

Signaliziranje med celicami: signalizacijske molekule in receptorji

Lodish 4: 20.1 - 20.4

Teme

- Uvod v zunajcelično signaliziranje
 - Receptorji povezani s Tyr-kinazo
- Z G-proteini povezani receptorji (metabotropni rec.)
 - Receptorji, ionski kanalčki (ionotropni rec.)
 - Receptorji z lastno encimsko aktivnostjo
(npr. receptorske Tyr-kinaze)

Šest stopenj zunajceličnega signaliziranja

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

Tudi evkariontski mikroorganizmi uporabljajo signaliziranje med celicami, običajno v povezavi s parjenjem ali diferenciacijo v spremenjenih pogojih v okolju.

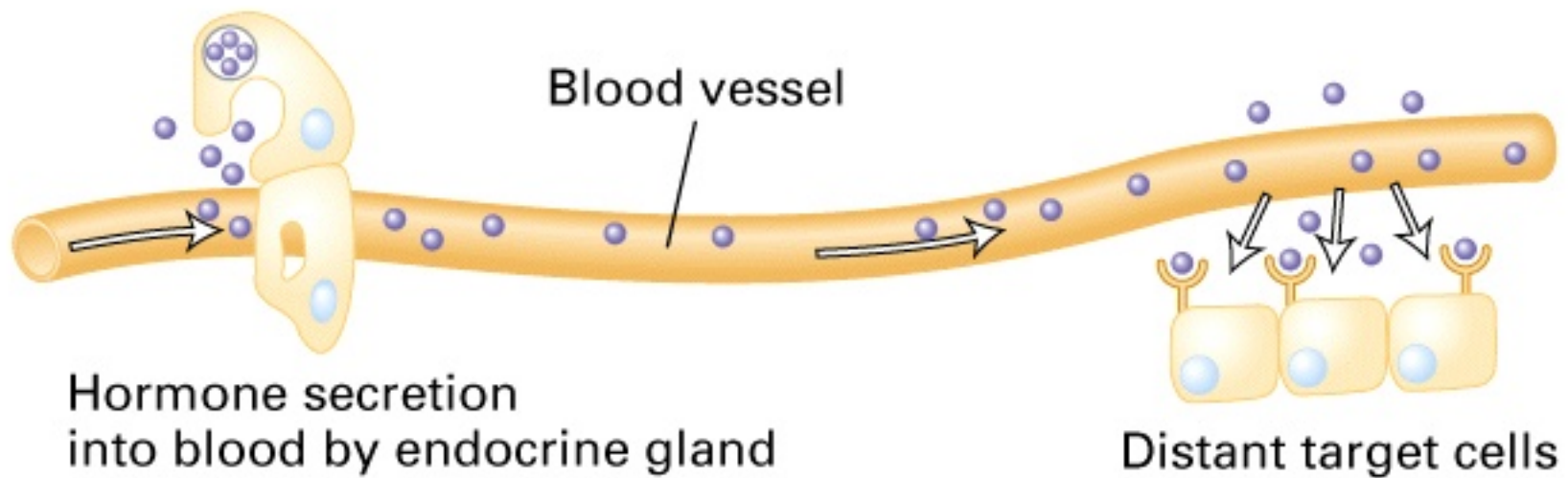
FEROMONI: snovi, ki vplivajo na vedenje ali izražanje proteinov drugih osebkov iste vrste.

Višji organizmi uporabljajo zunajcelično signaliziranje znotraj posameznega organizma (hormoni, nevtotransmiterji, faktorji rasti).

Pri živalih razlikujemo glede na doseg delovanja signalnih molekul 4 tipe zunajceličnega signaliziranja:

- endokrino,
- parakrino,
- avtokrino in
- signaliziranje z neposrednim delovanjem v PM-zasidranih proteinov na sosednje celice.

Endokrino signaliziranje

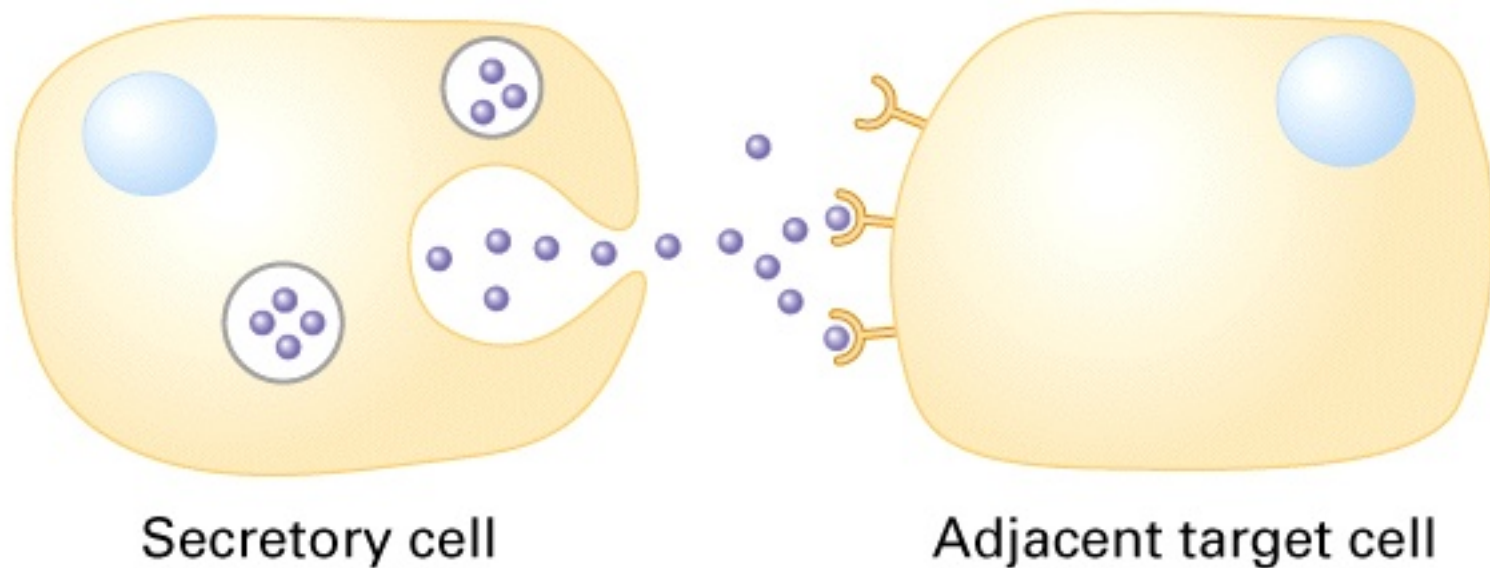


Hormoni: epinefrin, norepinefrin, inzulin, glukagon, trijodotironin, tetrajodotironin, steroidi ...

