

WILHELM IMOLA – KRIZBAI ISTVÁN

MOLEKULÁRIS FORRÓDRÓTOK

Jeltovábbító folyamatok a sejtekben

A mikor azt mondjuk, kommunikáció az élővilágban, általában az egyedek (állatok, emberek) közötti verbális és non-verbális információcserére gondolunk. Vannak azonban a „kapcsolattartásnak” más szintjei is – olyannyira, hogy az élő szervezet alapkövei, a sejtek is „társalognak” egymással. Írásunkban azt a kérdést fogjuk körüljárni, hogy milyen folyamatok zajlanak le egy sejt belsejében, amikor az „megválaszolja” egy másik sejt „üzenetét”. Az emberi szervezet ugyanis mintegy 10^{14} (százszor egymilliószer egymillió) sejtből áll, így alapvető fontosságú, hogy ez a nagyszámú építőelem egymással folyamatosan kommunikáljon – anélkül azonban, hogy zavarná a többi sejt működését. Hogyan lehetséges ez?

A sejtek az információt „kódolják”, mégpedig hírszállító molekulák formájában – ezekkel „üzennek” egymásnak. Az üzenetek azonban nemcsak a célsejtekhez, hanem gyakran az egész szervezetbe eljutnak (például a vérárammal), így minden sejtnek magának kell kiszűrnie a hírvivő anyagok áradatából a neki „címezett” információkat. Olyan ez (csak sokkal komplexebb), mint a telefonálás: egy adott pillanatban rengeteg hívás indul, de mind-egyik csak egy bizonyos kiválasztott telefont csörget meg, bárhol legyen is az. A sejteknek is vannak „telefonszámai”, a *receptorok* – ezek „választják ki” a rengeteg jelzés közül azt, amelyet nekik „címeztek”. Ez úgy történik, hogy a receptor csak azt a hírmolekulát képes megkötni, amely szerkezeti szempontból „hozzá illik” – ezt a molekulát nevezzük a receptor ligandjának. A *ligand* kapcsolódása után a receptor az információt a sejt belsejébe to-



Napjaink népbetegségeinek háttérében – a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos betegségekre gondolunk – gyakran a jelátviteli útvonalak szabályozásának megbomlott egyensúlya áll.

vábbítja, ahol létrejön a válasz (például a sejt szaporodni kezd, vagy épp ellenkezőleg, elpusztul; termelni kezd egy fehérjét; az izom összehúzódik, stb.).

Hogyan játszódik le ez a folyamat, milyen molekuláris változások zajlanak le egy sejtben, miközben érzékeli, dekódolja és megválaszolja a neki címzett jeleket?

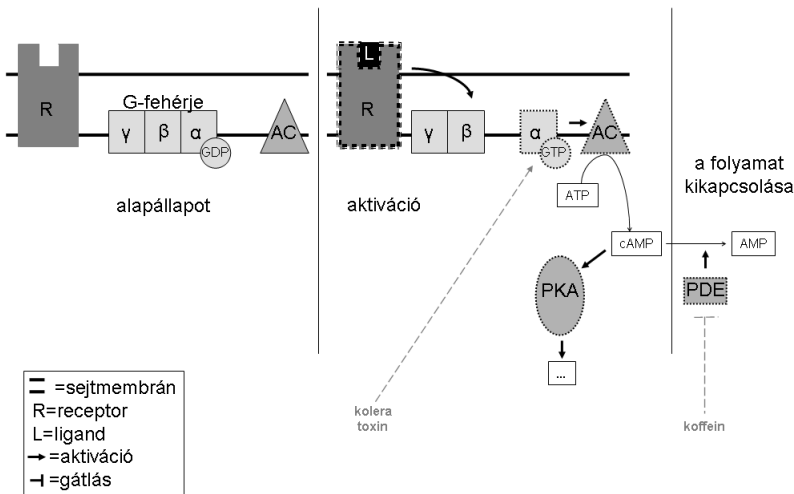
A kibocsátott hírvívő molekulák rendszerint nem tudnak bejutni a címzett sejtbe. Vannak azonban kivételek, hiszen a kisméretű zsíroldékony anyagok – ilyenek például a nemi hormonok – képesek átdiffundálni a kettős lipidréteg sejtmembránon és bejutni a citoplazmába. Ilyen esetben a receptor a sejt belsejében (intracellulárisan) „várja”, hogy megérkezzen az a hírvívő molekula – ezek az *intracelluláris receptorok*. A receptor ligandkötött állapotában (de alapállapotban nem) képes a DNS specifikus szakaszaihoz kapcsolódni és fokozni vagy éppen gátolni bizonyos gének átíródását.

