इकाई 11

हार्मोन मध्यस्थ संकेतन II

इकाई की रूपरेखा

11.1 प्रस्तावना

अपेक्षित अध्ययन परिणाम

11.2 प्रोटीन काईनेसेस

प्रोटीन काइनेज ए (PKA, पीकेए)

प्रोटीन काइनेज बी (PKB, पीकेबी)

प्रोटीन काइनेज सी (PKC, पीकेसी)

प्रोटीन काइनेज जी (PKG, पीकेजी)

11.3 ग्राही टाइरोसिनकाईनेस

एपिडर्मल वृद्धि कारक (EGF)

इंसुलिन ग्राही

एरिथ्रोपोइटिन ग्राही (EpoR)

Ras-MAP काईनेस सोपानी

JAK-STAT मार्ग

11.4 स्टेरॉयड हार्मोन ग्राही–मध्यस्थ जीन विनियमन

11.5 ग्राही विनियमन और क्रॉस–स्टॉक

11.6 सारांश

11.7 पाठांत प्रश्न

11.8 उत्तर

11.1 प्रस्तावना

आप पहले से ही जानते हैं कि कोशिकाओं में ग्राही नामक प्रोटीन होते हैं जो संकेतक (सिग्रलिंग) अणुओं से जुड़ते हैं और एक जैविक प्रतिक्रिया की नई शुरूवात करते हैं। कोशिकाओं में कई ग्राही प्रकार पाए जाते हैं, और अलग–कोशिका प्रकारों में अलग–अलग अणुओं के लिए विशिष्ट ग्राहियों की अलग–अलग आबादी होती है। सामान्य तौर पर, ग्राही पार झिल्ली प्रोटीन होते हैं, जो संकेतन अणुओं से बद्ध होते हैं और तत्पश्चात् विभिन्न संकेतन मार्गों के सोपान के माध्यम से सिग्रल को प्रसारित करते हैं।

पिछली इकाई में आपने हार्मोन ग्राही, हार्मोन–ग्राही बंधन और द्वितीय सन्देशवाहक (सेकेंड मैसेंजर) और प्रभावी (इफेक्टर) प्रोटीन के माध्यम से हार्मोन संकेतन के बारे में

सीखा। इस इकाई में आप प्रोटीन काइनेसेस (kinases) के बारे में जानेंगे जो विशिष्ट अमीनो अम्लों के फास्फोरिलीकरण द्वारा प्रोटीन की जैविक गतिविधि को नियंत्रित करते हैं। आप अनेक पॉलीपेप्टाइड वृद्धि कारकों, साइटोकाइन और हार्मोन के लिए अन्य उच्च–बंधुता कोशिका सतह ग्राहियों के बारे में भी जानेंगे। इसके अलावा, आप ग्राही विनियमन के तंत्र और एक सिग्नल पारक्रमण (ट्रांसडक्शन) पथ के एक या अधिक घटकों के बीच मिश्रित वार्ता (क्रॉसस्टॉक; crosstalk) के बारे में भी जान पाएंगे।

अपेक्षित अध्ययन परिणाम

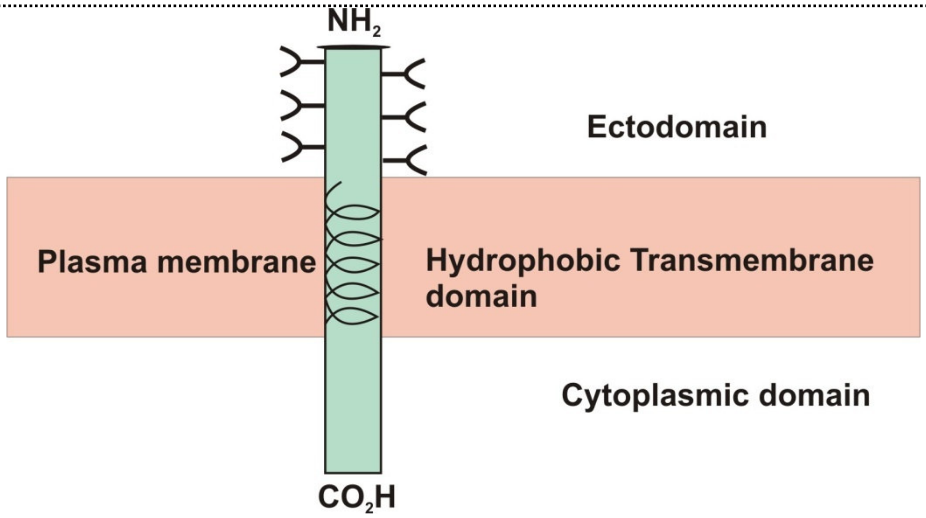
इस इकाई को अध्ययन करने के बाद, आप योग्य हो जाएंगे कि :

- ❖ प्रोटीन काइनेसेस को परिभाषित करें;
- ❖ बाह्यकोशिकीय और अंतःकोशिकीय हार्मोन ग्राहियों के बीच अंतर स्पष्ट करें;
- ❖ हार्मोन–ग्राही बंधन को परिभाषित करें;
- ❖ कोशिका सतह ग्राहियों के लिए हार्मोन बंधन की व्याख्या करें;
- ❖ हार्मोन संकेतन को परिभाषित करें;
- ❖ हार्मोन संकेतन पथों की व्याख्या करे; और
- ❖ विभिन्न प्रकार के हार्मोन–विनियमित शारीरिक प्रक्रियाओं में उत्तेजना, हार्मोन मोचन, संकेत उत्पत्ति और प्रभावकारी प्रतिक्रिया की भूमिका की व्याख्या करें।

11.2 प्रोटीन काइनेसेस

पिछली इकाई में आपने पढ़ा कि एक बार ग्राही प्रोटीन को एक संकेत प्राप्त हो जाता है, तो यह एक गठनात्मक (संरूपीय) परिवर्तन से गुजरता है और सक्रिय ग्राही छोटे अणुओं के संश्लेषण को ट्रिगर करता है जिन्हें द्वितीय संदेशवाहक (सेकेंड मैसेंजर, second massenger) कहा जाता है, जो अंतःकोशिकी (intercellular signalling; इंट्रासेल्युलर सिग्नलिंग) मार्ग को नियुक्त और समक्रमिक (synchronize; सिंक्रनाइज़) करते हैं।

उदाहरण के लिए चक्रीय AMP (cAMP), संकेत पारक्रमण सोपान में शामिल एक विशिष्ट दूसरा संदेशवाहक, एंजाइम एडेनिल साइक्लेज के प्रभाव में एटीपी से संश्लेषित होता है। इसके अलावा, प्रारंभिक संकेत को बढ़ाने के लिए, ये cAMP अणु एंजाइम प्रोटीन काइनेस को सक्रिय करते हैं। जो कोशिकाओं में कई विविध भूमिकाओं के साथ संकेतन प्रोटीन के एक अन्य वर्ग का प्रतिनिधित्व करता है और संकेत पारक्रमण पथों के सामंजस्य के लिए विभिन्न तरीकों से विनियमित किया जा सकता है।



चित्र 11.1 : एक झिल्ली में विस्तारित कोशिका सतह ग्राही का योजनाबद्ध निरूपण।

इन ग्राहियों में तीन पहचान योग्य डोमेन होते हैं : एक्टोडोमैन, जो एक झिल्ली में विस्तारित हुए घटक द्वारा अंतःकोशिकी कोशिकाद्रव्यी (cytoplasmic; साइटोप्लाज्मिक) डोमेन से जुड़ा होता है (चित्र 11.1)। प्रत्येक डोमेन की अपनी विशिष्ट संरचनात्मक विशेषताएं होती हैं, जो इसके स्थान और कार्य को दर्शाती हैं। हार्मोन एक्टोडोमेन के लिगैंड–बंधन क्षेत्र (ligand binding pocket) में उच्च स्तर की विशिष्टता के साथ बंधता है। N–सिरा एक्टोडोमैन ग्लाइकोसिलीकरण स्थलों (–c) में समृद्ध होते है। हालाँकि, ट्रांसमेम्ब्रेन डोमेन चित्र 11.1 में दिखाए गए की तुलना में बहुत अधिक जटिल हो सकता है। C–सिरे पर कोशिकाद्रव्यी डोमेन या तो अपनी संचना के भीतर या ग्राही उपखंडों में से एक के भीतर अलग–अलग ग्राहियों के अलग–अलग उत्प्रेरक तंत्र के साथ जुड़ा होता है, जैसा कि इकाई 10 के चित्र 10.2 में दिखाया गया है।

> मानव कीनोम : मानव कीनोम, मानव जीनोम के भीतर प्रोटीन काइनेसेस की कुल इकाई के लिए इस्तेमाल किया जाने वाला शब्द है। यह 518 प्रोटीन काइनेज जीन से बना है और सभी मानव जीनों का लगभग 2% है। मानव कीनोम में 428 प्रोटीन सीरीन/थ्रियोनीन काइनेसेस और 90 प्रोटीन टाइरोसीन काइनेसेस शामिल हैं।

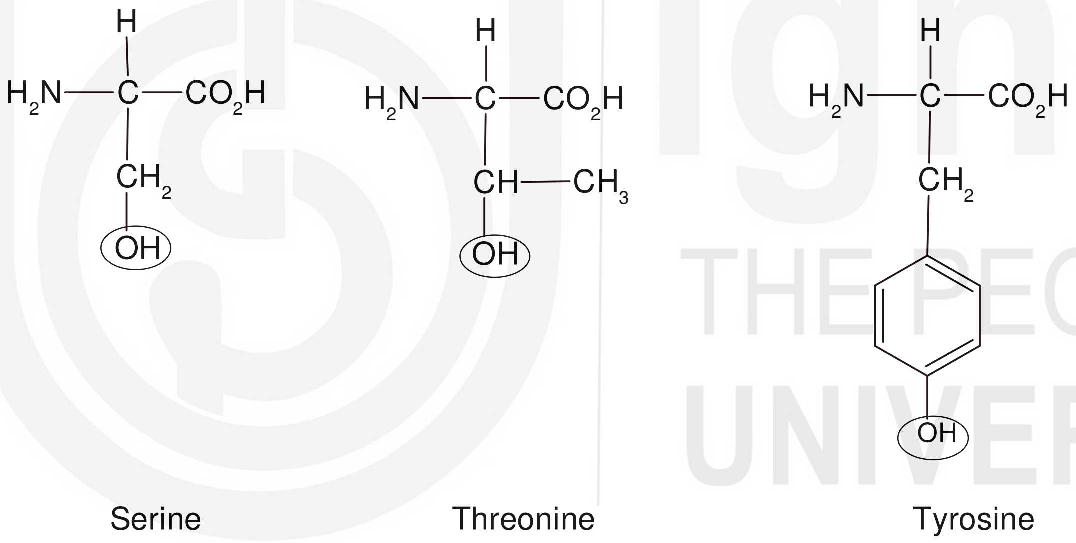
प्रोटीन काइनेसिस कोशिका द्रव्यी एंजाइम होते हैं, तो विभिन्न प्रकार की कोशिकाओं में प्रायः बाहरी संकतों में जवाब में प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण द्वारा लक्ष्य कोशिकाओं के प्रोटीन की जैविक गतिविधि को नियंत्रित करते हैं। सब्सट्रेट प्रोटीन के आधार पर फॉस्फोरिलीकरण प्रोटीन काइनेसिस के उत्प्रेरक गुणों को बदल सकता है और कोशिकी कार्यों पर संकेतन मार्गों के प्रभावों को बढ़ा या संदमित कर सकता है। कई प्रोटीन हार्मोन ग्राही स्वयं प्रोटीन काइनेसिस होते हैं जो हार्मोन के बंधन से सक्रिय हो जाते हैं। इंसुलिन ग्राही के रूप में काइनेस वाले हार्मोन का एक उत्कृष्ट उदाहरण है।

प्रोटीन काइनेसेस प्रोटीन को एटीपी के सिरे के एक फॉस्फोरिल समूह को एक हाइड्रॉक्सिल समूह वाले अमीनों अम्ल अवशेषों सेरीन, थ्रेओनीन, या टाइरोसिन अवशेष की पार्श्व श्रृंखला में स्थानांतरित करके प्रोटीन को फॉस्फोरिलीकृत (एक फॉस्फेट समूह को जोड़ना) करते है। जिससे एक निष्क्रिय से सक्रिय प्रोटीन रूप में एक गठनात्मक परिवर्तन होता है। प्रोटीन काइनेसेस विकास, विभेदन और कोशिका विभाजन सहित अनेक संकेत पारगमन पथों में भाग लेते हैं।

प्रोटीन काइनेसेस संकेतन प्रोटीन का एक बड़ा परिवार बनाते हैं। मानव जीनोम में 500 से अधिक प्रोटीन कोडित किए जाते हैं, जिसे तीन प्रमुख समूहों में विभाजित किया जा सकता है :

