

SINJALIZIMI QELIZOR (s eshte provim)

Procesi me ane te cilit nje informacion vjen nga jashte qelizes , transferohet ne membranen plazmatike dhe shpesh deri ne berthame quhet sinjalizim qelizor

PERFSHIN :

=Njohjen e stimulit nga sip e jashtme te memb. Plazmatike nga receptore specifik

=transferimin e sinjalit ne siperfaqen citoplazmatike

=transmetimin e sinjalit nje molekulë specifike efektore nga sip e brendshme e membranës deri ne citosol

=shuarjen e pergjigjes , nga inaktivizimi i molekules sinjalizuese

MEKANIZMAT E KOMUNIKIMIT QELIZOR VAREN NGA : (s eshte provim)

=Molekula sinjalizuese jashteqelizore (prodhohen nga qelizat per te sinjalizuar qelizat fqinje apo me te distancuara)

=Sisteme proteinike (pergjigjen ndaj sinjaleve)

=proteina sinjalizuese brendaqelizore (percjellin sinjalin ne zona te caktuara te qelizes (fosfataza , kinaza etj))

=proteina shenje (ndryshojne pasi marin sinjalin)

SINJALIZIMI I VARUR NGA KONTAKTI (s eshte provim)

Qeliza shenje me anen e proteinave specifike (receptore) lidhen me molekulen sinjalizuese dhe inician nje pergjigje ndaj tij . Ne pjesen me te madhe te rasteve keta receptore perfaqesohen nga proteina transmembranore ne sip e qelizave shenje . Ne raste te tjera receptoret ndodhen ne brendesi te qelizes shenje keshtu qe molekules sinjalizuese per tu lidhur me te , i duhet te futet ne brendesi te qelizes . Molekulat sinjalizuese duhet te jene mjaft te vogla dhe hidrofobe qe te futen. Shume molekula sinjalizuese mbeten te lidhura ne siperfaqen e qelizes qe i prodhon ato . Ky sinjalizim eshte i varur nga kontakti jutacrin

I RENDESISHEM PER :

=zhvillim embrional

=pergjigje imune

SINJALIZIMI PARAKRIN

Molekulat sinjalizuese sekretohen jashte qelizave qe i prodhojne ato . Molekulat qe veprojne ne distanca te shkurtra njihen si mediatore lokale , kane ndikim vetem te qelizat e mjedisit edhe qendrat sinjalizuese . Ky njihet si sinjalizim parakrin

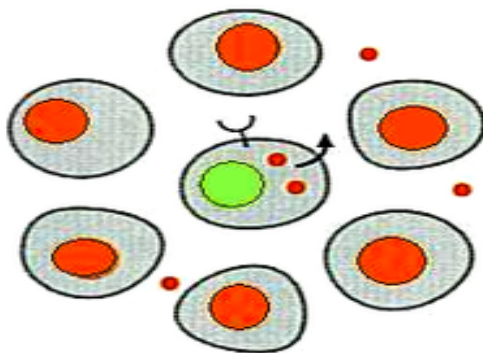
SINJALIZIMI ENDOKRIN

Organizma shume qelizor te medhenj nuk i mjaftojne sinjalizimet ne disranca te vogla . Qelizat nervore mund te kontaktijne qelizat shenje ne distance mjaft te madhe prej tyre . Qelizat endokrine sekretojne molekulat e tyre sinjalizuese (hormone) ne rrymen e gjakut te cilat transportohen deri ne qelizat shenje

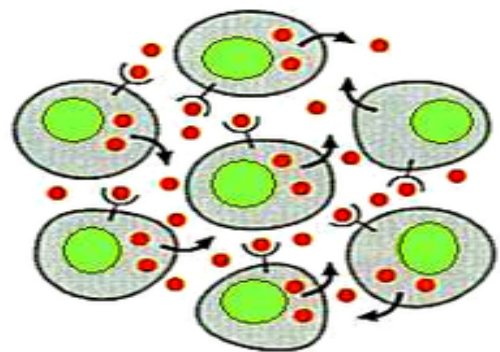
SINJALIZIMI SINAPTIK :

Clirimin e neurotejcuesit ne qafen sinaptike

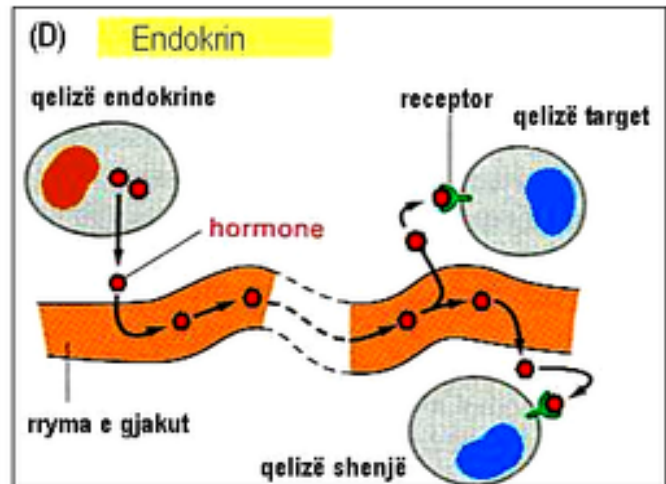
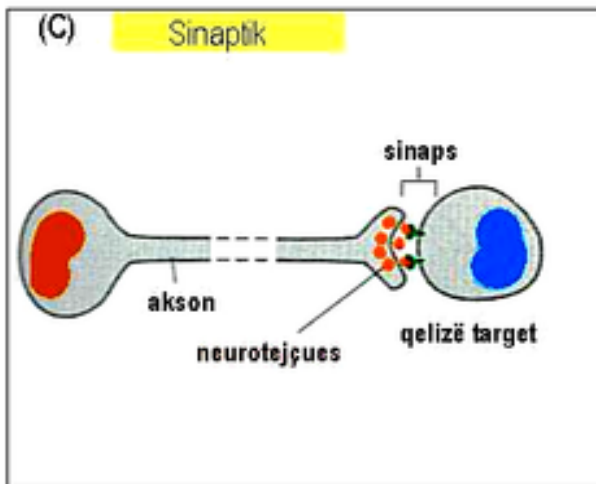
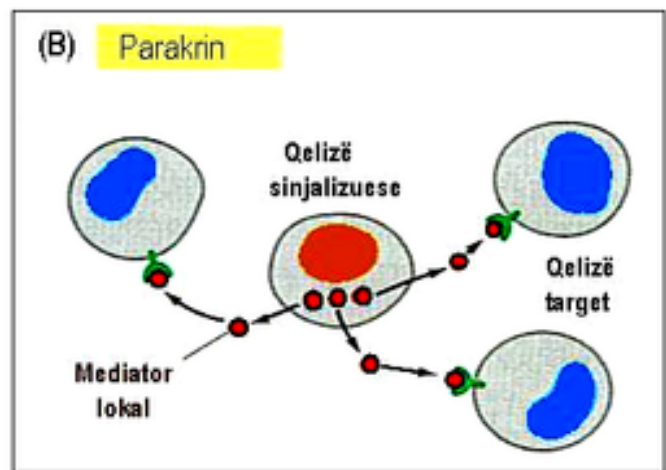
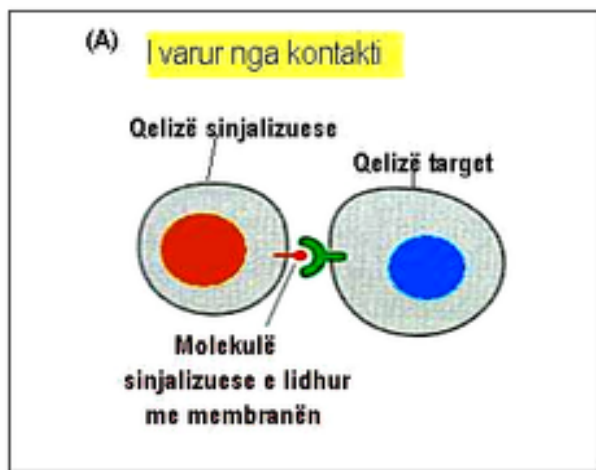
SINJALIZIMI AUTOKRIN :



