

Předmět:
KBB/BB1P; KBB/BUBIO

Komunikace mezi buňkami, tkáně

Cíl přednášky: seznámit posluchače se základy buněčné signalizace a buněčné struktury tkání

Klíčová slova: percepce a transdukce signálu, signální kaskády, první a druhý posel, tkáň, vývoj tkání

Obrázky v následující prezentaci jsou převzaty z níže uvedené knihy výlučně k výukovým účelům.

The illustrations in following lecture are taken from Alberts et al. Molecular Biology of the Cell, 5th Edition (Garland Science 2008) only and exclusively for the educational purposes.

Alberts • Johnson • Lewis • Raff • Roberts • Walter

Molecular Biology of the Cell

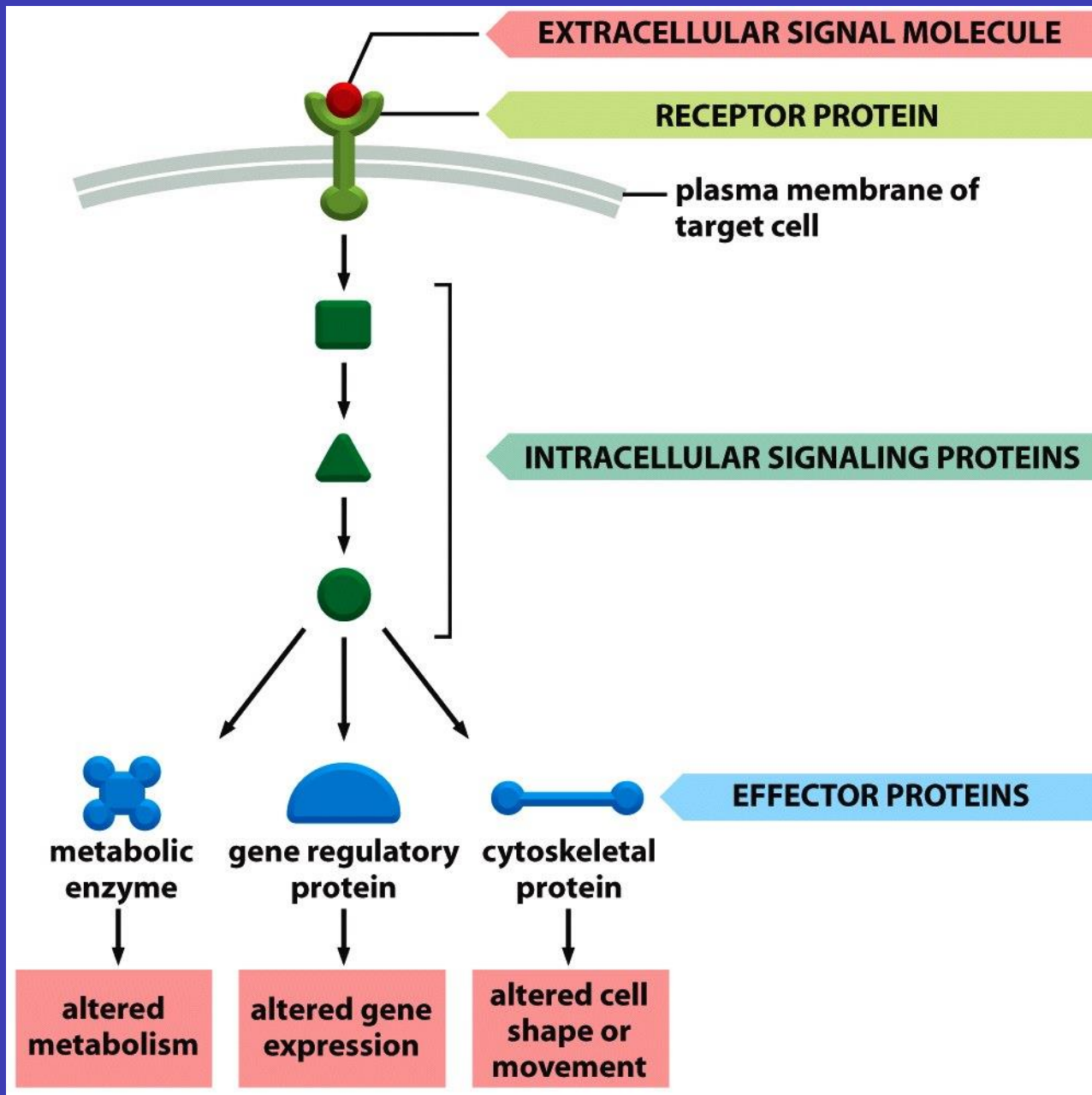
Fifth Edition

Copyright © Garland Science 2008

Obecné principy buněčné komunikace

- jednotlivé buňky potřebují vnímat své okolí a odpovídat na jeho podněty, ale také vysílat signály pro ostatní buňky tzn. **komunikovat s okolím**
- k přenosu informace dochází pomocí **různých forem signálů**. Příjem signálu se nazývá **percepce** a proces přenosu signálu k cílovému místu v buňce je označován jako **transdukce signálu**. Během transdukce často dochází k proměně jedné formy signálu v jinou (např. elektrický signál při nervové signalizaci se mění na chemický) a tento jev se nazývá **transformace signálu**
- signalizující buňka produkuje specifický typ molekul, jež jsou předávány cílové buňce prostřednictvím **receptorů**

- receptory (receptorové proteiny) **rozpoznávají** signální molekuly a tak zajišťuje první krok v řadě transdukčních procesů vedoucích k vyvolání **specifické odpovědi** buňky
- v cílové buňce je přicházející **extracelulární signál** převáděn na **intracelulární signály**, jež řídí chování buňky
- signály jsou následně předávány k různým cílovým **(efektorovým)** proteinům co vede k různým typům buněčné odpovědi (např. **metabolické enzymy** – změny metabolismu buňky, **proteiny regulující genovou expresi** – změny genové exprese a proteosyntézy, **cytoskeletální proteiny** – změny tvaru buňky anebo vyvolání pohybu buňky)
- přijímání a transdukce signálů vedoucí k specifické buněčné odpovědi je označováno jako **buněčná signalizace**



extracellular signal molecule

intracellular signaling
pathway

cell-surface
receptor protein

nucleus

FAST
(< sec to mins)

**ALTERED
PROTEIN
FUNCTION**

SLOW
(mins to hrs)

