

A kalciumion szignalizációs útvonala; enzim-kapcsolt sejtfelszíni receptorok; a tirozin-kináz receptorok működése; a sejtfelszíni receptorok szignalizációs útjainak hálózata.

A Ca^{2+} útvonala

Mivel a Ca^{2+} egy jelmolekula, alacsonyan kell tartani a szintjét a sejtben (10^{-7} mólos mennyiségben). Ezt a sejt háromféle módon tudja megoldani: az ionokat **kipumpálja a sejtből**, **bepumpálja az ER-be**, vagy **megköti fehérjékkel (kalmodulin)**. A Ca^{2+} -szint megemelését ezen folyamatok visszafordításával lehet elérni, pl.: ioncsatornák megnyitásával.

Izomsejtekben ha egy **GCPR**-hez **acetil-kolin** köt, akkor az magához vonzza és aktiválja a **G_q -proteint**. A G_q -protein aktiválja a **foszfolipáz-C** enzimet, ami egy a membrán P-rétegében levő foszfolipidet, a **foszfatidil-inozitol-difoszfátot (PIP_2)** képes elhidrolizálni. **Az inozit úgy szakad le, hogy a foszfolipid foszfátcsoportját is magával viszi**. A hidrolízis mindkét terméke, az **inozitol-trifoszfát (IP_3)** és a **diacil-glicerin (DAG)** másodlagos messenger. Az **IP_3 megnyitja a sER Ca^{2+} -csatornáit**, és a kiáramló Ca^{2+} -k hozzákötnek **protein kináz-C (PKC)** enzimekhez. A PKC ezután hozzáköt a DAG-hoz, ezáltal **perifériás fehérjévé** válik. Közben különböző kinázok és foszfatázok tönkreteszik (átfoszforilezik) az IP_3 molekulákat, így azok nem tudják tovább kinyitni a csatornát (izomgörcs megakadályozása).

