

Medcelična signalizacija – 1

signalne molekule in receptorji

npr. Lodish in seminarske naloge

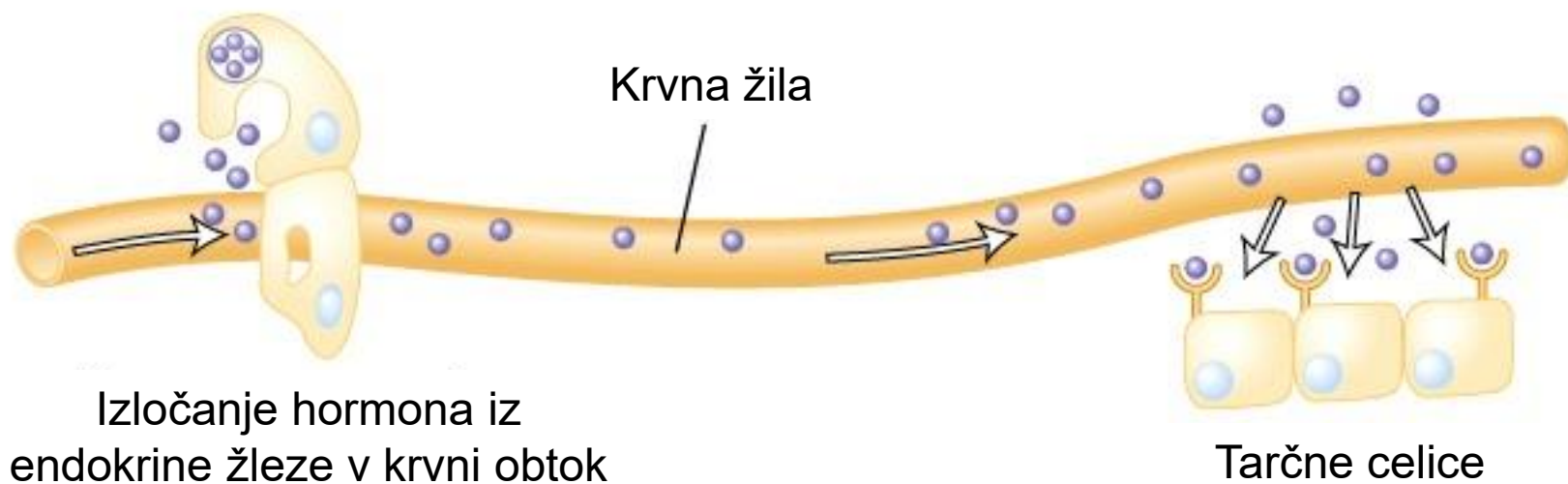
Šest stopenj zunajceličnega signaliziranja

- Sinteza signalne molekule v signalizacijski celici
- Sproščanje signalne molekule iz signalizacijske celice
 - Transport signalne molekule do tarčnih celic
- Zaznavanje signala preko receptorjev na tarčnih celicah
 - Odziv tarčne celice
(sprememba metabolizma, funkcije, proženje razvoja)
 - Prekinitev signala – celičnega odziva

Višji organizmi uporabljajo za **zunajcelično signaliziranje znotraj posameznega organizma**
HORMONE, NEVROTRANSMITERJE ali
FAKTORJE RASTI

- Glede na doseg delovanja signalnih molekul
zunajcelično signaliziranje delimo na:
- endokrino,
 - parakrino,
 - avtokrino in
 - signaliziranje z neposrednim stikom celic.

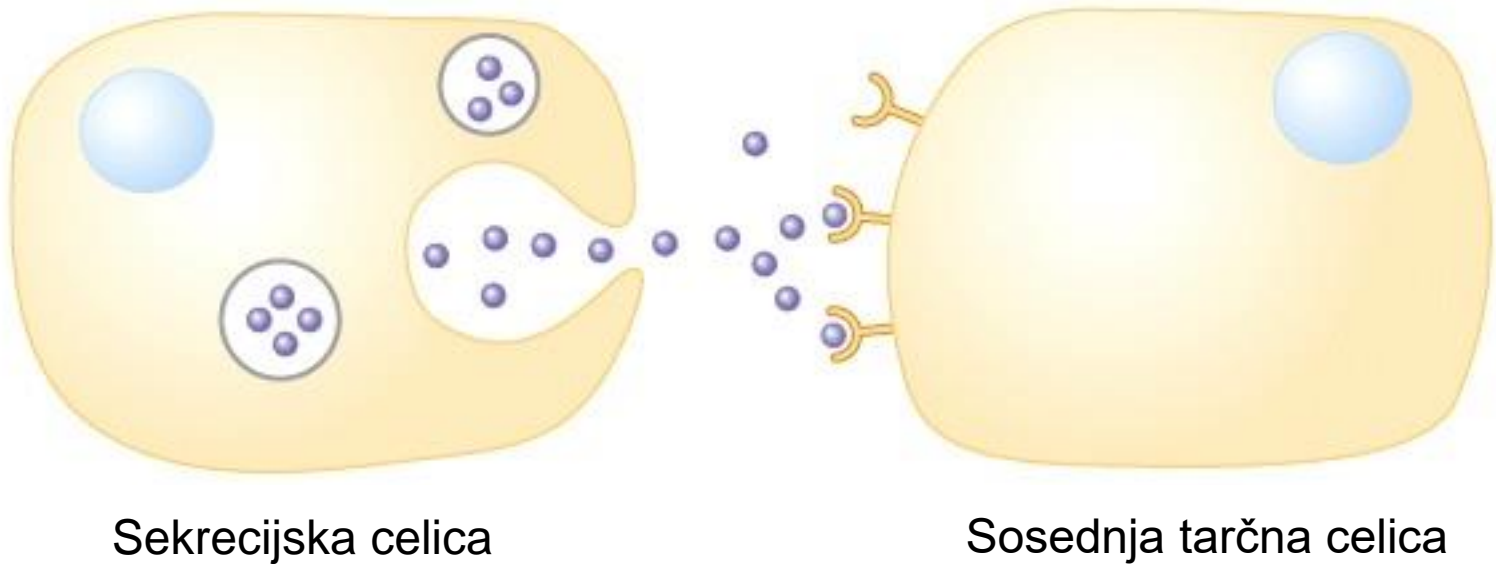
Endokrino signaliziranje



Hormoni: adrenalin, noradrenalin, inzulin, glukagon, trijodotironin, tetrajodotironin, steroidi ...



