

# JELUTAK

## 1. A Sejtkommunikáció Alapjai: Általános lapelvek

### ÖSSZ-TARTALOM:

1. Az alapok	1. Előadás
2. A jelutak komponensei	1. Előadás
3. Főbb jelutak	2. Előadás
4. Idegi kommunikáció	3. Előadás

### TARTALOM - 1. Előadás: Általános Alapelvek

1. Bevezetés
2. Sejtkommunikáció típusok
3. Jelfeldolgozás
4. A kommunikáció koordinálása
5. A sejtkommunikáció egyéb aspektusai
6. Domének és modulok

#### 1.1. Bevezetés

A többsejtű élőlények szervezete sejtekből áll, melyek egymás közötti kommunikációjukkal biztosítják egyrészt, a szervezet kialakulását az egyedfejlődés során, másrészt az egyed koherens egészként való működését. A sejtek osztódnak, differenciálódnak, túlélnek, elpusztítják magukat, mozognak, fenntartják és működtetik a biokémiai, élettani és genetikai mechanizmusaikat, stb. A többsejtű lét értelme az, hogy a sejtek megosztják a különböző funkciókat, s ezáltal jóval komplexebb feladatok megoldására képesek, mint az egysejtű élőlények. A specializált sejtek feladata lehet a kontrakció (összehúzódás), elektromos jelekre való válaszadás, méregtelenítés, gázcsere, különböző anyagok szekréciója, védelem a külső behatolókkal szemben, a test szerkezetének biztosítása, stb. Az említett életfolyamatokat a sejtek úgy tudják ellátni, hogy jeleket fogadnak és küldenek. A jelek hatására megváltoznak, szinkronizálják a viselkedésüket a szomszéd sejtekkel, vagy éppen elkülönülnek azoktól. A témakör rendkívül sok részletet tartalmaz, ezért ebben az előadásban a folyamatok teljességének bemutatása helyett inkább a működés lényegének és logikájának a bemutatására törekszünk. A „Főbb Jelutak” című előadás konkrét jelutakat is tárgyal majd, de erős leegyszerűsítésekkel, nem tárgyaljuk a jelutak komplex kölcsönhatásainak minden részletét.

#### 1.2. A sejtkommunikáció típusai

**A jelek forrása** A sejtek jeleket kaphatnak a külső környezetből (fény, hő, hang, kémiai anyagok, stb.) vagy más sejtektől. Ez utóbbi esetben beszélünk sejtkommunikációról. Habár az egysejtű szervezetek egymástól független életet élnek, kommunikálnak egymással, s ezáltal befolyásolják egymás viselkedését. Például, sok baktérium reagál azokra a kémiai jelekre, amelyeket a szomszédjai bocsátanak ki, s amelyek koncentrációja növekszik a populáció sűrűségének növekedésével. Ez a mechanizmus lehetővé teszi, hogy a baktérium koordinálja a viselkedését, ami megnyilvánulhat mozgásban, antibiotikum termelésben, spóráképzésben, és konjugációban. Hasonlóképpen, az élesztőgomba sejtek kommunikálnak egymással a genetikai anyaguk kicserélése előtt. Például, a

bimbózó élesztő (*Saccharomyces cerevisiae*) egy peptid természetű szaporodási faktort választ ki, amely jelzi a másik egyednek, hogy készen áll a genetikai anyagának cseréjére. Az állatok több száz jelmolekula útján kommunikálnak egymással; ezek lehetnek fehérjék, kis peptidok, aminosavak, nukleotidok, szteroidok, zsírsavszármazékok, oldható gázok, sőt még nem-kódoló RNS-ek is. A legtöbb jelmolekulaféleség excitózis általi kiválasztással kerül az extracelluláris térbe. Mások diffúzióval jutnak át sejtmembránon, míg egyes jelmolekulák a sejtek felszínén, membránba-ágyazottan vannak rögzítve. A célsejt receptorok használatával fogja fel a beérkező jeleket. A receptor specifikusan megköti a jelmolekulát, majd egy sejten belüli válaszmechanizmust indít el. Az extracelluláris jelmolekulák gyakran nagyon kis koncentrációban is hatékonyak, melynek oka az, hogy a receptor nagy affinitással képes megkötni ezeket. Azok a jelmolekulák, amelyek küldő sejt felszínén helyezkednek el csak azokra a sejtekre hat, amelyekkel kapcsolatba kerülnek. Ez a kontaktus-függő szignalizáció (*signaling*; jelfolyamat) különösen fontos az egyedfejlődés és az immunválasz során. Az esetek túlnyomó többségében a jelet küldő sejtek az extracelluláris térbe választják ki a jelmolekulákat.

