

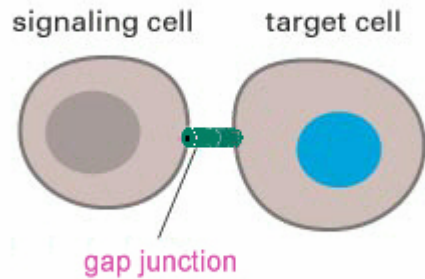
Molekuláris sejtbiológia:

# Receptorok és szignalizációs mechanizmusok

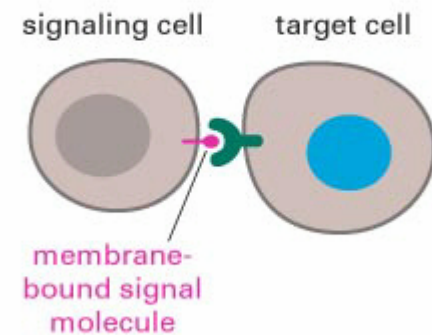
Dr. habil Kőhidai László  
Semmelweis Egyetem  
Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

# Sejtek szignalizációs kapcsolatai

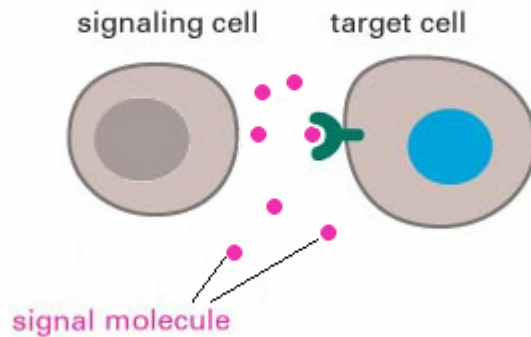
## 1) GAP JUNCTIONDEPENDENT



## 2) CONTACT-DEPENDENT

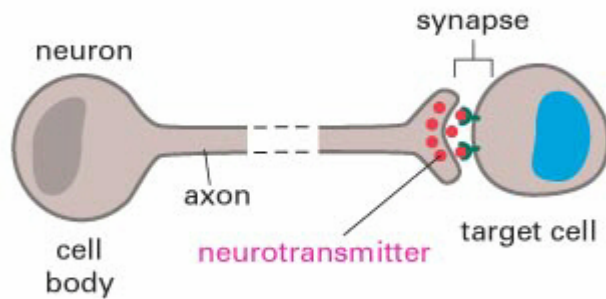


## 3) SECRETION-DEPENDENT

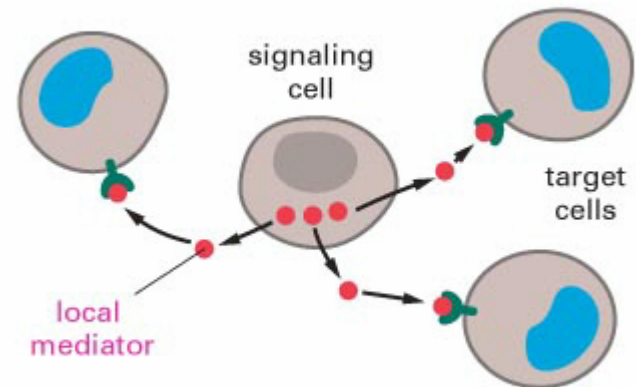


# Sejtek szignalizációs kapcsolatai

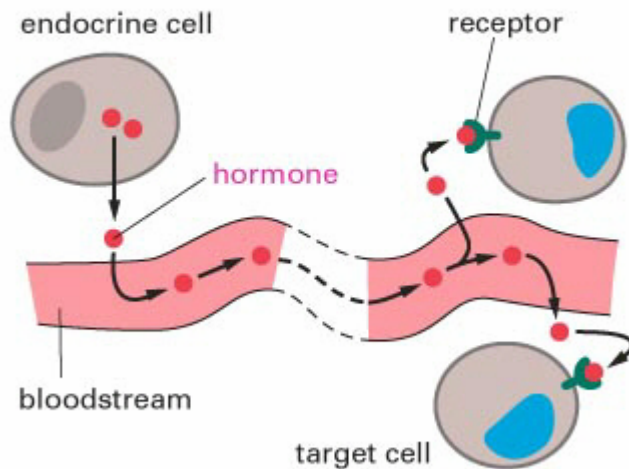
## (1) NEURONAL



## (2) PARACRINE



## (3) ENDOCRINE



# Receptorok osztályozása

## Elhelyezkedés

- Sejtmembrán
- Citoplazma
- Sejtmag

## Ligand

- Hormon
- Immun
- Neurotransmitter
- Drog

## Szignalizációs mech.

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

# Receptorok fő jellemzői

- Specifitás - szerkezet
- Affinitás - alacsony konc. Hatásos
- Telíthetőség - receptorok száma
- Reverzibilitás
- Sejt specifikus válaszreakciója
  
- Down-reguláció

# Membrán-receptorok jellemzése

- Intramembrán proteinek
  - glikoproteinek
  - glikolipidek
- Foszfolipidek - motilitás
- Transzmembrán proteinek
- Ligand konc. fokozása
  - receptorok maszkírozása
  - internalizáció

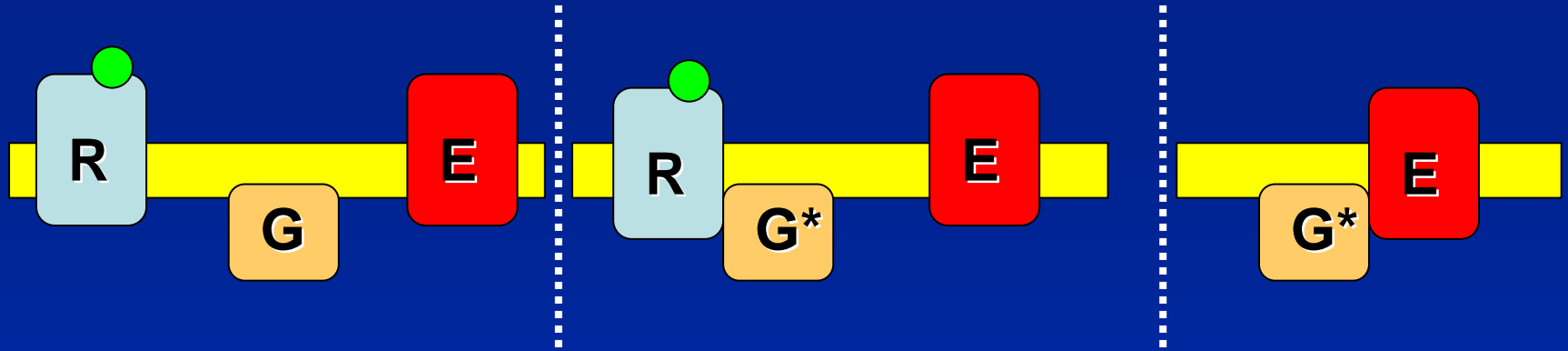
# Membrán-receptorokon keresztül ható ligandok

- ACTH, TSH, LH, FSH, GH, EGF, insulin - nagy molekulásúly
- Oxytocin, vasopressin, PTH - kisebb mol.s.
- Aminosav típusú molekulák, adrenalin, hisztamin

