



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD HISTOLOGII I
EMBRIOLOGII
WYDZIAŁ LEKARSKI

RECEPTORY KOMÓRKOWE I PRZEKAZYWANIE SYGNAŁÓW

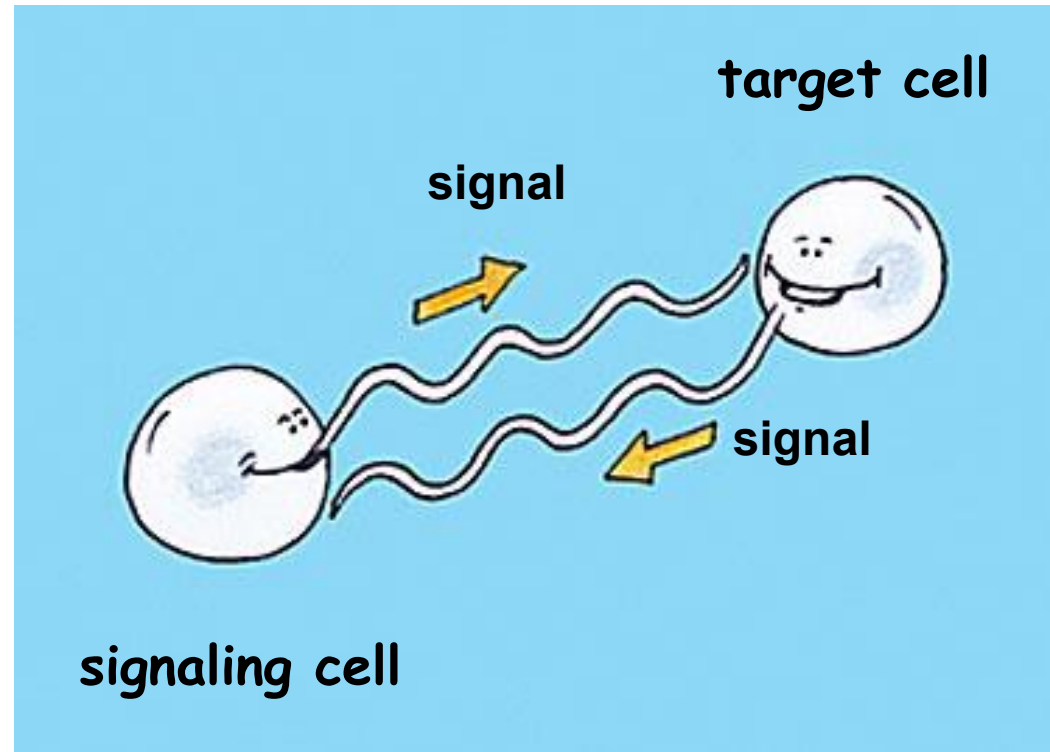
ANNA IWAN



Komunikacja pomiędzy komórkami jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu wielokomórkowego!

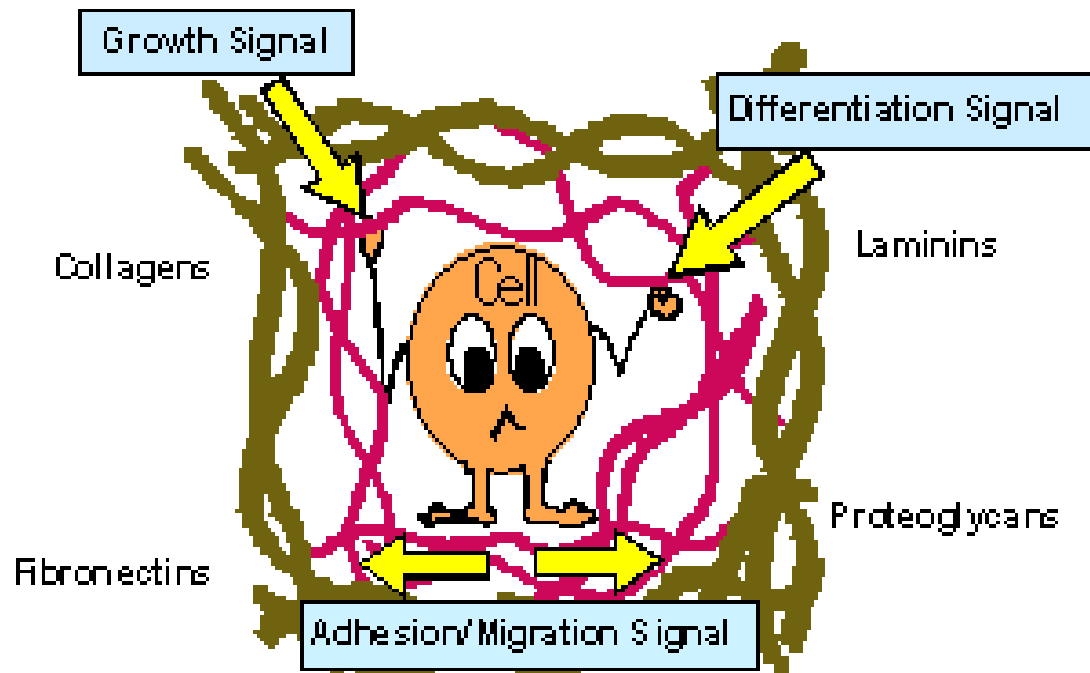
Komunikacja:

Wysyłanie i odbieranie sygnałów

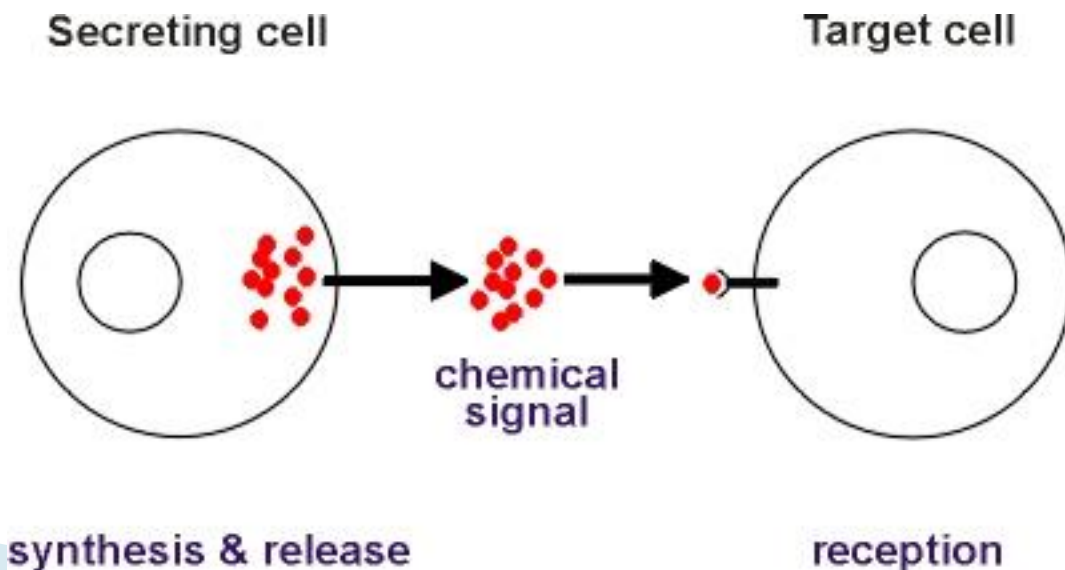


Sygnały:

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

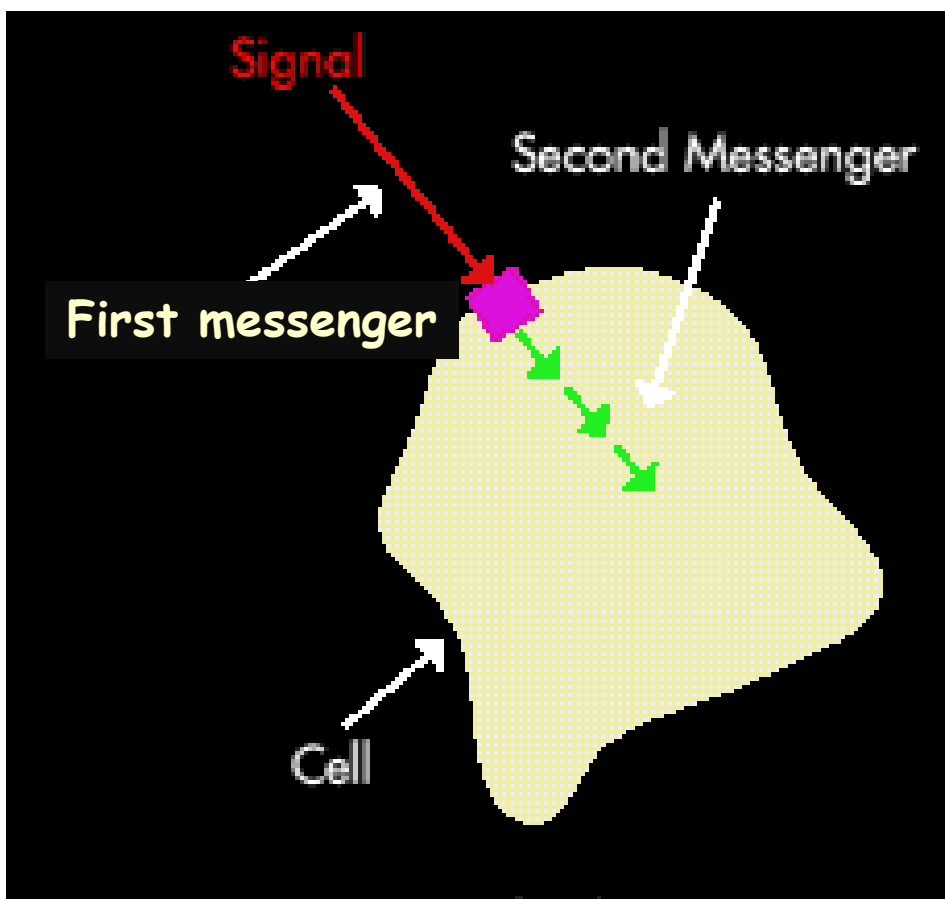


Wiele sygnałów - przeciwstawne??



- sygnały - informatory I rzędu

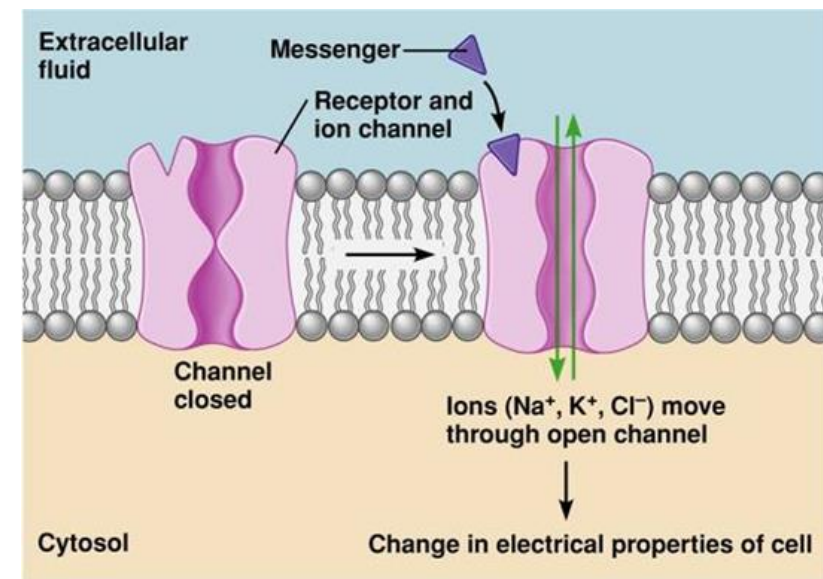
- Sygnały fizyczne
- Sygnały chemiczne



Sygnały chemiczne - informatory I rzędu

- jony
- cząsteczki chemiczne

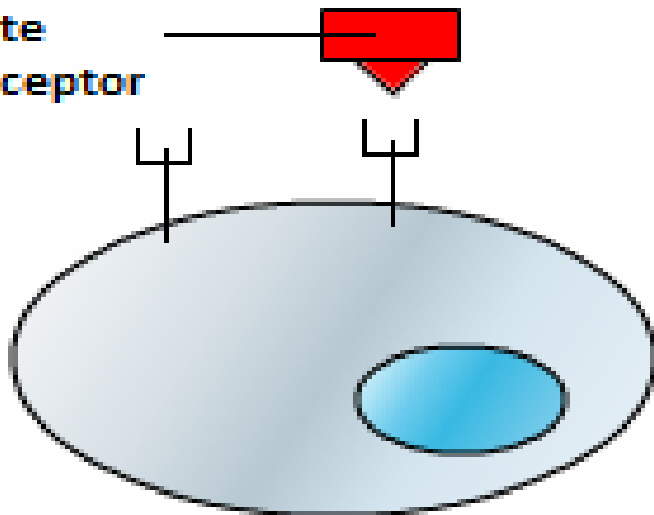
- Hormony (peptydowe, sterydowe)
- Cytokiny
- Czynniki wzrostu i różnicowania
- Chemokiny



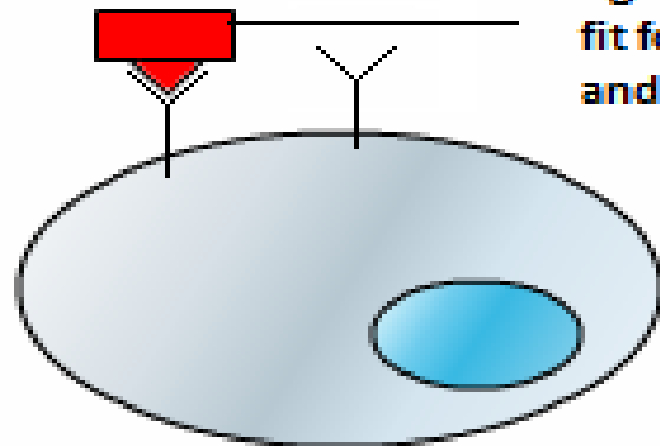
Sygnaty chemiczne - informacja zależy od fizyko-chemicznych parametrów informatora I rzędu: wiązanie informatora I rzędu z receptorem

- **Dopasowanie przestrzenne (struktura trzeciorzędowa) pomiędzy cząsteczkami (klucz-zamek)**

ligand (key) is inappropriate shape for receptor



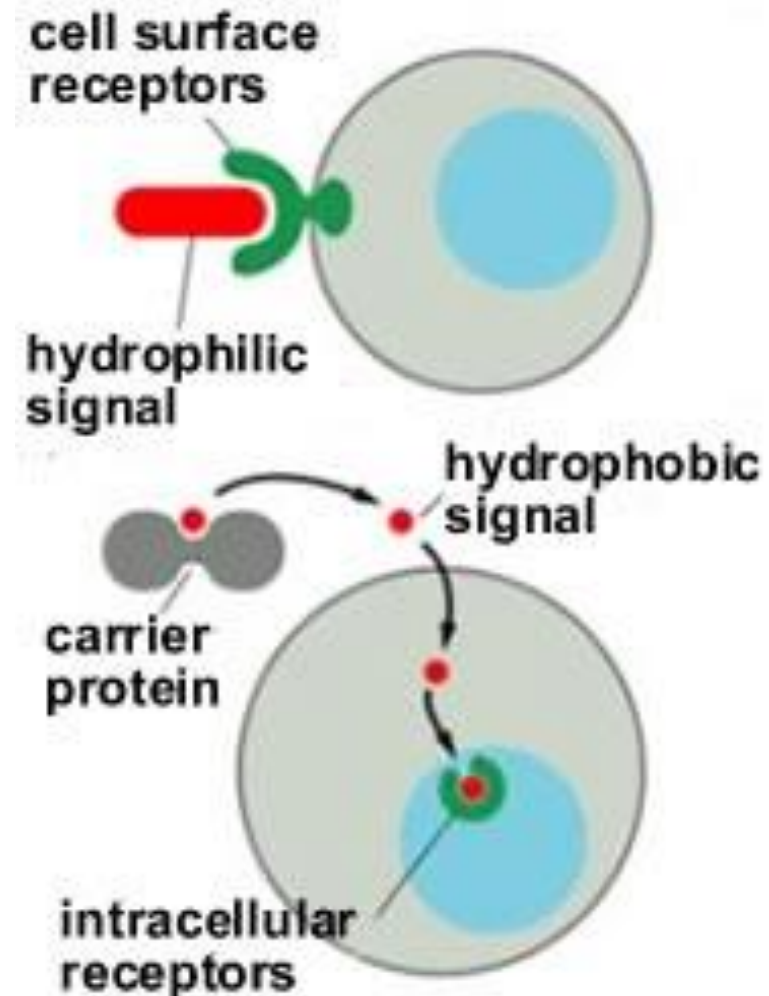
ligand is good fit for receptor and binds to it



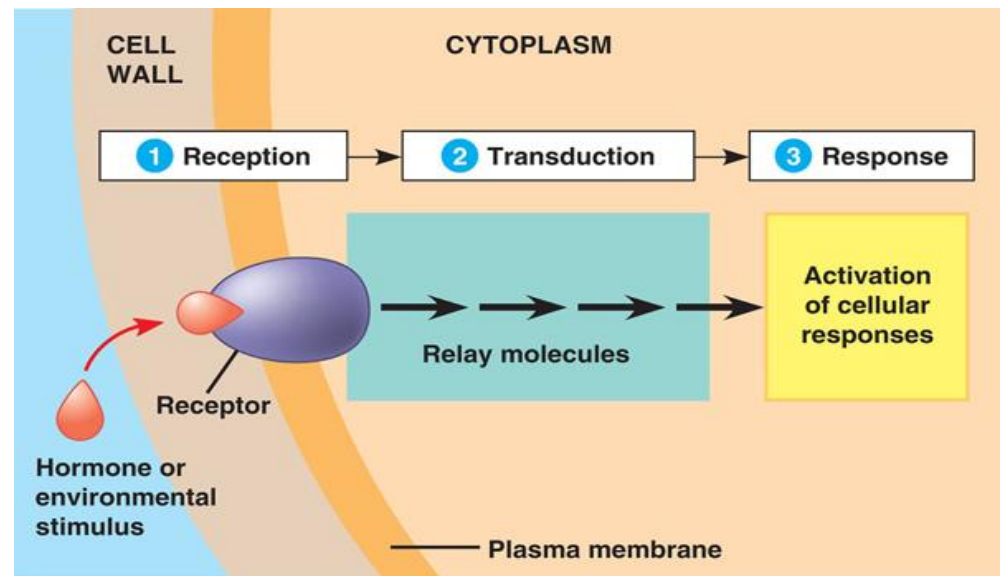
Sygnał chemiczny = informator I rzędu = ligand - reaguje z, i wiąże się do receptora

Struktura liganda determinuje lokalizację receptora

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

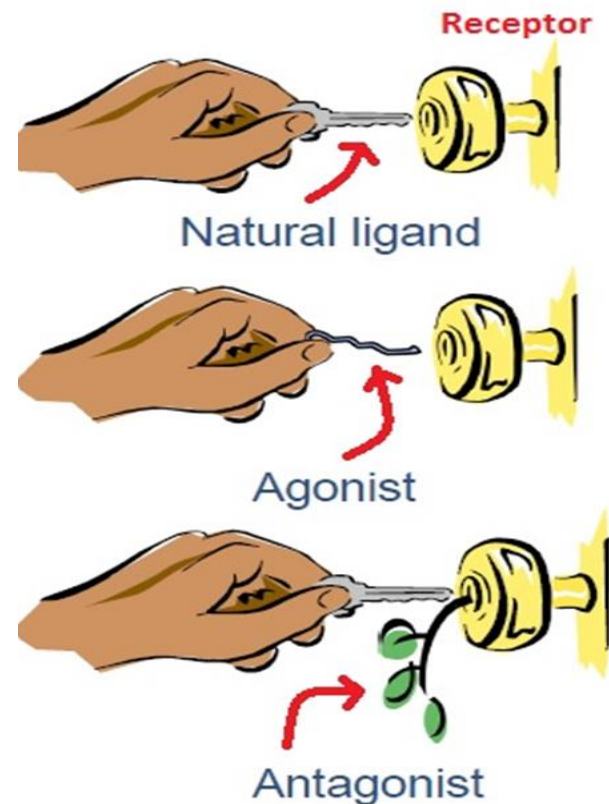


Wiązanie ligand-receptor
- aktywacja receptora -
(zmiany konformacyjne,
oligomeryzacja) -
przekazanie sygnału do
komórki



Agonista - ligand powodujący
aktywację receptora

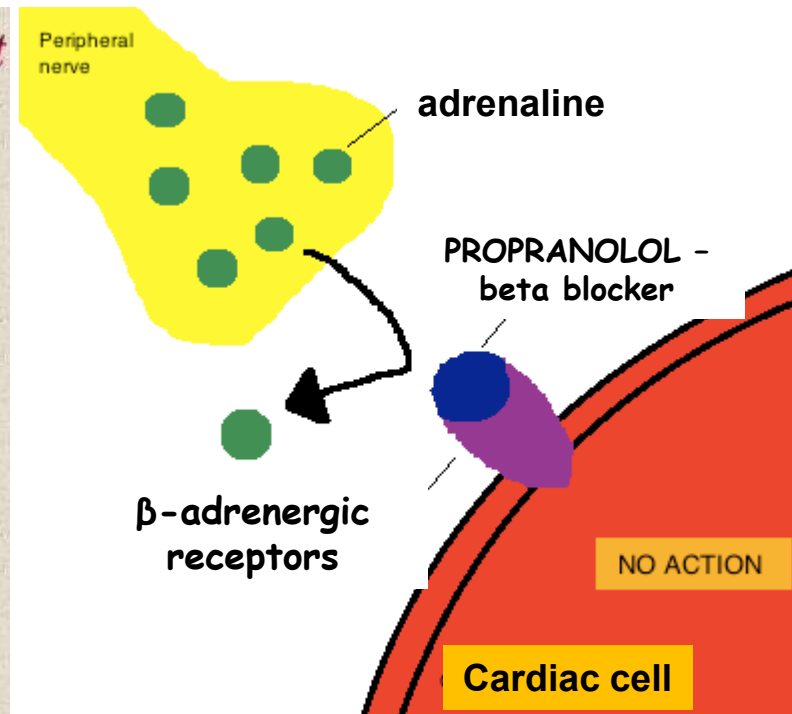
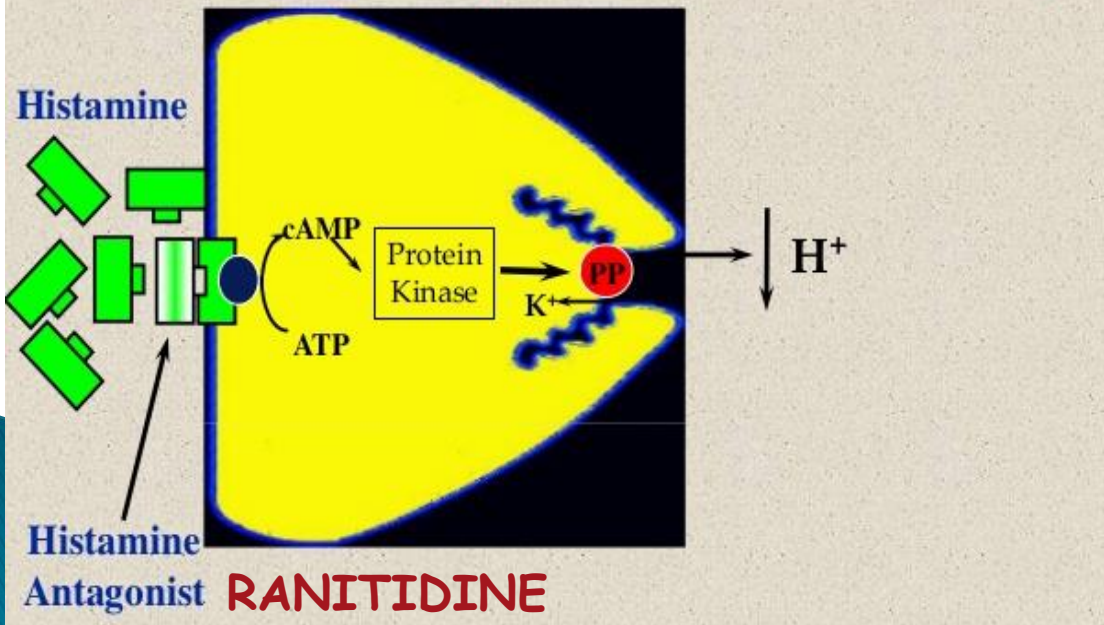
Antagonista - ligand zdolny do
wiązania się z receptorem, ale
nie powodujący jego aktywacji



