

Szignáltranszdukció

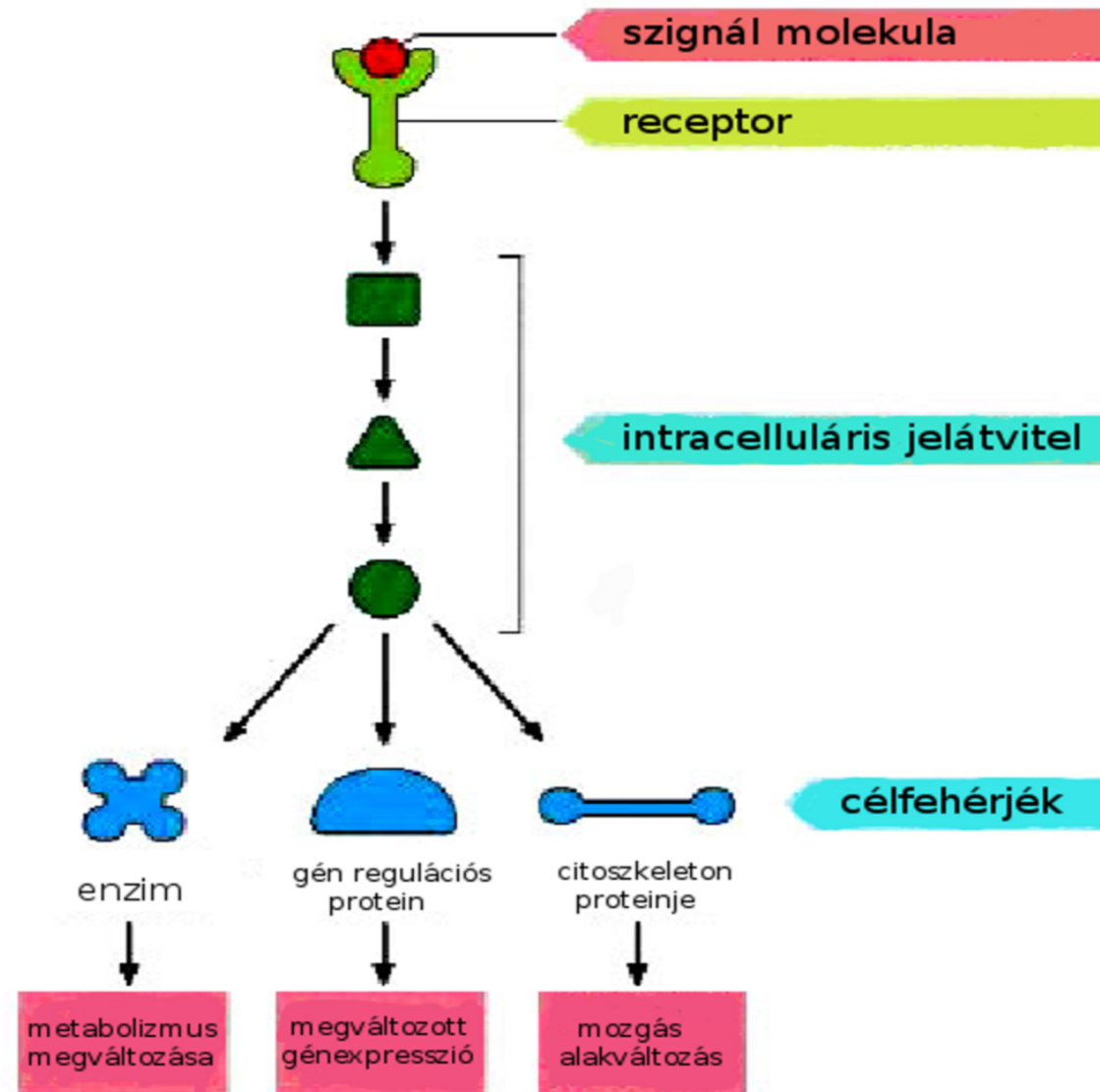
Signáltranszdukciós útvonalak:

- 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:

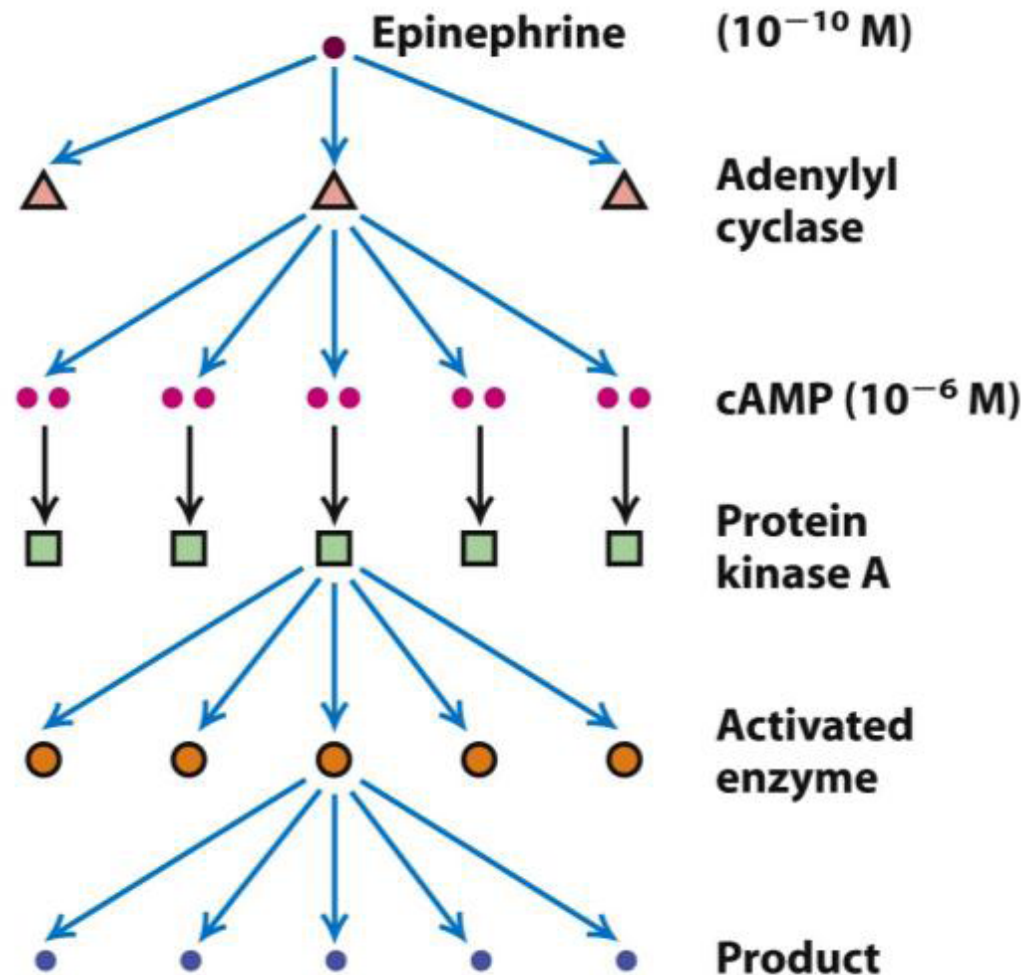
Kisebb lipofil anyagok membránon átjutnak, sejten belül a különböző kompartmentek között szabadon vándorolnak. *Arachidonsav*