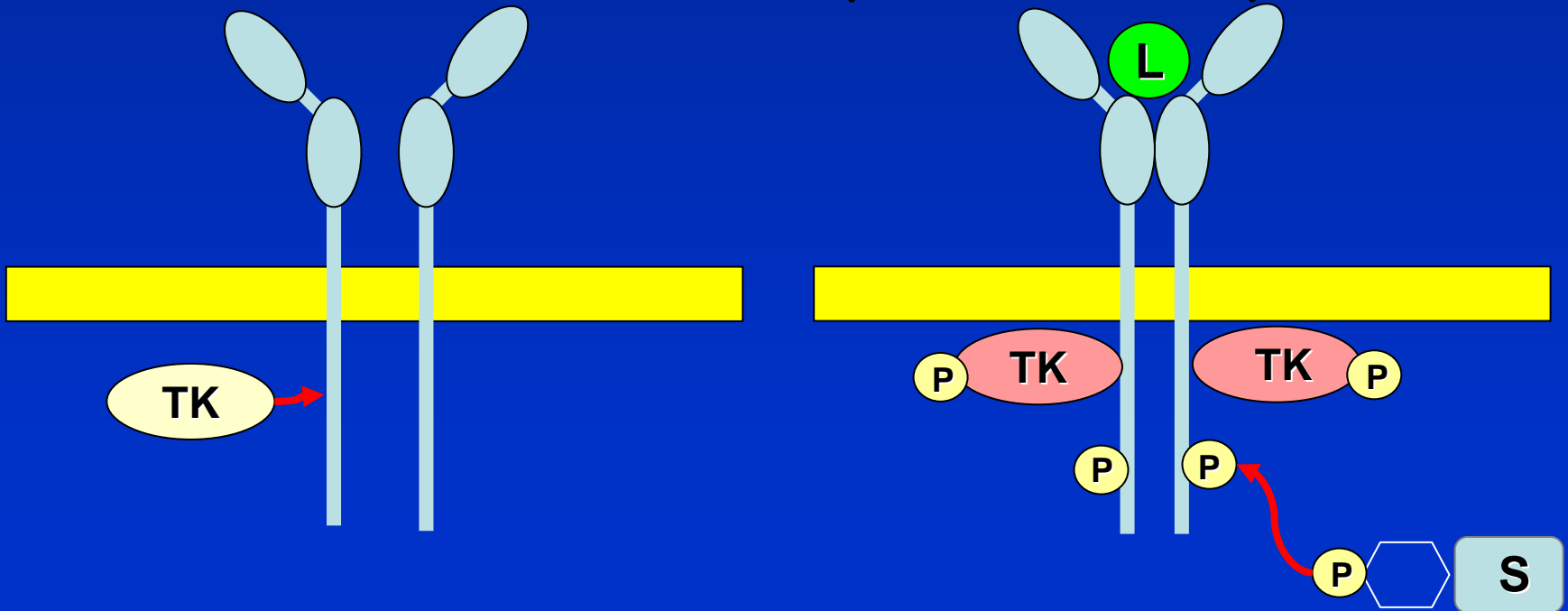
# Receptorok fő működési mechanizmusai



# G-protein-kapcsolt receptorok



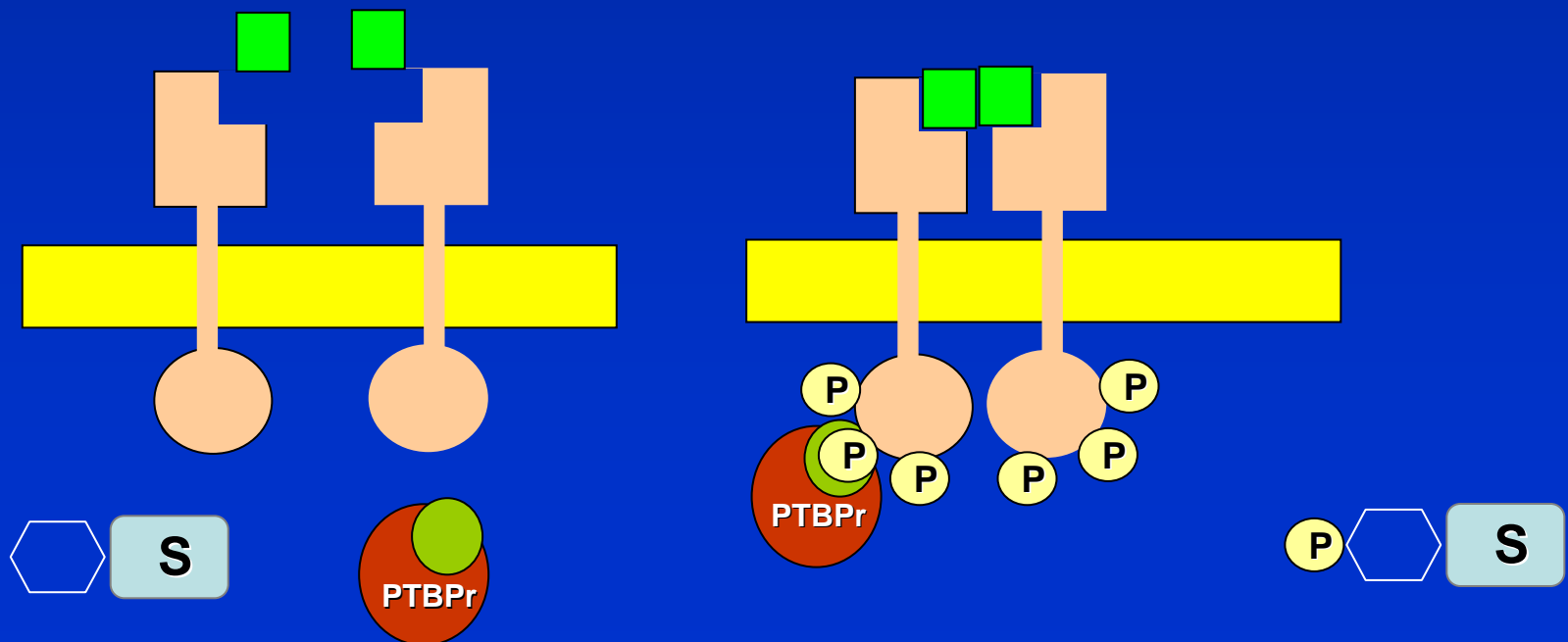
# Tirozin-kinázhoz kapcsolt receptorok



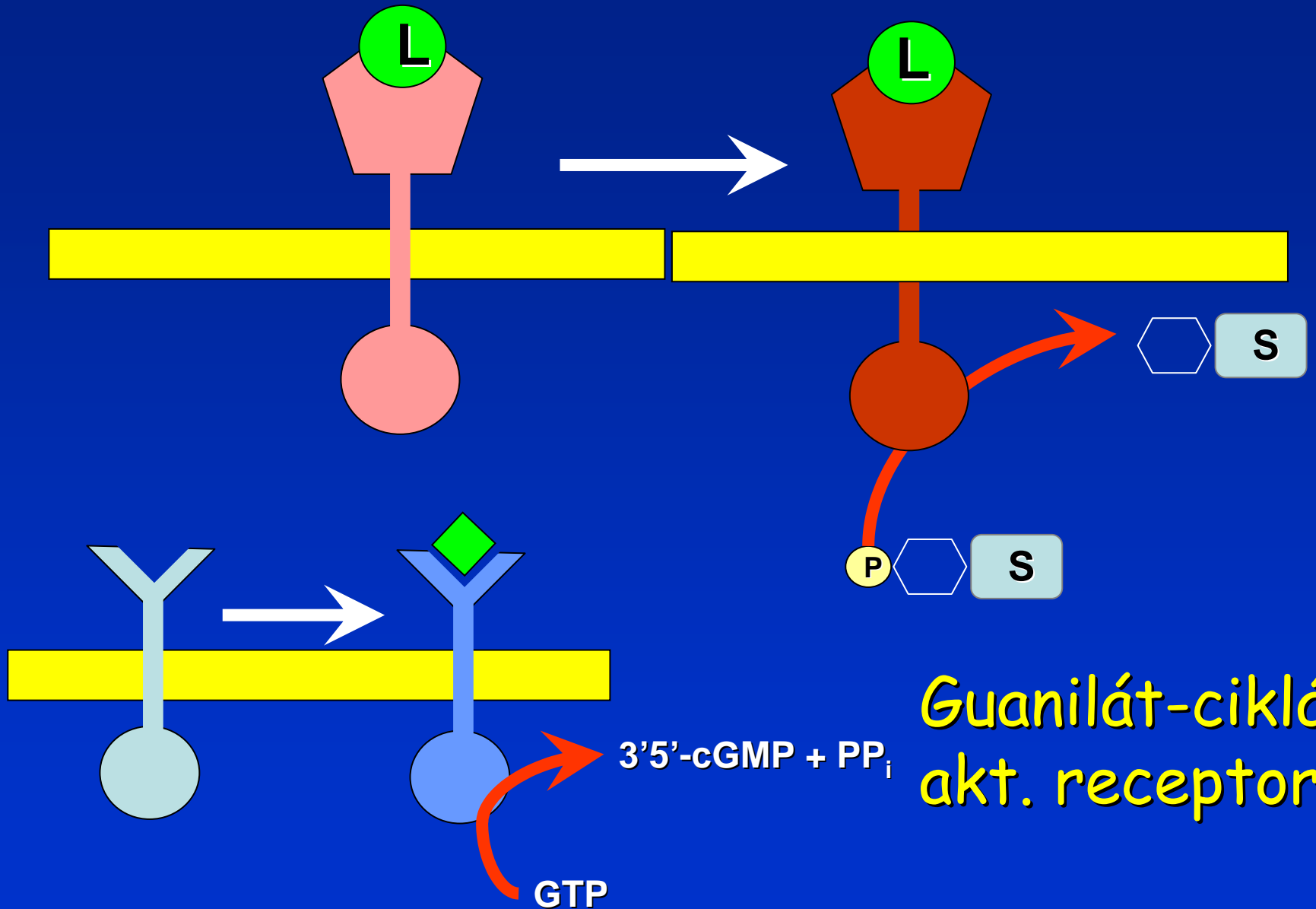
# Ioncsatornát működtető receptorok



## Receptor tirozin-kinázok

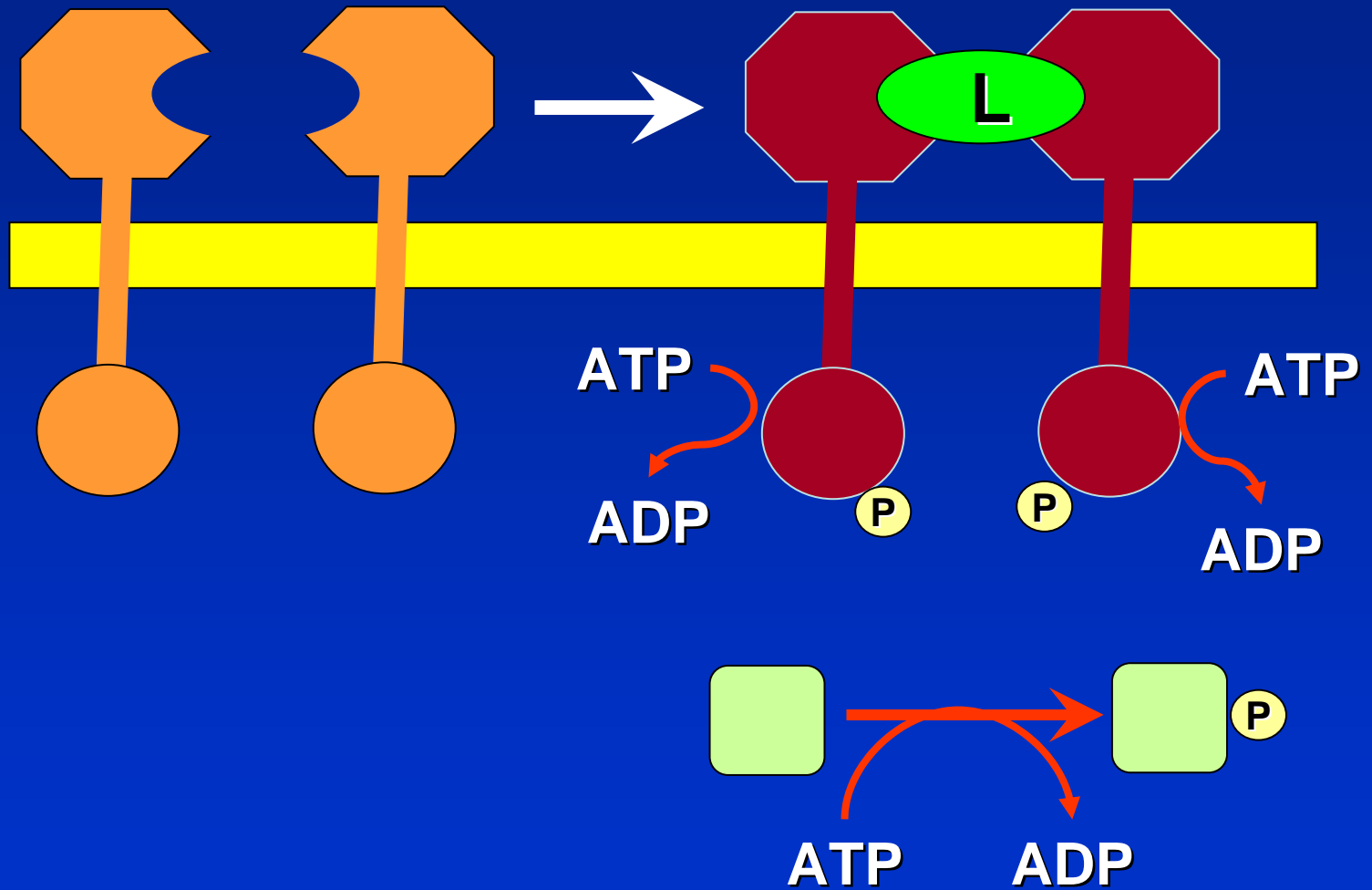


# Tirozin-foszfataz aktivitású receptorok

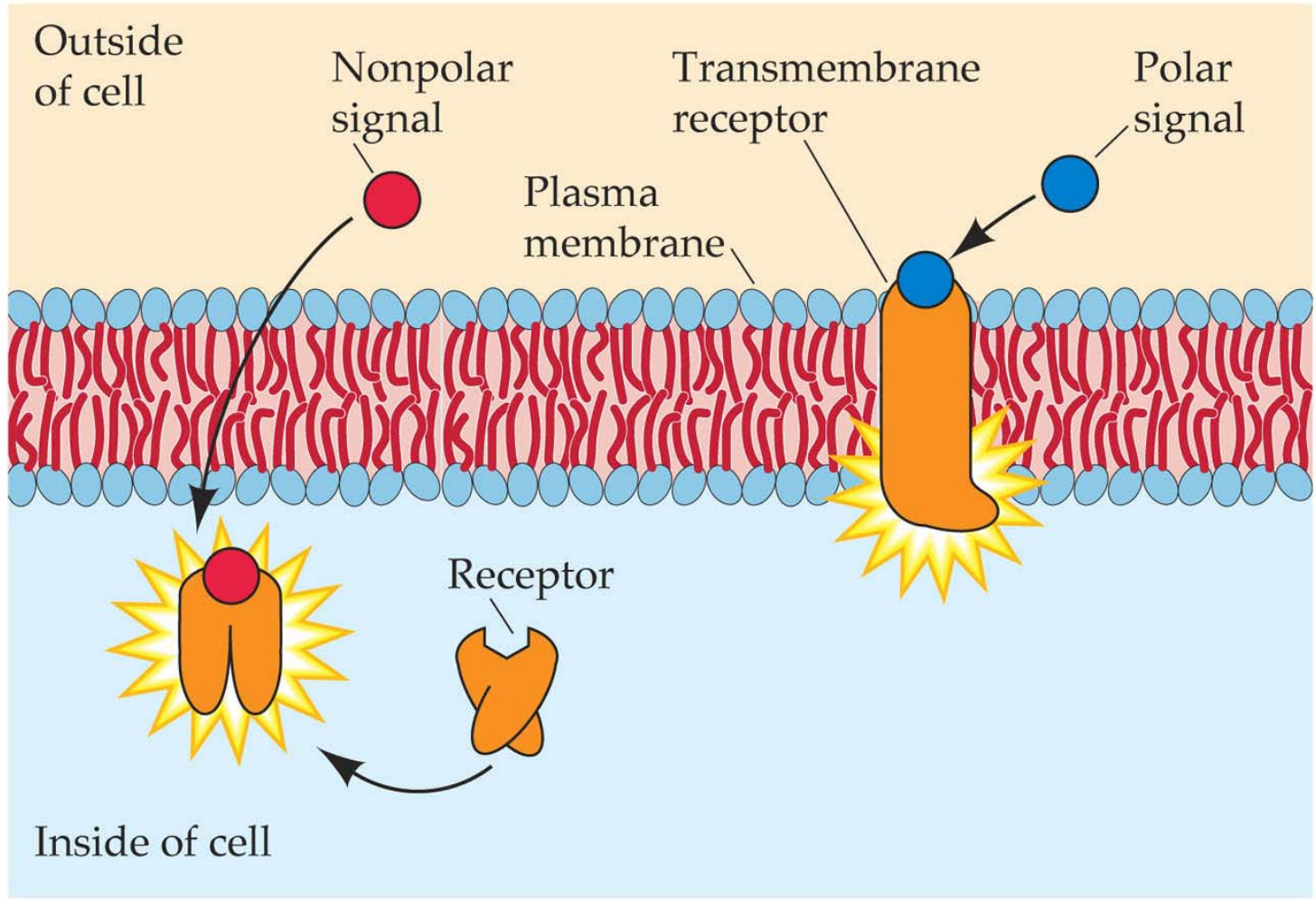


Guanilát-cikláz  
akt. receptorok

# Ser/Thr kináz receptorok

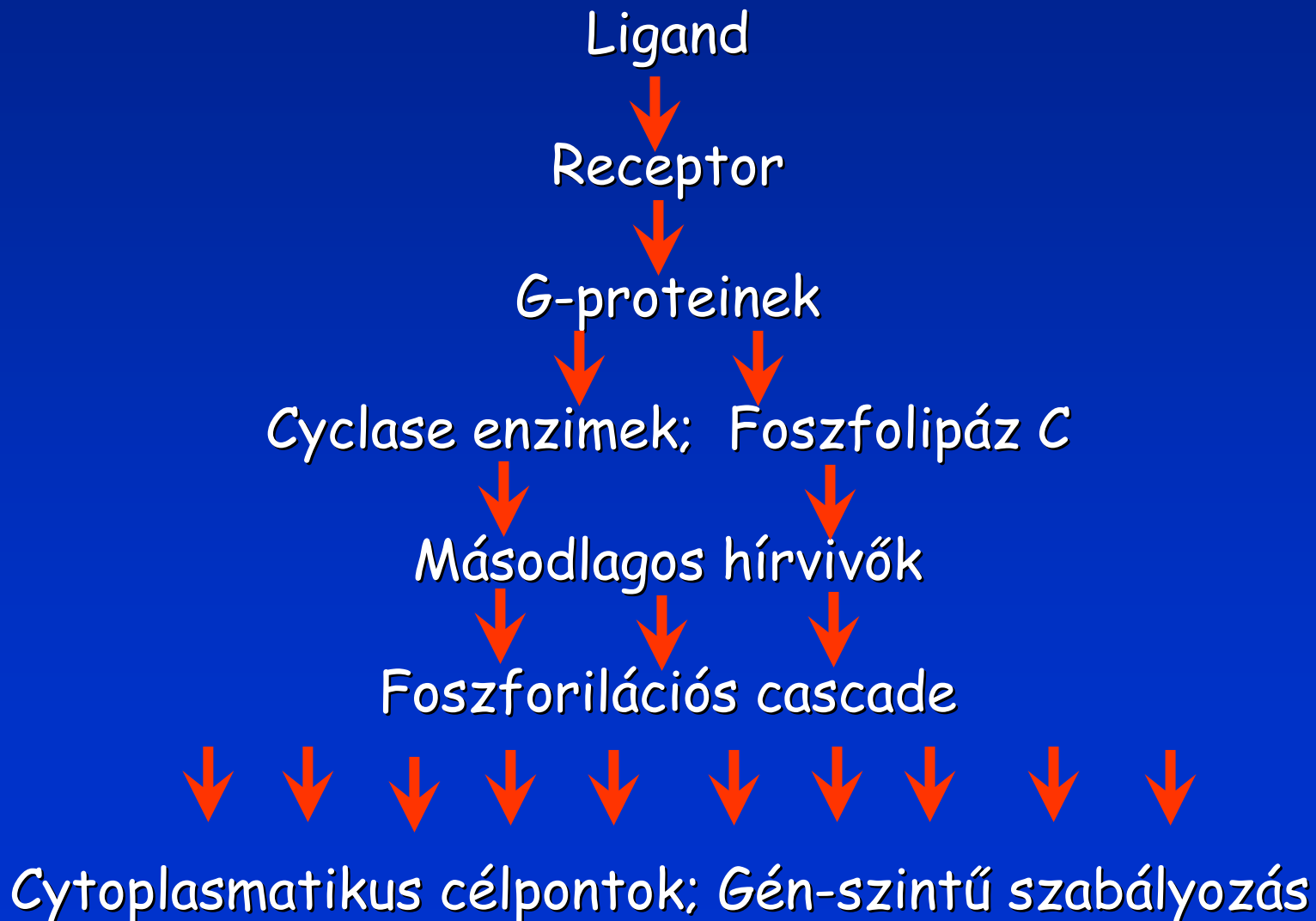


Receptor típusa	Altípus	Ligand
Enzim aktivitással NEM rendelkező	G-proteinhez kapcsolt	Adrenalin, szerotonin, bradikinin
	Tirozin-kinázhoz kapcsolt	IL-2, interferon, eritropoetin
Ioncsatorna működésű		acetilkolin
Saját enzimaktivitással rendelkező	Tirozin-kináz aktivitású	EGF, PDGF, insulin, oncogének
	Tiozin-foszfataz aktivitású	CD-45 foszfataz
	Guanil-cikláz aktivitású	ANF
	Ser/Thr kináz aktivitású	TGF- $\beta$



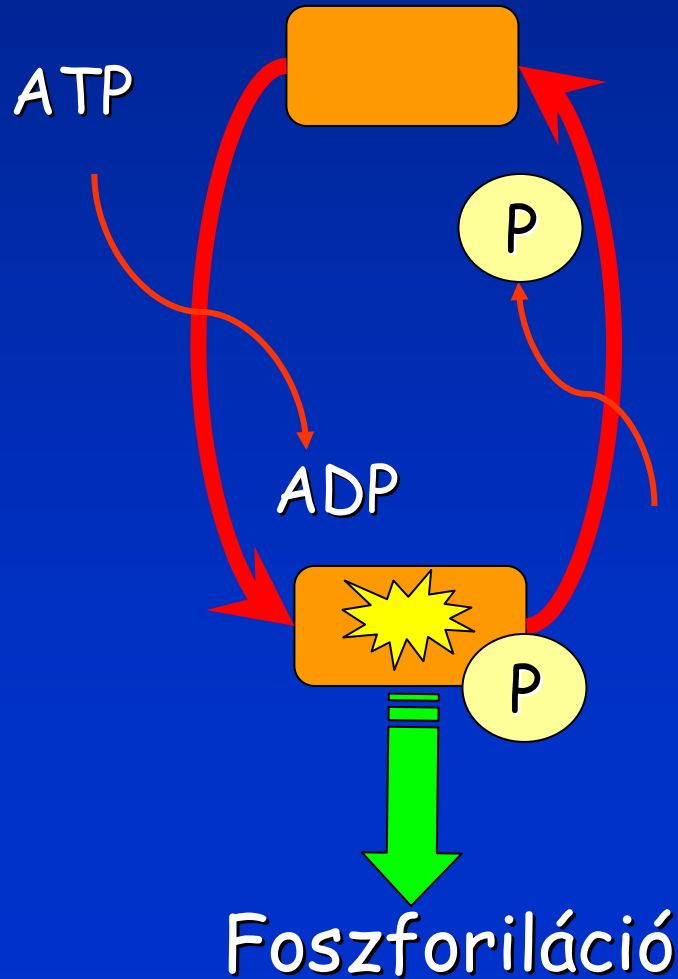
LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 15.4 Two Locations for Receptors  
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

# A membrán-receptorhoz kötött szignalizáció fő útvonala

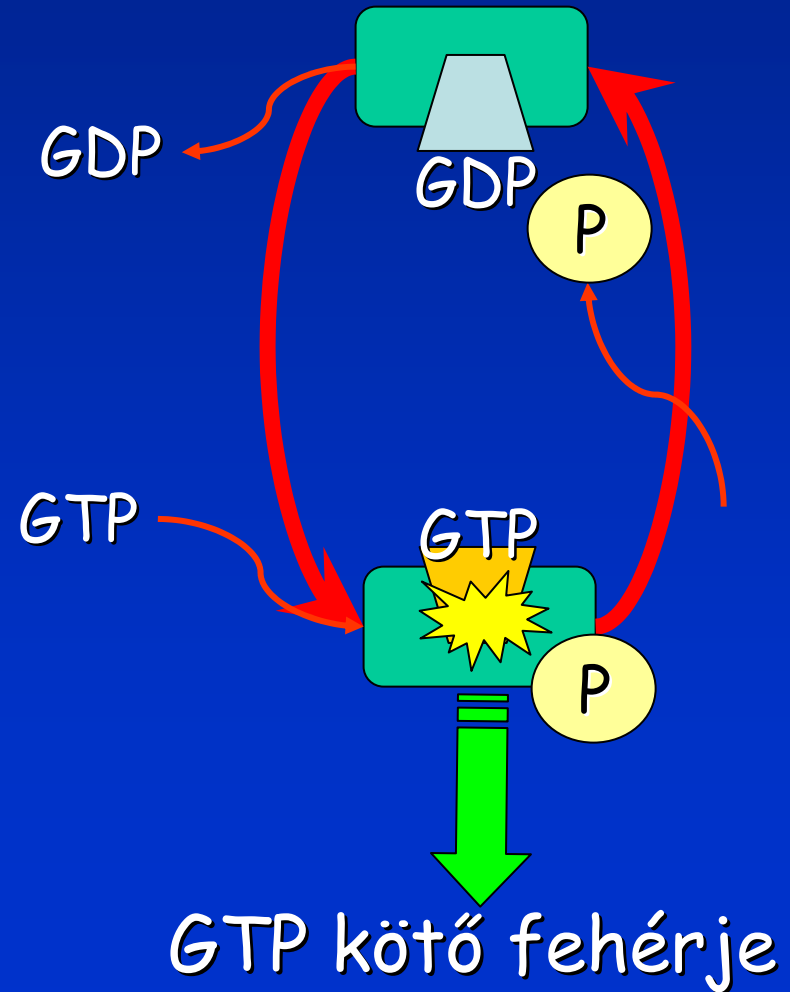


# A szignalizáció alapvető mechanizmusai

szignál



szignál





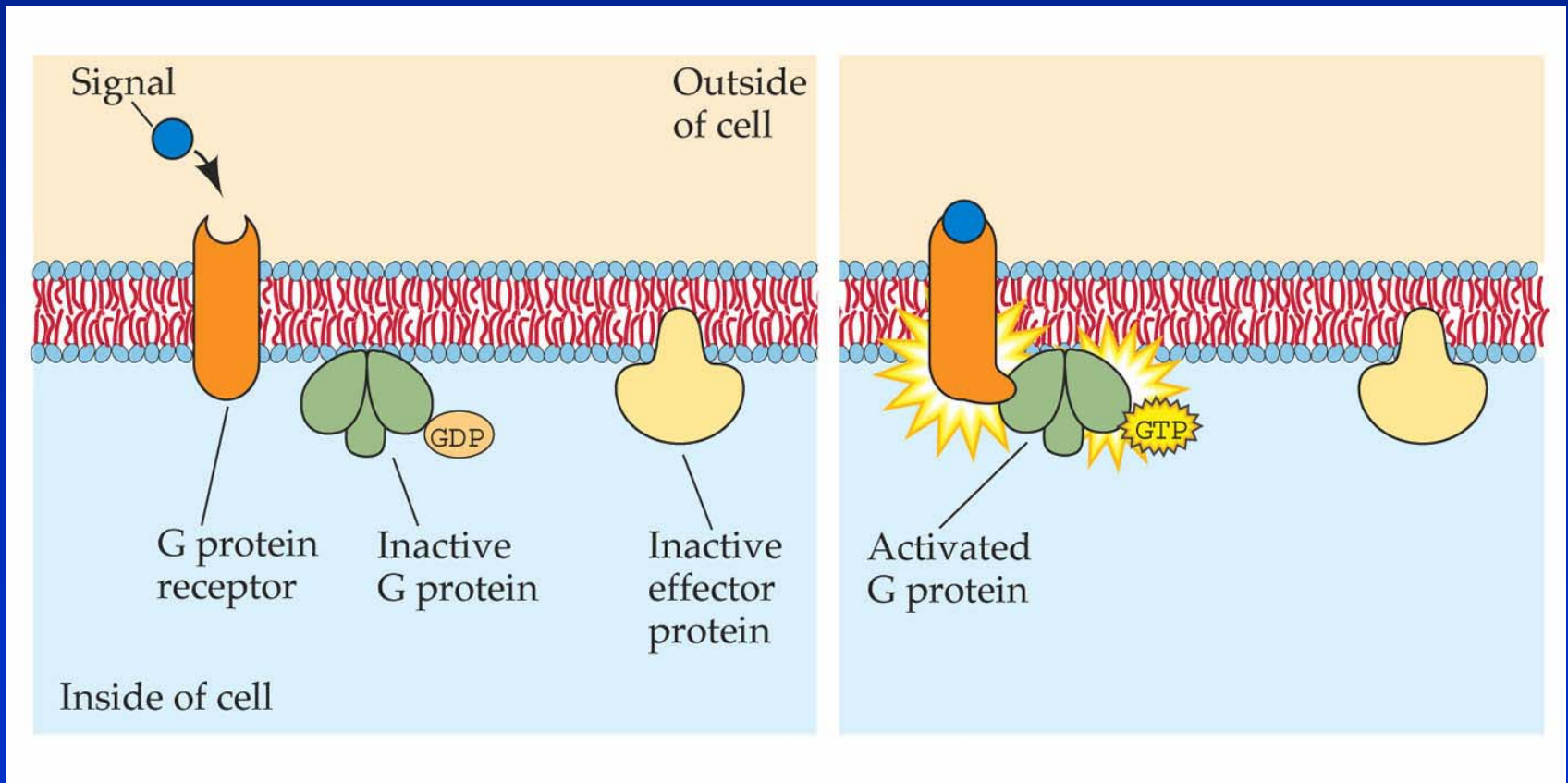
# Másodlagos hírvivő molekulák fő típusai