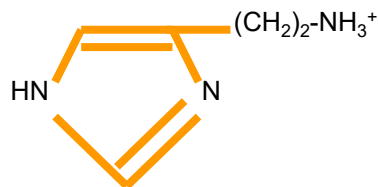
Antagonista - blokuje wiązanie ligand - receptor
(stosowany w leczeniu)

- **Ranitydyna** - antagonist receptoru H_2 dla histaminy - blokuje produkcję kwasu solnego w żołądku
- **Propranolol** - beta-bloker - hamuje działanie receptorów β -adrenergicznych

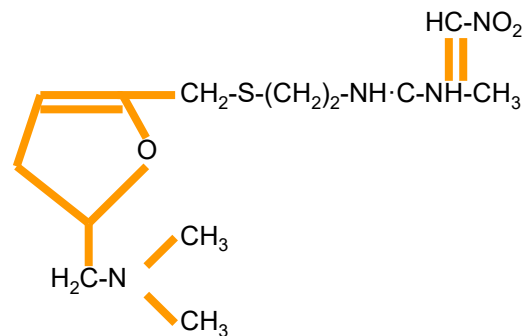
Histamine H_2 Antagonists Decrease Acid Output



Ranitydyna - choroba wrzodowa żołądka, choroba refluksowa przełyku

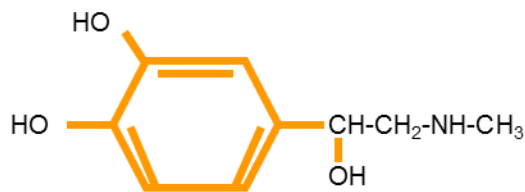


HISTAMINA

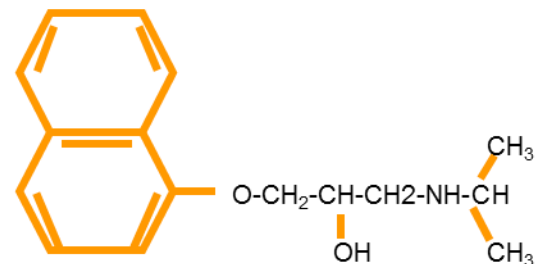


RANITYDYNA

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



ADRENALINA

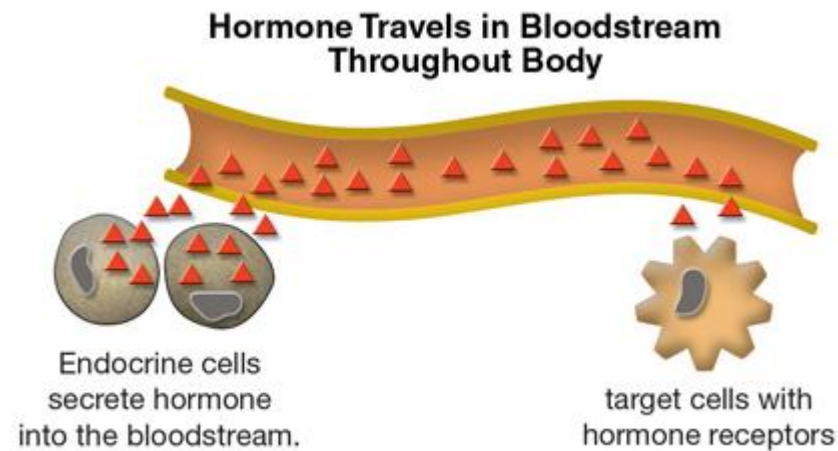


PROPRANOLOL

Komunikacja międzykomórkowa - typy

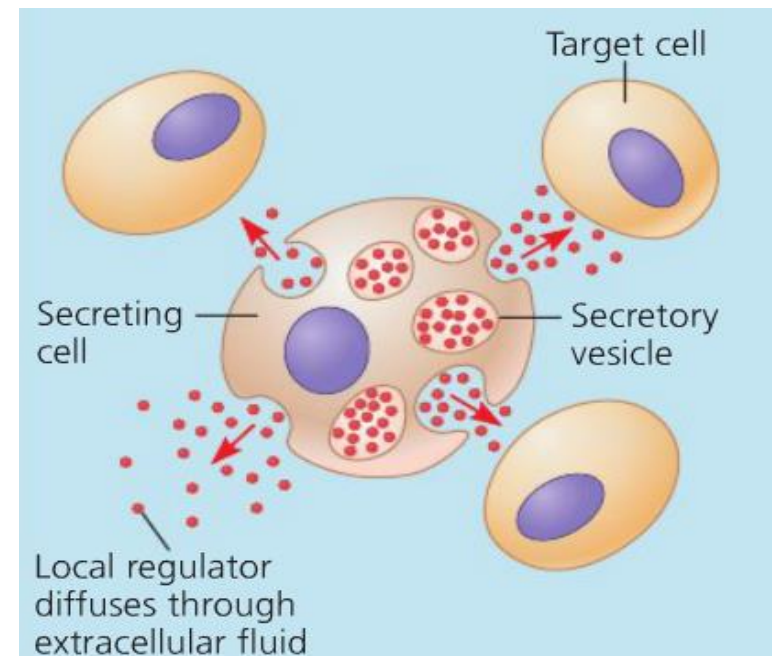
1. Informacja musi być dostępna dla wielu różnych komórek organizmu

- **komunikacja endokrynowa** (hormony peptydowe i sterydowe, witaminy)



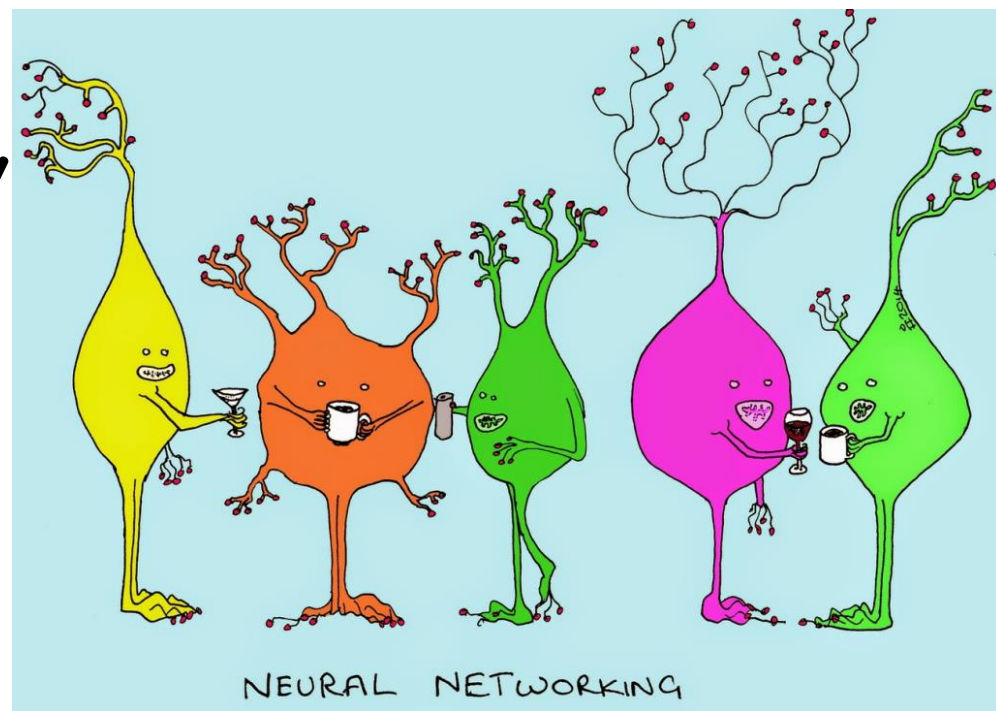
2. Informacja działa lokalnie

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

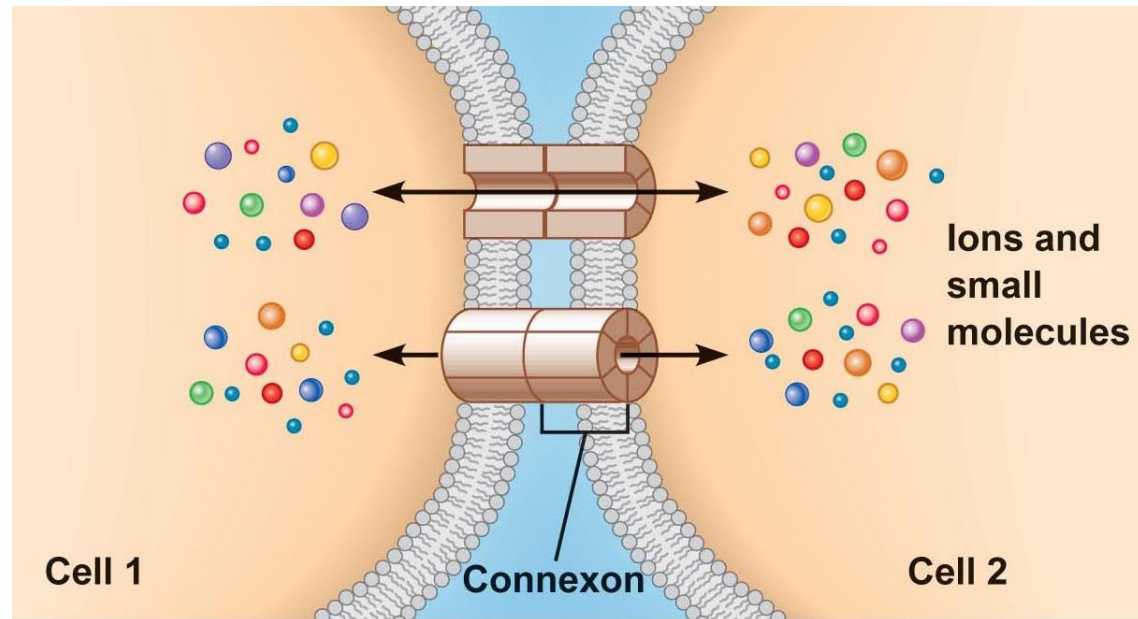


Komunikacja międzykomórkowa - typy

3. przekaźnictwo synaptyczne (neurotransmitery)



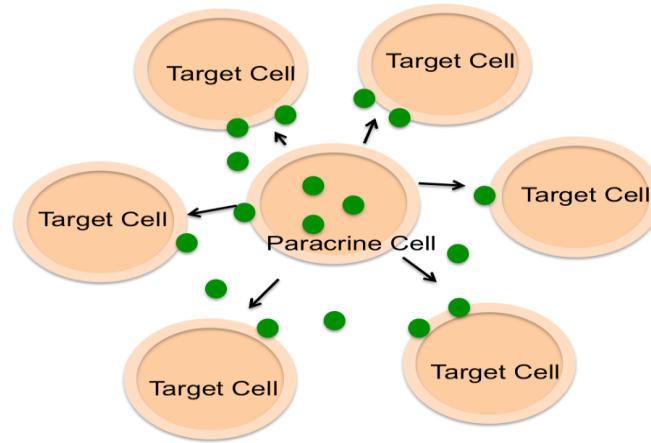
4. połączenia metaboliczne (gap junction) (jony, metabolity)



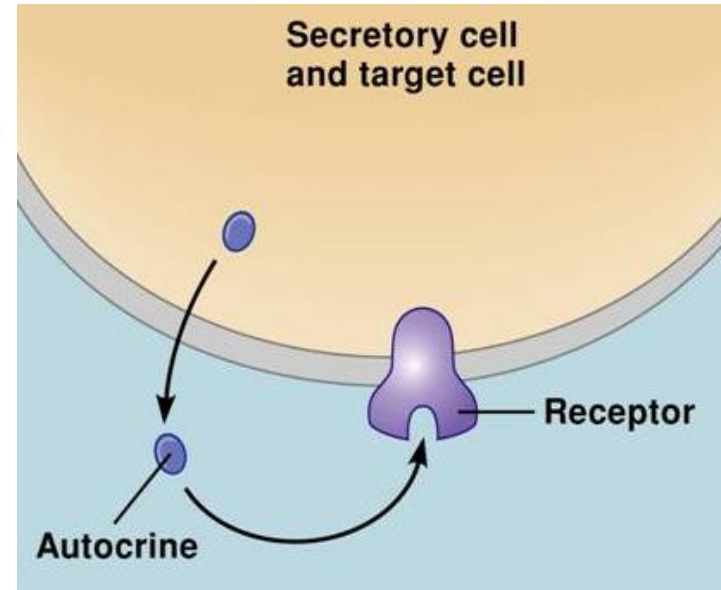
Direct communication through gap junctions

Komunikacja międzykomórkowa – pochodzenie sygnału

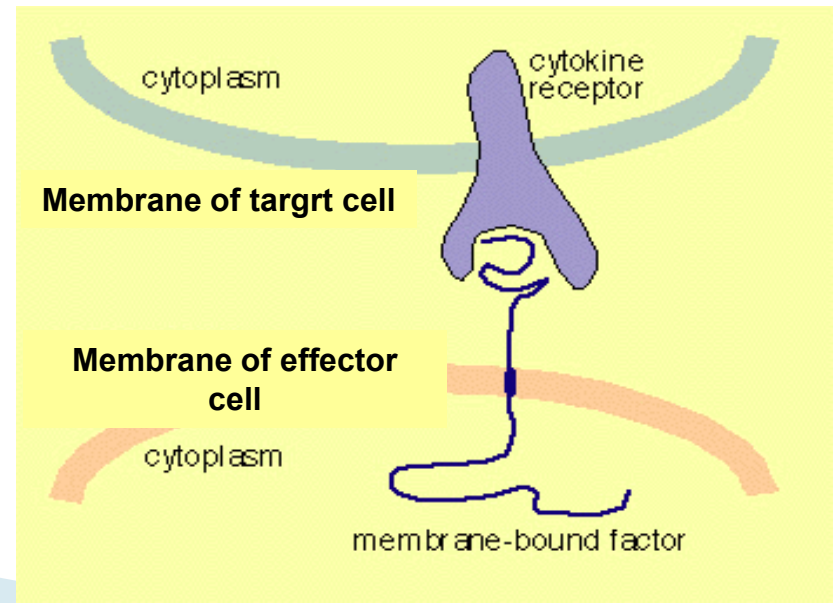
1. komunikacja parakrynowe



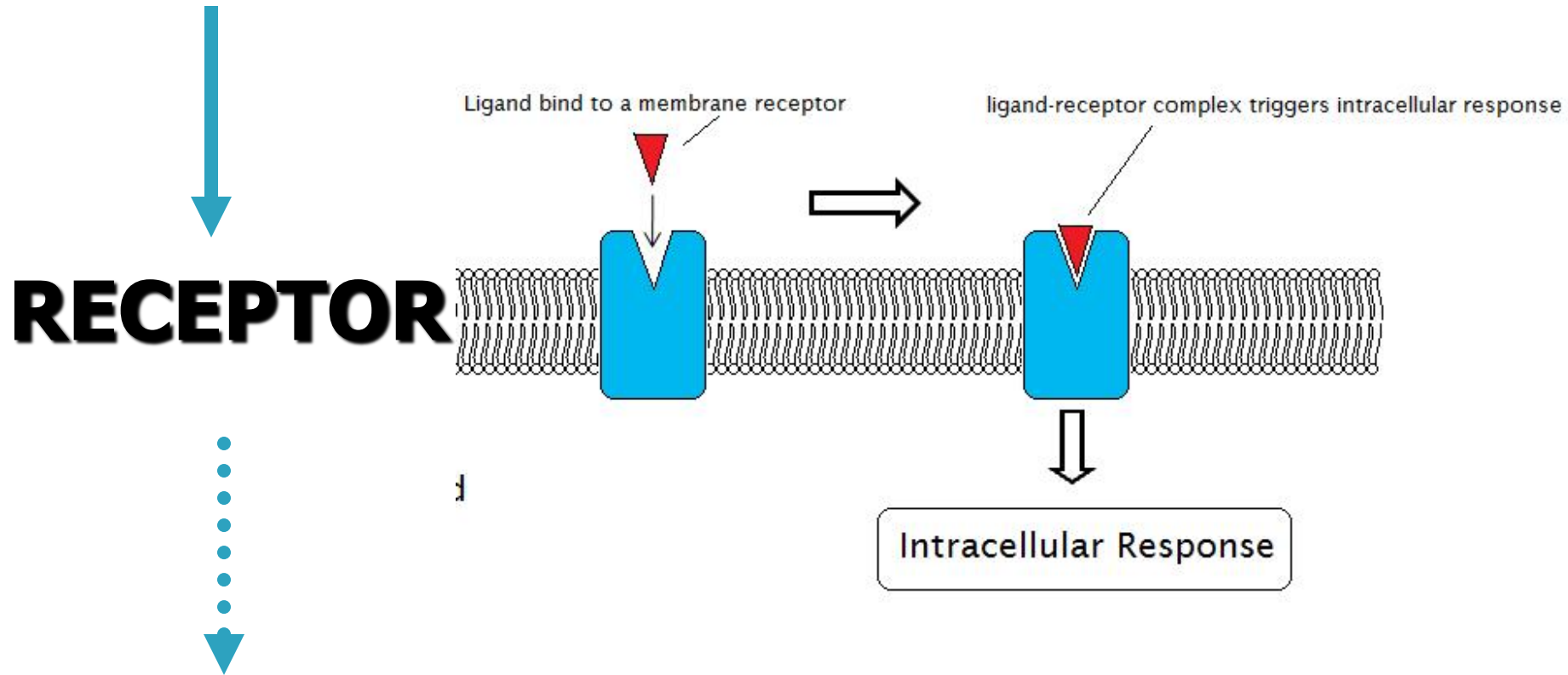
2. komunikacja autokrynowa



3. komunikacja jukstakrynowa - (contact-dependent signaling)



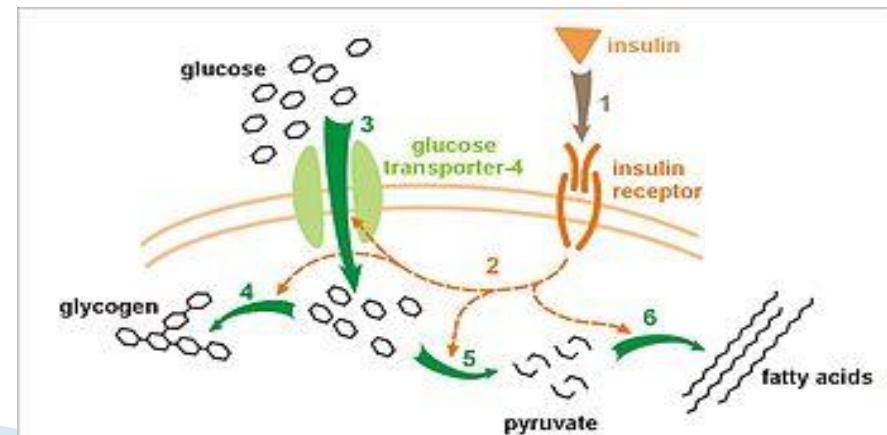
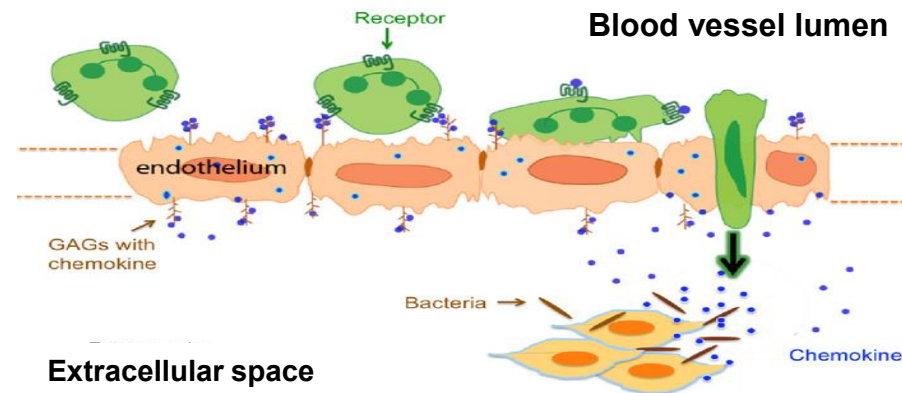
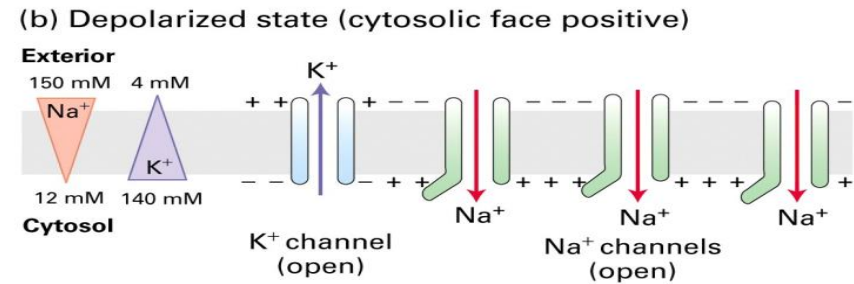
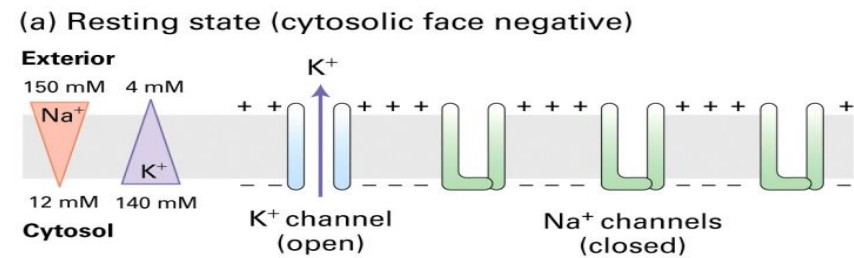
Informacja (ligand)



