

Szignáltranszdukció

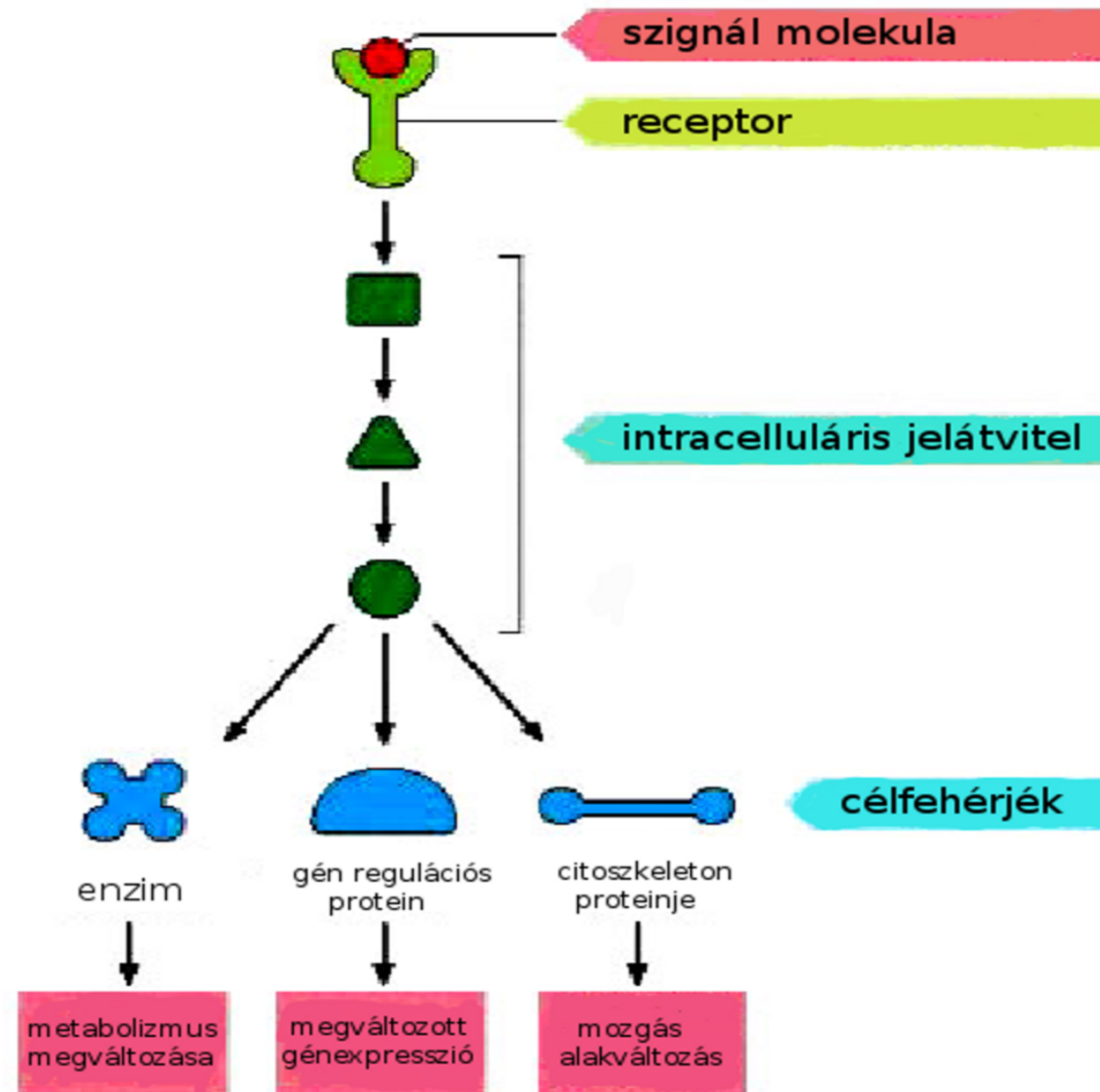
Signáltranszdukciós útvonalak:

- Kívülről jövő információ aktiválja őket
- Sejtben keletkező metabolit aktiválja őket
- (mindkettő)

Információ átvitel másodlagos hírvivőkkel vagy fehérje-fehérje kölcsönhatásokkal. A sejtet elérő szignálmolekulákra adekvát választ adó mechanizmusokat aktiválják.

Másodlagos hírvivők

Sejten belüli jelátviteli folyamatokban vesznek részt
Sejtmembrán vagy citoplazmatikus receptorok jelét továbbítják a sejtmagba, vagy a különböző ioncsatornákhöz, enzimekhez.



Hidrofil anyagok:

Membránon nem jutnak át csak csatornákon vagy transzporterek segítségével. *cAMP*, *cGMP*, Ca^{2+}

Lipofil anyagok:

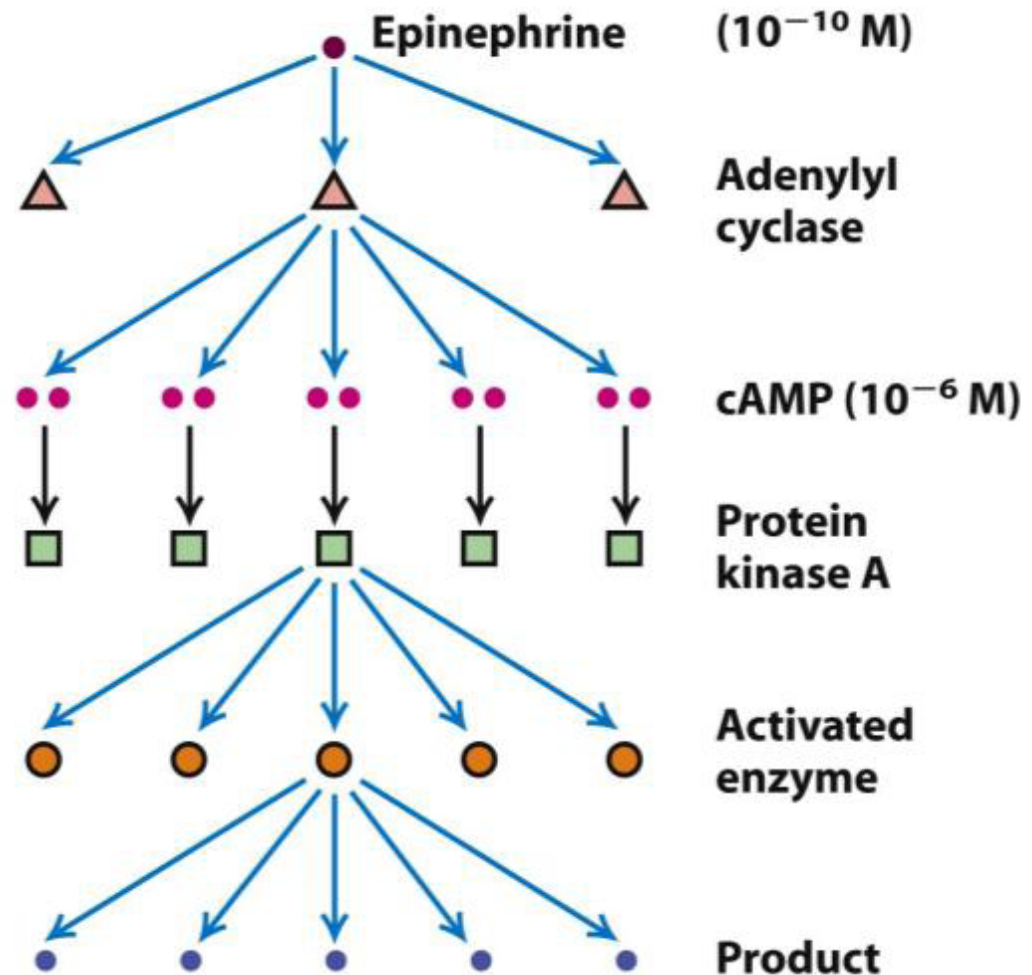
Kisebb lipofil anyagok membránon átjutnak, sejten belül a különböző kompartmentek között szabadon vándorolnak. *Arachidonsav*

Gázok:

Membránokon szabadon átjutnak, gyorsan diffundálnak. Nem feltétlenül maradnak benn a sejtben, retrográd hírvivőként is működhetnek. NO, CO

Szerepük: Amplifikálás

Reakció sorozat egyes
elemei a soron következő
reakcióban részt vevő
molekulák nagy tömegét
képesek aktiválni.



Komplexálás:

Több típusú receptortól is eljuthatunk ugyanahhoz az ioncsatornához:

G protein-kapcsolt receptoroknál több receptor ugyanahhoz a G proteinhez és ioncsatornához (GABA_B -serotonin)

Többféle receptor jele úgy éri el ugyanazt az ioncsatornát vagy sejten belüli jelátviteli utat, hogy a kétféle receptor által beindított válasz különbözik az egyes receptorok válaszaitól.

G protein-kapcsolt heterodimerek: Dopamin és mGluR

Ugyanaz a ligand két különböző sejten eltérő választ válthat ki:

- a sejtek nem egyforma proteinekkel vannak felszerelve
- a jelátviteli folyamat proteinjei közül legalább egy különböző

