

**Szignáltranszdukció: jelátvitel általános jellemzői,
másodlagos hírvivők: szabad gyökök és
intracelluláris szabad Ca^{2+}**

Szignáltranszdukció:

A sejtnak az a tulajdonsága, hogy egy receptor-ligand kölcsönhatás következményeként megváltoztatja a viselkedését.

A ligandot tekintjük az elsődleges hírvivőnek

A másodlagos hírvivők a ligand hatására aktiválódott reakciók termékei, amelyek a célsejtben alakulnak ki.

A másodlagos hírvivők juttatják el a szignált a sejt különböző részeire (nyúlványok, sejtmag)

A ligand hatására beinduló reakciók kaszkádokat képezhetnek.

Signáltranszdukció útvonalak:

Kívülről jövő információ aktiválja őket

Sejtben keletkező metabolit aktiválja őket

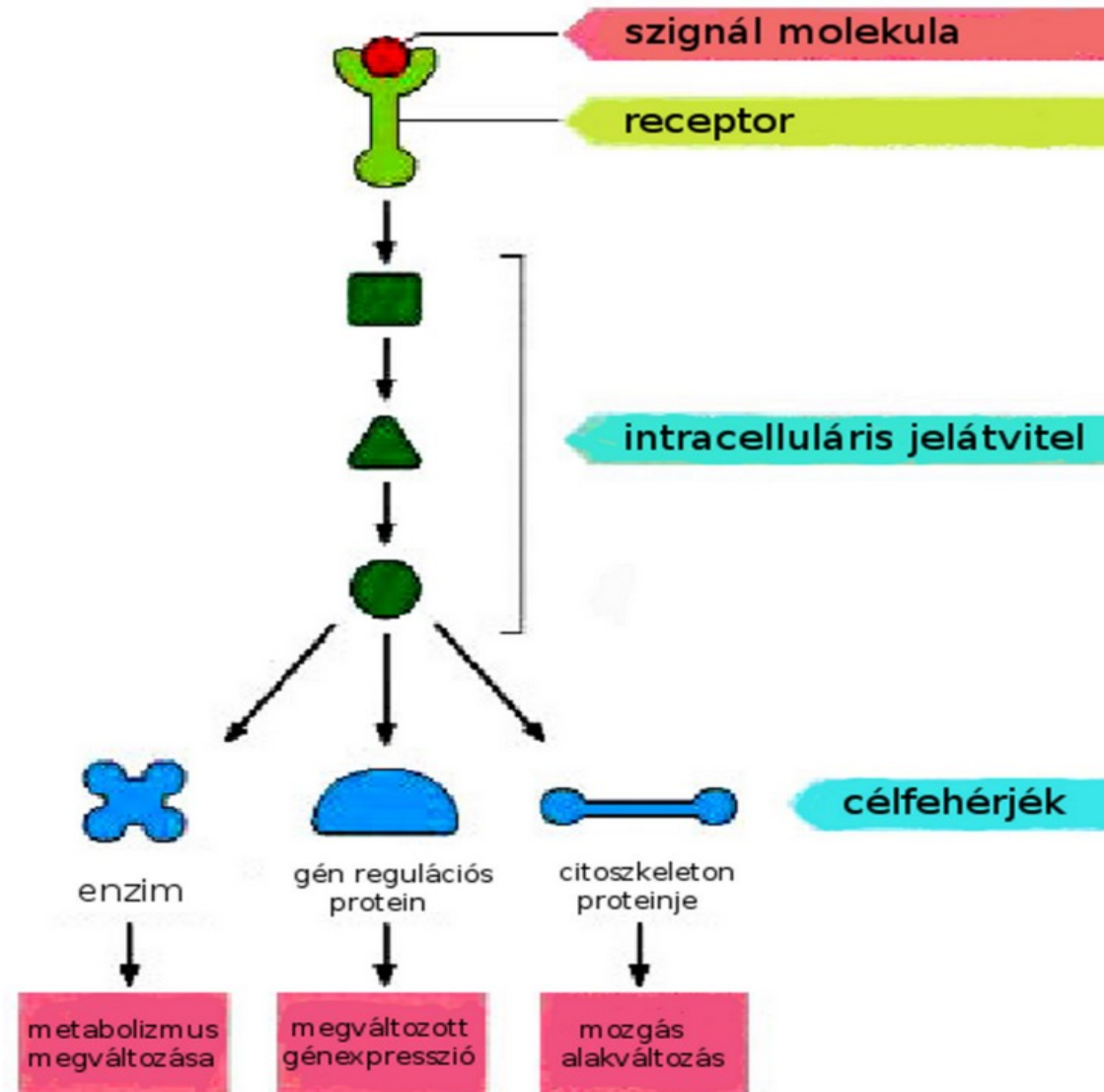
(mindkettő)

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

Cell Signalling Biology: Michael J. Berridge (2012) Module 2: Cell Signalling Pathways

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

Receptor ligand kötés:

Nem kovalens, másodlagos kötés: fontos, hogy csak időlegesen alakuljon ki.

Kötés erősségét disszociációs konstanssal jellemezzük: (K_d)

A ligandnak az a koncentrációja, amelynél a receptorok felét elfoglalja.

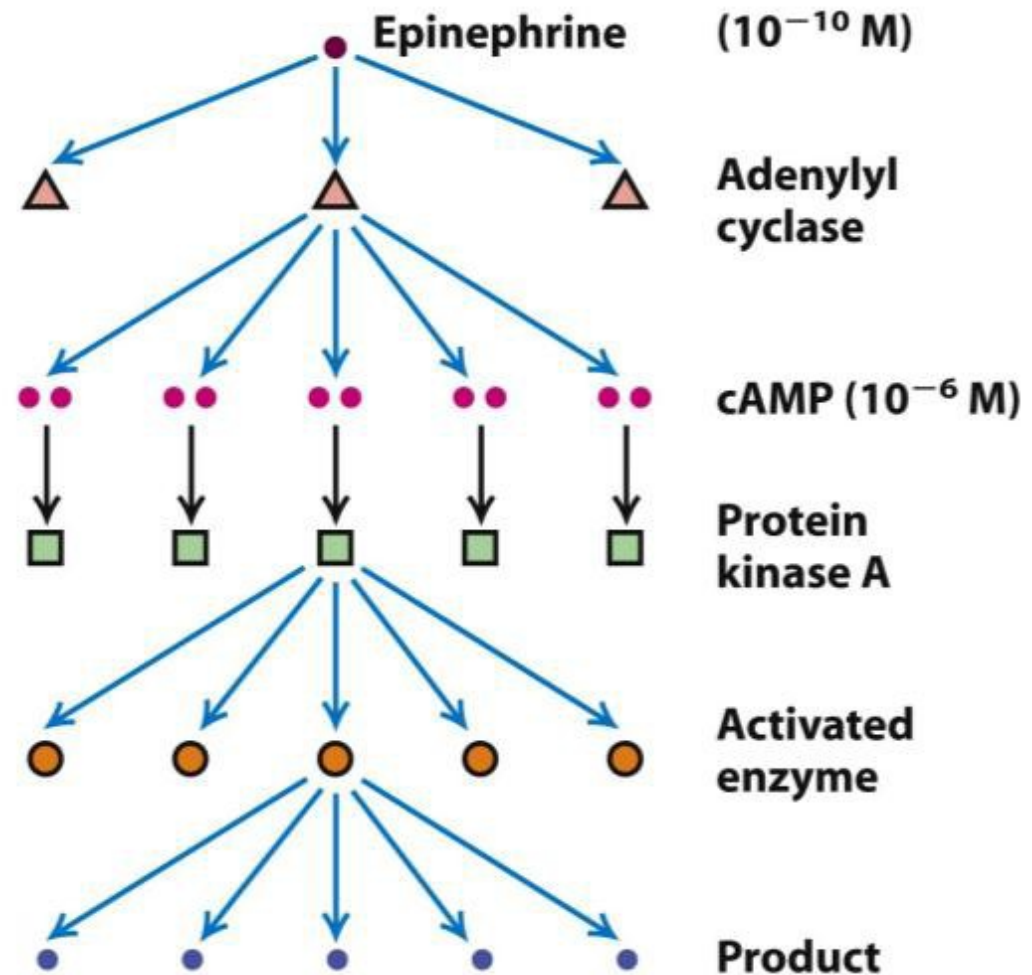
Fiziológiásan: 10^{-7} és 10^{-12} M között van.

Nem állandó, változhat:

Szenzitizáció, deszenzitizáció kialakulásának egyik lehetséges mechanizmusa.

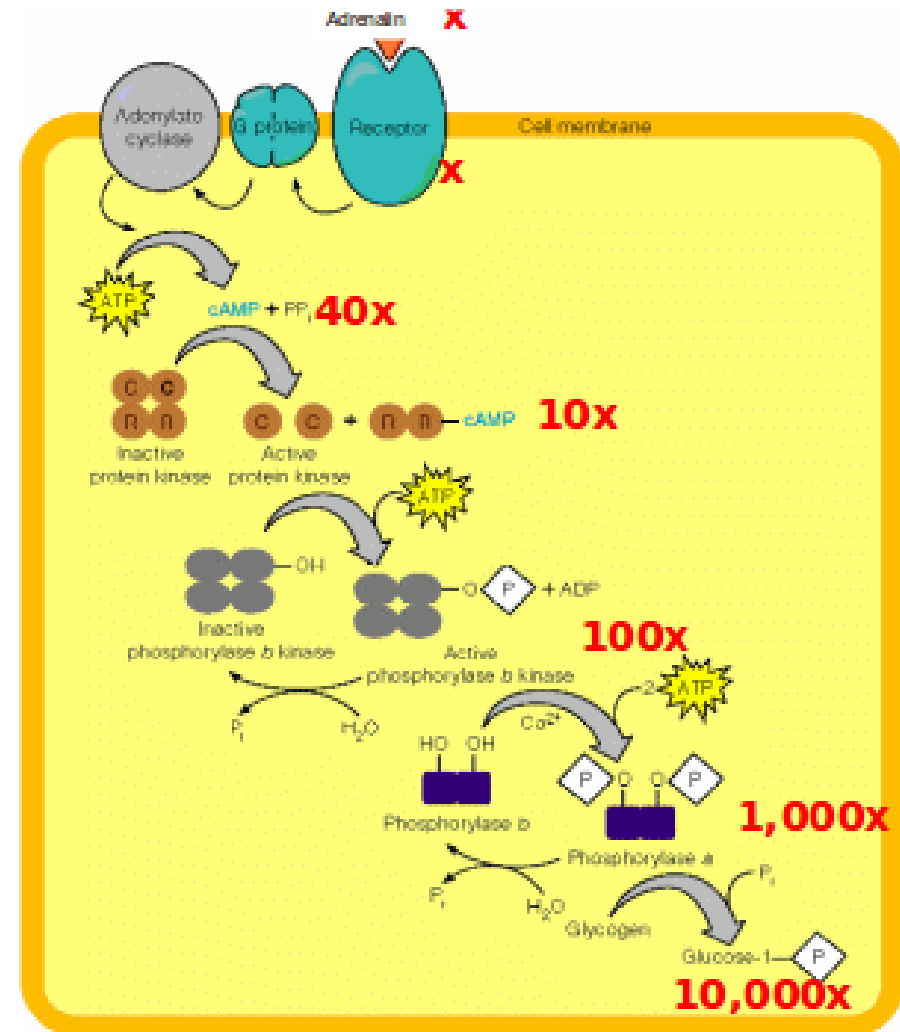
Szerepük: Amplifikálás

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



Jelerősítés mértéke: Adrenalin hatása a glikogén bontásra.

10000x erősítés alakul ki 5 lépésben.



Komplexálás:

Jelek integrációja. Több típusú receptortól is eljuthatunk ugyanahhoz az ioncsatornához:

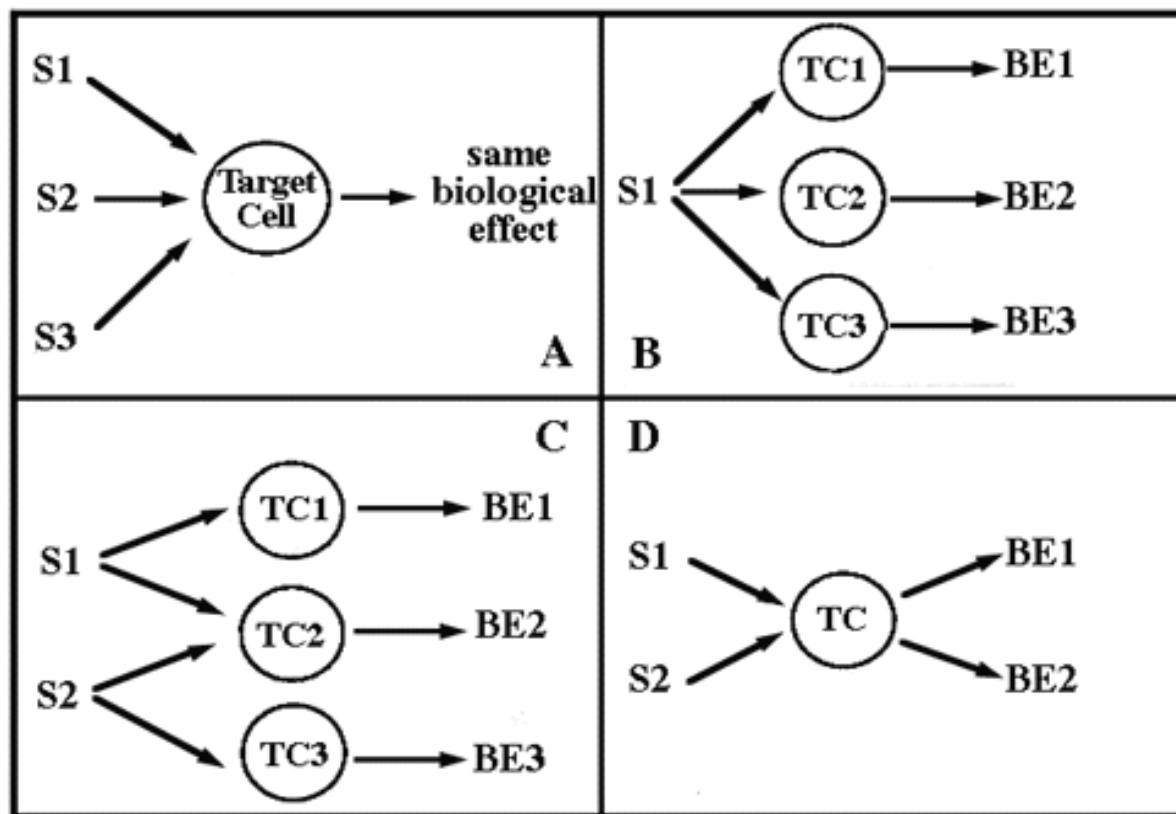
S: stimulus

BE: biológiai válaszol

TC: célsejt

redundancia

pleiotrópia



redundancia – pleiotrópia kombinációi

Redundancia:

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).

