

17. Az idegsejt és az érzékelés működésének molekuláris biológiája

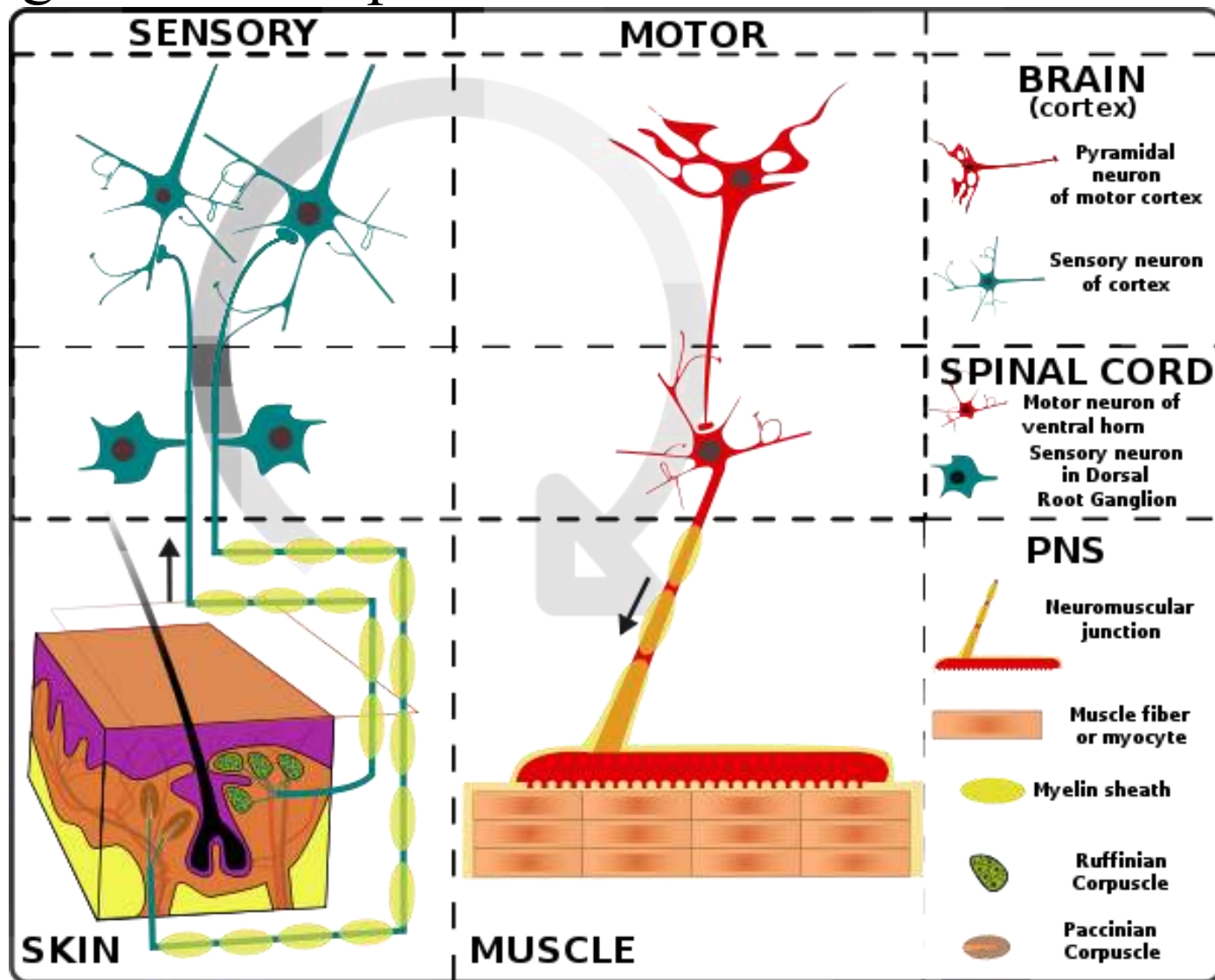
2016. március 3.

Lippai Mónika

René Descartes rajza az ingerület terjedéséről

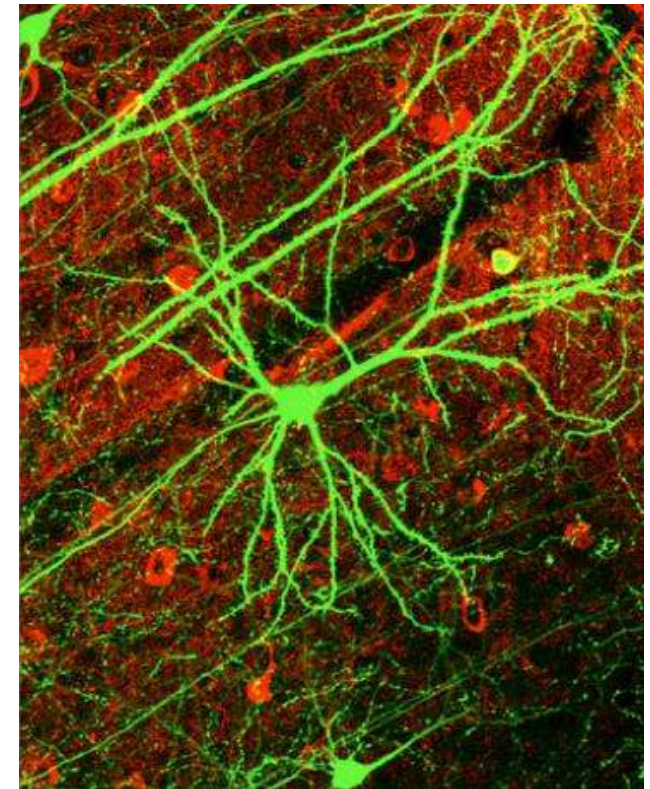
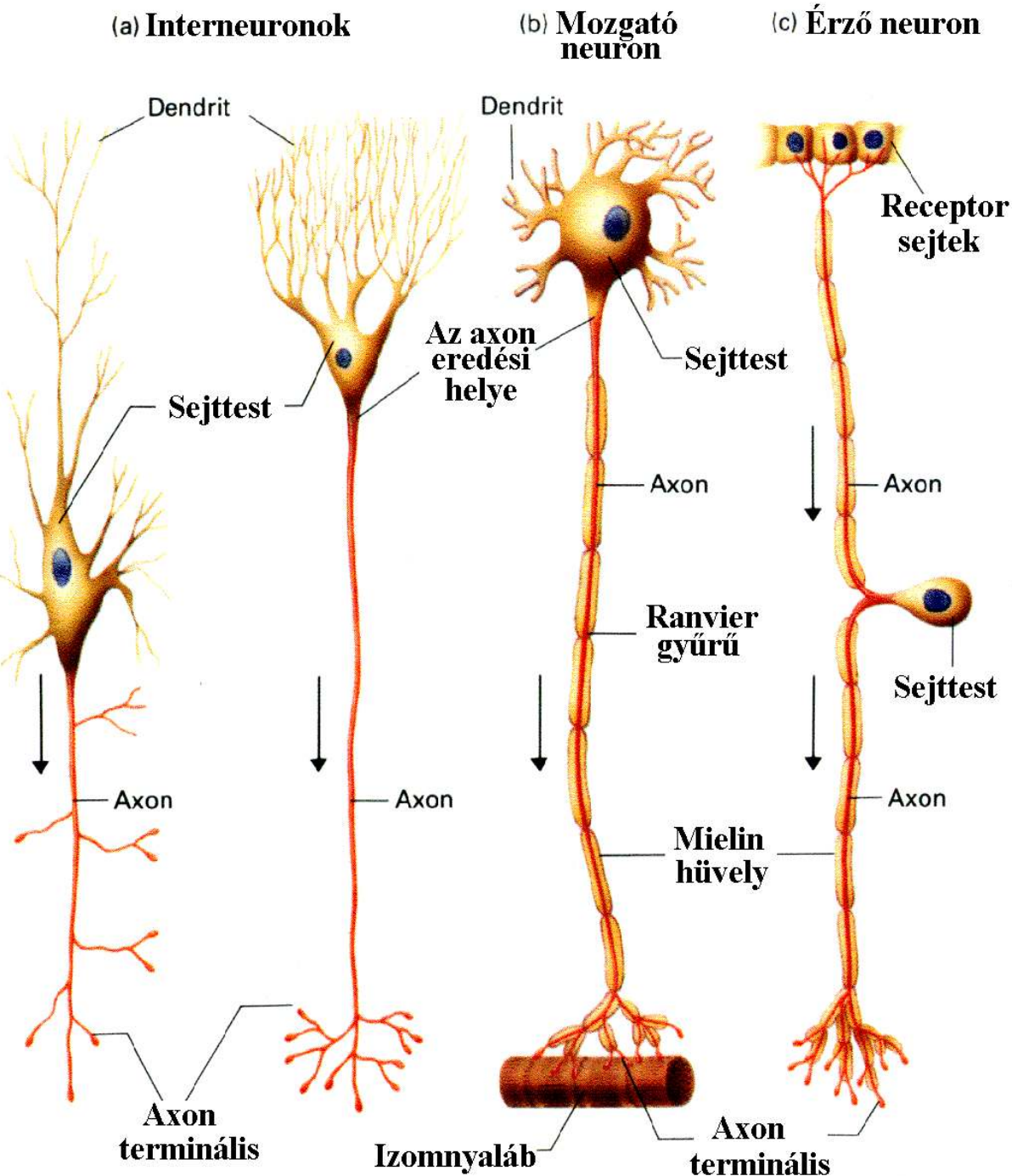


Az idegrendszer alapműködése



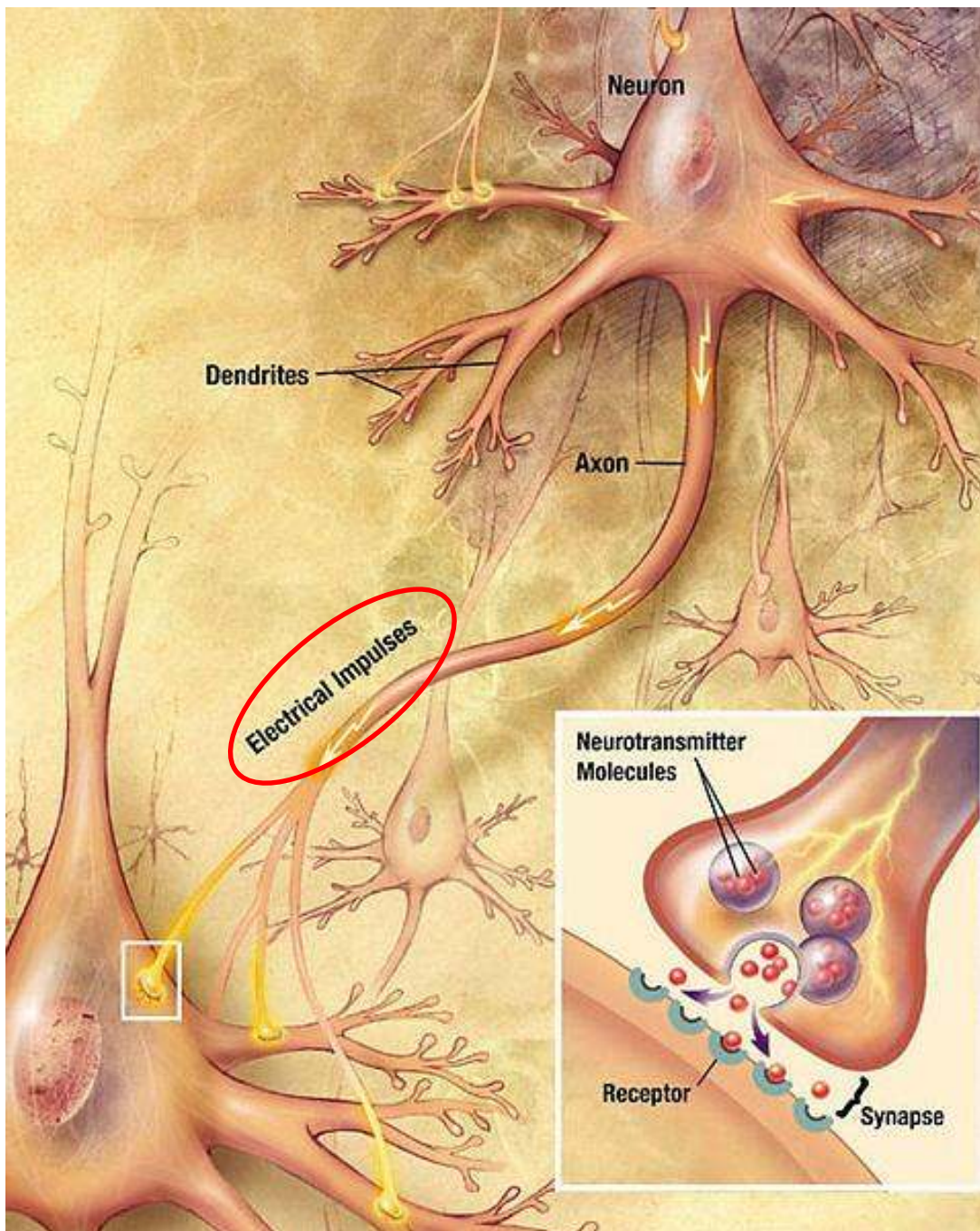
A külvilágból érkező jelet érzéksejtekben található receptorok fogják fel, és küldik tovább a gerincvelőbe és az agyba, ahol feldolgozásra kerül. A válasz visszakerül a gerincvelőbe, és motoros idegsejtekre továbbítódik. http://en.wikipedia.org/wiki/Nervous_system

Idegsejt-típusok



GFP-t kifejező piramissejt az egér agykérgében

Az idegsejtben az
ingerület elektromos
jelként továbbítódik

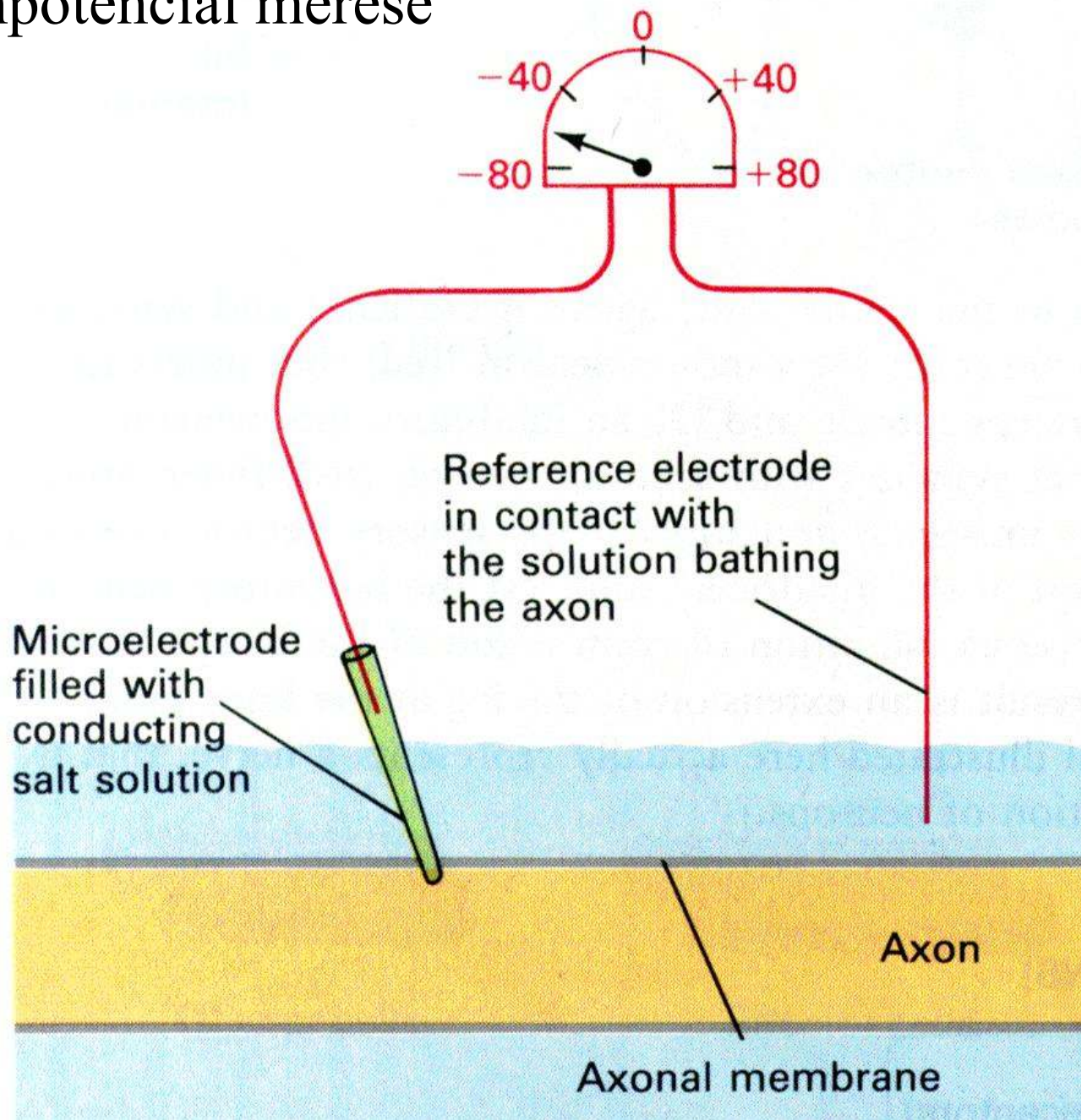


A tintahal óriás axonjának
vizsgálatával kezdődött az
elektromos jel – az **akciós
potenciál** – terjedésének
felderítése

<http://en.wikipedia.org/wiki/Neuron>

http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential

A membránpotenciál mérése



A membránpotenciál alapja

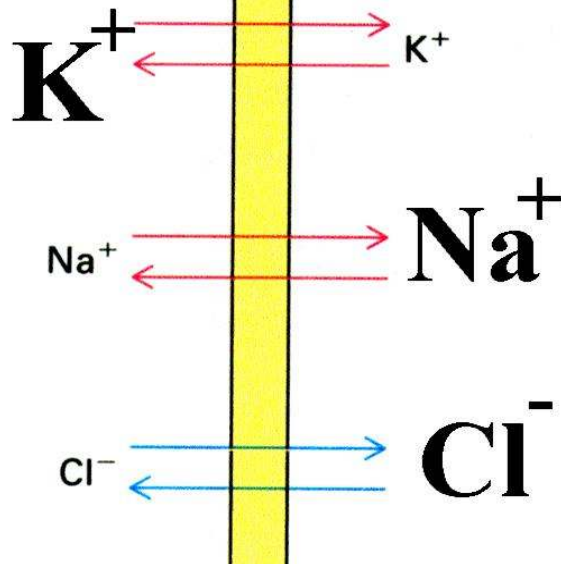
Sejthártya

Citoplazma

Extracelluláris
közeg

140 mM K^+
12 mM Na^+
4 mM Cl^-
148 mM A^-

4 mM K^+
150 mM Na^+
120 mM Cl^-
34 mM A^-



Nyugalmi helyzetben a membránpotenciált a K^+ -ionok elektrokémiai grádiensük szerint történt eloszlása alakítja ki

Nernst-egyenlet

$$E = \frac{RT}{ZF} \times \ln \frac{K_k}{K_b}$$

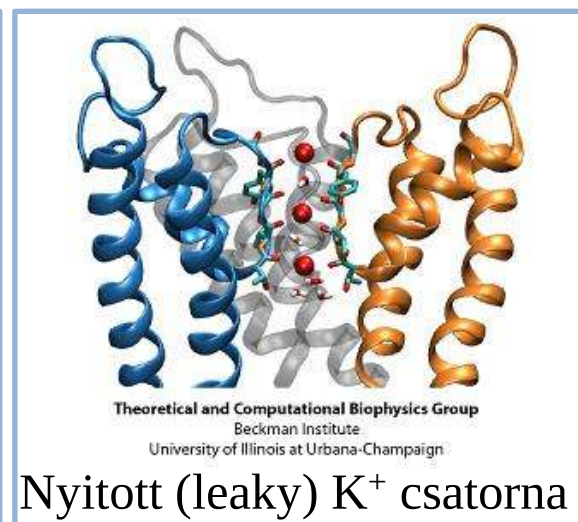
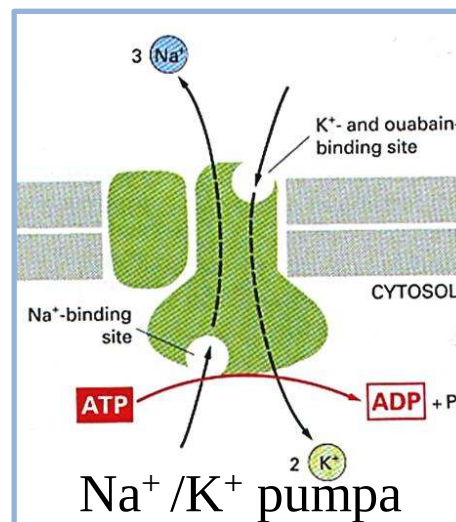
K_k és K_b az ion külső és belső koncentrációja

R az egyetemes gázállandó

T az abszolút hőmérséklet

F a Faraday állandó

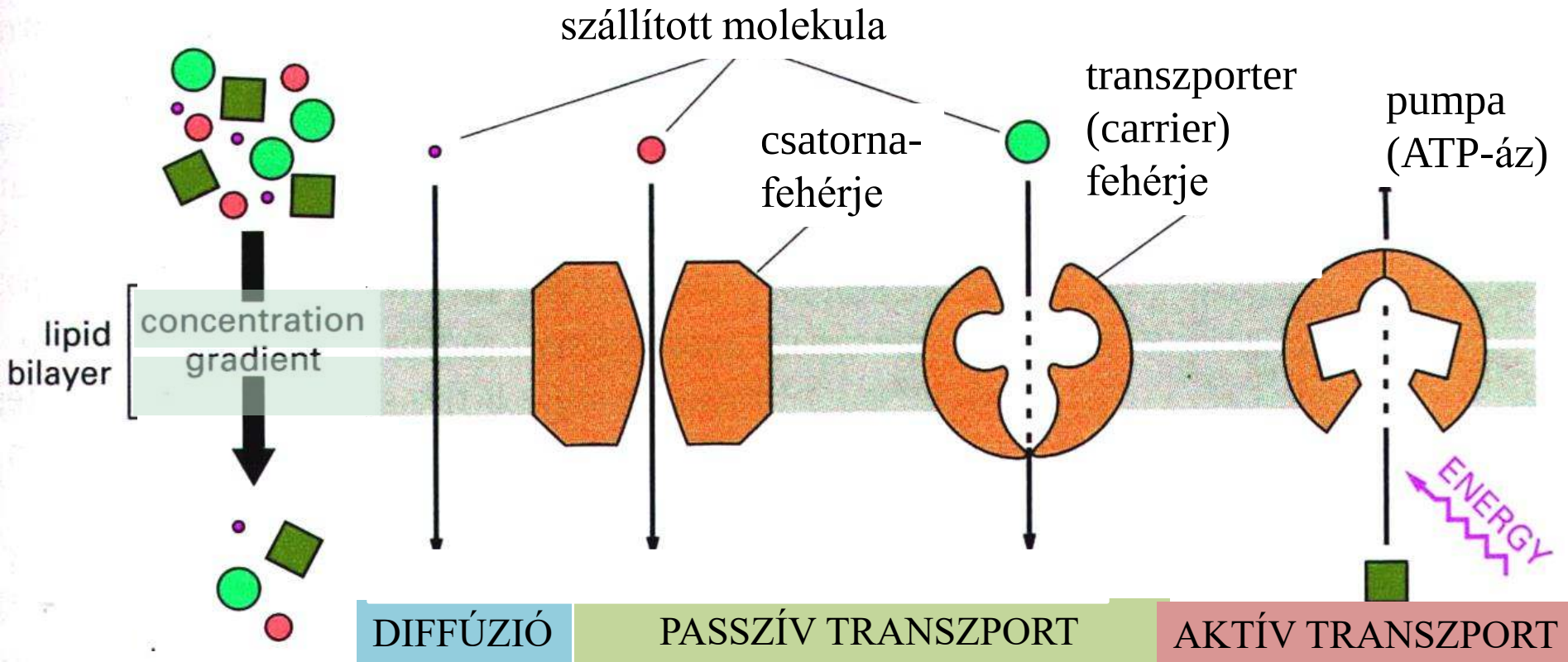
Z a vegyérték



Nyitott (leaky) K^+ csatorna

Emlékeztető:

Fehérjék és áramlás/szállítás membránokon át

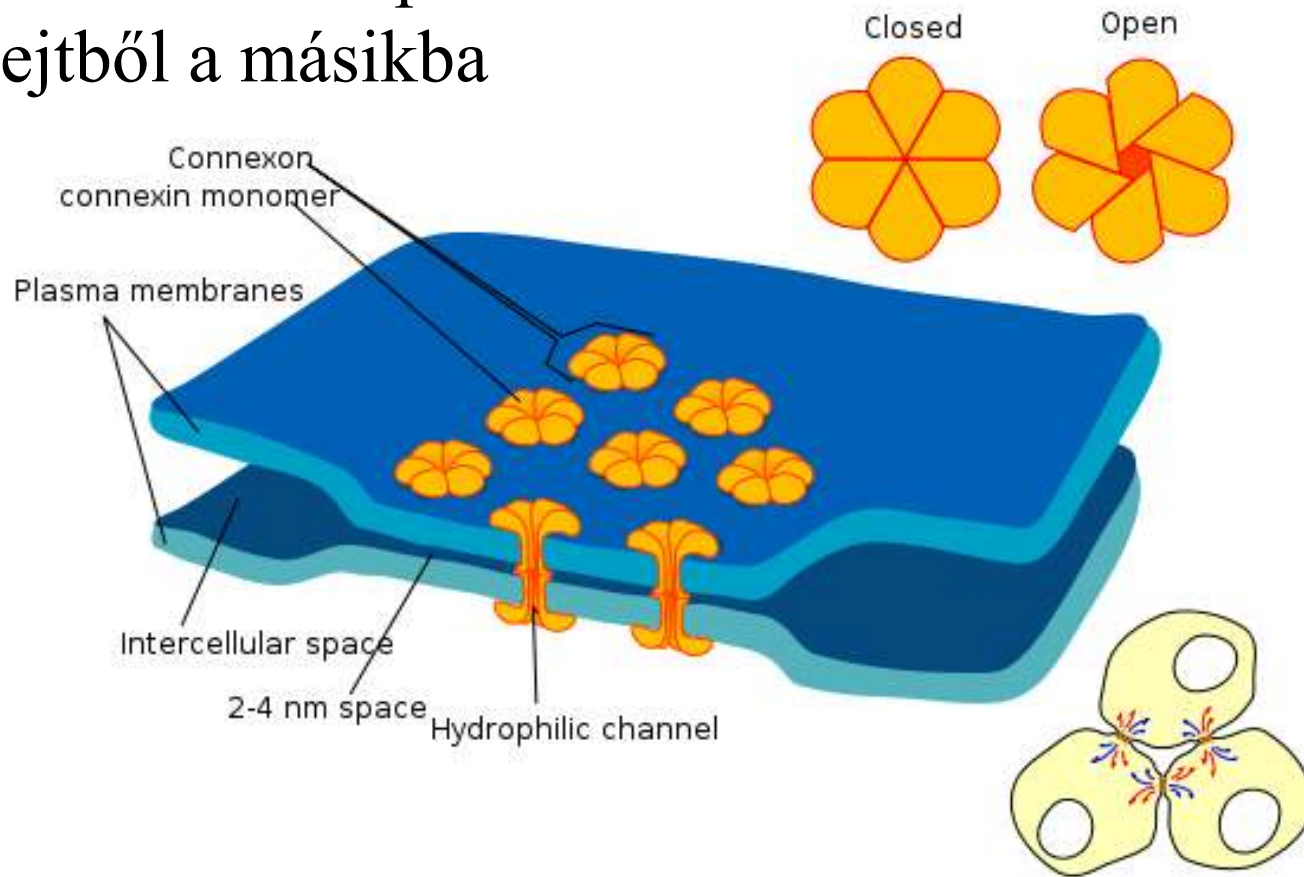


A biológiai membránok a transzportfehérjék segítségével áteresztenek sok iont és metabolitot is.

A **passzív transzport** esetében a mozgás irányát a koncentráció- és/vagy töltéskülönbség határozza meg. Az **aktív transzport** energia felhasználásával az elektrokémiai koncentráció-grádienssel szemben szállít.

Hogyan kezdődik? Mitől jön
ingerületbe egy idegsejt?

