



# Buněčné komunikace

# 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 extracelulární matrix (ECM). 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

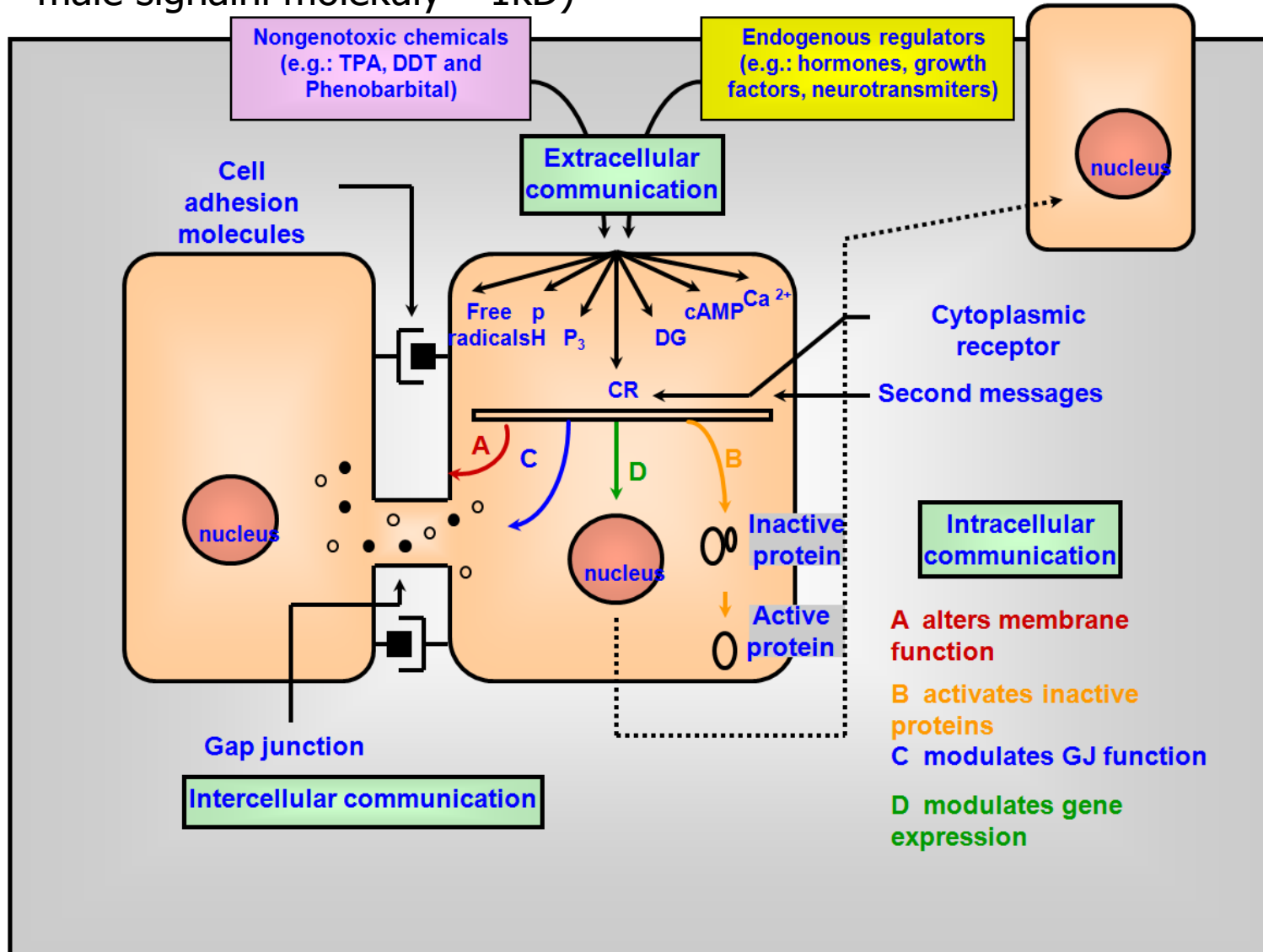
signály mimobuněčné, mezibuněčné a vnitrobuněčné.

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.

**Typy komunikace:** mimobuněčná (endogenní regulátory – hormony, cytokiny, neurotransmitery, exogenní látky – potrava, chemikálie), vnitrobuněčná (druzí poslové, přenos signálů) a mezibuněčná (gap junction – malé signální molekuly – 1kD)



# Typy signálů

**Synaptické** – nervové buňky nebo neurony, produkce neurotransmiteru. Působí méně ve vyšších koncentracích ( $5 \times 10^{-4}$  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

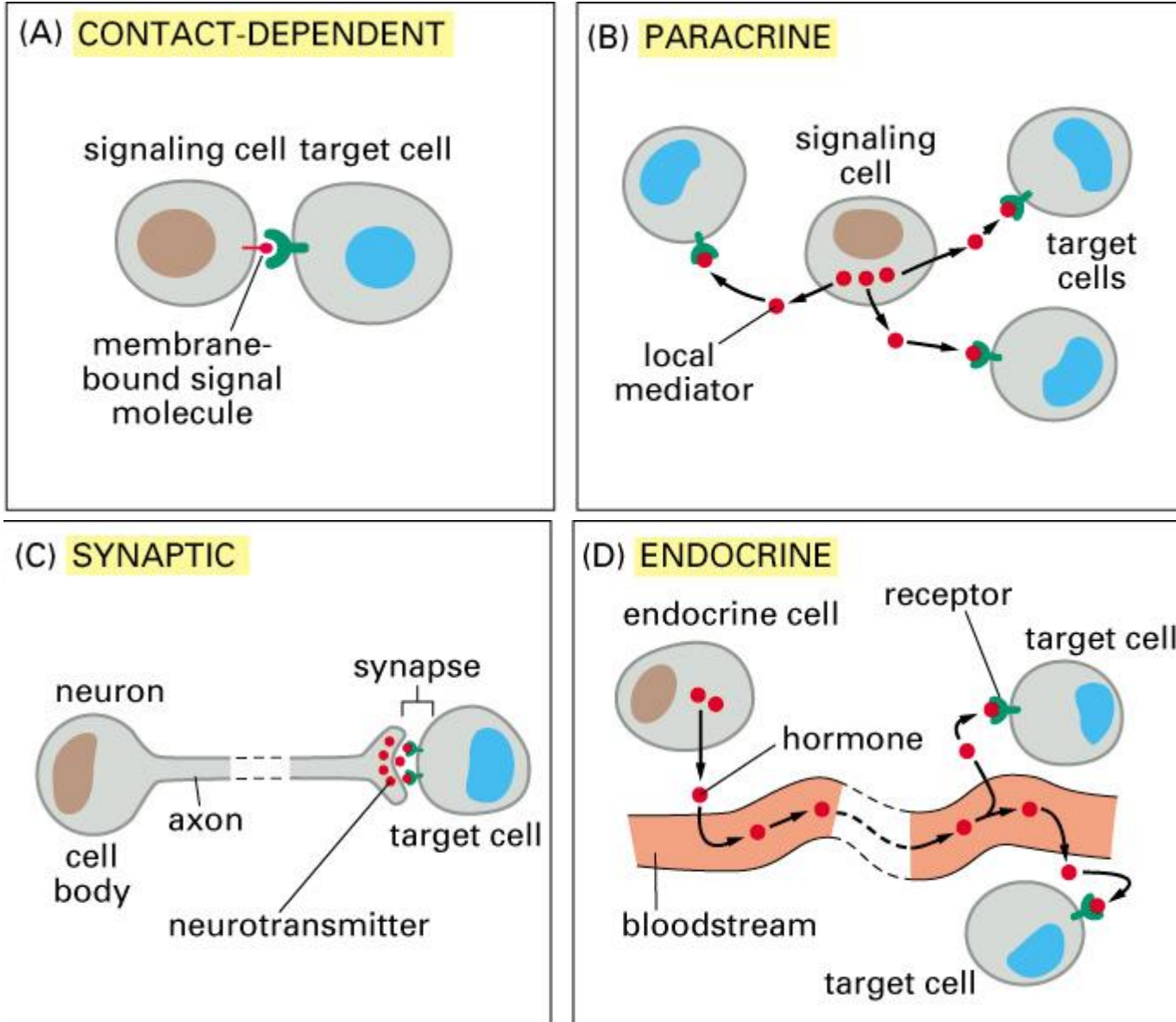
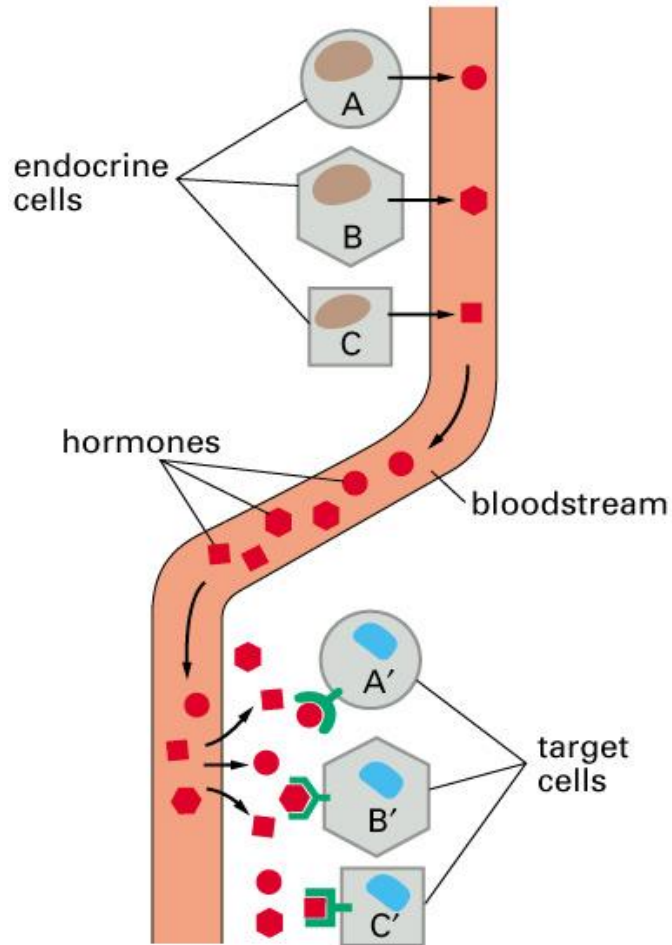


Figure 15-4 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Rozdíl mezi endokrinním a synaptickým signálem

## (A) ENDOCRINE SIGNALING



## (B) SYNAPTIC SIGNALING

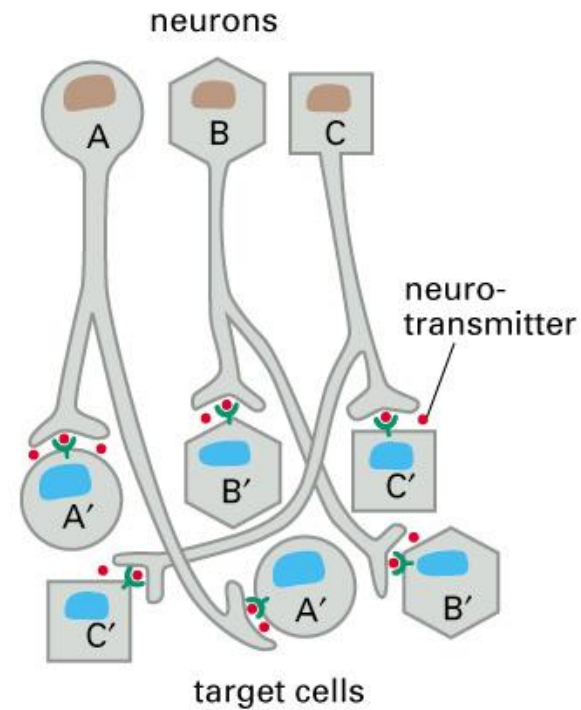
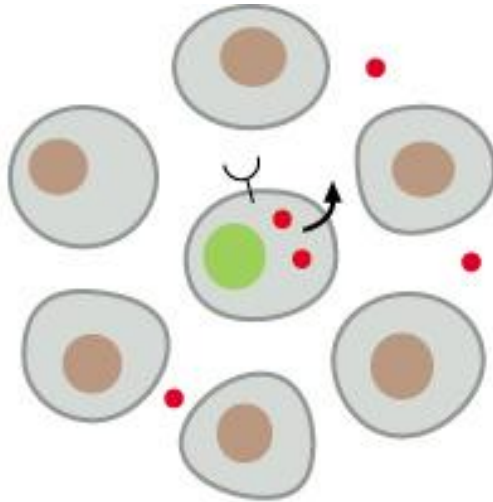
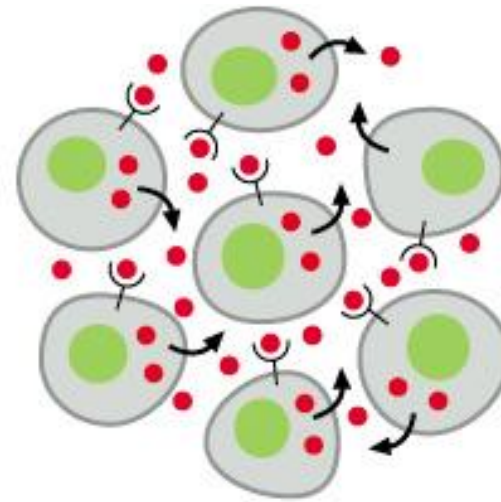


