

## סיכומים בביוכימיה ב' חלק א'

לאחר מעבר על חומר הקורס והשקפים ניתן לראות כי מרבית החומר נימצא בשקפים ולכן בסיכומים אלו רשום רק מה שאינו מופיע בשקפים

במטבוליזם יש שני סוגי מסלול אנבולי (סינתזה) ומסלול קטבלי (פרוק). במסלולים יש חומרי ביניים שונים אשר איתם ניתן לבצע תהליכים שונים הן קטבולים והן אנבולים.

בסינתזת DNA חומצות גרעין הם חומרי המוצא, המסלולים ליצירת פורינים ופרימידינים הם בשפה של ריבונוקלאוטידים ועל ידי אנזים הם הופכים לדאוקסי ריבונוקלאוטידים.

בגוף ניתן לבצע תהליכים חוזרים ומחומרי ביניים של הפרוק ליצור בפחות שלבים את התוצר המבוקש בלי לפרקם עד הסוף או להתחיל סינטזה מאפס. חלק גדול של ראקציות הקשורות למסלולים אלו הם רברזיבליות לחלוטין בתנאי התא ומכל שלב ניתן ללכת חזרה או להמשיך במסלול אחר של ביוסינתזה.

פורינים

הקופקטור PRPP (פוספו ריבוזיל פירו פוספט) הוא קריטי לביוסינטזה של פורינים וגם חומצות אמינו.

בסינטזת הפורינים יש נקודת בקרה חשובה שהיא בתוצר הביניים IMP שיכול להפוך ל-AMP או ל-GMP נקודת ביקורת זו מושפעת מריכוזים בתא כיוון שאם נוקלאוטיד מסוים נימצא בריכוז גבוה מהאחרים אז יש עליה בסיכוי למוטציה.

חומצה פולית היא גורם חשוב מאות בסינתזה של פורינים כתורם פחמנים, חוסר בחומצה פולית בחודשים הראשונים של ההריון גורמים למומים מולדים ופגיעות בעיקר במערכת העצבים. הגוף אינו מסוגל ליצר חומצה פולית וחייבים לקבלה מהמזון ומחיידיקים במעי. חומצה פולית נמצאת בעיקר בעלים ירוקים וחיידיקים מסוימים יודעים ליצור אותם.

החומצה הפולית עוברת עיבוד בתוך התא לאחר שהיא נכנסת דרך רצפטור ספציפי כיוון שהיא הידרופילית ואינה מסוגלת להיכנס לתא דרך הממברנה. העיבוד הוא חיזור כפול על ידי אותן אנזים DHFR ואז היא הופכת ל-THF (טטרה הידרופוליק אסיד). פגיעה באנזים DHFR יש פגיעה ביצירת הפורינים וכתוצאה מכך גם ביצירת DNA, ניתן להשתמש באנלוגים של אנזים זה (לדוגמה MTX) כתרופה לסרטן כיוון שהם מונעים יצירת DNA על ידי עיקוב תחרותי וכך מתים תאים מתחלקים כמו תאי סרטן.

ה-THF נימצא בתא בריכוז נמוך וכדי שלא יתפרק הוא מועבר מאנזים לאנזים, דבר הנקרא Channeling וכך הוא נישמר ולא מפורק.

כדי לשמור על פולטים בתא נוספים להם שירי גלוטמין כ-10 פעמים וכך מתקבל פולי אניון שאינו יכול לצאת מהתא, ההוספה מתבצעת על ידי האנזים FPGS הפעיל בציטוזול והאנזים שמפעיל את הפולי אניון הזה הוא FPGH הפעיל בליזוזום.

כאשר יש עודף של Uric Acid בדם הדבר גורם לדלקת פרקים Rheumatoid Arthritis כיוון שנתרן יוצר מלח קשה תמס עם Uric Acid אשר שוקע בנוזל הסינובאלי במפרקים וגורם לשחיקה שלהם פגיעה ודלקת. כדי לטפל בתופעה משתמשים במעכב של האנזים Xanthine Oxides אך לא מפסיקים את פעולתו כלל, המעכב הוא Allopurinol והוא מוריד את ריכוז ה-Uric Acid לכזה שיכול להתמוסס בדם.

מחלות מסוג זה שגורמות לעליה של ריכוז ה-Uric Acid בדם הם מחלות של Hyper Uricemia.

ה-PH החומצי של השתן גורם לאמוניום להפוך לאמוניה ושלא יכולה לחזור לגוף וכך נפתרים ממנה.

אם יש הזנת יתר במסלול קטבולי של פורנינים הדבר יכול להביא למחלה במידה ויכלו לשקוע חומרי הביניים.

HGPRT Deficiency או תסמונת Lesch Nyham היא תופעה שגורמת לפיגור שכלי חזק ואלימות ופגיעה עצמית, סינדרום זה אחוז לכרומוזום X אנשים החולים במחלה זו אינם עוברים את גיל 20, קיימות 3 אפשרויות לפגיעות הגורמות למחלה זו והם מוצגות בשקפים. רק שה-HGPRT פגום המחלה היא תסמונת Lesch Nyham בעוד שבשאר המקרים מדובר ב-Hyper Uricemia Gout.

מחלות אלו ניתנות לבדיקה במי שפיר על ידי Hypoxanthin רדיואקטיבי ובמידה מתקבל DNA מסומן רדיואקטיבית משמע שהאנזים תקין ואם לא אז אין ספק שיש תסמונת Lesch Nyham.

ניתן לבדוק גם מוטציה ב-HGPRT בצורה גנטית בה לוקחים את ה-mRNA שמקודד אליו והופכים אותו ל-cDNA על ידי רברס טרנסקריפטאז את ה-cDNA מגבירים ב-PCR ואז מריצים בג'ל נטיבי כל מבנה מרחבי יעצור בג'ל במקום מסוים אם נקבל פס של הצורה התקינה אז ה-HGPRT תקין ואם הפס יתקבל במקום אחר אז זה כיוון שיש פגיעה והמבנה המרחבי שונה, לשיטה זו קוראים Single Strand Conformational Polymorphism (SSCP).

סינדרום SCID (Severe Combined Immunodeficiency Syndrome) הוא מחלה של פגיעה במערכת החיסונית על ידי חוסר בתאי B ו-T כיוון שהם אינם מסוגלים להתחלק מה שגורם לקריסה של המערכת החיסונית, הדבר קשור באמינציה ובאנזים אדנוזין דיאמינאז הפועל על דהאוקסי אדנוזין ומעכב את הפיכתו לדאוקסי ינוזין שממנו לא ניתן לקבל dAMP, ומזרז במקביל את קבלת ה-dAMP שהופך ל-dATP, מה שמתקבל הוא עודף של dATP על הדאוקסי נוקלאוטידים האחרים וזה גורם לבעיות בחלוקת התא ובמיוחד בתאים מתחלקים כמו תאי B ו-T.

### פרימידינים

המסלול הוא בסינתזה ליניארית לחלוטין ללא סיעוף כלל, בטבעת הפרימידינית מסונתזת כבסיס חופשי Nuclear Base, כלומר הסינתזה היא ללא הסוכר והפוספט רק הבסיס. שלושת האנזימים הראשונים במסלול הם על אותו פולי פפטיד, כלומר הם על אותו אנזים שהוא פעל<sup>3</sup> פעולות שונות והסובסטרט עובר מאתר לאתר על גבי האנזים. לאנזים זה קוראים CAD.

המסלול אומנם נראה ליניארי אך אין הוא פשוט כיוון שיש מעבר למיטוכונדריה ויציאה ממנה ותהליך זה הוא תהליך מבוקר.

האנזים E8 שהוא CTP סינטאז הוא מסוג של אמידוטרנספראז המעביר קבוצת אמין מגלוטמין ל-UTP לשם קבלת CTP.