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



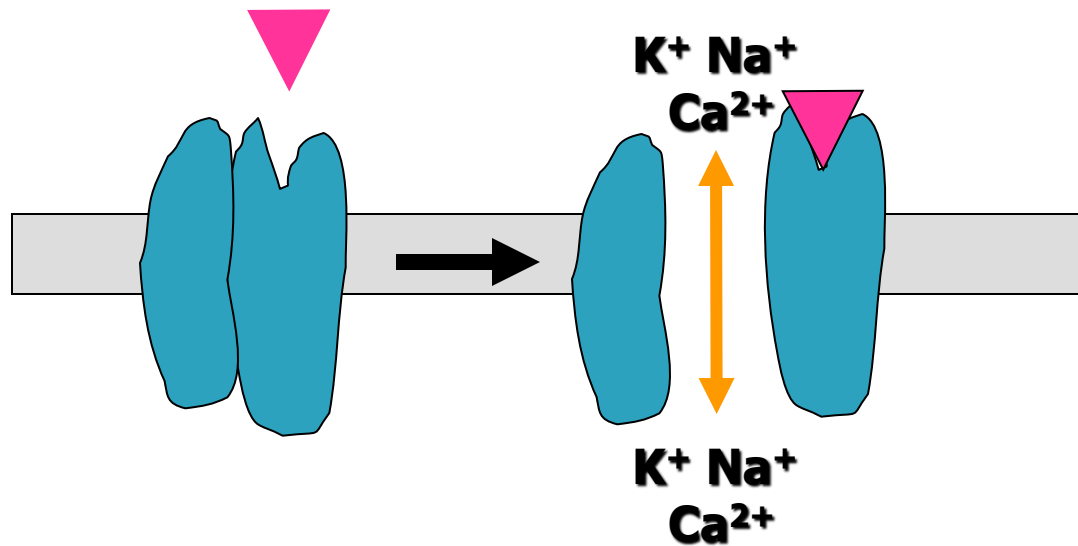
Klasyfikacja receptorów

- **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

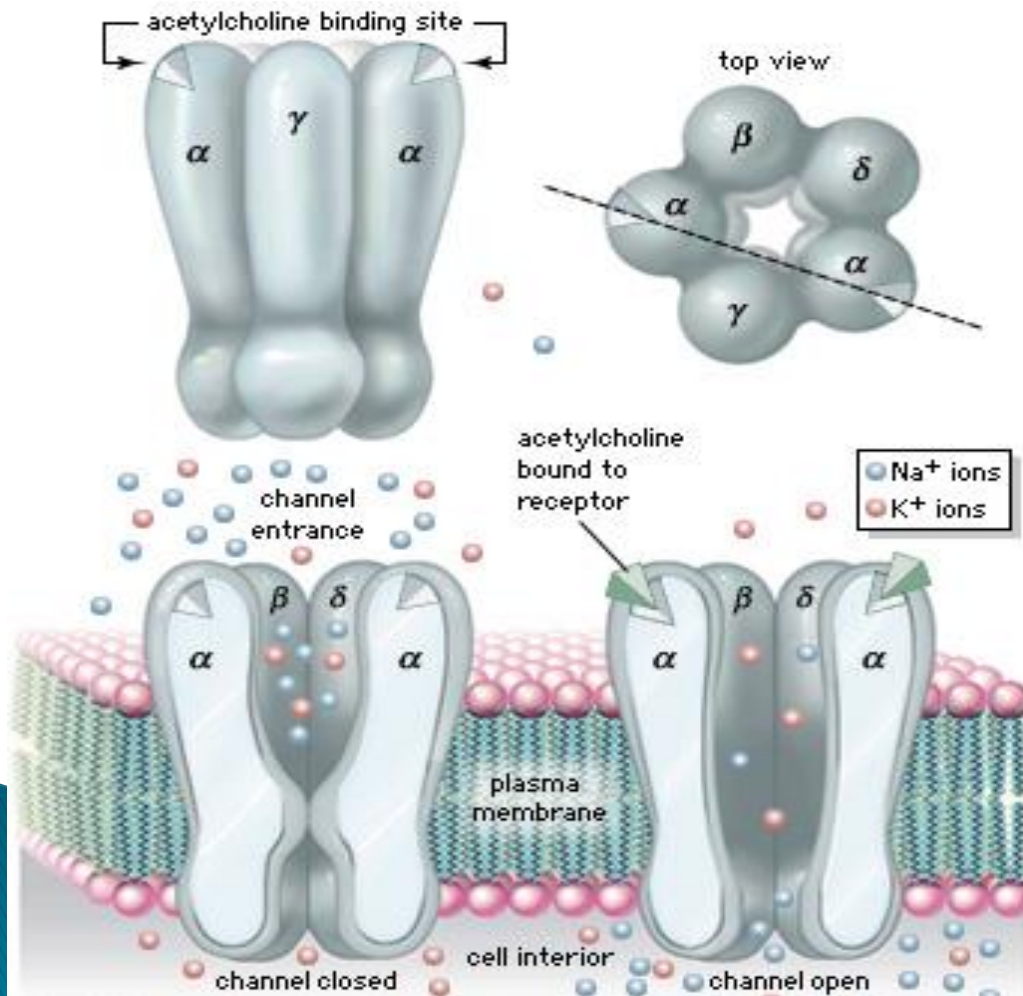
- ligand - neurotransmitter
- zmiana potencjału błonowego
- zazwyczaj zbudowane z kilku podjednostek



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^+

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



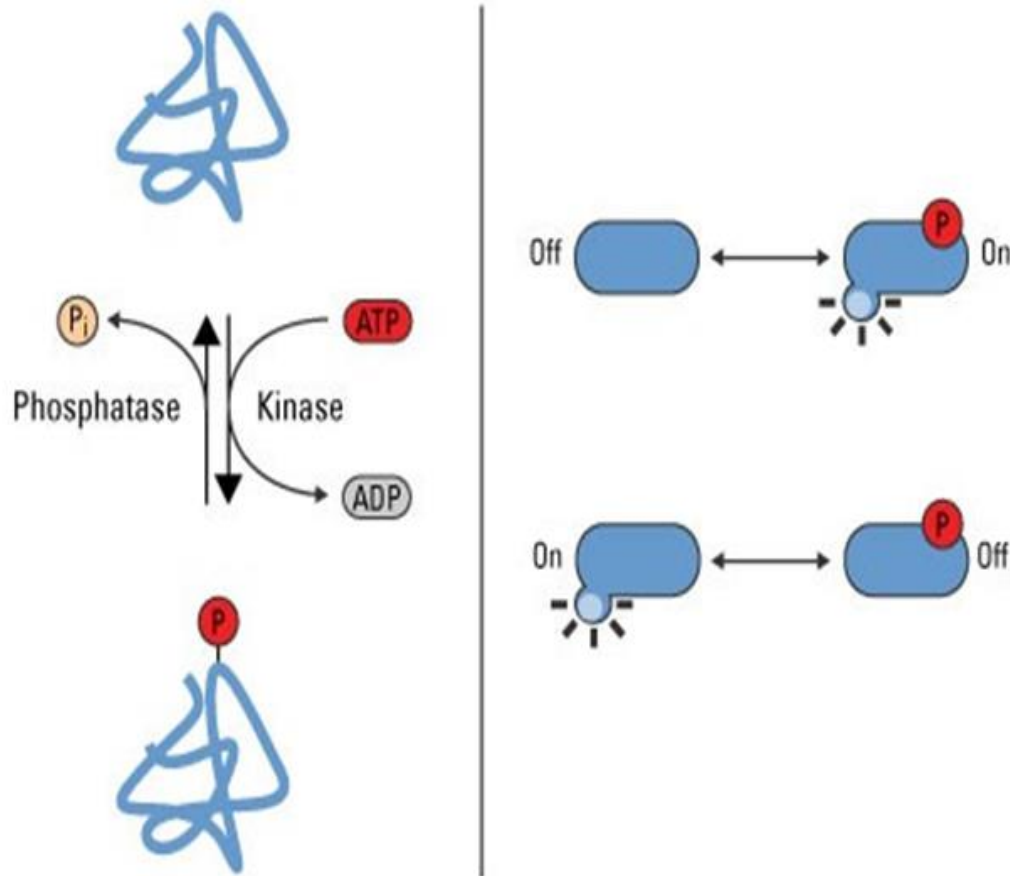
**transcription
factors**

**ZMIANA
EKSPRESJI
GENÓW**

min, hrs

FOSFORYLACJA I DEFOSFORYLACJA BIAŁEK

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

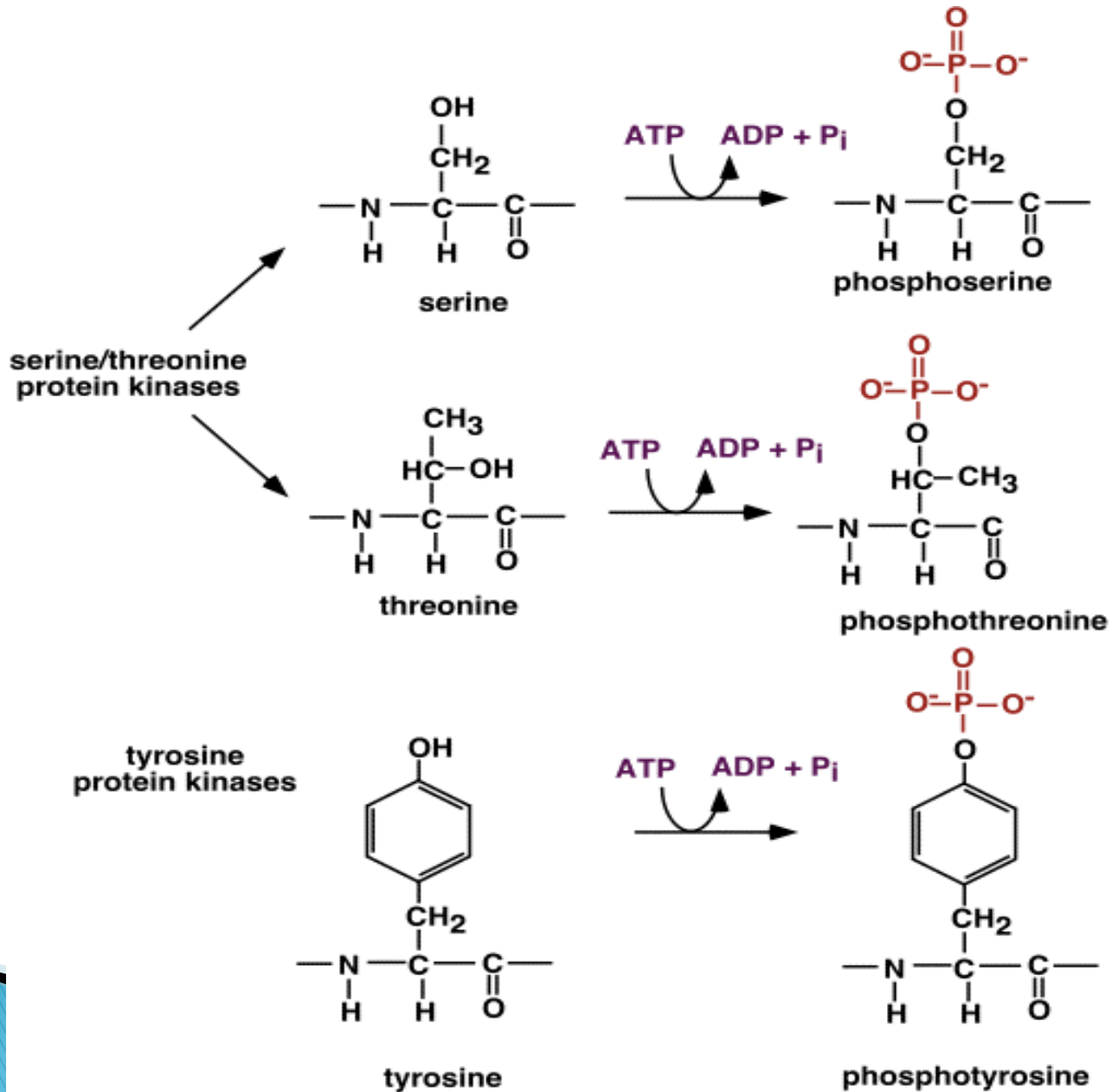
TYROSINE PHOSPHATASES

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



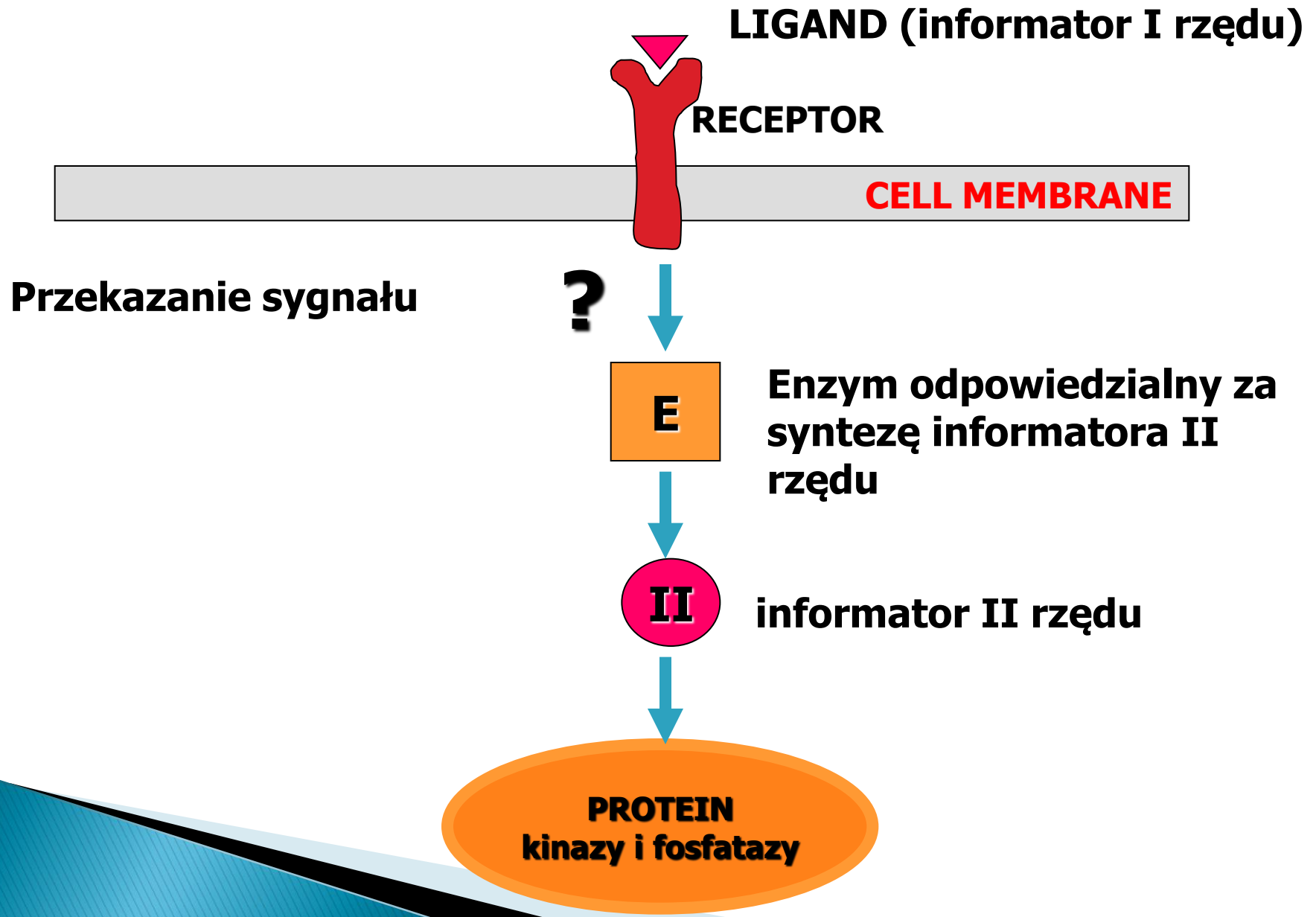
1992 - Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny



Edwin Krebs and Edmond Fischer

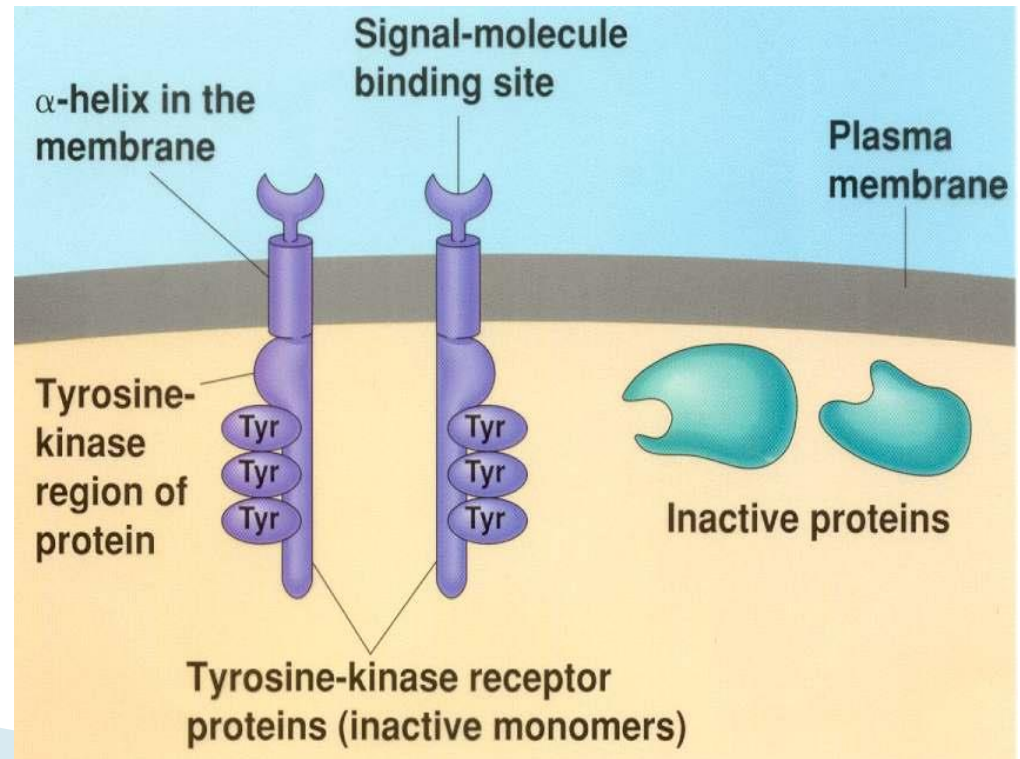
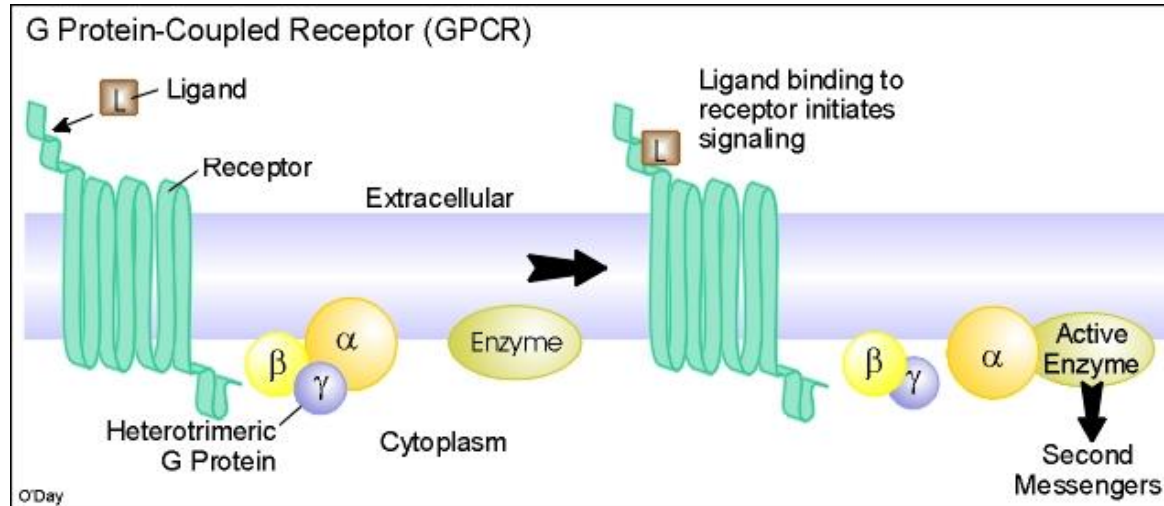
Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w 1992
- Edmond H. Fischer and Edwin G. Krebs „za odkrycia
dotyczące fosforylacji białek, jako biologicznego
mechanizmu regulatorowego”

Jak aktywowane są kinazy i fosfatazy?