Figure 15-5 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# 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

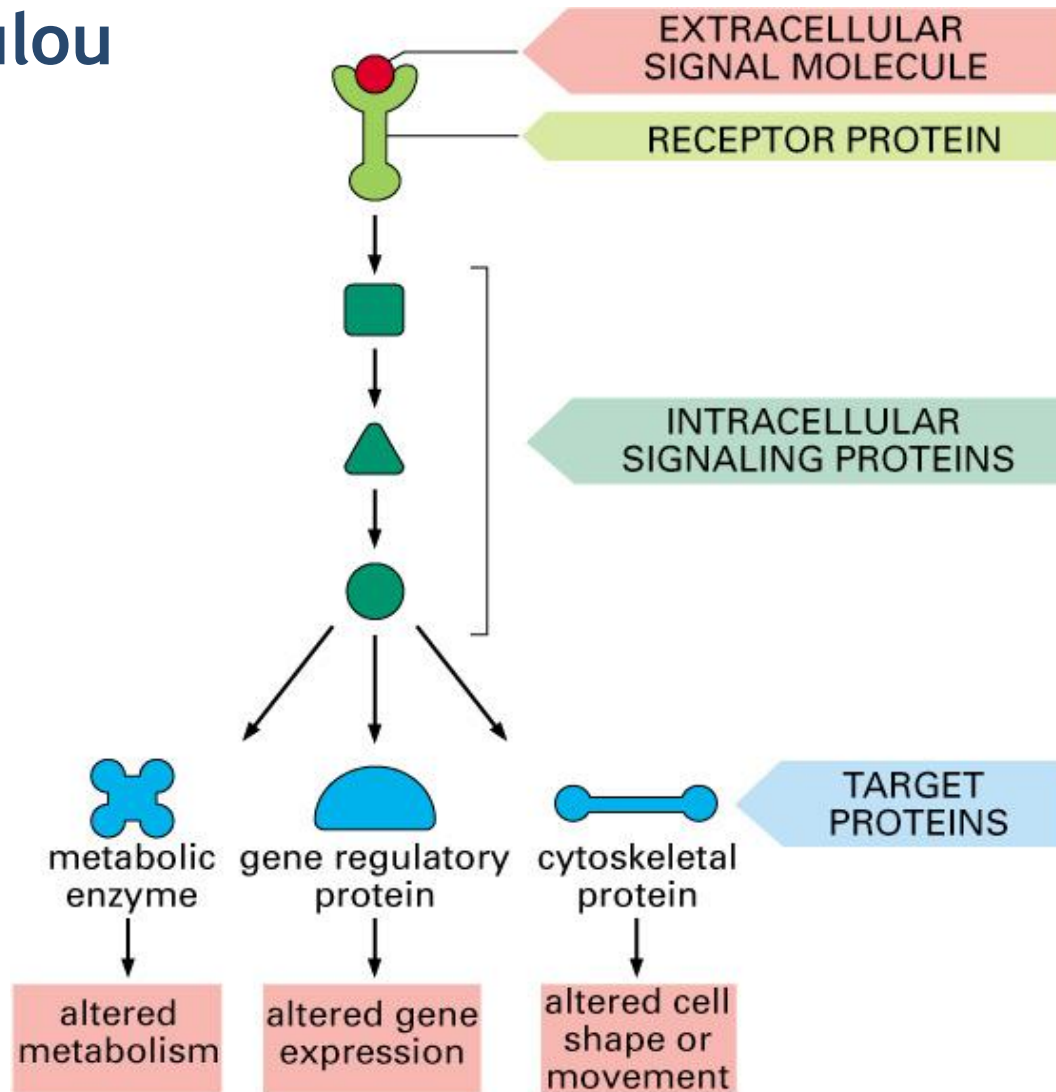


Figure 15–1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Základní funkce signální kaskády vnitrobuněčných molekul

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

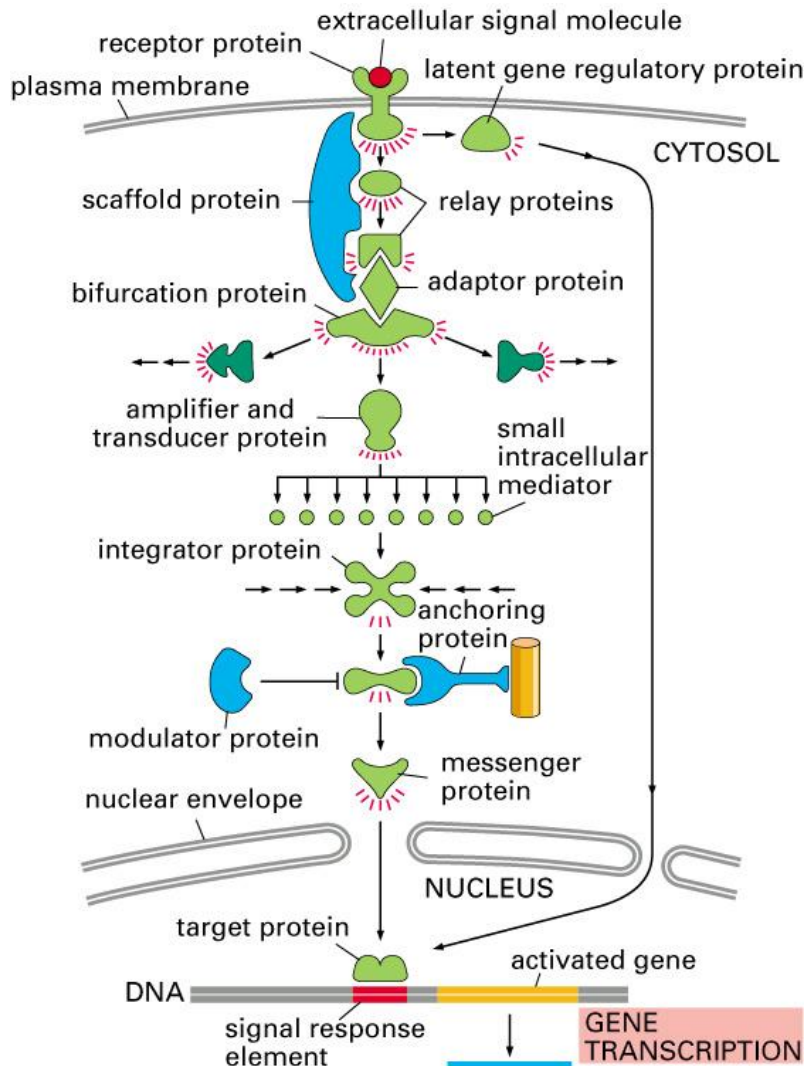
**Transformují** signál do molekulární podoby, která může odpověď stimulovat.

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



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 (amplifier)
- 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

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

# Integrace signálu

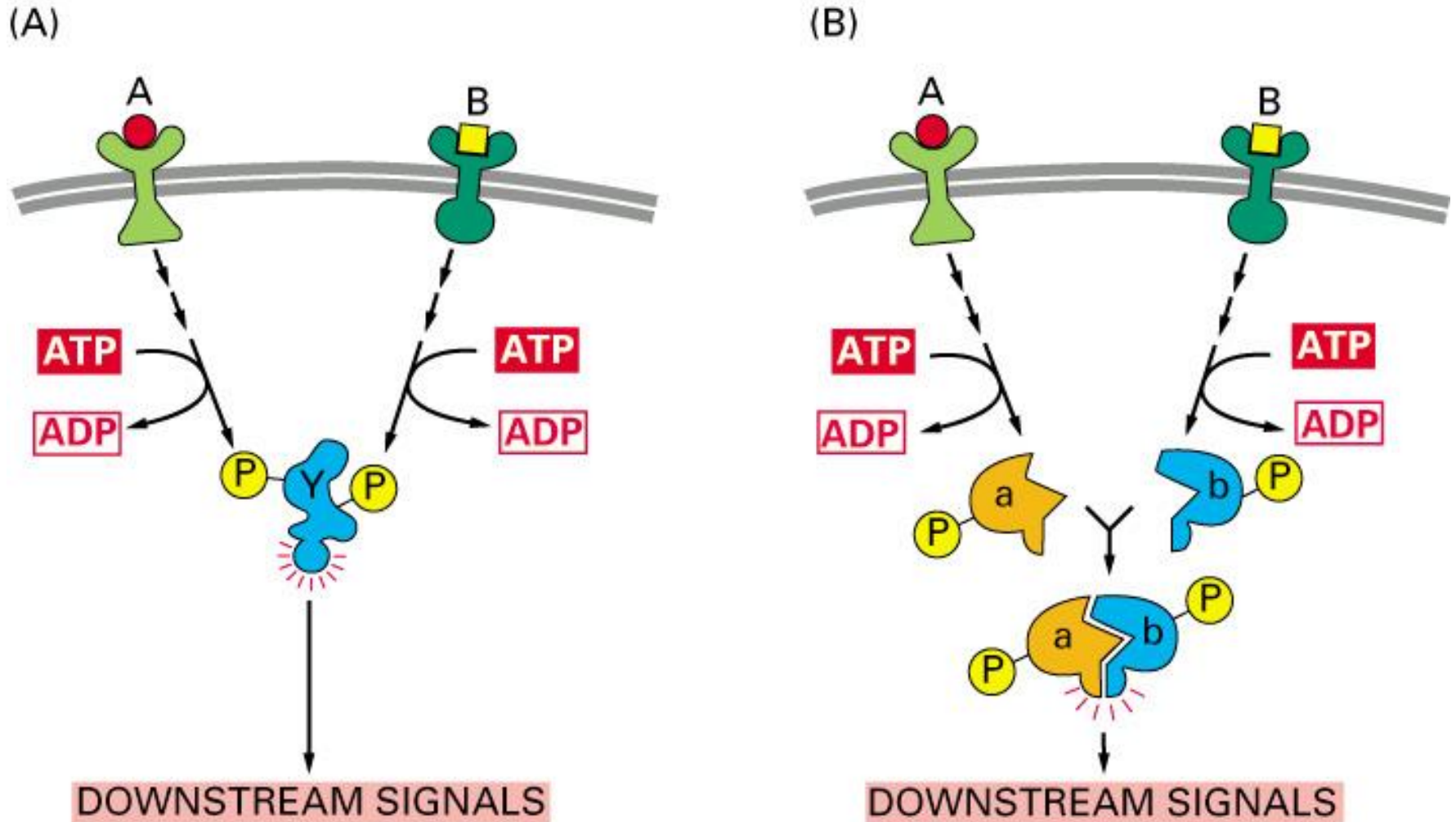
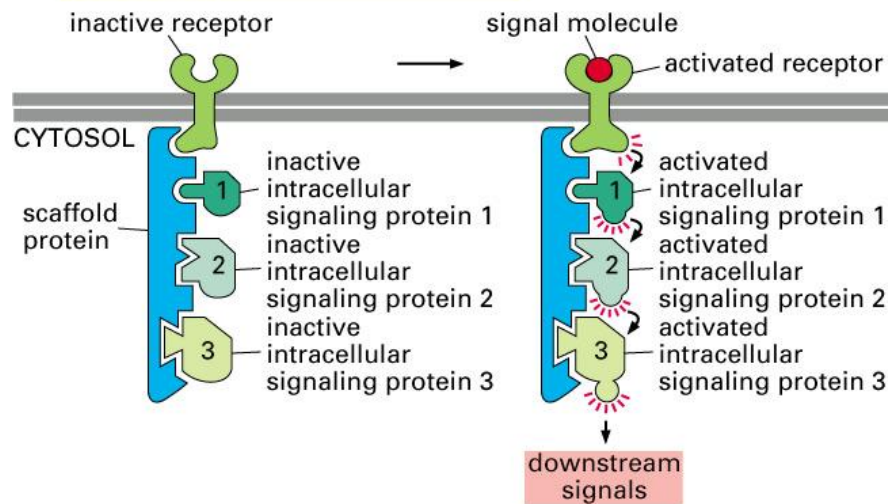