Key:

- Extracellular signal
- Y Receptor
- Membrane-attached signal

Parakrino signaliziranje

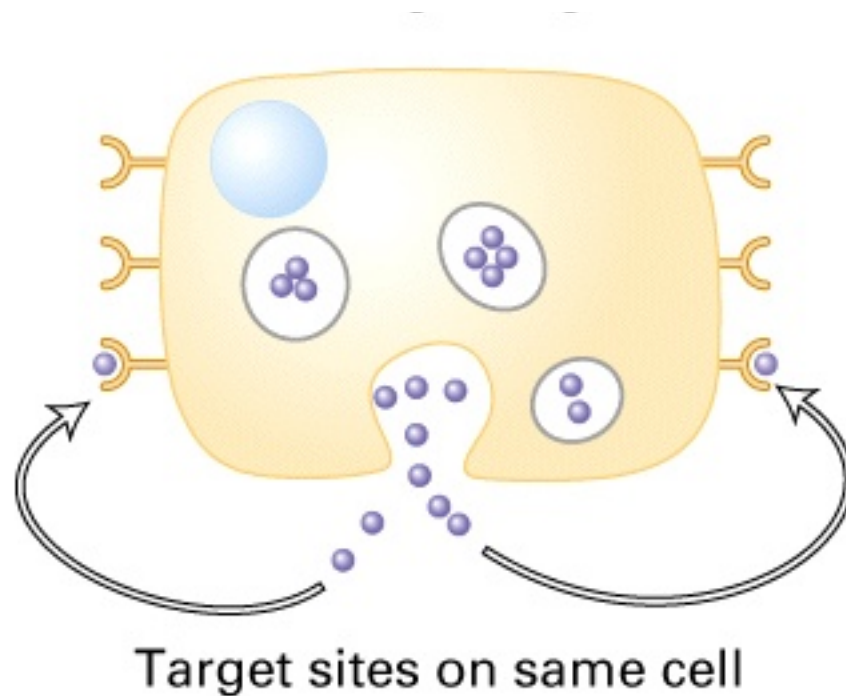


Nevrotransmiterji (acetilholin, glutamat, glicin, serotonin, epinefrin, norepinefrin ...), faktorji rasti (EGF, PDGF ...), citokini (interleukini, interferoni), prostaglandini ...

Key:

- Extracellular signal
- Y Receptor
- Membrane-attached signal

Avtokrino signaliziranje

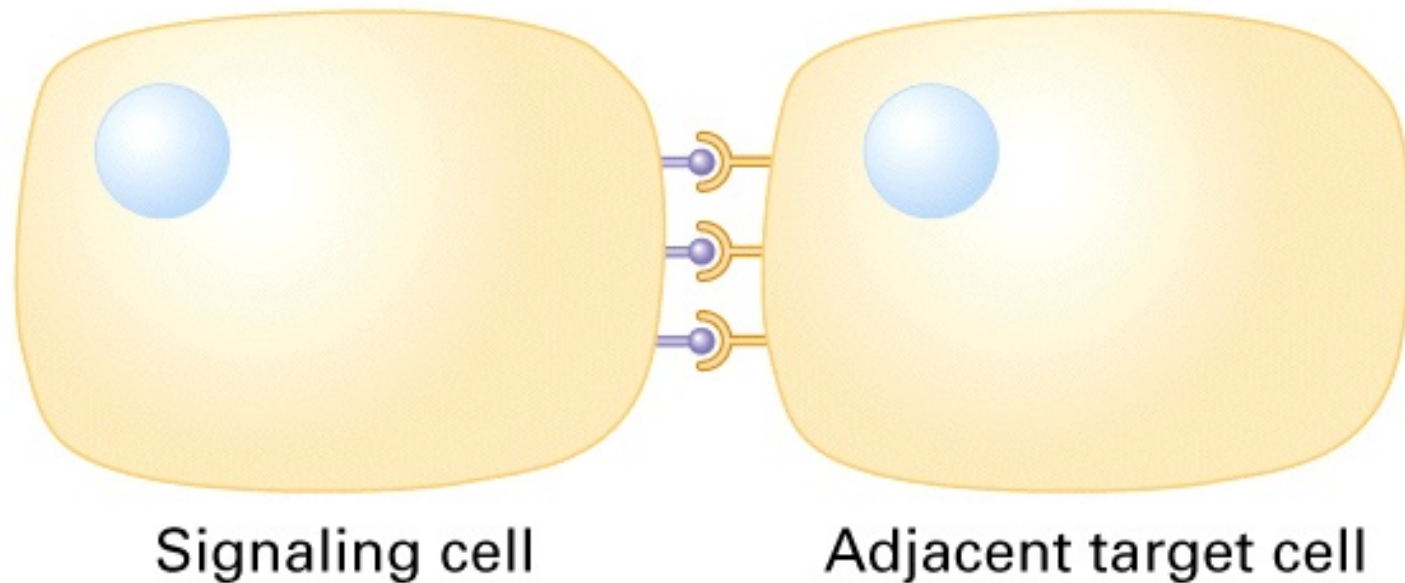


Key:

- Extracellular signal
- Y Receptor
- Membrane-attached signal

**Faktorji rasti (EGF, PDGF ...),
citokini (interleukini, interferoni),
prostaglandini ...**

Signaliziranje z neposrednim delovanjem PM-zasidranih proteinov na sosednje celice.



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

Key:

- Extracellular signal
- Y Receptor
- Membrane-attached signal

Receptorji

- ligandna specifičnost
- efektorska specifičnost

Različni receptorji lahko specifično vežejo isti ligand (npr. ACh), vezava pa sproži različne odzive v tarčnih celicah (npr. vezava ACh na AChR v skeletni mišici izzove kontrakcijo mišice, na AChR v srčni mišici pa upočasni frekvenco krčenja srca).

