

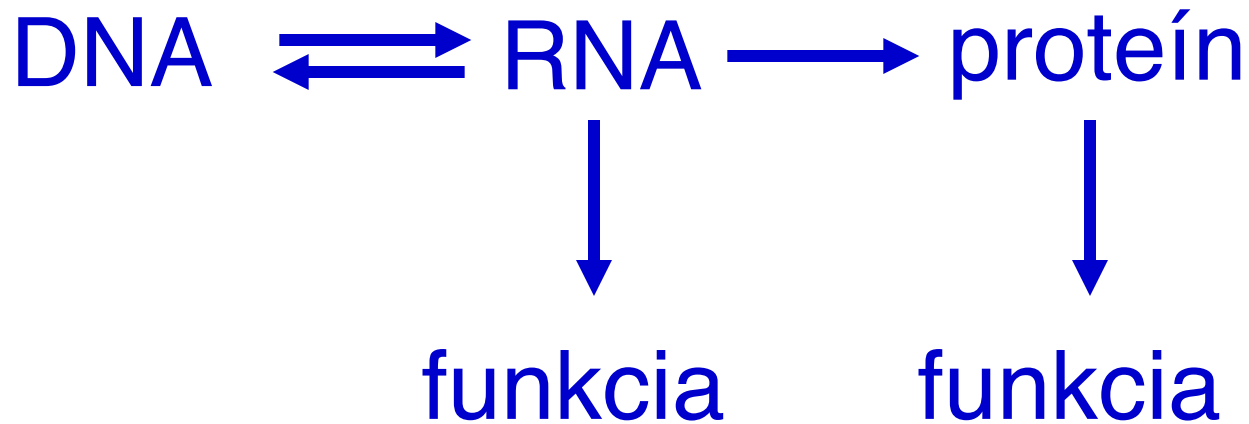
# Bunková signalizácia

28.11.2019; Ľ. Tomáška, Katedra genetiky

Campbell, N.A., Reece, J.B. (2006). Biologie.  
Computer press a.s., str. 197-214.

<http://www.biocenter.sk/lt.html>  
linka „Teaching“

Centrálne dogma molekulárnej biológie hovorí o smere prenosu genetickej informácie

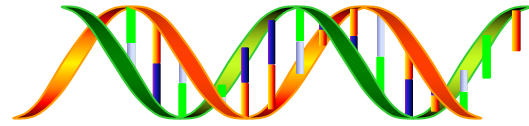


Ako je genetická informácia interpretovaná bunkami závisí aj od toho, akým signálom sú vystavené.

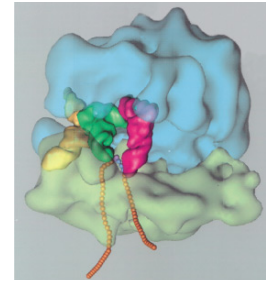
# Metaforou centrálnej dogmy je dekodovanie digitálneho záznamu



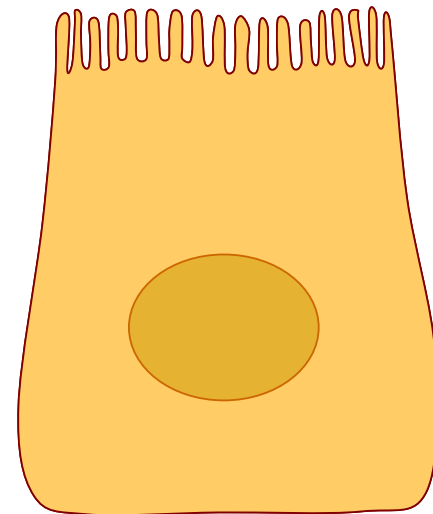
Kódovaná  
inštrukcia



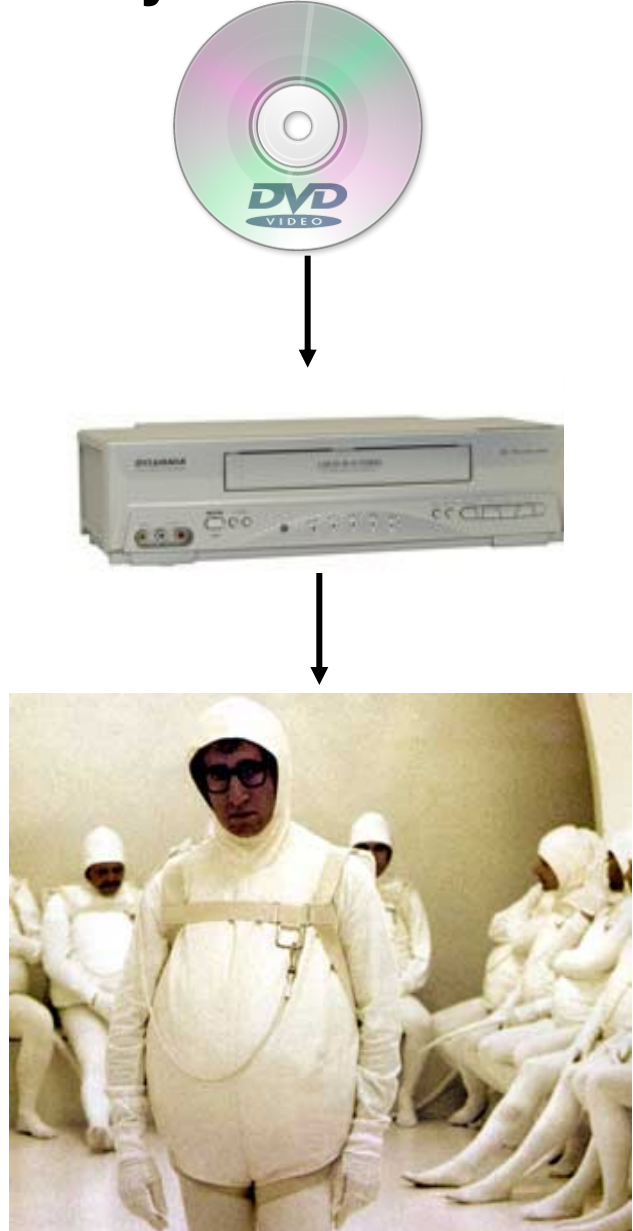
Dekodér



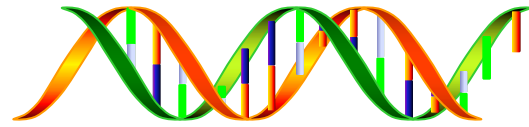
Interpretácia



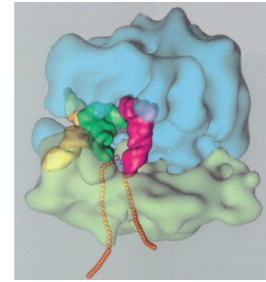
Táto metafora však nedokáže vysvetliť „viacvýznamovosť“ genetickej informácie



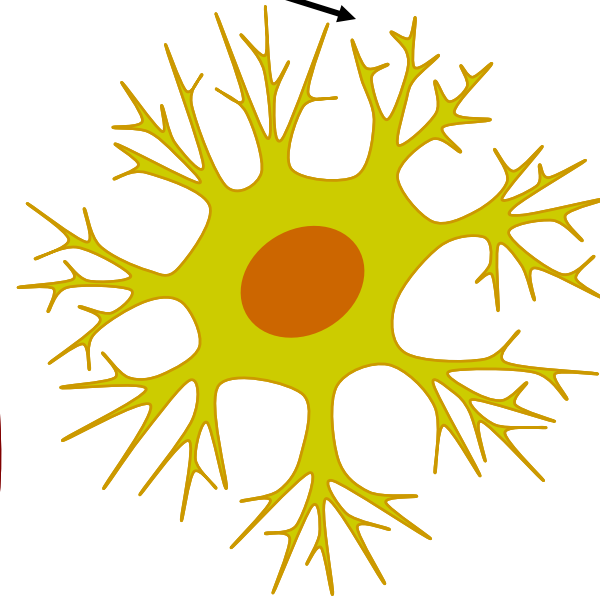
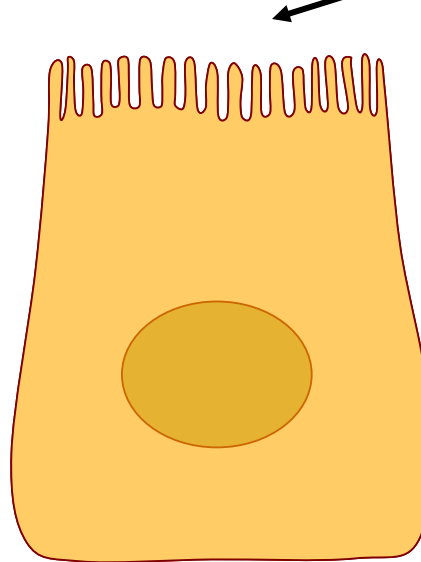
Kódovaná  
inštrukcia