Figure 15–18. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Dva typy vnitrobuněčných signálních komplexů

(A) PREFORMED SIGNALING COMPLEX ON SCAFFOLD



(B) ASSEMBLY OF SIGNALING COMPLEX FOLLOWING RECEPTOR ACTIVATION

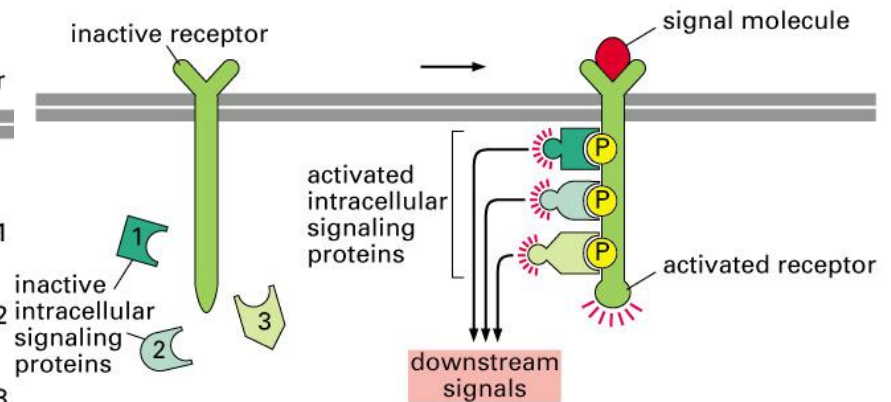


Figure 15–19 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

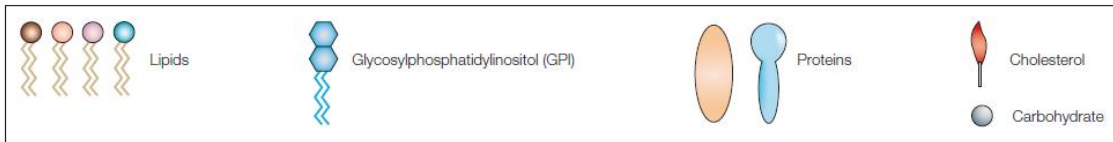
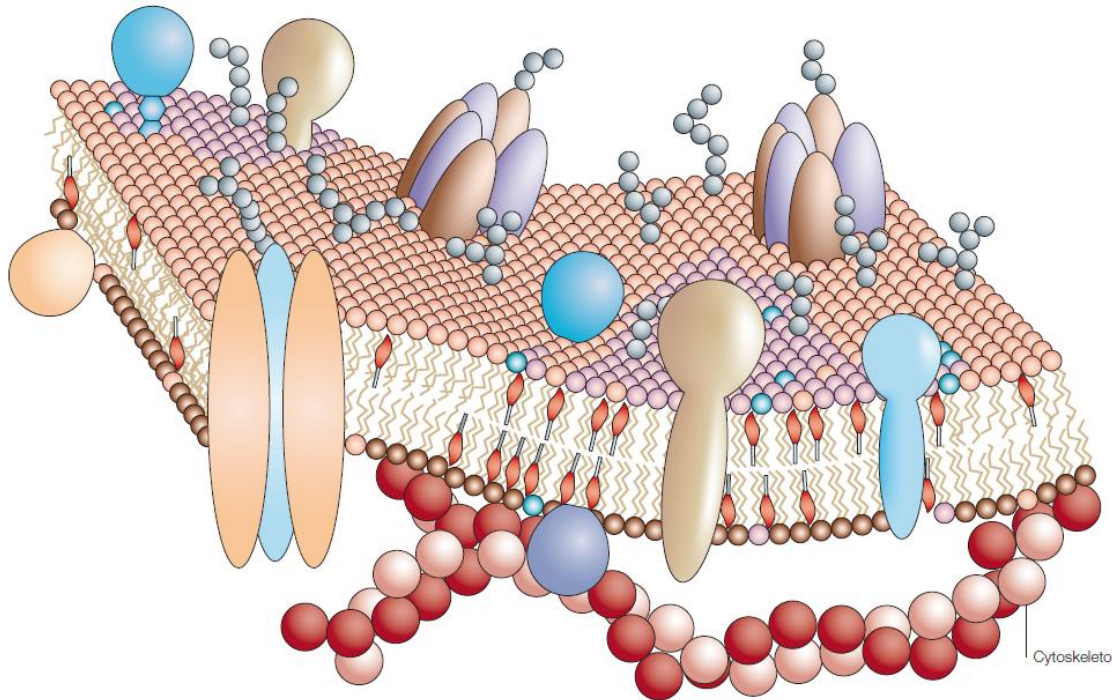
Figure 15–19 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

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 sfingolipidy – 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.

# Model buněčné membrány

Fluidní mozaika – buněčná membrána je komplexní struktura složená z různých částí – proteinů, fosfolipidů a cholesterolu. Relativní množství těchto komponent i typy lipidů se liší od membrány k membráně.



Pietzsch J et al., Nature Reviews, 2004

## 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 vícrát. 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



# 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 moduluje důležité procesy jako buněčný růst, přežití a adhezi.

Zahrnují nebo vylučují specifické proteiny.

# Co jsou to lipidové rafty?

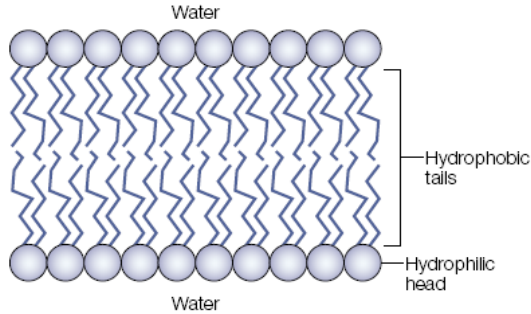
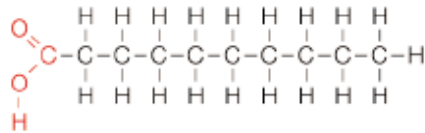
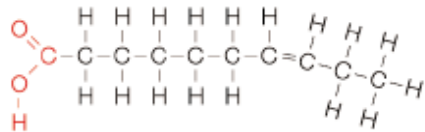


Figure 1 | **Basic structure of the lipid bilayer.** Phospholipids, the type of lipid that makes up the majority of lipids found in the cell membrane, are made up from a phosphate head (circles) that likes water and a fatty-acid, or lipid, tail (lines) that hates it. In an aqueous environment, such as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

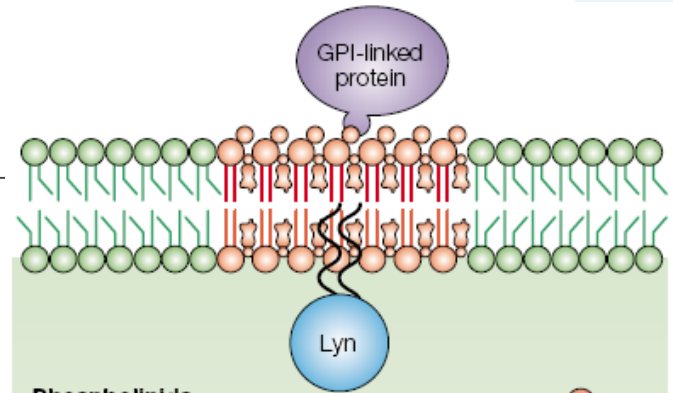


## Box 1 | What are lipid rafts?

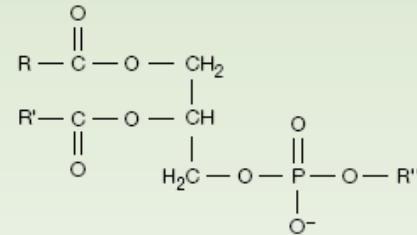
Lipid rafts are sphingolipid- and cholesterol-rich membrane microdomains in the outer leaflet of the plasma membrane. The plasma membrane is composed primarily of sphingolipids, phospholipids and cholesterol. Sphingolipids differ from most phospholipids in that they have long, largely saturated acyl 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.

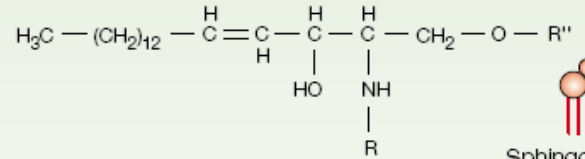
The membrane outer leaflet rafts are believed to be linked to an inner leaflet that is probably rich in phospholipids with saturated fatty acids and cholesterol. The size of rafts and their lifetimes in the membranes of resting cells are uncertain. Current evidence indicates that the elemental rafts 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



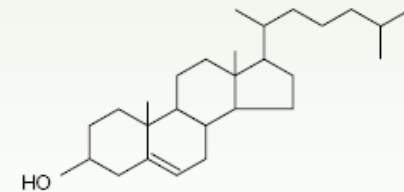
## Phospholipids



## Sphingolipids



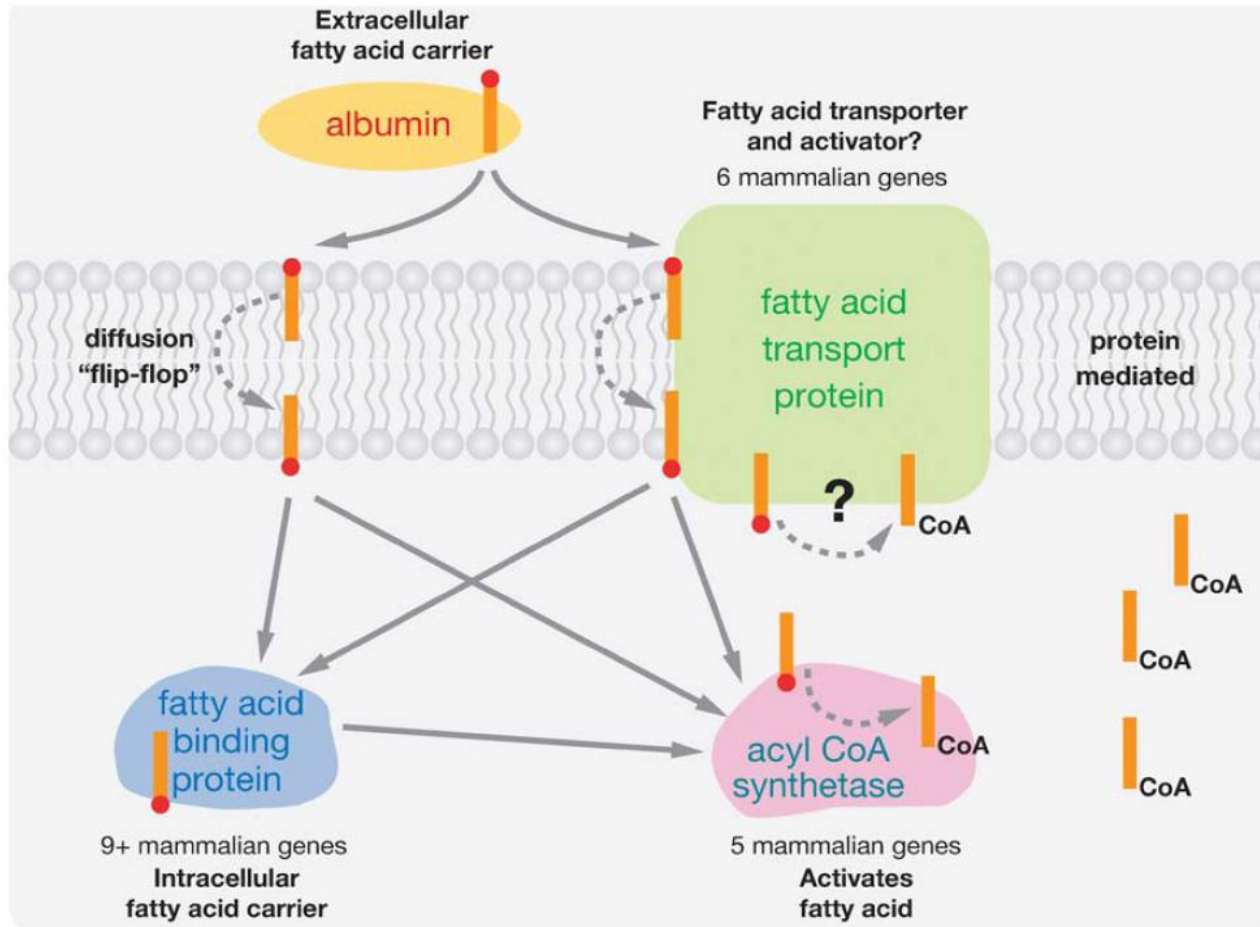
## Cholesterol



R, R', Hydrocarbon chains of fatty acids  
R'', Head group  
GPI, glycosylphosphatidylinositol

Pietzsch J et al., *Nature Reviews*, 2004

# Transport MK do buňky



Marszalek JR and Lodish HF, Annual Rev Cell Dev Biol 2005

MK vázány na albumin v séru

Přenos přes membránu difúzí nebo pomocí specifických transportních proteinů (FATPs).

