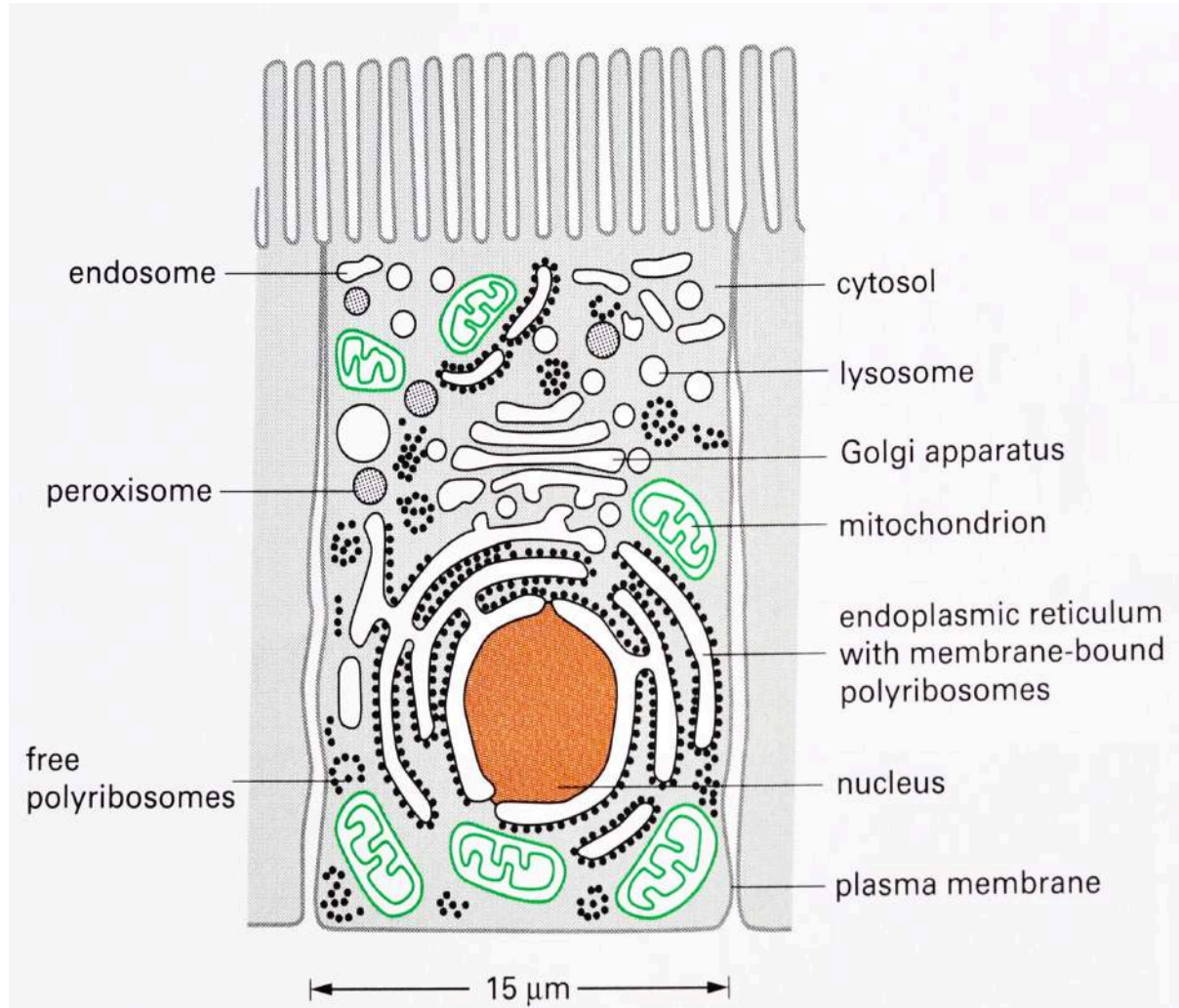
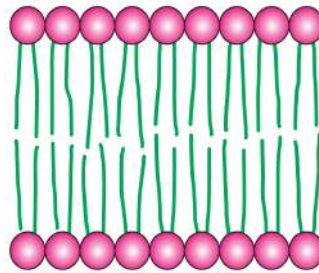


Celica



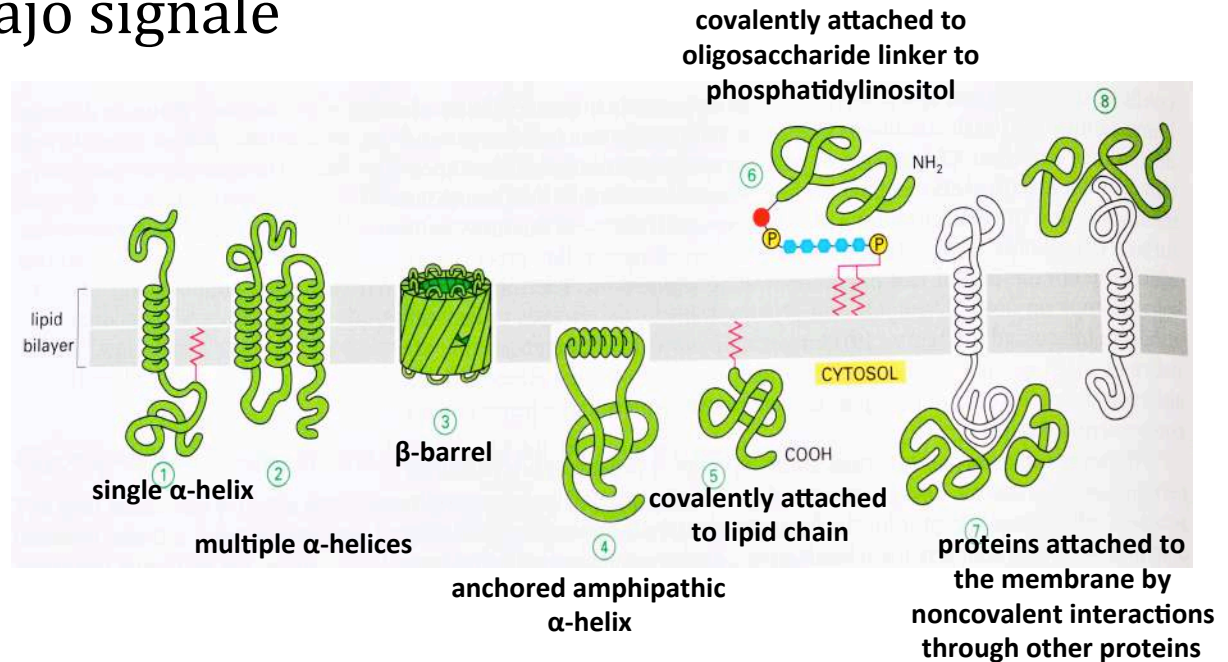
Celične membrane

- Lipidni dvosloj



- Receptorji prenašajo signale

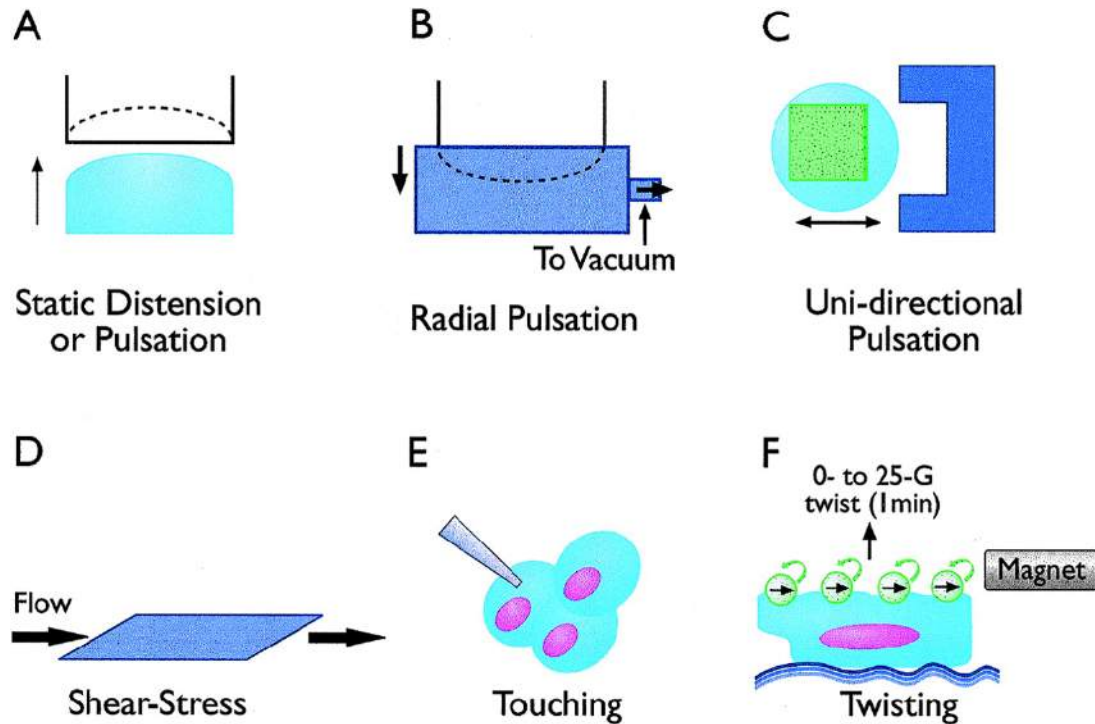
- kemijski
- mehanski



Mehanske sile

Mehanske sile so tudi regulatorji celične proliferacije in diferenciacije.

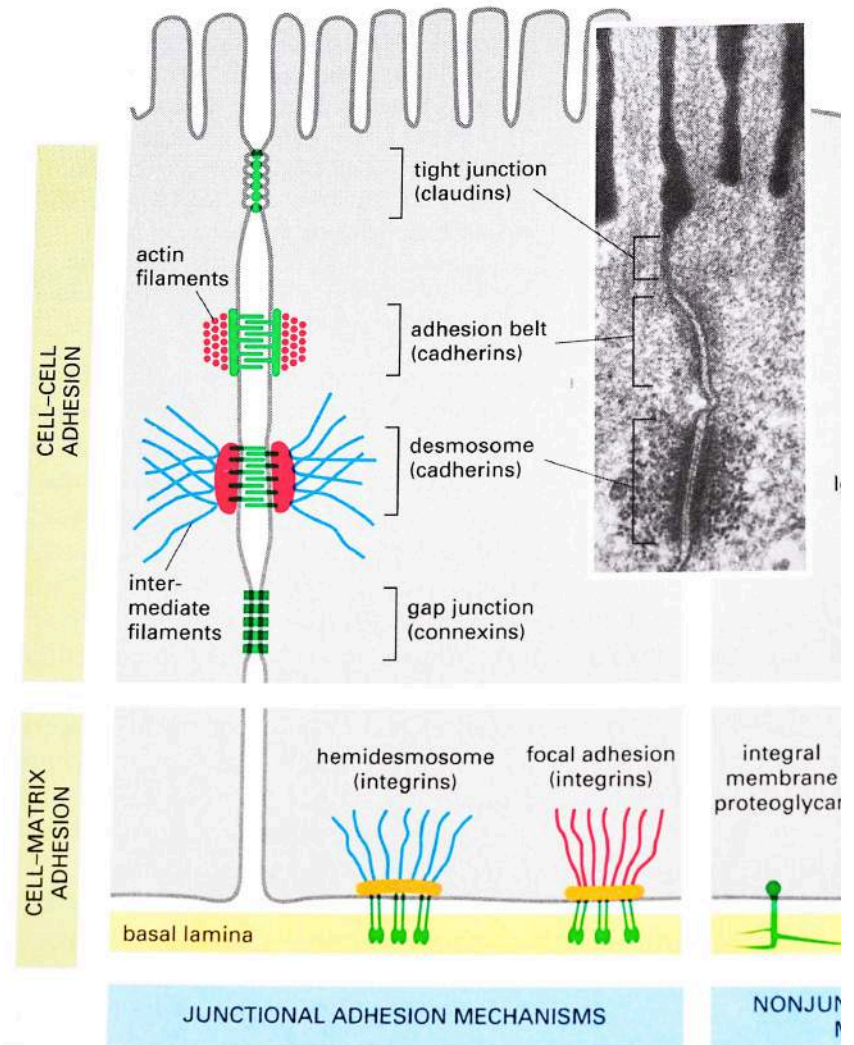
- ECM-integrin-citoskeletna povezava
- spremenjena permeabilnost membrane za ione