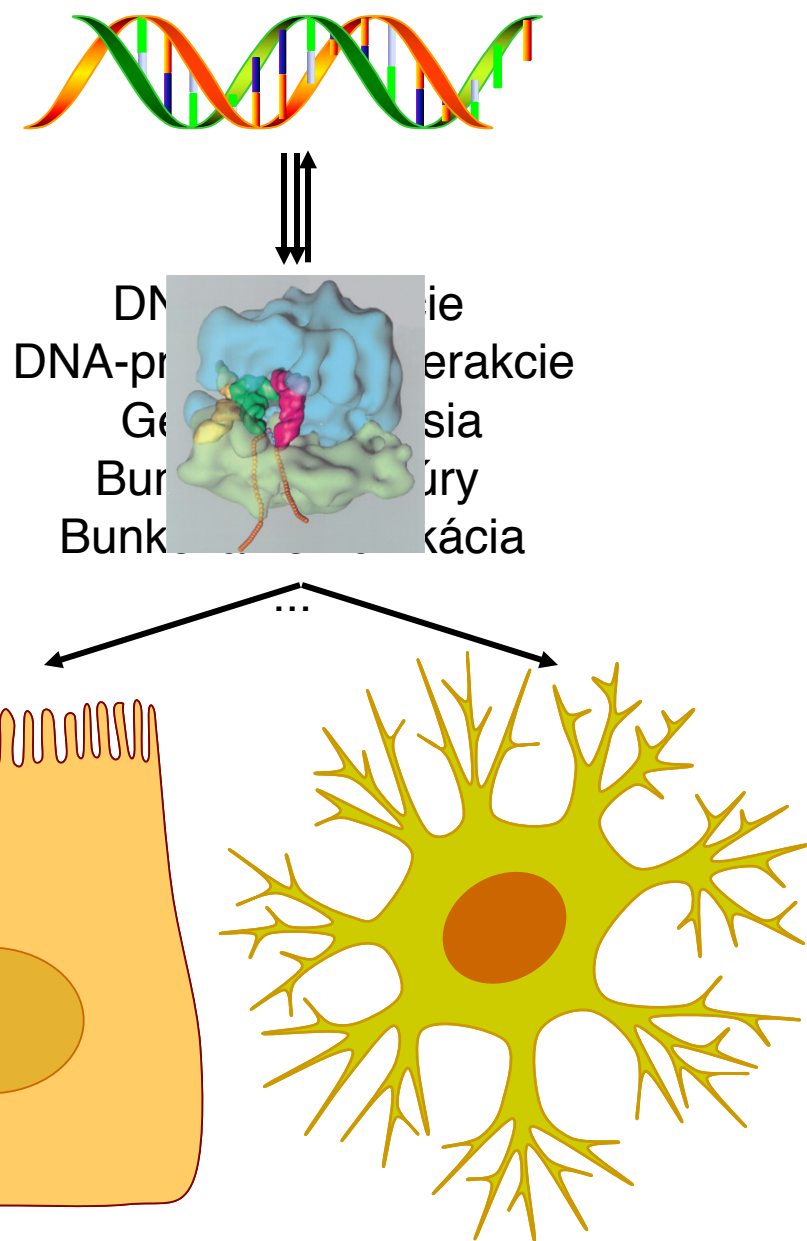
Dekodér



Interpretácia



# Interpretácia kódovanej inštrukcie je závislá od kontextu





# Bunky sú pod neustálym vplyvom rôznych signálov



Zdrojom týchto signálov je často vonkajšie prostredie

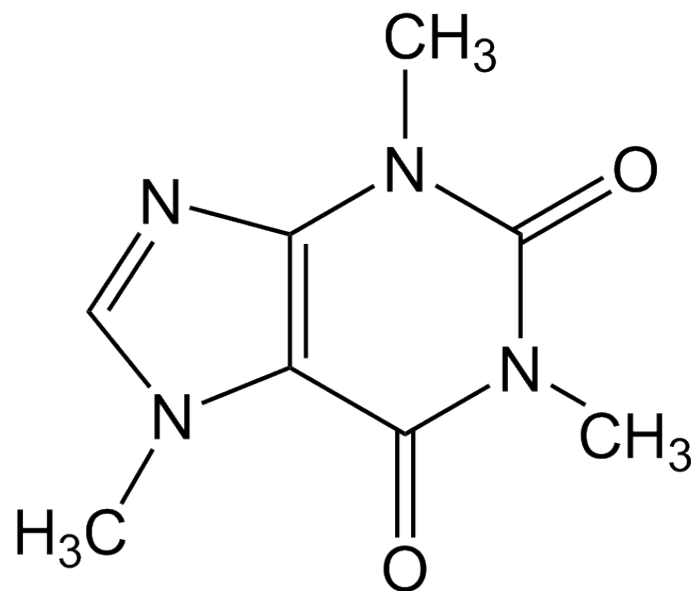


# Zdrojom týchto signálov je často vonkajšie prostredie

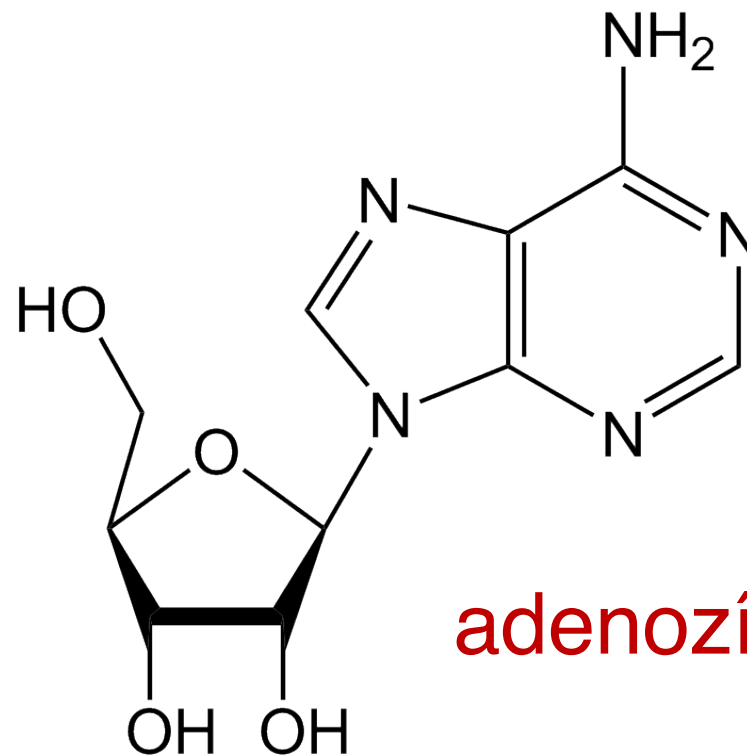
Káva	180 mg / pohár
Čaj	90 mg / pohár
Kola	50 mg / pohár
Čokoláda	20 mg / pohár



Signály z vonkajšieho prostredia často imitujú  
dôležité chemikálie produkované našimi bunkami



**kofeín**



**adenozín**

# Bunkové signály sú esenciálnym nástrojom pri rozhodovaní buniek o ich ďalšom osude

## Vonkajšie faktory:

Živiny  
Rastové faktory  
Teplota  
...

Delenie

Kľudové štádium

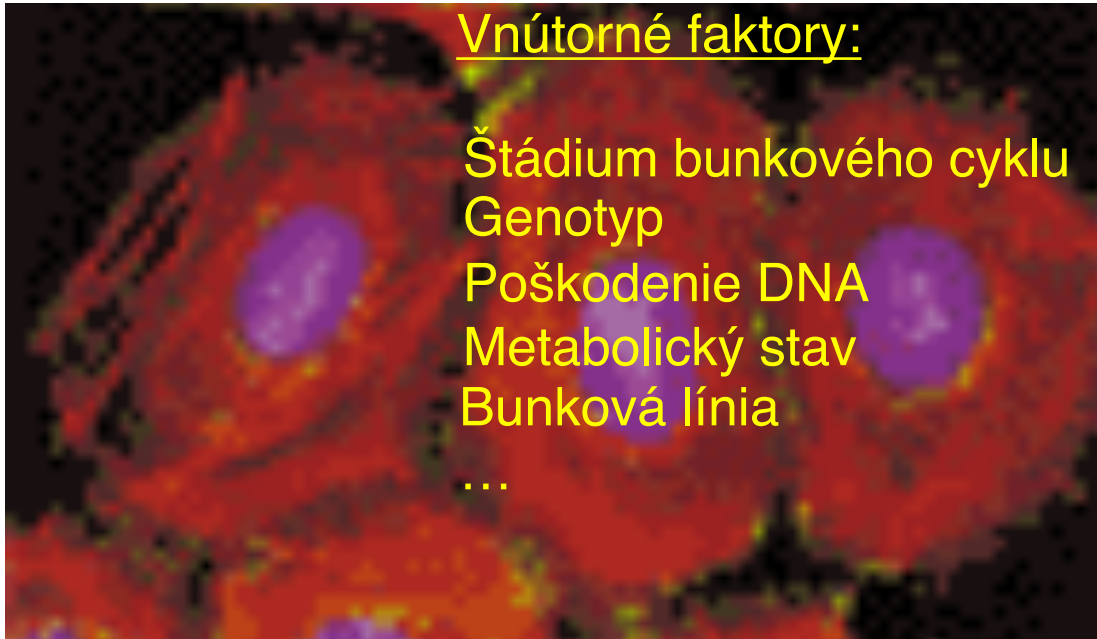
## Vnútorne faktory:

Štádium bunkového cyklu  
Genotyp  
Poškodenie DNA  
Metabolický stav  
Bunková línia  
...

