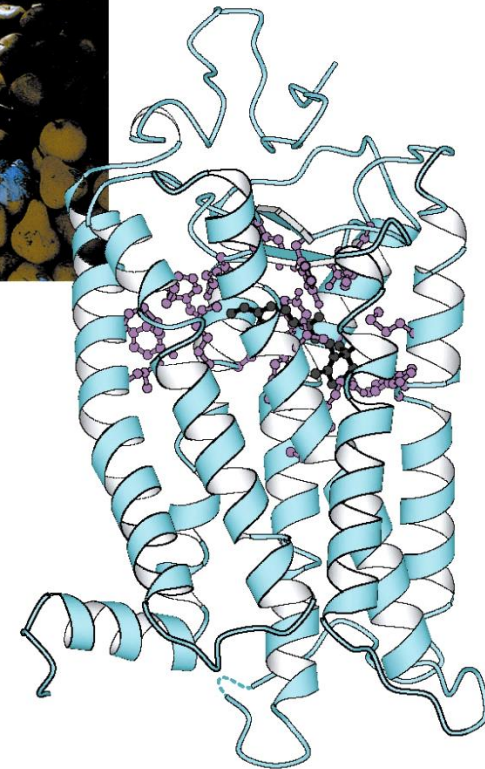


Αισθητικά συστήματα



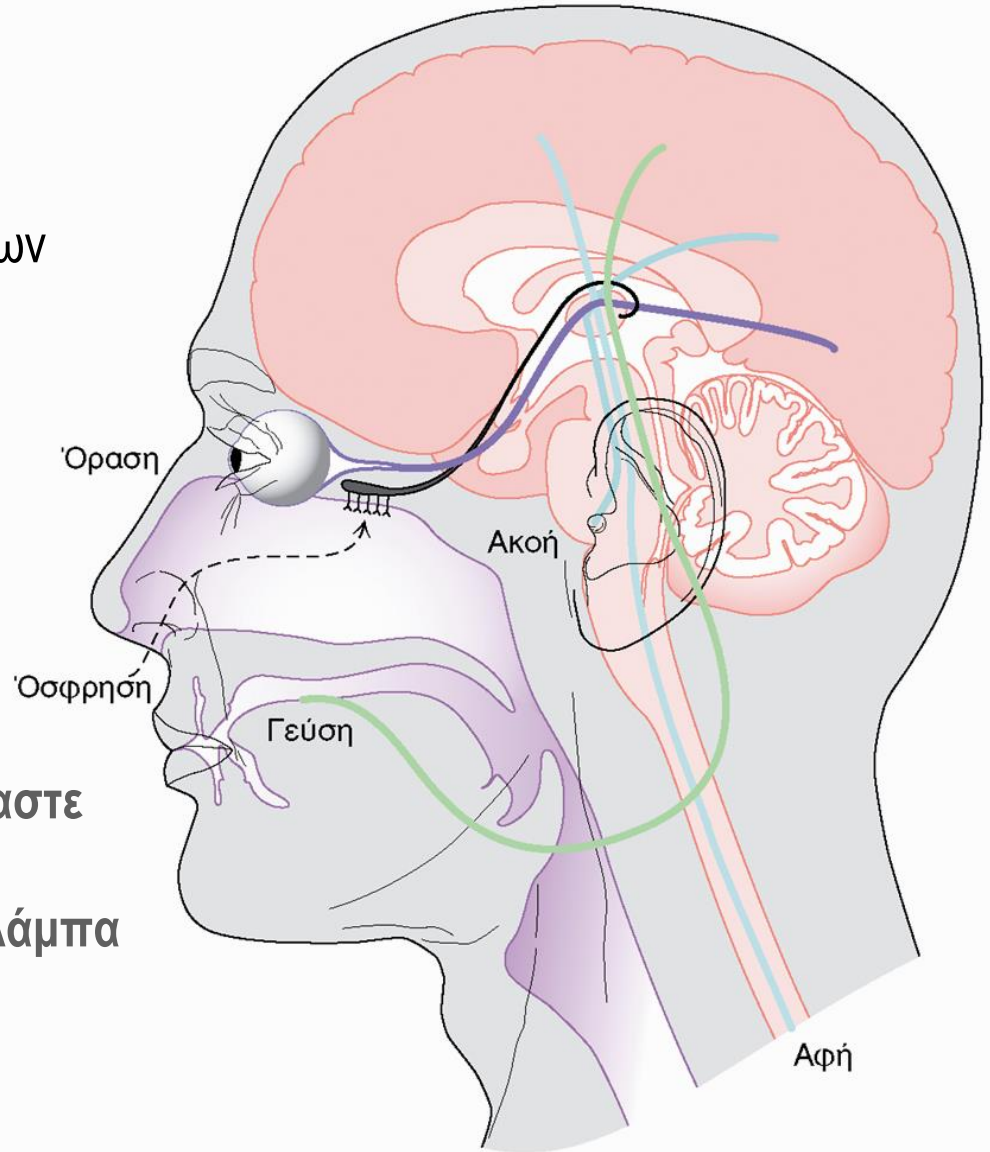
Αντίληψη του χρώματος. Ο φωτούποδοχέας ροδοψίνη (δεξιά), ο οποίος απορροφά φως κατά τη διεργασία της όρασης, αποτελείται από την πρωτεΐνη οψίνη και ένα δεσμευμένο παράγωγο της βιταμίνης Α, τη ρετινάλη. Τα αμινοξέα που περιβάλλουν τη ρετινάλη (απεικονίζονται με κόκκινο) καθορίζουν το χρώμα του φωτός που απορροφάται περισσότερο αποδοτικά. Άτομα στα οποία λείπει ένας φωτούποδοχέας απορρόφησης για το πράσινο χρώμα βλέπουν έναν πολύχρωμο πάγκο φρούτων (αριστερά) κυρίως κίτρινο (μέσο). (Αριστερά και μέσο) από L.T. Sharpe, A. Stockman, H. Jagle και J. Nathans. (1999) *Opsin genes, cone photopigments, color vision, and color blindness*, in *Color Vision: from Genes to Perception*, pp. 3-51. K. Gegenfurtner, L.T. Sharpe, eds. Cambridge University Press.]



Οι αισθήσεις παρέχουν την δυνατότητα ανίχνευσης ποικίλων εξωτερικών ερεθισμάτων

Ερέθισμα (φως \equiv φωτόνια, ακοή \equiv πίεση αέρα, αφή \equiv πίεση, θερμοκρασία, όσφρηση \equiv μόρια)
→ **χημικό σήμα** → **ηλεκτρικό σήμα** (νευρώνες)

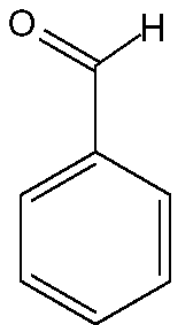
Ανίχνευση εκατομμυρίων
χρωμάτων/ ουσιών / θερμοκρασιών / πιέσεων



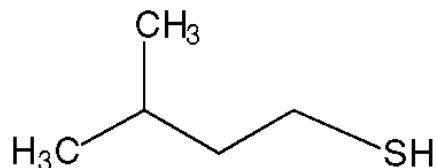
Σε ένα σκοτεινό δωμάτιο αντιλαμβανόμαστε
επίπεδα φωτός κάτω από 10 φωτόνια
 10^{20} φωτόνια/δεπτ εκπέμπει μια κοινή λάμπα

ΕΙΚΟΝΑ 32.1 Αισθητικές συνδέσεις με τον εγκέφαλο. Τα αισθητικά νεύρα συνδέουν τα αισθητήρια όργανα με τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.