Një qelizë e vetme sinjalizuese merr një sinjal autokrin të dobët



Në një grup qelizash sinjalizuese identike çdo qelizë merr një sinjal autokrin të fuqishëm



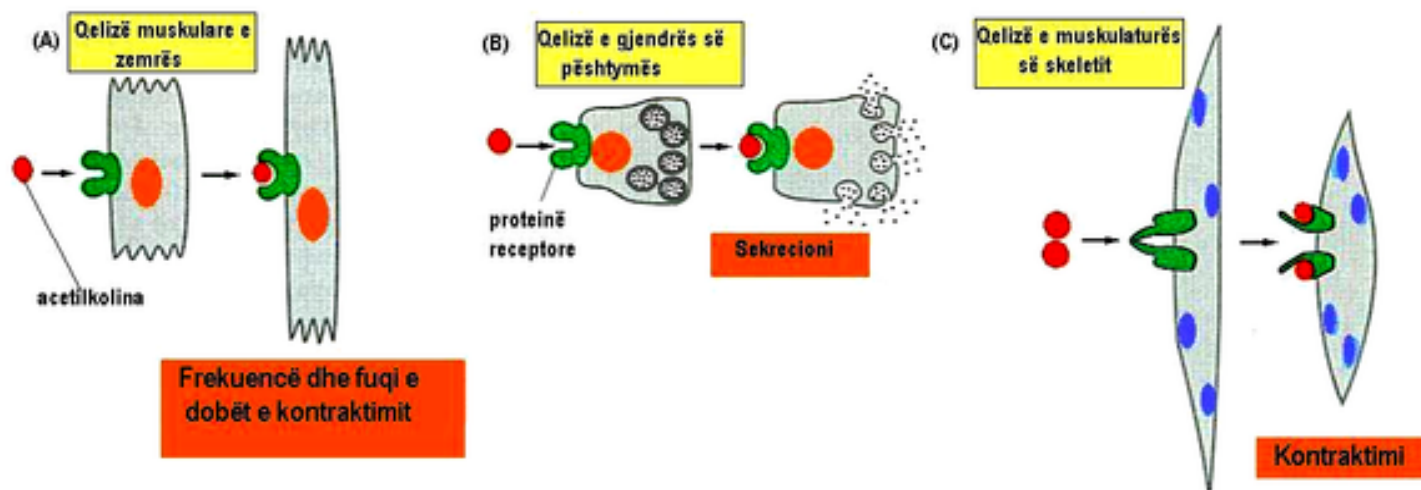
Kemi sinjalizim autokrin kur qeliza dergon sinjal te vetvetja .ndodh ne rruget e diferencimit dhe sinjalizimi autokrin eshte me shume efektiv kur kryhet ne menyre stimulante nga shume qeliza fqinje kjo ndodh qe qelizat te diferencohen ne nje drejtim . Qelizat kanceroze perdorin shpesh sinjalizimin autokrin

NJE MOLEKULE SINJALIZUESE KA EFEKT TE NDRYSEM NE QELIZA TE NDRYSHME

KUR ACETILKOLINA LIDHET ME :

=Receptore te qelizes muskulare te zemres ajo relaksohet

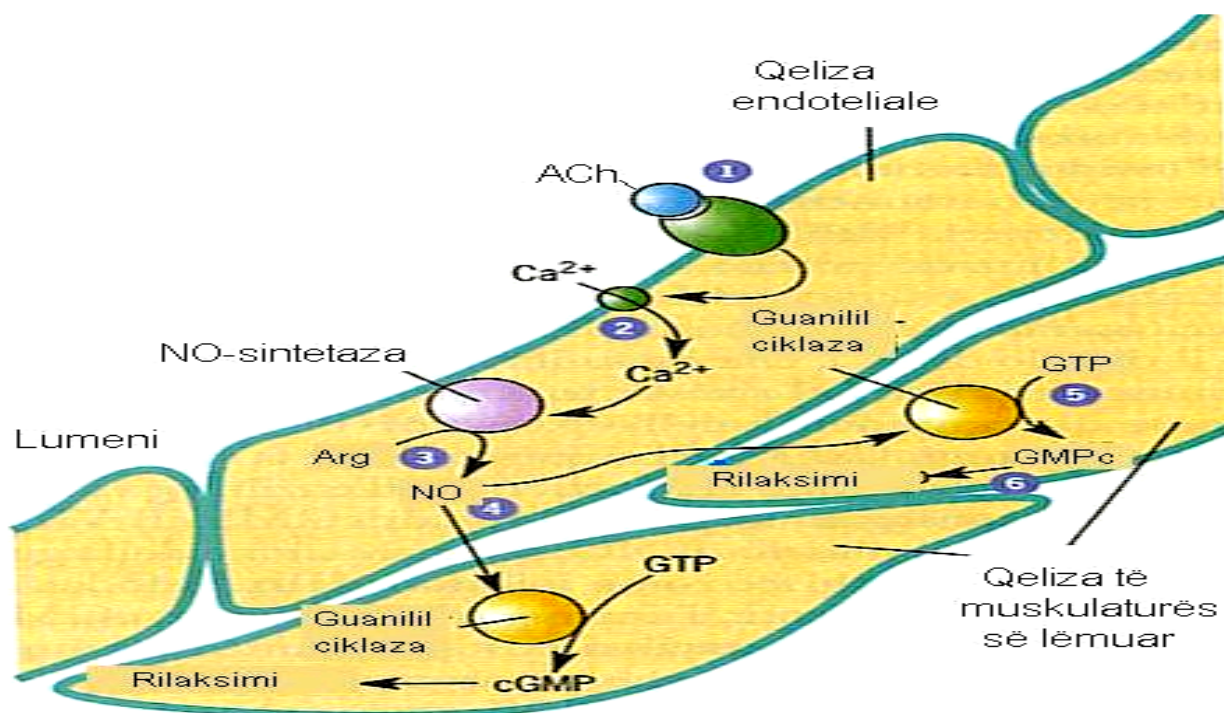
=Receptore te gjendres se peshtymes ndodh sekrecioni



=Receptore re muskulatures se skeletit ajo kontraktohet

RRUGE E PERCJELLJES SE SINJALIT NPM NO-së dhe GMP-së CIKLIKE

Lidhja e acetilkolines me siperfaqen e jashtme te qelizes endoteliale , rrit perqendrimin e Ca^{2+} ne citosol . Kjo rritje aktivizon NO-sintetazen . NO sintetaza katalizon reaksionin e :



