

16. JELÁTVITEL RECEPTOROKKAL

Készítette Lippai Mónika Kovács János Sejttan c. könyve alapján

BEVEZETÉS

A sejtek állandó kapcsolatban állnak környezetükkel, amelyből anyagokat vesznek fel, és amelybe saját termékeiket ürítik. Ezek az anyagok információt hordoznak annak a közegnek az állapotáról, amelyben a sejt él és működik. Az evolúció során bonyolult jelfogó rendszer alakult ki ezen információk feldolgozására, mely lehetővé teszi a környezet változásaira adott korrekt válaszreakciót, végső soron a sejt életben maradását.

A **jelfogó rendszer** egyszerű formában már a prokariótákban és egysejtű eukariótákban is megtalálható, de különös jelentőségre és fejlettségre tett szert az állatokban, ahol a szervezetet alkotó sok sejt működésének összehangolása a fő feladata.

A rendszer elemei a következők:

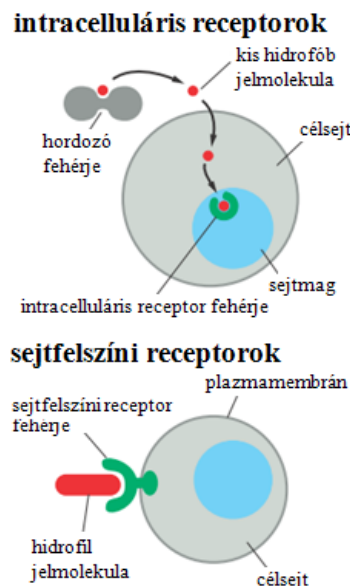
1. **Jelhordozó** molekulák (ligandumok vagy elsődleges hírvivők);
2. ezek megkötésére specializálódott **receptorok**;
3. intracelluláris **közvetítő** molekulák, melyek az aktivált receptorról a célmolekulák felé közvetítik a jelet;
4. a **célmolekulák**, melyek működésének beindulása (vagy kikapcsolásuk) jelenti magát a választ.

A jelközvetítő rendszerre általában jellemző:

- az **érzékenység** (a receptorok a sokszor csak igen kis koncentrációban jelen lévő ligandumaikat is képesek megkötni, a válasz egy koncentrációkülöbség elérésekor indul be);
- a jelátvitel jelentős **erősítéssel** történik (pl. egyetlen adrenalin- vagy glukagonmolekula megkötése májsejtekben több millió glükózmolekula felszabadulását idézheti elő);
- a sok lépésből álló jelátviteli folyamat számos beavatkozási helyet kínál, ezért finoman **szabályozható**;
- az átviteli láncban mindig van **negatív visszacsatolás**, ezért a rendszer egy bizonyos idő után önmagától leáll.

A **ligandumok** kémiai szempontból ugyan változatos molekulák, de a plazmamembránon való áthatoló-képességük alapján két nagy csoportra oszthatók. A hidrofób (lipofil) jellegű anyagok könnyen átdiffundálnak a plazmamembránon, receptoraik a citoplazmában és a magban lokalizálódnak. Ebbe a csoportba tartoznak a szteroidok (pl. progeszteron, tesztoszteron, a mellékvesekéreg hormonjai, az ízeltlábuak vedlési hormonja), az A- és D-vitamin-származékok, a tiroxin. A másik csoportba olyan ligandumok tartoznak, melyek számára a plazmamembrán nem átjárható, ezért a citoszolba belépni nem tudnak, receptoraik a sejtfelszínen vannak.

Jellegzetes képviselőik a különböző aminosav-származékok (pl. adrenalin, dopamin, hisztamin), peptidhormonok (pl. inzulin), növekedési faktorok (pl. epidermális növekedési faktor) (16.1. ábra).

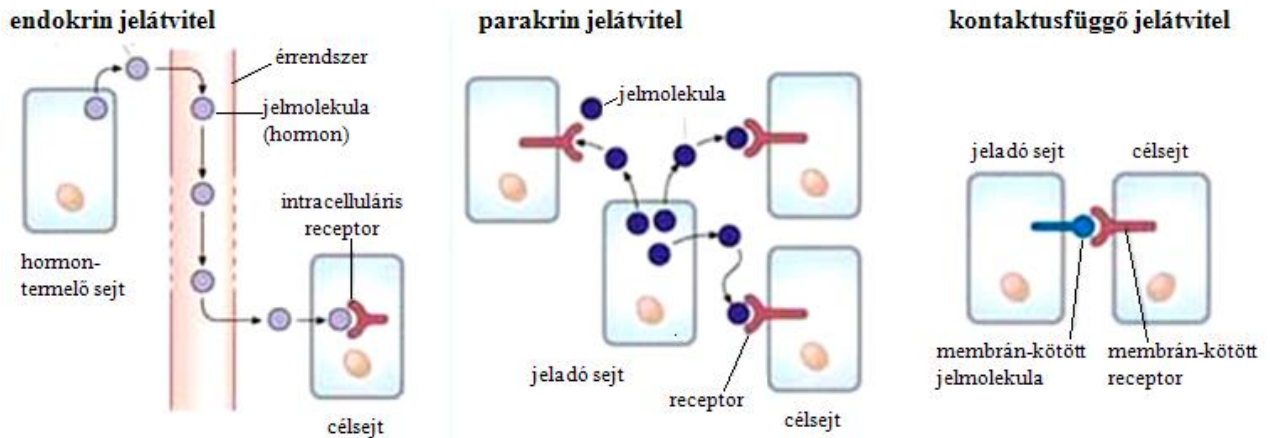


16.1. ábra A jelátviteli rendszerek két fő csoportja a ligandumkötés helye alapján

Bár egyes sejtípusok, sőt teljes szervek (pl. az endokrin mirigyek) kifejezetten jelhordozó molekulák szintézisére specializálódtak, gyakorlatilag minden sejt előállít és kibocsát olyan molekulákat, amelyekkel a környezetében lévő más sejtek működését befolyásolni tudja. A jeladó sejt és a jelet felfogó célsejt távolsága alapján is csoportosíthatjuk a jelátvitelt (16.2. ábra).

