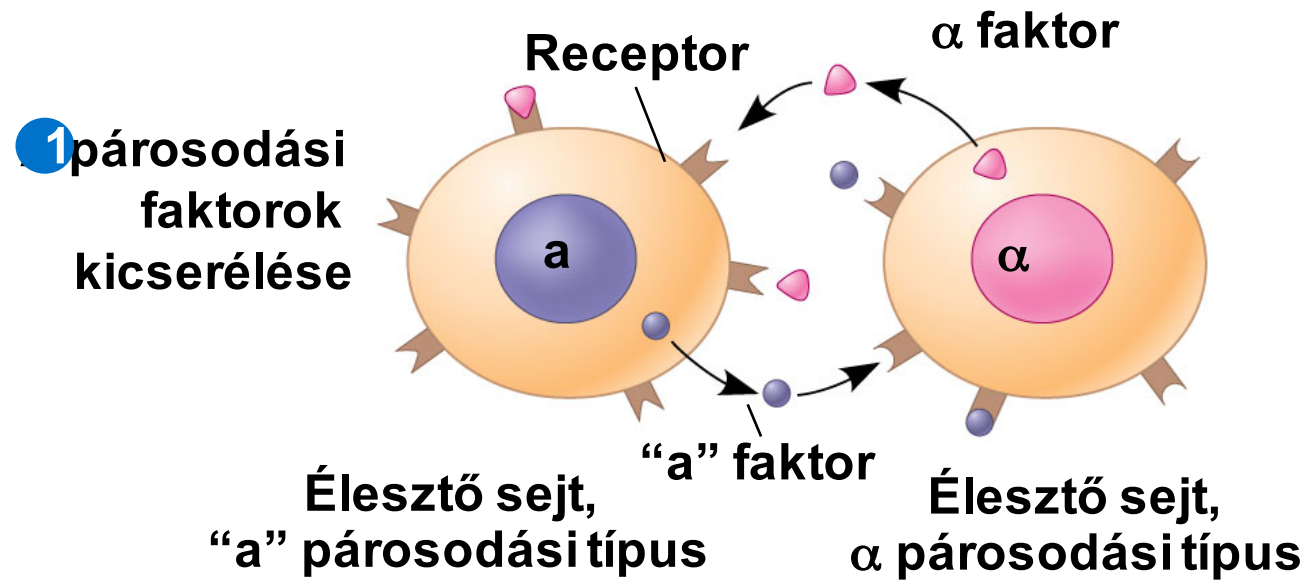


8. előadás

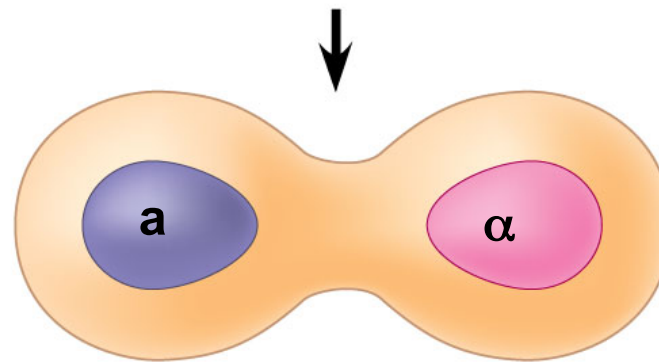
Sejt-sejt kommunikáció és jelátvitel

A sejt-sejt szignalizáció evolúciója

- A *Saccharomyces cerevisiae* (sörélesztő) élesztőnek két párosodási típusa van: **a** és **α**
- A különböző párosodási típusokba tartozó sejtek egymást szekretált molekulák segítségével találják meg.
- A **jelátviteli útvonal** lépései során a sejt felületére érkező szignál fajlagos (specifikus) sejtválásszá konvertálódik

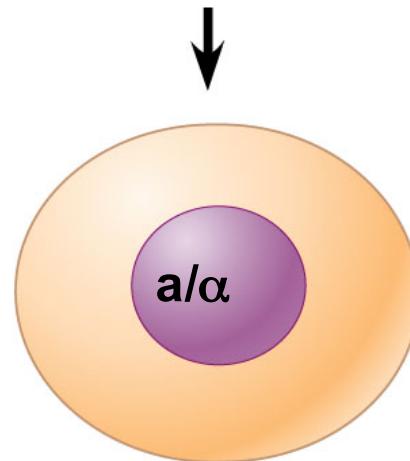


2 Párosodás



3

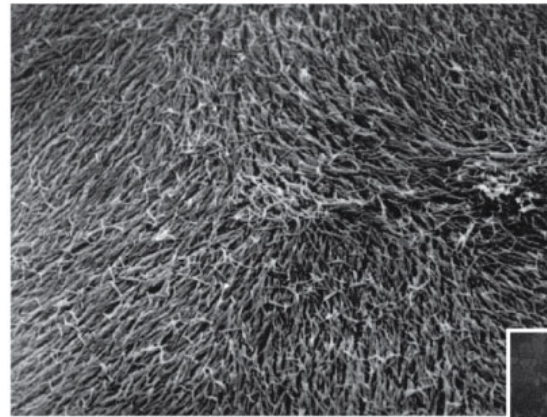
Új a/ α sejt (diploid)



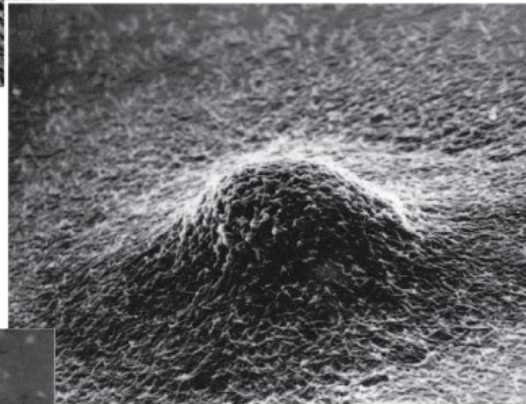
- Az útvonalakban megfigyel hasonlóságok arra engenek következtetni, hogy az ősi szignál molekulák a baktériumokban alakultak ki és később módosultak az eukariótákban
- Pl.: a szignál molekulák koncentrációja jelzi a baktérium számára a helyi populáció sűrűségét

Myxobaktériumok spóráképzése

1 Egyedi pálcika alakú sejtek

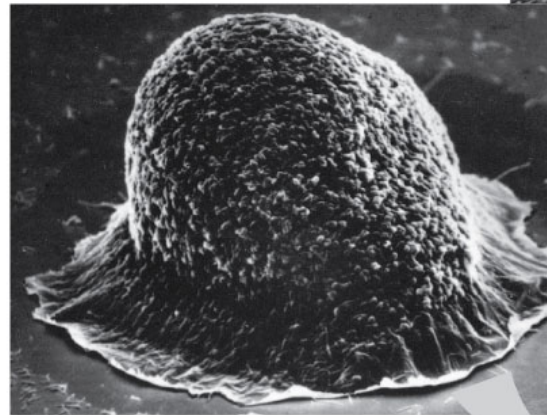


2 Aggregáció



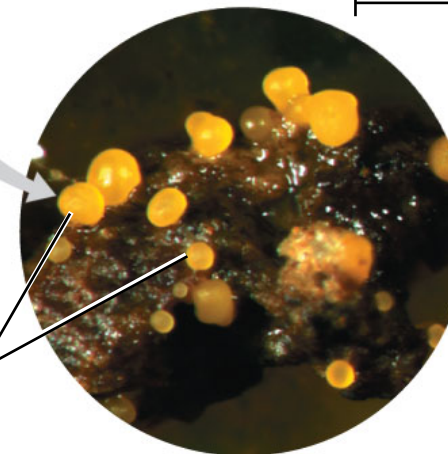
0.5 mm

3 Spóra képző struktúra



2.5 mm

Spóra képzés

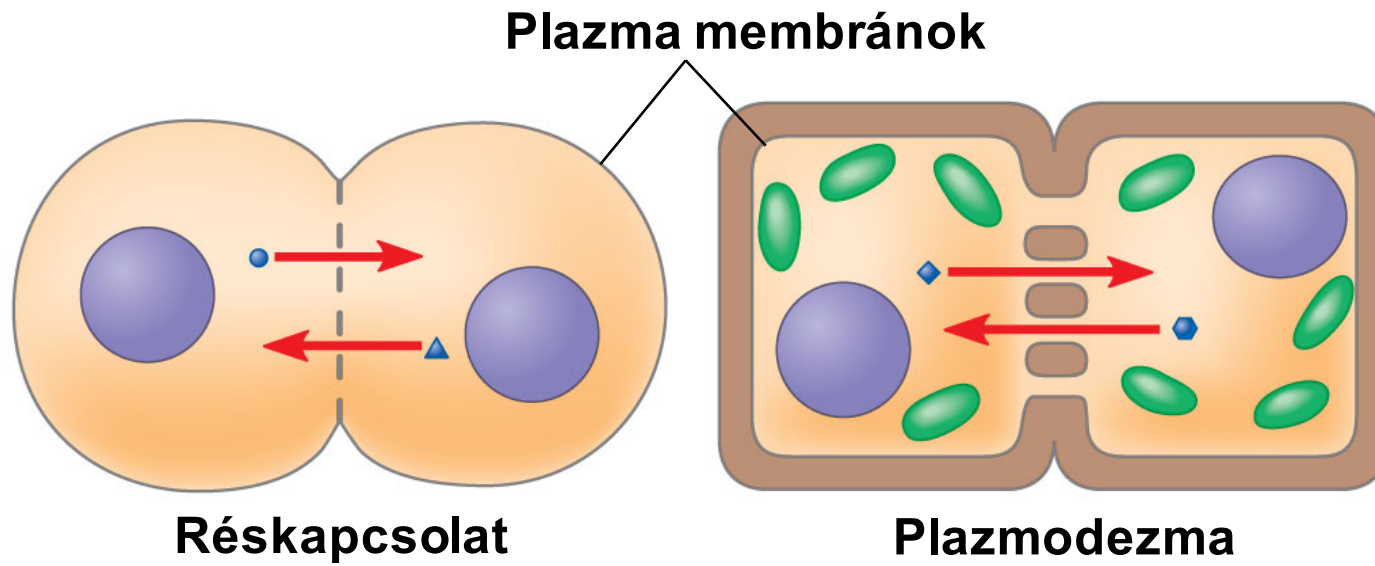


Helyi és nagy hatótávolságú szignalizáció

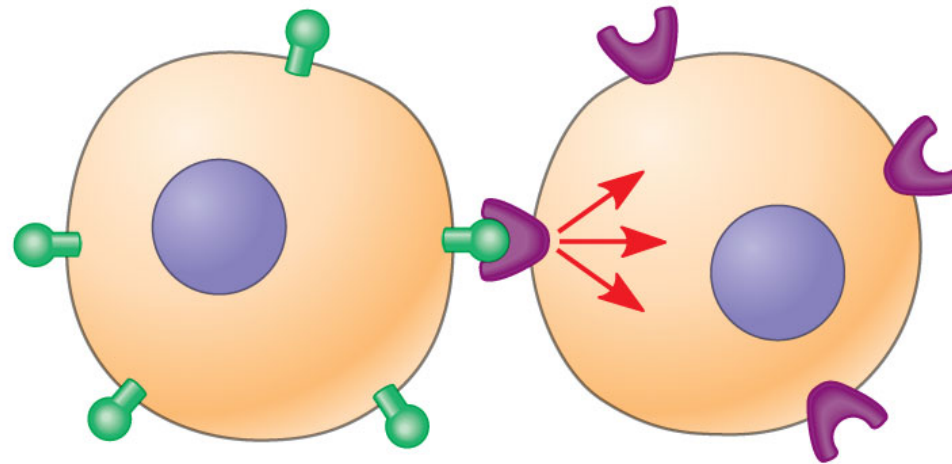
- többsejtű élőlényekben összehangolt információ csere zajlik

1) Sejtek közötti közvetlen kommunikáció:

- Állati sejtekben **rés kapcsolat** (gap junction), növényi sejtekben **plazmodezma** segítségével
 - kisméretű molekulák (<1 kDa): ionok, cukrok, aminosavak, nukleotidok
- Állati sejtekben közvetlen sejt-sejt kapcsolatok révén
 - sejtfelszíni adhéziós molekulák segítségével



