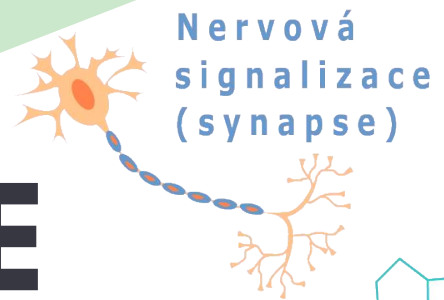
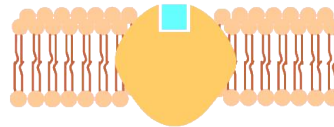


BUNĚČNÁ SIGNALIZACE



Nervová signalizace (synapse)

Endokrinní signalizace -hydrofilní hormon



Endokrinní signalizace -lipofilní hormon



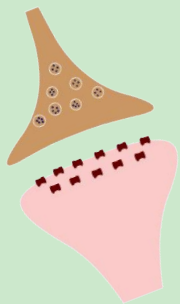
Úvod

Buňka je základní stavební a funkční jednotka těl živých organismů. Aby přežila, má důležitou úlohu, a to **komunikaci** s ostatními buňkami. Jestliže buňka nedostává signály ke komunikaci, tak není schopná přežít. Během vývoje se buňky dělí a diferencují, což znamená, že každá buňka dostává nějakou funkci. V pozdějším stadiu buňky pomocí komunikace regulují metabolické pochody.

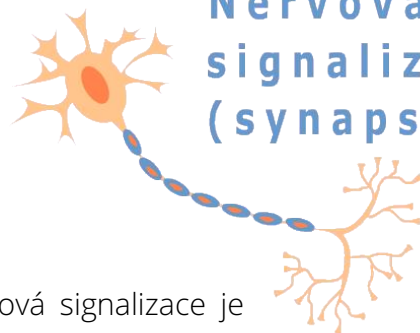
Existuje několik typů buněčné signalizace. **Endokrinní signalizace** je zprostředkována pomocí hormonů, které se tvoří v endokrinních žlázách a šíří se krví a tkáňovým mokem. Další signalizací je **nervová signalizace** (synaptický přenos) vyvolaná prostřednictvím nervového systému, která se děje na místě zvaném synapse na konci axonu neuronové buňky. O těchto dvou signalizacích je více řečeno v nadcházejících kapitolách **Nervová signalizace – synaptický přenos** a **Hormony a endokrinní signalizace**. Dalšími dvěma typy buněčné signalizace jsou **parakrinní signalizace**, u které signální molekula difunduje extracelulárním médiem a působí na buňky, které se nacházejí v nejbližším okolí a **dotyková signalizace**, při které je signalizující a cílová buňka v přímém kontaktu.

Tkáně a orgány lidského organismu jsou koordinovány takzvanými **signály**, které jsou vyslány signalizující buňkou buňce cílové, která signál přijme, vyhodnotí a odpoví na něj svou reakcí. Signály mohou být chemické látky či fyzikální podněty. Chemickým signálem mohou být **hormony** (například adrenalin, kortisol), **neurotransmitery** (například acetylcholin či kyselina γ -aminomáselná) a další chemické látky. Fyzikálním signálem je **elektrický vzruch** (akční potenciál, který je vyvolán depolarizací membrány) u synaptického přenosu. Většina signálních molekul z důvodu neprůchodnosti skrze plasmatické membrány nemůže přímo do buňky proniknout. Taková molekula (takzvaná agonista) se následně váže na **cílový transmembránový protein – receptor**. Nejčastěji se setkáme s třemi typy takovýchto povrchových receptorů. Prvním typem jsou receptory spojené s iontovým kanálem. Druhým typem jsou receptory s vlastní enzymovou aktivitou. Třetím typem jsou receptory spřažené s G-proteiny. Co mají všechny tyto receptory společného je to, že po navázání signální molekuly na vnější straně plasmatické membrány mění svou konformaci (receptor je zaktivován). Tato změna spouští sled událostí (signál se šíří dál), aniž by signální molekula vstoupila do buňky. K odstranění signální molekuly dochází ukončením aktivace receptoru. Ke konci aktivace receptoru dojde, jakmile dochází k informační kaskádě již uvnitř buňky. Buňka odpovídá na signál například regulací genové exprese, regulací metabolické dráhy či změnou cytoskeletu.

SYNAPTICKÝ PŘENOS



Nervová signalizace (synapse)



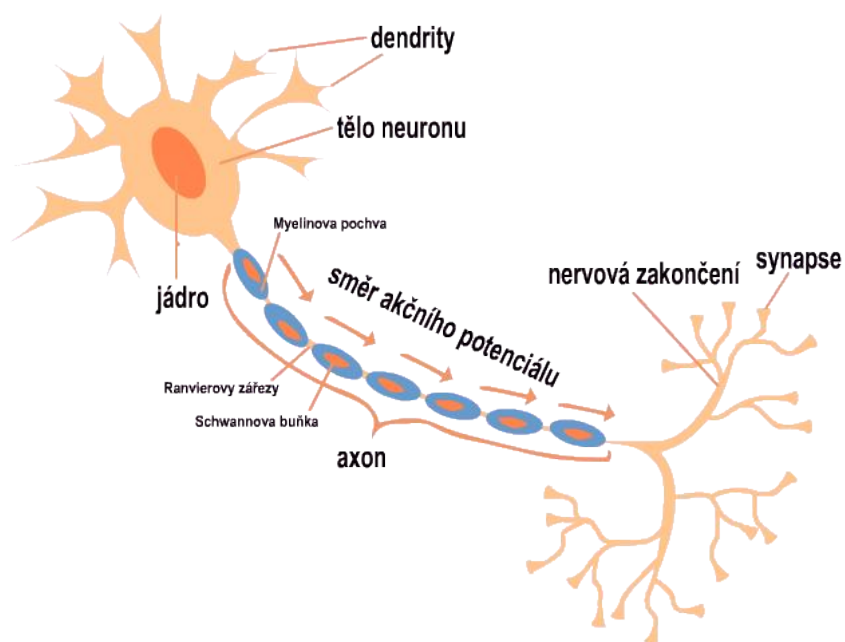
ZAJÍMAVOST:

Odhaduje se, že mozkové neurony jsou v kontaktu s více než tisícem jiných neuronů a že celkově v lidském organismu existuje 10^{15} synapsí.

