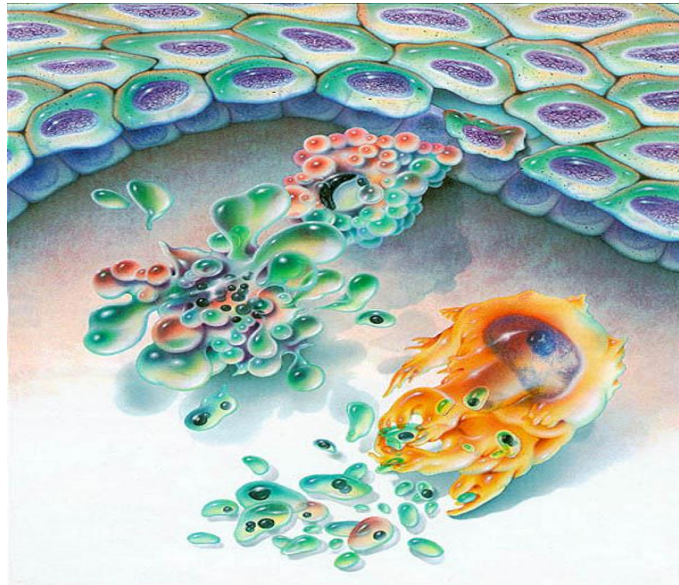


# A stresszfolyamatok celluláris vonatkozásai

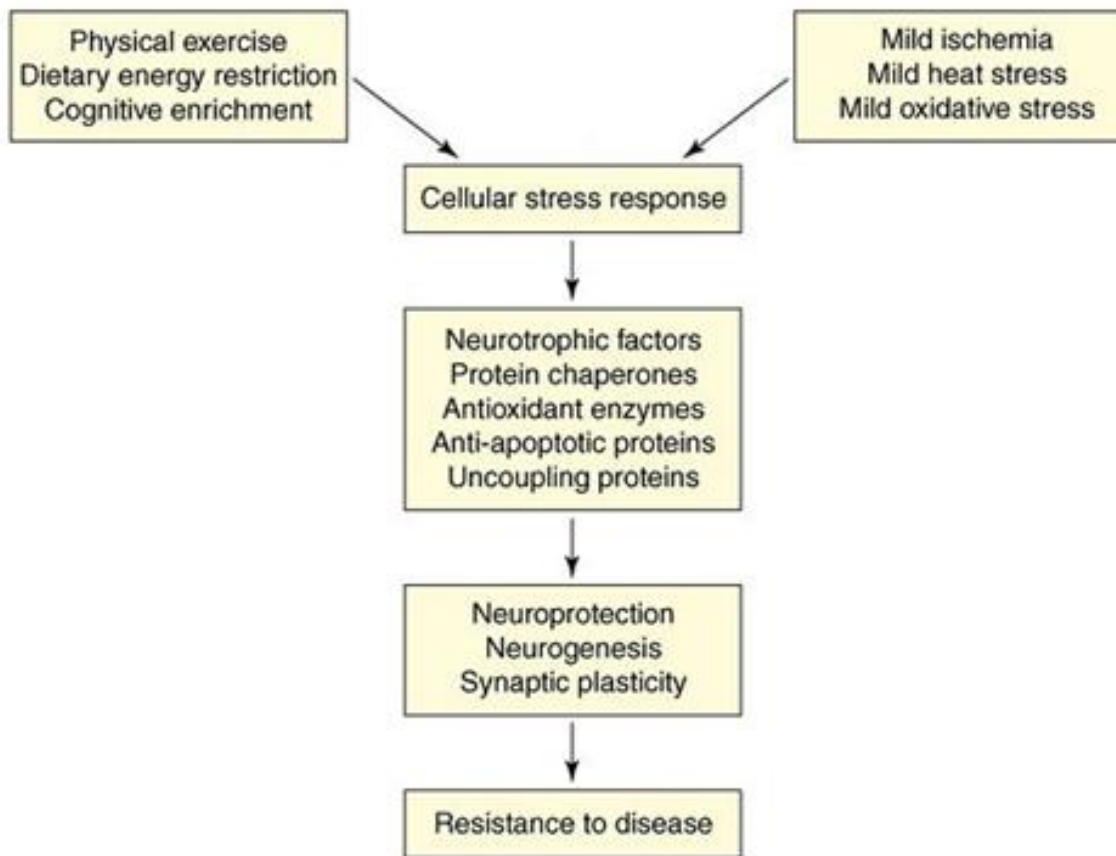


# Celluláris stresszfolyamatok



## Környezeti stressz - sejtválasz indukció a homeosztázis fenntartására

- Citoplazma komponensek lebontása (pl. autofágiával )
- Sejtszerkezeti változások (sejtes hősök válasz pl. dajkafehérjékkal konformáció helyreállítás vagy lebontás)



# Celluláris stresszfolyamatok



A hőszokk választ 1962-ben írták le először Drosophilában (nem csak hő hanem pl. oxidatív stressz és nehézfém terhelés hatására is keletkeznek). 50-200 gént azonosítottak, ami a hőszokk után aktiválódhat.

Tágabb értelemben vett hőszokk fehérjének nevezzük azokat a fehérjéket, amelyek hő-stressz hatására jelentős mértékben megnövekedik. 7 csoport különíthető el:

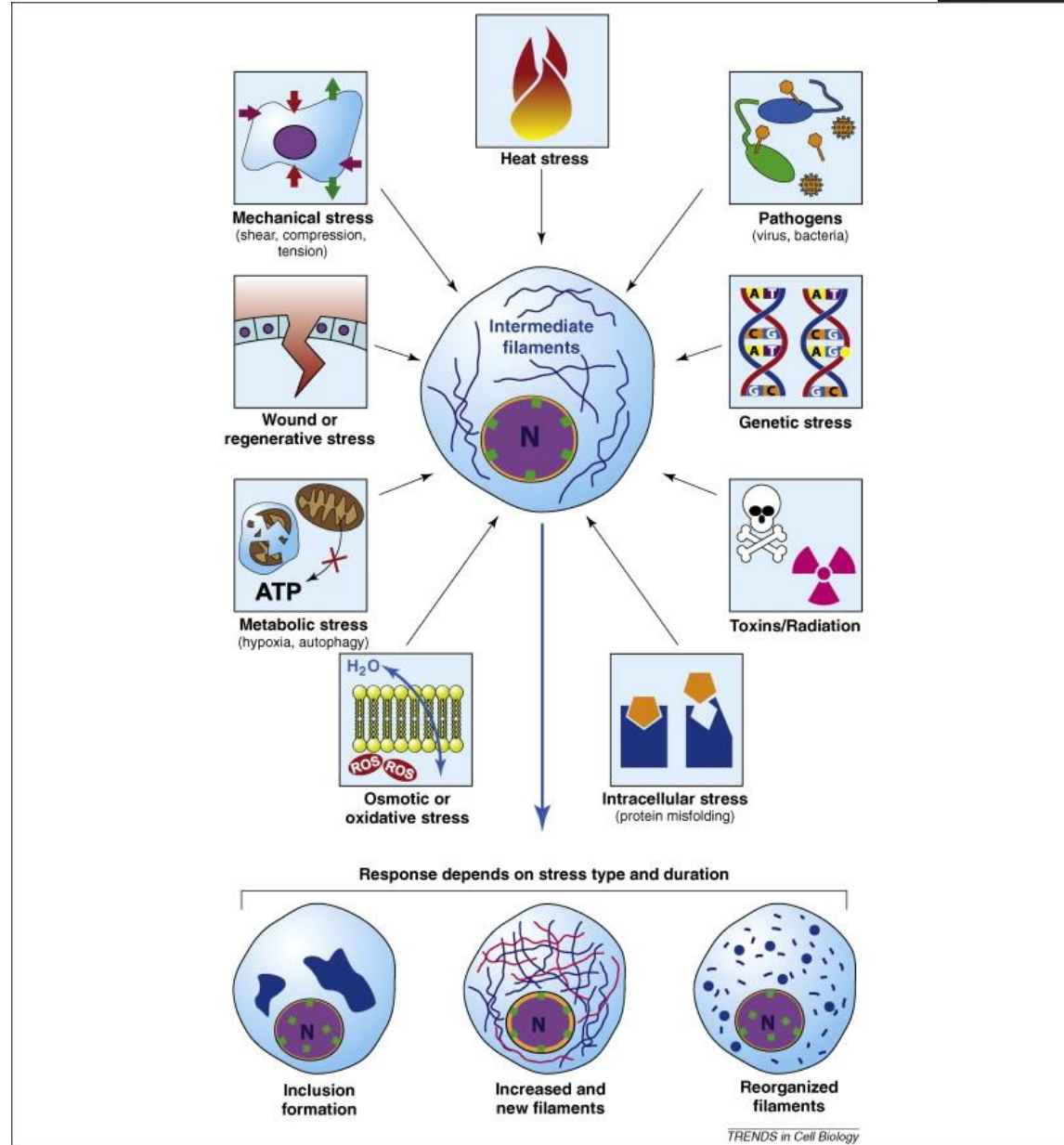
- 1 - klasszikus hőszokk fehérjék (molekuláris chaperone-ok)
- 2 - proteolitikus enzimcsalád
- 3 - stressz hatására bekövetkező nukleinsav károsodások javításában szerepet játszó enzimeket sorolják.
- 4 - anyagcserét befolyásoló enzimek (energiaháztartás stabilizálására)
- 5 - transzkripciós faktorok és kinázok (esetleg további stressz-válasz útvonal aktiváció)
- 6 - a sejtváza fenntartásához szükséges fehérjék
- 7 - csoportba a membránstabilitást és transzportot befolyásoló proteinek tartoznak

# Celluláris stresszfolyamatok

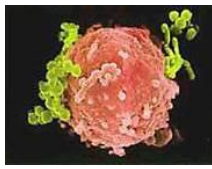


Sejtkárosító faktorok  
külső vagy belső eredetűek  
lehetnek

Kémiai anyagok, sugárzás,  
hőhatás, ozmotikus sokk,  
nem megfelelő táplálék,  
oxidatív stressz, fertőzés,  
sérülés, öregedés.



# Celluláris stresszfolyamatok



**Xenobiotikumok:** nem biológiai eredetű kémiai anyagok - sejtszintű hatása (gyógyszerek, rovarirók, élelmiszer adalékok)

Vízoldékonyak kevésbé veszélyesek - kiürülnek

Lipidoldékonyak csak átalakítva tudnak a sejtekből hatékonyan eliminálódni

A sejtek védekező mechanizmusait aktiválhatják,

**Citokóm P450 (CYP) enzimek** segítségével alakulnak át, elsősorban a májban. Közel 500 gént azonosítottak, ami ilyen enzimek határoz meg (genetikai polimorfizmus).