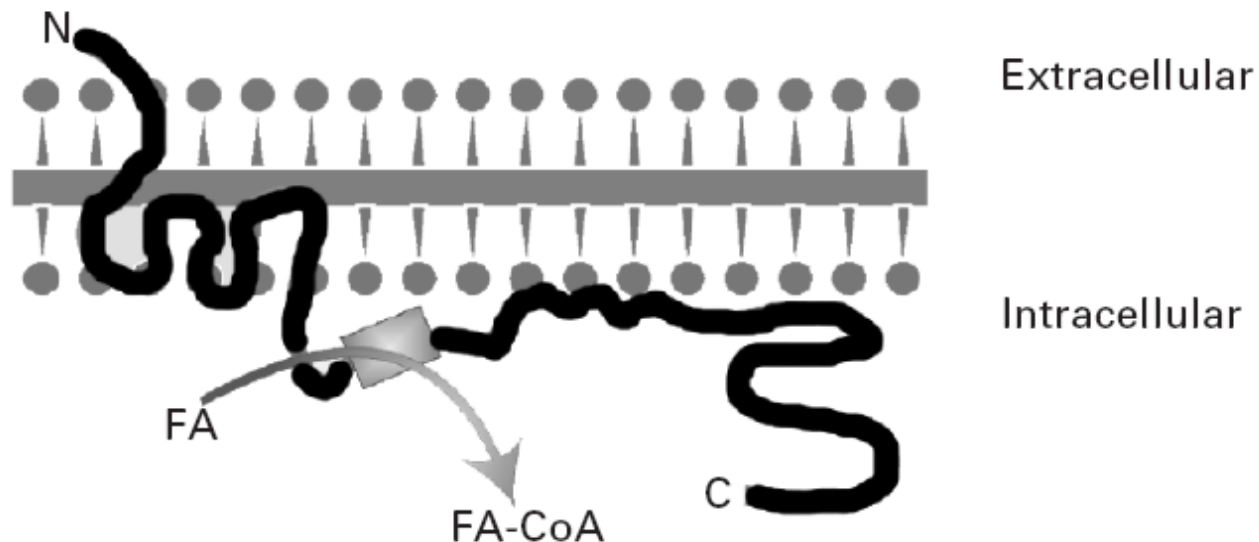
Vazba na specifické vazebné proteiny (FABP), přenos na ACS proteiny katalyzující reakci konvertující volné MK na jejich CoA deriváty.

# 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)

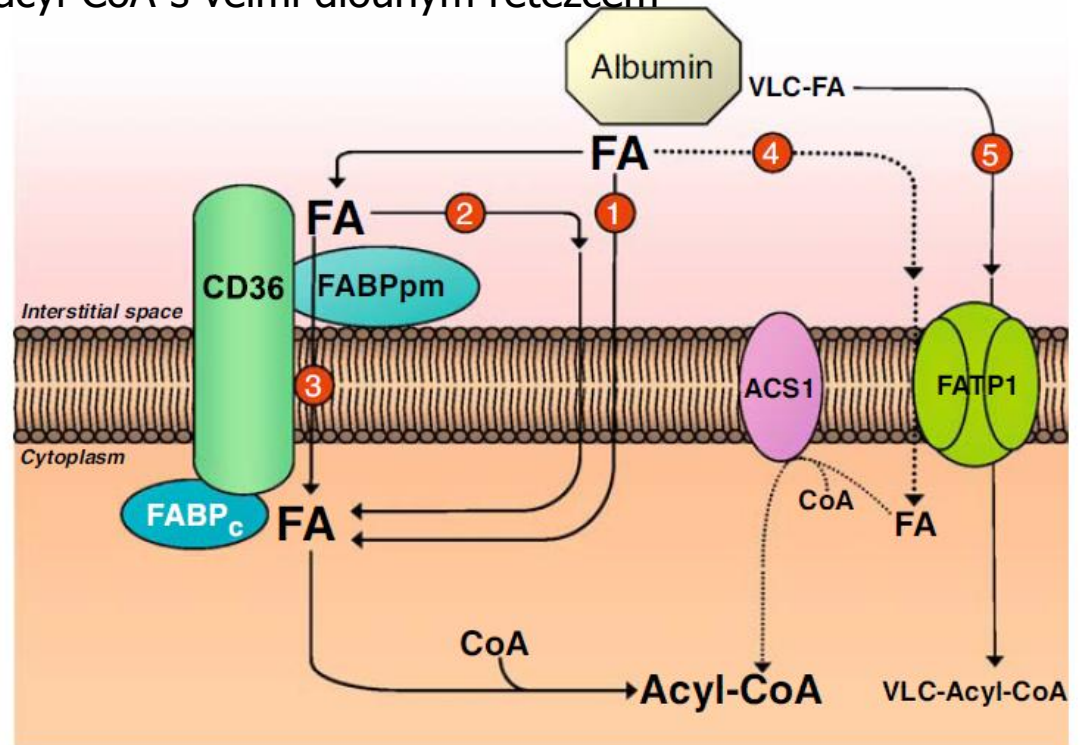


**Fig. 1.** Schematic representation of the membrane topology of fatty acid (FA) transport protein.

# Transport MK přes cytoplasmatickou membránu

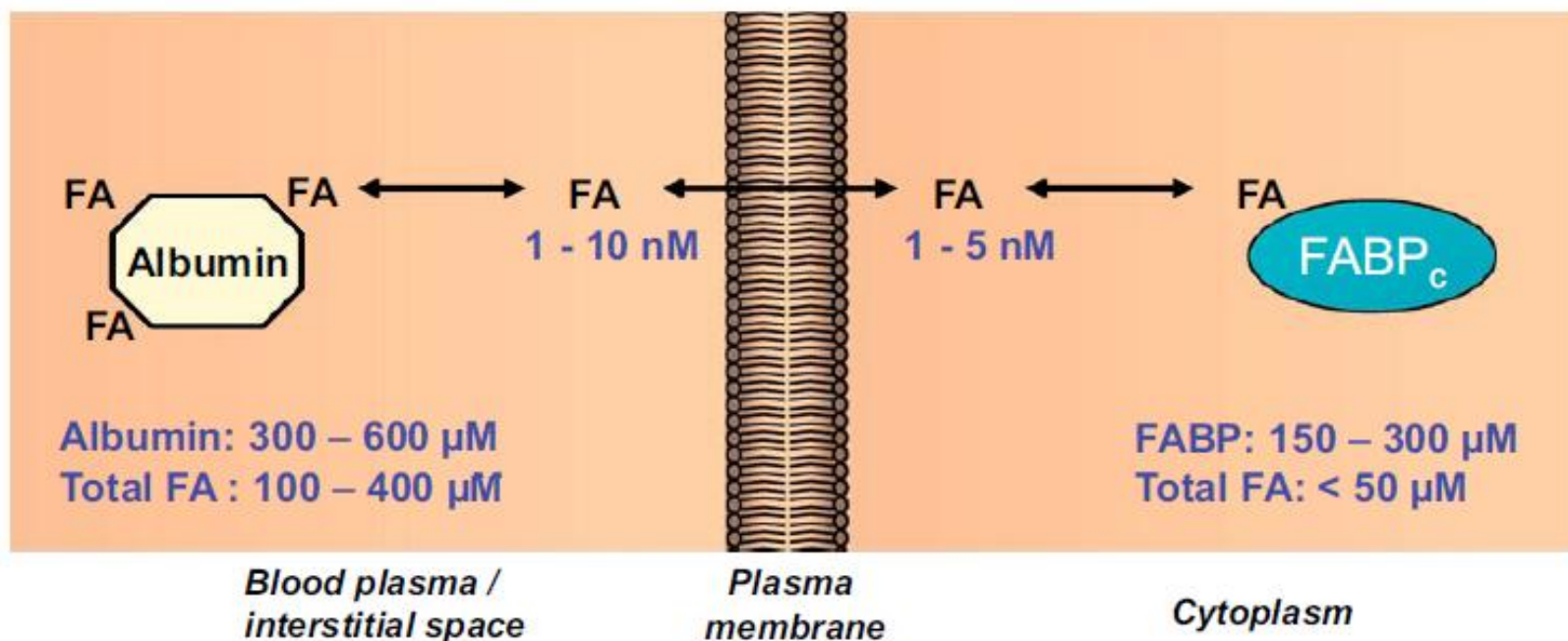
## Různé modely:

- Jednoduchá difúze
- CD36 (88kDa) a FABPpm (plasma membrane-associated fatty acid-binding protein (43kDa) vážou MK na povrchu, zvyšují lokální konc. a usnadňují tak difúzi
- aktivní transport pomocí CD36
- Uvnitř buněk se MK vážou na cytoplasmatické vazebné proteiny (FABPc) před vstupem do metabolických či signálních drah
- Malá část MK je transportována FABP a rychle aktivována membránovými acyl-CoA syntetázami (ACS1) a tvoří estery acyl-CoA .
- MK s dlouhým řetězcem > C22) jsou transportovány preferenčně a přímo konvertovány na estery acyl-CoA s velmi dlouhým řetězcem

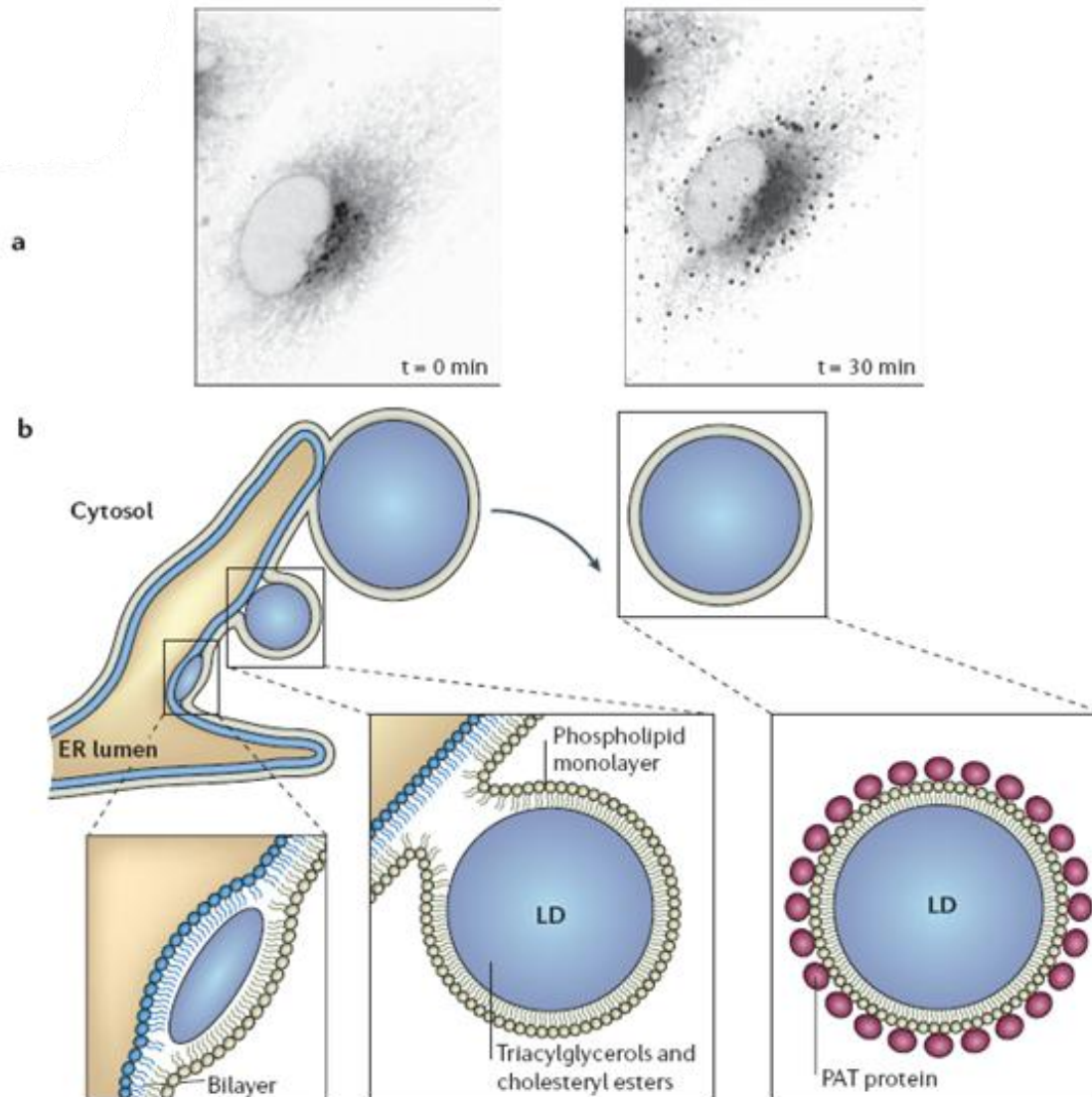


Kvantitativní srovnání přítomnosti albuminu v mimobuněčném prostoru, fatty-acid binding proteins (FABPc) v cytoplasmě a koncentrace mastných kyselin za fyziologických podmínek.