redundancia

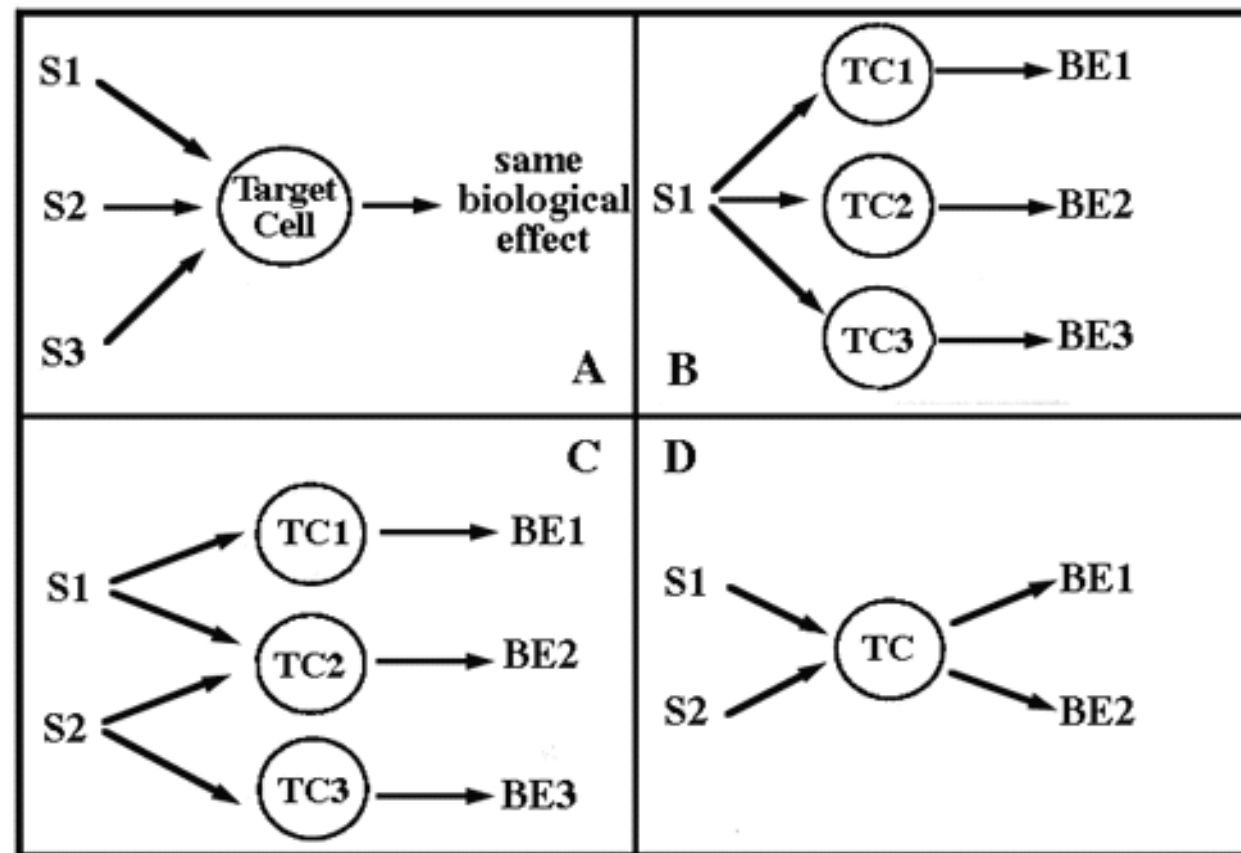
pleiotropia

S = stimulus

BE = Biológiai

válasz

TC = célsejt



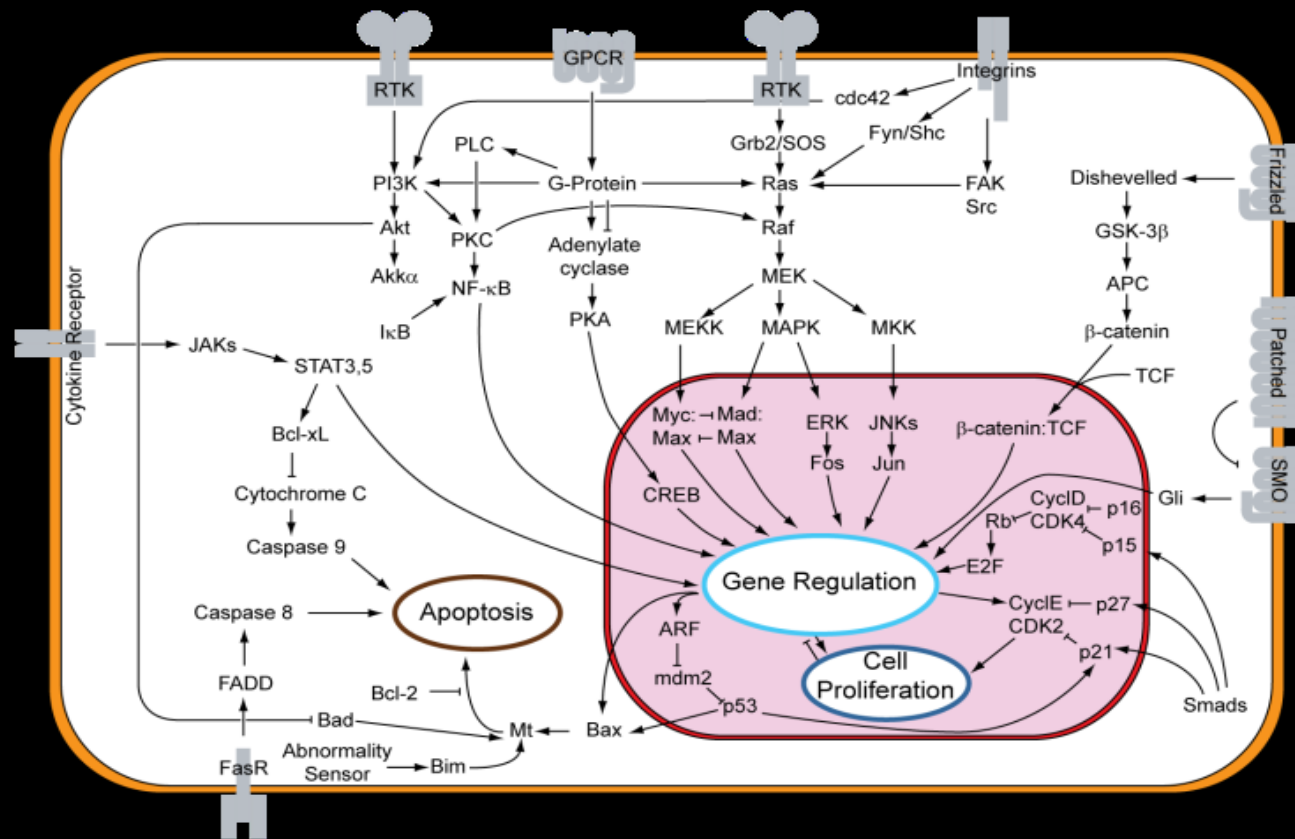
Szignalizációs útvonalak:

Egy-egy receptor többféle útvonalat is képes aktiválni.

Egy-egy enzimet többféle szignalizációs útvonal is aktiválhat

Nem útvonalak, hanem egy szignalizációs hálózat van csomópontokkal.

Biologists love these kind of diagrams, even though they only show a fraction of all the complicated interactions that take place. No engineer on earth would choose to design such a complex system, to reach a fixed set of goals.



Source: http://en.wikipedia.org/wiki/Signal_transduction. - See more at:

<http://www.lucasbrouwers.nl/blog/2010/04/phosphorylation-without-a-cause/#sthash.vIYzt0sh.dpuf>

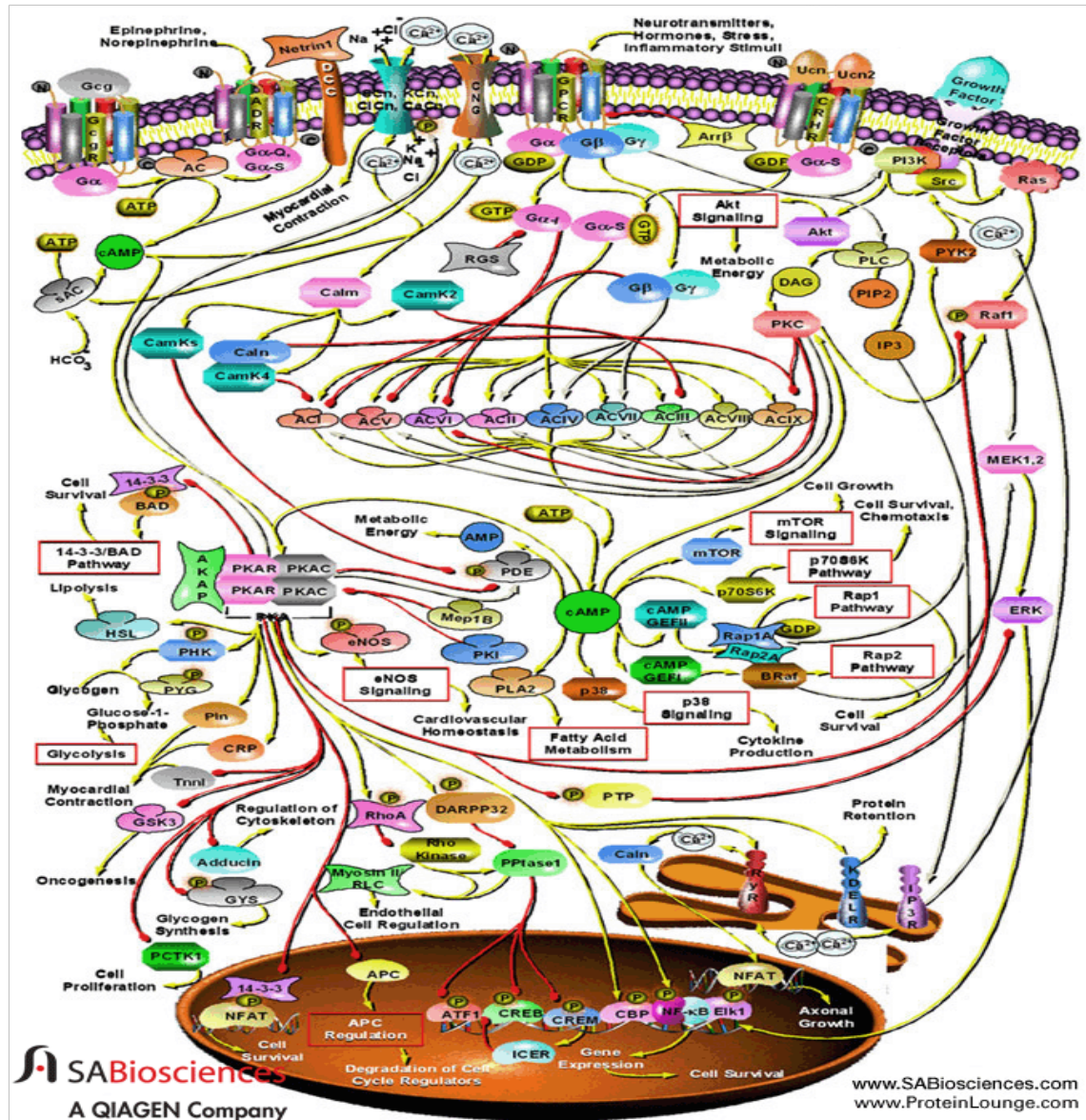
Szignalizációs útvonalak és legfontosabb jellemzőik:

1. cAMP útvonal:

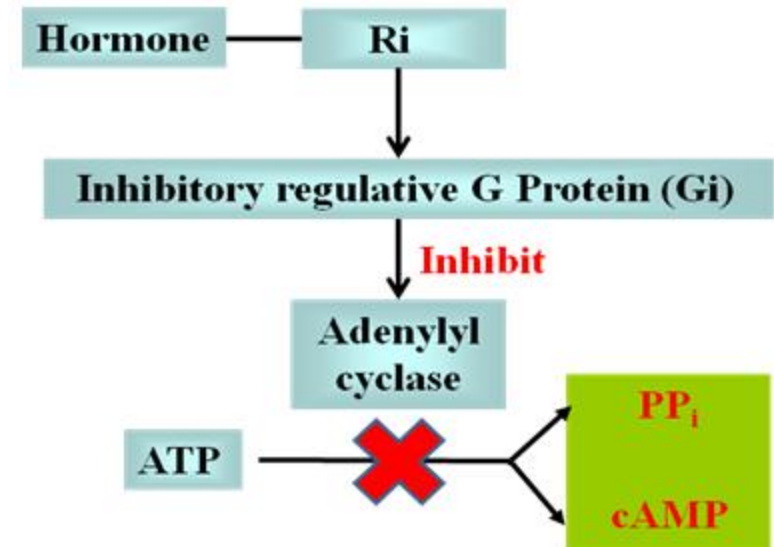
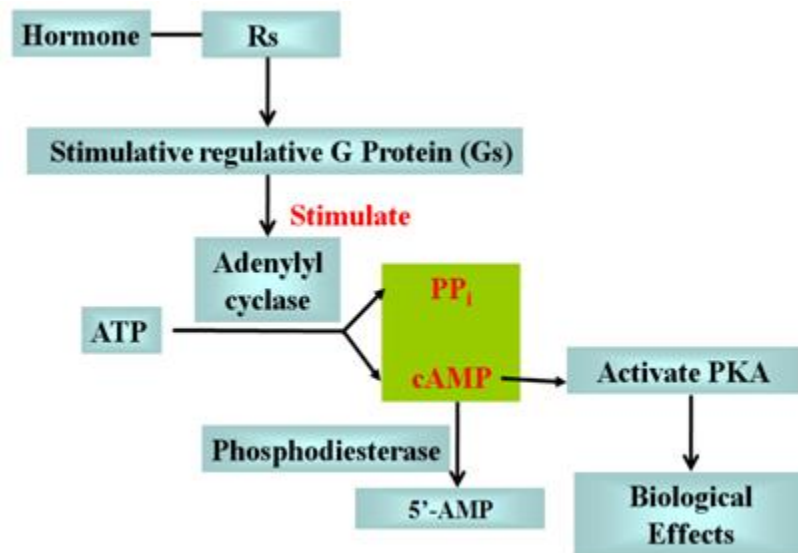
Elsők között fedezték fel. A legjobban ismert másodlagos hírvivő