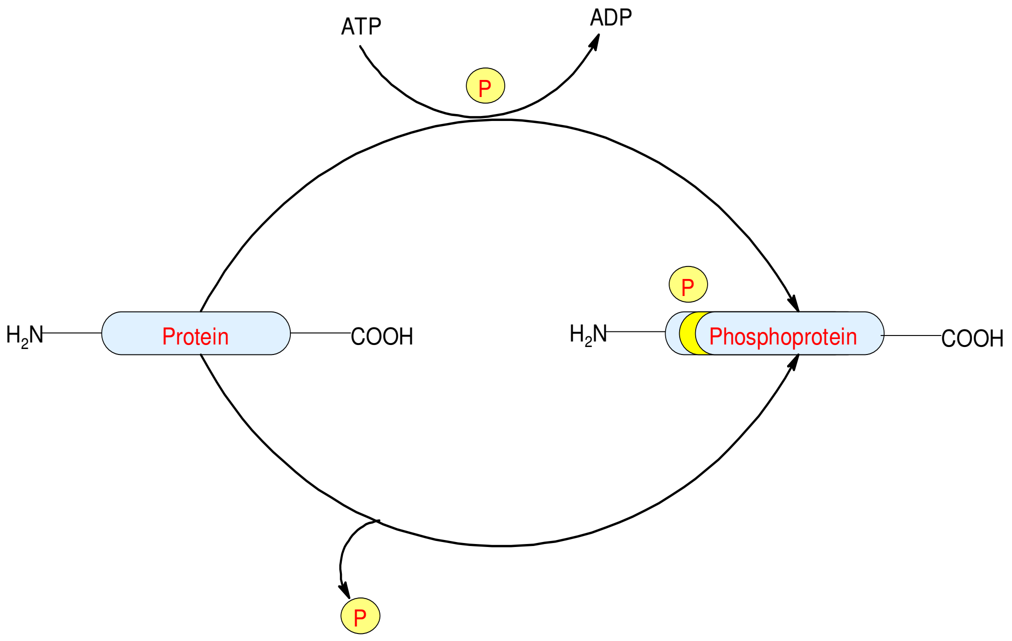
- एंजाइम जो प्रोटीन–सेरीन/थ्रेओनीन के फॉस्फोरिलीकरण को उत्प्रेरित करते हैं,
- एंजाइम जो प्रोटीन–टायरोसिन के फॉस्फोरिलीकरण को उत्प्रेरित करते हैं, और
- एंजाइम जो प्रोटीन–टायरोसिन और प्रोटीन–थ्रेओनाइन दोनों के फॉस्फोरिलीकरण को उत्प्रेरित करते हैं, अर्थात, दोहरे विशिष्टता वाले प्रोटीन काइनेसेस।

प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण : प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण मुख्य रूप में सभी जैविक कार्यों को आकार देने के कोशिकी विनियमन का अत्यंत प्रचुर रूप है। प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण, सामान्य रूप से, गठनात्मक परिवर्तनों को प्रेरित करता है, जिससे प्रोटीन कार्य प्रभावित होता है। कोशिकी संकेतन आम तौर पर प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण के जटिल पैटर्न को उनके कार्यात्मक प्रभाव उत्पन्न करने के लिए प्रेरित करता है। 85% से अधिक प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण सेरीन अवशेषों पर, लगभग 12% थ्रेओनीन अवशेषों पर और 2% से कम टायरोसिन अवशेषों पर होता है। सेरीन, थ्रेओनीन और टायरोसिन प्रत्येक अमीनो अम्ल में एक ध्रुवीय हाइड्रॉक्सिल समूह होता है (चित्र 11.2)।



चित्र 11.2 : सेरीन, थ्रेओनीन और टायरोसिन अमीनों अम्लों की संरचना।

ये अमीनो अम्ल में ध्रुवीय हाइड्रॉक्सिल समूह उपस्थिति होते हैं, जिन्हें फॉस्फोरिलीकृत किया जा सकता है। टायरोसिन दूसरों से अलग है क्योंकि यह फेनोलिक समूह वाला एकमात्र एमिनो अम्ल है। इसका फॉस्फोरिलीकरण अतःकोशिकी संकेतन मार्ग में विशेष रूप से विशिष्ट आणविक स्विच (molecular switch) प्रदान करता है। जैसे कि पहले बताया गया है कि इन अमीनों को फॉस्फोरिलीकृत किया जा सकता है, जब ATP के अंतिम फॉस्फोरिल समूह को अमीनो अम्ल के ध्रवीय हाइड्रॉक्सिल समूह के लिए स्थनांतरित किया जाता है। यह संहसंयोजी रूप से बाध्य फॉस्फेट उत्पन्न करता है। इस अभिक्रिया के दौरान होने वाला ऊर्जा स्थानांतरण फॉस्फोरिलीकृत प्रोटीन को एक सक्रिय गठनात्मक परिवर्तन की ओर ले जाता है (चित्र 11.3)।

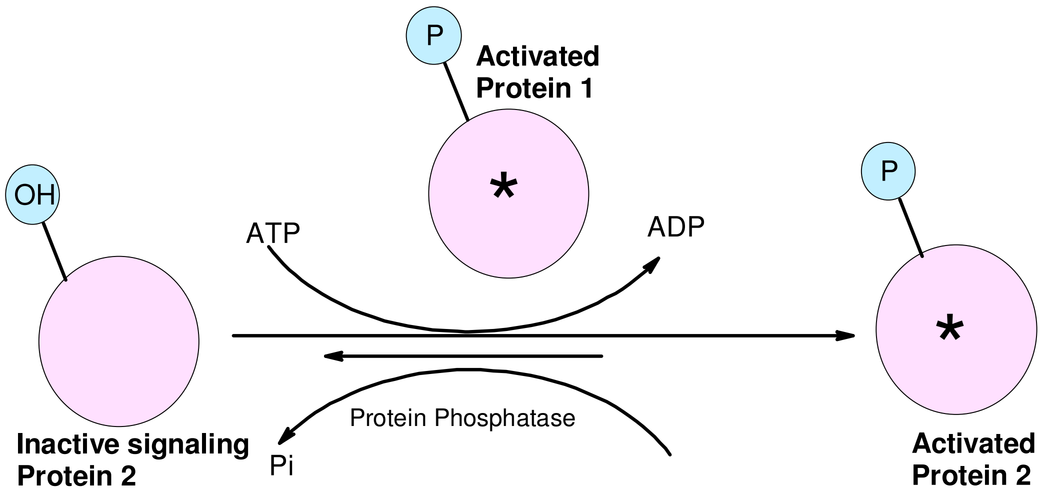


चित्र 11.3 : प्रोटीन फास्फारिलीकरण का नियामक तंत्र।

सक्रिय स्थल : एन्जाइम के सक्रिय स्थल के कार्यकारी रूप से आवश्यक दो क्षेत्र होते हैं : एक जो सबस्ट्रेट को पहचानता और उनसे बद्ध होता है और दूसरी जो सबस्ट्रेट के बाध्य होने के बाद अभिक्रिया का उत्प्रेरण करता है। कुछ एन्जाइम में सक्रिय क्षेत्र सबस्ट्रेट बंधन क्षेत्र का हिस्सा होता है; अन्य में दोनों भाग सरंचनात्मक और क्रियात्मक रूप से भिन्न होते हैं।

प्रोटीन काइनेसेस की विरोधी क्रियाएं प्रोटीन फास्फारिलीकरण को नियंत्रित करती हैं और एटीपी के γ–फॉस्फेट समूह को संबंधित अमीनो अम्ल अवशेष की पार्श्व श्रृंखला में हाइड्रॉक्सिल समूह में स्थानांतरित करने के लिए उत्प्रेरित करती हैं। प्रोटीन फॉस्फेटेस फॉस्फोप्रोटीन को वापस एक विफॉस्फोरिलीकृत प्रोटीन में बदल देती हैं। प्रोटीन काइनेज द्वारा सब्सट्रेट का फॉस्फोरिलीकरण एक ऊर्जा की खपत करने वाला चरण है जो ATP को ADP को में परिवर्तित करता है। एक प्रोटीन फॉस्फेटेज द्वारा एक फॉस्फोप्रोटीन के विफॉस्फोरिलीकरण में फॉस्फोएस्टर बंधन का जल अपघटन शामिल होता है, जिससे एक PO_4^{3-} समूह मुक्त होती है।

कई संकेतन पथों में, फॉस्फोरिलीकृत प्रोटीन, प्रोटीन काईनेस के रूप में कार्य कर सकता है और अनुक्रम में अगले प्रोटीन को फॉस्फोरिलीकृत कर सकता है। इस तरह, एक फॉस्फोरिलीकरण सोपन होता है, जो एक मार्ग के साथ अंतःकोशिकी संकेत को रिले करता है (चित्र 11.4)।



चित्र 11.4 : प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण-विफॉस्फोरिलीकरण और संकेतन सोपान की उत्पत्ति।

फॉस्फोरिलीकृत प्रोटीन 1 काइनेज के रूप में कार्य करता है और प्रोटीन 2 को फॉस्फोरिलीकृत करता है। आगे और पीछे की अभिक्रियाएं क्रमशः प्रोटीन काईनेसेस और फॉस्फेटेस द्वारा उत्प्रेरित होती हैं। इनमें एक उच्च डिग्री अमीनो अम्ल विशिष्टता होती है, जिससे कि सेरीन/थ्रेओनीन कानेसेस आमतौर पर टाइरोसिन अवशेषों के साथ अनिवार्य रूप से कोई क्रॉस–रिएक्टिविटी नहीं दिखाते हैं। इसके विपरीत, टाइरोसिन अवशेषों पर प्रतिक्रिया करने वाले काइनेसेस और फॉस्फेटेसेस आमतौर पर सेरीन और थ्रेओनीन अवशेषों के साथ प्रतिक्रिया नहीं करते हैं।

विषमचतुर्तयी : एक विषमचतुर्तयी वह प्रोटीन हे, जिसमें चार उपइकाईयां गैर–सह संयोजी रूप से बद्ध होती हैं और इनमें सभी उपइकाइयां समान नहीं होती।

11.2.1 प्रोटीन काईनेज ए (PKA)

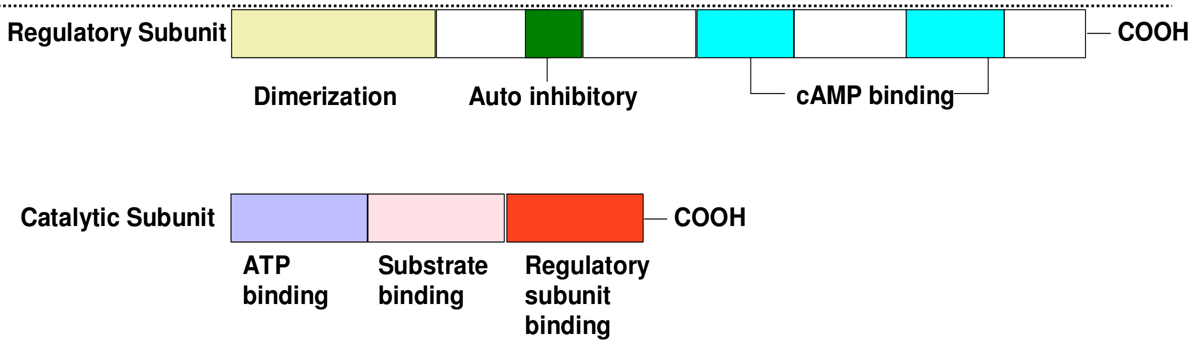
प्रोटीन काईनेज ए (PKA) प्रोटीन काईनेज, जिसे चक्रीय एएमपी–निर्भर प्रोटीन काईनेज के रूप में भी जाना जाता है, सबसे अच्छा अभिलक्षित प्रोटीन काईनेज है जो विभिन्न जैविक प्रक्रियाओं में मौलिक भूमिका निभाता है। पीकेए की गतिविधि कोशिकाओं के भीतर सीएमपी के परिवर्तनशील स्तरों पर निर्भर है; इसलिए इसका नाम एक cAMP –निर्भर प्रोटीन काईनेज है।

चूंकि ससीमकेन्द्रकों प्रोटीन काईनेसेस एक सामान्य सुपरफैमिली में फिट हाते हैं, फॉस्फोरिलीकरण का तंत्र और उनके सक्रिय स्थलों की संरचना उन सभी में बहुत समान होती है। इसलिए, प्रोटीन काईनेज ए के उत्प्रेरक उपइकाई का विवरण वर्तमान में ज्ञात सभी प्रोटीन काईनेसेस के लिए एक सामान्य मॉडल के रूप में कार्य करता है।

PKA की संरचना : PKA होलोएनजाइम एक विषमचतुर्तयी (heterotetramer; हेटरोटेट्रामर) है जिसमें एक नियामक उपइकाई द्विलक और दो उत्प्रेरक उपइकाईयां शामिल हैं (चित्र 11.5)।

- **उत्प्रेरक उपइकाई** : इस उपइकाई में एंजाइम की सक्रिय स्थल (active site) होती है, जो 240–अवशेषी "काईनेज कोर" होती है। काइनेज कोर एटीपी (फॉस्फेट का स्त्रोत) और लक्ष्य पेप्टाइड अनुक्रम के बंधन के लिए जवाबदेह है। इसमें एक डोमेन भी शामिल है जो नियामक सबयूनिट से बद्ध होता है इसलिए एटीपी से फॉस्फेट समूह के लक्ष्य अनुक्रम में थ्रेओनीन, टायरोसिन या सेरीन अवशेषों के परिणामी हस्तांतरण के लिए जिम्मेदार है। उत्प्रेरक सबयूनिट के लिए तीन आइसोटाइप (अल्फा, बीटा और गामा) की पहचान की गई है।