(a) Sejtkapcsoló struktúrák

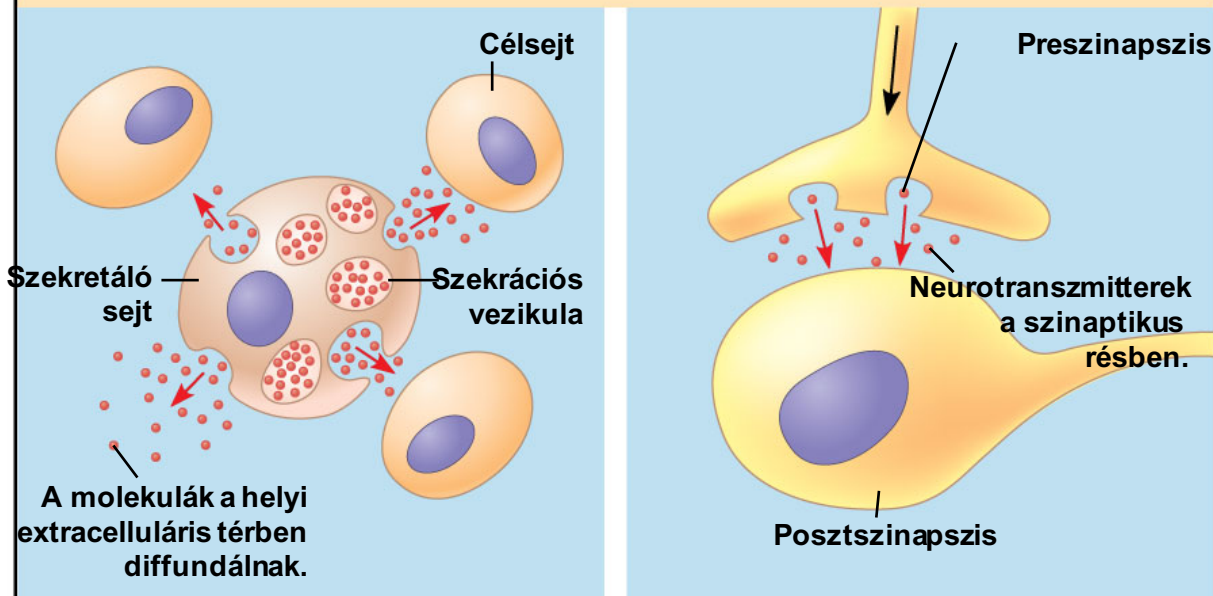


(b) Sejt felismerés (sejt-sejt kapcsolat)

2) sejtek közötti indirekt kommunikáció:

- a sejtek kémiai jelző molekulákat használnak
- a kommunikáció **jeladó – jel (csatorna) – jelfogó** rendszerben zajlik
- A kommunikáció lehet rövid hatótávolságú:
 - **autokrin:** a sejt a saját maga által kibocsájtott szignált észleli
 - **parakrin:** lokális, néhány sejtes távolságba jut el a szignál
 - **neurokrin:** az idegsejtek speciális kommunikációja

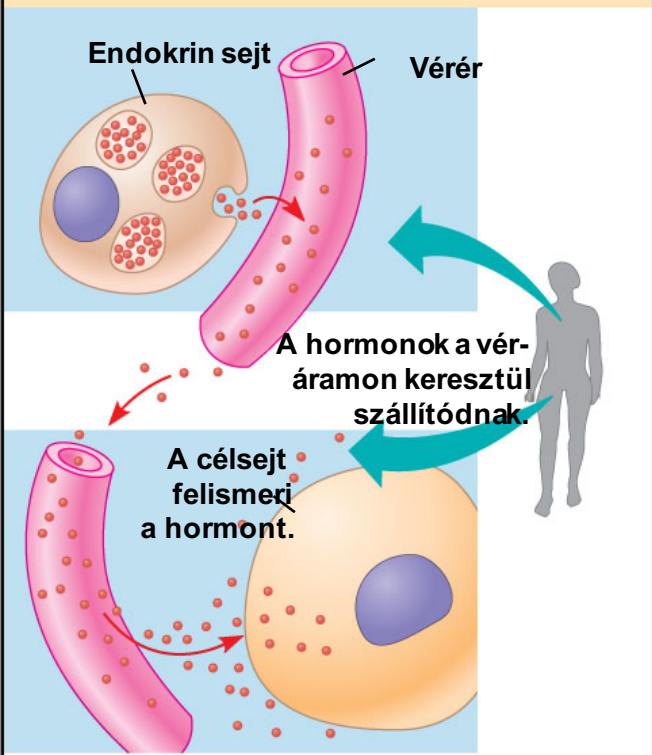
Lokális szignalizáció



(a) Parakrin kommunikáció

(b) Neurokrin (szinaptikus) kommunikáció

Nagy hatótávolságú szignalizáció



(c) Endokrin/neuroendokrin kommunikáció

A jelmolekula:

- diffúzibilis gázok (NO, CO)
- lipofil, plazmamembránon szabadon átjutó anyagok: **szteránvázis vegyületek, A-vitamin származékok**
- sejtfelszíni jelmolekula: sejtadhéziós molekula, glikolipid, glikoprotein
- Hidrofil karakterű anyag (elsődleges hírvivő):
 - biogén aminok: katekolaminok (adrenalin, noradrenalin, dopamin)
 - észterek: acetilkolin
 - aminosav származékok: Glutaminsav, Glicin, GABA
 - Kis peptidek
 - Nukleotidok: ATP, adenzin

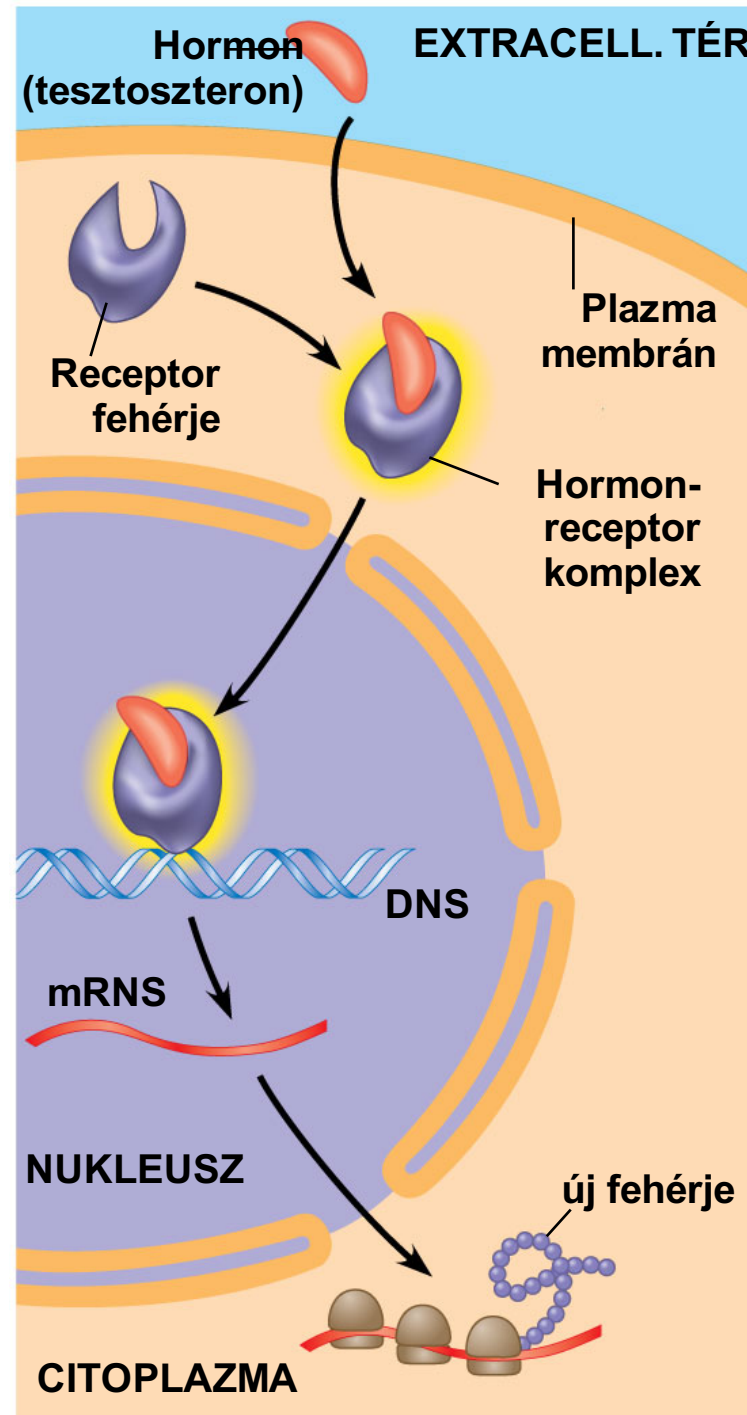
A jel csatorna:

- szövet közötti állomány
- véráram
- szinaptikus rés

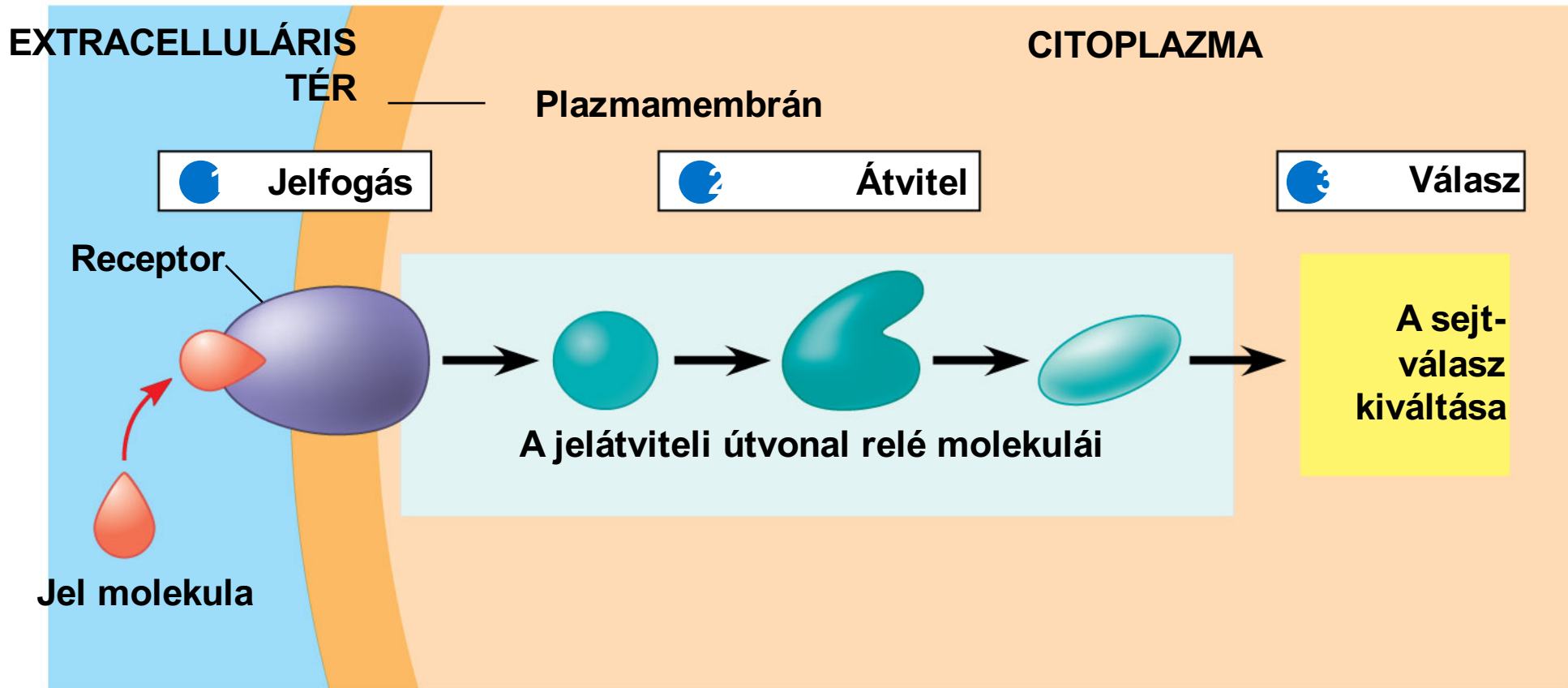
A jelfogó (receptor):

- a) Intracelluláris receptor
 - lipofil anyagokra (szeránvázas hormonok)
 - citoplazmatikus kötő fehérjék (maghormon receptorok)
 - közvetlen DNS kötés és gén transzkripció szabályozás
 - lassú hatás (órás nagyságrend)