A ligandumokat legtöbbször a keringési rendszer szállítja el a célsejtekig, ez az **endokrin jelátvitel**. Gyakori azonban, hogy a jelmolekula nem jut a keringésbe, csak lokálisan, a sejt környezetében hat, ezt **parakrin jelátvitelnek** nevezik. Ennek extrém példái a az idegsejtek közötti jelátvitelt biztosító szinapszisok, melyekben a ligandum (pl. acetilkolin) a szinaptikus rés szűk terébe ürül, ahol azonnal kapcsolatba kerül az érintkező sejt posztzinaptikus membránjában lévő receptorokkal. A parakrin jelátvitel speciális esete, mikor a jelet maga a kibocsátó sejt fogja fel (autokrin jelátvitel).

Előfordul az a változat is, hogy a ligandum az őt termelő sejt felszínén marad. Ilyenkor a ligandumhordozó és a receptorhordozó sejtek összekapcsolódhatnak. Ez a sejtfelszíni vagy **kontaktusfüggő jelátvitel**. A kapcsolódás lehet átmeneti, de tartós is, ami stabil sejtkapcsolatok kialakulását eredményezi.



16.2. ábra A jelátviteli rendszerek csoportosítása a jela dó sejt és a célsejt távolsága alapján.

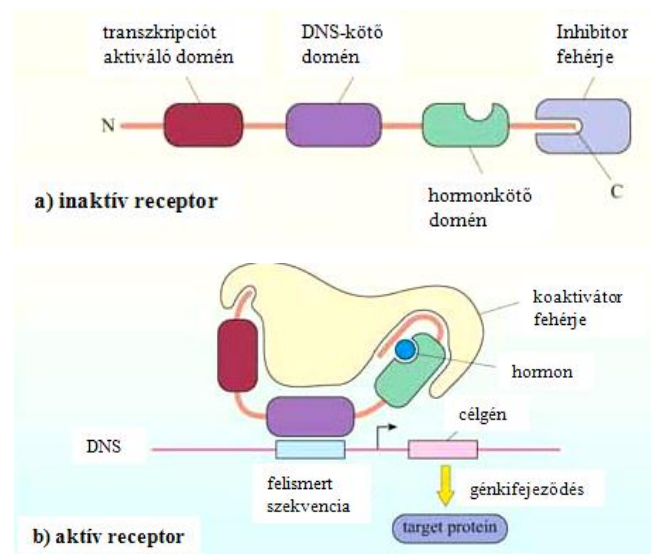
A **receptorok** fehérjék, amelyekre az jellemző, hogy ligandumaikat reverzibilisen, specifikusan és általában nagy affinitással kötik meg és a receptor-ligandum komplex kialakulása valamilyen jellegzetes válaszreakció beindulását eredményezi. A *specifitás* azt jelenti, hogy a receptor a környezetében előforduló legkülönbözőbb molekulák közül csak a rá jellemzővel lép kapcsolatba (az inzulinreceptor pl. csak inzulint, és nem más hormont köt meg stb.). A *nagy affinitás* a receptor azon készségét jelenti, hogy ligandumot még akkor is képes kötni, ha az nagyon kis koncentrációban van jelen. Az affinitás számszerűen azzal a ligandum-koncentrációval jellemezhető, amelynél a sejtfelszíni receptorok fele foglalt állapotba kerül. Ez általában nagyon alacsony, 10^{-9} – 10^{-7} M körüli érték.

A ligandum kötődése aktiválja a receptort, vagyis képessé teszi valamely rá jellemző specifikus válaszreakció beindítására. A válasz lehet pl. anyagcsere-folyamat (pl. glikogénlebontás vagy glükózfelszabadulás adrenalin hatására májban és izomban), membrán-permeabilitás-változás (pl. Na^+ -beáramlás szinapszisokban acetilkolin hatására, ligandfüggő ioncsatornákon keresztül), sejtnövekedés illetve sejtosztódás (növekedési faktorok hatására), a sejtváz átrendeződése (sejt-sejt kapcsolatok kialakulásakor). A választ eredményező reakciósort befolyásolja a receptor lokalizációja.

A *sejtfelszíni receptorok* ugyanis integráns membránfehérjék, a membránt elhagyni nem képesek, a citoplazmában vagy magban lejátszódó folyamatokra csak közbeiktatott közvetítő molekulák sorozatán keresztül tudnak hatni. A citoplazmában lokalizálódó *intracelluláris receptorok* viszont könnyen kapcsolatba lépnek célmolekuláikkal, a jelátvitel nem, vagy csak kevés közbeiktatott lépést igényel.