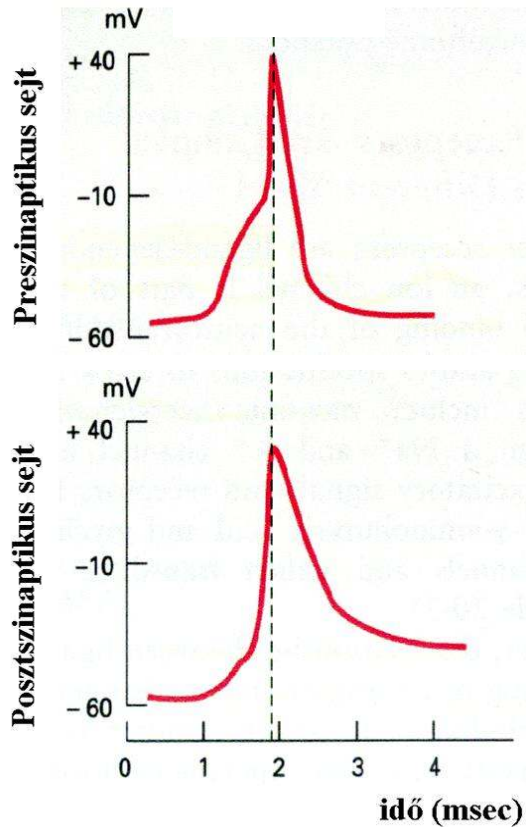
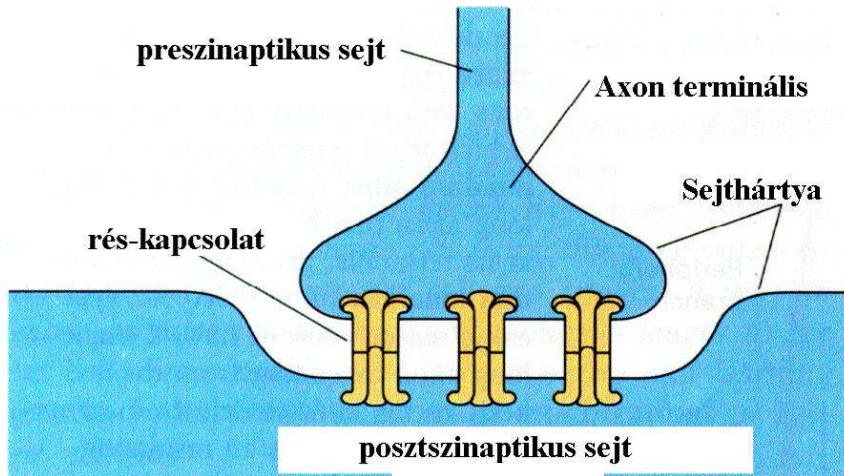
Az elektromos szinapszisokban az ionok közvetlenül jutnak egyik sejtől a másikba



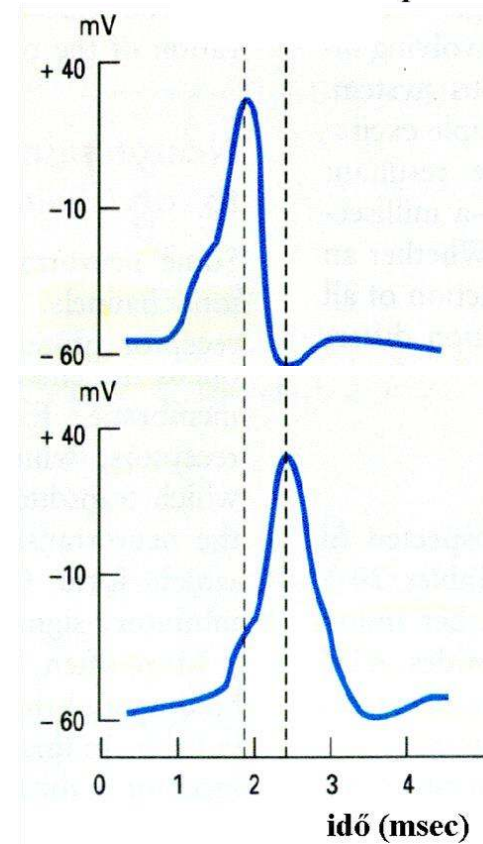
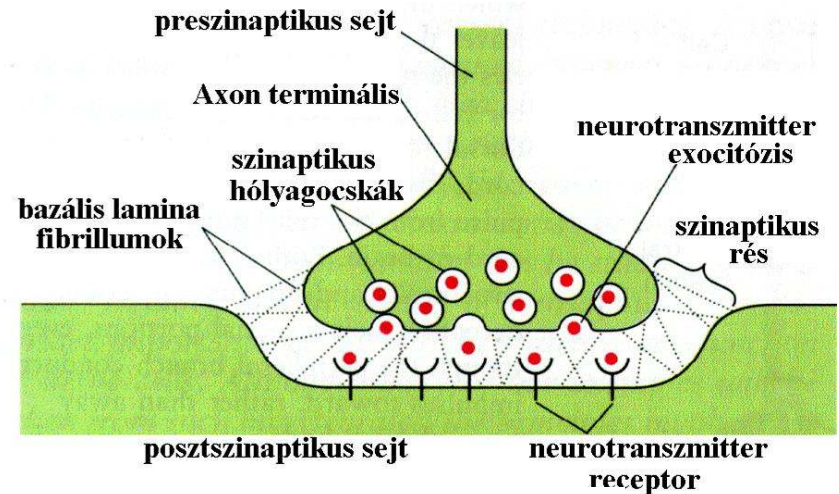
Az elektromos szinapszisokban nincs szükség neurotranszmitter közvetítésére, az ionáram a sejtek közötti pórusokon jut át, és stimulálja poszt-szinaptikus sejtet. Ez gyors jelátvitelt tesz lehetővé, bár a jel nem módosítható.

Speciális, gyors választ és időbeli koordinációt igénylő helyzetekben van rájuk szükség: pl. a retinasejtekben és a szívben. Ezen kívül főleg hidegvízi állatokra jellemző.

Elektromos szinapszis



Kémiai szinapszis

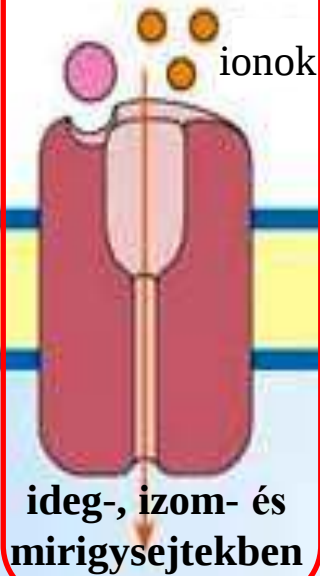


Jelátvitel a kémiai szinapszisban

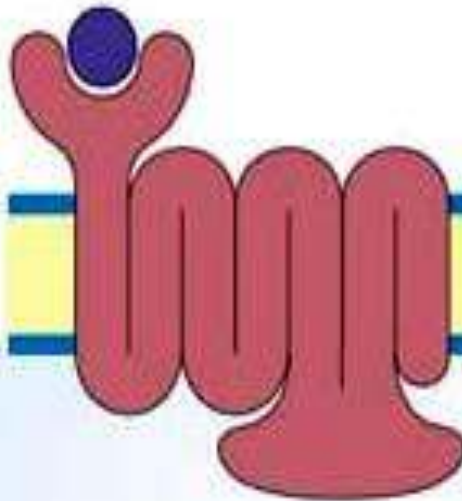
Emlékeztető: A sejtfelszíni vagy membránreceptorok típusai

EXTRACELLULÁRIS TÉR

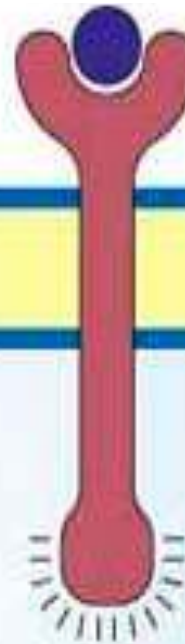
**ioncsatorna-
receptor**



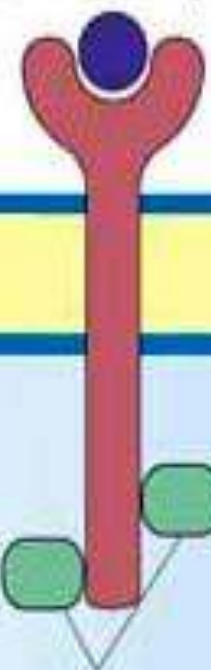
**G-fehérje-kapcsolt
receptor**



**enzimaktivitású
receptor**



**enzimkapcsolt
receptor**



enzimaktivitású
intracelluláris
fehérjék

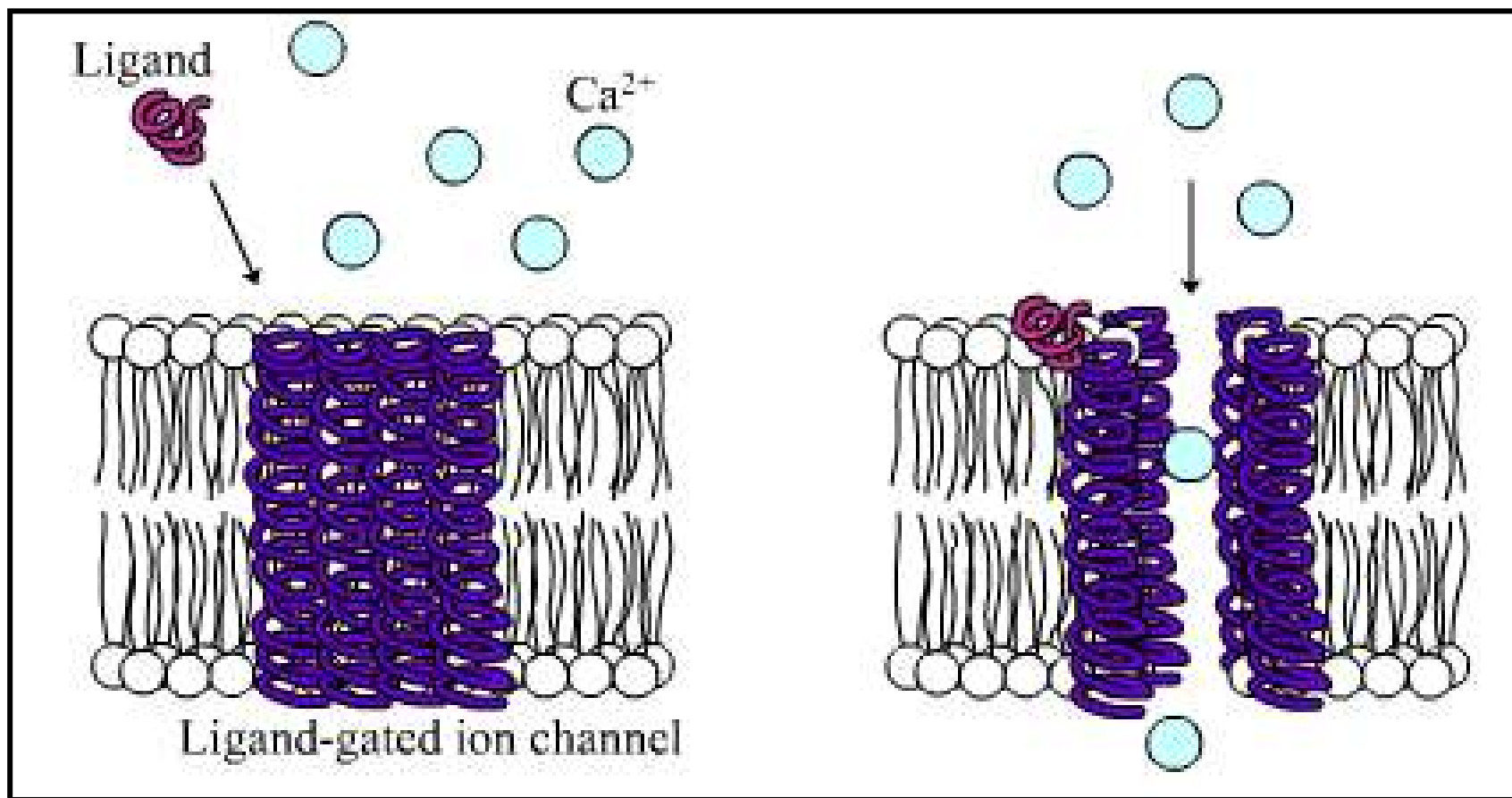
CITOSZOL

a)

b)

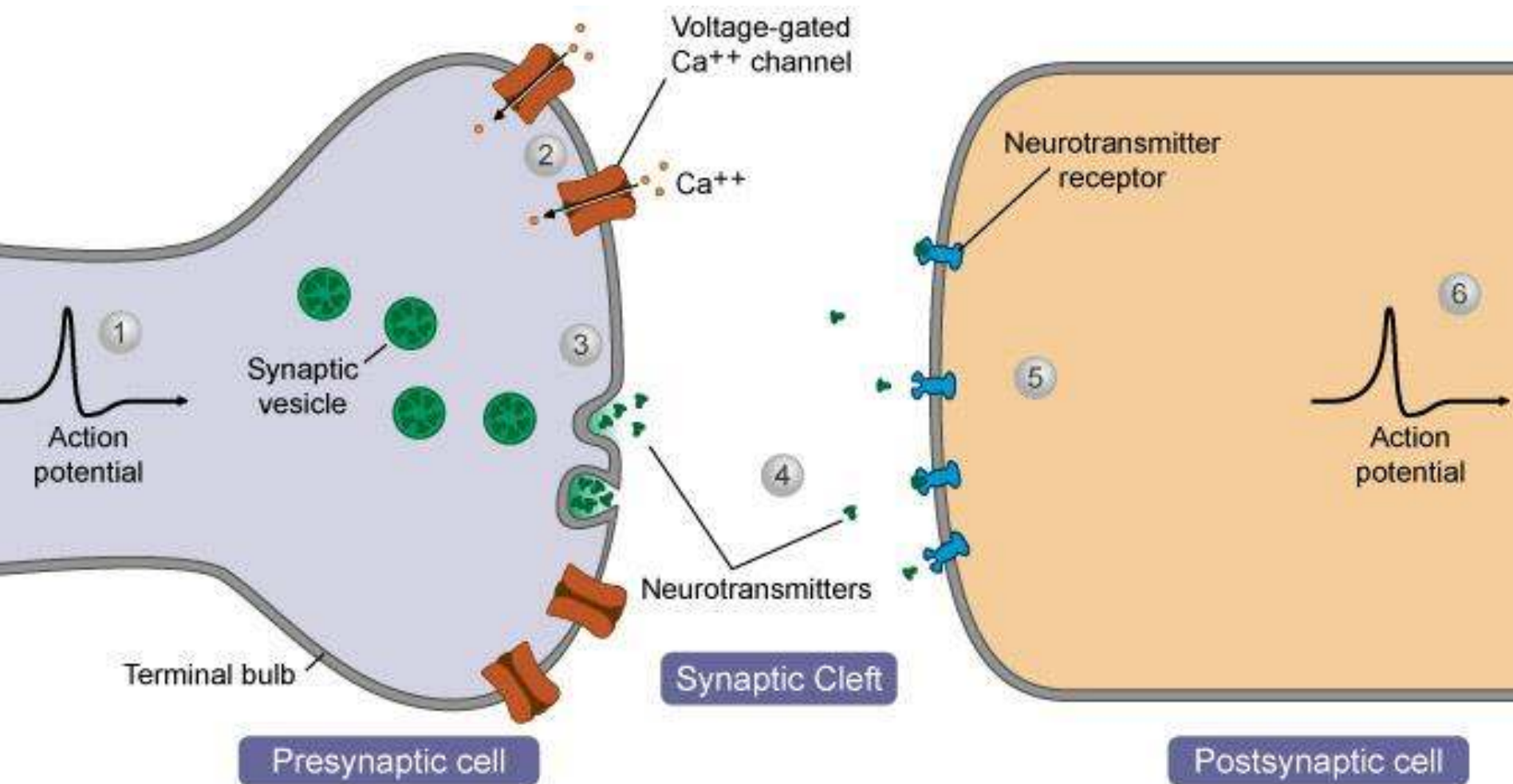
c)

Emlékeztető: A **csatornák** többségének működése szabályozott, valamilyen jel - legtöbbször feszültségváltozás vagy molekula (ligand) kötődésének hatására nyílik



A **csatornák** csak ionokat engednek át. Egyes esetekben csak egyfélét, máskor többfélét is.

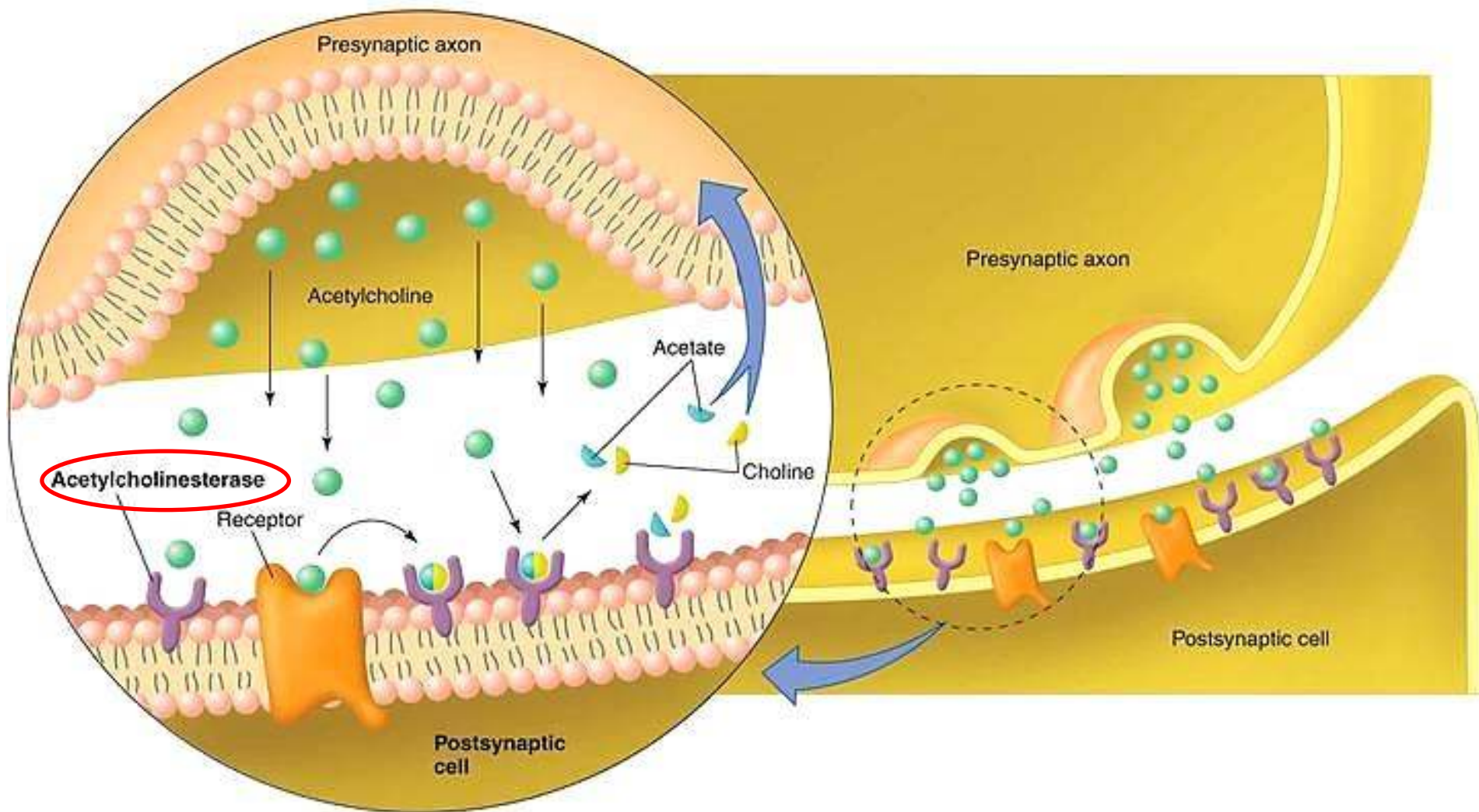
A posztszinaptikus membránban receptorok vannak, amelyeknek a neurotranszmitter a ligandja



A receptorok vagy maguk ioncsatorna-receptorok, vagy aktiválódásuk hatására más ligandfüggő ioncsatornák nyílnak meg. Mindenképp új elektromos jel keletkezhet

<https://wikispaces.psu.edu/display/Biol230WCE/Membrane+Potential,+Ion+Transport+and+Nerve+Impulse>

A legismertebb posztzinaptikus receptorok acetilkolint kötnek

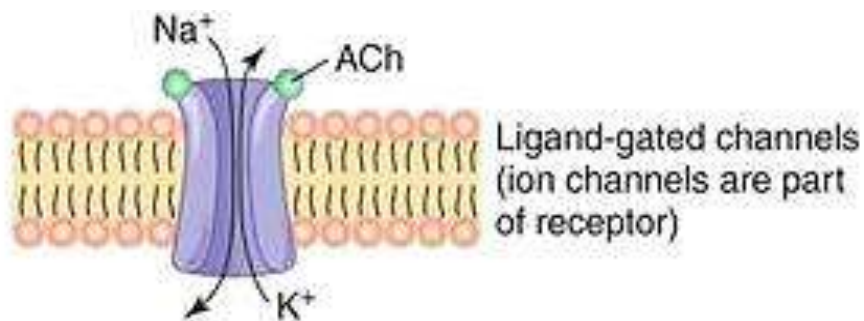


A legismertebb posztzinaptikus receptorok acetilkolint kötnek

Nicotinic ACh receptors

Postsynaptic membrane of

- All autonomic ganglia
- All neuromuscular junctions
- Some CNS pathways

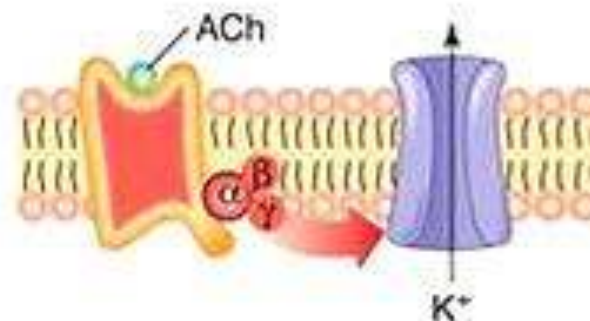


Depolarization

Excitation

Muscarinic ACh receptors

- Produces parasympathetic nerve effects in the heart, smooth muscles, and glands
- G-protein-coupled receptors (receptors influence ion channels by means of G-proteins)



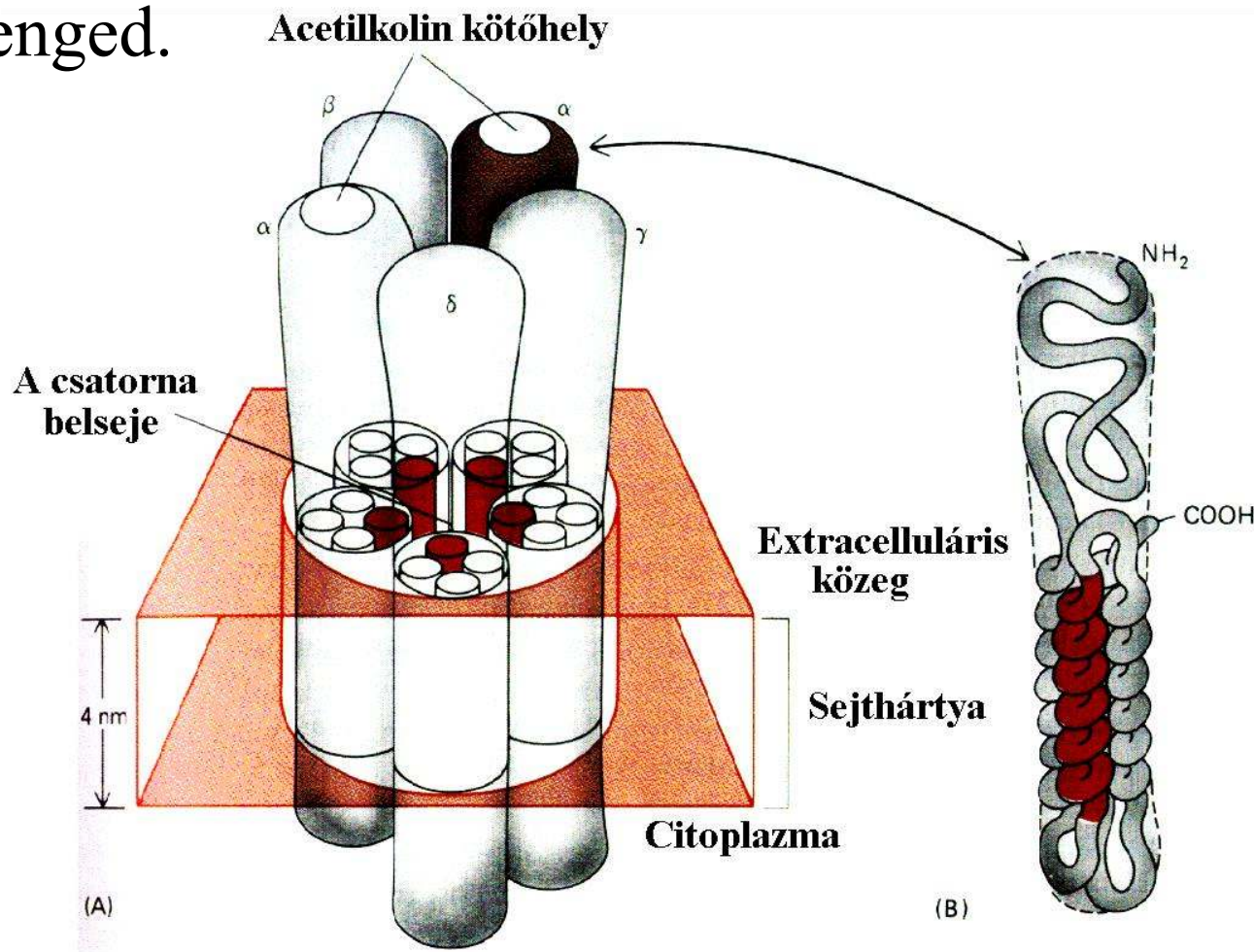
Hyperpolarization

(K^+ channels opened)

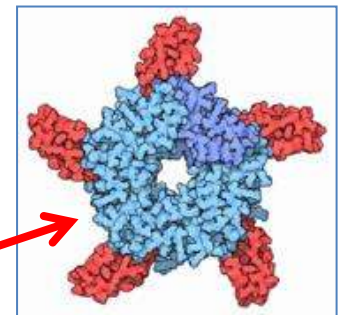
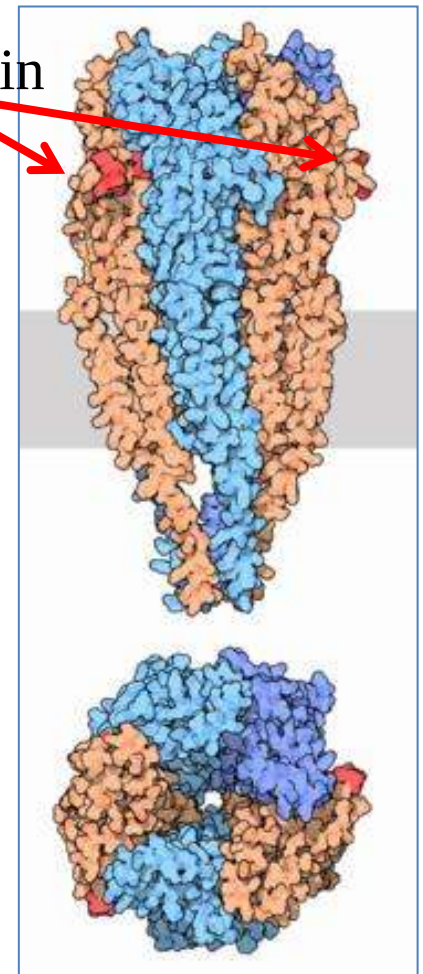
Inhibition

Produces slower heart rate

A nikotin típusú acetilkolin receptor egyben ligand-függő ioncsatorna (tehát ioncsatorna-receptor). Na^+ és K^+ -iont is átenged.

