



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



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

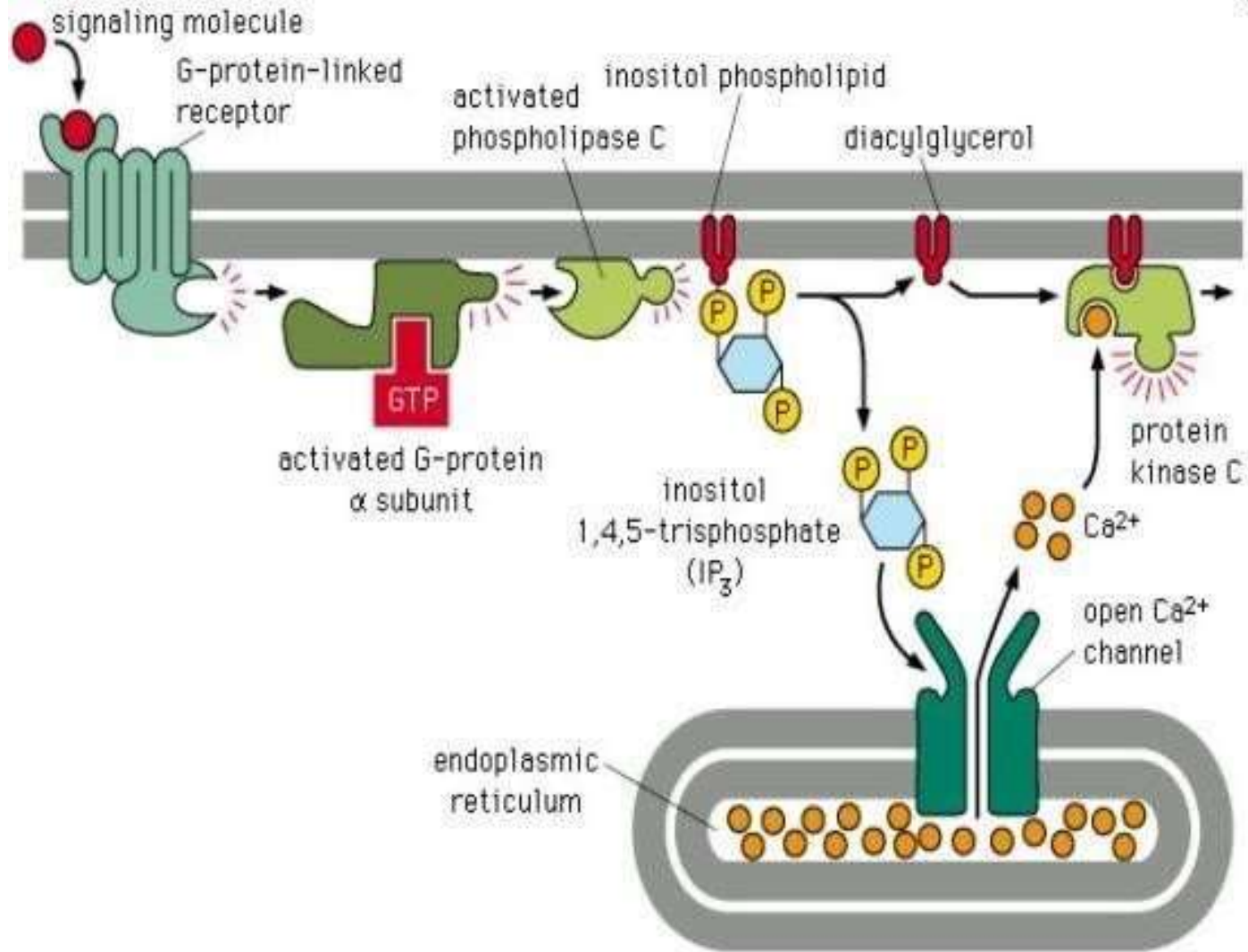
Autor: kolektiv autorů pod vedením prof. MUDr. Petra Zacha, CSc. z Ústavu Anatomie 3. LF
UK

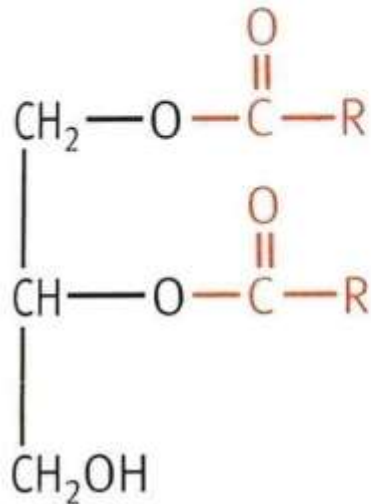
SIGNÁLNÍ DRÁHY I

VÝZNAM SIGNÁLNÍCH DRAH V MEDICÍNĚ

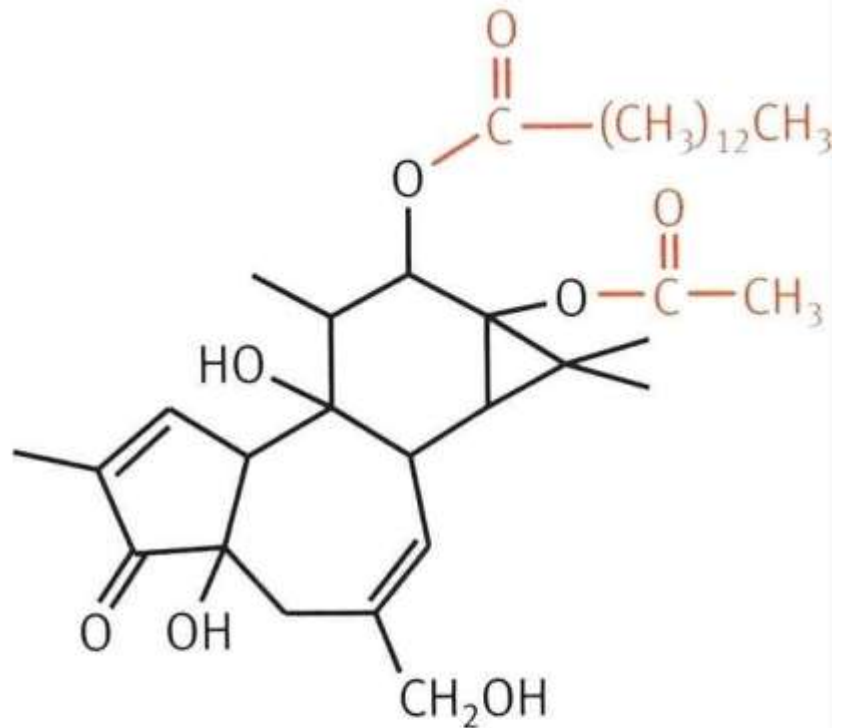
Příklad:

- Signální dráha: signální molekula → receptor spojený s G proteinem → aktivace fosfolipázy C → IP₃/DAG signalizace → aktivace PKC → fosforylace cílového proteinu
- Umělá aktivace PKC: forbolestery (látky rostlinného původu) jsou analogy DAG → u buněk in vitro experimentální navození (dočasné) stavu transformovaných buněk
→ působení in vivo vede ke vzniku nádorů





Diacylglycerol (DAG)
(R = fatty acid chain)



A phorbol ester

Fig. 27.23 Phorbol esters are analogues of diacylglycerol, the natural activator of protein kinase C.

SIGNÁLNÍ DRÁHY I:

1. Buněčné signální dráhy
2. NO signalizace
3. Funkce a význam NO signalizace
4. Signalizace hydrofóbních molekul
5. Funkce a význam signalizace hydrofóbních molekul
6. Synaptická signalizace
7. Funkce a význam synaptické signalizace
8. IP₃/DAG signalizace
9. Funkce a význam IP₃/DAG signalizace

1. BUNĚČNÉ SIGNÁLNÍ DRÁHY:

Signální dráha: přenos signálu od prvotního signálu (signální molekula) k jeho realizaci v buňce (fyziologická odpověď)

Stejný signál (signální molekula) → různé odpovědi v různých typech buněk (různé fyziologické schopnosti buňky, použití různých signálních drah) [FIG.]

Propojení signálních drah → signální síť [FIG.]

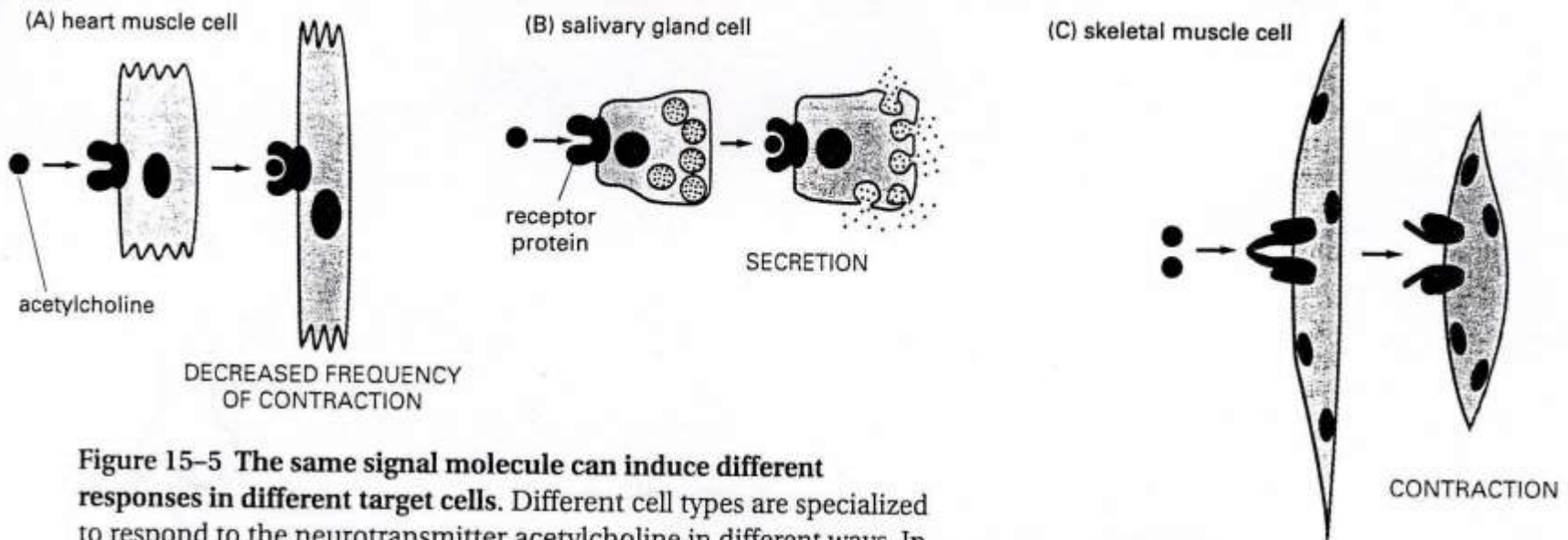
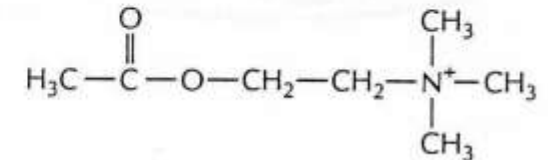


Figure 15-5 The same signal molecule can induce different responses in different target cells. Different cell types are specialized to respond to the neurotransmitter acetylcholine in different ways. In (A) and (B), the signal molecule binds to similar receptor proteins, but these activate different 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



1. BUNĚČNÉ SIGNÁLNÍ DRÁHY:

Signální dráha: přenos signálu od prvotního signálu (signální molekula) k jeho realizaci v buňce (fyziologická odpověď)

Stejný signál (signální molekula) → různé odpovědi v různých typech buněk (různé fyziologické schopnosti buňky, použití různých signálních drah) [FIG.]