Receptory metabotropowe

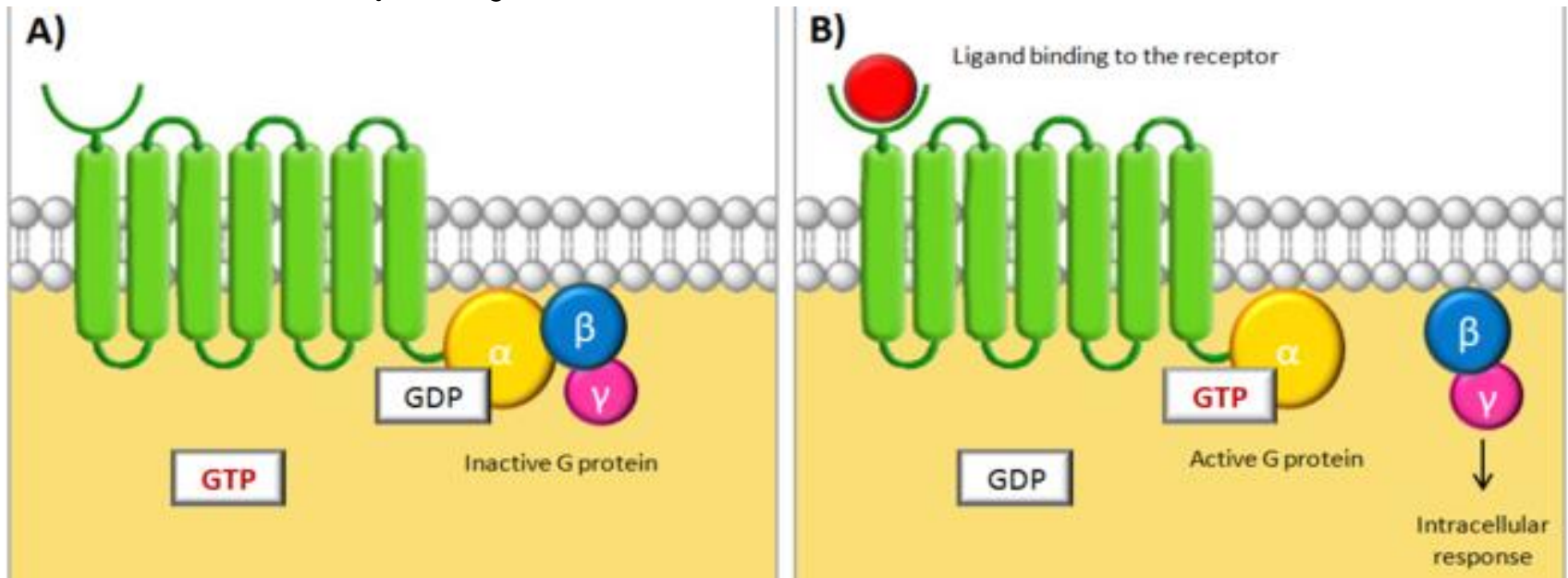
- Receptory sprzężone z białkiem G
- Receptory związane z transdukcją sygnału z udziałem kinaz tyrozynowych



Receptory sprzężone z białkiem G

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

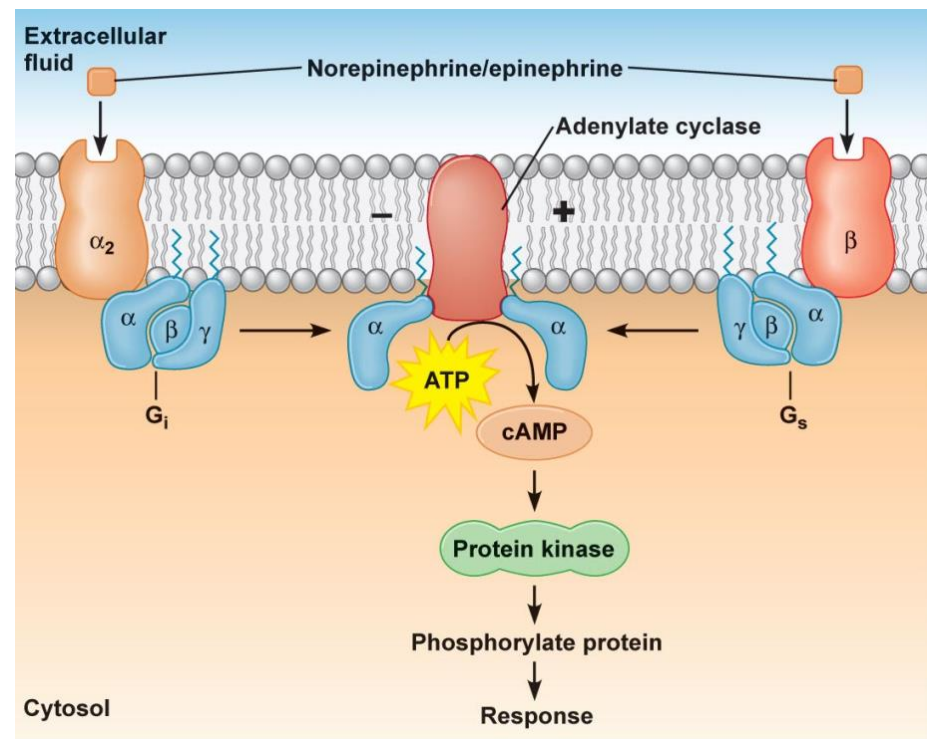
Białko G - 3 podjednostki: α , β and γ



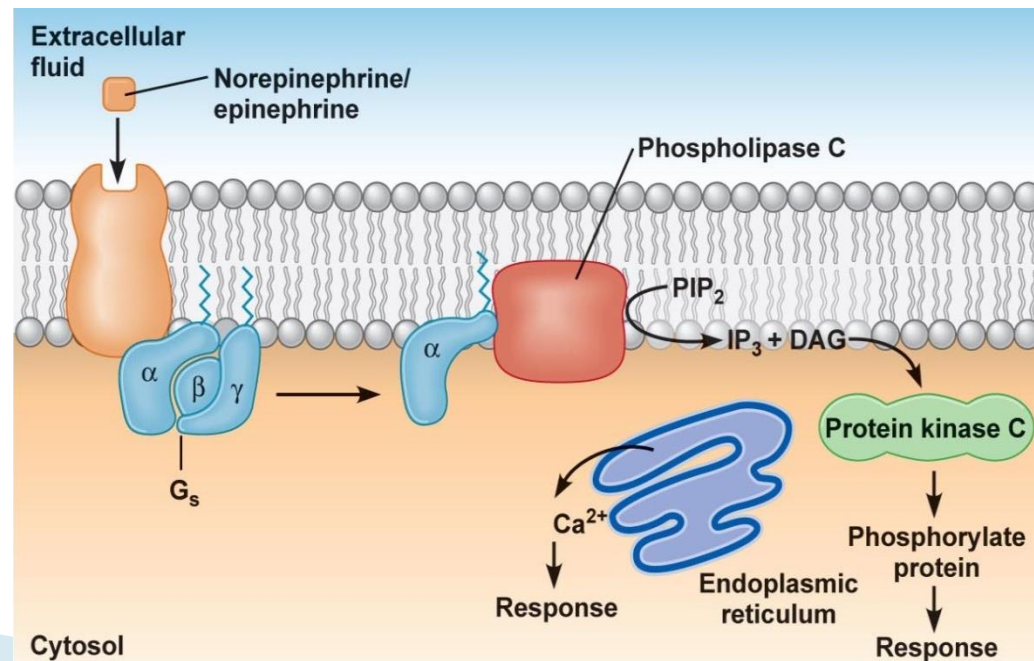
nieaktywny receptor - α + GDP - Po związaniu liganda - GDP wymieniane na GTP

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

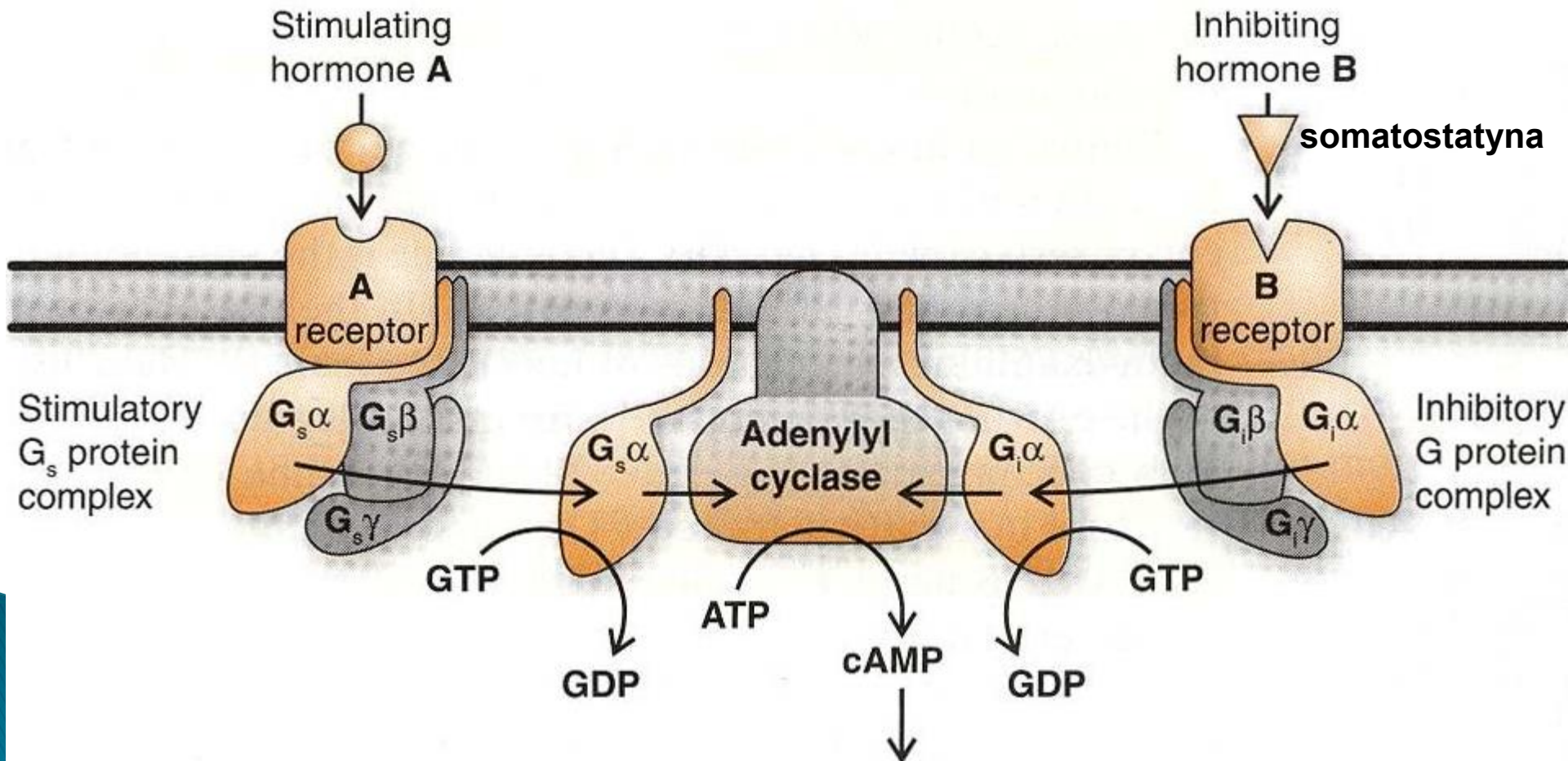
Informatory II rzędu - cząsteczki sygnałowe -
cAMP, cGMP, trisfosforanu inozytolu (IP3),
diacylglicerol(DG), jony wapnia

Rodzaje białek G

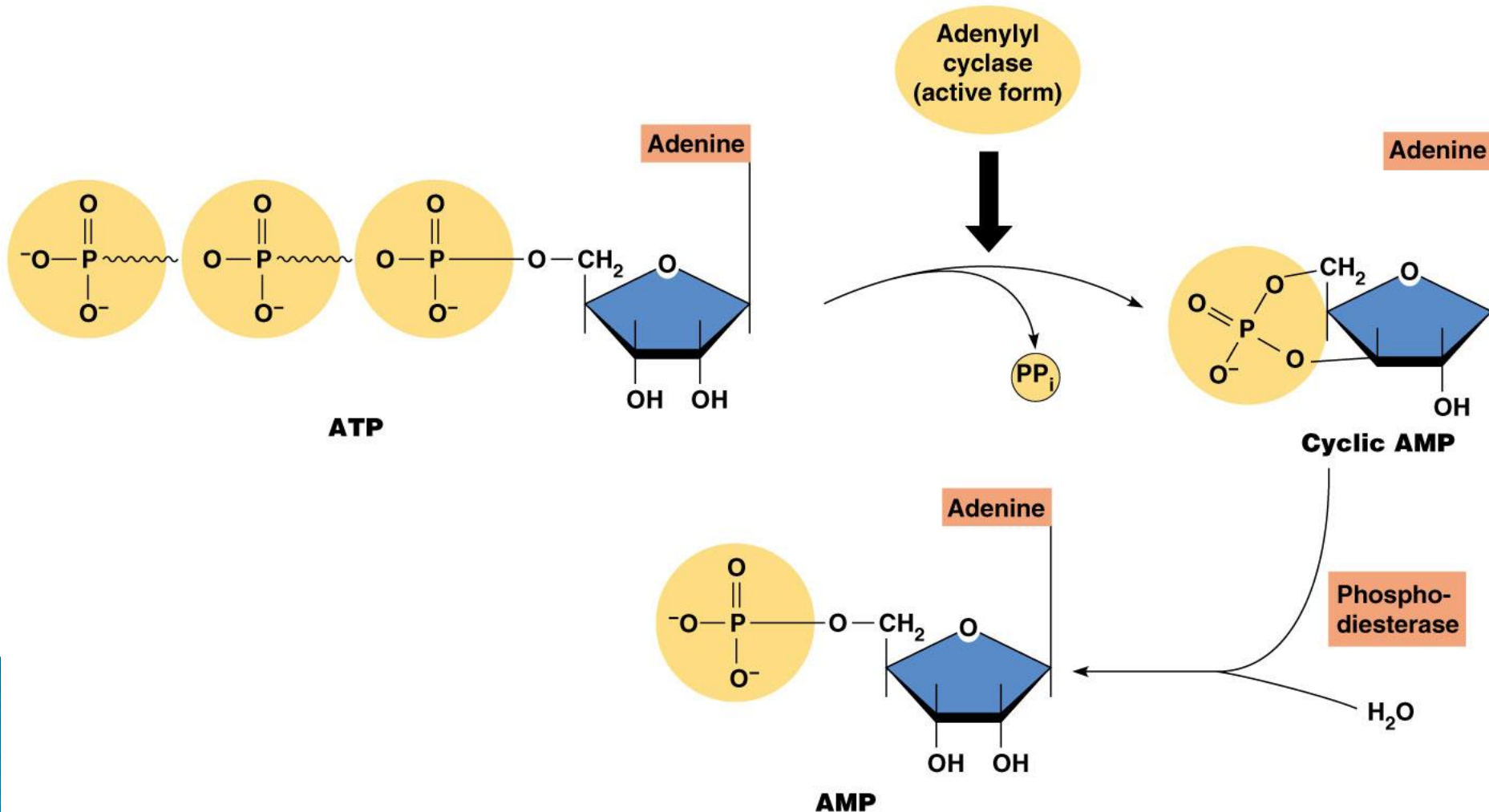
- G_s - stymulujące
- G_i - inhibitorowe

} cyklaza adenylanowa

cAMP

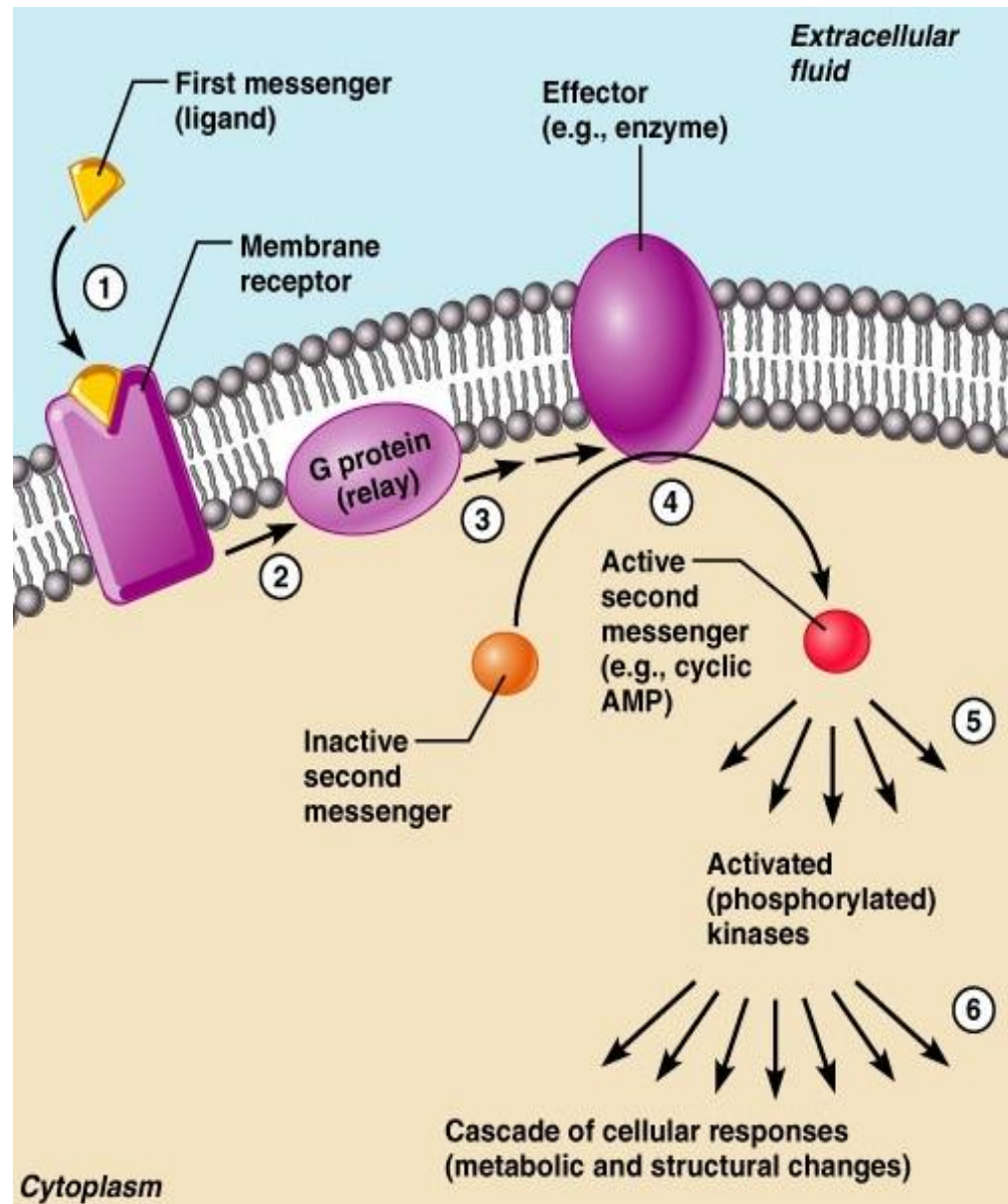


Fosfodiesteraza (phosphodiesterase - PDE) przekształca cAMP do AMP - eliminacja sygnału