**Toxikus termékek** is képződhetnek:

pl. - epoxidok (karcinogének lehetnek)

**Szabad gyökök:** páratlan elektronnal rendelkező instabil atomok vagy atomcsoportok. Hasznosíthatók, de károsak is lehetnek)



Káros hatás: lipidperoxidáció (membránkárosodás)

citotoxikus hatás

Védekezés: antioxidánsokkal (pl. szuperoxid dizmutáz, C vitamin, E vitamin)

# Celluláris stresszfolyamatok



**Érintett sejtkomponensek:**

**Lizoszóma:** savas hidrolázokat tartalmaznak

(pH5 a belsejükben, protonpumpa tartja fenn)

primer lizoszóma ⇒ heterofágia, fagolizoszóma

⇒ autofágia, autofagoszóma

(tárolási betegségek, hidrolázhiány)

**Peroxiszóma:** hidrogénperoxidot termelő és lebontó sejtorganellum

(eredete a mitokondriuméhoz hasonló)

katalázokat tartalmaz ⇒ toxikus anyagokat tudnak semlegesíteni

**Mitokondrium:** a citrátciklus és oxidatív foszforilálás helye

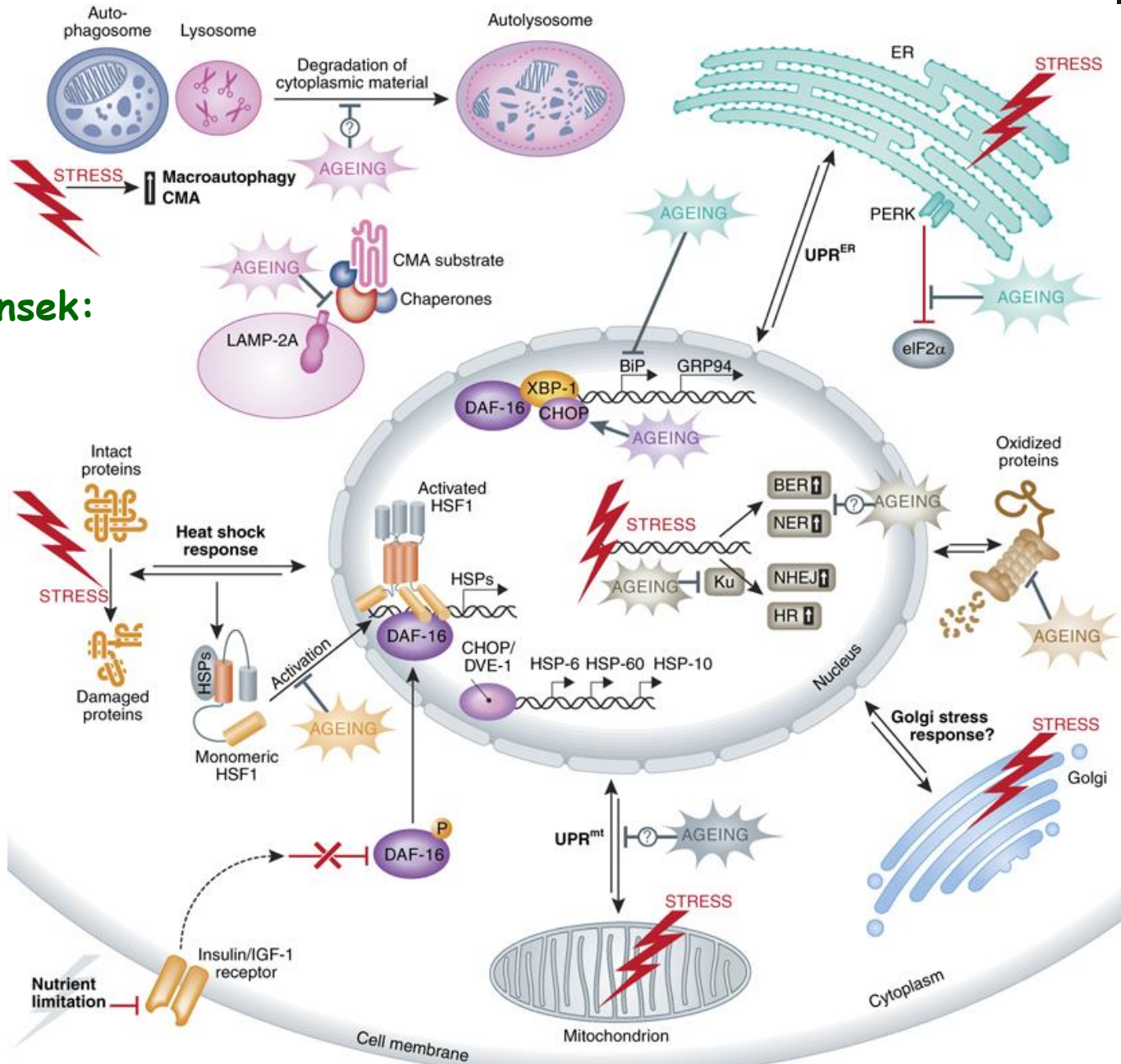
⇒ fő energiatermelő sejtkomponens, szabad gyökök keletkezhetnek  
mitokondriális DNS „elromlik”

**Endoplazmatikus retikulum:** a fehérjeszintézis helye, a szerkezetet befolyásolják a toxikus hatások

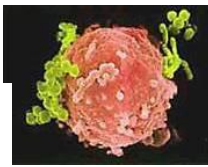
**Golgi apparátus:** a fehérjék érési folyamatának helye

**Sejtmag:** az örökítő anyag helye, szabályozó folyamatok szerveződése

# Celluláris stresszfolyamatok



Érintett  
sejtkomponensek:



# Celluláris stresszfolyamatok



## Sejten belüli jelátviteli útvonalak:

- sejtfelszíni **metabotrop**, *G*-fehérje kapcsolt receptoraktiváció útján (cAMP, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>)

PKA aktiváció – a katalitikus alegység (C) a magba transzlokálódik, ott transzkripciós faktorokat foszforilál, pl. CREB (génexpresszió megindítása).

CAMkináz – itt is lehet a végső hatás CREB aktiváció (CREB – cAMP responsive element)

PKC – AP1 transzkripciós faktor aktiváció (AP1- fos és jun fehérje dimer)

- **növekedési faktor** receptor aktivációval  
(PDGF – trombocita eredetű n.f., EGF –epidermális n.f.  
FGF – fibroblaszt n.f., NGF – idegsejt n.f., inzulin, IGF)

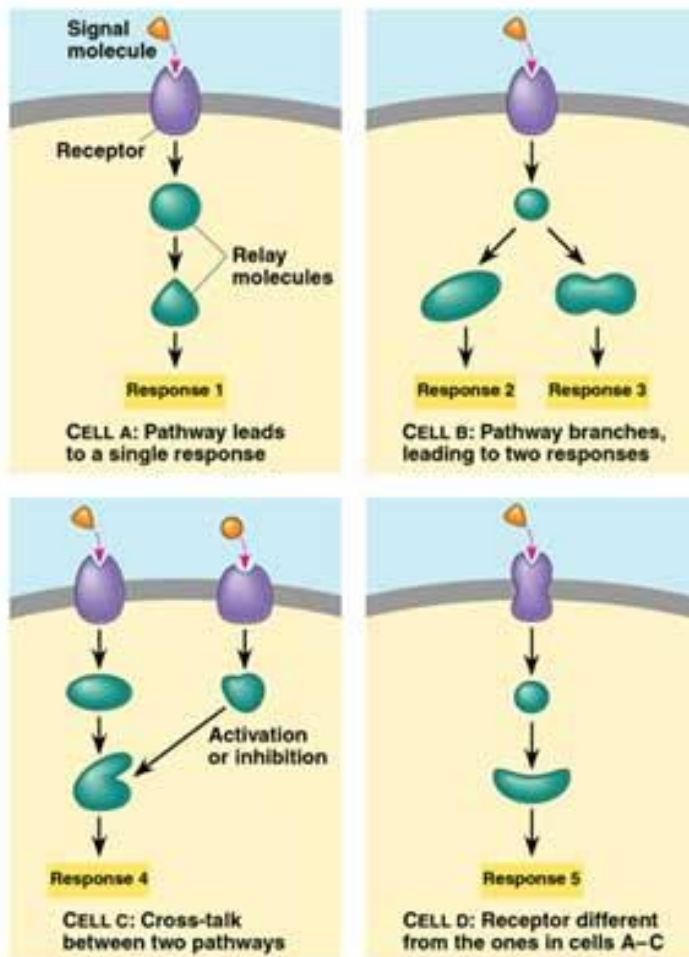
Receptor tirozin kinázok, Src-homológ (SH) fehérjéket aktiválnak ⇒  
Ras- ⇒ Raf- ⇒ MEK ⇒ ERK aktiváció MAP-kinázok által. ERK magba is bejut.  
(ERK: extracellular-signal-regulated kinas)



# Celluláris stresszfolyamatok



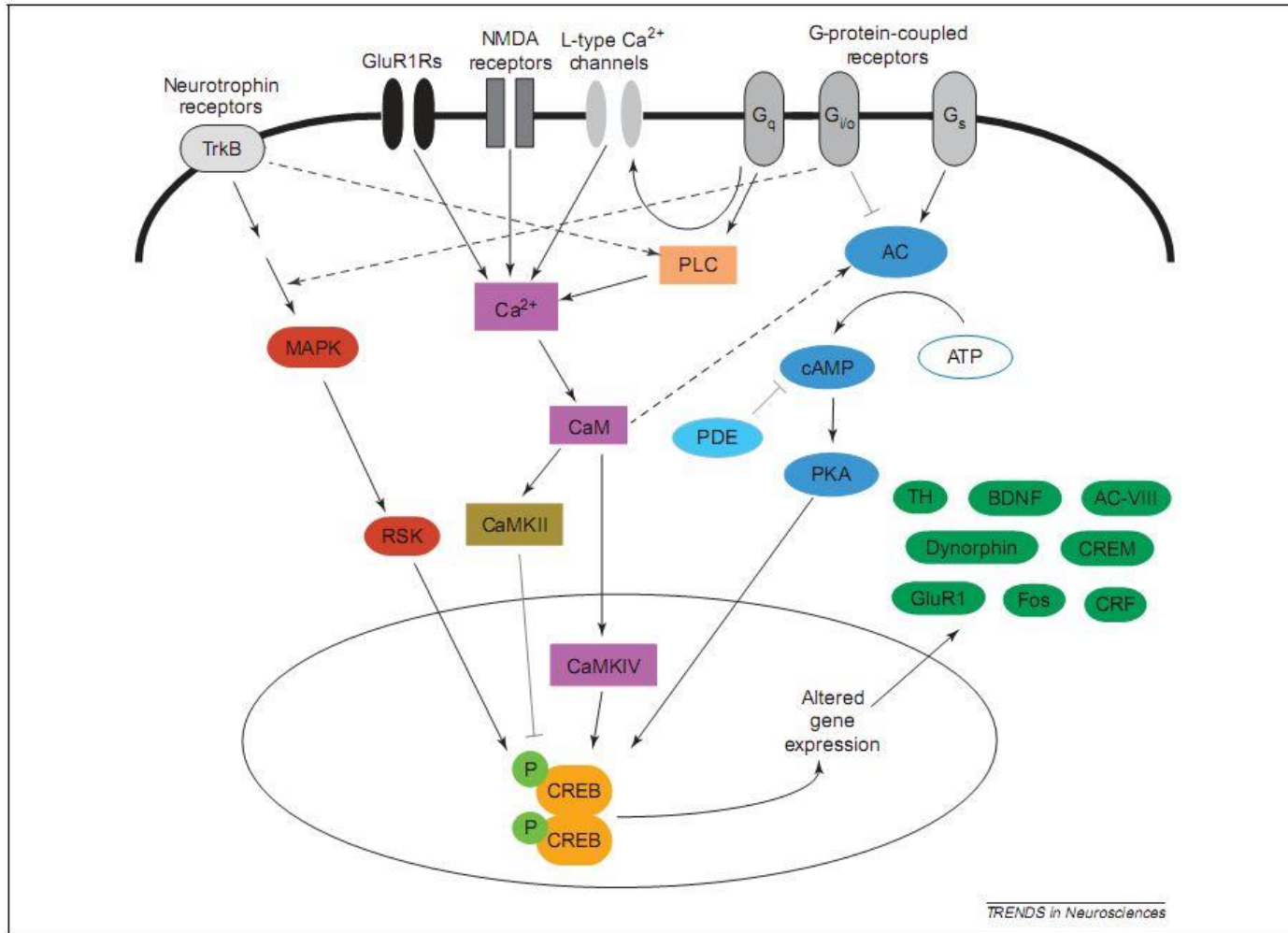
A receptorok aktiválódásának következménye  
konvergencia, divergencia



Különböző típusú  
receptorok lehetnek a  
membránokban, amik a  
jeleket felfogják,  
közvetítik a hatást

# Celluláris stresszfolyamatok

## Sejten belüli legfontosabbjelátviteli útvonalak:

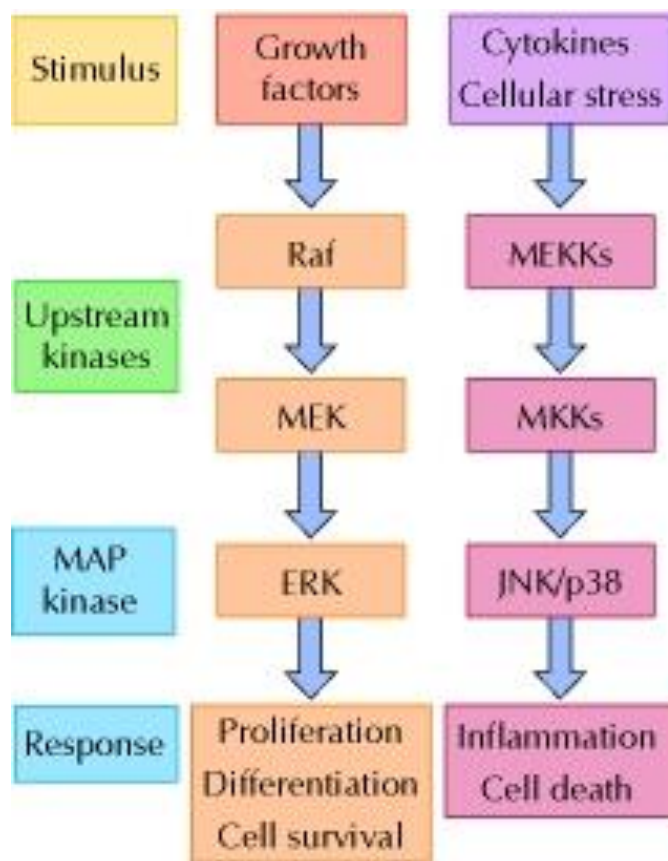


cAMP-response-element-binding protein (CREB) fontos génregulációs faktor. A működést befolyásoló esetleges útvonalak.

