इकाई 10

हार्मोन मध्यस्थ संकेतन–I

इकाई की रूपरेखा

10.1 प्रस्तावना

अपेक्षित अध्ययन परिणाम

10.2 हार्मोन ग्राही

बह्मकोशिकी ग्राही

अंतः कोशिकी ग्राही

10.3 ग्राही–हार्मोन आबंधन और स्कैचर्ड विश्लेषण

10.4 जी–प्रोटीन युग्मित ग्राही

जी–प्रोटीन

द्वितीय संदेशवाहक (दूत)

कार्यकर तंत्र प्रणाली

10.5 सारांश

10.6 पाठांत प्रश्न

10.7 उत्तर

10.1 प्रस्तावना

पिछले तीन खंडों में आपने अंतःस्त्रावी तंत्र के मूलभूत तत्त्वों और मुख्य हार्मोनों की संरचना, कार्यों और कार्य प्रणाली के बारे में जाना। आपने समझा कि अंतःस्त्रावी तंत्र एक जटिल संकेतन (सिग्रलिंग) नेटवर्क को शामिल करता है जो विकास, प्रजनन और समस्थापन में शामिल आवश्यक कार्यों को नियंत्रित करता है। इस प्रणाली की एक विशिष्ट विशेषता यह है कि हार्मोन आमतौर पर परिसचरण तंत्र प्रणाली के माध्यम से लक्ष्य स्थलों तक पहुंचने और कार्य करने के लिए भ्रमण करते हैं। लक्ष्य स्थल स्त्रावी कोशिका/ग्रंथि से भौतिक रूप से अलग होते हैं। इसके अलावा, अंतःस्त्रावी तंत्र कई कोशिकाओं के बीच संचार की अनुमति देता है और इसमें हार्मोन, हार्मोन ग्राही (ग्राहियों), वाहक अणुओं और संकेतन मार्ग का एक जटिल नेटवर्क शामिल होता है। इस इकाई में आप अध्ययन करेंगे कि कैसे अंतःस्त्रावी तंत्र कई कोशिकाओं और अंगों के बीच संचार की अनुमति देता है।

किस तरह हार्मोन ग्राहियों, वाहक अणुओं और संकेतन मार्गों के जटिल नेटवर्क को हार्मोन को लक्षित ऊतकों तक पहुंचने की अनुमति देने के लिए व्यवस्थित किया जाता है? इन में से कई विषयों पर पिछली इकाईयों में पहले भी चर्चा की गई है। इकाई 10 में हार्मोन संकेतन मार्गों और उनके एकीकरण की और अधिक व्याख्या की जाएगी।

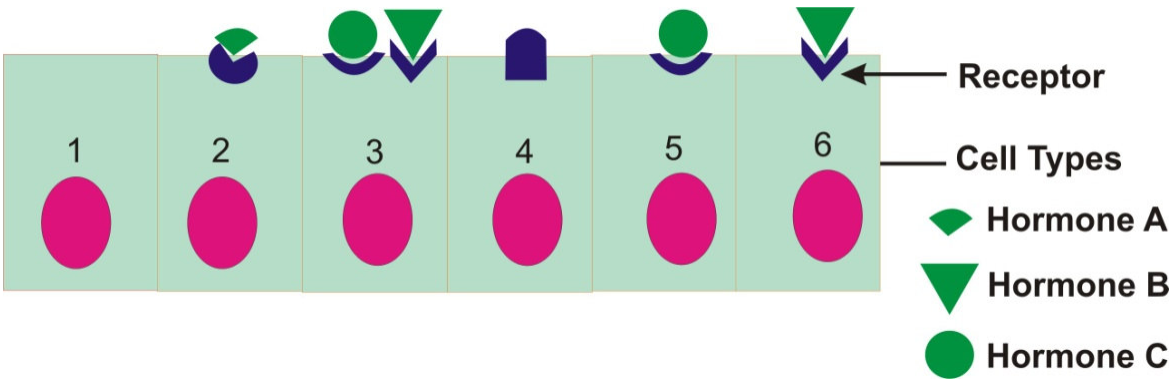
अपेक्षित अध्ययन परिणाम

इस इकाई का अध्ययन करने के बाद, आप इस योग्य हो जाएंगे कि :

- ❖ हार्मोन ग्राही (ग्राही) को परिभाषित करें;
- ❖ बाह्यकोशिकीय और अंतःकोशिकीय हार्मोन ग्राहियों के बीच अंतर स्पष्ट करें;
- ❖ हार्मोन–ग्राही बंधन को परिभाषित करें;
- ❖ कोशिका सतह पर ग्राहियों से हार्मोन की बंधुता की व्याख्या करें;
- ❖ हार्मोन संकेतन (सिग्रलिंग) को परिभाषित करें;
- ❖ हार्मोन संकेतन पथों की व्याख्या करें; और
- ❖ विभिन्न प्रकार के हार्मोन–विनियमित शारीरिक प्रक्रियाओं में उद्दीपक, हार्मोन मोचन, संकेत प्रक्रम और प्रभावकारी प्रतिक्रिया की भूमिका की व्याख्या करें।

10.2 हार्मोन ग्राही

हम जानते हैं कि सभी हार्मोन रक्त में अपनी कोशिकाओं/मूल ग्रंथियों से अपने लक्षित स्थलों तक परिचालित होते हैं, और इस प्रकार अनिवार्य रूप से, सभी कोशिकाओं को सभी हार्मोनों के संपर्क में होना चाहिए। हालांकि, एक दिया गया हार्मोन आमतौर पर केवल सीमित संख्या में कोशिकाओं को प्रभावित करता है जिन्हें लक्ष्य कोशिकाएं कहा जाता है। फिर भी सामान्य परिस्थितियों में, लक्ष्य कोशिकाएं केवल अपने विशिष्ट हार्मोन के प्रति प्रतिक्रिया करती हैं। हार्मोन क्रिया की ऐसी विशिष्टता मुख्य रूप से लक्ष्य कोशिकाओं में उपस्थित ग्राही (receptors; रिसेप्टर्स) की केवल उन हार्मोन के संकेतों को पहचानने की क्षमता के कारण है (चित्र 10.1)। दूसरे शब्दों में, एक विशिष्ट कोशिका के हार्मोन के लिए एक लक्ष्य कोशिका होती है; यदि उसके पास उस हार्मोन के लिए कार्यात्मक ग्राही है, और जिन कोशिकाओं में ऐसा ग्राही नहीं होता है, वे प्रत्यक्ष रूप से उस हार्मोन से प्रभावित नहीं हो सकते हैं। अतः हार्मोन ग्राहियों को अन्य कोशिकाओं और बाहरी वातावरण से विशिष्ट जानकारी प्राप्त करने के लिए सभी कोशिकाओं द्वारा उपयोग किए जाने वाले अनेक अणुओं के सबसेट के रूप में परिभाषित किया जा सकता है।



चित्र 10.1 : हार्मोन ग्राहियों की विशिष्टता और चयनात्मकता ।

यद्यपि सभी कोशिकाएं हार्मोन का सामना करती हैं, केवल वे कोशिकाएं जिनमें हार्मोन ग्राही होते हैं, वे हार्मोन को प्रतिक्रिया दे सकती हैं। यह मूल आरेखण दर्शाता है कि एक कोशिका में हार्मोन के लिए कोई भी ग्राही (कोशिका प्रकार 1) न हो या एक हार्मोन के लिए एक ग्राही (कोशिका प्रकार 2, 5, 6) या एक से अधिक हार्मोन के लिए तदनुसार ग्राही हो सकते हैं, (कोशिका प्रकार 3), या कि एक ग्राही हो सकता है लेकिन आसपास के क्षेत्र में कोई हार्मोन (कोशिका प्रकार 4) उपलब्ध न हो।

हार्मोन ग्राहियों के अभिलक्षण

हार्मोन ग्राही प्रोटीन या ग्लाइकोप्रोटीन होते हैं जिनकी निम्नलिखित विशेषताएं होती हैं :

- हार्मोन अपने ग्राहियों के साथ उत्क्रमणीय तरीके से प्रतिक्रिया करते हैं, जिसे निम्नलिखित समीकरण द्वारा दर्शाया जा सकता है।

  $H + R \rightleftarrows HR$

  जहां साम्यावस्था कि स्थिति दाहिनी तरफ होती है, यानी हार्मोन की अपने ग्राहियों के लिए उच्च बंधुता होती हैं।

- ग्राही उच्च स्तर की हार्मोनी विशिष्टता प्रदर्शित करते हैं और उनके हार्मोन को अन्य अणुओं से अलग करते हैं जिनकी संरचना बहुत समान हो सकती है।
- ये हार्मोन (जिसे लिगैंड भी कहा जाता है) से तब भी बद्ध होते है जब उनकी सांद्रता असाधारण रूप से कम हो।
- हार्मोन ग्राहियों की स्थिति उपयुक्त रूप से ऊतक विशिष्ट है।
- हार्मोन से बद्ध होने पर ग्राही एक संरूपीय परिवर्तन से गुजरते हैं और संकेत परक्रमण (signal transduction; सिग्रल ट्रांसडक्शन) पथों की एक विस्तृत श्रृंखला को उत्प्रेरित करता है।

ग्राही गुणक्रिया (function; फ़ंक्शन) की उपर्युक्त विशेषताएं एकल अणु या विभिन्न ग्राही सम्मिश्र उपइकाइयों में मौजूद हो सकती हैं। हार्मोन की भूमिका केवल ग्राही से बंधकर उसे उद्धीपित करने की है, और उत्तेजित ग्राही सभी जैव रासायनिक परिवर्तनों को आरंभ करता है।

ग्राहियों के हार्मोन–बाध्यकारी स्थलों से बंधे अणुओं को संदर्भित करने के लिए महत्त्वपूर्ण शब्दों का उपयोग किया जाता है :