Arginine + O_2 = citruline + NO . Oksidi nitrik difundon ne membrane e muskulatures se lëmuar dhe hyn ne brendesi te saj dhe lidhet me guanilatciklazen . Kjo lidhje ben hidrolizimin e GTP ne GMPc . GMPc aktivizon pompa te joneve Ca^{2+} te ul perqendrimin e tyre ne citosol duke bere te mundur relaksimin

KLASAT E PROTEINAVE RECEPTORE TE SIPERFAQES QELIZORE :

Molekulat sinjalizuese të tretshme në ujë kanë receptoret e tyre specifik në membranën plazmatike të qelizave shenje . Këto shërbejnë si konvertues të sinjalit

KEMI 3 KLASA PROTEINASH :

=receptore të lidhura me kanale jonike (sinjalizim i shpejtë sinaptik dhe ndërmjetësohet nga një i vogël neurotransuesish)

=receptoret e lidhur me G proteinat (veprojnë në mënyrë indirekte për të rregulluar aktivitetin e një proteine target e cila është e lidhur me membranën plazmatike . Kjo realizohet nga G proteine trimerike. Kjo bën që proteina target të aktivizohet)

Aktivizimi i proteinës target bën :

=ndryshimin e përqendrimit të një apo me shumë ndërmjetësve brenda qelizës

=ndryshon përkueshmërinë e membranës

=receptoret e lidhur me enzimat (veprojnë në mënyrë direkte si enzima funksionale)

SINAPSET E NGADALTA DHE RECEPTORET METABOTROPIKE

Kemi sinapse të ngadalta kur në membranën plazmatike të qelizës pas sinaptikës ndodhen receptore që lidhen me proteinat e tipit G (GPCR), ose ndryshe, receptore metabotropike. Lidhja e neurotransmetuesit të ta aktivizon një G-proteinë, që është e lidhur direkt me një kanal proteinik jonik duke bërë të mundur rritjen apo zvogelimin e përkueshmërisë për këtë jon. Në rast të tjerë G-proteina aktivizon enzimat adenilatciklaze apo fosfolipazën C, duke nxitur kështu një rritje të cAMP-së apo të jonëve Ca^{++} në citosol. Këta në rolin e mesazhereve sekondare modifikojnë përcjellshmërinë e kanaleve të caktuar jonike.

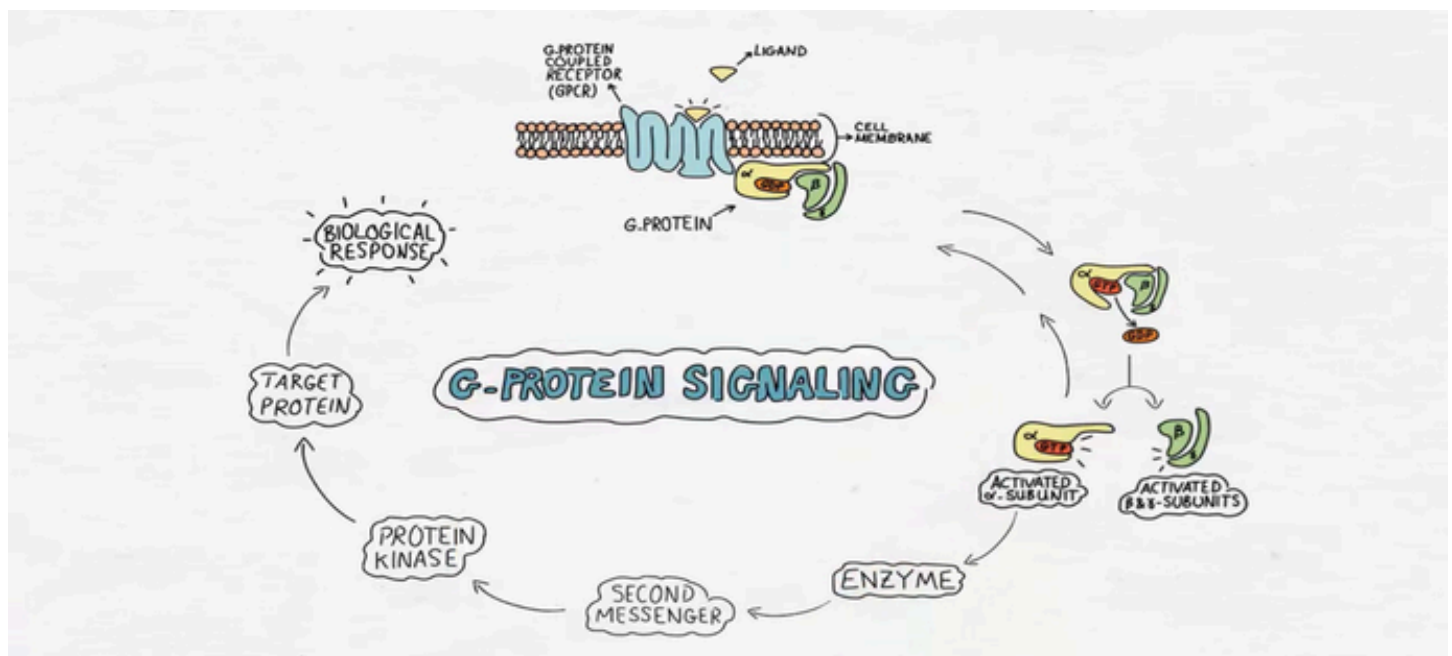
Përgjigjia e ndërmjetësuar nga G-proteina është me e ngadalte, por zgjat për një kohë me të gjatë se sa ajo e induktuar nga kanalet jonike të varur nga ligandët.

CFARE JANE GPCR-te ?

GPCR-të janë receptorë në sipërfaqen e qelizës që njohin molekula jashtëqelizore si hormonet, neurotransmetuesit apo molekulat ndijore (dritë, erë, shije). Kur këto molekula lidhen me GPCR-të, ato transmetojnë një sinjal në brendësi të qelizës, duke shkaktuar ndryshime biologjike.

MEKANIZMI I PLOTE I PROTEINES G

SI PARIM : (s eshte provim por te krijosh ide)