Pleiotrópia:

Noradrenalin: α_1 receptorok: erek falában, G_q kapcsolt: Ca²⁺ beáramlás és foszfolipáz C-inozitoltrifoszfát (IP₃)–DAG útvonal aktiválás - vazodilatáció, β_1 receptorok: szívben, G_s kapcsolt: cAMP-szint emelése, pulzusszám növelése, β_2 receptorok: tüdőben, simaizmokban, cAMP szinten keresztül vazodilatáció

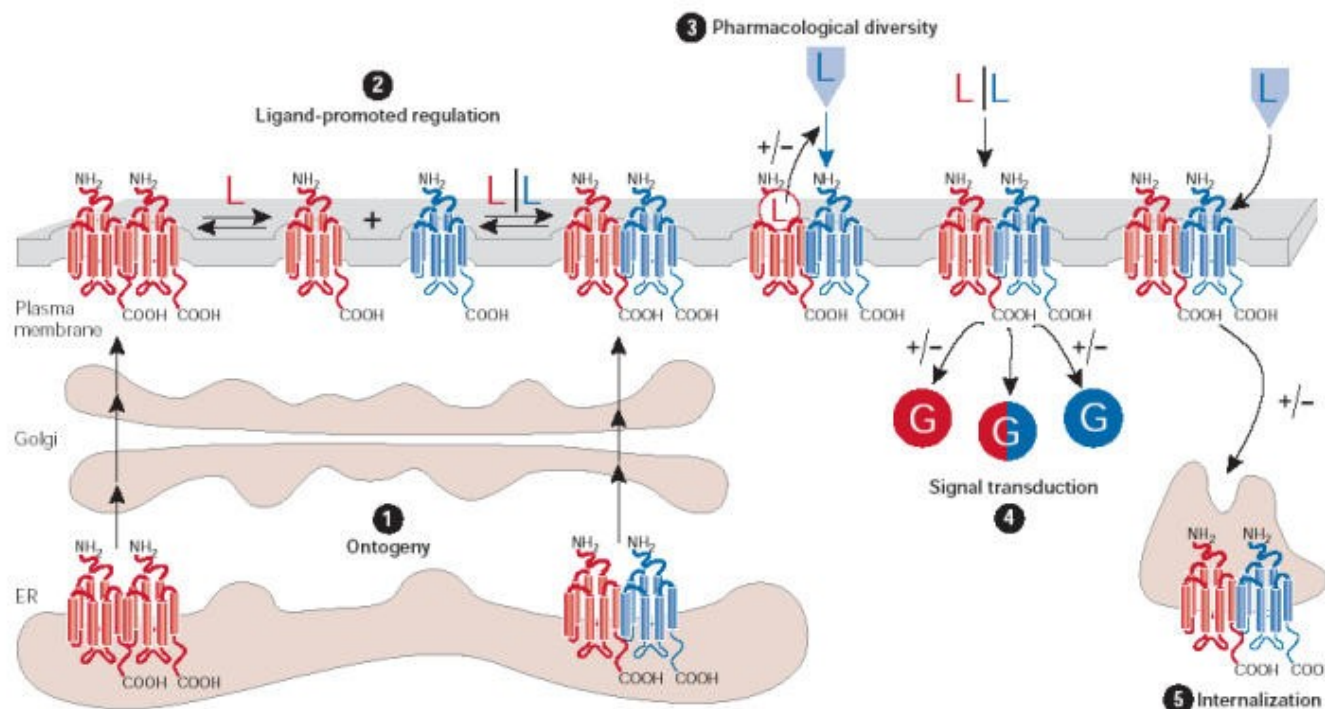
GABA preszinaptikus GABA_B receptor: G_i, Ca²⁺ csatorna bezárása, posztzinaptikus GABA_B receptor: GIRK vagy G_i adenylát cikláz gátlása.

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.

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.)

Szteroid receptorok hatásai

Szteroid receptorok gyakran a magreceptorcsaládba tartozó ligandfüggő transzkripciós faktorok.

Mint transzkripciós faktorok egy specifikus DNS-szekvenciához kötődnek, és kontrollálják a genetikai információ átíródását.

A magreceptorokhoz a citoplazmában kapcsolódik ligandjuk, általában egy lipofil anyag, amely a sejthártyán könnyen átjut.

A magreceptorok 6 evolúciósan konzervált doménből állnak.

A ligandfüggő aktivációs domén AF2 a C terminálisnál van.

N terminális AF1 régiója pedig a célgén aktivációját, vagy más transzkripciós faktorokkal való interakciót teszi lehetővé.

A szteroid receptorok a génen a saját válaszadó elemükhöz (RE: response element) kötődve segítik egyes gének átírását.

LAM KID 2014;4(2):79-84.

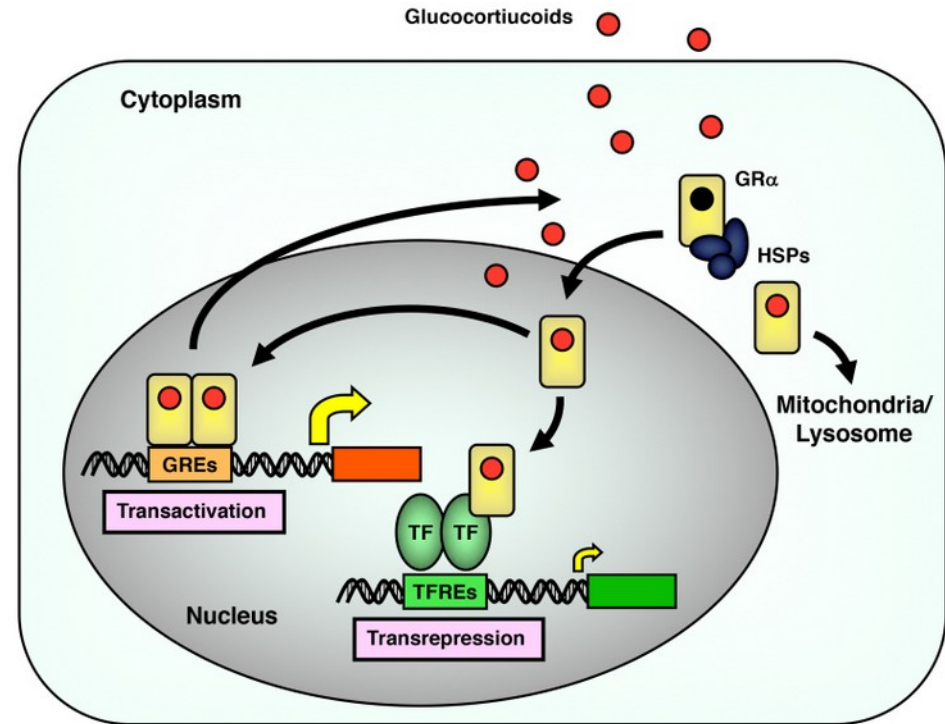
Glükokortikoid receptor sejten belüli körforgása.

Glükokortikoid receptor (GR) cirkulációja a citoplazma és a sejtmag között. A GR a mitokondriumokba illetve a lizoszómákba is bejuthat

GRE kötőhelyéhez kötődve génátírást aktivál, egy másik transzkripciós faktor (TFRE) helyre kötődő TF transzkripciós faktorok hatását pedig gátolhatja

GREs: glucocorticoid responsive elements; TFREs: transcription factor responsive elements; HSPs: heat shock proteins; TF: transcription factor

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279171/>



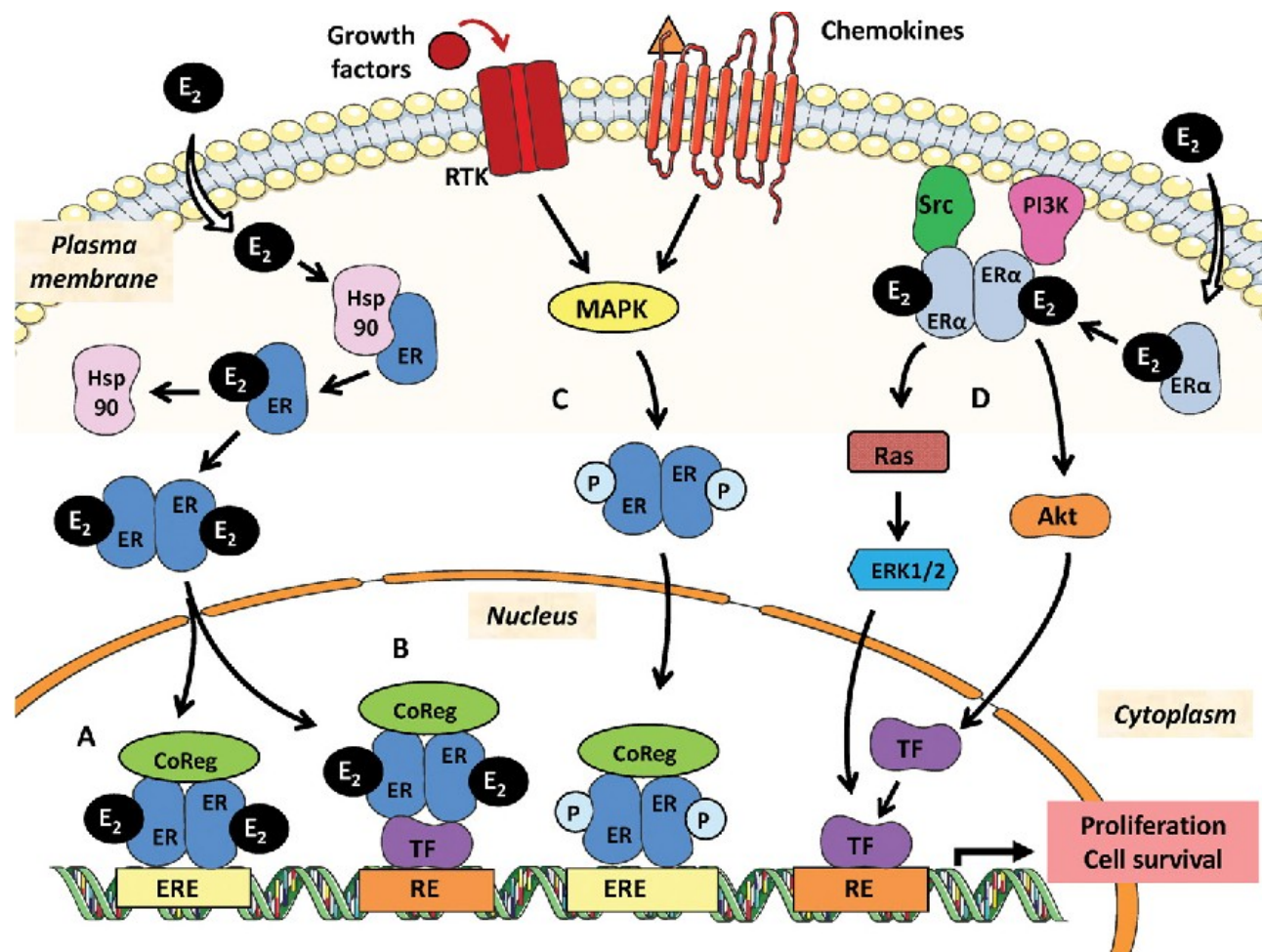
Ösztrogén receptor (ER) szignalizációs útvonalak

A) Klasszikus genomikus útvonal: ösztrogén (E2) kötődik ER-hoz, az dimerizálódik, és egy konformációváltozás után a sejtmagban kötődik az ösztrogén válaszadó elemhez (ERE). Egyéb koaktivátorok mozgósításával aktiválja a célgén transzkripcióját.

B) Nem-klasszikus genomikus útvonal: az ER más transzkripciós faktorokkal lép kölcsönhatásba.

C) Ösztrogén független útvonal: ER aktivációja foszforilációval történik növekedési faktorok hatására.

D) Nem-genomikus útvonal: az ER-ből egy kis készlet a sejtmembrán közelében található. Ezek az ER-k protein kinázok (Src és PI3K) segítségével szignalizációs kaszkádokat (Akt, MAPK) aktiválnak, amelyek transzkripciós faktorokat állítanak elő.



RE, Response elements más transzkripció faktorokhoz; P, foszforiláció; RTK, tirozin kináz receptor; CoReg, koregulátorok; TF, transzkripció faktor; Hsp90, heat shock protein 90.