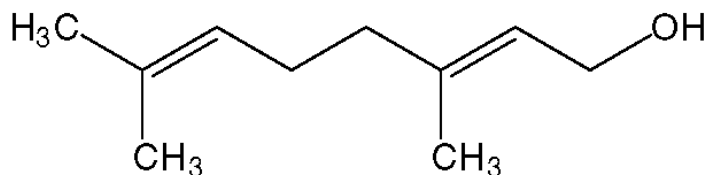
Μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων ανιχνεύονται με την όσφρηση



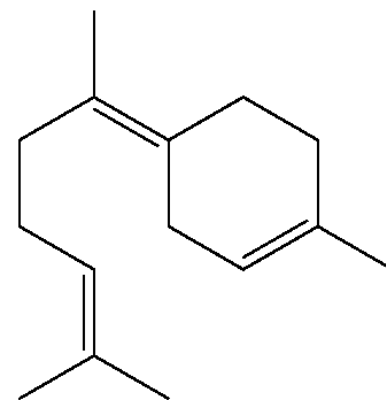
Βενζαλδεΐδη
(Αμύγδαλο)



3-μεθυλο-1-θειολοβουτάνιο
(Μεφίτιδα)



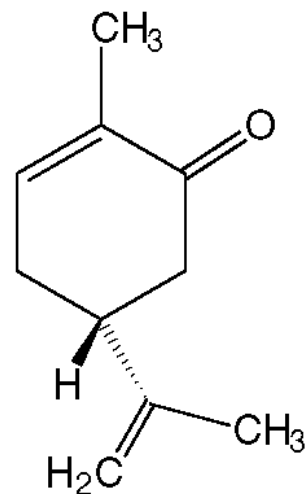
Γερανιόλη
(Τριαντάφυλλο)



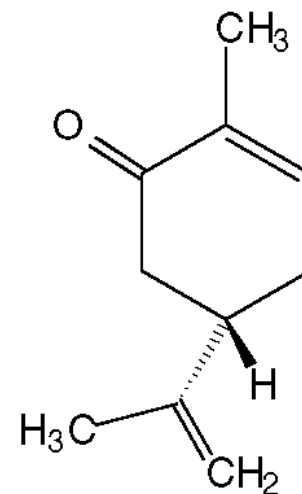
Ζιγγιβερένιο
(Ζιγγίβερι)

Περισσότερο το σχήμα (δομή) παρά οι φυσικές ιδιότητες είναι υπεύθυνες για την οσμή των ουσιών

Ζώα και άνθρωποι πάσχουν εξειδικευμένες ανοσμίες δεν μπορούν να μυρίσουν συγκεκριμένες ενώσεις

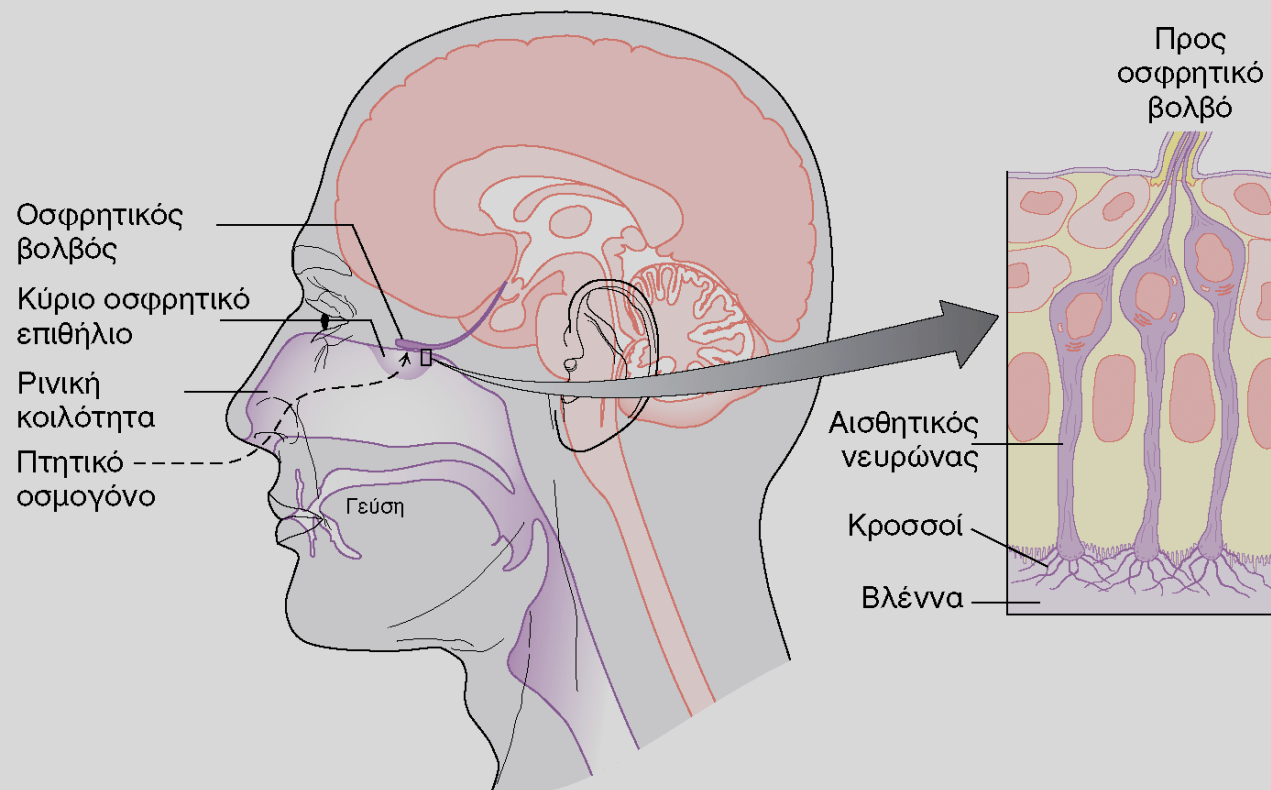


R-Καρβόνη
(δυόσμος)



S-Καρβόνη
(κύμινο)

Η ανίχνευση των οσμών γίνεται στο κύριο οσφρητικό επιθήλιο το οποίο περιέχει μέχρι και 1 εκατομμύριο αισθητικούς νευρώνες
Οι σκύλοι μπορεί να έχουν και μέχρι 1 δισεκατομμύριο



Πολύ κροσσοί καταλήγουν σε Ένα νευρώνα αρκετοί νευρώνες καταλήγουν σε ένα βολβό

ΕΙΚΟΝΑ 32.2 Το κύριο οσφρητικό επιθήλιο. Αυτή η περιοχή της μύτης, η οποία εκτείνεται στην κορυφή της ρινικής κοιλότητας, περιέχει περίπου 1 εκατομμύριο αισθητικούς νευρώνες. Νευρικές ώσεις, δημιουργούμενες από οσμογόνα μόρια που δεσμεύονται σε υποδοχείς των κροσσών, ταξιδεύουν από τους αισθητικούς νευρώνες στον οσφρητικό βολβό.

