

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, innexinek, pannexinek.

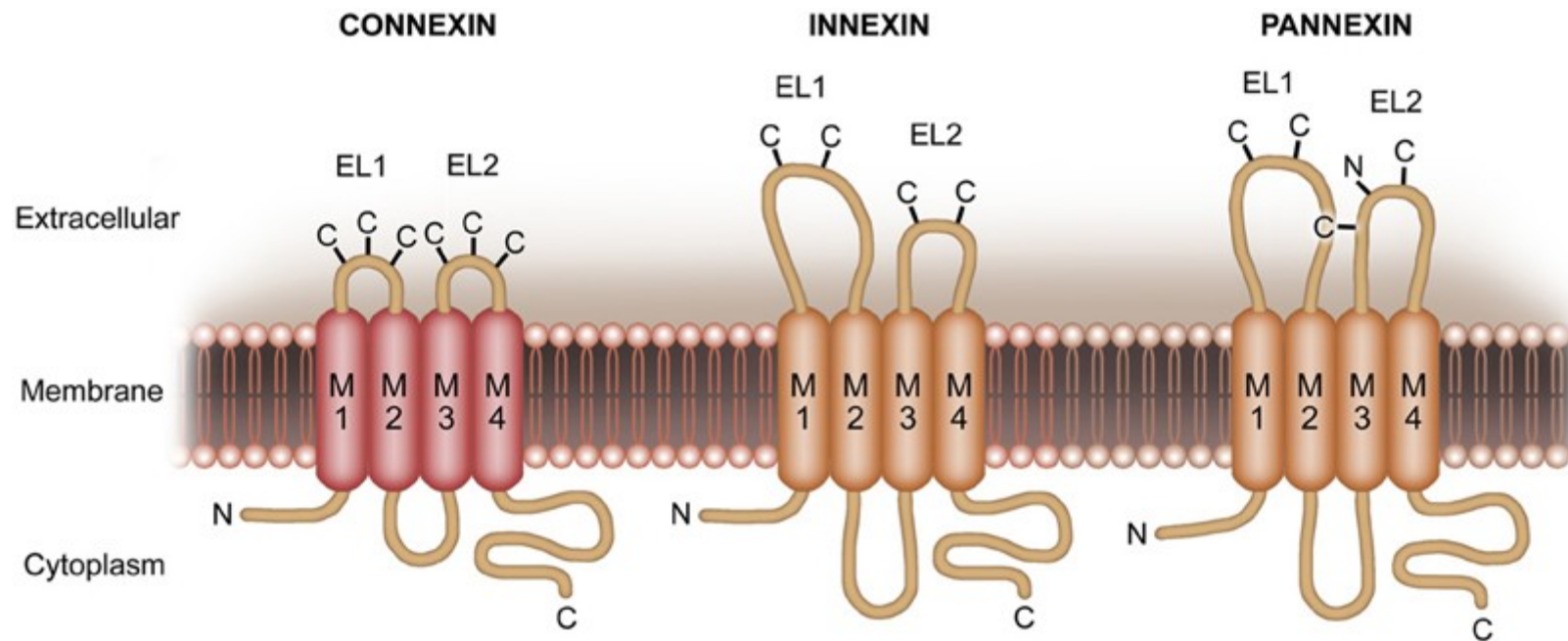
Gerinceseknél connexin és pannexin fehérjék

Gerincteleneknél innexin fehérjék találhatóak,

Innexinekből és connexinekből kialakuló gap junctionok funkcionális sajátosságai hasonlítanak.

Connexin és innexin gének között nincs homológia

Gerincesekben pannexin fehérjék is amelyeket kódoló gén rokonságban van az innexin génekkel.



Connexinek, innexinek és pannexinek membrán topológiája hasonló: 4 transzmembrán domén

Pannexinek és innexinek szekvenciája részben homológ.

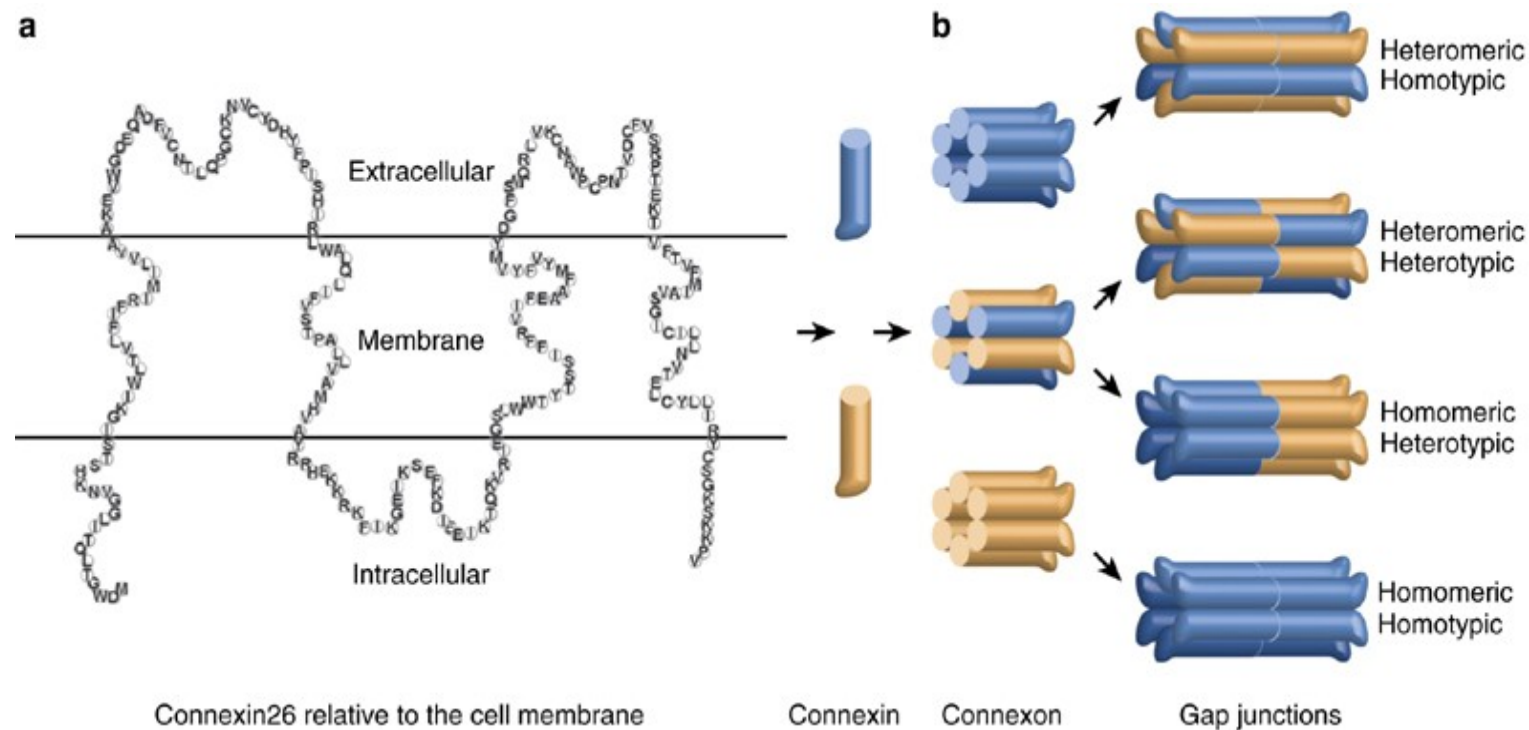
Innexinek gap junction csatornát és hemicsatornát is kialakíthatnak, hasonló funkciókkal.

Prochnov, N. (2014) Relevance of gap junctions and large pore channels in traumatic brain injury. Front. Physiol., doi.org/10.3389/fphys.2014.00031

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 sejttípus expresszál valamilyen connexint.
- . foszfoproteinek, foszforilációval a csatorna működések regulációja történik.

Connexinekből álló gap junction-ok felépítése:

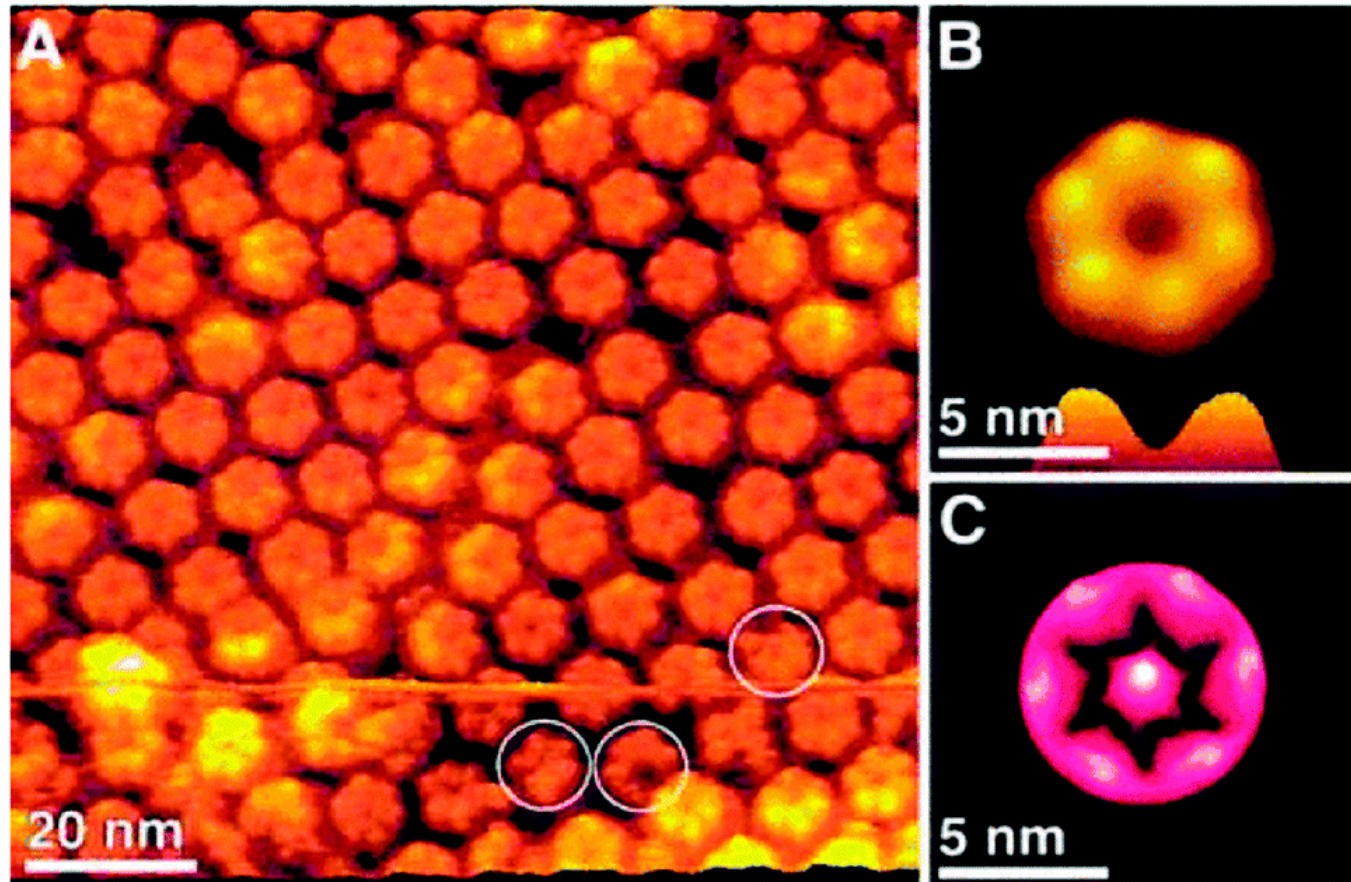


a) Connexinek: integráns membránfehérjék, 4 transzmembrán domainjük, 2 extracelluláris hurkuk és intracelluláris C és N terminálisuk van.

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 connexijeit 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
csomagolódnak
internálódnak
Új connexonok gap junction szélére érkeznek.

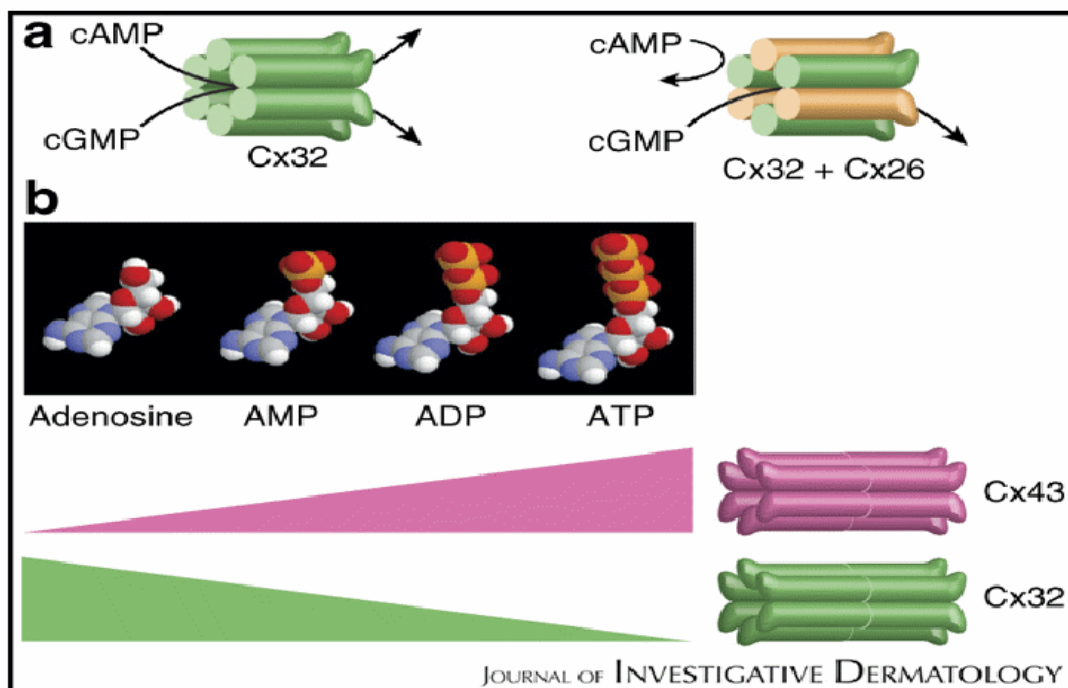


A különböző connexin típusok eltérő szelektivitást mutathatnak különböző anyagokra

Ionokra nem, de másodlagos hírvivőkre szelektívek

JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY

Figure 2



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.

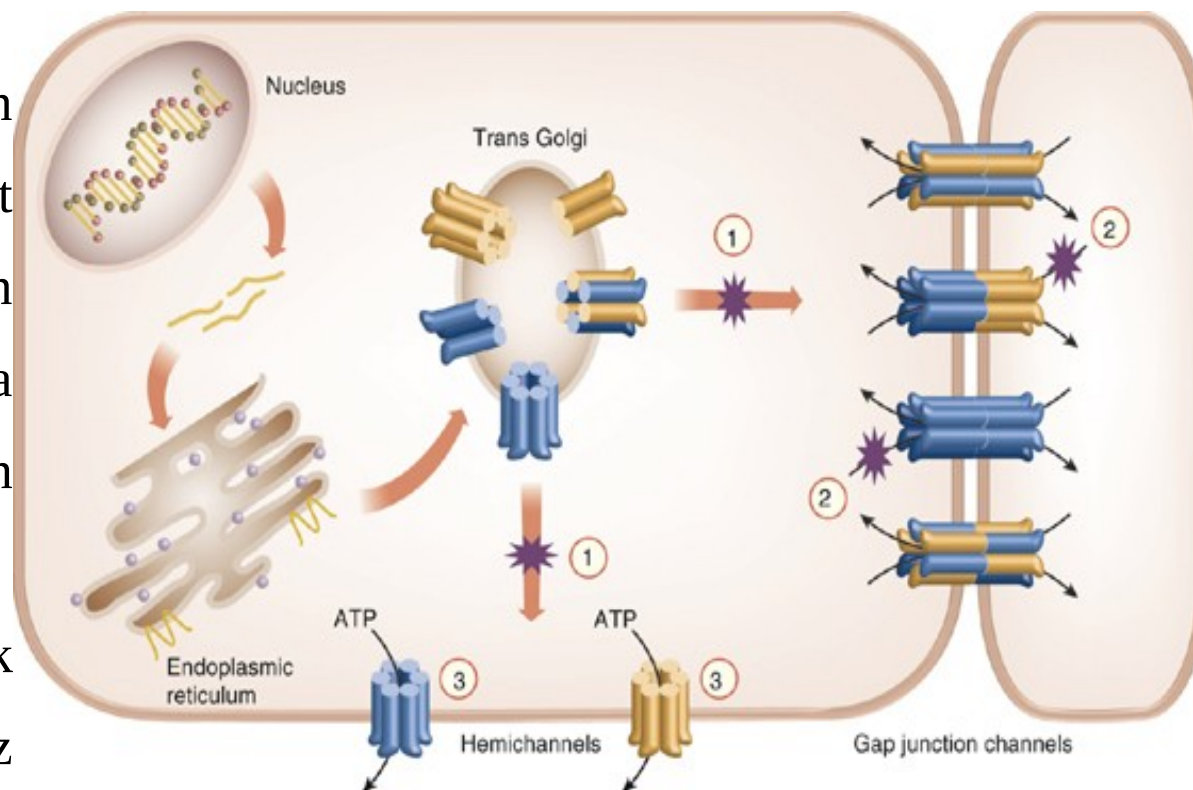
Réskapcsolaton keresztül megvalósuló működések:

- . Szinkronizáció (neuronok, szívmusculus, 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 hátterében 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;

Hemicsatornák:

Szomszédos sejt csatornáival nem kiegészített connexonok (innexinek) alakítják ki.

Homomeric és heteromeric is lehet.

Autokrin, parakrin kommunikációban szerep: anyagkiáramlás rajtuk keresztül

Ionok, másodlagos hírvivők mellett ATP, glükóz, glutamát és NAD⁺ áramlik ki az extracelluláris térbe.

Reciklálási útvonaluk nem ismert, feltételezik, hogy beépülhetnek gap junctionba.

