



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MS  
MT  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽI A TĚLOVÝCHOVY

Autor: kolektiv autorů pod vedením prof. MUDr. Petra Zacha, CSc. z Ústavu Anatomie 3. LF UK

**Zpráva o řešení projektu reg. č.: CZ.02.2.69/0.0/0.0/16\_015/0002362**

# EXTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE

## VÝZNAM EXTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE V MEDICÍNĚ

Příklad:

- Extracelulární signalizace: **endorfin** (endogenní morfin) („hormon štěstí) je **endogenní opioid** (působí přes opioidní receptory)
- Medicínský význam/problém: **neendogenní opioidy** (**morfin, heroin**)

## Opioidy:

- endogenní opioidy (peptidy produkované v organismu): endorfiny, enkefaliny
- opiové alkaloidy (opium z makovic): morfin, kodein
- polosyntetické opioidy: heroin
- plně syntetické opioidy: metadon

# EXTRACELULÁRNÍ SIGNALIZACE:

1. Regulace buněčných funkcí
2. Exogenní mechanismy regulace buněčných funkcí
3. Signalizace prostřednictvím fokální adheze
4. Mezibuněčná komunikace
5. Signalizace prostřednictvím „gap junction“
6. Signalizace prostřednictvím interakce molekul plazmatických membrán
7. Signalizace prostřednictvím signálních molekul
8. Mechanismy signalizace signálními molekulami
9. Endokrinní signalizace

10. Parakrinní a autokrinní signalizace

11. Synaptická signalizace

12. Odpověď buňky na signály

## **1. REGULACE BUNĚČNÝCH FUNKCÍ:**

- **Endogenní mechanismy:** zdroj regulačního signálu uvnitř regulované buňky (např. Hayflickův limit, poškození DNA → aktivace p53)

- **Exogenní mechanismy:** zdroj regulačního signálu vně regulované buňky (např. mezibuněčná komunikace zprostředkovaná signálními molekulami)

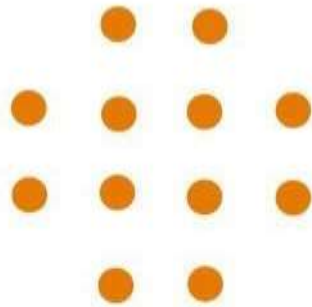
## **2. EXOGENNÍ MECHANISMY REGULACE BUNĚČNÝCH FUNKCÍ:**

- **Interakce buňka-extracelulární matrix:** fokální adheze („anchorage dependence“) [FIG.]
- **Interakce buňka-buňka:** mezibuněčná komunikace

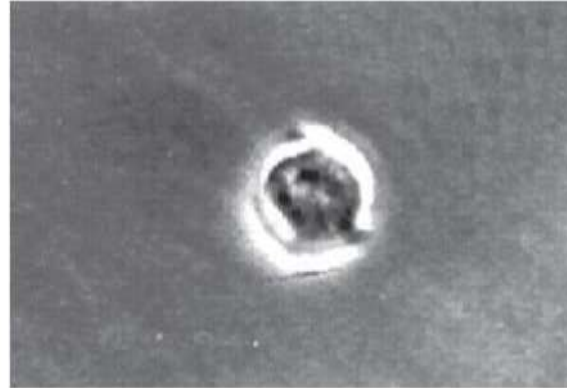
**a defined amount of fibronectin in single patch**



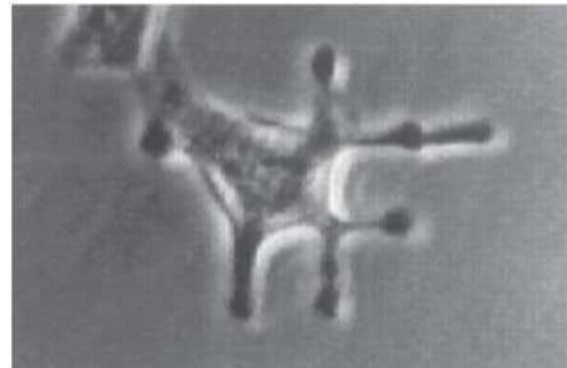
**the same amount of fibronectin distributed in small spots**



**50  $\mu\text{m}$**



**CELL DIES BY APOPTOSIS**



**CELL SPREADS, SURVIVES, AND GROWS**



Figure 19-51 The importance of cell spreading

## **2. EXOGENNÍ MECHANISMY REGULACE BUNĚČNÝCH FUNKCÍ:**

- **Interakce buňka-extracelulární matrix:** fokální adheze („anchorage dependence“) [FIG.]

- **Interakce buňka-buňka:** mezibuněčná komunikace

### **3. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM** **FOKÁLNÍ ADHEZE:**

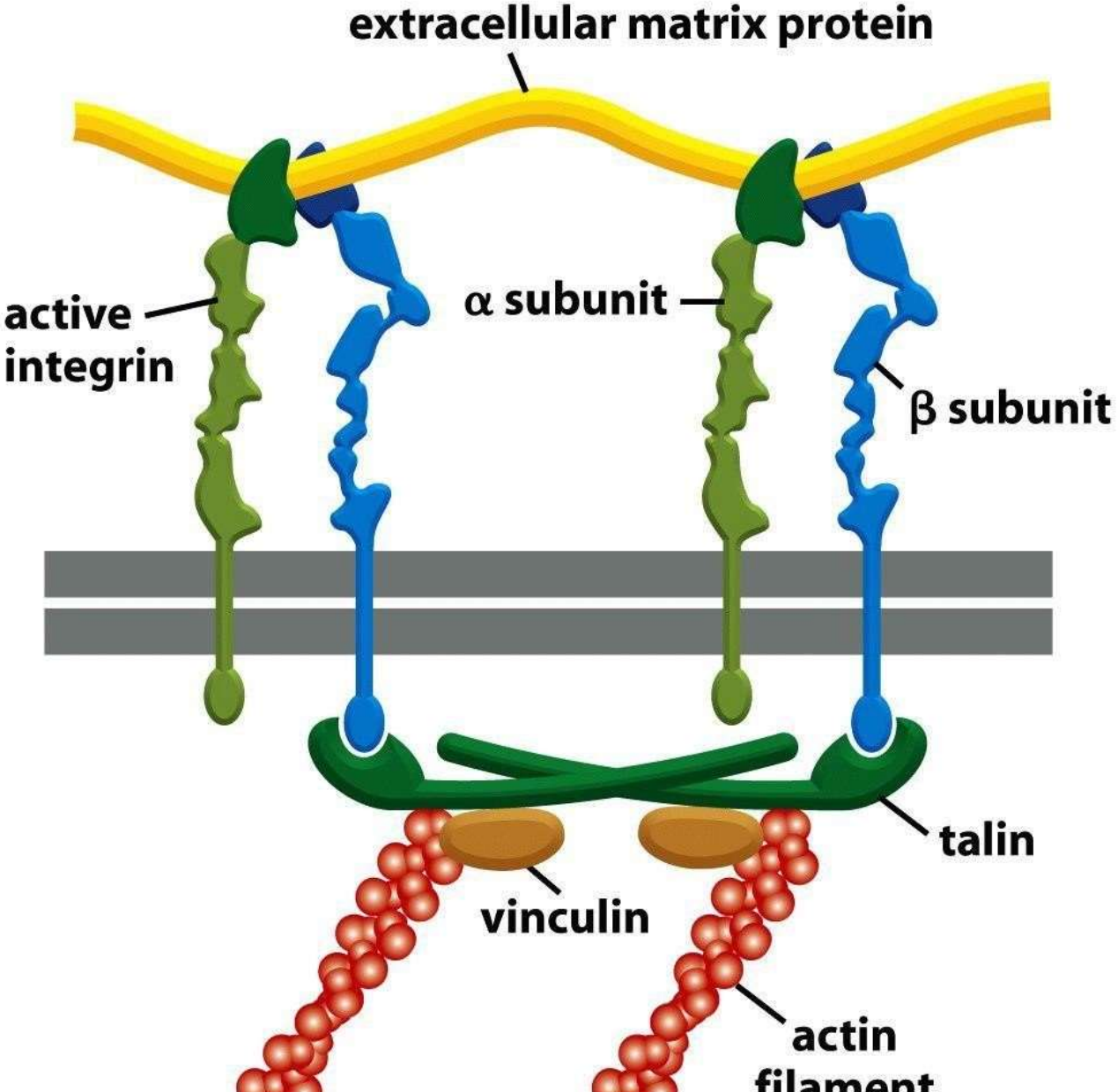
**Fokální adheze:** buněčný spoj (buňka → extracelulární matrix)  
intracelulární aktinová filamenta napojená  
prostřednictvím integrinů na proteiny extracelulární  
matrix [ FIG.]

**„Anchorage dependence“:** závislost buněčné proliferace a přežívání  
na přichycení k extracelulární matrix  
signál o přichycení zprostředkovávají  
integriny fokálních adhezí

Mechanismus signalizace: integriny (asociované proteiny: talin) → FAK (focal adhesion kinase) → Src kinázy



Figure 19-45 The



structure of an active integrin molecule, linking extracellular

### 3. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM FOKÁLNÍ ADHEZE:

**Fokální adheze:** buněčný spoj (buňka → extracelulární matrix)  
intracelulární aktinová filamenta napojená prostřednictvím integrinů na proteiny extracelulární matrix [ FIG.]