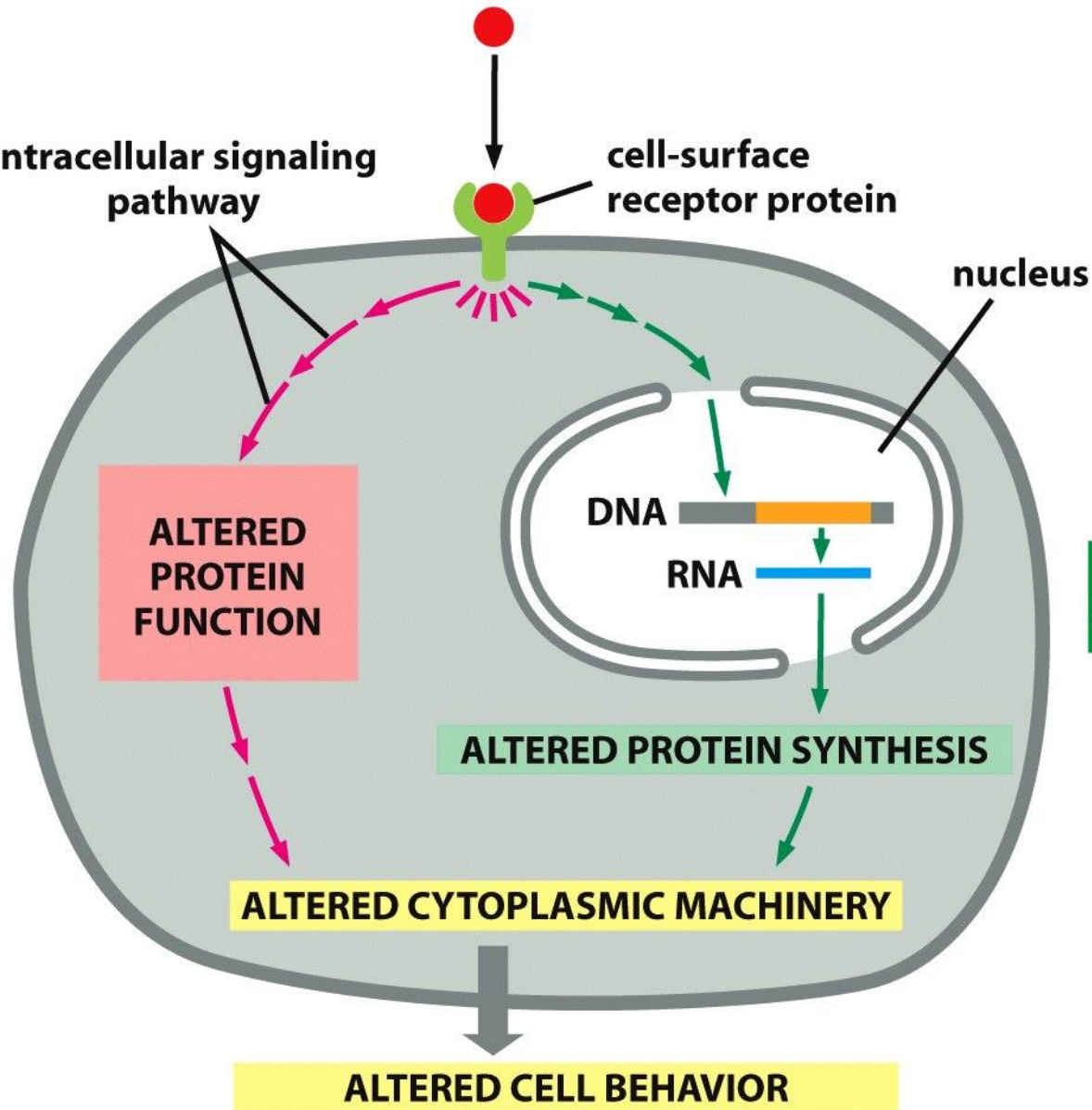
DNA

RNA

ALTERED PROTEIN SYNTHESIS

ALTERED CYTOPLASMIC MACHINERY

ALTERED CELL BEHAVIOR



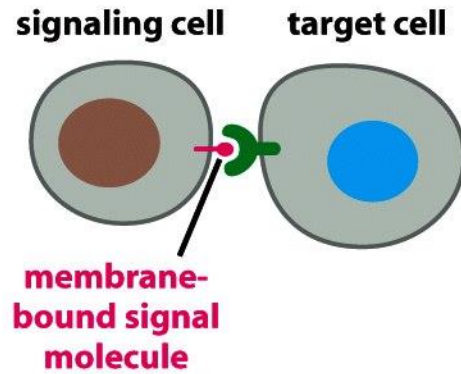
Čtyři typy signalizace

- **neuronová (nervová) signalizace:** signály jsou předávány na velké vzdálenosti sítí vzájemně propojených neuronů prostřednictvím **elektrických impulsů**. Jakmile dospěje impuls na konec axonu je elektrický signál transformován na extracelulární chemickou formu v podobě vyloučení **nervového mediátoru (neurotransmiteru)** do synaptické štěrbiny. Jsou to např. **acetylcholin, adrenalin, dopamin**
- **endokrinní (hormonální) signalizace:** vyslání signálu pro celé tělo (na velké vzdálenosti) tak, že signální molekuly (**hormony**) se uvolní do **krve** živočichů nebo do **mízy** rostlin, prostřednictvím které jsou následně transportovány k cílovým buňkám. Hormony jsou u živočichů produkovány v **endokrinních buňkách**

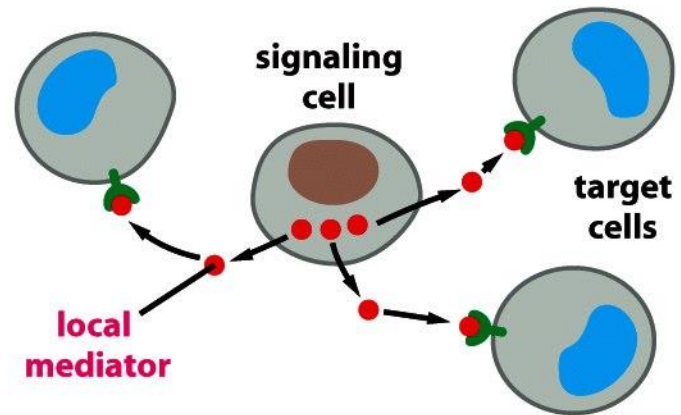
- **parakrinní signalizace:** lokální difuze signálních molekul extracelulárním médiem (na krátké vzdálenosti), signály zůstávají v sousedství buněk, které je vylučují a fungují jako **lokální mediátory**. Mezi lokální mediátory patří např. **růstové faktory**, nebo signální molekuly regulující zánět v místě infekce (**prostaglandiny**)

- **kontaktní (dotyková) signalizace:** působí na nejkratší vzdálenosti a nevyžaduje uvolnění signální molekuly do prostředí. Místo toho dochází k přímému **kontaktu mezi sousedními buňkami**, a to tak, že signální molekula ukotvena v plazmatické membráně signalizující buňky se váže k receptoru zanořenému v plazmatické membráně cílové buňky (důležitá role v embryonálním vývinu)

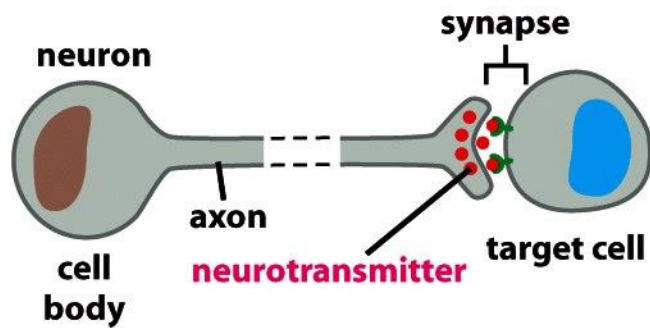
(A) CONTACT-DEPENDENT



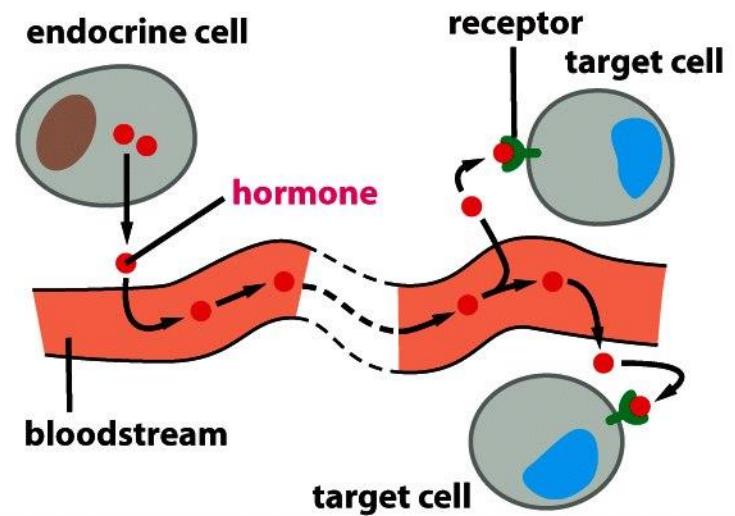
(B) PARACRINE



(C) SYNAPTIC



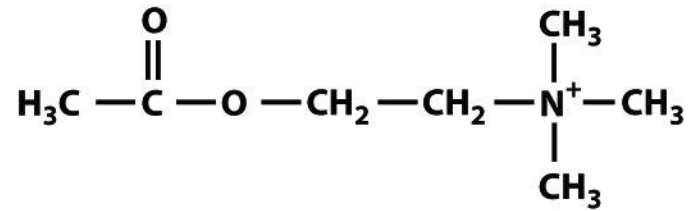
(D) ENDOCRINE



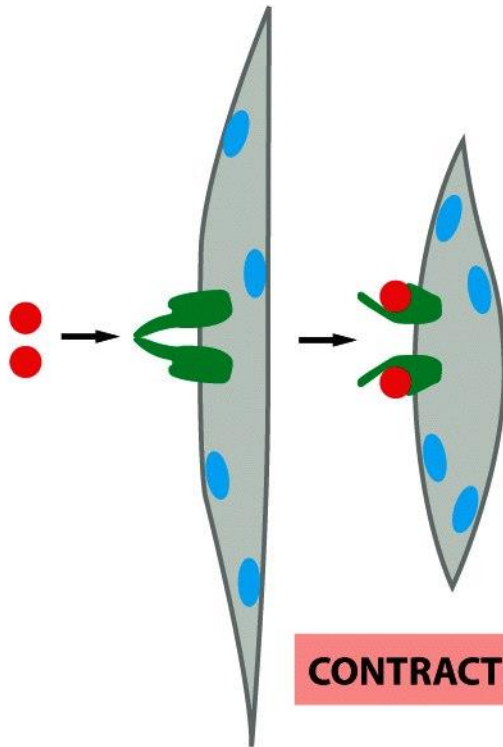
Buňky odpovídají jen na některé signály

- typická buňka v mnohobuněčném organismu je vystavena velkému množství signálních molekul v okolí. Většině ale „nevěnuje pozornost“, neboť je zařízena tak, aby **reagovala selektivně, tzn. pouze na specifické (pro ni určené) signály**. To závisí zejména na tom, zda má ve své plazmatické membráně receptory pro daný signál, nebo ne
- i malé množství přijímaných signálů umožňuje ale velmi složitou regulaci chování buňky
- **tentýž signál** může mít navíc v různých buňkách **různé následky**. Např. na acetylcholin reagují buňky srdečního svalu snížením frekvence stahů, kdežto buňky slinné žlázy vylučováním složek slin

