

Sejtek közötti kommunikáció

- Szerv/szövet homeosztázisa szempontjából fontos:
- A sejt érzékeli a változásokat környezetében és arra megfelelő választ ad.
- Többsejtűekben a szignál molekulák koordinálják a sejtek válaszát.
- Sejt által kibocsátott szignál egy sejtcsoport elszigetelésére is irányulhat.

Sejtek közötti kommunikáció típusai:

Közvetlen:

szomszédos sejtek citoplazmája összeköttetésben van
pl gap junction-on keresztül

Közvetett:

valamilyen hírvivő molekula közbeiktatásával

hormonok

endokrin

mediátorok

parakrin

neurotranszmitterek

Közvetlen kommunikáció: Gap junction-ön keresztül

Univerzális elterjedés az élővilágban, magasabb rendű növények kivételével ahol plazmodesmata-k vannak.

Gerinces gap junction-t felépítő proteinek a connexinek.

Gerincteleneknél connexin fehérjék mellett innexinek is vannak, ezeket kódoló gének nem homológok a connexin génekkel, de a kialakuló csatornák funkcionális sajátosságai hasonlítanak a connexin csatornákhöz.

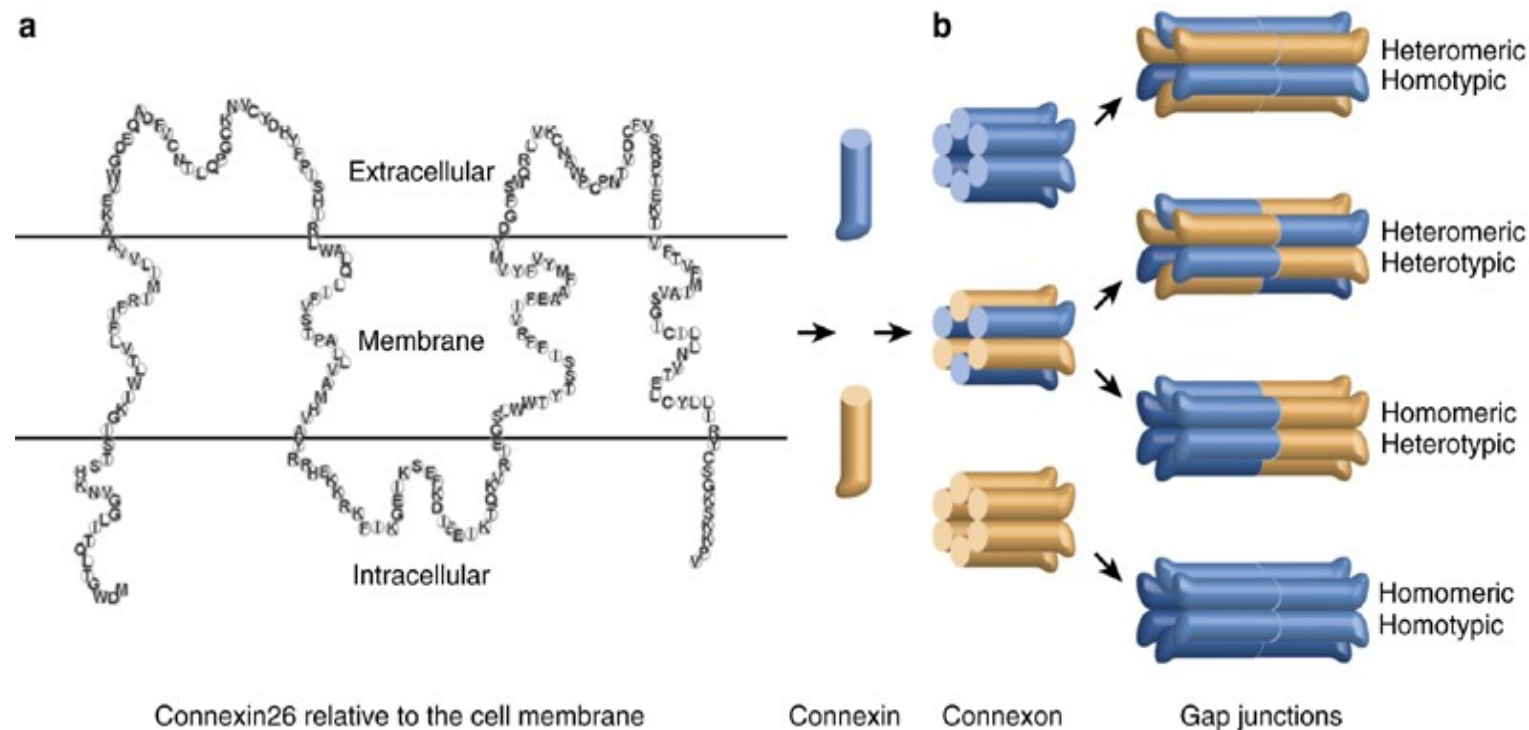
Gerincesekben és gerincelenekben is lehetnek pannexin fehérjék is amelyeket kódoló gén távoli rokonságban van az innexin génekkel.

Humán betegségek connexinekhez köthetők, különösen gyakori, hogy örökletes bőr problémák connexin gén mutációhoz kötöttek.

Connexin fehérjék:

- Golgi készülékből származó hemicsatornák,
- Sejten belül rövid életidejűek
- Connexonok kialakulása megkezdődik a sejten belül az ER membránján, onnan jutnak el a hemicsatornák a transz-Golgi oldalra és onnan a sejtmembránba
- Másik sejt hemicsatornáival együtt pórusokat formál
- 21 típus emberben
- majdnem minden sejtípus expresszál valamilyen connexint.
- foszoproteinek, foszforilációval a csatorna működések regulációja történik.

Connexinekből álló gap junction-ok felépítése:

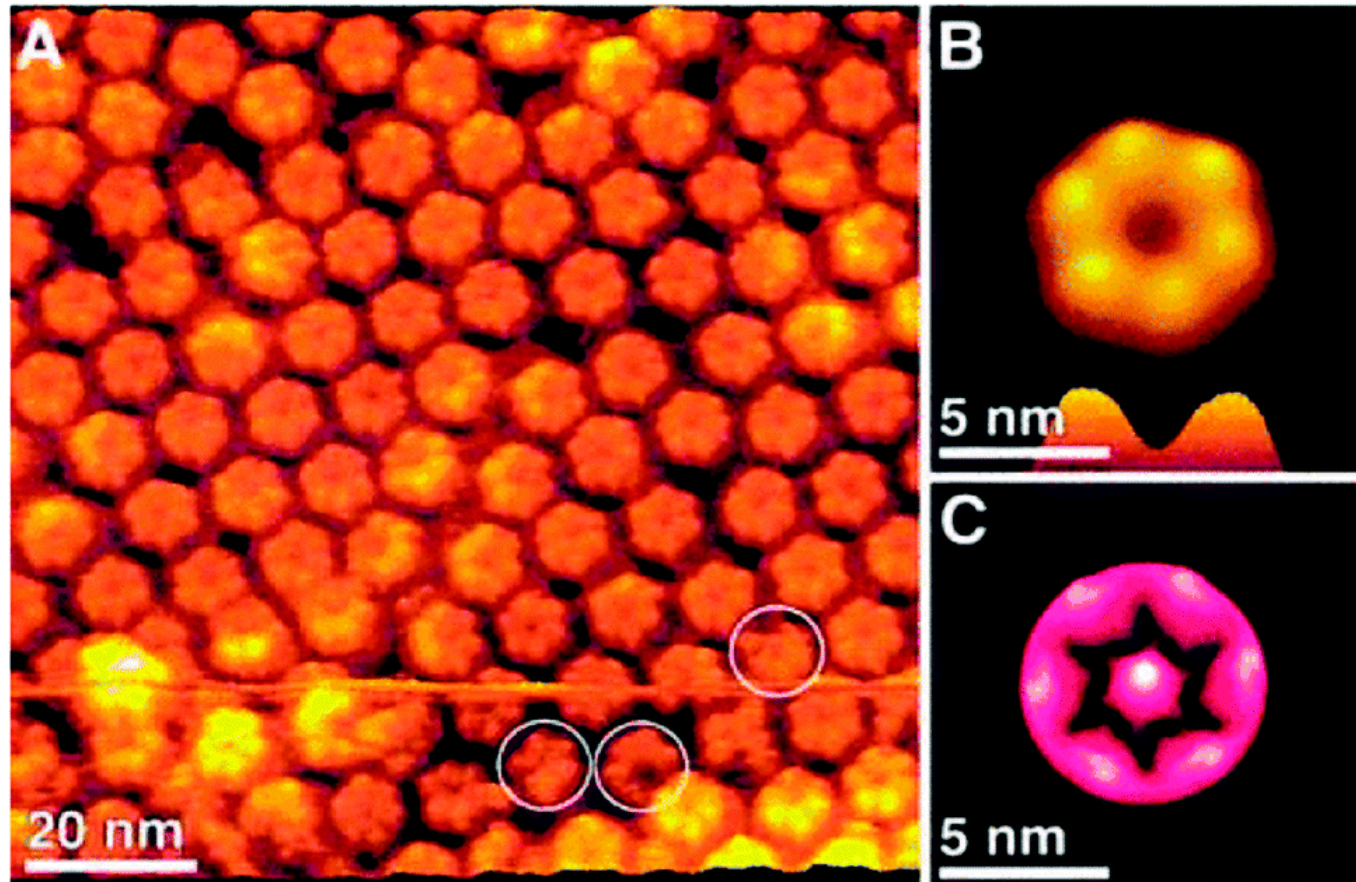


a) Connexinek: integráns membránfehérjék, 4 transzmembrán domainjük, 2 extracelluláris hurkuk és intracelluláris C és N terminálisuk van.

b) 6 connexin oligomerizálódik: connexont, hemicsatornát alakít ki. Két szomszédos sejt connexonjainak összekapcsolódásával jön létre a gap junction. A connexon kialakulhat homomer (egyforma), heteromer (különböző) connexinek-ből. Ha a gap junctionban a két sejt kapcsolódó connexije eltérőek akkor heterotipus gap junction alakul ki.

Mese és mtsai J. of Investigative Dermatology (2007) 127, 2516–24;

Gap junction:
Connexonokból
kialakult
dinamikus
struktúra.
Központi
connexonok
vezikulába
csomagolódva
internálódnak
Új connexonok gap junction szélére érkeznek.



Nem mindegyik connexon alakít ki intercelluláris csatornát.

Szomszédos sejt csatornáival nem kiegészített connexonokon keresztül is lehet anyagkiáramlás: stressz reakcióknál és iszkémiánál fordul elő.

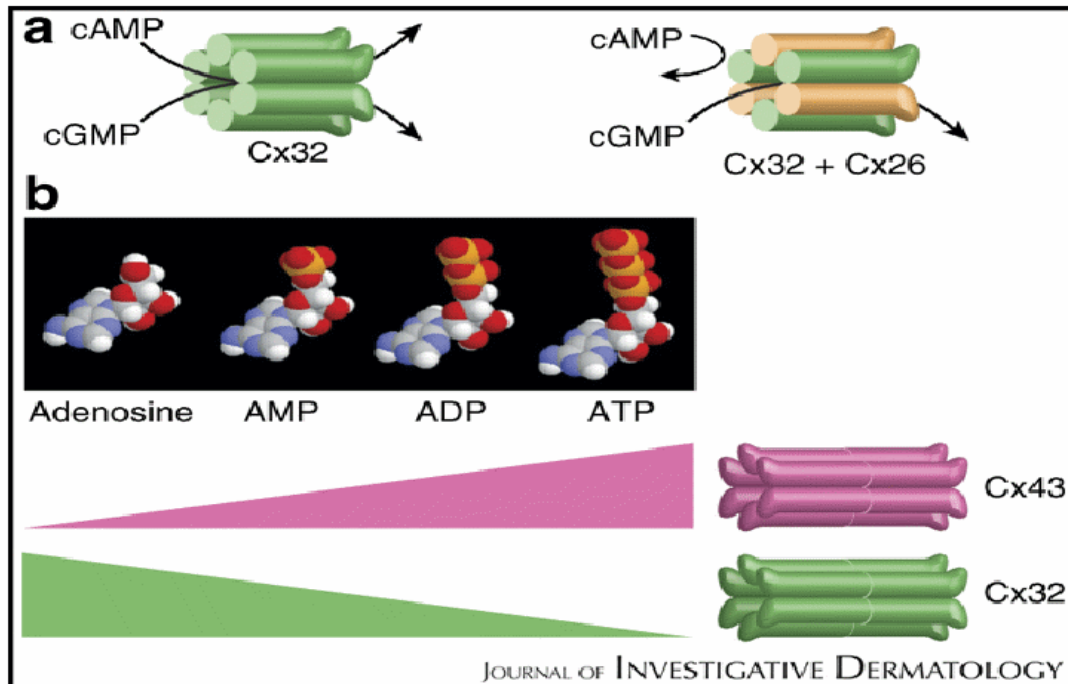
Ezekon a connexonokon keresztül ATP, glutamát és NAD⁺ áramlik ki az extracelluláris térbe.

Ezeknek a csatornáknak a reciklálási útvonala nem ismert

Feltételezik, hogy beépülhetnek gap junctionba.

A különböző connexin típusok eltérő szelektivitást mutathatnak különböző anyagokra

Ionokra nem, de másodlagos hírvivőkre szelektivek



a) Cx32 hemicsatornák permeábilisak cAMP-re és cGMP-re is.
Cx32 és Cx26 hetero connexon csak cGMP-re permeábilis, cAMP-re nem.
b) Adenozin permeabilitása a Cx43 és CX32 connexonokon keresztül megváltozik ahogy egyre több poszfát csoportot adunk hozzá.
T

Réskapcsolaton átjutó anyagok:

- Ionok (K^+ , Ca^{2+})
- Másodlagos hírvivő molekulák (cAMP, cGMP, IP_3)
- Kisméretű metabolitok (glükóz, RNS)

20-200 pS konduktancia

Elegendő lehet akciós potenciál kiváltására

Főleg gátló neuronok szinkronizálása történik így.

Réskapcsolaton keresztül megvalósuló működések:

- Szinkronizáció (neuronok, szívműködés, simaizmok)
- Differenciáció
- Sejt növekedése
- Avasculáris szervek (szemlencse, epidermisz) metabolikus koordinációja
- Metabolitok és szignál molekulák koncentrációjának kiegyenlítése
- Szomatikus génmutációk hatásának kompenzálása
- Vérnyomás szabályozásban szerep: vasodilatációhoz kell
- Neuronok migrációja sérül hiányukban

Connexin mutáció következményei:

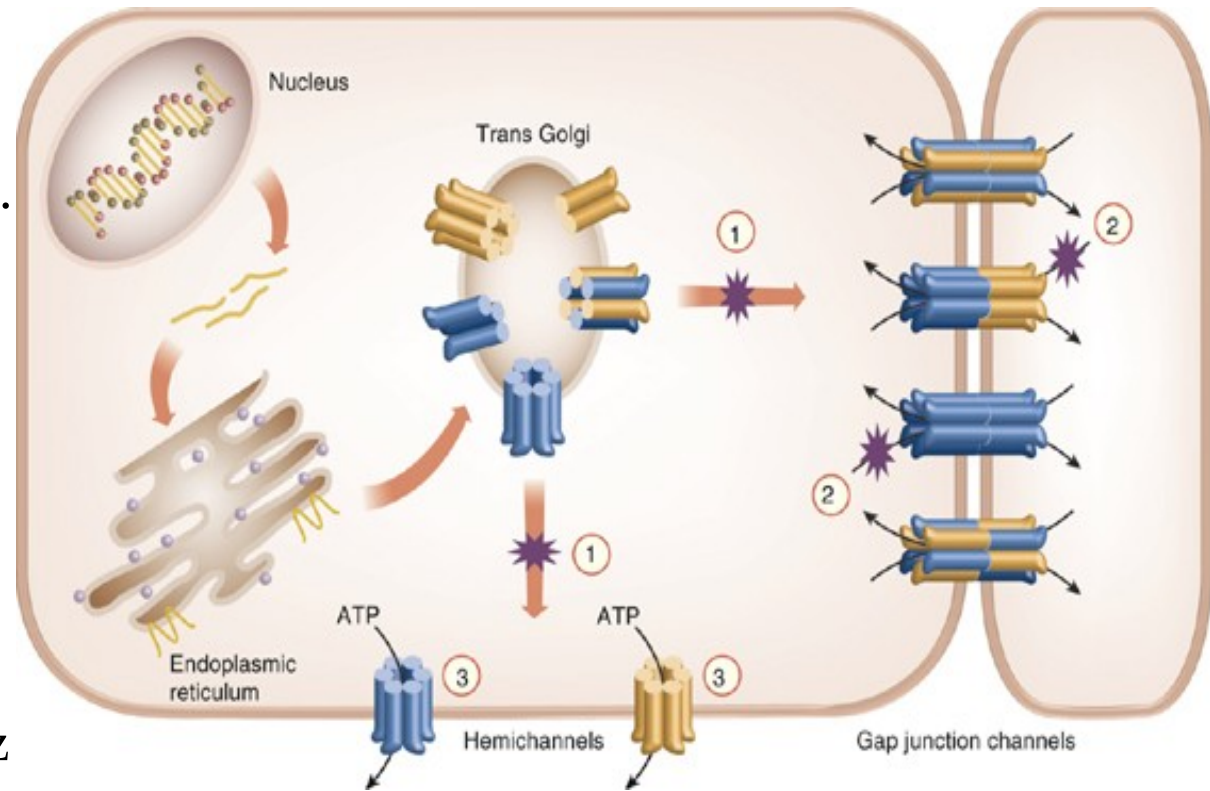
Mutáció érintheti a connexon kialakulását és tulajdonságait is.

