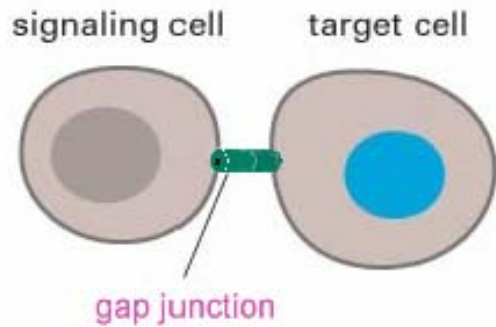


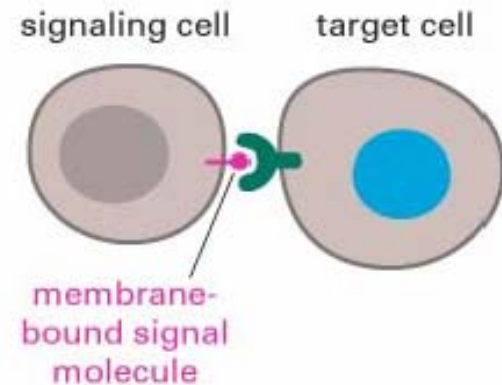
Jelátvitei

Sejtek szignalizációs kapcsolatai

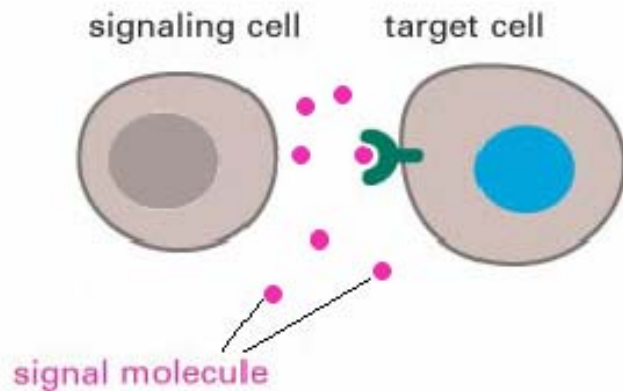
1) GAP JUNCTIONDEPENDENT



2) CONTACT-DEPENDENT

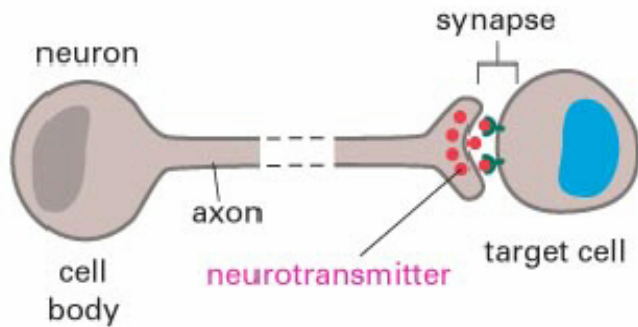


3) SECRETION-DEPENDENT

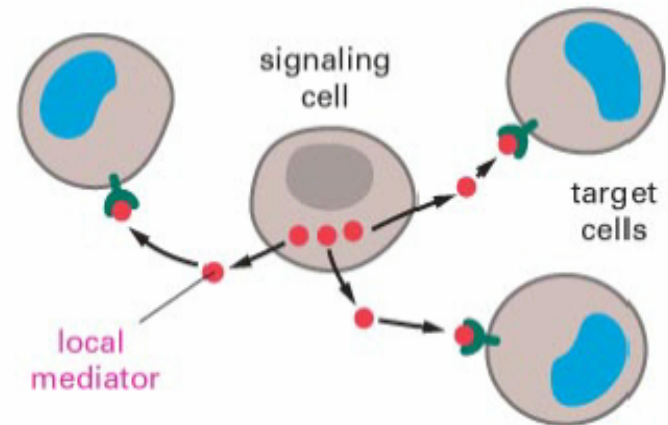


Sejtek szignalizációs kapcsolatai

(1) NEURONAL

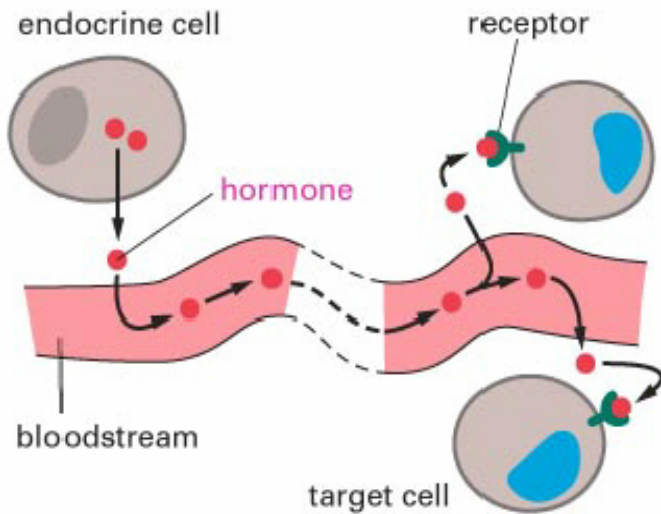


(2) PARACRINE



autokrin

(3) ENDOCRINE



Szignalizáció - jelátvitel

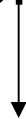
Összegezve:

- a sejt a „külvilággal”- távolabbi szövetekkel ill. önmagával állandó

anyag-, információ-, energia áramlásban áll, mely

autokrin, parakrin, endokrin, neurokrin módon valósul meg

- az információkat a **receptorain** „felveszi”, integrálja, összegzi



így szabályozza saját maga működését, ill. így tud a szervezettel
összhangban, egységben működni

Receptorok osztályozása

Elhelyezkedés

- Sejtmembrán
- Citoplazma
- Sejtmag

Ligand

- Hormon
- Immun
- Neurotransmitter
- Drog

Szignalizációs mech.

