

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

Evkariontski mikroorganizmi že uporabljajo **medcelično signaliziranje**, običajno v povezavi s parjenjem ali diferenciacijo ob spremenjenih pogojih v okolju.

Snovi, ki vplivajo na vedenje ali izražanje proteinov drugih osebkov iste vrste so FEROMONI

Sviloprejka



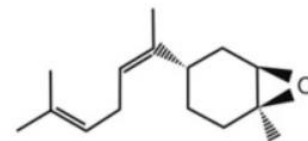
Navadni gobar



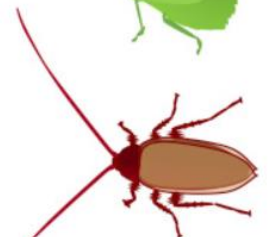
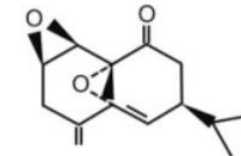
Medonosna čebela



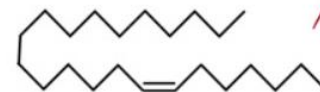
Zelena smrdljivka



Ameriški ščurek



Vinska mušica

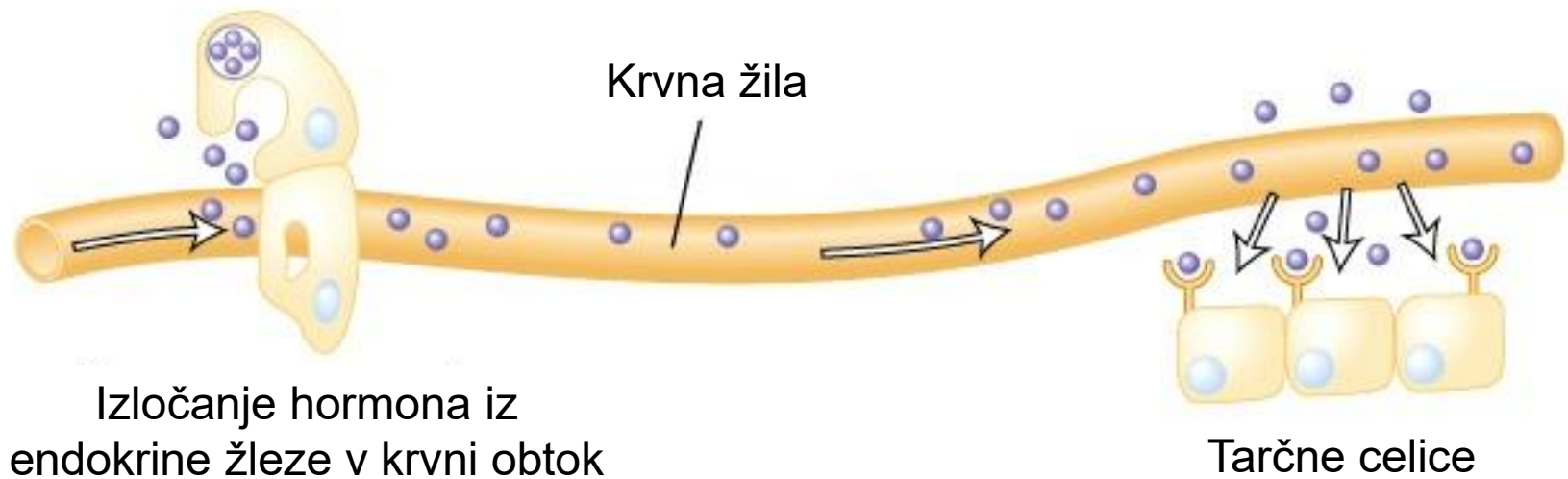


Višji organizmi uporabljajo za **zunajcelično signaliziranje znotraj posameznega organizma**
HORMONE, NEVROTRANSMITERJE in
FAKTORJE RASTI

Glede na doseg delovanja signalih molekul
zunajcelično signaliziranje delimo na:

- endokrino,
- parakrino,
- avtokrino in
- signaliziranje z neposrednim stikom celic.