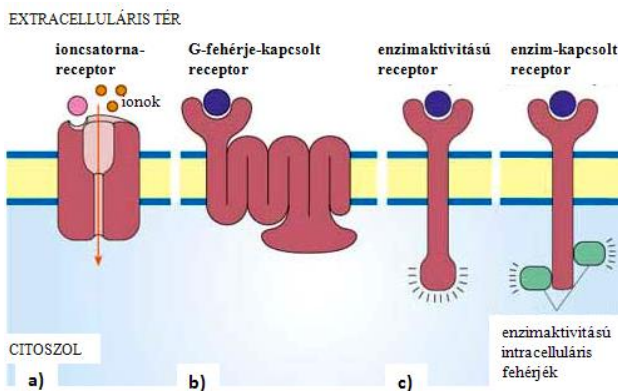
Ez utóbbit a szteroid hormonok hatásmechanizmusával lehet szemléltetni. E hormonok receptorai tulajdonképpen transzkripció faktorok, és

szabad állapotban a citoszolban lokalizálódnak, mert egy gátló (inhibitor) fehérje nem engedi, hogy a sejtmagba jussanak. A receptoroknak három doménje (jellemző szerkezettel és funkcióval rendelkező régiója) van: a hormonkötő rész, a transzkripciót aktiváló régió és a DNS-kötő rész (16.3.a ábra). A hormon megkötése után a receptor dimerizálódik (két receptorfehérje összekapcsolódik) és a maghátya pórusain keresztül a magba vándorol. Ha a DNS-kötő domén által felismert szekvencia valamilyen gén szabályozórégiójában előfordul, és a kromatin állapota ezt megengedi, akkor a receptor oda tud kötődni, és megindítja az adott gén átírását (16.3.b ábra). A válaszreakció specifikusa tehát azon alapul, hogy az aktivált receptor egy jellegzetes bázissorozatot ismer fel a DNS-molekulán. A szteroidok által kiváltott válasz hosszan tartó (órák, napok), miután az átírás, majd az ezt követő fehérjeszintézis hosszabb időt igényel.



16.3. ábra Az intracelluláris receptorok szerkezete és hatásmechanizmusa (A receptor-dimerizáció nincs feltüntetve az ábrán).

A plazmamembránba épült felszíni receptorok jelátviteli mechanizmusaik alapján három nagy csoportba sorolhatók: a) G-fehérjéhez kapcsolt receptorok, b) enzimaktivitással rendelkező vagy enzim-kapcsolt receptorok és c) ioncsatorna-receptorok (16.4. ábra).



16.4. ábra A sejtfelszíni receptorok típusai a jelátvitel mechanizmusa alapján

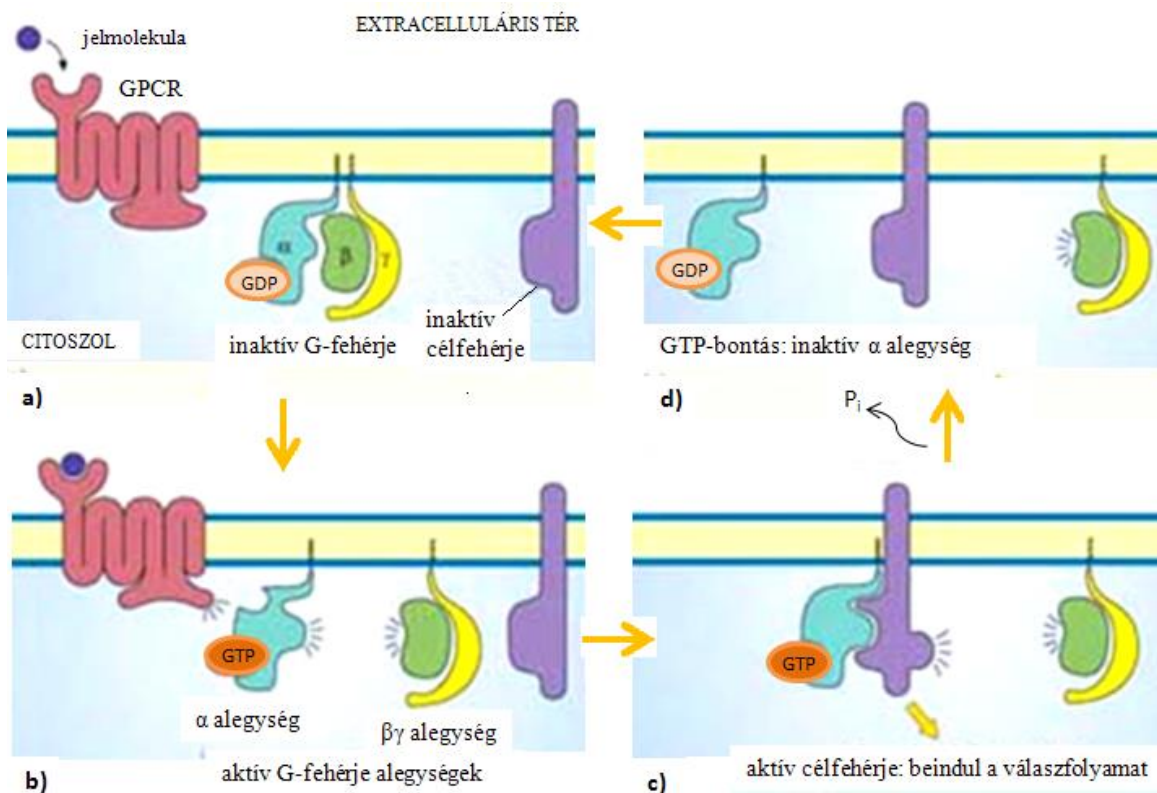
A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok

A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok családjába több száz különböző receptor tartozik. Közös szerkezeti jellegzetességük, hogy peptidláncaikban mindig *hét*

transzmembrán- (membránt átvelő) régió fordul elő (16.4b ábra), extra- (N-terminális) és intracelluláris (C-terminális) régióik változó hosszúságúak. Enzimaktivitással nem rendelkeznek. G-fehérjéhez kapcsolt receptorok közvetítik számos hormon (pl. adrenalin, glukagon), illatanyagok, a fény (fotonok) hatását a sejtekbe. Nevüket onnan kapták, hogy a jelátvitel egy jellegzetes fehérjecsalád, a *heterotrimer* (három különböző alegységből álló) G-fehérjék közreműködésével történik.

