

# Membránreceptorok szerkezete és funkciója

---

Dr. Liliom Károly

ÁOK Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet  
2026. 04. 16.

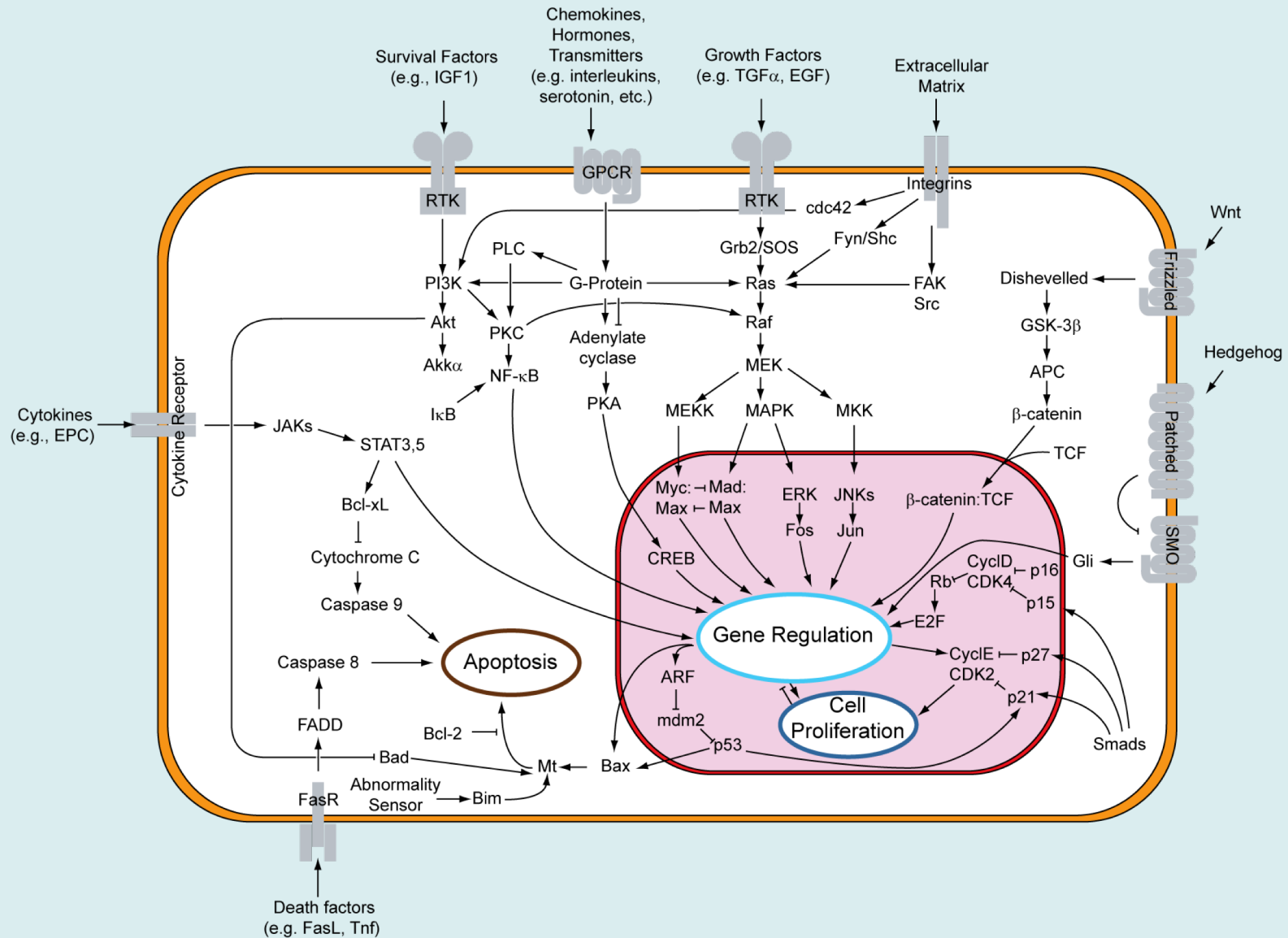


# A biológiai membránok jelentősége

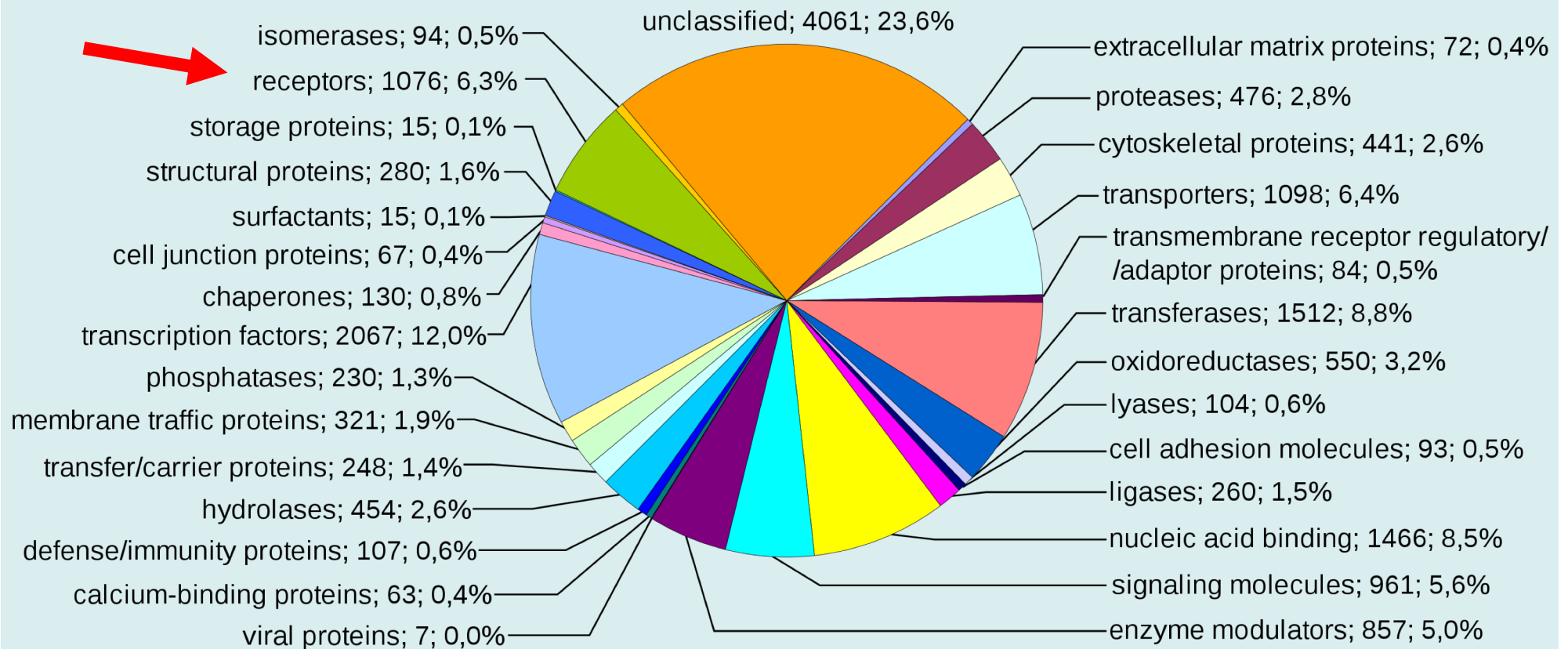


*Molecular Biology of the Cell*, cover image, Garland  
Science, 5th Ed. 2007

# Receptorok a plazmamembránban – a sejt környezetéből érkező ingerek érzékelői

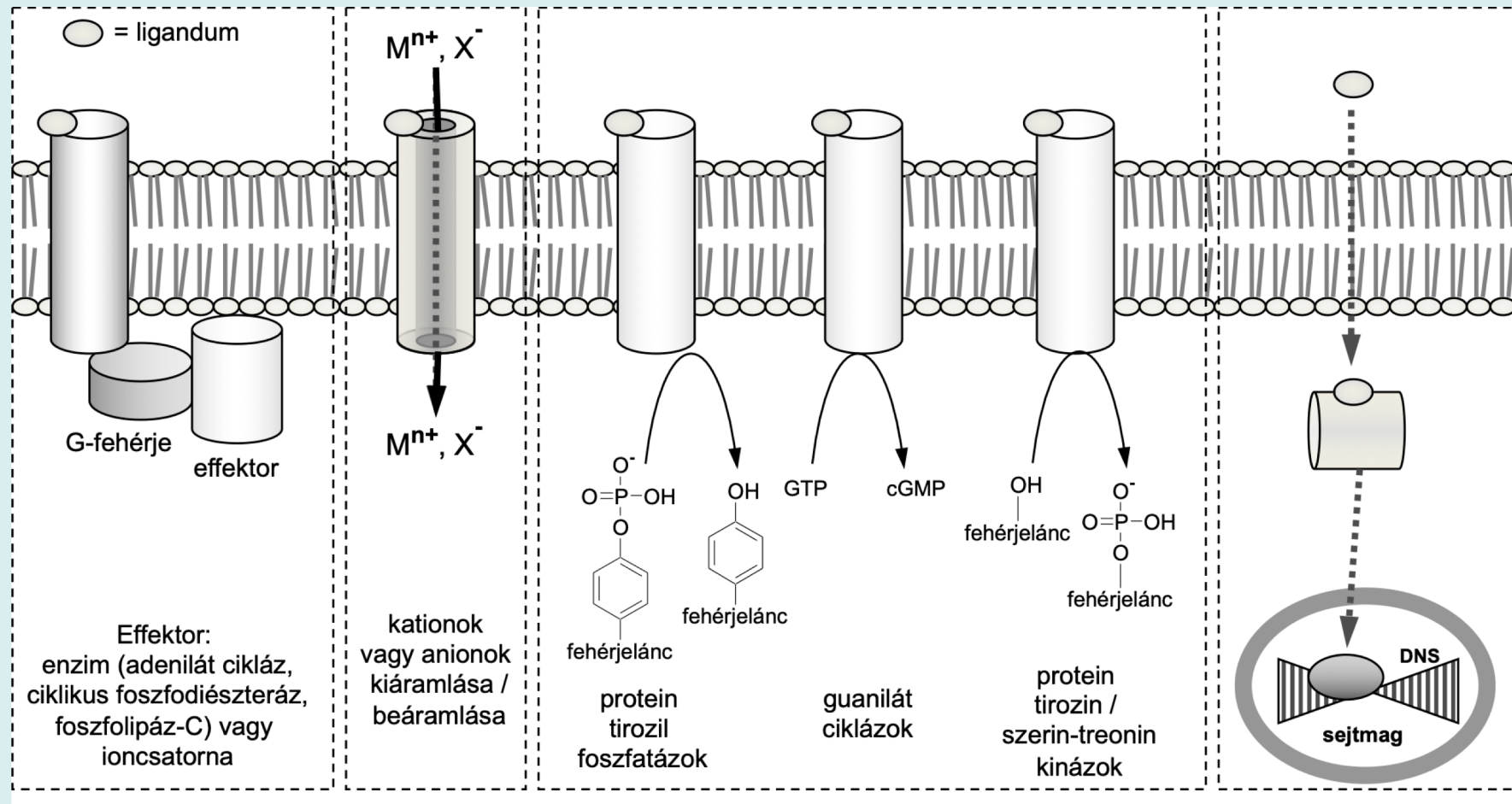


# Receptorfehérjék az emberi genomban



A receptorok a humán genom egyik legnépesebb fehérjecsaldját alkotják (>6%). Megtalálhatók a plazmamembránban, a citoplazmában és a sejtmagban. Általában molekuláris kapcsolóként működnek, aktív konformációjukat specifikus ligandumuk kötődése hozza létre vagy stabilizálja.

# Receptor-típusok



Effektor:  
enzim (adenilát cikláz,  
ciklikus foszodiészteráz,  
foszfolipáz-C) vagy  
ioncsatorna

kationok  
vagy anionok  
kiáramlása /  
beáramlása

protein  
tirozil  
foszfatázok

guanilát  
ciklázok

protein  
tirozin /  
szerin-treonin  
kinázok

sejtmag

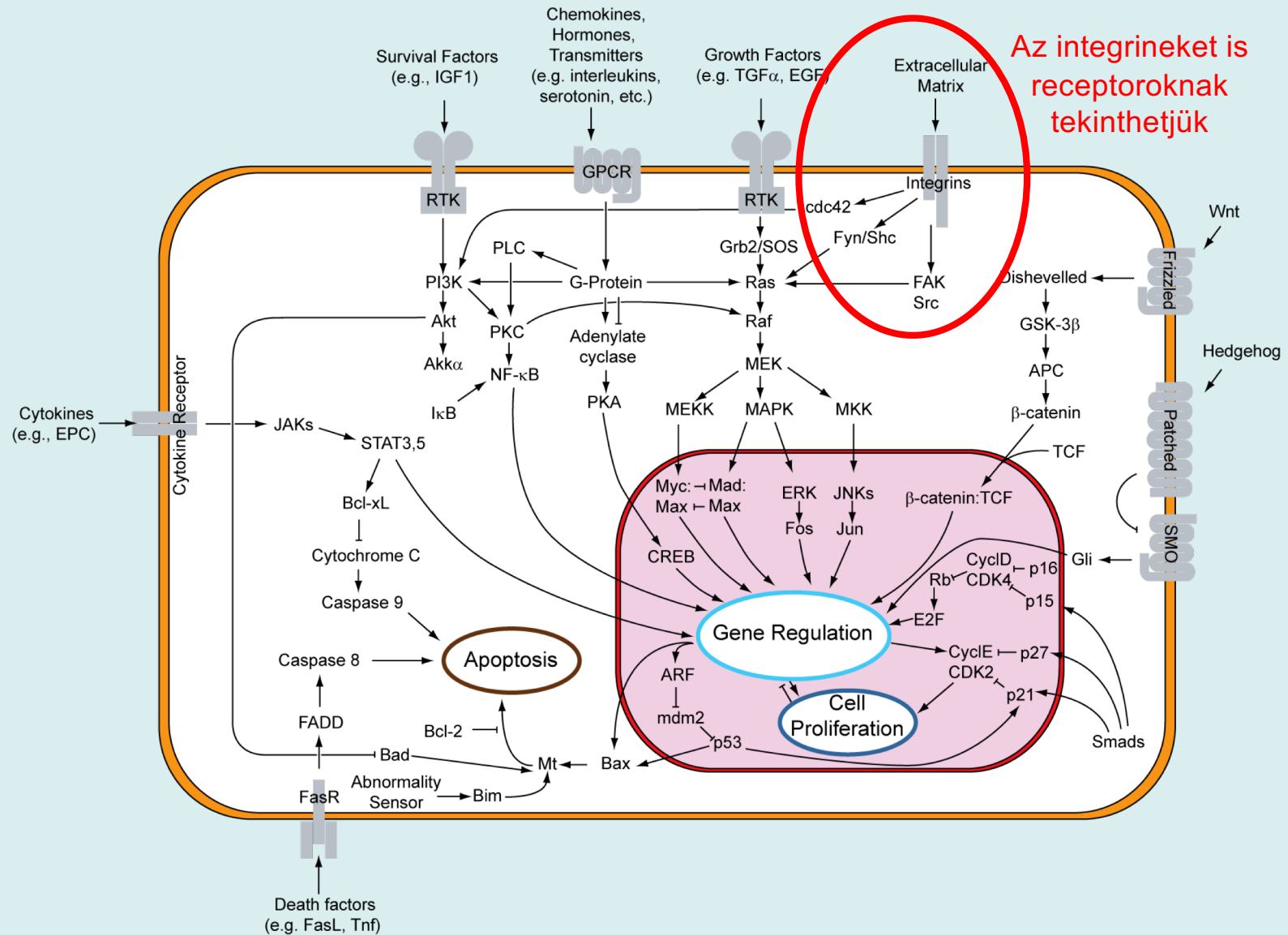
G-fehérjéssel  
kapcsolódó  
receptorok  
(GPCR)

ioncsatornák  
(ligandumfüggő,  
feszültségfüggő)