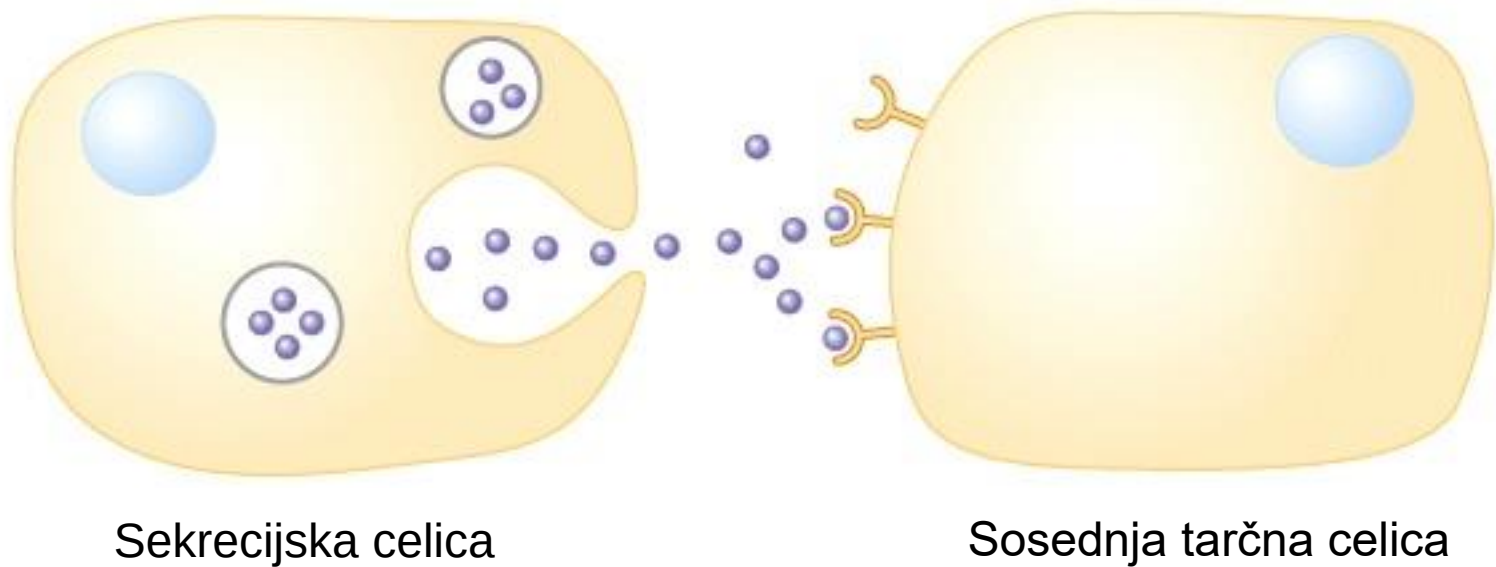
Endokrino signaliziranje



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

- Zunajcelični signal
- Y Receptor

Parakrino signaliziranje



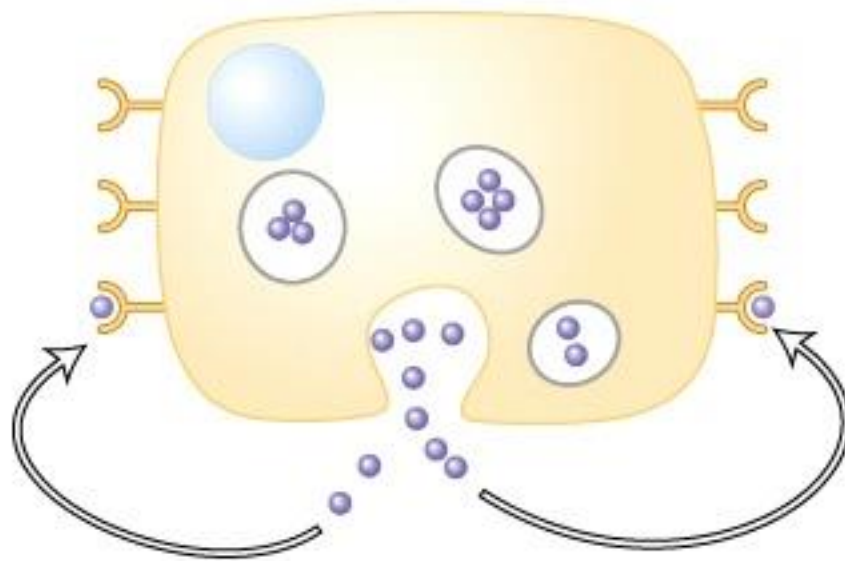
Nevrotransmiterji (acetilholin, glutamat, glicin, serotonin, adrenalin, noradrenalin ...), **faktorji rasti** (EGF, PDGF ...), **citokini** (interlevkini, interferoni), **prostaglandini** ...

