

KOMUNIKACJA MIĘDZYKOMÓRKOWA

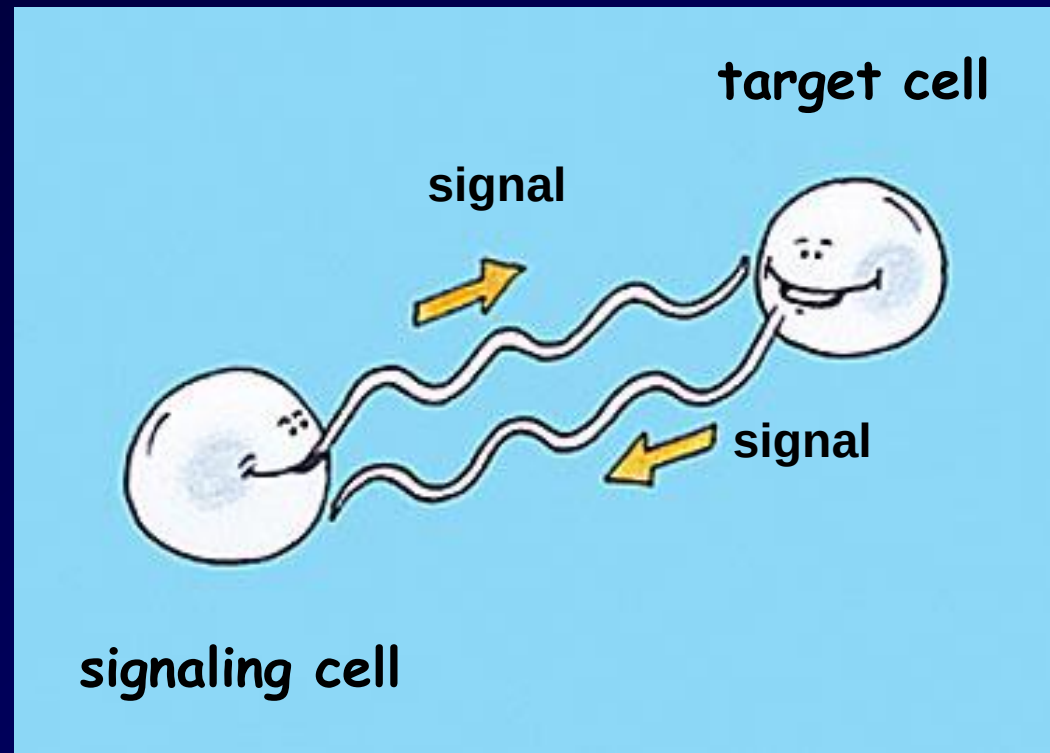




Komunikacja pomiędzy komórkami jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu wielokomórkowego!

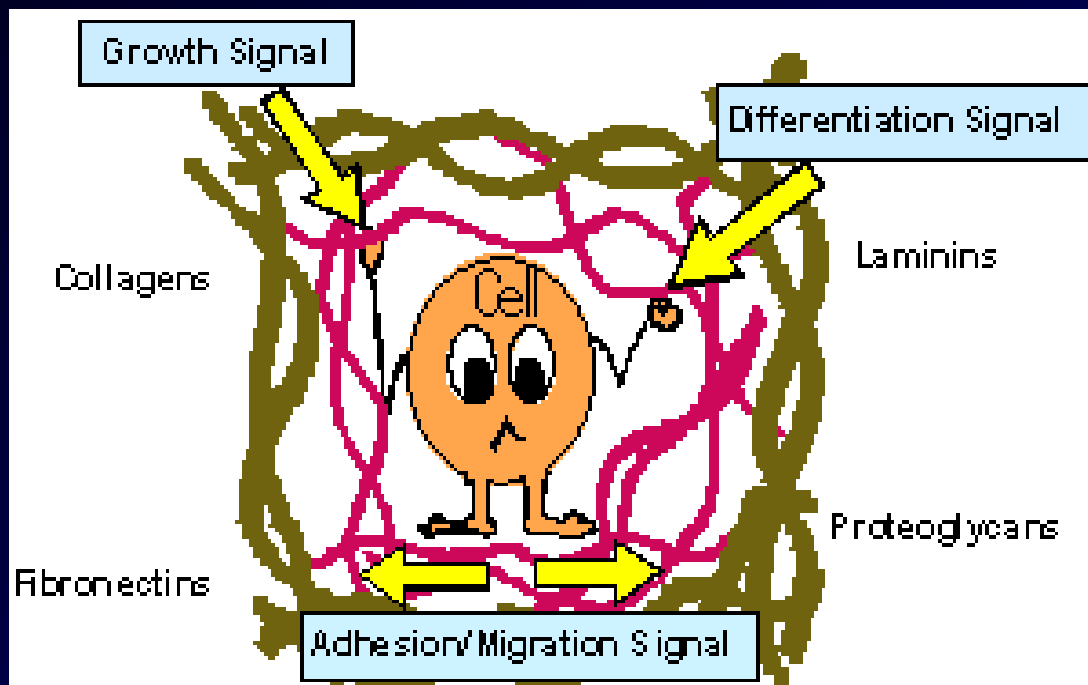
Komunikacja:

Wysyłanie i odbieranie sygnałów

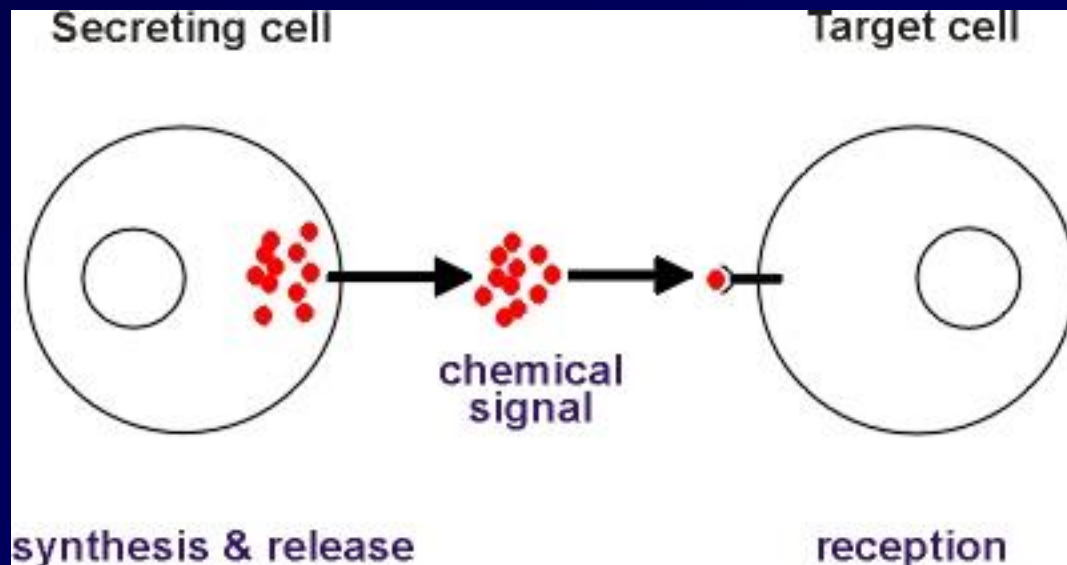


Sygnały:

- ze środowiska zewnętrznego (macierz międzykomórkowa)
- informacje wymieniane pomiędzy komórkami

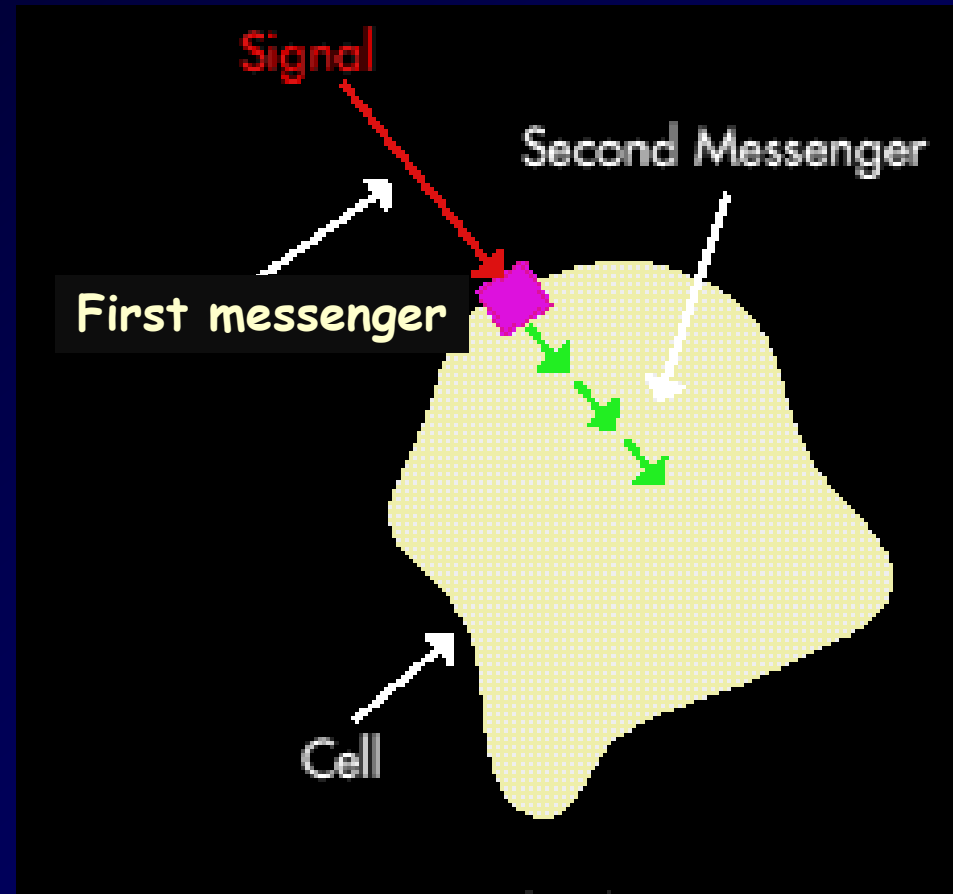


Wiele sygnałów - przeciwstawne??



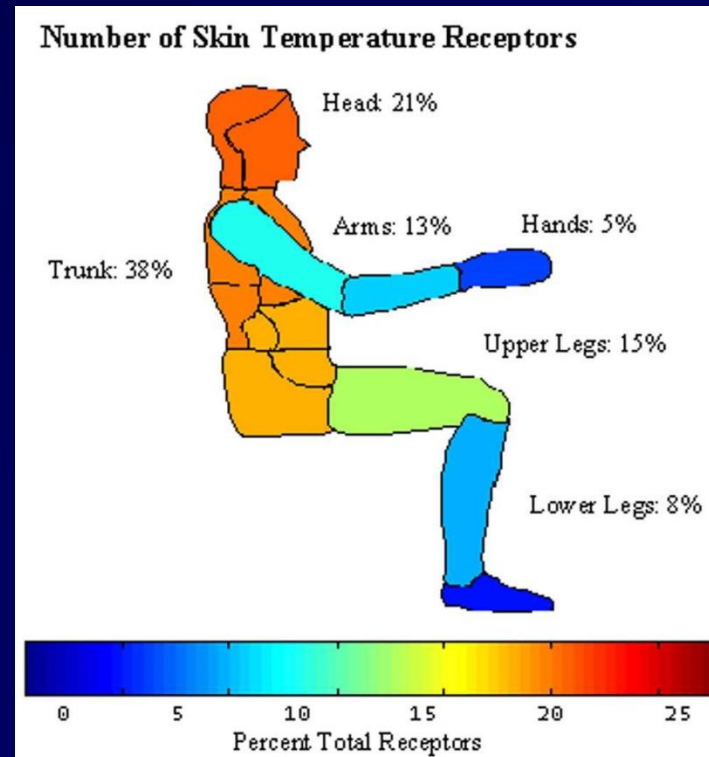
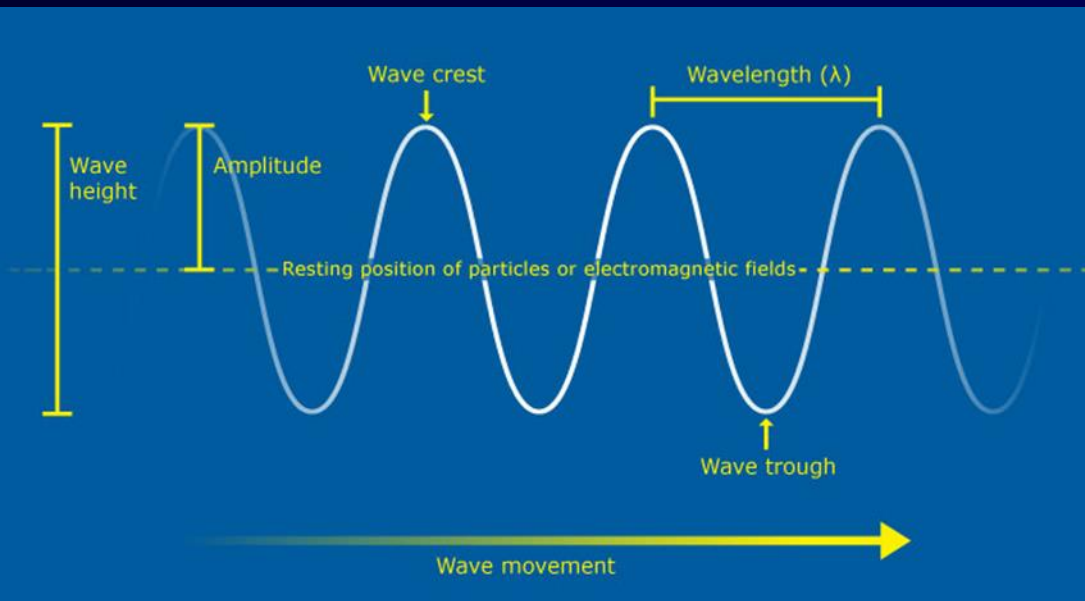
- sygnały - informatory I rzędu

- Sygnały fizyczne
- Sygnały chemiczne



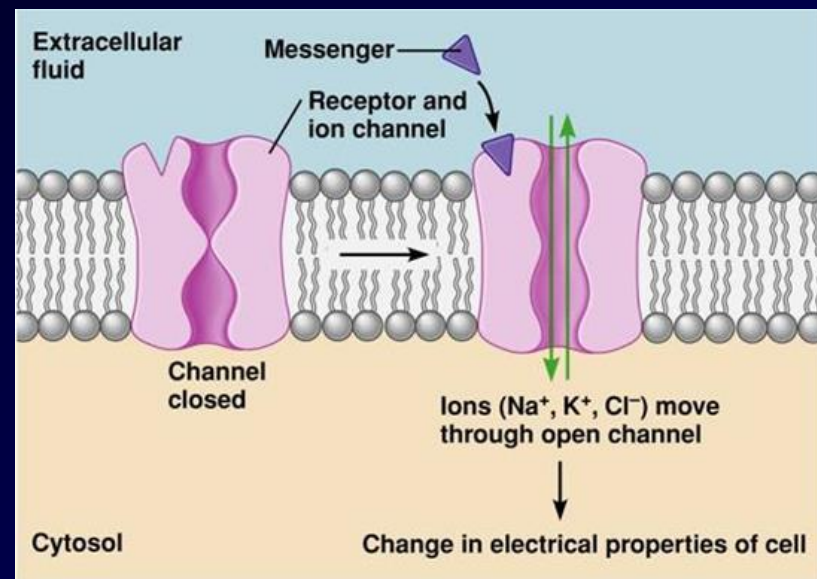
Sygnały fizyczne - ilość i forma energii

- Fale akustyczne (częstotliwość i amplituda fali)
- Energia termiczna (różnice temperatury)



Sygnały chemiczne - informatory I rzędu

- jony
- cząsteczki chemiczne



- Hormony (peptydowe, sterydowe)

- Cytokiny

- Czynniki

wzrostu i

różnicowania

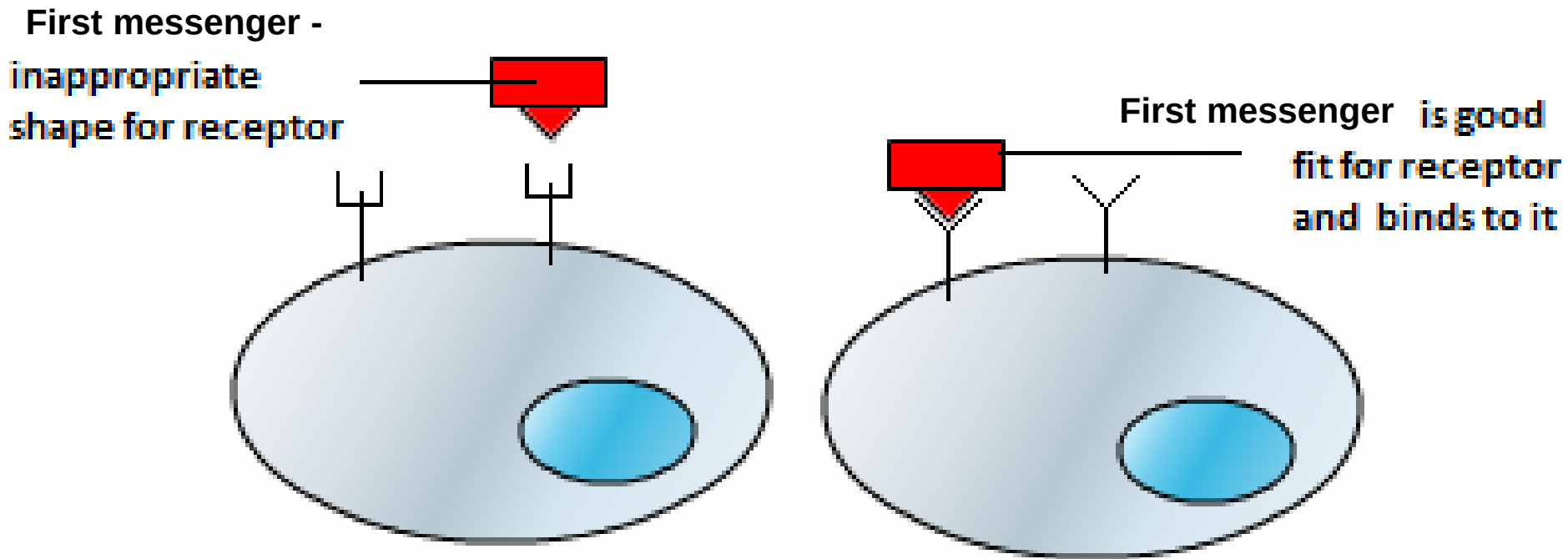
- Chemokiny

Different types of first messengers

acetylcholine	adrenaline	EGF	interleukin-1b	TGF- β
Mw 128 Da	Mw 184 Da	Mw 6 000 Da	Mw 7 000 Da	Mw 25 000 Da

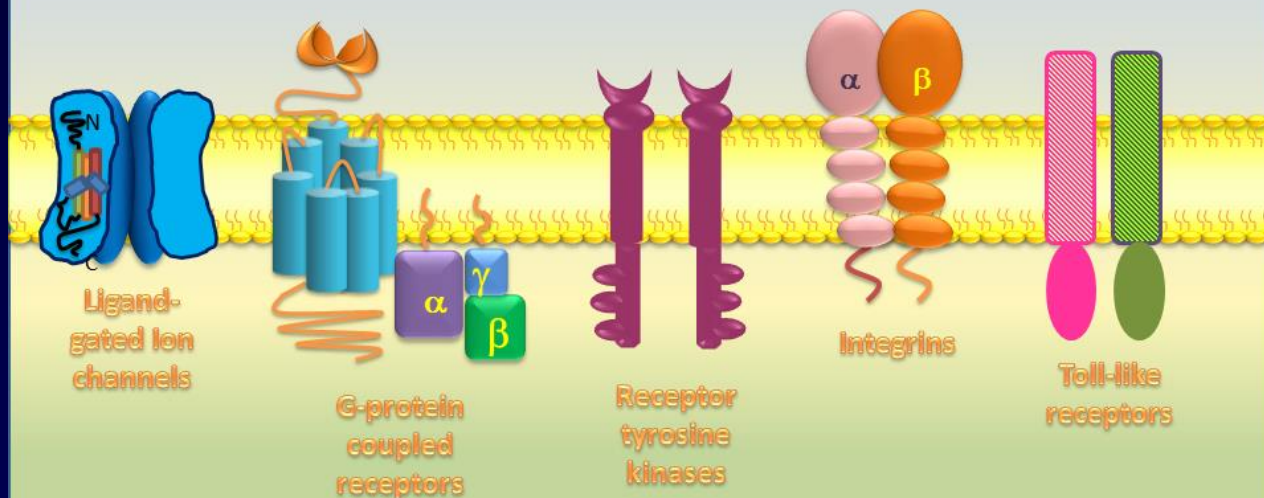
Sygnały chemiczne - informacja zależy od fizyko-chemicznych parametrów informatora I rzędu:

- **Struktura trzeciorzędowa** - zdolność do oddziaływania z innymi czynnikami

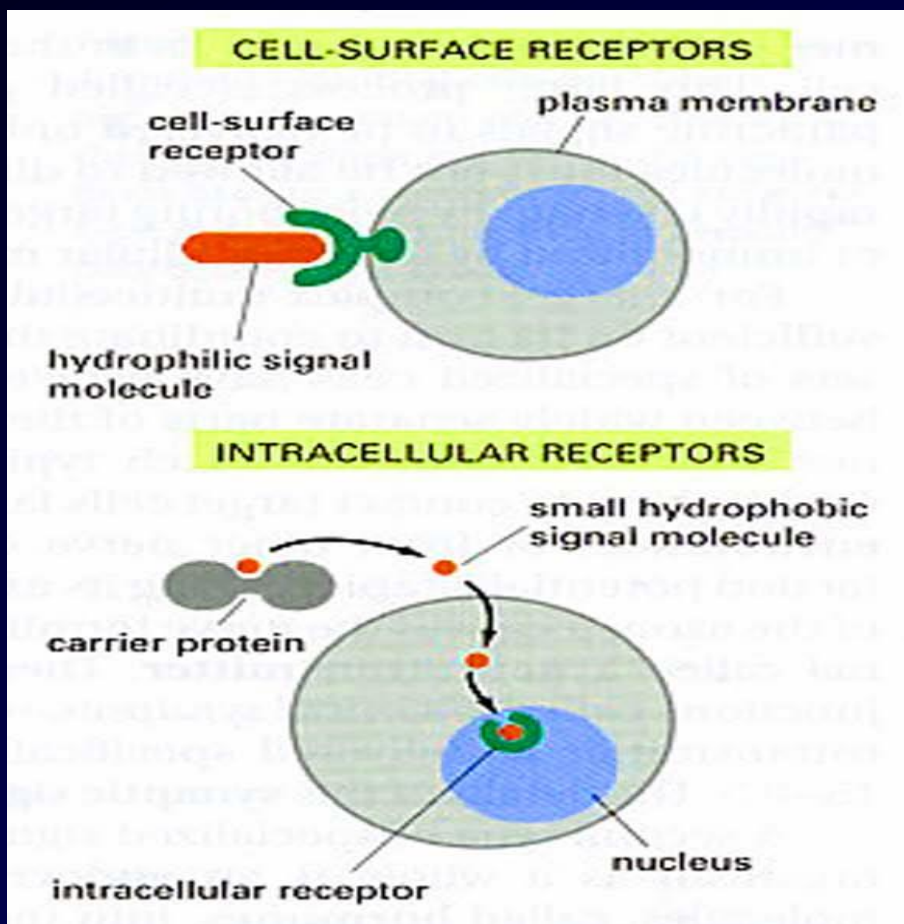
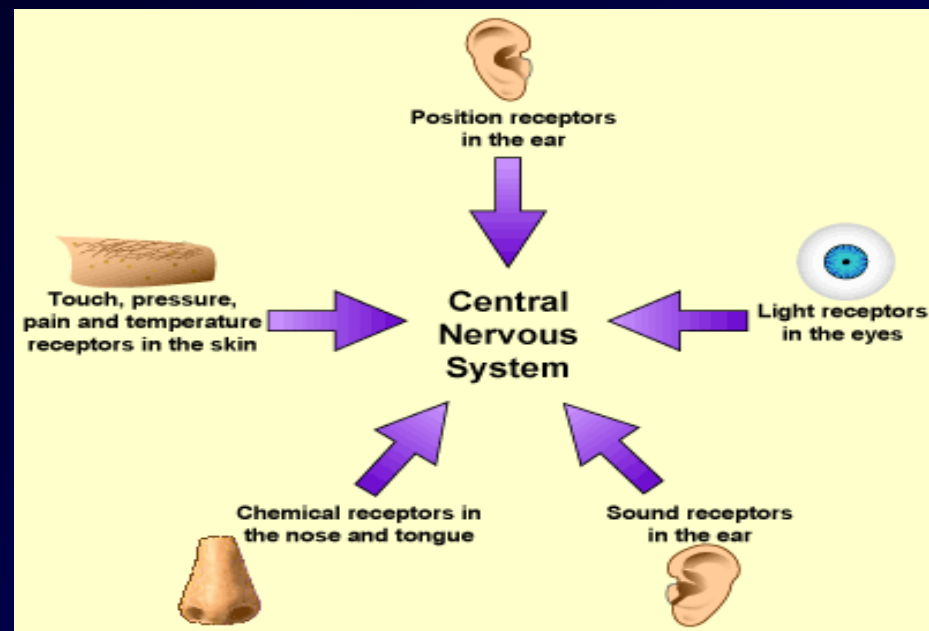


Informacja przenoszona przez informator I rzędu jest rozpoznawana przez specyficzne struktury - receptory.

First messenger binding receptors



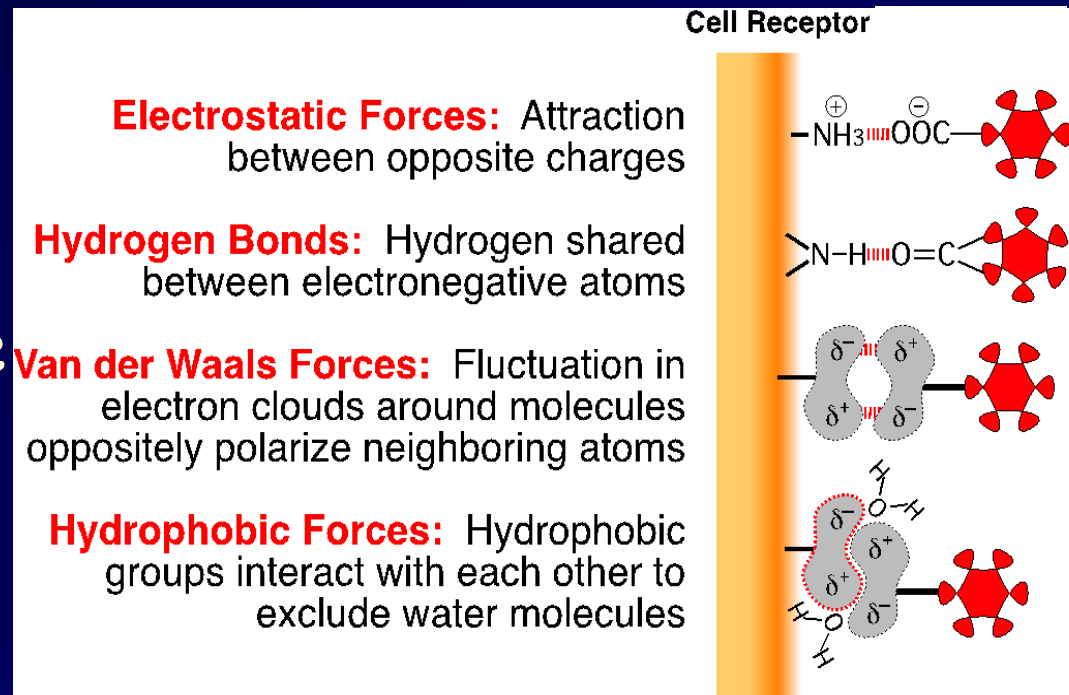
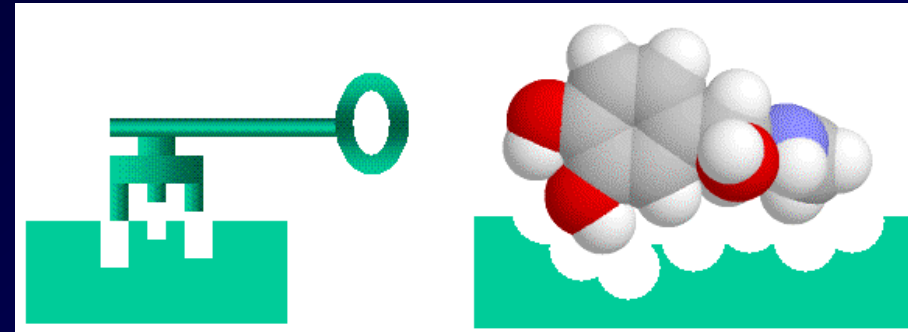
- Informacja ze środowiska zewnętrznego - receptor na komórkach w narządach zmysłów