# Celluláris stresszfolyamatok

Sejten belüli gyakori jelátviteli útvonalak:

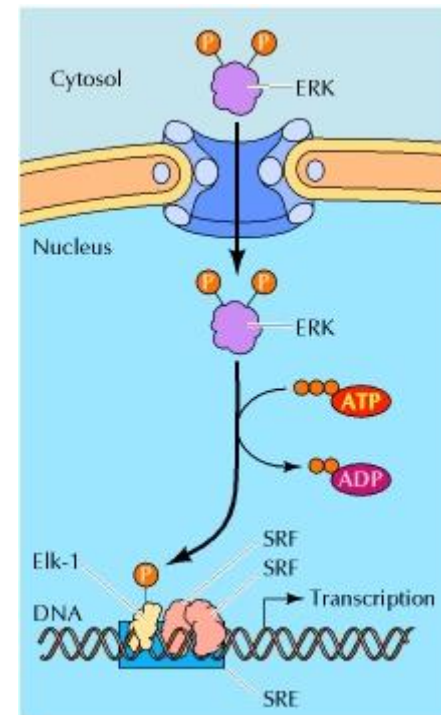
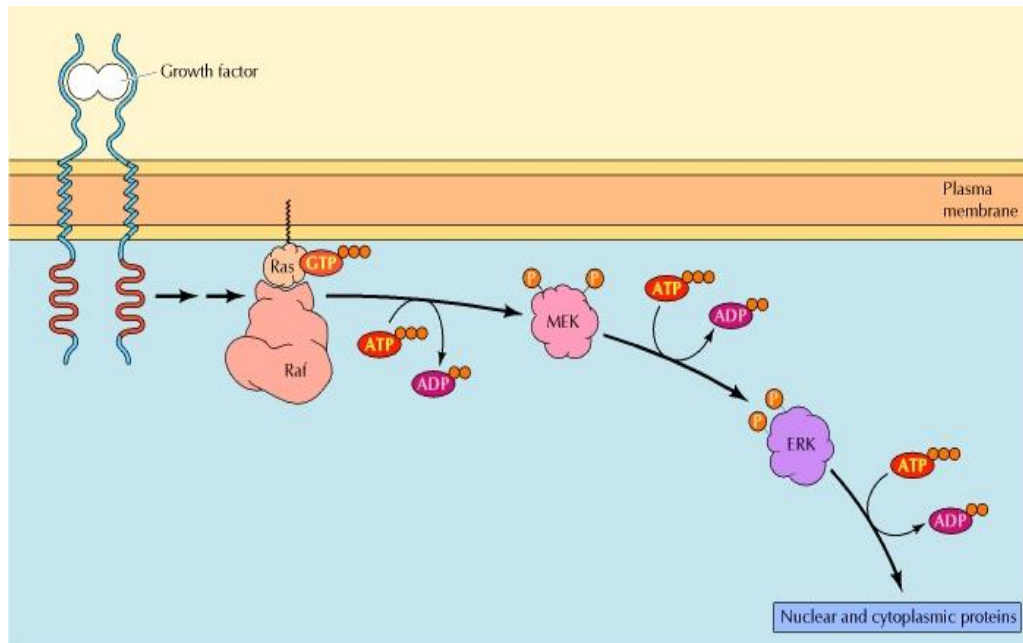
- **stresszhatások** jelátvitelére, stresszválasz  
Túlélési, regenerációs folyamatok beindulása vagy sejthalál kialakulása.



# Celluláris stresszfolyamatok



## MAP kinaz (Ras, Raf) útvonal



MAP: *mitogen-activated protein kinases*

ERK: *extracellular signal-regulated kinase*

SRE: *serum response element*

SRF: *serum response factor*

MEK: *MAP kinase/ERK kinase*.

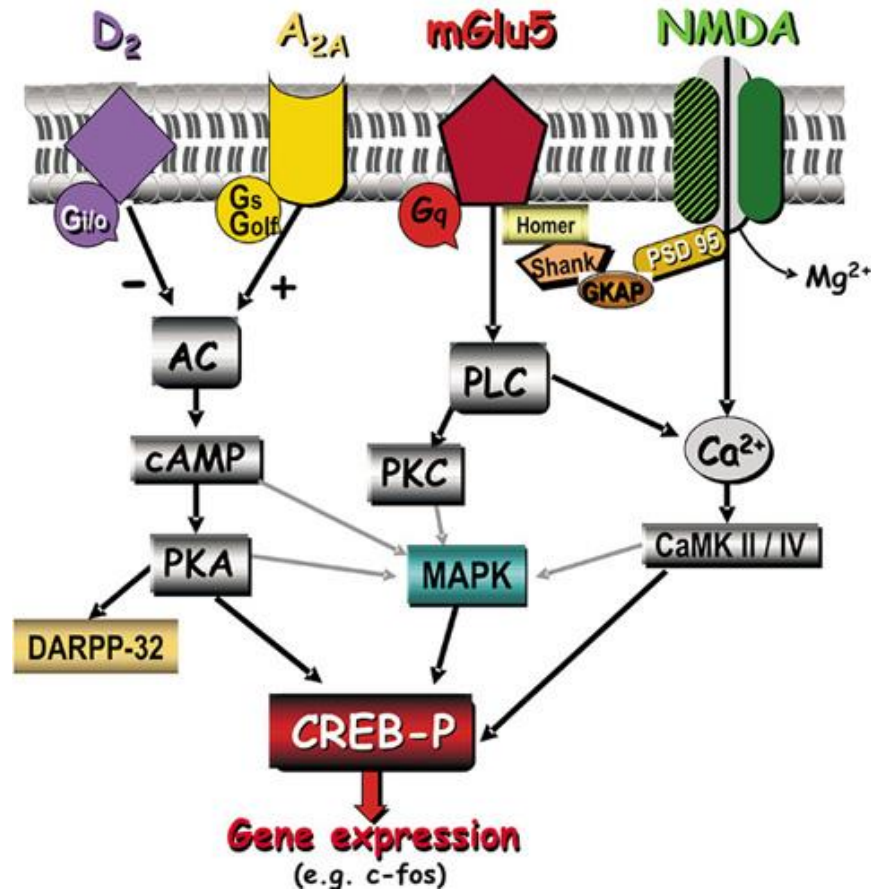
Ras: *small GTP-binding proteins*

Raf: *proto-oncogene serine/threonine-protein kinase*

Azonnali, korai gén-aktiváció:  
c-fos, c-jun

# Celluláris stresszfolyamatok

## Gyorsan aktiválódó gének átírása - IEGE



CREB (cAMP response element-binding) egy transzkripciós faktor, amely képes a DNS-hez kötődni, és a gén átírást szabályozni.

# Celluláris stresszfolyamatok

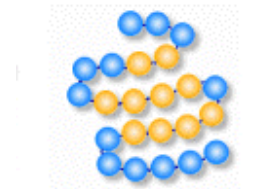


A sejteket érő stressz hatására kialakuló válasz függ a környezettől is

- DNS roncsolásos válaszok pl. sugárzás, kemiaiák, ozmotikus stressz
  - Oxidative stressz hatás - szabadgyökök képződésének hatása pl. ischemia utáni reperfúzió
  - Hősokk-fehérjék megjelenése: HSP-fehérjék- több féle van, állandóan jelen lévők (pl. HSP 90) szabályozhatók (HSP 27 pl.foszforilációval), indukálhatók (pl. HSP 70)
  - Unfolded fehérje reakció (UPR-unfolded protein response) ER stressz
- A sejtek lehetséges regenerációs folyamatainak beindulása - hősokk-fehérje termelés vagy ún. unfolded protein válasz. Ebben a chaperone fehérjék aktivitásának/kapacitásának is nagy szerepük van.

