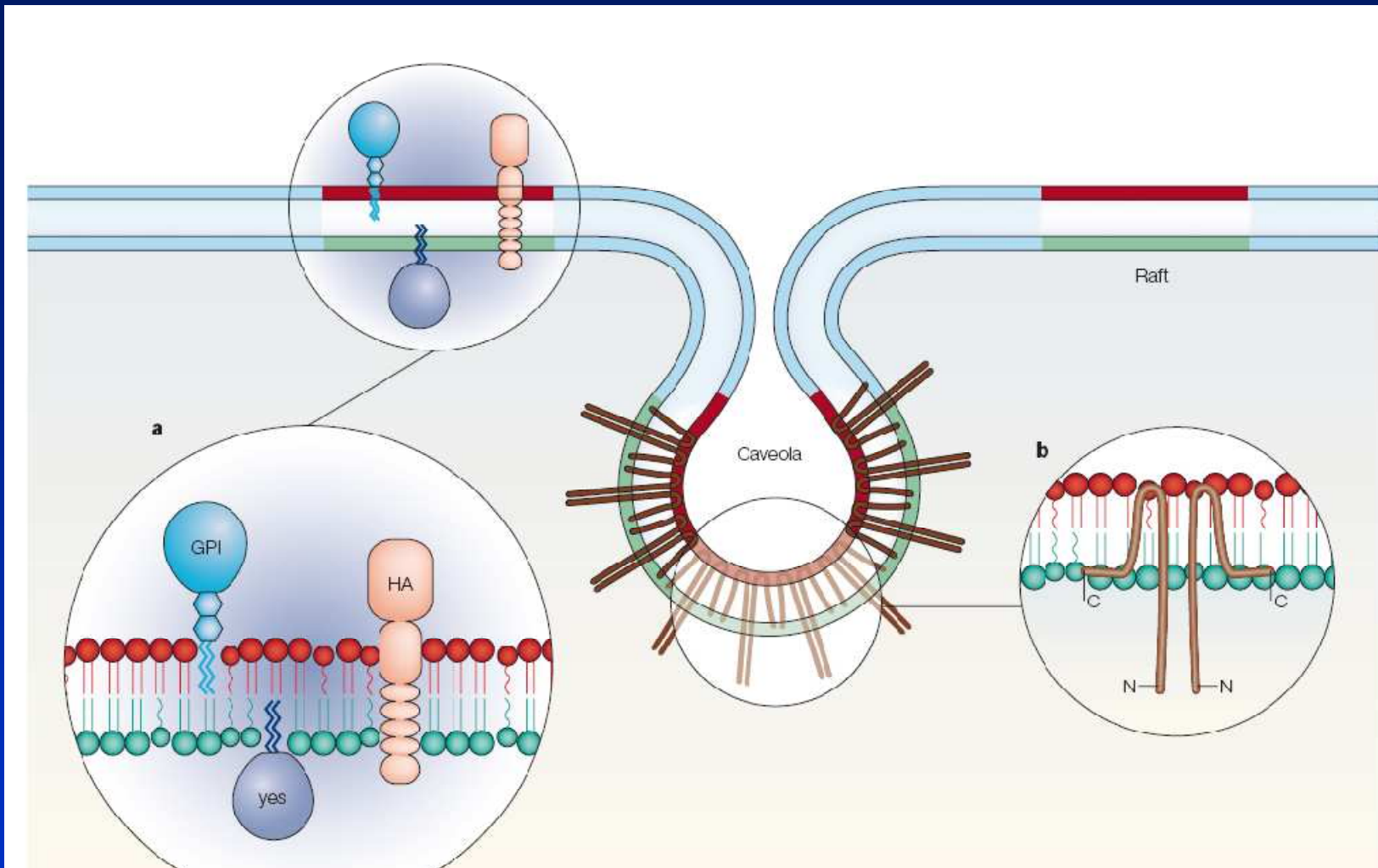
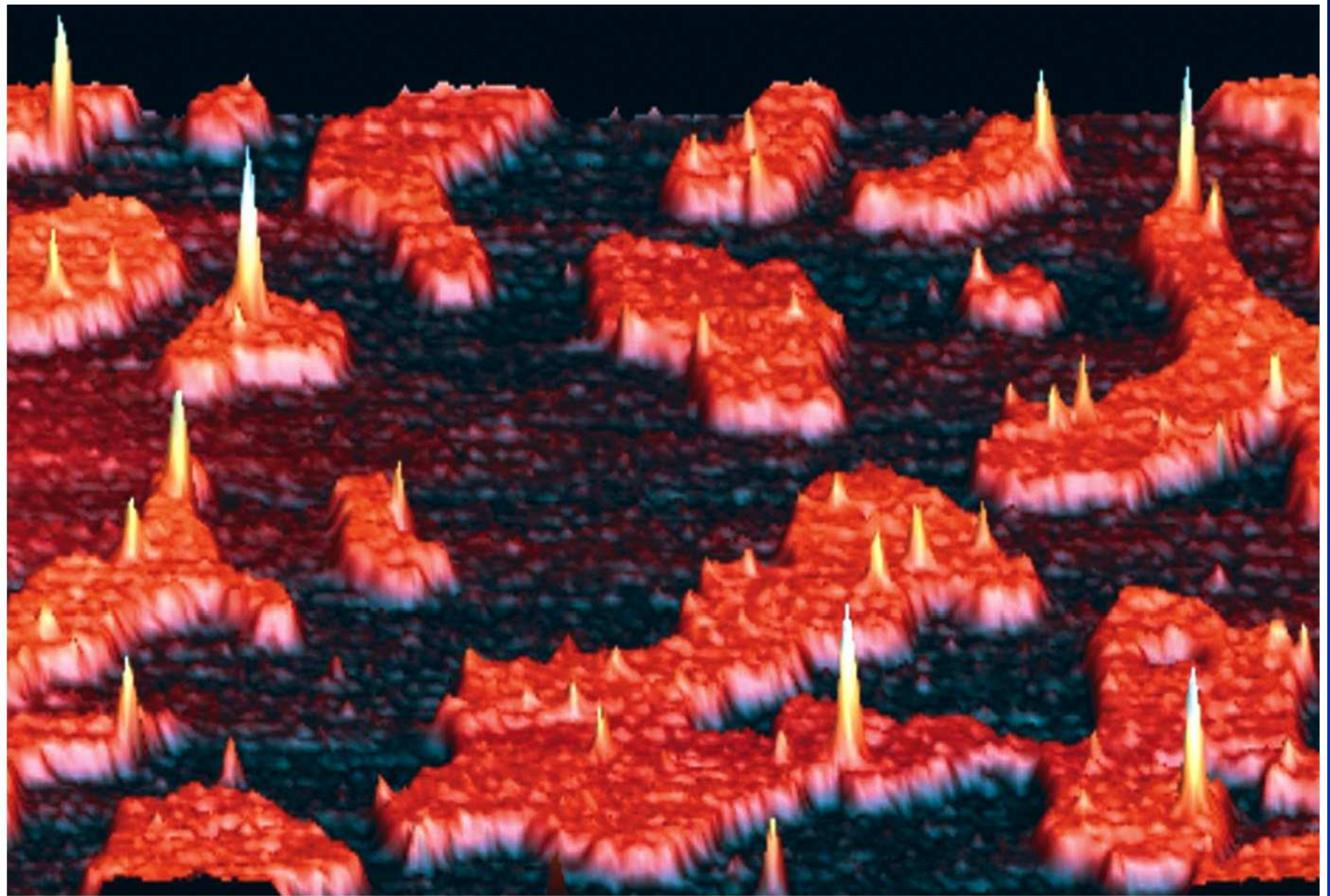
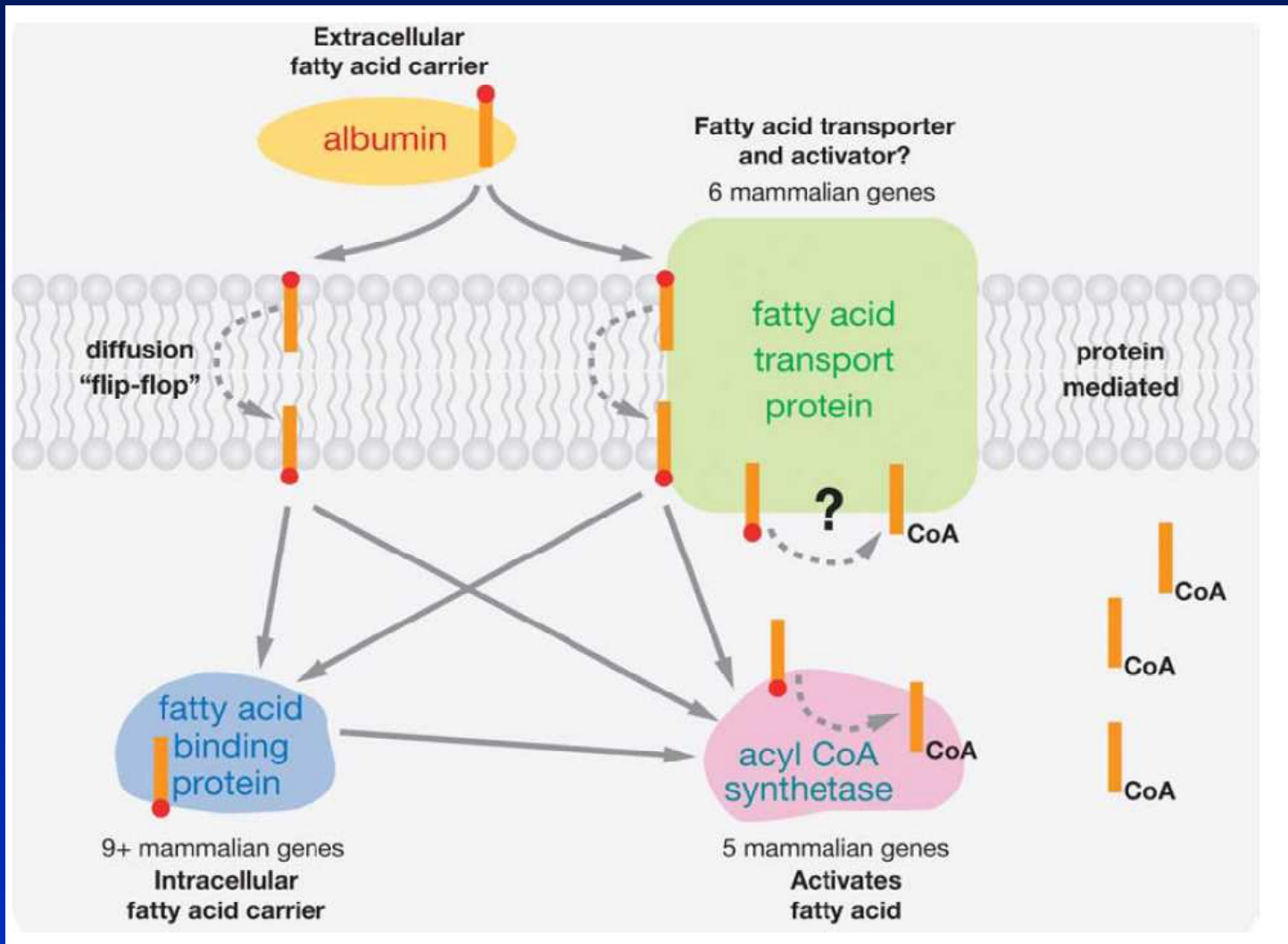


Figure 4 | **Model for the organization of rafts and caveolae in the plasma membrane.** Lipid rafts (red/green) segregate from the other regions (blue) of the bilayer, which have a different lipid composition. The lipid bilayer in rafts is asymmetric, with sphingomyelin and glycosphingolipids (both red) enriched in the 'outer' layer known as the exoplasmic leaflet, and glycerolipids (green) in the 'inner' layer known as the cytoplasmic leaflet. **a** | Rafts contain proteins attached to the bilayer by their GPI anchors, by acyl tails (for example, the Src-family kinase Yes), or through their transmembrane domains, like the influenza virus proteins neuraminidase and haemagglutinin (HA). **b** | Caveolae are formed by self-associating caveolin molecules making a hairpin loop in the membrane. Interactions with raft lipids may be mediated by binding to cholesterol (brown) and by acylation of carboxy-terminal cysteines (not shown). Figure modified from Simons, K. & Ikonen, E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* **387**, 569–572 (1997) © Macmillan Publishers Ltd.