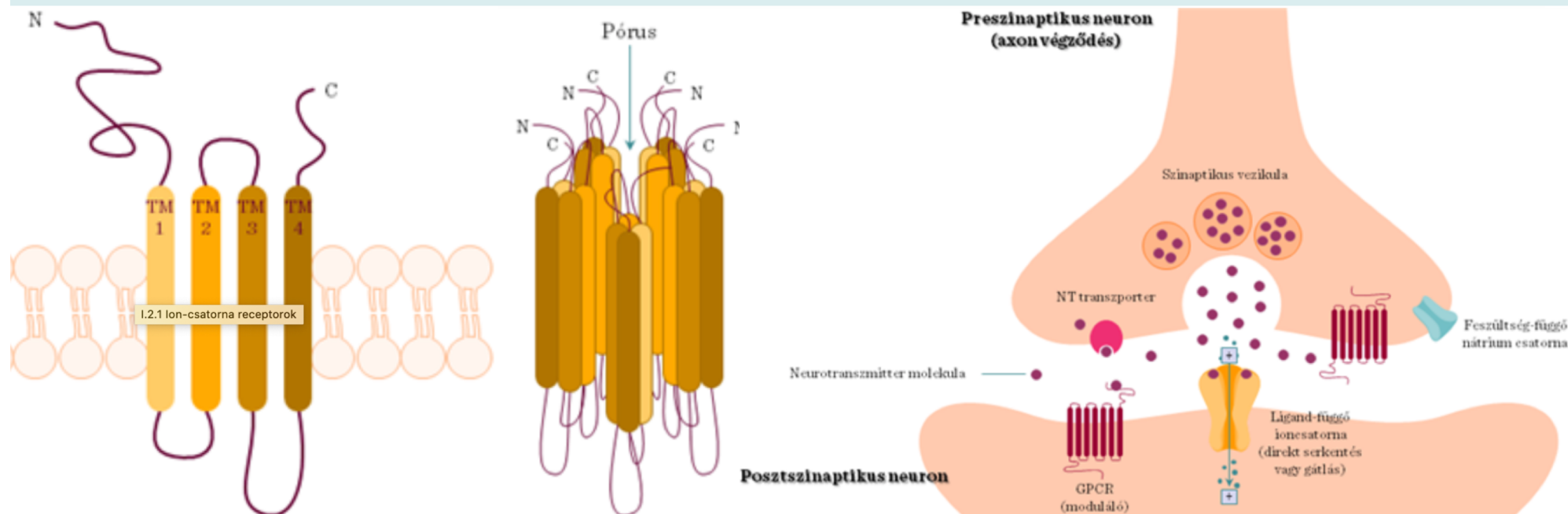
enzimaktivással  
rendelkező  
receptorok

magi receptorok  
(ligandum-aktivált  
transzkripció  
faktorok)

# Receptorok a plazmamembránban – a sejt környezetéből érkező ingerek érzékelői



# Ligandumfüggő ioncsatornák

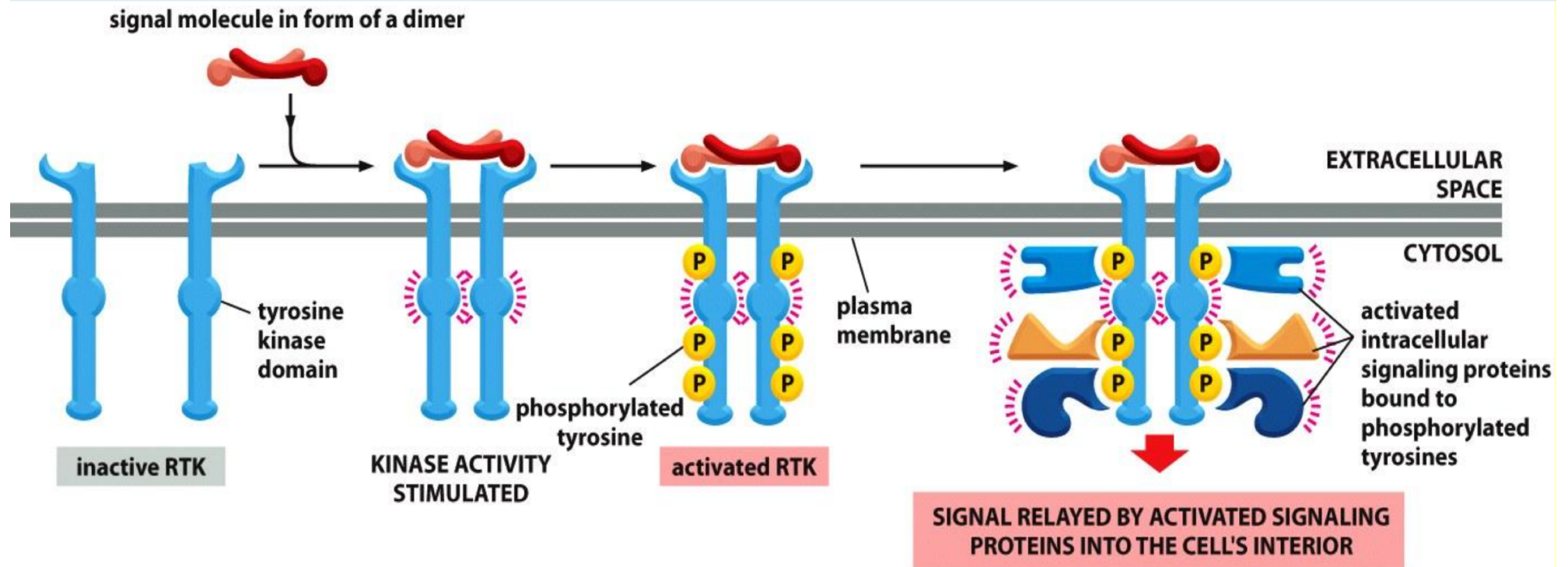


A plazmamembrán ligandum-vezérelt ioncsatornái gyakran fordulnak elő az excitábilis sejtekben. A ligandum kötődésekor a csatorna kinyílik és az ionok a koncentrációgrádiens mentén átáramlanak.

Az ioncsatorna receptorokat 3 csoportba osztjuk:

- (1) Cys-hurok receptorok: pentamer szerkezetűek, minden alegységük 4 transzmembrán régiót tartalmaz (pl. acetilkolin nikotinos receptora – Na<sup>+</sup> csatorna; GABA-A, GABA-C, Glicin- Cl-csatornák).
- (2) Glutamát-aktivált kation-csatornák: tetramerek, mindegyik alegység 3 transzmembrán régiót tartalmaz.
- (3) ATP-függő csatornák: három homológ alegységből állnak, minden alegység két transzmembrán régiót tartalmaz (pl. P2X purinerg receptor).

# Enzimaktivitással rendelkező receptorok



A saját enzimaktivitással rendelkező receptorok lehetnek 1) receptor tirozin-kinázok (PDGF, inzulin, EGF, VEGF, FGF receptorok), 2) receptor tirozin-foszfatazok (CD45), 3) receptor guanilat-ciklázok (nátriuretikus peptid receptorok), 4) receptor szerin/treonin kinázok (TGF- $\beta$  receptorok), és 5) tirozin-kináz asszociált receptorok (citokin receptorok, Fc receptorok). A receptor tirozin-kinázok extracelluláris ligandumkötő, transzmembrán és intracelluláris kináz-doménekből állnak, működésük fő lépései: ligandum kötése, dimerizáció, autofoszforyláció, majd a foszfortirozin csoportokhoz adapter- vagy effektor-fehérjék kötődése.

# G-fehérjékkel kapcsolódó receptorok

A G-fehérjékkel kapcsolódó receptorok (GPCR) az elsődleges jelátviteli molekulák, amelyekkel a sejtek érzékelik a környezetükben bekövetkező változásokat (fény, szag, íz, pH,  $\text{Ca}^{2+}$ -ionok, hormonok, lipidek, neurotranszmitterek, stb). Szerkezetük alapján heptahelikális vagy hét transzmembrán-hélixet tartalmazó (7TM) receptorokként is hivatkoznak rájuk.

Az emberi genom (~20000-25000 gén) ~1500 nem-redundáns szekvenciát tartalmaz, amely receptorokat kódol, ezek mintegy mint fele 7TM receptor (791). 391 7TM receptor a szaglásban vesz részt és 271 gén kódol endogén ligandummal rendelkező 7TM receptort. Ha figyelembe vesszük a poszt-transzlációs módosításokat, splice-variánsokat és az átlagos expressziós profiljukat, akkor a 7TM receptorok egy átlagos sejt felszínén mintegy ~30000-40000 különböző ligandum-kombinációira tudnak reagálni.

A sejteletten minden lényeges folyamatát szabályozni képesek: proliferáció, differenciáció, apoptózis, migráció, mozgékonyág, sejthalak,  $\text{Ca}^{2+}$ -homeosztázis, sejtek közötti kommunikáció, ...

# 7TM receptorok orvosi jelentősége

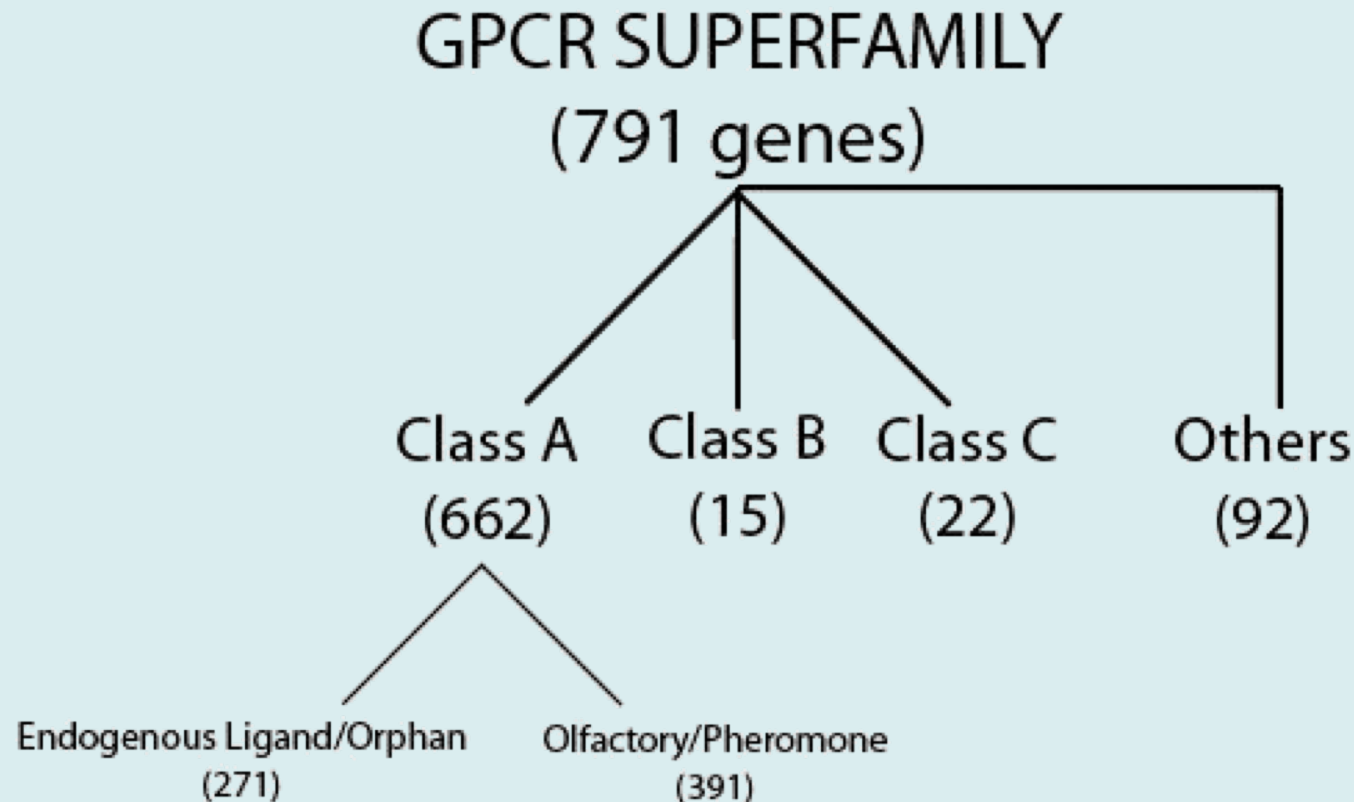
A 7TM receptorokon hat a ma kapható gyógyszerek mintegy fele és az új hatóanyagfejlesztések mintegy 60% is ezt a fehérjecsaládot célozza meg. Ennek ellenére még mindig több, mint 100 7TM receptor endogén liganduma ismeretlen (árva-receptorok). A nagy gyógyszergyárak komoly erőfeszítéseket tesznek az árvareceptorok endogén ligandumainak azonosítására.

A legkomolyabb kihívás a racionális hatóanyagtervezés számára, hogy alig van ismert térszerkezet, miután a 7TM - és általában a membránreceptorok kristályosítása komoly technikai kihívást jelent. Az elmúlt években ötletes új technikákkal sikerült tucatnyi 7TM receptor szerkezetét meghatározni, de még mindig döntő szerepe van a homológia modellek kidolgozásának és kísérleti ellenőrzésének, finomításának, amely modelleket azután *in silico* ligandumdokkolással alkalmazzák a potenciálisan kötődő vegyületek azonosítására.

További komplikáció, hogy a 7TM receptorok működése lényegesen összetettebb, mint azt eleinte gondolták...

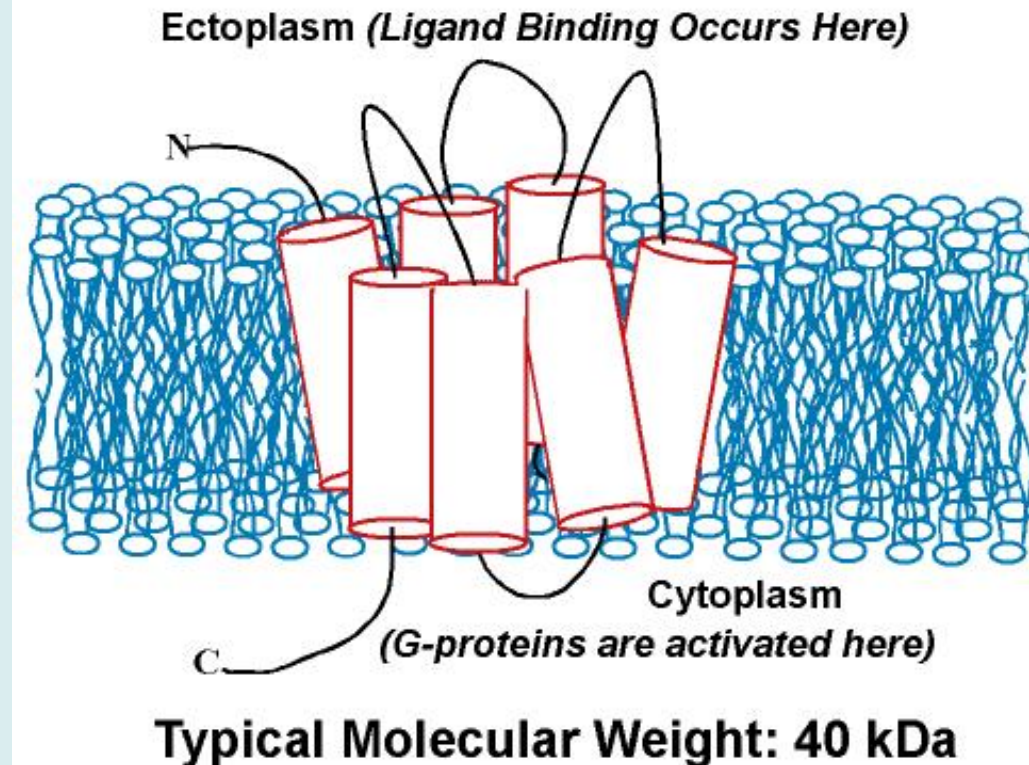
# 7TM receptorok osztályozása

- A-család - Rodopszin-szerű 7TM receptorok (legnépesebb és legdiverzebb)
- B-család - Szekretin receptorcsalád (glukagon, GnRH, PTH, CRH receptorok)
- C-család - Metabotróp (glutamát, GABA) receptorok
- D-család - Gomba feromon receptorok
- E-család - Frizzled/Smoothened, Wnt, Hedgehog



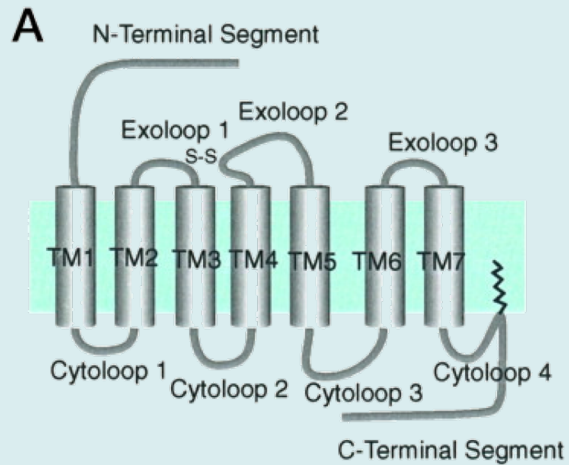
# 7TM receptorok szerkezeti jellemzése

## G Protein-Coupled Receptors

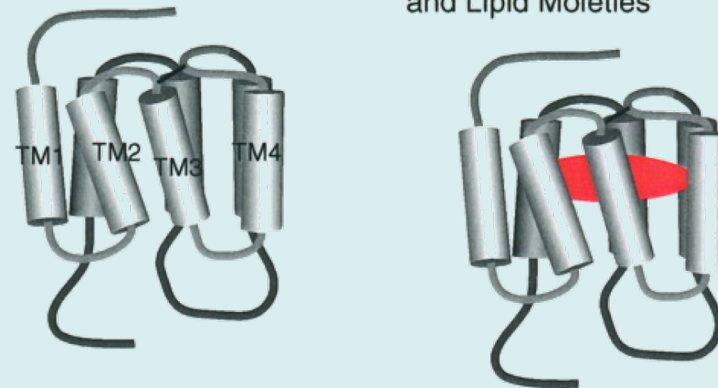


A plazmamembránt hétszer átszelő  $\alpha$ -helikális köteg, valamint ebből következően három extracelluláris és három intracelluláris hurok-régió. Az N-terminális mindig extracellulárisan, a C-terminális mindig intracellulárisan helyezkedik el. Sok 7TM receptorban megtalálható egy rövid nyolcadik hélix a C-terminális közelében, intracellulárisan, általában a membránfelszínnel párhuzamos orientációban.