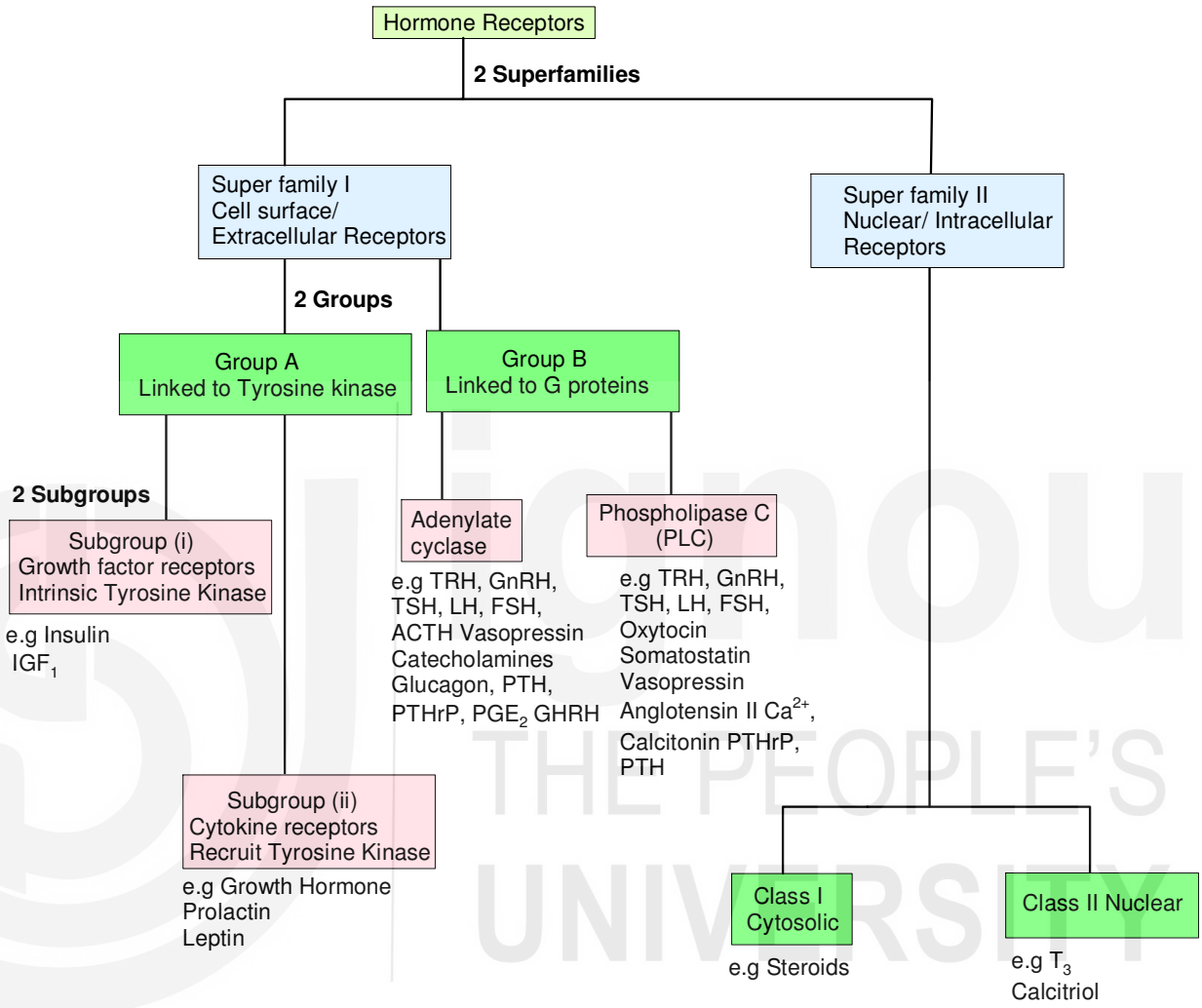
एगोनिस्ट : वे अणु होते हैं जो ग्राही से बद्ध होते हैं और सभी ग्राही–पश्च (पोस्ट–ग्राही) घटनाओं को प्रेरित करते हैं जो एक जैविक प्रभाव की ओर ले जाते हैं। प्राकृतिक हार्मोन एगोनिस्ट हैं।

एंटागोनिस्ट (प्रतिपक्षी) : वे अणु होते हैं जो ग्राही से बद्ध होत बांधत हैं और एगोनिस्ट के बंधन को अवरूद्ध करते हैं लेकिन अंतःकोशिकी संकेतन घटनाओं को शुरू करने में विफल होते हैं। हार्मोन प्रतिपक्षी व्यापक रूप से दवाओं के रूप से उपयोग किए जाते हैं।

हार्मोन ग्राहियों के प्रकार

प्रत्यक्षतः एक ग्राही अपने हार्मोन के लिए आसानी से सुलभ होना चाहिए और इस प्रकार, एक ग्राही की कोशिकीय स्थिति उससे संबंधित विशिष्ट हार्मोन की रासायनिक विशेषताओं को दर्शाती है। उदाहरण के लिए, पियूष ग्रंथि (पिटयूटरी) व्युत्पन्न प्रोटीन और ग्लाइकोप्रोटीन जैसे पानी में घुलनशील हार्मोन जलरागी (hydrophilic; हाइड्रोफिलिक) हैं और कोशिका द्रव्यी झिल्ली के लिपिड बाधा को पार नहीं कर सकते हैं। इसलिए, ये कोशिका की सतह पर स्थित ग्राहियों के साथ अन्योन्यक्रिया करते हैं। इसके विपरीत, लिपिड–घुलनशील हार्मोन जैसे स्टेरॉयड और थायराइड हार्मोन अंतःकोशिकी (intracellular; इंट्रासेल्युलर) ग्राहियों से बंधे होते हैं; जो या तो कोशिका विलेय में या केंद्रक में स्थित होते हैं।

नतीजतन, हार्मोन के लिए ग्राहियों उनकी संरचना और उपकोशिकीय स्थानीयकरण (चित्र 10.2) के संदर्भ में कई असतत समूहों में वर्गीकृत हैं। सामान्य तौर पर, हार्मोन ग्राही प्लाज्मा झिल्ली पर या नाभिक के भीतर या लक्ष्य कोशिकाओं के कोशिका द्रव्य में पाए जा सकते हैं। उनके स्थान के आधार पर हार्मोन ग्राहियों को मोटे तौर पर दो श्रेणियों में विभाजित किया जा सकता है : (i) झिल्ली या बाह्य कोशिकीय ग्राहियों और (ii) अंतःकोशिकी ग्राही।



चित्र 10.2 : हार्मोन ग्राहियों के विभिन्न वर्ग।

10.2.1 बह्यकोशिकी ग्राही

ग्राही वह प्रोटीन होते हैं जो विशिष्ट हार्मोन से बद्ध होते हैं और ग्राही–प्रभावक युग्मन (receptor-effector coupling; रिसेप्टर – इफ़ेक्टर कपलिंग) द्वारा एक अंतःकोशिकी संकेत उत्पन्न करते हैं।

ये हार्मोन ग्राही उस समूह से संबंधित हैं जो प्लाज्मा झिल्ली में मौजूद होते हैं । कोशिका बह्य/झिल्ली ग्राही कोशिका की पूरी सतह पर प्रसारित हो सकते हैं, या वे कुछ विशिष्ट क्षेत्र तक ही सीमित हो सकते हैं। झिल्ली ग्राही मुख्य रूप से पेप्टाइड हार्मोन और छोटे अणुओं से बद्ध होते हैं जो प्लाज्मा झिल्ली को पार नहीं कर सकते जैसे, कैटेकोलामाइन, डोपामाइन। कोशिका सतह/ झिल्ली/बाह्य कोशिका ग्राही अभिन्न झिल्ली प्रोटीन हैं और, जिनमें सभी में, ऐसे क्षेत्र हैं जो तीन बुनियादी कार्यक्षेत्र (डोमेन) में योगदान करते हैं :

i) कोशिका बह्य डोमेन/लिगैंड बंधन डोमेन ग्राही के हार्मोन को पहचानने वाले घटक हैं, जो हार्मोन के साथ क्रिया करने और उनसे जुड़ने के लिए बाहर की ओर प्रक्षेपित होते है।

ii) पारझिल्ली (ट्रांसमेम्ब्रेन) डोमेन अमीनो अम्लों के जलविरागी (hydrophobic; हाइड्रोफोबिक) अनुक्रम होते हैं जो झिल्ली में ग्राही को स्थापित करने का काम करते हैं।

iii) कोशिका द्रव्यी या अंतःकोशिकी प्रक्षेत्र (डोमेन) ग्राही की पूंछ या लूप होते हैं जो कोशिक द्रव्य के भीतर होते हैं और अन्य झिल्ली या कोशिका विलेयी प्रोटीन के साथ संचार करके हार्मोन बंधन पर प्रतिक्रिया करते हैं, जिससे द्वितीय संदेशवाहकों की उत्पत्ति होती है। झिल्ली ग्राही के कोशिका द्रव्यी डोमेन इस प्रकार अणु के प्रभावकारी क्षेत्र (effector region) हैं।

सभी ग्राहियों में कम से कम दो कार्यात्मक डोमेन होते हैं एक मान्यता (recognition) डोमेन जो हार्मोन लिगैंड से बद्ध होता है और एक युग्मन (coupling) डोमेन जो कि एक संकेत उत्पन्न करता है जो अंतःकोशिकीय कार्य के लिए हार्मोन की पहचान होती है।

10.2.2 अंतःकोशिकी ग्राही

अंतःकोशिकी ग्राही (इंट्रासेल्युलर ग्राहीं; intracellular receptors) लक्ष्य कोशिकाओं के अंदर मौजूद होते हैं और उन्हें केन्द्रक या कोशिका द्रव्य में पाया जा सकता है। अंतःकोशिकी ग्राही छोटे जलविरागी संकेतन अणुओं के प्रति अनुक्रिया करते हैं जो झिल्ली–पारगम्य होते हैं और इनमे स्टेरॉयड हार्मोन, वसारागी विटामिन और नाइट्रिक ऑक्साइड और हाइड्रोजन पेरोक्साइड जैसे छोटे अणुओं के लिए ग्राहियों शामिल होते हैं।