Shematski prikaz različnih načinov mehanske stimulacije celic

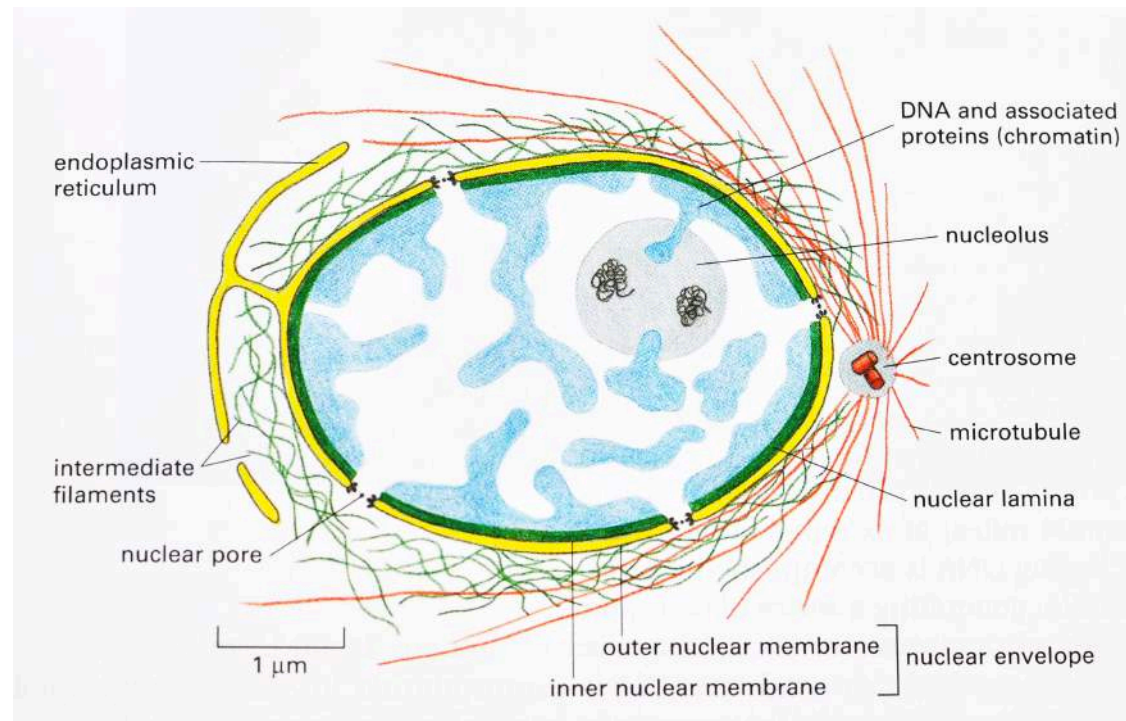
Celični stiki

- transport ionov in drugih nizkomolekularnih molekul
- zatesni prostor med celicami in prepreči puščanje
- rigidna strukturna povezava med samimi celicami in med celica-MATRIKS
- medcelična komunikacija
 - citokini, RF
 - direktne celične povezave
 - preko interakcije z ECM
- Spremembe:
 - rast in diferenciacija
 - regeneracija
 - apoptoza/preživetje



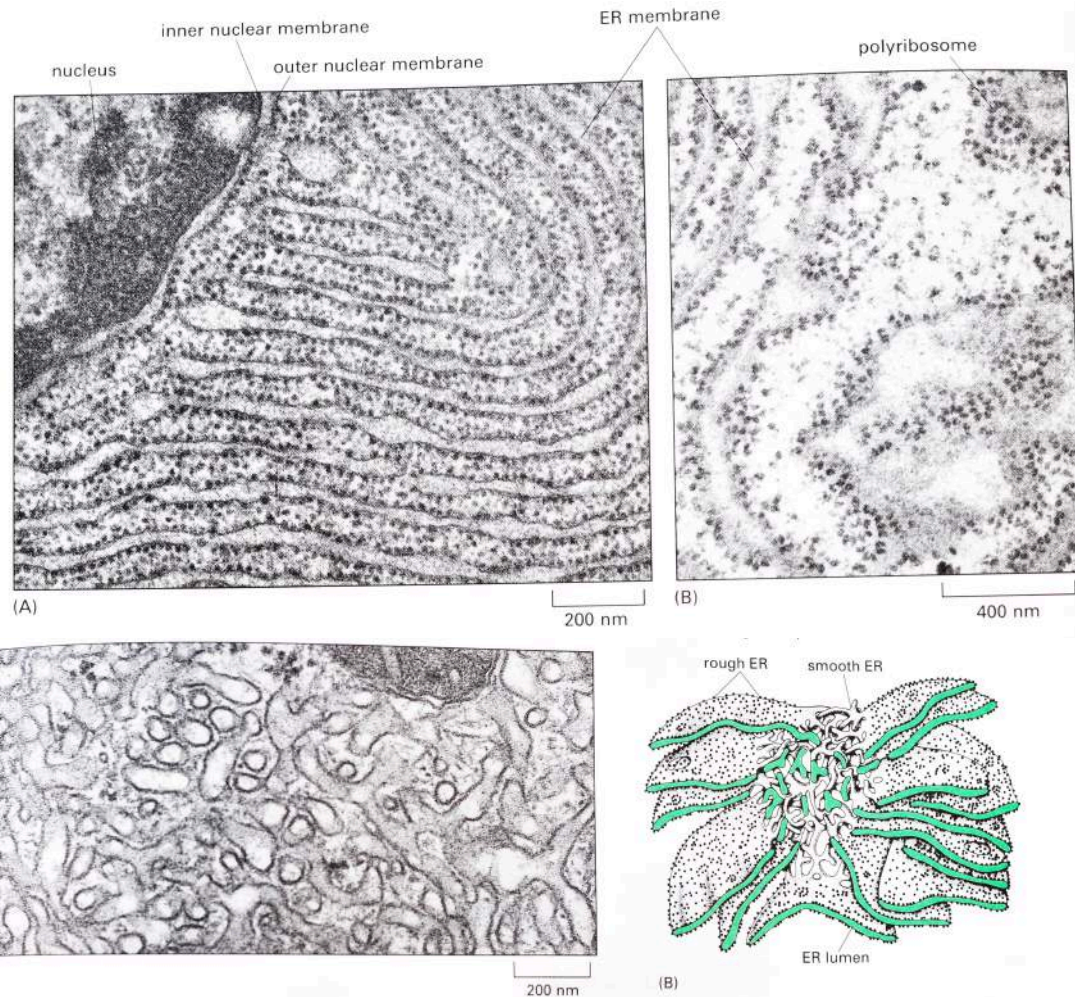
Jedro

- lociran genetski material (DNA/kromosomi)
- spremembe signalnih poti → številne bolezni
- signali iz ECM se prenesejo vse do jedra
 - izzovejo nešteto odgovorov



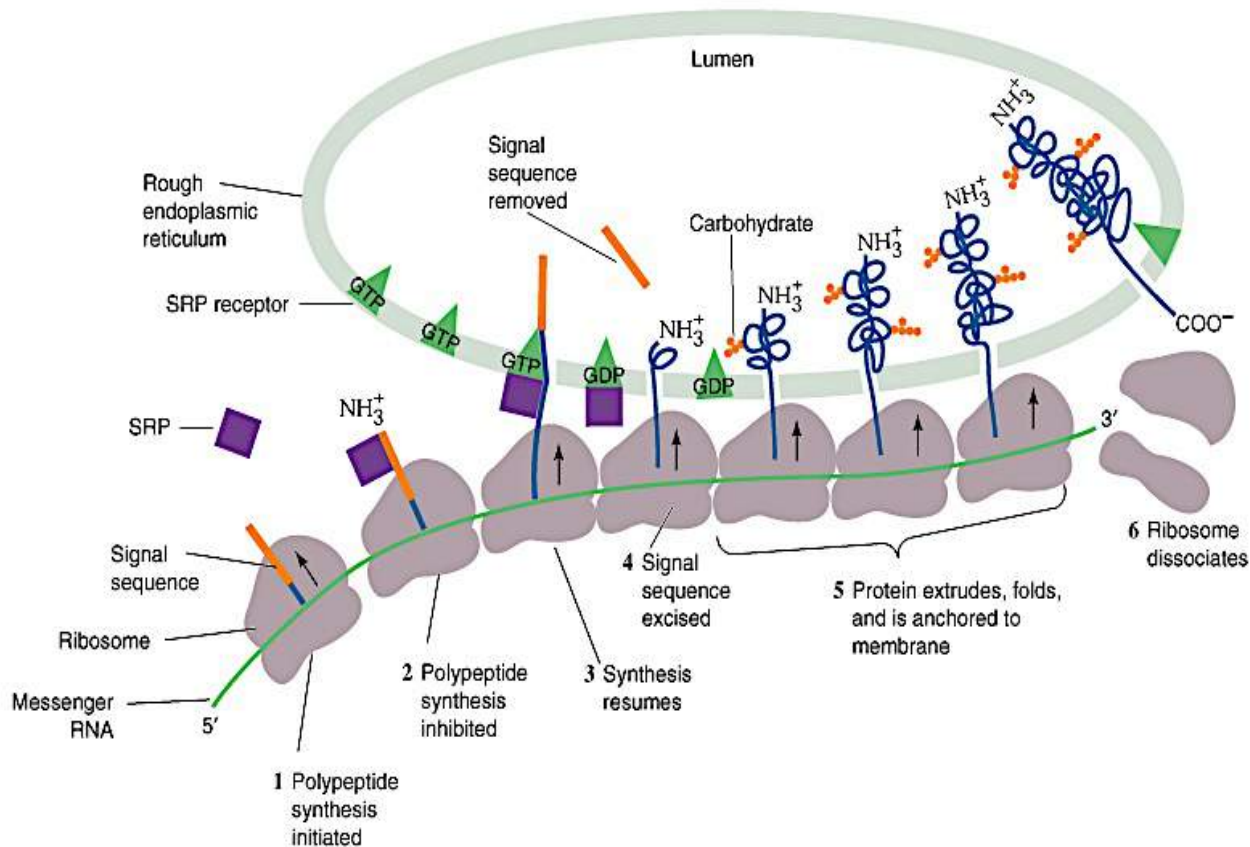
Endoplazemski retikulum

- predstavlja nadaljevanje zunanje jedrne membrane
- grobi ali gladki ER
- mesto proteinske in glikoproteinske sinteze
 - produkti namenjeni v celico in izven nje
- sinteza membranskih komponent
- shranjeni kalcijevi ioni



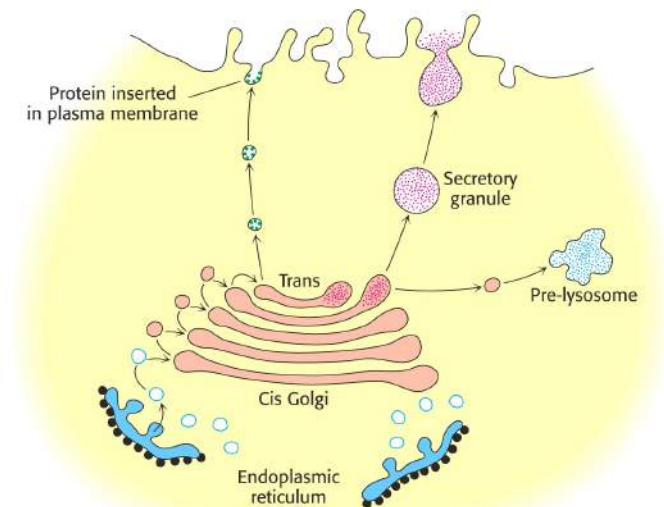
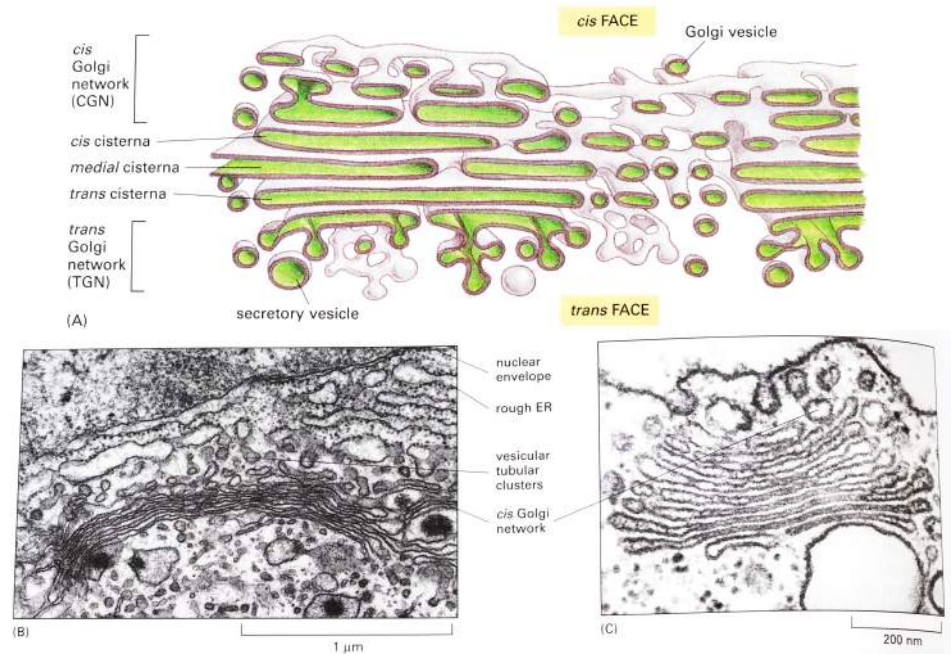
Endoplazemski retikulum

Proteini namenjeni v membrane, lizosome in ECM se sintetizirajo na ribosomih, pritrjenih na ER.