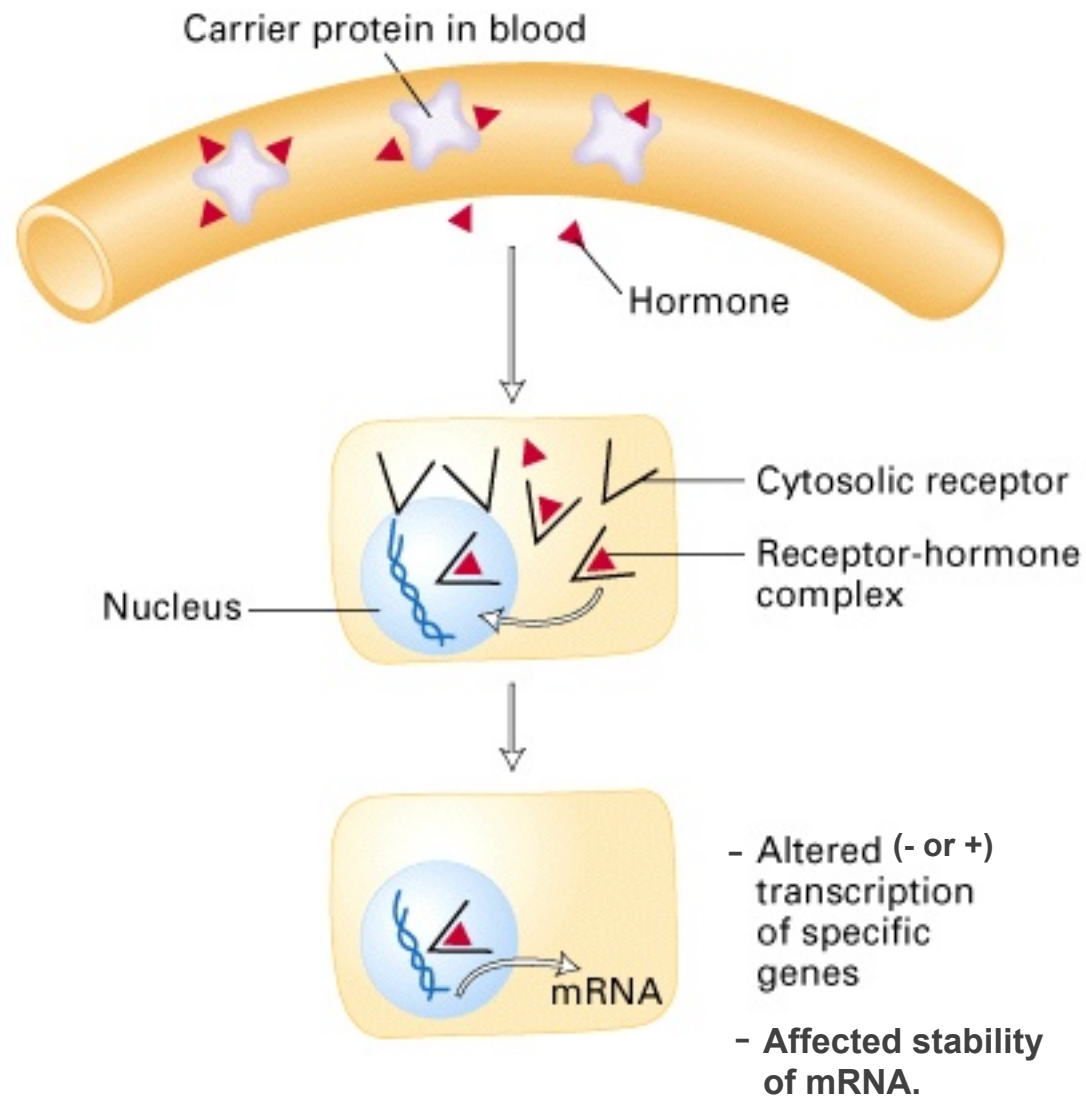
Isti receptor na različnih tarčnih celicah lahko ob vezavi istega liganda sproži različen odziv v tarčni celici (npr. vezava ACh na AChR v srčni mišici upočasni frekvenco krčenja srca, na AChR acinarne celice v pankreasu pa izločanje mešičkov s prebavnimi encimi).

Različni receptorji lahko specifično vežejo različne ligande, vezava pa sproži enak odziv v tarčni celici (npr. bodisi vezava epinefrina ali glukagona na svoja receptorja na jetrni celici povzroči izločanje glukoze v kri) (sekundarni prenašalci: cAMP)

Signalizacijske molekule

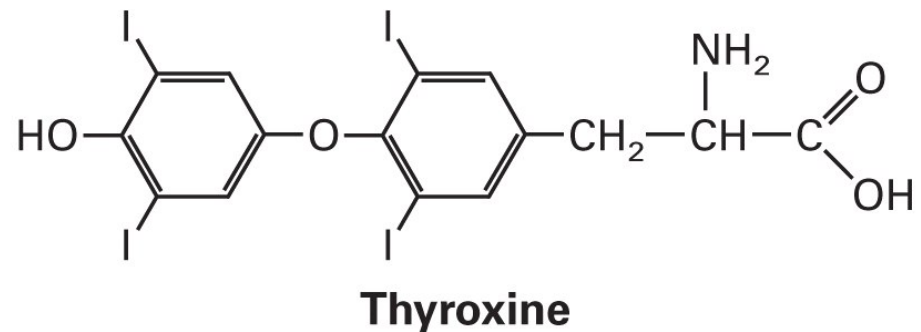
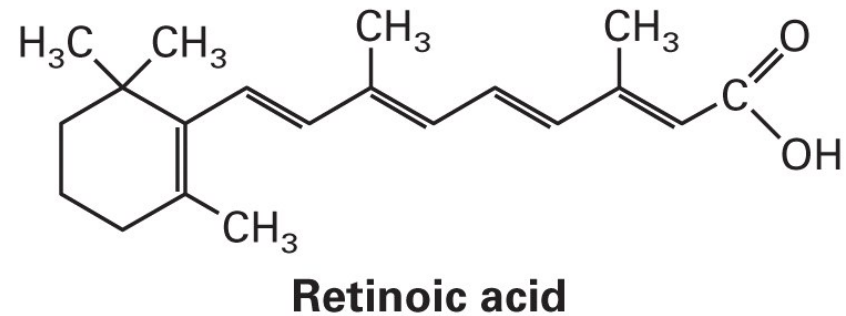
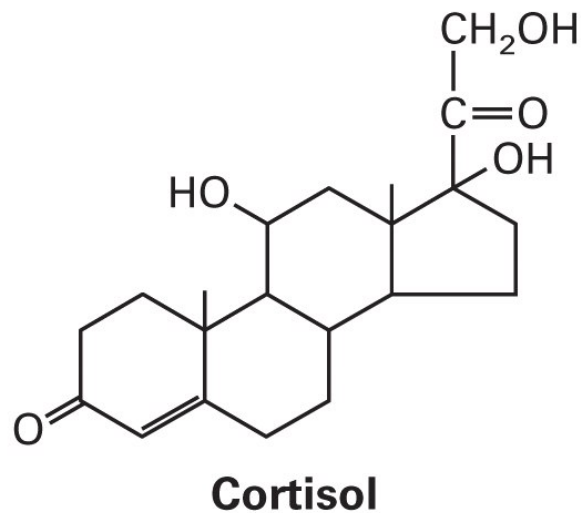
- Male lipofilne snovi, ki pasivno prehajajo membrano in delujejo na znotrajcelične receptorje.
- Hidrofilne molekule, ki se vežejo na površinske receptorje.
- Lipofilne molekule, ki se vežejo na površinske receptorje.
- Plin: NO.