Gázok:

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

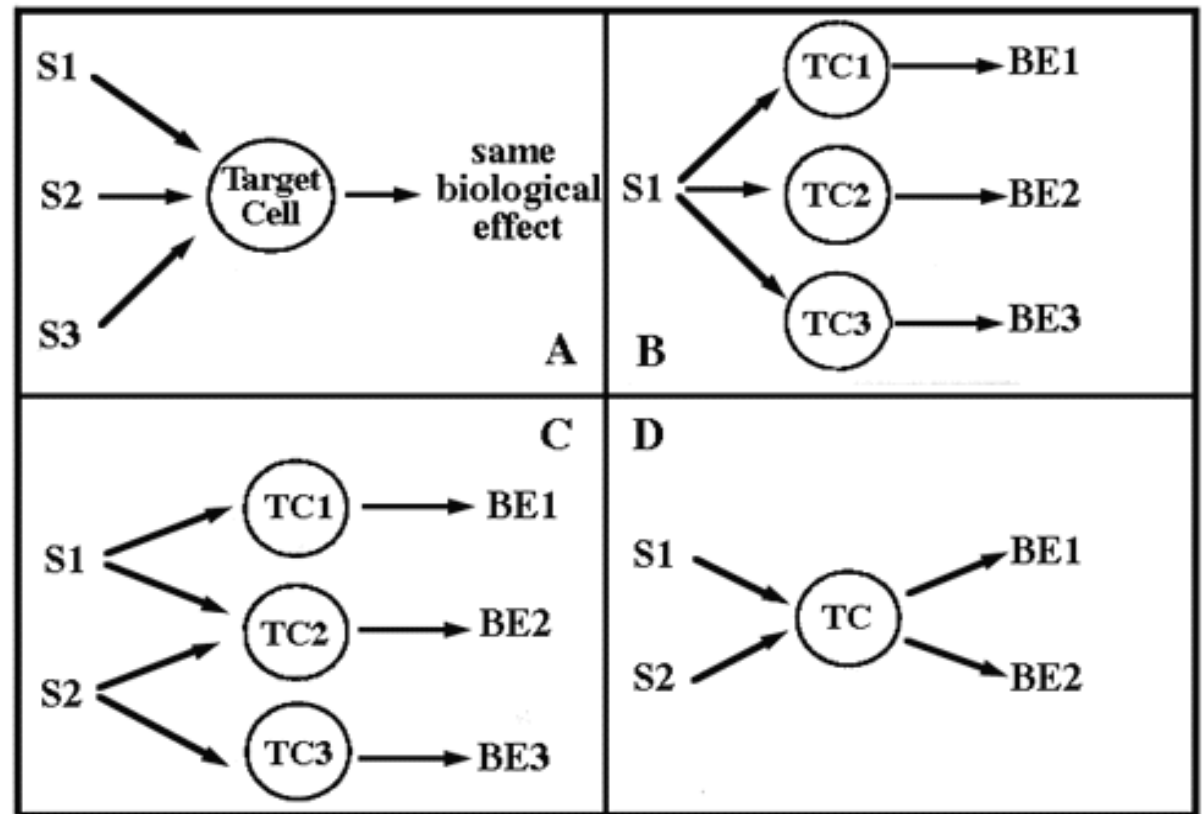
Szerepük: Amplifikálás

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 azon keresztül ugyanahhoz az ioncsatornához kapcsolódik
- (GABA_B -serotonin ugyanazt a K⁺ csatornát nyitja).



S = stimulus BE = Biológiai válasz TC = célsejt

- Két receptor együttes aktivációja más választ alakít ki mint egymástól független aktivációjuk.

Vérlemezkék aggregációjához P2Y₁ (G_q foszfolipáz C útvonal aktiválása) és P2T_{AC} (G_i adenilát cikláz gátlása) receptorok együttes aktiválása kell, külön-külön nem okoznak vérlemezke aggregációt.

Hippocampális piramissejteken mGluR1 és mAChR együttes aktivációja késlelteti a tüzeléssorozatok kialakulását, de egyik receptor se képes egyedül ezt a hatást kifejteni.

- Ugyanának a ligandnak különböző receptorai vannak:

noradrenalin vérereken és a szívben eltérő választ vált ki:

- receptor különbözik: ereken α_1 , szívben β_1

- a jelátviteli folyamat proteinjei különböznek:

α_1 altípus G_q kapcsolt: Ca^{2+} beáramlás és foszfolipáz C-inozitoltrifoszfát (IP_3)–

DAG útvonal aktiválás.

