

Dr. Légrádi Ádám

A sejtek közötti kommunikáció alapjai: a receptorok, a szignál-transzdukció folyamata, az intracelluláris jelutak

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014



Szignalizáció

Segédlet Bsc államvizsgára való felkészüléshez

Készítette : Dr. Légrádi Ádám

SZTE, 2020

A segédlet az előadások anyaga mellé készült, nem helyettük van!!

Tétel címe: A sejtek közötti kommunikáció alapjai: a receptorok, a szignál-transzdukció folyamata, az intracelluláris jelutak.

Sejt fogalma: az élővilág legkisebb funkcionális morfológiai egysége, amely önálló életjelenségeket mutat. Nyílt anyagi rendszer, mely környezetével állandó anyag-, energia- és információcserét végez. Az információcsere **jelmolekulák** segítségével valósul meg. Ahhoz, hogy egy sejt életben maradjon, betöltse funkcióját, folyamatos, kellő mennyiségű **jelmolekula** jelenléte szükséges a sejt környezetében.

Főbb jelmolekulák:

- növekedési faktorok (sejttömeg-növekedést indukálnak)
- mitogének (osztódást indukálnak)
- túlélési faktorok (elnyomják az apoptózist)
- differenciációs faktorok (olyan új géneket kapcsolnak be, amelyekhez egy addig meg nem lévő sejtfunkció társul)
- kitapadási faktorok (jelet generál a sejt kitapadása az extracelluláris mátrixhoz)
- immunfunkcióhoz köthető jelmolekulák (szervezet védekezésében fontos szabályzó molekulák pl. citokinek)
- idegsejtek közti kommunikációban fontos jelmolekulák (neurotranszmitterek)

Jelátvitel lépései:

- jel szintézise (valamilyen gén expressziója)
- jel felszabadulása (leggyakrabban exocitózis)
- jel transzportja a célsejthez
- jel felfogása (receptor-ligand kapcsolódás)
- jelátvitel sejten belül, anyagcsere-változás (molekuláris hálózatok bekapcsolódása)
- sejtválasz (génexpressziós változás)
- jel eltávolítása

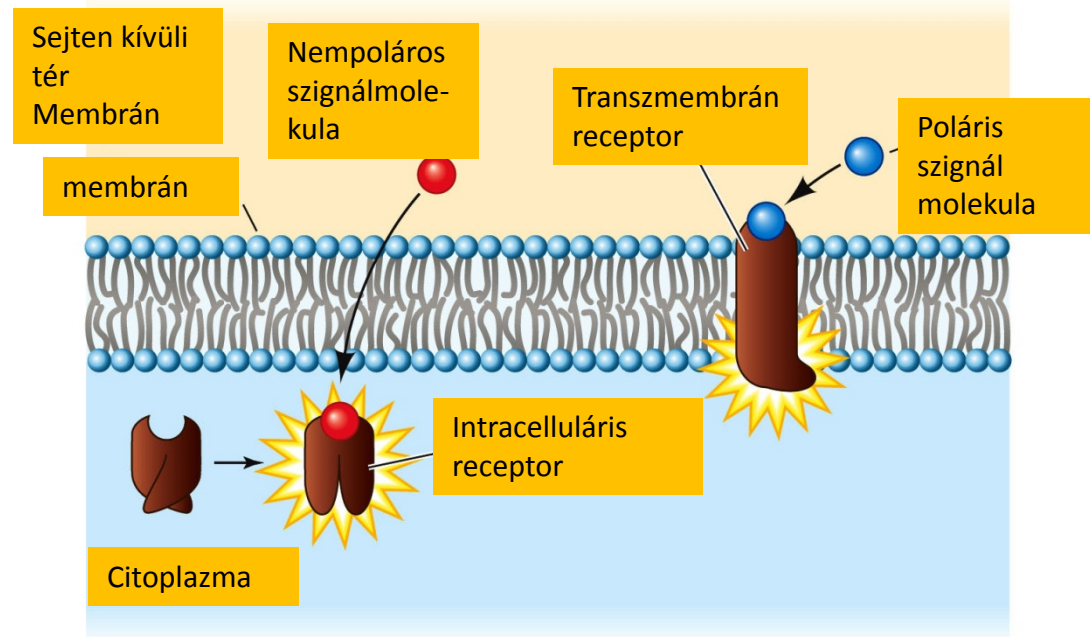
A jelmolekulák(ligandumok) speciális molekulákhoz(receptorok) kapcsolódnak, kapcsolódás után jelátviteli (szignáltranszdukciós) folyamatok indulnak el.