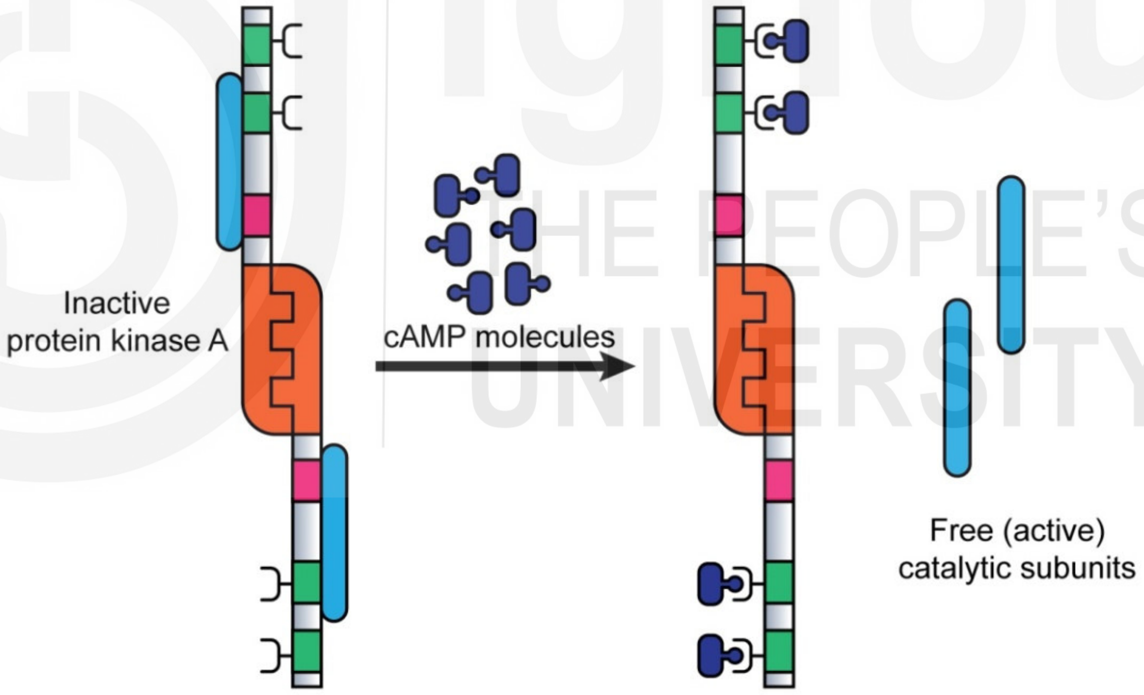
- **नियामक सबयूनिट** : पीकेए की विशिष्ट नियामक इकाई में एक संरक्षित संरचना होती है और इसमें एक एन सिरे पर द्विलकीकरण क्षेत्र (N- terminal dimerization domain ;N–टर्मिनल डिमराइजेशन डोमेन), स्वसंदमनात्मक क्षेत्र (autoinhibitory domain; ऑटो–इनहिबिटरी डोमेन), दो cAMP–बंधन क्षेत्र ए और बी (cAMP binding domains A and B) (दोनों व्यापक अनुक्रम समानता दिखाते हैं) शामिल हैं। ऑटो–इनहिबिटरी डोमेन उत्प्रेरक सबयूनिट के साथ परस्पर क्रिया करने के लिए छद्म सब्सट्रेट के रूप में कार्य करता है। नियामक सबयूनिट दो प्रमुख रूपों में मौजूद हैं – RI और RII, प्रत्येक रूप में दो उपप्रकार अल्फा और बीटा होते हैं, हालांकि प्रत्येक आइसोटाइप को अलग–अलग जीन कोडित करते हैं (चित्र 11.5)।



चित्र 11.5 : प्रोटीन कीनेज ए की विशिष्ट संरचना का योजनाबद्ध निरूपण।

गतिविधि का विनियमन : PKA की गतिविधि को cAMP की अंतःकोशिकी सांद्रता को परिवर्तन करके नियंत्रित किया जाता है। cAMP के निम्न स्तरों पर, PKA के उत्प्रेरक सबयूनिट नियामक सबयूनिट द्विलक से बंधे होते हैं और निष्क्रिय होते हैं।

cAMP की सांद्रता बढ़ाने से PKA सक्रिय हो जाता है, प्रत्येक नियामक इकाई के दो cAMP अणुओं से बद्ध होकर, निष्क्रिय उत्प्रेरक उपइकाईयों को मुक्त करने के लिए एक गठनात्मक परिवर्तन की ओर जाता है। ये मुक्त उत्प्रेरक उपइकाईयां अब अपने लक्ष्यों को फॉस्फारिलीकृत करने के लिए एक कार्यात्मक स्थिति में हैं (चित्र 11.6)।



चित्र 11.6 : प्रोटीन काईनेज ए की क्रिया का विनियमन।

cAMP की कमी में, नियामक उपइकाइयों काइनेस गतिविधि को रोकने के लिए उत्प्रेरक डोमेन को ढक लेते हैं। cAMP नियामक उपइकाइयों से बद्ध होता है और संकुल को विघटित करने का कारण बनता है, फलस्वरूप उत्प्रेरक उपइकाइयों को अनावरित कर देता है, जिससे वे सक्रिय होते हैं। प्रोटीन काईनेज ए की गतिविधी को प्रोटीन काईनेज संदमकों द्वारा भी नियंत्रित किया जाता है, जो अक्सर उत्प्रेरक उपइकाई के लिए छद्म–सब्सट्रेट के रूप में कार्य करता है, इसे प्रामाणिक फॉस्फोरिलीकरण लक्ष्यों से "बाधित" करता है।

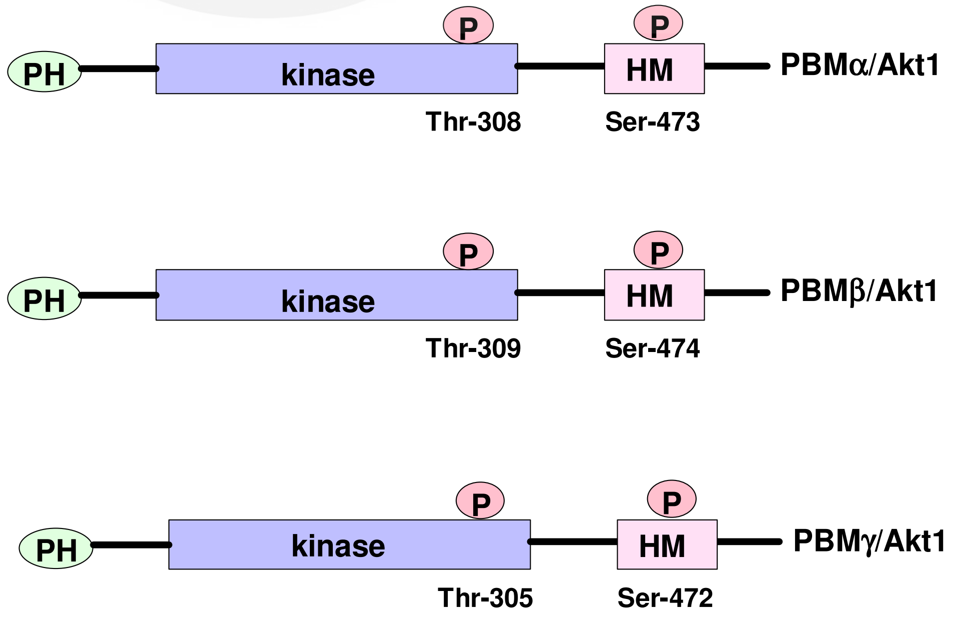
11.2.2 प्रोटीन काईनेज बी (पीकेबी)

प्रोटीन काईनेज बी (पीकेबी) प्रोटीन काईनेज बी (जिसे Akt भी कहा जाता है) एक सेरीन/थ्रेओनीन–विशिष्ट प्रोटीन काईनेज है जो कोशिकी अस्तित्व, विकास, प्रसार, एंजियोजेनेसिस, माइग्रेशन, एपोप्टोसिस, ऑटोफैगी और लिपिड और ग्लाइकोजन चयापचय के लिए महत्त्वपूर्ण कई कोशिकी प्रक्रियाओं में शामिल है। PKB उपपरिवार में तीन स्तनधारी समरूप (isoforms), PKBα, PKBβ, और PKBγ (Akt1, Akt2 और Akt3 क्रमशः) शामिल हैं (चित्र 11.7)। ये समरूप अलग–अलग जीन के उत्पाद हैं और एक संरक्षित संरचना साझा करते हैं जिसमें तीन कार्यात्मक डोमेन शामिल हैं : एक एन–सिरे पर प्लेकस्ट्रिन होमोलॉजी डोमेन, एक केंद्रीय काईनेज डोमेन, और एक सी–सिरे पर नियामक डोमेन जिसमें जलविरागी मोटिफ फॉस्फोरिलीकरण स्थल होता है। पीकेबी का केंद्रीय काइनेज डोमेन प्रोटीन काईनेज ए (पीकेए) और प्रोटीन काईनेज सी (पीकेसी) के जैसा होता है; इसलिए इसे पहले ए और सी–प्रोटीन काईनेज (RAC– PK) कहा जाता था, लेकिन बाद में इसे पुनः PKB का नाम दिया।

> प्लेकस्ट्रिन : यह प्लेटलेट में प्रोटीन काईनेज सी का प्रमुख सब्सट्रेट है, हालांकि इसका सटीक कार्य ज्ञात नहीं है। इस प्रोटीन में दो प्लेक्स्ट्रिन होमोलॉजी (पीएच) डोमेन होते हैं; जो लगभग 120 एमिनो एसिड के छोटे मॉडयूल होते हैं। जो कोशिका संकेतन और अन्य झिल्ली से जुड़ी प्रक्रियाओं में शामिल कई प्रोटीन में पाए जाते हैं।

PKB का नियमन एक बहुचरणी प्रक्रिया है और अनेक उद्दीपक रिसेप्टर टाइरोसिन काईनेसेस जैसे प्लेटलेट–व्युत्पन्न वृद्धि कारक ग्राही (पीडीजीएफ–आर), इंसुलिन, एपिडर्मल ग्रोथ फैक्टर (ईजीएफ), बेसिक फाइब्रोब्लास्ट वृद्धि कारक (bFGF) और इंसुलिन जैसे वृद्धि कारक I (IFG-I) के सक्रियण के माध्यम से पीके बी को ट्रिगर कर सकते हैं। इन लिगेंड द्वारा पीकेबी के सक्रियण को पीआई 3–काईनेज संदमकों द्वारा अवरूद्ध किया जाता है, जो एक उत्प्रेरक उपइकाई और एक नियामक उपइकाई वाले विषमद्वितयी एंजाइम होते हैं (चित्र 11.7)।

स्तनधारी ऊतकों में, PKBα और PKBβ दोनों को सार्वभौमिक रूप से व्यक्त किया जाता है, परन्तु, PKBγ आमतौर पर उन ऊतकों में नहीं देखा जाता है जहां α और β समरूप अत्यधिक व्यक्त किए जाते हैं, लेकिन तुलनात्मक रूप से मस्तिष्क और वृषण में उच्च अभिव्यक्ति दिखाते हैं। PKBβ मुख्य रूप से इंसुलिन लक्ष्य ऊतकों, जैसे वसा कोशिकाओं, यकृत और कंकाल की मांसपेशी में अभिव्यक्त किया जाता है।



चित्र 11.7 : पीकेबी समरूपों की डोमेन संरचना की योजनाबद्ध प्रस्तुति।

ignou THE PEOPLE'S UNIVERSITY

सभी PKB समरूपों में अणु के मध्य क्षेत्र में काईनेज डोमेन होता है, और यह अन्य AGC काईनेसेस जैसे PKA और PKC से एक उच्च समानता साझा करता है। PH (प्लेक्स्ट्रिन होमोलॉजी) डोमेन फ़ॉस्फ़ोइनोसाइटाइड–बांइडिंग मॉडयूल के रूप में कार्य करता है। हाइड्रोफोबिक मोटिफ (HM) काइनेज डोमेन से सटे कार्बोक्सिल–सिरे पर स्थित होता है। सभी तीन PKB समरूपों में लगभग 40 अमीनो अम्लों का कार्बोक्सिल–सिरे पर विस्तार होता है। इस क्षेत्र में काईनेज डोमेन के सक्रियण लूप में फॉस्फोरिलीकरण स्थलों के लिए विशिष्ट F-X-X-F/Y-S/T-Y/F,Q हाइड्रोफोबिक मोटिफ होता है (जहां X कोई भी अमीनो अम्ल हो सकता है) ।

11.2.3 प्रोटीन काईनेज सी (PKC)