ה-CTP הוא מעקב אלוסטרי של אנזים E1 וזו על ידי קשירה לאזורים רגולטוריים עליו, האנזים E8 מזורז על ידי GTP כיוון שה-CTP הנוצר הוא המשלים שלו, ה-GTP מזרז גם את האנזים E1 וכמו כן גם ATP מזרז אנזים זה.

האנזים אספרטט טרנס קרבומילאז ATCase נימצא בשני מצבים האחד משופעל ואז הוא פתוח למצב זה קוראים R State והמצב השני סגור.

תהליך הקטבוליזם של פרימידינים הוא אנה-פלרוטי ויש תהליך של השלמת המערכת על ידי ריבז 1 פוספט.

המעבר ממרכיבי RNA למרכיבי DNA היא על ידי האנזים Ribonucleoside Disphosphate Reductase (RNR), אנזים זה הוא האנזים היחיד לכל 4 הבסיסים ולכן הוא בבקרה גבוהה, הבקרה היא לא רק על מידת הפעילות אלא גם על מי תהיה פעילות. הפיכה של GDP, ADP ו-CDP ל-dATP, dGTP ו-dCTP היא פשוטה אך המעבר מ-UDP ל-dTTP מורכבת יותר. הסיבה שיש שני מסלולים ליצירת dTTP היא Redundancy כלומר המסלול הכפול הוא לשם גיבוי.

מעכבים של האנזים RNR מעכבים את יצירת ה-DNA ולכן יכולים להיות יעילים כתרופה לסרטן כיוון שבעיכוב ה-DNA יש פגיעה בתאים מתחלקים.

המחלה Essential Thrombocytosis היא מחלה גורמת להרבה לוחיות דם וקרישה מוגברת של הדם, Hydroxyurea המוריד את הכמות שלה, אנשים אלו עוברים בדיקות רבות כדי שרמת הלוחיות לא תרד מידי.

האנזים טימידילט סינטאז מועכב בצורה הפיכה על ידי Tomudex אך גם יכול להיות מועכב בצורה לא הפיכה על ידי f-dUMP כיוון שהפלאור ניקשר לאתר הפעיל ומשבית את האנזים לחלוטין.

במידה ובאנזים RNR חומצה אמינית 122 בתת היחידה  $\beta$  היא כעת פנול אלנין ולא טירוזין אז לא היה רדיקל חופשי והתא ימות. גם טיפול של RNR תקין בהידרוקסי אוריה גורם לאובדן של הרדיקל.

לשם החזרת ה-RNR למצב הפעיל כלומר עם SH יש שני מנגנונים אחד של Thioredoxin והשני של Glutaredoxin שני מסלולים אלו נותנים גיבוי ורק פגיעה בשניהם יחד תהיה לתלית. האנזים טיוריודוקסין רדיקטאז הוא בעל מספר תפקידים ובניהם יש תמיכה בקיפול נכון של חלבונים על ידי יצירת קשרי SS לדוגמה באינסולין ומלנין.

במעבר מ-dUMP ל-dTMP משתתף האנזים טימידילט סינטאז המשתמש בתורם פחמנים לביצוע מתילציה, אנזים זה ניתן לעיכוב דבר היעיל כתרופה נגד סרטן.

מטבוליזם של חומצות אמינו

(השקפים בפרק זה עשירים בחומר והכרחיים ללמידתו)

חומצת האמינו פרולין חשובה מאוד לשם שבירת מבני  $\alpha$  Helix.

הפולי אמינים הם מיבנים שמיצבים את מבני ה-DNA וה-RNA ולכן הם בעלי חשיבות רבה.

בסינתזת מתיונין יש תרומת מתיל מ-B12,

למחלה הומוציסטואינאוריה שבה מופרש הומוציסטאין בשתן יכולות להיות 3 סיבות עיקריות הראשונה היא שמתיונין סינתאז פגום ואז הומוציסטין מצטבר סיבה שניה היא שהאנזים ציסטאין סינתאז פגום וכך מצטבר הומוציסטין וסיבה שלישית היא חוסר בויטמין B12 או חוסר במתיל מתיונין פולאט שהוא המחזר של B12 או פגיעה באנזים מתילן טטרה הידרו פולאט רדוקטאז (MTHFR).

ציסטאין ומתיונין צריכים גופרית והם נחוצים לחלבונים ולחומרים נוספים כמו גלוטטיון המסוגל לחזר באופן אנזימטי רדיקלים חופשיים בתאים המסוגלים לגרום לנזק בנוסף הוא גם חשוב לצימוד של חלבונים לשם הוצאתם מהתא דרך הטרנספורטר MRP שהוא ממשפחת ה-ABC Transporters.

החומצה ה-Chorismit היא מהווה נקודת סיעוף חשובה שממנה ניתן להגיע לטריפטופן במסלול מסויים או בכיוון אחר להגיע לפנול אלנין או טירוזין. ביצירה של טריפטופן הטבעת האנדולית מקורה מריבוזיל שמגיע מ-PRPP.

ביונקים יש אנזים מטבולי אחד להפיכת פנול אלנין לטירוזין והוא הפנול אלנין הידרוקסילאז, זהו אנזים הפועל רק בכיוון אחד. חסר באנזים זה גורם לפנול קטנוריה (PKU) שהיא מחלה אוטוזומלית רציסבית בתדירות של 1:10000 וגורמת לפיגור שכלי קשה.

כמעט כל הבקרה בסינטזה של חומצות שומן ארומטיות היא על החומצה הכורסמית כיוון שממנה יש את הסיעוף.

בסינטזת מלנין אנזים המפתח הוא טירוזינאז המקטלז שני שלבים וחוסר בו גורם למצב של אלבינו (לבקן), כלומר חוסר פיגמנטציה. הטירוזינאז תלוי מאוד ביוני נחושת. הגורם לצבע במלנין הוא קשרים כפולים מצומדים הבולעים אור בתחום הנראה.

טירוזין עובר על ידי טירוזין הידרוקסילאז, חמצן אטמוספרי ו-NADPH ל-NADP זה השלב הראשון ביצירת קטכולאמינים, עצבים דופאאנרגיים הם גורמים לעיקוב בפעולת השריר ובכך לתנועה מעודנת. כטיפול בפרקינסון מזריקים דופא כיוון שדופמין לא עובר את המחסום דם מוח, אין זה מרפה את המחלה רק נותן הקלה מסוימת.

מסקלין הוא חומר הדומה לדופמין אך יש בו 3 קבוצות של OMe ולכן הוא יותר הידרופובי, גם הוא גורם להפעלה של עצבים דופמיניים וגורם ליצירת אפקטים סכיזופרניים, חומר זה עובר מטבוליזם ולכך התופעות הן זמניות.

מחלת שחור השתן היא מחלה בה מתקבל אלבניזם חלקי הרישתית כמעט לבנה ומצטבר טירוזין המעכב את האנזים טירוזינאז, זהו מצב יחודי שבו המגיב הוא גם המעכב, המחלה נקראת מחלת השתן השחור כיוון שההומוזניסטיק אסיד עובר חימצון והופך לשחור ומשתחרר בשתן.

קיים סינדרום במטבוליזם זה הנקרא Trypophanuria המביא לפיגור שיכלי במחלה זו קיימת הצטברות של טריפטופן וצורות קטבוליות שלו הפוגעות במערכת העצבים.

ההורמון סריטונין הוא ההורמון האחראי על דיכאון, כאשר יש ירידה בכמות שלו במוח הדבר גורם לדיכאון, הורמון זה נימצא גם בזרם הדם ואחראי לכיווץ כלי דם שעל אף היותם שרירים חלקים הם מושפעים מהורמון זה. בריכוז גבוה ההורמון גורם להזיות, הסם LSD הוא בעל מיבנה דומה לסריטונין והוא ניקשר לאותם רצפטורים וגורם לאותן תופעות.