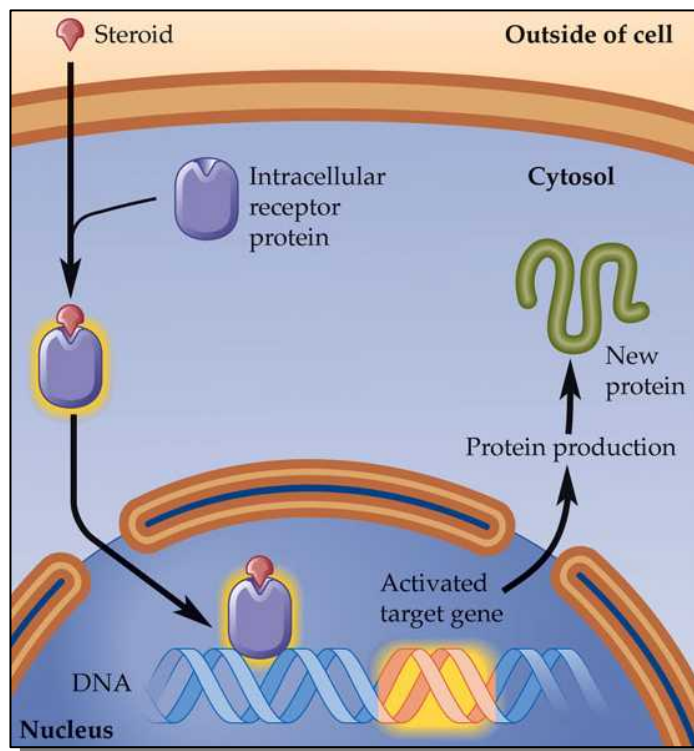
- Ion-csatorna
- G-protein-kapcsolt
- Katalitikus

Receptorok fő működési mechanizmusai

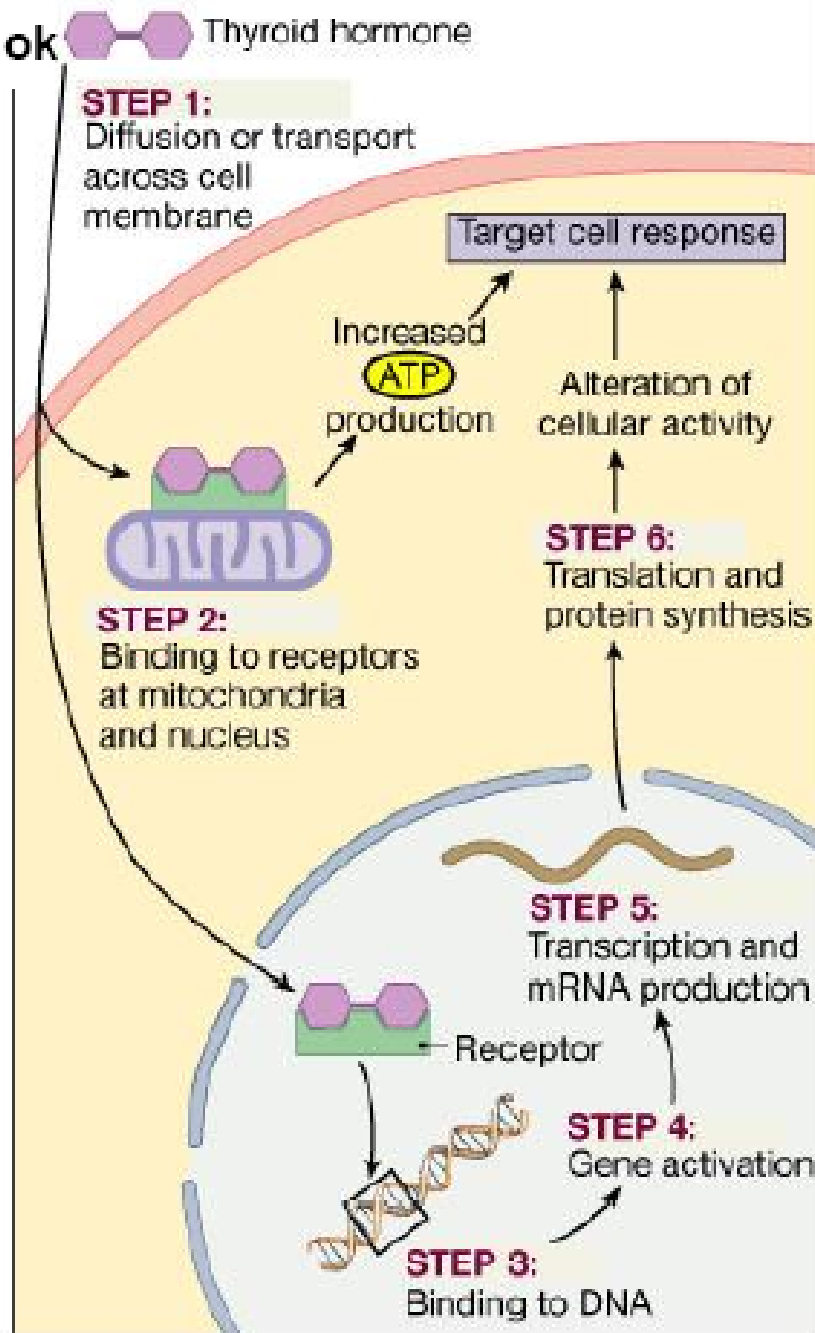
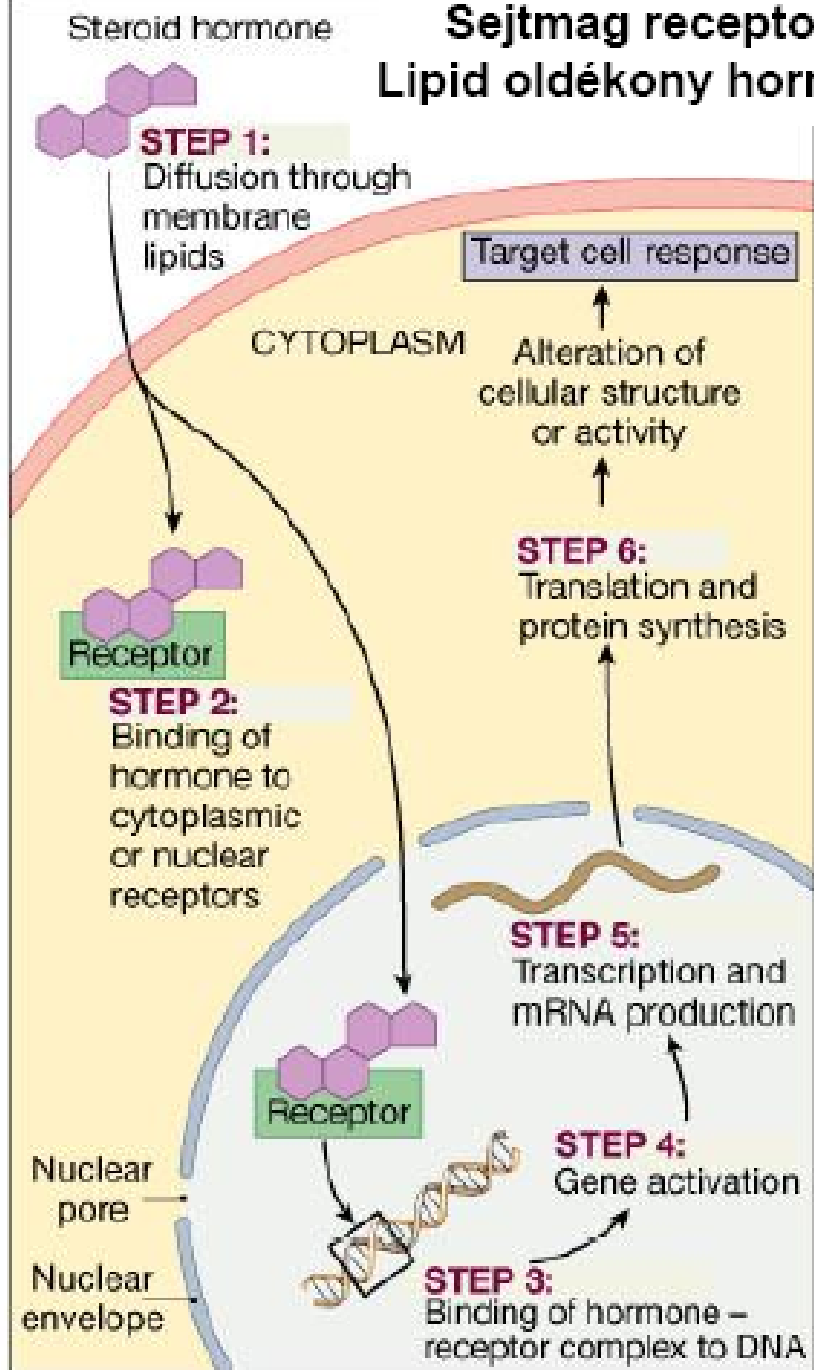
Intracelluláris receptorok