• Zunajcelični signal



Receptor

Avtokrino signaliziranje

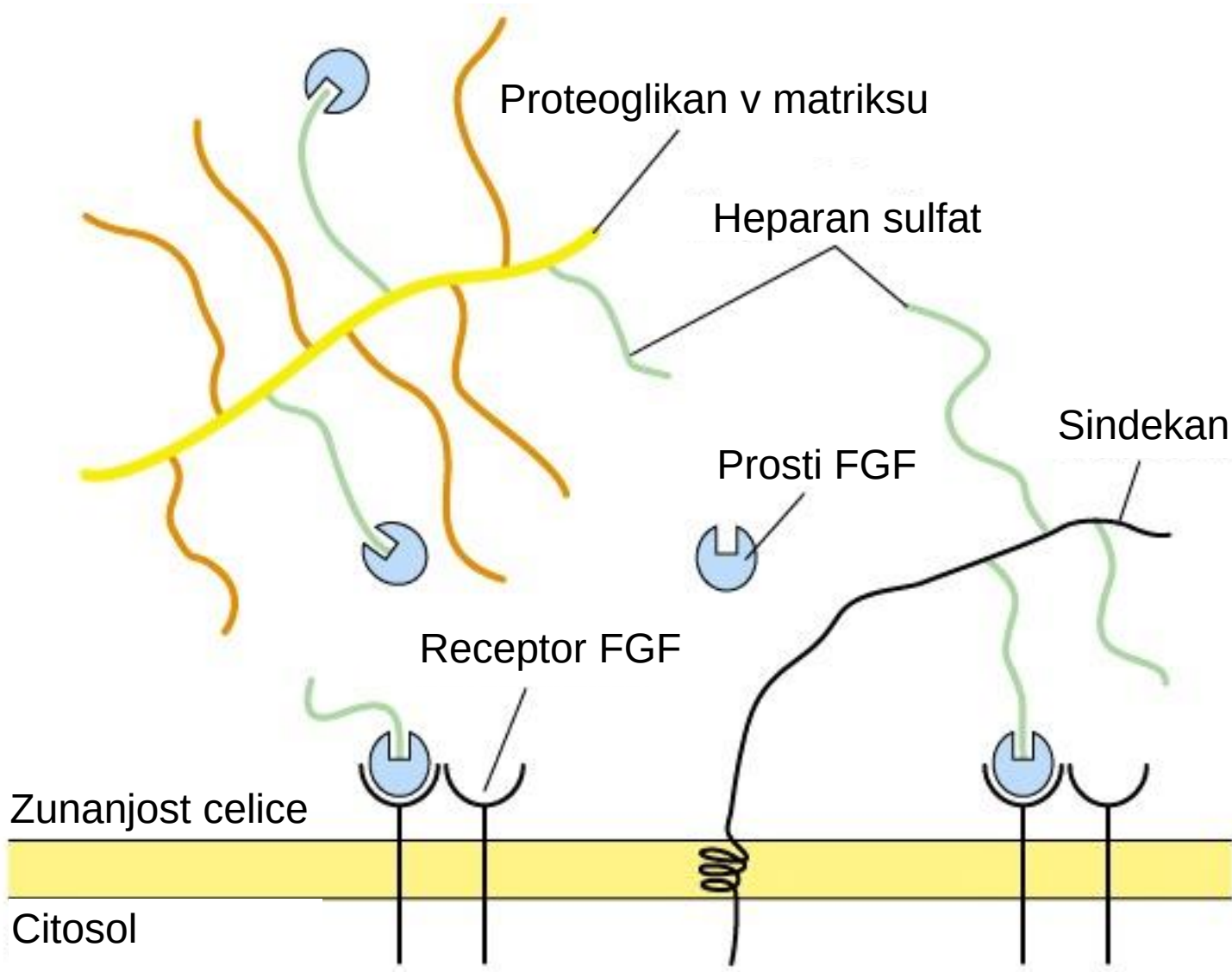


Tarčna mesta na sekrecijski celici

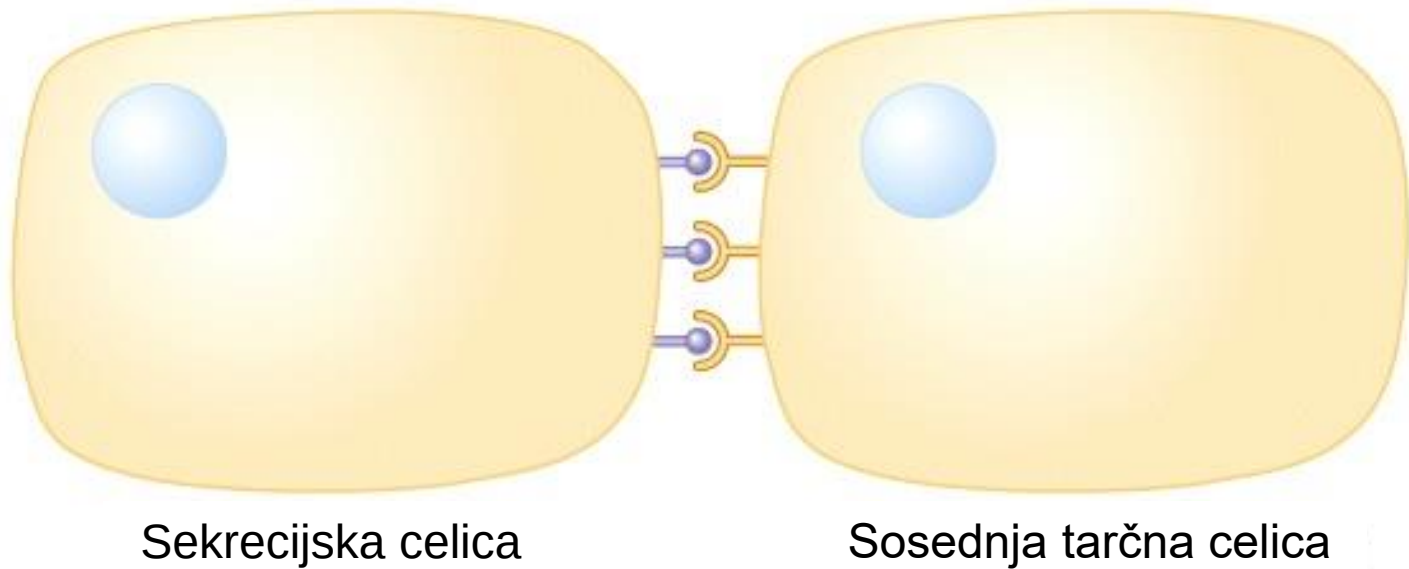
faktorji rasti (EGF, PDGF ...),
citokini (interlevkini, interferoni),
prostaglandini ...

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 ...

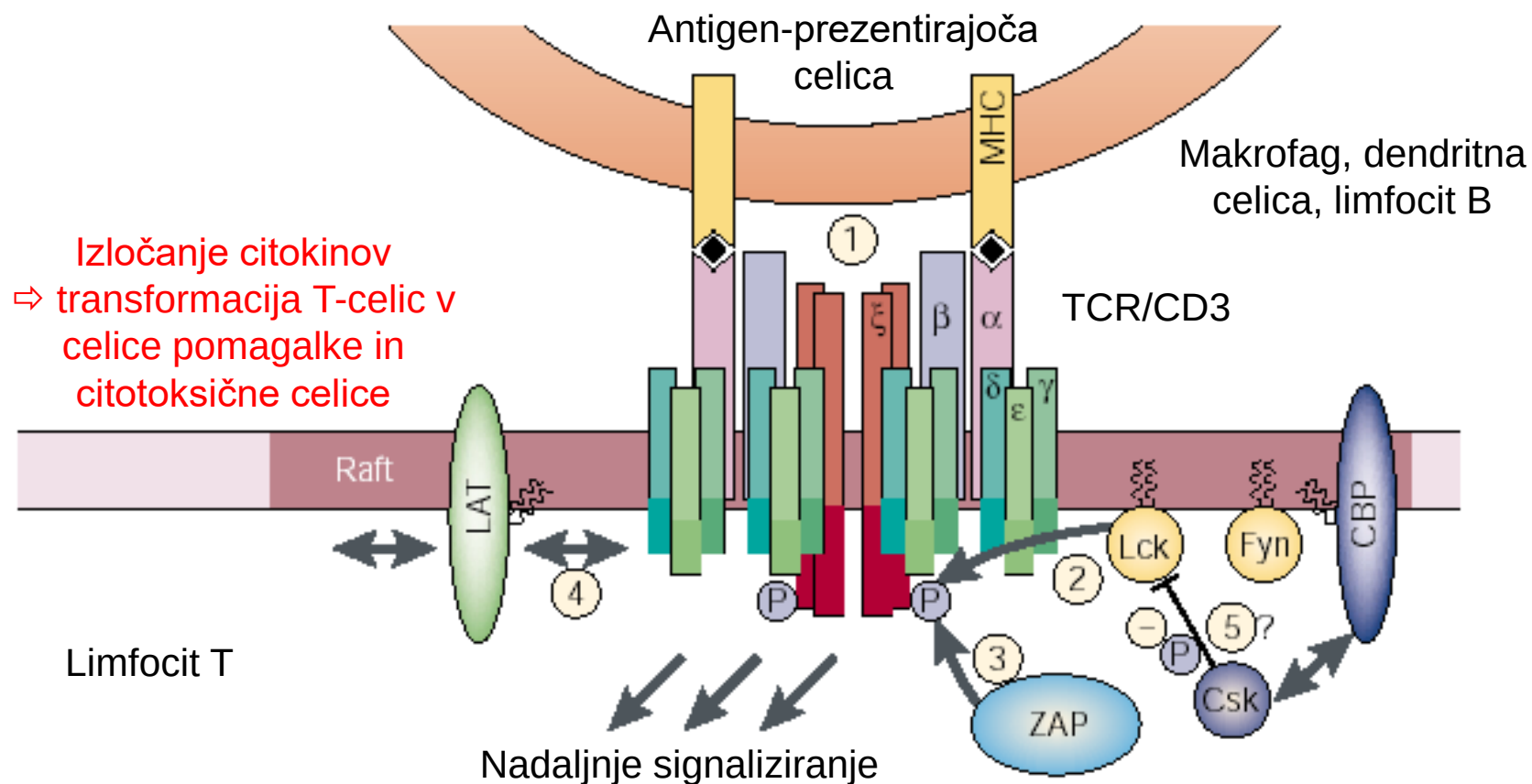


Receptor



Membransko-vezani
signal

Primer:
Aktivacija limfocita T preko antigenkega receptorja (TCR)



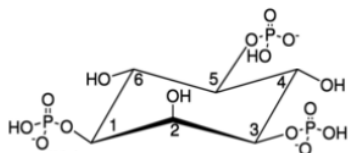
Receptorji

- ligandna specifičnost
- efektorska specifičnost

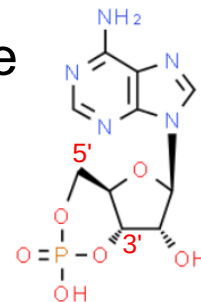
Različni receptorji lahko specifično vežejo isti ligand (**ista ligandna specifičnost**), vezava pa sproži različne odzive v tarčnih celicah (npr. vezava ACh na nAChR v skeletni mišici izzove skrčenje mišice, na mAChR v srčni mišici pa upočasni frekvenco krčenja srca).