POZNÁMKY:

Synaptický přenos neboli nervová signalizace je jeden z druhů buněčné signalizace. Při této signalizaci je signál, kterým je **nervový vzruch**, předáván z konce axonu neuronu cílovým buňkám, obvykle dalším neuronům či svalovým buňkám.

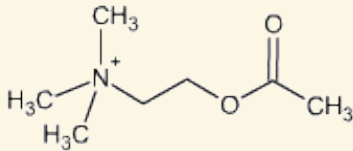
Nervové buňky (**neurony**) se od ostatních buněk velmi liší. Z těla buňky vystupují výběžky zvané **dendrity** a jeden dlouhý výběžek zvaný **axon**. Díky dendritům neurony přijímají signály a pomocí axonu je zase vysílají dále. Axony mohou být u člověka dlouhé až jeden metr a jsou obklopeny **Swannovými buňkami** izolovanými lipidovou **myelinovou pochvou** (obrázek č. 1).



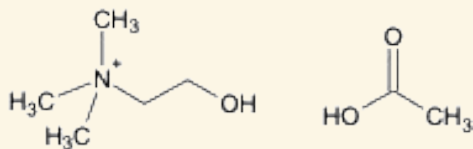
Obrázek č. 1: Popis nervové buňky (neuronu).

V nervových zakončeních axonů jsou **synaptické váčky**, které obsahují signální látky **neurotransmitery**. K přenosu signálu dochází na **synapsích**, tedy místech, ve kterých se dva neurony či neuron a svalová vlákna spojují.

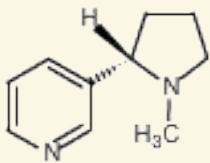
ACETYLCHOLIN



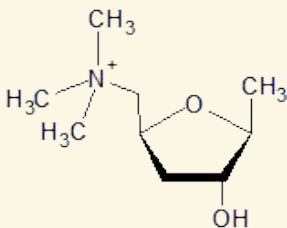
CHOLIN A KYSELINA OCTOVÁ



NIKOTIN



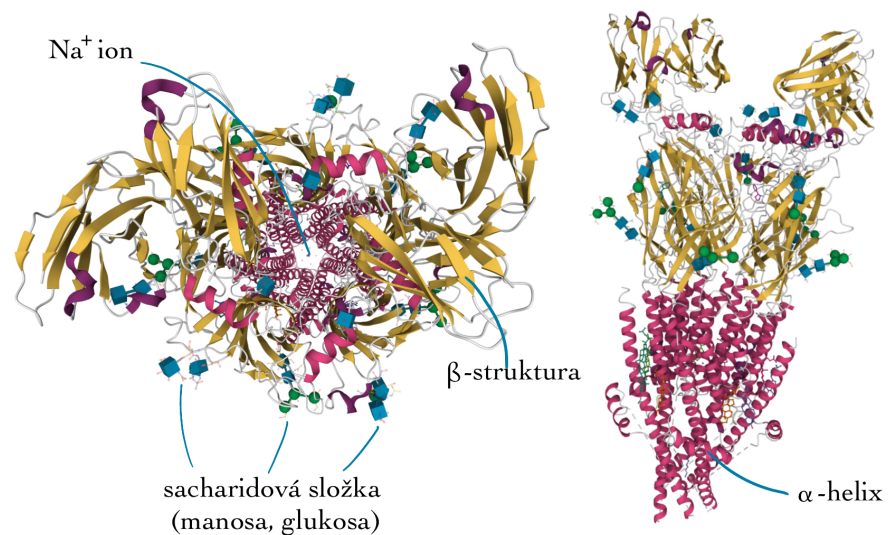
MUSKARIN



Jako synapsi můžeme označit nervová zakončení **signalizující (presynaptické) buňky** (presynaptická membrána buňky), kde se nachází synaptické váčky s neurotransmitery, povrch **cílové (postsynaptické) buňky** (postsynaptická membrána buňky), která obsahuje receptory, na které se neurotransmitery váží a úzká **synaptická štěrbina** mezi těmito buňkami.

Příkladem neurotransmiteru je například molekula **acetylcholinu**, což je ester kyseliny octové a cholinu.

Acetylcholin účinkuje na **nervosvalové ploténce**, což je druh synapse mezi neuronem a kosterním svalem. Jeho vyplavení do synaptické štěrbiny způsobuje **svalovou kontrakci**. Acetylcholin se váže na dva druhy receptorů. První z nich je mimo jiné receptorem též pro alkaloid nikotin (struktura nikotinového acetylcholinového-receptoru – viz obrázek č. 2), druhý též na alkaloid muskarin, který se vyskytuje například v muchomůrce červené a vyvolává trvalé podráždění svaloviny.



Obrázek č. 2: Model nikotinového acetylcholinového-receptoru (PDB: 6PV7).

Jak se vlastně acetylcholin objeví v nervovém zakončení axonu? Vzniká už v cytoplasmě presynaptického axonu, a to enzymatickou reakcí acetylkoenzymu A s cholinem. Následně se ukládá do synaptických váček.

