

17. AZ IDEGSEJTEK ÉS AZ ÉRZÉKELÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA.

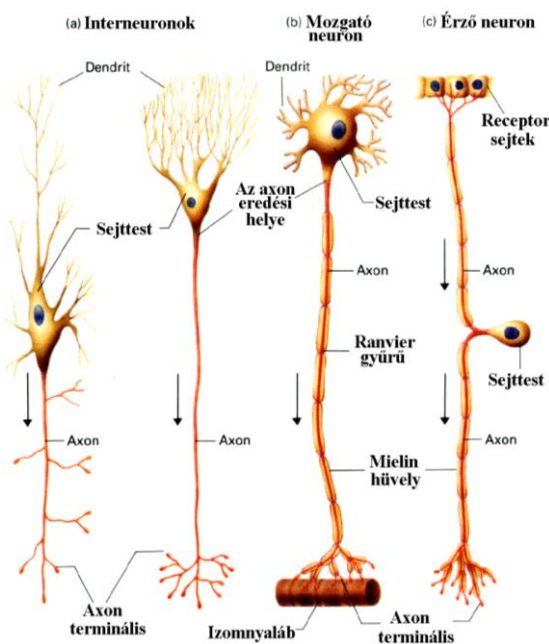
Neuronok és szinapszisok. Membrán és akciós potenciál. Ioncsatornák. Neurotranszmitterek és receptorok. A mechanikai, kémiai és fényingerek érzékelése. Az érzékszervek molekuláris biológiája

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.

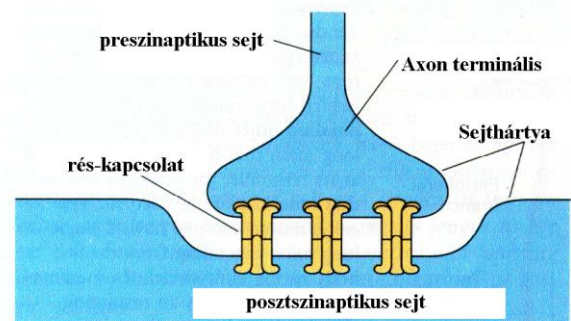
Az idegsejt

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:

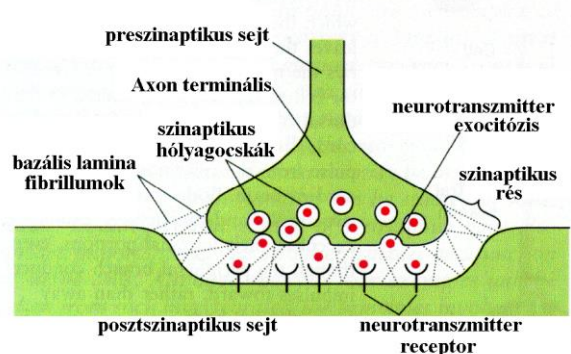
A **sejttest** egy kis „számítógép”: a beérkező jeleket analizálja, átalakítja, és szükség szerint akciós potenciált generál. Az akciós potenciál képződésében különleges szerepe van az axon eredési helyén levő kiemelkedésnek, az **axondombnak**. Ezen kívül a sejttestben szintetizálódik a legtöbb sejtalkotó, 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

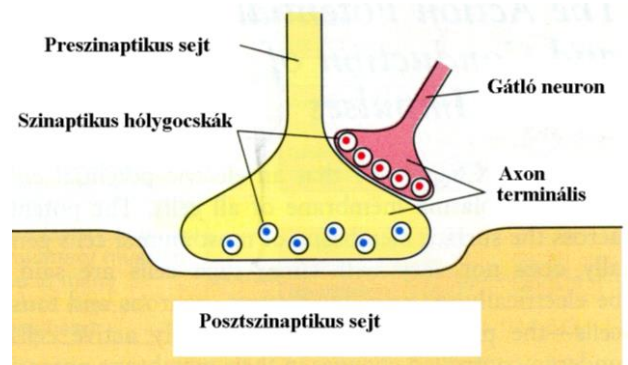


17.2. ábra. Egy elektromos és egy kémiai szinapszis szerkezete vázlatosan.

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.

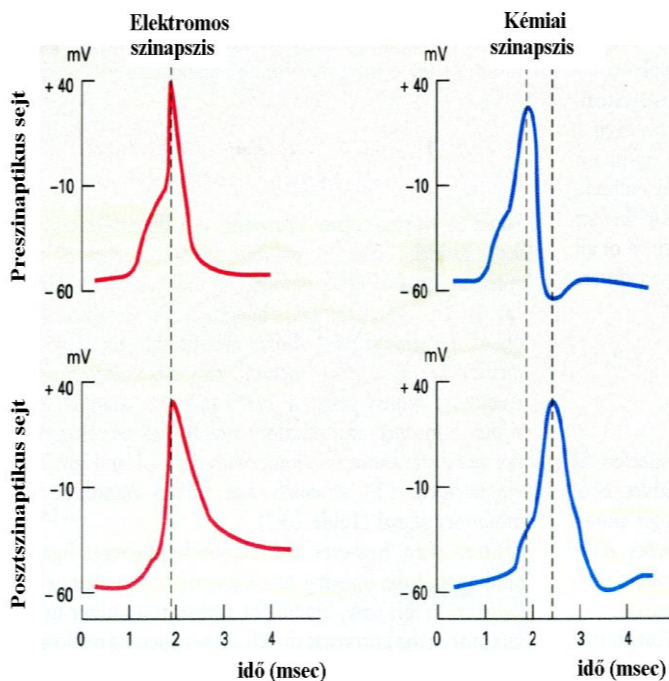


17.4. ábra. A szinapszisok kapcsolata módosíthatja a szinapszisok funkcióit.