Propojení signálních drah → signální síť [FIG.]

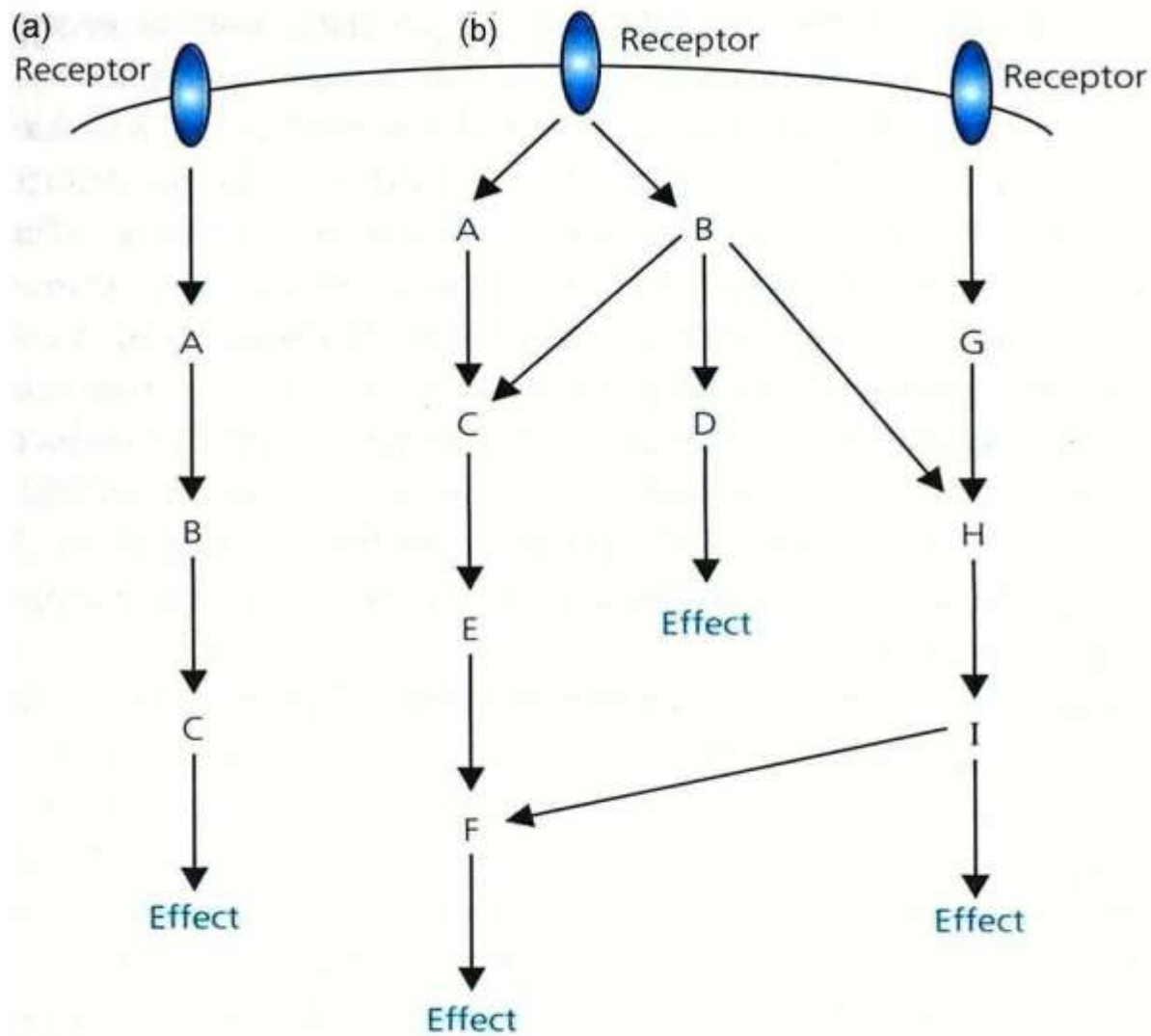


Fig. 1.8 Cell signalling cascades can be viewed as simple pathways, or a more complex web of events. (a) The receptor invokes a response down a single simple pathway leading to an effect. (b) The activation of one receptor may lead to the involvement of components in more than one pathway, and even modulate the pathway leading from another receptor, and there might be several final effects.

2. NO SIGNALIZACE:

Oxid dusnatý (NO): NO syntáza katalyzuje produkci NO deaminací argininu (arginin → citrulin + NO) [FIG.]

- NO



- difúze do buněk hladkých svalů cév



- guanylát cykláza (aktivace)



- cGMP (produkce z GTP)



- PKG (aktivace)



- komplex aktin-myosin (inhibice) → relaxace svalových buněk → vazodilatace [FIG.] [FIG.]

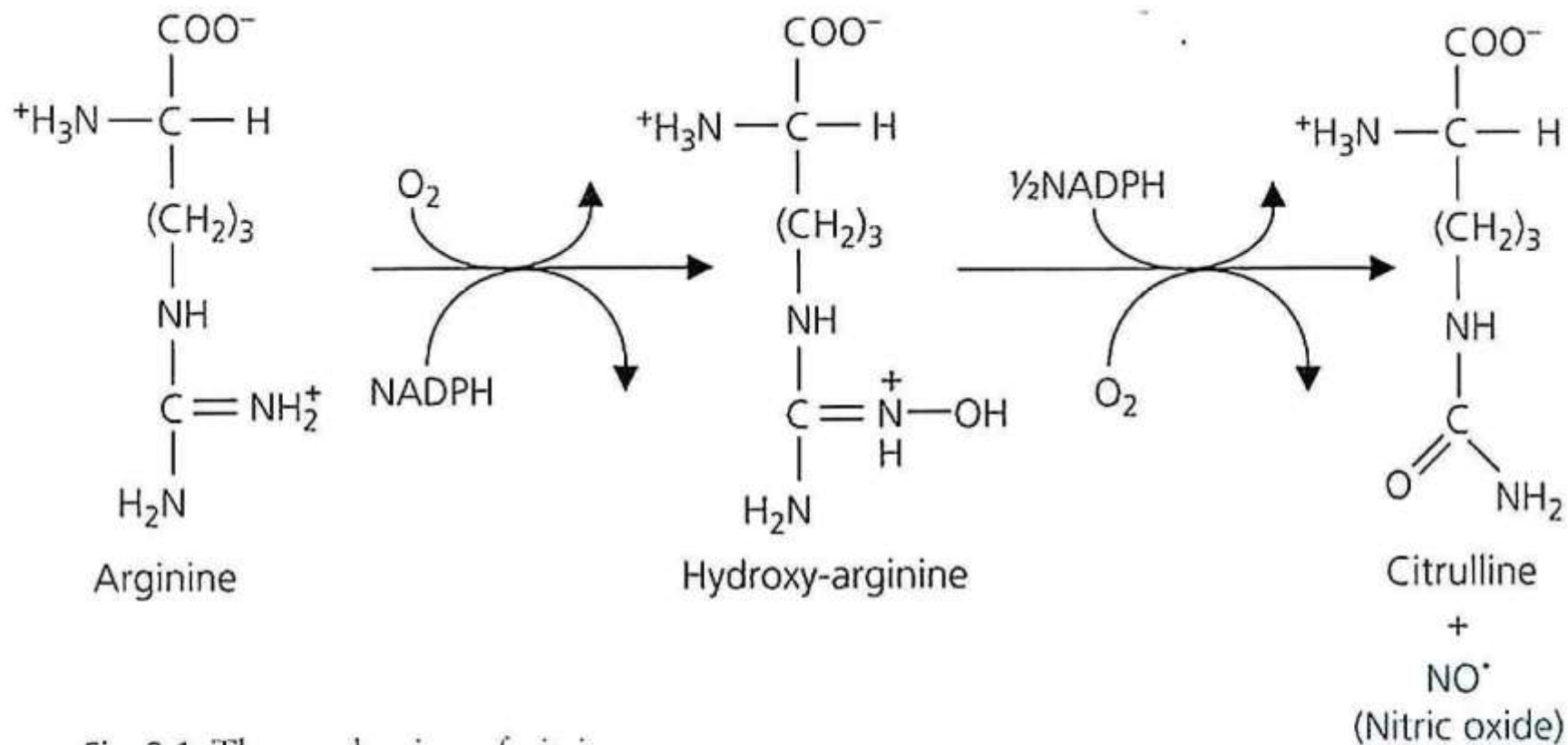


Fig. 8.1 The production of nitric oxide from arginine as catalysed by nitric oxide synthase. NADPH, nicotiamide adenine dinucleotide phosphate (reduced).

2. NO SIGNALIZACE:

Oxid dusnatý (NO): NO syntáza katalyzuje produkci NO deaminací argininu (arginin → citrulin + NO) [FIG.]

- NO



- difúze do buněk hladkých svalů cév



- guanylát cykláza (aktivace)



- cGMP (produkce z GTP)



- PKG (aktivace)



- komplex aktin-myosin (inhibice) → relaxace svalových buněk → vazodilatace [FIG.] [FIG.]

