

RECEPTOROK – JELÁTVITEL

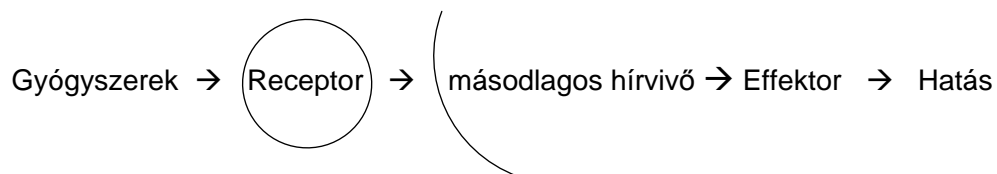
Sperlágh Beáta

Összefoglalás

A receptorok az élővilág jelfelismerésre specializálódott makromolekulái, központi szerepet játszanak a sejtek közötti információátvitelben. Az ezernél is több receptorfehérje receptor nagycsaládkba osztható, ezek az ionotróp receptorok, a G proteinhez kapcsolt receptorok, a tirozin-kináz receptorok és a sejtmag, vagy nukleáris receptorok nagycsaládjai. A receptorok közvetítik a fizikai ingerek, a neurotranszmitterek, hormonok és egyéb, szervezetre ható bioaktív anyagok, valamint a ma használt gyógyszerek jelentős részének hatásait.

Az öfenntartás és a reprodukció mellett az élő rendszerek harmadik alapvető képessége a kommunikáció, a külvilágból érkező jelek felfogása, átalakítása és az arra adott válaszreakció. Ezek az információátviteli folyamatok a sejtek és szervek között, valamint az egész szervezet szintjén is elsődlegesen *kémiai kommunikáció* útján valósulnak meg. A kémiai kommunikáció főszereplői a jelátvivő anyagok, amelyek jellemzően kismolekulák vagy peptidek, a receptorok, amelyek jellemzően fehérjék, illetve a másodlagos hírvivők és effektorok, amelyek kis és nagymolekulák egyaránt lehetnek.

Míg a jelátvivő anyagok, amelyeket az idegrendszerben neurotranszmittereknek és neuromodulátoroknak hívunk, a sejtek közötti információáramlás hírvivői, a receptorok az élővilág jelfelismerésre specializálódott makromolekulái, a másodlagos hírvivő és effektor molekulák pedig a jel átalakításáért, felerősítéséért és sejtválaszra történő lefordításáért felelősek (*1. ábra*).

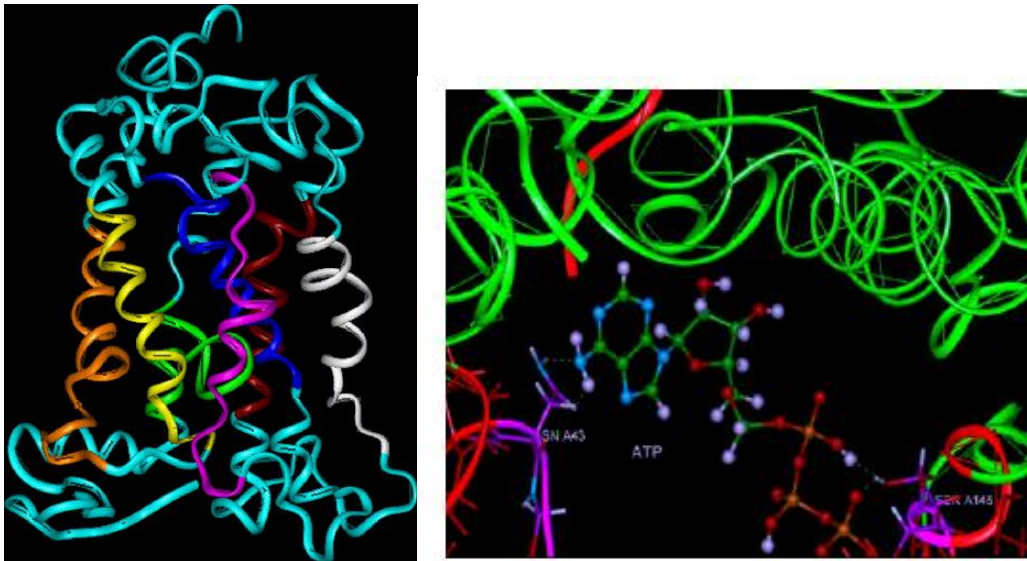


1. ábra. A receptor, a másodlagos hírvivő és az effektor fogalma

A *receptorok* tehát a sejt meghatározott információtartalomra érzékeny vevőkészülékei, a különféle sejteken tapasztalható különféle megoszlásuk biztosítja azt, hogy minden sejt a megfelelő jelekre reagáljon. A receptoroknak, amellett hogy a szervezet élettani folyamataiban részt vesznek, igen fontos szerepe a külvilágból érkező jelek dekódolása is, így elsődlegesen receptorok közvetítik a fizikai ingerek (fény, hő, pH), a szervezetre ható bioaktív anyagok, mérgek és kábítószer, valamint a

gyógyszerek hatásait is. A gyógyszerkutatás fő célpontjai így a receptorok, amelyek által a rájuk ható gyógyszermolekulák a biológiai működéseket specifikusan képesek befolyásolni.

A receptorok jelfelismerő funkciója működési ciklus során valósul meg. Ennek első fázisa során a jelátvivő molekula hozzákötődik a receptorhoz, elindítva így a receptor aktivációját, s ez a megfelelő konformációs átrendeződés révén továbbítja az információt a másodlagos hírvivőknek. A receptort specifikusan kötő anyagot *ligand*nak, ezen belül a receptor aktivációját kiváltó anyagot *agonistának*, míg a receptor aktivációját gátló anyagot *antagonistának* nevezzük. Az agonista az aktivációt követően leválik a receptorról, majd a receptor ezt követően visszatérhet a kiinduló nyugalmi állapotba, de az is előfordul, hogy elveszti érzékenységét a ligand iránt, vagyis deszenzitizálódik. Számos receptor esetében ma már jól ismerjük a receptor agonista- és antagonistakötő helyeit, és a receptor kristályszerkezetének ismeretében matematikai modellezés segítségével az is megjósolható, hogy mely anyagok lehetnek képesek a receptorhoz kötődni (2. ábra).

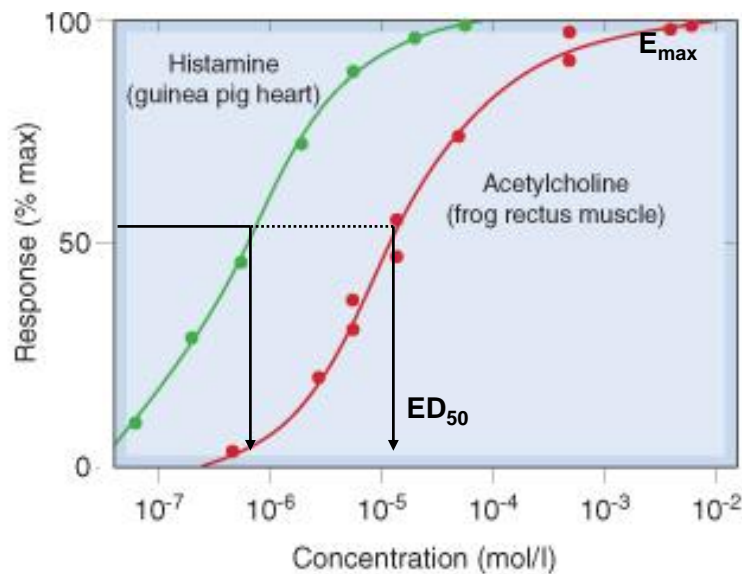


2. ábra. A P2Y12 receptor homológia modellezéssel rekonstruált szerkezete. A különböző színek a hét transzmembrán régiót jelölik, a jobb oldalon a ligandkötő hely (ATP) felnagyított részlete látható

A receptorok fő ismérve tehát a specificitás, vagyis hogy csak bizonyos jeleket képesek felismerni, míg másokat nem. Ez az információ a kötőhelyek térszerkezetében van kódolva: ezt a kulcs-zár hasonlattal szokták illusztrálni, bár a receptorok kellően rugalmas térszerkezete azt is lehetővé teszi, hogy ugyanarra a kötőhelyre többféle kulcs, vagyis agonista és antagonisták is bekötődjenek, amelyek közül azonban csak az agonista képes elindítani az aktivációhoz szükséges konformációváltozást.

A receptorok működése és a receptorhoz kötődő anyagok hatáskiváltó képessége kvantitatív módon, ún. dózis-hatás összefüggésekkel is jellemezhető, aminek nagy jelentősége van a modern gyógyszerkutatásban. Az ilyen összefüggések lényege, hogy amennyiben a ligandot fokozatosan növekvő

koncentrációban adjuk a receptorhoz, a kiváltott válasz mérete először lassan, majd egyre meredekebben emelkedik (azzal párhuzamosan, hogy a receptorok kötőhelyeit elfoglalja), majd egy bizonyos koncentráció felett már nem növelhető tovább (amikor már valamennyi kötőhely foglalt). A jellegzetes szigmoid alakot öltő dózis-hatás görbékről (3. ábra) leolvasható a ligand hatáserőssége (ED_{50}), vagyis a félmaximális hatáshoz szükséges liganddózis, illetve a hatékonyság (E_{max}), amely a maximálisan kiváltható válasszal egyenlő.

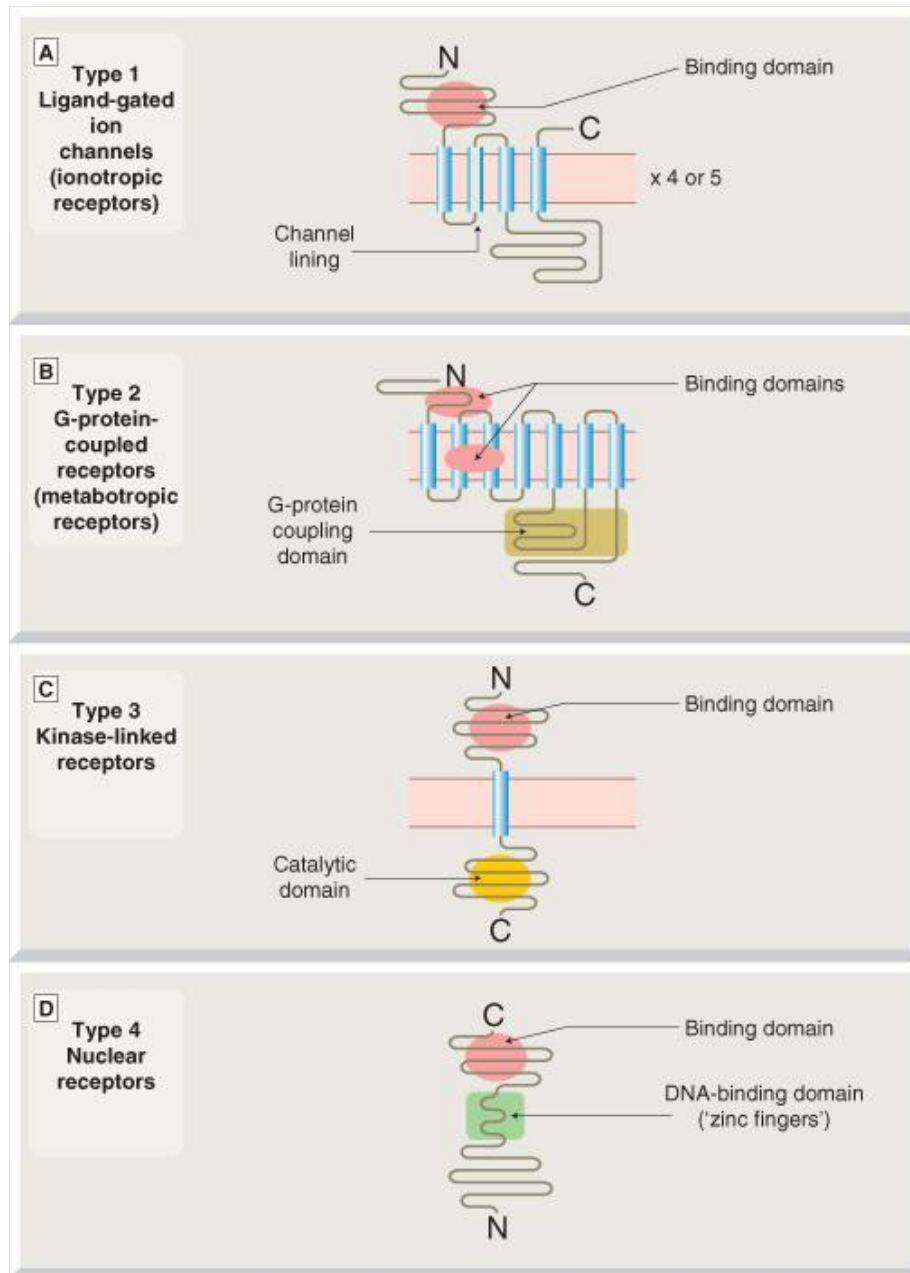


© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

3. ábra. A dózis-hatás görbe és a gyógyszerhatást jellemző paraméterek

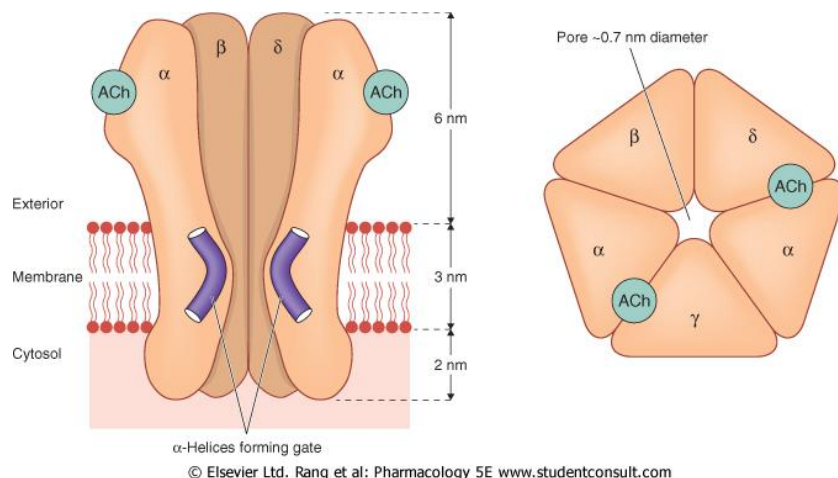
A humán genom megismerése óta tudjuk, hogy génállományunk ezernél több, szerkezetileg egyedi receptort kódol, és ezeket szerkezetük, a hozzájuk kapcsolódó ligandok és másodlagos hírvivő molekulák, valamint az általuk közvetített válaszok időskálája alapján osztályozzuk. A receptorokat alapvetően 4 fő receptornagycsaládra (4. ábra), ezen belül receptorosztályokra, -típusokra és -altípusokra osztjuk. Az első receptornagycsaládot az *ioncsatorna-* vagy *ionotrop receptorok* alkotják. Ezek aegységei a sejtmembránba ágyazódnak, és azon átívelő régiói ionáteresztő csatornapórust alakítanak ki (4/A ábra, 5. ábra). A receptor aktivációját követően a csatornapórus megnyílik, és utat enged az ionszelektivitás és a koncentrációgradiens függvényében kationok vagy anionok be- vagy kiáramlásának. Az ionáramok a sejt membránpotenciáljára és ezáltal a sejt ingerlékenységére gyakorolnak hatást, működési időskálájuk jellegzetesen igen rövid, ezredmásodperces nagyságrendű. Így például annak a nikotinos acetil-kolin receptornak az aktivációjakor (5. ábra), amely többek között a dohányfüstben jelen levő nikotin hatásait is közvetíti, befelé irányuló kationáram (Na^+ , Ca^{2+}) keletkezik, amely depolarizálja az idegsejt membránját, és – amennyiben ez eléri a feszültségfüggő Na^+ -csatornák küszöbpotenciálját – tovafutó akciós potenciál keletkezik a nikotinreceptort kifejező sejtben. Az idegrendszerben a sejtek közötti elemi információátviteli

működést végző gyors szinaptikus transzmissziót is ioncsatorna-receptorok közvetítik (mint pl. a serkentő AMPA típusú glutamát-receptorok vagy a gátló GABA_A-receptorok), de az idegrendszeren kívül is előfordulnak ioncsatorna receptorok (mint pl. a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben az inzulin kiválasztását szabályozó K_{ATP}-csatornák).



© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E www.studentconsult.com

4. ábra. A receptornagycsaládok



5. ábra. A nikotinos acetil-kolin receptor oldal- és felülnézetből, középen a csatornapóruossal

A második nagy receptorcsalád a *G proteinhez kapcsolt receptorok* családja (GPCR), amelyet *metabotrop receptoroknak* is nevezünk. E receptorcsaládba 300-nál is több receptor tartozik, így a ma használt gyógyszerek több mint 50%-a is GPCR-en keresztül hat. Ugyanakkor a GPCR-ek jelentős részének ma még csak a szerkezetét ismerjük, ligandját nem, ezek az ún. orphan vagy árva receptorok, funkciójuk megértése még a jövő kutatásainak feladata. A G proteinhez kapcsolt receptorok membránreceptorok, amelyek hét transzmembrán régióval, valamint extra- és intracelluláris hurokrendszerrel rendelkeznek, és monomer vagy oligomer formát is ölthetnek (2. ábra, 4/B ábra). Másodlagos hírvivők a G proteinek, amelyek ugyancsak a membránba ágyazódnak, de a receptorral ellentétben mobilisak, és kapcsolatot tudnak létesíteni a receptor és az effektor molekulák között. Ez utóbbiak lehetnek ioncsatornák (mint pl. feszültségfüggő Ca^{2+} -csatorna) vagy sejten belüli jelátvivő enzimek (mint pl. az adenil-cikláz vagy a foszfolipáz-C). A GPCR-ek az ioncsatornákénál lassabb, másodperc-perc nagyságrendű, általában neurotranszmitterek vagy neuromodulátorok által okozott válaszokat közvetítenek. Így például a ma használt gyógyszerek egyik fontos GPCR-célpontja a béta-adrenerg receptor, amely a noradrenalin hatását közvetíti, és az általa közvetített jel a szívben a szívfrekvencia és a szívizomerő fokozódására, a hörgőkben a simaizom elernyedésére, a zsírsejtben zsírbontásra fordítódik le. Ennek megfelelően a béta-receptor-agonistákat szívelégtelenségben vagy a hörgőgörcsrel járó asztma kezelésére használják, antagonistáit, a béta-blokkolókat pedig többek között szívritmuszavarban alkalmazza az orvosi gyakorlat.

A harmadik receptor nagycsalád a *tirozin-kináz-receptorok*, amelyek ugyancsak *metabotrop receptorok*, és gyorsabb válaszokat, de lassabb genomiális szintű hatásokat is közvetítenek. A tirozin-kináz-receptor egyetlen transzmembrán régióval rendelkező polipeptidlánc, amelynek emellett tömeges extra- és intracelluláris régiója is van (4/C ábra). A receptor az aktivációját követően dimerizálódik, majd katalitikus kináz alegysége foszforilálja a receptoron található tirozin aminosavakat. Az így létrejövő

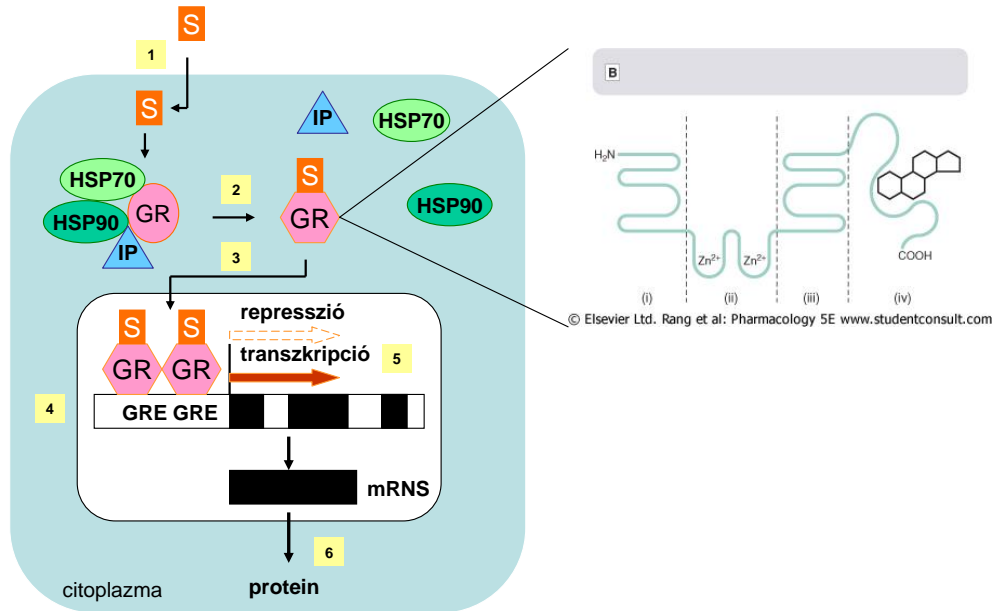
autofoszforyláció révén a tirozin-kináz-receptor további intracelluláris jelátvivő fehérjék (pl. MAP-kinázok) komplementer szekvenciáival létesít kapcsolatot, ezek aztán közvetlenül vagy közvetve, transzkripciós faktorok által és a génátíródás befolyásolásával hatnak a sejtszintű folyamatokra. A tirozin-kináz-receptorok közé tartoznak bizonyos hormonok, mint például az inzulin, az immunrendszer jelátvivő anyagainak, a citokineknek (pl. interleukin-1-béta, TNF-alfa) a receptorai, valamint a növekedési faktorok (pl. EGF) receptorai. Az utóbbi időben tirozin-kináz-receptorokon ható újfajta gyógyszerek, robbanásszerű fejlődést eredményeztek a gyógyszerfejlesztés egyes területein. E gyógyszerek a fenti receptorokhoz kapcsolódó jelátviteli utak befolyásolásával eredményesen tudják megakadályozni egyes rosszindulatú daganatok növekedését, illetve az autoimmun betegségekben kórosan fokozott gyulladáskeltő citokinek termelődését, ezáltal jelentős előrelépést jelentenek a fenti betegségek gyógykezelésében.

A negyedik receptorcsalád a *sejtmag- vagy nukleáris receptorok* családja, az idetartozó receptorok elsősorban hormonok hatásait közvetítik. A sejtmagreceptorok – az eddig említett receptoroktól eltérően – nem a plazmamembránban, hanem a citoplazmában, illetve a sejtmagban találhatók. A nukleáris receptor egyetlen, középső régiójában ciszteinben gazdag, Zn^{2+} ionokat kötő régiót, ún. cinkujjakat tartalmazó polipeptidlánc (4/D ábra). A cinkujjak segítségével a sejtmagban a DNS-szál megfelelő régiójához tud kötődni, míg karboxiterminális régiója a specifikus ligandját (pl. a szteroid hormonokat) köti (6. ábra). A szteroidokat kötő glükokortikoid receptor (GR) alapállapotban a citoplazmában inaktív formában, hősokkfehérjék (pl. HSP90) kötésében található. Aktivációja a szteroid hormon bekötődésére következik be, ezt követően leválik a hősokkfehérjéről, és bemegy a sejtmagba, ahol a DNS megfelelő receptort kötő szakaszaihoz (GRE) kötődik be. A bekötődés következtében a normálisan represszió alatt levő génszakaszok felszabadulnak a gátlás alól, és megkezdődik az új fehérjék transzkripciója, majd szintézise, más esetben pedig alapállapotban átíródó szekvenciák kerülnek gátlás alá. A fenti példából érthető, hogy a nukleáris receptorok működési időskálája legalább órákat vesz igénybe, és hosszú távon, akár napokig, hetekig fennmarad, így az életműködések széles skáláját tudja mélyrehatóan befolyásolni, kezdve az anyagcserétől az immunvédekezésen át a reprodukcióig.

A receptorok által közvetített jelátviteli rendszerek komplexitását tovább növeli, hogy egyfajta jelátvivő anyag többféle receptorhoz is képes kötődni, így például az idegrendszer legtöbb neurotranszmitterének van ionotrop és metabotrop receptora is. Másrészt egyfajta receptornak többféle ligandja is lehet, így a promiskuitás mind a receptor, mind a ligandok vonatkozásában fennáll.

A receptorok a gyógyszerfejlesztésben betöltött megkérdőjelezhetetlen jelentőségük mellett mint kísérleti eszközök is egyre nagyobb jelentőségűek lesznek a kutatásban. Így például az idegtudományban ma alkalmazott forradalmian új technológia, az optogenetika a fényre reagáló alacsonyabbrendű élőlények fényérzékelő receptorait, pl. az ún. halorhodopszint géntechnológiai eszközökkel olyan, előre

meghatározott idegpályákba juttatja be, amelyek ezáltal fény alkalmazásával ki-be kapcsolhatóvá válnak, és külső beavatkozás (pl. elektródok) nélkül is, működés közben lehet őket tanulmányozni éber, szabadon mozgó állatban.



6. ábra. A szteroidhormon- (S-) receptor (GR) működése

SZÓSZEDED

agonista: a receptor aktivációját kiváltó anyag

antagonista: a receptor aktivációját gátló anyag

receptor deszenzitizáció: a receptor érzéketlenné válik az őt ingerlő specifikus jelre

effektor: „végrehajtó” molekula, vagyis a külvilágból érkező jel specifikus sejtműködésre való lefordításáért felelős molekuláris sejtkomponens

hatáserősség (ED_{50}): a félmaximális hatáshoz szükséges liganddózis

hatékonyság (E_{max}): a maximálisan kiváltható válasz mértéke

GPCR: G proteinhez kapcsolt receptor

ionotrop receptor: ioncsatorna receptor

ligand: a receptort specifikusan kötő anyag

másodlagos hírvivő: jelátalakításra speciálizálódott molekuláris közvetítő a jelátvivő láncban, a receptor által felismert specifikus jelet továbbítja a végrehajtó molekula, az effektor irányába

metabotrop receptor: a sejten belüli jelátviteli láncok közvetítésével (pl. G proteinek, tirozin kinázok) ható receptor

neuromodulátor: idegi jelátvivő anyag, amely ingerület átvitelére nem képes, de módosítja az ingerület átvivő anyagok hatásait a preszinaptikus idegvégződésen, vagy a posztzinaptikus neuronon/célsejten

neurotranszmitter: ingerületátvivő anyag, amely az ingerületet az egyik neuronról a másikra, vagy a célsejtre átviszi

optogenetika: alacsonyrendű élőlények fényérzékeny proteinjeit géntechnológiai úton gerincesek idegrendszerébe juttató új technológia, mely segítségével specifikus jelátviteli utak fény segítségével ki- és bekapcsolhatóak

orphan vagy árva receptor: olyan receptor, amelynek nem ismerjük endogén ligandját

receptor: fizikai vagy kémiai jel felismerésére specializálódott fehérje a jelátviteli láncban

sejtmag- vagy nukleáris receptor: sejtmagban elhelyezkedő, génátíródást befolyásoló receptor