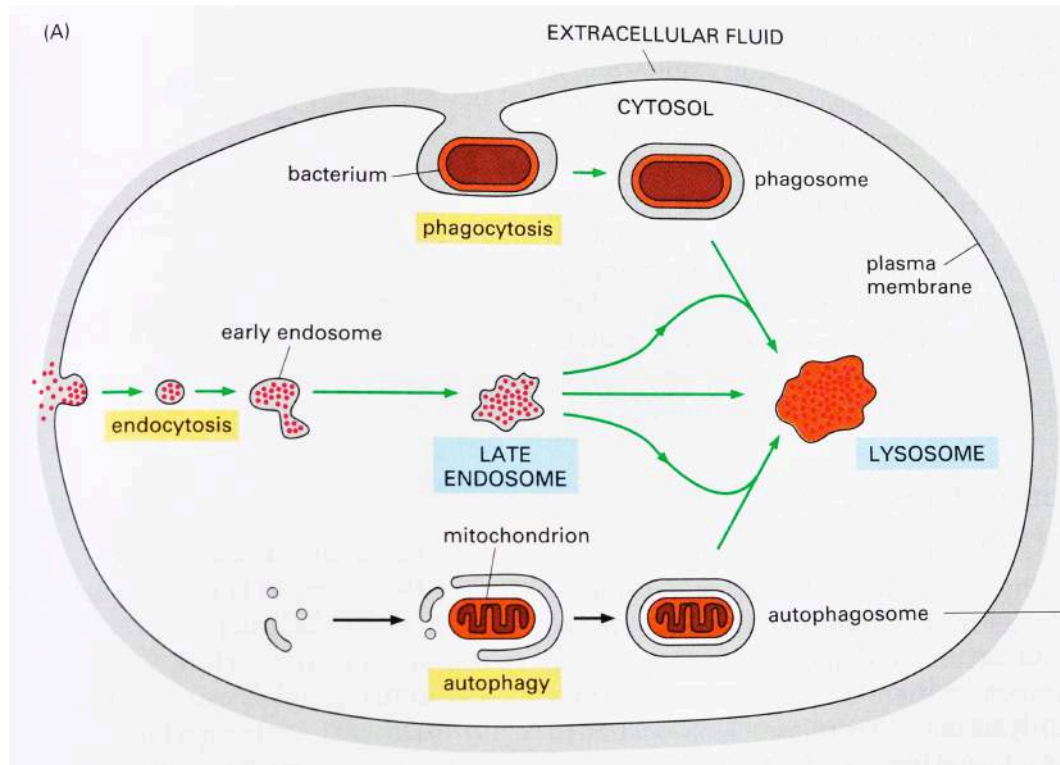
Golgijev aparat

- membranski organel (cisterne)
- značilno odcepljanje mehurčkov/veziklov
- obdelava in razvrščanje proteinov in lipidov
- sinteza glikolipidov



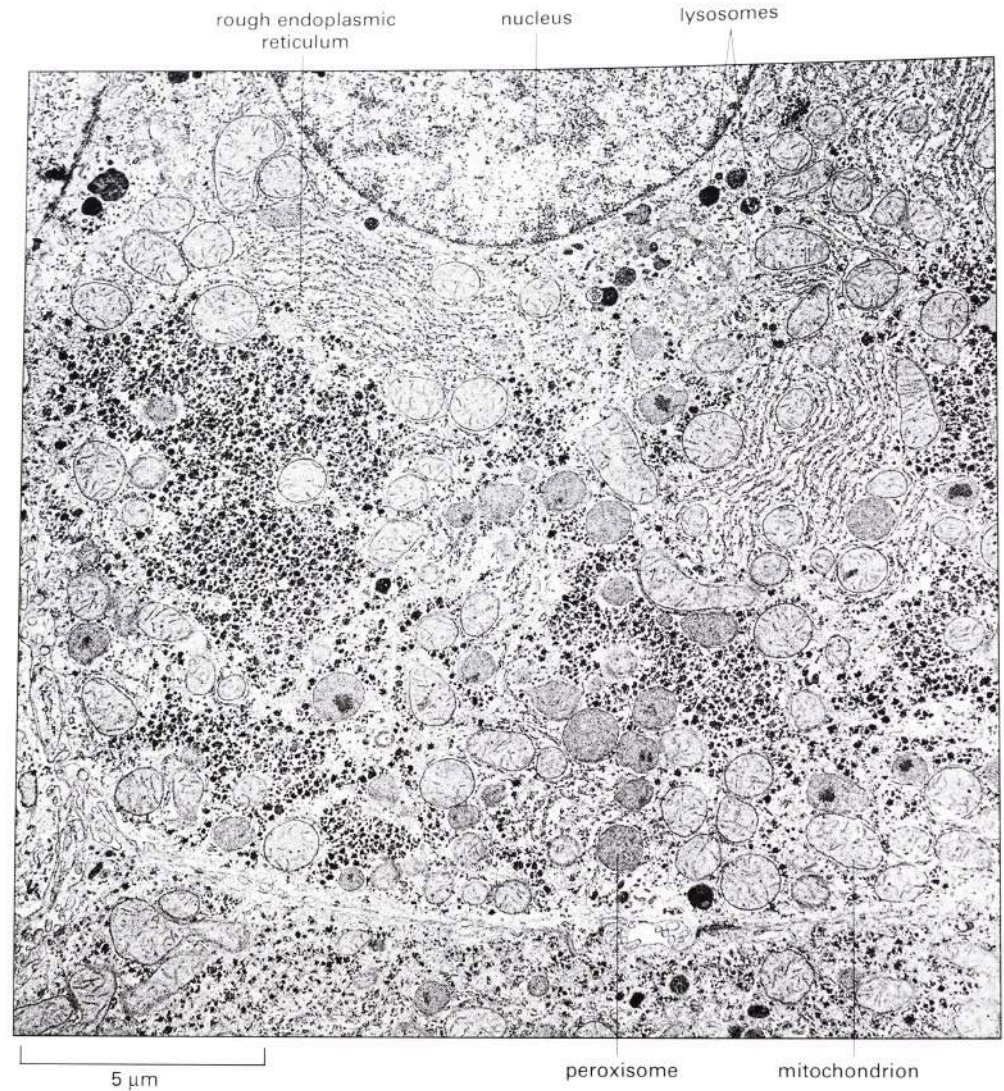
Lizosomi

- Vsebujejo encime za razgradnjo poškodovanih in odvečnih snov
- Lizosomi sproščajo proteolizne encime za razgradnjo in preoblikovanje ECM



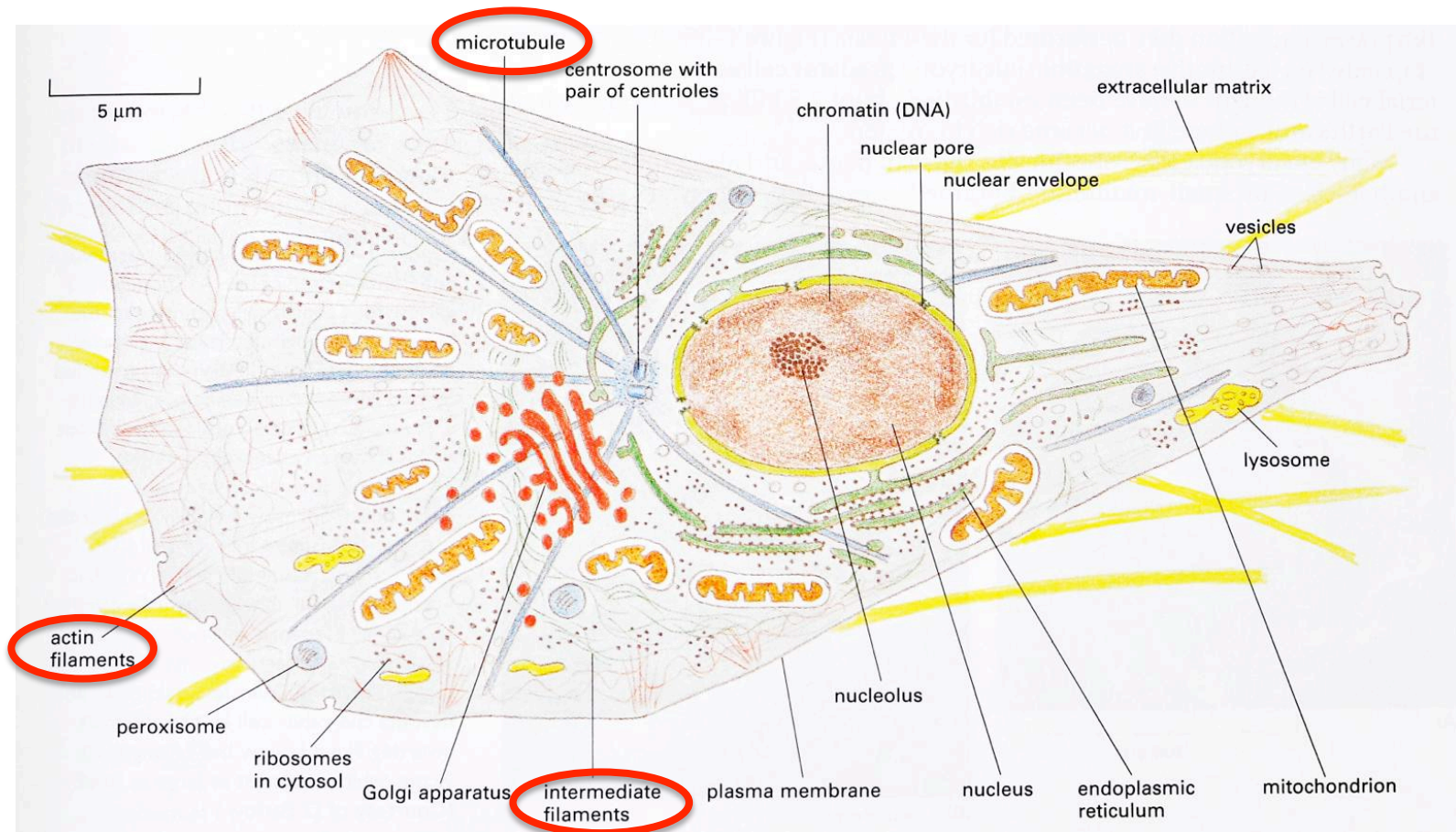
Citosol

- citosol je zelo gosta vodna raztopina proteinov (gel) in citoskeleta
- obdaja organele



Citoskelet in ECM

organizirajo kromosome v procesu
celične delitve



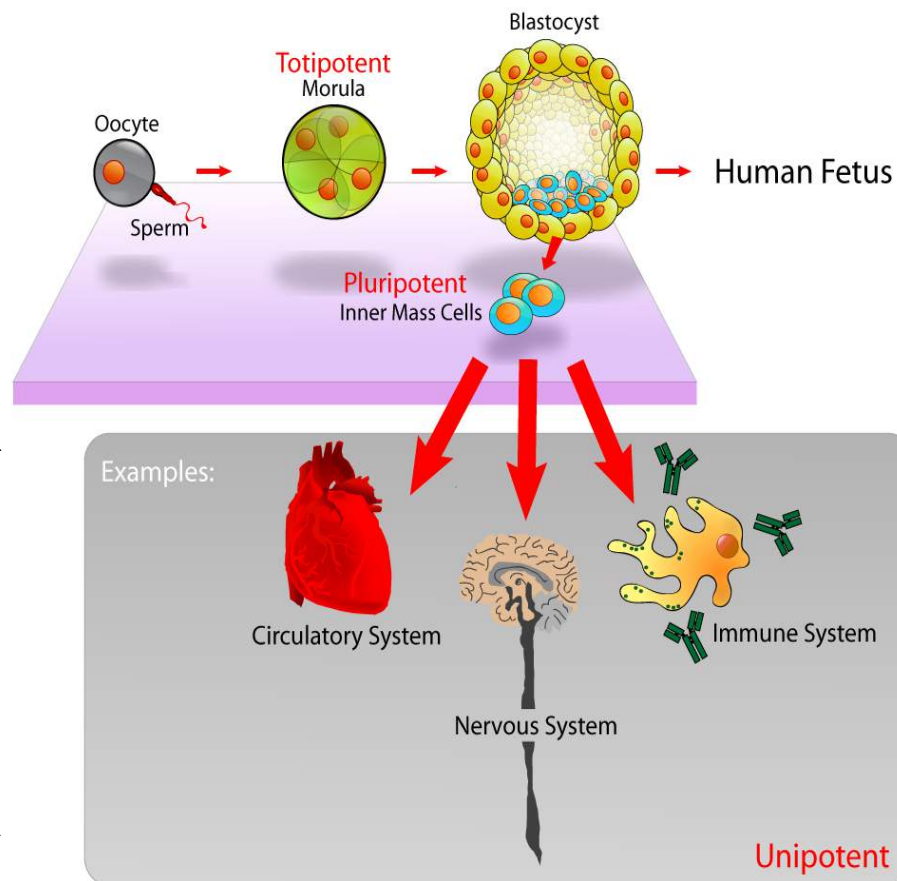
ključni za obliko celice
in njeno premikanje

kot pomoč mehanski trdnosti celice

Diferenciacija celic

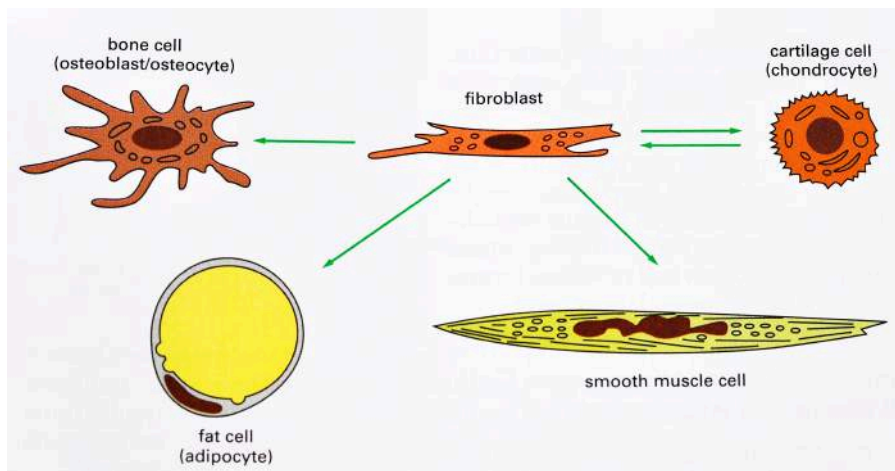
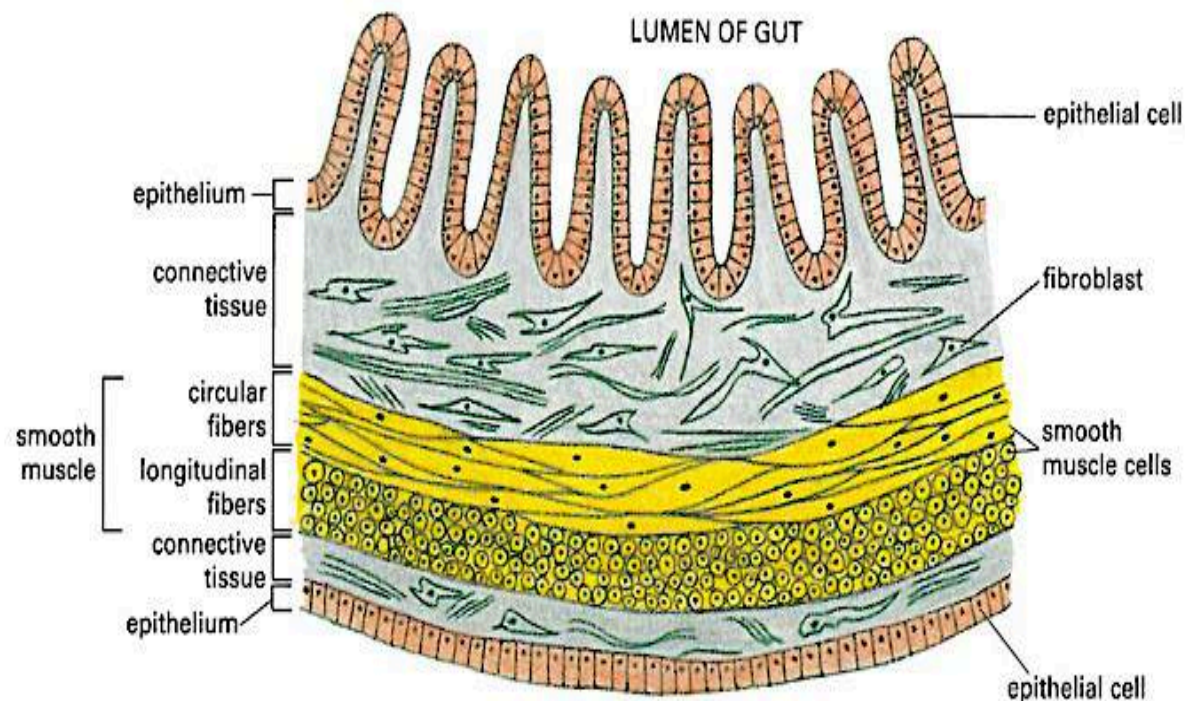
- Izvirne (matične) celice
 - sposobnost nenehnega deljenja
 - pod določenimi pogoji diferencirajo v različne tipe celic
 - genotip vs fenotip