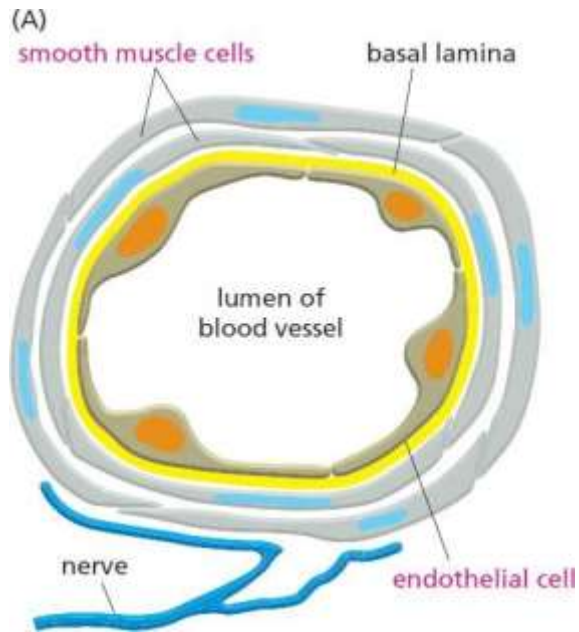
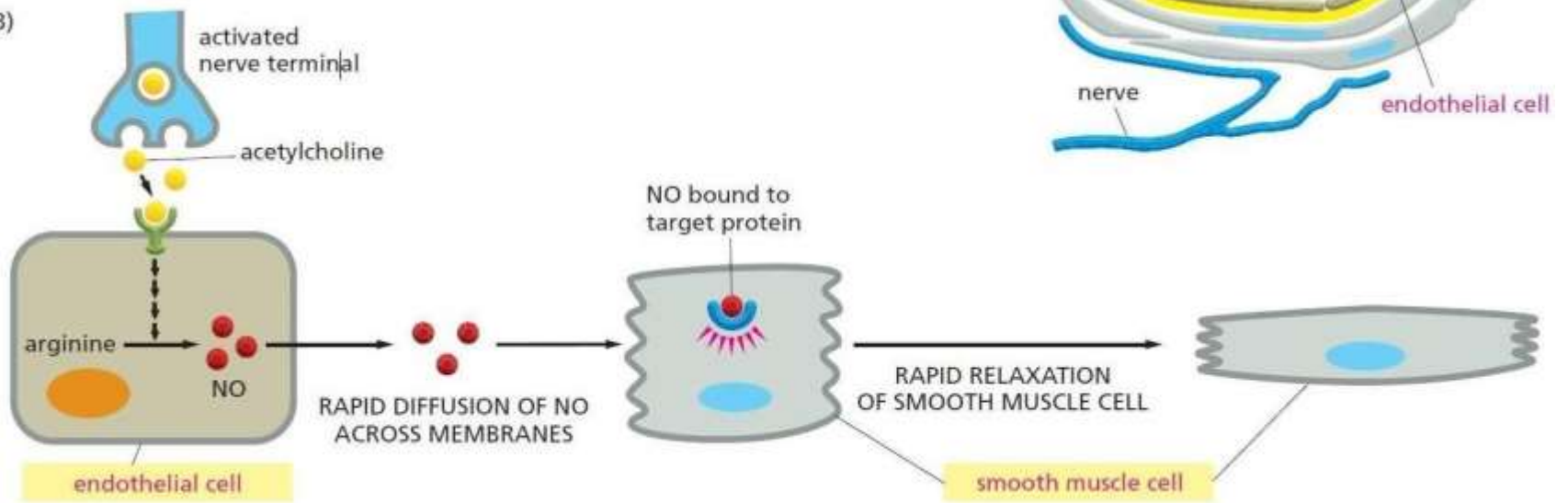
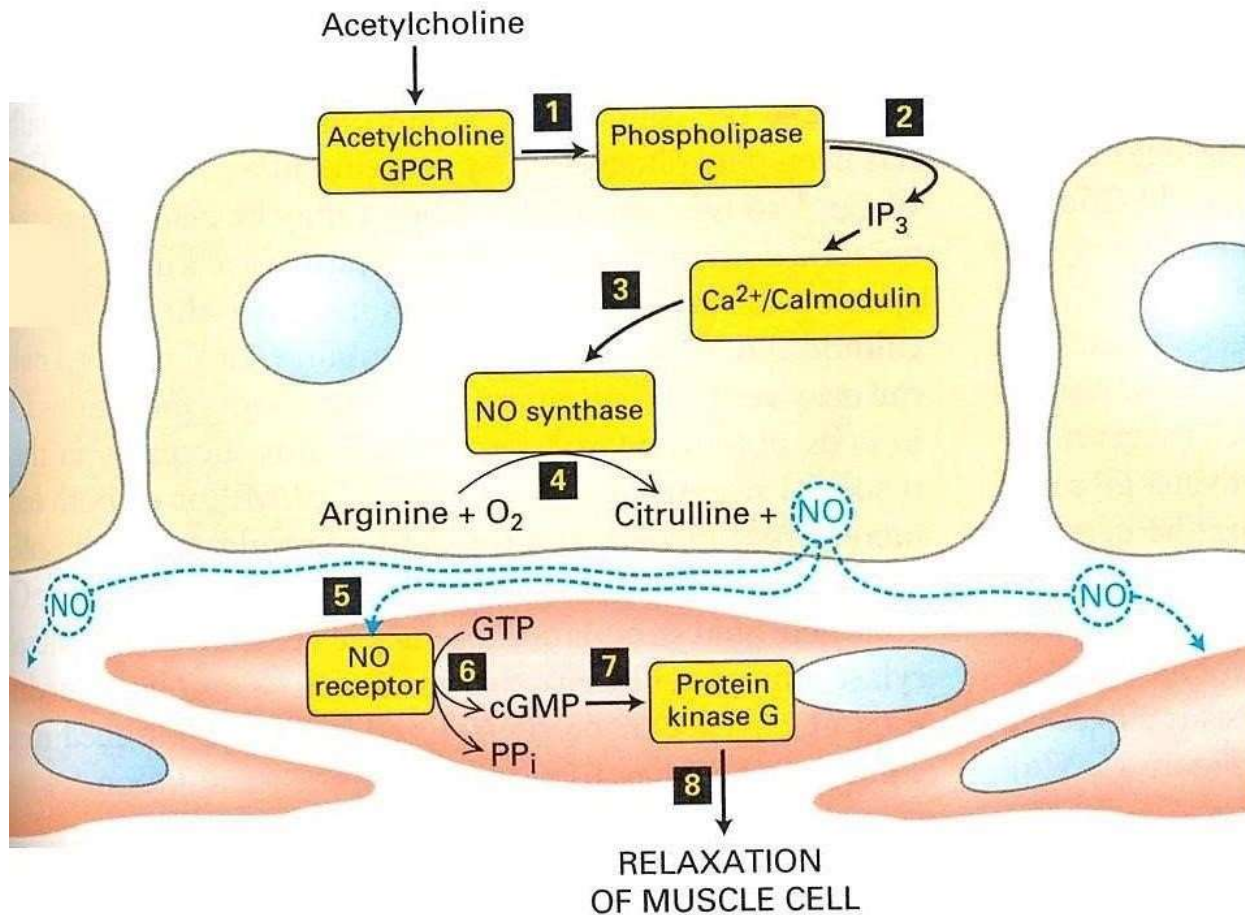


Figure 16–11 Nitric oxide (NO) triggers smooth muscle relaxation in a blood-vessel wall. (A) The drawing shows a nerve contacting a blood vessel. (B) Sequence of events leading to dilation of the blood vessel. Acetylcholine is released by nerve terminals in the blood-vessel wall. It then diffuses past the smooth muscle cells and through the basal lamina (not shown) to reach acetylcholine receptors on the surface of the endothelial cells lining the blood vessel. There it stimulates the endothelial cells to make and release NO. NO diffuses out of the endothelial cells and into adjacent smooth muscle cells, where it regulates the activity of specific proteins, causing muscle cells to relax. (C) One target protein that can be activated by NO is guanylyl cyclase. The activated cyclase catalyzes the production of cGMP from GTP. Note that NO gas is highly toxic when inhaled and should not be confused with nitrous oxide (N₂O), also known as laughing gas.

(B)





◀ **FIGURE 15-31 The nitric oxide (NO)/cGMP pathway and the relaxation of arterial smooth muscle.** Nitric oxide is synthesized in endothelial cells in response to acetylcholine and the subsequent elevation in cytosolic Ca²⁺ (**1–4**). NO diffuses locally through tissues and activates an intracellular NO receptor with guanylyl cyclase activity in nearby smooth muscle cells (**5**). The resulting rise in cGMP activates protein kinase G (**6** and **7**), leading to relaxation of the muscle and thus vasodilation (**8**). The cell-surface receptor for atrial natriuretic factor (ANF) also has intrinsic guanylyl cyclase activity (not shown); stimulation of this receptor on smooth muscle cells also leads to increased cGMP and subsequent muscle relaxation. PP_i = pyrophosphate.

3. FUNKCE A VÝZNAM NO SIGNALIZACE:

Funkce NO signalizace: regulace vazodilatace (srdeční sval ad.)

Regulace NO signalizace: nitroglycerin inhibitory cGMP
fosfodiesterázy (viagra)

Produkce NO aktivovanými makrofágy při zabíjení invadujících mikroorganismů.

4. SIGNALIZACE HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

Hydrofóbní signální molekuly:

- **Steroidní hormony** (kortisol, aldosteron, testosteron, estradiol, progesteron) [FIG.]

- **Thyroidní hormony** (thyroxin)
- **Retinoidy** (kyselina retinová)
- **Vitamin D** (vitamin D3) [FIG.]

