

Essential Cell Biology

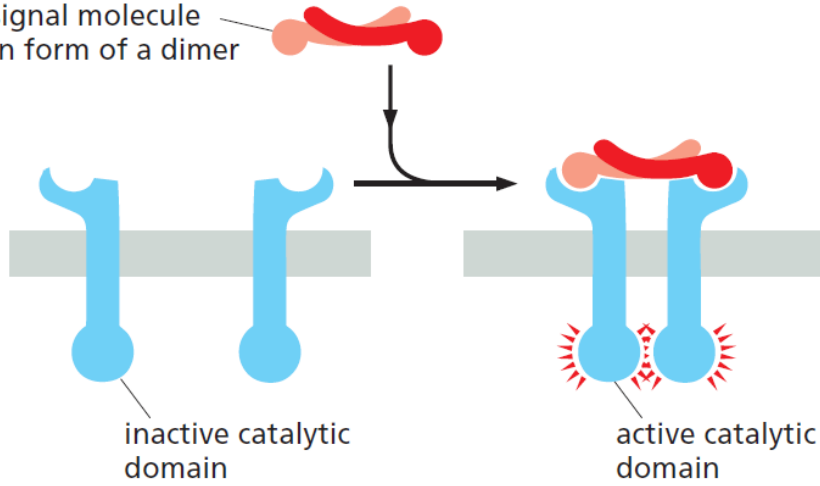
Third Edition

Chapter 16 Cell Communication

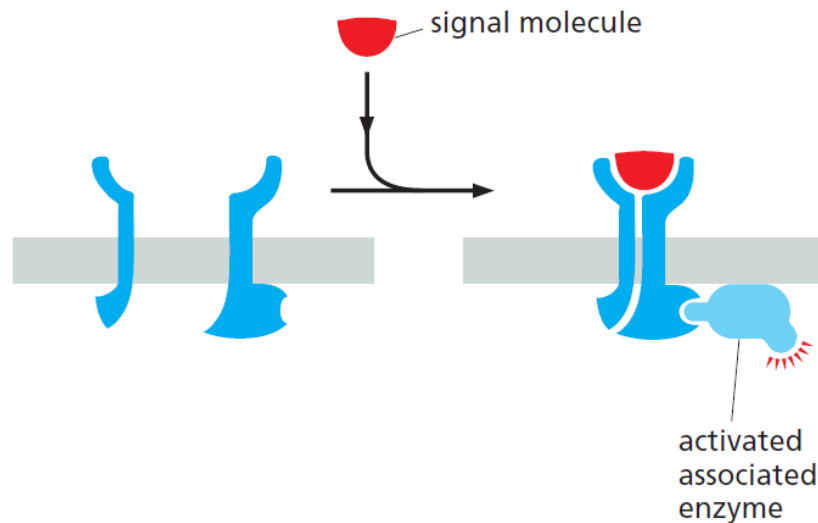
گیرنده‌های وابسته به آنزیم

(C) ENZYME-COUPLED RECEPTORS

signal molecule
in form of a dimer



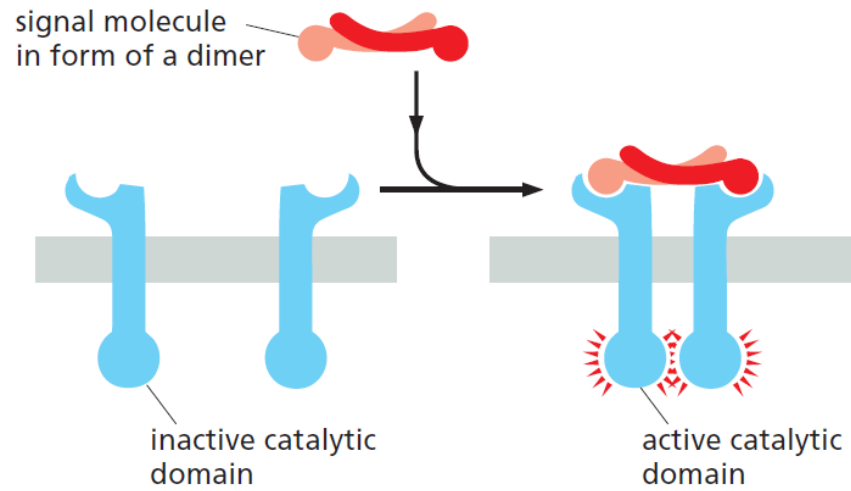
OR



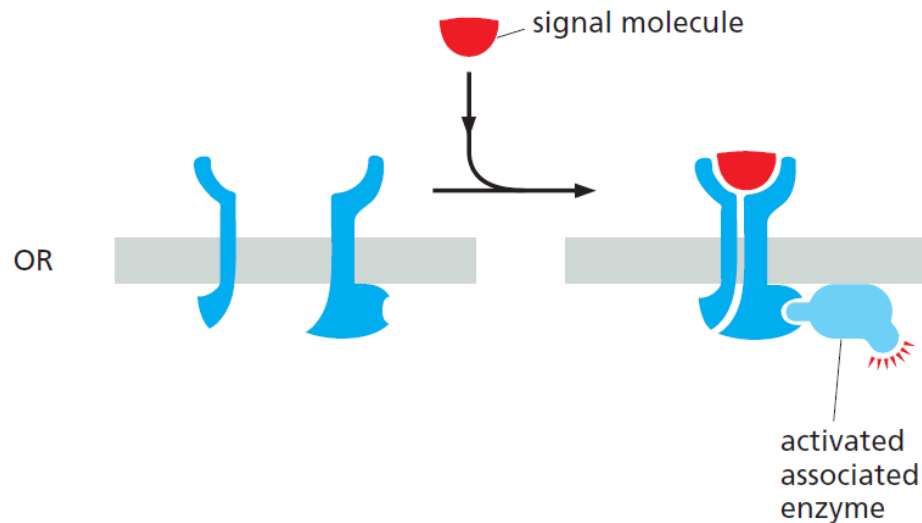
گیرنده‌های وابسته به آنزیم، همانند گیرنده‌های وابسته به پروتئین G، پروتئین‌های سرتاسری غشایی هستند که دُمین‌های متصل‌شونده‌ی آنها به لیگاند، در سطح خارجی غشای پلاسمایی وجود دارد. ولی به‌جای آن که دُمین سیتوپلاسمی آنها با یک پروتئین G در ارتباط باشد، خود به‌صورت یک دُمین آنزیمی عمل می‌کند و یا با یک پروتئین دیگر کمپلکس تشکیل می‌دهد که به‌صورت آنزیم عمل می‌نماید. گیرنده‌های وابسته به آنزیم (شکل ۱۵C-۱۶ را ببینید) از طریق نقش‌شان در پاسخ به پروتئین‌های پیام‌رسان خارج‌سلولی (فاکتورهای رشد) که باعث تنظیم رشد، تکثیر، تمایز و بقای سلول‌ها در بافت‌های جانوری می‌شوند، کشف شدند (جدول ۱-۱۶ را ببینید). اغلب فاکتورهای رشد به‌صورت میانجی‌های موضعی عمل می‌کنند و غلظت بسیار کمی هم دارند (حدود 10^{-9} تا 10^{-11} مولار). پاسخ به این فاکتورها، کند می‌باشد (در حدود ساعت‌ها) و به‌مراحل تبدیلی درون‌سلولی زیادی نیاز دارد تا در نهایت منجر به تغییراتی در بیان ژن گردد. گیرنده‌های وابسته به آنزیم، همچنین میانجی بعضی پاسخ‌های مستقیم و سریع بر اسکلت سلولی می‌باشند و بدین ترتیب مسیر حرکت و تغییر شکل سلولی را کنترل می‌کنند. در این حالت، پیام‌رسان‌های برون‌سلولی، فاکتورهای رشد قابل انتشار نمی‌باشند، بلکه پروتئین‌هایی هستند که به سطح سلول در حال خزیدن متصل می‌شوند. اختلال در پیام‌رسانی از طریق گیرنده‌های وابسته به آنزیم و بنابراین ناهنجاری در تکثیر، تمایز، بقا و مهاجرت سلولی، نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های سرطانی دارد.

