



Sygnalizacja komórkowa

1. **Komunikacja komórek**
 - Znaczenie sygnalizacji
 - Definicje
 - Źródła sygnału
2. **Transdukcja sygnału**
 - Cząsteczki sygnałowe (ligandy)
 - Odbiór sygnału: receptory
 - Efektory i wtórne przekaźniki
 - cAMP jako wtórny przekaźnik
 - Kinazy jako wtórne efektory
3. **Powiązania między szlakami sygnałowymi**



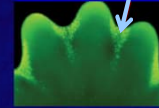
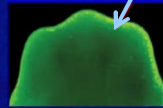
1. Komunikacja komórek: znaczenie

Komórki komunikują się poprzez tworzenie, przenoszenie i otrzymywanie sygnałów.



Błona międzyzycowa.

Apoptoza komórek błony międzyzycowej.



Przestrzeń między palcami.



W organizmie wielokomórkowym komórki muszą ze sobą współpracować.

Współpraca może być „niekorzystna” dla danej komórki, ale dobra dla całego organizmu.

Bodźce, które docierają do komórki zaburzą homeostazę. Komórki odbierają sygnał (informację) i uruchamiają procesy strukturalne, biochemiczne i genetyczne, które prowadzą do odpowiedzi na bodziec.

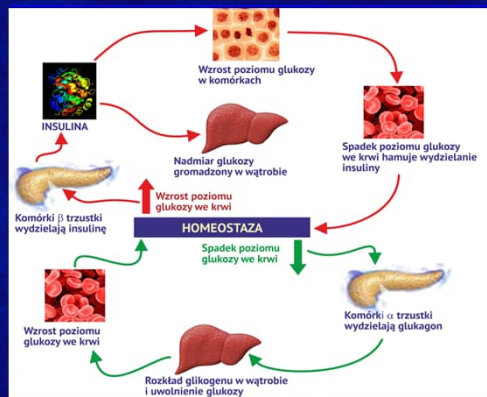


1. Komunikacja komórek: znaczenie

Komunikacja między komórkami reguluje wiele procesów metabolicznych.

Procesy regulowane przez szlaki sygnałowe:

- **metabolizm, np. metabolizm glukozy;**
- **podział komórek i wzrost;**
- **ruch komórek np. chemotaksje, fagocytoza;**
- **różnicowanie komórek, w tym specjalizacja komórek, zmiana ekspresji genów;**
- **rozwój organizmu po procesie zapłodnienia;**
- **przetwarzanie sygnałów dochodzących do zmysłów (obraz, dźwięk, zapach).**



Sygnalizacja komórkowa na przykładzie regulacji poziomu glukozy we krwi.

Sygnał: czynnik o charakterze mechanicznym, elektrycznym lub chemicznym, zaburzający homeostazę. W odpowiedzi komórki wyzwalają cząsteczki sygnałowe: białka lub inne związki chemiczne.



1. Komunikacja komórek: znaczenie

Zdolność komórek do odpowiedzi na zmiany mikrośrodowiska jest podstawą wzrostu, rozwoju i utrzymania homeostazy.

Znaczenie praktyczne

- Substancje szkodliwe oraz leki działają na szlaki sygnałowe.
- Analiza cząstek sygnałowych często pozwala zrozumieć złożone interakcje między komórkami i organizmami:
 - bakterie przewodu pokarmowego wymieniają sygnały z komórkami nabłonka człowieka;
 - peptydy sygnałowe są wydzielane przez drożdże podczas ich rozmnażania.



Chlamydia trachomatis, wywołuje infekcje narządów płciowych oraz oczu, w makrofagach inhibuje proces fagocytozy.



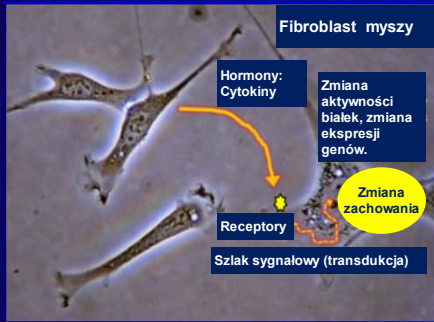
Shigella flexneri, wywołuje zatrucia pokarmowe (czerwonka), modyfikuje szlak sygnałowy w makrofagach za pomocą białka IpgD, co hamuje fagocytozę.

Zaburzenia w procesach sygnałowych prowadzą do zaburzeń w funkcjonowaniu komórek, tkanek i w efekcie do chorób.



1. Komunikacja komórek: definicje

Sygnalizacja komórkowa: system komunikacji, który reguluje procesy zachodzące w komórkach i koordynuje ich aktywność.

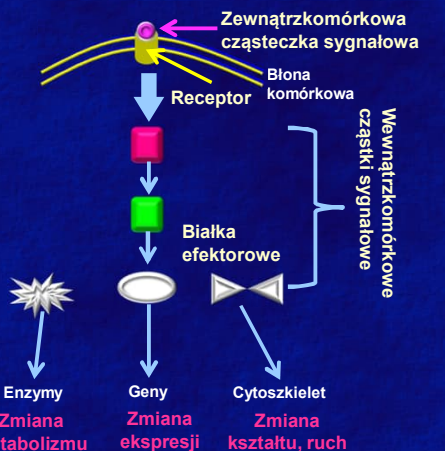


Fibroblast myszy

Hormony: Cytokiny → Zmiana aktywności białek, zmiana ekspresji genów.

Receptory → Zmiana zachowania

Szlak sygnałowy (transdukcja)



Zewnątrzkomórkowa cząsteczka sygnałowa

Błona komórkowa

Receptor

Mewnatrkomórkowe cząstki sygnałowe

Białka efektorowe


Enzymy → Zmiana metabolizmu

Geny → Zmiana ekspresji

Cytoszkielek → Zmiana kształtu, ruch

Komórki komunikują się przez wytworzenie i przekazywanie sygnałów chemicznych. Cząsteczką sygnałową może być białko lub inny związek organiczny.