Endocrine Reviews, Volume 32, Issue 5, 1 October 2011, Pages 597–622,

<https://doi.org/10.1210/er.2010-0016>

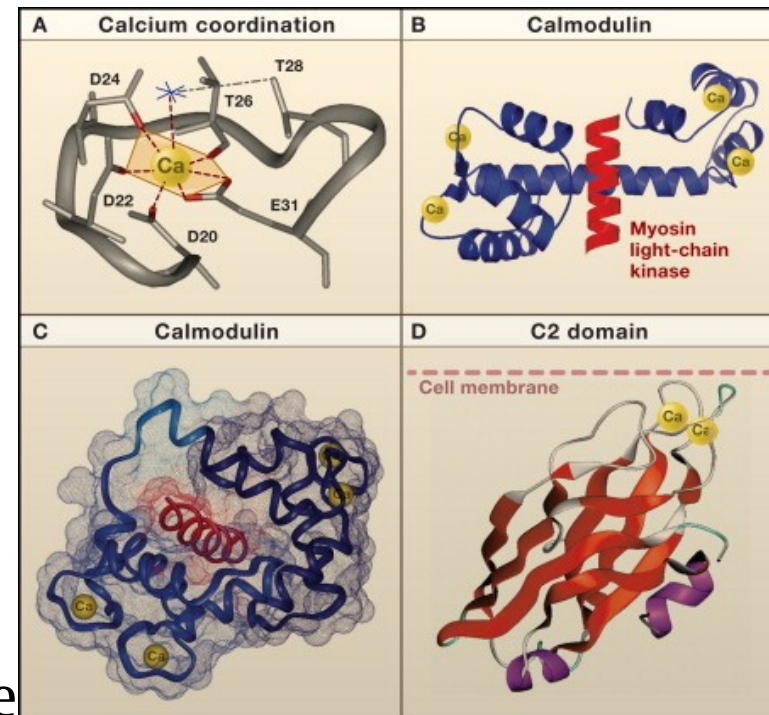
Ca^{2+} mint másodlagos hírvivő:

Fehérjék konformáció változását képes előidézni:

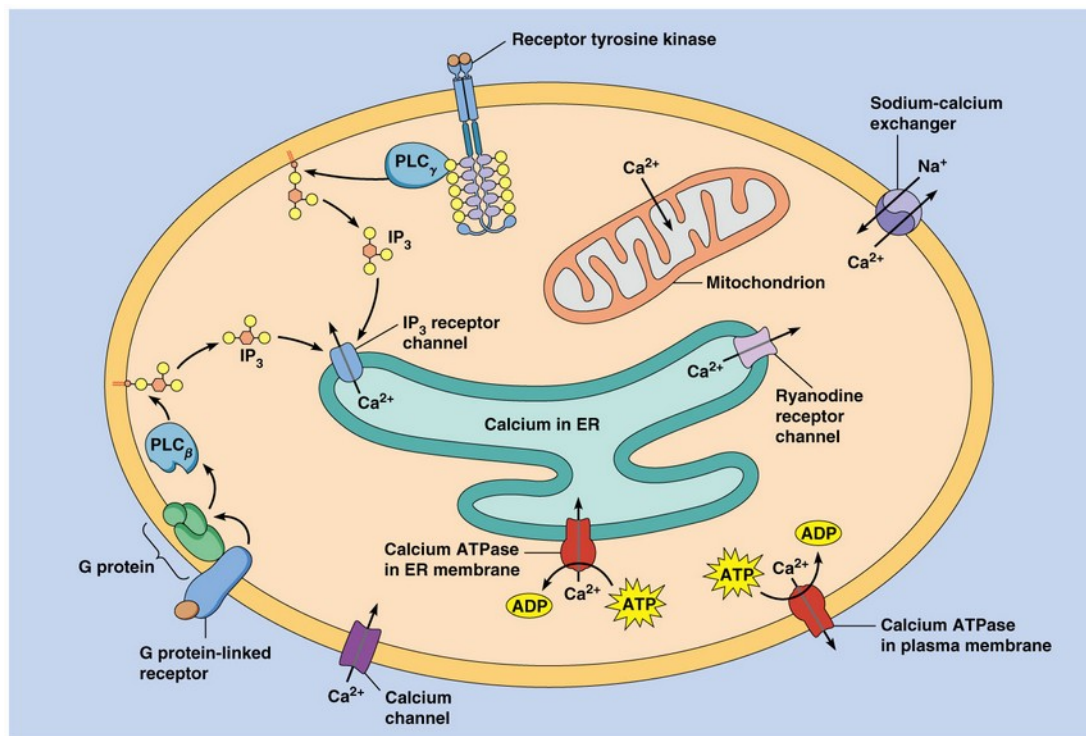
Fehérjékben található oxigén képes a Ca^{2+} -mal komplexet kialakítani. 4-12 oxigén képes körbefogni a Ca^{2+} -mot, 6-8 oxigén atom van leggyakrabban a kelát komplexben

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

Citoplazmában levő fehérjék egy része a szabad Ca^{2+} -mal komplexet képez.



Ca²⁺ szignálok



A Ca²⁺ alacsony citoplazmatikus koncentrációját [Ca²⁺]=10-100nM, Ca²⁺ pumpák, Ca²⁺-Na⁺ transzporter biztosítja, melyek a Ca²⁺-t eltávolítják a sejtől, vagy transzportálják az ER-be és a mitokondriumokba. Citoplazma leggyakoribb Ca²⁺ kötő fehérjéje a calmodulin. 4 Ca²⁺ ion

kötése kell a konformációváltozáshoz, és a kialakult Ca²⁺-calmodulin komplex hozzákötődik a célfehérje calmodulin kötőhelyéhez és aktiválja azt. Leggyakrabban kinázok és foszfatázok aktiválódnak így.

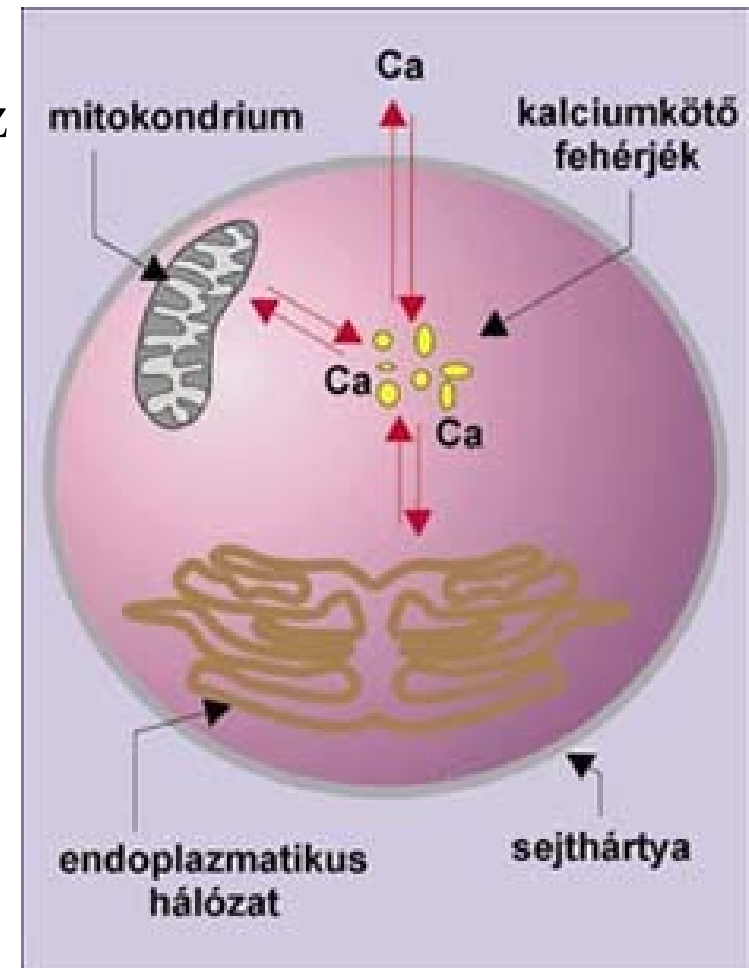
<https://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-14/CB14.html>

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 szabad Ca^{2+} nyugalmi állapotban túlnyomó részt 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,

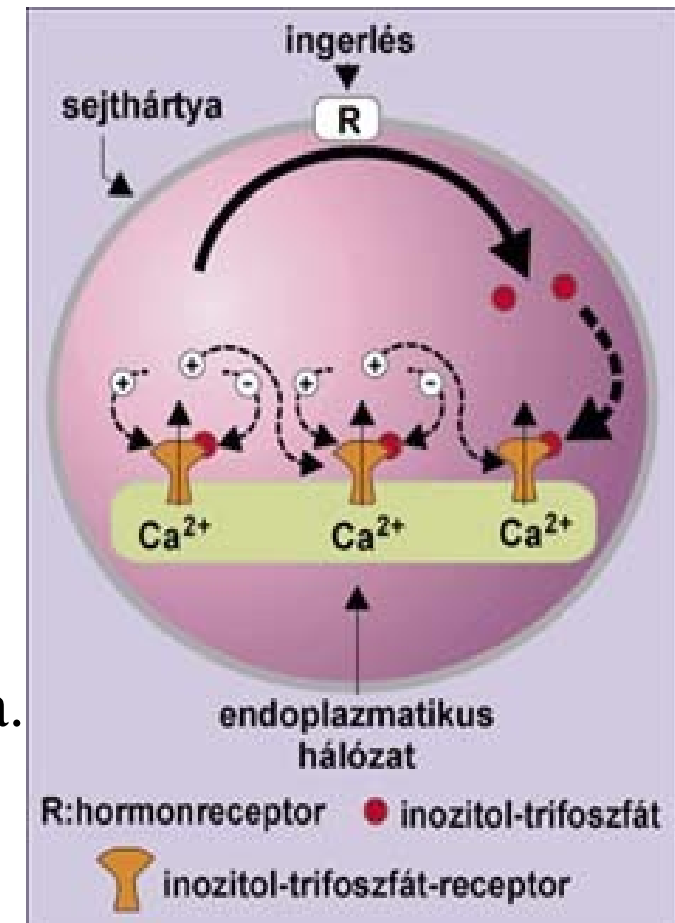
Ca^{2+} áramlik ki az ER-ból. Receptorok egy része (G proteinen keresztül vagy tirozin kinázon keresztül) aktiválja a PLC-t (foszfolipáz-C).

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

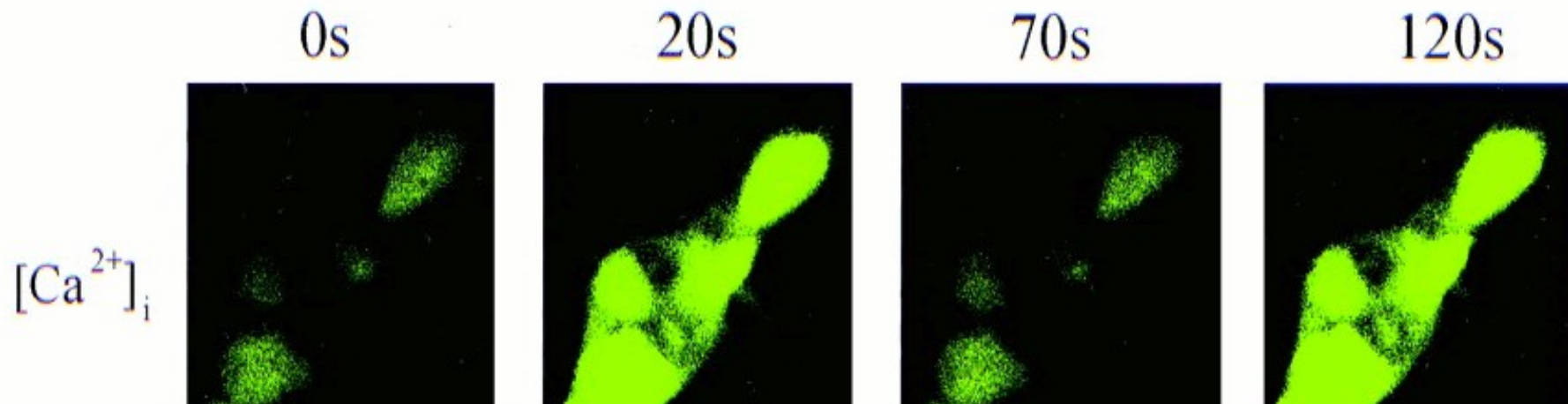
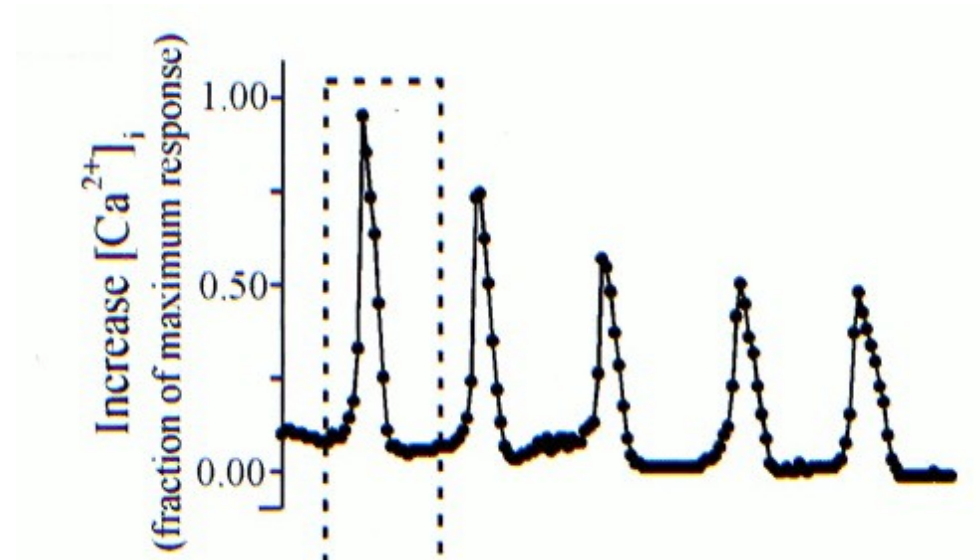
A Ca^{2+} kiáramlást legtöbbször az inozitol-trifoszfát (IP3) váltja ki, az ER falán elhelyezkedő IP3 receptorhoz kötődik. Ca^{2+} hatására az IP3 receptor ioncsatornává alakul, a Ca^{2+} a plazmába áramlik.

