

PRŮVODCE NA CESTU PO FOSFOINOZITIDOVÉ DRÁZE

GUIDE FOR TRAVELING THROUGH PHOSPHOINOSITIDE PATHWAY

ANNA STRUNECKÁ¹, JIŘÍ PATOČKA²

¹Katedra fyziologie živočichů a vývojové biologie, PřF UK v Praze

²Katedra radiologie a toxikologie Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity, České Budějovice

SOUHRN

Fosfoinozitidová dráha je všeobecně přijímaná jako signální systém, který má významnou funkci v přenosu mnoha extracelulárních signálů a v regulaci mnoha biologických procesů. Po aktivaci receptorů dochází ke štěpení fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfátu v plazmatické membráně působením fosfolipázy C. Oba vznikající produkty – inozitol-1,4,5-trisfosfát i diacylglycerol mají funkci druhých poselů. Výzkumy z posledních let přinášejí informace o existenci mnoha nových derivátů ze skupiny fosfoinozitudů a o jejich rozmanitých funkcích v regulaci buněčných procesů. Fosfoinozitidy byly objeveny v mozku a mají důležitou roli v informačních procesech v neuronech. V tomto článku jsme se zaměřili především na informace o chemické struktuře a české nomenklatuře fosfoinozitudů.

Klíčová slova: fosfoinozitidy, inozitolfosfáty, inozitolové fosfolipidy, druhý posel, buněčná signalizace

SUMMARY

Phosphoinositide pathway has been generally accepted as important signaling system for transduction of numerous extracellular signals and regulation of various biological processes. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate is rapidly hydrolyzed following receptor activation in the plasma membrane. The action of phospholipase C results in the rapid formation of the products with second messenger function - inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol. Scientists are perplexed by proliferation in the number of phosphoinositides and by the number of functions for each over the last years. Phosphoinositides were discovered in the brain and play an important role in information processing in neurons. This review focuses on information about phosphoinositide chemical structures and Czech nomenclature.

Key words: phosphoinositides, inositol phosphates, inositol phospholipids, second messenger, cell signaling

Strunecká A, Patočka J. Průvodce na cestu po fosfoinozitidové dráze. Psychiatrie 2006;10(2):

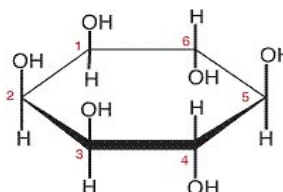
Úvod

V posledních 20 letech nesmírně pokročilo naše poznávání fosfoinozitudů a jejich funkcí v rozmanitých biologických procesech. Do množiny biologicky aktivních fosfoinozitudů patří dvě základní skupiny: inozitolfosfáty a inozitolové fosfolipidy. Jejich společnou složkou je cyklický inozitol – hexahydrocyklohexan (obr. 1). Inozitolfosfáty obsahují pouze inozitol a fosfát a jsou rozpustné ve vodě.

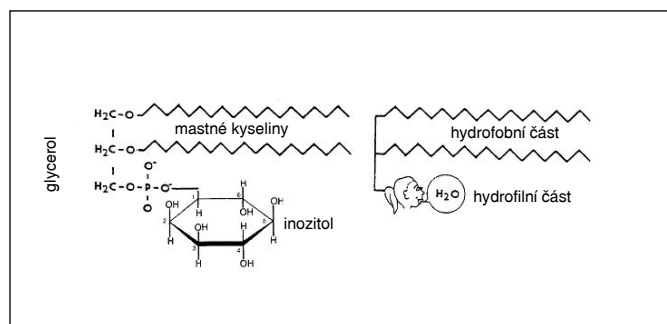
Inozitolové fosfolipidy (obr. 2) jsou estery sn-glycerolu, ve kterých je hydrofobní část - 1,2-diacylglycerol (DAG) tvořená dvěma mastnými kyselinami připojenými esterickými vazbami na 1. a 2. uhlíku glycerolu. Na 3. uhlíku glycerolu je prostřednictvím diesterické vazby fosfátové skupiny připojen inozitol. Tato část má hydrofilní charakter. Inozitolové fosfolipidy mají stejně jako další fosfolipidy amfifilní charakter a tvoří složku biologických membrán. Jsou ve vodě nerozpustné a ze tkání jsou extrahovány polárními rozpouštědly, zpravidla směsí chloroformu a metanolu.