Jelátvitel típusai : a jel hatótávolsága alapján a következő szignalizációs típusokat különböztetjük meg:

- autokrin (jelet a kibocsájtó sejt érzékeli)
- juxtakrin (közvetlen két összekapcsolódó sejt között hat a jel,)
- parakrin (a jel az extracelluláris térbe jut, és ott a környező szomszédos sejtekre hat)
- endokrin (a jel bekerül a véráramba és a szervezet távoli részén hat, pl. hormonok)

Jelfelfogó molekulák (receptorok) csoportosítása:

- sejtfelszíni receptorok (nem szolubilis, poláris vízoldékony ligandok felfogására)
- sejten belüli receptorok (membránon áthatolni képes, nem poláris, víztaszító, vagy gázhalmazállapotú pl. nitrogén-monoxid ligandumok számára)



Receptorok csoportosítása működés alapján :

1, Ioncsatorna jellegű receptorok

-ligand kötés után a membránban ioncsatorna nyílik ki, amelyen ionok áramolnak át a koncentráció grádiensnek megfelelően.

Fontosak az idegsejtek közötti kommunikációban, a csatornán keresztül zajló ionáramok előbb-utóbb akciós potenciál kialakulásához vezetnek.

Az ioncsatornához kapcsolt receptorok között vannak olyanok, amelyek pusztán a **ligand** (pl. neurotransmitter) kötődés hatására, és vannak olyanok, amelyek membránpotenciál változásra (**feszültségérzékeny**), illetve olyanok amik másodlagos messenger kötődése hatására (**G-protein által szabályzott**) nyílnak ki vagy záródnak be.

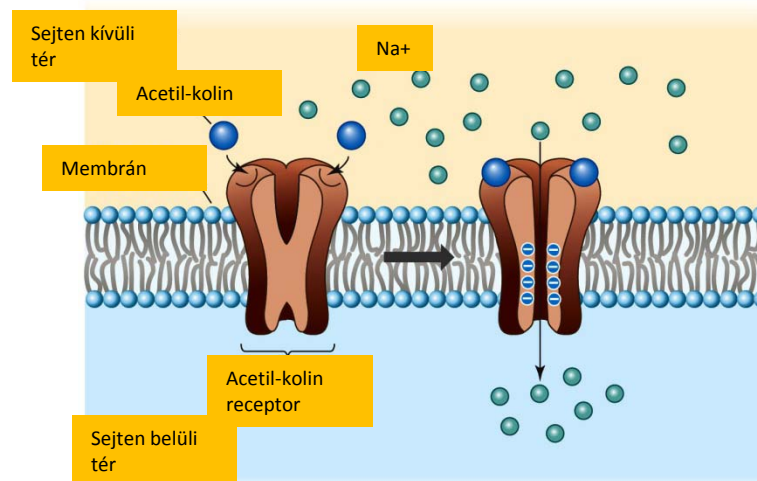
pl: glutamát-receptorok, nikotin típusú acetil-kolin receptorok- *ligand kötött*

izom-dyhidropiridine receptor komplex - *feszültségérzékeny*

transzducin működése által szabályzott Na⁺ csatornák a retina

fotoreceptor sejtjeiben- *másodlagos messenger érzékeny*

Közös jellemzőjük: több alegységből állnak, membránba ékelődnek, ligand kötés (vagy membránpotenciál-változás) hatására konformációváltozás lép fel, aminek következményeként az alegységek közötti csatorna kinyílik, ionok áramolnak a membrán két oldala között.



2, G-protein kapcsolt receptorok:

Szerkezet: membránban lokalizált, extracelluláris ligandkötő domén, jellemző rá a 7 db transzmembrán domén, intracelluláris domén G-proteinnel asszociált.

Receptor-ligand kötés konformáció változással jár, ez a konformációváltozás tovább adódik a G proteinekre.