A Ca^{2+} kis mennyiségben nyitja, nagy mennyiségben bezárja az IP3 csatornát.

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



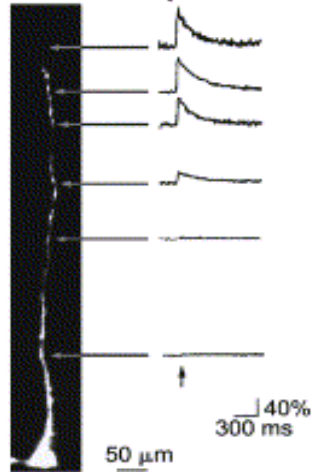
A sejten belüli Ca^{2+} növekedés Ca^{2+} -hullámokat alakít ki, ezek szerepe az, hogy a sejt minden részébe eljuttassák az inger keltette kalciumjelet.



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

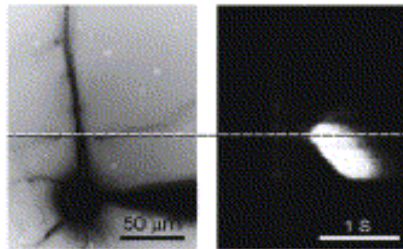
- Szinaptikus potenciálváltozásokkal kapcsolatban lokálisan alakulnak ki egy-egy szinapszis környékén
- Ca^{2+} ionok nem diffundálnak messzire, különböző fronthoz, távoli dendritágak posztzinaptikus Ca^{2+} jelei nem összegződnek
- Akciós potenciál által kialakított nagy depolarizáció a neuron jóval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



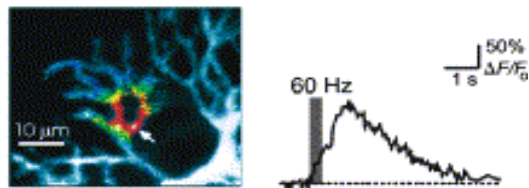
A: Akciós potenciál által kialakított intracelluláris Ca^{2+} szint növekedés

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



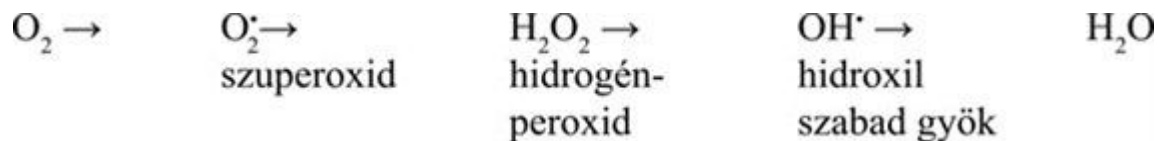
Szabad gyökök:

Páratlan elektronnal rendelkező, instabil atomok, atomcsoportok.

Az élő sejtben leggyakrabban O-atomokhoz kötődnek páratlan elektronok.

Keletkezés:

A mitokondriumok működése során O_2 vízzé redukálása egyelektronos redukciós lépésekben történik. Ha a folyamat megakad, reaktív oxigénszármazékok (szuperoxid, hidrogénperoxid, hidroxil szabad gyök) keletkeznek:



Endoplazmatikus retikulumban a diszulfidkötések kialakulása során molekuláris oxigén játssza az elektronakceptor szerepét. Jelentős szekréciós aktivitással rendelkező sejtekben a szabad gyök képzés 25% az ER-ben történhet.

Reaktív oxigén gyökök (ROS) ER-on és mitokondriumon kívül még a keletkezhetnek a xenobiotikumokra, citokinekre illetve baktériumokra adott sejtválasz folyamán is.

Oxidatív stresszről akkor beszélünk amikor az antioxidáns válasz mértékét felülmúlja a ROS keletkezése.

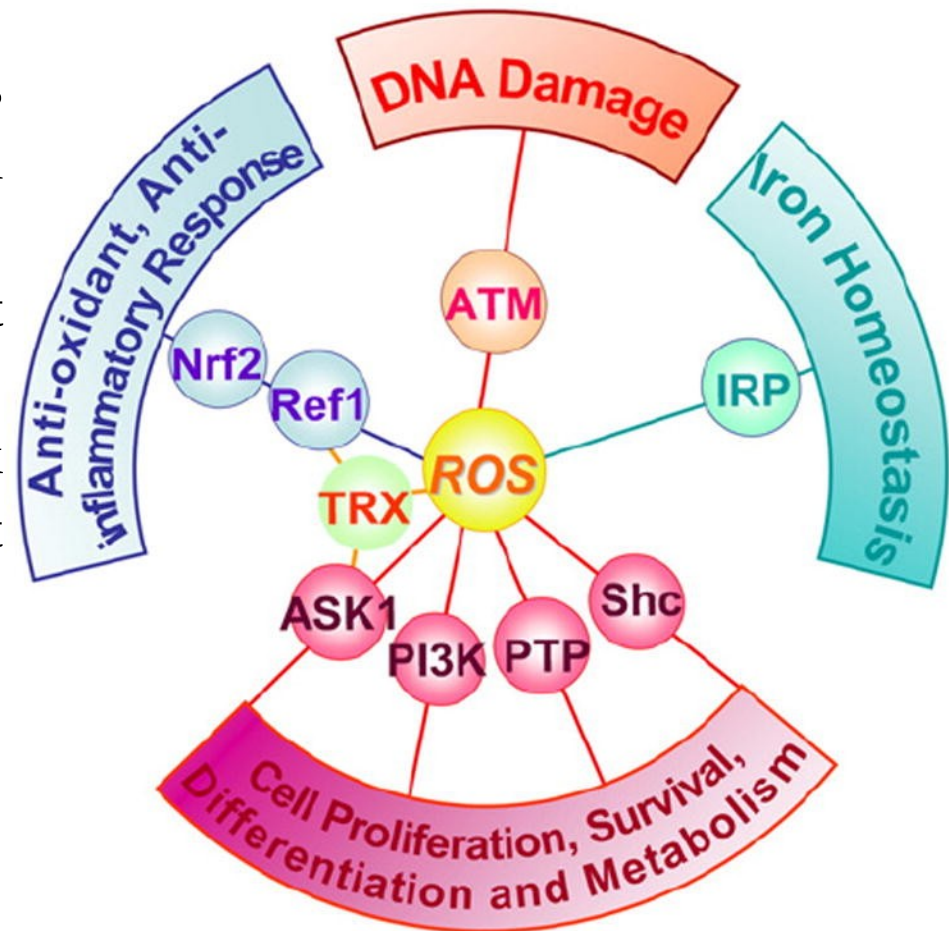
Eredménye: makromolekulák sérülése

Betegségek: érelmeszesedés, diabetes, rák, neurodegeneration,

Normál funkció: sejtek szaporodása, differenciálódás és túlélés.

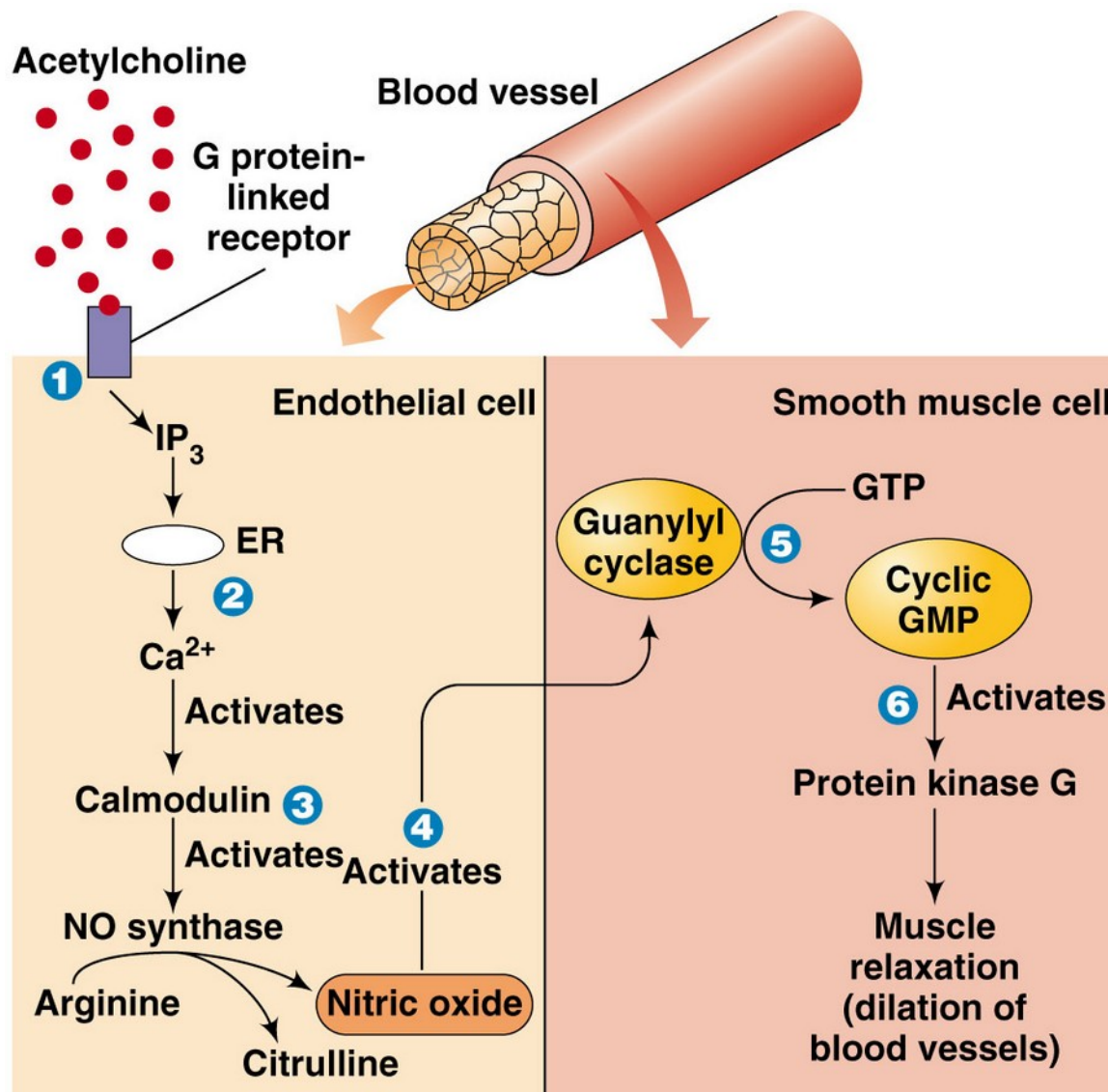
ASK1: apoptózis szignál-regulált kináz1, PI3 kináz PTP protein tirozin foszfatáz Shc Src homology 2 domain-containing
IRP Iron regulatory protein ATM DNS damage response, Nrf2 NFE2-like 2, Ref1 redox factor 1, TRX antioxidant and anti-inflammatory response

[Paul D. Ray](#), [Bo-wen Huang](#), [Yoshiaki Tsuji](#) Cellular signalling 2012 DOI:[10.1016/j.cellsig.2012.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008)



Nitrogén monoxid (NO) szignál

NO a kardiovaszkuláris rendszerben kapcsolja össze a G protein kapcsolt receptorok aktiválását a simaizom relaxációhoz. ACh hatására az endothélium sejtben NO keletkezik amely a szomszédos simaizom sejtekben cGMP keletkezéséhez és ezen keresztül az izom elernyedéséhez vezet.



NO által kiváltott izomrelaxáció mechanizmusa

Muscarinos ACh receptor aktiválása IP3 felszabadulást eredményez.

IP3 hatására Ca^{2+} ionok szabadulnak fel az ER-ből.

A Ca^{2+} ionok Ca^{2+} -calmodulin komplexet képeznek, amely stimulálja a NO szintetáz enzimet, és az NO-t szintetizál.

A NO az endothéliális sejtől a simaizom sejtbe diffundál.

A simaizomsejtben aktiválja a guanilát ciklázt, így GTP-ből sGMP keletkezik.

cGMP aktiválja a protein kináz G-t, amely foszforilál néhány izom fehérjét, és ez végül az izom elernyedéséhez vezet.