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 upočasni 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-diacylglicerol)

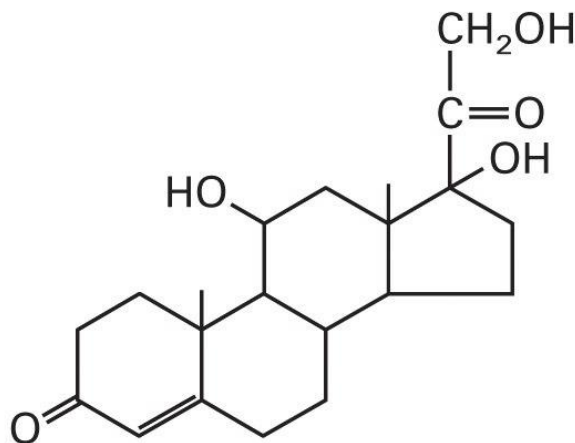


Signalizacijske molekule

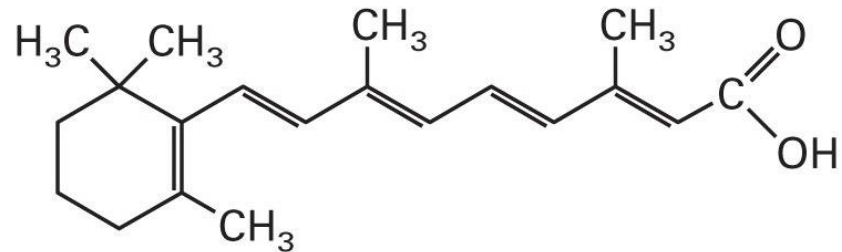
- Male lipofilne molekule z znotrajceličnimi receptorji
- Male lipofilne molekule z zunajceličnimi receptorji
- Hidrofilne molekule
- Plini

Nekaj primerov malih lipofilnih signalizacijskih molekul z znotrajceličnim receptorjem

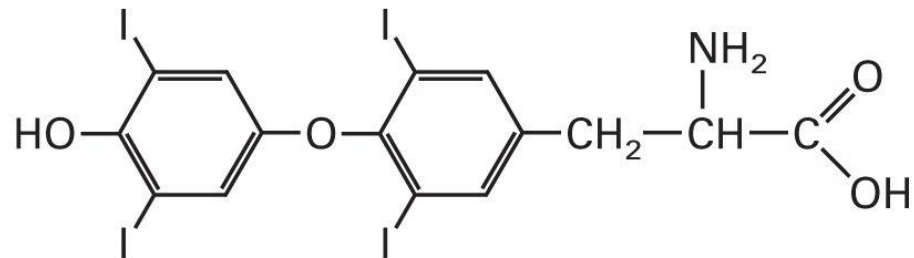
- Steroidni hormoni (glukokortikoidi, mineralokortikoidi, progestageni, estrogeni, androgeni)
- Retinoidi
- Tiroksin