„**Anchorage dependence**“: závislost buněčné proliferace a přežívání na přichycení k extracelulární matrix signál

o přichycení zprostředkovávají integriny  
fokálních adhezí

Mechanismus signalizace: integriny (asociované proteiny: talin) → FAK  
(focal adhesion kinase) → Src kinázy

## **4. MEZIBUNĚČNÁ KOMUNIKACE:**

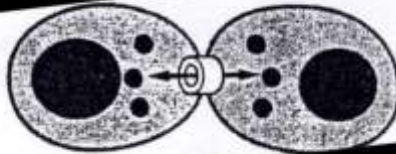
Přímá mezibuněčná komunikace:

- Propojení cytoplazem: „**gap junction**“
- **Interakce molekul plazmatických membrán**

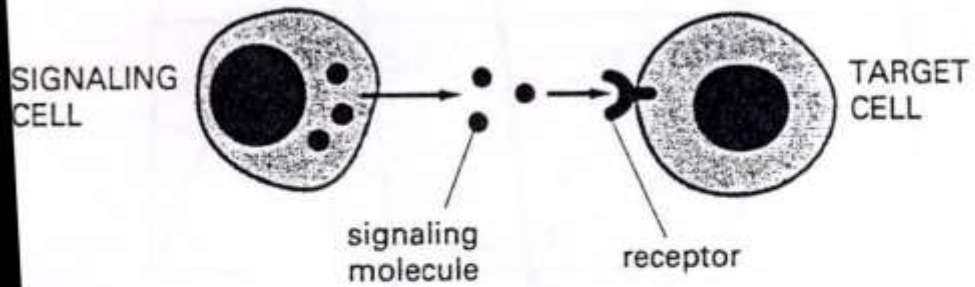


Zprostředkovaná mezibuněčná komunikace:

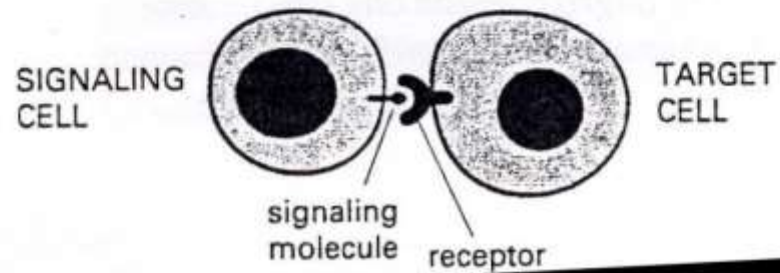
- Signalizace prostřednictvím **signálních molekul** [FIG.] [FIG.]



### SIGNALING BY SECRETED MOLECULES



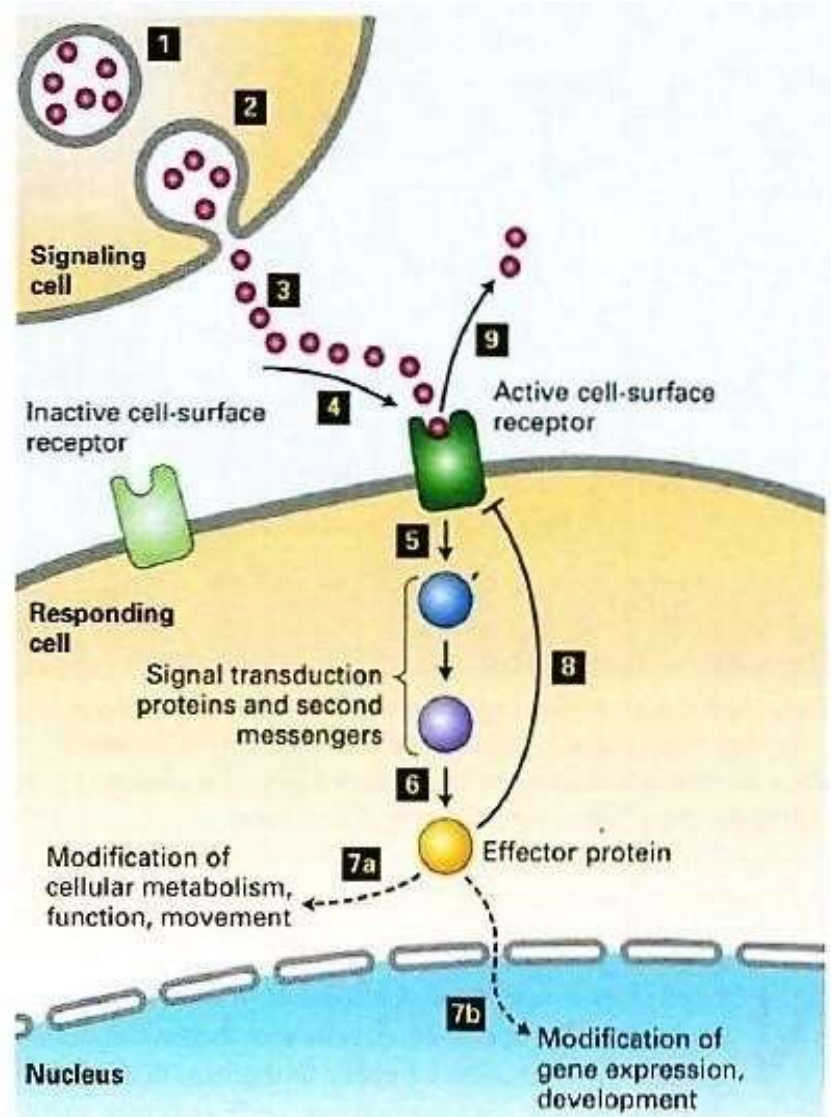
### SIGNALING BY PLASMA-MEMBRANE-BOUND MOLECULES





**FIGURE 15-1 Overview of signaling**

Communication by extracellular signals uses the following steps: synthesis of the signaling molecule (step 1), incorporation into small intracellular vesicles (step 2), and release into the extracellular space by exocytosis (step 3). The signaling molecule then binds to the target cell (step 4). Binding of the signaling molecule to a cell-surface receptor protein triggers a conformational change in the receptor, thus activating it (step 4). The activated receptor then activates one or more downstream signal transduction proteins (step 5), which eventually lead to the activation of more effector proteins (step 6). The end result can be either a short-term change in cellular function (step 7a) or a long-term change in gene expression (step 7b). Termination or deactivation of the response is caused by negative feedback loops (step 8) and by removal of the signaling molecules (step 9).

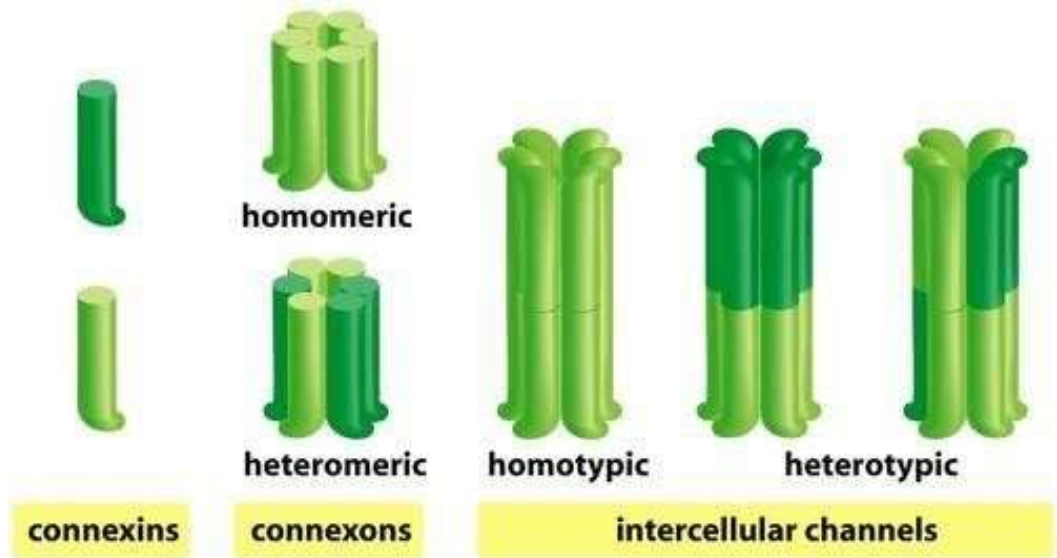
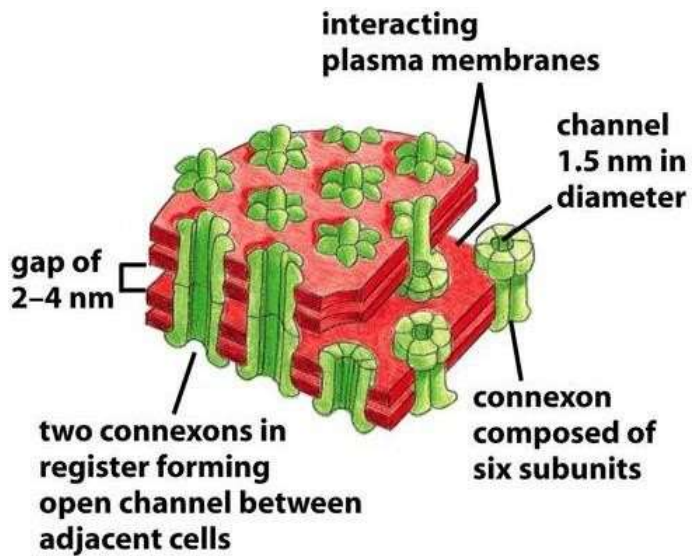


## **5. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÝM „GAP JUNCTION“:**

„Gap junction“: komunikační buněčný spoj (buňka-buňka) (mezerové spojení?) kanál propojující cytoplazmy sousedních buněk konexin, konexon [FIG.]

Mechanismus signalizace: průchod iontů a malých molekul regulovaná průchodnost kanálu [FIG.] [FIG.]