Fontosabb szignáltranszdukciós útvonalak

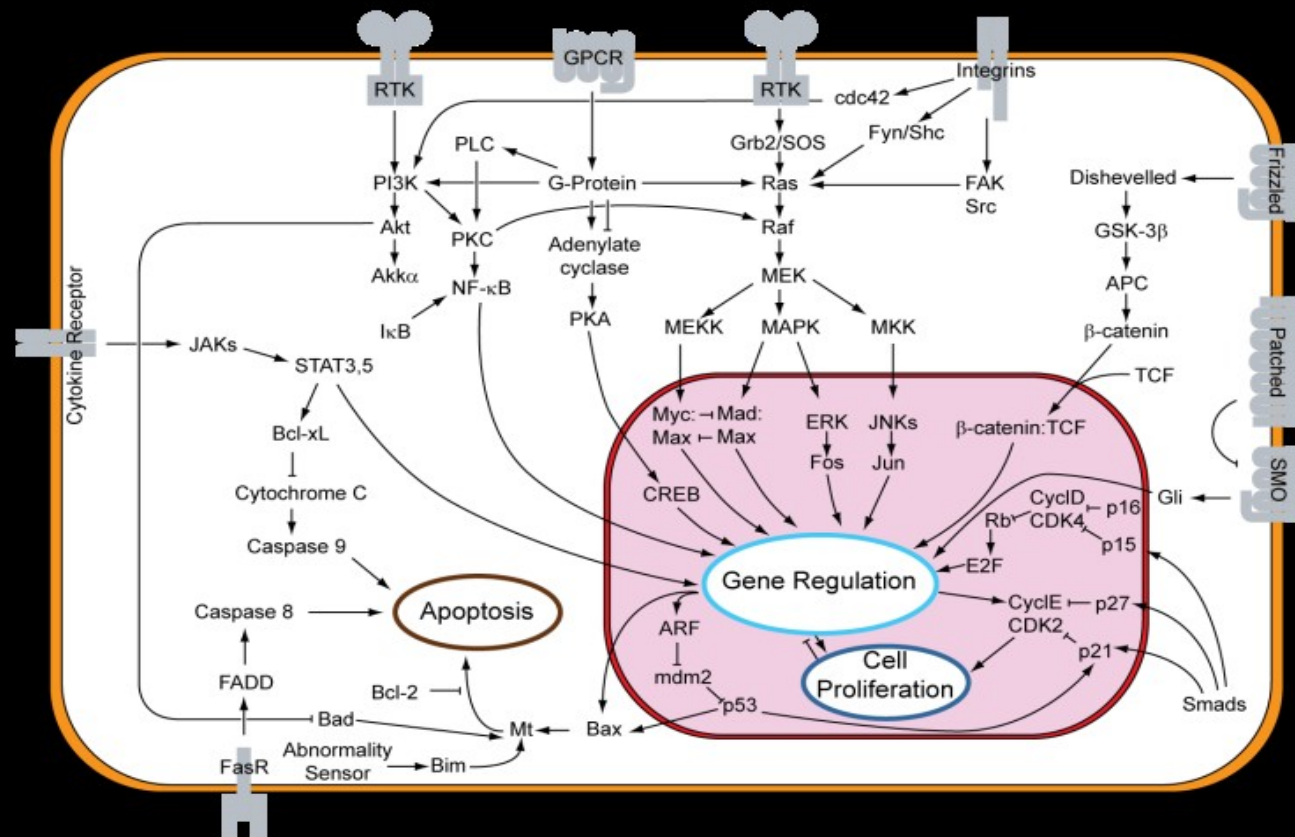
Szignalizációs útvonalak:

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:

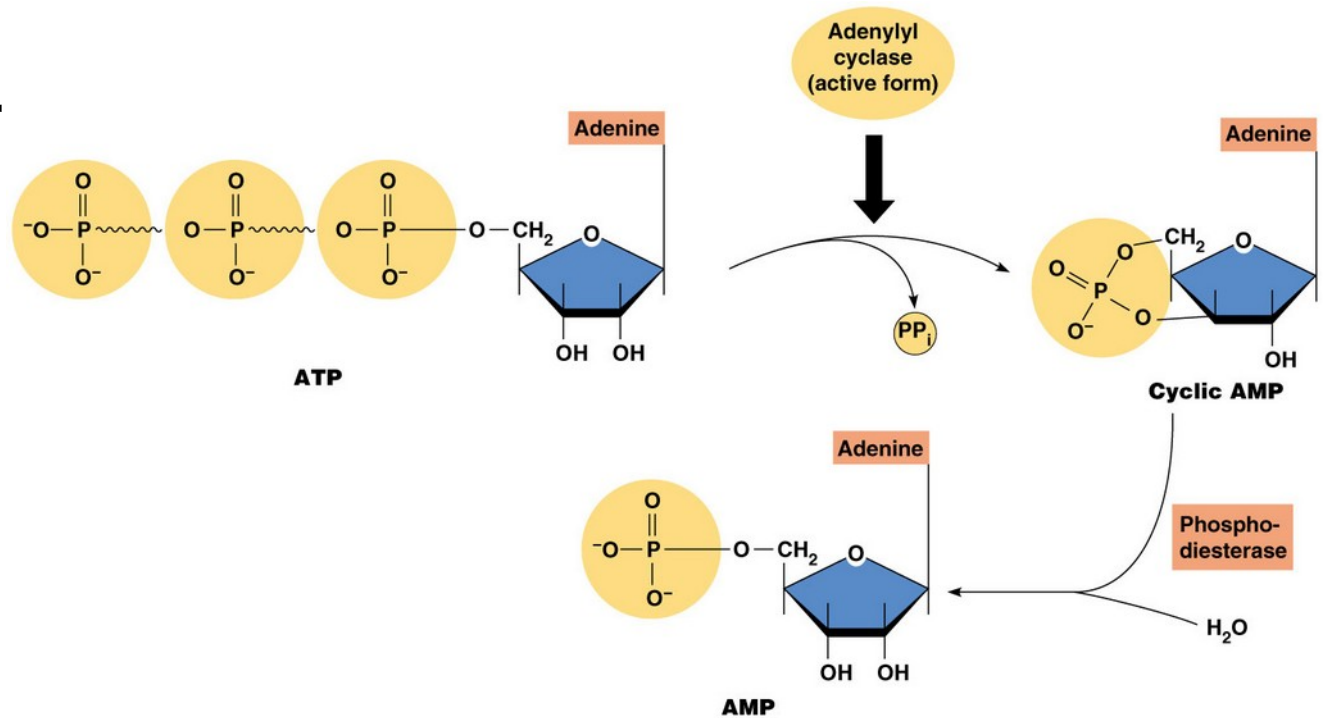
<http://www.lucasbrouwers.nl/blog/2010/04/phosphorylation-without-a-cause/#sthash.vIYzt0sh.dpuf>

Szignalizációs útvonalak és legfontosabb jellemzőik:

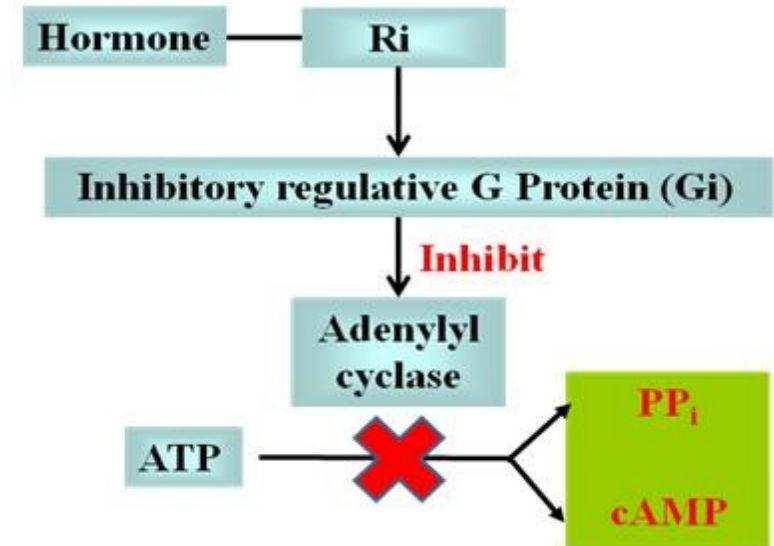
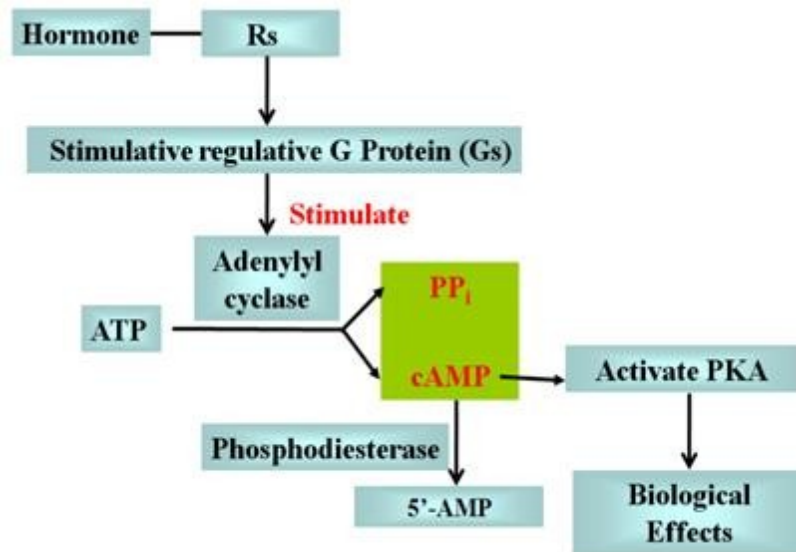
1. cAMP útvonal:

Elsők között fedezték fel. A legjobban ismert másodlagos hírvivő útvonal.

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

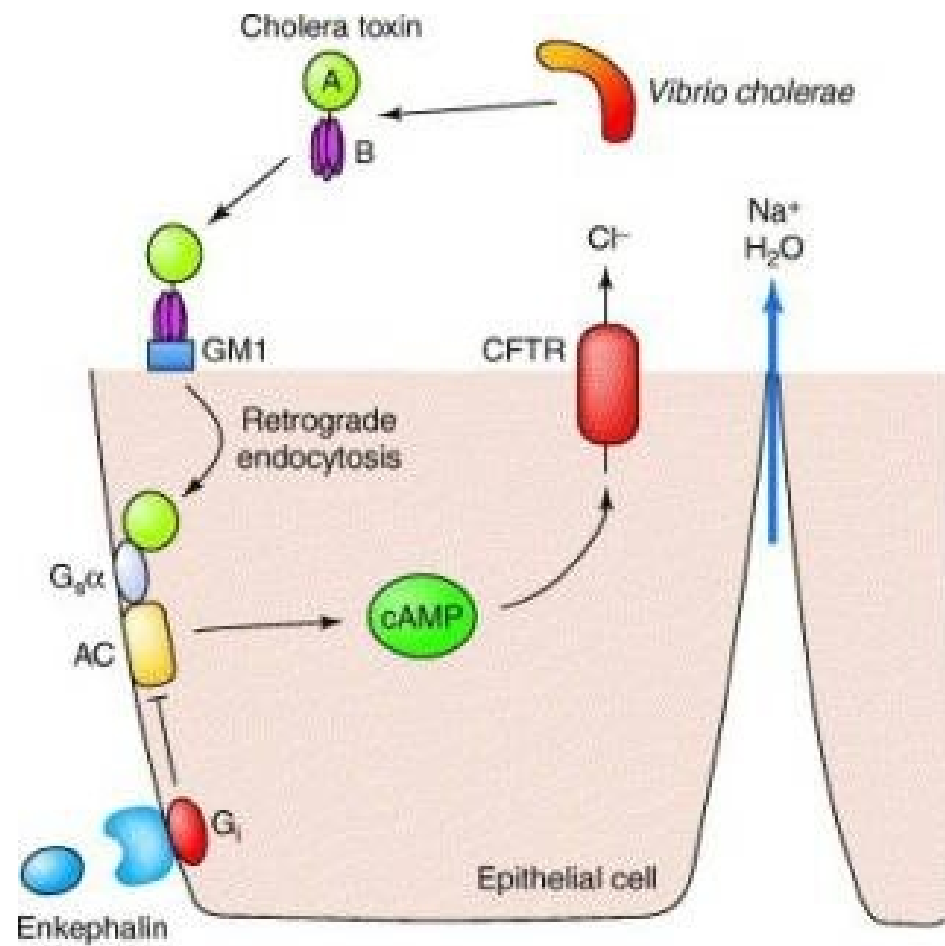


cAMP útvonal:



G Protein szignalizáció zavarai:

Vibrio cholerae cholera toxint termel, amely a vékonybél hámsejtjeiben tartósan aktiválja a G_s -fehérjét, a cAMP-szint megemelkedik, és ez az epiteliális sejtek membránján keresztül víz- és sóvesztéshez vezet. Hasmenéses életveszélyes állapotot alakul ki, anélkül, hogy a vékonybél nyálkahártyájában jelentős morfológiai károsodás jelenne meg.



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

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 sor párhuzamos útvonalat foglal magába és a sejtosztódással, stresszel, gyulladásos folyamatokkal és apoptózissal kapcsolatos folyamatokat irányítja.

MAPK: mitogén aktivált protein kináz

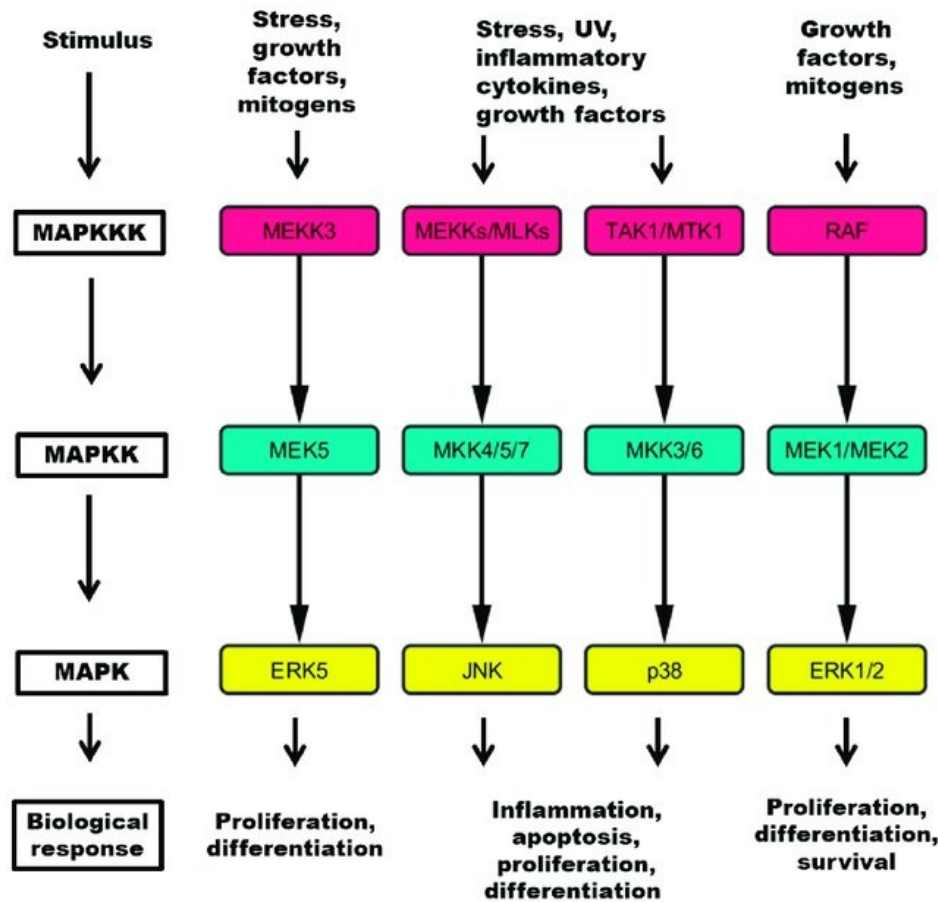
Ser/Thr kinázok,

sejten kívüli tértől érkező ingerekre különböző receptorokon keresztül aktiválódnak.