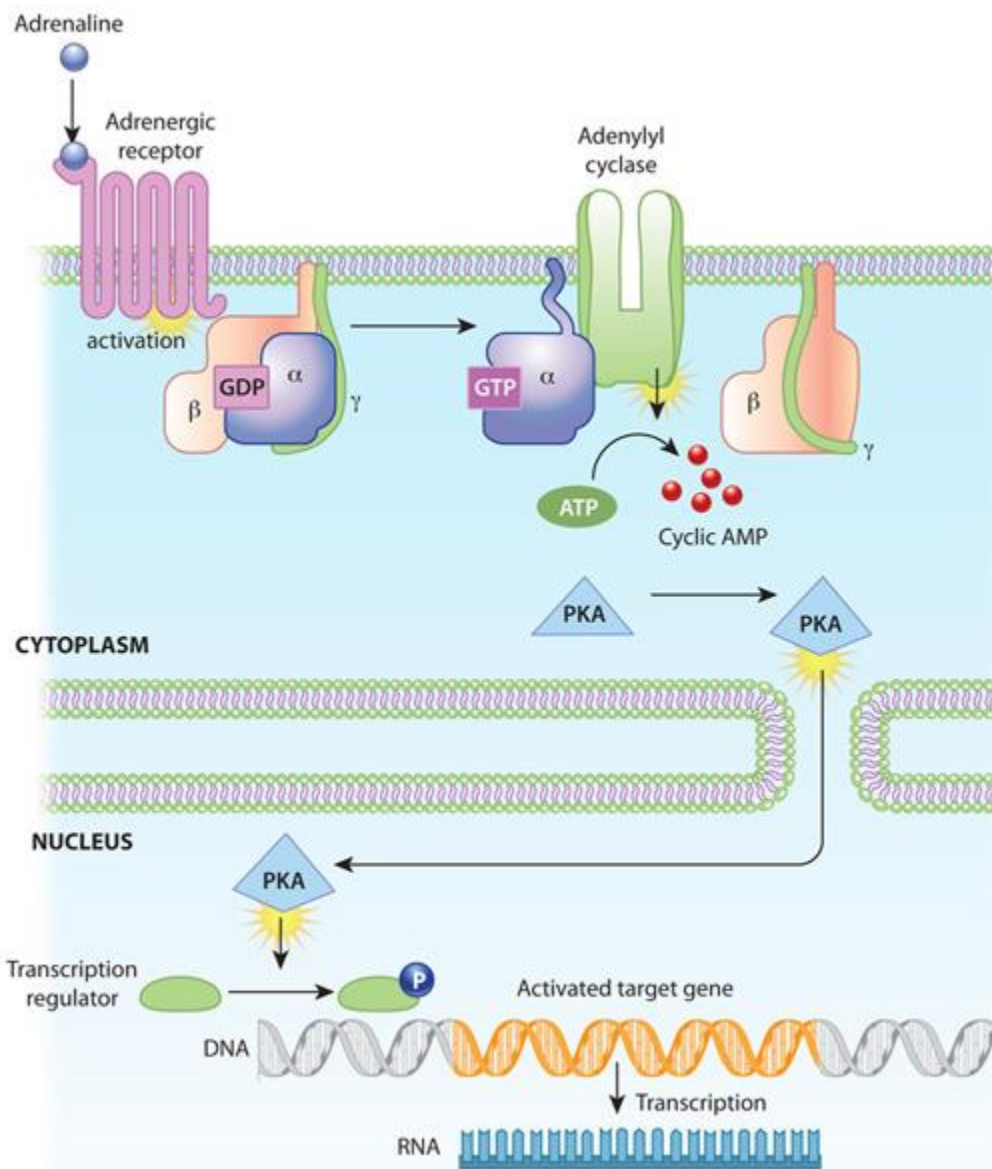


cAMP - funkcja

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



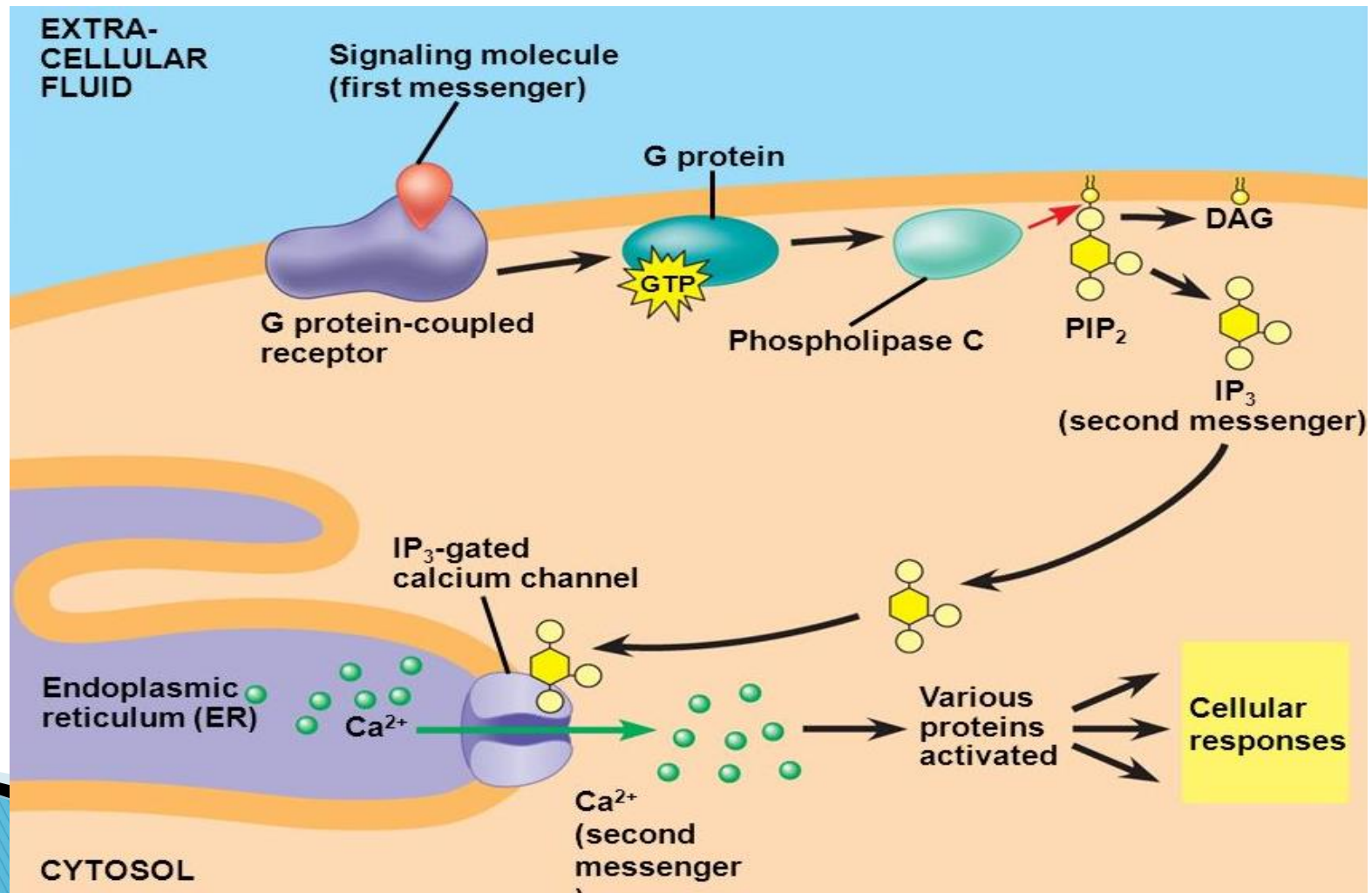
Białko G a ekspresja genów



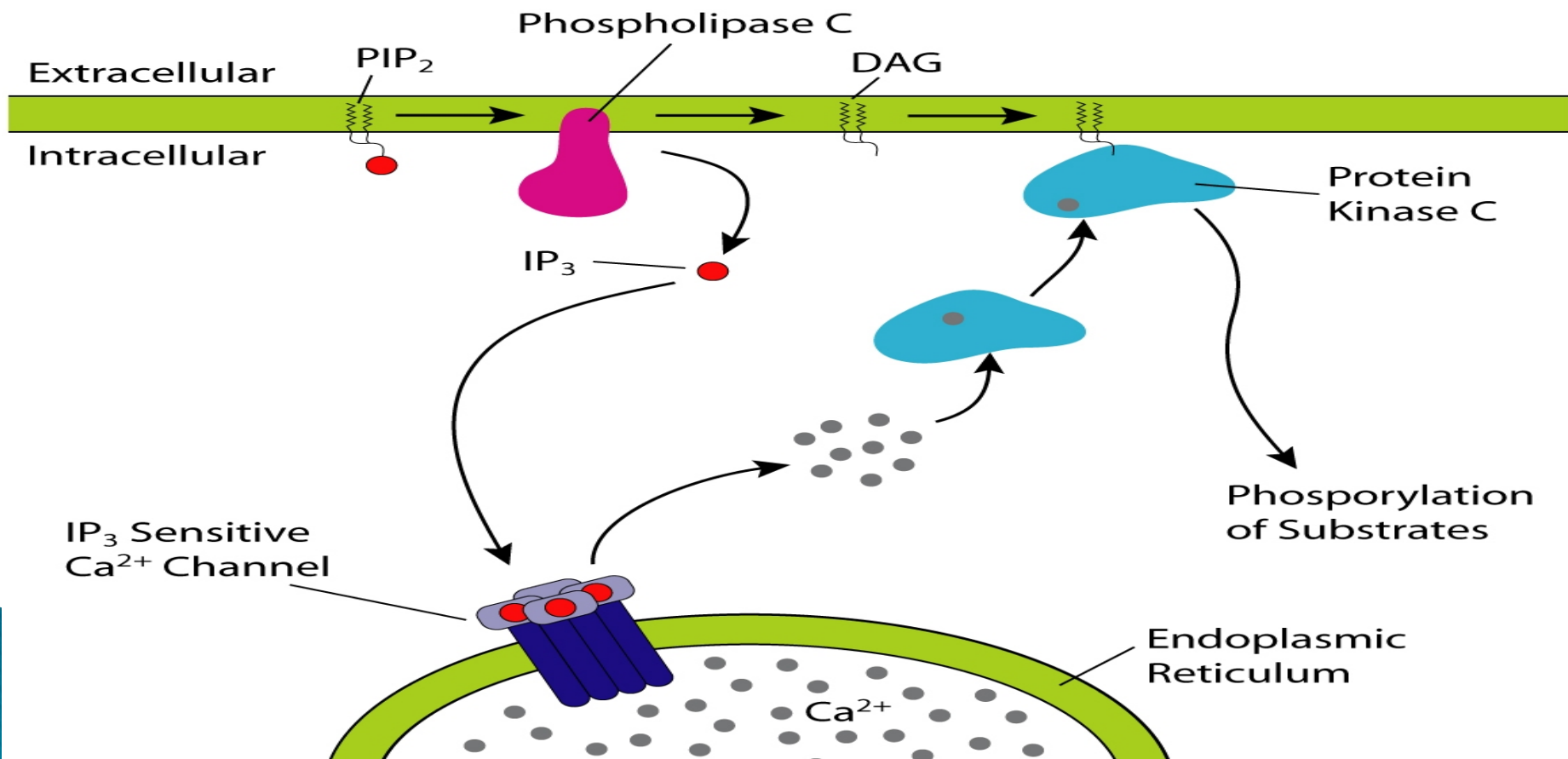
PKA -
transportowana
do jądra -
fosforylacja
czynników
transkrypcyjnych

Białko G aktywuje fosfolipazę C

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

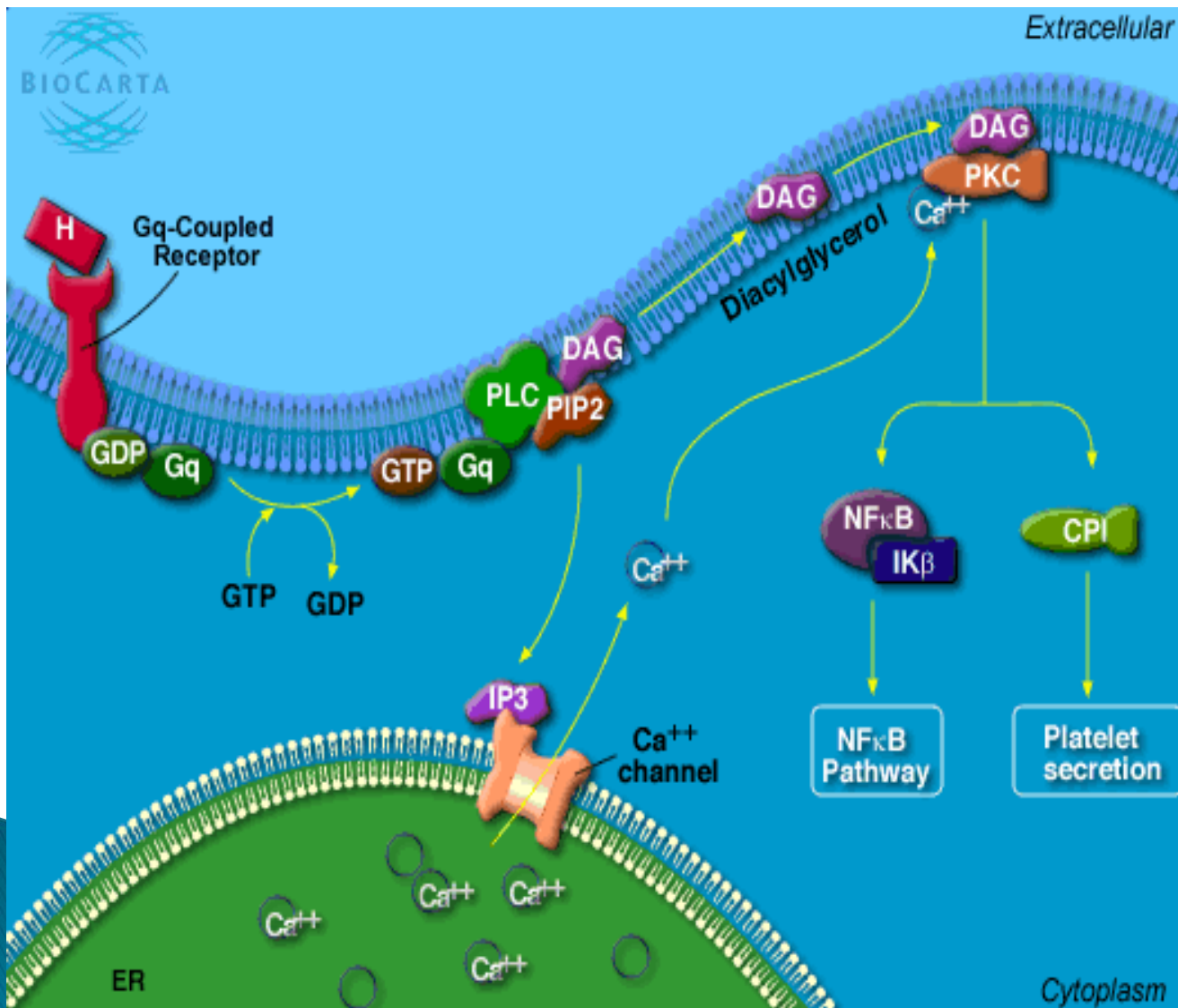


- DAG - wiąże się do błony komórkowej
- IP3 - uwalniany do cytoplazmy - wiązanie z receptorem
- kanał wapniowy w siateczce śródplazmatycznej gładkiej - jony wapnia i DAG - aktywują kinazę białkową C - fosforylacja - aktywacja komórki



kinaza białkowa C - kinaza serynowo/treoninowa

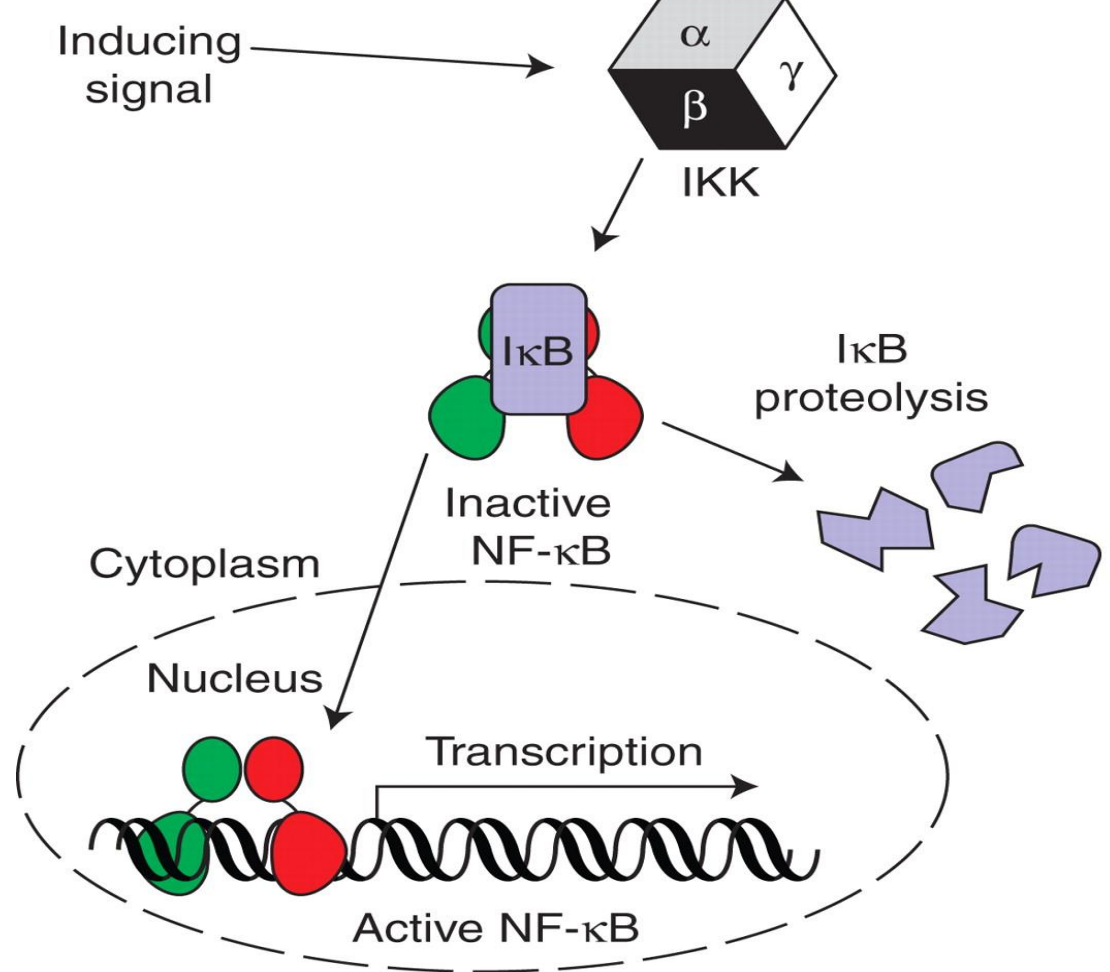
- fosforylacja grup OH seryny and treoniny białek



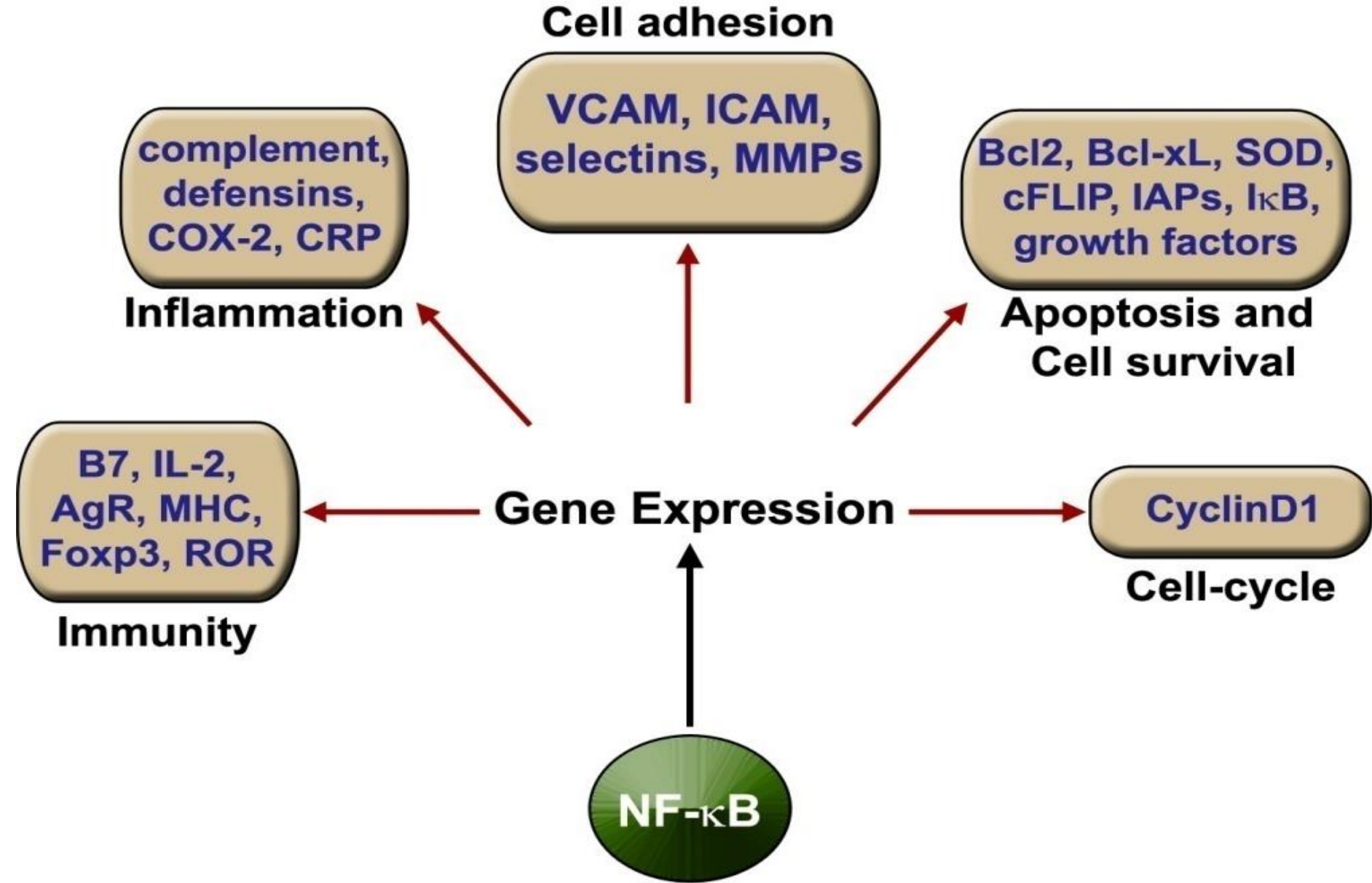
- aktywowana przez jony wapnia (Ca^{2+}) i diacylglicerol (DAG)
- wiele funkcji - indukcja NF- κ B

NF- κ B

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



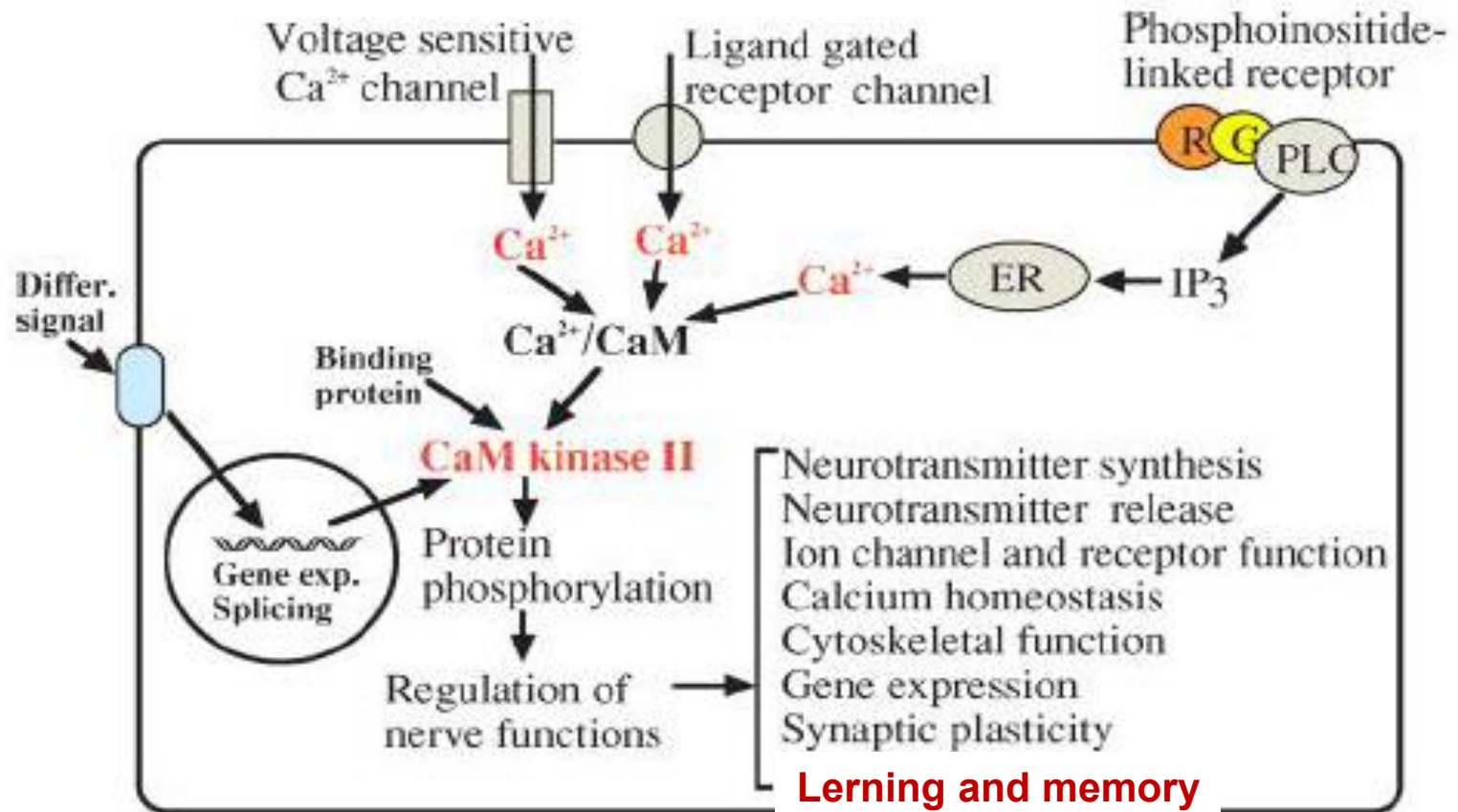
- NF- κ B - związany z inhibitorem I κ B (cytoplazma).
- po fosforylacji - I κ B dysocjuje (degradowany przez proteasom) - aktywowany NF- κ B - do jądra - wiąże się z DNA
- transkrypcja genów.