ZAJÍMAVOST:

Otevření iontové kanálu, nemusí vést pouze k depolarizaci membrány (jak tomu bylo např. u iontově sodných kanálů), ale může vést naopak k její hyperpolarizaci, která tlumí vznik akčního potenciálu. K depolarizaci dochází, procházejí-li kanálem kationty (např. Na^+), k hyperpolarizaci dochází následkem průchodu aniontů (např. Cl^-).

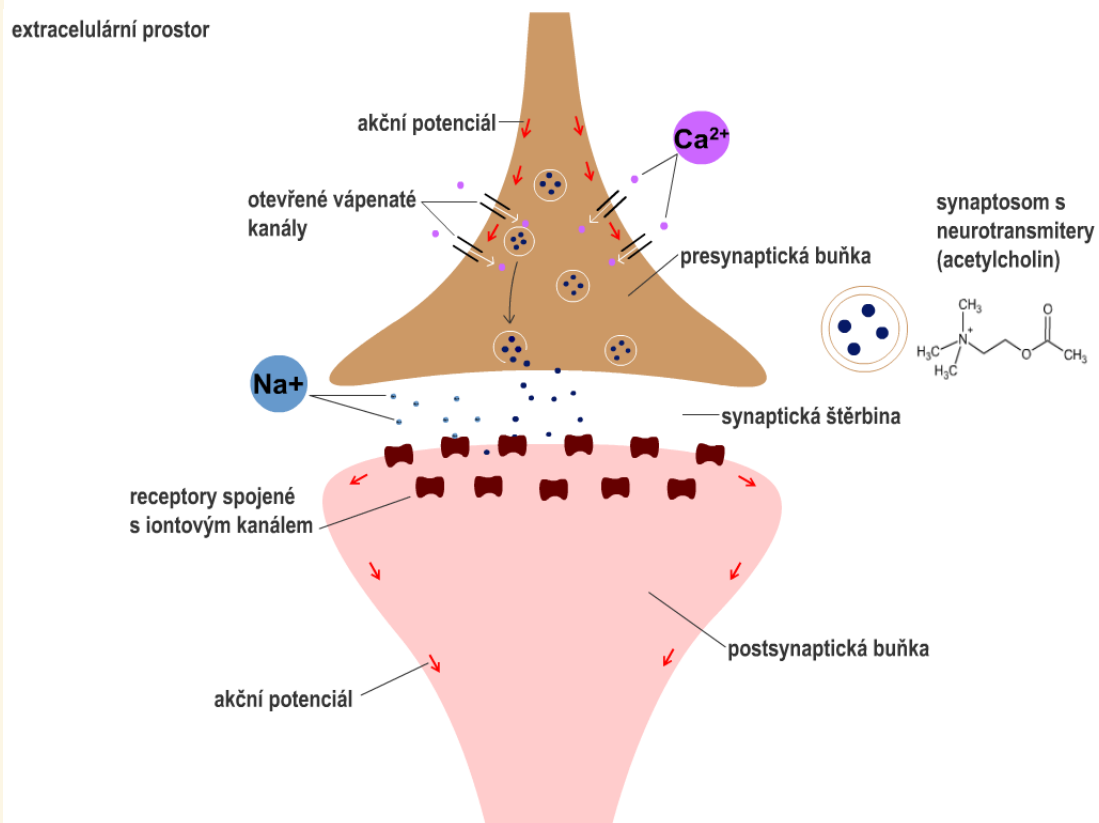
POZNÁMKY:

Jak se šíří nervový vzruch?

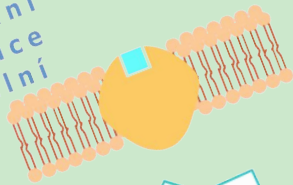
Signál v podobě akčního potenciálu neboli elektrického vzruchu proudí směrem od těla neuronu axonem k nervovému zakončení signalizující buňky, čímž dochází k lokálnímu vzrůstu **membránového potenciálu** na membráně presynaptické buňky. Jakmile do nervového zakončení akční potenciál dojde, otevřou se napětím řízené vápenaté kanály, kterými proudí dovnitř signalizující buňky **vápenaté ionty**. Vápenaté ionty vyvolávají **exocytosu synaptických váčků**, které obsahují molekuly neurotransmiteru (například acetylcholinu), čímž se elektrický signál převádí na signál chemický. **Neurotransmitery** se vylučují skrze membránu presynaptické buňky přímo do synaptické štěrbině, kterou difundují. Následně se vážou na **receptory**, které jsou spojené s **iontovými kanály**. Receptory jsou integrovány v membráně postsynaptické buňky.

Díky navázání neurotransmiterů na receptory dochází ke změně jejich konformace a tím k přechodnému otevření **iontově sodných kanálů**.

Průchod sodných kationtů z extracelulárního prostoru do prostoru intracelulárního vyvolává depolarizaci membrány postsynaptické buňky, čímž se chemický signál mění zpět na signál elektrický, neboť **vzniká akční potenciál vyvolávající vzruch**, který se šíří dále. Tento děj je znázorněn na následujícím obrázku (obrázek č. 3).