Zájem o fosfoinozitidy vzrostl po objevu funkce inozitol-1,4,5-trisfosfátu jako druhého posla, který mobilizuje intracelulární Ca^{2+} (Streb et al., 1983; Berridge a Irvine, 1984). Byla

postulována fosfoinozitidová dráha, která má významnou roli v buněčné signalizaci. Tato dráha se uplatňuje při kontrole nejrůznějších biologických procesů jako jsou například odpovědi na hormony, růstové faktory, buněčná proliferace, sekrece, kontrakce, fertilizace a informační procesy v nervových buňkách. Není proto překvapující, že fosfoinozitidová dráha se dostala do učebnic biomedicínských oborů a její význam je studován a zvažován při studiu mechanismů působení různých látek v nervovém systému.



Obrázek 1: Inozitol – vzorec podle Haworthovy projekce.



Obrázek 2: Molekula fosfatidylinozitolu se znázorněním hydrofobní a hydrofilní části.

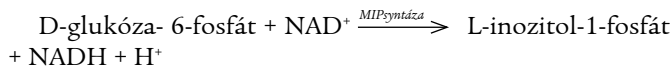
Tento přehledný článek byl stimulován diskusemi na 48. Česko-slovenské psychofarmakologické konferenci v Jeseníku ve dnech 4.-8. ledna 2006, ze kterých vyplynula potřeba ujasnit a sjednotit používanou nomenklaturu. Ve svém návrhu jsme vycházeli z mezinárodně používaných názvů a zkratk v této prudce se rozvíjející oblasti a pokusili jsme se o určitou korekci a kompatibilitu s českým biochemickým názvoslovím. Je však třeba konstatovat, že i v česky psaných článcích není jednota ve vztahu k používání tzv. konservativní pravopisné podoby, která je používána v českých biochemických učebnicích (např. Harperova Biochemie, 4. české vydání 2002) a progresivním pravopisem, který má přednost např. ve farmakologických, fyziologických a psychiatrických časopisech i v časopise Vesmír. Zvolili jsme proto pravopis progresivní. Hlavním smyslem tohoto článku však není řešení rozdílných názorů na používání hlásek „s“ a „z“, či koncovek -asa nebo -áza.

Tento stručný přehled by měl přispět především ke zvýšení informovanosti o vývoji poznatků v oblasti fosfoinozitudů a k hlubšímu pochopení funkce těchto látek v regulaci činnosti nervového systému. V současné době můžeme být fascinováni jak počtem nově objevovaných derivátů (sedm inozitolových fosfolipidů a více než 30 inozitolfosfátů), tak počtem funkcí každého z nich.

Inozitol a inozitol-1-fosfát

Charakteristická složka fosfoinozitudů - inozitol se může vyskytovat v podobě osmi možných epimerů, které se liší variacemi v konfiguracích -OH a -H na uhlíkových atomech. Protože nejčastěji se vyskytující epimer (stereoizomér) byl objeven v roce 1850 ve svalcích (Agranoff, 1986), byl pojmenován jako myo-inozitol. Termodynamicky nejstabilnější konformaci myo-inozitolu in vivo znázorňuje Haworthova "židličková" projekce (obr. 3). Pro číslování uhlíkových atomů v cyklické struktuře myo-inozitolu podle nomenklatury IUBMB (1989) navrhl Agranoff (1986) jako mnemotechnickou pomůcku zobrazení želvy (obr. 3). V dalším textu budeme pro myo-inozitol používat zkrácené označení inozitol.

V CNS může inozitol vznikat biosyntézou *de novo* z glukóza-6-fosfátu nebo jako produkt katabolizmu fosfoinozitudů. Inozitol je transportován různými systémy přes hematoencefalickou bariéru a může být tedy přijímán i z potravy. Biosyntéza inozitolu probíhá v eukaryotních buňkách ve dvou evolučně konzervovaných reakcích (Shamir et al., 2003; Majumder et al., 2003). První je konverze glukóza-6-fosfátu na inozitolmonofosfát. Tato reakce je katalyzována myo-inozitolmonofosfát (MIP) syntázou a je to NAD⁺ dependentní oxidoredukce a aldolová cyklizace.



Druhým krokem je štěpení L-inozitol-1-fosfátu na inozitol, které katalyzuje enzym inozitolmonofosfatáza (IMPáza).