گیرنده‌های وابسته به آنزیم

(C) ENZYME-COUPLED RECEPTORS



بزرگترین رده‌ی گیرنده‌های وابسته به آنزیم، آنهایی هستند که دُمین سیتوپلاسمی آنها به صورت پروتئین تیروزین کینازی عمل می‌کند، بدین مفهوم که، آمینواسید تیروزین زنجیره‌های جانبی واقع در پروتئین‌های درون سلولی خاصی را فسفریله می‌کنند. بنابراین، چنین گیرنده‌هایی را گیرنده‌های تیروزین کینازی می‌نامند که در اینجا به بیان آنها می‌پردازیم. توجه کنید که تمام دیگر پروتئین کینازهایی که تا به حال بحث کردیم (شامل PKA، PKC و CAM-kinases)، سرین/ترئونین کیناز هستند.

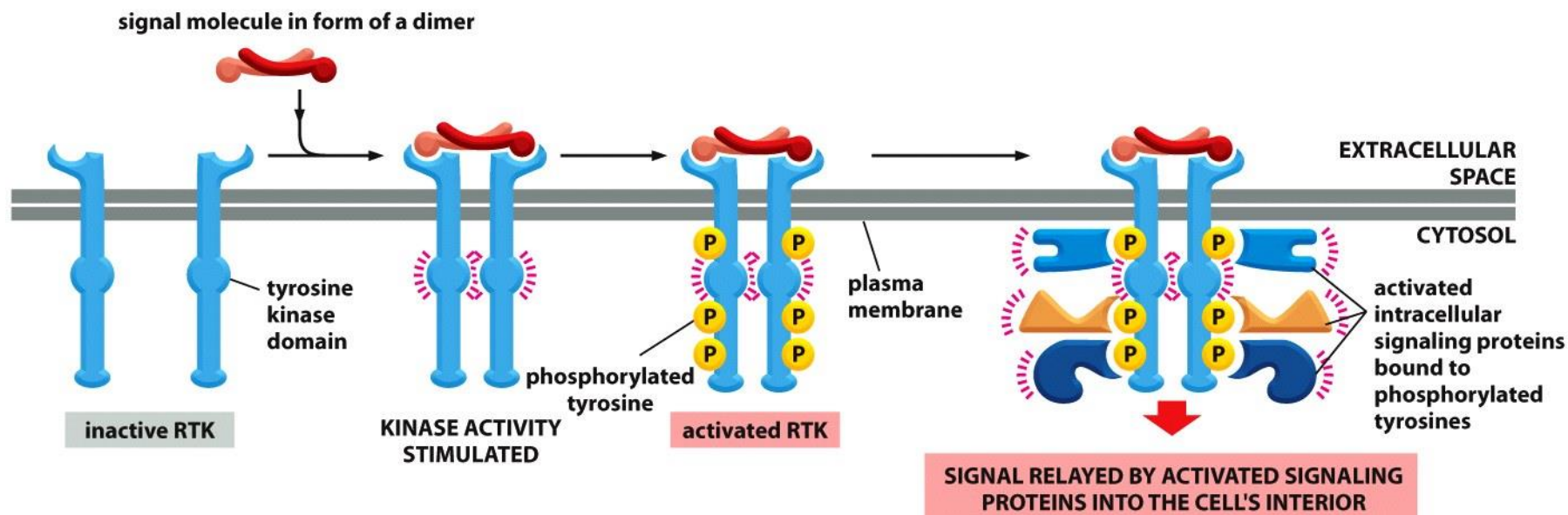


گیرنده‌های تیروزین کینازی فعال‌شده، مجموعه‌ای از پروتئین‌های

پیام‌رسان درون‌سلولی را فرا می‌خوانند

یک گیرنده‌ی وابسته به آنزیم برای انجام عملکردش به‌عنوان مبدل، باید با اتصال مولکول پیام‌رسان بیرونی به ذمین برون‌سلولی آن، عملکرد آنزیمی ذمین درون‌سلولی خود (یا آنزیم مرتبط به آن) را فعال کند. برخلاف گیرنده‌های وابسته به پروتئین G که هفت بار از عرض غشا عبور می‌کنند، گیرنده‌های وابسته به آنزیم معمولاً فقط یک قطعه‌ی سرتاسری غشایی دارند و تنها یک بار به‌صورت مارپیچ آلفا از دولایه‌ی لیپیدی عبور می‌کنند. به‌نظر می‌آید که با یک مارپیچ آلفا، تغییرشکل فضایی روی ندهد و بنابراین گیرنده‌های وابسته به آنزیم دارای مکانیسم متفاوتی برای تبدیل و انتقال پیام‌های برون‌سلولی می‌باشند. در اکثر

موارد اتصال مولکول پیام‌رسان سبب می‌شود که دو مولکول گیرنده در غشا کنار هم قرار گیرند و نوعی دایمر تشکیل دهند. تماس بین دو گیرنده‌ی درون‌سلولی مجاور هم، عمل کینازی آنها را فعال می‌کند. این فعال شدن حاصل فسفریله‌شدن دنباله‌های آنها توسط همدیگر می‌باشد. در مورد گیرنده‌های تیروزین کیناز، فسفریلاسیون در تیروزین‌های خاصی که در دنباله‌ی سیتوزولی گیرنده قرار دارند، اتفاق می‌افتد.