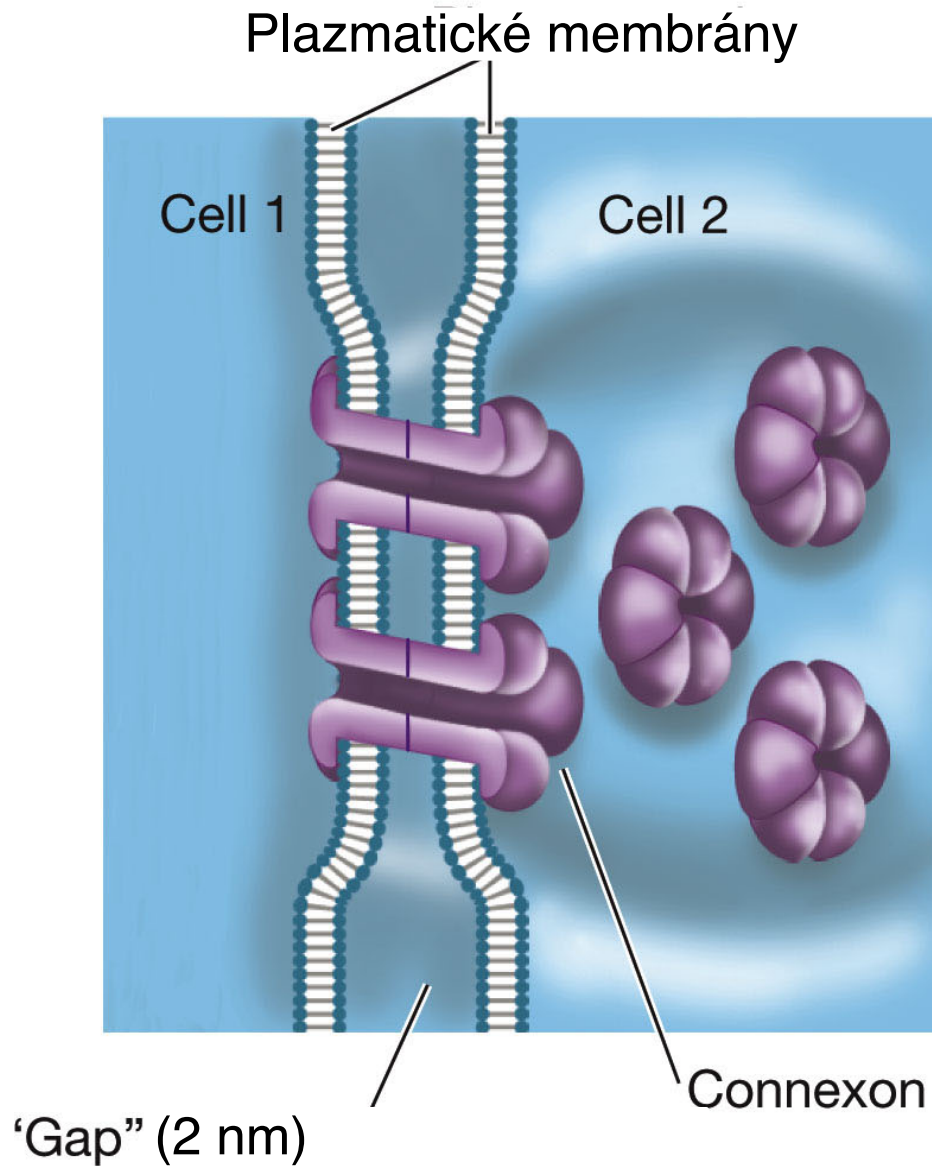
Diferenciácia

Starnutie

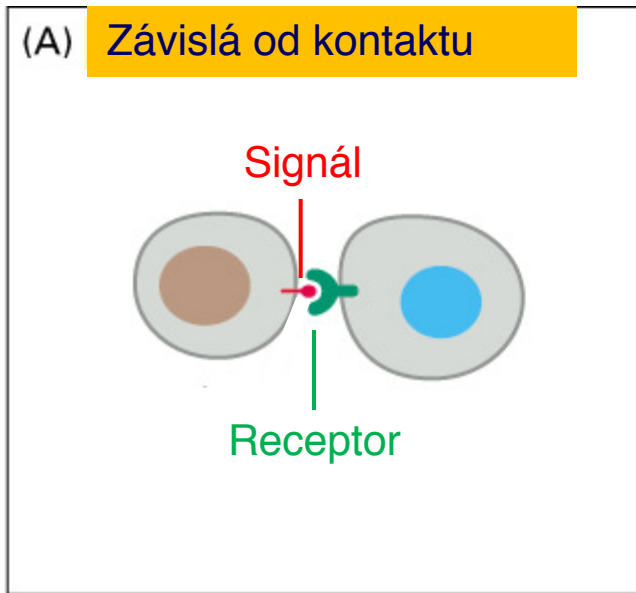
Apoptóza



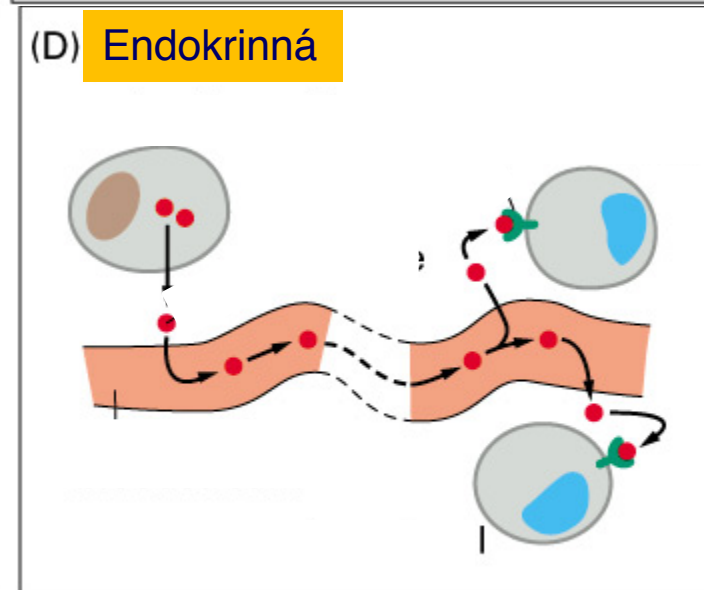
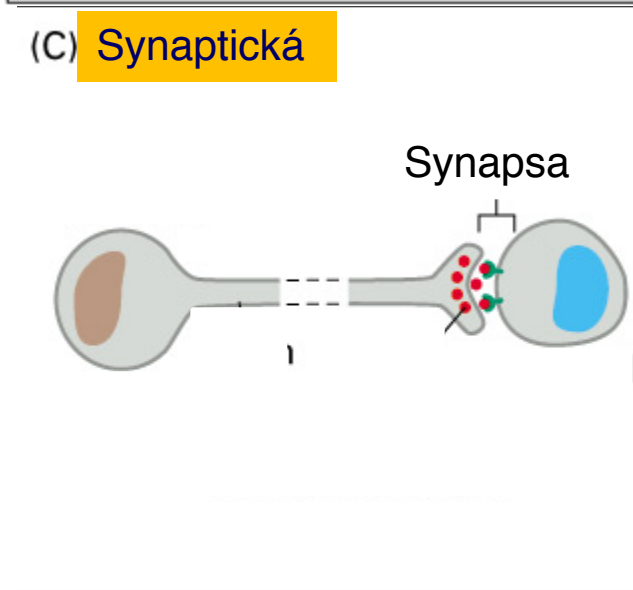
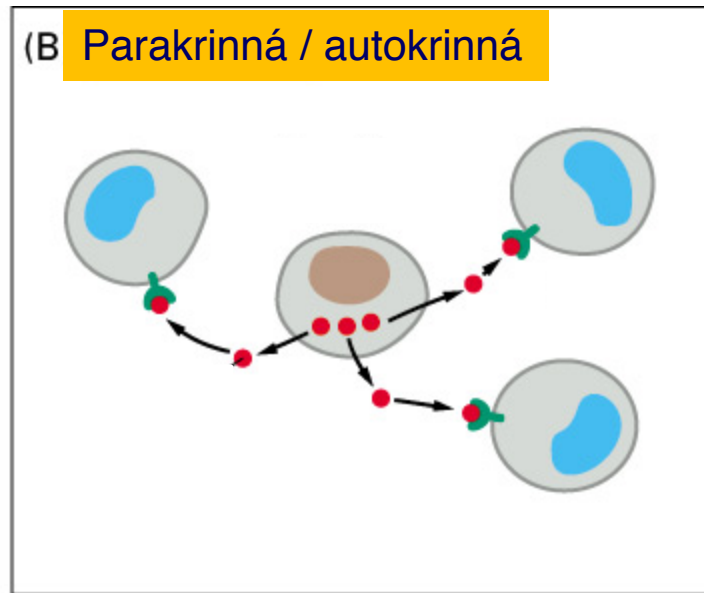
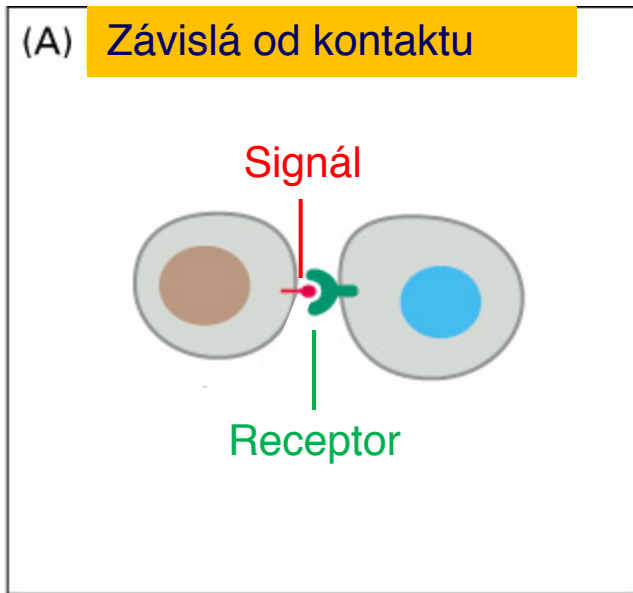
# *Gap junctions* zabezpečujú priamu komunikáciu medzi bunkami



# Existujú viaceré formy medzibunkovej signalizácie



# Existujú viaceré formy komunikácie medzi bunkami





Formy bunkovej komunikácie je možné prirovnať k nasledovným formám komunikácie medzi ľuďmi:

- Telefonická konverzácia
- Rozprávanie s ľuďmi na recepcii
- Vyhlásenie v rozhlase
- Rozprávanie samého (samej) so sebou

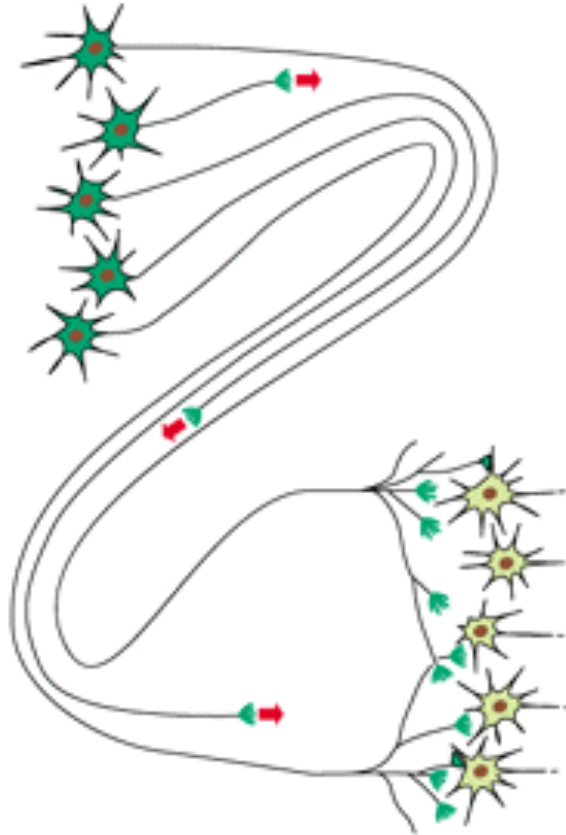
**SYNAPTICKÁ**  
**PARAKRINNÁ**  
**ENDOKRINNÁ**  
**AUTOKRINNÁ**

Mnohobunkové telá produkujú veľký počet ligandov, ktoré prostredníctvom väzby na receptor špecificky ovplyvňujú cieľové bunky

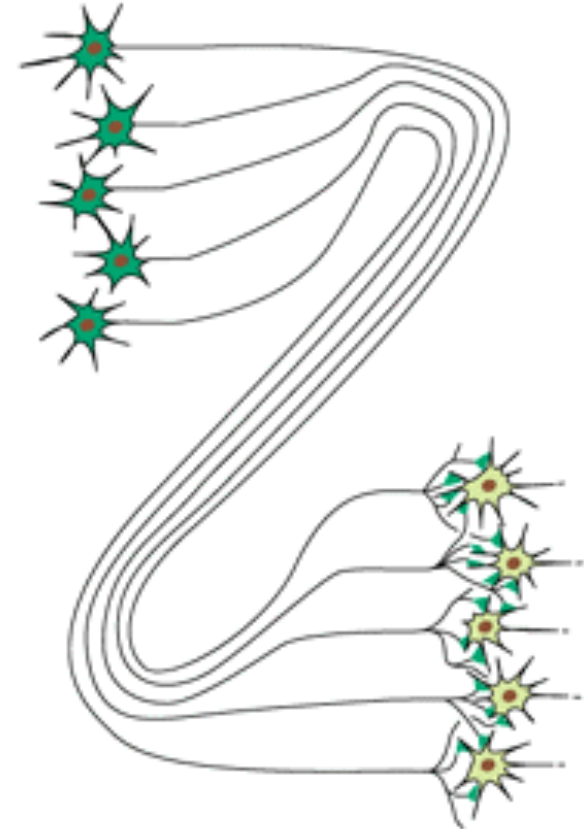
**Tvorba neurónov**



**Rast axónov a dendritov**



**Tvorba synáps**



Aká je chemická povaha signálu indukujúceho rast neurónov?

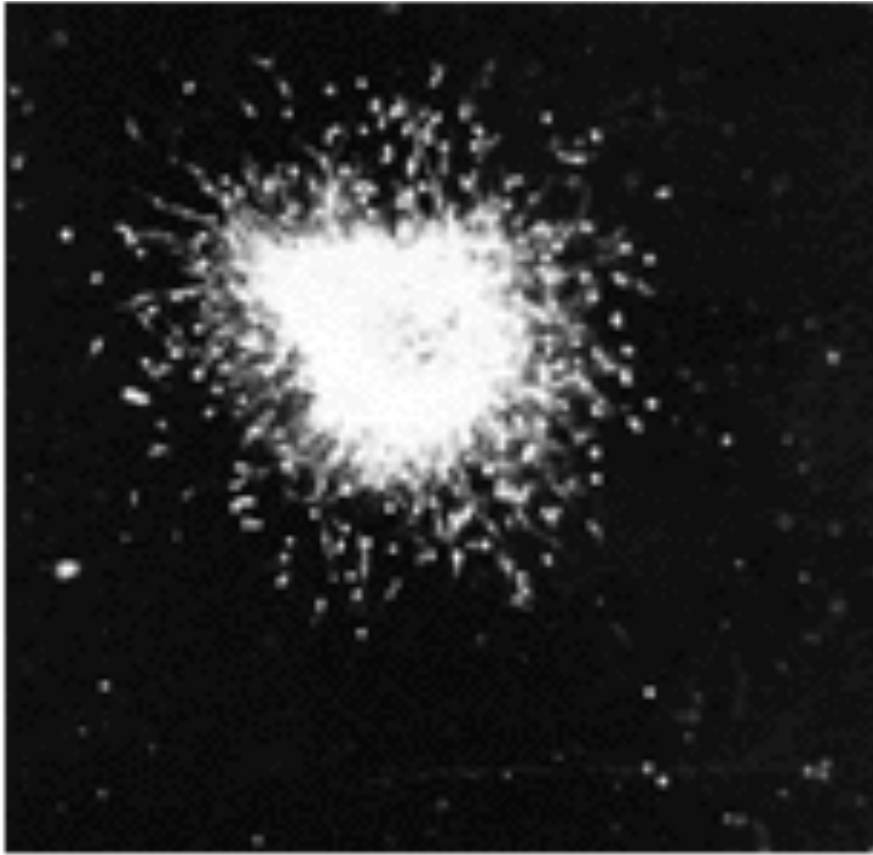


Rita Levi-Montalcini (1909-2012)

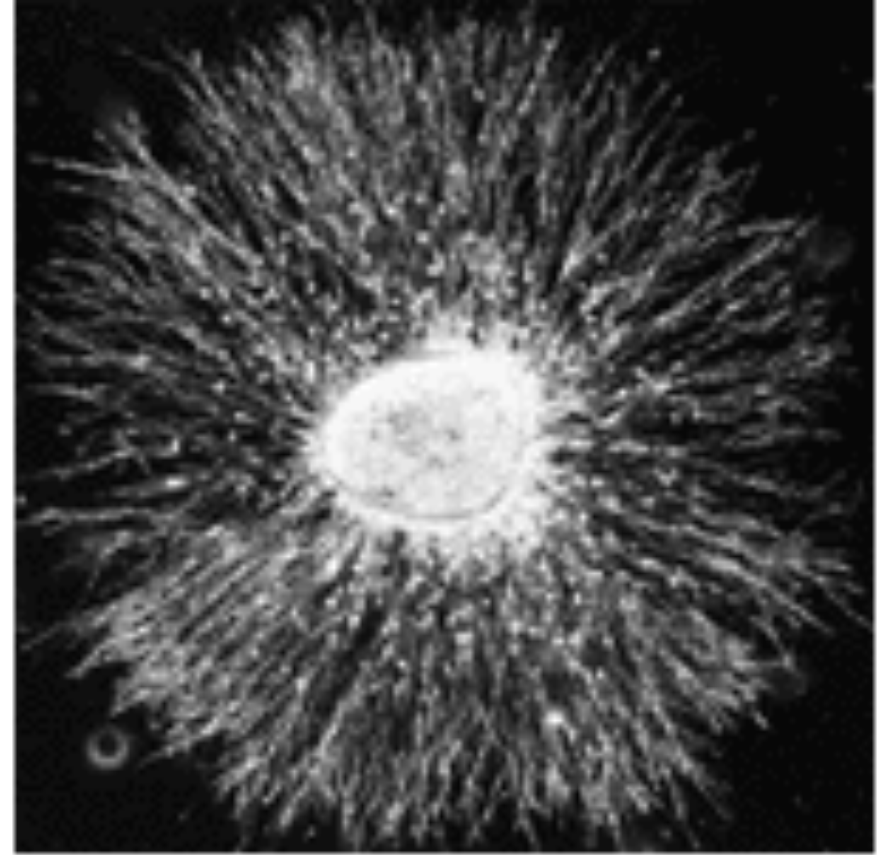


Paola Levi-Montalcini (1909-2000)