Intracelluláris receptor



Membrán receptor

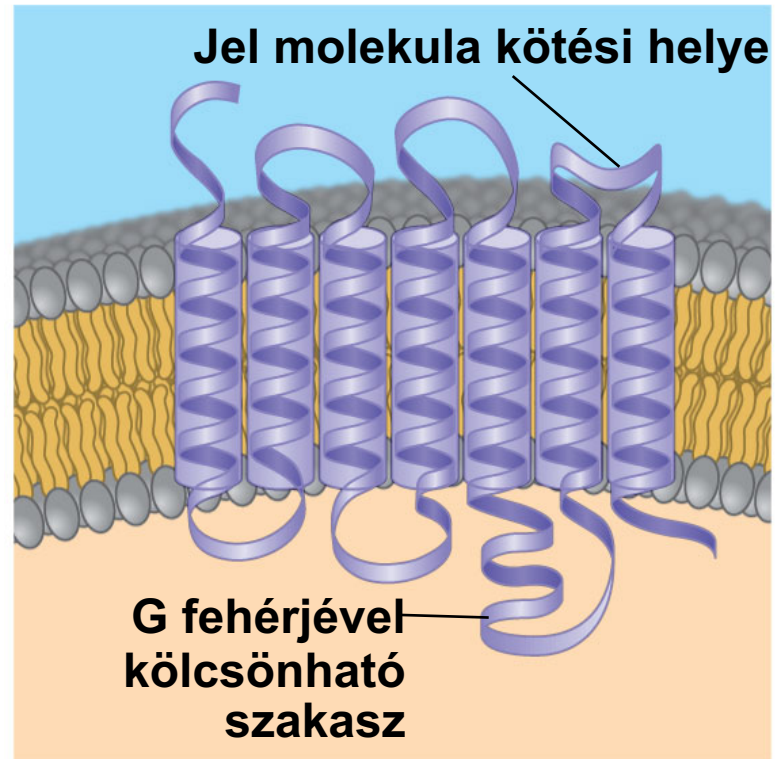


A membrán receptorok másodlagos hírvivőket használnak jeltovábbításra

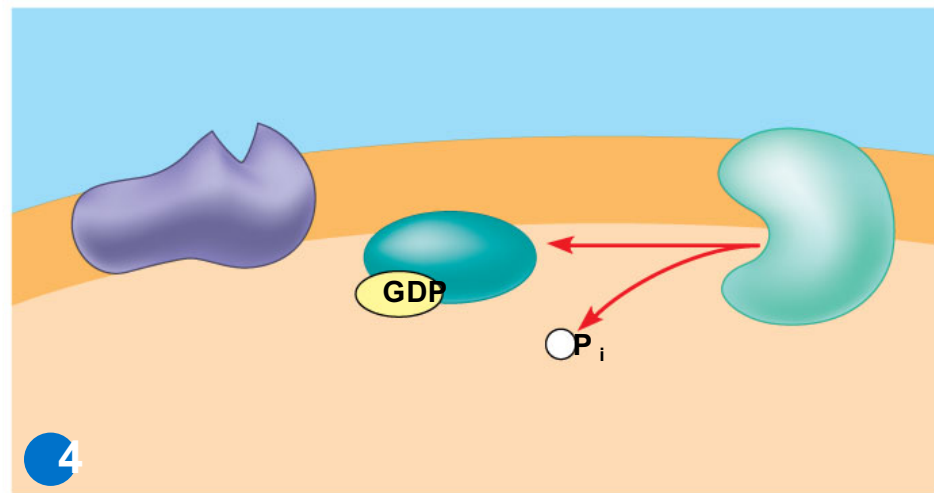
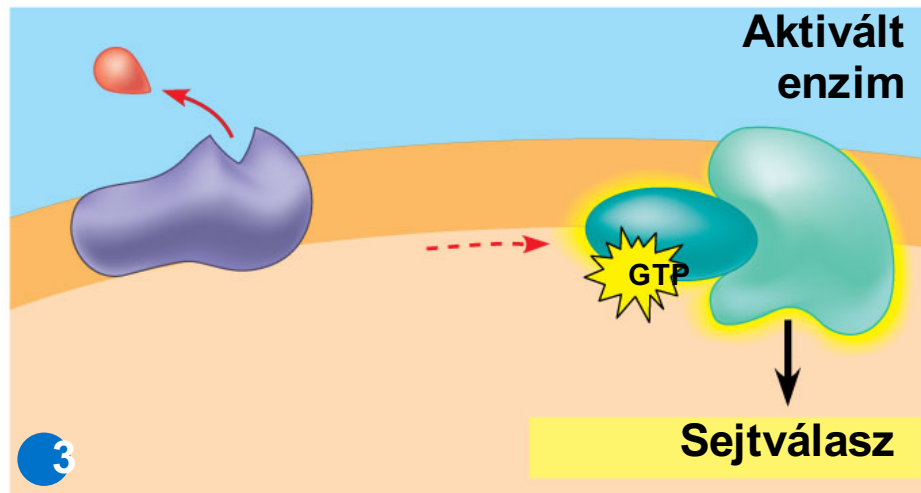
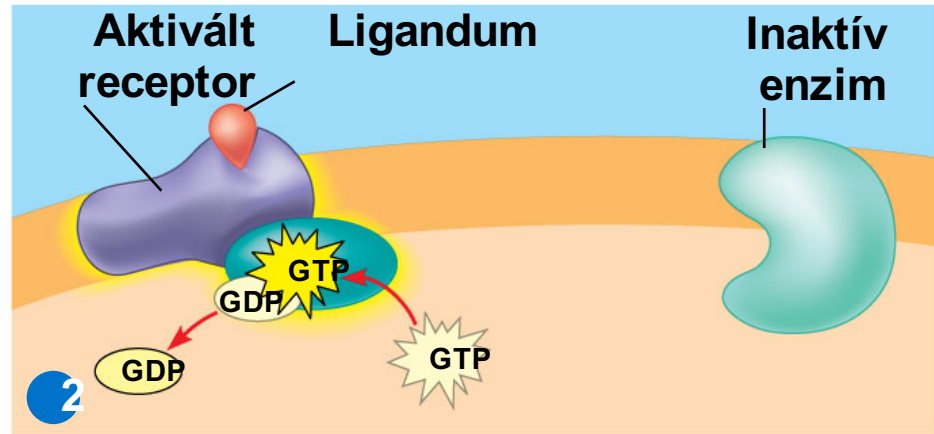
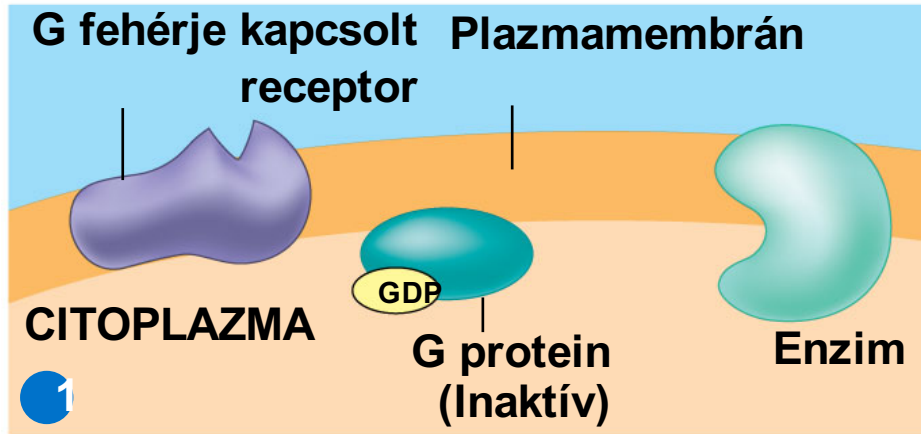
- A jel molekula (**ligandum**) a receptorához nagy specificitással kötődik
- A receptor fehérje térszerkezetének megváltozása gyakran a szignál átvitelének első lépése
- A membrán receptorok lehetnek:
 - **ionotrópok**: ligandum vezérelt ioncsatornák
 - **metabotrópok**: citoplazmatikusan keletkezik a hírvivő

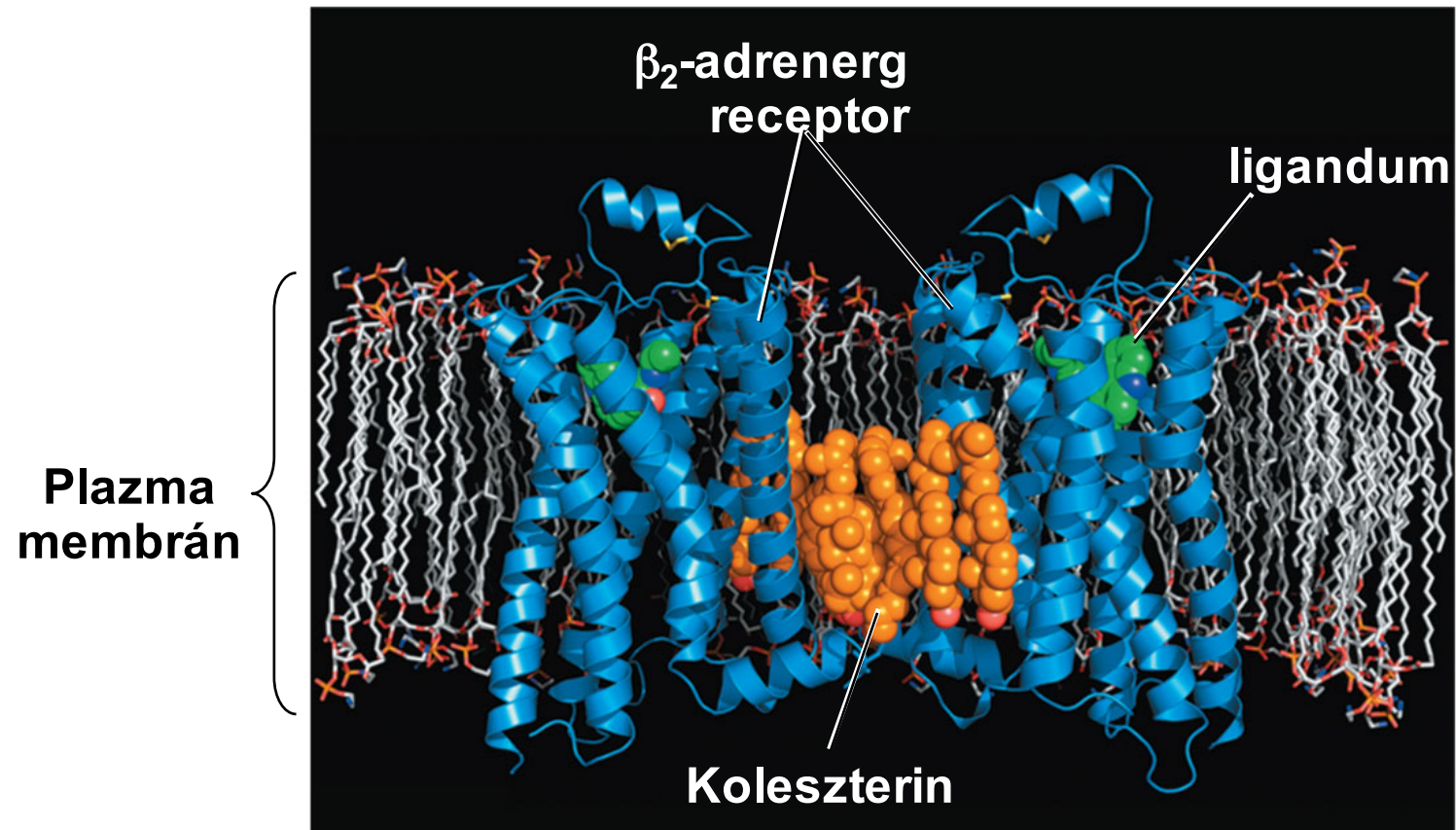
- **G fehérje kapcsolt receptorok (GPCR)** a sejt felszíni receptorok legnagyobb családja
- A GPCR egy plazmamembrán receptor (7TM – 7 transzmembrán receptor), mely G fehérje segítségével működik
- A G fehérje molekuláris kapcsolóként működik: ha GDP-t köt, inaktív állapotban van
- GTP-t kötve effektor molekulákhoz tud kapcsolódni (azokat aktiválhatja vagy gátolhatja)