A receptorok nagy többsége azonban nem a sejt belsejében, hanem a sejtmembránba ágyazva helyezkedik el, és a hírvívő molekula kapcsolódása után sem vándorol a sejtmagba. Az üzenet továbbításához így *másodlagos hírvívőkre* van szükség, amelyek a sejt belsejében működésbe hozzák az effektor mechanizmusokat. Az *intracelluláris jelátviteli utak* rendelkeznek néhány közös jellegzetességgel. A sejtfelszínből kiemelkedő receptormolekula, amint „jelet észlel”, vagyis ligandot köt, megváltoztatja térbeli szerkezetét (aktiválódik), és ez lesz a jel a hírlánc következő elemének. Ennek következtében megnőhet a másodlagos hírvívők koncentrációja, egyes enzimek aktivitása vagy a sejtmembrán permeabilitása. A jel több lépés után eljuthat a sejtmagig is, génátíráshoz és ezáltal új fehérjék képzéséhez vezetve.

A legkorábban megismert jelátviteli útvonal az a rendszer, amelynek másodlagos hírvívője a cAMP (ciklikus adenozin-monofoszfát). Ennek felfedezéséért E. W. Sutherland 1971-ben Nobel-díjat kapott. Nobel-díj kötődik az útvonal másik kulcsfontosságú elemének, a G-fehérjének a leírásához is – 1994-ben A. Gilman és M. Rodbell voltak a díjazottak. A G-fehérjéhez kapcsolt receptoroknak ma már több családja ismert, és számos különböző hírvívő molekula fejt ki hatását ezen rendszerek valamelyikén. Elsősorban a hormonok „használják” ezt a rendszert, így okoz például az adrenalin glükózfelszabadulást a májsejtekből.

A *G-fehérjéhez kötött receptorok* működését és az általuk aktivált jelátviteli útvonal lépéseit az 1. ábra szemlélteti. A ligand kötődése által megváltozott térszerke-

1. ábra



zetű receptor kapcsolódik a G-fehérjéhez (a mi esetünkben a serkentő G-fehérje típusról van szó), amelynek α -alegysége ekkor a hozzá kötődő GDP- (guanozin-difosz-

fát) molekulát GTP-re (guanozin-trifoszfátra) cseréli, és elválik a másik két (β - és γ -) alegységtől. A szabaddá vált G_{α} aktiválja a sejtmembrán belső felszínén elhelyezkedő adenilát-cikláz (AC) nevű enzimet, amely a már említett cAMP-t fogja termelni. Ezzel a jel a sejtmembránból eljutott a sejt belsejébe, és ráadásul fel is erősödött, hiszen egyetlen elsődleges hírvívő molekula 10 000 „darab” másodlagos hírvívő (cAMP) molekula képzéséhez vezet. A cAMP proteinkináz A-t (PKA) aktivál, majd ez az enzim közvetíti tovább a jelet, amely további lépések után vezet a válaszreakcióhoz (például glükózfelszabaduláshoz).

Miután betöltötte szerepét, a cAMP egy foszfodiészteráz (PDE) hatására elbomlik, és a hírlánc megszakad egészen addig, amíg újabb elsődleges hírvívő érkezik, amikor is a folyamat kezdődik előlről. A rendszer tehát képes önmagát szabályozni, de „kívülről” is befolyásolható. A PDE-enzimet gátolja például a koffein, amely könnyen bejut a központi idegrendszerbe, ahol ezzel a mechanizmussal növeli a cAMP-szintet, és ennek köszönhető élénkítő hatása.