Transdukcja sygnału (szlak sygnałowy): procesy przekazywania sygnału chemicznego lub fizycznego poprzez kaskadę procesów molekularnych.



1. Komunikacja komórek: źródła sygnału

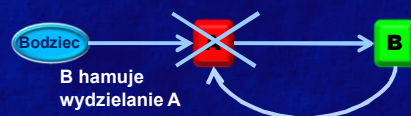
Do komórek w organizmach wielokomórkowych dociera wiele sygnałów. Komórki różnią się reakcją na ten sam sygnał.

Sprężenie zwrotne

- Jest to proces, którego wynik ponownie wykorzystany jest w procesie jako wkład.
- Sprężenie dodatnie: wynik procesu stymuluje jego przebieg, np. produkt reakcji stymuluje kolejną reakcję.
- Sprężenie ujemne: wynik procesu hamuje jego dalszy przebieg, np. produkt reakcji powoduje jej zahamowanie.



Dodatnie sprzężenie zwrotne, np. kinaza E.



Ujemne sprzężenie zwrotne, np. fosfataza I.

Szlaki sygnałowe różnią się czasem reakcji. Szlaki, które związane są ze zmianą ekspresji genów mają długi czas reakcji (minuty do godzin).

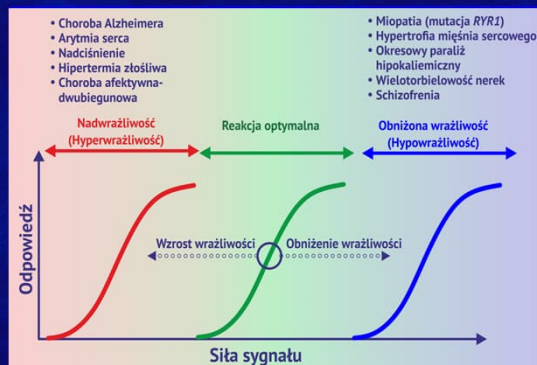


1. Komunikacja komórek: źródła sygnału

Każda komórka ma specyficzny, podstawowy szlak sygnałowy, który kontroluje podstawowe funkcje danej komórki.

Zakres działania podstawowego szlaku sygnałowego

- Każdy szlak sygnałowy działa w pewnym zakresie natężenia bodźców, sygnałów. Jest to norma reakcji szlaku.
- **Nadwrażliwość (hyperwrażliwość):** reakcja na bodźce i sygnały o mniejszym natężeniu niż normalnie.
- **Obniżenie wrażliwości (hypowrażliwość):** szlak wymaga silniejszego niż normalnie bodźca, sygnału.



Norma reakcji i choroby człowieka związane z zaburzeniem wrażliwości na bodźce.

Choroby powodują przemodelowanie podstawowego szlaku sygnałowego, zmieniając strukturę elementów szlaku i ich interakcje.

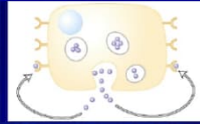


1. Komunikacja komórek: źródła sygnału

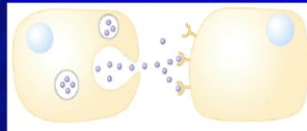
Sygnały mogą docierać do komórek z zewnątrz jako sygnał chemiczny (hormony) lub z wnętrza komórki (białko wiążące GTP).

Typy komunikacji

- **Intrakrynowe:** sygnał powstaje wewnątrz komórki i tam pozostaje.
- **Autokrynowe:** sygnał powstaje w komórce docelowej, jest wydzielany i łączy się z receptorami komórki docelowej.
- **Kontaktowe (juxtacrine):** między dotykającymi się komórkami.
- **Parakrynowe:** sygnał jest przekazywany między blisko leżącymi komórkami.
- **Endokrynowe:** sygnał jest przekazywany między odległymi komórkami.



Autokrynowe: komórka wydziela sygnał, który reaguje z jej receptorami.



Parakrynowe: komórka wydziela sygnał, który reaguje z receptorami komórki w pobliżu.



Endokrynowe: komórka wydziela hormon, który wraz z krwią przenoszony jest do odległych komórek.

Sygnały intrakrynowe i autokrynowe dotyczą jednej komórki. Sygnały kontaktowe, parakrynowe oraz endokrynowe dotyczą różnych komórek.



Sygnalizacja komórkowa

1. Komunikacja komórek
 - Znaczenie sygnalizacji
 - Definicje
 - Źródła sygnału
2. **Transdukcja sygnału**
 - Cząsteczki sygnałowe (ligandy)
 - Odbiór sygnału: receptory
 - Efektory i wtórne przekaźniki
 - cAMP jako wtórny przekaźnik
 - Kinazy jako wtórne efektory
3. Powiązania między szlakami sygnałowymi

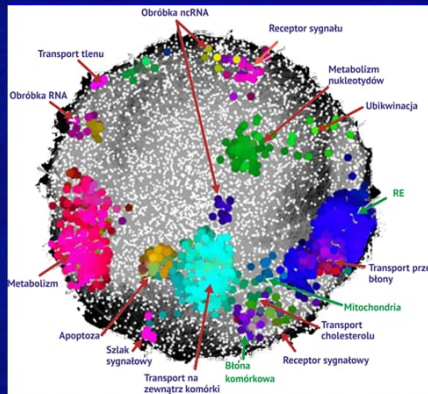


2. Transdukcja sygnału - szlak sygnałowy

Każdy komponent szlaku sygnałowego jest klasyfikowany na podstawie funkcji jaką pełni w stosunku do wyjściowego bodźca.

Etapy transdukcji sygnału

- Synteza cząstki sygnałowej (ligand = pierwotny przekaźnik).
- Magazynowanie cząstek sygnałowych w błonie komórkowej.
- Egzocytoza.
- Transport do komórki docelowej.
- Połączenie ligandu z receptorem aktywuje szlak sygnałowy.
- Transmisja sygnału z receptora do pierwotnego efektoru. Głównym elementem jest fosforylacja przy pomocy kinaz (wtórny efektor).
- Zmiana zachowania i terminacja sygnału.