G fehérje kapcsolt (7TM) receptor

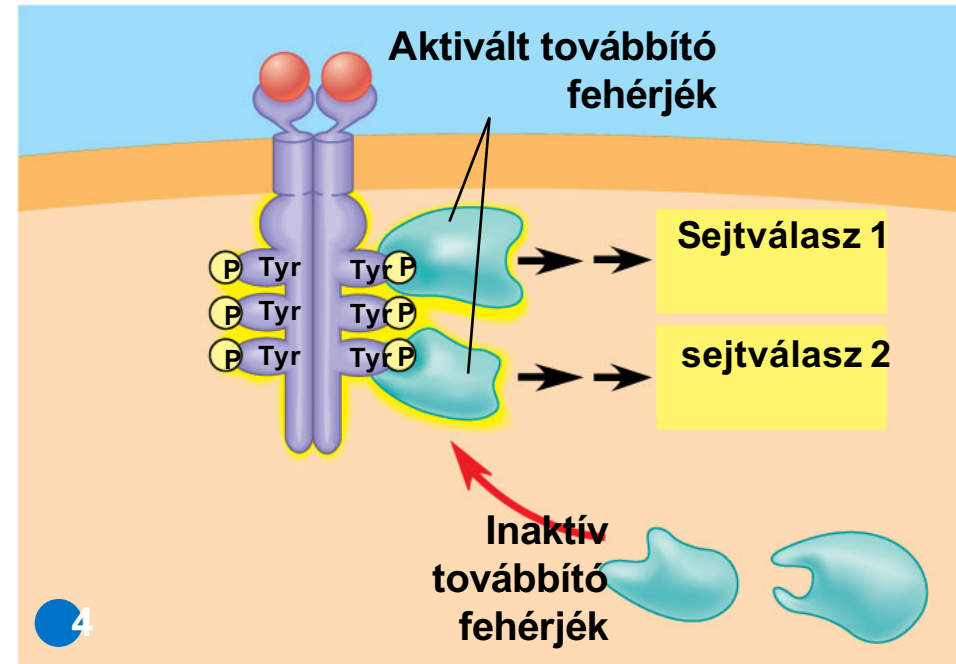
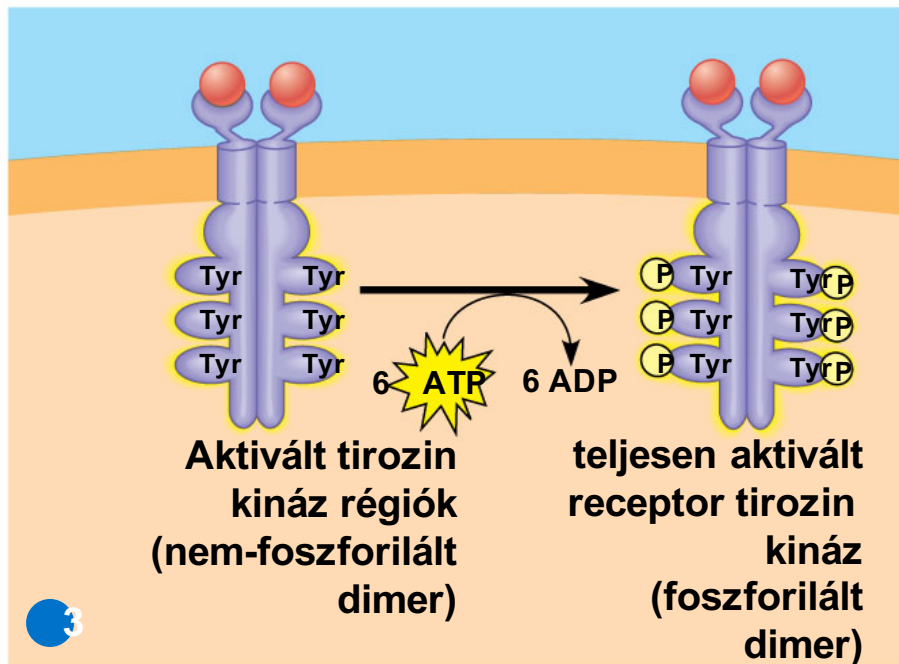
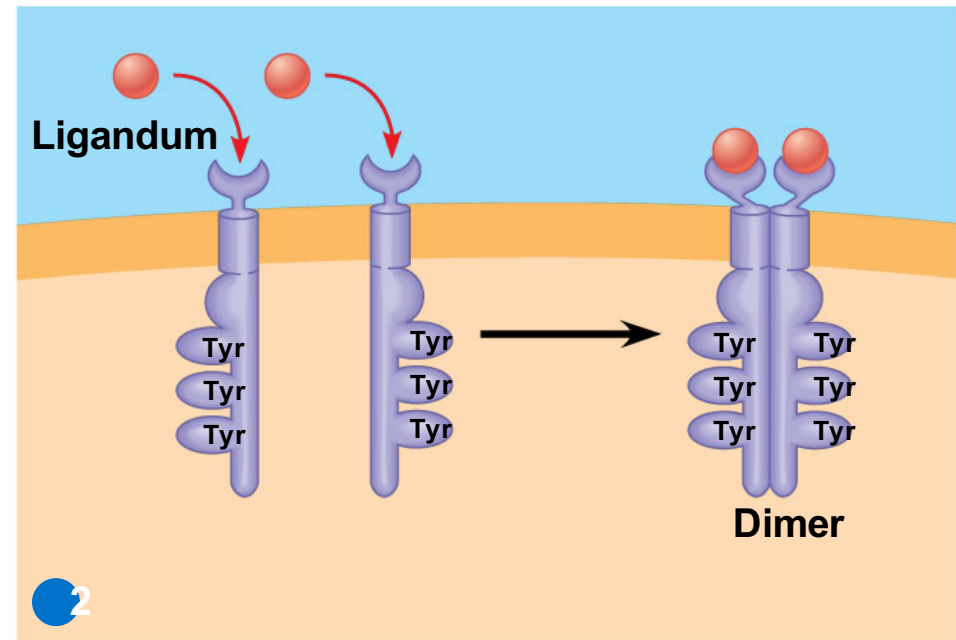
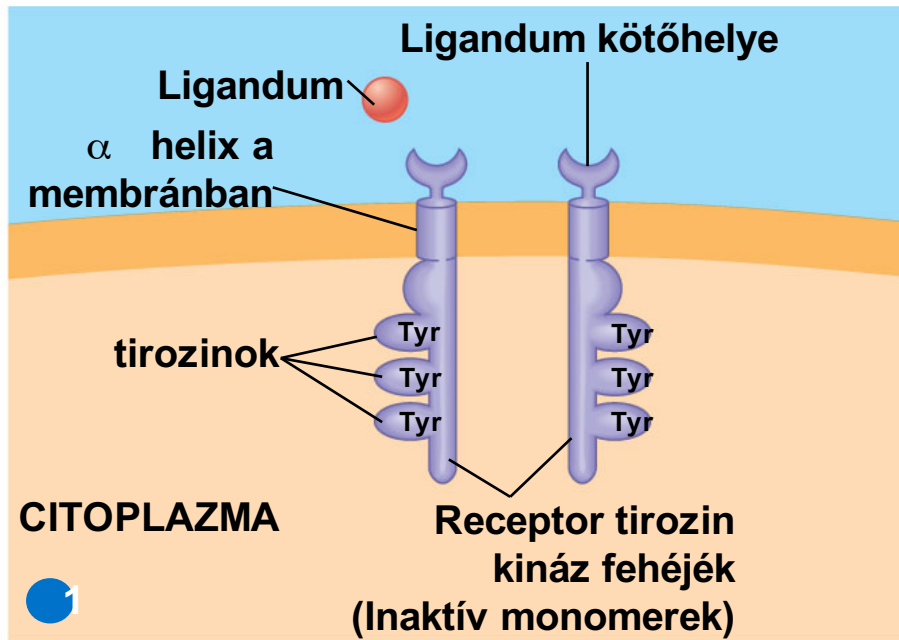


A G fehérjével kapcsolt receptor működése

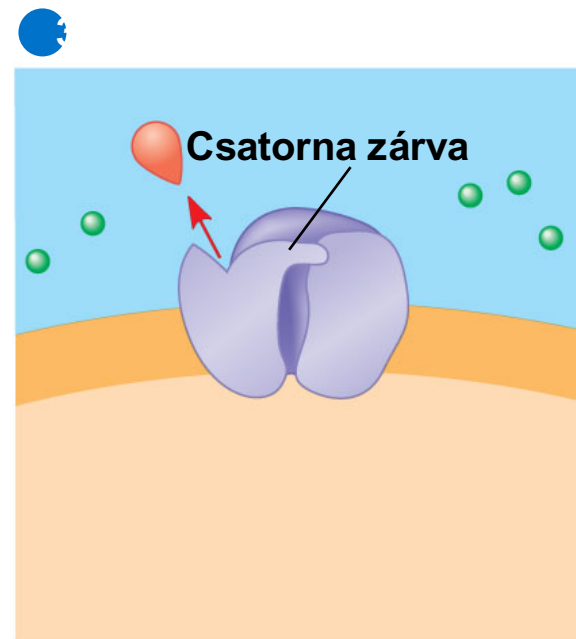
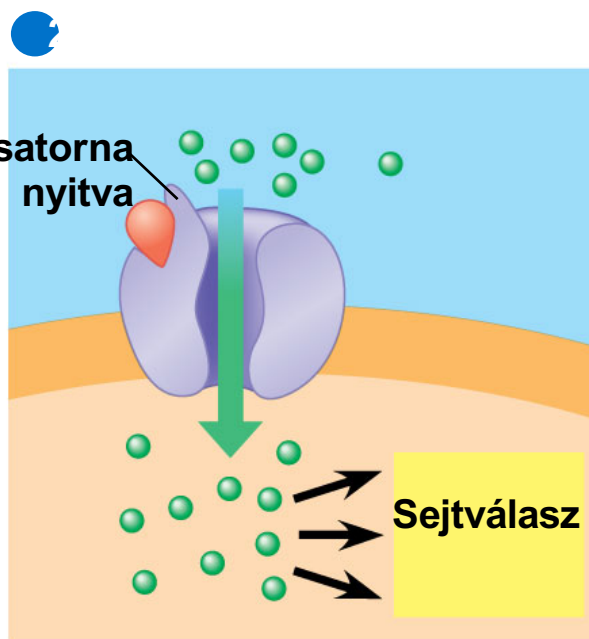
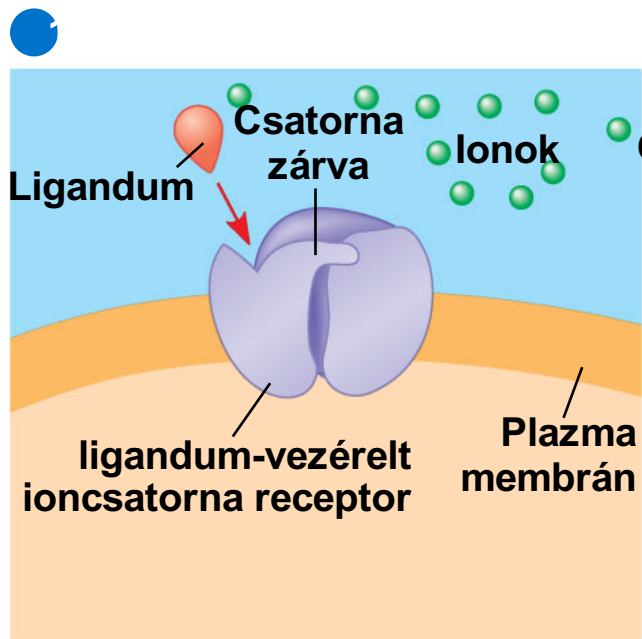




- **Receptor tirozin kinázok (RTK)** olyan transzmembrán receptorok, melyek Tyr aminosav maradékokat képesek magukon autofoszforilálni (foszfát csoporttal ellátni)
- A RTK-ok nagyon sokféle jelátviteli útvonalban szerepet játszanak
- A RTK-ok abnormális működése gyakran rákos folyamatokhoz asszociált



- A **ligandum-vezérelt ion csatornák** esetén a ligandum bekötődésekor a csatorna konformációváltozást szenved és kinyílik
- A csatorna fehérjétől függ, hogy milyen töltésű és méretű (pl, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++}) ionokat enged át
- Az ionok az elektrokémiai gradienseknek megfelelően mozognak a csatornán keresztül