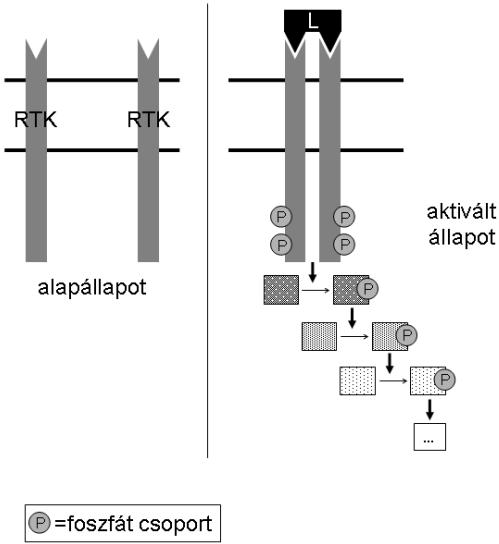
Természetesen a jelátviteli út többi lépése is visszafordítható: az elsődleges hírvívő hatásának megszűnése után a receptor alapállapotba kerül, a G-fehérjén a GTP visszaalakul GDP-vé, az α -alegység egyesül a β - és γ -alegységgel. Vannak azonban olyan bakteriális toxinok, amelyek a G-fehérjék aktiválása vagy gátlása által „beleavatkoznak” ebbe a szorosan szabályozott rendszerbe. Ilyen például a koleratoxin, amely a serkentő G-fehérje α -alegységét GTP-kötött állapotában rögzíti, így a jelátviteli út folyamatosan aktív marad, és ez vezet végeredményben a kolerás hasmenéshez.

Ebből is látható, mekkora jelentősége van annak, hogy a jeltovábbítási útvonal lépései visszafordíthatóak (reverzibilisek) legyenek. Ezért az aktiváció/inaktiváció nagyon gyakran egy könnyen visszafordítható biokémiai folyamat, a foszforiláció/defoszforiláció útján valósul meg. E kulcsfontosságú mechanizmus felfedezéséért kapott Nobel-díjat 1992-ben E. Fischer és E. Krebs. A *reverzibilis fehérje foszforilációs* folyamata tulajdonképpen rendkívül egyszerű. Proteinkinázoknak nevezzük azokat az enzimeket, amelyek az ATP- (adenozin-trifoszfát) molekuláról egy foszfátcsoportot átadnak a fehérjének (foszforilálják azt). Ennek következtében megváltozik a fehérje térszerkezete és működése, ami a legtöbb esetben aktiválódást jelent. Miután a fehérje betöltötte szerepét, egy foszfatázenzim lehasítja a foszfátcsoportot, és – amikor szükséges – a ciklus kezdődhet előlről. Ez a természetben általánosan elterjedt mechanizmus számtalan intracelluláris folyamatot szabályoz, többek között jelátviteli utak lépéseit is.

Egyes esetekben már maguk a receptorok is foszforilációval aktiválódnak. Ez a leggyakrabban úgy kezdődik, hogy a ligand kötődésekor két receptormolekula közel kerül egymáshoz. A receptormolekulák sejtbe benyúló része kinázaktivitással rendelkezik, vagyis más fehérjéket tud foszforilálni – ebben az esetben a két receptormolekula egymást foszforilálja. Mivel ez általában a tirozin aminosavak oldalláncán történik, ezeket a receptorokat *receptor tirozinkinázoknak* (RTK) nevezzük (2. ábra). A RTK-k családjába tartozik számos növekedési faktor receptora, amelyek – a szabályozás felborulásának következtében – különböző daganatok képzésében játszhatnak szerepet; illetve a klinikai gyakorlatban szintén nagyon fontos inzulinreceptor is.

A jel a receptorról egy *foszforilációs kaszkád* révén továbbítódik, amelynek során egy foszforilációval aktivált fehérje foszforilálja az útvonal következő elemét, amely így képessé válik a következő elem foszforilálására, és így tovább, míg végül a lánc eléri az effektormolekulát, például egy olyan fehérje aktiválódik, amely a sejtmagban génátírást fog elindítani. Felmerül a kérdés, hogy miért alakult ki a jeltovábbító utak ezen kaszkádszerű elrendezése. Elsősorban azért, mert ez teszi lehetővé a jel nagyfokú erősödését. A G-fehérjéhez kötött receptorok esetében említettük, hogy már a másodlagos hírvívő (a cAMP) szintjén a jel tízezerszeresére nő. A jel intenzitása