- Informacja wymieniana pomiędzy komórkami - receptory komórkowe

Interakcje pomiędzy informatorem I rzędu i receptorem

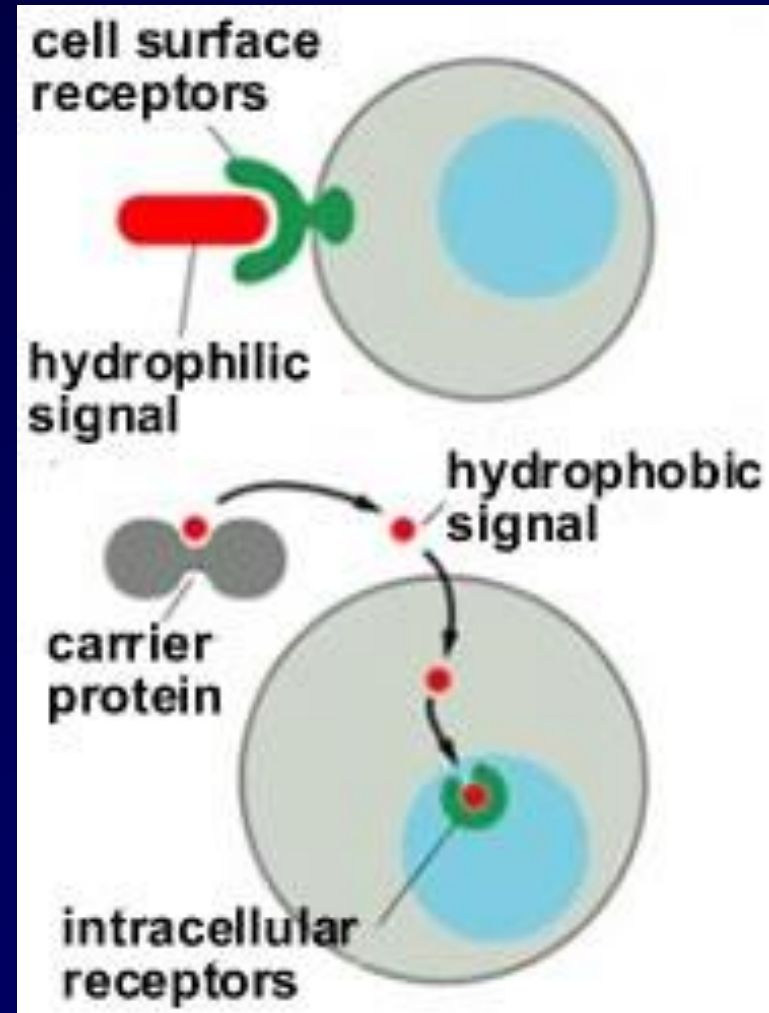
- Dopasowanie przestrzenne (struktura trzeciorzędowa) pomiędzy cząsteczkami (klucz-zamek)
- wiązania wodorowe
- siły elektrostatyczne
- wiązania jonowe
- siły van der Waalsa



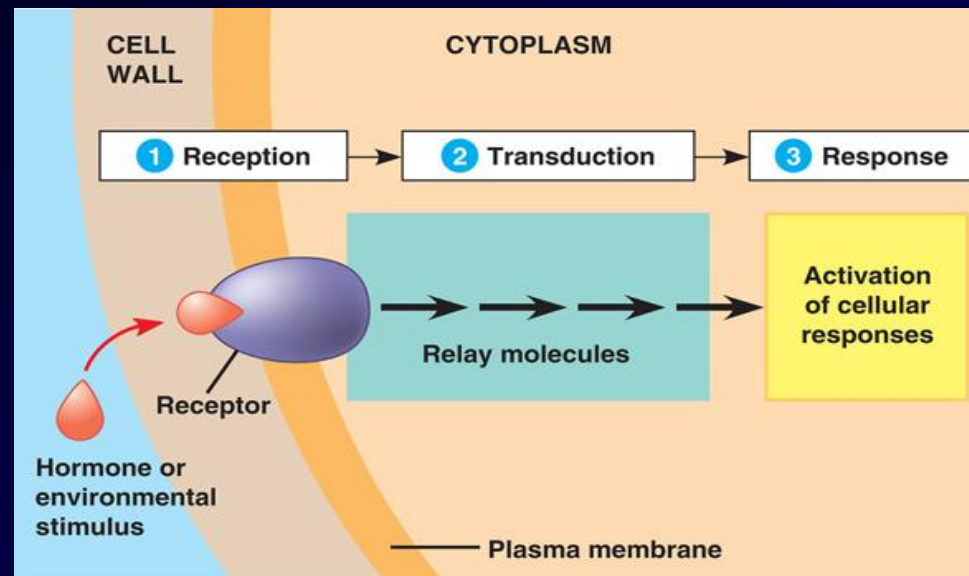
Sygnał chemiczny = informator I rzędu = ligand - reaguje z, i wiąże się do receptora

Struktura liganda determinuje lokalizację receptora

- Receptory powierzchniowe (peptydy)
- Receptory wewnątrzkomórkowe (hormony sterydowe)
- Receptory jądrowe

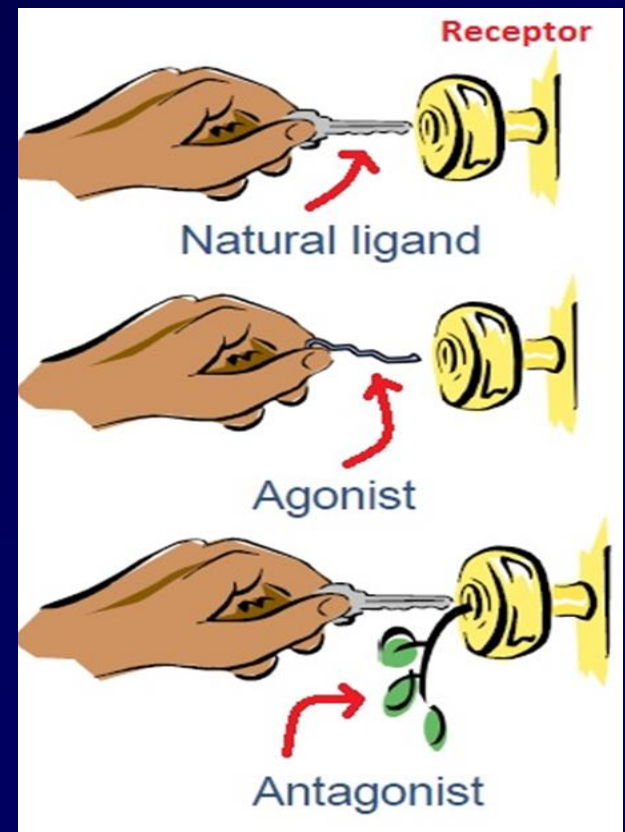


Wiązanie ligand-receptor - aktywacja receptora - (zmiany konformacyjne, oligomeryzacja) - przekazanie sygnału do komórki



Agonista - ligand powodujący aktywację receptora

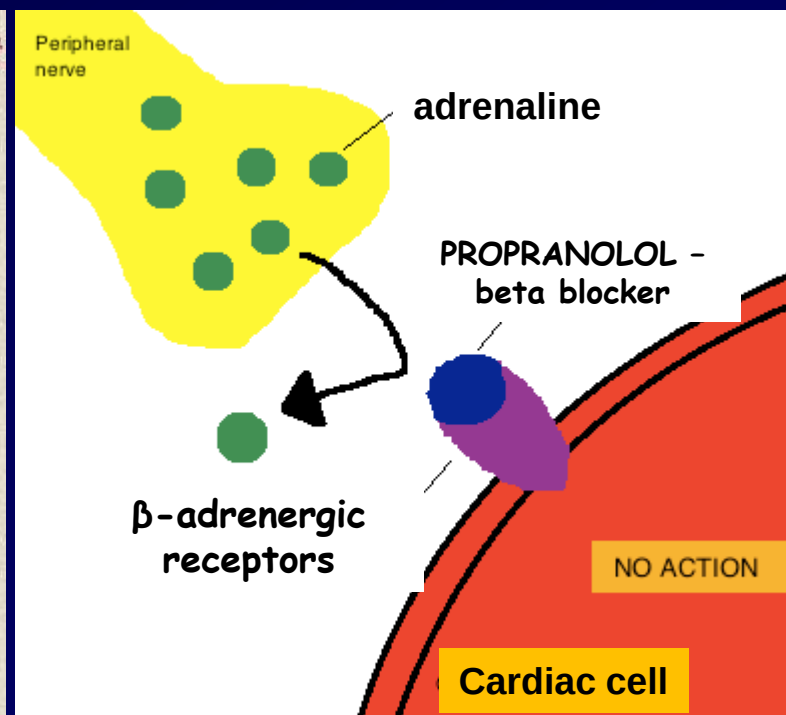
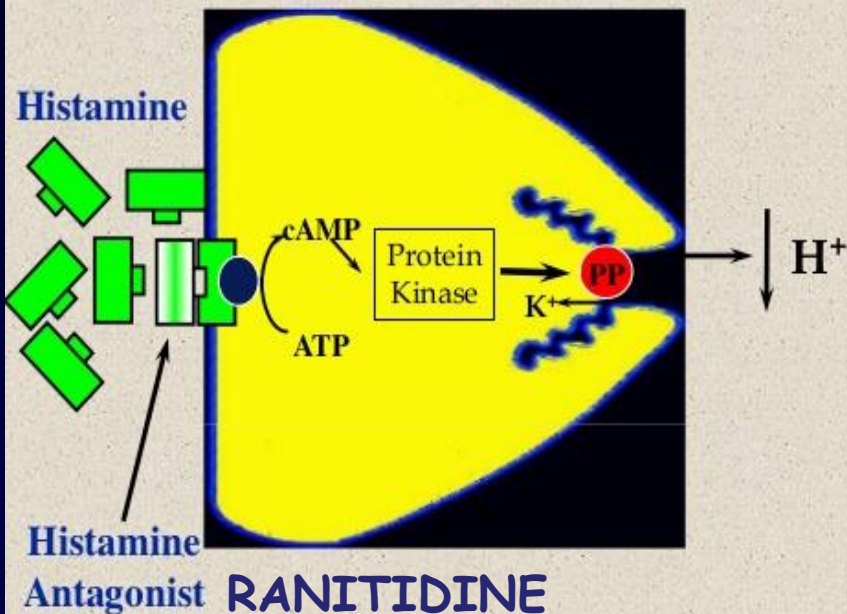
Antagonista - ligand zdolny do wiązania się z receptorem, ale nie powodujący jego aktywacji



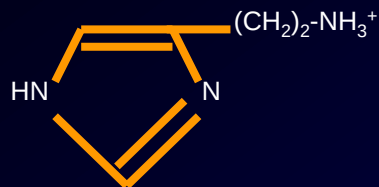
Antagonista - blokuje wiązanie ligand - receptor
(stosowany w leczeniu)

- Ranitydyna - antagonist receptora H₂ dla histaminy - blokuje produkcję kwasu solnego w żołądku
- Propranolol - beta-bloker - hamuje działanie receptorów β -adrenergicznych

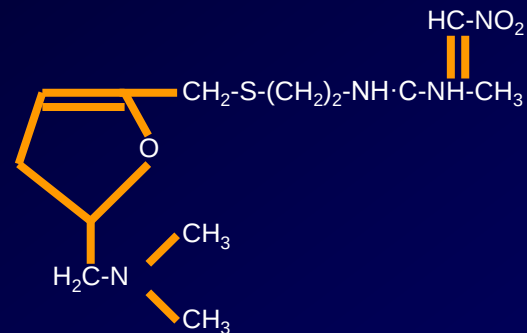
Histamine H₂ Antagonists Decrease Acid Output



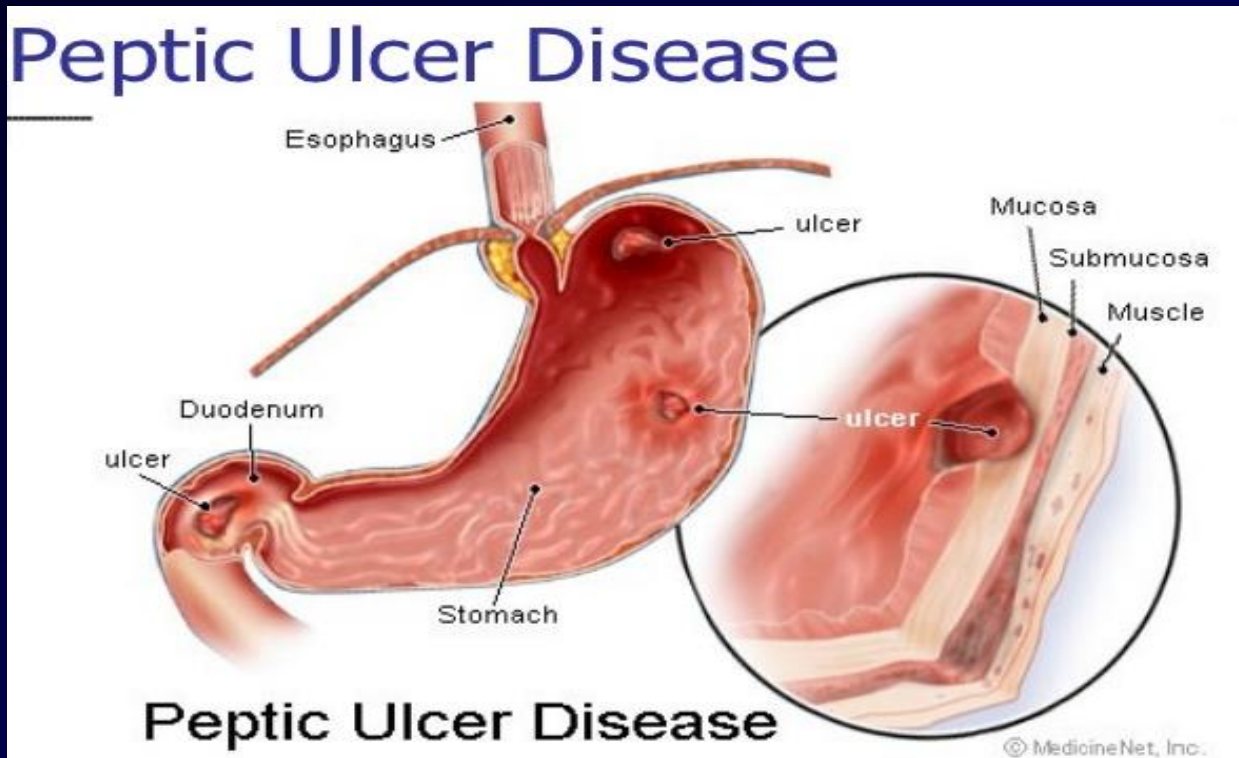
Ranitydyna - choroba wrzodowa żołądka, choroba refluksowa przełyku



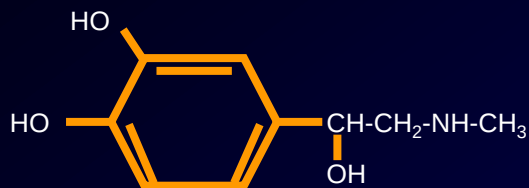
HISTAMINA



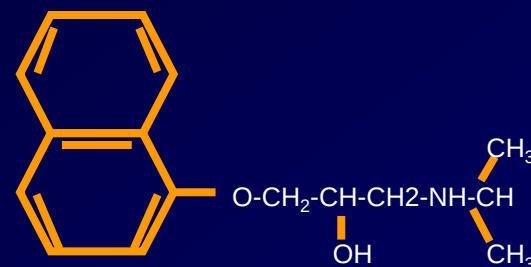
RANITYDYNA



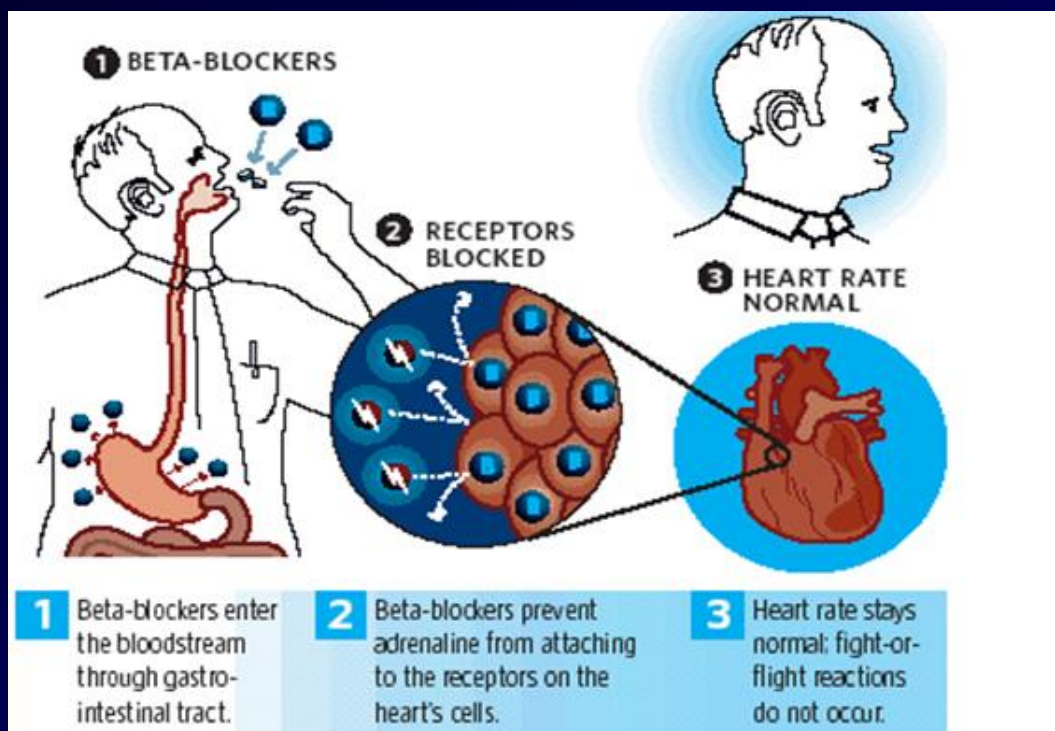
Propranolol - wysokie ciśnienie krwi, arytmia, choroba niedokrwienna serca.



ADRENALINA



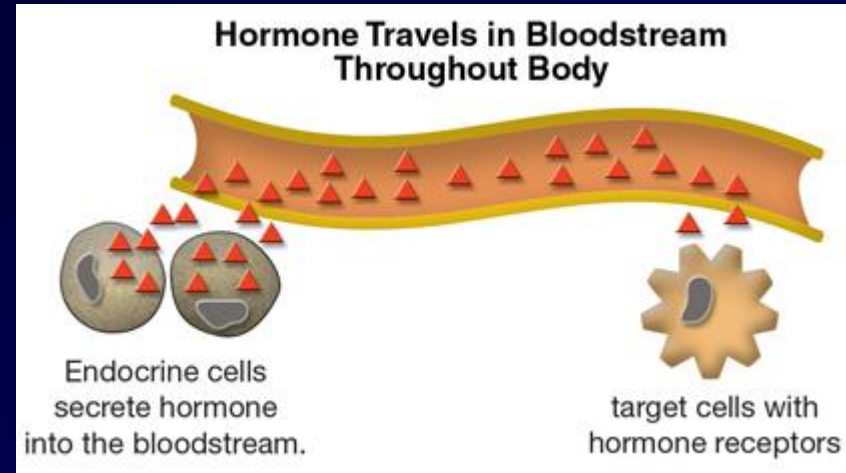
PROPRANOLOL



Komunikacja międzykomórkowa - typy

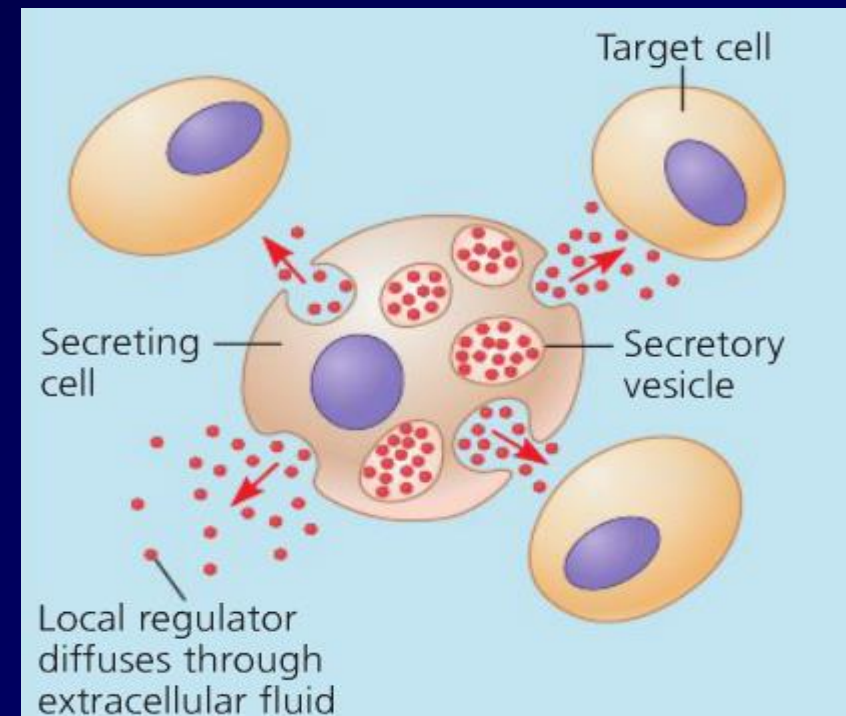
1. Informacja musi być dostępna dla wielu różnych komórek organizmu

- komunikacja endokrynowa (hormony peptydowe i sterydowe, witaminy)



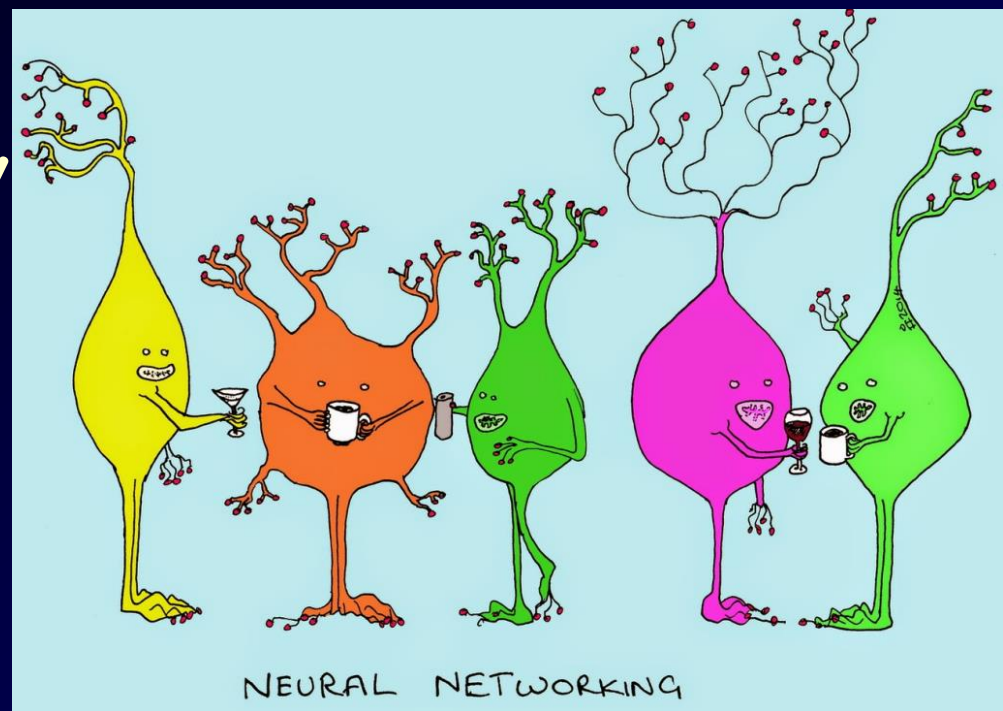
2. Informacja działa lokalnie

- komunikacja parakrynowa (cytokiny, eikozanoidy - prostaglandyny, leukotrieny)

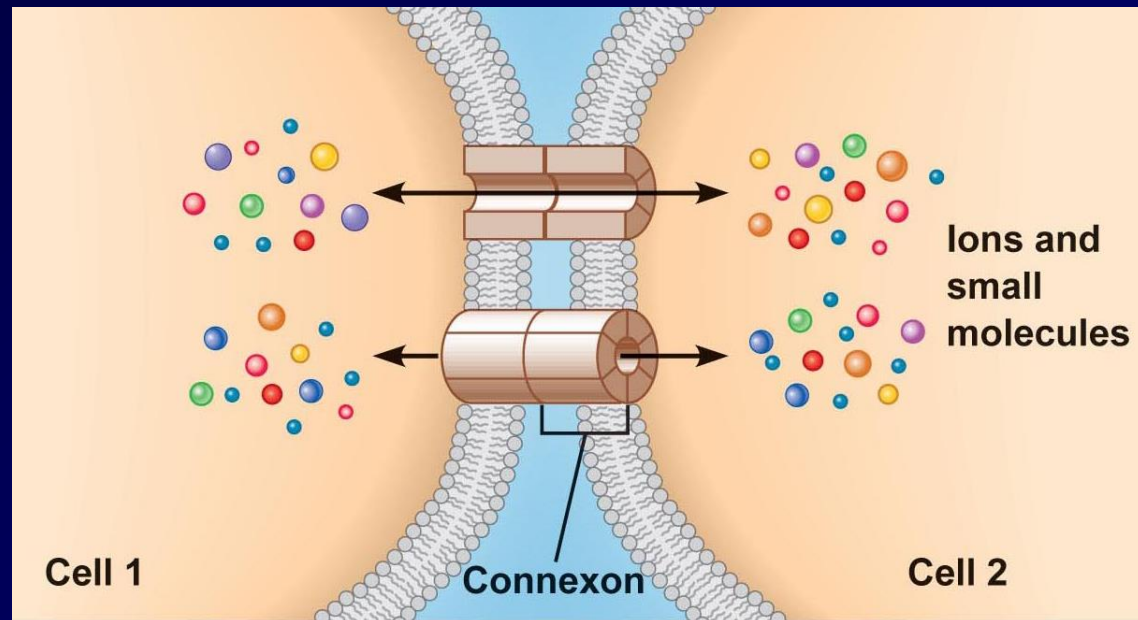


Komunikacja międzykomórkowa - typy

3. przekaźnictwo synaptyczne (neurotransmitery)



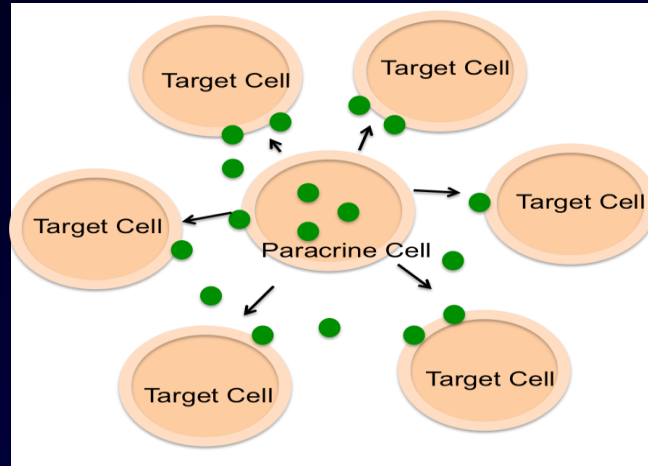
4. połączenia metaboliczne (gap junction) (jony, metabolity)



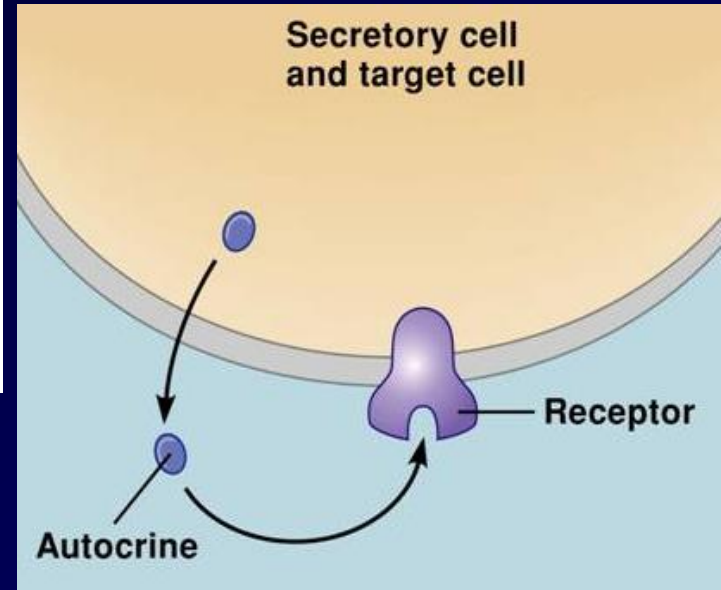
Direct communication through gap junctions

Komunikacja międzykomórkowa – pochodzenie sygnału

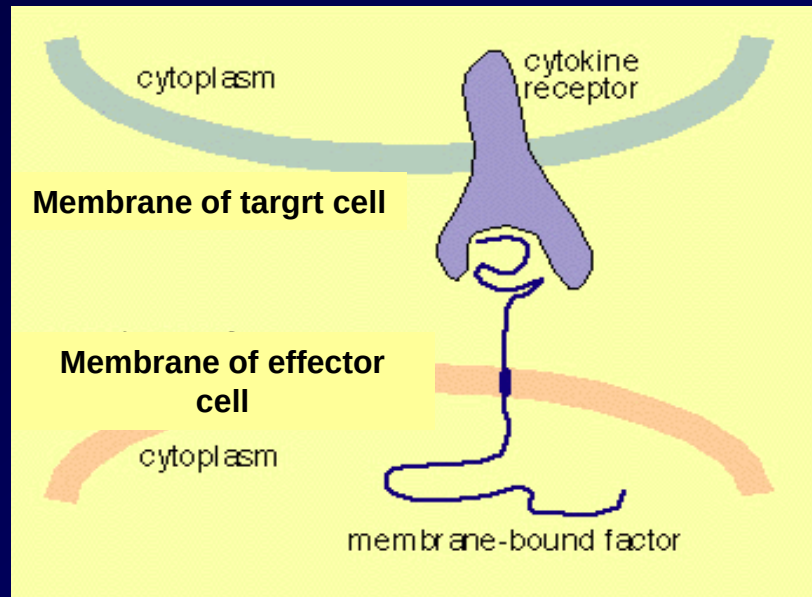
1. komunikacja parakrynowe



2. komunikacja autokrynowa



3. komunikacja jukstakrynowa – (contact-dependent signaling)