Endokrinní
signalizace
-hydrofilní
hormon



Endokrinní
signalizace
-lipofilní hormon



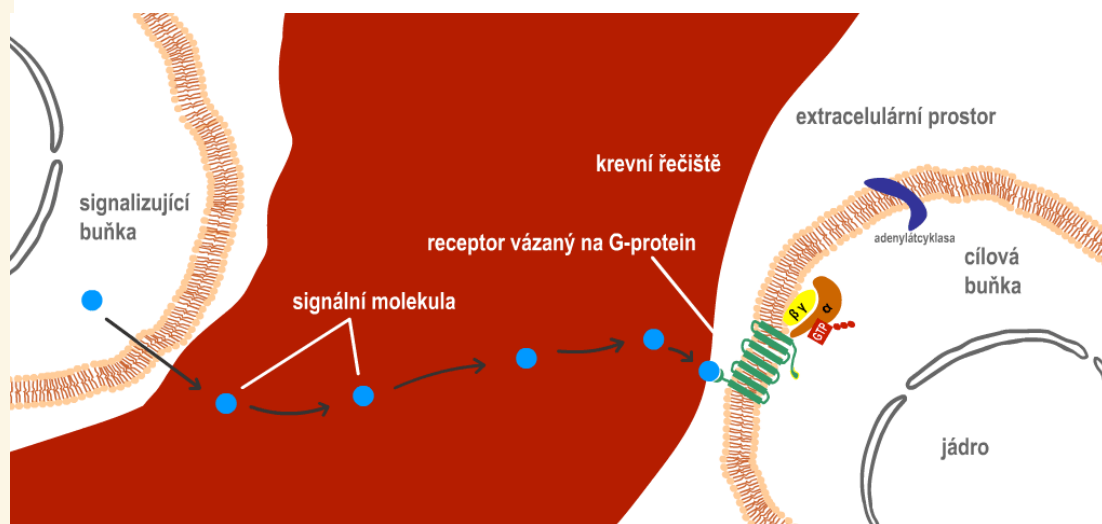
HORMONY A ENDOKRINNÍ SIGNALIZACE

Úvod k endokrinní signalizaci

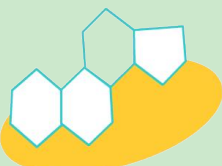
ZAJÍMAVOST:

Role receptorů je velmi významná. Například nedostatek receptorů pro mužský pohlavní hormon testosteron, jenž je signálem pro vývoj sekundárních mužských pohlavních znaků, způsobuje, že jedinec se vyvíjí s vnějšími znaky typickými pro ženy (vyvine se jako žena). Příčinou tohoto chybného vývoje tedy není nedostatek hormonu testosteronu, nýbrž nedostatek jeho receptorů.

Hormony jsou chemické molekuly s regulačními účinky. Jsou produkovány **endokrinními buňkami**, které se nachází v **endokrinních žlázách** (žlázách s vnitřní sekrecí). Od toho název endokrinní signalizace, tedy signalizace iniciována hormony. Hormony mohou být jak **lipofilní** povahy (například kortisol, estradiol či thyroxin), tak povahy **hydrofilní** (například adrenalin, glukagon či insulin). Podle povahy hormonu existují dvě odlišné cesty endokrinní signalizace, z nichž každá má zcela odlišný druh receptoru. U menších hydrofilních hormonů musí receptor být uložen v plasmatické membráně cílové buňky, u menších hydrofobních hormonů leží receptory uvnitř cílové buňky. Hydrofilní hormony se stejně jako lipofilní hormony (a hydrofobní látky obecně) **šíří** k cílovým orgánům **krví** nebo tkáňovým mokem, avšak na rozdíl od látek lipofilní (hydrofobní) povahy nepotřebují k tomuto přenosu **transportní bílkovinu** (obrázek č. 4).



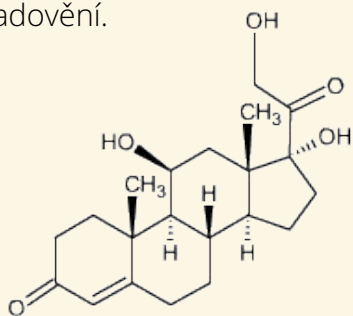
Obrázek č. 4: Endokrinní signalizace.



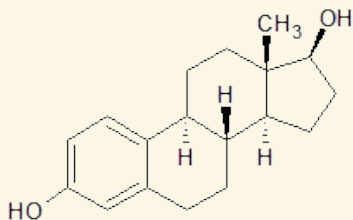
ENDOKRINNÍ SIGNALIZACE LIPOFILNÍ HORMON

KORTISOL

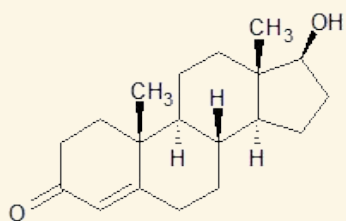
je hormon produkovaný kůrou nadledvinek, který pomáhá organismu zvládnout stres či přestát dlouhodobé hladovění.



