**BIOCHEMIE HOOFDSTUK 12: Signaaltransductie**

1. Algemene eigenschappen van signaaltransductie

* Signaaltransductie
  + = vertaling extracelullair signaal/ informatie ( informatie: e.g. pH, zuurstof, voeding, licht, toxines, cel-cel interacties ...) naar een cellulair ( chemisch ) proces
    - Signaal/informatie gedetecteerd door receptor
* 1) Specificiteit:
  + Door moleculaire complementariteit tussen signaal en receptor molecule
    - Gemedieerd door dezelfde zwakke bindingen zoals bij enzym-S interacties
  + => signaalmolecule/ligand past op bindingssite van zijn complementaire receptor => bindt via zwakke interacties
    - Andere signalen passen hier niet op
* 2) Coöperativiteit
  + Lage concentratie ligand => groot effect op receptor
  + => Coöperativiteit in receptor-ligand interacties resulteren in grote veranderingen in receptor activatie & kleine veranderingen in ligand concentratie
* 3) Amplificatie
  + = versterking v/e signaal
  + Vb: cascades van enzymatische reacties
    - Als een molecule enzym activeert => actief enzyme katalyseert de activatie van vele moleculen v/e 2de enzyme etc
* 4) Modulair
  + Associatie met meerdere eiwitten
  + => mix en match van set van signaalmoleculen tot multienzym complex met verschillende functies of cellulaire locaties
* 5) Desensitisatie / adaptatie
  + Inactivatie van signaaltransductie
  + => receptor activatie triggert een feedback => feedback stopt of verwijdert receptor
    - => receptor wordt geïnactiveerd
  + Vb: wnnr signaal continu aanwezig is
* 6) Integratie
  + Respons is resultaat van meerdere signalen
  + => het vermogen vh systeem om meerdere signalen te ontvangen en een uniforme reactie produceren geschikt aan de behoeften vd cel
  + => cel krijgt veel signalen (gelijk of tegengesteld) => interageren tot netto respons
* 7) Lokalisatie
  + Reactie soms lokaal en kort
  + => vaak dat receptor & signaal remover (desentisatie) dicht bij elkaar geassocieerd zijn => hierdoor treden signalen lokaal op
    - => geen migratie van signaal naar andere punten
* Receptortypen (zie ppt)
  + G-proteïne gekoppelde receptoren, receptor enzymen (kinasen), ‘gated’ ionenkanalen, nucleaire receptoren
    - Gated => membraanpotentiaal of ligand controleert opening
    - Nucleaire receptoren => als ligand goed kan migreren door cel => ligand bind op receptor eiwit in kern => expressie genen: transcriptie/translatie
      * Ook kinasen aanleiding tot transcriptie/translatie

1. G-proteïne gekoppelde receptoren en tweede boodschappers

* G-proteïne gekoppelde receptor (GPCR) signaaltransductie => 3 componenten
  + **Guanosine nucleotide bindingseiwit/ (GPCR), G proteine, 2nd messenger**
    - G proteine gekoppelde receptor = GPCR + G proteine
  + Menselijk genoom: > 800GPCR

