

Jellegzetes

loncsatorna szerkezetek

Ördög Balázs

Farmakológiai és Farmakoterápiai
Intézet

Ion csatornák

Kapuzás

Feszültség szabályozott

Fesz. szab. Na^+ , Ca^{2+} , K^+ csatornák

Transiens receptor potenciál (TRP)
csatornák

Ciklikus nucleotid-függő csatornák

Ligand-függő csatornák

Ionotróp receptorok

ATP-szenzitív csatornák

Ciklikus nukleotid-függő csatornák

Befelé egyenirányító csatornák

Fényérzékeny ioncsatornák

Mechanoszenzitív csatornák

Ionszelektivitás

Na^+ csatornák

Ca^{2+} csatornák

K^+ csatornák

H^+ csatornák

Cl^- csatornák

Anion csatornák

Cation csatornák

réskapcsolat, aquaporinok stb.

Ligandfüggő ioncsatornák

Cys-loop receptorok

GABA_A receptor

Glycin receptor

nACh receptor

Szerotonin receptor

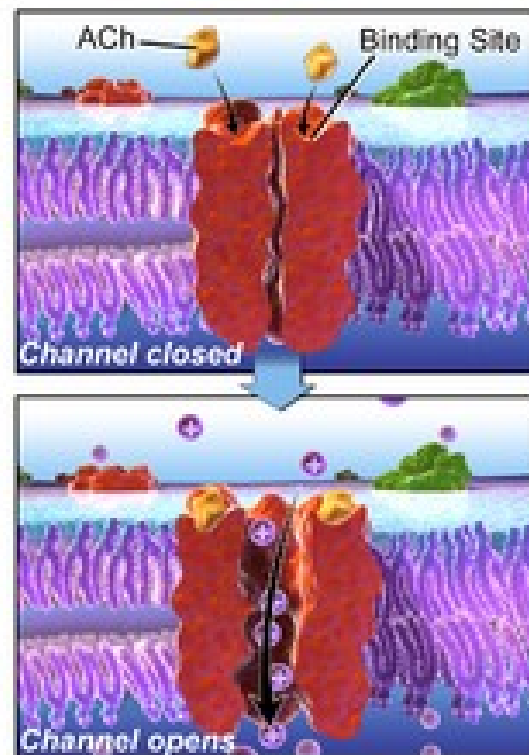
Anion szelektív

Kation szelektív

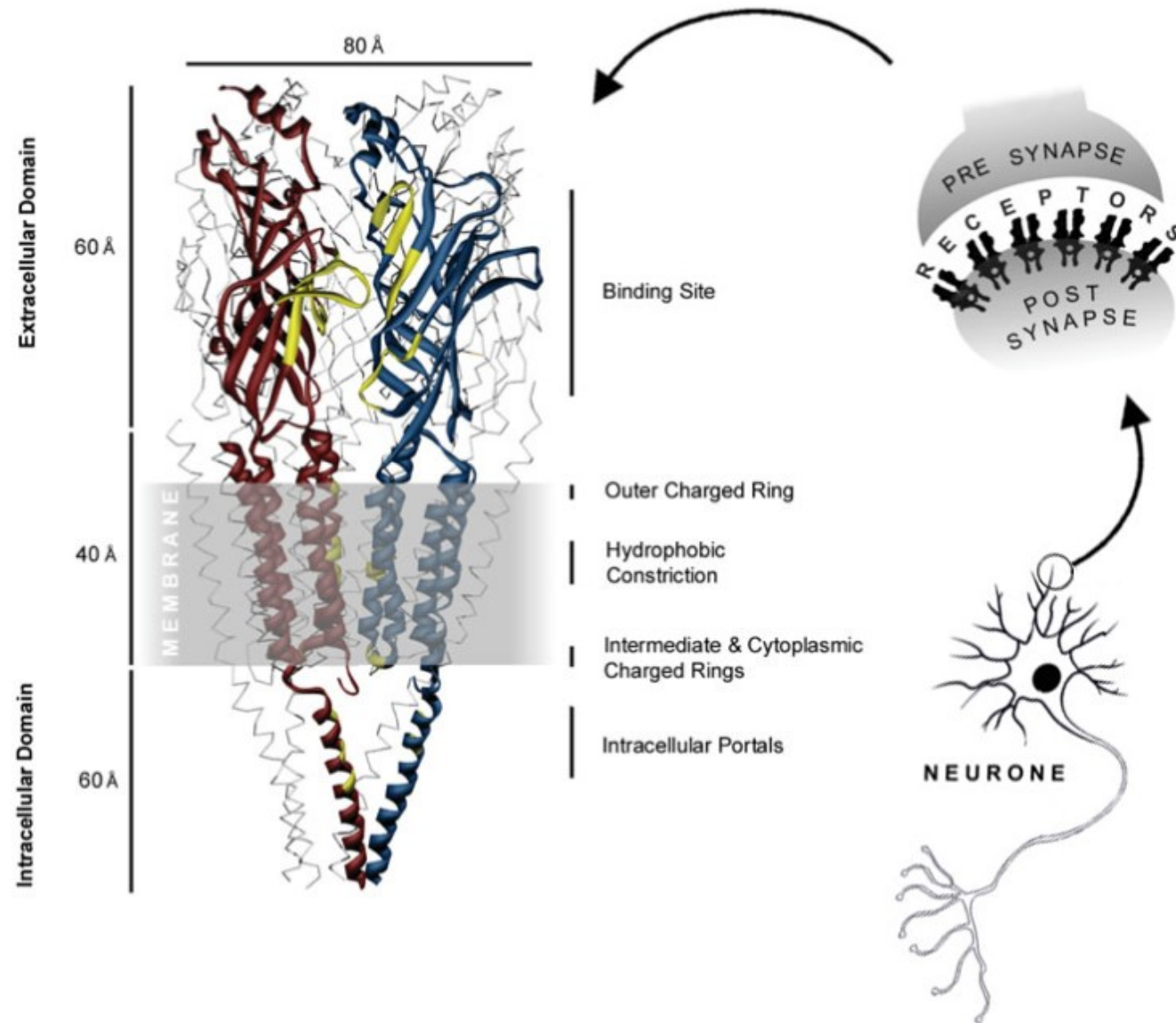
Ionotóp glutamát receptor

Hyperpolarizáció aktiválta Ciklikus nukleotid-függő csatorna

ATP-szenzitíve kálium csatorna

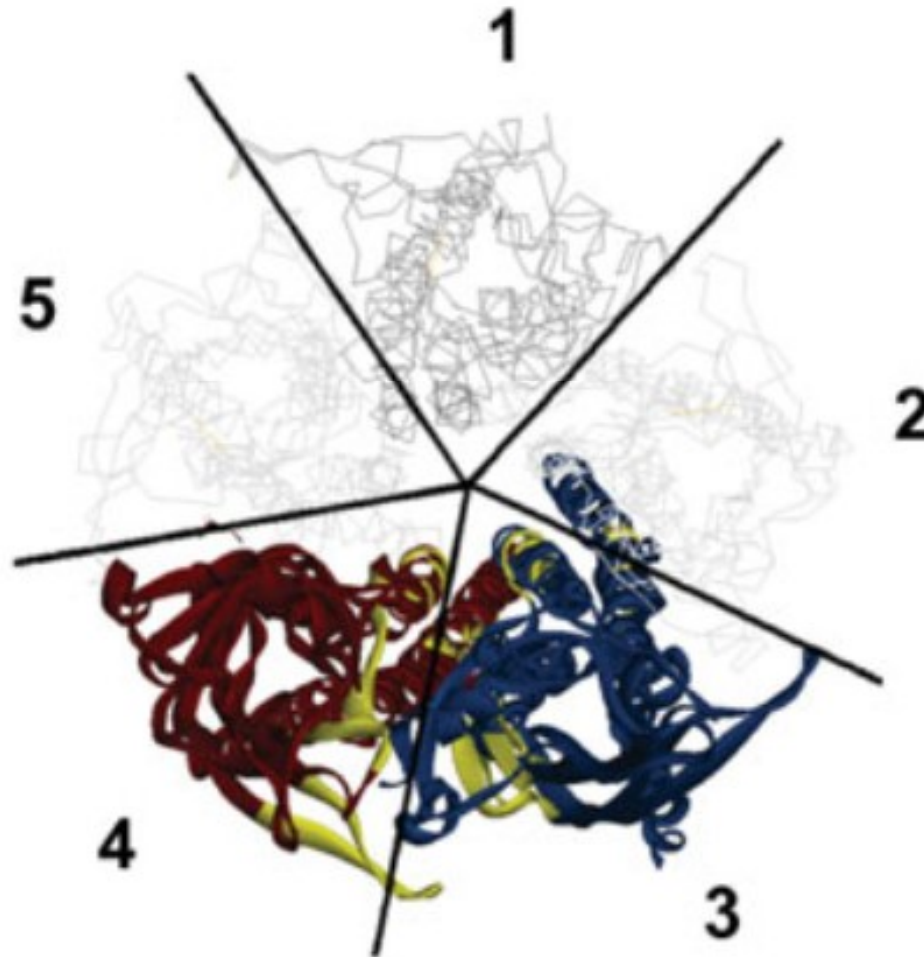


Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptor → Általános szerkezet

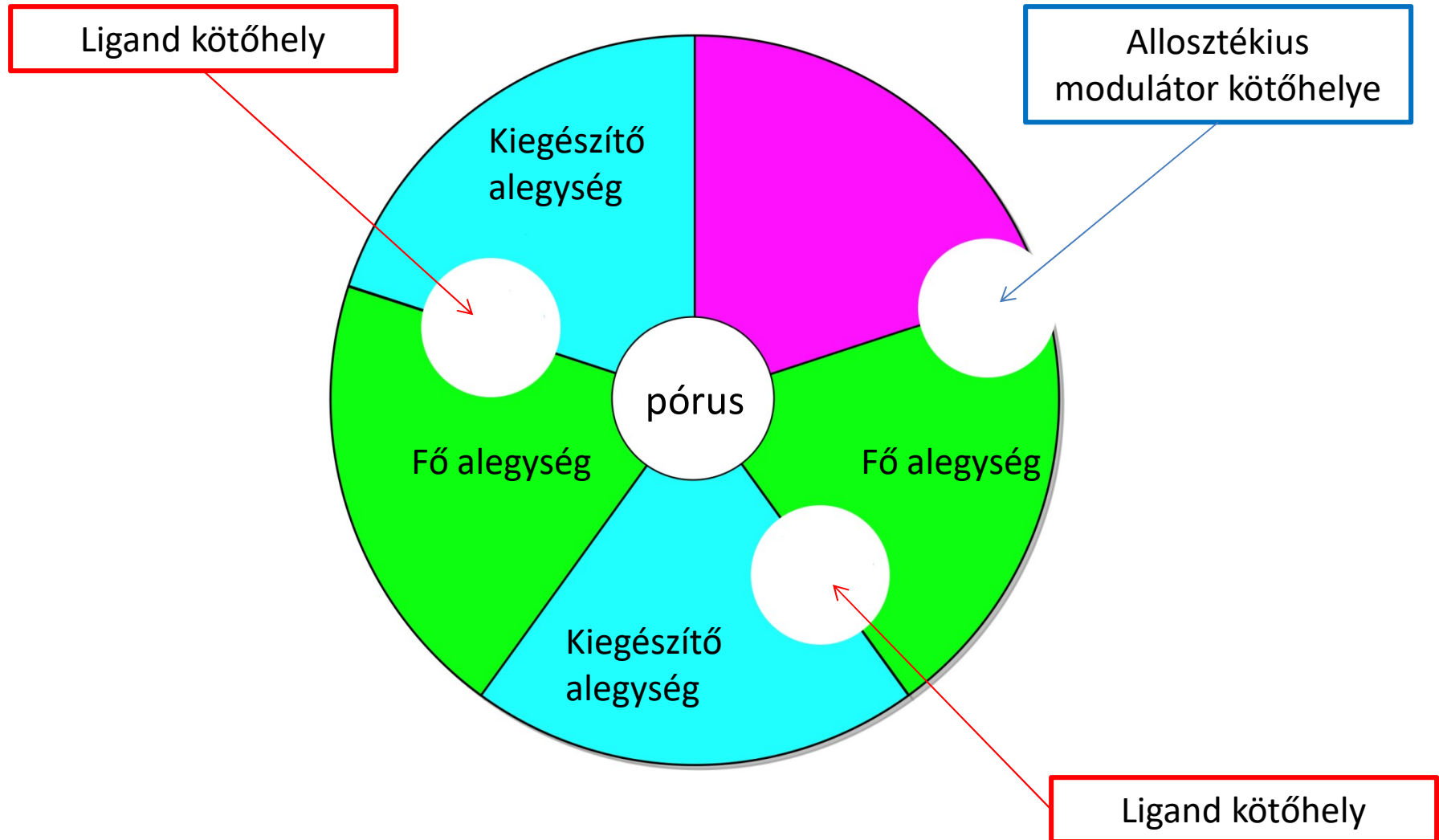


Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptor → Általános szerkezet

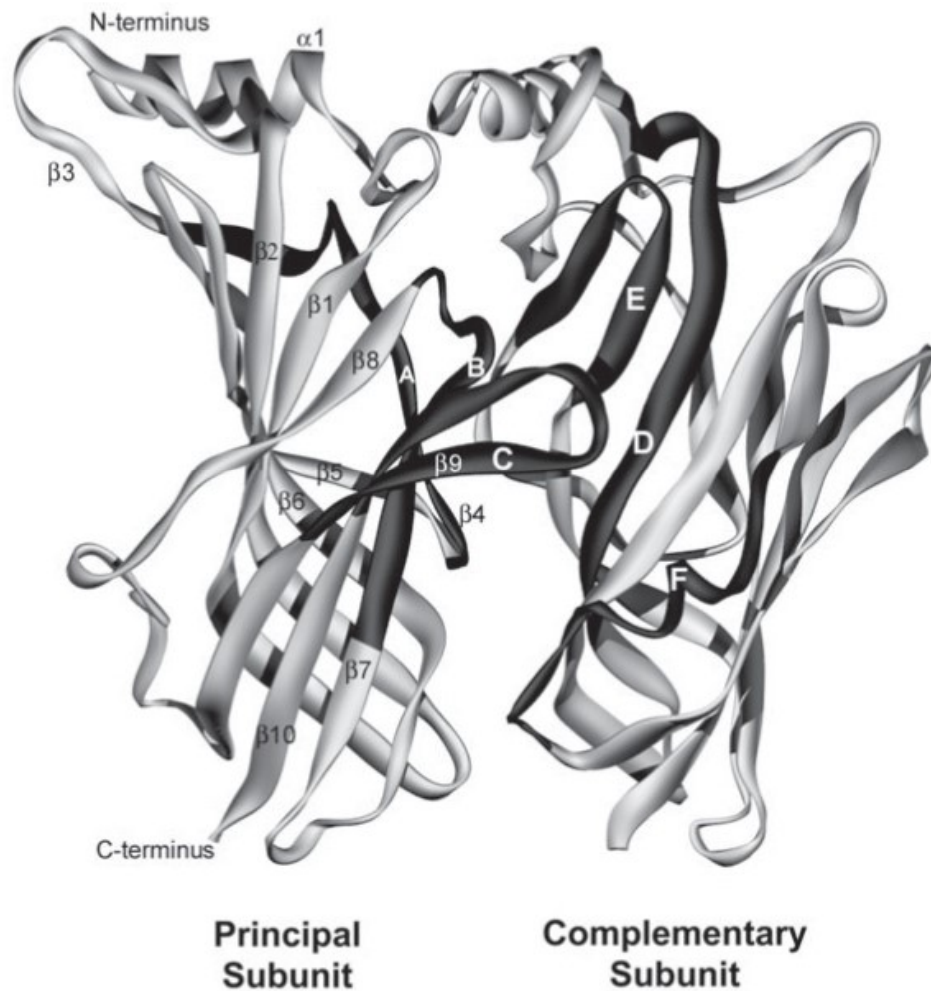
5-szörös forgásszimmetria



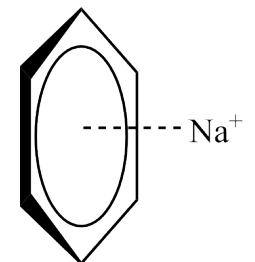
Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptor → Általános szerkezet
→ Extracelluláris régió