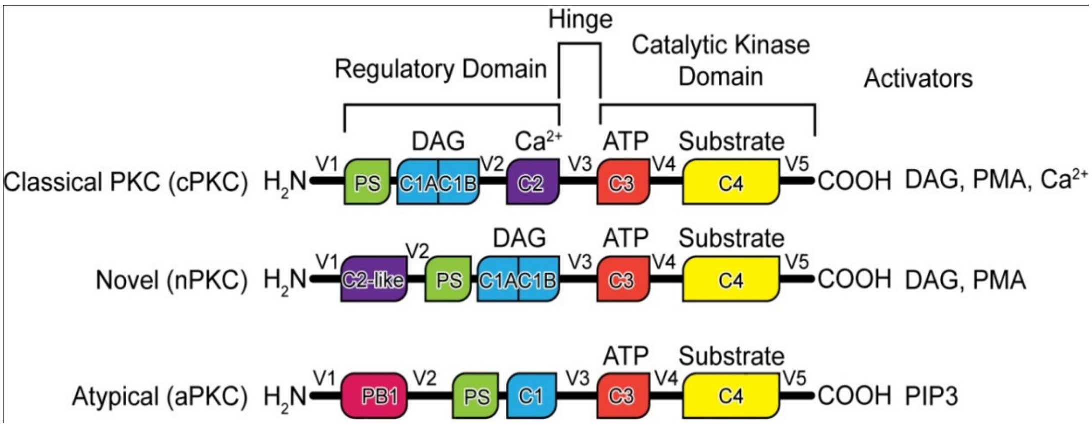
प्रोटीन काईनेज सी (पीकेसी) अधिकांश कोशिका प्रकारों में पाए जाने वाले सेरीन–थ्रेओनीन काईननेसेस का एक परिवार है, जिसकी गतिविधि का जीन अभिव्यक्ति, प्रोटीन स्त्राव, कोशिका प्रसार और शोथ प्रतिक्रिया सहित विविध कोशिकी संकेतों पर एक गहरा प्रभाव पड़ता है। इसके अलावा, PKC कई Ca^{2+} निर्भर प्रक्रियाओं में एक रिले सिस्टम के रूप में एक महत्त्वपूर्ण भूमिका निभाता है और लिपिड जल अपघटन के प्रवर्तक के रूप में सहायता करता है।

पीकेसी एंजाइमों के बड़े परिवार में 10 अलग–अलग समरूप और 100 से अधिक विशिष्ट सबस्ट्रेट की पहचान की गई है। यद्यपि सभी PKC समरूप अपनी संरचना, सहसंयोजक आवश्यकता और सब्सेट्रेट विशिष्टता में भिन्न होते हैं, वे NH_2–सिरे पर नियामक डोमेन और COOH– सिरे पर उत्प्रेरक डोमेन से मिलकर बने होते हैं। चार संरक्षित (C1-C4) और पांच चर (V1-V5) क्षेत्र हैं। C1 और C2 क्षेत्र नियामक डोमेन में स्थित हैं; C3 और C4 क्षेत्र उत्प्रेरक डोमेन के भीतर समाहित हैं। उनके पास प्रायः छद्म–सब्सट्रेट स्थल (pseudo-substrate site; PS) भी होता है, जो काइनेस को अवरूद्ध करने और प्रोटीन को अपने निष्क्रिय रूप में रखने में शामिल होता है। छद्म सब्सेट्रट स्थल और C4 क्षेत्र के बीच संबंध एक निष्क्रिय PKC रचना की ओर हो जाता है। C1 क्षेत्र में एक या दो सिस्टीन–समृद्ध डोमेन हैं, जो जिंक फिंगर संरचना बनाते हैं। ये संरचनाएं सक्रिय यौगिकों को बांधती हैं, जैसे लिपिड डीएजी (डायसाइलग्लिसरॉल) और फोर्बोल एस्टर पीएमए। C2 क्षेत्र Ca^{2+} के बंधन में शामिल होता है और इसमें एक तथाकथित 'छद्म–एंकरिंग साइट' शामिल है, जो सक्रिय C-kinase के लिए ग्राहियों (RACKs; receptors for activated protein kinases C) के लिए PKC बंधन के नियमन में शामिल है। PKC के C3 और C4 क्षेत्र में 12 संरक्षित काइनेज उप डोमेन होते हैं : C3 क्षेत्र में ATP बंधन स्थल होती है, जबकि C4 क्षेत्र सब्सट्रेट बंधन के लिए जिम्मेदार होता है।

नतीजतन, पीकेसी परिवार के 10 सदस्यों को तीन प्रमुख समहों में विभाजित किया गया है : क्लासिक PKCs (cPKCs), जिसमें α, βI, βII और γ समरूप शामिल हैं; गैर–क्लासिकल या नावेल PKCs (nPKCs), जिसमें θ, η, ε, δ समरूप शामिल हैं; और एटिपिकल (atypical) PKCs (aPKCs), जिसमें τ / λ समरूप शामिल हैं।

CPKCs के C1 क्षेत्र में दो जिंकफिंगर होती हैं और ये फॉस्फेटिडिल–सेरीन, DAG और Ca^{2+} पर निर्भर होती हैं (चित्र 11.8)। nPKCs की गतिविधि Ca^{2+} से स्वतंत्र है और

केवल फॉस्फेटिडिल–सेरीन और डीएजी पर निर्भर है। एटिपिकल PKCs में प्रामाणिक (canonical; कैनॉनिकल) C2 क्षेत्र और C1 क्षेत्र में सिस्टीन–समृद्ध डोमेन में से एक का अभाव होता है। PKC के इस समस्थानिक को PIP3 द्वारा सक्रिय किया जा सकता है और यह DAG और Ca^{2+} से स्वतंत्र है (चित्र 11.8)।



चित्र 11.8 :एक क्लासिकल, नावेल, और एटिपिकल प्रोटीन काईनेज C और उनके संबंधित सक्रियकर्ताओं की प्राथमिक संरचना की योजनाबद्ध प्रस्तुति।

सभी PKCs में एक नियामक डोमेन होता है, एक स्यूडोसब्सट्रेट (PS) मोटिफ (हरे रंग में), चार सिस्टीन–समृद्ध संरक्षित डोमेन (C1-C4) : C1 (नीले रंग में) डोमेन डायसाइलग्लिसरॉल (DAG) और फ़ोरबोल एस्टर बाइंडिंग साइट के लिए आणविक संवदेक (sensor, सेंसर) होते हैं; C2 (बैंगनी रंग में) अम्लीय लिपिड और कैल्शियम–बाध्यकारी स्थल होते है; C3 (लाल में) और C4 (पीले रंग में) ATP और सब्स्ट्रेट बंधन स्थल बनाते हैं। PKC समस्थानिक चर क्षेत्र (V1-V5) को काली रेखा के रूप में दिखाया गया है। nPKC cPKC से इस मायने में भिन्न हैं कि इसमें C2 होमोलोगस डोमेन अनुपस्थित होता है और इसे सक्रियण के लिए कैल्शियम की आवश्यकता नहीं है। aPKCs में C2 और C1 का आधा होमोलोगस डोमेन, दोनों अनुपस्थित होते है, जो उन्हें DAG, फ़ोर्बोल एस्टर और कैल्शियम के प्रति असंवेदनलशील बनाता है।

PKC आइसोफॉर्म (समरूप) को उनके सक्रियण के लिए सेरीन/थ्रेओनीन फॉस्फोरिलीकरण की आवश्यकता होती है।

11.2.4 प्रोटीन काईनेज जी (पीकेजी)

प्रोटीन काईनेस जी (पीकेजी) एक समद्वितयी (होमोडाईमेरिक) और cGMP–आश्रित प्रोटीन काईनेस है। यह कई जैविक ढांचों जैसे विशिष्टीकरण, स्मृति एवं वाहिका प्रसरण शामिल है; में द्वितीय संदेशवाहक संकेतन के एक समाकल घटक के रूप में कार्य करता है। कोशिका सभी पीकेजी समरूप (Iα, Iβ, II) एन–टर्मिनल के साथ एक समान कार्य क्षेत्रिक विन्यास (डोमेन कॉन्फ़िगरेशन) साझा करते हैं; कुंडलित– कॉइल एक समानांतर होमो–द्वितयी विन्यास (डिमेरिक कॉन्फ़िगरेशन) को बढ़ावा देते हैं, इसके बाद एक स्वतः निरोधी (ऑटोइनहिबिटरी) डोमेन (AI) और दो अग्रानुक्रम चक्रीय न्यूक्लियोटाइड (cNT) बाइंडिंग साइट होते हैं जो सी–टर्मिनल उत्प्रेरक गतिविधि को सहकारी रूप से नियंत्रित करता है।

बोध प्रश्न 1

क) सही कथन पर (√) का निशान लगाएँ :

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

ii) अन्तःकोशिकी ग्राहियों को झिल्ली पारगम्य लिगैंड की आवश्यकता होती है।

iii) पारझिल्ली (ट्रांसमेम्ब्रेन) डोमेन अमीनो अम्लों के जलरागी 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 .... होता है।

ii) .... DNA के विशिष्ट अनुक्रमों में ग्राही को बांधने के लिए जिम्मेदार है।

11.3 ग्राही टाइरोसिनकाईनेस

टाइरोसिनकाईनेसेस एंजाइमी सतह ग्राही (enzymatic surface receptors) हैं जो काईनेसेस के एक विशाल समूह का गठन करते हैं। ये अन्य अधिकतर काइनेसेस जो सिरीन और थ्रियोनीन के लिए चयनात्मक होते है, की बजाए सबस्ट्रेट प्रोटीन के टायरोसिन अवशेषों को विशेष रूप से फॉस्फोरिलीकृत करते हैं। कोशिका सतही ग्राही कम सांद्रता में मौजूद विभिन्न वृद्धि कारकों और अन्य स्थानीय रूप से मोचित प्रोटीन से बद्ध होते हैं और प्रतिक्रिया करते हैं। RTK कोशिका वृद्धि, विभेदीकरण और उत्तरजीविता के नियमन में आवश्यक भूमिका निभाते हैं।

संकेतक अणुओं के RTK से बंधने से पड़ोसी आटीके का सहबंधन होता है और इस प्रकार तिर्यक बद्ध द्वितय (क्रॉस–लिंक्ड डाइमर) बनते हैं। फॉस्फोरिलीकरण द्वारा क्रॉस–लिंकिग इन आरटीके में **टाइरोसिनकाईनेस** गतिविधि को उत्तेजित करता है। विशेष रूप से, द्वितय में प्रत्येक आरटीके दूसरे आरटीके पर अनेक **टाइरोसिन**को फॉस्फोरिलीकृत करता है। इस प्रक्रिया को क्रॉस–फॉस्फोरिलीकरण कहा जाता है।

टायरोसिन काईनेसेस के दो मुख्य वर्ग होते हैं :

1) ग्राही टाइरोसिनकाईनेस (RTKs) : एक लिगैंड–बंधन बाह्ययकोशिकी (एक्स्ट्रासेलुलर) डोमेन और एक उत्प्रेरक अन्तःकोशिकी (कैटेलिक इंट्रासेल्युलर) काईनेस डोमेन वाला ट्रांसमेम्ब्रेन प्रोटीन।

2) गैर–ग्राही (कोशिका विलेयी) टाइरोसिन काईनेस (nRTKs) : कोशिका द्रव्यी टाइरोसिन काईनेस के रूप में भी जाना जाने वाला है, टाइरोसिन किनेसेस का एक उपपरिवार है, जो फॉस्फेट समूह का प्रोटीन में टायरोसिन अवशेषों पर स्थानांतरित करने के लिए जिम्मेदार हैं। RTK के विपरीत, nRTK में ट्रांसमेम्ब्रन डोमेन अनुपस्थित होता है और ये कोशिकाओं के अंदर स्थित होते हैं।

RTK परिवार में प्लेटलेट–व्युत्पन्न वृद्धि कारक ग्राही, एपिडर्मल वृद्धि कारक ग्राही (EGFR), संवहनी एंडोथेलियल वृद्धि कारक ग्राही, फाइब्रोब्लास्ट वृद्धि कारक ग्राही (FGFRs), इंसुलिन, एफ्रिन (Ephs) और हेपेटोसाइट वृद्धि कारक/स्कैटर फैक्टर [HGF/SF] ग्राही, और Ephs (एफ्रिन) ग्राही) शामिल हैं।

11.3.1 एपिडर्मल वृद्धि कारक (ईजीएफ)

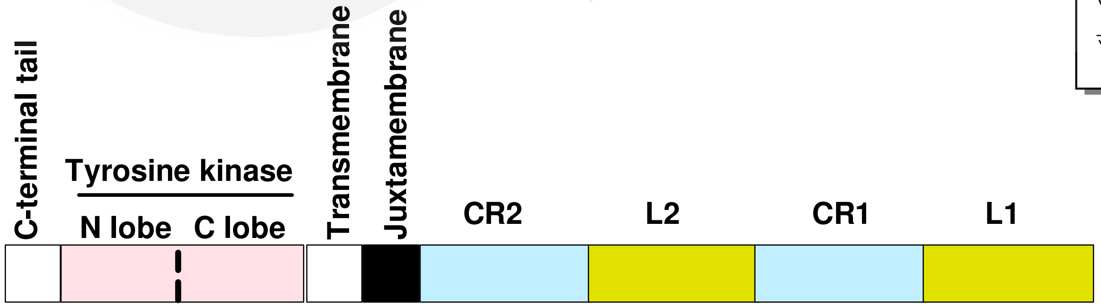
एपिडर्मल वृद्धि कारक (ईजीएफ) एक एकल पॉलीपेप्टाइड श्रृंखला है जो सभी बहुकोशिकीय समीकेन्द्रक जीवों में पाई जाती है और कोशिका विकास और विभेदन को विनियमित करने में शामिल है। यह अपने टाइरोसिन काईनेस ग्राही, एपिडर्मल **वृद्धि कारक** ग्राही (ईजीएफआर) से जुड़कर कोशिकीय संकेतन (सेलुलर सिग्नलिंग) को सक्रिय करता है।

ग्राही टाइरोसिन काईनेस (आरटीके) में से, आरटीके का एपिडर्मल वृद्धि कारक (ईजीएफ) परिवार, जिसे ErbB या एचईआर (मानव एपिडर्मल ग्रोथ फैक्टर ग्राही) ग्राही भी कहा जाता है, जिसका विकास, शरीर विज्ञान और मानव कैंसर में अपनी भूमिका के लिए सबसे व्यापक रूप में अध्ययन किया गया है।