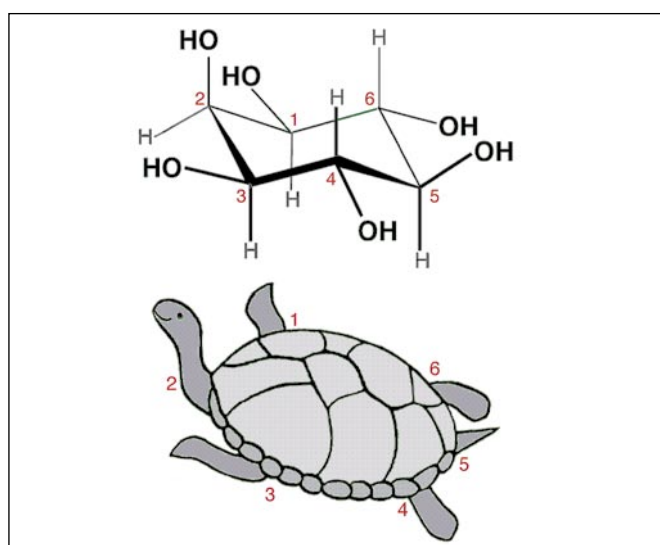


Fosfatidylinozitol (PI) a PI cyklus

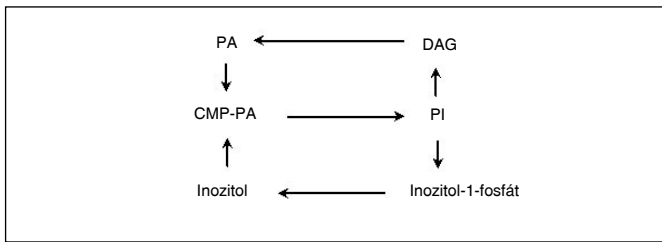
Polární část fosfatidylinozitolu (PI) tvoří inozitolmonofosfát diestericky vázaný k 3. uhlíku sn-glycerolu (obr. 2). V hydrofobní části obsahuje PI stejně jako ostatní glycerofosfolipidy nasycenou mastnou kyselinu na uhlíku 1 a nenasycenou mastnou kyselinu na uhlíku 2. V PI se vyskytují převážně kyselina stearová na C-1 a kyselina arachidonová na C-2.

Lowell a Mabel Hokinovi (Hokin a Hokin, 1964) byli první, kteří pozorovali, že po aktivaci muskarinových nebo α_1 -adrenergických receptorů dochází v mikrozómech izolovaných z mozků morčat k poklesu v obsahu PI a posléze ke zvýšení inkorporace ³²P do kyseliny fosfatidové (PA) a do inozitolových fosfolipidů. Svoje pozorování vysvětlili štěpením PI, při kterém je uvolňován DAG, který je rychle refosforylován za vzniku PA a dále je znovu syntetizován PI (obr. 4). Syntéza PI vyžaduje jako substrát nefosforylovaný inozitol. Hydrolyza a resyntéza PI po stimulaci receptorů byla později nazvána jako PI cyklus. Syntéza PI *de novo* probíhá v endoplazmatickém retikulu (Strunecká a Zborowski, 1975). Protože se jedná o látku ve vodě nerozpustnou, je PI do buněčných membrán transportován pomocí přenašečových proteinů.

V plazmatické membráně je PI lokalizován ve vnitřní polovině fosfolipidové dvojvrstvy. Glykosylovaný PI (GPI) slouží v plazmatické membráně k ukotvení různých bílkovin, jako je např. acetylcholinesteráza (Strunecká a Patočka, 2003) nebo cytoskeletální bílkoviny (Strunecká et al., 1991). Zdá se, že GPI kotva má vztah i k patogenezi prionových onemocnění (Chesebro et al., 2005).



Obrázek 3: Židličková projekce inozitolu a Agranoffova želva jako pomůcka k nomenklatuře fosfátových skupin na cyklické struktuře inozitolu. Je třeba si zapamatovat pouze dvě fakta: Číslo 1 je spojováno s pravou přední končetinou a hlava odpovídá hydroxylu č. 2. Číslování zbývajících poloh při pohledu shora pak pokračuje ve směru proti hodinovým ručičkám.



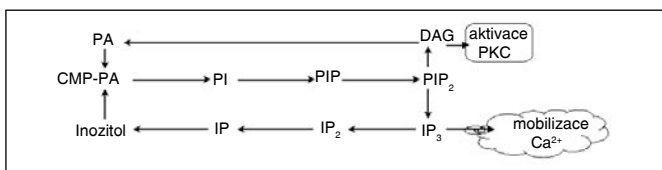
Obrázek 4: PI cyklus: PI-PLC hydrolýza po stimulaci receptorů a resyntéza PI *de novo* (podle Hokin a Hokin, 1964).