A **G-fehérjék** a plazmamembrán belső oldalán, a receptorok környezetében helyezkednek el. Egyik (α) alegységükön kötőhely van guanozin-di- vagy -trifoszfát számára (innen ered a „G” fehérje név). GDP-kötött állapotban a fehérje inaktív (16.5a ábra). A jelátvitel azon alapul, hogy a ligandum által aktivált receptor *kicserélőfaktor*ként kezd működni: arra készíti a G-fehérje α alegységét, hogy GDP helyett GTP-t kössön meg. GTP-kötött állapotban a G-fehérje aktívá válik, disszociál α és $\beta\gamma$ alegységekre, melyek mindegyike hathat valamilyen effektorfehérjére (16.5b, c ábra).

Az α alegység ($G\alpha$) egyik tipikus effektora az adenilát cikláz, a $\beta\gamma$ alegység tipikusan ioncsatornákat nyit és foszfolipázokat aktivál. A $G\alpha$ azonban GTP-áz aktivitással is rendelkezik, ezért rövid idő alatt elbontja az általa kötött GTP-t (16.5d ábra), ezáltal újra inaktív állapotba kerül és a három alegység ismét



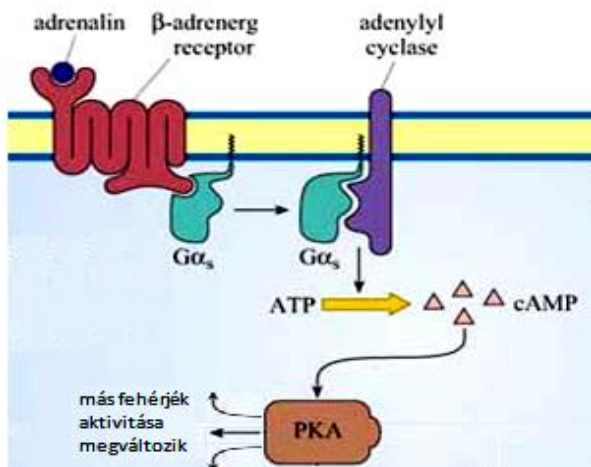
16.5. ábra A G-fehérje-kapcsolt receptorok (GPCR) közvetítette jelátvitel mechanizmusa

összeáll. A G-fehérje tehát *kapcsolóként* működik: az aktivált receptor bekapcsolja, saját enzimaktivitása viszont egy idő múlva automatikusan kikapcsolja, és így a jelátviteli lánc megszakad.

A sejtekben a G-fehérjék sokféle változata fordul elő, amelyek más és más effektorokat aktiválnak. A G_{α_s} típusú α -alegységet tartalmazó G-fehérjék leggyakrabban az adenilát-ciklázra hatnak, amely egy plazmamembránhoz kötött enzim, amely ATP-ből ciklikus adenzin-monofoszfátot (cAMP) szintetizál. (Ez az enzim már ismerős lehet: *E. coli*-ban a *lac* operon katabolit-repressziója kapcsán találkoztunk vele). A cAMP-t gyakran **másodlagos hírvivőnek** is nevezik a jelátviteli láncban betöltött szerepe miatt. A cAMP hatására egy kináz (proteinkináz-A, PKA) aktiválódik, ez további enzimeket foszforilál, és ezen keresztül szabályozza aktivitásukat (6. ábra). A soklépcsős folyamat egyik fontos következménye a *jel felerősítése*, amely akár milliószoros is lehet.

Májban pl. az adrenalin $\rightarrow$ G-fehérje $\rightarrow$ adenilát-cikláz $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ PKA kaskád egyik végső célmolekulája a glikogén-foszforiláz, amely glikogénből glükózt szabadít fel. A jelerősítés ebben az esetben akár milliószoros is lehet.

A cAMP transzkripciós faktorok aktivitását is befolyásolhatja, így hat egyes gének expressziójára is.



16.6. ábra A G_{α_s} típusú G-fehérje α -alegység az adenilát-cikláz aktivitását fokozva, cAMP hírvivő molekulán keresztül hat.

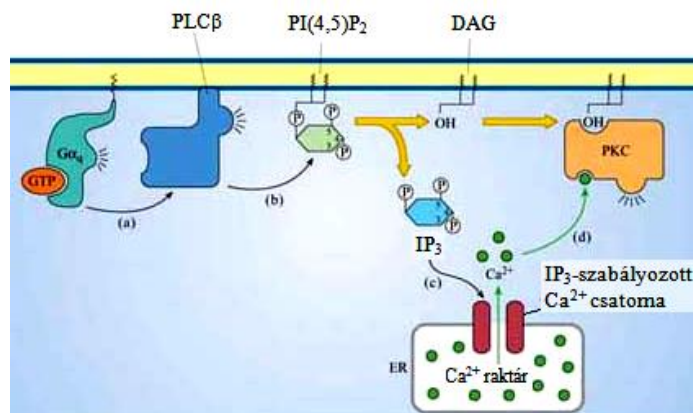
Egy másik, G-fehérjén keresztül aktiválódó effektor a **foszfolipáz-C β (PLC β)** nevű enzim, mely a plazmamembrán foszfatidil-inozitol molekuláit hasítja (a PLC β -t általában a G_{α_q} típusú α -alegységet tartalmazó G-fehérje aktiválja). A két keletkező termék – mindkettő másodlagos hírvivőként működik! - közül a **diacil-glicerol** (DAG) egy kinázt (proteinkináz-C – PKC) aktivál. A PKC-hoz a sejtek növekedését, differenciálódását szabályozó jelátviteli utak