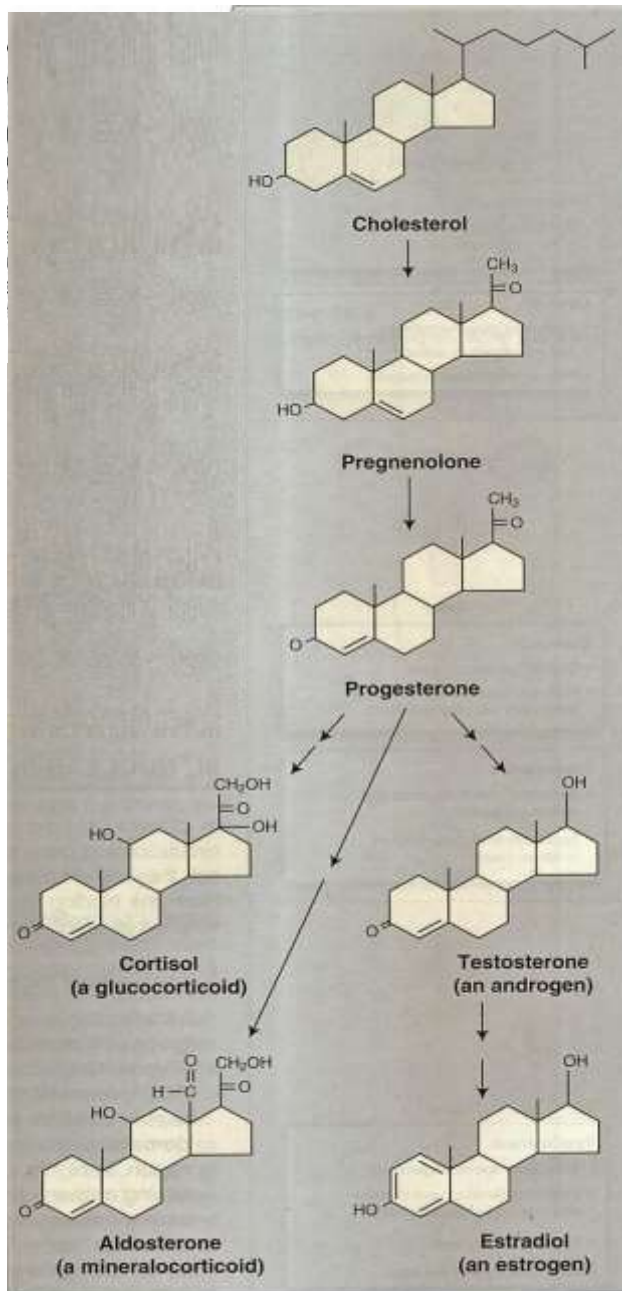


Figure 19.3

Key steroid hormones produced from cholesterol.

4. SIGNALIZACE HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

Hydrofóbní signální molekuly:

- **Steroidní hormony** (kortisol, aldosteron, testosteron, estradiol, progesteron) [FIG.]
- **Thyroidní hormony** (thyroxin)
- **Retinoidy** (kyselina retinová)
- **Vitamin D** (vitamin D3) [FIG.]

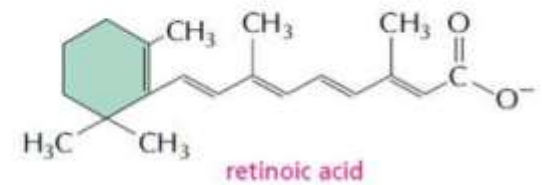
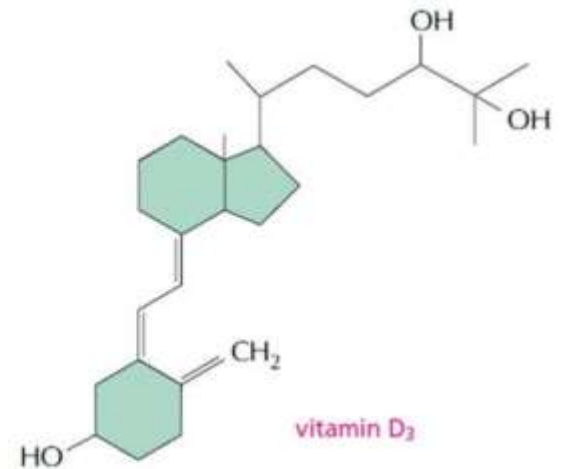
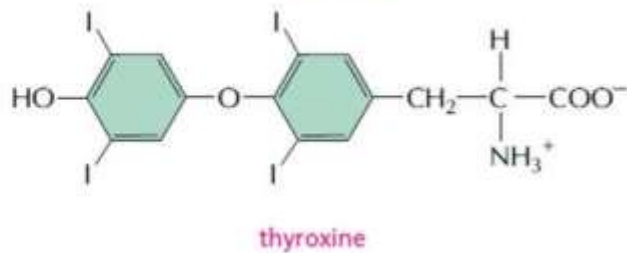
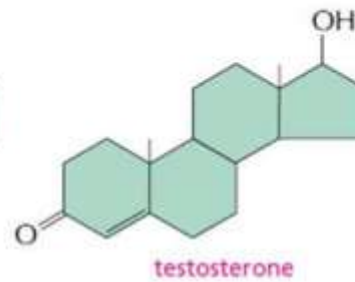
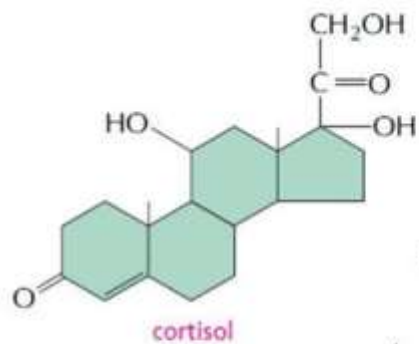


Figure 15–13 Some nongaseous signal molecules that bind to intracellular receptors. Note that all of them are small and hydrophobic. The active, hydroxylated form of vitamin D₃ is shown. Estradiol and testosterone are steroid sex hormones.

Příklad signalizace hydrofóbních molekul:

Stimulace glukoneogeneze kortisolem (játra):

- kortisol

↓

- difúze do jaterních buněk

↓

- intracelulární receptor pro kortisol (vazba) ↓
- translokace komplexu kortisol/receptor do jádra ↓
- regulační oblast odpovídajících cílových genů (vazba) →
transkripce → exprese příslušných proteinů (enzymy) →
glukoneogeneze

[FIG.] [FIG.]

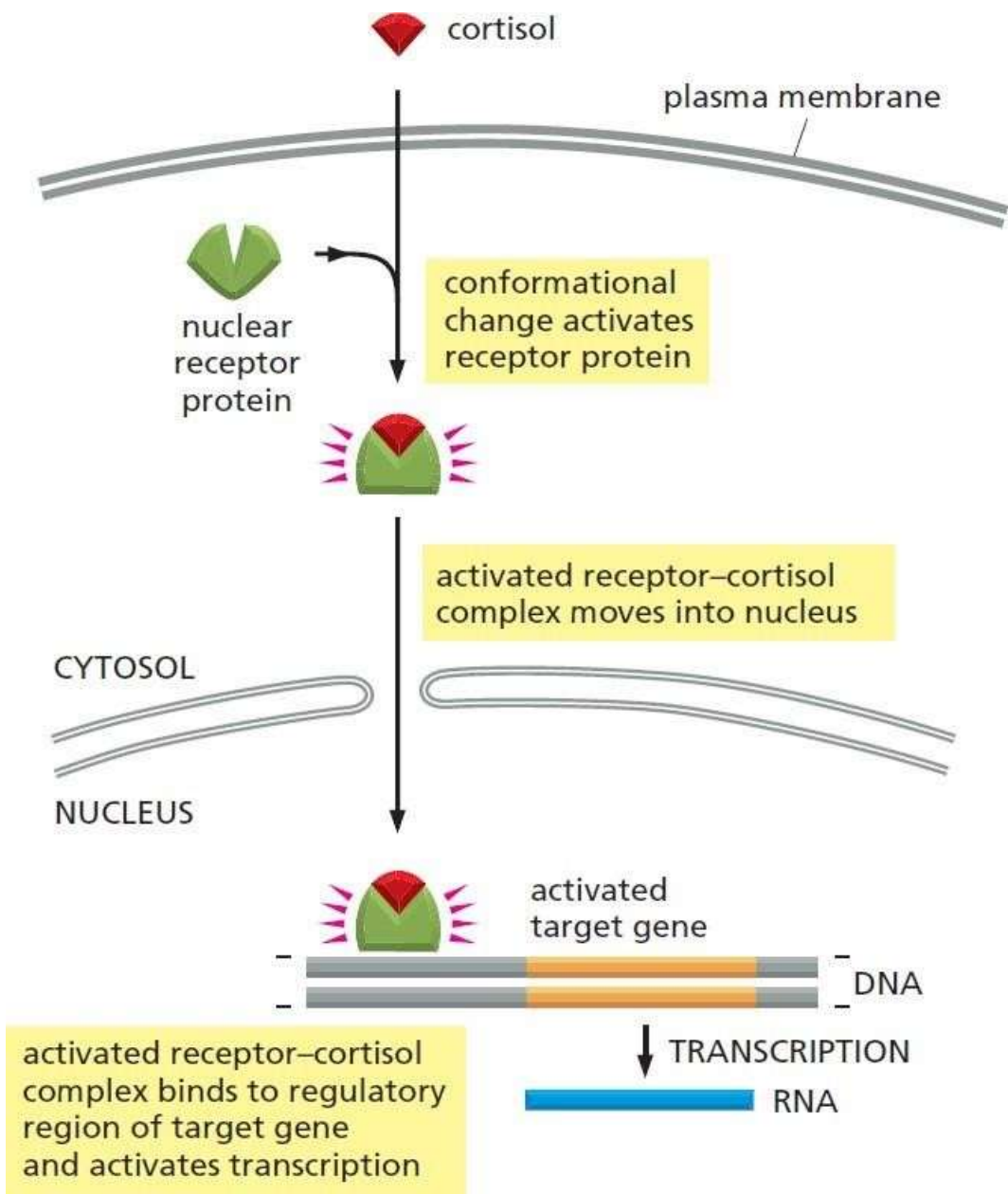
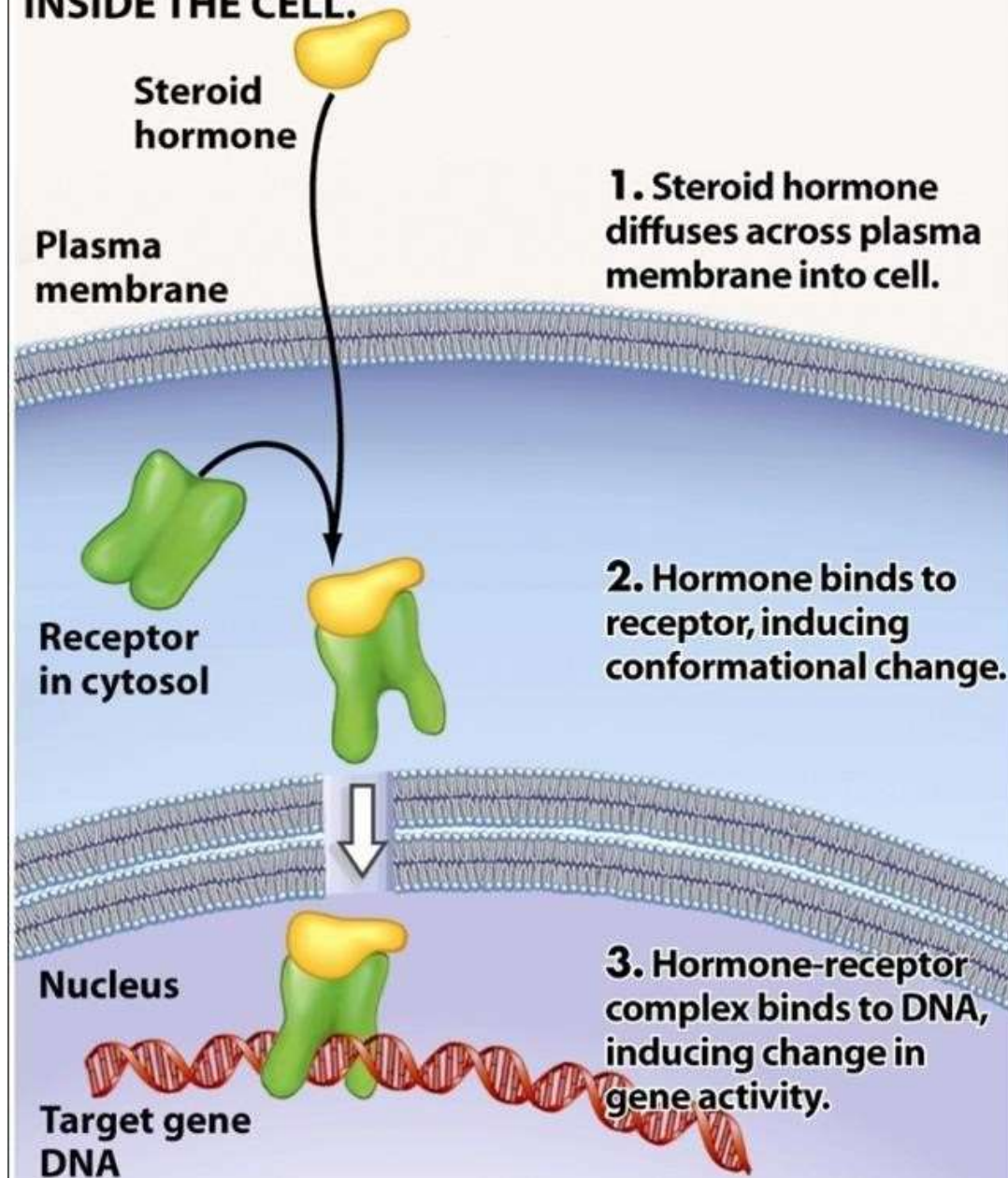