Bőr betegségek háttérében álló connexin mutációk hatása 3-féle hatásmechanizmuson keresztül érvényesül:

(1) gátolhatja proteinek szállítást a plazmamembránhoz

(2) gátolhatja a többi connexin kifejeződését

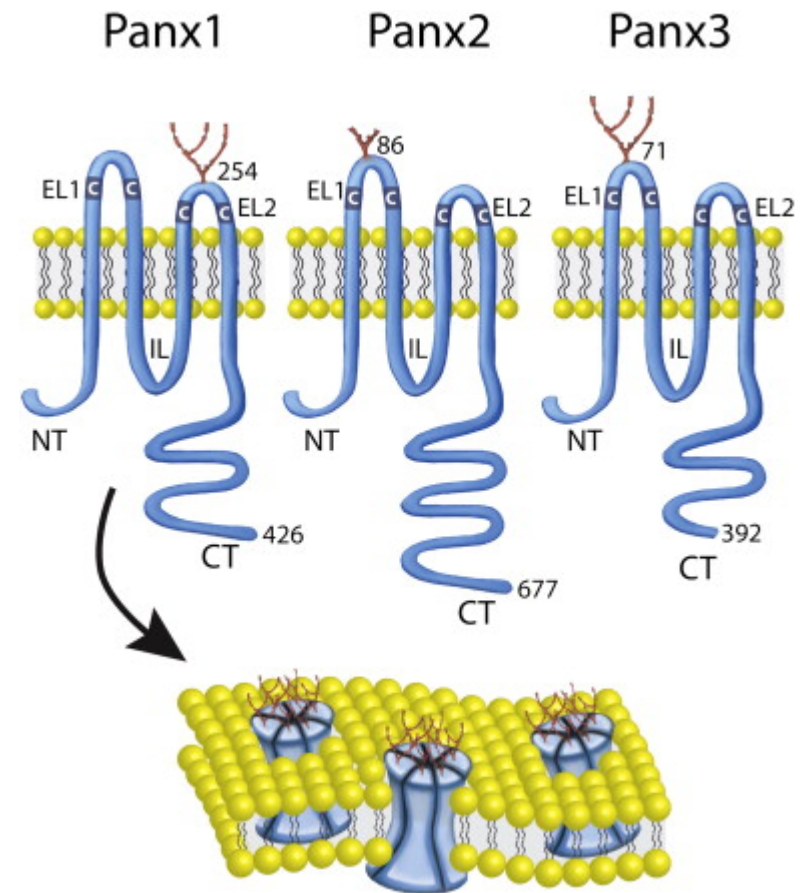
(3) extracelluláris térbe vezető csatornákon keresztül nem regulált anyagkiáramlás lehet a sejtből.



Mese és mtsai J. of Investigative Dermatology (2007) 127, 2516–24;

Pannexin fehérjék:

- Hemicsatornák és azt moduláló egységek
- Három típus: Panx1, Panx2 és Panx3
- 25-33%-os homológia a gerinctelenek innexin molekuláival, nincs homológia a connexinokkal.



Hasonló felépítés a connexinokhoz: 4 transzmembrán

α -helix domain, 2 extracelluláris hurok (EL), 1 intracelluláris hurok (IL) amino (NT) és karboxil terminálok (CT) a citoplazma felé.

(Penuela et al. 2013 BBA 1828 15-22.)

Előfordulás:

Panx1: agy, szív, harántcsíkolt izmok, bőr, gonádok, méhlepény, csecsemőmirigy, prosztata, tüdő, máj, belek, hasnyálmirigy, lép, endothelium, vörösvértest,

Panx2: nagy mennyiségben egyes agyterületeken, gerincvelőben és szemben, kisebb mennyiségben pajzsmirigyben, vesében és májban.

Panx3: osteoblastok, egyes fibroblastok, belső fül porcai, kis mennyiségben a hippocampusban.

Panx fehérjék funkciói:

- Inkább az intracelluláris és az extracelluláris tér közötti kommunikációban van szerepe, mint a sejtek közötti kommunikációban.
- Panx csatornák nagy conductanciájúak (550pS)
- Nagyméretű pórus (ATP is átfér)

Panx3 Ca^{2+} csatornaként is funkcionál az ER-ban.

Panx1:

Regeneratív Ca^{2+} hullámok kialakítása:

Ca^{2+} hullámok imiciálása: ATP érzékeny P2Y és P2X purin receptorok aktiválásakor IP3 keletkezik, amely Ca^{2+} felszabadulást eredményez az ER-ből. A felszabaduló Ca^{2+} további ATP felszabadulást idéz elő és az ATP a környező sejtek P2Y és P2X receptorait aktiválva átterjeszti a Ca^{2+} szignált a környező sejtekre. Panx1 a P2X₇ receptor komplex része, citoplazmális Ca^{2+} aktiválhatja a Panx1-en keresztüli ATP kibocsátást.

Érítméről szabályozása:

Panx1-en keresztül ATP felszabadulás vazodilatáció és vasokonstriktó kialakulásában is részt vesz.

Légutak csillós hengerhám-működésének szabályozása:

Panx1-en keresztül ATP felszabadulás szerepet játszik a csillók mozgásának szabályozásába.

Immunműködésben, virális fertőzésekben szerep:

P2Y2 receptoron keresztül hatás: Panx1 csatornán kiáramló ATP a pyk2 kinázt aktiválja. Ez membrán depolarizációhoz vezet, és elősegíti a vírusmembrán beolvadását a sejtmembránba (virus sejtbe ill. egyik sejtől másikba jutása).

Hiv-1 fertőzés: Panx1 gátlása megakadályozza a további CD4 limfociták fertőzését.

P2X₇ receptoron keresztül interleukin (IL)-1 β (gyulladás folyamatok kialakítása) kibocsátás és caspase-1 (apoptózisban szerep) aktiváció.

Iszkémiás sejtpusztulás és epileptikus roham kialakulásában játszott szerep:

O₂ és glükóz csökkenésekor, NMDA receptorok aktiválódásakor Panx1 csatornák kinyitnak: depolarizáció alakul ki, felerősítve az epileptikus folyamatokat.

Panx2 és Panx3:

Neuronális differenciáció:

Panx2 jelen van a progenitor sejteken és a kifejlett neuronokon, de közbenső állapotokban ideiglenesen eltűnik.

Differenciáció, fejlődés szabályozása:

Panx1 és Panx3 sejtosztódás csökkentése, de nincs hatásuk a migrációra.