Interaktom człowieka

Interaktom: sieć powiązań molekularnych w komórce. Obejmuje interakcje między cząsteczkami, genami. Przedstawiany w postaci grafów.

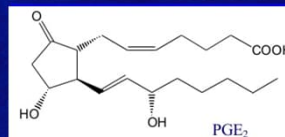


2. Transdukcja sygnału: ligand

Cząsteczki sygnałowe (ligandy, przekaźniki pierwotne): nośnik informacji, związek, który łączy się z receptorem.

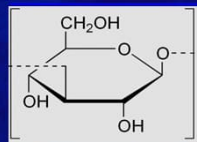
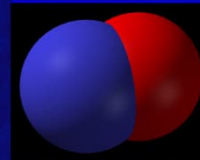
Ligandy

- Białka i peptydy – czynniki wzrostu, cytokiny, hormony peptydowe, fibronektyna, oksytocyna, kolagen.
- Aminokwasy i aminy.
- Lipidy – prostaglandyna, steroidy, cholesterol, hormony sterydowe.
- Cukry – β -glukan, zymosan, proteoglikany, kwas hialuronowy.
- Kwasy nukleinowe i nukleotydy.
- Katecholaminy: dopamina, noradrenalina, adrenalina
- Inne – tlen, tlenek azotu (NO).



Prostaglandyna: lokalny hormon, działa parakrynnie, działa na termoregulację, zwiększa ruchliwość plemników.

Tlenek azotu: ligand w systemie nerwowym i odpornościowym. Zmienia aktywność enzymów w komórkach, reaguje z receptorami w mięśniach gładkich powodując rozluźnienie, działa parakrynnie.



Zymosan: glukan zbudowany z glukozy połączonej wiązaniami β -1,3-glikozydowymi, podnosi poziom cytokiny D2, indukuje cytokiny prozapalne, fosforylację białek.

Większość ligandów jest rozpuszczalna w wodzie. Ligandy mogą być magazynowane w błonie komórkowej, wydzielane na zewnątrz komórki i mogą być przenoszone do odległych komórek.

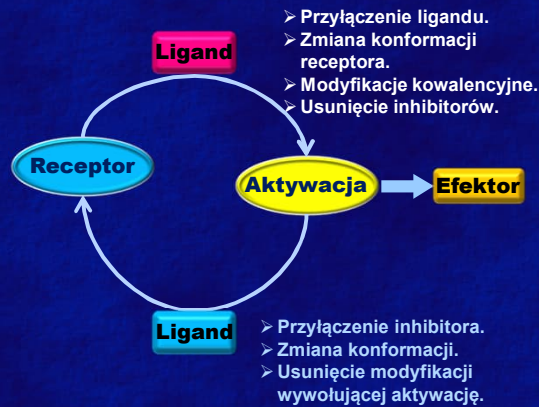


2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory – przekaźniki sygnału, połączenie z ligandem zmienia konformację receptora, który aktywuje pierwotny efektor.

Typy receptorów

- **Receptory powierzchniowe:** zlokalizowane w błonie komórkowej (typ 1-3):
 - transmembranowa domena łączy się z ligandem,
 - domena cytoplazmatyczna aktywuje efektor (kinazy, fosfatazy).
- **Receptory wewnątrzkomórkowe (typ 4):**
 - jądrowe - mają miejsca wiązania z DNA i wpływają na zmianę ekspresji genów,
 - plazmatyczne i organelowe.



Po przekazaniu sygnału do efektoru, receptor jest dezaktywowany. Mechanizmy dezaktywacji są zróżnicowane i mogą być kontrolowane przez inne szlaki sygnałowe.

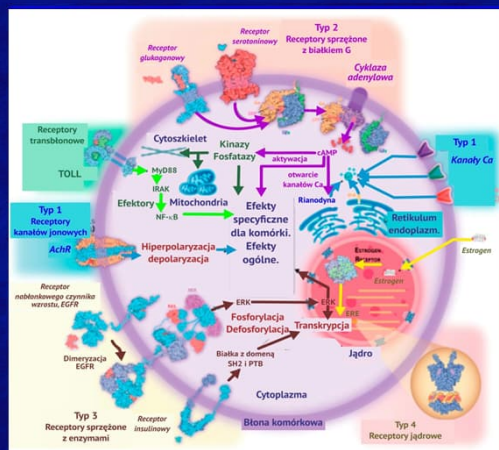


2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory powierzchniowe: integralne białka transbłonowe z domeną skierowaną na zewnątrz i domeną skierowaną do wnętrza komórki.

Typy receptorów powierzchniowych

- **Typ 1: Receptory kanałów jonowych** – zmieniają potencjał elektryczny błony.
- **Typ 2: Receptory sprzężone z białkiem G** – aktywują enzymy.
- **Typ 3: Receptory sprzężone z enzymami**, np. kinazami, które dodają grupy fosforanowe. Do tej grupy należą receptory leptynowe, integryny – zwierzęce receptory błonowe.
- **Receptory Toll-podobne** – uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej.



Receptory dzieli się na powierzchniowe i wewnątrzkomórkowe. Aktywacja receptorów powierzchniowych wywołuje szlaki wewnątrzkomórkowe, moduluje metabolizm komórkowy, kończy odpowiedź komórki.

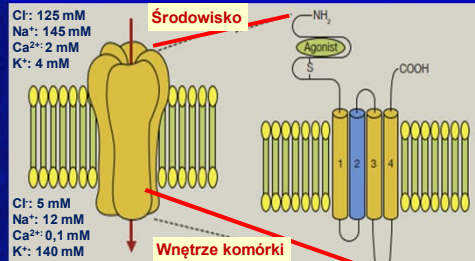


2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory kanałów jonowych związane są z selektywnym transportem naładowanych cząstek przez błony komórkowe.