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
Acetilkin	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	
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	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$	Tirozin származék
Noradrenalin	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$	Tirozin származék
Adrenalin	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_2^+-\text{CH}_3$	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
β -alanin	$\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$	Aszparaginsav származék
Hisztamin	$\text{HC}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$	Hisztidin származék
γ -amino-vajsav (GABA)	$\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$	Glutaminsav származék
Taurin	$\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^-$	Glicin származék

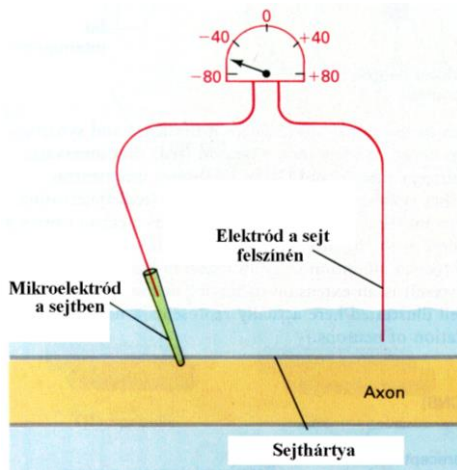
17.2. táblázat. A peptidtermészetű neurotranszmitterek egy csoportja neurohormonként is funkcionál.

Neurotranszmitter	Felépítés*
β -endorfin	YGGFMTSEKSTPLVTLLFKNAIILNAYKKGE
Met-enkefalin	YGGFM
Leu-enkefalin	YGGFL
Szomatosztatin	AGCKNFFWLFTSC
Luteinizáló hormon kiválasztását serkentő hormon	pEHWSYGLRPG-NH ₂
Tirotropin kiválasztását serkentő hormon	pGUP-NH ₂
Neurotenzin	PGLYENLPRRPYIL
Angiotenzin I	DRVYIHPFHL
Angiotenzin II	DRVYIHPF
Vazoaktív intesztinális peptid	HSDAVFTDNYTRLRLEMAVLLTLNSILN-NH ₂

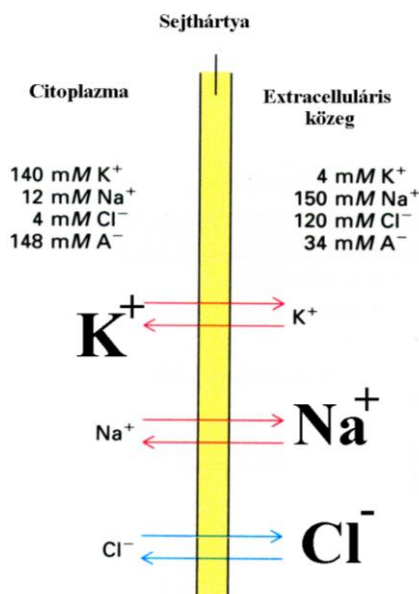
* Egybetűs aminosav kódok. A C-terminálshoz néhol -NH₂ csoport kapcsolódik, az N-terminális pedig néha pirrol-(p) gyűrűs szerkezetű. Az enkefalinok a β -endorfinnal egyetemben az úgynevezett természetes opiátok. Az idegrendszerben termelődnek és a fájdalomimpulzusokat továbbító neuronok funkcióját gátolják. 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 citoplasma 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 membránpotenciál oka a kationok és az anionok egyenlőtlen megoszlása a sejthártya két oldalán (17.6. ábra). A Na^+ és a K^+ ionok egyenlőtlen eloszlásáért a sejthártyában található Na^+ - K^+ -pumpák, valamint az állandóan nyitott állapotban lévő, „leaky” 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 membránpotenciál 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).



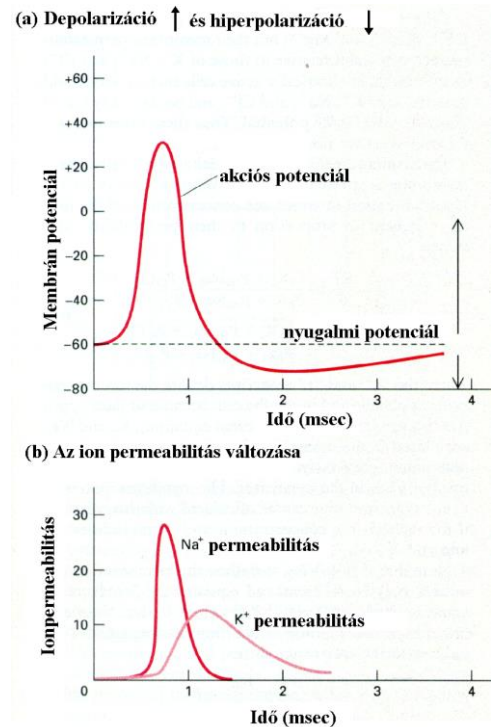
17.5. ábra. A membrán (nyugalmi) potenciál mérése.



17.6. ábra. Az anionok és a kationok koncentrációja különböző a sejthártya két oldalán. Az 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?



