

## 17. AZ IDEGSEJTEK ÉS AZ ÉRZÉKELÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA.

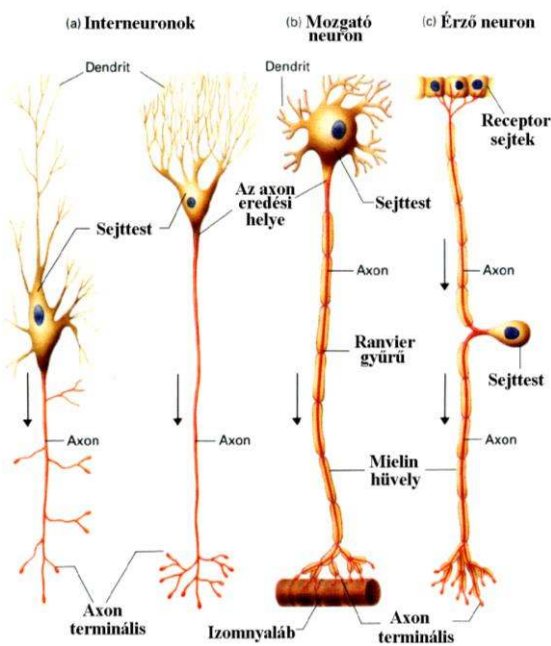
Neuronok és szinapszisok. Membrán és akciós potenciál. Ioncsatornák. Neurotranszmitterek és receptorok. A mechanikai, kémiai és fényingerek érzékelése. Az érzékszervek molekuláris biológiája

A fejezetet Szabad János egyetemi tanár állította össze, módosította Lippai Mónika

### BEVEZETÉS

Az élőlényeket folyamatosan éri a külső és a belső környezetből érkező jelek, ingerek. Az élőlények a jeleket felfogják, feldolgozzák, majd olyan válaszokat szerveznek, amelyek alapján tovább élhetik életüket. A hormonális és az immunrendszer viszonylag lassan reagál a változó környezeti feltételekre, a gyors reakciókat az idegrendszer szervezi. Az idegrendszer az állatvilágra jellemző szervrendszer, alapvető funkcionális egysége a neuron. Az idegsejtek szinapszisokkal érintkeznek más sejtekkel, így adják át az információt. Melyek az idegsejtek jellemzői? Hogyan továbbítanak jeleket? Mi a jelek természete? Milyen események játszódnak le egy idegsejt működésekor?

A soksejtű élőlények többségében olyan érzékszervek vannak, amelyekkel érzékelik mindazokat a környezeti jeleket, ingereket, amelyeknek életük szempontjából jelentősége van. Az ingereket ingerületté alakítják, amelyeket az idegrendszer fel tud dolgozni. Hogyan érzékelik az élőlények a környezeti hatásokat? Hogyan alakítják át a mechanikai, kémiai és fény formájában érkező jeleket akciós potenciállá? A jelen fejezet célja az idegsejtek és az érzékelés molekuláris működésének megismerése.



17.1. ábra. Az ember idegsejtjeinek jellegzetes típusai. A nyilak az ingerület vezetésének irányát mutatják.

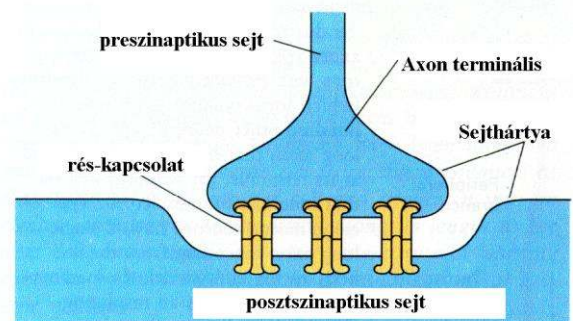
### Az idegsejt

Az idegsejt az idegrendszer funkcionális egysége (17.1. ábra). Az ember idegrendszerét kb.  $10^{11}$  neuron alkotja, legtöbbjük interneuron. Bár alakjukat illetően nagyon különbözőek, közös jellemzőjük, hogy valamennyiüknek van (i) sejtteste, (ii) nyúlványai: axonok és dendritok, és (iii) szinapszisokkal kapcsolódnak más sejtekhez. Ezek funkciói a következők:

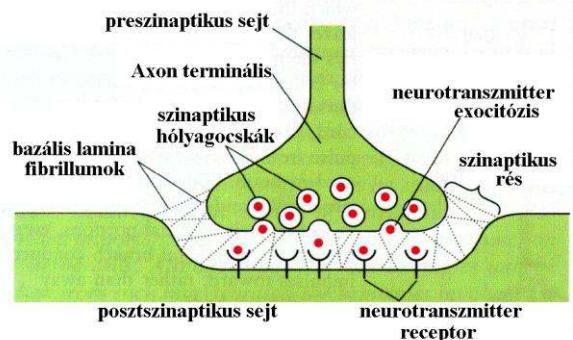
A **sejttest** egy kis „számítógép”: a beérkező jeleket analizálja, átalakítja, és szükség szerint akciós potenciált generál. Az akciós potenciál képződésében különleges szerepe van az axon eredési helyén levő kiemelkedésnek, az **axondombnak**. Ezen kívül a sejttestben szintetizálódik a legtöbb sejtalkotó, bármilyen messze is legyen később a működési helye. A sejttestben szintetizálódott molekulák ún. axonális transzport során kerülnek pl. az axonterminálisba, illetve az axonterminálisból vissza a sejttestbe. Az axonális transzport folyamán kinezin motormolekulák szállítják a különféle anyagokat a sejttestből az axonok végeibe, illetve dineinek vissza a sejttestbe.

Az **axonok** és a **dendritok** a bennük végignyúló mikrotubulusok képződésével együtt kialakuló olyan (néha igen hosszú) nyúlványok, amelyekkel a neuron más sejtekhez kapcsolódik. A dendritok jeleket gyűjtenek és továbbítanak a sejttesthez. Az axonok jeleket továbbítanak a sejttesttől a szinapszisokig. A központi idegrendszerből kilépő hosszú axonokat az idegsejteket védő/tápláló gliasejtek egy típusa, a Schwann-sejtek nyúlványai borítják.

#### (a) Elektromos szinapszis



#### (b) Kémiai szinapszis

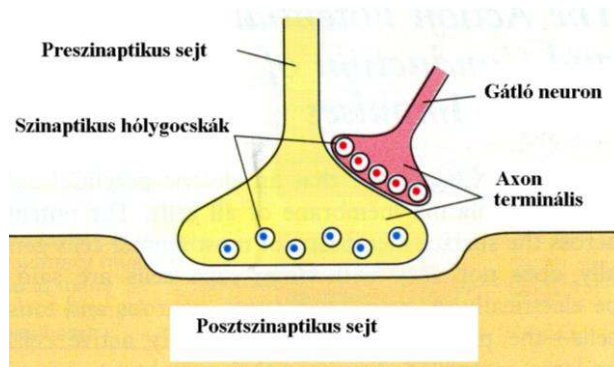


17.2. ábra. Egy elektromos és egy kémiai szinapszis szerkezete vázlatosan.

A **szinapszisok** révén az idegsejtek egymással, izom- vagy mirigysejtekkel teremtenek kapcsolatot. A szinapszisoknak jelátviteli szempontjából két típusa van. (1) Az **elektromos szinapszisokat** az úgynevezett réskapcsolatok (angolul gap junctions) alkotják, közvetlen összeköttetést biztosítanak a sejtek között (17.2. ábra; lásd még: 20. előadás anyaga). Az elektromos szinapszisokon a jel szinte késedelem nélkül, de ugyanakkor változatlan formában jut egyik sejtből a másikba (17.3. ábra). Az elektromos szinapszisok különösen a hidegvérű állatokban gyakoriak, de a magasabbrendű gerincesekben is megtalálhatóak.

(2) A **kémiai szinapszisokon** kis molekulák - **neurotranszmitterek** - közvetítésével, a sejten kívüli térben keresztül jut át az információ egyik sejttől a másikhoz (a kémiai szinapszisban tulajdonképpen egyfajta parakrin jelátvitel zajlik). A kémiai szinapszis preszinaptikus részében (az axonterminálisban) apró szinaptikus hólyagocskába, vezikulákba vannak töltve a neurotranszmitterek (17.2. ábra). Az akciós potenciál megérkezése után az axonvégződésben megnő a  $Ca^{2+}$ -koncentráció, és hatására a szinaptikus vezikulák tartalma exocitózissal a szinaptikus résbe ürül. A neurotranszmitterek az őket specifikusan kötő receptorral kapcsolódnak a rés másik oldalán, a jelet fogadó posztzinaptikus idegsejt membránján, hogy aztán a jel ezen a sejten haladjon tovább. A vezikulák ürítése, a neurotranszmitterek kapcsolódása a receptorral és a jelátvitel természetesen időbe telik. A jel a kémiai szinapszisokban kb. 0,5-1 msec alatt jut át egyik sejtről a másikra (17.3. ábra). A kémiai szinapszisok ugyanakkor lehetőséget biztosítanak a jel módosítására. Míg az úgynevezett serkentő szinapszisok a posztzinaptikus sejt membránjának depolarizációját okozzák (lásd később), a gátló szinapszisok hiperpolarizációt okoznak, gátolják az

A kémiai szinapszisok további jellemzője, hogy egy axonvégben többféle neurotranszmitter is lehet. A szinapszisokban olyan mechanizmusok is működnek, amelyek a neurotranszmitterek gyors visszavételéről vagy lebontásukról gondoskodnak, így ismét „üzemképes” állapotba hozzák a szinapszist. A neurotranszmittereket bontó enzimek közül az acetilkolin-észteráz enzim a legismertebb, amely nagy hatékonysággal bontja az acetilkolint. A szinapszisban lebomló molekulák is visszavevődnek a preszinaptikus sejtbe, ahol aztán vagy rögtön az axonvégben, vagy a sejttestbe szállítás után válnak használhatóvá.