Struktura kanałów jonowych

- **Multimeryczne białka zbudowane z glikoproteinowych podjednostek.**
- **Aktywowane przez czynniki chemiczne łączące się ze specyficznymi miejscami kanałów.**
- **Rodzina cys-loop:**
 - **charakteryzuje się konserwatywnymi mostami cysteinowymi;**
 - **zbudowana z 5 podjednostek skupionych wokół centralnego pora wodnego.**
 - **podjednostki składają się z około 450 aminokwasów.**



Budowa kanału jonowego typu cys-loop, który uczestniczy w neurotransmisji. Kanał zbudowany z 5 podjednostek. Każda z podjednostek zawiera domenę zewnętrzną oraz cztery regiony transmembranowe. Domena zewnętrzna zawiera miejsce łączenia z agonistą, czyli substancją aktywującą receptor (ligand). Są to GABA, glicyna, glutaminian. Region 2 odpowiada za selektywne przepuszczanie jonów. Prowadzi to do różnicy w stężeniach jonów na zewnątrz komórki oraz wewnątrz.

Kanały jonowe klasyfikuje się na podstawie czynników „otwierających”, do których należą neuroprzeźkaźniki, leki, jony wodorowe, temperatura.

Weir2020

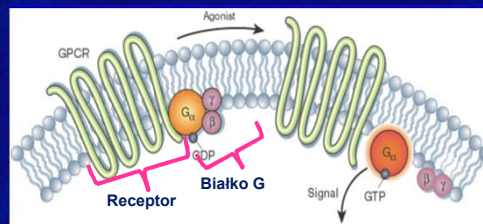


2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory sprzężone z białkiem G są najbardziej zróżnicowaną i najliczniejszą grupą receptorów Eukariota.

Struktura i funkcja receptorów sprzężonych z białkiem G

- **Receptory posiadają 7 transmembranowych segmentów typu α -helisy.**
- **Wyróżnia się 5 rodzin receptorów: rodopsyny (rodzina A), sekretyny (rodzina B), receptory glutaminowe (rodzina C), receptory adhezyjne, receptory smakowe (Frizzlet).**
- **Receptory sprzężone z białkiem G odpowiadają za większość funkcji kręgowców, są receptorami dla hormonów, neuroprzeźkaźników, jonów, fotonów i innych ligandów.**



Aktywacja receptora sprzężonego z białkiem G. W czasie spoczynku podjednostka α białka G jest połączona z podjednostkami β i γ , z GDP oraz z receptorem. Pod wpływem stymulacji receptora przez ligand (agonista), podjednostka α oddysocjowuje, GDP przekształca się w GTP, a podjednostki β i γ tworzą dimer. Prowadzi to do aktywacji podjednostki α przez zmianę konformacji. Obie części białka G połączone są nadal z błoną komórkową, ale nie są połączone z receptorem. Umożliwia to im lateralne przemieszczanie się i aktywację z innymi cząsteczkami w komórce.

Receptory sprzężone z białkiem G odpowiadają za liczne funkcje fizjologiczne człowieka i są celem 30-50% leków.



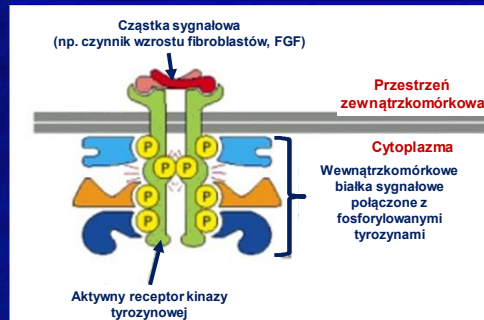
2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory sprzężone z enzymami (kataboliczne) pełnią istotną rolę w namnażaniu, wzroście i różnicowaniu komórek zwierzęcych.

Cechy receptorów katabolicznych

- Są białkami transbłonowymi z jedną, zewnątrzkomórkową domeną dla przyłączenia ligandu oraz jedną domeną wewnątrzkomórkową o funkcji katalitycznej.
- Posiadają na ogół jeden segment transbłonowy typu helisy.
- Posiadają aktywność enzymatyczną lub są związane z enzymem.
- Jednocześnie pełnią funkcję enzymatyczną, katalityczną i receptorową.
- Wyróżnia się 6 klas.

Receptory kataboliczne są często aktywowane przez czynniki wzrostu. Reakcja jest wolna i wymaga wielu etapów transdukcji sygnału.



Aktywacja receptora katabolicznego na przykładzie kinazy tyrozynowej. Przyłączenie ligandu (cząstki sygnałowej) prowadzi do wzajemnej fosforylacji tyrozyn w domenach kinazy. Fosforylowane tyrozyny są miejscem przyłączenia białek wewnątrzkomórkowych, które aktywują kolejne etapy szlaku sygnałowego.

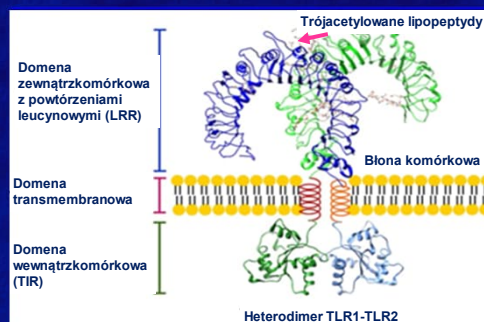


2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory *toll*-podobne należą do receptorów rozpoznających wzorce (PRR), uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej nieswoistej i swoistej.

Cechy receptorów *toll*-podobnych

- Rozpoznają szerokie spektrum ligandów, w tym kwasy nukleinowe, lipidy, cząstki o różnej wielkości.
- Dzieli się je na dwie grupy:
 - błonowe – TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10, ekspresja w błonie komórkowej;
 - wewnątrzkomórkowe – TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, ekspresja w retikulum endoplazmatycznym, lizosomach, endosomach.
- Przyłączenie ligandów do TLR prowadzi do reakcji obronnych.