Πειράματα ανακάλυψης μηχανισμού όσφρησης:

Έκθεση στα οσμογόνα αύξησε τα επίπεδα την cAMP αλλά μόνο παρουσία GTP γεγονός που υποδεικνύει μηχανισμό με ανάμειξη πρωτεΐνης G (υποδοχείς με 7 διαμεμβρανιακές έλικες). Κατόπιν αναζητήθηκαν (mRNA) πρωτεΐνης G(olf) εκφράζονται στους αισθητικούς νευρώνες του οσφρητικού επιθήλιου



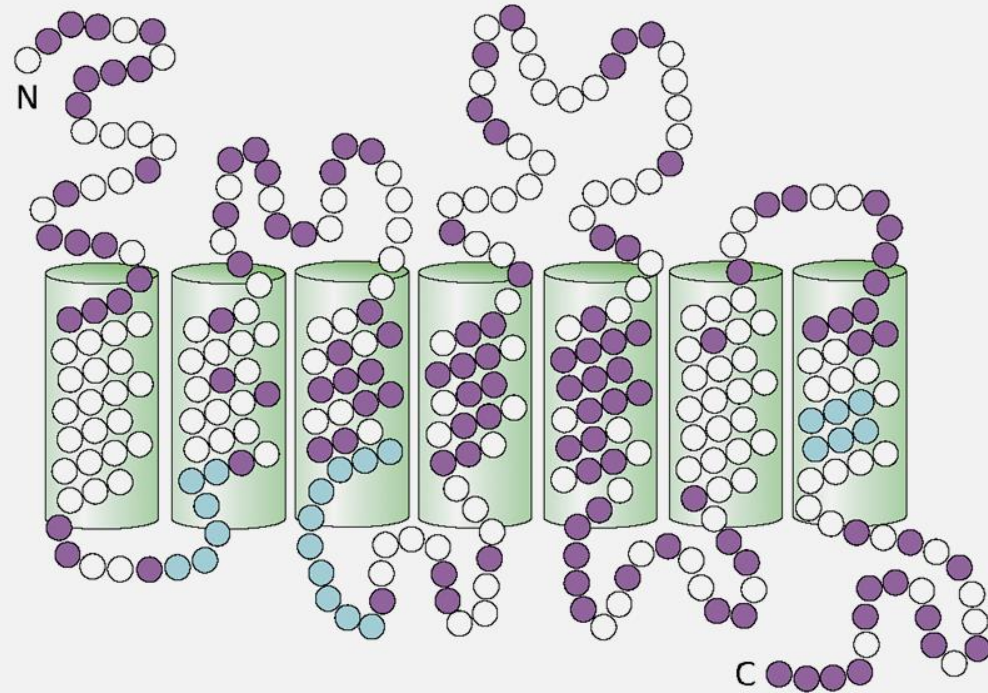
Ανακαλύφθηκε μια πληθώρα
οσφρητικών υποδοχέων
1000 ποντίκι
500-750 άνθρωπος

Οι μισοί ανθρώπινοι
υποδοχείς είναι ψευδογονίδια
(ανενεργές πρωτεΐνες λόγω
μεταλλάξεων)

ΕΙΚΟΝΑ 32.3 Η εξέλιξη των οσφρητικών υποδοχέων. Οι οσφρητικοί υποδοχείς φαίνεται ότι έχουν χάσει τη λειτουργία τους διά μέσου της μετατροπής σε ψευδογονίδια κατά την πορεία της εξέλιξης των πρωτεύοντων. Το ποσοστό των γονιδίων των υποδοχέων που εμφανίζονται λειτουργικά για κάθε είδος δείχνεται σε παρένθεση.

Απώλεια υποδοχέων,
υποδεικνύει την μειωμένη
σημαντικότητα της όσφρησης
στην επιβίωση των
ανωτέρων θηλαστικών

Οι υποδοχείς είναι 20% ταυτόσημες στην αλληλουχία με τον αδρενιικό υποδοχέα και 30-60% ταυτόσημες μεταξύ τους



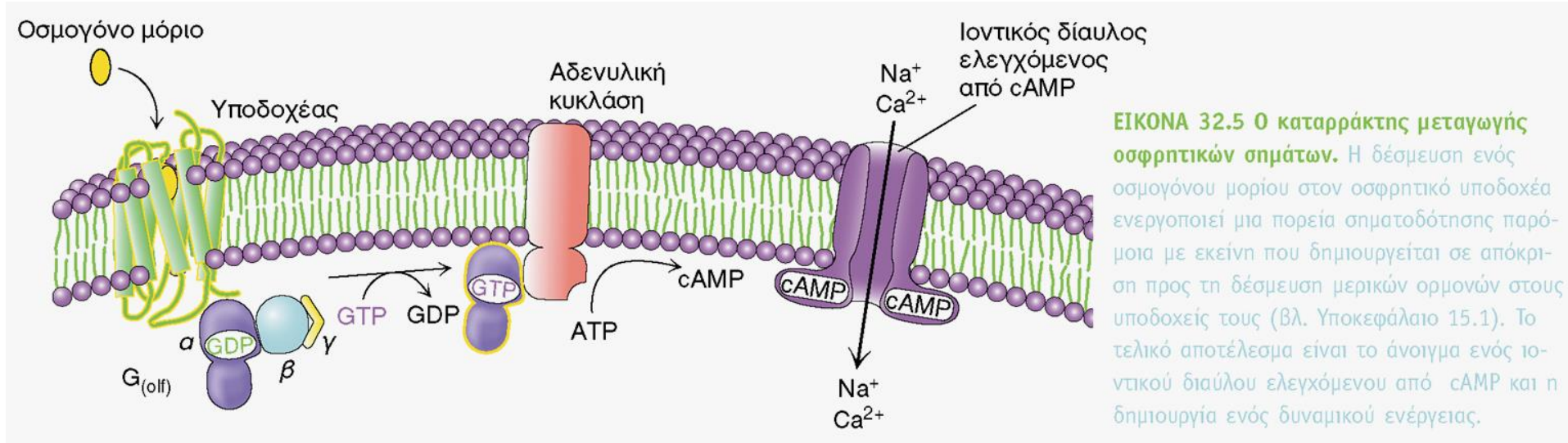
ΕΙΚΟΝΑ 32.4 Συντηρημένες και μεταβλητές περιοχές στους οσφρητικούς υποδοχείς. Οι οσφρητικοί υποδοχείς είναι μέλη της οικογένειας των υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικές έλικες. Οι πράσινοι κύλινδροι αντιπροσωπεύουν τις επτά υποτιθέμενες διαμεμβρανικές έλικες. Ισχυρά συντηρημένα κατάλοιπα, χαρακτηριστικά αυτής της οικογένειας πρωτεϊνών, φαίνονται με μπλε, ενώ κατάλοιπα που ποικίλλουν πολύ μεταξύ των μελών της φαίνονται με κόκκινο.

Οι έλικες 4 και 5 έχουν τις περισσότερες διαφορές άρα και την μεγαλύτερη πιθανότητα να δεσμεύουν τα διαφορετικά οσμογόνα

Κάθε οσφρητικός νευρώνας **μόνο ένα γονίδιο** οσφρητικού υποδοχέα, μεταξύ εκατοντάδων γονιδίων υποδοχέων που περιέχει.