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



Nekaj primerov malih lipofilnih hormonov

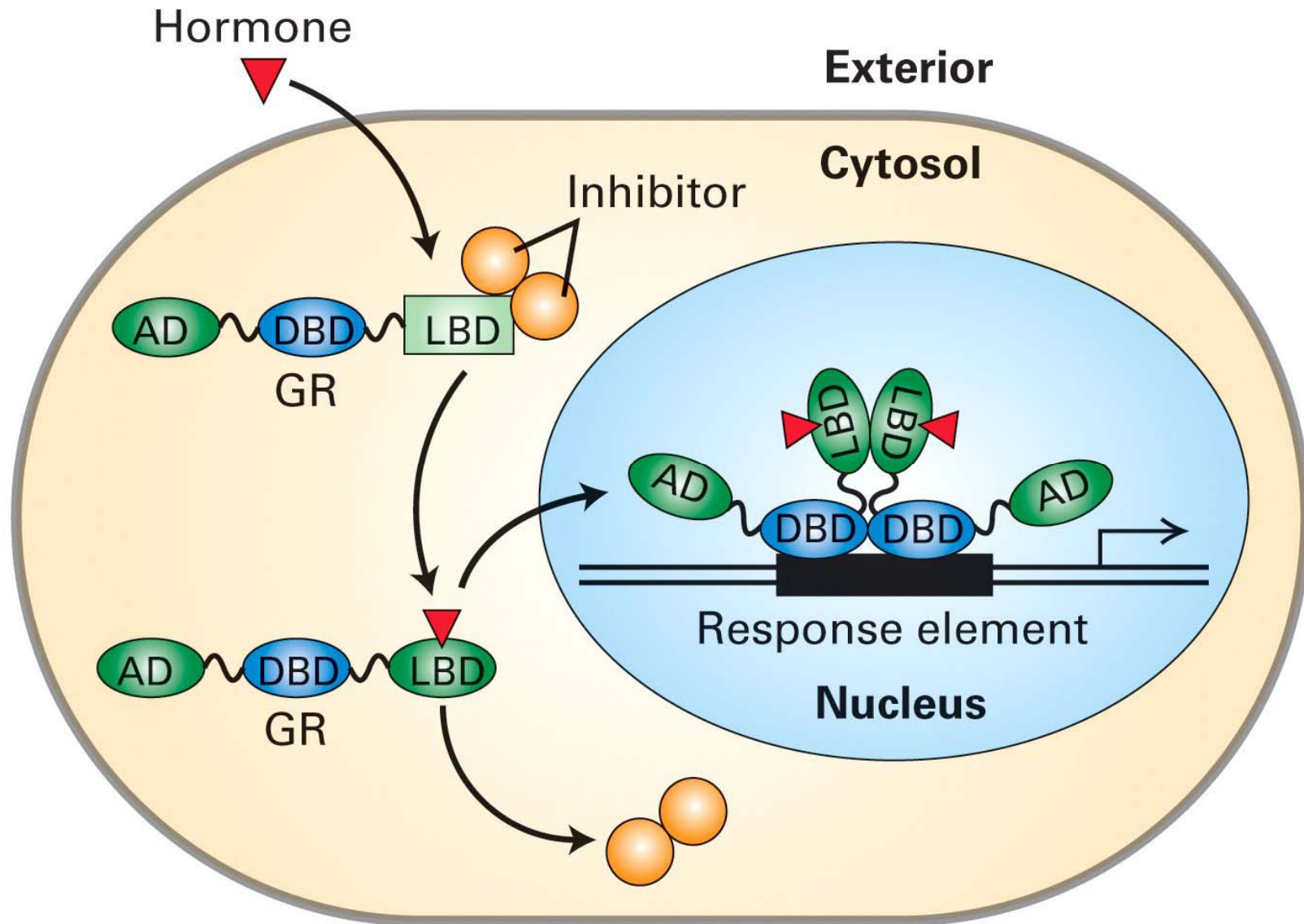
- steroidni hormoni (kortizol, progesteron, estradiol, testosteron)
- tiroksin
- retinoidi

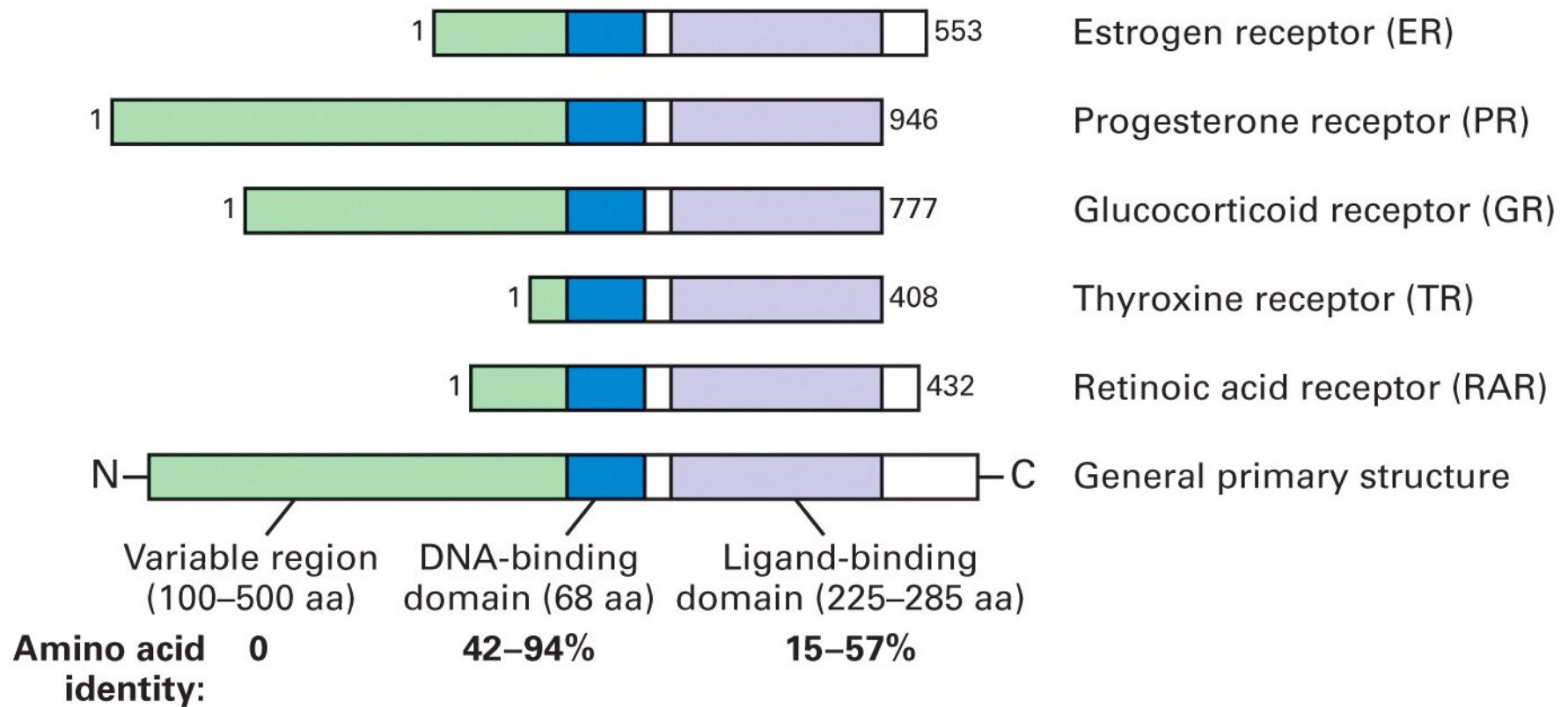


Steroidi nastajajo iz holesterola in delujejo nekaj ur ali dni.
Pogosto vplivajo na rast in diferenciacijo tkiv.