A membrán kötött receptor aktiválásakor az adenilát cycláz enzim cAMP-t készít és a cAMP aktiválja a további effektorokat amelyek a sejtmembránon érzékelt ligandra adekvált sejtválaszt kialakítják.

cAMP útvonal:



cAMP útvonal:



2. Cyclic ADP-ribóz szignalizáció és NAADP (nikotinic acid-adenin dinukleotid foszfát) szignalizációs útvonal:

Intracelluláris Ca^{2+} felszabadulás közvetíti a jelet az effektoroknak

3. Feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák:

Intracelluláris Ca^{2+} felszabadulás közvetíti a jelet az effektoroknak

4. Receptorokhoz kapcsolódó szignalizációs útvonalak:

Intracelluláris Ca^{2+} felszabadulás közvetíti a jelet az effektoroknak

5. PLC (foszfolipáz C) aktiválást előidéző szignalizációs útvonalak:

- Inositol 1,4,5-trifoszfát szignalizációs kaszkád
- Diacylglycerol DAG/protein kináz C szignalizációs kaszkád
- PIP₂ szignalizációs kaszkád
- Többfunkciós inositol polifoszfát szignalizációs kaszkád

6. PIP₂ foszforilációs útvonalak

Ca^{2+} mint másodlagos hírvivő:

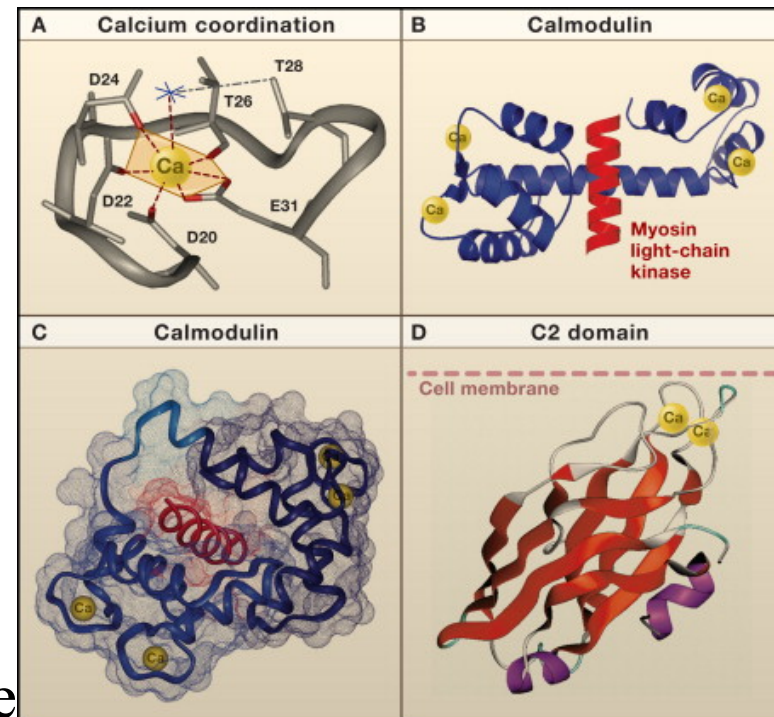
Fehérjék konformációváltozását képes előidézni:

Fehérjékben található oxigén képes a Ca^{2+} -mal komplexet kialakítani. 4-12 oxigén képes körbefogni a Ca^{2+} -mot, 6-8 oxigén atom van leggyakrabban a kelát komplexben

(http://structbio.vanderbilt.edu/chazin/cabp_database).

Citoplazmában levő fehérjék egy része

a szabad Ca^{2+} -mal komplexet képez. Citoplazmális $[\text{Ca}^{2+}]$ 10-100nM.

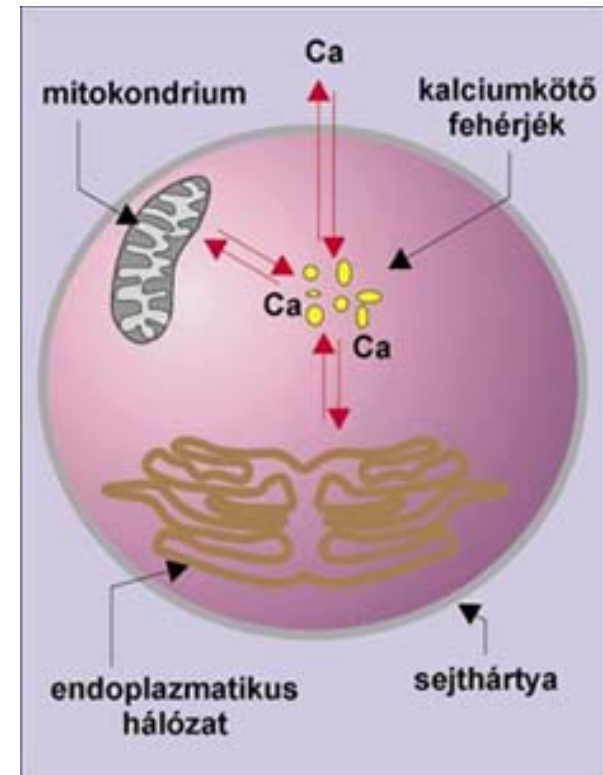


Intracelluláris Ca^{2+} szintemelkedés:

Az ingerelt sejt plazmájában megváltozhat a $[\text{Ca}^{2+}]$,
ez befolyásolja az ott végbemenő biokémiai folyamatokat
eltérő hatás a különféle szövetekre: sejtosztódás megindulása,
véladékszemcsék kiürülése
bizonyos biokémiai folyamatok ki-
és bekapcsolódását.

citoplazmán belül a Ca^{2+} mennyisége periodikusan változhat
 Ca^{2+} periodikus emelkedése hullámszerűen tovaterjed

A Ca^{2+} nyugalmi állapotban túlnyomórészt
a mitokondriumokban, és az
endoplazmatikus hálózatban (ER)
raktározódik.



Inger hatására kialakuló citoplazmatikus $[Ca^{2+}]$ növekedés

kialakulásának okai:

Ca^{2+} áramolhat a sejtbe feszültség függő Ca^{2+} csatornákon vagy receptor-aktivált Ca^{2+} csatornákon keresztül,

Ca^{2+} áramlik ki az ER-ból. Receptorok egy része (G proteinen keresztül vagy tirozin kinázon keresztül) aktiválja a PLC-t (foszfolipáz-C).

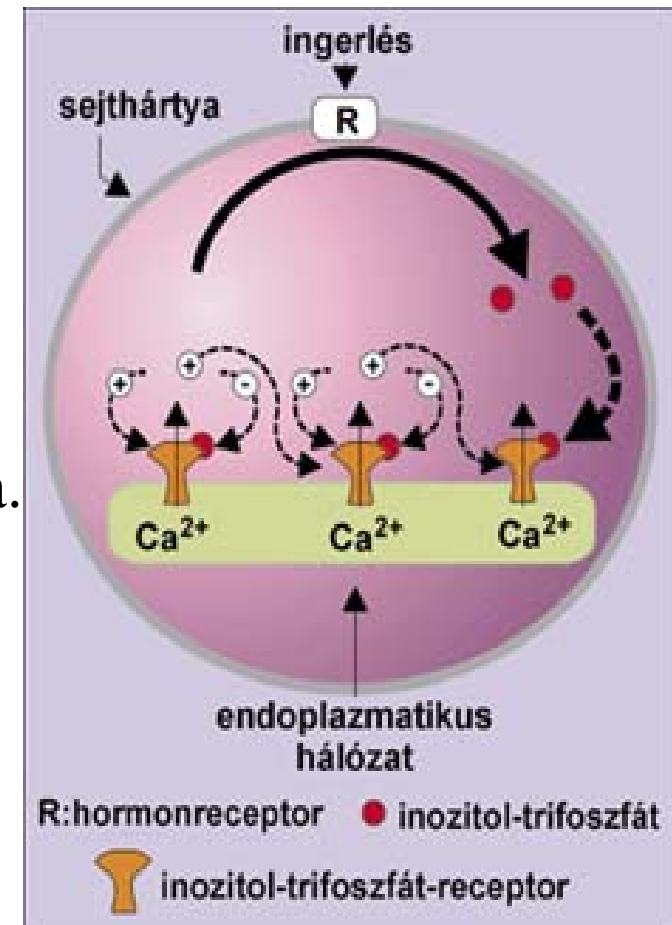
PLC hidrolizál egy membrán lipidet PIP₂-t amelyből IP₃ (inozitol-trifoszfát és DAG (diacylglycerol) lesz.

A Ca^{2+} kiáramlást legtöbbször az inozitol-trifoszfát (IP₃) váltja ki, az ER falán elhelyezkedő IP₃ receptorhoz kötődve.

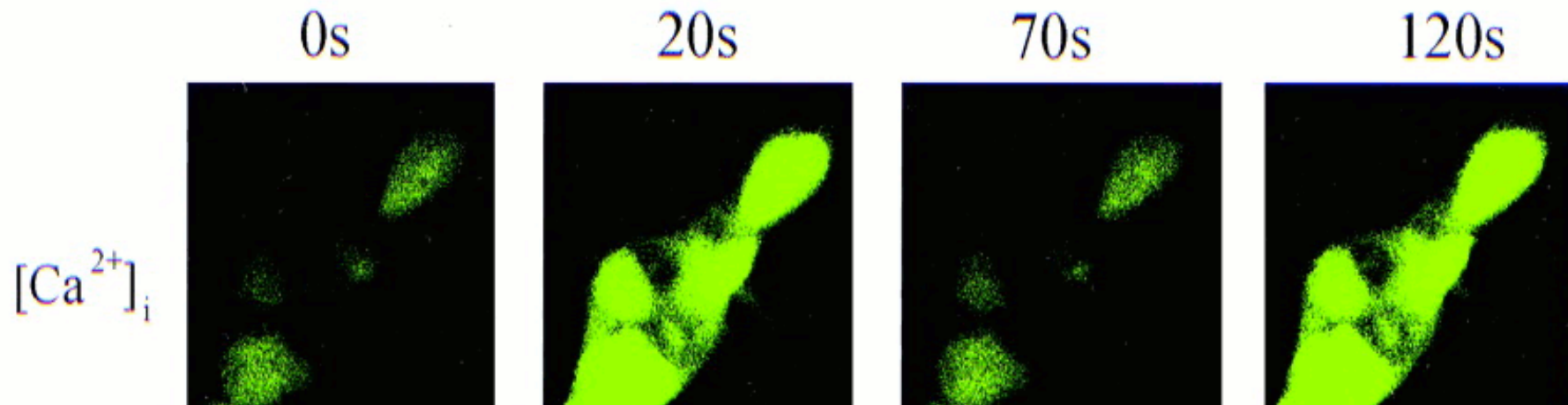
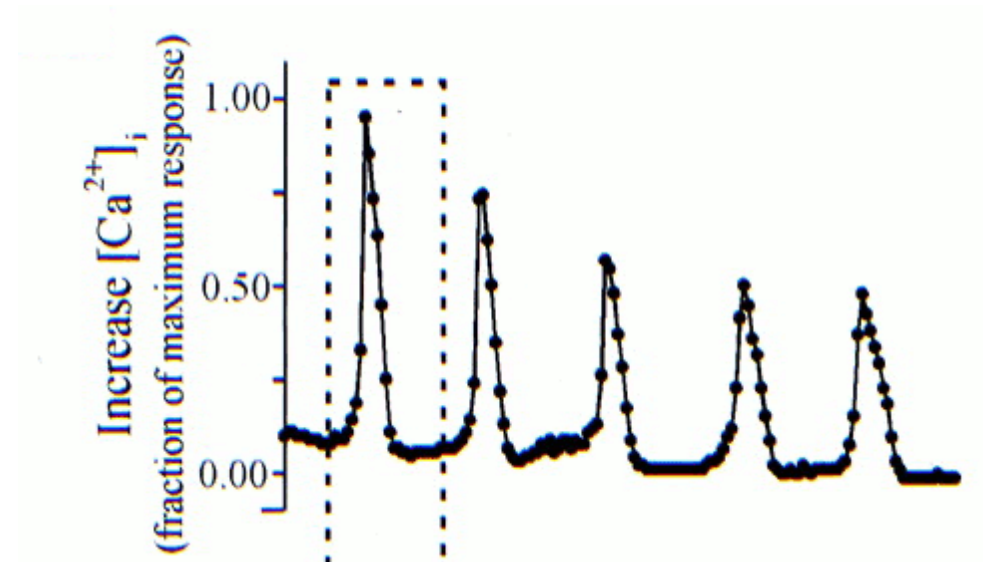
Ca^{2+} hatására az IP_3 receptor ioncsatornává alakul, a Ca^{2+} a plazmába áramlik.