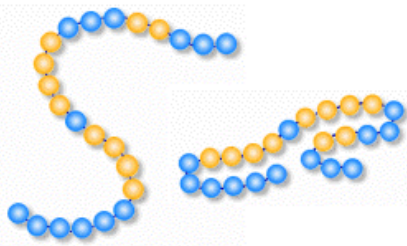
# Celluláris stresszfolyamatok

## Hősokk-fehérjék szerepe



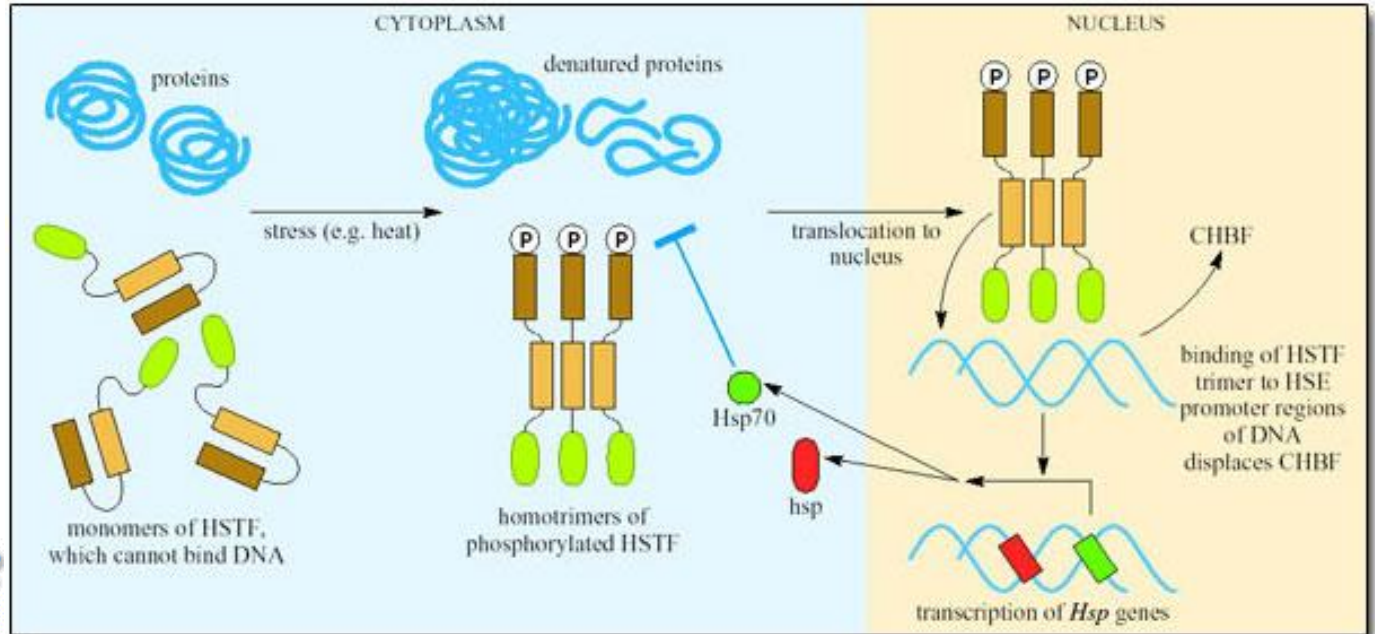
Globular soluble protein

Stable and soluble  
Protease resistant  
No chaperone binding  
Functional



Unfolded or misfolded proteins

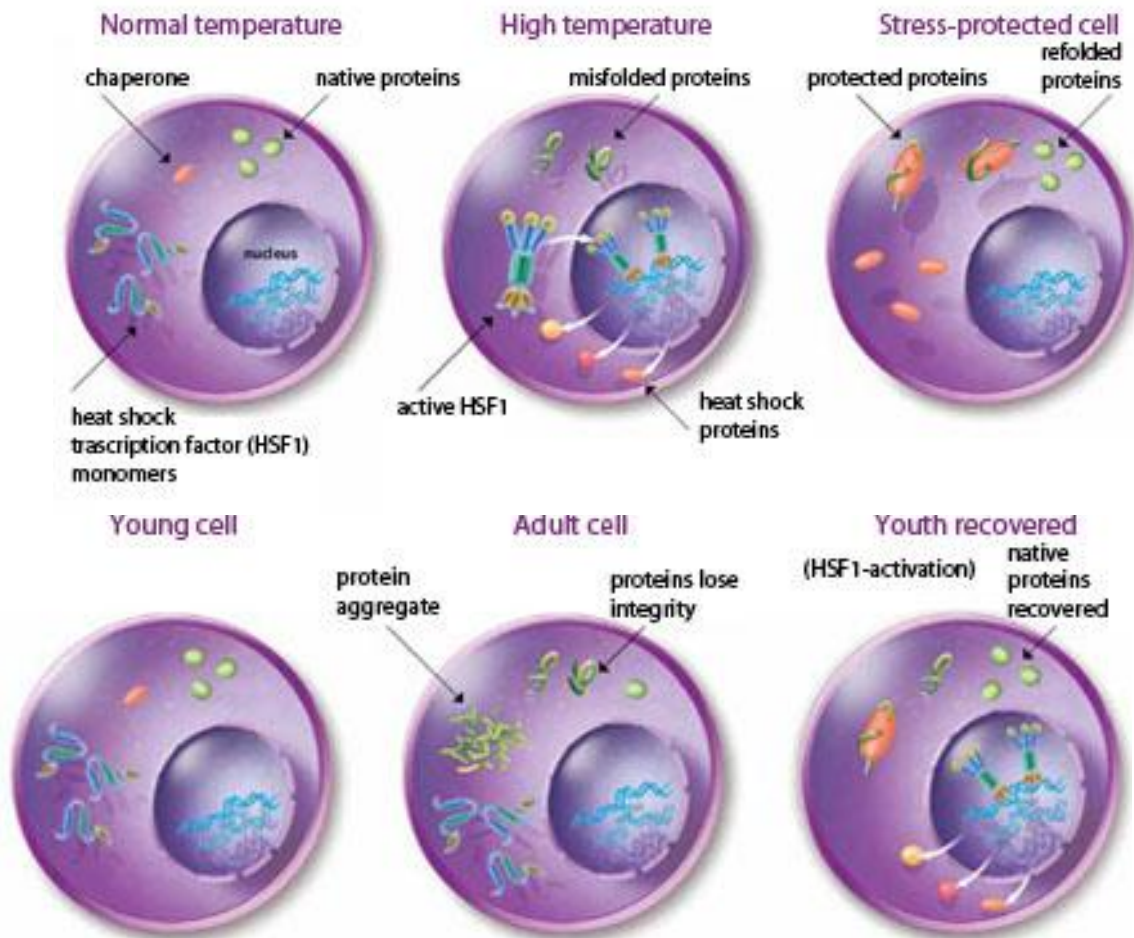
Aggregation-prone  
Protease-sensitive  
Bind chaperones  
Non functional



HSTF- heat shock transcription factor 1 vagy HSF1 - heat shock factor 1:  
a hőszokkfehérjék aktiválásának kiváltója.

# Celluláris stresszfolyamatok

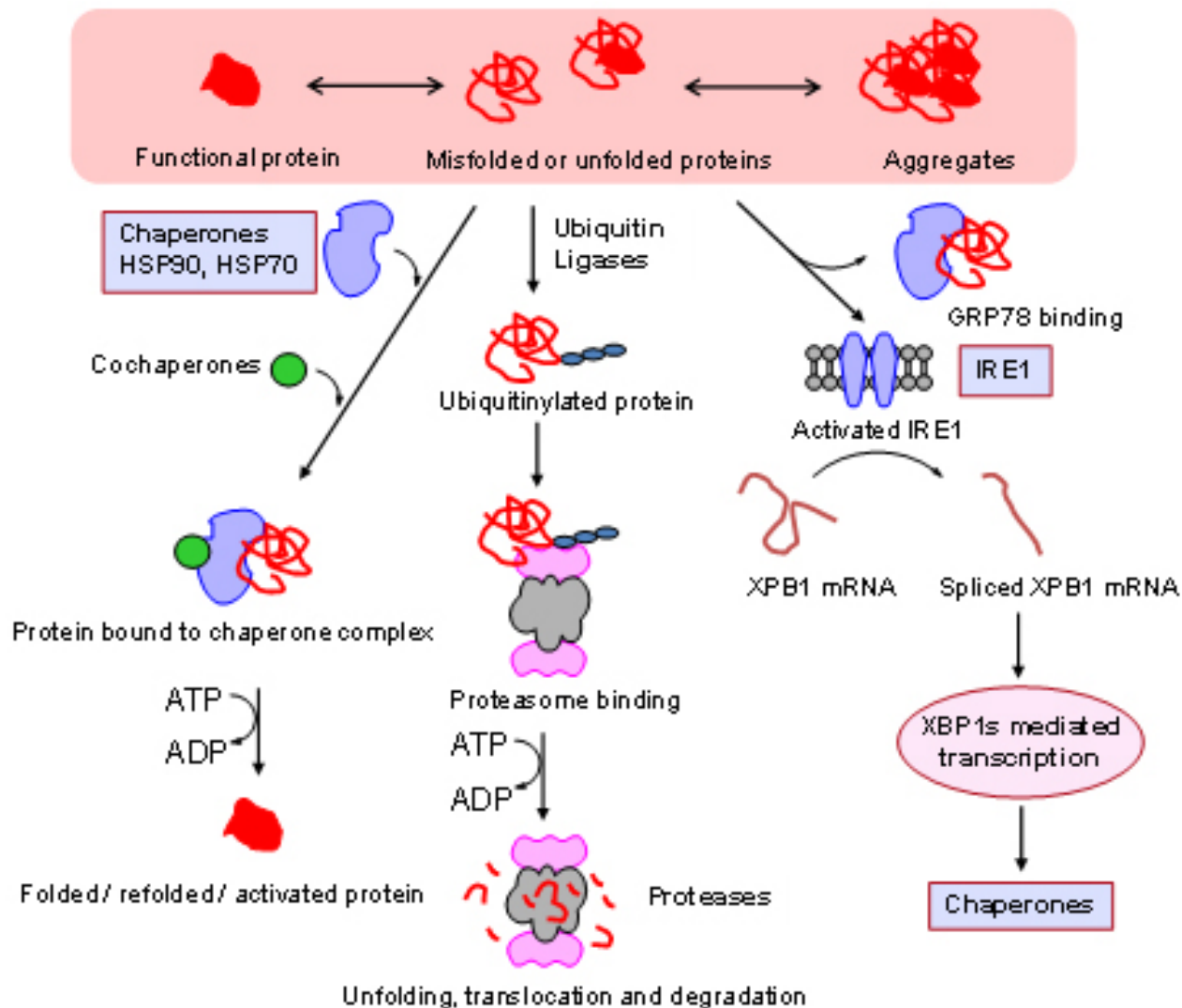
## Hősokk-fehérjék szerepe





# Celluláris stresszfolyamatok

## Hősokk-fehérjék szerepe





## Endoplazmatikus retikulum stressz

ER többféle funkcióval rendelkezik, egyik legfontosabb:

$\text{Ca}^{2+}$  raktár és

fehérje raktár - másodlagos átalakulások (diszulfid híd képzés, glikoziláció)

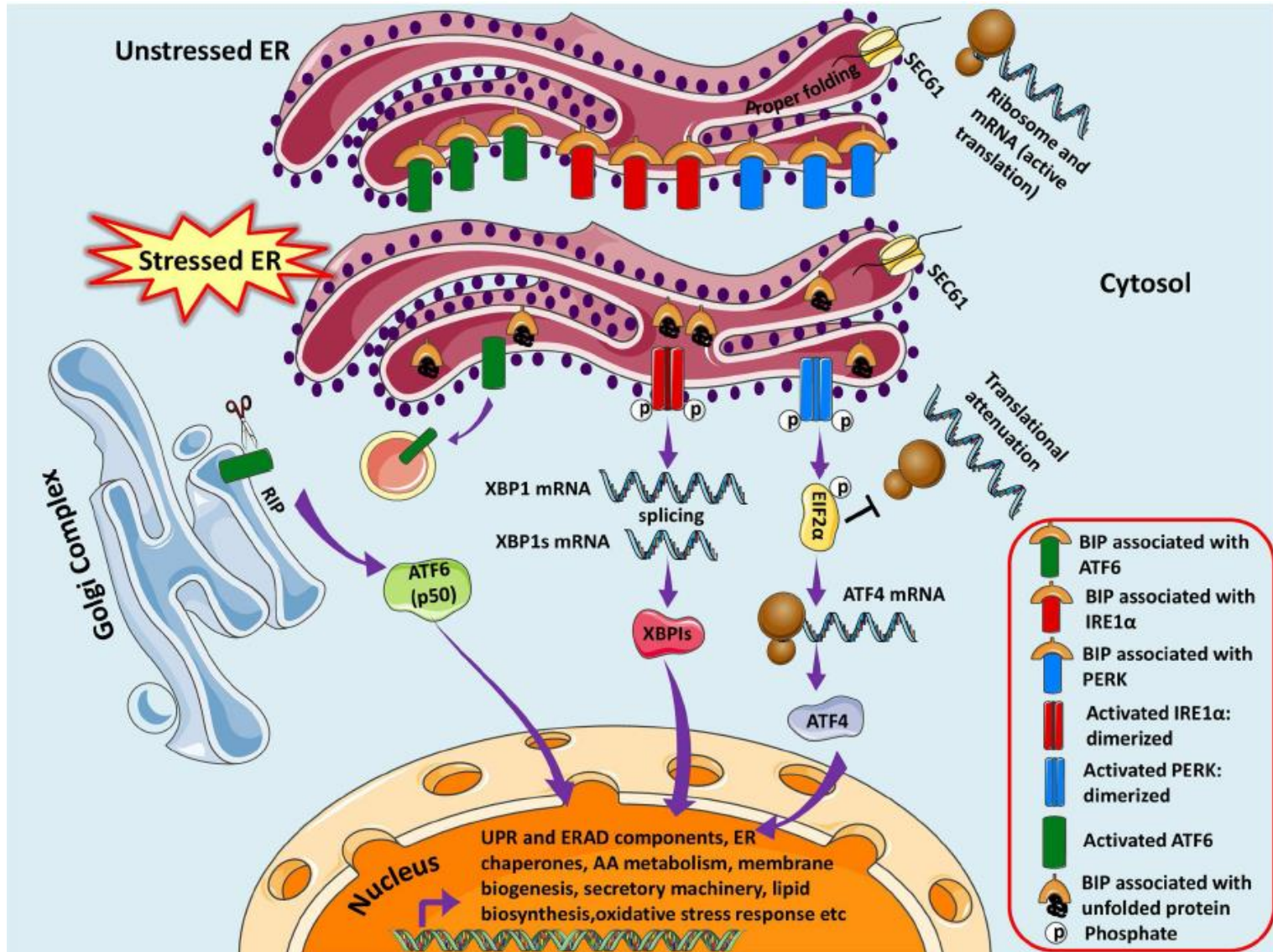
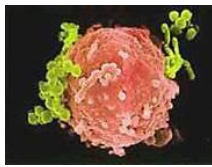
A sejt redox regulációja sérül: a fehérjék képződése nem megfelelő  
(unfolding, missfolding)

ER stressz: pl. vírusfertőzés hatására

ER stressz adaptáció:

javító mechanizmusok beindulnak a citoplazmában (kináz aktivációval)

# Celluláris stresszfolyamatok



# Celluláris stresszfolyamatok

## Oxidatív stressz – mitokondriumok szerepe

A mitokondriumok a reaktív szabad gyökök képződésének fő helye

Reaktív oxigén termékek (ROS)

Fiziológiás és patológiás körülmények közt keletkeznek:

$H_2O_2$ ,  
superoxid anion  
NO

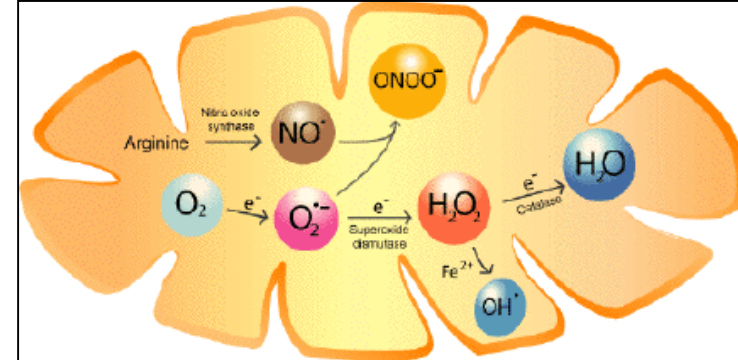
Exogén hatásra is keletkeznek:

drogok hatására  
szennyezők (ózon, rotenon)  
gomba- vagy baktérium toxinok  
cigaretta  
ionizáló sugárzások

Védekezés enzimatis és nem-enzimatis antioxidánsokkal:

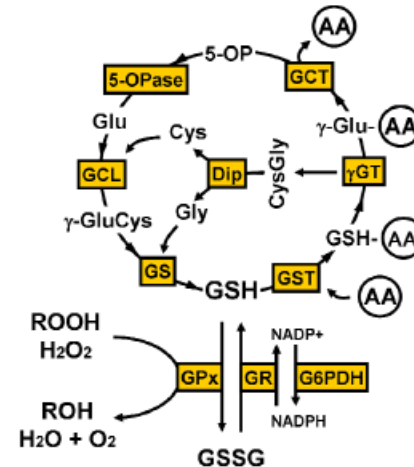
superoxid dizmutáz  
kataláz  
glutation peroxidáz  
E, A, C vitamin

glutation (GSH) sejten belül képződik 3 aminosav alkotja – glutamate, cysteine and glycine



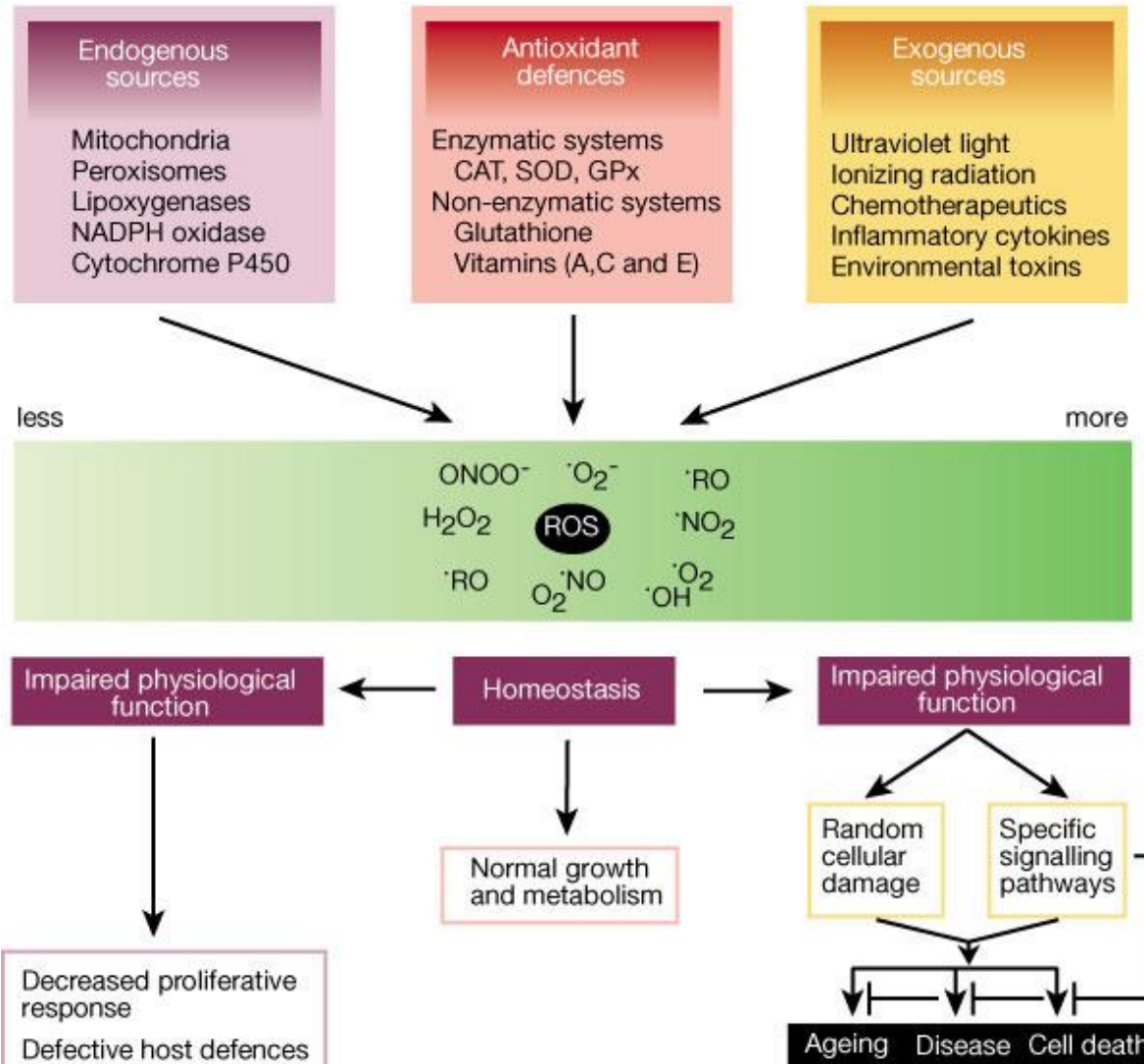
Következmény:

DNS roncsolódás  
Fehérje sérülés  
sejt degeneráció



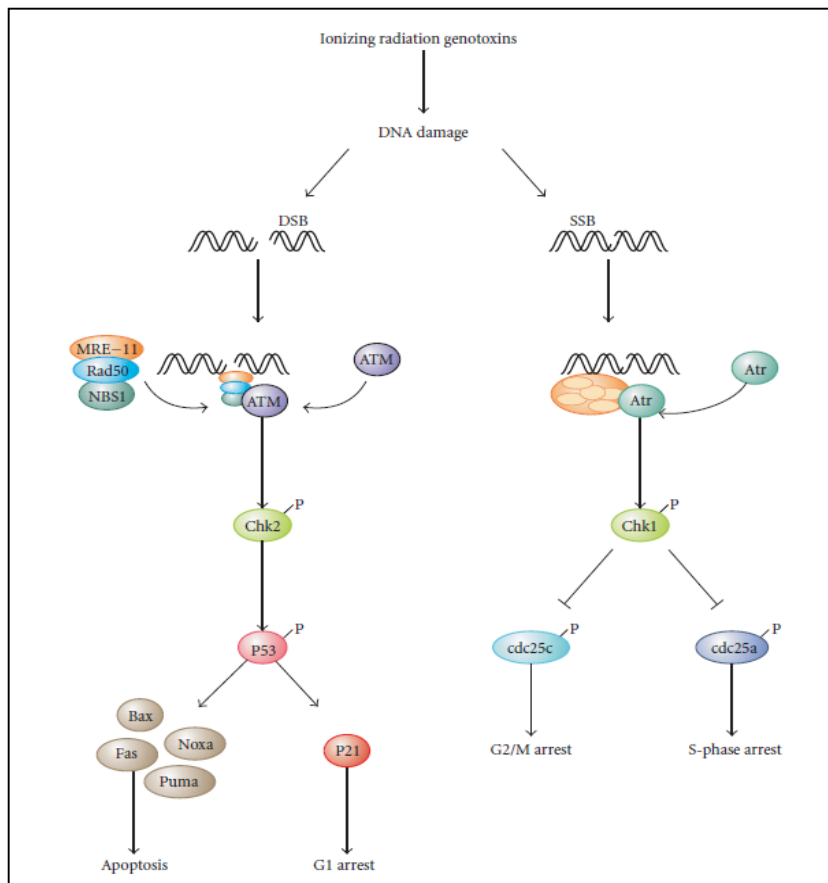
# Celluláris stresszfolyamatok

## Reaktív oxigéngyökök képződéséhez vezető különböző és védő útvonalak



# Celluláris stresszfolyamatok

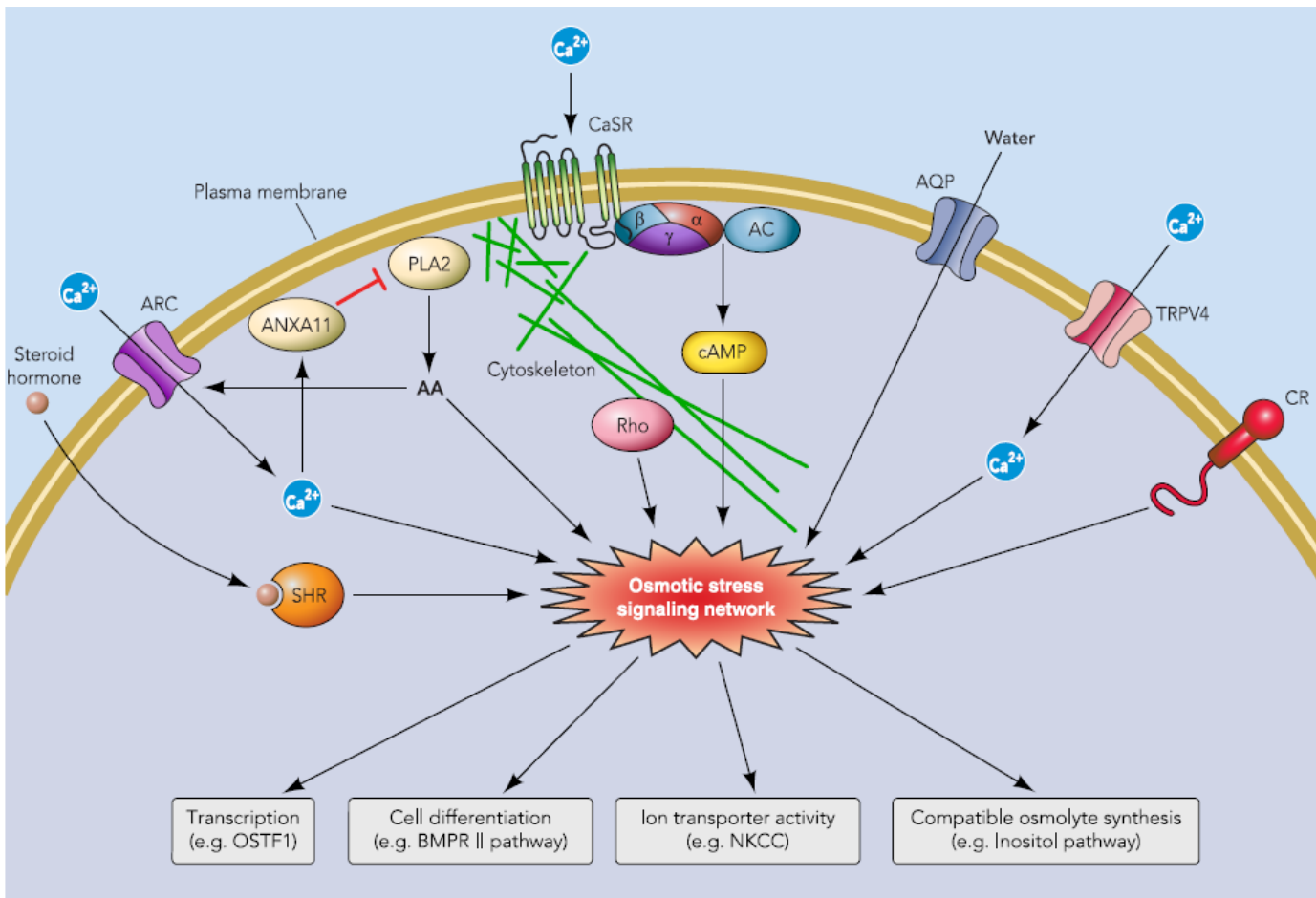
Sugárzások és kémiai anyagok lehetséges hatása.



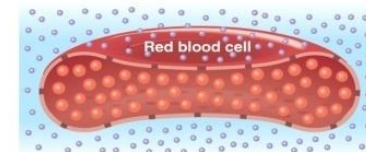
DNS roncsoló stressz reakció-útvonalak, sejtpusztuláshoz vezetnek.