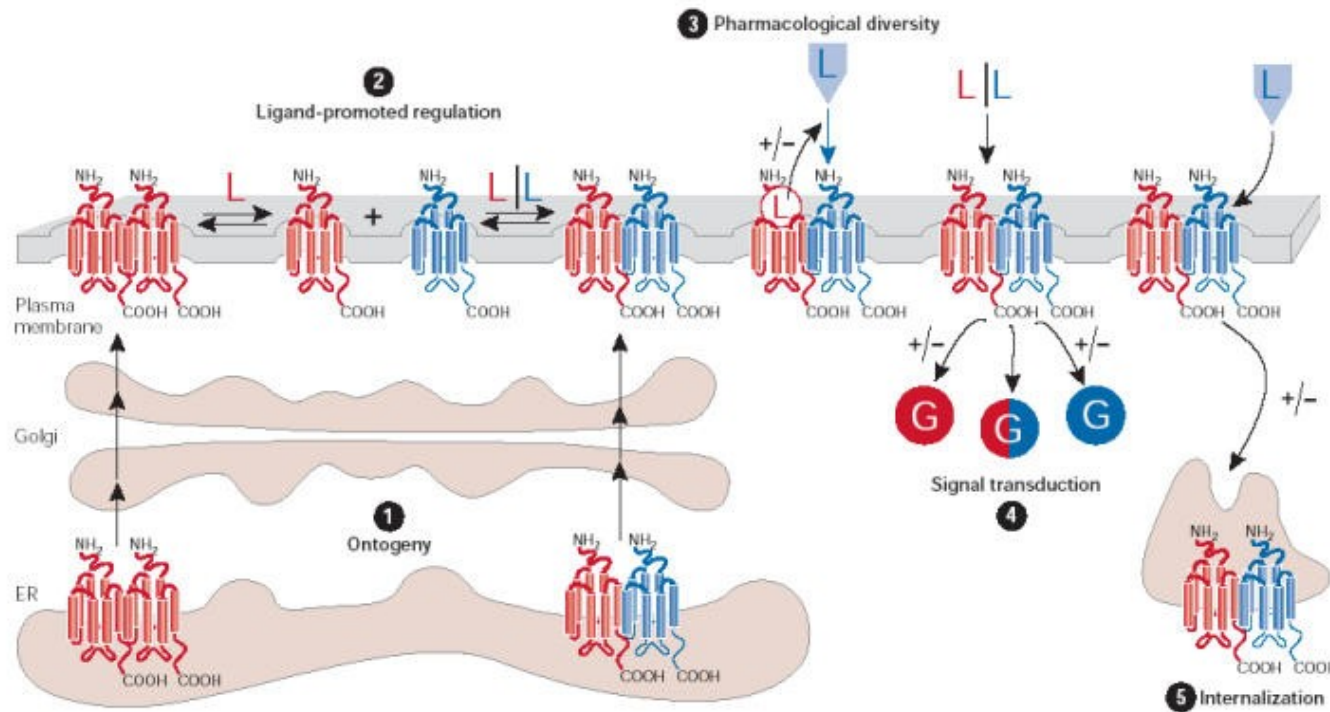
β_1 altípus G_s kapcsolt: cAMP-szint emelése

GABA aktivál pre- és posztzinaptikus $GABA_B$ receptorokat,

-preszinaptikus: G_i , Ca^{2+} gátlása

-posztzinaptikus GIRK vagy G_i adenylát cikláz gátlása.

G-protein-kapcsolt receptor (GPCR) dimerizáció lehetséges hatásai:



(1) Receptor érésében szerep: ER-ből a sejt felszínre szállítást elősegítése (2) Sejtfelszíni ligand kötés erősségét befolyásolja (3) Kötőhelyek kooperativitását növeli vagy csökkenti, (4) G protein szelektivitásra hat, (5) Kointernalizáció kiváltása akkor is, ha csak az egyiket aktiváltuk, vagy internalizáció blokkolása. (Terrillon and Bouvier EMBO Rep. 2004. 5:30-34.)

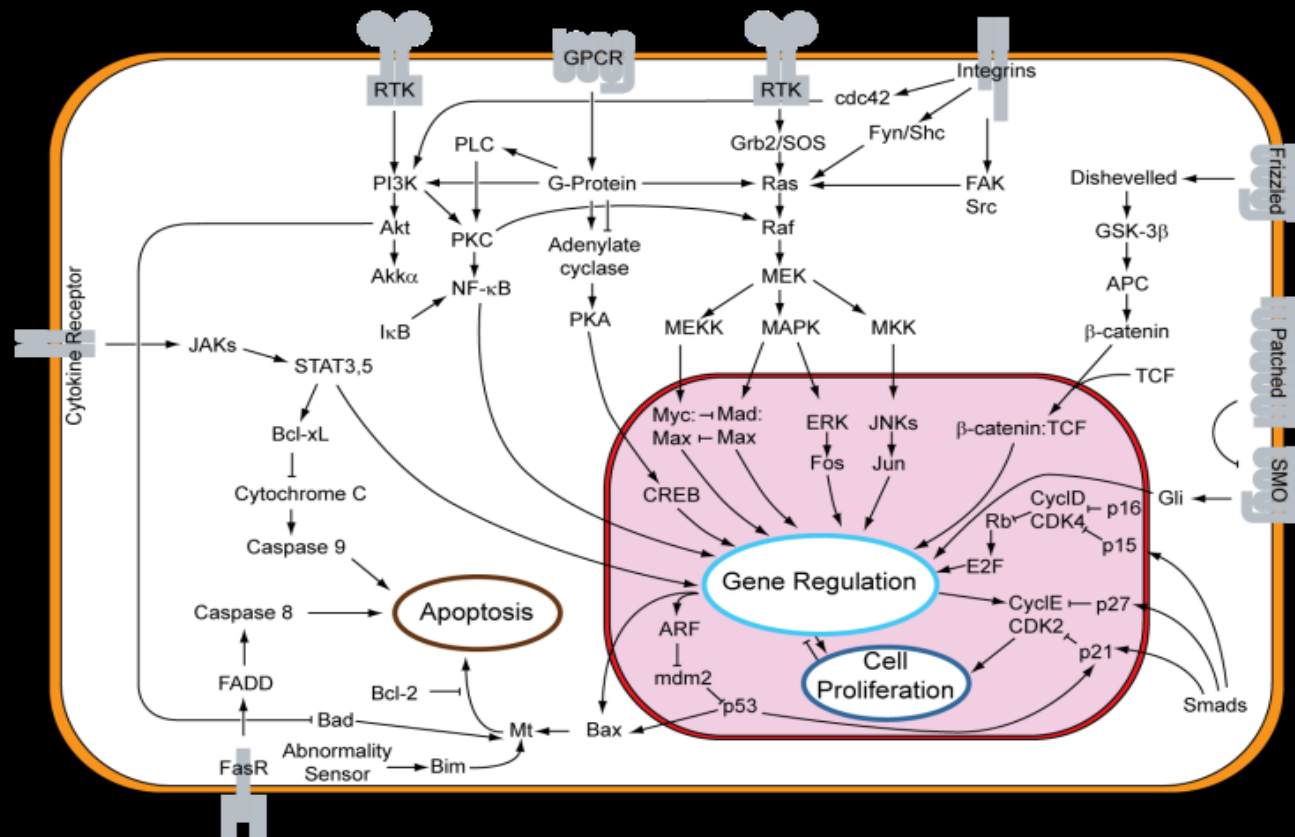
Szignalizációs útvonalak:

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>

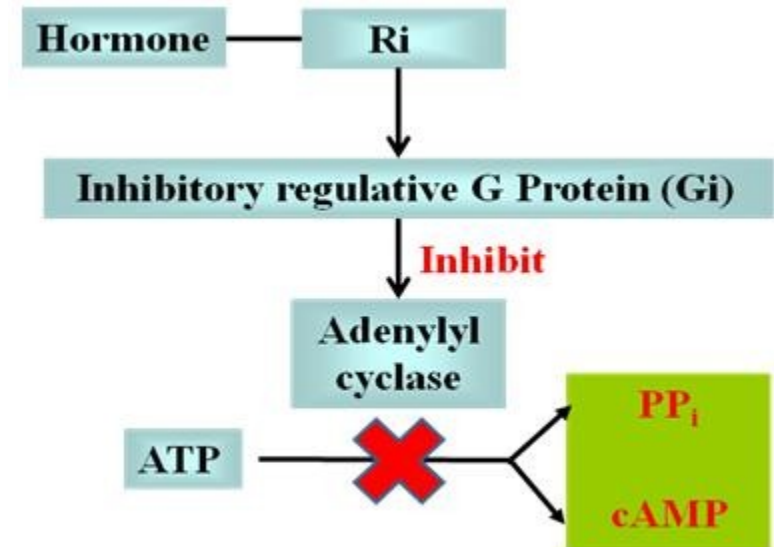
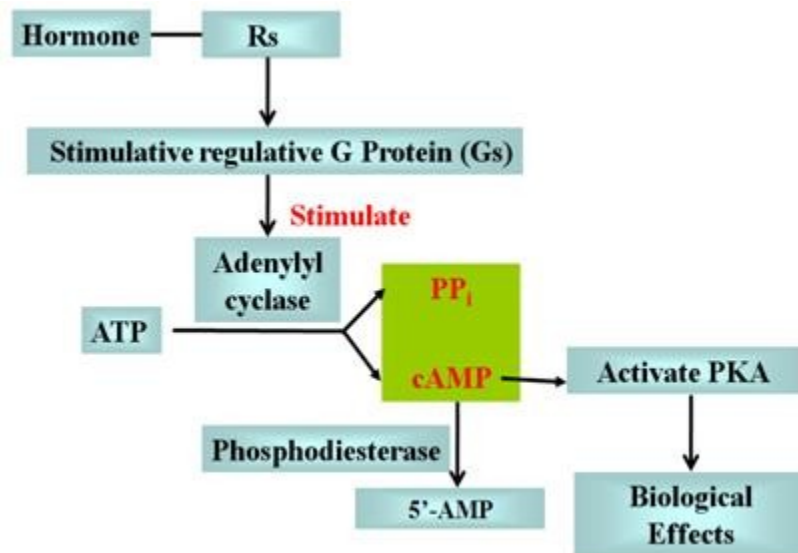
Szignalizációs útvonalak és legfontosabb jellemzőik:

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:



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
- PIP_2 szignalizációs kaszkád
- Többfunkciós inositol polifoszfát szignalizációs kaszkád

6. PIP_2 foszforilációs útvonalak

Ca^{2+} mint másodlagos hírvivő:

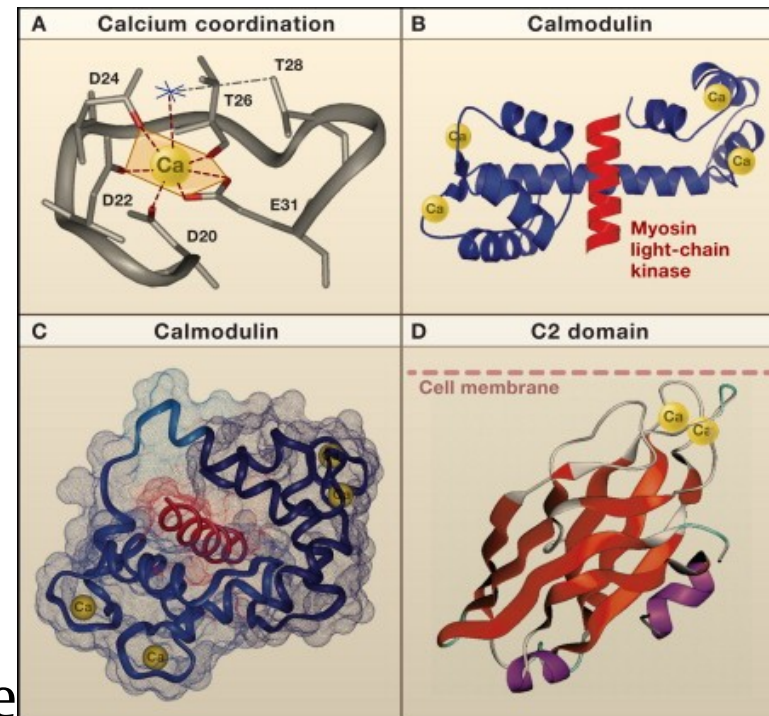
Fehérjék konformációváltozását képes előidézni:

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.