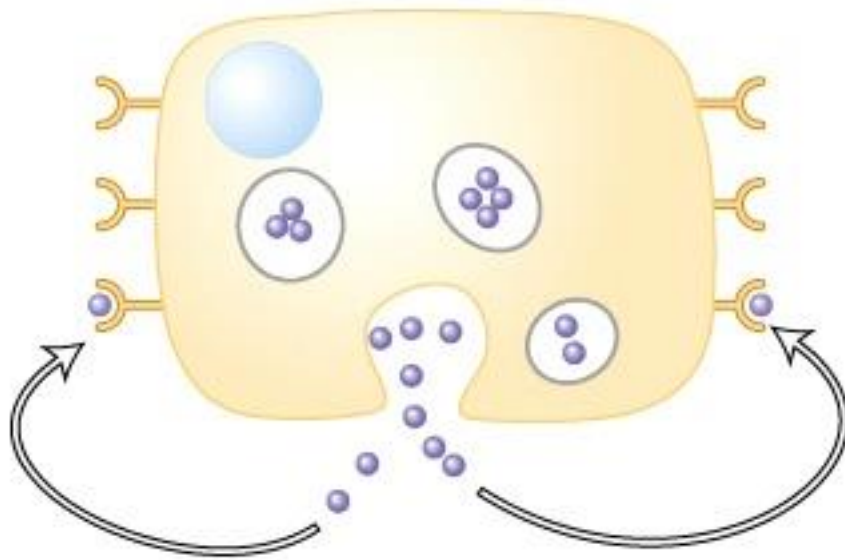
Parakrino signaliziranje



Nevrotransmiterji (acetilholin, glutamat, glicin, serotonin, adrenalin, noradrenalin ...), **faktorji rasti** (EGF, PDGF ...), **citokini** (interlevkini, interferoni), **prostaglandini** ...



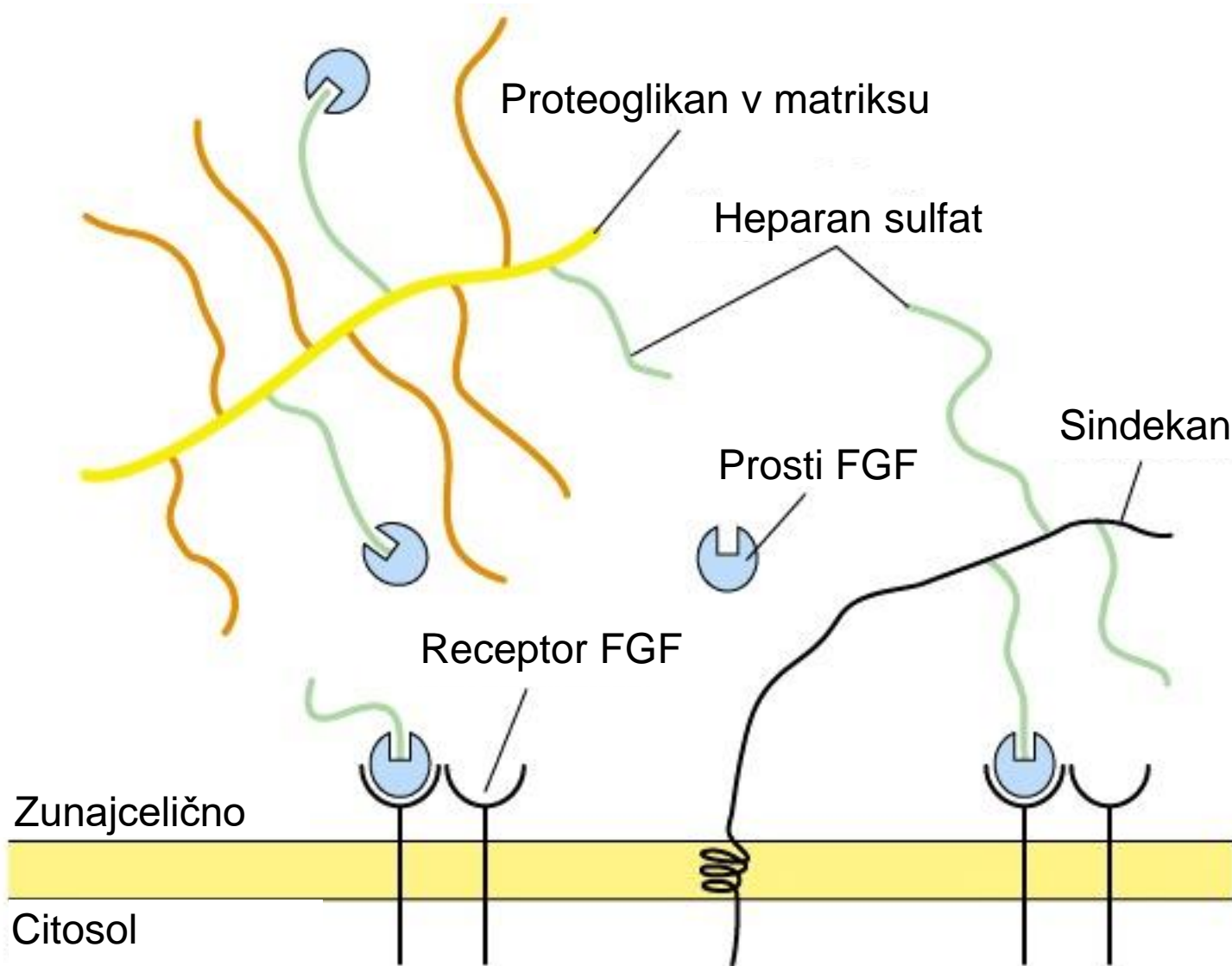
Avtokrino signaliziranje



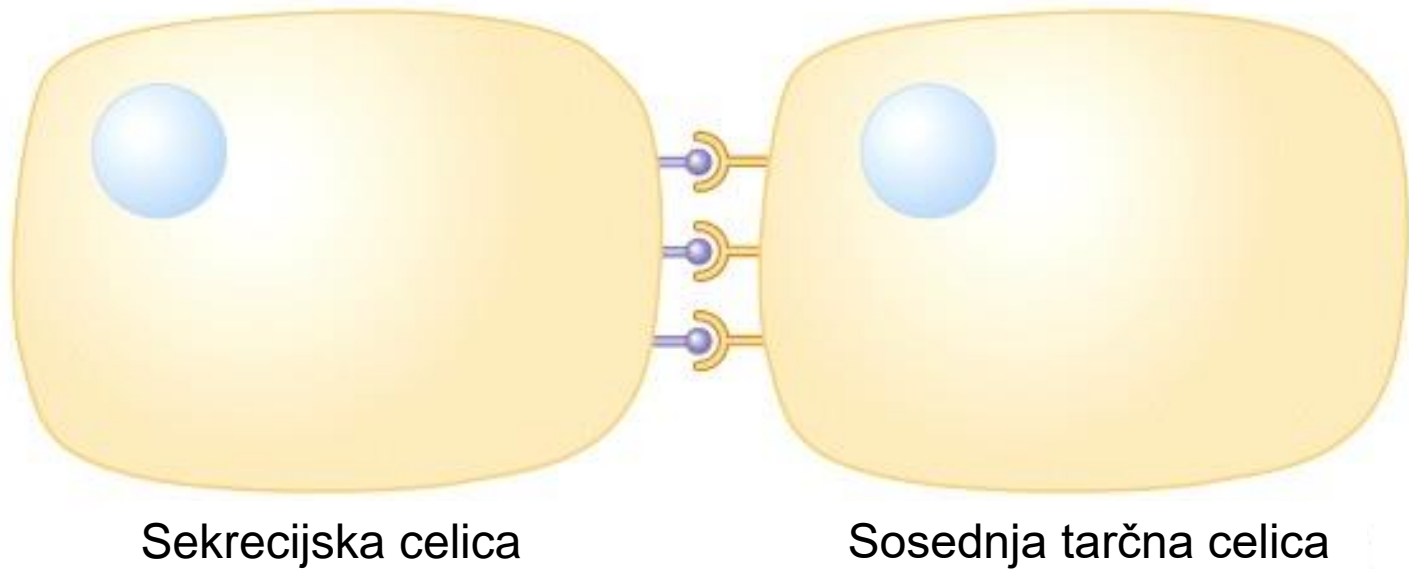
Tarčna mesta na sekrecijski celici

Faktorji rasti (EGF, PDGF ...),
citokini (interlevkini, interferoni),
prostaglandini ...