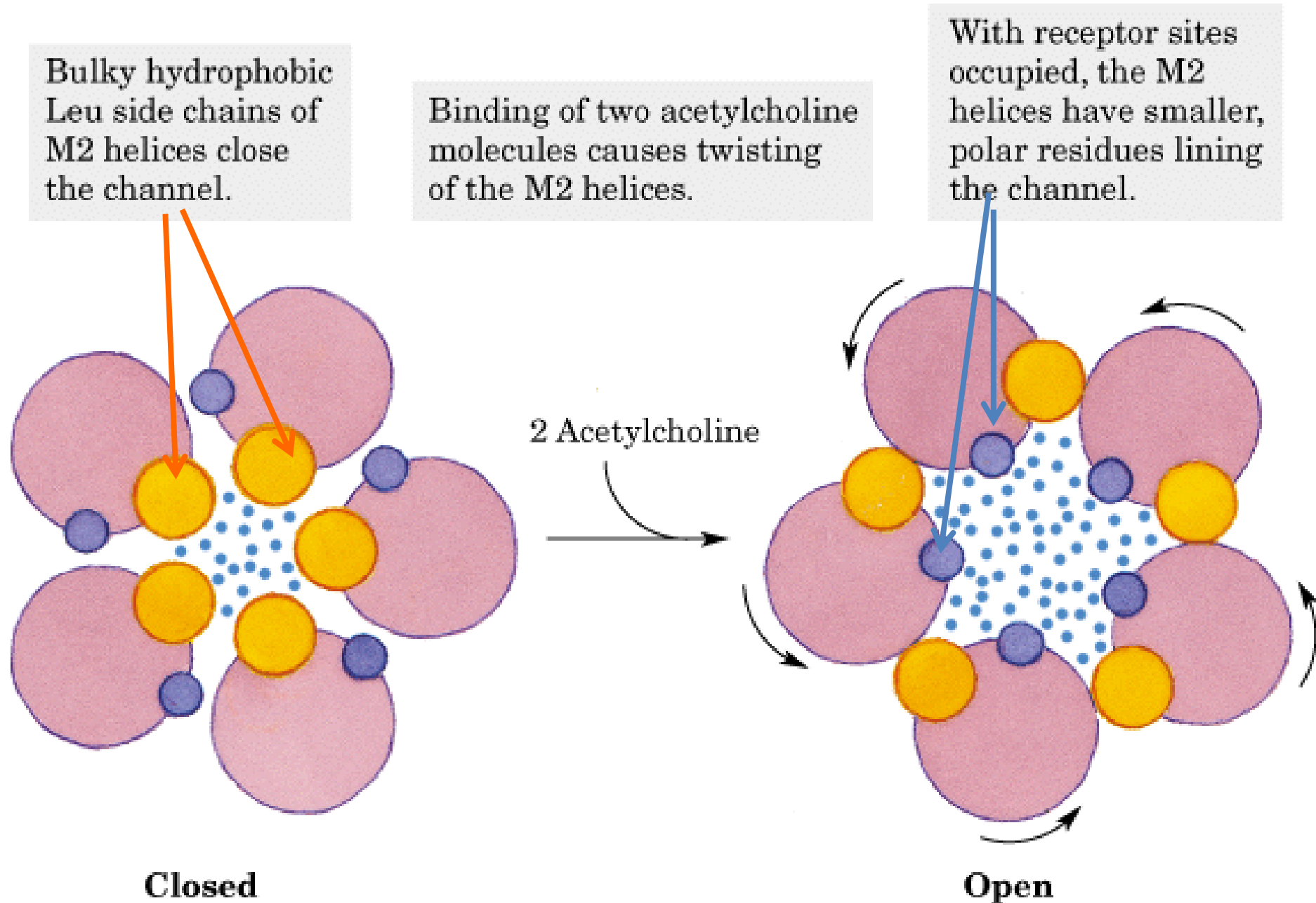


acetilkolin



Nikotin típusú acetilkolin receptor (kék), kobraméreggel blokkolva (piros)

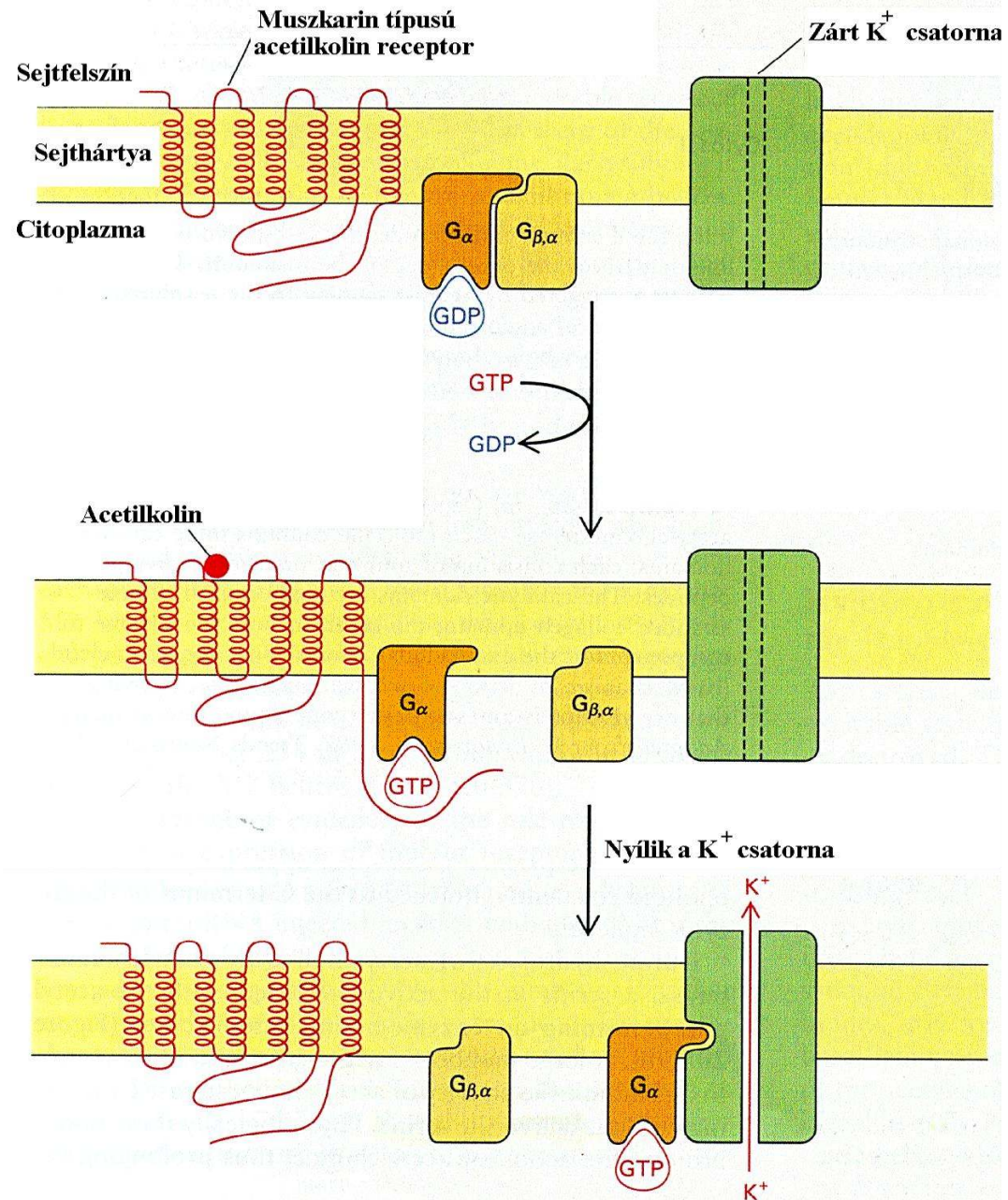
A nikotin típusú acetilkolin receptor működése



A muszkarin típusú
acetil-kolin receptor
GPCR, de aktiválódása
hatására ligand-függő K^+ -
csatorna nyílik ki



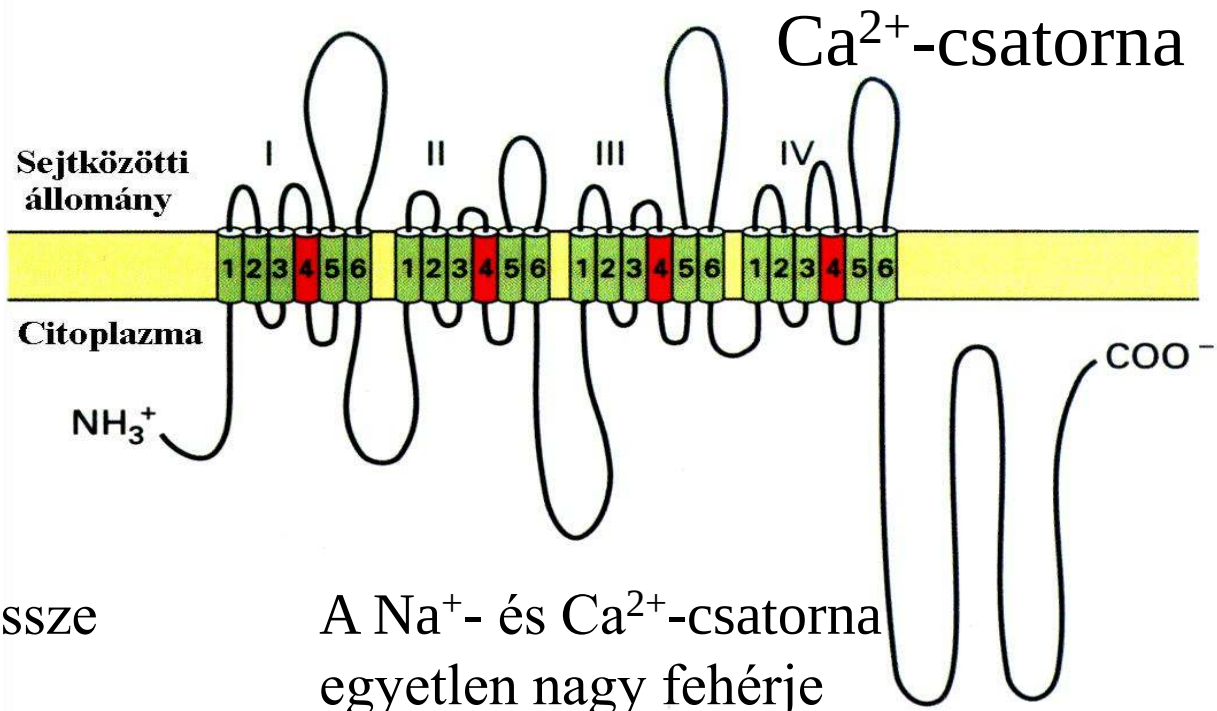
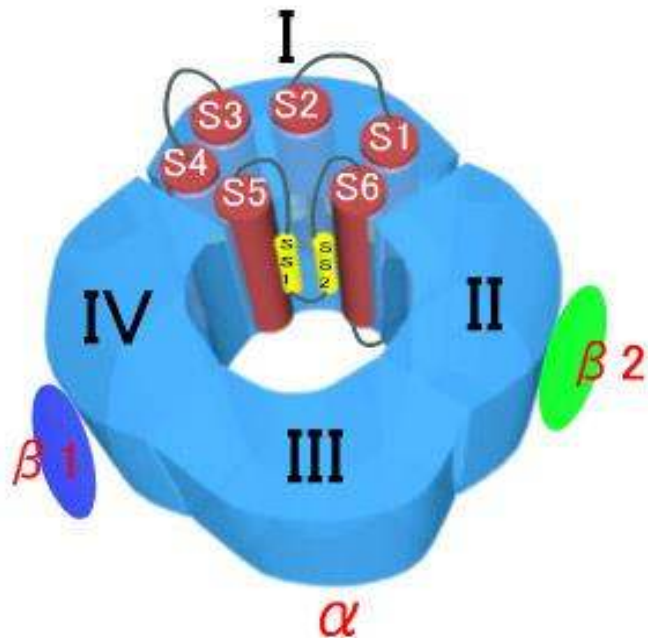
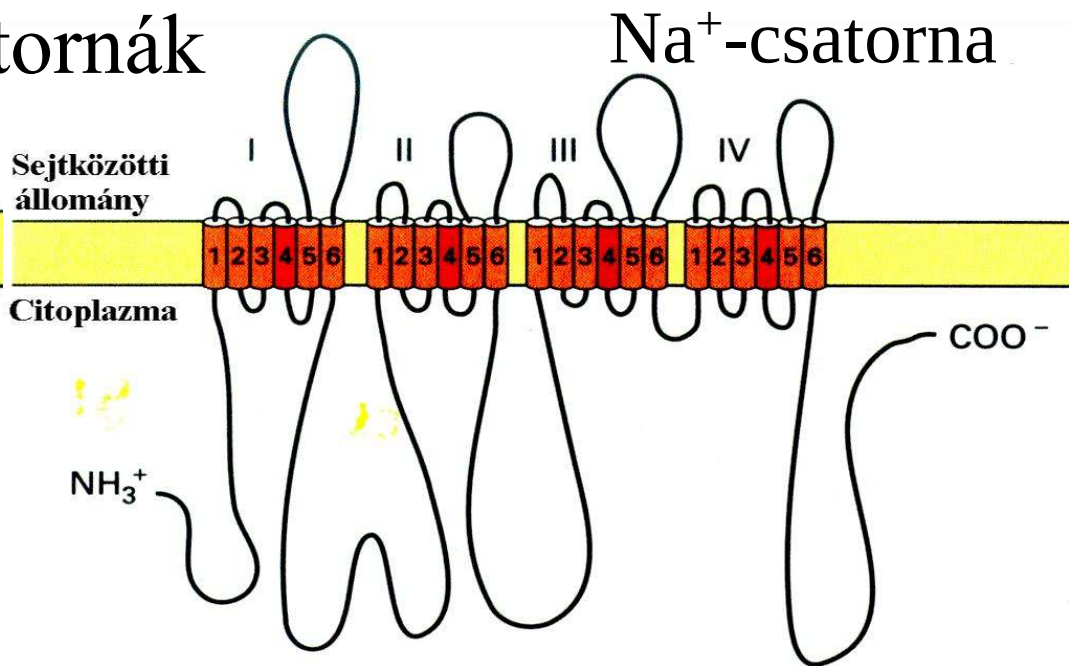
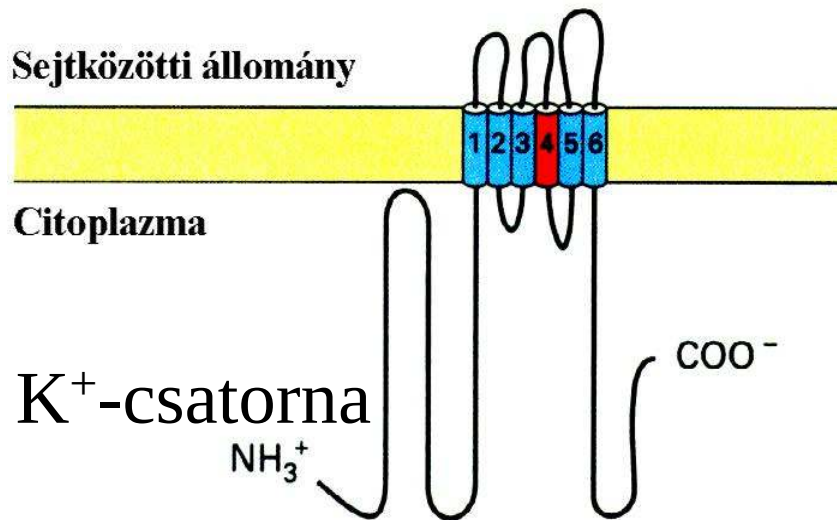
Amanita muscaria



A muszkarin típusú acetilkolin receptorok G-fehérjék aktiválásával K^+ -csatornát nyithatnak $\rightarrow$ hiperpolarizáció – az ingerületátvitel gátlása (pl. szívizom)

Mi lesz a dendriteken/sejttesten kialakult jellel, a membránpotenciál-változással? Mitől terjedhet tovább?

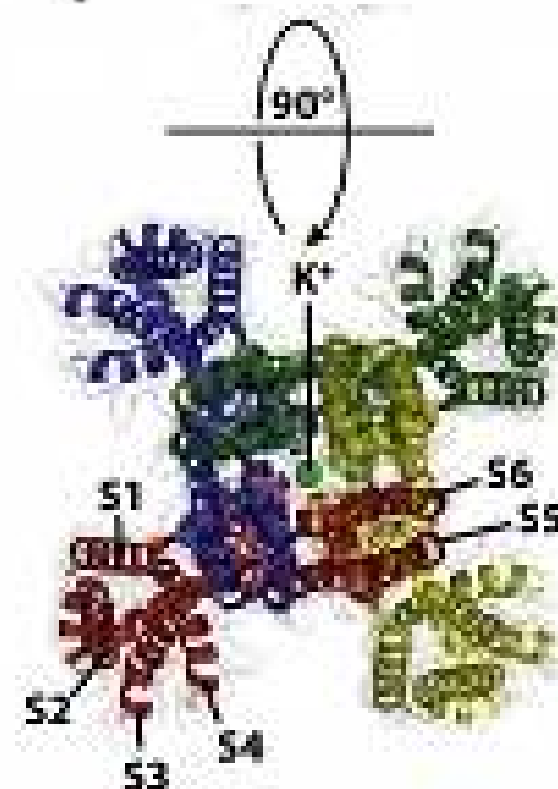
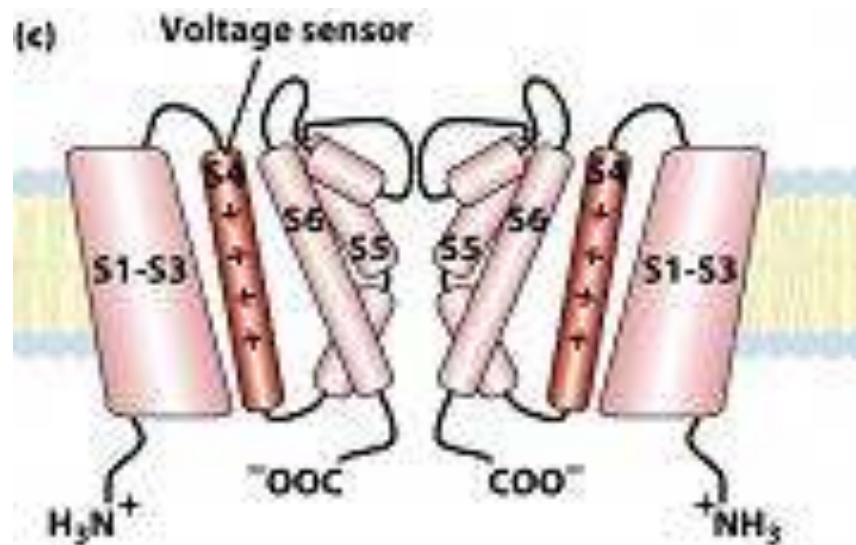
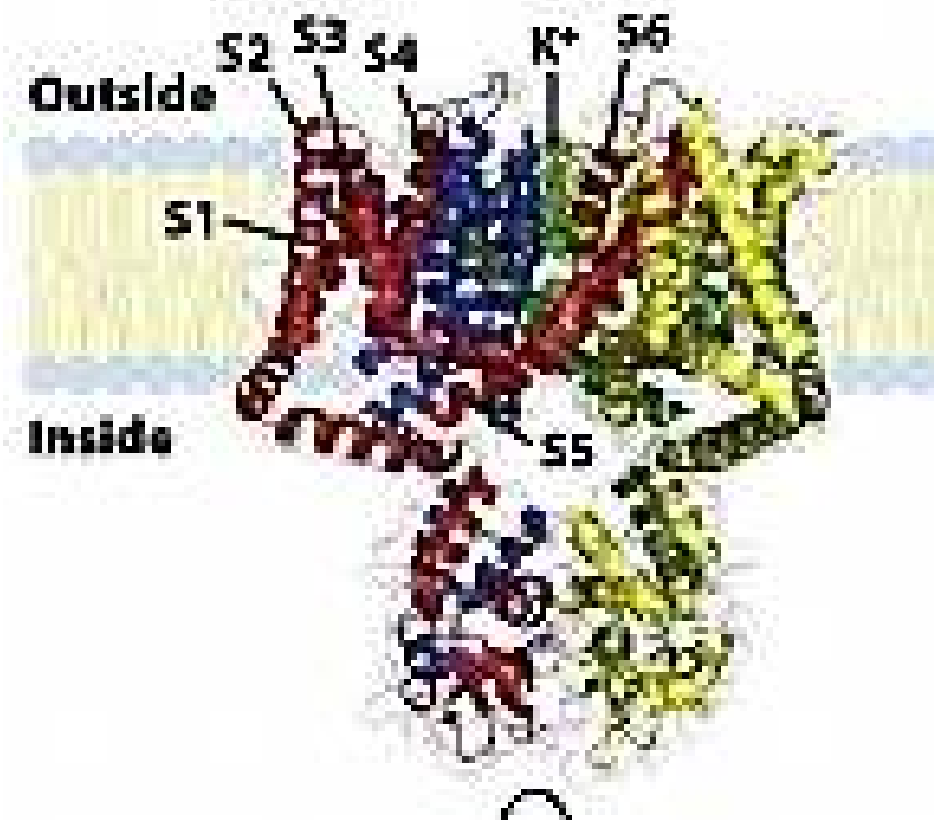
Feszültségfüggő ioncsatornák



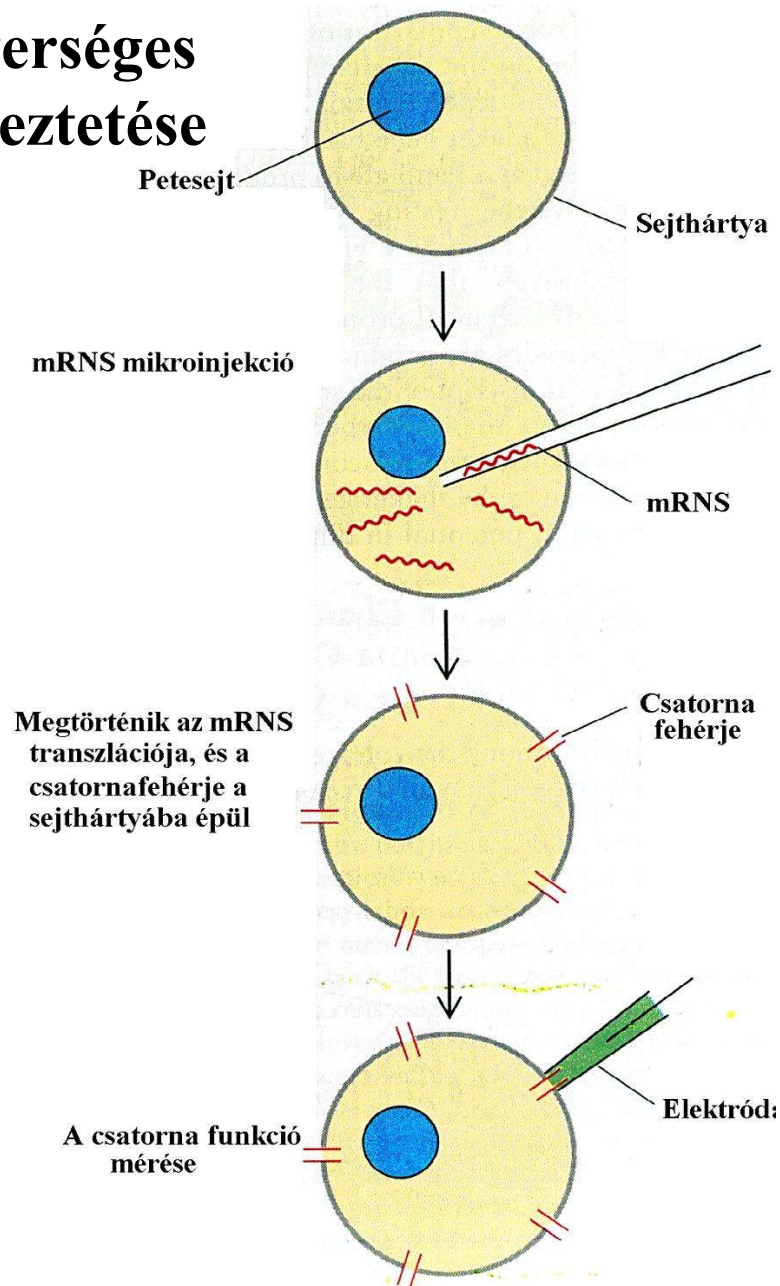
Négy csatorna-alegység áll össze egy működő K⁺-csatornává

A Na⁺- és Ca²⁺-csatorna egyetlen nagy fehérje

A membránpotenciál változását feszültségfüggő ioncsatornák érzékelik – kinyílnak, és rajtuk protonok áramlanak át

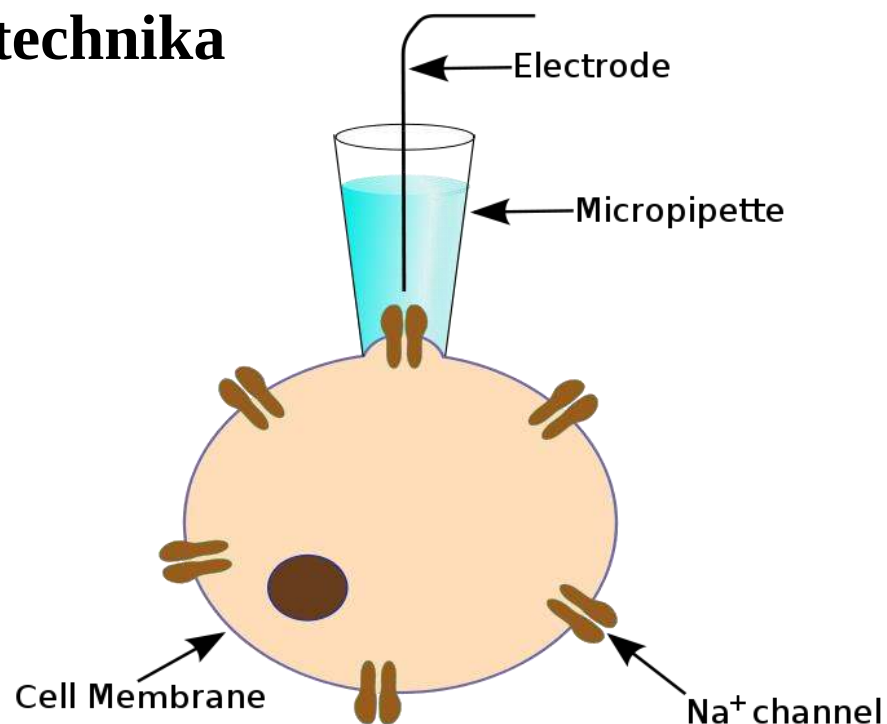


1. Ioncsatorna mesterséges kifejeztetése



Módszer ioncsatornák vizsgálatára

2. Patch-clamp technika



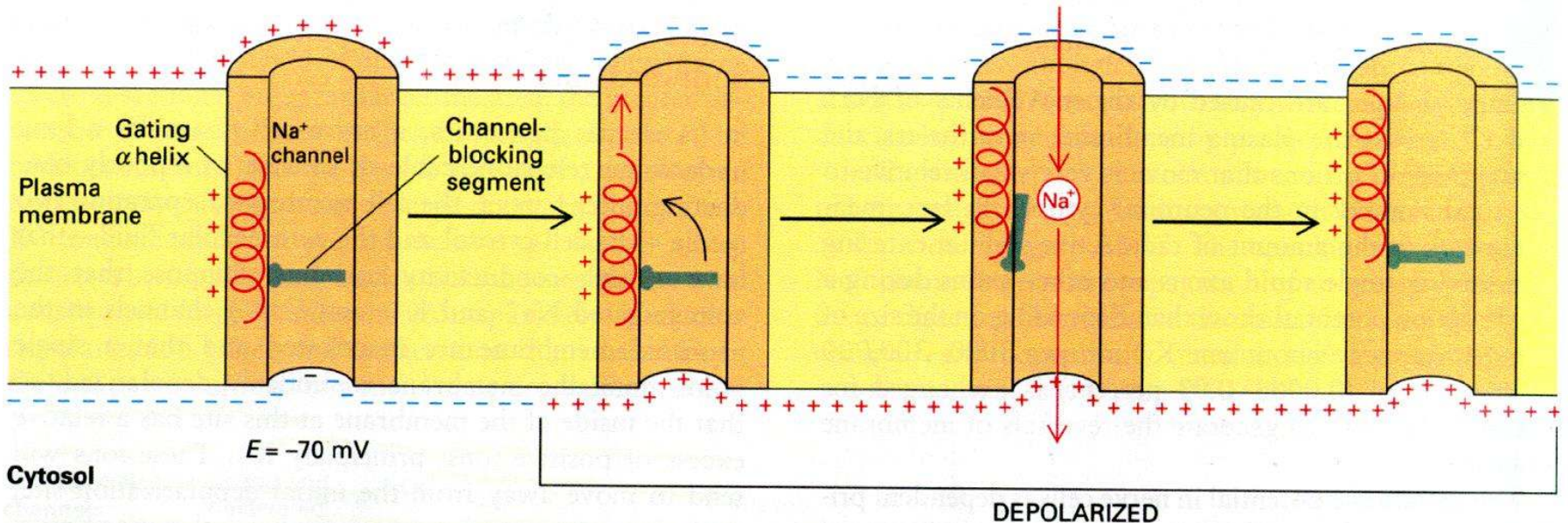
Egyetlen ioncsatornáról készített felvétel:
két állapota van: nyitott és zárt

Miért nyílik ki a feszültségfüggő ioncsatorna?

A „kapuzó hélix”

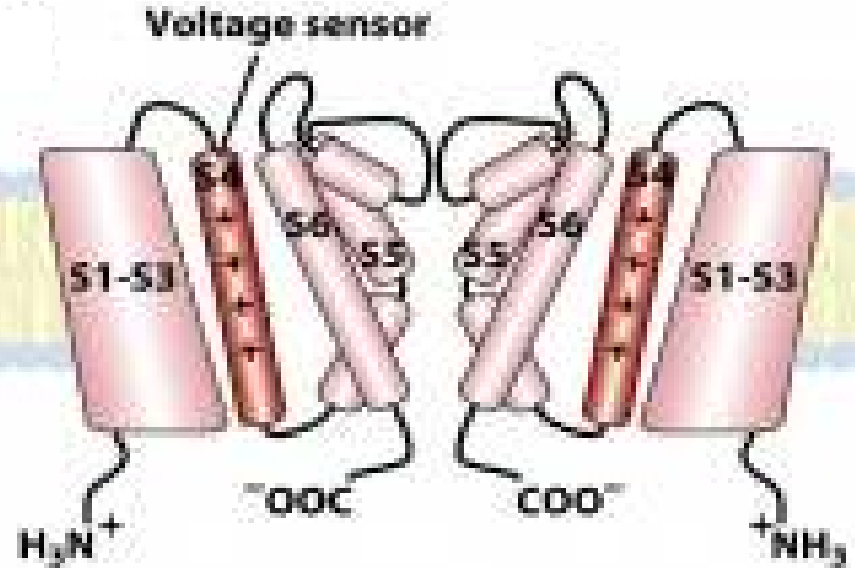
A csatorna-alegységek negyedik transzmembrán α -hélice (S4) sok bázikus aminosavat tartalmaz: a membrán belső oldalán felhalmozódó pozitív töltéstöbblet hatására elmozdul ellentétes irányba, a sejtfelszín felé. Hatására egy addig a csatornát blokkoló peptidrészlet is elmozdul.