**Sejtek közötti kommunikáció** A sejtek kommunikálhatnak a közvetlen környezetükben elhelyezkedő sejtekkel, ill. küldhetnek vagy fogadhatnak jeleket távoli sejtektől. Nem csupán a szervezet saját sejtjei kommunikálhatnak egymással, hanem például az embrió sejtjei az anya uterus (méhlepény) sejtjeivel, vagy a patogén és szimbionta baktériumok az emberi sejtekkel (a vírusok is kommunikálnak a sejtekkel). Különböző egyedek bizonyos sejtjei között is folyik kémiai kommunikáció a **feromonok** útján, ami főként a szexuális viselkedést irányítja. Más egyedek által kibocsátott illatanyagok, vizuális, hang és kontaktusból származó ingerek is a kommunikáció részei, melyek ugyan nem kémiai jelként érkezik, de a feldolgozás során azokká alakulnak.

**Közelre ható jelfolyamatok** A kiválasztott jelmolekulák hatást gyakorolhatnak távoli vagy közeli sejteken, ez utóbbi esetben, mint lokális mediátorok. A közeli sejtek egymásra való hatását **parakrin hatásnak** nevezzük. A parakrin hatásra egy példa az immunválasz, ahol, egy patogén támadására való válaszként, sokféle fehérvérsejt citokineket és kemokineket bocsát ki más fehérvérsejtek és egyéb helyi sejtek aktivitásának megváltoztatására. A parakrin szignálok nem szabad messzire diffundálniuk, ha csak a közeli hatás kívánatos, ezért ezeket a molekulákat gyorsan felveszik a környező sejtek, majd elbontják az extracelluláris enzimek, vagy immobilizálódnak az extracelluláris mátrixon. Az antagonist (ellenkezőleg ható) molekulák szintén gátolják a parakrin jelek távoli hatását, azáltal, hogy hozzákapcsolódnak vagy magához a jelmolekulához, vagy annak a receptorához. Általában, a jelkibocsátó sejt és a célsejt különböző, de a sejtek kibocsáthatnak olyan jeleket is, amelyekre saját maguk válaszolnak, ezt hívjuk **autokrin hatásnak**. A saját működés szabályozása során gyakran arról van szó, hogy az eredendően szomszéd sejteknek küldött jel a küldő sejt receptoraira is hat rendszerint negatív visszacsatolás útján. Magyarul, ez egy önszabályozó mechanizmus, melynek során a küldő sejt érzékeli, hogy elegendő jelmolekulát bocsátott-e ki a környezetébe, s ha igen, akkor csökkenti a saját aktivitását. A közeli hatás egy speciális esete az, amikor az egymással kommunikáló sejtek fizikailag érintkeznek egymással: ezen belül **juxtakrin hatásról** beszélünk ha ligand-receptor kölcsönhatásról van szó, ill. **gap-junction kapcsolatról**, ha a szomszédos sejtek membránját átívelő speciális ioncsatornákon folyik a kommunikáció.

**Távolra ható jelfolyamatok** A nagy, komplex, többsejtű szervezeteknek szüksége van távolra ható jelmechanizmusokra, azért, hogy koordinálni tudják a test egészéül való működését. A távoli kapcsolatok egyik formáját az **endokrin kommunikáció** biztosítja, melynek során a belső elválasztású mirigyek hormonokat bocsátanak a vérbe. A hormonok csak azokhoz a sejtekhez kapcsolódnak, amelyek az őket felismerő receptorokat tartalmazzák. A **szinaptikus (= neurokrin) kapcsolatok** specifikuma, hogy a jelek távolra való küldése sejt-sejt kontaktus útján valósul meg: a küldő (pre-szinaptikus) neuron közvetlenül adja át az információt a fogadó (poszt-szinaptikus) neuronnak, azonban a fogadó neuron rendszerint továbbítja a jelet, s így az távoli célpontokat ér el. Az idegsejtek közötti kommunikáció kétféle jeltovábbítást is magában foglal: a fogadó idegsejt rendszerint kémiai

jelet kap a küldő neurontól, amit átalakít elektromos jellé (akciós potenciál), amely az axonon keresztül az axon végződésig terjed, ahol átalakul kémiai jellé (neuro-transzmitterek), melyek a következő neuron receptorához kapcsolódva ismét elektromos jelet generálnak. Egy bizonyos szemszögből a hormonális és az idegi kapcsolat között az a különbség, hogy az idegi központok, szemben az endokrin mirigyekkel, célzottan (és gyorsabban) juttatják el a kémiai jeleket, amelyek egyébként gyakran hormonok. Míg az endokrin sejteknek különféle hormonokat kell használniuk a különböző célsejtekkel való kommunikációhoz, az idegsejtek használhatják ugyanazt a neurotranszmittert a specifikus kommunikációhoz, hiszen a specifitást az határozza meg, hogy milyen idegsejtek állnak közvetlen kontaktusban egymással.