- w odpowiedzi immunologicznej
- produkcja cytokin, przeżycie komórek

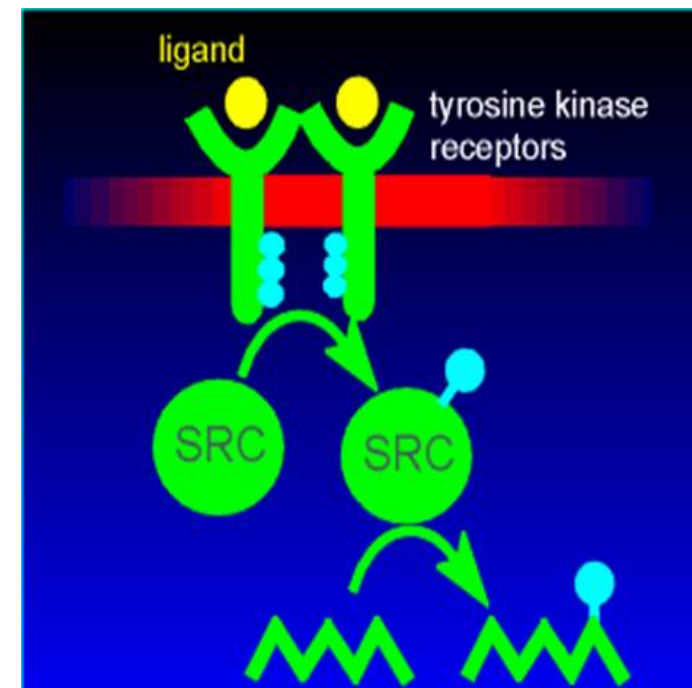
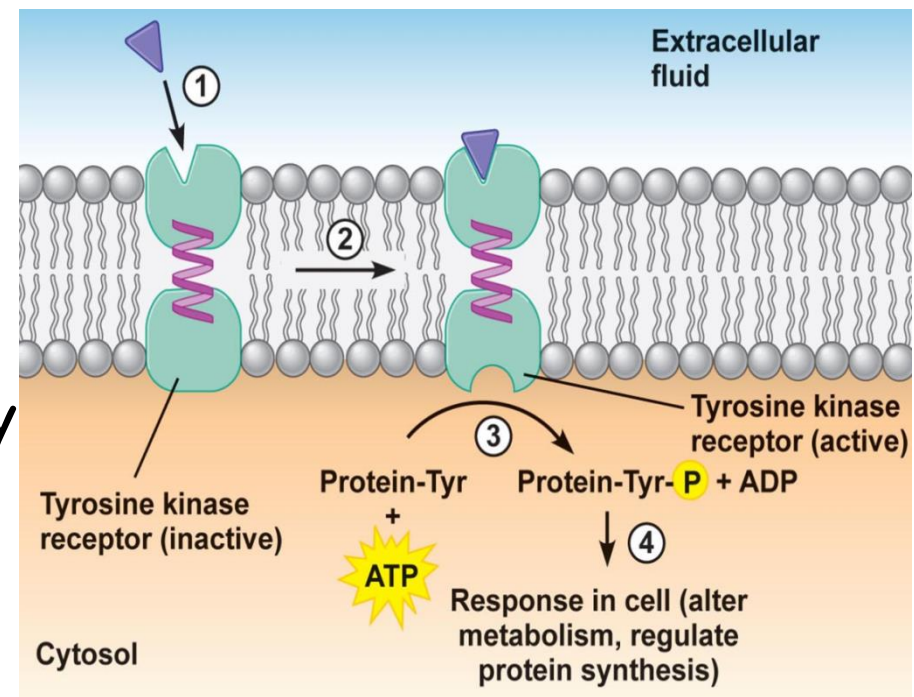
Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase (CaM-kinaza) - kinaza serynowo-treoninowa

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

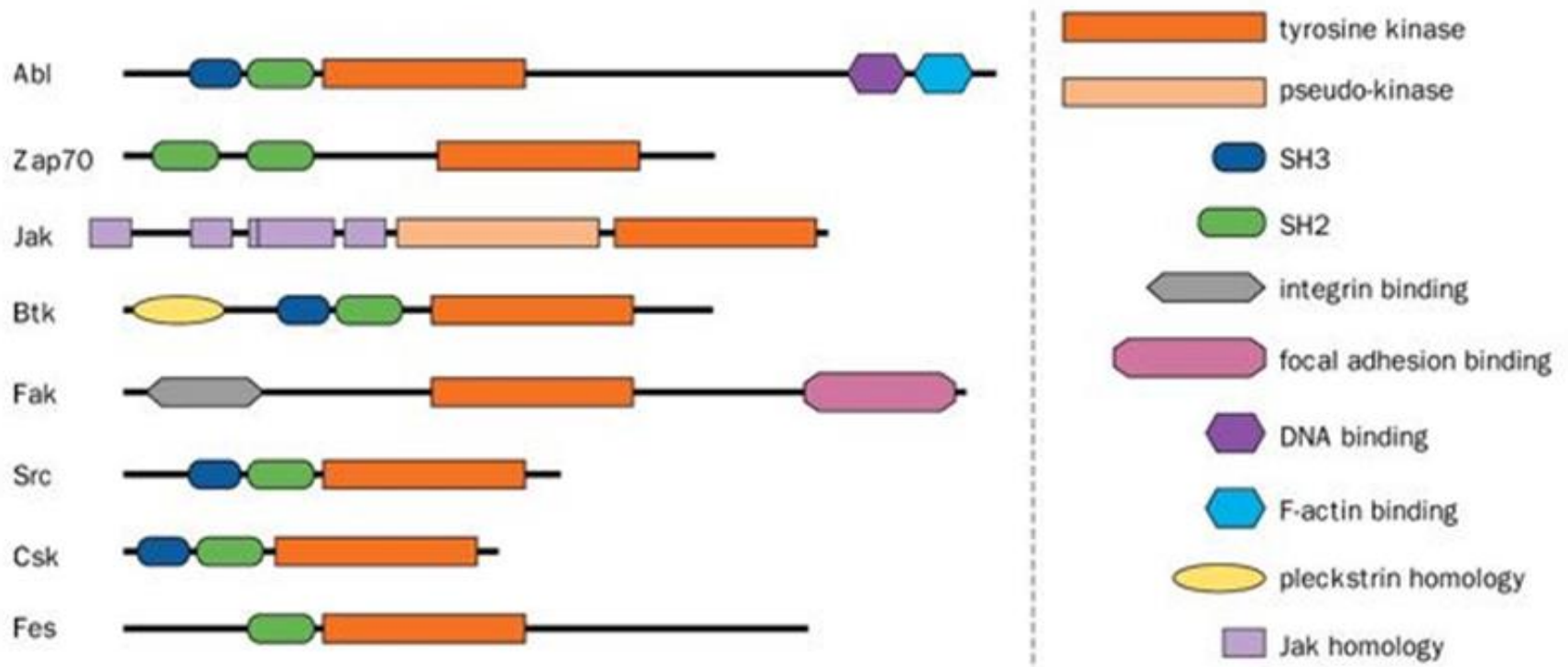


Receptory związane z transdukcją sygnału z udziałem kinaz tyrozynowych

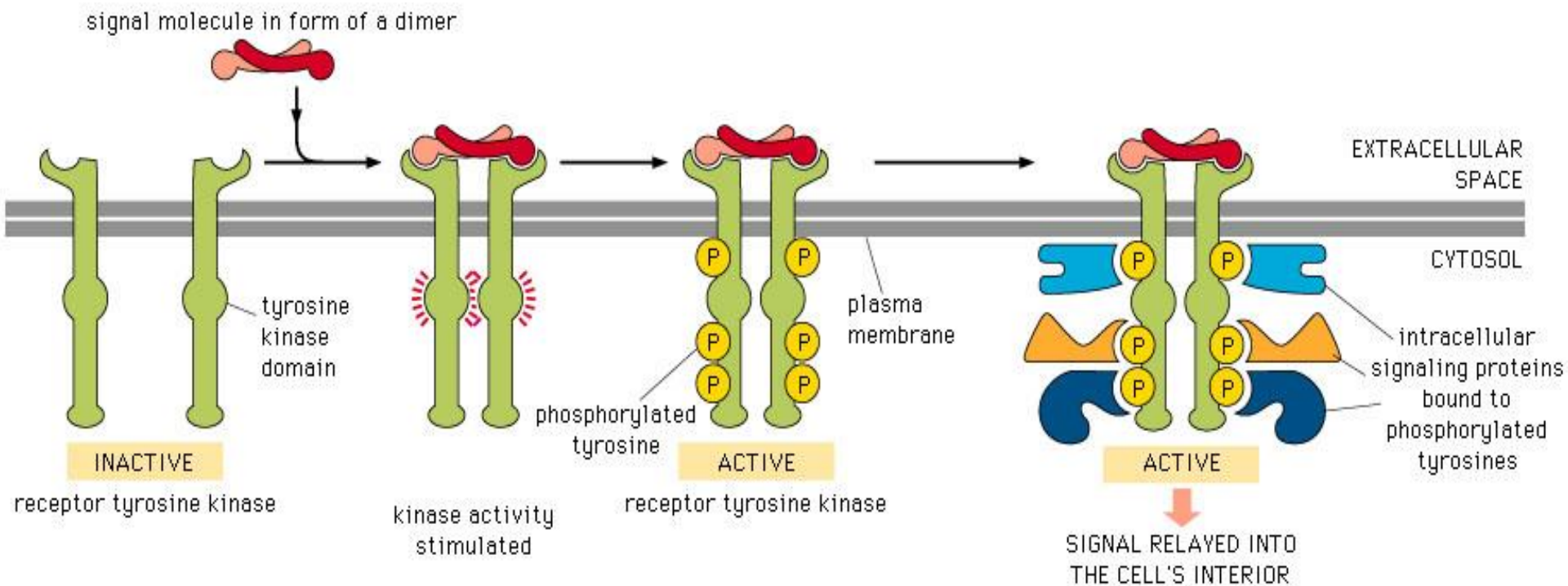
- białka transbłonowe - 2 domeny
- zewnątrzkomórkowa - wiążąca ligand
- wewnątrzkomórkowa
 1. posiada aktywność enzymatyczną
 2. tworzy kompleksy z enzymem (kinazą tyrozynową)
- Ligandy - czynniki wzrostu (FGF, EGF), cytokiny, hormony
- Proliferacja i różnicowanie komórek, nowotwory



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



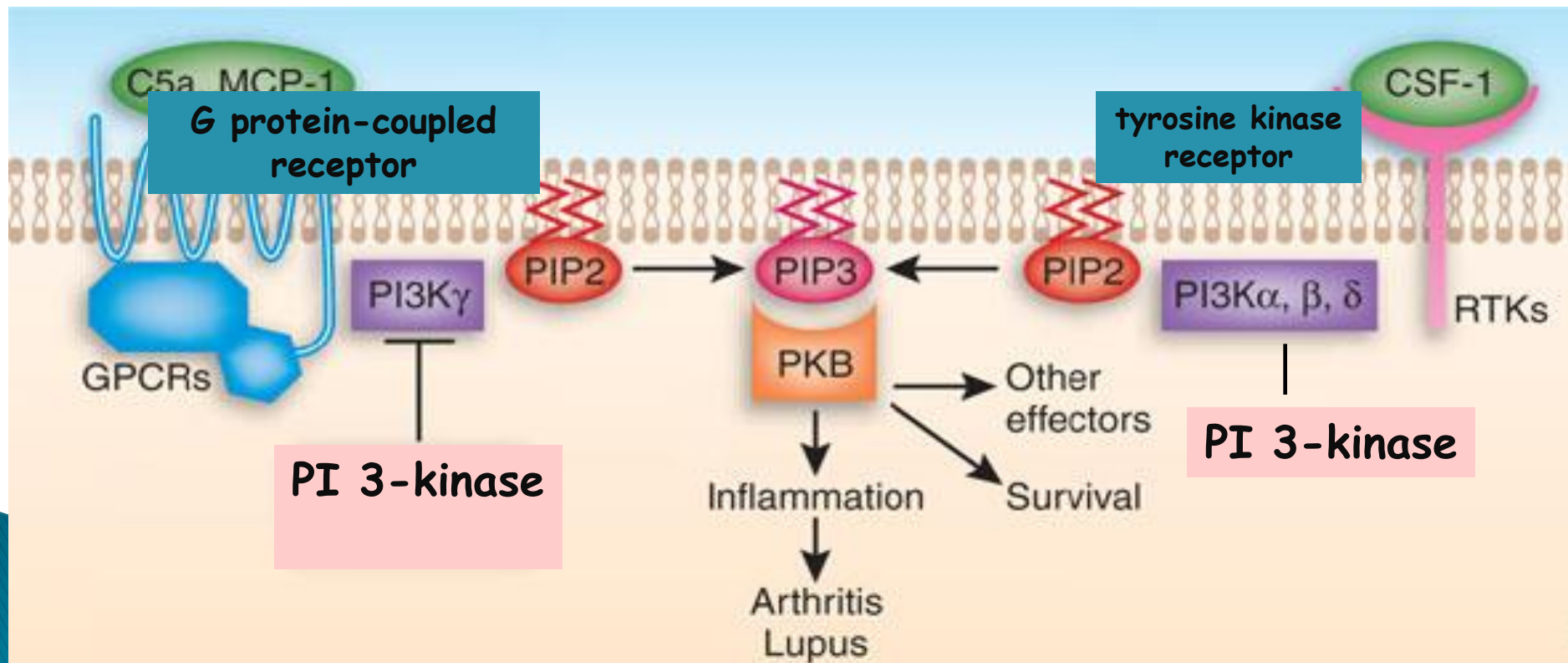
Receptory działające z udziałem kinaz tyrozynowych



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

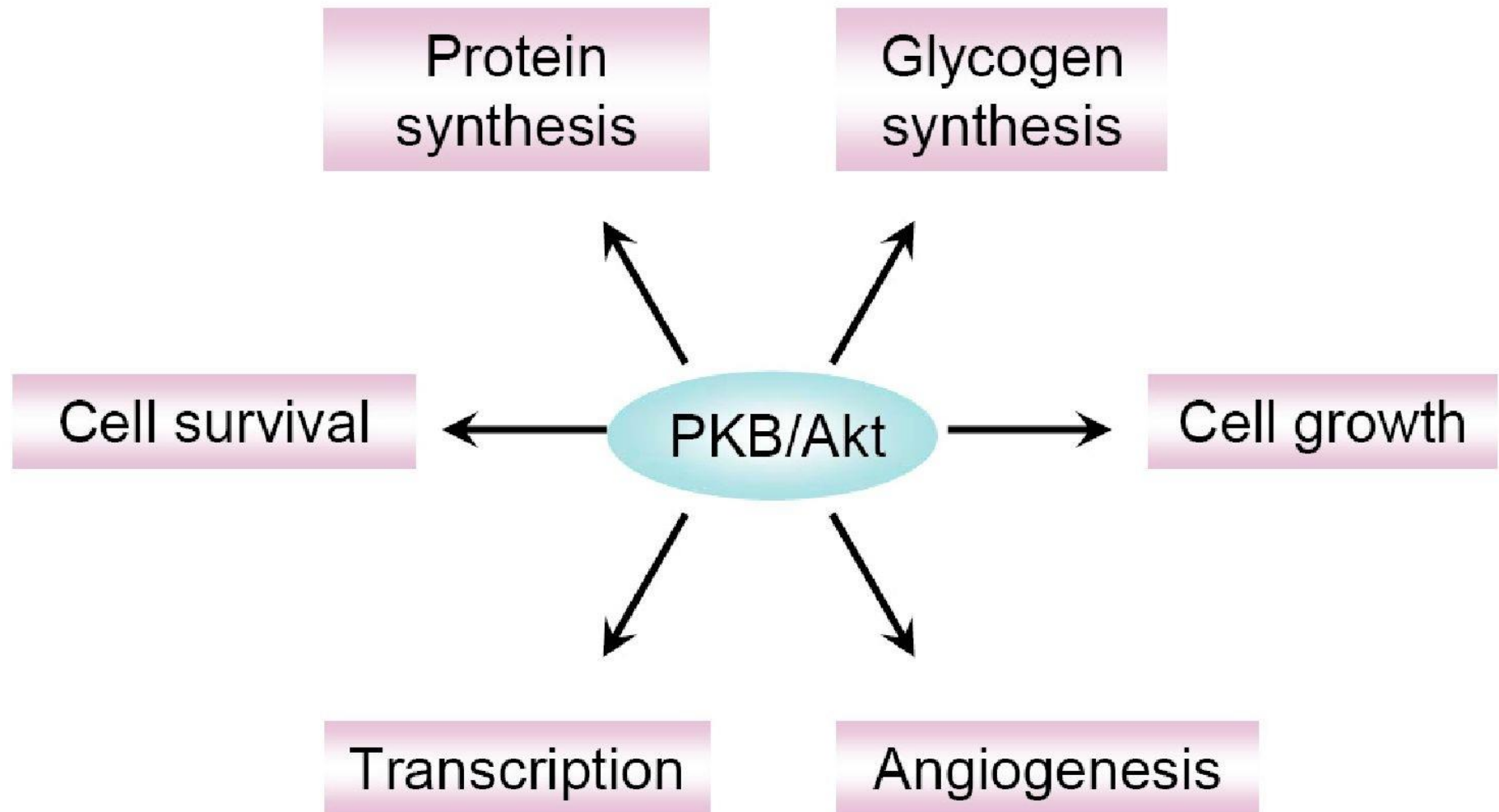
PI 3-kinaza (Phosphatidyl-inositol 3-kinase)