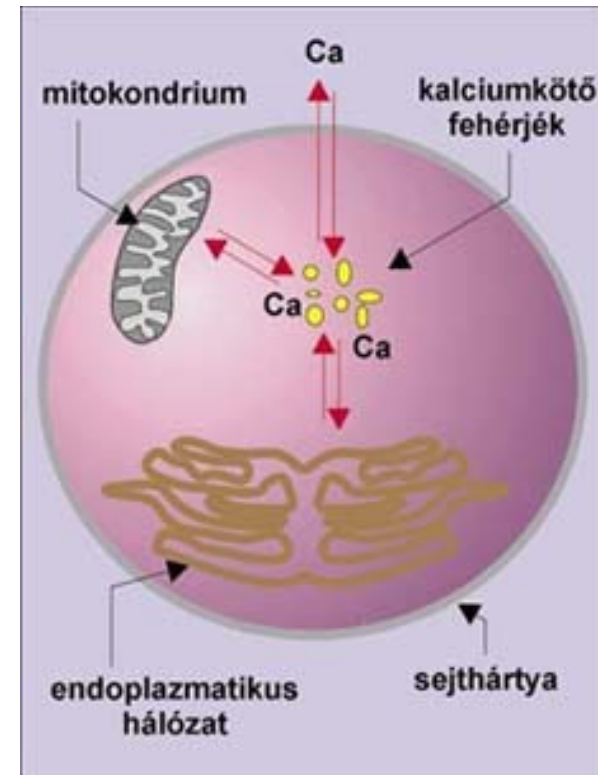


Intracelluláris Ca^{2+} szintemelkedés:

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).

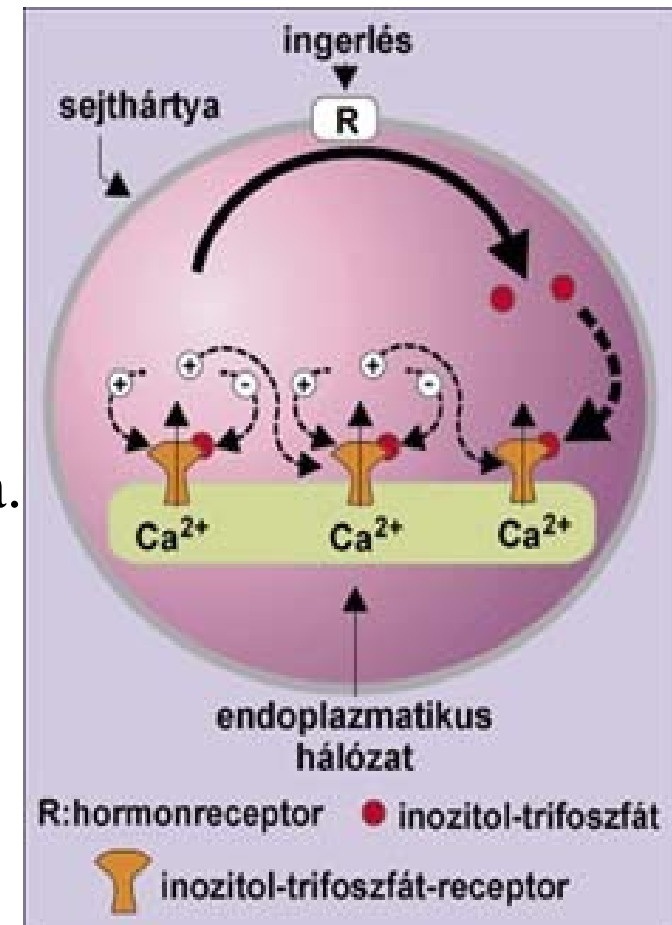
PLC hidrolizál egy membrán lipidet PIP₂-t amelyből IP₃ (inozitol-trifoszfát és DAG (diacylglycerol) lesz.