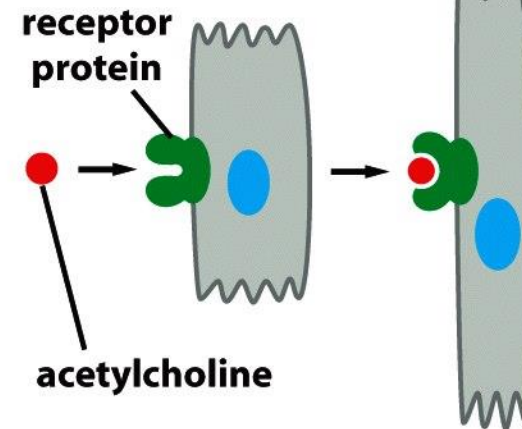
(A) acetylcholine



(C) skeletal muscle cell

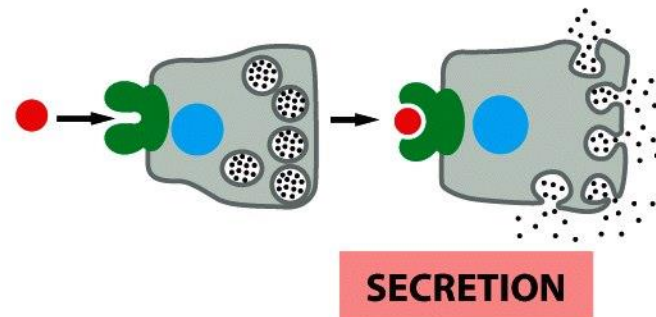


(B) heart muscle cell



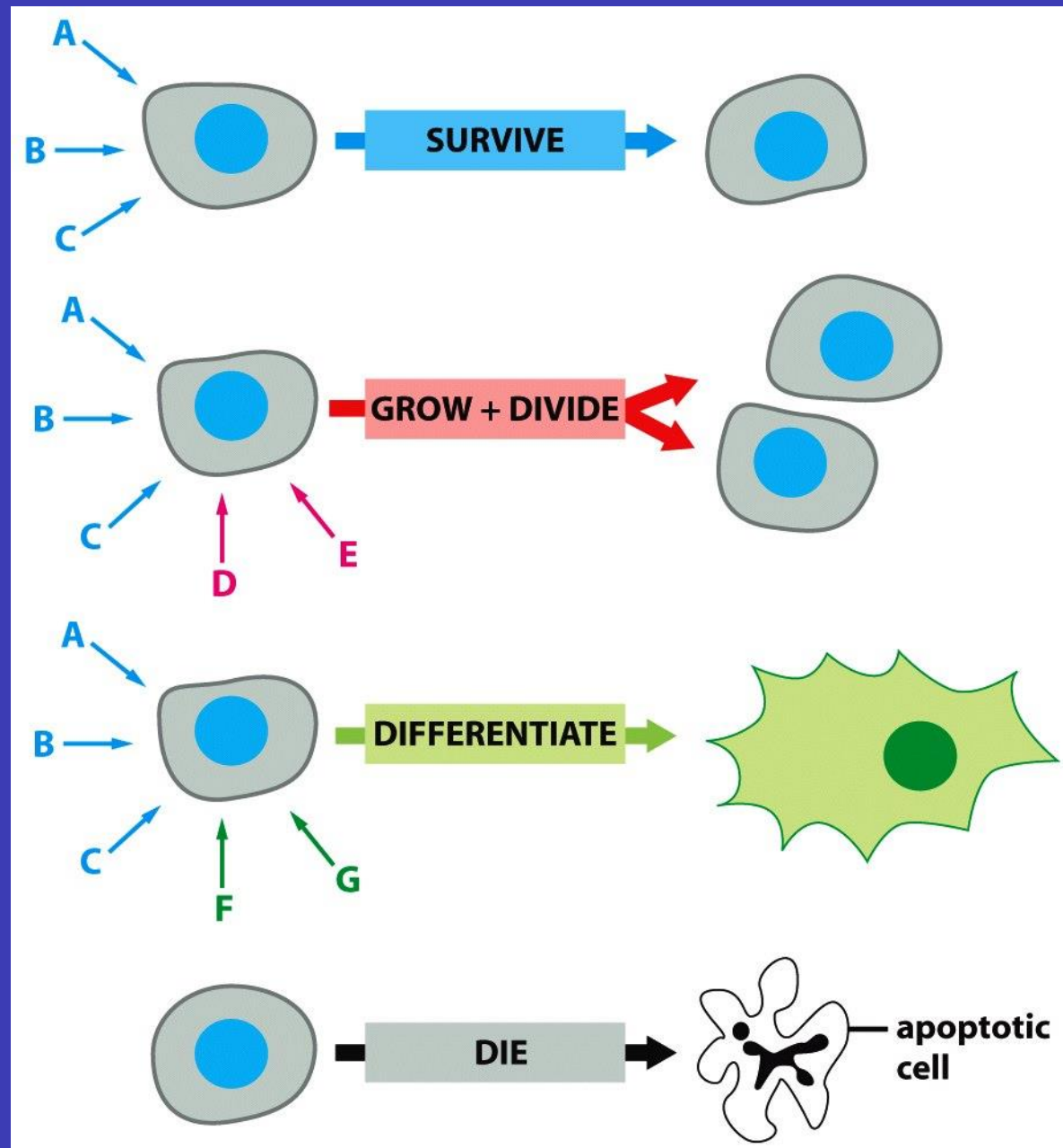
DECREASED RATE AND
FORCE OF CONTRACTION

(D) salivary gland cell



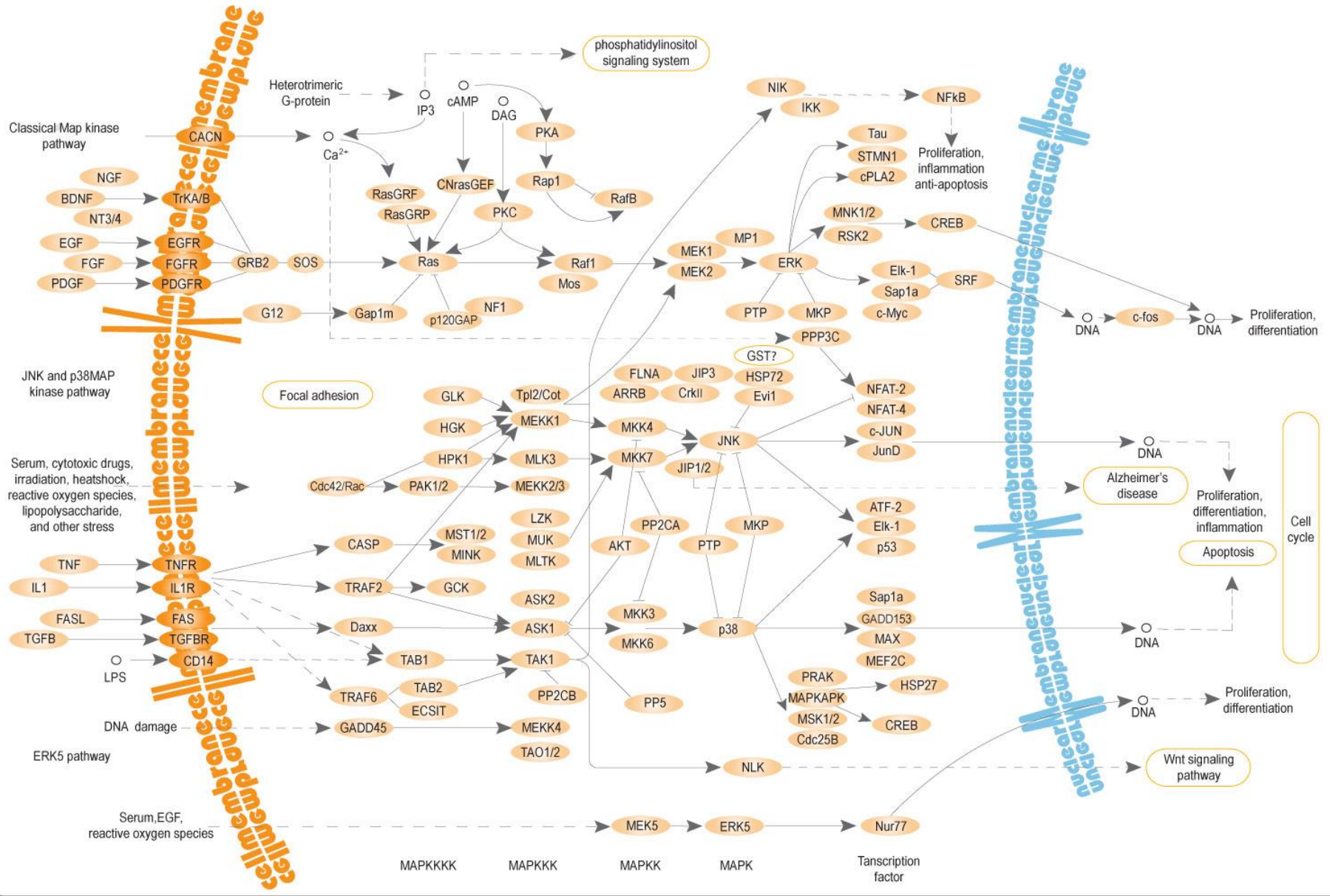
SECRETION

- signály mohou působit na buňku **současně a různá kombinace signálů** může vyvolat **různé reakce**