Struktura receptora *toll*-podobnego. Białka transbłonowe z zewnątrzkomórkową domeną zawierającą 20-27 powtórzeń leucynowych (LRR), domeną transbłonową utworzoną przez α -helisy i domeną wewnątrzkomórkową (TIR) będącą receptorem *toll* dla interleukiny 1 (IL-1). Domena ta najczęściej jest dimerem złożonym z TLR1-TLR2 lub TLR1-TLR-6.

***Toll*-podobne receptory rozpoznają patogeny oraz cząstki endogenne pochodzące z obumarłych komórek i uszkodzonych tkanek.**

El-Zayat et al. 2019



2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory wewnątrzkomórkowe: jądrowe (typ 4) i cytoplazmatyczne rozpuszczalne białka. Receptory jądrowe regulują ekspresję genów.

Charakterystyka receptorów wewnątrzkomórkowych

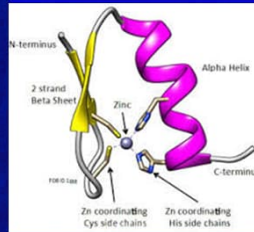
■ Ligandy:

- sterydowe hormony, testosteron i progesteron;
- pochodne witaminy A i D.

■ Klasy receptorów wewnątrzkomórkowych:

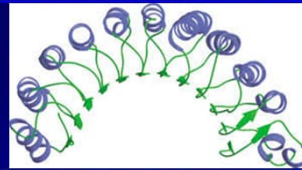
- jądrowe – np. estrogenne, retinowe, progesteronowe;
- cytoplazmatyczne – np. w aparacie Golgiego, retikulum endoplazmatycznym;
- organelowe – np. estrogenne i androgenne w mitochondriach.

Ligandy receptorów jądrowych dyfundują przez błonę komórkową, przechodzą przez błonę jądrową, łączą się z DNA i w ten sposób wpływają na ekspresję genów.



Palec cynkowy: motyw charakterystyczny dla receptorów jądrowych, które zawierają domenę wiążącą się z DNA z motywem palca cynkowego oraz domenę wiążącą się z ligandem.

LRR: motyw leucynowy występujący w receptorach cytoplazmatycznych.



2. Transdukcja sygnału: receptory

Receptory jądrowe to duża nadrodzina receptorów wewnątrzkomórkowych, które wpływają na ekspresję genów.

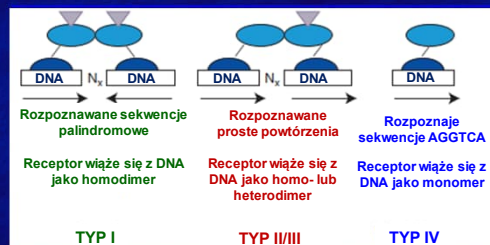
Charakterystyka receptorów jądrowych

- Receptory jądrowe uważane są za specyficzne dla Metazoa.
- Większość to receptory hormonów endokrywnych, co wskazuje na ich kluczową rolę w ewolucji zwierząt.
- U człowieka występuje 48 receptorów jądrowych.
- Mają zdolność wpływania na transkrypcję bez udziału złożonego szlaku sygnałowego.
- Klasyfikuje się je na podstawie mechanizmu wiązania z DNA lub na podstawie ligandów.

Ligandami receptorów jądrowych mogą być sterydy, witaminy, lipidy pochodzące z diety, produkty metabolizmu cholesterolu.



Struktura domenowa receptora jądrowego. Region A/B: zróżnicowany, może zawierać domenę AF1 aktywującą transkrypcję. Region C: konserwatywna domena wiążąca DNA, DBD. Region E: domena wiążąca ligand (LBD) zawiera domenę AF2 z motywem LxxLL. Region D łączy DBD i LBD.



Modele wiązania się receptorów jądrowych z regionami promotorowymi w DNA.

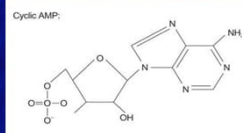


2. Transdukcja sygnału: efekторы

Receptory aktywują pierwotne efekторы sprzężone z wtórnymi przekazynikami, sygnał jest przenoszony z błony do cytoplazmy.

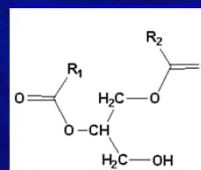
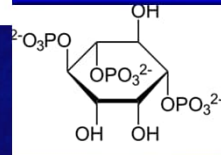
Wtórne przekazyniki:

- nukleotydy cykliczne: cAMP, cGMP;
- jony wapnia, Ca^{2+} ;
- 1,4,5-trójfosforan inozytoli (IP₃);
- diacyloglicerol (DAG);
- Regulują aktywność białek komórkowych.
- Wzrost stężenia przekazynika wtórnego prowadzi do spadku aktywności enzymów i białek nieenzymatycznych (sprężenie ujemne).



cAMP: związany z kinazą, reguluje poziom glikogenu, glukozy oraz metabolizm lipidów.

IP₃: podnosi stężenie Ca^{2+} w połączeniu z receptorami sprzężonymi z białkiem; reguluje podział komórek.



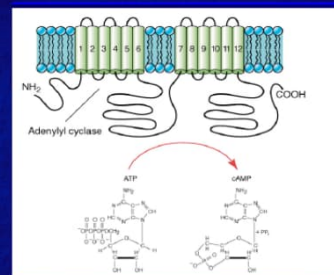
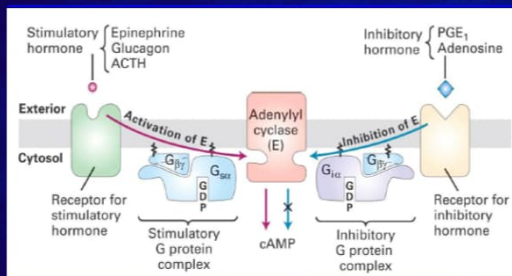
DAG: podniesienie poziomu w mięśniach aktywuje kinazę C i powoduje inhibicję receptora insulinowego.