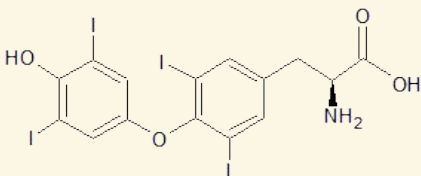
ESTRADIOL



TESTOSTERON

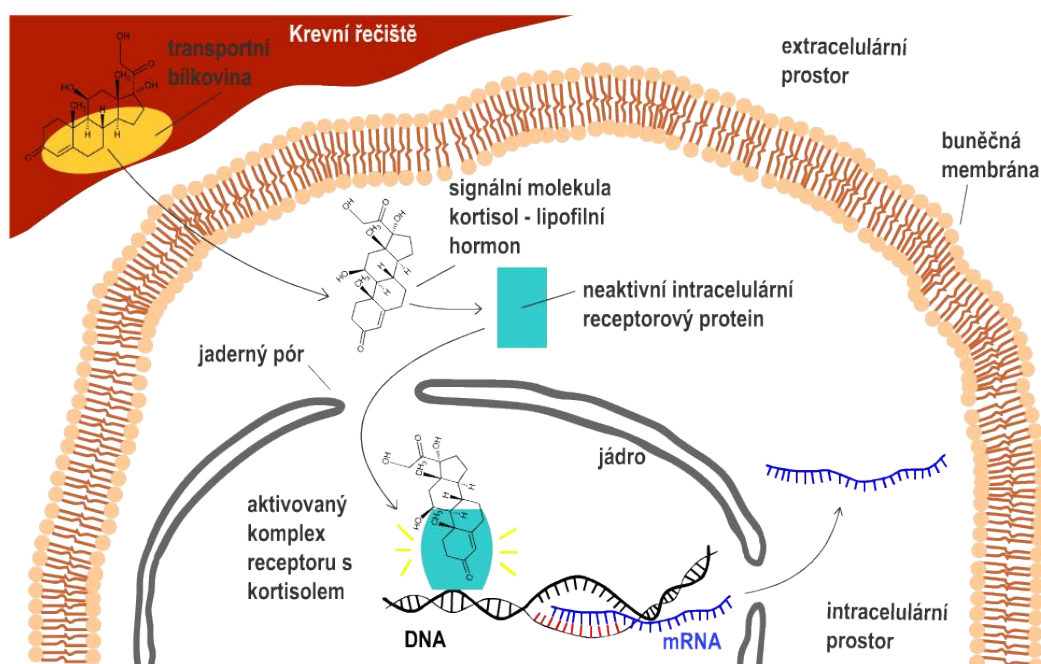


THYROXIN

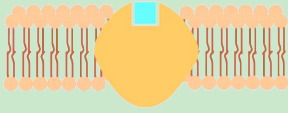


Nejčastějšími lipofilními (hydrofobními) hormony jsou **steroidní hormony**, mezi které patří například molekula **kortisolu**, estradiolu či testosteronu. Mezi hydrofobní hormony patří též **hormony thyrooidní** (například thyroxin).

Lipofilní hormony jsou transportovány krví pomocí **transportní bílkoviny**, která je doveze až k cílové buňce. Vzhledem k tomu, že menší lipofilní (hydrofobní) hormony mohou procházet plasmatickou membránou, receptory pro tyto hormony jsou uloženy přímo ve vnitřku buňky, a to buď v cytoplasmě či dokonce přímo v jádře buňky. Receptor, jenž je lokalizován v cytoplasmě, se nazývá **cytoplasmový receptor**. Jedná se o genově regulační protein, který je bez navázaného hormonu neaktivní. Po navázání steroidního hormonu změní receptor svou konformaci a stane se aktivním. V této aktivní formě se steroidním hormonem vytvoří takzvaný **aktivovaný komplex**, který je přenesen do jádra skrze jaderné póry a je schopný se v něm navázat na konkrétní sekvenci v deoxyribonukleové kyselině (DNA) a zahájit tak **transkripci** požadovaného souboru genů. Celý děj je znázorněn na obrázku níže (obrázek č. 5).



Obrázek č. 5: Endokrinní signalizace - lipofilní hormon.

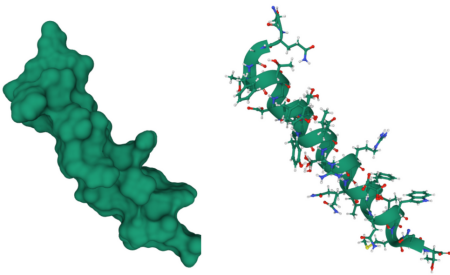


ENDOKRINNÍ SIGNALIZACE HYDROFILNÍ HORMON

GLUKAGON

Struktura glukagonu – lineární polypeptid, který je tvořen z 29 aminokyselin.

Je to hormon produkovaný alfa buňkami slinivky břišní a udržuje v krvi vyrovnanou hladinu glykémie.



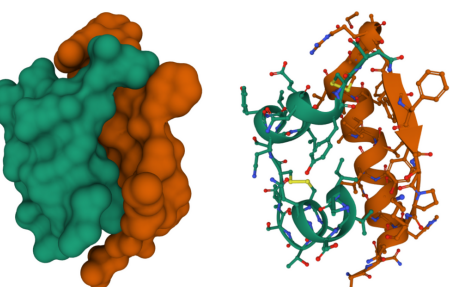
PDB: 6PHM

INSULIN

Struktura insulínu – skládá se ze dvou polypeptidových řetězců, které jsou spojeny disulfidovými můstky.

Dohromady ho tvoří 51 aminokyselin.

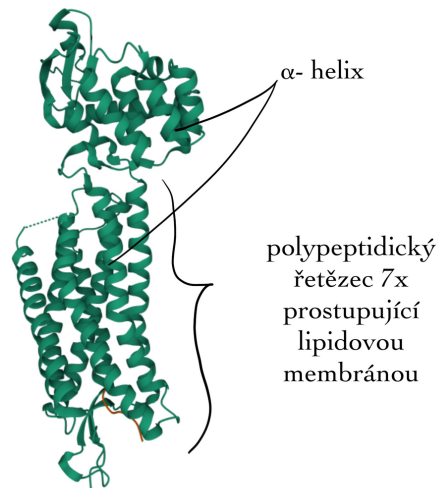
Je to hormon produkovaný B-buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní, který snižuje hladinu glukosy v krvi.