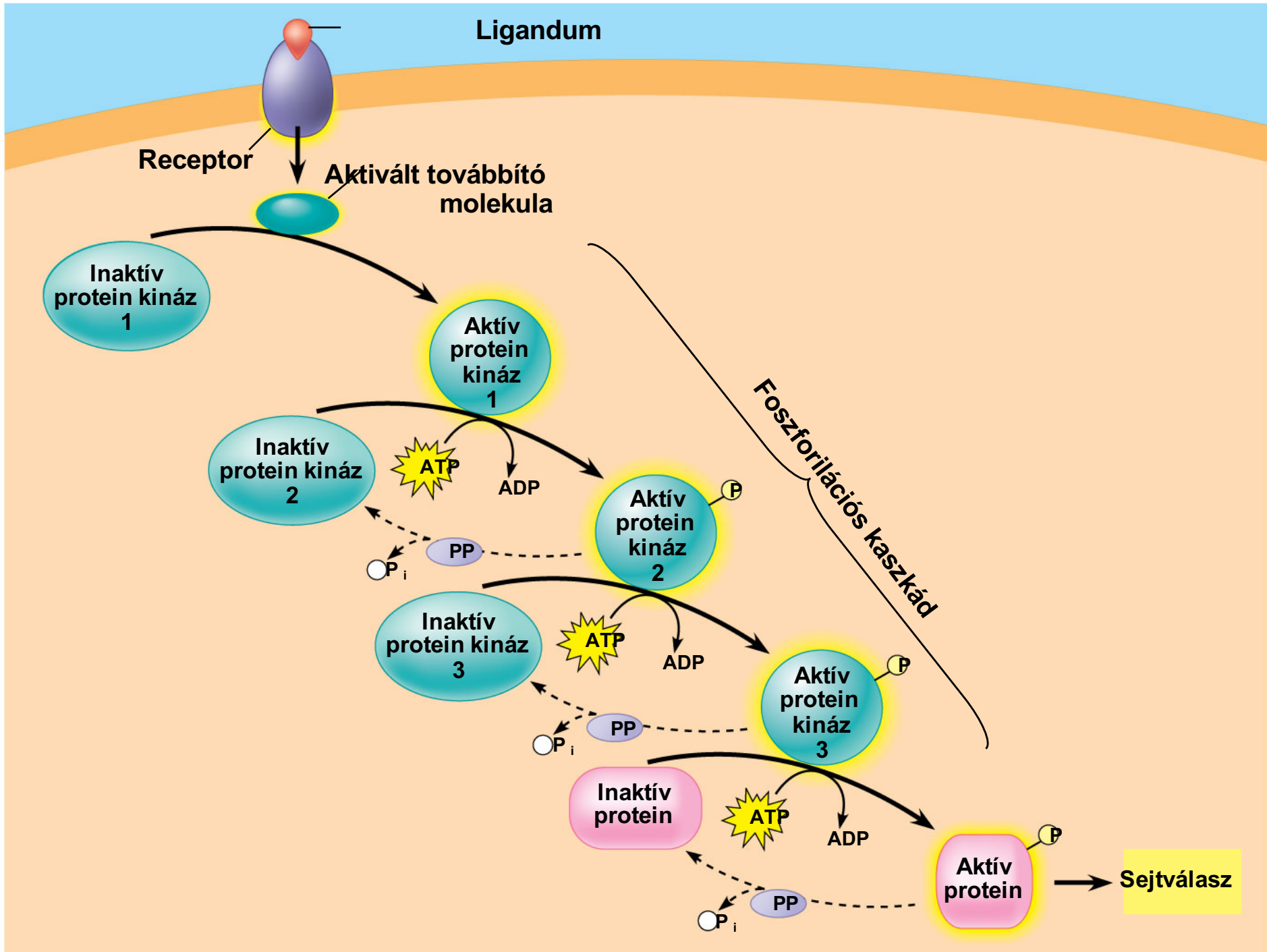


Molekuláris kaskád folyamatok továbbítják a jeleket a receptoroktól a célmolekulák felé

- A jelátvitel a legtöbb esetben több lépésből áll
- A többlépéses útvonalak a jeleket felerősíthetik: így néhány molekula is sejtválaszt tud kiváltani
- A többlépéses útvonalak több koordinációs és szabályozási lehetőséget kínálnak

Jelátviteli útvonalak

- A receptoroktól a sejtválaszig közvetítő molekulák általában fehérjék
- Az aktivált állapot kaszkádszerűen fehérjéről fehérjére terjed, és általában konformáció változást okoz
- Ilyen folyamat pl. a foszforilációs kaszkád:
 - **protein kinázok** ATP felhasználásával foszforilálnak fehérjéket (Tyr, Ser, Thr)
 - defoszforiláció során **foszfatázok** eltávolítják a foszfát csoportokat

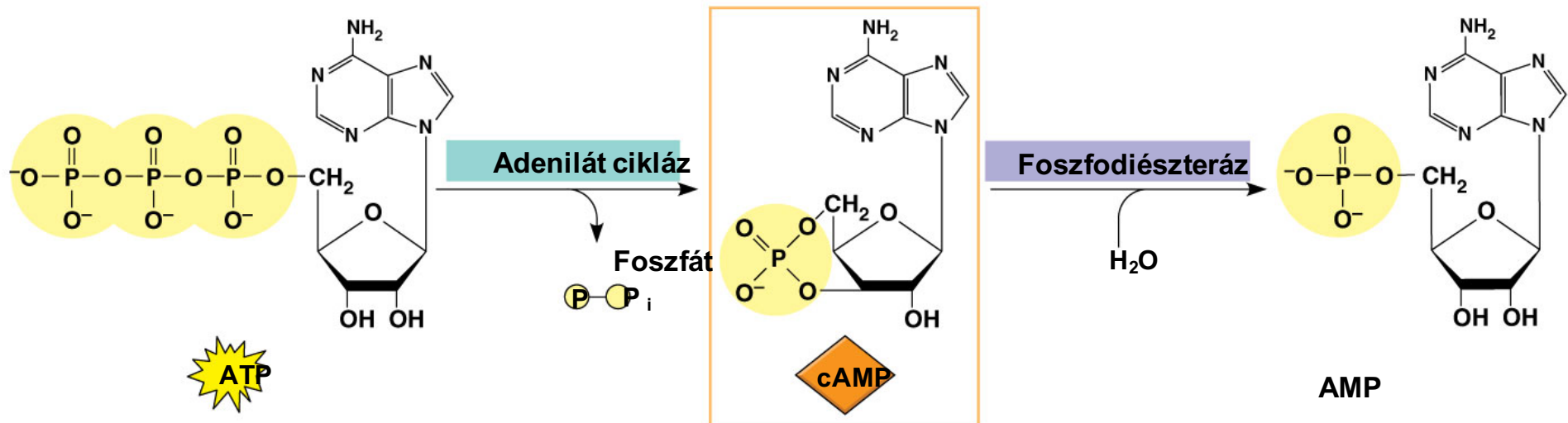


Kis molekulák és ionok, mint másodlagos hírvivők

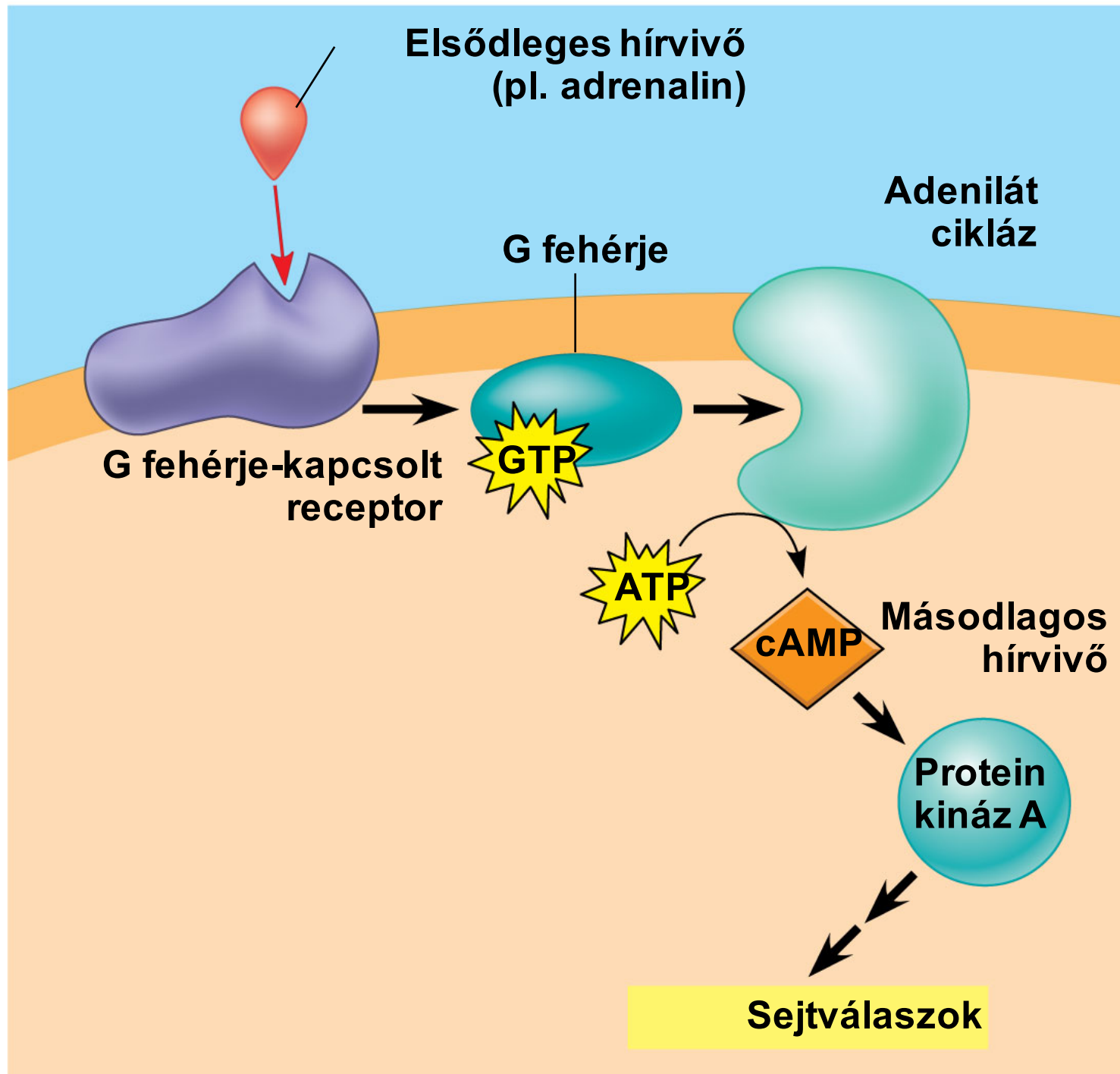
- A receptorhoz kötődő ligandum az útvonal elsődleges hírvivője
- **A másodlagos hírvivők (second messengers)** kicsi, vízdékes, nem-fehérje természetű molekulák, melyek a sejtben diffúzióval terjednek szét
- Másodlagos hírvivők szerepelnek a GPCR és a RTK jelátviteli útvonalban is
- A leggyakoribb másodlagos hírvivők: a ciklikus AMP (cAMP) és a Ca^{++}

Ciklikus AMP

- **Ciklikus AMP (cAMP)** az egyik leggyakoribb másodlagos hírvivő
- A plazmamembránhoz kapcsolódó **denilát cikláz** enzim készíti ATP-ből



- A cAMP útvonal G fehérjékkel szabályozott (növelik vagy csökkentik a koncentrációját)
- cAMP általában Protein Kináz A-t (PKA) aktivál, mely számos más fehérjét képes foszforilálni



Kalcium Ionok és Inozitol Trifoszfát (IP₃)

- a kalcium ionok (Ca²⁺) számos útvonalban másodlagos hírvivőként szerepelnek
- A citoplazma kalcium koncentrációját ([Ca⁺⁺]_{IC}) a sejt aktívan szabályozza (alacsonyan tartja)
- **inositol trifoszfát (IP₃) és diacilglicerol (DAG)** koncentrációjának emelkedése Ca⁺⁺-szint növekedéshez vezet