Θα δούμε αργότερα τα επακόλουθα (δυσλειτουργικότητα), του να εκφράζεται παραπάνω από ένα μόνο γονίδιο οσφρητικού υποδοχέα σε ένα νευρώνα

Μηχανισμός μεταγωγής οσφρητικών σήματος



Με τη δέσμευση του οσμογόνου στην G(olf) απελευθερώνεται εσωκυττάρια GDP

δεσμεύει GTP και απελευθερώνει τις υπομονάδες βγ

η υπομονάδα α ενεργοποιεί μια αδενική κυκλάση και αυξάνει την συγκέντρωση της cAMP

Αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της cAMP προκαλεί άνοιγμα ενός μη ειδικού διαύλου οδηγώντας σε υπερπόλωση της μεμβράνης και σε παραγωγή νευρικών ώσεων

Τρόπος και μέθοδος επιστημονικής ανακάλυψης

Γνωρίζουμε ότι τα οσμογόνα ανιχνεύονται από την ρινική κοιλότητα

Γνωρίζουμε ότι στον μηχανισμό εμπλέκονται διαμεμβρανικές διάυλοι άρα θα αλλάζουν οι συγκεντρώσεις Ca^{2+} , Na^+ , K^+

Ιστολογική τομή του ρινικού επιθήλιου και έκθεση σε χρωστική Fura-2 (ευαίσθητη στην συκέντρωση ασβεστίου χρωστική)

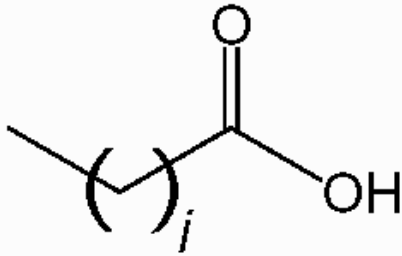
Εάν ένα οσμογόνο ενεργοποιούσε τον υποδοχέα θα είχαμε φθορισμό της Fura-2 λόγω εισόδου ασβεστίου (που αποτελεί μέρος της διεργασίας μεταγωγής σήματος)

Πώς θα βρίσκαμε στην συνέχεια, από τους εκατοντάδες υποδοχείς, ποίος είναι υπεύθυνος για την δέσμευση του συγκεκριμένου οσμογόνου ;
(θα εξετάζαμε και τις 1000 διαφορετικές διαμεμβρανιακές πρωτεΐνες ;)

Εξέταση του mRNA στα συγκεκριμένα κύτταρα (νευρώνες) και δημιουργία cDNA με την χρήση εκκινητών και της μεθόδου PCR (καθοριστική συμβολή)

Με την συγκεκριμένη προσέγγιση μπόρεσαν να αναλυθούν και να ερευνηθούν μια σειρά οσμογόνων ενώσεων

Τα οσμογόνα αποκωδικοούνται από έναν συνδυαστικό μηχανισμό

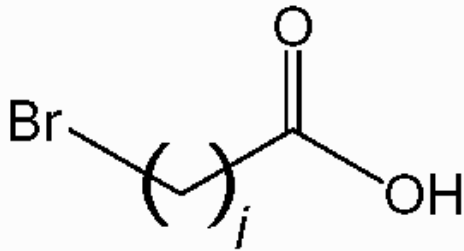


Καρβοξυλικά οξέα
($i = 2-7$)

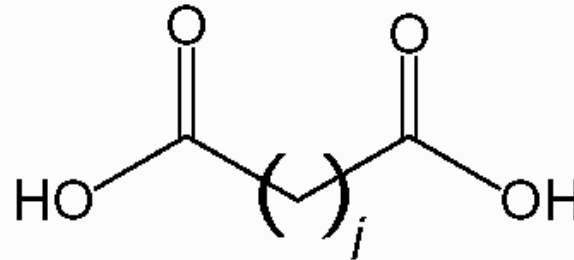


Αλκοόλες
($i = 4-8$)

Σχεδόν κάθε ένωση από τις ομάδες ενώσεων που βλέπουμε, ενεργοποιεί έναν αριθμό υποδοχών



Βρωμοκαρβοξυλικά οξέα
($i = 3-7$)



Δικαρβοξυλικά οξέα
($i = 4-7$)

αλλά
ο βαθμός ενεργοποίησης
είναι διαφορετικός για κάθε
υποδοχέα

ΕΙΚΟΝΑ 32.6 Εξετάστηκαν τέσσερις σειρές οσμογόνων μορίων ως προς την ενεργοποίηση οσφρητικών υποδοχών.

Υποδοχέας

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
C ₃ -COOH														
C ₄ -COOH														
C ₅ -COOH														
C ₆ -COOH														
C ₇ -COOH														
C ₈ -COOH														
C ₅ -OH														
C ₆ -OH														
C ₇ -OH														
C ₈ -OH														
C ₉ -OH														
Br-C ₃ -COOH														
Br-C ₄ -COOH														
Br-C ₅ -COOH														
Br-C ₆ -COOH														
Br-C ₇ -COOH														
HOOC-C ₄ -COOH														
HOOC-C ₅ -COOH														
HOOC-C ₆ -COOH														
HOOC-C ₇ -COOH														

Το σήμα ποικίλει ανάλογα τον υποδοχέα και το οσομόνο

Παρατηρήστε ποια οσομόνα δίνουν το ανάλογο σήμα στον ίδιο υποδοχέα

Πώς το σήμα συνδέεται με το σχήμα ή τις ομάδες του μορίου;

Π.χ. το C₈-COOH δίνει ανάλογο σήμα με το C₉-OH και με το BrC₆-COOH

Κατανόηση απλών βασικών (δύο) κανόνων όπως απόσταση ατόμων στο μόριο και ιδιότητες ομάδων
 Επιτρέπει την ερμηνεία δεκάδων φαινομένων και αποφυγή απομνημόνευσης εκατοντάδων διαφορετικών μορίων ή ιδιοτήτων

ΕΙΚΟΝΑ 32.7 Σχήματα της ενεργοποίησης των οσφρητικών υποδοχέων. Δεκατέσσερις διαφορετικοί υποδοχείς εξετάστηκαν ως προς την απόκρισή τους σε ενώσεις που παρουσιάζονται στην Εικόνα 32.6. Ένα έγχρωμο τετραγωνίδιο δείχνει ότι ο υποδοχέας που αναγράφεται στην κορυφή αποκρίνεται στην ένωση που αναγράφεται αριστερά. Τα σκούρα χρώματα δείχνουν ότι ο υποδοχέας ενεργοποιήθηκε σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις του οσομόνου μορίου.

οι τελικές ομάδες δημιουργούν δεσμούς υδρογόνου
 οι αποστάσεις των τελικών ομάδων από το πρώτο άτομο είναι οι ανάλογες και στις τρεις περιπτώσεις

Ο συνδυαστικός μηχανισμός επιτρέπει

1.000 οσφρητικοί υποδοχείς μπορούν να ανιχνεύσουν 10.000 διαφορετικές ουσίες

Μεταβίβαση πληροφορίας στον εγκέφαλο

Το σήμα από τους αισθητικούς νευρώνες μεταφέρεται στον οσφρητικό λοβό

Κάθε αισθητικός νευρώνας εκφράζει ένα υποδοχέα . Οι νευρώνες με τον ίδιο υποδοχέα καταλήγουν στον ίδιο οσφρητικό λοβό

Άρα το οσμολόγο θα διεγείρει ένα υποδοχέα και τα σήματα από όλους αυτούς τους ίδιους υποδοχείς (αποφυάδες) θα πάνε στον ίδιο λοβό

δυσλειτουργικότητα εάν εκφράζονταν παραπάνω από ένα μόνο γονίδιο οσφρητικού υποδοχέα σε ένα νευρώνα

ΕΙΚΟΝΑ 32.8 Συγκλίνοντες οσφρητικοί

νευρώνες. Αυτή η τομή από τη ρινική κοιλότητα έχει χρωματιστεί για να αποκαλύψει αποφυάδες αισθητικών νευρώνων που εκφράζουν τον ίδιο οσφρητικό υποδοχέα. Οι αποφυάδες συγκλίνουν σε μία μόνο θέση του οσφρητικού βολβού. [Από: P. Mombaerts, F. Wang, C. Dulac, S.K. Chao, A. Memdelsohn, J. Edmondson και R. Axel. *Cell* 87 (1996): 675-689.]