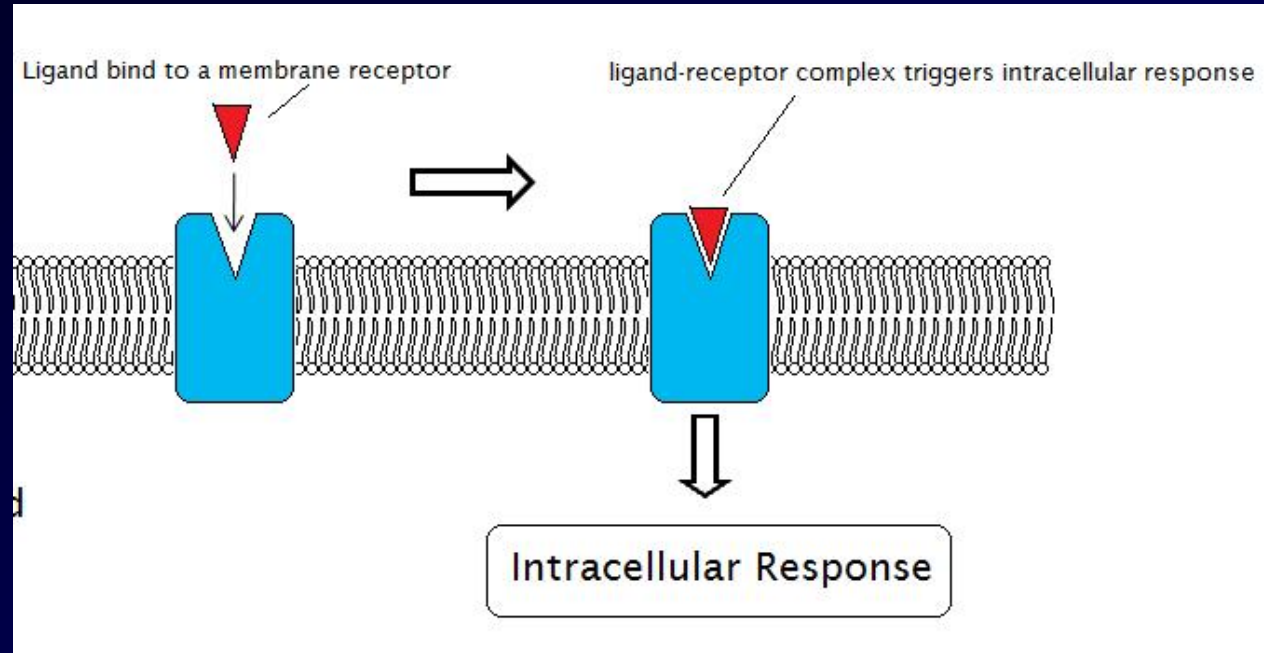
Informacja (ligand)



RECEPTOR



Reakcja komórki



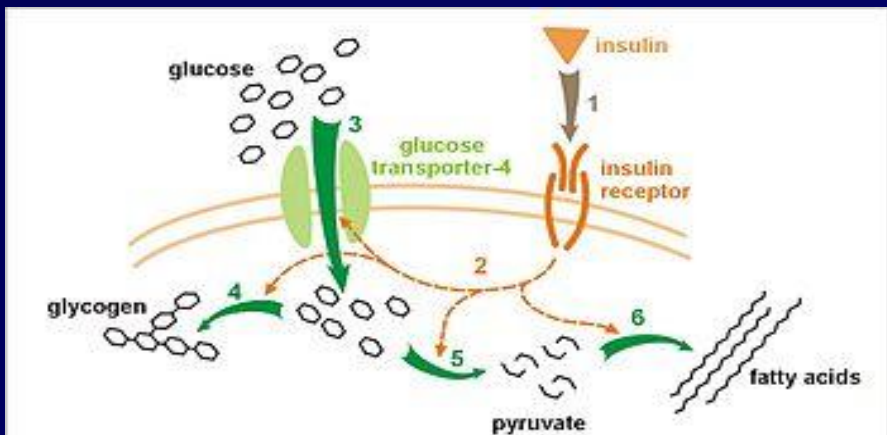
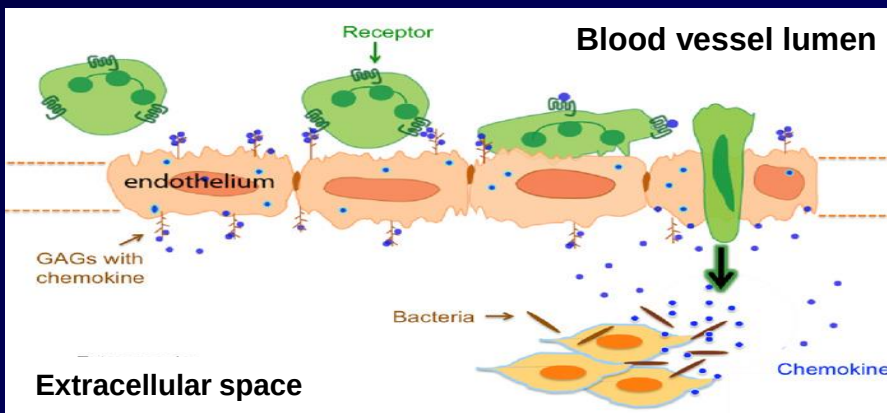
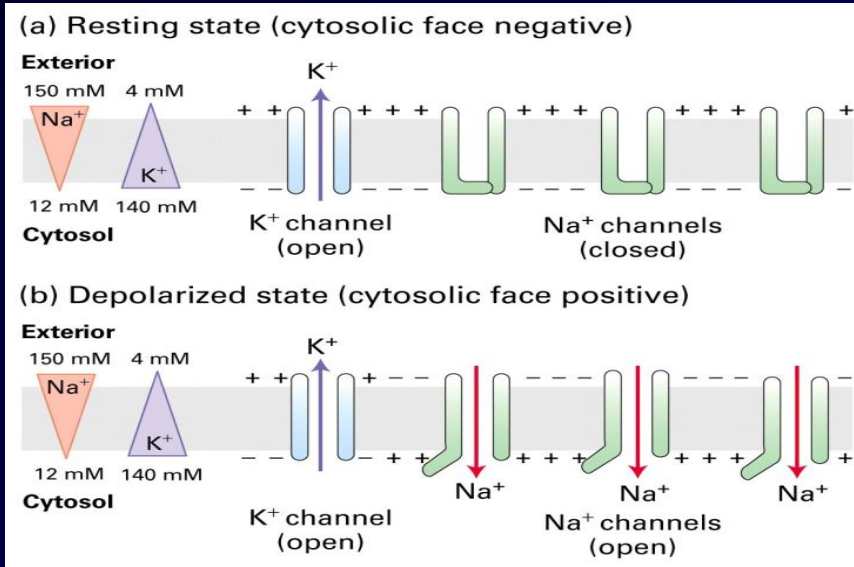
Reakcja komórki

Depolaryzacja błony komórkowej – kanały jonowe

Zmiany kształtu komórki – przebudowa cytoszkieletu i zmiana adhezji komórki (cząsteczki adhezyjne)

Zmiana metabolizmu komórki

1. aktywność enzymatyczna
2. ekspresja genów



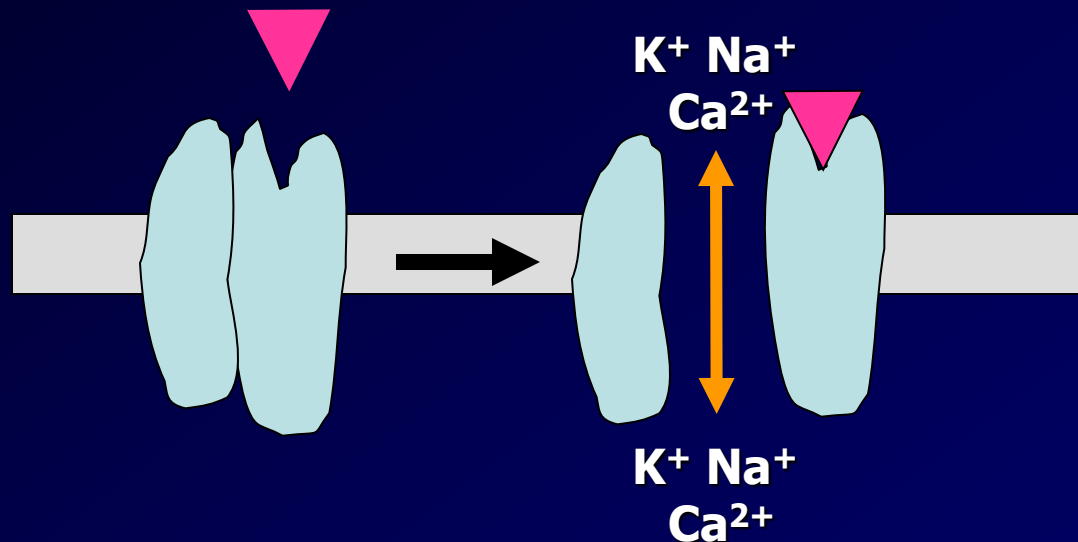
Klasyfikacja receptorów

- Receptory jonotropowe - depolaryzacja błony komórkowej
- Receptory metabotropowe - zmiana metabolizmu komórki
- - modyfikacja białek strukturalnych - zmiana kształtu komórki
 - zmiana metabolizmu komórki - aktywność enzymatyczna
 - zmiana ekspresji genów - czynniki transkrypcyjne

Receptory jonotropowe

LIGAND- OR VOLTAGE-GATED ION CHANNELS

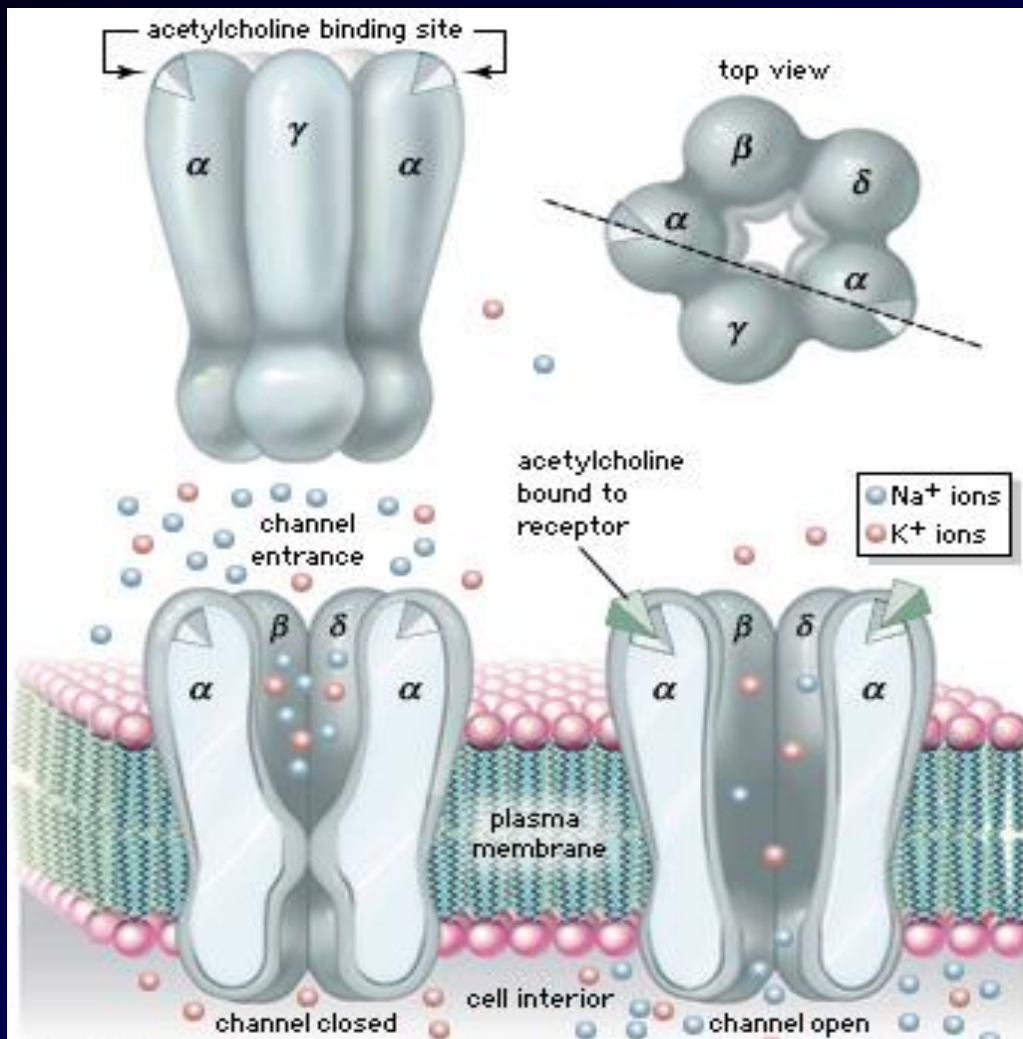
- ligand – neurotransmitter
- zmiana potencjału błonowego
- zazwyczaj zbudowane z kilku podjednostek



Efekt biologiczny: gwałtowna zmiana stężenia jonów $\square$ depolaryzacja błony (milisekundy)

Receptor nikotynowy - receptor jonotropowy

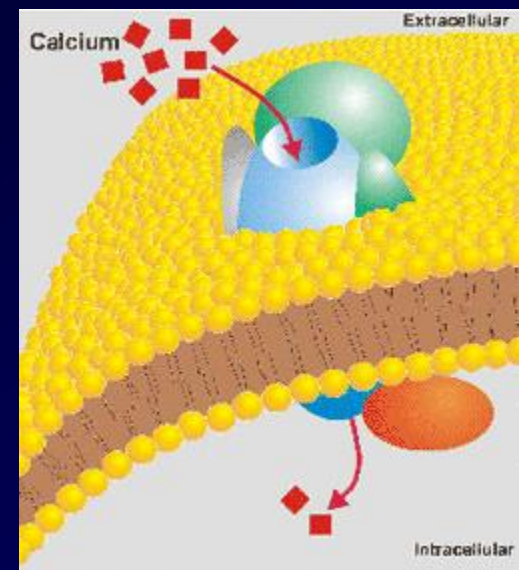
- Kanał jonowy dla jonów Na^+ i K^+
- 5 podjednostek (2 z 5 podjednostek - zdolność do wiązania acetylocholiny)



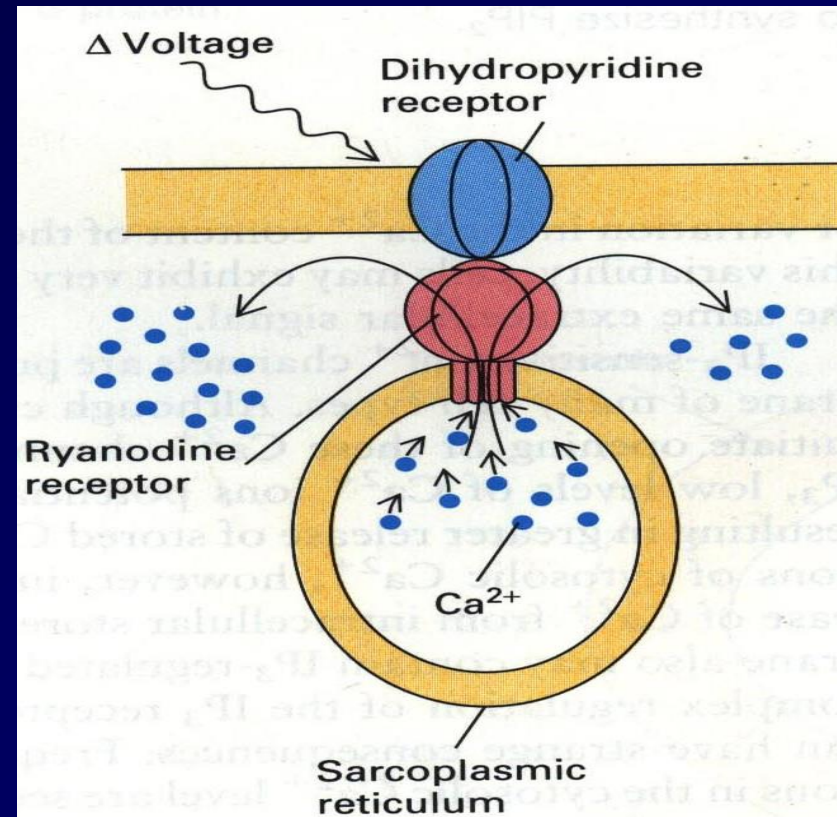
Wiązanie acetylocholiny - zmiany konformacyjne receptora - otwarcie kanału i wolny przepływ jonów Na^+ i K^+

- Kanał wapniowy sterowany potencjałem - zewnętrzna błona komórkowa

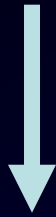
- receptor dihydropirydynowy (T tubule mięśni szkieletowych, powiązane z receptorem rianodynowe siateczki sarkoplazmatycznej gładkiej)



- receptory rianodynowe
 - uwolnienie jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej gładkiej - skurcz mięśni



LIGAND



RECEPTOR



kanał jonowy

DEPOLARYZACJA

msek

LIGAND



RECEPTOR



enzym,
białko strukturalne

**Zmiana
metaboliczna**

sek, min

LIGAND



RECEPTOR



czynnik
transkrypcyjny

**Zmiana
ekspresji
genu**

min, hrs



MESSAGE



RECEPTOR



ion channel

DEPOLARIZATION

msek

MESSAGE



RECEPTOR

FOSFORYLACJA I DEFOSFORYLACJA



**enzyme,
structural proteins**

**ZMIANA
METABOLIZMU**

sek, min

MESSAGE



RECEPTOR



**transcription
factors**

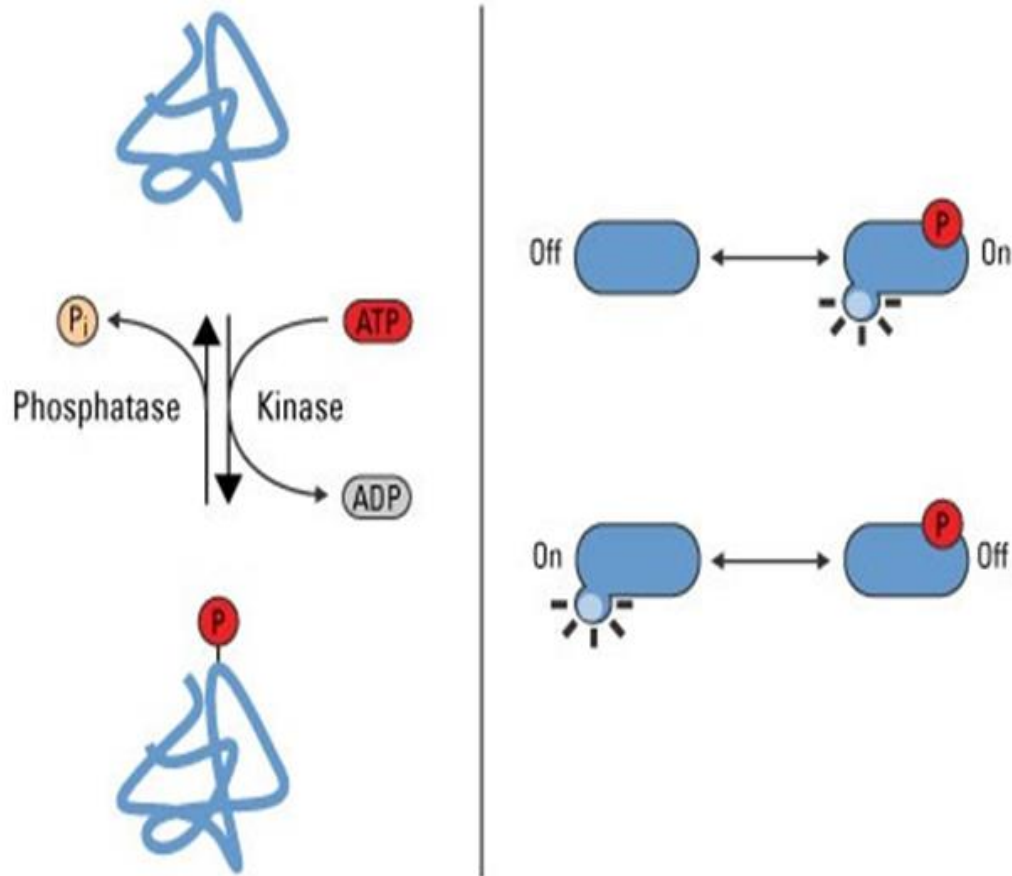
**ZMIANA
EKSPRESJI
GENÓW**

min, hrs

FOSFORYLACJA I DEFOSFORYLACJA BIAŁEK

BIAŁKO

KINAZY I FOSFATAZY



- enzymy,
- białka strukturalne
- czynniki transkrypcyjne

SERINE-THREONINE KINASES

Ca²⁺/CaM-dependent kinase
Kinase A
Kinase G
Kinase C
Ceramide-dependent kinase
TGFβ receptor family

TYROSINE KINASES

Src kinase family
Jak/Tyk kinase family
EGF/insulin receptor family

SERINE-THREONINE PHOSPHATASES

Ca²⁺/CaM-dependent phosphatase
Ceramide-dependent phosphatase

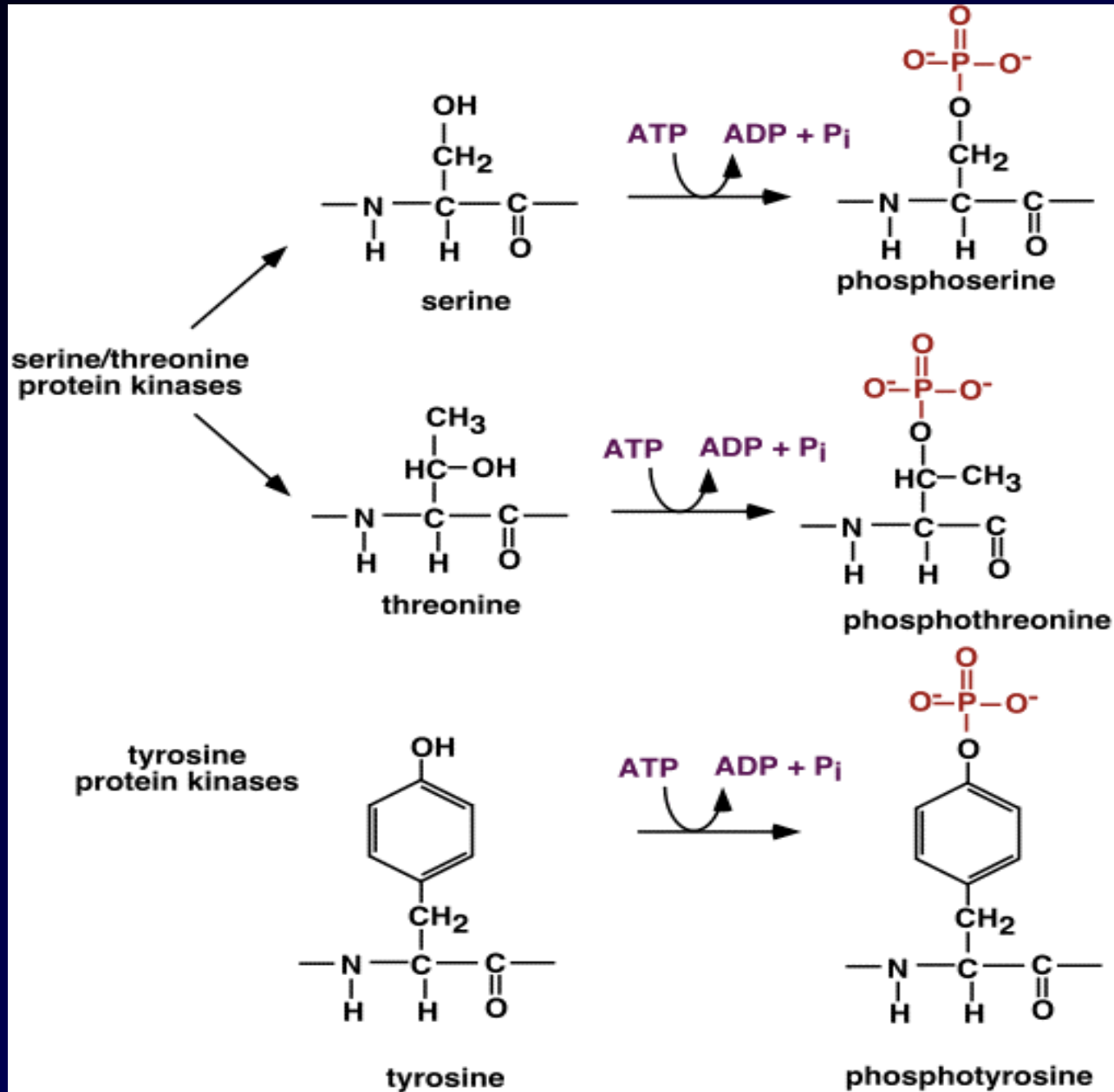
TYROSINE PHOSPHATASES

CD45 receptor family
Leukocyte common antigen-related family
Human tyrosine phosphatase α family
Human tyrosine phosphatase β family

BISPECIFIC KINASES

Mitogen-activated protein kinase kinase (MAPKK)

KINAZY TYROZYNOWE I SERYNOWO/TREONINOWE



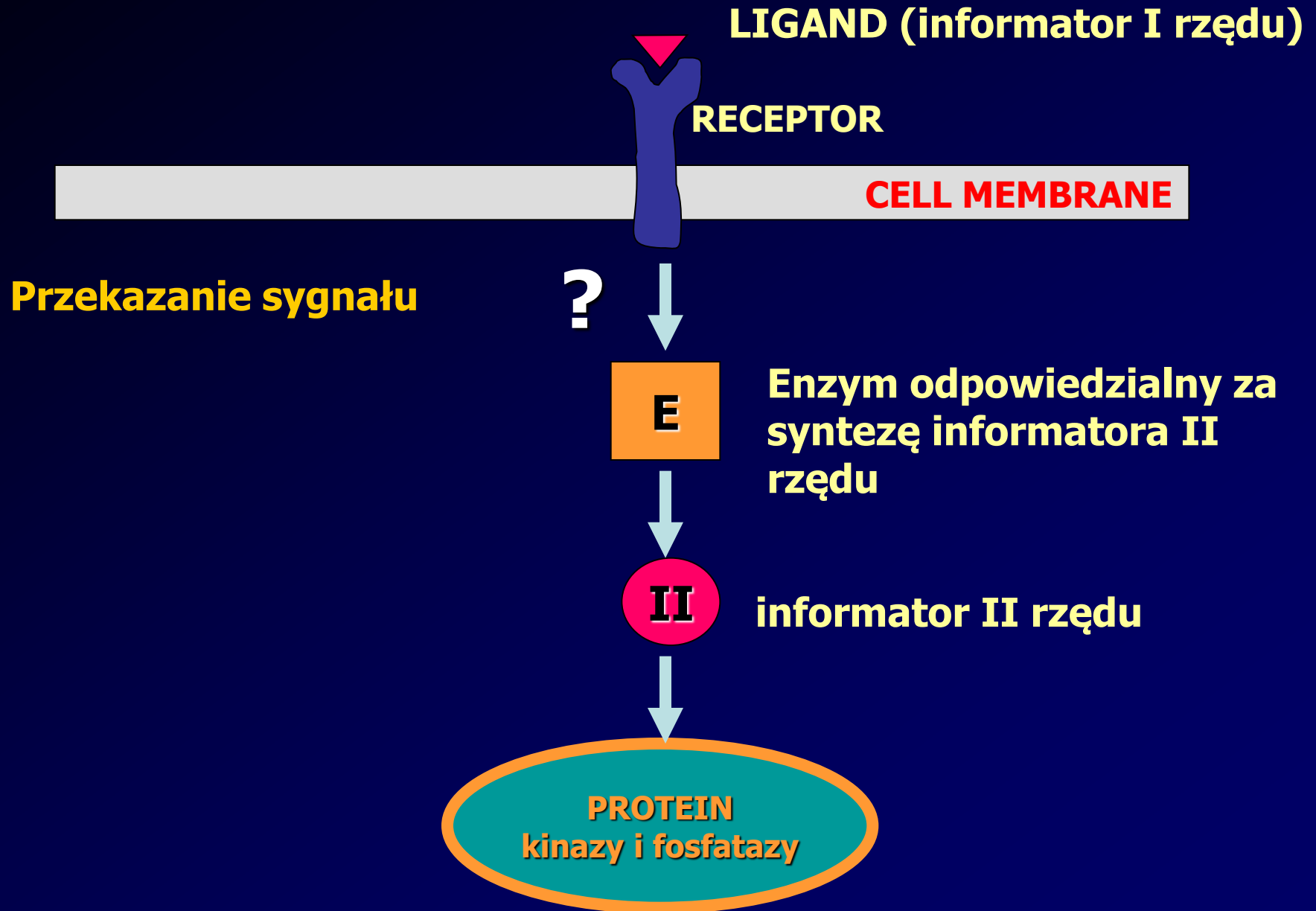
1992 - Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny



Edwin Krebs and Edmond Fischer

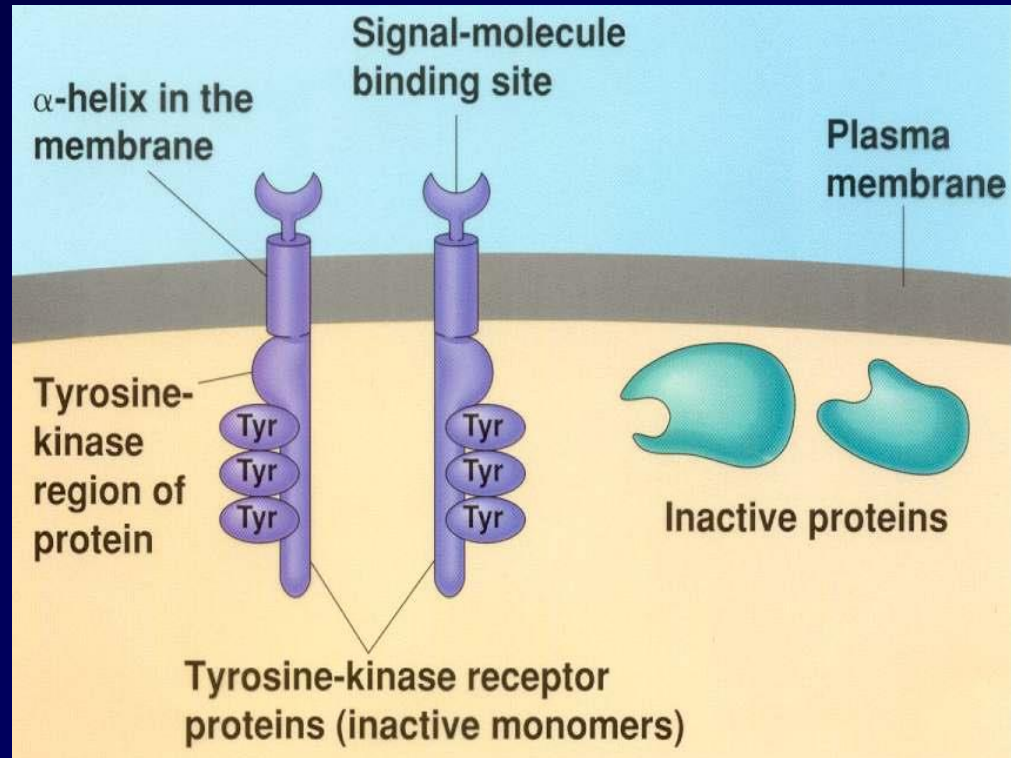
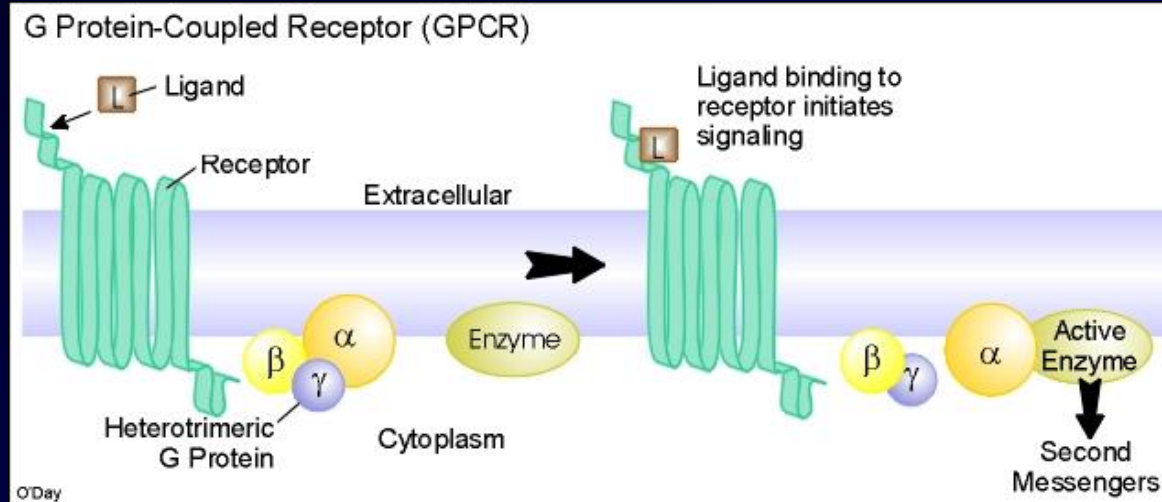
Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w 1992
- Edmond H. Fischer and Edwin G. Krebs „za odkrycia
dotyczące fosforylacji białek, jako biologicznego mechanizmu
regulatorowego”

Jak aktywowane są kinazy i fosfatazy?