Albumin (3-6 vazebných míst pro MK) a FABPc (9 typů) vytvářejí prostředí pro extrémně nízké konc. MK s dlouhým řetězcem.



# 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.

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

Některé signální molekuly jsou dostatečně hydrofobní 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 svalu krví. Nitroglycerin je přeměňován na NO, který uvolňuje svaly cév, čímž redukuje nápor na srdce a snižuje tak požadavek srdečního svalu 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 **erekcii**.

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

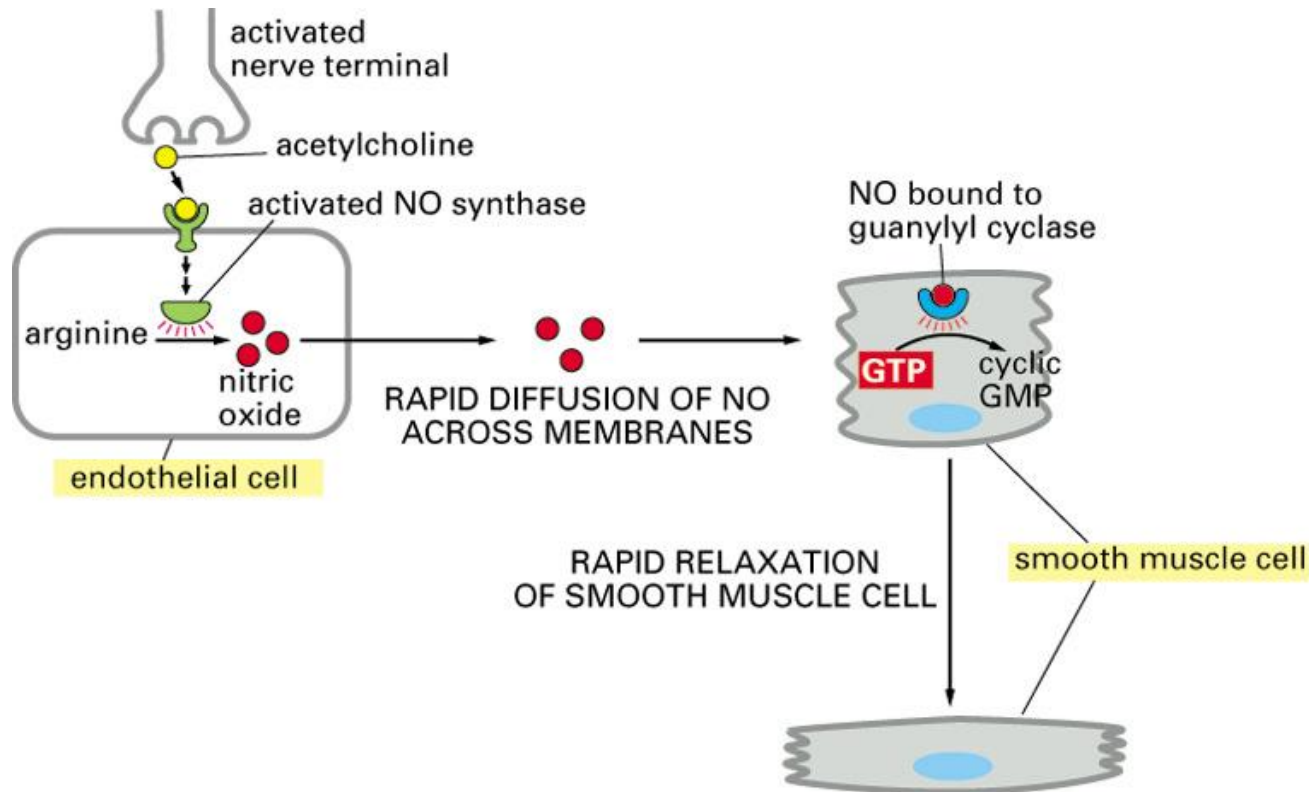
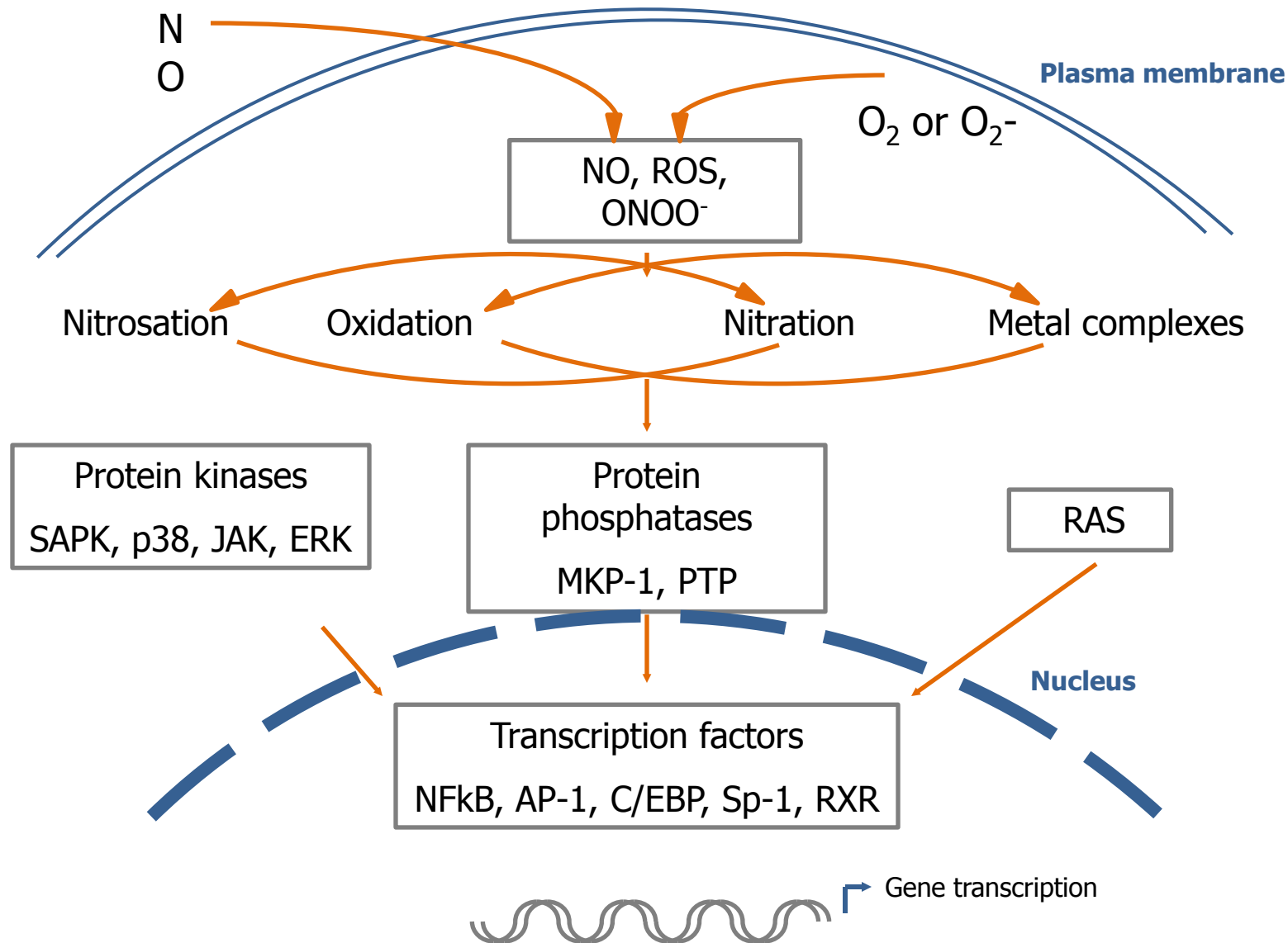


Figure 15–11. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



Hypotetické schéma modulace toku signálu oxidem dusíku (NO) vedoucí ke změnám aktivace transkripčních faktorů a genové exprese (*AP-1* aktivační protein 1, *ERK* mimobuněčným signálem regulovaná kináza, *JAK* Janus protein kináza, *MKP-1* mitogenem aktivovaná protein kináza fosfatáza-1, *NFkB* jaderný faktor kB, *O<sub>2</sub><sup>-</sup>* superoxid, *ONOO<sup>-</sup>* peroxyinitrit, *p38* p38 mitogeny aktivovaná protein kináza, *PTP* protein tyrosin fosfatáza, *Ras* malý GTP-vazebný protein, *ROS* reaktivní kyslíkové metabolity, *RXR* retinoid X receptor, *SAPK* stresem aktivované protein kinázy)

# 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 souboru receptorových proteinů, které buňka má, 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 buněčná smrt

# Vazba mimobuněčných signálních molekul k povrchovým nebo vnitrobuněčným receptorům

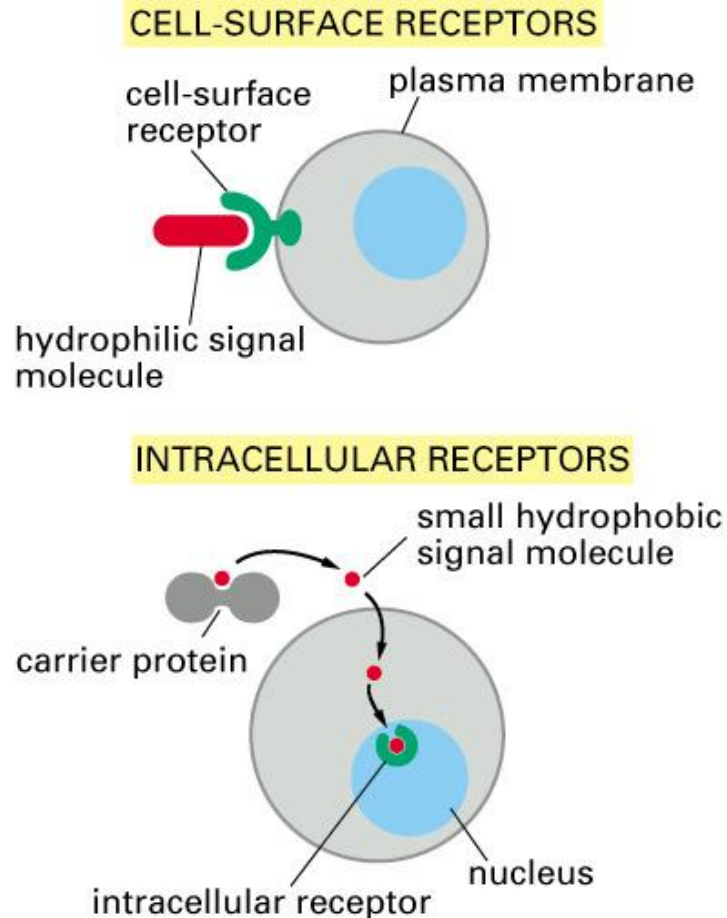


Figure 15-3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Závislost živočišné buňky na mnohonásobných mimobuněčných signálech