# 7TM receptorok ligandum-kötése



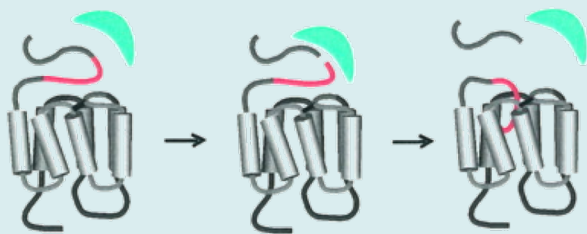
**B** Receptors for Amines, Nucleotides, Eicosanoids, and Lipid Moieties



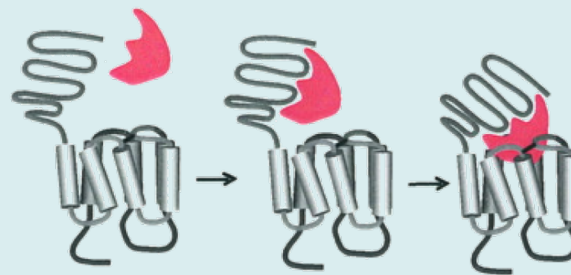
**C** Peptide Hormone Receptors



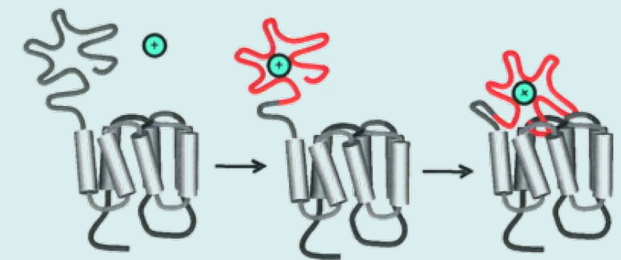
**D** Protease (Thrombin) Activated Receptor



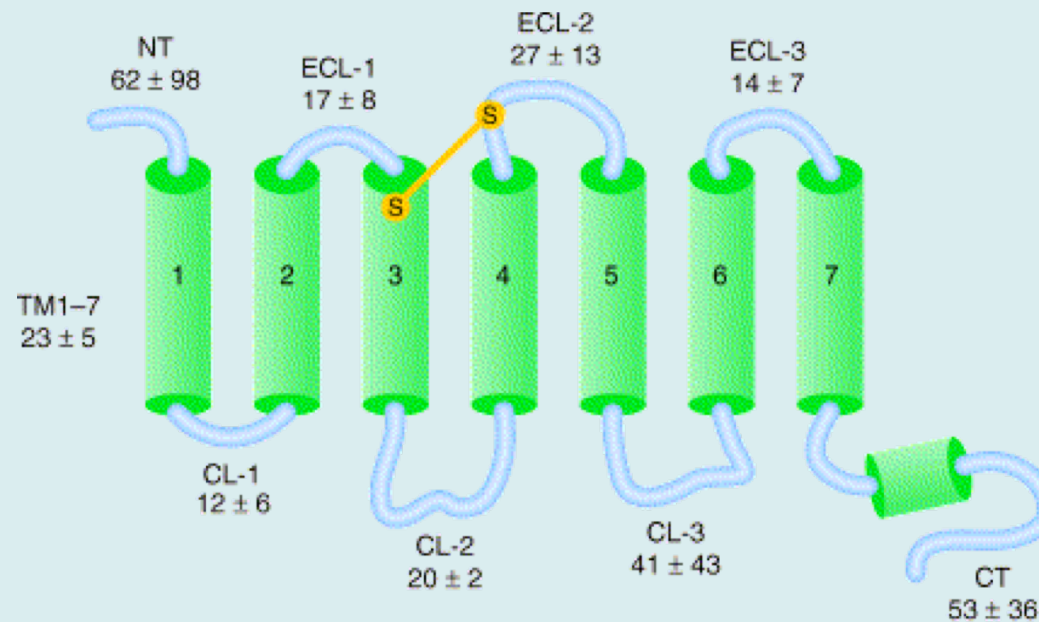
**E** Glycoprotein Hormone (LH, FSH, hCG, TSH) Receptor



**F** Neurotransmitter ( $\text{Ca}^{2+}$ , glutamate, GABA) Receptor

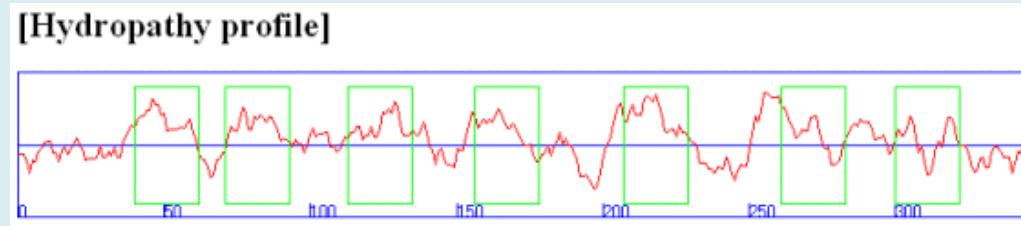


# A 7TM receptorok szerkezeti jellemzői



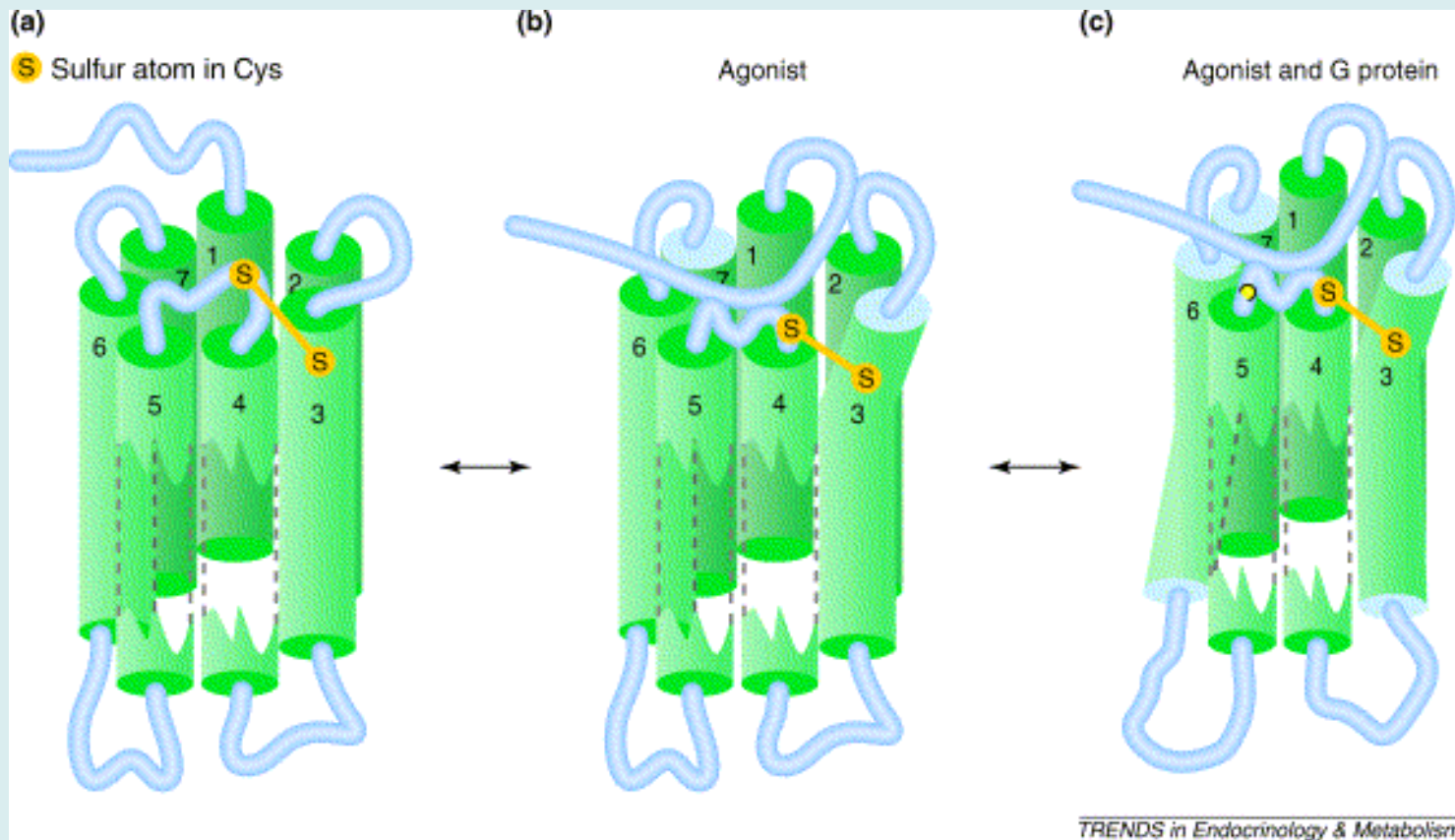
*TRENDS in Endocrinology & Metabolism*

7TM hélix, ~25 hidrofób AA – szekvenciából hatékonyan jósolható (pl. CCTOP, HMMTOP)



Konzervált szerkezeti elemek: diszulfid-híd (92%), DRY-motívum TM3-ban, NPxxY motívum TM7-ben.

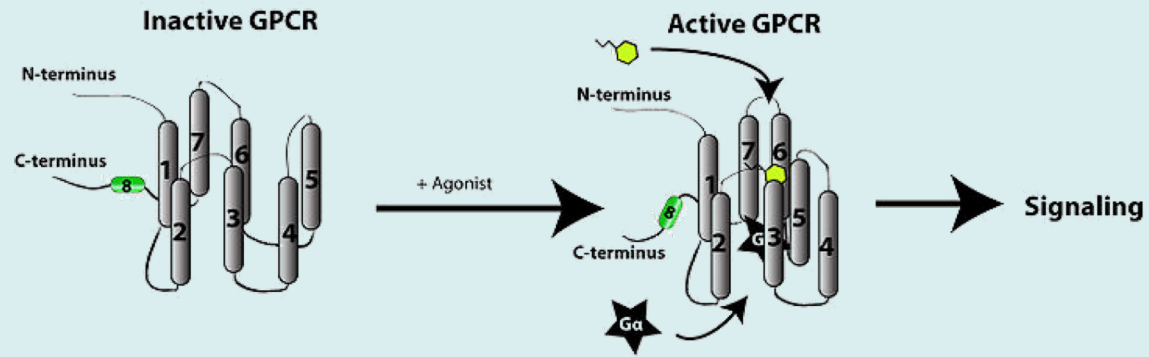
# A 7TM receptorok aktivációs mechanizmusa



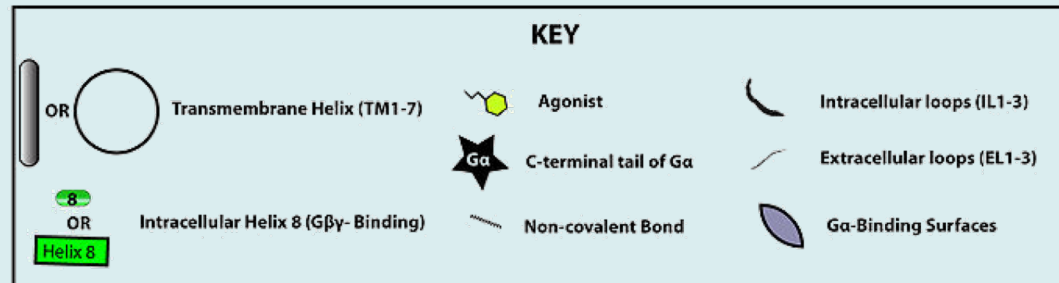
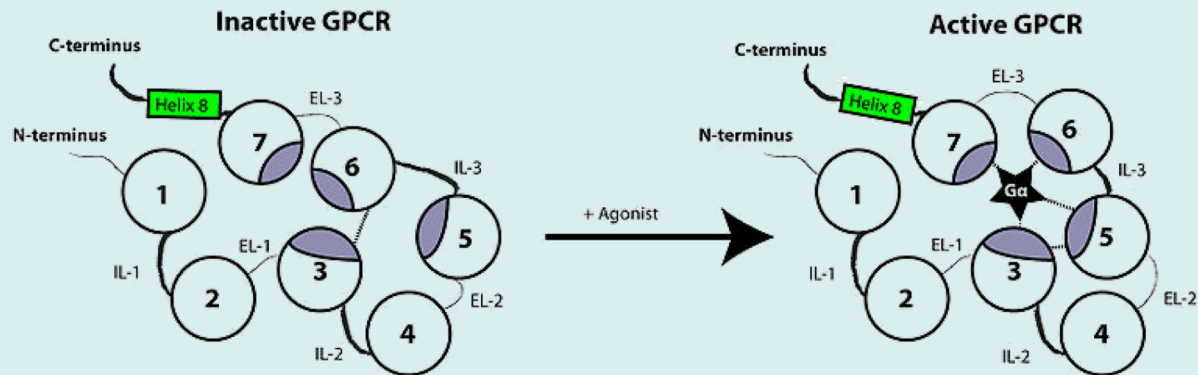
TM3 és TM7 között extracelluláris oldali sókötés felszakad, a TM6 és az intracelluláris hurkok nagymértékű elmozdulása következtében TM2, TM6 és TM7 citoplazmatikus felszínei hozzáférhetőbbé, a TM3 és TM4 felszínei pedig kevésbé hozzáférhetővé válnak.