Ligandy (pierwotne przekazyniki) to substancje docierające do komórki z zewnątrz. Wtórne przekazyniki to związki wewnątrzkomórkowe.



2. Transdukcja sygnału: cAMP

Receptory sprzężone z białkiem G aktywują białko błonowe – cyklazę adenylową (efektor), która jest integralnym białkiem błonowym.



Aktywacja i inhibicja cyklazy adenylowej.

- Aktywacja: ligandy – epinefryna (adrenalina), glukagon, ACTH (kortykotropina).
- Inhibicja: ligandy – PGE (prostaglandyna) adenozylna.

Cyklaza adenylowa:

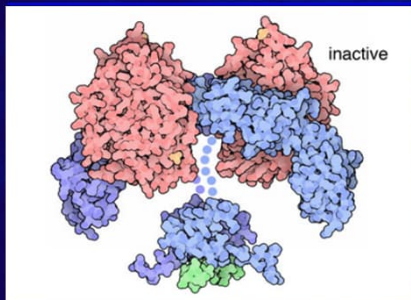
- występuje 10 izoenzymów, 9 połączonych jest z błoną. CA10 jest białkiem rozpuszczalnym;
- domeny CA1 i CA2 zawierają region katalityczny.

Cyklaza adenylowa (pierwotny efektor) syntetyzuje cAMP wykorzystując ATP jako substrat. cAMP jest niespecyficznym wtórnym przekazynikiem, który generuje różnorodne odpowiedzi komórki.



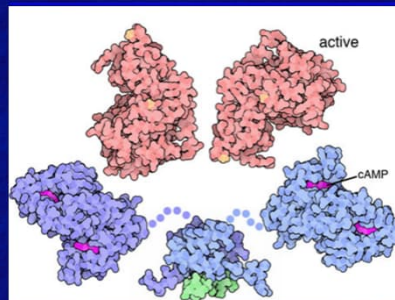
2. Transdukcja sygnału: cAMP

cAMP aktywuje wtórny efektor jakim najczęściej jest białkowa kinaza A, która uczestniczy w wielu procesach biochemicznych.



Białkowa kinaza A występuje jako nieaktywny tetramer.

- Jednostka regulacyjna (niebieska) blokuje jednostkę katalityczną (różowa) przy niskim poziomie cAMP.



Białkowa kinaza A, forma aktywna.

- Wzrost poziomu cAMP, jednostka regulacyjna łączy się z cAMP, co odblokuje jednostkę katalityczną.

Białkowa kinaza A zależna od cAMP fosforyluje białka z motywem Arg-Arg-X-Ser.



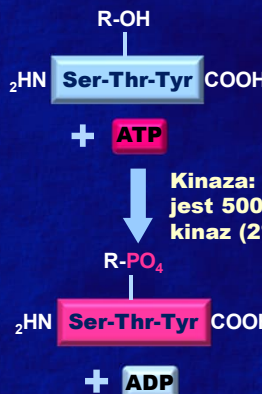
2. Transdukcja sygnału: kinazy

Głównym mechanizmem przenoszenia sygnału w komórce jest fosforylacja, która jest katalizowana przez kinazy.

Fosforylacja

- Polega na przeniesieniu grup fosforanowych z ATP do białka w miejscach występowania seryny, treoniny lub tyrozyny.
- Kinazy - enzymy, które przenoszą resztę fosforanową ze związków wysokoenergetycznych (np. ATP) do substratów (fosforylacja).
- W transdukcji sygnału kinazy przekształcają zmiany w stężeniu wtórnego przekaźnika na zmiany w konformacji białka.
- Fosfatazy odłączają grupę fosforanową od białka - defosforylacja.

Ze względu na rolę fosforylacji białkowe kinazy są częstym wtórnym efektem w transdukcji sygnału. Regulują one procesy komórkowe lub uczestniczą w innych szlakach sygnałowych.



Białko z aminokwasami mającymi hydroksylowe grupy boczne (Ser, Thr) lub grupa OH pochodzi z COOH w grupie bocznej (Tyr).

Kinaza: u człowieka jest 500 genów dla kinaz (2%) genomu.

Grupa fosforanowa jest przeniesiona z ATP na białko. Powstaje fosforylowane białko oraz ADP. Fosforylacja zmienia konformację białka.



Sygnalizacja komórkowa

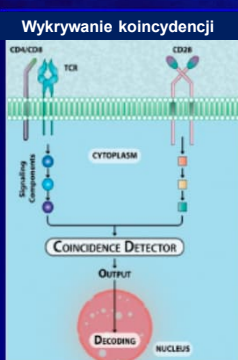
1. **Komunikacja komórek**
 - Znaczenie sygnalizacji
 - Definicje
 - Źródła sygnału
2. **Transdukcja sygnału**
 - Cząsteczki sygnałowe (ligandy)
 - Odbiór sygnału: receptory
 - Efektory i wtórne przekaźniki
 - cAMP jako wtórny przekaźnik
 - Kinazy jako wtórne efekторы
3. **Powiązania między szlakami sygnałowymi**



3. Powiązania między szlakami sygnałowymi

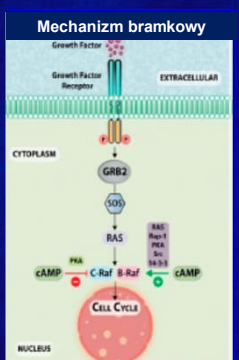
W komórce występuje wiele receptorów i szlaków sygnałowych. Szlaki te są zintegrowane co pozwala na skoordynowaną odpowiedź.