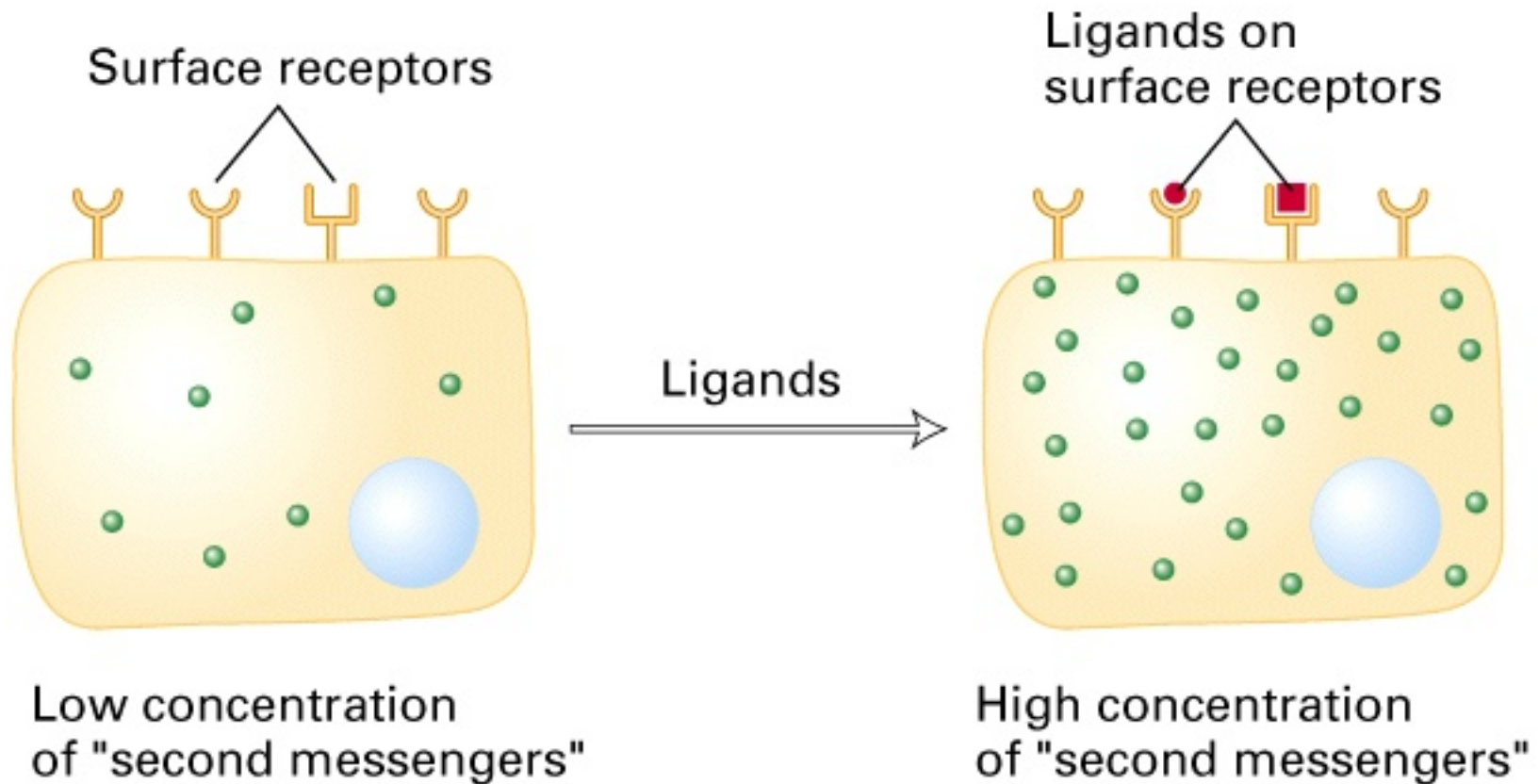
Tiroksin (dve obliki: tetra- in trijodotironin) nastaja iz tiroglobulina s proteolitično cepitvijo in se sprošča v kri.
Pospešuje izražanje mnogih genov za katabolične encime.

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



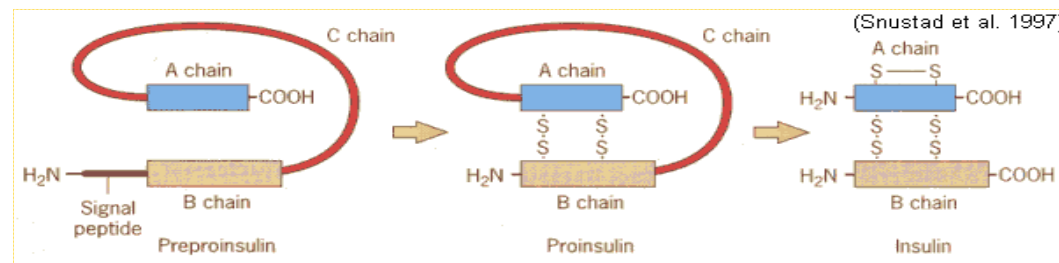


Hidrofilne signalizacijske molekule, ki se vežejo na površinske receptorje

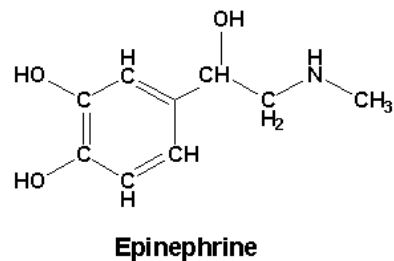


Nekaj primerov hidrofilnih signalizacijskih molekul

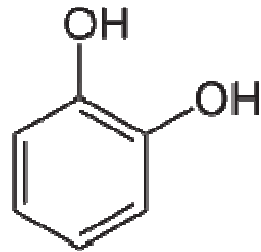
- (poli)peptidni hormoni (inzulin, glukagon)