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

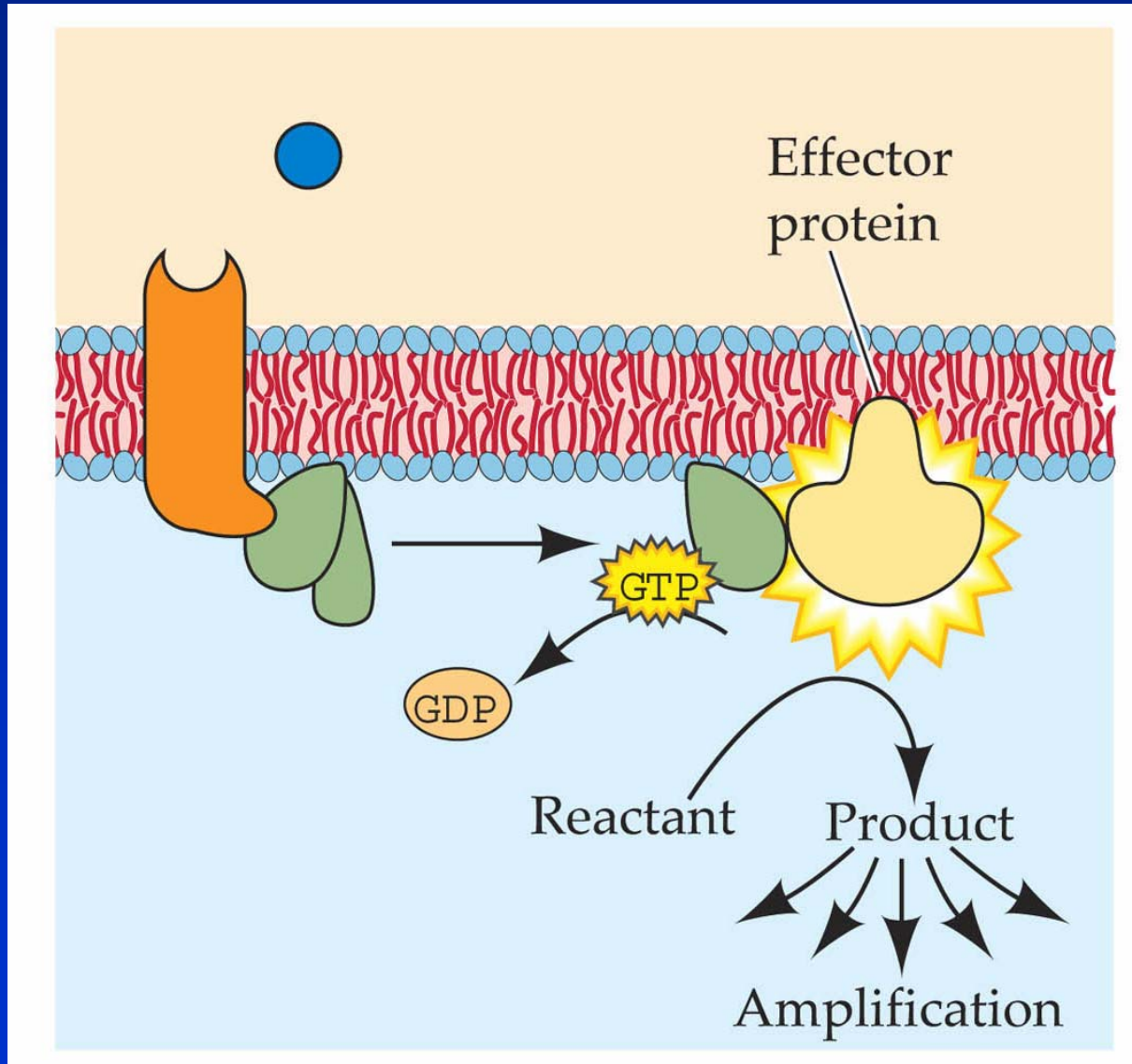


# G-proteinhez kapcsolt receptorok

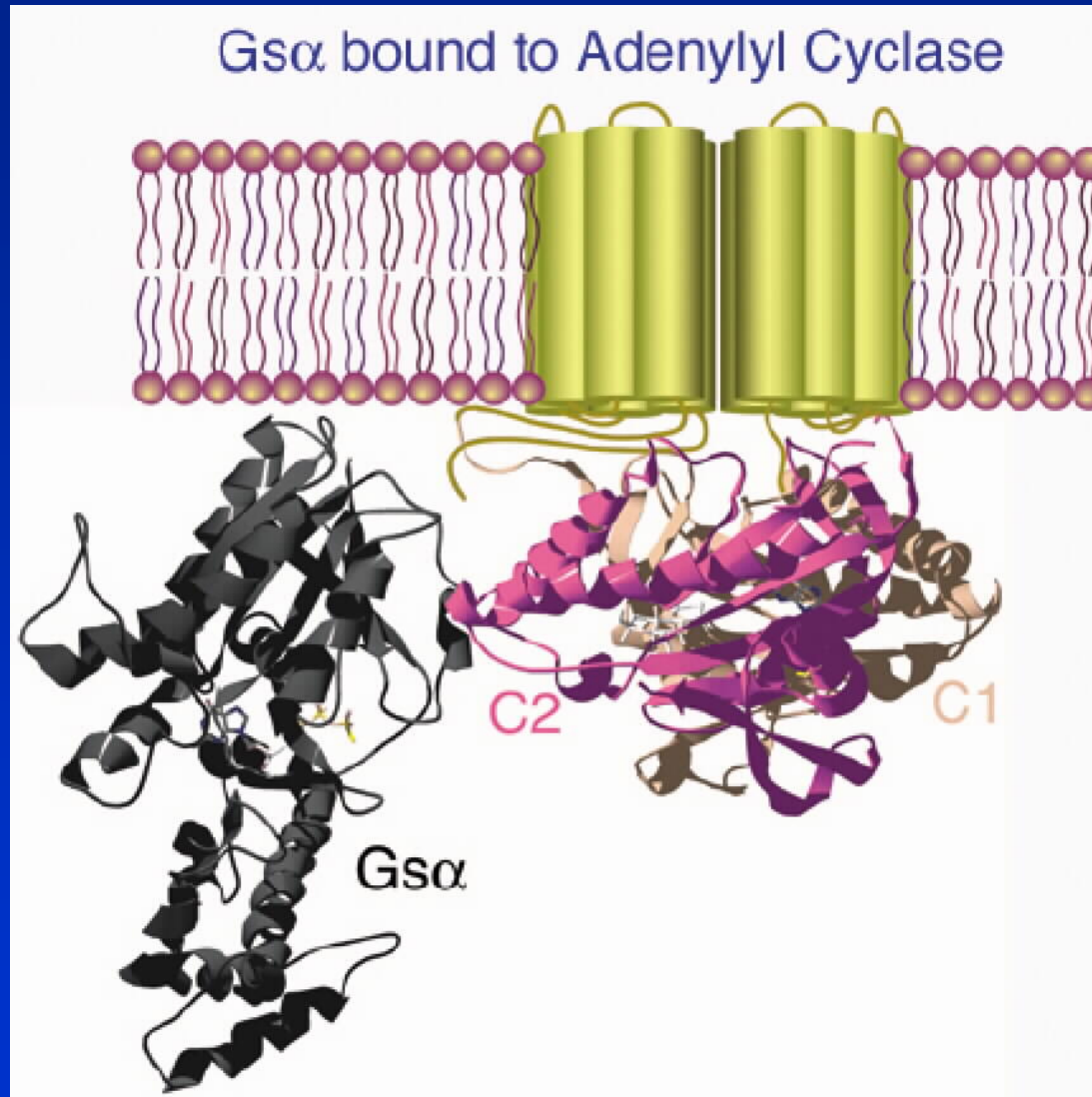
# G-proteinek jeltovábbító szerepe



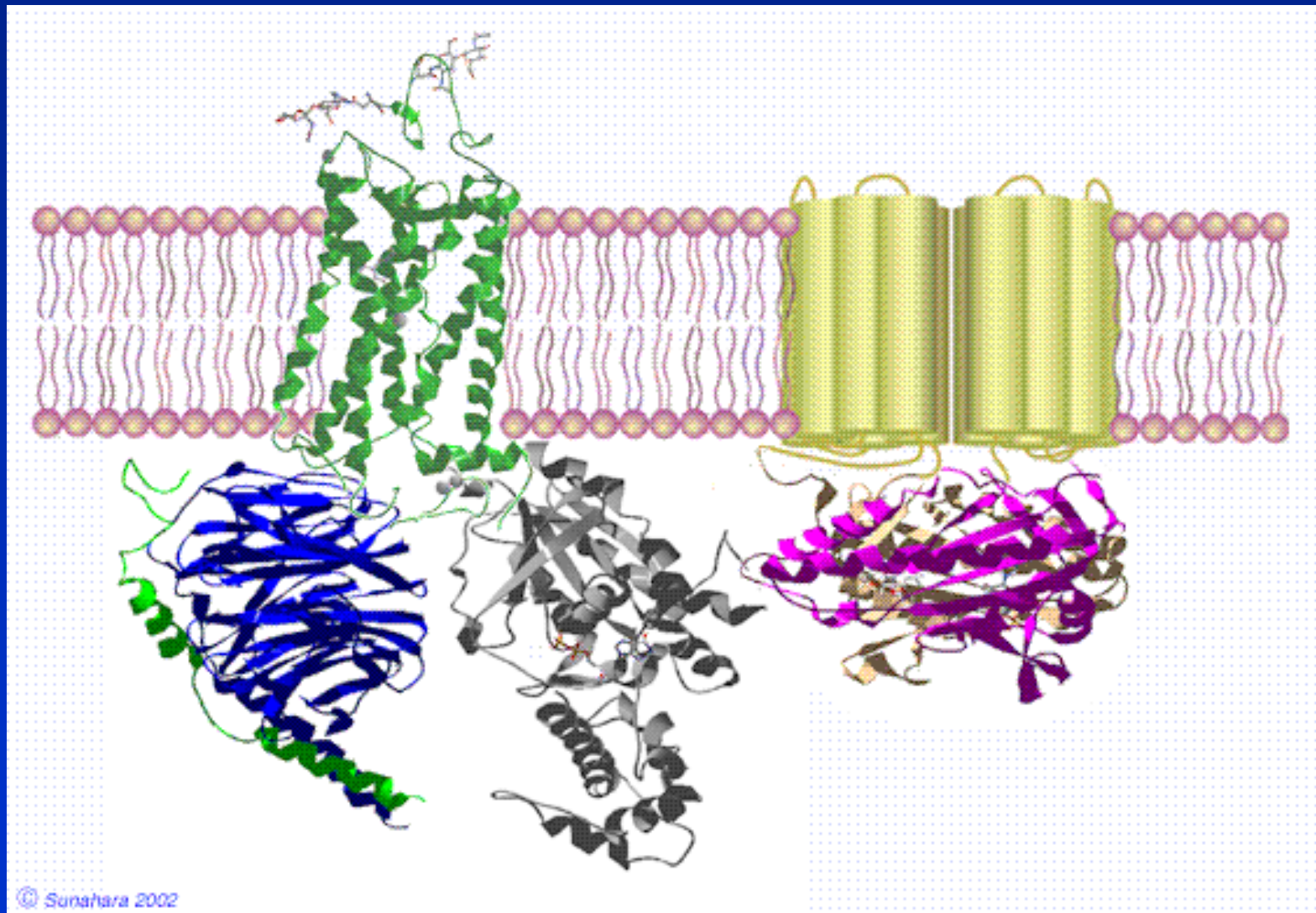
# G-proteinek jeltovábbító szerepe



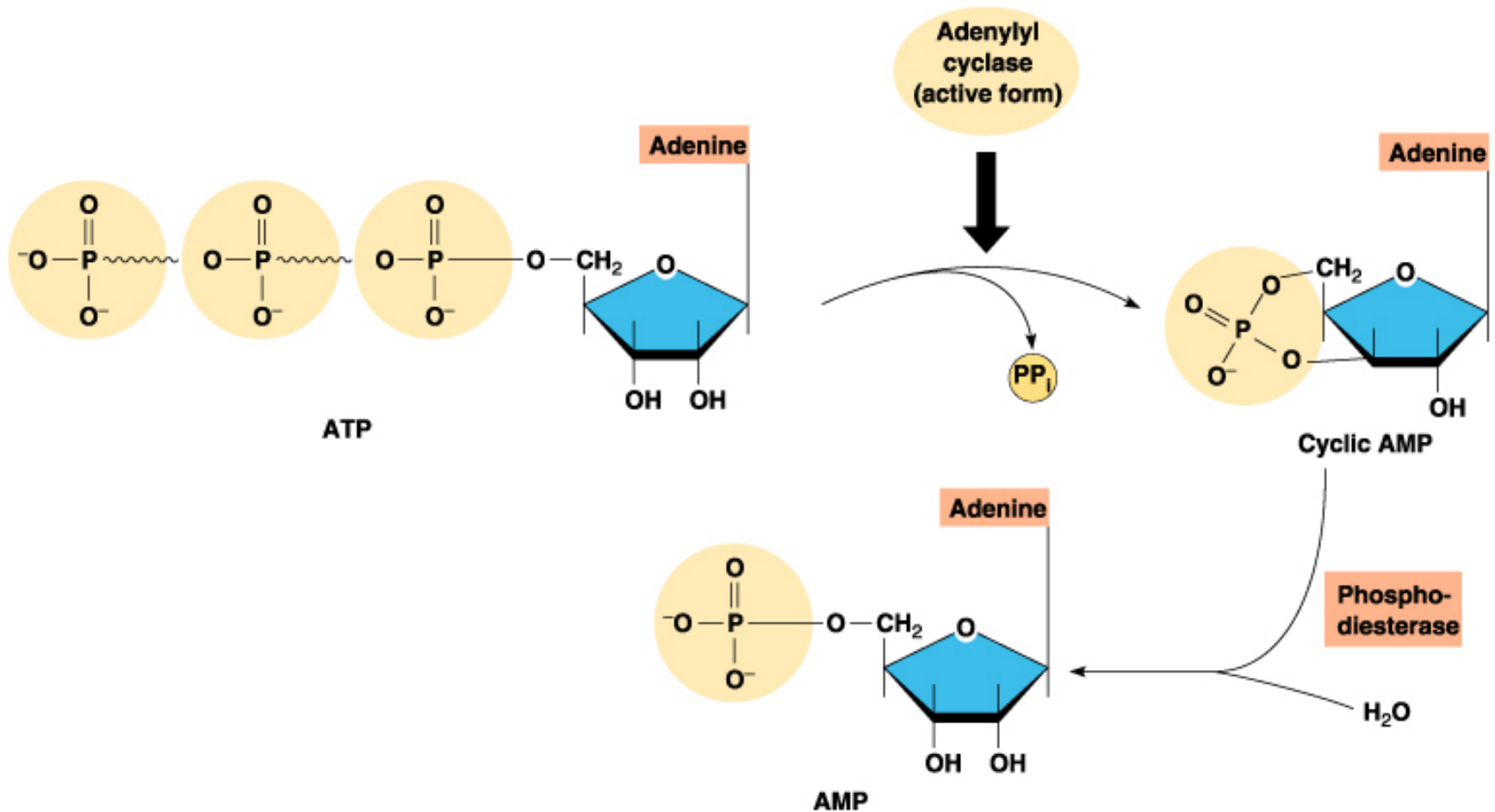
# G-protein - Adenyl-cyclase kapcsolat (1)



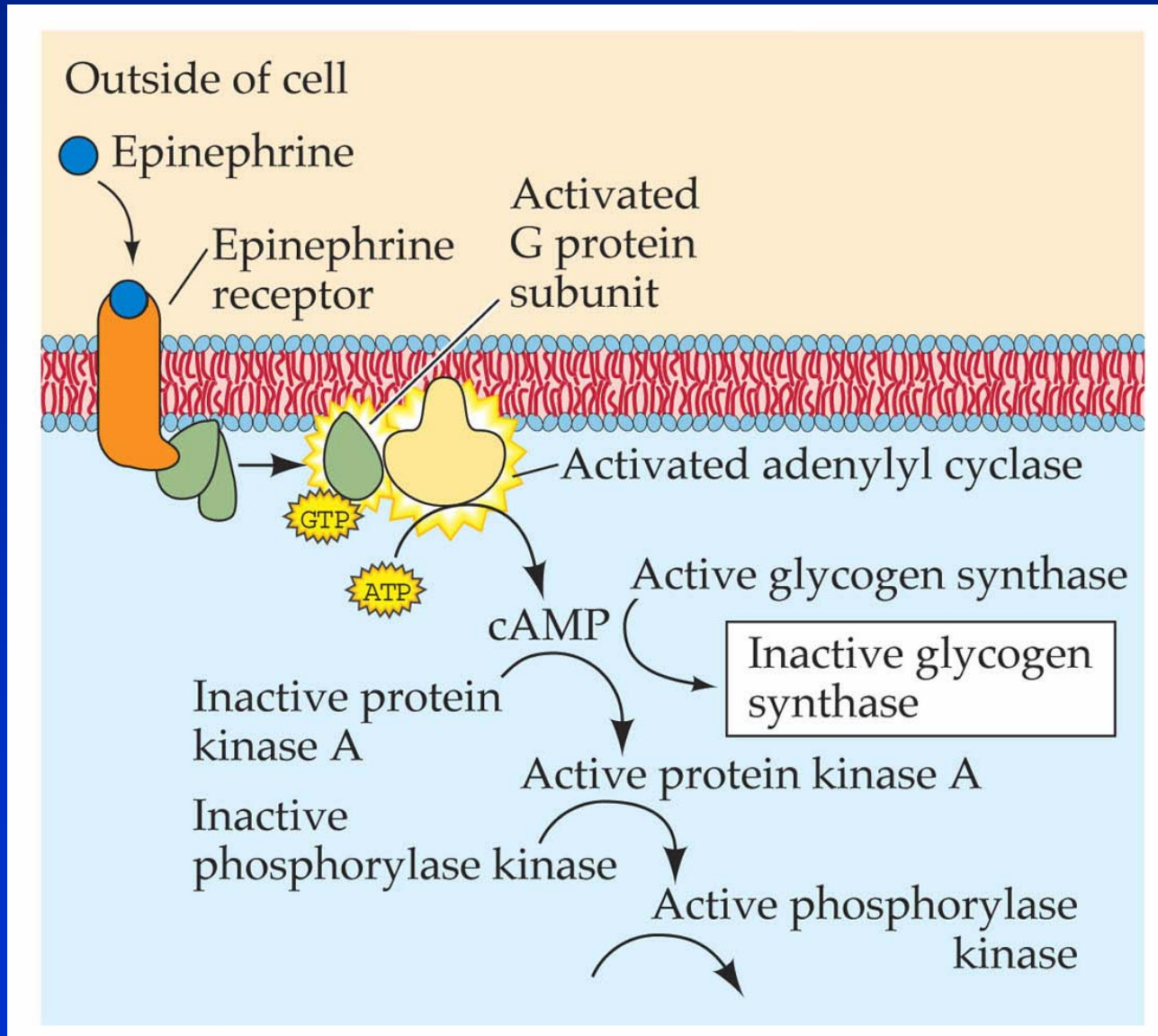
# G-protein - Adenyl-cyclase kapcsolat (2)



# A cAMP képződése

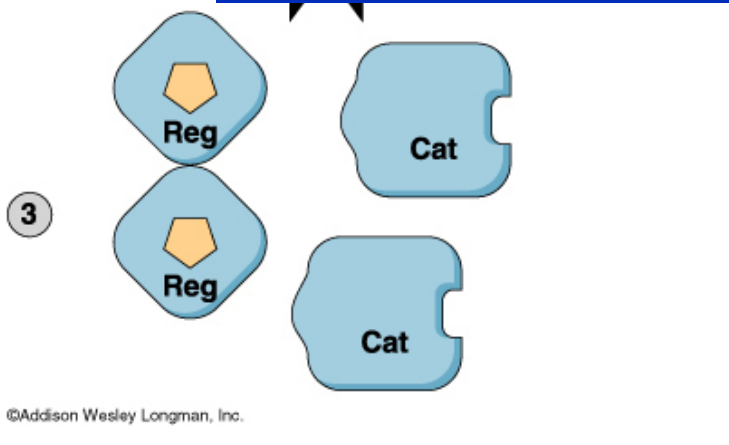
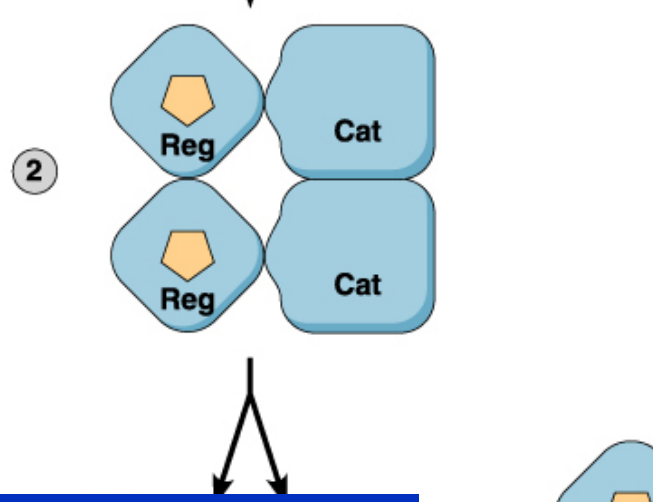
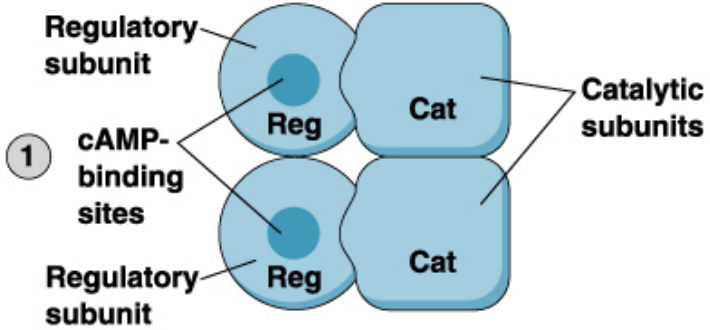


# G-protein-Adenyl-cyclase -cAMP szignalizációs út

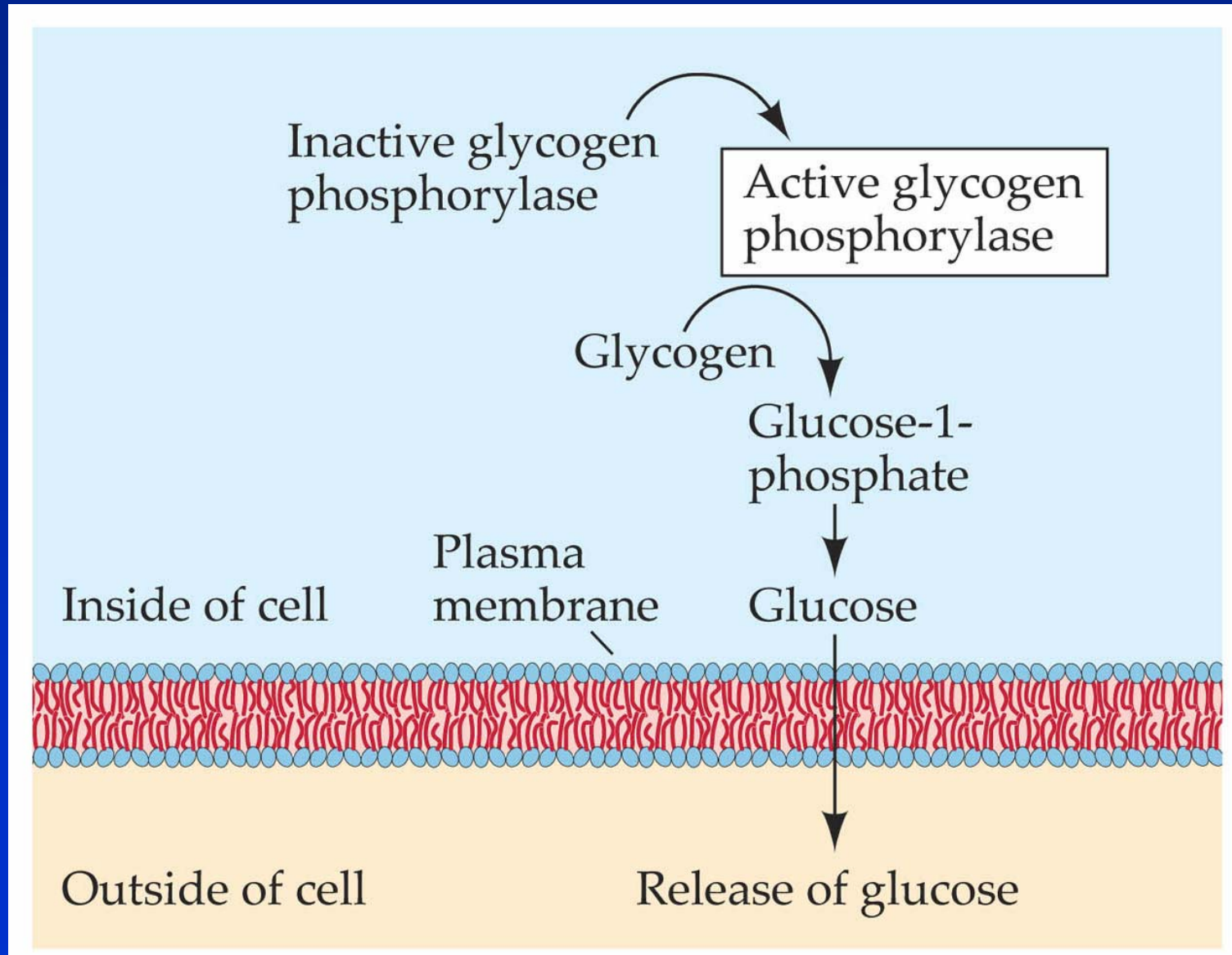




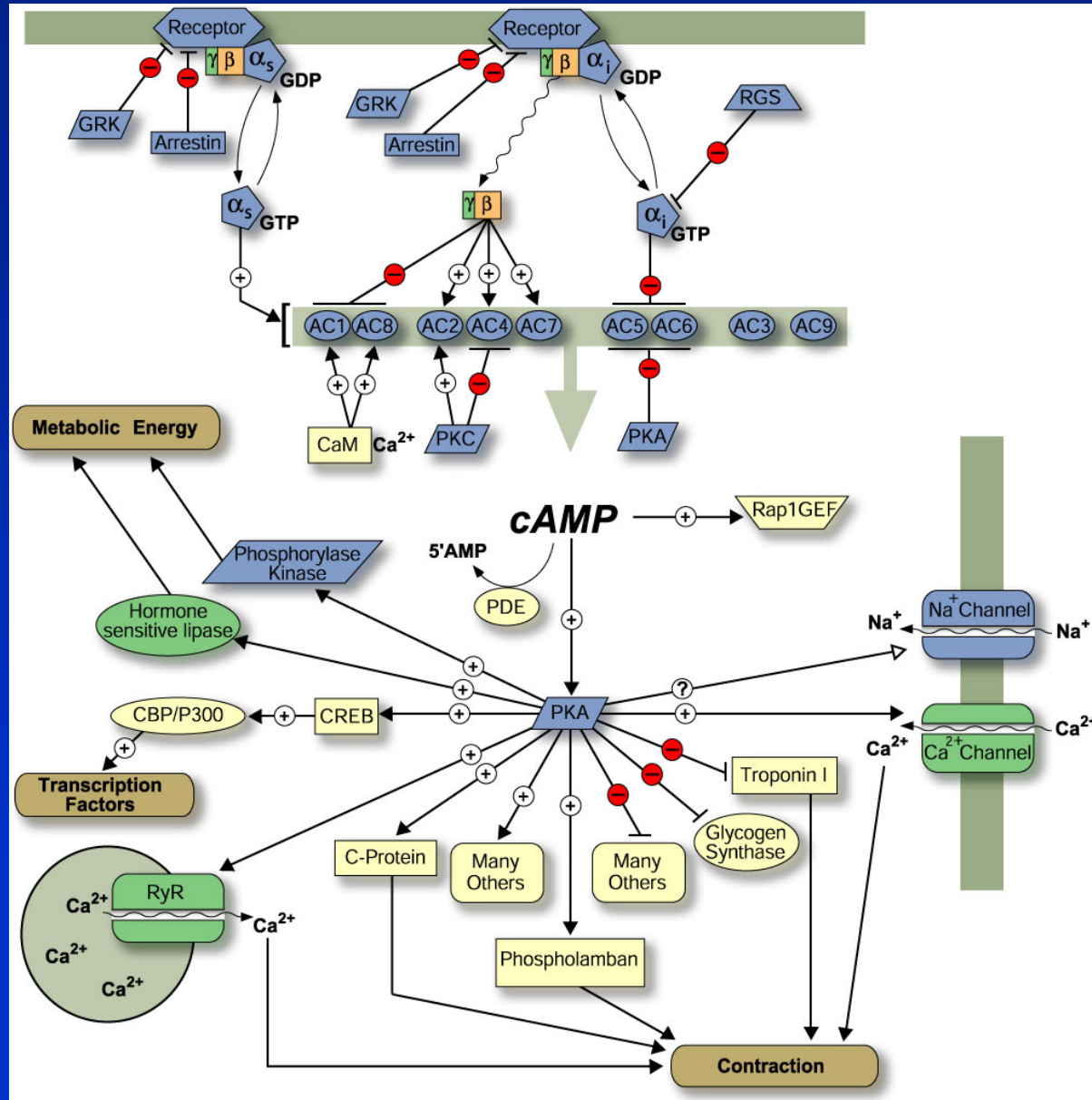
# cAMP-Protein kináz A kapcsolat



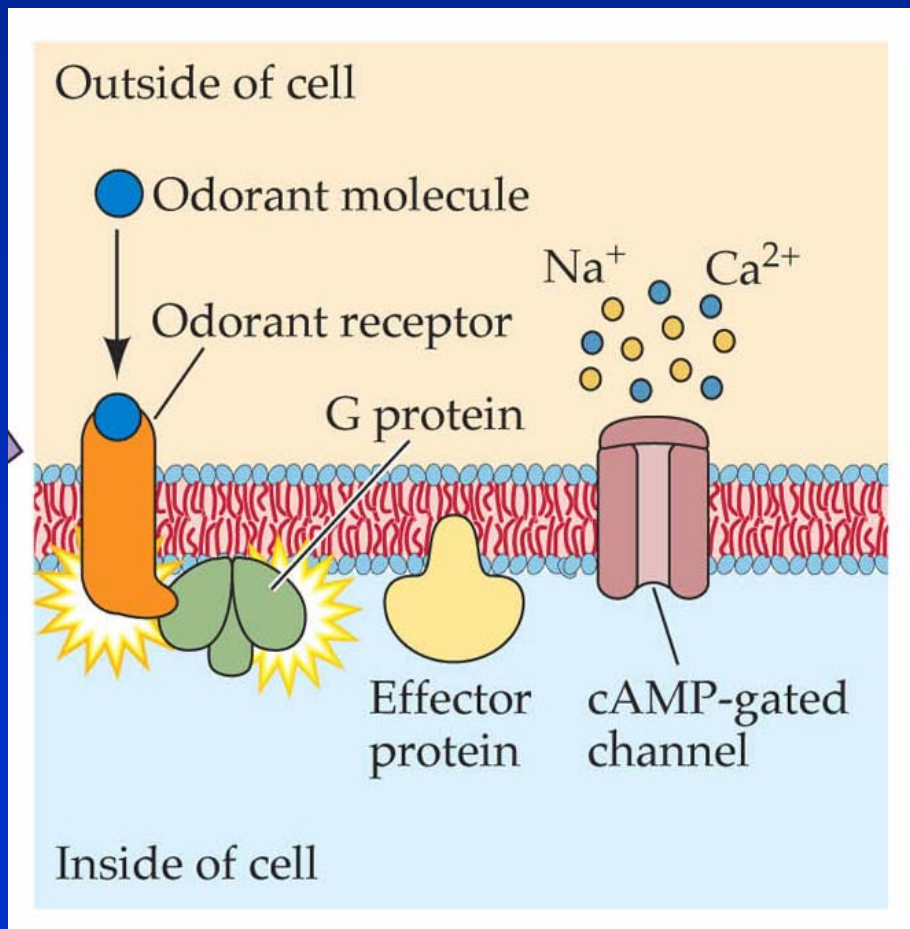
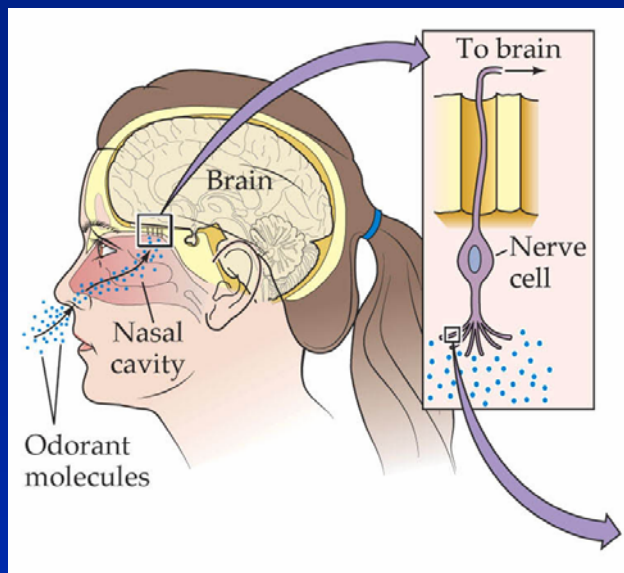
# G-protein-Adenyl-cyclase -cAMP szignalizációs út Terminális szakasz