## 1.3. A jelutak fő lépései

**A szignál transzdukciós** (jelátalakításon alapuló) folyamatok első lépése a jel érzékelése, melyre, ha az megfelelő intenzitású vagy mennyiségű, a sejt válaszol. A jel lehet egy foton is, amit a szem fotoreceptorai érzékelnek, vagy egy olyan kémiai anyag, melyet egy másik egyed bocsát ki (például feromon). A legtöbb jel azonban a testen belülről, más sejtektől származik. A jelek túlnyomó többségét a plazmamembránon elhelyezkedő receptorok fogják fel, kivéve a szteroid hormonokat megkötő intracelluláris receptorokat. A sejtkommunikáció tipikus forgatókönyve a következő:

- ❖ A receptorok érzékelik a jelet (a kémiai jelet megkötik)
- ❖ A jelet átalakítják és továbbküldik sejt belsejébe
- ❖ Az üzenet továbbadását intracelluláris molekulák közvetítik, ez a szignál kaszkád
- ❖ Az üzenet megérkezik a sejten belüli célponthoz
- ❖ A sejt válaszol, vagy figyelmen kívül hagyja a jelet

## 1.4. Jelfeldolgozás

**Jelátalakítás** A sejtet érő információ rendszerint egy kémiai molekula formájában érkezik a receptorhoz, ahol átalakul egy másfajta jellé. A receptor konformáció (térszerkezetbeli) változása jelenti a jelátalakulás első lépését. A továbbiakban a jel átalakítását főként a jelközvetítő molekulák egymást indukáló szerkezetváltozásai jelentik.

**A jeltovábbítás** (*relay*) az a folyamat, amikor az intracelluláris jelmolekulák egymást aktiválva továbbadják a beérkező jelet. Több jelútnál kismolekulájú másodlagos hírvivők képződnek, s ezek viszik tovább az eredeti jelet. A jelfolyamat egyes komponensei általában fizikailag kapcsolatosak egy adaptor fehérjén keresztül vagy a jelmolekula kapcsolódásának hatására közvetlenül kapcsolódnak a receptorhoz.

**A jel amplifikáció** (jelerősítés) során az aktivált molekulák száma minden lépés során növekszik. A jelerősödés lehetővé teszi, hogy a sejt nagyon gyenge inputokat is képes legyen érzékelni. Az ún. cAMP útvonalat tekintve, egyetlen adenil cikláz enzim sok cAMP molekulát produkál; egy protein kináz A molekula sok egyéb kináz molekulát aktivál, amelyek sok enzim molekulát, ioncsatornát, vagy egyéb effektor fehérjét aktiválnak.

**A jel divergencia** (jel széttartás) azt jelenti, hogy egy jel többféle molekulára hat, melyek ezt követően egymástól független hatásokat eredményeznek a sejtben.

**A jel konvergencia** (jel összetartás), a divergencia ellentéte. A folyamat során két vagy több jelút ugyanarra a jelmolekulára hat.

**A jel moduláció** során bizonyos fehérjemolekulák befolyásolják, rendszerint csillapító hatással, az adott jelfolyamatot.

**A jelutak elkülönülése** Egyetlen sejten belül egyidőben rendszerint több jelfolyamat is zajlik. Bár a jeleutak bizonyos pontokon kapcsolódhatnak egymáshoz, nagyrészt el kell különülniük, máskülönben káosz alakulna ki a sejtműködés szabályozásában. Azok a jelfolyamatok, amelyek az egyes sejtszervecskék belsejében mennek végbe, a sejtszervecskéket körülvevő membránburok miatt izoláltak. A citoplazmában végbemenő folyamatokat azonban másféle mechanizmussal kell szeparálni egymástól, melynek lehetőségei a következők. **(1)** Az egyik stratégia állvány (*scaffold*) proteinek alkalmazásán alapul. Ezek a fehérjék rendszerint már a jel beérkezését megelőzően hozzákötődnek a szignálfehérjékhez, az egész komplex pedig a receptorhoz kapcsolódik. Mivel az állvány fehérjék a komponenseket közel hozzák egymáshoz, ezek nagy lokális (helyi) koncentrációban vannak jelen, s így gyorsan, és más jelutaktól elkülönülve hajtják végre a több, egymást követő lépésből álló feladatukat. **(2)** Más esetekben a szignál komplex csak átmenetileg alakul ki, mégpedig a beérkező jel hatására. Ez a mechanizmus a receptor tirozin kináz vezérelte jelutakra jellemző, a komponenseket maga a receptor gyűjti össze az intracelluláris felszínén. A szignál komponensek receptorhoz való kötődését rendszerint a receptor jel hatására történő foszforilációja indukálja. **(3)** Egy harmadik esetben a receptor aktiválása módosított foszfolipid (foszfatidilinozitol) molekulák keletkezéséhez vezet a membrán belső felszínén, amely összeverbuálja a megfelelő szignál fehérjéket az aktivált receptor közelében.