Ca²⁺ koncentráció regulálása, axon növekedésében (kiáramló ATP),

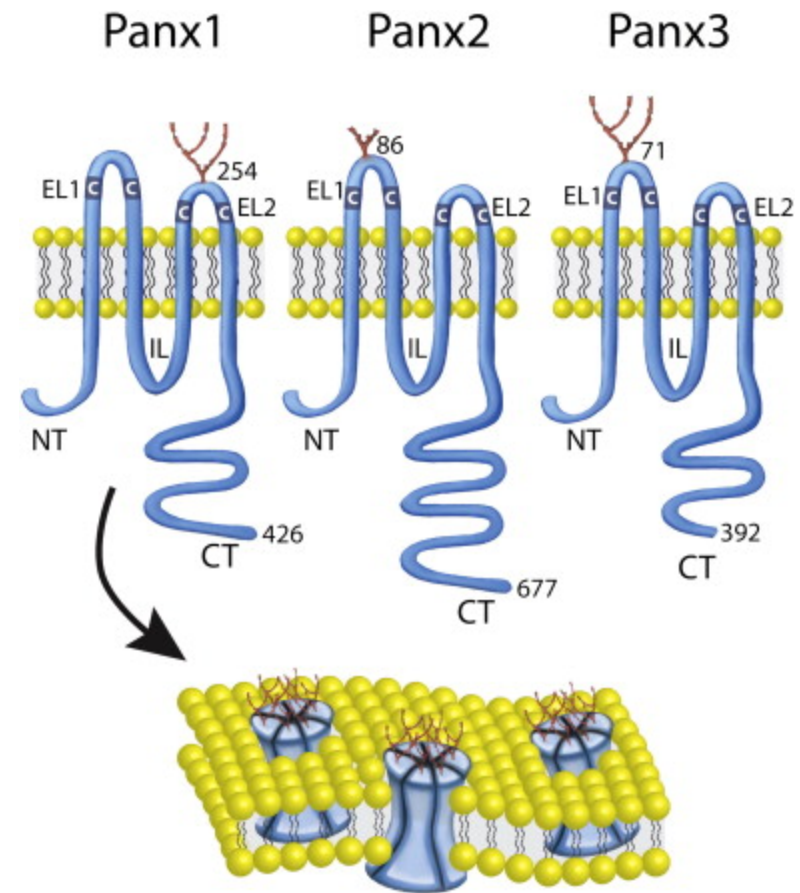
Patológiásan: legismertebb szerepe az iszkémiás sejtpusztulás kialakítása.

Pannexin fehérjék:

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

Hasonló felépítés a connexinekhez: 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:

- Hemicsatornák kialakítása: intra- és extracelluláris tér közötti kommunikációban szerep.
- 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 iniciálása: ATP érzékeny P2Y és P2X purin receptorok aktiválásakor IP3 keletkezik, amely Ca^{2+} felszabadulást eredményez az ER-ból.

A felszabaduló Ca^{2+} további ATP felszabadulást idéz elő és az ATP a környező sejtek P2Y és P2X receptorait aktiválva áttérjeszti a Ca^{2+} szignált a környező sejtekre. Panx1 a P2X₇ receptor komplex része, citoplazmális Ca^{2+} aktiválhatja a Panx1-en keresztüli ATP kibocsátást.

Érátmérő szabályozása:

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

Légutak csillós hengerhám-működésének szabályozása:

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

Immunműködésben, virális fertőzésekben szerep:

P2Y₂ receptoron keresztüli hatás: Panx1 csatornán kiáramló ATP a pyk2 kinázt aktiválja. Ez membrán depolarizációhoz vezet, és elősegíti a virusmembrán 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

Innexinek: (*invertebrate homologs of connexin*)

Gerinctelenek gap junction és hemicsatorna alkotó proteinjei.

Connexinekkel nem rokon, pannexinekkel igen

Funkciók:

- . embrionáli fejlődés irányítása: morfogenezis és neurogenezis koordinálása
- . kifejlett állatban: memória, egyes receptor válaszok kialakítása
- . hemicsatornák az immunrendszer és az apoptózis kialakításában fontosak.

Güiza, J., Barría, I., Sáez, J.C., Vega J.L. (2018) Innexins: Expression, Regulation, and Functions. Front. Physiol., doi.org/10.3389/fphys.2018.01414

Közvetett kommunikáció:

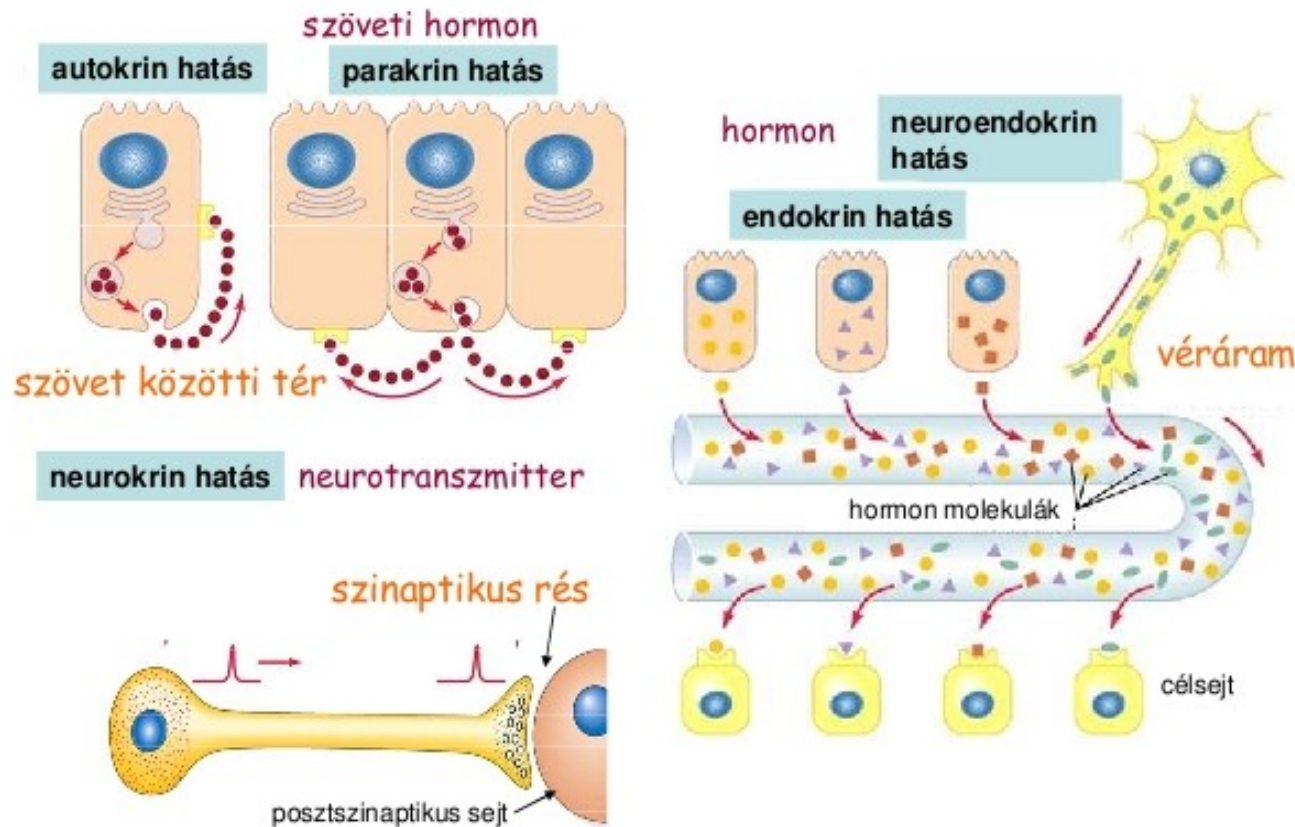
Jelmolekula közbeiktatásával történik

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)

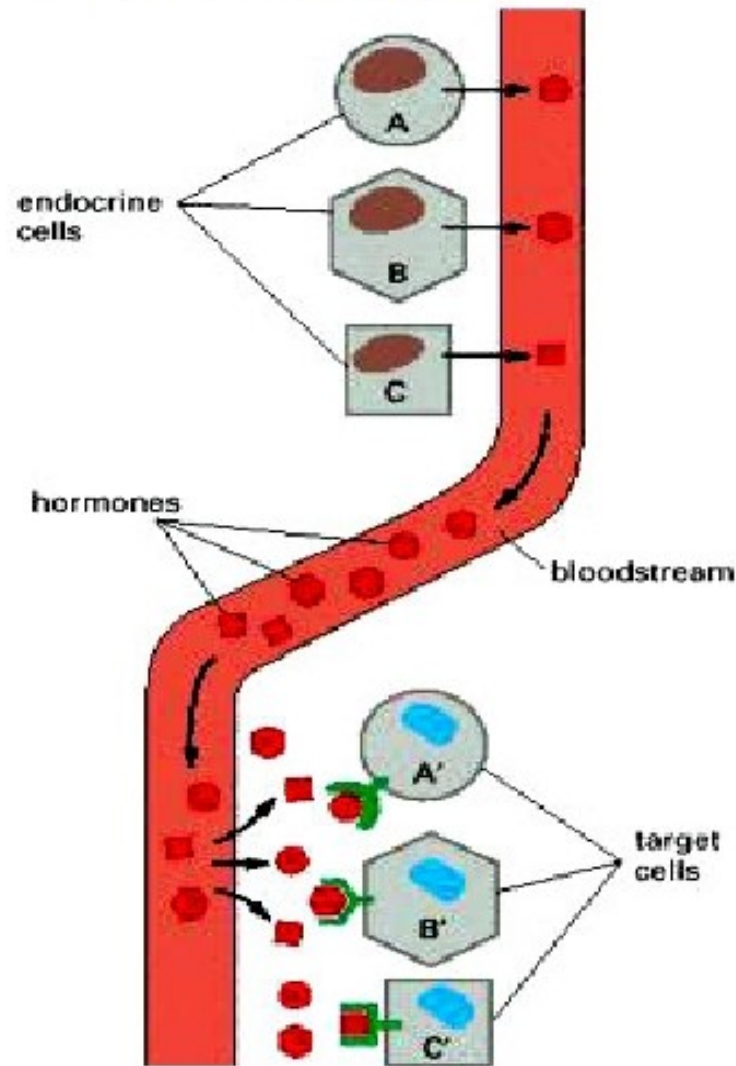
Közvetett kommunikáció típusai:



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

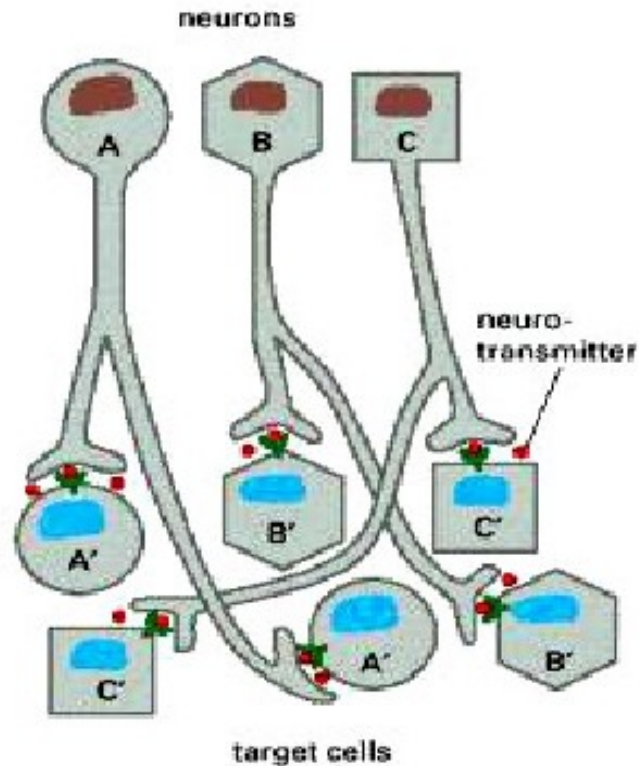
Növekedési faktorok: autokrin, parakrin és endokrin (EGF)

(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 endokrinnél de nem éri el a neurokrin szintjét.

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 fehérjével 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 !)

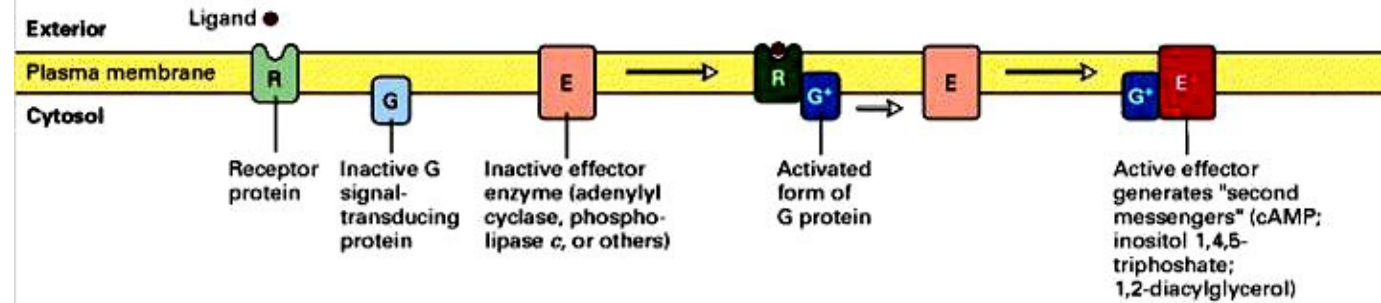
pl. interferon, növekedési faktorok, citokin receptor család

hatás ligand kötéskor: dimerizáció, kináz aktiválás

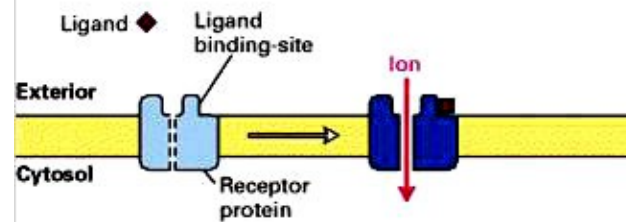
4. Saját enzim aktivitással rendelkező receptorok: pl. inzulin, növekedési faktorok

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

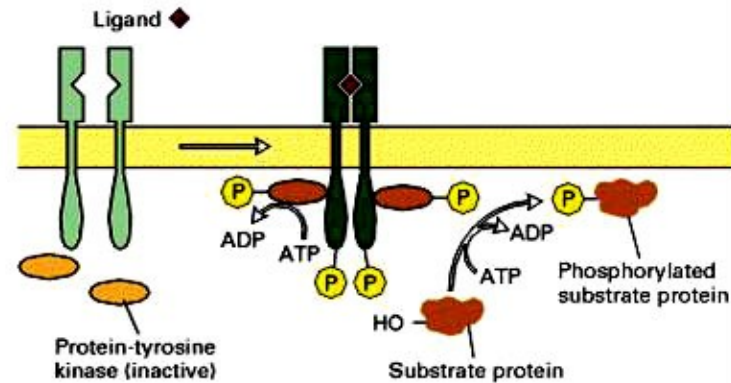
(a) G protein-coupled receptors (epinephrine, glucagon, serotonin)



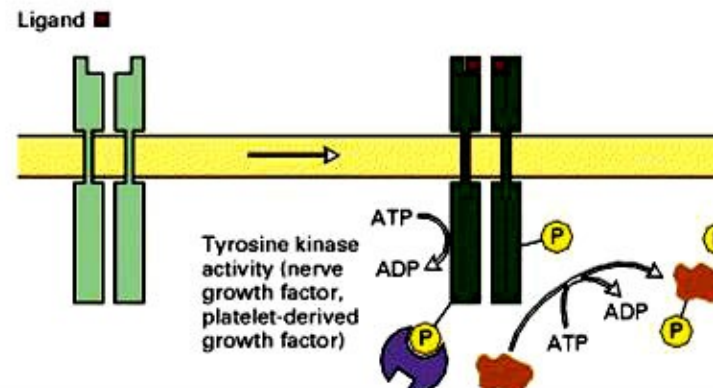
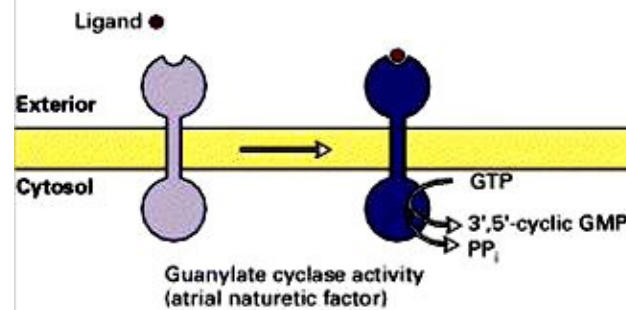
(b) Ion-channel receptors (acetylcholine)



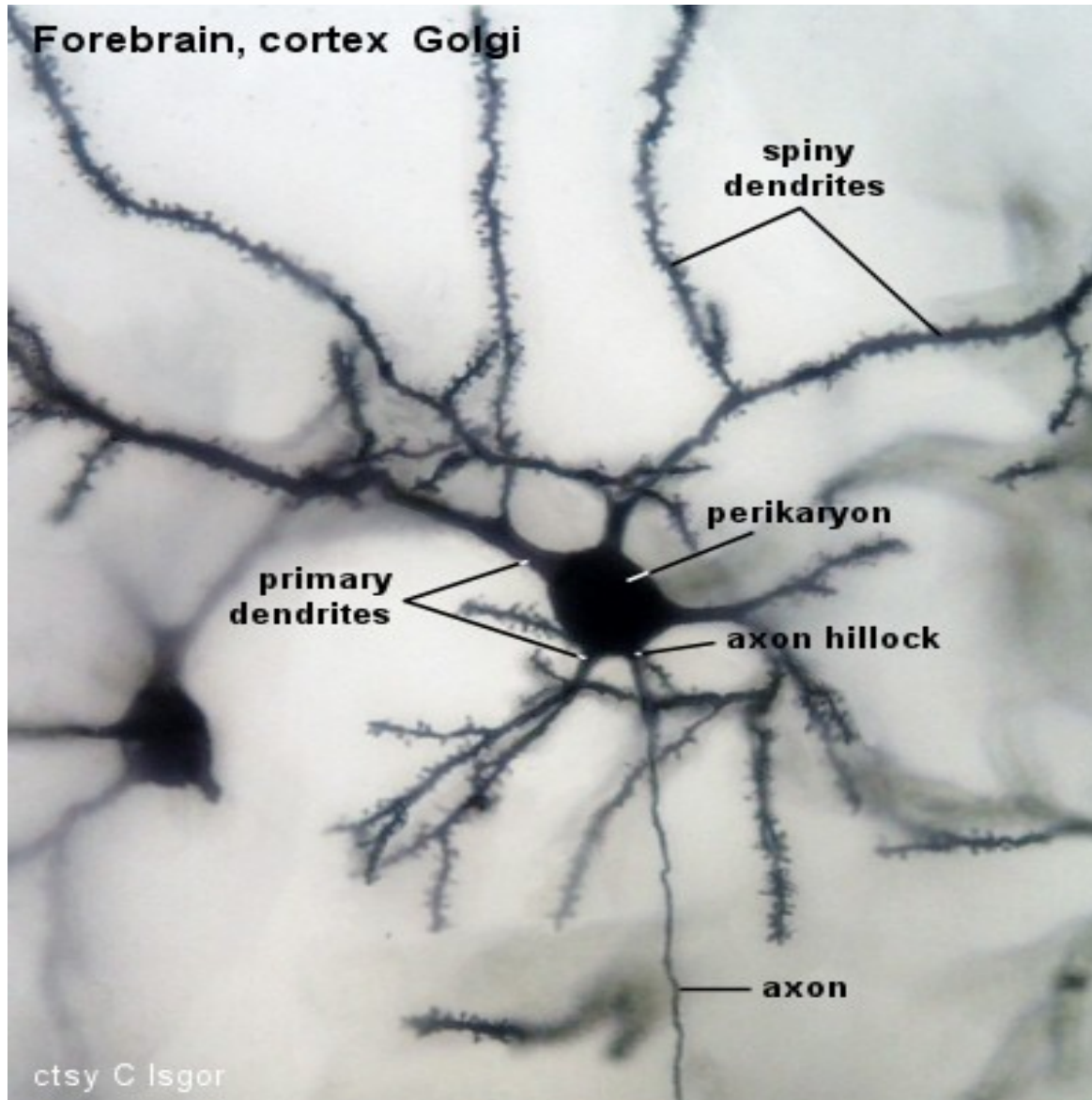
(c) Tyrosine kinase-linked receptors (erythropoietin, interferons)