Fosfoinozitolová signální dráha

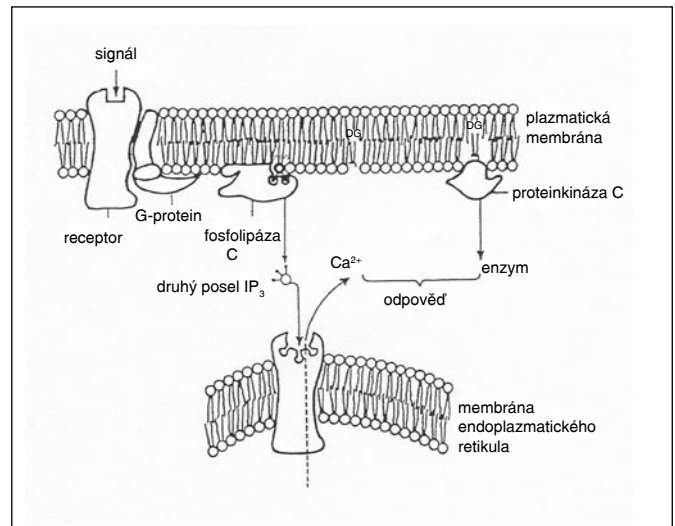
Řada laboratoří se pokoušela nalézt vysvětlení PI cyklu ve fyziologii buňky a k tomuto účelu byly používány různé typy buněk a tkání. Významným mezníkem byla hypotéza, že štěpení PI v plazmatické membráně je spojeno s otevíráním kanálů pro Ca^{2+} (Michell, 1975; Michell et al., 2003). Vyvrhlením tohoto úsilí bylo zjištění, že po stimulaci receptorů se uvnitř buněk objevují vedle inozitol-1-fosfátu (IP_1) další dva inozitolfosfáty – inozitol-1,4-bisfosfát (IP_2) a inozitol-1,4,5-trisfosfát (IP_3) (Berridge, 2005). K tomuto zjištění napomohlo použití lithia, které inhibovalo IMPázu a tak se po stimulaci slinných žláz hmyzu serotoninem (5-HT) akumulovaly uvedené tři inozitolfosfáty v množství, které mohlo být detekováno tehdy dostupnými metodami (Berridge et al., 1982). Po zjištění, že IP_3 je posel mobilizující Ca^{2+} v preparátech permeabilizovaných pankreatických buněk následovala série prací a objevů, které v krátké době podpořily existenci obecně platné fosfoinozitolové signální dráhy (obr. 5). Prokázalo se, že primárním cílem PLC po aktivaci receptoru je PIP_2 . Obě molekuly vznikající štěpením katalyzovaném PLC – IP_3 a DAG byly označeny za druhé posly (Streb et al., 1983; Berridge a Irvine 1984; Berridge, 1993).

PIP_2 vzniká postupnou fosforylací za přítomnosti ATP kinázami. Zatímco prekurzorový PI se vyskytuje ve všech typech intracelulárních membrán, PIP a PIP_2 nacházíme pouze v plazmatické membráně. Obsah PIP_2 představuje méně než 10% celkového obsahu PI. Hladiny IP_3 v cytosolu jsou v mikromolárním množství a podléhají velmi rychlým změnám.

Defosforylací IP_3 a IP_2 katalyzují fosfatázy. Při studiu informační a regulační funkce IP_3 bylo proto užitečné hledat možnosti inhibice fosfatáz. Vedle lithia, které inhibuje IMPázu, se ukázaly jako užitečné nehydrolyzovatelné deriváty IP_3 . V naší laboratoři jsme připravili pomocí biologické syntézy v červených krvinkách ^{35}S -thio-derivát IP_3 (inozitol-1,4,5-trisfosforothioát), který byl později používán pro další studie (Folk et al., 1988; Strunecká et al., 1991).



Obrázek 5: Fosfoinozitolový cyklus. Fosfolipáza C (PLC) štěpí PIP_2 na diacylglycerol (DAG) a inozitol 1,4,5-trisfosfát (IP_3). DAG aktivuje protein kinázu C (PKC), IP_3 se váže na receptory v endoplazmatickém retikulu, odkud se do cytosolu uvolňuje Ca^{2+} . IP_3 může být defosforylován. DAG a inozitol jsou použity k resyntéze prekurzorového PI v endoplazmatickém retikulu. PI je v cytoplazmatické membráně fosforylován kinázami na PIP a PIP_2 .