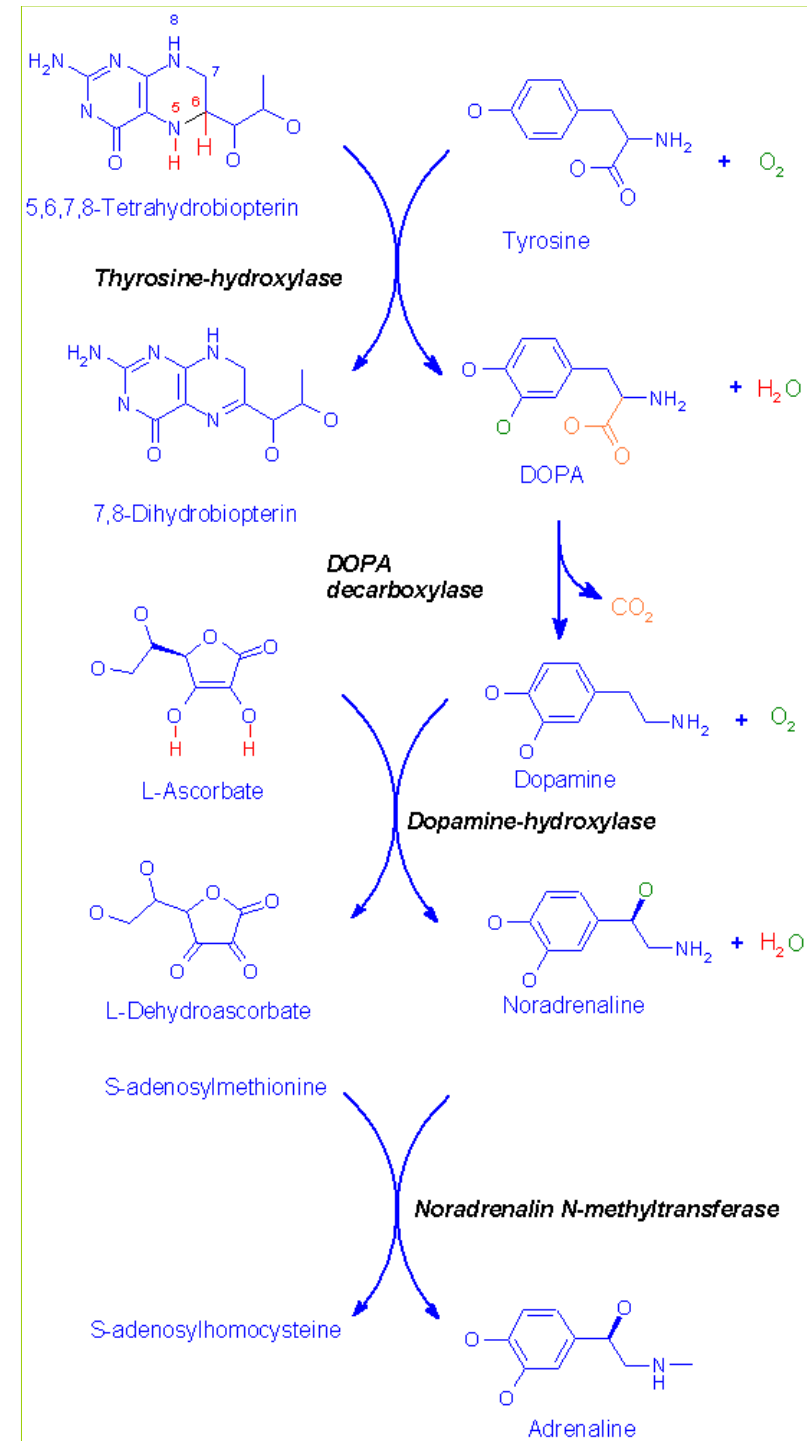
- male nabite molekule (Phe→epinefrin, His→histamin)



kateholamini

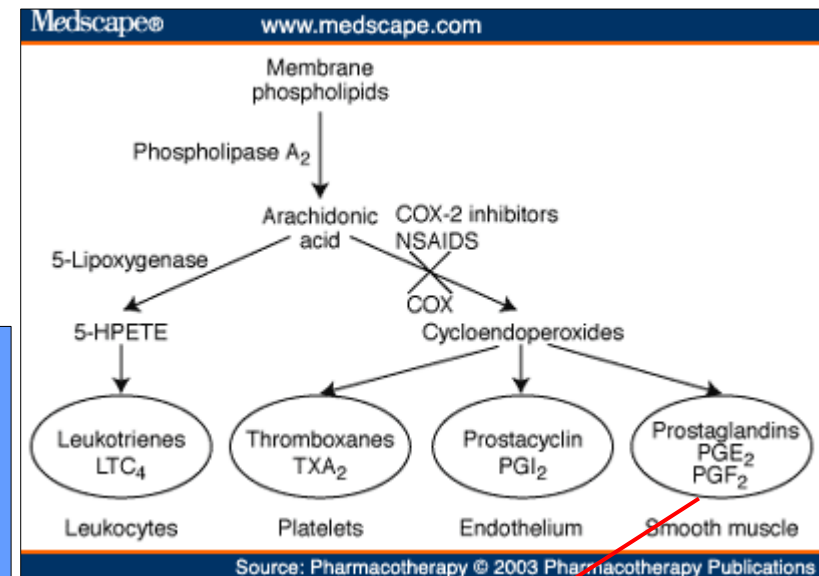
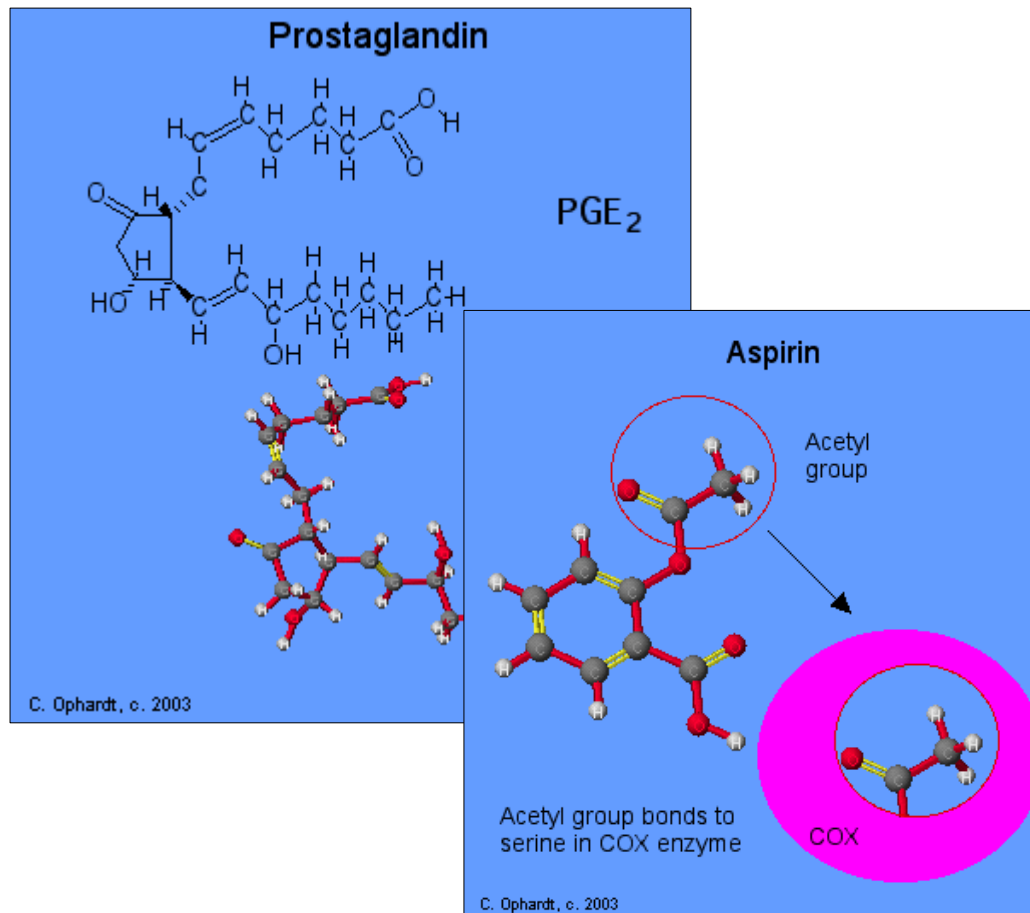