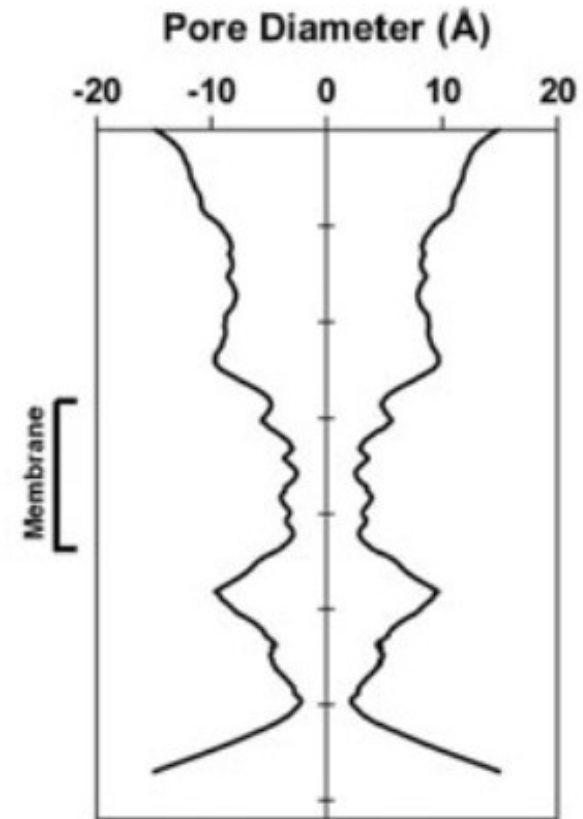
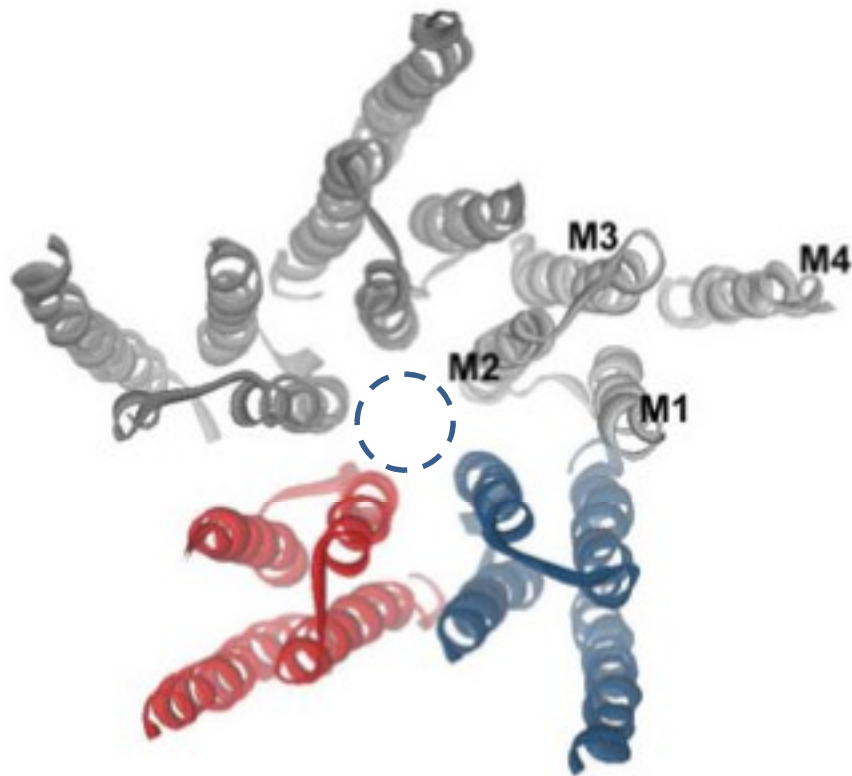
Ligandfüggő ioncsatornák → **Cys-loop receptor** → Általános szerkezet
→ Extracelluláris régió



- a ligand kötőhely egy fő és egy kiegészítő alegység közötti felszínen található
- ligand kötőhely alkotóelemei:
 - A, B és C hurok a fő alegységből
 - D, E és F β -lemez a kiegészítő alegységből
- az aktivációhoz két ligand kötése szükséges
- az extracelluláris régió agonisták körül összehúzódik, antagonisták körül relaxált szerkezetet vesz fel
- kation- π interakció szükséges a ligand kötődéséhez



Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptor → Általános szerkezet
→ Transzmembrán régió



Belső gyűrű: M2

Külső gyűrű: M1, M3, M4

M1: az extracelluláris régió mozgását közvetíti az M2 irányába

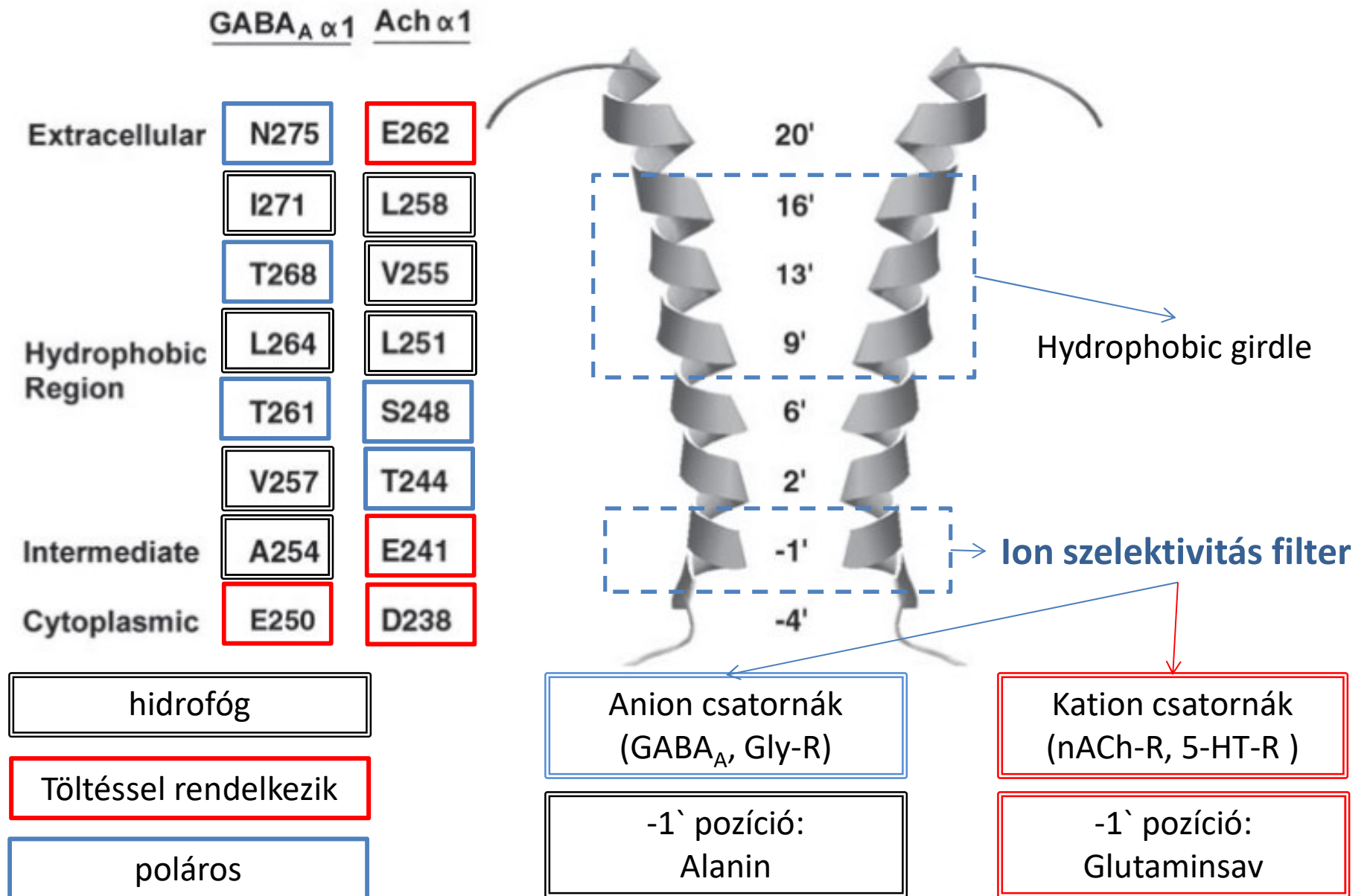
M2-M3 hurok: kapuzásban vesz részt

M3-M4 hurok: citopolazmatikus, sejtvázhhoz kapcsolódik

M2: a pórus belső felszíne

M3 and M4: lipid környezettel való kapcsolat

Ligandfüggő ioncsatornák → **Cys-loop receptor** → Általános szerkezet
 → Transzmembrán régió



Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptorok →
GABA_A receptor → Alegységek

Class	IUPHAR protein name	Gene
alpha	α1	GABRA1
	α2	GABRA2
	α3	GABRA3
	α4	GABRA4
	α5	GABRA5
	α6	GABRA6
beta	β1	GABRB1
	β2	GABRB2
	β3	GABRB3
gamma	γ1	GABRG1
	γ2	GABRG2
	γ3	GABRG3
delta	δ	GABRD
epsilon	ε	GABRE
pi	π	GABRP
theta	θ	GABRQ
rho	ρ1	GABRR1
	ρ2	GABRR2
	ρ3	GABRR3

GABA a központi idegrendszer leggyakoribb transzmittere

GABA_A receptorok az agy szinapszisainak 40%-án megtalálhatók

GABA-R típusok:

GABA_A: ionotróp

GABA_B: G-fehérjéhez kapcsolt

19 GABA_A-R alegységet ismerünk

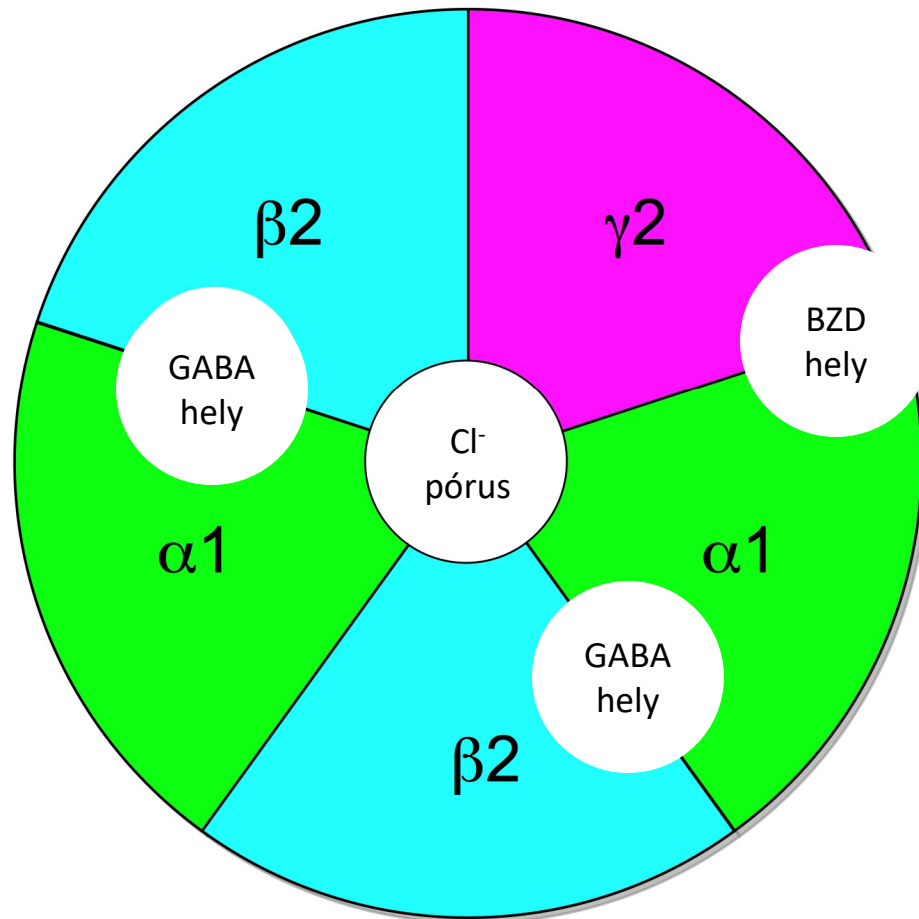
Leggyakoribb alegység osztályok:

alpha, beta, gamma, delta

(rho is expressed in the retina)

GABA_A anion szelektív

Ligandfüggő ioncsatornák → **Cys-loop receptorok** →
GABA_A receptor → Alegység sztöchiometria