kapcsolódnak. A másik termék, az **inozitol-trifoszfát** (IP₃), Ca^{2+} -mobilizáló hatású. Jelenlétében **Ca^{2+} -ionok** szabadulnak fel az endoplazmás retikulum ciszternáiból (16.7. ábra).

A Ca^{2+} -ionok szintén fontos másodlagos hírvivők, mivel a citoplazmában számos olyan fehérje van, melyek aktivitását Ca^{2+} szabályozza. A citoplazma szabad Ca^{2+} -koncentrációja alapállapotban olyan alacsony, hogy a Ca^{2+} -függő (általában több Ca^{2+} -köthellyel rendelkező) szabályozófehérjék nem tudnak telítődni és inaktívak maradnak. Ha valamilyen jelátviteli folyamat Ca^{2+} -szint növekedést okoz, akkor a Ca^{2+} -kötő fehérjék telítődnek Ca^{2+} -mal, és ilyen állapotban képesek más fehérjék működését szabályozni. A Ca^{2+} -kötő fehérjék szabályozzák pl. az aktin-miozin rendszer kontrakcióját izmokban.

Az egyik legfontosabb univerzálisan előforduló - Ca^{2+} -függő szabályozófehérje a **kalmódulin**, mely számos enzim, így pl. kinázok, ionpumpa-ATP-ázok regulátora. A Ca^{2+} -pumpák (Ca^{2+} -ATP-ázok) működése (amelyek az endoplazmatikus retikulumba vagy a sejten kívülre juttatják a Ca^{2+} -ionokat) viszont egy idő múlva újra alacsony szintre szorítja az intracelluláris - Ca^{2+} koncentrációt, és a nyugalmi állapot helyreáll.

A nagyon sokféle, különböző G-fehérjéhez kapcsolt receptor specifikus hatását több tényező együttesen alakítja ki: egyrészt egy adott receptort csak saját liganduma képes aktiválni, másrészt a különböző G-fehérjék eltérő receptorok hatását közvetítik és effektorenzimeik is különbözőek lehetnek. Az egyes jelátviteli utak egymást is szabályozzák. Pl. a kalmódulin, mely foszfolipáz-C-n keresztül aktiválódik, stimulálja az adenilát-cikláz is, és rajta keresztül a cAMP-függő kinázok működését. Ismerünk gátló hatású heterotrimer G-fehérjéket is.



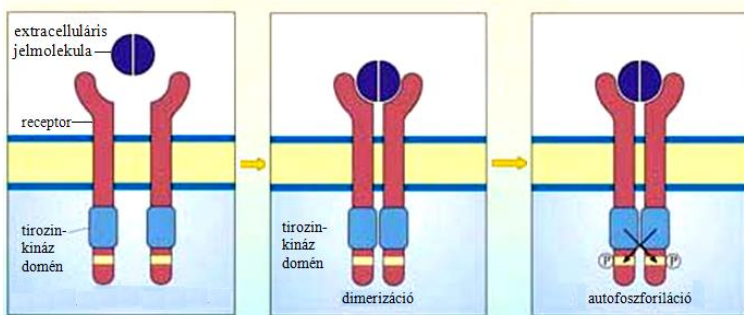
16.7. ábra A G_{α_q} típusú G-fehérje α -alegység a foszfolipáz-C β aktivitását fokozva, Ca^{2+} hírvivő molekulán keresztül hat.

A jelátviteli rendszer fontos tulajdonsága, hogy tartósan magas ligandum-koncentráció jelenlétében a válasz intenzitása csökken. Ennek hátterében többféle mechanizmus van. A receptoron keresztül aktivált kinázok sok esetben magát a receptort is foszforilálhatják, és ez általában csökkenti a receptor érzékenységét. Előfordul, hogy a receptorok endocitózissal a lizoszómákba kerülnek, ahol degradálódnak. A sejt így csökkenteni tudja a sejtfelszíni receptorok számát.

Az enzimaktivitással rendelkező receptorok

A membránreceptorok második nagy csoportját azok a receptorok alkotják, amelyek ligandumkötött állapotban *enzimaktivitást mutatnak*, vagy azért, mert maga a receptor rendelkezik katalitikus régióval, vagy azért, mert a receptorhoz enzim (általában valamilyen kináz) asszociálódik (16.4c ábra). Közös strukturális jellemzőjük, hogy három doménból állnak: a molekula extracelluláris régiójában van a ligandumkötő hely, a citoplazmába nyúló részen a katalitikus hely, és a kettőt helikális szerkezetű, a membránt egyszeresen átvéelő transzmembrán domén köti össze.

Legnagyobb csoportjukat a **tirozin kináz receptorok** alkotják. Tipikus ligandumaik a különböző növekedési faktorok és az inzulin, tehát olyan jelfehérjek, melyek a sejteket növekedésre, osztódásra készítik. A ligandum megkötése után a receptor általában dimerizálódik, a két citoplazmatikus kinázdomén aktiválódik, és foszforilálja a szomszéd tirozinjait (a dimerizálódott receptort egy funkcionális egységnek tekintve ezt a folyamatot gyakran *autofoszforilációnak* nevezik (16.8. ábra).