Exterior



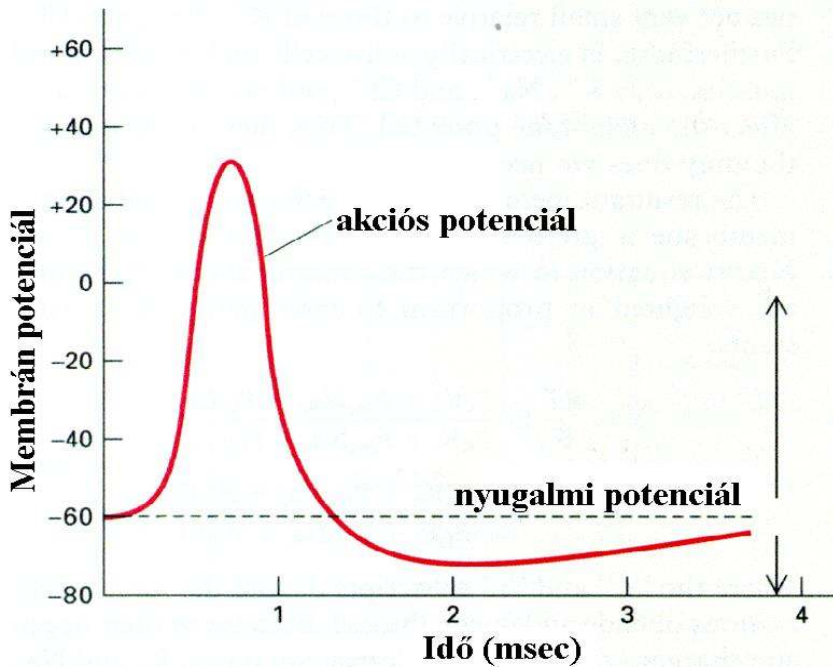
A kapuzó hélix

<http://www.studydroid.com>

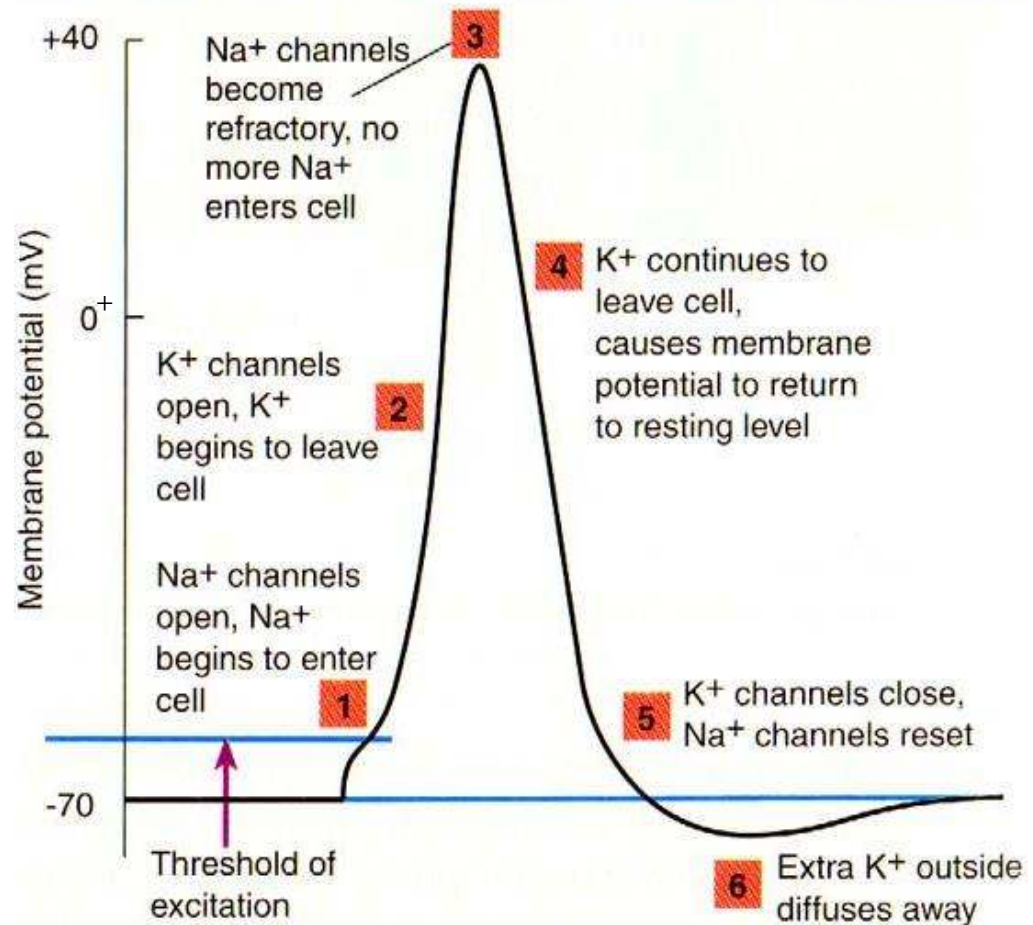
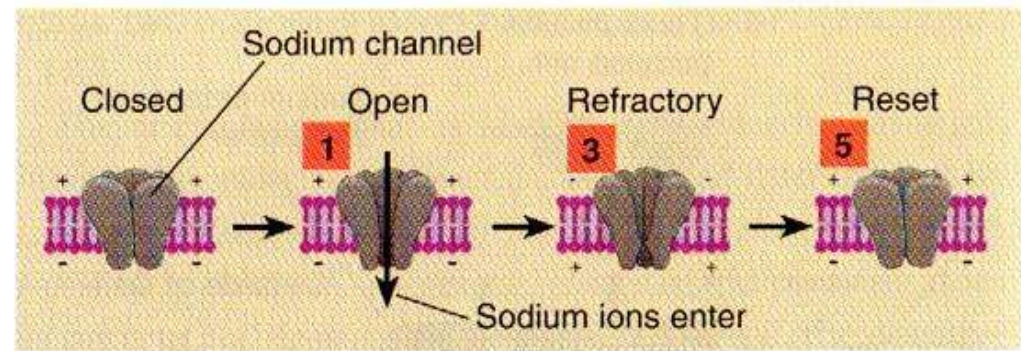
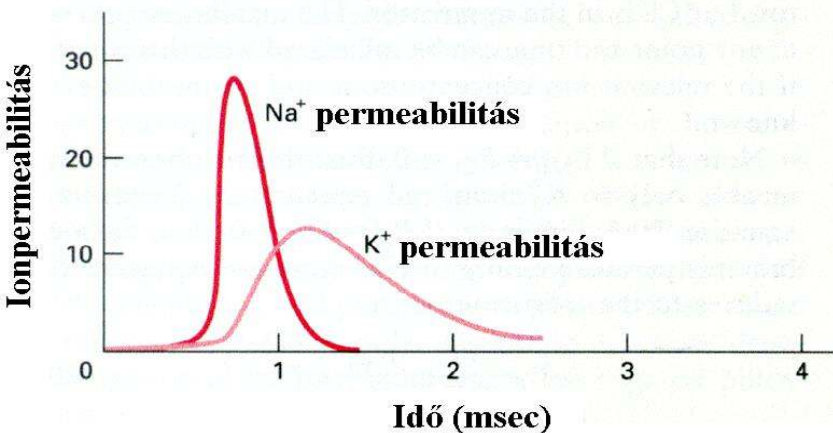


Az akciós potenciál

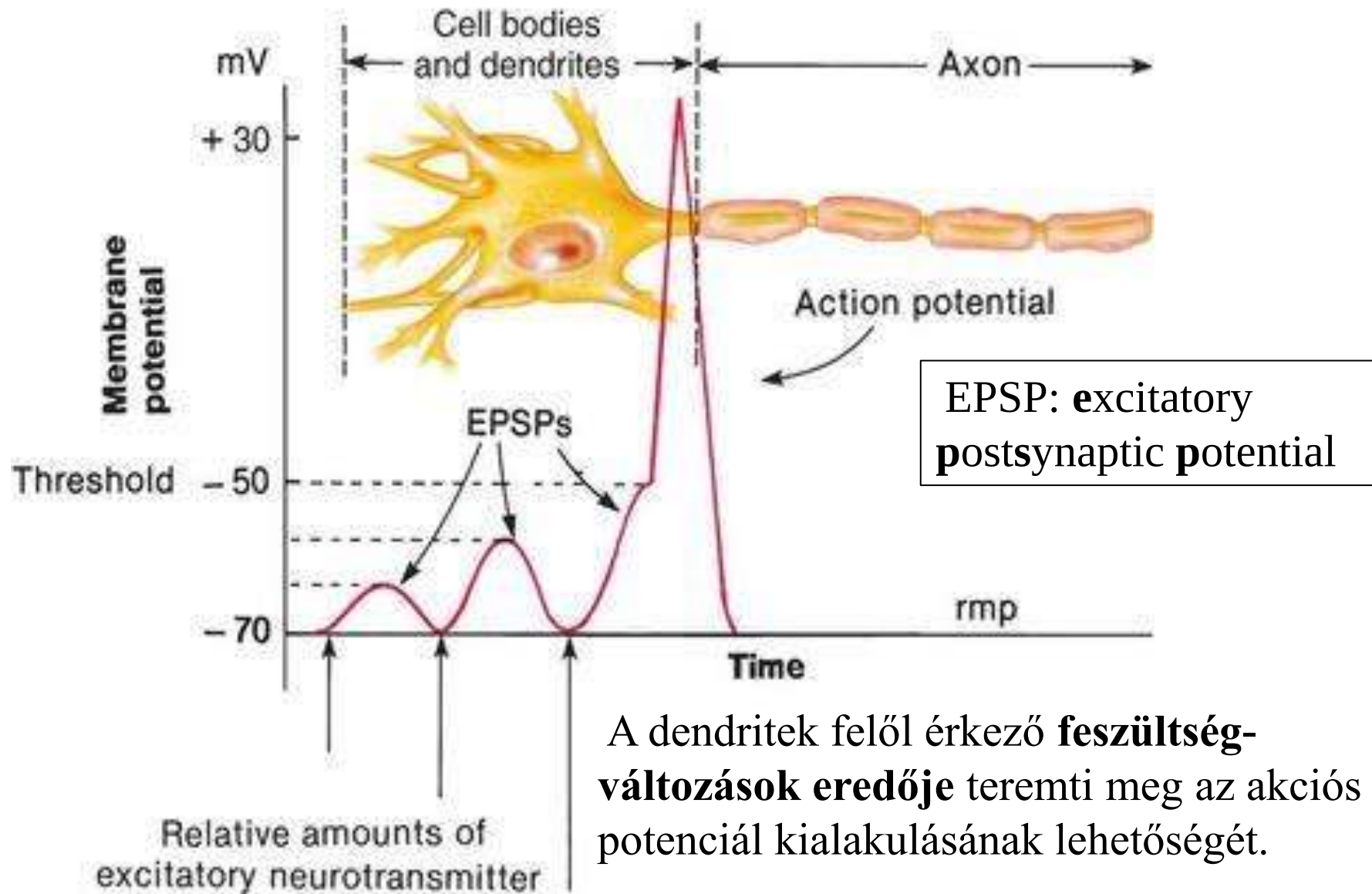
Depolarizáció ↑ és hiperpolarizáció ↓



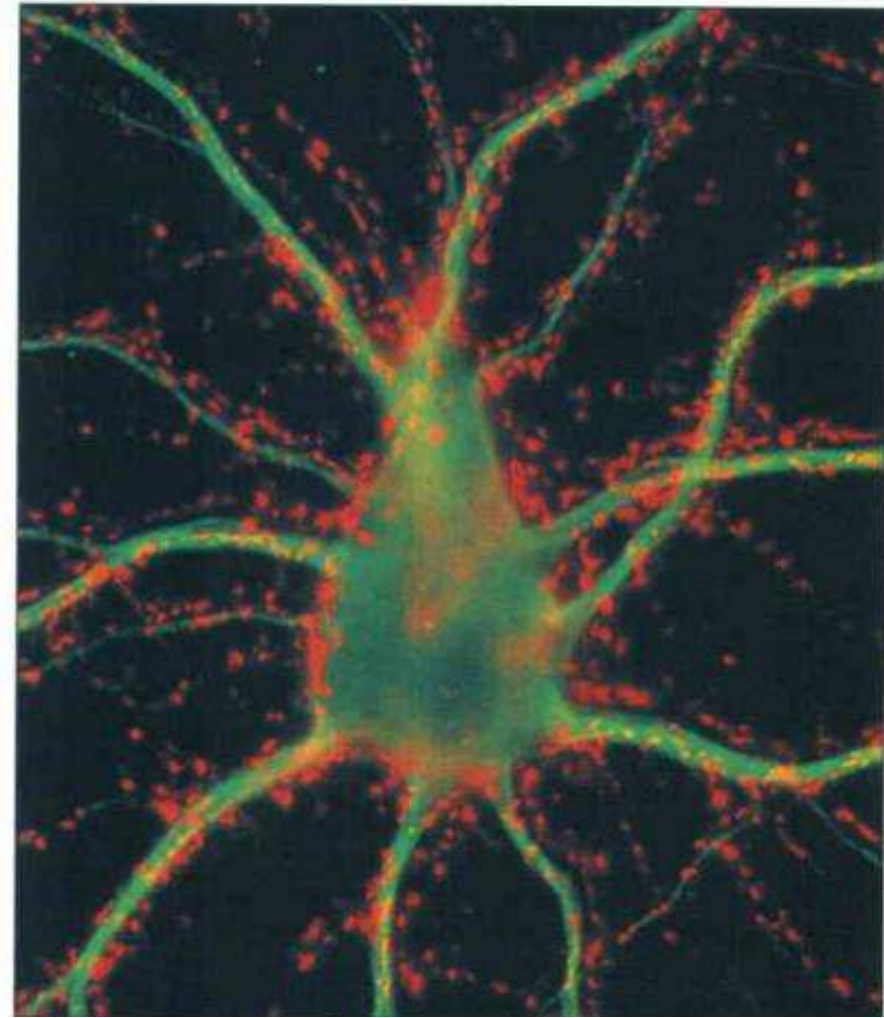
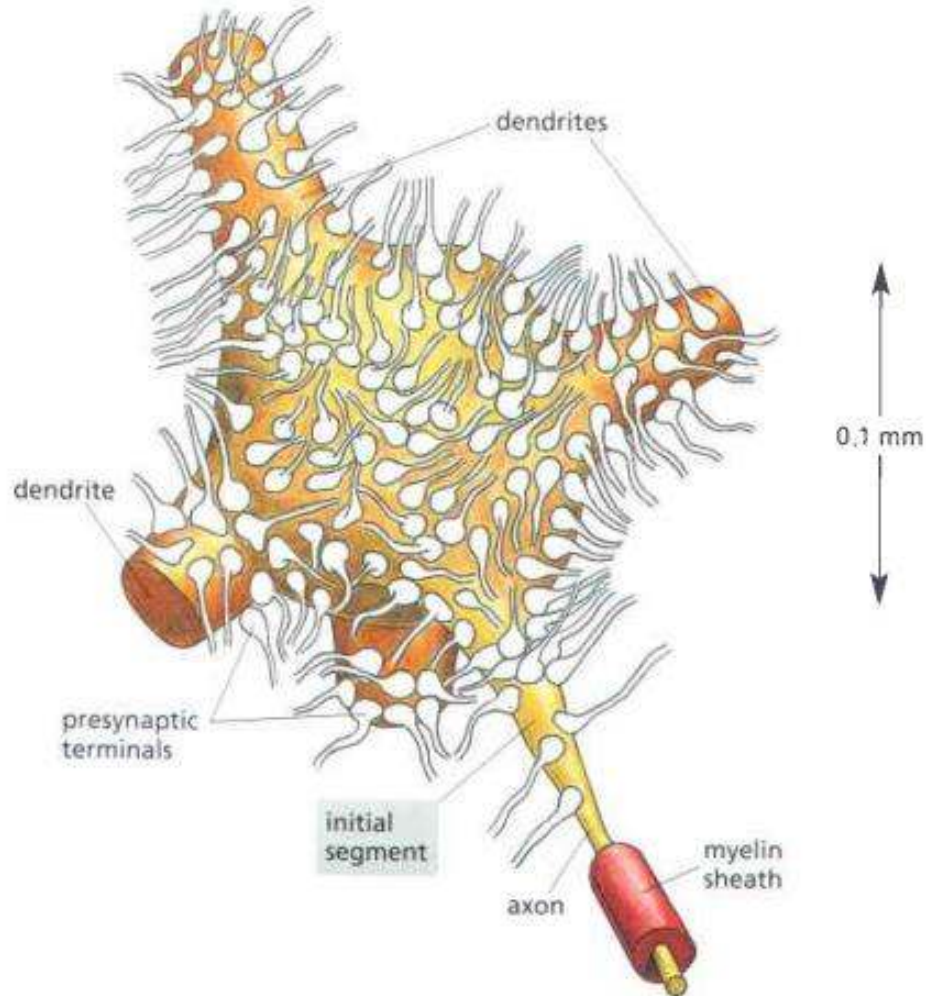
b) Az ion permeabilitás változása



Az akciós potenciál az axondombon jön létre



Axonvégződés (tíz)ezrei képezhetnek szinapszist egyetlen idegsejt dendritjein és sejttestén

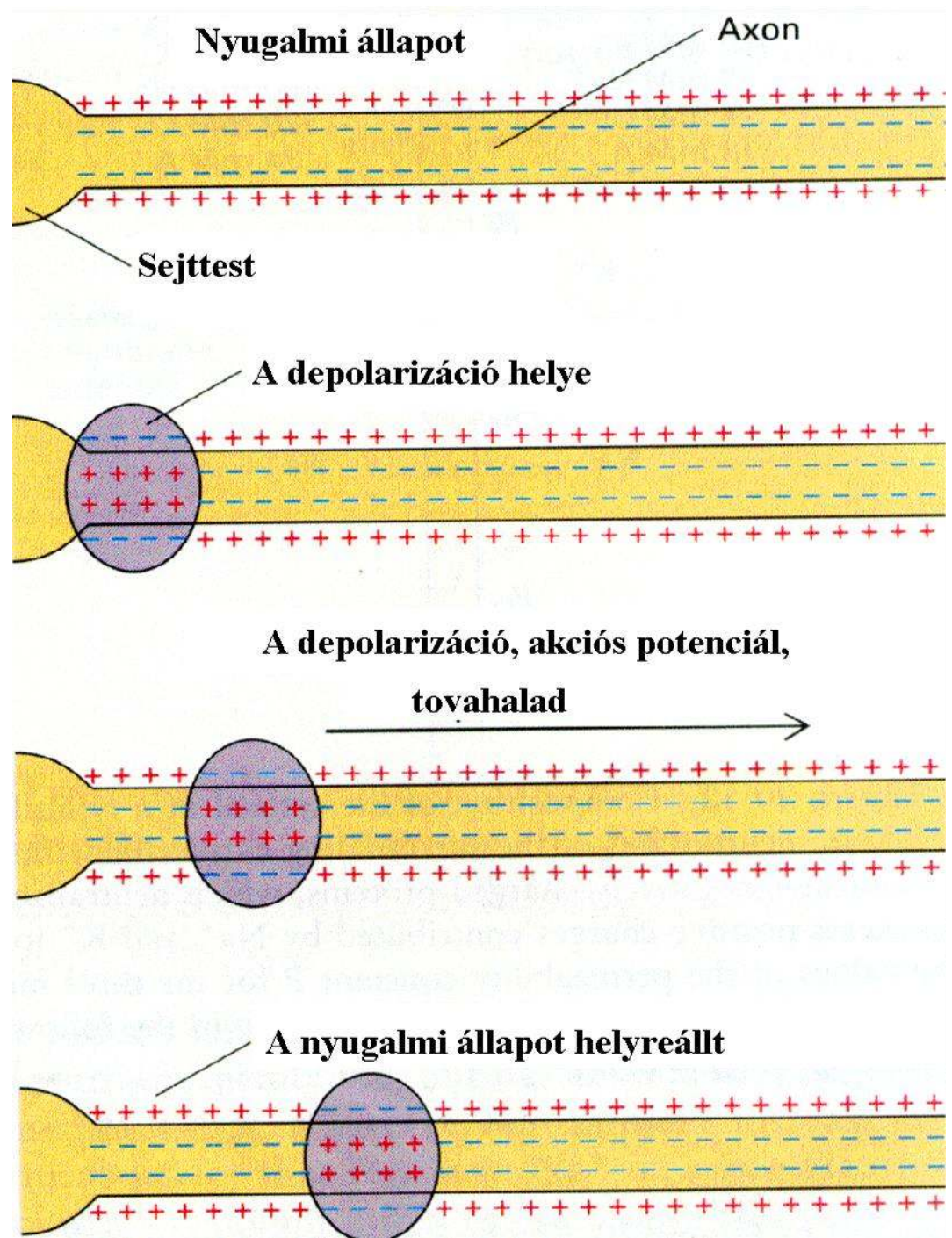


A cél-idegsejt **kombinálja** a dendritek és a sejttest felől jövő posztiszinaptikus potenciálokat, és az eredmény alapján dönt: generál akciós potenciált vagy nem.

Zöld: citoszkeleton fehérje
Piros: szinaptikus hólyagocska

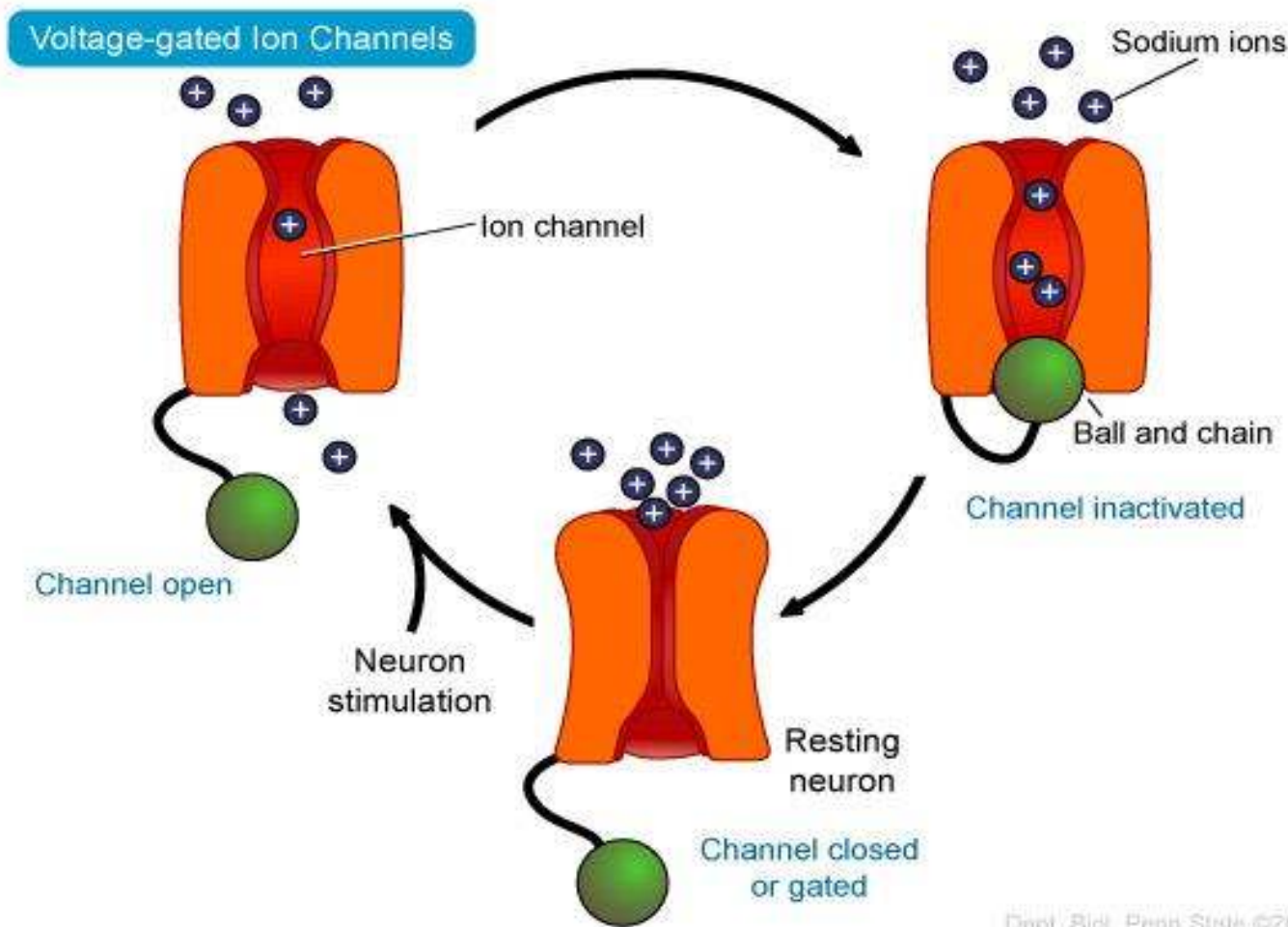
Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008

Az akciós potenciál
egy irányba terjedő
depolarizációs hullám



Miért nem terjed visszafelé is az akciós potenciál?

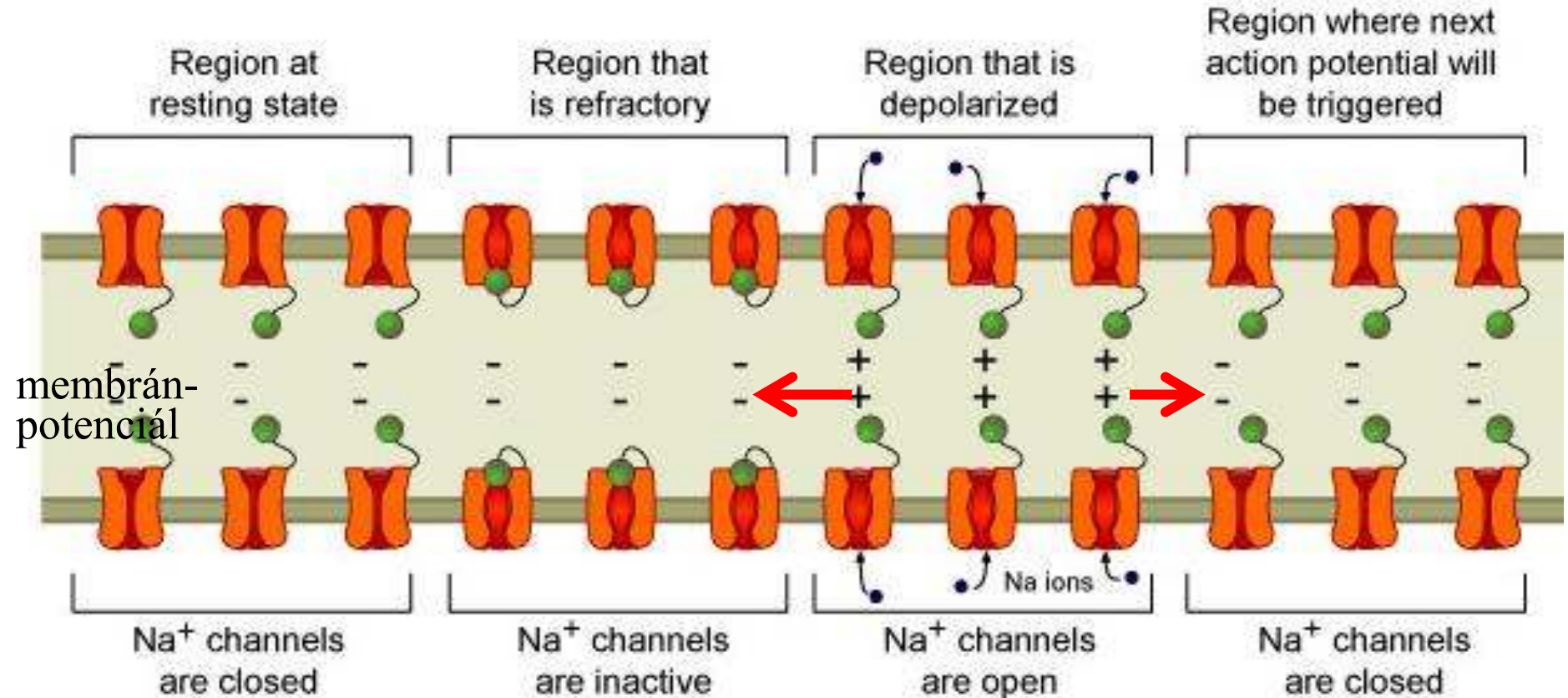
A refrakter periódus



A „ball and chain” („láncos labda”) modell: a csatorna egy citoszol felé néző peptidrészlete a kinyílt csatornát rövid időn belül „bedugaszolja”, és függetlenül attól, tart-e még a depolarizált állapota, nem válik le egy ideig.

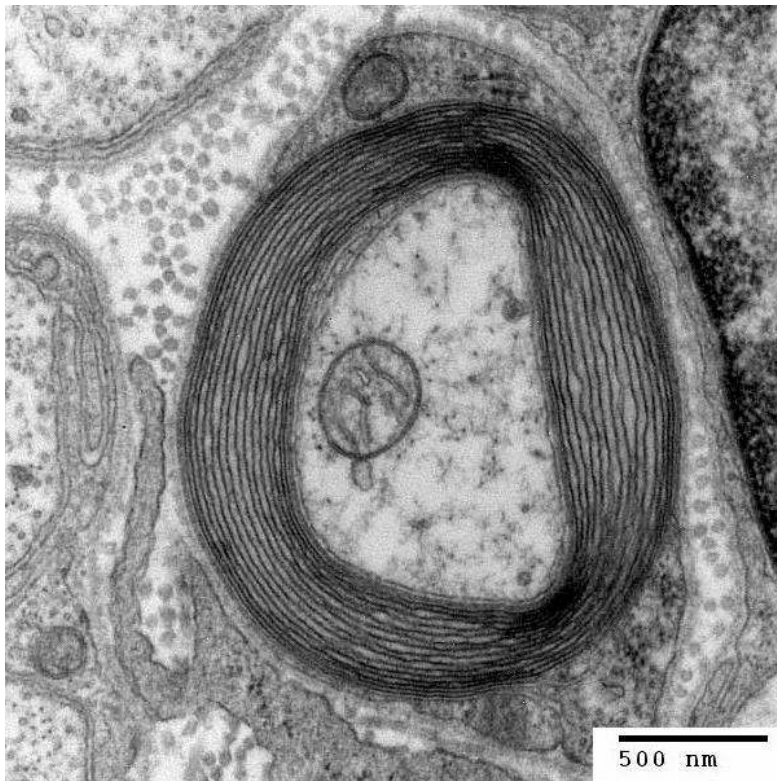
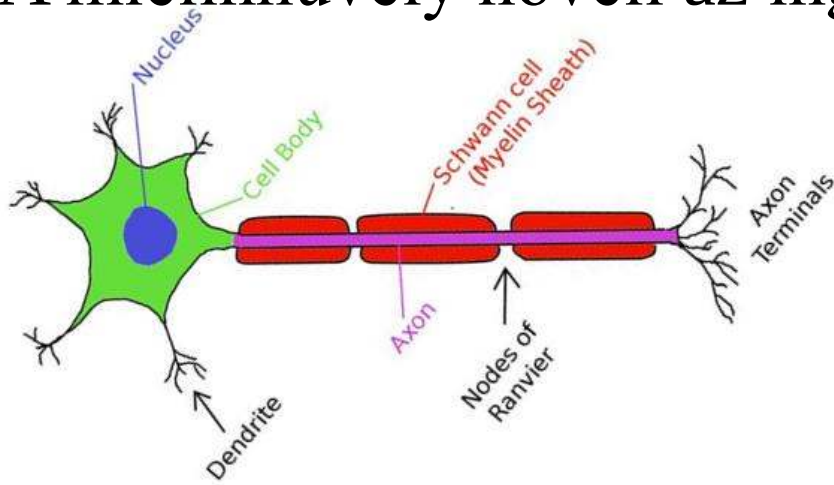
Az akciós potenciál egy irányba terjedő depolarizációs hullám

Direction of action potential propagation

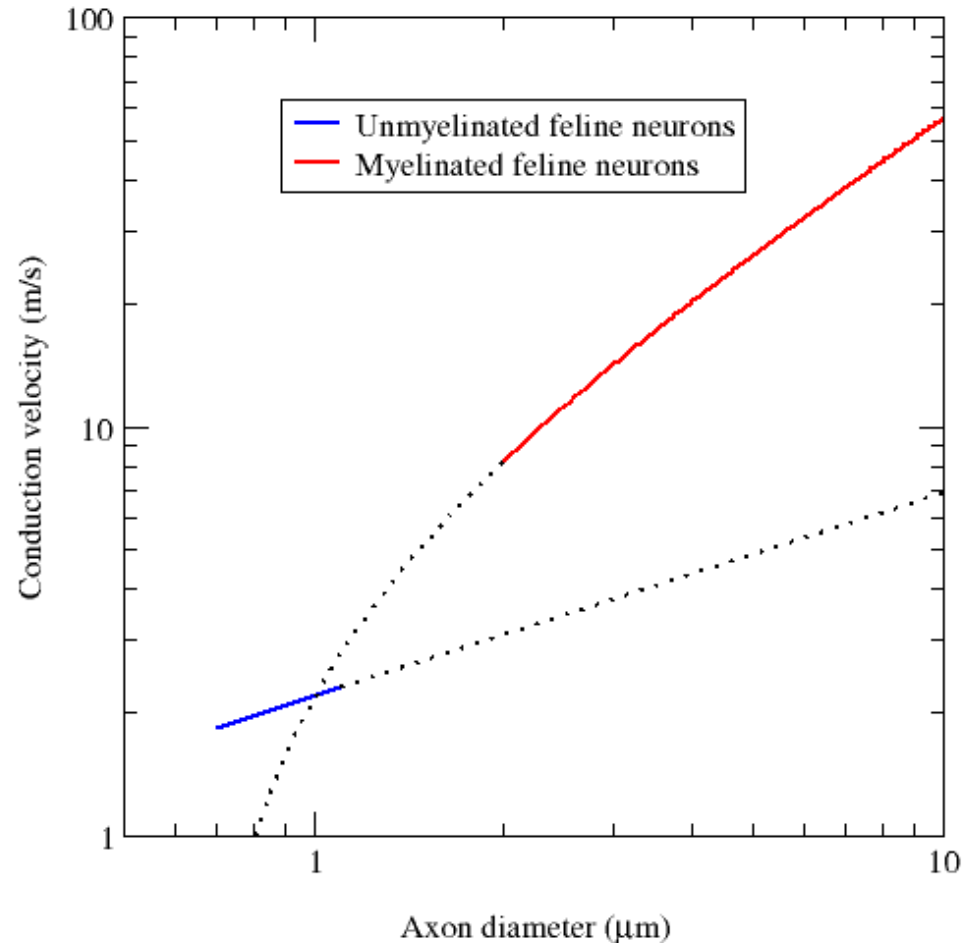


➔ : bár a beáramlott Na-ionok mindkét irányba terjednek a kinyílt ioncsatornák környezetében, inaktiválódtak a korábban már működött csatornák, visszafelé nem terjed az akciós potenciál.