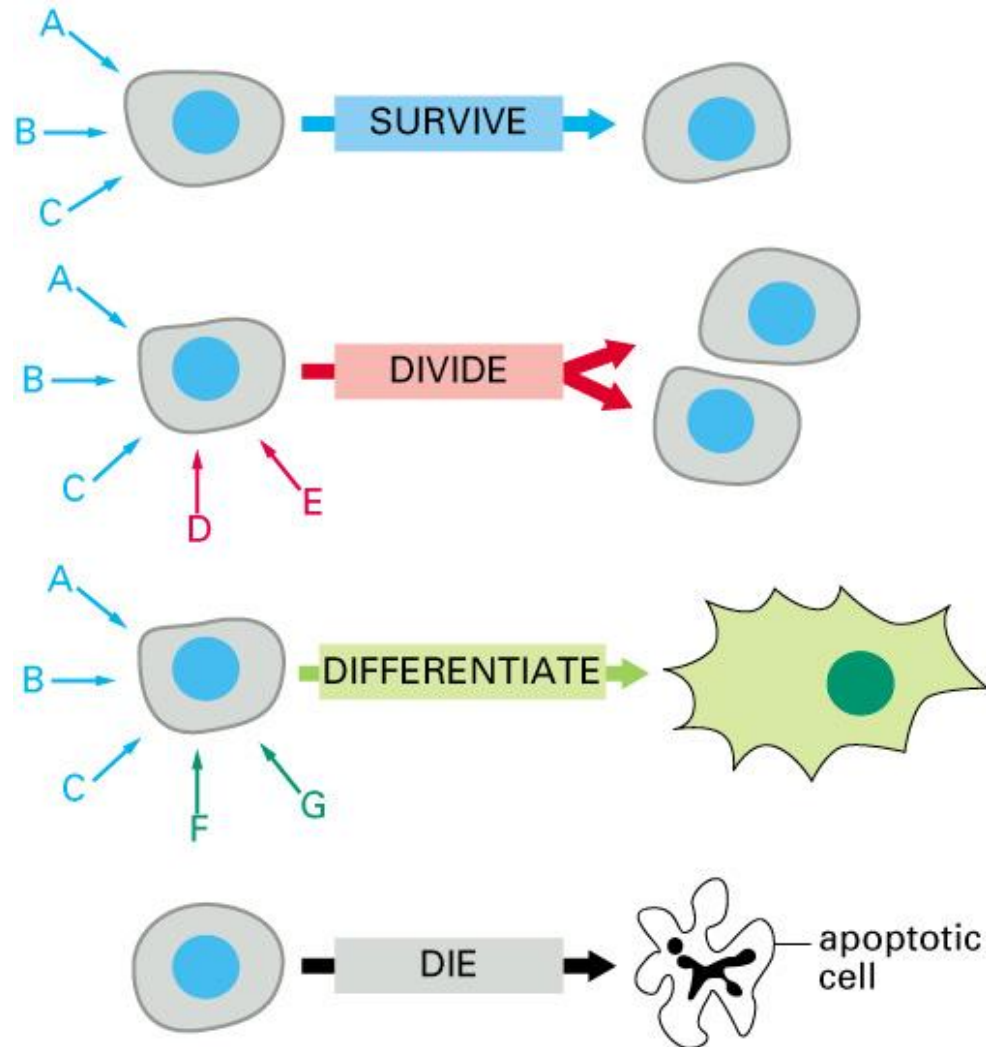
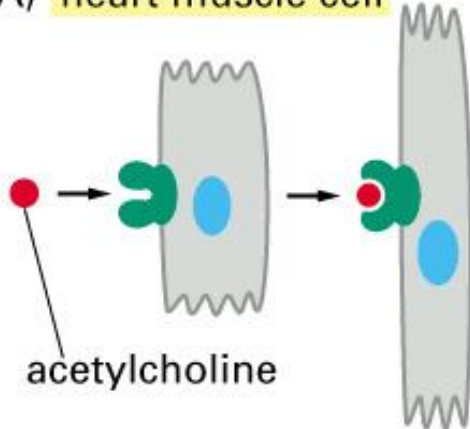


Figure 15-8. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Různé odpovědi indukované neurotransmiterem acetylcholinem

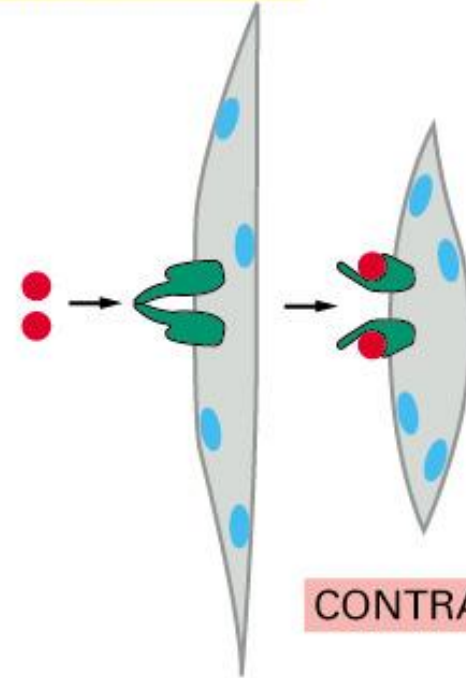
(A) heart muscle cell



acetylcholine

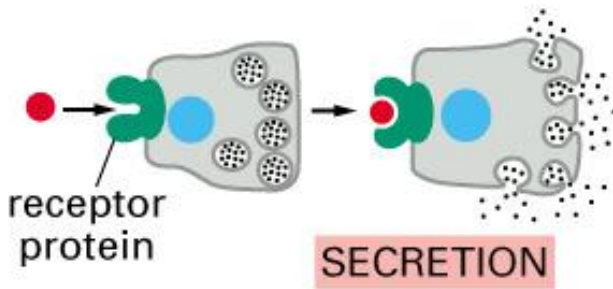
DECREASED RATE AND FORCE OF CONTRACTION

(C) skeletal muscle cell



CONTRACTION

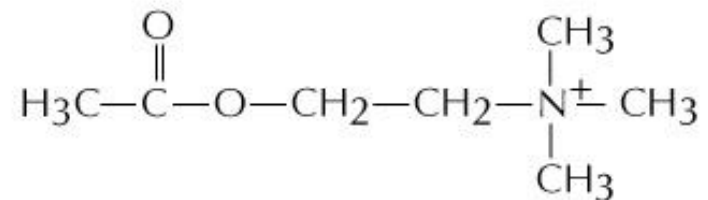
(B) salivary gland cell



receptor protein

SECRETION

(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 - **serin/treoninové a tyrosinové kinázy** (asi 2% genomu).

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

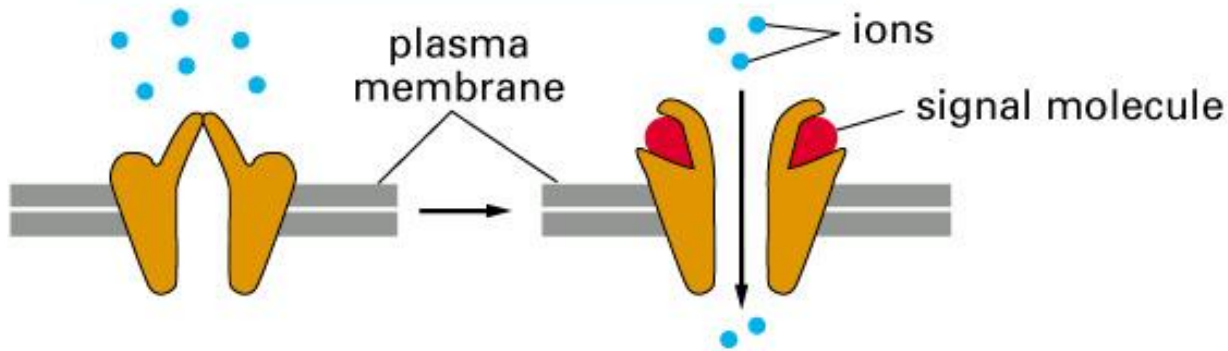
Buňka musí **integrovat** informaci přicházející s jednotlivými signály, aby mohla příslušně reagovat - žít či uhynout, proliferovat či zůstat v klidu nebo diferencovat.

**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

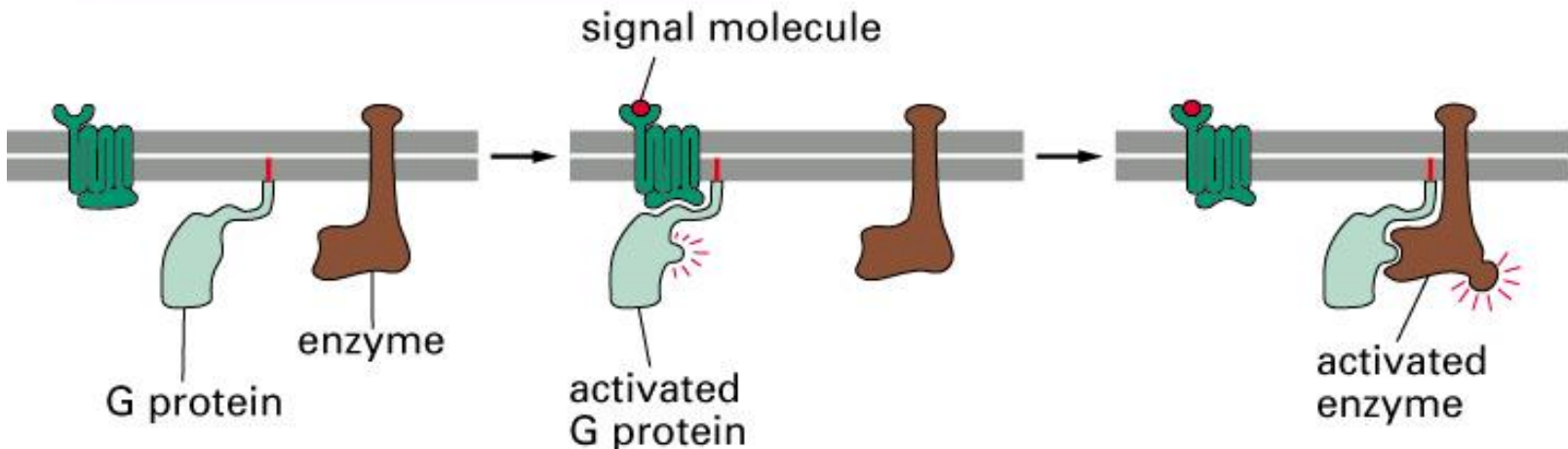


Figure 15-15 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# 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