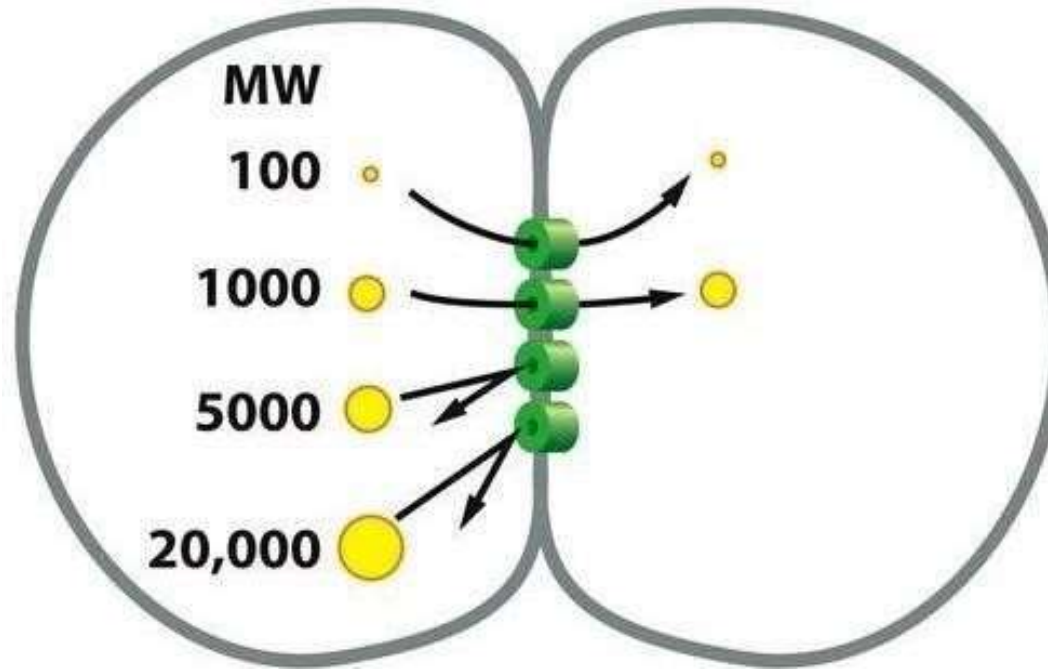


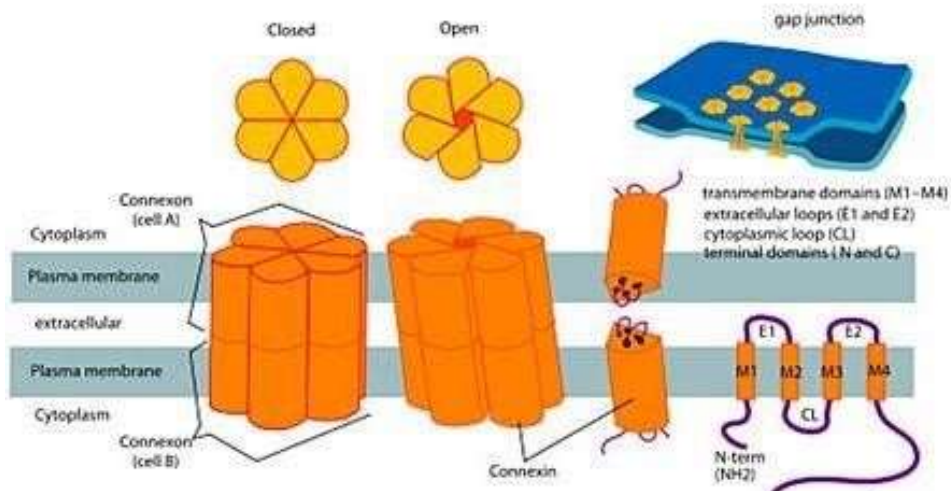
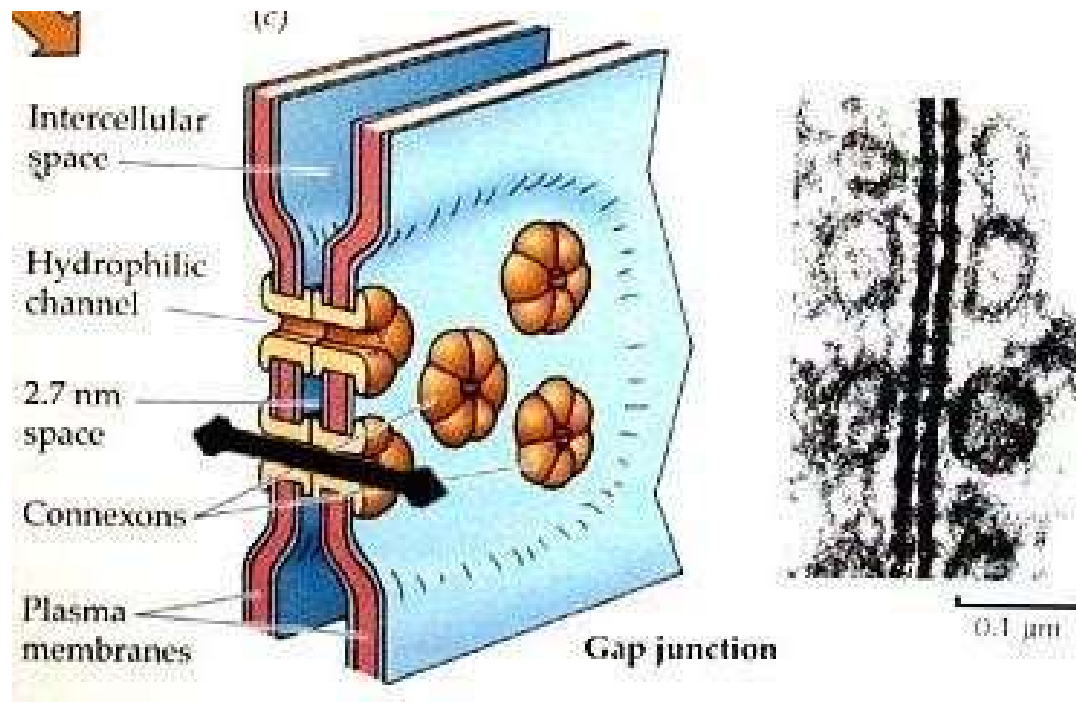
## 5. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM „GAP JUNCTION“:

„Gap junction“: komunikační buněčný spoj (buňka-buňka) (mezerové spojení?) kanál propojující cytoplazmy sousedních buněk konexin, konexon [FIG.]

Mechanismus signalizace: průchod iontů a malých molekul regulovaná průchodnost kanálu [FIG.] [FIG.]





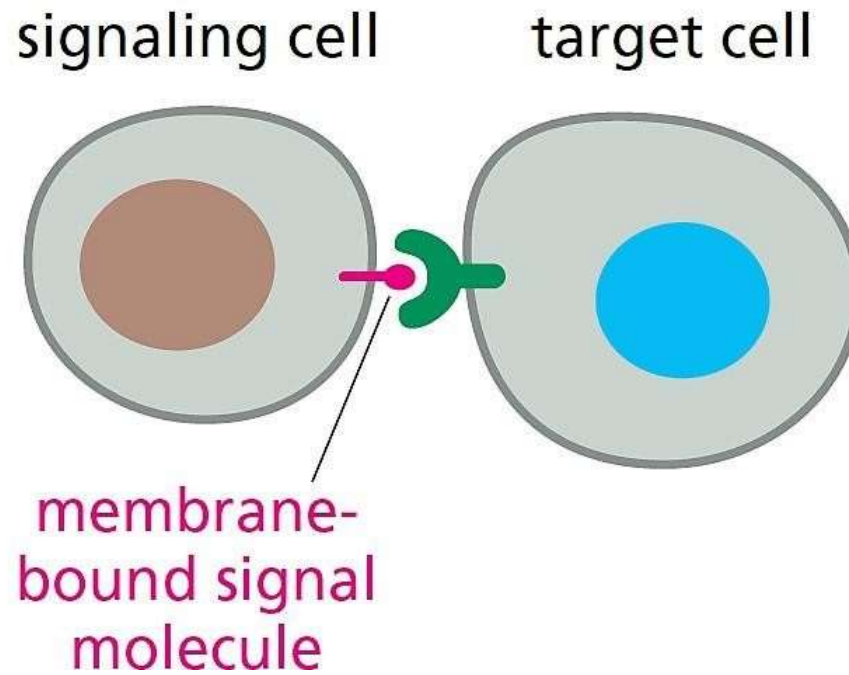


## **6. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM INTERAKCE MOLEKUL PLAZMATICKÝCH MEMBRÁN:**

Interakce signální molekuly (ligandu) ukotvené v plazmatické membráně signalizující buňky s receptorem ukotveným v plazmatické membráně cílové buňky [FIG.]

- imunitní systém [FIG.]
- kontaktní inhibice [FIG.]
- regulace ontogeneze [FIG.]