# Chemický signál stimuluje rast neurónov

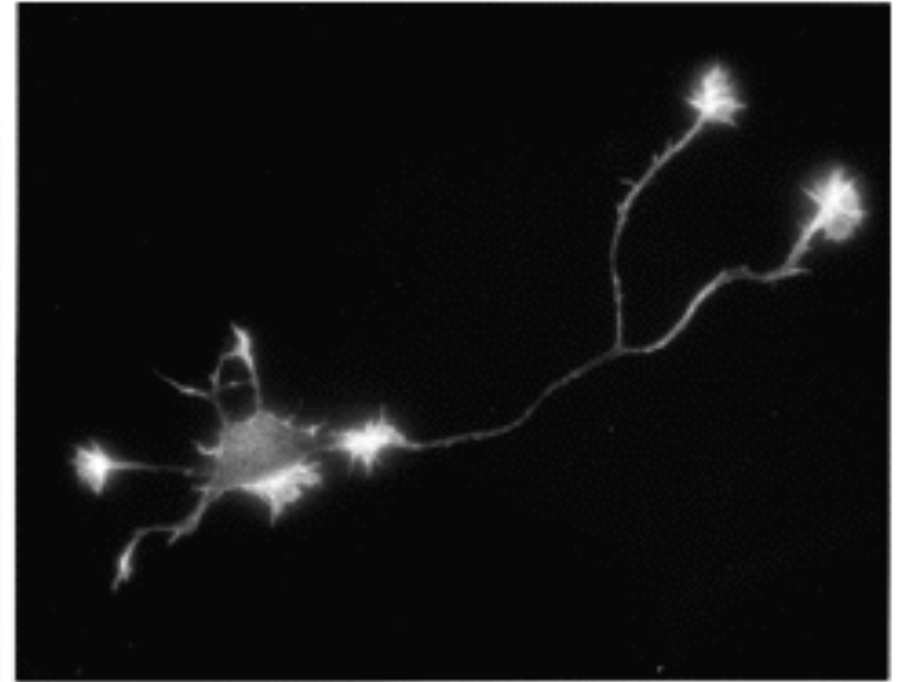
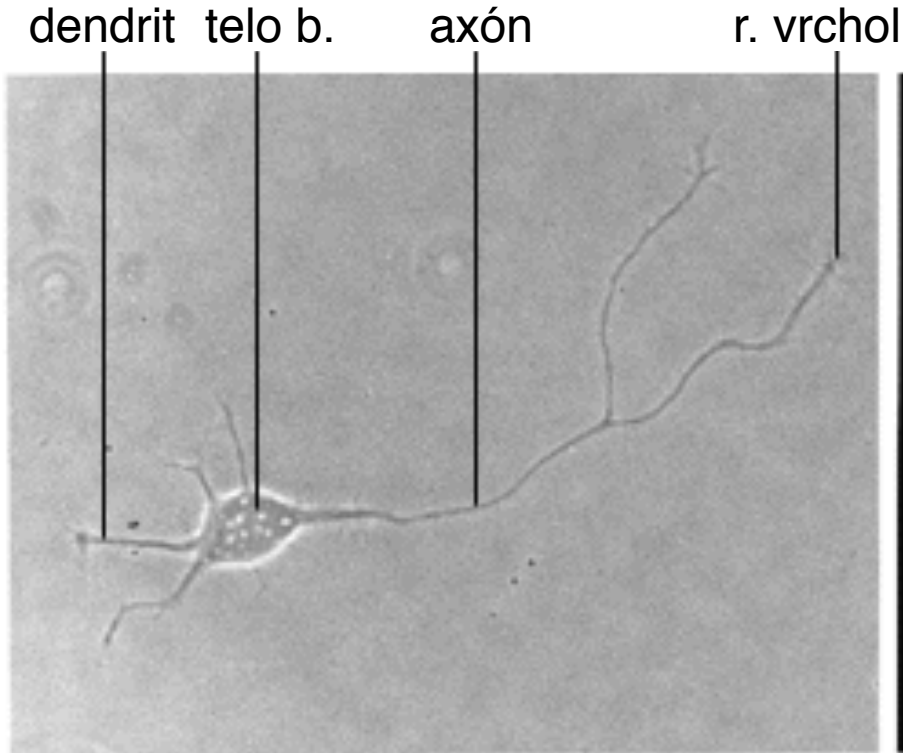


Kontrola



+signál

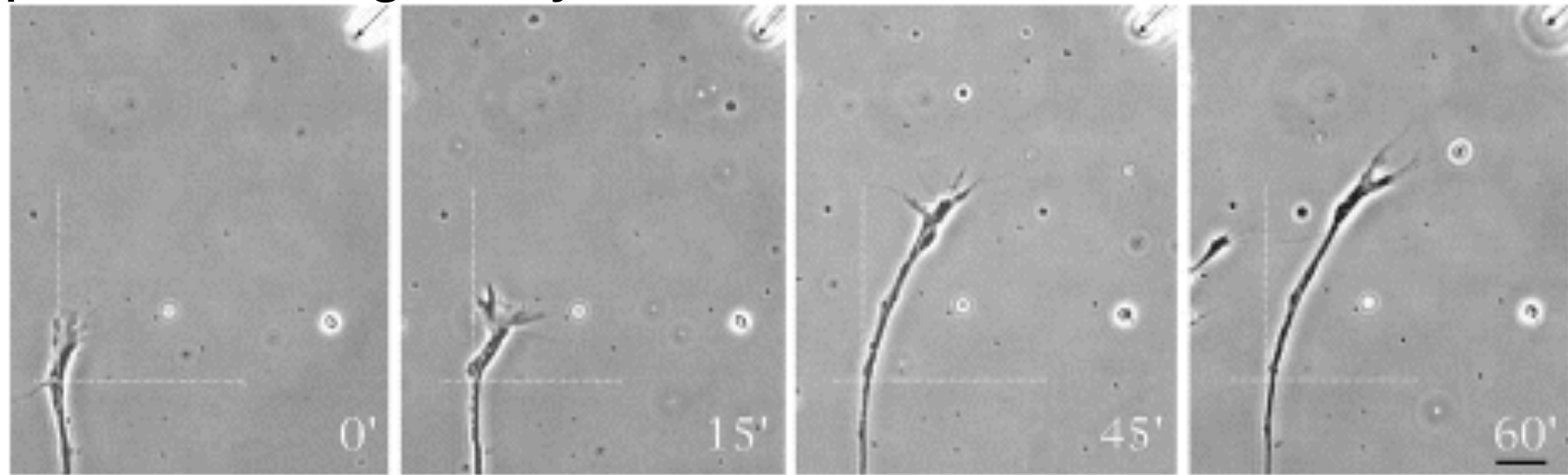
# Rastové faktory sa podieľajú na navigácii neurónov počas neurogenézy



Fluorescenčne zafarbený aktín 10  $\mu$ m

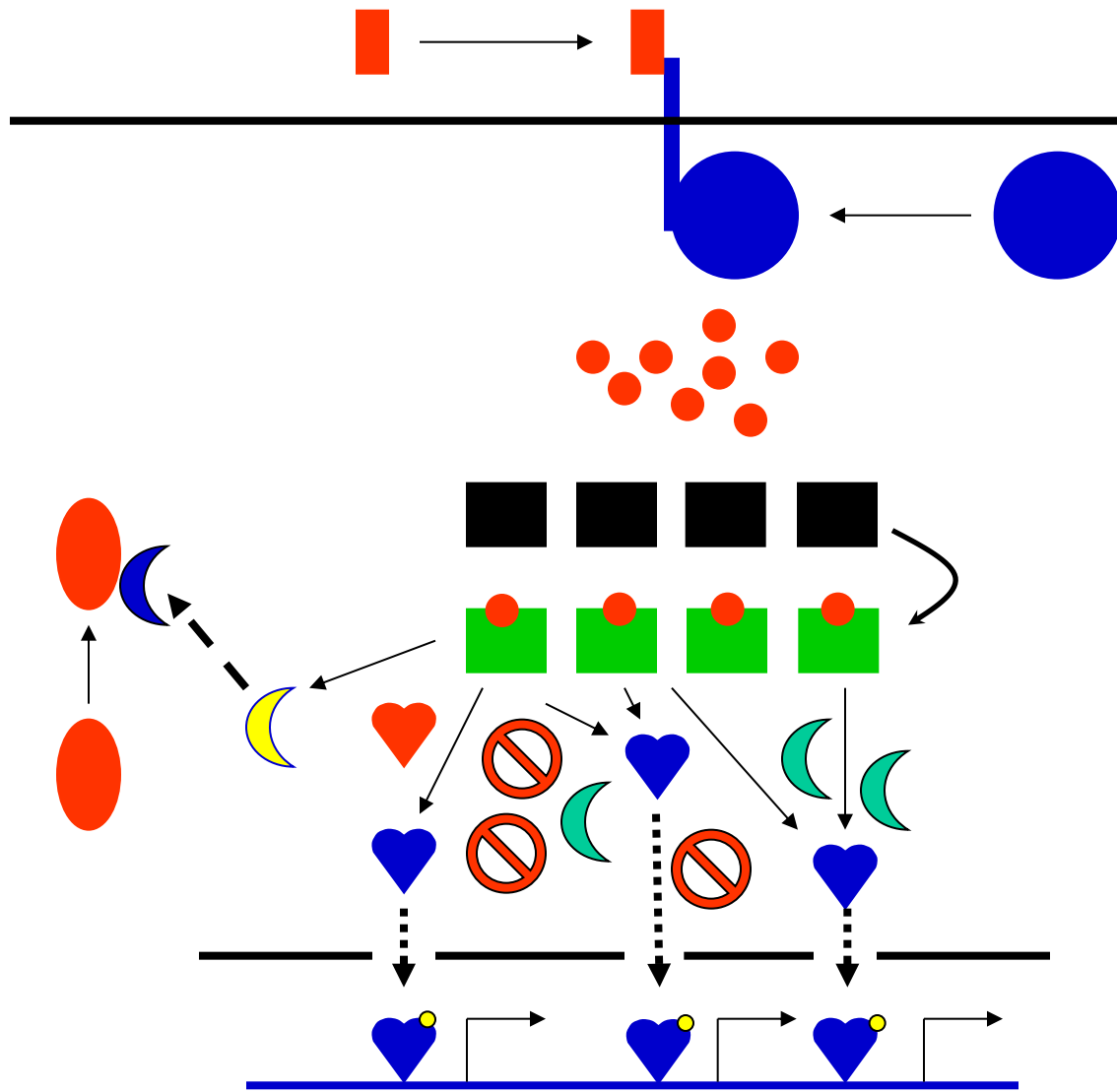


Rastové faktory sa podieľajú na navigácii neurónov počas neurogenézy



CHEMOATRAKCIA

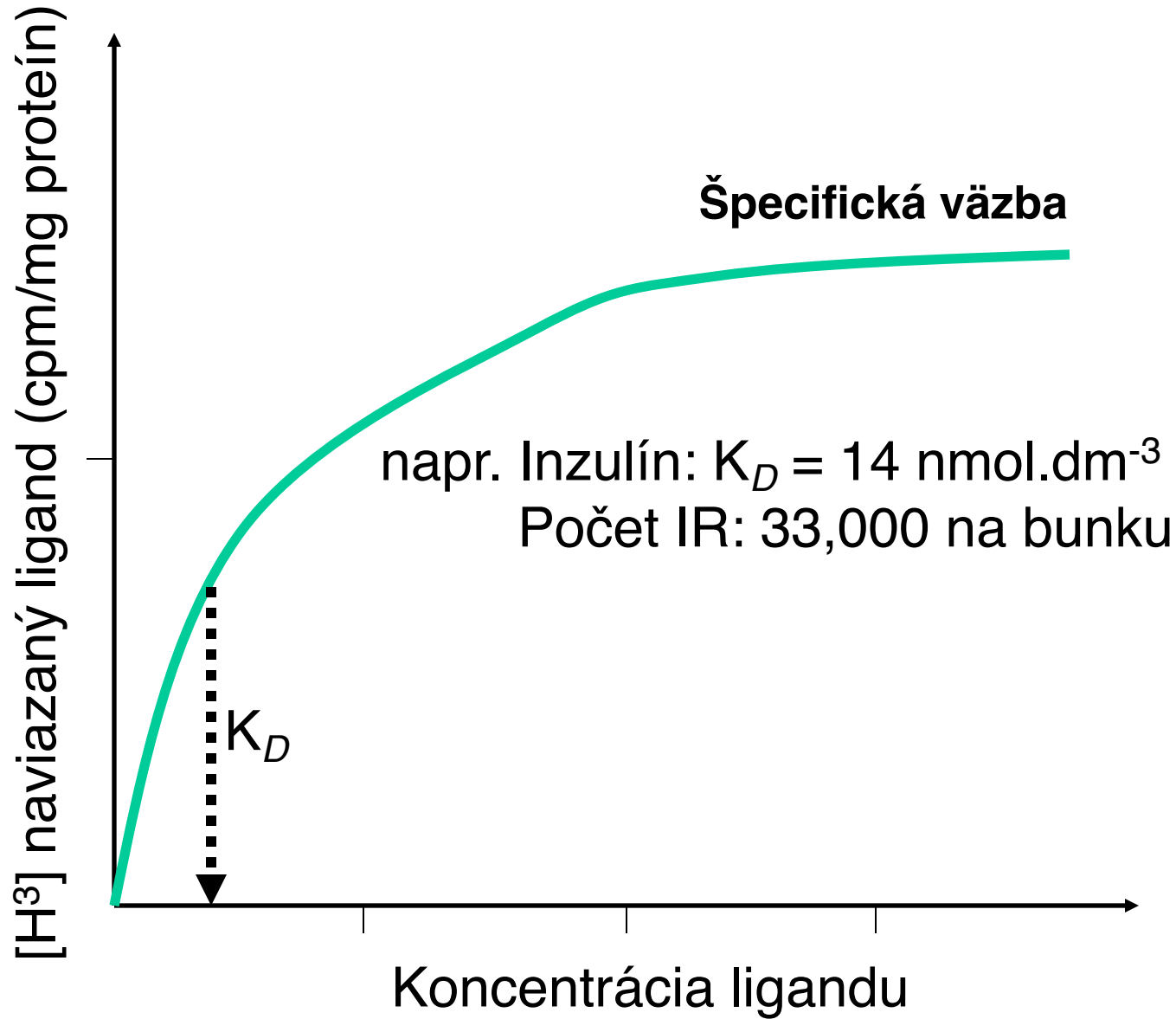
# Bunkové signálne dráhy majú niektoré univerzálne vlastnosti