Το οσμογόνο δημιουργεί έναν χωρικό χάρτη

Οσμογόνο Α → οσφρητικός Υποδ. 1 → ένταση 41

Οσμογόνο Α → οσφρητικός Υποδ. 2 → ένταση 25

Οσμογόνο Α → οσφρητικός Υποδ. 3 → ένταση 78

Οσμή (1-41/2-25/3-78)

Ένας τέτοιος συνδυαστικός μηχανισμός μπορεί πραγματικά να διαχωρίσει διαφορετικά οσμογόνα (ηλεκτρονική μύτη)

Διαφορετικά πολυμερή που δεσμεύουν οσμογόνα με διαφορετική ένταση (Κ ισορροπίας)

Οι ηλεκτρικές ιδιότητες του κάθε πολυμερούς αλλάζουν ανάλογα με την δέσμευση

Τέτοιοι αισθητήρες μπορούν να χρησιμεύουν για την ανίχνευση n-πεντανίου n-εξανίου και πολύπλοκα μείγματα όπως οσμές από φρέσκα λαχανικά και χαλασμένα φρούτα

1-41

2-25

3-78

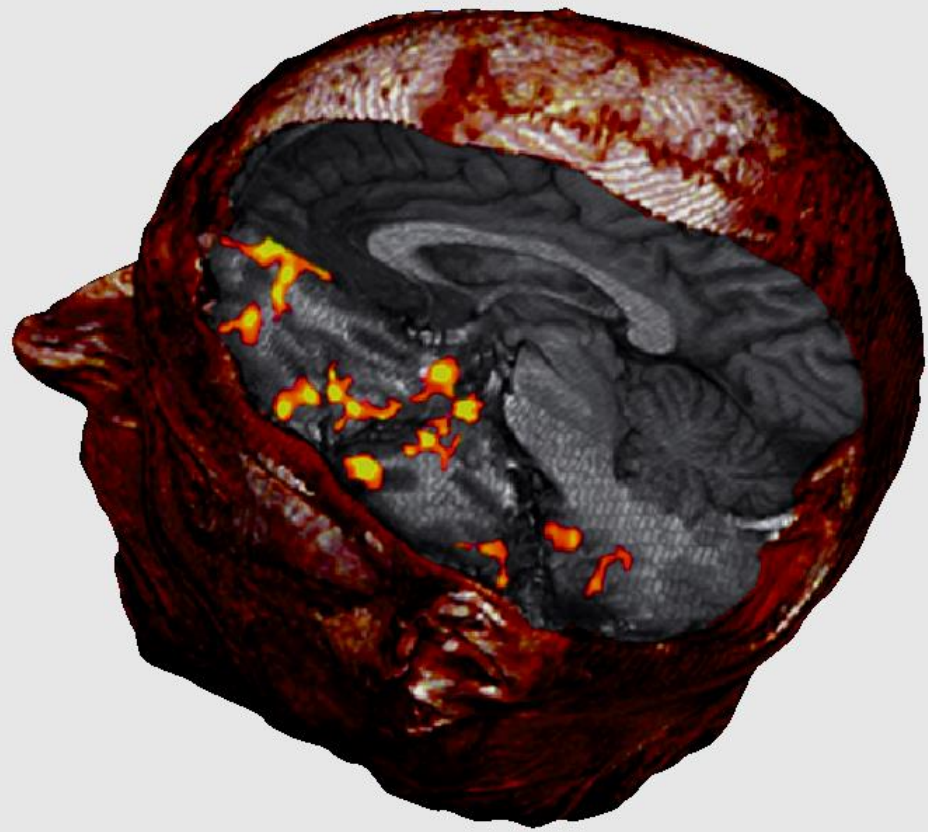


ΕΙΚΟΝΑ 32.9 Η Cyranose 320. Η ηλεκτρονική μύτη μπορεί να έχει εφαρμογές στη βιομηχανία τροφίμων, στη ζωοτεχνία, στην αστυνόμευση και στην ιατρική. [Ευγενική προσφορά Cyrano Science.]

Περαιτέρω μελέτες χρησιμοποιώντας λειτουργική απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (*functional magnetic resonance imaging fMRI*)

Η οξυαιμοσφαιρίνη και η δεοξυαιμοσφαιρίνη διαφέρουν δομικά και στην αναδιάταξη των ηλεκτρονίων . Οι διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση της εγκεφαλικής δραστηριότητας

Με την εισπνοή οσμογόνων μελετήθηκε η αύξηση στα επίπεδα οξυγόνωσης της αιμοσφαιρίνης (εγκεφαλική δραστηριότητα)
Άρα οι περιοχές επεξεργασίας του σήματος αλλά και ο χρόνος ενεργοποίησης των περιοχών αυτών



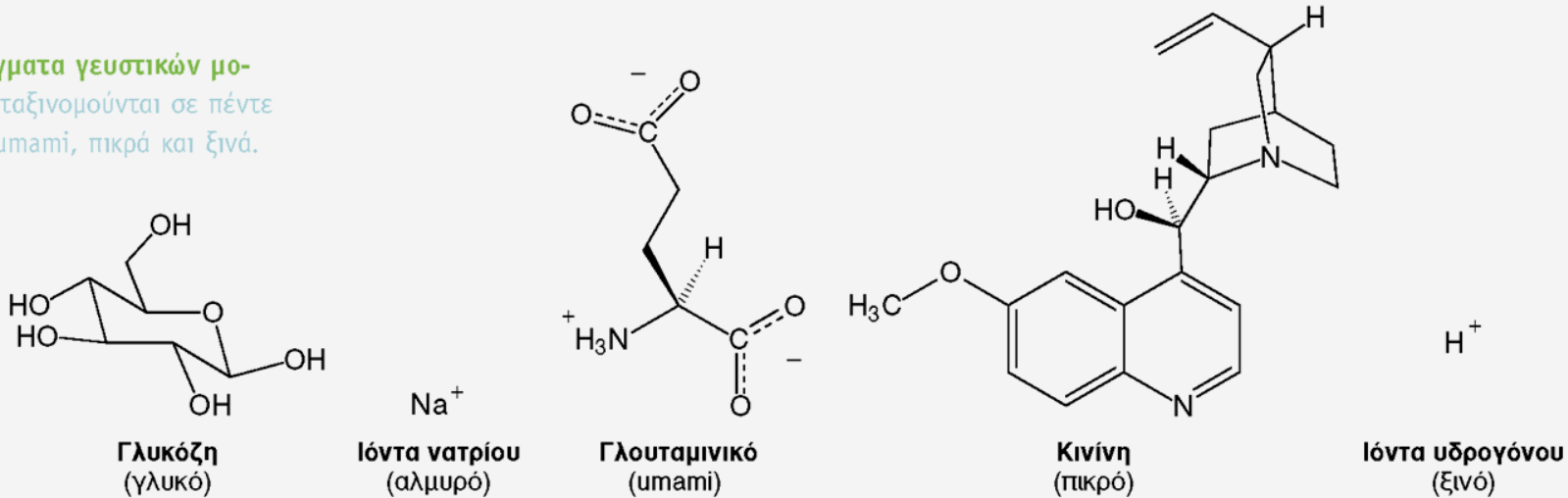
ΕΙΚΟΝΑ 32.10 Η απόκριση του εγκεφάλου σε οσμογόνα μόρια. Η τεχνική της λειτουργικής απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό αποκαλύπτει την εγκεφαλική απόκριση σε οσμογόνα μόρια. Τα φωτεινά στίγματα δείχνουν εγκεφαλικές περιοχές που ενεργοποιήθηκαν από οσμογόνα μόρια. [N. Sobel, και συν., (2000), *J. Neurophysiol.* 83: 537-551. Ευγενική προσφορά Dr. Noam Sobel.]