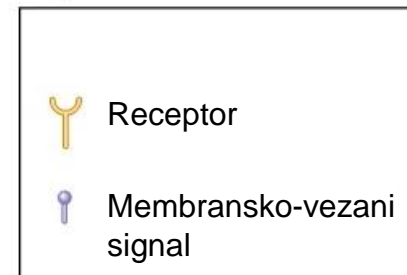
Primer: Signaliziranje s fibroblastnim rastnim faktorjem (FGF)



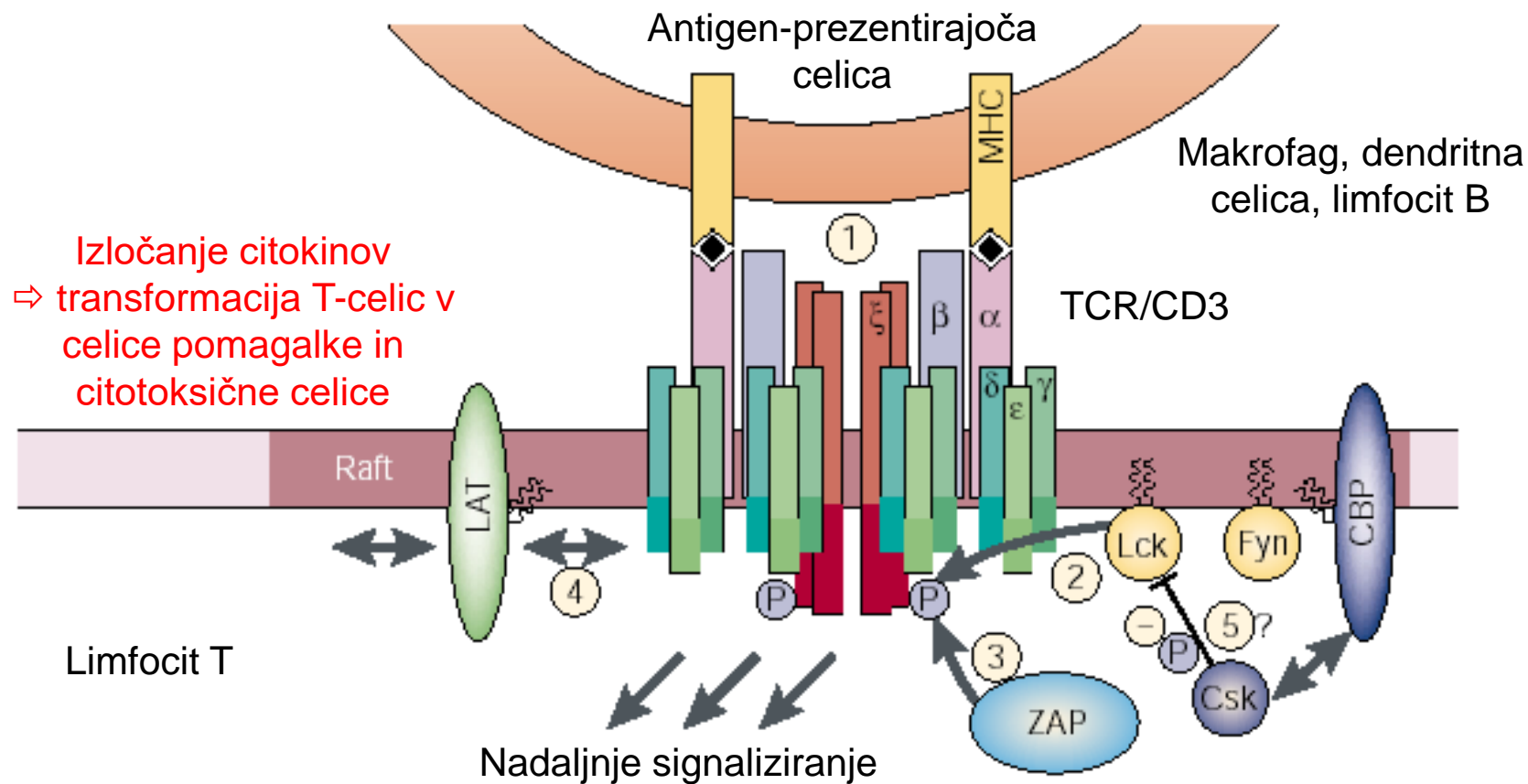
Signaliziranje z neposrednim delovanjem proteinov zasidranih v PM na sosednje celice



Membranski faktorji rasti (EGF), MHC-antigen kompleksi ...



Primer: Aktivacija limfocita T preko antigeneskega receptorja (TCR)



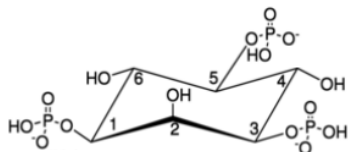
Receptorji

- ligandna specifičnost
- efektorska specifičnost

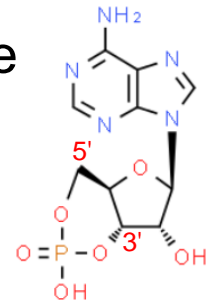
Različni receptorji lahko specifično vežejo isti ligand (**ista ligandna specifičnost**), vezava pa sproži različne odzive v tarčnih celicah (npr. vezava ACh na nAChR v skeletni mišici izzove skrčenje mišice, na mAChR v srčni mišici pa upočasnji frekvenco krčenja srca).

Isti receptor na različnih tarčnih celicah lahko ob vezavi istega liganda sproži različen odziv v tarčni celici (npr. vezava ACh na mAChR v srčni mišici upočasnji frekvenco krčenja srca, na mAChR v acinarni celici trebušne slinavke pa izločanje mešičkov s prebavnimi encimi).

Različni receptorji lahko specifično vežejo različne ligande, vezava pa sproži enak odziv (**ista efektorska specifičnost**) v tarčni celici (npr. tako vezava adrenalina kot glukagona, vsakega na svoj receptor na jetrni celici, povzroči izločanje glukoze v kri) (isti sekundarni obveščevalec: cAMP).