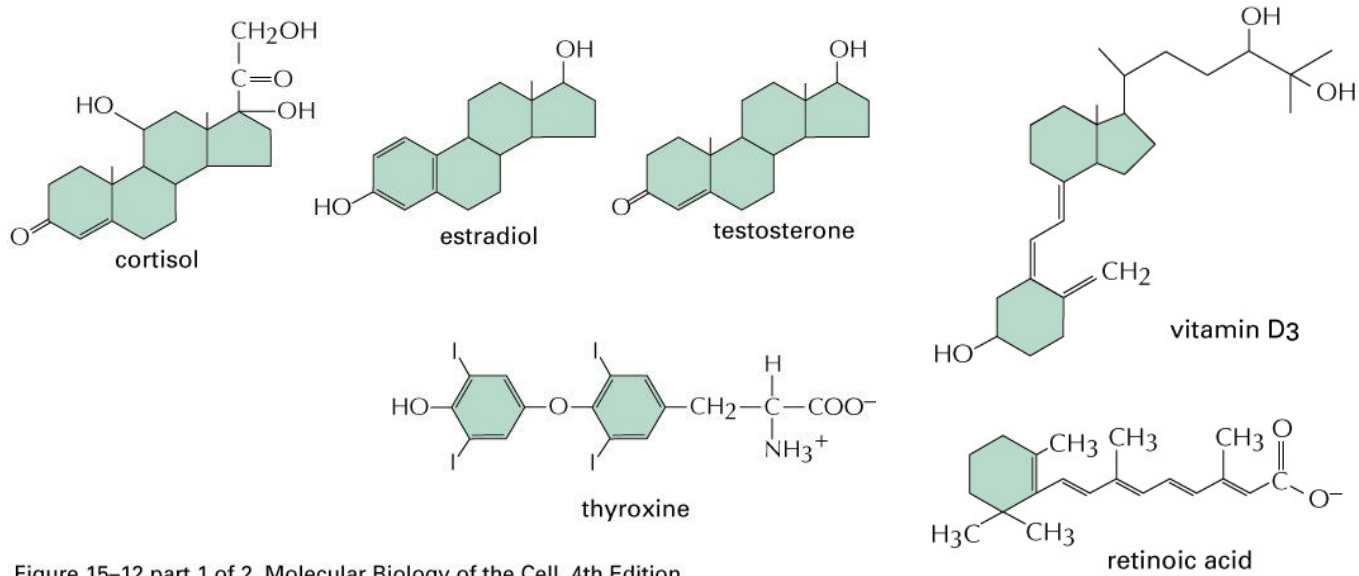


Figure 15–12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

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

# Superrodina vnitrobuněčných receptorů

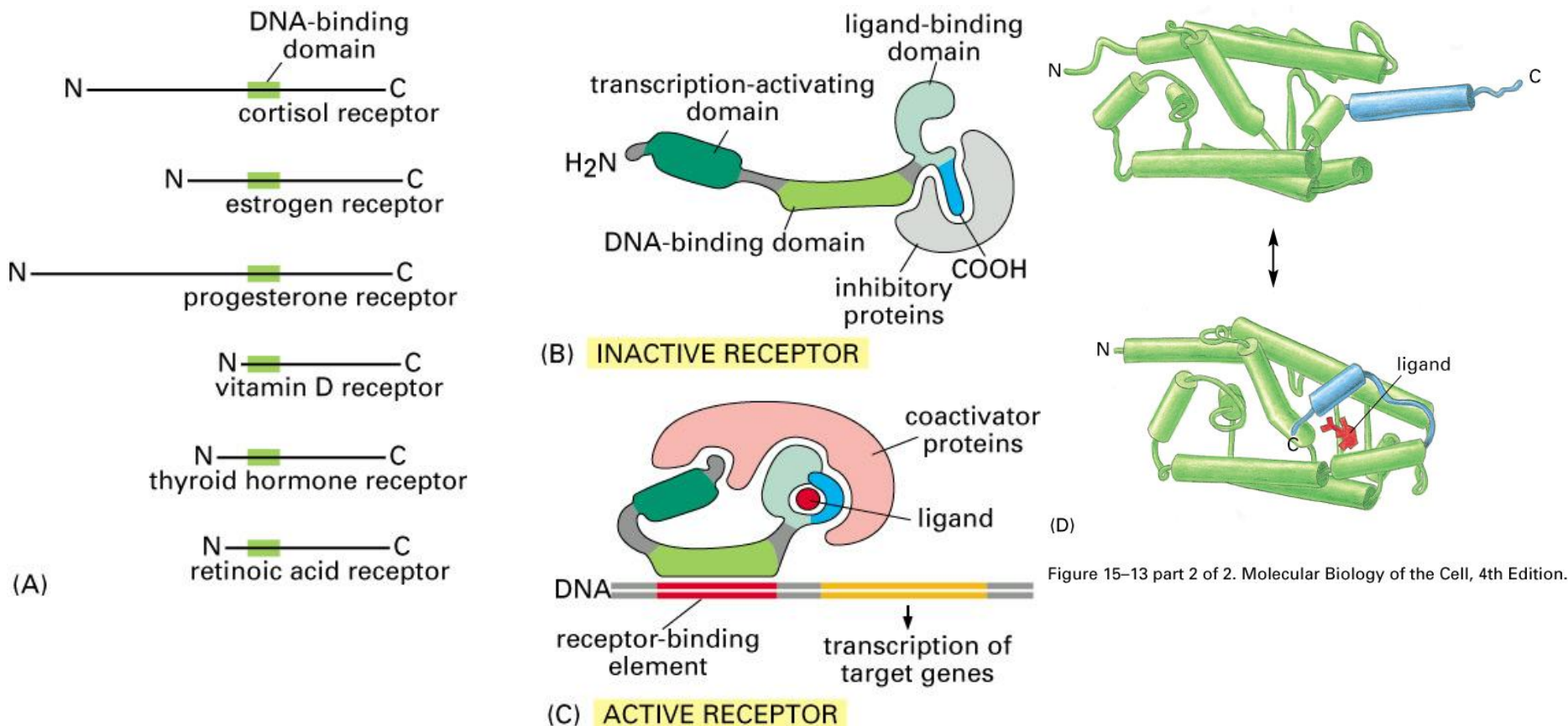


Figure 15–13 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 15–13 part 1 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 inhibičního 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

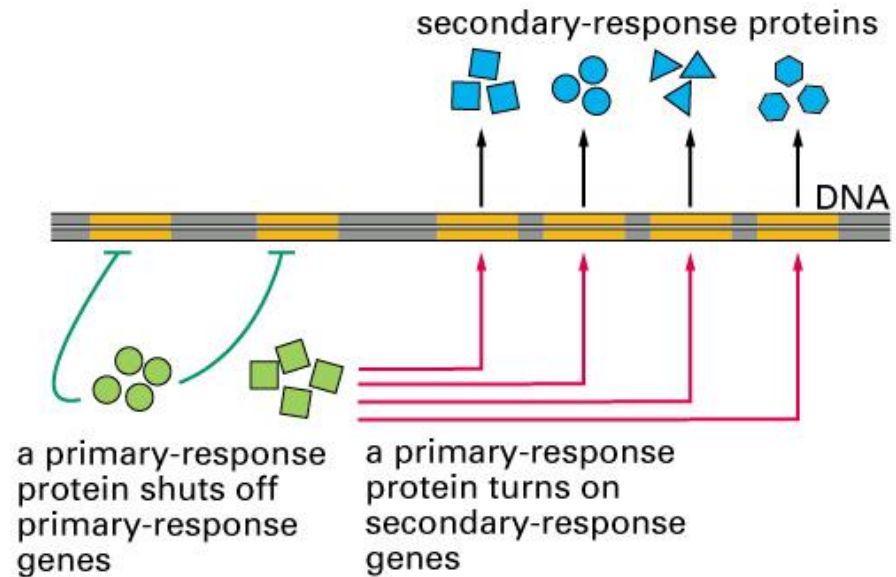
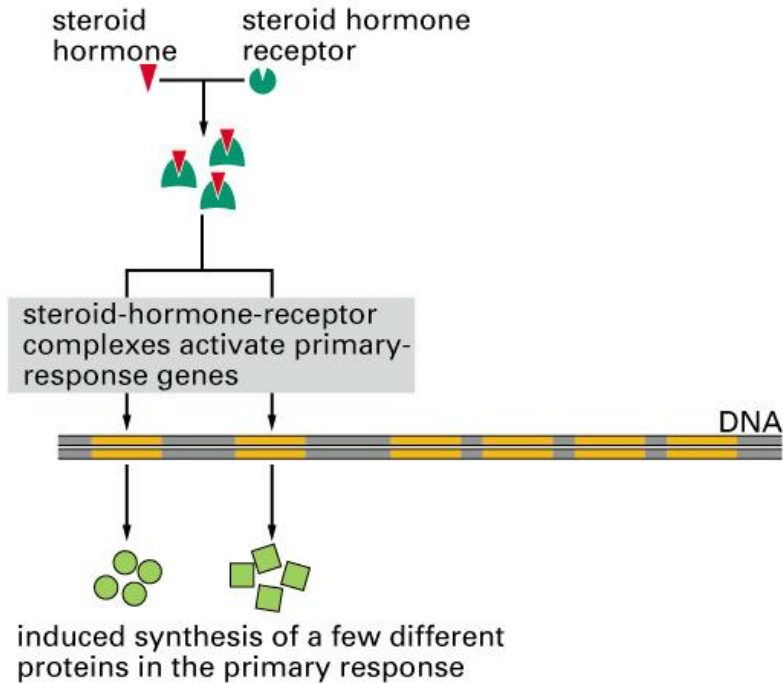


Figure 15-14 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Pět způsobů ztráty citlivosti cílové buňky k signální molekule

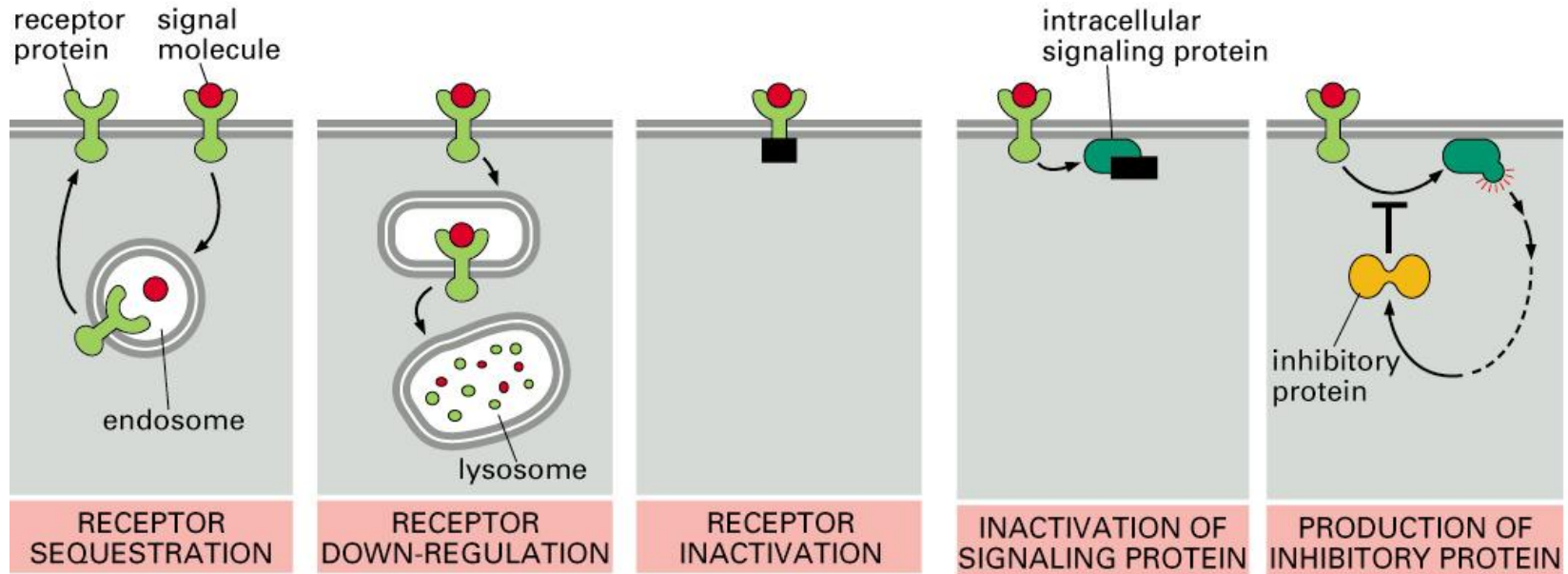
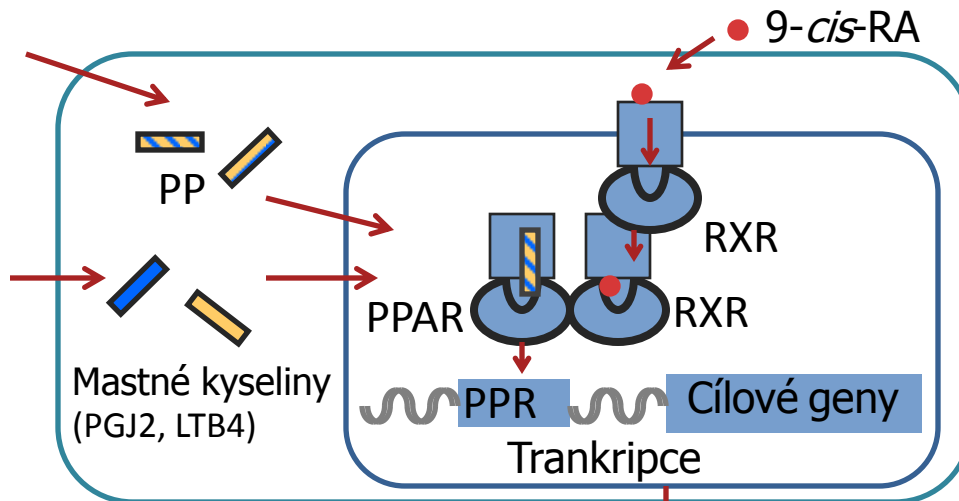


Figure 15–25 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Peroxisomové proliferátory (fibráty, ftaláty apod.)

Výživa



Důležitost PPARs v buněčné proliferaci, diferenciaci a apoptóze.

Po aktivaci, PPAR a RXR tvoří heterodimery, které se vážou na regulační sekvence cílových genů prostřednictvím PPRE na DNA.

Kontrola transkripční aktivity cílových genů PPAR vede k biologickým účinkům ovlivňujícím lidské zdraví.

LTB4, leukotrien B4; PGJ2, prostagladin J2; PP, peroxisom. proliferátor; PPAR, receptor aktivovaný PP; PPRE, responzivní element pro PP; 9-cis-RA, 9-cis-retinová kyselina; RXR, receptor pro 9-cis RA.

### Specifické buněčné odpovědi

**Proliferace**

**Diferenciace a zrání**

**Apoptóza**

### Medical relevance

\* Klonální expanze preadipocytů podporující adipogenesi (účast PPAR $\gamma$ .)

\* Hypotetické riziko buněčné růstové stimulace aktivací PPARs.