PDB: 2TCI

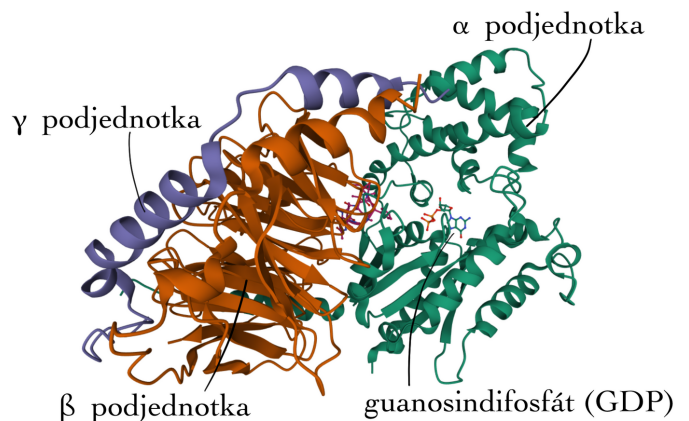
Mezi hydrofilní molekuly, které jsou signálními molekulami v buněčné signalizaci, patří převážně hydrofilní proteiny, peptidy (například **insulin**, **glukagon** či antidiuretický hormon vasopresin) a další ve vodě rozpustné molekuly (například **adrenalin**). 3D struktury glukagonu a insulínu můžete vidět na obrázcích po straně.

Hydrofilní hormony se váží na receptorový protein integrovaný v plasmatické membráně cílové buňky. Nejčastějším typem takovýchto receptorů jsou **receptory vázané na G-proteiny**. Tyto receptory mají strukturu polypeptidového řetězce, který **sedmkrát prostupuje lipidovou membránou** (struktura viz obrázek č. 6) a v neaktivní formě (bez navázané signální molekuly) tvoří **komplex s G-proteinem**.



Obrázek č. 6: Struktura receptoru vázaného na G-protein (PDB: 4GRV).

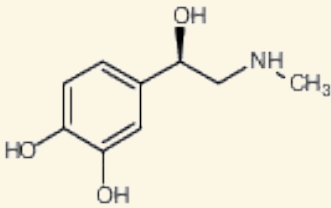
G-proteiny jsou regulační proteiny, které jsou složeny z proteinových podjednotek α , β , γ (obrázek č. 7).



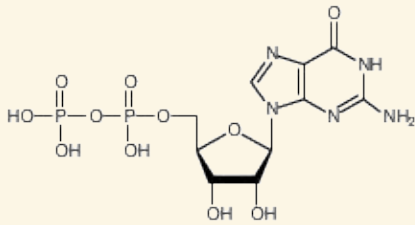
Obrázek č. 7: Struktura neaktivního G-proteinu (PDB: 3AH8).

ADRENALIN

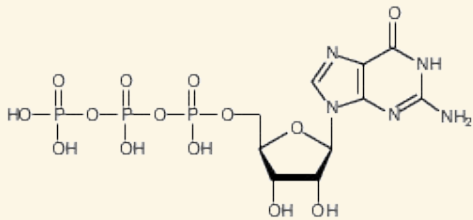
je hormon, který je produkován dřením nadledvin. Jeho hlavní funkcí je příprava těla na výkon. Podílí se společně s kortisolem na udržení organismu při životě při stresové reakci.



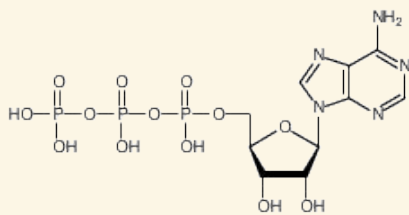
GUANOSINDIFOSFÁT (GDP)



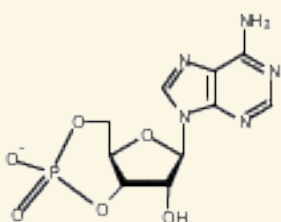
GUANOSINTRIFOSFÁT (GTP)



ADENOSINTRIFOSFÁT (ATP)

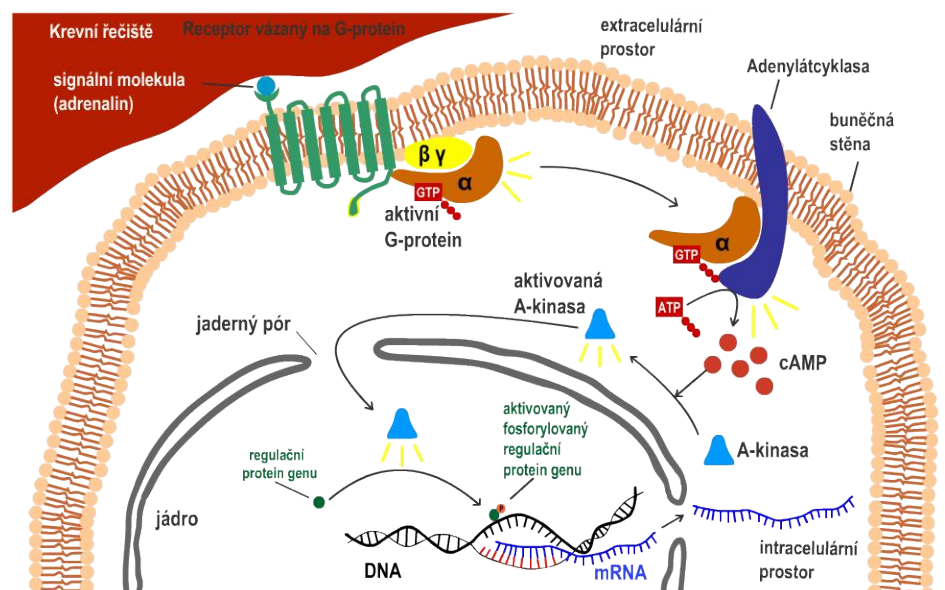


CYKLIČKÝ ADENOSINMONOFOSFÁT (cAMP)