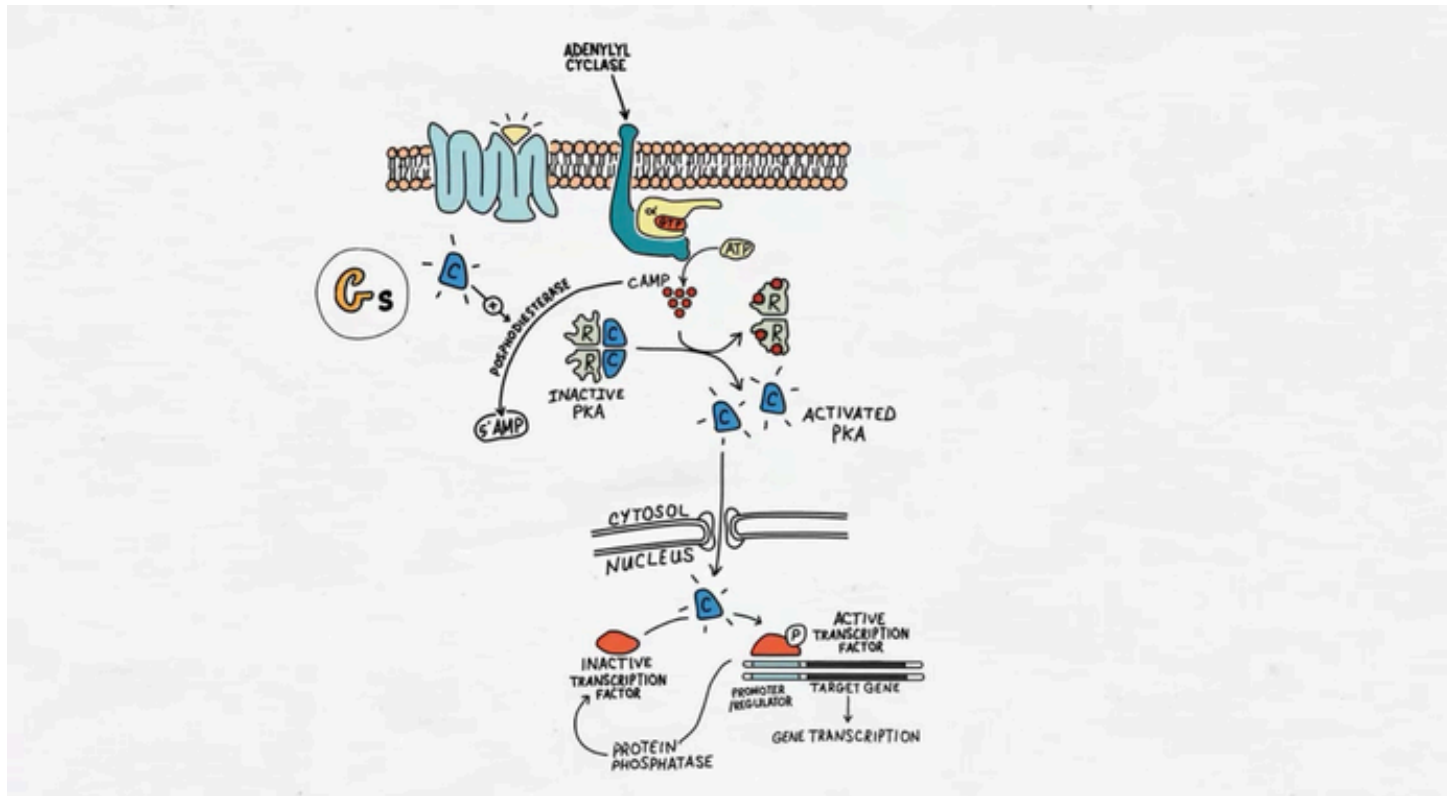


Proteina G hetetrotrimerike ndryshon konformacionin e saj dhe gjithashtu nenjesia alfa pas hidrolizimit te GTP ne GDP ndryshon konformacion shkeputet nga nenjesia beta dhe gama dhe kalojne ne gjendje te aktivizuar . Nenjesia alfa eshte rregullatore e enzimes ku kjo enzyme katalizon nje reaksion per prodhimin e mesazhereve sekondare . Mesazheri sekondar sherben si amplifikues i sinjalit . Kjo aktivizon protein kinazen . Jane enzime qe fosforilojne proteinen shenje . Kjo ben qe te jepet nje sinjal biologjik .

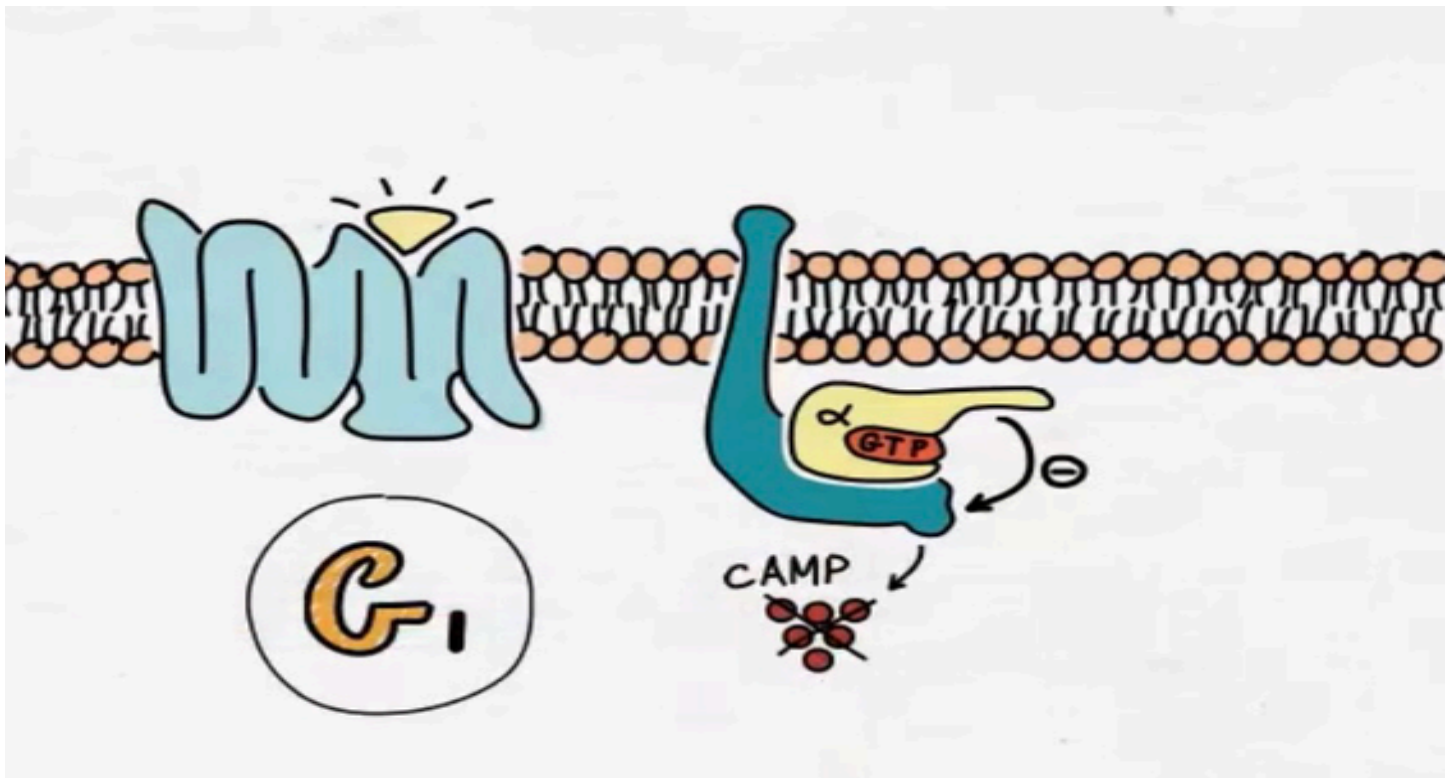
PROTEINA Gs

Bazuar ne tipin e nennjesise alfa sinjali merr nje rruge tjeter sepse nje nennjesise alfa e aktivizuar eshte formuar . Nese nennjesia alfa e formuar eshte e tipit S kjo formon proteinen Gs . Nenjesia alfa kur aktivizohet stimulon adenilil ciklazen . Kjo enzyme perdor si substrat ATP per te formuar AMPc si mesazher sekondare . AMPc aktivizon protein kinazen qe ka 4 domene , 2 rregullatore dhe 2 katalitike . AMPc lidhet me domenet rregullatore dhe cliron domenet katalitike duke i aktivizuar ato . Protein kinaza e aktivizuar hyn ne berthame dhe fosforilon proteinen shenje . Aty gjendet nje faktir transkriptues i inaktivizuar dhe aktivizohet nga protein kinaza (PKA) e aktivizuar qe mund te lidhet me nje sekuence rregullatore transkriptuese per gjenin shenje . Ne rastet kur ndodh e

kunderta ndodh defosforilimi i proteine dhe kthehet perseri ne gjendjen e paaktivizuar . Fosfodiesteraza kthen AMPc ne 5'AMP e cila jep nje feedback negativ .