1.1 Het β-adrenerge receptor systeem gebruikt cAMP als tweede boodschapper

* Epinefrine (adrenaline)
  + = signaleert ‘fight or flee’ => zorgt voor vrijstellen energie / ENhuishouding op gang
  + Epinefrine op B-adrenerge receptor (GPCR)
    - = 7TM helix
    - B-adrenerge gebruikt cAMP als 2de boodschapper
    - Receptor heeft 4 types, a1 a2 b1 en b2 gedefinieerd door verschil affiniteit en respons op groep agonisten en antagonisten
    - Agonist = moleculen die receptor binden en effecten natuurlijke ligand triggeren = doet idem als epinefrine
    - Antagonisten =binden op receptor en blokkeren agonisten/ epinefrine
    - Kd = dissociatieconstante
      * Bij 5µM halve verzadiging
      * Bij antagonist is Kd groter dan bij agonis => lagere conc van antagonist nodig
  + G-proteine = trimeer = 3 subeenheden α,β,γ
  + In spieren, lever en vetweefsel => fixt Δ energiemetabolisme
* Proces activatie
  + 0) Gsα gebonden met GDP (OFF)
  + 1) Binding van epinefrine aan B-adrenerge receptor
    - => Δ conformatie receptor => hierdoor uitwisseling GDP naar GTP
    - => GTP bindt op Gα subeenheid => Gsα geactiveerd (ON)
    - Vele Gsa kunnen geactiveerd zijn door 1 receptor binding (amplificatie)
  + 2) actief Gsα (ON) dissocieert van GPCR => beweegt naar adenylyl cyclase => activeert adenylyl cyclase => cAMP synthese van ATP
  + 3) cAMP activeert PKA / proteine kinase A => PKA fosforyleert eiwitten (ook fosforylase b kinase) => veroorzaakt cellulaire respons op epinefrine (proces glucose vrijstelling voor ENmetabolisme)
* Gs-proteïne
  + = stimulatorisch G proteïne
  + = functioneert als een ‘moleculaire switch’ en gebruikt GTP als substraat
  + = GTPase = breekt GTP af
* **Proteïne kinase A (PKA)**
  + Bouw inactief: 2 katalytische subeenheden C en 2 regulatorische subeenheden R
  + 0) inactief: autoinhibitor domein van elke R subeenheid bezet de substraat binding van elke C subunit
  + 1) Wordt geactiveerd door cAMP activeert
    - Binding cAMP op R subeenheden => conformatieverandering => vrijstelling autoinhibiterende subeenheden (R) + 2 actieve C subeenheden
  + PKA fosforyleert eiwitten
  + consensus sequentie: xR[RK]x[ST]B rond ser of THR die fosforylatie ondergaat
* Amplificatie
  + 1) binding hormoon met receptor => activeert veel Gs moleculen
  + 2) Gs moleculen activeren adenlyl cyclase => elke Gsα stimuleert de synthese van vele cAMP moleculen
  + 3) cAMP activeert PKA
  + 4) PKA fosforyleert vele moleculen vn phosforylase b kinase
  + 5) fosforylase b kinase activeert glycogeen fosforylase (zie prentje)
  + 6) …… => x10,0000x glucosemoleculen vrijgesteld door 1 hormoon signaal
  + Conclusie
    - Versterking van het hormonaal signaal
    - Hierdoor lage concentratie epinefrine nodig

1.2 De β-adrenerge reactie wordt via verschillende mechanismen afgebroken

* Proces inactivatie
  + 1) GTP gebonden aan Gsα (G proteine) hydrolyseert door GTPase Gs zelf
    - => inactivatie Gsα (OFF) want gebonden met GDP => reassocieert met βγ
    - => Inactief Gs kan adenylyl cyclase niet activeren => Respons stopt
  + 2) cAMP hydrolyse door cyclic nucleotide fosfodiesterase => 5’AMP => geen 2de boodschapper meer
    - => inactivatie PKA => Respons stopt
  + 3) Epinefrine concentratie daalt => [epinefrine] < Kd => epinefrine dissocieert vd receptor
    - => inactieve conformatie => geen activatie Gsa meer => Respons stopt
  + 4) eiwit fosfatasen => defosforylering doen

1.3 De β-adrenerge receptor wordt gedesensitiseerd door fosforylering en associatie met arrestine

* B-adrenerge receptor
  + Wordt gedesensitiseerd door fosforylering & associatie met arresine
* Arrestine
  + Blokkeert de site voor Gs & verwijdert receptoren uit het Pm
* β-adrenerge receptor kinase (βARK)
* Densensitisatie
  + = onderbreken van signaal in aanwezigheid van stimulus
  + Proces
    - 1) epinefrine bindt me B-adrenerge receptor => Gsβγ dissocieert van Gsα
    - 2) Gsβγ rekruteert βARK naar het membraan => βARK fosforyleert Ser op C-terminus vd receptor dat normaal interageert met Gs
    - 3) β-arrestine (βarr) bindt op het gefosforyleerde C terminus vd receptor
    - 4) Receptor-arrestine complex => endocytose => cel binnendringen
    - 5) in endocytose vesikel => arrestine dissocieert + receptor defosforyleert => receptor terug naar oppervlak
* Conclusie: controle door 1) minder receptors 2) bindingsplaats blokkeren
  + - => endocytose reguleren