# Celluláris stresszfolyamatok

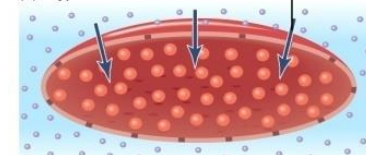
## Ozmotikus stressz



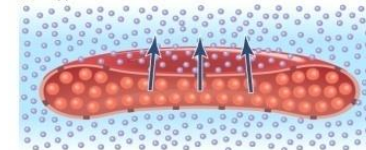
(a) Isotonic solution



(b) Hypotonic solution



(c) Hypertonic solution

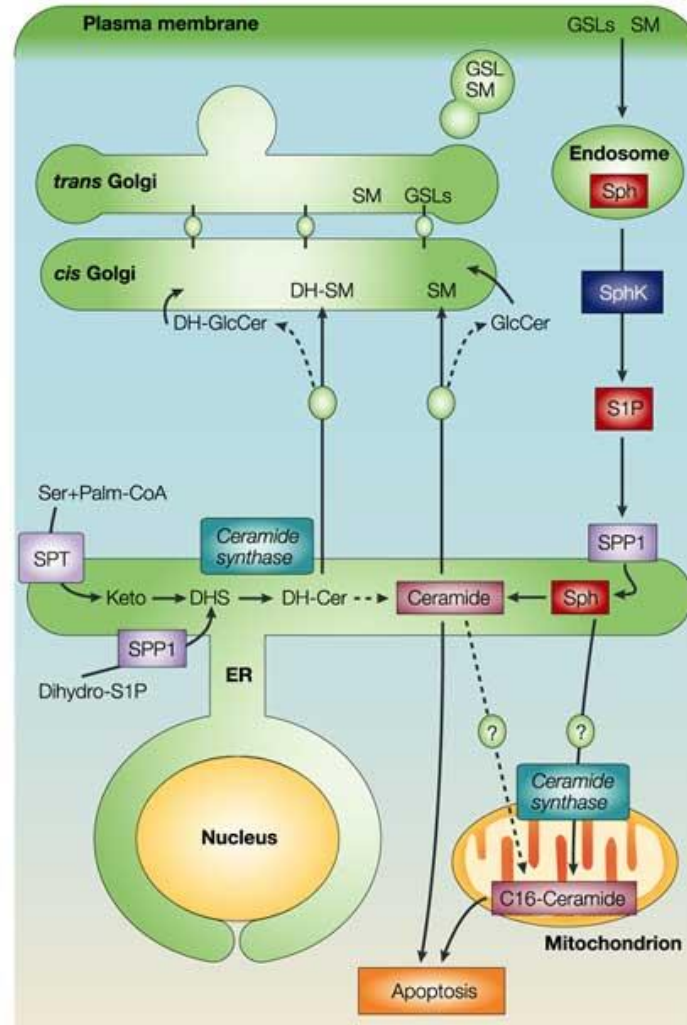


Víz megy be a sejtbe, DNS és fehérje roncsolódáshoz vezet, hyperozmotikus stressz.

Ion és vízháztartás szabályozása nagyon fontos az integritás megőrzése szempontjából!

# Celluláris stresszfolyamatok

## Membrán szintézis problémák:





# Celluláris stresszfolyamatok



**Ha javító folyamatok nem vezetnek eredményre - sejtpusztulás történik**

- Sejthalál kialakulásához vezető folyamatok - apoptózis, nekrosis, autofágia

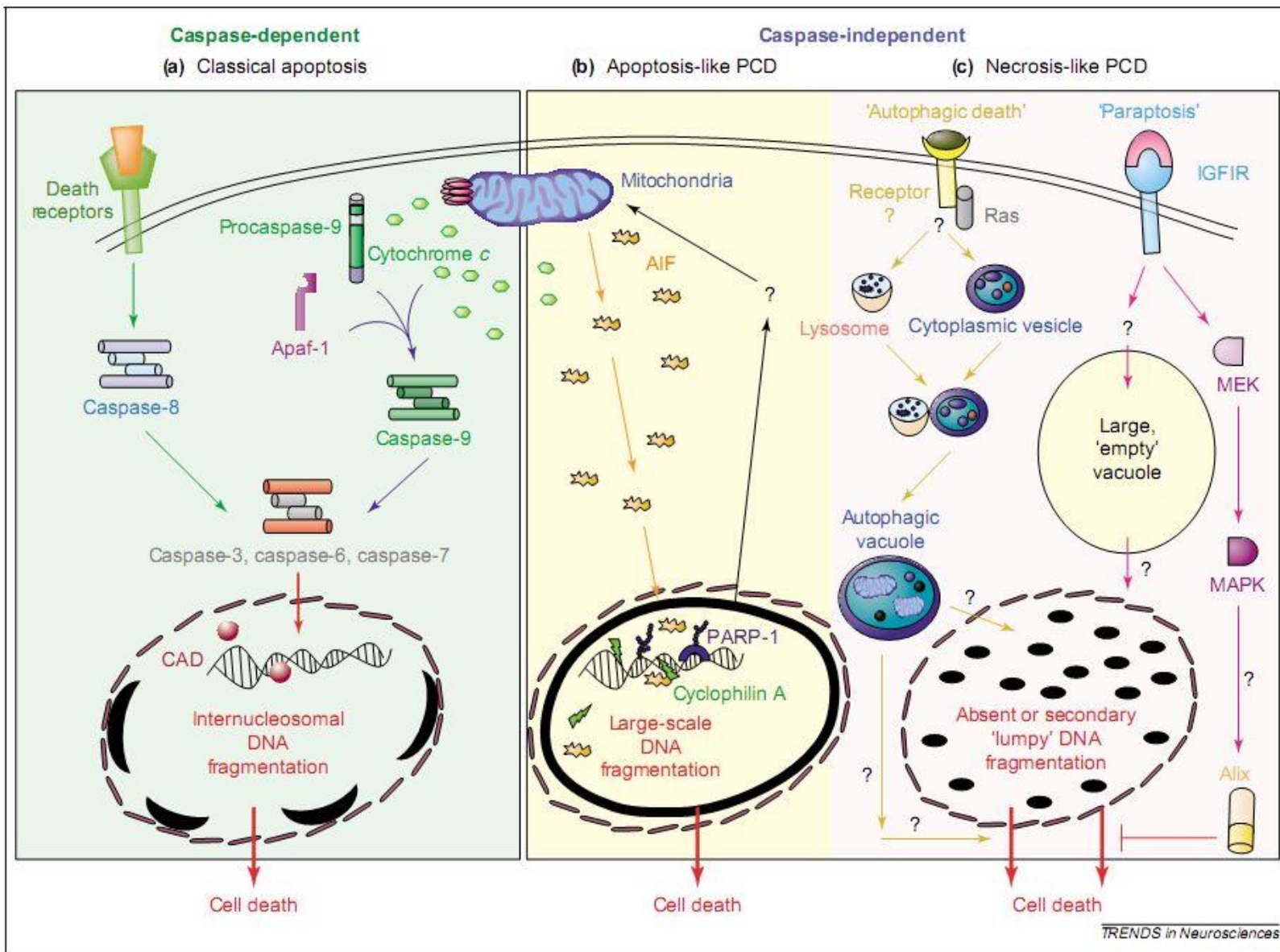
apoptózis: kaszpáz- vagy kalpain-függő, programozott sejthalál, patológiás típusú

autofágia: vezikuláris folyamatok játszódnak lassan le, nem kielégítő indukció állhat a háttérben

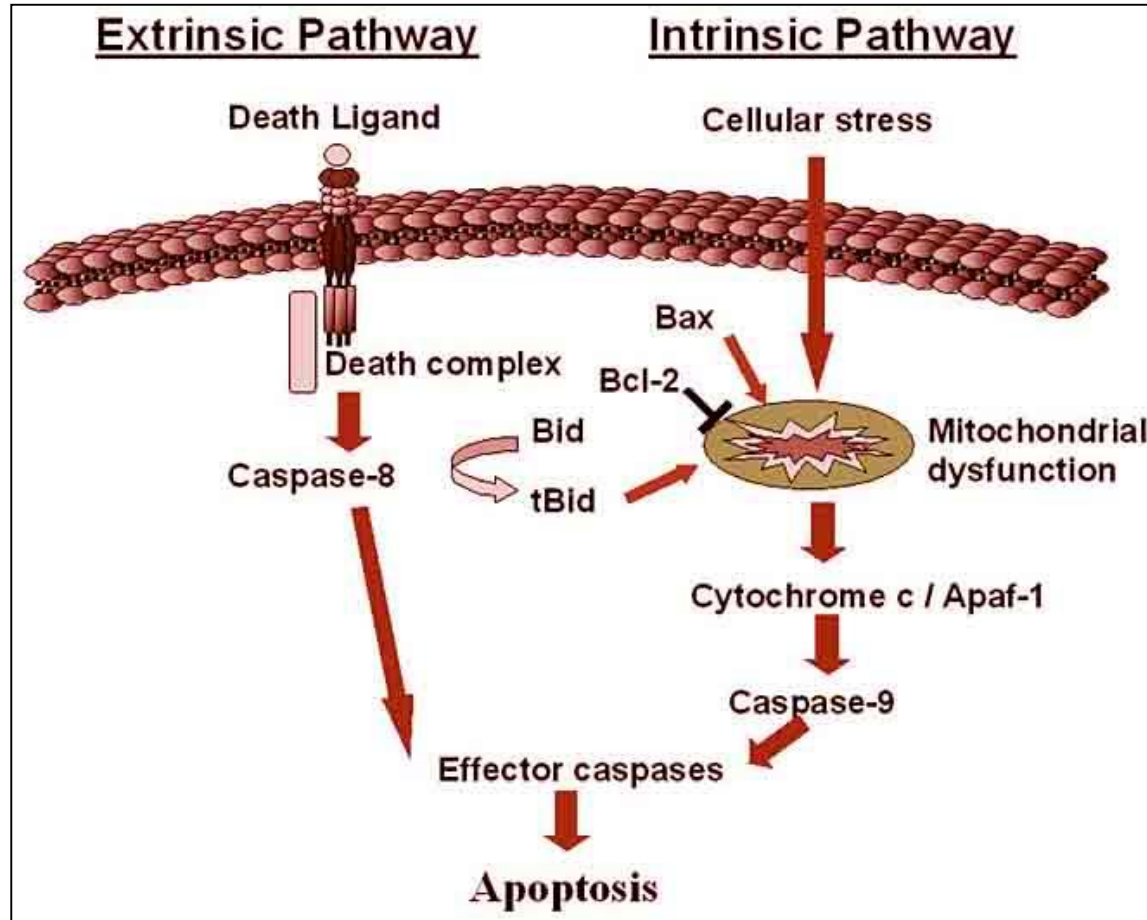
nekrosis: „baleseti” sejthalálnak gondolták, sejt-duzzadás jellemzi (ischémia, glutaminsav toxicitás)