במסלול יצירת ההיסטדין משתחרר AICAR המזין את מסלול הפורינים. ההיסטדין יוצר היסטמין אשר גורם להתרחבות שרירים חלקים ובכך גורם להרחבת כלי הדם כתוצאה מכך הנוגדנים ותאי הדם הלבנים יכולים להגיע למקורות הזיהום ברקמות ולתקוף אותם.

### סינתזה של כולסטרול

השלבים בסינתזה הם יצירת מוולונאט (6 פחמנים) ממנו מגיעים לאיזופרן (5 פחמנים) מ-6 יחידות יוצרים את הסקוולן (30 פחמנים) לאחר מכאן ציקליזציה של הסקוולן לקבלת לנוסטרין וחיכתה של 3 פחמנים לקבלת כולסטרול (27 פחמנים).

Familial Hypercholesterolemia היא סינדרום תורשתי שבו יש פגיעה בקליטה של כולסטרול בגוף ואז הגוף מייצר כולסטרול על אף שיש הרבה כולסטרול בדם, כך מגיעים לרמות גבוהות של כולסטרול ולהתקפי לב.

על פני תאי הכבד יש קולטנים ל-LDL שאלו שלפוחיות שבהם יש הרבה כולסטרול הנכנס לתאים באנדוציטוזה. הקולטן ל-LDL הוא בעל 839 חומצות אמינו שחלקו מעוגן בממברנה ורובו מחוץ לתא.

## סיכומים בביוכימיה ב' חלק ב'

### העברת אותות בתוך התא

מעבר אותות בתוך התא מתבצע על ידי גורמים שונים ובניהם ה- cAMP (AMP ציקלי). קיימים 3 סוגים של רצפטורים להעברת אותות: הראשון הוא רצפטור המבצע הכל בעצמו, רצפטור זה הוא גם טרנספורטר, הוא יכול להימצא בשני מצבים סגור ופתוח, במצב הסגור אין מעבר יונים דרך הטרנספורטר וכשנקשר הליגנד שהוא חומר דמוי הורמון הוא גורם לשינוי קומפורמטיבי, פתיחת התעלה ומעבר יונים. רצפטור זה יכול לגרום לדה-פולריזציה של תא שלם. זה המקרה הפשוט ביותר כי לא מועברים אותות בתוך התא אלא יש מנגנון חשמלי פשוט.

הסוג השני של רצפטור (עליו נלמד ונפרט בהמשך) מעביר את האות ממנו לאנזים כמו אדניליל ציקלאז ובכך יצירה של שרשרת אירועים בתא, למנגנון זה יש מרכיב הנקרה פרוטאין G (חלבון G Protein G), בתא קיימים למעלה מ- 30 חלבוני G המתפקדים עם רצפטורים שונים להעברת אותות במנגנונים שונים. העברת האותות מתבצעת על ידי מעבר של חלבון G מהרצפטור שמשפעל אותו לאנזים אשר אותו הוא משפעל וזאת על ידי תנועה על הממברנה.

סוג שלישי של רצפטורים הוא רצפטור שהוא גם אנזים ושנקשר הורמון לרצפטור האנזים נהיה פעיל ללא מתווכים הדבר אומנם נראה פשוט אך לא כך, מנגנון זה הוא מורכב. סוג זה של רצפטורים נפוץ באנזים פרוטאין קינאז הפועל על שיירי טירוזין, בסוגי רצפטורים אלו יכולים לפעול שני אנזימים של רצפטורים שונים זה על זה וכך לסיים את מעבר האות בתא. כל מערכת ההורמונים היא מעין רשת מורכבת של אינטגרציה של אותות במספר מערכות וביחד נוצר איזון בין המסלולים בתא.

### העברת אותות על ידי חלבון G

ניתן לתאר מעבר זה על ידי אנלוגיה לכך שהרצפטור הוא אנטנה ואחריה יש Transducer המעביר את האות מהאנטנה למשהו אחר הפועל על ה- Effector המקביל לאדניליל ציקלאז. למערכת זו קוראים גם Trans Membrain Signal Transduction (העברת אותות דרך הממברנה), במנגנון זה עובר האות מההורמון Transduction לתוך התא.

חלבוני ה- G מעבירים אותות במגוון מערכות כמו cAMP פרוק ליפידים בממברנה וגם העברת אותות של חושים כמו ראייה המתבססת על cGMP, למעלה ממחצית מנגנוני הרצפטורים משתמשים בחלבוני G ובהם ניתן להמשיל את החלבון G למתג חשמלי בעל שני מצבים האחד הוא מצב של אפס פעילות ומצב שני של פעילות מלאה. שמו של חלבון זה נובע מפעולתו שהיא קשירת גואנין.

החלבון G מורכב משלוש תת יחידות שונות אחת מהם קושרת את ה- GDP והיא תת יחידה  $\alpha$  ושתי תת יחידות נוספות שהם  $\beta\gamma$  המחוברות בניהם בקשרים הידרופוביים חזקים מאוד, ניתן להפריד בניהם על ידי דנטורציה עם SDS. תת היחידות  $\beta\gamma$  הם רגולטוריות ועוזרות להכרות בין חלבון ה- G לרצפטור.

הרצפטור מעביר את החלבון למצב פעיל על ידי החלפה (שיחלוף) של נוקלאוטידים בו מוחלף GDP ב- GTP על ידי שחרור של GDP וכניסת GTP ולא על ידי פוספירילציה. הדבר מתרחש כיוון שריכוז הטריפוספט בתא גדול מריכוז הדיפוספט ולכן מועדף

השחלוף ל - GTP, בנוסף שפעול האנזים על ידי הרצפטור מגביר את העדיפות ל - GTP על חשבון ה - GDP. לחלבונים אלו לא ניקשר ATP או נוקלאוטידים אחרים כי לחלבונים יש אפיניות של 0.1-1 מיקרוליטר ל - GTP לעומת אפיניות אפסית לנוקלאוטידים אחרים ואפילו אם הם בריכוזים גבוהים. משמעות הדבר הוא שיש הפרדה בין תהליכים בתא כך שהתהליכים הקשורים בעיקר לאנרגיה משתמשים ב - ATP ואילו GTP משמש בעיקר בבקרה ובסינתזת חלבונים, הפרדה זו לא מוחלטת אך באופן כללי זה המצב.

כאשר תת היחידה  $\alpha$  נקשרת ל - GTP היא מאבדת את הזיקה לרצפטור ולשתי תת היחידות  $\beta\gamma$  כתוצאה מכך היא משתחררת ונעה ל - Effector שבמקרה שלנו זה האדניליל ציקלאז.

חלבוני ה - G בדרך כלל מעוגנים לממברנה וזה על ידי חומצות שומן הקשורות בקשרים קוולנטיים בעיקר ביחידות  $\alpha$  ו -  $\gamma$  וחומצות שומן אלו מעגנות את חלבון G לממברנה. הממברנה היא דבר פלואידי (חצי נוזלית) וחלבונים יכולים לשוטט בממברנה, באותה צורה גם חומרים המעוגנים בעזרת חומצות שומן יכולים לנוע בממברנה בעזרת דיפוזיה (הדיפוזיה קצת איטית כיוון שהפאזה של הממברנה מוצקה יותר מנוזל). התנועה על הממברנה היא בשני מימדים ולא בשלושה מימדים במיקרה שניים בתוך הציטוזול.