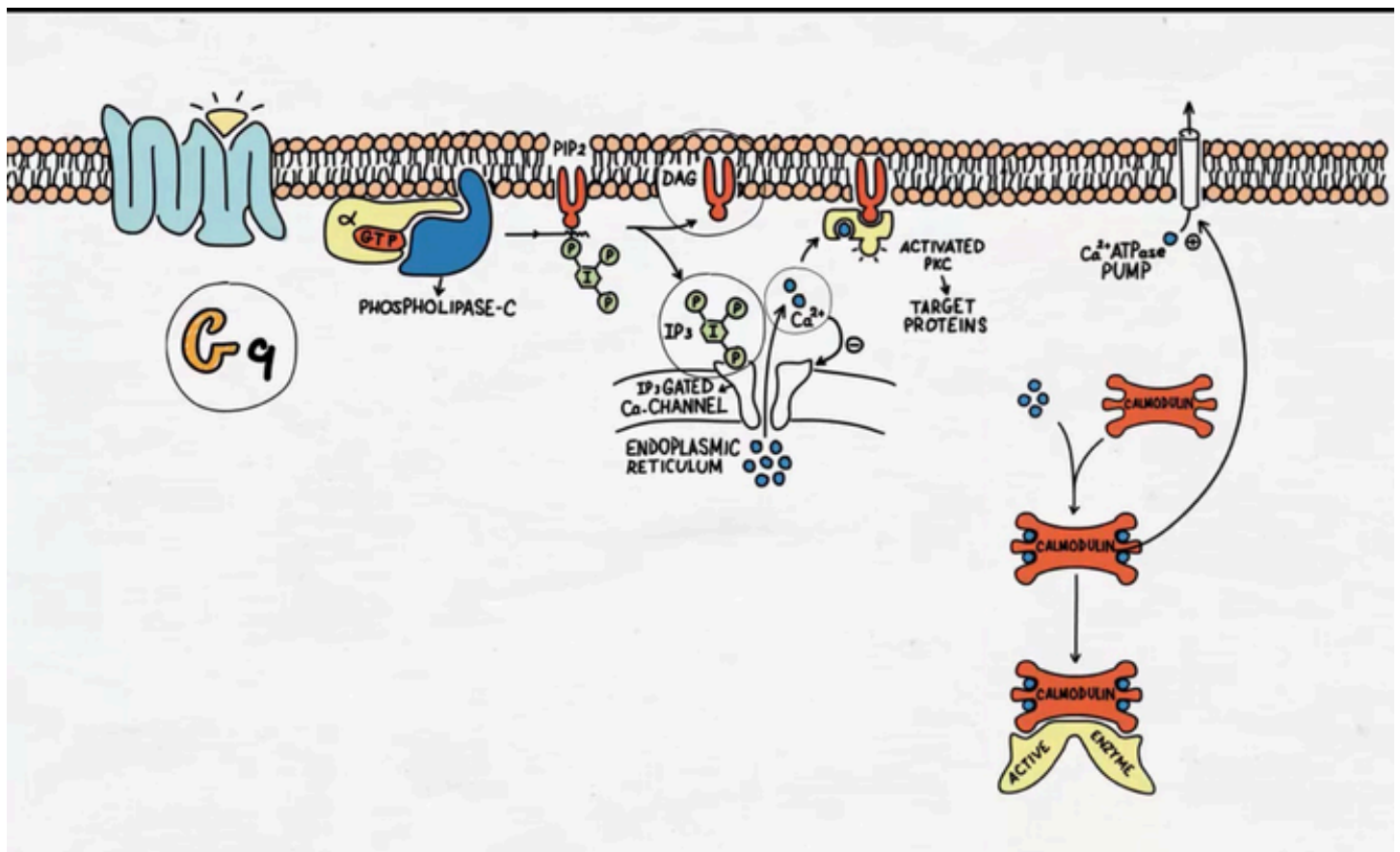


PROTEINA Gi



Ne rastin e proteinës G_i kur nënjesia është e tipit i inhibon enzimin N cikla dhe kjo ul formimin e AMPc dhe PKA sdo aktivizohet . E kundërta e proteinës G_s

PROTEINA G_q



Kur tipi nënjesisë është Q proteina mer emrin G_q dhe kjo stimulon fosfolipazën C të çaj membranën lipidike në fosfatidil inozitol P2 ose (PIP_2). Produkti i kësaj çarjeje janë inozitol trifosfati ose IP_3 dhe diacilgliceroli, qëndron në plazmë. IP_3 çlirohet në citosol dhe lidhet me një kanal port IP_3 në rrjetin endoplazmatik duke çliaruar kalcium.

CFARE NDODH ME KALCIUMIN ?

Kalciumi dhe diacilgliceroli aktivizojnë proteinën e varur nga kalciumi e quajtur protein kinaza C ose PKC. PKC katalizon fosforilimin e proteinës qelizore që ndërmjetësojnë përgjigje qelizore, një rritje e përqendrimit të kalciumit të çliaruar nga retikuli endoplazmatik bën që të lidhet me kalmodulinën dhe të formojnë një kompleks i cili lidhet

me nje enzime te brendshme aktive duke bere qe te mos pompohen me jone kalcium ne citosol . Formohet pompa Ca^{2+} ATP azike .

Kalciumi eshte i rendesishem per :

=sinjalizimin qelizor

=kontraktimin e muskujve

=sekretimin e hormoneve

POMPA Ca^{2+} ATP-aza eshte e rendesishme per :

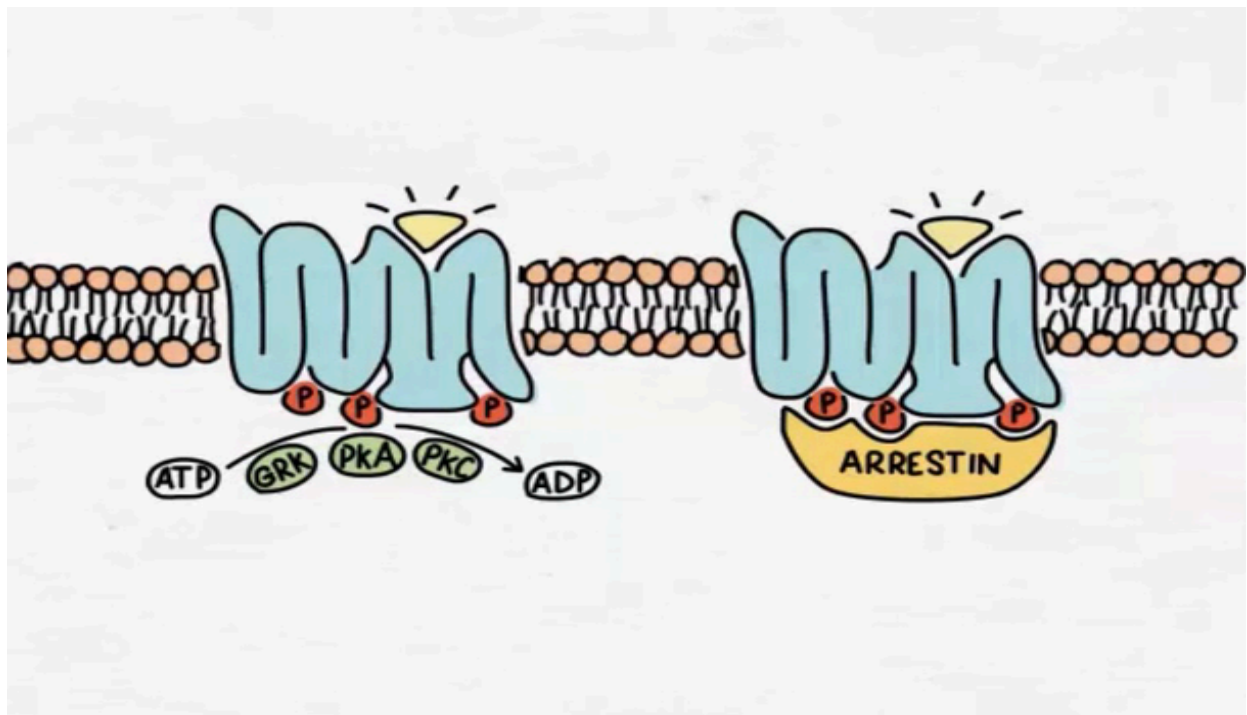
=Rikthimin e nivelit te kalciumit pas sinjalizimit