(d) Receptors with intrinsic enzymatic activity



Közvetett kommunikációra specializált sejtek: neuronok



Neuron eltérő funkciójú részei:

- sejttest
- dendrit
- axon
- axonvégződés

Minden sejtalkotó megvan

Intermedier filamentumok:

neurofilamentek

Neuronra jellemző speciális

sejtalkotók:Nissl testek:

riboszóma csoportok

Szinapszis: ingerületátvitel helye

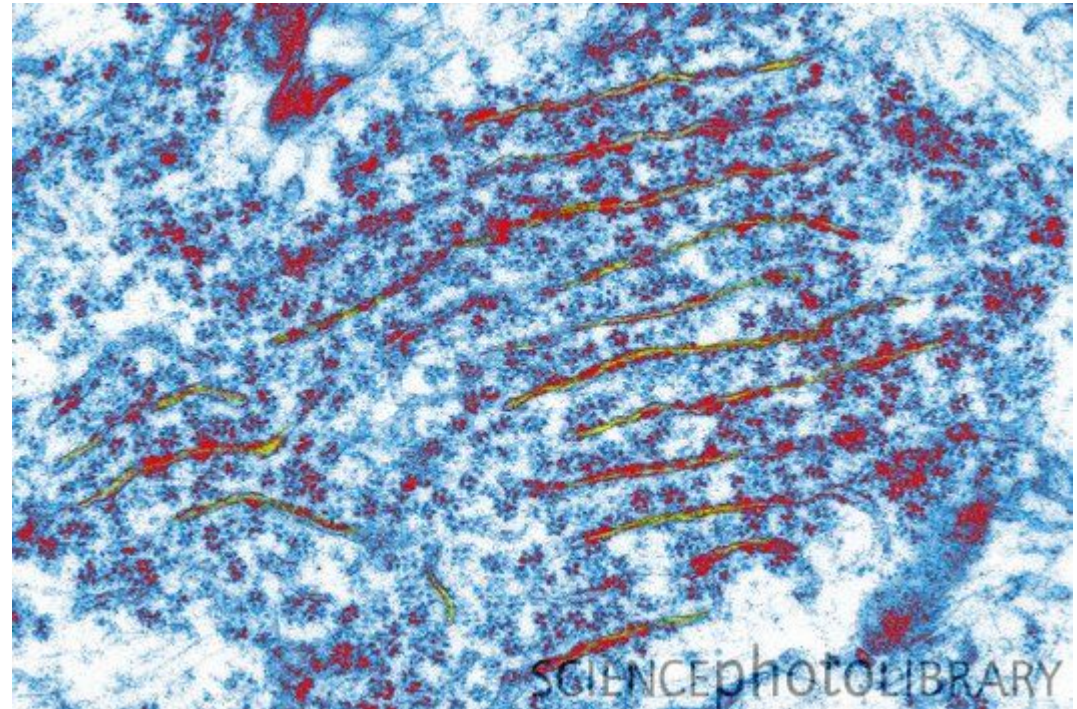
Vezikulák: preszinaptikus

membránban

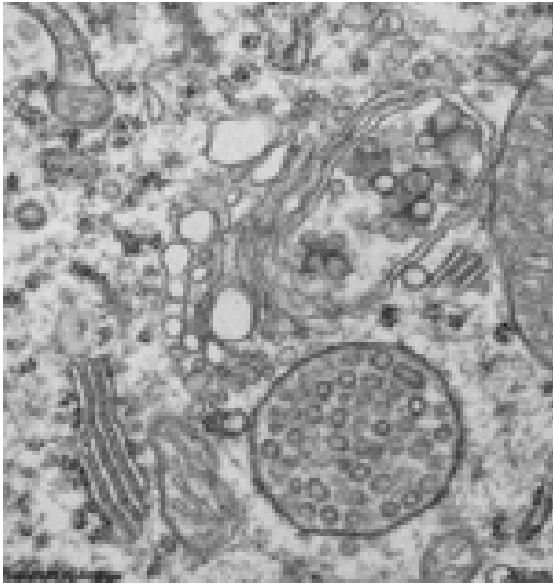
velőshüvely: axonon

mitokondrium: sok,

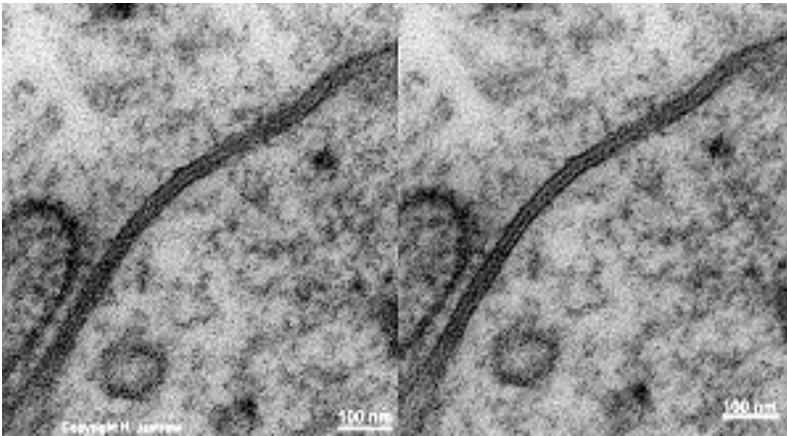
különösen az axonvégződésben. Különböző típusok.



Nissl testek: sötétkék RER: sárga, Riboszóma: piros



Multivezikuláris test: membránnal határolt, sok apró vezikulát tartalmazó képlet. A belső vezikulák membránja tartalmazza azokat a membránkomponenseket, amelyek a késői endoszómalizoszóma fúzió után a lizoszóma belsejében teljesen lebomlanak.



Gap junction EM képe: kémiai szinapszishoz képest sokkal keskenyebb rés a szomszédos sejtek membránjai között

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

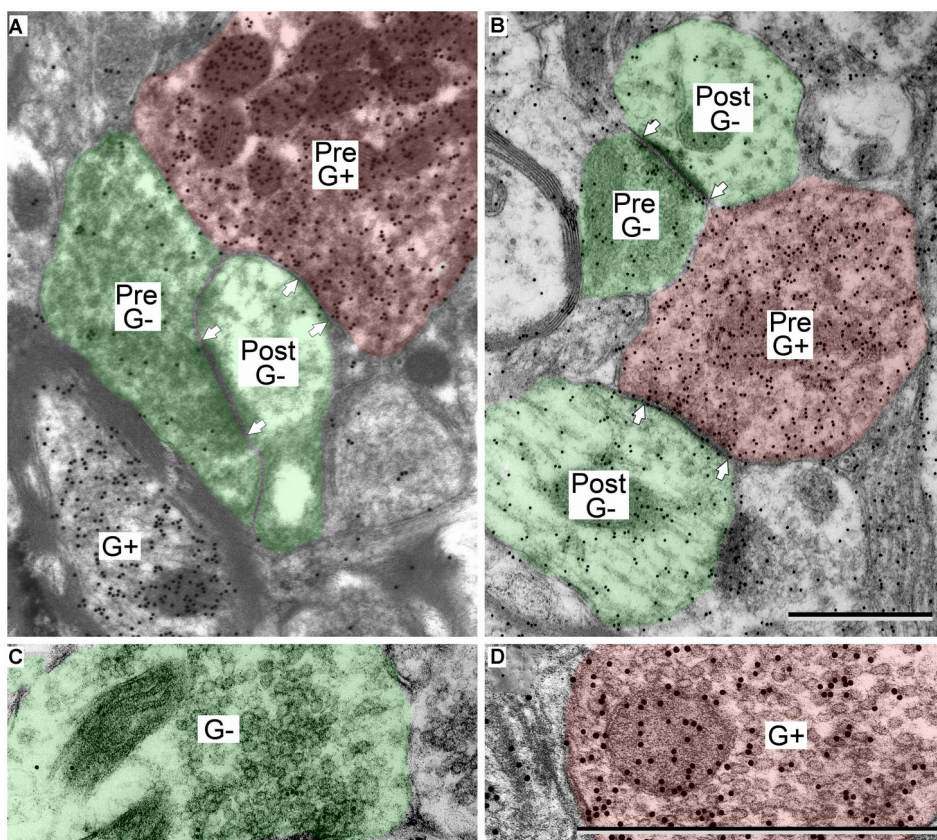
szinapszisok posztzinaptikus membránját alkotják

dendrittüskék: felületnövelő részek, rajtuk szinapszisok.