Obrázek 6: Fosfoinozitolová dráha – (podle Strunecká, 1990).

V době objevu fosfoinozitolové dráhy nebyla známá nesmírná rozmanitost dalších inozitolfosfátů v eukaryotických buňkách, ani existence dalších forem inozitolových fosfolipidů. Zjednodušené schema uspořádání fosfoinozitolové dráhy v buňce podle znalostí v době jejího formulování uvádí obr. 6.

Receptory pro IP_3

Inozitol-1,4,5-trisfosfátové receptory jsou intracelulární vápníkové kanály s tetramerní strukturou, které jsou regulovány jak IP_3 , tak ionty Ca^{2+} . Jejich otevírání reguluje uvolňování iontů Ca^{2+} z intracelulárních zásob, především z endoplazmatického retikula. Tento mechanismus je zahrnut v celé řadě buněčných procesů včetně signalizace v neuronech. Uvolňování Ca^{2+} vede zpravidla ke vzniku oscilačních vln Ca^{2+} v cytoplasmě. Není v možnostech tohoto článku zabývat se mechanismy regulace hladiny intracelulárního Ca^{2+} a velmi rozsáhlou literaturou ohledně studia funkce IP_3 receptorů (viz např. Berridge, 2004). V různých tkáních, včetně neuronů, byly nalezeny různé typy IP_3 receptorů. Mnohé práce ukazují, že poruchy v aktivitě IP_3 receptorů mohou být zodpovědné za změny v homeostáze Ca^{2+} při různých neurodegenerativních onemocněních (Banerjee a Hasan, 2005).

Regulace fosfoinozitolové dráhy

Molekulárně-genetický výzkum a vývoj citlivých biochemických technik postupně umožňují odhalovat nesmírnou složitost v regulaci fosfoinozitolové dráhy.

Důležité pro fyziologii i patofyziologii buňky je to, že v regulaci fosfoinozitolové dráhy se uplatňují principy konvergence i divergence. Mnoho extracelulárních signálů včetně různých neurotransmiterů může vyvolat aktivaci PLC a štěpení PIP_2 . Byly objeveny izoformy PLC, které štěpí PIP_2 , avšak stále není jasné, jak jsou jednotlivé enzymy této rodiny regulovány po aktivaci receptorů v eukaryotních buňkách.

Na druhé straně vznik druhých poselů, mobilizace Ca^{2+} a následující fosforylace různých proteinů mohou vyvolat velmi rozmanité odpovědi. Mnohočetné fosforylacemi a defosforylacemi proteinů jsou katalyzovány jak prostřednictvím

proteinkinázy C (PKC), aktivované DAG, tak kinázami aktivovanými v důsledku změn hladiny Ca^{2+} v cytoplasmě.

V průběhu přenosu signálu tak dochází k mnohonásobné amplifikaci původního podnětu.

Je třeba si rovněž uvědomit, že v průběhu fosfoinozitolidové dráhy je ve fosforylačních reakcích značná spotřeba ATP. To ve svém důsledku znamená, že tvorba a degradace IP_3 závisí na energetickém stavu buňky. Za fyziologické situace je regulována negativní zpětnou vazbou a vede ke vzniku a zastavení fyziologické odpovědi. V případě nedostatečné produkce ATP může být regulována pozitivní zpětnou vazbou, což vede k akumulaci IP_3 , trvalého zvýšení hladiny Ca^{2+} v buňce a v důsledku těchto změn může být vyvolán patofyziologický stav, dezorganizace cytoskeletu, apoptóza ap. (Strunecká et al., 1991; Strunecká a Patočka, 2003).

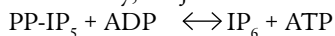
Vyšší inozitolfosfáty

Deriváty inozitolu s větším počtem fosfátových skupin se zpravidla označují jako vyšší inozitolfosfáty a polyfosfoinozitidy. Různými kombinacemi v umístění fosfátových skupin kolem cyklické struktury inozitolu může vzniknout velký počet nových molekul. Matematicky spočítáno by mohlo vzniknout 63 kombinací monofosfátů. Avšak evoluce ve své hře pokračovala a v nedávné době byly objeveny inozitolfosfáty s pyrofosfátovými skupinami a dokonce i s trifosfáty (obr. 7). Je tedy zřejmé, že označování inozitolfosfátů zkratkami jako jsou IP_3 či IP_5 je nepřesné a nepostačující.