Ca^{2+} kis mennyiségben nyitja, nagy mennyiségben bezárja a csatornát.

Plazmából Ca^{2+} -ot Ca^{2+} pumpák távolítják el, visszajuttatják a mitokondriumba és az ER-ba.



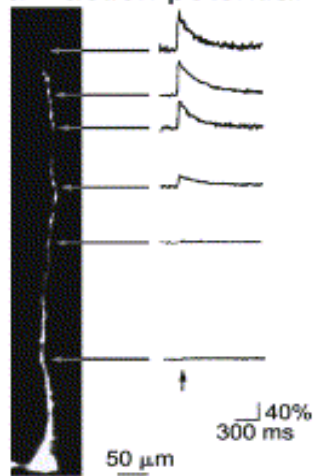
A sejten belüli Ca^{2+} növekedés Ca^{2+} -hullámokat alakít ki, ezek szerepe az, hogy a sejt minden részébe eljuttassák az inger keltette kalciumjelet.



Intracelluláris Ca^{2+} koncentráció növekedés jellemzői neuronokban:

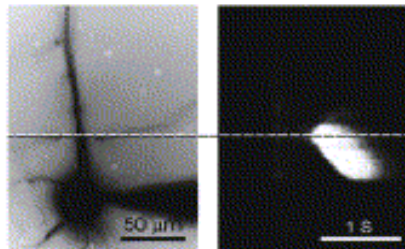
- Szinaptikus potenciálváltozásokkal kapcsolatban lokálisan alakulnak ki egy-egy szinapszis környékén
- Ca^{2+} ionok nem diffundálnak messzire, különböző frontizrk, távoli dendritágak posztzinaptikus Ca^{2+} jelei nem összegződnek
- Akciós potenciál által kialakított nagy depolarizáció a neuron jóval nagyobb részén vált ki intracelluláris Ca^{2+} koncentráció növekedést
- Akciós potenciál által kiváltott Ca^{2+} növekedés összegződhet a szinapszis környékén kialakult Ca^{2+} növekedéssel
- Intracelluláris Ca^{2+} koncentráció növekedés mérhető Ca^{2+} ion érzékeny festékek alkalmazásával

A Ca^{2+} action potential



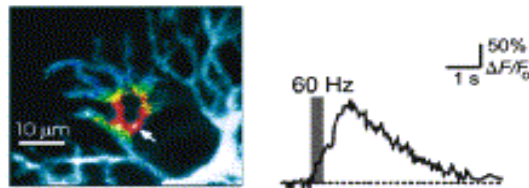
A: Akciós potenciál által kialakított intracelluláris Ca^{2+} szint növekedés

B Ca^{2+} wave



C: Dendritikus Ca^{2+} szint növekedés: lokálisan egy szűk régióban következik be

C Regional Ca^{2+} signal



D Spine Ca^{2+} signal



7. NO és cGMP szignalizációs útvonalak:

NO szintetáz képzí a NO-t, amely cGMP-n keresztül és nitrozilációs reakciókon keresztül hat.

8. Redox szigálok:

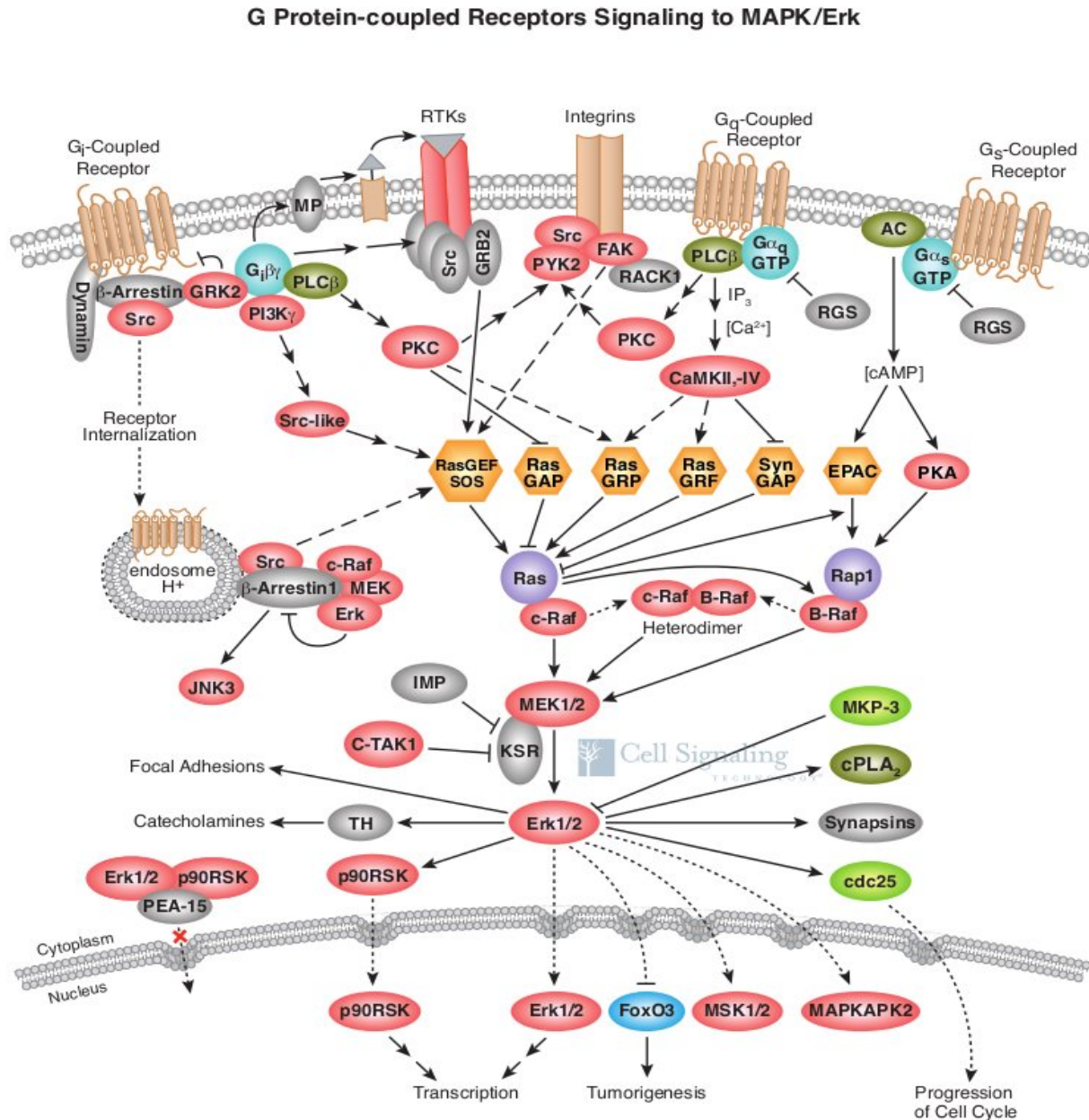
NADPH oxidázon keresztül ható receptorok. Reaktív O_2 keletkezik (szuperoxidok, H_2O_2) Tyrozin foszfataz, transzkripciós faktorok és ioncsatornák aktivitásának modulálásán keresztül hatnak.

Szuperoxidok a 7. szignalizációs útvonalon belüli nitrozilációs reakciókban is részt vesznek.

9. MAP kináz (mitogén-aktivált protein kináz) szignalizációs útvonal

Klasszikus példa a protein foszforilációs kaszkádra amely egy soro párhuzamos útvonalat foglal magába és a sejtosztódással, stresszel és apoptózissal kapcsolatos folyamatokat irányítja.

G Protein-coupled Receptors Signaling to MAPK/Erk



Arrestin: receptor internalizáció

10. Nuclear faktor κ B (NF- κ B) szignalizációs útvonal

Sokféle funkciója van ennek az útvonalnak. Pl makrofágokban és neurofil granulocitákban a gyulladásos folyamatokat inicializálja.

11. Foszfolipáz D szignalizációs útvonal

Foszfatidil-kolin hidrolízisén alapuló útvonal. PLD hidrolizálja a fofoszfatidil-kolint foszfatidik savvá amely másodlagos hírvivőként funkcionálva sokféle celluláris folyamatot képes beindítani.

12. Szfingomielin szignalizációs útvonal

Bizonyos növekedési faktorok és citokinek hidrolizálják a szfingolipideket és ceramidot illetve szfingozin-1-foszfátot alakítanak ki. A ceramid az apoptózis beindításában a szfingozin-1-foszfát stimulálja a sejtosztódást illetve a Ca^{2+} felszabadulást a Ca^{2+} raktárakból. A szfingozin-1-foszfát kijuthat a sejtől és parakrin mediátorként extracelluláris folyamatokat is beindíthat.

13. Janus kináz szignál transzducer és transzkripció aktivátor (JAK/STAT) szignalizációs útvonal

Gyors információs útvonal a sejtfelszíntől a sejtmagig. Transzkripcióra hat.

14. Smad szignalizációs útvonal

Növekedési faktor β -t alakítja ki amely Smad transzkripciós faktoron keresztül hat a transzkripcióra.

15. Wnt szignalizációs útvonal

Fejlődést, differenciálódást és sejtosztódást befolyásolja.

16. Hedgehog szignalizációs útvonal

Wnt szignalizációs útvonalhoz hasonlóan fejlődést, differenciálódást és sejtosztódást befolyásolja.

17. Hippo szignalizációs útvonal

Ez az útvonal egy központi protein kináz kaszkáddal rendelkezik, amely hasonló a MAP kináz kaszkádhoz. Sejt növekedését, osztódását és az apoptózis befolyásolja.

18. Notch szignalizációs útvonal

Ősi szignalizációs útvonal.

A sejtek differenciációjánál a sejtek elköteleződését segíti vmilyen fejlődési irányba.

19. Endoplazmatikus retikulum stressz által aktivált szignalizációs útvonal

A fehérje szintézis állapotáról küld az ER információt a sejtmagba.

20. AMP szignalizációs útvonal

AMP mint metabolikus messzenger aktiválja ezt az útvonalat és a sejt proliferációját szabályozza.