- Totipotentne celice
 - oplojeno jajčece s potencialom tvorbe vseh celic organizma
 - 200 vrst celic
- Pluripotentne celice
 - tudi izraz za izvirne celice
 - celice izvirajo iz treh embrionalnih zarodnih plasti (mezoderm, endoderm in ektoderm)
- Unipotentne celice
 - celice odraslega organizma
 - odrasle izvirne celice so v diferenciranem tkivu običajno unipotentne (niso sposobne tvoriti vseh vrst celic)



Celični fenotip

- 200 različnih celic
- 5 razredov
 - epitelij
 - vezivno tkivo
 - mišično tkivo
 - živčno tkivo
 - krvne celice



Fibroblasti: celice vezivnega tkiva

- najmanj specializirani
- izločajo ECM
- bogat s kolagenom I in III
- pomembni pri vzdrževanju kateregakoli tkiva, kot odgovor na poškodbe
- imajo izjemno sposobnost diferenciacije v druge celice vezivnega tkiva

Odgovor celice na dražljaje

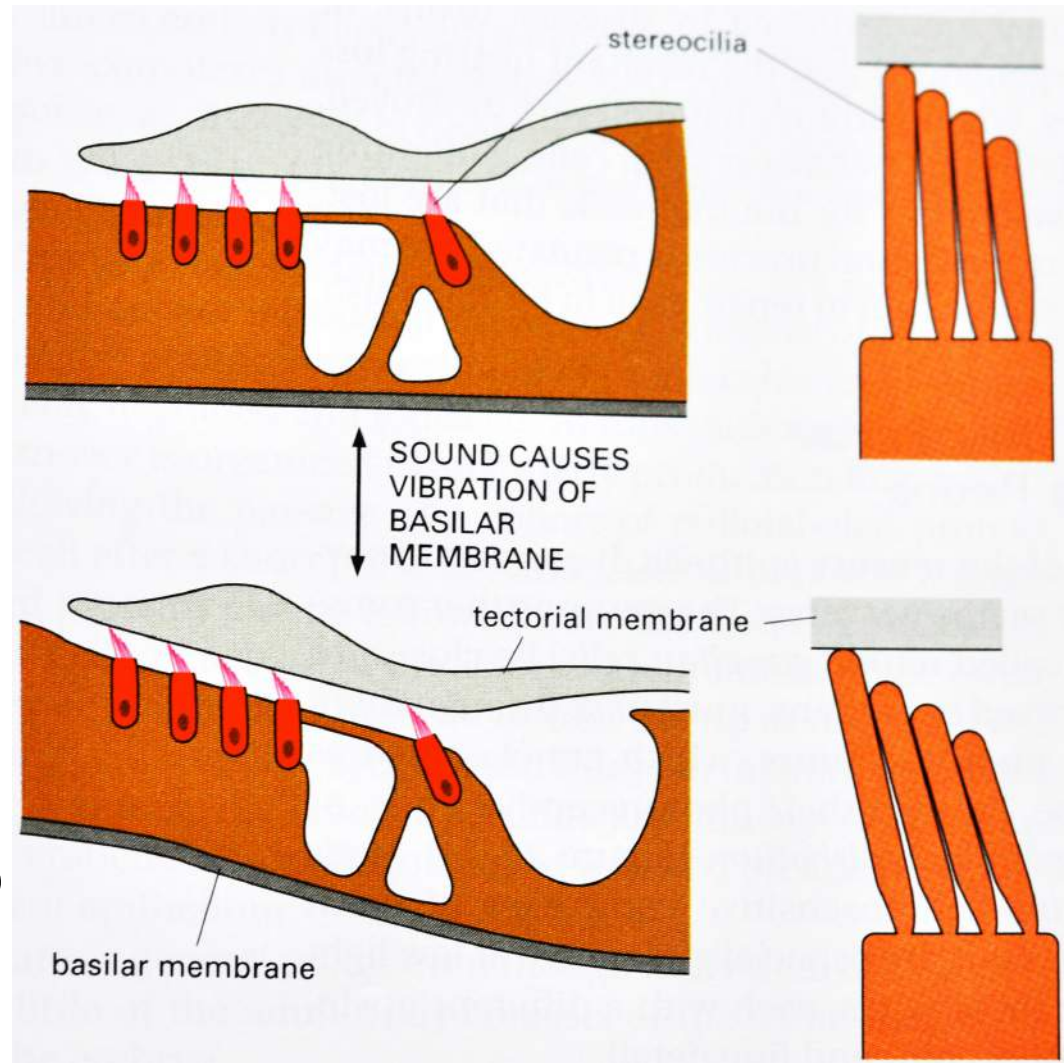
- preko signalne poti
- se povečajo (hipertrofija)
- povečajo število celic (hiperplazija)
- migracija
- diferenciacija
- produkcija ECM
- anabolno/katabolno

Signalna transdukcija

- pretvorba signala iz ene v drugo obliko
 - električni ↔ kemijski
 - kemijski → kemijski
 - najboljše poznan
 - mehanski ↔ kemijski
 - najmanj poznan vendar zanimiv
- večinoma gre v smeri: zunaj celice → notranjost
- transdukcija je ponavljajoča v signalni kaskadi

Primer signalizacije-senzorični epitelij

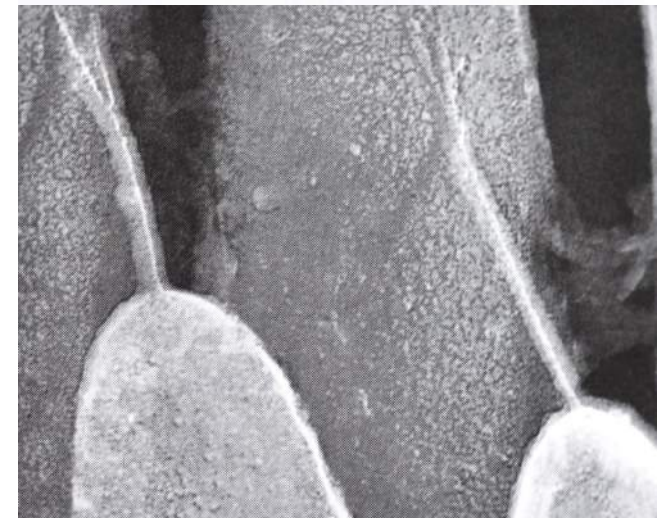
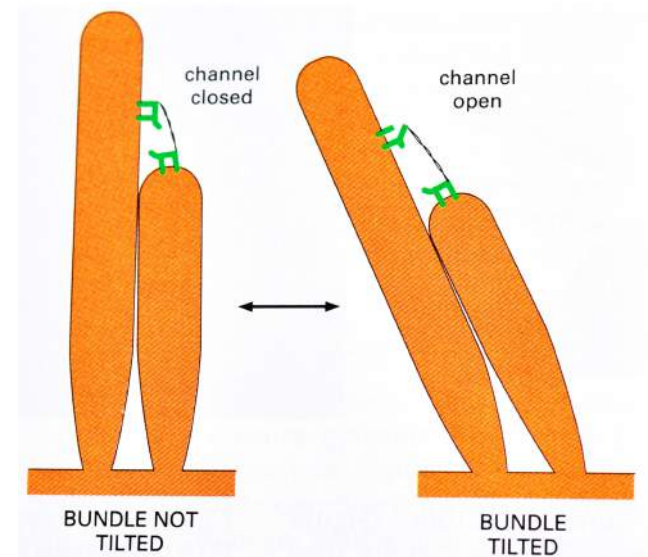
- notranje uho-Cortijev organ
- senzorne celice v rigidnem okviru podpornih celic
- prekrite s tektorialno membrano
- zvočni (mehanski) dražljaji → kemični
- senzorne c. urejene po velikosti (aktin)
- zvočne vibracije



organ Corti v notranjem ušesu

Primer signalizacije-senzorični epitelij

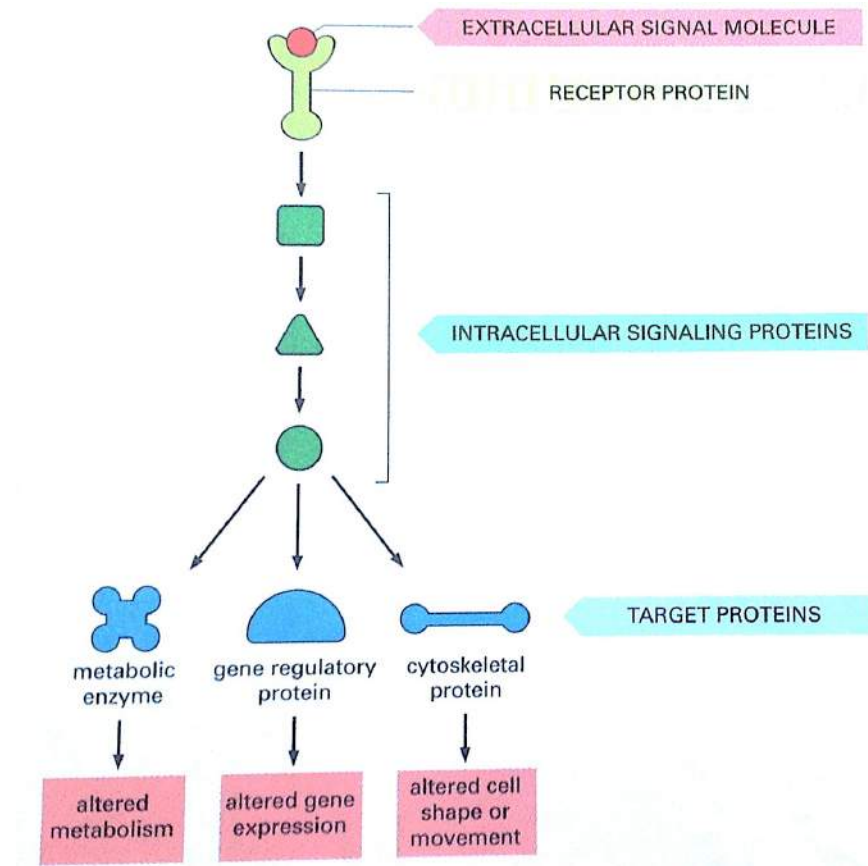
- zvočne vibracije → premik celic → mehanska aktivacija ionskih kanalov
- zvijanje mehansko odpre kanal
- prenos toka električnega naboja v celico preko ionov
- sprememba membranskega potenciala → sproščanje neurotransmiterja v sinapsi
- celice nimajo sposobnosti regeneracije → trajna gluhost



Elektronski mikrograf

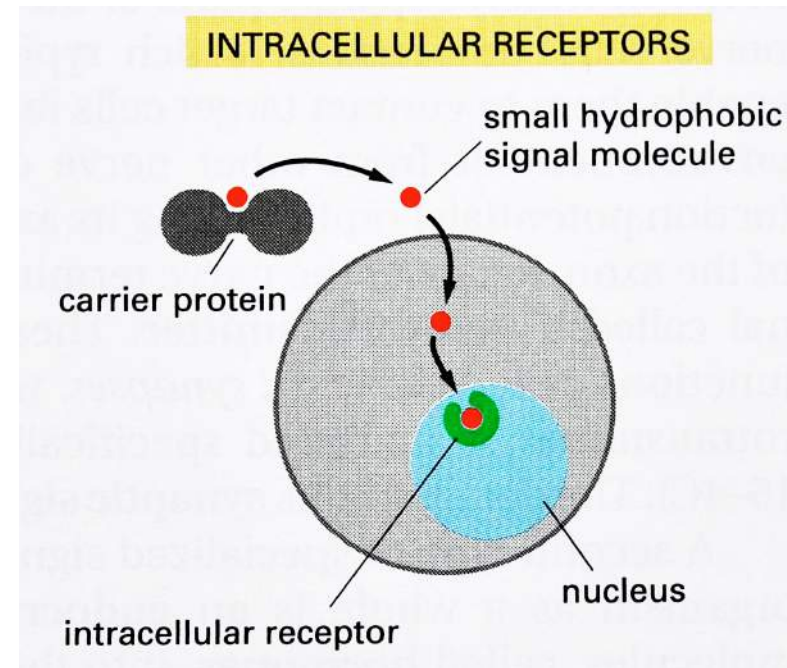
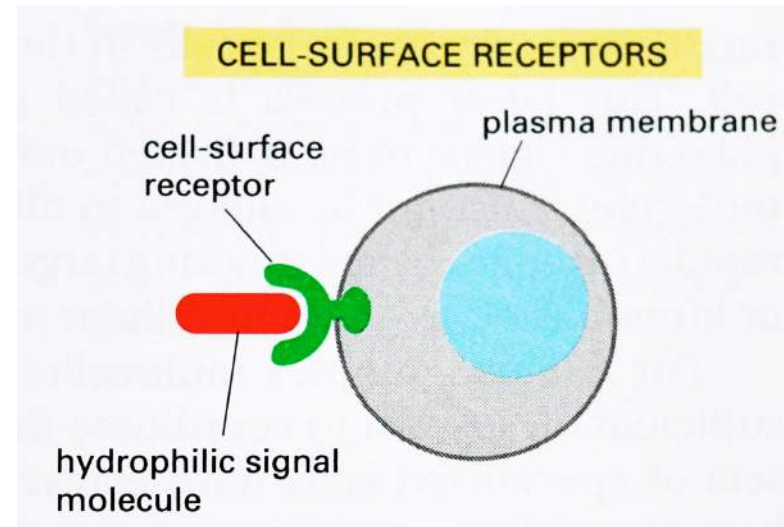
SIGNALNA TRANSDUKCIJA –splošne značilnosti