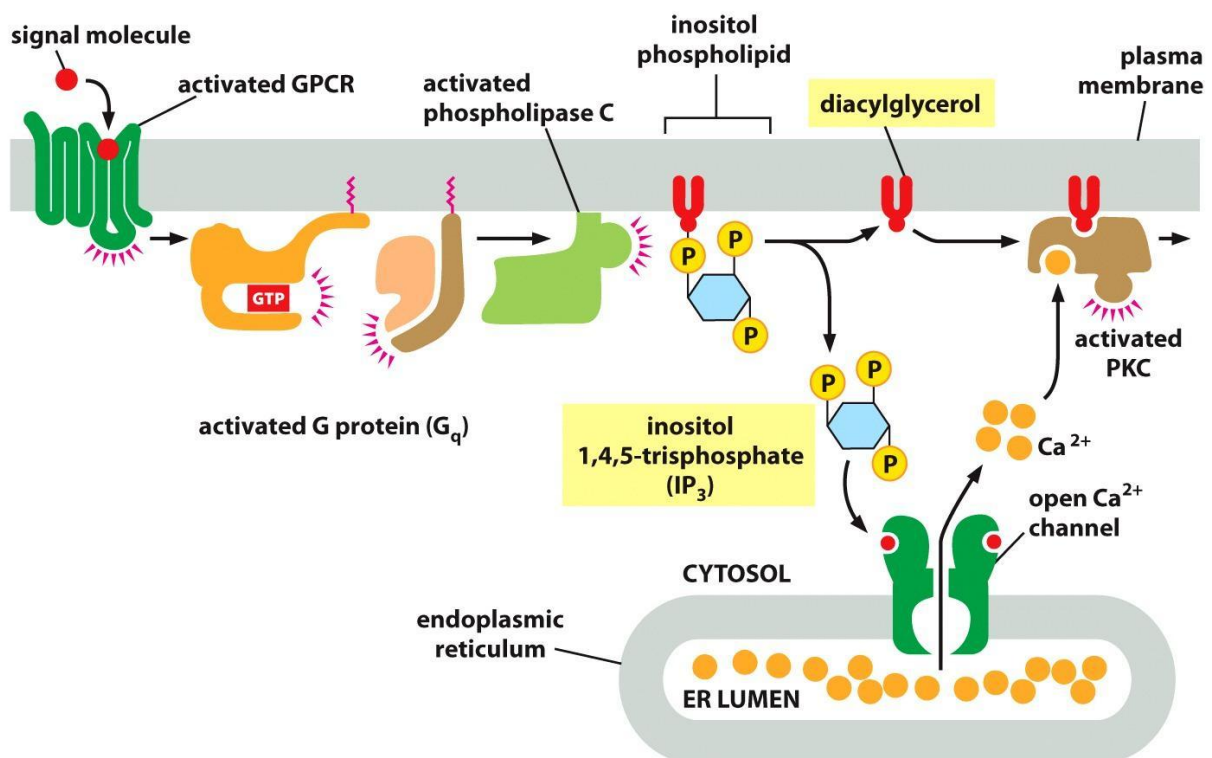


Figure 16-27 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

Eközben a Ca^{2+} -k a **kalmodulinokhoz** is hozzákötnek (egyhez négy). A kalmodulin aktiválja a **CaM-kinázt**, ami **autofoszforilációval** még **növeli az aktivitását**, ezután elindítja a foszforilációs kaszkádot. Mivel a foszforilezett CaM-kináz kalmodulin nélkül is aktív, a válasz hosszú lesz, molekuláris memória alakul ki.