## 1.5. A jelfolyamatok koordinálása

**Kölcsönhatások a jelutak komponensei között** A jelutak alapvető sajátossága a kölcsönhatás: az időben egy lépéssel korábban működő (*upstream*) elem hat az utána következőre (*downstream*). Több olyan pont is van azonban az egyes jelfolyamatokban, amikor egy normálisan később működő komponens visszahat a korábbi komponens működésére. Ha a visszahatás erősítő, akkor pozitív visszacsatolásról (*feedback*), beszélünk, ha gátló, akkor negatív visszacsatolásról. A jelutak egymással is kommunikálnak (*cross-talk* = kereszthatás), modulálhatják egymás hatását pozitív vagy negatív módon. A különböző jelutak úgy is kapcsolódhatnak egymáshoz, hogy közös komponensük van.

**A jelek integrációjáról** akkor beszélünk, amikor egy effektor molekula két különböző jelűttől is kap inputokat, s ezek eredője határozza meg az effektor hatást; például egy fehérje molekula két különböző helyén való együttes foszforiláció szükséges az aktivációhoz. A jelek integrációja úgy is megvalósulhat, hogy az effektor molekula egyik komponensét (például alegységét) az egyik jelűt, a másikat pedig egy másik jelűt produkálja. Ha az egyik nem aktivizálódik, akkor nem keletkezik működőképes effektor molekula. Sok egyéb lehetőség is van a jelfolyamatok integrációjára, melyet a későbbiekben mutatunk be. A 23. dián a jelfolyamatok kölcsönhatása és integrációja látható az apoptózis különböző (nem teljes körű) jelutainak bemutatását szemléltetve.

## 1.6. Egyéb aspektusok

**Deszenzitizáció** (érzéketlenné tétel) A sejtek képesek alkalmazkodni ahhoz a helyzethez, amikor a jelemolekulák nagy dózisban, s hosszú ideig fejtik ki a hatásukat, mégpedig azzal a módszerrel, hogy csökkentik az érzékenységüket ezekre a molekulákra (kivétel például a memóriaképzés, ahol a sejt érzékenységének növekedése történik ilyenkor – lásd „Idegi Kommunikáció” című előadás). A hosszú ideig tartó intenzív sejtválasz ugyanis a sejtműködésre káros hatással van. A deszenzitizáció módjai:

- (1) receptor visszavonás
- (2) receptor lebontása
- (3) receptor inaktivációja
- (4) jelfehérje inaktivációja
- (5) gátló fehérje előállítás

**Egy ligand több receptorra is hat** A receptorok száma jóval nagyobb, mint a ligandoké. Ez a tény már matematikailag is azzal a következménnyel jár, hogy egy ligand többféle receptor molekulára is hat.

Az ugyanazt a ligandot felismerő receptorok rendszerint más-más sejttípuson helyezkednek el (nem minden esetben, például ugyanazon az idegsejten különböző glutamát receptorok is elhelyezkedhetnek). Az acetilkolin (ACh) példáján mutatjuk be ezt a helyzetet. Az ábrán látható, hogy az ACh a simaizomokban és a szívizomban relaxációt idéz elő, a vázizomokban azonban kontrakciót. Ennek oka az, hogy, míg a vázizomban az ACh ioncsatorna-vezérelt receptorhoz kapcsolódik, addig a szívizomban és a sima izomban G-protein-kapcsolt receptorhoz kötődik. Továbbá, az ACh a nyálmirigyben és a hasnyálmirigyben (pankreász) szekréciót vált ki (serkenti mind az emésztő enzimek, mind pedig az inzulin kiválasztását), az idegsejteket (a leggyakoribb neuro-transzmitter) pedig tüzelésre serkenti.