Receptor tirozin kinázhoz kötődő hormonok és növekedési faktorok (pl. inzulin, EGF, PDGF, FGF), aktiválhatják

GPC és citokin receptorokhoz kötődő hormonok és növekedési faktorok (pl. növekedési hormon, gyulladás keltő citokinek) aktiválhatják.

4 fontos 3 emeletes MAP kináz kaszkád útvonal



MAPKKK: MAP kináz kináz kináz

MAPKK: MAP kináz kináz

MAPK: MAP kináz

MEKK: mitogen-aktivált kináz kináz;
kináz;

MLK: mixed lineage kináz;

TAK: Tat-asszociált kináz;

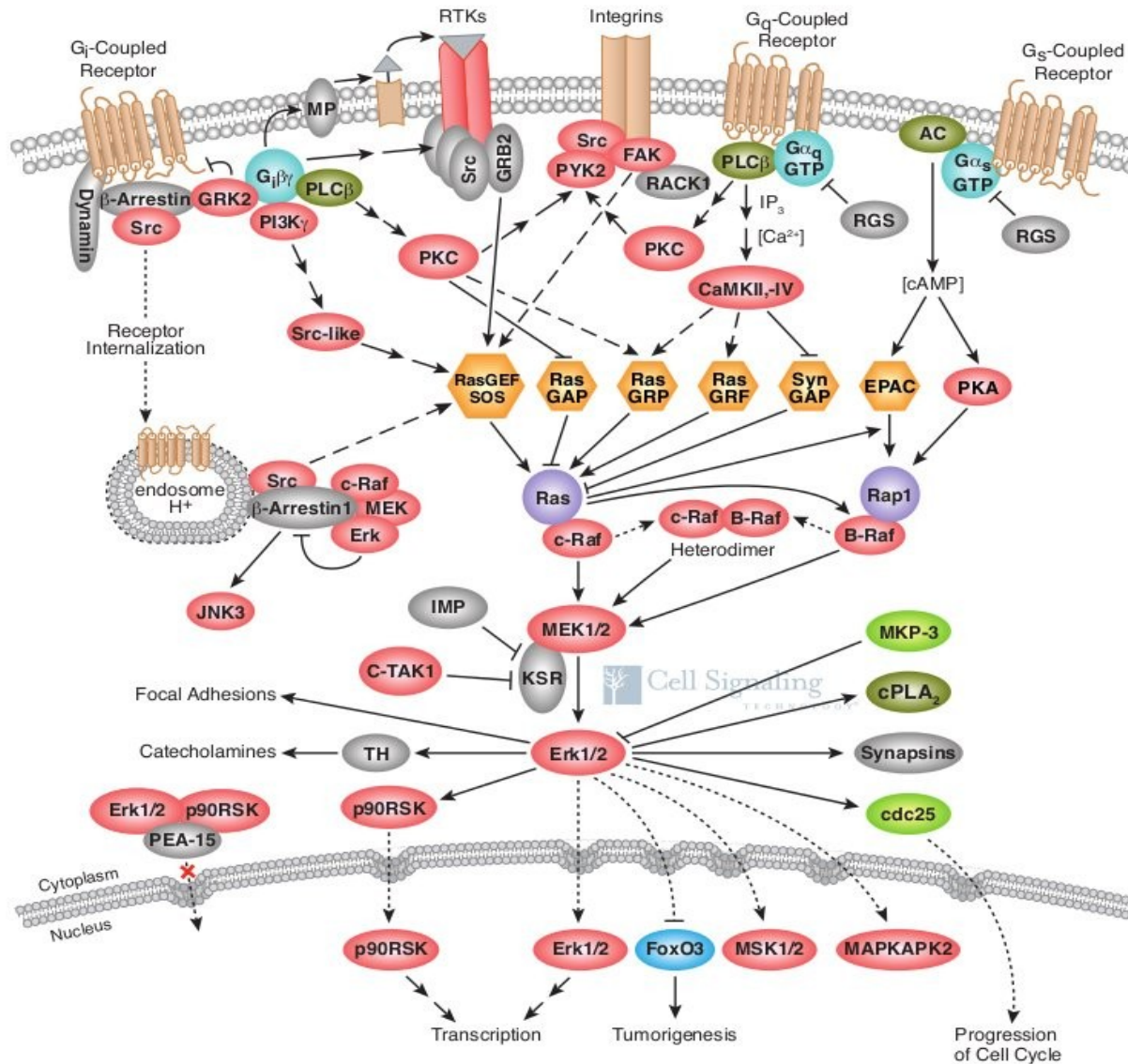
MTK: mitogen-aktivált protein kináz
kináz, kináz4;

RAF: RAF proto-onkogén szerin/threonin

kináz; MEK: mitogen-aktivált protein kináz kináz; ERK: extracellulárisan regulált

kináz; JNK: c-Jun N-terminális kináz;

G Protein-coupled Receptors Signaling to MAPK/Erk



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 sejtből és parakrin mediátorként extracelluláris folyamatokat is beindíthat.

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

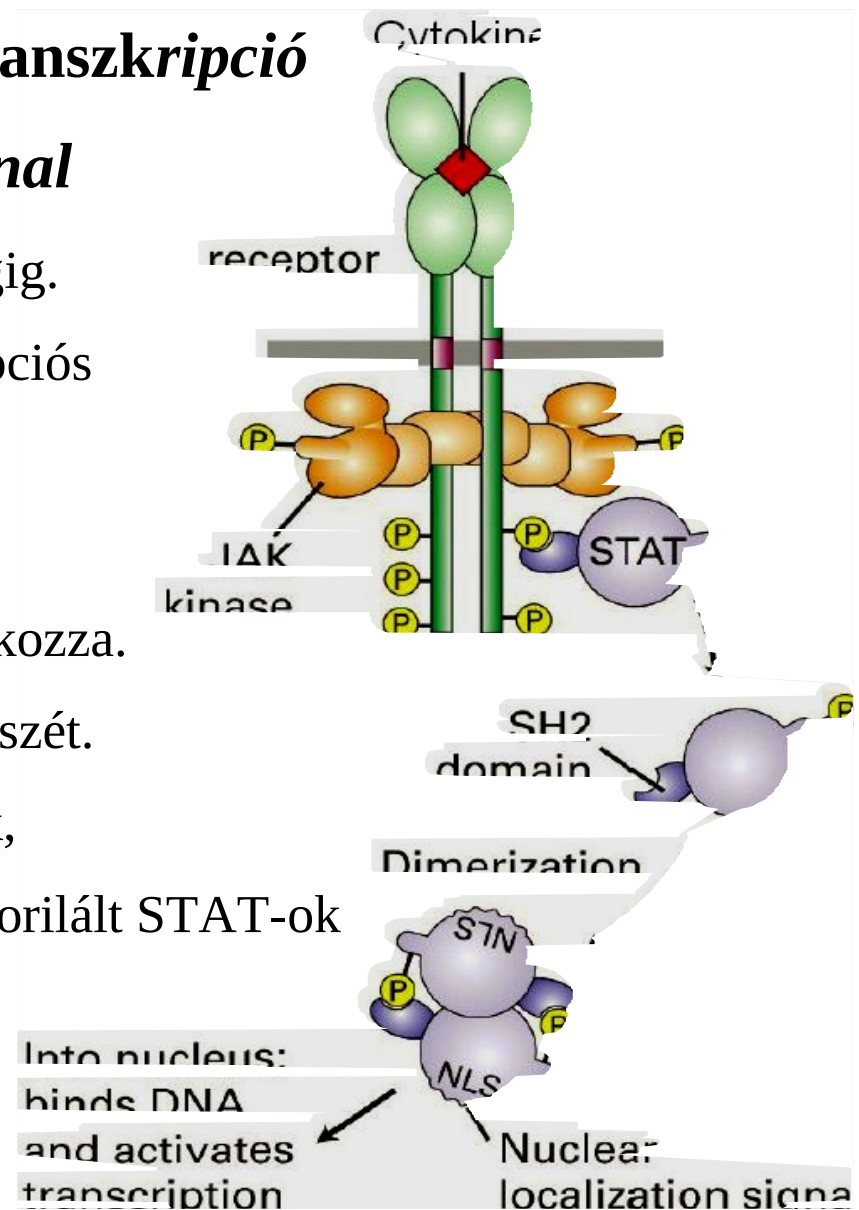
Gyors információs útvonal a sejtfelszíntől a sejtmagig.
Transzkripcióra hat, A STAT jelátvivő és transzkripciós
faktor is.

STAT aktiváció folyamata:

A ligandkötés a JAK kinázok autofoszforilációját okozza.

A JAK-ok foszforilálják a receptor intracelluláris részét.

A STAT-ok a receptor foszfortirozinjaihoz kötődnek,
majd a JAK-ok foszforilálják a STAT-okat. A foszforilált STAT-ok
homo- vagy heterodimert alkotva, bevándorolnak a
sejtmagba, ahol a célgéneket aktiválják.



14. Smad szignalizációs útvonal

Növekedési faktor β -t alakítja ki amely Sad 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 apoptózist befolyásolja.

18. Notch szignalizációs útvonal

Ősi szignalizációs útvonal.

A sejtek differenciációjánál a sejtek elköteleződését segíti valamilyen 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.

Példák szignalizációs útvonalak összekapcsolódására

Inzulin receptor

Transzmembrán glikoprotein, α és két β alegységből áll.

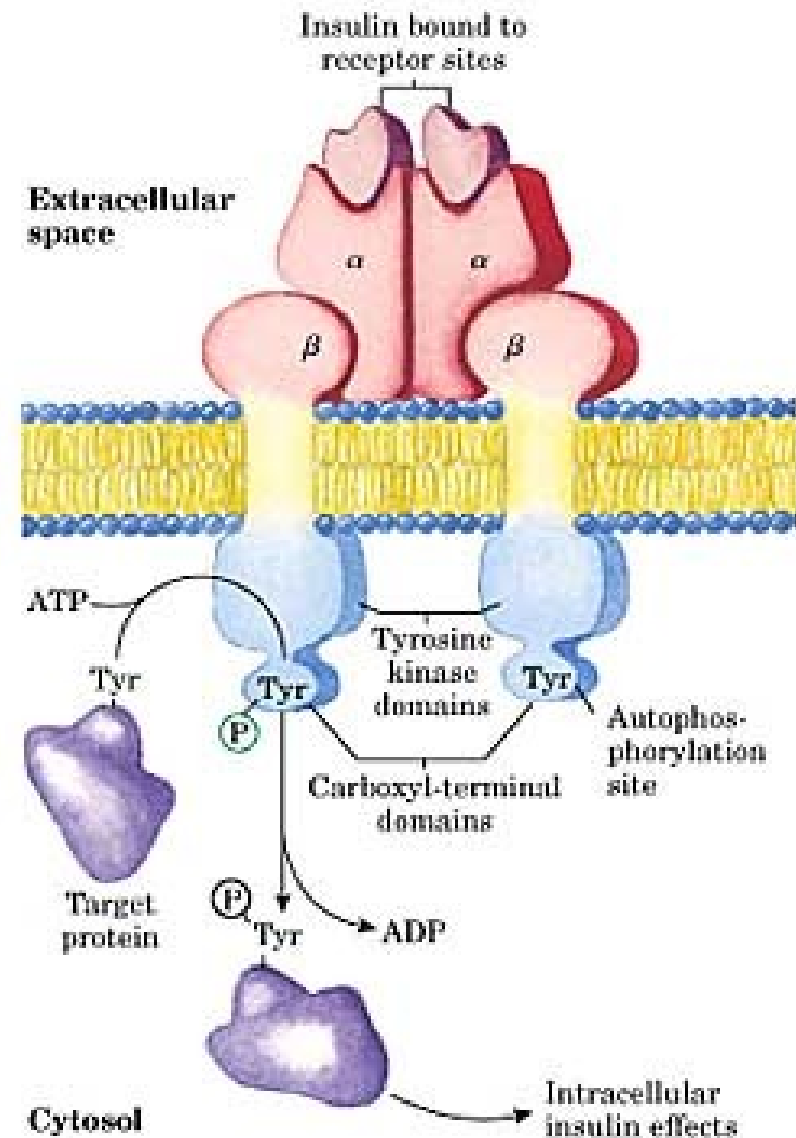
α alegységek diszulfid híddal összekötve

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, de dimer formában marad ligand hiányában is.