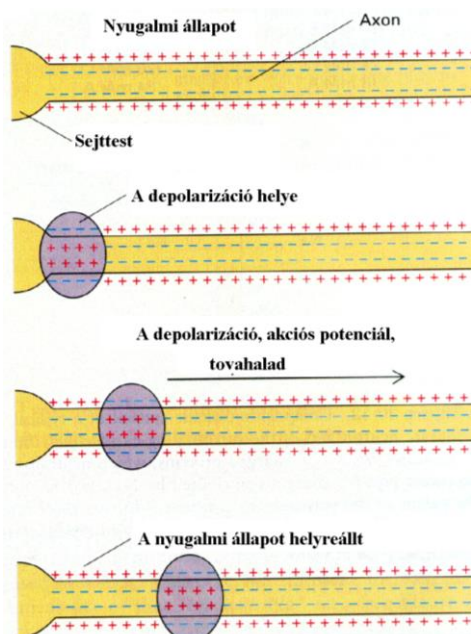
17.7. ábra. A membránpotenciál (a) valamint a membránon átváramló Na^+ és K^+ ionok mennyiségének (b) változása a membrán egy adott pontján az idő függvényében.

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. Na^+ -csatornákon Na^+ ionok ömlenek be passzív diffúzióval a sejtbe, K^+ -csatornákon át pedig K^+ ionok szöknek ki a citoplazmából. Mivel ezek a Na^+ - és a 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 Na^+ -csatornán kb. hater ezer 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 K^+ -csatornák késleltetett záródásában rejlik. A membránpotenciált Na^+ - K^+ -pumpák állítják helyre.

A membránpotenciál csökkenése miatt a szomszédos feszültségfüggő Na^+ és a 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 axonterminálishoz érve neurotranszmitterek felszabadulását váltja ki, tehát az idegsejtek kommunikációjához elengedhetetlen. De hogyan keletkezik az akciós potenciál?



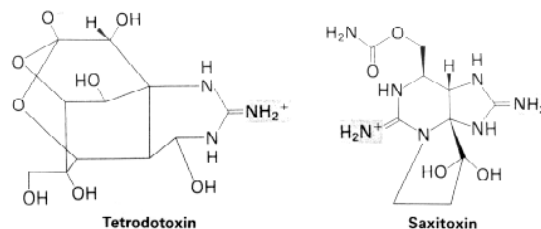
17.8. ábra. Az akciós potenciál az axondomb tövében keletkezik, és lényegében nem más, mint a depolarizációs hullám tovaterjedése az axon mentén.

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

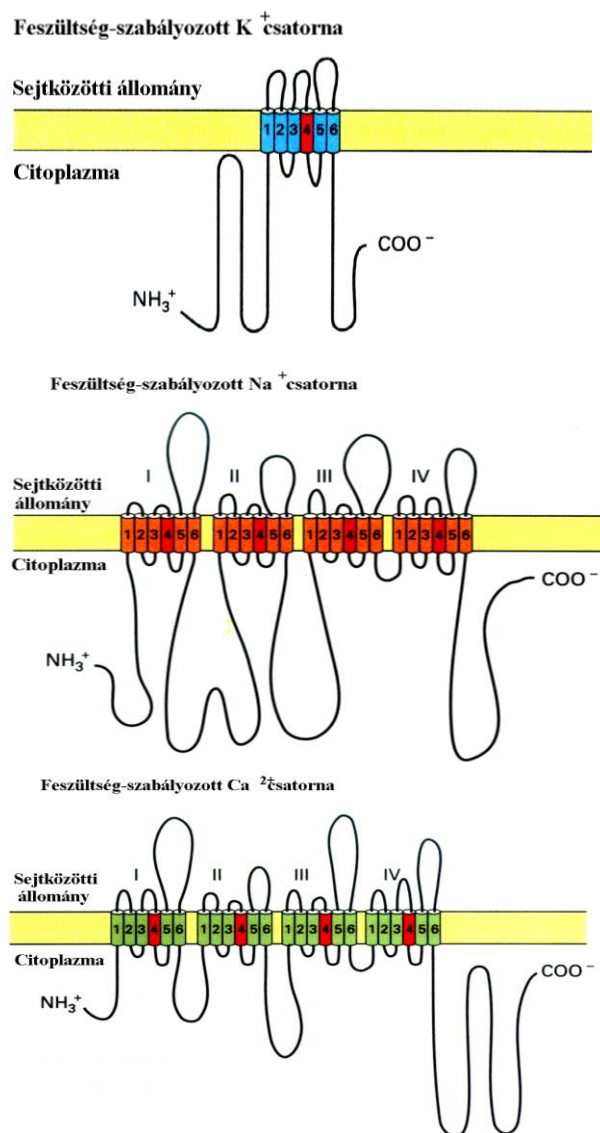
Az akciós potenciál terjedése annál gyorsabb, minél vastagabb axon mentén halad. A tintahal 600 μm vastag óriás axonjának minden μm^2 -én kb. 500 feszültségfüggő Na^+ -csatorna van, itt 12 m/sec (43,2 km/óra) sebességgel halad az akciós potenciál. A magasabbrendűek jóval fejlettebb idegrendszerében nem 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 Na^+ -csatorna van μm^2 -enként. A mielinhüvelyes axon mentén mintegy szökellve, gyorsan halad az akciós potenciál: a mindössze 12 μm átmérőjű axon mentén is képes 12 m/sec sebességgel terjedni.

A feszültségfüggő ioncsatornák szerkezete

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



17.9. ábra. A Na^+ -csatornához specifikusan kötődő két neurotoxin szerkezeti képlete.