במיפגש של חלבון G משופעל עם ה - Effector כלומר האדניליל ציקלאז נוצר קומפלקס שהוא קומפלקס יציב מאוד ונשאר מחובר זמן רב. חלבון ה - G מתפרק לשם תנועתו ורק תת יחידה  $\alpha$  היא זו שנעה ויוצרת קומפלקס עם האדניליל ציקלאז. ההפרדה לא נובעת מהרצפטור ישירות אלה מהשיחלוף שנוצר בעיקבות הרצפטור, כתוצאה מהשיחלוף תת היחידה  $\alpha$  מאבדת את הזיקה לתת היחידות  $\beta\gamma$  ולרצפטור ונוצרת זיקה רבה לאפקטור הנוצרת משינוי קונפורמציה עצום הניתן לצפיה באמצעים של פלורסנציה עצמית על ידי חומצת האמינו טריפטופן, ועל ידי בדיקה של השינוי בפלורסנציה ניתן לראות את השינוי הקונפורמטיבי.

תת היחידה  $\alpha$  עם ה - GTP נקשרת לאדניליל ציקלאז הדבר יוצר אסוציאציה מאוד חזקה ולא תתרחש הפרדה כל עוד ה - GTP קשור. ה - GTP עובר הידרוליזה על ידי תת יחידה  $\alpha$  בעצמה שהיא גם GTPase אך שונה מאנזים רגיל כי היא פועלת במהירות נמוכה בהרבה, כלומר מספר מולקולות לדקה (בין 3-4 לכמה עשרות בדקה בעוד שאנזים רגיל עושה זאת בשניה). תת היחידה  $\alpha$  היא בעצם אנזים לא יעיל העובד לאט ובכך מתאפשרת פעולתו של חלבון ה - G עד שה - GTP מתפרק. לאחר ההידרוליזה של ה - GTP משתחרר רק פוספט וה - GDP נשאר קשור בניגוד לאנזים GTPase רגיל.

ברוב המערכות בשלב זה אין כל כך הגברה, הרצפטור משפעל חלבון G אחד ועד שמשופעל החלבון השני הראשון כבר לא פעיל. במערכת הראיה יש כמות רצפטורים גדולה (כ - 5% מחלבון הממברנה) ואז שלב זה כולל הגברה כי יש התנגשויות רבות בגלל הצפיפות של הרצפטורים.

את נכונות המודל ניתן לבדוק בניסויים שונים, ניתן בשיטות שונות לבודד ממברנת פלזמה של תאים (הכי נוח של תאי דם אדומים לא של אדם כי שם חסרים מרכיבים שיוצאים מהתא כמו אדניליל ציקלאז ולכן משתמשים בכדוריות דם של עופות שם יש גרעין ואת שאר המרכיבים). כדי לבדוק את השפעת ה - GTP על אדניליל ציקלאז אנו נבדוק את הפיכת ATP ל - cAMP ו - PPi. כדי לעשות זאת אנו מסמנים את פוספט

$\alpha$  בסימון רדיואקטיבי, את התוצרים מפרידים על ידי מטען ה- cAMP הוא 1- ואילו ה- ATP הוא 4-.

אנו יכולים לראות כי כשיש גם הורמון וגם GTP אז הפעילות גבוהה מאוד, ניתן לראות גם כי האפקט לא אדטיבי כלומר כשיש גם הורמון וגם GTP אז הפעילות גבוהה יותר מאשר סכום הפעילויות של הורמון לחוד ו- GTP לחוד. לתופעה כזו קוראים אפקט סינרגסטי בו כל אחד מהמרכיבים מעודד את השני ומקבלים אפקט מוגבר.

גם בהעדר הורמון מתבצע שיחלוף נוקלאוטידים דבר זה ניקרא Basal Reaction (תגובה בזלית) וזאת כיוון שרמת ה- cAMP בתא צריכה להיות גבוהה מאפס גם בהעדר הורמון. כשיש הורמון לבד אנו מקבלים גם קצת פעילות, זו תוצאה ניסיונית כיוון שבעת הפרדת הממברנה עובר גם GTP כיוון שבממברנות יש חלבוני G רבים וחלקם קשורים ל- GTP.

כשמכניסים הפרעה במערכת על ידי  $GTP\gamma S$  בו יש גופרית במקום חמצן על אחד הפוספטים, אנלוג זה של GTP עמיד בפני הידרוליזה, הוא פעיל כמו GTP במערכות של חלבוני G אך אטום הגופרית (s) מפריע להידרוליזה כיוון שקוטר הוא פי 2 מחמצן לא בצורה מוחלטת אך מוריד את הקצב בהרבה (מולקולה לשעה). כתוצאה מכך משופעל האדניליל ציקלאז. כאשר שמים את ההורמון ואת ה-  $GTP\gamma S$  ביחד מקבלים הפעלה חזקה מאוד כיוון שה-  $GTP\gamma S$  מפעיל את כל האדניליל ציקלאז. גם כשמים את ה-  $GTP\gamma S$  ללא ההורמון יש עליה בפעילות וזאת נובעת משחלוף ספונטני שמתרחש ובמקרה זה הוא כמעט בלתי הפיך וכתוצאה מכך מצטבר cAMP.

טוקסין הוא חלבון טוקסי אשר יצור מנסה להגן מפניו, טוקסין הכולרה הוא בעצם אנזים המבצע ראקציה אנזימטית הפוגעת בתאים שלנו ועוזרת לחיידק. הטוקסינים נכנסים לתא במנגנון אנדוציטוזה, מנגנון זה פועל בעזרת רצפטור על פני ממברנת התא הקושר את הטוקסין ואז נוצרת וסיקולה שהטוקסין בתוכה, לאחר מכן הטוקסין יוצא מהוסיקולה לתוך הציטוזול של התא. טוקסינים בקטריאלים לעיתים נכנסים לתאים במנגנונים שונים שנרכשו (מבחינה גנית) על ידי החיידק מתא אאוקריוטי ועברו שינוי מסוים. קיימים טוקסינים המסוגלים לעבור שתי ממברנות.

טוקסין הכולרה גורם להשפעה דומה ל-  $GTP\gamma S$  בכך שהוא גורם לחלבון G להיות כל הזמן במצב פעיל וזה על ידי פעילות אנזימטית של חלבון ה- G הקרוי GS (Stimulation). בעקבות פעולה זו חלבון ה- G נימצא במצב פעיל יותר זמן ומשפעל אדניליל ציקלאז ונוצר cAMP ושילשול עקב פגיעה במעי, ה- cAMP במעי גורם להפרשת יונים ומים ללומן של המעי על ידי פתיחת תעלות יוניות ושחרור מלח ואז מטעמי אוסמוזה נוצר מעבר מים ושילשול קשה עד מצב של אי ספיגת מים מהמזון כלל, שיעור התמותה ממחלה זו ללא טיפול הוא 98-99 אחוז אך טיפול של אינפוזיות נוזלים ואנטיביוטיקה מורידים את שיעור התמותה בהרבה.

קיים גם חלבון G בשם  $G_i$  (Inhibitor) שהוא מעקב את האדניליל ציקלאז בניגוד ל- GS המזרז, ה-  $G_i$  קושר GTP ונע לאדניליל ציקלאז שם הוא ניקשר לאתר עיקוב שהוא שונה מהאתר שאליו ניקשר ה- GS. כאשר לאדניליל ציקלאז לא קשור GS אז חלבון ה-  $G_i$  חסר משמעות, אך כאשר החלבון GS קשור וגם החלבון  $G_i$  קשור יש ירידה ביכולת השיפעול של GS.



הטוקסין של ה- Pertossis משפיע על חלבון Gi, הוא גורם לחנק ושיעול וגורם למוות אצל ילדים. הטוקסין הזה בעצם מונע את שיפעול ה- Gi ובכך מתקבל פחות עיקוב של האדניליל ציקלאז ובעקבות זאת יש עליה בכמות ה- cAMP.