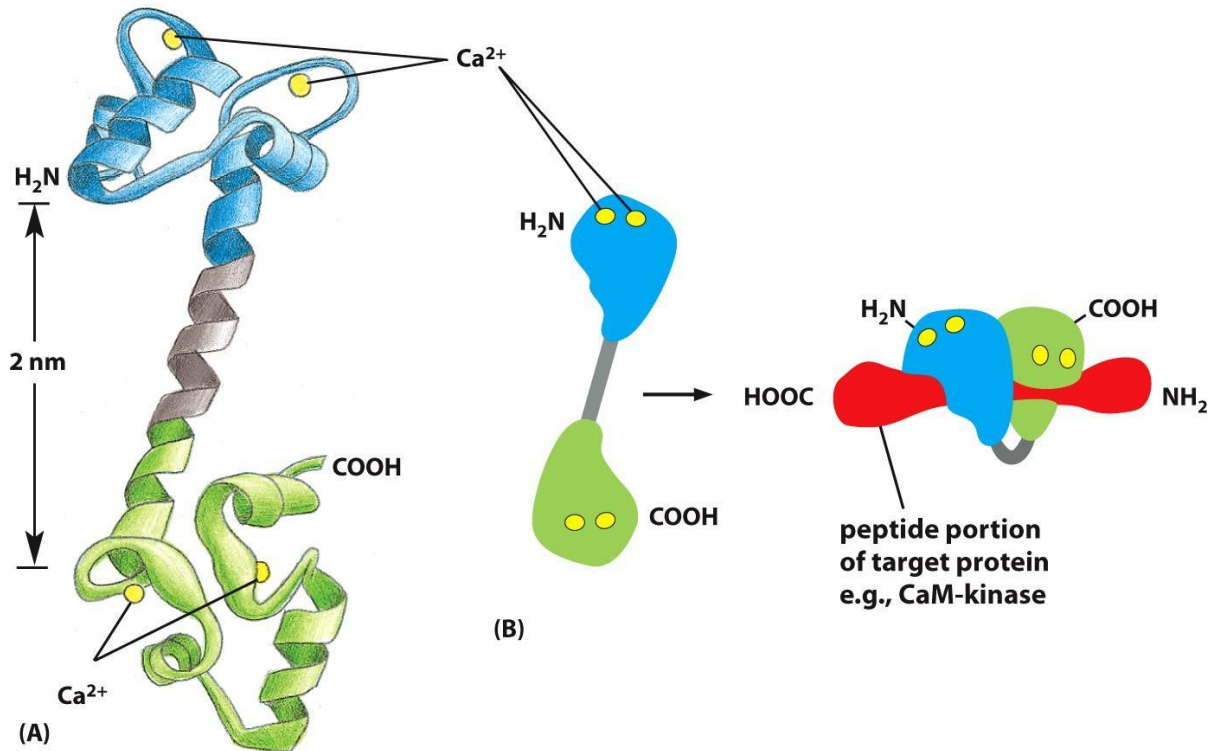


Figure 16-29 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

A foszforiláz kinázt (tehát a glikogénbontást) ez az útvonal is aktiválja.

Enzim-kapcsolt sejtfelszíni receptorok

Általában **tirozin-kinázok**, vagy **tirozin-kináz asszociált fehérjék**, de lehetnek **szerin-treonin** kinázok, **tirozin foszfatázok**, vagy **guanilát ciklázok** is.

Jellemzően egy transzmembrán doménjük van, a receptort a dimerizáció aktiválja (gyakran a jel is dimerként érkezik). A dimer enzim lehet **homo-** vagy **heterodimer**.

A tirozin-kináz receptorok (RTK) működése

Amikor a receptor **homodimert** képez a jel által, a két monomer foszforilezi egymást (**autofoszforiláció**), aminek hatására aktiválódnak. Az aktív dimer magához vonz vízoldható fehérjéket, amelyekkel komplexet képez (a korábban foszforilezett tirozin serkenti a komplexképzést). A komplexképzés hatására a fehérjék aktiválódnak, és elindítják a jelátvitelt.

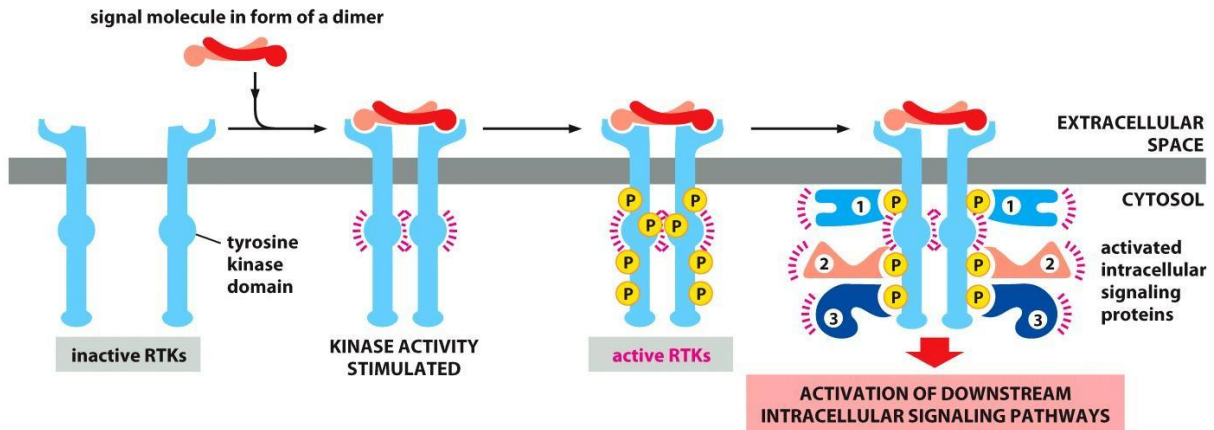


Figure 16-32 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

Bizonyos esetben az RTK-hoz az enzim egy **adaptoron** keresztül csatlakozik. Ilyenkor az aktív komplex **Ras** fehérjéket aktivál (RTK → adaptor → Ras-GEF). A Ras fehérje egy **GTP-kötő** fehérje, működésében olyan, mint a **G-protein α -alegysége** (integráns, zsírsav oldallánccal). A Ras fehérjét egy Ras-GEF aktiválja (kicseréli a GDP-t GTP-re).