3. GPCRs in licht-, geur- en smaakwaarneming

3.1 Het vertebrate oog gebruikt een klassiek GPCR mechanisme

* Vertebrate oog
  + = gemodificieerde zenuwcel voor functie in lichtwaarneming
  + Staafjes & kegeltjes => geven verschillende intensiteiten
  + Staafjes (109 / retina): intensiteitsperceptie
  + Kegeltjes (3x106 / retina): kleurperceptie
  + De cellen in het outermembraan zijn gespecialiseerd
    - = structuur met membraaninvaginaties => groot opp. voor fotoreceptors
* **Essentie lichtperceptie**
  + Openen & sluiten kanalen => fixt verandering membraanpotentiaal
  + Foton => Δ[cGMP] =>sluiten Na+/Ca2+ kanaal => ∆Na+/Ca+ => **hyperpolarisatie** ∆Vm

Excitatiefase

* Disk membraan = geinvagineerde membraan
* G-proteine
  + = trimeer αγβ
  + **= transducine**
* Receptor eiwit: **Rodopsine** 
  + Bouw
    - 40 kDa, 7 TM helices
    - Chromofoor = **11cis -retinal** & Eiwit = **opsine** 
      * => Chromofoor covalent gebonden aan opsine
* Proces
  + 1) Foton valt in => 11cis retinal => all trans retinal => Δ conformatie rhodopsine => activatie G-proteine Transducine
    - ~ ligand bindt B-adrenerge receptor, maar wel anders
  + 2) actief transducine => uitwisseling GDP naar GTP op transducine => dissocieert in Tα-GTP en Tβγ
    - **= activatie G-proteine transducine**
  + 3) Tα-GTP bindt cGMP fosfodiesterase (PDE) & verwijdert zijn inhibitor unit I => activeert PDE
    - fosfodiesterase functie hier: cGMP fosfodiesterase
    - ⬄ fosfodiesterase functie slide 7: breekt cAMP => 5’AMP (stopt het signaal)
    - start signaaltransductie
    - Verwijderen van I ~ B-adrenerge
  + 4) actief PDE zet cGMP om naar 5’GMP => [cGMP] daalt beneden niveau om kanaal open te houden => Ca2+/Na+ kanalen sluiten => geen influx => membraan hyperpolarisatie ∆Vm => signaal naar hersenen
    - Hyperpolarisatie reden:
      * Normaal: + ionen binnen neutraliseren –
        + => ladingsverschil vermindert
      * Nu: geen cGMP meer => ladingsverschil blijft toenemen => w groter
    - cGMP naar 5’AMP (verminderen 2nd messenger) ~ B-adrenerge

Herstel/adaptatie fase

* Proces
  + 1) Hertsel: GTP hydrolyse naar GDP op Tα eiwit => dissociatie TαGTP conformatie => I los => inhibitor I inactiveer PDE door binding (remmen)
  + 2) Na+/Ca2 kanaal gesloten, maar er is een Na+/Ca2/ carrier => transporteert Ca2+ naar buiten => Ca2+ efflux => [Ca2+] verlaagt in de cel => activatie guanlylyl cyclase
    - ~ adenylyl cyclase
  + 3) GC zet GTP om naar cGMP => Na+/Ca+ kanalen openen => membraanpotentiaal Vm hersteld
  + 4) Rhodopsine kinase RK fosforyleert rhodopsine => hierdoor binding **Arrestine** op gefosforyleerde C terminus => inactivatie Rhodopsine
  + 5) Arrestine dissocieert, Rhodopsine defosforyleerd & trans => cis retinal (hersteld!)