הטוקסינים הללו פועלים על ידי פירוק NADH כך שמשחרר ניקוטין אמיד חופשי וה- ADP ריבז מתחבר לחלבון ה- G כך שטוקסין הכולרה מחבר אותו לשייר אמני באמצע החלבון GS (חומצה אמניית מספר 201), המודיפיקציה הזו מונעת את פעולת ה- ATPase ומכאן שייר ארגנין זה חשוב להידרוליזה של GTP (השייר החיובי הזה נכנס לאתר הפעיל וממסך את המטענים השליליים של הפוספטים ובכך מקל על תקיפה נוקלאופילית של המים). טוקסין ה- Pertossis מחבר חלק זה לשייר SH בחלבון Gi הנמצא בעמדה 4 מהקצה הקרבוסיילי, המודיפיקציה שנוצרת פוגעת ביכולת ההכרות של ה- Gi עם הרצפטור שלו. קיימות גם מחלות סרטניות אשר עובדות במנגנון זה ובהם מועבר הארגנין לחומצה אמניית אחרת ונמנעת פעולתו.

באופן כללי אקטיבציה של חלבוני G נעשית על ידי שני גורמים האחד הוא החלבון Excing שהוא חלבון מסיס המבצע את השחלוף (בין GDP ל- GTP) ולאחר מכן הגורם השני הוא ראקציית הידרוליזה, ההידרוליזה יכולה להיות ספונטנית כמו ב- GS או מזורזת על ידי חלבון עזר. בחלבונים קטנים (ממונומרים) החלבון המזרז הוא GAP (GTPase Activation Protein) ובחלבונים טרימרים המזרז הוא החלבון RGS.

כשלוקחים ממברנות עם רצפטורים מאריטרוציטים של תרנגולי הודו ומדגירים אותם עם  $[^32\text{P}]\text{GTP}$  ומודדים את קצב הפוספט הנפרד וזהו קצב ההידרוליזה, הדרך היעילה ביותר להפרדה בין GTP ל- P המסומן היא על ידי הוספת פחמן אקטיבי Charcoal הסופח חומר אורגני במים וכך נישאר רק הפוספט החופשי המסומן. אנו רואים כי ההורמון מזרז את קשירת ה- GTP לחלבון G ובכך מזורזת ההידרוליזה כי יש יותר סובסטרט להידרוליזה.

תת היחידות  $\beta\gamma$  של חלבון G בעלות תפקיד בהכרת הרצפטור אך זה לא תפקיד היחיד ובמיקרים מסויימים גם הם מעבירות אותות על ידי קשירה לאנזימים אחרים והשפעה על זירוז או עיכוב. בשמרים קיים מצב קיצוני בו תת יחידות  $\beta\gamma$  של חלבון G הם אלו שמעבירים אותות בלבד ואילו תת היחידה  $\alpha$  היא המעקב (Inhibitor). ביונקים יש 6 סוגים של אדניליל ציקלאז המשופעלים על ידי GS - 1 GTP אך יש להם גם תגובות שונות עם תת היחידות  $\beta\gamma$  של חלבון G שחלקם הם זירוז וחלקם עיכוב.

כדי לדעת כמה רצפטורים יש על תא, בודקים על פי קישורים, את התאים מדגירים עם הורמונים מסומנים שכמעט ולא חודרים לתא ואז מודדים את הקישור, את הבדיקה מבצעים בקירור בכדי למנוע אנדוציטוזה, הסימון הוא בדרך כלל ביוז רדיואקטיבי הנקשר לשיירים של חומצות האמינו טירוזין. אנו מקבלים עקומות שלא מגיעות לרוויה כיוון וקיים תמיד גם קישור לא ספציפי, הקישור הלא ספציפי הוא תמיד ליניארי ולא מתרווה. ניתן למדוד אותו על ידי הוספה של הרבה הורמון לא מסומן וכל יש תחרות על הקישור הספציפי ונישאר למדוד רק את הקישור הלא ספציפי שלשם קשור הורמון מסומן. אנו מחסירים את מדידות ההורמון הלא ספציפי מהמדידה הרגילה ומקבלים את הקישור להורמון הספציפי.

מבנה הרצפטורים הוא במעבר של 7 פעמים דרך הממברנה ולולאות מחוץ לתא ובתוכו. הלולאות לא מקבילות ויש בין זווית היוצרת רווח בין 4 אזורים טרנסממברנליים רווח זה הוא חסר ליפידים ולשם נקשרים ההורמונים הקטנים ואילו ההורמונים הגדולים נקשרים לחלק האמינו- טרמינלי ולולאות שמחוץ לממברנה, הקישור גורם לשינוי קונפורמטיבי.

## הורמונים אנדרנרגים Adrenergic Ligands

האפינפרין וגם הנוראפינפרין שני אלו הורמונים טבעיים שבניהם יש חפיפה חלקית שניהם מסוגלים להפעיל אדניליל ציקלאז על ידי קישור לרצפטור  $\beta$  אדרנרגי ובאמצעות החלבון GS הם משפעלים אדניליל ציקלאז ביעילות שונה כך שהאפינפרין יעיל יותר.

לנגזרות של הורמונים (Derivatives) יש חשיבות רבה ברפואה ההורמונים האדרנרגים חשובים לבקרה על פעילות הלב ובכדי לשנות פעילות זו מכינים נגזרות של ההורמונים עם ספציפיות גבוהה יותר ויכולת פעולה יעילה יותר, לפעמים רוצים להכין אנטגוניסט שזה מעכב תחרותי להורמון (בעוד שאגוניסט זה חומר הפועל כמו הורמון). דוגמה לחומר כזה היא איזופרוטראנול Isoproteranol שהוא בעל שייר איזופרופיל המגיב עם חומרים הידרופוביים אחרים וכתוצאה מכך עליה באפיניות ובספציפיות לרצפטור  $\beta$  אדרנרגי וגם עליה ביציבות החומר במחזור הדם, כלומר הוא ישאר בגוף זמן רב יותר. תרופה טובה נישארת בגוף למשך מספר שעות לא יותר כדי שלגוף היה קל להיפטר ממנה ולא פחות כדי שתיהיה יעילה.

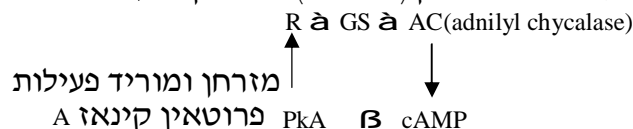
קיימים שני סוגים של רצפטורים אנדרנרגים הפועלים עם אפקטורים שונים: האחד הוא  $\beta$  והוא משפעל GS ואדניליל ציקלאז והשני הוא  $\alpha$  המשפעל Gi ומעכב אדניליל ציקלאז. ההורמונים אפינפרין (EP) ונוראפינפרין (NEP) נקשרים גם לרצפטור  $\alpha$  כך שאפינפרין מעדיף היקשרות ל-  $\beta$  והנוראפינפרין מעדיף רצפטור  $\alpha$ , האיזופרוטראנול (IP) מעדיף כמעט לחלוטין את  $\beta$  וכמעט ולא ניקשר ל-  $\alpha$ .

כל אחד מההורמונים הללו מגיע לאותה מידת קישור ולאותה השפעה ההבדל הוא רק באפיניות כך שלרצפטור  $\beta$  הסדר הוא IP הכי גבוה ו- EP אחרי ובסוף NEP וברצפטור  $\alpha$  בדיוק הפוך הכי גבוהה NEP אחרי EP ובסוף בקושי IP. ניתן ליצור מבנים שונים יותר הידרופוביים בעלי אפיניות גדולה יותר לאחד הרצפטורים, חיבור האנטגוניסטים לא משנה את המבנה המרחבי וכך לא מאבדים אנרגיה, כיום ניתן ליצור אנטגוניסטים לכל הורמון קטן אך קשה להסיג אנטגוניסטים להורמון פפטידי.