- Signalne molekule:
 - protein, majhni peptidi, aminokisljine
 - nukleotidi
 - steroidi
 - retinoidi, derivati maščobnih kislin
 - raztopljeni plini (NO in CO)
- Znotrajcelični signalni proteini
 - kinaze,
 - fosfataze,
 - GTP-vezavni proteini...
- Tarčni proteini
 - regulatorni proteini
 - ionski kanali
 - komponente metabolnih poti
 - deli citoskeleta
- Odgovor



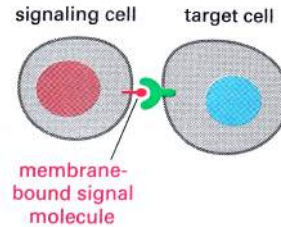
SIGNALNA TRANSDUKCIJA- lastnost signalnih molekul

- izločanje signalnih molekul :
 - eksocitoza
 - difuzija skozi membrano celice
- molekule izpostavljene na površini celic
- signalne molekule-**hidrofilne**
 - specifična vezava na receptor
 - konc. signalne molekule $\leq 10^{-8}$ M
 - afiniteta vezave $\geq 10^8$ L/mol
- majhne **hidrofobne** signalne molekule
 - difuzija in vezava na receptor znotraj celice

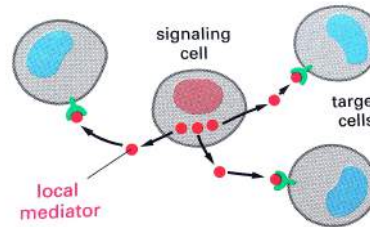


SIGNALNA TRANSDUKCIJA- poti signalnih molekul

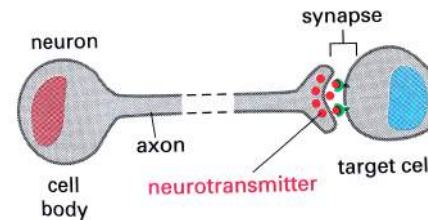
- kontaktno signaliziranje
 - razvoj
 - imunski odgovor



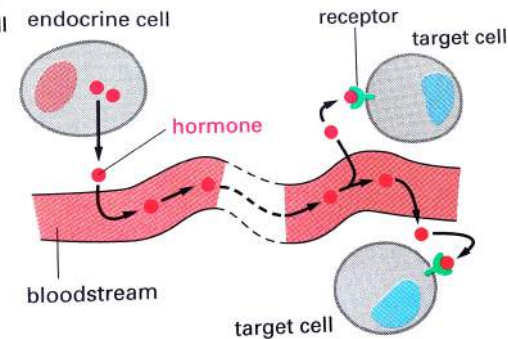
- parakrino signaliziranje
 - lokalni mediatorji



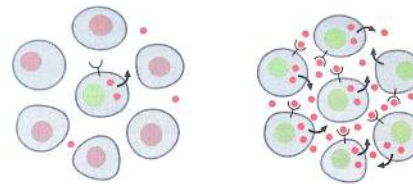
- signaliziranje preko sinaps



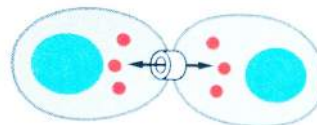
- endokrino signaliziranje



- avtokrino signaliziranje
 - rastni faktorji

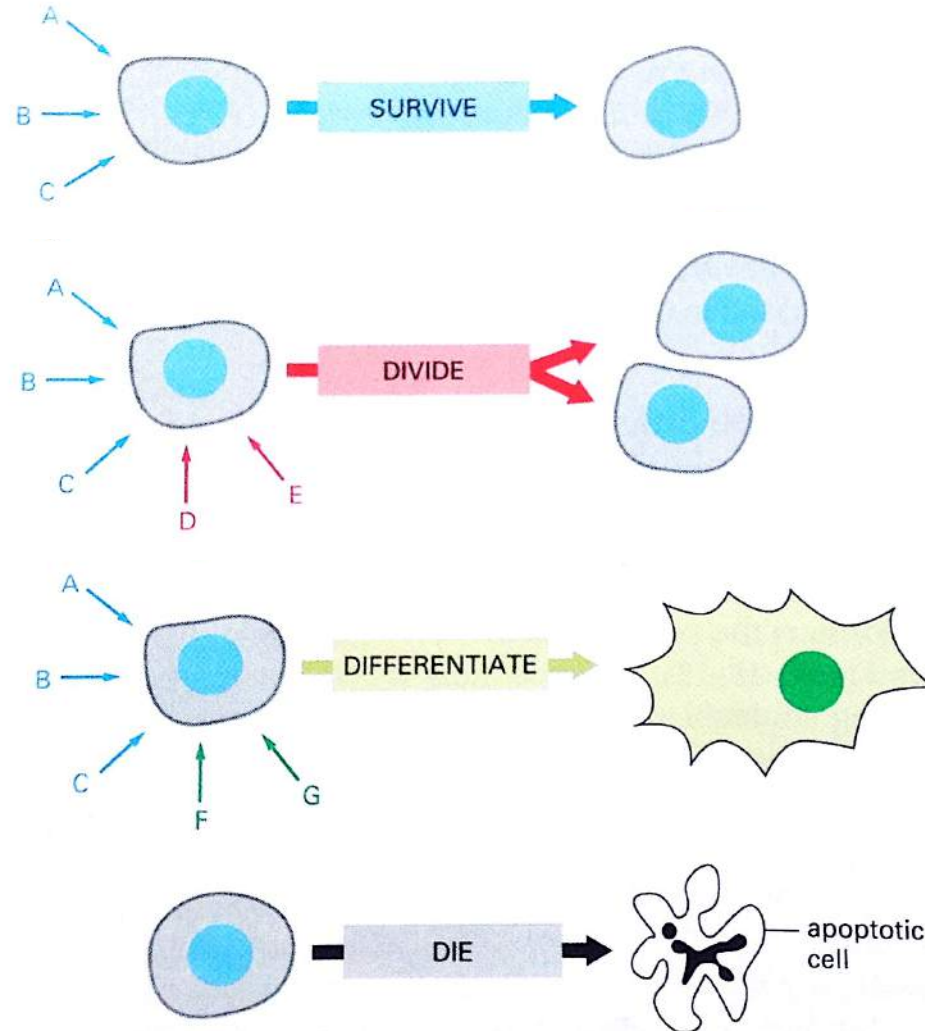


- presledkovni stiki



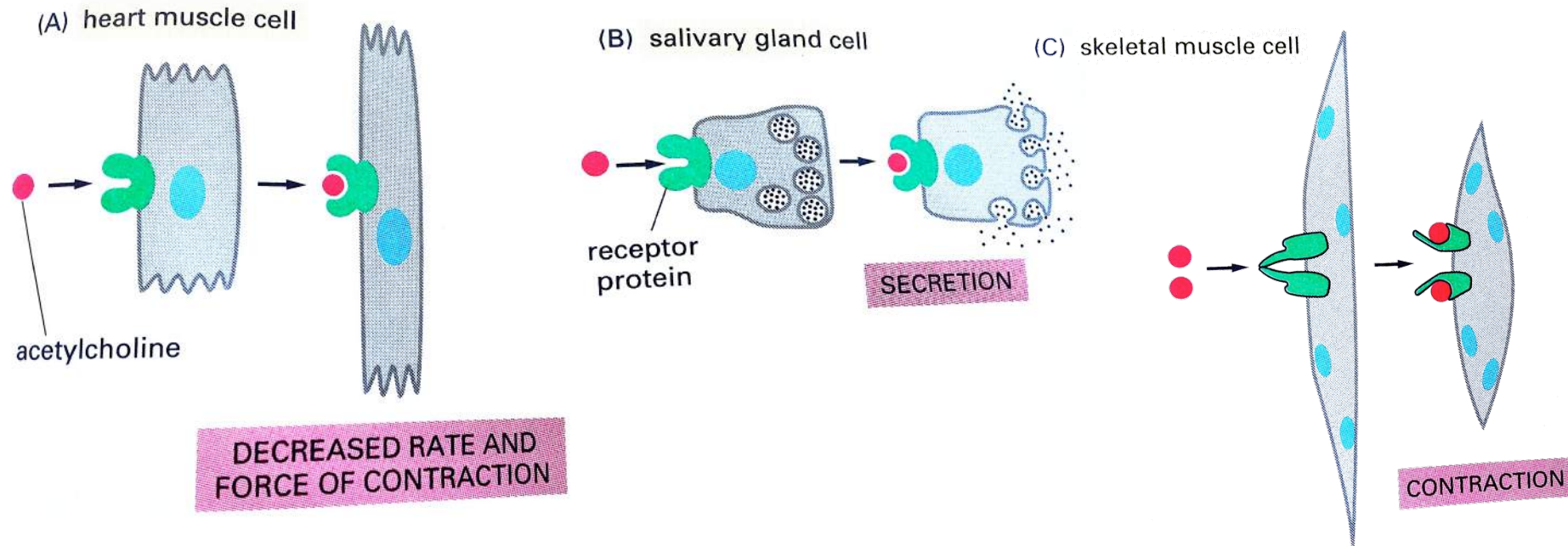
SIGNALNA TRANSDUKCIJA – celični odgovor

Večina kemijskih signalov sproži specifičen odgovor na tarčni celici.



SIGNALNA TRANSDUKCIJA – celični odgovor

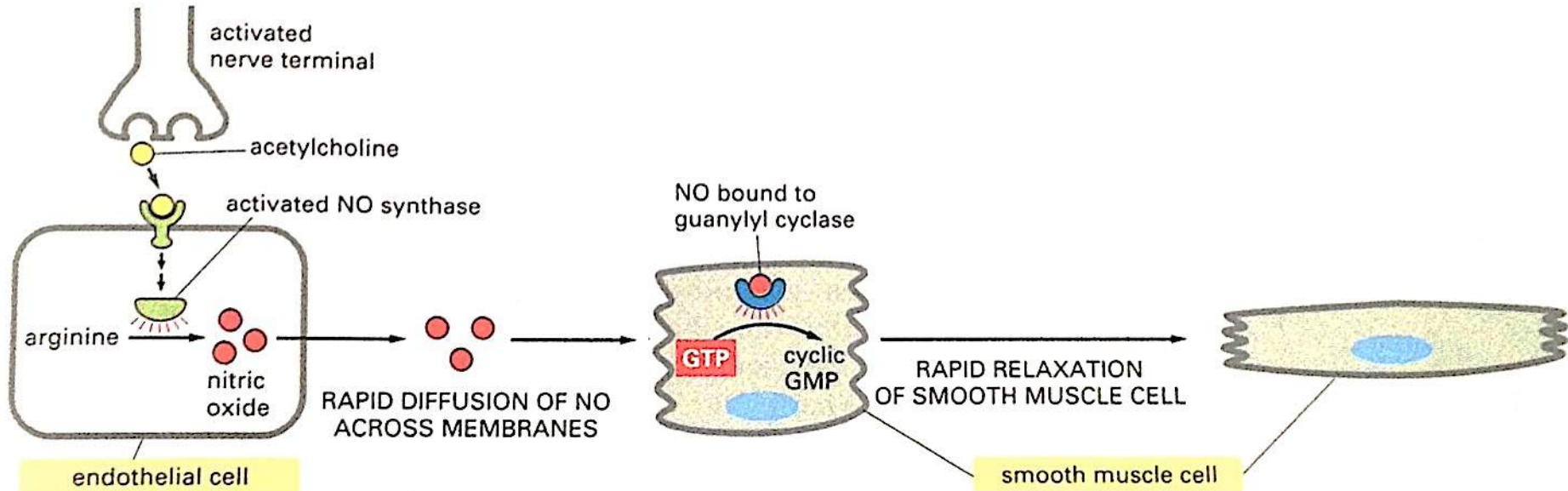
Različne celice posredujejo drugačen odgovor z isto signalno molekulo.