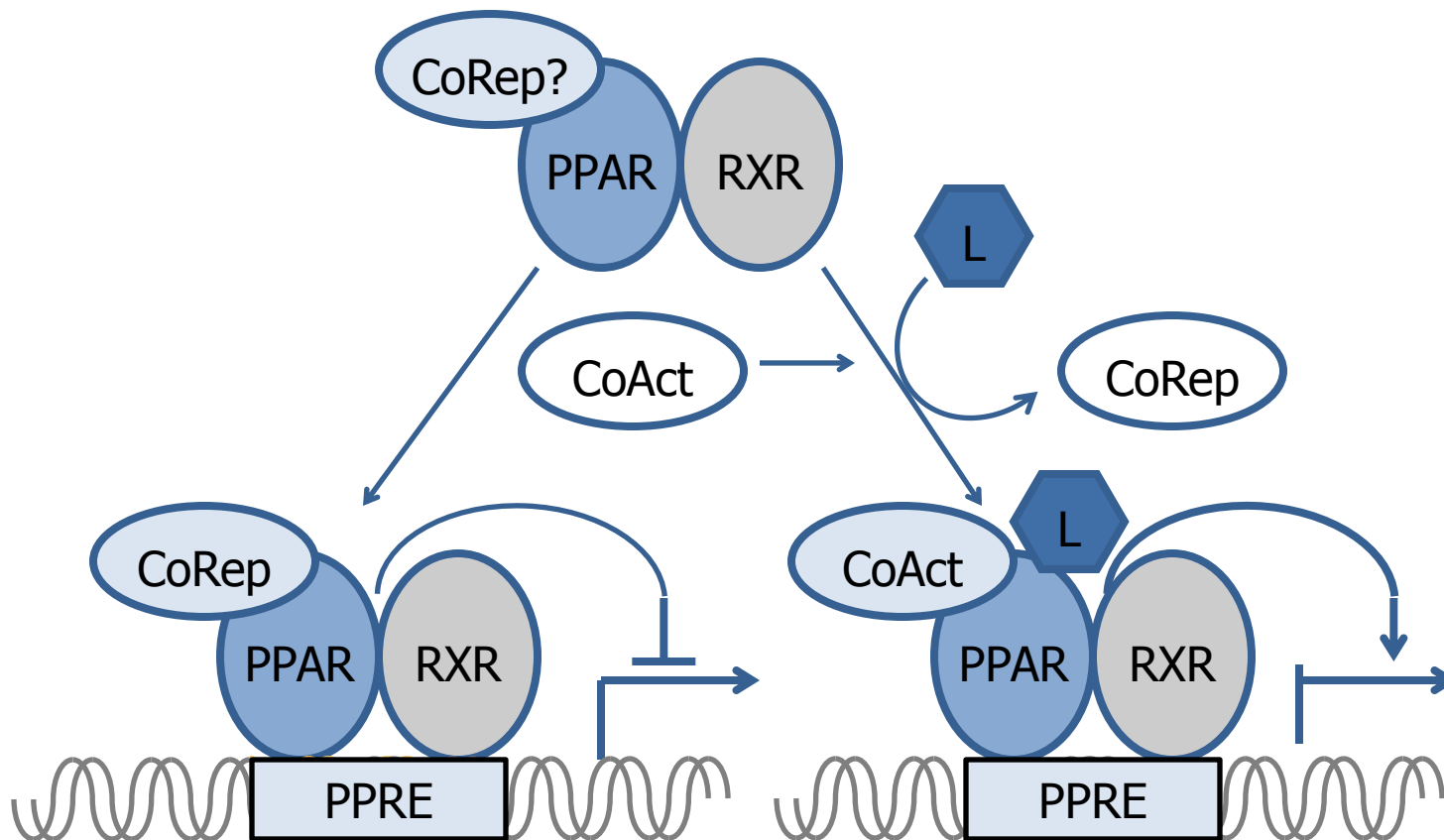
\* Diferenciace monocytů / macrofágů (podíl PPAR $\gamma$ ) vedoucí k urychlené ateroskleróze

\* Ochranné účinky PPAR $\alpha$ .

\* Diferenciace adipocytů odpovědná za obezitu a další poruchy (podíl PPAR $\alpha$ .)

\* Zvýšená exprese PPAR $\gamma$  by mohla vést k apoptóze nádorových buněk a představuje možný terapeutický protinádorový přístup

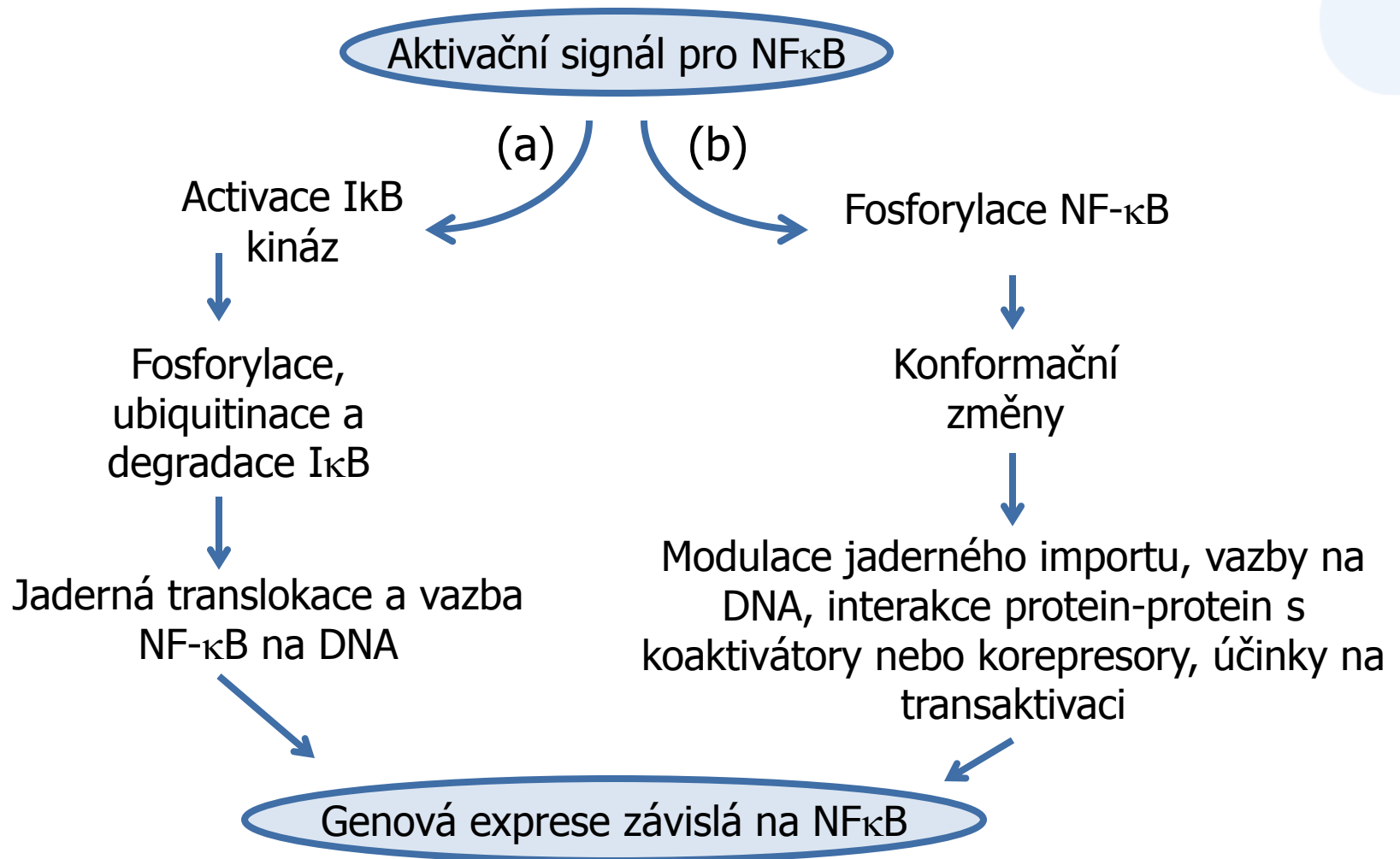
# Schéma signálních drah PPAR



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

CoRep korepresor, Co Act koaktivátor, RXR receptor pro retinovou kyselinu X, PPRE responsivní element pro PP





### IκB-závislá a -nezávislá regulace aktivity NF-κB

- (a) NFκB je aktivován následně aktivací IκB kinázy (IKK). Fosforylace těmito kinázami vede k degradaci IκB a k translokaci NF-κB do jádra.
- (b) Současně je samotný NF-κB fosforylován cytosolickými nebo jadernými protein kinázami, které zvyšují účinnost genové exprese indukované NF-κB. Zkratky: IκB, inhibitor NF-κB; NF-κB, jaderný faktor κB.

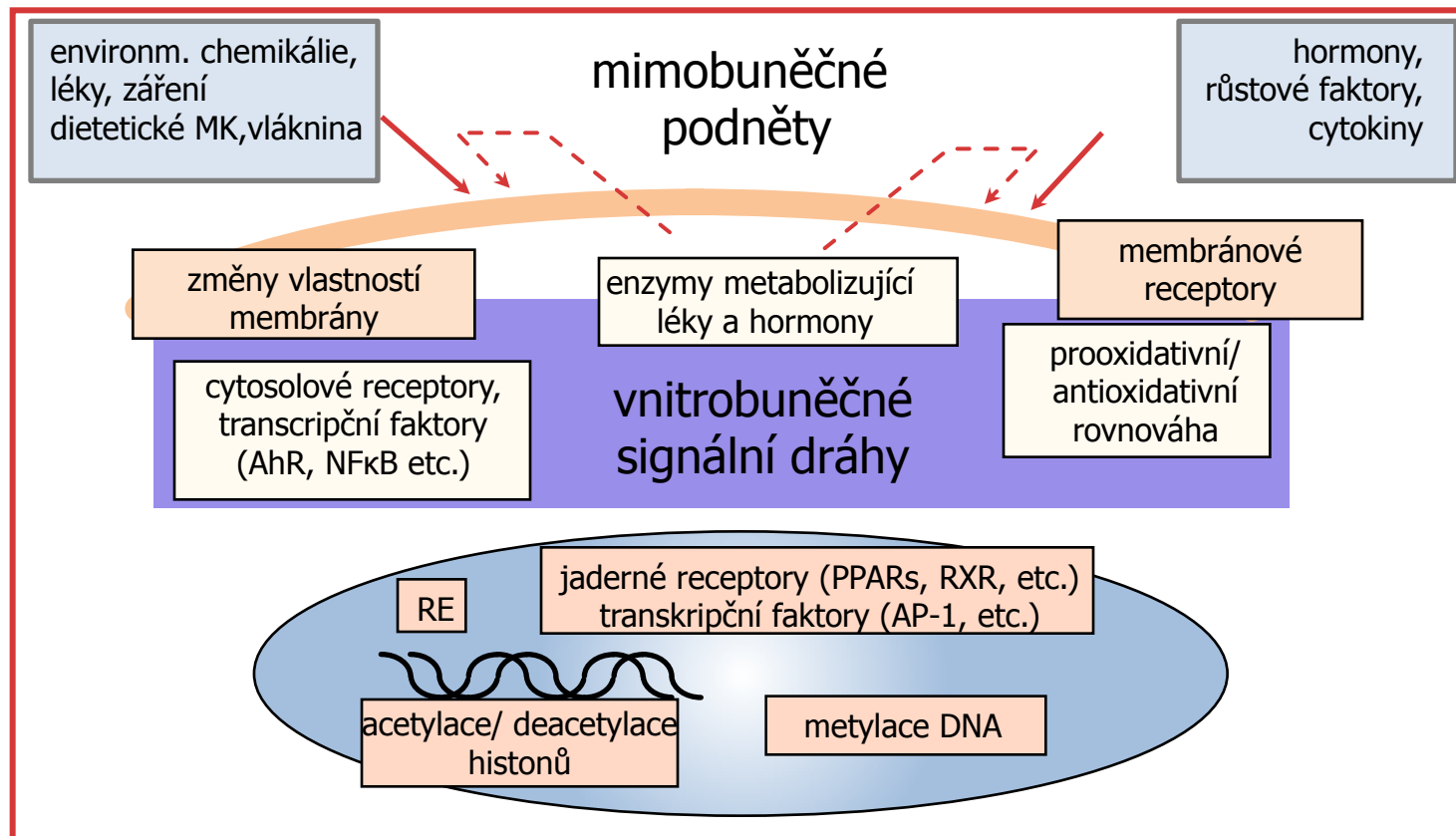
# Epigenetické (negenotoxické) mechanismy karcinogeneze

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 transdukci. 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 buněčného cyklu i během programované buněčné smrti. Vše jsou to děje řízené epigeneticky.**



**Změny v expresi genů**  
na transkripční, translační i posttranslační úrovni

Hlavní negenotoxické (a epigenetické) mechanismy zahrnuté v karcinogenezi