Atomic force microscopy





Transport MK do buňky

MK vázány na albumin v séru
 Přenos přes membránu difúzí nebo pomocí specifických transportních proteinů (FATPs).

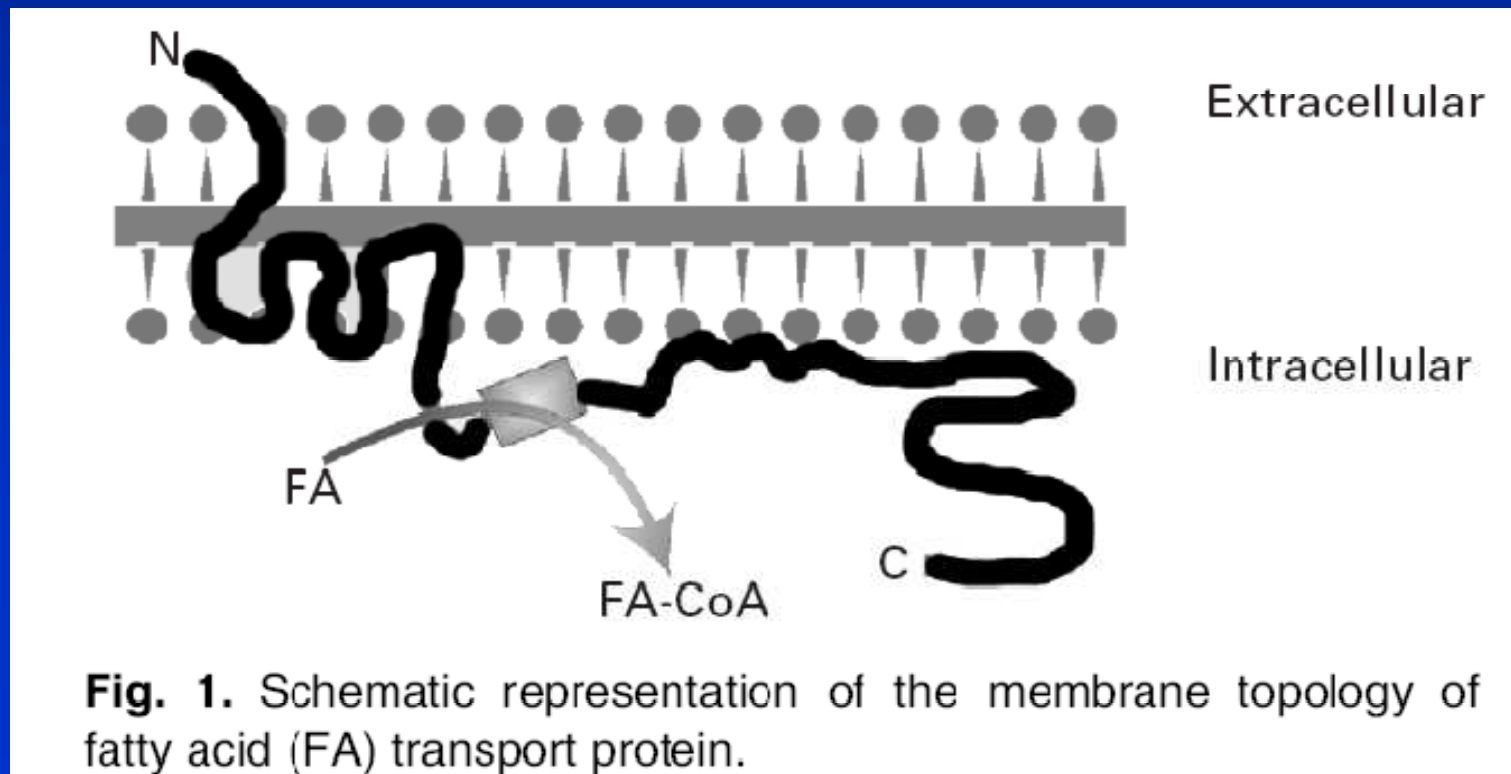
Vazba na specifické vazebné proteiny (FABP), přenos na Acsl proteiny katalyzující reakci konvertující volné MK na jejich CoA deriváty.

Proposed models for FA internalization in neurons. In the diffusion model of FA internalization, FAs are released from albumin and, owing to their hydrophobicity, partition into the outer leaflet of the plasma membrane. The FAs then “flip-flop” from the outer leaflet to the inner leaflet of the plasma membrane, where they can dissociate or be extracted by FABPs or Acsl proteins. FAs bound to FABPs are ultimately transferred to Acsl proteins, which catalyze the reaction that converts the free FAs to their CoA derivative. The FA-CoA cannot repartition into the membrane owing to the presence of the hydrophilic CoA. Additionally, FA internalization may be mediated by FATPs. FATPs may increase the rate or efficiency of FA “flip-flop” or increase FA stability in the inner leaflet, which increases the opportunity for FAs to interact with either FABPs or Acsl proteins. It remains controversial whether FATPs themselves convert the FAs to their FA-CoA derivative.

FATTY ACID TRANSLOCASE (FAT/CD36)

Protein v plasmatické (mitochondriální?) membráně
CD36 – multifunkční adhezní receptor pro trombospodin a kolagen a scavenger receptor pro LDL exprimovaný na plateletech, monocytech ale i jiných typech buněk.

Nově prokázána funkce při transportu VNMK i jeho přítomnost v buňkách gastrointestinálního traktu (Lobo MVT et al., J Histochem Cytochem 2001, Campbell SE et al, J Biol Chem 2004, Drover VA, J Clin Invest 2005)



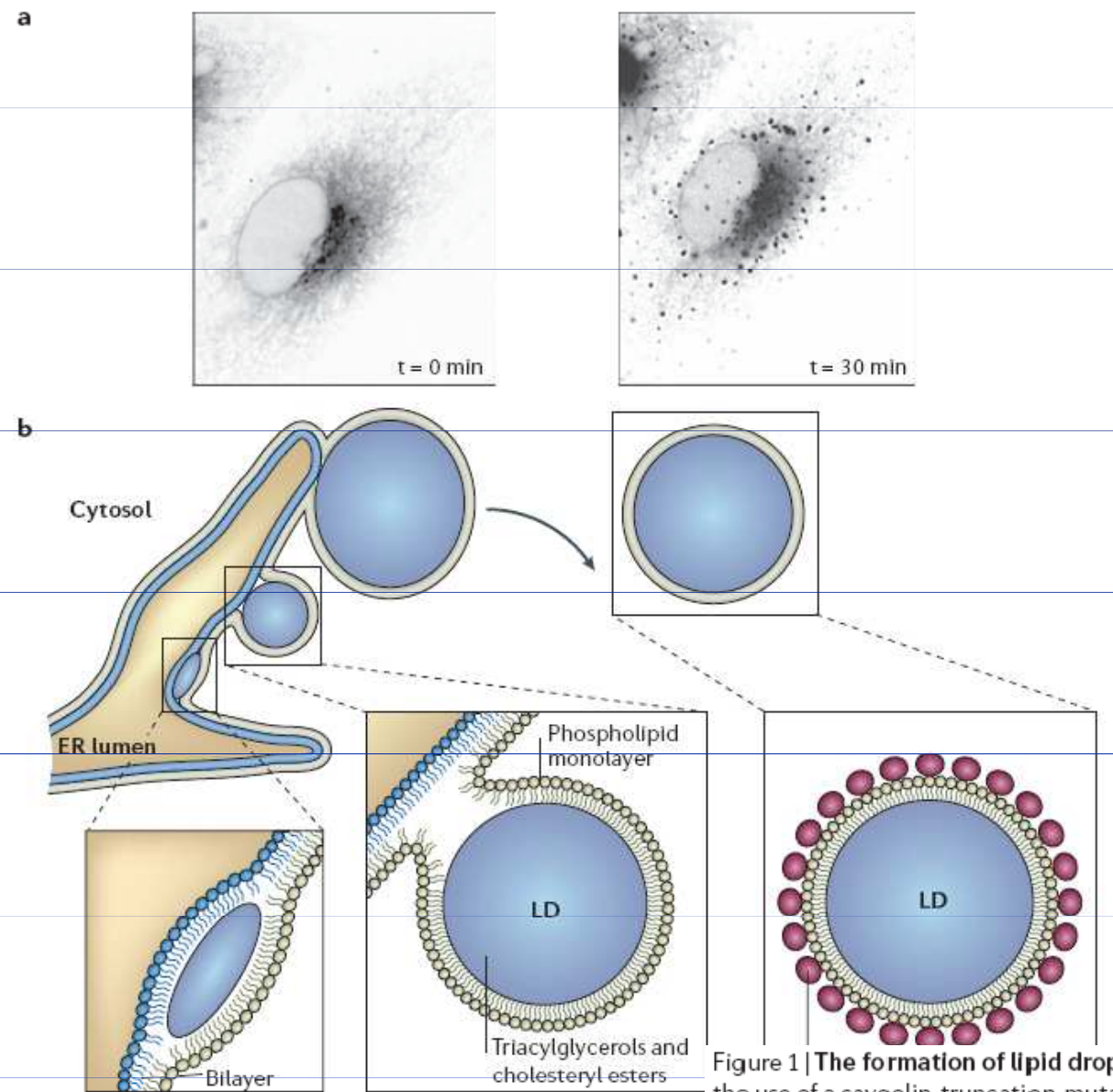
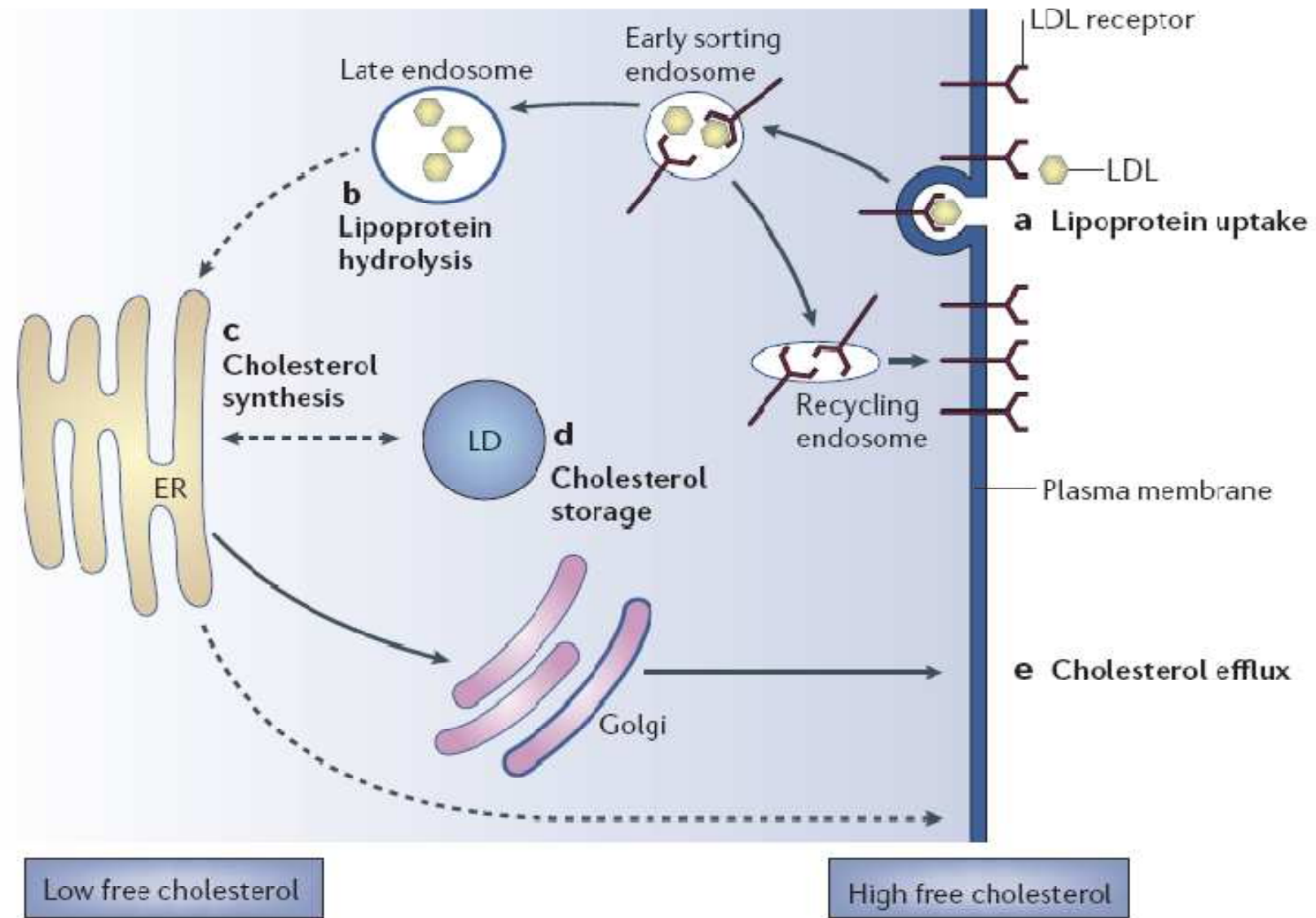