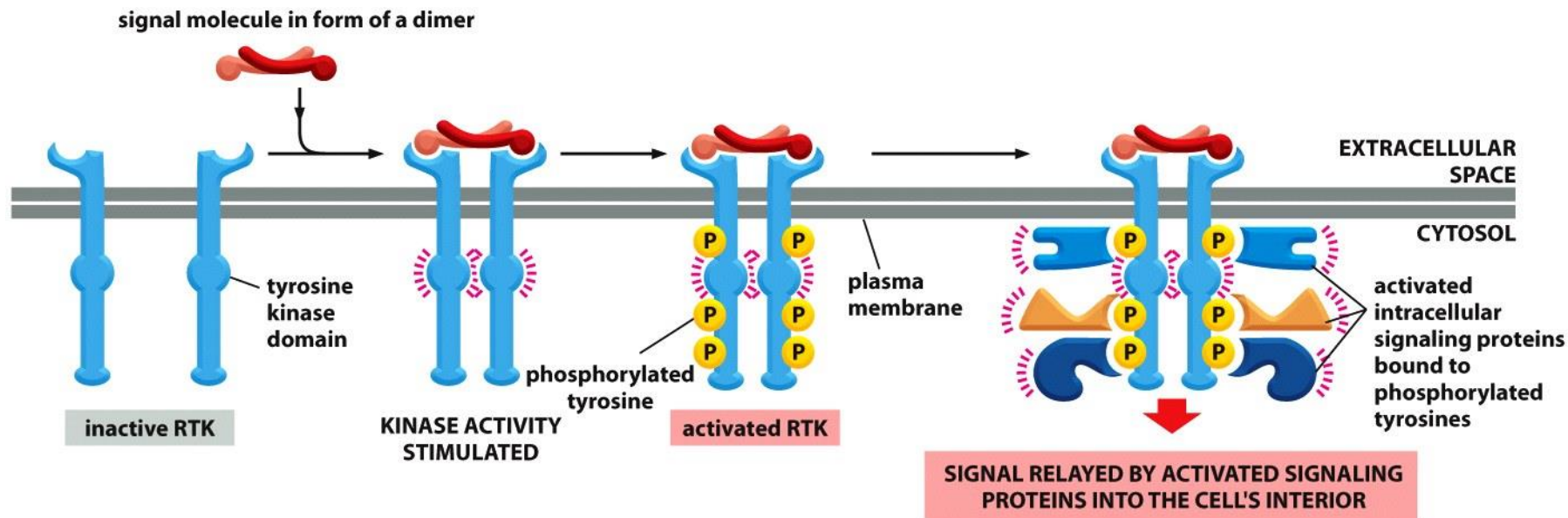


گیرنده‌های تیروزین کینازی فعال‌شده، مجموعه‌ای از پروتئین‌های

پیام‌رسان درون‌سلولی را فرا می‌خوانند

دارند. دُمین‌های پروتئینی مشابهی، به پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی اجازه می‌دهند که لیپیدهای فسفریله‌شده‌ای که در پاسخ به پیام‌های خاصی تولید شده است، شناسایی کنند که بعداً راجع به آن بحث می‌کنیم.

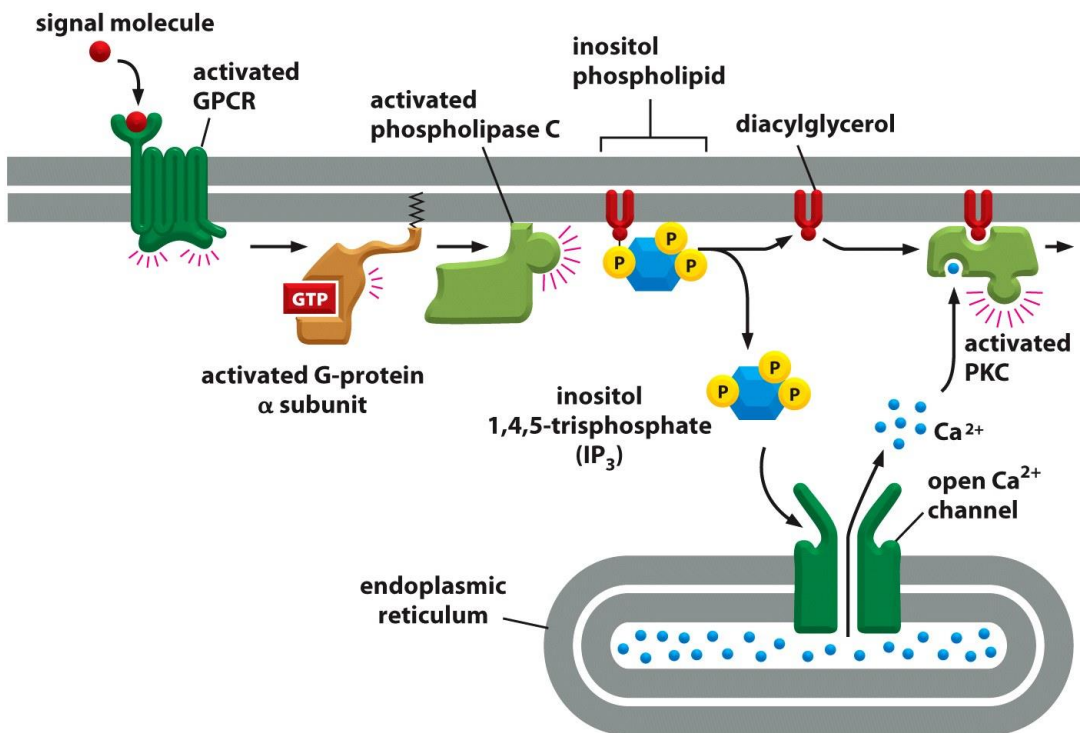
فسفریلاسیون تیروزین، کمپلکس پیام‌رسان درون‌سلولی را بر روی دنباله‌های گیرنده‌ها، گرد هم می‌آورد. تیروزین‌هایی که به‌تازگی فسفریله شده‌اند، به‌عنوان محل‌های اتصال پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی (شاید ده یا بیست مولکول مختلف) عمل می‌کنند (شکل ۱۶-۳۰). بعضی از این پروتئین‌ها فسفریله می‌شوند و گیرنده‌ی متصل به آن را فعال می‌کنند و سپس پیام را گسترش می‌دهند؛ بعضی فقط به‌عنوان آداپتور عمل می‌کنند، که گیرنده را با پروتئین‌های پیام‌رسان دیگر متصل می‌نمایند و احتمالاً به ایجاد یک مجموعه‌ی پیام‌رسان فعال کمک می‌کنند. تمام این پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی یک دُمین برهم‌کنش‌دهنده‌ی خاصی با توانایی تشخیص تیروزین‌های فسفریله‌شده‌ی خاص



گیرنده‌های تیروزین کینازی فعال‌شده، مجموعه‌ای از پروتئین‌های

پیام‌رسان درون‌سلولی را فرامی‌خوانند

مجموعه‌های پروتئینی که بر دم‌سیتوزولی گیرنده‌ی تیروزین کیناز گردآیش می‌یابند پیام را به‌طور هم‌زمان از چندین مسیر به بخش‌های مختلف درون‌سلولی می‌فرستند و سبب فعال شدن و هماهنگی در تغییرات بیوشیمیایی گوناگونی می‌شوند. این پدیده‌ها برای شکل‌گیری پاسخ پیچیده‌ای نظیر تکثیر سلولی، مورد نیاز هستند. برای پایان دادن به فعالیت گیرنده، سلول دارای پروتئین تیروزین فسفات‌ها می‌باشد که فسفات‌هایی را که قبلاً در پاسخ به پیام برون‌سلولی به تیروزین‌های گیرنده‌ی تیروزین کیناز و دیگر پروتئین‌های پیام‌رسان اضافه شده‌اند، حذف می‌کنند. در بسیاری از موارد نیز گیرنده‌های فعال‌شده‌ی تیروزین کیناز و گیرنده‌ی وابسته به پروتئین G به روش دیگری غیرفعال می‌گردند، به‌طوری‌که با اندوسیتوز به داخل سلول کشیده شده و سپس توسط لیزوزوم‌ها هضم و تخریب می‌شوند.