Tudi: cGMP (3',5'-ciklični gvanozin monofosfat);
IP3 (inozitol-1,4,5-trifosfat); Ca^{2+} ; DAG (1,2-diacilglicerol)

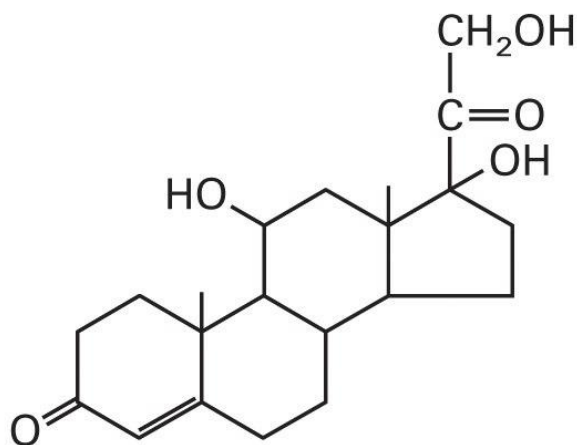


Signalizacijske molekule

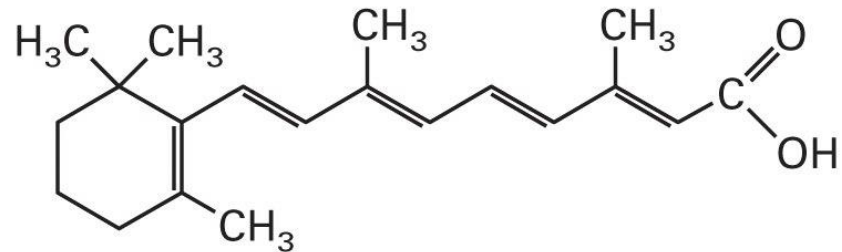
- Male lipofilne molekule z znotrajceličnimi receptorji.
- Male lipofilne molekule z zunajceličnimi receptorji.
- Hidrofilne molekule.
- Plini.

Nekaj primerov malih lipofilnih signalizacijskih molekul z znotrajceličnim receptorjem

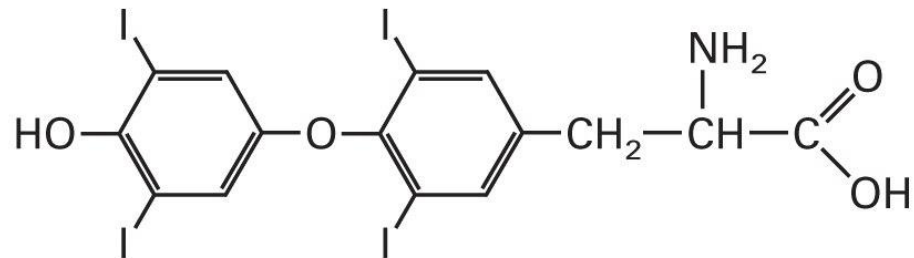
- steroidni hormoni (glukokortikoidi, mineralokortikoidi, progestageni, estrogeni, androgeni)
- retinoidi
- tiroksin