Két különböző α és két különböző β alegység kombinálódhat

γ alegység nem szerepelhet másik γ alegységgel

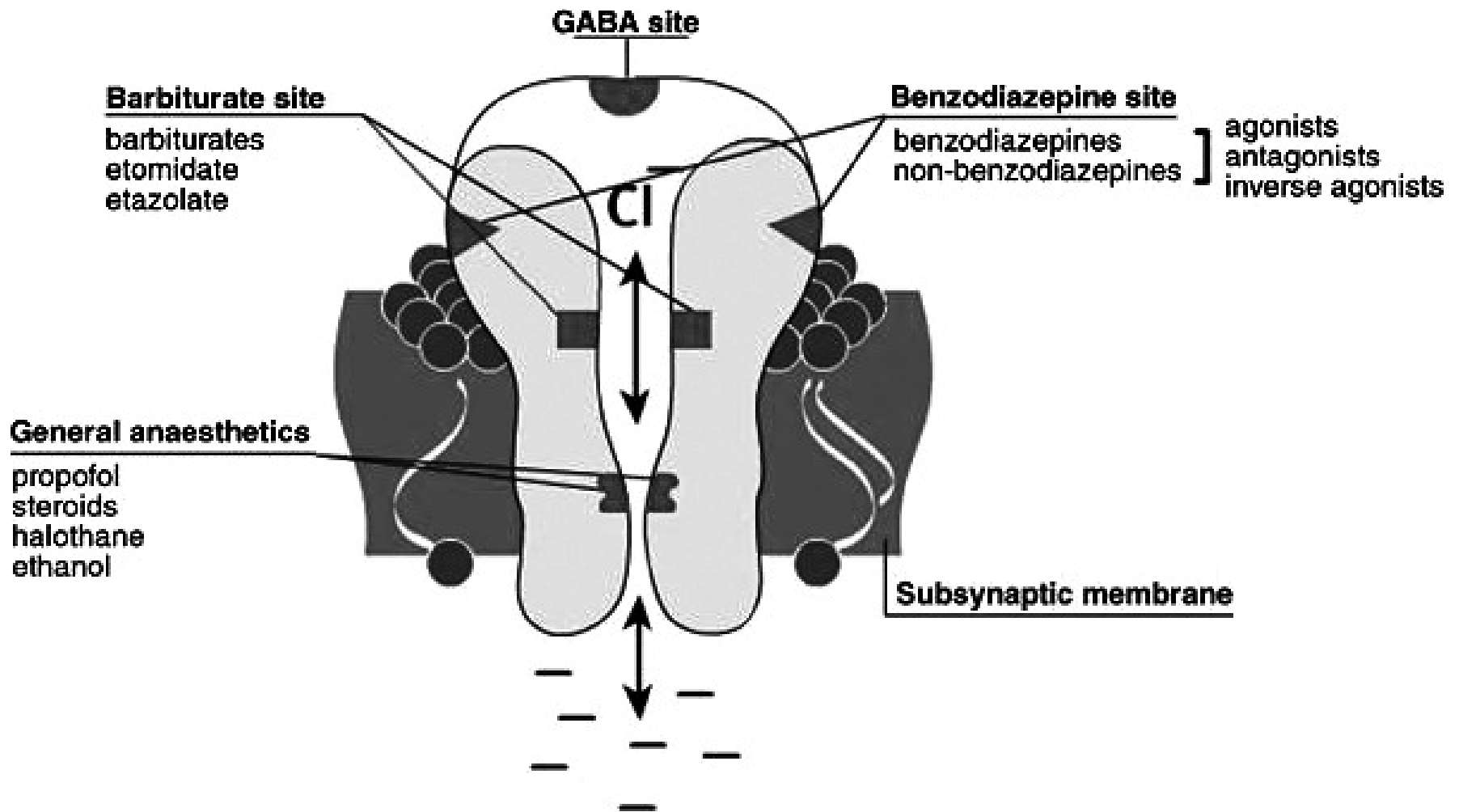
δ és γ kölcsönösen kizárják egymást

2 α, 2 β és 1 γ vagy δ alegység alkotja a receptort a legtöbb esetben

Lehetséges kombinációk száma: 800

• α₁₂ - β₂₂ - γ₂ a legelterjedtebb összetétel
α₂βγ₂, α₃βγ₂, α₄βγ₂, α₅βγ₂, α₆βγ₂,
α₄βδ és α₆βδ is gyakoriak

Ligandfüggő ioncsatornák → **Cys-loop receptorok** →
GABA_A receptor → Allosztérikus moduláció



BZ1 osztály: $\alpha 1$ alegységet tartalmaz
cortex, thalamus, cerebellum

BZ2 osztály: $\alpha 2$ alegységet tartalmaz
limbikus rendszer, motoros
neuronok

Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptorok →
Glicin receptor



Glicin a leggyakoribb neurotranszmitterek egyike

Gly-R anion szelektív

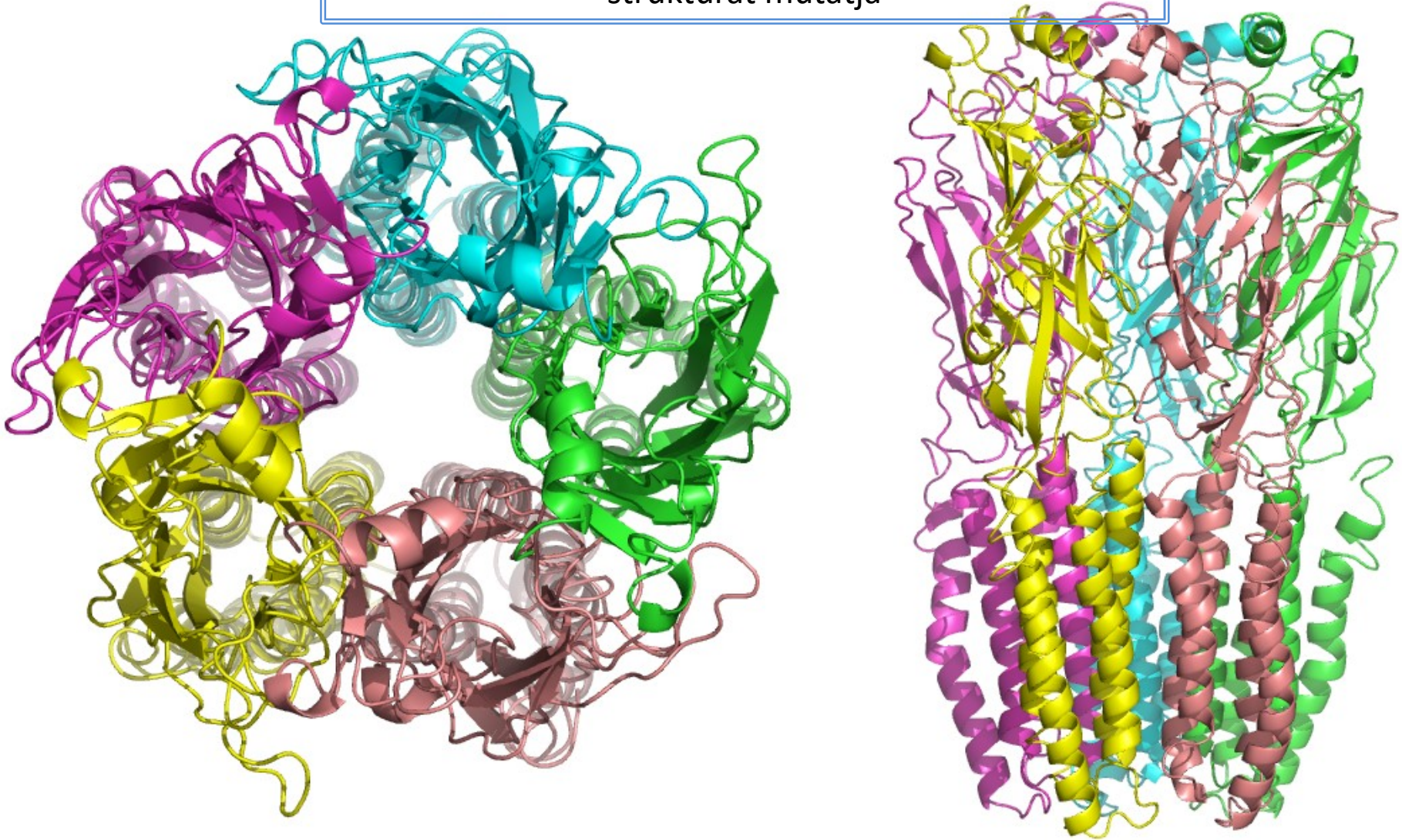
5 ismert alegység:
 α 1 – 4 és β

Izoforma váltás:
fötális: α 2 homomer
felnőtt: α 1 β heteromer

Alegység sztoichiometria:
3 α : 2 β
rég fennálló dogma szerint,
bizonyíték nincs rá

Ligandfüggő ioncsatornák → Cys-loop receptorok →
Nikotinos Acetilkin Receptor

Az nACh receptor a jellegzetes Cys-loop receptor
struktúrát mutatja



Ligandfüggő ioncsatornák → **Cys-loop receptorok** →
Nikotinos Acetilolin Receptor

nACh-R **kation csatorna**

Sok Na^+ (inward) és kevesebb K^+ (outward) ionáram folyik a nyitott receptoron át, a nettó áram depolarizálja a sejtet

17 ismert alegység:

α 1 – 10

β 1 – 5

δ

γ

ϵ

Vázizom nACh-R (neuromusculáris junkció):

α 1, β 1, γ , és δ – főtáls

α 1, β 1, δ , és ϵ - felnőtt

2:1:1:1 arányba

Neuronális nACh-R (centrális vagy perifériás idegrendszer):

homo- vagy heteromer, az α 2– α 10 és β 2– β 4 alegységek kombinációja

pl. $(\alpha$ 4) $_3$ (β 2) $_2$, $(\alpha$ 4) $_2$ (β 2) $_3$, $(\alpha$ 7) $_5$

Ligandfüggő ioncsatornák → **Cys-loop receptorok** →
Ionotróp Szerotonin Receptor

Szerotonin: 5-hydroxitryptamine

5-HT receptor

Család	Típus	Mechanizmus	Funkció
5-HT1	Gi/Go-protein coupled.	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT2	Gq/G11-protein coupled.	Increasing cellular levels of IP3 and DAG.	Excitatory
5-HT3	Ligand-gated Na+ and K+ cation channel.	Depolarizing plasma membrane.	Excitatory
5-HT4	Gs-protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT5	Gi/Go-protein coupled.	Decreasing cellular levels of cAMP.	Inhibitory
5-HT6	Gs-protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory
5-HT7	Gs-protein coupled.	Increasing cellular levels of cAMP.	Excitatory

<u>5 gén</u>	<u>5 alegység</u>
HTR3A	5-HT _{3A}
HTR3B	5-HT _{3B}
HTR3C	5-HT _{3C}
HTR3D	5-HT _{3D}
HTR3E	5-HT _{3E}

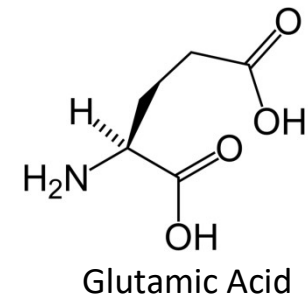
Ligandfüggő ioncsatornák → **Glutamát Receptor** (nem Cys-loop!)

Idegrendszerben:

Glutamát a legfontosabb excitatórikus neurotranszmitter

Idegzövet 50%-ában jelen van

Szinaptikus plaszticitásban fontos

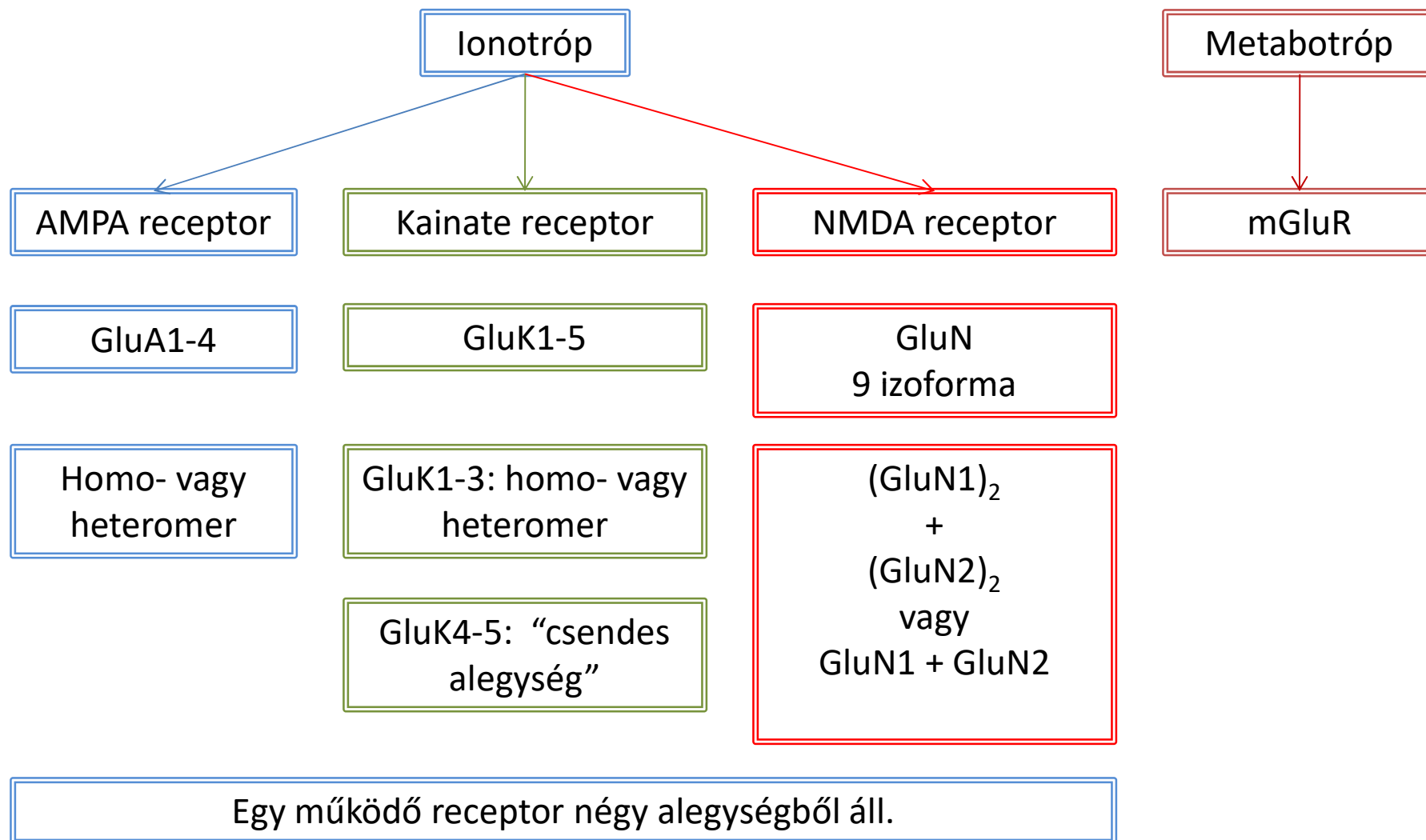


Ízlelő bimbók: GluR felelős az **umami íz** érzékeléséért

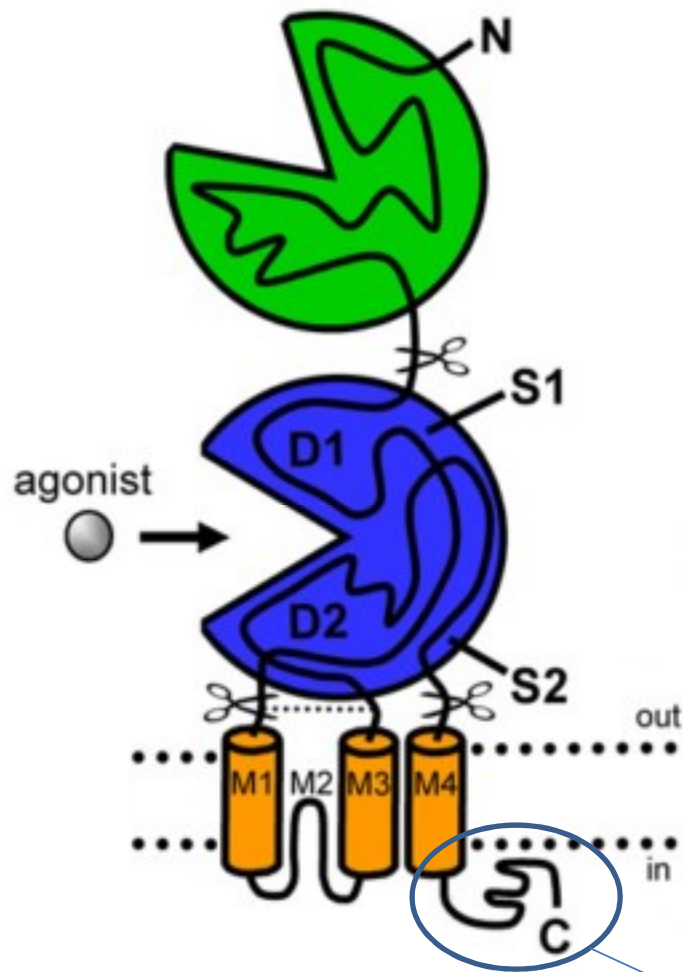
Betegségek:

Autizmus
ADHD
Diabétesz
Sclerosis multiplex
Skizofrénia
stb.