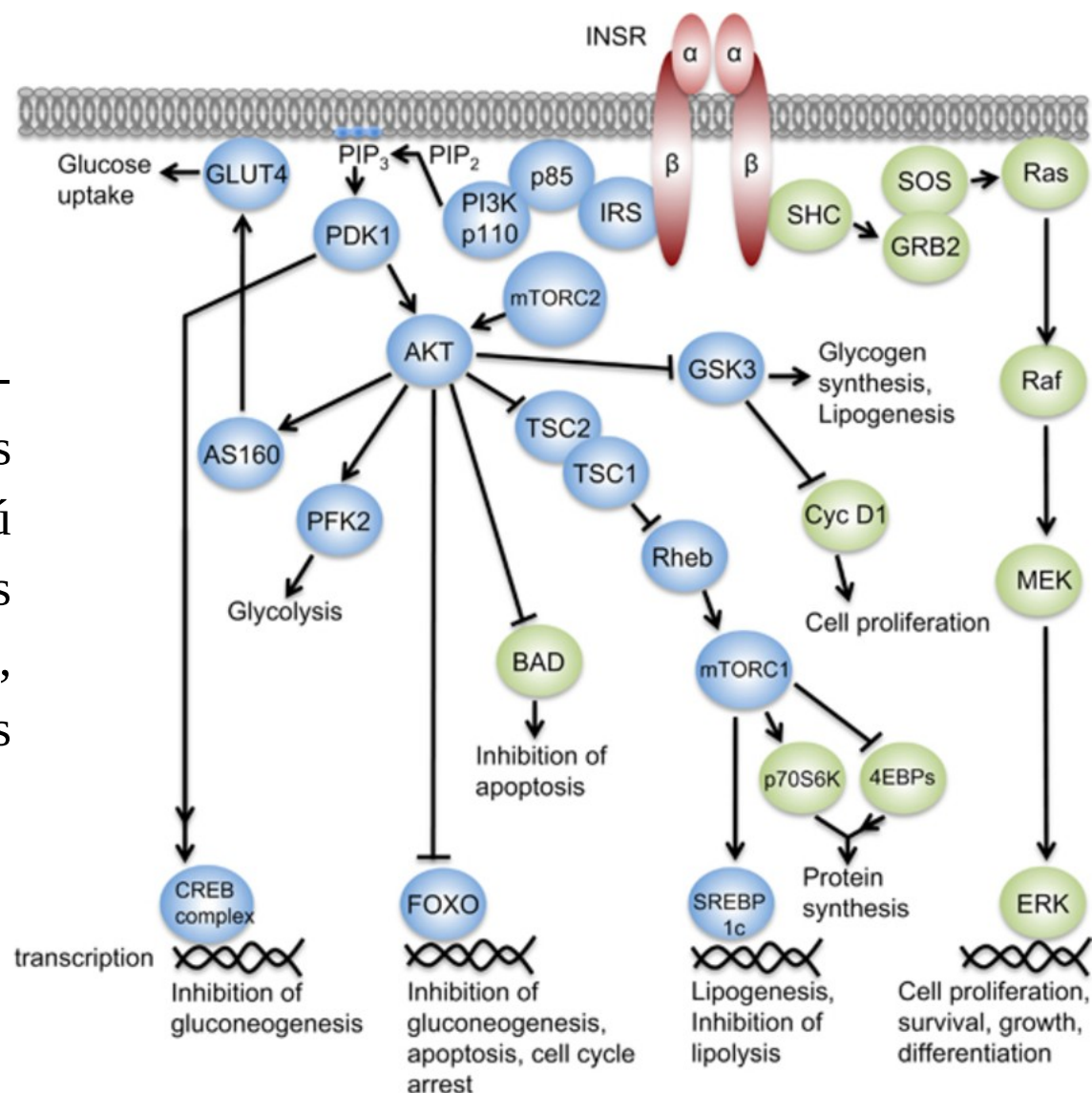
Hatás az inzulin receptor szubsztrát1 IRS1 protein jelenlététől is függ.



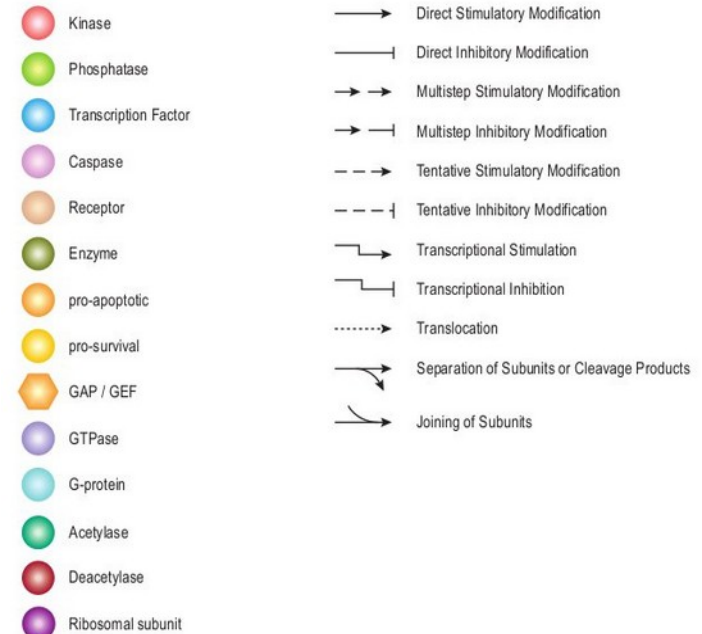
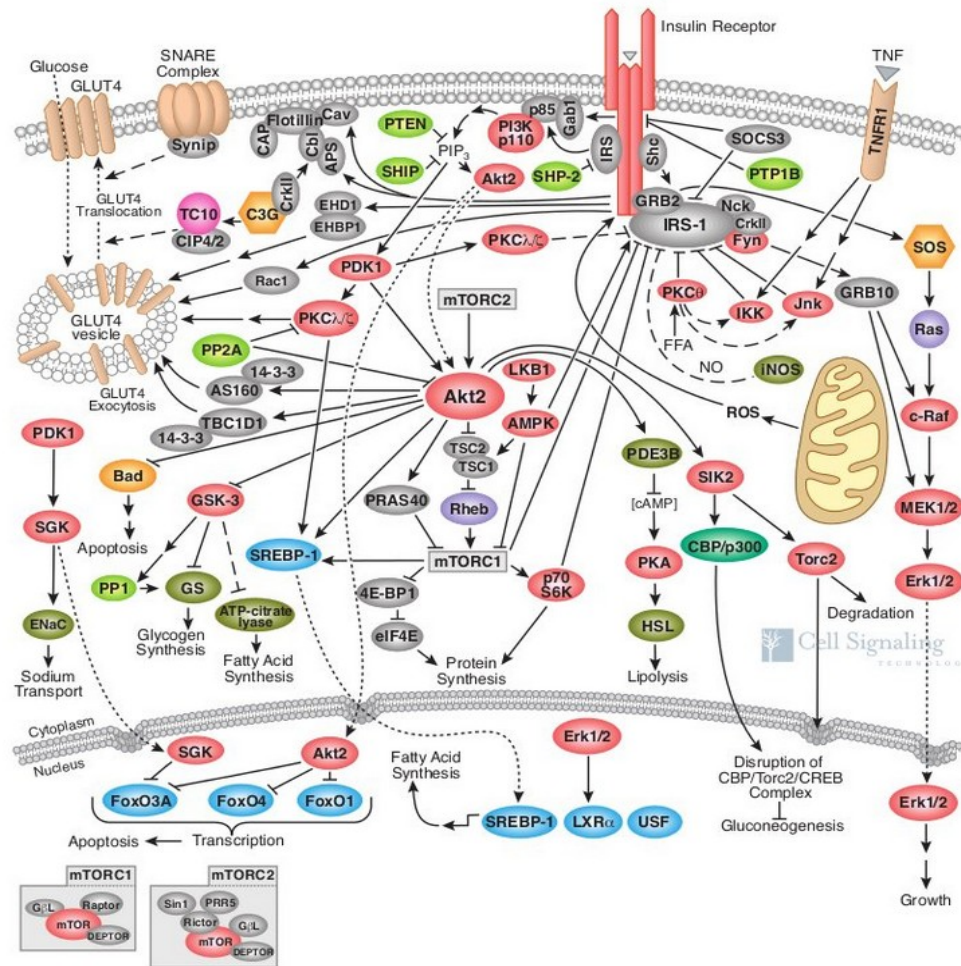
Inzulin intracelluláris hatása

Az inzulin szerepe a metabolizmus kontrolljában

Inzulin gyors, (GLUT4 membrán-integrációja, glükoneogenesis gátlása, lipogenezis) és lassú változásokat (sejtosztódás és növekedés a hasnyálmirigyben, inzulin mRNS-ről fehérje képzés) is kivált.

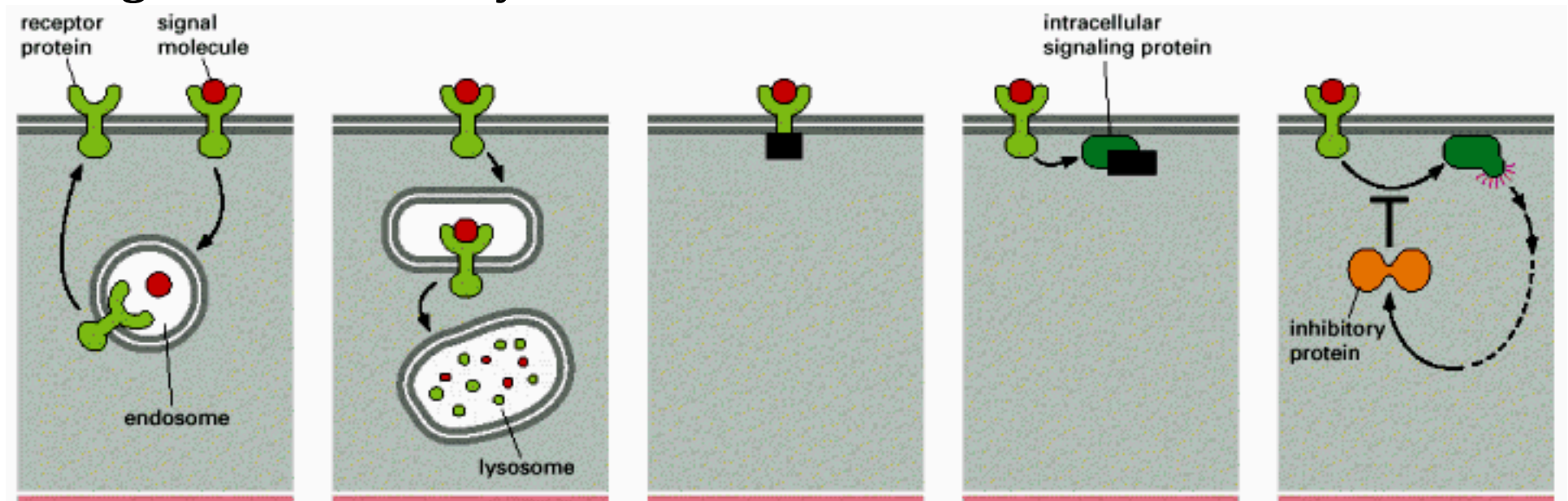


Insulin Receptor Signaling



Inzulin stimuláció MAP kináz és Protein kináz B aktivációját okozhatja.