Wykrywanie koincydencji



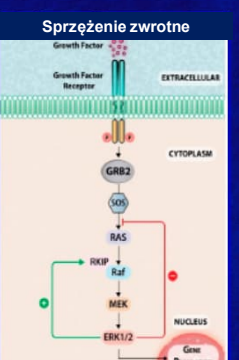
Wykrywanie koincydencji: dwa lub więcej szlaków zbiega się we wspólnej jednostce funkcjonalnej, detektorze. Detektor rozpoznaje aktywację czasowo-przestrzenną i generuje synergiczną odpowiedź.

Mechanizm bramkowy



Mechanizm bramkowy: szlak 1 jest aktywowany przez szlak 2 (bramka), odpowiedź jest zmodyfikowana, ale nie różni się istotnie od odpowiedzi wynikającej z aktywacji tylko jednego szlaku. cAMP pełni funkcję „bramki”

Sprzężenie zwrotne



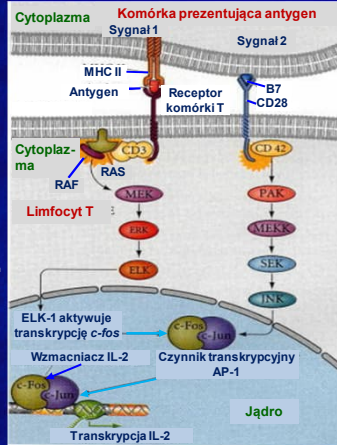
Sprzężenie zwrotne: szlak 1 aktywuje szlak 2, który następnie aktywuje (sprzężenie pozytywne) lub hamuje (sprzężenie negatywne) szlak 1.

3. Powiązania między szlakami sygnałowymi

Różnicowanie limfocytów T wymaga dwóch sygnałów niezbędnych do wytworzenia interleukiny 2 (IL-2)

Współdziałanie między szlakami na przykładzie limfocyту T

- Wytworzenie interleukiny 2 (IL-2), czynnika wzrostu dla limfocytów T, wymaga obecności czynnika transkrypcyjnego złożonego z dwóch peptydów, c-Fos i c-Jun.
- c-Fos powstaje w szlaku Ras aktywowanym przez połączenie receptora komórki T z antygenem. Czynnikiem transkrypcyjnym ELK-1 łączy się z promotorem c-Fos.
- c-Jun powstaje w szlaku sygnałowym kinaz indukowanym połączeniem glikoproteiny B7 z białkiem CD28.



Różnicowanie limfocytów T jako efekt współdziałania dwóch sygnałów. Pierwszy sygnał pochodzi z receptora wiążącego antygen (powstanie c-Fos), drugi z połączenia białka CD28 limfocyту T z białkiem B7 na powierzchni komórki prezentującej antygen (powstanie c-Jun). Białka c-Fos i c-Jun tworzą czynnik transkrypcyjny AP-1, który łączy się z promotorem IL-2.

Współdziałanie szlaków sygnałowych zachodzi we wszystkich komórkach. Wynika to z wielu sygnałów docierających jednocześnie do komórki.

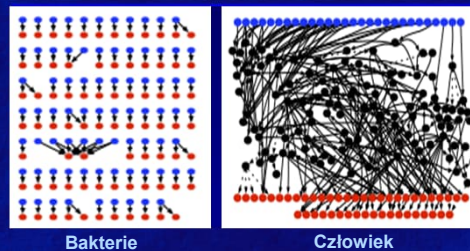


3. Powiązania między szlakami sygnałowymi

Stopień współdziałania między różnymi szlakami sygnałowymi jest różnicowany i zależy od poziomu organizacji organizmu.

Sieć sygnałowa człowieka

- Nawet komórki tego samego typu mogą różnić się szlakami sygnałowymi, co prowadzi do przeciętnej odpowiedzi populacji komórek.
- Sieci poszczególnych tkanek znacznie się różnią.
- Złożoność sieci człowieka i jej zróżnicowanie prowadzi do różnej odpowiedzi w przypadku perturbacji w funkcjonowaniu sieci, np. na skutek inhibicji jednej cząsteczki.
- Poszczególne sieci sygnałowe człowieka są silnie powiązane.



Porównanie współdziałania pomiędzy szlakami sygnałowymi u bakterii i człowieka. Niebieskie kropki symbolizują informacje przychodzące, czerwone kropki – odpowiedź komórki. Czarne punkty odpowiadają kinazom (bakterie) lub kinazom i czynnikom transkrypcyjnym (człowiek). Sieć dla człowieka opiera się na 29 szlakach sygnałowych

Współdziałanie szlaków sygnałowych w komórkach Prokariota jest nieznaczne, natomiast w komórkach Metazoa – złożone.

Rowland et al. 2017

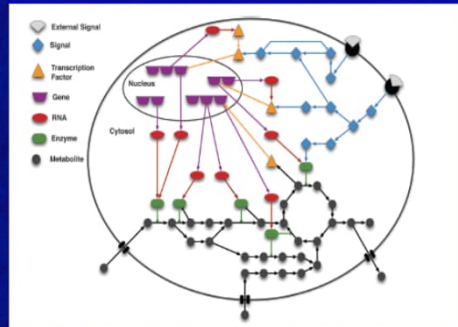


3. Powiązania między szlakami sygnałowymi

Fenotyp komórki zależy od genów i ich ekspresji, metabolizmu oraz od przepływu informacji między genami a metabolizmem.

Modelowanie interakcji

- Procesy komórkowe zależą od interakcji między cząsteczkami biologicznymi.
- Zależności opisuje się w postaci sieci powiązań przedstawionych jako grafy.
- Graf składa się z węzłów (białek lub genów), które są połączone liniami reprezentującymi powiązania strukturalne i funkcjonalne.
- Modele zintegrowane łączą wszystkie poziomy zależności.



Schemat przepływu informacji w komórce i koordynacja procesów metabolicznych.

Modele zintegrowane łączą formalizm matematyczny z metodami symulacji uwzględniającymi różne poziomy (geny i metabolizm) oraz interakcję między poziomami (szlaki sygnałowe).