Η γεύση δρα συνδυαστικά με την όσφρηση

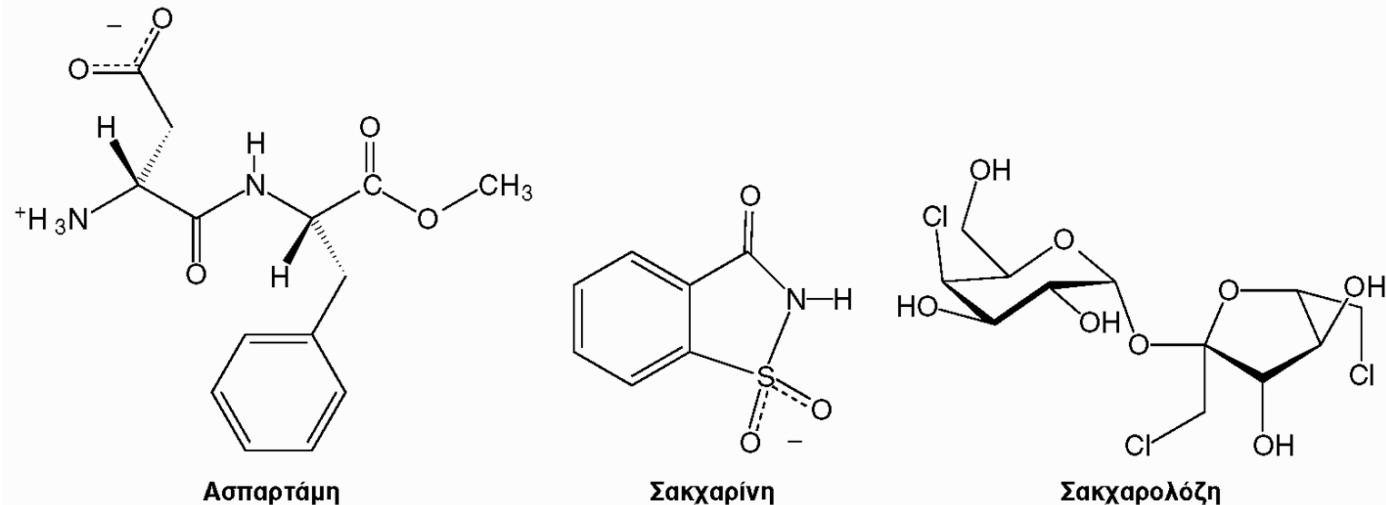
συμφόρηση του ρινικού βλεννογόνου μειώνει την αίσθηση της γεύσης

Πέντε πρωτογενείς γεύσεις γίνονται αντιληπτές

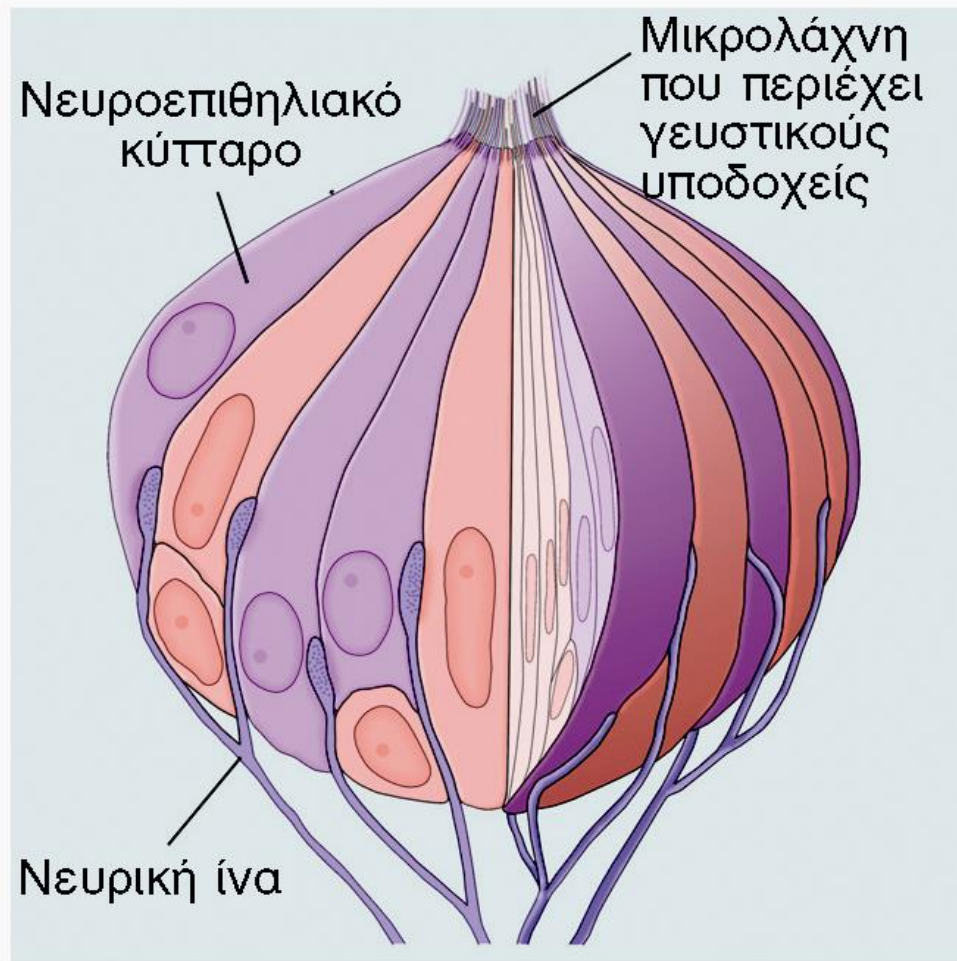
ΕΙΚΟΝΑ 32.11 Παραδείγματα γευστικών μορίων. Τα γευστικά μόρια ταξινομούνται σε πέντε ομάδες: γλυκά, αλμυρά, umami, πικρά και ξινά.