Amplificatie

* Sterke amplifiactie
  + 1 rodopsine => 500 moleculen transducine geactiveerd => elke activeert molecule PDE & dus cGMP
    - PDE turn-over: 4200 mol/sec
    - cGMP binding is coöperatief: kleine verandering zorgt voor grote verandering in iondoorlating kanalen
  + Gevoeligheid voor licht: 1 foton => >1000 kanalen => Δ Vm ~ 1 mV = groot

Kegeltes: kleurwaarneming

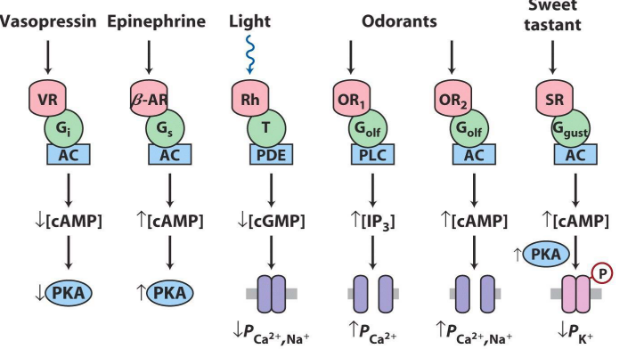
* Staafjes ( ik denk rhodopsine?)
  + Fixen intensiteitsperceptie
* Kegeltjes
  + Fixen kleurperceptie/waarneming
  + Signaaltransductie in staafjes en kegeltjes gelijkaardig
  + 3 versies van **opsine** 
    - 3 types kegeltjes detecteren licht van versch regios vh spectrum gebruik makend van 3 versies van opsine
    - Verschillen in de opsines zijn groot genoeg om de chromofoor, 11-cis retinal te plaatsen in 3 verschillende omgevingen => hierdoor 3 fotoreceptors andere absorptiespectra
* Absorptiespectra
  + Rhodopsin curve = standaardcurve = golflengte absorptie door Rh chromofoor
    - => hierop 3 variaties: verandering zit in eiwit opsine
    - => door mutaties verandert absorptiespectra
* Kleurenblindheid: mutaties in opsine => verlies van pigment gevoeligheid => gewijzigde kleurwaarneming

3.2 Geur- en smaakperceptie in vertebraten verloopt volgens mechanismen vergelijkbaar met die van de lichtperceptie

* Examen: leg 1 vd 3 systemen uit in detail of vergelijk hoe ze verschillen
* Geur is gekoppeld met smaak
  + Bouw systeem
    - Olfactorische neuronen
    - Cilia in extracellulaire mucuslagen
    - **Cilia membraan** met **olfactorische receptoren (GPCR)**
  + Specificiteit zit
    - 1) in soort receptor => hier verschillende receptoren => geurbereik
    - 2) in integratie geurpatronen => uitgebreid/ verhoogd geurbereik
* Proces: G proteine gekoppelde reactie
  + Vanaf stap 1 = idem zoals anderen
  + 1) Geurmolecule O bindt met olfactory receptor OR of bindt met bindingsproteine BP dat O draagt tot OR (in mucuslaag => cilia membraan)
    - OR = GPCR receptor = 7TM helix ~ anderen
  + 2) actief OR katalyseert GTP naar GDP hydrolyse op G proteine Golf α => Gα GTP dissocieert
    - G proteine = trimeer ~ anderen
  + 3) Gα GTP activeert adenylyl cyclase => cAMP synthese uit ATP => ∆[cAMP] stijgt
  + Vanaf stap 4 ⬄ anderen
  + 4) [cAMP stijgt] => Ca2+ kanalen open => Ca2+ naar binnen
    - Reden Ca2+ naar binnen: 1) ca buiten hoger 2) membraanpot stimuleert Ca
  + 5) Ca2+ verhoging conc
    - 1) fixt feedback: Ca+ beïnvloedt activiteit vh kanaal => stoppen signaal
    - 2) Stimuleert Ca2+ gated chloride Cl- kanalen openen => efflux Cl- => depolariseert cel ∆Vm => signaal/ depolarisatie vertaalt naar hersenen
      * Reden efflux Cl-: Cl- in cel hoger dan buiten cel
      * Reden depolarisatie: Cl- uit en Ca+ in => ladingsverschil afnemen