एपिडर्मल ग्रोथ फैक्टर RTK परिवार में चार सदस्य हैं : EGFR (ErbB1, HER1), ErbB2 (HER2, कृन्तकों में neu), ErbB3 (HER3) और ErbB4 (HER4 और संरचनात्मक रूप से संबंधित ग्राही। ये एकल–श्रृंखला ट्रांसमेम्ब्रन ग्लाइकोप्रोटीन हैं जिनमें एक छोटा जुक्सटामेम्ब्रेन खंड, एक ट्रांसमेम्ब्रेन डोमेन, एक कोशिका बह्य लिगैंड–बाइंडिंग एक्टोडोमैन, एक टाइरोसिनकाईनेस डोमेन और एक टाइरोसिन युक्त C- सिरे पर पूंछ (चित्र 11.9) शामिल हैं।

ErbB एक्टोडोमैन से लिगैंड का बंधना और ग्राही द्विलकीकरण; ये दोनों अंतःकोशिकी टायरोसिन काईनेस डोमेन में संरूपीय परिवर्तन का कारण बनते है जिससे ग्राही का स्वफॉस्फोरिलीकरण होता है।

फाइब्रोनेक्टिन एक द्वितयी ग्लाइकोप्रोटीन है जो डाइसल्फ़ाइड–बद्ध उपइकाईयों से बना होता है, जिसमें प्रत्येक का आणविक भार 220–250 kDa होता है। यह कोशिका आसंजन (adhesion, एढिजन), कोशिका आकृति विज्ञान, घनास्त्रता (थ्राम्बोसिस), कोशिका अभिगमन (cell migration) और भ्रूण विभेदन (embryonic differentration) में शामिल है। फाइब्रोनेक्टिन एक मॉडयूलर प्रोटीन है जो तीन प्रोटोटाइप प्रकार के डोमेन के समरूप पुनरावर्तन से बना है जिन्हें I, II और III प्रकार के रूप में जाना जाता है। फाइब्रोनेक्टिन टाइप–III (FN3) पुनरावृत फाइब्रोनेक्टिन उपडोमेन में सबसे बड़े और सबसे आम हैं।



चित्र 11.9 : ErbB ग्राहियों की संरचना; ErbB ग्राही डोमेन का रैखिक प्रस्तुतीकरण।

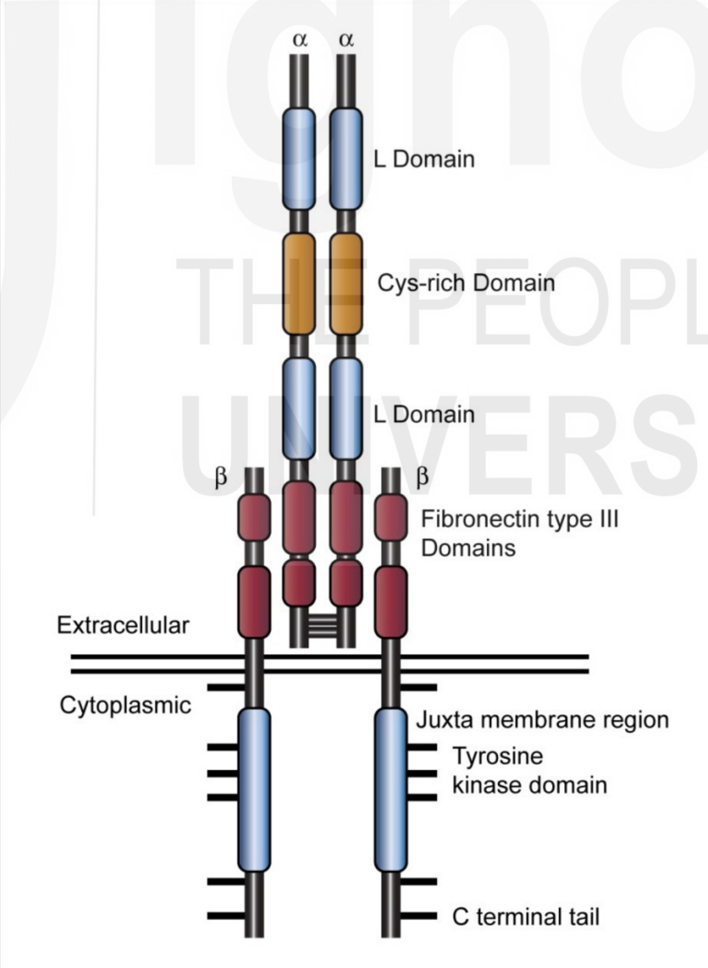
बाह्य कोशिकीय एन–सिरा डोमेन में चार उप डोमेन होते हैं। ल्यूसीन–समृद्ध उप डोमेन L1 और L2 सीधे लिगैंड के क्रिया करते हैं। सिस्टीन–समृद्ध उपडोमेन CR1 में ग्राही–ग्राही के मध्य क्रिया (इंटरैक्शन) के लिए जिम्मेदार द्विलकीकरण लूप होता है। एक छोटा ट्रांसमेम्ब्रेन और जुक्सटामेम्ब्रन डोमेन, बाह्य डोमेन को बिलोबेड टाइरोसिनकाईनेस डोमेन और सी–टर्मिनल पूंछ से जोड़ता है।

11.3.2 इंसुलिन ग्राही

इंसुलिन ग्राही (IR) दो बाह्य α–उपइकाइयों और दो ट्रांसमेम्ब्रेन β–उपइकाइयों से बना एक विषम चतुर्तयी (heterotetramer; हेटरोटेट्रामर) है, जो डाइसल्फ़ाइड आबंध द्वारा एक साथ बंधे होते हैं (चित्र 11.10)। इंसुलिन ग्राही लक्ष्य कोशिकाओं जैसे यकृत, मांसपेशियों और वसा की सतह पर मौजूद होते हैं। इंसुलिन बंधन के कारण β सबयूनिट के टाइरोसिन का स्वफॉस्फोरिलीकरण (autophosphorylation; ऑटोफॉस्फोराइलेशन) होता है। यह तब अन्य सबस्ट्रेट को फॉस्फोरिलीकृत करता है ताकि एक संकेतन सोपान का आरंभ हो और उसके बाद की जैविक प्रतिक्रियाएं हो।

इंसुलिन ग्राही में कई अद्वितीय शारीकि और जैव रासायनिक गुण होते हैं जो इसे इस आरटीके परिवार के अन्य सदस्यों से भिन्न बनाते हैं। इंसुलिन ग्राही की सबसे महत्त्वपूर्ण शरीरक्रियात्मक भूमिका उपापचय विनियमन प्रतीत होती है, जबकि अन्य सभी ग्राही टाइरोसिन काईनेसेस कोशिका वृद्धि और/या विभेदन को विनियमित करने में शामिल होते हैं। ग्राही टाइरोसिन काईनेसेस द्वितय के रूप में कार्य करते हैं और उनके सजातीय लिगैंड द्वारा एलोस्टेरी रूप (allosterically) से विनियमित होते हैं। इंसुलिन के लिए ग्राहियों पहले से मौजूद लेकिन निष्क्रिय द्वितय के रूप में होते हैं जो डाइसल्फ़ाइड आबंध से जुड़े होते हैं (चित्र 11.10)।

> एरिथ्रोइड प्रजनक कोशिकाएं प्रतिबद्ध स्वनवीयन स्टेम कोशिकाएं है जो सथ्ररोसाइट (लाल रक्त कोशिकाएं) नामक एक ही प्रकार की कोशिका को उत्पन्न करते हैं।



चित्र 11.10 : इंसुलिन ग्राही की समग्र बनावट और टाइरोसिन काईनेस डोमेन की संरचना।

α–श्रृंखलाएं बाह्यकोशिकीय होती हैं, और β–श्रृंखलाएं प्लाज्मा झिल्ली से होकर गुजरती हैं। इंसुलिन ग्राही एक $\alpha_2\beta_2$ विषमचतुर्तय है जिसमें दो α–श्रृंखलाओं के बीच और α– और β–श्रृंखलाओं के बीच डाइसल्फ़ाइड आबंध होते हैं। इंसुलिन का α–श्रृंखलाओं से

बंधन इंसुलिन ग्राही के भीतर एक संरचनात्मक पुनर्व्यवस्था को प्रेरित करता है, जिसके परिणामस्वरूप β–श्रृंखला में विशिष्ट टाइरोसिन का स्वतःफॉस्फोरिलीकरण होता है। ग्राही के बाह्यकोशिकी भाग में तीन फ़ाइब्रोनेक्टिन प्रकार III (FnIII) डोमेन होते हैं।

11.3.3 एरिथ्रोपोइटिन ग्राही (EpoR)

एरिथ्रोपोइटिन (Epo) और इसके ग्राही (EpoR) एरिथ्रोइड प्रजनक (progenitors, प्रोजेनिटर्स) के प्रसार, विभेदन और अस्तित्व के लिए महत्त्वपूर्ण हैं। एरिथ्रोपोइटिन (ईपीओ) एक 165–एमिनो–अम्ली ग्लाइकोप्रोटीन हार्मोन है जो अवऑक्सीयता (हाइपोक्सिया, hypoxia) की प्रतिक्रिया के रूप में रक्ताणु उत्पत्ति (एरिथ्रोपोएसिस, erythropoiesis) को उद्दीपित करने के लिए भ्रूण के यकृत और वयस्क वृक्क (गुर्दे) में संश्लेषित होता है। यह एरिथ्रोपोएसिस का प्राथमिक नियामक है और एरिथ्रोइड पूर्वज कोशिकाओं के अस्तित्व, प्रसार और विभेदन को बढ़ावा देता है। एरिथ्रोपोइटिन ग्राहियों (Epo-R) को रक्तोत्पादक और अन्य ऊतकों (मस्तिष्क, हृदय, यकृत, रेटिना, संवहनी एंडोथेलियम, जठरांत्र संबंधी मार्ग और प्रजनन पथ) में पाया गया है।

Src होमोलॉजी 2 डोमेन टाइरोसिन फॉस्फेटेसेस SHP-1 और SHP-2, Src–होमोलॉजी डोमेन है जो विशेष रूप से टाइरोसिन अवशेषों के फॉस्फोरिलीकृत अवस्था को पहचान करते हैं, और इस तह से SH2 डोमेन वाले प्रोटीन को टाइरोसिन–फॉस्फोरिलीकृत स्थलों के स्थानीकरण की अनुमति देते हैं।

Epo-R एक क्लासिकल टाइप–I साइटोकाइन ग्राही है जिसमें एक बाह्य डोमेन है जो माइक्रोएन्वायरमेंट के साथ परस्पर क्रिया (इंटरैक्ट) करता है, एक ट्रांसमेम्ब्रेन क्षेत्र जो फॉस्फोलिपिड द्विपरत तक फैला है, और एक कोशिकाद्रव्यी पूंछ जिसमें आठ टाइरोसिन फॉस्फोरिलीकरण स्थल होते हैं जो संकेतन अनुकूलक (सिग्नलिंग एडेप्टर) के लिए संलग्नी (डॉकिंग) स्थानों के रूप में काम करती हैं। EpoR में एक लगभग 230–एमिनो अम्ली बाह्य डोमेन, एक ट्रांसमेम्ब्रेन खंड और एक कोशिका विलेयी डोमेन होता है, जिसमें कोई एंजाइमी गतिविधि नहीं होती है।

EpoR से Epo का बंधना, परिसंचारी रक्ताणुओं (erythrocytes; एरिथ्रोसाइट्स) के उत्पादन करने के लिए महत्त्वपूर्ण है। Epo कोशिका की सतह पर मौजूद EpoRs के द्वितीयन को उद्दीपित करता है, इस प्रकार JANUS, परिवार के प्रोटीन **ट्राइयोसिन काईनेस**, JAK-2, EpoR में विभिन्न ट्राइयोसिन अवशेषों के फॉस्फोरिलीकरण और फिर कई संकेत प्रोटीन की सक्रियता जैसे : प्रतिलेखन कारक के पारक्रमक और सक्रियक 5 (signal transducer and activator of transcription; STAT5), Ras, फॉस्फॉइनोसाइटाइड 3' (PI-3') काइनेस और प्रोटीन टायरोसिन फॉस्फेटेस SHP1 और SHP2।

बोध प्रश्न 2

उचित शब्दों से रिक्त स्थानों की पूर्ति कीजिए :

क) प्रोटीन काईनेस .... हैं, जो विभिन्न प्रकार की कोशिकाओं में लक्ष्य कोशिकी प्रोटीन की जैविक गतिविधि को नियंत्रित करते हैं।

ख) प्रोटीन काईनेस, जिसे .... के रूप में भी जाना जाता है, सबसे अच्छी अभिलक्षित प्रोटीन काईनेस है जो विभिन्न जैविक प्रक्रियाओं में मौलिक भूमिका निभाता है।

ग) .... को कोशिकाद्रव्यी ट्राइयोसिन काईनेस के रूप में भी जाना जाता है।

घ) प्रोटीन काईनेस सी समरूपों को अपने सक्रियण के लिए .... फॉस्फोरिलीकरण की आवश्यकता होती है।