सामान्य तौर पर, अंतःकोशिकी ग्राही तीन अलग–अलग डोमेन वाले अनुलेखन (transcription; ट्रांसक्रिप्शन) कारकों के एक अधिकुल (सुपरफैमिली) के सदस्य होते हैं:

i) अनुलेखन–सक्रिय करने वाला कार्यक्षेत्र (डोमेन) (transcription activating domain) अमीनो–सिरा है और अनुलेखन मशीनरी के अन्य घटकों के साथ अन्योन्यक्रिया करके अनुलेखन को सक्रिय या उत्तेजित करने में शामिल है। विभिन्न ग्राहियों के बीच यह अनुक्रम अत्यधिक परिवर्तनशील है।

ii) DNA के विशिष्ट अनुक्रमों के लिए ग्राही के आबंधन के लिए **DNA–आबंधन डोमेन** जिम्मेदार है।

iii) लिगैंड–आबंधन डोमेन कार्बोक्सी–सिरा है और वह क्षेत्र है जो हार्मोन से बद्ध होता है।

हार्मोन ग्राहियों के दोनों वर्गों से विशिष्टता और उच्च बंधुता के साथ जुड़ते हैं। इन विशेषताओं को अक्सर स्कैचर्ड आलेखों द्वारा वर्णित किया जाता है, जो साम्य पृथक्करण स्थिरांक (K_d) और अधिकतम बंधन (B_{max}) के आकलन की अनुमति देते हैं।

बोध प्रश्न 1

क) सही कथन पर [√] का निशान लगाएं।

i) ग्राही उच्च स्तर की हार्मोनी विशिष्टता प्रदर्शित करते हैं और अपने हार्मोन को अन्य अणुओं से अलग करते हैं।

ii) अंतःकोशिकीय ग्राहियों को उन लिगैंड की आवश्यकता होती है जो झिल्ली पारगम्य होते हैं।

iii) ट्रांसमेम्ब्रेन डोमेन अमीनो एसिड के जलरागी (हाइड्रोफिलिक) खंड हैं।

iv) ग्राही वे प्रोटीन होते हैं जो विशिष्ट हार्मोन से बद्ध होते हैं।

ख) उचित शब्दों से रिक्त स्थानों की पूर्ति कीजिए :

i) कोशिका की सतह/झिल्ली/बाह्य कोशिकीय ग्राही ..... होते हैं।

ii) ..... DNA के विशिष्ट अनुक्रमों से ग्राही के बंधन के लिए जिम्मेदार है।

10.3 ग्राही हार्मोन आबंधन और स्कैचर्ड विश्लेषण

द्वितीयक संदेशवाहक छोटे अंतःकोशिकी (इंट्रासेल्युलर) अणु होते हैं जो प्रथम संदेशवाहकों यानी हार्मोन और न्यूरोट्रांसमीटर के प्रभावों की मध्यस्थता करते हैं।

रासायनिक संकेत के लिए कोशिकी प्रतिक्रिया शुरू करने के लिए हार्मोन ग्राहियों के साथ जुड़ते हैं। जब एक हार्मोन एक लक्ष्य कोशिका तक पहुंचता है, तो सबसे पहले एक विशिष्ट ग्राही के साथ अनुक्रिया करता है और द्वितीयक मैसेंजर सिस्टम (हार्मोन पहला संदेशवाहक है) और प्रत्यक्ष जीन सक्रियण के माध्यम से कोशिका के अंदर संकेत को जैव रासायनिक परिवर्तन में परिवर्तित करता है। द्वितीय संदेशवाहक तब आणविक अंतःक्रियाओं की एक श्रृंखला को ट्रिगर करते हैं जो कोशिका की कार्यिकी (फिजियोलॉजी) को बदल देते हैं।

सामान्य तौर पर, सभी ग्राहियों में दो महत्त्वपूर्ण घटक होते हैं :

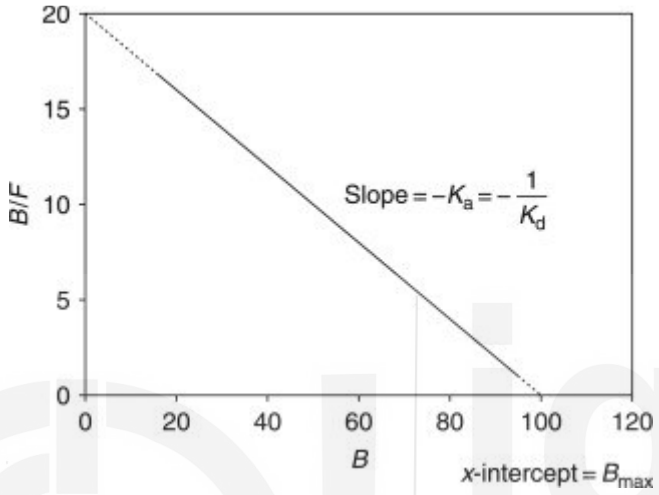
क) एक लिगैंड–आबंधन (binding; बाइन्डिंग) डोमेन जो उस ग्राही के लिए सही हार्मोन से बद्ध होता है और

ख) एक प्रभावी डोमेन जो लिगैंड डोमेन से बंधे हार्मोन की उपस्थिति के प्रति क्रिया करता है और जैविक प्रतिक्रियाओं की नई पीढ़ी कि शुरूवात करता है।

हालांकि, मुक्त हार्मोन, जो जैविक रूप से सक्रिय रूप हैं, आसानी से कोशिकाओं के वसारागी प्लाज्मा झिल्ली से गुजरते हैं और लक्ष्य कोशिकाओं के कोशिकाविलेय या नाभिक में ग्राहियों के साथ बंधते हैं। मुक्त हार्मोन के लिए, लिगैंड–ग्राही संकुल अंतः कोशिकी संदेशवाहक का कार्य करते हैं।

स्कैचर्ड विश्लेषण

स्कैचर्ड एनालिसिस (या स्कैचर्ड आलेख) ग्राहियों के लिए लिगैंड आबंधन गतिकी के विश्लेषण करने का एक आलेखी (graphical; ग्राफिकल) तरीका है। स्कैचर्ड प्लॉट, आम तौर पर, कुल ग्राही बाध्य लिगैंड (*B*) एवं उनकी मुक्त सांद्रता के अनुपात [*B]/[L]* का बाध्य लिगैंड की कुल मात्रा [*B*] के प्रति विश्लेषण करता है। एक विशिष्ट ग्राही के लिए, स्लोप –K के बराबर है, जो कि ग्राही से लिगैंड के बंधन के लिए एसोसिएशन स्थिरांक, और x–इंटरसेप्ट लिगैंड के लिए बाध्यकारी साइटों की संख्या B_{max} बताता है (चित्र 10. 3) ।



चित्र 10.3 : स्कैचर्ड विश्लेषण।

बोध प्रश्न 2

उचित शब्दों से रिक्त स्थानों की पूर्ति कीजिए :

क) हार्मोन ..... संदेशवाहक हैं जो लक्ष्य कोशिका पर अपने ..... से बद्ध हो कर अंतः कोशिकी परिवर्तन लाते हैं।

ख) मुक्त हार्मोन के लिए लिगैंड–ग्राही कॉम्प्लेक्स ..... है।

ग) हार्मोन .....कोशिकाओं पर विशिष्ट ग्राहियों के साथ बंधता है।

घ) स्कैचर्ड आलेख (प्लॉट) ग्राहियों के लिए लिगैंड बाइंडिंग गतिकी के विश्लेषण करने का एक ..... तरीका है।

10.4 जी–प्रोटीन युग्मित ग्राही

जी–प्रोटीन–युग्मित ग्राही (G-protein coupled receptors; GPCR) ससीमकेन्द्रकों में कोशिका सतह ग्राहियों के प्रमुख और अत्यंत विविधता युक्त परिवार हैं। जीपीसीआर का यह नाम इसलिए रखा गया है क्योंकि वे जी–प्रोटीन (ग्वानोसिन न्यूक्लियोटाइड – बाइंडिंग प्रोटीन) के साथ मिलकर अंतः कोशिकी प्रभावकारक अणुओं के साथ क्रिया करते हैं। GPCR परिवार के सहयोगियों में सात पारझिल्ली कुडंलिनी होते हैं, और इस प्रकार उन्हें सात–ट्रांसमेम्ब्रेन (7TM) ग्राहियों के रूप में भी जाना जाता है। ये कोशिका सतह ग्राही मानव शरीर के कार्यों की एक अविश्वसनीय व्यूह रचना में भूमिका निभाते

संकेत पारक्रमण (सिग्रल ट्रांसडक्शन) एक समग्र प्रक्रिया है जिसमें बाह्यकोशिकीय संदेशवाहक अणुओं द्वारा वहन की गई सूचना को कोशिका के भीतर होने वाले परिवर्तनों में अनुवादित किया जाता है।

ग्लाइकोसिलीकरण एक गैर–कार्बोहाइड्रेट संरचना (एग्लाइकोन), जो कि आमतौर पर एक प्रोटीन या लिपिड होता है, के लिए एक कार्बोहाइड्रेट, या ग्लाइकोन को जोड़ने की प्रक्रिया है।

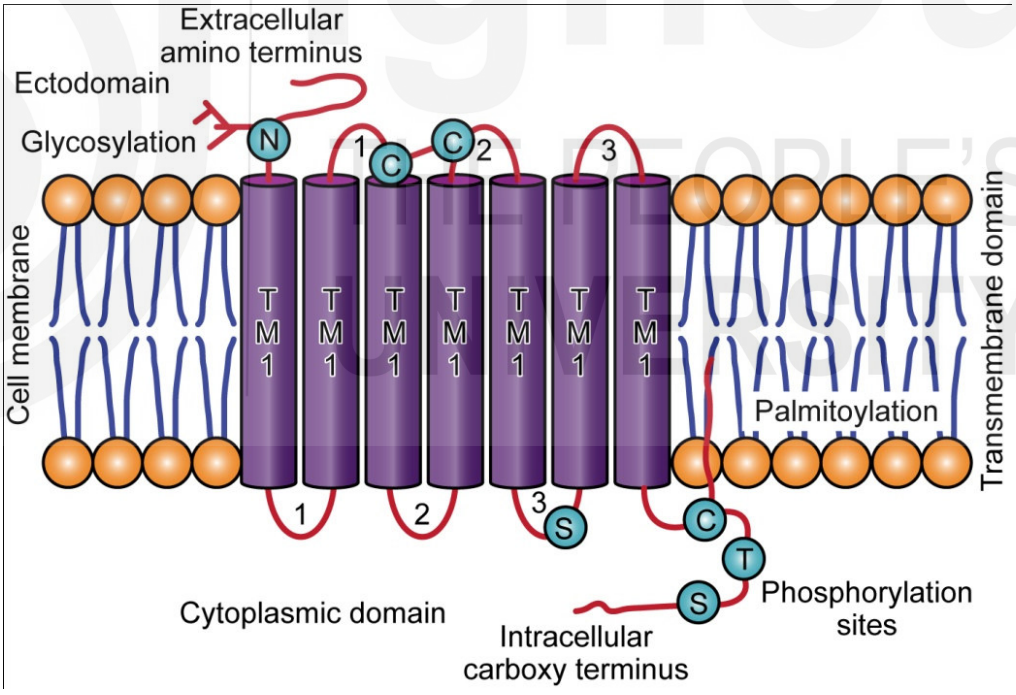
पामिटॉयलीकरण फैटी अम्ल का सहसंयोजक बंधन है, जैसे पामिटिक एसिड, सिस्टीन के लिए और कभी–कभी प्रोटीन के सेरीन और थ्रेओनीन अवशेषों के लिए।