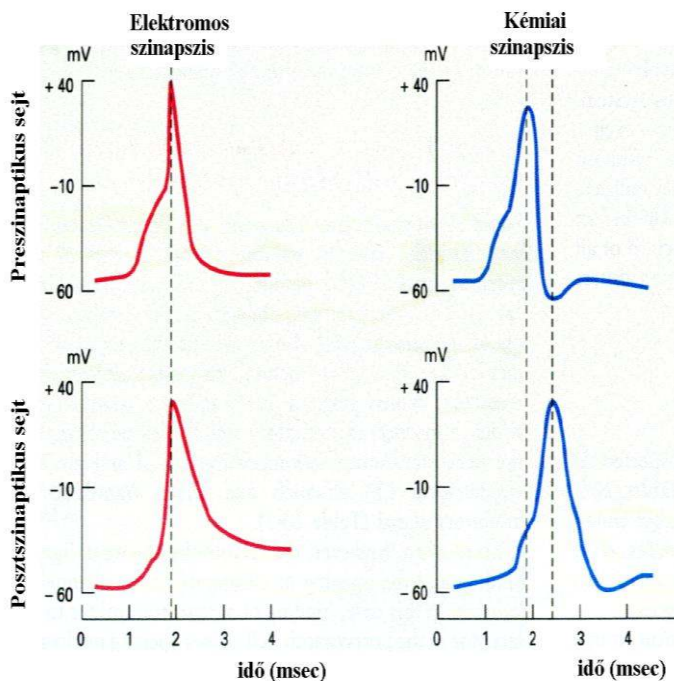


17.4. ábra. A szinapszisok kapcsolata módosíthatja a szinapszisok funkcióit.

### A neurotranszmitterek

Kémiai természetűekről illetően a neurotranszmitterek sokfélék lehetnek (17.1. és 17.2. táblázat). Vannak közöttük viszonylag egyszerű szerves molekulák, mint pl. az acetilkolin, a glicin, az ATP és más purin- valamint aminosav-származékok. Más neurotranszmitterek peptidek, és egyben neurohormonként is funkcionálhatnak. A neurohormonok a vérkeringésen keresztül szállítódó jelmolekulák és módosíthatják az idegsejtek válaszoló képességét a neurotranszmitterekre. Például az adrenalin és a noradrenalin nemcsak hormon, hanem neurotranszmitter is. Nagyon sokféle ligand-receptor rendszer alkalmas szinapszis-funkció betöltésére, ha a szinapszis rendelkezik a ligandot (a neurotranszmittert) bontó képességgel is.

Mi történik a szinapszisokban? Hogyan alakul át a kémiai, neurotranszmitterek formájában jelenlevő jel olyan akciós potenciállá, amely a posztzinaptikus sejten tovaterjed? A szinapszisokban olyan **ligand-függő csatornák** vannak, amelyek segítségével a kémiai jelek a membrán áteresztő-képességének megváltozásához vezetnek. Ennek két fő mechanizmusát a nikotin és muszkarin típusú acetilkolin-receptor példáján keresztül az előző, 16. fejezet ismertette.



akciós potenciálok generálását (17.4. ábra).

17.3. ábra. Akciós potenciál átvitele elektromos és kémiai szinapszisokon át egyik sejtből a másikra.

17.1. táblázat. Néhány aminosav-származék neurotranszmitter

| Neurotranszmitter               | Kémiai szerkezet                                                                                                        | A neurotranszmitter jellege |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Acetilkolin                     | $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$                            |                             |
| Glicin                          | $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$                                                       | Aminosav                    |
| Glutaminsav                     | $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}(\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$ | Aminosav                    |
| Dopamin                         | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$                                                  | Tirozin származék           |
| Noradrenalin                    | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$                                         | Tirozin származék           |
| Adrenalin                       | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{CH}_3$                               | Tirozin származék           |
| Oktopamin                       | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$                                         | Tirozin származék           |
| Szerotonin                      | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$                                                  | Triptofán származék         |
| $\beta$ alanin                  | $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$                                           | Aszparaginsav származék     |
| Hisztamin                       | $\text{HC}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$                                                 | Hisztidin származék         |
| $\gamma$ amino-vajsav<br>(GABA) | $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$                               | Glutaminsav származék       |
| Taurin                          | $\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$                                                            | Glicin származék            |

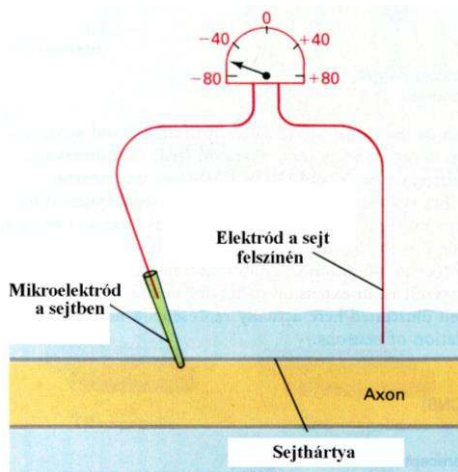
17.2. táblázat. A peptidtermészetű neurotranszmitterek egy csoportja neurohormonként is funkcionál.

| Neurotranszmitter                                | Felépítés*                                   |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| $\beta$ -endorfin                                | YGGFMTSEKSQTPLVTLLFKNAIILNAYKKGE             |
| Met-enkefalin                                    | YGGFM                                        |
| Leu-enkefalin                                    | YGGFL                                        |
| Szomatosztatin                                   | AGCKNFFWLFTSC                                |
| Luteinizáló hormon kiválasztását serkentő hormon | pEHWSYGLRPG-NH <sub>2</sub>                  |
| Tirotropin kiválasztását serkentő hormon         | pGUP-NH <sub>2</sub>                         |
| Neurotenzin                                      | PGLYENLPRRPYIL                               |
| Angiotenzin I                                    | DRVYIHPFHL                                   |
| Angiotenzin II                                   | DRVYIHPF                                     |
| Vazoaktív intesztinális peptid                   | HSDAVFTDNYTRLRLEMAVLLTLNSILN-NH <sub>2</sub> |

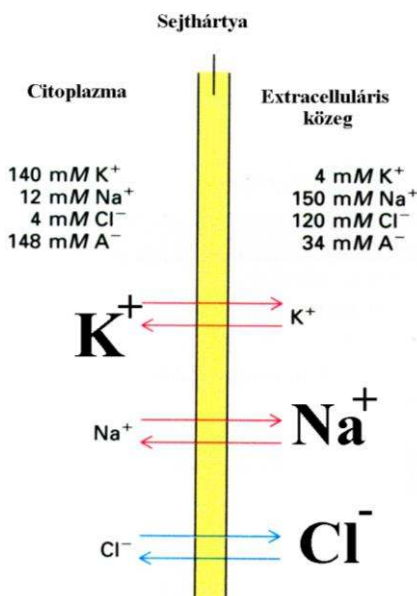
\* Egybetűs aminosav kódok. A C-terminálshoz néhol -NH<sub>2</sub> csoport kapcsolódik, az N-terminális pedig néha pirrol-(p) gyűrűs szerkezetű. Az enkefalinok a  $\beta$ -endorfinnal egyetemben az úgynevezett természetes opiátok. Az idegrendszerben termelődnek és a fájdalomimpulzusokat továbbító neuronok funkcióját gátolják. Az ópium és származékai, mint például a morfium, a természetes opiátok hatását mutatják. Rendszeres használatuk során szenvedélybetegség alakul ki.

### A membrán- vagy nyugalmi potenciál

Valamennyi sejt (és így a nyugalmi állapotú neuronok) plazmamembránjának citoplazma felőli oldala negatív töltésű a sejt külsejéhez képest: a membrán belső és külső felszíne közötti elektromos feszültség általában  $-40$ – $-100$  mV, idegsejtekben  $-70$ – $-80$  mV (17.5. ábra). A nyugalmi vagy membrán-potenciál oka a kationok és az anionok egyenlőtlen megoszlása a sejthártya két oldalán (17.6. ábra). A  $\text{Na}^+$  és a  $\text{K}^+$  ionok egyenlőtlen eloszlásáért a sejthártyában található  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpák, valamint az állandóan nyitott állapotban lévő, „leaky”  $\text{K}^+$ -csatornák felelősek. Az ionkoncentrációk és a Nernst-egyenlet alapján számított ún. elektrokémiai potenciál (E) értéke egy „átlagos idegsejt” esetében  $-91$  mV, ami jó egyezést mutat a mért membrán-potenciál értékekkel (a Nernst-egyenlet:  $E = \frac{RT}{ZF} \times \ln \frac{K_k}{K_b}$ , ahol  $K_k$  és  $K_b$  az adott ion külső illetve belső koncentrációját jelöli, R az egyetemes gázállandó, T az abszolút hőmérséklet, F a Faraday állandó, Z pedig a vegyérték).