# 7TM receptorok aktivációs mechanizmusa

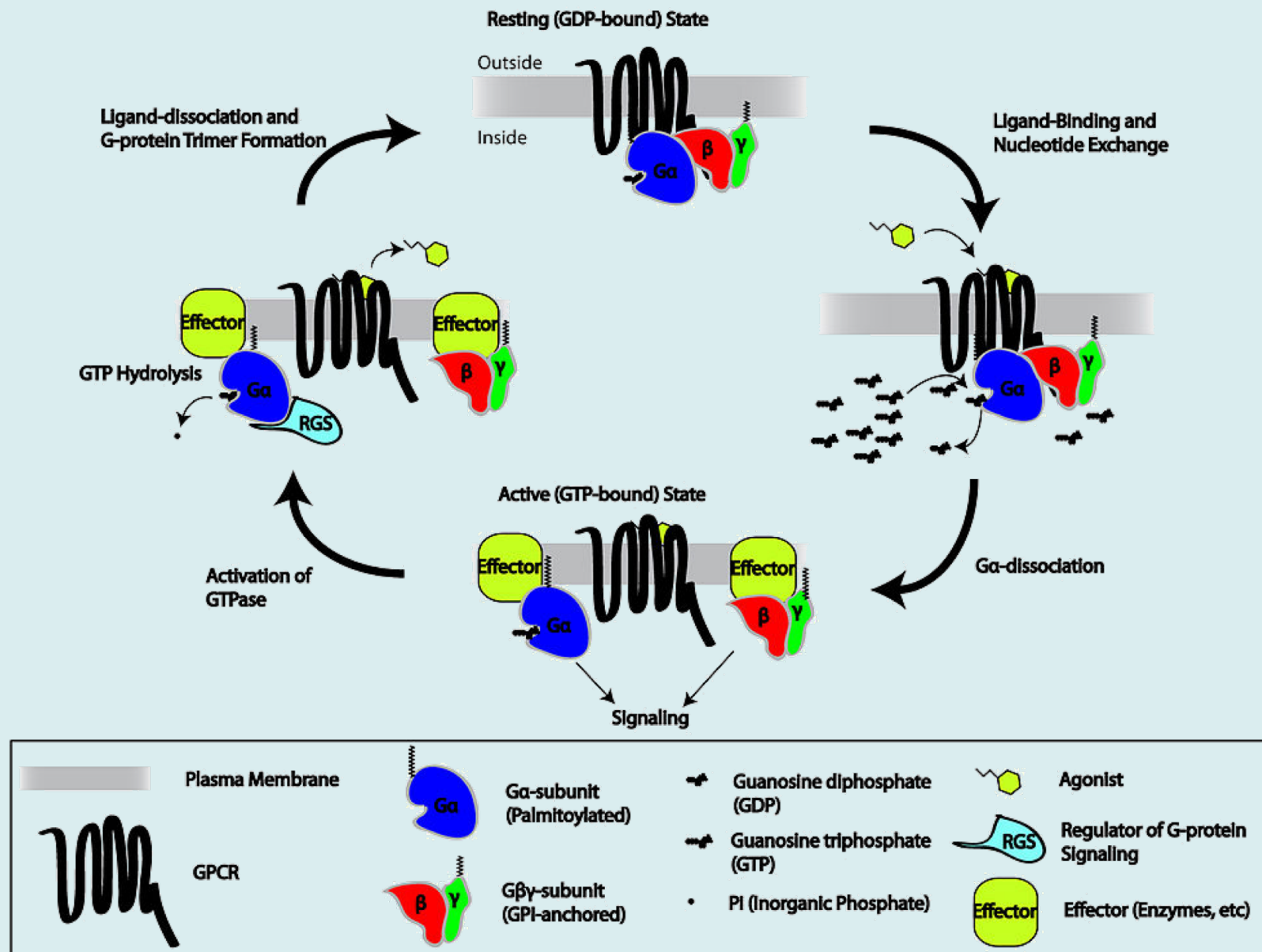
## Side Perspective



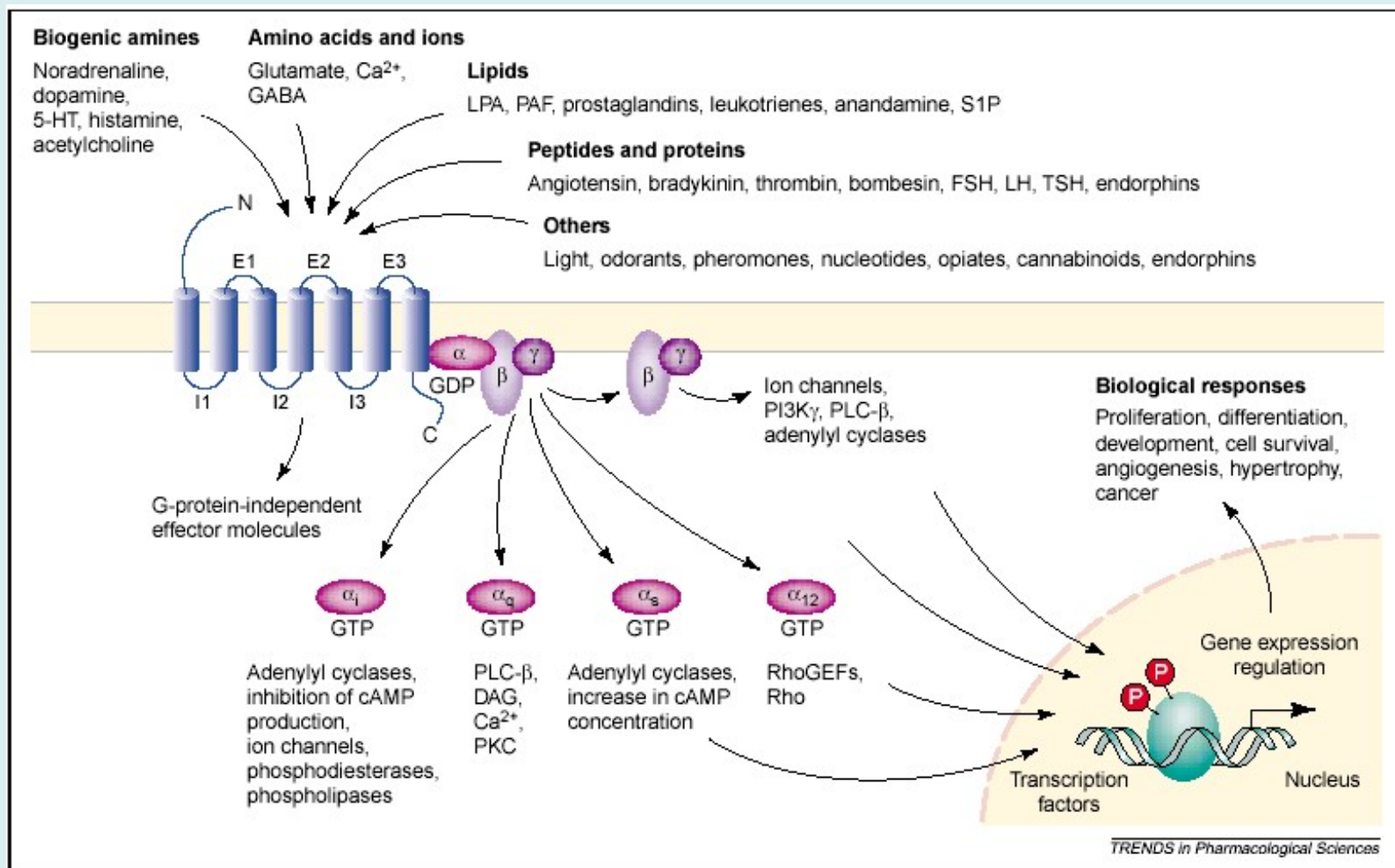
## Intracellular Perspective



# A 7TM receptorok működése (GPCR-ciklus)

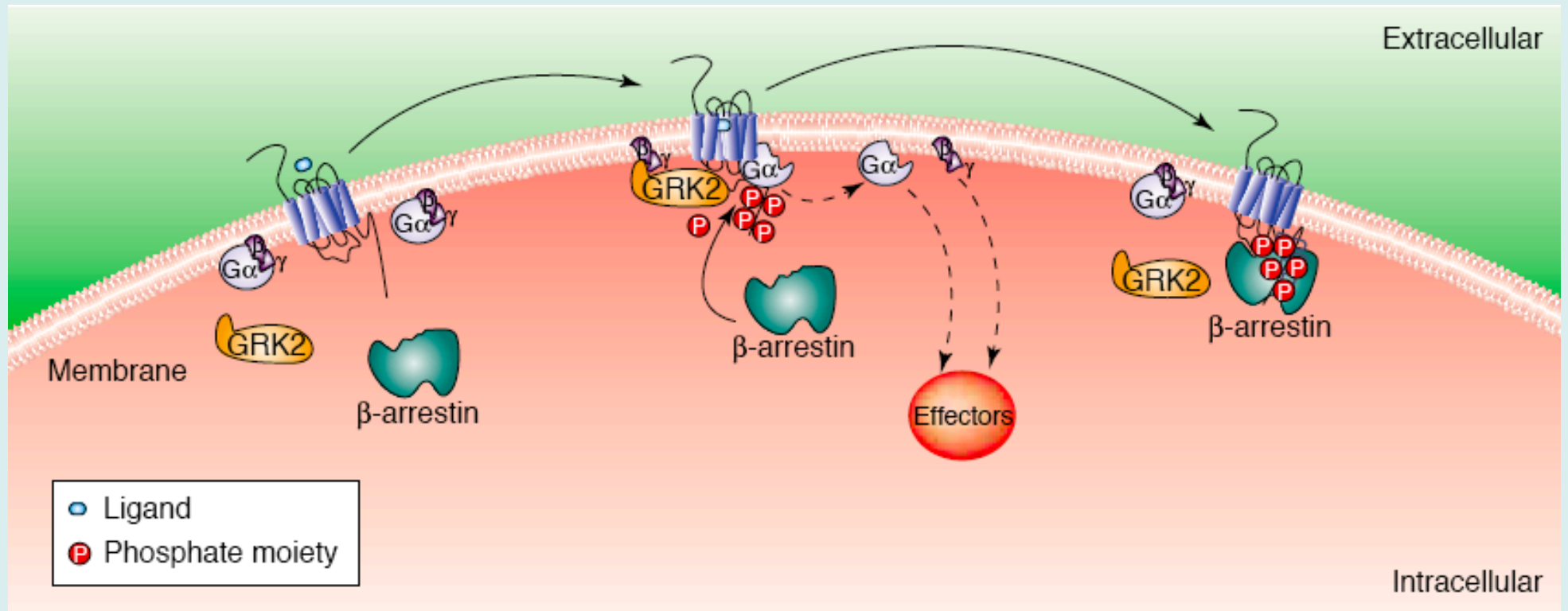


# 7TM receptorok főbb jelátviteli lehetőségei



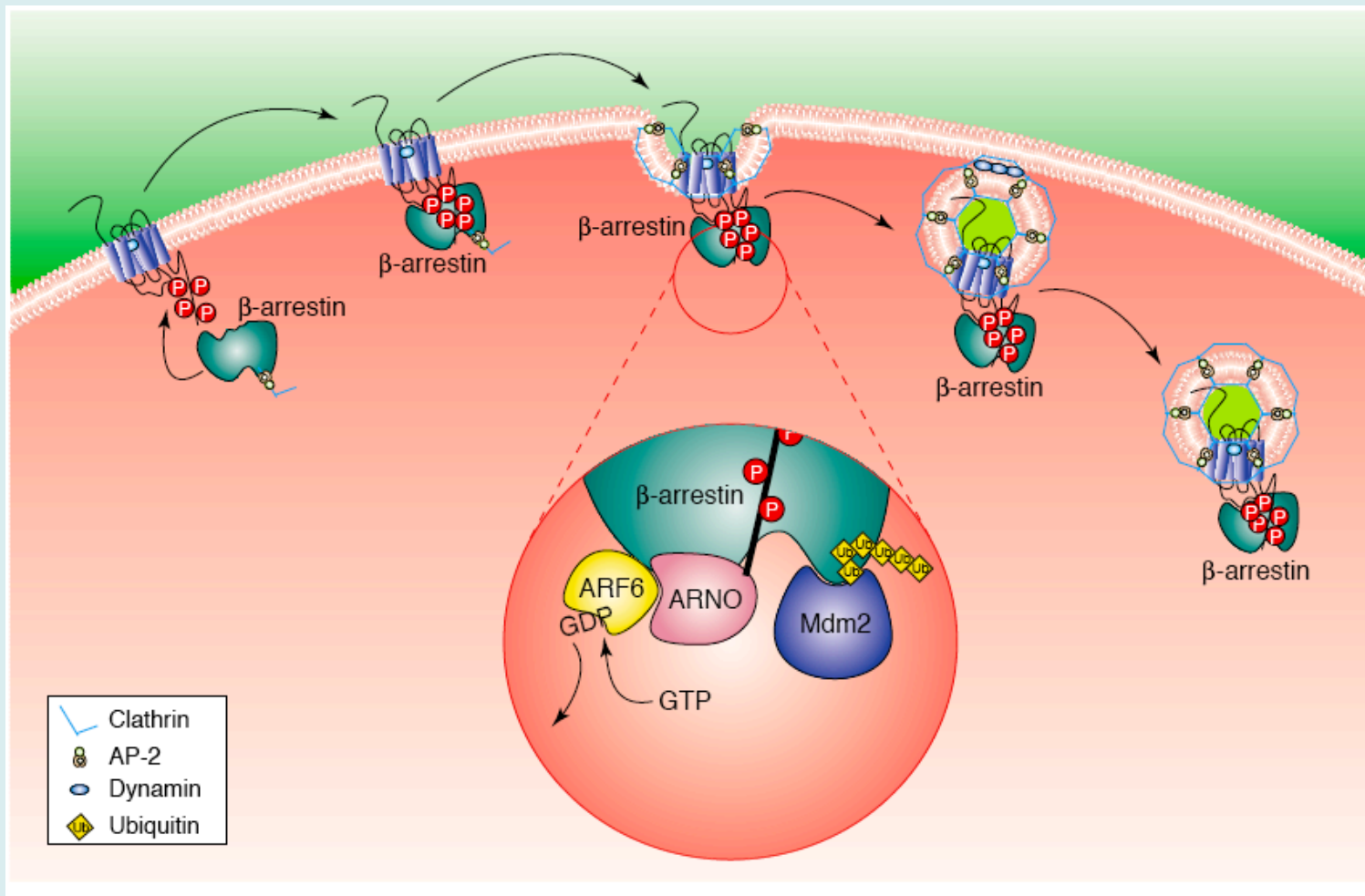
A klasszikus G $\alpha$ -mediált jelátvitelben négyféle G $\alpha$ -alegység kapcsolódhat a receptorokhoz:  $\alpha_i$  – inhibitorikus, gátolja az adenilát-cikláz enzimet,  $\alpha_q$  – aktiválja az intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-mobilizációt,  $\alpha_s$  –stimulálja az adenilát-cikláz, és  $\alpha_{12/13}$  – aktiválja az aktin-citoszkeletont. Ezen kívül a receptoraktivációt követően disszociálódó  $\beta\gamma$ -alegység (mindig heterodimer) szintén aktiválhat célnzimeket és ioncsatornákat, illetve a receptor-arresztin komplex is képes a heterotrimer  $\alpha$ - illetve  $\beta\gamma$ -alegységeitől függetlenül jelátviteli folyamatok módosítására.

# 7TM receptorok aktivációs és inaktivációs mechanizmusai



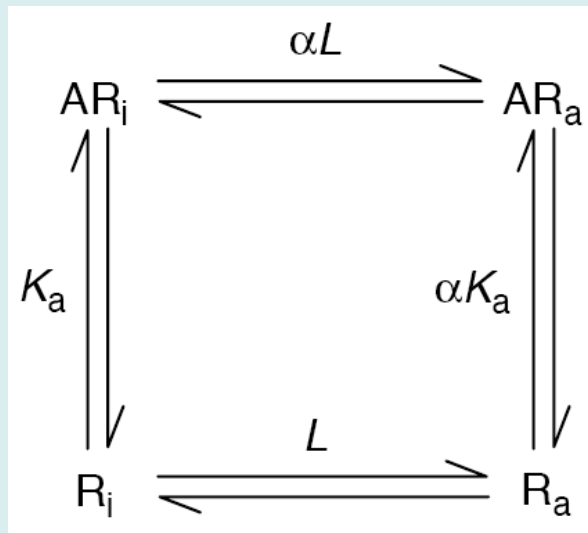
Az aktiváló ligandum (agonista) kötődése után a heterotrimer G-fehérje kapcsolódik a receptorhoz, aminek következtében az alfa-aegységen a GDP-GTP csere lezajlik és az aktiváció továbbadódik az effektor fehérjékre. Közben először GPCR-függő receptor-kinázok (GRK) a receptor C-terminálisa közelében foszforilálva inaktíválják a receptort, amely inaktív állapotot arresztin kötődése stabilizál.

# 7TM receptorok aktivációs és inaktivációs mechanizmusai



A C-terminálisán foszforilált receptor -  $\beta$ -arrestin-komplex klatrin-függő endocitózis során internalizálódik. A lefűződött, deszenzitizált receptort tartalmazó vezikulák visszakerülhetnek a plazmamembránba (recirkuláció), vagy késői endoszómákká alakulva, majd a lizoszómákkal fuzionálva degradációra kerülhetnek.