Υπάρχουν πολλά διαφορετικά μόρια (πολύ διαφορετικά στην δομή και σε άλλες ιδιότητες) που γίνονται αντιληπτά ως πίκρα ή γλυκά



Τα γευστικά μόρια ανιχνεύονται σε εξειδικευμένες δομές τους γευστικούς κάλυκες (3-4 τύποι) που καταλήγουν σε προεκβολές που λέγονται *μικρολάχνες*

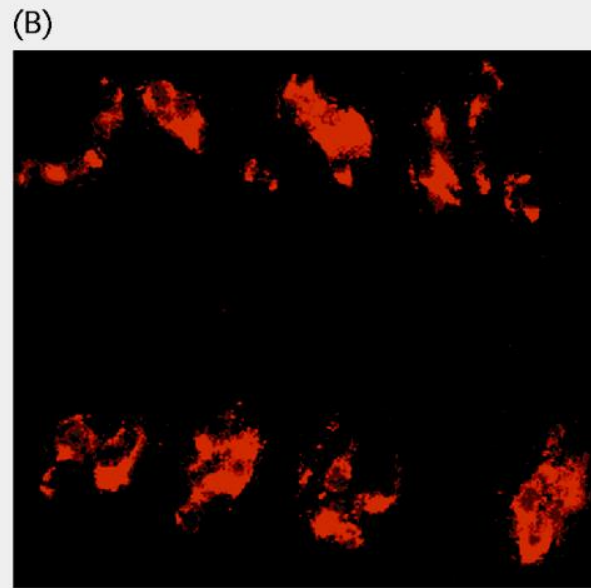
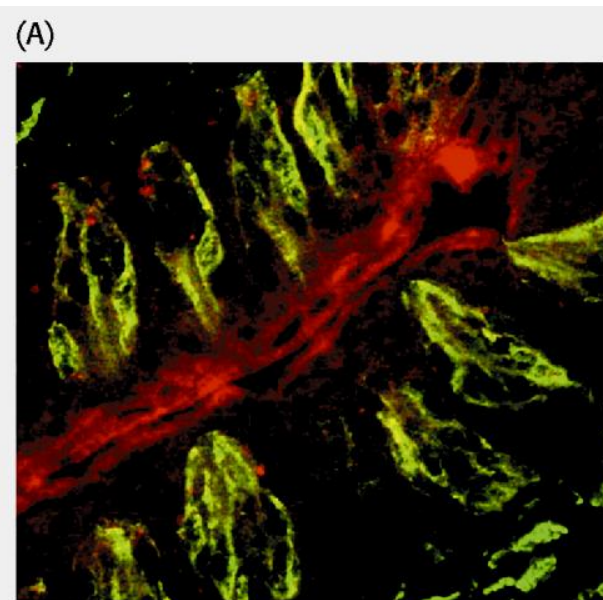


ΕΙΚΟΝΑ 32.12 Ένας γευστικός κάλυκας. Κάθε γευστικός κάλυκας περιέχει νευροεπιθηλιακά κύτταρα τα οποία εκτείνουν μικρολάχνες στην επιφάνεια της γλώσσας, όπου αλληλεπιδρούν με γευστικά μόρια.

Ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδιώματος (ανθρώπου) ανακάλυψε μια οικογένεια υποδοχέων της πικρής γεύσης με 7 διαμεμβρανιακές έλικες

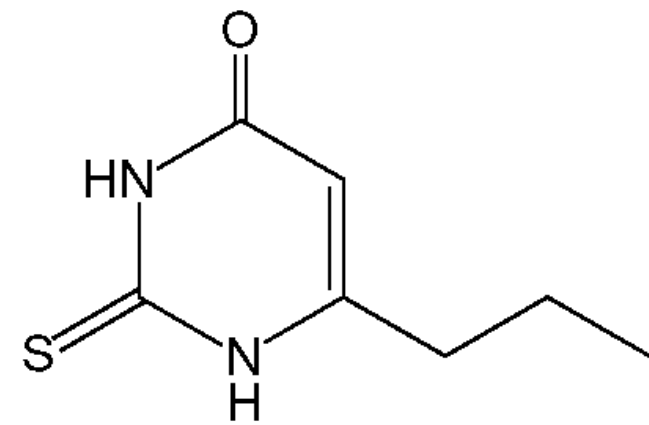
Η αρχική απόδειξη προήρθε από την απομόνωση μιας υπομονάδας των πρωτεϊνών G που ονομάστηκε γευστίνη

Η **γευστίνη** εκφράζεται πρωτογενώς στους γευστικούς κάλυκες

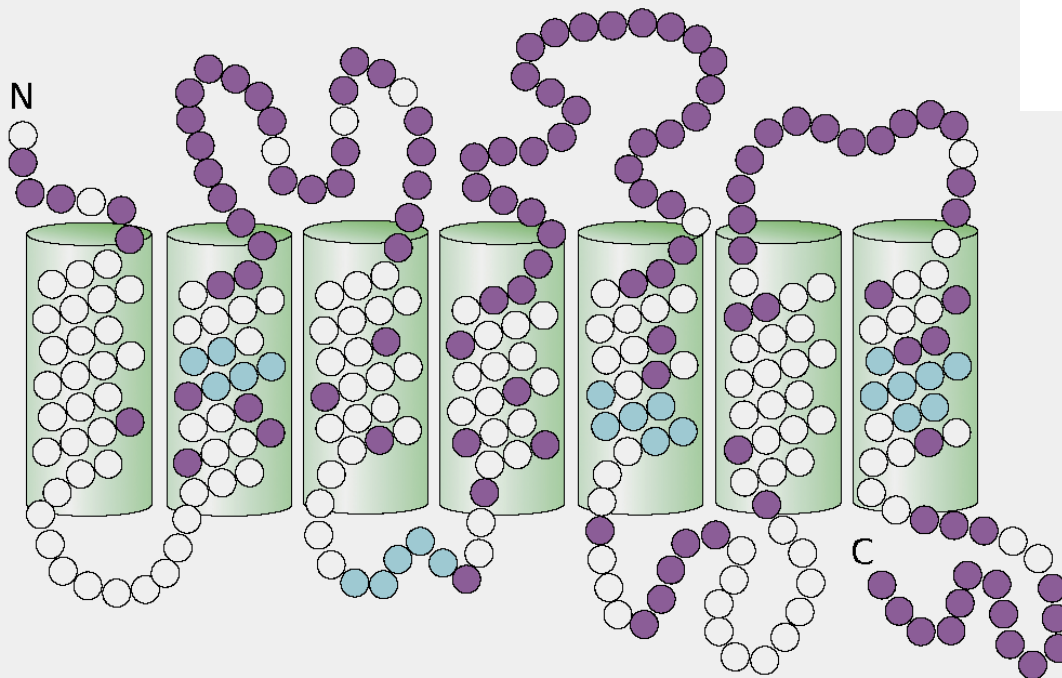


ΕΙΚΟΝΑ 32.13 Η έκφραση της γευστίνης στην γλώσσα. (A) Μια τομή της γλώσσας που έχει εμποτιστεί με ένα φθορίζον αντίσωμα αποκαλύπτει τη θέση των γευστικών καλύκων. (B) Η ίδια περιοχή εμποτισμένη με αντίσωμα έναντι της γευστίνης αποκαλύπτει ότι αυτή η πρωτεΐνη G εκφράζεται στους γευστικούς κάλυκες. [Ευγενική προσφορά Dr. Charles S. Zuker.]