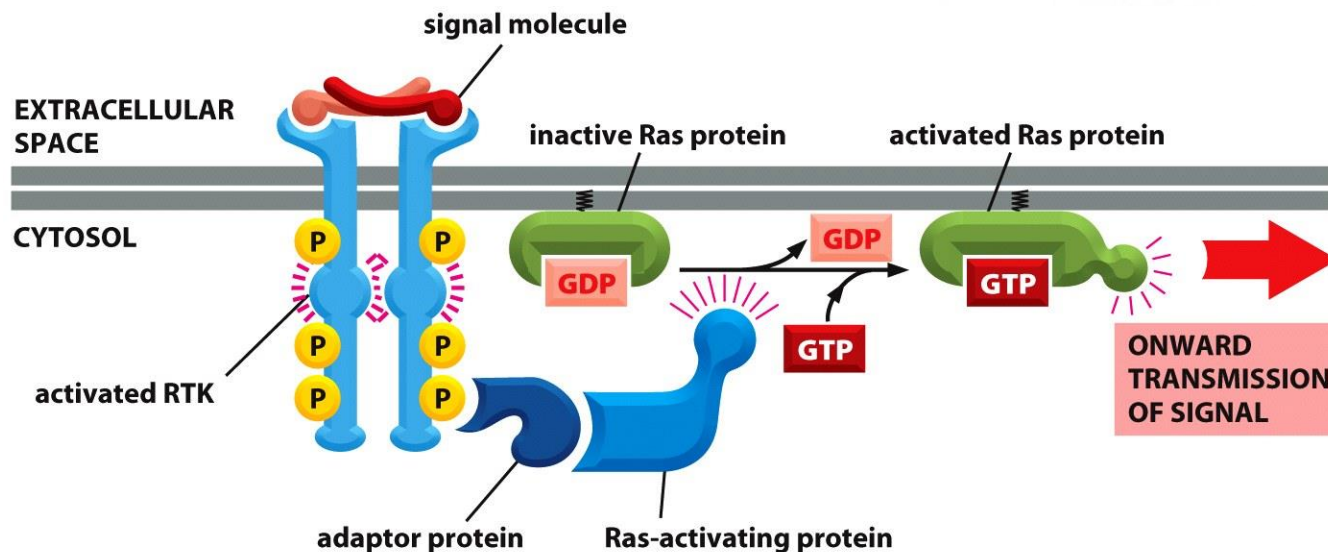


گیرنده‌های تیروزین کینازی مختلف، سبب ایجاد تجمعات متفاوتی از پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی می‌شوند و بنابراین اثرات مختلفی دارند. با این حال، بعضی ترکیبات به‌طور گسترده و مشترک مورد استفاده واقع می‌شوند. برای مثال، فسفولیپاز C که مانند فسفولیپاز C فعال‌شده با گیرنده‌ی وابسته به پروتئین G عمل می‌کند، مسیر پیام‌رسانی اینوزیتول فسفولیپید را فعال می‌کند که قبلاً توضیح داده شد (ر.ش. شکل ۲۵-۱۶). از دیگر پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی که با اکثر گیرنده‌های تیروزین کیناز فعال می‌شود یک پروتئین کوچک متصل به GTP به نام Ras است.

اکثر گیرنده‌های تیروزین کینازی، GTPase Ras، مونومری را فعال می‌کنند

همان‌طور که قبلاً دیدیم، گیرنده‌های وابسته به کیناز فعال شده انواع زیادی از پروتئین‌های پیام‌رسان درون سلولی را به کار می‌گیرند و مجموعه‌های پیام‌رسان بزرگی را ایجاد می‌کنند. یکی از بازیگران کلیدی در این مجموعه‌های پیام‌رسان، Ras است که پروتئین متصل‌شونده به GTP می‌باشد و به‌وسیله‌ی یک دنباله‌ی لیپیدی با سطح سیتوپلاسمی غشای پلاسمایی مرتبط است. در حقیقت تمام گیرنده‌های تیروزین کینازی، Ras را فعال می‌کنند و از این طریق است که گیرنده‌ی فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) باعث تکثیر سلول‌ها در محل ترمیم زخم می‌شود. گیرنده‌ی فاکتور رشد عصبی (NGF) از مرگ بعضی نورون‌های خاص در دستگاه عصبی در حال تکوین جلوگیری می‌کند. مولکول Ras جزء خانواده‌ی بزرگی از پروتئین‌های کوچک متصل‌شونده به GTP و تک زیرواحدی هستند که اغلب تحت عنوان پروتئین‌های مونومری متصل‌شونده به GTP شناخته می‌شوند تا از پروتئین‌های G ترایمری که قبلاً در مورد آنها توضیح داده شد،

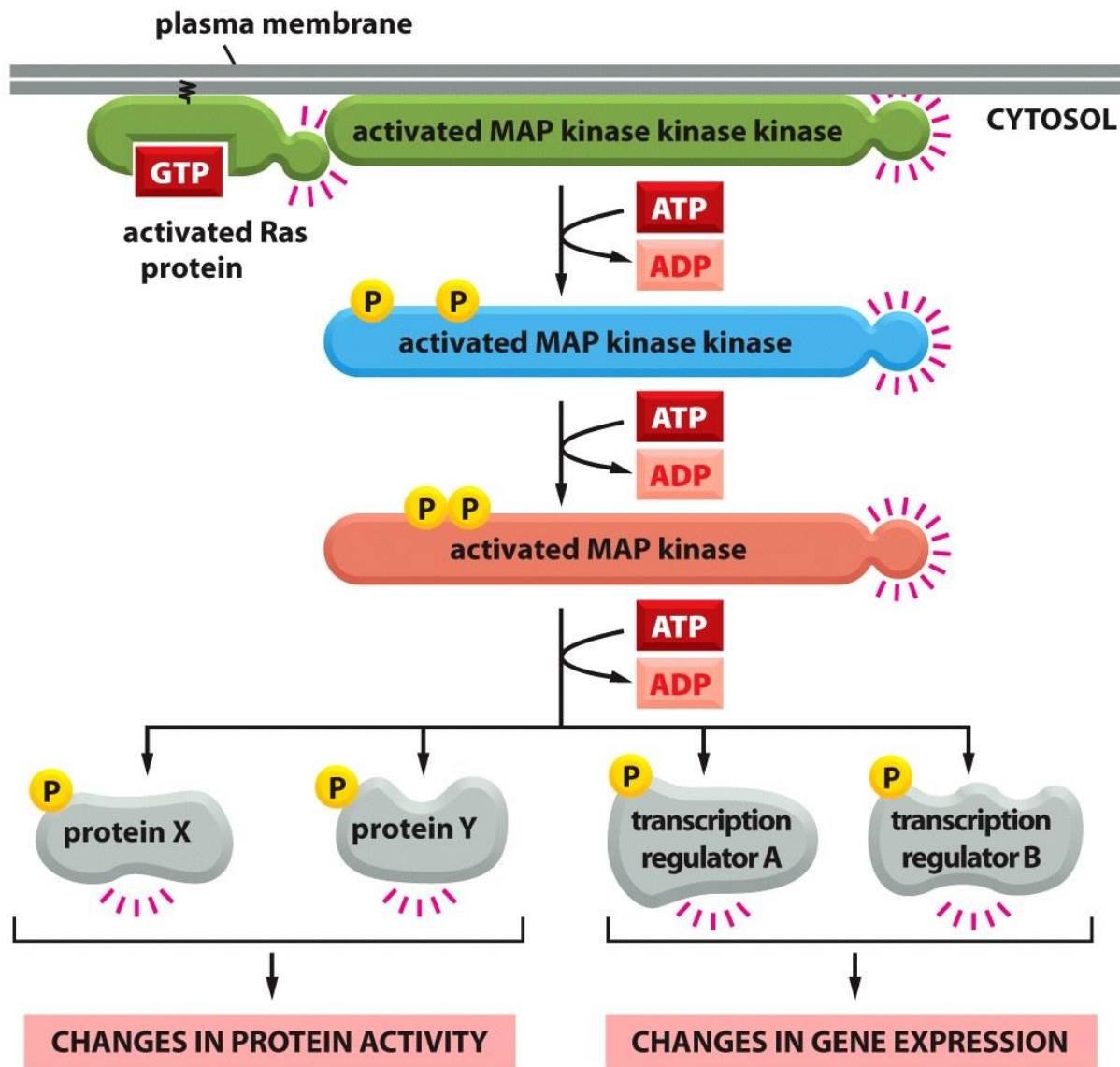
قابل تفکیک باشند. Ras مانند زیرواحد آلفای پروتئین G است و به‌عنوان نوعی کلید مولکولی عمل می‌کند. Ras دارای دو شکل فضایی مشخص است که یکی از این دو حالت را اتخاذ می‌کند، به‌طوری‌که وقتی GTP به آن متصل می‌شود، فعال می‌گردد و وقتی GDP به آن متصل است، غیرفعال می‌شود (شکل B ۱۴-۱۶ را ببینید). برهم‌کنش با پروتئین پیام‌رسان فعال، Ras را تشویق می‌کند که GDP خود را با GTP تعویض کند، بنابراین Ras به وضعیت فعال درمی‌آید (شکل ۳۱-۱۶). بعد از کمی تأخیر، Ras خود را مجدداً با هیدرولیز GTP متصل به خود به GDP، غیرفعال می‌کند