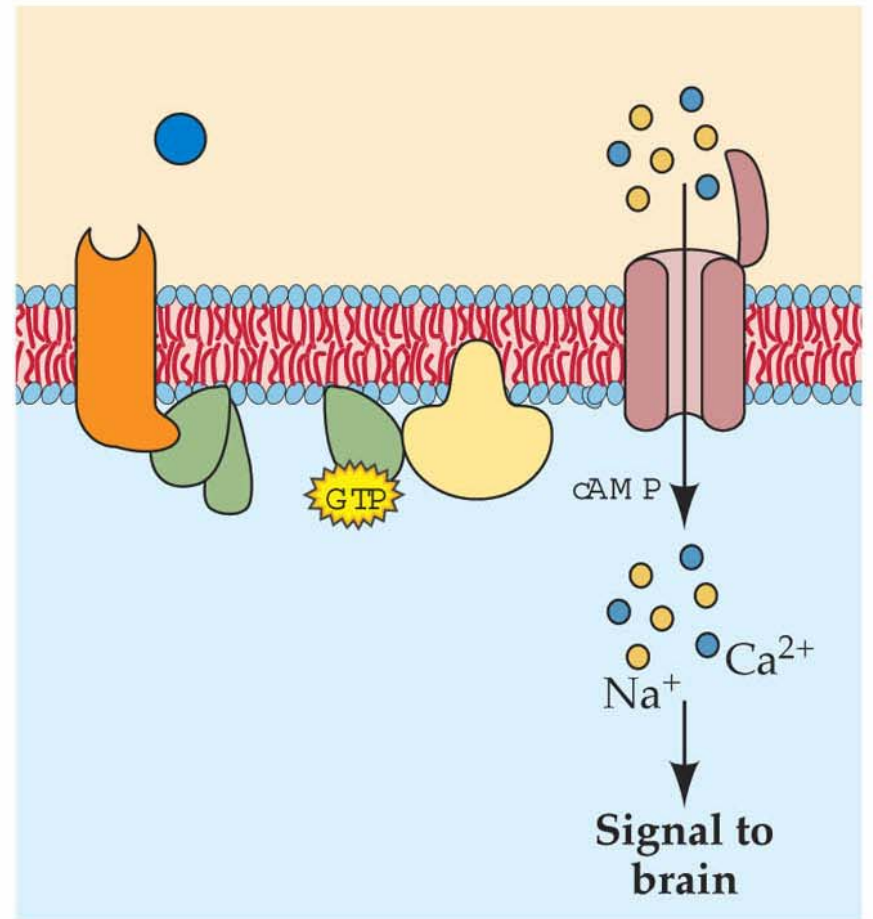
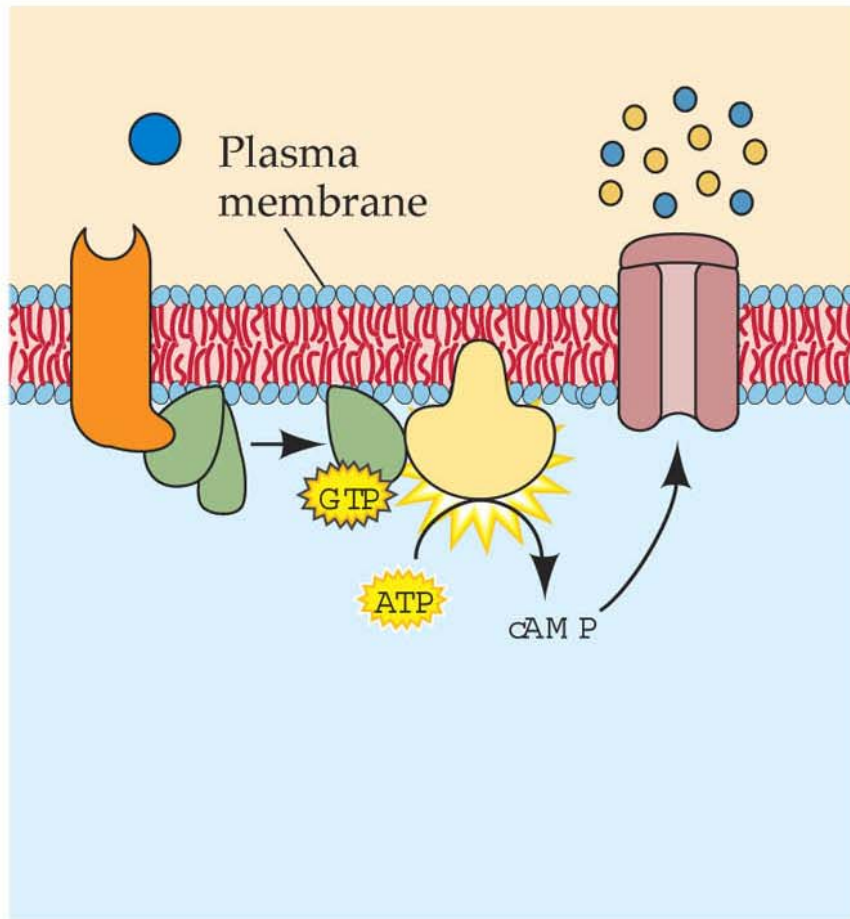
# cAMP központi szerepe



# Illatanyagok érzékelése és a cAMP (1)

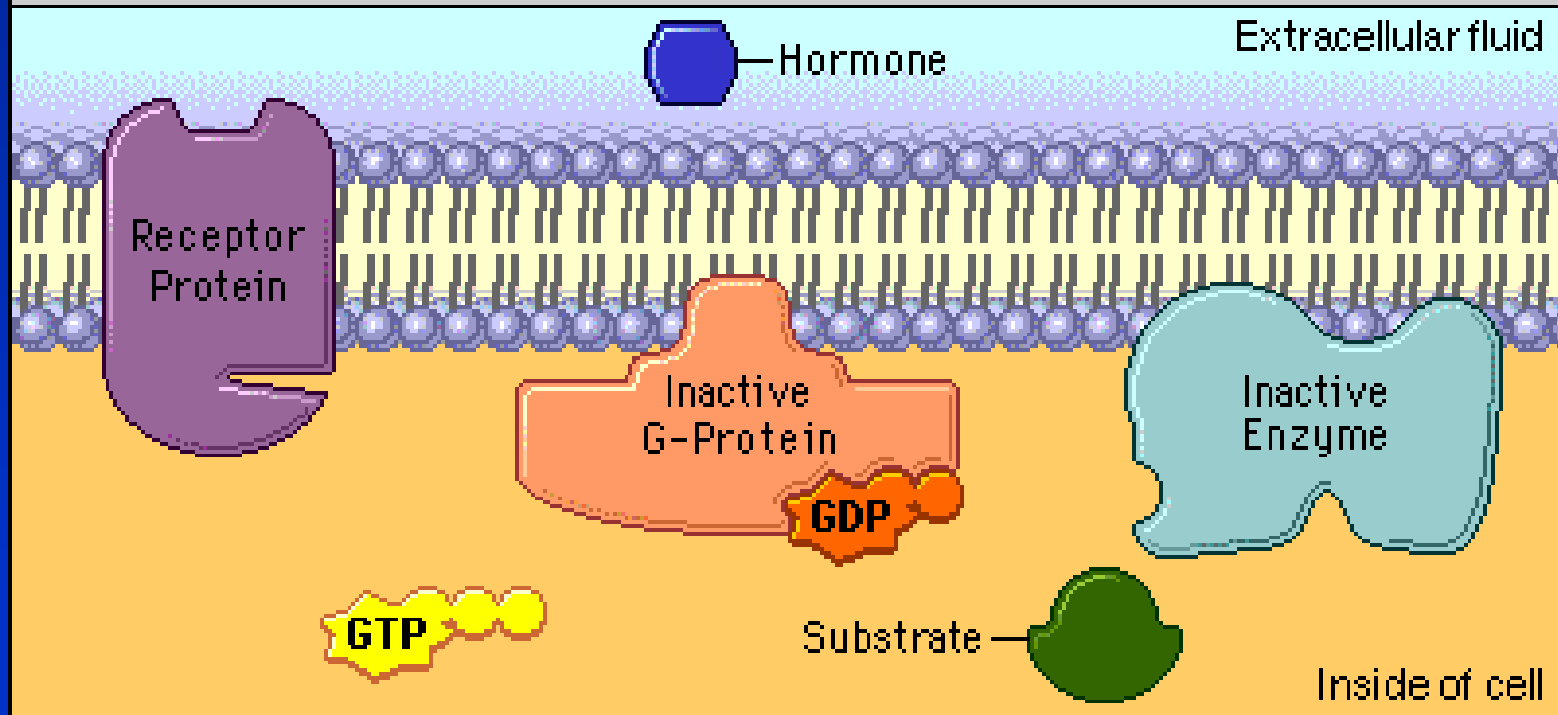


# Illatanyagok érzékelése és a cAMP (2)

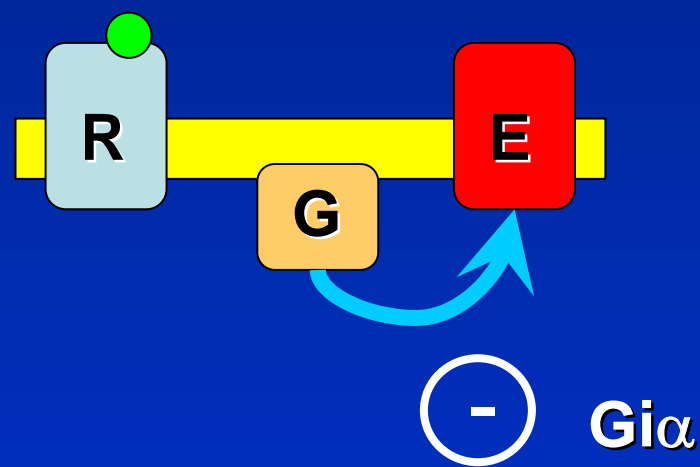
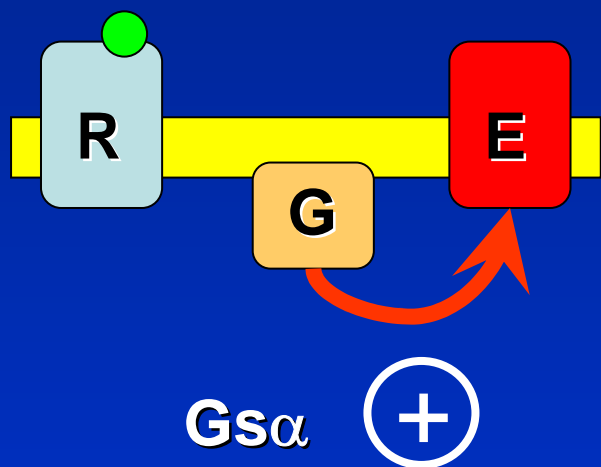


# G-protein szignalizációs szerepe (movie)

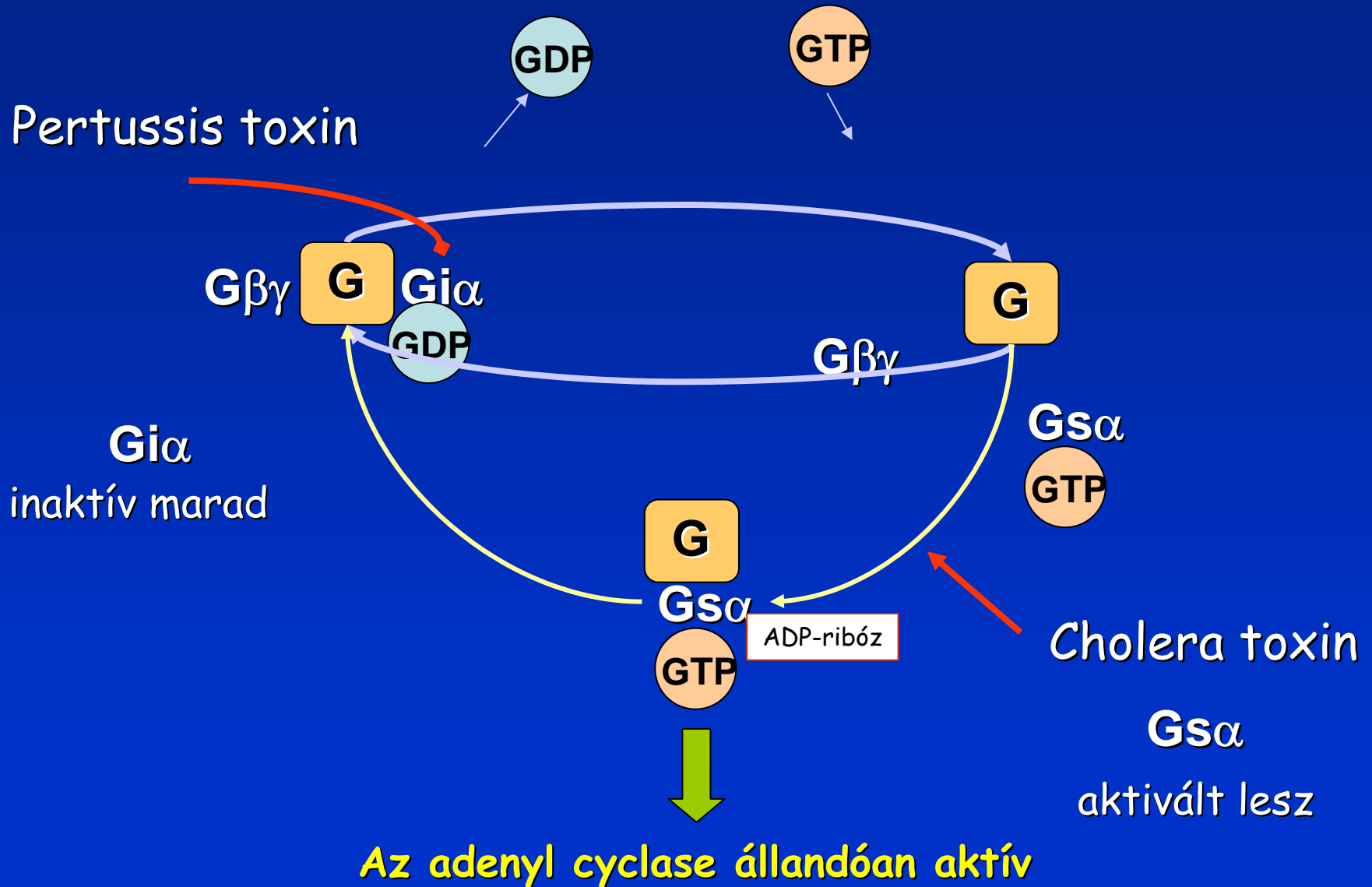
Step 1. A hormone travels through the circulatory system to cells throughout the body. When the hormone finds a specific receptor protein, it binds to the extracellular side of the receptor, causing a conformational change in the protein that affects its intracellular shape.



# G-proteinek eltérő hatásai

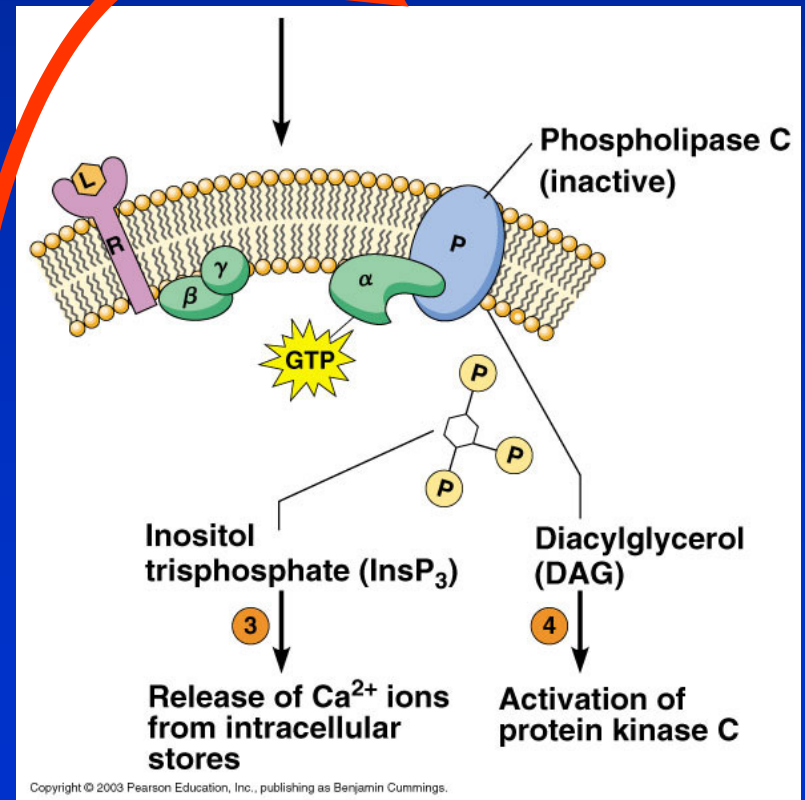
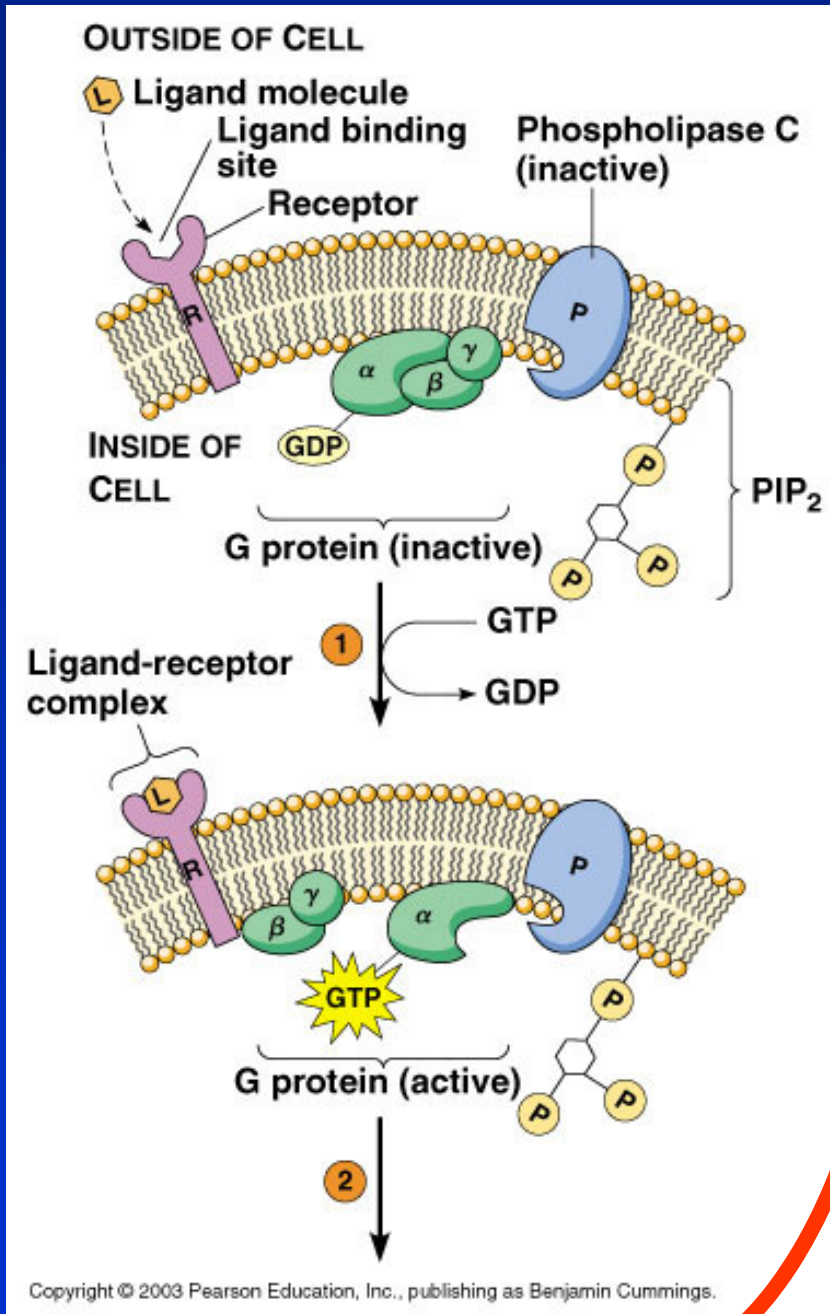