G-proteinek: *GTP kötésre és hidrolízisre képes fehérjék*

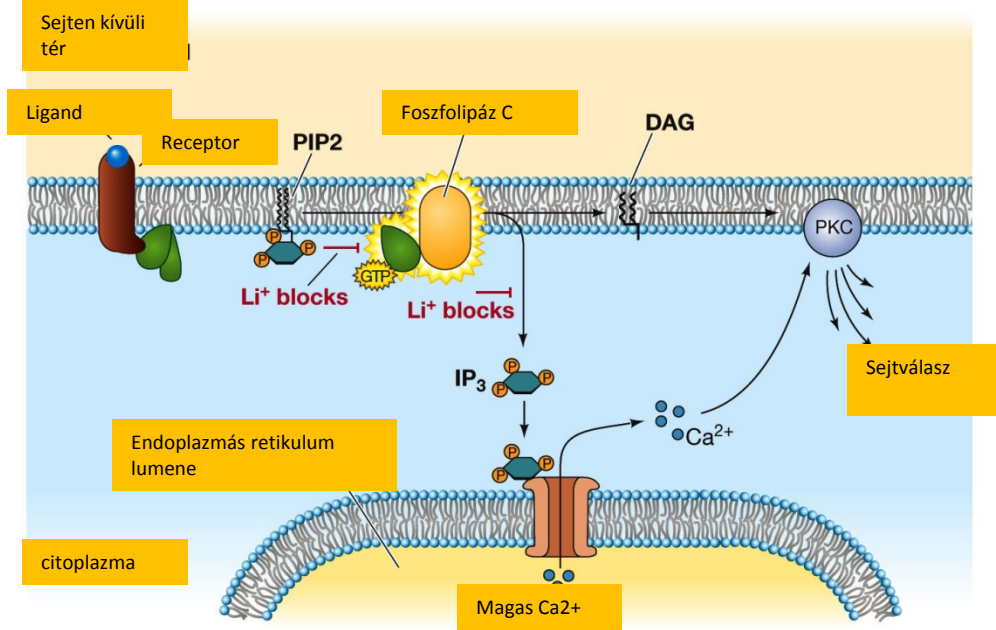
Típusai: *heterotrimer* (3 alegységből áll, aktiváció után szétesik, α alegység a GTP kötő, GTP kötött aktív formában aktiválja a primer effektor molekulákat) és *monomer* G (pl. Ras) fehérjék
Alapállapotban GDP-t kötnek, a receptor felől érkező konformációs változások hatására segédfehérjék segítségével a GDP lecserélődik GTP-re, ezáltal a G fehérje aktiválódik és képes lesz további enzimek aktiválására, melyek működésének eredményeképp a *másodlagos messengerek* szintje (Ca^{2+} , ciklikus nukleotidok) megváltozik.

G-proteinek főbb típusai:

1, **Gq proteinek:** *GTP kötött G-protein aktiválja a foszfolipáz C-t (membránlipidbontó enzim), mely a foszfoinozitol biszfoszfátot (PIP2) hasítja inozitol –trifoszfáttá (IP3) és diacilglicerollá (DAG), IP3 citoplazmában eljut az endoplazmás retikulumban (ER) lévő ioncsatorna típusú receptorához amely Ca^{2+} ionokat enged ki az ER-ből, a megnövekedett citoplazmatikus Ca^{2+} szintet számos fehérje képes érzékelni, aminek hatására aktiválódik és továbbviszi a jelet.*

Ezek közül az egyik legfontosabb a *kalmodulin*, Ca^{2+} kötés hatására konformáció változáson megy át, és kötődik enzimekhez pl. a kalmodulin kinázokhoz, így ezek aktiválódnak, és pl. foszforilációs kaszkádot indítanak el, aminek a végeredménye génexpressziós változáson alapuló sejtválasz.

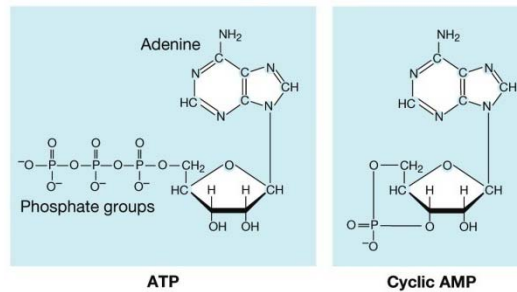
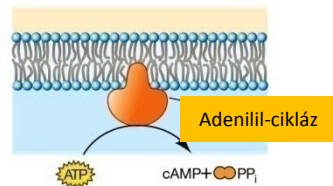
DAG szintén kötődhet protein-kináz C-hez, ami szintén foszforilációs kaszkádot indít el sejtválaszt kiváltva.



LIFE 8e, Figure 15.13

LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition © 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

2, Gs proteinek: GTP kötött G protein aktiválja adenilil-cikláz, amely ATP-ből ciklikus adenzil-monofoszfátot (cAMP) hoz létre, a megnövekedett citoplazmatikus cAMP szintén számos enzimet tud aktiválni, sejtválaszt kiváltani pl. protein kináz A (PKA) cAMP kötődés után foszforilálja, így aktiválja a glikogén foszforiláz, ami glikogénből glükóz-1 foszfátot hoz létre, ami így képes glikolízisbe belépni.



3, **Gi proteinek** : **GTP kötött G protein** gátolja az adenilil-cikláz aktivitását, ezáltal csökkenti a cAMP szintet pl. muszkarin típusú acetilkolin receptor, α -adrenerg receptor

4, **Gt:GTP kötött G protein stimulálja** a cGMP (ciklikus guanozil-monofoszfát) foszfodiészterázt, ezáltal csökkenti a cGMP szintet, ami ioncsatornák zárásához vezet PI: transzducin a fotoreceptorokban