Signální kaskády

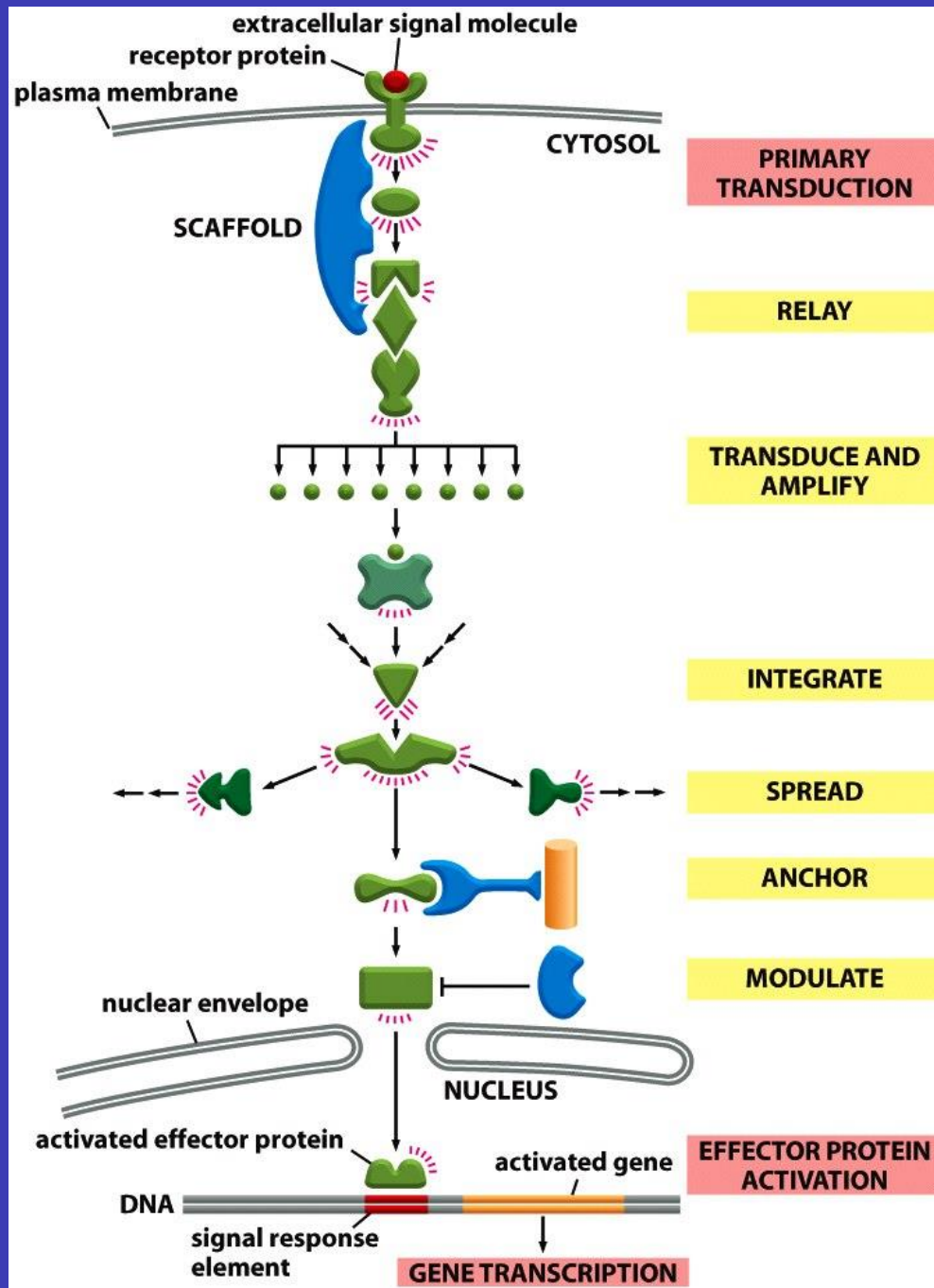
- informace zvnějšku zachycená na povrchu buňky pomocí receptoru se přenáší dovnitř buňky, kde je obvykle následně předávána **od jednoho souboru intracelulárních signálních molekul k druhému** – konečným výsledkem bývá zpravidla exprese genů, aktivace enzymů nebo aktivování cytoskeletu
- štafetové řetězce přenosu signálu uvnitř buňky se nazývají **signální kaskády** a mají několik základních funkcí (je třeba si představit tento děj v reálné buňce, kde signál putuje odněkud někam, putuje nějakým způsobem a může být různě pozměňován). Příkladem signálních kaskád jsou **MAP kinázové kaskády** (MAPK = mitogenem-aktivované protein kinázy)



Funkce signálních kaskád

- zabezpečují **fyzický přenos signálu** od místa, kde byl přijat (**receptor**), k místu jeho určení (**efektor**)
- v signálních kaskádách signál probíhá ve formě molekul a chemických reakcí. Jedna část kaskády tedy signál **transformuje** do molekulární podoby, která může aktivovat další části kaskády
- ve většině případů signální kaskády přijatý signál také zesilují (**amplifikace signálu**), několik extracelulárních signálních molekul tak stačí k vyvolání rozsáhlé odpovědi
- signál se může v různých bodech signální kaskády **rozdělit** a ovlivnit tak více dějů v buňce naráz (vznikají komplexní odpovědi buňky)

- podle podmínek, které uvnitř i vně buňky převládají, může být signál během signální kaskády v souvislosti s jinými faktory (signály) různě pozměňován (**modulace signálu**)



Extra/intracelulární receptory

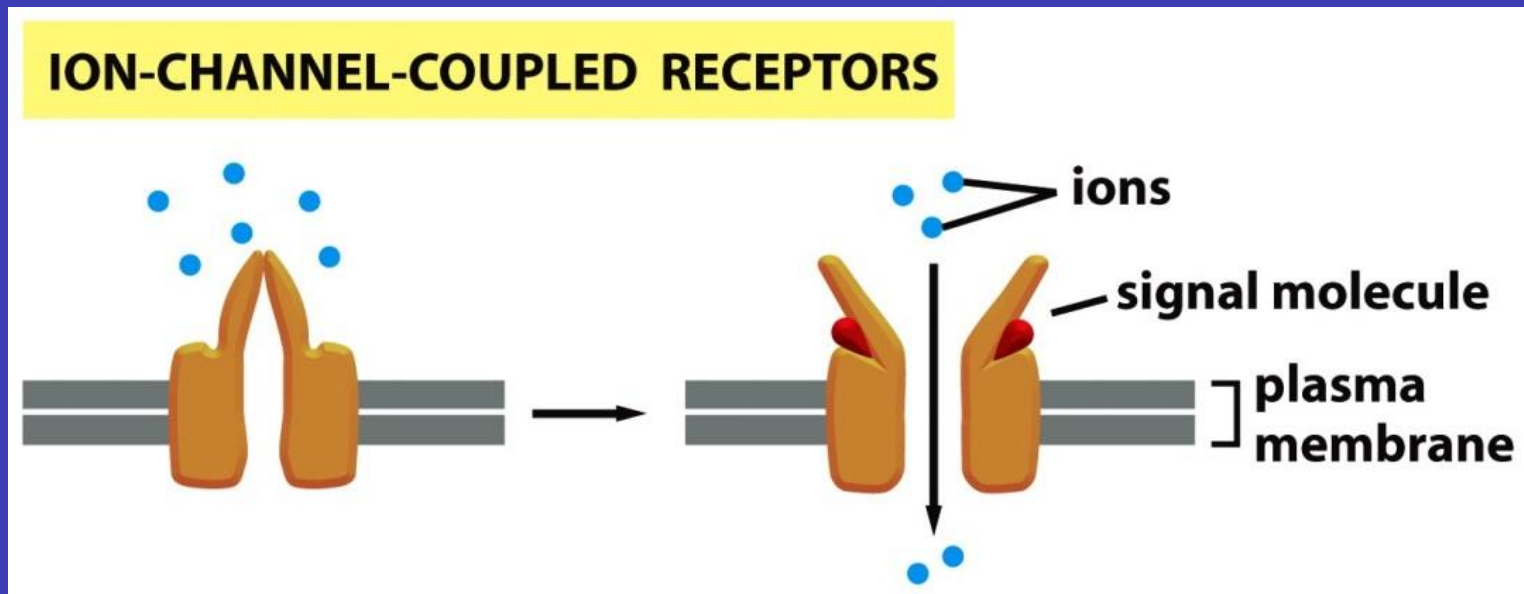
- pro většinu signálních molekul platí, že se do buňky nemohou dostat volnou difúzí a jejich receptory tedy leží vně buňky – **extracelulární receptory**
- existují však takové signální molekuly, které snadno projdou buněčnou membránou a mají své receptory uvnitř buňky – **intracelulární receptory**
- mezi nejznámější signální molekuly s intracelulárními receptory patří **steroidní hormony (kortisol, estradiol, testosteron) a thyroïdní hormony (thyroxin)**
- významným příkladem jiné molekuly (nehormonální povahy) s intracelulárním receptorem je **oxid dusnatý**, který způsobuje roztahování cév

- na základě vnitrobuněčného umístění rozlišujeme intracelulární receptory na **cytosolické**, jsou lokalizovány v cytosole a **jaderné** neboli **nukleární**, které jsou umístěny v jádře

Tři hlavní třídy povrchových receptorů

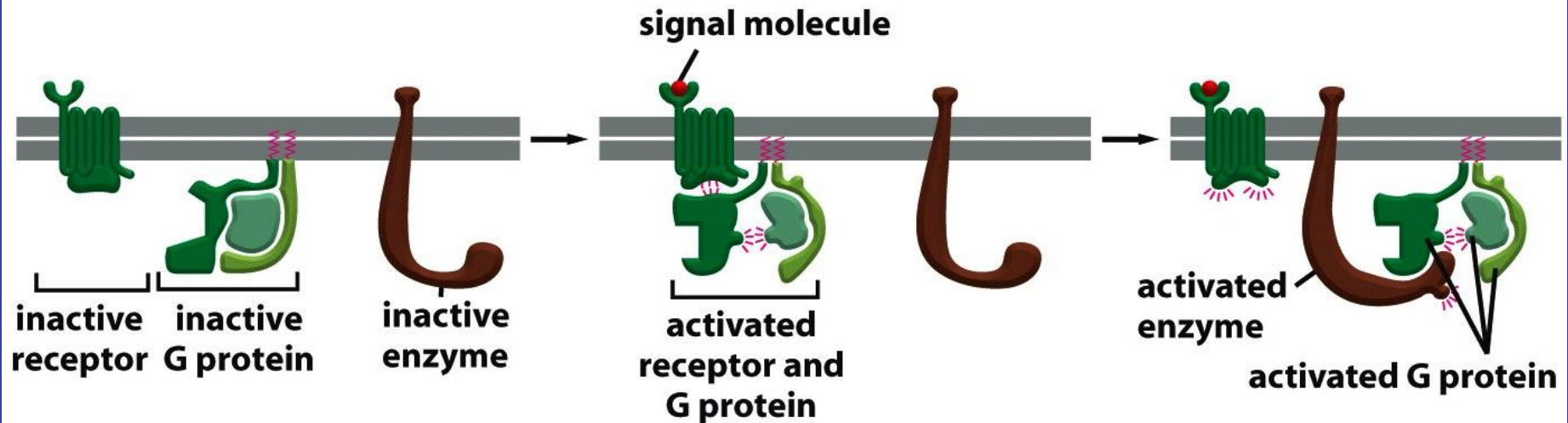
- většina povrchových receptorů spadá do jedné ze tří hlavních skupin:

- **receptory spojené s iontovými kanály** – převádějí chemické signály na elektrické tím, že otvírají a zavírají iontové kanály, čímž mění membránový potenciál