Figure 16-10

The steroid hormone cortisol acts by activating a transcription regulator.

STEROID HORMONES BIND TO SIGNAL RECEPTORS INSIDE THE CELL.

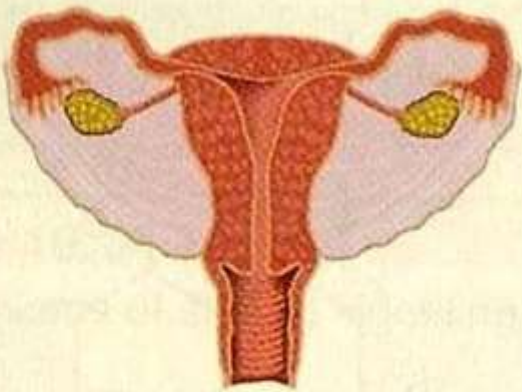


5. FUNKCE A VÝZNAM SIGNALIZACE HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

Funkce signalizace hydrofóbních molekul:

- **Signalizace hormonů kůry nadledvin:** glukokortikoidy (kortisol: stimulace glukoneogeneze)
mineralokortikoidy
(aldosteron: regulace hladiny iontů)
- **Signalizace pohlavních hormonů:** testosteron (varlata), estradiol (ovaria), progesteron (ovaria)
[FIG.]
- **Signalizace hormonů štítné žlázy:** thyroxin (T4) & trijodthyronin (T3): regulace metabolismu

- **Signalizace retinoidů:** kyselina retinová: regulace embryonálního vývoje (morfogen)



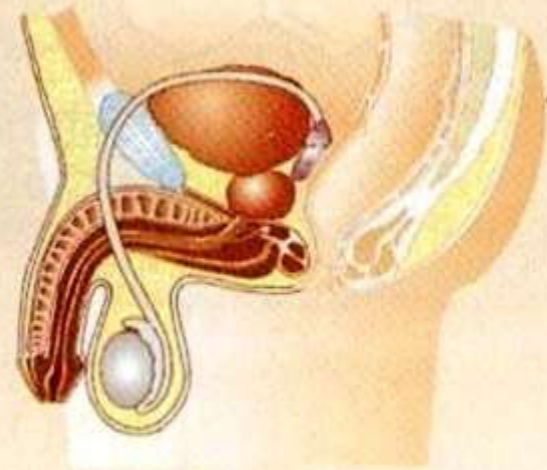
Ovary

Estrogens

- Control menstrual cycle.
- Promote development of female secondary sex characteristics

Progesterone

- Secretory phase of uterus and mammary glands.
- Implantation and maturation of fertilized ovum.



Testes

Testosterone

- Stimulates spermatogenesis.
- Promotes development of male secondary sex characteristics.
- Promotes anabolism.
- Masculinization of the fetus.

5. FUNKCE A VÝZNAM SIGNALIZACE HYDROFÓBNÍCH MOLEKUL:

Funkce signalizace hydrofóbních molekul:

- **Signalizace hormonů kůry nadledvin:** glukokortikoidy (kortisol: stimulace glukoneogeneze)
mineralokortikoidy
(aldosteron: regulace hladiny iontů)
- **Signalizace pohlavních hormonů:** testosteron (varlata), estradiol (ovaria), progesteron (ovaria)
[FIG.]
- **Signalizace hormonů štítné žlázy:** thyroxin (T4) & trijodthyronin (T3): regulace metabolismu

- **Signalizace retinoidů:** kyselina retinová: regulace embryonálního vývoje (morfogen)

6. SYNAPTICKÁ SIGNALIZACE:

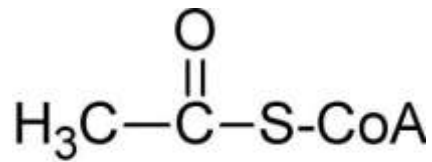
Přenos signálu mezi dvěma neurony nebo neuronem a jinou cílovou buňkou (svalová buňka): zprostředkovávají **neurotransmitery**.

Chemická povaha neurotransmiterů: aminokyseliny, aminy ad.
Exitační a inhibiční neurotransmitery

Neurotransmitery:

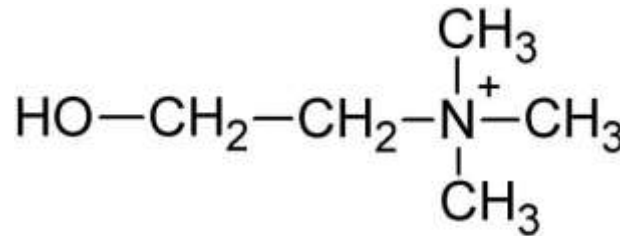
- **Acetylcholin** (derivát cholinu) [FIG.]
- **GABA** (γ -aminobutyric acid) (aminokyselina)
- **Dopamin** (derivát tyrosinu: katecholamin)

- **Serotonin** (derivát tryptofanu) [FIG.]

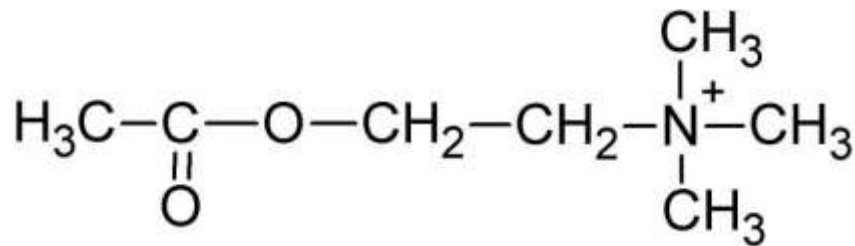


acetyl-CoA

choline



choline



acetylcholin
acetylcholine

6. SYNAPTICKÁ SIGNALIZACE:

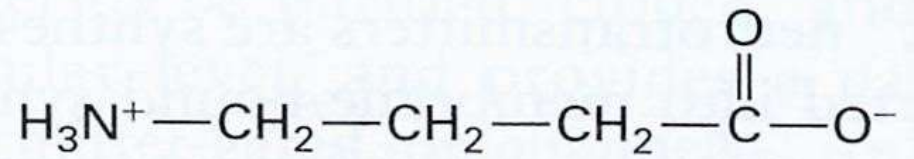
Přenos signálu mezi dvěma neurony nebo neuronem a jinou cílovou buňkou (svalová buňka): zprostředkovávají **neurotransmitery**.

Chemická povaha neurotransmiterů: aminokyseliny, aminy ad.

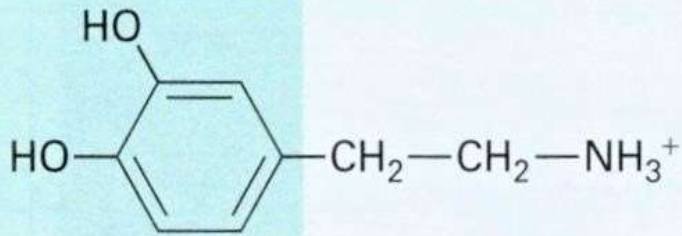
Exitační a inhibiční neurotransmitery

Neurotransmitery:

- **Acetylcholin** (derivát cholinu) [FIG.]
- **GABA** (γ -aminobutyric acid) (aminokyselina)
- **Dopamin** (derivát tyrosinu: katecholamin)
- **Serotonin** (derivát tryptofanu) [FIG.]

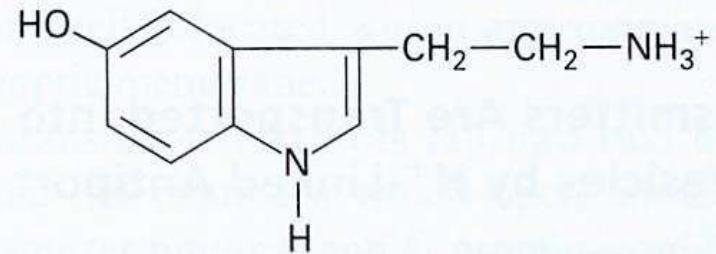


γ -Aminobutyric acid, or GABA
(derived from glutamate)



Dopamine

(derived from tyrosine)



Serotonin, or 5-hydroxytryptamine

(derived from tryptophan)

Příklad synaptické signalizace:

Přenos signálu mezi dvěma neurony acetylcholinem:

- acetylcholin
↓
- Na^+/K^+ kanál v plazmatické membráně (vazba → otevření)
↓
- Vstup Na^+ do buňky → změna membránového potenciálu: depolarizace membránového potenciálu (akční potenciál) → elektrický signál [FIG.] [FIG.] [FIG.]