# G-proteinek aktiválása és gátlása

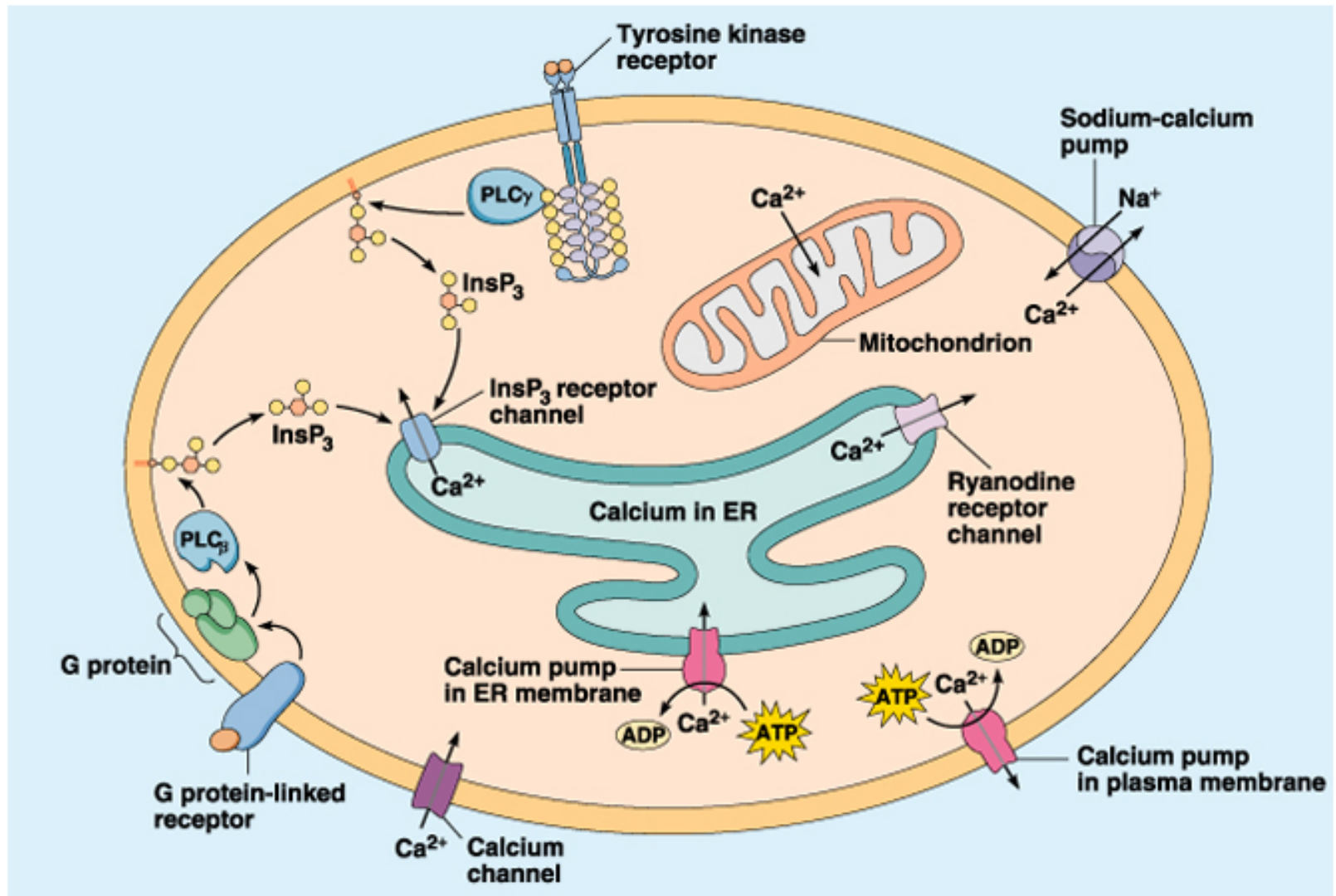


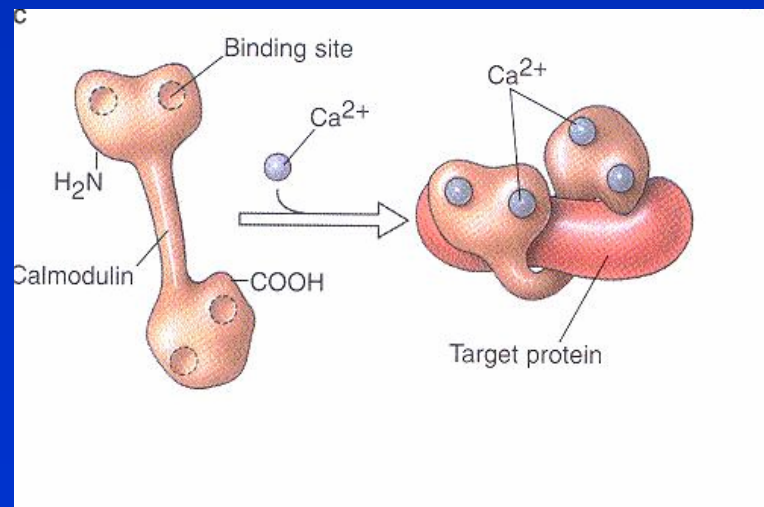
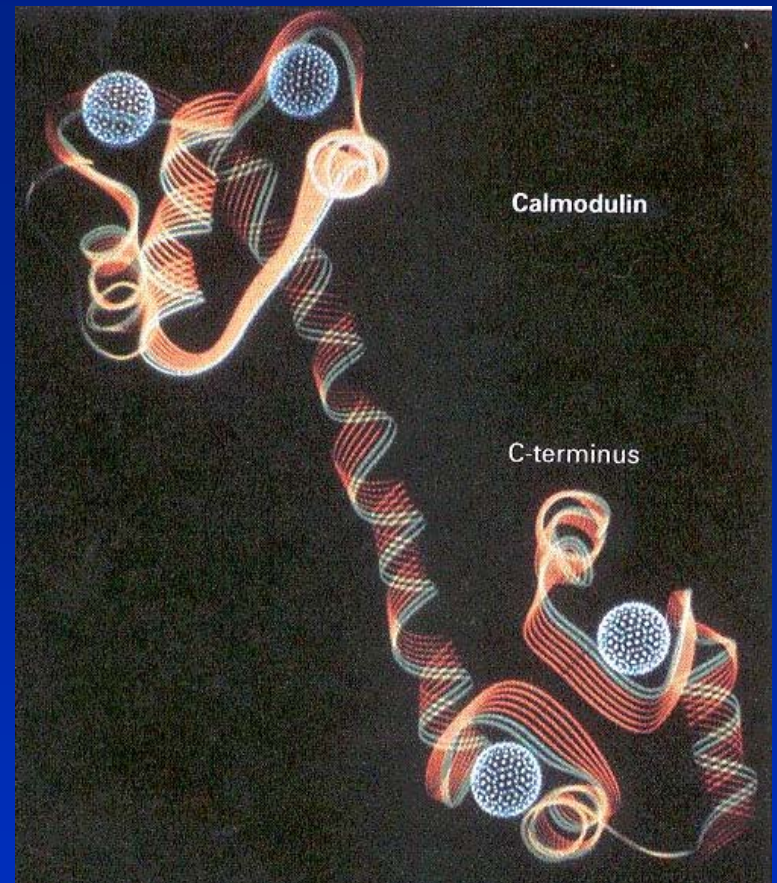
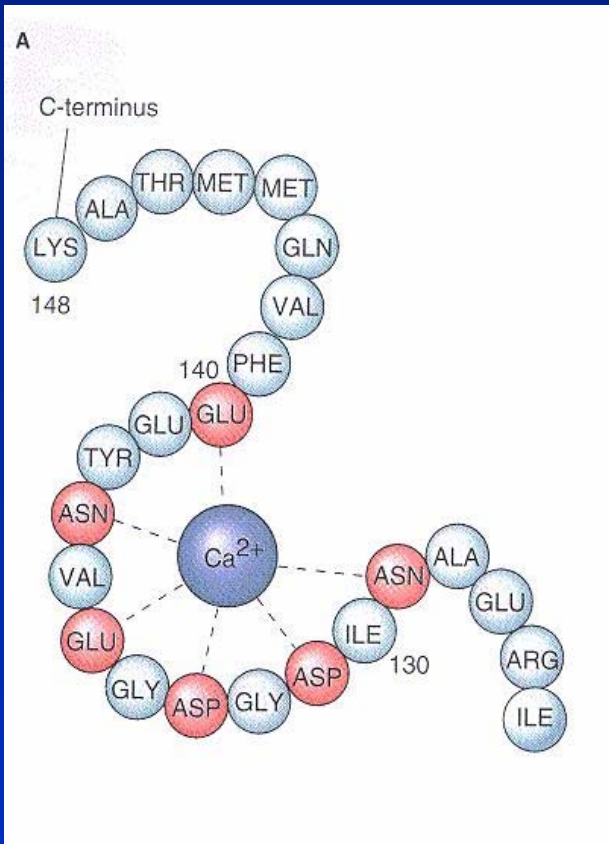


# Foszfatidil-inozitol rendszer



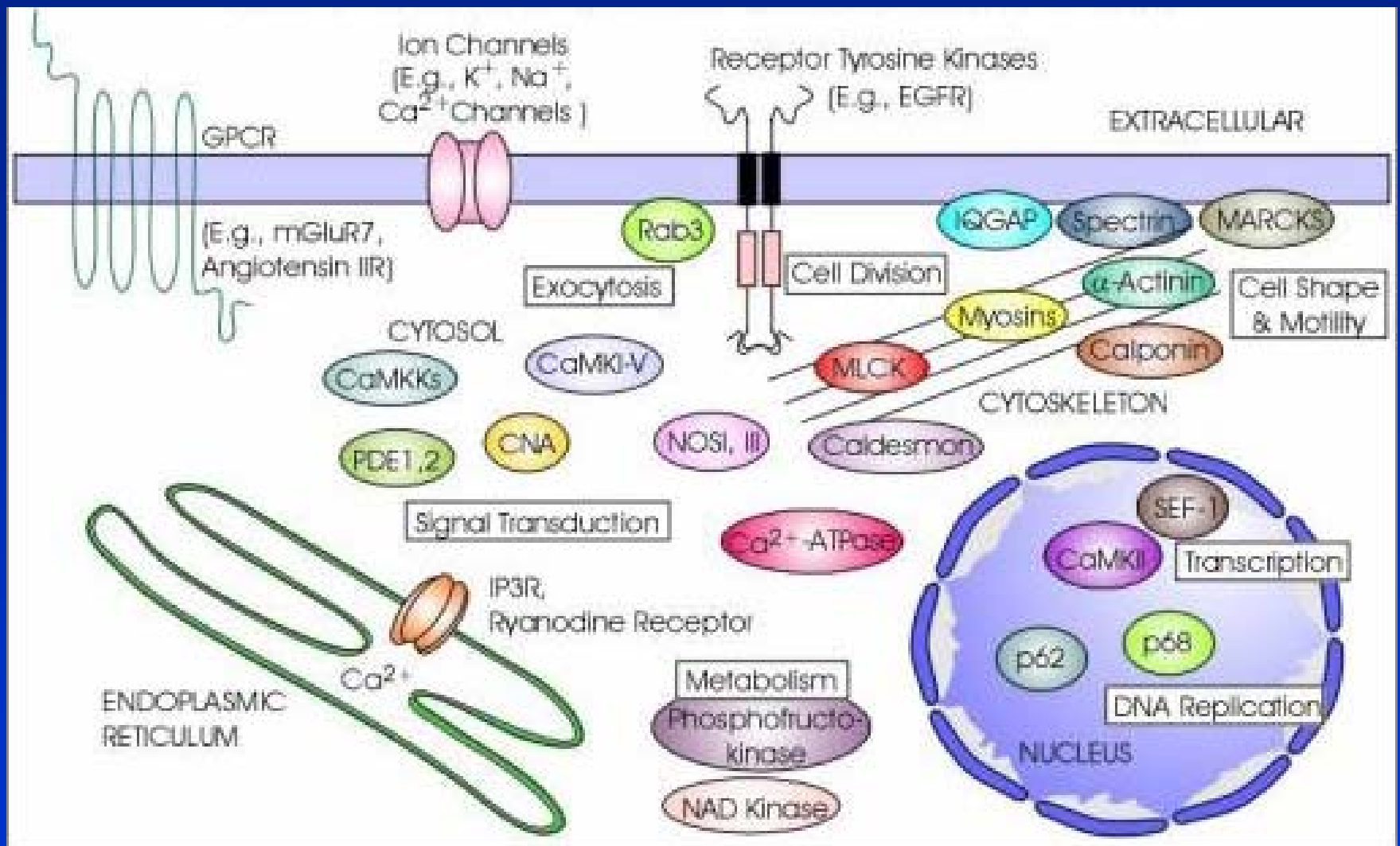
# Az IP3 és a sejt $\text{Ca}^{2+}$ homeosztázisa





Calmodulin -  
Ca<sup>2+</sup> rendszer

# A sejt calmodulin-kötő fehérjéi



# Foszfatidilinozitol- biszfoszfát

PIP<sub>2</sub>

Foszforilált rec.kináz

Aktivált G<sub>o</sub> vagy G<sub>q</sub> protein

PLC<sub>γ</sub>

PLC<sub>β</sub>

IP<sub>3</sub>

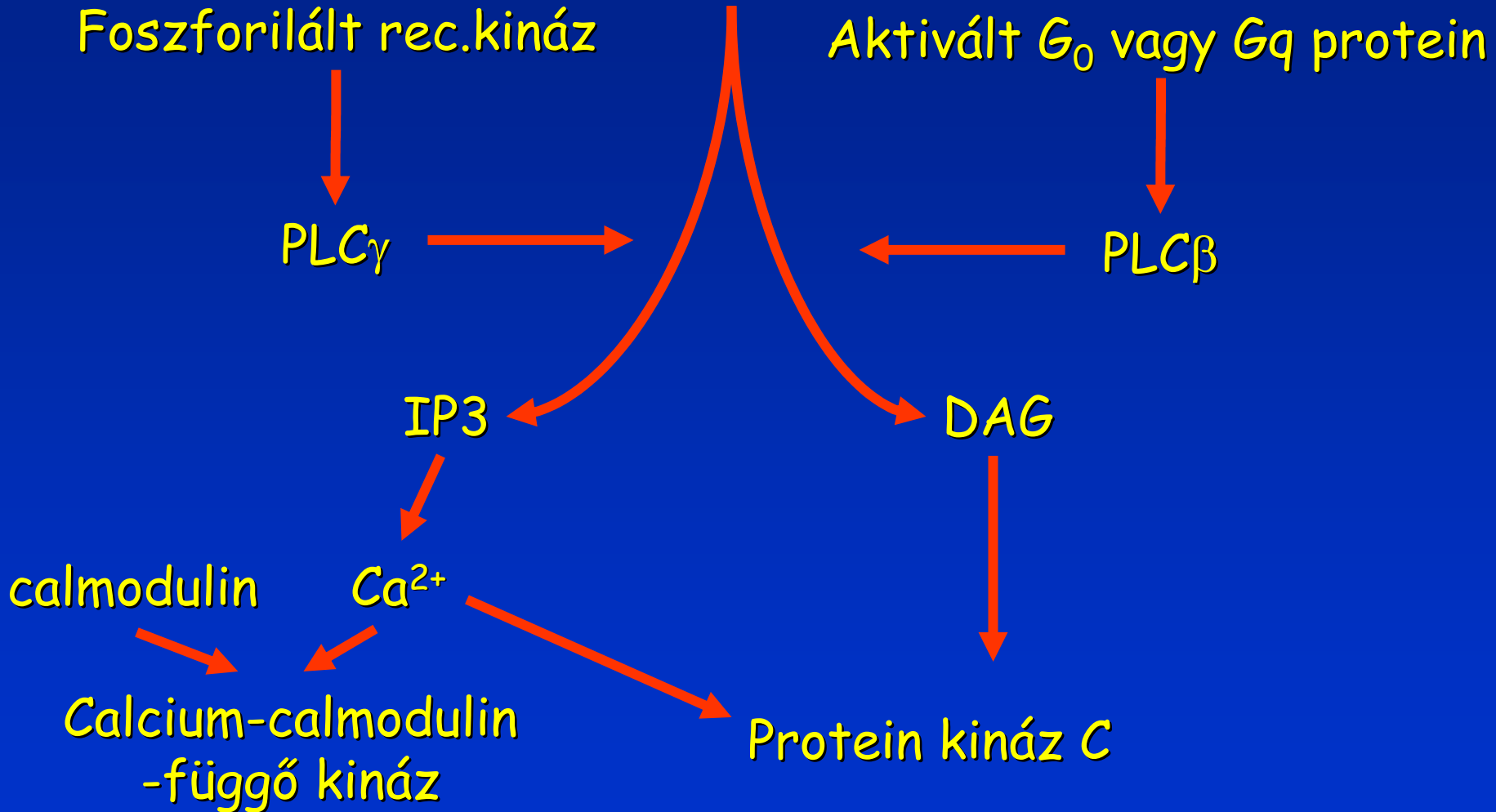
DAG

calmodulin

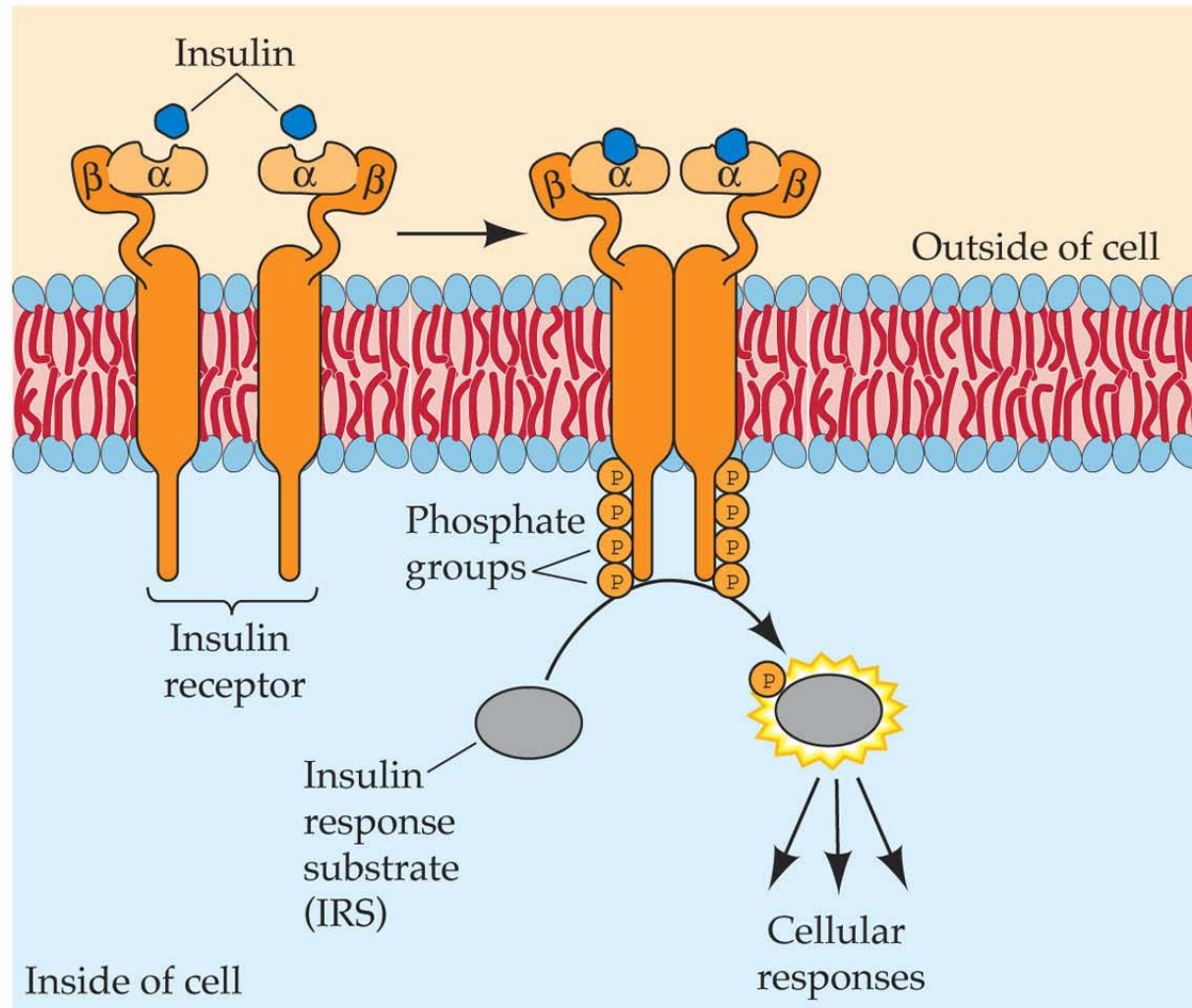
Ca<sup>2+</sup>

Calcium-calmodulin-  
függő kináz

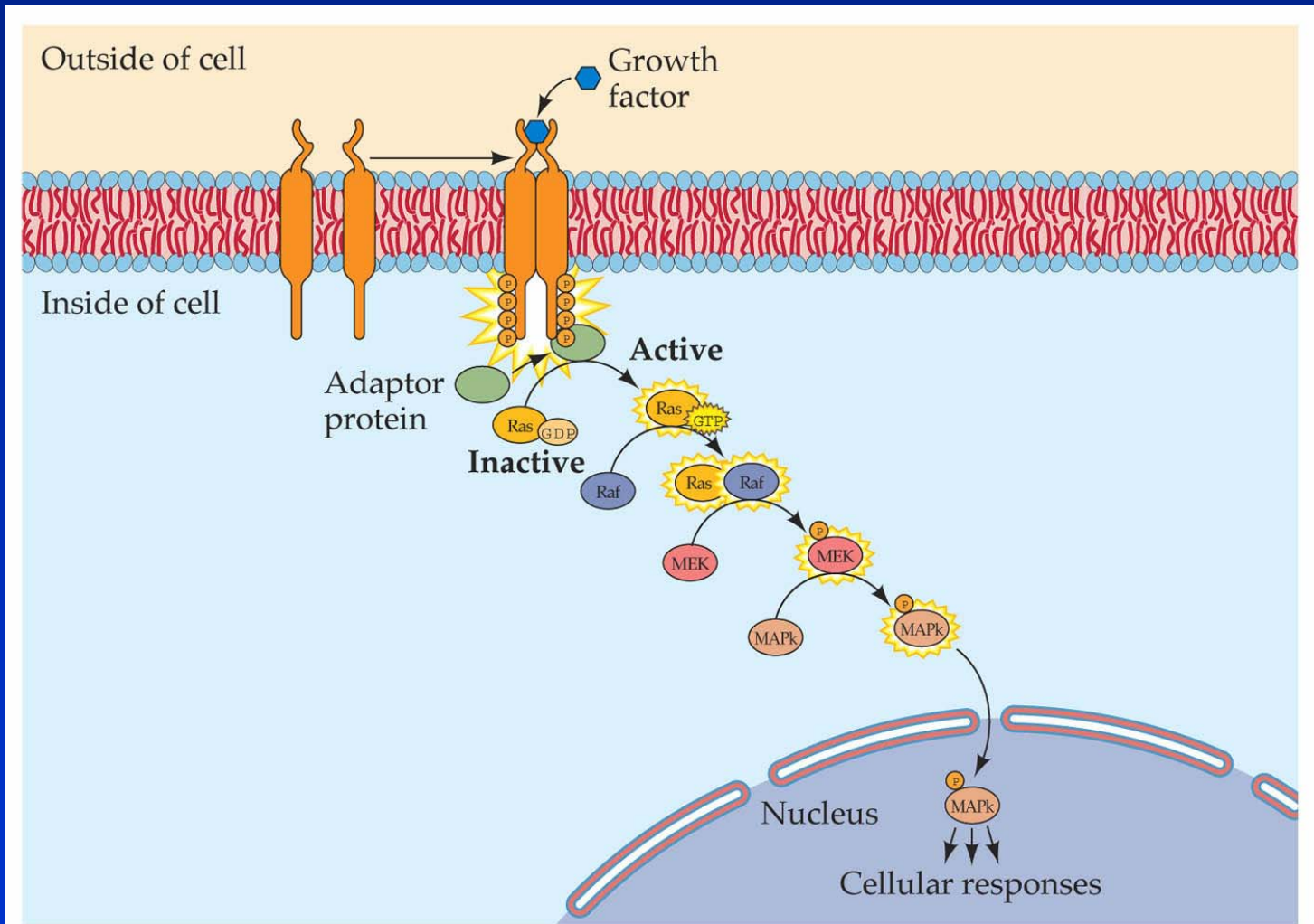
Protein kináz C



# Receptorok kináz-aktivitása - inzulin receptor



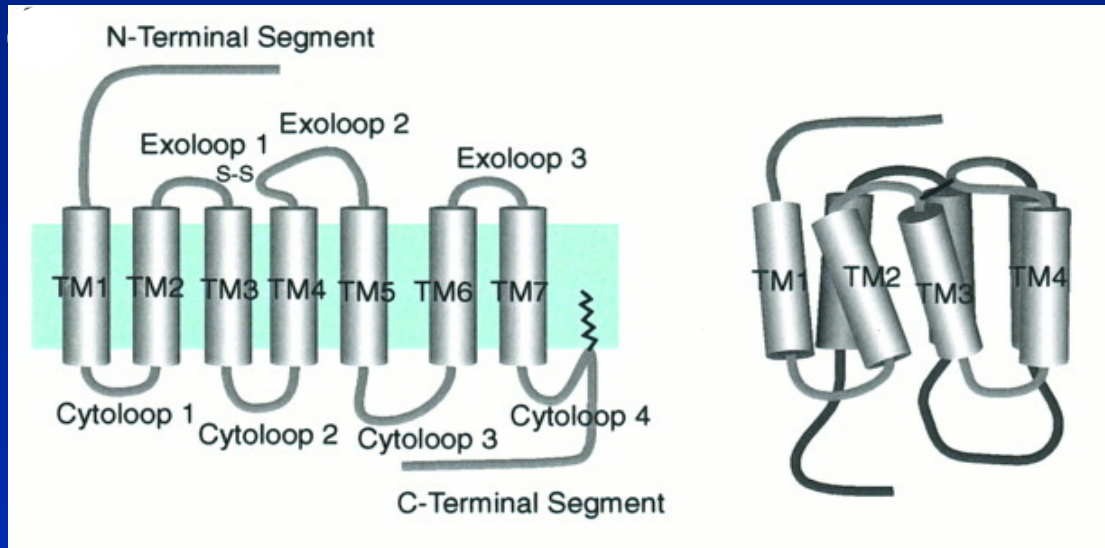
# Tirozin -kináz receptorok i.c. szignalizációs cascade-ja