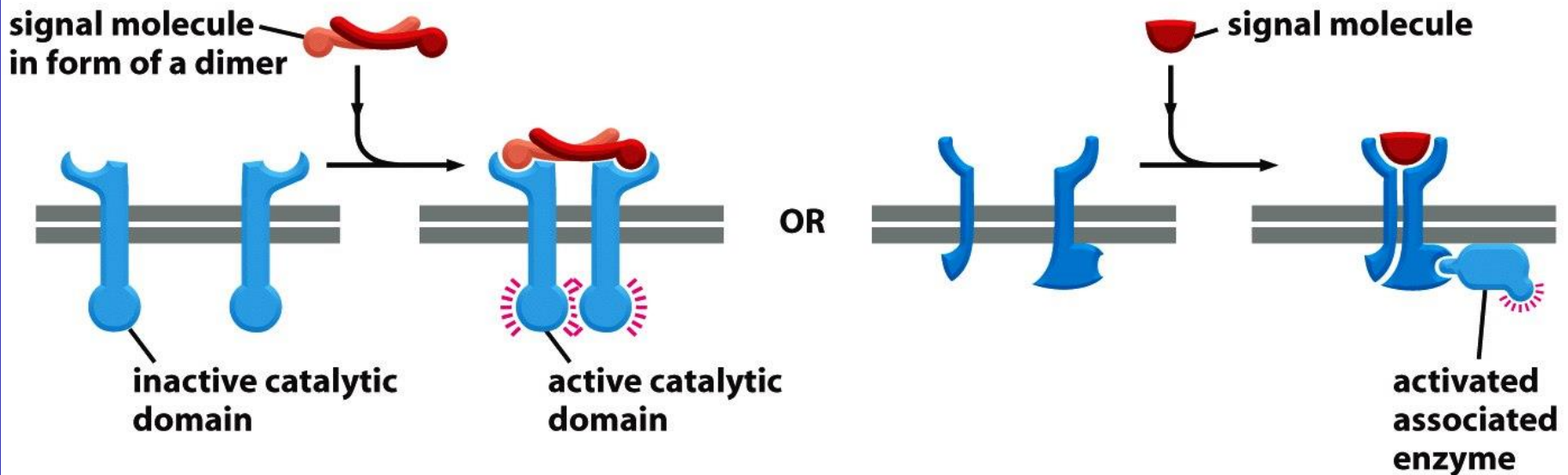
- **receptory spojené s G-proteiny** – proteiny sedmkrát prostupující plazmatickou membránu, po navázání signální molekuly dochází k aktivaci G-proteinu a k spuštění signální kaskády. Patří sem např. receptory pro **adenylátcyklázu** nebo **fosfolipázu C**

G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS



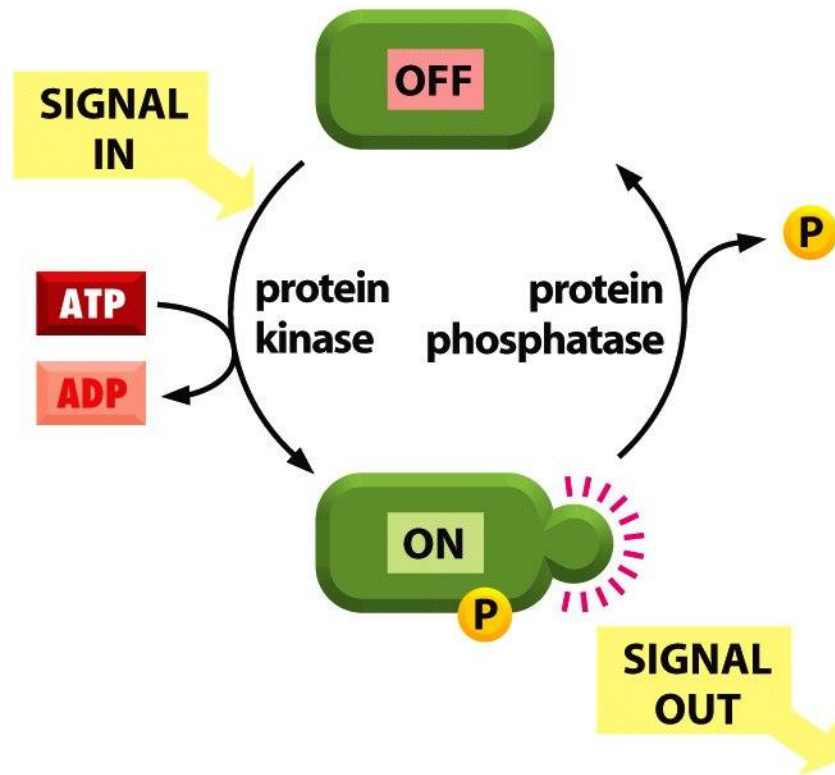
- **receptory spojené s enzymy** – mají transmembránové podjednotky, po navázání extracelulárního signálu dojde k aktivaci enzymu na druhém konci receptoru, na opačné straně membrány. Patří sem např. receptorové **tyrosinkinázy**, které po přijetí signálu fosforylují molekulu tyrosinu v buňce

ENZYME-COUPLED RECEPTORS

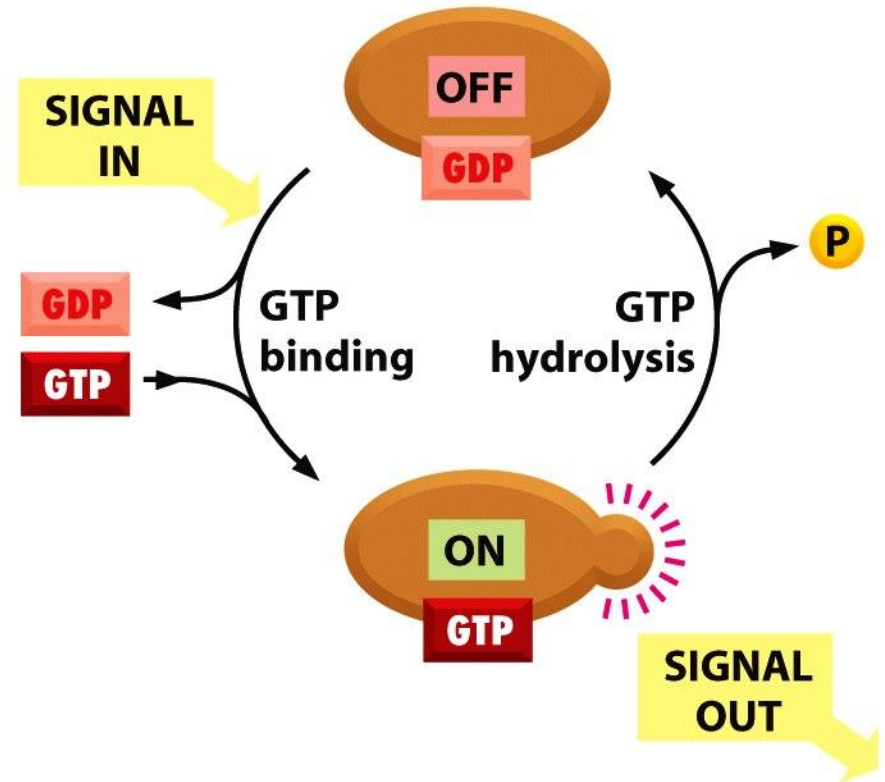


Molekulové přepínače

- většina proteinů ze signálních kaskád se chová jako molekulové přepínače: **přijetí signálu** (např. fosforylace) **je zapne** a **přenos signálu** dále (např. v důsledku toho, že takto fosforylovaná molekula fosforyluje jinou molekulu) **je vypne**
- **vypnutí bývá stejně důležité jako zapnutí** a nedojde-li k němu v pravý čas, důsledky mohou být pro buňku či organismus fatální
- mnohé z přepínačových proteinů řízených fosforylací jsou samy **proteinkinázami** a jsou často uspořádány do **fosforylační kaskády**, v nichž se jednotlivé molekuly kaskády navzájem fosforylují (např. **MAP kinázové kaskády**)



