

A SEJT MOLEKULÁRIS GENETIKÁJA 2015/2016. FELADATOK.

16. Jelátvitel.

2016. február 25.

16.1. Szakáll azután kezd fejlődni, miután az arc sejtjeiben expresszáldódik a tesztoszteron receptor (= androgén receptor) képződését kódoló gén. Ha tesztoszteron (amely szteroid hormon) jut a sejtekbe, kapcsolódik a receptor-fehérjével, és leszorítja azt a fehérjét, amely a hormon hiányában a citoplazmában tartja a hormon-receptort. Két, ilyen módon aktivált receptor ezután dimert képez, és a sejtmagba importálódik, ahol a DNS megfelelő helyeihez kapcsolódva bizonyos géneket be, másokat kikapcsol.

a) Mi lehet a fenotípusa azoknak a mutációknak a receptort kódoló génben, amelyek következtében a receptor nem képes (i) a hormonhoz, (ii) a citoszolban tartó fehérjéhez, illetve (iii) a DNS-hez kötődni? Közülük vajon melyik *funkcióvesztéses*, és melyik *funkciónyeréses*?

- b) - Mitől lehet egy, a receptor génjében bekövetkező mutáció *domináns negatív* hatású?
c) - Abban a génben is következnek be mutációk, amelynek a terméke a receptort a citoplazmában tartja. Milyen következményei lehetnek ezeknek a mutációknak?

16.2. Javasolj eljárás(oka)t, amely(ek)kel a sejt felszínén csak igen kis számban jelen lévő transzmembrán receptorokat izolálni lehetne (tegyük fel, hogy a receptor ligandja ismert)!

16.3 Száznál több olyan szekvencia van a humán genomban, amelyek (ismert GPCR-ek szekvenciája alapján) gyaníthatóan szintén GPCR-t kódolnak, de ligandjuk ismeretlen - ezért „árva” (orphan) receptoroknak nevezik őket. Az orvosi és gyógyszerkutatások egy része ezekre fókuszál. Mit gondolsz, milyen módszerrel lehetne ligandot találni hozzájuk? → *GPCR: G protein-coupled receptor (G-fehérjéhez kapcsolt receptor)*

16.4 A kolerabaktérium egyik toxinja képes átjutni a sejtmembránon, és hatására az adenilát-cikláz folyamatosan aktív lesz. Az így állandóan magas cAMP-szint elektrolit- és vízvesztéshez vezet, ami a kolerafertőzés egyik vezető (akár halálos) tünete. Ismert, hogy a koleratoxin a G-fehérje egyik alegységét módosítja. Mi lehet a módosítás lényege?

16.5. A tirozin kináz jelátvitelben szerepet játszó Ras kis G-fehérje egyfajta mutációja a daganatok kb. felében kimutatható. A Ras milyen funkcióját érintheti ez a mutáció? Vajon domináns vagy recesszív jellegű? Milyen második extragénikus (vagyis más fehérjében bekövetkező) mutáció szuppresszálná a daganatkeltő Ras-módosulást?

A kettő ezt nem volt gyakorlati képp adottam meg, végig nincs ellenőrizve és valószínűleg gyakorlaton nem volt.

16.1:

- a) (i): nem lesz működő → *funkcióvesztéses*
(ii): mindig lesz működő → *funkciónyeréses*
(iii): nem lesz működő

- b) → Ha a fehérje dimerizál/trimerizál/stb képez, és a dimer csak akkor működik, ha mindkettő jó
- Akkor is, ha az egyik gén által kódoltított konformáció nem elég jó.

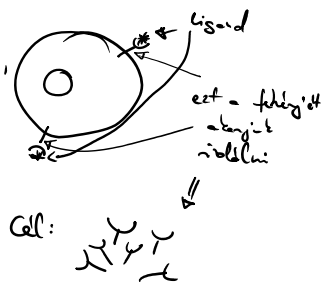
- c) *Funkcióvesztéses mutáció: soha nem tartja a citoplazmában a fehérjét → mindig van működő*
Funkciónyeréses mutáció: folyamatosan a citoplazmában tartja a fehérjét a transzmembránról függetlenül
→ *soha nem lesz működő*

16.2.g) Cél: az adott receptortól nagy mennyiségű eljón rendelkezésre álló a felt.: sejtelletől

Módsz.: - Olyan ligandot adunk a sejteknek, amik specifikusan kötődnek a célreceptorhoz, és ettől nem válnak el

- Valamilyen detektorral elbolyít a sejtmembránt

- A belső oldatról kihalázzuk a ligandjeint, és utána együtt a receptort



b) Másik módszer: Patch-Clamp

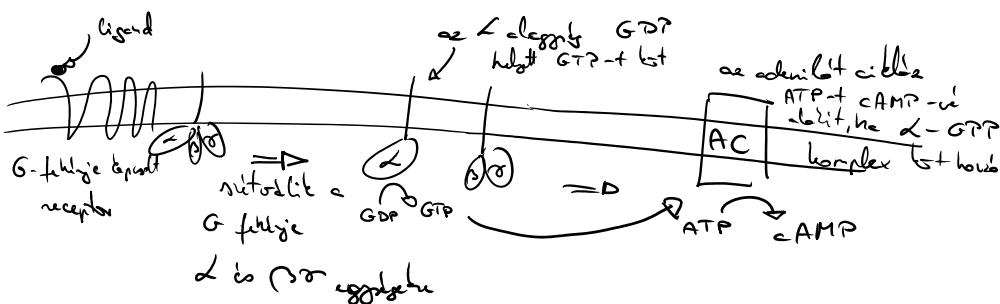
- Vesszünk vagy kimentünk egy cDNS kódot az adott sejtől

- Az egyes gént kódot kódot egy sejtbe, amik elpusztulnak nem exprimálják az adott receptort

- Ezenkívül... Ezt nem tudom hogyan van tovább

16.4.