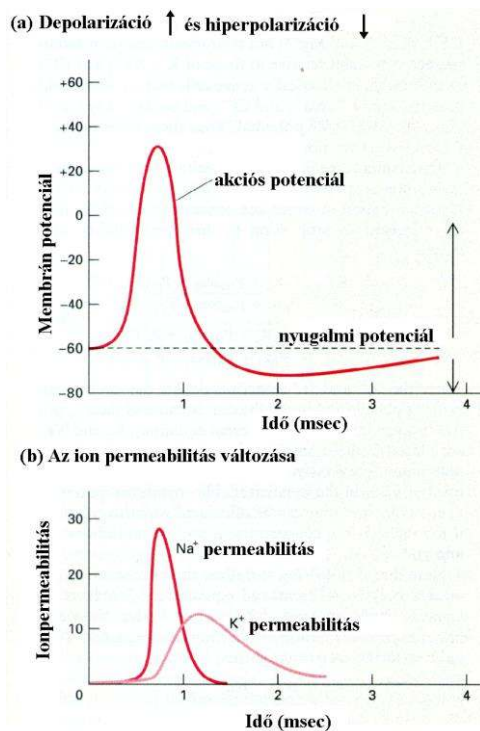
17.5. ábra. A membrán (nyugalmi) potenciál mérése.



17.6. ábra. Az anionok és a kationok koncentrációja különböző a sejthártya két oldalán. Az  $\text{A}^-$  jel elsősorban a fehérjék negatív töltéseit jelöli.

### Az akciós potenciál

Az ideg- és izomsejtek sajátosága, hogy membránpotenciáljuk hirtelen lecsökkenhet, a membrán depolarizálódhat. Sőt, ilyenkor a membrán belseje rövid időre pozitív töltésűvé válik a sejt külsejéhez képest (17.7. ábra). A depolarizáció oka az, hogy az ionkoncentráció kiegyenlítődhet a membrán két oldala között. A kérdés az, hogy vajon milyen esemény nyomán válik a membrán permeábilissá az ionokra?



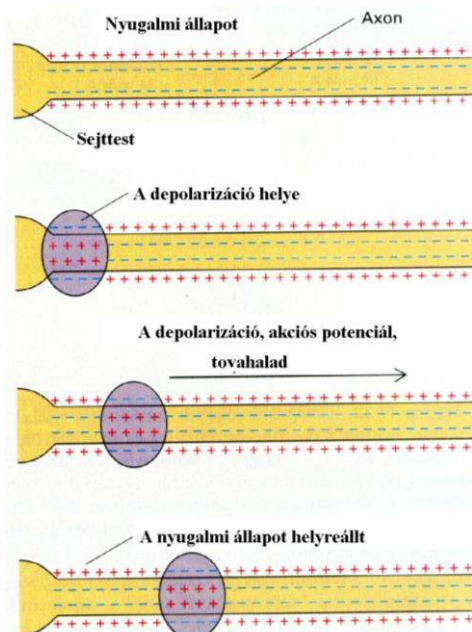
17.7. ábra. A membránpotenciál (a) valamint a membránon átváramló  $\text{Na}^+$  és  $\text{K}^+$  ionok mennyiségének (b) változása a membrán egy adott pontján az idő függvényében.

A magyarázat a **ligand- és feszültségfüggő ioncsatornáknak** rejlik. A membrán kezdeti depolarizációja után (amely a ligand-függő ioncsatornák működésének hatására következik be, lásd 16. fejezet) további ioncsatornák nyílnak ki.  $\text{Na}^+$ -csatornákon  $\text{Na}^+$  ionok ömlenek be passzív diffúzióval a sejtbe,  $\text{K}^+$ -csatornákon át pedig  $\text{K}^+$  ionok szöknek ki a citoplazmából. Mivel ezek a  $\text{Na}^+$ - és a  $\text{K}^+$ -csatornák a membránfeszültség csökkenésének hatására nyílnak, *feszültségfüggő (ion)csatornáknak* nevezik őket. A csatornák mindössze 0,5-1,5 msec-ig vannak nyitva, majd zárulnak (17.7. ábra). Nyitott állapotban egy  $\text{Na}^+$ -csatornán kb. hater ezer  $\text{Na}^+$  ion halad át. Miután zárultak a csatornák, néhány msec-ig hiperpolarizálódik ott a membrán, mielőtt helyreáll a nyugalmi potenciál (17.7. ábra). A hiperpolarizáció oka a  $\text{K}^+$ -csatornák késleltetett záródásában rejlik. A membránpotenciált  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpák állítják helyre.

A membránpotenciál csökkenése miatt a szomszédos feszültségfüggő  $\text{Na}^+$  és a  $\text{K}^+$  csatornák is nyílnak, ezért rövid idő múlva ott is lecsökken a membránpotenciál. Miközben a csatornák becsukódnak, a szomszédos

csatornák nyílnak, csukódnak és így tovább (17.8. ábra).

Végeredményben tehát ez a nagymértékű depolarizáció hullámként végigterjed az axon mentén: ezt nevezik **akciós potenciálnak**. Ez az a jel, amely az axonterminálshoz érve neurotranszmitterek felszabadulását váltja ki, tehát az idegsejtek kommunikációjához elengedhetetlen. De hogyan keletkezik az akciós potenciál?



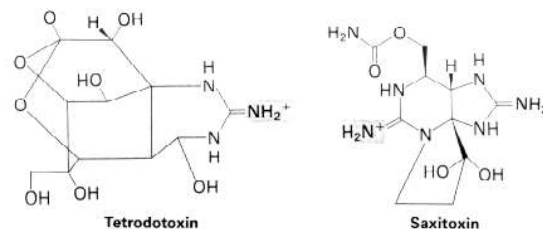
**17.8. ábra.** Az akciós potenciál az axondomb tövében keletkezik, és lényegében nem más, mint a depolarizációs hullám tovaterjedése az axon mentén.

Az axonok eredési helyén – az axondombon – olyan speciális csatornák vannak, amelyek a sejtestben hozott döntések hatására nyílnak, és megfelelő mértékben depolarizálják a membránt. A membrán depolarizációja vezet azon  $\text{Na}^+$ - és  $\text{K}^+$ -csatornák nyílásához, amelyek az akciós potenciál tovahaladását biztosítják (17.8. ábra).

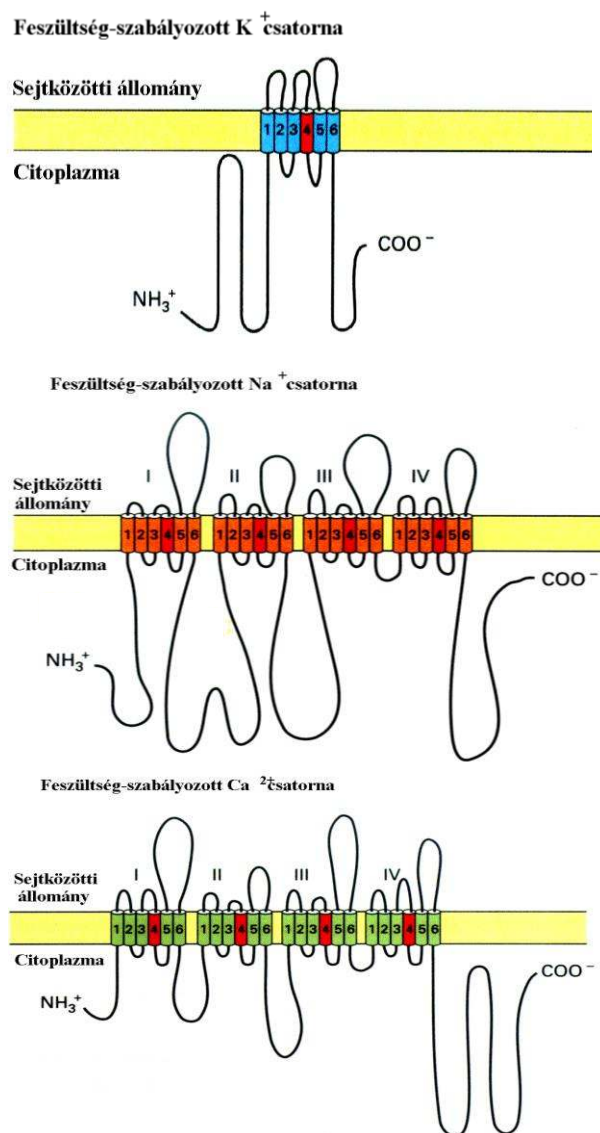
Az akciós potenciál terjedése annál gyorsabb, minél vastagabb axon mentén halad. A tintahal 600  $\mu\text{m}$  vastag óriás axonjának minden  $\mu\text{m}^2$ -én kb. 500 feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatorna van, itt 12 m/sec (43,2 km/óra) sebességgel halad az akciós potenciál. A magasabbrendűek jóval fejlettebb idegrendszerében nem lenne helye ilyen vastagságú axonoknak. A megoldás a *szigetelés*: a mielinben gazdag membránnal burkolt (mielinhüvelyes) axonokon a burkmentes helyeken, az ún. Ranvier-befűződésekben  $10^4$   $\text{Na}^+$ -csatorna van  $\mu\text{m}^2$ -enként. A mielinhüvelyes axon mentén mintegy szökellve, gyorsan halad az akciós potenciál: a mindössze 12  $\mu\text{m}$  átmérőjű axon mentén is képes 12 m/sec sebességgel terjedni.