A mielinhüvely növeli az ingerületvezetés sebességét



Axont körülölelő Schwann-sejt

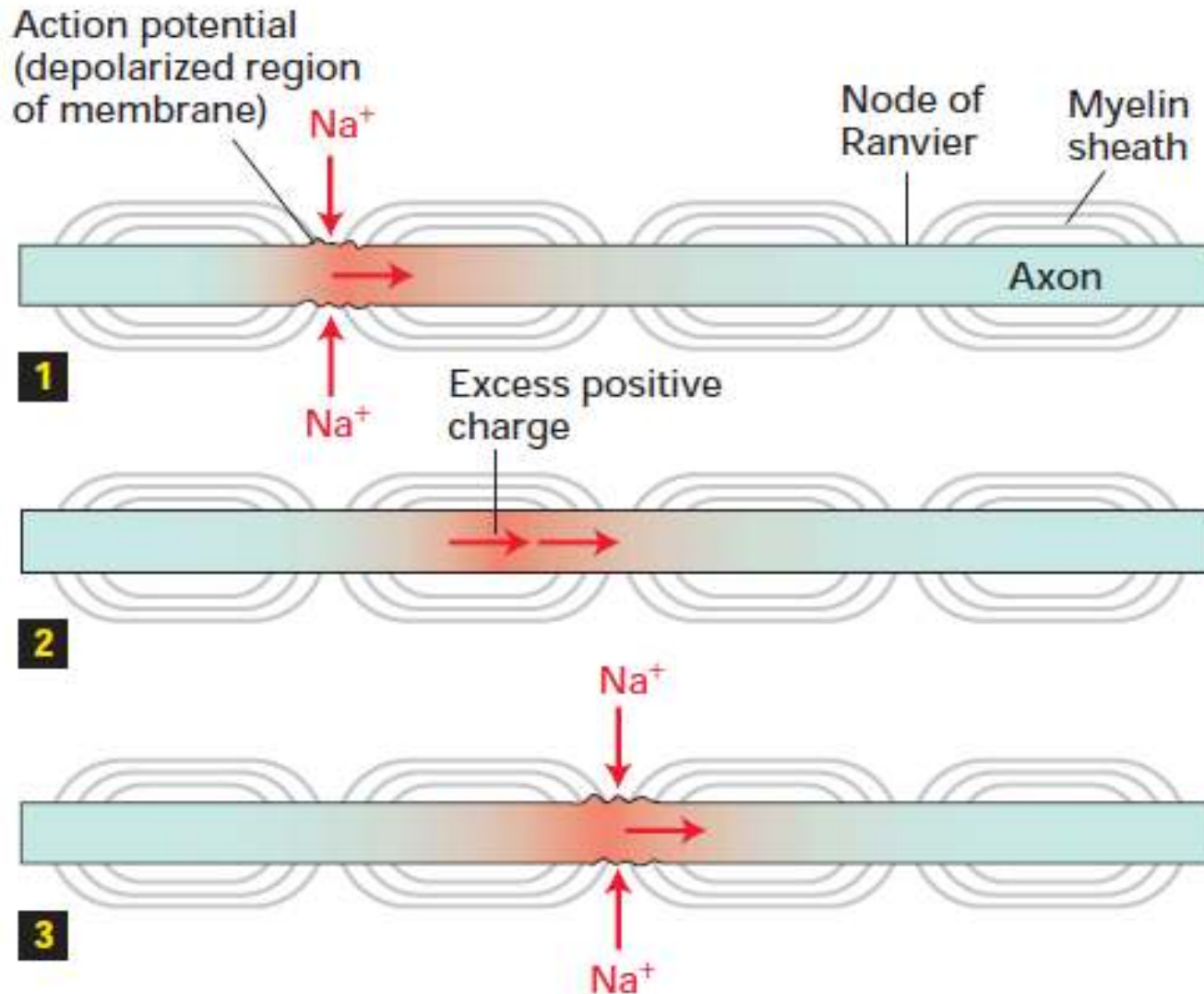


Mielinhüvellyel burkolt idegsejt -
ugyanolyan axonátmérő mellett –
gyorsabban vezeti az ingerületet

http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential

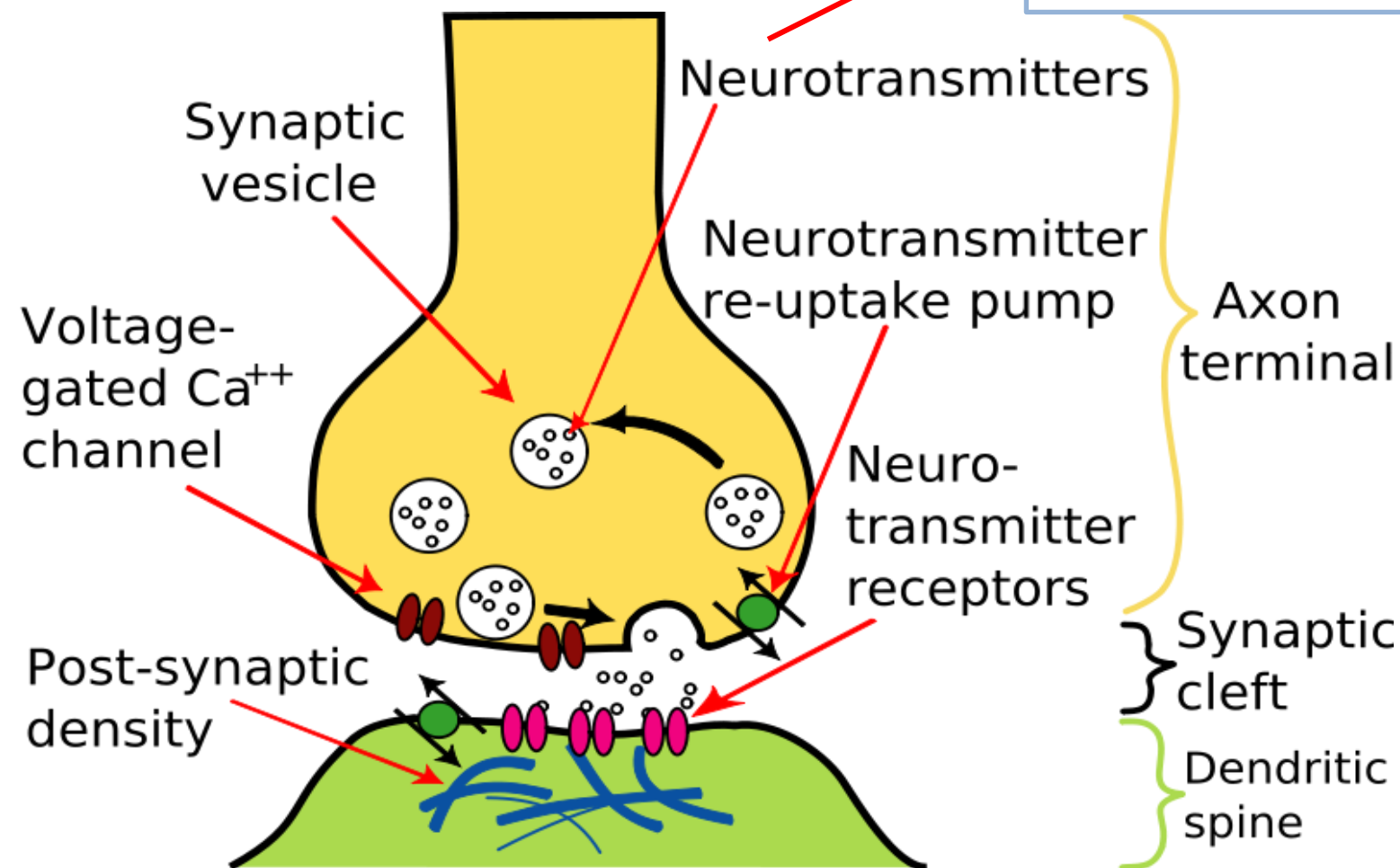
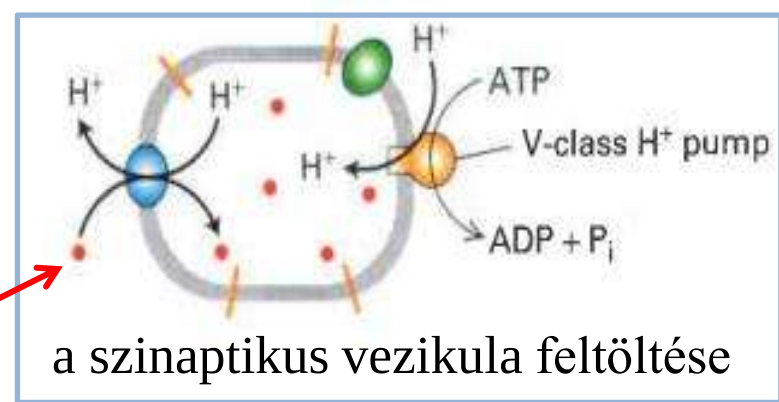
<http://hu.wikipedia.org/wiki/Idegsejt>

A myelinhüvely növeli az ingerületvezetés sebességét

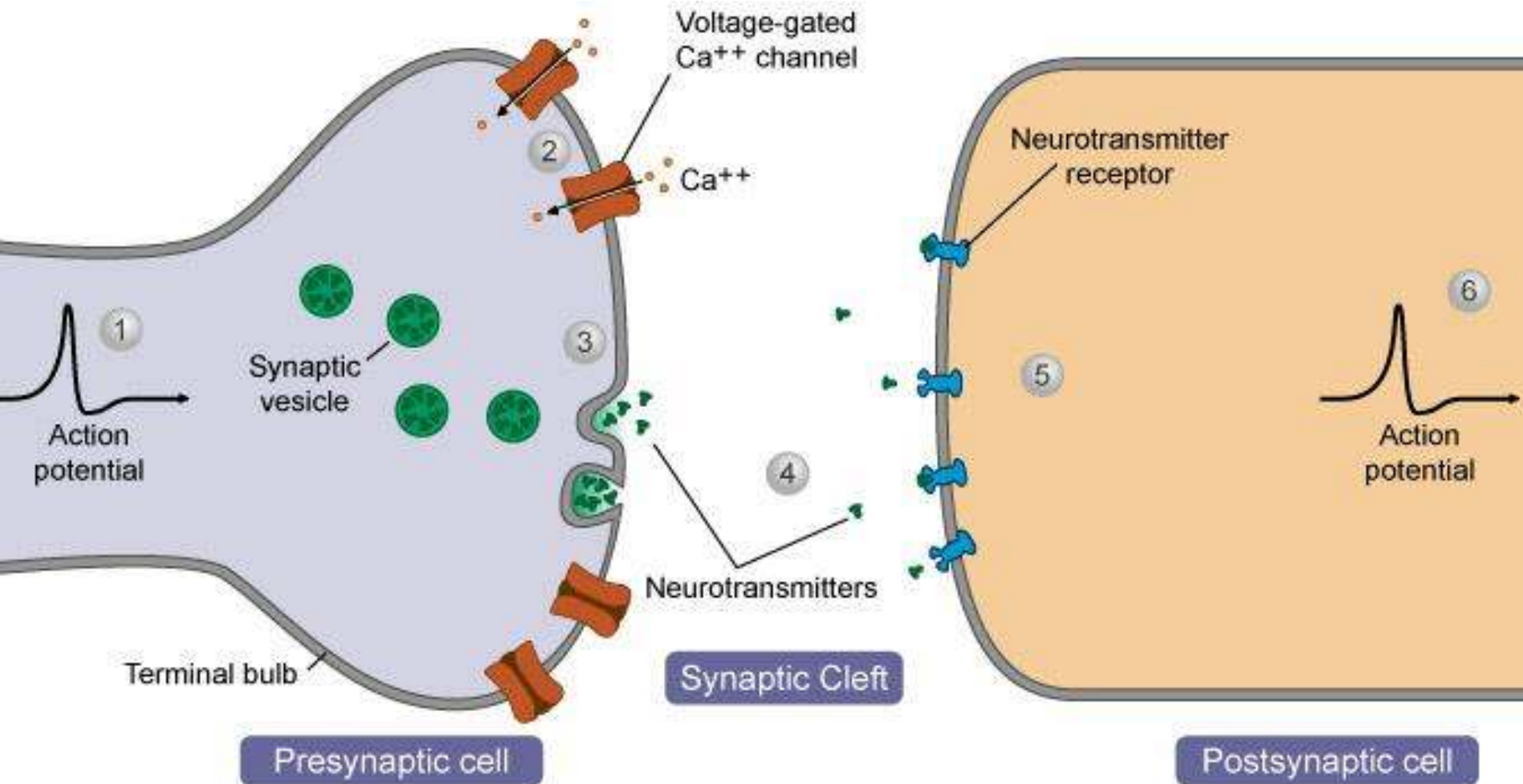


A Ranvier-csomók területére koncentrálnak a feszültség-függő ioncsatornák és a Na^+/K^+ pumpák, csak itt jöhet létre akciós potenciál.

Az axonvéghez érve a depolarizáció feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákat nyit meg, ami exocitózishoz vezet



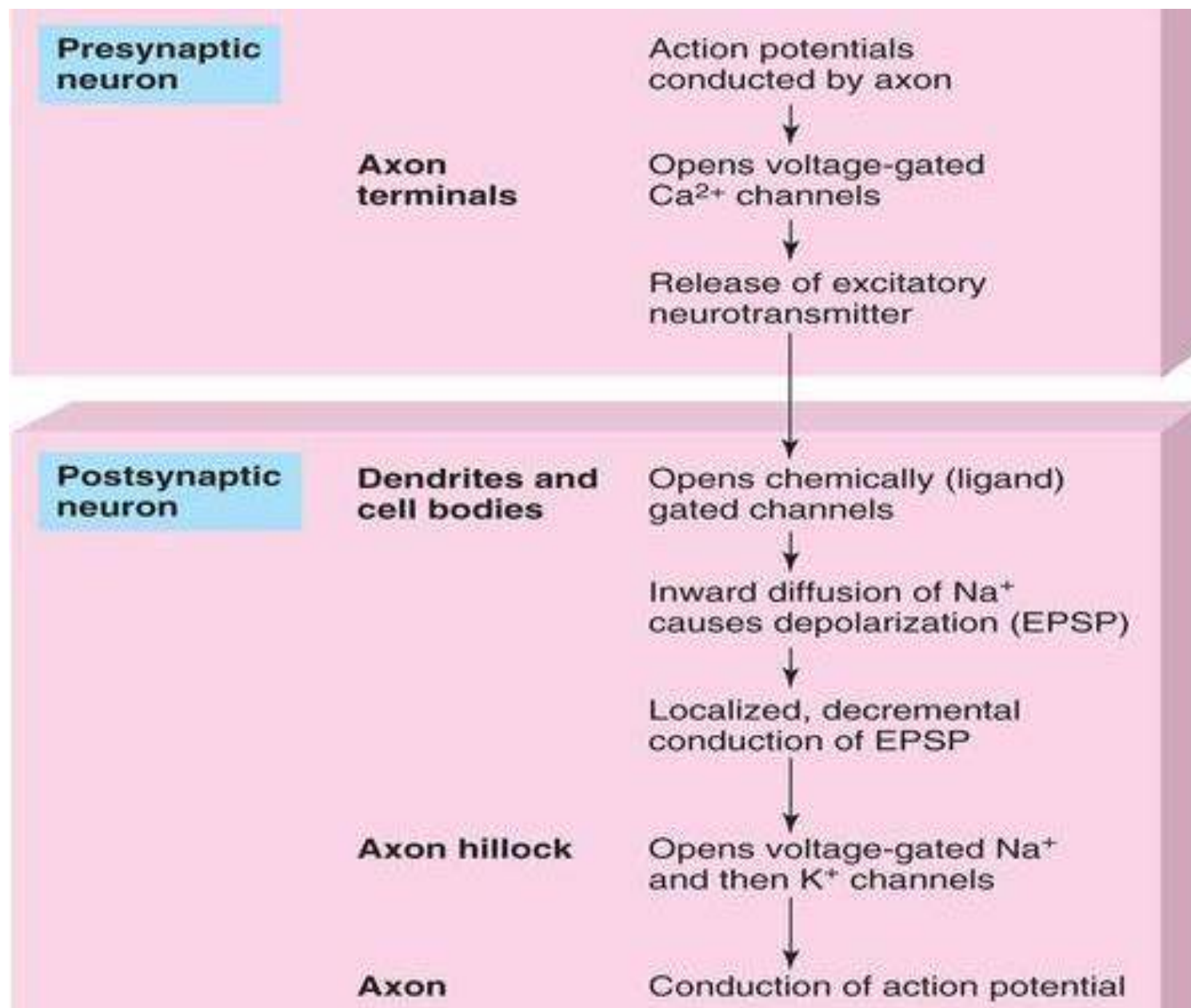
A posztszinaptikus membránban receptorok vannak, amelyeknek a neurotranszmitter a ligandja



A receptorok vagy maguk ioncsatorna-receptorok, vagy aktiválódásuk hatására más ligandfüggő ioncsatornák nyílnak meg. Mindenképp új elektromos jel keletkezhet

<https://wikispaces.psu.edu/display/Biol230WCE/Membrane+Potential,+Ion+Transport+and+Nerve+Impulse>

Az idegsejtek közötti információátadás összefoglalása

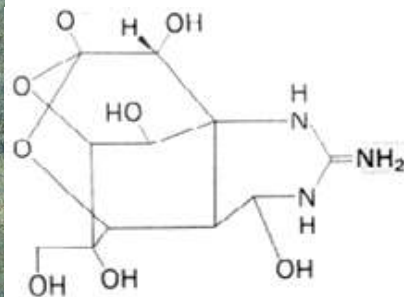


A legismertebb neurotoxinok

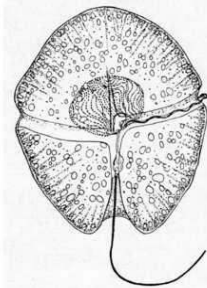
Drug	Origin	Effects
Botulinum toxin	Produced by <i>Clostridium botulinum</i> (bacteria)	Inhibits release of acetylcholine (ACh)
Curare	Resin from a South American tree	Prevents interaction of ACh with its nicotinic receptor proteins
α -Bungarotoxin	Venom of <i>Bungarus</i> snakes	Binds to ACh receptor proteins and prevents ACh from binding
Saxitoxin	Red tide (<i>Gonyaulax</i>) algae	Blocks voltage-gated Na^+ channels
Tetrodotoxin	Pufferfish	Blocks voltage-gated Na^+ channels
Nerve gas	Artificial	Inhibits acetylcholinesterase in postsynaptic membrane
Neostigmine	Nigerian bean	Inhibits acetylcholinesterase in postsynaptic membrane
Strychnine	Seeds of an Asian tree	Prevents IPSPs in spinal cord that inhibit contraction of antagonistic muscles



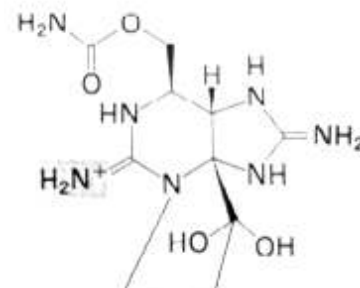
Arothron hispidus
gömbhal; fugu



tetrodotoxin



Gymnodinium sanguineum
tengeri dinoflagelláta fajok

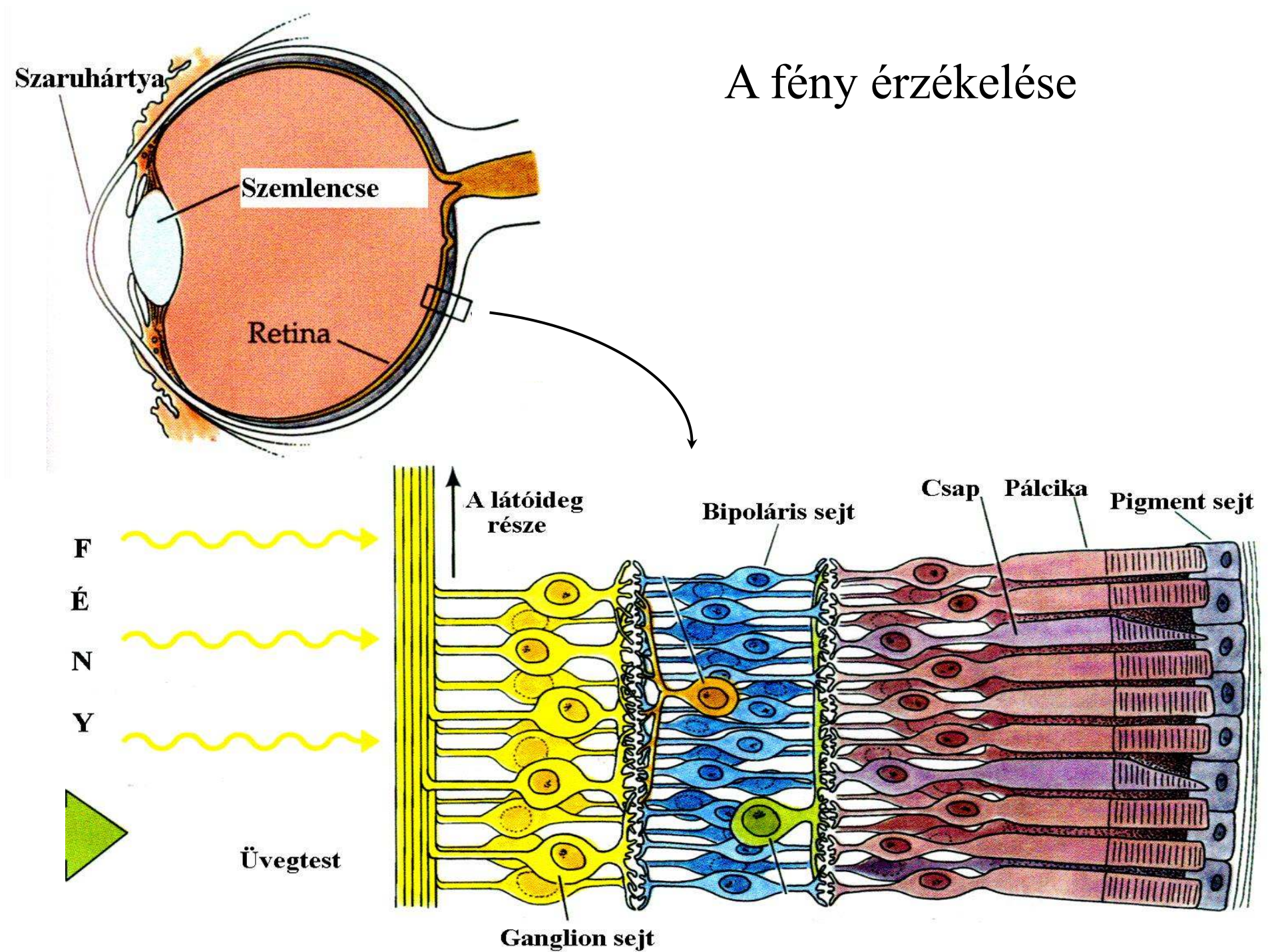


saxitoxin

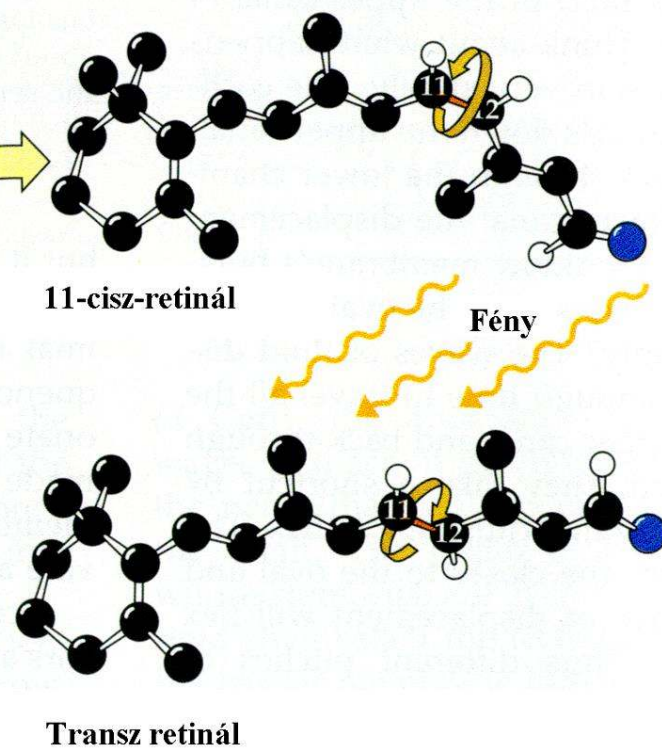
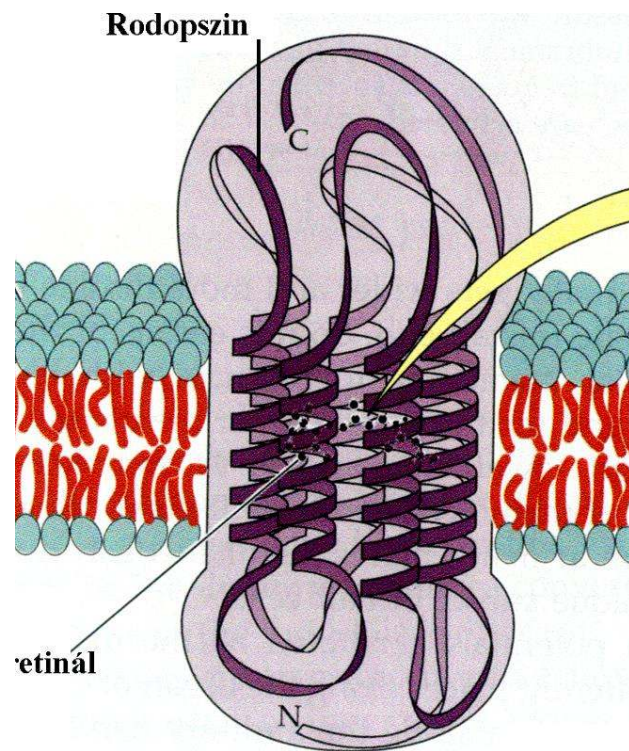
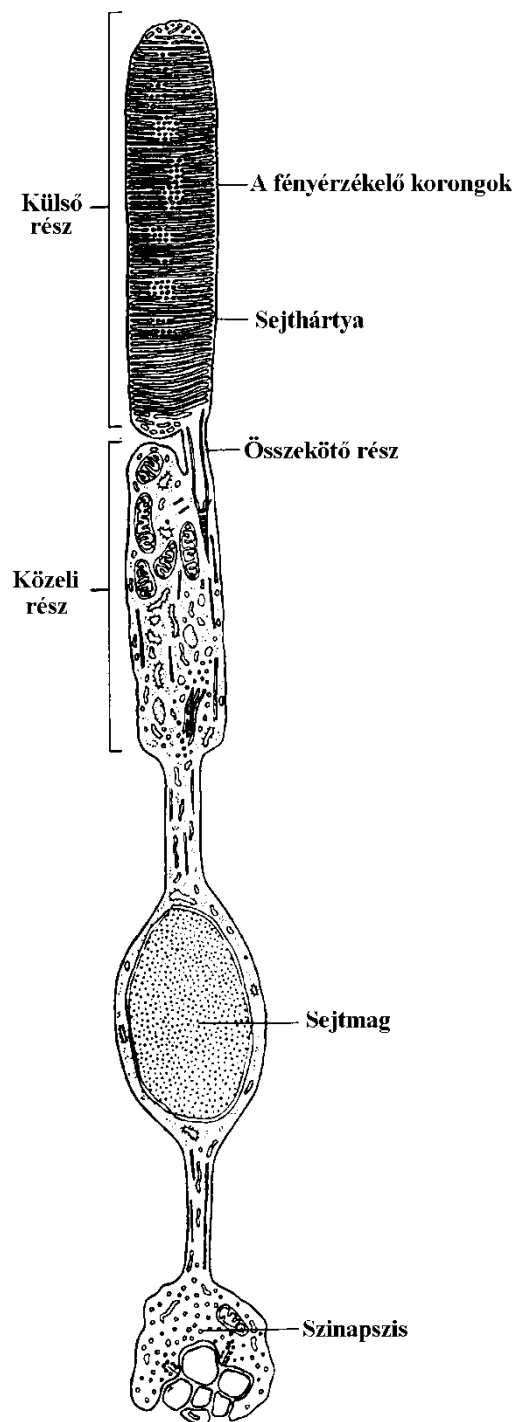
Az érzékelés molekuláris mechanizmusa