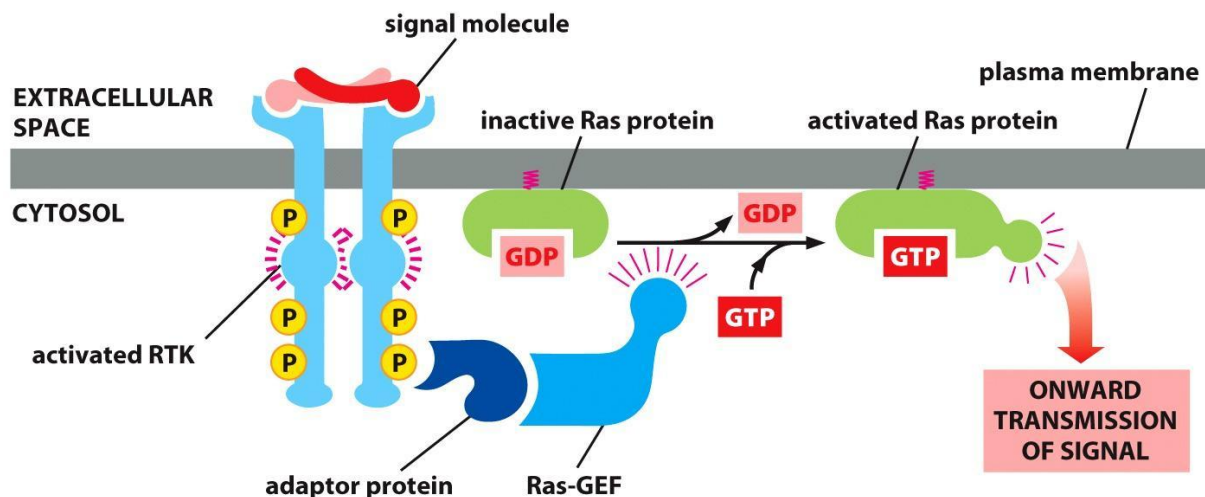


Figure 16-33 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

A **Ras** fehérje elindít egy kinázkaszkádot. Mivel a Ras egy osztódásra serkentő jel hatására aktiválódik, **osztódási fehérjéket és géneket aktivál**. Viszont többsejtűekben a sejtosztódás csak utasításra történhet meg, ezért fontos, hogy a kinázkaszkád egyes részei ne indulhassanak el más jelátviteli utak hatására. A kaszkád eleje a (vicces nevű) **MAP kináz kináz kináz (MAP3K)** egy perifériás fehérje, ami foszforilezi a **MAP kináz kinázt (MAP2K)**, egy **kettős specifitású** fehérjét, ami **egyszerre tirozin és treonin kináz**, ez más kinázokra nem jellemző, viszont a **MAPK** foszforilezéséhez pont ez kell. A MAPK-t csak a MAP2K képes foszforilezni.