11.3.4 *Ras-Map* काईनेस सोपानी

Src होमोलॉजी 2 डोमेन टाइरोसिन फॉस्फेटेसेस SHP-1 और SHP-2, Src–होमोलॉजी डोमेन है जो विशेष रूप से टाइरोसिन अवशेषों के फॉस्फोरिलीकृत अवस्था की पहचान करते हैं, जिससे SH2 डोमेन युक्त प्रोटीन को टाइरोसिन–फॉस्फोरिलीकृत स्थलों के स्थानीकरण की अनुमति देते हैं। SHP-1 और SHP-2 पूर्वज कोशिका विकास, कोशिकी विकास, ऊतक सूजन, कोशिकी रसो अनुचलन (केमोटैक्सिस) और कोशिकी अस्तित्व में शामिल ऑक्सीकारक तनाव मार्ग को नियंत्रित करते हैं।

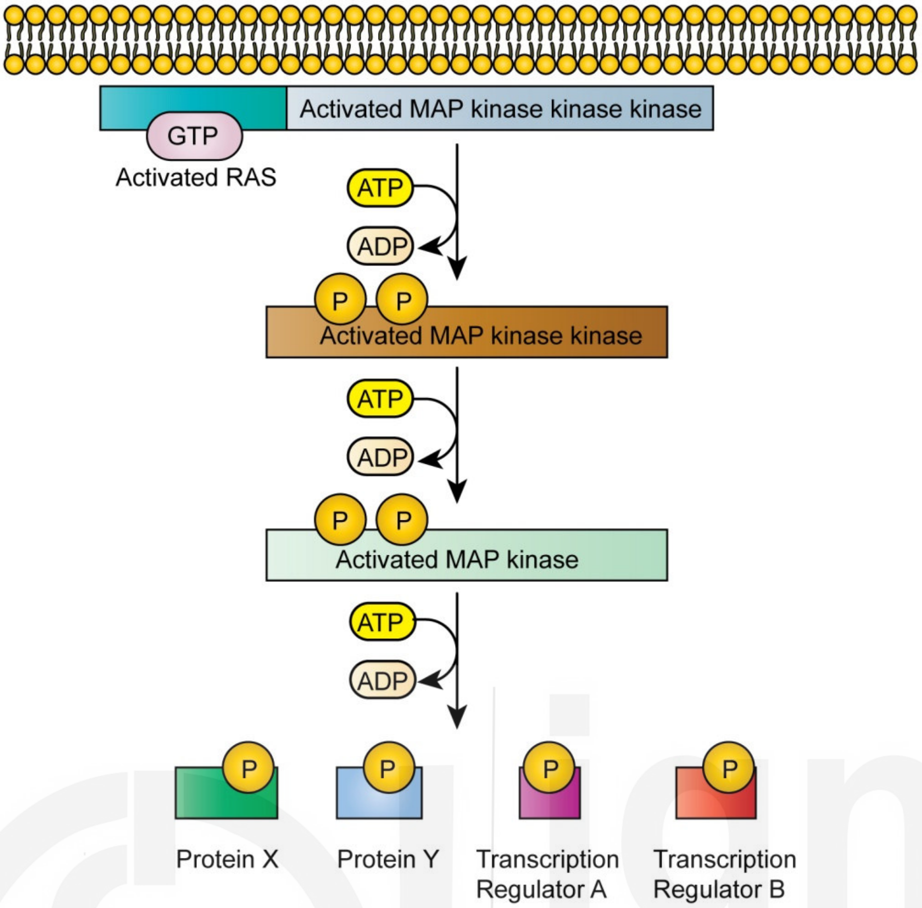
Ras-Map काईनेस कैस्केड (जिसे MAPK/ERK मार्ग/या Ras-Raf-MEK-ERK पथ के रूप में भी जाना जाता है) कोशिका मे प्रोटीन की एक श्रृंखला है जो कोशिका की सतह पर स्थित ग्राही से नाभिक में DNA तक एक संकेत का संचार करती हैं।

माइटोजन सक्रियित प्रोटीन (माइटोजन–एक्टिवेटेड प्रोटीन; MAP) काईनेस (जिसे पहले माइक्रोटयूब्यूल–एसोसिएटेड प्रोटीन 2 काईनेस के नाम से जाना जाता था) एक कोशिकाविलेयी एंजाइम है जो सेरीन और टायरोसिन दोनों अवशेषों के फॉस्फोरिलीकरण द्वारा सक्रिय होता है और फिर नाभिक में प्रवेश करता है जहां यह कुछ विशिष्ट अनुलेखन कारकों को फॉस्फोरिलीकृत और सक्रिय करता है। ये एंजाइम वृद्धि कारक और साइटोकाइन ग्राही संकेतन में मध्यस्थता करते हैं।

आमतौर पर, MAP काईनेस कैस्केड को विभिन्न विषमचतुर्तयी जी प्रोटीन द्वारा मंचकों (scaffolds, स्कैफोल्ड) के माध्यम से सक्रिय किया जाता है और इसमें तीन मुख्य घटक शामिल होते हैं। MAP काईनेस को, MAP काईनेस काईनेस (MAP2K, MAPKK, MEK या MKK) द्वारा फॉस्फोरिलीकृत किया जाता है, जो कि MAP काईनेस काईनेस काईनेस (MAPK3K, MAPKKK, or MEKK), द्वारा फॉस्फोरिलीकृत होते है। MAP काईनेस और MAP2K का फॉस्फोरिलीकरण, काईनेस डोमेन में स्थित एक संरक्षित "एक्टिवेशन लूप" अनुक्रम के भीतर होता है।

MAP काईनेस सक्रियण एक अप्रत्यक्ष मार्ग का अनुसरण करता है जिसमें Ras नामक एक छोटा जी–प्रोटीन शामिल होता है, जिसे मूल रूप से एक सक्रिय रचक प्रोटीन के रूप में कई टयूमर में मौजूद देखा गया था। Ras के लिए जो प्रभावी ट्रिगर होता है, वह एंजाइम Raf काईनेस है जो MAP काईनेसेस के पहले सोपान को फॉस्फारिलीकृत और उत्तेजित करता है जिसके परिणामस्वरूप अंततः नाभिकी प्रतिलेखन कारकों का फॉस्फोरिलीकरण होता है (चित्र 11.11)।

दूसरे शब्दों में, बाह्य कोशिकीय माइटोजन झिल्ली ग्राही से बंधता है, जो बदले में Ras (एक छोटा GTPase) को GTP के लिए अपने GDP का लेन–देन करने की अनुमति देता है। यह अब MAP3K को सक्रिय कर सकता है, जो MAP2K को सक्रिय करता है, जो MAPK को सक्रिय करता है। MAPK अब प्रतिलेखन कारक (transcription factor) को सक्रिय कर सकता है।



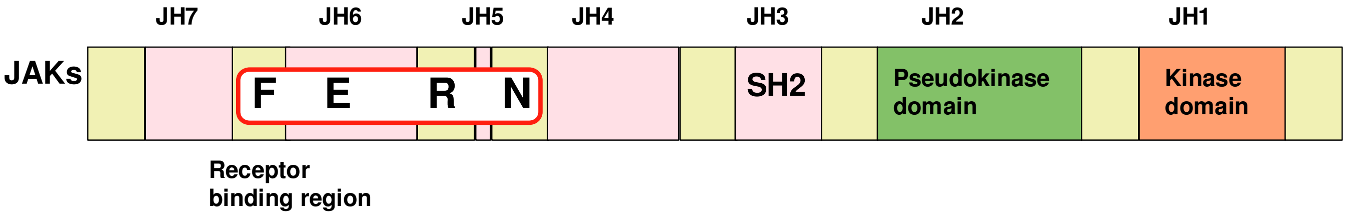
चित्र 11.11 : Ras MAP काईनेस मार्ग का वृद्धि कारकों द्वारा सक्रियण।

RTKs प्लाज्मा झिल्ली बाध्य प्रोटीन Ras कोट्रिगर कर सकते हैं जिससे यह GTP से बद्ध होता है।एक बार सक्रिय होने के बाद, Ras विभिन्न कार्य कर सकता है जैसा कि (चित्र 11.11) में देखा जा सकता है। यह MAP काईनेस के एक एंजाइमी कैस्केड को सक्रिय करता है, जिससे कोशिका सेल में शक्तिशाली परिवर्तन होते हैं, जैसे कि प्रमुख प्रोटीन का रूपांतरण और इस प्रकार जीन प्रतिलेखन में भी बदलाव।

11.3.5 JAK-STAT मार्ग

साइटोकाइन नियामक अणु होते हैं जो प्रतिरक्षा प्रतिक्रियाओं में सामंजस्य स्थापित करते हैं। सबसे विशिष्ट साइटोकिन ग्राही में से एक है जेनूस काइनेस (Janus kinase; संक्षिप्त रूप JAK) नामक प्रोटीन है जो कोशिका द्रव्यी टाइरोसिन काईनेस के साथ एक स्थिर जुड़ाव बनाता है। इस प्रकार का संकेतन जीन के एक सेट को चालू करने का एक सीधा और तेज़ तरीका है। हार्मोन और साइटोकाइन Jak/STAT मार्ग का उपयोग करते हैं।

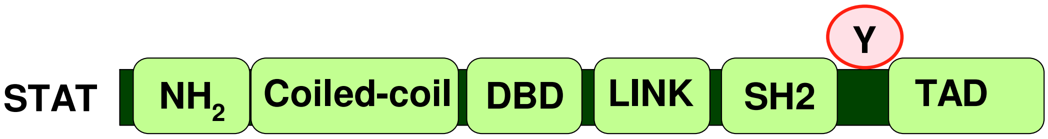
दूसरे शब्दों में, JAK-STAT संकेत मार्ग एक साइटोकाइन–उत्तेजित सिग्रल पारक्रमण मार्ग है जो कोशिका प्रसार, विभेदन, एपोप्टोसिस और प्रतिरक्षा विनियमन जैसी विभिन्न महत्त्वपूर्ण जैविक गतिविधियों में शामिल है। अन्य संकेतनों की तुलना में, JAK-STAT संकेतन मार्ग काफी सरल है। इसमें तीन प्रमुख घटक शामिल हैं : ग्राही टाइरोसिन काईनेस (RTK), JANUS काईनेस (JAK) और सिग्रल ट्रांसडयूसर और ट्रांसक्रिप्शन के एक्टिवेटर (STAT) (चित्र 11.12)।



चित्र 11.12 : **JAK की संरचना।**

JAK, जानूस काईनेस का संक्षिप्त रूप है। JAK प्रोटीन परिवार में चार सदस्य शामिल हैं : JAK1, JAK2, JAK3 और Tyk2। इनमें सात JAK समरूपता (JH; JAK homologous) डोमेन 1–7 होते हैं जिन्हें FERM (Four points one, Ezrin, Radixin, Moesin), SH2–संबंधित ("SH2"), स्यूडो–काईनेस (ΨKi) और kinase (Ki) डोमेन में विभाजित किया जा सकता है (चित्र 11.12)। JH1 और JH2 डोमेन क्रमशः काइनेस और स्यूडो–काईनेस डोमेन हैं; JH6 और JH7 ग्राही–बंधन क्षेत्र हैं। उदाहरण के लिए, JAK3 में, JH1 C–सिरे का टाइसेसिन काइनेस डोमेन है। काइनेज डोमेन के सबसे करीब JH2, या स्यूडो–किनेज डोमेन है, जिसमें स्वयं उत्प्रेरक गतिविधि का अभाव होता है, लेकिन यह सामान्य काईनेज गतिविधि को नियंत्रित करने के लिए महत्त्वपूर्ण है।

स्तनधारी सात STAT प्रोटीन व्यक्त करते हैं, जिनका आकार 750 से 900 अमीनो अम्लों तक होता है। STAT परिवार में संरक्षित रूपांकनों में अमीनो–टर्मिनल (NH_2; ~125 अमीनो अम्ल; विफॉस्फोरिलीकृत STATs के बीच होमोटाइपिक परस्पर क्रिया को बढ़ावा देता है), कॉइल्ड–कॉइल (अमीनो एसिड ~135 से ~315; कई संभावित महत्त्वपूर्ण नियामक प्रोटीन से जुड़े होते है और नाभिक से आयात/निर्यात में शामिल हैं), DNA बाध्यकारी डोमेन (डीबीडी; एमिनो एसिड ~320 से ~480), लिंकर (लिंक; एमिनो एसिड ~480 से ~575); संरचनात्मक रूप से DNA बंधन मोटिफ द्वितयीकरण संकेत का अनुवाद करता है, SH2 (एमिनो एसिड ~575 से ~680; उपयुक्त ग्राही के लिए विशिष्ट भर्ती की मध्यस्थता करता है, साथ ही साथ सक्रिय STAT द्वितयन), और ट्रांसक्रिप्शनल एक्टिवेशन डोमेन (TAD) इसमें संरक्षित सेरीन फॉस्फोरिलीकरण स्थल शामिल है जो सहसक्रियकों की भर्ती को निर्देशित करते हैं (उदाहरणतः CBP or MCM : संम्मित्र और कुछ मामलों में एसटीएटी स्थिरता को विनियमित करते हैं)शामिल हैं। STAT में अवशेष 700 के नजदीक एक संरक्षित टाइरोसिन (Y) भी होता है जो सक्रियण पर फॉस्फोरिलीकृत होता है (चित्र 11.13)।