Panx3 porcfejlődés szabályozása: osztódás megállítása és differenciálódás beindítása

Közvetett kommunikáció:

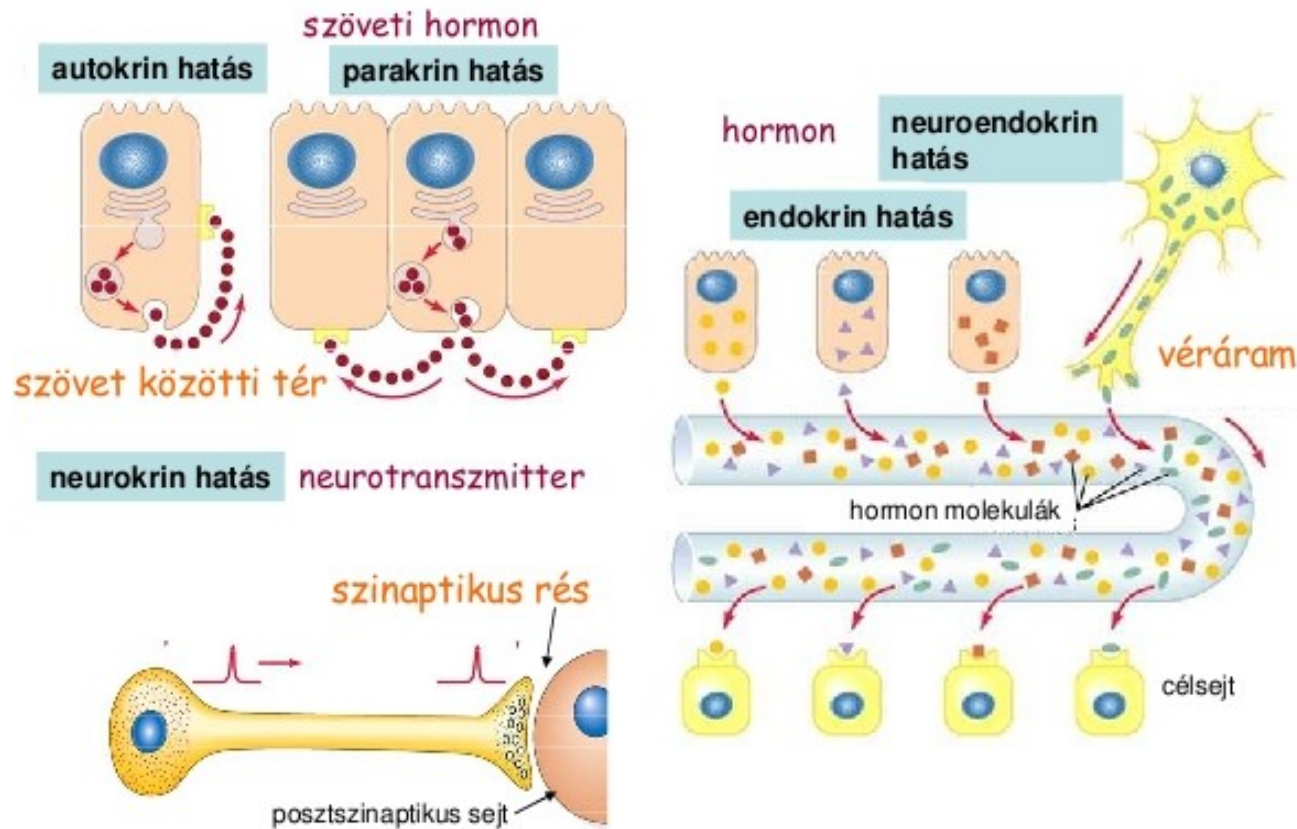
Jelmolekula közbeiktatásával történik

Lépései:

- Jelmolekula szintézise: kulcs enzim
prekurzorok - peptid hormonoknál
- Jelmolekula felhalmozása, felszabadítása: pl vezikulák, dokkoló mechanizmus jelenléte,
- Transzport: karrierek (apoláros molekulák esetén) egyébként diffúzió
- Jelérzékelés: receptorok a sejtmembránon vagy a citoplazmában
- Effektor rendszerek aktiválódása
- Jelmolekula eltávolítása: visszavétel, felvétel, extracellulárisan lebontás

(Jelmolekula kritériuma, hogy az öt tulajdonsággal rendelkezzen)

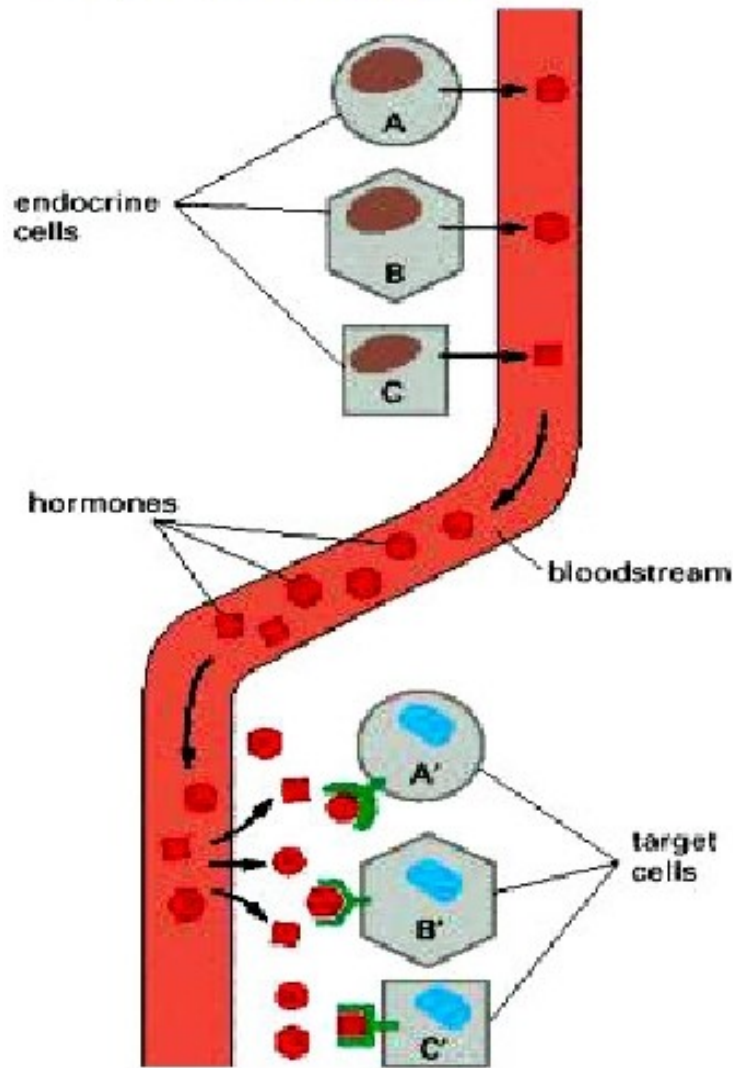
Közvetett kommunikáció típusai:



Átfedések: ugyanaz az anyag lehet hormon és neurotranszmitter is
(noradrenalin, NPY, CCK, szomatosztatin)

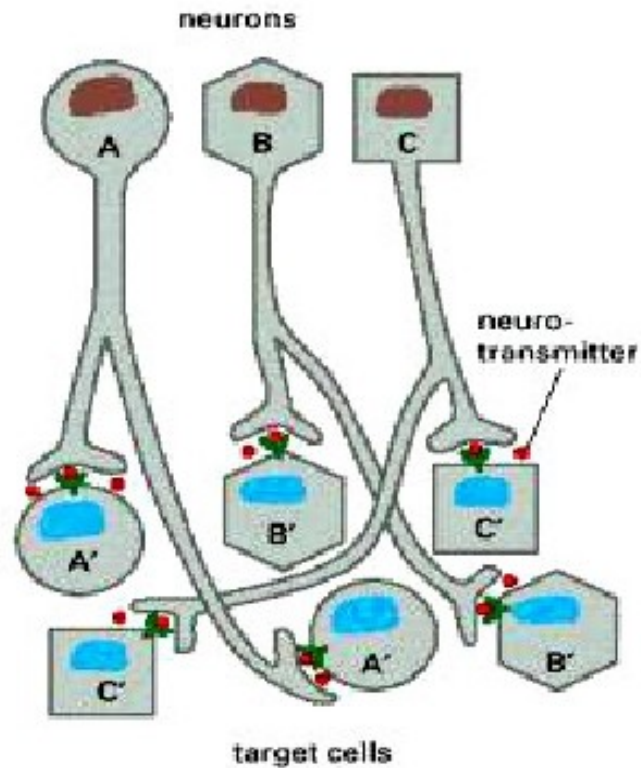
Növekedési faktorok: autokrin, parakrin és endokrin (EGF)