(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION



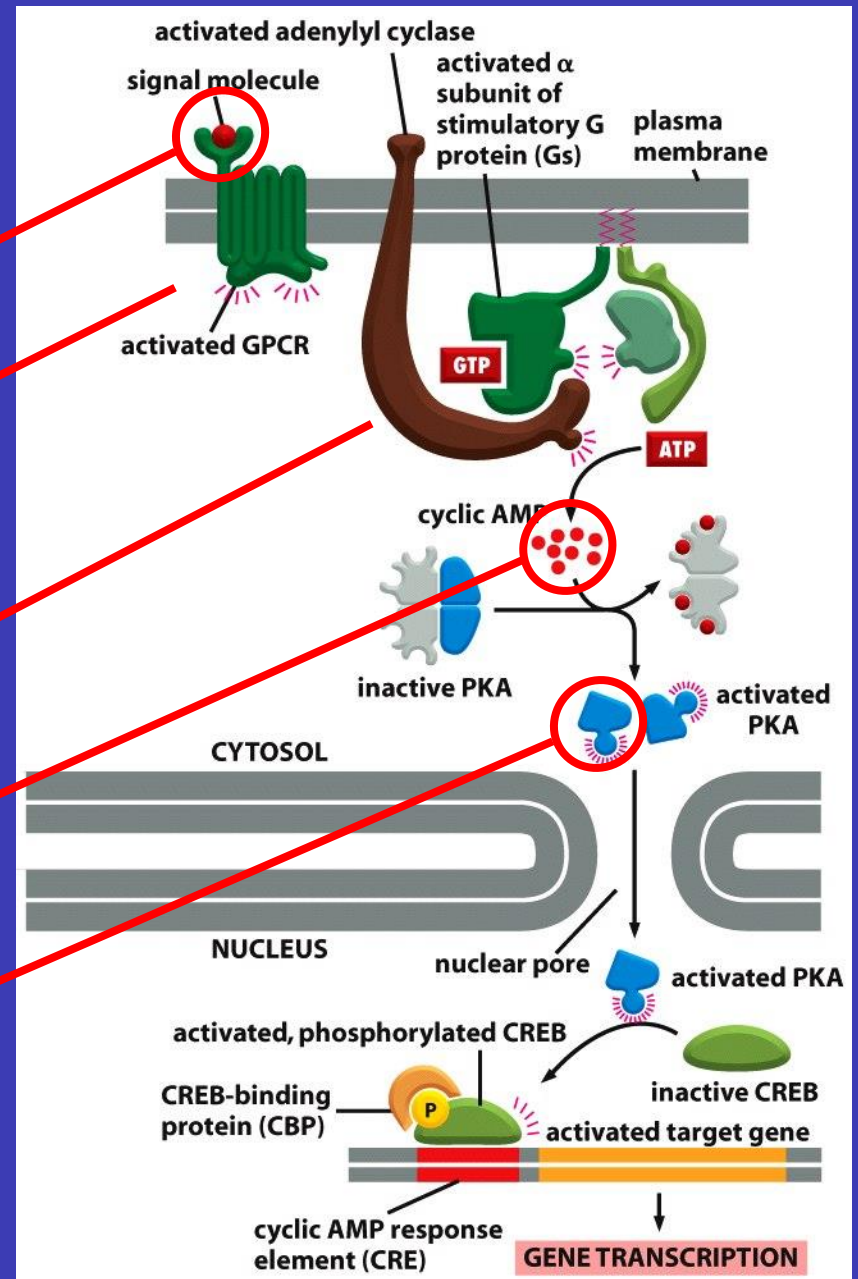
(B) SIGNALING BY GTP-BINDING

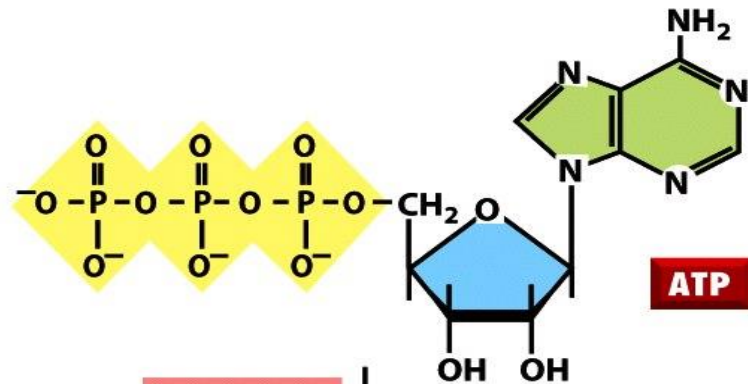
První a druhý posel

- jako **první posel** se označuje látka (**např. hormon**), která přináší signál zvnějšku a váže se na receptor
- naopak **druhý posel** je látka, která v důsledku vazby prvního posla na receptor přenáší signál dále, a to tak, že **allostericky aktivuje nebo inhibuje proteiny uvnitř** buňky. Příkladem druhého posla jsou např. **vápenaté ionty (Ca^{2+})**, **cyklický adenosin monofosfát (cAMP)**, **inositol-1,4,5-trifosfát (IP3)**, **1,2-diacylglycerol (DAG)**
- příkladem signální kaskády může být: hormon se naváže na G-proteinový receptor – aktivuje se G-protein – ten aktivuje adenylátcyklázu – ta produkuje cAMP – aktivuje proteinkinázu A – ta aktivuje v jádře daný transkripční faktor – a ten spouští expresi konkrétních genů

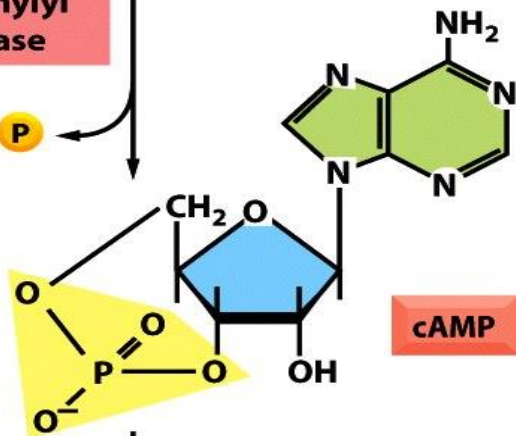
Adenylátcyklázový systém

první posel
receptor spojený
s G proteinem
adenylátcykláza
druhý posel (cAMP)
aktivovaná
proteinkináza A