हैं। वे बाहरी वातावरण जैसे प्रकाश, स्वाद और गंध के साथ–साथ हार्मोन द्वारा प्रेषित संकेतों को समझने के लिए महत्त्वपूर्ण हैं। GPCRs पेप्टाइड हार्मोन, न्यूरोट्रांसमीटर, अफीम व्युत्पन्न, कीमोअट्रेक्टेंट्स (उदाहरण के लिए, अणु जो प्रतिरक्षा की फेगोसाइटी कोशिकाओं को आकर्षित करते हैं), गंधक और स्वादिष्ट (घ्राण और स्वाद ग्राहियों द्वारा पता लगाया गया अणु) और फोटॉन सहित विभिन्न प्रकार के लिगेंड के संदेशों के लिए एक इनबॉक्स (inbox) की तरह काम करते हैं।

जी प्रोटीन युग्मित ग्राहियों की संरचना

GPCRs एक सामान्य संरचनात्मक संगठन को साझा करते हैं जिसमें सात जलविरागी ट्रांसमेम्ब्रेन (TM) खंडों के अलावा एक सहसंयोजक बाध्य कार्बोहाइड्रेट के साथ बाह्य अमीनों सिरा और कोशिकाद्रव्य के भीतर एक अंतःकोशिकी कार्बोक्सिल सिरा होता है।

सभी जीपीसीआर में प्रोटीन के एकल स्ट्रैंड होते हैं और इसमें लगभग 25 अमीनो एसिड के सात खंड होते है, प्रत्येक जलविरागी झिल्ली में विस्तारित α–कुंडलिनी (α-helices) बनाते हैं। ग्राही का गठन करने वाला एक लंबा पॉलीपेप्टाइड झिल्ली की पूरी चौड़ाई में फैला होता है और झिल्ली के माध्यम से सात बार इस तरह से घूमता है कि मध्यवर्ती भाग का लूप तीन बाह्य कोशिकी लूप (extracellular loop, ECL) और तीन अंतःकोशिकी लूप (intracellular loop; ICL) बनाता हैं। नतीजतन, इन ग्राहियों को सप्तकुंडलिनी ग्राही (heptahelical receptor; हेप्टाहेलिकल रिसेप्टर्स) भी कहा जाता है (चित्र 10.4)।



चित्र 10.4 : जीपीसीआर की योजनाबद्ध संरचना। एन–सिरे के एक्टोडोमैन का आकार आम तौर पर सजात लिगैंड के आकार के अनुपात में होता है और इसे बहुत अधिक ग्लाइकोसिलीकृत किया जाता सकता है। ट्रांसमेम्ब्रेन डोमेन में एक विशिष्ट कुंडलिनी संरचना होती है; जिसमें से अधिकांश प्लाज्मा झिल्ली में अंतर्निहित होती है और एक जलविरागी कोर प्रदान करती है। कोशिकाद्रव्यी डोमेन ग्राही को संकेत पारक्रमी जी–प्रोटीन से जोड़ता है। बाह्यकोशिकी ग्लाइकोसिलकरण और डाइसल्फ़ाइड बंध गठन के साथ–साथ अंतःकोशिका पामिटॉयलीकरण और फॉस्फोराइलीकरण के लिए स्थल इंगित किए गई हैं।

बाह्य और अंतःकोशिकीय लूप की लंबाई और कार्बोक्सि और अमीनो–सिरे पूंछ इन ग्राहियों के विभिन्न परिवारों और उप–परिवारों के बीच विशिष्ट तरीकों से भिन्न होती हैं। बाह्यकोशिकीय लूप और अन्य बहिर्मुखी घटक, जिनमें α–कुंडलिनी के भाग शामिल है, हार्मोन की पहचान और बाध्यकारी साइट में योगदान करते हैं। कोशिकाविलेयी अंतःकोशिकी लूप और कार्बोक्सिल पूंछ झिल्ली और साइटोसोल के अंतरापृष्ठ (इंटरफेस) के पास विशिष्ट जी–प्रोटीन से बंधते हैं।

विषमत्रीतयी वृहद्अणु (हेटरोट्रिमेरिक मैक्रोमोलेक्यूल्स) तीन उपइकाइयों से बने होते हैं। जिनमें से कम से कम एक अन्य दो से अलग होता है।

अधिकांश जीपीसीआर में उनके एन–सिरे वाले डोमेन में कम से कम एक ग्लाइकोसिलकरण स्थल होता है जो ग्राहियों की स्थिरता के लिए आवश्यक है यह लिगैंड बंधन को प्रभावित कर भी सकती है (उदाहरण के लिए, TRH ग्राहियों में) या नहीं भी (उदाहरण के लिए, GnRH ग्राहियों में) है। पामिटॉयलीकरण कई संकेतक (सिग्रलिंग) प्रोटीन की जलविरागिता को बढ़ाता है और कोशिका झिल्ली पर उनके स्थिरीकरण में योगदान देता है।

GPCRs पार झिल्ली अनुभागों में महत्त्वपूर्ण समरूपता साझा करते हैं। GPCRs के परिवार में सबसे परिवर्तनशील संरचनाएं सी–सिरे पर कोशिकाद्रव्यी डोमेन, TM5 और TM6 में फैली अंतर्कोशिकी लूप और एमिनो सिरा एक्टोडोमेन हैं।

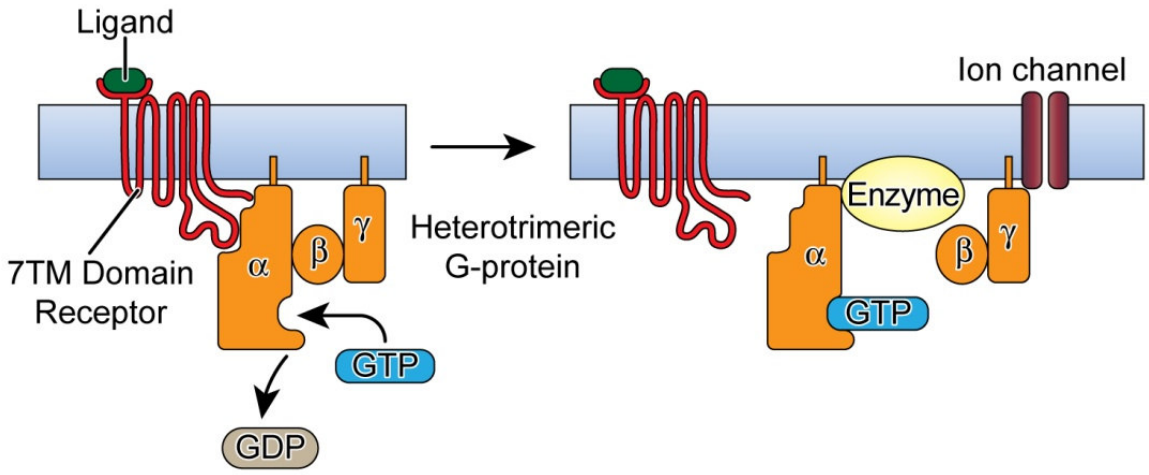
10.4.1 जी प्रोटीन

जी–प्रोटीन विषमत्रीतयी जटिल (हेटरोट्रिमेरिक कॉम्प्लेक्स) हैं जिनमें अल्फा (α), बीटा (β), और गामा (γ) उपइकाईयां शामिल हैं। जी–प्रोटीन, α और γ उपइकाइयों से सहसंयोजी रूप से जुड़े वसाकणों द्वारा झिल्ली की सतह से जुड़े होते हैं। इस वृहदअणु (मेक्रोमोलेक्यूल) का आणविक भार लगभग 90000 है, जिसमें α, β और γ उपइकाइयां क्रमशः लगभग 45000, 35000 और 5000 का योगदान करते हैं। अपनी निष्क्रिय अवस्था में, α– उपइकाई ग्वानोसिन डाईफॉस्फेट (GDP) को बांधता है, और अपनी सक्रिय अवस्था में, यह ग्वानोसिन ट्राइफॉस्फेट (GTP) को बांधता है। β– और γ– उपइकाईयां द्वितय (डाईमर) बनाने के लिए एक दूसरे से कसकर बंधे होते हैं।

जी–प्रोटीन के अल्फा (α) उप–इकाइयों को चार प्रमुख उप–परिवारों में वर्गीकृत किया जा सकता है जिनका बहुत कार्यात्मक महत्त्व है। ये उपइकाईयां Gsα और Giα हैं जो क्रमशः एडेनिल साइक्लेज को सक्रिय या बाधित करते हैं, Gqα जो आयन चैनलों को सक्रिय करता है।