# 7-transmembrán-loop (7TM) receptorok



# 7TM-receptorok és ligandjaik kapcsolata



Receptors for Amines,  
Nucleotides, Eicosanoids,  
and Lipid Moieties

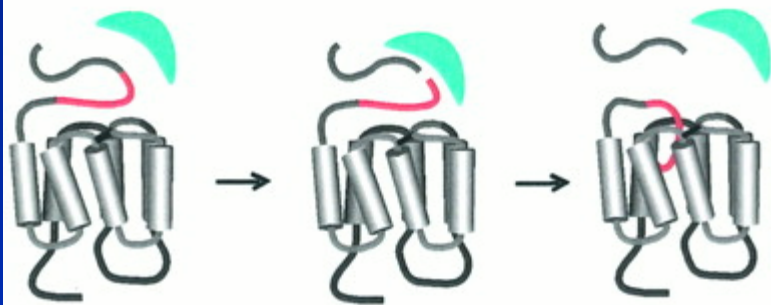


Peptide Hormone Receptors

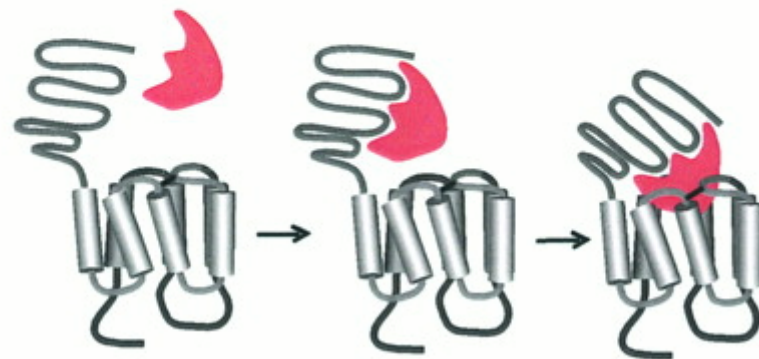


# 7TM-receptorok és ligandjaik kapcsolata

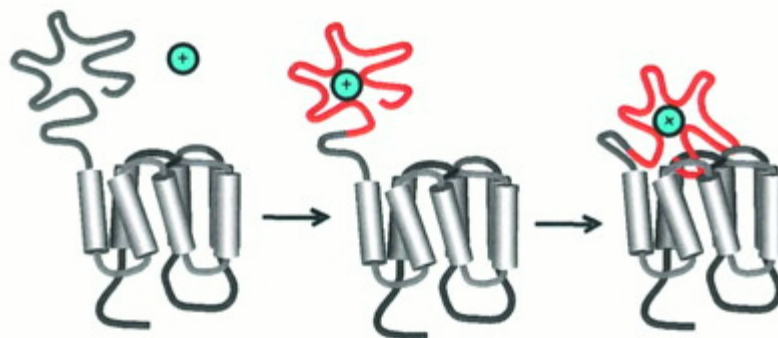
Protease (Thrombin)  
Activated Receptor



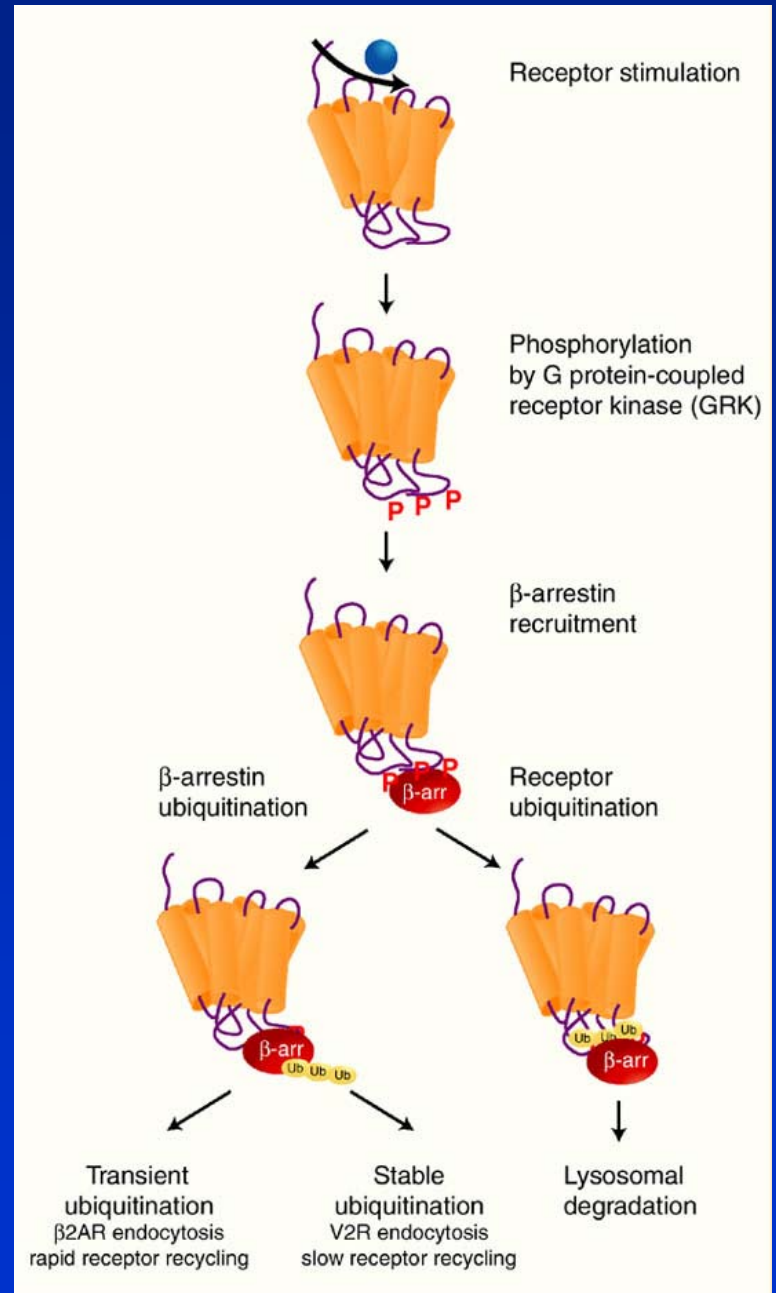
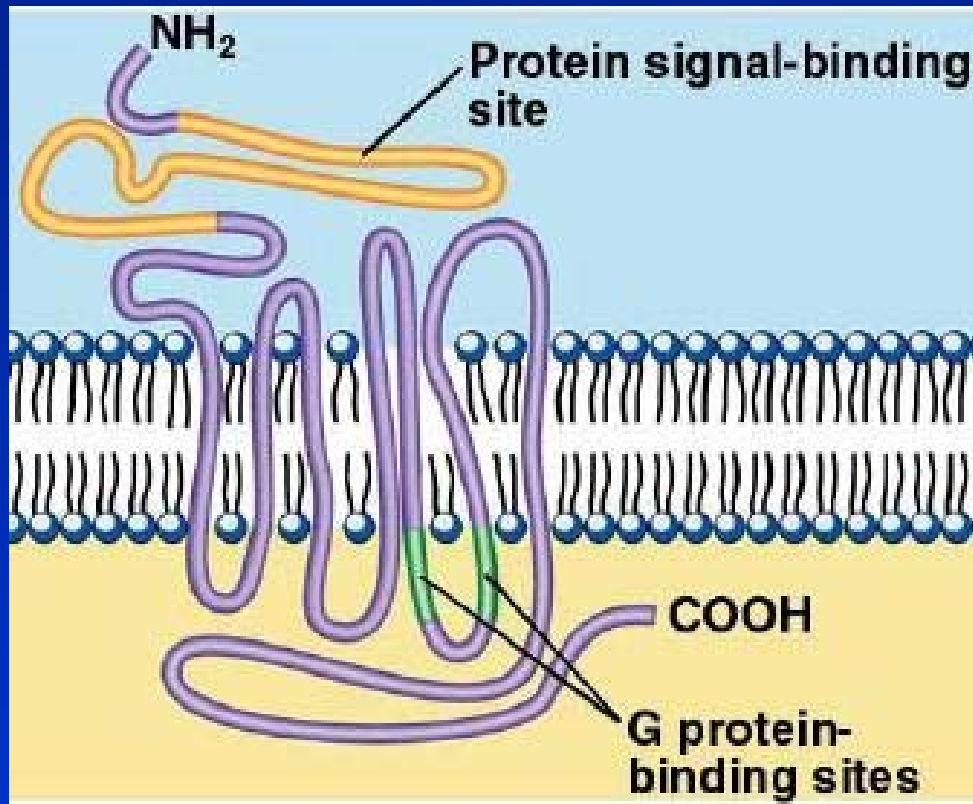
Glycoprotein Hormone  
(LH, FSH, hCG, TSH) Receptor



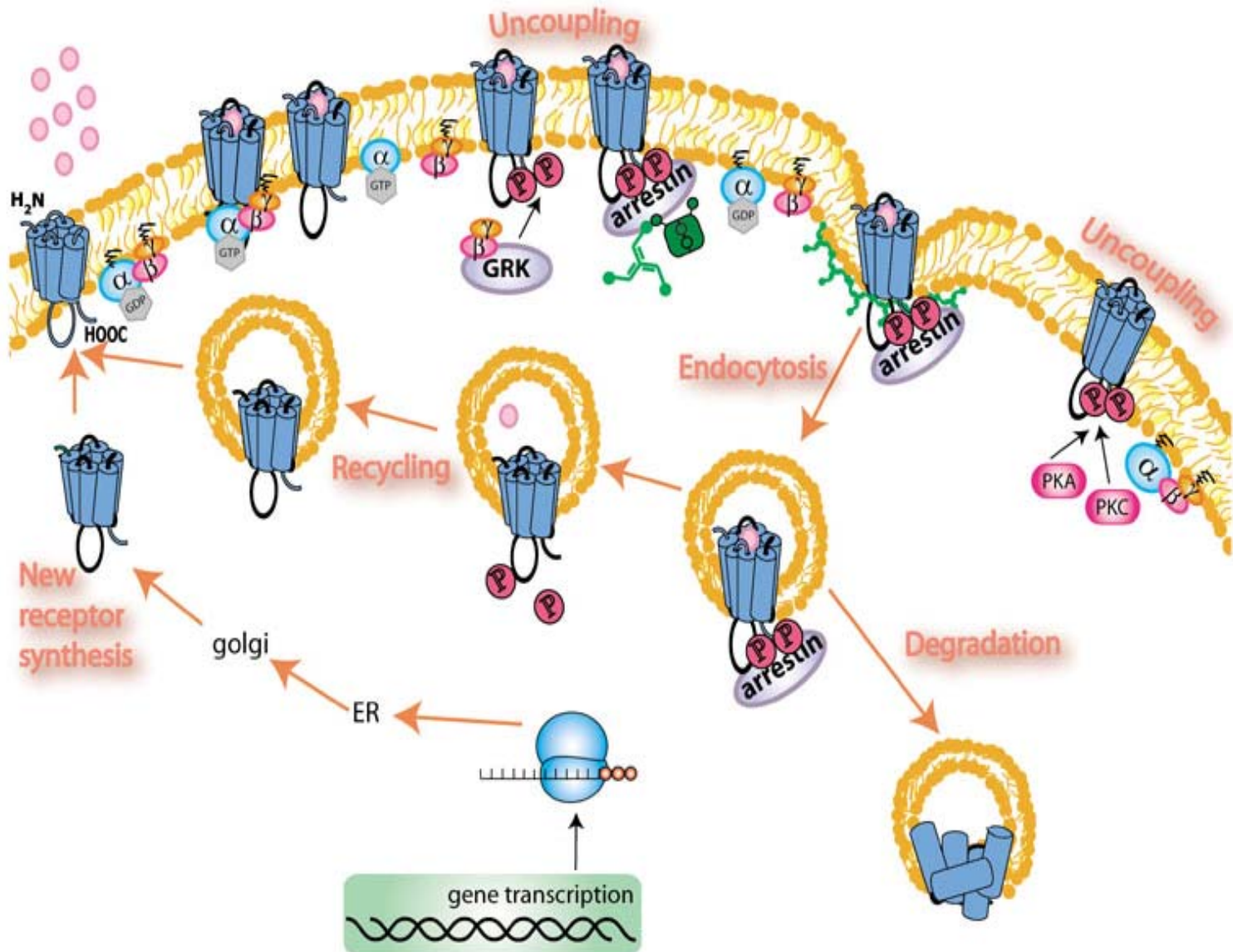
Neurotransmitter  
(Ca<sup>2+</sup>, glutamate, GABA) Receptor



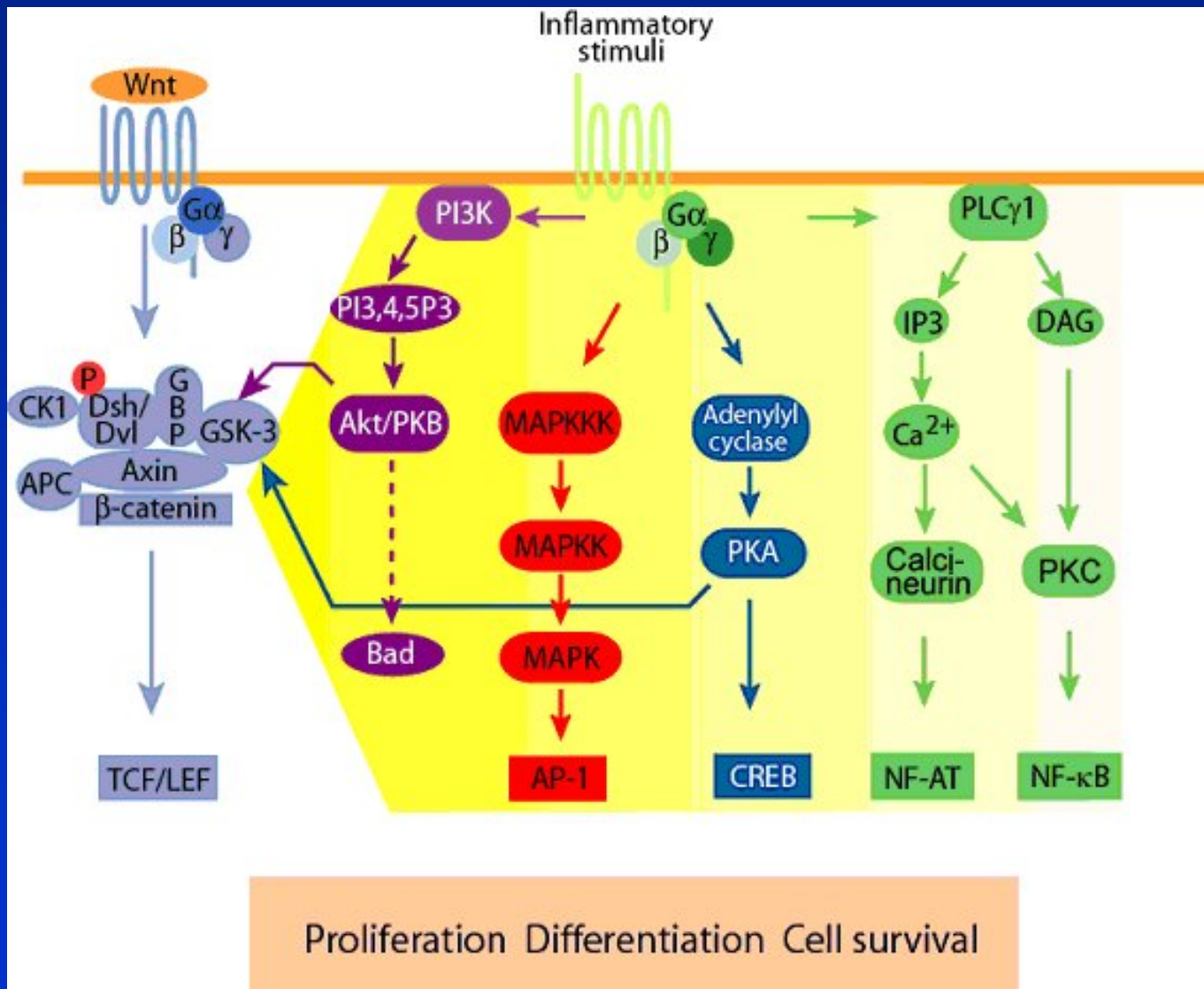
# 7TM-receptor szerkezete és működési ciklusa



# 7TM-receptorok internalizációs ciklusa

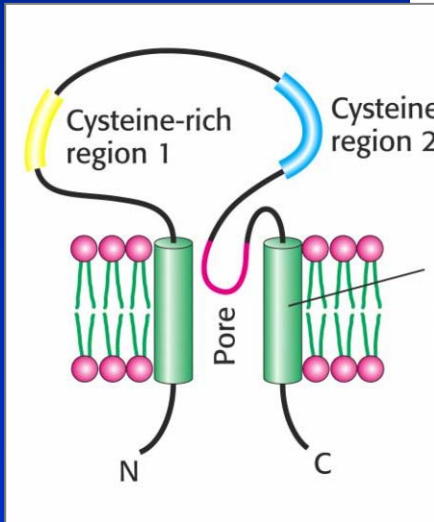


# Membrán alatti szignalizációs utak 7TM receptorok esetében

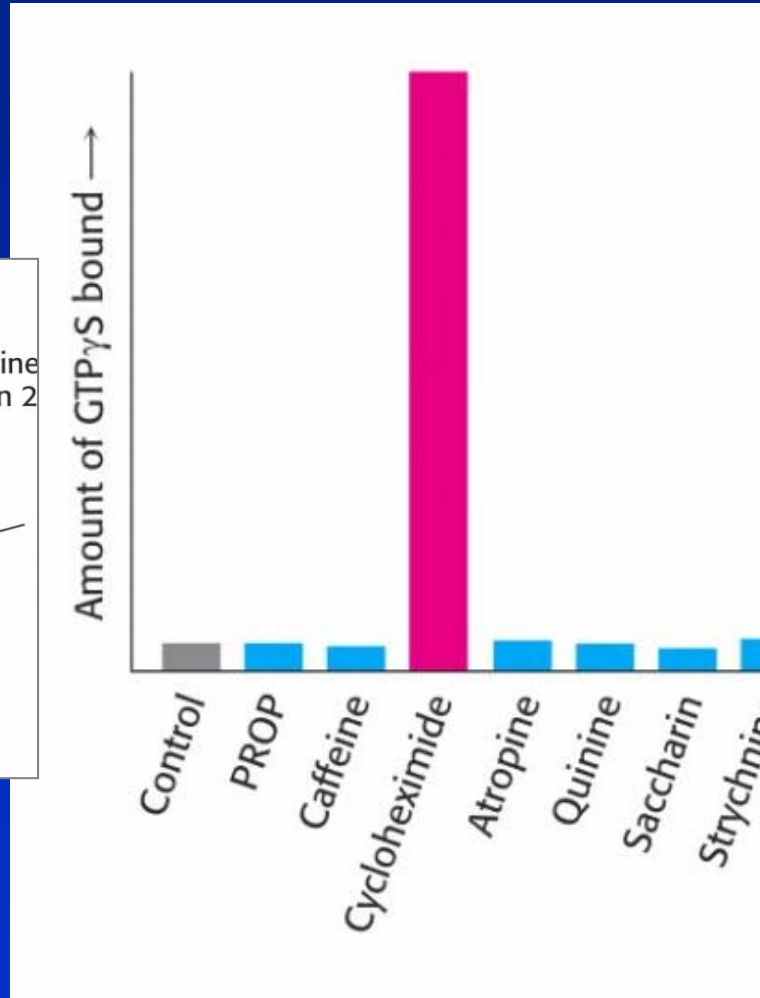




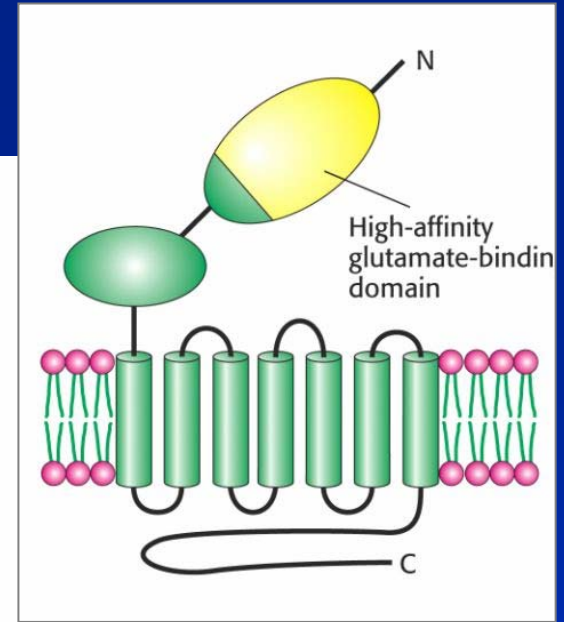
# Ízérzékelő receptorok szerkezeti eltérései és érzékenységük