Szinapszis: Kémiai információ átviteli helye,

Szinaptikus membránok 20nm-es szinaptikus réssel vannak elválasztva

Poszt és preszinaptikus specializációt a szinaptikus rés fehérjei tartják össze



Pre: preszinaptikus Post: posztzinaptikus terminálisok

posztzinaptikus denzitást nyilak jelölik

GABA tartalmú G+ (piros) és GABA-ra negatív G- terminálisok (zöld).

Szimmetrikus szinapszis: G+, piros Pre terminális végződik egy G- zöld dendriten. Pre- és posztzinaptikus denzitás hasonló (B)

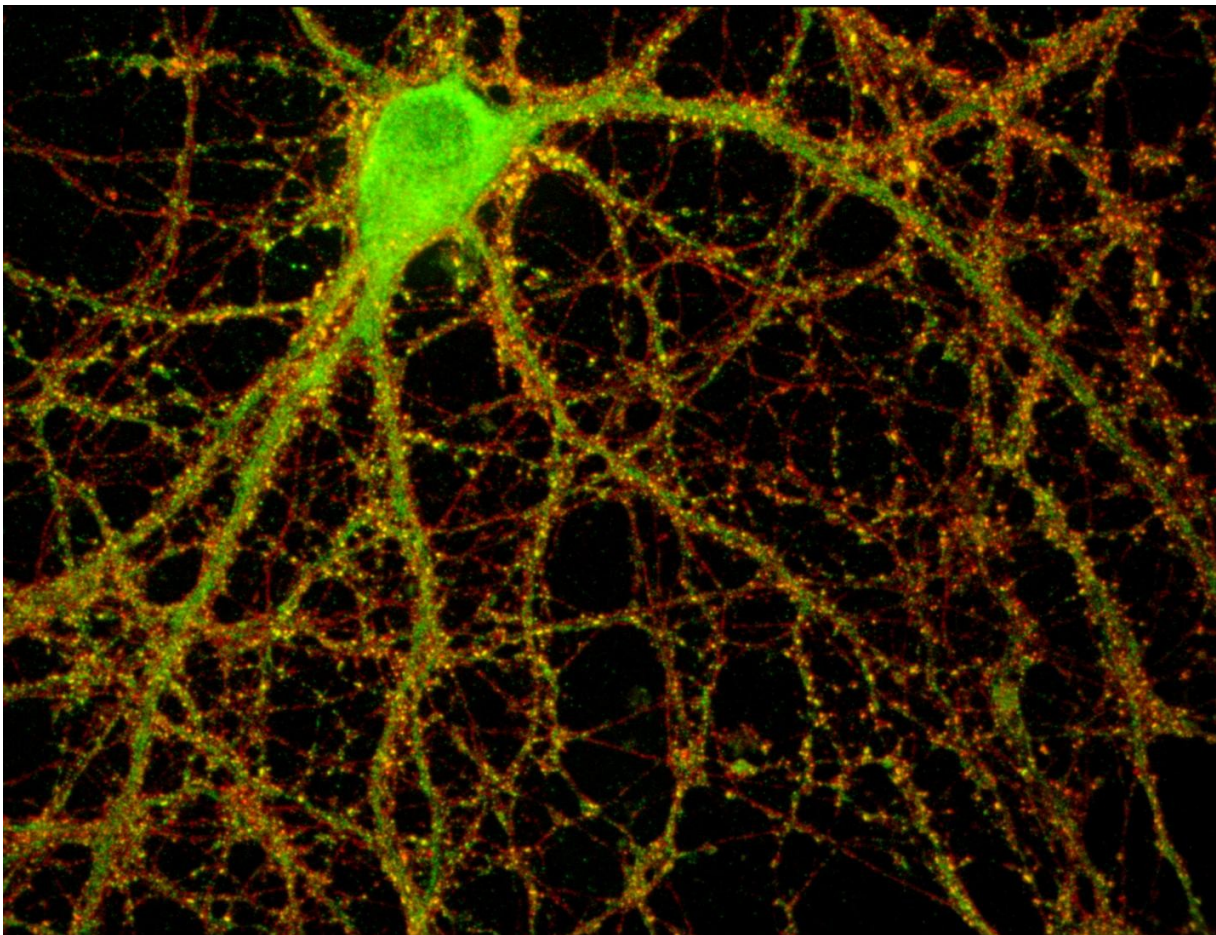
Aszimmetrikus szinapszis: G- zöld Pre és G- zöld Post dendrit között, sokkal erőteljesebb a posztzinaptikus elektrodenz régió.

Szinapszisok száma: Egér hippocampális piramis sejt:

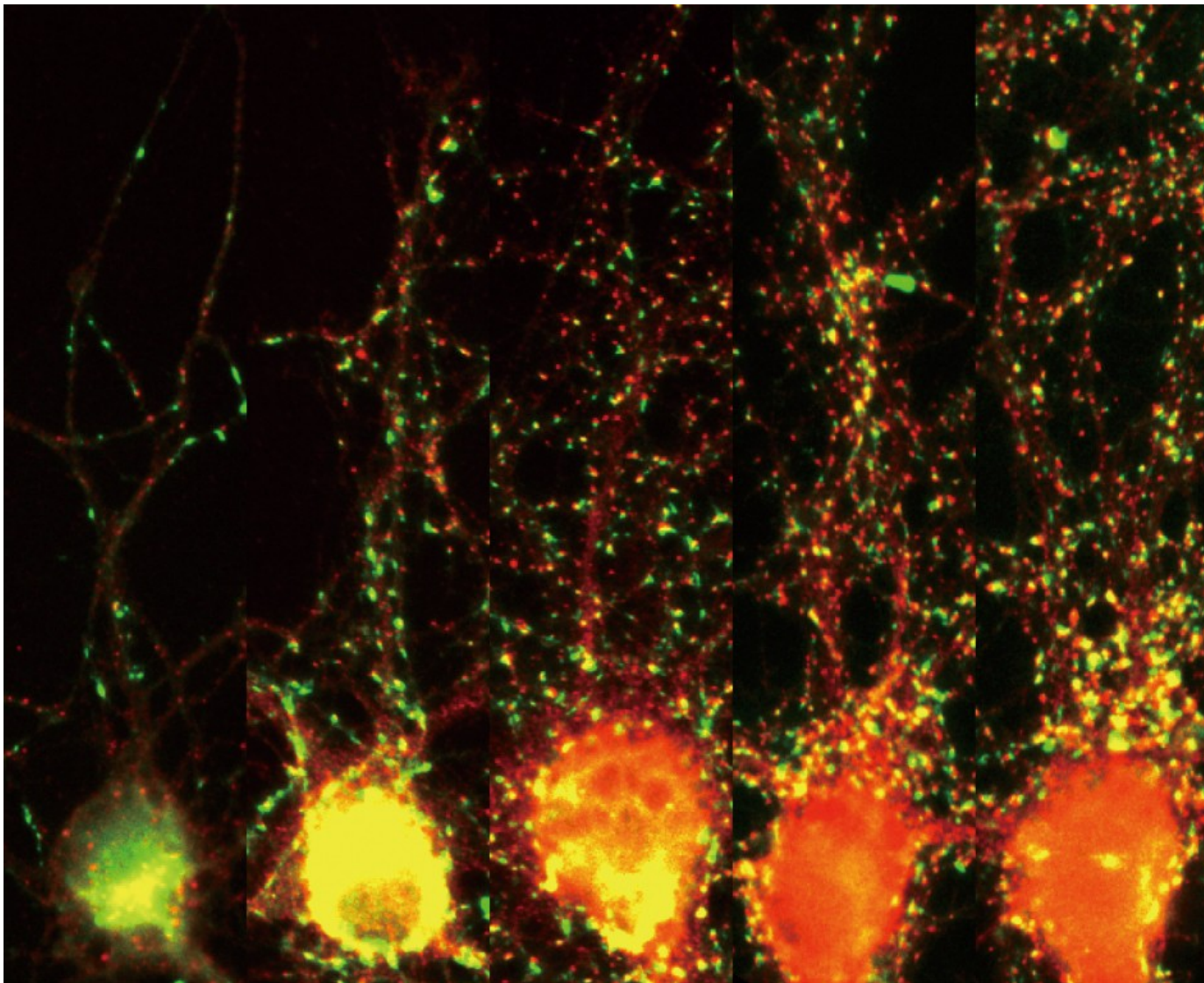
Sárgával jelölt képletek a szinapszisok.

Szinapszisok száma és elhelyezkedése kritikus a megfelelő működés szempont-jából.

Szinapszisszám szabályozásában MHCI proteinek szerepe: újabb szinapszis kialakulását a szinapszis képződést elősegítő inzulin receptorok blokkolásával akadályozzák meg.