# A 7TM receptorok kétállapotú kapcsolók

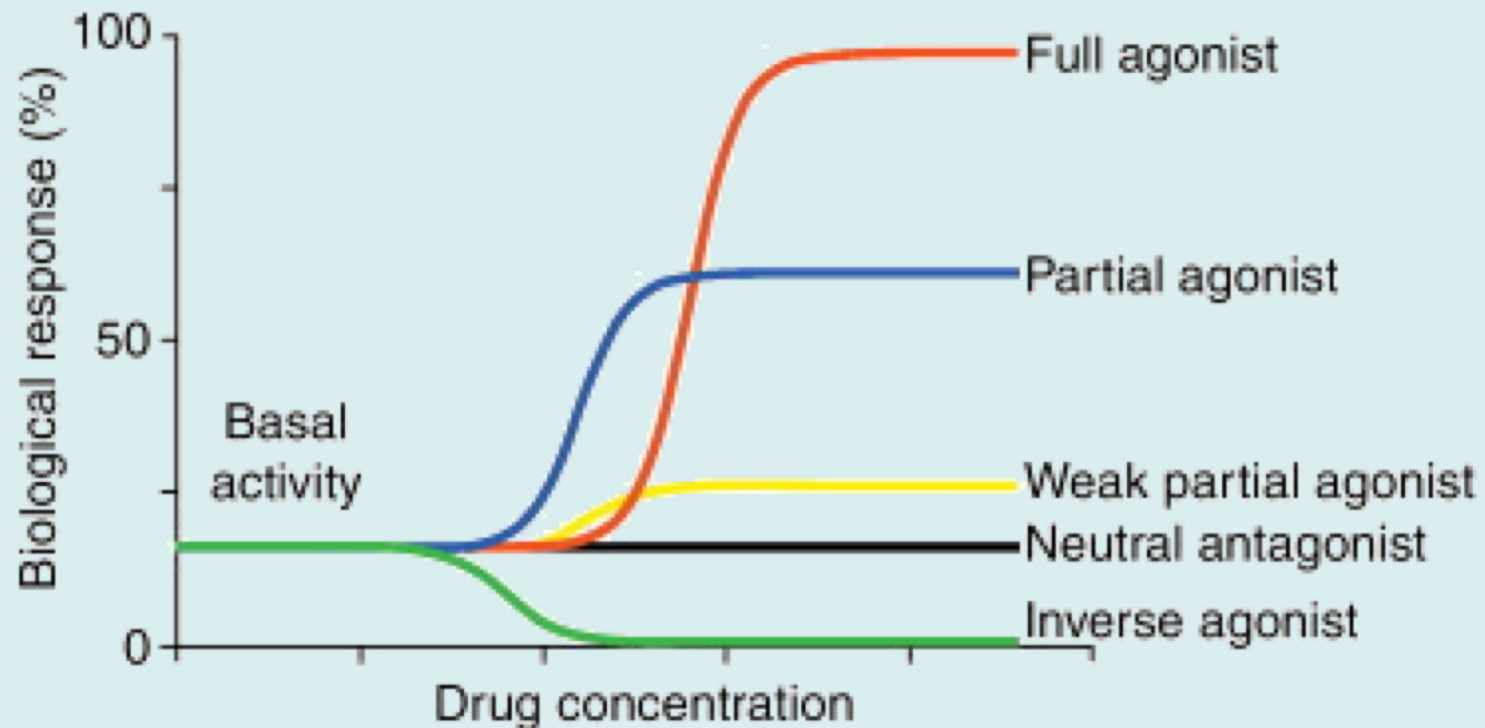


$$\rho = \frac{L(1 + \alpha[A]/K_A)}{[A]/K_A(1 + \alpha L) + L + 1}$$

Ha  $[A] = 0$  akkor  $\rho_0 = L/(1 + L)$ , illetve ha  $[A] \sim \infty$  akkor  $\rho_\infty = (\alpha L)/(1 + \alpha L)$ . Tehát a  $\rho_\infty/\rho_0 = \alpha(1 + L)/(1 + \alpha L)$  arány szerint változik az aktív receptorok aránya, ezáltal a receptor aktivációs szintje. Például ha  $L=0.1$ , akkor a receptorok 9%-a lesz aktív ligandum nélkül is (alapaktivitás). Egy ligandum  $\alpha=5$  értékkel az aktív receptorok arányát 33%-ra növeli telítési koncentrációnál.

- Az aktív ( $R_a$ ) és inaktív ( $R_i$ ) konformerek egyaránt kötik a ligandumot ( $A$ ), de eltérő affinitással, ezáltal a köztük kialakult koformációs egyensúly eltolódik:
- $\alpha > 1$  – agonista, kedvez  $R_a$  felszaporodásának
- $\alpha < 1$  – inverz agonista, az egyensúlyt  $R_i$ -felé tolja el
- $\alpha = 1$  – kompetitív antagonist, az egyensúly változatlanul hagyása mellett csökkenti a jelátvitelre rendelkezésre álló receptorok számát

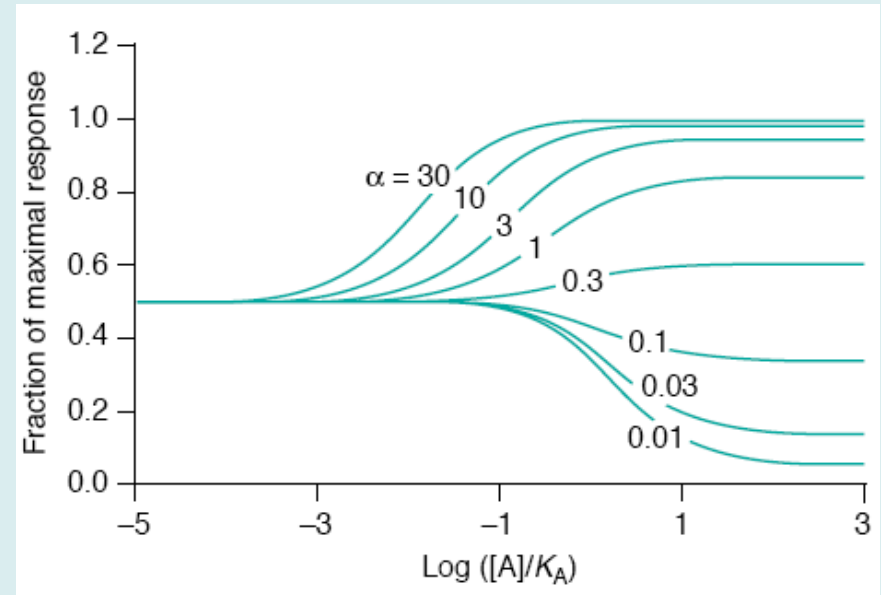
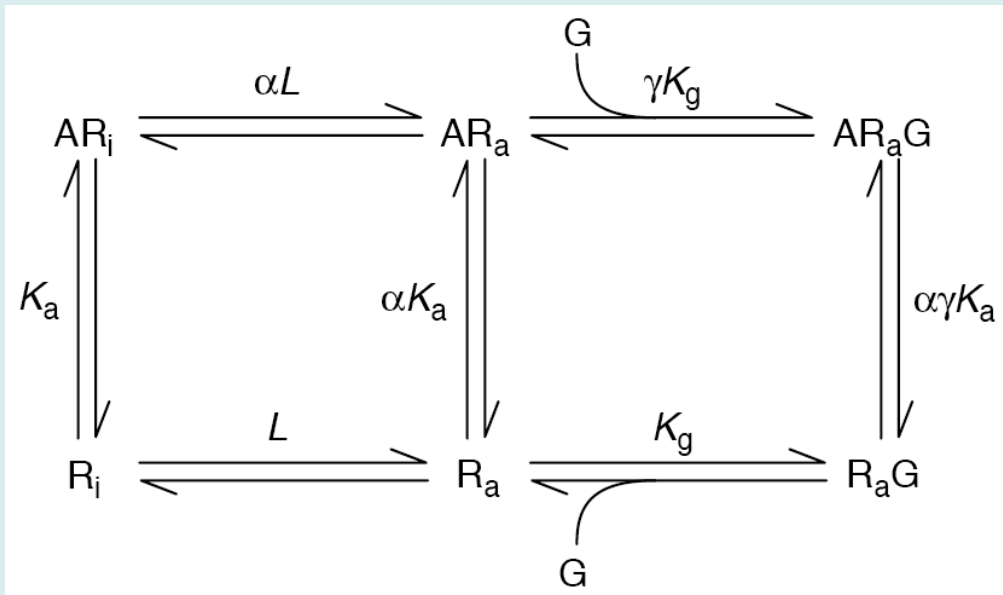
# 7TM receptorok – kétállapotú kapcsolók



TiBS

- Az aktív ( $R_a$ ) és inaktív ( $R_i$ ) konformerek egyaránt kötik a ligandumot ( $A$ ), de eltérő affinitással, ezáltal a köztük kialakult koformációs egyensúly eltolódik:
- $\alpha > 1$  – agonista, kedvez  $R_a$  felszaporodásának
- $\alpha < 1$  – inverz agonista, az egyensúlyt  $R_i$ -felé tolja el
- $\alpha = 1$  – kompetitív antagonista, az egyensúly változatlanul hagyása mellett csökkenti a jelátvitelre rendelkezésre álló receptorok számát

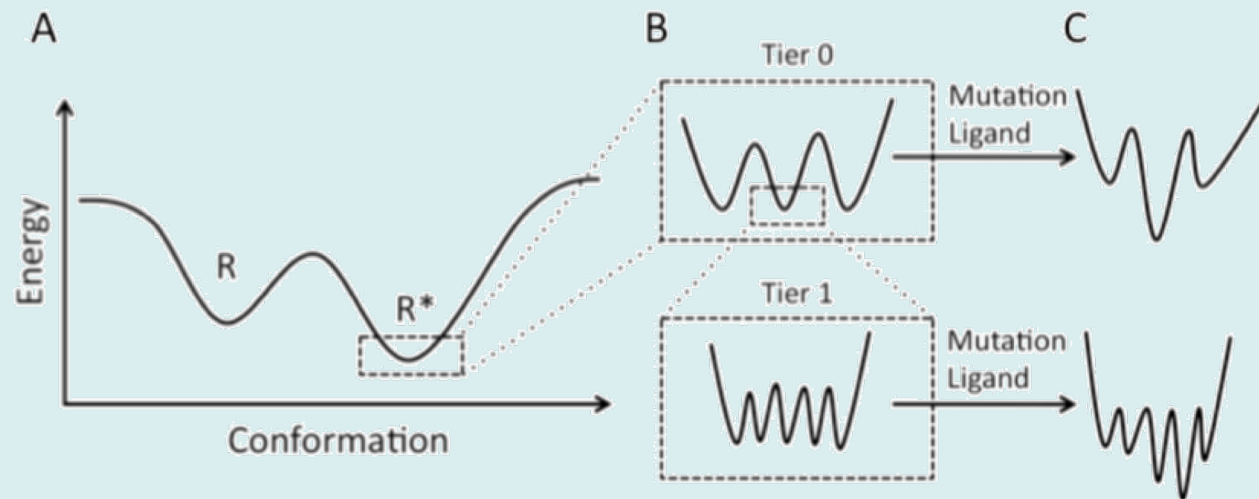
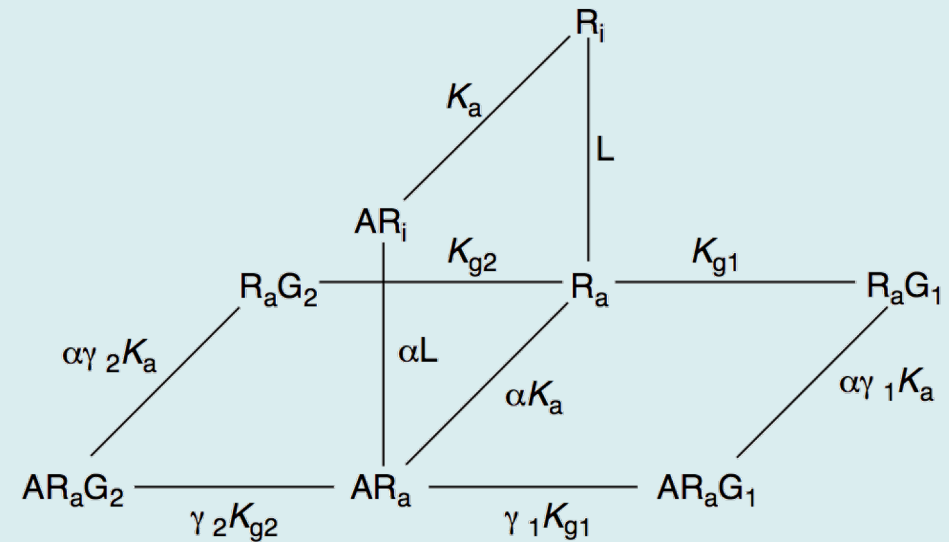
# A 7TM receptor aktiváció terner modellje



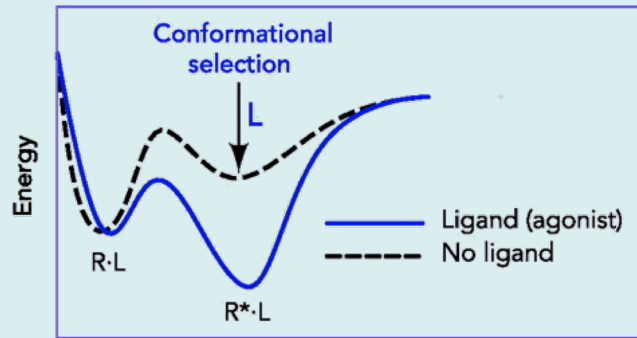
A receptor két konformere mellett a G-fehérje is részt vesz az aktív komplexben! Az összes konformert figyelembe kell venni, amelyekben a receptor aktív állapotban van! A ligandum természete  $\alpha$  és  $\gamma$  arányától függ, akár  $\alpha = 1$  mellett is létrejöhet agonista hatás. Nyilvánvaló, hogy a receptorok különböző ligandumokkal és G-fehérjékkel eltérő affinitású komplexeket hozhatnak létre, tehát akár ugyanaz a ligandum lehet az egyik receptoron agonista, míg a másikon nem, illetve a receptor ligandum-függően eltérő hatékonysággal aktiválhatja a G-fehérjét, komplex farmakológiai viselkedést eredményezve!

# GPCR - Konformációs állapotok sokasága?

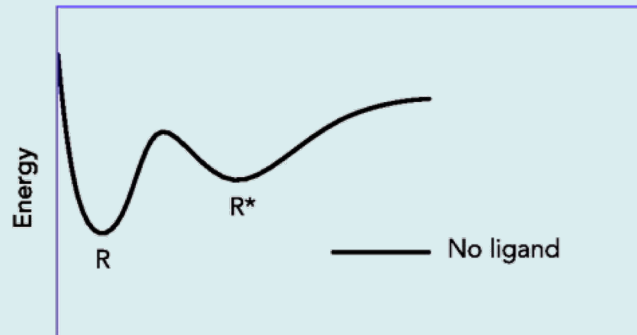
A különböző állapotok száma, a modell komplexitása bővíthető, de vannak olyan receptor-aktivációs kísérletek, amelyeket nem lehet csak diszkrét állapotok feltételezésével megmagyarázni. Ma úgy gondoljuk, hogy a receptor aktív konformere a ligandum kötődésének hatására is kialakulhat kölcsönhatásuk során.



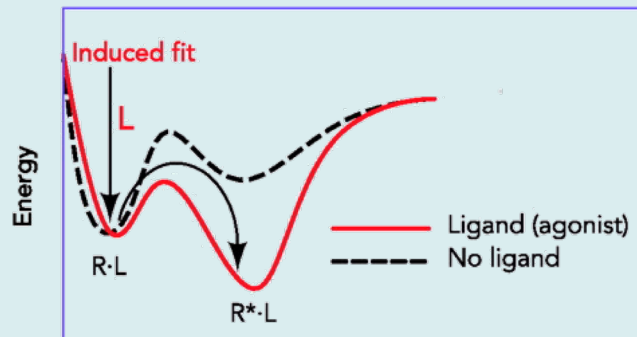
# Konformációs szelekció vagy indukált illeszkedés?