2. ábra

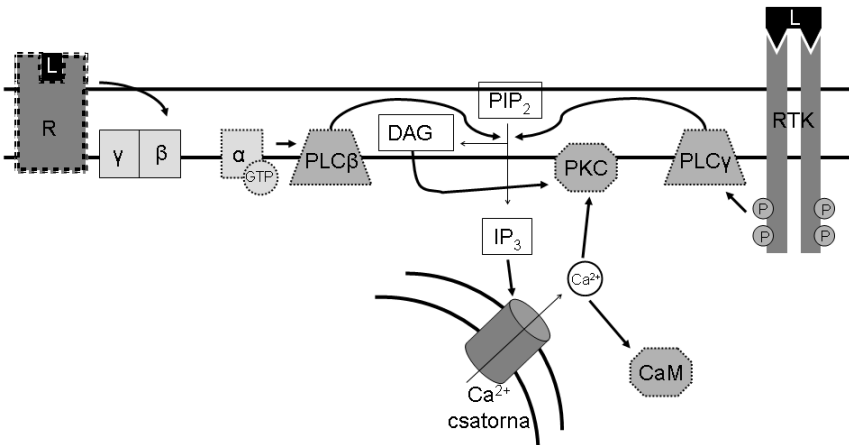


minden következő lépés során nagyságrendekkel tovább és tovább nőhet. Ugyanakkor, annak következtében, hogy a jelátviteli útvonal számos egymást követő lépésből épül fel, megnő a rendszer szabályozási lehetőségeinek a száma is, és a kapcsolódási pontok más jelátviteli útvonallal való kölcsönhatást is biztosíthatnak.

Így a különböző jelátviteli utak közötti kapcsolódási pontok, „áthallások” által egy bonyolult jelátviteli „úthálózat” alakul ki. Például az előbbieken említett két nagy receptorcsalád, a G-fehérjéhez kötött receptorok és a receptor tirozinkinázok által elindított intracel-

luláris jelpályák egyik közös eleme lehet a Ca^{2+} , amely – számos egyéb élettani funkciója mellett – másodlagos hírvivőként is működik. A szabad kalciumionok a sejt belsejében tízezerszer kisebb koncentrációban vannak jelen, mint a sejten kívül. Ezt az óriási koncentrációkülönbséget a sejtmembrán őrzi meg, mivel átjárhatatlan az ionok számára. A Ca^{2+} a sejtbe Ca^{2+} -csatornákon keresztül juthat be, amelyek azonban alapállapotban zárva vannak. Bizonyos típusú Ca^{2+} -csatornákat az akciós potenciál hatására nyílnak ki (ideg- vagy izomsejtekben), más Ca^{2+} -csatornákat viszont receptorok szabályoznak. Itt jutottunk el az előbbieken bemutatott G-fehérjéhez kötött receptorokhoz és a receptor tirozinkinázokhoz. A ligandkötés után a receptorok első lépésben egy foszfolipáz C- (PLC) enzimet aktiválnak (3. ábra). A G-fehérjéhez

3. ábra



kötött receptorok és a RTK-k más típusú PLC-enzimre hatnak, de a következő lépés már közös: a PLC a sejtmembrán egy lipid alkotóelemét a foszfatidilino-zitol-4,5-difoszfátot (PIP_2) diacilglicerollá (DAG) és inozitoltrifoszfáttá (IP_3) hasítja, és ez utóbbi nyitja a Ca^{2+} -csatornákat. Mivel a sejt belsejében nagyon alacsony a Ca^{2+} -

koncentráció, már kisszámú beáramló ion is nagy változást idéz elő. A sejtekben számos olyan fehérje van, amelyeket a Ca^{2+} aktivál. Ezek a Ca^{2+} -kötő fehérjék (például a kalmodulin [CaM]) lesznek azok, amelyek a jel továbbvitelért felelősek. A Ca^{2+} ugyanakkor a diacilglicerollal együtt proteinkináz C-t (PKC) aktivál, amelynek szintén fontos szerepe van a sejtválaszban. Ezen mechanizmussal működnek például az izom-összehúzódnás bizonyos lépései.