Ligand (prvý posol)  
Receptor  
Efektor  
Druhý posol  
Signálny prenášač

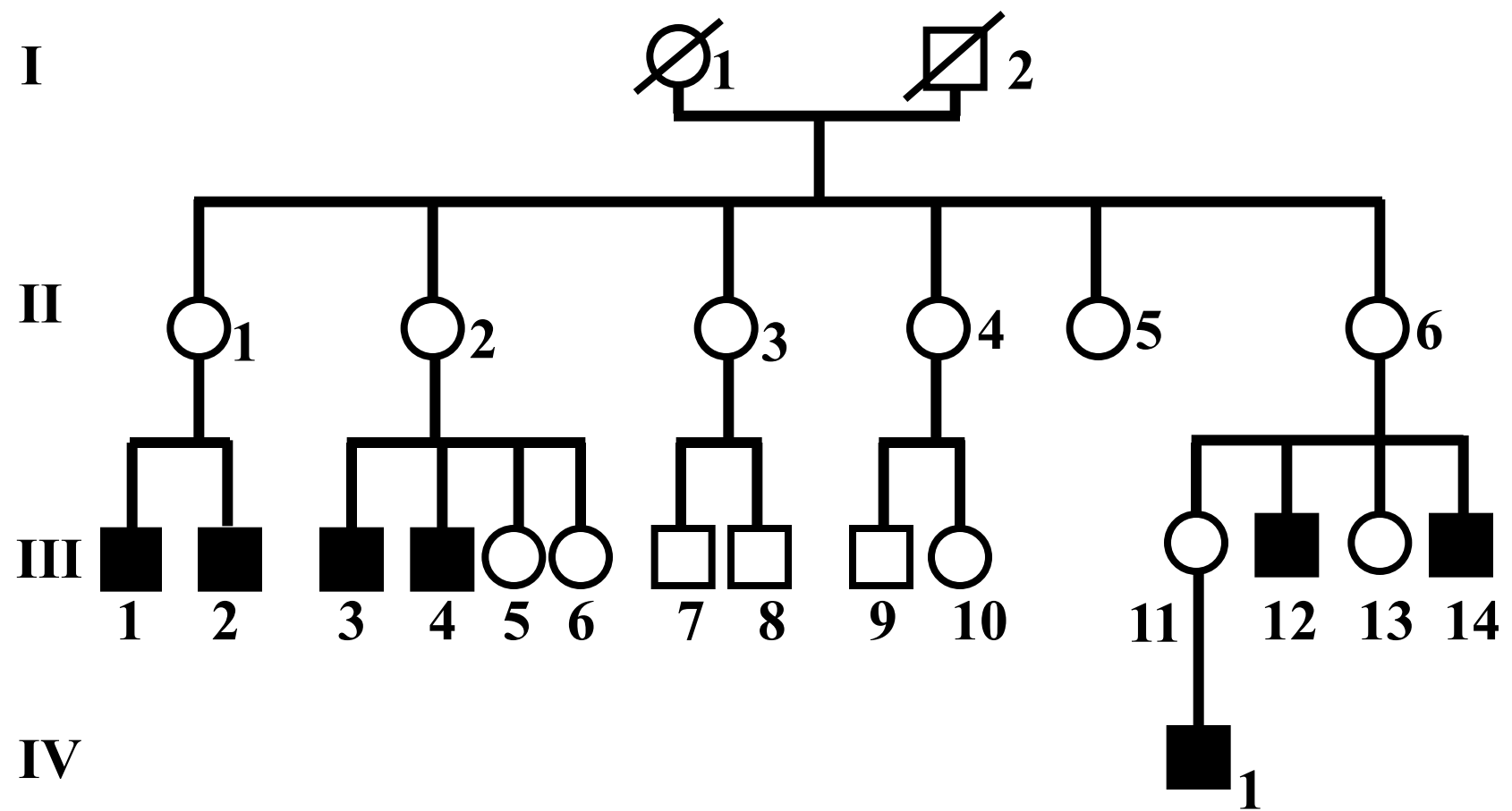
Špecificita  
Jednoduchosť  
Kaskádový charakter  
Amplifikácia ( $1 \rightarrow 10^8$ )  
Robustnosť  
Sieťovanie

# Afinitu interakcie ligand-receptor vyjadruje $K_D$



Zmeny v kinetických parametroch väzby ligandu na receptor môžu mať závažné fyziologické následky:

Kennedyho choroba (spinálna a bulbulárna svalová atrofia)



Zmeny v kinetických parametroch väzby ligandu na receptor môžu mať závažné fyziologické následky:

Kennedyho choroba (spinálna a bulbulárna svalová atrofia)

$$K_D \text{ (normál)} = 0.19 \pm 0.06 \text{ nmol.dm}^{-3}$$

$$K_D \text{ (pacient)} = 0.34 \pm 0.17 \text{ nmol.dm}^{-3}$$



Poznanie kinetických parametrov väzby ligandu na receptor sú dôležité pre vývin dôležitých farmakologických látok

Ligand – agonista- antagonist  
adrenalin – isoproterenol - alprenolol

$K_D$  / odpoveď:

Adrenalin:  $5 \times 10^{-6}$  M /  $\uparrow$  cAMP

Isoproterenol:  $0.4 \times 10^{-6}$  M /  $\uparrow$  cAMP

Alprenolol:  $0.0034 \times 10^{-6}$  M / --- cAMP

Väzba ligandu na receptor indukuje v bunke sériu reakcií

Jednou z týchto reakcií je produkcia nízkomolekulových látok, tzv. druhých poslov

## EXPERIMENT

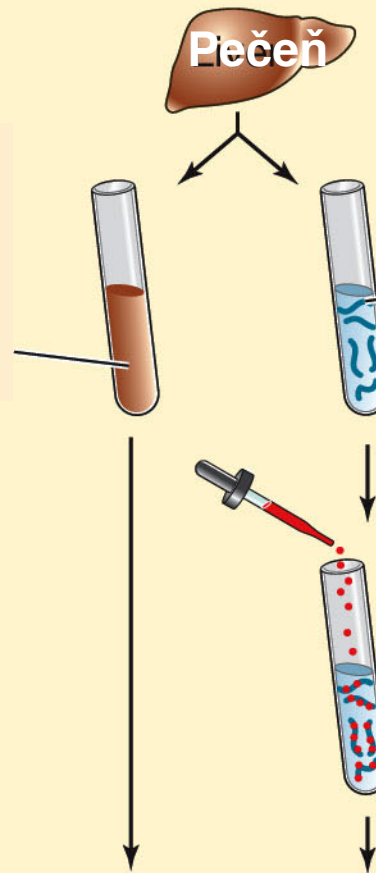
**HYPOTÉZA:** Nízkomolekulové látky rozpustné v cytoplazme participujú na prenose bunkového signálu

### METÓDA

Cytoplazma obsahuje neaktívny efektorový enzým

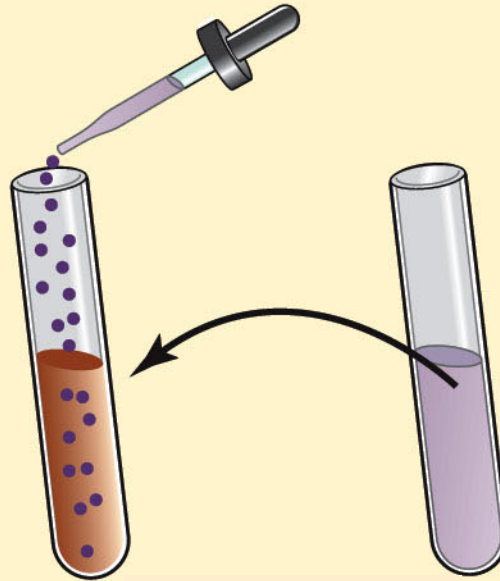
Pečeň

Membrány obsahujú receptor



Jednou z týchto reakcií je produkcia nízkomolekulových látok, tzv. druhých poslov

## EXPERIMENT



## VÝSLEDOK

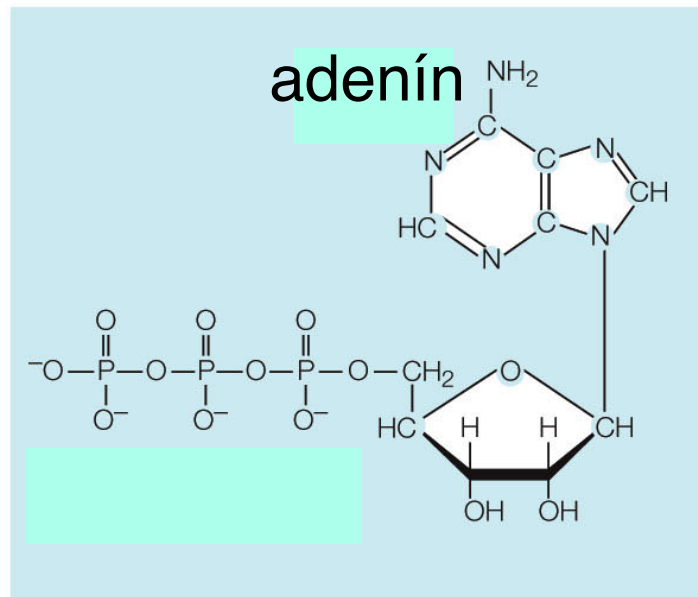
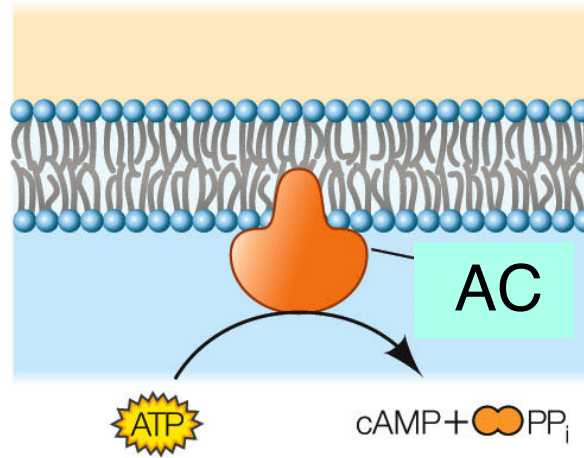
, Aktívny efektorový enzým je prítomný v cytoplazme ,

**ZÁVER:** Rozpustná nízkomolekulová látka (druhý posol) je produkovaný v bunkách ošetrovaných hormónom a aktivuje efektorové enzýmy v cytoplazme

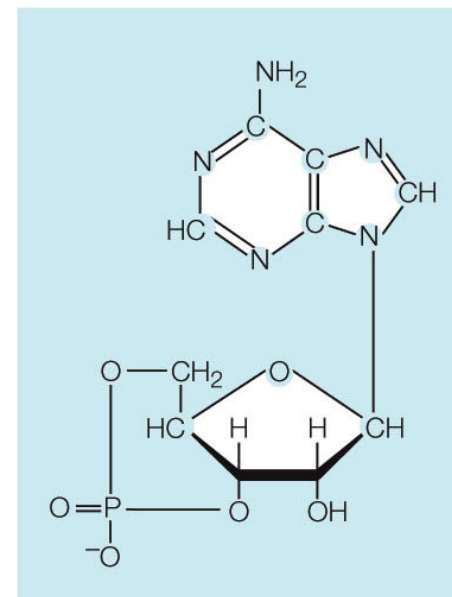
# Cyklický adenosín monofosfát (cAMP)

Je typickým příkladem druhého posla

AC-adenylyl cykláza



ATP



Cyclic AMP (cAMP)



Ďalším typom reakcií spúšťaných v bunkových signálnych dráhach sú rôzne typy **reverzibilných** modifikácií proteínov

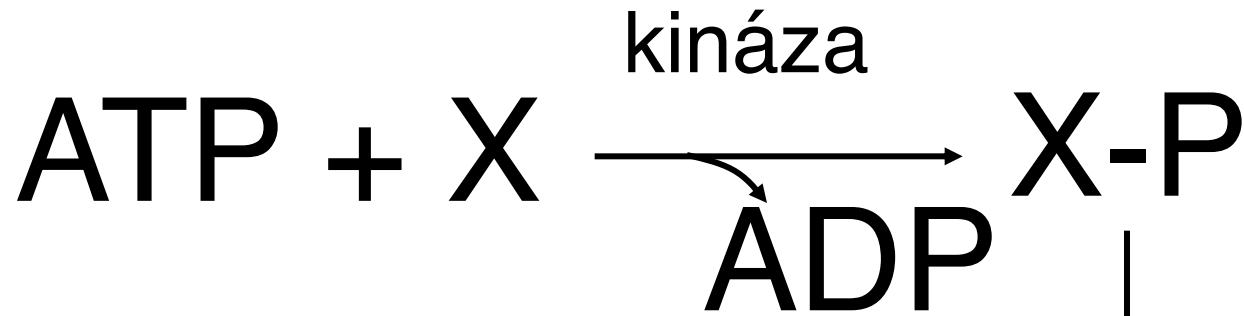
Fosforylácia ( $-\text{PO}_4^{-3}$ )

Metylácia ( $-\text{CH}_3$ )

Acetylácia ( $-\text{COO}^-$ )

...