#### A feszültségfüggő ioncsatornák szerkezete

A  $\text{Na}^+$ -csatorna szerkezetére a csatorna affinitás-kromatográfiás tisztítása után derült fény. Két neurotoxin, a fugu tengeri hal tetrodotoxinja, valamint egy vörös ostoros moszat saxitoxinja specifikusan kötődik a  $\text{Na}^+$ -csatornához (17.9. ábra). A  $\text{Na}^+$ -csa-



**17.9. ábra.** A  $\text{Na}^+$ -csatornához specifikusan kötődő két neurotoxin szerkezeti képlete.

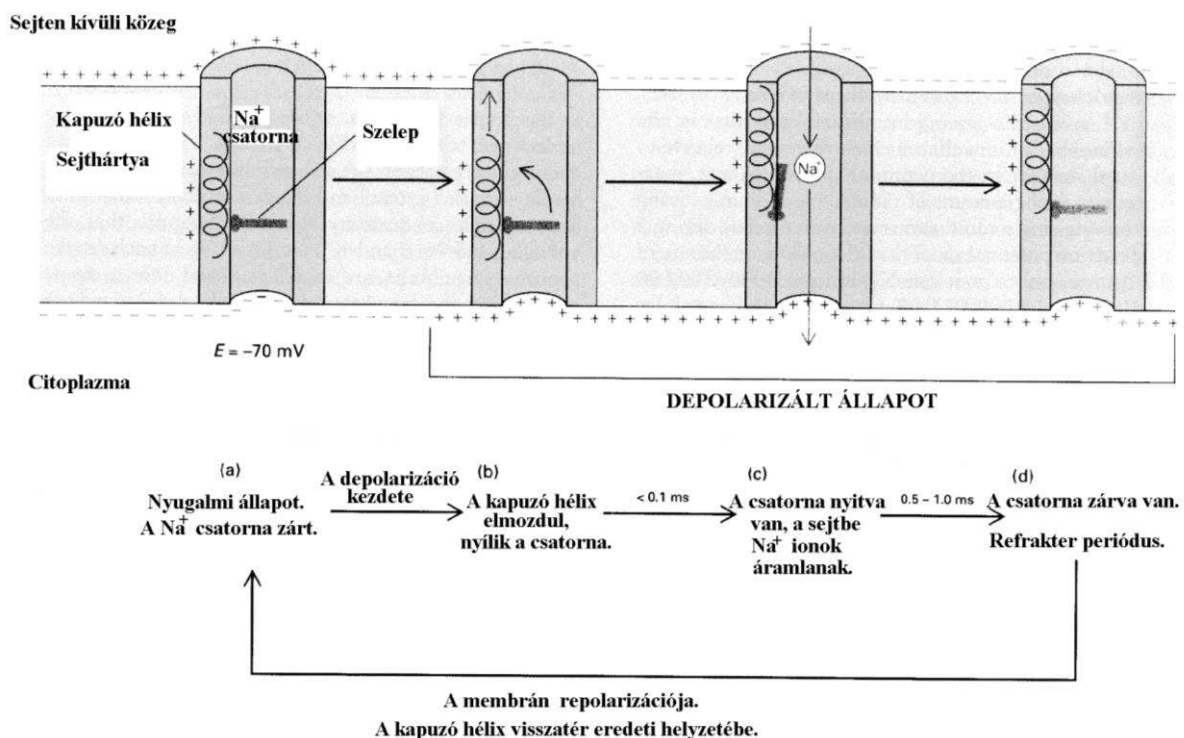


**17.10. ábra.** A feszültségfüggő ioncsatornák szerkezete. Pirossal a kapuzó hélixek vannak kiemelve.

tornát a neurotoxinnal való kapcsolódása miatt izolálhatták, tanulmányozhatták. A  $\text{Na}^+$ -csatorna egy kb. 250 kDa tömegű fehérje, 4x6 transzmembrán doménnel, jellemző sejten belüli és sejten kívüli szakaszokkal. Az egyes transzmembrán domének közül kitüntetett minden 4., az ún. *kapuzó hélix* szerepe (17.10. ábra). A kapuzó hélix nyugalmi állapotban a membrán citoplazma felőli részében van. A depolarizáció hatására a kapuzó hélix a membrán sejten kívüli térrel határos részébe mozdul el. Hely-

változtatása közben a  $\text{Na}^+$ -csatorna kinyílik, rajta  $\text{Na}^+$ -ionok áramolhatnak át. Mintegy 0,5 msec múlva a kapuzó hélix eredeti helyére kerül, ennek hatására a csatorna zárul (17.11. ábra).

A csatornának van egy ún. *refrakter periódusa*: nyílása-csukódása után néhány msec-ig nem reagál az újabb membránpotenciál-csökkenésre. Ez annak köszönhető, hogy a pórust a depolarizáció hatására „bedugaszolja” egy, a csatornafehérje citoszolikus oldalán található globuláris domén, amely csak késleltetve válik le újra és teszi lehetővé – újabb depolarizáció esetében – a csatorna átjárhatóságát. A refrakter szakasz azért fontos, mert emiatt a depolarizáció (az akciós potenciál) nem haladhat visszafelé az axonon a sejttest felé: természetes körülmények között az akciós potenciál mindig az axondombtól az axonvég felé halad.



**17.11. ábra.** A kapuzó hélix szerepe a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatorna működésében.

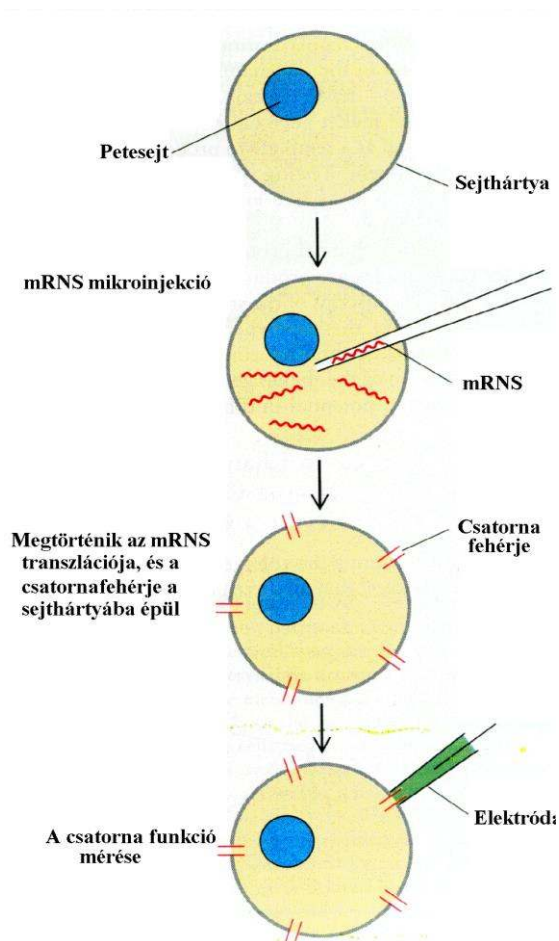
A kapuzó hélixek molekuláris analízise mutatta meg, hogy az  $\alpha$ -hélix minden harmadik aminosava lizin (K) vagy arginin (R) - tehát olyan aminosav, amelynek pozitív töltése van (17.12. ábra). A pozitív töltések szerepére olyan kísérletekben derült fény, amelyekben a  $\text{Na}^+$ -csatorna gén megfelelő szakaszának lizin és arginin kódjait úgy változtatták meg, hogy töltés nélküli aminosavat kódoljon. A mutáns génről mRNS-t állítottak elő, majd a mutáns mRNS-t afrikai karmosbeka (*Xenopus laevis*) petéibe injektálták, amely egyébként nem expresszál  $\text{Na}^+$ -csatornát (17.13. ábra). A mutáns mRNS transzlációja során képződő fehérjék a petesejt plazmamembránjába épülnek, ahol funkciójukat az úgynevezett patch-clamp technikával lehet tanulmányozni. (A patch-clamp technikával

mindössze egyetlen csatornát tartalmazó kis folt területén is lehet mérni az átfolyó áram erősségét.)

A módosított fehérjék vizsgálata megmutatta, hogy minél több lizint és arginint helyettesít neutrális aminosav a 4. transzmembrán hélixek területén, annál kevésbé funkcionál a  $\text{Na}^+$ -csatorna, bizonyítva a pozitív töltésű aminosavak szerepét nemcsak a kapuzó hélix, hanem a  $\text{Na}^+$ -csatornák működésében is.

|                                                                     |                                             |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Feszültség-szabályozott <math>\text{K}^+</math> csatorna</b>     |                                             |
| <b>Hélix 4</b>                                                      | R V I R L V R V F R I F K L S R H S K G L O |
| <b>Feszültség-szabályozott <math>\text{Na}^+</math> csatorna</b>    |                                             |
| <b>Hélix 4: domén I</b>                                             | S A L R T F R V L R A L K T I S V I P G L K |
| <b>domén II</b>                                                     | G L S V L R S F R L L R V F K L A K S W P   |
| <b>domén III</b>                                                    | G A I K S L R T L R A L R P L R A L S R F E |
| <b>domén IV</b>                                                     | R V I R L A R I G R I L R L I K G A K G I R |
| <b>Feszültség-szabályozott <math>\text{Ca}^{2+}</math> csatorna</b> |                                             |
| <b>Hélix 4: domén I</b>                                             | K A L R T F R V L R P L R V L S G V P S L O |
| <b>domén II</b>                                                     | L G I S V L R C I R L L R L F K I T K Y W T |
| <b>domén III</b>                                                    | S V V K I L R V L R A L R P L R A I N R A K |
| <b>domén IV</b>                                                     | I S S A F F R L F R V M R L I K L L S R A E |

**17.12. ábra.** A kapuzó hélixek (minden hat transzmembrán domén közül a negyedik) minden harmadik aminosava lizin (K), vagy arginin (R). A csatorna belsejébe tehát olyan aminosav-oldalláncok nyúlnak, amelyeknek pozitív töltése van.