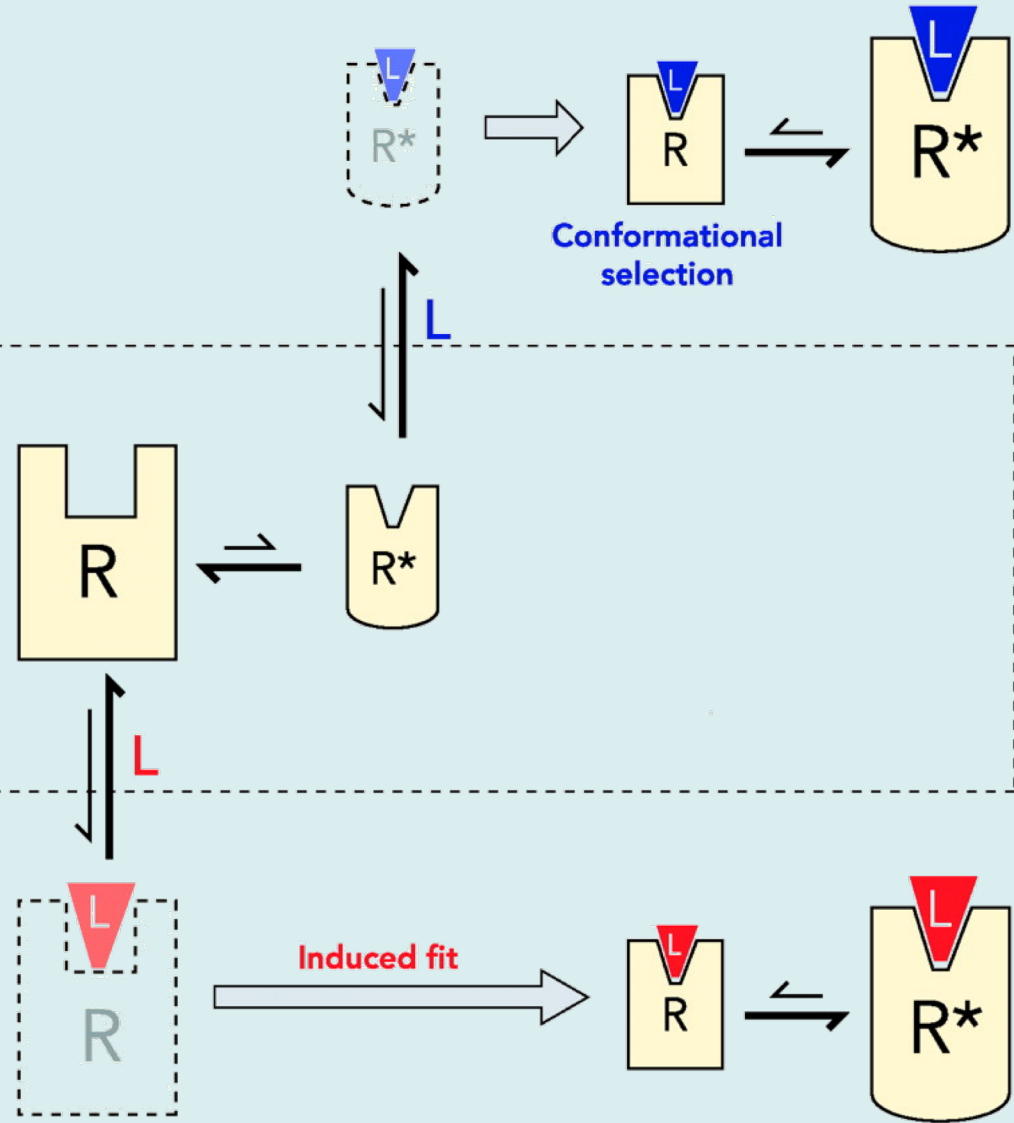
Reaction coordinate (activation)



Reaction coordinate (activation)

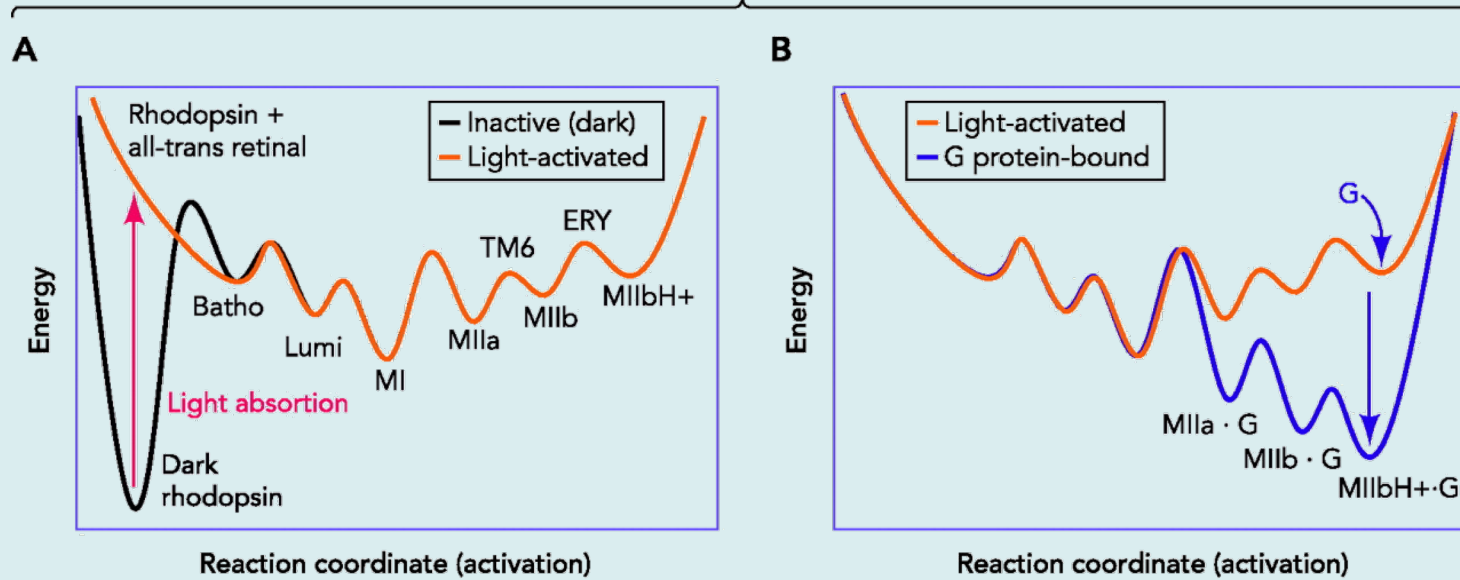


Reaction coordinate (activation)

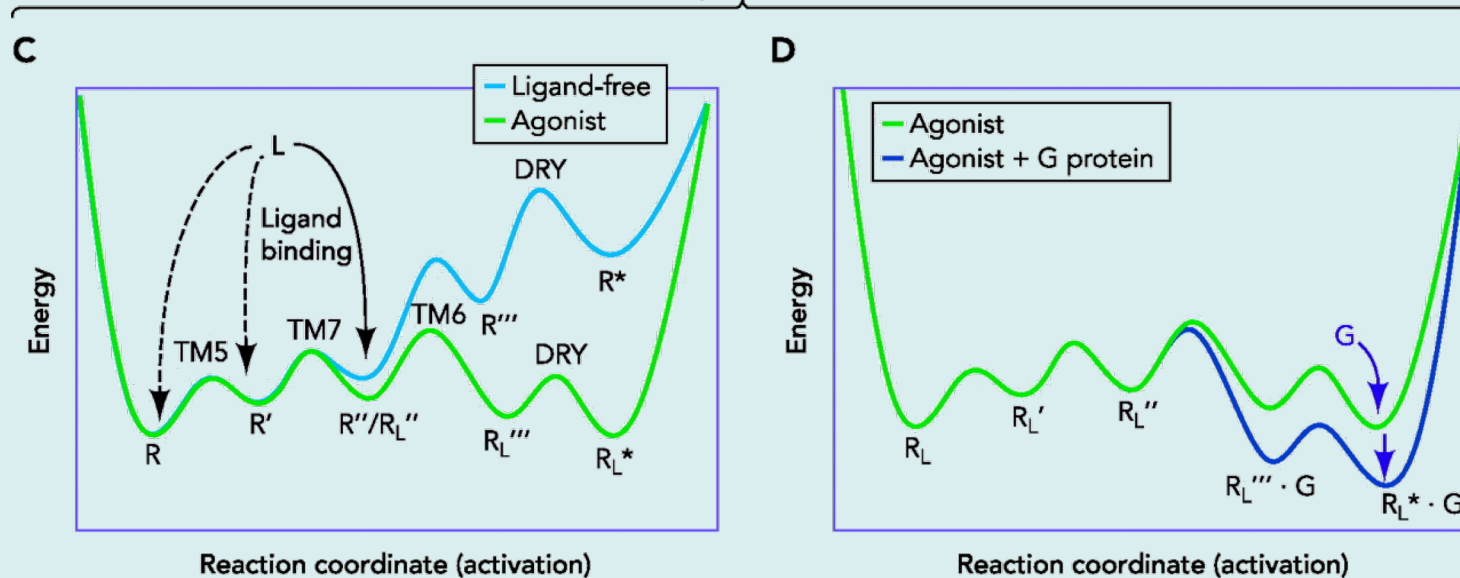


# Konformációs szelekció vagy indukált illeszkedés?

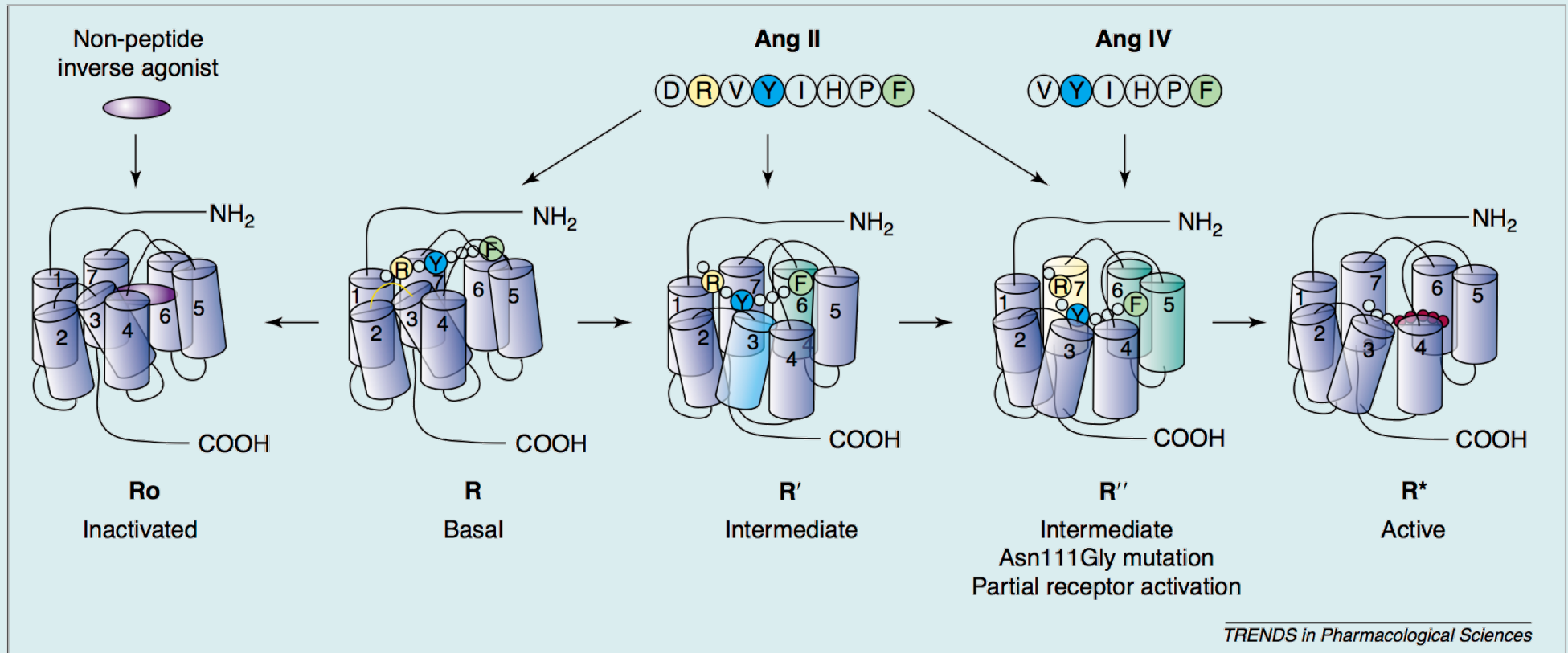
Energy landscapes of rhodopsin activation



Energy landscapes of  $\beta_2$ AR activation

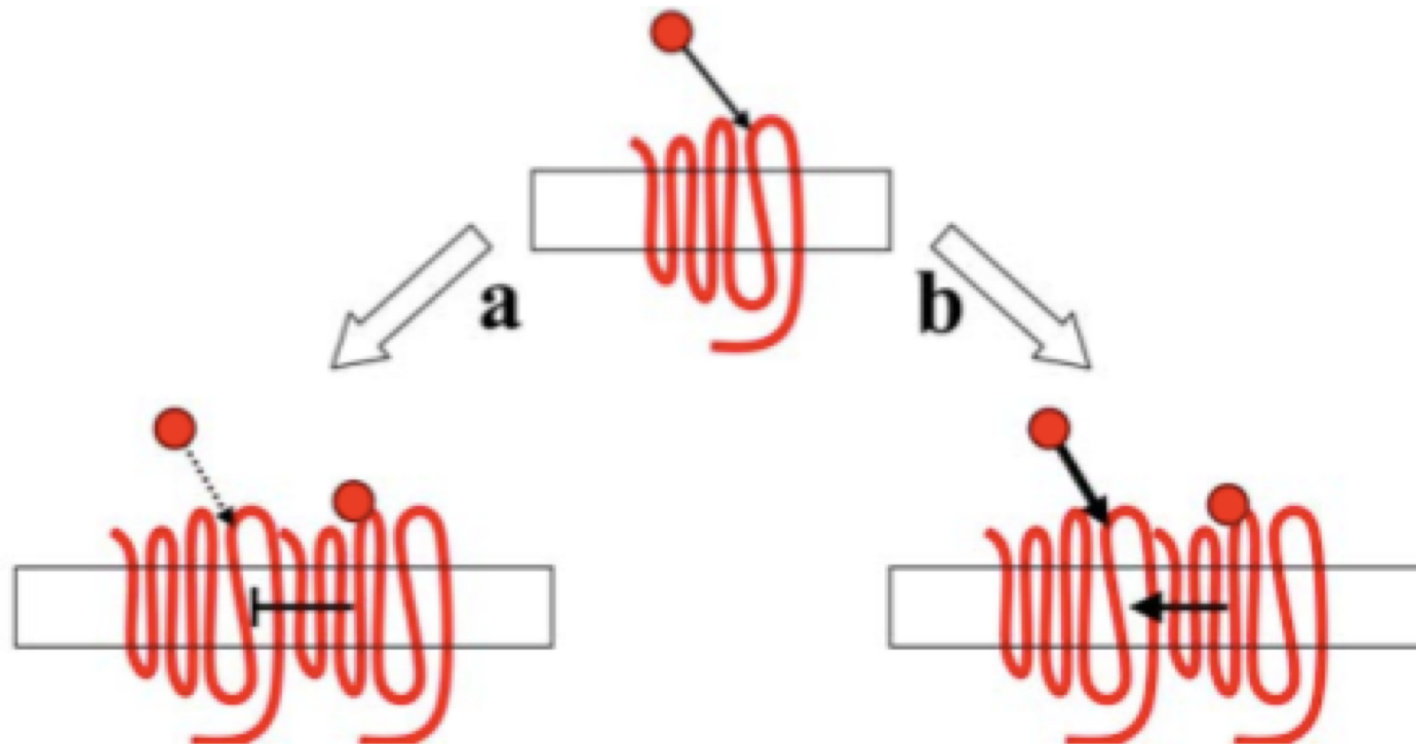


# Konformációs állapotok sokasága – angiotenzin receptor



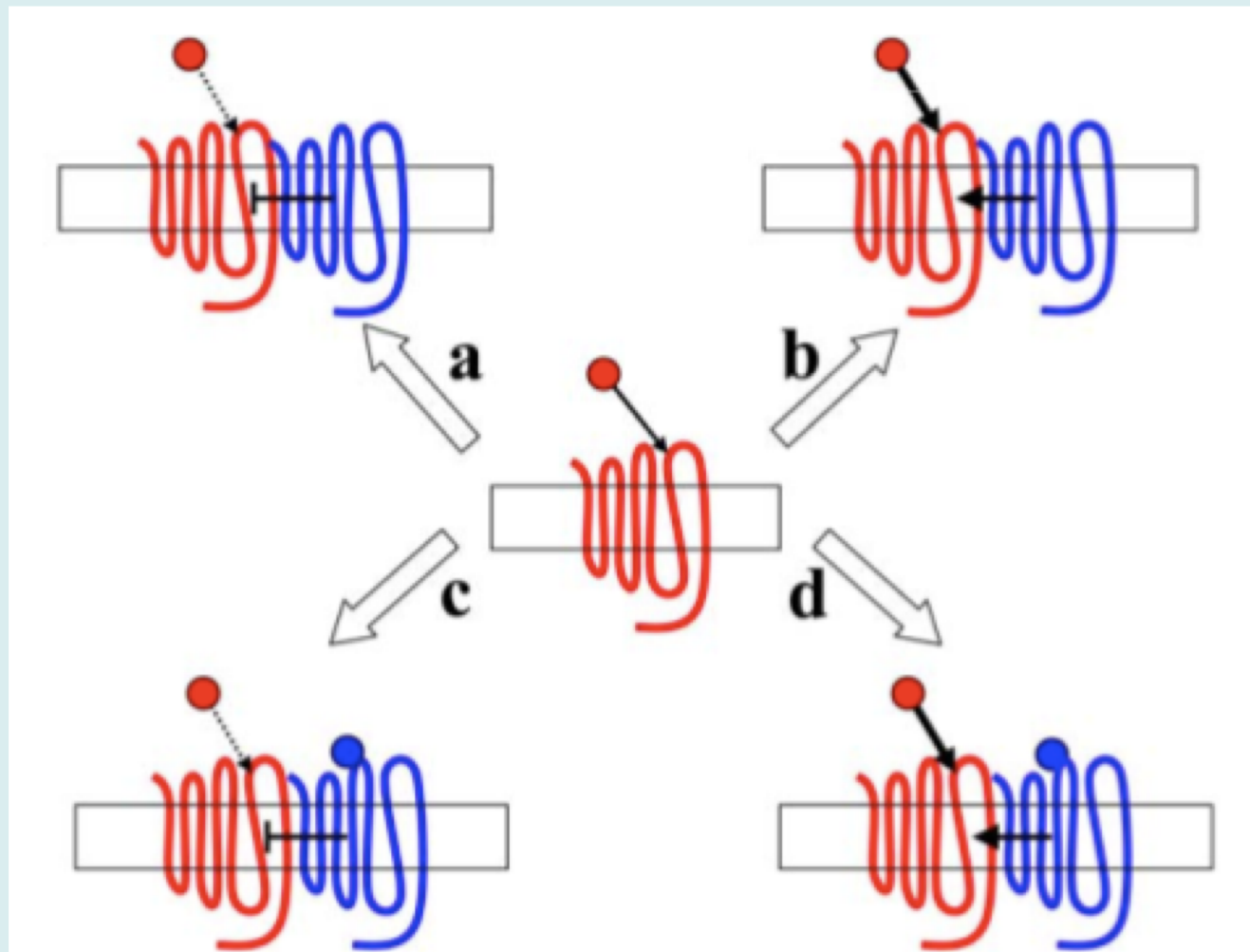
Mind a konformációs szelekcióra, mind az indukált-illeszkedésre találunk példákat (lásd előző ábra). Például az angiotenzin receptor esetén a különböző ligandumok más-más receptor-konformereket kötnek/stabilizálnak.