## אדפטציה Addptation

בכל תגובות הגוף יש תגובות נגד שנועדו לשמור על איזון, הדבר בולט ברשת ההורמונים ששם יש מורכבות רבה של תגובות שונות המאזנות את התא החי. רצפטור מתחיל לאבד את הרגישות שלו בתוך שניות או דקות מהפעלתו וזה אומר יכולת מופחתת של פעילות על חלבון G. במערכת  $\beta$  אנדרנרגית יש מספר מנגנונים המורידים את האפקטיביות של הרצפטור.

המנגנון הפשוט ביותר מדבר על תגובת פידבק (Feedback) מהאפקטור,



הזירחון גורם לכך שהרצפטור נהיה פחות פעיל (לא יורד לאפס במקרה זה). אך קיים גם מנגנון מורכב יותר בו יש זירחון על ידי קינאז ספציפי לרצפטור והוא האנזים  $\beta$  Adrenergic Receptor Kinase או בקיצור BARK. אנזים זה מזהה את הרצפטור רק לאחר קשירת ההורמון, הזירחון הוא במספר אתרים וככל שמספר האתרים עולה פוחתת פעילות הרצפטור. השיתוק הוא לא 100% לאחר מכן ניקשר חלבון

מעקב שנקרא  $\beta$  Arrestin והוא גורם לעצירה של 100% כיוון שהוא נקשר בדיוק באתר קישור של חלבון G. מנגנון נוסף הוא באנדוציטוזה שם מוצאים הרצפטורים באנדוציטוזה מפני התא ומקבלים 100% הפסקת פעילות.

### מסלול העברת אותות מנגנונים שונים של אפקטורים

מסלול הפוספואינוזיטיבים הוא מסלול בו השליחים המישניים הם תוצר של ליפידים, האות ההורמונלי גורם לפרוק של Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) חומר זה הוא נגזרת של פוספוליפיד פוספטידילינוזיטול. הפוספטידילינוזיטול מהווה 5% מהממברנה והוא אחד הפוספוליפידים החומציים ולא מעביר אותות אך הנגזרת שלו היא שליח משני. יש פוספוליפידים כאלו עם עד 4 פוספטטים על קבוצות ה-OH שבטבעת האיננוזיטול. ה-PIP<sub>2</sub> נוצר על ידי זירחון בשני שלבים, הפוספוליפיד איננוזיטול (PI) עובר זירחון על ידי PI Kinase על עמדה 4 ולאחר מכן זירחון נוסף על ידי PIP Kinase המזרחן בעמדה 5.

השליחים המשניים נוצרים כתוצאה משפעול הורמונלי הנותן פוספוליפאז C החותך את הקשר לפני הפוספט לקבלת Diacylglycerol 1 Diacylglycerol – 1 inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) שהוא בעל ראש פולרי המכיל 3 פוספטטים. שני תוצרי הפרוק משמשים כשליחים משניים הדי אציל גליצרול משפעל פרוטאין קינאז C שפעילותו מוגברת על ידי יוני סידן, השפעול מבוצע על ידי טראנסלוקציה מהציטוזול לממברנה. ה-IP<sub>3</sub> מגיע לרטיקולום האנדופלזמטי ER שם הוא נקשר לתעלה של יוני סידן מה שגורם לפתיחתה ושחרור של יוני סידן (Ca<sup>2+</sup>) לציטוזול, לאחר עליית רמת יוני הסידן בציטוזול הם נקשרים לתעלות בממברנה החיצונית ופותחים אותם. במסלול זה יש גם חלבון G והוא Gq הוא ניקשר לפוספוליפאז C ומפעיל אותו.

בעזרת אנטיאגוניסטים ניתן לבדוק את פעילות המסלול על ידי חסימת תעלות יוני הסידן או על ידי העלאת כמות השליחים או הפיכת הממברנה לחדירה ליוני סידן על ידי חומרים כמו A123187. אפשרות נוספת היא הוספת די אציל גליצרול לתוך הדו שיכבה וזאת על ידי חומר המחקק את פעילות הדי אציל גליצרול כמו פורבול אסטר Phorbol Ester (חומר זה גורם לסרטן עור כיוון שהוא יכול לזרז גידול של רקמה ובמיוחד רקמת עור).

בתא יש כ- $10^{-7}M$  יוני סידן במצב רגיל ומחוץ לתא יש כ- $2mM$  גרדיאנט זה נוצר ב-3 מנגנונים. האחד הוא מנגנון פשוט של משאבת סידן Ca<sup>2+</sup> ATPase השואבת יוני סידן על ידי פרוק של ATP. מנגנון שני שלא בולט בכל הרקמות (קיים בעיקר בשרירים ובמיוחד בשריר הלב) והוא החלפה של יוני סידן בנתרן על ידי חלבון שניקרא Na/Ca Exchanger (מחליף סודיום קלציום) במחליף זה על כל יון סידן שיוצא נכנסים 3 יוני נתרן, מנגנון זה יעיל כיוון שריכוז הנתרן מחוץ לתא גדול פי 20 וגם פוטנציאל הממברנה הוא שלילי בפנים וחיובי בחוץ וזה תורם עוד סדר גודל לגרדיאנט (בערך -60mV נותן עליה בגרדיאנט של פי 10), בנוסף מבחינה סטוכיומטרית הגרדיאנט רצוי.

גורם שלישי ליצירת הגרדיאנט הוא Sequester וזה שיוני הסידן לא נמצאים לגמרי במצב חופשי בתא אלא הם קשורים באופן ספציפי לחלבונים קושרי סידן ובאופן לא ספציפי ליוני פוספט, בנוסף נכנסים יוני סידן למאגרים תוך תאים כמו מיטוכונדריה ו-ER השואב יוני סידן על ידי משאבת ATPase ומוציא במקומם יוני מגנזיום. וכמובן קיימות גם תעלות ליוני סידן.

ליוני סידן יש רצפטורים בתוך התאים רצפטורים אלו שייכים לתחומים שונים בתא. אנו נדבר על החלבון Calmodulin זהו חלבון קושר יוני סידן טיפוסי, לחלבון זה יש 4 אתרים מיוחדים לקשירת יוני סידן על ידי שירים קרבוקסיליים של חומצות אמינו (חומצה גלוטמית וחומצה אספרטית) וצריך שכל ארבעת האתרים ימולאו לשם פעילות החלבון, זוהי פעולה קואופרטיבית הנותנת שינוי חד. כל אזור גלובולרי בחלבון קושר שני יוני סידן ואז חל שינוי קונפורמטיבי והחלבון נקשר לחלבון המטרה שלו.

את הקישור של החלבון Calmodulin ליוני הסידן ניתן לחקות על ידי חומרים מלאכותיים הקושרים יוניים, באמצעים אלו ניתן לבדוק תגובות בתא על ידי סילוק יונים מסויימים מהתגובה, בנוסף ניתן לעכב פרוטאזות התלויות ביונים שונים כמו אבץ. החומר EDTA (אתילן די אמין טטרה אצטיק אסיד) תופס יוני מתכות על ידי התקפלות של 4 החומצות ויצירת מעין כולב ליונים דו ערכיים.

בכדי להבדיל בין ראקציות של יוני סידן מראקציות של יוני מתכת דו ערכיים אחרים כמו מגנזיום הנחוץ לכל פעולות ה-ATP בתא יצרו את החומר EGTA (אתילן גליקול טטרה אצטיק אסיד) אשר תופס יוני סידן בלבד, זאת על ידי יצירת 6 קורדינטות עם יוני הסידן 4 עם הקרבוקסילים כמו ה-EDTA ו-2 עם אטומי החמצן שעל השרשרת, כך נוצר חור המתאים ליוני סידן בלבד.