Receptor metabotropowe

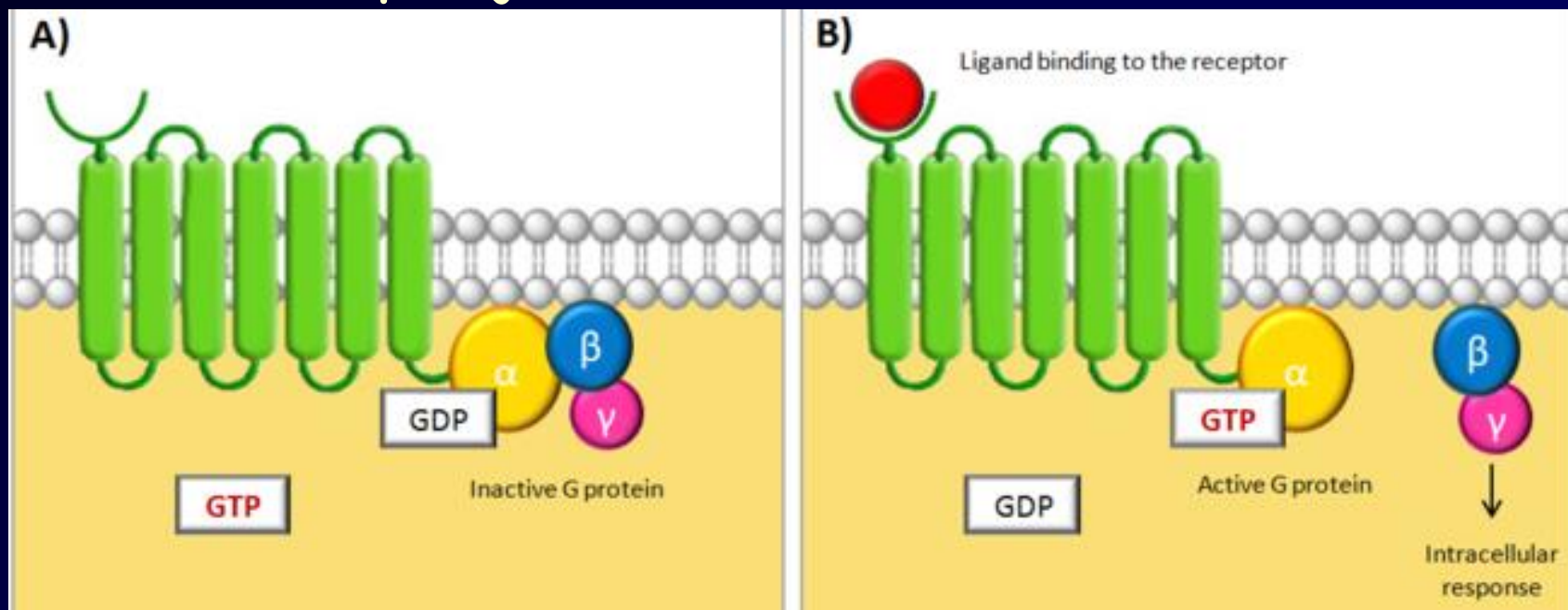
- Receptory sprzężone z białkiem G
- Receptory związane z transdukcją sygnału z udziałem kinaz tyrozynowych



Receptory sprzężone z białkiem G

- receptor serpentynowy (seven-pass transmembrane protein)
- białko G - heterotrimeryczne białko wiążące GTP (guanine nucleotide-binding protein)

Białko G - 3 podjednostki: α , β and γ

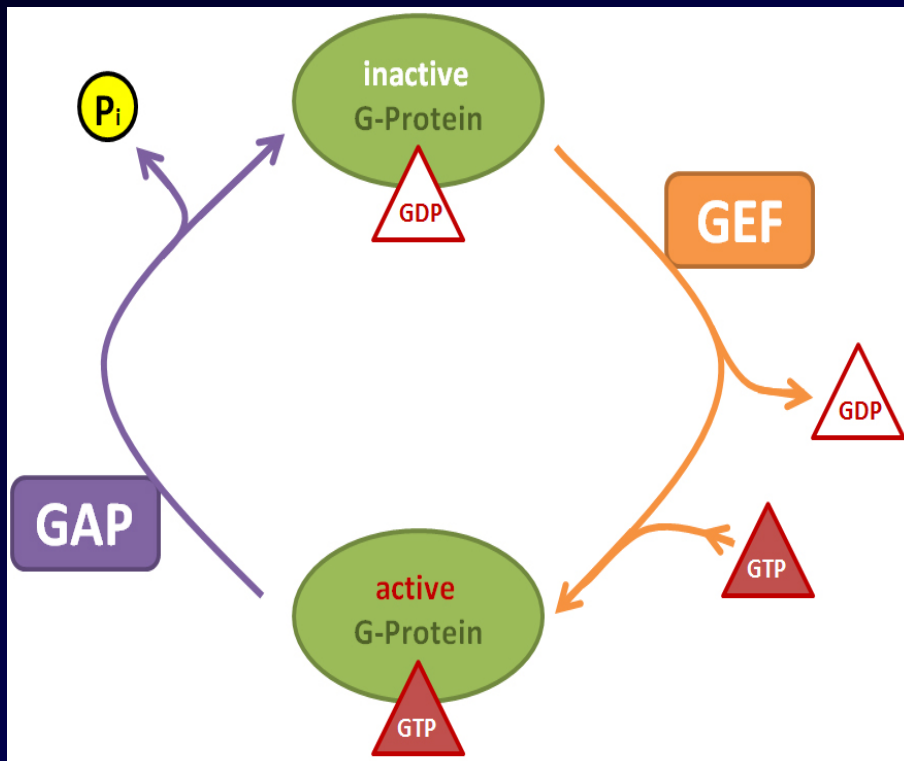
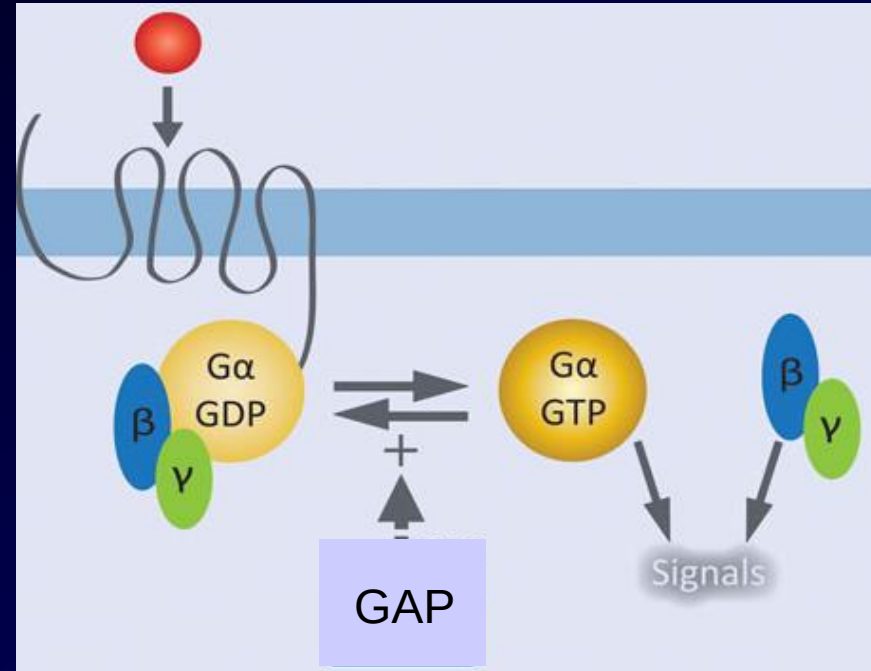


Podjednostka α nieaktywnego receptora wiąże GDP

Po związaniu liganda - GDP jest wymieniane na GTP - aktywacja

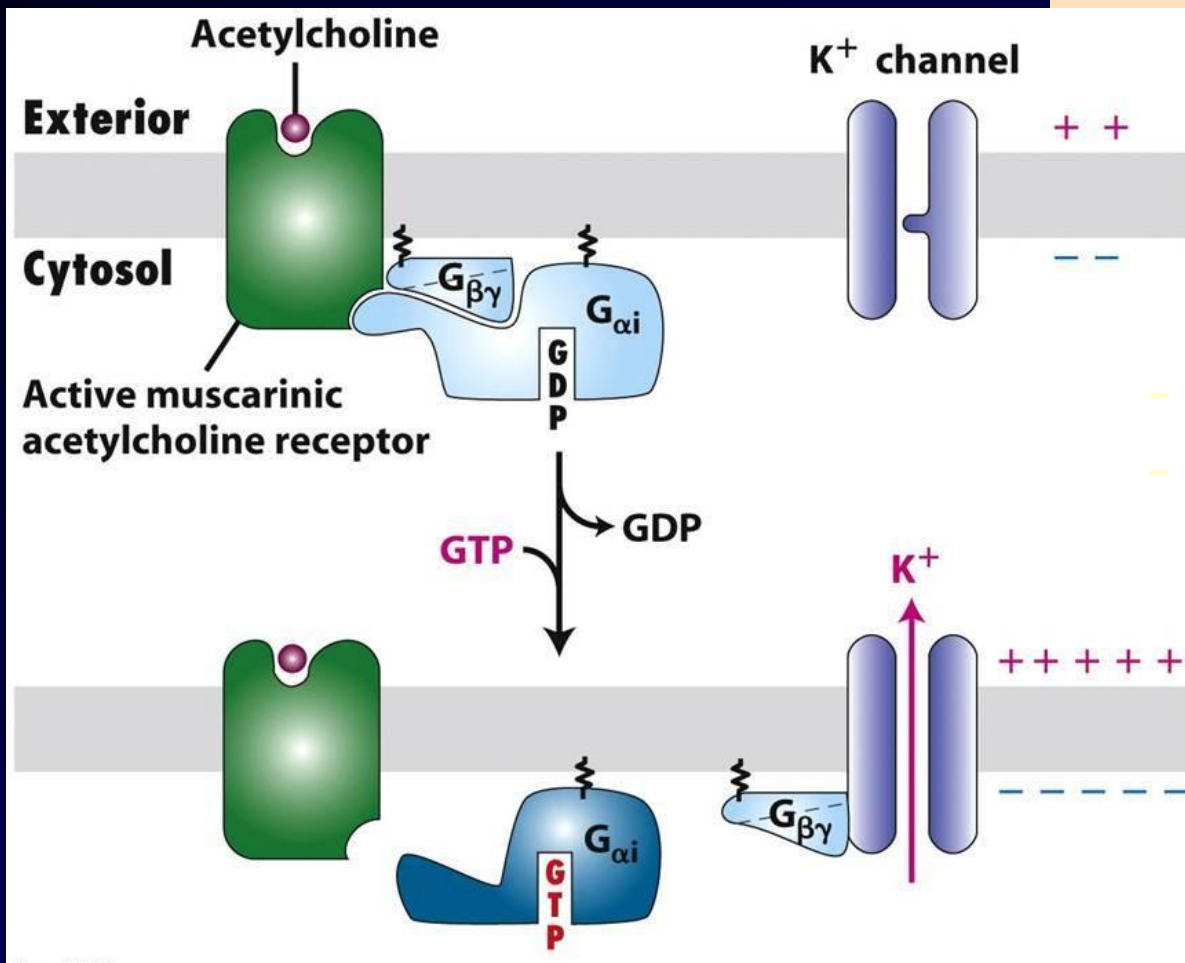
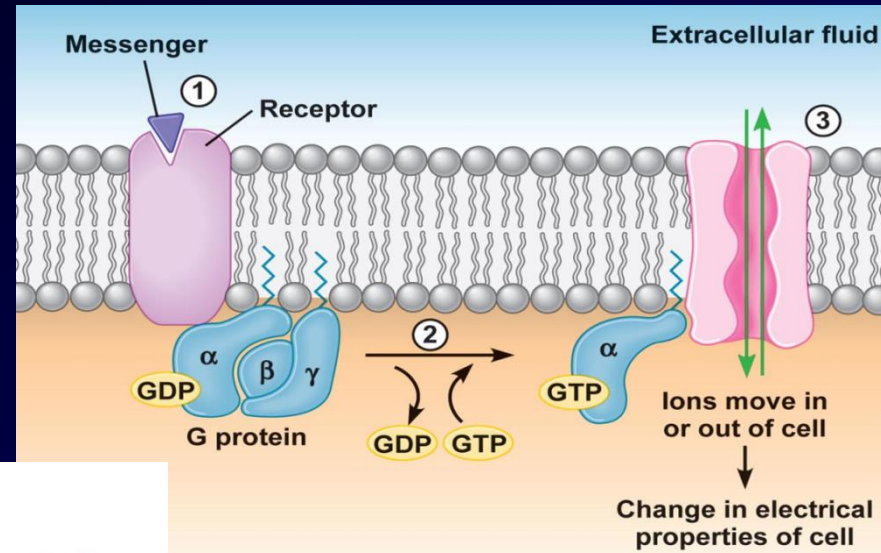
Aktywacja białka G

- wiązanie receptor - ligand - zmiana konformacyjna receptora - aktywacja białka G
- GDP wymieniane na GTP
- dysocjacja podjednostki $G\alpha$ (z GTP) od dimera $G\beta\gamma$



- Aktywacja - a guanine nucleotide exchange factor (GEF) - wymiana GDP na GTP
- α podjednostka - GTP-hydrolyzing activity (GTPase) - hydrolizuje GTP to GDP - wyłączenie sygnału
- GAP - GTPase-Activating Protein

Białko G może regulować kanały jonowe

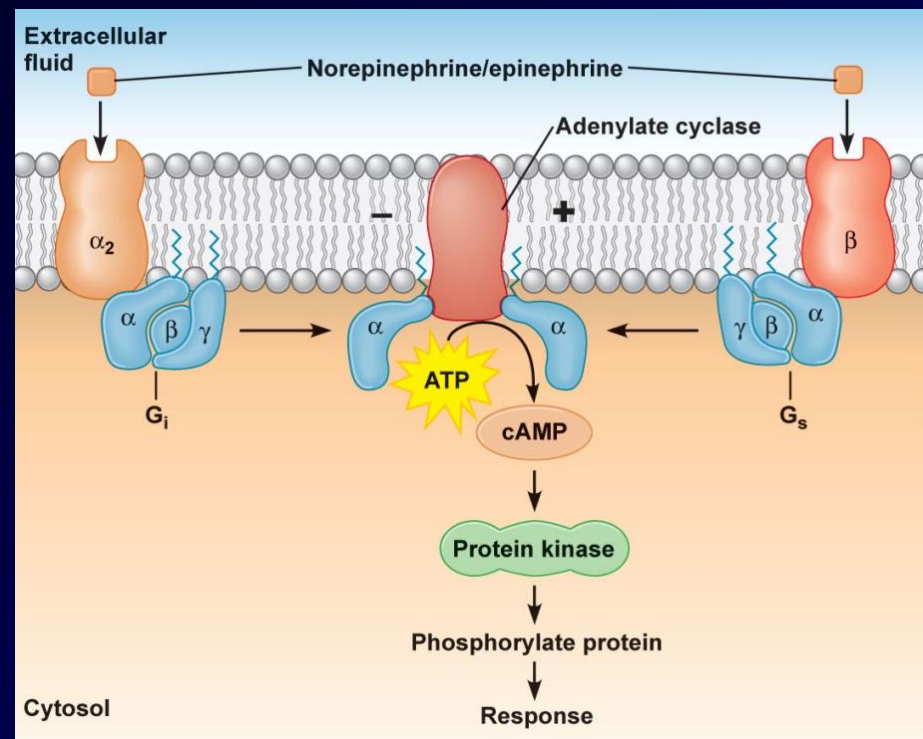


β, γ complex

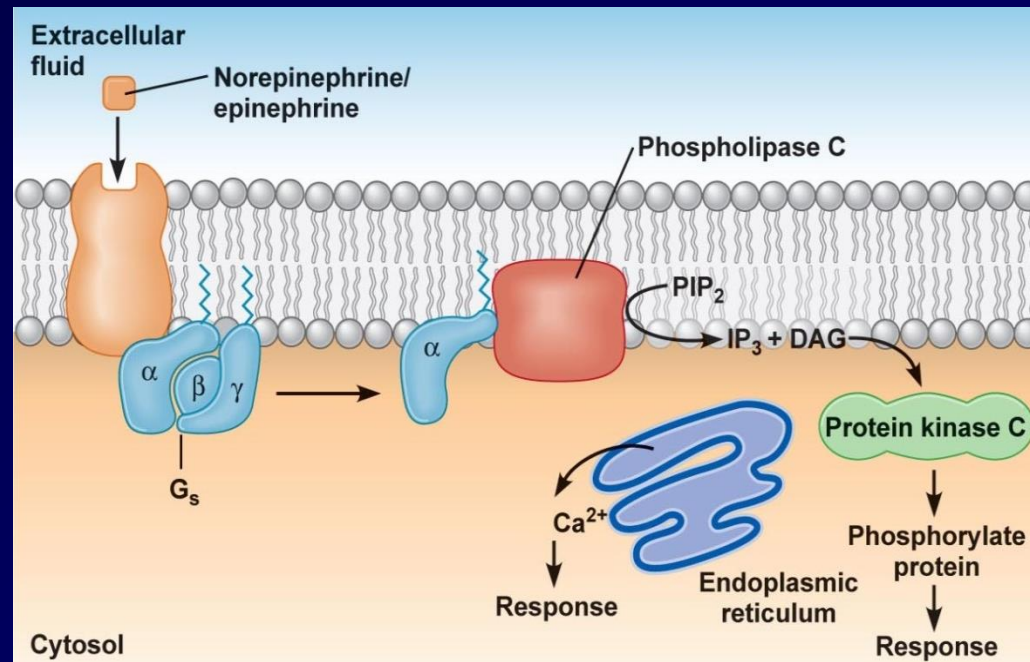
- wiąże się do kanałów K^+ w błonie komórek mięśnia sercowego - hamowanie aktywności.

Białko G może aktywować enzymy błonowe

- Cyklaza adenylanowa - najczęściej aktywowany enzym - informator II rzędu - cAMP



- Fosfolipaza C - rozkład difosforanu fosfatydyloinozytolu - do trisfosforanu inozytolu (IP₃) i diacylglycerolu (DAG)

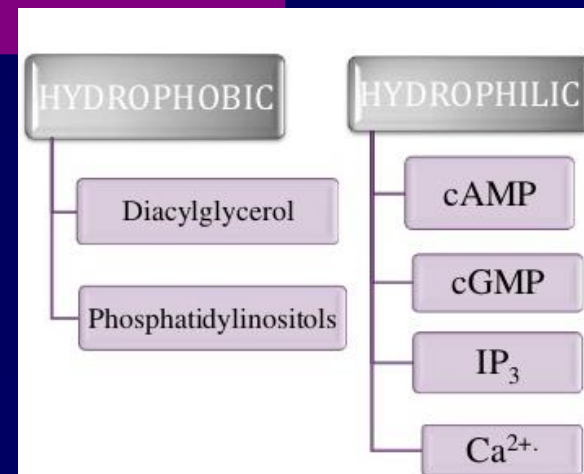


Typy białek G

- Różne białka G - różne enzymy - różne informatory II rzędu - różne kinazy

TRANSDUCING FACTOR	ENZYME	SECOND MESSENGER	KINASE
-	IP_{3r} ΔV	Ca^{2+}	Ca^{2+} /CaM-dependent kinase
$G_{s/i}$ protein	Adenylate cyclase	cAMP	PKA
G_q protein	PLC β	DG	PKCa, β i γ
G protein?	PLD	DG	PKCa, β i γ
G_t protein	PDE	cGMP	-
?	Guanylate cyclase	cGMP	PKG

Informatory II rzędu - cząsteczki sygnałowe - cAMP, cGMP, trisfosforanu inozytolu (IP3), Diacylglicerol(DG), jony wapnia

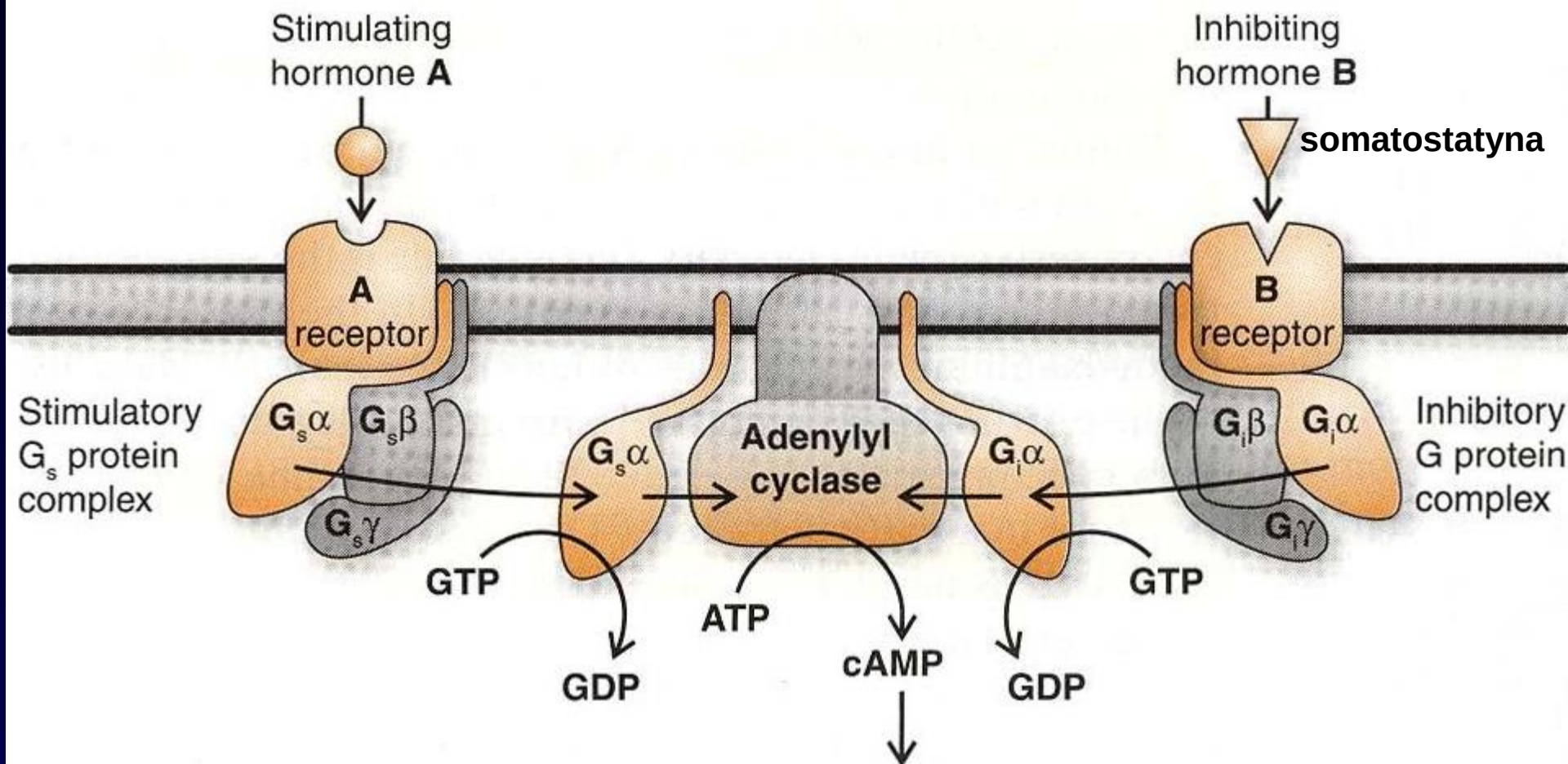


Rodzaje białek G

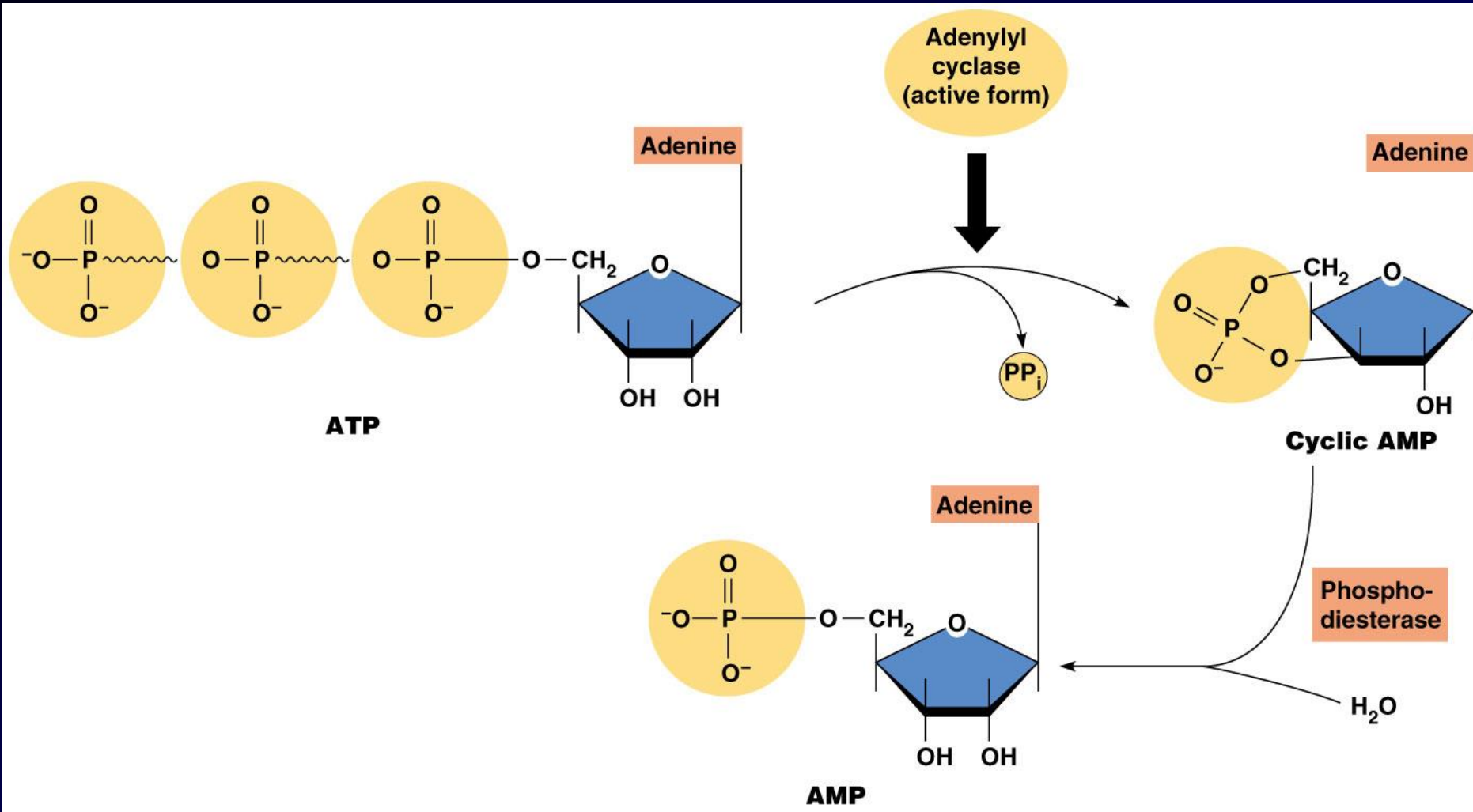
- G_s - stymulujące
- G_i - inhibitorowe