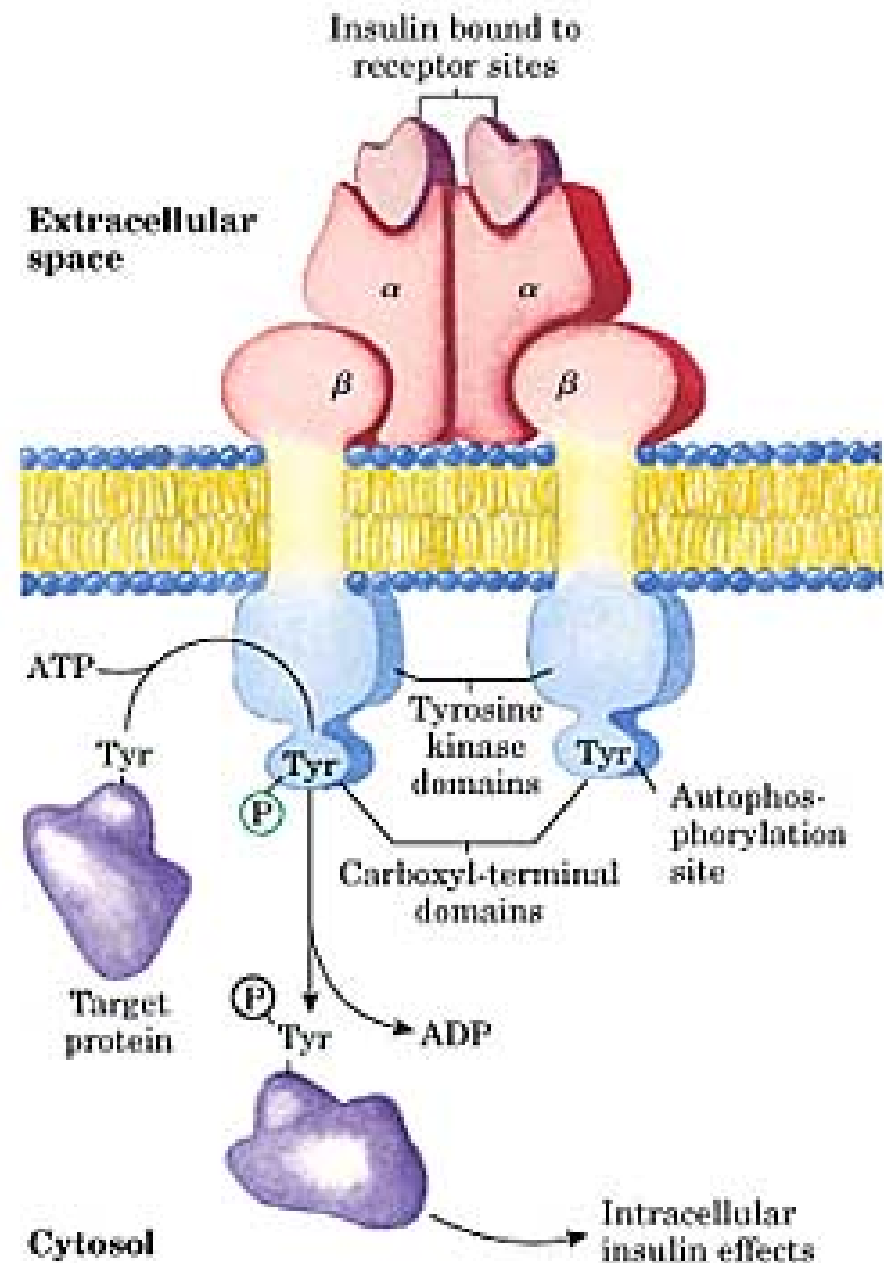
Inzulin intracelluláris hatása

Inzulin receptor

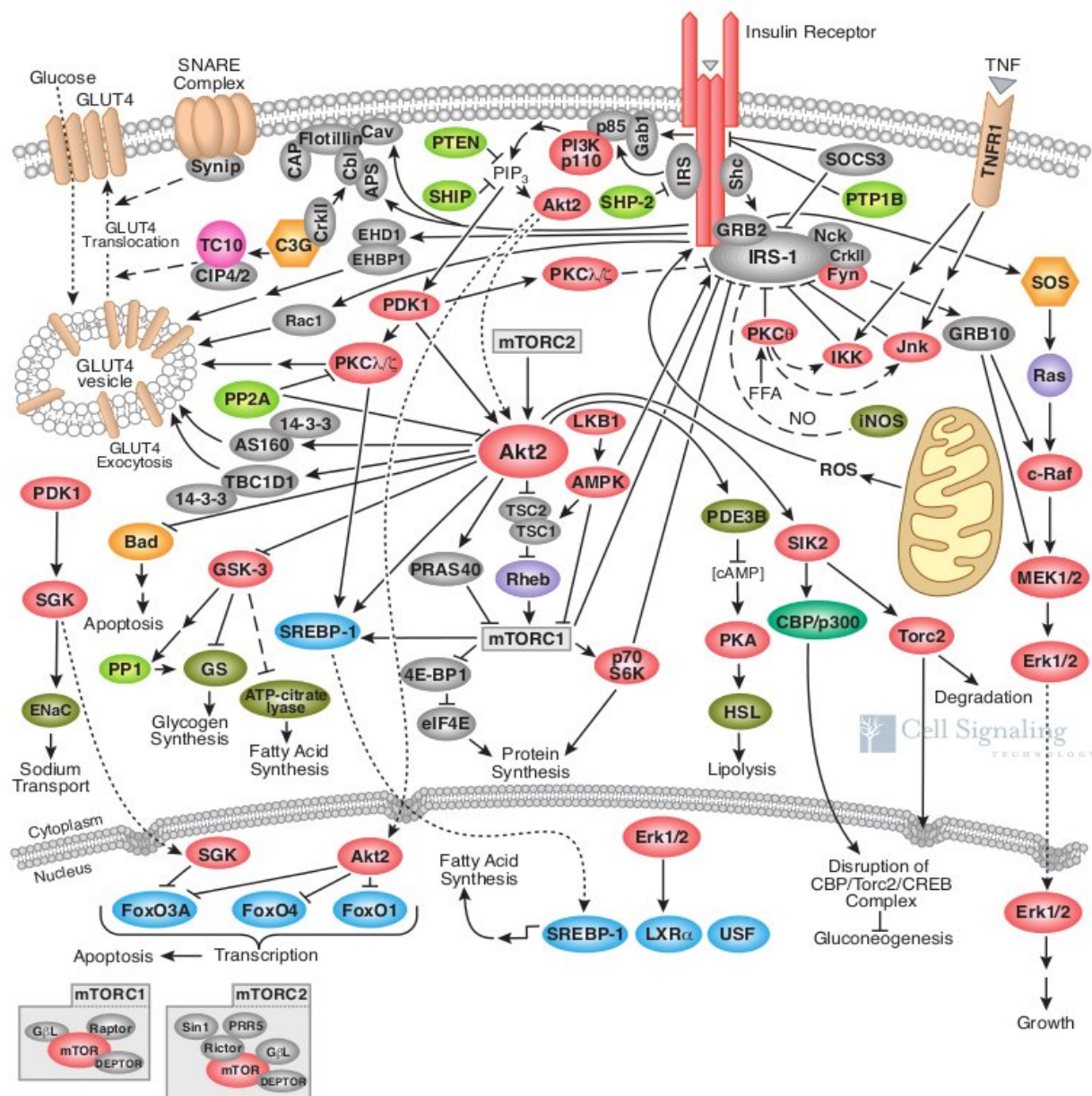
Transzmembrán glikoprotein,
 α és két β alegységből áll.
alegységek diszulfid hiddal
összekötve

Inzulin az α alegységhez köt
 β alegység köti az inzulin által
regulált tirozin kinázt.

Inzulin távollétében az α alegység
gátolja a β alegység tirozin kináz
aktivitását.



Insulin Receptor Signaling



Rac1:
actin regulált GTPáz

Sejtek közötti kommunikáció

Sejtek közötti kommunikáció

- . Szerv/szövet homeosztázisa szempontjából fontos:
- . A sejt érzékeli a változásokat környezetében és arra megfelelő választ ad.
- . Többsejtűekben a szignál molekulák koordinálják a sejtek válaszát.
- . Sejt által kibocsátott szignál egy sejtcsoport elszigetelésére is irányulhat.

Sejtek közötti kommunikáció típusai:

Közvetlen:

szomszédos sejtek citoplazmája összeköttetésben van
pl gap junction-on keresztül

Közvetett:

valamilyen hírvivő molekula közbeiktatásával

hormonok

endokrin

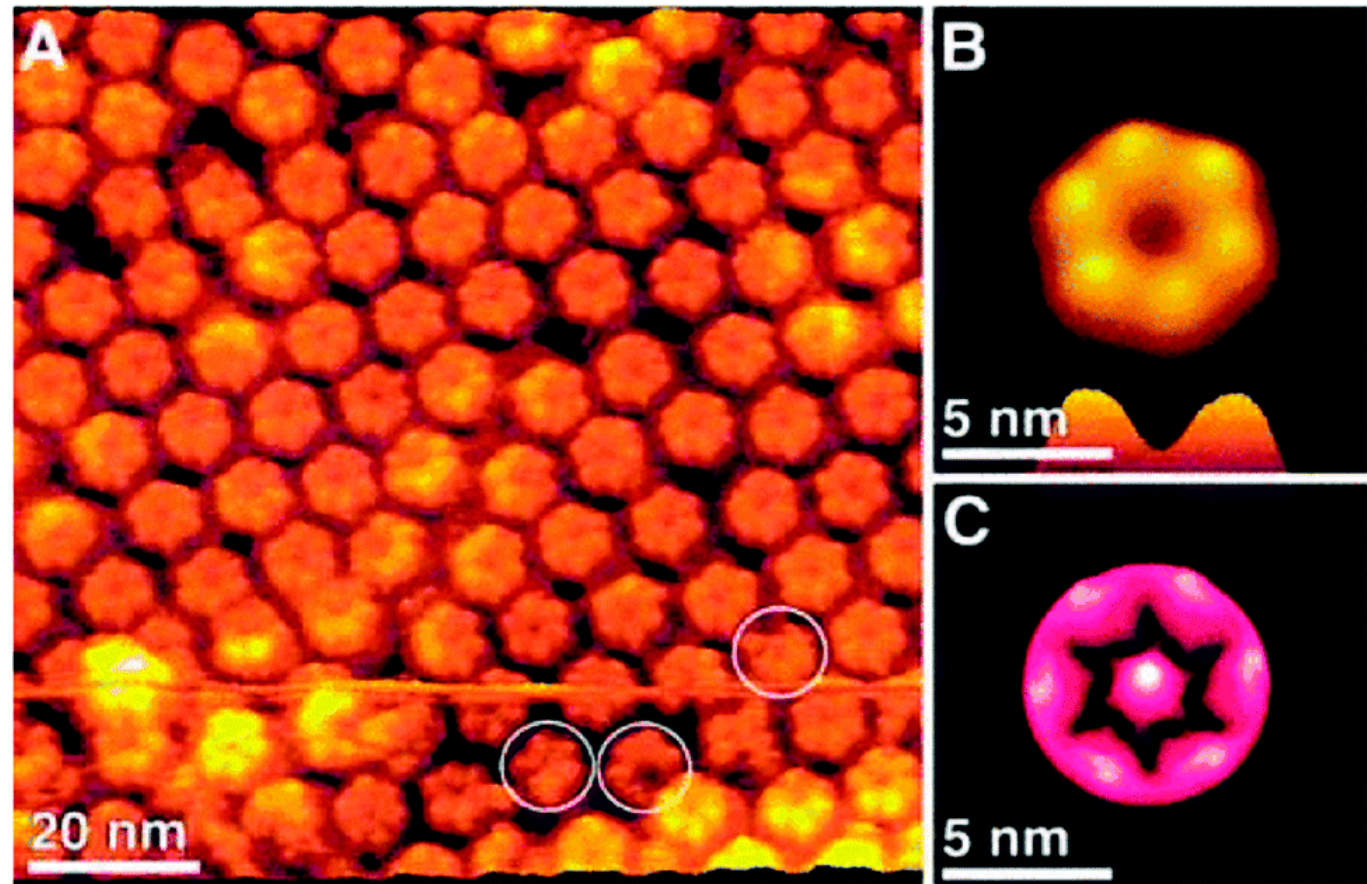
mediátorok

neurotranszmitterek

parakrin

Gap junction:

Connexonokból
kialakult
dinamikus
struktúra.
Központi
connexonok
vezikulába
csomagolódnak



Új connexonok gap junction szélére érkeznek.