Ligandfüggő ioncsatornák → **Glutamát Receptor**



Ligandfüggő ioncsatornák → Glutamát Receptor



ATD: N-terminális domén

LBD: ligand kötő domén

TMD: transzmembrán domén

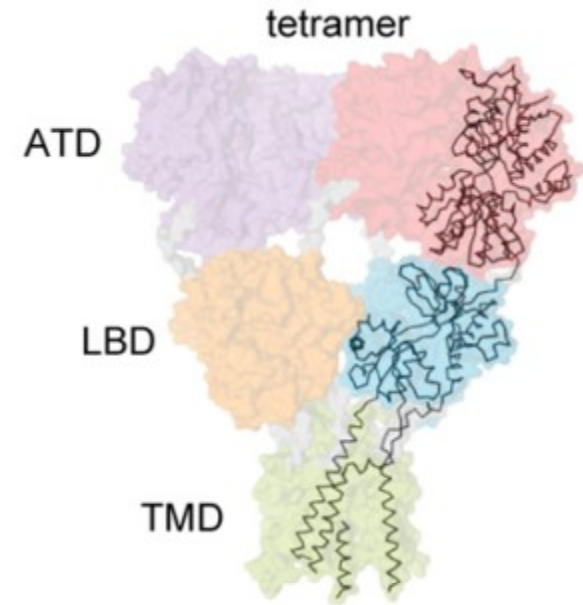
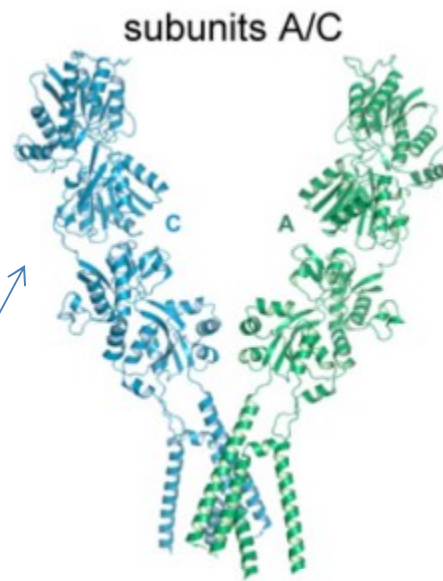
CTD: C-terminális domén

Ligandfüggő ioncsatornák → **Glutamát Receptor**

Dimerek dimerje!

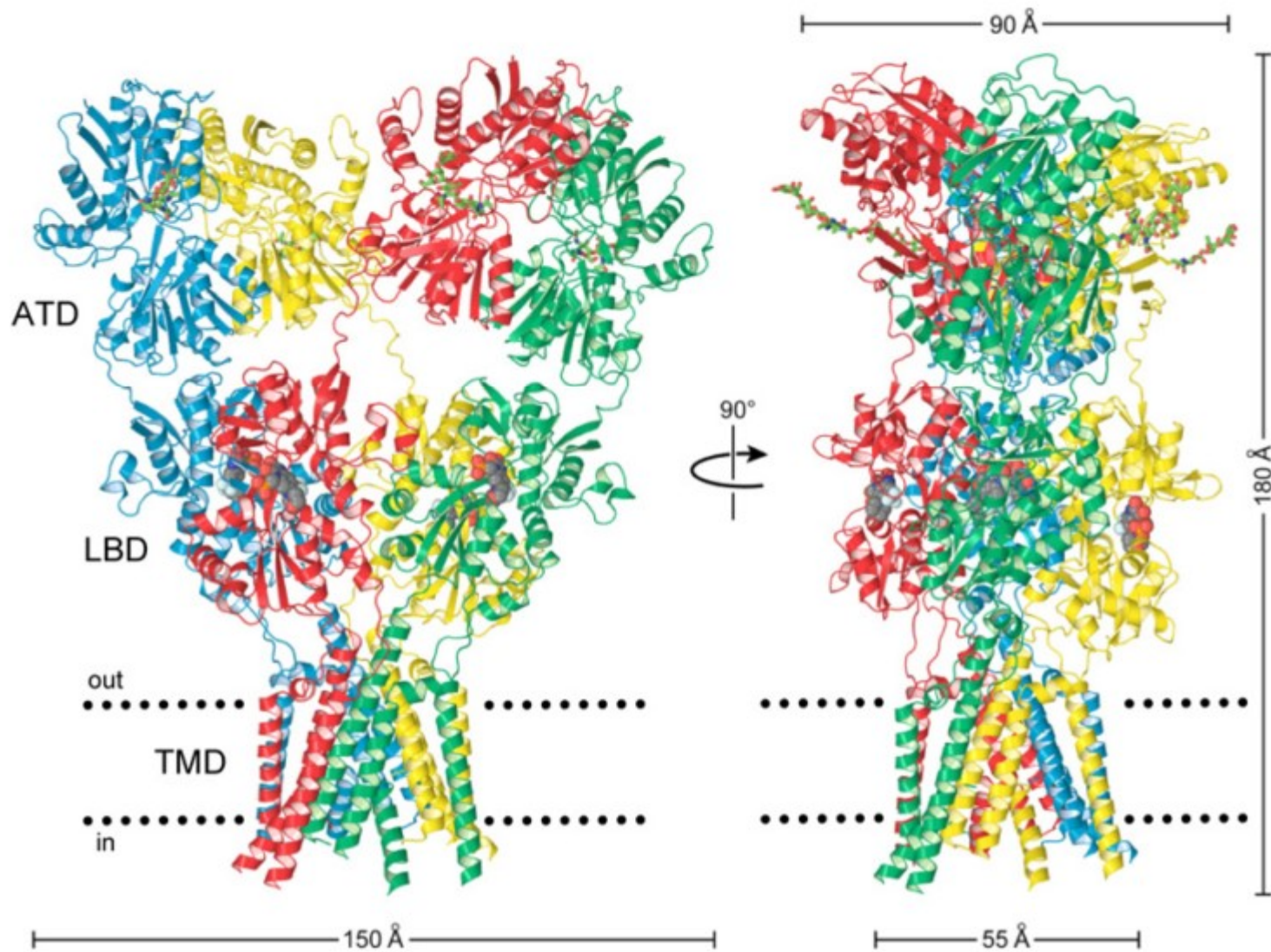
Egyazon
polipeptidlánc

Különböző
konformációi!



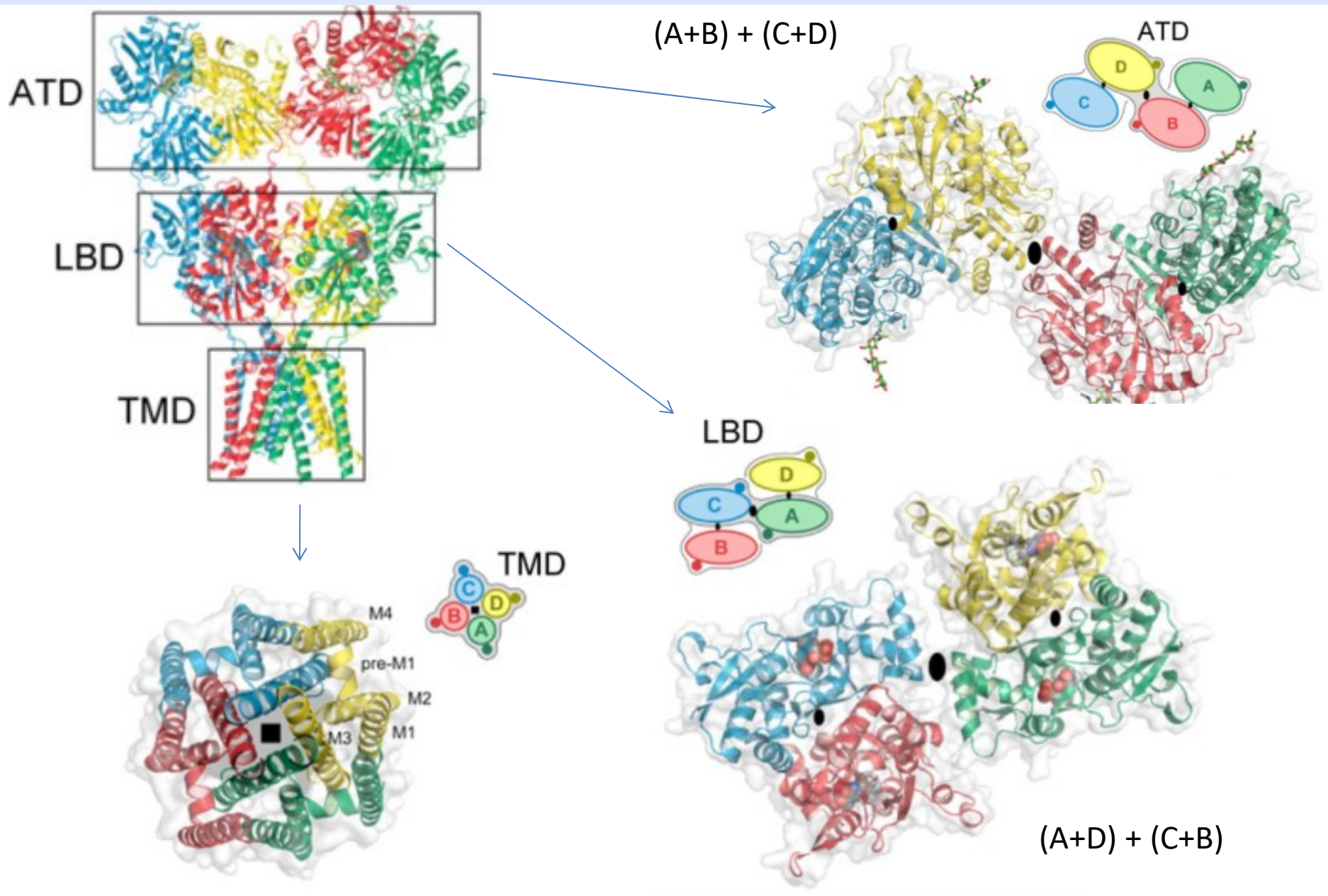
Ligandfüggő ioncsatornák → Glutamát Receptor

Tetramer szerkezet



Ligandfüggő ioncsatornák → **Glutamát Receptor**

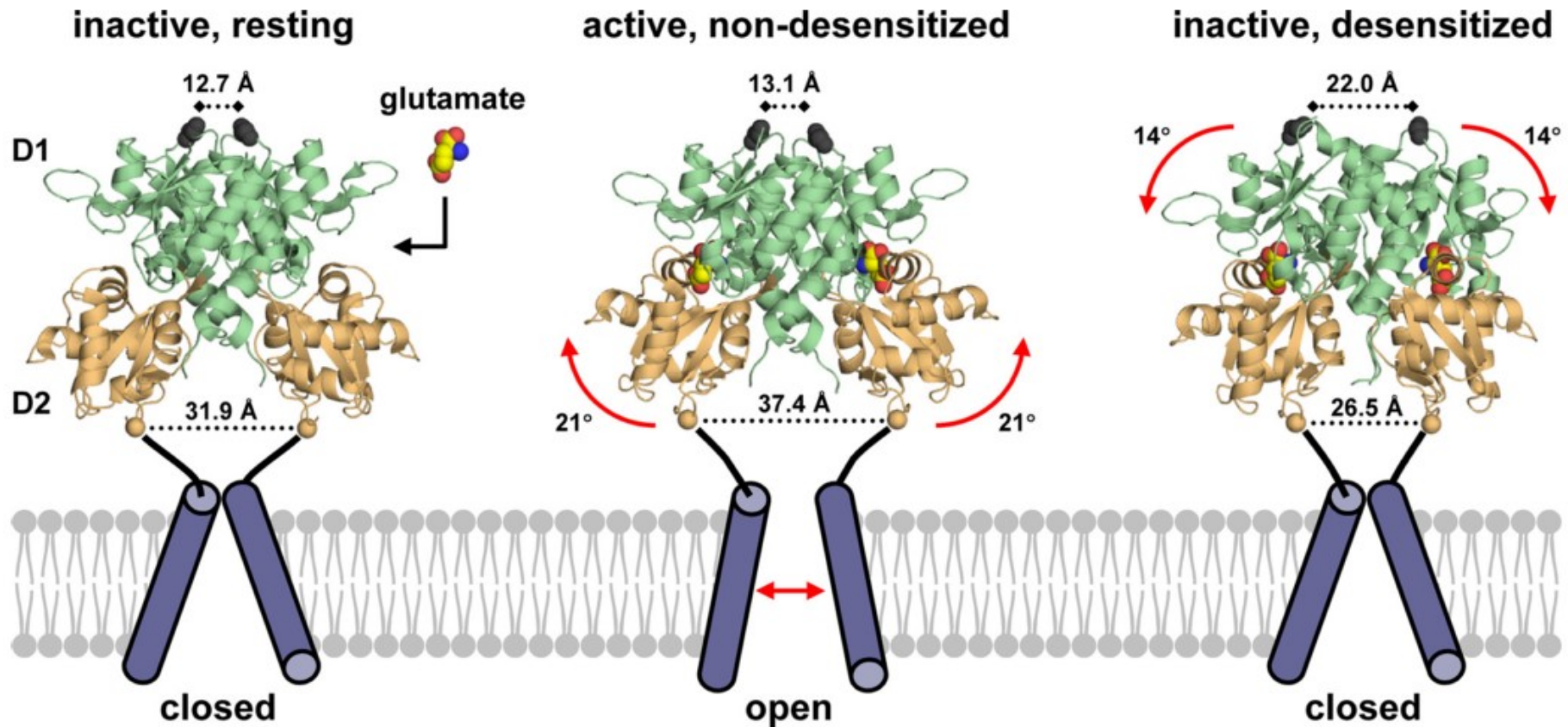
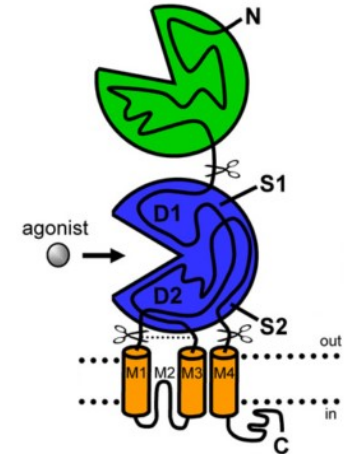
→ az ATD és LBD eltérő szimmetriája