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



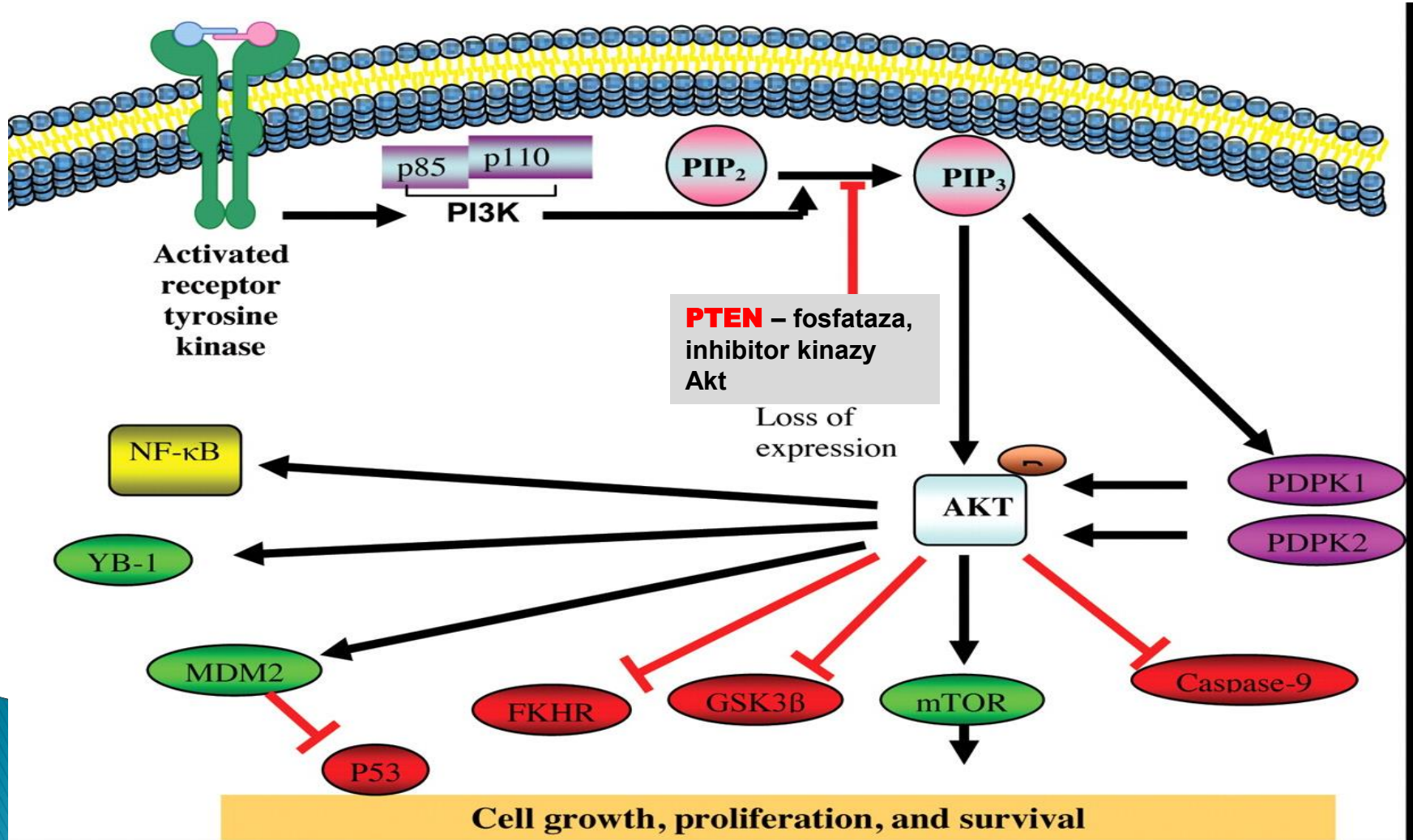
Kinaza B - kinaza Akt

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

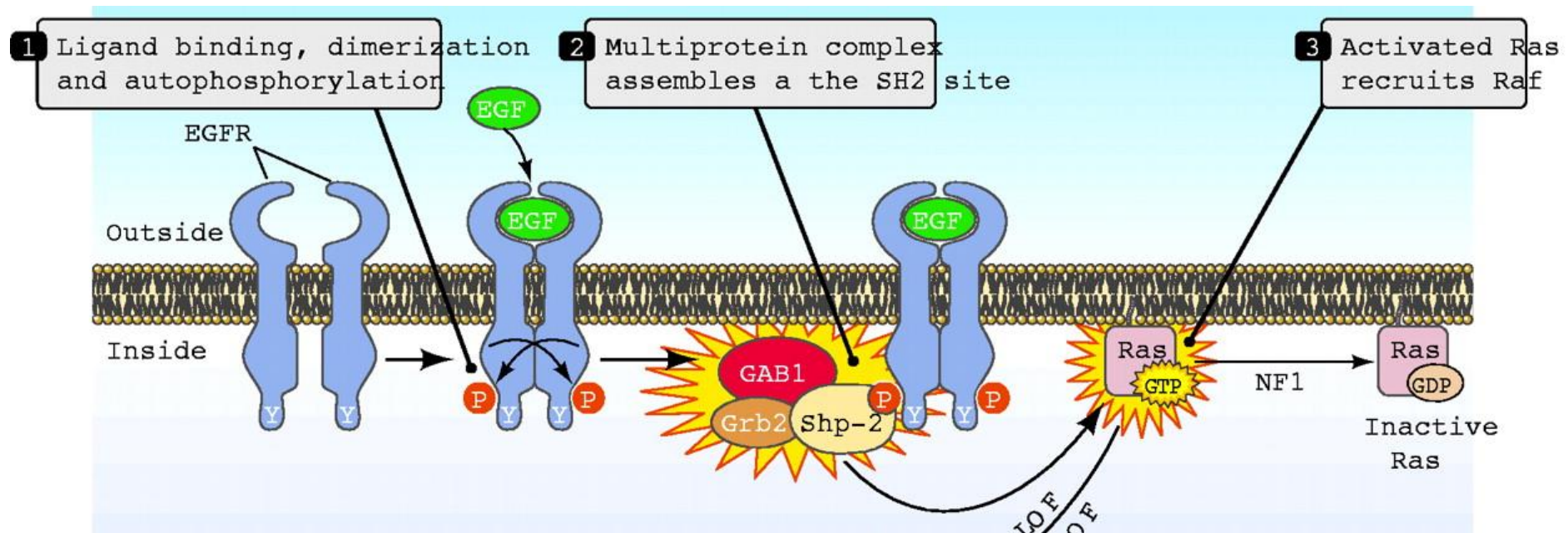


Kinaza Akt a nowotwory

- 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



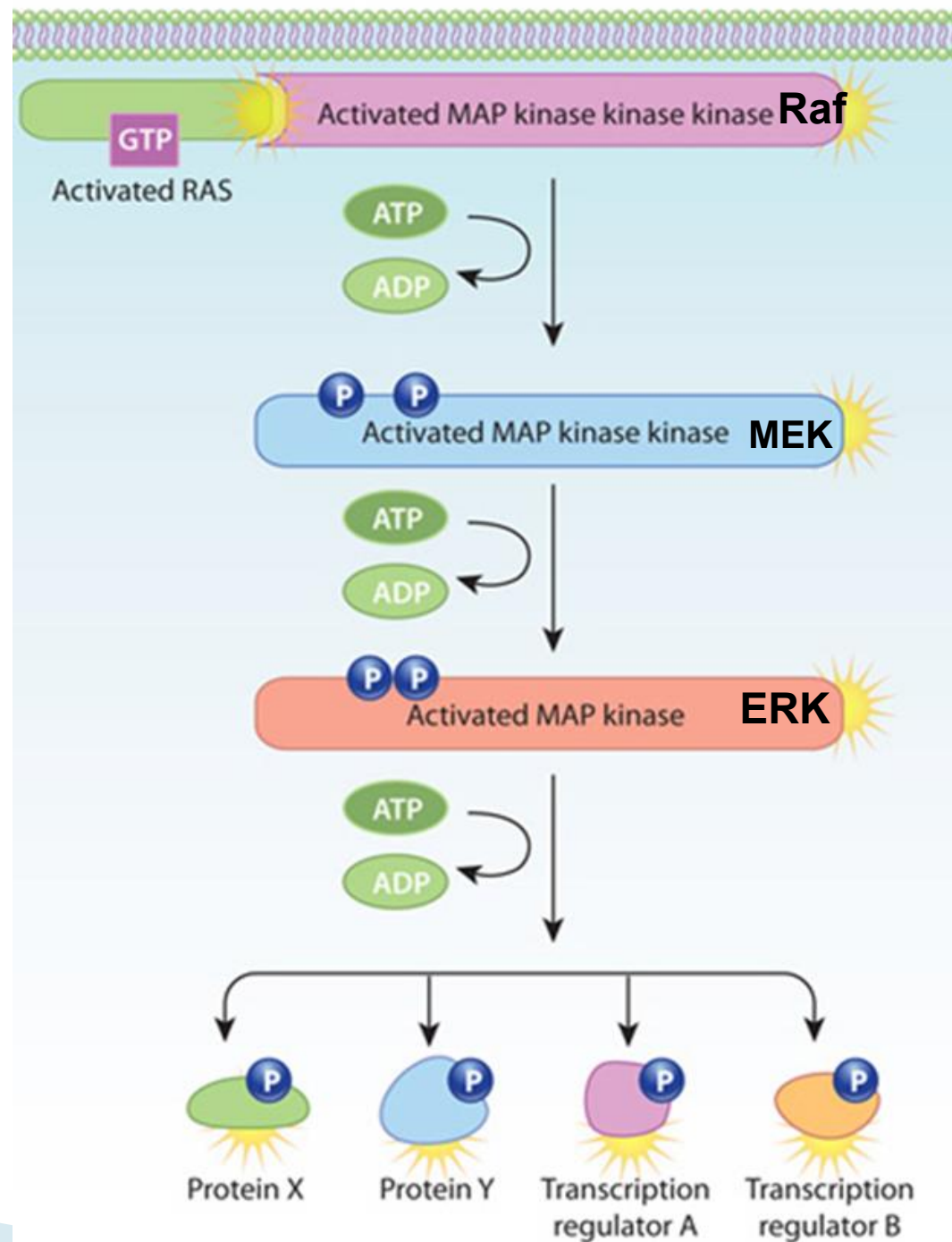
Białko Ras - monomeryczne białko wiążące GTP

- przypomina podjednostkę α białka G
- nieaktywne - wiąże GDP, aktywne - GTP

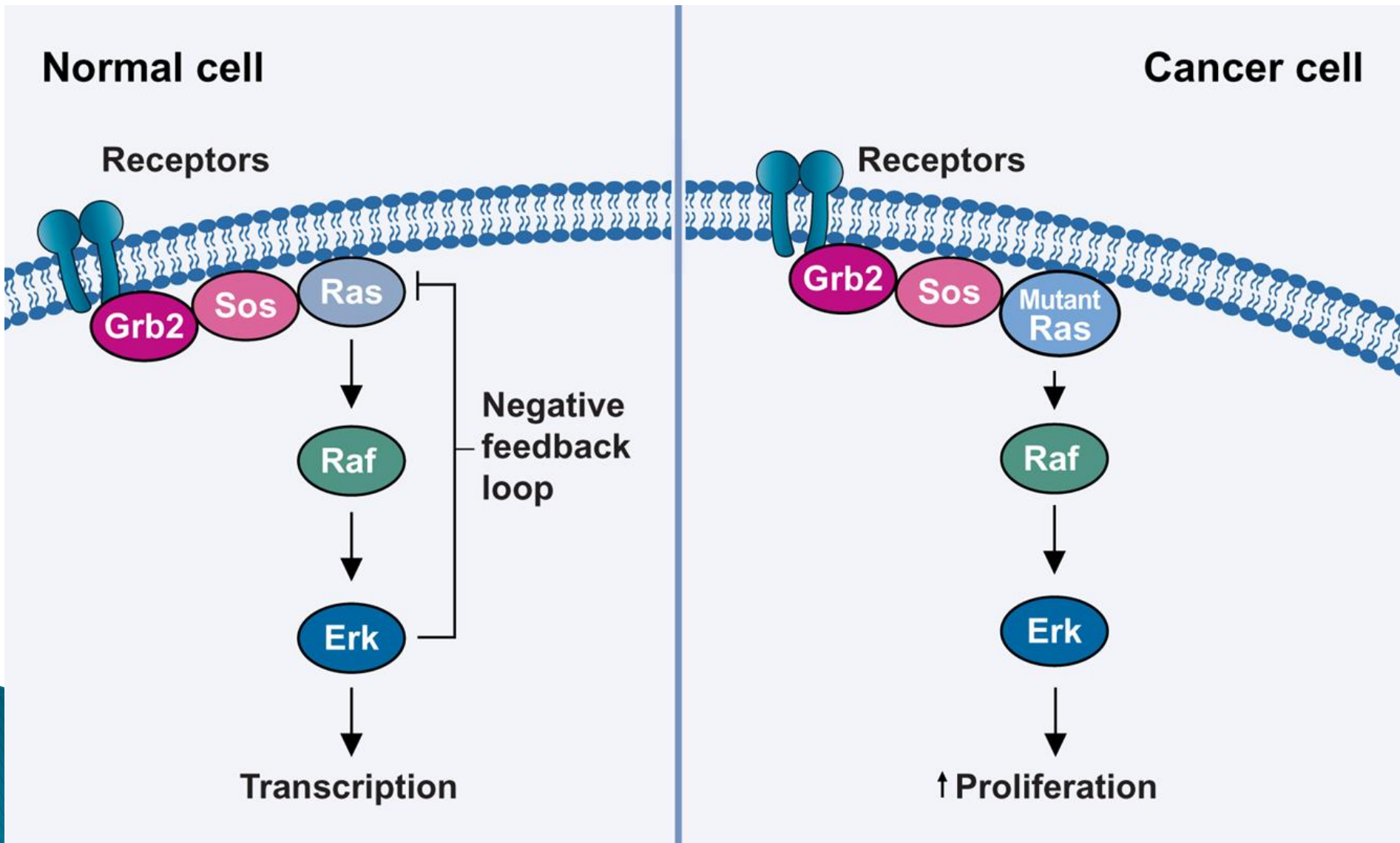
Aktywowane białko Ras aktywuje kaskadę kinaz MAP

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.

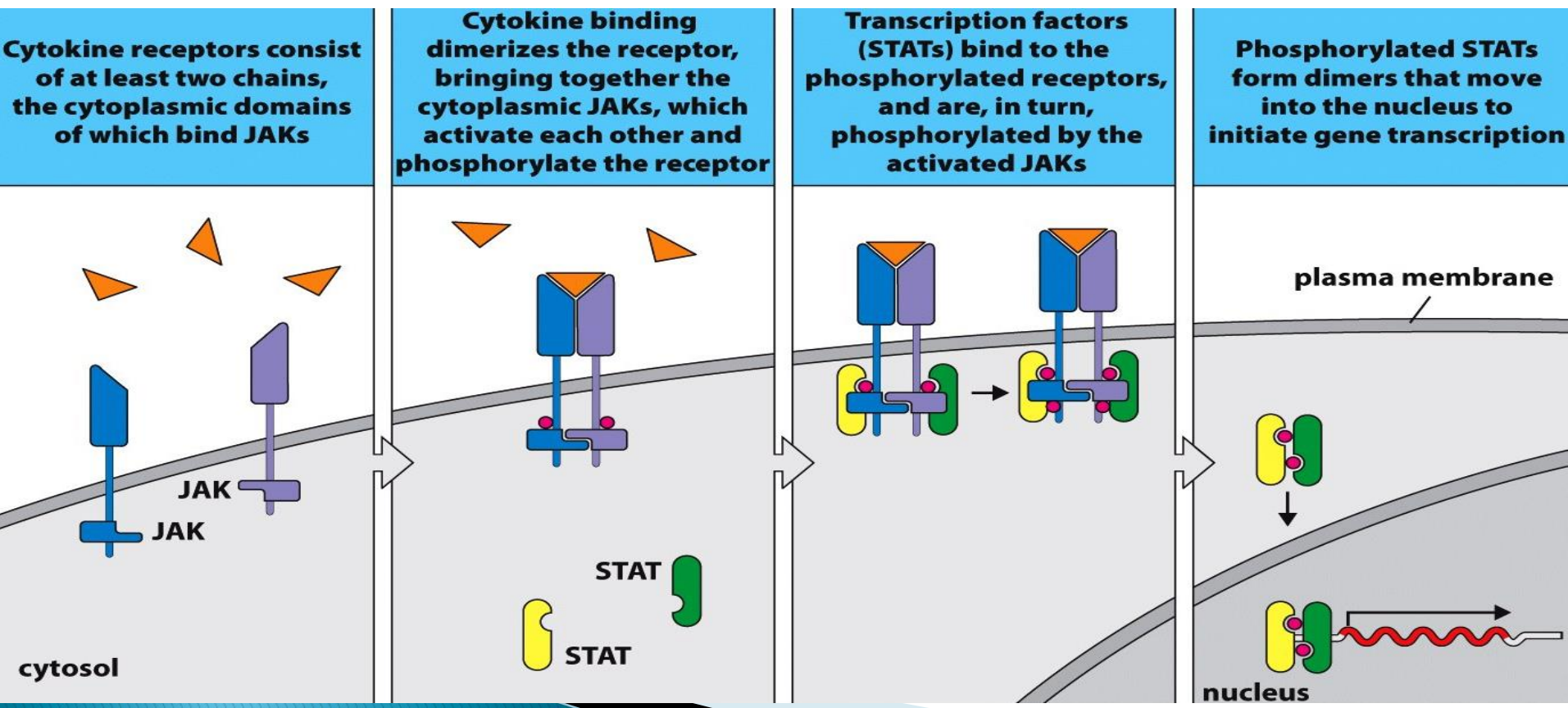


Aktywacja Ras - proliferacja komórek - mutacje, w których Ras jest stale aktywowany - **nowotwór**



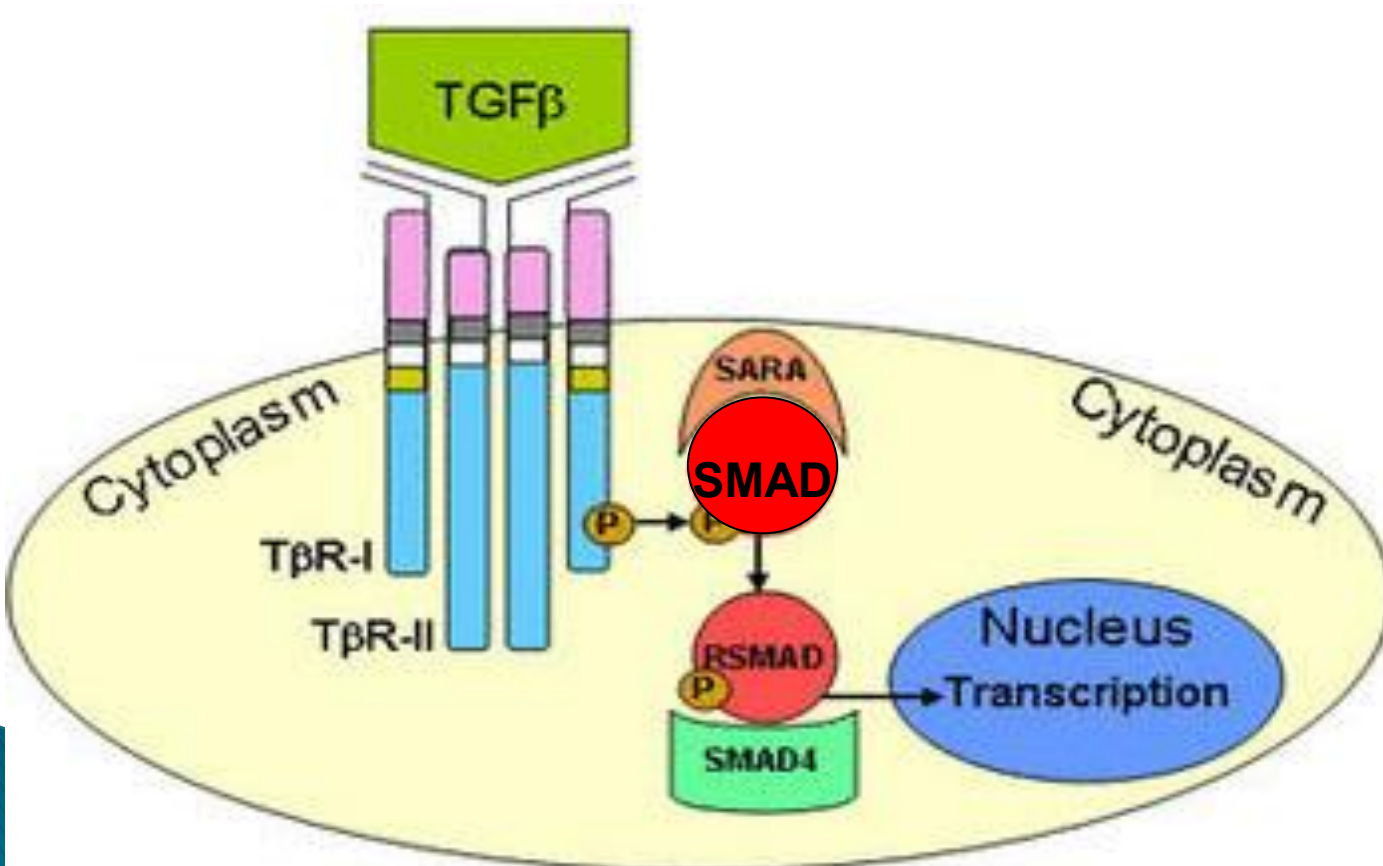
Receptory dla cytokin - wewnątrzkomórkowa domena receptora nie posiada aktywności enzymatycznej

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



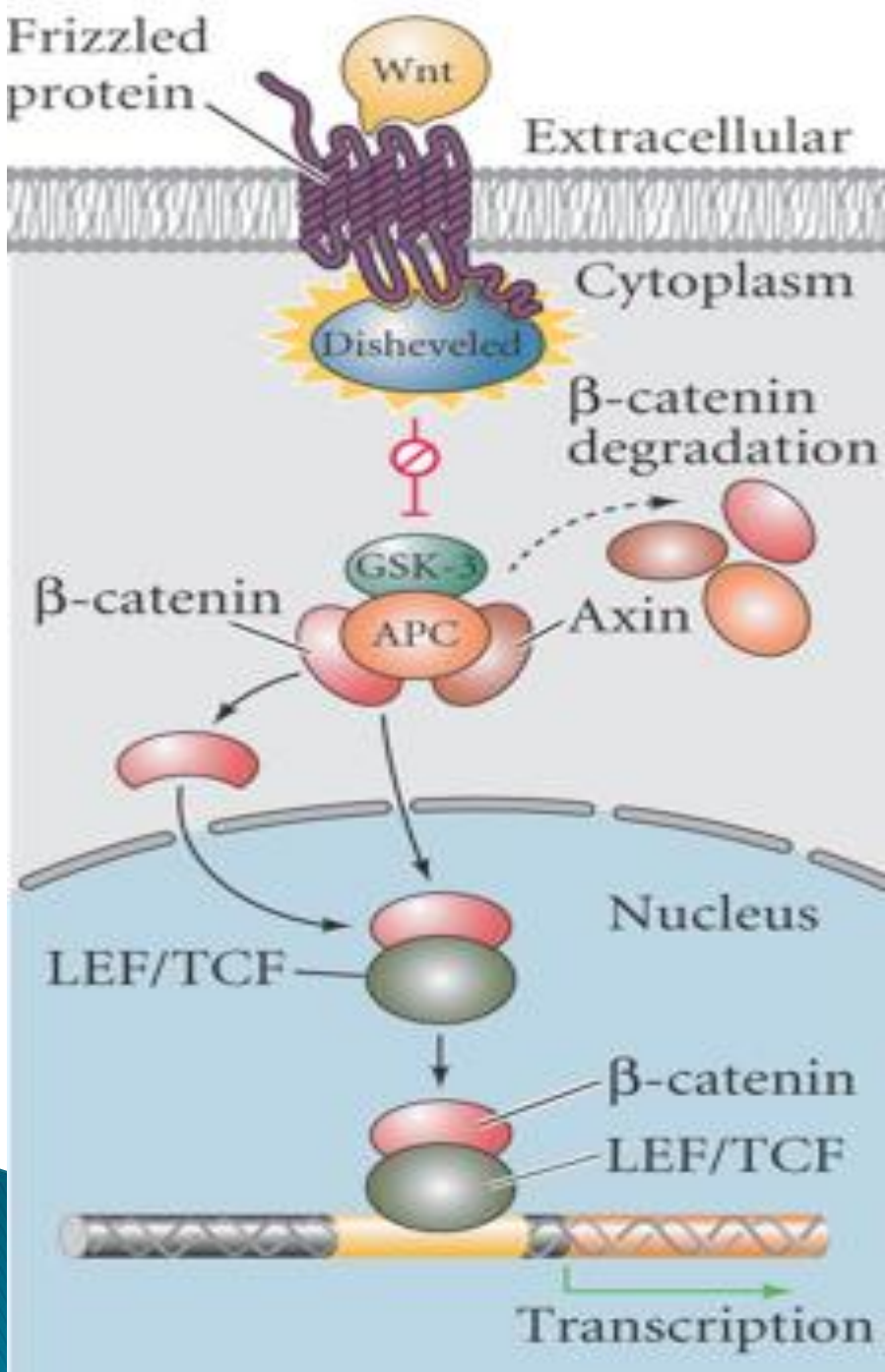
Receptory dla TGF- β

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



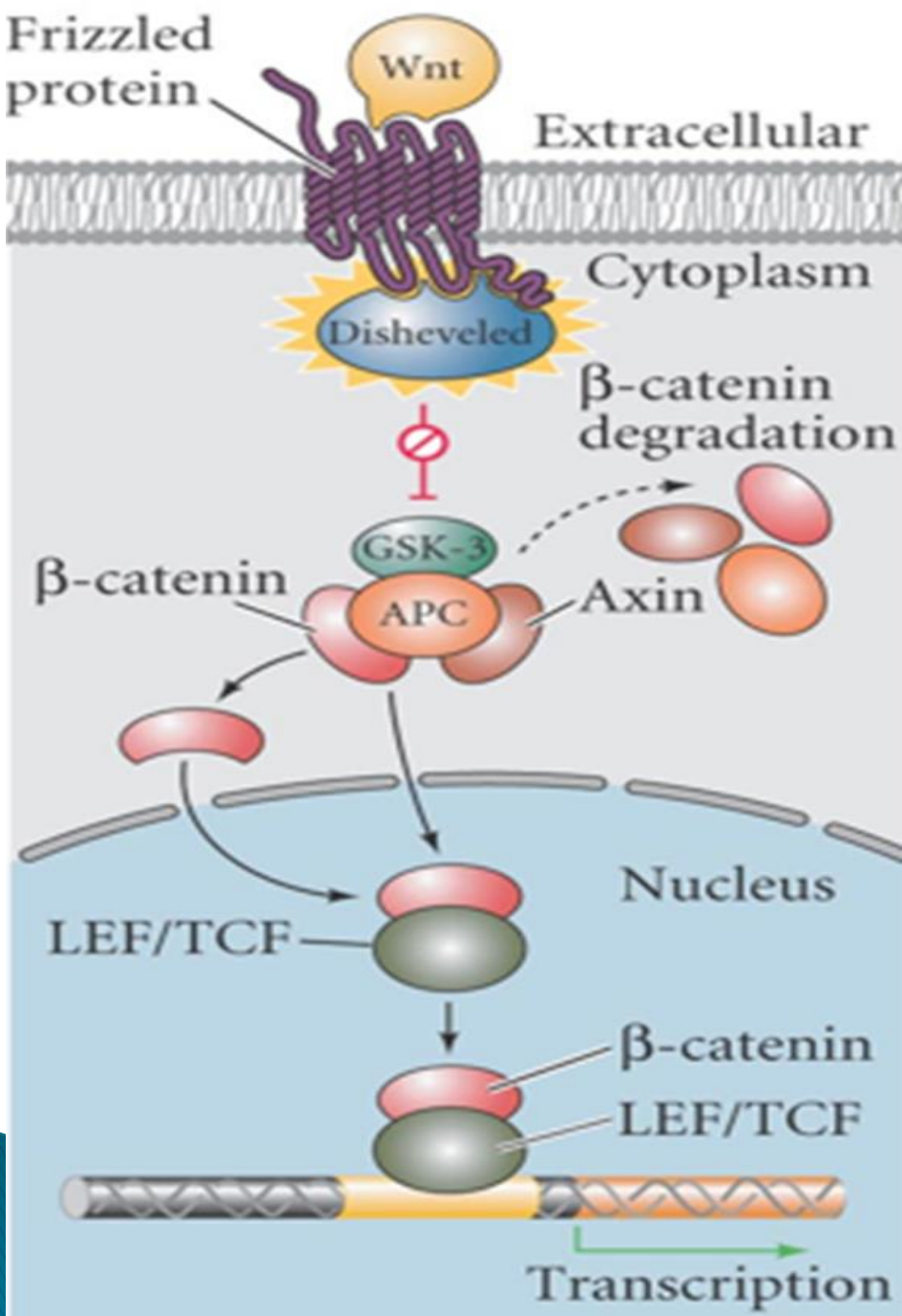
- W rozwoju zarodkowym
- wzrost i różnicowanie komórek, apoptoza