V neaktivní formě je na α podjednotku navázán guanosindifosfát (**GDP**). Po aktivaci receptoru navázáním signální molekuly (například adrenalin či vasopresin), ztratí α podjednotka G-proteinu afinitu ke GDP a získá ji ke guanosintrifosfátu (**GTP**), což způsobí, že se G-protein uvolní od receptoru a následně se rozpadne na **aktivovanou podjednotku α** a na **komplex β, γ** . Dokud je signální molekula na receptoru stále navázána, může receptor aktivovat další G-proteiny. G-protein, přesněji jeho aktivovaná α podjednotka se váže na další enzymy (například **adenylátcyklasu** či **fosfolipasu C**) či iontové kanály (například iontově specifické vápenaté ionty) a mění tak jejich aktivitu (aktivuje či inaktivuje), což vede k syntéze (nebo naopak k tlumení syntézy) dalších signálních molekul takzvaných **druhých poslů** (prvním poslem je signální molekula (agonista) vázaná na receptor spjatý s G-proteinem).

Například vazba α podjednotky na **adenylátcyklasu** vyvolá tvorbu cyklického adenosinmonofosfátu (**cAMP**) z adenosin-trifosfátu (**ATP**) a tím zvýší koncentraci cAMP v buňce. Vzniklý druhý posel (cAMP) se v cytoplasmě váže na neaktivní **proteinkinasa A (A-kinasu)**, čímž ji aktivuje. Aktivovaná proteinkinasa A se přesouvá jadernými póry do **jádra** a následně aktivuje (fosforyluje) či inaktivuje další **regulační proteiny** (záleží na typu signální molekuly a na druhu cílové buňky). Aktivované fosforylované regulační proteiny jsou schopny se navázat na konkrétní sekvenci v deoxyribonukleové kyselině (DNA) a zahájit tak **transkripci** požadovaného souboru genů a následnou syntézu nového proteinu (například potřebného hormonu v endokrinních žlázách). I hydrofilní hormon tedy může stejně jako hormon hydrofobní regulovat genovou expresi a s tím spojenou syntézu nových proteinů. Signální dráha, která aktivuje adenylátcyklasu a následně proteinkinasu A je znázorněna na obrázku č. 8.



Obrázek č. 8: Endokrinní signalizace spuštěná vazbou hydrofilního hormonu s aktivací proteinkinasy A.

OTÁZKY K PROCVIČENÍ

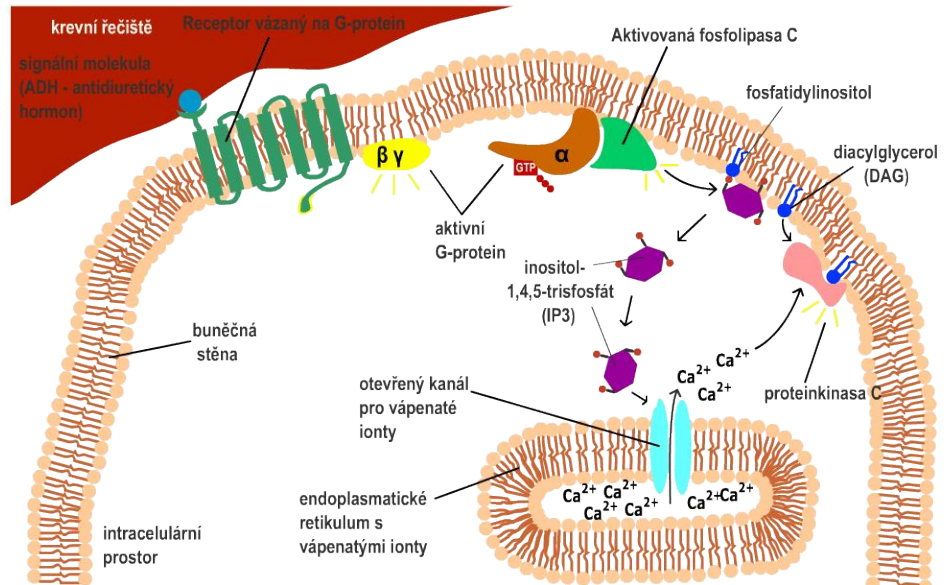
Nervová signalizace

1. Nakreslete a popište tělo nervové buňky a vyznačte směr šíření akčního potenciálu.
2. Popište, jak a kde vzniká synapse.
3. Vysvětlete, co je akční potenciál a jak vzniká.
4. Na vhodném příkladu objasněte, jak se elektrický signál mění na signál chemický.