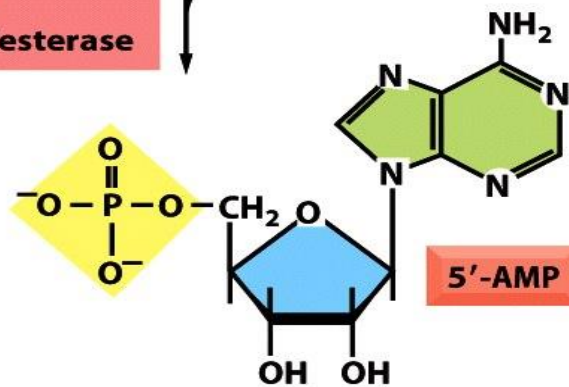




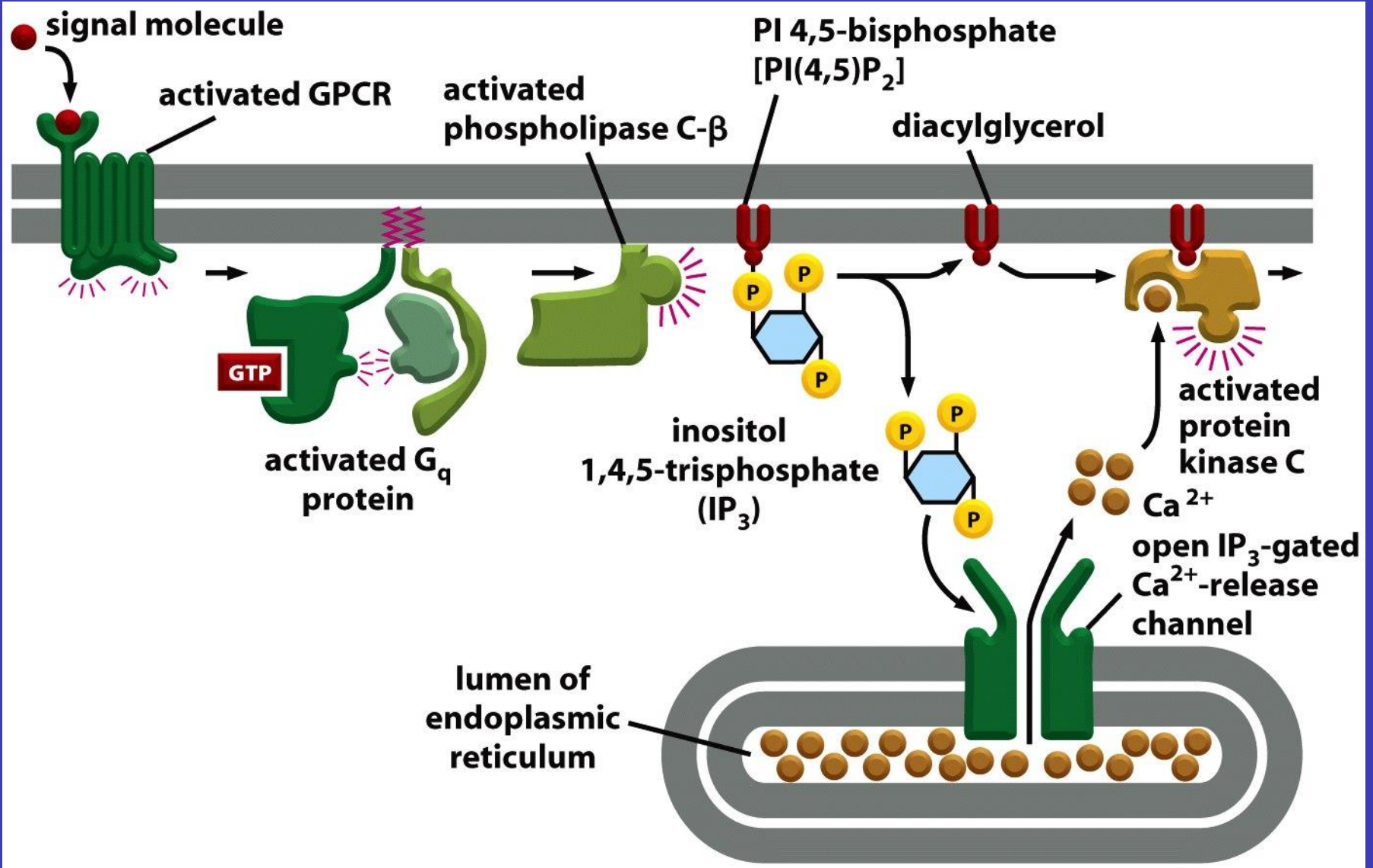
adenylyl
cyclase



cyclic AMP
phosphodiesterase



Fosfatidylinositol fosfátový systém

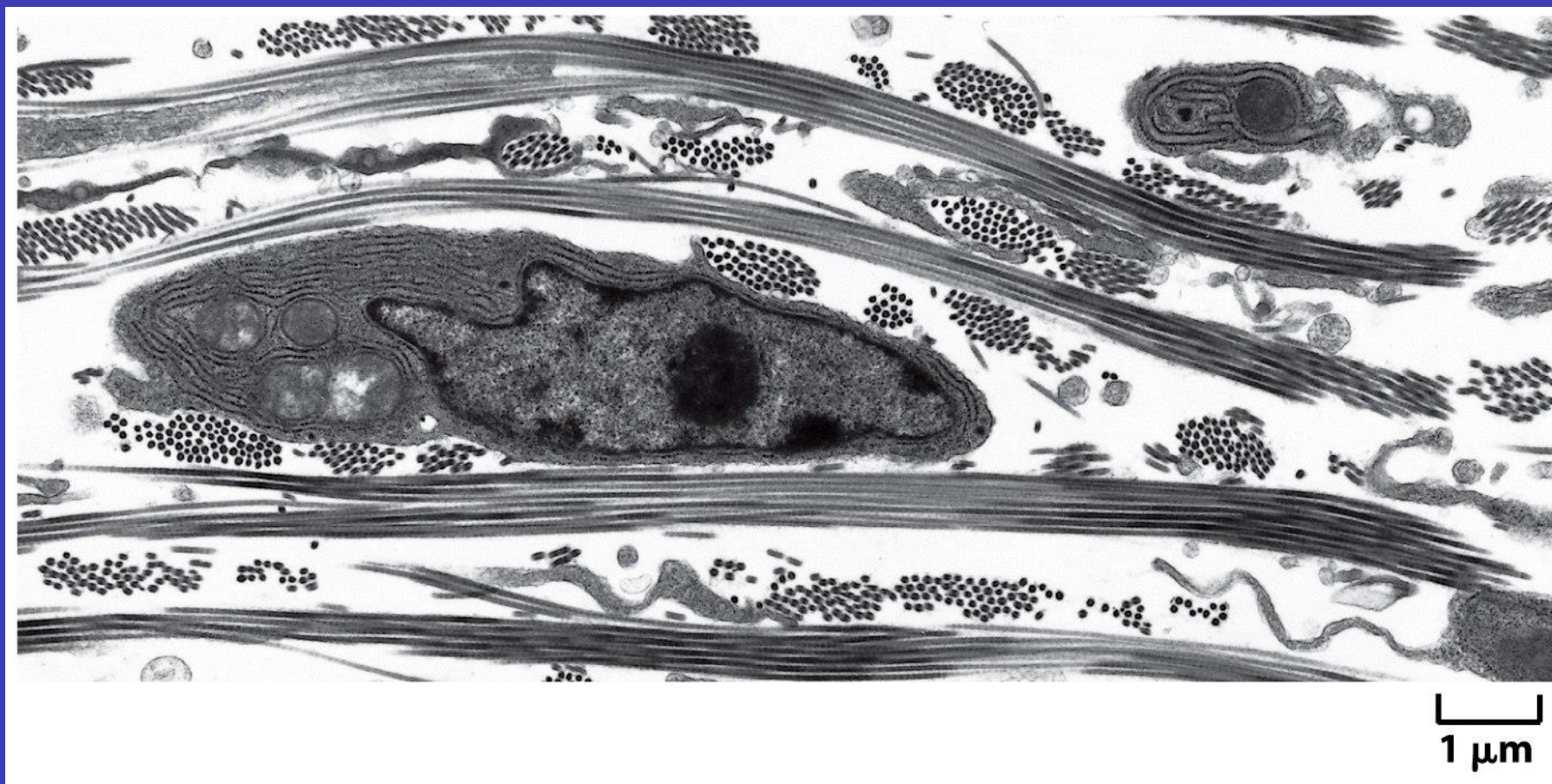


Tkáně

- většina buněk mnohobuněčných organismů je uspořádána do spolupracujících uskupení, nazývajících se **tkáně** (živočichové) nebo **pletiva** (rostliny)
- tkáně ovšem nejsou tvořeny jenom buňkami, nýbrž i **extracelulární matrix**, kterou buňky tvoří vylučováním a jež je zodpovědná za pevnost podpůrných tkání
- tkáně obsahují nervová zakončení, cévy atd., čili vytvářejí **komplexní struktury**, které se neustále mění, odumírají a obnovují se
- pevnost rostlinných pletiv je dána buněčnými stěnami a vnitřní komplexnost pletiv je menší ve srovnání s tkáněmi – my naši pozornost upřeme ke tkáním

Typy tkání

- rozlišujeme čtyři hlavní typy živočišných tkání: **pojivovou tkáň, epitely, nervovou a svalovou** tkáň
- pro pojivové tkáně (šlachy, škára kůže, rosol uvnitř oka, kosti, chrupavky, krev) je typické, že obsahují velké množství extracelulární matrix, v níž jsou umístěné buňky - pevnost je přitom zajištěna nikoli celulózou jako u rostlin, ale fibrilárním proteinem **kolagenem**, naopak „řídkou“ složkou pojivových tkání jsou tzv. **glukosaminoglykany**
- nervovou a svalovou tkáň se blíže zabývat nebudeme, zmíníme se blíže jen o epitelech



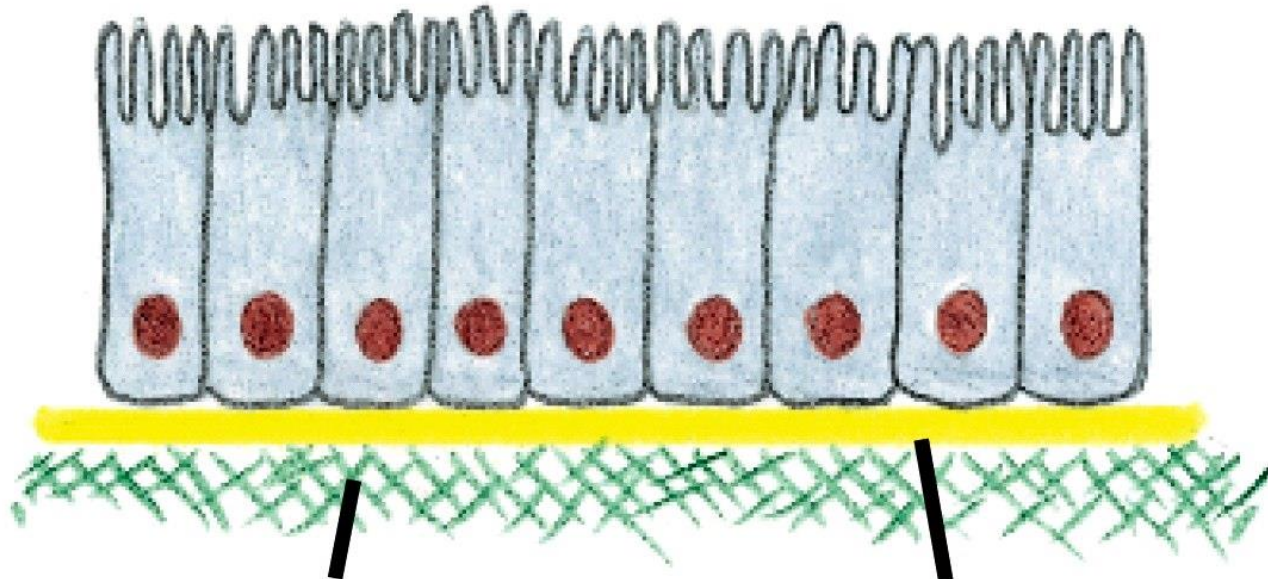
Fibroblast v kolagenu

Epitely a mezibuněčné spoje

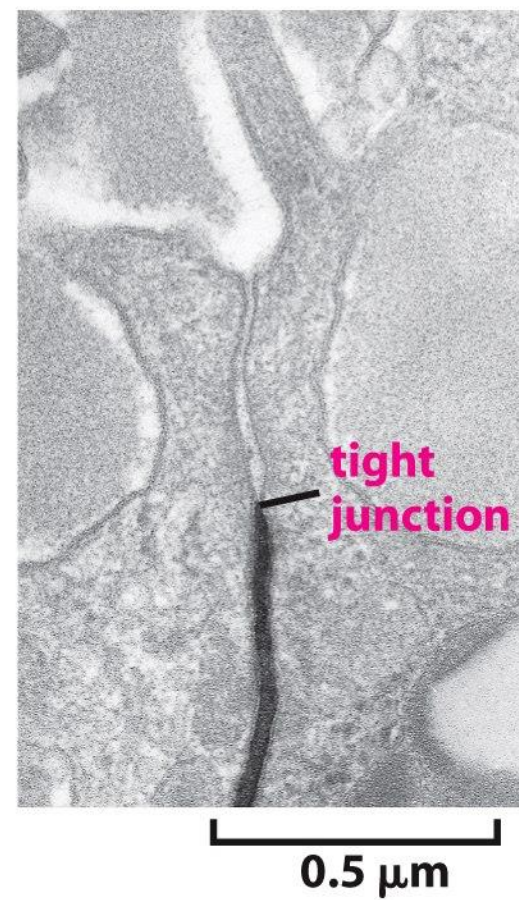
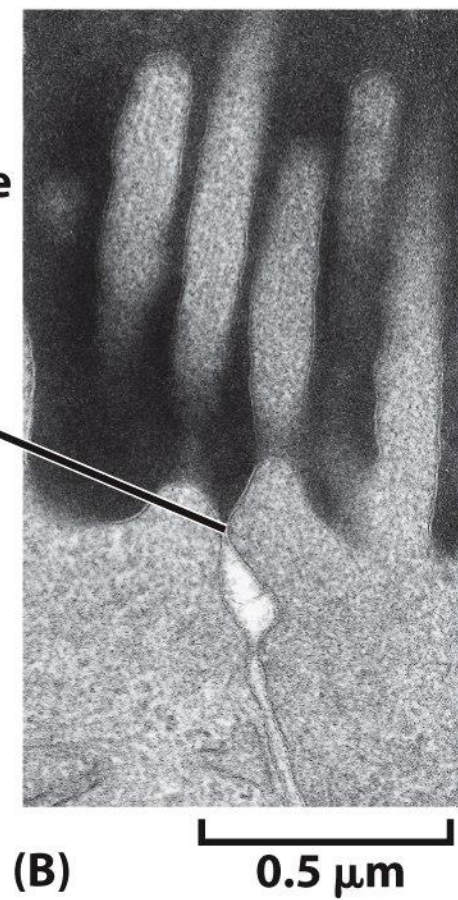
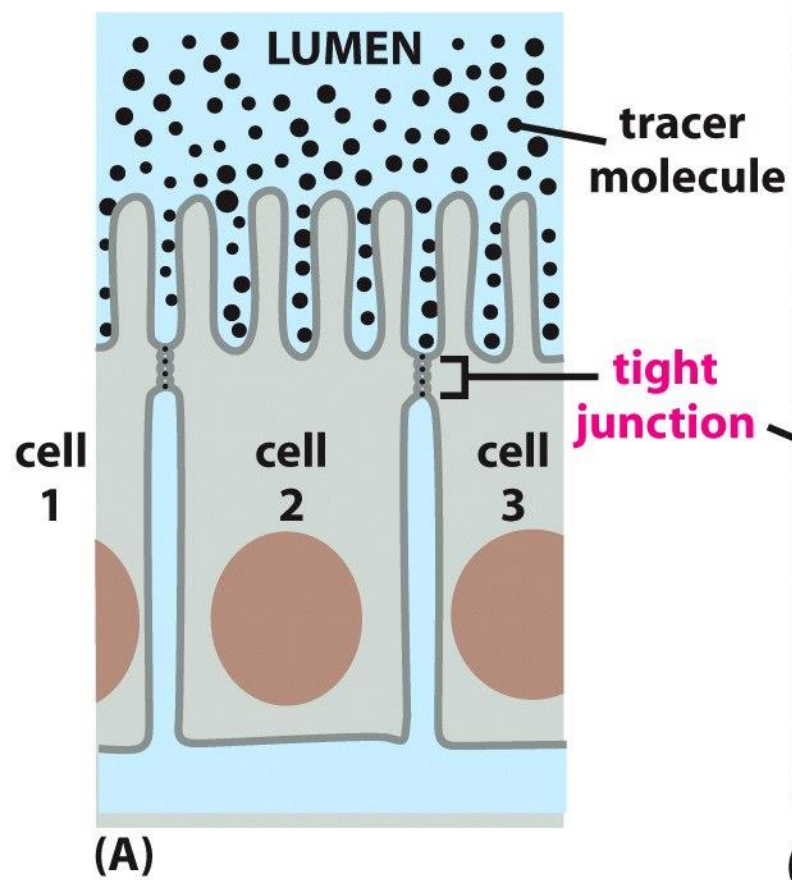
- v epitelech jsou buňky spojeny spolu buněčnou membránou tak, že vytvářejí **mnohobuněčné vrstvy** (někdy se epitel skládá z více vrstev, např. kůže, jindy z jedné, např. výstelka střeva)
- epitel má dvě strany: **apikální** (povrch je volný a je vystavený vnějšímu okolí tkáně) a **bazální** (přiléhá k povrchu jiné tkáně, obvykle pojivové). Pod bazálním povrchem epitelu leží tuhá vrstva extracelulární matrix, nazývaná **bazální lamina**, která dává epitelu oporu
- základní funkcí epitelu je oddělovat bazální a apikální stranu a umožňovat mezi nimi kontrolovanou výměnu různých látek (např. vstřebávání složek potravy ve střevě)