Ligandfüggő ioncsatornák → **Glutamát Receptor**

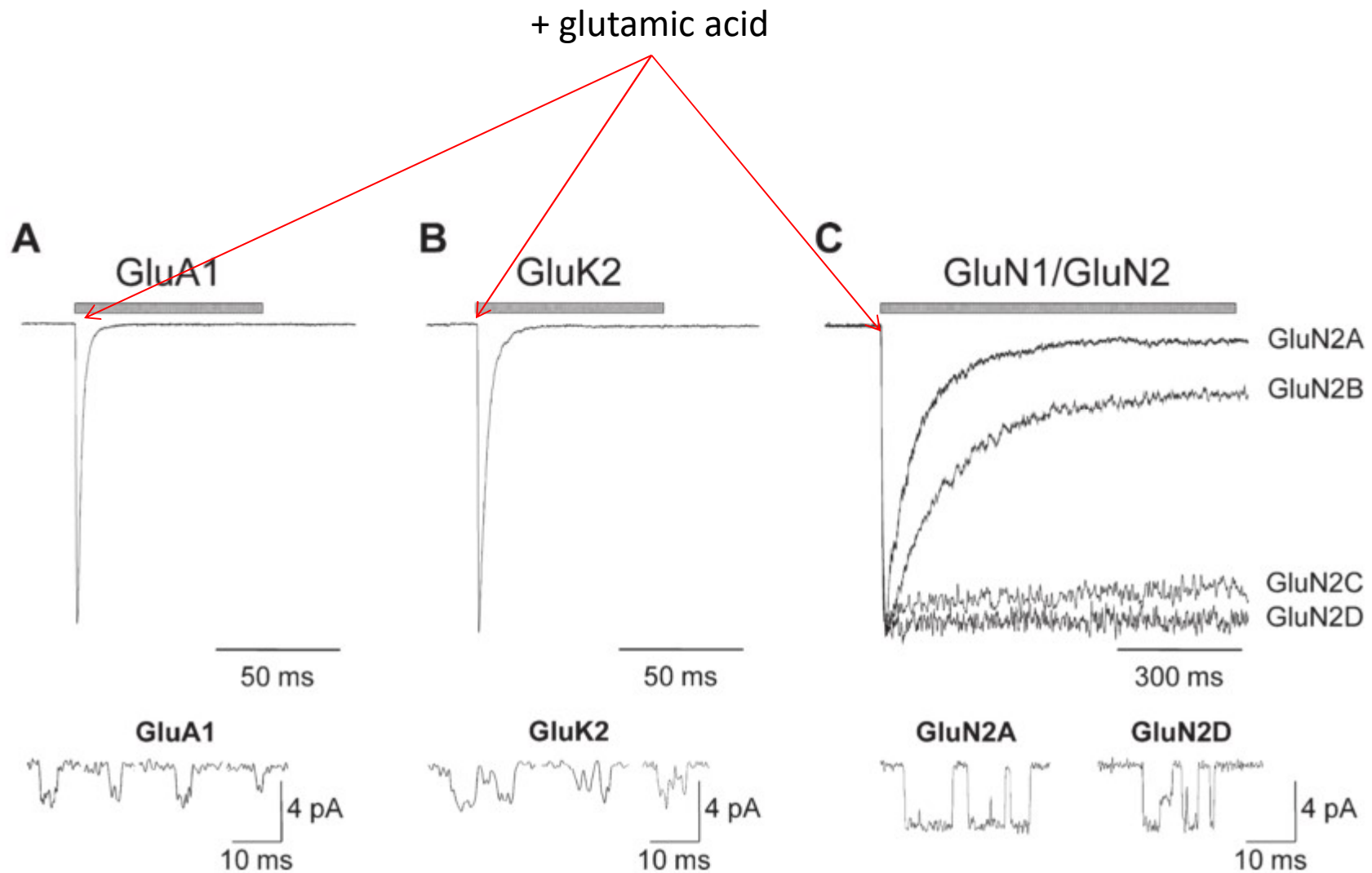
Ligand kötődés-indukálta konformáció változások

D1: az M1 hélix N-terminus felőli oldalán
D2: az M3 és M4 hélixek között található

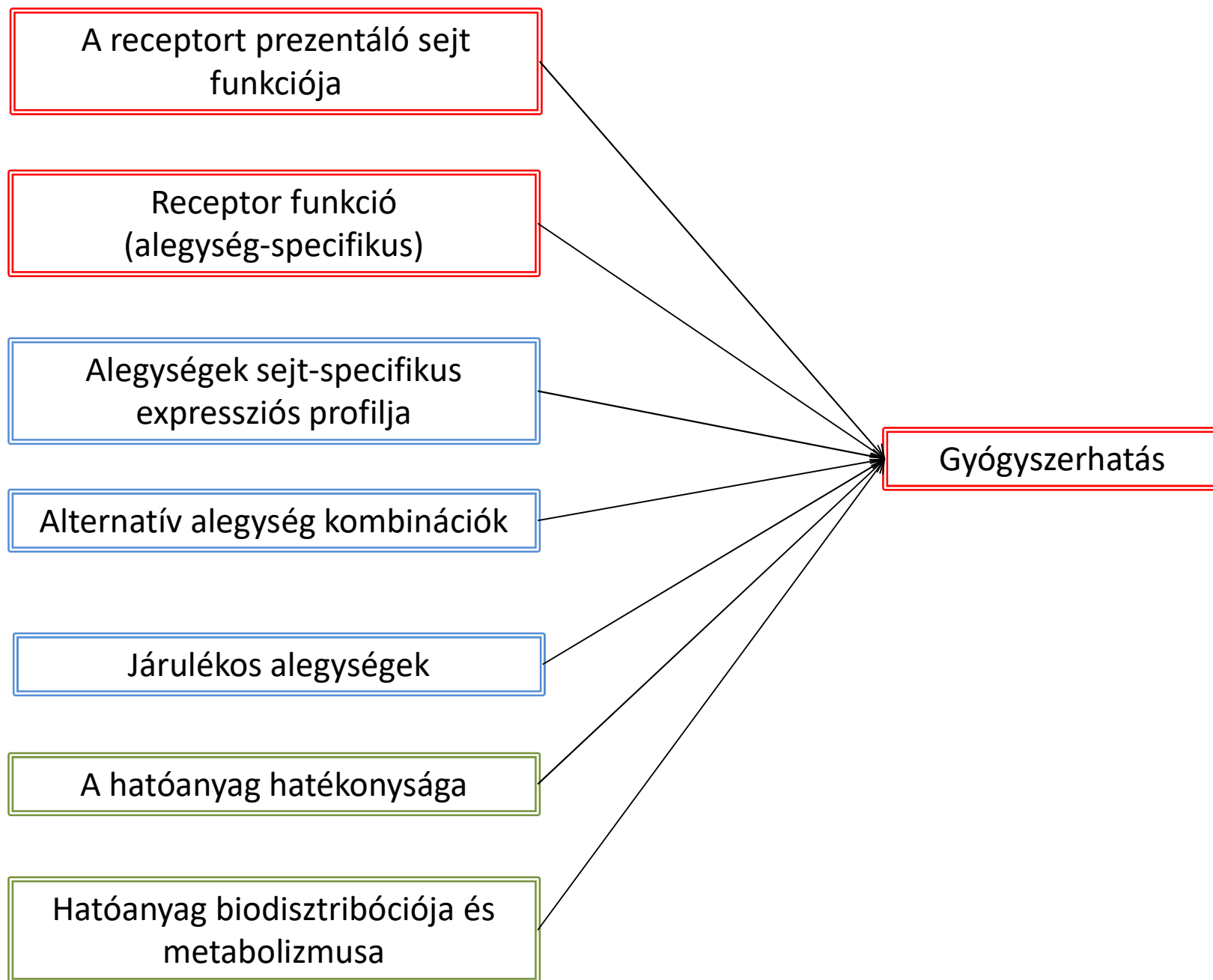


Ligandfüggő ioncsatornák → **Glutámát Receptor**

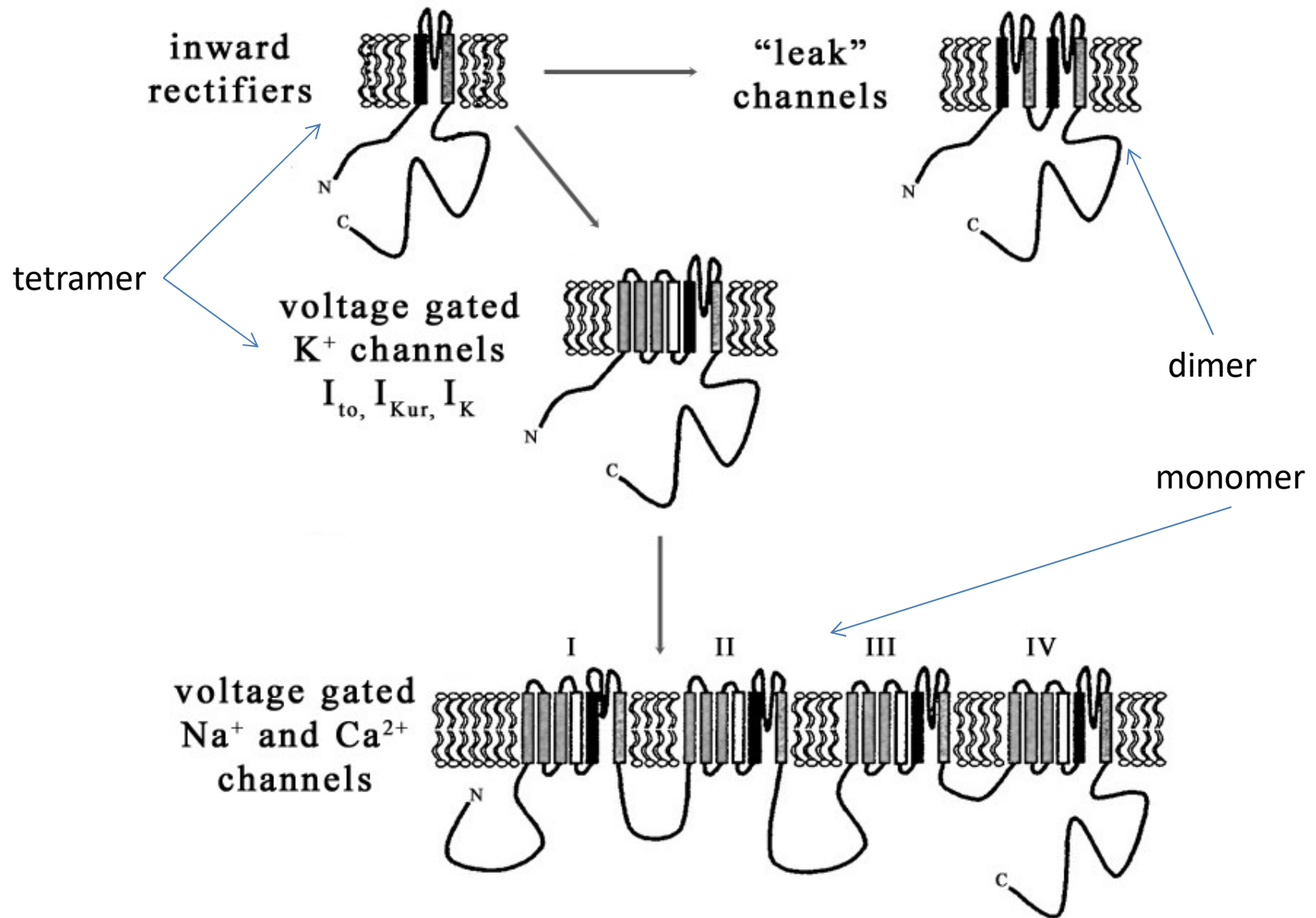
→ a deszenzitizáció alegységeként eltérő mértékű és sebességű



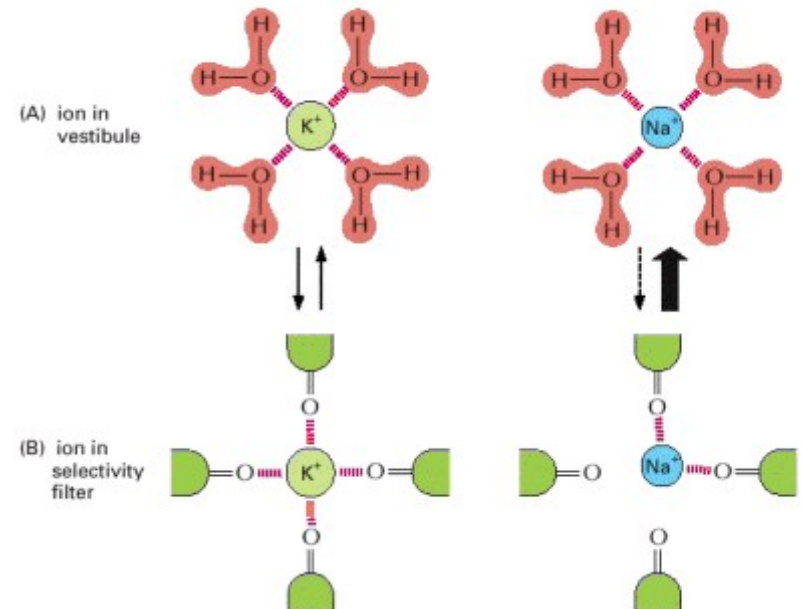
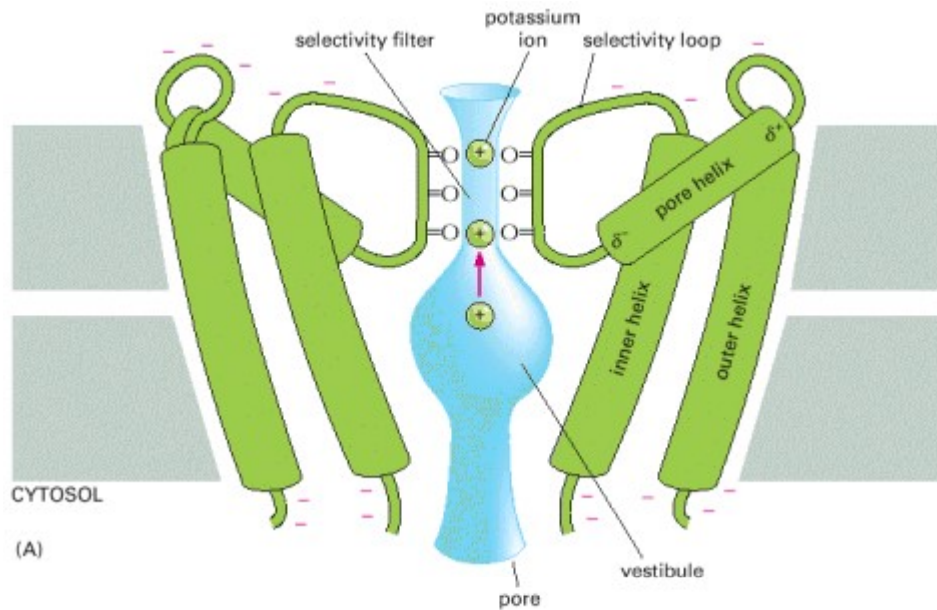
Take home message