**Kölcsönható domének** A szignálfehérjék kölcsönhatásai, valamint a szignál komplexek összeállása különféle, nagyon konzervatív szerkezetű, egymással kölcsönhatásban álló doménektől függ. Ezek a domének különféle jelfehérjék alkotói. Minden ilyen kis kompakt modul más fehérjék (vagy lipidek) specifikus szerkezeti moduljait ismeri fel. A felismert modul lehet egy rövid peptid szekvencia, egy kovalens módosítás (pl. egy foszforilált aminosav), stb. Sok kölcsönható domén (például SH2; *SRC homology 2*; vagy PTB, *phosphotyrosine-binding*) bizonyos peptid szekvenciákon a foszforilált tirozin aminosavakat ismeri fel az aktivált receptorokon vagy más jelmolekulákon. Néhány PH domén specifikus módosított foszfolipidekhez kapcsolódik.

**Egy sejt sorsa a bejövő jelkombinációktól függ** A sejtek életben maradásához folyamatosan különböző jeleket kell (túlélési faktorokat), hogy kapjanak. Az osztódáshoz és a differenciálódáshoz a túlélési faktorokon túl egyéb faktorok is szükségesek, ezek a növekedési és differenciálódási faktorok. Ha sejtek nem kapnak túlélési faktorokat, vagy halál szignálokat kapnak, programozott sejthalál lesz a következmény. Az apoptózis külső faktorok nélkül, belső jelek hatására is végbemehet (lásd Főbb Jelutak című előadás).

**Sok sejt attól függően differenciálódik, hogy milyen egy adott morfogén koncentrációja** Egy jel a koncentrációjának függvényében minőségileg más-más hatással lehet ugyanarra a sejtre. Ez a folyamat különös jelentőséggel bír az egyedfejlődésben, ahol a dózis-függő hatással rendelkező jelmolekulákat morfogéneknek nevezzük. A legegyszerűbb esetben a morfogén egy szignál centrumból diffundál ki, s így a távolság függvényében egy gradiens alakul ki a jelmolekula dóziséét illetően. A morfogénre érzékeny sejtek attól függően differenciálódnak bizonyos irányokban, hogy hol helyezkednek el a koncentráció gradiens mentén. Ez azért van, mert, a szignál centrumtól való távolságtól függően, eltérő számú receptor aktiválódik a célsejteken, aminek a hatására eltérő mennyiségű intracelluláris jelfehérje és transzkripciófaktor aktiválódik, s így végső soron a releváns gének expressziója is a morfogén koncentrációjának függvénye lesz.

## Válasz a fokozatosan növekvő extracelluláris szignál koncentrációra

**(1) Egyenletes válasz** A legtöbb sejt egyenes arányosan reagál a jel koncentrációjának változására.

**(2) Igen/nem válasz** Más esetekben a válasz nem folytonos, hanem igen/nem alapú, azaz egy bizonyos koncentráció felett beindul a jelfolyamat alatta, pedig nem, s nem számít, hogy a jelmolekula koncentrációja mennyivel van a küszöbérték felett. Egy sejtpopuláció egyenletes válasza azonban kétféle mechanizmust takarhat: minden sejt egyenletesen válaszol, vagy igen/nem alapú a válasz, s csupán a sejt populáció szintjén az átlagoló hatás miatt tűnik egyenletesnek a válasz.

Az egyedfejlődés során az átmenetileg képződő extracelluláris jelmolekulák gyakran hosszú-távú (irreverzibilis) hatást okoznak, a sejtek megjegyzik az előzményeket (például eldől a differenciálódás útja). A felnőtt sejtekben azonban a jel csökkenése a sejtválasz csökkenését vonzza maga után (kivéve bizonyos immun- és idegsejtek, amelyek egyfajta molekuláris memóriával rendelkeznek). Az előző események elfelejtése azért fontos, hogy a sejtek alkalmazkodni tudjanak a későbbi körülményekhez.

**Gyors és lassú jelutak** Egy jelfolyamat sebessége attól függ, hogy hány komponensből áll a jelút. A komponensek egymást való aktiválása azonban nagyon gyors folyamat, így nem jelentős a különbség egy hosszabb és egy rövidebb jelút között, ha a jel terjedése nem akadályozott. A jelutak sebességét az lassítja le, amikor a jelfolyamat során a gének aktivitása is megváltozik. Hagyományosan azokat a jelutakat nevezzük **gyorsnak**, amelyeknél nincs génexpresszió változás, s azokat **lassúnak**, ahol új fehérjék képződése is része a jelfolyamatnak.