Kortizol



Retinojska kislina



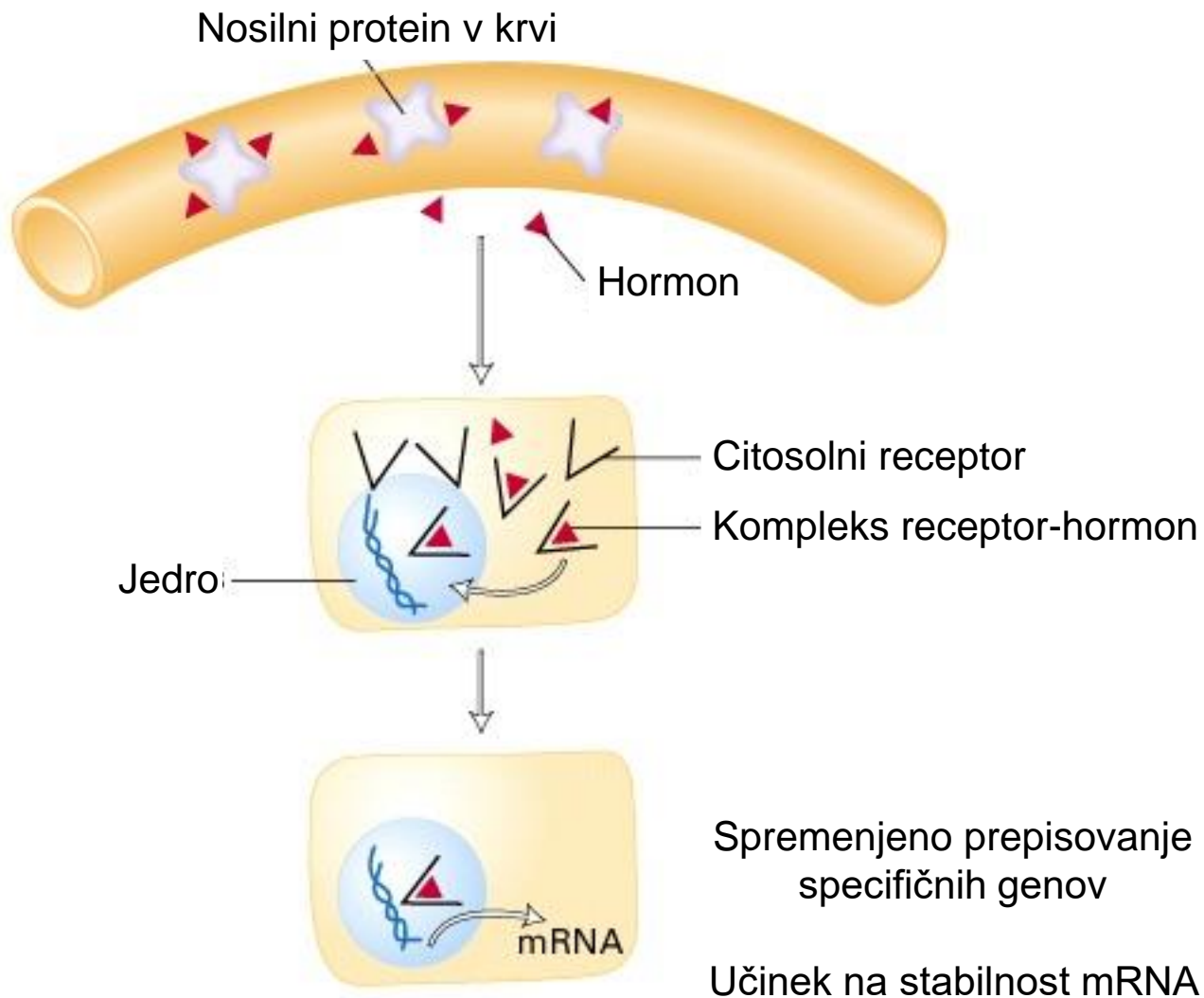
Tiroksin

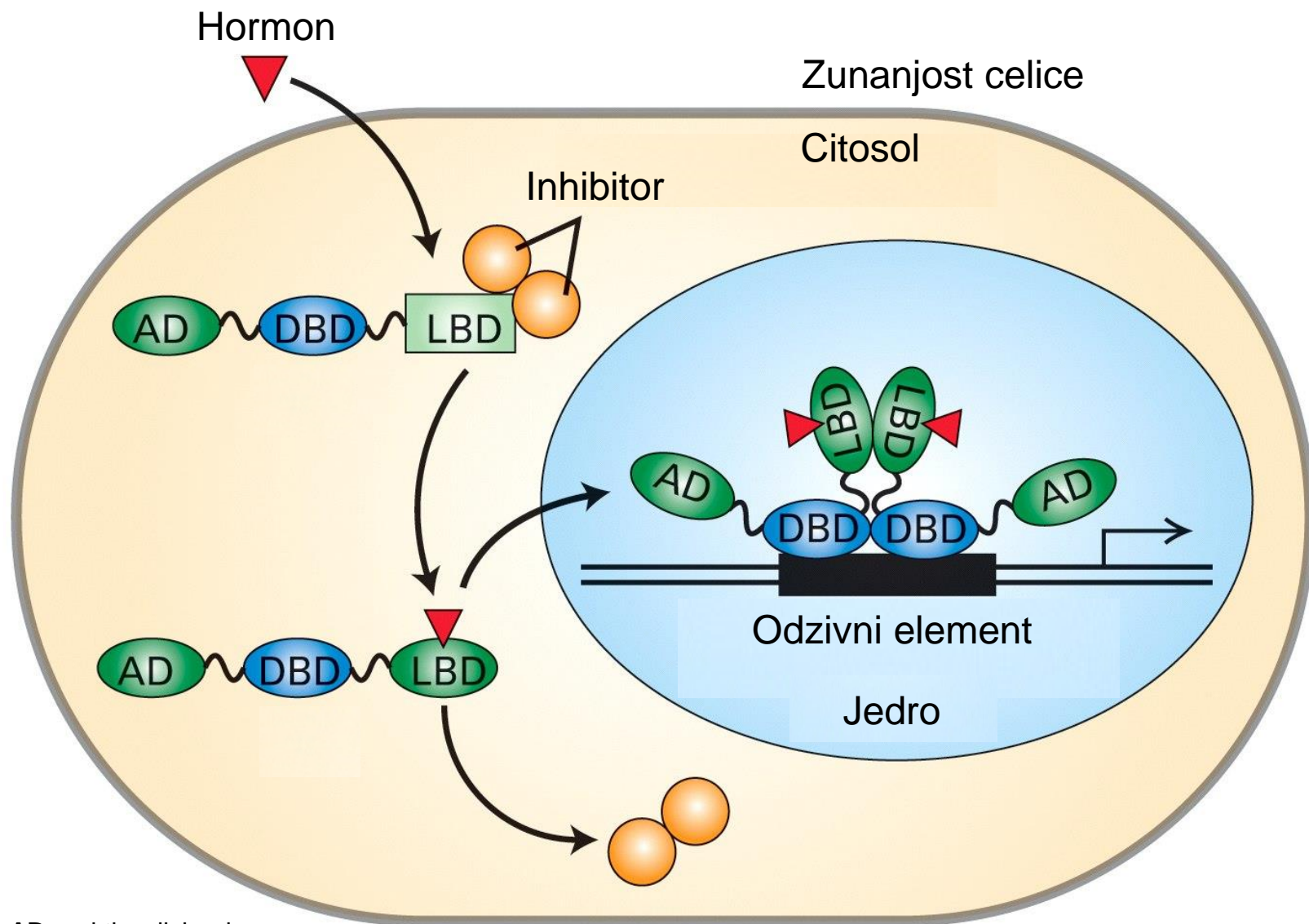
Steroidi nastajajo iz holesterola in delujejo nekaj ur ali dni. Vplivajo na razmnoževanje, rast, metabolizem, razvoj in diferenciacijo tkiv.

Retinoidi nastajajo iz retinola (vitamin A) in imajo zelo raznolike učinke zaradi različnih lastnosti ligandov in receptorjev. Sodelujejo pri delitvi, diferenciaciji in odmiranju celic.

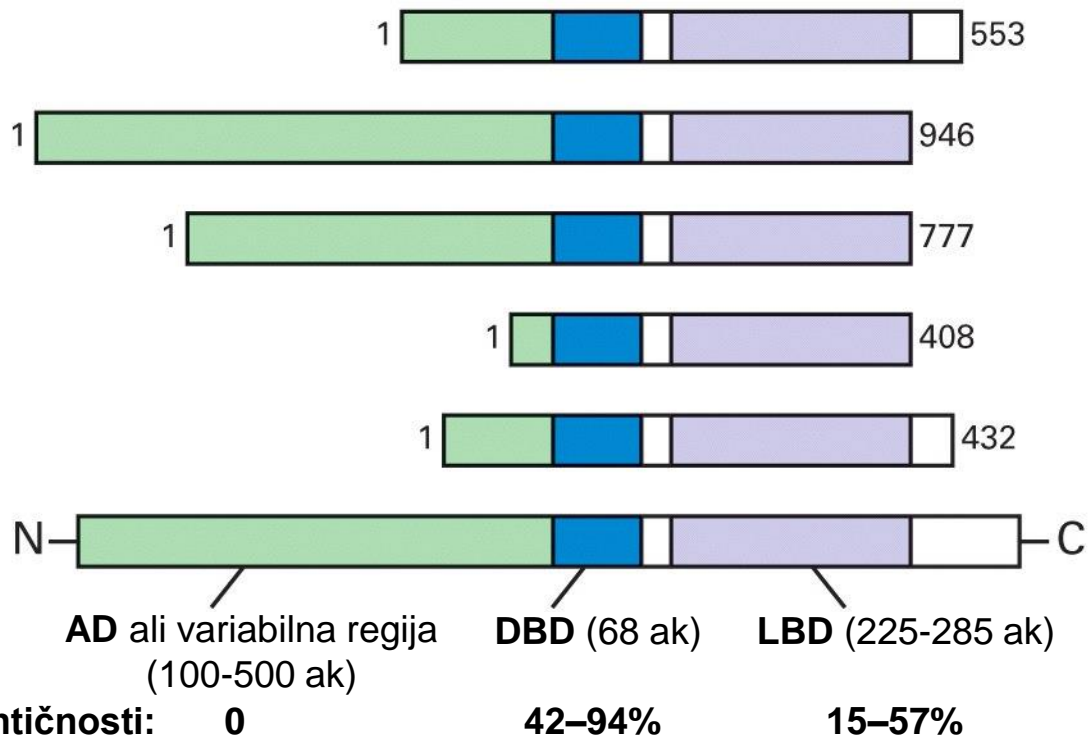
Tiroksin (dve obliki: tetra- in trijodotironin) nastaja iz tiroglobulina s proteolitično cepitvijo in se sprošča v kri. Pospešuje izražanje številnih genov za katabolične encime in s tem vplivajo na metabolizem in fizični razvoj.