# 7TM receptorok homodimerizációja



**FIGURE 2.** Intermolecular interactions in the receptor homodimer. The affinity of a given ligand for its receptor (central drawing) may be decreased (a) or increased (b) when the ligand already occupies the receptor partner (in the homodimer).

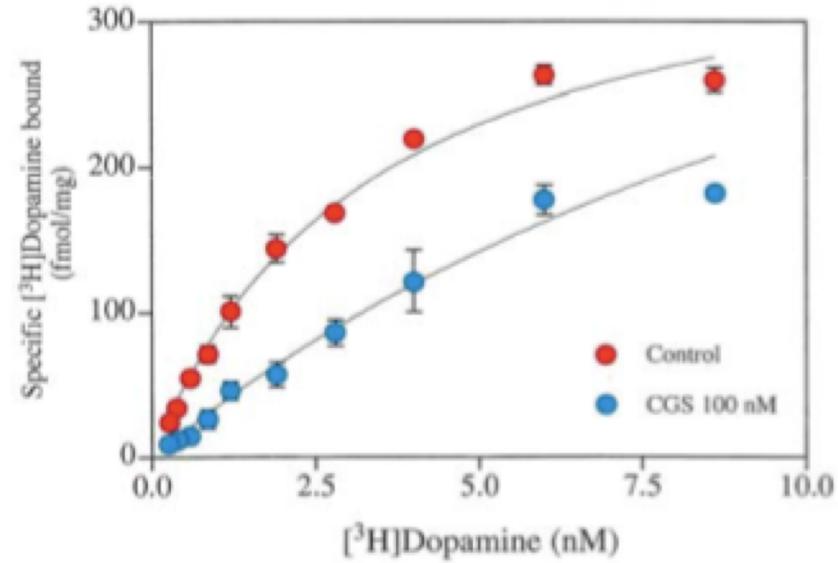
# 7-TM receptorok heterodimerizációja



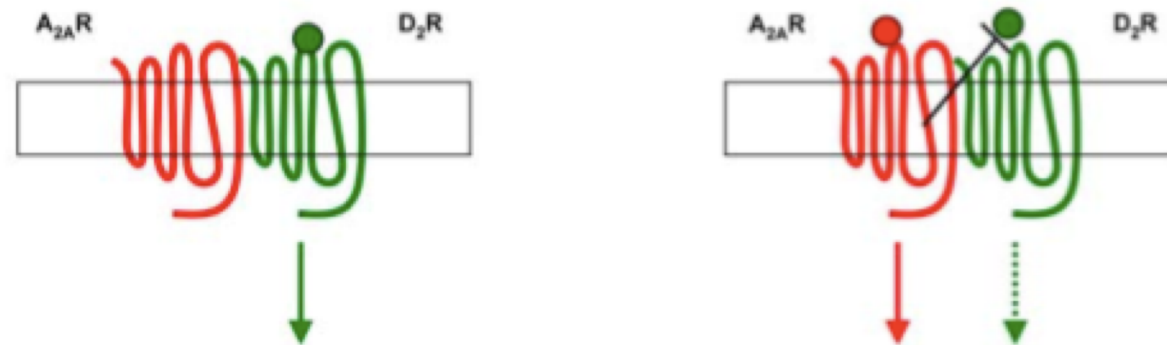
**FIGURE 3.** Intramolecular interactions in the receptor heterodimer. The affinity of a given ligand for its receptor (central drawing) may decrease (a) or increase (b) when the receptor forms heterodimers and also may be decreased (c) or increased (d) when the receptor partner (in the heterodimer) is occupied by the same (for isoreceptors) or another ligand.

# Heterodimerizáció következtében megváltozhat a receptor ligandumkötő képessége

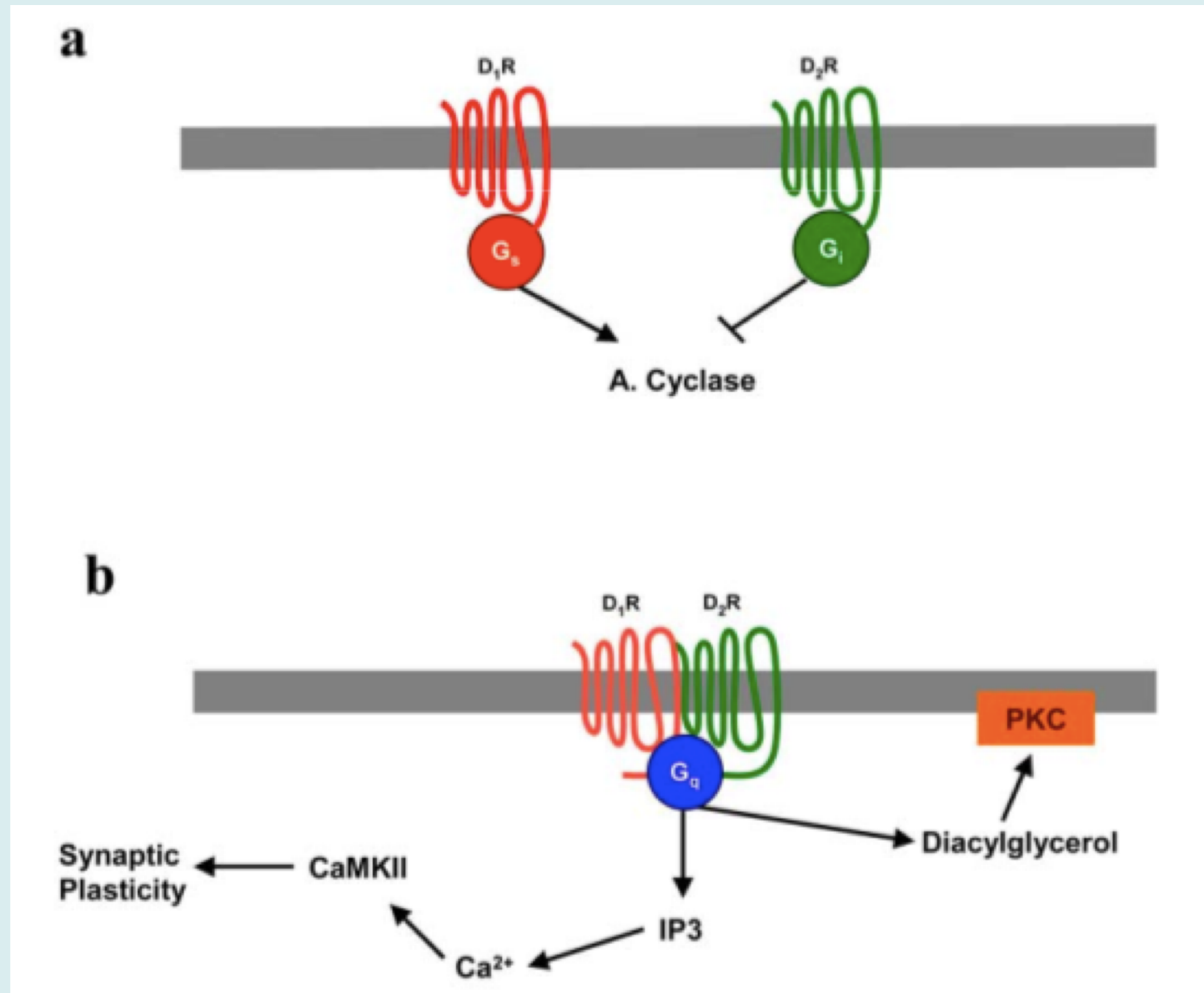
**a**



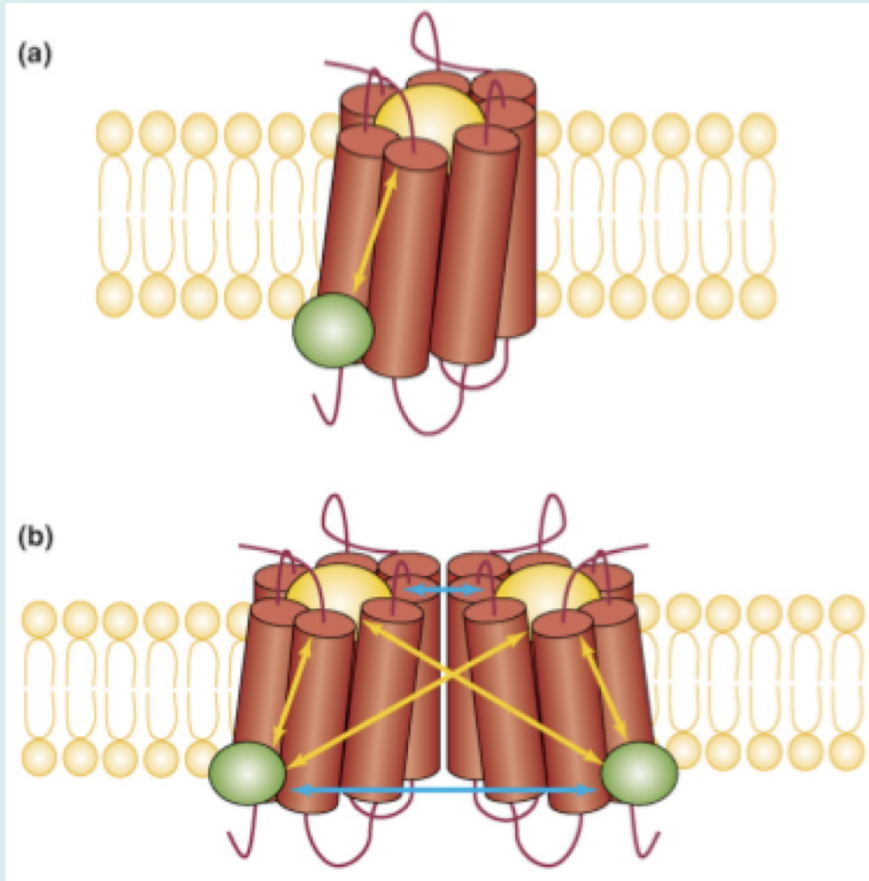
**b**



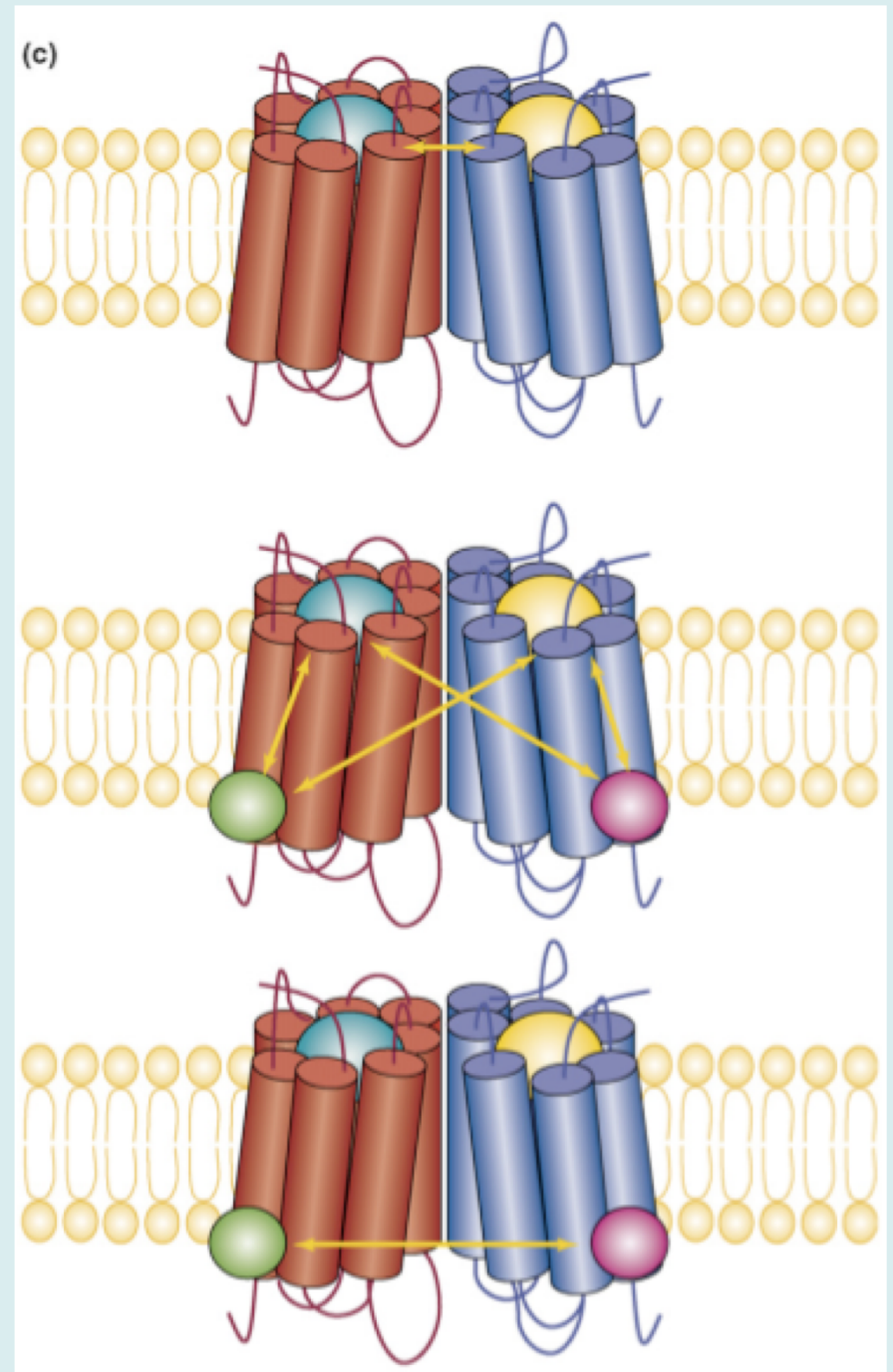
# Heterodimerizáció következtében megváltozhat a receptor $G\alpha$ alegység-szelektivitása