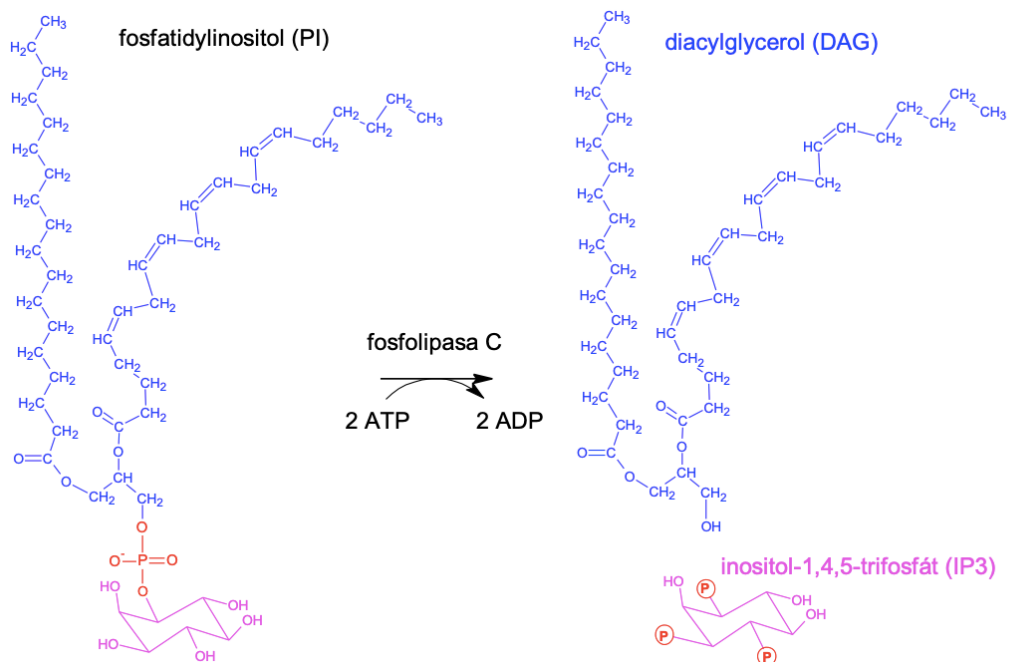
Endokrinní signalizace

1. Uvedte, do jakých dvou skupin se dělí hormony v závislosti na rozdílném vstupu hormonu do buňky. Uvedte minimálně tři zástupce každé skupiny.
2. Uvedte, co může být výsledkem endokrinní signalizace.
3. Vypište alespoň dva významné rozdíly mezi endokrinní signalizací lipofilního a hydrofilního hormonu.

Druhou častou drahou je vazba α podjednotky na **fosfolipasu C**, což vede k tvorbě druhých posílů: **inositol-1,4,5-trifosfátu (IP3)** a **diacylglycerolu (DAG)** z **fosfatidylinositolu** (obrázek č. 10), jenž je součástí plasmatické membrány. IP3 způsobí otevření vápenatých kanálů v membráně endoplasmatického retikula, čímž vyplaví vápenaté ionty do cytoplasmu buňky a společně s DAG, jenž je stále součástí plasmatické membrány, následně aktivují **proteinkinasu C**. Ta se následně podílí na regulaci aktivity nejrůznějších bílkovin (obrázek č. 9).



Obrázek č. 9: Endokrinní signalizace spuštěná vazbou hydrofilního hormonu s aktivací fosfolipasy C.



Obrázek č. 10: Tvorba druhých posílů: inositol-1,4,5-trifosfátu (IP3) a diacylglycerolu (DAG) z fosfatidylinositolu.

ŘEŠENÍ K OTÁZKÁM

Nervová signalizace

PRO UČITELE



OTÁZKY K PROCVIČENÍ

Nervová signalizace

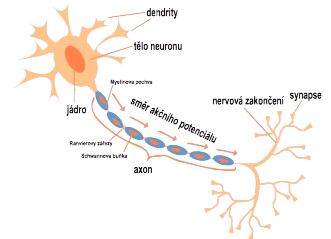
1. *Nakreslete a popište tělo nervové buňky a vyznačte směr šíření akčního potenciálu.*
2. *Popište, jak a kde vzniká synapse.*
3. *Vysvětlete, co je akční potenciál a jak vzniká.*
4. *Na vhodném příkladu objasněte, jak se elektrický signál mění na signál chemický.*

Endokrinní signalizace

1. *Uvedte, do jakých dvou skupin se dělí hormony v závislosti na rozdílném vstupu hormonu do buňky. Uvedte minimálně tři zástupce každé skupiny.*
2. *Uvedte, co může být výsledkem endokrinní signalizace.*
3. *Vypište alespoň dva významné rozdíly mezi endokrinní signalizací lipofilního a hydrofilního hormonu.*

1. **Nakreslete a popište tělo nervové buňky a vyznačte směr šíření akčního potenciálu..**

Viz obrázek č. 1: Popis nervové buňky (neuronu).



2. **Popište, jak a kde vzniká synapse.**

Synapse vzniká spojením dvou neuronů či neuronu a svalové buňky v mozku. Spojují se nervová zakončení axonu neuronu s membránou cílové buňky.

3. **Vysvětlete, co je akční potenciál a jak vzniká.**

Akční potenciál je elektrický signál (nervový vzruch), který vzniká depolarizací membrány buňky.

4. **Na vhodném příkladu objasněte, jak se elektrický signál mění na signál chemický.**

Jakmile elektrický signál dojde do nervového zakončení neuronu, otevřou se napětím řízené vápenaté kanály, kterými dovnitř signalizující buňky prochází Ca^{2+} ionty. Ty následně vyvolají exocytosu synaptosomů, které obsahují molekuly neurotransmiteru (např. acetylcholinu). Tyto molekuly difundují synaptickou štěrbinou a váží se na receptory postsynaptické buňky.

Endokrinní signalizace

1. **Uvedte, do jakých dvou skupin se dělí hormony v závislosti na rozdílném vstupu hormonu do buňky. Uvedte minimálně tři zástupce každé skupiny.**

Lipofilní hormony - kortisol, estradiol, testosteron, thyroxin
Hydrofilní hormony - adrenalin, glukagon, insulin

2. **Uvedte, co může být výsledkem endokrinní signalizace.**

Dochází k navázání aktivního regulačního proteinu či aktivovaného komplexu na konkrétní sekvenci DNA cílové buňky. Následně dochází k zahájení transkripce genů a k syntéze nových proteinů (hormonů).

3. **Vypište alespoň dva významné rozdíly mezi endokrinní signalizací lipofilního a hydrofilního hormonu.**

Hydrofilní hormony na rozdíl od lipofilních hormonů se k cílové buňce šíří krví bez transportní bílkoviny. Pro hydrofilní hormony se receptory nachází v plasmatické membráně cílové buňky a pro lipofilní jsou receptory uvnitř cílové buňky v cytosolu.