Mali lipofilni hormoni pasivno prehajajo membrano in se vežejo na znotrajcelične receptorje





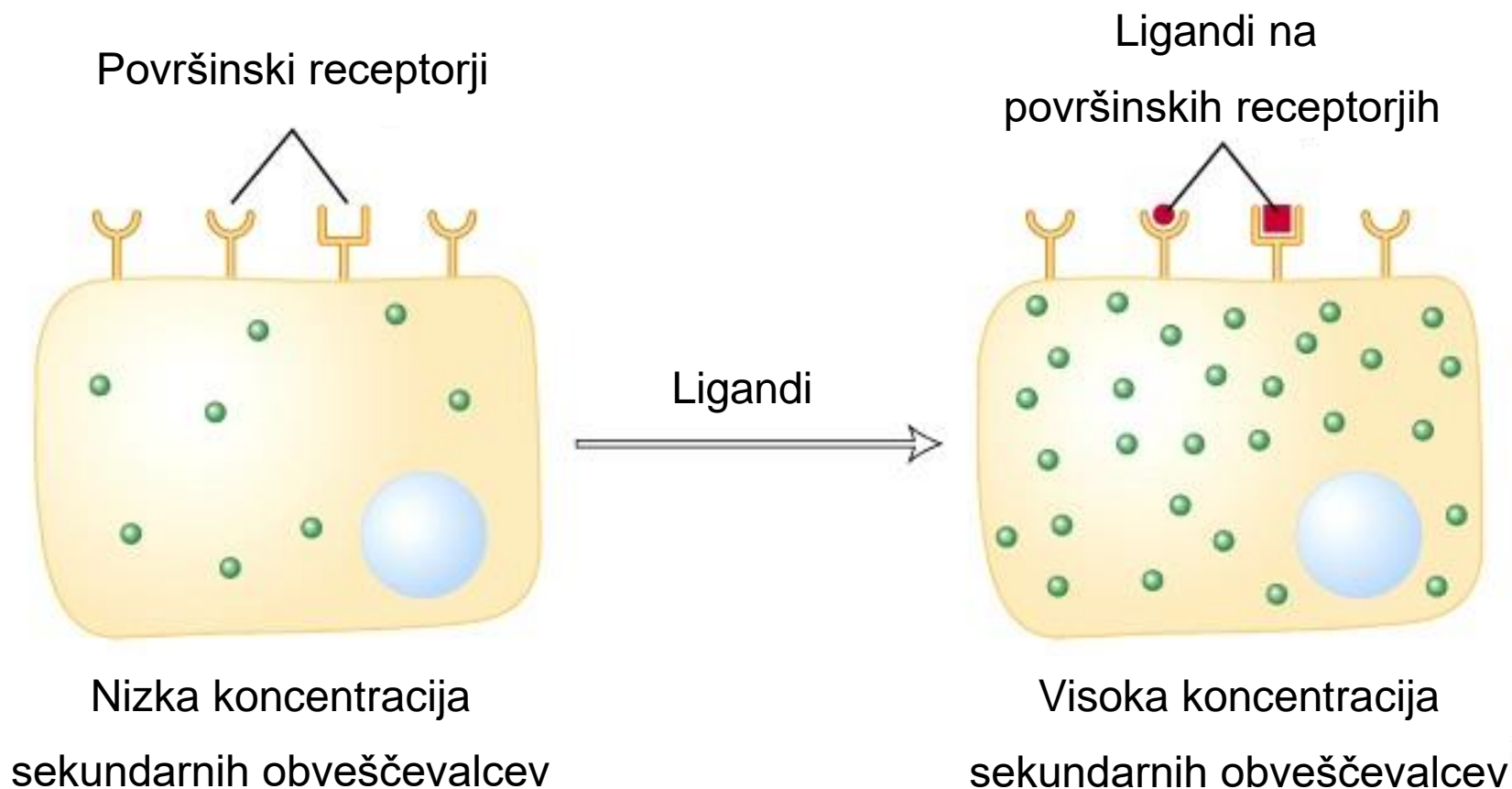
AD = aktivacijska domena
DBD = DNA-vezavna domena
LBD = ligand-vezavna domena



- Estrogenski receptor
- Progesteragenski receptor
- Glukokortikoidni receptor
- Tiroksinski receptor
- Retinoidni receptor
- Splošna struktura receptorja

AD = aktivacijska domena
DBD = DNA-vezavna domena
LBD = ligand-vezavna domena

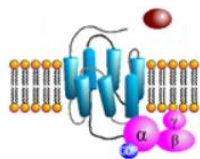
Signalizacijske molekule z receptorjem na površini celice



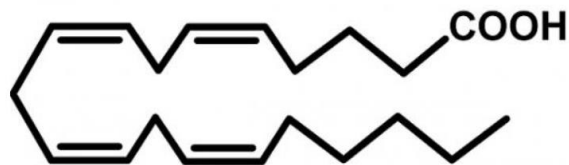
Običajni sekundarni obveščevalci: cAMP (3',5'-ciklični adenozin monofosfat); cGMP (3',5'-ciklični gvanozin monofosfat); IP3 (inozitol-1,4,5-trifosfat); Ca^{2+} ; DAG (1,2-diacilglicerol)

Male lipofilne signalizacijske molekule

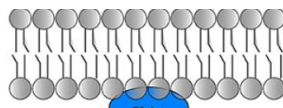
Lipofilni hormoni so ligandi za receptorje sklopljene z G-proteini (GPCR)



- Eikozanoidni hormoni (20 C)



Arahidonska kislina



Arahidonska kislina

5-Lipooksigenaza

5-HPETE

Cikloendoperoksidaza

Levkotrieni

Tromboksani

Prostaciklini

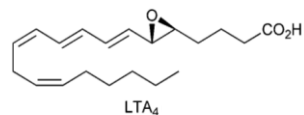
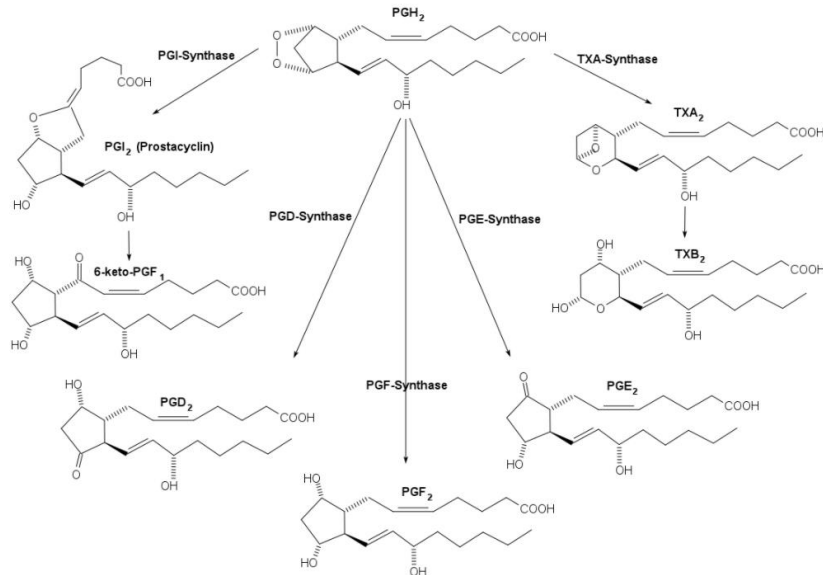
Prostaglandini