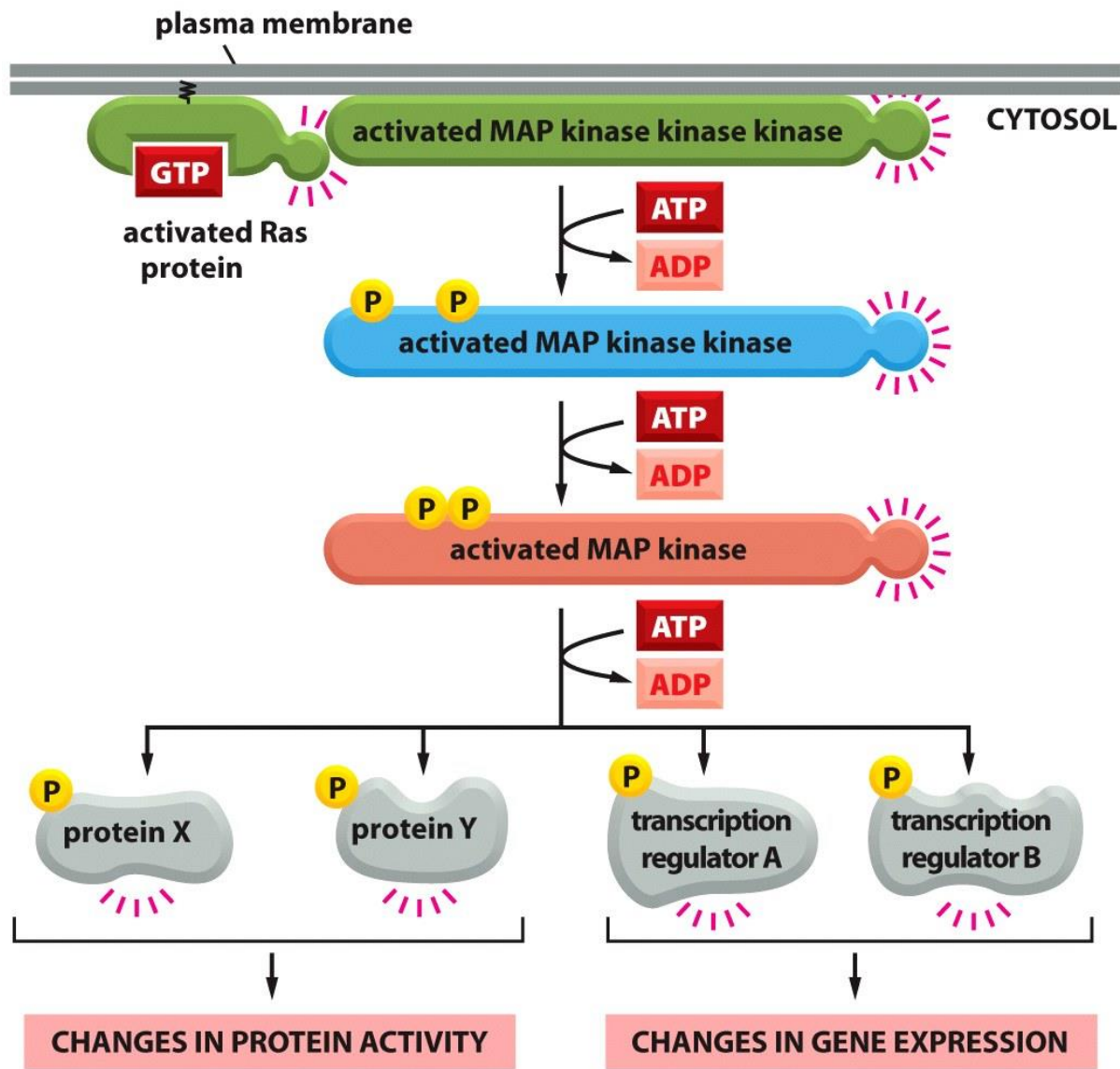
اکثر گیرنده‌های تیروزین کینازی، GTPase Ras مونومری را فعال

می‌کنند

Ras در حالت فعال سبب فعال شدن نوعی آبشار فسفریلاسیون می‌شود که طی آن یک سری پروتئین کینازها به‌طور متوالی همانند بازی دومینو در داخل سلول همدیگر را فسفریله و فعال می‌کنند (شکل ۱۶-۳۲). این سیستم که پیام را از غشای پلاسمایی به هسته منتقل می‌کند، شامل یک مدول پروتئینی سه‌کینازی به نام مدول پیام‌رسانی MAP کیناز است، که این نام به‌خاطر آخرین کیناز در زنجیره، یعنی MAP کیناز یا پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط میتوزن است. (میتوزن‌ها مولکول‌های پیام‌رسان خارج‌سلولی هستند که باعث تحریک تکثیر سلولی می‌شوند.) در این آبشار، MAP کیناز به‌وسیله‌ی آنزیمی به نام MAP کیناز کیناز، فسفریله و فعال می‌شود، و این پروتئین خود به‌وسیله‌ی MAP کیناز کیناز کیناز که به‌وسیله‌ی Ras فعال شده، فسفریله می‌گردد. در پایان، آبشار MAP کیناز، برخی پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ی ژن شامل تنظیم‌کننده‌های رونویسی مشخص را فسفریله کرده و توانایی آنها در کنترل نسخه‌برداری از ژن را تغییر می‌دهد. حاصل این فرآیند، تغییر الگوی بیان ژنی است که این مسأله ممکن است تکثیر سلولی را تحریک کند، بقای سلول را افزایش دهد یا باعث القای تمایز سلول شود. به هر حال، پیامد دقیق این پاسخ، به سایر ژن‌های فعال سلول و سایر پیام‌هایی که سلول دریافت می‌کند، بستگی دارد.