cyklaza adenylanowa

↓
cAMP

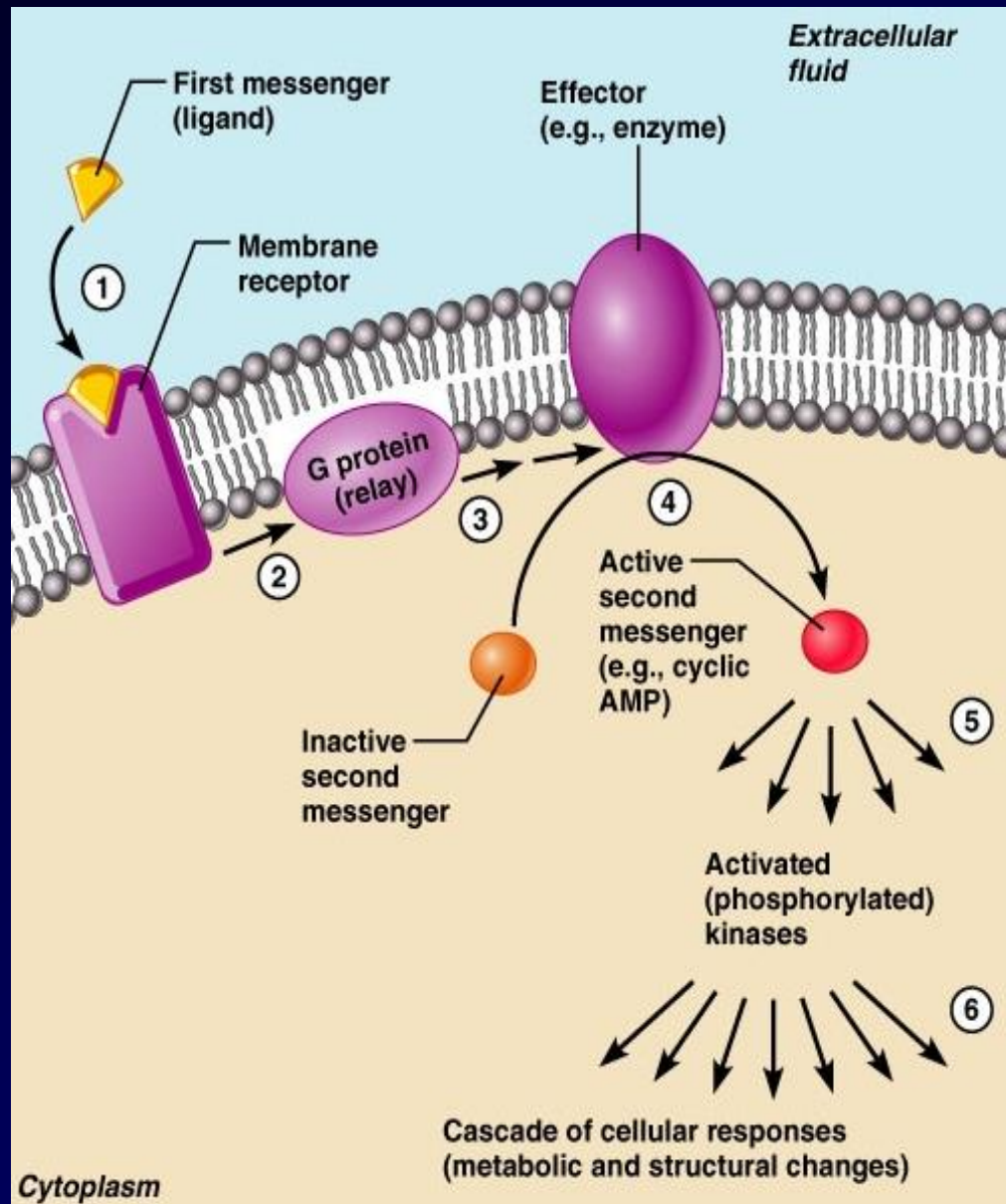


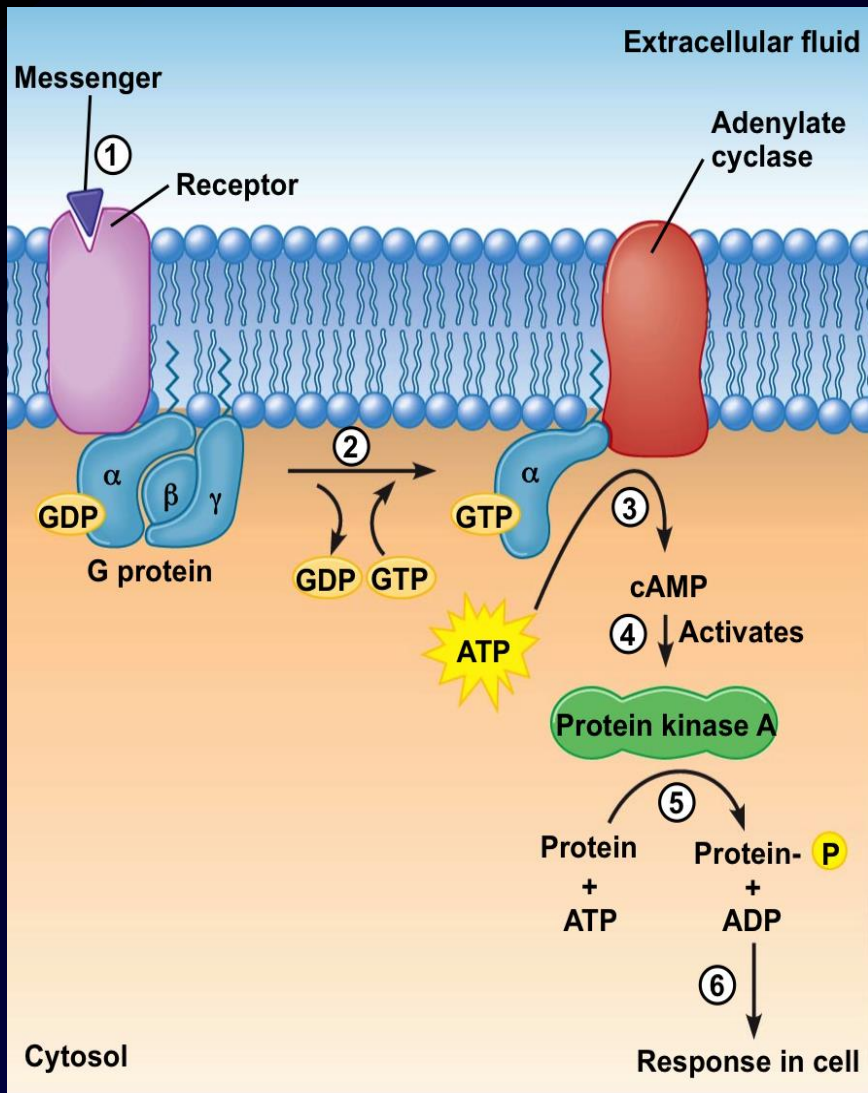
Fosfodiesteraza (phosphodiesterase - PDE) przekształca cAMP do AMP - eliminacja sygnału



cAMP - funkcja

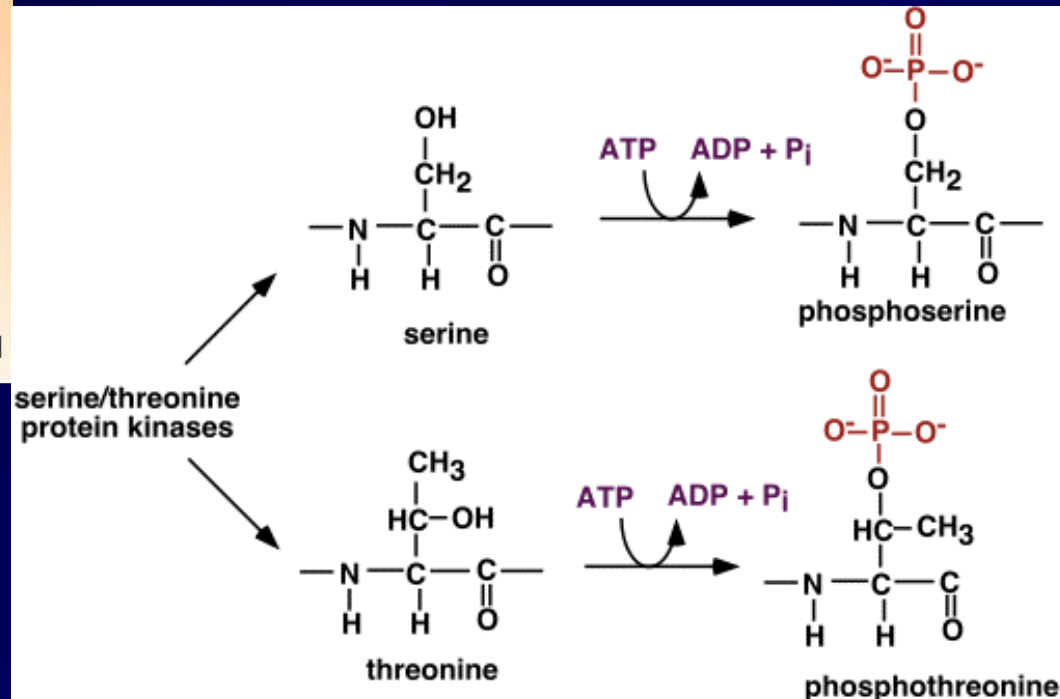
- informator II rzędu
- hormony (glukagon), adrenalina
- kinaza A (PKA) - cAMP-zależna kinaza białkowa - regulacja metabolizmu glikogenu, cukrów i lipidów





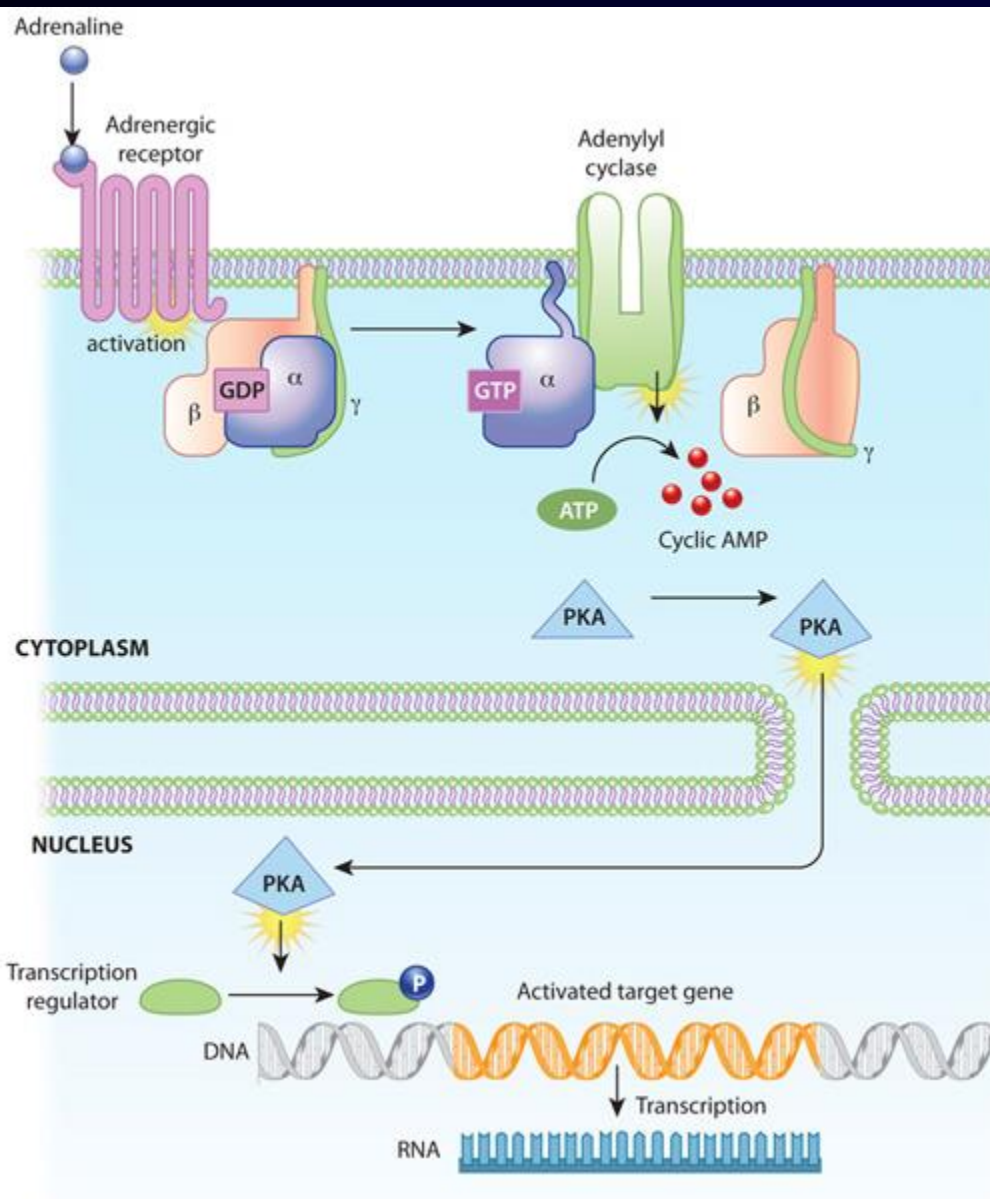
PKA - c-AMP-zależna kinaza białkowa

- katalizuje fosforylację białek (kinaza serynowo/treoninowa - fosforyluje grupy OH seryny i treoniny)



- Aktywacja PKA zależy od typu komórki

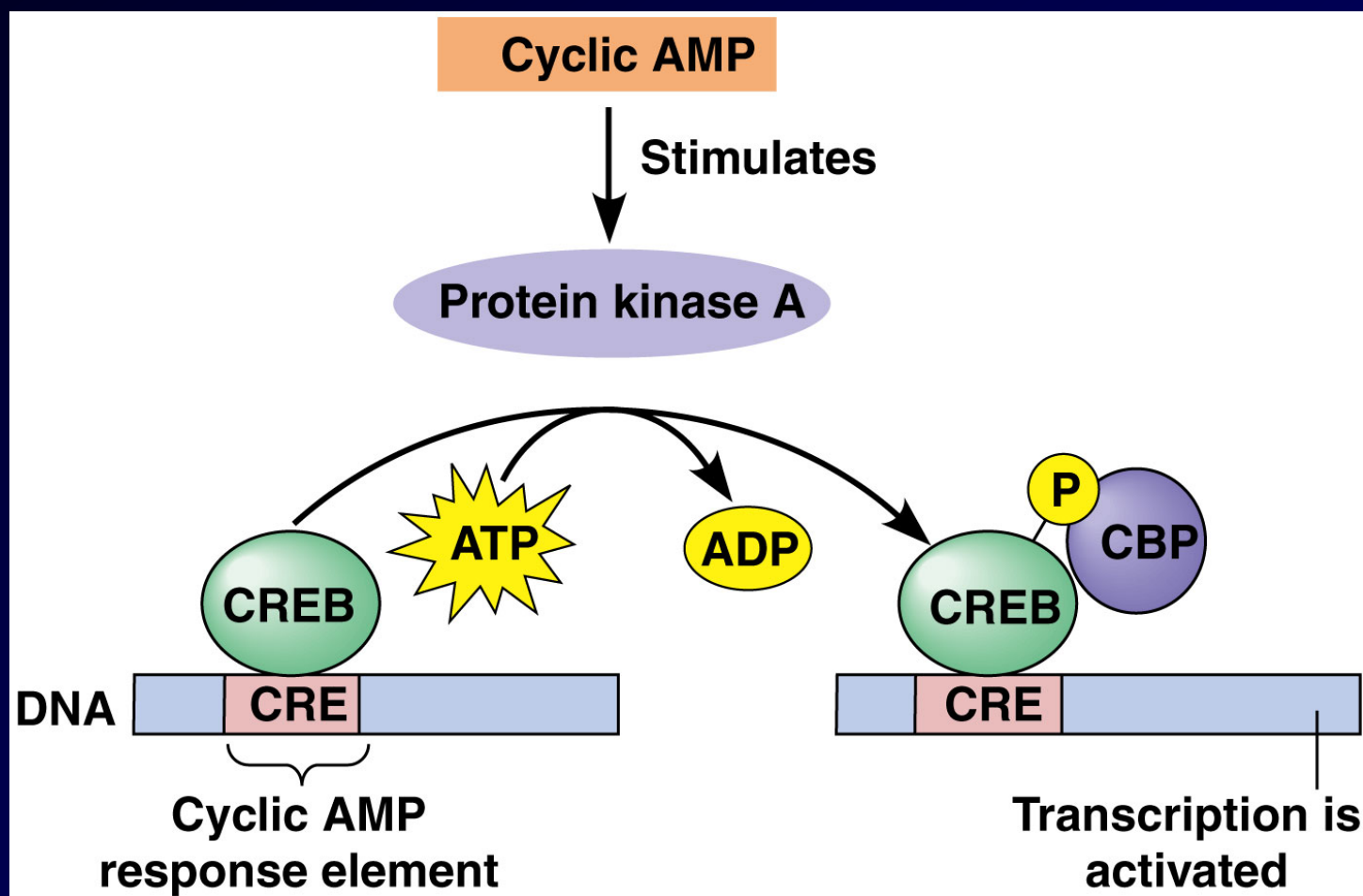
Białko G a ekspresja genów



PKA -
transportowana
do jądra -
fosforylacja
czynników
transkrypcyjnych

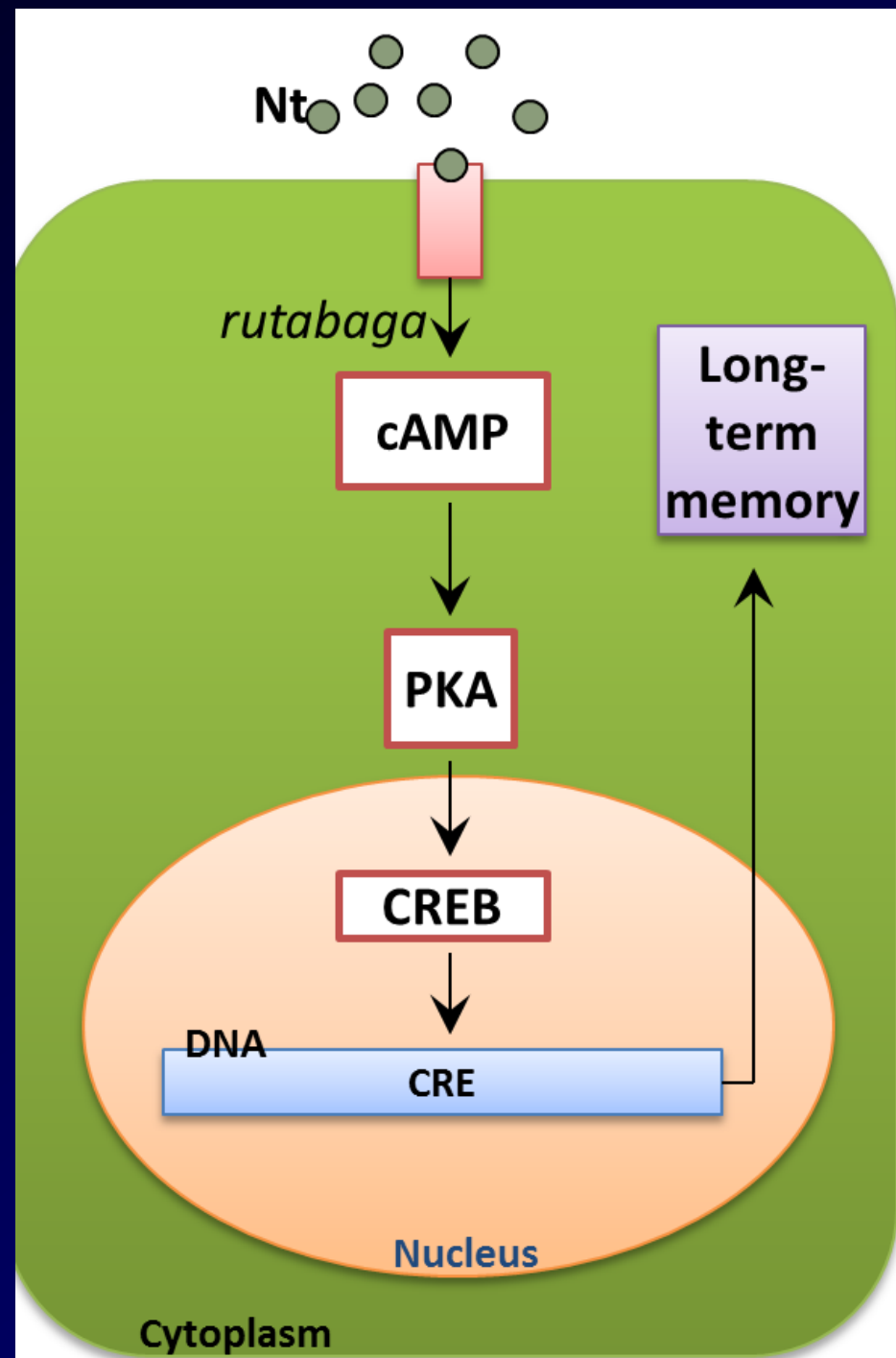
CREB - (cAMP response element-binding protein)

- Czynn timeranskrypcyjny - aktywowany przez cAMP, Ca^{2+} i kinazę białkową A - reguluje transkrypcję genów



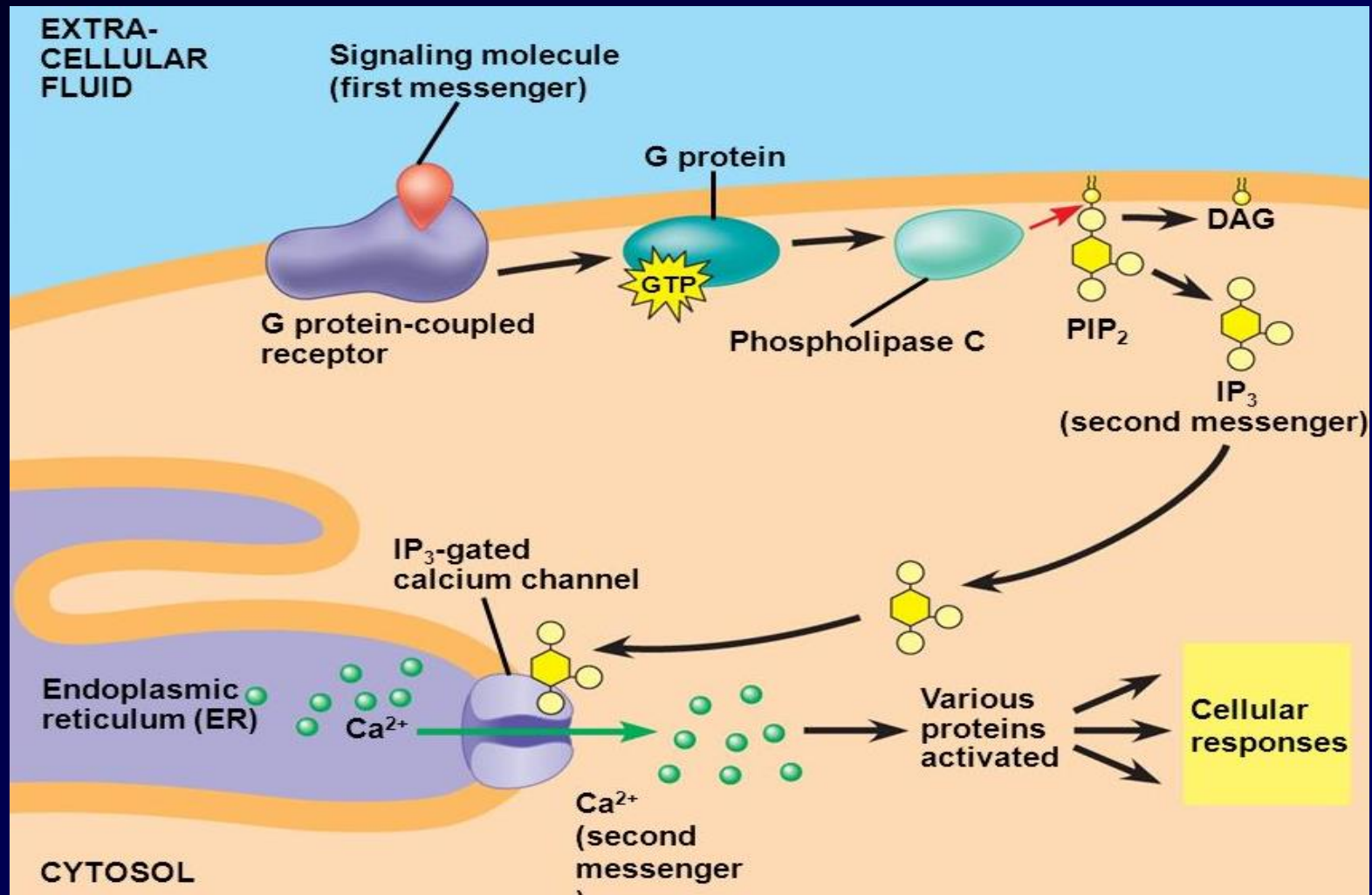
CREB - funkcja

- przeżycie neuronów
- w neuronach - powstawanie pamięci długotrwałej

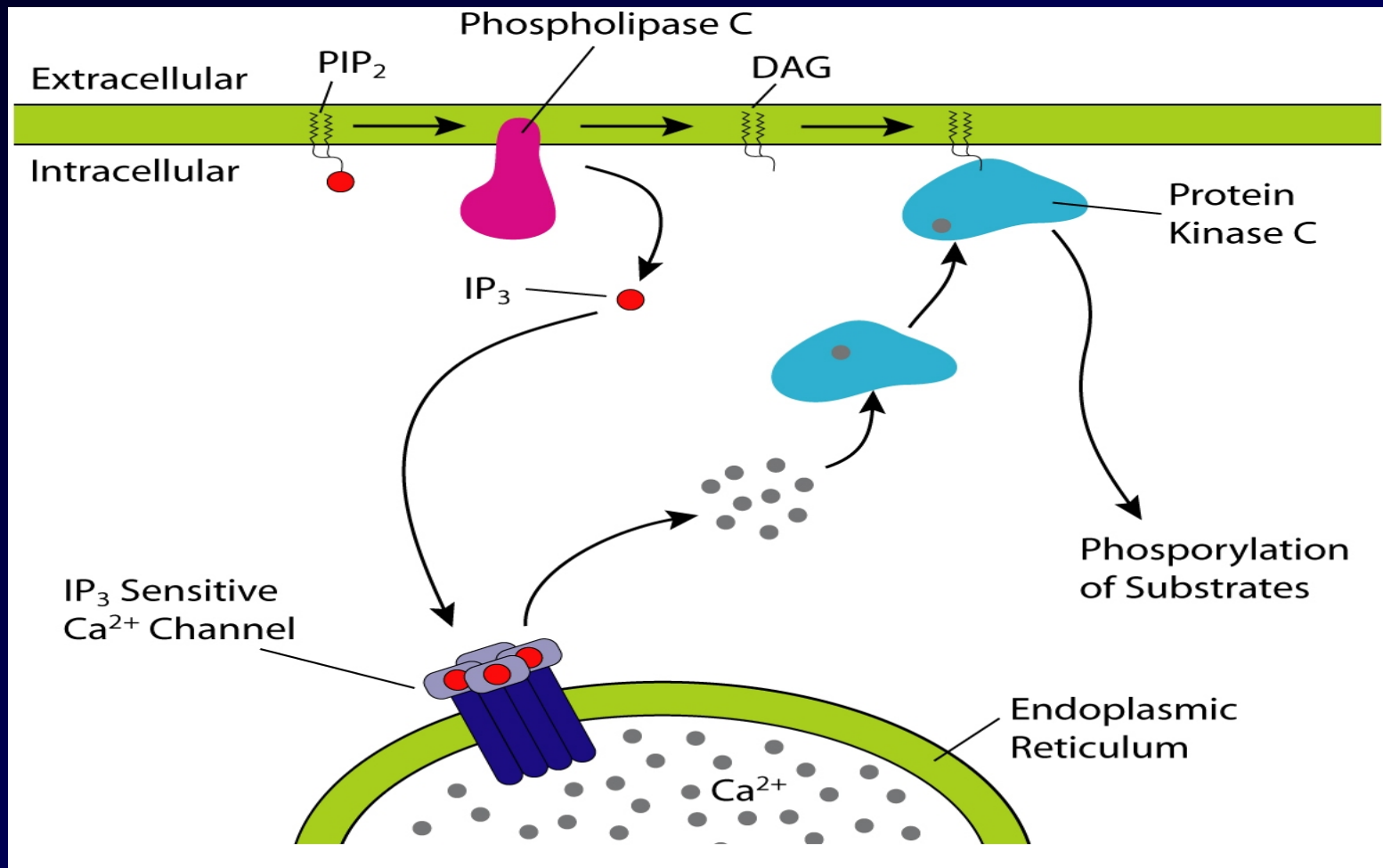


Białko G aktywuje fosfolipazę C

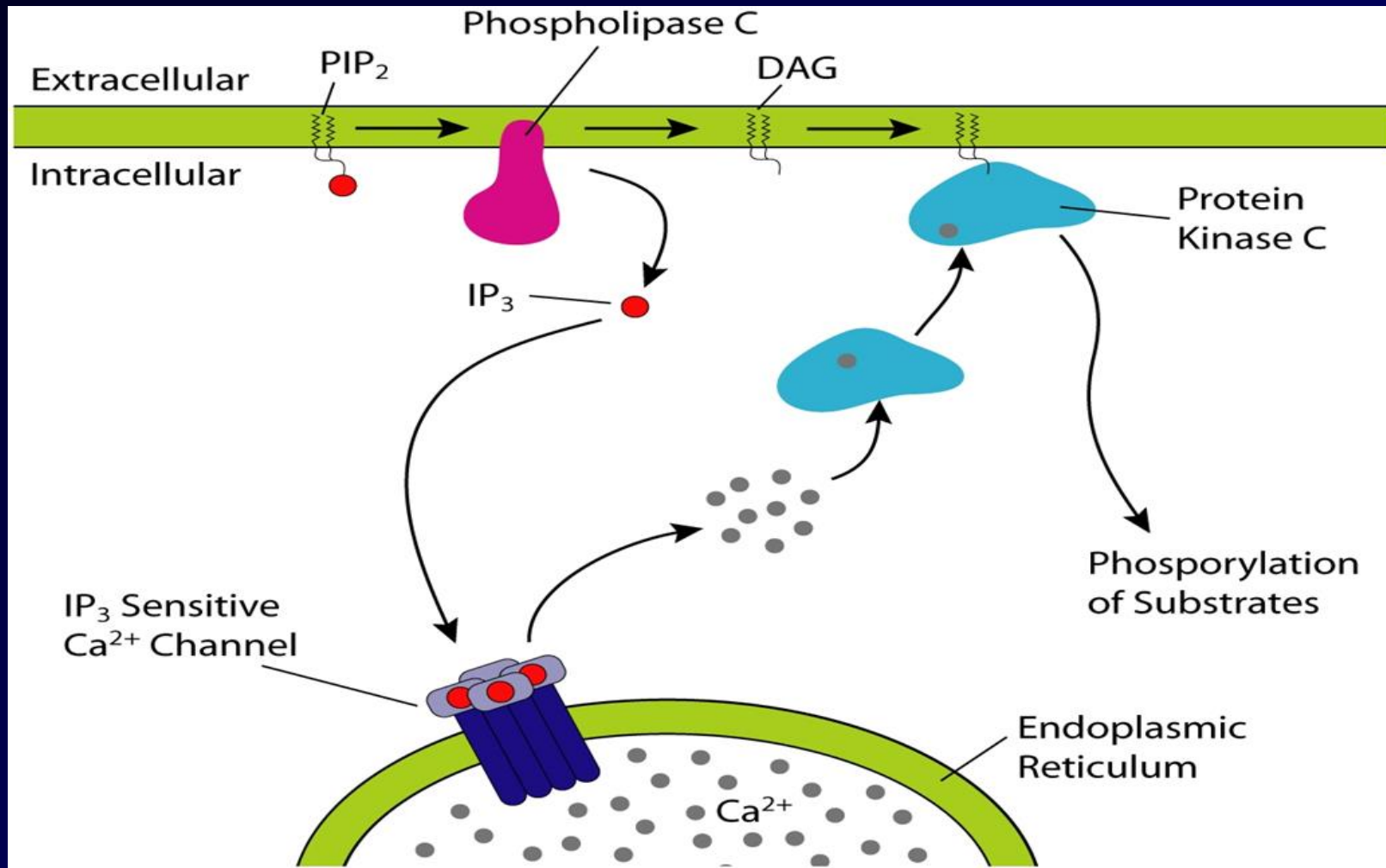
- Rozkłada fosfolipid - difosforan fosfotydyloinozytolu (PIP₂) do diacylglycerolu (DAG) i trisfosforanu inozytolu (IP₃).