שימוש נוסף של חומרים אלו הוא מדידת ריכוזי יונים על ידי קשירתם, כך ניתן למדוד ריכוזים נמוכים גם בתוך התא. את זה מבצעים על ידי חומר לוכד יונים גדול יותר עם טבעת בנזנית הנותנת תמונה פלורסצנטית, את החומר מכניסים לתא כאסטר כיוון שחומצה היא הידרופילית ולכן לא תעבור את הממברנה ובתוך התא האנזים אסטרזא מפרק את האסטר ומקבלים את הקרבוקסיל שתופס את יוני הסידן כתוצאה מכך נלכד החומר בתא ולא יכול לצאת ממנו.

את תפיסת יוני הסידן ניתן לראות במיקרוסקופ פלורסצנטי כיוון שקשירת היון משנה את המבנה המרחבי ומקבלים שינוי בפלורסצנציה של החומר. באורכי גל מסויימים קישור היון מעלה את אורך הגל הנפלט ובאחרים מוריד ויש גם אורכי גל בהם אין שינוי והם מהווים רפרנס כיוון שלתא יש פלורסצנציה משל עצמו.

יוני סידן משתחררים בשריר דרך תעלה ב-Sarcoplasmic Reticulum (SR) זהו אזור מתמחה של ה-ER ובו יש אגירה של יוני סידן בצורה יעילה על ידי  $Ca^{2+}$ ATPase וכאשר יש סטימולציה של שריר יוני הסידן משוחררים לציטוזול דרך תעלה הדומה לתעלה של  $IP_3$ . בשריר ממברנת הפלזמה עוברת אינבינציה ויוצרת רצף ממברנות בתוך השריר להגברת היעילות של העברת האותות בשריר. ממברנות אלו מכילות רצפטורים הרגישים למתח ובזמן של די-פולריזציה הם גורמים לפתיחה של תעלות יוני הסידן ושחרור יוני סידן לציטוזול. החלבון הרגישי לחשמל הוא Dihydropyridin Receptor והחלבון שמשחרר את יוני הסידן הוא Ryanodine Receptor שהם על שמות של רעלים החוסמים אזורים אלו וגורמים לשיתוק.

המנגנון פועל בהמצאות ה-Calmodulin הוא מהווה תת יחידה  $\delta$  קבועה בקומפלקס בעוד שתת יחידה  $\gamma$  היא התת יחידה הפעילה של הפוספורילאז קינאז המבצע זירחון שינוי הקומפרמציה ב-Calmodulin בעקבות קשירת יוני הסידן גורם לשינוי במבנה של הפוספורילאז קינאז ובכך לשפעולו. בנוסף תת היחידות  $\alpha$  ו- $\beta$  מעבירות את הסיגנל מהפרוטאין קינאז A.

עד עכשיו דיברנו על זירחון בעמדות 4 ו-5 בפוספואינוזיטול, כאשר יש זירחון בעמדה 3 (בנוסף לעמדה 4 או בנוסף לעמדות 4 ו-5 ביחד) הנוצר על ידי האנזים  $PI_3$  Kinase אשר מכיל יחידה רגילטורית ויחידה קטליטית והוא מהווה גורם חשוב בפעילות התאים ובבקרה באינסולין. המסלול של ה- $PI_3$  שונה בזה שבעמדה 3 של הפוספוליפידים לא מתרחש פרוק והם עוברים להעברת אותות מאינסולין.

הרצפטור לאינסולין הוא טירוזין קינאז, כאשר האינסולין מפעיל אותו הרצפטור עובר זירחון וניקשר אליו חלבון מתווך שעובר זירחון נוסף והפוספופיידיל אינוזיטול 3 פוספט "מגוייס" לממברנה וה- $PI_3$  Kinase מזרחן את ה- $PI_3$  בעמדה 3 ונוצרת תערובת של 3 / 3,4 / 3,4,5 והם קושרים את האנזים פרוטאין קינאז B (יש העדפה לקשירה ל-3,4,5 פוספט) ומכאן יש סידרה של סובסטרטים שהראשון בניהם הוא האיזוזים של גליקוגן סינטאז קינאז 3 (GSK3).

### המרת אותות ברטינה של בעלי חוליות

הרטינה זו הרישתית שם סיגנל האור הופך לסיגנל חשמלי המנגנון לכך הוא של חלבוני G וחלבוני סרפנטין (חלבונים החוצים את הממברנה כ-7 פעמים). לרטינה 5 שכבות של תאים אלו הם תאים שונים שהם קשורים בעיבוד מסוים של אותות, אך אנו נתעסק רק בתאים הקולטים את האור והופכים אותו לאות חשמלי. תאים אלו הם פוטורצפטורים כלומר יש להם רצפטורים לאור, הם נמצאים בשיכבה הפנימית של הרטינה והאור הנכנס צריך לעבור את כל השכבות האחרות עד אליהם. יש שני סוגים של תאים פוטורצפטורים והם הקנים Rods הרואים שחור לבן והמדוכים Cones הרואים צבע, קיימים יותר קנים ממדוכים.

בתא פוטורצפטורי יש 4 חלקים: Synaptic Body המעביר את האותות, הגרעין ושני סגמנטים, הסגמנט הפנימי המבצע את המטבוליזם של התא והסגמנט החיצוני המכיל דיסקים שטוחים שאינם נוגעים בממברנה. הרצפטור וחלבון ה-G יוצרים סיגנל הגורם לשינוי בפוטנציאל הממברנה, במקרה זה הסיגנל הוא היפר-פולריזציה (ולא די-פולריזציה) כלומר האור גורם לעליה בפוטנציאל הממברנה והיא זו שגורמת להעברת האותות בהמשך הסינפסה. בחושך יש תעלות פתוחות ליוני נתרן בסגמנט החיצוני, כלומר פוטנציאל חשמלי נמוך, באור נסגרות התעלות ואז יוני הנתרן מפסיקים לחדור פנימה ומקבלים פוטנציאל חשמלי.

מצב הדי-פולריזציה הנוצר אינו מלא כמו בעצב שריר, המערכת הזו היא בעלת אפשרות לאדפטציה, כלומר יש איפוס של המערכת במצב הלא מגורה ושינוי אפילו מפוטון אחד מורגש ומשנה את המתח מ-45 mV ל-46 mV. השינוי כאן הוא לא הכול או לא כלום כמו בתא רגיל אלה יש מעבר הדרגתי כאשר המצב של 45 mV מוכר על ידי המערכת כאפס.

התעלה פתוחה בחושך וסגורה באור כפי שכבר צוין והיא מעבירה יחד עם יוני הנתרן גם יוני סידן, ההעברה של יוני הסידן לא משפיעה כל כך על הפוטנציאל של הממברנה אך יוני הסידן מסייעים בבקרה של מעבר האותות והם שייכים למנגנון האדפטציה.

הרצפטור לאור דומה לרצפטור של אפינפרין וגלוקוז, הוא חוצה את הממברנה 7 פעמים ו"מדבר" עם חלבוני G, יש לו חלק תוך ממברנלי וחלק חוץ ממברנלי, בחלק הטרנסממברנלי יושבת המולקולה הקולטת אור והיא בעלת כרומופור שזו קבוצה הבולעת אור ניראה, המולקולה הזו היא רטינל והיא יושבת בין ההליכסים הטרנסממברנליים ומזכירה הורמונים קטנים הקשורים באותה צורה, שיש אור חל

שינוי מרחבי במולקולה זו וזה גורר שינוי במבנה החלבון מה שגורם לו להפעיל חלבוני G.

הכרומופור הוא נגזרת של ויטמין A והוא בעל קשרים כפולים מצומדים הקולטים אור, הרטינל הוא האלדהיד של נגזרת זו והוא קולט אור כאשר הקשר הכפול 11-12 במצב ציס ולא במצב טרנס כמו בויטמין A. השייר האלדהידי של הרטינל קשור לרצפטור בקשר מסוג Siciff Base. כשניבלע פרוטון הקשר ציס הופך לטרנס מה שגורם לשינוי המבנה, ריאקציית שינוי המבנה מהירה מאוד ואפילו ניתן להגיד מיידית.