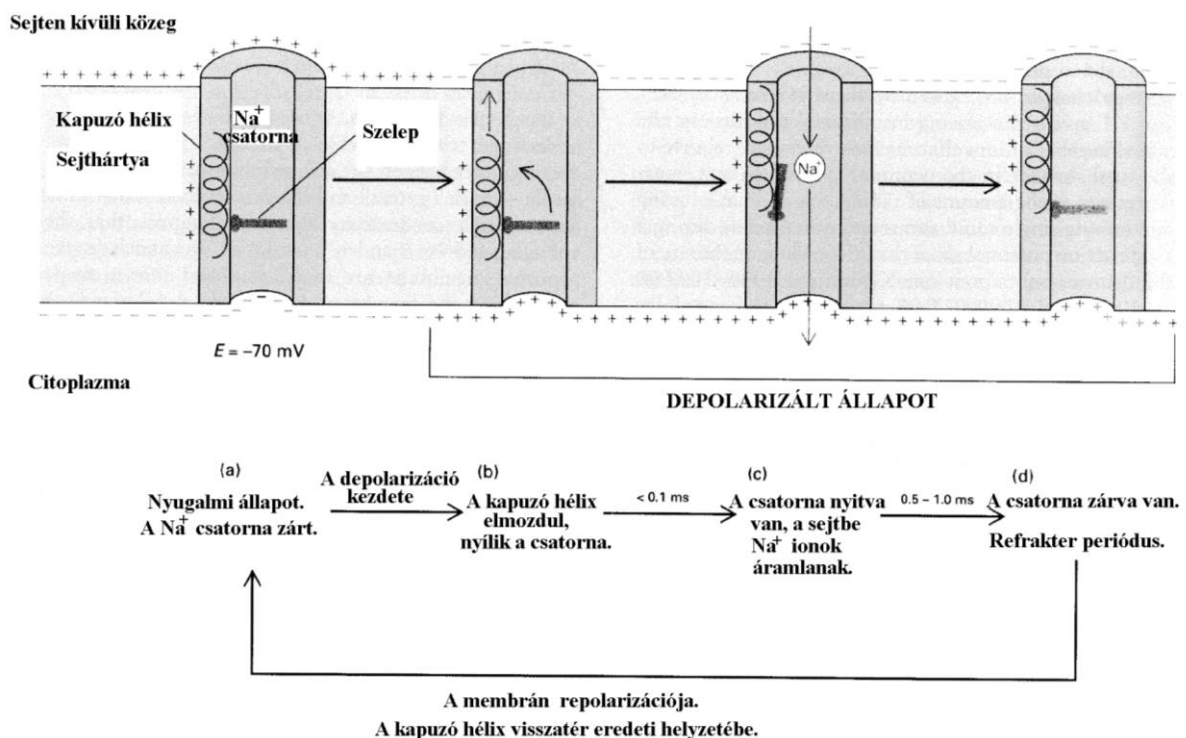


17.10. ábra. A feszültségfüggő ioncsatornák szerkezete. Pirossal a kapuzó hélixek vannak kiemelve.

tornát a neurotoxinnal való kapcsolódása miatt izolálhatták, tanulmányozhatták. A 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 Na^+ -csatorna kinyílik, rajta 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 sejtest felé: természetes körülmények között az akciós potenciál mindig az axondombtól az axonvég felé halad.



17.11. ábra. A kapuzó hélix szerepe a feszültségfüggő Na^+ -csatorna működésében.

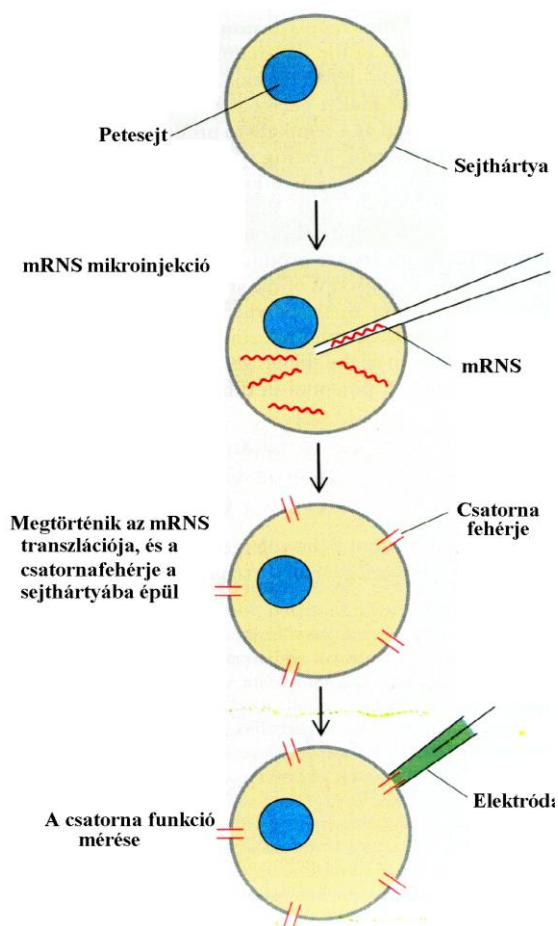
A kapuzó hélixek molekuláris analízise mutatta meg, hogy az α -hélix minden harmadik aminosava lizin (K) vagy arginin (R) - tehát olyan aminosav, amelynek pozitív töltése van (17.12. ábra). A pozitív töltések szerepére olyan kísérletekben derült fény, amelyekben a Na^+ -csatorna gén megfelelő szakaszának 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 karmosbéka (*Xenopus laevis*) petéibe injektálták, amely egyébként nem expresszál 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 Na^+ -csatorna, bizonyítva a pozitív töltésű aminosavak szerepét nemcsak a kapuzó hélix, hanem a Na^+ -csatornák működésében is.