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

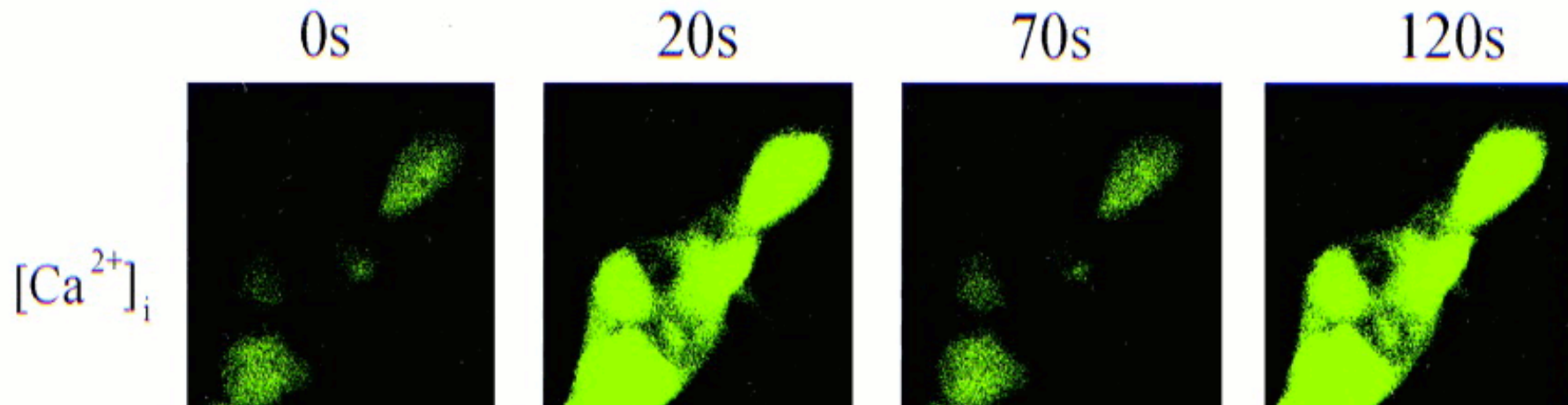
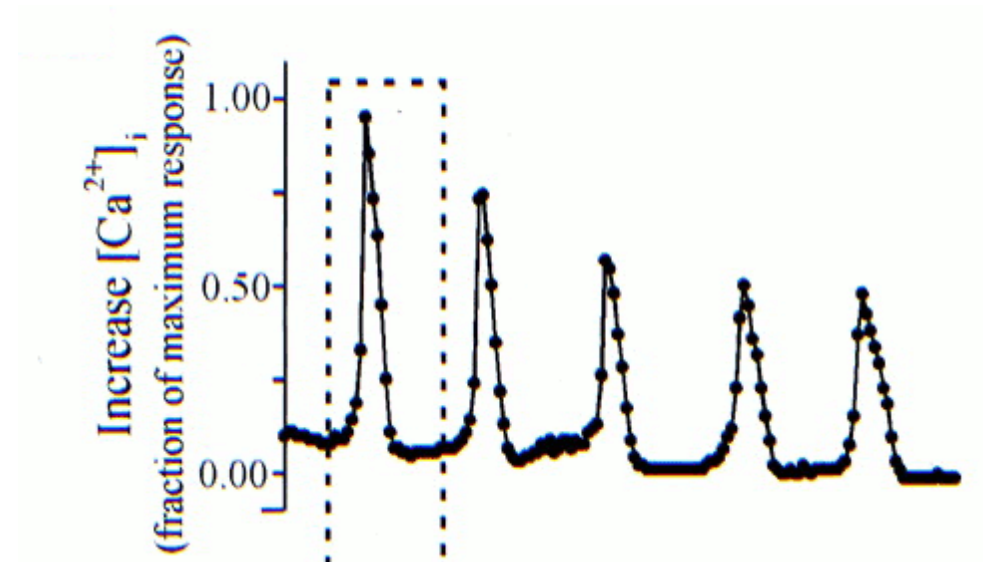
Ca^{2+} hatására az IP_3 receptor ioncsatornává alakul, a Ca^{2+} a plazmába áramlik.

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.



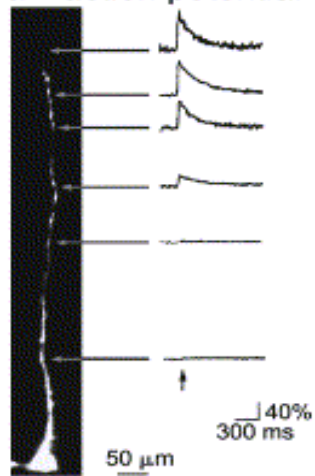
A sejten belüli Ca^{2+} növekedés Ca^{2+} -hullámokat alakít ki, ezek szerepe az, hogy a sejt minden részébe eljuttassák az inger keltette kalciumjelet.



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

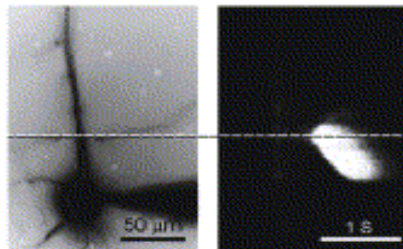
- Szinaptikus potenciálváltozásokkal kapcsolatban lokálisan alakulnak ki egy-egy szinapszis környékén
- Ca^{2+} ionok nem diffundálnak messzire, különböző fronthoz, távoli dendritágak posztzinaptikus Ca^{2+} jelei nem összegződnek
- Akciós potenciál által kialakított nagy depolarizáció a neuron jóval 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



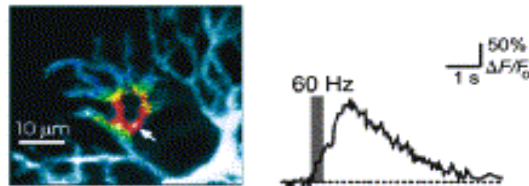
A: Akciós potenciál által kialakított intracelluláris Ca^{2+} szint növekedés

B Ca^{2+} wave

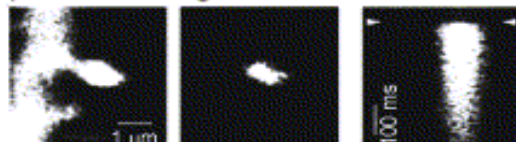


C: Dendritikus Ca^{2+} szint növekedés: lokálisan egy szűk régióban következik be

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:

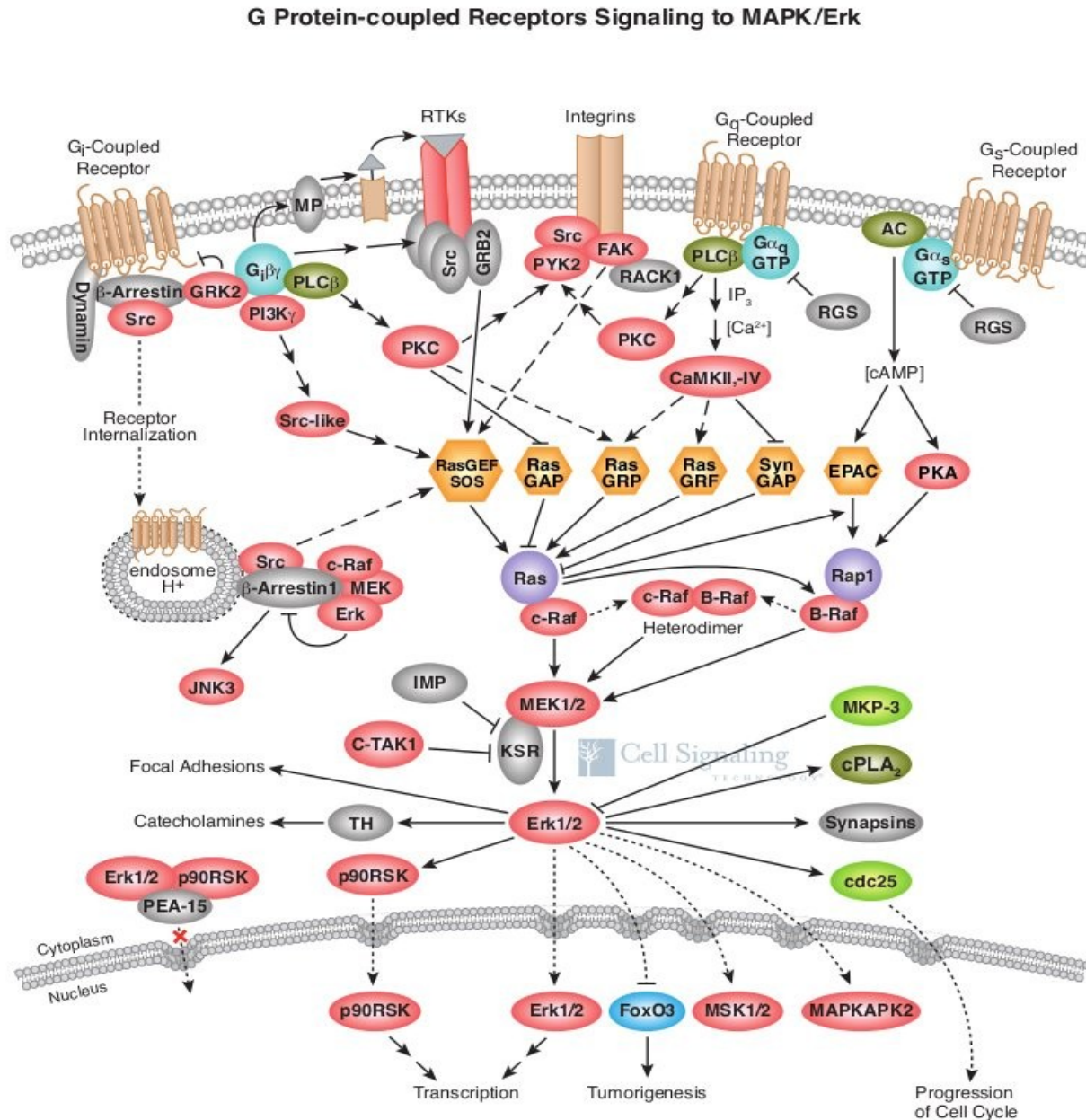
NADPH oxidázon keresztül ható receptorok. Reaktív O_2 keletkezik (szuperoxidok, H_2O_2) Tyrozin foszfataz, transzkripciós faktorok és ioncsatornák aktivitásának modulálásán keresztül hatnak.

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.