Figure 1 | **The formation of lipid droplets.** **a** | The formation of lipid droplets (LDs) as monitored by the use of a caveolin-truncation-mutant-green-fluorescent-protein fusion protein (Cav3^{DOV}-GFP). Before fatty acid addition (t = 0 min), Cav3^{DOV}-GFP localizes to the endoplasmic reticulum (ER) and Golgi region (the image has been inverted to show dark staining for GFP). After fatty acid addition, LDs appear throughout the cell within minutes (the t = 30 min image is shown here). For a movie of this process, see the Further information. **b** | In the current model of LD formation, neutral lipids are synthesized between the leaflets of the ER membrane. The mature LD is then thought to bud from the ER membrane to form an independent organelle that is bounded by a limiting monolayer of phospholipids and LD-associated proteins. Some of the best understood LD-associated proteins are members of the PAT (perilipin, ADRP and TIP17-related protein)-domain family of proteins. Part a modified with permission from REF. 8 © (2004) The American Society for Cell Biology.

Lipid droplets (LD)

Po dodání mastných kyselin jsou neutrální lipidy syntetizovány v endoplasmatickém retikulu (ER), kde se tvoří a odlučují LD tvořící nezávislé organely ohraničené monovrstvou fosfolipidů a napojených specifických proteinů. Zásobárna energie a zdroj signálních molekul.

Box 2 | Intracellular cholesterol regulation



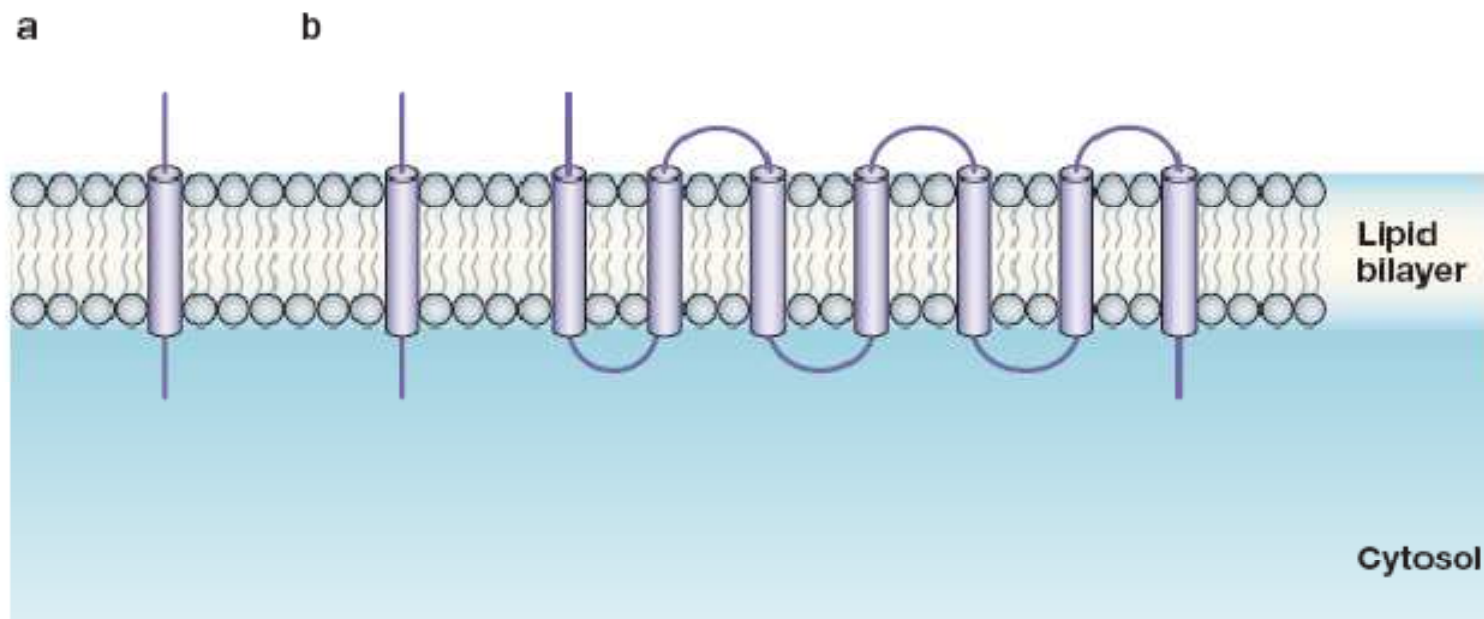


Figure 3 | **Membrane proteins.** Cell surface membranes contain proteins embedded in the lipid bilayer for the regulation of cell behaviour and the organization of cells in tissues. These proteins can be adhesion proteins, which keep cells together (**a**), and span the membrane once. Alternatively, they can be receptor proteins (**b**), which can span the membrane once or multiple times. Binding of a signalling molecule to the receptor initiates a response on the other side, which results in the conversion of one kind of signal or stimulus into another, known as signal transduction. To exist within the inner membrane all these proteins need to have long sequences of hydrophobic (barrels) rather than water-loving (lines) amino acids.

Membránové proteiny

Zakotvené v lipidové dvojvrstvě regulují chování buněk a organizaci buněk ve tkáních.

Adhezivní proteiny drží buňky pohromadě a překlenují membránu jednou

Receptorové proteiny překlenují membránu jednou nebo vícekrát. Vazba signální molekuly iniciuje odpověď na druhé straně a dochází k přeměně jednoho typu signálu na jiný – signální transdukce.

Tyto proteiny mají na vnitřní straně membrány dlouhé sekvence hydrofóbních aminokyselin

Většina mimobuněčných signálů je zprostředkována hydrofilními molekulami, které se váží na receptor na povrchu cílové buňky.

Některé signální molekuly jsou dostatečně hydrofóbní nebo malé, že snadno projdou přes plasmatickou membránu a uvnitř pak přímo regulují aktivitu specifických vnitrobuněčných proteinů.

Např. molekuly některých plynů jako je oxid dusíku (NO) nebo uhlíku (CO). NO je vytvářen enzymem NO syntázou deaminací aminokyseliny argininu. NO difunduje skrz membránu buňky, která jej tvoří a prochází do sousedních buněk. Funguje jen lokálně, protože má krátký poločas života, pouze 5-10 vteřin, a v mimobuněčném prostoru je přeměňován na nitráty nebo nitrity. V mnoha cílových buňkách např. v endoteliálních, reaguje NO s železem v aktivním místě enzymu guanylyl cyklázy a stimuluje produkci vnitrobuněčného mediátoru cyklického GMP. Podobně funguje CO.

OXID DUSÍKU

NO - důležitá signální molekula pro působení acetylcholinu uvolňovaného autonomním nervstvem ve stěnách krevních cév. Uvolněný NO funguje jako relaxační signál a způsobuje uvolnění hladkého svalstva ve stěnách cév.

Tento účinek NO na krevní cévy je podstatou působení nitroglycerinu, který je již více než 100 let používán jako lék pro pacienty s anginou pectoris trpících bolestí způsobenou nedostatečným zásobováním srdečního svalstva krví. Nitroglycerin je přeměňován na NO, který uvolňuje svaly cév, čímž redukuje nápor na srdce a snižuje tak požadavek srdečního svalstva na kyslík.

NO je produkován také jako lokální mediátor aktivovanými makrofágy a neutrofily a pomáhá jim zabít mikroorganismy.

NO je využíván řadou typů nervových buněk pro signálování sousedním buňkám: je uvolňován např. autonomním nervstvem v penisu a způsobuje lokální dilataci krevních cév odpovědnou za erekci.