(A) ENDOCRINE SIGNALING



- nincsen célzott információ áramlás, jelmolekula a szállító közeggel mindenhová eljut.
- Koncentrációja alacson,
- jelfelfogó receptor nagy érzékenységű
- lassú

(B) SYNAPTIC SIGNALING

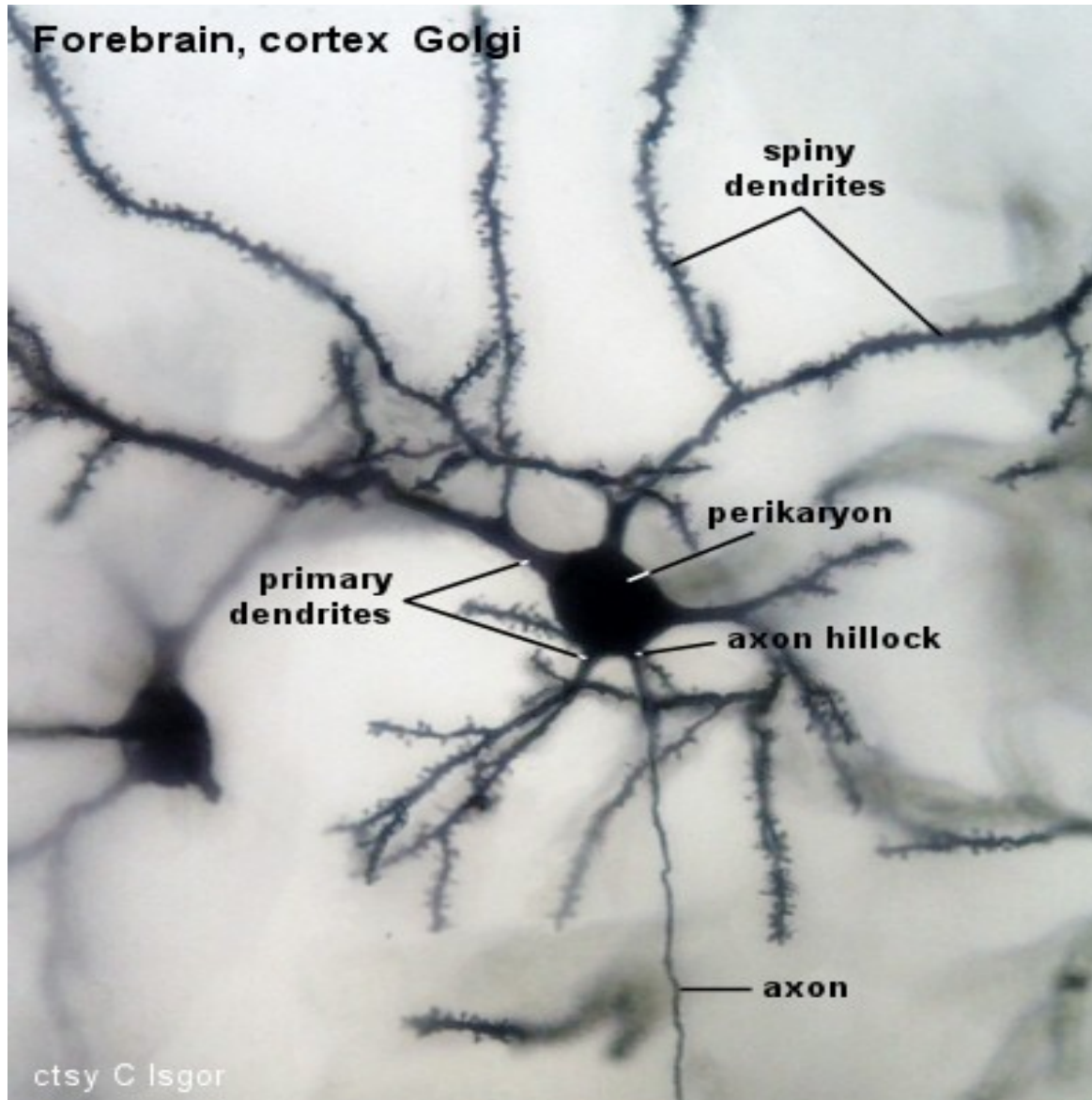


- . Célzott,
- . Lokálisan magas koncentráció
- . Gyors
- . Jelzés időtartalmát sokszor a lebontás limitálja
- . Alacsony affinitású receptorok

Parakrin/Autokrin:

nagyobb koncentráció és gyorsabb válasz mint az endokrinnál de nem éri el a neurokrin szintjét

Közvetett kommunikációra specializált sejtek: neuronok



Neuron eltérő funkciójú részei:

- sejttest
- dendrit
- axon
- axonvégződés

Sejttest sejt szervecskéi, funkciói:

Sejtmag: RNS szintézis

Endoplazmatikus retikulum: fehérjék köztük membránfehérjék (receptorok, csatornák, transzporterek) szintézise, Ca^{2+} raktár,

Golgi készülék: fehérjék, neurotranszmitterek vezikulába csomagolása

Mitokondriumok: energiatermelés, Ca^{2+} raktárak,

Nissl testek / Poliriboszómák: fehérje szintézis

Axon részei funkciói:

kialakult akciós potenciál (AP) eljuttatása az axonvégződésen levő szinapszisokhoz,

axoneredés: akciós potenciál kialakulási helye,

mikrotubulus rendszer: szinaptikus vezikulák és membránproteineket tartalmazó vezikulák transzportja,

szigetelő réteg: mielin vagy velős hüvely: ingerületvezetés gyorsítása

elágazódások

Akció potenciál generációjához szükséges ioncsatornák

Axonvégződés: szinapszis preszinaptikus membránja

aktív zóna: a preszinaptikus membrán mellett felsorakozott szinaptikus vezikulák

többi szinaptikus vezikula kicsit távolabb VAMP fehérjékkel aktin

filamentumokhoz mikrotubulusokhoz horganyozva.

Dendrit részei és funkciói:

neuronra érkező jelek fogadása

többszörösen elágazó struktúrák,

vastagabbak és rövidebbek általában az axonnál

nincs szigetelésük

ioncsatorna kompozíciójuk változatos

szinapszisok posztzinaptikus membránja

dendrittüskék lehetnek: felületnövelő részek

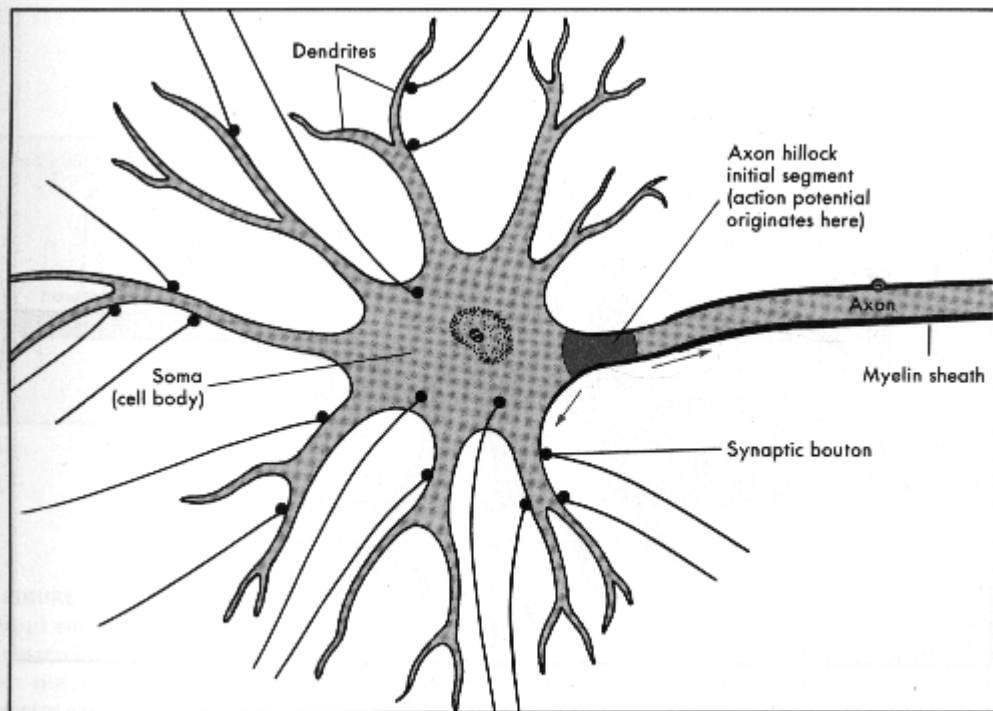
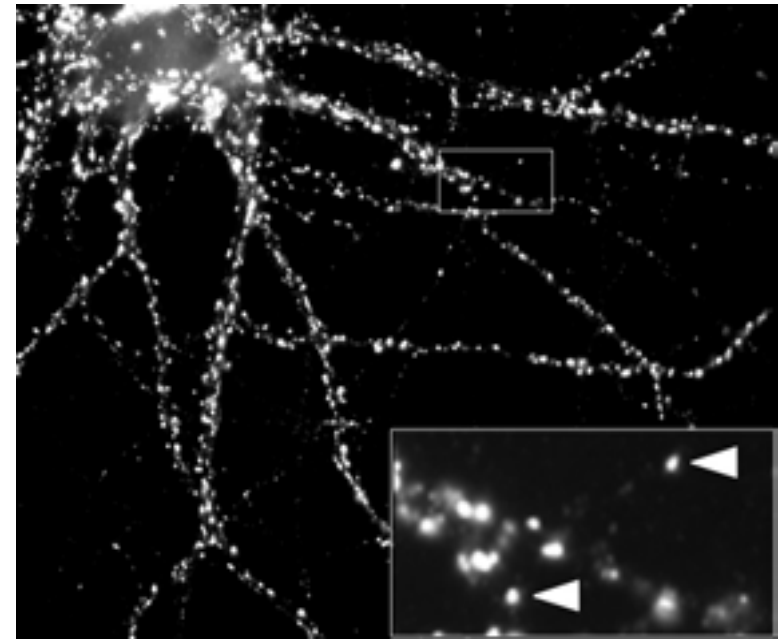
Szinapszis

Kémiai információ átviteli helye,

Szinaptikus membránok 20nm-es szinaptikus réssel vannak elválasztva

Poszt és preszinaptikus specializációt a szinaptikus rés fehérjéi tartják össze

Egy neuronon több ezer szinapszis található. presynaptic: preszinaptikus
postsynaptic: posztszinaptikus
channel: csatorna
open: nyitott
closed: zárt
vesicles containing neurotransmitter molecules: ingerületátvivő anyagot tartalmazó vezikulák
part of degraded neurotransmitter: hatástalanított ingerületátvivő anyag darabkák



cell: sejt cleft: rés

cell body: sejttest, bouton: axonvégződés, sheath: hüvely, axon hillock initial segment (action potential originates here): axondomb kezdeti szakasza (akciós potenciál kialakulási helye)

FIGURE 4-6 A spinal motor neuron with multiple synapses on both soma and dendrites. The axon hillock-initial segment has the lowest threshold, and as a result, action potentials tend to originate here.

Receptorok:

Specifikusak: sokszor az adott anyag egyetlen konformációját kötik

Adaptációra képesek: deszenzitivizálás, up- és downreguláció

Típusok:

Citoplazmatikus: szteroidok, tiroxin, retinsav

Membrán kötött: lipofil molekulát kötő: prosztaglandinok receptora

integráns ioncsatornát tartalmazó receptorok: kis

hidrofil molekulák

metabotróp: peptidek

kis hidrofil molekulák

Sejtfelszíni receptorok:

1. Ioncsatorna receptorok: pl. acetilkolin, GABA, glutaminsav,
hatás ligand kötéskor: konformáció változás csatorna nyitás/zárás

depolarizáció: Na^+ ,

hiperpolarizáció: Cl^- , K^+

NMDA: csatornában Mg^{2+} , depolarizációkor engedi át a Na^+ , K^+ Ca^{2+} ,

2. G fehérjékkel kapcsolt receptorok, pl. epinefrin, szerotonin, glukagon,
glutaminsav

hatás a ligand kötések: enzim aktiválás vagy gátlás, (cAMP)

ioncsatorna nyitás/zárás (K^+)

3. Intracelluláris protein kinázzal asszociált receptorok, (saját enzim aktivitásuk nincs !)

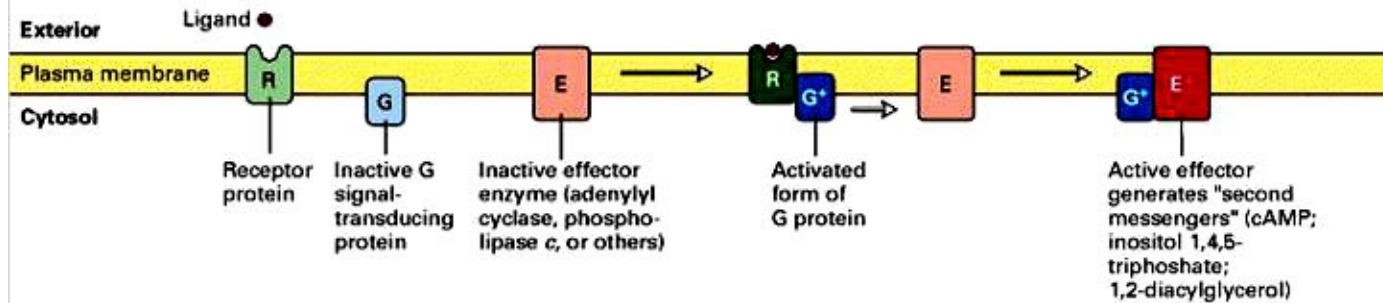
pl. interferon, növekedési faktorok, citokin receptor család

hatás ligand kötéskor: dimerizáció, kináz aktiválás

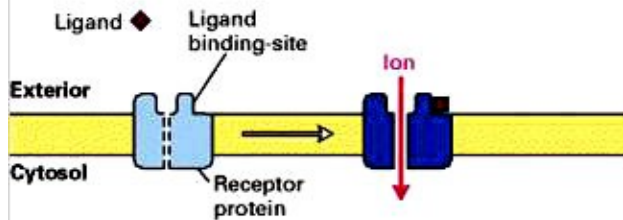
4. Saját enzim aktivitással rendelkező receptorok: pl. inzulin, növekedési faktorok

hatás a ligand kötődésére: enzim aktiválás (guanilátcikláz, protein foszfatáz, tirozin kináz (ser/thr, tyr, RTKs))

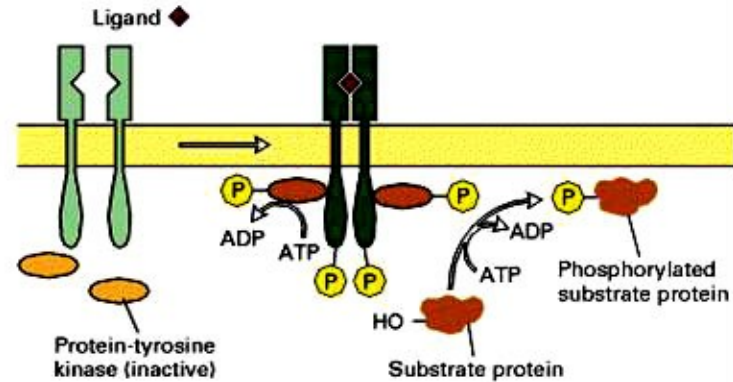
(a) **G protein-coupled receptors** (epinephrine, glucagon, serotonin)