जीपीसीआर एक संकेतक (सिग्रलिंग) अणु या लिगैंड से जुड़ने से पहले निष्क्रिय अवस्था में रहता है। संकेतक (सिग्रलिंग) अणु का बंधन जीपीसीआर को सक्रिय करता है और यह जी–प्रोटीन से जुड़ जाता है, जिससे ग्वानोसिन ट्राइफॉस्फेट (GTP) का जीडीपी में आदान–प्रदान होता है (चित्र 10.5)। α– उपइकाईयां वे एंजाइम (GTPases) होते हैं जो GTP को GDP में बदलने के लिए उत्प्रेरित करते हैं। निष्क्रिय या आराम की स्थिति में, α– उपइकाई में उत्प्रेरक स्थल जीडीपी से जुड़ी होती है।

जब ग्राही अपने हार्मोन से बंधता है, तो तीसरा अंतःकोशिकी लूप और ग्राही का सी–सिरा जी–प्रोटीन के साथ जुड़ जाता है। झिल्ली में सभी जगह यह संरूपीय संशोधन जीटीपी के एक अणु के बदले में जीडीपी को मोचित करता है। यह ग्वानिन न्यूक्लियोटाइड विनिमय (एक्सचेंज) बदले में विषमत्रितय से α–सबयूनिट के वियोजन का कारण बनता है जिससे $\beta\gamma$ कॉम्प्लेक्स मोचित होता है जो कि एक दूसरे से कसकर बंधे रहते हैं (चित्र 10.5)।



चित्र 10.5 : जी–प्रोटीन युग्मित ग्राही का सक्रियण। लिगैंड/हार्मोन आबंधन, ग्राही में एक संरूपीय परिवर्तन पैदा करता है जो α उपइकाई को जीटीपी के लिए जीडीपी का विनिमेय करने और β/γ– उपइकाई से अलग होने का कारण बनता है ।

जीटीपी सक्रिय जी–प्रोटीन का α– उपइकाई बाद में वसा द्वीपरत (लिपिड बाईलेयर) के साथ विसरित होता है जो कि या तो लक्षित प्रोटीन को ट्रिगर या कभी–कभी उसका संदमन करता है। लक्षित प्रोटीन अक्सर वे एंजाइम होते है जो द्वितीयक संदेशवाहक उत्पन्न करते हैं। इसी तरह, βγ संकुल कोशिका झिल्ली, कोशिकी प्रोटीन, एंजाइम, द्वितीय संदेशवाहक में आयन चैनलों को बांधने और उनकी गतिविधियों को प्रभावित करने में भी सक्षम है।

α–सबयूनिट की आंतरिक GTPase गतिविधि द्वारा जीटीपी का जीडीपी में जल अपघटन, α–सबयूनिट की विश्राम अवस्था को पुनर्स्थापित करता है, निष्क्रिय विषमत्रितय के पुननिर्माण के लिए βγ संकुल के साथ फिर से संबद्ध करने की अनुमति देता है जो फिर से एक ग्राही के साथ जुड़ सकता है।

संकेत पारक्रमण (सिग्रल ट्रांसडक्शन) : सिग्रल ट्रांसडक्शन (जिसे कोशिका संकेतन के रूप में भी जाना जाता है), कोशिका के ग्राही–लिगैंड परस्पर क्रिया के जवाब में व्यवहार को बदलने की क्षमता के रूप में परिभाषित किया गया है। लिगैंड प्राथमिक संदेशवाहक है। ग्राही से बद्ध होने के परिणामस्वरूप, लक्ष्य कोशिका के भीतर अन्य अणु या दूसरे संदेशवाहक उत्पन्न होते हैं। दूसरे संदेशवाहक संकेत को एक स्थान से दूसरे स्थान पर भेजते हैं।

10.4.2 द्वितीय संदेशवाहक (दूत)

हार्मोन स्त्रावित होते हैं, अपने लक्ष्य तक पहुँचते हैं, और एक ग्राही से जुड़ जाते हैं। इसके अलावा, हार्मोन और उसके ग्राही के बीच की क्रिया से प्रारंभिक संकेत उत्पन्न होते है, जिसके परिणामस्वरूप अनुक्रमिक चरणों के माध्यम से चरम हार्मोन क्रिया होती है। यहां आप पूछ सकते हैं कि एक हार्मोन का ग्राही से बंधना कैसे एक कोशिकी क्रिया को सुनिश्रित करता है?

उदाहरण के लिए, तनाव के दौरान, अधिवृक्क ग्रंथियां एपिनेफ्रीन का स्त्राव करती हैं जो कंकाल की मांसपेशी में मौजूद ग्राहियों से बद्ध होता है, जिससे ग्लाइकोजन का जलअपघटन और ग्लूकोज का स्त्राव होता है।

संकेत पारक्रमण (सिग्रल ट्रांसडक्शन) के अनुक्रमिक चरण एपिनेफ्रीन के ग्राही बंधन को ग्लाइकोजन के जलअपघटन से जोड़ते हैं।

संकेत पारक्रमण के दो प्रमुख क्रियाविधि हैं :

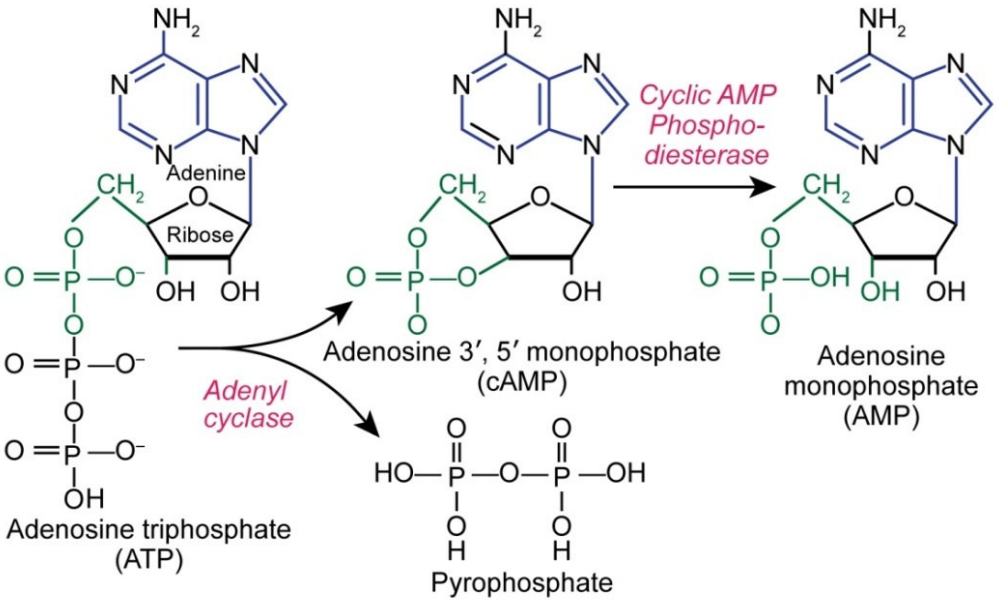
- कोशिकाओं के माध्यम से विसरित होने वाले छोटे अणुओं द्वारा संकेतों का संचरण, और
- प्रोटीन के फास्फारिलीकरण द्वारा संकेतों का संचरण।

संकेतन के लिए उपयोग किए जाने वाले छोटे विसरित अणु द्वितीय संदेशवाहक के रूप में जाने जाते हैं। इस प्रकार, द्वितीय संदेशवाहक को छोटे, तेजी से फैलने वाले अणुओं के रूप में परिभाषित किया जा सकता है जो कोशिका–सतह ग्राहियों द्वारा प्राप्त प्रभावकारी प्रोटीन के लिए प्रारंभिक संकेतों ("पहला संदेश") को प्रसारित करते हैं। द्वितीय संदेशवाहकों को चार प्रमुख वर्गों में वर्गीकृत किया गया है :

- **चक्रीय न्यूक्लियोटाइड** जो साइटोसोल के भीतर संकेतन करते हैं।
- **लिपिड संदेशवाहक** जो कोशिका झिल्लियों के भीतर संकेत करते हैं।
- **आयन** जो कोशिकीय कक्षों के भीतर और बीच में संकेत करते हैं।
- **गैसें और मुक्त मूलक (free radicals, फ्री रैडिकल्स)** जो पूरी कोशिकाओं में और यहां तक कि पड़ोसी कोशिकाओं को भी संकेत दे सकते हैं।

चक्रीय एडेनोसिन 3′, 5′ मोनोफॉस्फेट (cAMP; साइक्लिक एएमपी)

चक्रीय एडेनोसिन मोनोफॉस्फेट (cAMP) पहचाने जाने वाला पहला द्वितीयक संदेशवाहक था। यह एक सामान्य अंतःकोशिकीय द्वितीय संदेशवाहक है जो कई जैविक प्रतिक्रियाओं को सुगम बनाता है और कई हार्मोनों के स्त्राव की क्रियाविधि तंत्र में महत्त्वपूर्ण भूमिका निभाता है। *cAMP* को एंजाइम एडेनिलील साइक्लेज द्वारा संश्लेषित किया जाता है जो एडेनोसिन ट्राइफॉस्फेट (एटीपी) को प्रतिक्रियाशील चक्रीय एडेनोसिन मोनोफॉस्फेट (एएमपी) न्यूक्लियोटाइड में परिवर्तित करता है। एक सक्रिय एडेनिल साइक्लेज सीएएमपी के कई अणु उत्पन्न कर सकता है, जिसके परिणामस्वरूप संकेत परिवर्धित यानि बढ़ सकता है। यह चक्रीय न्यूक्लियोटाइड बदले में कई प्रभावों को नियंत्रित करता है लेकिन प्रमुख रूप से एक cAMP सीएएमपी–निर्भर प्रोटीन काईनेज ए (पीकेए) को सक्रिय करता है जो कि कोशिकीय कार्यों (सेल फ़ंशन) के कई पहलुओं को न्यूनाधिक (modulate) नियंत्रित करता है। पीकेए तब कई प्रभावकारी एंजाइमों को फॉस्फोरीकृत करता है और फॉस्फोडिएस्टरेज़ के द्वारा खुद को संदमित है, जो सीएमपी को वापस "सीधे" एएमपी में परिवर्तित करता है (चित्र 10.6)।