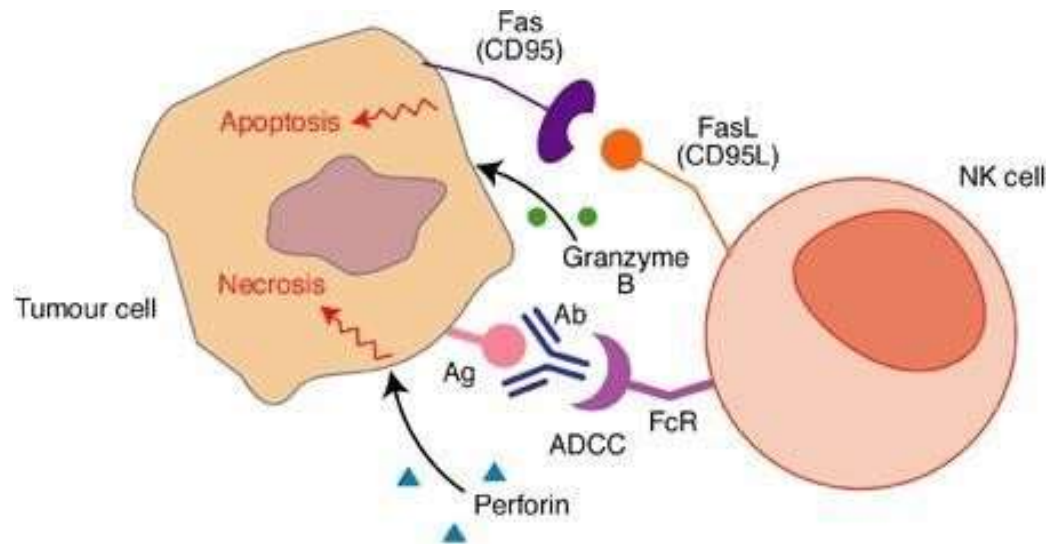
## CONTACT-DEPENDENT



## **6. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM INTERAKCE MOLEKUL PLAZMATICKÝCH MEMBRÁN:**

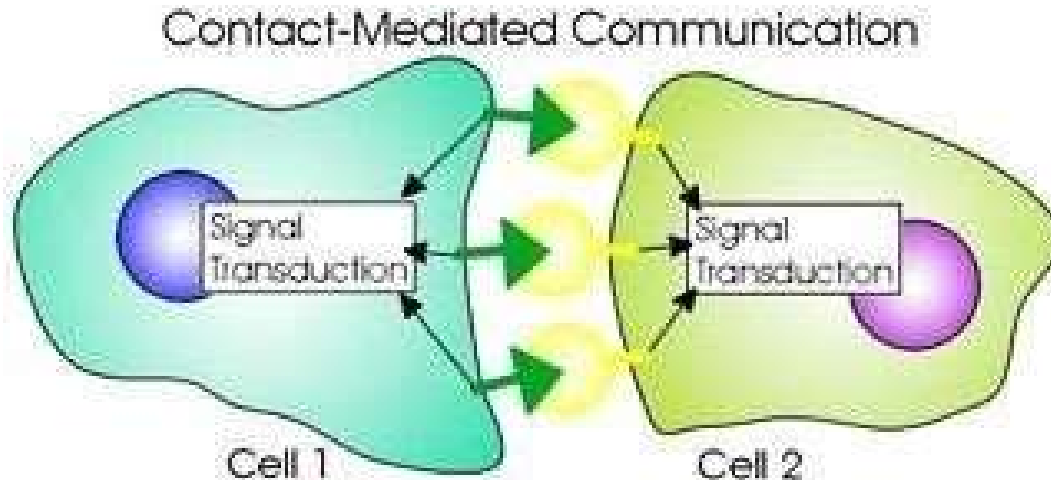
Interakce signální molekuly (ligandu) ukotvené v plazmatické membráně signalizující buňky s receptorem ukotveným v plazmatické membráně cílové buňky [FIG.]

- imunitní systém [FIG.]
- kontaktní inhibice [FIG.]
- regulace ontogeneze [FIG.]



The natural killer (NK)-cell response to tumour cells

## 6. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM INTERAKCE MOLEKUL PLAZMATICKÝCH MEMBRÁN:



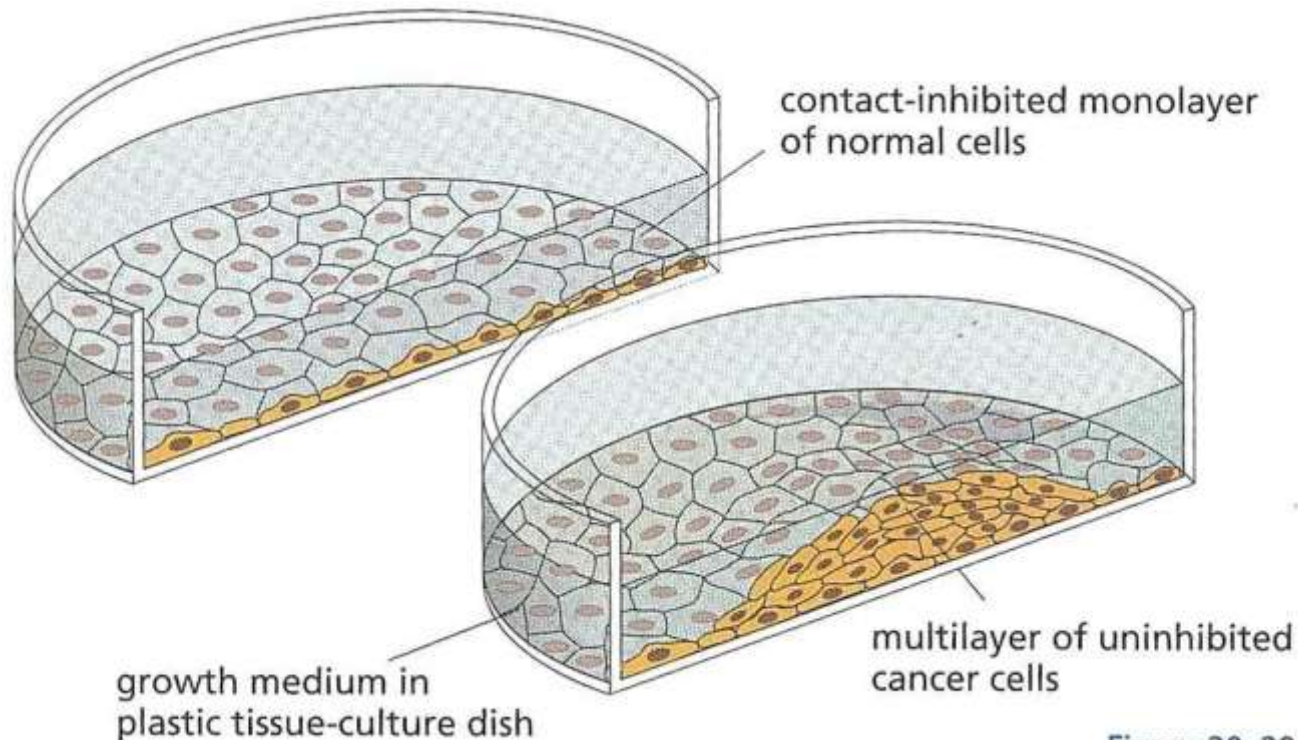
Interakce signální molekuly (ligandu) ukotvené v plazmatické membráně signalizující buňky s receptorem ukotveným v plazmatické membráně cílové buňky [FIG.]

- imunitní systém [FIG.]

- kontaktní inhibice [FIG.]
- regulace ontogeneze [FIG.]



## 6. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM INTERAKCE MOLEKUL PLAZMATICKÝCH MEMBRÁN:



**Figure 20–29 Loss of contact inhibition in cell culture.** Most normal cells stop proliferating once they have carpeted the dish with a single layer of cells: proliferation seems to depend on contact with the dish, and to be inhibited by contacts with other cells—a phenomenon known as “contact inhibition.” Cancer cells, in contrast, usually disregard these restraints and

Interakce signální molekuly (ligandu) ukotvené v plazmatické membráně signalizující buňky s receptorem ukotveným v plazmatické membráně cílové buňky [FIG.]

- imunitní systém [FIG.]
- kontaktní inhibice [FIG.]
- regulace ontogeneze [FIG.]