Odgovor interakcije receptor/signal: odvisen od vrste celice

- je lahko hiter (s) ali na daljši čas (h)
- spremembe so v obliki, genskem izražanju, gibljivosti...
- celica odgovarja tudi na kompleksne signale

NO –hidrofobni signal/delovanje viagre



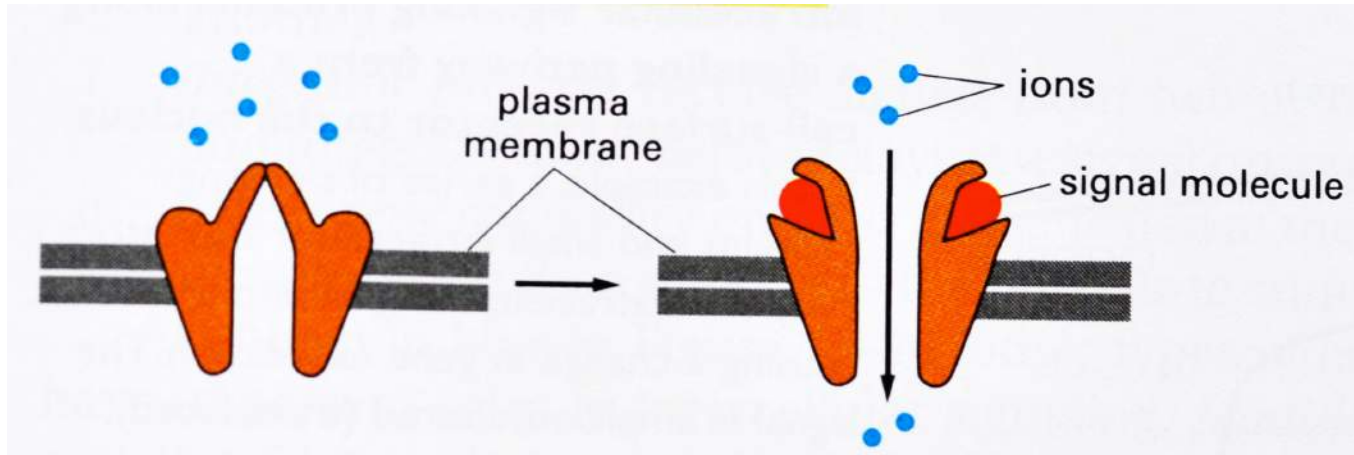
cGMP fosfodiesteraza tipa 5

SIGNALNA TRANSDUKCIJA –vrste receptorjev

3 značilne skupine receptorjev:

- receptorji povezani z ionskimi kanali
- receptorji povezani z G-proteini
- receptorji povezani z encimsko aktivnostjo
- receptorji, ki delujejo preko regulirane hidrolize
 -in veliko število signalov

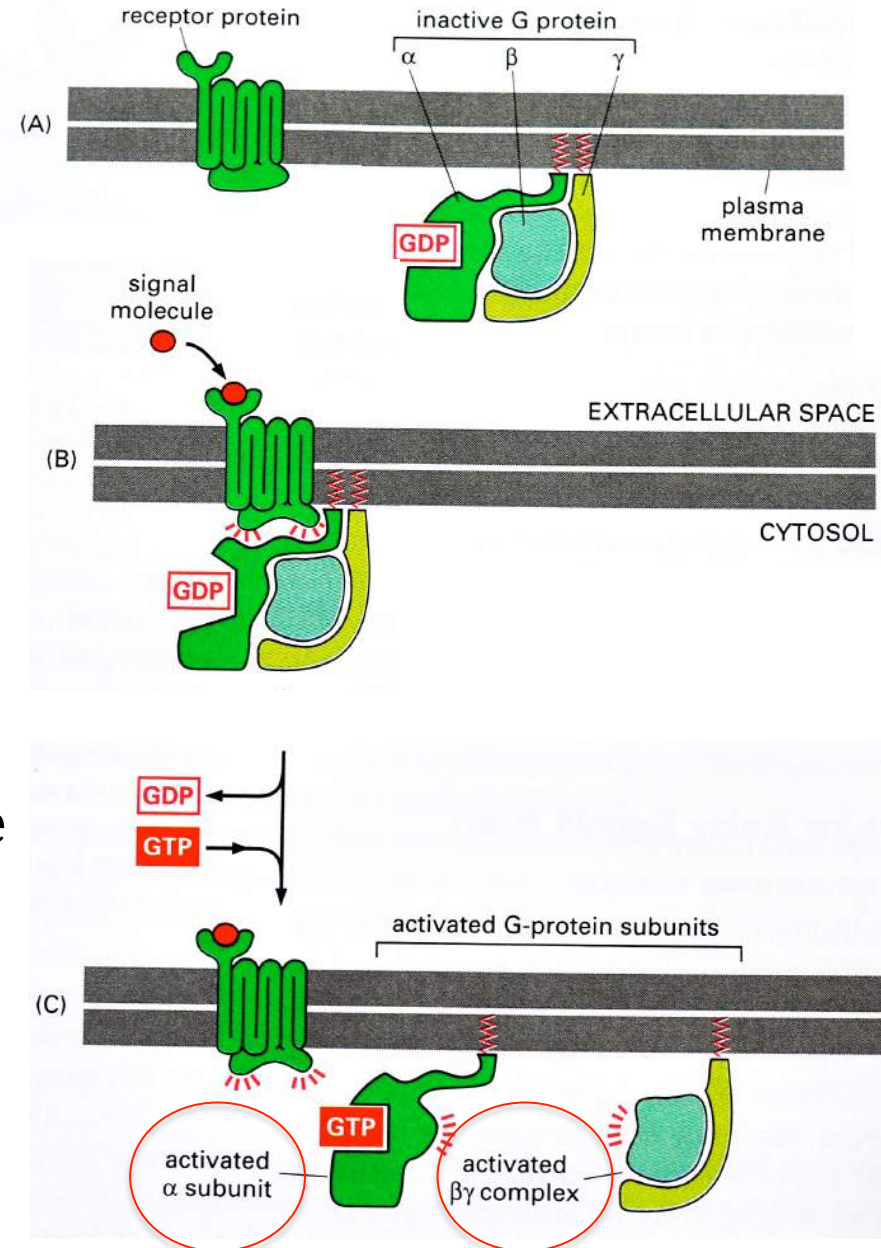
Receptorji povezani z ionskimi kanali



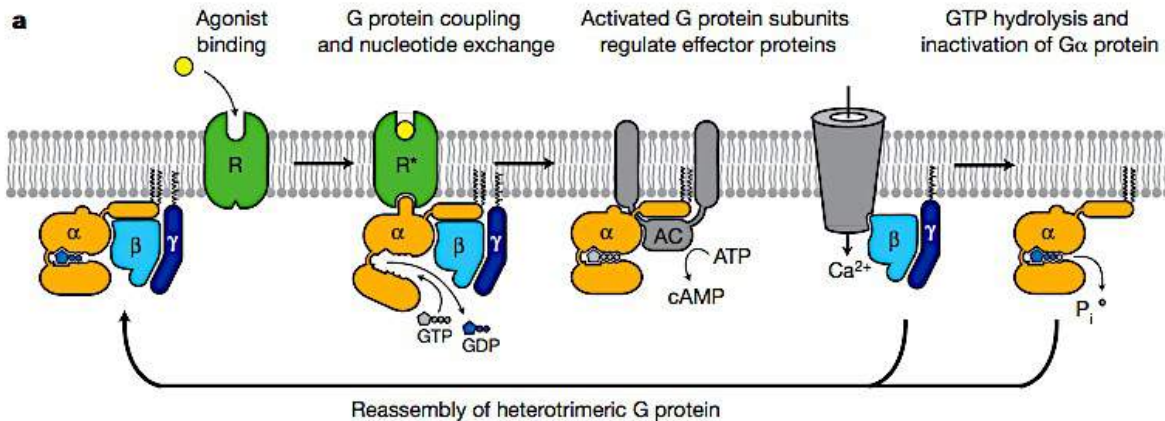
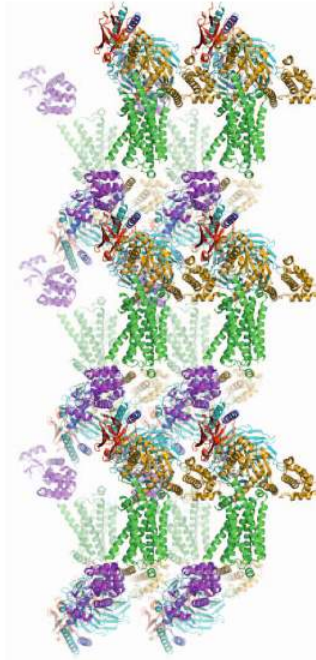
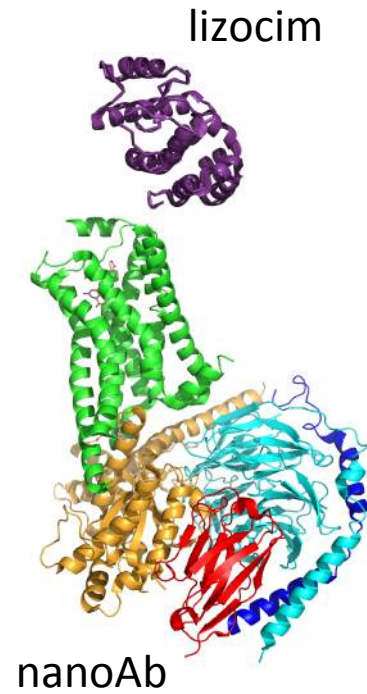
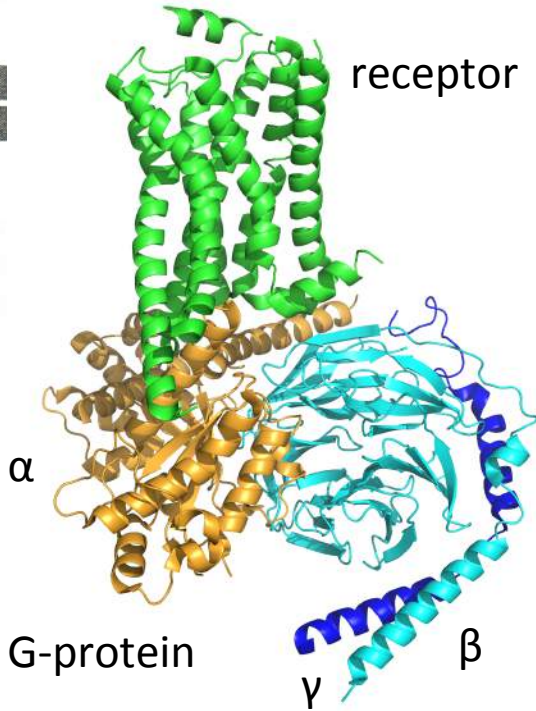
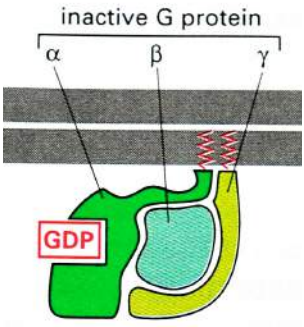
- vključeni v hitro sinaptično signaliziranje preko neurotransmiterjev
- kemijska vezava sproži konformacijske spremembe
- ionski kanal se odpre
- Na^+ / Ca^{2+} / K^+ / Cl^- se ustrezno prenesejo
- sproži se električni signal v postsinaptični celici

Receptorji povezani z G-proteini

- hormoni, nevrottransmitterji, lokalni mediatorji (adrenalin (9), acetilholin (5), serotonin(15))
- strukturno podobni
- receptor večkrat prečka membrano, ic, ec
- aktivira GTP-vezavne proteine
 - trimer α , β in γ podenote
 - sidrano v membrano
 - vezan GDP
- vezava liganda \rightarrow konformacijske spremembe
- aktiviran G-protein veže GTP
- po hidrolizi GTP reasociacija trimera



G protein v kompleksu z receptorjem



Brian K. Kobilka

Born: 1955, Little Falls, MN, USA

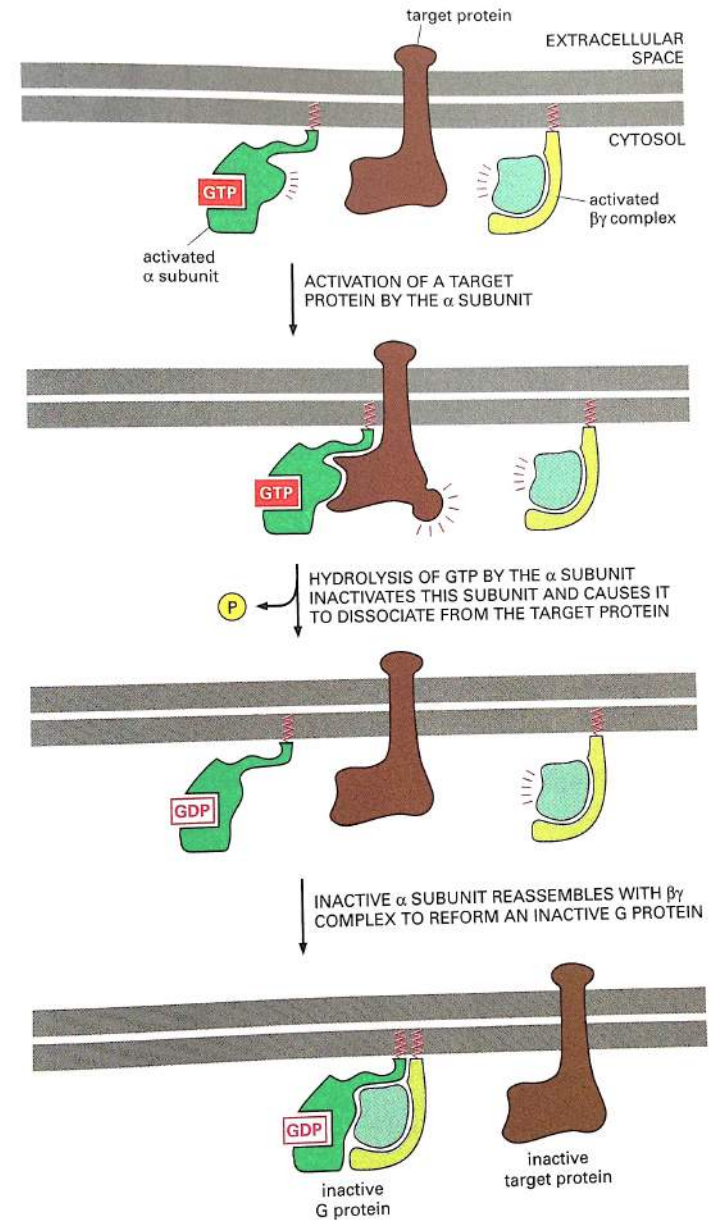
Affiliation at the time of the award:
Stanford University School of
Medicine, Stanford, CA, USA