Kortizol



Retinojska kislina



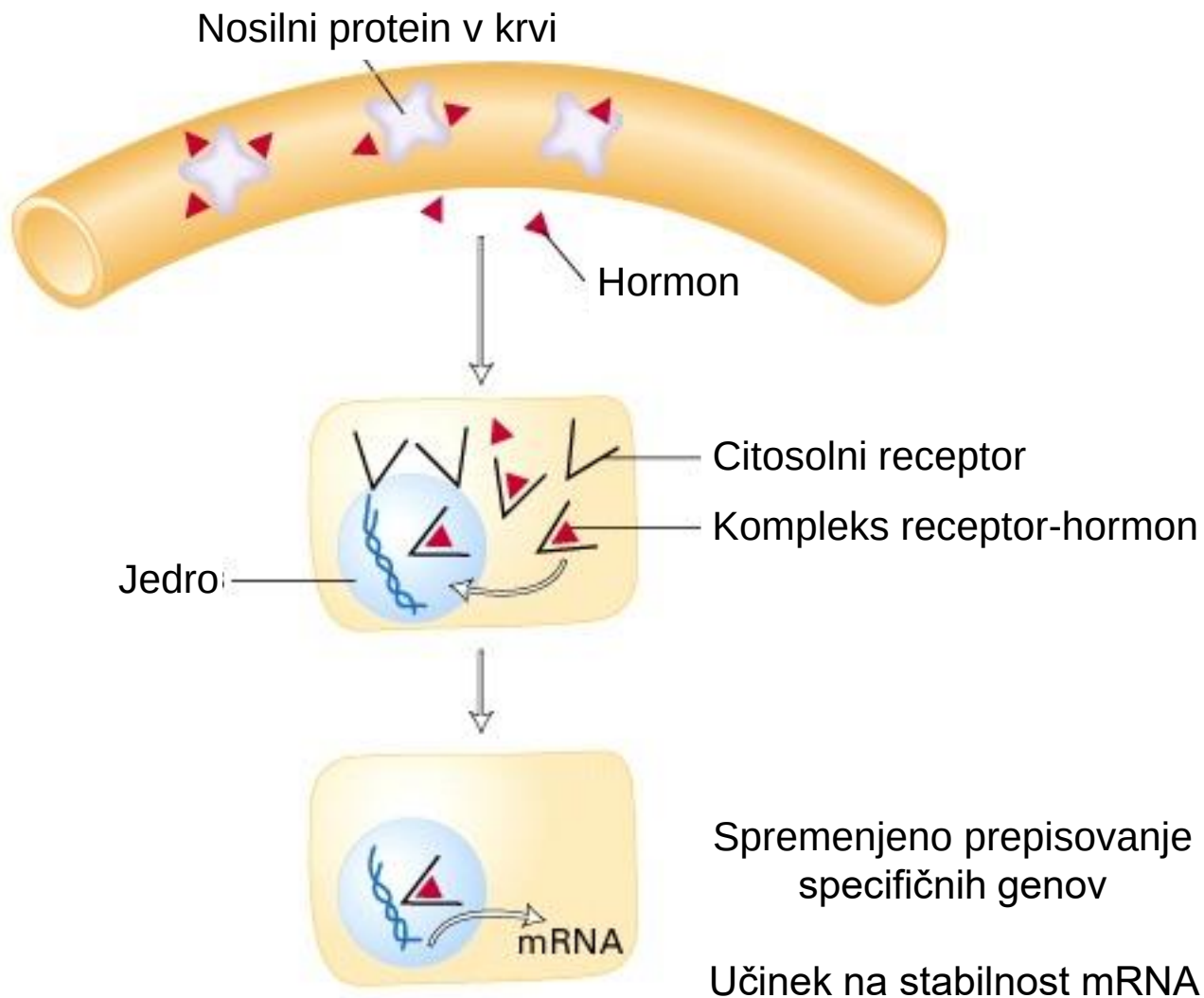
Tiroksin

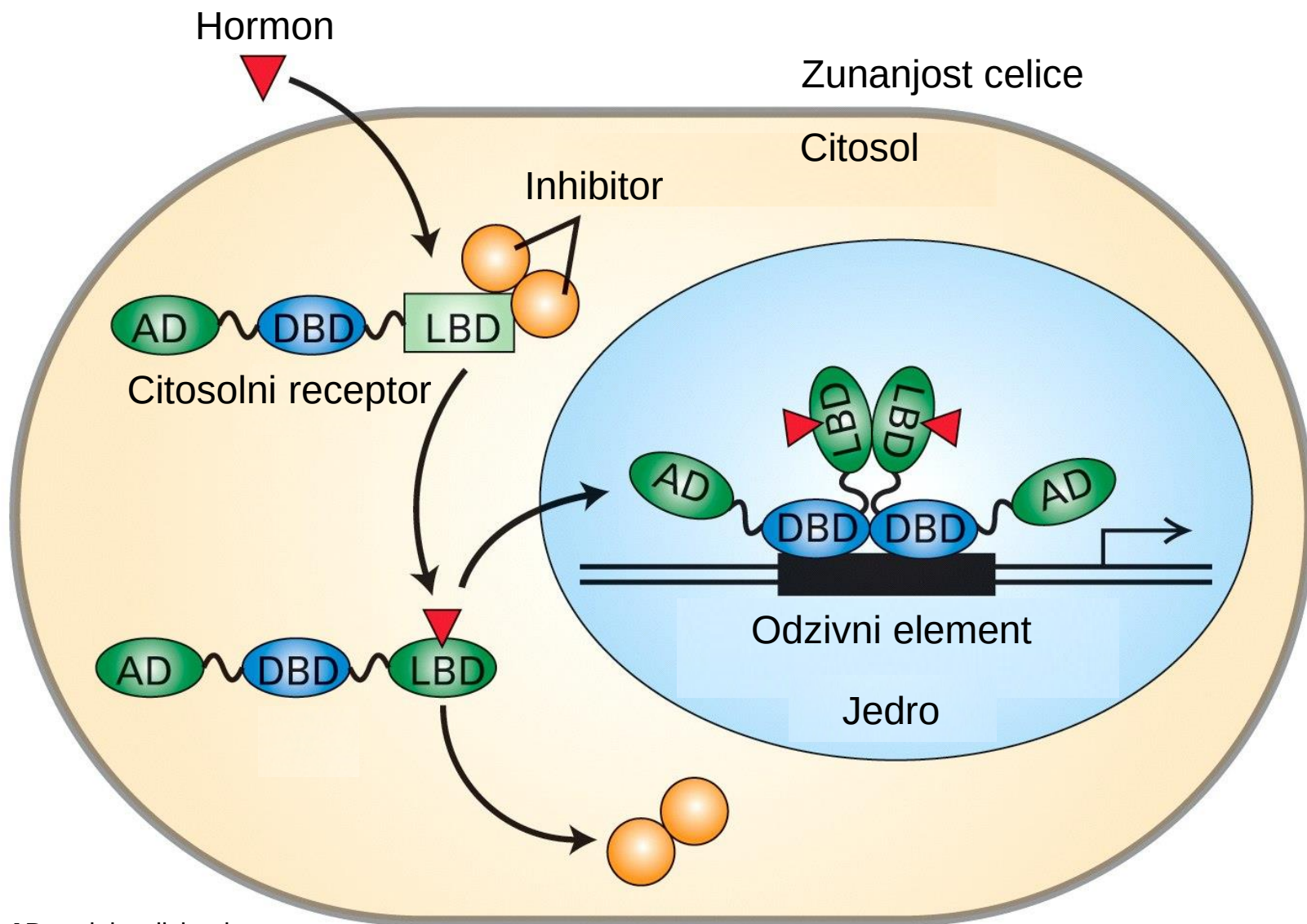
Steroidi nastajajo iz holesterola in delujejo nekaj ur ali dni. Vplivajo na razmnoževanje, rast, metabolizem, razvoj in diferenciacijo tkiv.

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

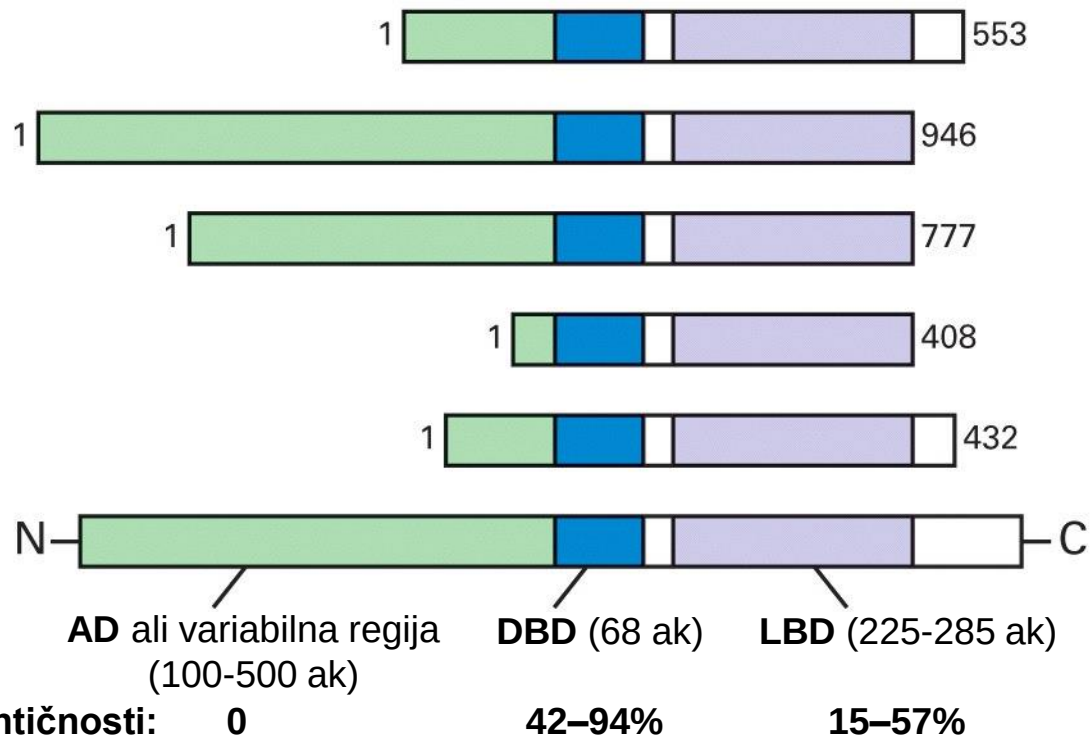
Tiroksin (dve obliki: tetra- in trijodotironin) nastaja iz tiroglobulina s proteolitično cepitvijo in se sprošča v kri. Pospešuje izražanje številnih genov za katabolične encime in s tem vplivajo na metabolizem in fizični razvoj.