Foto-, termo-, kemo- és mechanoreceptorok

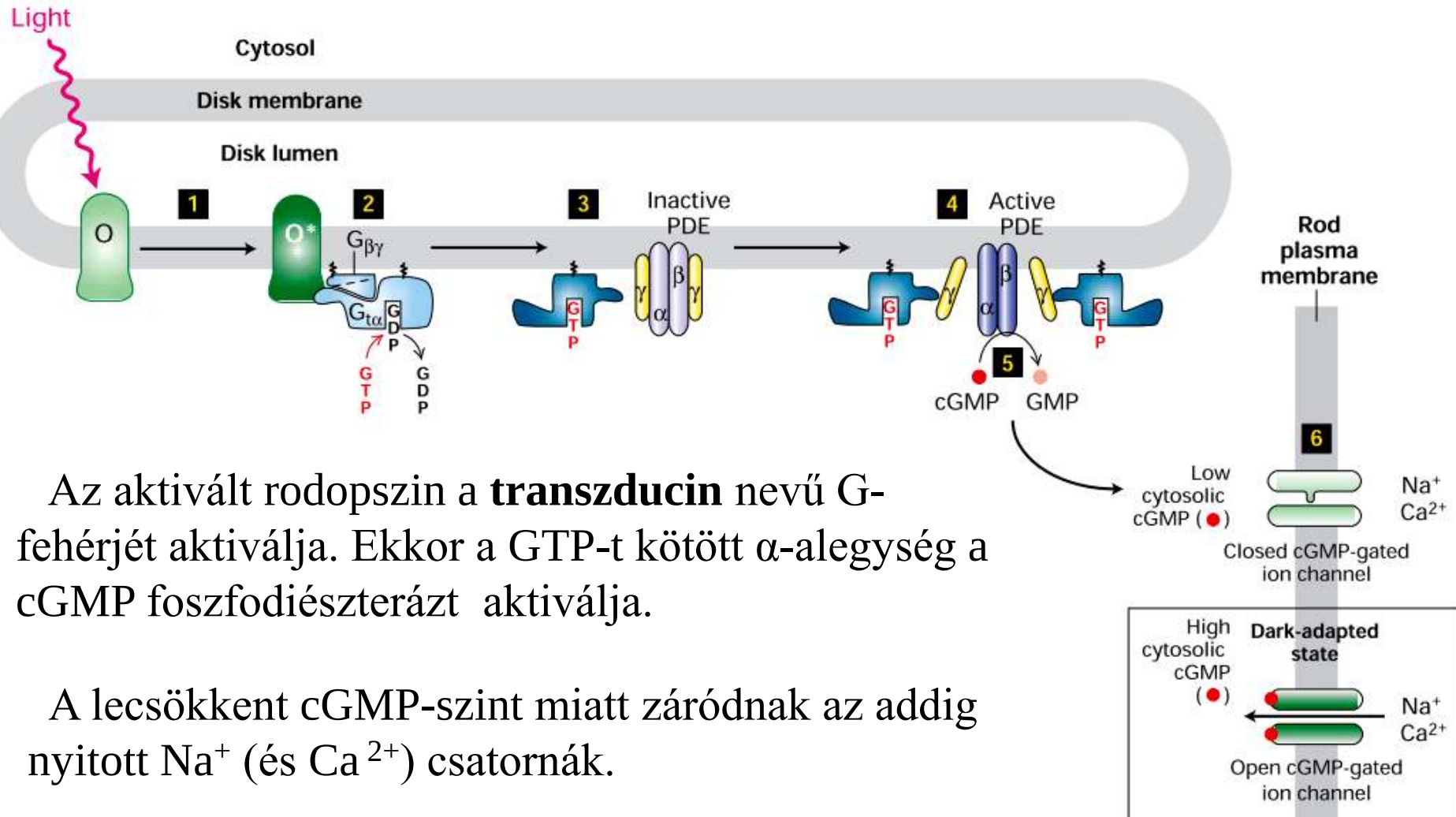
A fény érzékelése



Pálcika és rodopszin



A rodopszin aktiválódásának hatására a plazmamembrán cGMP-függő Na^+ -csatornái záródnak

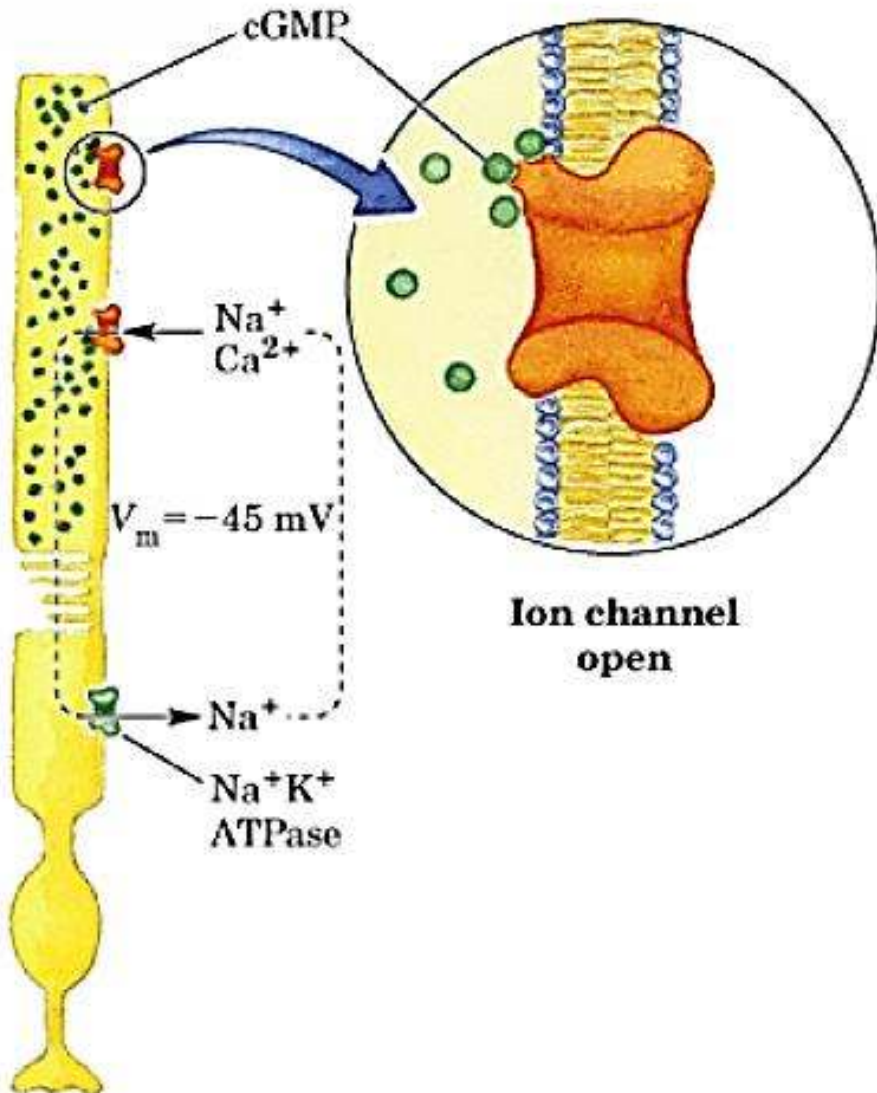


Az aktivált rodopszin a **transzducin** nevű G-fehérjét aktiválja. Ekkor a GTP-t kötött α -alegység a cGMP foszfodiészterázt aktiválja.

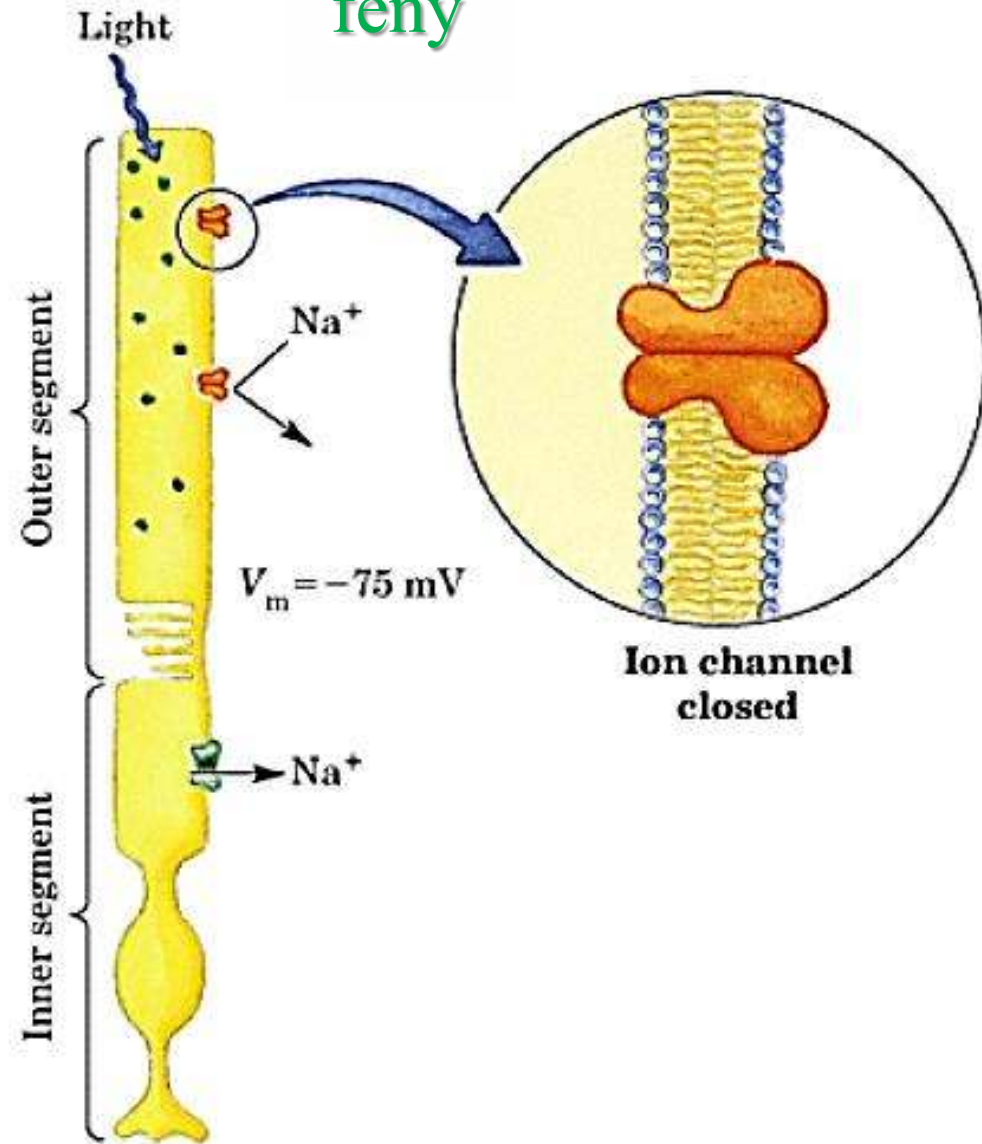
A lecsökkent cGMP-szint miatt záródnak az addig nyitott Na^+ (és Ca^{2+}) csatornák.

Ha fény hatására a cGMP-függő Na^+ -csatornák záródnak, a membrán hiperpolarizálódik

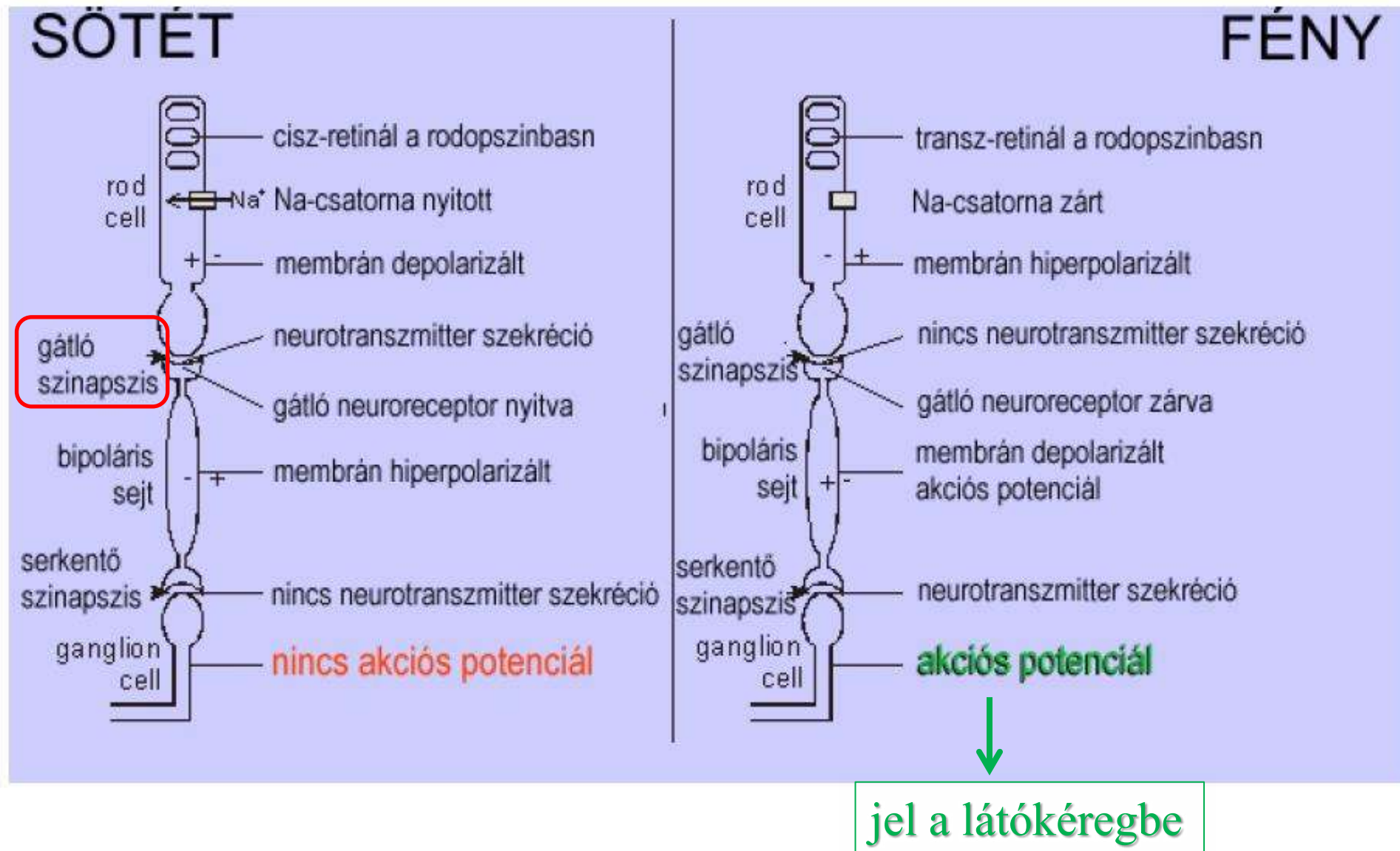
sötét



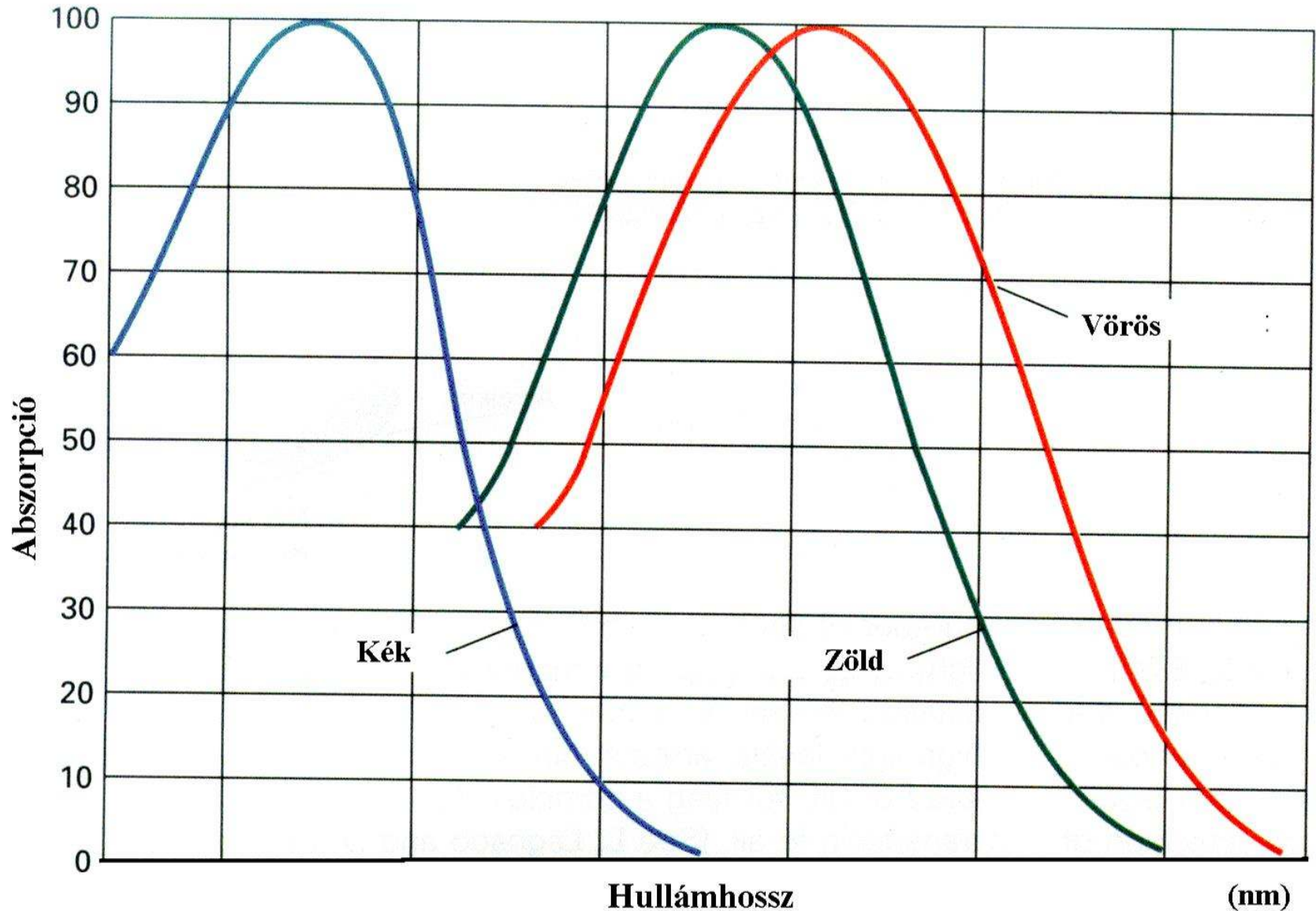
fény



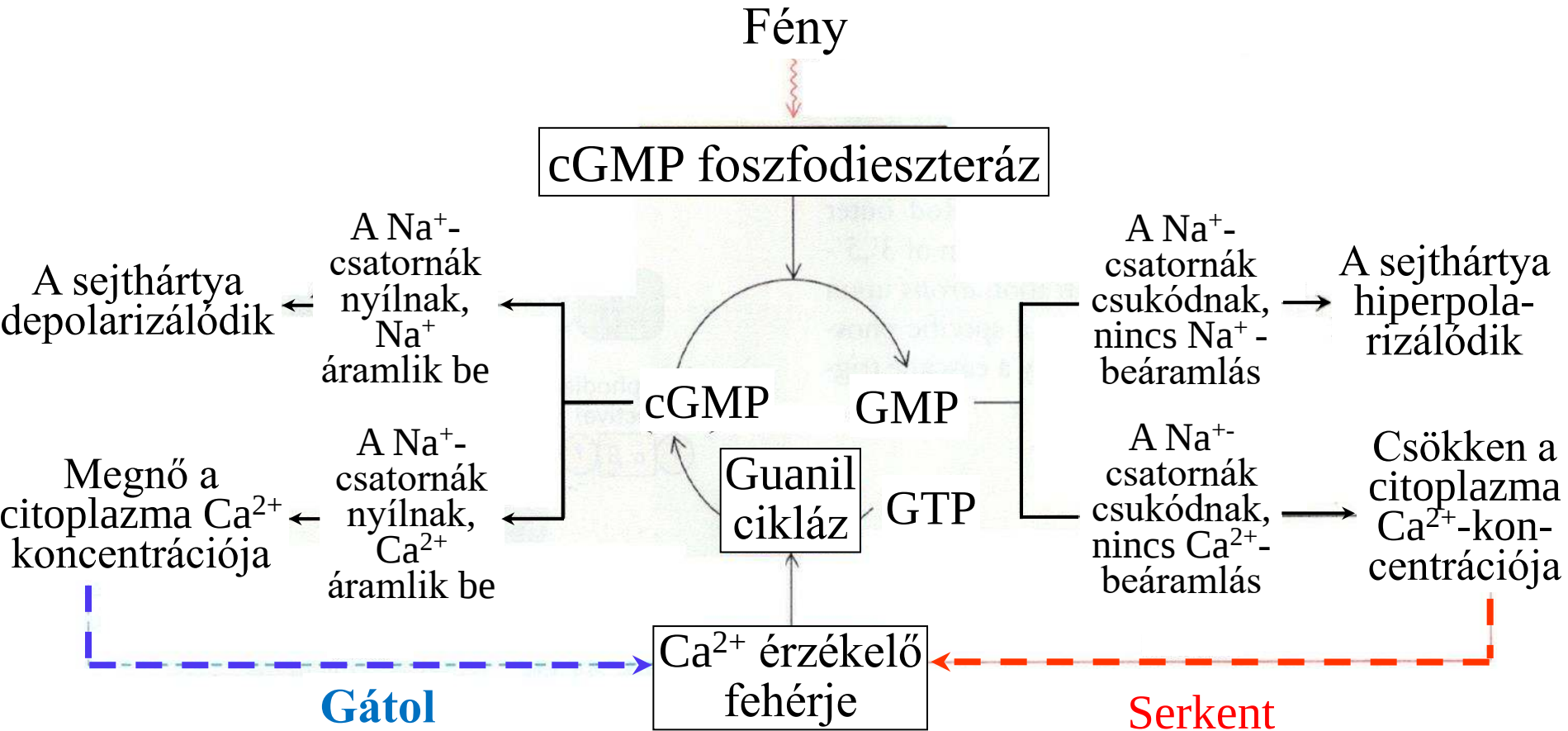
Ha a fotoreceptor membránja hiperpolarizálódik, nem bocsát ki gátló neurotranszmittert a szinapszisba→**jel**



A színlátás alapja: a csapokban található rodopszinok eltérő hullámhosszon aktiválódnak



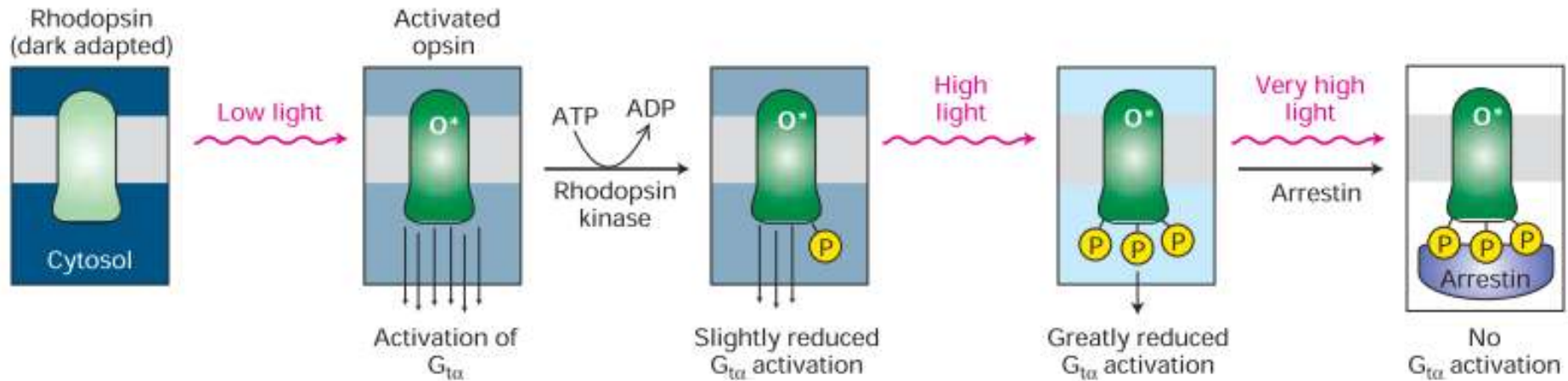
Fényadaptáció a guanil cikláz aktivitásának szabályozásával



A guanil cikláz GMP-ből cGMP-t állít elő. Ezt serkenti egy olyan fehérje, amely csak alacsony Ca²⁺-szint mellett aktív – azaz akkor, amikor a fény hatására becsukódtak a csatornák.

Sötétben viszont nemcsak Na⁺, hanem Ca²⁺ is beáramlik – gátlódik a guanil cikláz, és csökken a cGMP-szint.

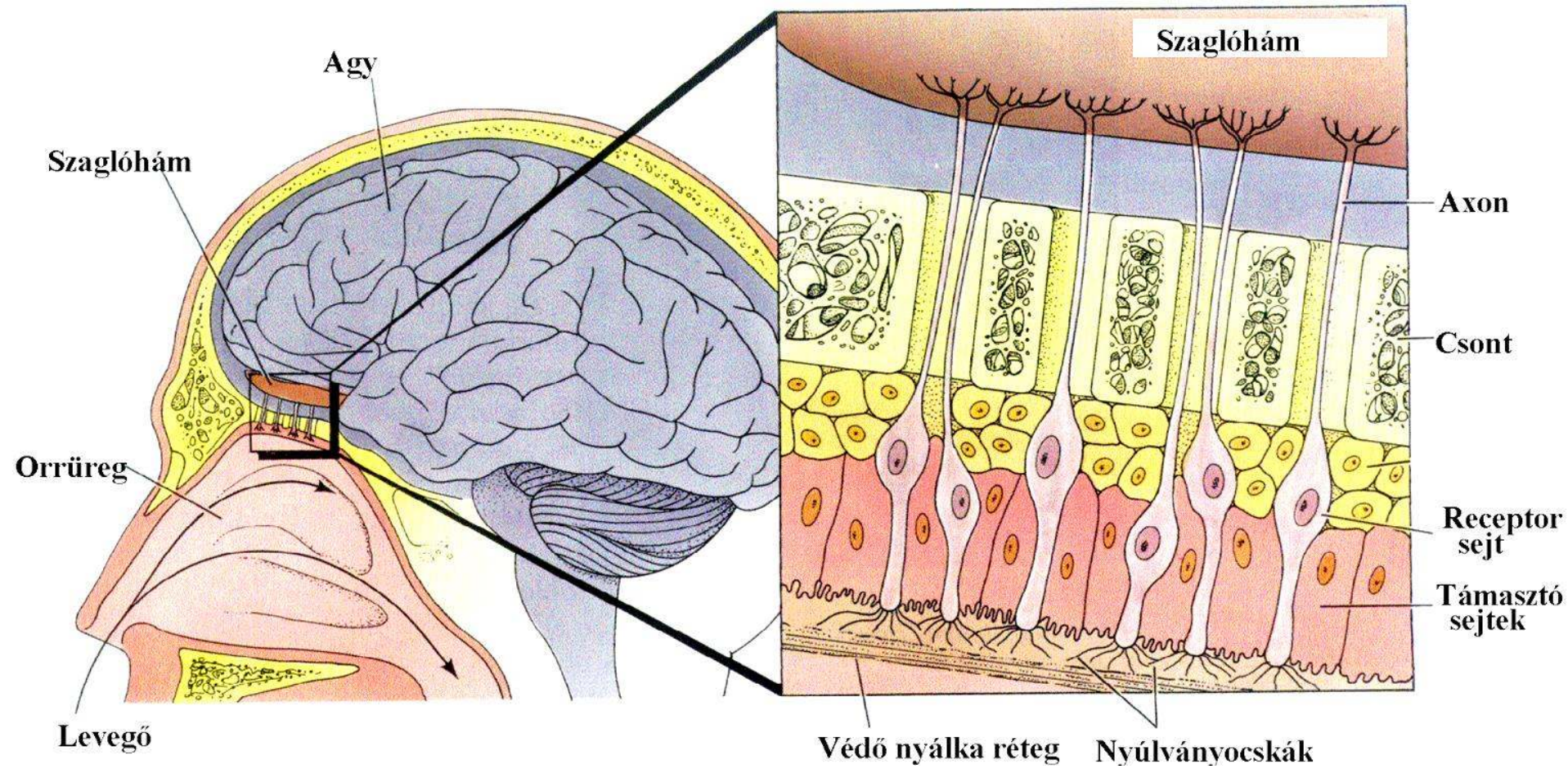
Fényadaptáció a rodopszin aktivitásának szabályozása révén



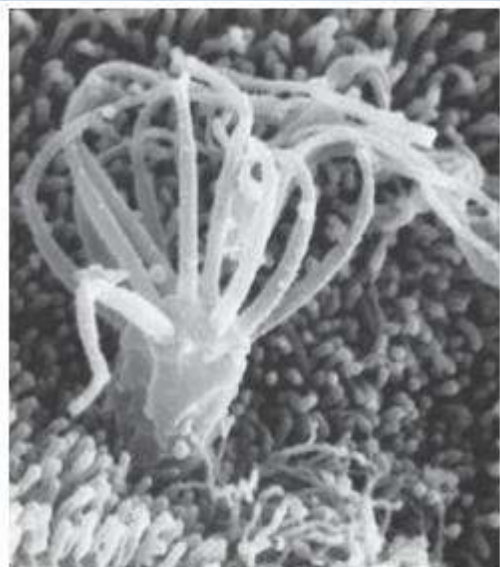
Erős fényben a rodopszin receptor kezdetben folyamatosan aktiválódik. Az aktív konformációt specifikus **rodopszin kináz** ismeri fel, és minél tovább aktív marad a rodopszin, annál több foszfátcsoportot tesz rá. Ez fokozatosan csökkenti a receptor G-fehérjére gyakorolt GEF-hatását.