Jelátvitel intracelluláris receptorokon:

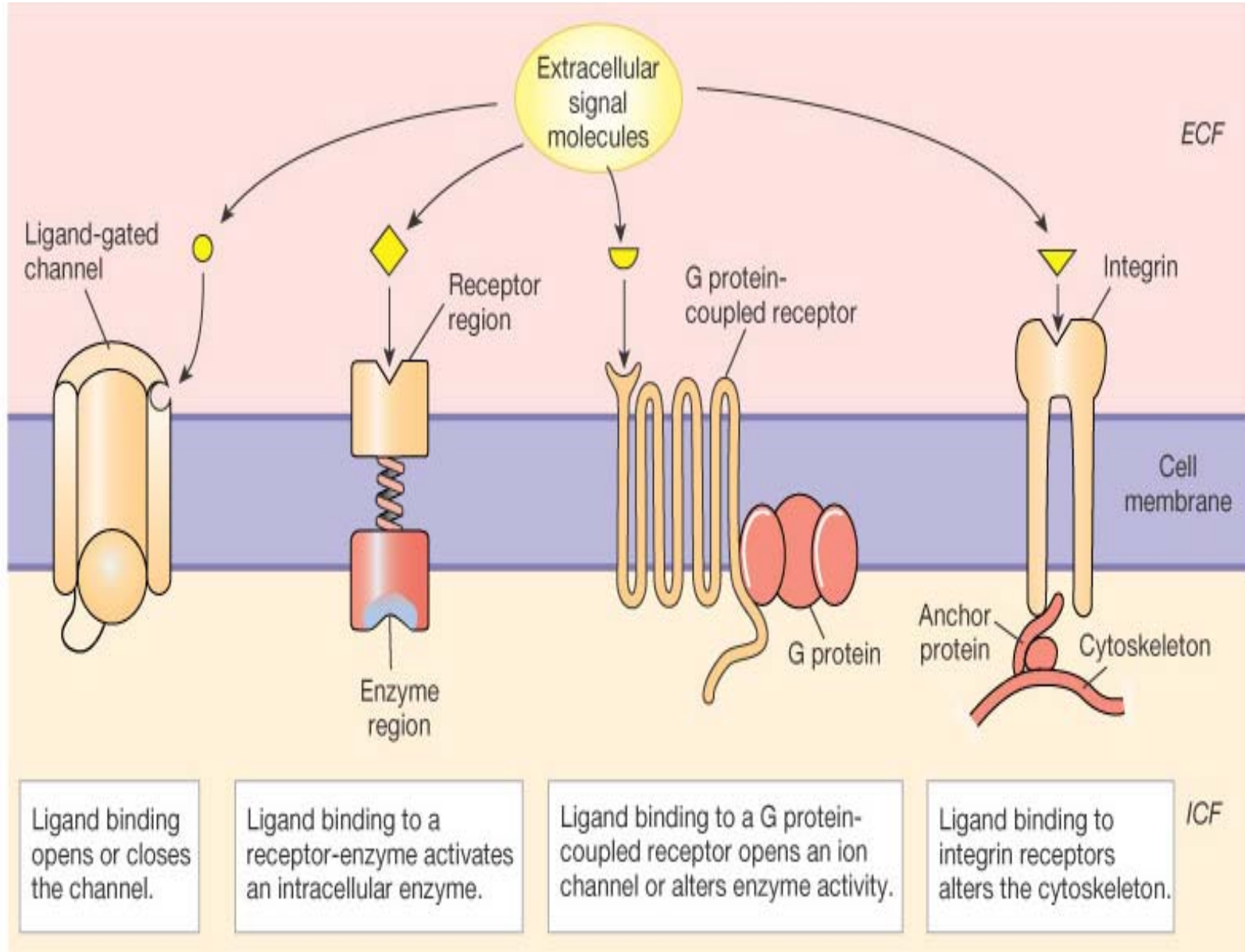
- lipidoldékony jelátvivők: szteroid hormonok, T_3/T_4
- sejtmagi DNS-ben ***hormon-reszponzív elemek***
- transzkripció szabályzása
- hosszú távú hatások (napok) – akkomodációs lehetőség



Sejtmag receptorok Lipid oldékony hormonok



Membrane Receptor Classes



Szignalizáció membránreceptorokon

- formái:

sejtmembrán receptorokon:

- rövid távú hatások, pillanatnyi reguláció - gyors alkalmazkodás

- **receptor:** hét-transzmembrán – metabotrop

Tyr-kináz

ionotrop

- **szignáltranszdukció:** PIP₂ rendszer (DAG/IP₃) Ca²⁺ →

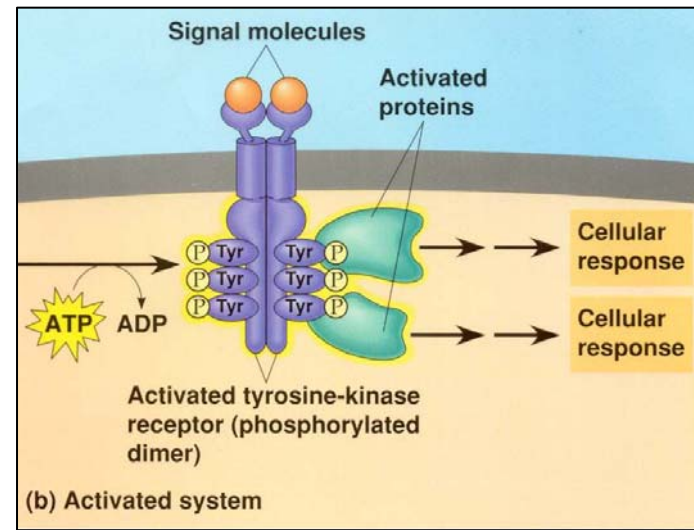
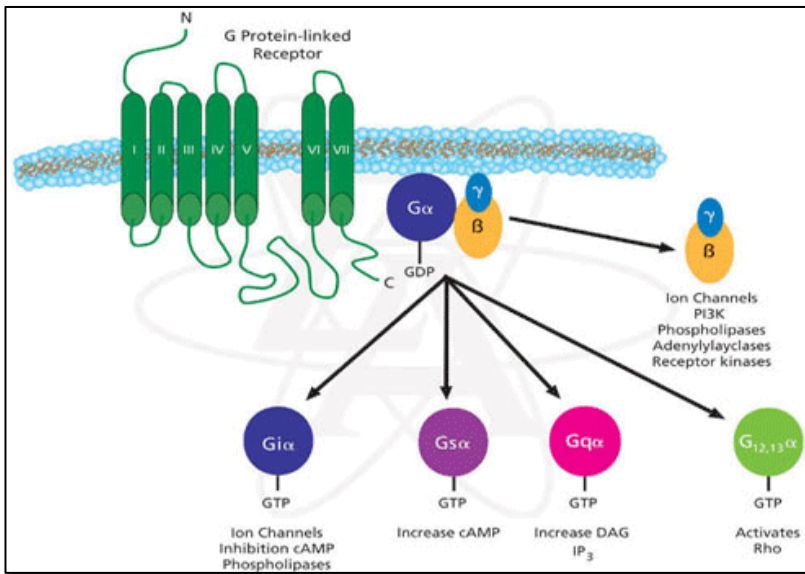
G-fehérje

cAMP változás

PKA →

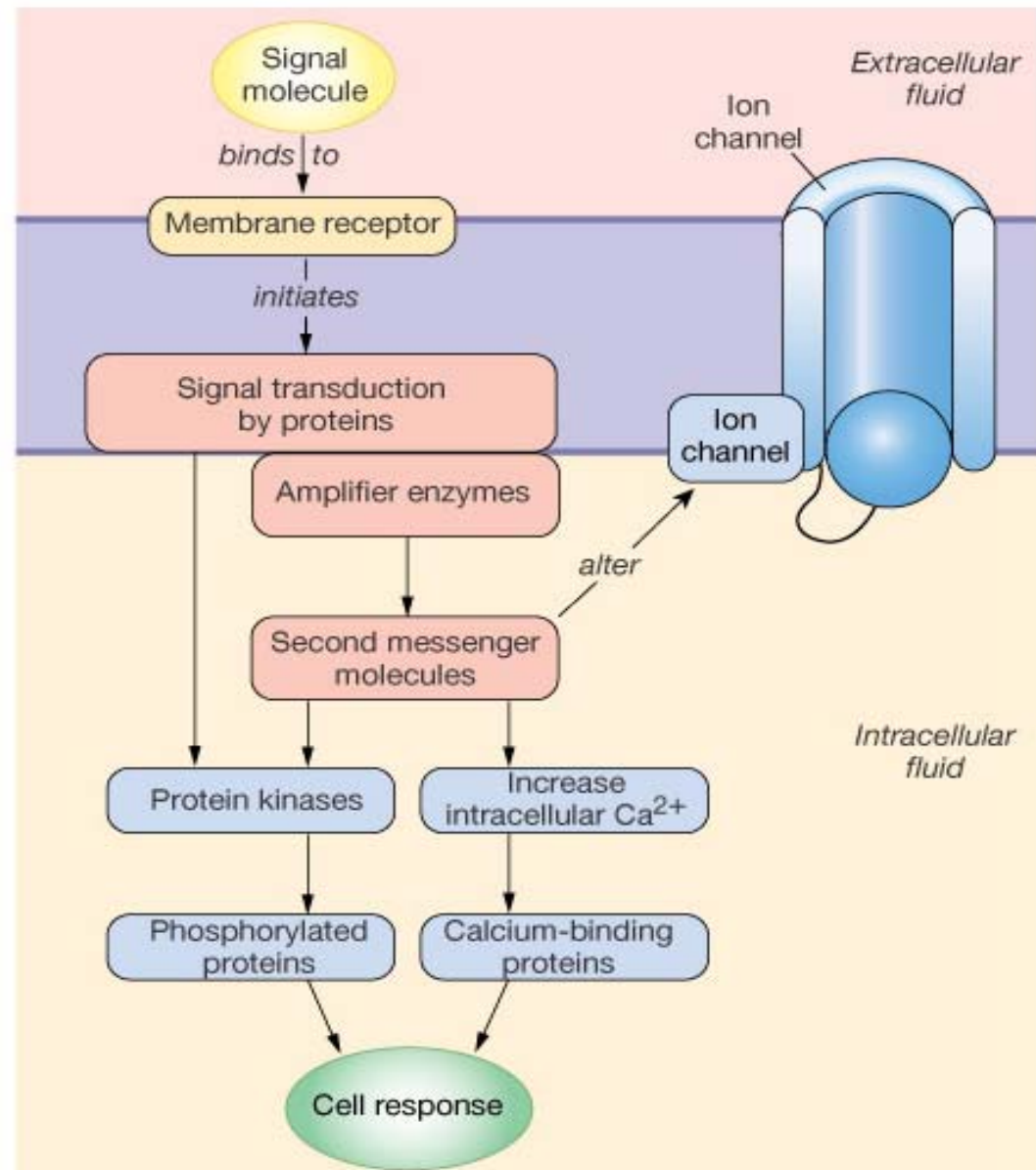
K⁺-csatorna

ras fehérjék
Tyr-kinázok



Signal Transduction

- Transforms signal energy
- Protein kinase
 - Phosphorylation
 - Bind calcium
- Second messenger
- Activate proteins
- Cell response



Másodlagos hírvivő molekulák fő típusai

- Ciklikus nukleotidok (cAMP, cGMP)
- Ca^{2+} - calmodulin rendszer
- Inozitol foszfátok (IP3),
- Diacil-glicerin
- NO



G-fehérjéhez kapcsolt szignalizáció

G-fehérjék, ciklikus nukleotidok:

- hét-transzmembrán receptor
- **G-fehérje:** α -, β -, γ -alegység

β alegység GTP-áz aktivitású

α -, γ -alegység horgonyzó funkció (mirisztinsav!)