Feszültség-szabályozott K^+ csatorna	
Hélix 4	R V I R L V R V F R I F K L S R H S K G L O
Feszültség-szabályozott Na^+ csatorna	
Hélix 4: domén I	S A L R T F R V L R A L K T I S V I P G L K
domén II	G L S V L R S F R L L R V F K L A K S W P
domén III	G A I K S L R T L R A L R P L R A L S R F E
domén IV	R V I R L A R I G R I L R L I K G A K G I R
Feszültség-szabályozott Ca^{2+} csatorna	
Hélix 4: domén I	K A L R T F R V L R P L R V L S G V P S L O
domén II	L G I S V L R C I R L L R L F K I T K Y W T
domén III	S V V K I L R V L R A L R P L R A I N R A K
domén IV	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 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 érzékejtől 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 oldalvonszerve, valamint az ember félkörös ívjáratának érzékejtői, 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

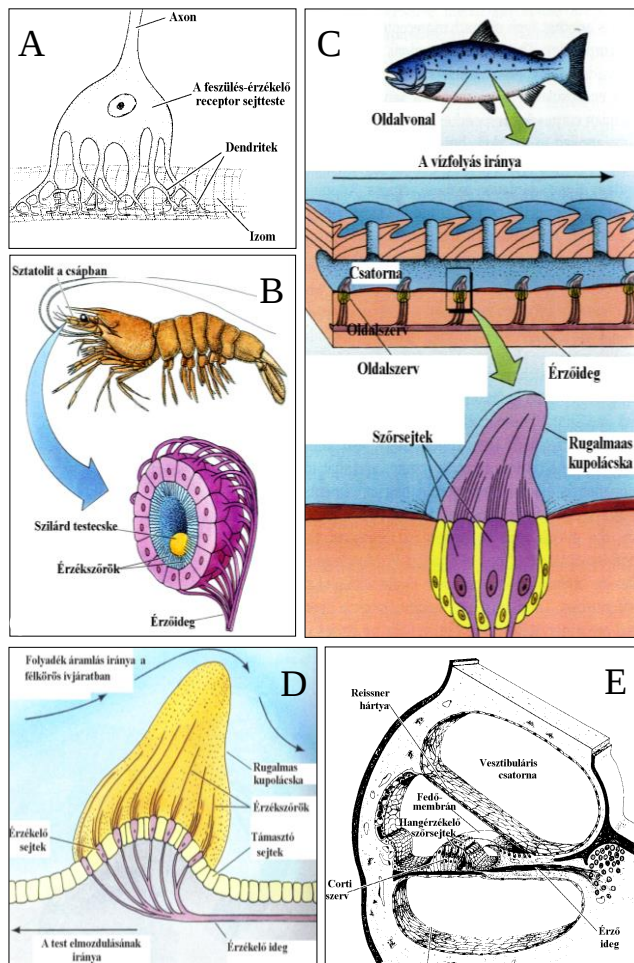
A kemoreceptorok olyan érzékejtők vagy érzékszervek, amelyek (i) specifikusan észlelik a környezet bizonyos molekuláit, és (ii) hatásukra akciós potenciált generálnak. A kemoreceptorok működésének alapja a ligand-receptor kölcsönhatást követő jelátvitel, amelyet ioncsatornák nyitódása, csukódása, membrán 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. 4×10^7 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 Na^+ -csatornát nyit: akciós potenciál képződik. A környező világ gazdag szaganyagokban. A szaglósejtekből annál több akciós potenciál ered, minél erősebb a szaginger.

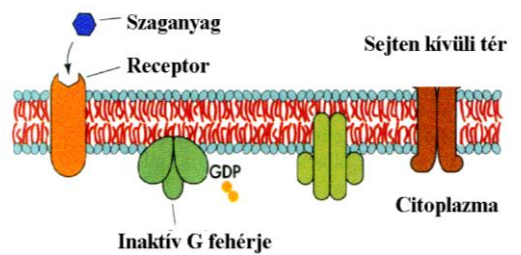
A legújabb kutatások olyan nagy géncsaládok létre derítették fényt, amelyek szaganyag-receptorok szintézisét kódolják. Az 1990-es években Linda Buck és Richard Axel (Nobel-díjat kaptak 2004-ben) az egér genomjában kb. ezer olyan gént azonosított, amelyek szaglóreceptor-fehérjék képződését kódolják - 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 szaglóhámiban fejeződnek ki, és egy-egy fajta csak néhány sejtben expresszálódik. Ráadásul a szaglóhám egy sejtjében csak egyetlen szaglóreceptor-fehérje van jelen.

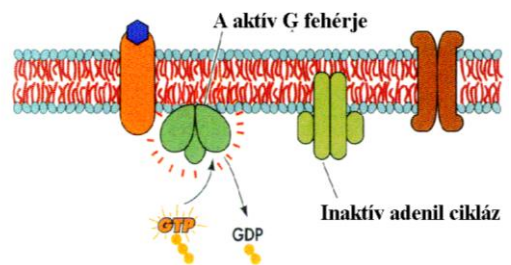


17.14. ábra. Példák a mechanoreceptorokra. (A) Az izmok feszességét az izomrostokhoz tapadó, feszülés-érzékező csatornákat tartalmazó mechanoreceptor sejtek jelzik a központi idegrendszernek. (B) A rákok helyzetérzékelő szerveiben, a sztatolitokban a szőrsejteket szilárd testecske ingerli, amely a rá ható gravitációs erőnek megfelelően mozdul el. (C) A halak oldalvonalsszerveikkel 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.