DESENSIBILIZIMI

Edhe pse ligandi eshte i pranishem receptori i tipit GPCR eshte ne gjendje te fikur .

VERIFIKOHET NE 2 FAZA :

=fosforilohet domeni citoplazmatik i recptorit te tipit GPCR , nrm nje kinaze specifike e quajtur GRK . Ne domenin e fosforiluar te receptorit lidhet arrestina . Kjo inhibon receptorin per te aktivizuar molekula te tjera proteine G , gjithashtu kur eshte i lidhur me receptorin mund te lidhet dhe me molekula te klatrines duke perfshire receptoret e fosforiluar ne vezikulen endocitozike .



Dy rruge per receptoret e fosforiluar :

=nxirren jashte ne siperfaqe

=degradohen nrm enzimeve lizozomike

CFARE NDODH NESE KEMI MUTACION QE LIDHEN ME FOSFORILIMIN E RECEPTORIT RODOPSINE NGA ANA E GRK?

=vdekjen e qelizave fotoreceptore te retines te cilat jane shkak te verberise se shkaktuar nga semundja e retinit te pigmentuar .

ROLI I RECEPTOREVE GPCR NE PERCEPTIMIN NDJESOR :

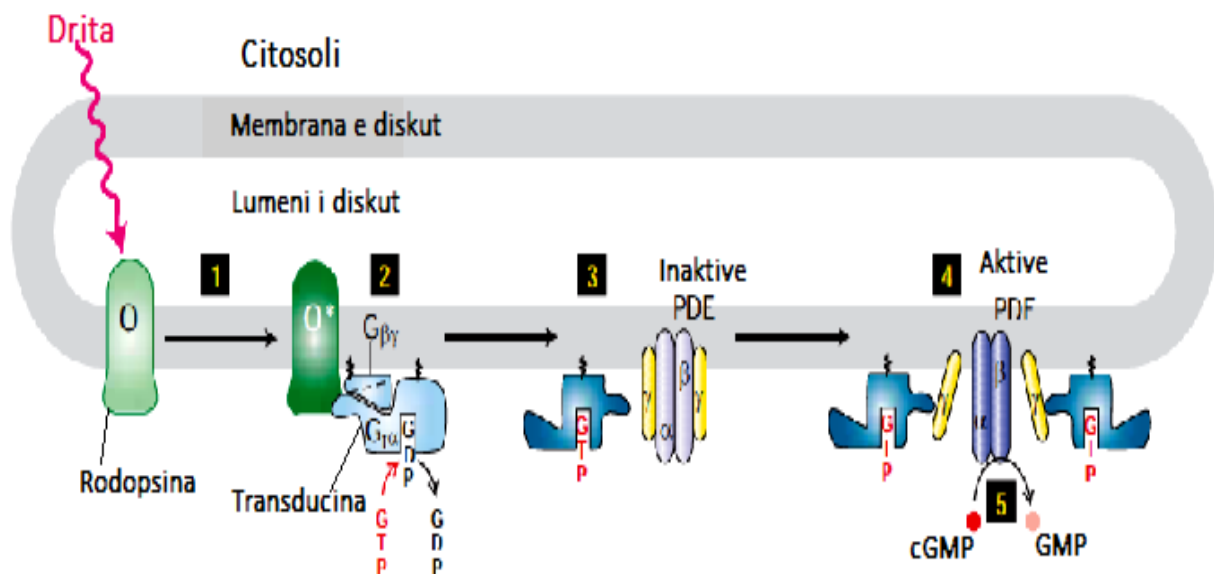
SHIKIMI (mund te bjeri)

Qelizat fotoreceptore ne forme shkopi pergjigjen ndaj nje intensiteti te ulet drite dhe na japin mundesin qe ne ti shohim sendet bardh e zi ne erresire por receptoret e tjere GPCR qe jane te pranishem ne qelizat ne forme koni pergjigjen ndaj nje drite me intensitet te larte ndaj ne kemi shikim me ngjyra . Qelizat ne forme shkopi jane te perbera nga segmenti jashtem , i brendshem , rajoni berthamor dhe zona sinaptike ku lendet inhibitore clirohen drejt qelizes nervore retinale .

KUR SHOHIM?

RODOPSINA perthith driten ndryshon konformacioni dhe transmeton sinjalin te transducina . Aktivizohet efektori PDE i cili hidrolizon cGMP ne GMP . Kanalet porta mbyllen dhe shkaktohet hiperpolarizimi ne membrane dhe clirohet sasi e ulet e lendes inhibitore prndj ne shikojme

KUR NUK SHOHIM ?