**17.13. ábra.** Módszer mesterségesen előállított feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatorna funkciójának tesztelésére.

## AZ ÉRZÉKSZERVEK MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA

### 1. Mechanoreceptorok

A mechanoreceptor sejtek mechanikai hatásokat alakítanak át akciós potenciállá és továbbítanak a központi idegrendszerbe "feldolgozásra". A mechanoreceptorok a már megismert ligand-függő és a feszültségfüggő ioncsatornák mellett harmadik típusú, ún. *feszültség-érzékeny ioncsatornákat* tartalmaznak: ezek a sejthártyába illeszkedő olyan fehérjék, amelyek a membránt ért mechanikai hatásokra kinyílnak, rajtuk ionok áramolnak át, és lecsökkentik a membránpotenciált. A membránpotenciál csökkenése miatt kinyílnak a szomszédos feszültségfüggő ioncsatornák, hogy az érzékszemből akciós potenciál induljon az idegrendszer központja felé.

A mechanoreceptorokra a következő példákat említjük (17.14. ábra). Mechanikai ingerek érzékelésére specializálódott idegsejtek érzékelik az izomsejtek mozgását, és védik az izmokat a túlzott feszüléstől. A *szőrsejtek* szintén a mechanikai ingerek

érzékelésére specializálódott idegsejtek. Nyúlványaik nagyon sok feszülés-érzékeny csatornát tartalmaznak, amelyek révén alkalmasak arra, hogy mechanikai hatásokat érzékeljenek. Ismert példa a rákok sztatolitja, a halak oldalvonaliszerve, valamint az ember félkörös ívjáratának érzékszetei, de talán a legismertebb a hangérzékelés mechanizmusa a belső fülben. Hanghullámok hatására a csigában (Corti-féle szerv) található fedőmembrán megfelelő része rezonál, rezgésbe jön, és hozzáér a közelében levő szőrsejtekhez, nyitja bennük a feszülés-érzékeny csatornákat, akciós potenciált, ingerületet kelt, amely aztán átadódik egy, a központi idegrendszerbe futó másik idegsejtre.

### 2. Kemoreceptorok

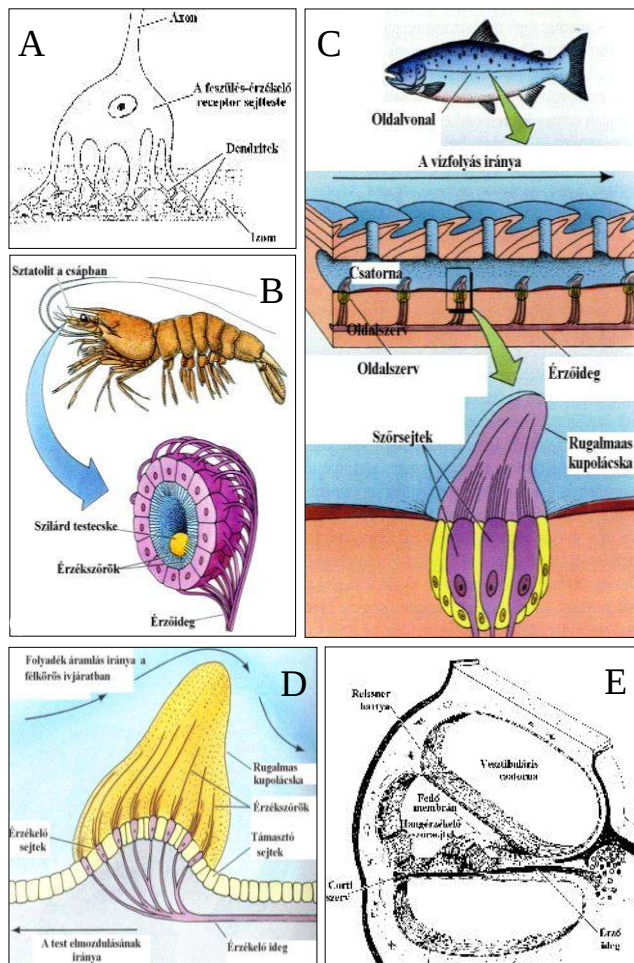
A kemoreceptorok olyan érzékszervek vagy érzékszervek, amelyek (i) specifikusan észlelik a környezet bizonyos molekuláit, és (ii) hatásukra akciós potenciált generálnak. A kemoreceptorok működésének alapja a ligand-receptor kölcsönhatást követő jelátvitel, amelyet ioncsatorna nyitódása, csukódása, membrán depolarizáció és akcióspotenciál-képződés követ (17.15. ábra). A kemoreceptorok olyan sejtek (vagy olyan sejteket tartalmaznak), amelyek plazmamembránjában speciális receptorfehérjék vannak. Ezek a receptorfehérjék képesek kapcsolódni a különféle típusú ligandokkal, és kémiai természetű ingerek hatását közvetítik az agyba. A kemoreceptoroknak két típusa van. (i) A légnemű vegyületek érzékelést a szagló, (ii) a vízben oldottakét az ízérező szervek végzik.

(i) A **szaglószer** működését a hámsejtek közé ékelődő idegsejtek biztosítják - egy kutyanak pl. kb.  $4 \times 10^7$  szaglóneuronja van (17.16. ábra). A szaglósejtek felületnövelő, finom, csillószerű nyúlványai az orrüregbe nyúlnak, ahol vékony nyálkaréteg védi őket.

Hogyan működnek a szagló neuronok? A szaganyag (azaz a ligand) GPCR típusú receptorokkal kapcsolódik, a kölcsönhatás után jelátvitel játszódik le (17.15. ábra). A G-fehérjék aktiválódását követően cAMP (másodlagos hírvivő molekula) képződik, amely  $\text{Na}^+$ -csatornát nyit: akciós potenciál képződik. A környező világ gazdag szaganyagokban. A szaglósejtekből annál több akciós potenciál ered, minél erősebb a szaginger.

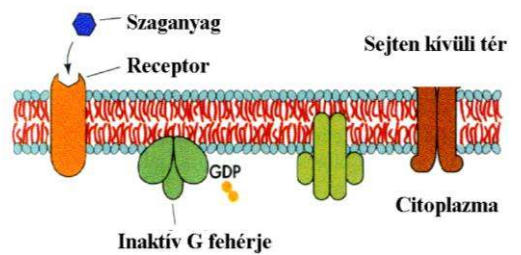
A legújabb kutatások olyan nagy géncsaládok létre derítették fényt, amelyek szaganyag-receptorok szintézisét kódolják. Az 1990-es években Linda Buck és Richard Axel (Nobel-díjat kaptak 2004-ben) az egér genomjában kb. ezer olyan gént azonosított, amelyek szaglóreceptor-fehérjék képződését kódolják - ezek a gének a genom kb. 3%-át teszik ki. (Az ember genomjában mintegy háromszáz olyan gén van, amely szaglóreceptor-fehérjék képződését kódolja.)

A receptorgének kizárólag a szaglóhámban fejeződnek ki, és egy-egy fajta csak néhány sejtben expresszálódik. Ráadásul a szaglóhám egy sejtjében csak egyetlen szaglóreceptor-fehérje van jelen.

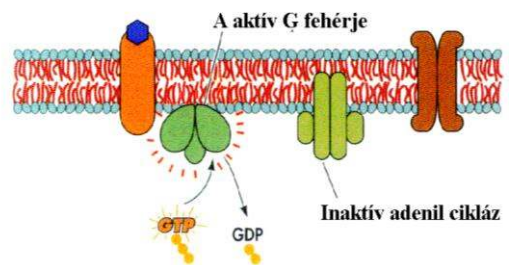


**17.14. ábra.** Példák a mechanoreceptorokra. (A) Az izmok feszességét az izomrostokhoz tapadó, feszülés-érzékező csatornákat tartalmazó mechanoreceptor sejtek jelzik a központi idegrendszernek. (B) A rákok helyzetérzékelő szerveiben, a sztatolitokban a szőrsejteket szilárd testecske ingerli, amely a rá ható gravitációs erőnek megfelelően mozdul el. (C) A halak oldalvonalszerveikkel érzékelik környezetük mechanikai jellegű változásait, elsősorban a víz áramlását. (D) Az emlősökben a tér három irányában elhelyezkedő félkörös ívjáratokban a mechanoreceptorok az áramló folyadék sebességét érzékelik, szöggyorsulási receptoroknak is nevezik őket. (E) Az ember hallószervében a hanghullámok hatására elmozdul a fedőmembrán, adott helyen és intenzitással hozzáér a Corti-szerv szőrsejteihez. Ez utóbbiak alakítják át a mechanikai rezgéseket membránpotenciál-változássá.