- DAG - wiąże się do błony komórkowej
- IP3 - uwalniany do cytoplazmy
- IP3 wiąże się z receptorem - kanał wapniowy w siateczce śródplazmatycznej gładkiej.

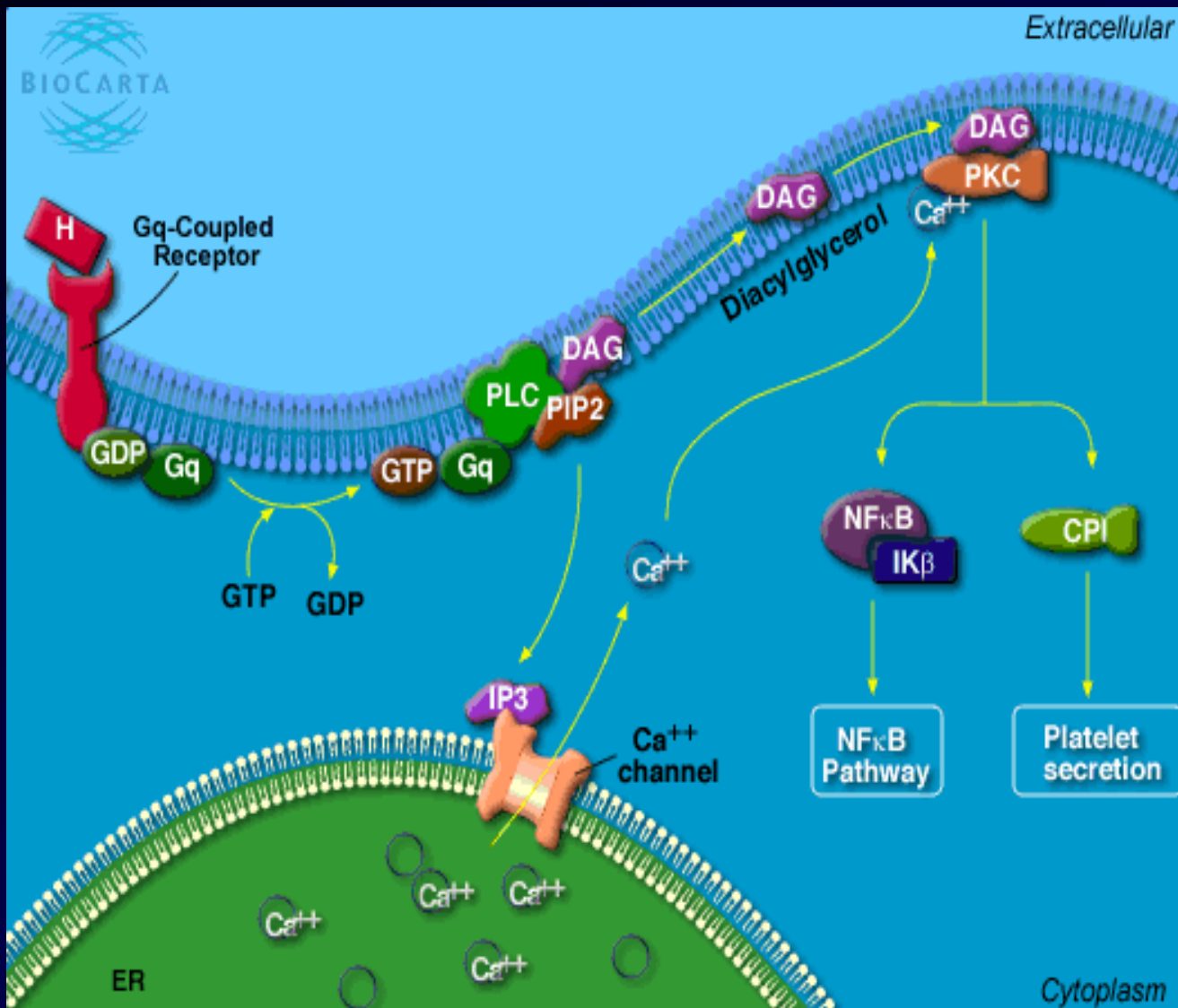


- jony wapnia - aktywacja komórki
- jony wapnia i DAG - aktywują kinazę białkową C - fosforylacja - aktywacja komórki



kinaza białkowa C – kinaza serynowo/treoninowa

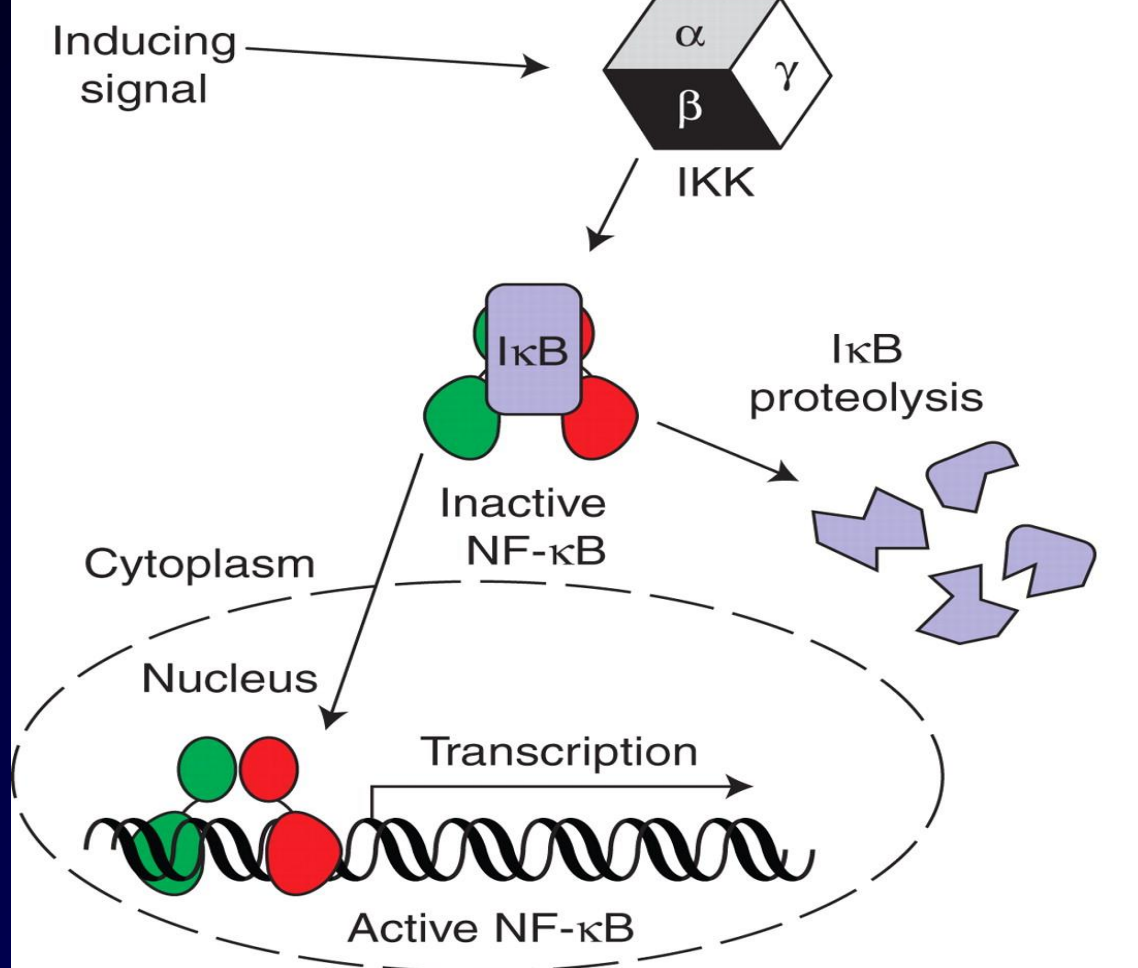
- fosforylacja grup OH seryny and treoniny białek



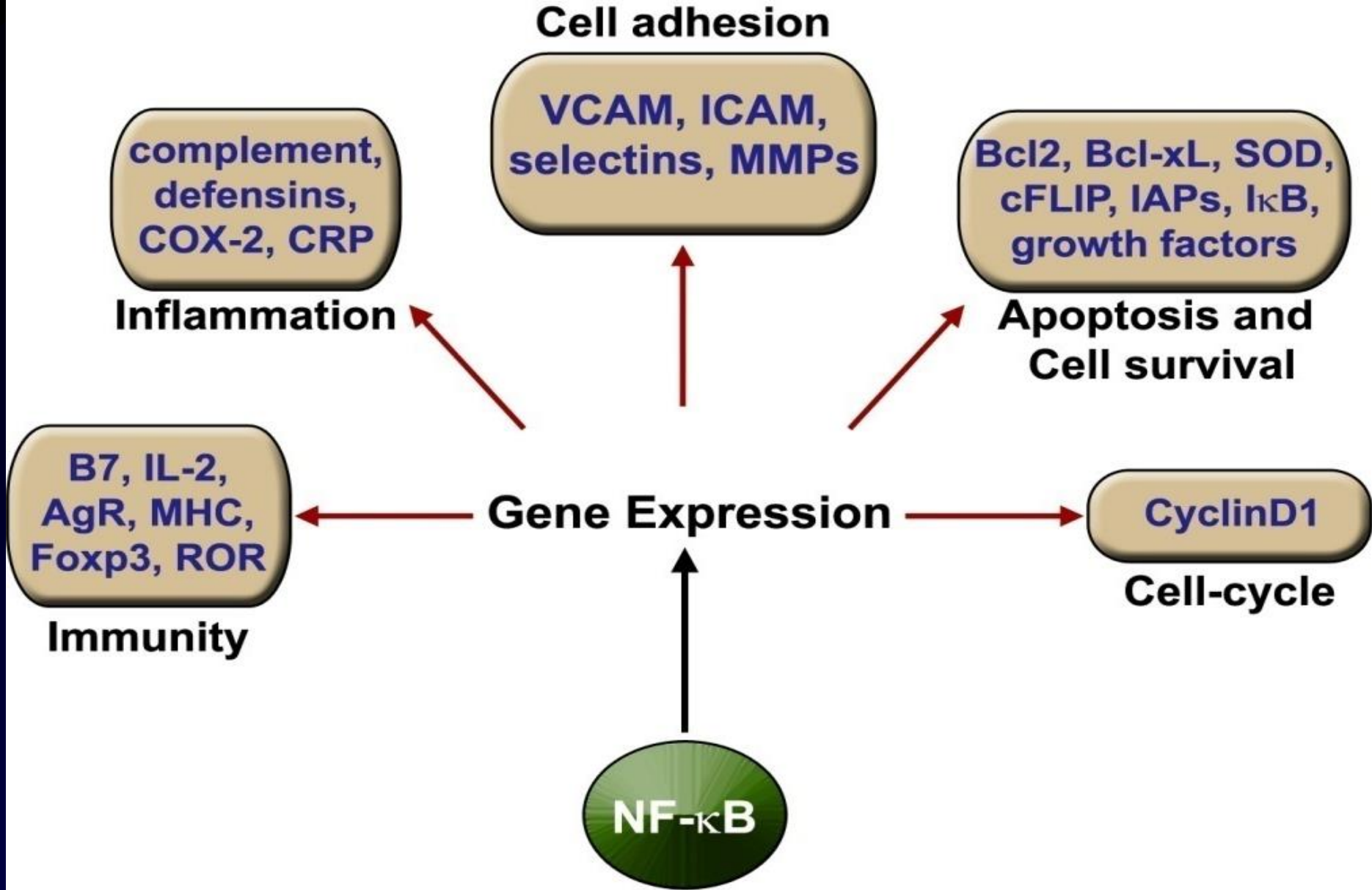
- aktywowana przez jony wapnia (Ca²⁺) i diacylglicerol (DAG)
- wiele funkcji - indukcja NF-κB

NF- κ B

- kompleks białkowy kontrolujący transkrypcję genów (działa jako czynnik transkrypcyjny)



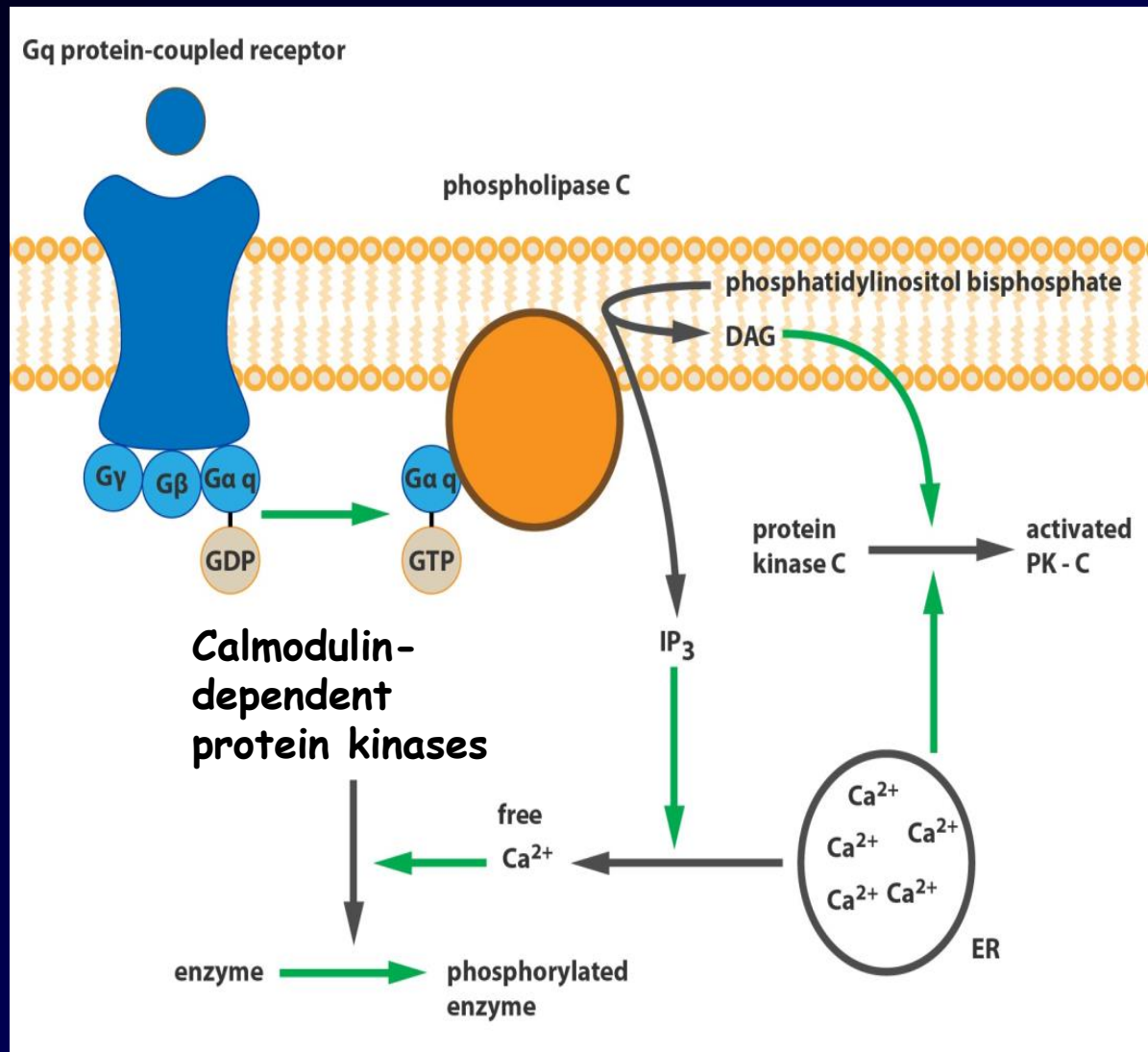
- NF- κ B - związany z inhibitorem I κ B (cytoplazma).
- po fosforylacji - I κ B dysocjuje (degradowany przez proteasom).
- aktywowany NF- κ B - do jądra - wiąże się z DNA - transkrypcja genów.



- w odpowiedzi immunologicznej
- produkcja cytokin, przeżycie komórek

Rola jonów wapnia

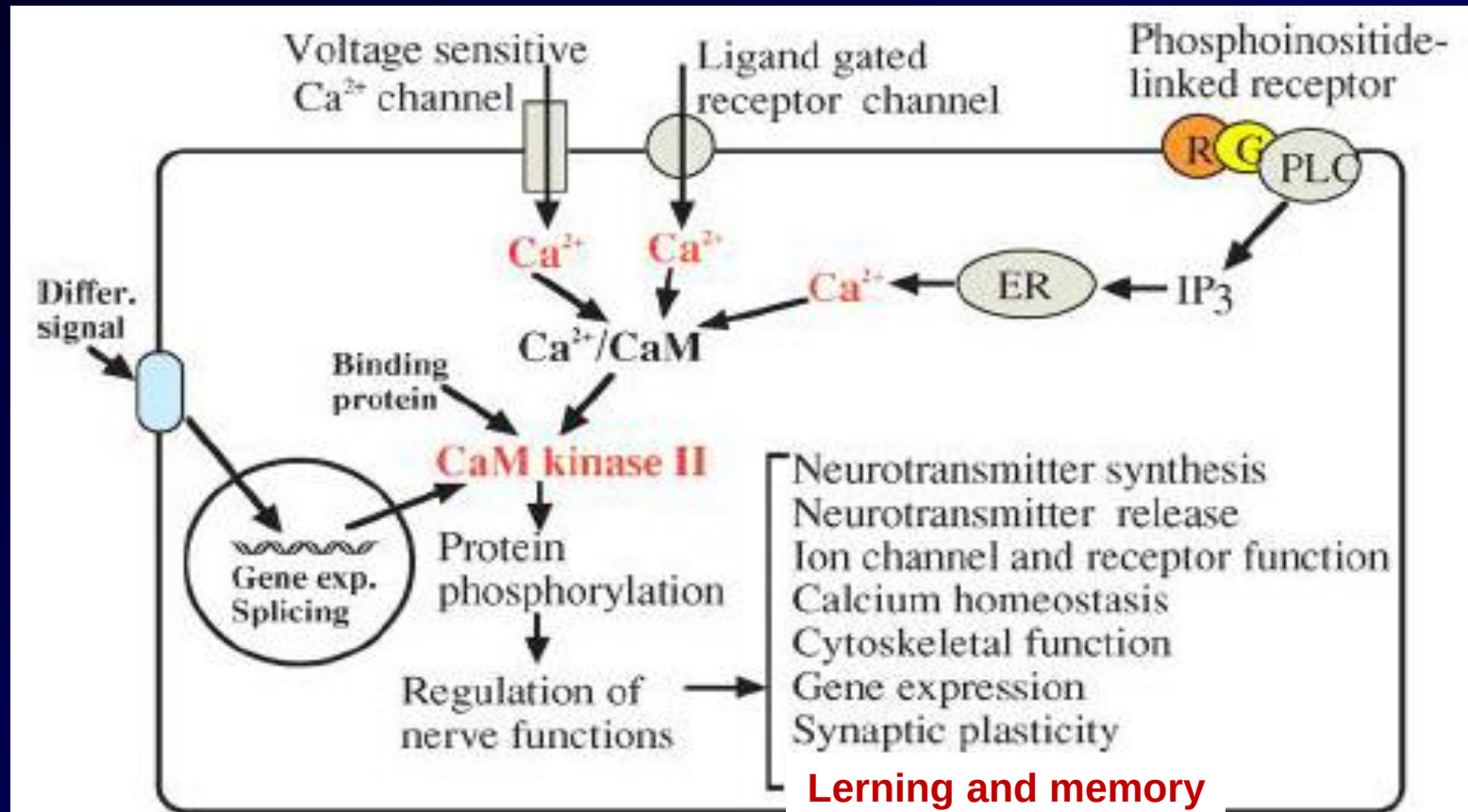
- uwalnianie neurotransmiterów w neuronach
- skurcz mięśni
- zapłodnienie



- w przekazywaniu sygnału - przekaznik II rzędu (wiąże się z kalmoduliną aktywuje kinazę CaM - Calmodulin-dependent protein kinases)

Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase (CaM-kinaza) – kinaza serynowo-treoninowa

- aktywowana przez zwiększone stężenie jonów wapnia
- uczenie się i zapamiętywanie (zaburzenia aktywności CaM-kinazy – Choroba Alzheimera?)

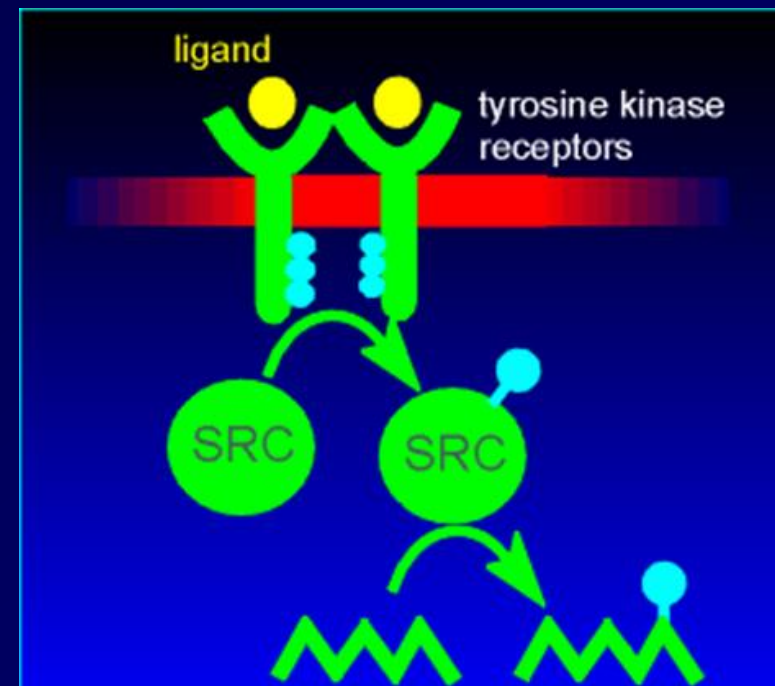
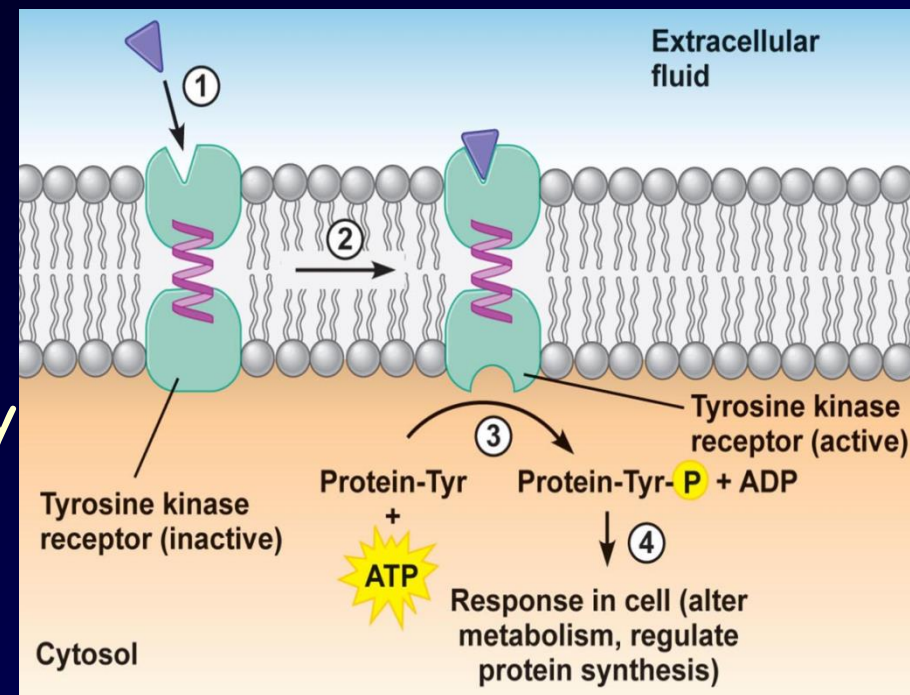


Receptory związane z transdukcją sygnału z udziałem kinaz tyrozynowych

- białka transbłonowe - 2 domeny
- zewnątrzkomórkowa - wiążąca ligand
- wewnątrzkomórkowa

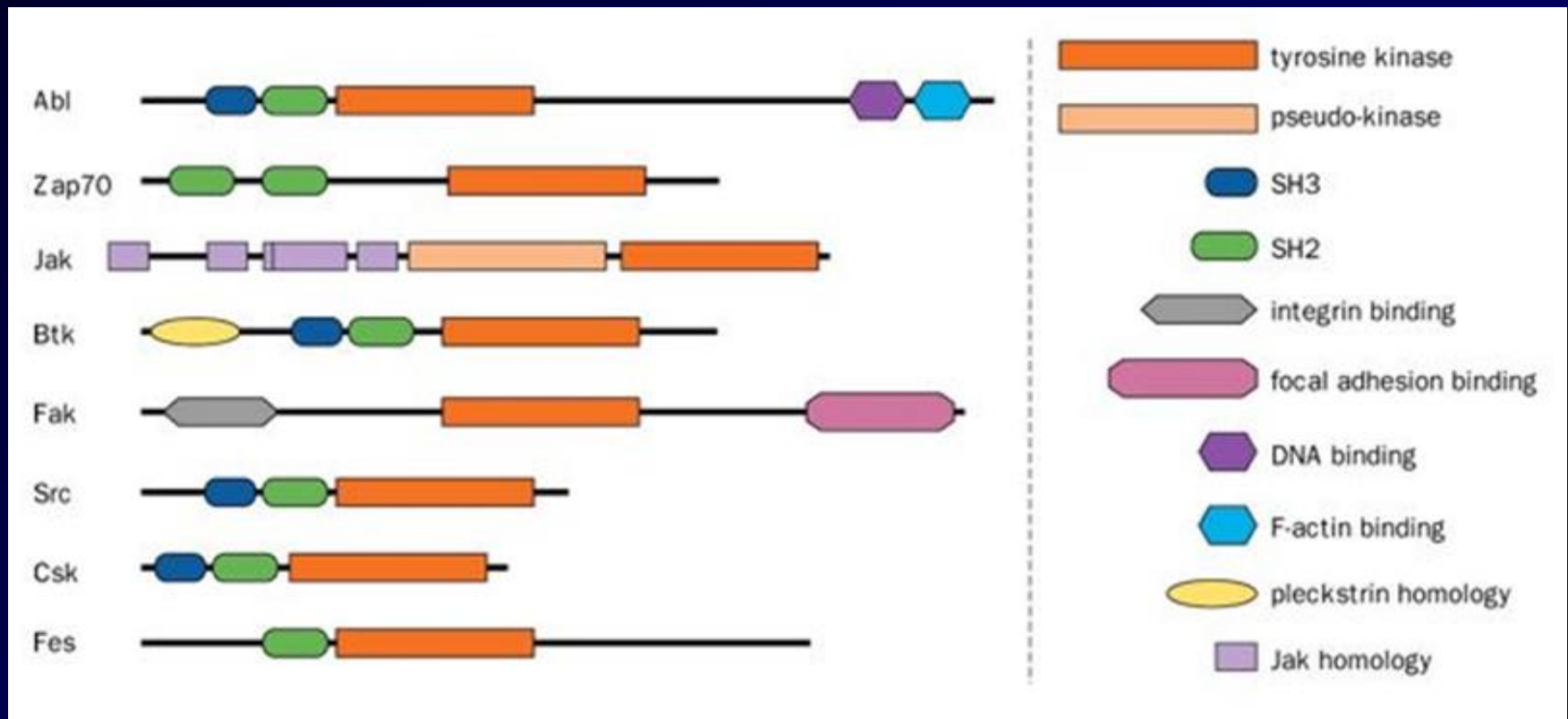
1. posiada aktywność enzymatyczną
2. tworzy kompleksy z enzymem (kinazą tyrozynową)