Nem mindegyik connexon alakít ki intercelluláris csatornát.

Szomszédos sejt csatornáival nem kiegészített connexonokon keresztül is lehet anyagkiáramlás: stressz reakcióknál és iszkémiánál fordul elő.

Ezek a connexonok keresztül ATP, glutamát és NAD⁺ áramlik ki az extracelluláris térbe.

Ezeknek a csatornáknak a reciklálási útvonala nem ismert

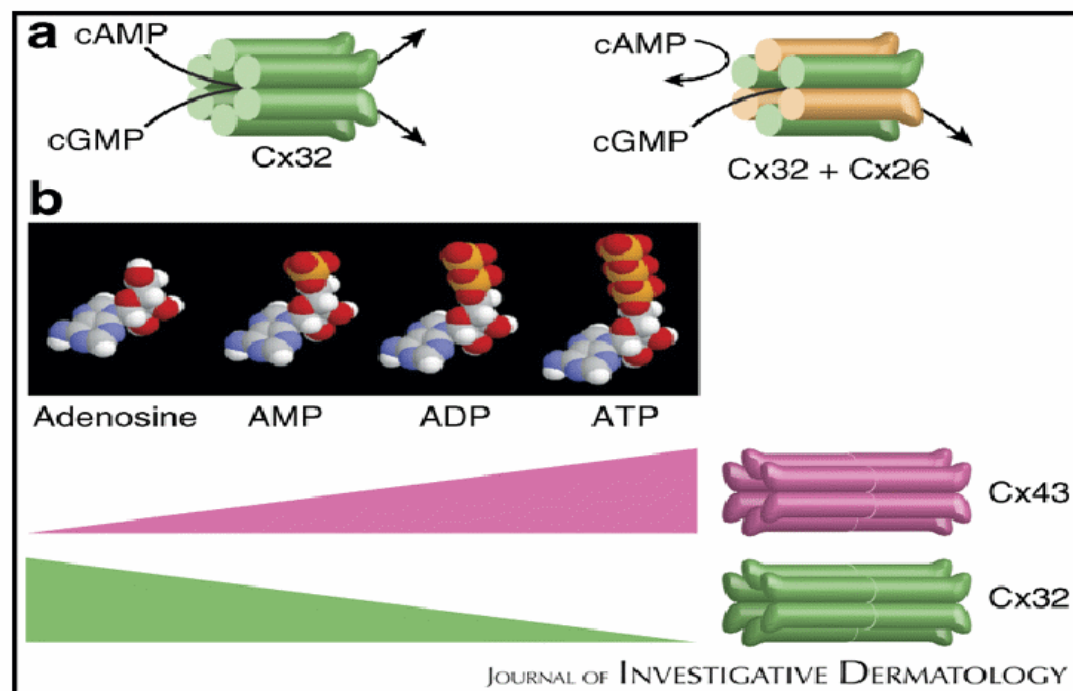
Feltételezik, hogy beépülhetnek gap junctionba.

A különböző connexin típusok eltérő szelektivitást mutathatnak különböző anyagokra

Ionokra nem, de másodlagos hírvivőkre szelektívek

JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY

Figure 2



a) Cx32 hemicsatornák permeábilisak cAMP-re és cGMP-re is.

Cx32 és Cx26 hetero connexon csak cGMP-re permeábilis, cAMP-re nem.

b) Adenozin permeabilitása a Cx43 és CX32 connexonokon keresztül megváltozik ahogy egyre több poszfát csoportot adunk hozzá.

T

Réskapcsolaton átjutó anyagok:

- . Ionok (K^+ , Ca^{2+})
- . Másodlagos hírvivő molekulák (cAMP, cGMP, IP_3)
- . Kisméretű metabolitok (glükóz, RNS)

20-200 pS konduktancia

Elegendő lehet akciós potenciál kiváltására

Főleg gátló neuronok szinkronizálása történik így.

Pannexin fehérjék:

- . Hemicsatornák és azt moduláló egységek
- . Neuronális típusok Px1 és Px2

funkciói:

- . Px1 alakít ki csatornát Px2-nek modulációs szerepe van
- . Px1 csatornája nagy conductanciájú (550pS)
- . nagyméretű pórus (ATP is átfér)

Réskapcsolaton átjutó anyagok:

- Ionok (K^+ , Ca^{2+})
- Másodlagos hírvivő molekulák (cAMP, cGMP, IP_3)
- Kisméretű metabolitok (glükóz, RNS)

Réskapcsolaton keresztül megvalósuló működések:

- Szinkronizáció
- Differenciáció
- Sejt növekedése
- Avasculáris szervek (szemlencse, epidermisz) metabolikus koordinációja

Közvetett kommunikáció lépései:

- . Jelmolekula szintézise: kulcs enzim

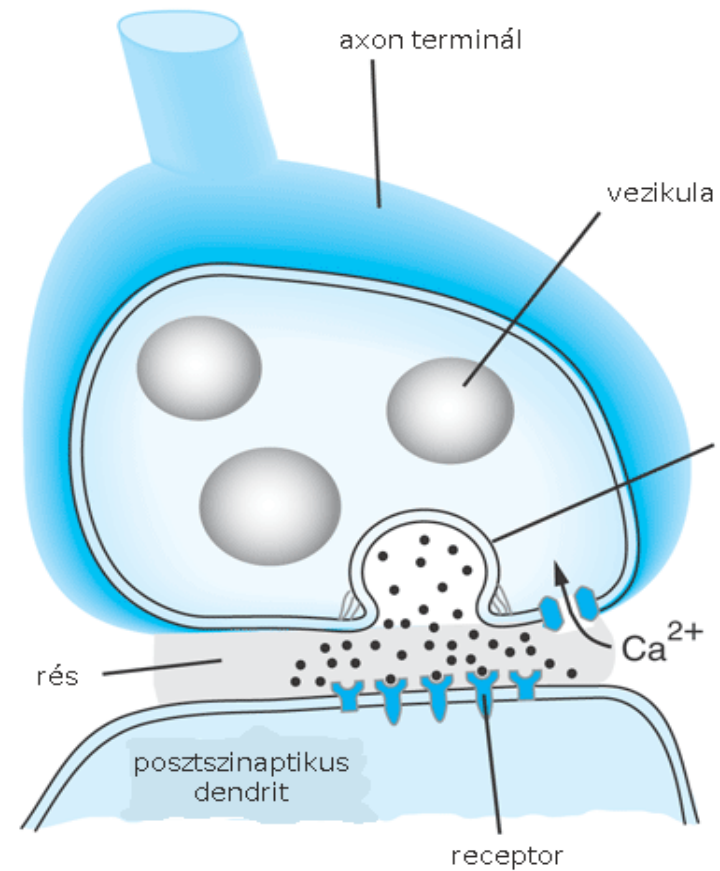
(prekurzorok - peptid hormonoknál)

- . Jelmolekula felszabadítása: pl vezikulák
- . Transzport: karrierek (apoláros molekulák esetén)
- . Jelérzékelés: receptorok a sejtmembránon vagy a citoplazmában
- . Effektor rendszerek aktiválódása
- . Jelmolekula eltávolítása: visszavétel, felvétel, extracellulárisan lebontás

(Jelmolekula kritériuma, hogy az öt tulajdonsággal rendelkezzen)

Jelmolekula felszabadulása:

- vezikulákból:
- nagy mennyiségű vezikula felhalmozása,
- exocitózis Ca^{2+} koncentráció növekedés hatására



Receptorok:

Specifikusak: sokszor az adott anyag egyetlen konformációját kötik

Adaptációra képesek: deszenzitizálás, up- és downreguláció

Típusok:

Citoplazmatikus: szteroidok, tiroxin, retinsav

Membrán kötött: lipofil molekulát kötő: prosztaglandinok receptora

integráns ioncsatornát tartalmazó receptorok: kis

hidrofil molekulák

metabotróp: peptidek

kis hidrofil molekulák

Sejtfelszíni receptorok:

1. Ioncsatorna receptorok: pl. acetilkolin, GABA, glutaminsav,
hatás ligand kötéskor: konformáció változás csatorna nyitás/zárás

depolarizáció: Na^+ ,

hiperpolarizáció: Cl^- , K^+

NMDA: csatornában Mg^{2+} , depolarizációkor engedi át a Na^+ , K^+ Ca^{2+} ,

2. G fehérjével kapcsolt receptorok, pl. epinefrin, szerotonin, glukagon, glutaminsav

hatás a ligand kötésekör: enzim aktiválás vagy gátlás, (cAMP)

ioncsatorna nyitás/zárás (K^+)

3. Intracelluláris protein kinázzal asszociált receptorok, (saját enzim aktivitásuk nincs !)

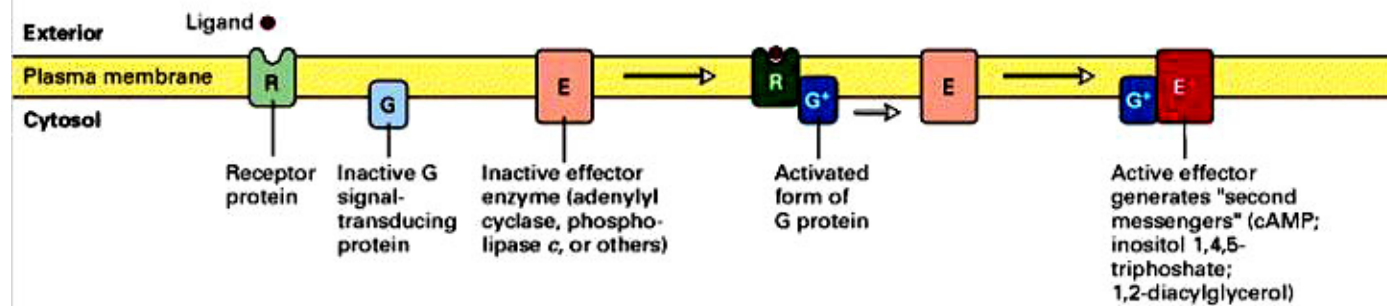
pl. interferon, növekedési faktorok, citokin receptor család

hatás ligand kötéskör: dimerizáció, kináz aktiválás

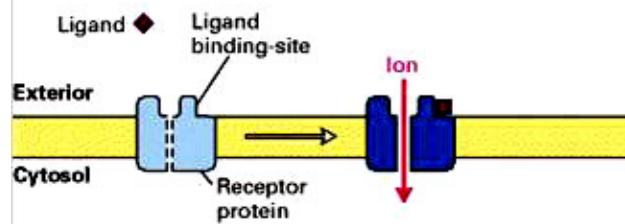
4. Saját enzim aktivitással rendelkező receptorok: pl. inzulin, növekedési faktorok

hatás a ligand kötődésére: enzim aktiválás (guanilátcikláz, protein foszfatáz, tirozin kináz (ser/thr, tyr, RTKs))