Levkociti

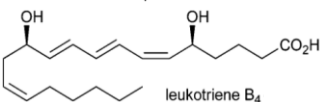
Trombociti

Endotelij

Gladka mišica



LTA₄ hydrolase

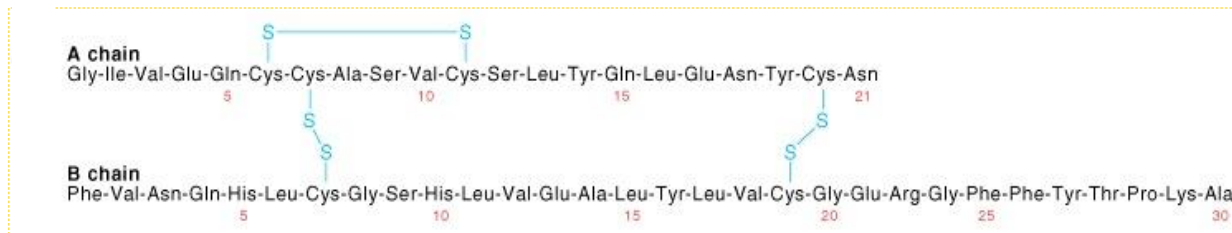
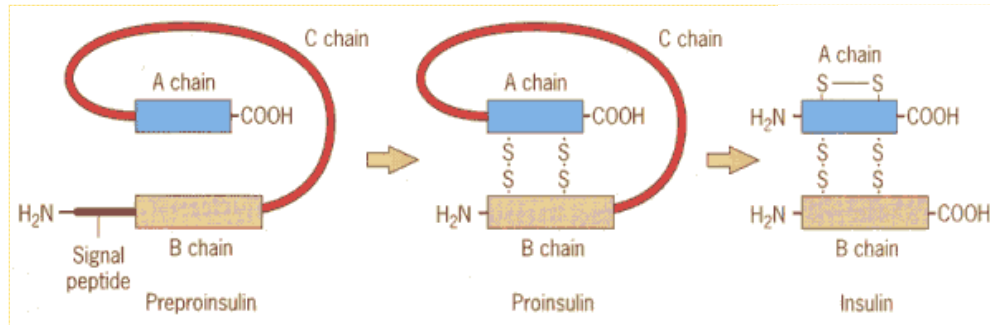


LTC₄
LTD₄
LTE₄

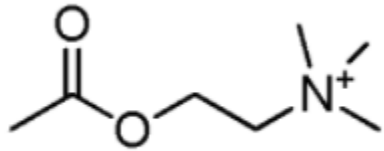
Delujejo lokalno kot avtokrini ali parakrini posredniki.

Hidrofilne signalizacijske molekule

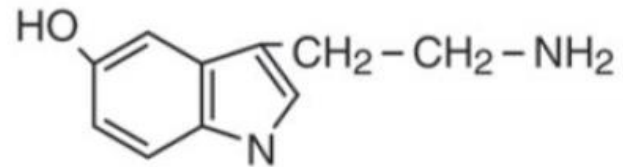
- (poli)peptidni hormoni (inzulin, glukagon)



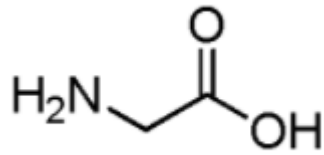
- male nabite molekule (nevrottransmitterji)



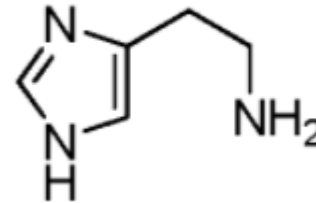
Acetilholin



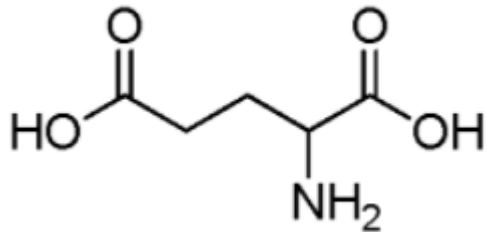
Serotonin (iz Trp)



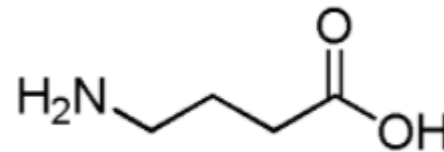
Glicin



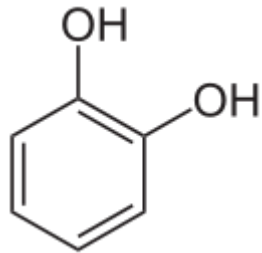
Histamin (iz His)



Glutamat

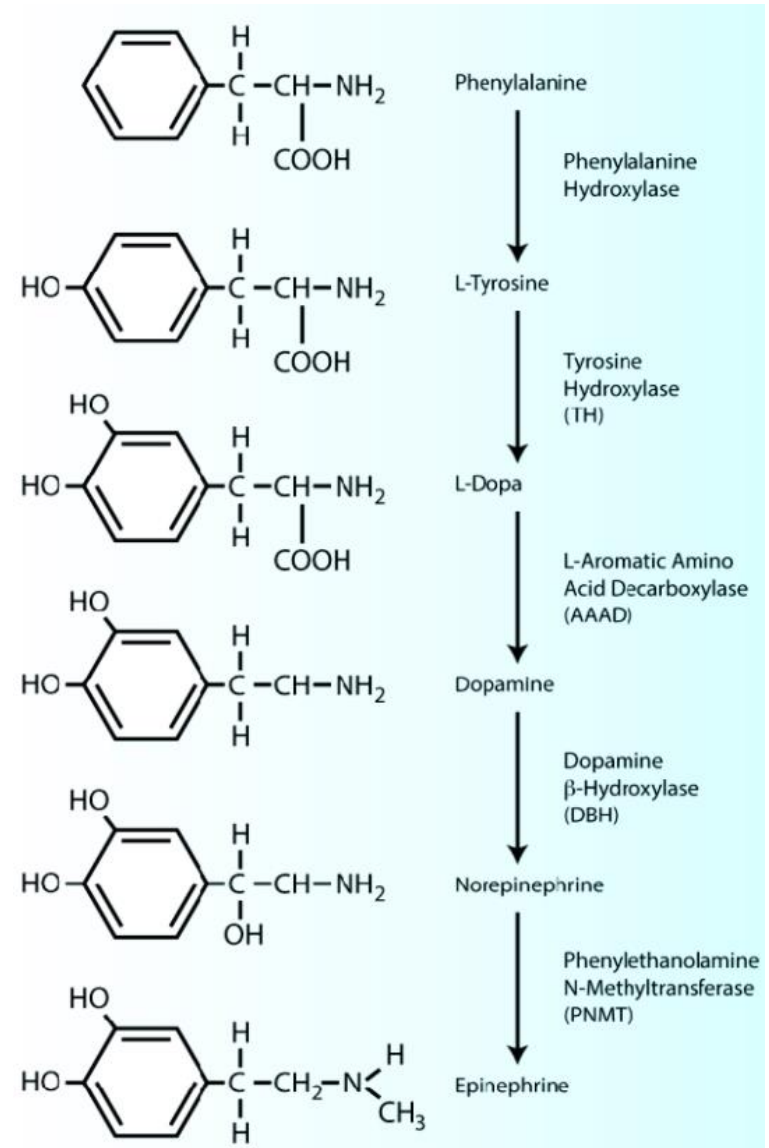


γ -Aminomaslena kislina
(GABA; iz Glu)



kateholamini

- Dopamin
- Norepinefrin (noradrenalin)
- Epinefrin (adrenalin)