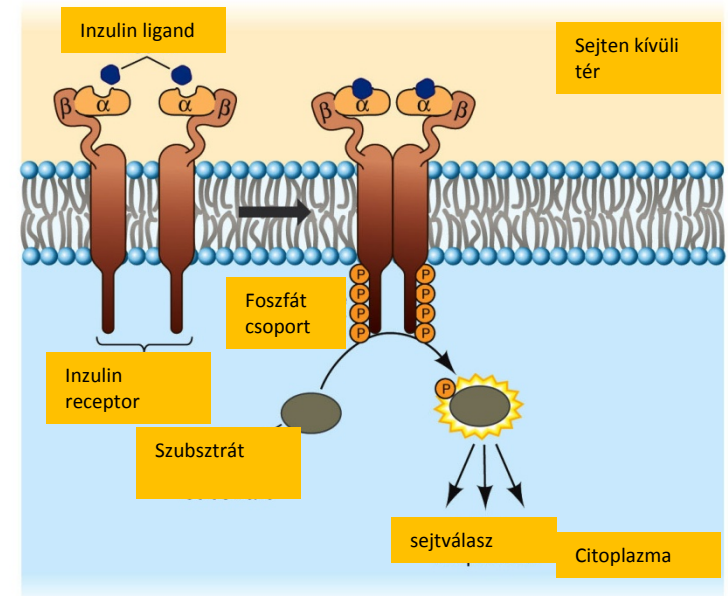
3, Enzimkapcsolt receptorok: transzmembrán fehérjék, extracelluláris rész ligandot köt, intracelluláris rész enzimmel kapcsolt, illetve eleve enzim funkcióval rendelkeznek.

Ezekben a folyamatokban kiemelt szerepe van a **kinázoknak** (más fehérjét foszforilálnak) illetve a **foszfatázoknak** (más fehérjét defoszforilálnak).

Főbb csoportok:

1, Receptor tirozin kinázok: ligand kötődése a receptor dimerizációját vagy oligomerizációját okozza, aminek következtében az intracelluláris részen tirozin aminosavakhoz foszfát csoport kapcsolódik (autofoszforiláció), majd ezekhez a foszforilált tirozinokhoz direkt vagy indirekt módon (adapter molekulákon keresztül) módon további kinázok kapcsolódnak, és indítanak el jelátviteli folyamatokat, ilyen pl: növekedési faktorok, inzulin által indukált folyamatok

Növekedési faktor útvonal fontos intracelluláris szereplői a **MAP kinázok** (mitogen associated kinázok), melyek kaszkádszerűen aktiválódnak, felerősítve a jelátvitelt.



LIFE 8e, Figure 15.6

2, transzmembrán szerin - treonin kinázok: célfehérjék szerin-treonin aminosav oldaláncainak OH-csoportjait foszforilálják pl: csont morfogénikus faktor (BMP) szignalizáció

3, transzmembrán tirozin foszfatázok: aktiváció után foszfatáz aktivitás, inhibitoros funkció pl. CD45 tirozin foszfatáz (általános immun-inhibitor)

3, transzmembrán guanilil-ciklázok: ligand kötés után cGMP-szintézis intracelluláris részen pl: ANP-receptor (pitvari-natriuretikus peptid)

4, integrin típusú receptorok: extracelluláris mátrix komponens kötődik a receptorhoz és indít foszforilációs folyamatokat, melynek végeredménye gyakran a citoskeletális átrendeződés, a sejt alakváltozása. Pl. letapadásban fontos receptorok

4, Intracelluláris receptorok: hormonok receptorai, citoplazmatikus lokalizáció jellemzi őket, általában valamilyen inhibitor blokkolja működésüket, a ligand kötődése után az inhibitor leválik, a receptor gyakran dimerizálódik és a sejtmagba jut ahol transzkripciós faktorként viselkedik, génexpressziót indukál.

Ezeknek a nempoláris szteroid szerkezetű ligandoknak van egy hosszabb távú génexpressziót indukáló hatása (ld. fentebb), illetve képesek ioncsatornákhöz is kötődni azok működését befolyásolni (rövid távú hatás néhány órát, napot érzékelhető (GABA receptor funkció módosítás)

A jelátviteli folyamatok gyakran **kaszkád-szerűen** mennek molekuláról molekulára a citoplazmában, egy aktív molekula (pl kináz) rengeteg másik molekulát képes aktív állapotba hozni (pl.foszforilálni), így a folyamatok felgyorsulnak, előbb utóbb egy olyan molekula fog aktiválódni, amely bejut a sejtmagba és DNS-hez kötődve transzkripciós faktorként viselkedik és génexpressziót indukál. Ez a sejtválasz alapja. Gyakran ugyanannak a transzkripciós faktornak az aktivációja több útvonalon keresztül is megtörténhet (**szignál-integráció**). Az is előfordulhat, hogy ugyanaz a jelmolekula eltérő szignálutakat aktivál a különböző szövetekben. (Pl. acetil-kolin vázizom kontrakció, szívizom relaxáció)