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

Progestagenski receptor

Glukokortikoidni receptor

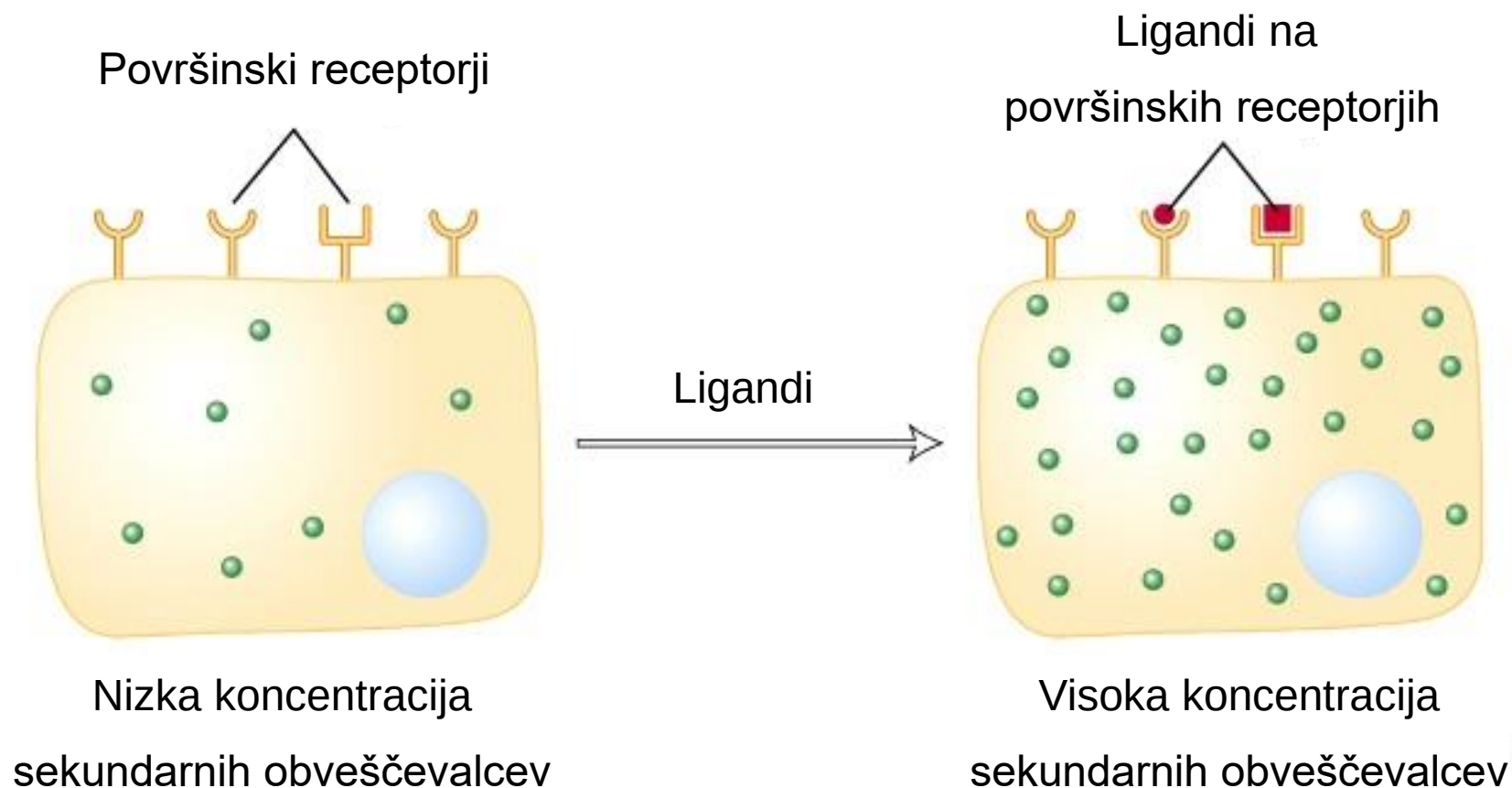
Tiroksinski receptor

Retinoidni receptor

Splošna struktura receptorja

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

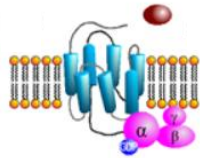
Signalizacijske molekule z receptorjem na površini celice



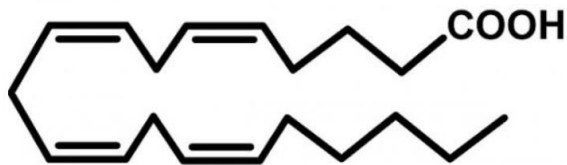
Običajni sekundarni obveščevalci: cAMP (3',5'-ciklični adenozin monofosfat); cGMP (3',5'-ciklični gvanozin monofosfat); IP3 (inozitol-1,4,5-trifosfat); Ca^{2+} ; DAG (1,2-diacilglicerol)

Male lipofilne signalizacijske molekule

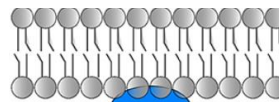
Lipofilni hormoni so ligandi za receptorje sklopljene z G-proteini (GPCR)



- Eikozanoidni hormoni (20 C)



Arahidonska kislina

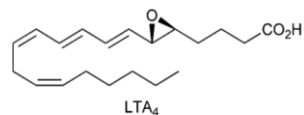


Arahidonska kislina

Linearna pot

(lipooksigenaza)

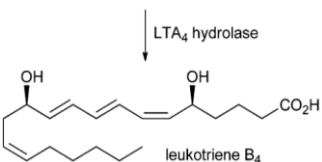
(5-hidroperoksieikozatetraenojska k.) 5-HPETE



LTC₄
LTD₄
LTE₄

Levkotrieni
Lipoksini
Hepoksilini

Levkociti



leukotriene B₄

Ciklična pot

(ciklooksigenaza)