اکثر گیرنده‌های تیروزین کینازی، GTPase Ras مونومری را فعال می‌کنند



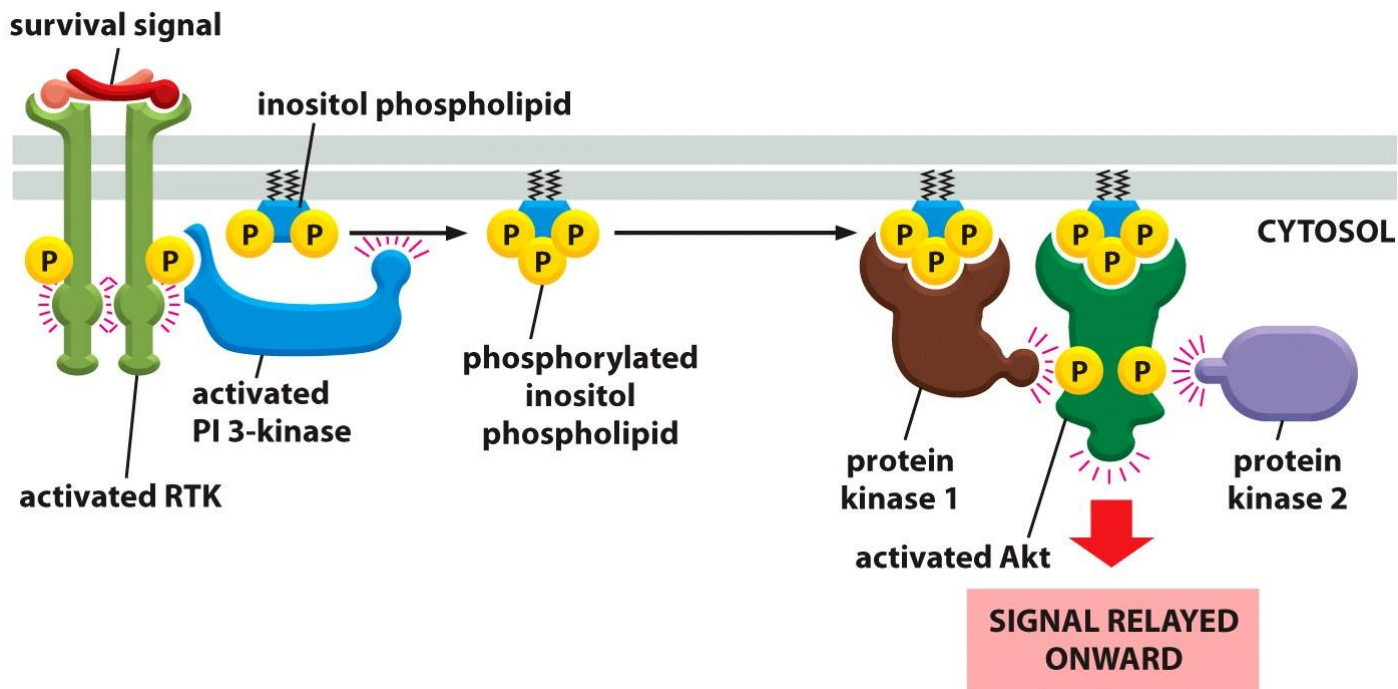
اهمیت Ras به روش‌های مختلفی بررسی شده است. اگر Ras با تزریق آنتی‌بادی غیرفعال‌کننده‌ی Ras به‌داخل سلول، غیرفعال شود و سپس سلول در معرض فاکتور رشدی قرار گیرد که قبلاً به‌طور طبیعی به آن پاسخ می‌داده است، سلول دیگر به آن پاسخ نمی‌دهد. برعکس اگر Ras به‌طور دائم فعال باشد، مانند آن است که سلول به‌طور مداوم توسط یک فاکتور خارج‌سلولی تحریک‌کننده‌ی رشد، بمباران می‌شود (در فصل ۱۸ بحث خواهد شد). پروتئین Ras قبل از این که در سلول‌های طبیعی کشف شود، در ابتدا در سلول‌های سرطانی کشف شد. در این سلول‌ها، جهش در ژن Ras منجر به تولید Ras با فعالیت زیاد می‌شود. این پروتئین Ras جهش‌یافته، نمی‌تواند خودش را خاموش کند. حتی در غیاب فاکتورهای رشد، سلول‌ها را به تقسیم تحریک می‌کند که حاصل آن تکثیر غیرقابل کنترل سلول و تشکیل سرطان است. حدود ۳۰٪ سرطان‌های انسانی دارای جهش‌هایی در ژن‌های Ras می‌باشند و در بسیاری دیگر از سرطان‌ها، جهش در ژن‌هایی دیده می‌شود که محصولاتشان مانند Ras در همان مسیر پیام‌رسانی شرکت دارند. بسیاری از ژن‌هایی که این پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی را کد می‌کنند، در راه شناخت انکوژن‌های پیش‌برنده‌ی سرطان شناخته شدند.

گیرنده‌ی تیروزین کیناز، PI ۳-کیناز را برای تولید جایگاه‌های قلاب

شدن لیپید در غشای پلاسمایی فعال می‌کند

بسیاری از پروتئین‌های پیام‌رسان خارج‌سلولی که سلول‌های جانوری را برای بقا، رشد و تکثیر، تحریک می‌کنند، از طریق گیرنده‌ی تیروزین کیناز عمل می‌کنند. این‌ها شامل پروتئین‌های پیام‌رسان متعلق به خانواده‌ی فاکتور رشد شبه انسولینی یا (IGF) هستند. یکی از مسیرهای پیام‌رسان مهم و ضروری که گیرنده تیروزین کیناز برای پیشبرد رشد و بقای سلول فعال می‌کند، از طریق آنزیم فسفواینوزیتید ۳-کیناز (PI3K) است که فسفولیپیدهای اینوزیتول‌دار غشای پلاسمایی را فسفریله می‌کند. این لیپیدهای فسفریله‌شده جایگاه قلاب شدن برای پروتئین‌های پیام‌رسان درون‌سلولی خاص می‌شوند که از سیتوزول به غشا تغییر مکان می‌دهند و در آنجا می‌توانند همدیگر را فعال کنند.

یکی از مهمترین این پروتئین‌های پیام‌رسان تغییر مکان یافته، پروتئین کیناز سرین / ترئونین Akt است که به آن پروتئین کیناز B (PKB) هم می‌گویند (شکل ۳۳-۱۶).