Prize motivation: "for studies of
G-protein-coupled receptors"



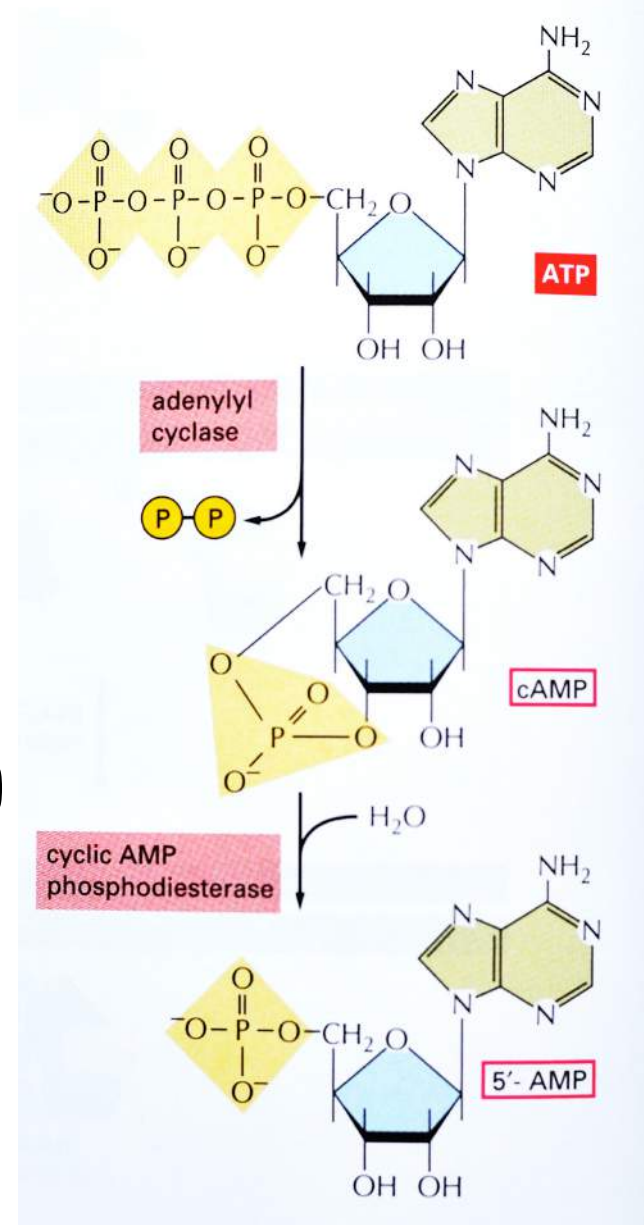
G protein: hidroliza GTP

- α -podenota je relativno neefektivna za hidrolizo GTP (nekaj min)
- hidroliza hitra ob interakciji s tarčnim proteinom ali modulatorjem RGS (regulator of G-protein signaling)
- RGS ključni pri izklapljanju signalizacije
- človeški genom 25 RGS



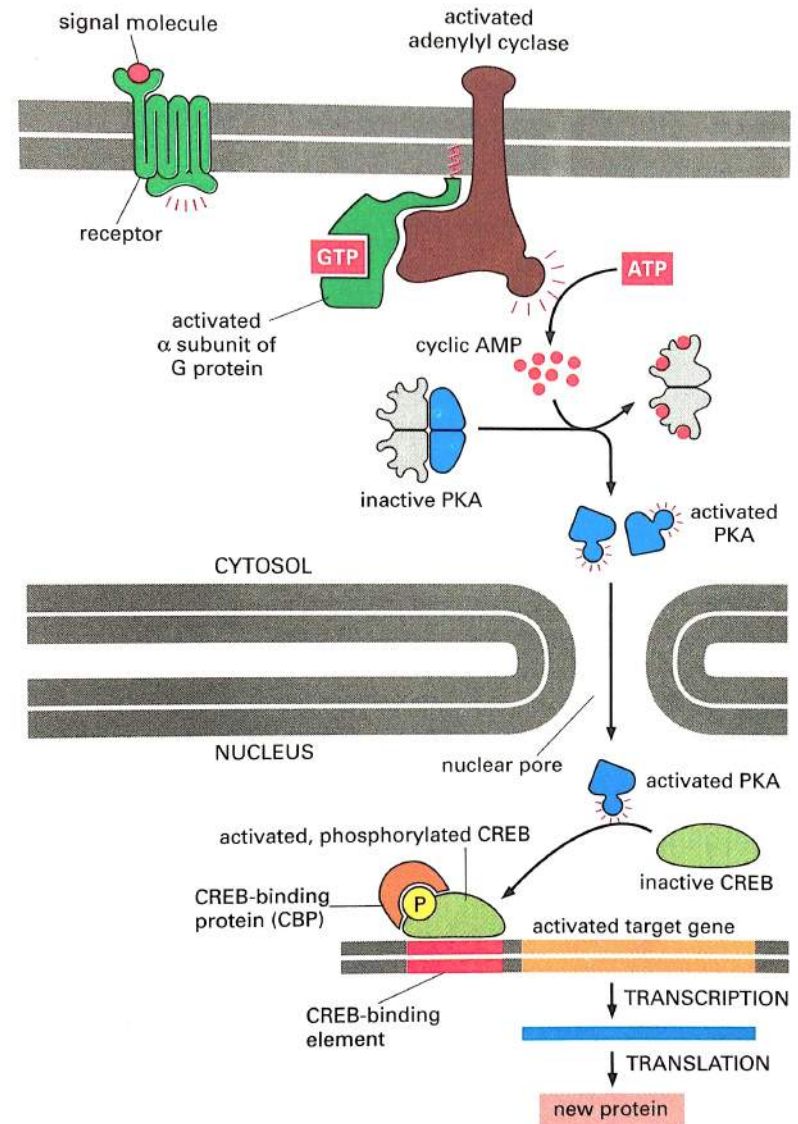
G protein: adenilat ciklaza in protein kinaza (PKA)

- sinteza/razgradnja cAMP
- adenilat ciklaza
- cAMP fosfodiesteraza
- cAMP v celici $10^{-7}M$
- ob ECM signalu 20 x povišanje (sek)



G protein: adenilat ciklaza in protein kinaza (PKA)

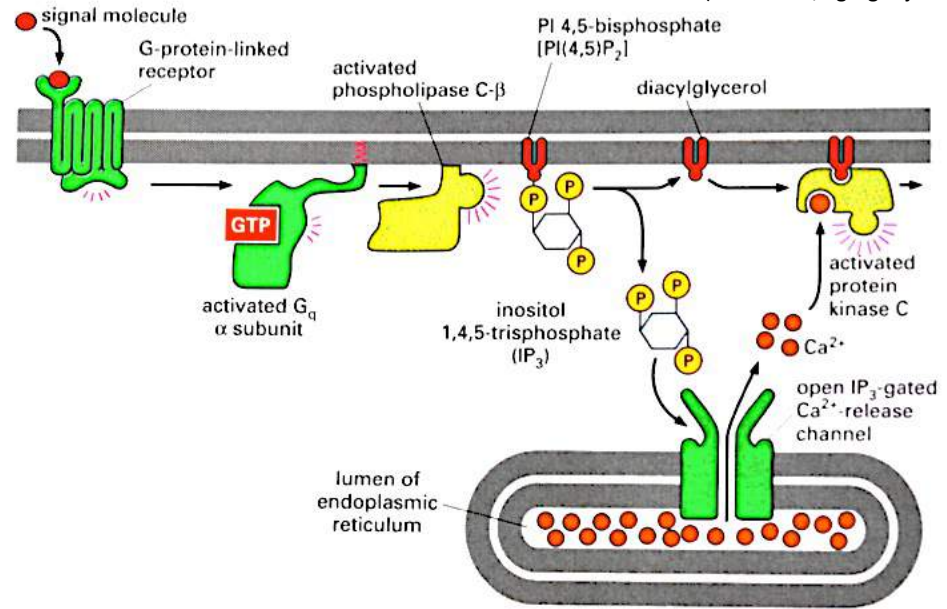
- tarčni protein adenilat ciklaza
- reguliran z G-proteini ali Ca^{2+}
- nastanek cAMP
- neaktivna PKA (2c in 2r podenoti)
- cAMP se veže na PKA (r)
- konformacijske spremembe sprožijo disociacijo
- vstop katalitične podenote v jedro → fosforilacija regulatornih proteinov
- transkripcija določenih genov



G protein: fosfatidilinozitol/fosfolipaza C

signalne molekule/fosfolipaza C

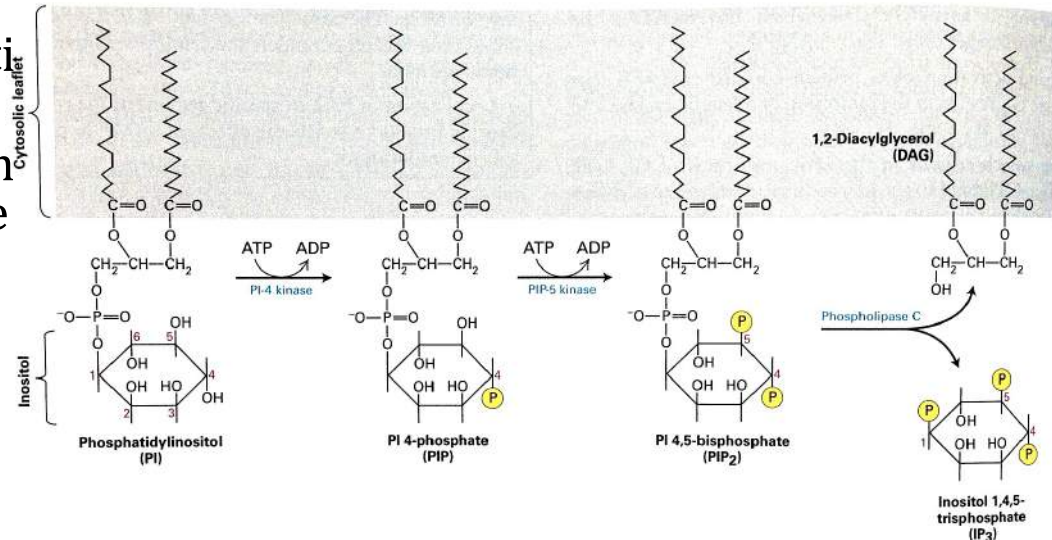
vasopresin (jetra, razgradnja glikogena)
 acetil holin (pankreas, izločanje amilaze)
 acetilholin (gladke mišice, kontrakcija)
 trombin (trombociti, agregacija trombina)



- nekateri G-proteini regulirajo ionske kanale
- G proteini aktivirajo membransko vezano fosfolipazo C
- konc. Ca^{2+} v citosolu 2 nM
- regulacija preko črpanja v zunajcelični prostor ali v ER
- fosfatidilinozitol v mono in bisfosfatni obliki PI(4)P in PI(4,5)P₂

- I(1,4,5)P₃ se veže na kanal in sprosti Ca^{2+}
- diacilglicerol ostane memb. vezan in pomaga pri aktivaciji protein kinaze C (PKC)

- konec signala
 - IP₃ se defosforilira
 - IP₃ se fosforilira do IP₄ (druge funkcije)



Receptorji povezani z encimsko aktivnostjo

- rastni faktorji (10^{-9} - 10^{-11} M)
- odgovor je počasen (h)
- Strukturno: ec, TM, ic domena

Šest razredov receptorjev z intrinzično encimsko aktivnostjo ali z asociacijo z encimom:

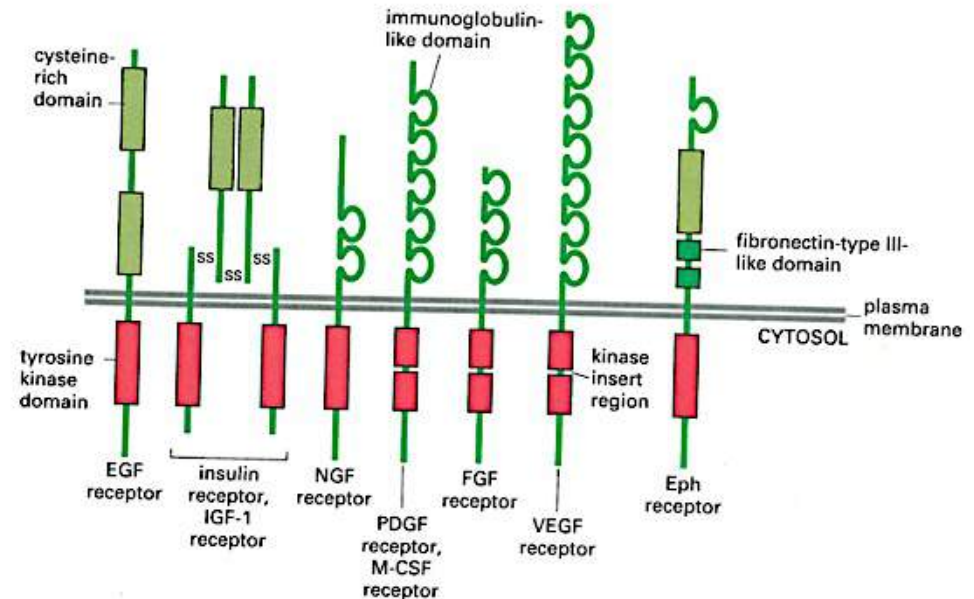
- **Tirozin kinazni receptor** (fosforilira Tyr na majhnih ic signalnih proteinih)
- **Receptor asociran s tirozin kinazo** (asocira z ic proteini, ki imajo Tyr-kinazno aktivnost)
- **Receptorju podobne tirozin fosfataze** (odstranjujejo fosfatne skupine s Tyr specifičnih ic signalnih proteinov)
- **Ser/Tyr kinazni receptor** (fosforilira določene Ser oz Thr regulatornih proteinov)
- **Guanilil ciklazni receptor** (katalizira nastanek cGMP)
- **Receptor asociran s histidin kinazo** (najprej fosforilira sebe potem pa prenese fosfatno skupino na drugi signalni protein)