Egy harmadik sejtmembránreceptor-család az, amelynek klasszikus példája az ideg-izom kapcsolódás *ioncsatorna működésű receptorok* területén található acetilkolin receptor. Ezen keresztül képes az idegsejt beindítani az izom működését. A folyamat úgy kezdődik, hogy az idegsejt acetilkolint szabadít fel a szinaptikus részbe (oda, ahol az idegvégződés eléri az izomsejtet). Az acetilkolin az izomsejten levő receptorához kötődik. A receptor tulajdonképpen egy kationcsatorna, vagyis pozitív ionokat (elsősorban nátriumionokat) enged át a sejt belseje felé. Alapállapotban (acetilkolin hiányában) a csatorna zárt, vagyis nem engedi az ionok beáramlását az izomsejtbe. Amint azonban az acetilkolin hozzákötődik a receptorcsatornához, megváltozik annak térbeli szerkezete, kinyílik, az ionok beáramlanak a sejtbe, megtörténik a depolarizáció, ami az izom összehúzódnását indítja el.

Összességében elmondható, hogy az evolúció során számos receptortípus alakult ki, amelyek mindegyike specifikusan észlel egy-egy „kiválasztott” elsődleges hírvívó molekulát (a ligandját), amellyel a sejtek „üzennek” egymásnak. Minden ligandnak („üzenetnek”) tehát saját receptora („telefonszáma”) van. Érdekes módon ezen nagyszámú receptor mindegyike besorolható egy kisszámú receptorcsalád valamelyikébe, és minden egyes receptorcsalád egy bizonyos típusú jelátviteli utat aktivál. Ezen kisszámú jelátviteli út típus is elegendő azonban a rendkívül sokfajta jelzés értelmezésére és megválaszolására. Hogyan lehetséges ez? A jeltovábbító molekuláknak számos altípusa létezik, és az egyes szövetekhez tartozó sejtek ezek közül jól meghatározott készlettel rendelkeznek. Például a már említett PKC sem egyetlen molekula, hanem egy három alcsaládot felölelő, emberben 15-féle enzimből álló molekulacsalád. Ehhez hasonlóan a többi jelátvivő molekulának is több formája ismert, amelyekből a különböző sejtípusok különbözőeket tartalmaznak. A különböző receptorok is szövetspecifikusan expresszálódnak, vagyis egy bizonyos receptorból egyik féle sejtben sokkal több van, mint egy másik félelben – gondoljunk csak a nemi hormonok receptoraira, amelyek elsősorban az ivarszervek és az agy sejtjeiben vannak jelen. Ráadásul egy ligand rendelkezhet többféle receptorral is, például az adrenalinreceptoroknak – jelen ismereteink szerint – 5 altípusa (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 és β_3) létezik. Ezáltal lehetséges, hogy az adrenalin az erek simaizmainak összehúzódnását okozza (α receptor hatás), míg a légutakban a simaizmok elernyedéséhez vezet (β receptorokon keresztül). A szabályozást tovább finomítja, hogy a jelátviteli utak nem egymástól függetlenül működnek, hanem számos funkcionális kapcsolat áll fenn közöttük, és a kapcsolódási csomópontokban gyakran van jelen a Ca^{2+} - és különböző proteinkinázok. Így összességében egy rendkívül bonyolult hírvívó hálózat alakul ki minden egyes sejtben. A rendszerbiológia feladata is lesz, hogy – a részletek tisztázása mellett – feltárja e sokcsatornás hírhálózat szervezését.

Az általunk bemutatott jelátviteli mechanizmusok csupán ízelítőt nyújtanak a szervezetünk sejtjeiben zajló hírhálózat működéséből. Reméljük azonban, hogy rövid összefoglalónkból is kiviláglík, milyen fontos ezen mechanizmusok feltérképezése, minél pontosabb megismerése. Nemcsak tudományos kíváncsiságunk kielégítéséről van szó, hanem arról a gyakorlati haszonról is, amely fontos alapját képezi az orvostudomány fejlődésének, hiszen napjaink népbetegségeinek hátterében – a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos betegségekre gondolunk – gyakran a jelátviteli útvonalak szabályozásának megbomlott egyensúlya áll.