- dopamin
- epinefrin (adrenalin)
- norepinefrin (noradrenalin)



Lipofilni hormoni, ki delujejo na membranske receptorje

- Eikozanoidni hormoni (20 C)



PG delujejo kot lokalni mediatorji z avto- ali parakrinim signaliziranjem

TABLE 20-1 Characteristic Properties of Principal Types of Mammalian Hormones

Property	Steroids	Thyroxine	Peptides and Proteins	Catecholamines
Feedback regulation of synthesis	Yes	Yes	Yes	Yes
Storage of preformed hormone	Very little	Several weeks	One day	Several days, in adrenal medulla
Mechanism of secretion	Diffusion through plasma membrane	Proteolysis of thyroglobulin	Exocytosis of storage vesicles	Exocytosis of storage vesicles
Binding to plasma proteins	Yes	Yes	Rarely	No
Lifetime in blood plasma	Hours	Days	Minutes	Seconds
Time course of action	Hours to days	Days	Minutes to hours	Seconds or less
Receptors	Cytosolic or nuclear	Nuclear	Plasma membrane	Plasma membrane
Mechanism of action	Receptor-hormone complex controls transcription and stability of mRNAs		Hormone binding triggers synthesis of cytosolic second messengers or protein kinase activity	Hormone binding causes change in membrane potential or triggers synthesis of cytosolic second messengers

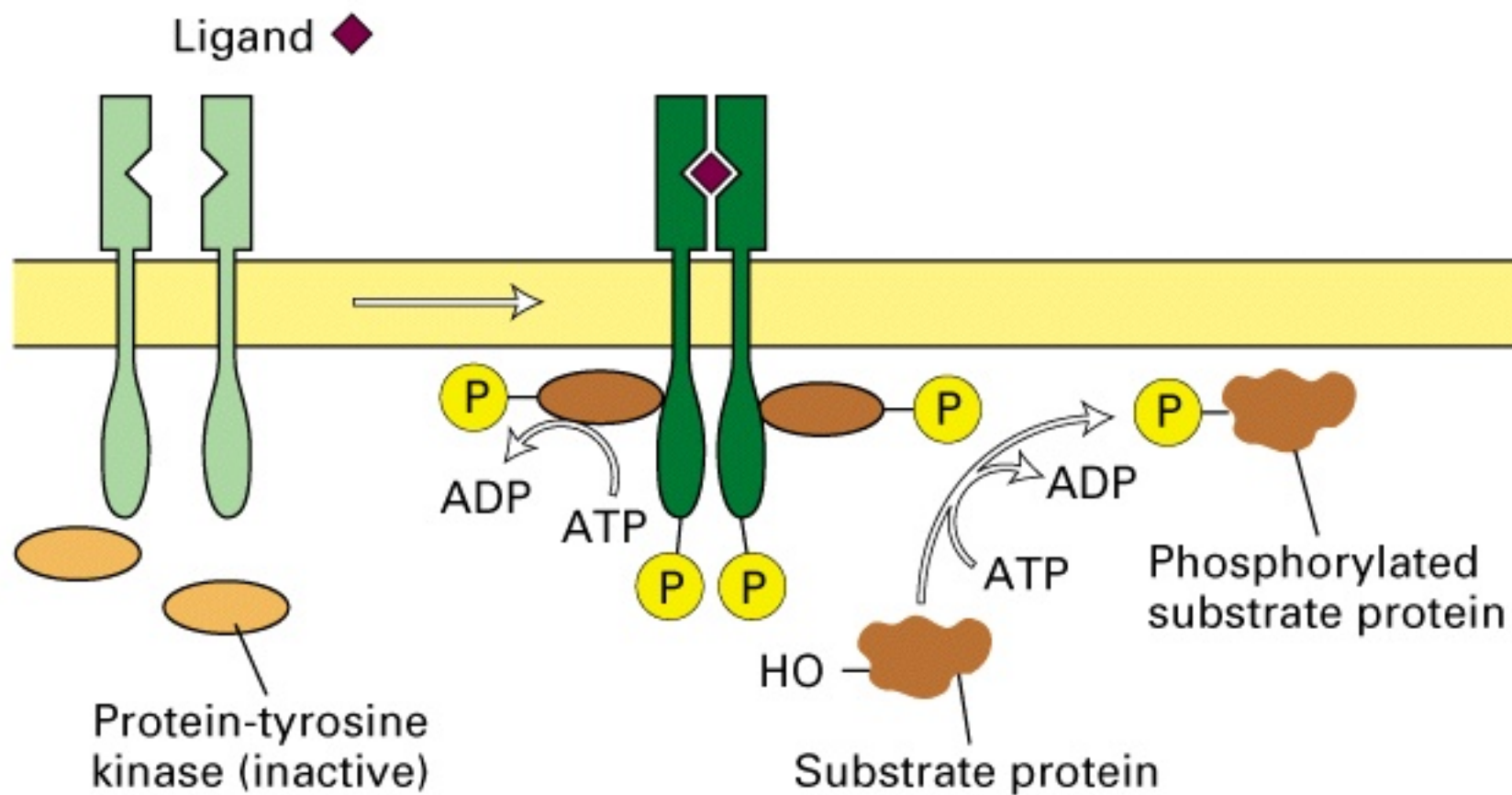
SOURCE: Adapted from E. L. Smith et al., 1983, *Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry*, 6th ed., McGraw-Hill, p. 358.
Reproduced by permission of McGraw-Hill.