Ha elég sok foszfátcsoport került a rodopszin receptorra, egy **arrestin** nevű fehérje hosszabb időre teljesen inaktiválja a receptort.

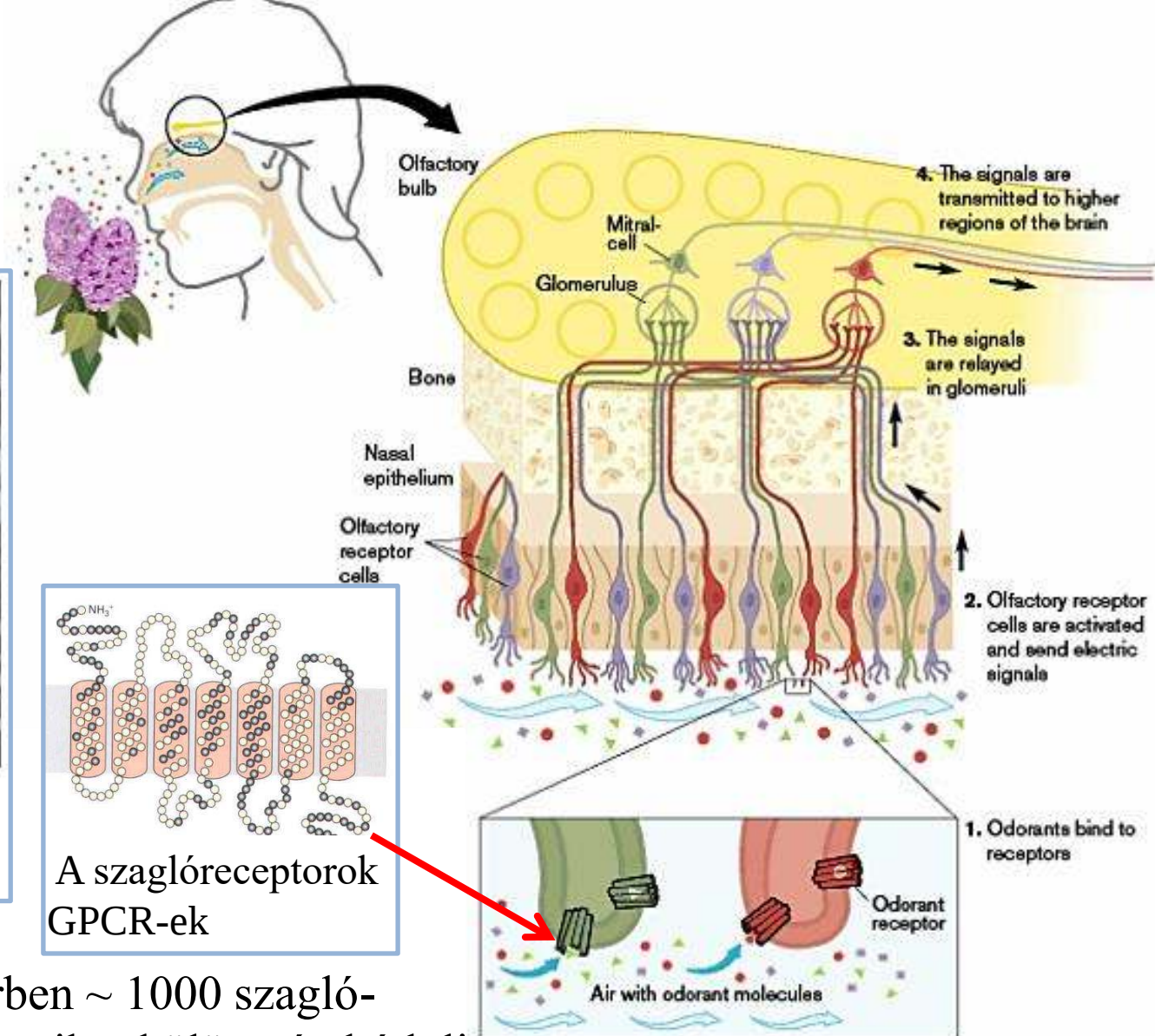
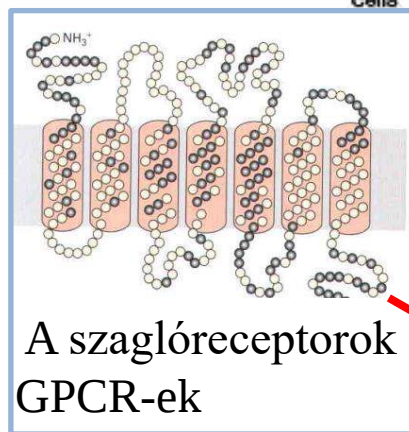
A szagok érzékelése



A szagok érzékelése



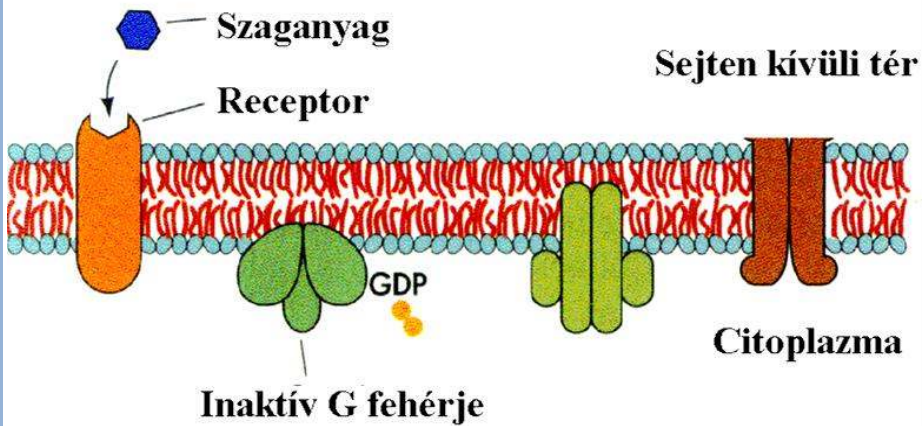
szaglősejt csillós felszíne
(scanning ELMI kép)



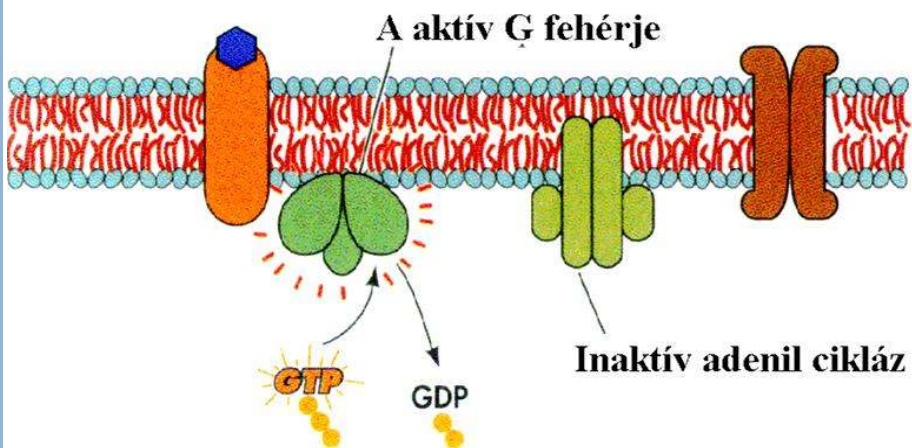
- Emberben ~350, egérben ~ 1000 szaglő-receptor van, mindegyiket külön gén kódolja
- Egy szaglősejtben csak egyféle receptor génje fejeződik ki
- A szaginformáció előfeldolgozás nélkül szállítódik az agyba (↔ látás!)

A szaglóreceptor G-fehérjét (G_{olf}), az pedig az adenilát cikláz aktiválja $\rightarrow$ cAMP $\rightarrow$ Na^+ -csatorna nyitása

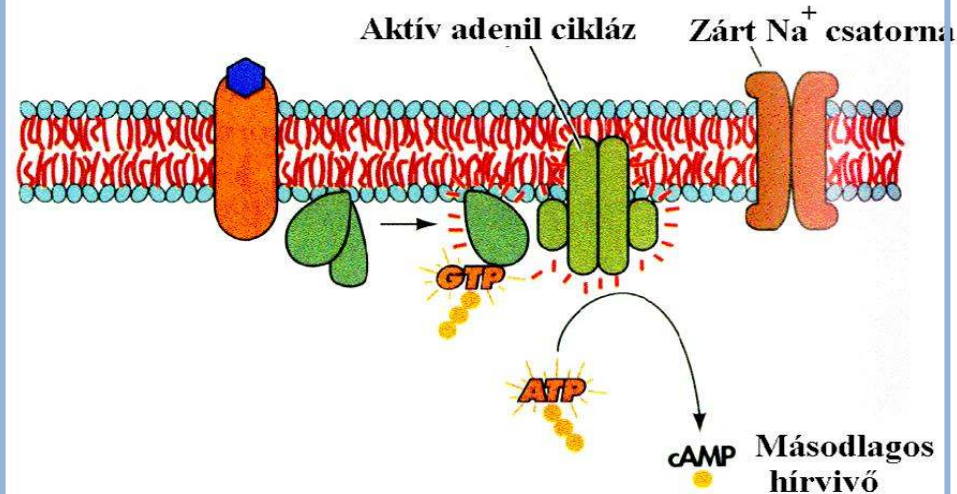
1. A szaganyag kapcsolódik a receptorral



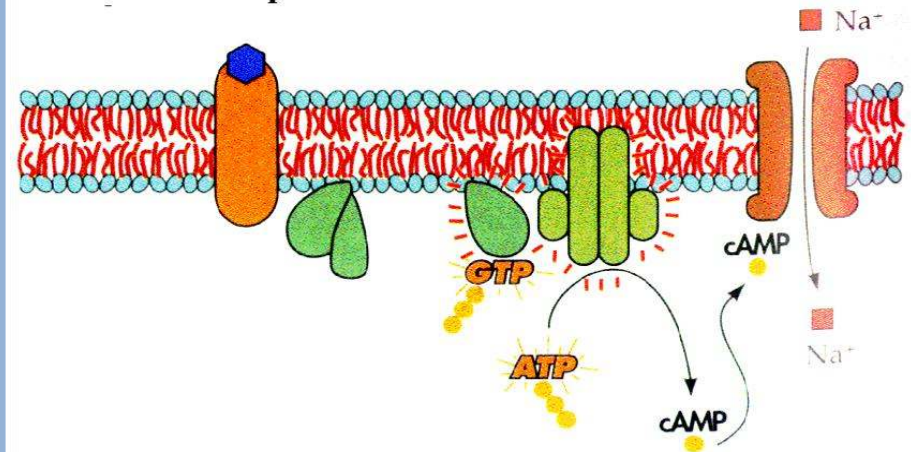
2. A G fehérje aktiválódik



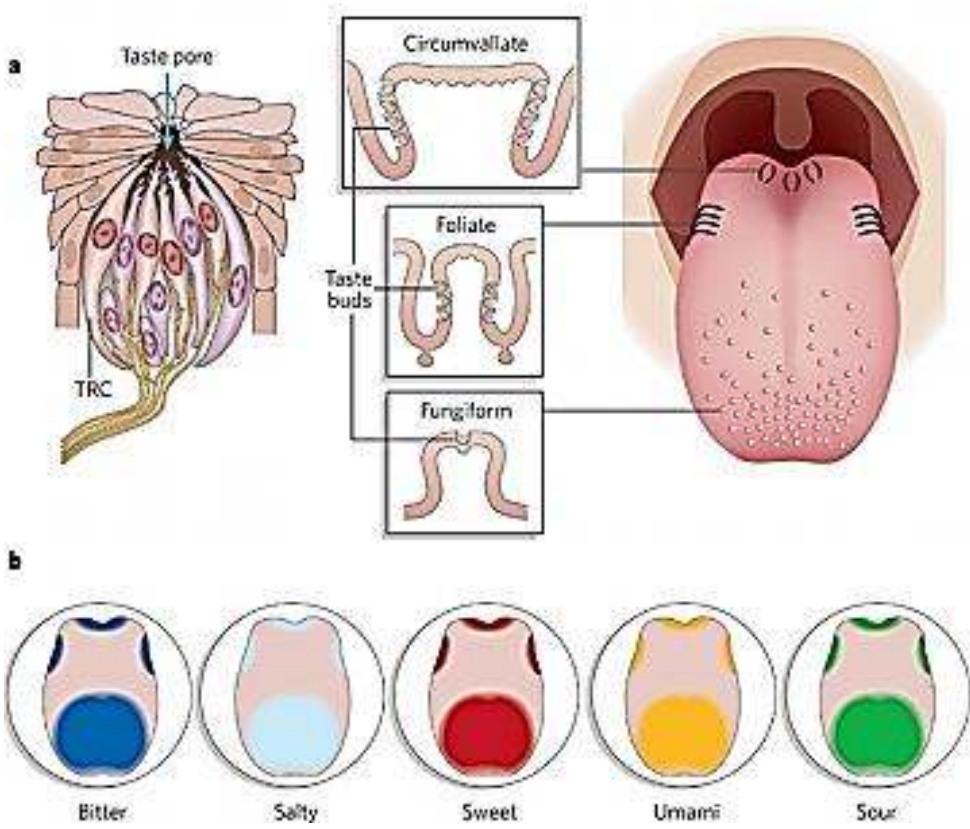
3. A G fehérje alegység aktiválja az adenil cikláz molekulákat, amelyek cAMP-t szintetizálnak



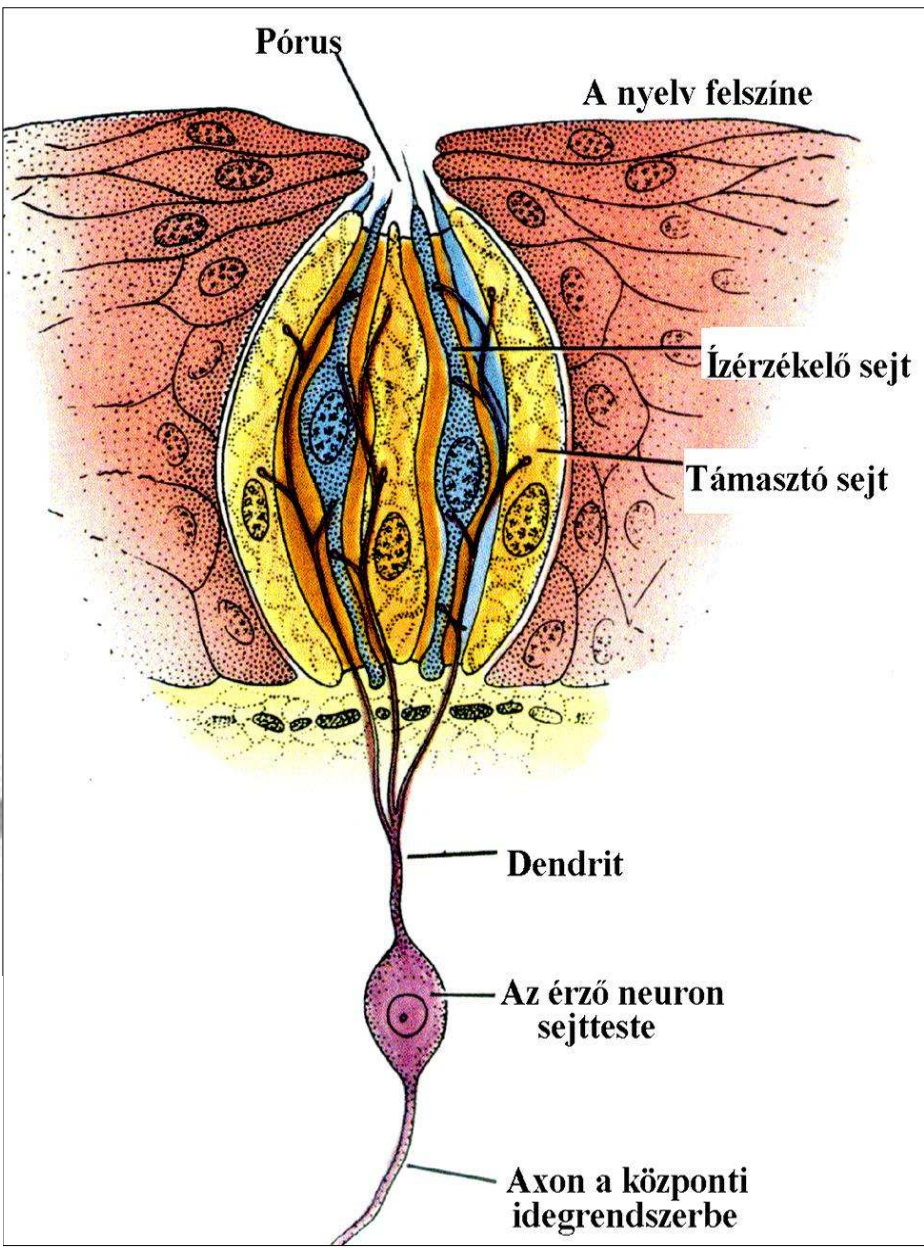
4. A cAMP nyitja a Na^+ csatornákat, a membrán depolarizálódik



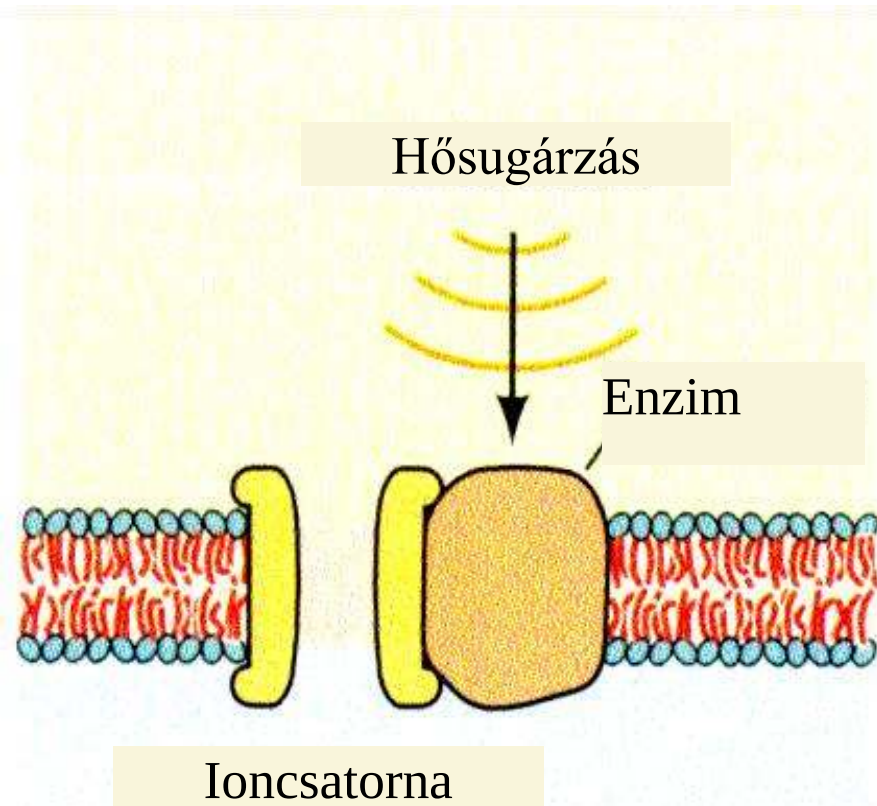
Az ízek érzékelése



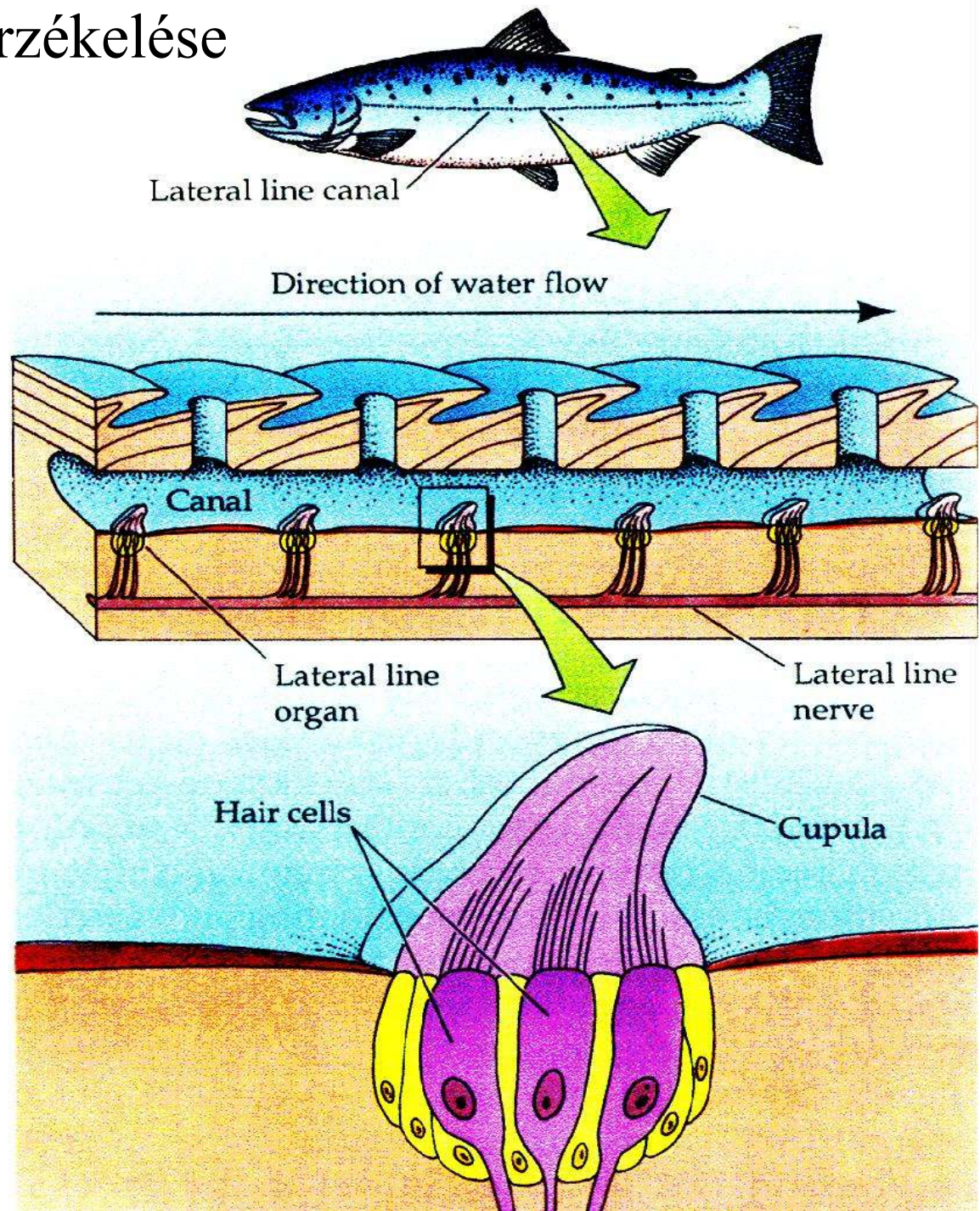
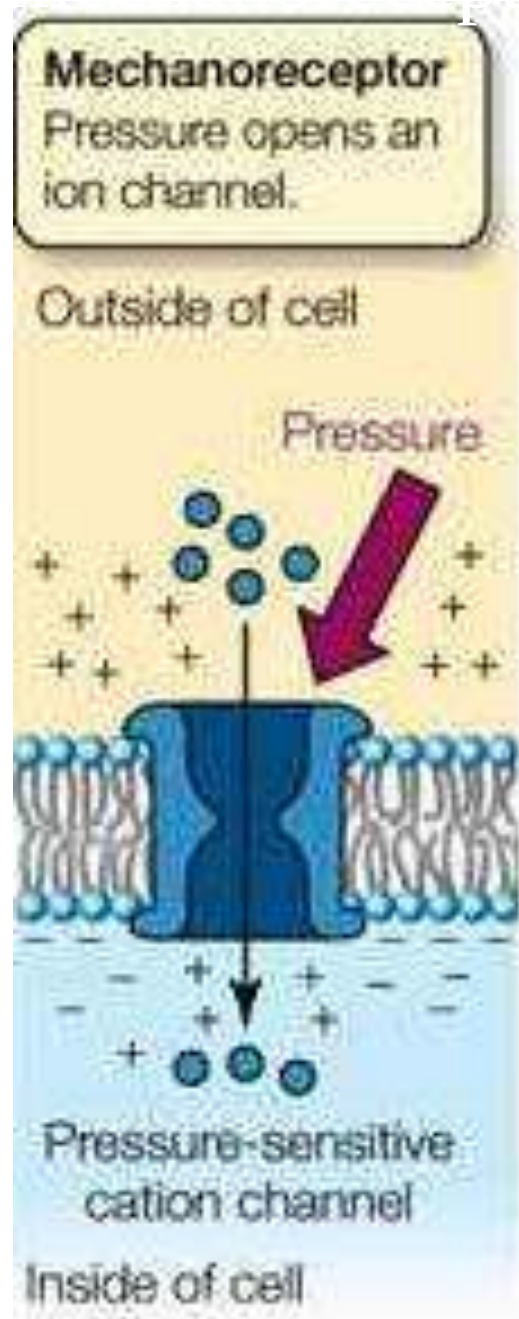
A **sós** és **savas** ízérzetet **ioncsatorna-**kapcsolt, az **édes**, **keserű** és **umami** ízérzetet **G-fehérje-kapcsolt** receptorok működése kelti.