TGF- β Receptor-mediated Signaling Pathway



Szlak Wnt-β-kateniny

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

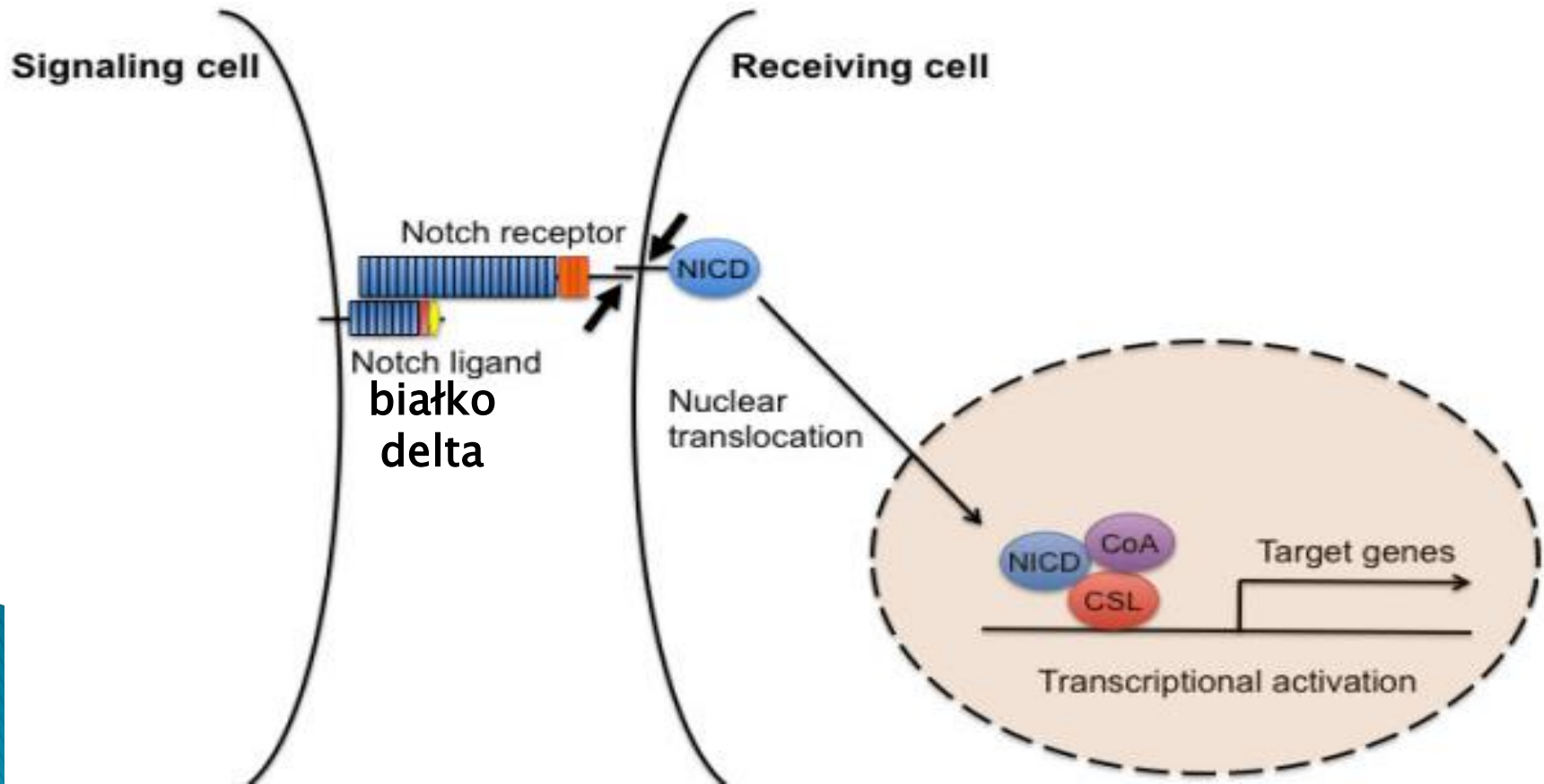


Szlak Wnt-β-kateniny

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

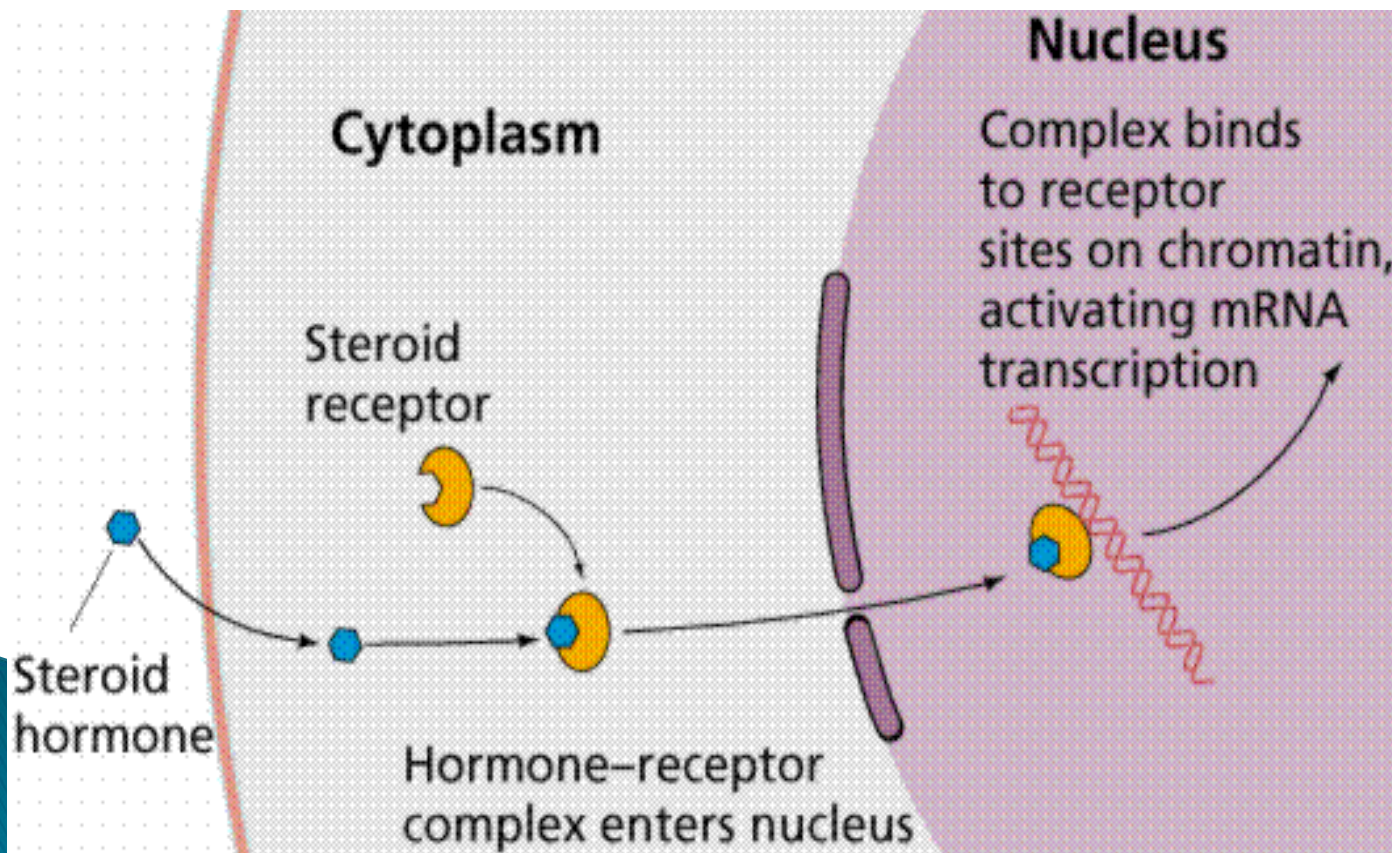
Aktywacja receptora Notch - działanie jukstakrynowe

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



Receptory jądrowe

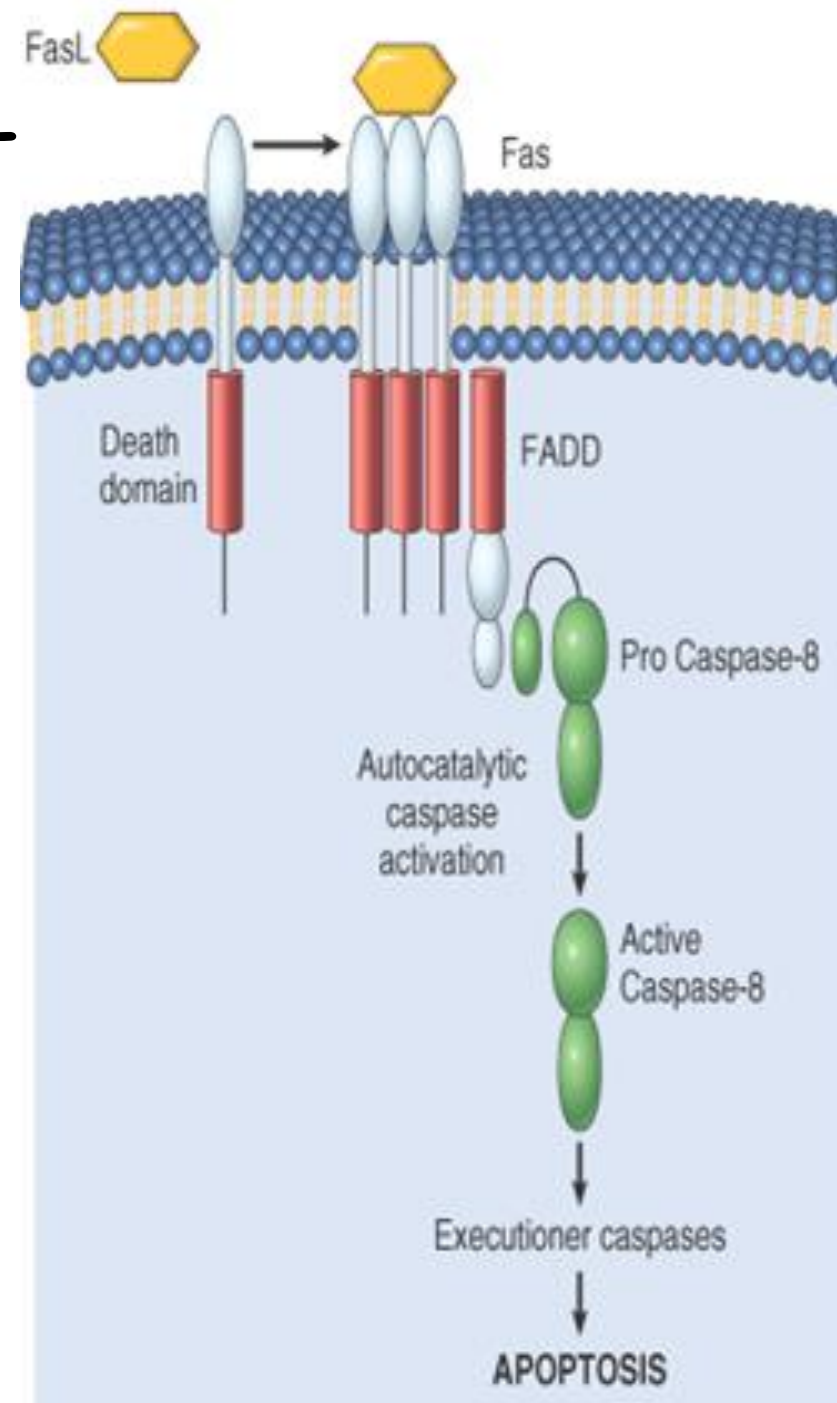
- wiążą się bezpośrednio z DNA - regulują ekspresję genów - czynniki transkrypcyjne
- ligandy - cząsteczki lipofilne - hormony sterydowe (androgeny, estrogeny, glikokortykoidy, progesteron), hormony tarczycy, witaminy A i D, eikozanoidy



- **rozwój zarodkowy, homeostaza w życiu dorosłym**

Receptory proapoptotyczne - Receptory śmierci

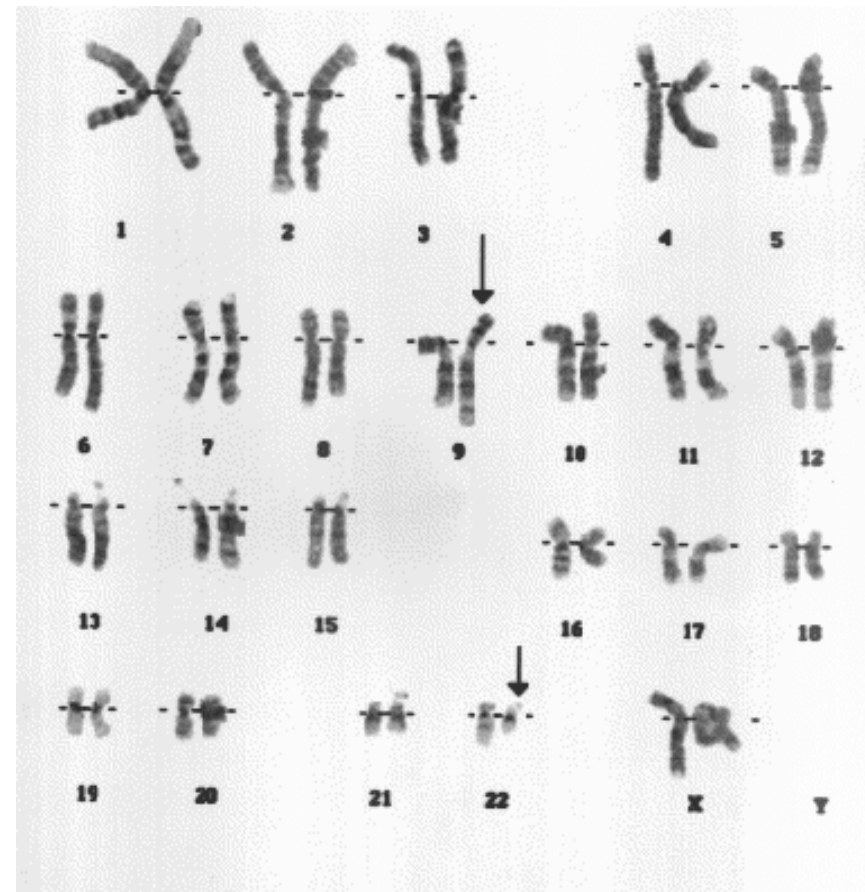
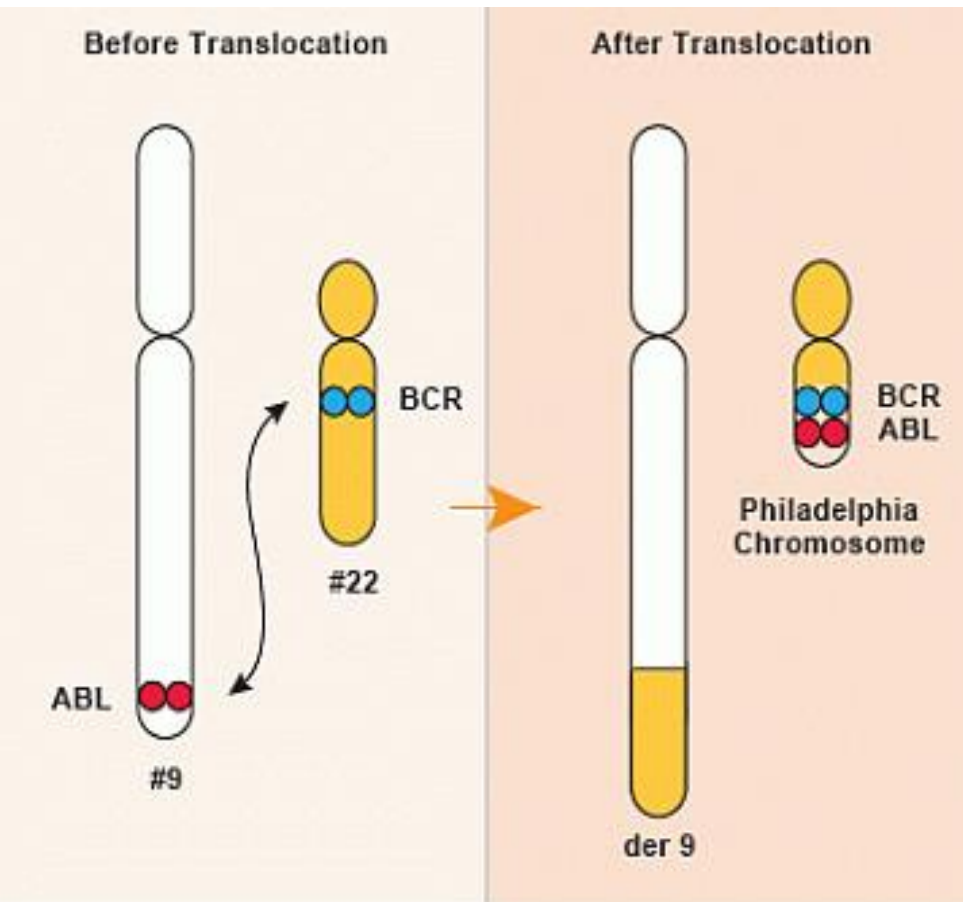
- ligandy: $\text{TNF}\alpha$, Fas ligand, TRAIL
- aktywacja prowadzi do apoptozy
- zawierają domeny śmierci (death domain - DD)
- aktywacja kaspaz (proteazy cysteinowe)
- apoptoza (programowana śmierć komórki)



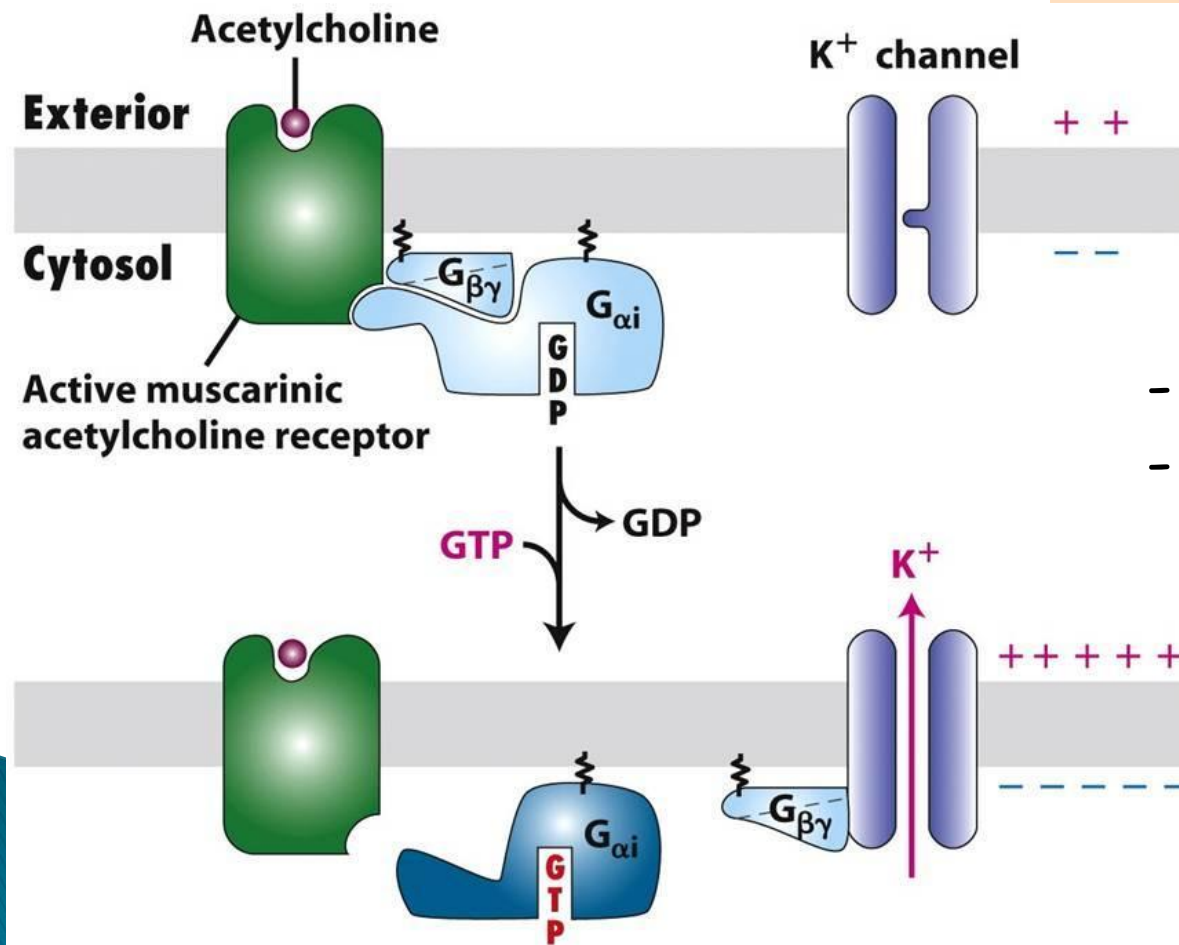
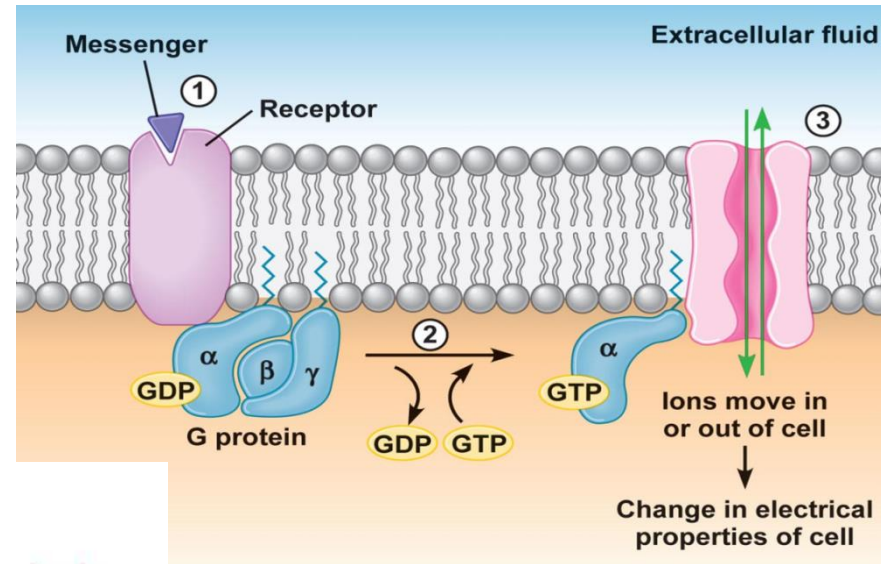


Chromosom Philadelphia - defekt molekularny - przewlekła i ostra białaczka szpikową

- 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.



Białko G może regulować kanały jonowe



- **β, γ complex**
- - wiąże się do kanałów K⁺ w błonie komórek mięśnia sercowego - hamowanie aktywności.

<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%