Fosforylácia je katalyzovaná enzýmami nazývanými **kinázy**



**X:**

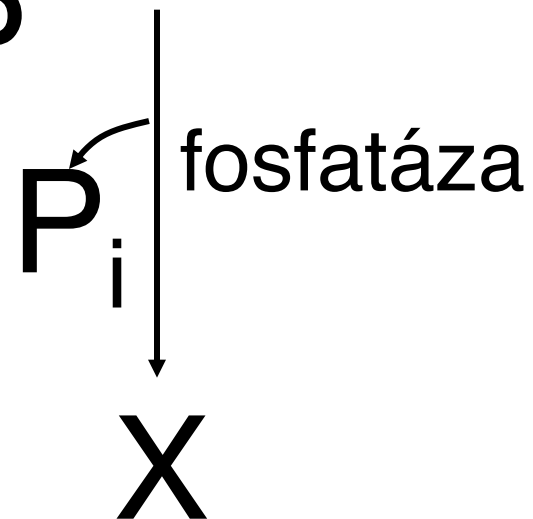
Cukry

Polynukleotidy

Inozitolový kruh u fosfolipidov

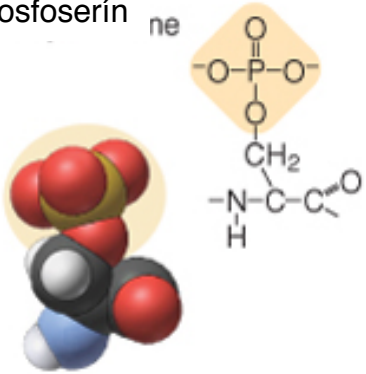
Ser, Thr, Tyr, His, Arg

zvyšky na proteínoch

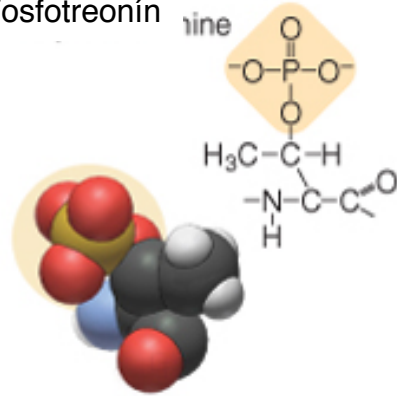


# Najčastejšie sa vyskytujúce fosfo-aminokyseliny

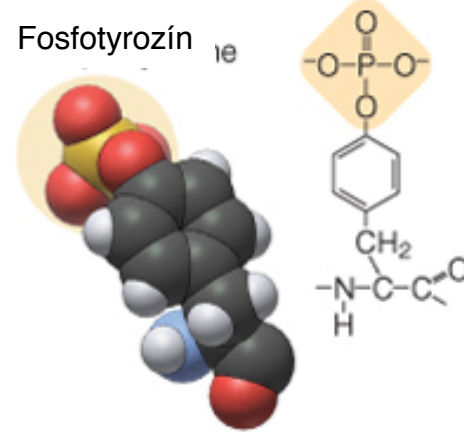
Fosfoserín ne



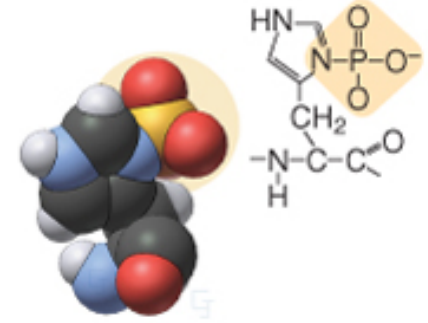
Fosfotreonín line



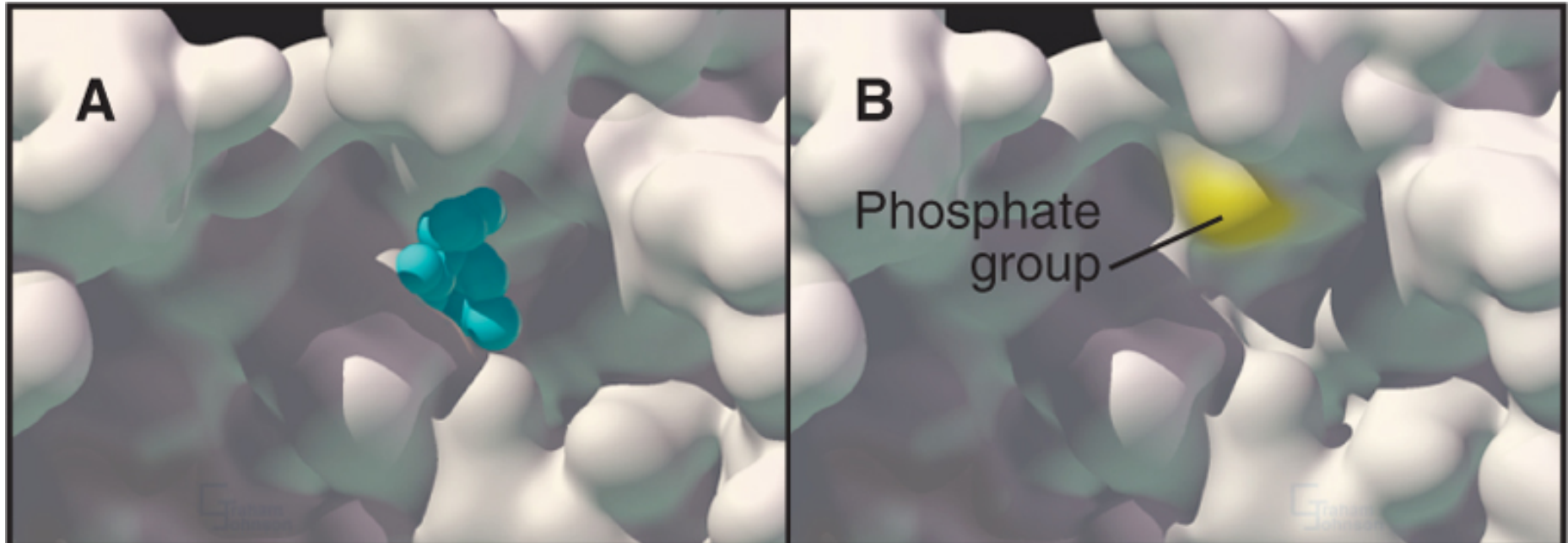
Fosfotyrozín ie



Fosfohistidín ne

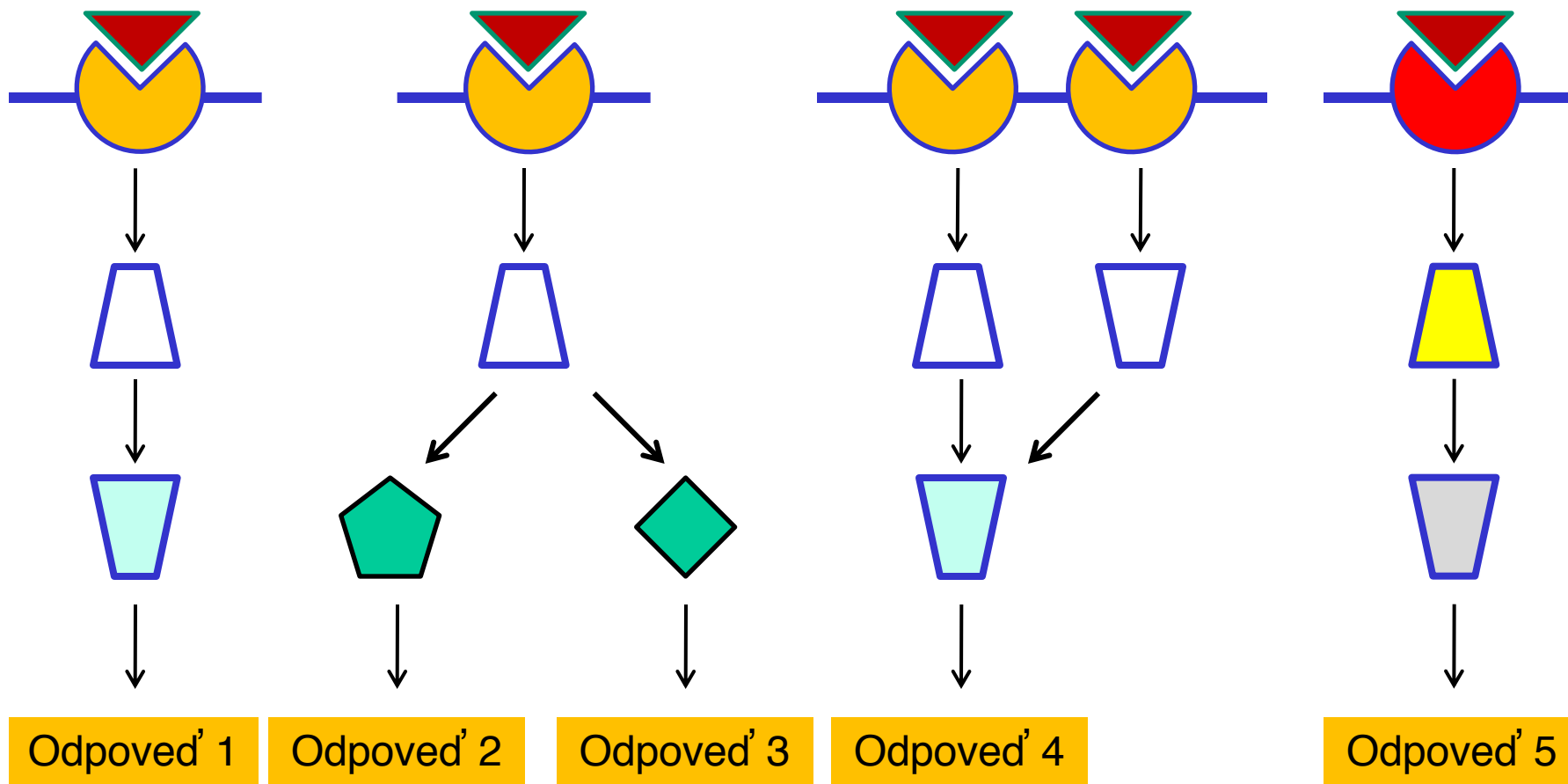


Fosforylácia môže dramaticky zmeniť biochemické vlastnosti modifikovaných proteínov



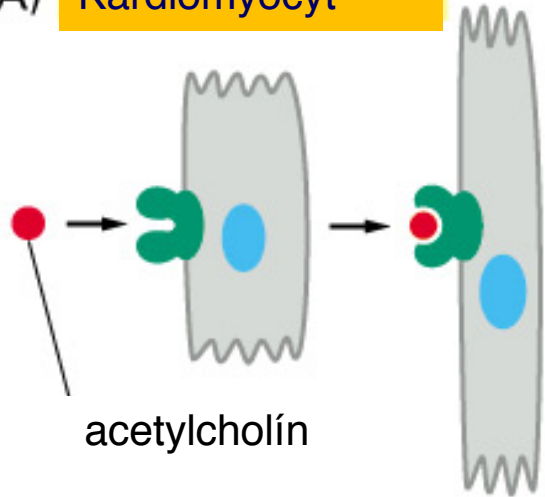
isocitrát dehydrogenáza

# Jeden ligand může indukovat více typů bunkových odpovědí



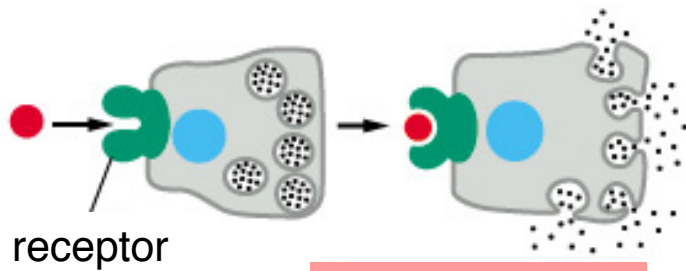
# Jeden ligand môže indukovať viac typov bunkových odpovedí