- **G_s**: adenilát-cikláz stimuláló: cAMP ↑

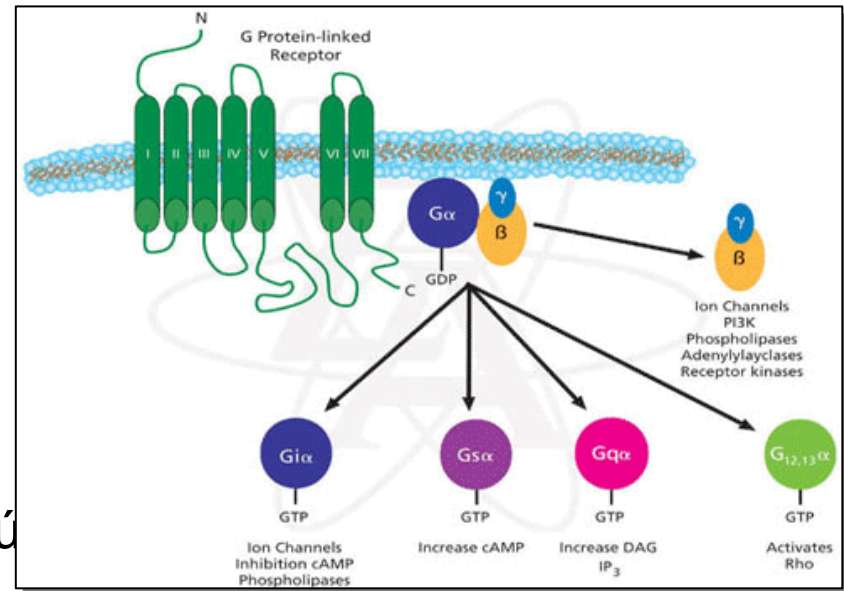
glükagon, β -adrenerg agonista, T₃, LH

- **G_i**: adenilát-cikláz gátló: cAMP ↓

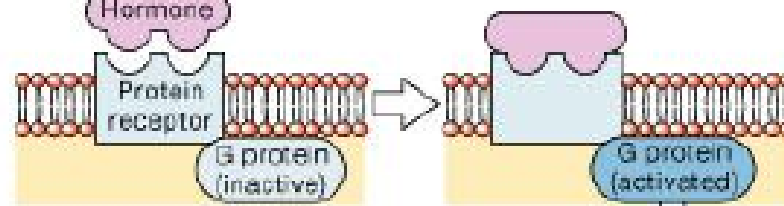
acetil-kolin (muszkarinerg receptoron), α_2 -adrenerg agonista

K⁺-csatorna aktiváló (szívizom)

- **G_q**: Foszfolipáz-C (PLC) aktiválása: IP₃/DAG → Ca²⁺ ↑



G-protein-kapcsolt receptorok

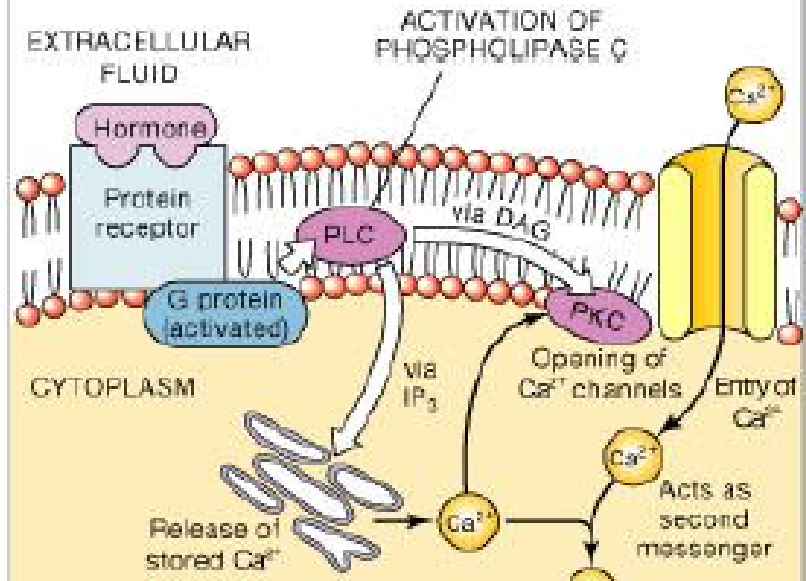
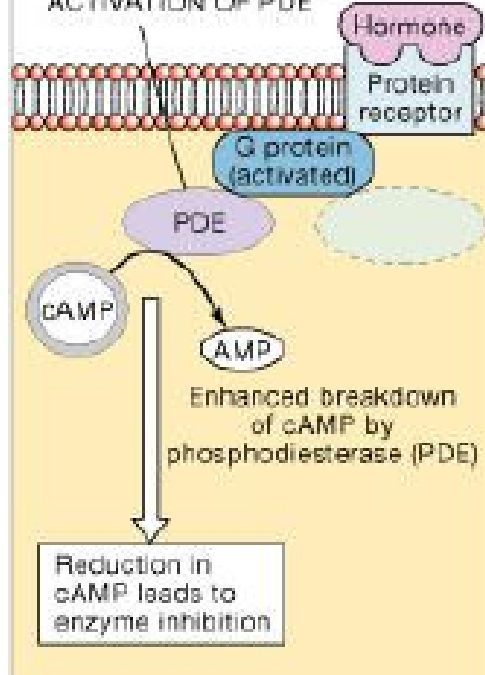
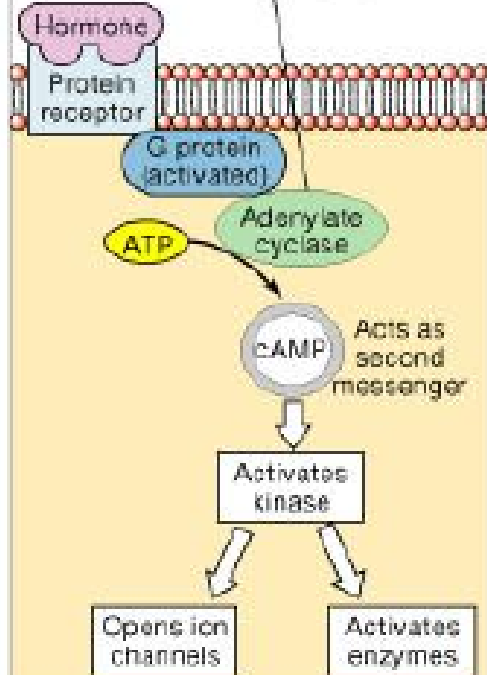


EFFECTS ON cAMP LEVELS

EFFECTS ON Ca²⁺ LEVELS

ACTIVATION OF ADENYLATE CYCLASE

INHIBITION OF ADENYLATE CYCLASE; ACTIVATION OF PDE



KEY

PLC - Phospholipase C
 PKC - Protein kinase C
 DAG - Diacylglycerol
 IP₃ - Inositol triphosphate

Examples:

- Epinephrine and norepinephrine (β receptors)
- Calcitonin
- Parathyroid hormone
- ADH, AGTH, FSH, LH, TSH
- Glucagon

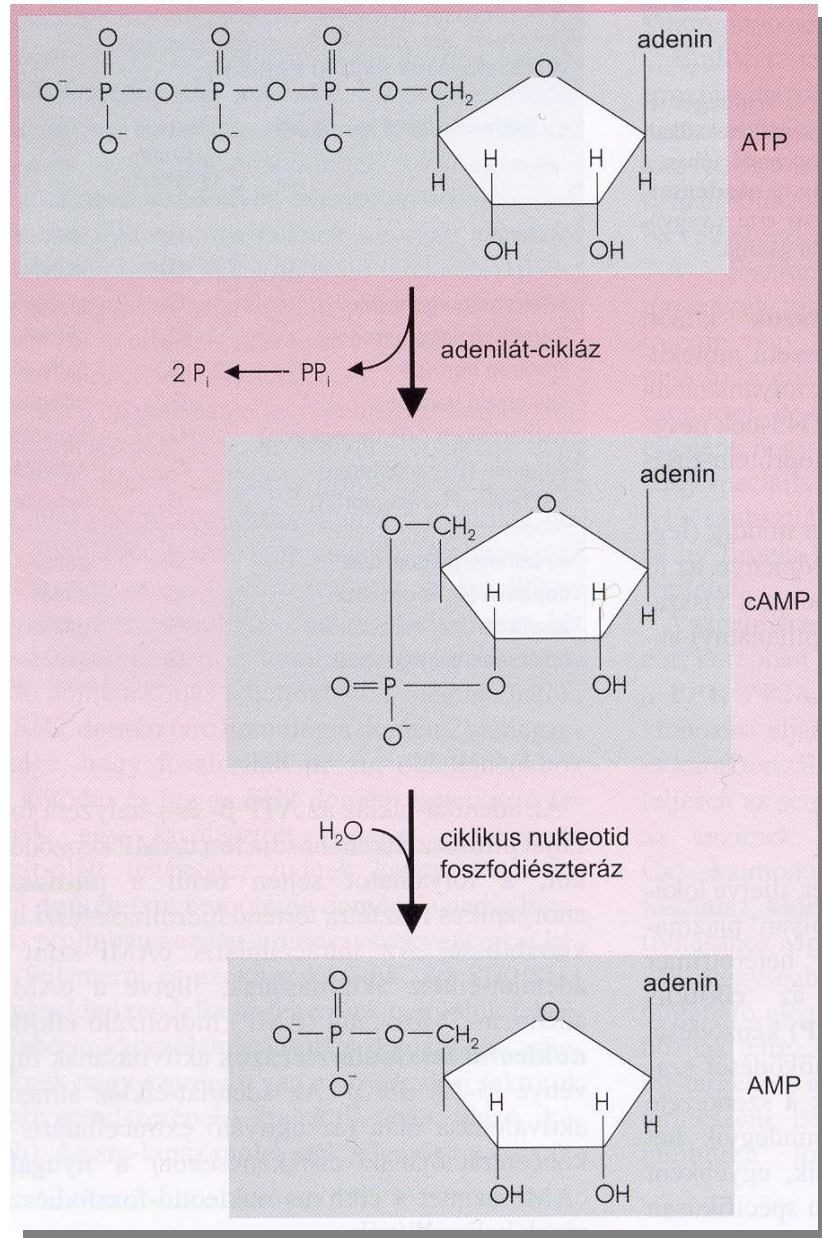
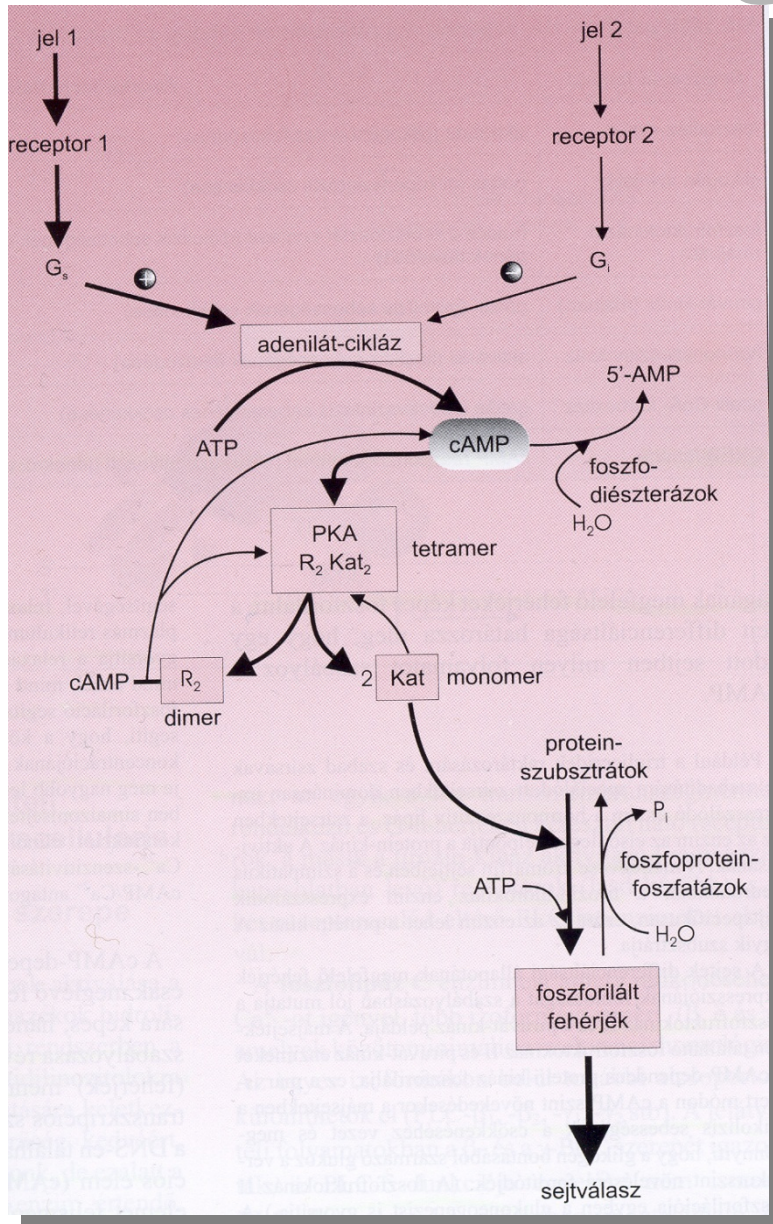
Examples:

- Epinephrine and norepinephrine (α_2 receptors)

Examples:

- Epinephrine and norepinephrine (α_1 receptors)
- Oxytocin
- Regulatory hormones of hypothalamus
- Several eicosanoids