Zagadnienia do egzaminu: 1-3

1. Komunikacja komórek: znaczenie

- Jakie procesy metaboliczne regulowane są przez szlaki sygnałowe?
- Proszę podać definicję sygnału.
- Jakie znaczenie praktyczne ma znajomość szlaków sygnałowych?
- Jaki mechanizm wykorzystują niektóre bakterie infekując komórki ludzkie? Proszę podać przykłady.

2. Komunikacja komórek, definicje

- Jak definiujemy sygnalizację komórkową?
- Co oznacza pojęcie transdukcja sygnału?
- Czy transdukcja sygnału i szlak sygnałowy oznaczają ten sam proces? Proszę uzasadnić odpowiedź.

3. Komunikacja komórek: źródła sygnału

- Czy dany sygnał zawsze wywołuje taką samą reakcję? Proszę uzasadnić odpowiedź.
- Na czym polega sprzężenie zwrotne? Proszę przedstawić na schemacie.
- Jakie są różnice między sprzężeniem zwrotnym dodatnim i ujemnym?
- Biorąc pod uwagę czas reakcji, który rodzaj szlaków sygnałowych ma długi czas reakcji?
- Czy istnieje szlak sygnałowy charakterystyczny dla komórki?
- Na czym polega hyperwrażliwość oraz hypowrażliwość w odniesieniu do szlaku sygnałowego?



Zagadnienia do egzaminu: 3-4

3. Komunikacja komórek: źródła sygnału, cd.

- Proszę wymienić choroby, które związane są ze zwiększoną wrażliwością szlaków sygnałowych.
- Proszę wymienić choroby, które związane są ze zmniejszoną wrażliwością szlaków sygnałowych?
- Skąd docierają sygnały do komórek?
- Który typ komunikacji dotyczy jednej komórki?
- Jaki typ komunikacji jest charakterystyczny dla komórek dotykających się?
- Jaki typ komunikacji jest charakterystyczny dla komórek leżących blisko siebie?
- Jaki typ komunikacji jest charakterystyczny dla komórek oddalonych?
- Proszę wymienić typy komunikacji między komórkami?

4. Transdukcja sygnału: szlak sygnałowy

- Na jakiej podstawie klasyfikowane są elementy transdukcji sygnału?
- Co oznacza pojęcie interaktom?
- Proszę wymienić etapy transdukcji sygnału?



Zagadnienia do egzaminu: 5-6

5. Transdukcja sygnału: ligand

- Proszę wyjaśnić pojęcie „ligand”?
- Proszę podać przykłady ligandów?
- Proszę omówić działanie prostaglandyny, tlenku azotu oraz zymosanu jako ligandu.

6. Transdukcja sygnału: receptory

- Jak definiujemy receptor?
- Jakże wyróżniamy typy receptorów w zależności od lokalizacji w komórce?
- Jak ligand działa na receptor?
- W jaki sposób hamowana jest aktywność receptora?
- Gdzie zlokalizowane są receptory powierzchniowe?
- Jakże wyróżniamy typy receptorów powierzchniowych?
- Który z receptorów powierzchniowych jest charakterystyczny dla komórek zwierzęcych?
- Które receptory zmieniają potencjał elektryczny błony komórkowej?
- Jak definiujemy receptory wewnątrzkomórkowe?
- Proszę wymienić ligandy, które współdziałają z receptorami wewnątrzkomórkowymi?
- Jak dzielimy receptory jądrowe?
- Jakże motywy są charakterystyczne dla receptorów jądrowych a jakie dla cytoplazmatycznych?



Zagadnienia do egzaminu: 7-8

7. Transdukcja sygnału: efekторы

- Jaką funkcję pełni efektor?
- Jaką funkcję pełni wtórny przekaźnik?
- Jak działają cAMP, IP₃, DAG?
- Czym różni się pierwotny przekaźnik od przekaźnika wtórnego?
- Czy efektor i wtórny przekaźnik to oznacza to samo? Proszę uzasadnić odpowiedź.



8. Transdukcja sygnału: cAMP

- Jaki efekt wywołuje aktywacja receptorów sprzężonych z białkiem G?
- Jaką funkcję pełni cyklaza adenylowa?
- Jak zbudowana jest i gdzie występuje cyklaza adenylowa?
- Proszę podać ligandy, które aktywują i inhibują cyklazę adenylową.
- Proszę wymienić i podać funkcje elementów szlaku sygnałowego, w którym uczestniczy cAMP?
- Proszę omówić szlak sygnałowy, który jest uruchamiany przez adrenalinę?
- Czym różni się pierwotny efektor od wtórnego efektora? Proszę podać przykłady.



Zagadnienia do egzaminu: 9-10

9. Transdukcja sygnału: kinazy

- Jaka reakcja biochemiczna najczęściej pełni funkcję przekaźnika sygnału?
- Na czym polega fosforylacja?
- Jaką funkcję pełni kinaza?
- Jaką funkcję pełni białkowa kinaza A?
- Jak zbudowana jest białkowa kinaza A i jak jest aktywowana?
- Jaki enzym działa antagonistycznie do kinaz?
- Ile genów kinaz jest u człowieka? Z czego wynika liczba tych genów?



10. Powiązania między szlakami sygnałowymi

- Jakie modele opisują sposób integracji szlaków sygnałowych w komórce?
- Proszę omówić mechanizm koincydencji.
- Proszę omówić mechanizm bramkowy?
- Na czym opierają się zintegrowane modele opisu szlaków sygnałowych w komórce?
- Jakie elementy biologiczne uwzględniają modele zintegrowane opisu szlaków sygnałowych w komórce?
- Z czego składa się graf ilustrujący powiązania w komórce?



**Centre for Evolution, Genomics
and Biomathematics, e-Gene**



prof.romanzielinski@gmail.com

<https://www.matgen.pl>

**Centre for Evolution, Genomics
and Biomathematics, e-Gene**



polokkornelia@gmail.com

<https://www.matgen.pl>