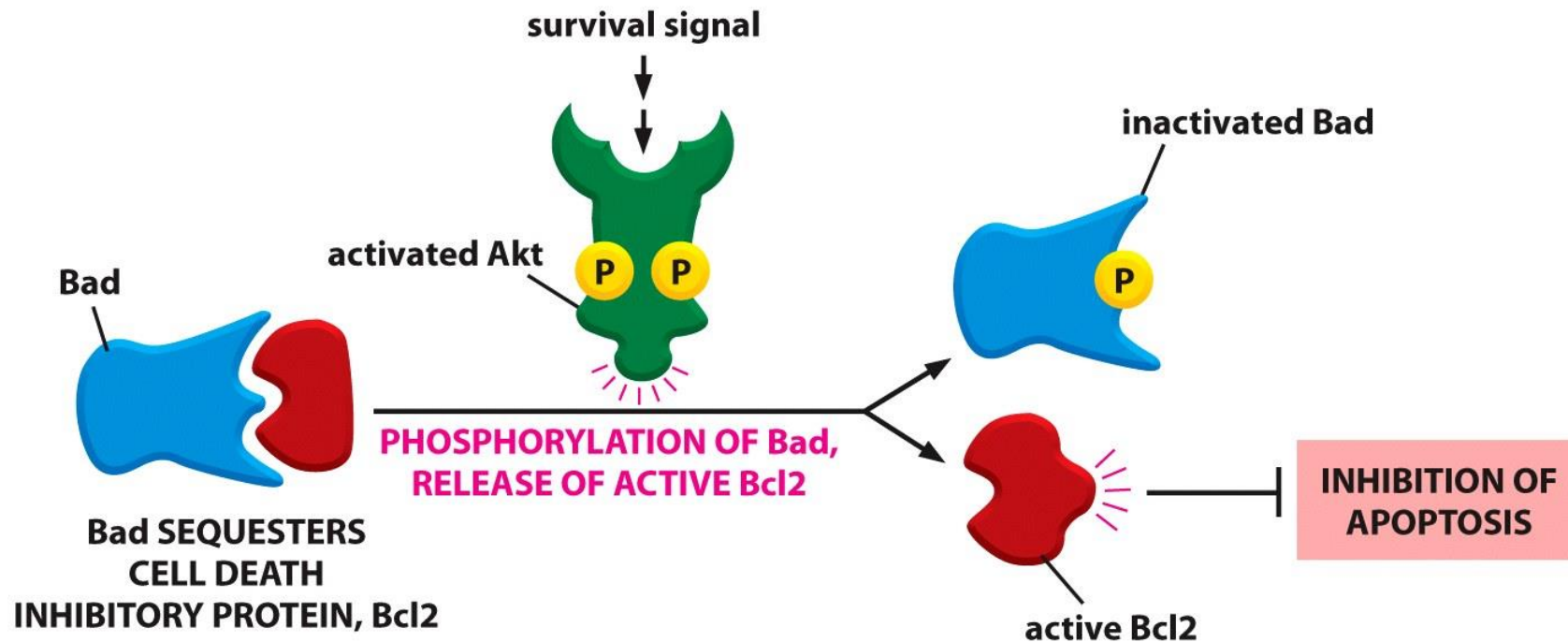


گیرنده‌ی تیروزین کیناز، PI ۳-کیناز را برای تولید جایگاه‌های قلاب

شدن لیپید در غشای پلاسمایی فعال می‌کند

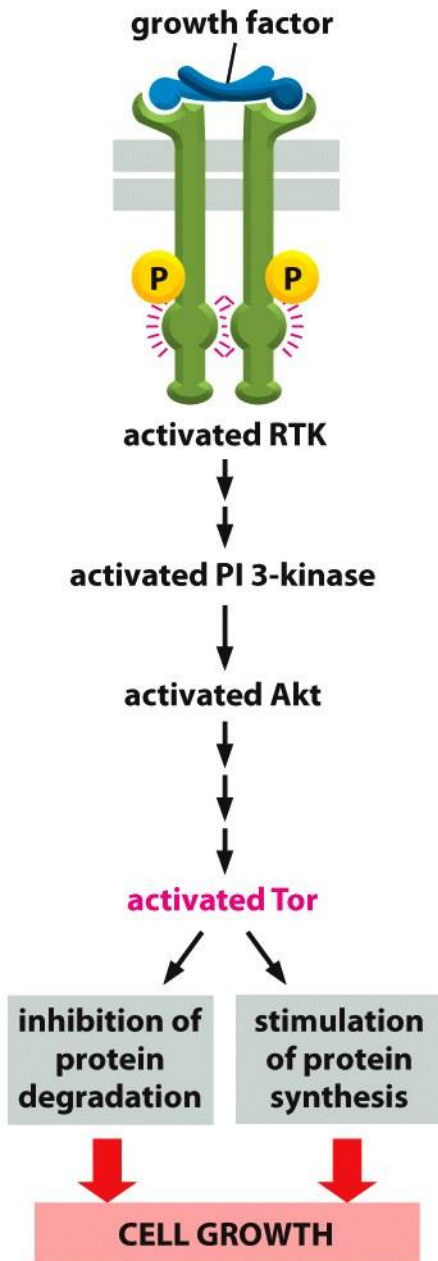
Akt اغلب با

غیرفعال کردن پروتئین‌های پیام‌رسانی که فسفریله می‌کند باعث پیشبرد رشد و بقای اکثر سلول‌ها می‌شود. مثلاً Akt باعث فسفریله شدن و غیرفعال شدن یک پروتئین سیتوزولی به نام Bad می‌شود. Bad در وضعیت فعال خود به‌طور غیرمستقیم با فعال کردن مرگ برنامه‌ریزی‌شده‌ی سلول یا آپوپتوز (که در فصل ۱۸ بحث خواهد شد) سلول را به خودکشی تشویق می‌کند. بنابراین، فسفریلاسیون توسط Akt، با غیرفعال کردن پروتئینی که در پیشبرد مرگ سلول دخیل است، باعث پیشبرد بقای سلول می‌شود (شکل ۱۶-۳۴).



گیرنده‌ی تیروزین کیناز، PI ۳-کیناز را برای تولید جایگاه‌های قلاب

شدن لیپید در غشای پلاسمایی فعال می‌کند



مسیر پیام‌رسانی PI3-kinase - Akt علاوه بر پیشبرد بقای سلول باعث تحریک رشد سلول هم می‌شود، که این کار را به‌طور غیرمستقیم و با فعال کردن یک کیناز بزرگ سرین / ترئونین به‌نام Tor انجام می‌دهد. Tor هم با افزایش سنتز پروتئین و هم با مهار تجزیه‌ی پروتئین باعث تحریک رشد سلول می‌شود (شکل ۳۵-۱۶). داروی ضدسرطان rapamycin با غیرفعال کردن Tor عمل می‌کند - که اهمیت مسیر پیام‌رسانی PI3-kinase - Akt در تنظیم رشد و بقای سلول را تقویت می‌کند.