Feszültségfüggő ioncsatornák → **Általános szerkezet**

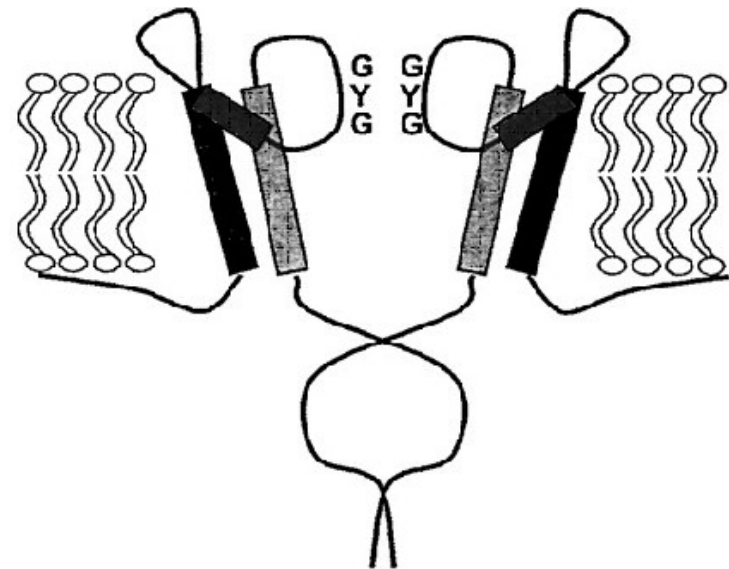


Feszültségfüggő ioncsatornák → Ion szelektivitás szerkezeti feltételei



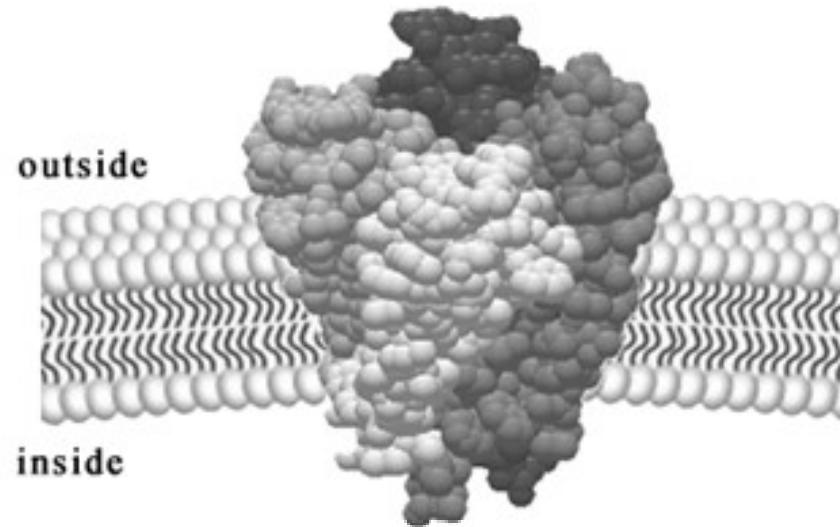
K⁺ csatorna szelektivitás filter

AFLEFSLESQT**T**IGYGVRSIT
 AFLEFSLESQT**T**IGYGVRSIT
 AFLEFSLESQT**T**IGYGERYIS
 AFLEFSLETQ**V**TIGYGERCVT

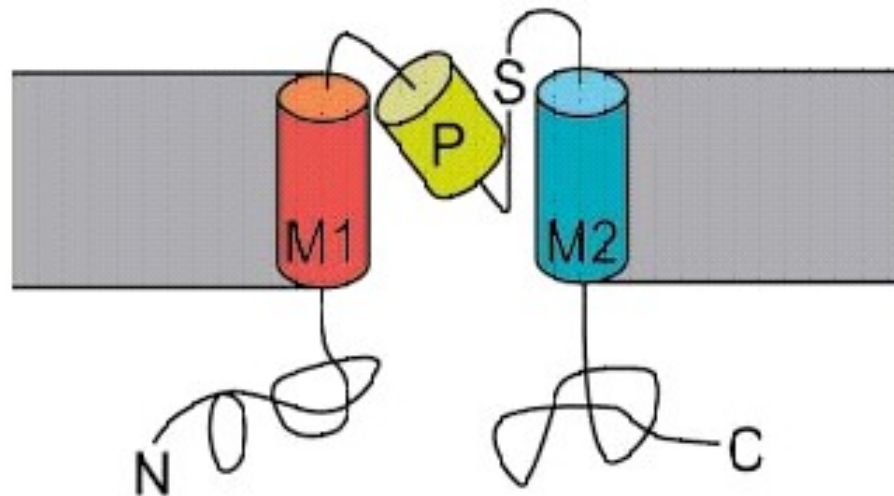


Befelé egyenriányítók

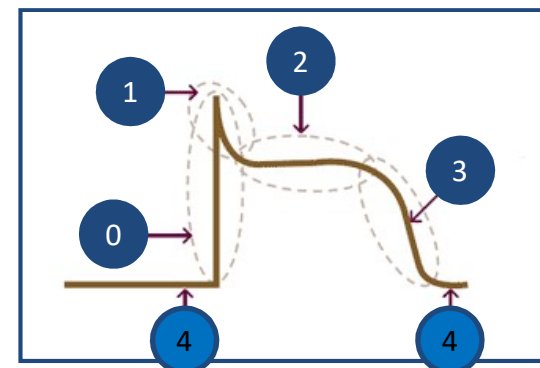
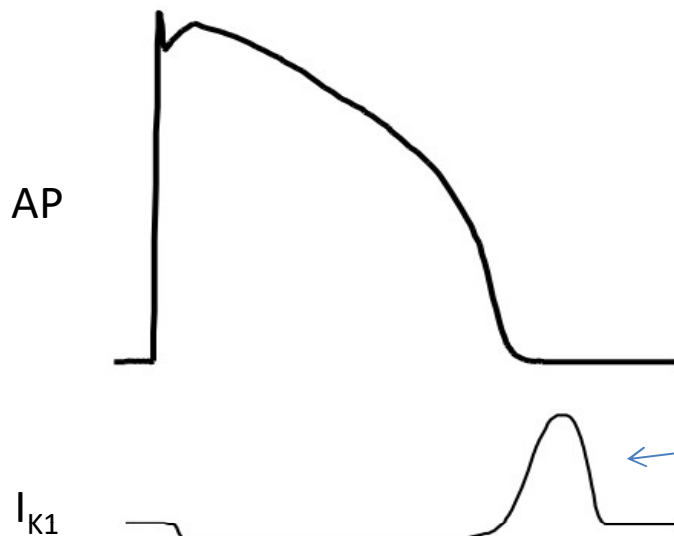
Tetramer szerkezet



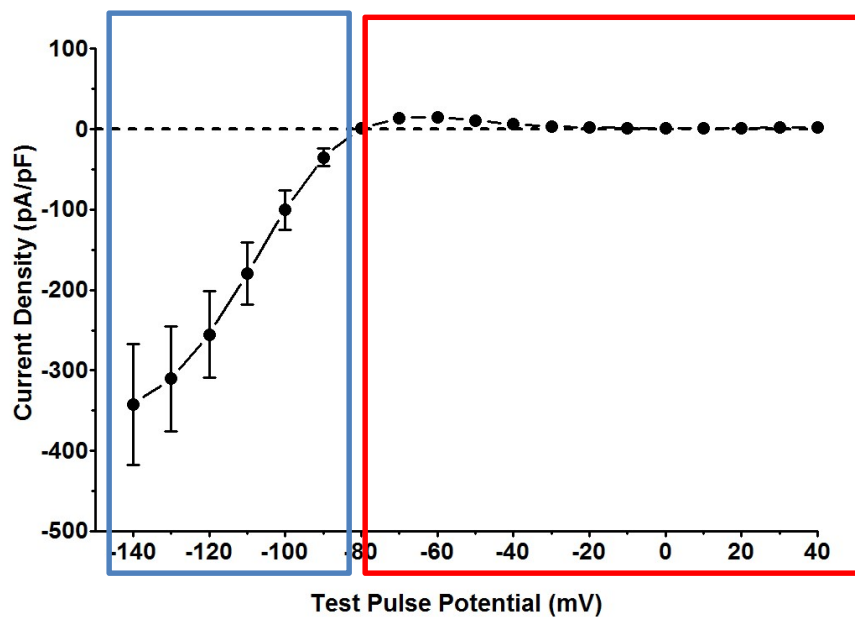
Befelé egyenriányító alegység membrán-topológiája



Befelé egyenriányítók



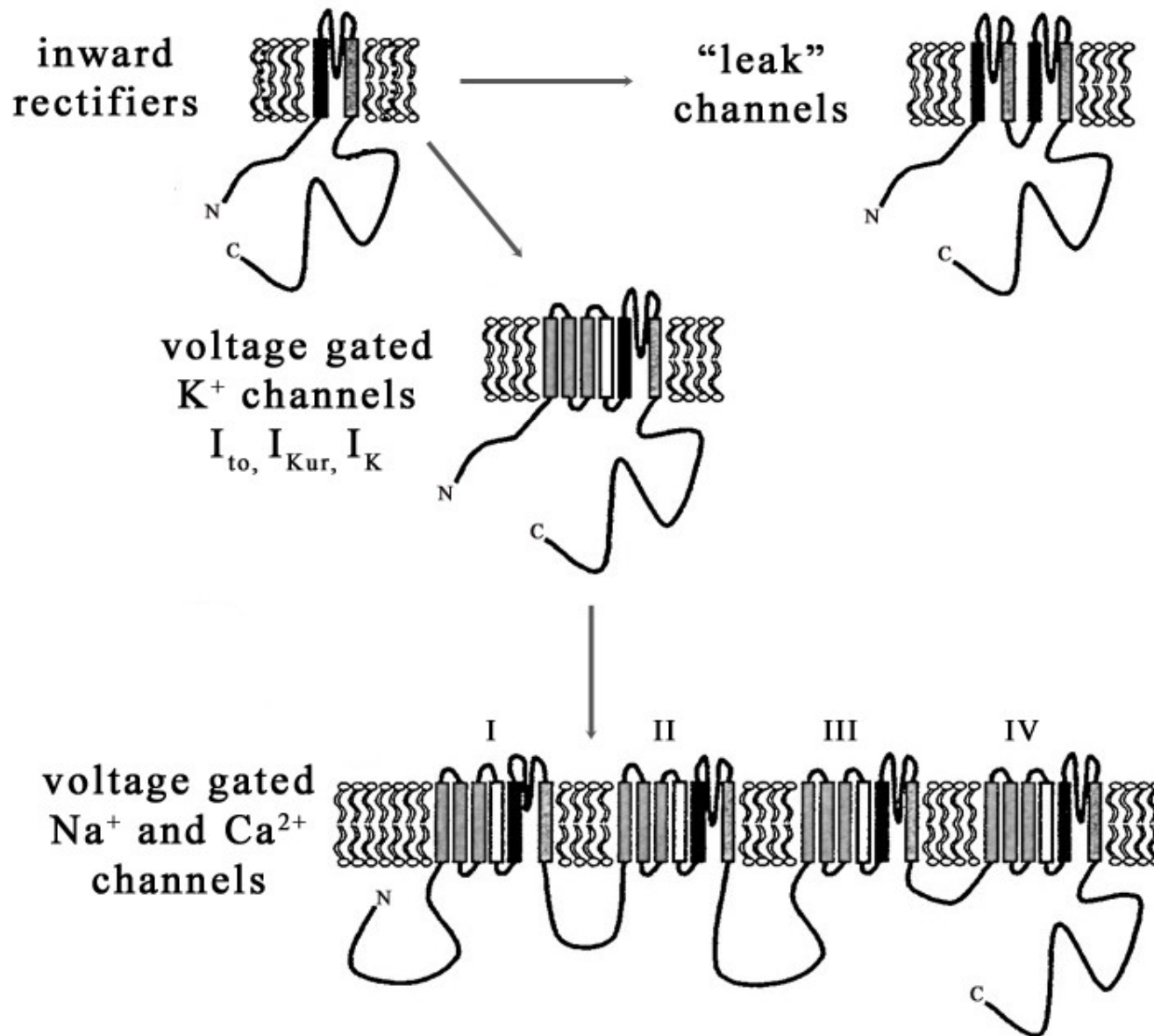
Ez „inward” áram?