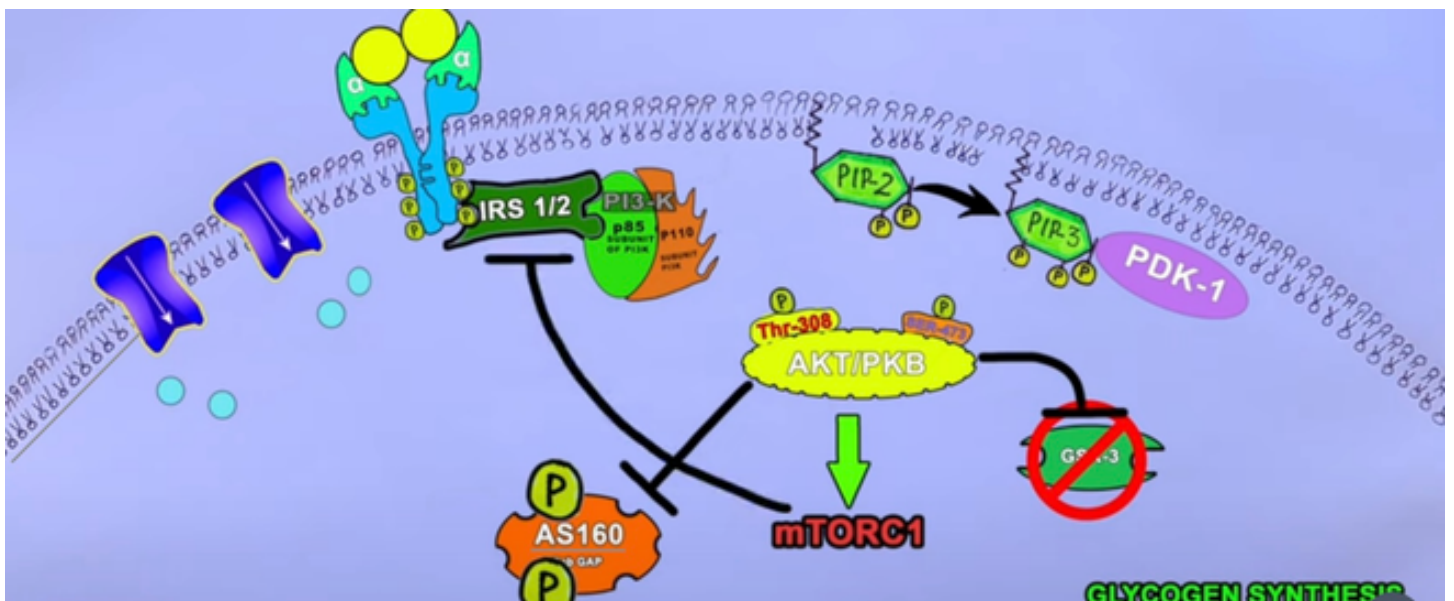
Ne erresire enzima guanilat ciklaze hidrolizon GTP duke formuar GMPc . Hapen kanalet porta dhe jonet e natriumit kalojne mes tyre . Membrana depolarizohet dhe clirohet nje sasi e larte e lendes inhibitore prandaj ne nuk shohim .

NUHATJA : (s eshte provim)

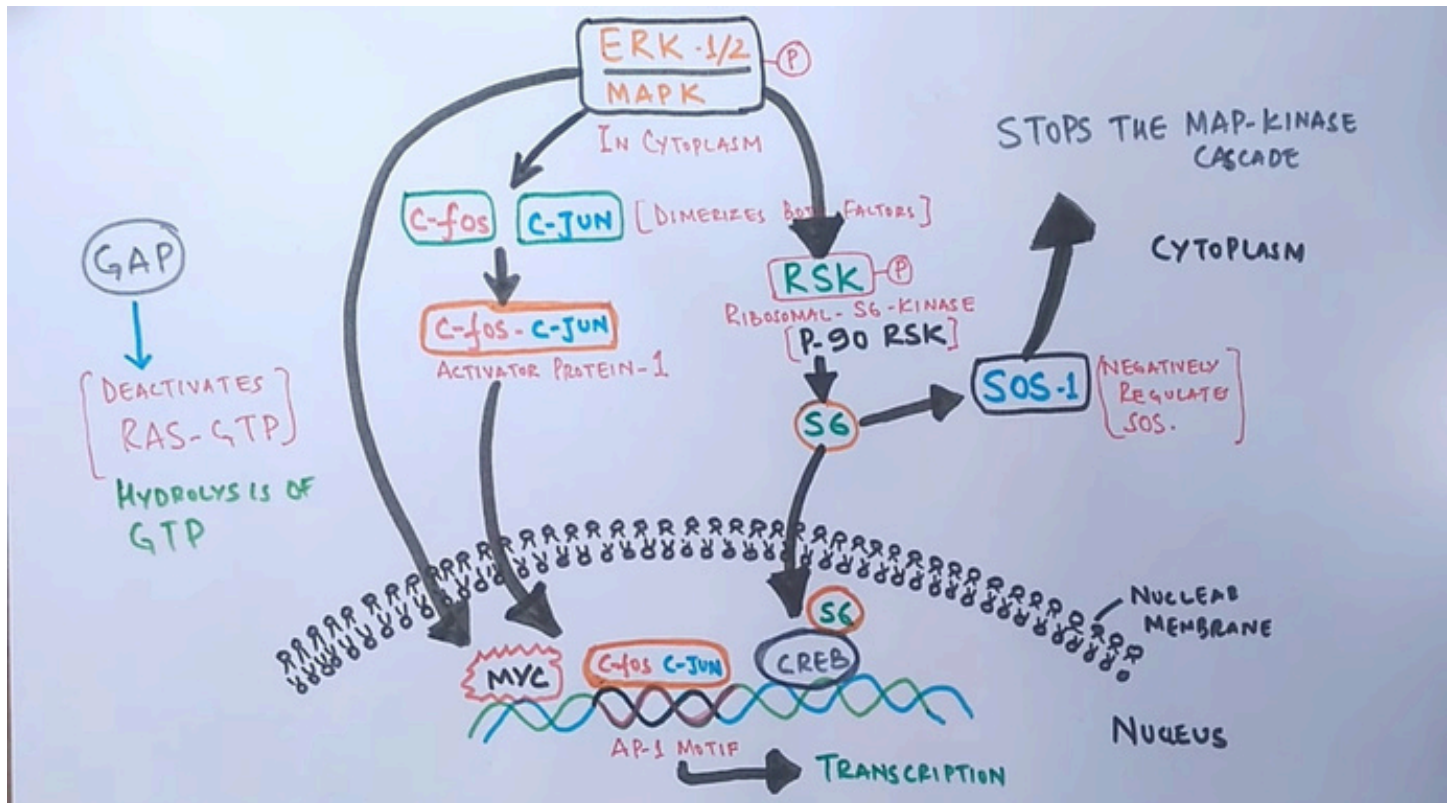
Varet nga impulse nervore qe transmetohen pergjat nervit olfaktore . Ky nerv gjendet ne pjesen me skajore te epitelit nazal dhe permbajne receptore te tipit GPCR qe lidhen me nje ligand te caktuar . Cdo neuron ka shume receptore prandaj ne perceptojme aroma te ndryshme . Kur ligandi lidhet me receptorin GPCR shkaktohet nje impuls elektrik per shkak te depolarizimit ne tru . Kjo lidhje ben qe proteinat G te hapin kanalet dhe jonet Ca^{2+} dhe Na^{+} depolarizojne membranen e neuronit . Kanalet e varura nga kalciumi bejne qe klori te hyje brenda duke e thelluar depolarizimin