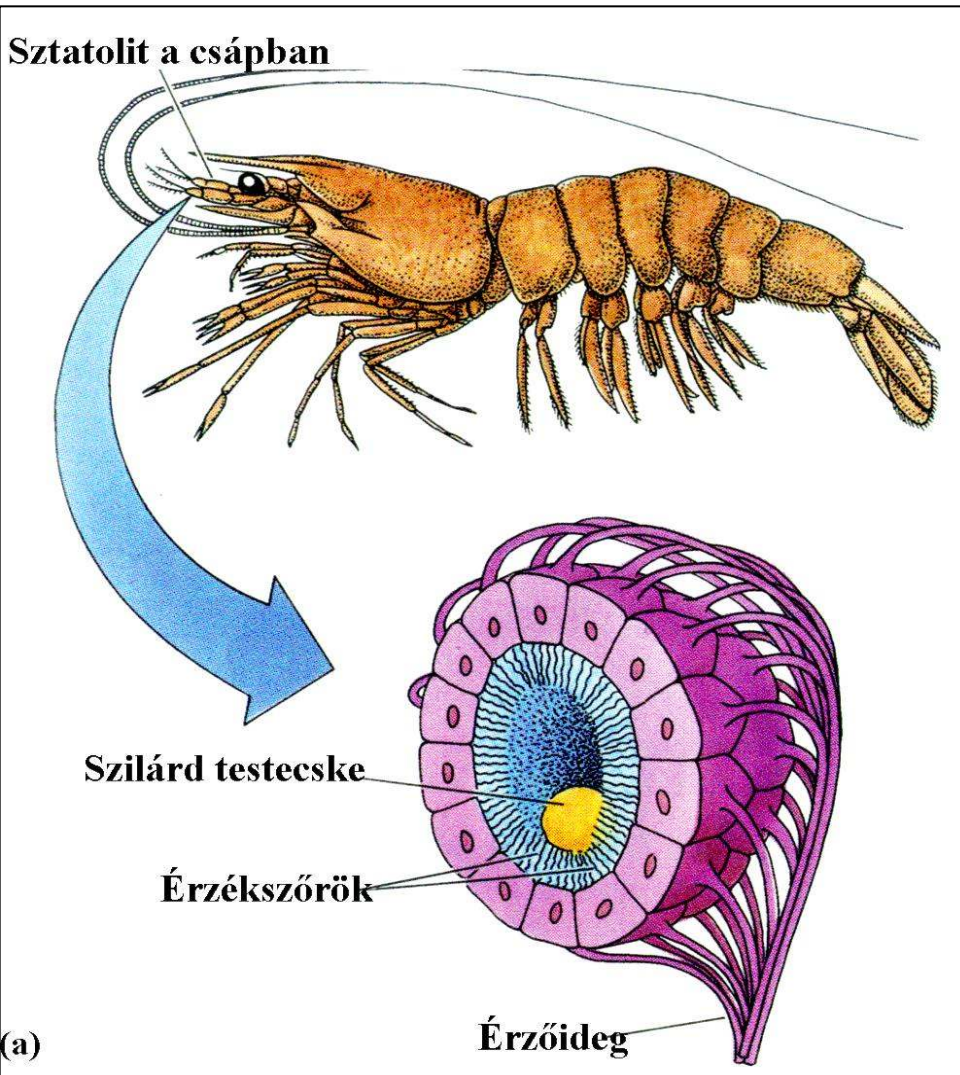
A hőszugárzás érzékelése



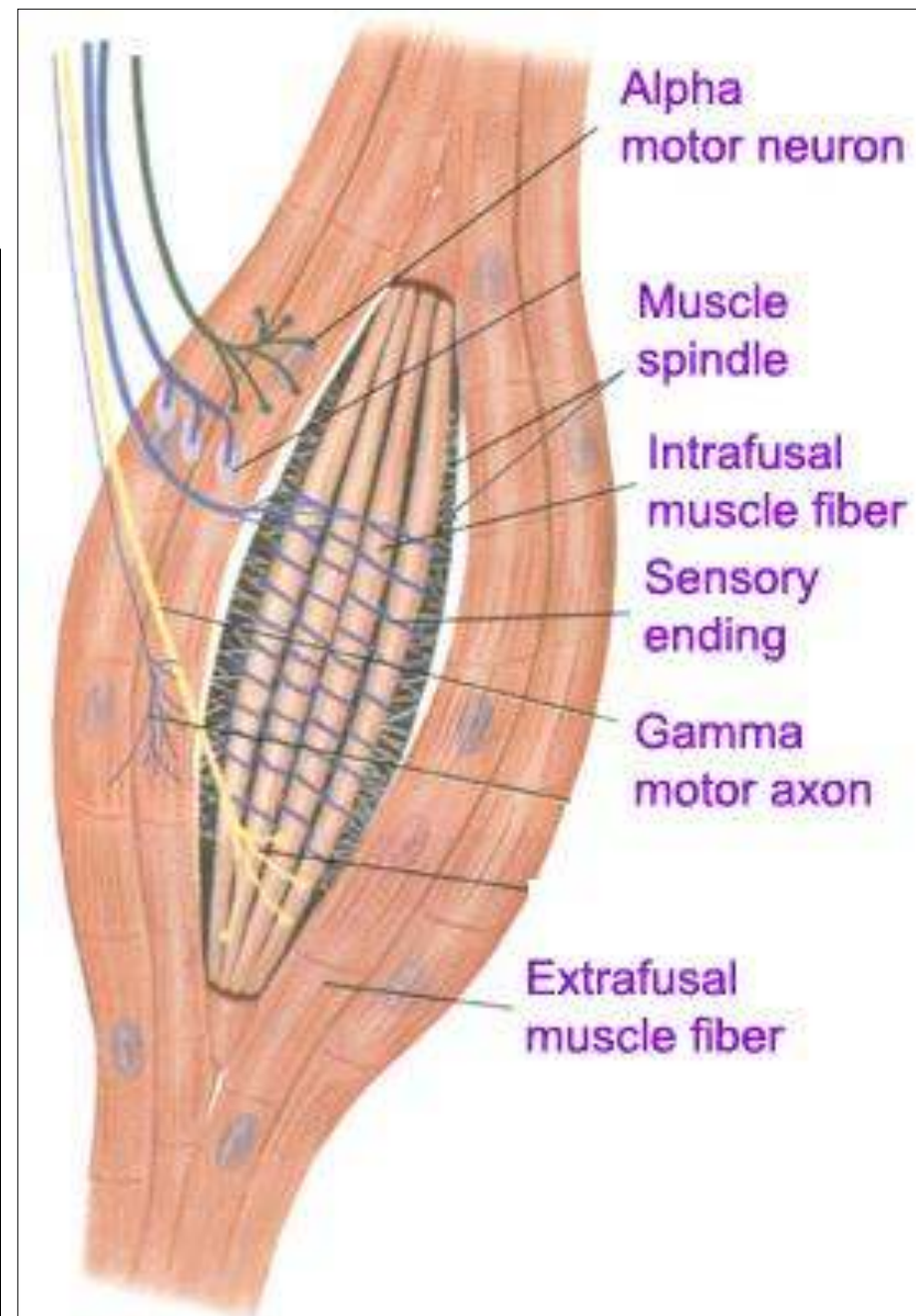
A mechanikai hatások érzékelése



A mechanikai hatások érzékelése

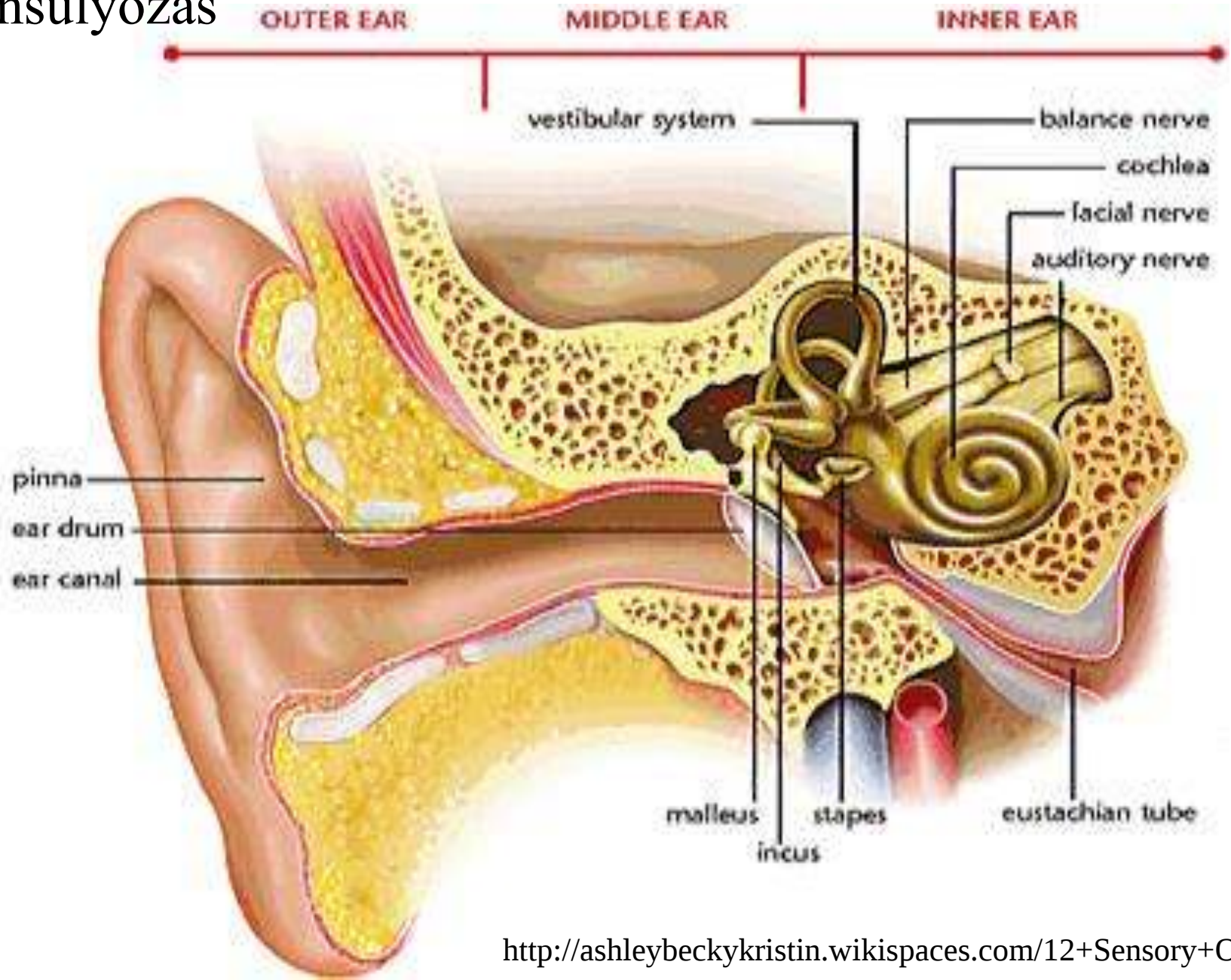


Sztatolit

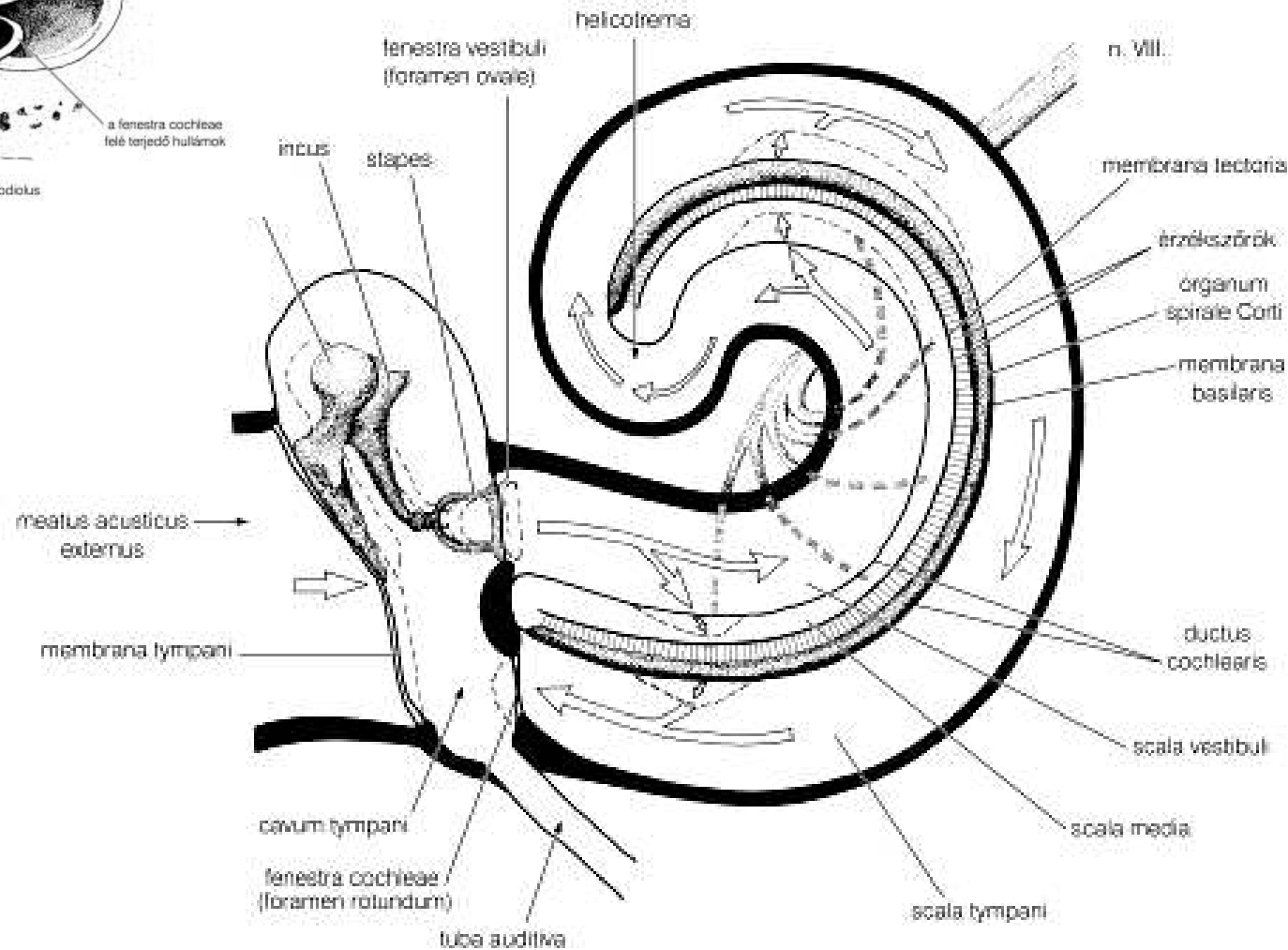
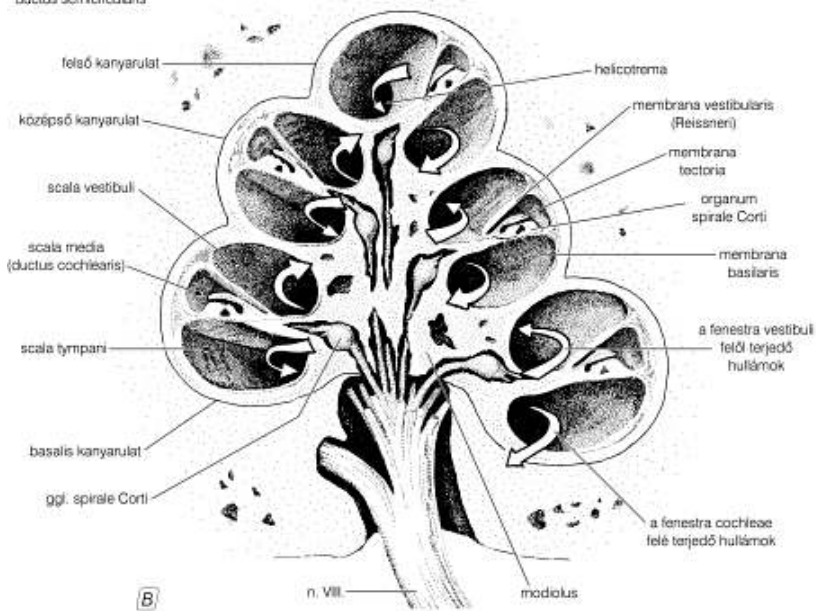


Feszülés-érzékelő receptor

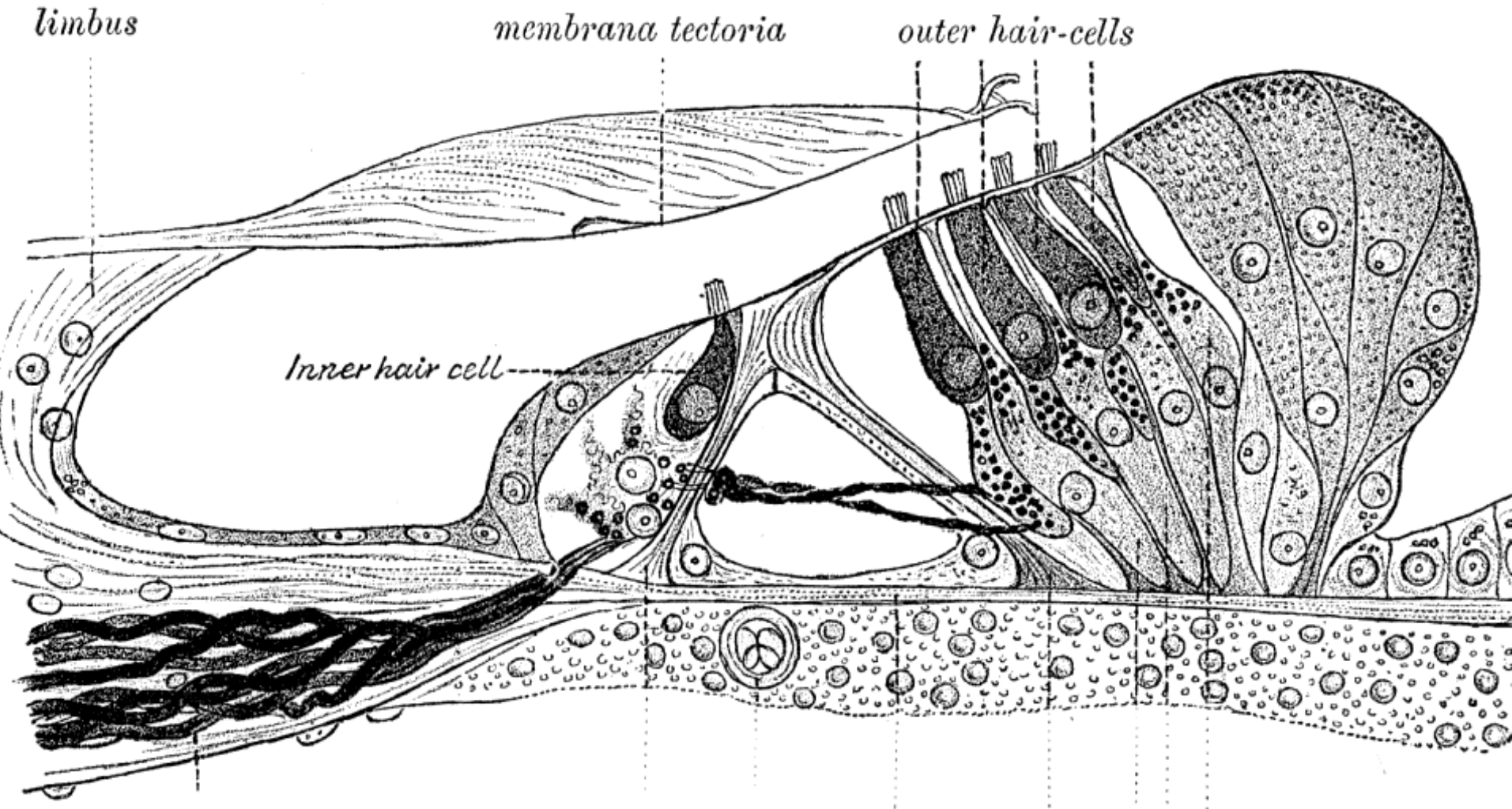
A mechanikai hatások érzékelése: a hallás és az egyensúlyozás



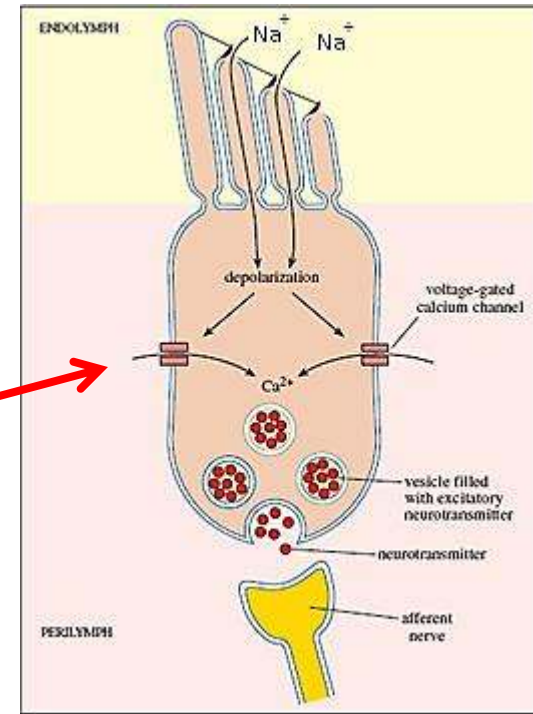
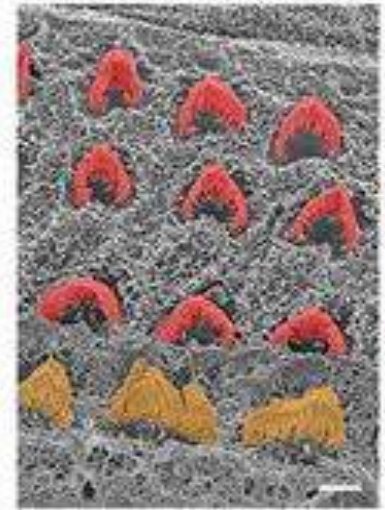
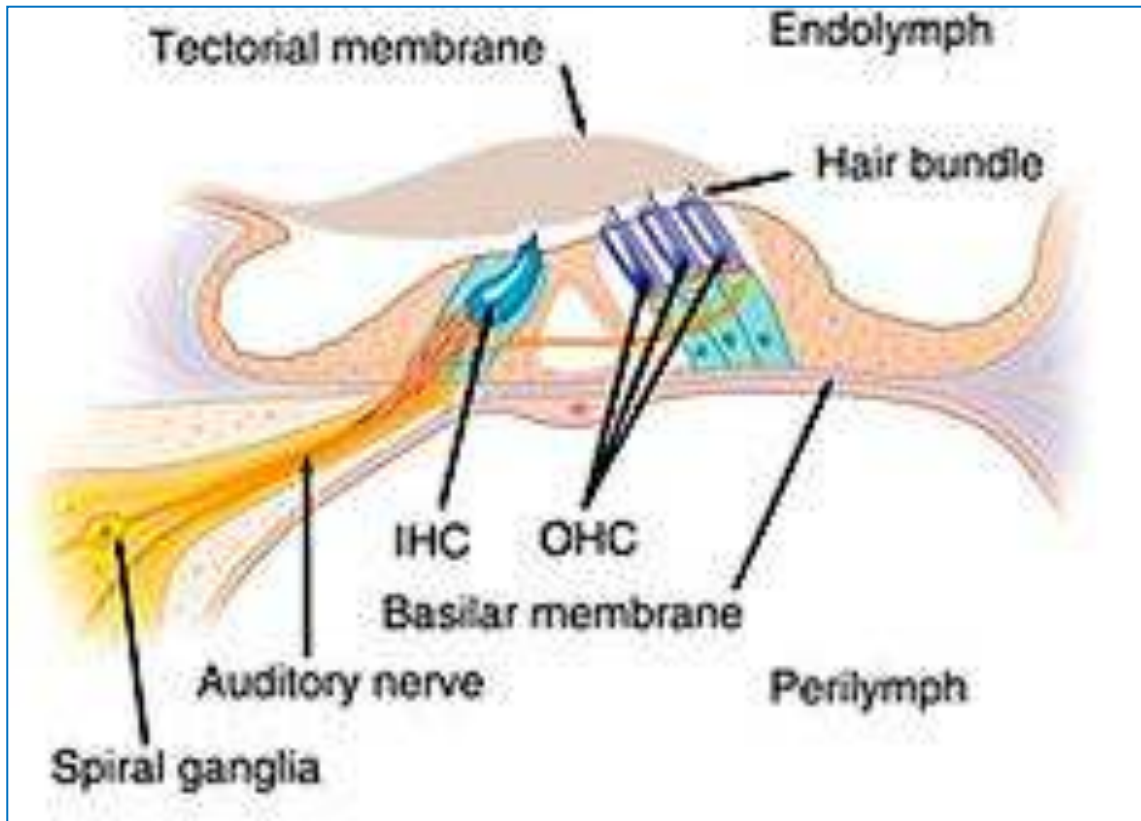
A hallószerv: a csiga



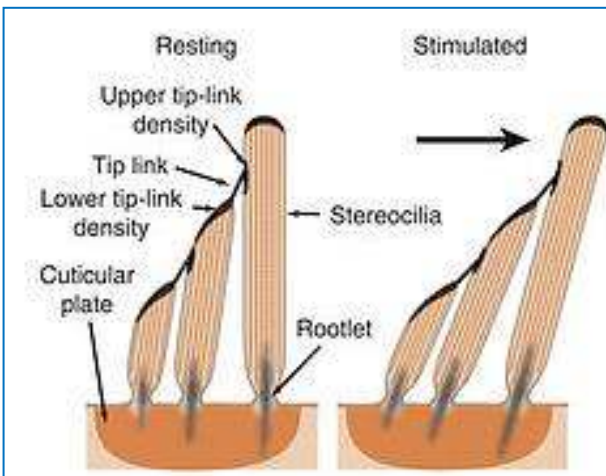
A fedőmembrán (membrana tectoria) és a szőrsejtek



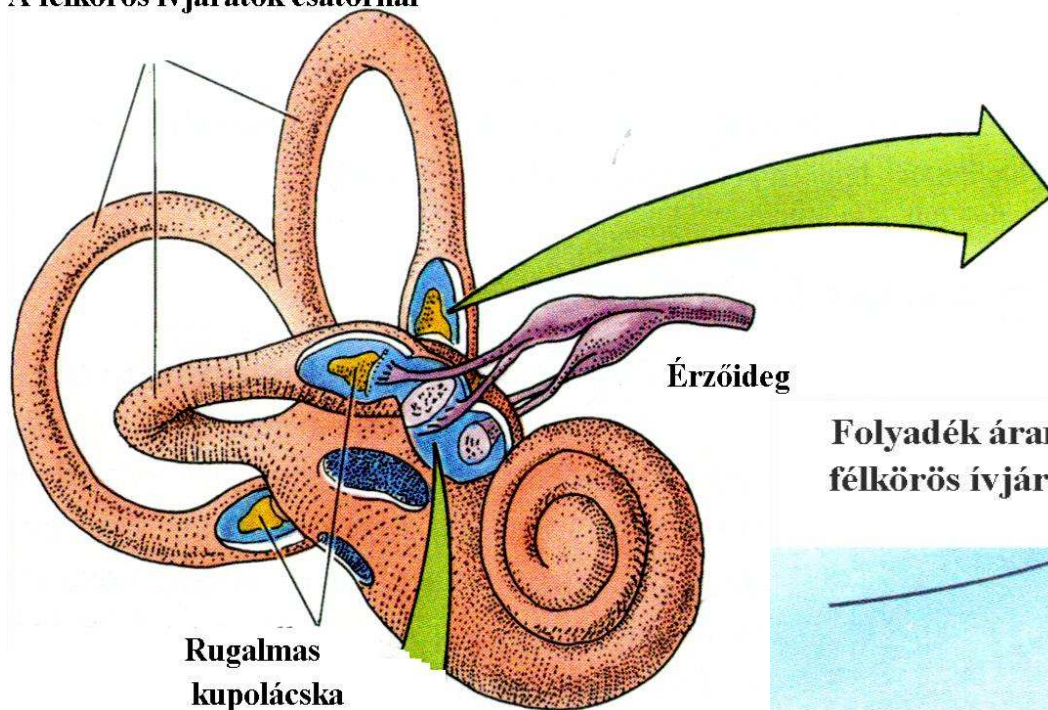
A fedőmembrán (membrana tectoria) és a szőrsejtek



A sztereocíliumok
mechanikai ingerlése
depolarizációhoz és akciós
potenciálhoz vezethet

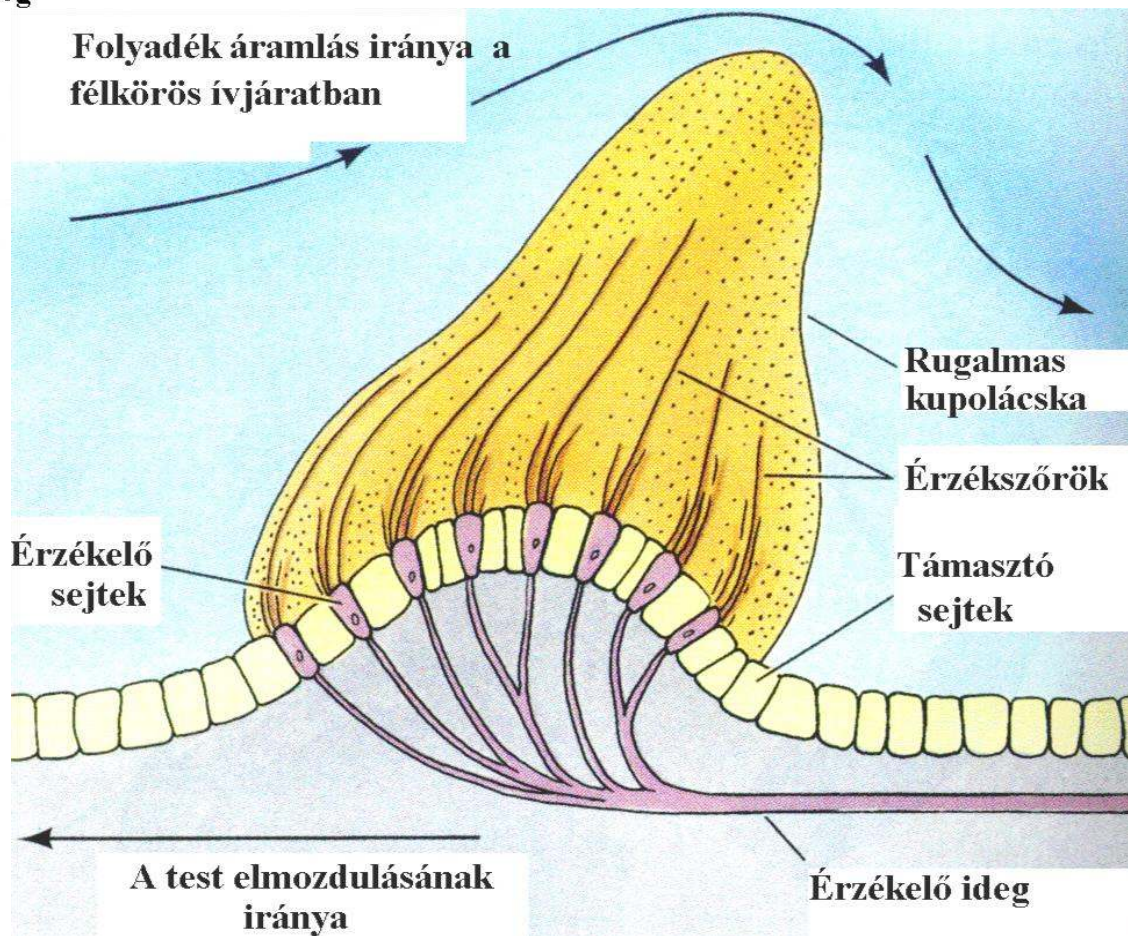


A félkörös ívjáratok csatornái

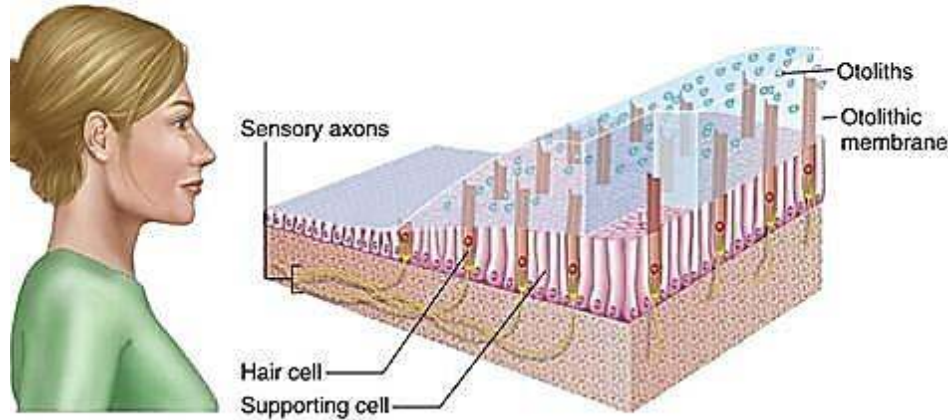


Mechanoreceptorok a félkörös ívjáratban

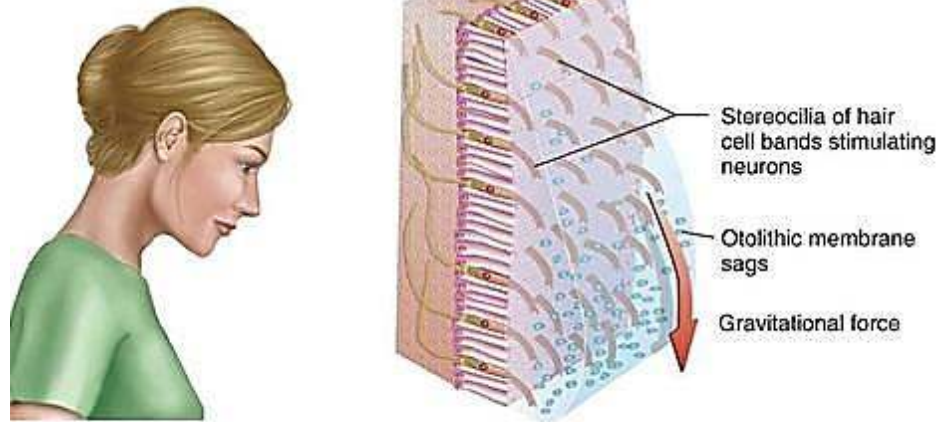
Folyadék áramlás iránya a félkörös ívjáratban



A helyzetérzékelés



Head upright



Head bent forward

A szöggyorsulás érzékelése