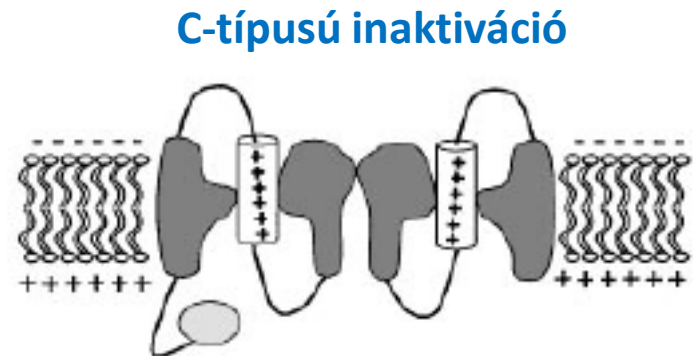
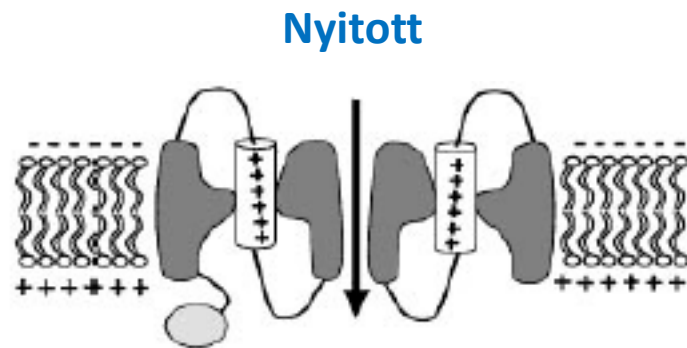
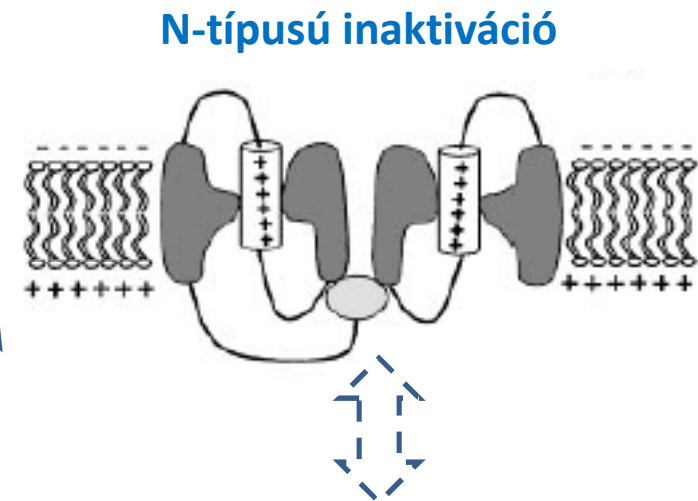
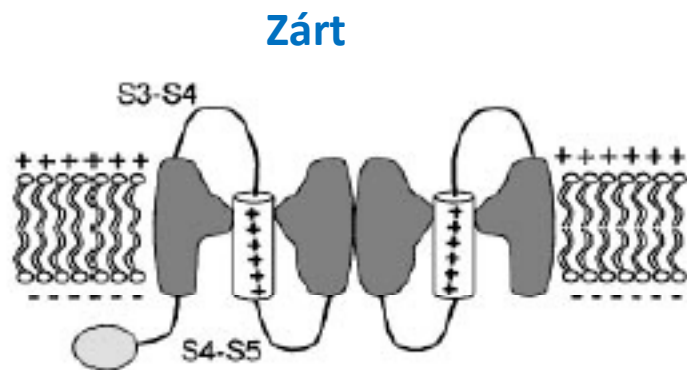
“Lineáris” áram-feszültség görbe

Citoplazmatikus Mg^{2+} és poliamin gátlás szakasza

Feszültségfüggő ioncsatornák → **Általános szerkezet**

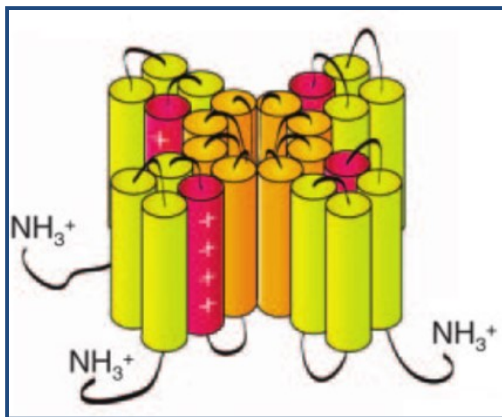
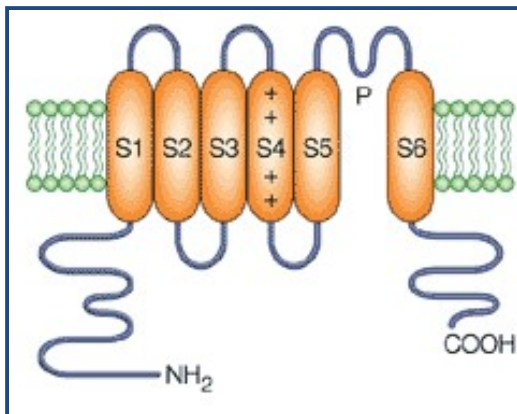


Feszültségfüggő ioncsatornák → Konformáció átmenetek

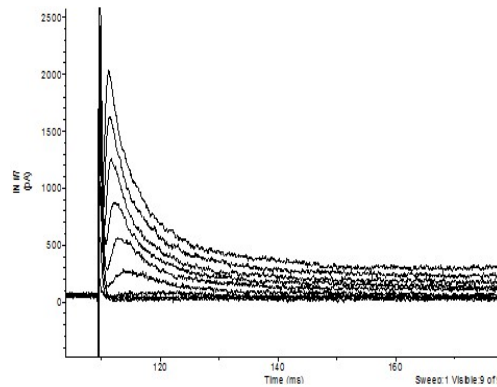
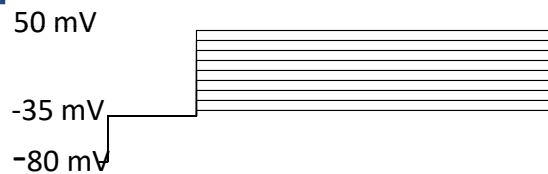
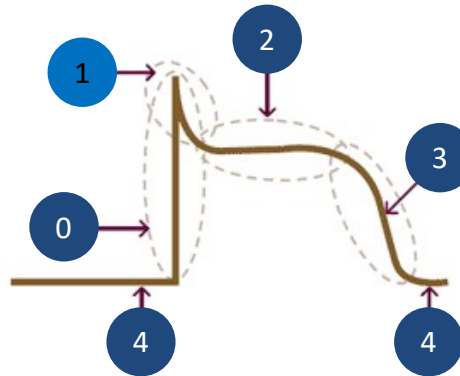


Feszültségfüggő ioncsatornák → Konformáció átmenetek → Kinetikai eltérések és funkcionális diverzitás

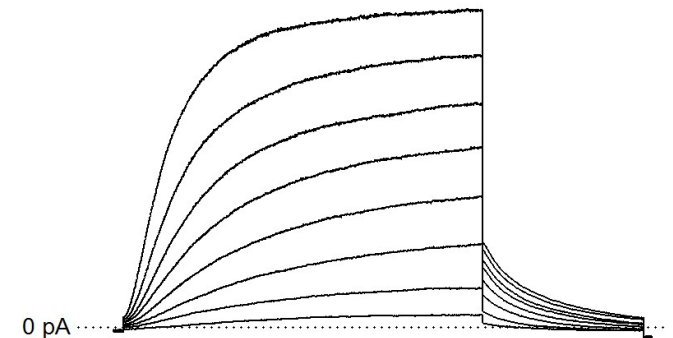
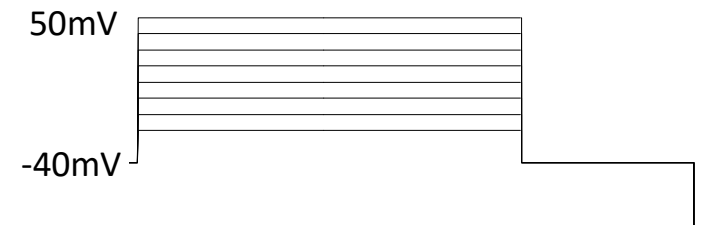
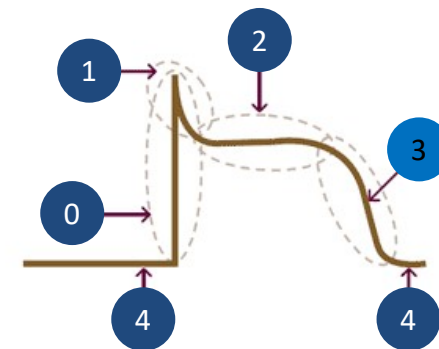
6 TMD szerkezet



Átmeneti kifelé egyenirányító

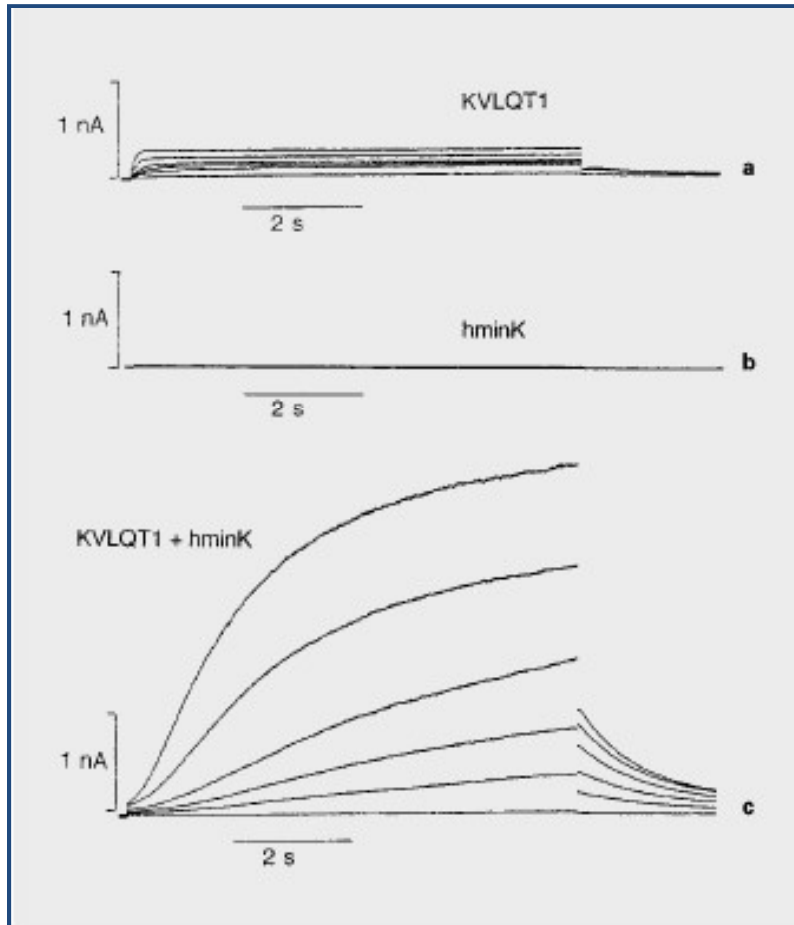


Késői egyenirányító



Feszültségfüggő ioncsatornák → **Járulékos alegységek**

The minK story



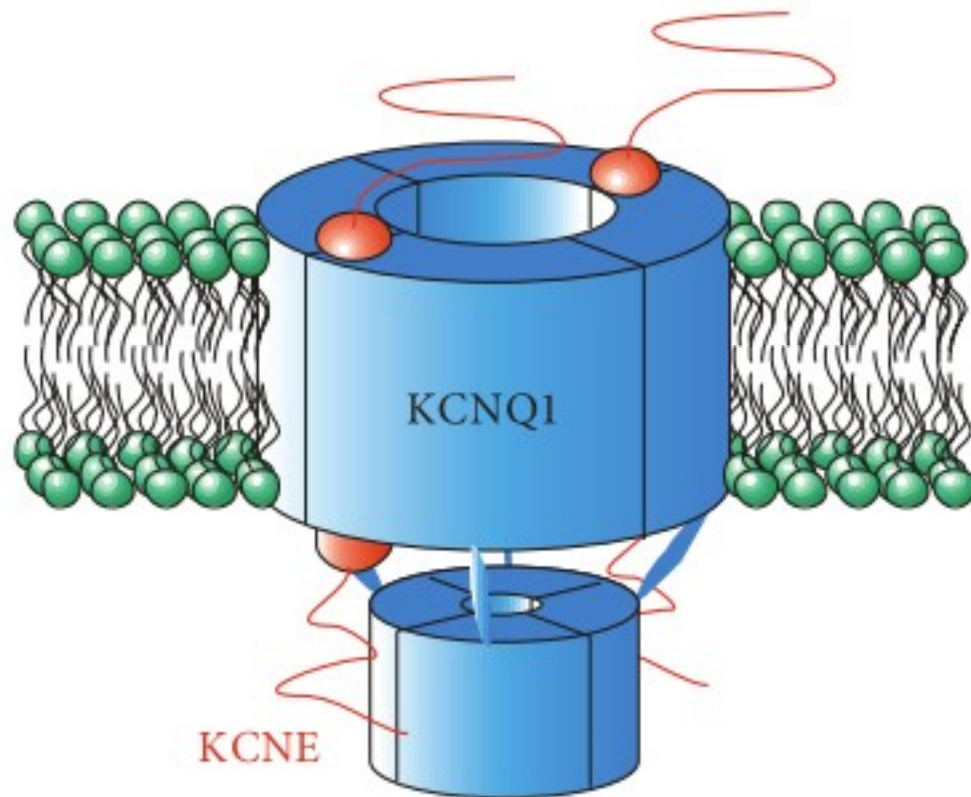
KvLQT1 homomer formában nem vezet áramot

Egy 1 TMD fehpéje, a minK, *Xenopus* oocitába injektálva → nagy késői egyenirányító áramot produkál.

Hogyan lehetséges?

Feszültségfüggő ioncsatornák → **Járulékos alegységek**

Ioncsatornák molekuláris eszköztára: a KCNE géncsalád



KCNE gének

KCNE1 - minK

KCNE2 – MiRP1

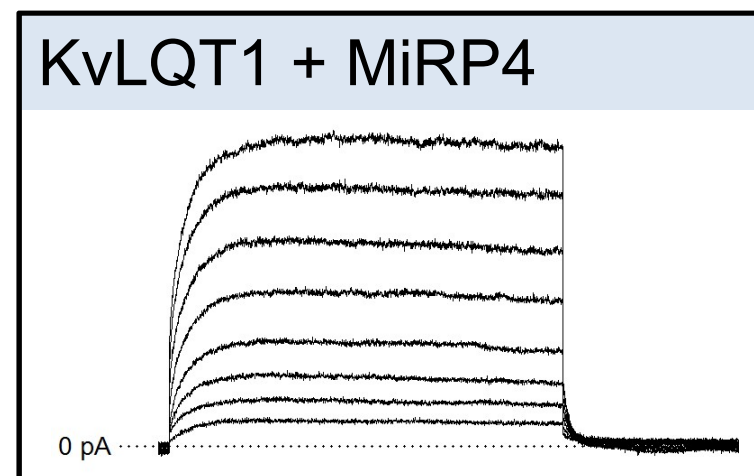
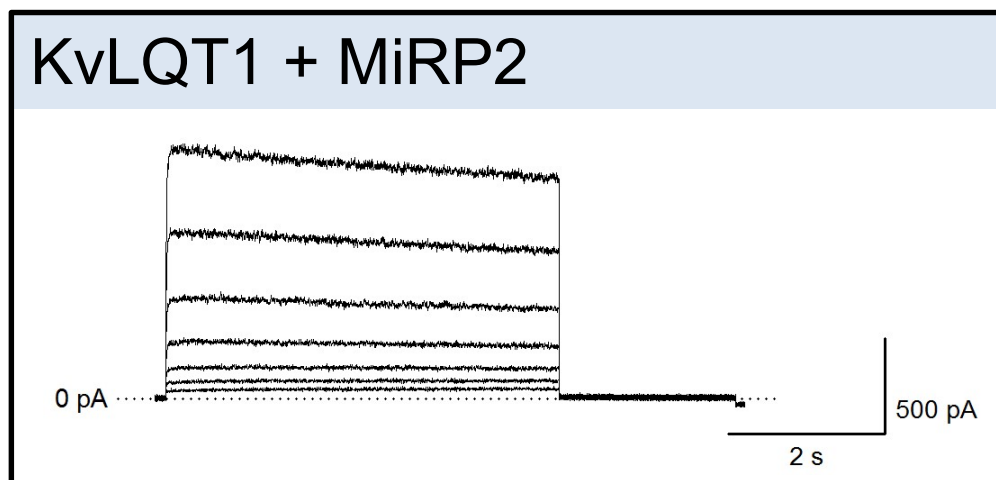
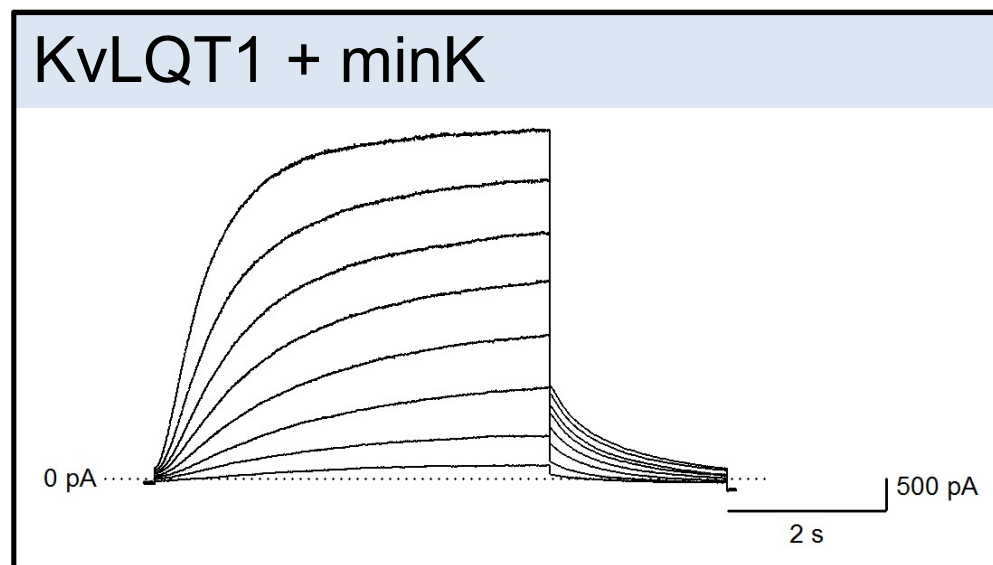
KCNE3 – MiRP2