## 6. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM INTERAKCE MOLEKUL PLAZMATICKÝCH MEMBRÁN:

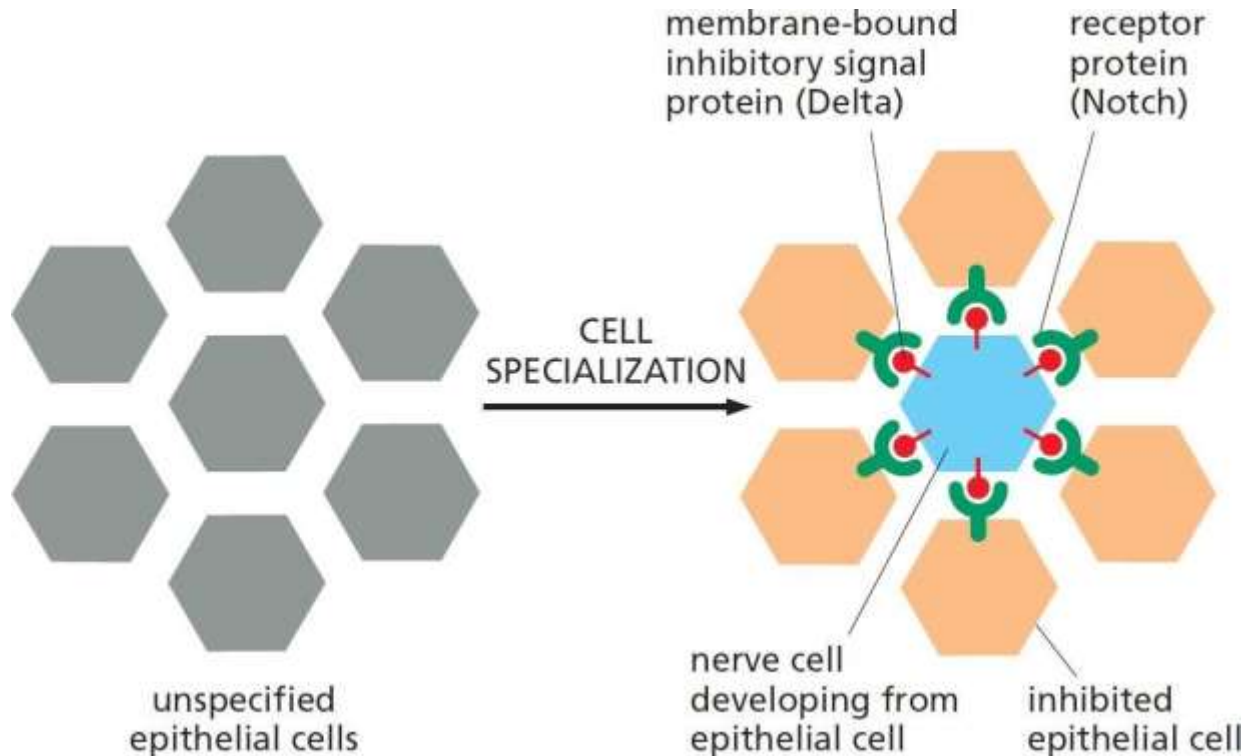


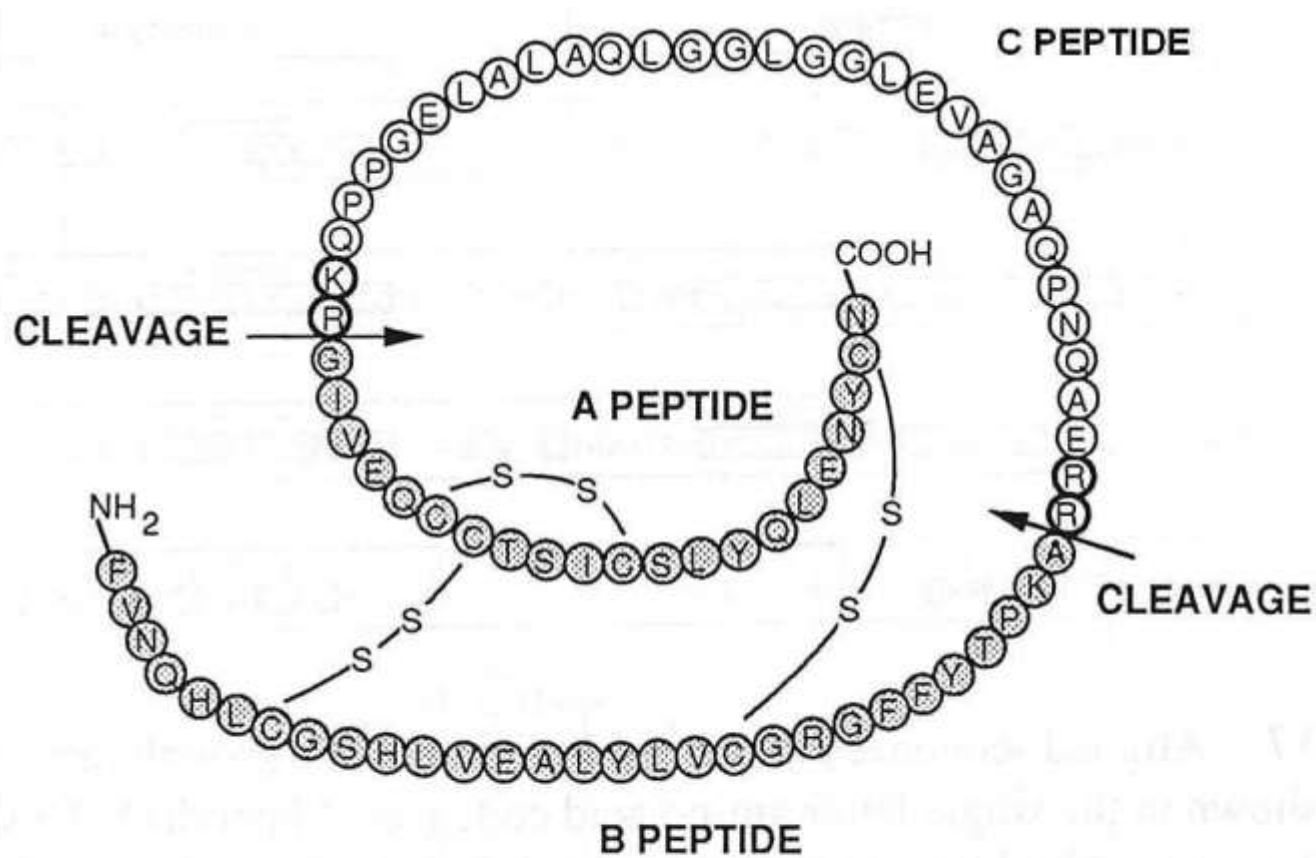
Figure 16-4 Contact-dependent signaling controls nerve-cell production in the fruitfly *Drosophila*. The fly nervous system originates in the embryo from a sheet of epithelial cells. Isolated cells in this sheet begin to specialize as neurons, while their neighbors remain non-neuronal and maintain the epithelial structure of the sheet. The signals that control this process are transmitted via direct cell-cell contacts: each future neuron delivers an inhibitory signal to the cells next to it, deterring them from specializing as neurons too. Both the signal molecule (in this case, Delta) and the receptor molecule (called Notch) are transmembrane proteins. The same mechanism, mediated by essentially the same molecules, controls the detailed pattern of specialized cell types in various



## 7. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM SIGNÁLNÍCH MOLEKUL:

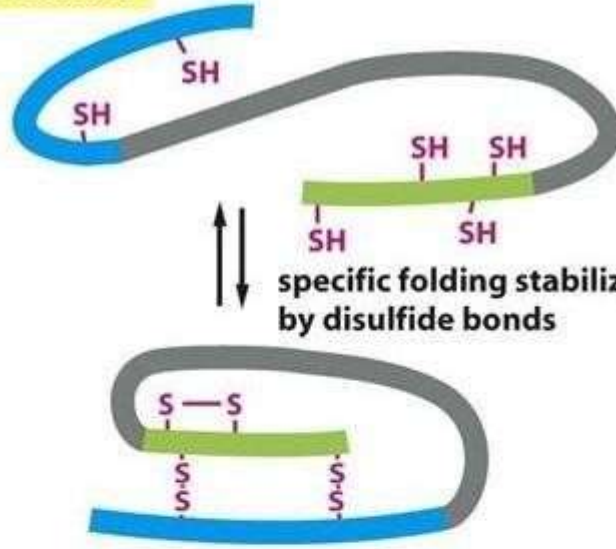
Chemická povaha signálních molekul:

- Proteiny, peptidy (hormony, cytokiny) [FIG.] [FIG.]
- Nízkomolekulární látky: aminokyseliny a jejich deriváty (hormony, neurotransmitery), nukleotidy, steroidy (hormony), retinoidy, deriváty mastných kyselin [FIG.] [FIG.]
- Molekuly plynů: NO, CO



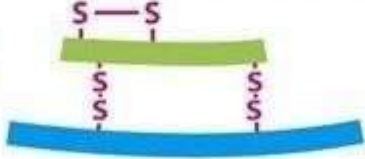
**Fig. 3.18** Sequence of proinsulin, showing adjacent basic residues (RR, KR) at which cleavage to insulin occurs.

proinsulin

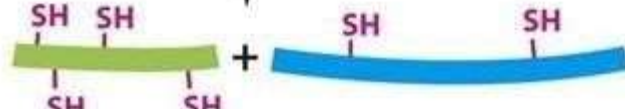


connecting peptide removed, leaving complete two-chain insulin molecule

insulin



reduction irreversibly separates the two chains

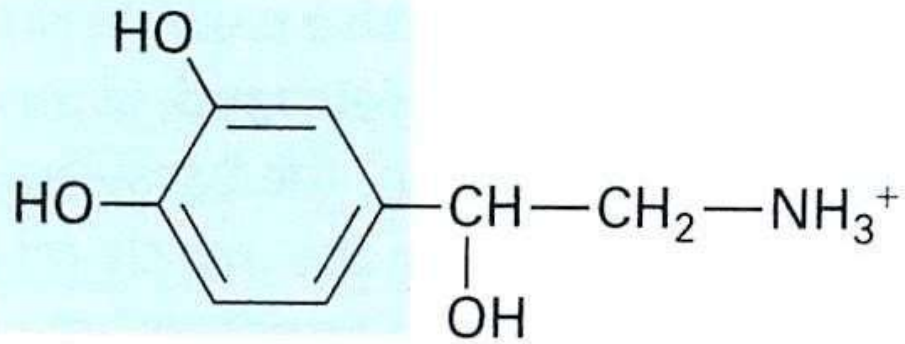


## 7. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM SIGNÁLNÍCH MOLEKUL:

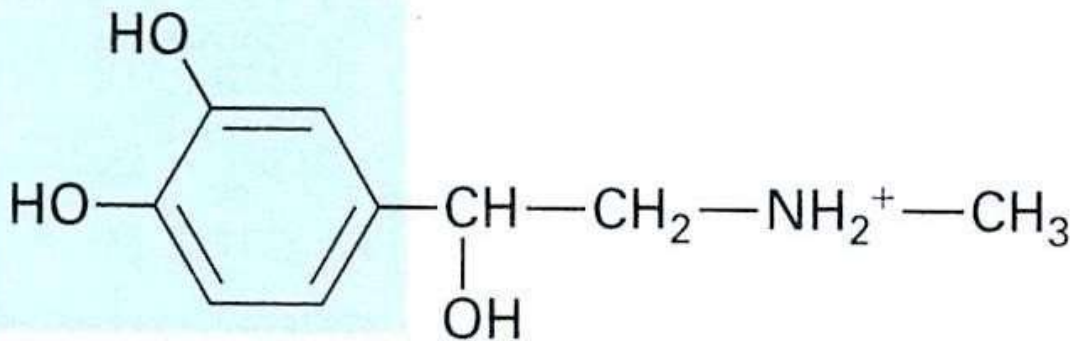
Chemická povaha signálních molekul:

- Proteiny, peptidy (hormony, cytokiny) [FIG.] [FIG.]
- Nízkomolekulární látky: aminokyseliny a jejich deriváty (hormony, neurotransmitery), nukleotidy, steroidy (hormony), retinoidy, deriváty mastných kyselin [FIG.] [FIG.]
- Molekuly plynů: NO, CO

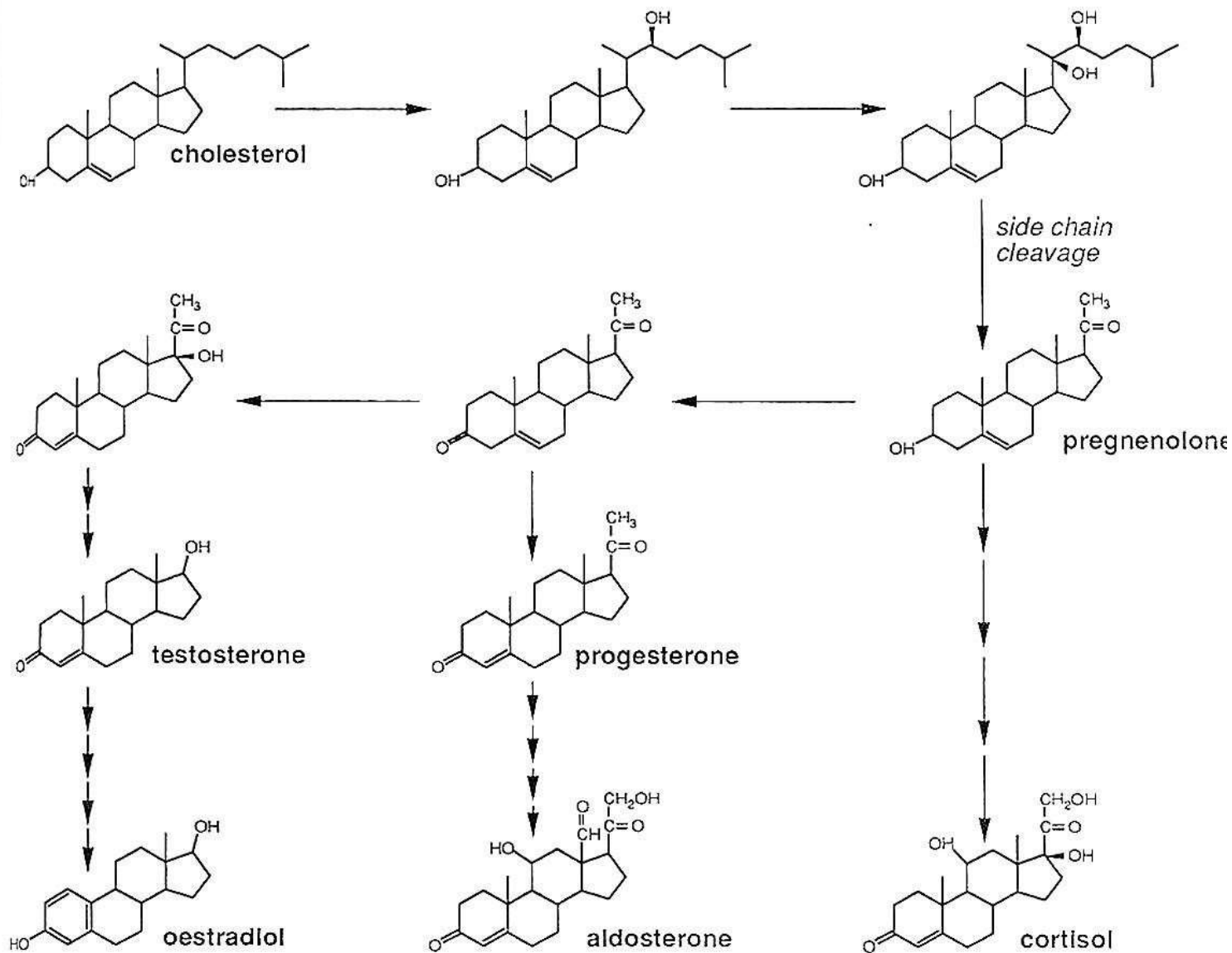




**Norepinephrine**  
(derived from tyrosine)



**Epinephrine**  
(derived from tyrosine)



**Fig. 3.11** Routes of biosynthesis of some of the major steroid hormones

## 7. SIGNALIZACE PROSTŘEDNICTVÍM SIGNÁLNÍCH MOLEKUL:

Chemická povaha signálních molekul:

- Proteiny, peptidy (hormony, cytokiny) [FIG.] [FIG.]
- Nízkomolekulární látky: aminokyseliny a jejich deriváty (hormony, neurotransmitery), nukleotidy, steroidy (hormony), retinoidy, deriváty mastných kyselin [FIG.] [FIG.]
- Molekuly plynů: NO, CO

## **8. MECHANISMY SIGNALIZACE SIGNÁLNÍMI MOLEKULAMI:**

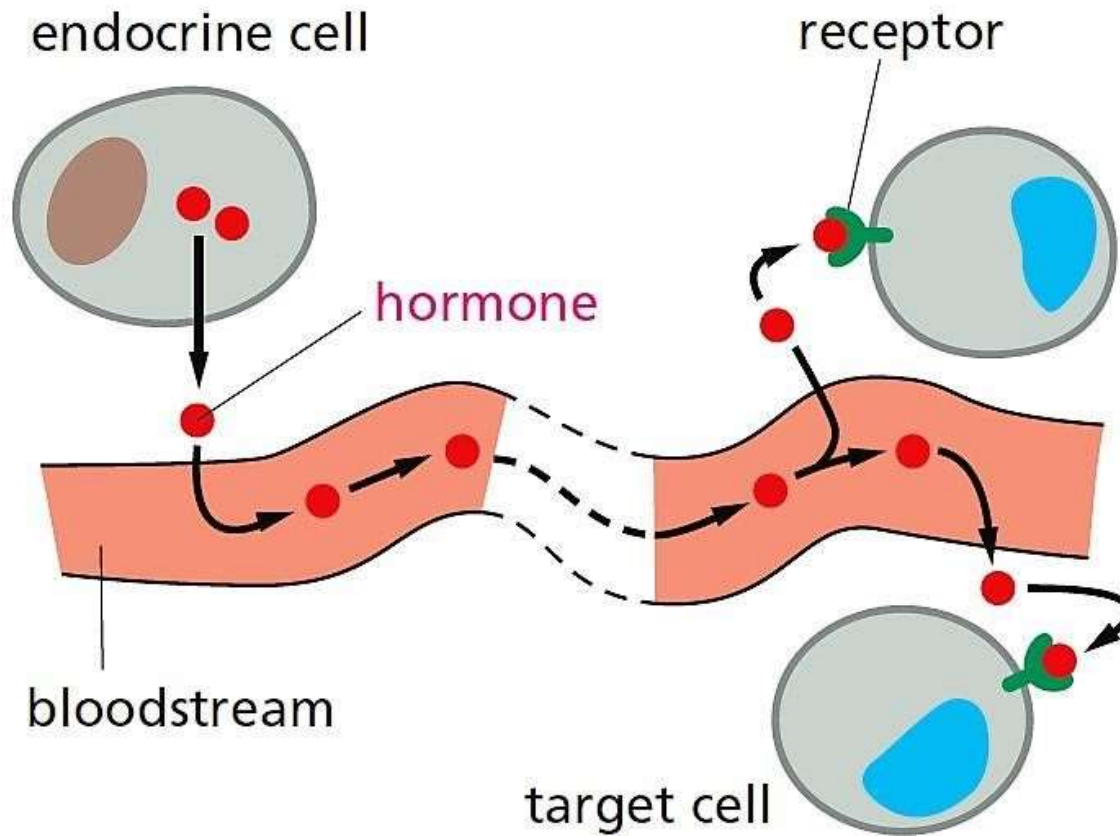
- **Endokrinní signalizace**
- **Parakrinní signalizace**
- **Autokrinní signalizace**
- **Synaptická signalizace**

## 9. ENDOKRINNÍ SIGNALIZACE:

signalizace prostřednictvím krevního řečiště, signalizace na velké vzdálenosti

hlavně **hormony** (endokrinní žlázy) [FIG.]