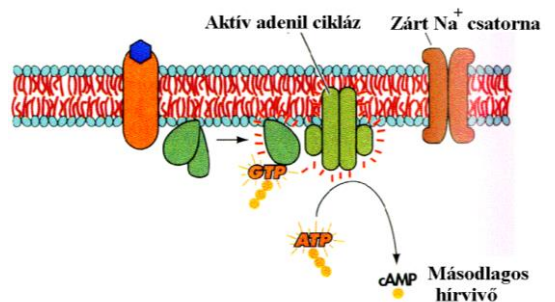
1. A szaganyag kapcsolódik a receptorral



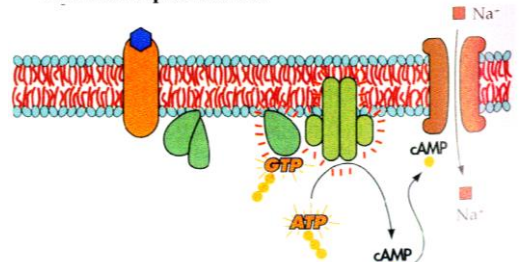
2. A G fehérje aktiválódik



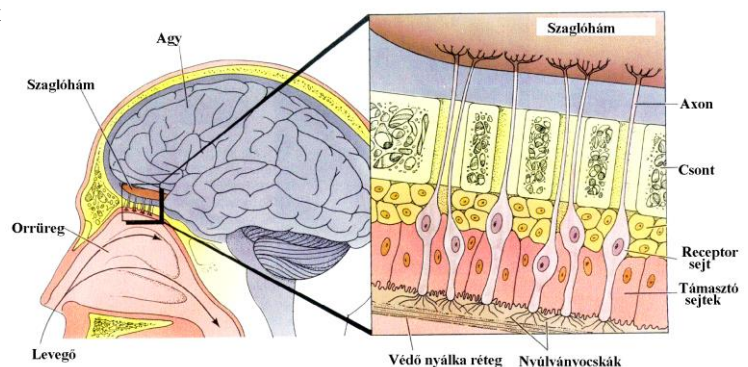
3. A G fehérje alegység aktiválja az adenil cikláz molekulákat, amelyek cAMP-t szintetizálnak



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



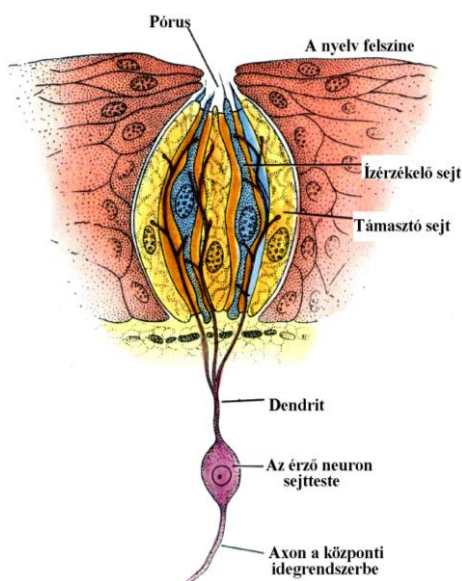
17.15. ábra. A kemoreceptorok működésének mechanizmusa (a GPCR-ek 7 transzmembrán doménnel rendelkeznek, az ábra ezt nem mutatja).



17.16. ábra. A szaglóhám szerkezeti felépítése.

(ii) Az **ízlelőszerv** alapját differenciálódott érzékszervek alkotják, amelyek az ízlelőbimbókban találhatók. Felszínükön, csakúgy, mint a szaglószelek 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 szaglószelek 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 Na^+ -csatornák egy jó része sötétben nyitva van. Fény hatására a csapok és a pálcikák hiperpolarizálódnak, mert ekkor csukódnak be Na^+ -csatornáik. 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 pénztkeresszerűen elrendezett korongok ezrei, egyfajta rendkívül kiterjedt belső membránrendszer van, amely *rodopszint*, fényérzékelő receptort tartalmaz (17.20. ábra). Az ember egyetlen pálcikasejtjében kb. 4×10^7 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 G_q alegysége aktiválja az inaktív formában jelenlevő *cGMP foszfodiészteráz* enzimét (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 membránjában ékelődött Na^+ -csatornákat, ami a pálcikasejtek depolarizációját okozza. Érthető tehát, hogy fény hatására, cGMP hiányában záródnak a 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_{α} alegységeknek is GTP-áz aktivitása van, ami miatt a G_{α} -GTP elég gyorsan G_{α} -GDP-vé alakul. A G_{α} -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:

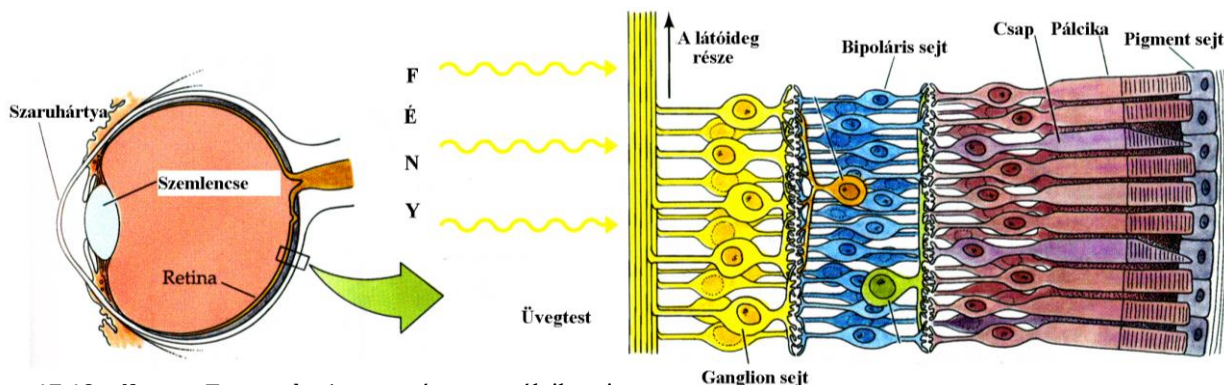
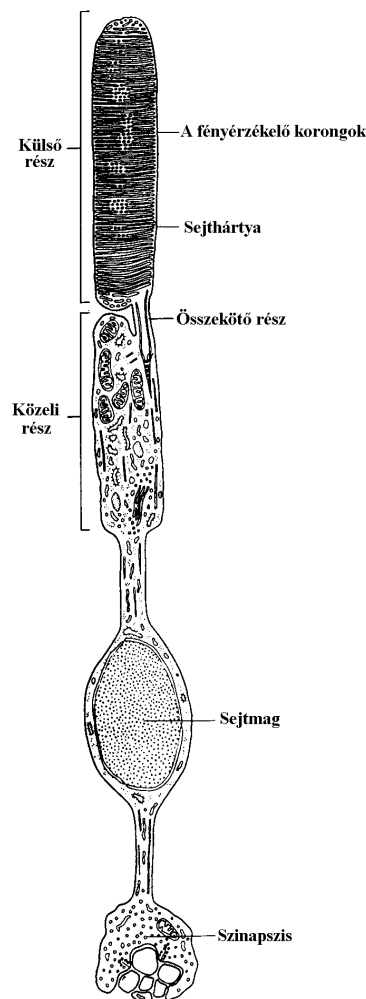
(1) Az első mechanizmus alapja a *guanil cikláz* enzim aktivitásának szabályozása (17.22. ábra). A guanil cikláz állítja elő GTP-ből a Na^{+} -csatornákat nyitva tartó cGMP-t, lehetővé téve a plazmamembrán depolarizáltságát sötétben. A guanil cikláz aktivitását a Ca^{2+} -ion gátolja. A cGMP által nyitvatartott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

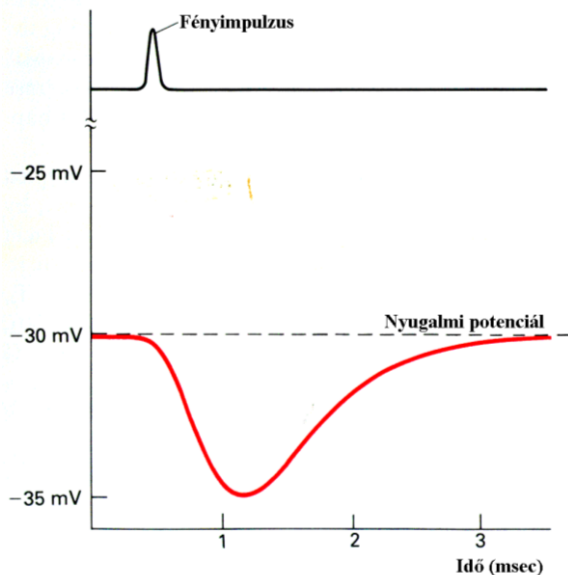
Sötétebb körülmények között, a több nyitott csatorna miatt a viszonylag magas Ca^{2+} -koncentráció viszont gátolja a guanil cikláz enzim aktivitását.

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).

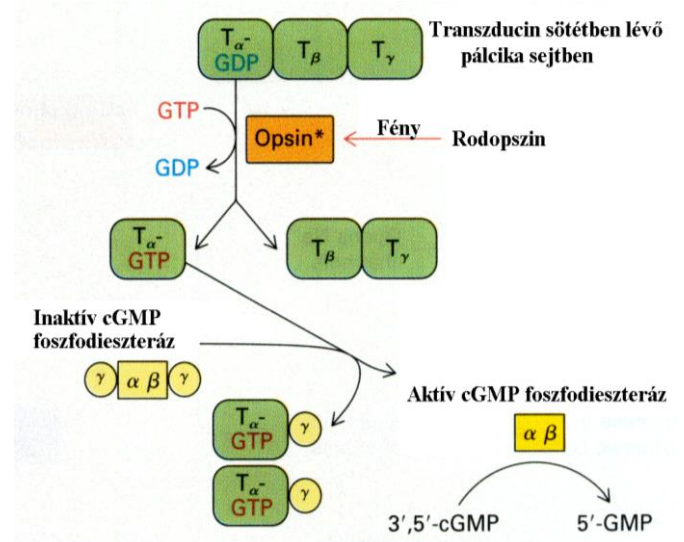
A pálcikasejt - azaz látásunk - viszonylag hamar képes a fény érzékelésére alkalmas állapotba kerülni, adaptálódnak az addiginál jóval gyengébb fényviszonyokhoz (például amikor vöröfényből egy sötétebb szobába lépünk).