חלבוני ה-G הנוצרים משפעלים גואניליל ציקלאז היוצר cGMP מפרוק GTP והוצאת PPI, ה-cGMP הוא בעל מבנה הדומה ל-cAMP רק עם גואנין במקום אדנין. ה-cGMP מפורק על ידי cGMP פוספודיאסטרז לקבלת GMP, ראקציה זו היא תחת בקרה של האור, הרצפטור שגורם לשחלוף הנוקלאוטידים בחלבון G המסומן באות T כיוון שבעבר הוא נקרא טרנסדיוסין Transducyn והוא גם גורם לשפעול של הפוספודיאסטרז המפרק cGMP.

בחושך קשור cGMP לתעלות הנתרן וזה מה שגורם לכך שהן נשארות פתוחות, ריכוז ה-cGMP בתאים אלו מחושך הוא גבוהה מאוד והוא כ-1mM. כאשר מתרחש פרוק של cGMP אפילו חלקי נסגרות מספר תעלות (בהתאם לכמות ה-cGMP המפורק).

ה-TGDP במצב של אור עובר שיפעול ותת היחידה a נפרדת מתת היחידות bg, תת היחידה a של החלבון נעה לכיוון הפוספודיאסטרז ומוציאה את תת היחידה g שלו ונקשרת בינה לבין שאר תת היחידות של הפוספודיאסטרז ובכך הוא הופך לפעיל.

מערכת הראיה היא המערכת עם מנגנון הגברת האותות הכי יעילה וחזקה וזאת בגלל הכמויות הגדולות של הרצפטורים והחלבונים, הרודופסין והטרנסדיוסין מהווים כמה עשרות אחוזים מהחלבון בדיסק, בעקבות מערכות הגברה אלו פרוטון אחד מסוגל לגרום למתח של 1mV כיוון שהוא משפעל רצפטור אחד המשפעל 500 טרנסדיוסרים (הרצפטור משפעל 500 חלבוני G בזמן החיים של המצב המעורער שלו שזה כמה עשרות מילי שניות) בין חלבוני G לפוספודיאסטרז אין הגברה כך שמשופעלים כ-500 מולקולות אנזים כאלו שכל אחת מהם מפרקת כ-200 מולקולות cGMP (ביחד כ-100,000 מולקולות cGMP) דבר הגורם לסגירה של 250 תעלות נתרן ושינוי של בערך 1mV.

החשיבות שיש ברטינה לאדפטציה היא גבוהה זה מאפשר לנו לראות שינויים קטנים ולהגיב לכמויות קטנות של אור, כך שיש מצב מיוחד בו בניגוד למערכות אחרות שמתחילים מרמה נמוכה ויוצרים סיגנל עולה כאן אנו מתחילים מרמה גבוהה ויורדים וגם ירידות מאוד קלות מורגשות. היחס Signal To Noise הוא היחס בין הרעש (ההפרעות) לבין הסיגנל כלומר אם היה רעש גדול לא היה ניתן להבחין בשינויים קטנים כיוון שהרעש יסתיר אותם ולכן במערכת הראיה שצריך הבחנה בסיגנלים קטנים חייבת להיות אדפטציה שמאפסת כל פעם את המערכת ובכך כמות הרעש יורדת.

לאיפוס של המערכת שני מנגנונים האחד הוא יוני סידן אשר גורמים לעכוב הגואניליל ציקלאז כשהם בריכוז גבוהה כלומר בחושך, באור לעומת זאת יורד ריכוז יוני הסידן והגואניליל ציקלאז משופעל, המערכת הראשית בקנים (Rods) שמבקרת את ריכוז יוני הסידן היא Ca<sup>2+</sup>/Na<sup>+</sup> Exchanger המחליפה יוני סידן (וגם אשלגן) בנתרן, כתוצאה מכך נשמר בתא ריכוז יוני סידן של 500nM בחושך אך באור שנסגרות תעלות הנתרן לא ניכנס גם סידן ואז ריכוז הסידן בתא יורד ל-50nM וזה גורם

לאקטיבציה של הגואניליל ציקלאז. במקביל יש מנגנונים להפסקת האקטיבציה של הפוספודיאסטראז.

מנגנון האדפטציה השני הוא בקרה על השלב של מעבר האות מהרצפטור לחלבון G והוא בקרה על ידי פוספורילציה של הרצפטור וקישור של החלבון ארסטין שעוצר את האות זירחון זה נעשה על ידי האנזים רודופסין קינאז והוא מזורז על ידי ירידה בריכוז יוני הסיידן אשר מעכבים את האנזים הזה, זהו מצב של אדפטציה באור חלש, הקשירה של החלבון ארסטין מונעת מהרצפטור לשפעל חלבוני G בצורה מוחלטת, כלומר החלבון מפסיק את הפעילות ב - 100%.

כל המנגנונים בתא מחייבים את המצב שהטרנסדיוסר היה פעיל רק לזמן קצר, הדבר מבוקר על ידי חלבונים שהם GTPase Activating Protein (GAP) ובמקרה זה הם RGS והם יכולים לזרז עד פי 1000 את ההידרוליזה של GTP.

כאשר הרטינל הגיב עם אור הוא במצב של All Trans מצב זה לא יכול לקלוט אור וצריך לחזור למצב עם הקשר ציס וזה מתרחש לא על גבי הרודופסין, יש התנתקות של ה - Sciff Base שעובר הידרוליזה ואנזימים שונים מחזירים את הרטינל למצב ציס כל זה נעשה בתמיסה ואז מוחזר הרטינל למקומו.

מנגנון הראיה בצבע הוא בדיוק אותו דבר רק בצבעים השונים ובשילוב של אדום ירוק וכחול מקבלים את כל הצבעים. בין אנשים שונים יש הבדלים ברצפטורים ולכן אנשים שונים יכולים לראות גוונים שונים של אותו צבע ולפעמים גם צבעים שונים, בעיוורון צבעים יש פגיעה בקליטה של אחד או יותר מהצבעים ואז לא מקבלים את כל הצירופים האפשריים.

## חוש הריח

גם מערכת זו פועלת על פי אותו עיקרון של רצפטורים המשפעלים חלבוני G, בחוש הריח יש שני מנגנונים האחד של cAMP והשני הוא מסלול הפוספואינוזיטילים, גם כאן תוצאות השלבים הם פתיחה וסגירה של תעלות יונים. המיוחד לחוש הריח הוא שהוא החוש הכי משוכלל כיוון שאין חומר נדיף ללא ריח פרט ליסודות וגזים אציליים וניתן להבדיל בין ריחות שונים וזה על ידי כמה אלפי רצפטורים שונים המגיבים בצורה עדינה לחומרים שונים ושילוב בניהם מגביר את מגוון הריחות האפשריים, כלומר חומר מסוים יכול להתחבר למספר רצפטורים והאות של כולם ביחד ייתן ריח מסוים בעוד שכל אחד לחוד נותן ריח אחר. כל הרצפטורים מסוג מסוים מתאחדים לאותו Interneuron המעביר את המידע למוח.

יש שני מנגנונים להעברת אותות כפי שכבר ציינו, במנגנון של ה - cAMP חומר הריח נקשר לרצפטור ומפעיל חלבון G מסוג GS אך שונה ממנו כיוון שהוא תוצר גן אחר ושמו הוא  $G_{olf}$  והוא משפעל אדניליל ציקלאז וה - cAMP גורם לפתיחה של תעלות סידן ושל יוני כלוריד, כתוצאה מכך נוצרת די-פולריזציה ושינוי בפוטנציאל התא - שגורם להעברת האות.

ט.ל.ח