Úloha oxidu dusíku (NO) v relaxaci buněk hladkého svalstva cévní stěny

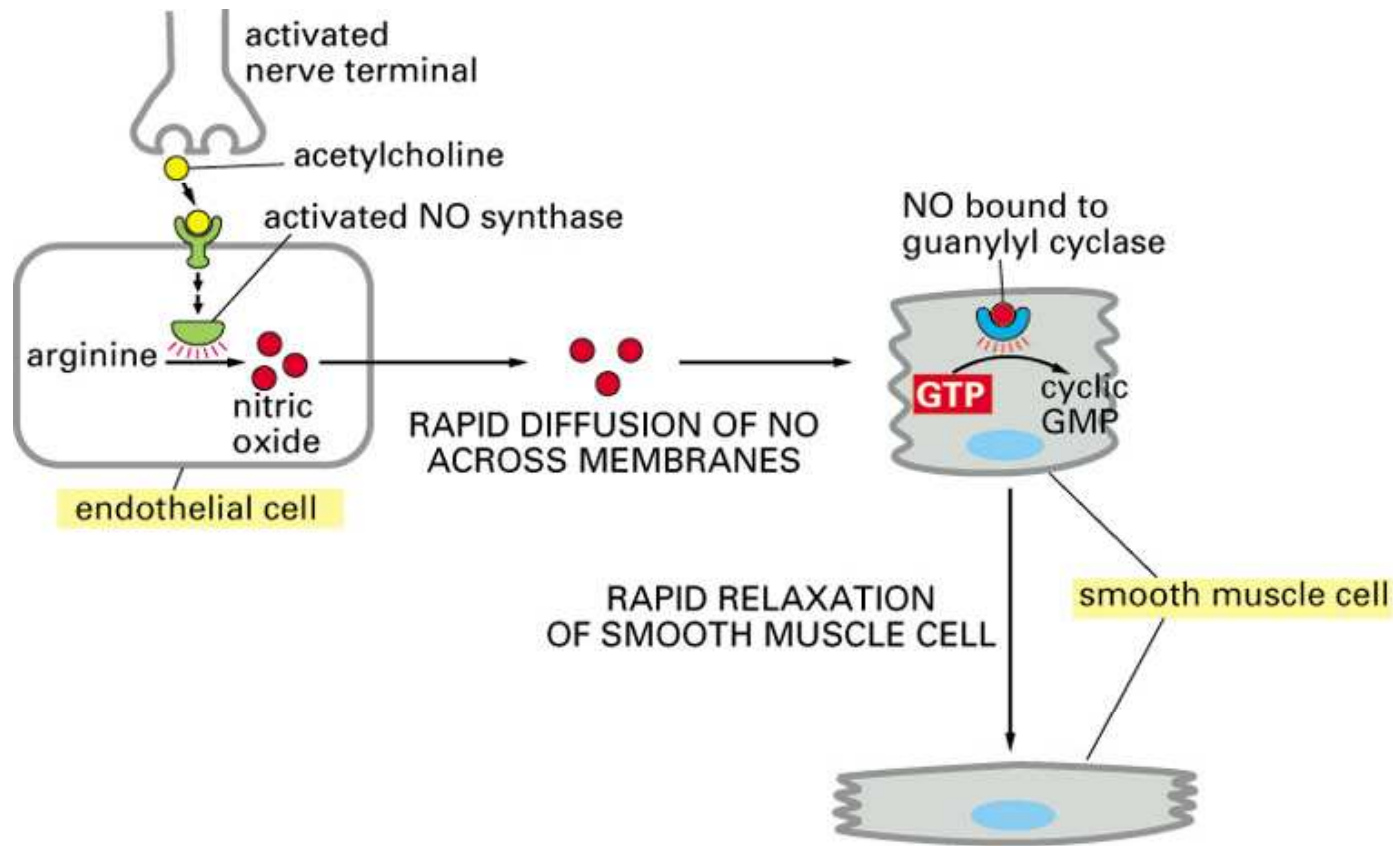
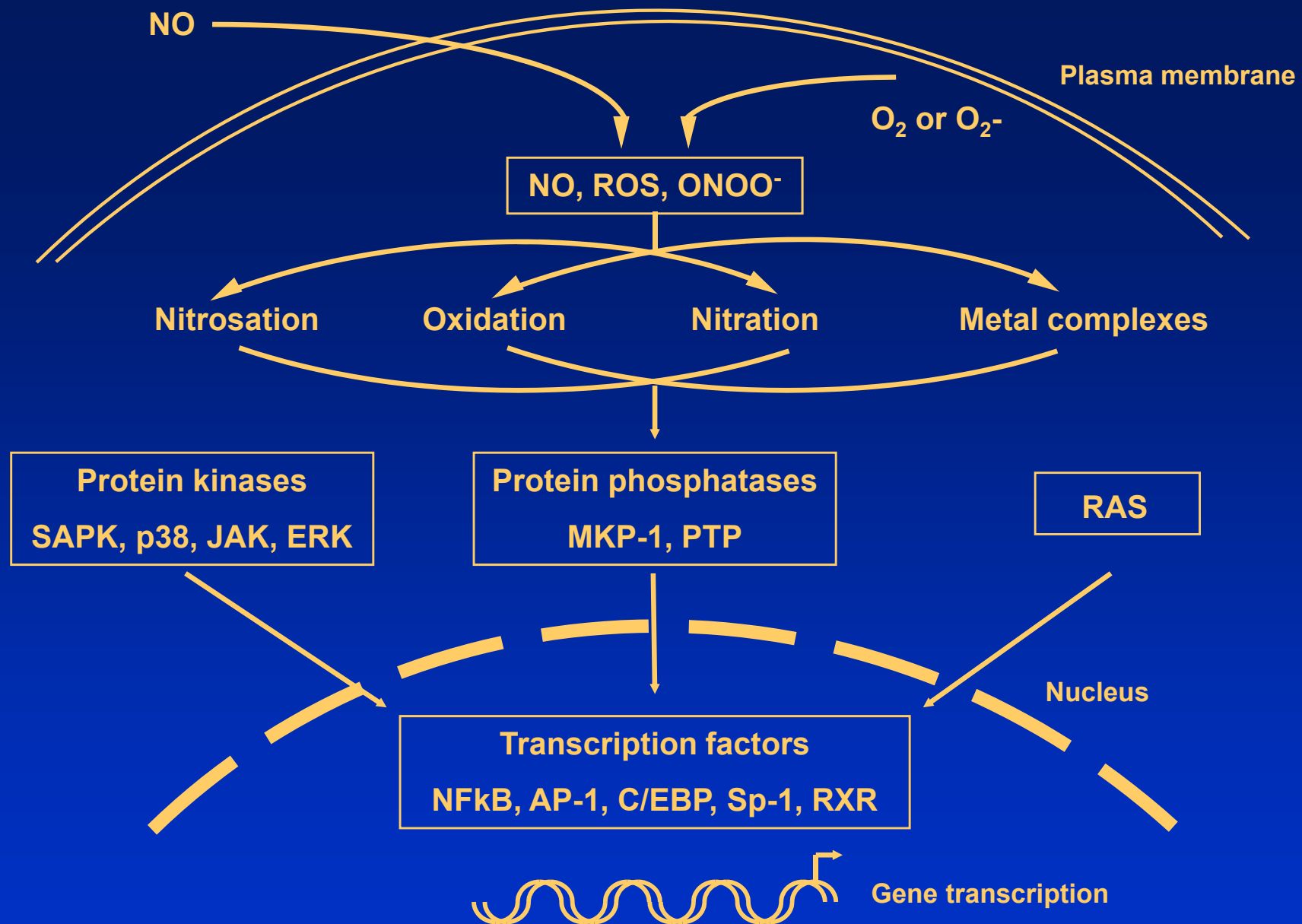


Figure 15-11. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



Hypothetical scheme illustrating nitric oxide (NO) modulation of signal flow, leading to the alteration of transcription factor activity and gene expression. (*AP-1* activator protein 1, *ERK* extracellular signal-regulated kinases, *JAK* Janus protein kinases, *MKP-1* mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, *NFκB* nuclear factor κB, *NO* nitric oxide, O_2^- superoxide, $ONOO^-$ peroxyntirite, *p38* p38 mitogen-activated protein kinases, *PTP* protein tyrosine phosphatase, *Ras* small GTP-binding protein, *ROS* reactive oxygen species, *RXR* retinoid X receptor, *SAPK* stress-activated protein kinases)

RECEPTORY

Většinou **transmembránové proteiny**, které váží mimobuněčné signální molekuly (hydrofilní) - **ligandy** a jsou-li aktivovány vzniká kaskáda vnitrobuněčných signálů, které mění chování buňky.

Vnitrobuněčné receptory (v cytoplasmě nebo v jádře) - pro malé hydrofobní ligandy

Každá buňka mnohobuněčného organismu je exponována stovkami různých signálů z prostředí a musí na ně reagovat selektivně.

Specifický způsob odpovědi buňky na okolí se liší podle

- 1) souboru receptorových proteinů, které buňka má,
- 2) vnitrobuněčné mašinerie, kterou buňka reaguje a interpretuje získanou informaci.

Tak jedna signální molekula může mít často rozdílné účinky na různé cílové buňky.

Buňka reaguje na různé soubory signálů buď proliferací, diferenciací, nebo vykonáváním specif. funkcí.

Signály pro přežití - absence signálů - programovaná bun. smrt

Vazba mimobuněčných signálních molekul k povrchovým nebo vnitrobuněčným receptorům

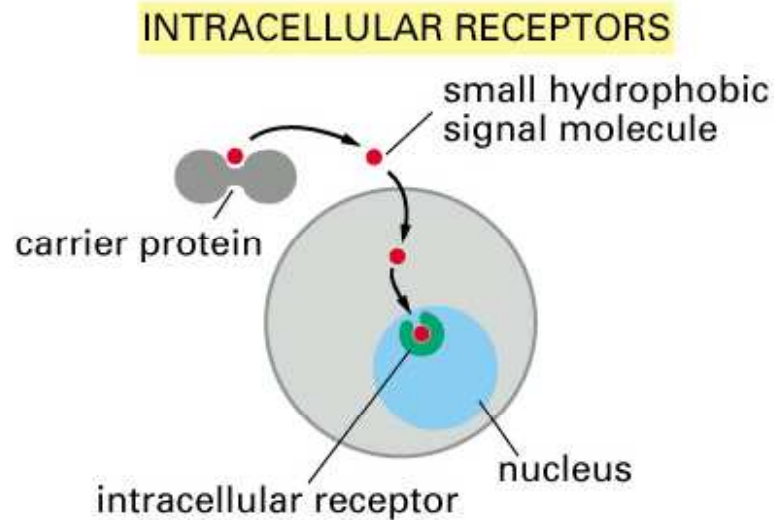
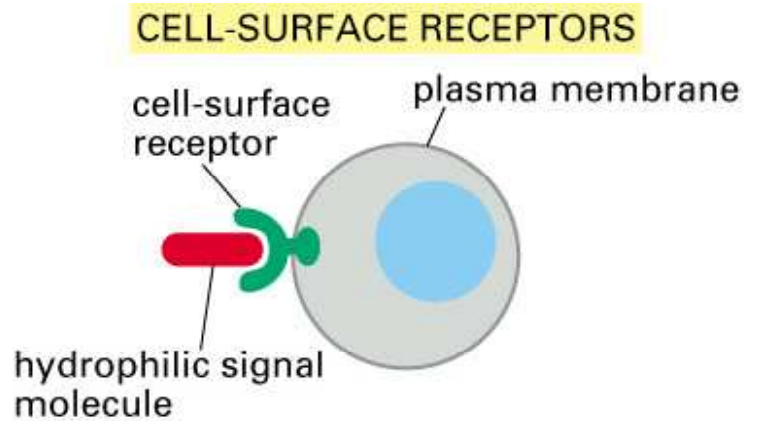


Figure 15-3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Závislost živočišné buňky na mnohonásobných mimobuněčných signálech

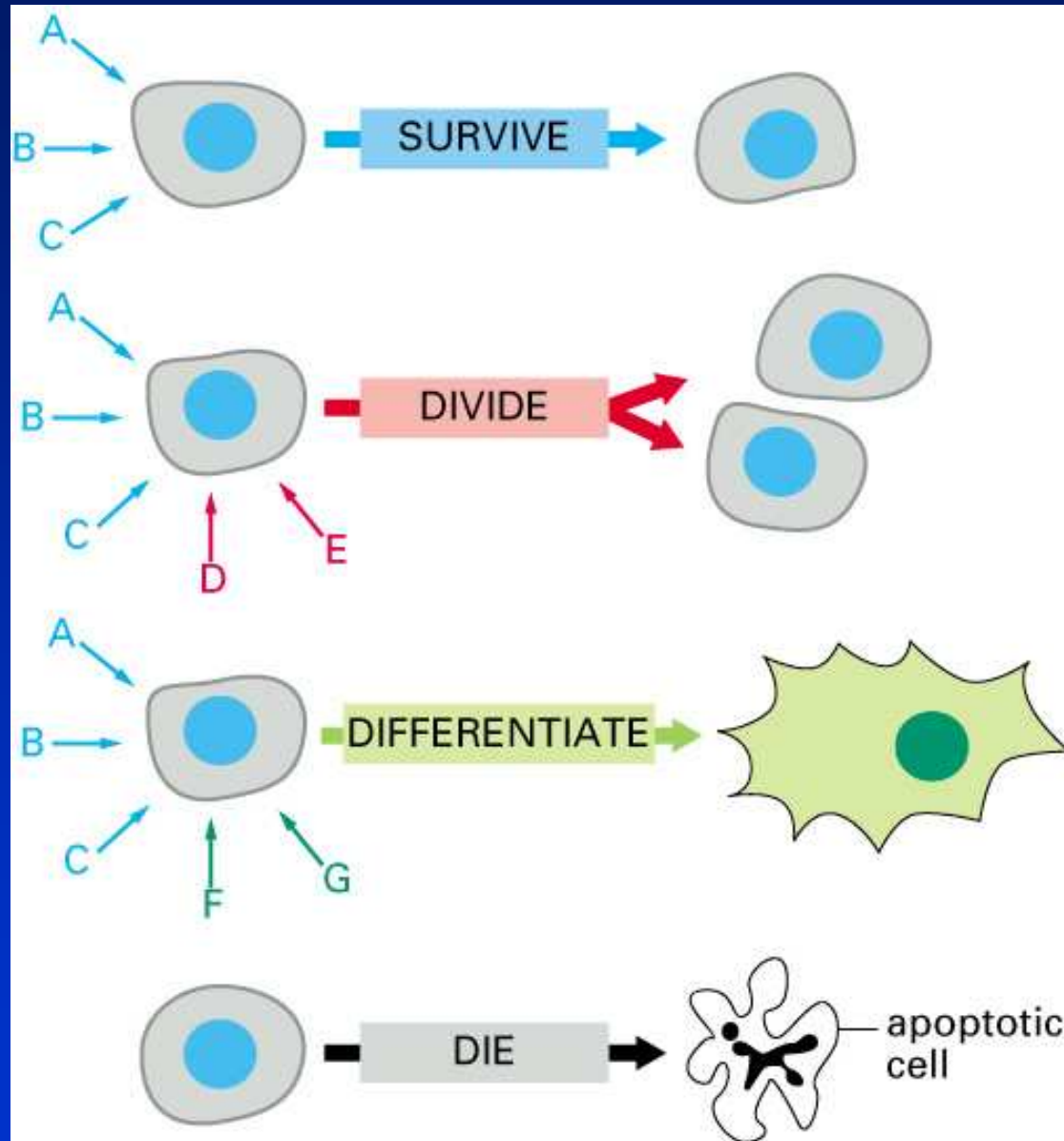
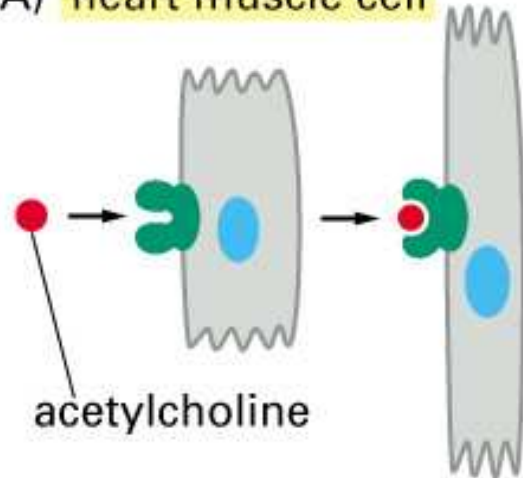