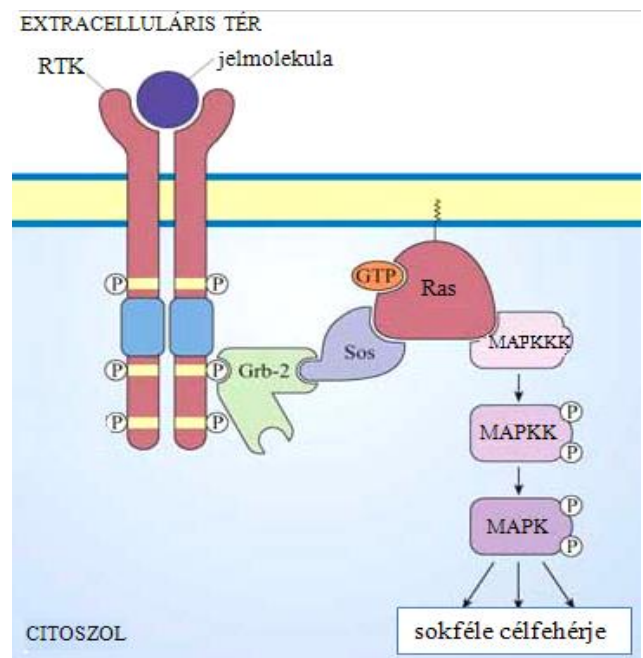


16.8. ábra A tirozin kináz receptorok aktiválódása

A tirozin kináz receptorokhoz kapcsolt jelátvitel egyik tipikus útját a 16.9. ábra szemlélteti. A receptoron kialakult foszfortirozin-mintázatot **adaptor** fehérjék ismerik fel, melyekhez viszont **GDP-kicserélő faktorok** kötődhetnek. A membrán citoplazmatikus oldalán, a receptor környezetében található egy ún. *monomer G-fehérje* vagy *kis G-fehérje* – a **Ras** – mely a jelátvitelben a kapcsoló szerepét tölti be. A Ras a heterotrimer G-fehérjék α -alegységével homológ: alapállapotban guanozin-difoszfátot köt meg és inaktív.

A kicserélőfaktor hatására a GDP lecserélődik GTP-re és a GTP-kötött Ras képes aktiválni egy kinázt, amely azután további, ún. MAP-kinázokat (mitogén-aktivált protein kinázok) kapcsol be, és a jel lavinászerűen felerősödik.

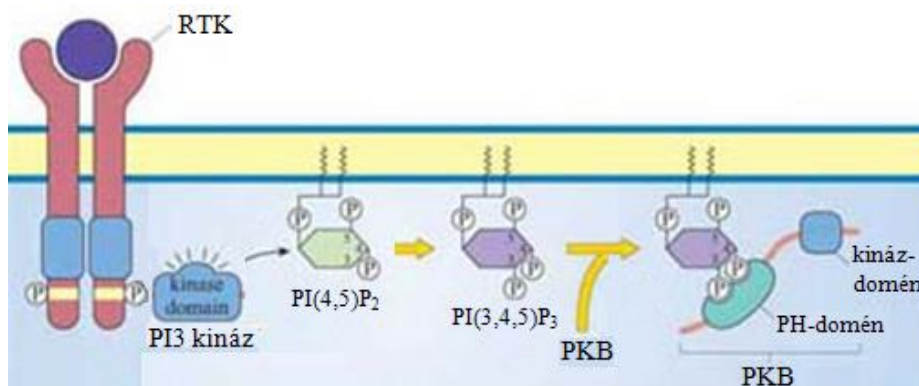
A végső célmolekulák általában transzkripciós faktorok, melyeket a kinázok aktiválnak, és ez beindítja a növekedést szabályozó gének működését. A Ras GTP-áz aktivitással bír, ezért egy idő múlva GDP-vé bontja a hozzákötődött GTP-t, ezzel inaktívulódik és kikapcsolja az egész jelátviteli láncot (ez a mechanizmus hasonló ahhoz, ahogyan a heterotrimer G-fehérjék működnek a G-proteinekhez kapcsolt receptorok esetében).



16.9. ábra A Ras-MAPK útvonal. RTK: receptor protein kináz; Grb-2: adaptorfehérje; Sos: GDP-kicserélő faktor; Ras: kis G-fehérje; MAPKKK: MAP-kináz kináz kináz; MAPKK: MAP-kináz kináz; MAPK: MAP-kináz

A Ras egyes mutációi a fehérje GTP-áz aktivitását bénítják, ilyenkor a Ras tartósan GTP-kötött, vagyis aktív állapotban marad, nem tud kikapcsolni, és folyamatosan serkenti a kinázokon keresztül a sejtosztódást. A daganatos sejtekben gyakran kimutatható a Ras ilyen jellegű hibája.