Tromboksani

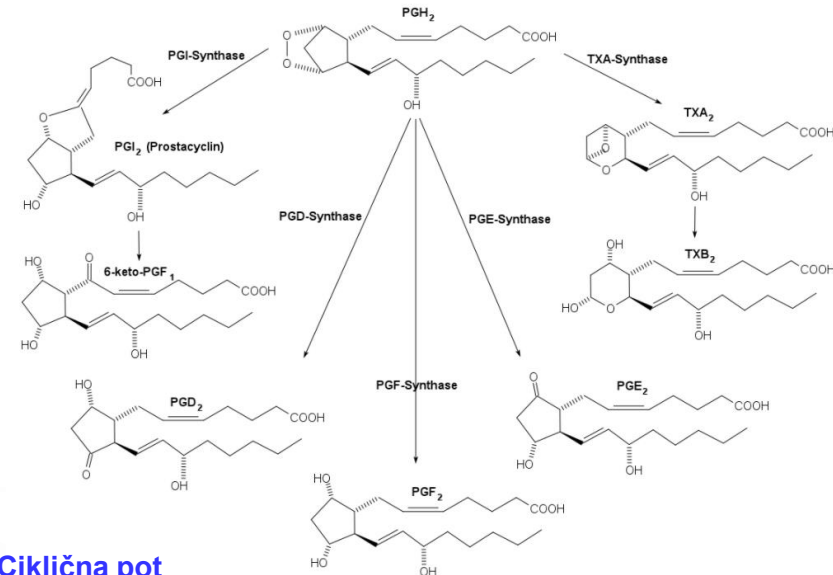
Trombociti

Prostaciklini

Endotelij

Prostaglandini

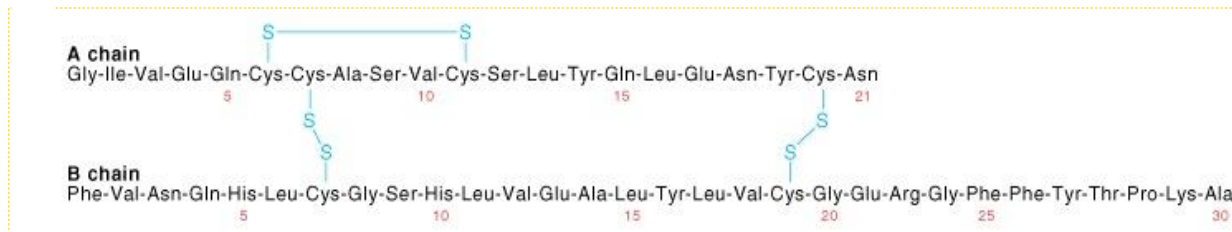
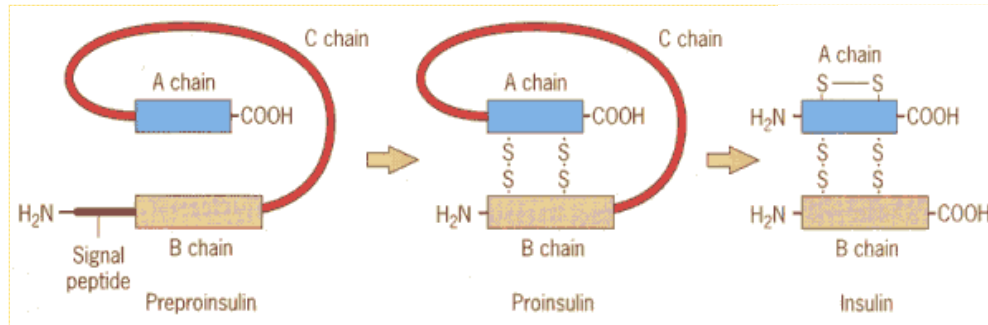
Gladka mišica



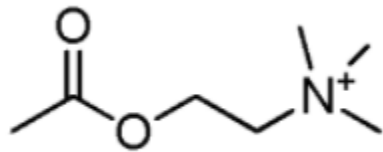
Delujejo lokalno kot avtokrini ali parakrini posredniki.

Hidrofilne signalizacijske molekule

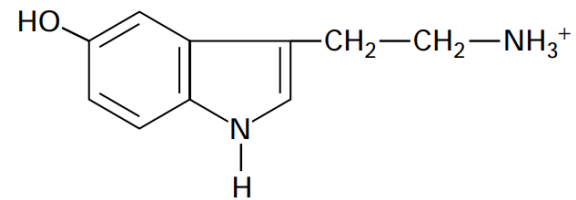
- (Poli)peptidni hormoni (inzulin, glukagon)



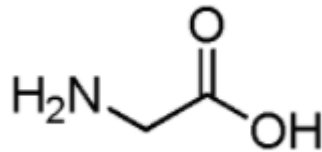
- Male nabite molekule (nevrottransmitterji)



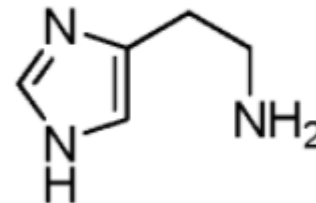
Acetilholin



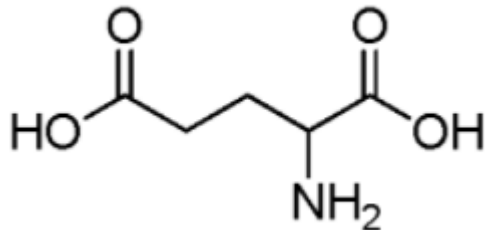
Serotonin (iz Trp)



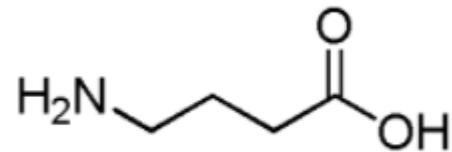
Glicin



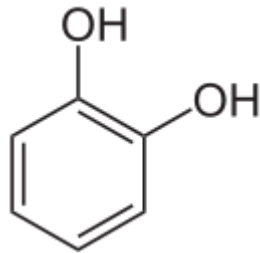
Histamin (iz His)