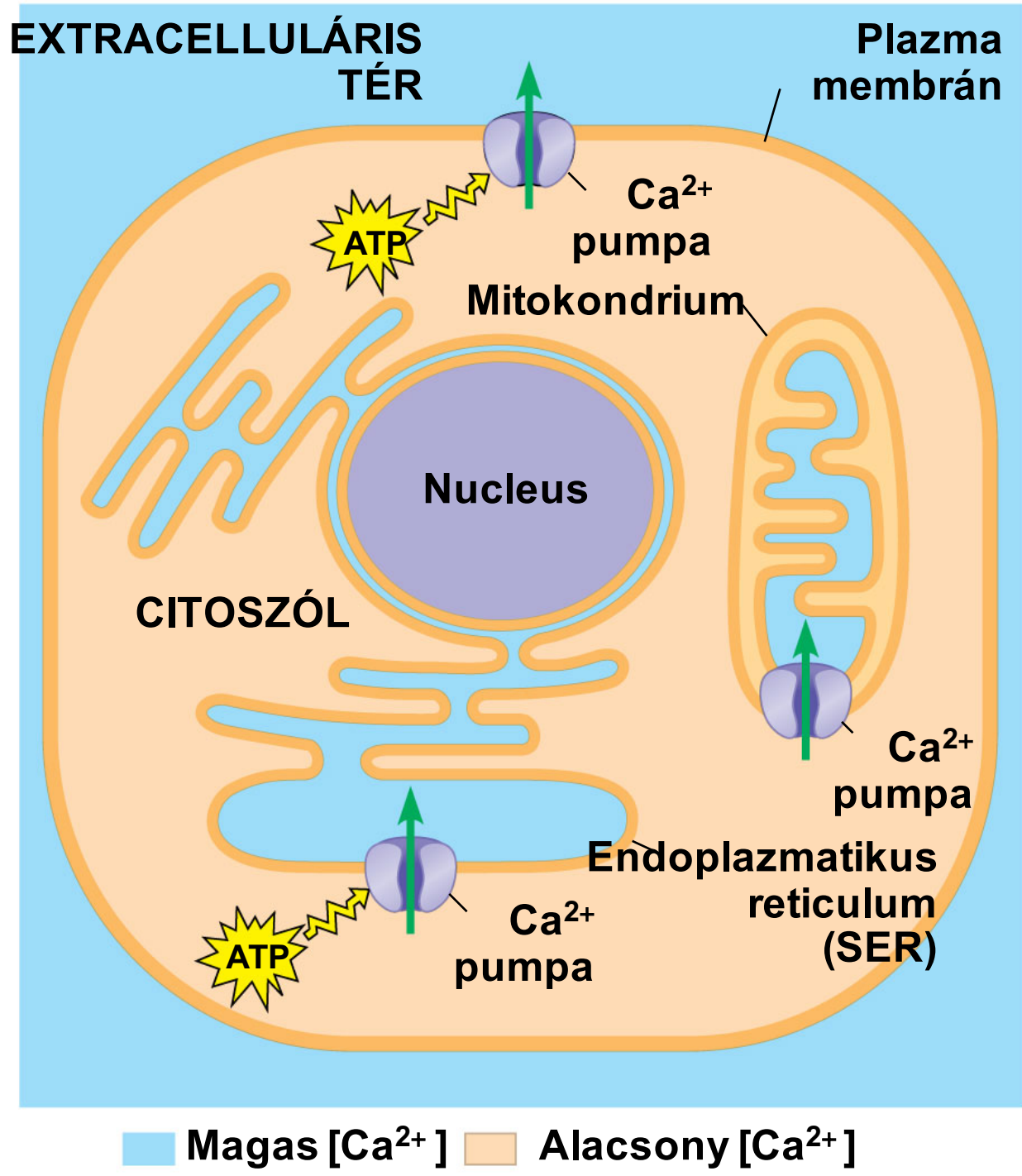


Figure 11.14-1

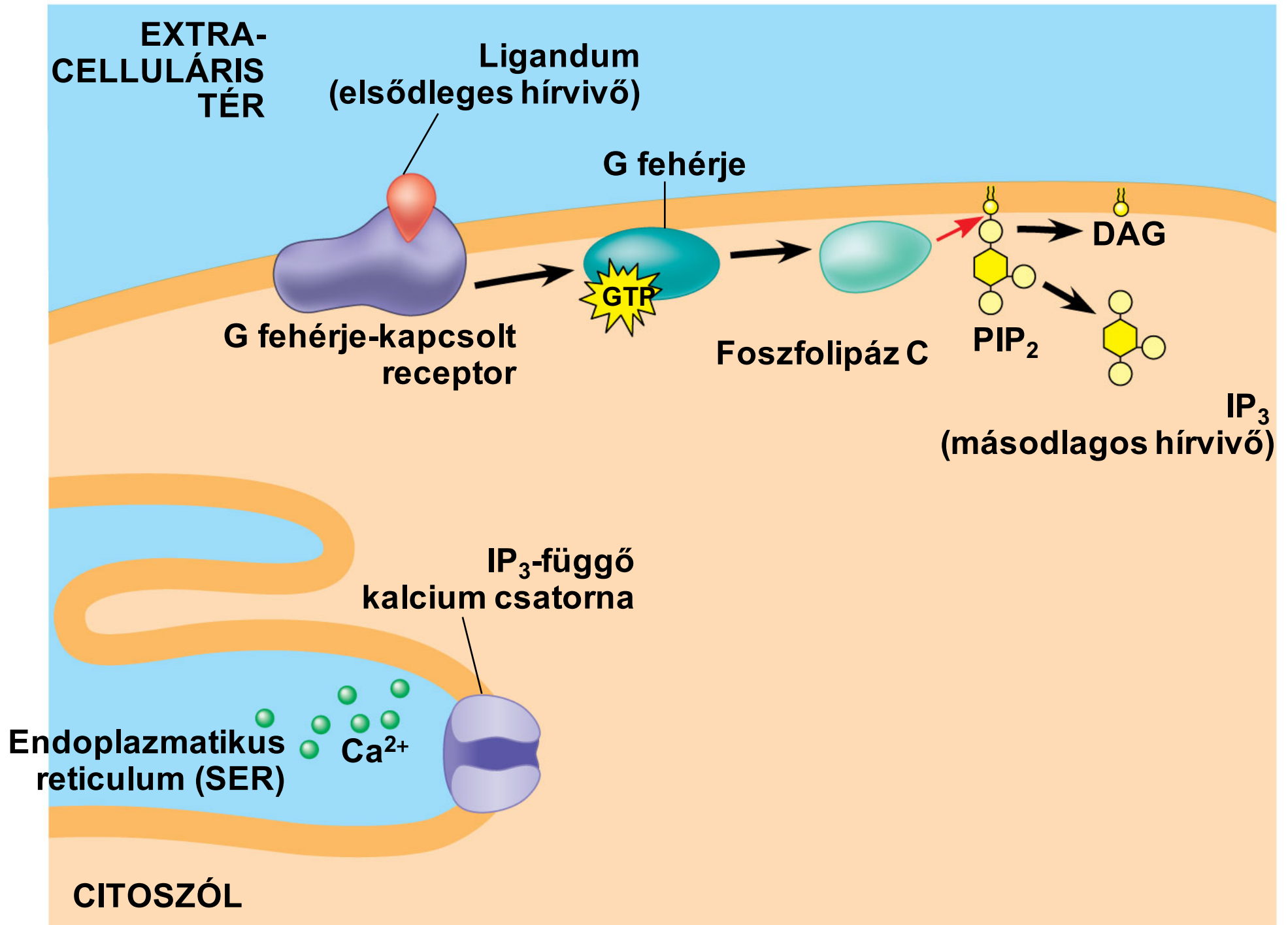


Figure 11.14-2

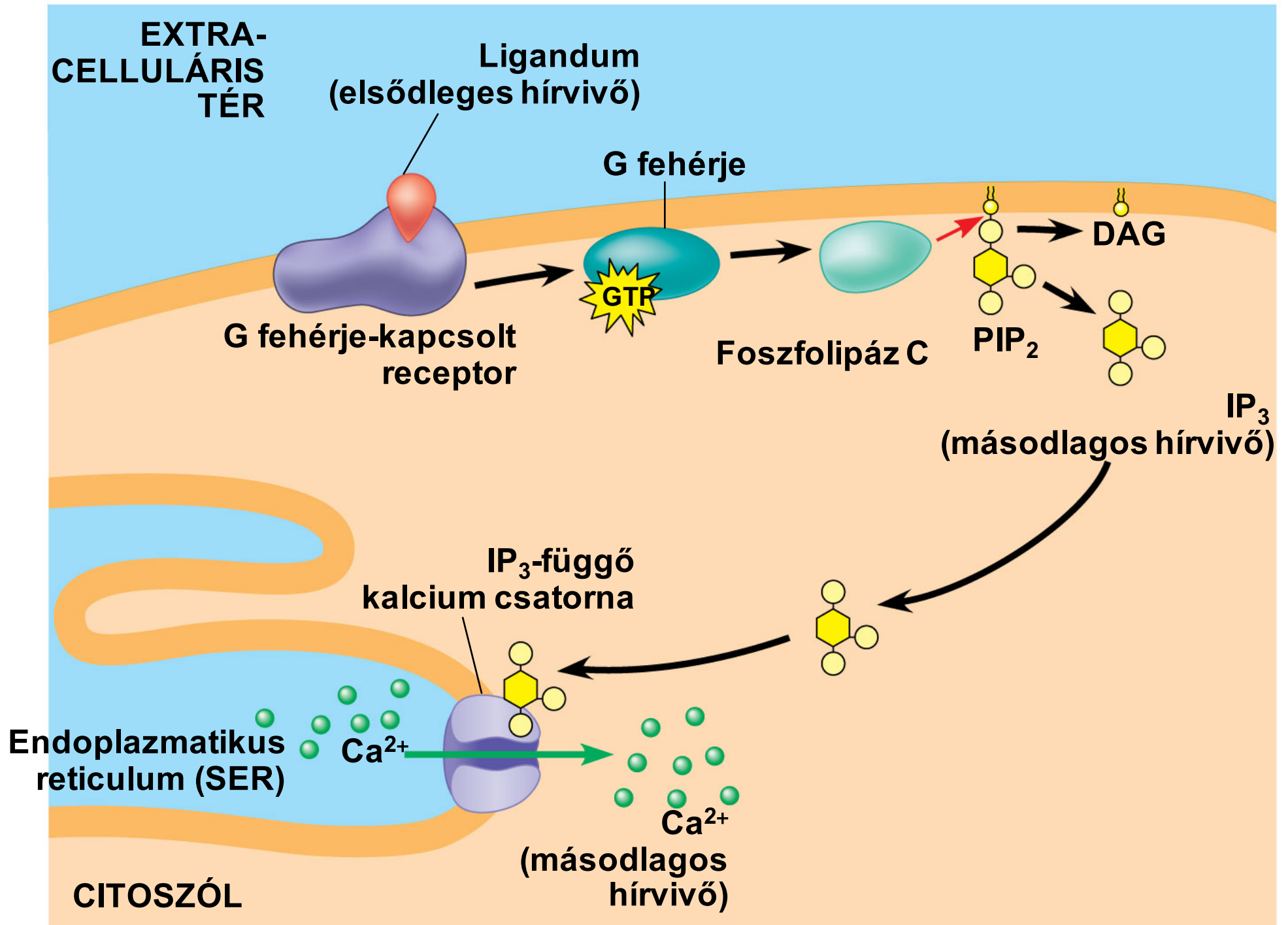
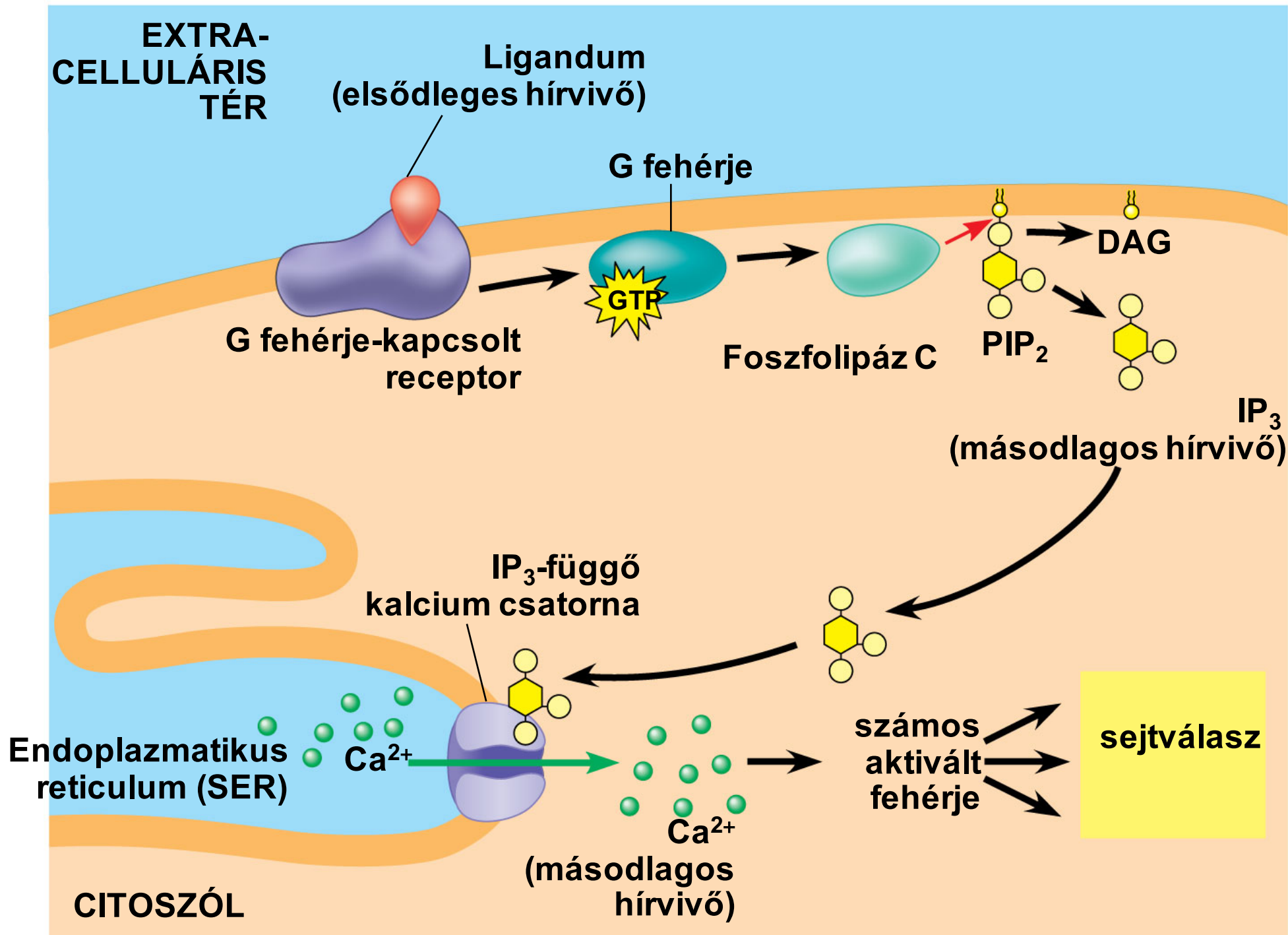
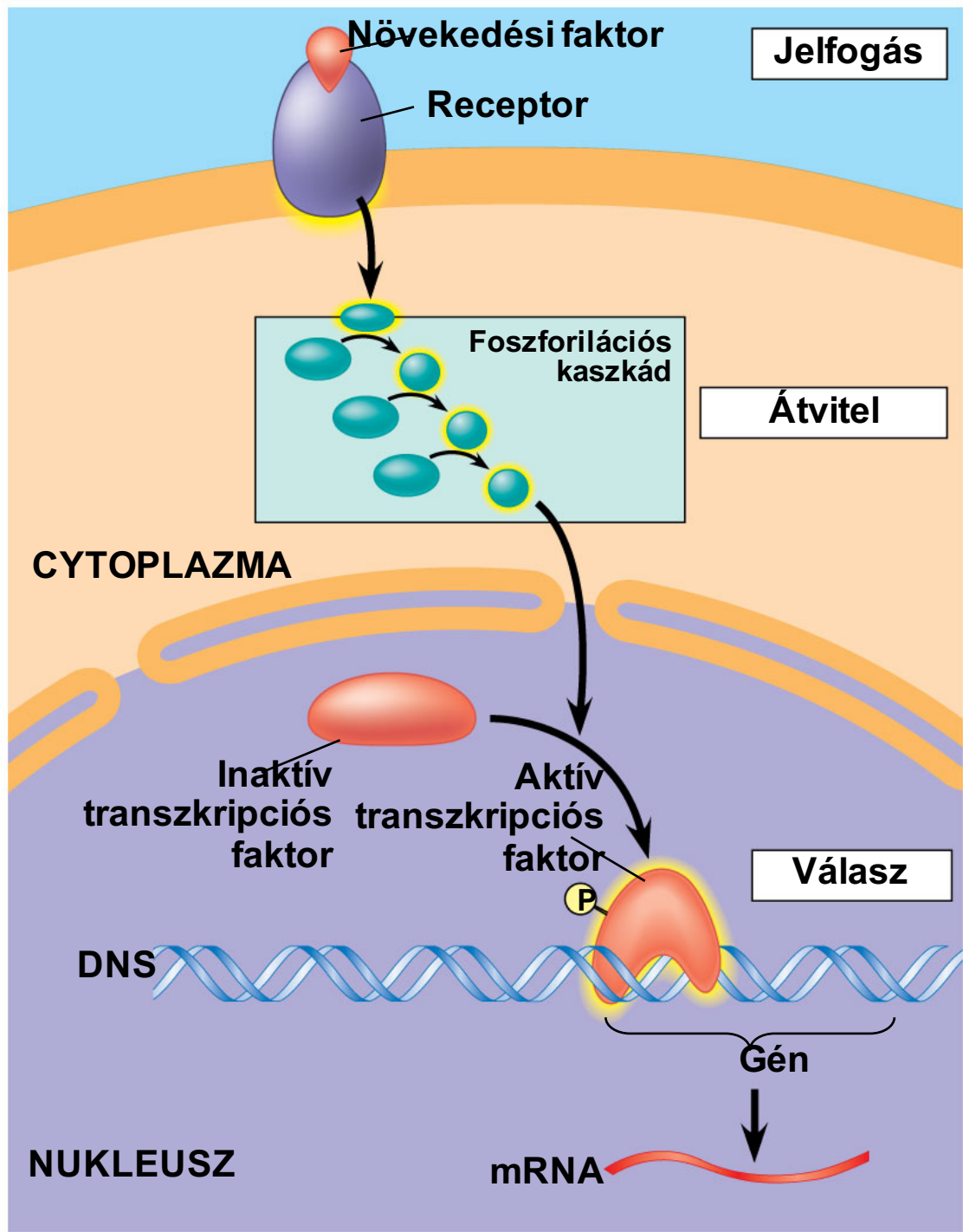