Vrste receptorjev za signalizacijske molekule na površini celic



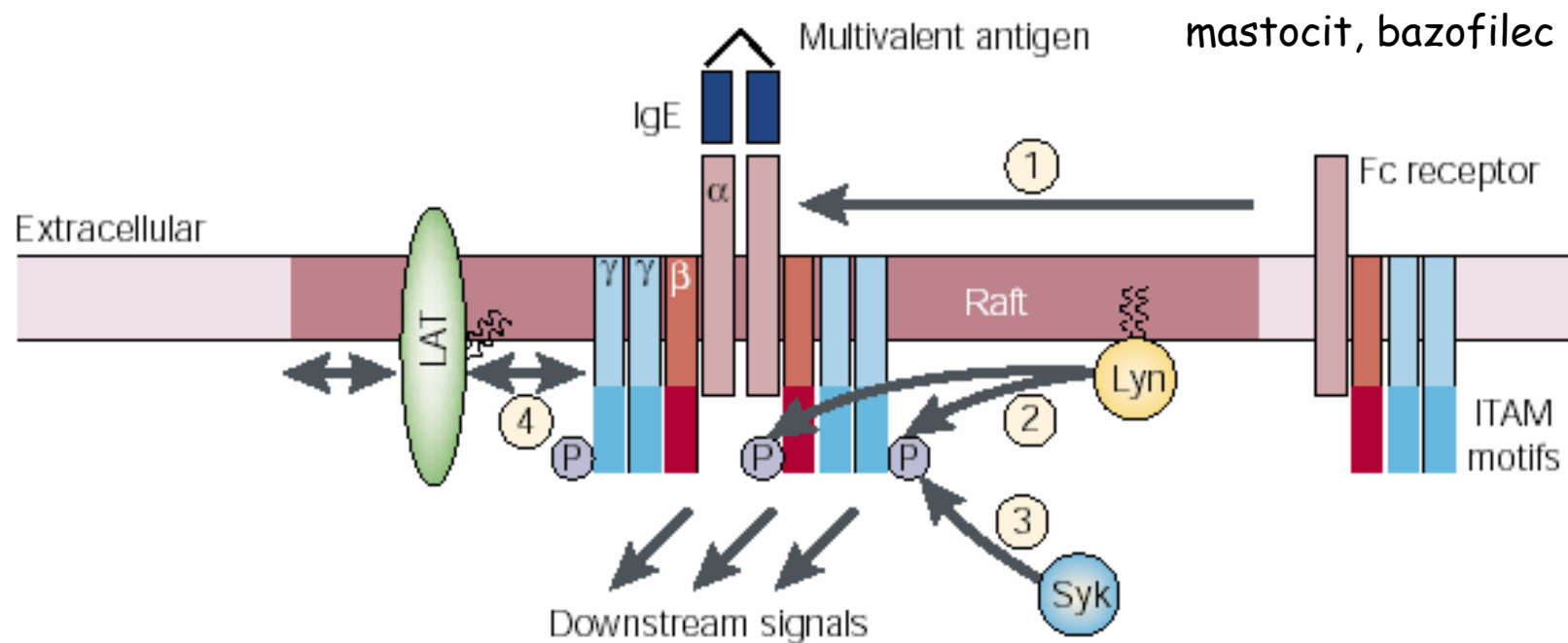
- Receptorji, povezani s Tyr-kinazo
- Z G-proteini povezani receptorji (metabotropni receptorji)
 - Receptorji – ionski kanalčki (ionotropni receptorji)
- Receptorji z lastno encimsko aktivnostjo (guanilil ciklazno, fosfatazno, Tyr-kinazno)

Receptorji, povezani s Tyr-kinazo



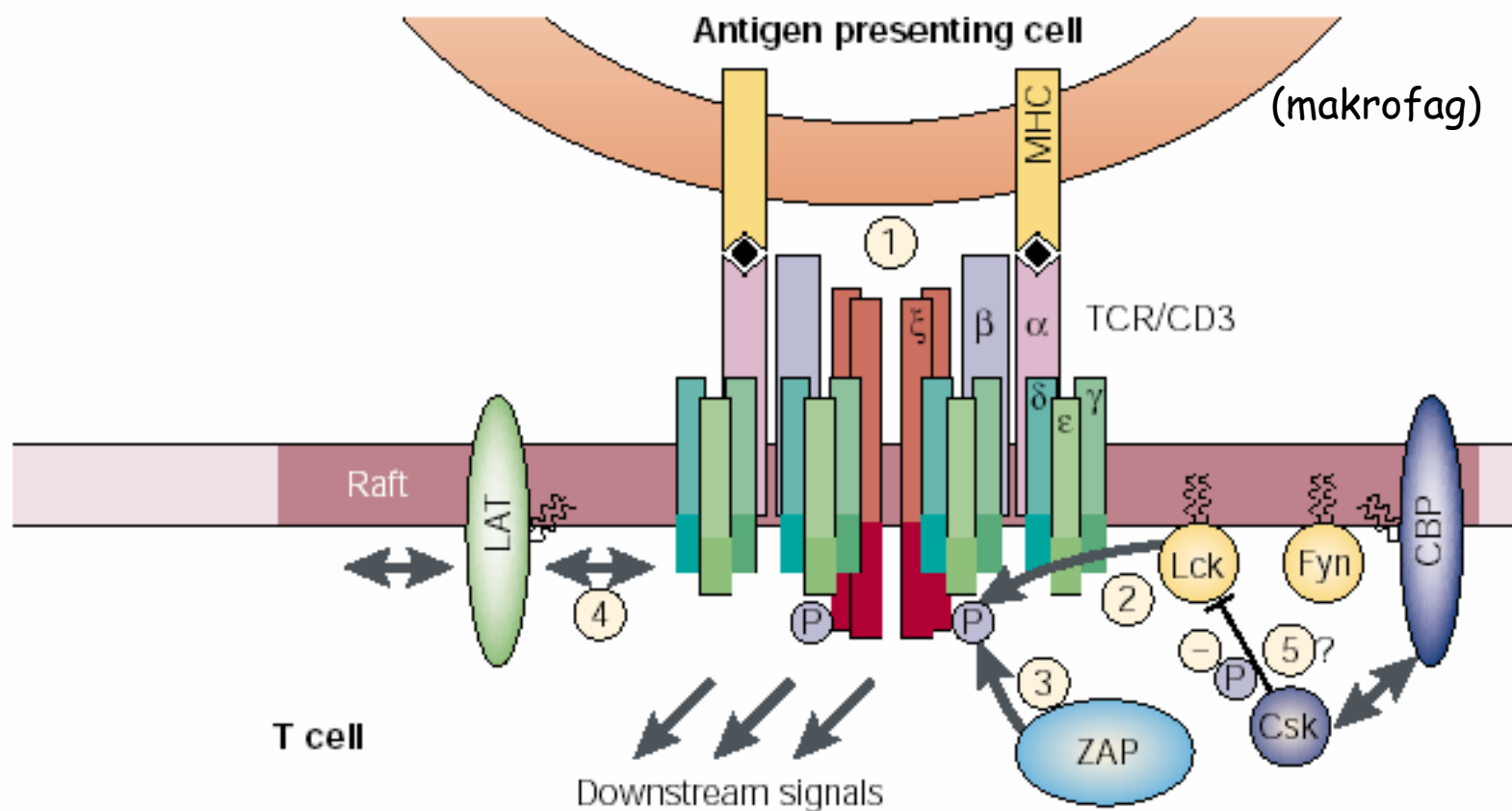
Receptorji za citokine, interferone, HGF ...

Signaliziranje pri alergičnem imunskem odzivu: receptor za IgE (Fc ϵ RI)



Simons & Toomre (2000) *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.* 1, 31-40.

Aktivacija limfocitov T: Antigenski receptor na T-celicah



Simons & Toomre (2000) Nat. Rev. Molec. Cell Biol. 1, 31-40.

Seminarja

Manca Behrič

Z G-proteini povezani receptorji
(metabotropni receptorji)

Receptorji – ionski kanalčki
(ionotropni receptorji)

Klara Kropivšek

Receptorji z lastno encimsko aktivnostjo