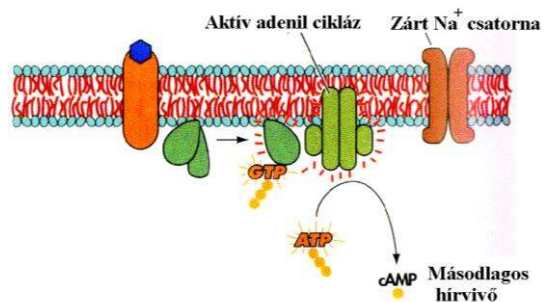
1. A szaganyag kapcsolódik a receptorral



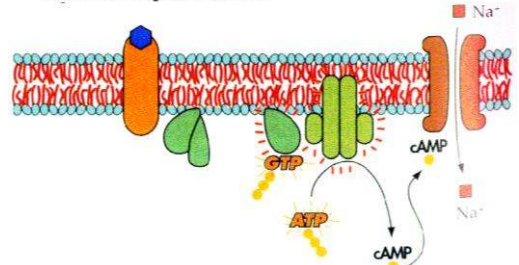
2. A G fehérje aktiválódik



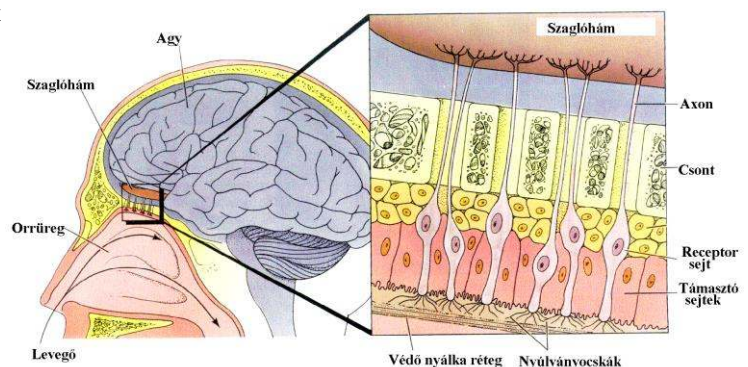
3. A G fehérje alegység aktiválja az adenil cikláz molekulákat, amelyek cAMP-t szintetizálnak



4. A cAMP nyitja a  $\text{Na}^+$  csatornákat, a membrán depolarizálódik



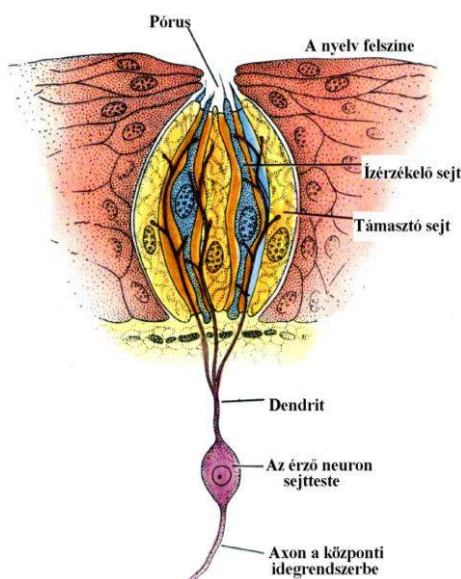
**17.15. ábra.** A kemoreceptorok működésének mechanizmusa (a GPCR-ek 7 transzmembrán doménnel rendelkeznek, az ábra ezt nem mutatja).



**17.16. ábra.** A szaglóhám szerkezeti felépítése.

(ii) Az **ízlelőszerv** alapját differenciálódott érzékszervek alkotják, amelyek az ízlelőbimbókon találhatók. Felszínükön, csakúgy, mint a szaglősejtek felszínén, speciális receptormolekulák vannak, de ezek lehetnek G-fehérje-kapcsolt vagy ioncsatorna-receptorok is, ízfajtától függően. Az ízérző sejteknek itt is nyulványai vannak, amelyek nagyobbítják a receptorokat tartalmazó felszínt (17.17. ábra). A ligand-receptor kölcsönhatás jelátvitelt indít be, amely végül a membrán depolarizálódásához vezet. Az érzékelő sejtek szinapszisokon keresztül kapcsolódnak azokhoz a neuronokhoz, amelyek az ingerületet továbbítják a központi idegrendszerbe. Bár ízlelőbimbóinkkal ötféle ízt érzünk (édes, sós, savanyú, keserű és umami), az élelmiszerek ízének sokfélesége az ízlelő és a szaglőszervek funkciójának együttes eredménye.

A nyelv hámja, és vele az ízlelőbimbóké is, gyorsan kopik. Erős gyomorrontás esetén lelékódik, és néhány napra elvesztjük ízérző képességünket. Az ingerületet továbbító érző neuron azonban azonban megmarad, és indukálja a regenerálódó hám némely sejtjének differenciációját, hatására új érzékszervek és ízlelőbimbók képződnek.



**17.17. ábra.** Egy ízlelőbimbó szerkezeti felépítése.

Megjegyezzük, hogy vannak olyan úgynevezett belső receptorok is, amelyek pl. a cukor, vagy a só koncentrációját vagy a vérnyomást érzékelik a szervezetben. Funkciójuk alapvető fontosságú a belső környezet állandóságának (homeosztázisának) biztosításában.

### 3. A fény érzékelése

A sugárzást érzékelő szervek az elektromágneses sugárzás olyan hullámhosszúságú részét alakítják ingerületté, amelyet a bennük levő receptormolekulák abszorbeálnak. Közülük a hőérzékelő receptorok a legegyszerűbbek. Az infravörös sugárzást ioncsatornához kapcsolódó fehérjék nyelik el, és befolyásolják a csatorna átersztőképességét. A kigyók

gödörszervében a sok hőérzékelő sejt képet alkot, a környezethez való alkalmazkodás nagyszerű példájaként.

A fényérzékelő szervek közül a gerincesek szeme a legismertebb. A retina alkotói - egyebek között - a speciálisan differenciálódott fényérzékelő sejtek, a csapok és a pálcikák (17.18. ábra). A fényérzékelő csap- és pálcikasejtek különlegessége, hogy *a sötétben depolarizáltak*: membránpotenciáljuk az idegsejtekre jellemző -70 mV helyett csak -30 mV (17.19. ábra). Ez azért van így, mert a csapok és a pálcikák plazmamembránjában a  $\text{Na}^+$ -csatornák egy jó része sötétben nyitva van. Fény hatására a csapok és a pálcikák hiperpolarizálódnak, mert ekkor csukódnak be  $\text{Na}^+$ -csatornaik. Úgy tűnik, mintha a csapok és a pálcikák fordítva működnenek, mint a korábban megismert receptorsejtek, amelyekben inger hatására depolarizáció történik. Hogyan történik ez?

A pálcikasejtekben pénztékercsszerűen elrendezett korongok ezrei, egyfajta rendkívül kiterjedt belső membránrendszer van, amely *rodopszint*, fényérzékelő receptort tartalmaz (17.20. ábra). Az ember egyetlen pálcikasejtjében kb.  $4 \times 10^7$  rodopszin molekula van. A rodopszin a 400-600 nm hullámhosszúságú sávban abszorbeálja a fényt.

A rodopszin valójában a G-fehérje-kapcsolt receptorok családjához tartozó *opszin* transzmembrán fehérje és a hozzá kapcsolódó *11-cisz-retinál* komplexe: a 11-cisz-retinál kovalensen kötődik az opszin egyik lizin aminosav-oldalláncához (17.20. ábra). A fény (a beérkező foton) energiájának hatására atomi szintű mozgás valósul meg: a 11-cisz-retinál izomerizálódik, transz-retinállá alakul. Ily módon meta-rodopszin II, vagy *aktivált opszin* jön létre, amelyben az opszin már transz-retinállal kapcsolódik. Az aktivált opszin képződése gyors és hatékony: az elnyelt foton kevesebb, mint 10 msec alatt aktiválja az opszint, és 500 nm-en, a rodopszin fényelnyelési maximumán, a fotonoknak kb. 20%-a indukál jelátvitelt. A 11-cisz-retinál spontán izomerizációja ritka: kb. ezerévente egy, vagyis a fényérzékelő rendszer jel/zaj aránya kiváló.

Az aktivált opszin instabil, spontán disszociál opszinra és transz-retinálra, majd a transz-retinált a megfelelő enzimek 11-cisz-retinállá alakítják, hogy foton hatására újra izomerizálódhasson, és opszinnal kapcsolódva újra kezdődhessen a ciklus.

A fény érzékelése tehát egy cisz-transz izomerizációval kezdődik. Az aktivált opszin a *transzducint*, egy speciális G-fehérjét aktivál. A transzducin GTP-vel kapcsolódott  $\text{G}_q$  alegysége aktiválja az inaktív formában jelenlevő *cGMP foszfodiészteráz* enzimet (17.21. ábra). A cGMP foszfodiészteráz elbontja a cGMP-t (inaktív GMP-vé alakítja). A sötétben nagy koncentrációban jelen lévő cGMP tartja nyitva a pálcikasejtek membránjába ékelődött  $\text{Na}^+$ -csatornákat, ami a pálcikasejtek depolarizációját okozza. Érthető tehát, hogy fény hatására, cGMP hiányában záródnak a  $\text{Na}^+$ -csatornák, aminek következtében hiperpolarizáció következik be. A hiperpolarizáció az a jel, amelyet a csapokhoz és a pálcikákhoz kapcsolódó idegsejtek érzékelnek és a központi idegrendszerbe továbbítanak (17.21. ábra).

A fent bemutatott rendszer nagyon hatékony. Egyetlen aktivált opszin hatására kb. 500 cGMP-foszfodiészteráz enzim aktiválódik. Egyetlen cGMP-foszfodiészteráz másodpercenként kb. 4000 cGMP-t bont el. Nem véletlen tehát, hogy egyetlen abszorbeált foton hatására mintegy 1 mV-nyival hiperpolarizálódik a pálcikasejt membránja, hatékonyan biztosítva a fényérzékelést. Hogyan alakul vissza a rendszer eredeti állapotába?