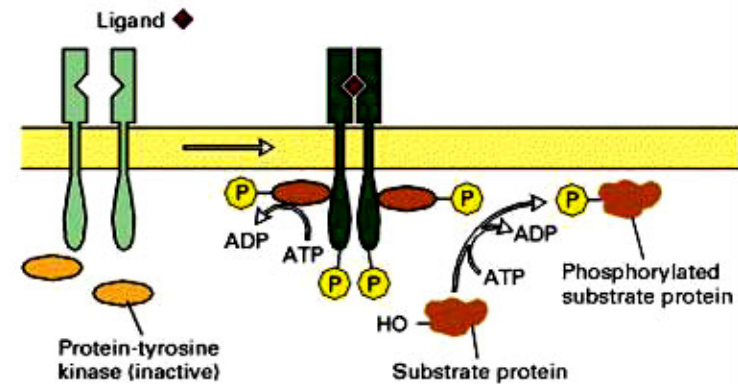
(a) G protein-coupled receptors (epinephrine, glucagon, serotonin)



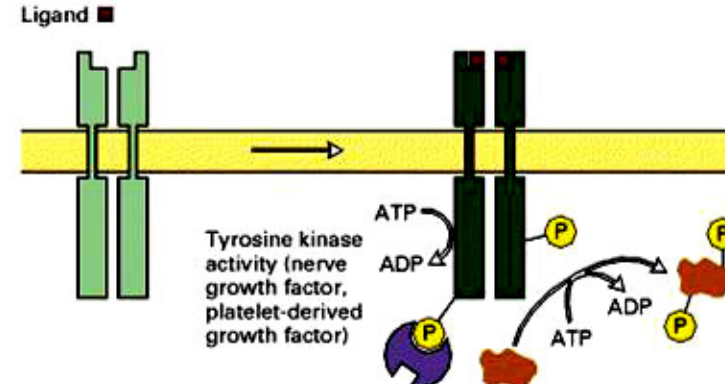
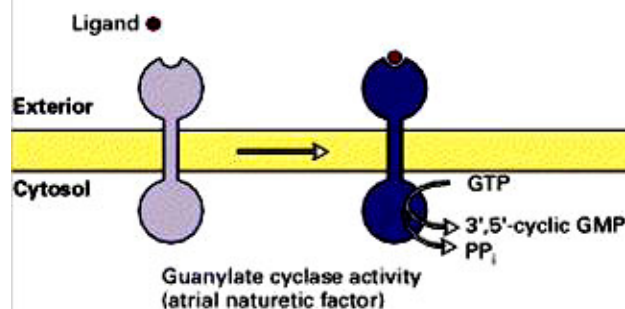
(b) Ion-channel receptors (acetylcholine)



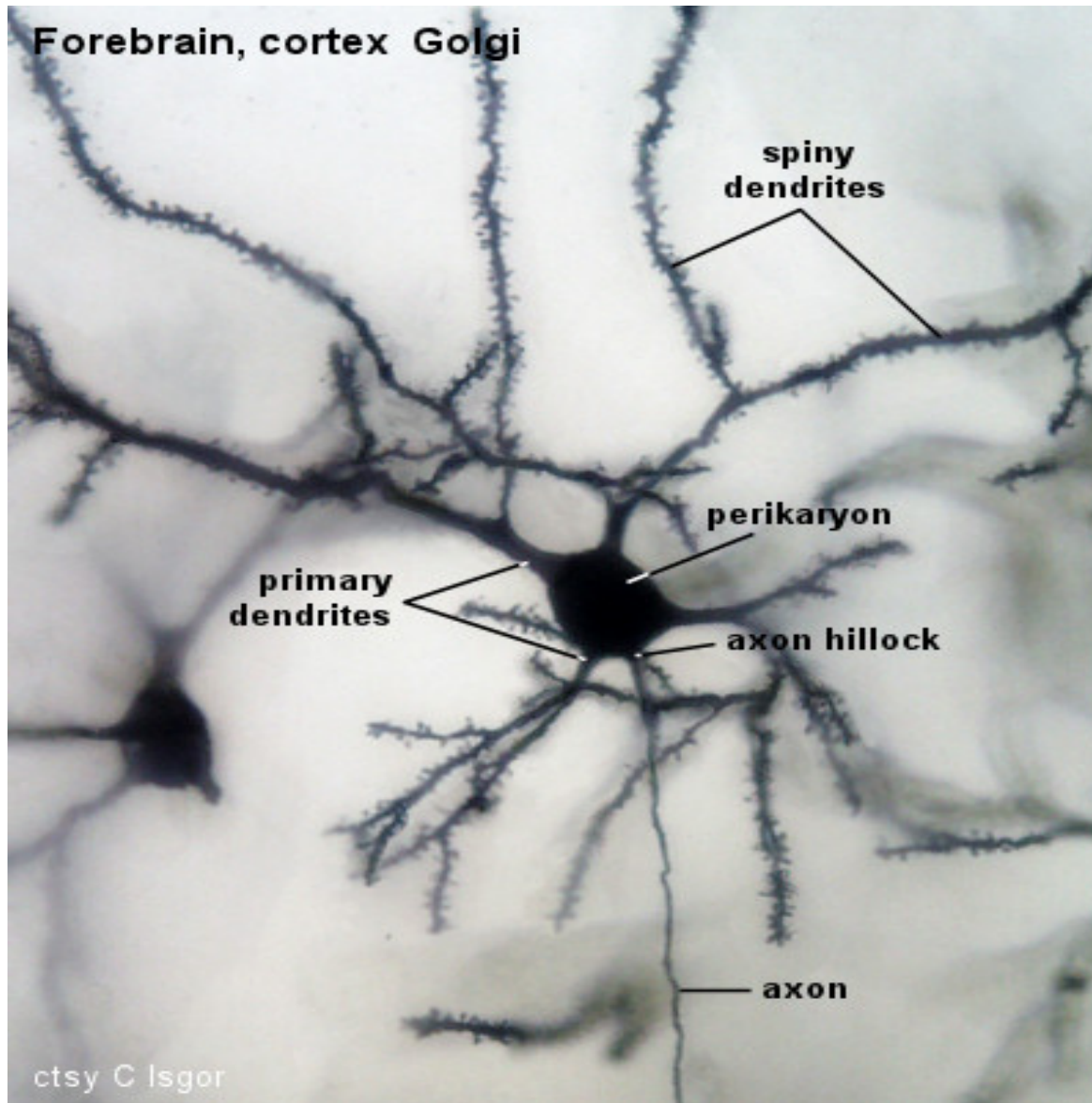
(c) Tyrosine kinase-linked receptors (erythropoietin, interferons)



(d) Receptors with intrinsic enzymatic activity



Neuron működés alapelve



dendritek: információ
felvétel

axon: információ leadás

szinapszisok: információ átadás
helyei

Szinapszis:

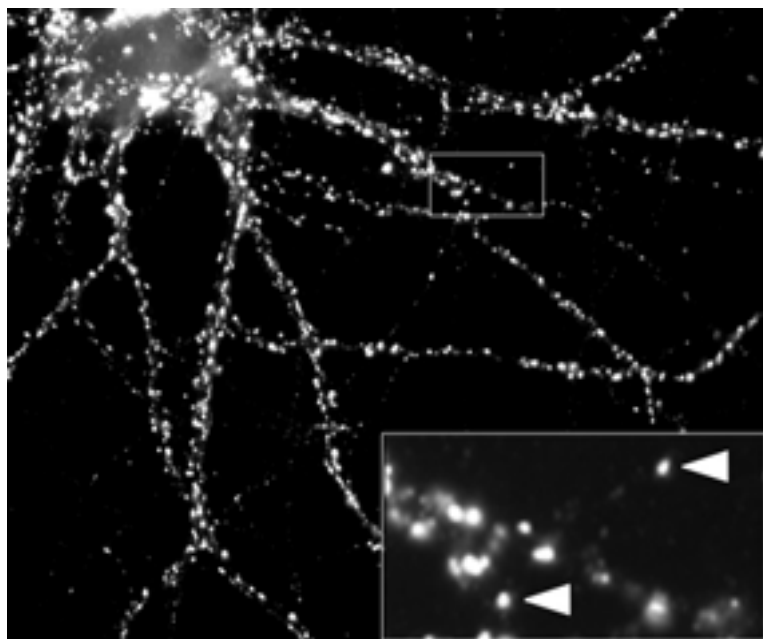
Preszinaptikus axon végződésben ingerületátvivő anyag szinaptikus vezikulumokban raktározódik.

Akciós potenciál hatására bekövetkező depolarizációkor exocitózissal vezikulumok a szinaptikus résbe ürülnek.

Posztszinaptikus membránban receptorokhoz kötődnek.

Ioncsatornákat nyitnak.

Valamilyen mechanizmussal inaktiválódik az ingerületátvivő anyag: kémiai átalakítás (acetilkolin, noradrenalin), posztszinaptikus sejt felveszi (glutaminsav), preszinaptikus sejt felveszi (szerotonin), gliasejtek felveszik (GABA)



Egy neuronon több ezer szinapszis található.

presynaptic: preszinaptikus

postsynaptic: posztzinaptikus

channel: csatorna

open: nyitott

closed: zárt

vesicles containing neurotransmitter molecules: ingerületátvivő anyagot tartalmazó vezikulák

part of degraded neurotransmitter: hatástalanított ingerületátvivő anyag darabkák

cell: sejt cleft: rés

cell body: sejttest, bouton: axonvégződés, sheath: hüvely,
axon hillock initial segment (action potential originates here): axondomb kezdeti szakasza (akciós potenciál kialakulási helye)

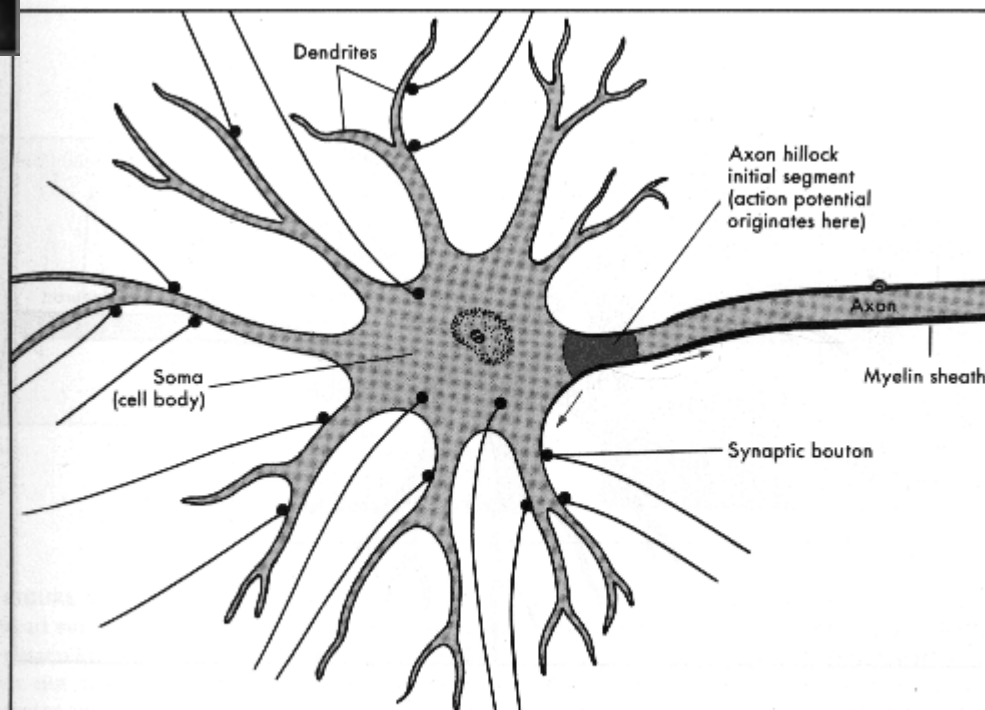


FIGURE 4-6 A spinal motor neuron with multiple synapses on both soma and dendrites. The axon hillock-initial segment has the lowest threshold, and as a result, action potentials tend to originate here.