चित्र 10.6 : चक्रीय एडेनोसिन मोनाफॉस्फेट (cAMP) का निर्माण और विघटन।

गुआनोसिन 3′, 5′–चक्रीय मोनोफॉस्फेट या चक्रीय GMP (cGMP)

cGMP एक अन्य चक्रीय न्यूक्लियोटाइड है जो द्वितीयक संदेशवाहक के रूप में कार्य करता है, यह cAMP की क्रिया के समान है लेकिन आम तौर पर कोशिकी कार्य पर विपरीत प्रभाव पैदा करता है। cGMP का आणविक सूत्र $C_{10}H_{12}N_5O_7P$ और 345.2 g/mol के आणविक भार के साथ एंजाइम गुआनिल साइक्लेज (GNC) की उपस्थिति में ग्वानोसिन ट्राइफॉस्फेट (GTP) से प्राप्त होता है। गुआनिल साइक्लेज आमतौर पर कोशिका विलेयी, घुलनशील रूप (sGNC) और प्लाज्मा झिल्ली–बाध्य रूप (pGNC) में पाया जाता है और इस प्रकार cGMP को दो मार्गों से उत्पन्न किया जाता सकता है :

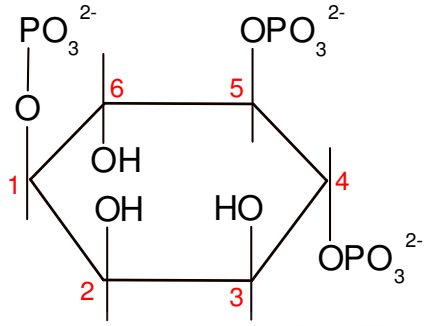
- घुलनशील मार्ग, जहां cGMP, sGNC द्वारा निर्मित होता है, जो कि नाइट्रिक ऑक्साइड द्वारा प्रेरित होता है।

- झिल्ली बाह्य मार्ग, जहां cGMP, pGNC द्वारा उत्पन्न होता है और पेप्टाइड जैवनियामक (bioregulator; बायोरेगुलेटर) के एक छोटे से परिवार द्वारा सक्रिय किया जाता है, जिसमें एट्रियल नैट्रियूरेटिक पेप्टाइड (atrial natriuretic peptide, एएनपी) शामिल है। इन पेप्टाइड के ट्रांसमेम्ब्रेन ग्राहियों लिए गुआनिल साइक्लेज, एक महत्त्वपूर्ण हिस्सा प्रतीत होता है और सीएएमपी के विपरीत यह जी–प्रोटीन के मध्यस्था के बिना सक्रिय होता है। तत्पश्चात् उपयुक्त लिगैंड के गुआनिल साइक्लेज से बंधन द्वारा जीटीपी से सीजीएमपी का उत्पादन होता है।

चक्रीय GMP अंतःकोशिकी [Ca^{2+}] का एक महत्त्वपूर्ण नियामक है और इस प्रकार, चिकनी पेशी, पिटयूटरी, रेटिना और अन्य कोशिकाओं में Ca^{2+} पर निर्भर जैविक कार्यों को नियंत्रित करता है। हालांकि, यह cAMP की तुलना में काफी कम बहुमुखी है, cGMP कई कोशिकाओं में समान भूमिका निभाता है।

इनोसिटोल ट्राइफॉस्फेट (Inositol triphosphate; IP3)

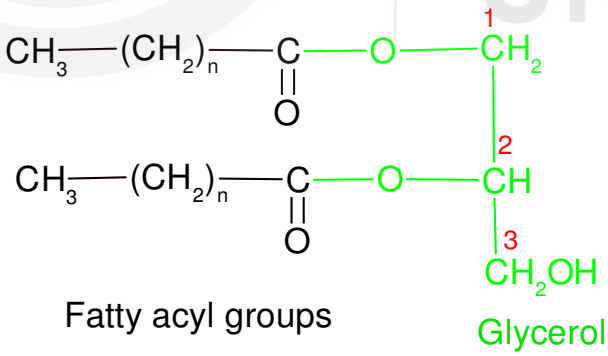
इनोसिटोल 1, 4, 5–ट्राइफॉस्फेट (आईपी 3) एक द्वितीयक संदेशवाहक है (चित्र 10.7)। जो एंजाइम फॉस्फोलिपेज़ द्वारा निर्मित होता हैं, यह एंजाइम एक झिल्ली प्रोटीन भी होता है। IP_3 एडोप्लाज्मिक रेटिकुलम और अन्य अंगकों (organelle; ऑर्गेनेल) पर IP_3 ग्राहियों से बंधता है, जिससे कोशिका विलेय में कैल्शियम मोचित होता है। IP_3 अंतःकोशिकी भंडारण से एक अन्य द्वितीयक संदेशवाहक Ca^{2+} के विमोचन का कारण बनता है।



चित्र 10.7 : इनोसिटोल 1, 4, 5–ट्राइफॉस्फेट (आईपी 3) की संरचना, जो एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम में Ca^{2+} चैनल खोलता है।

डाईएसाइलग्लिसरॉल (डीएजी)

डाईएसाइलग्लिसरॉल (1, 2-diacyl-sn ग्लिसरॉल, DAG) जिसकी संरचना चित्र 10.8 में दिखाई गई है; एक द्वितीयक संदेशवाहक है जो संभावित रूप से विभिन्न प्रकार के संकेतन सोपान में शामिल प्रोटीन को सक्रिय करता है। डीएजी प्रोटीन काईनेस सी की सक्रियता के लिए आवश्यक है। cAMP और IP_3 के विपरीत DAG लिपिड–घुलनशील है और इसलिए, कोशिका झिल्ली को पार करने और उस कोशिका को छोड़ने में सक्षम है जिसमें इसे बनाया गया था (चित्र 10.8)।



चित्र 10.8 : 1, 2–डाईएसाइलग्लिसरॉल (डीएजी) की संरचना, जो प्रोटीन काईनेस सी (पीकेसी) को सक्रिय करती है।

कैल्शियम आयन (Ca^{2+})

कैल्शियम आयन भी महत्त्वपूर्ण हैं और शायद कोशिकाओं की उद्दीपन अनुक्रिया अभिक्रियाओं में सबसे व्यापक रूप से इस्तेमाल किए जाने वाले द्वितीयक संदेशवाहक हैं। यह निम्न तरीकों द्वारा सामान्य संकेतक प्रणाली में अपनी भूमिका निभाते है :

- विश्राम के समय कोशिकाद्रव्यी Ca^{2+} सांद्रता को कम रखने एवं

- यह कई एंजाइमों और प्रोटीनों पर अपरस्थली (एलोस्टेरिक- उत्प्रेरक साइट से अलग साइट) नियामक प्रभाव डालने के लिए Ca^{2+} को गतिमान करके उद्दीपनों के प्रति प्रतिक्रिया करते है।

द्वितीयक संदेशवाहक के रूप में Ca^{2+} की भूमिका सबसे पहले कंकाल की मांसपेशी के उत्तेजना–संकुचन युग्मन में प्रकट हुई थी। द्वितीयक संदेशवाहक के रूप में Ca^{2+} की महत्त्वपूर्ण विशेषताओं में से क्रिया स्थल (one site) पर असीमित मात्रा में इसका पूर्व–उपस्थिति है, जबकि अन्य दूसरे संदेशवाहकों को कोशिका में उत्तेजना की शुरूआत के बाद एंजाइमी प्रतिक्रियाओं द्वारा उत्पन्न किया जाता है। इसलिए, Ca^{2+} को केवल कोशिकाद्रव्य और Ca^{2+} स्त्रोतों को अलग करने वाली झिल्ली में Ca^{2+} आयनों के चैनल को खोलकर तेजी से और अत्यधिक गतिशील किया जा सकता है।

नाइट्रिक ऑक्साइड (NO)

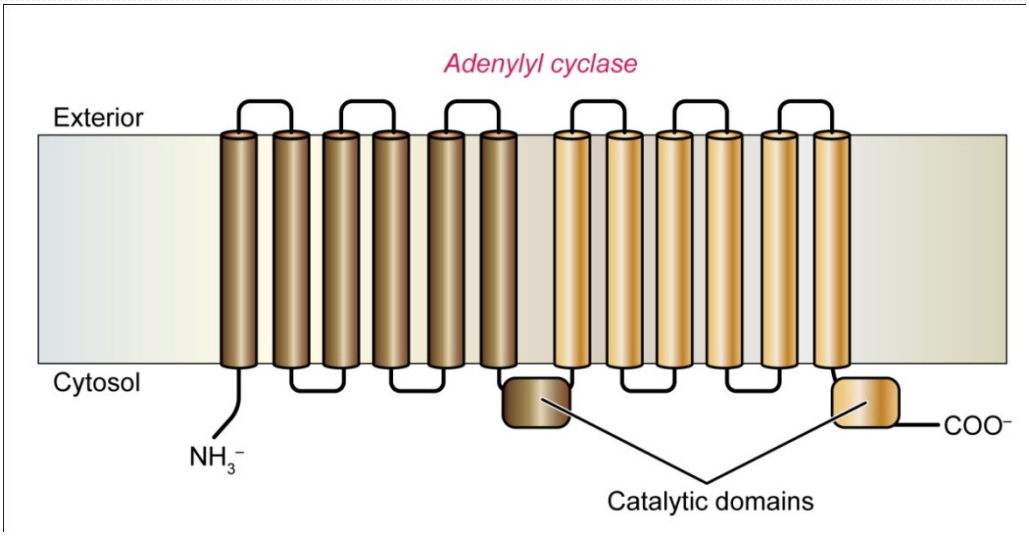
नाइट्रिक ऑक्साइड, हाल ही में अभिलक्षित (characterized) संकेतन अणुओं में से एक है, जो NO सिंथेज़ (NOS) की Ca^{2+} – निर्भर गतिविधि के माध्यम से इसके पूर्वरूप L–आर्जिनिन के ऑक्सीकरण द्वारा संश्लेषित होता है। NO एक गैस है, हालांकि यह एक जलीय विलयन में घुलती है और इसमें एक असहभाजित इलेक्ट्रॉन के साथ मुक्त मूलक होता है; जो प्रोटीन पर थायोल समूहों के साथ क्रिया करके नए जटिल यौगिको का निर्माण करता है। चूंकि NO एक अल्पकालिक अणु है, अतः यह संग्रहीत नहीं होता है और संशलेषित होते ही तुरंत विमोचित हो जाता है। इसके अलावा, अन्य द्वितीयक संदेश वाहकों के विपरीत, NO को कोशिका के अंदर और बाहर खुद को ले जाने के लिए ऊर्जा की आवश्यकता नहीं होती है लेकिन यह ज्यादा दूर नहीं जाता है क्योंकि यह एक अभीक्रियाशील मुक्त मूलक (reactive free redical) है। NO उन कोशिका के भीतर कार्य करता है जो इसे द्वितीयक संदेशवाहक के रूप में उत्पन्न करता है। NO का प्राथमिक संकेतन (सिग्रलिंग) क्रियाविधि चक्रीय ग्वानोसिन 5 मोनो–मोनोफॉस्फेट (cGMP) के माध्यम से होती है। NO विशेष रूप से cGMP के गठन को प्रोत्साहित करने के लिए घुलनशील गुआनीलेट साइक्लेज से बंद्ध होता है।