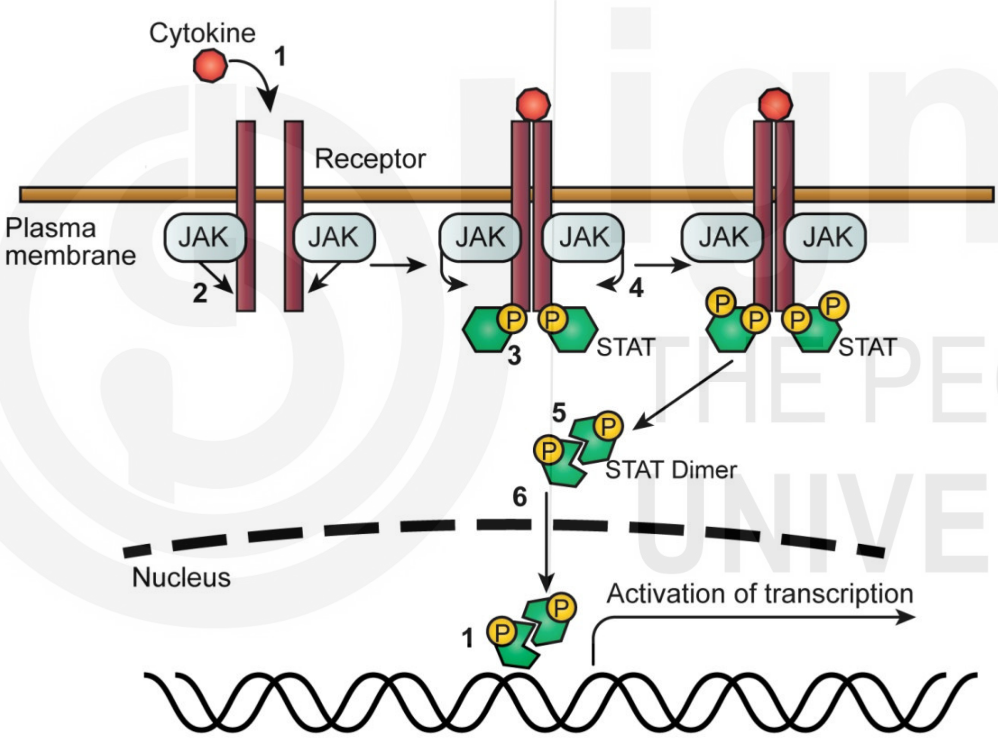


चित्र 11.13 : **STAT की संरचना।**

आइए अब JAK-STAT की संकतेन प्रक्रिया को समझते हैं।

JAK की टाइरोसिन काईनेस गतिविधि लिगैंड अणु (जैसे साइटोकाइन) बंधन के बाद शुरू हो जाती है, जो जानूस परिवार के काइनेज, JAK के ग्राही द्वितयन (डाईमराइजेशन) और स्व– या ट्रांस फॉस्फोरिलीकरण को प्रेरित करती है। JAK या

अन्य काईनेस तब लिगैंड में कई टाइरोसिन अवशेषों को फॉस्फोरिलीकृत करता है, और सिग्नल ट्रांसडयूसर और ट्रांसक्रिप्शन (STAT) प्रोटीन के सक्रियक सहित अनेक संकेत पारक्रमण प्रोटीन के SH2 डोमेन के लिए संलगनी (डॉकिंग; dockins) स्थल बनाता है। STAT प्रोटीन को गुप्त (latent, लेटैंट) प्रतिलेखन कारक माना जाता है क्योंकि वे साइटोप्लाज्म में लगातार उपलब्ध होते हैं और JAK द्वारा ट्रिगर होने के लिए तैयार होते हैं। एक बार ग्राही अणु से बंधे होने के बाद, STAT और अन्य संकेतन प्रोटीन JAK द्वारा फॉस्फोरिलीकृत और सक्रिय हो जाते हैं। एक बार फॉस्फोरिलीकृत होने के बाद, STAT ग्राही से अलग हो जाता है और दो STAT अणुओं द्वारा एक द्वितय निर्मित होता है (प्रत्येक STAT अणु अन्य फॉस्फोरिलीकृत STAT के फॉस्फोटायरोसिन से बद्ध होता है)। STAT द्वितय एक सक्रिय प्रतिलेखन कारक है और नाभिक में चला जाता है, जहां यह DNA में विशिष्ट अनुक्रमों से बद्ध होता है और जीन अभिव्यक्ति को सक्रिय करता है। प्रोटीन टायरोसिन फॉस्फेटेज फॉस्फोटायरोसिन युक्त ग्राही अणु के एक खंड से बंधता है। यह बंधन फॉस्फेटेज के सक्रियण को प्रेरित करता है, JAK से सक्रियक फॉस्फेट को हटाने और सिग्नल पारक्रमण (ट्रांसडक्शन) की समाप्ति को प्रेरित करता है (चित्र 11.14)।



चित्र 11.14 : JAK-STAT की संरचना।

विशेष रूप से, कोशिकाओं में कई विशिष्ट STAT प्रोटीन होते हैं, और विभिन्न साइटोकान ग्राहियों के ट्रिगर होने से विविध STAT द्वितय का निर्माण होता है। प्रत्येक STAT द्वितय कुछ जीनों के प्रमोटरों में मौजूद एक विशिष्ट DNA अनुक्रम से बंधता है। इस तरह प्रत्येक साइटोकाइन कोशिका में एक विशिष्ट प्रतिक्रिया को उत्तेजित करने के लिए जीन के एक स्पष्ट सेट को ट्रिगर करता है।

कई साटोकाइन JAK-STAT पथ के माध्यम से संकेत देते हैं, हालांकि सभी ऐसा नहीं करते हैं। (उदाहरण के लिए, TNF–α ग्राहियों की एक पूरी तरह से अलग संरचना और संकेत पारक्रमण मार्ग है)। JAK-STAT मार्ग में व्यवधान या आनुवंशिक दोष कोशिका वृद्धि विकृति (कैंसर) या प्रतिरक्षा संबंधी बीमारियों की ओर ले जाते हैं।

बोध प्रश्न 3

क) JAK-STAT संकेतन पथ में कौन सा प्रोटीन एक गुप्त प्रतिलेखन कारक माना जाता है?

ख) STAT का फॉस्फोरिलीकरण इसे .... बनाने में सक्षम बनाता है, जो एक सक्रिय प्रतिलेखन कारक है।

ग) लिगैंड बंधन किस तरह JAK को सक्रिय करता है?

घ) निम्नलिखित में से कौन साइटोकाइन के अपने ग्राही से बंधने के कारण फॉस्फोरिलीकृत हो जाता है? (ग्राही प्रोटीन, JAK; STAT) दिए गए सभी विकल्प।

टायरोसिन फॉस्फोरिलीकरण ट्रांसफॉर्मिंग वायरस या एपिडर्मल वृद्धि कारक की क्रियाओं तक ही सीमित नहीं है और विभिन्न अन्य महत्त्वपूर्ण संकेतन प्रक्रियाओं को नियंत्रित करता है, जिसमें शामिल हैं :

- इंटीग्रिन ग्राही और फोकल आसंजन स्थलों के माध्यम से कोशिका–कोशिका और कोशिका–मैट्रिक्स परस्पर क्रिया।
- न्यूट्रोफिल और मैक्रोफेज जैसी भक्षकाणन्विक (फैगोसाइटिक; phagocytic) कोशिकाओं में श्वसन बर्सट (respiratory burst) की उत्तेजना।
- बी सेल ग्राही से एंटीजन बंधन द्वारा बी लसिकाणुओं (lymphocytes; लिम्फोसाइट्स) का सक्रियण।
- टी कोशिका ग्राही संकुल के माध्यम से एंटीजन–प्रेजेंटिंग कोशिकाओं द्वारा टी लसिकाणुओं का सक्रियण।
- लसिकाणुओं का इंटरल्यूकिन–2–मध्यस्थ प्रसार।
- IGE के लिए उच्च बंधुता ग्राही के माध्यम से मास्ट और बेसोफिल कोशिकाओं का सक्रियण।
- कई विकासात्मक प्रक्रियाएं।

11.4 स्टेरॉयड हार्मोन ग्राही मध्यस्थ जीन विनियमन

स्टेरॉयड हार्मोन प्रजनन, केंद्रीय तंत्रिका तंत्र और अधिवृक्क अक्ष के भीतर महत्त्वपूर्ण नियामक और व्यवहार कार्यों के साथ–साथ वृद्धि, विकास और विभेदन पर व्यापक प्रभाव डालते हैं। ये हार्मोन विशिष्ट अन्तःकोशिकी (इंट्रासेल्युलर) ग्राही प्रोटीन से बंधकर उनके माध्यम से कार्य करते हैं जो लक्ष्य जीन की अभिव्यक्ति को संशोधित करने के लिए संकेत पारक्रामक और प्रतिलेखन कारक दोनों के रूप में कार्य करते हैं।

स्टेरॉयड हार्मोन ग्राही नाभिकीय ग्राही सुपरफैमिली का एक उपपरिवार है, जिसमें पांच चिरप्रतिष्ठित सदस्य होते हैं : एस्ट्रोजन ग्राही (ESRs), प्रोजेस्टेरोन ग्राही (PGS), एंड्रोजन ग्राही (ASR), ग्लुकोकोर्टिकोइड ग्राही (GR), और मिनरलोकॉर्टिकॉइड ग्राही (MR)। स्टेरॉयड हार्मोन ग्राही सीधे अमीनो एसिड होमोलॉजी साझा करते हैं और इसमें कई महत्त्वपूर्ण संरचनात्मक तत्व होते हैं जो उन्हें अनुमति देते हैं कि :

- उच्च बंधुता और विशिष्टता के साथ उनके संगत लिगैंड से आबद्ध हो;
- उच्च बंधुता और विशिष्टता वाले लक्ष्य जीन के DNA अनुक्रम के भीतर विशिष्ट प्रतिक्रिया तत्वों को पहचानना और उनसे बंधे; और
- जीन प्रतिलेखन को विनियमित करें।

ग्राही प्रोटीन में पांच या छह डोमेन होते है जिन्हें N से C– सिरे की ओर से A-F कहा जाता है, जो 8–9 एक्सॉन (exon) द्वारा कोडित होते हैं। ग्राही के तीन प्रमुख कार्यात्मक डोमेन हैं :

- एक परिवर्ती एन–टर्मिनस (डोमेन ए और बी) जो प्रतिरक्षण क्षमता प्रदान करता है और अपने एन–टर्मिनल एक्टिवेशन फंक्शन–1 (AF-1) के माध्यम से जीन और सेल–विशिष्ट तरीके से प्रतिलेखन को संशोधित करता है;
- एक केंन्द्रीय डीएनए–बाध्यकारी डोमेन (DBD, जिसमें सी डोमेन शामिल है), जिसमें दो कार्यात्मक रूप से अलग जिंक फिन्गर्स शामिल हैं, जिसके माध्यम से ग्राही सीधे DNA हेलिक्स के साथ क्रिया करता है;
- लिगैंड–बाइंडिंग डोमेन (LBD, डोमेन E और कुछ F ग्राहियों में) जिसमें एक्टिवेशन फंक्शन–2 (AF-2) होता है।

लिगैंड बंधन द्वारा या पश्च–अनुवाद संशोधनों के माध्यम से एक स्टेरॉयड हार्मोन ग्राही के सक्रियण के परिणामस्वरूप एक संरूपीय परिवर्तन होता है, जिससे यह लक्ष्य जीन के नियामक क्षेत्रों में विशिष्ट DNA अनुक्रमों को बांधने की अनुमति देता है।

लिपिड होने के कारण, स्टेरॉयड हार्मोन सरल प्रसार द्वारा कोशिका में प्रवेश करते हैं। हालांकि, थायराइड हार्मोन सुगम प्रसार के माध्यम से कोशिका में प्रवेश करते हैं। ग्राही या तो कोशिकाद्रव्य या नाभिक में मौजूद होते हैं, जहां कि हार्मोन इनसे बंधता है। जब हार्मोन ग्राही से बद्ध होता है तो घटनाओं की एक विशिष्ट श्रृंखला होती है :

- ग्राही सक्रियण – हार्मोन बद्धता द्वारा प्रेरित ग्राही में संरूपीय / गठनात्मक संशोधन। सक्रियण की सबसे महत्त्वपूर्ण भूमिका यह है कि ग्राही DNA बंधन के लिए सक्षम हो जाता है।
- सक्रिय ग्राही "हार्मोन प्रतिक्रिया तत्वों" (hormone response elements) से बंधे होते हैं, जो हार्मोन–प्रतिक्रियाशील जीन के प्रवर्धकों में स्थित छोटे विशिष्ट DNA अनुक्रम होते हैं। ज्यादातर मामलों में, हार्मोन–ग्राही संकुल DNA के जोड़े से बद्ध होते हैं।
- जिनसे ग्राही बंधा होता है, उन जीनों से प्रतिलेखन प्रभावित होता है। आम तौर पर, ग्राही बाध्यता प्रतिलेखन को ट्रिगर करता है और इस प्रकार हार्मोन–ग्राही संकुल प्रतिलेखन कारक (transcription factor) की भूमिका निभाता है।

ignou THE PEOPLE'S UNIVERSITY

11.5 ग्राही विनियमन और क्रॉस–टॉक

प्रतिनियमन (अपरेगुलेशन) कोशिकी घटक की वृद्धि है।

ग्राही विनियमन अंतःस्त्रावी कार्य का एक अनिवार्य हिस्सा है, जो प्रति या अधो–विनियमन के माध्यम से होता है। सामान्य तौर पर, ग्राही विनियमन, ग्राही संश्लेषण, अंतःकोशिकी अधोनियमन (लिगैंड बंधन के बाद झिल्ली ग्राहियों का आंतरिककरण), या विसुग्राहिकरण (डिसेन्सिटाइजेशन; desensitization.ग्राही को उसके सिग्रल पारक्रमण मार्ग से अलग करना) को बढ़ाता या घटाता है।