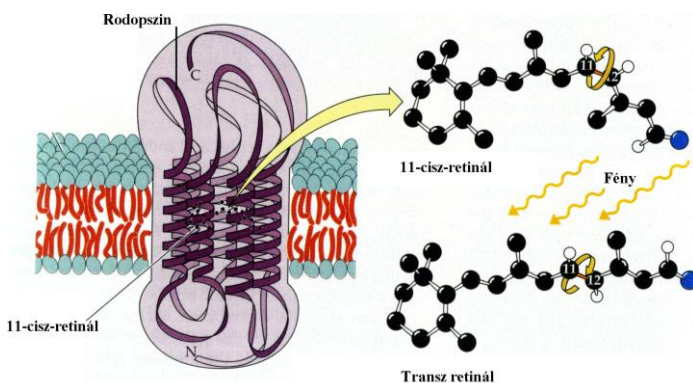
17.18. ábra. Egy emberi szem és egy pálcikasejt vázlatos szerkezete.



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



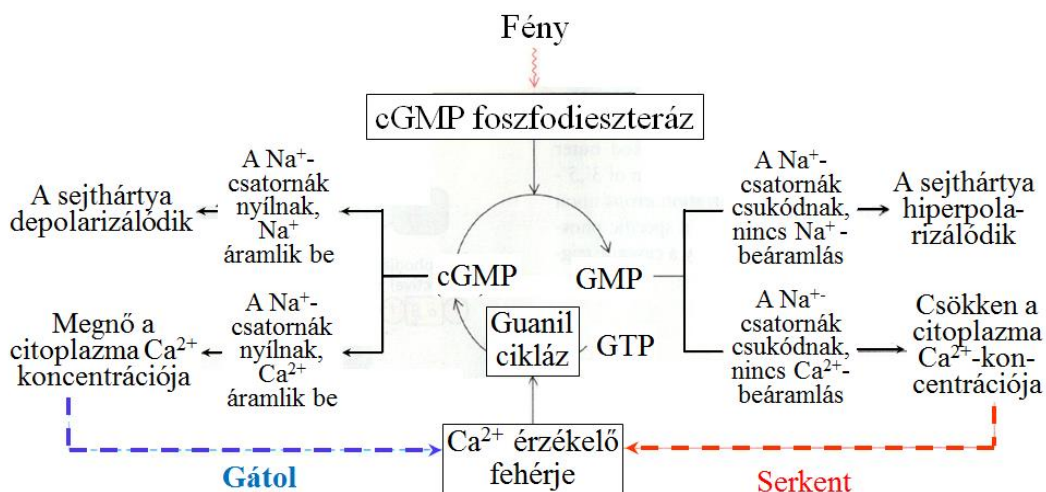
17.21. ábra. A transzducin (itt T-vel jelölve) és a cGMP foszfodiészteráz szerepe a fényérzékelésben.



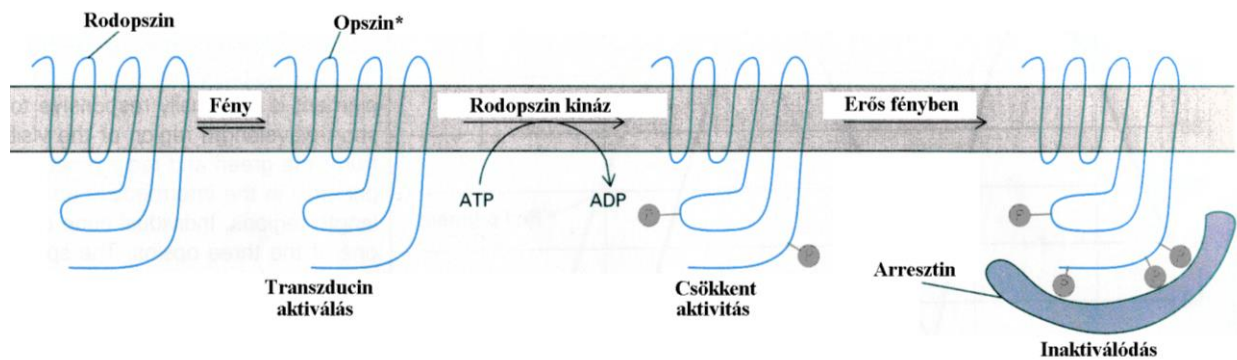
17.20. ábra. A rodopszin szerkezete és a fény hatása.

(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.

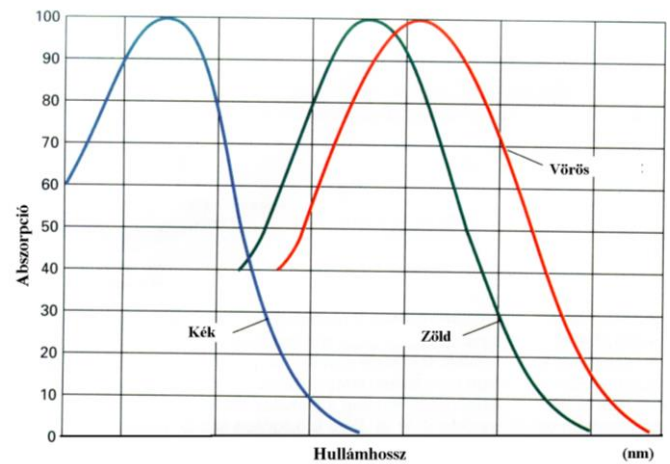
A színlátás molekuláris alapjai

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 szintévesztés 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 Na^+ - és 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.