- Ligandy - czynniki wzrostu (FGF, EGF), cytokiny, hormony
- Proliferacja i różnicowanie komórek, nowotwory



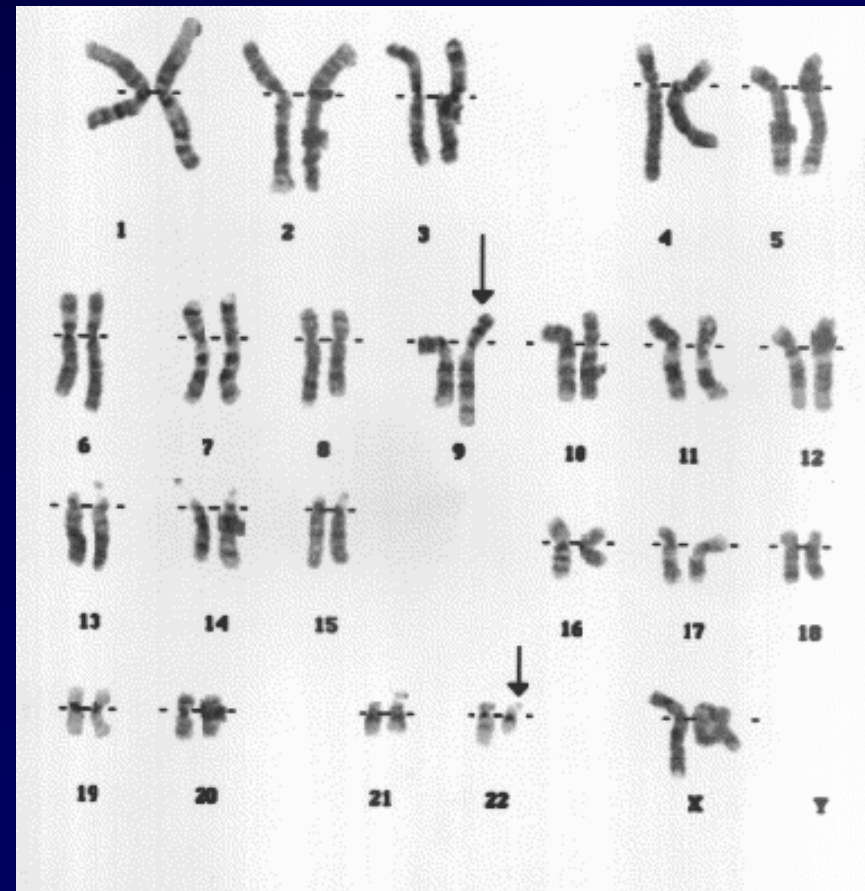
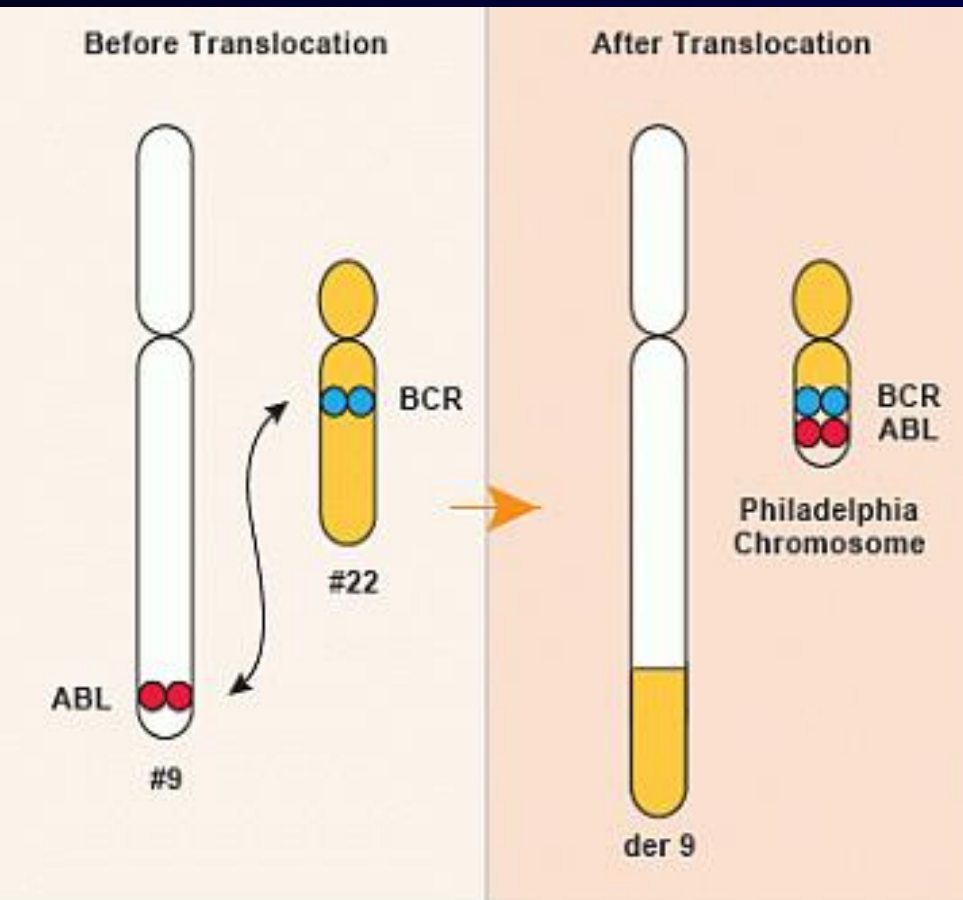
Kinazy tyrozynowe

- RECEPTOROWE KINAZY TYROZYNOWE
- BŁONOWE KINAZY TYROZYNOWE **SRC (sarcoma)**
- CYTOPLAZMATYCZNE KINAZY TYROZYNOWE **JAK/TYK (Janus kinase/tyrosine kinase)**

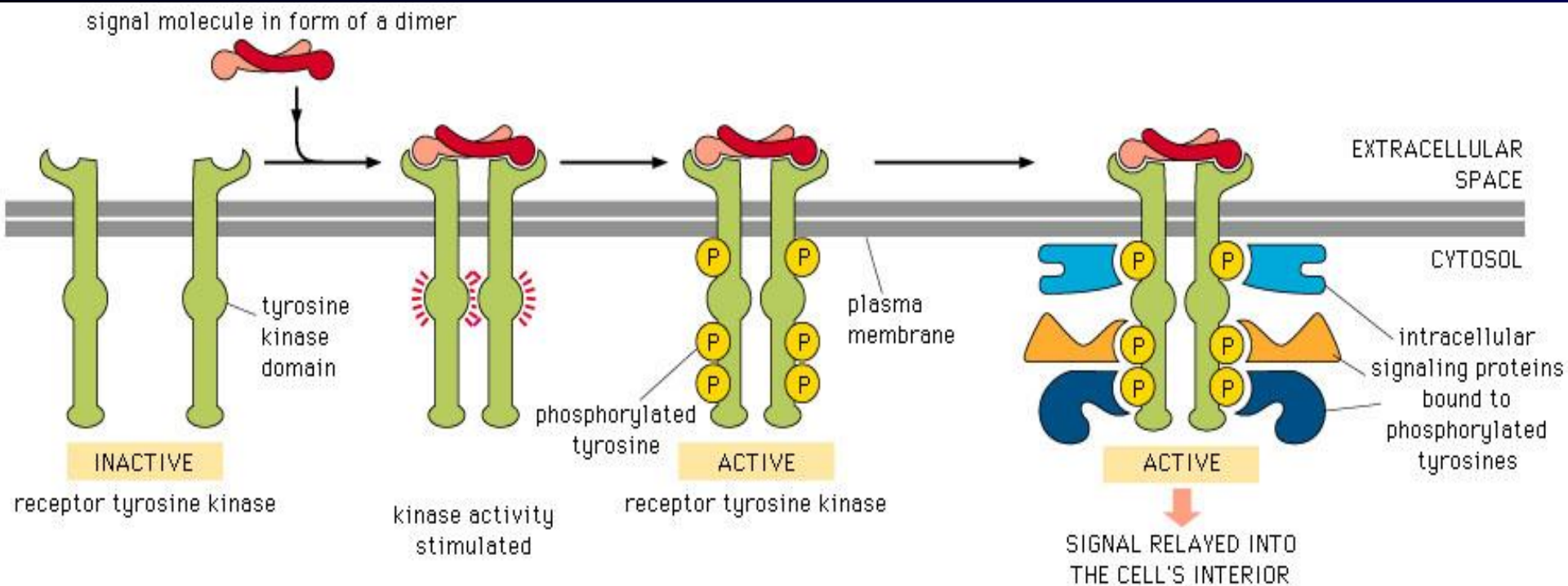


Chromosom Philadelphia - defekt molekularny - przewlekła i ostra białaczka szpikową

- Translokacja genu **ABL1** z chromosomu **9** do chromosomu **22** (w sąsiedztwo genu BCR).
- białko fuzyjne Bcr-abl (gen fuzyjny bcr/abl – onkogen) - niekontrolowany podział komórek.



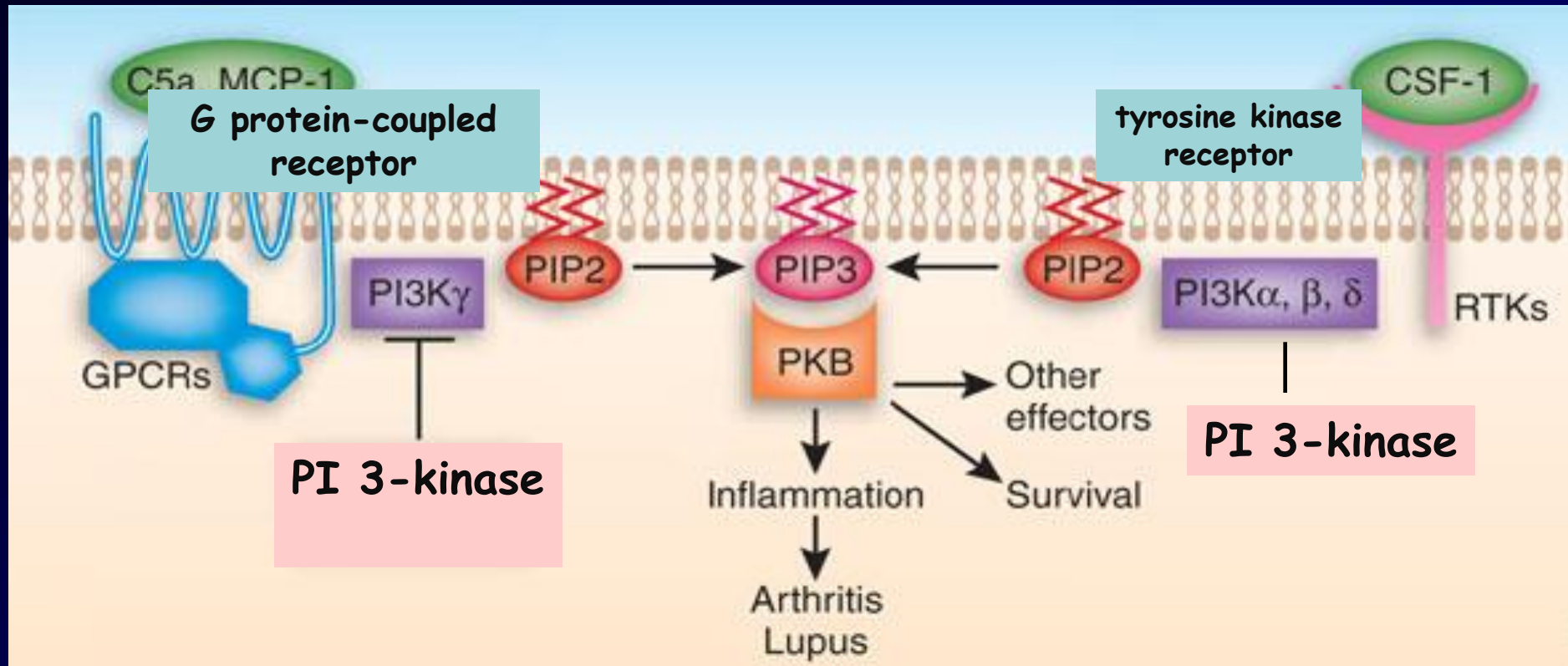
Receptory działające z udziałem kinaz tyrozynowych



1. Dimeryzacja receptorów (aktywacja aktywności kinazowej)
2. Fosforylacja tyrozyny w cytoplazmatycznej części receptorów
3. Wiązanie cząsteczek adaptorowych
4. Inicjacja szlaku przekazywania sygnału w komórce

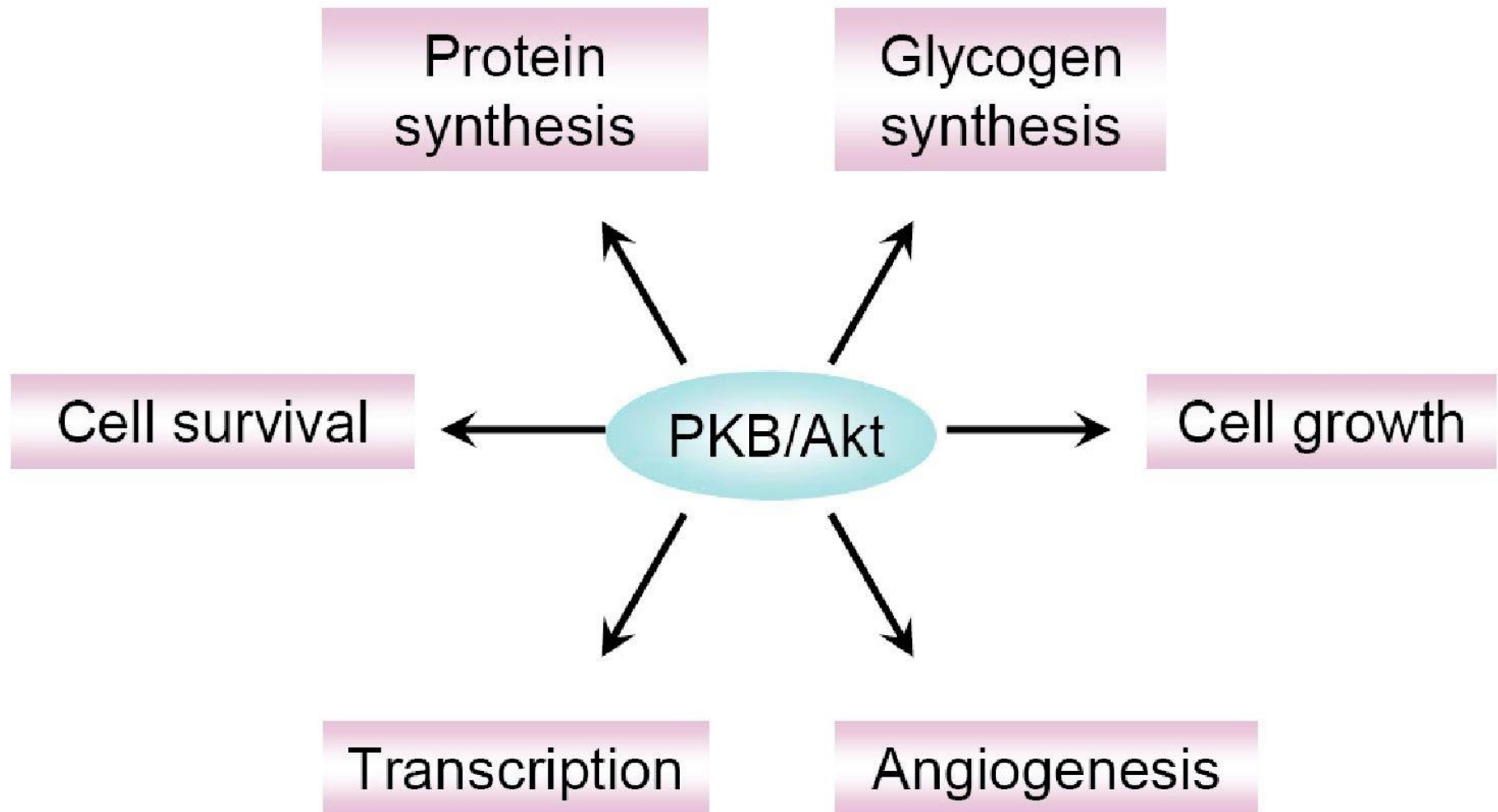
PI 3-kinaza (Phosphatidyl-inositol 3-kinase)

- aktywowana przez receptory związane z białkiem *G* oraz receptory działające z udziałem kinaz tyrozynowych
- fosforyluje inozytol fosfolipidów błonowych
- aktywuje kinazę białkową B (PKB)



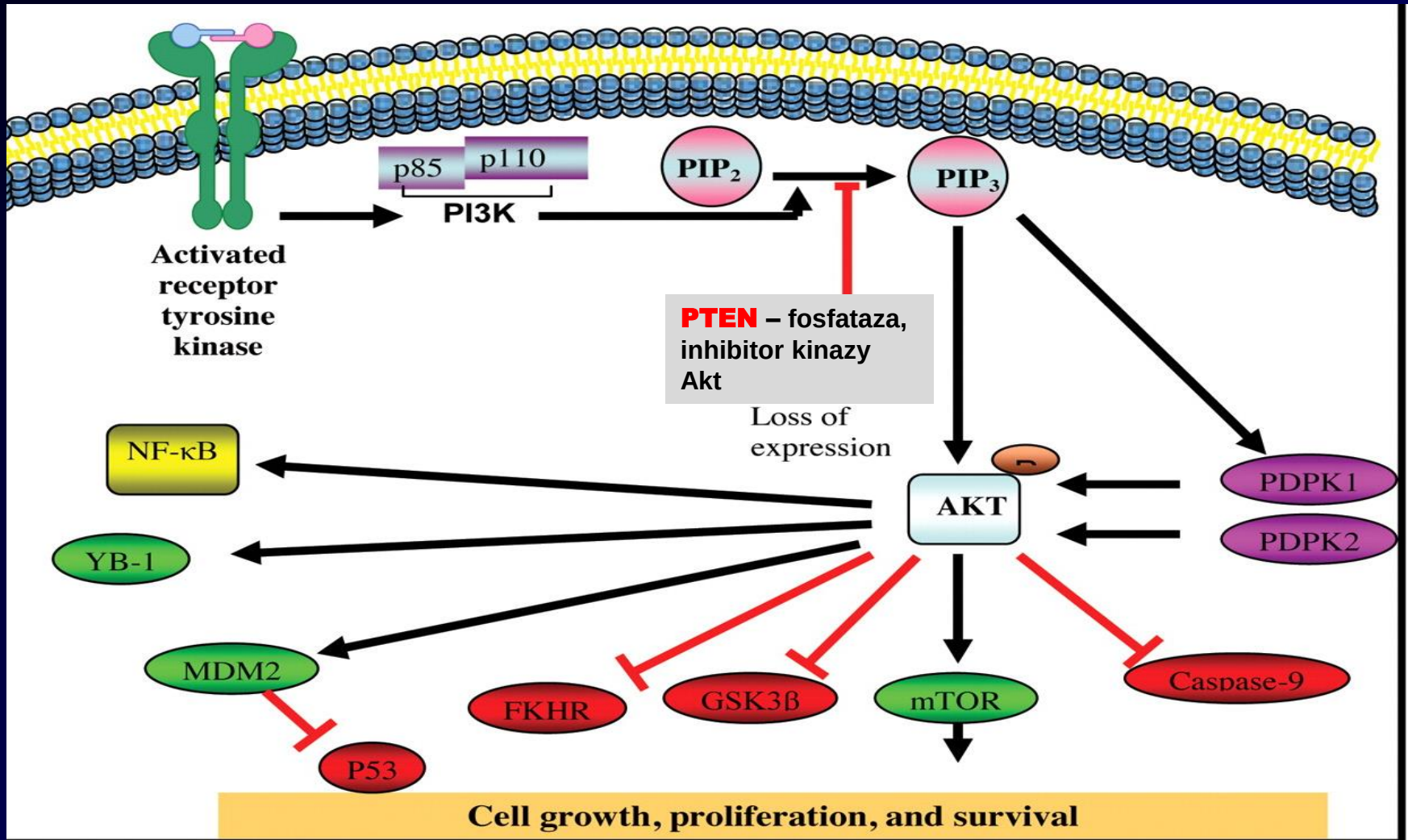
Kinaza B - kinaza Akt

- kinaza białkowa serynowo/treoninowa
- proliferacja, apoptoza, transkrypcja genów, migracja, metabolizm glukozy.

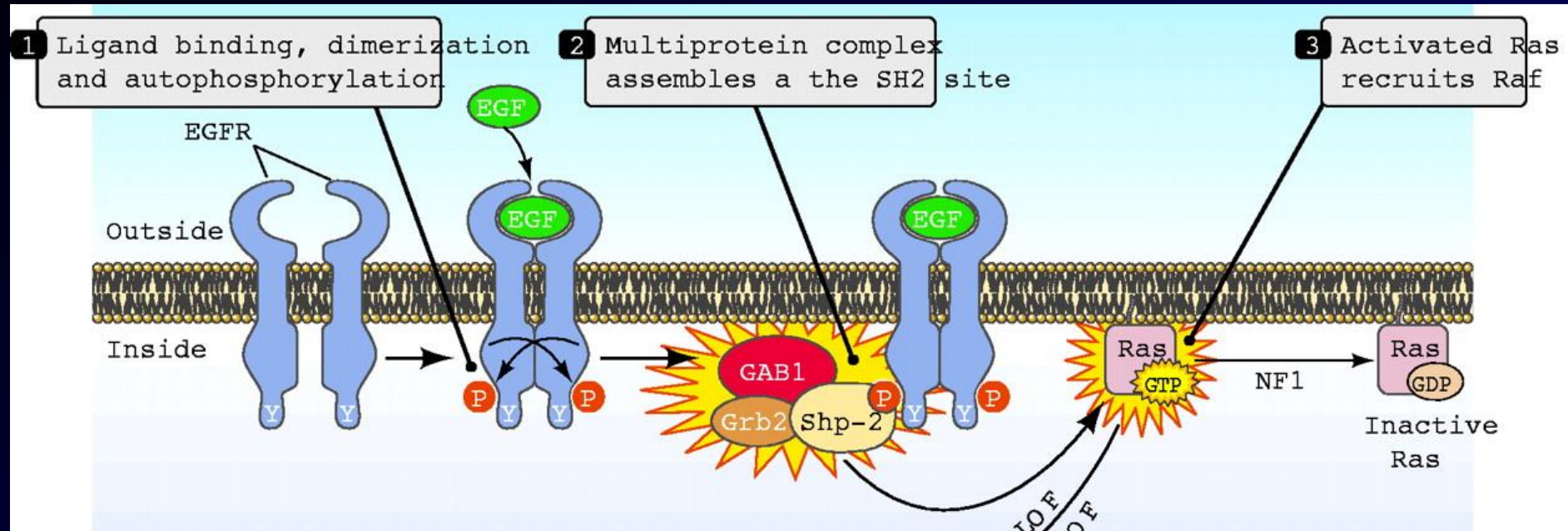


Kinaza Akt a nowotwory

- w nowotworach - zwiększona ekspresja i aktywacja Akt (rak jajnika, trzustki, rak piersi)
- amplifikacja lub mutacja genów kodujących Akt, PTEN

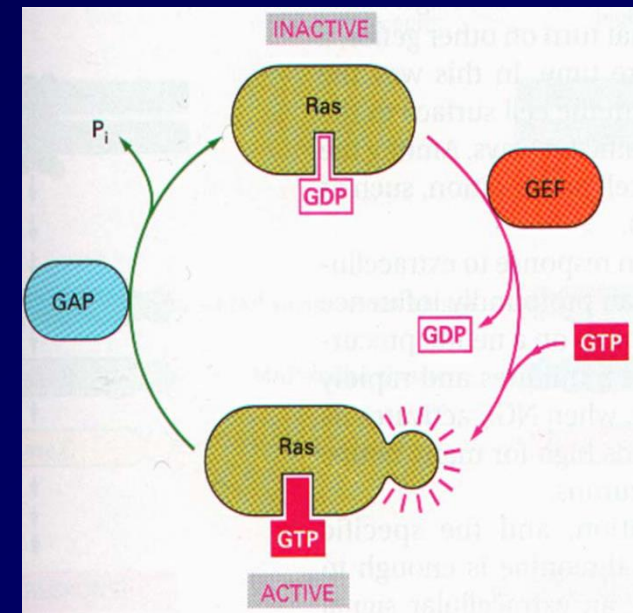


Receptory o aktywności kinazy tyrozynowej a białko Ras



Białko Ras - monomeryczne białko wiążące GTP

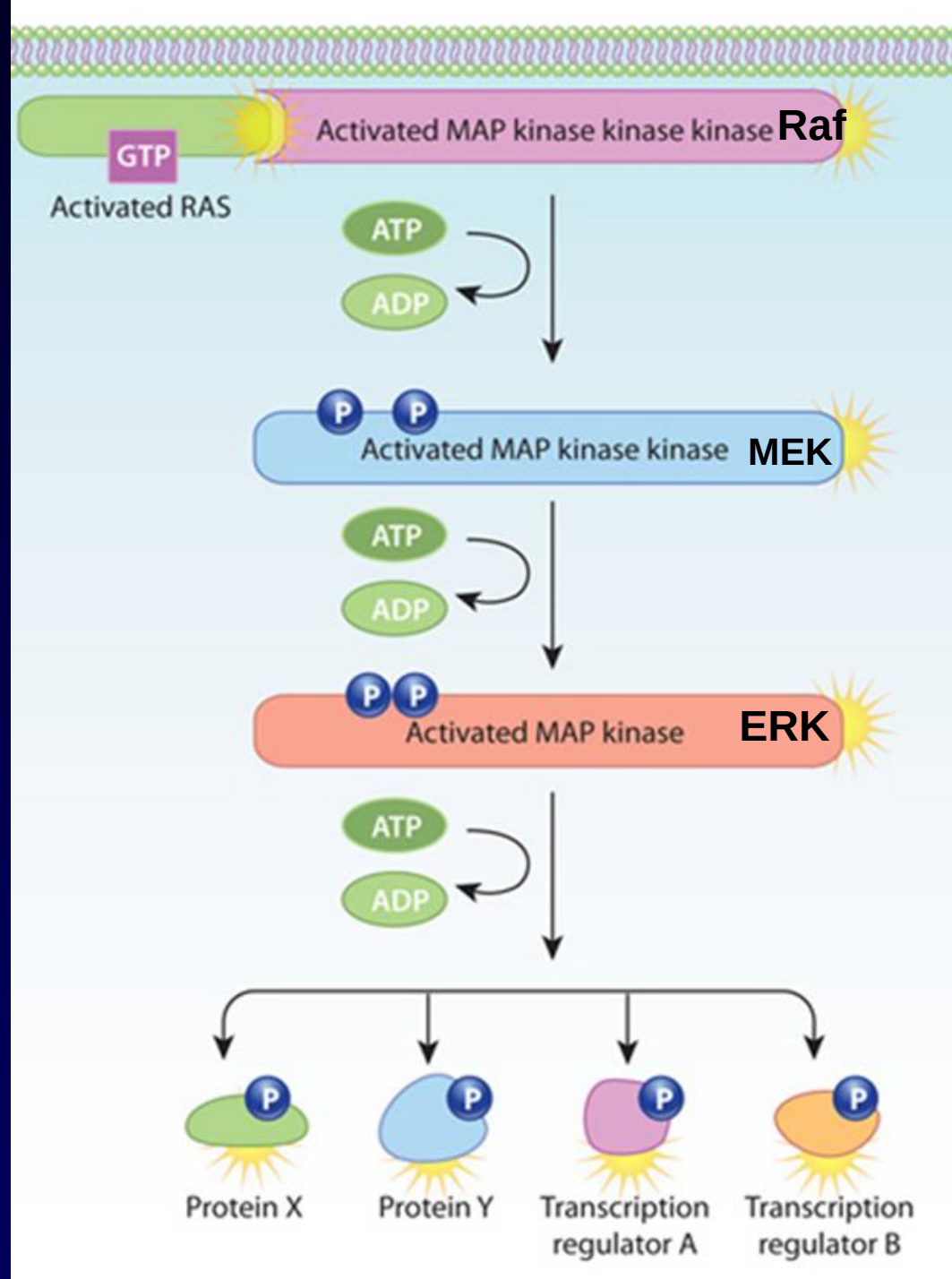
- przypomina podjednostkę α białka G
- nieaktywne - wiąże GDP, aktywne - GTP
- Guanine nucleotide exchange factors (GEF) -
- GTPase-Activating Protein (GAP)



Aktywowane białko Ras aktywuje kaskadę kinaz MAP

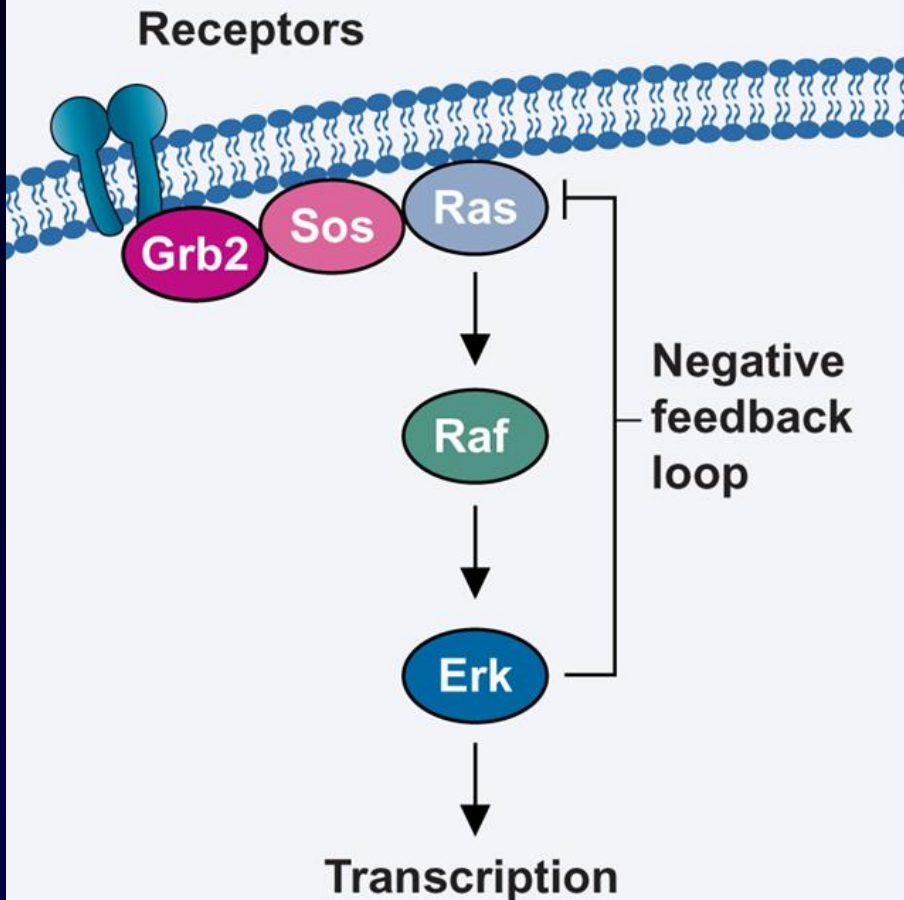
MAP-kinazy - Mitogen-activated protein kinase

- Raf, MEK, ERK - kinazy serynowo/treoninowe
- fosforylują białka strukturalne i czynniki transkrypcyjne
- proliferacja, ekspresja genów, różnicowanie, przeżycie komórek i apoptoza.