Irvine se spolupracovníky nejprve objevili inozitol-1,3,4,5-tetrakisfosfát (IP_4), který se podílí na regulaci hladiny cytoplasmatického Ca^{2+} s IP_3 a je tak významným členem fosfoinozitolidové signální dráhy (Irvine a Schell, 2001). Uvažuje se o jeho významu zejména na postsynaptických místech v dendritických trnech neuronů, které jsou patrně neaktivnějším místem celého těla ohledně syntézy inozitol-1,3,4,5-tetrakisfosfátu. V neuronech byly také získány přímé důkazy o tom, že IP_4 může aktivovat vápníkové kanály v plazmatické membráně. Objev PI-3-kinázy (PI3K) však vedl k poznání její klíčové role v regulaci inzulinové signální dráhy (Shepherd et al., 1998). Mnohé další receptory reagují *in vitro* s IP_4 , který tvoří polární skupinu fosfatidylinozitol-3,4,5-trisfosfátu (PIP_3).

Kinázy inozitolfosfátů mají mnohé zcela specifické rysy. Publikované dráhy metabolismu inozitolfosfátů, které jsou známé v současné době, fascinují vědce z mnoha důvodů (Shears, 2004; Irvine, 2005). Jedním z nejzajímavějších zjištění je to, že některé kinázy mohou být reverzibilní v podmínkách

in vitro, které jsou fyziologicky relevantní. Tak například jestliže se inkubuje pyrofosfát inozitolpentakisfosfátu (PP-IP_5) a ADP v přítomnosti inozitol-6-kinázy, vzniká inozitolhexakisfosfát (IP_6) a ATP. Detailní studie o reverzibilitě purifikované IP_6 kinázy, potvrzené i studiem aktivity rekombinantní IP_6 kinázy (pro přehled viz Shears, 2004) vedly k odvážné hypotéze, která navrhuje, že pyrofosfáty v inozitolfosfátech mohou představovat „makroergní – vysokoenergetické“ fosfátové donory, asi jako terminální fosfát ATP.



Vyšší inozitolfosfáty by se potom mohly podílet na fosforylaci proteinů. Lze předpokládat, že v mozku by se takové jemné regulační fosforylace mohly odehrávat, protože v některých částech mozku (např. v hipokampu) je koncentrace IP_5 a IP_6 mnohonásobně vyšší než v jiných tkáních a více než 100 krát vyšší než v plazmě (Grases et al., 2002).

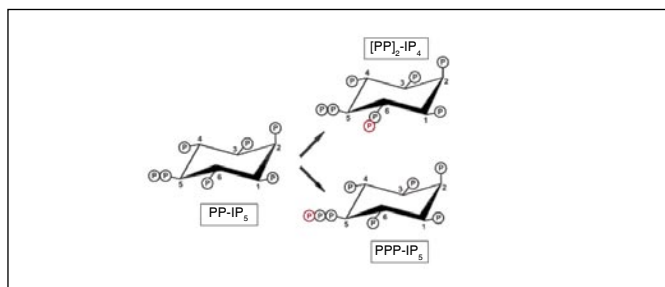
Na obr. 8 je schematicky zachycena ukázka tance fosfátových skupin okolo cyklické struktury inozitolu. Cesty přeměny inozitolfosfátů a způsoby jejich vzniku u živočichů nejsou ještě prozkoumány detailně, avšak ukazuje se, že jsou evolučně velmi staré (Shears, 2004; Irvine, 2005).

Polyfosfoinozitolidové fosfolipidy jako druzí poslové

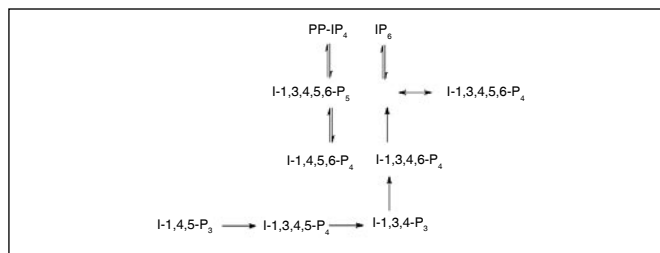
Fosfatidylinozitol v plazmatické membráně je prekurzorem pro další fosforylace, při kterých vznikají polyfosfoinozitolidové fosfolipidy. Již jsme zmínili PIP_3 (PI-3,4,5- P_3), který vzniká působením PI3K. V současné době je diskutována jeho role v nové transepiteliální signální dráze, ve které se signál vznikající na bazolaterální membráně šíří výhradně uvnitř vnitřní vrstvy plazmatické membrány (Blazer-Yost a Nofziger, 2005). Toto nové paradigma ohledně mechanismu buněčné signalizace může být široce aplikováno v procesech regulace různých transportních procesů v mnoha typech buněk. Vedle PI-4,5- P_2 a PIP_3 se uvažuje i o účasti PI-3,4- P_2 . V savcích fibroblastech, u kvasinek a rostlin byl objeven derivát PI-3,5- P_2 (Michell et al., 2003). Jeho vznik je stimulován hyperosmotickým stresem a je tvořen jiným typem PI3K. Předpokládá se, že je zahrnut v různých buněčných funkcích jako je např. přenos proteinů do vakuol a úprava a sekrece feromonů. Vznik a poločas trvání těchto polyfosfolipidů jsou vysoce dynamické a jejich objevy byly umožněny rozvojem vysoce citlivých analytických metod.