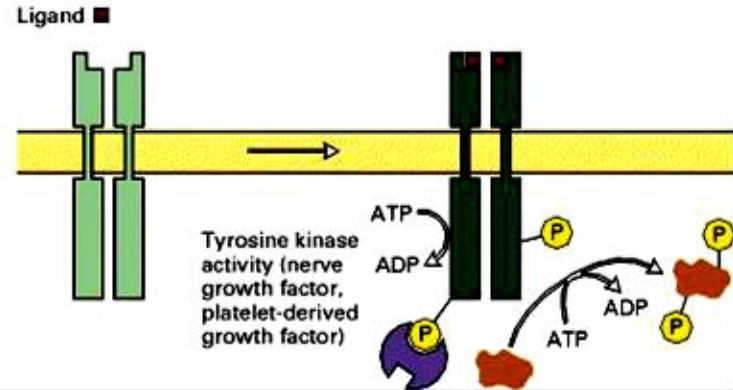
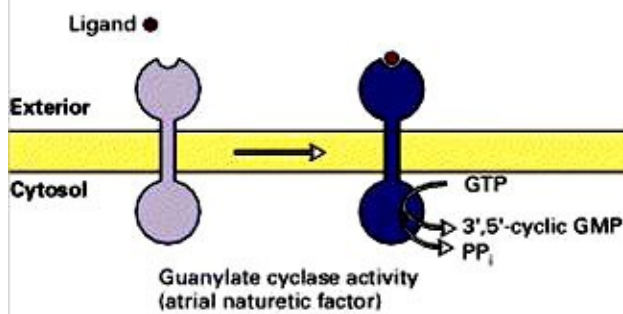
(b) **Ion-channel receptors** (acetylcholine)



(c) **Tyrosine kinase-linked receptors** (erythropoietin, interferons)



(d) **Receptors with intrinsic enzymatic activity**



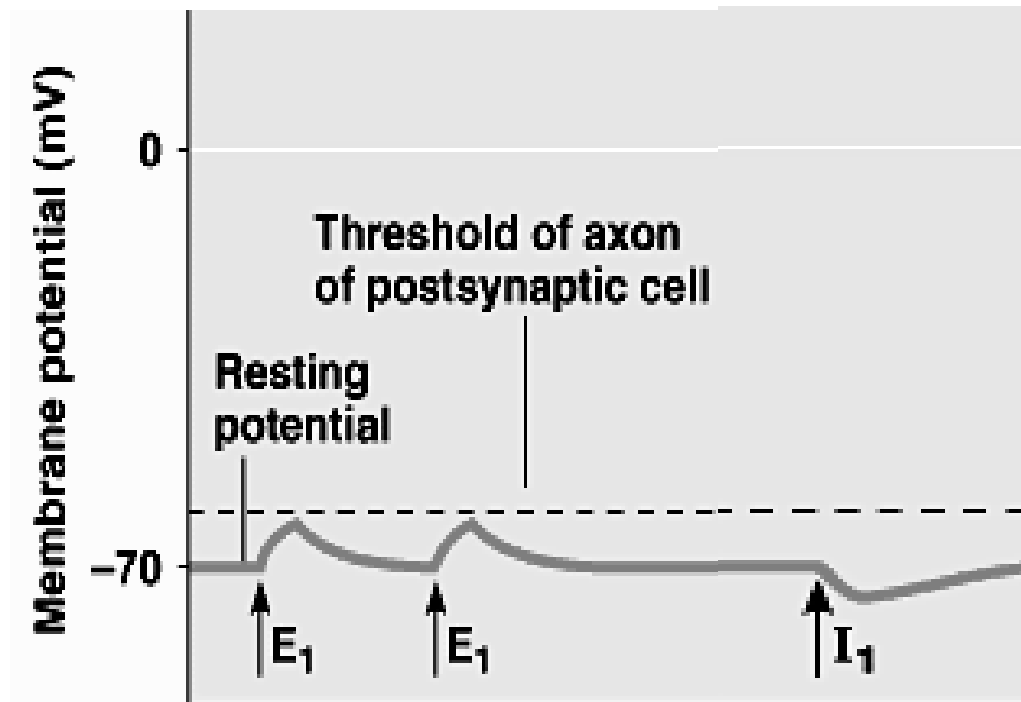
Elektromos jelek:

- Dendriteken több ezer szinapszis
- Preszinaptikus axonból felszabaduló ingerületátvivő anyag a posztzinaptikus sejten ioncsatornákat nyit,
- Helyileg megváltozik a membránpotenciál
- Helyi membránpotenciál változás tovaterjed
- Szómán összegződik, axoneredésre ráterjed

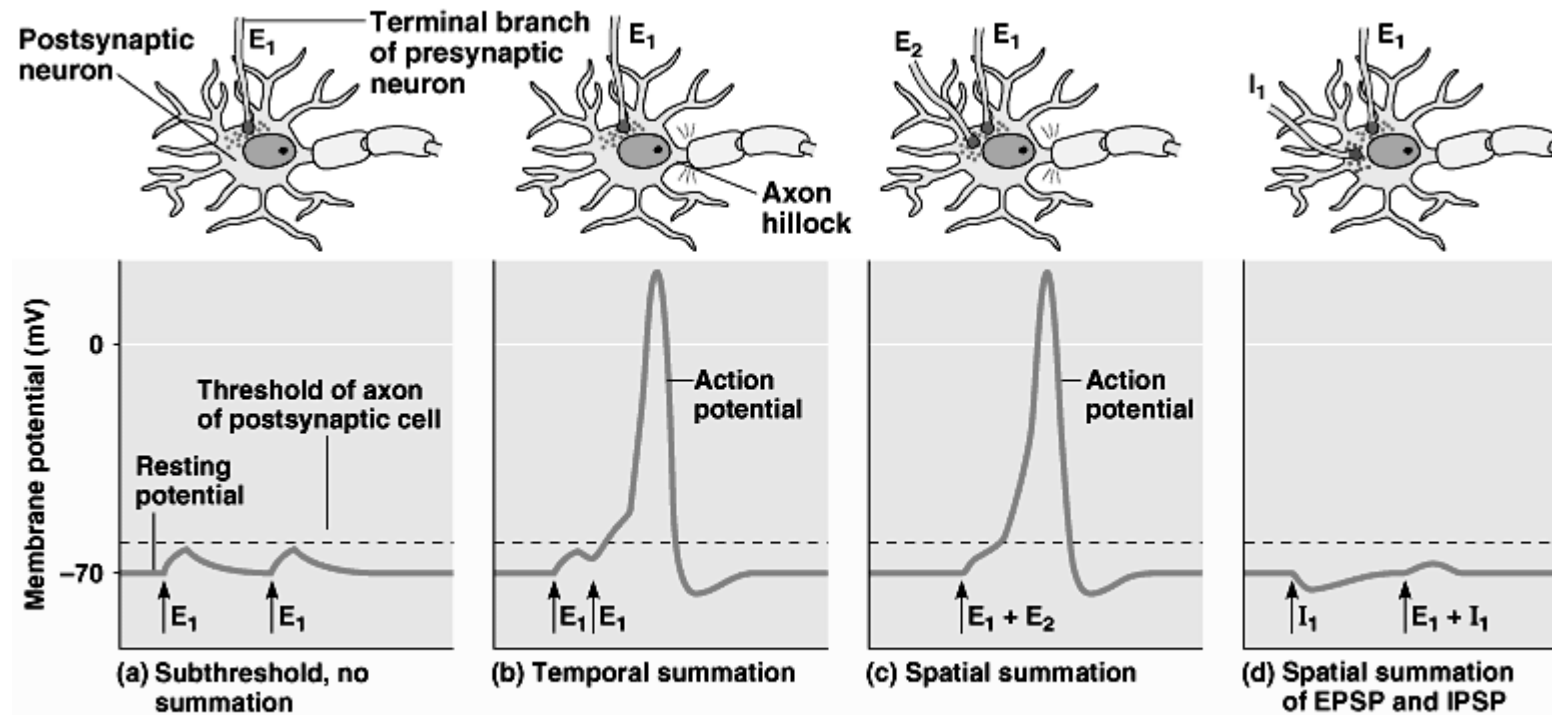
Posztszinaptikus válaszok lehetnek depolarizáló E: EPSP: serkentő posztszinaptikus potenciál vagy

hiperpolarizáló I: IPSP: gátló posztszinaptikus potenciál

resting potential: nyugalmi potenciál; threshold of axon of postsynaptic cell: posztszinaptikus sejt axonjának küszöbértéke;