A tirozin kináz receptorok nemcsak a Ras-MAP-kináz rendszeren keresztül fejthetik ki hatásukat. Gyakori, hogy aktiválnak egy másik kinázrendszert is, a **foszfatidil-inozitol kinázokat**, melyek a plazma-membránban elhelyezkedő foszfatidil-inozitol molekulákat foszforilálják. Ilyenkor tehát nemcsak a receptorfehérjén, hanem a membrán egyik lipid komponensén is kialakul foszforilált mintázat, melyhez további jelátvivő molekulák (adaptorok, más kinázok)



16.10. ábra A PI3 kináz-PKB útvonal. RTK: receptor tirozin kináz; PI3-kináz: foszfatidil-inozitol-3 kináz; PKB: protein kináz B

kapcsolódnak. A foszfatidil-inozitol kinázok aktiválása fokozott fehérje szintézist, növekedést, sejtosztódást, a sejtpusztulás gátlását eredményezi. A fenti szabályozás tipikus példája **az inzulin kiváltotta jelátviteli útvonal**, mely a foszfatidil-inozitol-3 kináz (PI3K) aktiválásán keresztül a protein kináz B (PKB) fehérjét aktiválja. A PKB a PI3K által létrehozott foszfatidil-inozitol 3,4,5 triszfoszfátot (PI(3,4,5)P₃) ismeri fel specifikusan (PH-doménjével), ami szükséges aktiválódásához (16.10. ábra).

A növekedési faktorok gyakran nemcsak az itt leírt kinázaskadokat aktiválják, hanem **receptor-mediált endocitózist** is indukálnak (a receptor-mediált endocitózisról egy későbbi fejezetben lesz szó). Ennek eredményeként a receptorok egy része a lizoszómákba kerül, ahol degradálódik, és ez csökkenti a sejt ligandummal szembeni érzékenységet.

A csoport más tagjai szerin/treonin kinázaktivitást mutatnak (vagyis nem tirozinra, hanem szerin- vagy treoninmaradékokra visznek rá foszfátcsoportot). Ismeretesek olyan receptorok is, amelyek foszfátáz-aktivitásúak vagy proteázokhoz asszociálódnak.

Irodalom: Kovács János: Sejttan, 2005

Ábrák: <http://openlearn.open.ac.uk>, módosítva

Az ioncsatorna-receptorok

(Szabad János egyetemi tanár jegyzete alapján módosította Lippai Mónika)

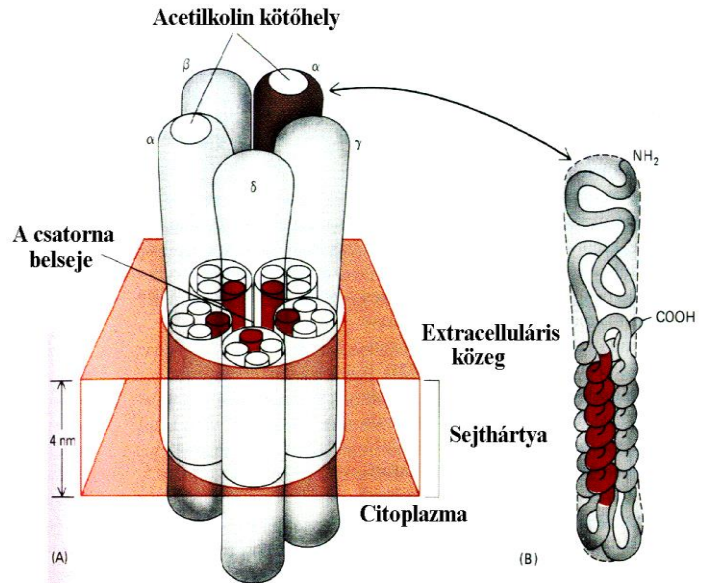
Az idegsejtek közötti kémiai szinapszisokban és az ideg-izom kapcsolat helyén a jelátvitel kémiai molekulák, neurotranszmitterek formájában történik. A jeladó idegsejt axonján végigfutó jel (akciós potenciál) az axonvégződésben neurotranszmitter exocitózissal történő felszabadulásával jár, amely a posztzinaptikus sejtet elérve annak membránjában lévő receptorokhoz kötődik (erről a 17. fejezetben lesz részletesebben szó). Ezek olyan transzmembrán fehérjék, amelyek a kémiai jeleket úgy alakítják át, hogy a fogadó sejtben is akciós potenciál jöhet létre.

Ennek egyik lehetséges módja, hogy ezen receptorok ioncsatornaként is működnek, és a ligandkötés hatására szerkezetük és ezáltal áteresztő-képességük átmenetileg megváltozik (16.4a ábra). Ezek az úgynevezett *ioncsatorna-receptorok*. Ilyen például a nikotin-függő acetilkolin-receptor (ennek ismerjük legjobban a működését), de sok más neurotranszmitter receptora is.

A neurotranszmittert kötő receptorok másik típusa maga nem ioncsatorna, de közvetve, jelátvitelen keresztül egy közeli ioncsatorna működését képes szabályozni. Erre a legismertebb példa a muszkarin típusú acetilkolin-receptor.

Mindkét fenti ioncsatorna-típus a *ligand-függő csatornákat* képviseli, szemben az ideg- és izomsejtek membránjában szintén megtalálható *feszültségfüggő ioncsatornákkal* (lásd 17. fejezet).