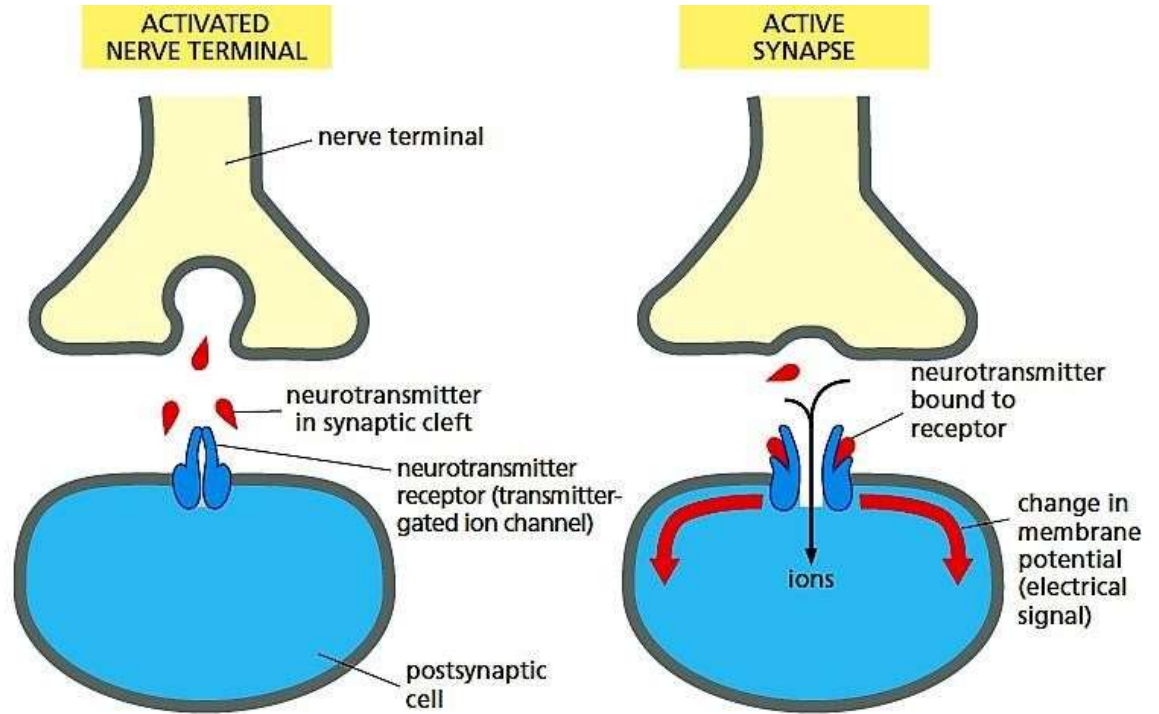


Figure 12–42 A chemical signal is converted into an electrical signal by transmitter-gated ion channels at a synapse. The released neurotransmitter binds to and opens the transmitter-gated ion channels in the plasma membrane of the postsynaptic cell. The resulting ion flows alter the membrane potential of the postsynaptic cell, thereby converting the chemical signal back into an electrical one (Movie 12.9).

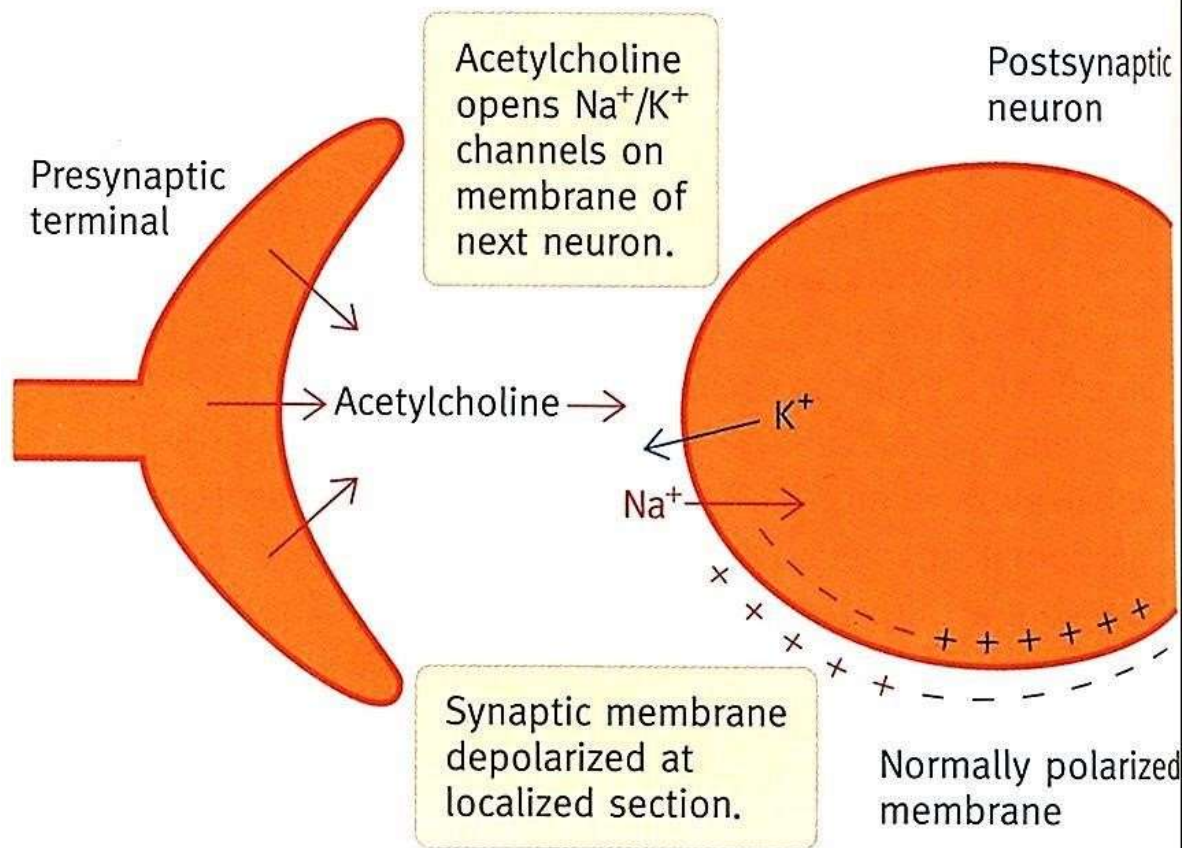
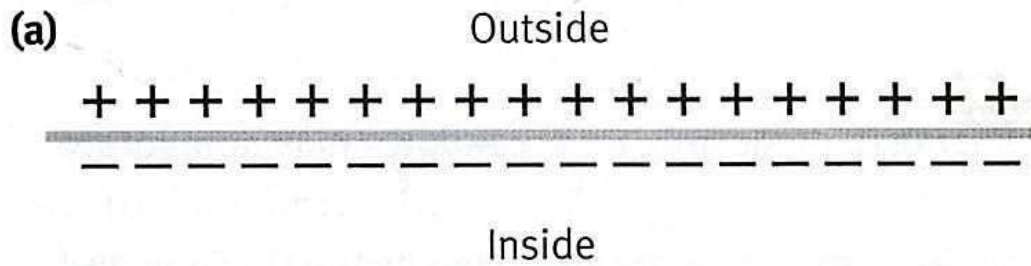
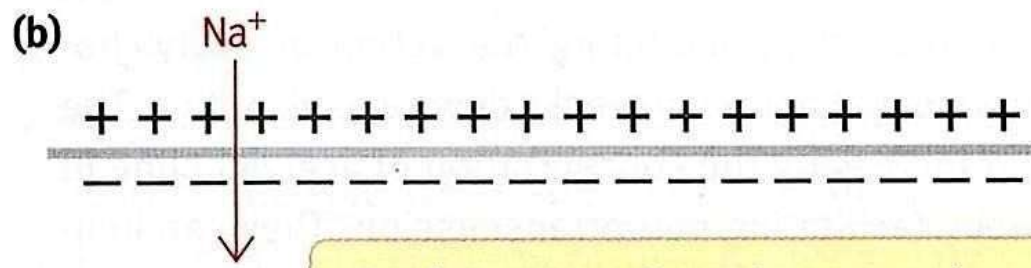


Fig. 7.22 Transmission of a nerve impulse across a nerve synapse. The presynaptic membrane liberates acetylcholine (or other neurotransmitter) on arrival of a nerve impulse. The acetylcholine binds to the receptors (the Na^+/K^+ -gated channels) on the postsynaptic membrane of the next neuron. The resultant channel opening causes an influx of Na^+ ions and a smaller efflux of K^+ ions. This causes a local depolarization of the postsynaptic membrane. This depolarization triggers the propagation of the nerve impulse along the axon of the neuron as described in the text.



A polarized membrane. The membrane potential is -60 mV.



If Na⁺ ions are allowed to enter the cell at a specific point the membrane at that localized section becomes depolarized. Opening of ion channels allows the further influx of Na⁺ ions.

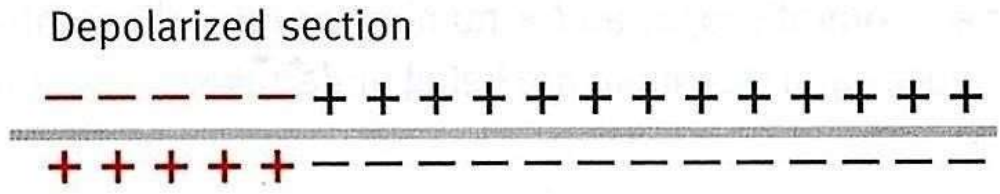


Fig. 7.21 Diagram to illustrate the meaning of the term 'polarized membrane' and its depolarization.