Mint minden G-fehérjének, a  $G_{\alpha}$  alegységeknek is GTP-áz aktivitása van, ami miatt a  $G_{\alpha}$ -GTP elég gyorsan  $G_{\alpha}$ -GDP-vé alakul. A  $G_{\alpha}$ -GDP kapcsolódik a  $G\beta$  és a  $G\gamma$  alegységekkel, helyreállítva az eredeti állapotot (17.21. ábra). A cGMP-foszfodiészteráz gyorsan, magától inaktiválódik, és a transzducin visszaalakulása miatt nem lesz újra aktív. Eközben a guanil cikláz enzim GTP-ből cGMP-t szintetizál (lásd alább), visszaáll a sejtekre jellemző cGMP koncentráció, újra nyílnak a  $Na^+$  csatornák, a pálcikasejt depolarizálódik, és ismét készen áll a fény érzékelésére.

### A fényadaptáció molekuláris alapjai

A pupilla szűkülése/tágulása mellett molekuláris folyamatok is biztosítják a megfelelő érzékelést változó fényviszonyok között is. A pálcikák működése csodálatra méltó: a fényintenzitás öt nagyságrendnyi változása mellett is funkcionálnak, mert adaptálódnak képesek nagyon eltérő mértékű ingerhez is. Az ezt biztosító két legfontosabb folyamat a következő:

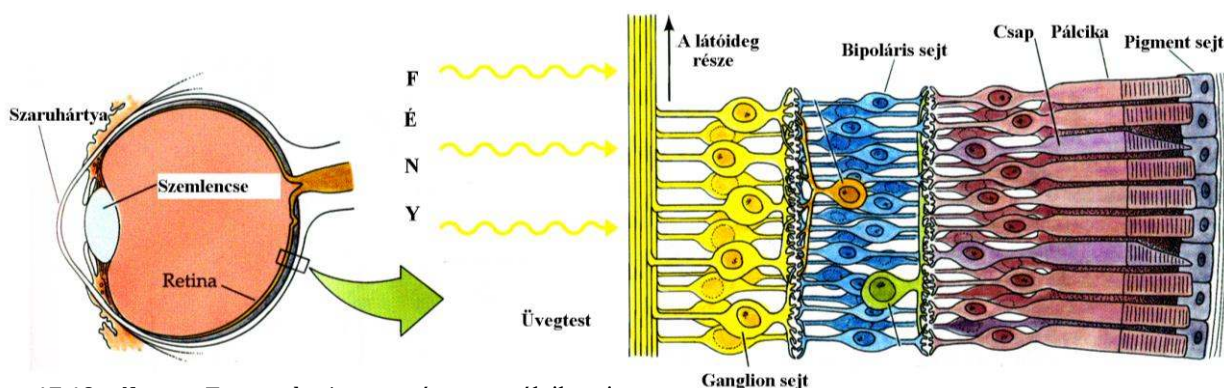
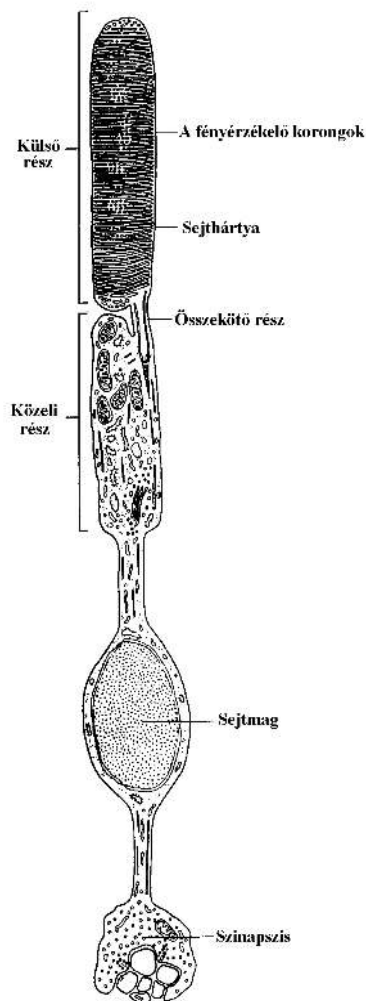
(1) Az első mechanizmus alapja a *guanil cikláz* enzim aktivitásának szabályozása (17.22. ábra). A guanil cikláz állítja elő GTP-ből a  $Na^+$ -csatornákat nyitva tartó cGMP-t, lehetővé téve a plazmamembrán depolarizáltságát sötétben. A guanil cikláz aktivitását a  $Ca^{2+}$ -ion gátolja. A cGMP által nyitvatartott  $Na^+$ -csatorna azonban nemcsak a  $Na^+$ , hanem valamennyire a  $Ca^{2+}$ -ionokat is átengedi.

Fényben, amikor aktiválódnak a cGMP foszfodiészterázok és csökken a cGMP-koncentráció, ezek a csatornák zárulnak, de csökken a  $Ca^{2+}$ -ion koncentráció is a sejtekben (az állandóan működő  $Ca^{2+}$  pumpák azonnal eltávolítják a többletet). Emiatt fokozódhat a guanil cikláz aktivitása - növekszik a cGMP koncentráció, és a cGMP újra kinyit néhány a  $Na^+$  csatornát, depolarizálódhat a membrán...

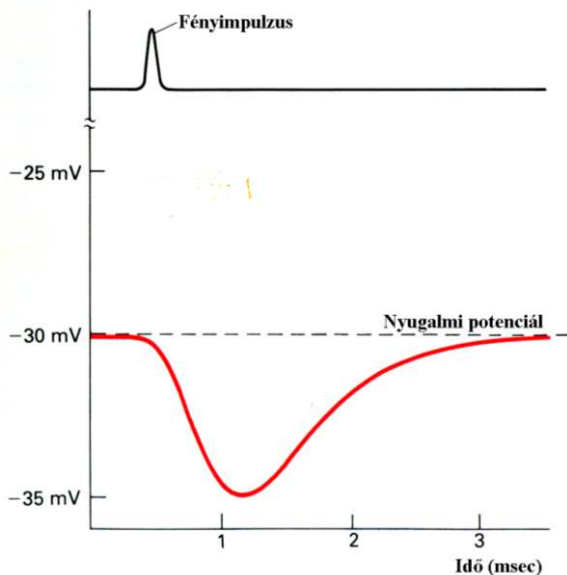
Sötétebb körülmények között, a több nyitott csatorna miatt a viszonylag magas  $Ca^{2+}$ -koncentráció viszont gátolja a guanil cikláz enzim aktivitását.

Ez a negatív visszacsatolás biztosítja a cGMP olyan, nagyjából állandó - a fény intenzitásától gyorsan függetlenné váló - koncentrációját, amely a rendszert alkalmassá teszi a fényintenzitásban bekövetkező kis változások érzékelésére is (17.22. ábra).

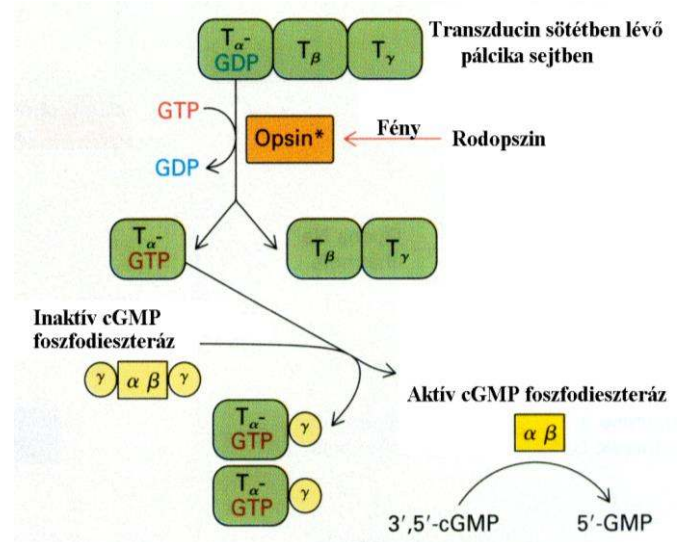
A pálcikasejt - azaz látásunk - viszonylag hamar képes a fény érzékelésére alkalmas állapotba kerülni, adaptálódnak az addiginál jóval gyengébb fényviszonyokhoz (például amikor verőfényből egy sötétebb szobába lépünk).



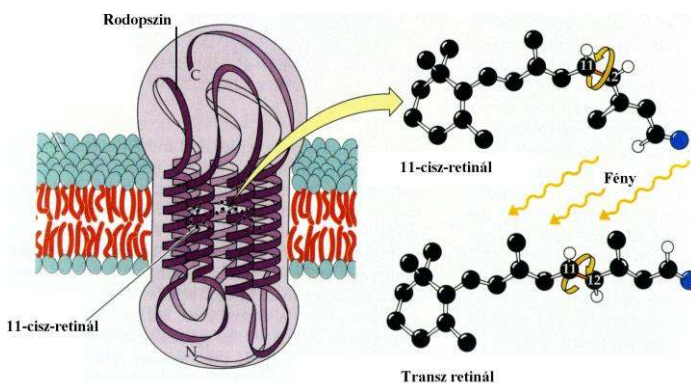
**17.18. ábra.** Egy emberi szem és egy pálcikasejt vázlatos szerkezete.