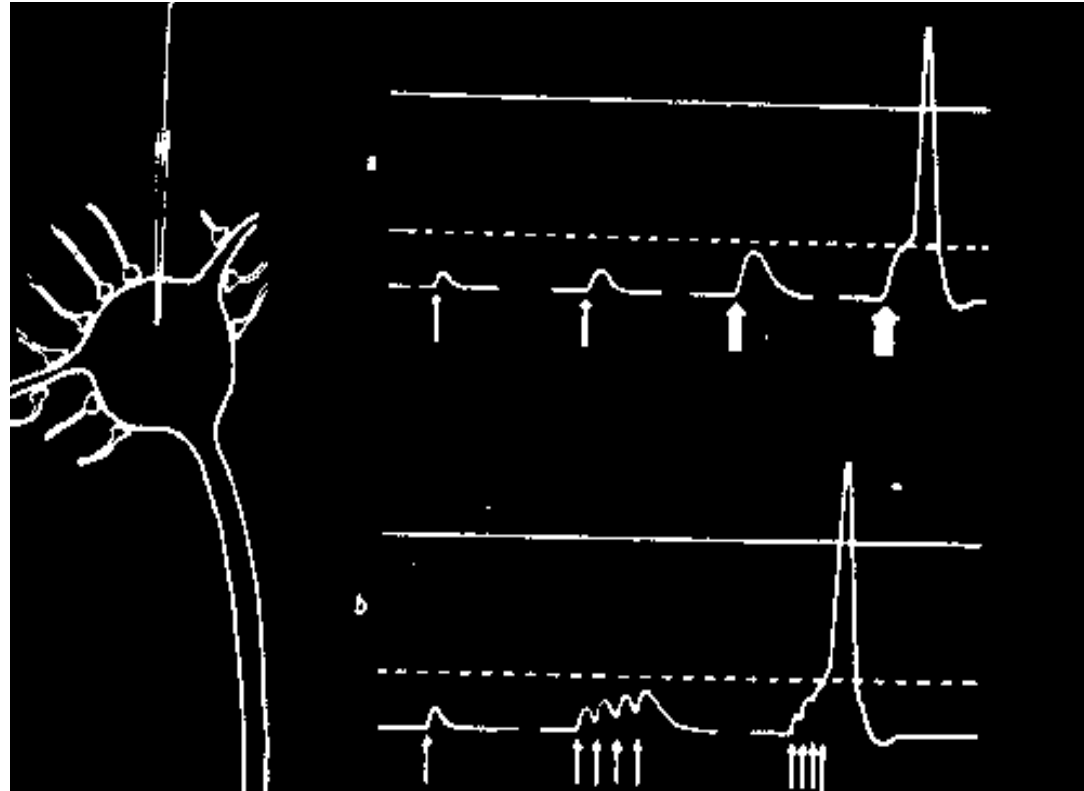


Szinaptikus potenciálok összegződése:



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

subthreshold: küszöb alatti, no summation: nincs összegzés, temporal időbeli, spatial térbeli EPSP serkentő posztzinaptikus potenciál, IPSP gátló posztzinaptikus potenciál, terminal branch of presynaptic neuron: preszinaptikus neuron terminális ága, axon hillock: axondomb, action potential akciós potenciál, resting potential: nyugalmi potenciál; threshold of axon of postsynaptic cell: posztzinaptikus sejt axonjának küszöbértéke;



Térbeli összegződés: egyidejűleg több szinapszis aktiválódik, EPSP-k összegződnek, és ha elég sok EPSP érkezik be egyidejűleg kiváltanak egy akciós potenciált (felül).

Időbeli összegződés: ugyanaz a szinapszis aktiválódik többször gyorsan egymás után, a membránpotenciál az egyes EPSP-k után még nem tér vissza az alapértékre, ezért a sokadik EPSP eléri az akciós potenciál küszöbét és kivált egyet (alul).

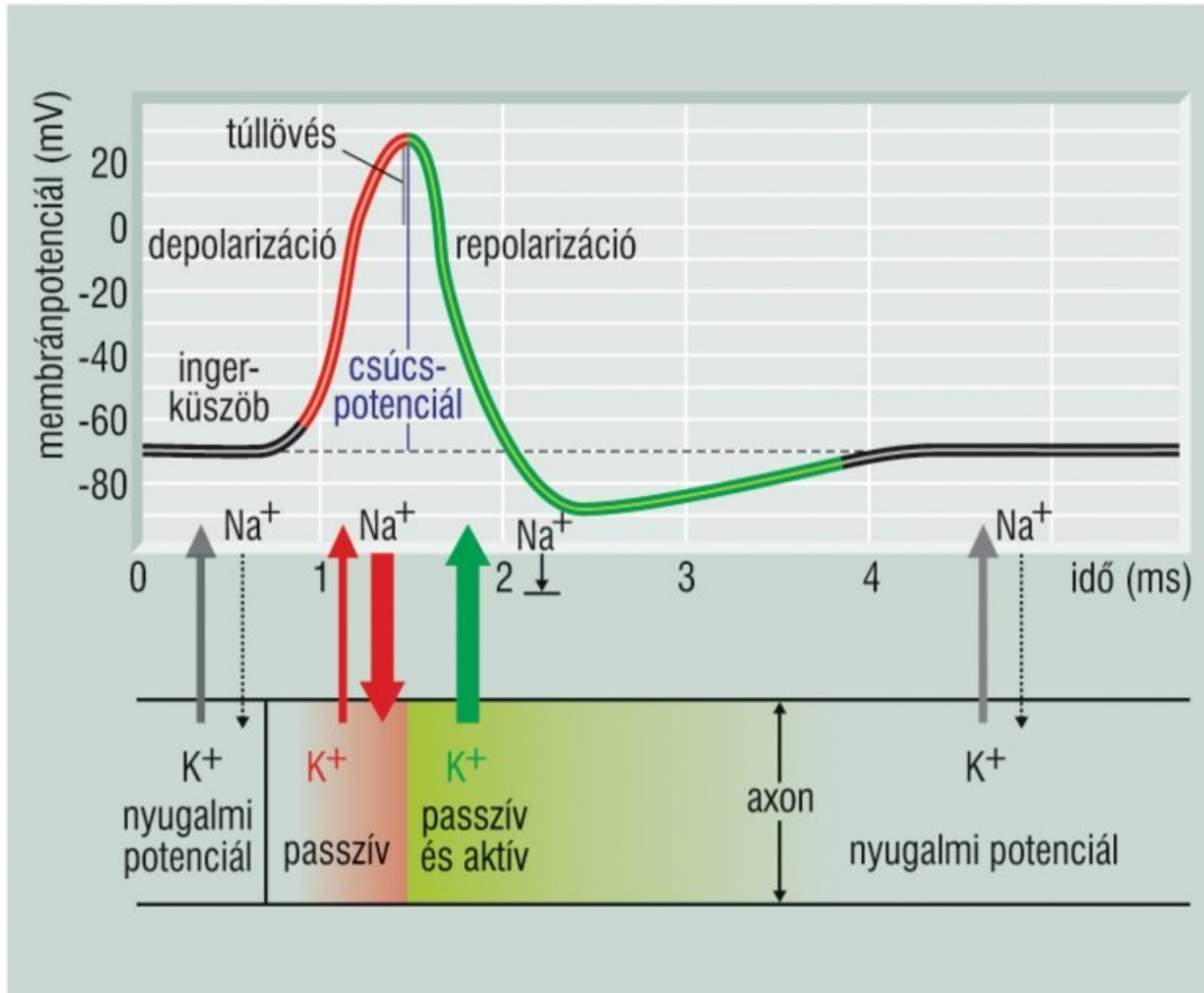
Akciós potenciál kialakulása:

Lokális potenciálváltozások szómán összegződnek.

Bizonyos nagyságot elérve kialakul az akciós potenciál.

- fakultatív,
- adott nagyságú,
- digitalizált,
- amplitúdó változás nélkül terjedő;

Akciós potenciál alatti ionmozgások:



Akciós potenciál ionáramai:

Gyors Na⁺ áram:

tranziens, 1-2 ms-on belül inaktiválódik,

depolarizáló

membrán depolarizáció kell nyitásához

Késleltetett K⁺ áram:

perzisztens, amíg a membránpotenciál depolarizált, addig aktív

hiperpolarizáló

membrán depolarizáció kell nyitásához