7. FUNKCE A VÝZNAM SYNAPTICKÉ SIGNALIZACE:

Funkce synaptické signalizace:

- **Signalizace acetylcholinu:** přímá interakce s iontovými kanály
centrální nervový systém, neuron- svalová buňka
- **Signalizace GABA:** přímá interakce s iontovými kanály centrální nervový systém
- **Signalizace dopaminu:** interakce s receptory asociovanými s G proteinem (→ otevření iontových kanálů) centrální nervový systém
- **Signalizace serotoninu:** interakce s receptory asociovanými s G proteinem
centrální nervový systém

Regulace synaptické signalizace: různá farmaka (např. tricyklická antidepresiva: ovlivňují signalizaci serotoninu)

8. IP₃/DAG SIGNALIZACE:

Signalizace od receptorů spojených s G proteinem

Aktivovaná fosfolipáza C (PLB- β , PLC- γ): PIP₂ \rightarrow IP₃ & DAG [FIG.]

- **IP₃**: uvolnění Ca²⁺ z ER
- **DAG**: aktivace protein kinázy C
- **Proteinkináza C (PKC)**: serin-threoninkináza
Ca²⁺ dependentní realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů

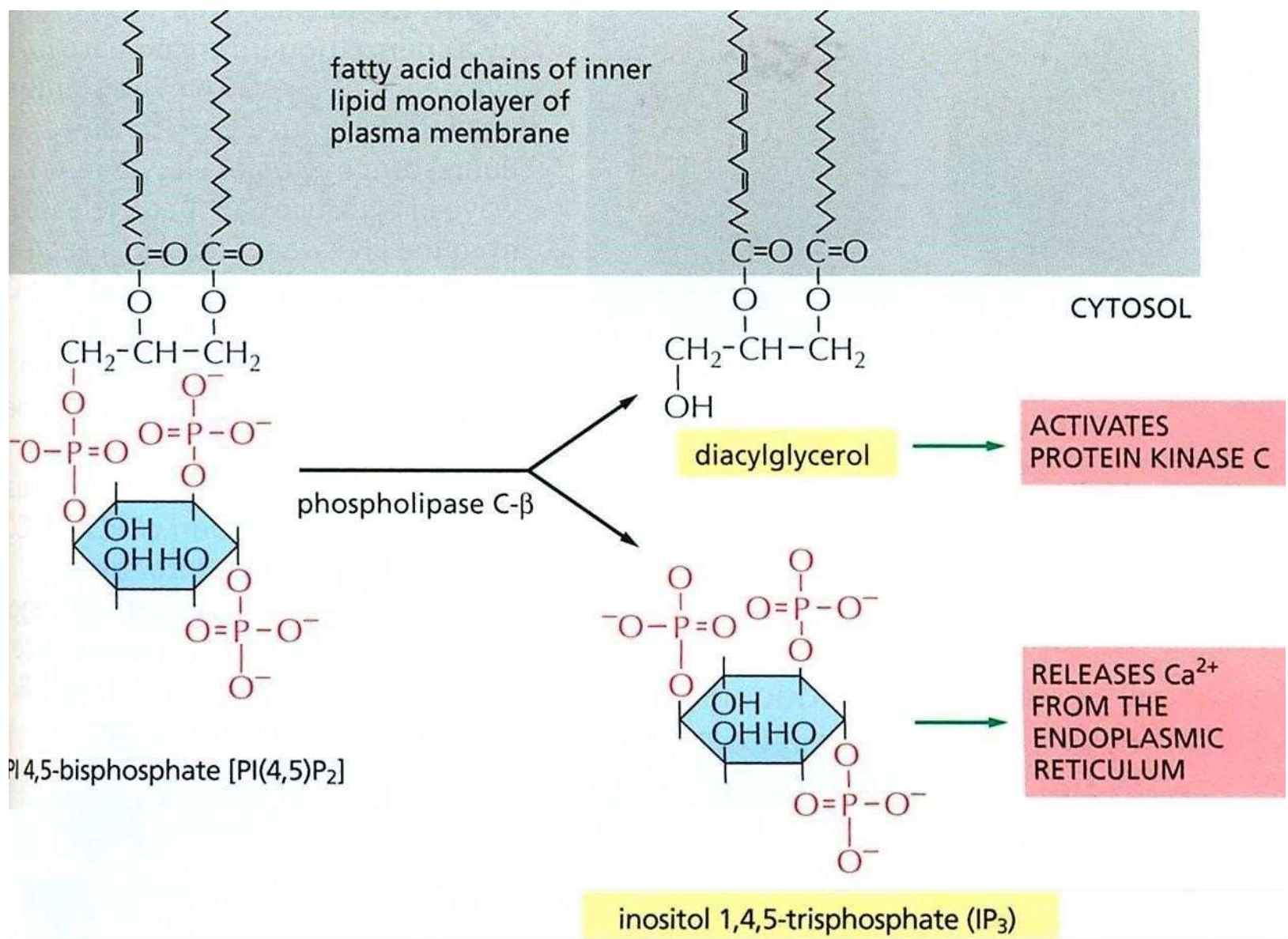


Figure 15-38 The hydrolysis of PI(4,5)P₂ by phospholipase C- β

8. IP₃/DAG SIGNALIZACE:

Signalizace od receptorů spojených s G proteinem

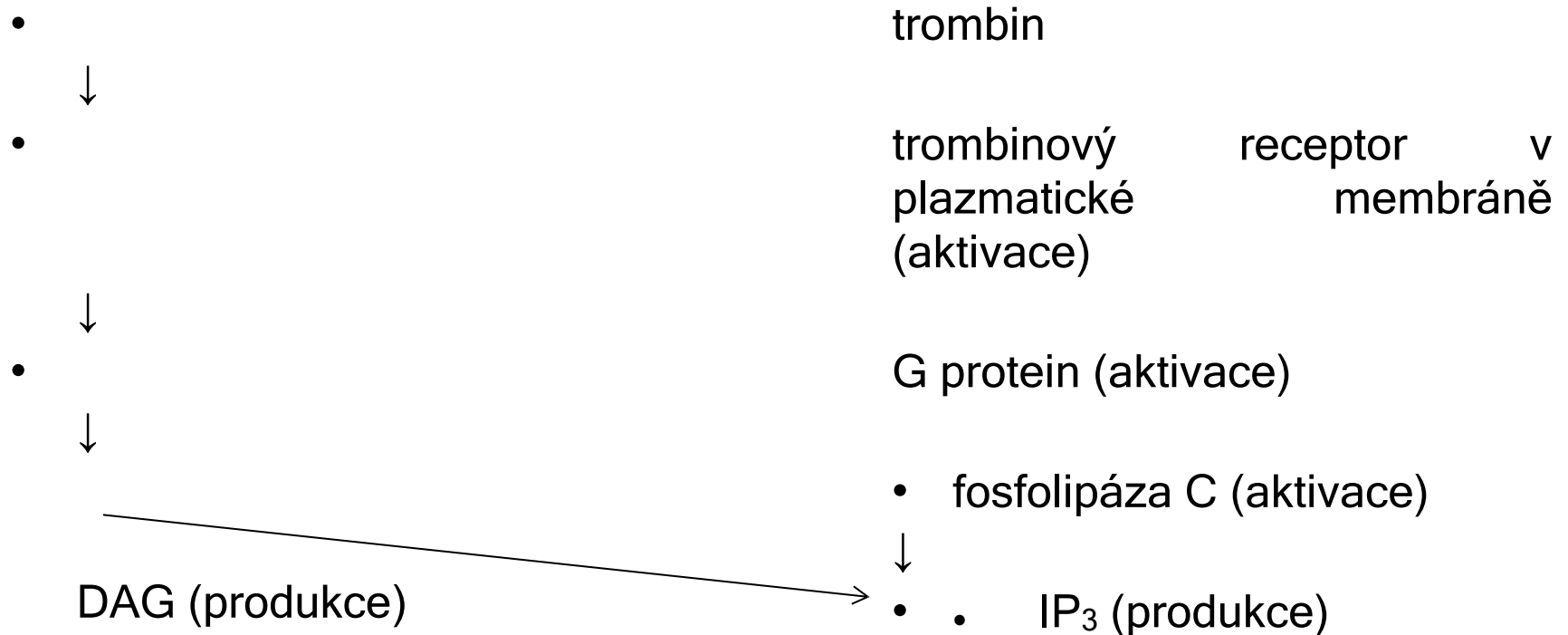
Aktivovaná fosfolipáza C (PLB- β , PLC- γ): PIP₂ \rightarrow IP₃ & DAG [FIG.]

- **IP₃:** uvolnění Ca²⁺ z ER
- **DAG:** aktivace protein kinázy C
- **Proteinkináza C (PKC):** serin-threoninkináza

Ca²⁺ dependentní realizace signálu na základě fosforylace cílových proteinů

Příklad IP3/DAG signalizace:

Stimulace agregace krevních destiček trombinem:





PKC (aktivace)