A szignalizáció szabályozása



Receptor
csendesítés

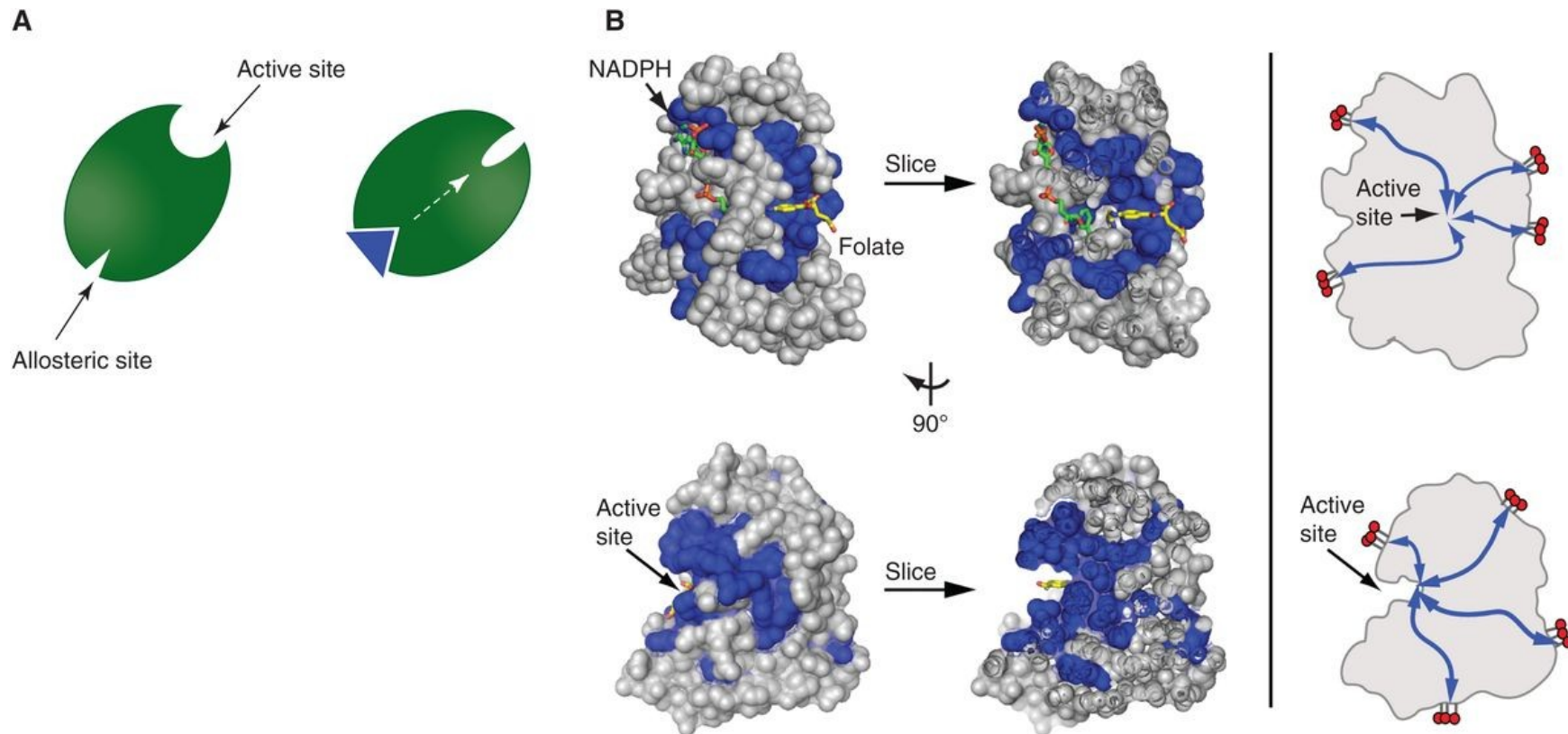
Receptor
downreguláció

Receptor
inaktiváció

Jelátvivő fehérje
inaktivációja

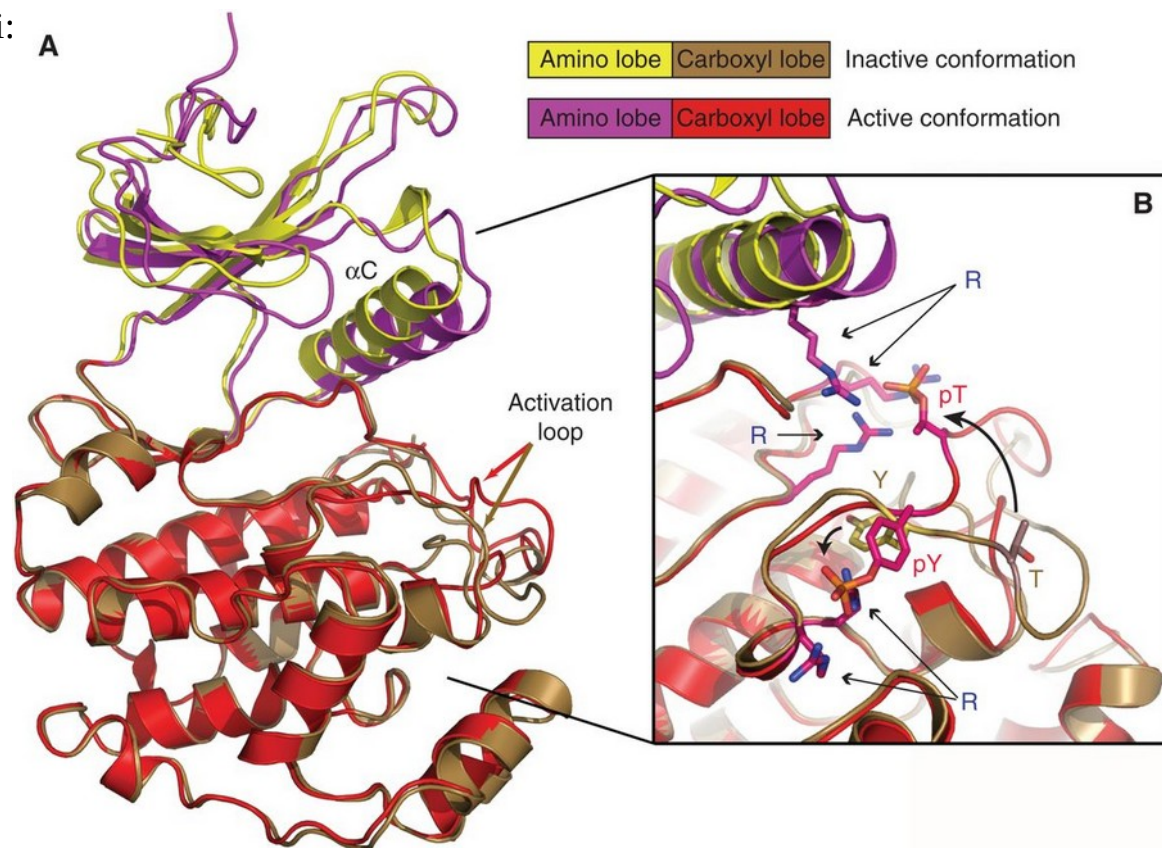
Gátló fehérje
termelése

(Alberts és mtsai.: *Molecular Biology of the Cell*, 2002 nyomán)

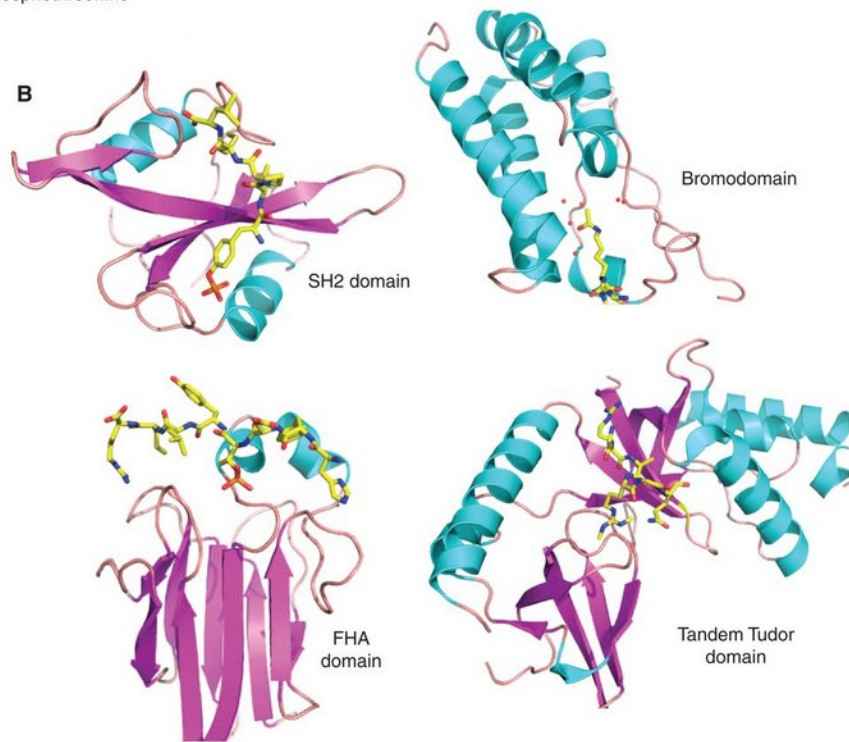
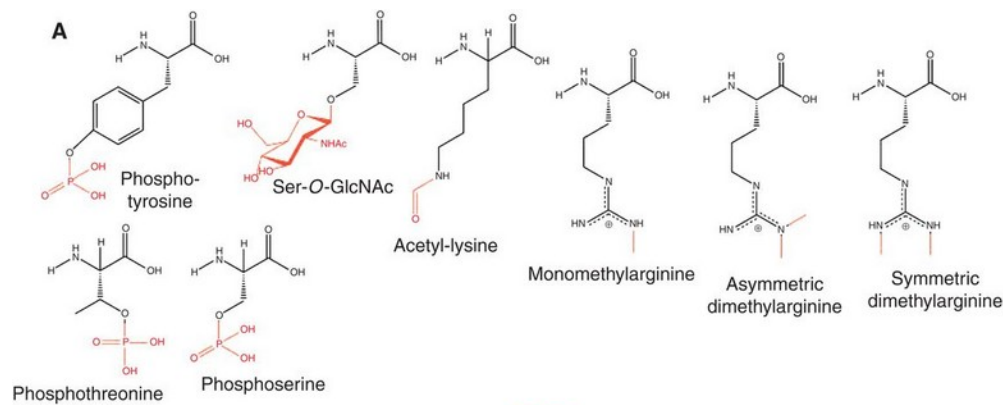


Szabályozás a fehérjék allosztérikus modulációjával: a kaszkád enzimek, vagy a kaszkád termékei egyéb enzimek nem ligand-kötő helyére hatva megváltoztatják a ligand-kötő hely tulajdonságait.

Lee, M.J., Jaffe, M.B. (2016) Protein Regulation in Signal Transduction 2016 Cold Spring Harbor Laboratory Press; all rights reserved; doi: ;7:a005918



Kinázok aktiválása foszforilációval: Foszforiláció hatására olyan konformációváltozás jön létre, amely a kináz aktivitását növeli.



Fehérjék posztranszlációs módosítása és felismerő helyeik:

A) Tipikus posztranszlációs módosítások: fekete eredeti struktúra, piros a módosított.

B) Kötőhelyek: α hélix cián, β -redő lila, hurkok: narancssárga.

SH2 domain: foszfotirozin tartalmú peptidek felismerése,

FHA domain: foszfothreonin felismerése,

Bromo domain: acetyl-lizin felismerése,

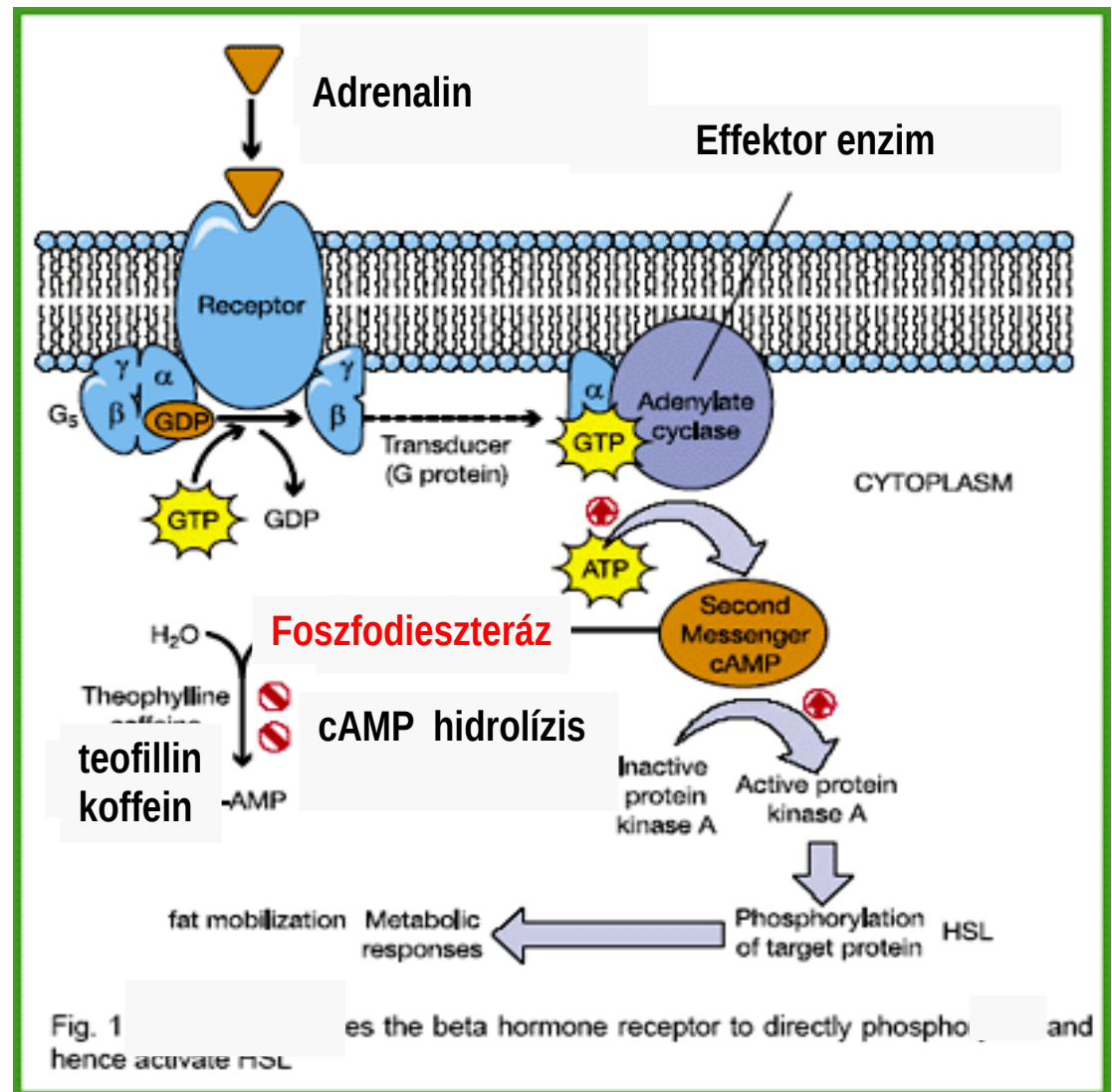
Tandem Tudor domain: dimetilarginin felismerése.

Koffein, teofillin hatásai:

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

Koffein: A_1 adenosin receptor antagonist, benzodiazepin kötőhelyen is hat.

Teofillin: A_1 A_2 adenosin receptor antagonist.



Koffein hatása az alvásra:

Adenozin2A receptoron keresztül fejt ki hatását az alvásra. Egyéni érzékenység: c.1083T>C polimorfizmus befolyásolja, hogy mennyire érzékeny koffeinre az alvás.

Koffein hatása a tanulásra

Alvásmegvonás miatt kialakuló memória romlást ellensúlyozza.

Javítja a memóriát:

- hippocampus BDNF (Brain derived neurotrophic factor) termelését serkenti,
- PSD-95 változást csökkenti (szinapszisok degenerációját megakadályozó anyag)
- Preszinaptikus proteinek (synapsin I, synaptophysin) alvásmegvonás miatti csökkenését ellensúlyozza