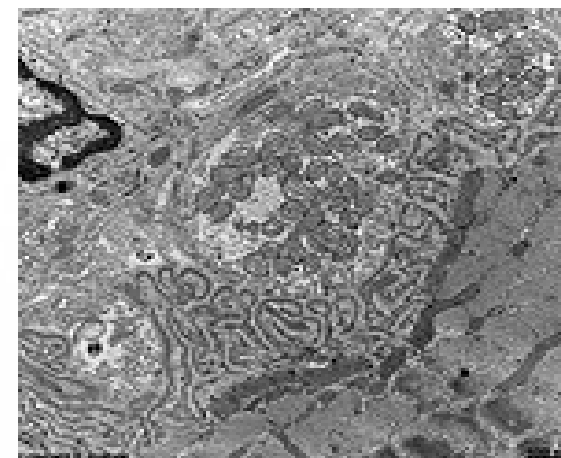
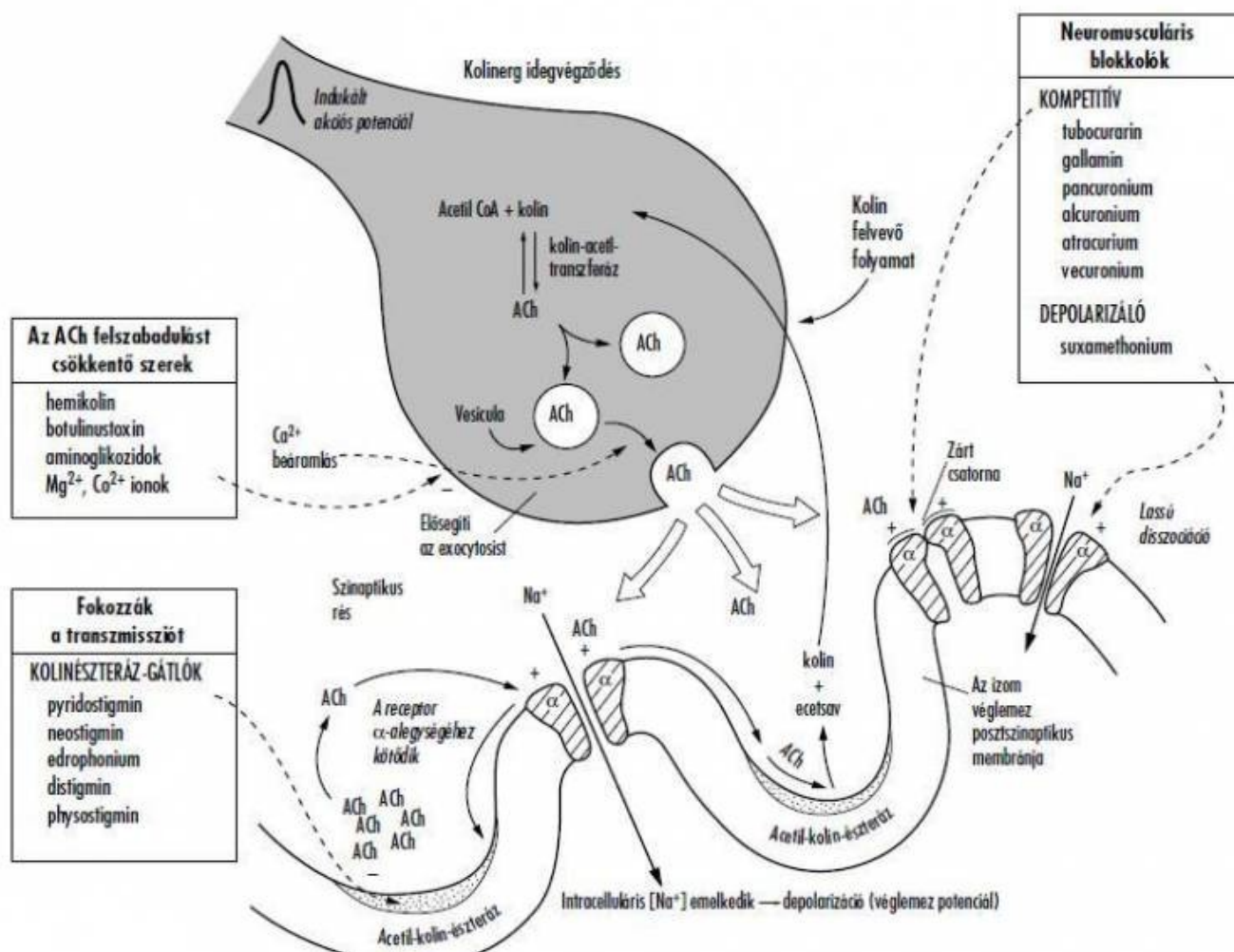
(fotó: Lisa Boulanger, Department of Molecular Biology)



Szinapszisok kialakulása az ontogenezis során in vitro. Az ábrán patkány hippocampális neuron kultúra látható 6, 9, 12, 16 és 20 napos korban (balról jobbra). Sárga pontok jelzik a szinapszisokat, PSD-95 protein (piros) és synapsin1 (zöld) jelölés.

(http://www.ugc.edu.hk/minisite/rgc_newsletter/rgcnews20/eng/07.htm).

Neuromusculáris szinapszis

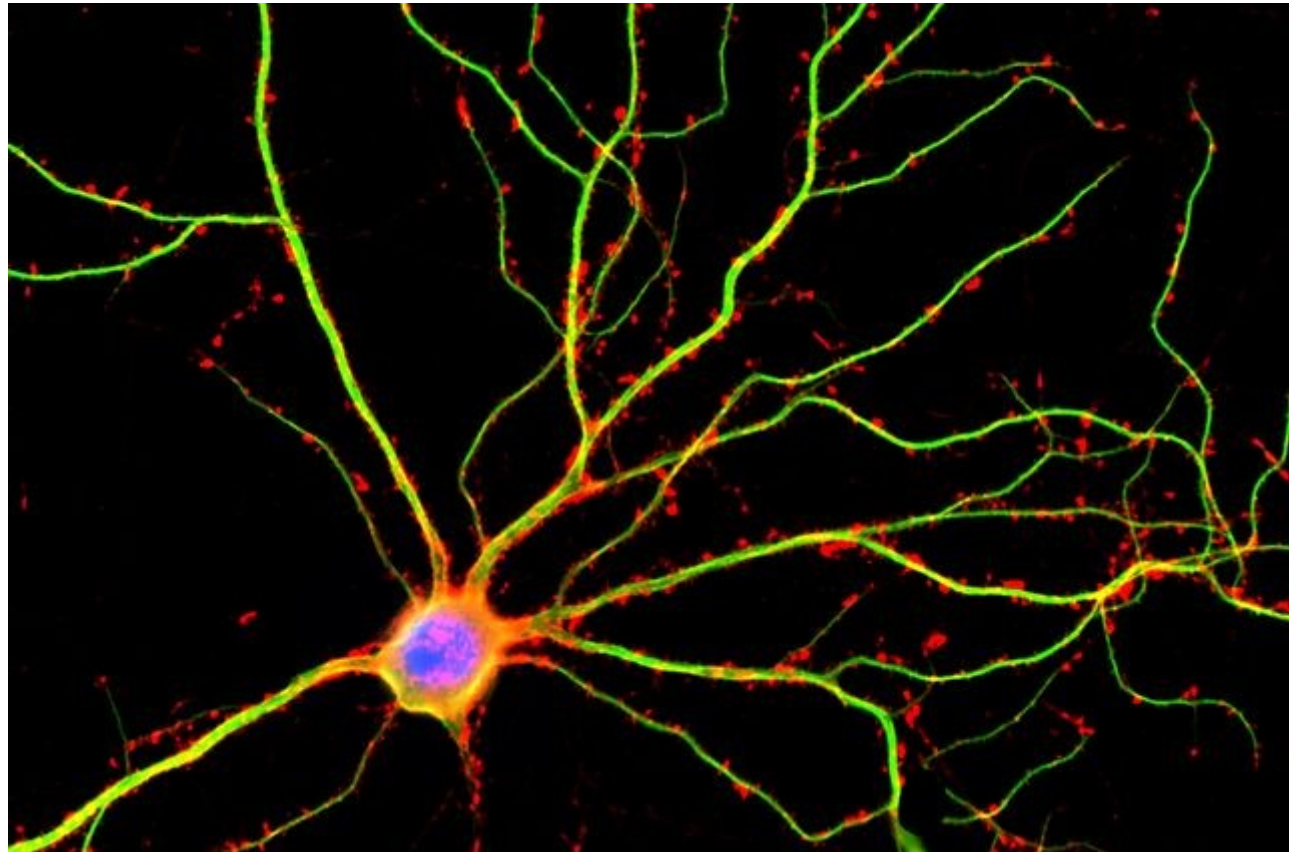


Az axoplazma és a szarkoplazma specifikus felépítésű találkozási helye, ahol az idegingerület az izomrostra áttevődik. A motoros véglemez a szarkolemma erősen redőzött része az idegvégződéssel szemben, kettő között szinaptikus rés. A motoros véglemez szarkoplazmatikus felszínén halmozódik

fel az acetilkolinészteráz, közvetlen környéke érzékeny acetilkolinra, többi része elektromosan ingerelhető, de acetilkolin iránti érzékenysége minimális. http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Farmakologia/ch05s03.html

Neuronok elektromos jelei:

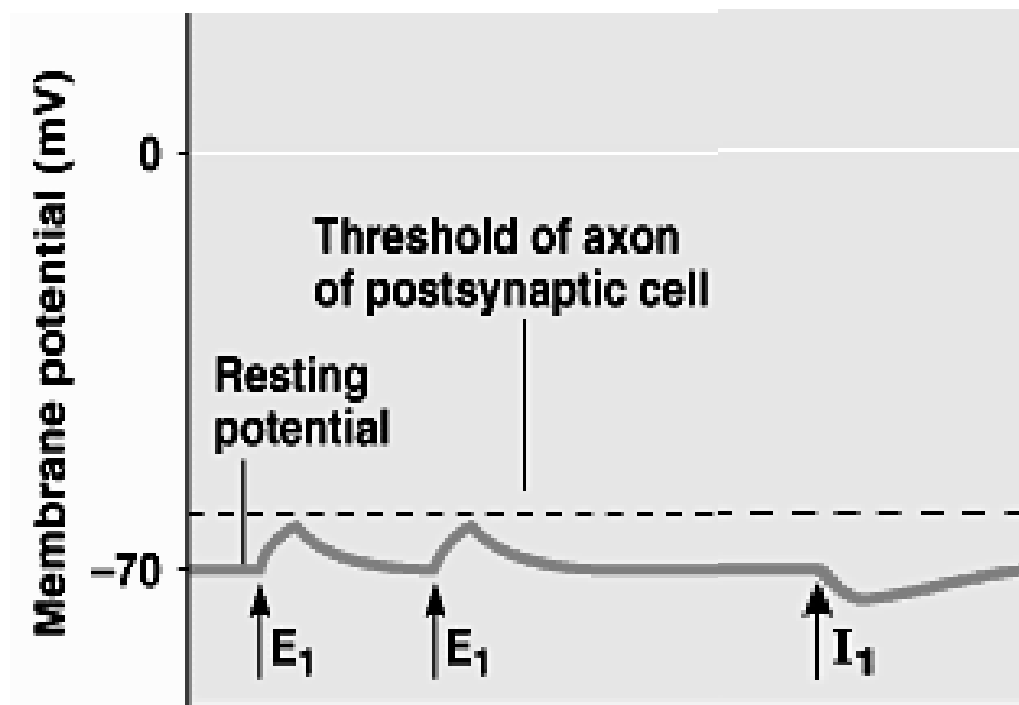
- Preszinaptikus axonból felszabaduló ingerületátvivő anyag a posztszinaptikus sejten ioncsatornákat nyit,
- Helyileg megváltozik a membránpotenciál
- Helyi membránpotenciál változás tovaterjed
- Szóman összegződik, axoneredésre ráterjed



Posztszinaptikus válaszok lehetnek depolarizálók vagy hiperpolarizálók

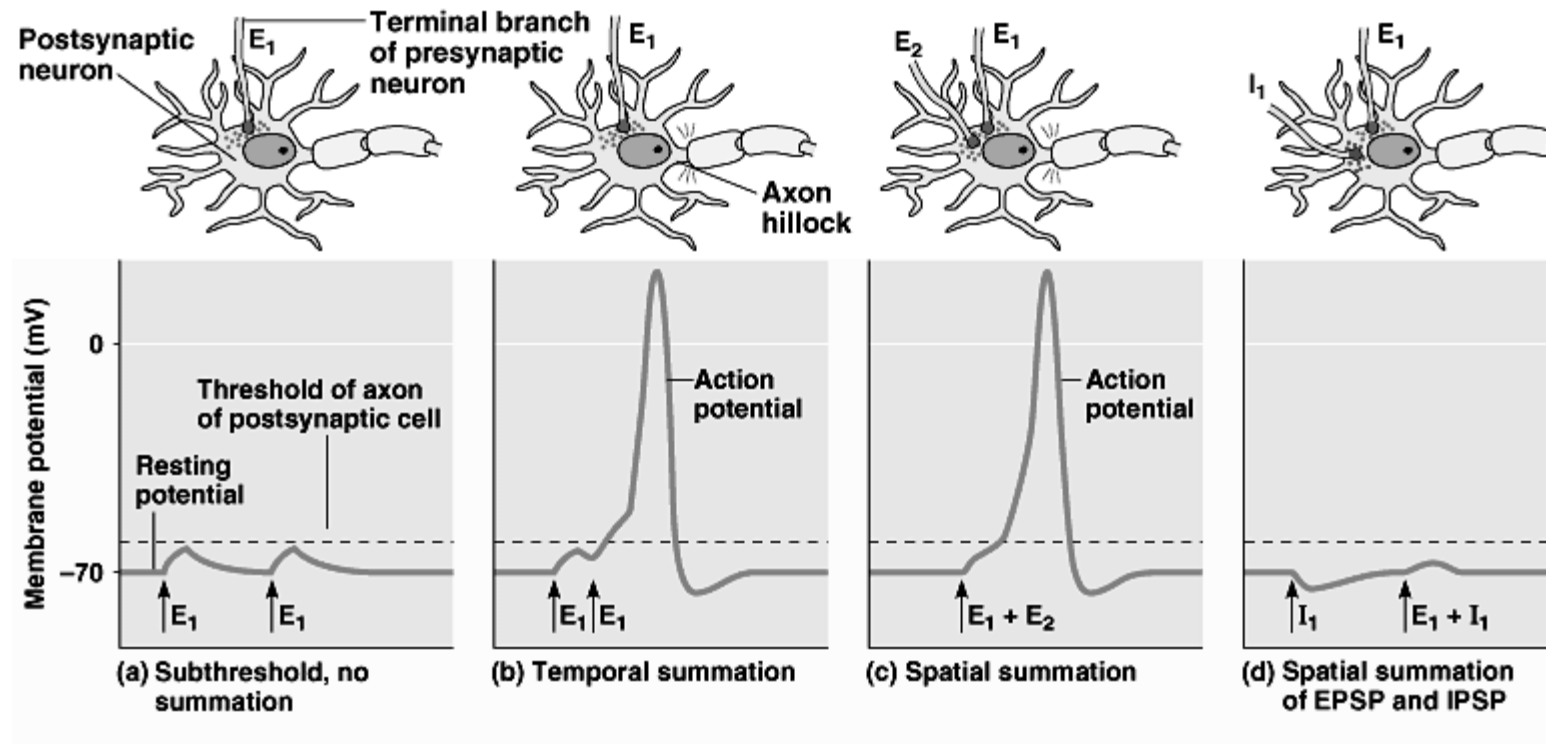
E: EPSP: serkentő posztszinaptikus potenciál

I: IPSP: gátló posztszinaptikus potenciál



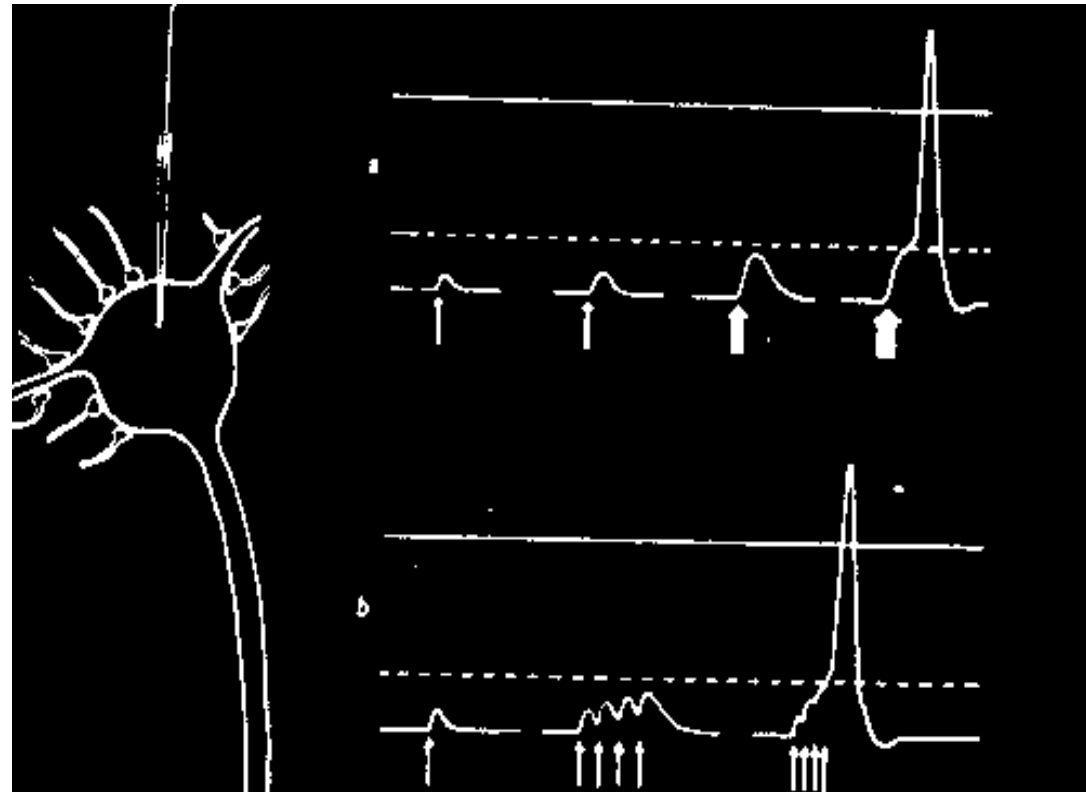
resting potential: nyugalmi potenciál; threshold of axon of postsynaptic cell:
posztszinaptikus sejt axonjának küszöbértéke;

Szinaptikus potenciálok összegződése:



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

subthreshold: küszöb alatti, no summation: nincs összegzés, temporal időbeli, spatial térbeli EPSP serkentő posztszinaptikus potenciál, IPSP gátló posztszinaptikus 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: posztszinaptikus 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).