Figure 11.14-3



A jelátvitel célállomása: sejtmagi és citoplazmatikus válaszok

- A jelátviteli útvonalak egy vagy több sejtműködés megváltozásához vezetnek
- Számos jelátviteli útvonal enzimek vagy más fehérjék szintézisét szabályozza a sejtmagban a gének ki és bekapcsolásával
- A legutolsó molekula az útvonalban ún. transzkripciós faktorként funkcionál



- 
- Más útvonalak inkább az enzimek működését befolyásolják, mintsem a szintézisét
- 

Jelfogás

Adrenalin kötése a G fehérje-kapcsolt receptorhoz (1 molekula)



Átvitel

Inaktív G protein

Aktív G protein (10^2 molecules)

Inaktív adenyl cyclase

Aktív adenyl cyclase (10^2)

ATP

Cyclic AMP (10^4)

Inaktív protein kináz A

Aktív protein kináz A (10^4)

Inaktív foszforiláz kináz

Aktív foszforiláz kináz (10^5)

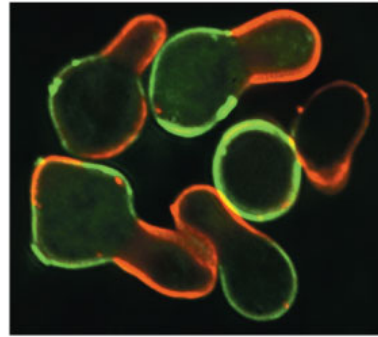
Inaktív glikogén foszforiláz

Aktív glikogén foszforiláz (10^6)

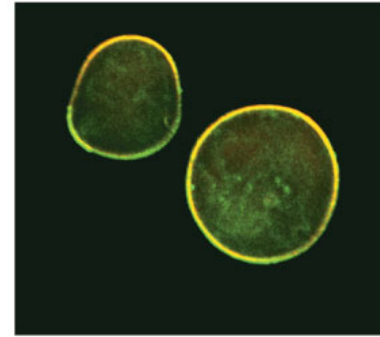
Válasz

glikogén
Glükóz 1-foszfát
(10^8 molekula)

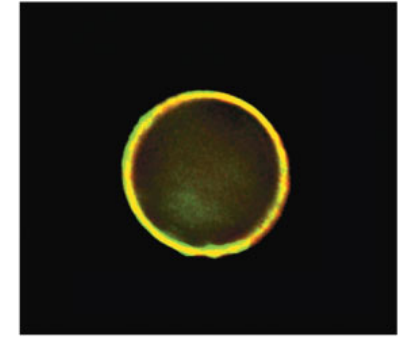
RESULTS



Wild type (with shmoos)