Figure 15–8. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Různé odpovědi indukované neurotransmiterem acetylcholinem

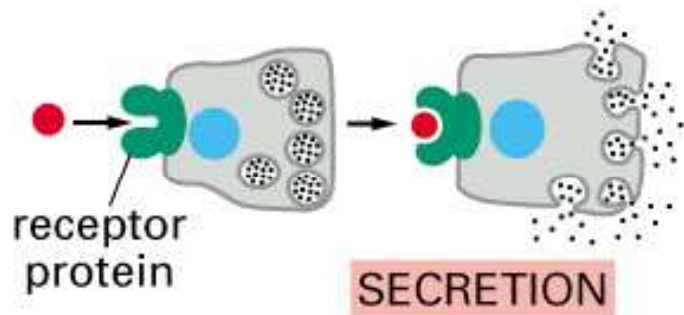
(A) heart muscle cell



acetylcholine

DECREASED RATE AND FORCE OF CONTRACTION

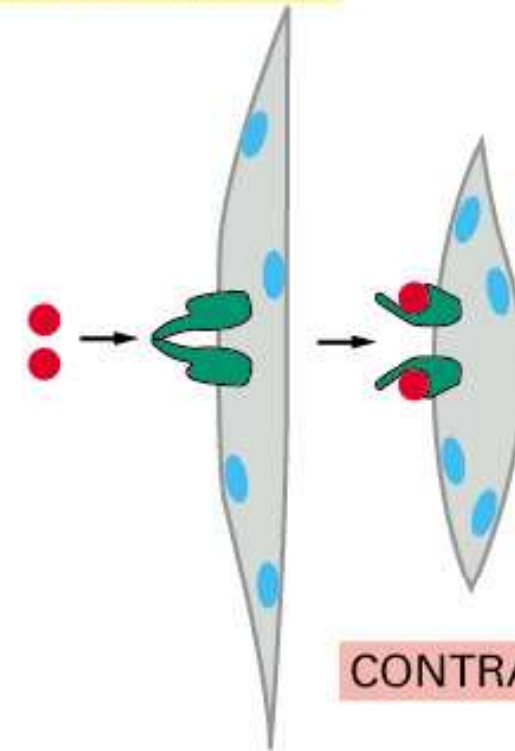
(B) salivary gland cell



receptor protein

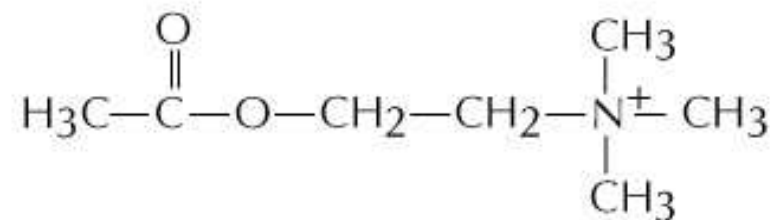
SECRETION

(C) skeletal muscle cell



CONTRACTION

(D) acetylcholine



POVRCHOVÉ RECEPTORY

Přenašeče signálů, které přeměňují vnější podnět na jeden nebo více vnitrobuněčných signálů.

Tři základní typy:

- 1) vázané na iontové kanály - pro rychlé synaptické signály el. vybuditelných buněk - nervové buňky, neurotransmitery
- 2) vázané na G-proteiny
- 3) vázané na enzymy

Ad 1) a 2)

Po aktivaci proteinů je zahájena fosforylační kaskáda, kterou je signál přenášen do jádra, kde se mění exprese specifických genů a tím i chování buňky

Hlavní typy proteinových kináz - serine/treonin a tyrosin kinázy (asi 2% genomu).

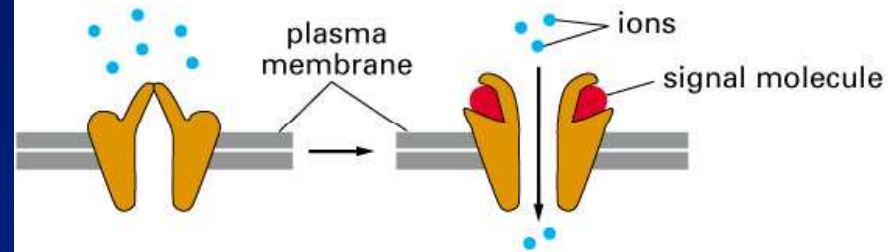
Komplexní chování buňky jako je přežívání a proliferace jsou obecně stimulovány spíše specifickou kombinací signálů než jedním samostatným signálem.

Buňka musí integrovat informaci přicházející s jednotlivými signály, aby mohla příslušně reagovat - žít či uhynout, proliferovat či zůstat v klidu nebo diferencovat.

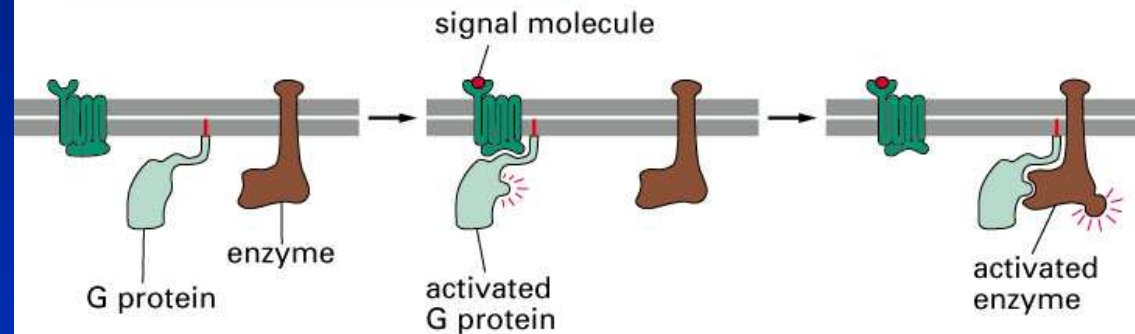
Integrace je závislá na interakci mezi různými fosforylačními kaskádami proteinů, které jsou aktivovány různými vnějšími signály.

Tři typy buněčných povrchových receptorů

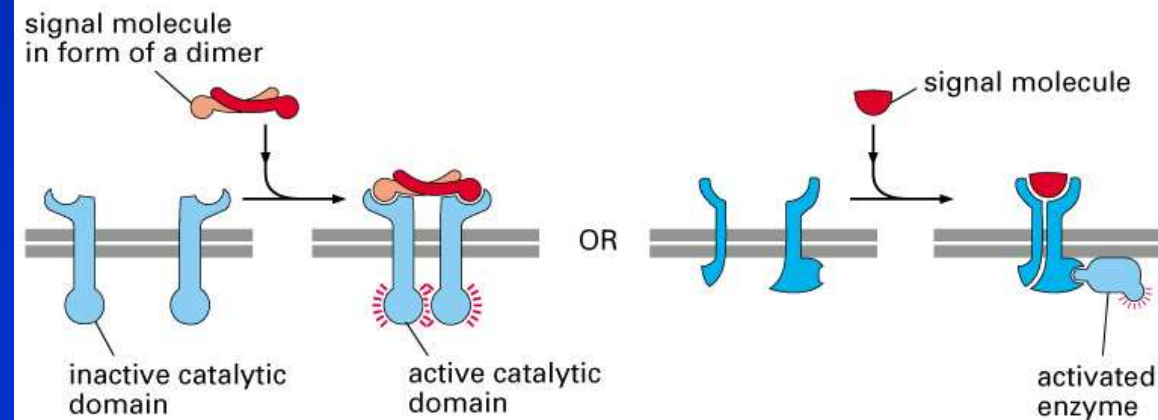
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



VNITROBUNĚČNÉ RECEPTORY

Proteiny regulující transkripci genů - superrodina receptorů pro steroidní hormony.

Ligandy jsou malé hydrofóbní signální molekuly - steroidní a tyroidní hormony, retinoidy a vitamín D.

Typ I: lokalizovány v cytoplazmě v inaktivní formě (často spojeny s tzv. “heat shock proteiny”). Po vazbě ligandu translokace do jádra.

Příklad: receptory pro steroidní hormony (glukokortikoidy, androgen, progesteron, estrogen, dioxinový Ah receptor (vazba s proteinem Arnt)

Typ II: lokalizovány v jádře. Po vazbě ligandu konformační změny. Mohou se vázat na DNA i bez ligandu.

Příklad: tyroidní receptory (TR), receptory pro kys. retinovou (RAR, RXR), vitamín D3 (VDR), peroxisomové proliferátory (PPAR)

Dochází k propojení drah signálové transdukce (“cross-talk”).

Tvorba homo- a heterodimerů: PPAR-RXR, TR-RAR

Aktivované receptory se váží na specifické sekvence DNA - responsivní elementy.

Dvoustupňová reakce: a) přímá indukce transkripce malého množství specifických genů během 30 minut - primární odpověď, b) produkty těchto genů pak aktivují další geny a vyvolávají zpožděnou sekundární odpověď.

Indukce charakteristické odpovědi u organismu:

- 1) jen určité typy buněk mají příslušné receptory,
- 2) každá z těchto buněk obsahuje různou kombinaci jiných (pro buněčný typ specifických) geny regulujících proteinů, které spolupracují s aktivovaným receptorem a ovlivňují transkripci specifického souboru genů.

Některé signální molekuly vážící se k molekulárním receptorům

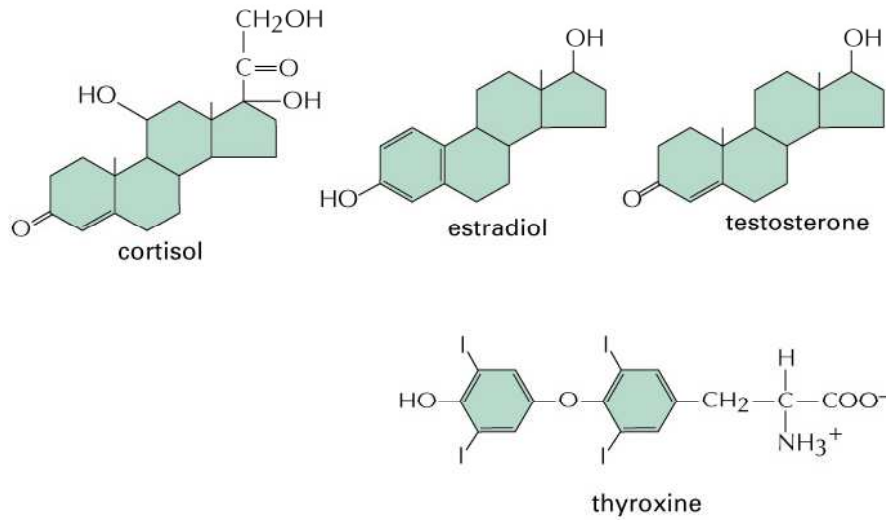


Figure 15–12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

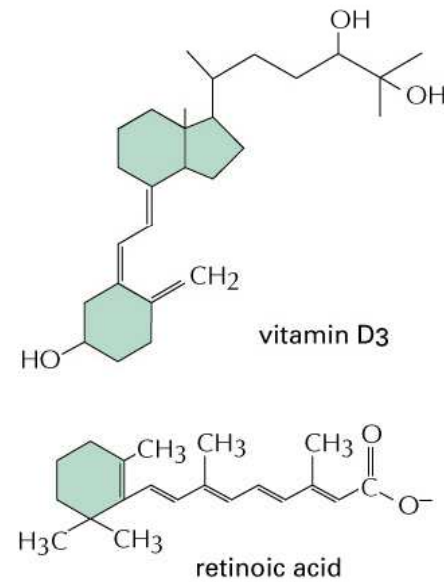


Figure 15–12 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Superrodina vnitrobuněčných receptorů