Normális működés (inaktív):

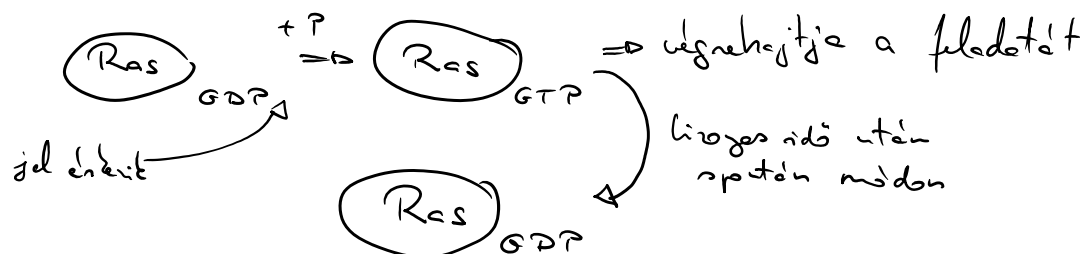


A toxin a G-protein komplexusát úgy módosítja, hogy olyan lesz, mintha GTP lenne hozzá kötve

16.5: Lehetséges hibák:

- GTP nélkül is működik
- Nem tud hidrolizálni a GTP $\rightleftharpoons$ a történet a gyűlölnőv
→ vagy legalábbis nem olyan gyorsan

Ras működése: jelétől egy lépése



Ez egy domináns mutáció, mert akkor is megcsinálja a feladatot, ha a másik, ip-állal ugyanabban van.

Suppresszió: "elcsúszik" a MAP-KKK felhívás, amit a Ras aktivál, így "elcsúszik" az egész nyit, de így legalább nem okoz dugást.

TÖBBSZÖRÖS VÁLASZTÁS FELADATOK

16.1. A jelátvitelre vonatkozó öt állítás közül melyik kettő nem igaz?

- ☒ A. A jelátvitel szabályozása annál kifinomultabb, minél kevesebb lépésből áll.
- ☐ B. Az idegsejtek közötti, szinapszison át megvalósuló kapcsolat a parakrin jelátvitel extrém példája.
- ☐ C. A receptorok általában nagy affinitással kötnek specifikus ligandjukat.
- ☒ D. Az eukarióta sejtek többsége nem képes jelek kibocsátására.
- ☐ E. A jelátviteli folyamat eredménye akár a sejtvááz átrendeződése is lehet.

16.2. A lipidoldékony hormonok hatásmechanizmusára vonatkozó öt állítás közül melyik kettő nem igaz?

- ☐ A. A szteroid receptorok jel hiányában a citoplazmában vannak.
- ☐ B. A lipidoldékony hormonok nem igényelnek membránban lokalizálódó receptort.
- ☒ C. Az intracelluláris receptorok általában bonyolult, soklépcsős folyamat eredményeképpen fejtik ki hatásukat.
- ☒ D. A szteroid hormonok receptorai nem képesek a génkifejeződés befolyásolására.
- ☐ E. A lipidoldékony hormonok hordozó molekulák segítségével közlekednek a vérkeringésben.

16.3. A vízdékony hormonokra vonatkozó öt állítás közül melyik kettő nem igaz?

- ☒ A. A vízdékony jelmolekulák mindegyike endokrin eredetű.
- ☐ B. A vízdékony hormonok csak azokban a sejtekben fejtik ki hatásukat, amelyek felszínén ott vannak a megfelelő receptorok.
- ☐ C. Egy sejt felszínén többfajta vízdékony hormon receptorai lehetnek jelen.
- ☒ D. Nincsenek olyan vízdékony hormonok, amelyek hatása a különféle sejtekben különféle lenne.
- ☐ E. Vannak olyan vízdékony hormonok, amelyek ionáramlást indukálnak a membránon keresztül.

16.4. A külső jelek génexpressziót szabályozó szerepére vonatkozó öt állítás közül melyik kettő nem igaz?

- ☒ A. A tesztoszteron receptorok a sejtthártya külső felszínén vannak.
- ☐ B. A jelátvitel során a sejtekhez érkező jeleket nem a foszfolipid molekulák juttatják a sejten belülre.
- ☐ C. A sejtbe továbbított jel eljuthat a génekhez, áthangolva a génexpressziót.
- ☐ D. Eukariótákban ugyanúgy vannak indukálható gének, mint a prokariótákban.
- ☒ E. Az eukarióta sejtek zöme meglehetősen változó környezetben éli életét.