3.3 GPCR systemen hebben gemeenschappelijke eigenschappen

* Gemeenschappelijke eigenschappen GPCR systemen
  + 7 TM segmenten
    - Een deel interageert met G proteïne (meestal binding tussen loop 6 en 7)
  + Δ conformatie receptor na ligand binding => interactie met trimeer G-proteïne
  + Activatie effector enzyme (vb adenylyl cyclase) door G-proteïne => Δ tweede boodschapper => Δ fosforylering of Δ ionentransport
  + Zelf-inactivatie via Ser, Thr fosforylering
  + Extra gelijkenissen
    - GPCR receptor
    - **Trimeer G proteine** => α subeenheid w geactiveerd
    - 2nd messenger gebruik (wel andere messengers)
    - **Interactie met enzymen** (vb: adenylyl, guanylyl…)
* Verschillen zie ppt p21
  + Epinefrine: activatie PKA op einde
  + Foton: interfereert met Ca2+/Na+ kanalen => P daalt
  + Odorant O: interfereert met Ca2+/Na+ kanalen => P stijgt (idk wa P is , pot?)
  + Zoek ook verschillen in stijgen/dalen concentraties, openen/ sluiten kanalen…..
  + …..



4. Receptor tyrosine kinase

4.1 Algemeen

* Receptor tyrosine kinasen (RTK)
  + = PM eiwitten met extracellulair receptor domein en intracellulair Tyr kinase domein
    - Extra en intra verbonden door 1 transmembraanelement
  + Functie: fixt een **kinase cascade => signaal overbrengen**
    - ~ slide 4: receptor enzyme combo
    - Ligand L interageert met receptor => receptor verandert van structuur/activiteit => kinase cascade (reeks kinase reacties)
  + Structuur
    - Dimeer
    - 2α subeenheden met insuline-binding domein die naar extracellulair uitsteken
    - 2β TM eenheden met Tyr-specifieke kinase domein uitstekend in cytosol
      * Domein waar fosforylering optreedt
    - α helices in het membraan verbinden α en β subeenheden
  + Insuline reguleert metabolisme en genexpressie
    - Gaat cel niet binnen, begint een signaal dat via pathway van PM receptor naar insulinegevoelige enzymes in cytosol & nucleus gaat
      * => stimuleert daar transcriptie van genen
  + Proces activatie (TKR op niveau van eiwit)
    - Essentie: ligand bindt met receptor => ∆conformatie /∆activiteit receptor
    - Insuline bindt tussen de 2 α subeenheden => activatie Tyr kinase => elke β subeenheid autofosforyleert 3 Tyr residus vd andere β subeenheid => hierdoor opening actieve site => zo kunnen Tyr residus op andere eiwitten gefosforyleerd worden / substraat fosforylering
      * Inactief: loop met 3 Tyr AZ blokkeert de substraat binding site
      * Actief: loop => gefosforyleerd (activatie) => loop beweegt weg van de actieve site => substraat fosforylering mglk