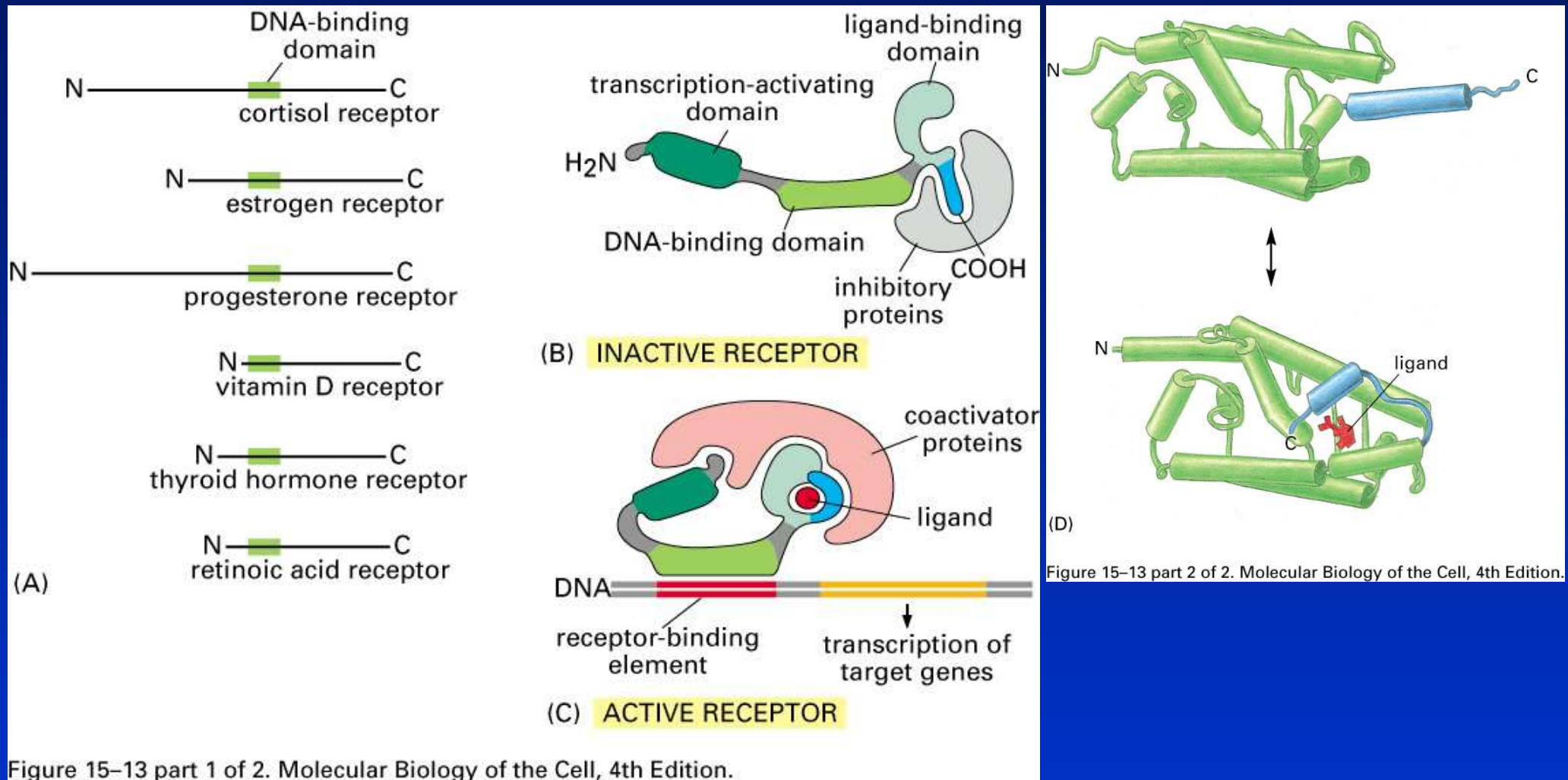


Figure 15-13 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 15-13 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- (A) Podobná struktura receptorů s vazebnou doménou
- (B) Receptorový protein v inaktivní formě vázán na inhibiční proteiny
- (C) Po vazbě ligandu disociace inh. proteinu a navázání koaktivátoru k transkripci aktivující doméně receptoru
- (D) Trojrozměrná struktura domény vážící ligand bez a s navázaným ligandem. Alpha helix (modře) funguje jako víčko zajišťující polohu ligandu

Odpovědi indukované aktivací hormonálních receptorů

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE (B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE

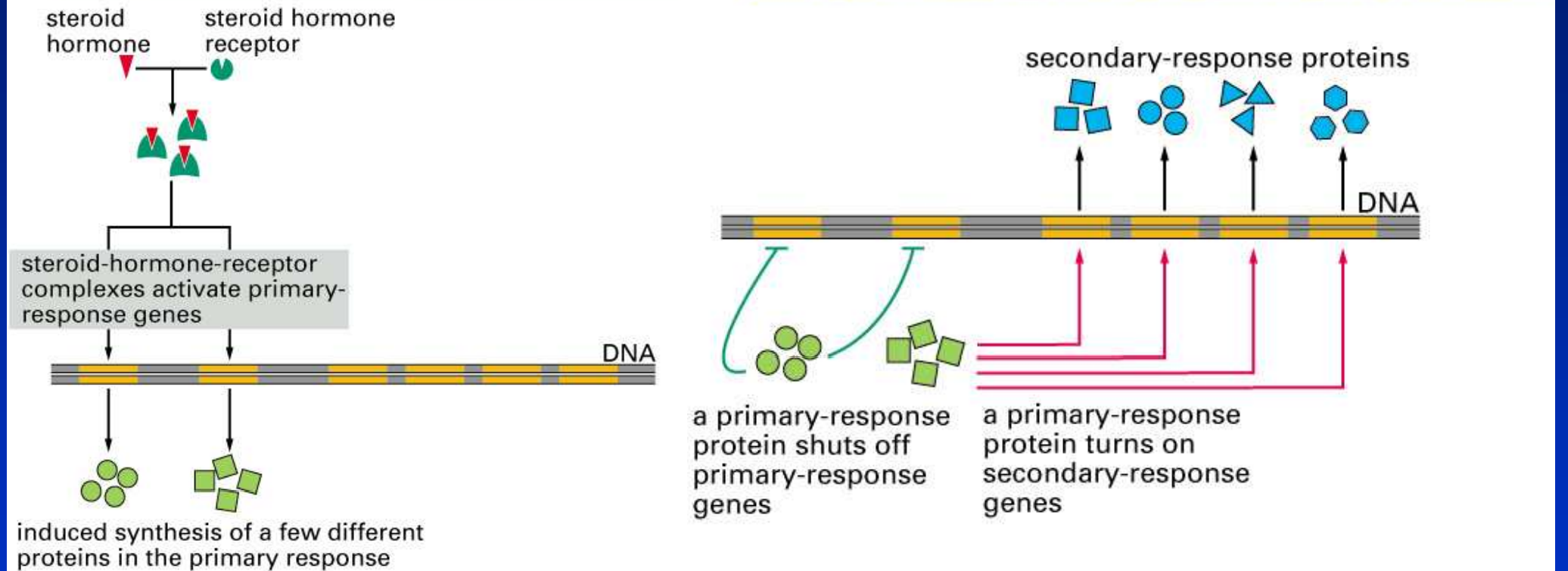


Figure 15-14 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Pět způsobů ztráty citlivosti cílové buňky k signální molekule

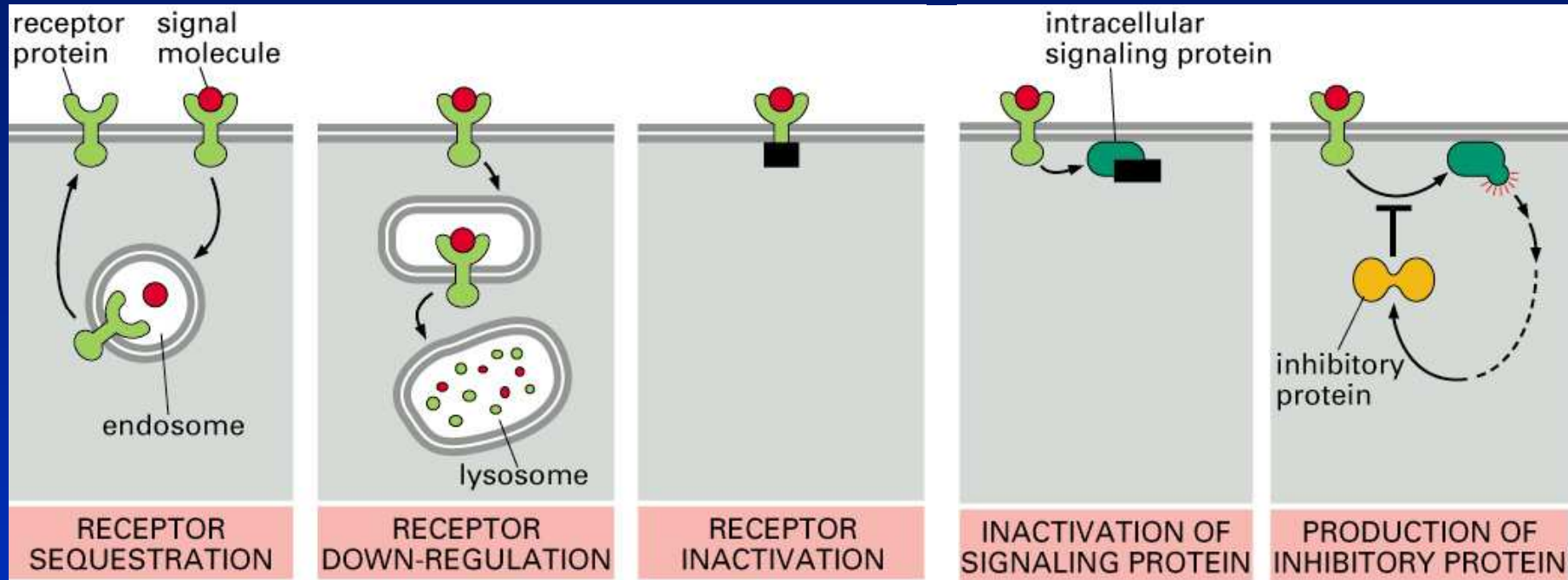
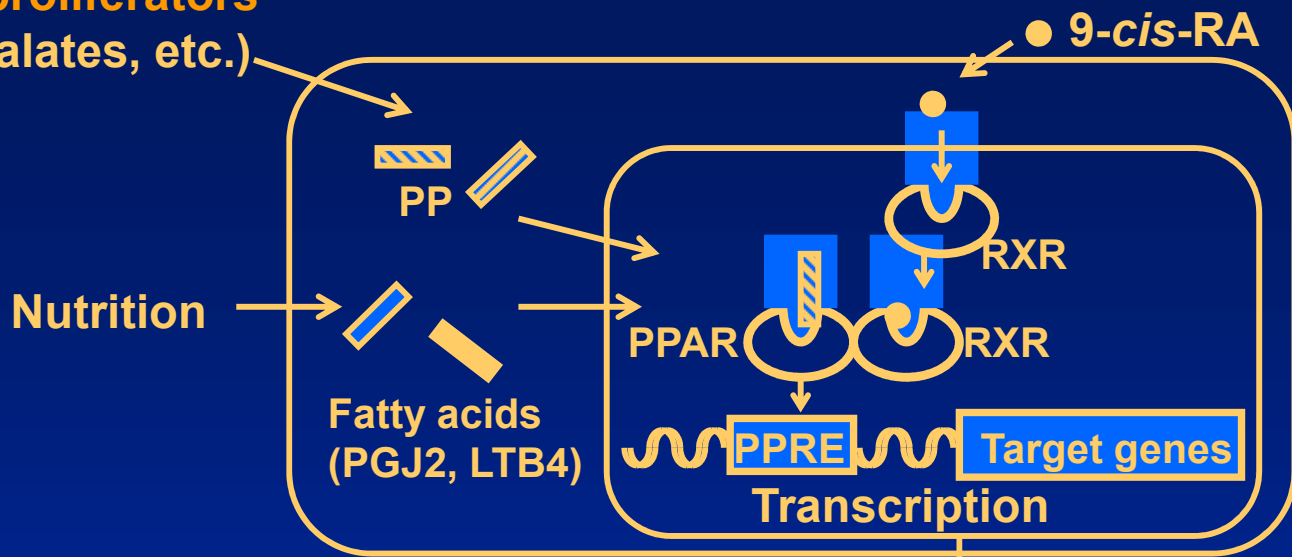


Figure 15-25 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Peroxisome proliferators

(fibrates, phtalates, etc.)