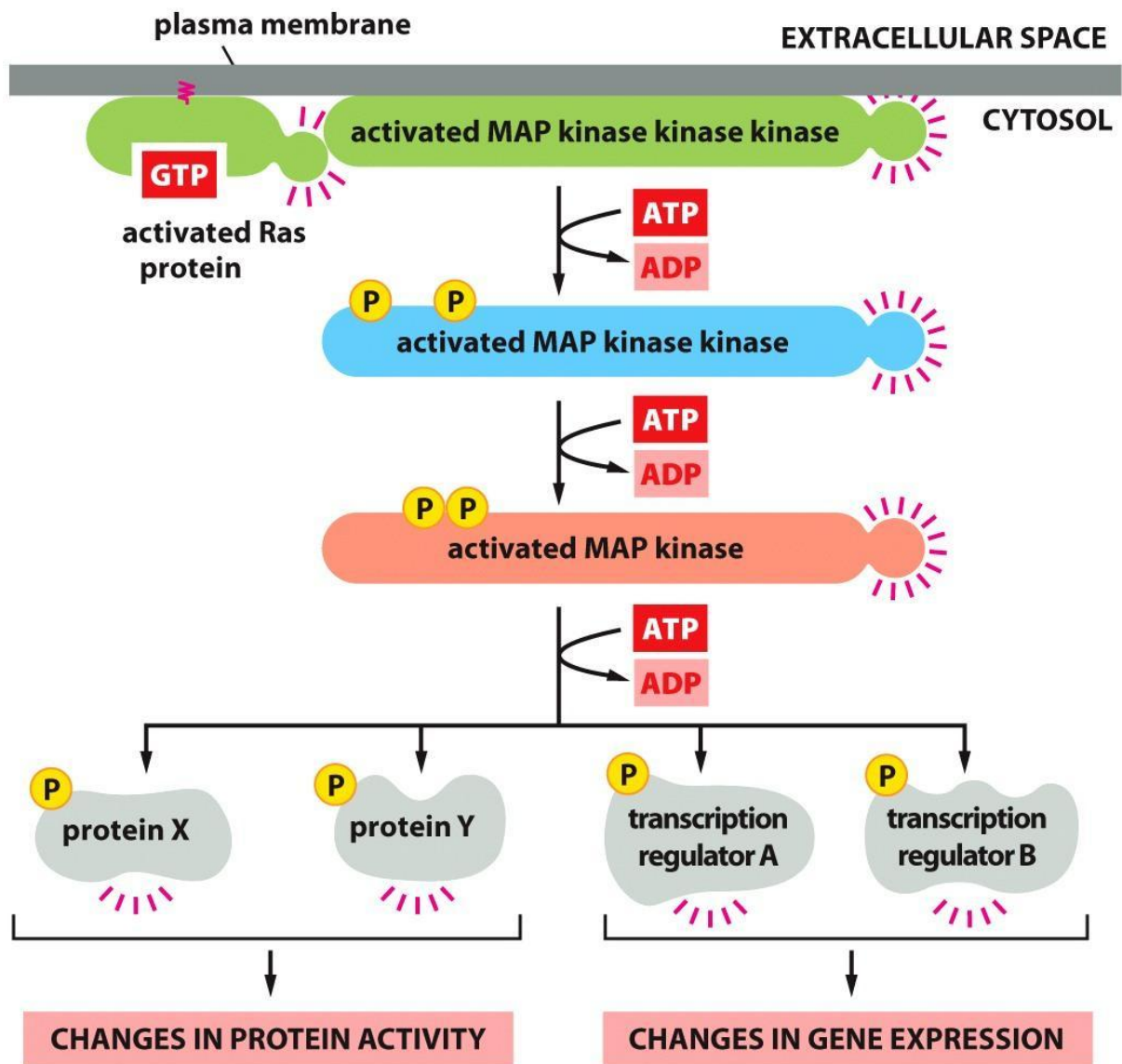


Figure 16-34 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

A MAPK ezután foszforilációval más fehérjék működését megváltoztatja, és transzkripciós faktorokat aktivál, hogy a sejt felkészülhessen az osztódásra.

Ha a Ras génjében mutáció történik, megeshet, hogy a késleltetett GTP-áz funkció kiesik, aminek eredményeként a sejt folyamatosan osztódni fog, ha egyszer jelet kap. Hasonlóan daganat alakul ki, ha a receptor nem tud inaktiválódni, vagy nem tudja a jelmolekulát elengedni.