**Kialakuló betegségek:** rák, neurodegeneratív betegségek, infarktus

# Celluláris stresszfolyamatok

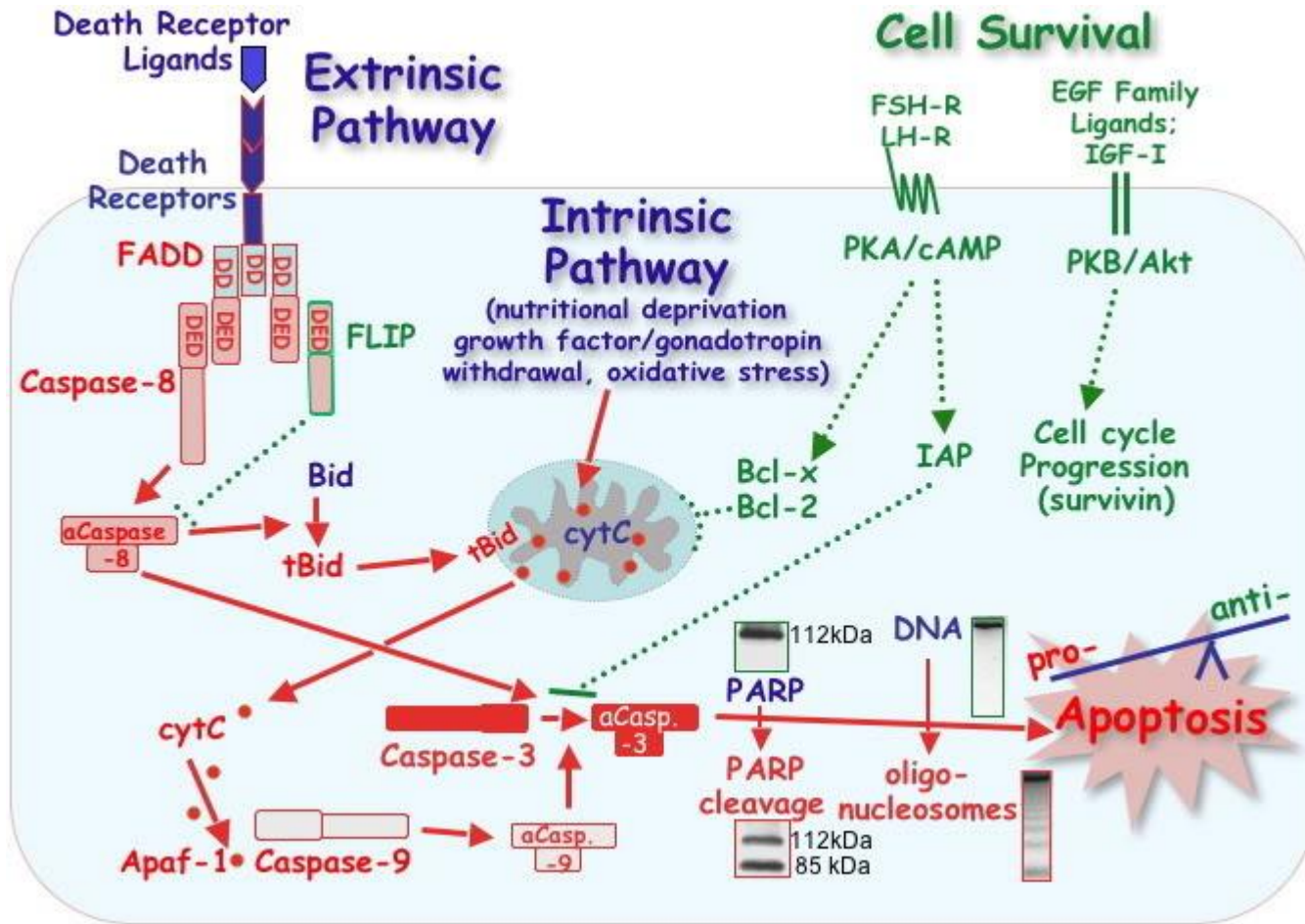
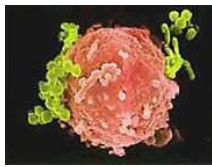


# Celluláris stresszfolyamatok



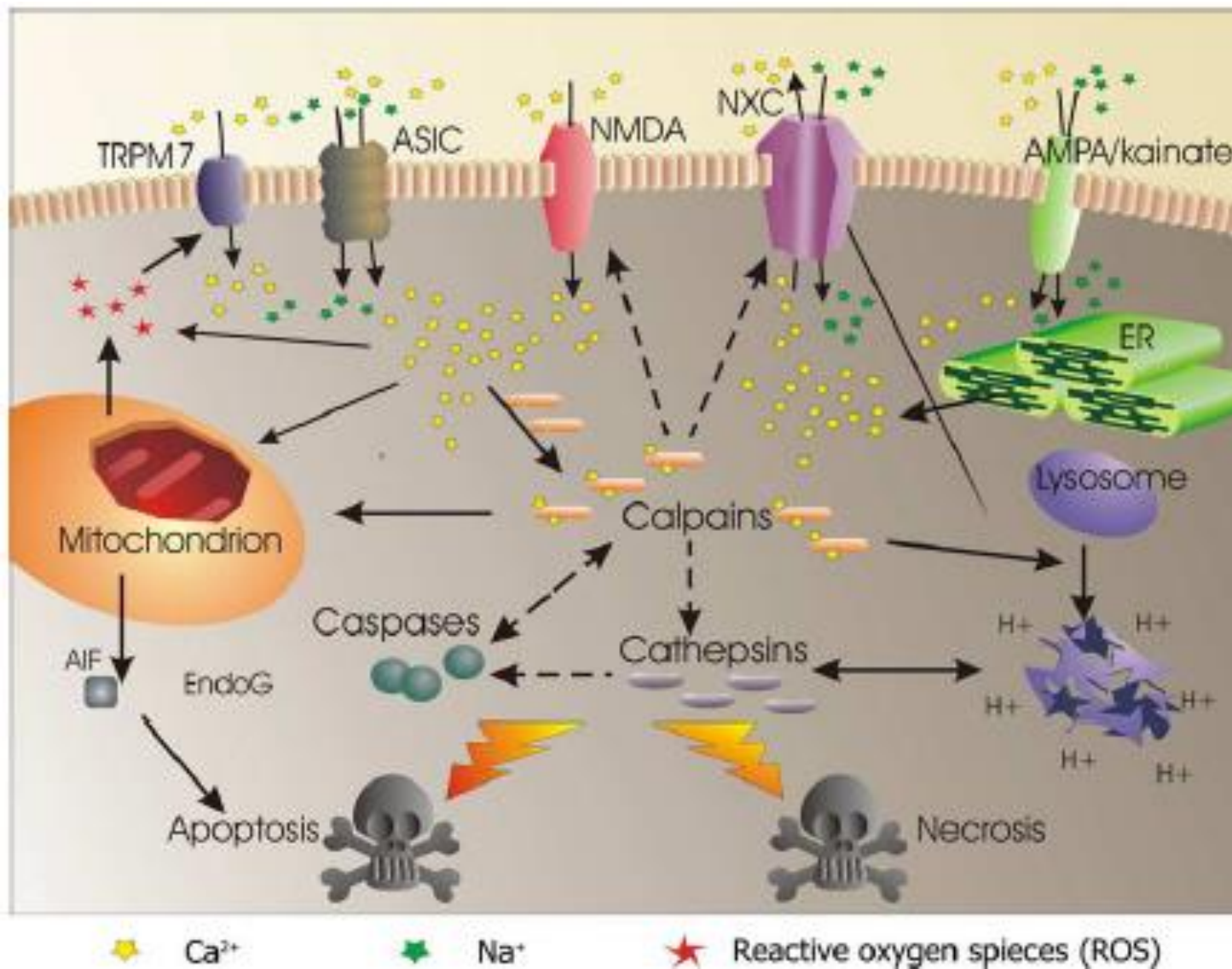
Az apoptózis indukálásának két alapvető útvonala

# Celluláris stresszfolyamatok



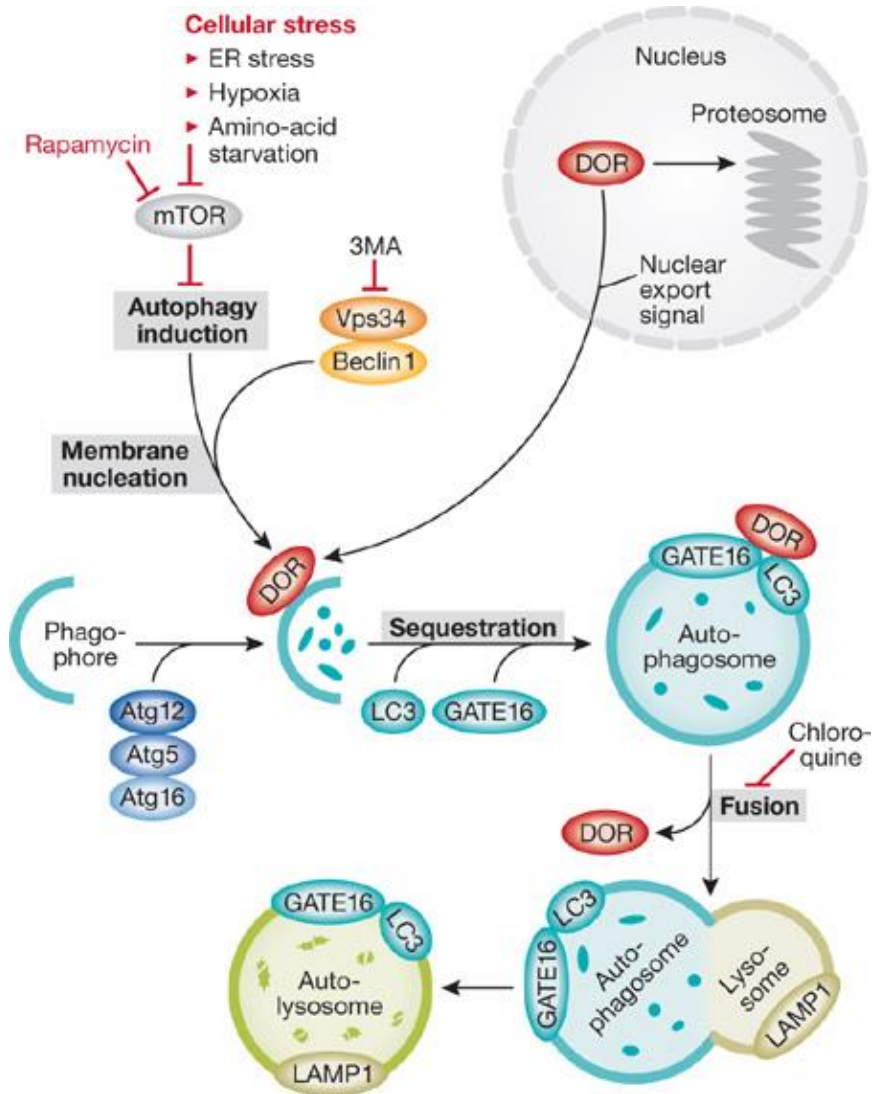
Pro- és anti-apoptotikus folyamatok aktivációja. A külső és a belső aktivációs útvonal is a kaszpáz-3-ra konvergál, melynek változása irreverzibilis. Antiapoptotikus folyamatok azonban ellensúlyozhatják a hatását.

# Celluláris stresszfolyamatok



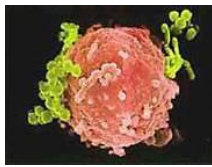
TRPM7: transient receptor potential channel, ASIC: acid sensing ion channel, NXC: non selective ion channel