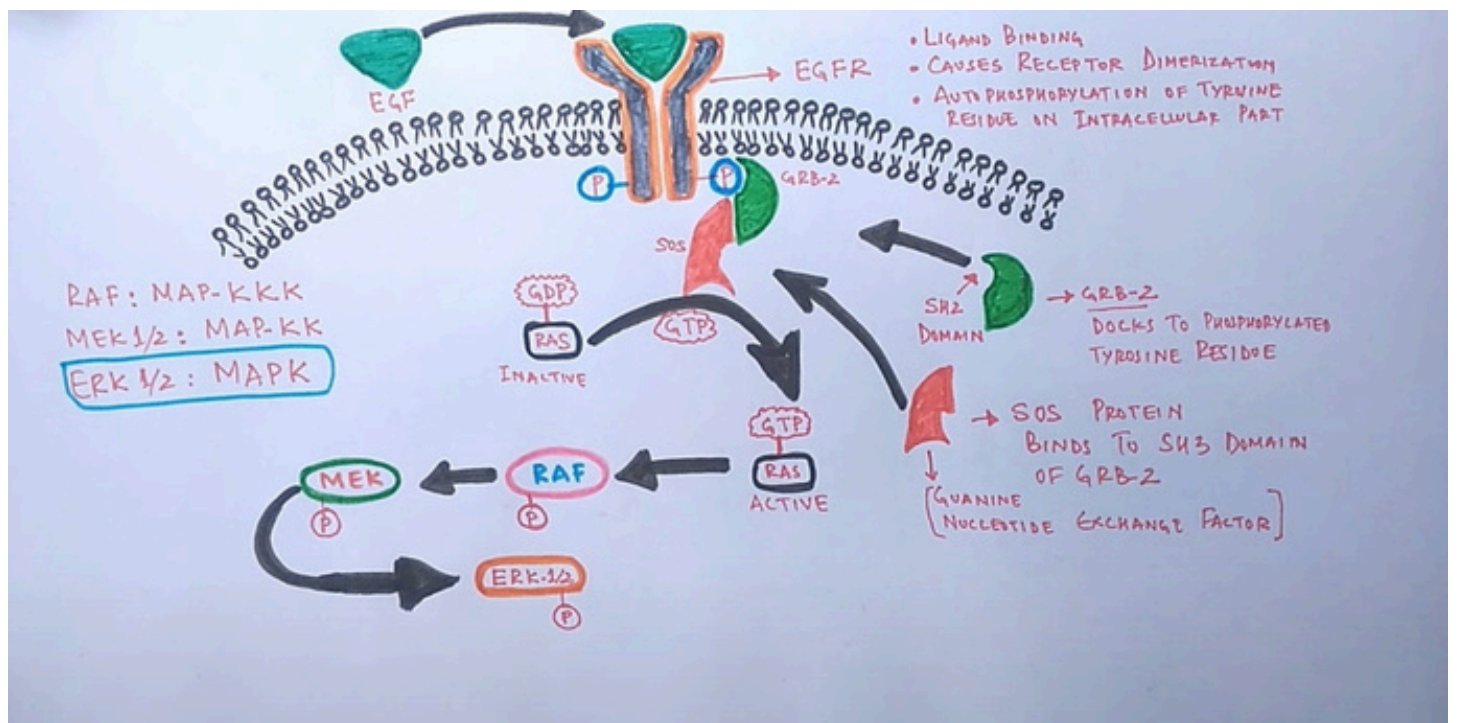
SINJALIZIMI NDERMJETESUAR NGJA RECEPTORI RTK (spara bie ne provim)

Ne membranen lipidike kemi nje tetramer i perbere nga dy nennjesi alfa dhe dy nenjesi beta gjithashtu dhe nje PIP2 . Insulina lidhet me nenjesite alfa dhe ndodh dimerisimi nennjesive beta . Kjo ben qe te fosforilohen domenet tirozine . Molekulat aktivizohen . IRS lidhet me receptorin e aktivizuar dhe IRS “ maturohet “ dhe aktivizon domenin p85 te PI3K e cila rekrutohet me nennjesine p110 (nenjesi katalitike) te PI3K (fosfoinozitide 3 kinaza) . Aktivizohet enzima PI3K dhe bashkevepron me PIP2 dhe konverton ate ne PIP3 . PIP3 aktivizon molekulen e PDK-1 dhe kinazave te tjera por akoma kemi nje AKT ose proteinekinaze B te inaktivizuar . Per ta,aktivizuar , PDK-1 fosforilon AKT ne tirozine 308 . Vezikuli GLUT4 duhet te translokohe ne membrane per te futur glukozen ne organizem por kjo inhibohet nga RAB Gap . Por aktivizimi i AKT se ben qe t humbas fuqine inhibuese dhe kemi kanale per GLUT4 dhe glukozja hyn ne organisem . Nga ana tjetere kemi molekulen GSK qe inhibon sintezen e glikogjenit . AKT aktivizon mTORC1 qe inhibon rolin e IRS dhe kjo ben qe glikogjeni te sintetizohet .



KASKADA E MAP KINAZAVE DHE RRUGET SINJALIZUESE (very important)





EGF lidhet me EGFR dhe ben dimerizimin e receptorit duke bere dhe autofosforilimin e tirozines ne pjesen citosolike . Dimerizimi molekules do sinjalizojë molekulat ne qelize dhe molekula pare qe do rekrutohet eshte GRP-2 . Domeni SH2 I saj lidhet me pjesen e fosforiluar dhe do aktivizohet dhe keshtu nje tjeter molekule SOS do lidhet me domenin SH3 te GRP-se . Molekula Ras eshte ne gjendje te inaktivizuar dhe me ndihmen e molekules SOS behet aktivizimi saj GDP-> GTP . MAPKKK aktivizohet nga Ras GTP . MAPKKK aktivizon MAPKK ose MEK dhe kjo e fundit aktivizon MAPK . Kjo kaskade do ndihmoje ne procese transkriptimi . Ka dy qendra , nje per substratet citosolike dhe nje per substratet berthamore . MAPK dimerizon proeteinen c-fos dhe c-jun . Kjo do shkoj ne berthame dhe do lidhet me AND dhe inicion transkriptimin . MAPK vepron me RSK e cila aktivizon p90 I cili ky I fundit ka nje domen S6 I cili ka 2 funksione . Inaktivizon proteinen SOS ose rregullon faktorin e transkriptimit CREB . Molekula GAP dhe SOS nderpresin sinjalin

RRUGA SINJALIZUESE E JAK-STAT

Rruga JAK-STAT ndërmjetësohet nëpërmjet sinjaleve të citokinës. JAK vjen nga Janus Kinase dhe STAT është Transduktuesi i sinjalit dhe aktivizuesi i transkriptimit.

Rruga sinjalizuese JAK-STAT transmeton informacion nga sinjalet kimike jashtëqelizore në bërthamë duke rezultuar në transkriptimin e ADN-së dhe shprehjen e gjeneve të përfshira në imunitet, përhapjen, diferencimin, apoptozën dhe onkogjenezën. Kaskada sinjalizuese JAK-STAT përbëhet nga tre komponentë kryesorë: një receptor i sipërfaqes qelizore, një(JAK) dhe dy proteina (STAT).

Funksionaliteti i ndërprerë ose i çrregulluar i JAK-STAT mund të rezultojë në sindroma të mungesës së imunitetit dhe kancer.

Ne kete rruge sinjalizuese sinjali ndermjetesuar i citokines aktivizon komponentet e JAK-STAT-it.

CITOKINA MUND TE JETE NE FORMEN E :

= INTERFERONIT

= INTERLEUKINES

= FAKTORIT TE RRITJES

Komponentet e JAK-STAT-it vendosen ne dy anet e membranës dhe ate intraqelizore . Nga ana ekstraqelizore kemi receptore te citokines te cilet jane te rendesishem dhe nderveprojne ne formen e nje ligandi.

Lidhja e ligandëve të ndryshëm, zakonisht citokinave, si interferoni, interleukina dhe faktorët e rritjes me receptorët e sipërfaqes qelizore ben qe JAK te fosforlojone njeri tjetrin . Me pas keta fosfoilojne kinazen e tyre duke krijuar site per proteinat STAT. Domeni SH2 që përmban STAT rekrutohen te receptori ku edhe STAT fosforilohen nga JAK. Këto STAT të aktivizuara formojnë heteroDIMERE ose homodimerë dhe zhvendosen në bërthamën e qelizës ku nxisin transkriptimin e gjeneve shenje pasi lidhen me ADN .