(A) Kardiomyocyt



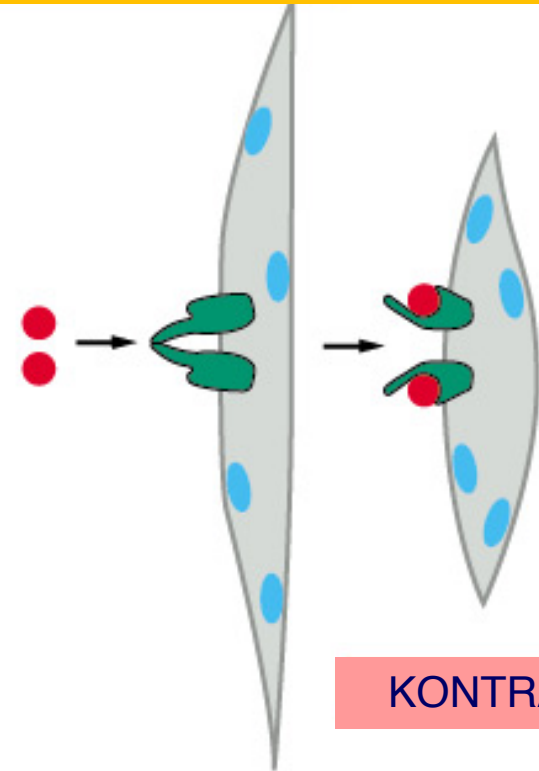
ZNÍŽENIE RÝCHLOSTI A INTENZITY KONTRAKCIE

(B) Sekrečná bunka slinnej žľazy



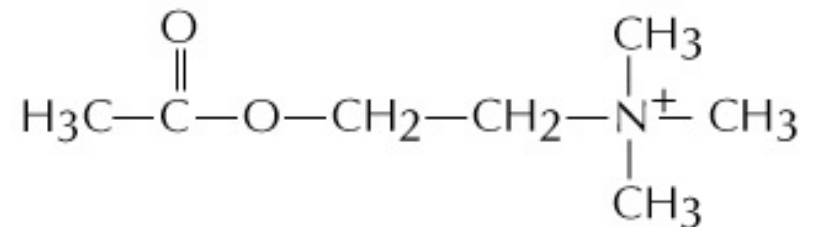
SEKRÉCIA

(C) Bunka priečne-pruhovaného svalu

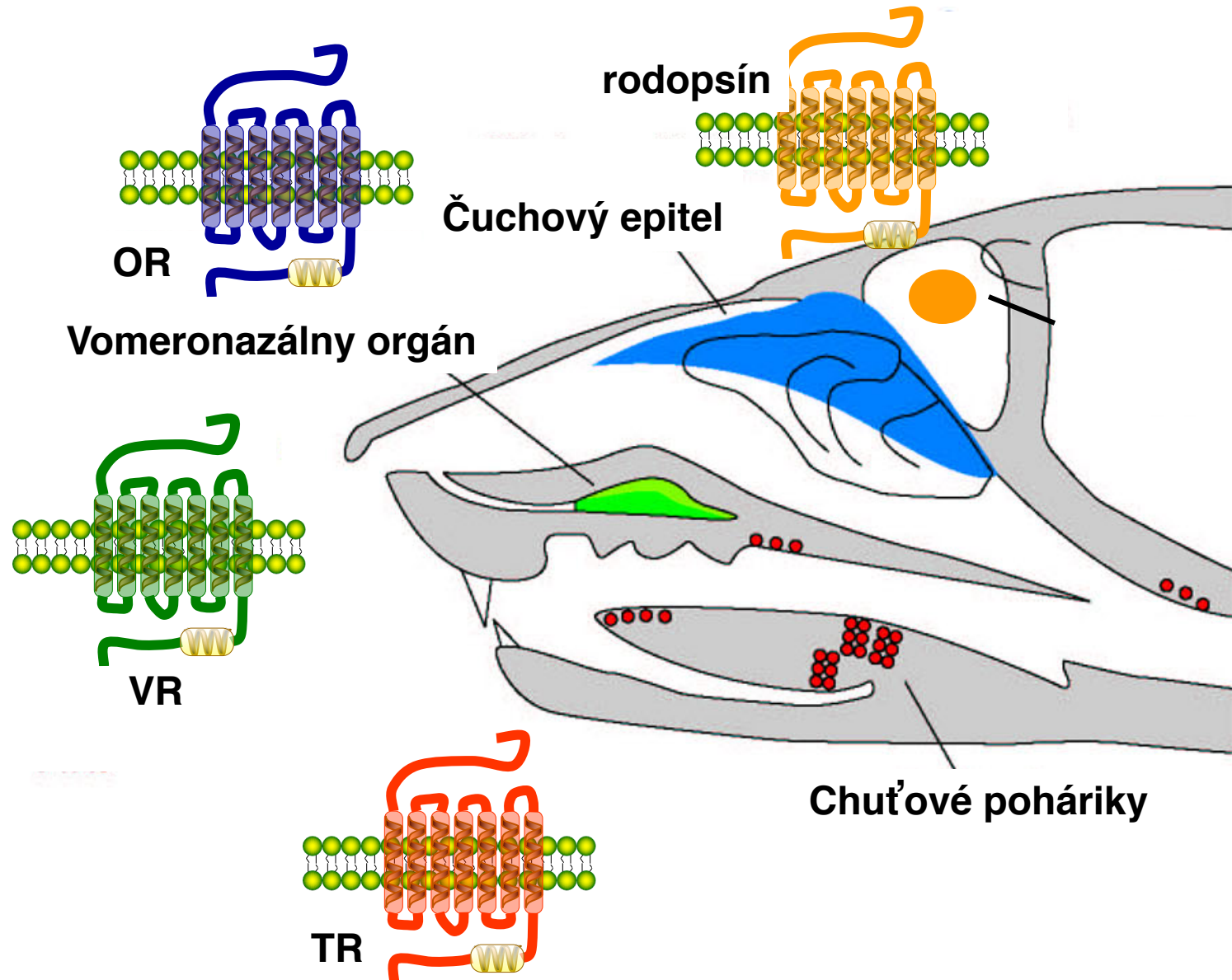


KONTRAKCIA

(D) acetylcholín



Jeden typ receptora je využívaný na rôzne účely  
Príklad: svetlo, chuť, čuch

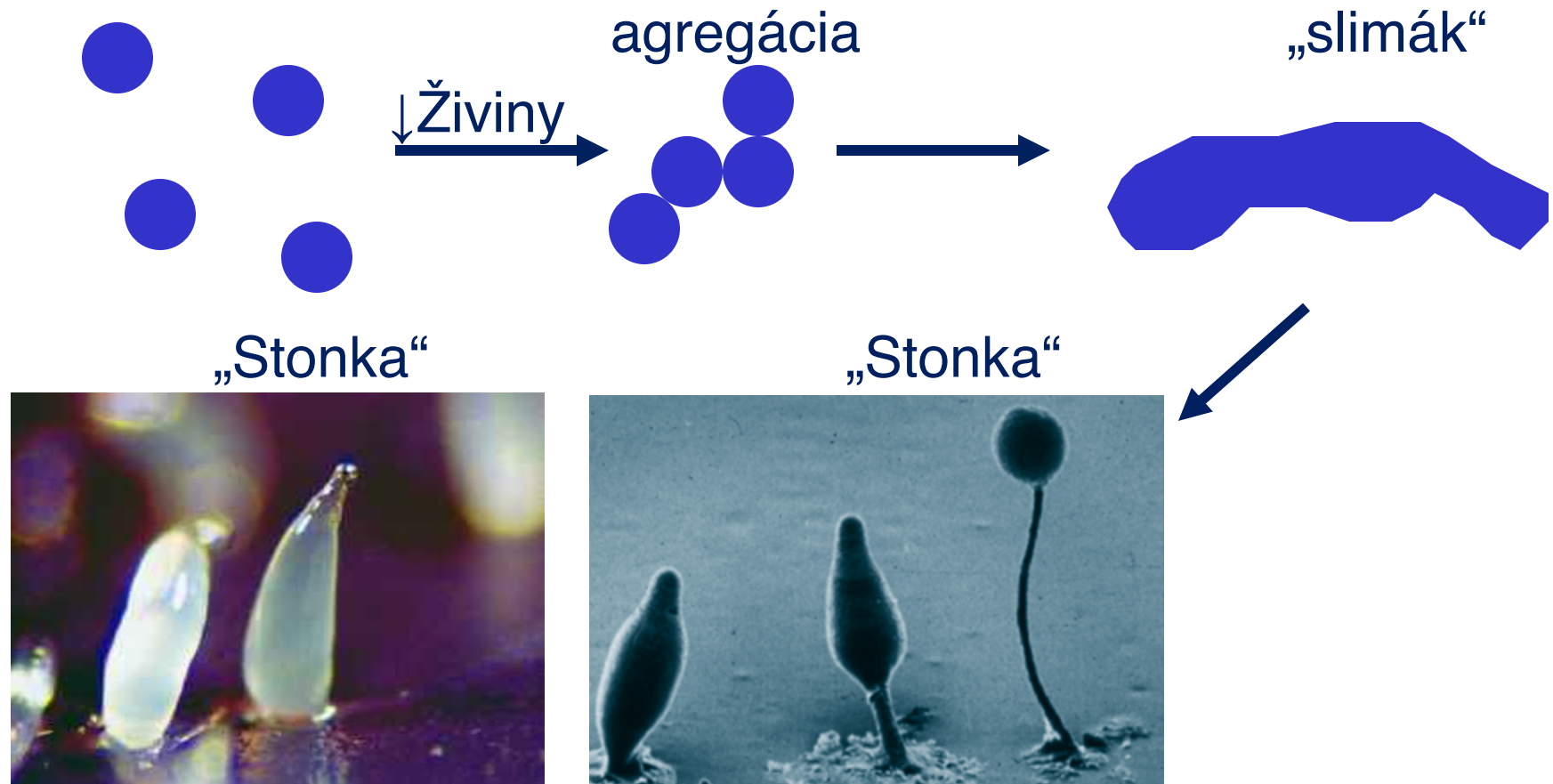




*Dictyostelium discoideum* –  
jednoduchý model bunkovej diferenciácie

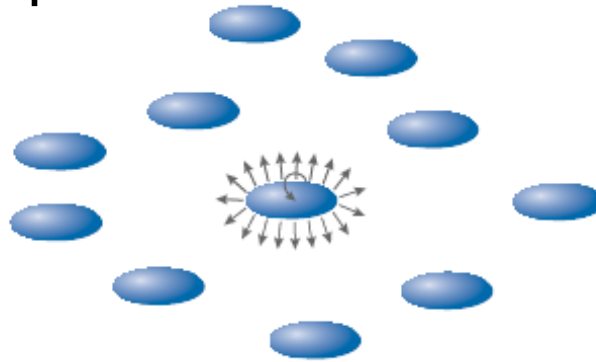


# *Dictyostelium discoideum* – jednoduchý model bunkovej diferenciácie

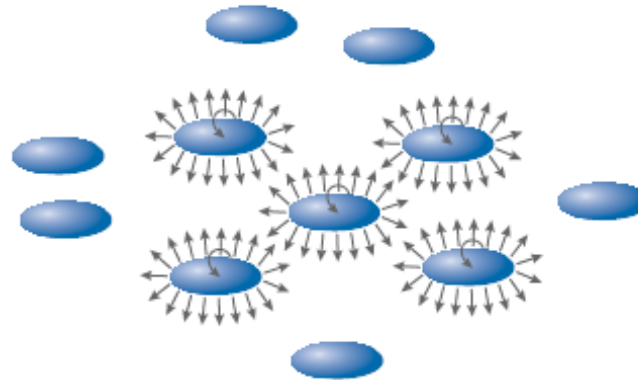


# Koordinované správanie buniek u *Dictyostelium discoideum* je zabezpečené vďaka ich schopnosti merať bunkovú hustotu (*quorum sensing*)