EPITHELIUM

**LUMEN OR
EXTERNAL SURFACE**



connective tissue basal lamina

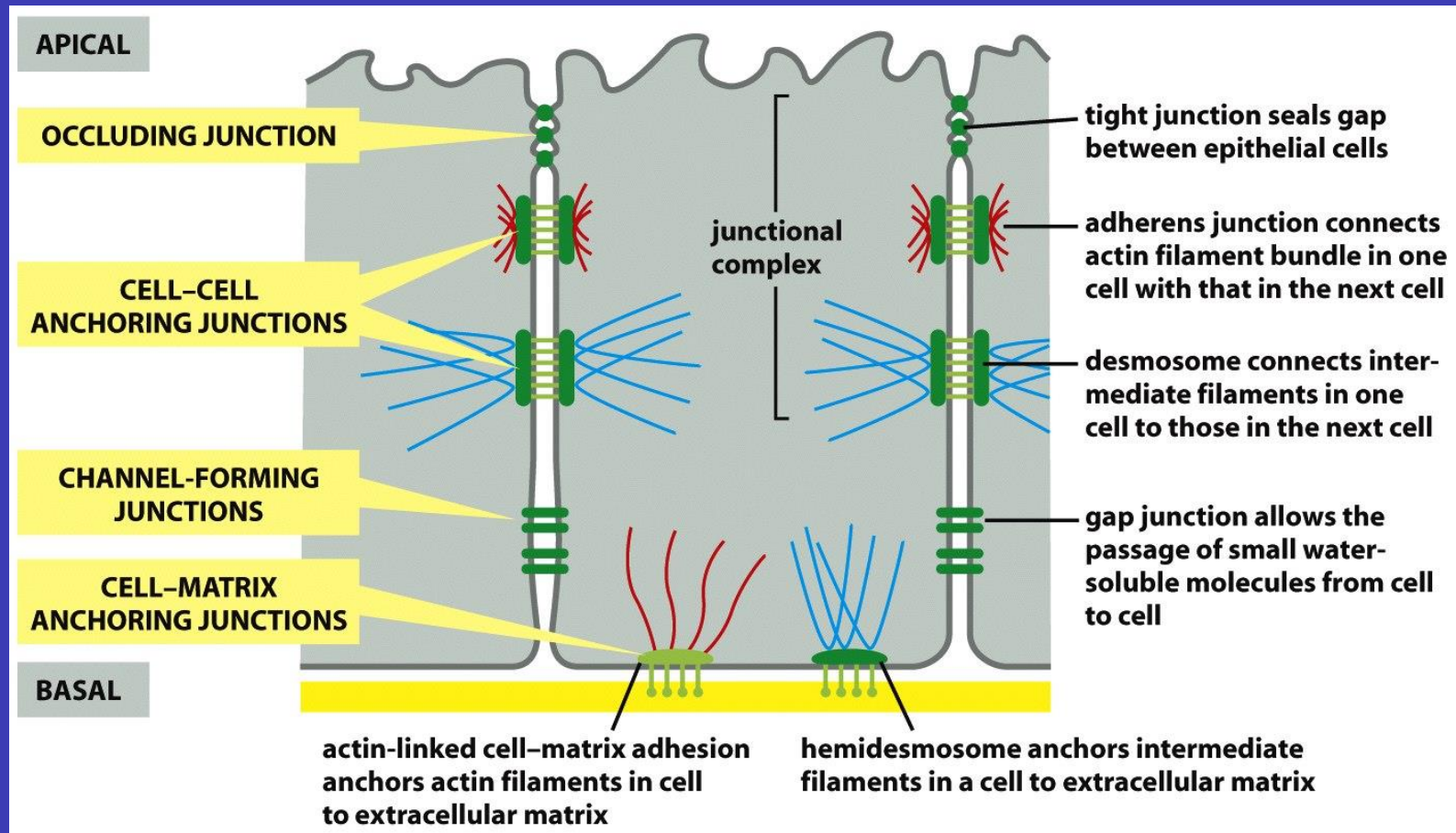


Mezibuněčné spoje

- zabezpečují pevné mechanické přichycení buněk, zabraňují prostupu molekul přes epitel mezerami mezi buňkami a podílejí se na specifickém typu vzájemné komunikace mezi buňkami
- hlavními typy mezibuněčných spojů jsou:
 - 1. těsný spoj** (zonula occludens, tight junction), zabraňují přechodu kapalin mezi sousedícími buňkami epitelu
 - 2. adhezní spoj** (zonula adherens), spojují svazek aktinových vláken jedné buňky s podobným svazkem sousedící buňky
 - 3. desmozom**, bodový spoj, který ukotvuje pevná intermediární vlákna dvou sousedících buněk

4. mezerový spoj (gap junction), mezibuněčný spoj, který dovoluje rychlý průnik rozpustných malých molekul a iontů

5. hemidesmozom, zakotvuje intermediární filamenta k bazální lamině



Obnova tkání

- buňky většiny tkání průběžně odumírají a jsou zase nahrazovány jinými. Organizace tkáně však musí zůstat zachována, co je umožňováno díky **buněčné komunikaci, selektivní mezibuněčné adhezi** a „**buněčné paměti**“
- některé buňky (např. **červené krvinky**) jsou **terminálně diferencované**, tzn. nemohou se dál dělit. Na zachování jejich počtu proto musí vznikat z buněk, které nejsou plně diferencovány a mohou se neomezeně dělit. Tyto buňky nazýváme tzv. **kmenové buňky**
- **z jedné kmenové buňky** může vzniknout **více buněčných typů** (např. lymfocyt, červená krvinka, neutrofil, buňky tvořící krevní destičky atd.)

Vývin organismu

- při vývoji dospělého organismu z vajíčka hraje klíčovou roli právě buněčná signalizace a vytváření tkání
- buňky v procesu **formování tělního plánu** zapínají odlišné sady genů podle své polohy a historie, tzn. že buňky si „pamatují“, jakým konkrétním signálům byly vystaveny a jejich geny zůstávají zapnuty i po odeznění signálu – a to tak, aby **daná buňka byla celou dobu buňkou té či oné tkáně**
- díky „buněčné paměti“ stačí k vývoji od oplodněného vajíčka k dospělému jedinci jen několik základních signálních mechanismů

Protilátky a imunita

- jednou z důležitých vlastností organismu je **imunita**, která brání organismus proti onemocněním, infekcím, ale např. i proti rakovině. Imunita se ovšem může vymknout kontrole a vzniká **autoimunitní onemocnění** (např. diabetes 1. typu)
- zde se z celé složité imunitní odpovědi organismu budeme zabývat pouze **protilátkami**, jež se vysoce specificky vážou, a tak rozpoznávají, určité molekuly, zvané **antigeny**. Touto vazbou protilátky buď antigen přímo zneškodní nebo jej určí k likvidaci jinými buňkami
- protilátky jsou v těle vyráběny **B-lymfocyty**. Tyto buňky obsahují protilátky na svém povrchu a jakmile se na ně naváže daný antigen, začínají se B-lymfocyty **dělit** a **produkovat příslušnou protilátku**, kterou sekretují do okolí