10.4.3 कार्यकर तंत्र प्रणाली

कार्यकर तंत्र (Effector Systems) प्रणाली, सामान्यत, विभिन्न प्रोटीनों से युक्त होती है; आमतौर पर एंजाइम जो सीधे संकेतो का प्रवर्धन कर सकते हैं, या यह सिग्रल पारक्रमण पथ शुरू करने के लिए द्वितीयक संदेशवाहक उत्पन्न कर सकता है। इस संदर्भ में कार्यकर एक अणु है जो संकेतन (सिग्रलिंग) पथ कैस्केड की सभी कोशिकीय अनुक्रियाओं का कार्यान्वित करता है।

एडेनिलिल साइक्लेस

एडेनिलिल साइक्लेज (एडेनिल साइक्लेज या एडिनाइलेट साइक्लेज) वह एंजाइम है जो ATP से cAMP को संश्लेषित करता है। स्तनधारियों में नौ झिल्ली जलविरागी एडिनाइलेट साइक्लेज समरूप (AC1-AC9) होते हैं, प्रत्येक में दो ट्रांसमेम्ब्रेन जलविरागी डोमेन और दो कोशिकाविलेयी डोमेन, C1 और C2 शामिल हैं, जो एंजाइम उत्प्रेरक कोर का प्रतिनिधित्व करते हैं और काफी सजात (homologous) हैं (चित्र 10.9)। हालांकि, एडेनिल साइक्लेज के सभी समरूप उद्दीपक G–प्रोटीन द्वारा सक्रिय होते हैं, AC5 और AC6 संदामक G–प्रोटीन द्वारा निषेधात्मक रूप से विनियमित होते हैं।



चित्र 10.9 : स्तनधारी एडेनिल साइक्लेज का योजनाबद्ध आरेख। झिल्ली से बद्ध एंजाइम में झिल्ली के कोशिका विलेयी मुख पर दो समान उत्प्रेरक डोमेन और दो अभिन्न झिल्ली डोमेन होते हैं, जिनमें से प्रत्येक में छह ट्रांसमेम्ब्रेन कुंडलिनी होते हैं।

गुआनिल साइक्लेज

एंजाइम गुआनिल साइक्लेज (guanyl cyclase) cGMP (सीजीएमपी) को GTP (जीटीपी) से परिवर्तित करता है और अद्वितीय शरीरक्रियात्मक गुणों के साथ घुलनशील और झिल्ली–बाध्य रूपों में मौजूद है।

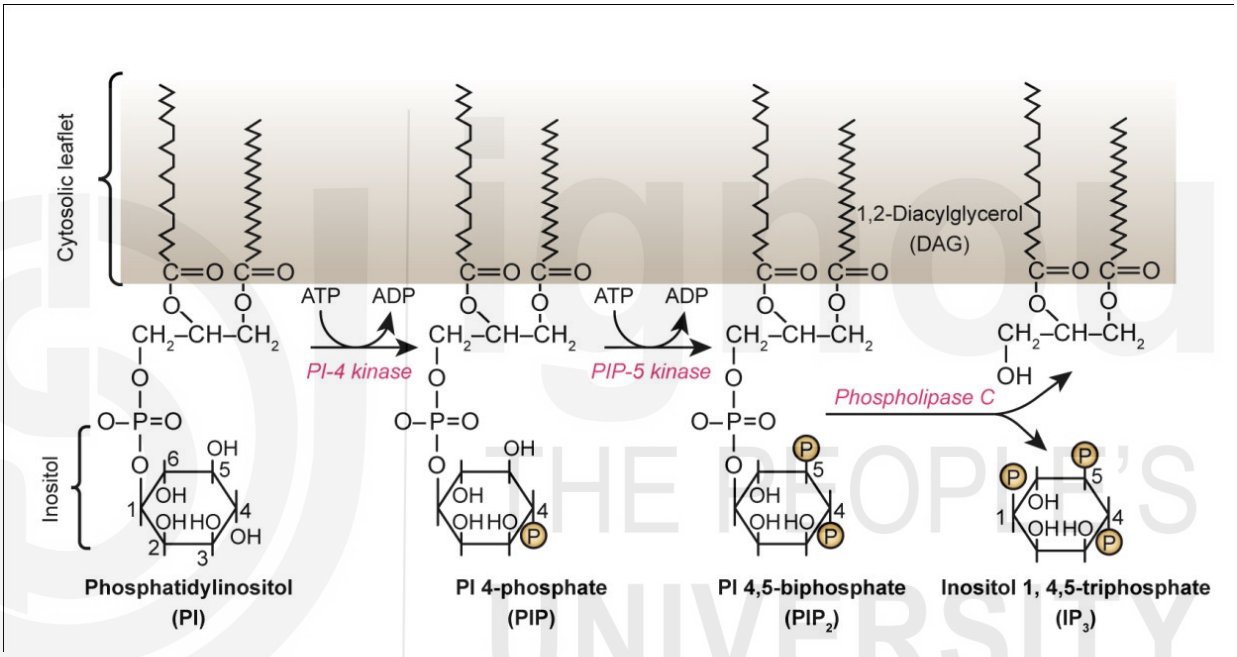
पेप्टाइड्स का एक परिवार, एट्रियोपेप्टिन, गुआनिल साइक्लेज के झिल्ली–बाध्य रूप से बंधता है और उसे सक्रिय करता है जिसके परिणामस्वरूप कुछ मामलों में cGMP में पचास गुना तक की वृद्धि हो जाती है। ऐसा माना जाता है कि वह हृद परिकोष्ठी उत्तकों (cardiac atrial tissues; कार्डियक एट्रियल टिश्यू) में प्रभावों की मध्यस्थता करता है, जिससे नैट्रियूरेसिस, डाईयूरिसिस, वासोडाइलेशन और एल्डोसटेरोन स्त्राव का संदमन होता है। हालांकि, नाइट्रोप्रोसाइड, नाइट्रोग्लिसरीन और नाइट्रिक ऑक्साइड जैसे यौगिकों की एक श्रृंखला cGMP (सीजीएमपी) को बढ़ाने के लिए गुआनिल साइक्लेज के घुलनशील रूप को ट्रिगर करती है, बाद में cGMP–निर्भर प्रोटीन किनेज जी (PKG) को सक्रिय करता है, जो बदले में कई चिकनी पेशी प्रोटीनों को फॉस्फोरीकृत करता है। जाहिर है, यह चिकनी मांसपेशियों के शिथिलीकरण और वासोडिलेशन शामिल होता है।

फॉक्फोडिएस्टरेज़ (पीडीई)

फॉस्फोडिएस्टरेज़ चक्रीय न्यूक्लियोटाइड cAMP (सीएएमपी) और cGMP (सीजीएमपी) को निष्क्रिय करने वाला एकमात्र ज्ञात एंजाइम है। ऐसा यह सीएएमपी और सीजीएमपी के क्रमशः एएमपी और जीएमपी में जल अपघटन के उत्प्रेरण द्वारा करता है। ये एंजाइम, एडेनिल और गुआनिल साइक्लेज के सहयोग से, सीएमपी और सीजीएमपी द्वारा उत्पन्न प्रतिक्रियाओं के आयाम और सीमा को नियंत्रित करते हैं। ऐसा करने में वे प्रकाश, हार्मोन, न्यूरोट्रांसमीटर और गंधकों द्वारा ट्रिगर होने वाली जैविक प्रतिक्रियाओं की एक विस्तृत श्रृंखला को नियंत्रित करते हैं। एंजाइमों के फॉस्फोडिएस्टरेज़ परिवार के कम से कम 11 ज्ञात कार्यात्मक सदस्य हैं जिनमें से (PDE4) पीडीई 4, PDE7 (पीडीई 7) और PDE8 (पीडीई 8), cAMP (सीएएमपी) के लिए विशिष्ट हैं, जबकि PDE5 (पीडीई 5), PDE6 (पीडीई 6) और PDE9 (पीडीई 9), cGMP के लिए विशिष्ट हैं और अन्य cAMP और cGMP दोनों को जल अपघटित करते हैं।

फॉस्फोलिपेज़ सी (पीएलसी)

पीएलसी ध्रुवीय शीर्ष समूह को ग्लिसरॉल आधार ढांचे (back bone) ये जोड़ने वाले ग्लिसरोफॉस्फेट आबंध के जलअपघटन के लिए जिम्मेदार है। यह कुछ जीपीसीआर–ट्रिगर संकेत परक्रमण पथों में, प्लाज्मा–झिल्ली से जुड़े एंजाइम पीएलसी फॉस्फेटिडिलइनोसिटोल 4, 5 – बिस्फॉस्फेट (पीआईपी 2) को जलअपघटित करता है; जिससे दो महत्त्वपूर्ण द्वितीयक संदेशवाहक उत्पन्न होते है : 1, 2– डायसिलग्लिसरॉल (DAG), एक वसारागी अणु जो झिल्ली से जुड़ा रहता है, और इनोसिटोल 1, 4, 5–ट्राइसफॉस्फेट (IP3), जो कोशिका विलेय में विसरित है (चित्र 10.10)। ये द्वितीयक संदेशवाहक, बदले में, प्रोटीन काईनेस सी और अंतःकोशिकी कैल्शियम भंडार के संचालन को विनियमित करते हैं और इस तरह संकेतक पथों की एक सरणी को नियंत्रित करते हैं (चित्र 10.10)।