4.2 Stimulatie vd insuline receptor initieert een cascade van proteine fosforylatie reactie

* Hiervoor: enkel binding ligan aan receptor => nu: signaal overbrengen
* Signaaltransductie via TKR
  + 1) Geactiveerde insuline receptor bindt ‘ insuline receptor substraat’ eiwit (IRS-1) & w geautofosforyleert op Tyr residus
  + 2) Complex vorming met versch eiwitten waaronder G proteine RAS
    - **G proteine RAS = monomeer** ⬄ dimeer zoals anderen
  + 3) GTP binding op Ras => geactiveerd Ras
  + 5) **MAPK cascade pathway**
    - => Ras fosforyleert/ activeert proteïne kinase Raf-1
    - => Raf-1 fosforyleert proteïne kinase MEK
    - => MEK fosforyleert proteïne kinase ERK
    - => ERK fosforyleert/ activeert transcriptiefactoren (Elk) in kern
  + 6) transcriptiefactoren veranderen van affiniteit voor promotor => ∆genexpressie
* **MAPK kinasen**
  + = mitogen activated protein kinases
  + = ERK, MEK, Raf-1
  + **=> MAPK cascade pathway**

5. Receptor guanylyl cyclasen cGMP, proteïne kinase G

* Guanylyl cyclasen receptor
  + = receptor enzym
  + Proces:
    - **guanlylyl cyclasen** interactie met ligand => GTP omzet naar cGMP (synthese cGMP) => activatie van cGMP afhankelijke kinasen
  + Bouw
    - TM dimeer of oplosbaar heem-eiwit
  + cGMP = tweede boodschapper in nier, hartspier, hersenen, ...
  + vele acties van cGMP zijn gemedieerd door cGMP afhankelijke proteine kinasen
    - = Proteine kinase G
* **TM dimeer receptor guanylyl cyclase** 
  + = TM dimeer
  + Bouw
    - Extracellulaire ligand binding domein (receptor domein)
    - Intracellulair cyclase domein (cGMP vorming domein)
  + Voorbeeld: **ANF receptor**
    - ANF = ligand dat bindt op ANF receptor
    - Proces
      * 1) ANF = peptide dat vrijkomt uit hart atrium bij dilatatie (uitrekken door teveel bloed) => via bloed naar nier
      * 2) ANF activeert guanylyl cyclase receptor in de nier => [cGMP] stijgt
      * 3) [cGMP] stimuleert Na+ secretie => waterverlies => afname bloedvolume
* **Oplosbaar receptor guanlylyl cyclase** 
  + = oplosbaar cytoplasmatisch eiwit met heemgroep
  + = niet membraan geassocieerde receptor
  + => w geactiveerd door NO
  + Bouw: heemgroep waar NO bindt + versch domeinen + domein GTP -> cGMP
  + Voorbeeld: **NO geactiveerd GC receptor** 
    - = multi domein dimeer
    - Proces activatie
      * 1) NO synthese uit arginine door Ca2+ afhankelijke NO synthase !
      * 2) NO bindt heemgroep guanlylyl cyclase receptor => activeert cGMP productie => cGMP veroorzaakt oa vasodilatatie
    - Proces inactivati
      * Fosfodiesterase: cGMP => GMPe
  + Viagra
    - Bevat sildenafil => inhibeert fosfodiesterase activiteit => cGMP breekt niet af
    - Normaal: cGMP effect (dilatatie) stopt door fosfodiesterase (cGMP PDE)

7. ‘Gated’ ionenkanalen

7.1 Ionenkanalen liggen aan de basis van elektrische signalen in exciteerbare cellen

* Sommige celtypen zijn ‘exciteerbaar’
  + = extern signaal omzetten in elektrisch signaal & doorgeven
  + Exciteerbare cellen spelen rol in zenuwgeleiding, spiercontractie, hormoonsecretie, ..., leren en geheugen
  + Vaak afhankelijk van ‘gated’ ionenkanalen
* Gated ionenkanalen
  + Controle door ligand of Δ membraanpotentiaal (Vm)
    - openen of sluiten ~ of de receptor geactiveerd is door binding met ligand of door verandering in membraanpotentiaal
  + 1) Elektrogeen transport beïnvloedt/ fixt Vm
    - P type ATPasen
      * => fosforylering subeenheid voor ATP activiteit
      * => door hydrolyse worden ionen overgeplaatst
    - Na/K ATPase
      * => energie/ ATP hydrolyse gebruiken om 3Na+ uit & 2K+ in
      * => ladingsverschil over membraan => Vm membraanpot. w groter
      * Binnenkant cel: negatief
        + Door netto 3Na+ uit en 2K+ in
      * Conventie: Vm = negatief als binnenzijde negatief
  + 2) Passief transport door ionenkanalen bepalen de elektrochemische gradiënt
    - Concentratieverschillen & membraanpotentiaal ~ -60mV => als kanaal opengaat => ionen spontaan door kanaal bewegen
    - Passief transport bepaald door elektrochemische gradient
    - Calcium : [Ca] in cel laag, uit cel hoog & in cel negatief
      * Als Ca2+ kanaal open => in cel door elektrochemische gradiënt
    - Chloride: [Cl] in cel hoog, uit cel laag
      * Als Cl- kanaal open => Cl uit cel volgens elektrische gradiënt / gedreven door ∆membraanpotentiaal (domineert)
    - Kalium: [K+] in cel hoog, uit cel laag
      * Als K+ kanaal open => K uit cel volgens concentratiegradiënt (domineert)
    - Natrium: [Na+] in cel laag, uit cel hoog
      * Als Na+ kanaal open => in cel volgens elektrochemische gradiënt

7.2 Voltage gated (3) ionenkanalen produceren neuronale actiepotentialen

* Signaaltransductie in zenuwstelsel
  + Netwerk van neuronen => dragen elektrische impulsen/ actie potentialen van ene eind vd cel naar het cytoplasmatische uitsteeksel (axon)
  + Elektrisch signaal triggert vrijstelling neurotransmitters bij synaps => signaal dragen naar volgende cel
  + => ionentransport in synaptische holte tssn 2 zenuwcellen
* Voltage gated ionenkanalen 3types:
  + 1) **Na+ kanaal**
    - Over gehele axon
    - Gesloten bij rustpotentiaal -60mV
    - Kort open bij depolarisatie (membraanpot daalt) door acetylcholine (neurotransmitter)
      * => instroom Na+
  + 2) **K+ kanaal** 
    - Over gehele axon
    - Gesloten bij rustpotentiaal -60mV
    - Open bij depolarisatie door Na+ instroom (net na 1) )
      * => efflux K+ => repolarisatie (!)
        + Efflux K+ gaat de depolarisatie door Na+ instroom tegen
  + 3) **Ca2+ kanaal** 
    - In axontip
    - Open wnnr depolarisatie en repolarisatie golf die voorbij komt
      * => influx Ca2+ (2de boodschapper)
      * => exocytose acetylcholine
        + Vorming acetylcholine vesikels => fuseren met PM door exocytose => stellen acetylcholine vrij => via ‘acetylcholine receptor ion kanalen’
        + => Zo signaal tot ander neuron (actiepotentiaal verderzetten) of spiervezel (contractie) overdragen
  + Conclusie: via depolarisatie & repolarisatie elektrische stroom overdragen

8. Regulatie van transcriptie door Nucleaire Hormoonreceptoren

* Nucleaire hormoonreceptoren
  + **= 4de receptorsysteem**
  + 1) hormoon lipofiel of eiwitgebonden => diffusie door PM naar nucleus => hormoon bindt aan nucleaire receptor in kern
  + 2) hormoonbinding => conformatieverandering receptor => binding met hormoon gevoelige DNA (promotor) elementen (HRE) in aangrenzend DNA => Δ transcriptie (onderdrukken of activeren)
    - HRE = hormoon gevoelige DNA elementen = deel op DNA sequentie dat promotor bindt
      * => Polymerase stimuleren om DNA -> mRNA
      * => OF genen onderdrukken of genen activeren
* Probleem
  + 1) moleculen moeten in kern geraken => diffundeerbaar zijn
    - 1) gebonden op eiwitten
    - 2) door simpele diffusie
      * Vb: tamoxifen
        + = hydrofoob
        + geneesmiddel tegen borstkanker