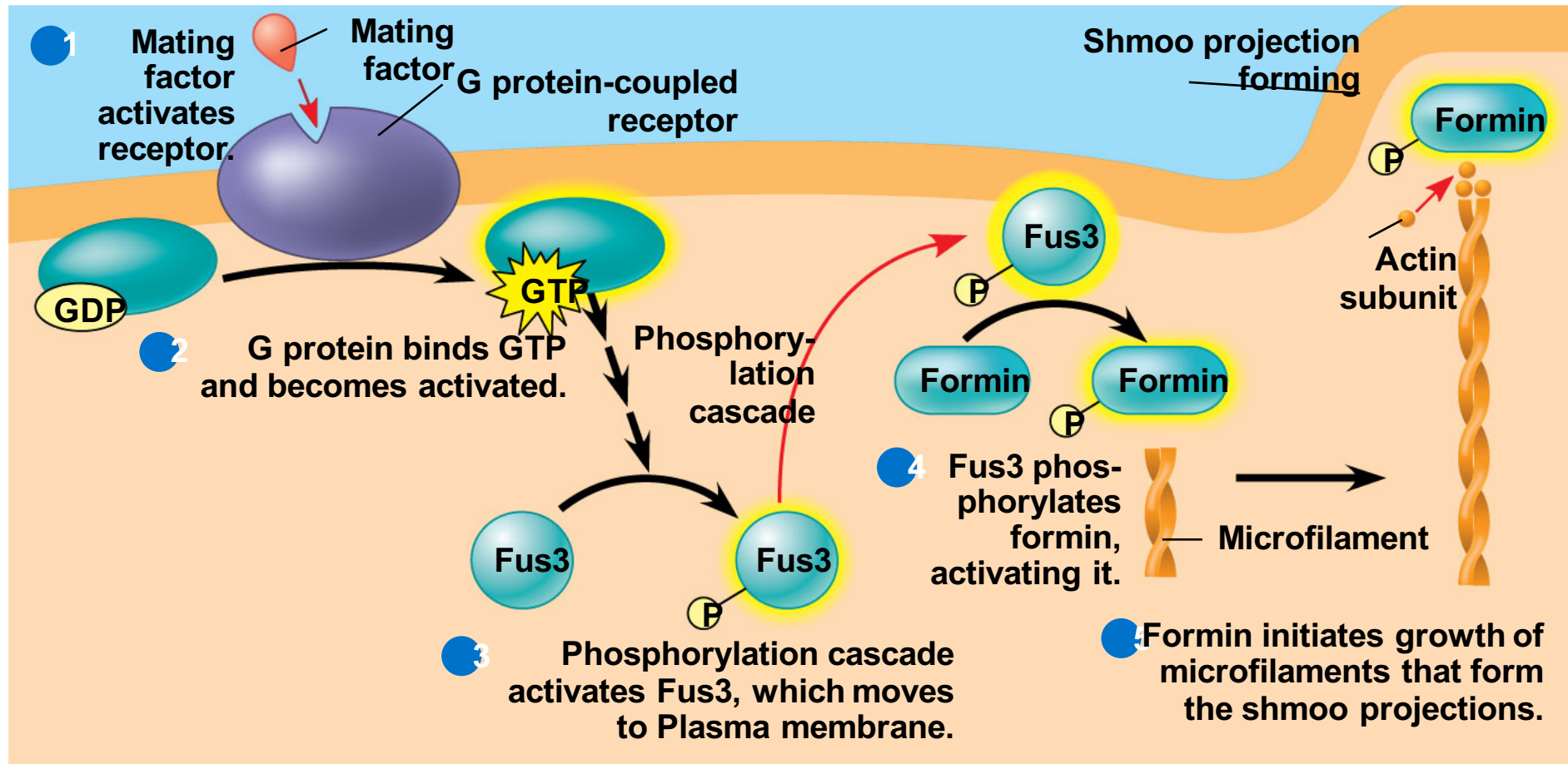


ΔFus3



Δformin

CONCLUSION



A válasz finom hangolása

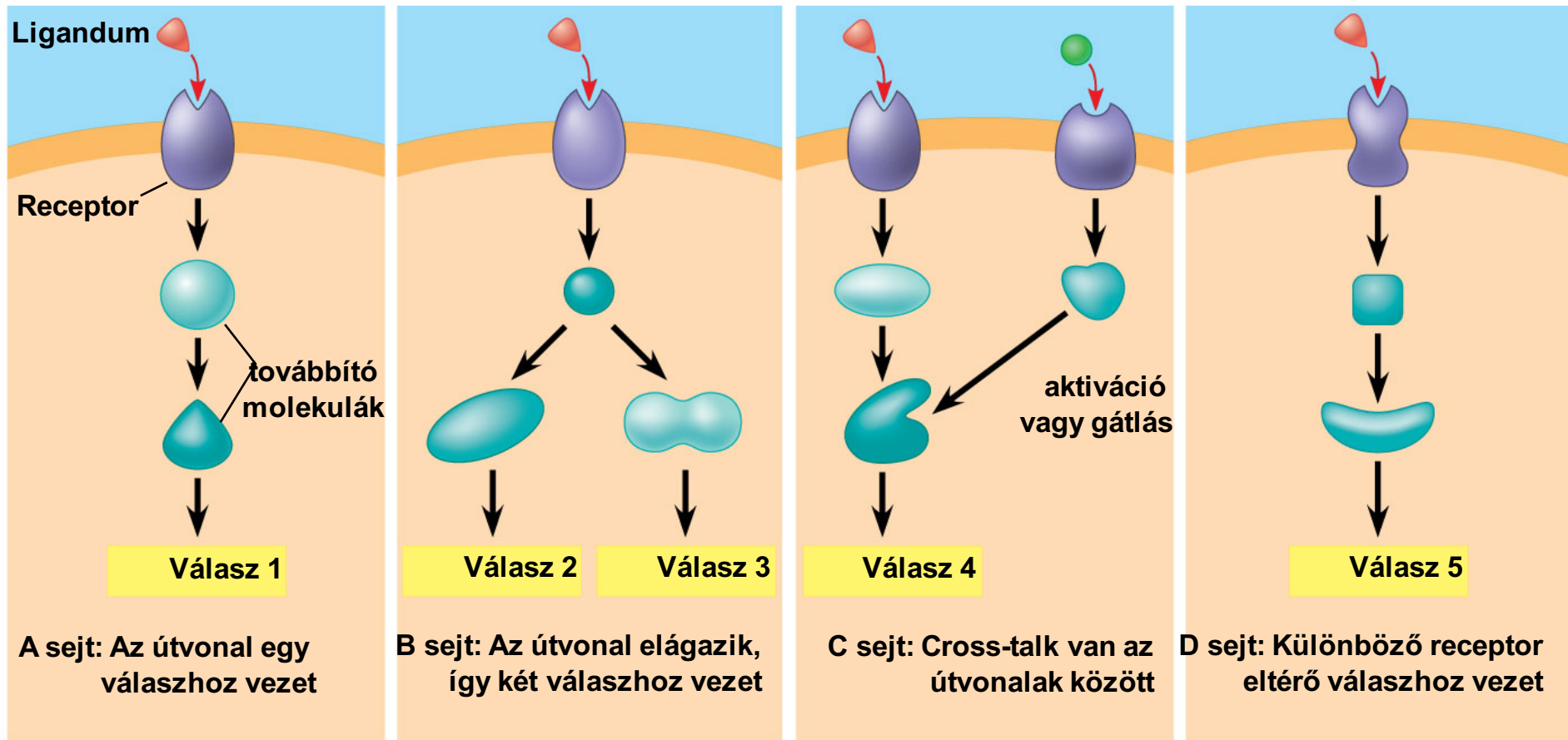
- A finomhangolásnak 4 aspektusa van:
 - A szignál (és a válasz) erősítése
 - A szignalizáció és a válasz specificitása
 - Az átvitel és a válasz általános hatékonysága
 - A szignalizáció lezárása

Jelerősítés

- Az enzim kaszkádok biztosítják a jel és a válasz erősítését
- Minden lépésben több aktivált termék készül

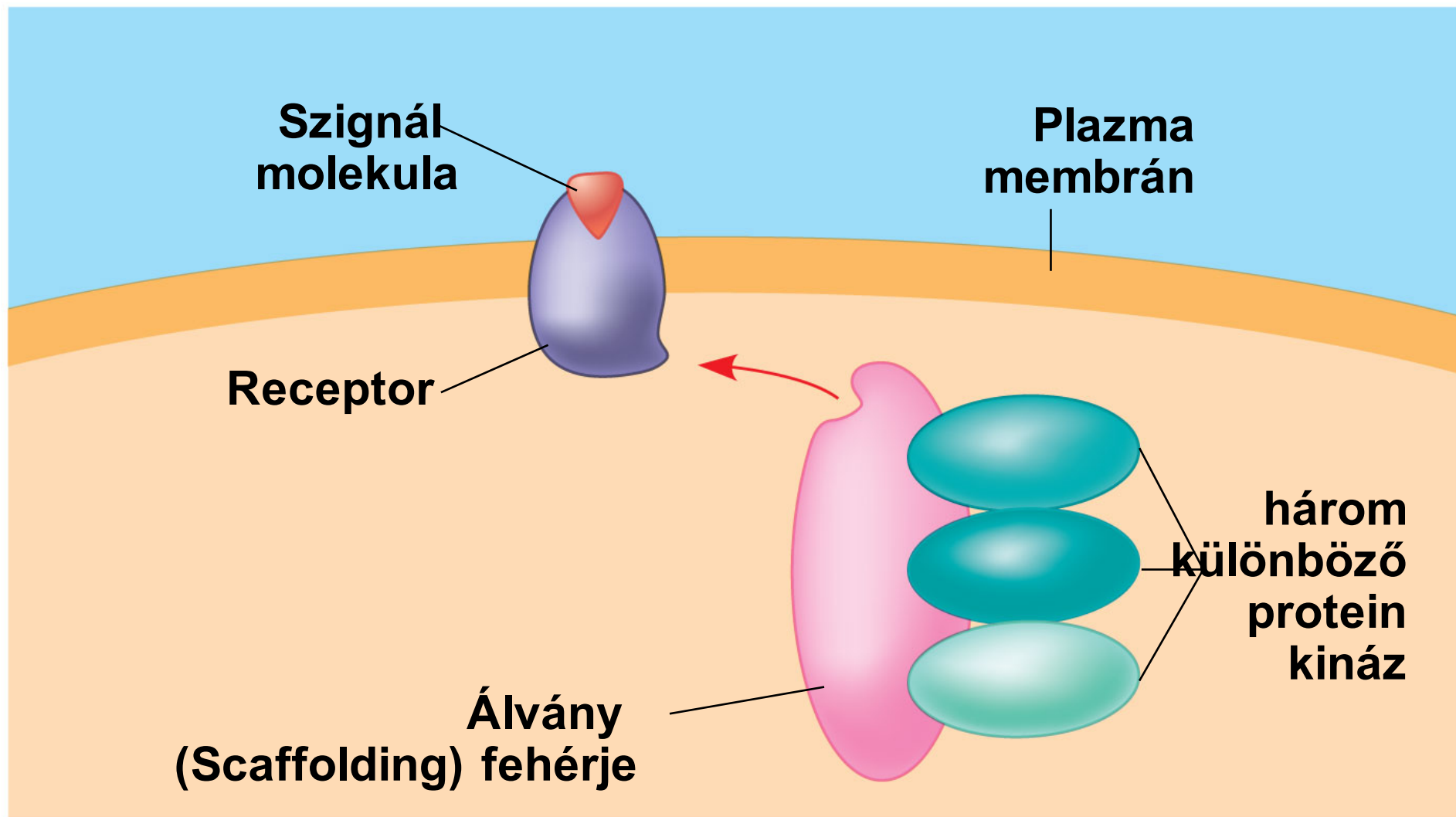
A szignalizáció specificitása

- A különböző sejtek különböző receptor fehérje készletet hordoznak, így adott időpillanatban a receptoroknak megfelelő szignálokra tudnak csak reagálni
- Ugyanaz a molekula különböző sejtekben a szignálok eltérése miatt, különböző hatásokat vált ki
- A szignálok elágazása és “cross-talk”-ja koordinálja a beérkező szignálokat



A jelátvitel hatékonysága: állvány fehérjék és szignalizációs komplexek

- **Az állvány fehérjék (Scaffolding proteins)** nagy méretű, fehérje-fehérje interakcióra képes fehérjék
- Úgy növelik a jelátvitel hatékonyságát, hogy az útvonal elemeit egymáshoz térben közel tartják



A jel megszűnése

- A sejt szignalizáció fontos eleme a csillapító mechanizmusok megléte
- A sejt aktívan szabályozza az elérhető receptorok számát, azok térbeli elhelyezkedését
- Az extracelluláris mátrix képes megkötni számos ligandum molekulát

Az egyik lehetséges sejtválasz: apoptózis

- **Az apoptózis** a sejt programozott vagy szabályozott “öngyilkossága”
- A sejt anyaga vezikulákba pakolódik
- Az apoptózis megakadályozza, hogy a sejtet lebontó enzimek kikerüljenek, és a környező sejteket tönkretegyék

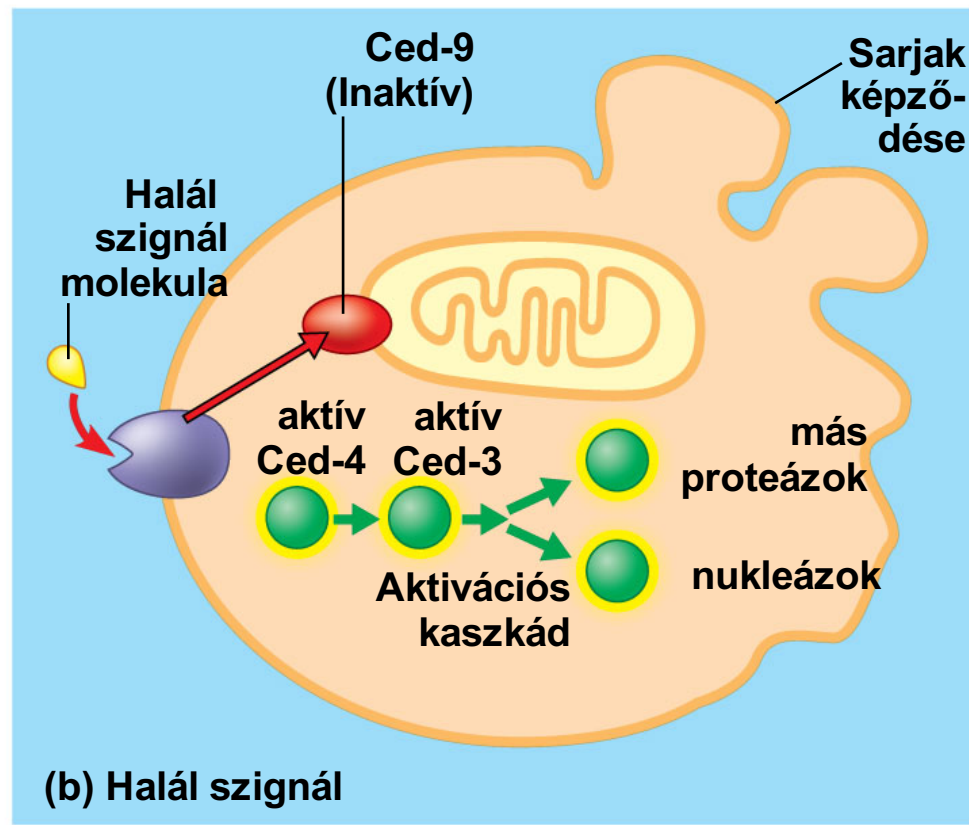
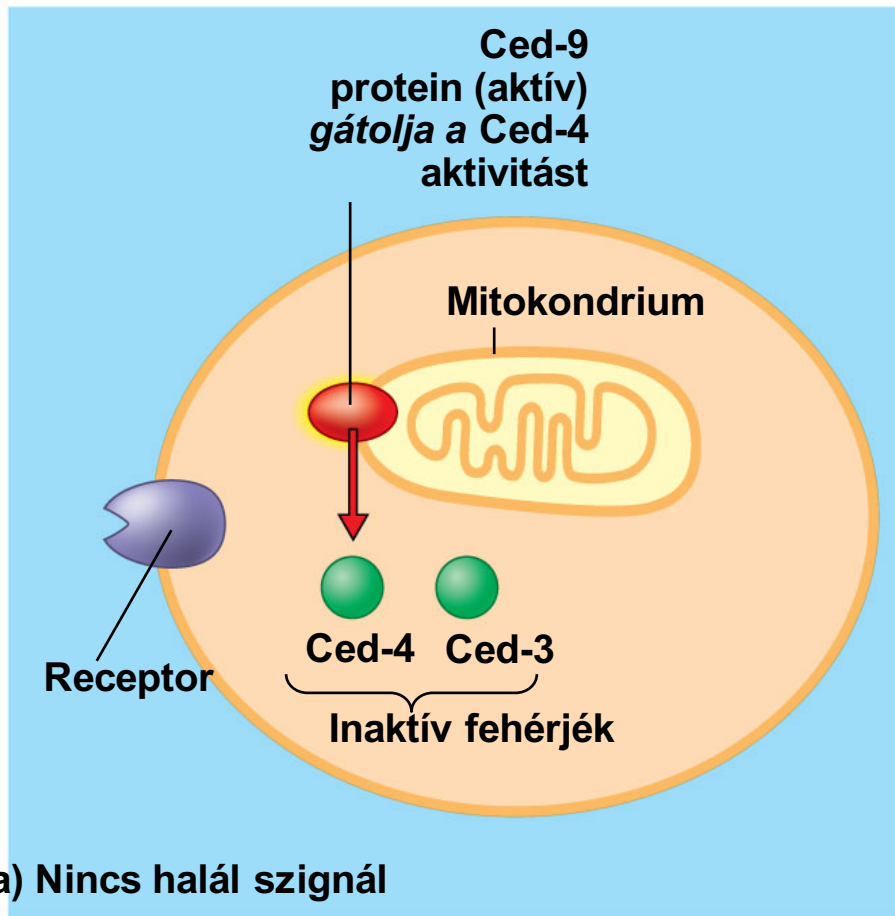


Figure 11.22