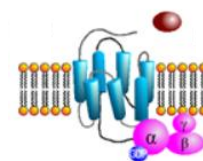
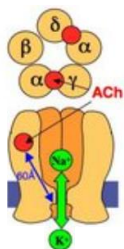
Najpomembnejše značilnosti glavnih vrst signalizacijskih molekul

| Lastnost | Steroidi | Tiroksin | Peptidi / proteini | Kateholamini |
|-----------------------------|---|--------------------------|---|---|
| Povratna regulacija sinteze | Da | Da | Da | Da |
| Shranjevanje hormona | Zelo omejeno | Nekaj tednov | En dan | Nekaj dni |
| Mehanizem izločanja | Difuzija skozi PM | Proteoliza tiroglobulina | Eksocitoza založnih mešičkov | Eksocitoza založnih mešičkov |
| Vezava na proteine v plazmi | Da | Da | Redko | Ne |
| Obstojnost v krvi | Ure | Dnevi | Minute | Sekunde |
| Trajanje delovanja | Ure do dnevi | Dnevi | Minute do ure | Sekunde ali manj |
| Receptorji | Citosolni ali jedrni | Jedrni | PM | PM |
| Mehanizem delovanja | Kompleks receptor-hormon določa prepisovanje in stabilnost mRNA | | Vezava hormona sproži sintezo sekundarnih sporočevalcev v citosolu ali aktivira proteinsko kinazo | Vezava hormona povzroči spremembo membranskega potenciala ali sproži sintezo sekundarnih sporočevalcev v citosolu |

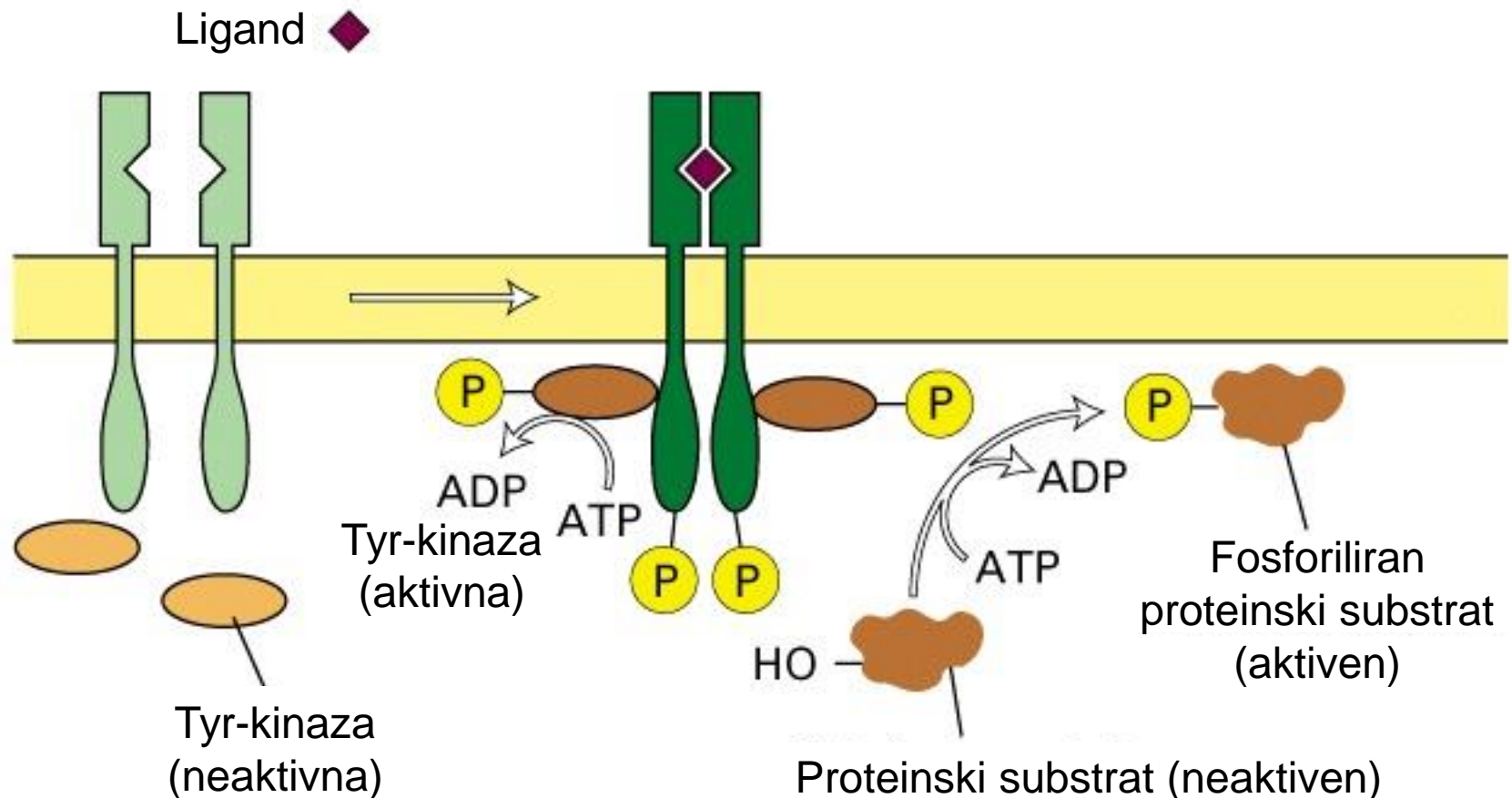
Vrste receptorjev za signalizacijske molekule na površini celic



- Receptorji povezani s Tyr-kinazo
- Z G-proteini sklopljeni receptorji (GPCR) (metabotropni receptorji)
- Receptorji – ionski kanalčki (ionotropni receptorji)
- Receptorji z lastno encimsko aktivnostjo (adenilil/guanilil ciklazno, fosfatazno, kinazno)



Receptorji povezani s Tyr-kinazo (tudi citokinski receptorji)



Receptorji za citokine, EPO, HGF, interferone, ...

Primer: Receptor za IgE (FcεRI) Signaliziranje pri alergičnem imunskem odzivu