Glutamat

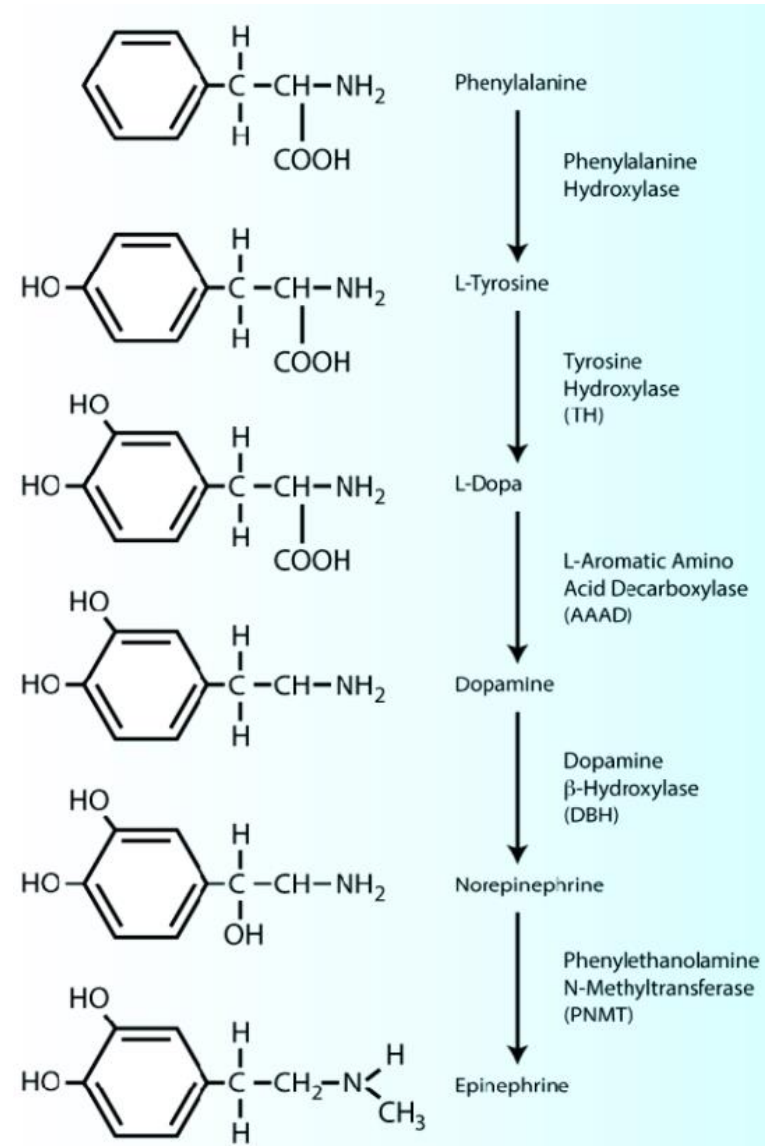


γ -Aminomaslena kislina
(GABA; iz Glu)



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

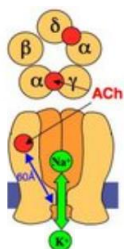
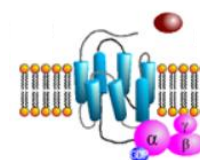
Vrste receptorjev za signalizacijske molekule na površini celic



- Receptorji povezani s Tyr-kinazo

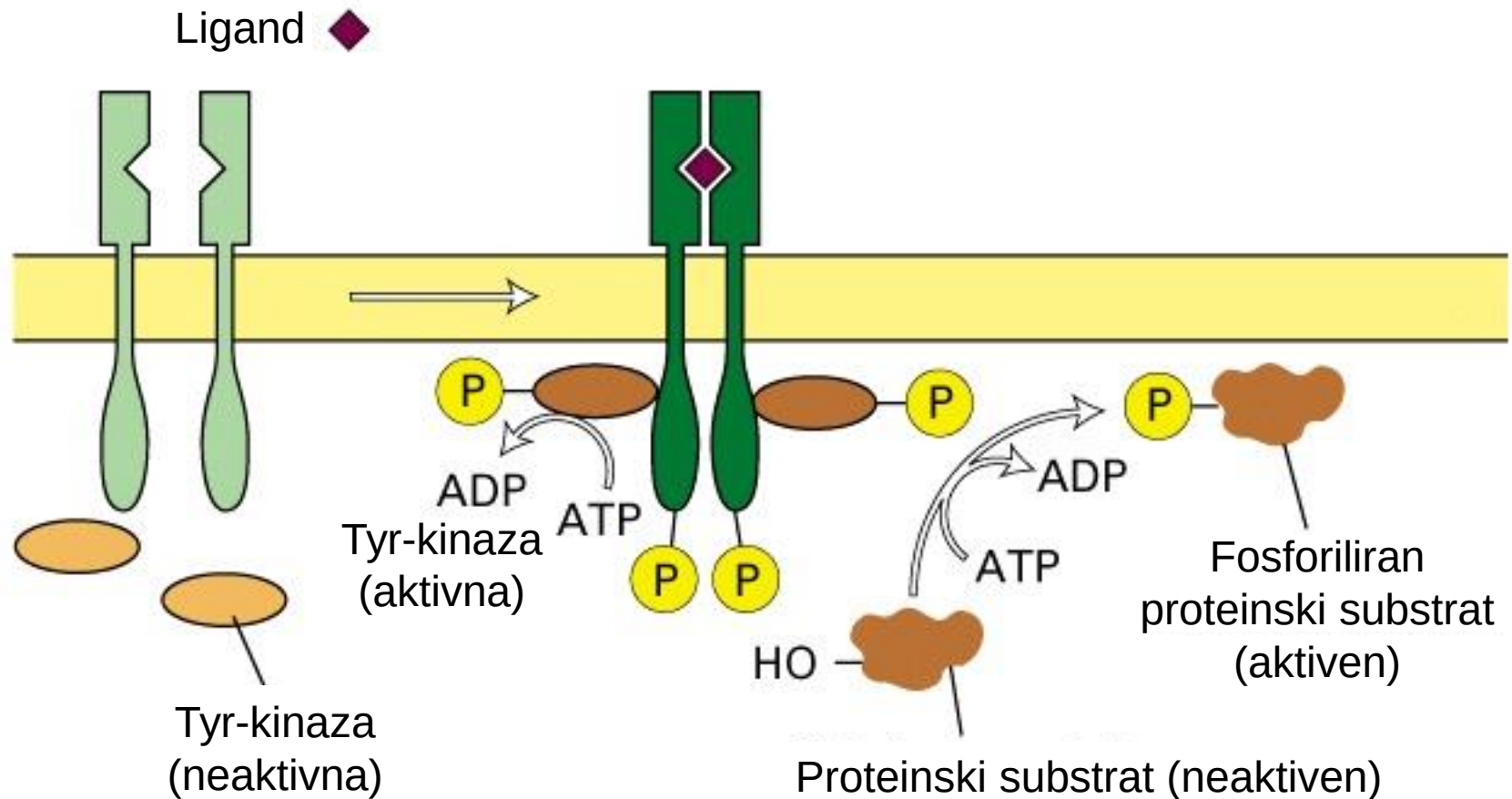
Seminarji 6.5. & 13.5. 2025

- 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



Receptorji za citokine, IgE, EPO, HGF, ...

Primer:

Receptor za IgE (FcεRI)

Signaliziranje pri alergičnem imunskem odzivu