Másodlagos hírvivők



Másodlagos hírvivők

Adenilát-cikláz - cAMP-mediált útvonal:

- effektor funkció:

- fehérje foszforiláció:

foszfolambán: gátolja a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -ATPáz-t
ha foszforilálódik, akkor a mechanikai gátlás megszűnik



a szívizom gyorsabban relaxál

miozin-könnyűlánc-kináz

hormonszenzitiv lipáz

foszfofruktokináz II

piruvát-kináz

- cAMP-reszponzív elem (Cisz-Regulációs-Elem): CREB transzkripció-s faktor kötődik hozzá

- ic. K^+ nő: negatív krono-, dromotrop hatás (ingerképzés, -vezetés)

Másodlagos hírvivők

Guanilát-cikláz - cGMP-mediált útvonal:

- **Guanilát cikláz:** partikuláris forma (plazmamembránhoz lokalizált szolubilis forma)

Partikuláris enzim: ANF (atrialis natriuretikus faktor szívizomban)

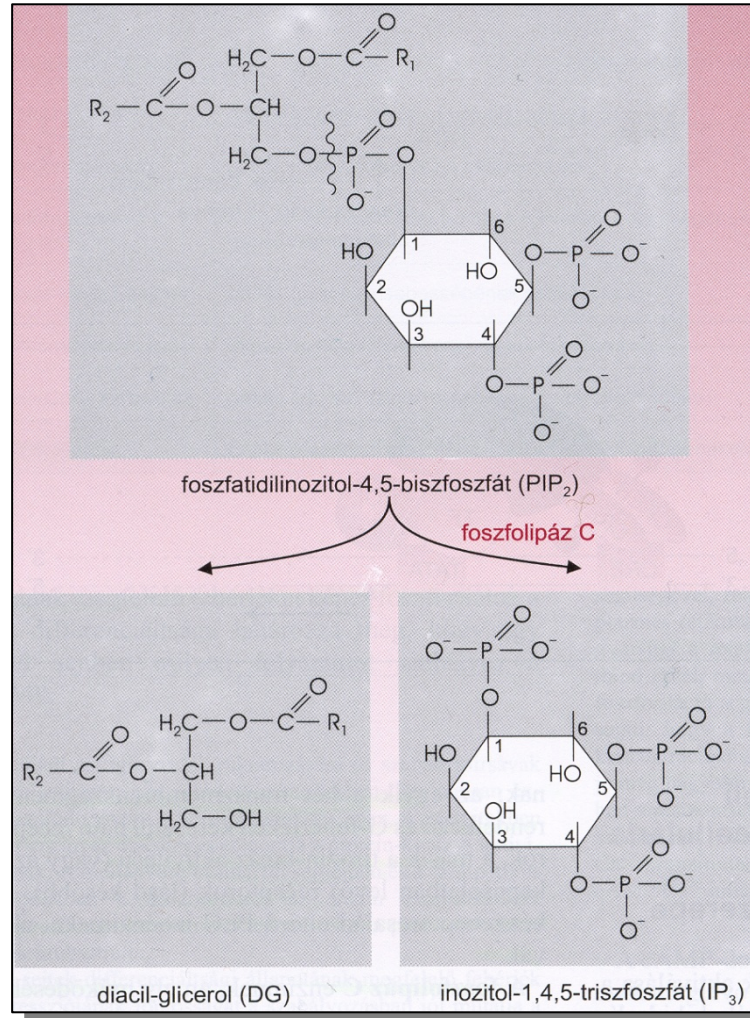
- receptor guanilát-cikláz \longrightarrow cGMP \uparrow \longrightarrow cGMP-dependens-protein-kináz (PKG)
 \downarrow
fehérjefoszforiláció

Szolubilis enzim: NO

- hem prosztetikus csoporttal működik - NO aktiválja a hemhez kötve
- **NO-szintáz:** Arg \longrightarrow NO + citrullin
 - konstitutív forma (**cNOS**): endothel sejtekben, neuronokban
Ca²⁺-kalmodulin komplex aktiválja
 - indukálható forma (**iNOS**): makrofágokban
citokinek, endotoxinok hatására

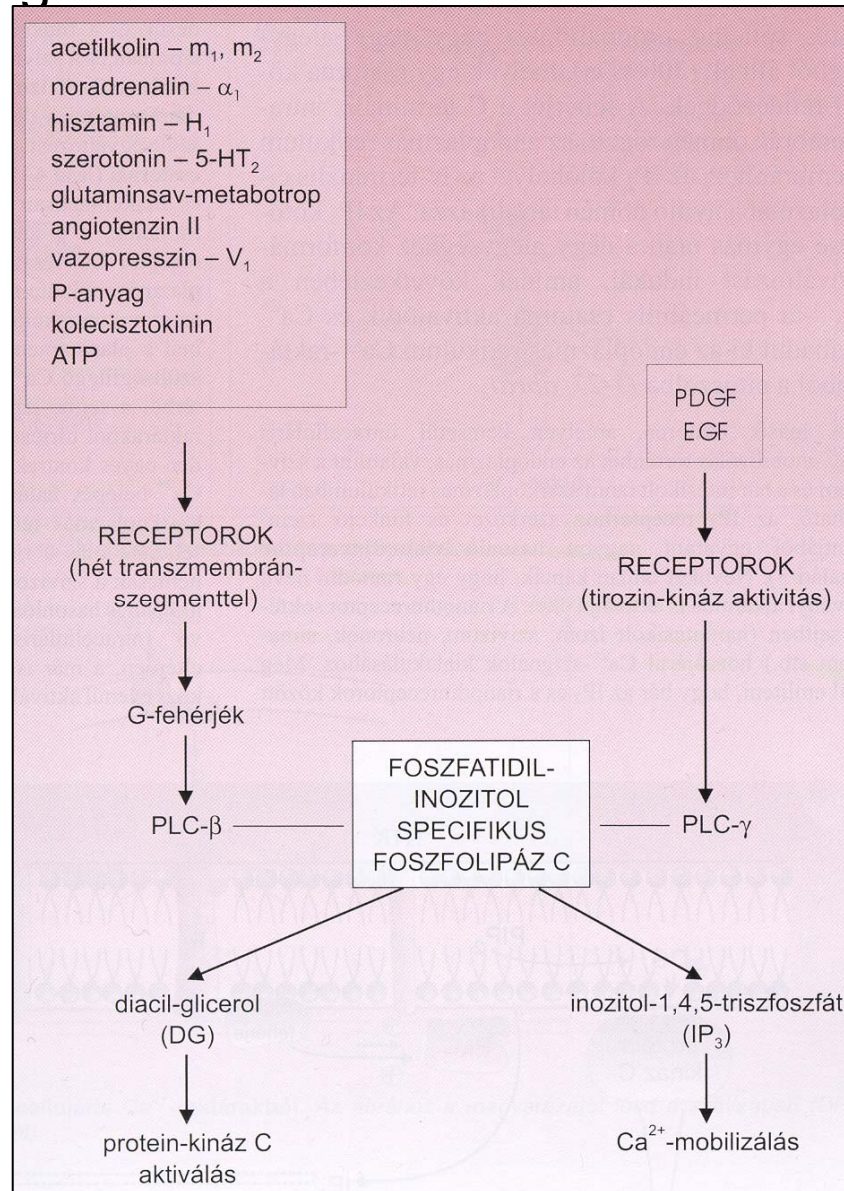
Másodlagos hírvivők

PIP₂ rendszer: DAG/IP₃ képződése



Másodlagos hírvivők

PIP₂ rendszer: szignáltranszdukció



Másodlagos hírvivők

Ca²⁺ mint másodlagos hírvivő:

- intracelluláris [Ca²⁺]: 0,1μM
- szérum [Ca²⁺]: 2,1-2,5mM: 50% kötött (fehérjék, ionok) - 50% szabadon

| | Mg ²⁺ | Ca ²⁺ |
|---------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>átmérő:</i> | 6,6nm | 9nm |
| <i>oxigénkötés:</i> | 19,5nm | 19-2,4nm |
| <i>koordinációskötés:</i> | 6 | 6, 7, 8 |
| <i>re-dehidráció:</i> | 10 ^{5,2} /s | 10 ^{8,6} /s |

Másodlagos hírvivők

Ca²⁺ mint másodlagos hírvivő:

- fehérjék könnyebben kötik Ca²⁺-t (teniszlabda>pimponglabda)
- Ca²⁺ flexibilisebben köti oxigént
- eltérő számú ligand megkötése
- re-dehidráció sebessége (vizes fázisba lépés): gyorsabb

- Ca²⁺ szignál:

Kémiai kapcsolat:

- receptor → PLC → DAG/IP₃ → IP₃ receptor Ca raktárakon

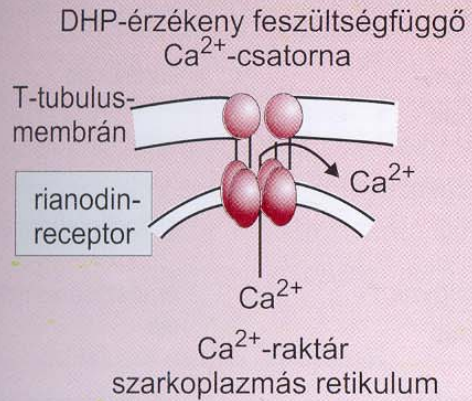
Mechanikai kapcsolat:

- szívizom, vázizom rianodin receptor (hasonló IP₃ receptorhoz)

Másodlagos hírvivők

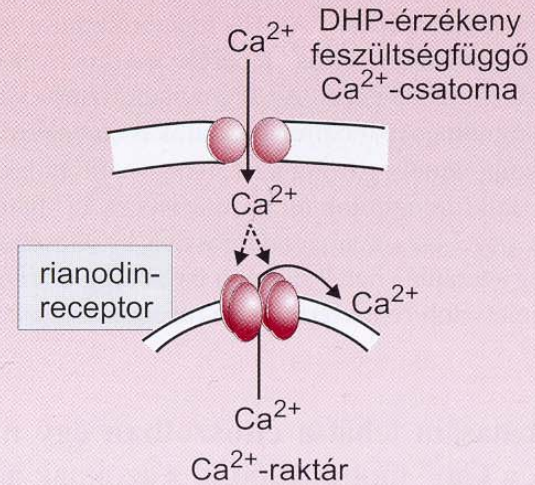
a

harántcsikolt izom



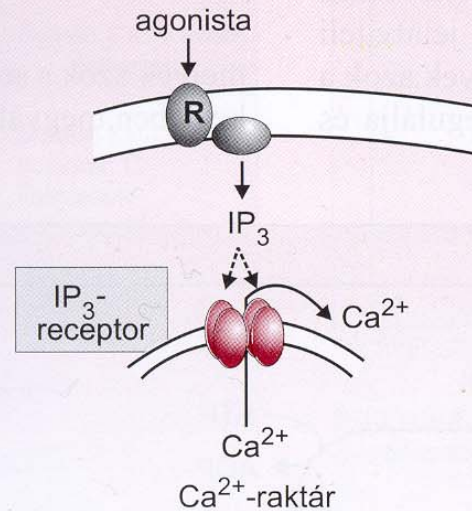
b

Ca^{2+} -függő Ca^{2+} -felszabadulás a szívizomban



c

receptoraktiválás Ca^{2+} -felszabadulás IP_3 hatására



Másodlagos hírvivők

Ca²⁺ mint másodlagos hírvivő:

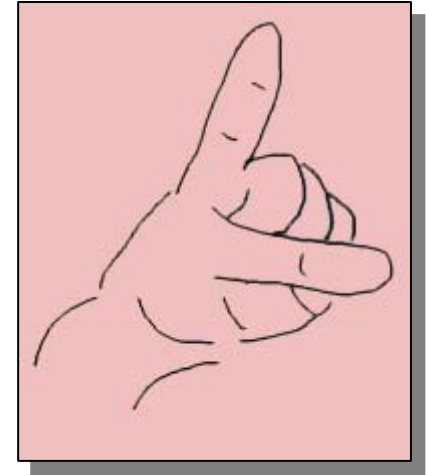
- effektorrendszer:

Ca²⁺-pufferoló rendszerek:

- polianionok („Ca-szivacsok”)
- parvalbumin alacsonyabb rendű élőlényekben
- calsequestrin, calretikulin, calbindin endoplazmás (szarkoplazmatikus) retikulumban

EF-hand domén:

- szupraszekunder szerkezet, mely Ca²⁺-t köt
- pl.: calmodulin, troponin C, miozin-könnyűlánc-kináz, α -aktinin, parvalbumin, calcineurin, calpain (Ca²⁺-érzékeny proteáz), DNS-hez kötődő fehérjék



Szöveti szintű szabályozás

Ca²⁺ mint másodlagos hírvivő:

- Ca-calmodulin komplex
 - 4 EF hand domén
 - ciklikus nukleotid szint befolyásolása: foszfodiészteráz
adenilát-cikláz
 - citoskeleton
 - fehérje foszforiláció és defoszforiláció: Ca-dependens protein-kinázok
(*pl. foszforiláz-kináz*)
calcineurin
(*calmodulin-dep. foszfatáz*)
- Ca-transzport: **Plazmamembrán Ca-ATPáz**t aktiválja
- **SarkoendoplazmatikusretikulumCa-ATPáz** aktiválás foszfolambán foszforiláció révén
- miozin könnyűlánc-kináz
- NO-szintáz