Importance of PPARs in cell proliferation, differentiation and apoptosis.

After activation, PPAR and RXR form heterodimers which bind to DNA regulatory sequences of target genes through interaction with PPRE. The control by PPARs of the transcriptional activity of target genes gives rise to biological effects which may have consequences for human health. LTB4, leukotriene B4; PGJ2, prostaglandin J2; PP, peroxisome proliferator; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PPRE, peroxisome proliferator responsive element; 9-cis-RA, 9-cis-retinoic acid; RXR, 9-cis-retinoic acid receptor.

CELL SPECIFIC RESPONSES

Proliferation

Differentiation and maturation

Apoptosis

MEDICAL RELEVANCE

* Clonal expansion of preadipocytes promoting adipogenesis (participation on PPAR γ .)

* Hypothetical risk in man of cell growth stimulation by activation of PPARs.

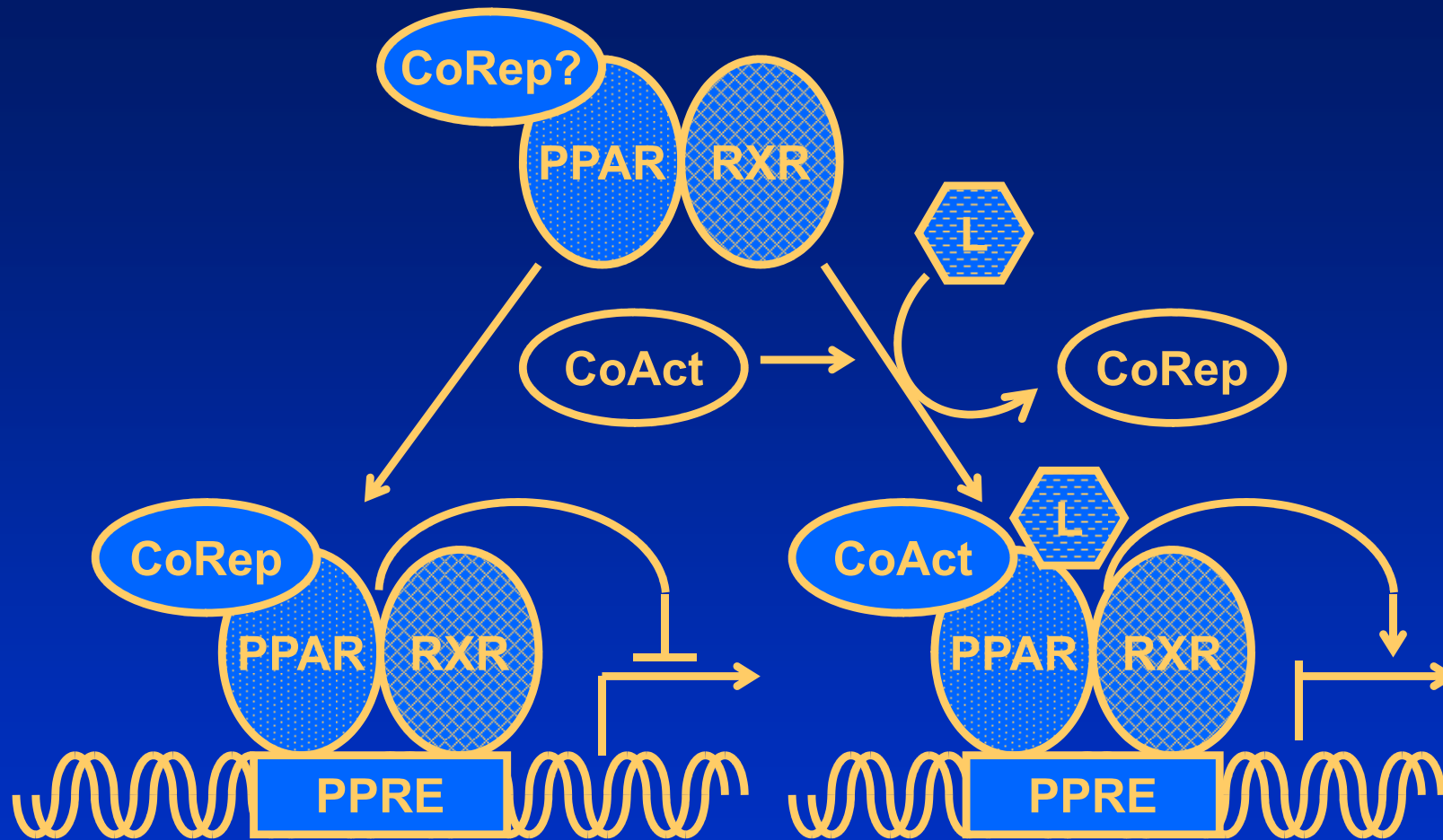
* Monocyte / macrophage differentiation (implication of PPAR γ) leading to accelerated atherosclerosis.

* Protective effects of PPAR α .

* Adipocyte differentiation responsible of obesity and other related disorders (implication of PPAR α .)

* Enhanced PPAR γ expression could lead to tumoral cell apoptosis and represents a therapeutic approach in malignant disease.

Schéma signálních drah PPAR



PPARs fungují jako heterodimery s jejich obvyklým partnerem - retinoidním receptorem (RXR).

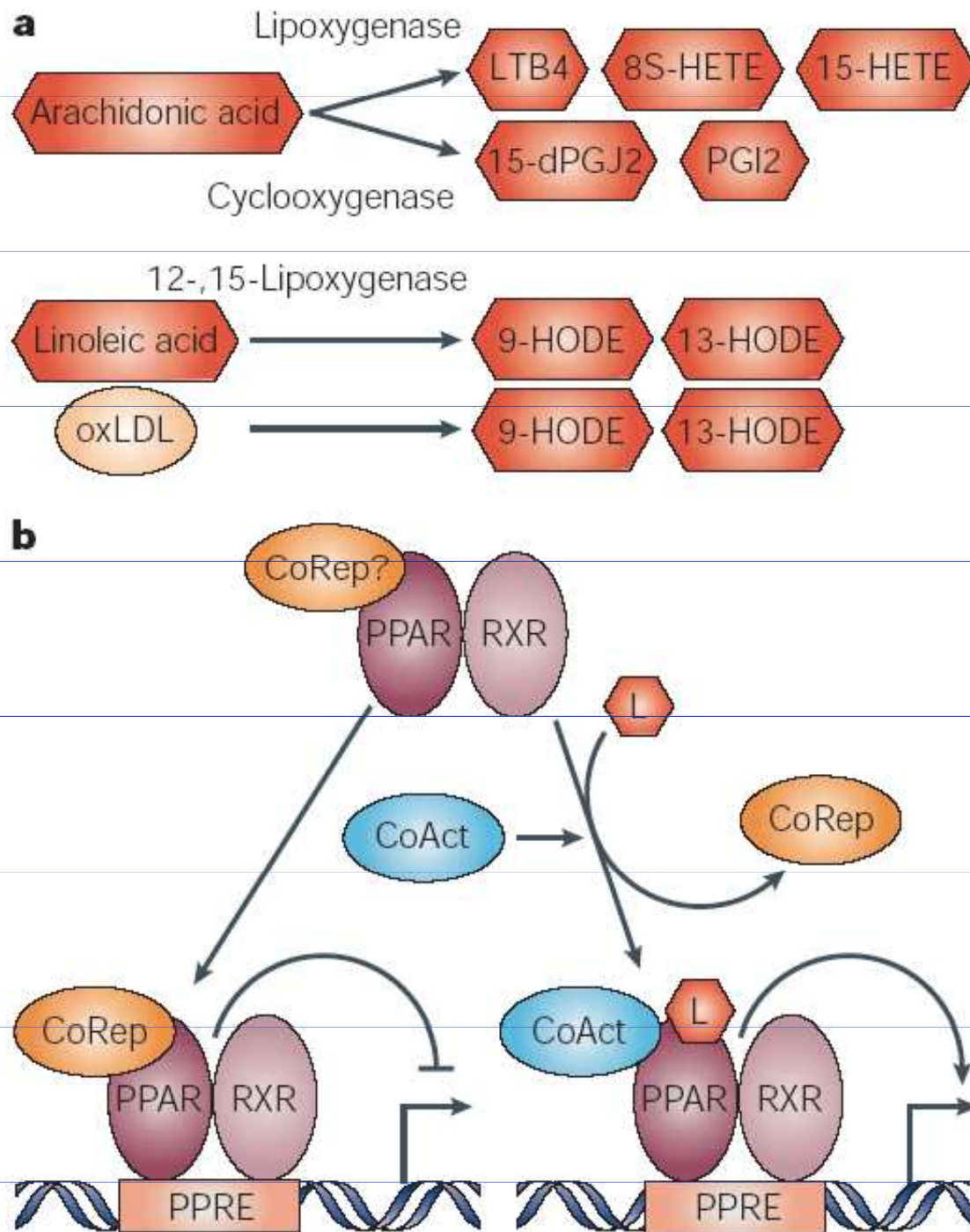
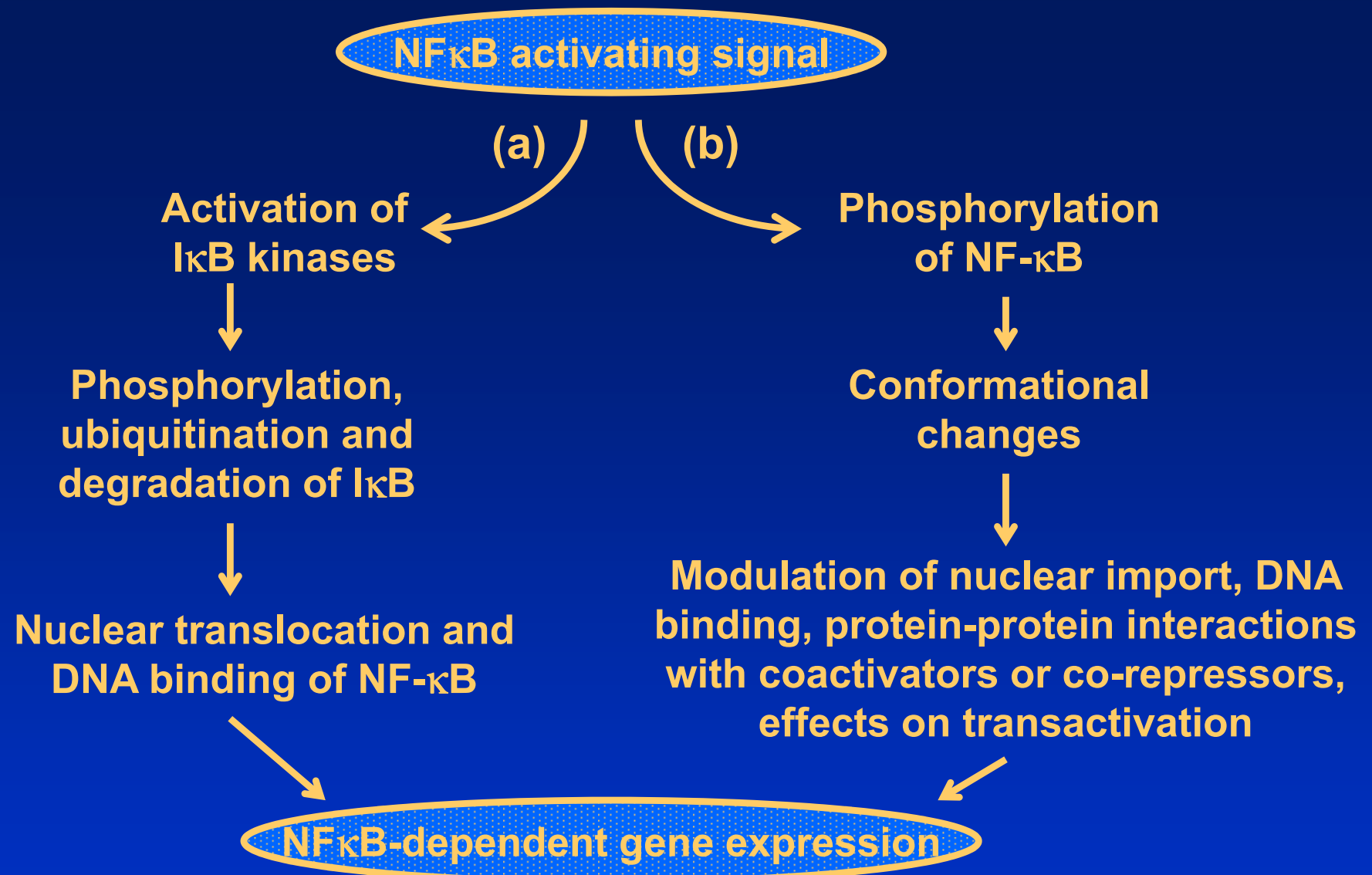