•



•

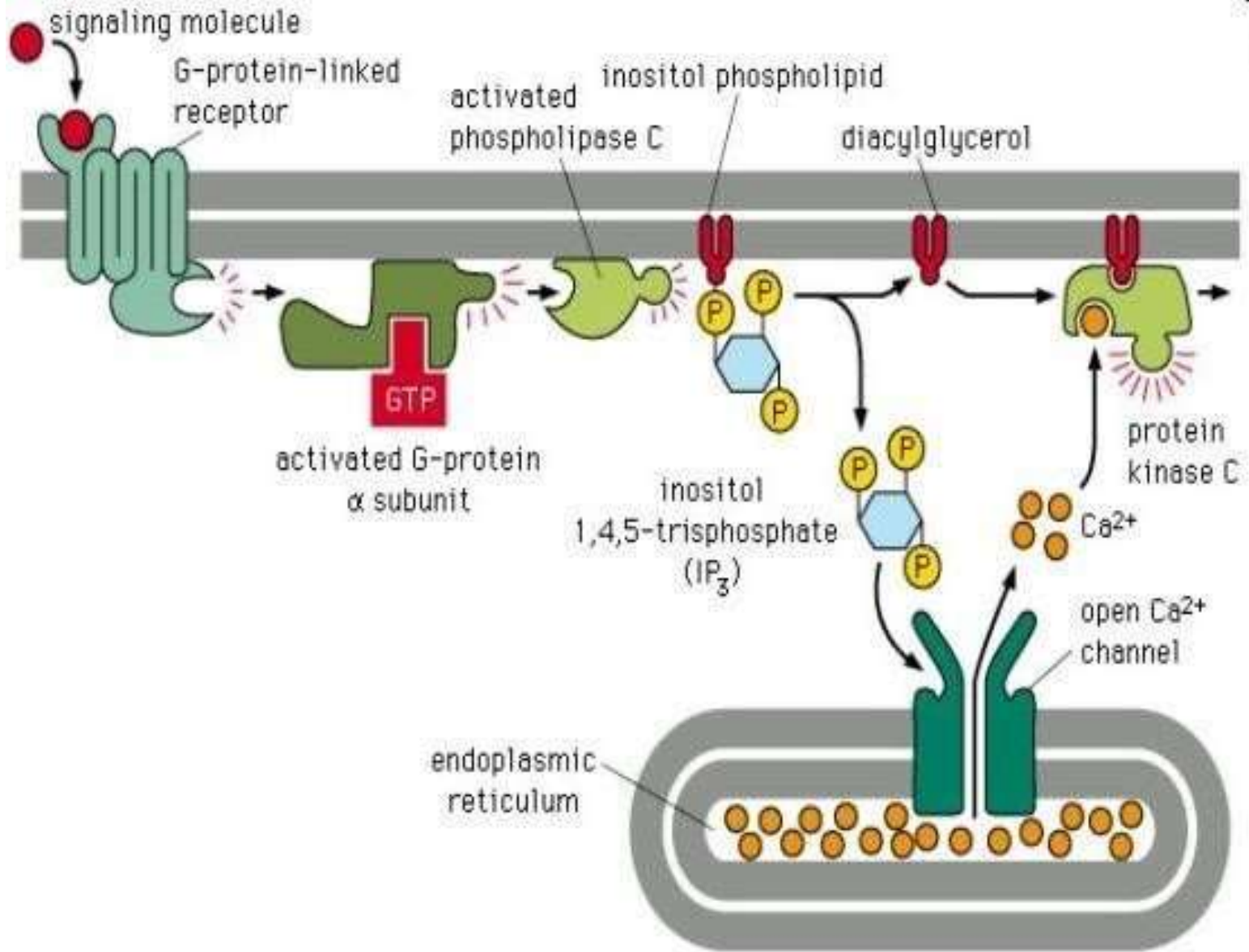


• • Ca²⁺ (uvolnění z ER)



PKC (funkční)

protein /M_r 47 000 (aktivace) →
uvolnění obsahu destičkových
granul → agregace [FIG.] [FIG.]



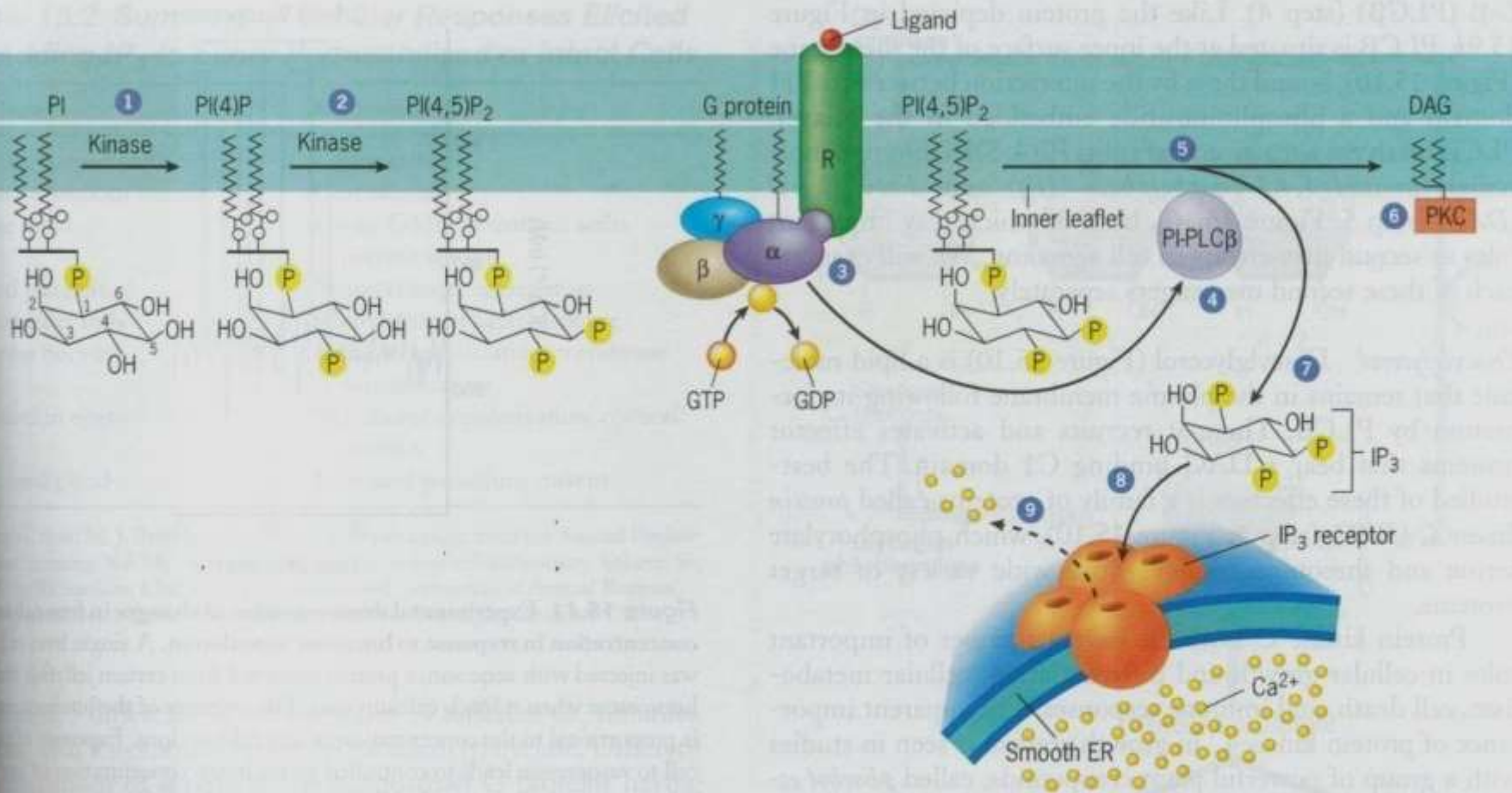


Figure 15.10 The generation of second messengers as a result of ligand-induced breakdown of phosphoinositides (PI) in the lipid bilayer. In steps 1 and 2, phosphate groups are added by lipid kinases to phosphatidylinositol (PI) to form PIP₂. When a stimulus is received by a receptor, the ligand-bound receptor activates a heterotrimeric G protein containing a G_{αq} subunit (step 3), which activates the enzyme PI-specific phospholipase C-β (step 4), which catalyzes the reaction in

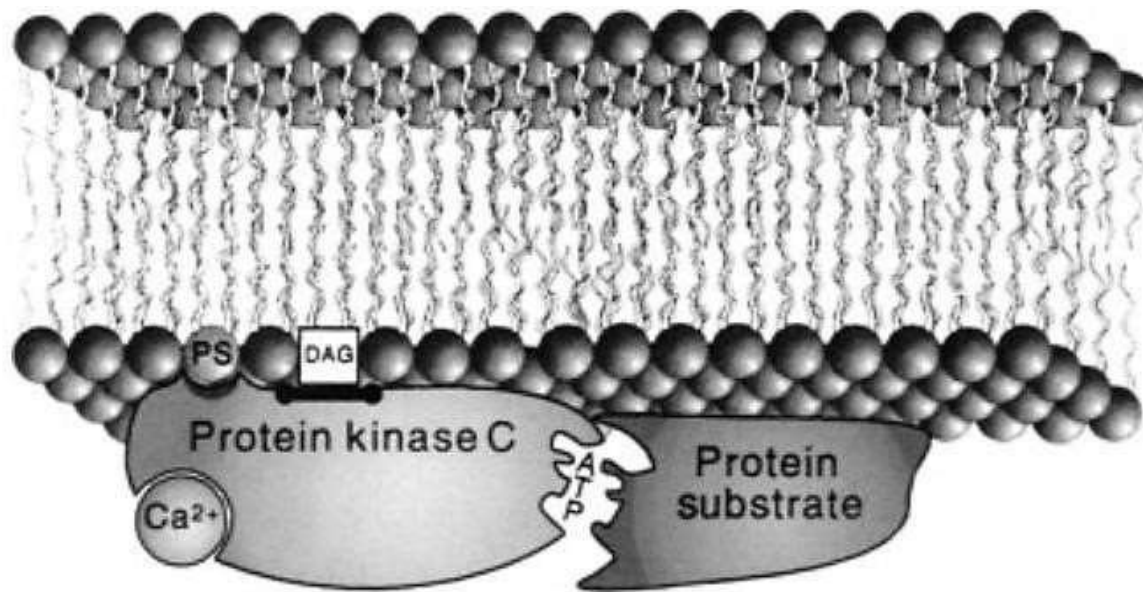
which PI(4, 5)P₂ is split into diacylglycerol (DAG) and inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) (step 5). DAG recruits the protein kinase PKC to the membrane and activates the enzyme (step 6). IP₃ diffuses into the cytosol (step 7), where it binds to an IP₃ receptor and Ca²⁺ channel in the membrane of the SER (step 8). Binding of IP₃ to its receptor causes release of calcium ions into the cytosol (step 9).

9. FUNKCE A VÝZNAM IP₃/DAG SIGNALIZACE:

Aktivovaná PKC → fosforylace cílových proteinů

Cílové proteiny PKC:

- Membránové receptory: EGFR („receptor desensitization“)
- Další membránové proteiny: Ca²⁺ - ATPáza (aktivace)
- Kinázy signálních drah: Raf kináza (napojení na Ras/MAPK signální dráhu)
- Ostatní proteiny: protein/M_r 47000 (agregace krevních destiček)
[FIG.]



[Sign in to download full-size image](#)

FIGURE 7.10. Regulation of protein kinase C. Elevations in intracellular Ca^{2+} cause translocation of PKC to the plasma membrane where phosphatidylserine (PS) and diacylglycerol (DAG) further activate the enzyme.

Funkce IP₃/DAG signalizace: regulace různých procesů v různých typech buněk

Příklady IP₃/DAG signalizace:

- Acetylcholin/buňky hladkých svalů: kontrakce
- Vasopresin/jaterní buňky: glykogenolýza
- Trombin/krevní destičky: agregace krevních destiček

Regulace IP₃/DAG signalizace: forfolestery (analogy DAG)

LITERATURA:

- Alberts B. et al.: Essential Cell Biology. Garland Science, New York and London, pp. 548-567, 2010.



Toto dílo podléhá licenci [Creative Commons licenci 4.0 Mezinárodní Licence](#).