Receptorji povezani z encimsko aktivnostjo

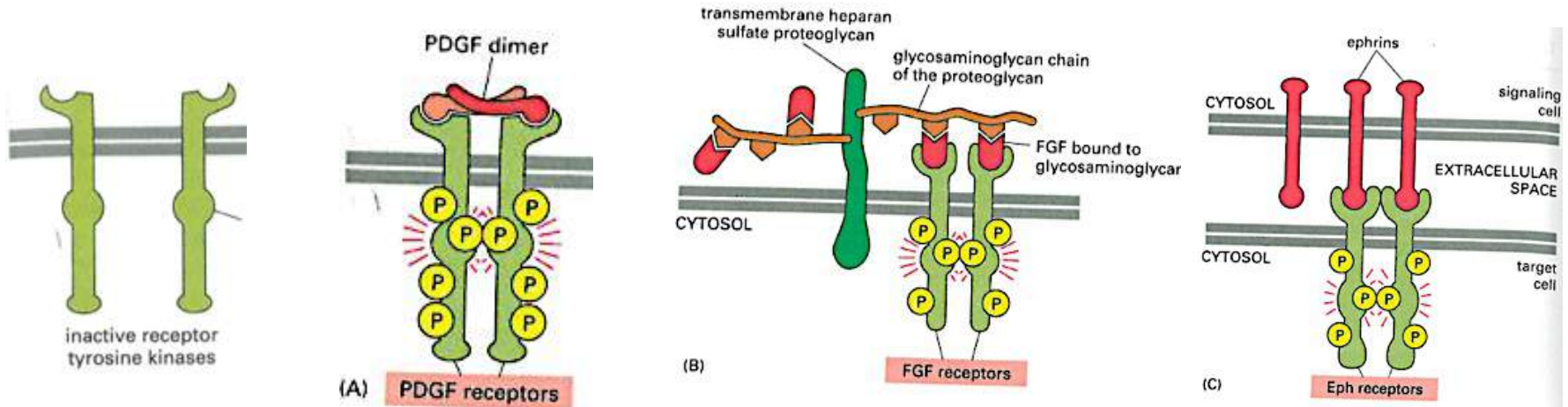
- najštevilčnejša družina
- vežejo rastne faktorje
- 16 poddružin
- aktivacija z dimerizacijo receptorja preko vezave liganda
- PGDF že sam dimer

TABLE 15-4 Some Signaling Proteins That Act Via Receptor Tyrosine Kinases

SIGNALING LIGAND	RECEPTORS	SOME RESPONSES
Epidermal growth factor (EGF)	EGF receptor	stimulates proliferation of various cell types
Insulin	insulin receptor	stimulates carbohydrate utilization and protein synthesis
Insulin-like growth factors (IGF-1 and IGF-2)	IGF receptor-1	stimulate cell growth and survival
Nerve growth factor (NGF)	Trk A	stimulates survival and growth of some neurons
Platelet-derived growth factors (PDGF AA, BB, AB)	PDGF receptors (α and β)	stimulate survival, growth, and proliferation of various cell types
Macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF)	M-CSF receptor	stimulates monocyte/macrophage proliferation and differentiation
Fibroblast growth factors (FGF-1 to FGF-24)	FGF receptors (FGF-R1-FGF-R4, plus multiple isoforms of each)	stimulate proliferation of various cell types; inhibit differentiation of some precursor cells; inductive signals in development
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	VEGF receptor	stimulates angiogenesis
Ephrins (A and B types)	Eph receptors (A and B types)	stimulate angiogenesis; guide cell and axon migration



Tirozin kinazni receptor



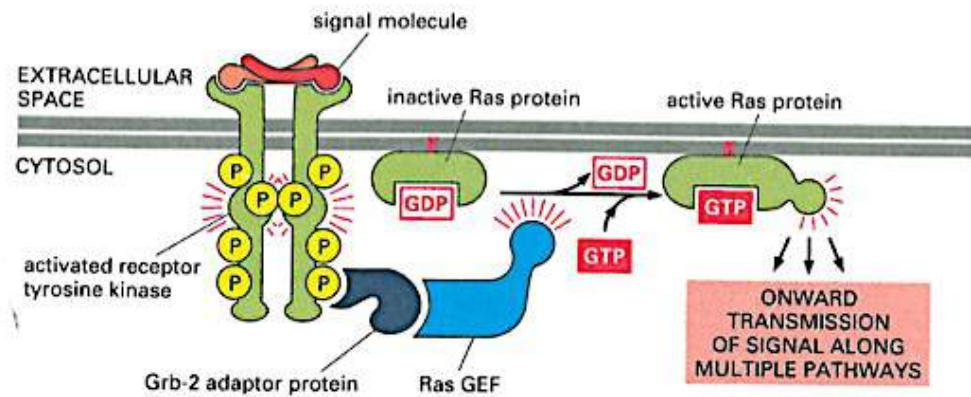
PDGF je že kovalentni dimer z dvema vezavnima mestom

Prečno poveže receptorja v neposredni bližini

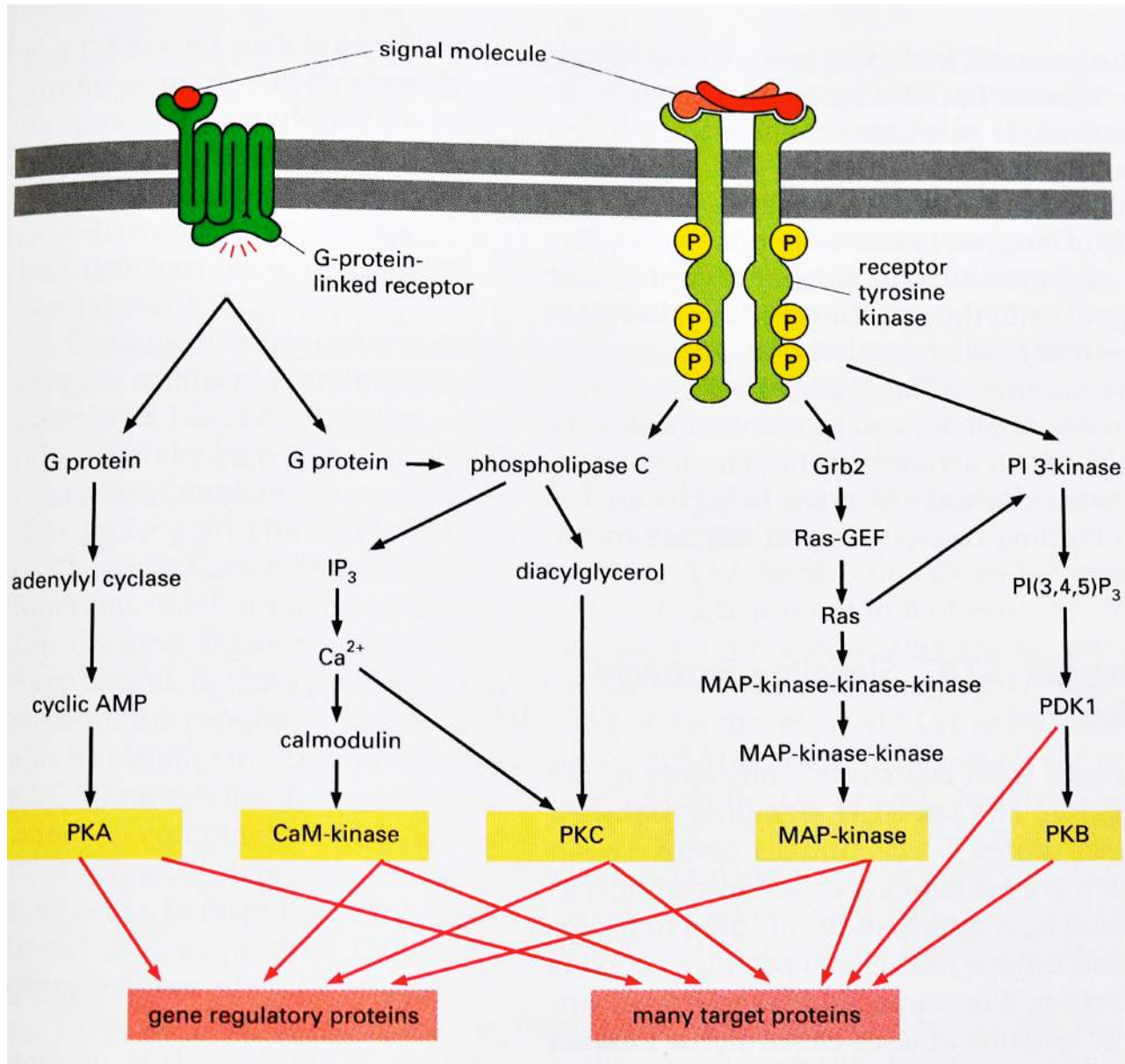
FGF kot monomerni ligand se veže na proteoglikane, preko katerih pritegne receptorja

Efrini, tudi monomerni, vendar v skupkih na sosednji signalni celici

- vezava signalnih proteinov
- dimerizacija receptorja
 - ligand dimer
 - ligand monomer
- avtofosforilacija v dveh stopnjah
 - prečna fosforilacija (večja aktivnost)
 - fosforilacija ostalih mest



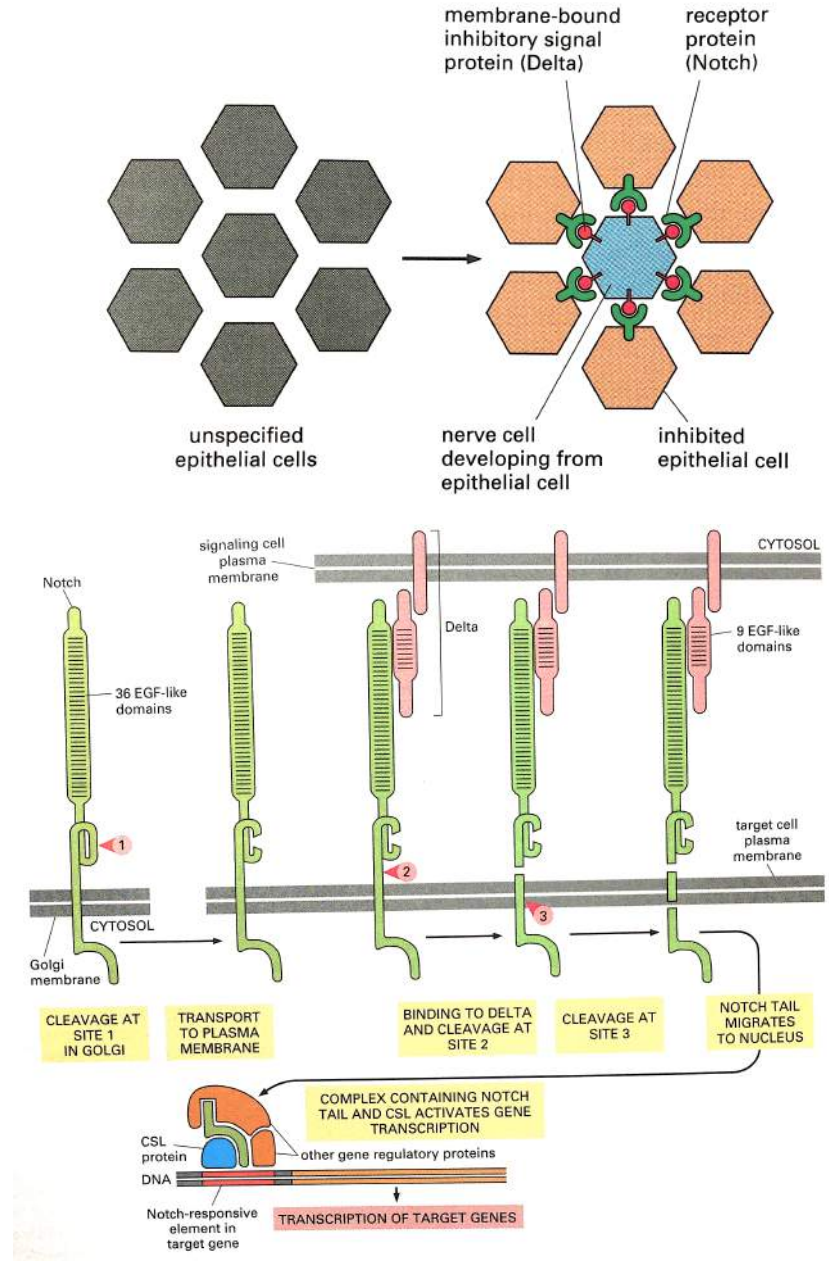
Vzporedne signalizacijske poti



Receptorji povezani z regulirano proteolizo: Notch receptor

- usmerjena na razvoj tkiva
- signalizacija sosednjim celicam
- lateralna inhibicija
- kontaktni signal med Delta in Notch proteinoma (*Drosophila*)

- oba proteina sta TM
- proteolizno procesiranje obeh
- heterodimer
- i.c. del vstopi v jedro
- vezava na protein CSL
- protein CSL se iz transkr. represorja pretvori v aktivator



Receptorji povezani z regulirano proteolizo: Wnt receptor

- Wnt proteini / signalne molekule
- kontrolirajo razvoj možgan, okončin in organogeneze
- osrednja molekula β -katenin
- Odsotnost Wnt:
 - β -katenin fosforiliran z GSK3 (glikogen sintaza kinaza 3)
 - fosforiliran katenin se preko Ub razgradi
- Prisotnost Wnt:
 - aksin se veže na citosolno domeno LRP koreceptorja, ki ga GSK3 fosforilira
 - kompleksa ni
 - fosforiliranega β -katenina ni
 - β -katenin vstopi v jedro
 - nadzoruje izražanje