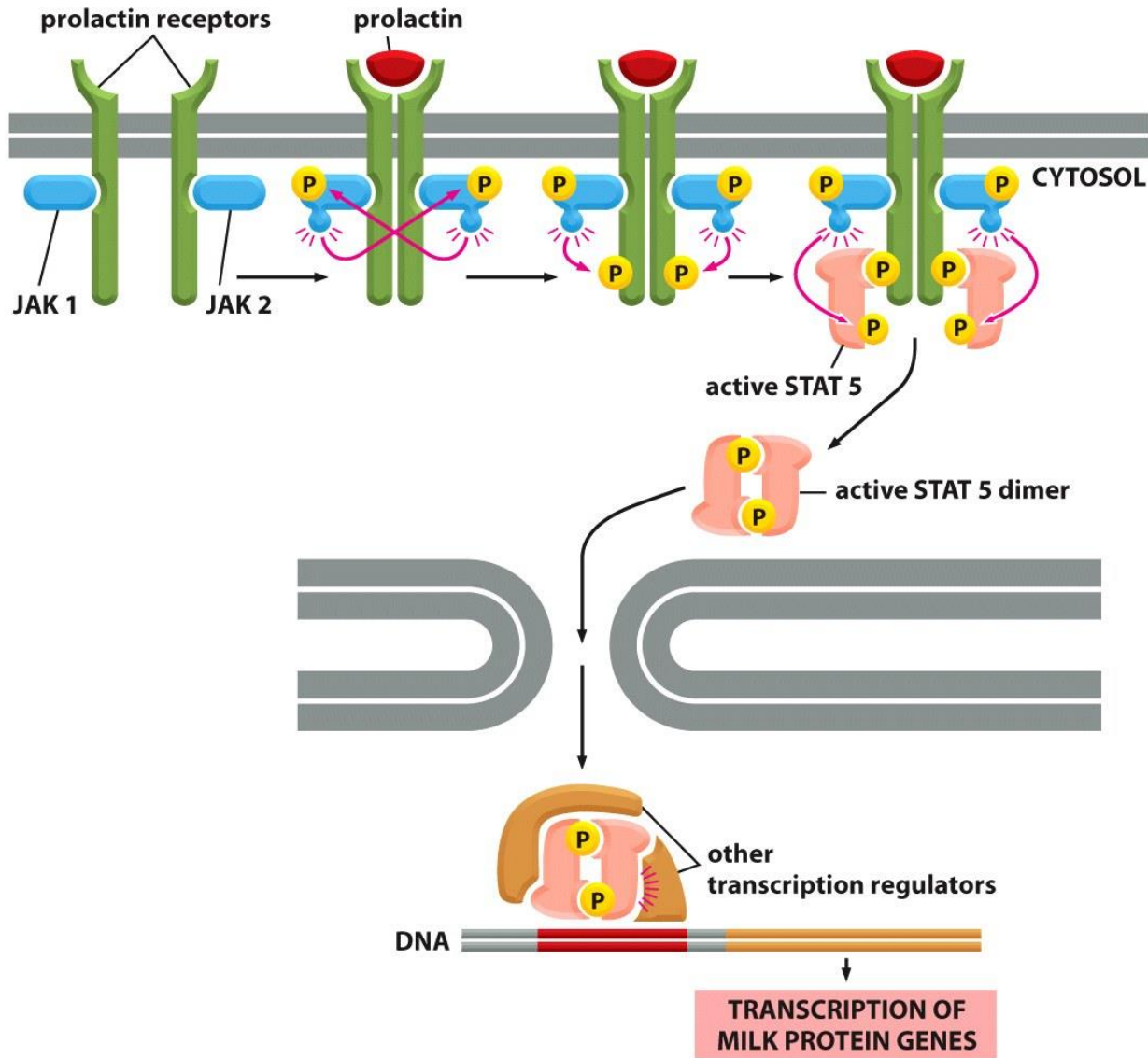
برخی گیرنده‌ها مسیر سریعی را به سمت هسته فعال می‌کنند

همه‌ی گیرنده‌های وابسته به آنزیم، کمپلکس‌های مربوط به آبخارهای پیام‌رسانی را که برای انتقال پیام به هسته نیاز به همکاری پروتئین‌های کینازها دارند، فعال نمی‌کنند. برخی گیرنده‌ها از یک مسیر مستقیم‌تر برای کنترل بیان ژن استفاده می‌کنند.

برخی هورمون‌ها و بسیاری واسطه‌های موضعی به نام سایتوکاین‌ها به گیرنده‌هایی که توانایی فعال کردن پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ی ژن را دارند، متصل می‌شوند. وقتی این پروتئین‌های تنظیمی، به نام STAT، روشن می‌شوند به سمت هسته می‌روند و باعث تحریک رونویسی از ژن‌های خاصی می‌شوند. به‌عنوان مثال، این مسیر پیام‌رسانی مستقیم به‌وسیله‌ی اینترفرون مورد استفاده قرار می‌گیرد. اینترفرون‌ها سایتوکاین‌هایی هستند که توسط سلول‌های آلوده تولید می‌شوند و سلول را وادار به ساخت پروتئین‌هایی می‌کنند که آنها را در برابر عفونت‌های ویروسی مقاوم می‌سازند.

برخلاف گیرنده‌های تیروزین کیناز که آبخار پیام‌رسانی را تحریک می‌کنند، گیرنده‌های سایتوکاینی که در ارتباط با STAT هستند هیچ‌گونه فعالیت آنزیمی ذاتی ندارند. در عوض، آنها با تیروزین کینازهای سیتوپلاسمی به نام JAK که در هنگام اتصال هورمون یا سایتوکاین به گیرنده فعال می‌شوند، در ارتباط می‌باشند. وقتی JAKها فعال می‌شوند، STATها را فسفریله و فعال می‌کنند که سپس به هسته مهاجرت می‌نمایند، جایی که نسخه‌برداری از ژن‌های ویژه‌ی هدف را تحریک می‌کنند. مثلاً هورمون پرولاکتین که باعث تحریک ساخت شیر در سلول‌های سینه می‌شود با اتصال به گیرنده‌ای که در ارتباط با یک جفت JAK خاص است عمل می‌کند. این JAKها، STATها، خاصیت را فعال می‌کنند که

سپس باعث رونویسی از ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های شیر می‌شود (شکل ۳۹-۱۶).



برخی گیرنده‌ها مسیر سریعی را به سمت هسته فعال می‌کنند

از مسیرهای مستقیم، استفاده از گیرنده‌ی پروتئینی Notch است که به همراه دیگر موارد باعث کنترل تکوین سلول‌های نورونی در دروزوفیلا می‌شود (ر.ش. شکل ۴-۱۶). در این مسیر، خود گیرنده به عنوان فاکتور رونویسی عمل می‌کند. وقتی که گیرنده با اتصال دلتا که در سلول مجاور است فعال شود، گیرنده‌ی Notch می‌شکند. این شکستن باعث می‌شود که دم سیتوزولی گیرنده به سمت هسته رود و در آنجا به فعال کردن مجموعه‌ی مناسب ژن‌های پاسخ‌دهنده به Notch کمک کند (شکل ۴۰-۱۶). این مسیر پیام‌رسان به عنوان ساده‌ترین و مستقیم‌ترین راهی که پیام از گیرنده‌ی سطح سلول تا هسته عبور می‌کند، شناخته می‌شود.

developing nerve cell