विसुग्राहिकरण तब होता है जब एक ग्राही एक एगोनिस्ट के प्रति अपनी प्रतिक्रिया को उच्च सांद्रता में कम कर देता है। यह एक ऐसी प्रक्रिया है जिसके माध्यम से विस्तारित एगोनिस्ट के लिए लंबे समय तक उच्छादन के बाद, ग्राही अपने संकेतन सोपान से अलग हो जाता है और इसलिए, ग्राही सक्रियण का कोशिकी प्रभाव कमजोर हो जाता है। डिसेन्सिटाइजेशन में आमतौर पर ग्राही का फॉस्फोरिलीकरण शामिल होता है।

अधोनियमन एक अणु के ग्राहियों की संख्या में कोशिकी कमी है। जैसे हार्मोन या न्यूरोट्रांसमीटर, जो अणु के लिए कोशिकी संवेदनशीलता को कम करता है।

अधोनियमन में, एक हार्मोन के लिए ग्राहियों की संख्या में कोशिकी कमी होती है, जो उस विशिष्ट हार्मोन के लिए कोशिका की संवेदनशीलता को कम करती है। यह स्थानीय रूप से कार्य करने वाले नकारात्मक प्रतिक्रिया तंत्र का एक उदाहरण है। हालांकि, **प्रतिनियमन** तब होता है जब एक कोशिका ज्यादा संख्या में ग्राही उत्पन्न करती है, इस प्रकार कोशिकाओं को उस हार्मोन के प्रति अधिक संवेदनशील बना देता है। इसके अलावा, **प्रतिनियमन** में, कोशिका अपने ग्राहियों के क्षरण को कम करता है या पहले से मौजूद ग्राहियों को सक्रिय करके और आमतौर पर हार्मोन की सांद्रता बहुत कम होने पर प्रतिनियमित करता है। उदाहरण के लिए, यदि रक्त में हार्मोन की कम सांद्रता होती है और कोशिका में ग्राहियों संख्या बढ़ जाती है, तो हार्मोन के साथ इसकी क्रिया की संभावना भी बढ़ जाती है (संवेदनशीलता)। हार्मोन, स्वयं कोशिकाओं को प्रतिविनियमन करने के लिए अग्रसर कर सकते हैं।

कुछ हार्मोन अपने स्वयं के ग्राहियों (होमोलॉगस विनियमन; homologous regulation) को विनियमित कर सकते हैं जैसे कि पिटयूटरी गोनाडोट्रॉफ़ पर जीएनआरएच (GnRh) का प्रभाव, जबकि अनेक ग्राही अन्य हार्मोन (हेटेरोलॉगस विनियमन; heterologous regulation) द्वारा नियंत्रित होते हैं, उदाहरण : एस्ट्रोजन ऑक्सीटोसिन ग्राहियों को नियंत्रित करता है।

सामान्य तौर पर, हार्मोन और उनके ग्राहियों के बीच की क्रिया ग्राहियों की संख्या, परिसंचारी हार्मोन की एकाग्रता और ग्राही के लिए हार्मोन की आत्मीयता पर निर्भर करती हैं।

हार्मोन की बंधुता एक हार्मोन की वह सांद्रता है जिस पर ग्राहियों की कुल संख्या का आधा नियोजित होता है, और बंधुता जितनी अधिक होती है, हार्मोन की सांद्रता उतनी ही कम होती है। आम तौर पर, हार्मोन ग्राहियों की बंधुता नहीं बदलती है, और इसके परिणामस्वरूप, जैविक प्रतिक्रिया ग्राहियों की संख्या और हार्मोन की सांद्रता पर निर्भर करती है।

11.6 सारांश

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

- हार्मोन, साइटोकाईन, इंटरल्यूकिन और वृद्धि कारक कोशिकी अनुकूली प्रतिक्रियाओं को सुगमित बनाने के लिए विभिन्न संकेतन तंत्रों का उपयोग करते हैं। वर्ग–II हार्मोन, जो कोशिका की सतह के ग्राहियों से जुड़ते हैं, विभिन्न प्रकार के अंतःकोशिकी संकेत उत्पन्न करते हैं जिनमें cAMP, cGMP, Ca^{2+}, फॉस्फेटिडाइलइनोसिटाइड और प्रोटीन काइनेज कैस्केड शामिल हैं।

- प्रोटीन काइनेजेज कोशिकाद्रव्यी एंजाइम होते हैं, जो विभिन्न प्रकार के कोशिकाओं में अक्सर बाहरी संकेतों के जवाब में प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण द्वारा लक्ष्य कोशिकी प्रोटीन की जैविक गतिविधि को नियंत्रित करते हैं। प्रोटीन काइनेजेज कई संकेत पारगमन पथों में भाग लेते हैं, जिनमें विकास, विभेदन और कोशिका विभाजन शामिल हैं। इन प्रोटीन काइनेजेज के सक्रियण से विशिष्ट कोशिकाविलेयी एंजाइम गतिविधि में परिवर्तन नाभिकी प्रतिलेखन कारकों का सक्रियण या प्रोटीन काइनेजेज के सेरीन या थ्रेओनीन अवशेषों पर तत्पश्चात् फॉस्फोरिलीकरण के एक सोपान की शुरूआत हो सकती है जो प्रतिलेखन को भी नियंत्रित कर सकती है।

- कोशिका सतही ग्राहियों का दूसरा सबसे आम प्रकार टाइरोसिन काइनेजेज है जो इंसुलिन, वृद्धि हार्मोन, अधिकांश वृद्धि कारकों और साइटोकाइन के संकेत में उपयोग होते हैं।

- टायरोसिन काइनेजेज एंजाइमी सतही ग्राही हैं जो काइनेजेज के एक विशाल समूह का गठन करते है जो सब्सट्रेट प्रोटीन को विशेष रूप से टायरोसिन अवशेषों पर फॉस्फोरिलीकृत करते हैं। यह अन्य काइनेजेज के विपरीत है जो कि सेरीन या थ्रेओनीन के लिए चुनिंदा होते है; ये कोशिका सतही ग्राही कम सांद्रता में मौजूद विकास कारकों और अन्य स्थानीय रूप से जारी प्रोटीन से बद्ध होते हैं और प्रतिक्रिया करते हैं।

- अंतर्जात प्रोटीन टायरोसिन काइनेज गतिविधि युक्त पारझिल्ली ग्राही के बहिर्कोशिकी डोमेन से एक हार्मोन या वृद्धि कारक के बंधन के परिणाम स्वरूप ग्राही का इसके नजदीक के अन्य ग्राही के साथ द्वितयीकरण होता है। यह या तो स्वफॉस्फोरिलीकरण या इससे जुड़े एन्जाइम के फॉस्फोरिलीकरण की शुरूआत करता है। समान संकेत पारक्रमण की घटनाएं कोशिकाविलेयी और नाभिकी दोनों हार्मोनों के लिए होती हैं।

- स्टेरॉयड हार्मोन ग्राही प्रोटीन होते हैं जिनमें एक विशेष स्टेरॉयड अणु के लिए बाध्यकारी स्थल होती है। उनके प्रतिक्रिया तत्व DNA अनुक्रम हैं जो स्टेरॉयड–ग्राही संकुल से बद्ध होते हैं।

- किसी भी हार्मोन के लिए ग्राही विनियमन अंतःस्त्रावी कार्य का एक अनिवार्य हिस्सा है, जो प्रति या अधो–विनियमन के माध्यम से होता है। ग्राही विनियमन, आम तौर पर, ग्राही संश्लेषण में वृद्धि या कमी, अंतः कोशिकी अधोनियमन (यानी, लिगैंड बंधन के बाद झिल्ली ग्राहियों का आंतरिककरण), या डिसेंसिटाइजेशन (यानी, ग्राही को इसके संकेत पारक्रमण मार्ग से अलग करना) के परिणामस्वरूप होता है।

11.7 पाठांत प्रश्न

1. प्रोटीन फास्फारिलीकरण क्या होता है?
2. निम्नलिखित का विस्तार करें और उनका कार्य बताएं :

क) JAK

ख) STAT

ग) MAPK

घ) PKC

ङ) EpoR

3. परिभाषित करें :

क) एरिथ्रोइड पूर्वज कोशिकाएं

ख) प्रोटीन काईनेसेस

4. प्रोटीन काईनेस बी की भूमिका बताएं।

5. एक हार्मोन के उसके ग्राही से बद्ध होने के बाद की घटनाओं की श्रृंखला की सूची बनाएं।

11.8 उत्तर

बोध प्रश्न

1. क) i) सही

ii) सही

iii) गलत

iv) सही

ख) i) इंटीग्रल मेम्ब्रेन प्रोटीन

ii) DNA बाध्यकारी डोमेन।

2. क) कोशिकाद्रव्यी एंजाइम

ख) cAMP–निर्भर प्रोटीन काईनेस

ग) गैर–ग्राही टाइरोसिन काईनेस

घ) सेरीन/थ्रेओनीन

3. क) STAT

ख) STAT द्वितयन

ग) ग्राही द्वितयन का कारण बनता है

घ) दिए गए सभी विकल्प

पाठांत प्रश्न

1. प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण मुख्य रूप से सभी जैविक कार्यों को आकार देने के कोशिकी विनियमन का सबसे प्रमुख रूप है। प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण, सामान्य रूप से, गठनात्मक परिवर्तनों को प्रेरित करता है, जिससे प्रोटीन कार्य प्रभावित होता है। यह प्रोटीन का एक पश्च–अनुवादन संशोधन है जिससे प्रोटीन काईनेस एक सहसंयोजक बाध्य फॉस्फेट समूह को जोड़ कर एक एमिनो अम्ल अवशेष को फॉस्फोरिलीकृत करता है।

2. निम्नलिखित के विस्तार और कार्य हैं :

   क) JAK : जानूस काइनेसेस; प्रतिरक्षा और रक्तोत्पादक कोशिकाओं का विनियमन और विकास।

   ख) STAT : सिग्नल ट्रांसडयूसर और ट्रांसक्रिप्शन के एक्टिवेटर; अपने नाम के अनुरूप झिल्ली से नाभिक तक संकेतों को प्रेषित करने में एक केंद्रीय भूमिका निभाते हैं, और साइटोकाइन, विकास कारकों और अन्य पॉलीपेप्टाइड लिगैंड की सामान्य कोशिकी प्रतिक्रियाओं में मध्यस्थता करते हैं।

   ग) MAPK : माइटोजन सक्रिय प्रोटीन काईनेस; वृद्धि कारक और साइटोकाइन ग्राही संकेतन के मध्यस्थ।

   घ) PKC : प्रोटीन काईनेस सी; जीन अभिव्यक्ति, प्रोटीन स्त्राव, कोशिका प्रसार और शोथ प्रतिक्रिया सहित विविध सेलुलर संकेतों की मध्यस्थता करता है और कई Ca^{2+} निर्भर प्रक्रियाओं में एक रिले प्रणाली के रूप मे महत्त्वपूर्ण भूमिका निभाता है और लिपिड जलआपघटन के प्रोत्साहक के रूप में सहायता करता है।

   ड़) EpoR : एरिथ्रोपोइटिन ग्राही; एरिथ्रोइड पूर्वजों के प्रसार, विभेदन और उत्तरजीविता के लिए आवश्यक।

3. परिभाषित करें :

   क) एरिथ्रोइड पूर्वज कोशिकाएं स्व–नवीनकरण स्टेम कोशिकाएं हैं जो केवल एक प्रकार की कोशिका को जन्म देती हैं, अर्थात् एरिथ्रोसाइट्स (लाल रक्त कोशिकाएं)।

   ख) प्रोटीन काइनेजेज साइटोप्लाज्मी एंजाइम होते हैं, जो विभिन्न प्रकार के कोशिकाओं में अक्सर बाहरी संकेतों के जवाब में, प्रोटीन फॉस्फोरिलीकरण द्वारा लक्ष्य कोशिकी प्रोटीन की जैविक गतिविधि को नियंत्रित करते हैं।

4. प्रोटीन काइनेज बी (जिसे Akt भी कहा जाता है) एक सेरीन/थ्रेओनीन– विशिष्ट प्रोटीन काइनेज है जो कोशिका अस्तित्व, वृद्धि प्रसार, एंजियोजेनेसिस, माइग्रेशन, एपोप्टोसिस, ऑटोफैगी और लिपिड और ग्लाइकोजन चयापचय के लिए महत्त्वपूर्ण कई कोशिकी प्रक्रियाओं में शामिल है।

5. जब हार्मोन ग्राही से बंधता है, तो घटनाओं की एक विशिष्ट श्रृंखला होती है, जो इस प्रकार हैं :

   i) ग्राही सक्रियण – हार्मोन बद्धता द्वारा प्रेरित ग्राही में संरूपीय/गठनात्मक संशोधन। जिससे ग्राही DNA बंधन के लिए सक्षम हो जाता है।

   ii) सक्रिय ग्राही "हार्मोन प्रतिक्रिया तत्वों" (hormone response elements) से बद्ध होते हैं।

   iii) ग्राही बद्धता प्रतिलेखन को ट्रिगर करता है और इस प्रकार हार्मोन–ग्राही संकुल प्रतिलेखन कारक (transcription factor) की भूमिका निभाता है।

ignou
THE PEOPLE'S
UNIVERSITY