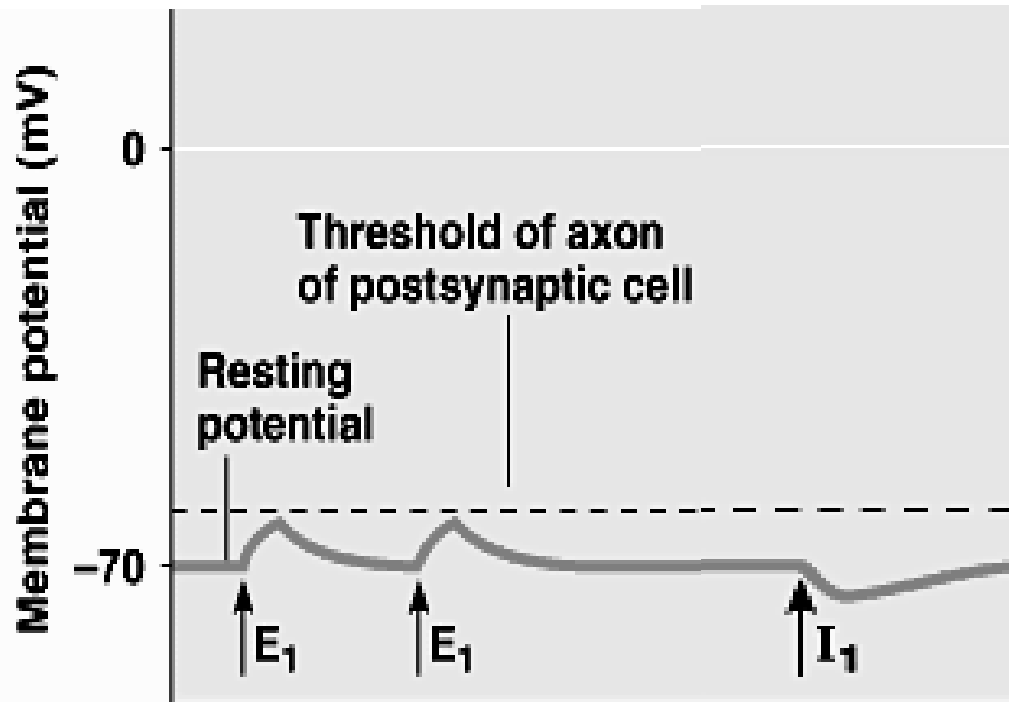
Elektromos jelek:

- Dendrite-ken több ezer szinapszis
- Preszinaptikus axonból felszabaduló ingerületátvivő anyag a posztzinaptikus sejten ioncsatornákat nyit,
- Helyileg megváltozik a membránpotenciál
- Helyi membránpotenciál változás tovaterjed
- Szómán összegződik, axoneredésre ráterjed

Posztszinaptikus válaszok lehetnek depolarizálók (E) vagy hiperpolarizálók (I):

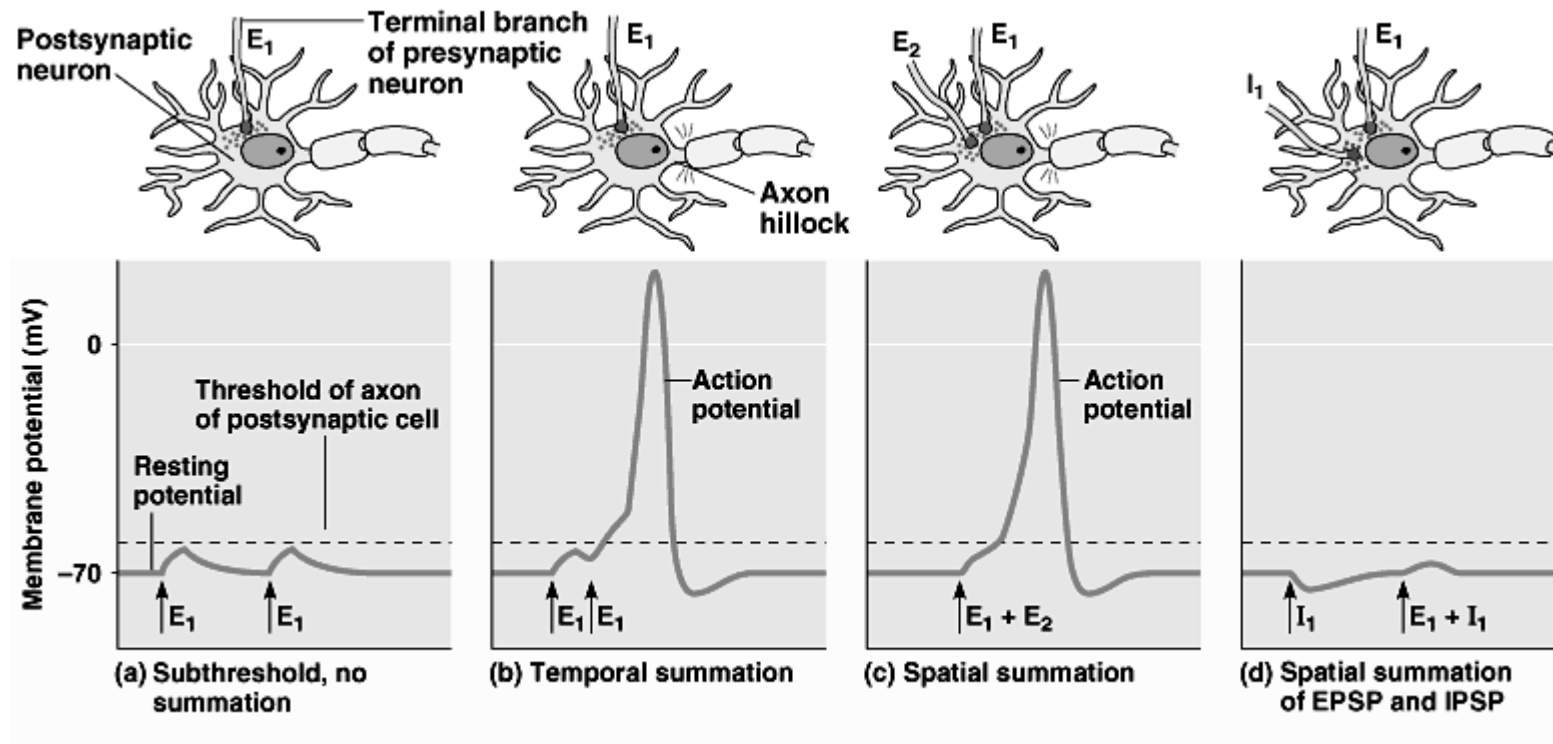
E: EPSP: serkentő posztszinaptikus potenciál

I: IPSP: gátló posztszinaptikus potenciál



resting potential: nyugalmi potenciál; threshold of axon of postsynaptic cell: posztszinaptikus sejt axonjának küszöbértéke;

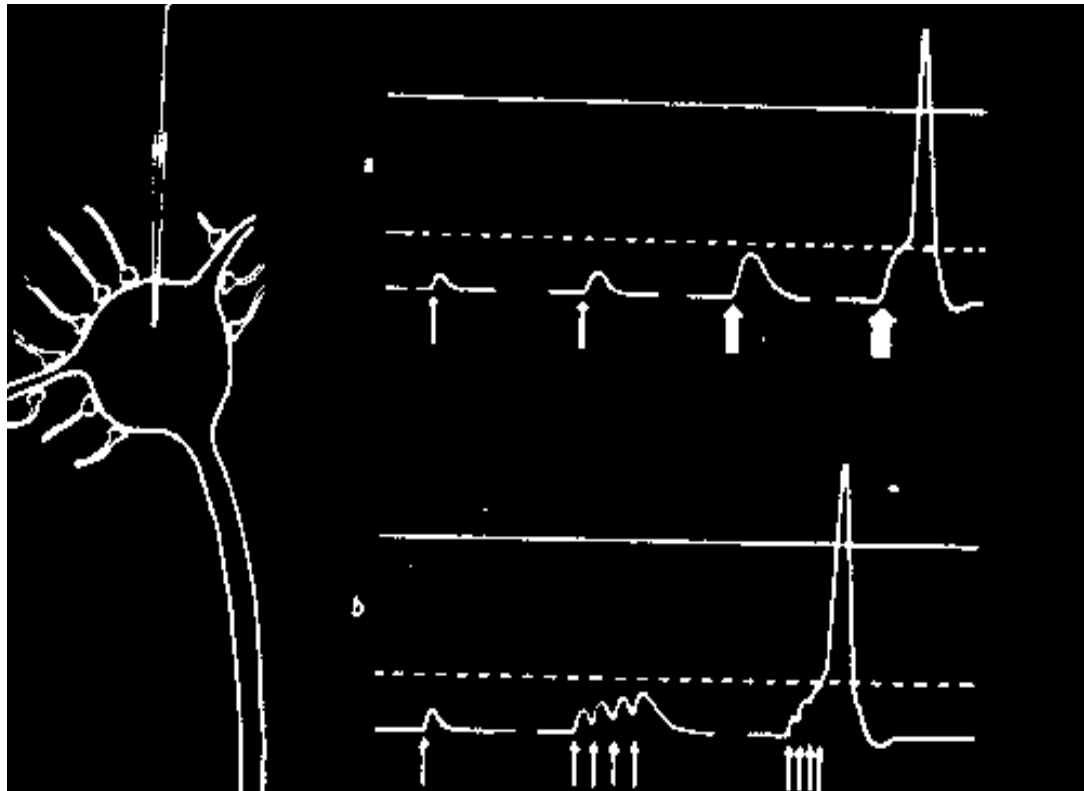
Szinaptikus potenciálok összegződése:



subthreshold:
küszöb alatti,

no summation: nincs összegzés, temporal időbeli, spatial térbeli EPSP serkentő posztzinaptikus potenciál, IPSP gátló posztzinaptikus potenciál, terminal branch of presynaptic neuron: preszinaptikus neuron terminális ága, axon hillock: axondomb, action potential akciós potenciál, resting potential: nyugalmi potenciál; threshold of axon of postsynaptic cell: posztzinaptikus sejt axonjának küszöbértéke;

Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



Térbeli összegződés: egyidejűleg több szinapszis aktiválódik, EPSP-k összegződnek, és ha elég sok EPSP érkezik be egyidejűleg kiváltanak egy akciós potenciált.

Időbeli összegződés: ugyanaz a szinapszis aktiválódik többször gyorsan egymás után, a membránpotenciál az egyes EPSP-k után még nem tér vissza az alapértékre, ezért a sokadik EPSP eléri az akciós potenciál küszöbét és kivált egyet.

Akciós potenciál kialakulása:

Lokális potenciálváltozások szómán összegződnek.

Bizonyos nagyságot elérve kialakul az akciós potenciál.

- fakultatív,
- adott nagyságú,
- digitalizált,
- amplitúdó változás nélkül terjedő;

Akciós potenciál alatti ionmozgások:

