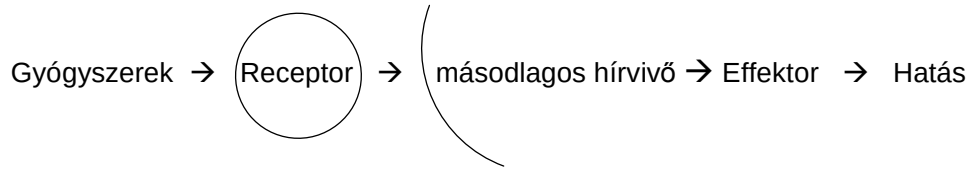
RECEPTOROK – JELÁTVITEL

Sperlágh Beáta

Az önfenntartás 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.

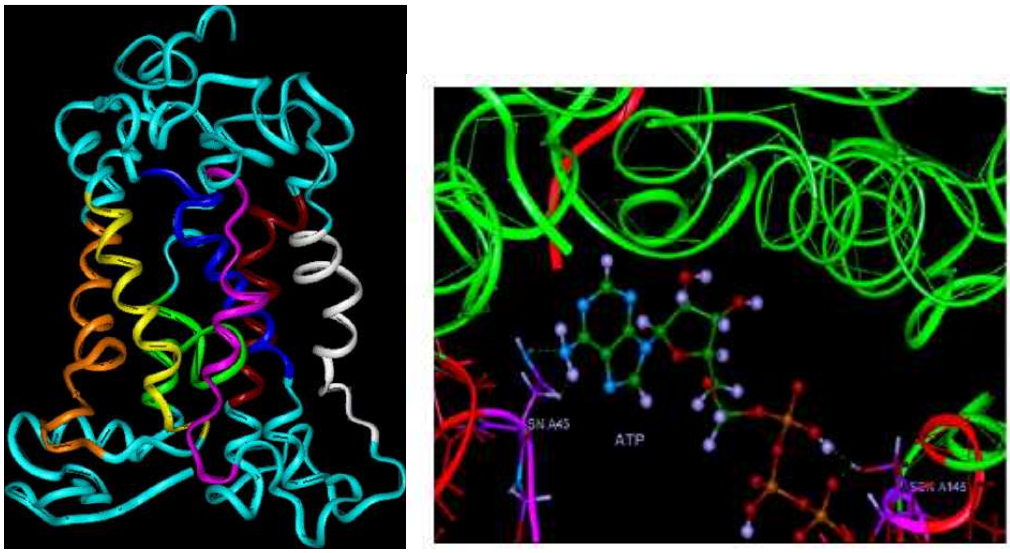
Míg a jelátvivő anyagok, amelyeket az idegrendszerben neurotranszmittereknek és neuromodulátoroknak hívunk, a sejtek közötti információáramlás hírvivői, a receptorok az élővilág jelfelismerésre specializálódott makromolekulái, a másodlagos hírvivő és effektor molekulák pedig a jel átalakításáért, felerősítéséről 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 kábítószerek, valamint a gyógyszerek hatásait is. A gyógyszerkutatás fő célpontjai így a receptorok, amelyek által a rájuk ható gyógyszermolekulák a biológiai működéseket specifikusan képesek befolyásolni.

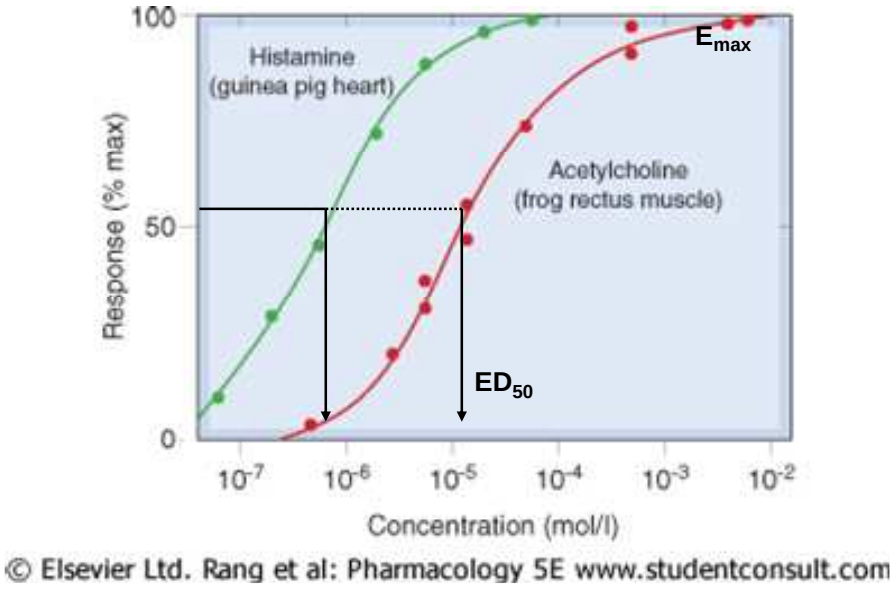
A receptorok jelfelismerő funkciója működési ciklus során valósul meg. Ennek első fázisa során a jelátvivő molekula hozzákötődik a receptorhoz, elindítva így a receptor aktivációját, s ez a megfelelő konformációs átrendeződés révén továbbítja az információt a másodlagos hírvivőknek. A receptort specifikusan kötő anyagot *ligand*nak, ezen belül a receptor aktivációját kiváltó anyagot *agonistá*nak, míg a receptor aktivációját gátló anyagot *antagonistá*nak 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 modellezés segítségével az is megjósolható, hogy mely anyagok lehetnek képesek a receptorhoz kötődni *(2. ábra).*



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

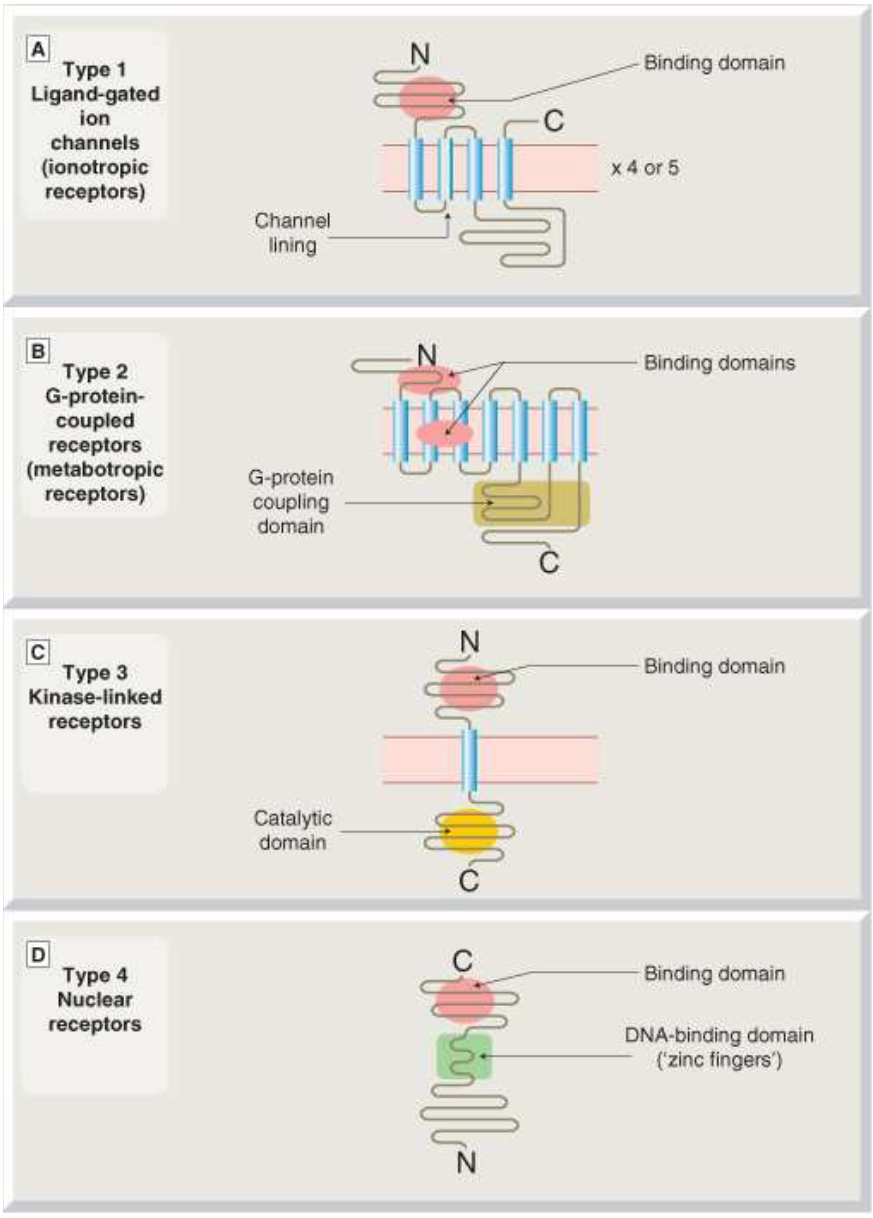
A receptorok fő ismérve tehát a specificitás, vagyis hogy csak bizonyos jeleket képesek felismerni, míg másokat nem. Ez az információ a kötőhelyek térszerkezetében van kódolva: ezt a kulcs-zár hasonlattal szokták illusztrálni, bár a receptorok kellően rugalmas térszerkezete azt is lehetővé teszi, hogy ugyanarra a kötőhelyre többféle kulcs, vagyis agonista és antagonista is bekötődjék, 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 összefüggéssekkel 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 mértéke 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.

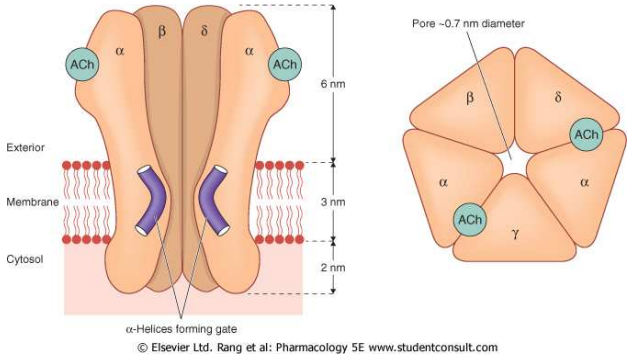


3. ábra. A dózis-hatás görbe és a gyógyszerhatást jellemző paraméterek

A humán genom megismerése óta tudjuk, hogy génállományunk ezernél több, szerkezetileg egyedi receptort kódol, és ezeket struktúrájuk, 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 alegységei a sejtmembránba ágyazódnak, és azon átívelő régiói onátereszto 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 nyugalmi 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 sejten. Az idegrendszerben a sejtek közötti elemi információátviteli működést végző gyors szinaptikus transzmissziót is ioncsatorna-receptorok közvetítik (mint pl. a serkentő AMPAtípusú glutamátreceptorok vagy a gátló $GABA_A$-receptorok), de az idegrendszeren kívül is előfordulnak ioncsatornareceptorok (mint pl. a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben az inzulin kiválasztását szabályozó K_{ATP}-csatornák).



4. ábra. A receptornagycsaládok



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

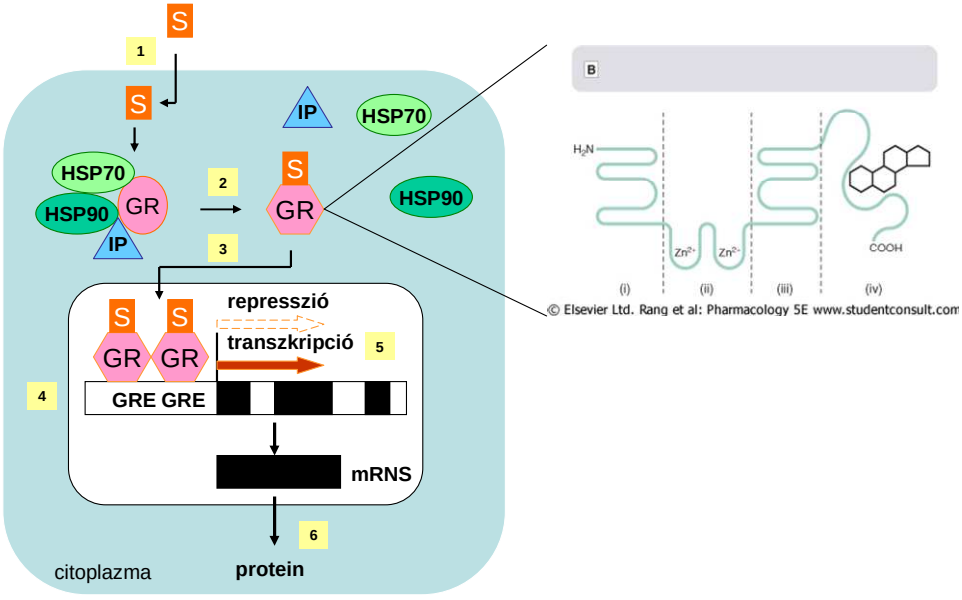
A második nagy receptorcsalád a *G proteinhez kapcsolt receptorok* családja (GPCR), amelyet *metabotrop receptorok*nak is nevezünk. E receptorcsaládba 300-nál is több receptor tartozik, így a ma használt gyógyszerek több mint 50%-a is GPCR-en keresztül hat. Ugyanakkor a GPCR-ek jelentős részének ma még 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 hírvivőik 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 zsírlebontásra fordítódik le. Ennek megfelelően a béta-receptor-agonistákat szívelégtelenségben vagy a hörgőgörccsel 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 autofoszforiláció 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 ez utóbbi két receptorcsaládon ható újfajta gyógyszerek, amelyeket biológiai hatóanyagoknak is nevezek, robbanásszerű fejlődést eredményeztek a gyógyszerfejlesztés egyes területein. A fenti gyógyszerek a tirozin-kináz-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 hősokkfehérjékről, 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. Másrészről egyfajta receptornak többféle ligandja is lehet, így a promiszkuitás 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, 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