(A) ENDOCRINE



## 10. PARAKRINNÍ A AUTOKRINNÍ SIGNALIZACE:

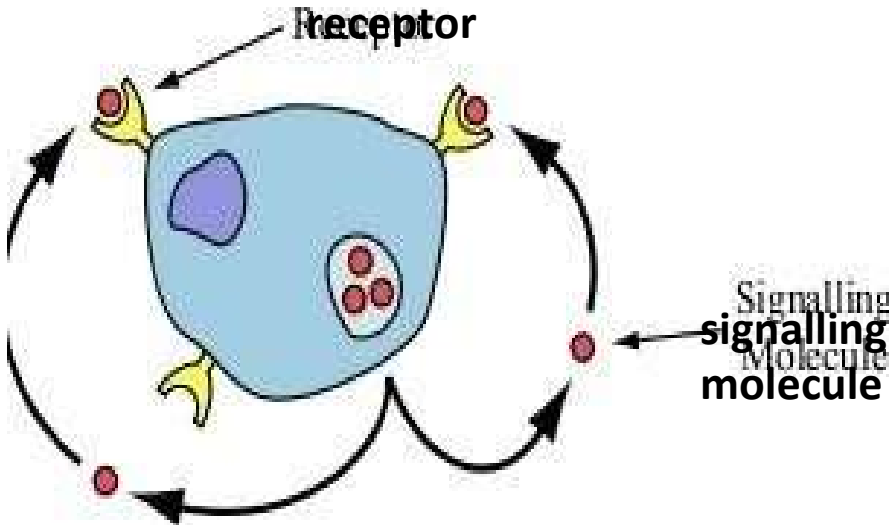
- **Parakrinní signalizace:** difúze signálních molekul, signalizace na krátké vzdálenosti

hlavně **cytokiny (lokální mediátory)**

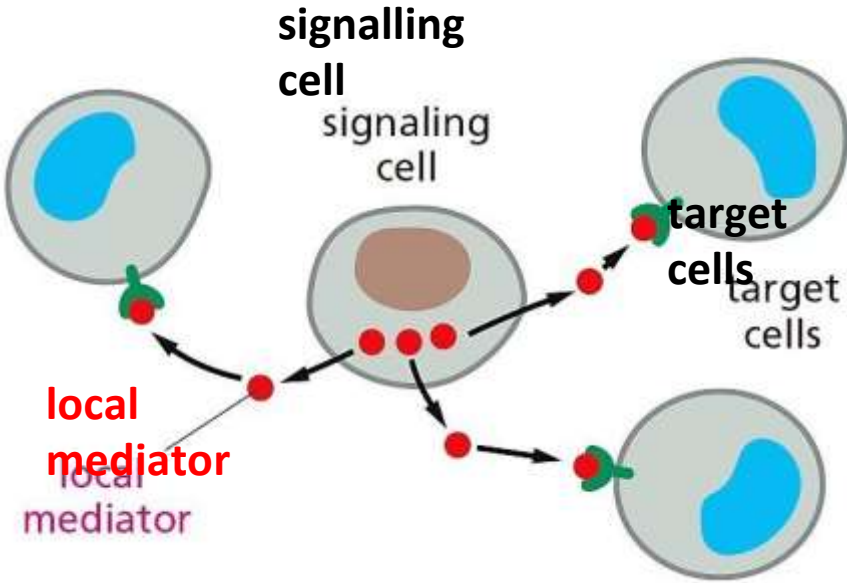
- **Autokrinní signalizace:** buňka produkující signální molekuly a cílová buňka totožné

**lokální mediátory [FIG.]**

**AUTOCRINE      PARACRINE**



(B) **PARACRINE**

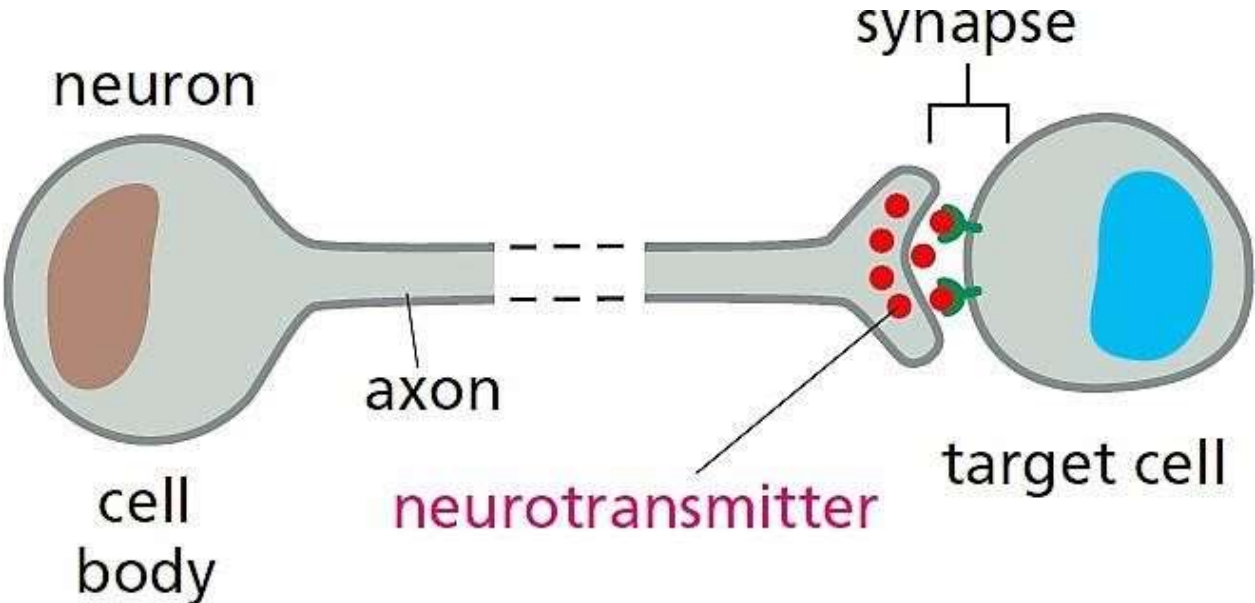


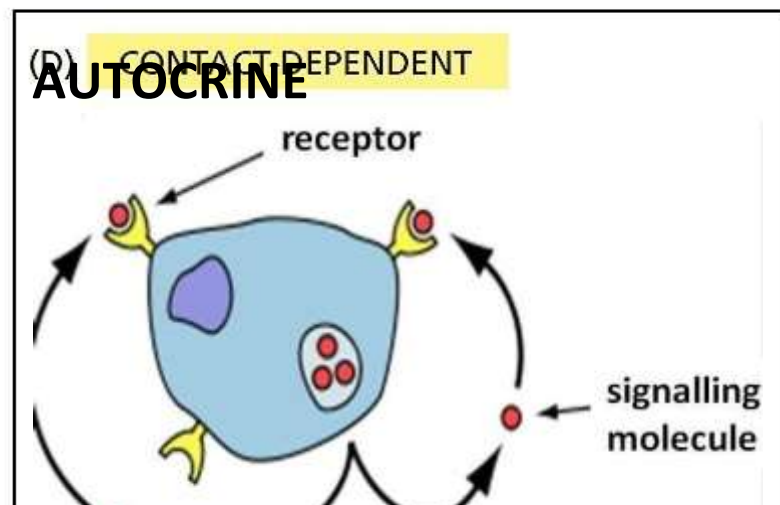
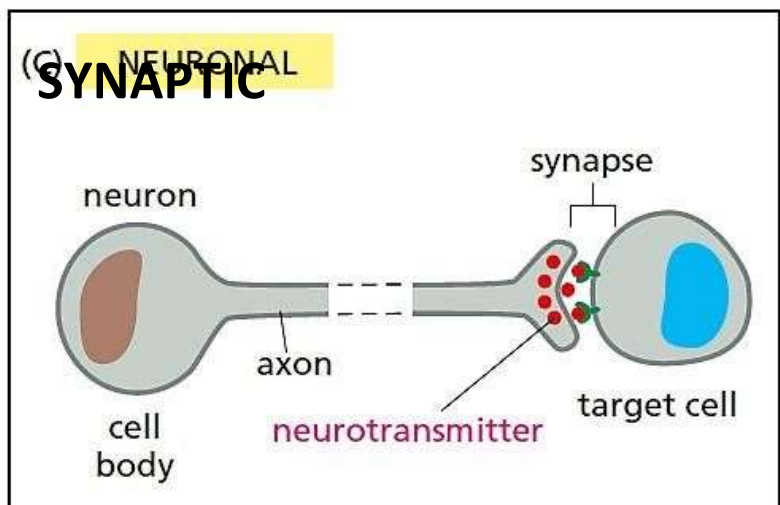
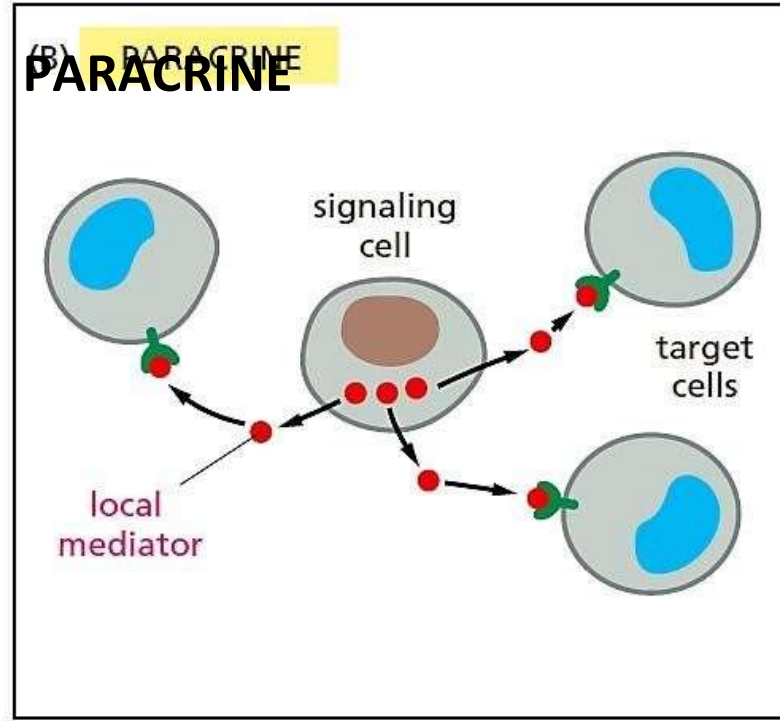
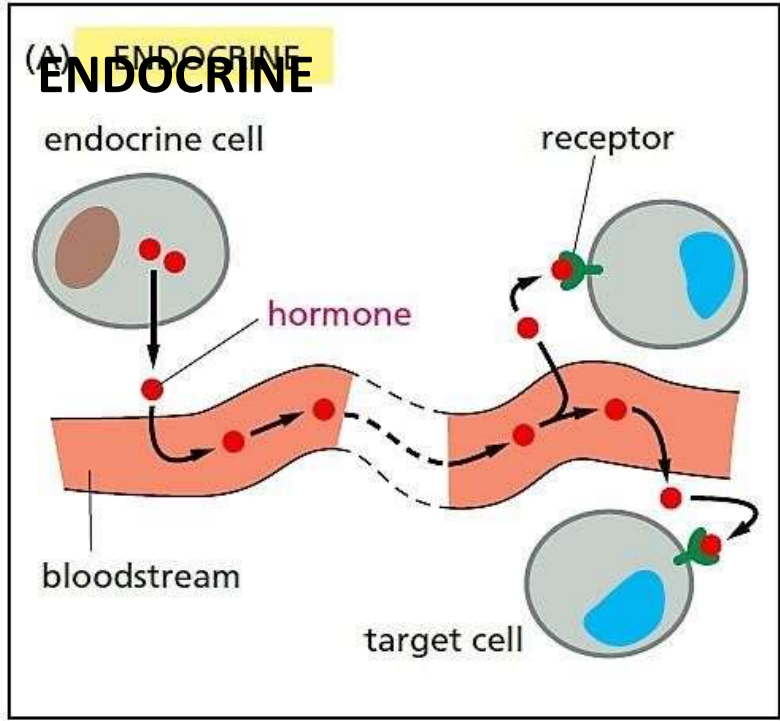