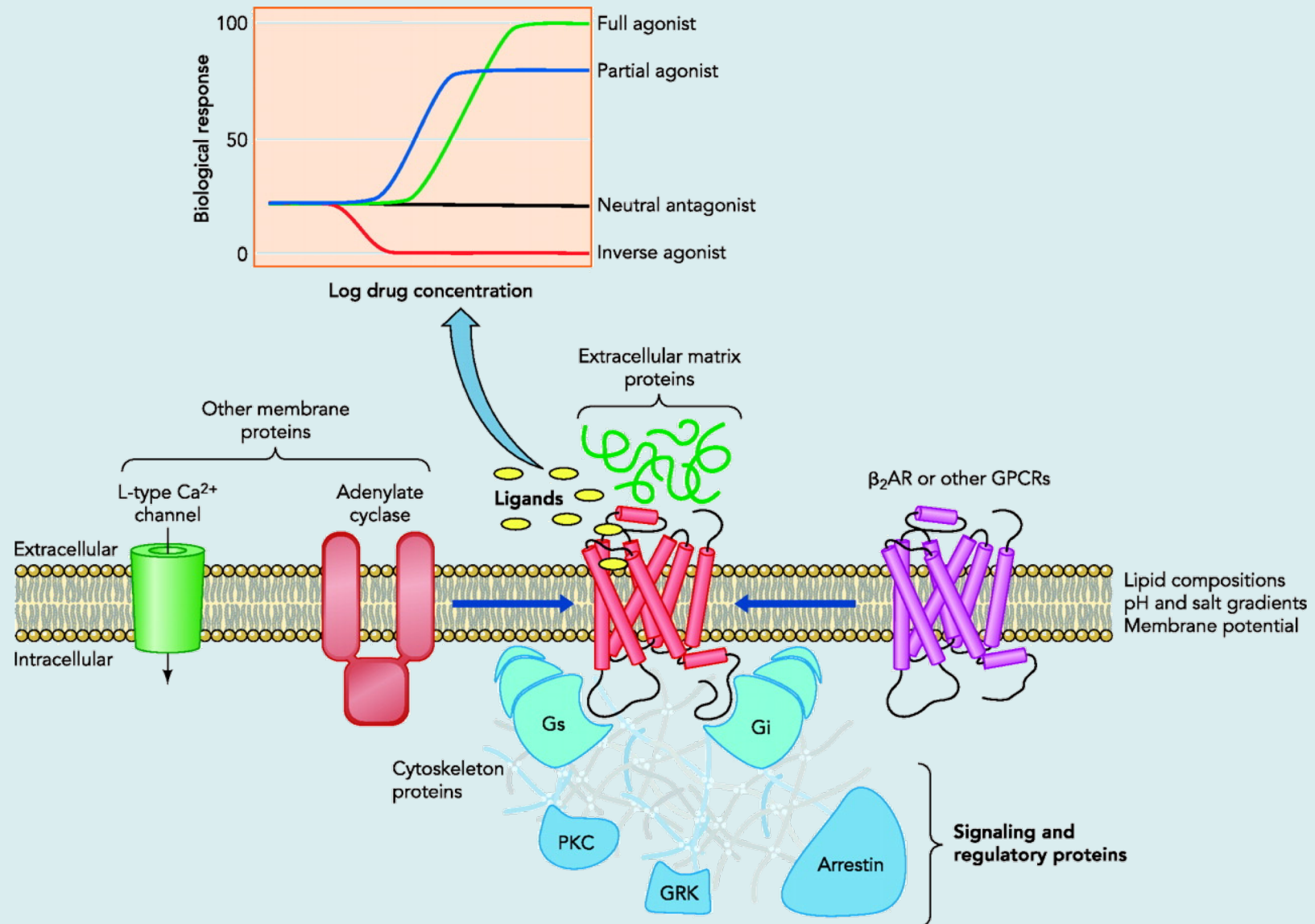
# 7TM receptorok allosztérikusan is szabályozódnak



PAM – pozitív allosztérikus modulátor  
NAM – negatív allosztérikus modulátor

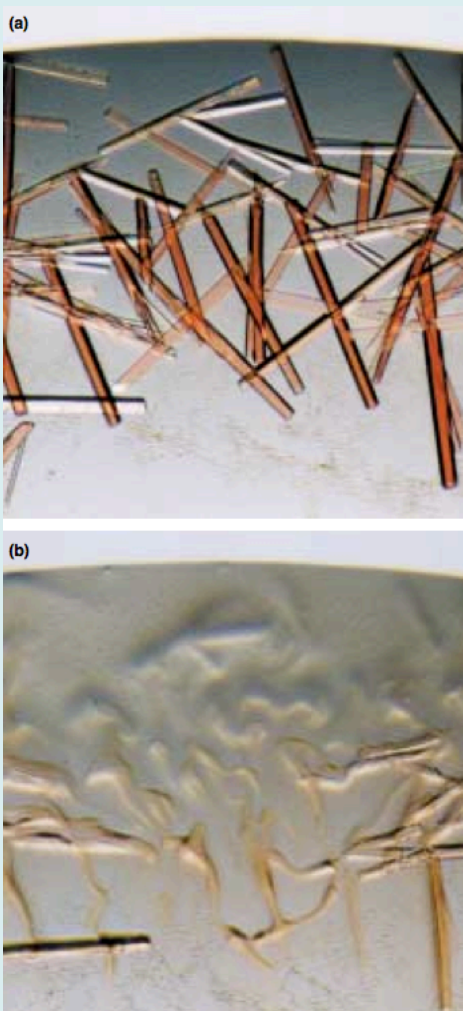


# A 7TM receptorok farmakológiai jellemzőit komplex kölcsönhatás-rendszerük határozza meg

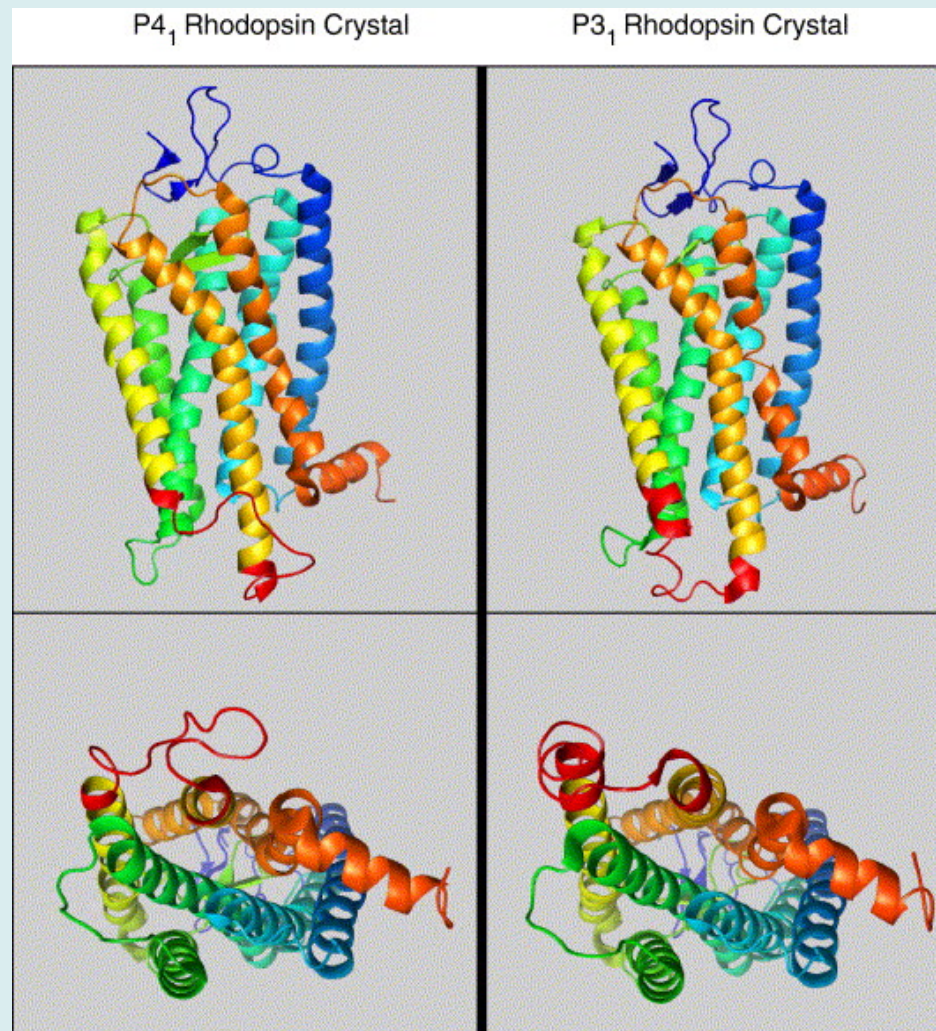


# Az első 7TM kristályszerkezet: sötét-adaptált, inaktív rodopszin

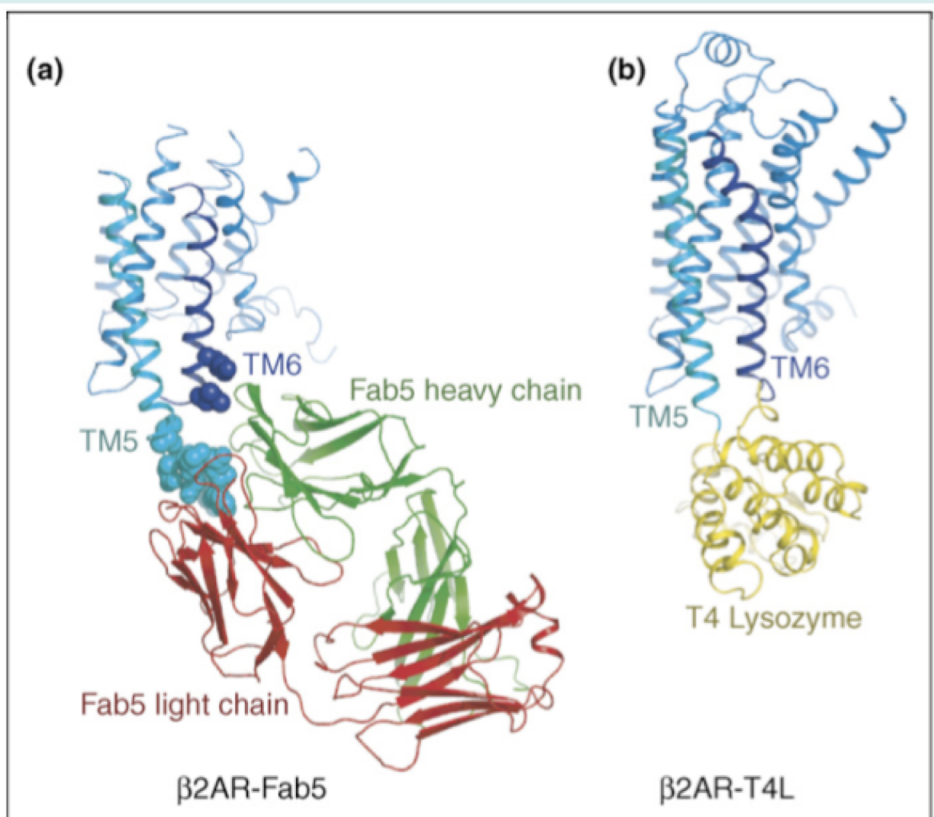
sötétben tartva



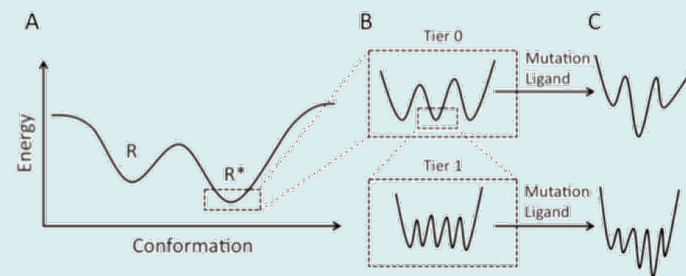
a kristályokat megvilágítva szétesnek!



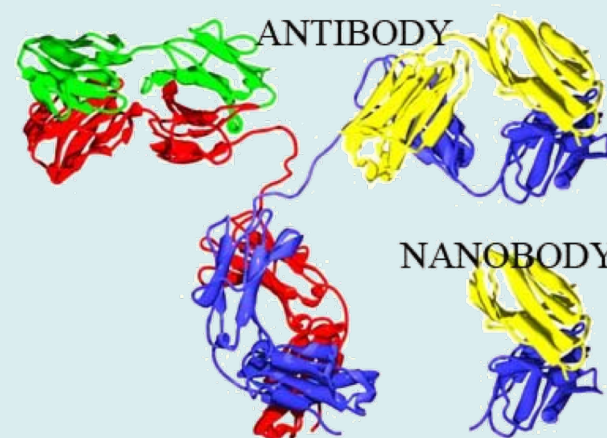
# Sok inaktív 7TM szerkezet ismert már, de az aktív konformer kristályosítása a nagy szerkezeti dinamika miatt problémás...



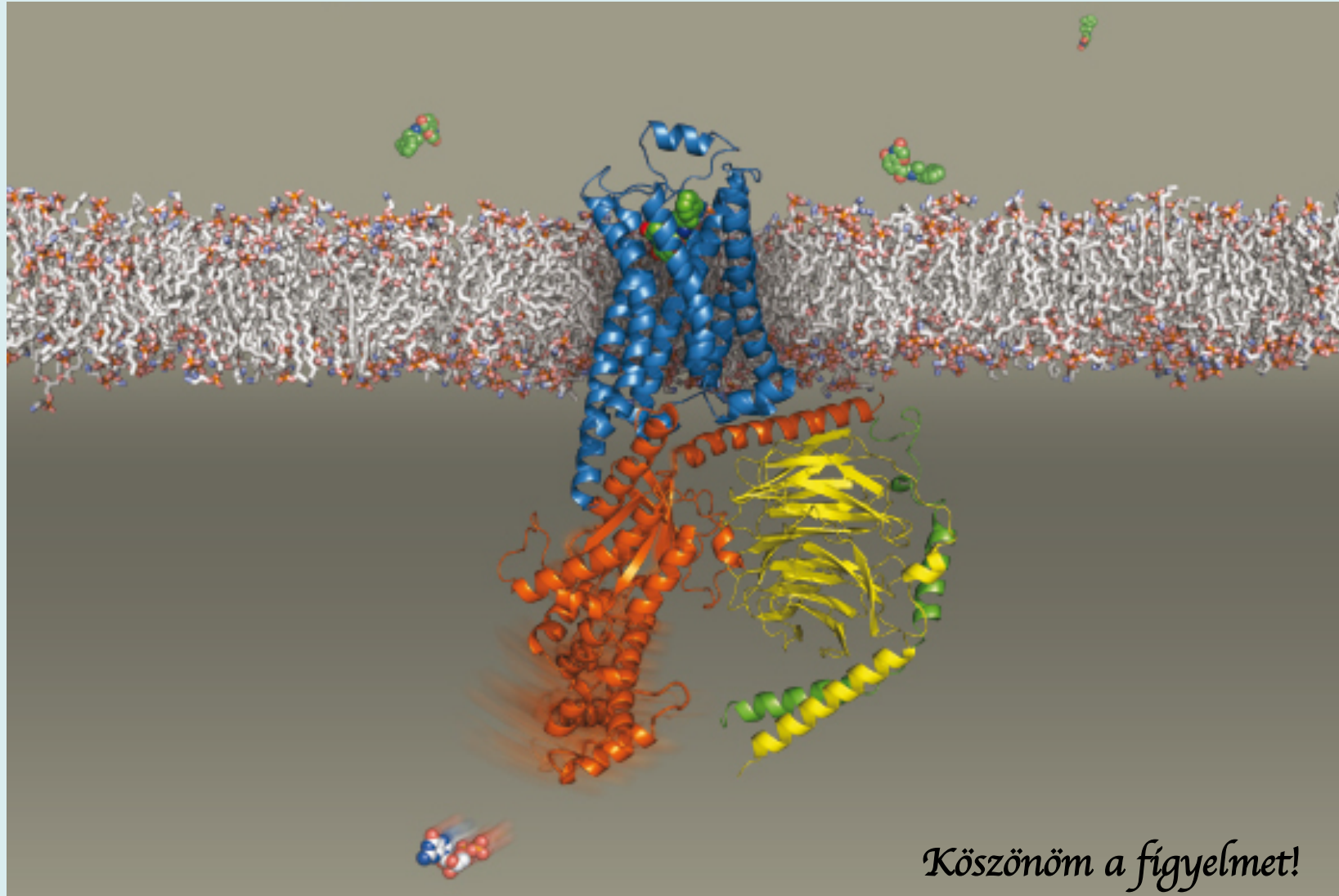
**Figure 1.** Structures of the  $\beta_2$ AR. (a) Wild-type  $\beta_2$ AR in complex with Fab5. (b) Engineered  $\beta_2$ AR-T4-lysozyme fusion protein. TM, transmembrane segment; ICL2, second intracellular loop. Fab5 and T4 lysozyme serve similar functions in these two crystal structures. They both stabilize interactions between TM5 and TM6, and provide additional polar surface area for crystal lattice contacts.



instabil állapotok sokasága – törékeny kristályok – stabilizálni kell egy natív állapotot – fúziós fehérjék, nanobody-k



# $\beta$ 2AR és $G_s$ komplex szerkezeti modellje



*Köszönöm a figyelmet!*

# GPR3 receptor komplex CRYO-EM szerkezete

PCA0