KCNE4 – MiRP3

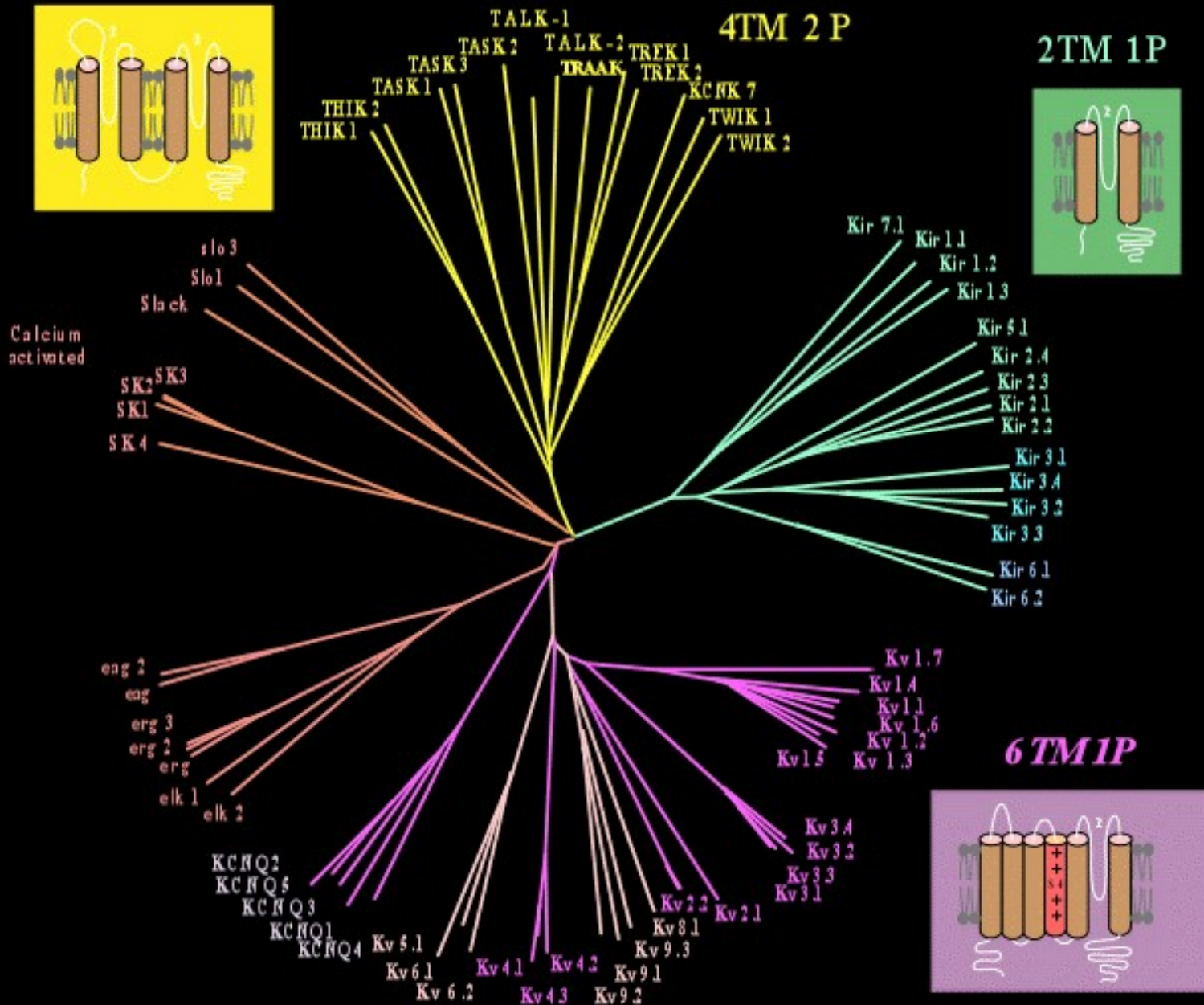
KCNE5 – MiRP4

Feszültségfüggő ioncsatornák → **Járulékos alegységek**

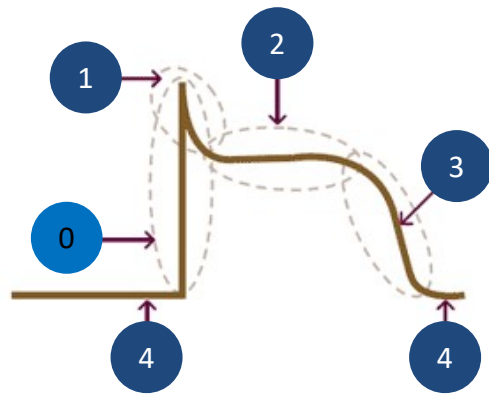
Ioncsatornák molekuláris eszköztára: a KCNE géncsalád



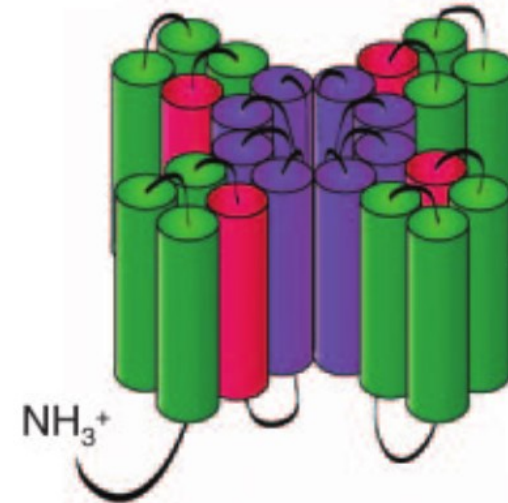
Feszültségfüggő ioncsatornák → K⁺ csatornák diverzitása



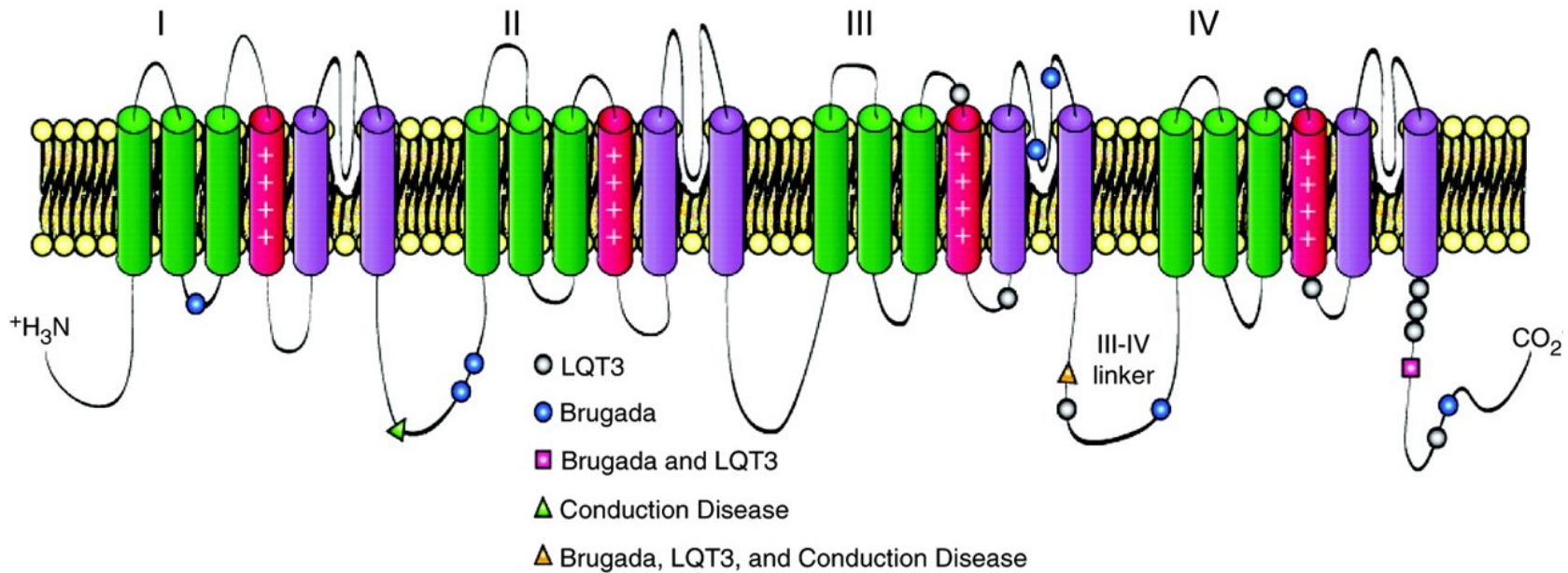
Feszültségfüggő ioncsatornák → Nátrium csatornák



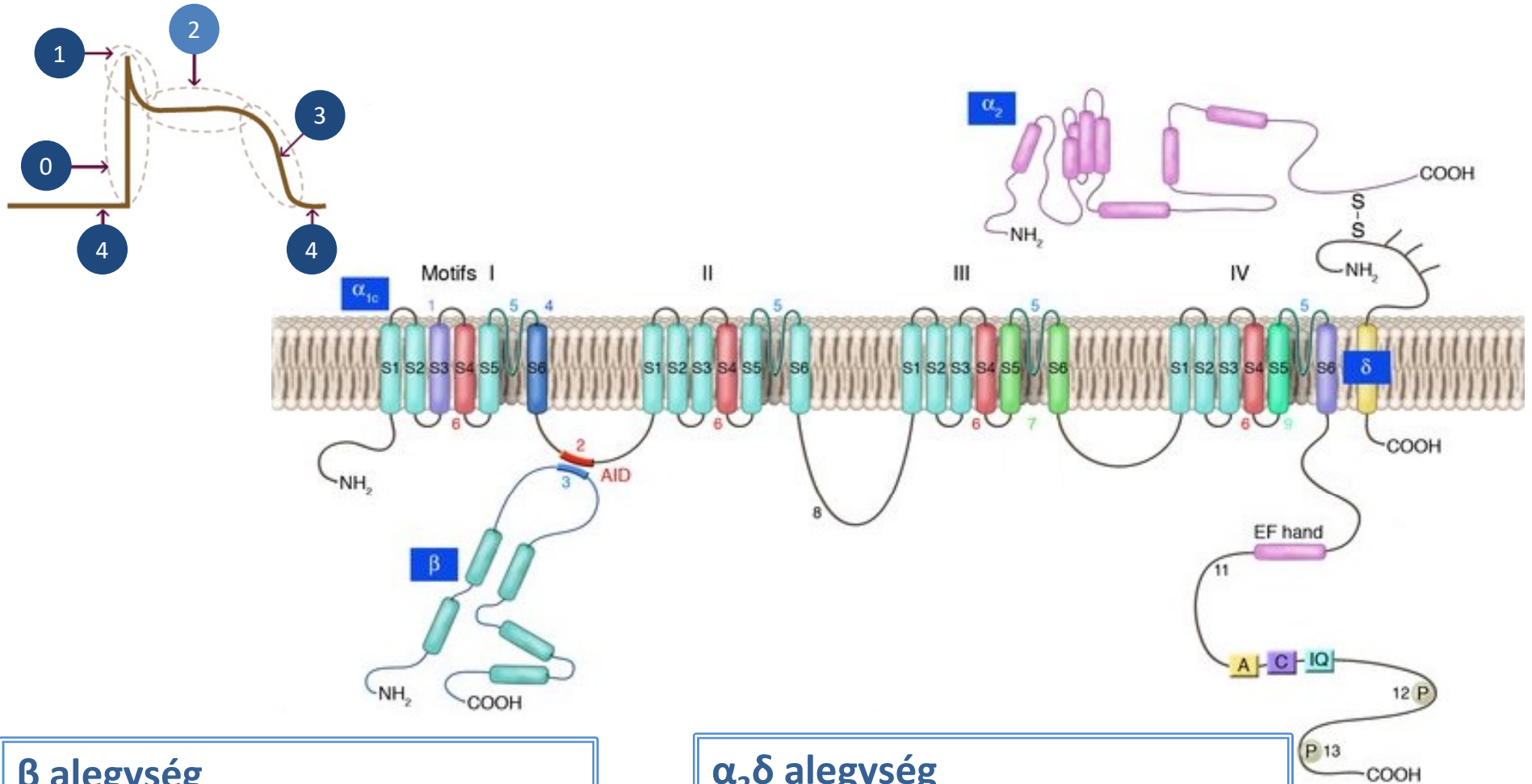
“Tetramer”-szerű szerkezet...



... amely egyetlen gigantikus aminosavláncból áll



Feszültségfüggő ioncsatornák → Kalcium csatornák



β alegység

Membrántranszportot facilitálja

Aktiváció feszültségfüggése
negatívabb

$\alpha_2\delta$ alegység

Amplitúdót növeli

Gyorsabb aktiváció és inaktiváció

Inaktiváció feszültségfüggése
negatívabb

Felfedező Kincső/Gergő

Kérdések gyötörnek:
szívelektrofiziológia
ioncsatornák
génsebészet (sic!)
a patch clamp szépségei
az Élet értelme, stb. témában



Ördög Balázs, PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
Dóm tér 12.
Szeged
6720

+36-62-342627 (9 am to 11 am)

ordog.balazs@med.u-szeged.hu