A szignalizációs úthálózat

cAMP-útvonal, Ca²⁺-útvonal, MAP-útvonal

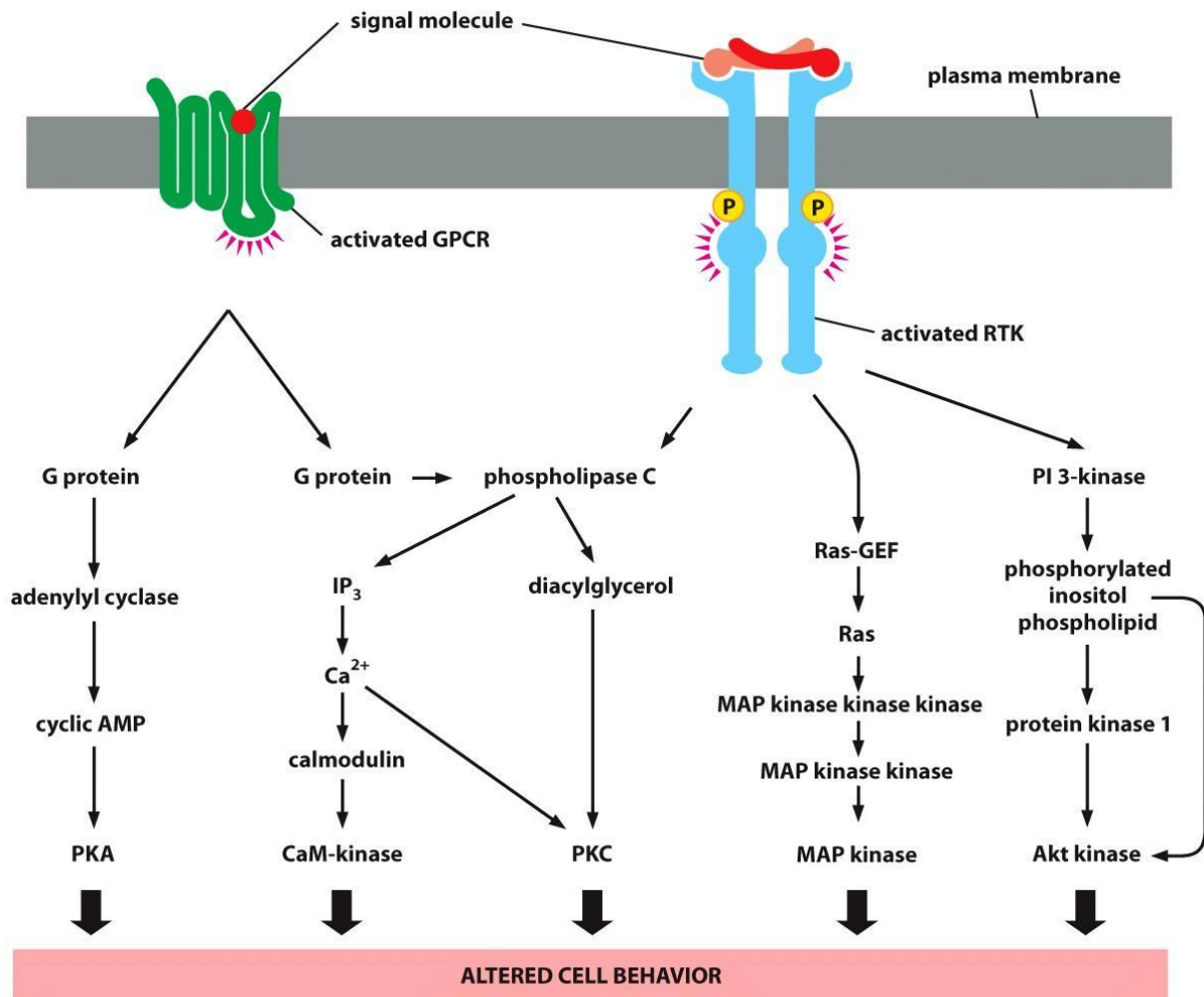


Figure 16-40 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)