Figure 1 | **Schematic representation of the PPAR signalling pathways.** **a** | Endogenous agonists of peroxisome-proliferator-activated receptors (PPARs). PPARs are ligand-inducible receptors, which can be activated by fatty acids — such as arachidonic or linoleic acids — and their derivatives. The fatty-acid metabolites that activate PPARs are mainly derived from arachidonic or linoleic acids through the cyclooxygenase or the lipoxygenase pathways. The best characterized at the moment are leukotriene B4 (LTB4) and 8S-HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid), which preferentially activate PPAR α ; 15-deoxy-prostaglandin J2 (15-dPGJ2) and 15-HETE, which are PPAR γ -selective ligands; and the prostaglandin I2 (PGI2, also called prostacyclin), which is probably a PPAR β/δ natural ligand. PPAR γ is also activated by 9-HODE (hydroxyoctadecadienoic acid) and 13-HODE, either derived from linoleic acid or as components of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL). **b** | PPARs function as heterodimers with their obligate partner, retinoid receptor (RXR). The dimer probably interacts with co-regulators, either co-activators (CoAct) or co-repressors (CoRep). In the unliganded form, PPAR β/δ -RXR heterodimer, in contrast to PPAR α -RXR and PPAR γ -RXR heterodimers, recruits co-repressors and represses the activity of PPAR α and PPAR γ target genes by binding to the peroxisome proliferator response element (PPRE) that is present in their promoters^{6,7}. In their liganded form, the PPAR-RXR heterodimers interact with co-activators, bind to the PPRE that is present in the promoters of their target genes and activate their transcription.



IκB-dependent and –independent regulation of NF-κB activity. (a) NFκB is activated downstream of IκB kinase (IKK) activation. By phosphorylating IκB, these kinases lead to IκB degradation and nuclear translocation of the released NF-κB. (b) Concomitantly, NF-κB itself is phosphorylated by cytosolic or nuclear protein kinases, which improves the efficiency of NF-κB-induced gene expression. Abbreviations: IκB, inhibitor of NF-κB; NF-κB, nuclear factor κB.

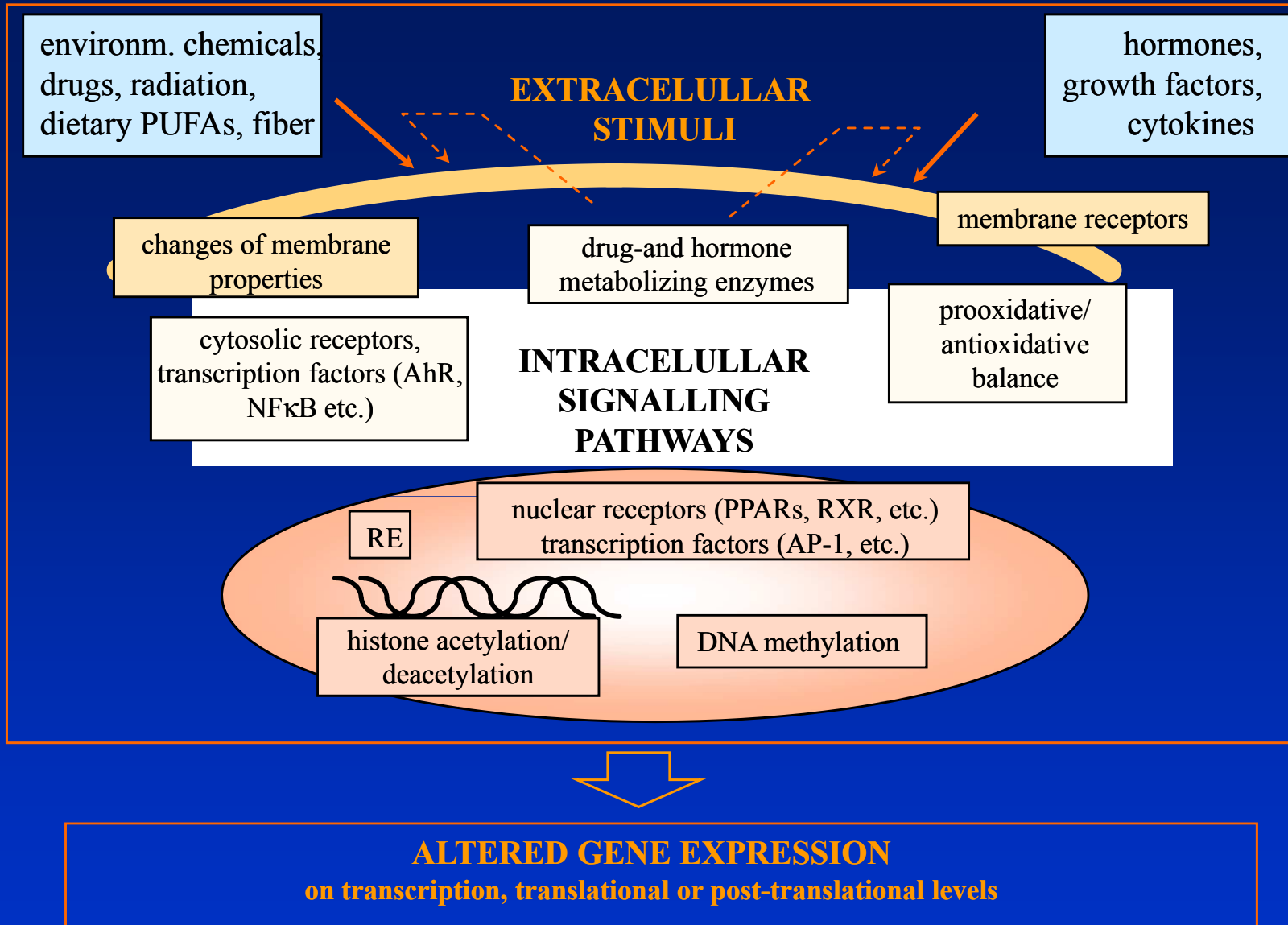
Každá volba buňky zahrnuje epigenetické (negenotoxické) mechanismy, které mohou měnit expresi genů na transkripční, translační nebo postranslační úrovni.

Modulace mimobuněčné komunikace buď genetickou nerovnováhou růstových faktorů, hormonů, neurotransmiterů nebo látkami z vnějšího prostředí (dieta, chem. látky) může spustit signální vnitrobuněčnou transdukcii. Tyto signály pak modulují expresi genů a modulují též GJIC (gap junctional intercellular communication).

V mnohobuněčném organismu zahrnuje homeostatická kontrola regulaci buněčné proliferace, diferenciaci, programované smrti a adaptivní odpovědi diferencovaných buněk.

Když se oplodněné vajíčko vyvíjí v embryo, fetus a dospělý organismus, totipotentní buňky jsou směřovány do pluripotentních kmenových buněk, které proliferují, tvoří progenitorové buňky a pak diferencují, adaptivně reagují a hynou apoptózou.

Geny jsou selektivně transkribovány nebo reprimovány během diferenciaci, buněčného cyklu, zástavy bun. cyklu, během progr. bun. smrti. Vše jsou to děje řízené epigeneticky.



Main epigenetic (non-genotoxic) mechanisms involved in carcinogenesis

Složky lipidového metabolismu v buněčných signalizacích

Mediátory a modulátory

Biofyzikální vlastnosti membrán

Lipidový metabolismus

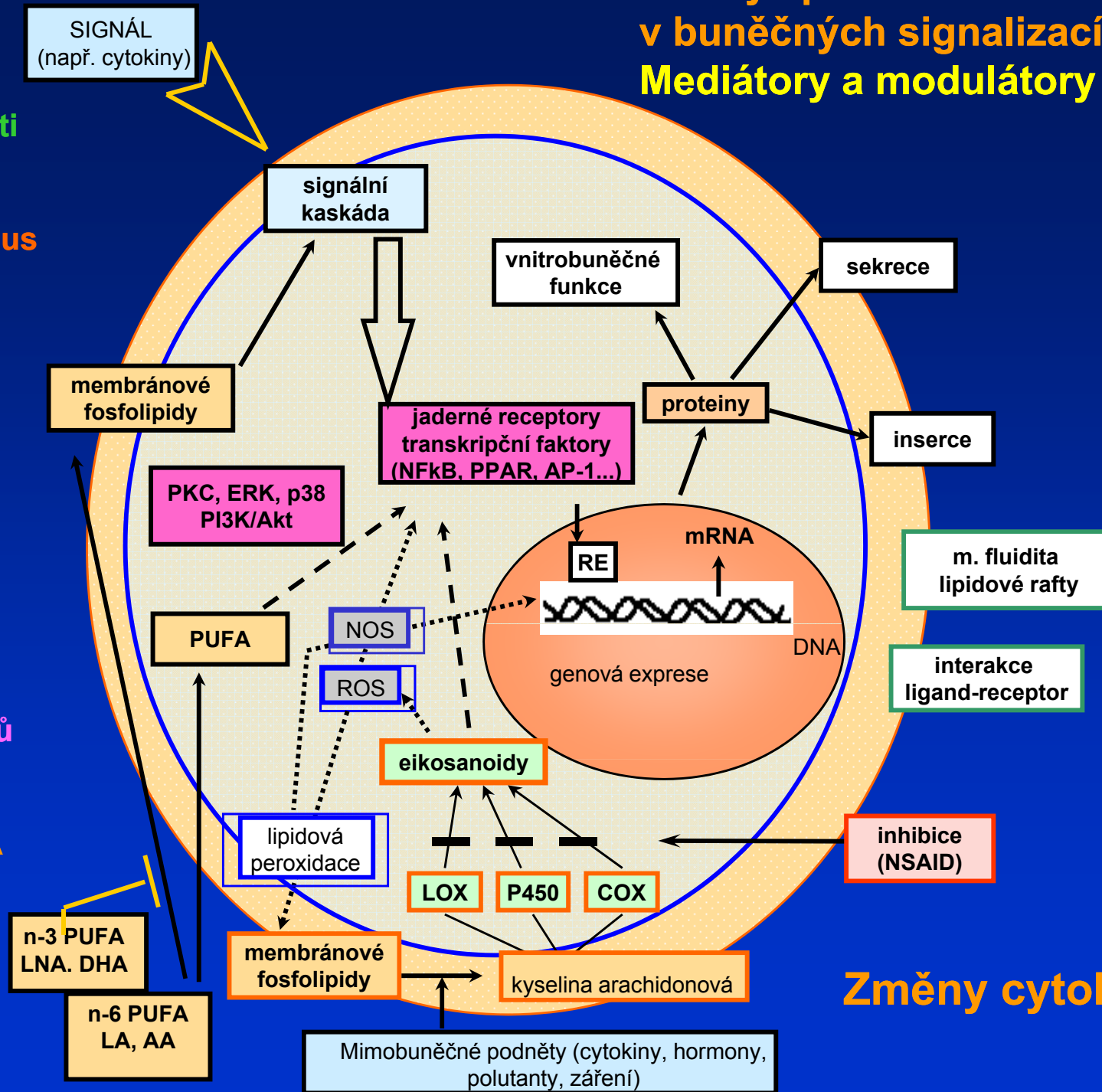
Aktivace fosfolipáz
Uvolňování a metabolizace AA
eikosanoidy

Oxidativní metabolismus

Transdukce signálů

(kinázy, fosfatázy)
Aktivace membrán. i vnitrobun.
receptorů – tr. faktorů

Expese proteinů
Expese genů - mRNA



Změny cytokinetiky