# **11. SYNAPTICKÁ SIGNALIZACE:**

**Synaptická signalizace:** synapse u nervových buněk  
neurotransmitery [FIG.] [FIG.]

# SYNAPTIC

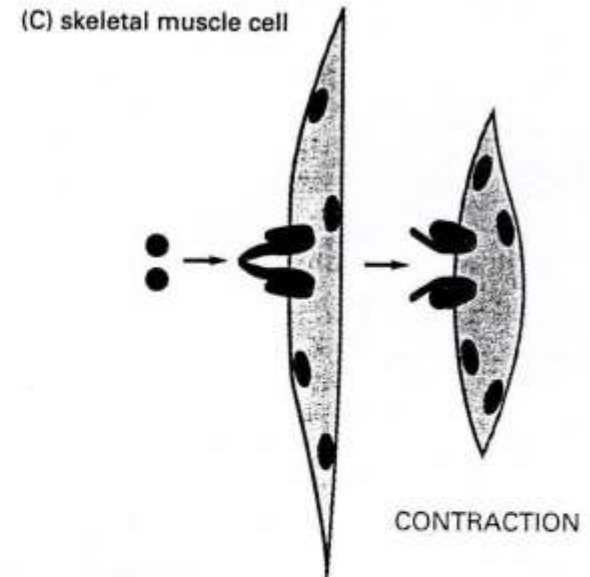
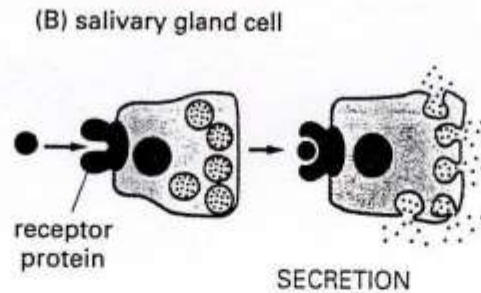
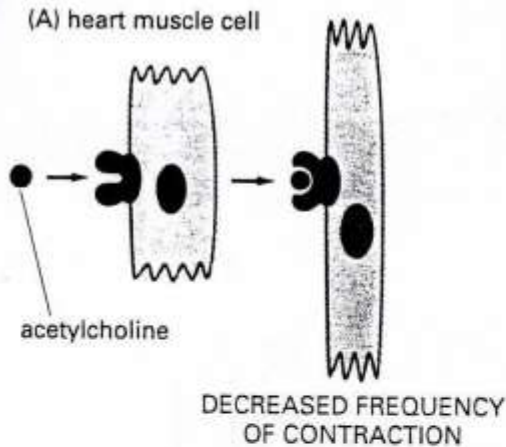




## **12. ODPOVĚĎ BUŇKY NA SIGNÁLY:**

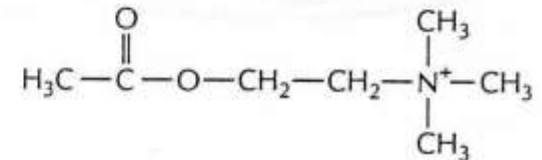
Rozdílné buňky odpovídají rozdílně na tentýž signál. [FIG.]

Každá buňka je naprogramovaná odpovídat specifickým způsobem na specifickou kombinaci signálů. [FIG.]



**Figure 15-5 The same signal molecule can induce different responses in different target cells.** Different cell types are specialized to respond to the neurotransmitter acetylcholine in different ways. In (A) and (B), the signal molecule binds to similar receptor proteins, but these activate different responses in cells specialized for different functions. In (C) the cell produces a different type of receptor protein for the same signal. As we shall see, the different types of receptors generate quite different intracellular signals, and thus enable the different types of muscle cells to react differently to acetylcholine. (D) Chemical structure of acetylcholine.

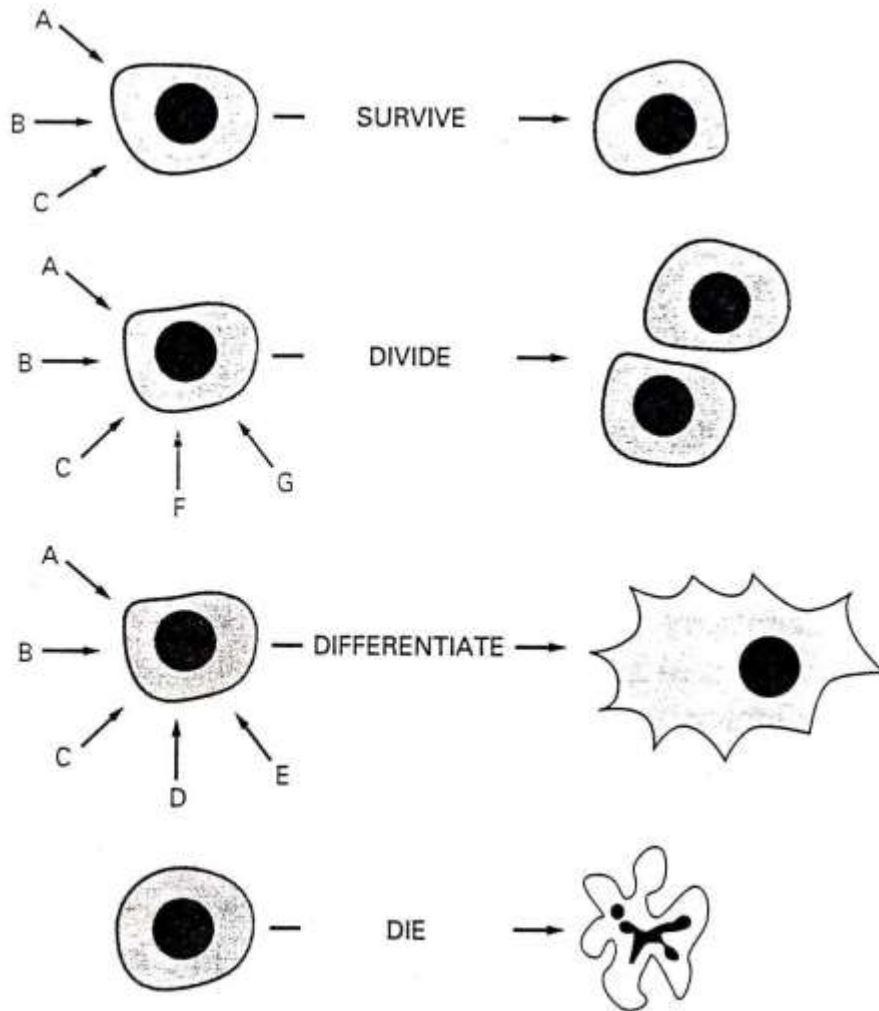
(D) acetylcholine



## 12. ODPOVĚĚ BUŇKY NA SIGNÁLY:

Rozdílné buňky odpovídají rozdílně na tentýž signál. [FIG.]

Každá buňka je naprogramovaná odpovídat specifickým způsobem na specifickou kombinaci signálů. [FIG.]



**Figure 15–6 An animal cell depends on multiple extracellular signals.** Each cell type displays a set of receptor proteins that enables it to respond to a corresponding set of signal molecules produced by other cells. These signal molecules work in combinations to regulate the behavior of the cell. As shown here, many cells require multiple signals (*green arrows*) to survive, additional signals (*red arrows*) to divide, and still other signals (*black arrows*) to differentiate. If deprived of appropriate signals, most cells undergo a form of cell suicide known as programmed cell death, or apoptosis (discussed in Chapter 18).

**LITERATURA:**

- Alberts B. et al.: Essential Cell Biology. Garland Science. New York and London, pp. 531-536, 2010.



Toto dílo podléhá licenci [Creative Commons licenci 4.0 Mezinárodní Licence](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).