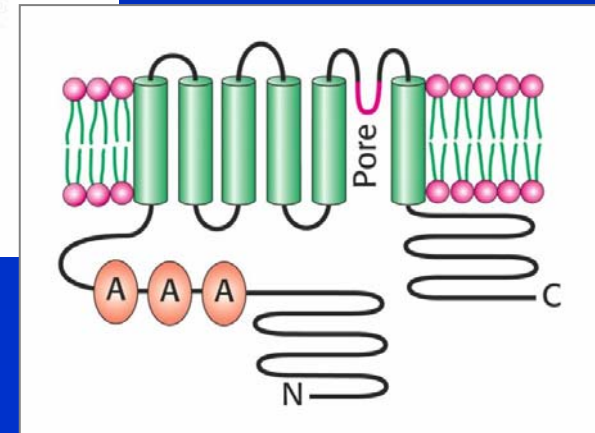
Na<sup>+</sup>



capsaicin



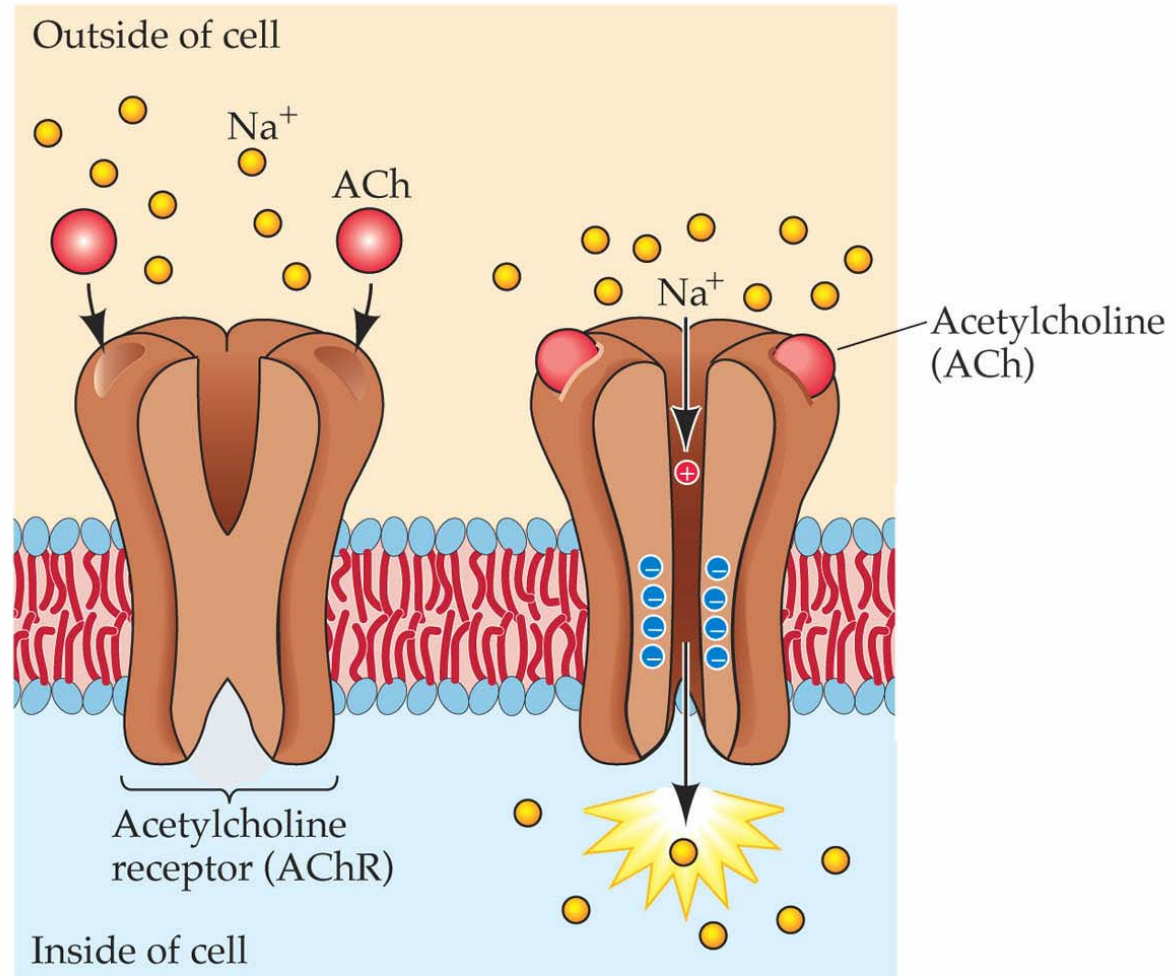
unami



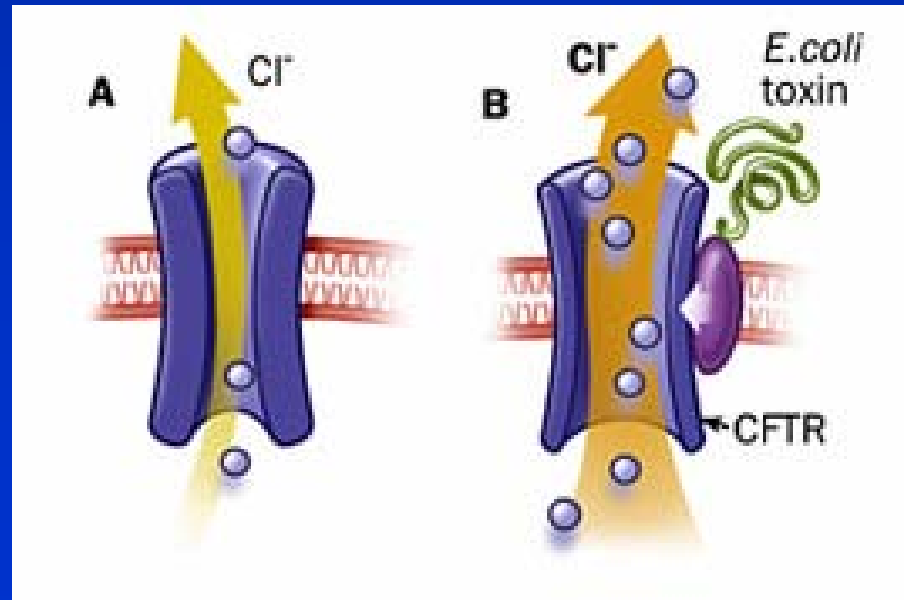
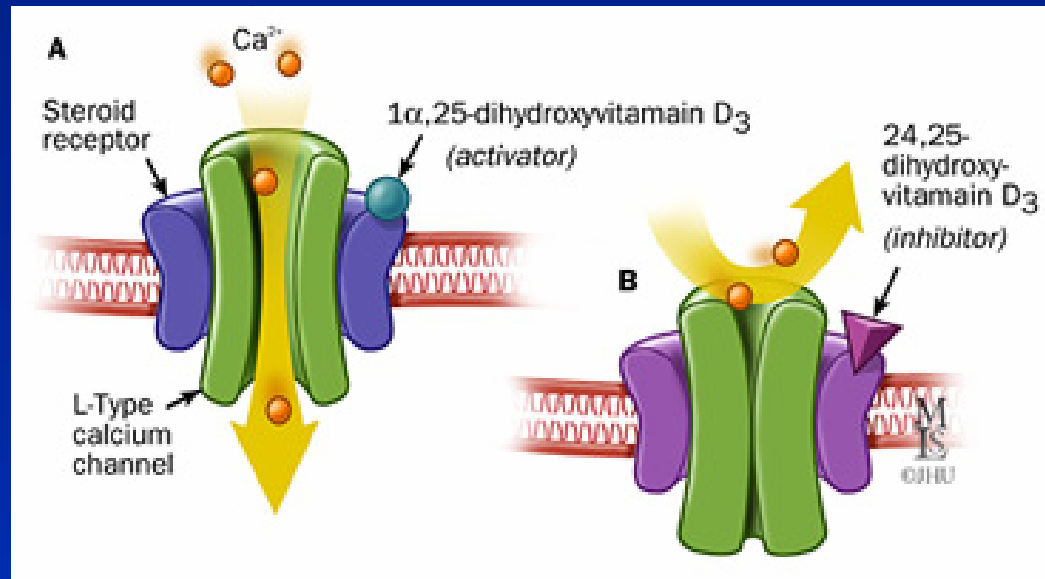
# Ion-csatornák

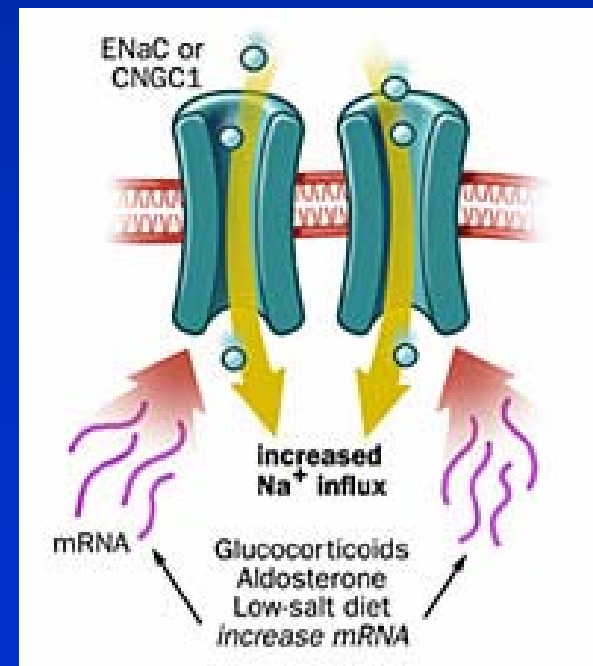
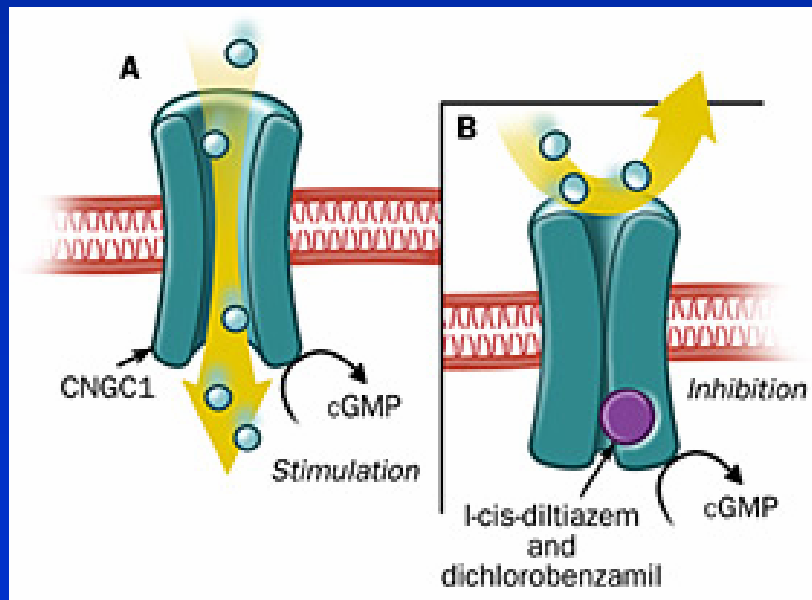
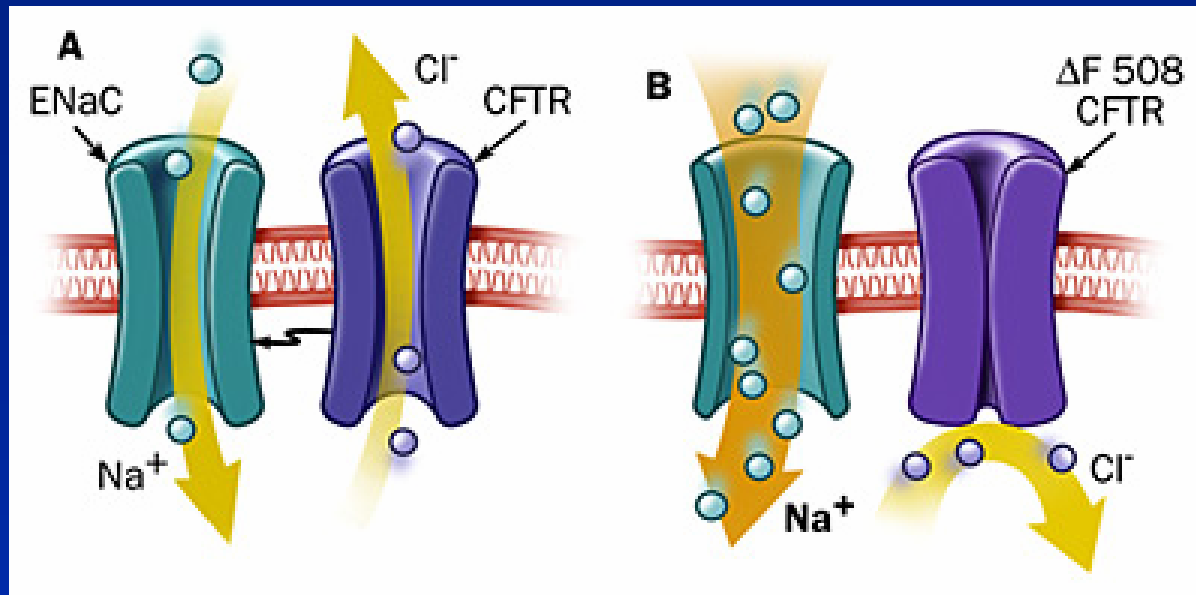


# Acetylcholin -receptor



# Csatornákkal kombinálódott receptorok

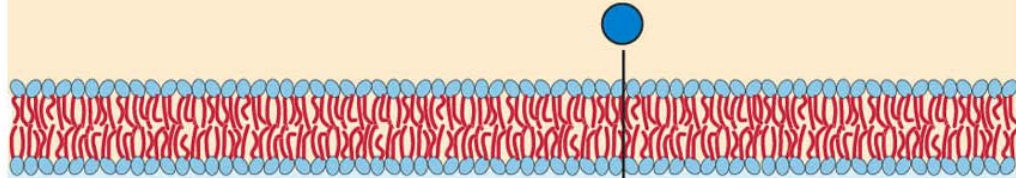




# Intracelluláris/Nuklearis receptorok

Outside of cell

Signal

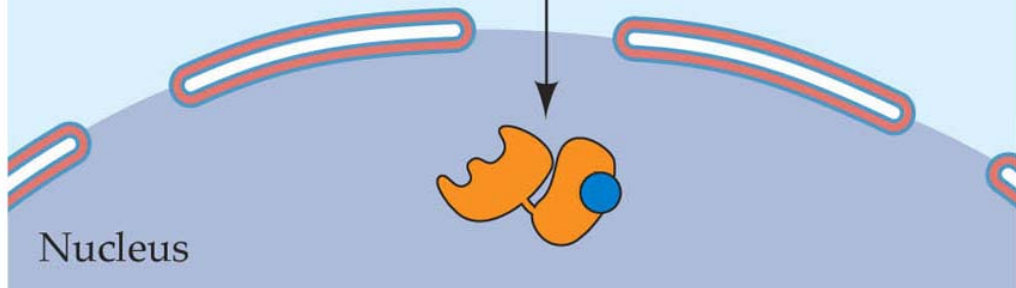
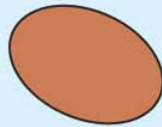
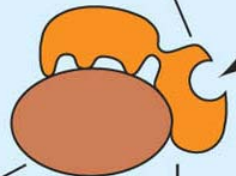


Inside of cell

Cortisol receptor

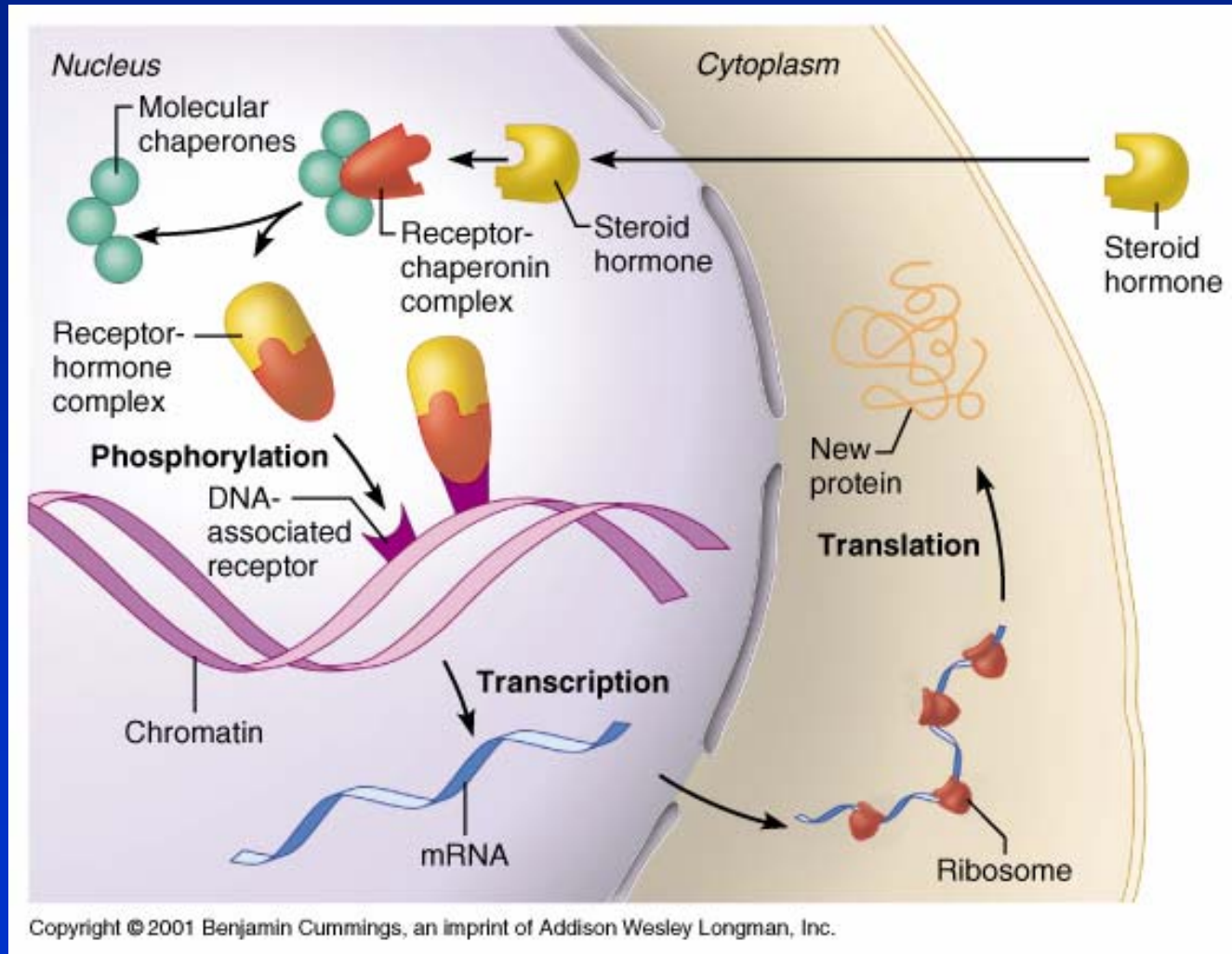


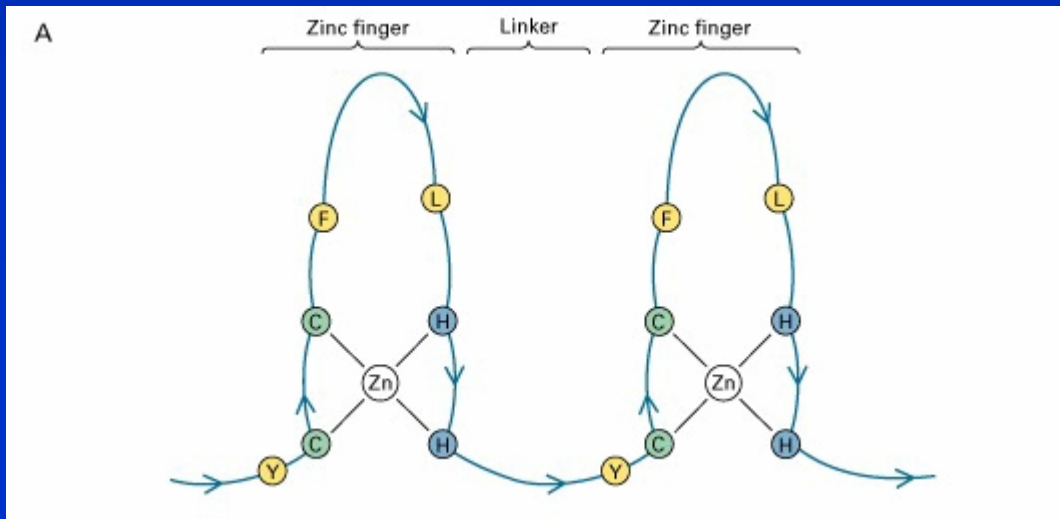
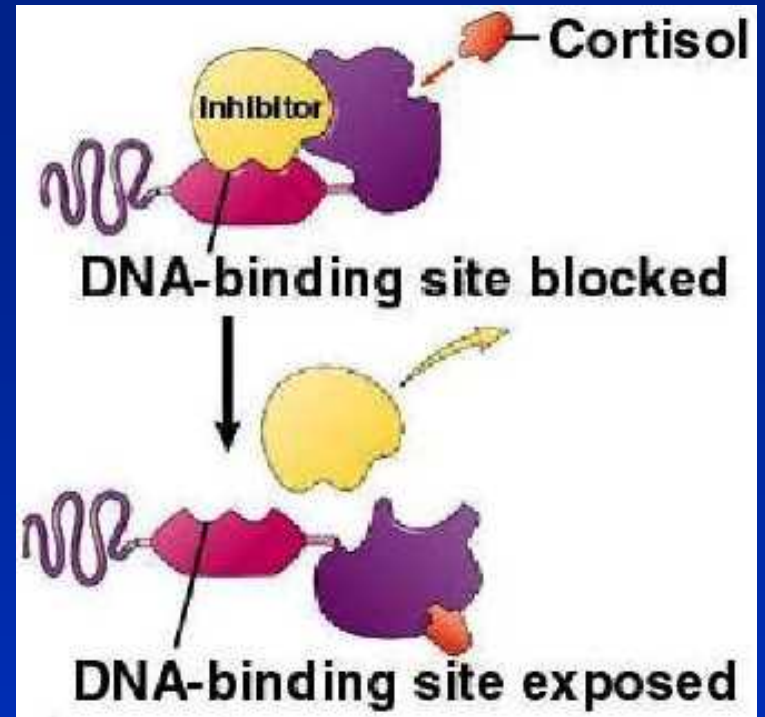
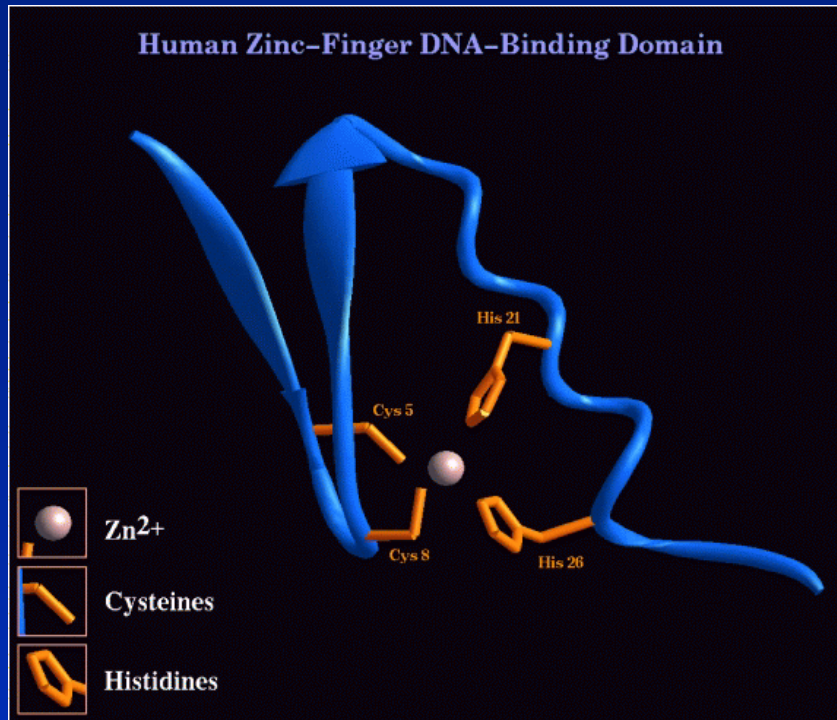
Chaperone protein