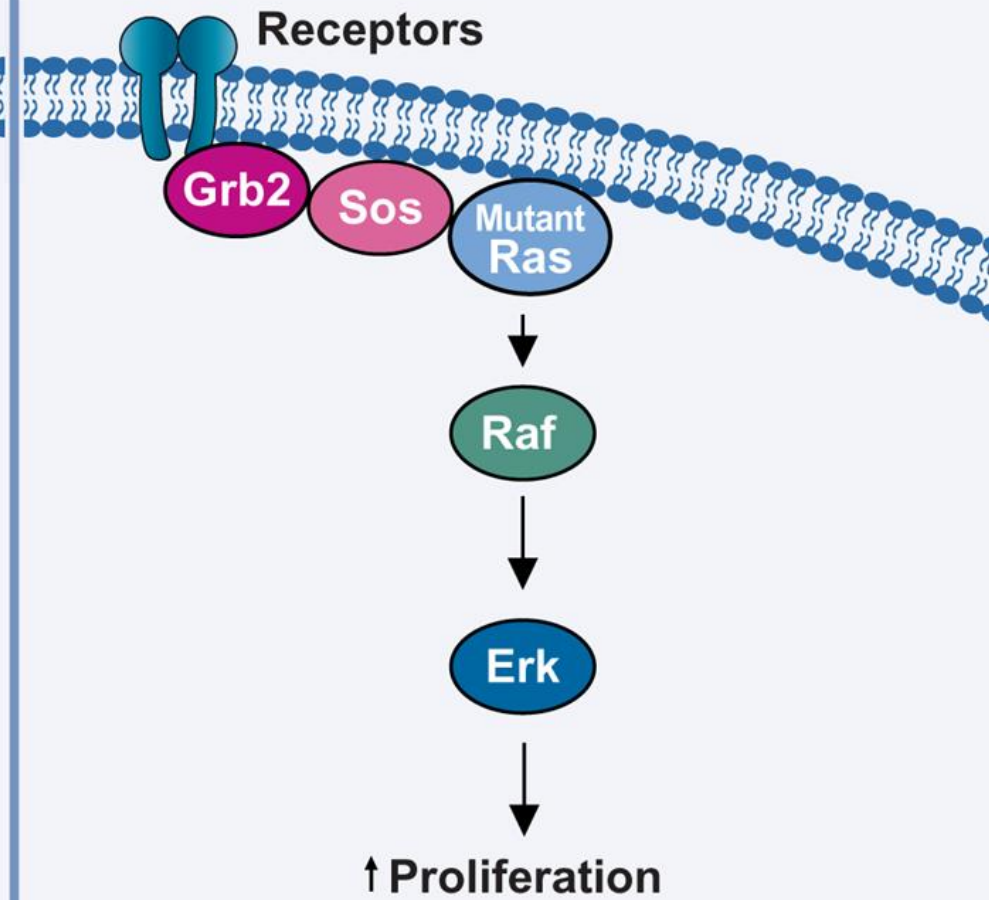


Aktywacja Ras - proliferacja komórek - mutacje, w których Ras jest stale aktywowany - nowotwór

Normal cell



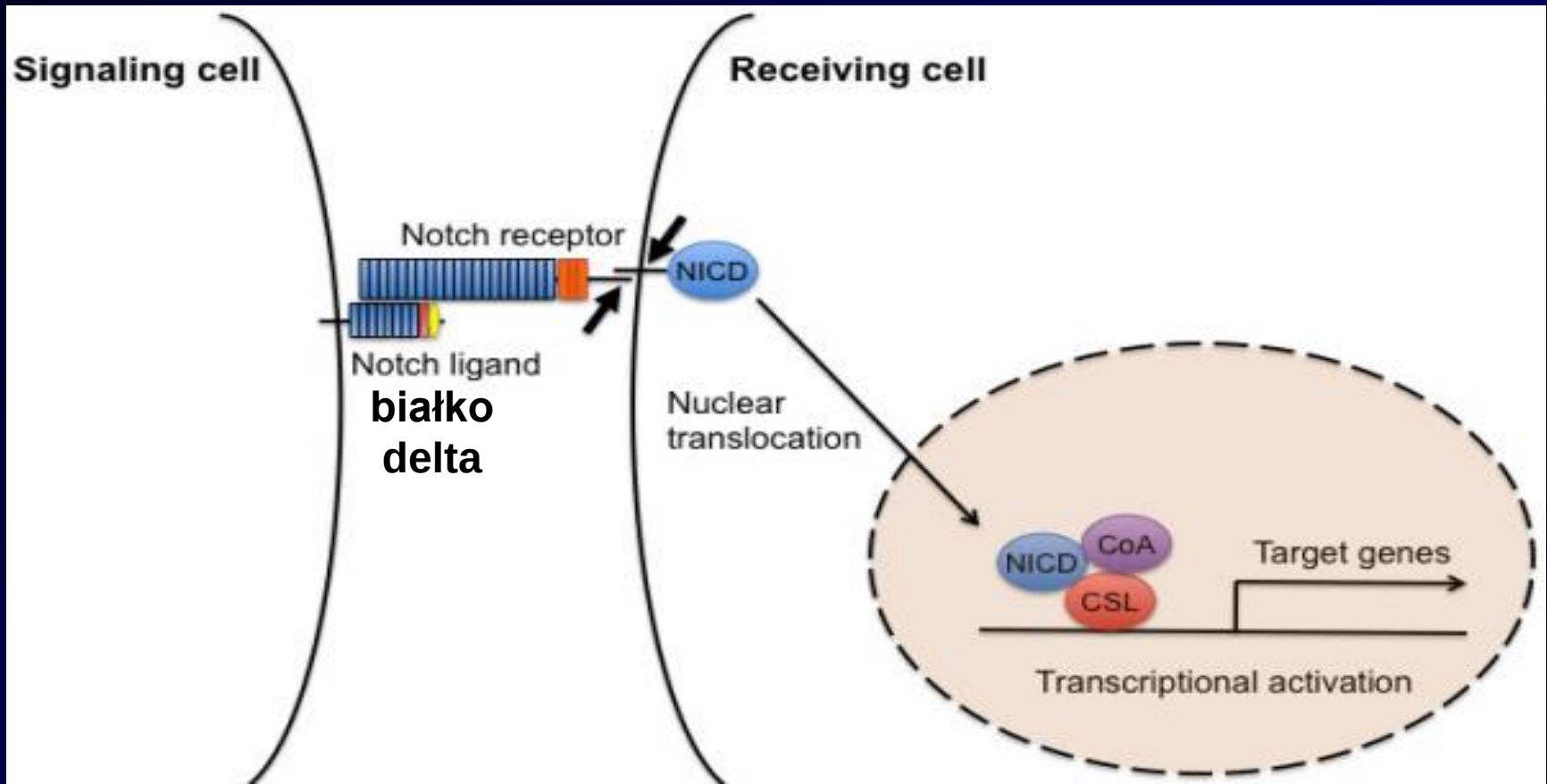
Cancer cell



<u>Tumor type</u>	<u>Incidence of ras mutations</u>
Pancreatic Adenocarcinoma	90%
Colon Adenoma	50%
Colon Adenocarcinoma	50%
Seminoma	40%
Lung Adenocarcinoma	30%
Myelodisplastic Syndrome	30%
Acute Myelogenous leukemia	30%
Keratinoacanthoma	30%
Thyroid carcinoma	25%
Melanomas	20%
Bladder carcinoma	6%

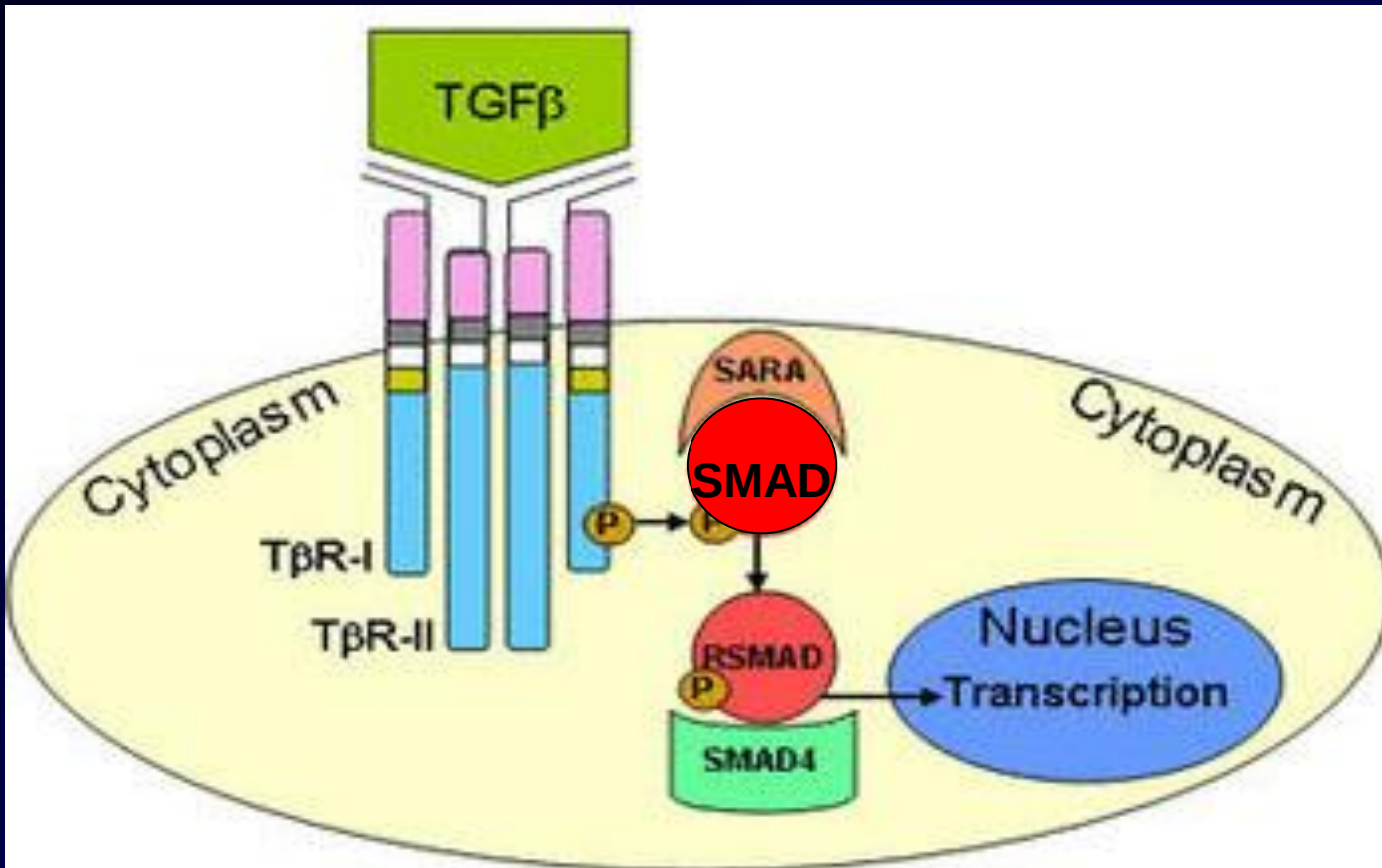
Aktywacja receptora Notch - działanie jukstakrynowe

- ligand - białko delta
- wewnątrzkomórkowa domena receptora Notch migruje do jądra - czynnik transkrypcyjny
- indukuje proliferację podczas neurogenezy
- polaryzacja zarodka (grzbieto-brzusza i przednio-tylna)



Receptory dla TGF- β

- **aktywność kinazy serynowo/treoninowej!!!**
- tworzą dimery
- Fosforylacja czynników transkrypcyjnych SMAD
- SMAD - regulacja transkrypcji genów

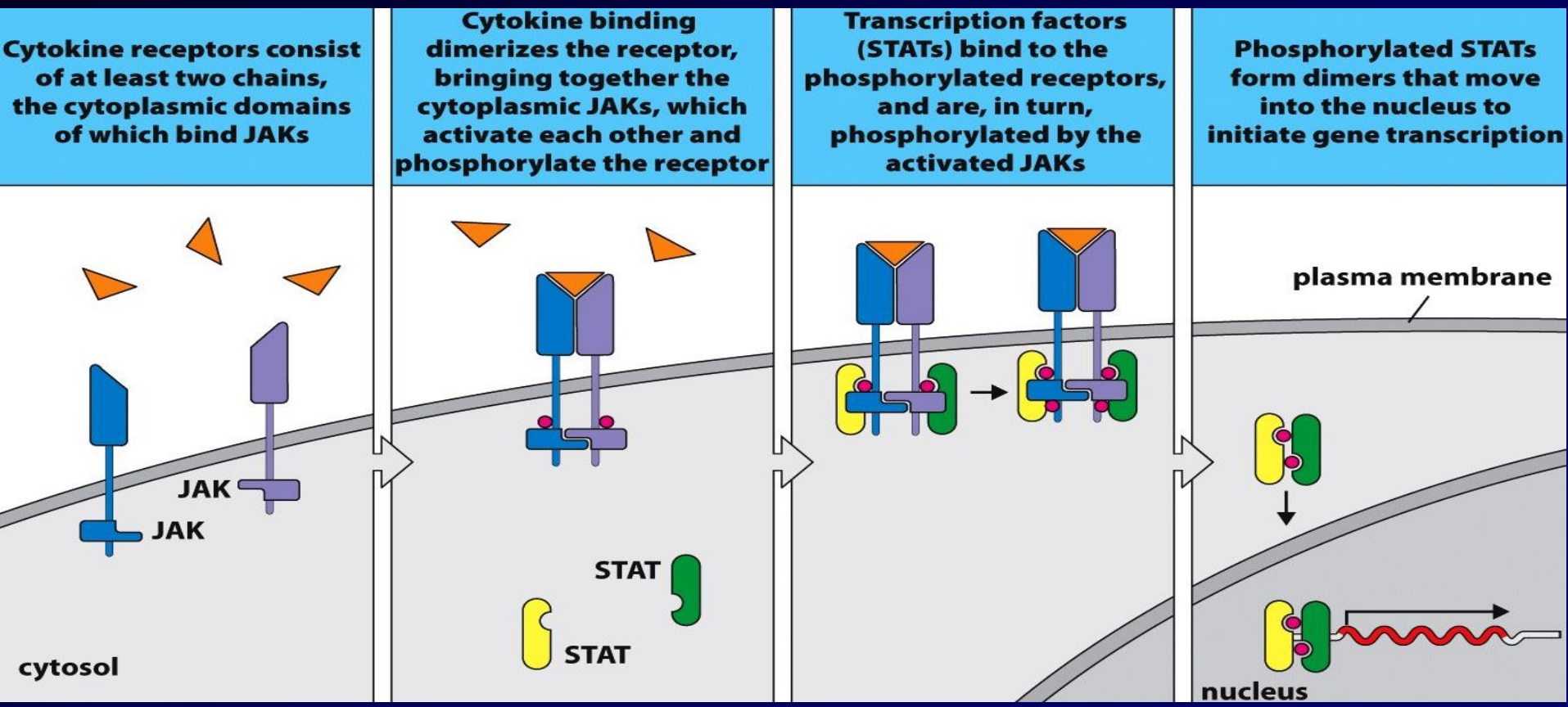


TGF- β Receptor-mediated Signaling Pathway

- W rozwoju zarodkowym
- wzrost i różnicowanie komórek, apoptoza

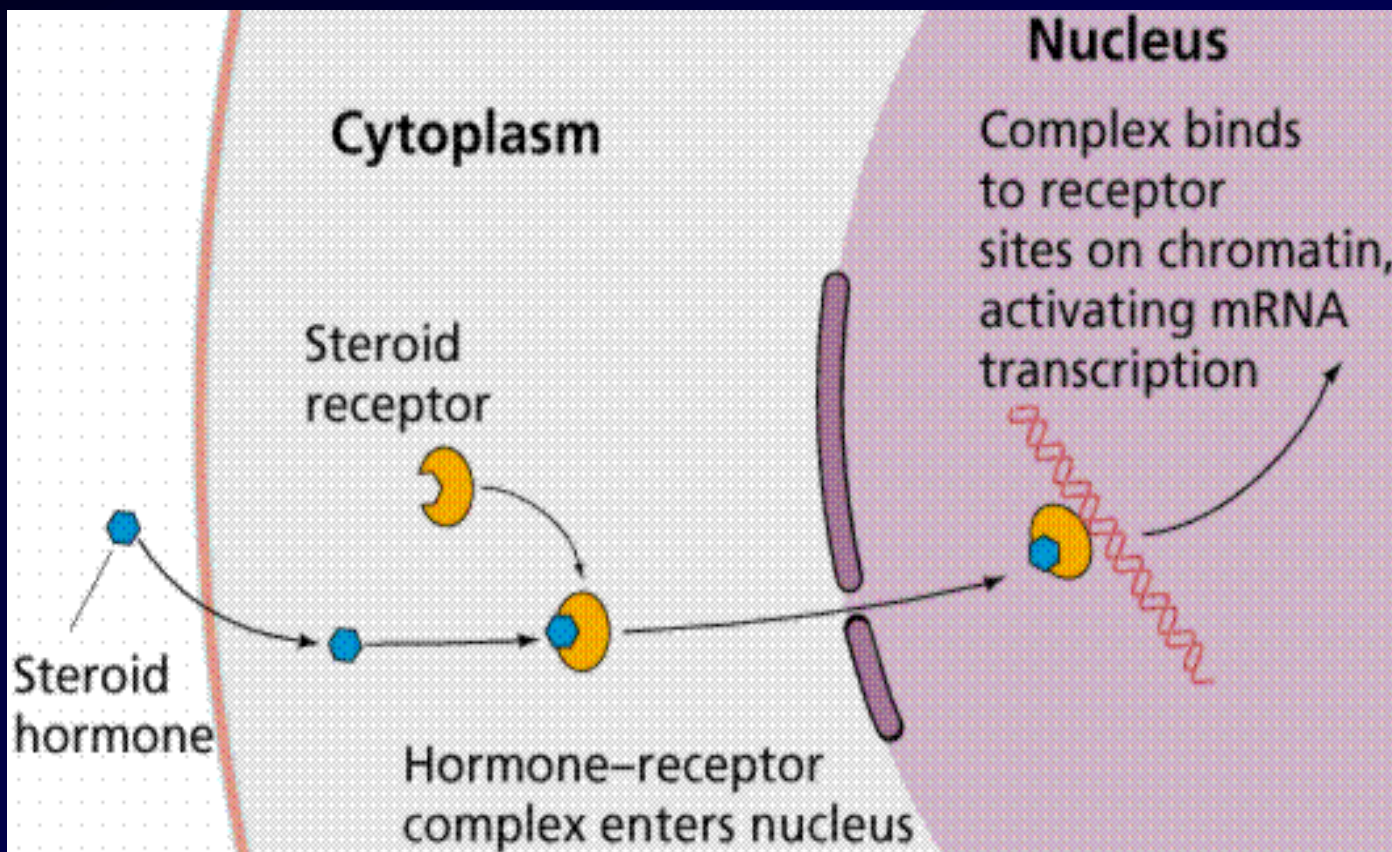
Receptory dla cytokin - wewnątrzkomórkowa domena receptora nie posiada aktywności enzymatycznej

- tworzą kompleksy z cytoplazmatyczną kinazą tyrozynową - JAK (Janus kinase)
- JAK fosforyluje czynnik transkrypcyjny STAT
- STAT migruje do jądra - stymuluje transkrypcję genów (cytokine-inducible genes)



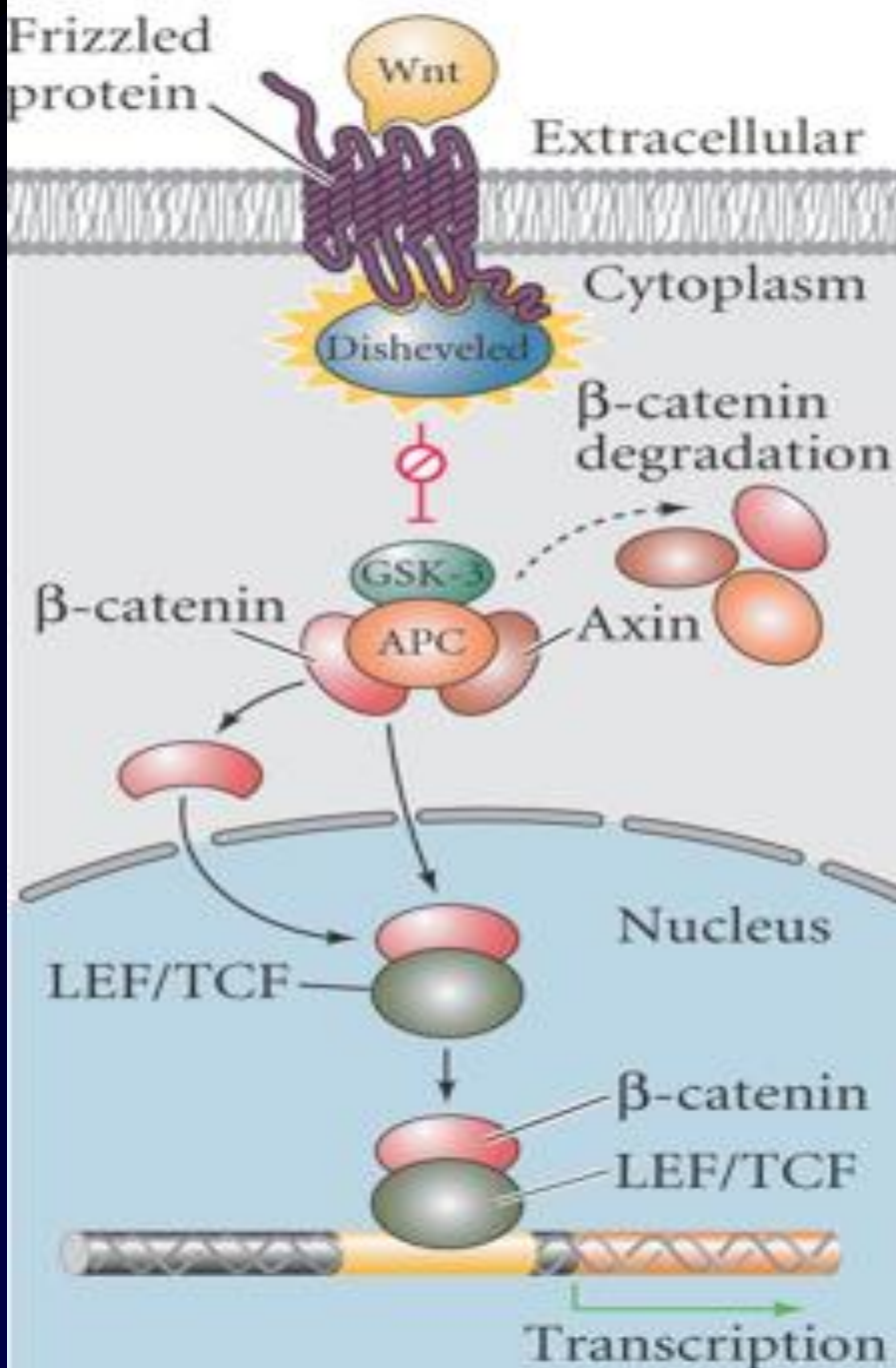
Receptory jądrowe

- wiążą się bezpośrednio z DNA - regulują ekspresję genów - czynniki transkrypcyjne
- ligandy - cząsteczki lipofilne - hormony sterydowe (androgeny, estrogeny, glikokortykoidy, progesteron), hormony tarczycy, witaminy A i D, eikozanoidy

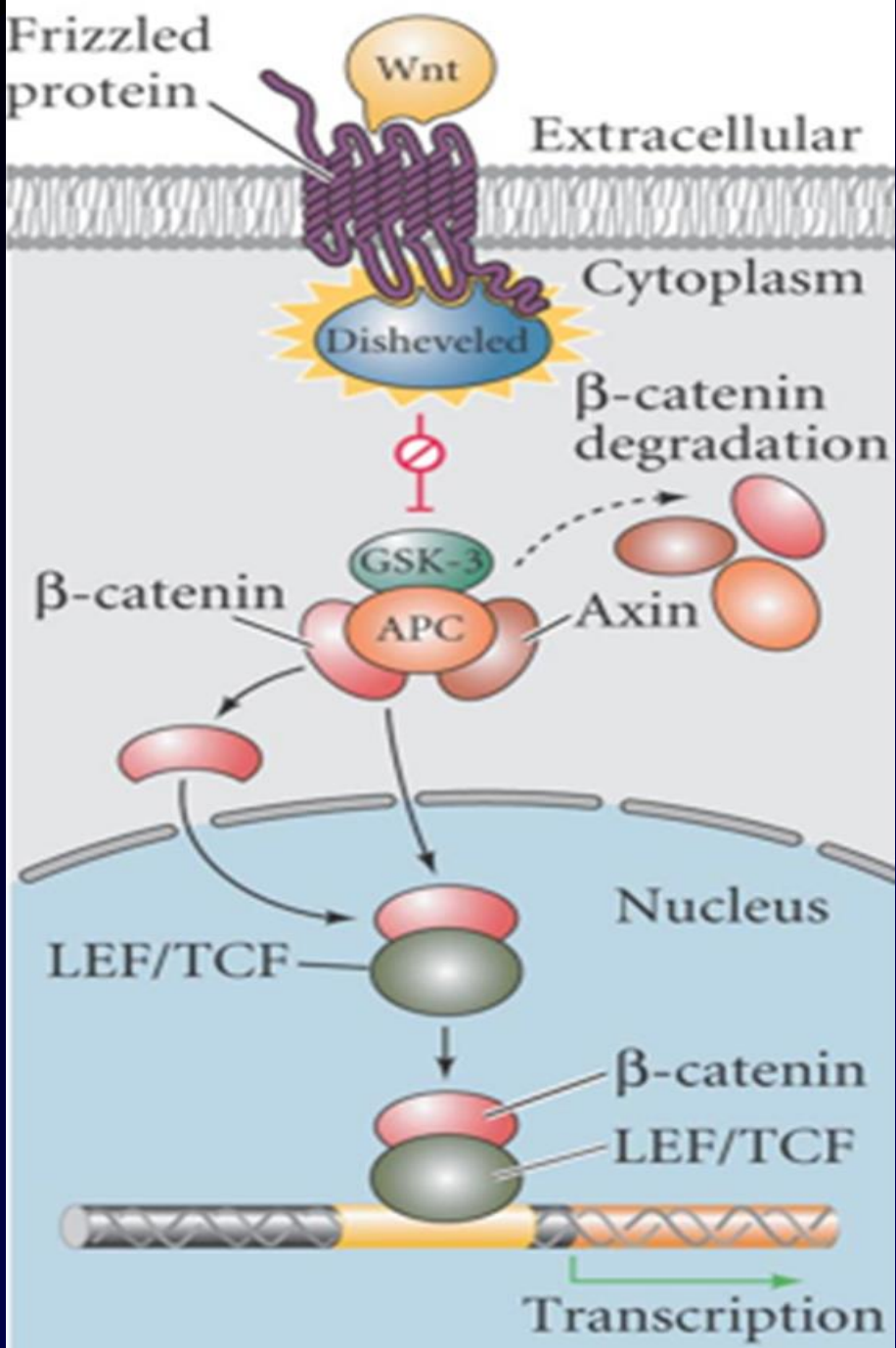


- rozwój zarodkowy, homeostaza w życiu dorosłym

Szlak Wnt- β -kateniny



- proliferacja komórek (ekspresja genów), embriogeneza
- aktywowany po związaniu białka Wnt z receptorem Frizzled (związany z białkiem Dishevelled).
- blokuje degradację β -kateniny
- β -kateniny transportowane do jądra, wiążą się z czynnikami transkrypcyjnymi LEF/TCF uruchamiając transkrypcję genów



Szlak Wnt-β-kateniny

- APC - antyonkogen (mutacje - nowotwory: rak jelita grubego)
- glejak, rak przetyku, rak jajnika
- mutacje β-katenin - rak wątroby, rak jelita grubego, rak płuca, piersi, jajnika

Receptory proapoptotyczne - Receptory śmierci

- ligandy: $\text{TNF}\alpha$, Fas ligand, TRAIL
- aktywacja prowadzi do apoptozy
- zawierają domeny śmierci (death domain - DD)
- aktywacja kaspaz (proteazy cysteinowe)
- apoptoza (programowana śmierć komórki)