# Celluláris stresszfolyamatok



Autofág útvonál aktivációja

# Celluláris stresszfolyamatok

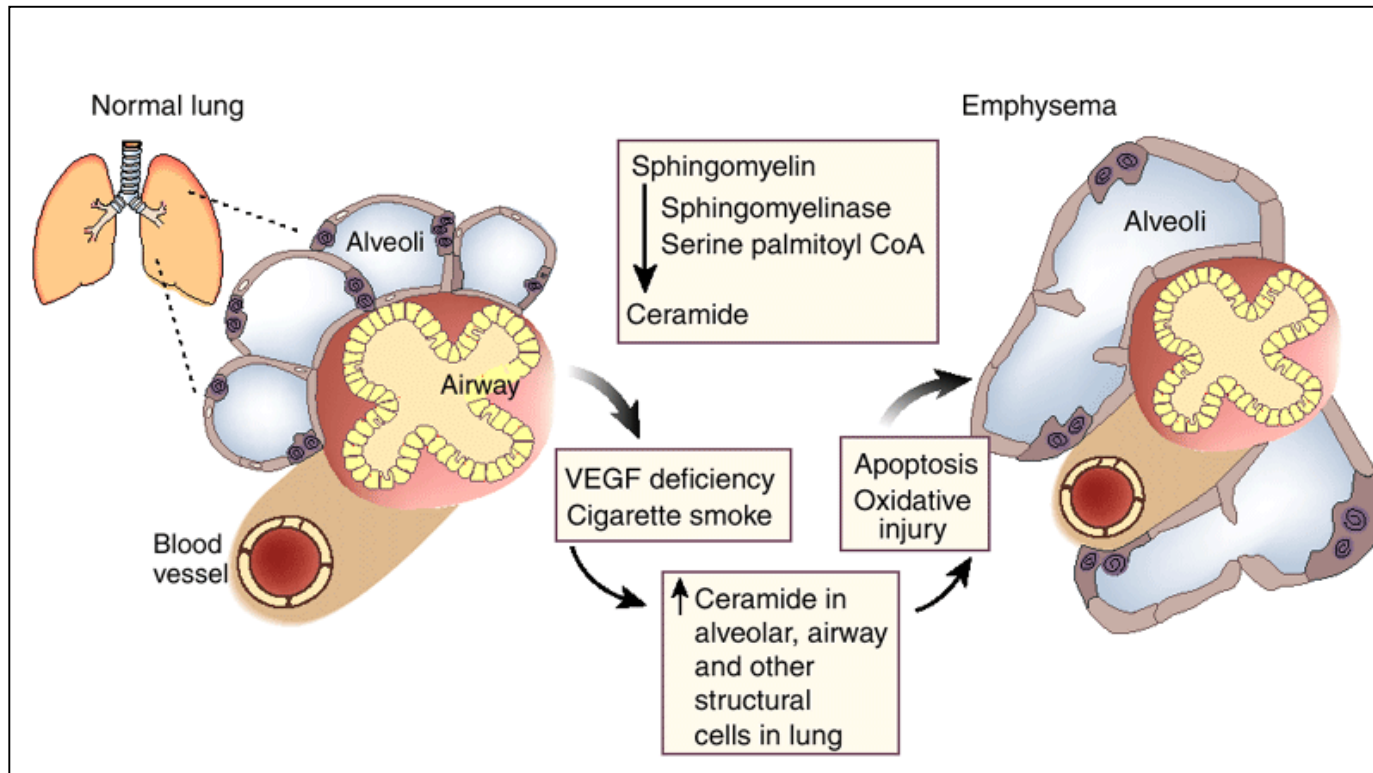


## Környezeti hatások manifesztálódása



**egypetájú ikerpárok, a környezeti hatások erősen befolyásolják a megjelenést**

# Celluláris stresszfolyamatok

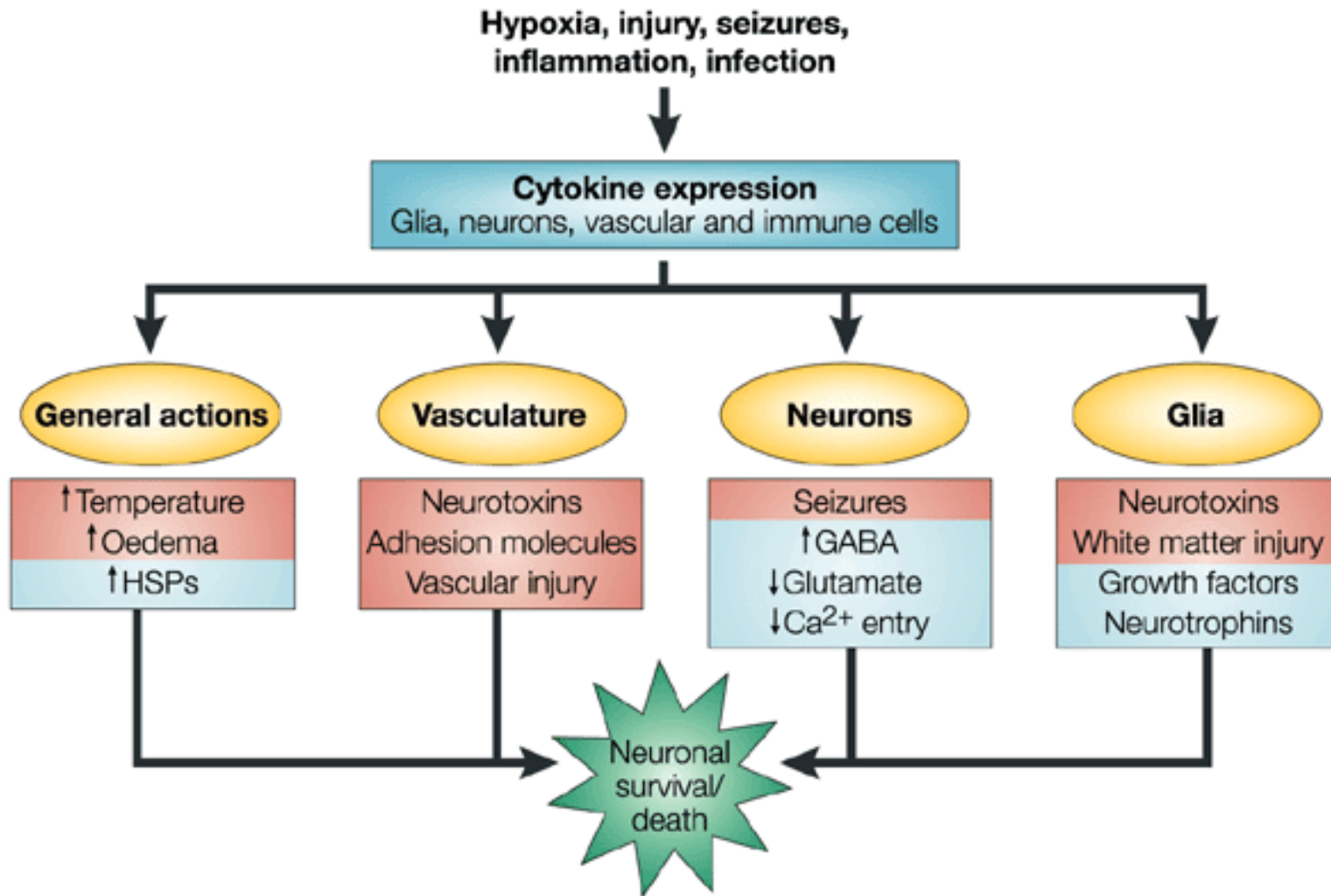


**Ceramidok szerepe a tüdő destrukciójában**

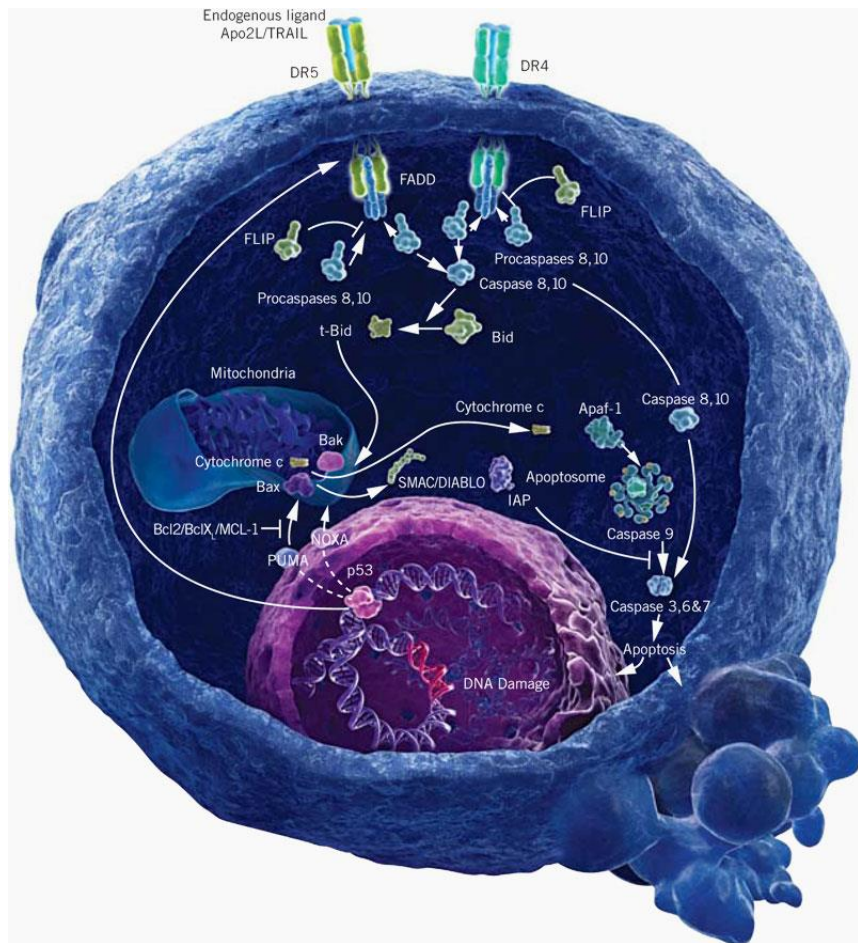
**A dohányzás hatására megváltozott szerkezetű és mennyiségű ceramidok képződnek, ami az endothel és az epithel sejtek struktúráját befolyásolhatják**



# Celluláris stresszfolyamatok



# Celluláris stresszfolyamatok

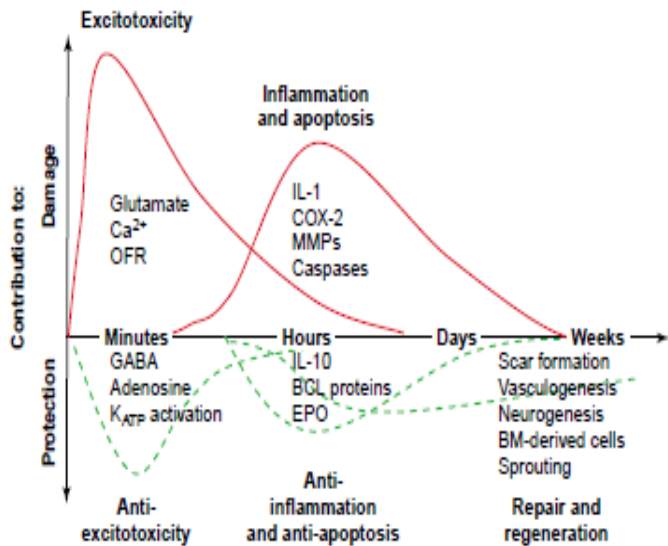


## Celluláris stressz aktivált betegségek:

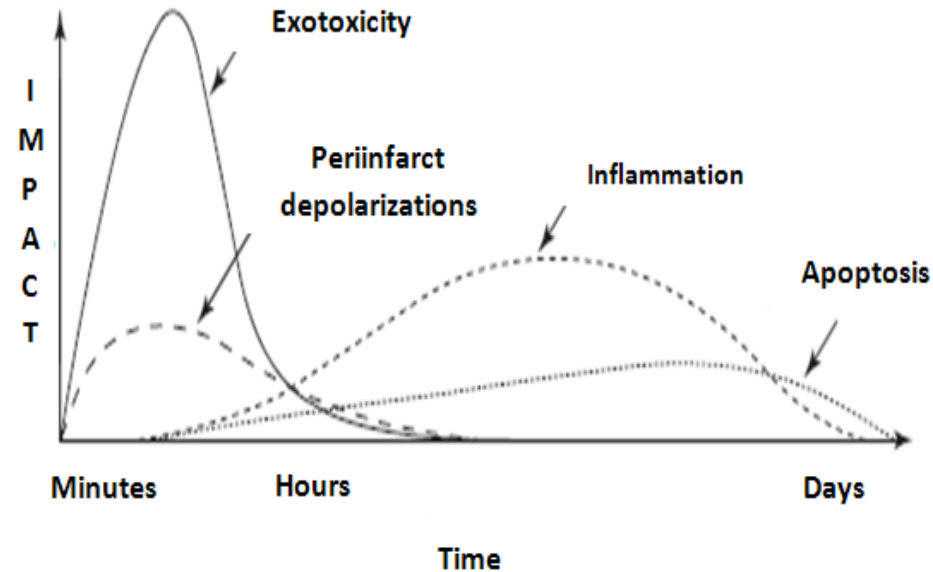
autoimmun betegségek  
agyi katasztrófák (sztrók)  
szívinfarktus  
Parkinson betegség  
Alzheimer betegség  
mitokondriális diszfunkció

# Celluláris stresszfolyamatok

stressz aktiválta sejtfolyamatok időbeli változása:



TRENDS in Neurosciences



Fokális cerebralis ischemia komplex sejtpusztító folyamatokat aktiválhat, de védekező mechanizmusok is beindulnak. A reperfúzió során is újabb folyamatok aktiválódnak a szabadgyök képződés miatt.

A piros vonal a patológiás folyamatok súlyosságát és kiváltó okát reprezentálja (excitotoxicitás, késleltetett gyulladás, apoptózis) a zöld vonal a védekező mechanizmusokat mutatja.

rövidítések: BM, bone marrow; COX-2, cyclooxygenase 2; EPO, erythropoietin; IL, interleukin; MMPs, matrix metalloproteinase; OFR, oxygen free radicals.