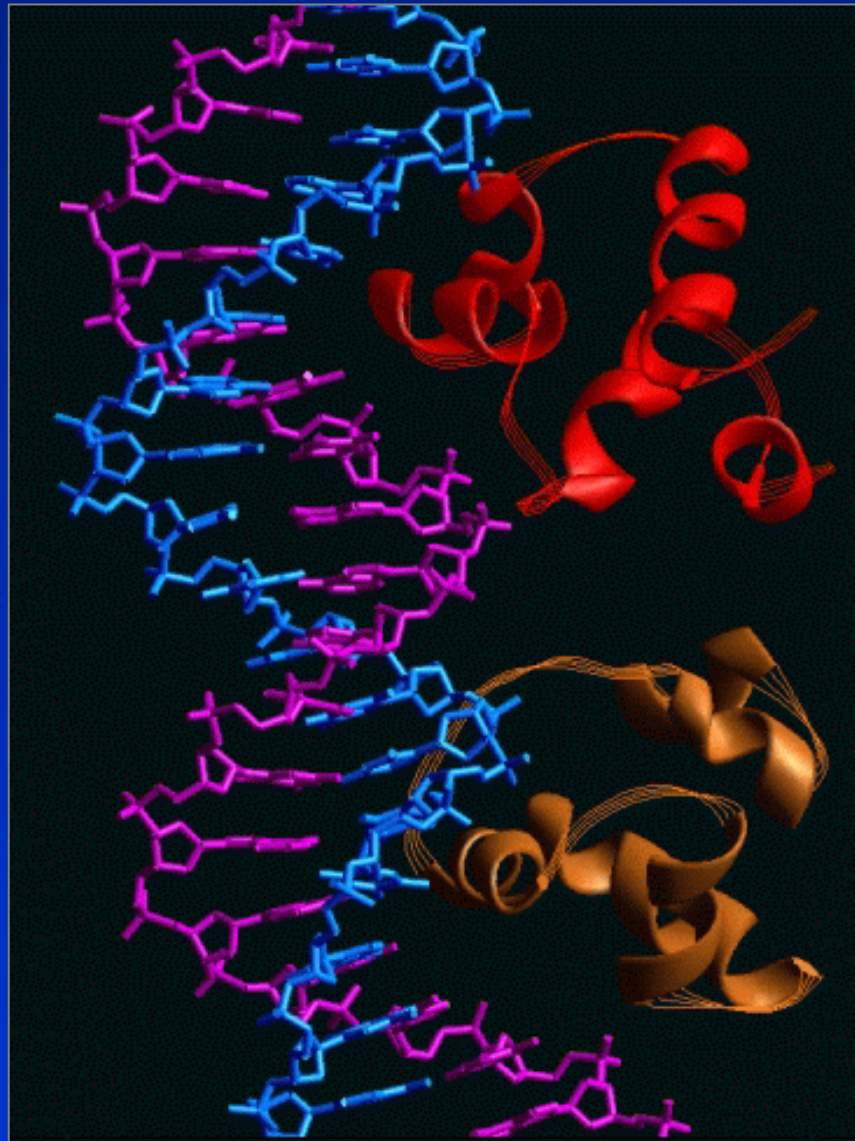
Nucleus

# Steroid hormonok hatásmechanizmusa



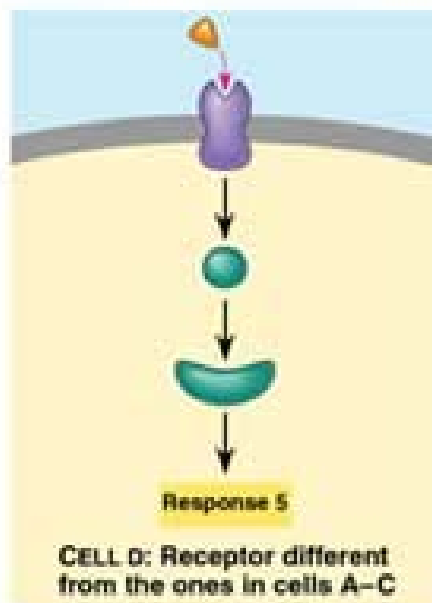
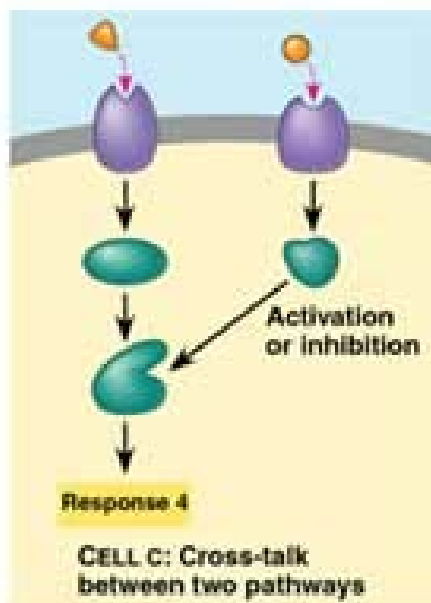
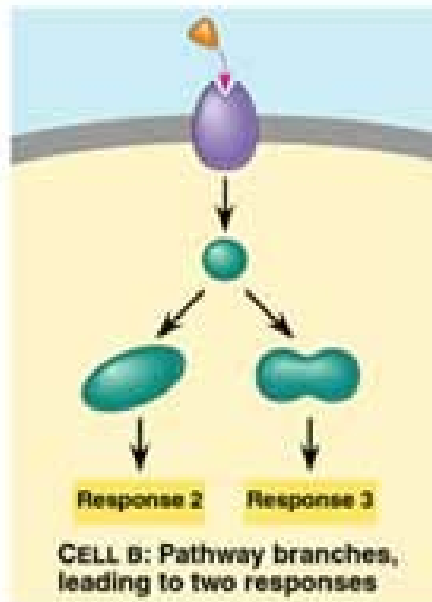
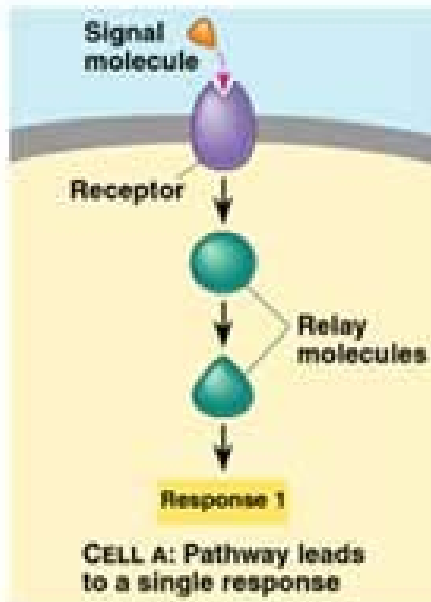


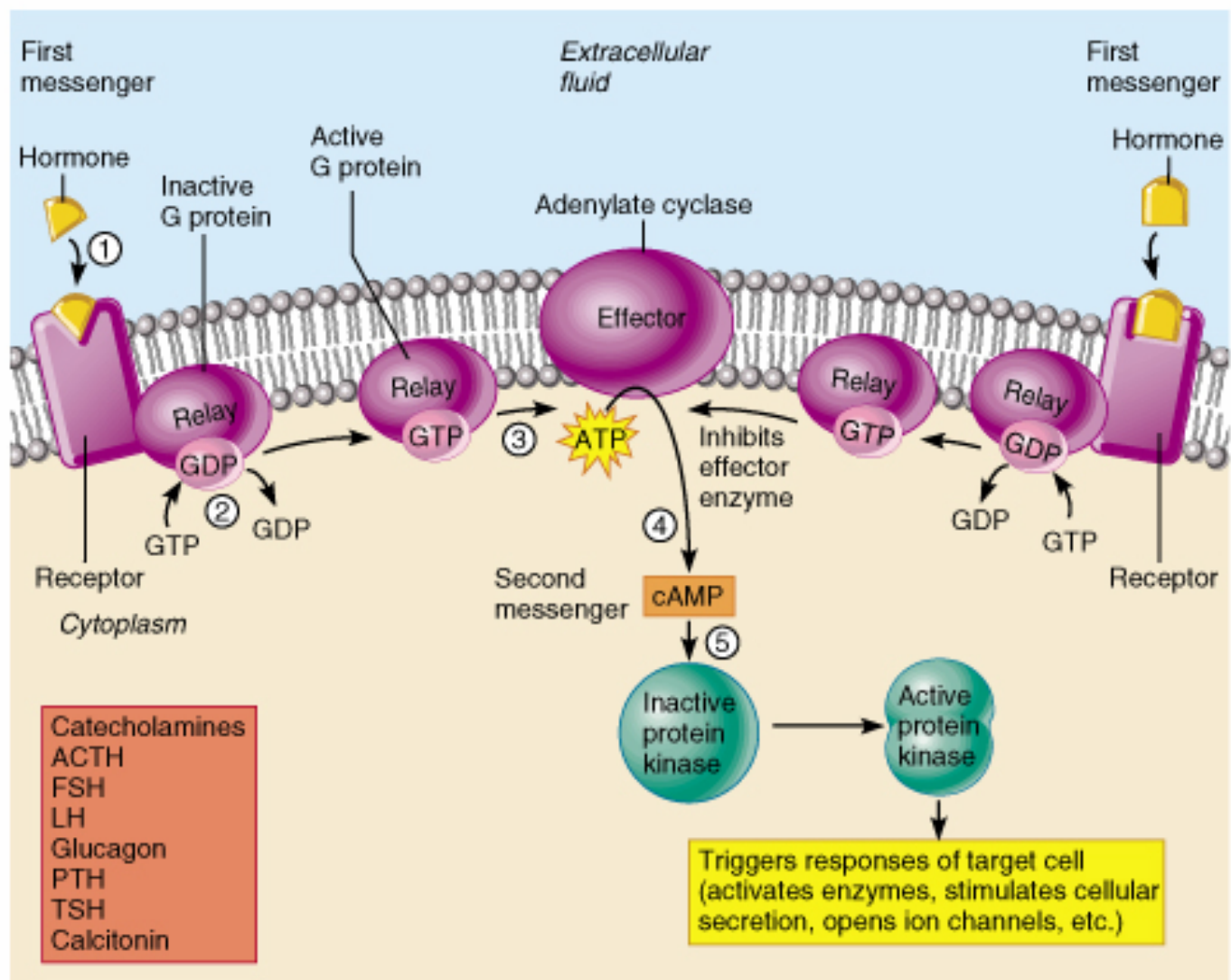
**Steroid receptor működése**





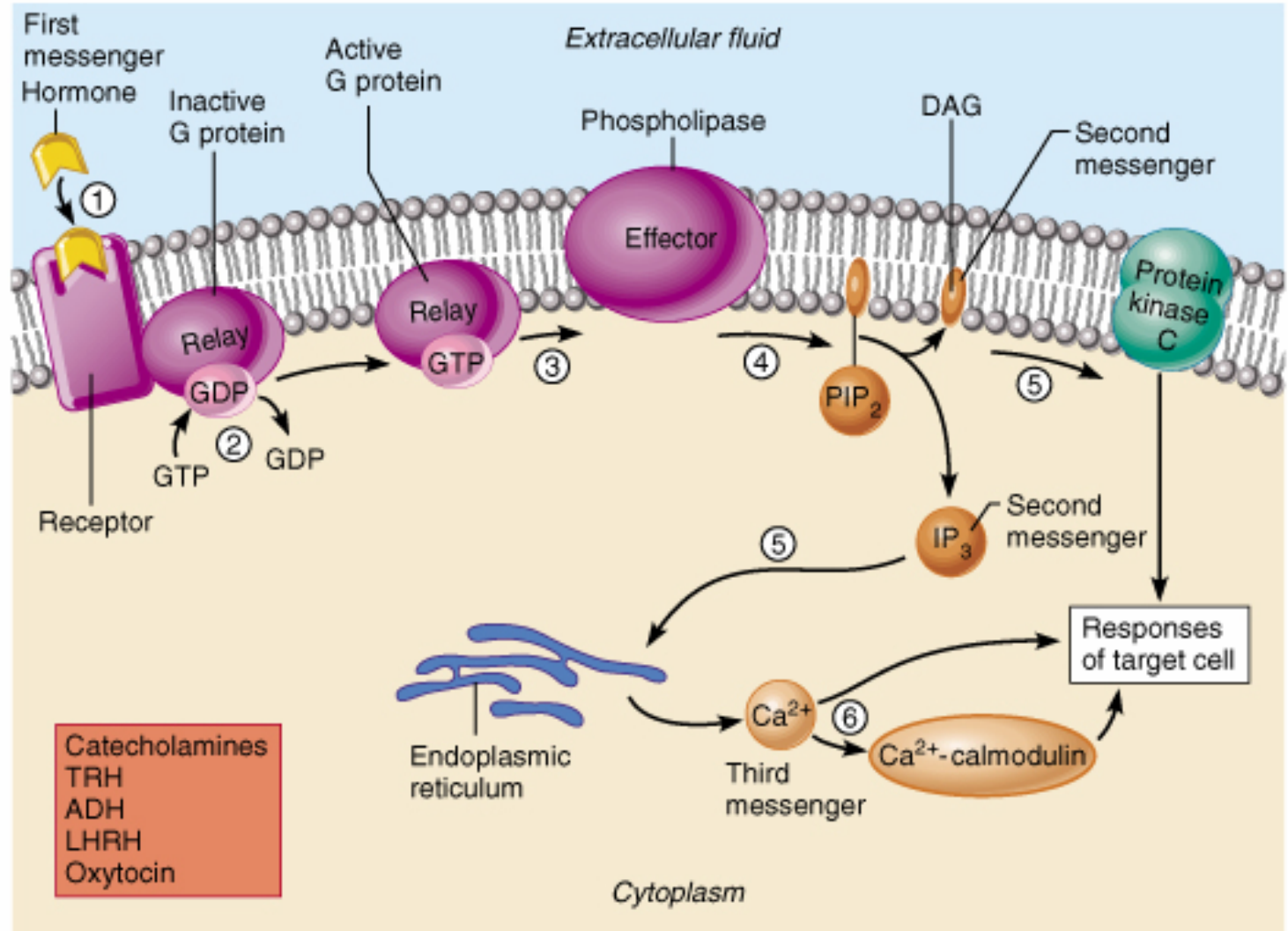
# Összefoglalás





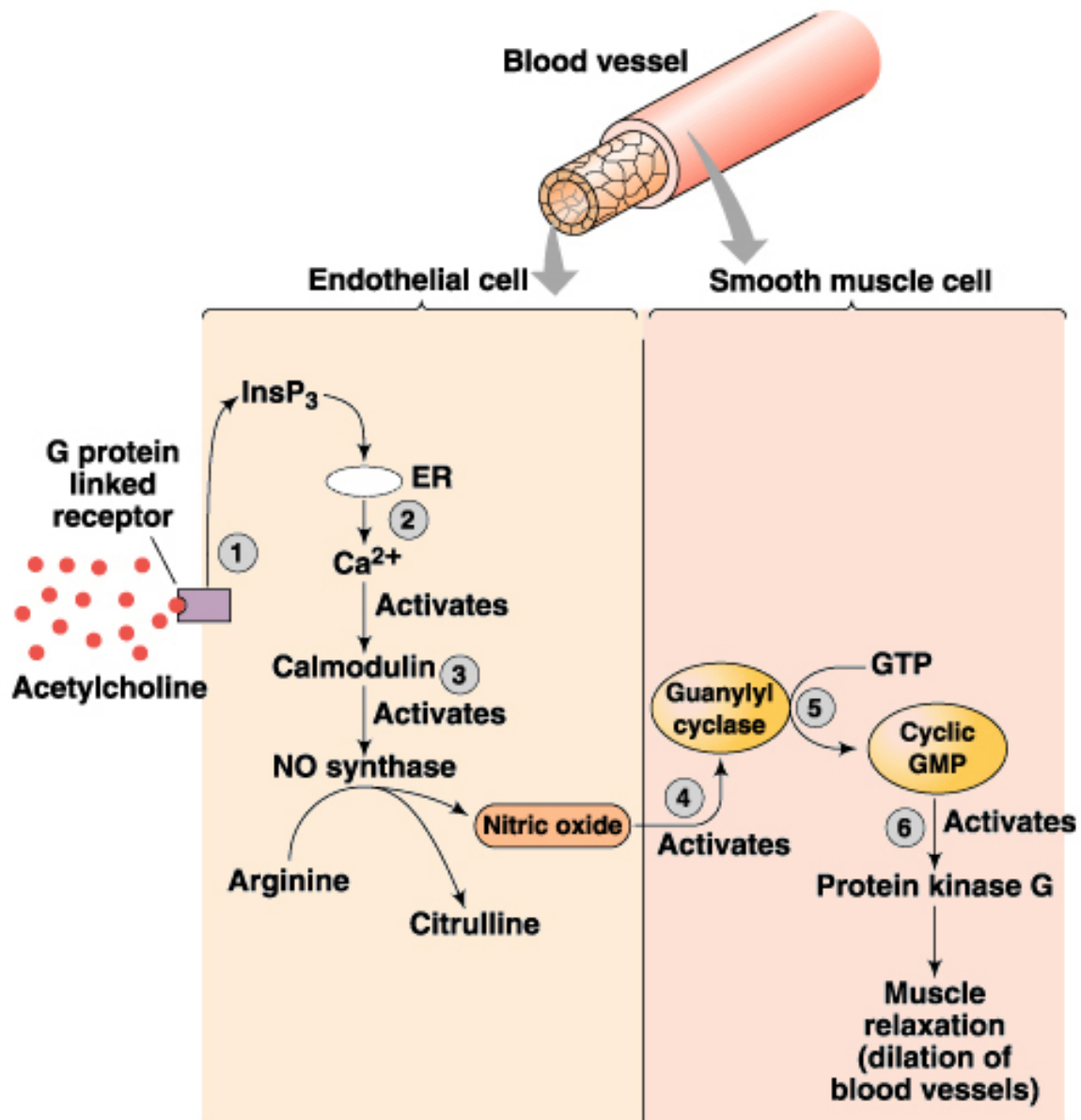
(a)

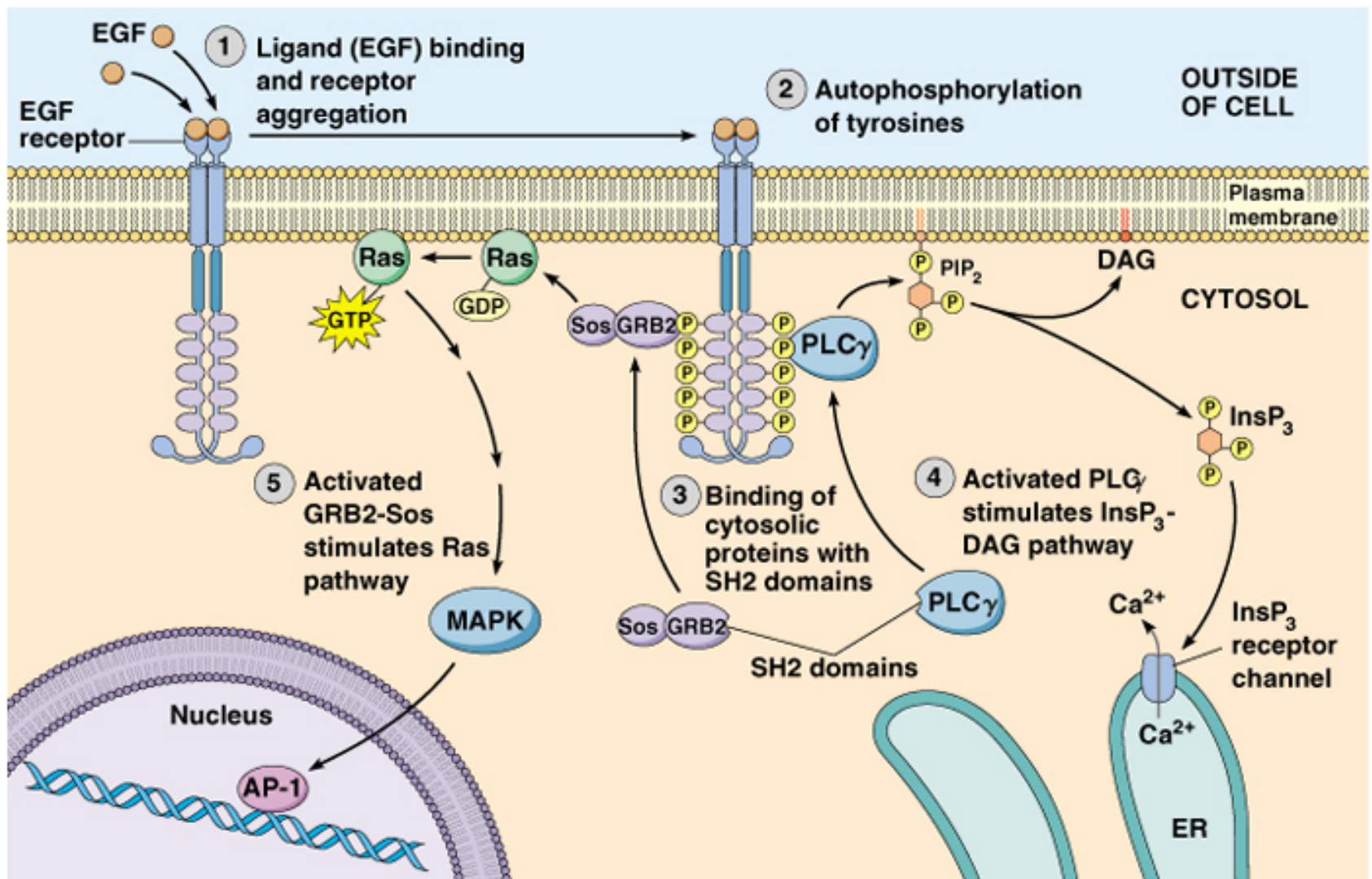
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.



(b)

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.



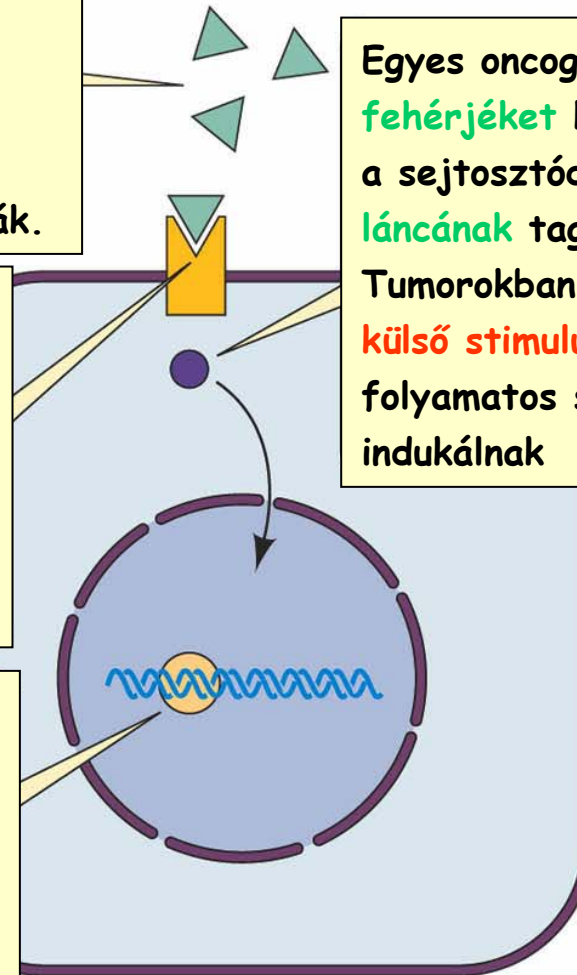


# Szignalizáció és gyakorlati jelentősége

Egyes oncogének a sejtosztódást fokozó **növekedési faktorokat** termelnek.  
Tumorokban a mutációk e növekedési faktorok **fokozott termelését** okozzák.

Egyes oncogének a sejtosztódást fokozó növekedési faktorok **receptorait** kódolják.  
Tumorokban a mutáns receptor **ligand kötődése nélkül** is fokozza a sejtosztódást.

Egyes oncogének a sejtosztódásban részt vevő **transzkripciós faktorokat** kódolnak.  
Tumorokban a mutáns transzkripciós faktorok **állandóan génjük promoteréhez kötöttek**.



Egyes oncogének olyan **fehérjéket** kódolnak, melyek a sejtosztódás **jeltovábbító láncának** tagjai.

Tumorokban a mutáns proteinek **külső stimulus nélkül is** folyamatos sejtosztódást indukálnak



Bizonyos tumor szuppresszor gének **sejt adhéziós/felismerő fehérjéket** kódolnak.

Tumorokban e gének mutációja a környező sejtekhez való **adhéziós képesség elvesztését** okozza.

Egyes tumor szuppresszor gének a **DNS repair-ben** részt vevő enzimeket kódolnak.

Tumorokban e mutáns proteinek nem töltik be szerepüket és a **mutációk száma jelentősen fokozódik.**

A tumor szuppresszor gének másik csoportja a **sejtciklus G1 fázisának gátlása** útján blokkolja a sejtosztódást. Tumorokban a mutáns proteinek **nem gátolják** továbbá az osztódás folyamatát.