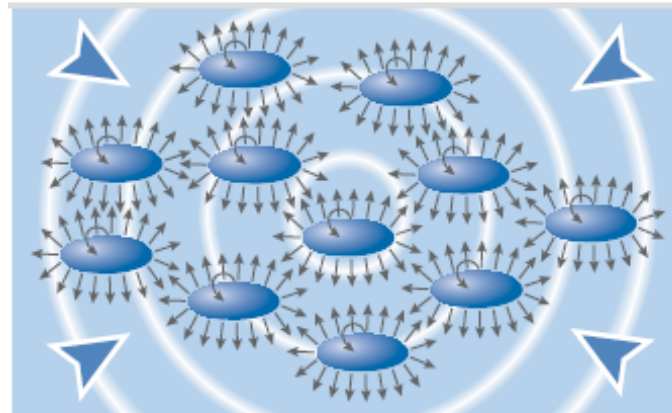
Produkcia „autoinduktora“



Indukcia odpovede susedov

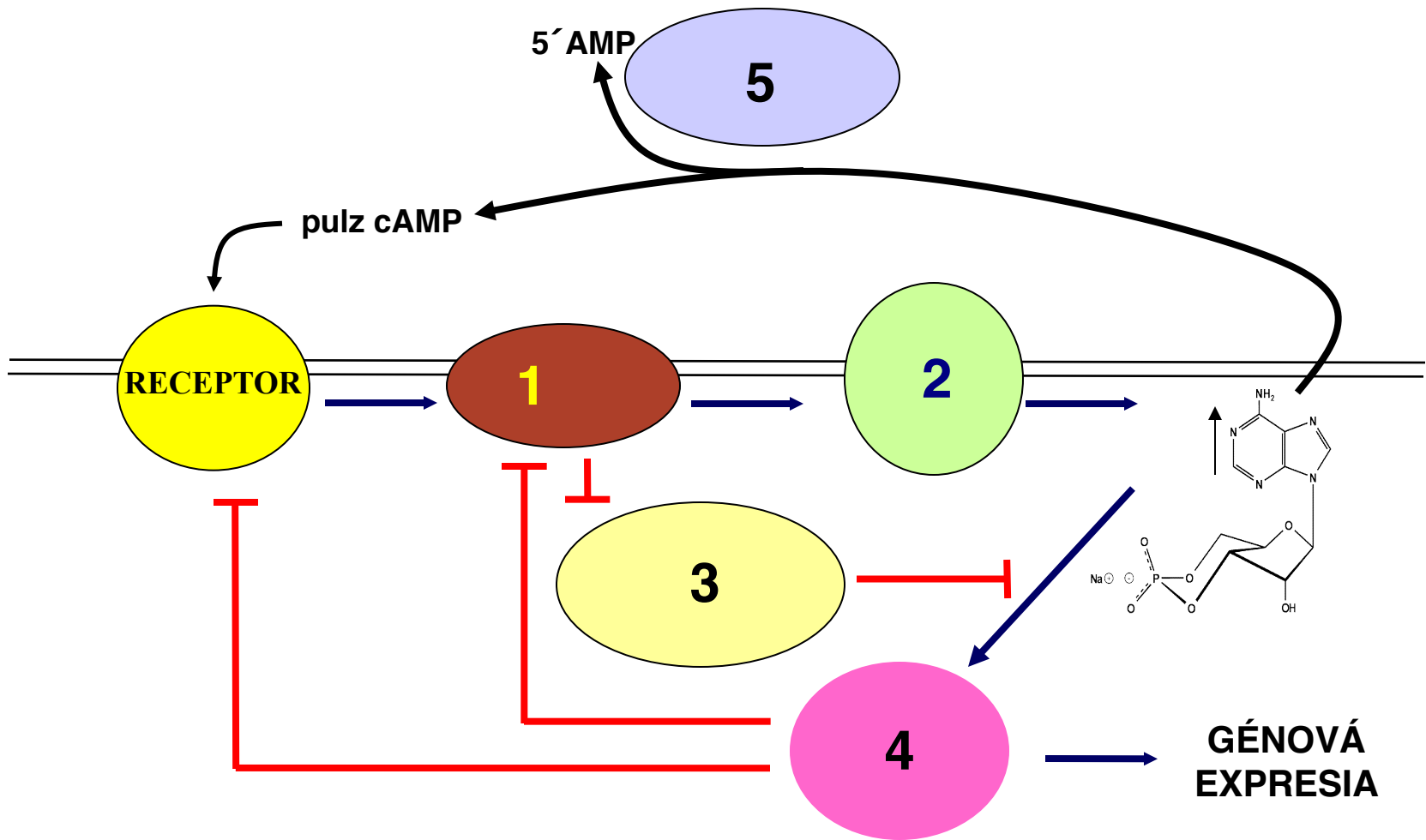


Špecifická odpoveď bunkovej populácie

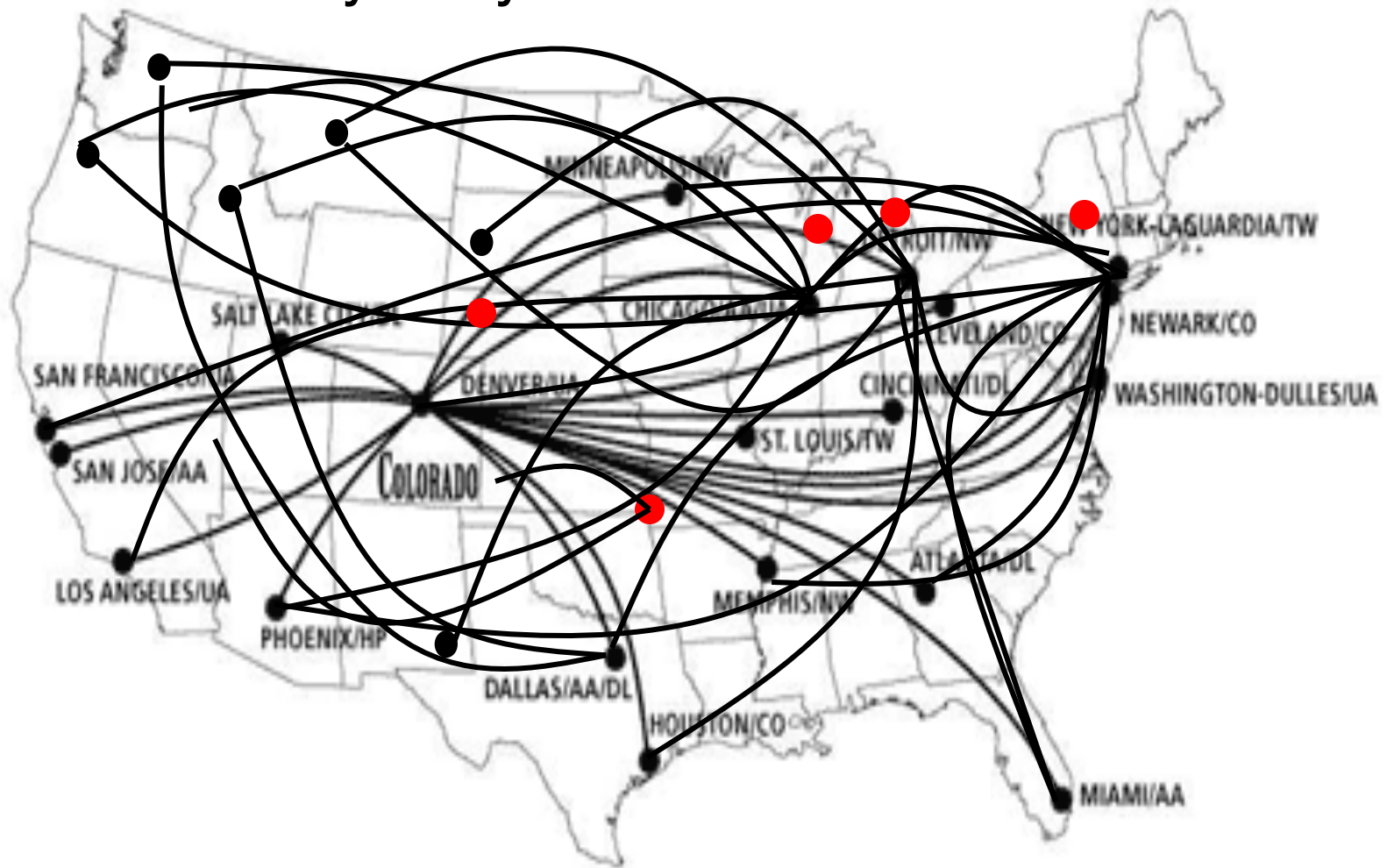


AGREGÁCIA

Signálna sieť zodpovedná za agregáciu *Dictyostelium* obsahuje niekoľko spätnoväzobných interakcií

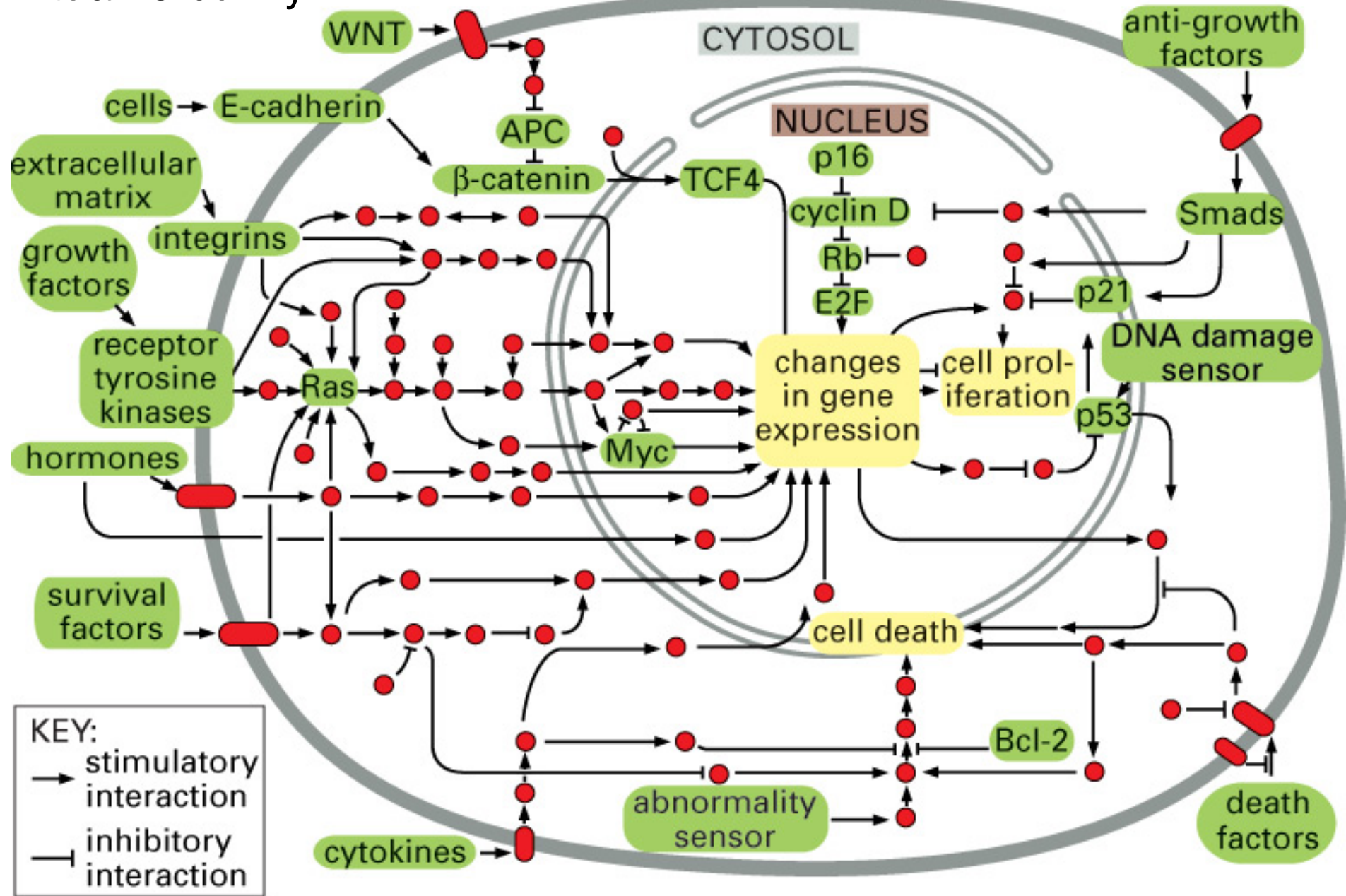


Analýza sietí je dôležitá pre detailné pochopenie fungovania zložitých systémov





# Detailný popis bunkových signálnych dráh pomôže modelovať virtuálne bunky



Biológia+  
+chémia+matematika+informatika

---

*Systemová biológia*

**Na týchto linkách je možné pozrieť si krátke videá ilustrujúce niektoré z experimentálnych techník využívaných pri štúdiu bunkovej signalizácie:**

<http://www.ibiology.org/ibioeducation/exploring-biology/cell-bio/signaling/ten-craziest-things-cells-do.html>

<http://www.cellsignal.com/contents/resources-applications-western-blotting-amp-immunoprecipitation/western-blotting-protocol-video/wb-protocol-video/>

<http://www.jove.com/video/2359/western-blotting-sample-preparation-to-detection>

<http://www.jove.com/video/3495/assaying-the-kinase-activity-of-Irrk2-in-vitro>

<http://www.jove.com/video/3203/imaging-estrogen-receptor-rat-pial-arterioles-using-digital>

<http://www.jove.com/video/51285/profiling-of-estrogen-regulated-micrnas-in-breast-cancer-cells>

<http://www.jove.com/video/51809/determination-protein-ligand-interactions-using-differential-scanning>