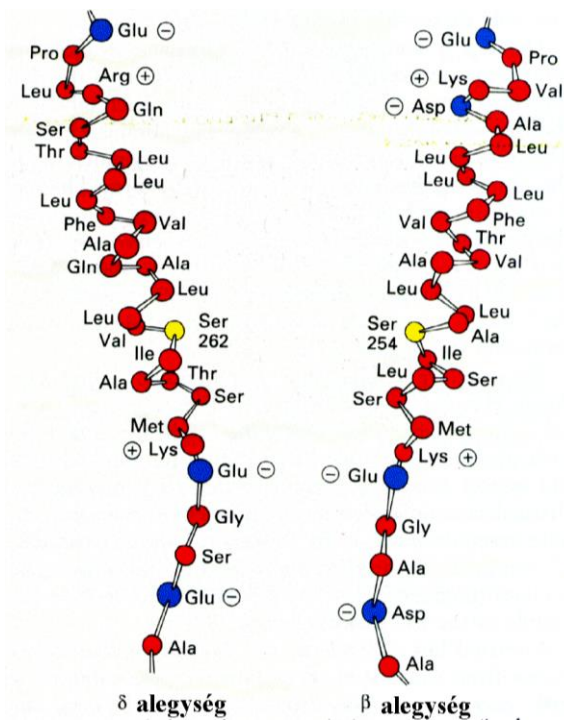
Az úgynevezett **nikotin típusú acetilkolin-receptor** tehát ioncsatorna, amely nevét onnan kapta, hogy acetilkolin mellett nikotinnal is aktiválható, nyitható. A nikotin típusú acetilkolin-receptor szerkezetét affinitáskromatográfiával határozták meg. A kígyóméregben levő α -bungarotoxin specifikusan kötődik a nikotin típusú acetilkolin-receptorokhoz, és ez lehetővé tette a receptor tisztítását - először az elektromos angolna elektromos készülékéből, majd később emberi sejtekből is. A receptor öt alegységből áll (16.11. ábra), az acetilkolin az α -alegységekhez kötődik. A kötődés hatására nyílik ki a csatorna, és áramolhatnak át rajta egyszerre Na^+ - és K^+ -ionok. A csatorna több msec-ig nyitott, miközben rajta 15-30 ezer ion áramlik át. A Na^+ -és a K^+ -ionok be- illetve kiáramlása miatt lecsökken a membránpotenciál, kinyílnak a szomszédos feszültség-szabályozott Na^+ és a K^+ csatornák, és végül tovaterjedő depolarizációs hullám képződik (lásd 17. fejezet).



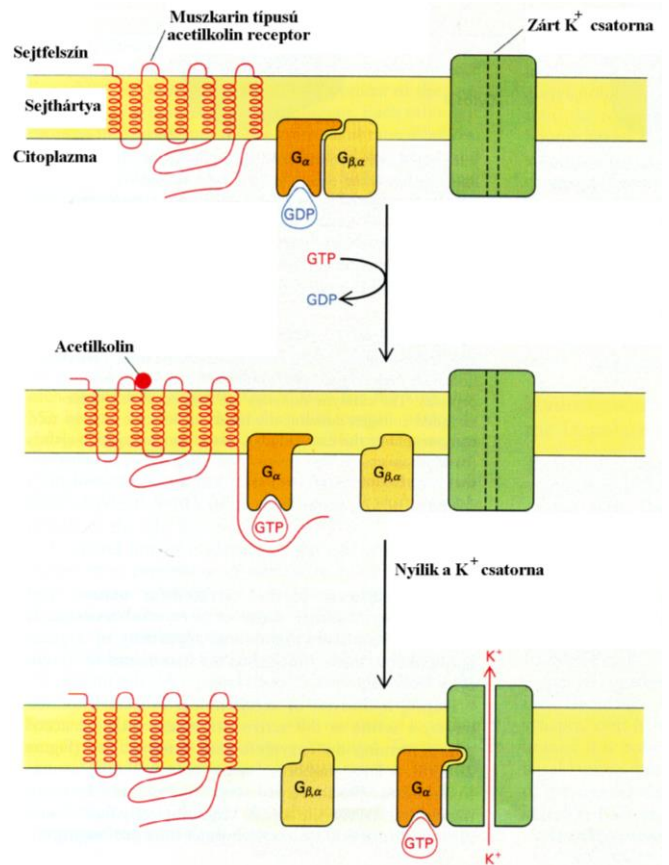
16.11. ábra. A nikotin típusú acetilkolin-receptor.

A részletes vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az öt alegység mindegyike négy transzmembrán domént tartalmaz. A transzmembrán domének közül kitüntetett a csatorna belsejét alkotók jelentősége (16.12 ábra). Amint az *in vitro* mutagenézis-kísérletek alapján kiderült, az aminosavak közül azok szerepe meghatározó, amelyek oldalláncának negatív töltése van (glutaminsav, aszparaginsav). A harci gázok pedig a csatorna belsejébe nyúló szerinek oldalláncait módosítva fejtik ki bénító hatásukat.

Az úgynevezett **muszkarin típusú acetilkolin-receptorok** nevüket onnan kapták, hogy acetilkolin mellett muszkarinnal is aktiválhatóak. Az acetilkolint kötő receptor nem ioncsatorna, hanem egy G-fehérje-kapcsolt receptor (16.4 és 16.13. ábra). A ligand-receptor kölcsönhatás eredményeként a már fentebb bemutatott jelátvitel játszódik le. Ebben az esetben azonban az aktivált, GTP-vel kapcsolódó G-fehérje alegység K^+ -csatornákat nyit ki. A K^+ csatornákon K^+ ionok áramlanak ki, és a membrán hiperpolarizációját okozzák, amely idegsejtekben gátló hatású. A muszkarin típusú acetilkolin-receptorok tehát a gátló jellegű szinapszisokban gyakoriak, emberben a szívben jellemzőek.



16.12. ábra. A nikotin típusú acetilkolin-receptor csatorna belsejét alkotó hélixek közül kettő aminosav-szekvenciája.



16.13. ábra. Egy muszkarin típusú acetilkolin-receptor felépítése és funkciója vázlatosan.