Úloha fosfoinozitidů v CNS

Od doby objevu komplexu fosfoinozitidů v mozku v r. 1930 bylo v desítkách prací prokázáno, že tyto sloučeniny mají významné regulační funkce v činnosti neuronů a CNS



Obrázek 7: Ukázka molekul vyšších inozitolfosfátů. Fosforylací PP-IP_5 (což je také IP_5) může vzniknout $(\text{PP})_2\text{IP}_4$ (což je také IP_8), který je ukázkou difosfoinozitolpolyfosfátu s pyrofosfátovými skupinami na 5. a 6. uhlíku. Druhou možností je vznik IP_8 s trifosfátem – PPP-IP_5 (podle Shears, 2004).



Obrázek 8: Ukázka metabolických přeměn vyšších inozitolfosfátů v živočišných buňkách (podle Shears, 2004).

(Rana a Hokin, 1990; Michell et al., 2003). Rozmanité modely mozkových tkání a neuronů přispěly významným dílem k poznání funkce fosfoinozitudů v přenosu extracelulárních signálů a neurotransmiterů. Rozsáhlou oblast tohoto výzkumu představuje rovněž studium mechanismu terapeutického působení lithia, které vedlo k vytvoření hypotézy o významu fosfoinozitudů v patogenezi bipolárních poruch (Berridge et al., 1982; Strunecká et al., 2005). Poruchy v metabolismu fosfoinozitudů jsou spojovány s patofyziologií schizofrenie (Řípová et al., 1999), Alzheimerovy nemoci a dalších neurodegenerativních onemocnění (Strunecká a Patočka, 2003).

Závěr

Poznávání úloh fosfoinozitudů v živých organizmech zůstává příběhem s otevřeným koncem. Nahromaděné poznatky dokumentují, že fosfoinozitidy jsou evolučně velmi staré, avšak nevyskytují se u prokaryot. Předpokládá se proto, že první fosforylace inozitolu se objevily na počátku expanze eukaryotních buněk. Nevíme, zda byl nejprve fosforylován volný inozitol nebo inozitol ve fosfolipidu. Vzhledem k tomu, že u kvasinek, hlenek a vyšších rostlin začíná syntéza vyšších

inozitolfosfátů tak, že první tři fosfáty musí být esterifikovány na inozitolu ve fosfolipidech a teprve potom jsou ve vodné fázi přidávány k IP_3 další fosfáty, předpokládá se, že tomu tak je i u živočichů i lidí (Irvine, 2005). Velmi rozsáhlou oblast výzkumu představuje studium genů fosfoinozitudové dráhy a dalších fosfoinozitudů i enzymů zahrnutých v jejich metabolismu, avšak tato oblast není předmětem našeho článku. Fosfoinozitudová dráha nám také odhaluje vzájemné interakce různých signálních kaskád a metabolických reakcí. Každý krok při poznávání jejich milníků i zákoutí je však zdrojem dalších nezodpovězených otázek. Nesmírná rozmanitost různých derivátů fosfoinozitudů při jejich extrémně nízkých koncentracích s velmi dynamickým metabolismem staví před vědce velmi obtížné hádanky k rozluštění. Přesto však můžeme doufat, že pokrok v této oblasti brzy přinese možnosti lepšího pochopení patologických stavů CNS a ukáže cestu k novým terapeutickým přístupům.

Práce byla podpořena grantem GAUK 13/2005.

Prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.
Viničná 7, 128 00 Praha 2
e-mail: strun@natur.cuni.cz

LITERATURA

- Agranoff BW. Phosphorylated derivatives of myo-inositol. *Fed Proc* 1986;45:2629-2633.
- Banerjee S, Hasan G. The IP_3 receptor: its role in neuronal physiology and neurodegeneration. *Bioessays* 2005;27:1035-1047.
- Berridge MJ. A tale of two messengers. *Nature* 1993;365:388-389.
- Berridge MJ. Unlocking the secrets of cell signaling. *Annu Rev Physiol* 2005;67:1-21.
- Berridge MJ, Irvine RF. Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1984;312:315-321.
- Berridge MJ, Downess CP, Hanley MR. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem J* 1982;206:587-595.
- Blazer-Yost BL, Nofziger C. Phosphoinositide lipid second messengers: new paradigms for transepithelial signal transduction. *Pflügers Arch* 2005;450:75-82.
- Chesebro B, Trifilo M, Race R, Meade-White K, Teng C, LaCasse R, Raymond L, Favara C, Baron G, Priola S, Caughey B, Masliah E, Oldstone M. Anchorless prion protein results in infectious amyloid disease without clinical scrapie. *Science* 2005; 308:1435-1446.
- Folk P, Kmoníčková E, Krpejšová L, Strunecká A. ^{35}S -labelled thiophosphorylated derivative of inositol trisphosphate. *J of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 1988;7:793-803.
- Grases F, Simonet BM, Vucenik I, Perello J, Prieto RM, Shamsuddin AM. Effects of exogenous inositol hexakisphosphate (IP_6) on the levels of IP_6 and of inositol trisphosphate (IP_3) in malignant cells, tissues and biological fluids. *Life Sci* 2002;71: 1535-1546.
- Hokin LE, Hokin MR. The incorporation of ^{32}P from triphosphate into polyphosphoinositides (γ - ^{32}P)adenosine and phosphatidic acid in erythrocyte membranes. *Biochim Biophys Acta* 1964;84:563-575.
- Irvine RF. Inositide evolution - towards turtle domination? *J Physiol* 2005;566:295-300.
- Irvine RF, Schell MJ. Back in the water: The return of the inositol phosphates. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001;2:327-338.
- IUBMB: Numbering of atoms in myo-inositol. *Biochem J* 1989;258:1-2.
- Majumder AL, Chatterjee A, Ghosh Dastidar K, Majee M. Diversification and evolution of L-myo-inositol 1-phosphate synthase. *FEBS Lett* 2003;553:3-10.
- Michell RH, Perera NM, Dove SK. New insights into the roles of phosphoinositides and inositol polyphosphates in yeast. *Biochem Soc Trans* 2003;31:11-15.
- Michell RH. Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochim Biophys Acta* 1975;415:81-147.
- Rana RS, Hokin LE. Role of phosphoinositides in transmembrane signaling. *Physiol Rev* 1990;70:115-164.
- Řípová D, Strunecká A, Platilová V, Hoschl C. Phosphoinositide signalling system in platelets of schizophrenic patients and the effect of neuroleptic therapy. *Prostag Leucotr Ess* 1999;61:125-129.
- Shamir A, Shaltiel G, Greenberg ML, Belmaker RH, Agam G. The effect of lithium on expression of genes for inositol biosynthetic enzymes in mouse hippocampus; a comparison with the yeast model. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;115:104-110.
- Shears SB. How versatile are inositol phosphate kinases? *Biochem J* 2004;377:265-280.
- Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333: 471-490.
- Streb H, Irvine RF, Berridge MJ, Schulz I. Release of Ca^{2+} from a non-mitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol 1,4,5-trisphosphate. *Nature* 1983;306:67-69.
- Strunecká A. Vybrané kapitoly z biologie pro biochemiky a biofyziky. Skripta PíF UK Praha. SPN 1990;86
- Strunecká A, el Desouki NI, Paleček J, Kmonickova E, Krpejšova L, Potter BV. The effect of inositol 1,4,5-trisphosphate and inositol 1,4,5-trisphosphorothioate on calcium release and membrane skeleton organization in the human red blood cell. *Receptor* 1991;1:141-154.
- Strunecká A, Patočka J. Aluminofluoride complexes in the etiology of Alzheimer's disease. *Structure and Bonding* 2003;104:139-181.
- Strunecká A., Patočka J., Šárek M. How does lithium mediate its therapeutic effects? *J Appl Biomed* 2005;3:25-35.
- Strunecká A., Zborowski J. Microsomal synthesis of phosphatidylinositol and its exchange between subcellular structures of rat liver. *Comp Biochem Physiol B* 1975;50:55-60.