चित्र 10.10 : प्लाज्मा झिल्ली बाध्य फॉस्फटीडिलइनोसिटोल से फॉस्फोलाइपेज उत्प्रेरित 1,2–डायसिलग्लिसरॉल (DAG) और इनोसिटोल 1,4,5–ट्राइसफॉस्फेट (IP3) का संश्लेषण। DAG, एक वसारागी अणु है जो झिल्ली से जुड़ा रहता है।

10.5 सारांश

अब तक हमने जो पढ़ा है आइए संक्षेप में जानते है :

- हार्मोन रासायनिक संदेशवाहक होते हैं जो शरीर के विभिन्न हिस्सों में कोशिकाओं के बीच परस्पर क्रिया को सुगमित करते हैं। अंतःस्त्रावी कोशिकाओं द्वारा स्त्रावित हार्मोन आमतौर पर परिसंचारी तंत्र के माध्यम से लक्ष्य स्थलों तक पहुंचने और कार्य करने के लिए यात्रा करते हैं; जो स्त्रावी कोशिका/ग्रंथि से शारीरिक रूप से अलग होते हैं। एक प्रोटीन ग्राही से बद्ध हार्मोन ग्राही में एक संरूपीय परिवर्तन को सक्रिय (ट्रिगर) करता है, जो एक ग्राही–लिगैंड परस्परक्रिया द्वारा उत्पन्न संकेत पारक्रमण के अनुक्रमिक कैस्केड से प्रतिक्रिया का संकेत देता है। लिगैंड प्राथमिक संदेशवाहक है।

- ग्राही बंधन के परिणामस्वरूप, लक्ष्य कोशिका के भीतर अन्य अणु या द्वितीयक संदेशवाहक उत्पन्न होते हैं, जो संकेत को एक स्थान से दूसरे स्थान पर रिले करते हैं।

- द्वितीयक संदेशवाहकों को छोटे, तेजी से फैलने वाले अणुओं के रूप में परिभाषित किया जा सकता है जो कोशिका–सतही ग्राहियों द्वारा प्रभावकारी प्रोटीन को प्राप्त प्रारंभिक संकेतों ("पहला संदेश") को प्रसारित करते हैं। इनके उदाहरण हैं : cAMP (सीएएमपी), cGMP (सीजीएमपी), नाइट्रिक ऑक्साइड, Ca^{2+} हैं। कार्यकर तंत्र प्रणाली, सामान्य रूप से, विभिन्न प्रोटीनों से युक्त होती है, आमतौर पर एंजाइम जो सीधे संकेतों का प्रवर्धन कर सकते हैं, या यह संकेतक पारक्रमण पथ शुरू करने के लिए दूसरा संदेशवाहक उत्पन्न कर सकता है। इस संदर्भ में एक प्रभावक वह अणु है जो संकेतक पथ सोपान (कैस्केड) के कोशिकी प्रतिक्रियाओं को करता है। प्रभावकारी एंजाइमों के उदाहरण एडेनिल साइक्लेज, गुआनिल साइक्लेज, फॉस्फालिपेज़ सी और फॉस्फोडिएसटरेज़ हैं।

- सामान्य तौर पर, एक हार्मोन केवल एक ग्राही को व्यक्त करने वाली कोशिकाओं को प्रभावित करता है जिससे वह बद्ध होता है। हालांकि, कुछ मामलों, विभिन्न प्रकार की कोशिकाओं में एक विशिष्ट हार्मोन के लिए अलग–अलग ग्राही पाए जाते हैं। इस प्रकार, एक हार्मोन अन्य कोशिकाओं में विभिन्न प्रतिक्रियाओं को ट्रिगर कर सकता है।

10.6 पाठांत प्रश्न

1. द्वितीय संदेशवाहक क्या होते हैं?
2. संकेतक पारक्रमण (सिग्रल ट्रांसडक्शन) को परिभाषित करें। सिग्रल ट्रांसडक्शन की दो मूलभूत क्रिया विधियां क्या हैं?
3. हार्मोन ग्राहियों की विशेषताओं की सूची बनाएं।
4. जी–प्रोटीन–युग्मित ग्राहियों की संरचना की व्याख्या करें।
5. हॉर्मोन संकेतन में गुआनाइल साइक्लेज की भूमिका की विवेचना कीजिए।

10.7 उत्तर

बोध प्रश्न

1. क) i) सही

   ii) सही

   iii) गलत

   iv) सही

2. ख) i) इंटीग्रल झिल्ली प्रोटीन

ii) डीएनए–बाध्यकारी डोमेन

3. क) प्राथमिक; ग्राही

ख) अंतःकोशिकी संदेशवाहक

ग) लक्ष्य

घ) आलेखीय।

पाठांत प्रश्न

1. कोशिका सतहों से बद्ध हार्मोन, द्वितीय संदेशवाहकों के माध्यम से अंतःकोशिकी उपापचय प्रक्रियाओं के साथ संचार करते हैं। ये संदेशवाहक मध्यस्थ अणु जो लिगैंड–ग्राही परस्पर क्रिया के परिणामस्वरूप उत्पन्न होते हैं। (हार्मोन को ही पहला संदेशवाहक माना जाता है)।

2. संकेत पारक्रमण (सिग्रल ट्रांसडक्शन), जिसे कोशिका संकेतन (सेल सिग्रलिंग) के रूप में भी जाना जाता है, एक ग्राही–लिगैंड की परस्पर क्रिया के जबाव में कोशिका के व्यवहार में बदलाव की क्षमता के रूप में परिभाषित किया गया है। लिगैंड को प्राथमिक संदेशवाहक के रूप में माना जाता है जो ग्राही से बंधे होने पर, लक्ष्य कोशिका के भीतर दूसरे संदेशवाहक उत्पन्न करता है। द्वितीय संदेशवाहक संकेत को एक लक्ष्य स्थल से दूसरे स्थान पर भेजते हैं। सिग्रल ट्रांसडक्शन की दो मूलभूत क्रिया विधिया हैं : छोटे अणुओं द्वारा संकेतों का संचरण जो कोशिकाओं के माध्यम से फैलते हैं और प्रोटीन के फॉस्फोरीलीकरण द्वारा संकेतों का संचरण।

3. हार्मोन ग्राहियों के लक्षण इस प्रकार हैं :

i) हार्मोन अपने ग्राहियों के साथ उत्क्रमणीय तरीके से क्रिया करते हैं, जिसे समीकरण $H + R \rightleftarrows HR$ द्वारा वर्णित किया जा सकता है जहां साम्यावस्था की स्थिति दाईं ओर अच्छी तरह से होती हैं, यानी हार्मोन में उनके ग्राहियों के लिए उच्च बंधुता होती हैं।

ii) ग्राही उच्च स्तर की हार्मोनी विशिष्टता प्रदर्शित करते हैं और अपने हार्मोन को अन्य अणुओं से अलग करते हैं, जिनमें बहुत समान संरचनाएं हो सकती हैं।

iii) हार्मोन (जिसे लिगैंड के रूप में भी जाना जाता है) ग्राही से तब भी बंध जाते है जब इसकी सांद्रता असाधारण रूप से कम हो।

iv) हार्मोन ग्राहियों का स्थान उपयुक्त ऊतक विशिष्ट होता है।

v) हार्मोन से बंधे होने पर ग्राही एक संरूपीय परिवर्तन से गुजरते हैं और संकेतन परक्रमण पथ की एक विस्तृत श्रृंखला को ट्रिगर करते हैं।

4. जीपीसीआर सात जलविरागी ट्रांसमेम्ब्रेन (टीएम) खंडों के एक सामान्य संरचनात्मक संगठन को साझा करते हैं, जिसमें सहसंयोजक बंध द्वारा बद्ध कार्बोहाइड्रेट के साथ एक बाह्य अमीनो सिरा होता है और एक अंतःकोशिकी कार्बोक्सिल सिरा कोशिका द्रव्य के भीतर होता है। सभी जीपीसीआर प्रोटीन के एकल स्ट्रैंड से बने होते हैं और इसमें लगभग 25 अमीनो अम्ली के सात खंड होते हैं, प्रत्येक जलविरागी झिल्ली में फैले हुए α–कुंडलिनी बनाते हैं। ग्राही का गठन करने वाला एकल लंबा पॉलीपेप्टाइड झिल्ली की पूरी चौड़ाई में फैला होता है और झिल्ली के माध्यम से सात बार इस तरह से घूमता है कि मध्यवर्ती भाग का लूप तीन बाह्य कोशिकी लूप (ईसीएल) और तीन अंतःकोशिकी लूप (आईसीएल) बनता हैं।

5. एंजाइम गुआनिल साइक्लेज सीजीएमपी को जीटीपी से परिवर्तित करता है और अद्वितीय शारीरिक गुणों के साथ घुलनशील और झिल्ली–बाध्य रूपों में मौजूद होता है। पेप्टाइड्स का एक परिवार, एट्रियोपेप्टिन, गुआनिल साइक्लेज के झिल्ली–बाध्य रूप से बंधता है और उसे सक्रिय करता है जिसके परिणामस्वरूप कुछ मामलों में cGMP में पचास गुना तक की वृद्धि हो जाती है और ऐसा माना जाता है कि यह कार्डियक एट्रियल टिश्यू में प्रभावों की मध्यस्थता करता है, जिससे नैट्रियूरेसिस, डाईयूरिसिस, वासोडिलेशन और एल्डोस्टेरोन स्त्राव का संदमन होता है। हालांकि, नाइट्रोप्रोसाइड, नाइट्रोग्लिसरीन और नाइट्रिक ऑक्साइड जैसे यौगिकों की एक श्रृंखला cGMP (सीजीएमपी) को बढ़ाने के लिए गुआनिल साइक्लेज के घुलनशील रूप को ट्रिगर करती है, बाद में cGMP–निर्भर प्रोटीन किनेज (PKG) को सक्रिय करता है, जो बदले में कई चिकनी पेशी प्रोटीनों को फॉस्फोरीकृत करता है। इस तरह यह चिकनी मांसपेशियों के शिथिलीकरण और वासोडाइलेशन से जुड़ा होता है।