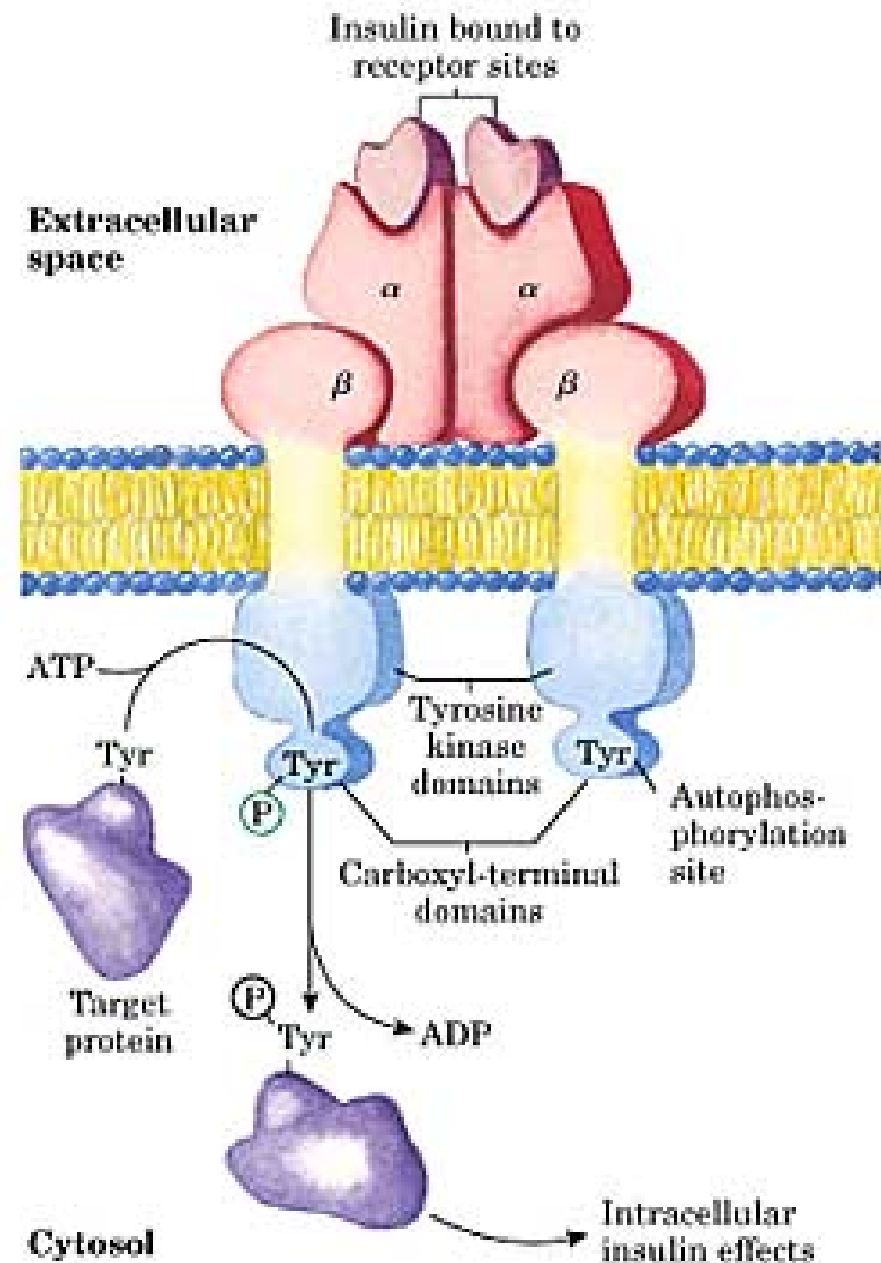
Inzulin intracelluláris hatása

Inzulin receptor

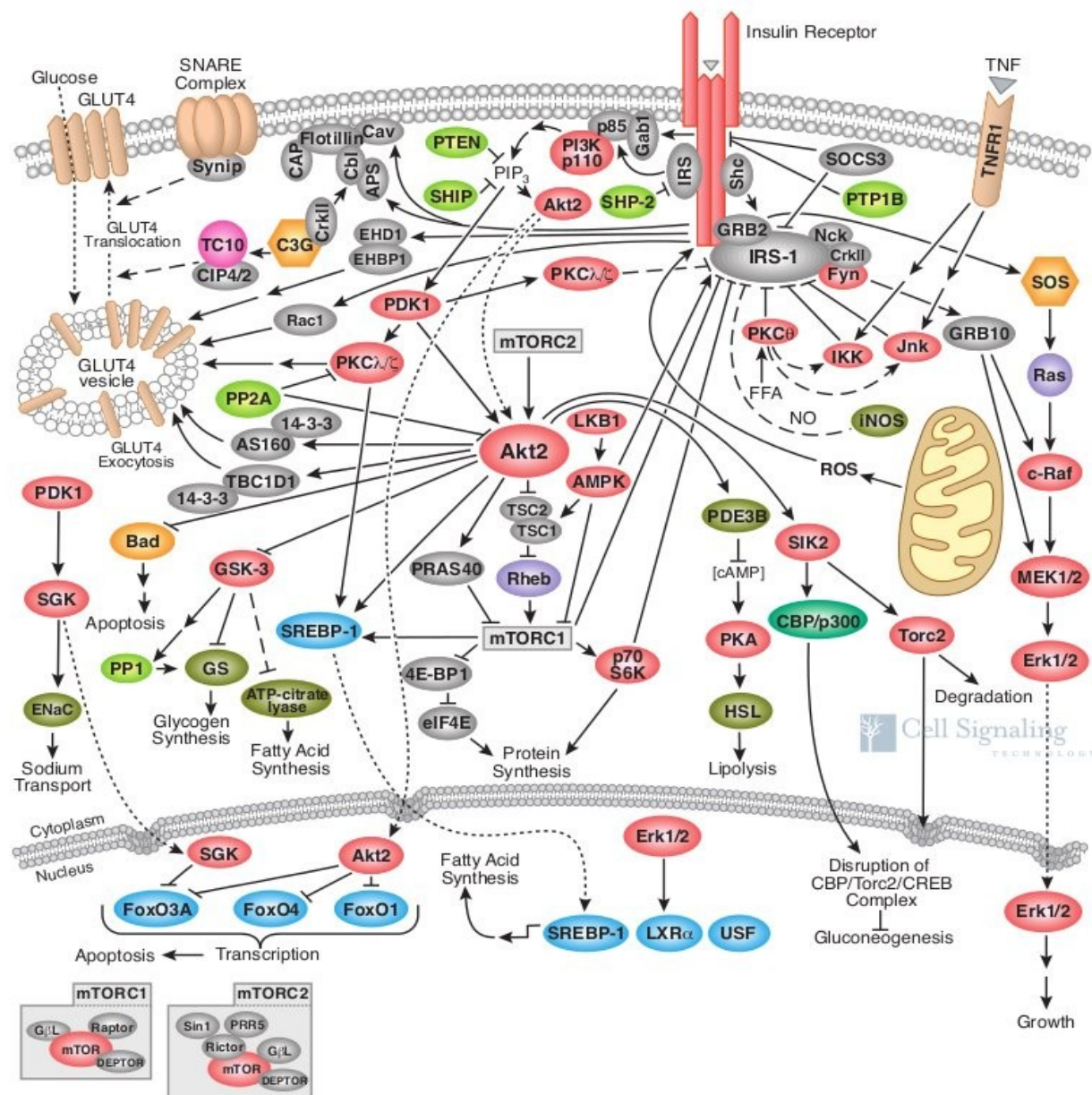
Transzmembrán glikoprotein,
 α és két β alegységből áll.
alegységek diszulfid hiddal
összekötve

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

- Kinase
- Phosphatase
- Transcription Factor
- Caspase
- Receptor
- Enzyme
- pro-apoptotic
- pro-survival
- GAP / GEF
- GTPase
- G-protein
- Acetylase
- Deacetylase
- Ribosomal subunit

- Direct Stimulatory Modification
- | Direct Inhibitory Modification
- Multistep Stimulatory Modification
- | Multistep Inhibitory Modification
- Tentative Stimulatory Modification
- | Tentative Inhibitory Modification
- ⤴ Transcriptional Stimulation
- ⤵ Transcriptional Inhibition
- ⤴⤵ Translocation
- ⤴⤵ Separation of Subunits or Cleavage Products
- ⤴⤵ Joining of Subunits

Szignalizáció szabályozása:

Koffein, teofillin hatásai:
foszfodiészteráz gátló.

Ca^{2+} kiáramlást okoz az
intracelluláris raktárakból.

Teofillin: A_1 A_2 adenosin
receptor antagonista.