**17.19. ábra.** A pálcikasejt sötétben depolarizált, membránpotenciálja -30 mV. Fény hatására a membrán hiperpolarizálódik.



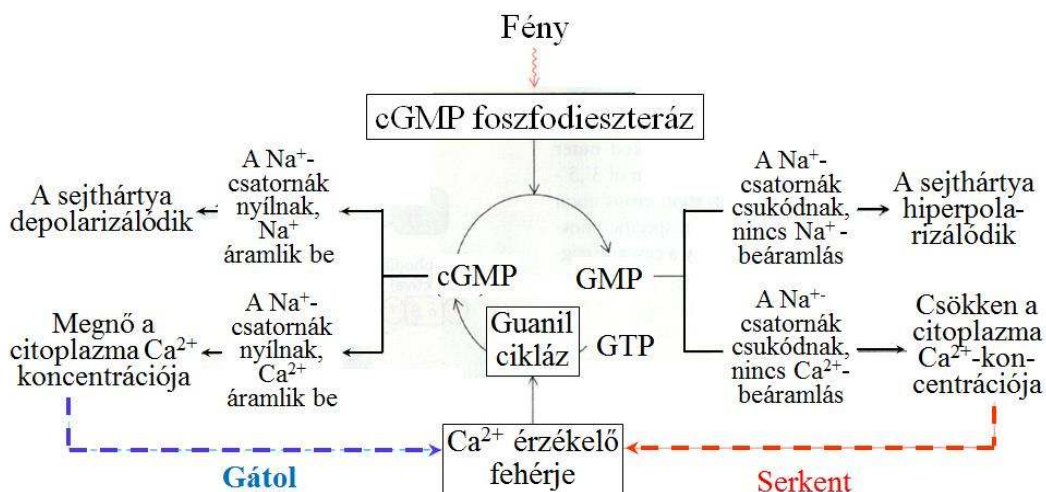
**17.21. ábra.** A transzducin (itt T-vel jelölve) és a cGMP foszfodiesteráz szerepe a fényérzékelésben.



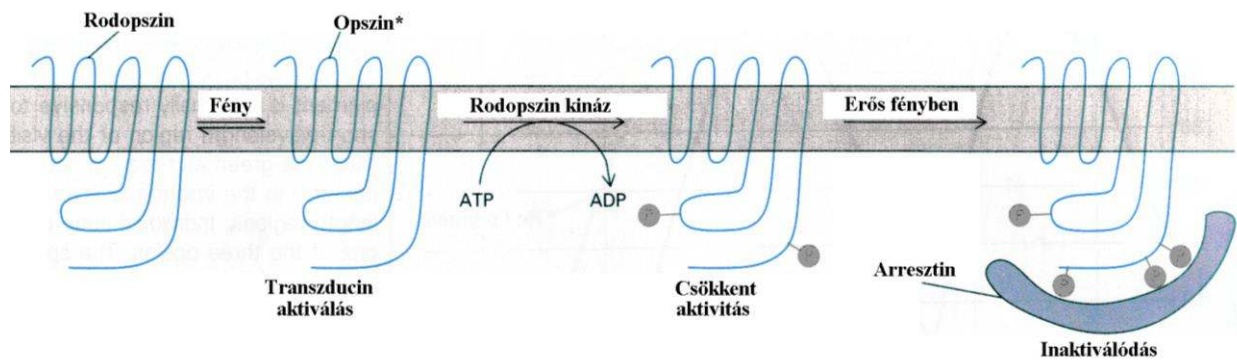
**17.20. ábra.** A rodopszin szerkezete és a fény hatása.

(2) A fényadaptáció másik fontos komponense a *rodopszin kináz* enzim. Az aktivált opszin egyes, citoplazma felőli tirozin oldalláncait a rodopszin kináz enzim foszforilálhatja (17.23. ábra). Minél nagyobb a fényintenzitás, annál gyakrabban aktív az opszin, így annál nagyobb az esély arra, hogy az így elérhetővé vált tirozinokat a rodopszin kináz foszforilálja. Viszont minél több foszfátcsoport kapcsolódik az opszinhoz, annál kevésbé lesz aktiválható, ha foton érkezik. A minden lehetséges helyén foszforilált opszin teljesen inaktív lesz, mert ekkor az *arresztin* nevű fehérje kapcsolódik, amely jó ideig megakadályozza aktiválódását (17.23. ábra).

Elegendő, sötétben eltöltött idő alatt foszfatáz enzimek távolítják el a foszfátcsoportokat, lassan újra aktiválható formába hozva az opszint.



**17.22. ábra.** A guanil cikláz enzim aktivitásának szabályozása révén megvalósuló fényadaptáció.



**17.23. ábra.** A rodopszin kináz szerepe a fényadaptációban.

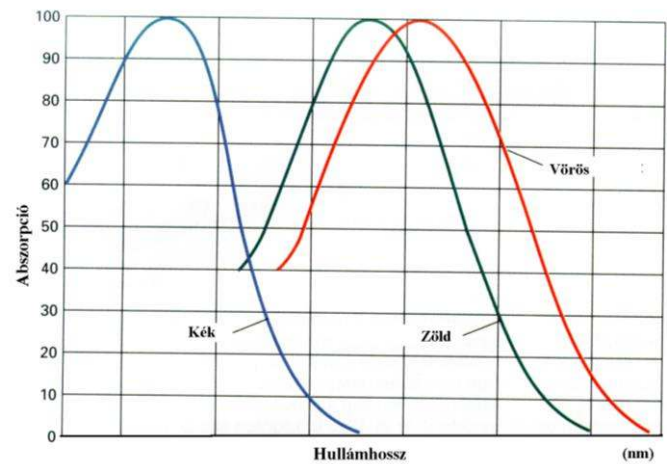
### A színlátás molekuláris alapjai

A csapok lényegében a pálcikákhoz hasonlóan működnek, a színlátás élménye pedig a háromféle csapsejtből származó jel együttes hatására alakul ki. A háromféle csapsejt más-más típusú, de egymáshoz és a pálcikasejtéhez hasonló szerkezetű opszint tartalmaz. A három opszin-fajtának a fényelnyelési maximuma a spektrum kék, zöld illetve vörös részében van (17.24. ábra). A csapok opszinjai ugyanazzal a 11-cisz-retinállal kapcsolódnak, mint a pálcikasejtekben. A különféle opszin-típusok abszorpciós spektruma azért különböző, mert bennük a 11-cisz-retinállal más-más aminosav-oldalláncok kapcsolódnak.

A „kék” opszint kódoló gén emberben a 7. kromoszómához, míg a vörös és a zöld színek látását biztosító opszin-gének az X kromoszómához kapcsolatosan öröklődnek, egymás szomszédságában vannak, de ellentétes irányban. A „vörös” és a „zöld” opszin-gének az evolúciós skálán nem túl régen történt génduplikáció eredményeként jöhettek létre, hiszen 98%-ban azonosak. (Zárójelben jegyezzük meg, hogy amíg a Dél-Amerikában élő majmoknak csak egy opszin génjük van az X kromoszómájukon, addig az afrikai és az ázsiai majmoknak - mint az embernek is - kettő.)

Időnként megtörténik, hogy a két egymás mellett levő opszin gén között a meiózis folyamán egyenlőtlenül játszódik le a crossing over. Ennek eredményeként olyan X kromoszómák képződhetnek, amelyek egyikén csak egyetlen vörös (vagy zöld) opszin-gén van, a másikén két zöld (vagy vörös) opszin-gén. A vörös-zöld színtévesztés oka többnyire valamelyik opszin gén hiánya.

Jól ismert a vörös opszin gén polimorfizmusa is, ami miatt a színlátó emberek a színes tárgyakat más színűeknek látják. Az olyan vörös opszin-változatnak, amelynek a 180. aminosava alanin, 530 nm-nél van az abszorpciós maximuma. Az alanin a az opszin negyedik transzmembrán doménjében van és kapcsolatban van a 11-cisz-retinállal. Más változatokban a 180. aminosav szerin, az abszorpciós maximum pedig 560 nm-nél van. A „szerines” allélra hemizigóta férfiak szemei érzékenyebbek a vörös fényre, mint azoké, akik az „alaninos” változatot hordozzák. A különbség alapja egyetlen nukleotid különbsége a DNS-ben.



**17.24. ábra.** Az emberben a háromféle szín látásáért felelős opszinok abszorpciós spektruma.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az állatvilág evolúciója során fejlődött ki az idegrendszer, az a szervrendszer, amelynek speciálisan differenciálódott sejtjei, a neuronok, információt gyűjtenek, dolgoznak fel, és alakítanak ki válaszokat. Az idegrendszer „bevált” eszköz a környezettel kapcsolatos gyors változások megvalósítására.

A neuronok elektromos jelek terjedése révén kommunikálhatnak egymással és a célsejtekkel. Az átadásra alkalmas elektromos jel az akciós potenciál. A neuronok működését az biztosítja, hogy plazmamembránjuk két oldalán speciális receptorok és csatornák jelenléte miatt - elsősorban a  $\text{Na}^+$ - és  $\text{K}^+$ -ionok koncentrációjának változtatásával - változhat a potenciál.

A jelek módosítását elsősorban az idegsejtek közötti speciális terekbe, a kémiai szinapszisokba kibocsájtott neurotranszmitterek jellege teszi lehetővé.

Az élőlények érzékszerveikkel észlelik a környezet felől jövő mechanikai, kémiai, fény- és hőhatásokat, és az idegrendszerük által feldolgozható információvá alakítják.