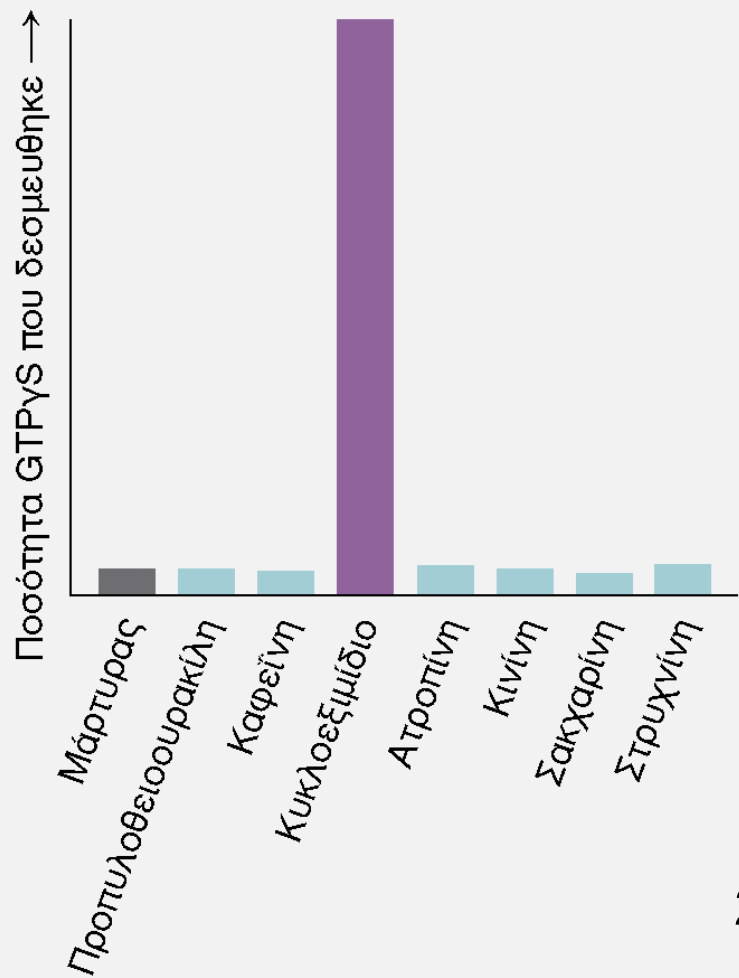
Η έρευνα ξεκίνησε από άτομα που διαφέρουν στην ικανότητα να ανιχνεύουν PROP οι διαφορές εντοπίστηκαν σε περιοχή του 5^{ου} χρωμοσώματος (χαρτογράφηση). Η περιοχή κωδικεύει έναν υποδοχέα με 7 διαμεμβρανιακές έλικες



6-*n*-Προπυλο-2-θειουρακίλη (PROP)



ΕΙΚΟΝΑ 32.14 Συντηρημένες και μεταβλητές περιοχές στους υποδοχείς της πικρής γεύσης. Οι υποδοχείς της πικρής γεύσης είναι μέλη της οικογένειας των υποδοχέων με επτά διαμεμβρανιακές έλικες. Τα ισχυρά συντηρημένα κατάλοιπα, χαρακτηριστικά αυτής της οικογένειας πρωτεϊνών, δείχνονται με μπλε και τα πολύ μεταβλητά κατάλοιπα δείχνονται με κόκκινο.



Ανακαλύφθηκαν 12 γονίδια και 7 ψευδογονίδια παρόμοια με το γονίδιο T2R-1 που δεσμεύει την ουσία PROP. Και είχαν 30-70% ταυτόσημες πρωτοταγής δομές. Παρόμοιες αλληλουχίες βρέθηκαν και στον ποντικό και τον επιμύ.

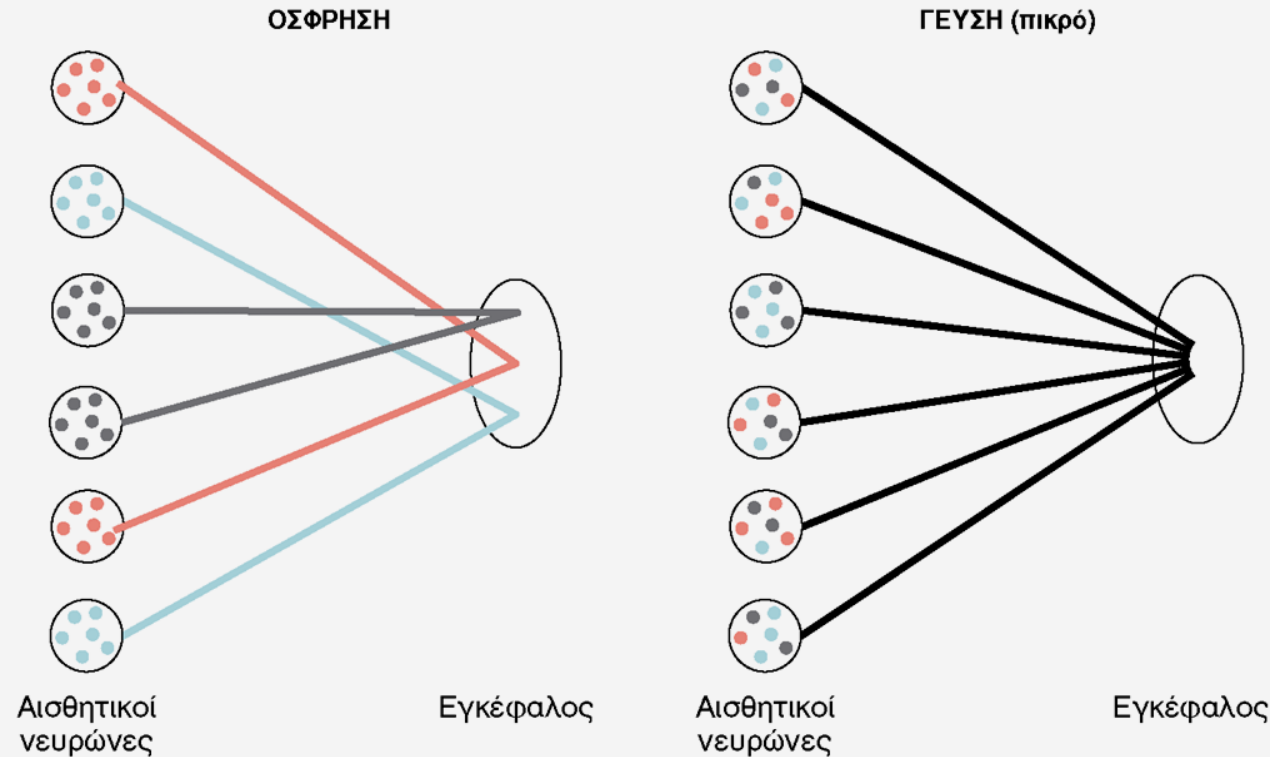
Πώς αποδεικνύεται ότι αυτές οι πρωτεΐνες είναι υποδοχείς της γεύσης ;

- 1) τα γονίδια τους εκφράζονται σε κύτταρα ευαίσθητα στην γεύση
- 2) Τα κύτταρα που τις εκφράζουν ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένες πίκρες γεύσεις
- 3) Ποντίκια που δεν ανταποκρίνονταν στο κυκλοεξιμίδιο είχαν σημαντικές μεταλλάξεις στο γονίδιο m-T2R-1
- 4) Το κυκλοεξιμίδιο διεγείρει την δέσμευση αναλόγων του GTP παρουσία της m-T2R-5

ΕΙΚΟΝΑ 32.15 Αποδείξεις ότι οι πρωτεΐνες T2R είναι υποδοχείς της πικρής γεύσης. Το κυκλοεξιμίδιο διεγείρει μοναδικά τη δέσμευση του αναλόγου της GTP, GTPγS, στη γευστίνη, παρουσία της πρωτεΐνης mT2R. [Από J. Chandrashekar, K.L. Mueller, M.A. Hoon, E. Alder, L. Feng, W. Guo, C.S. Zuker και N.J. Ryba, *Cell* 100 (2000):703, προσαρμοσμένη.]

Κάθε κύτταρο με γευστικούς υποδοχείς εκφράζει διαφορετικά μέλη της οικογένειας T2R

Σαν αποτέλεσμα πολλά γευστικά μόρια διεγείρουν τους ίδιους νευρώνες έτσι δεν μπορούμε να διακρίνουμε την κινήνη από το κυκλοεξιμίδιο και τα δυο τα αντιλαμβανόμαστε σαν πικρά (η μεγάλη διαφορά με την όσφρηση)

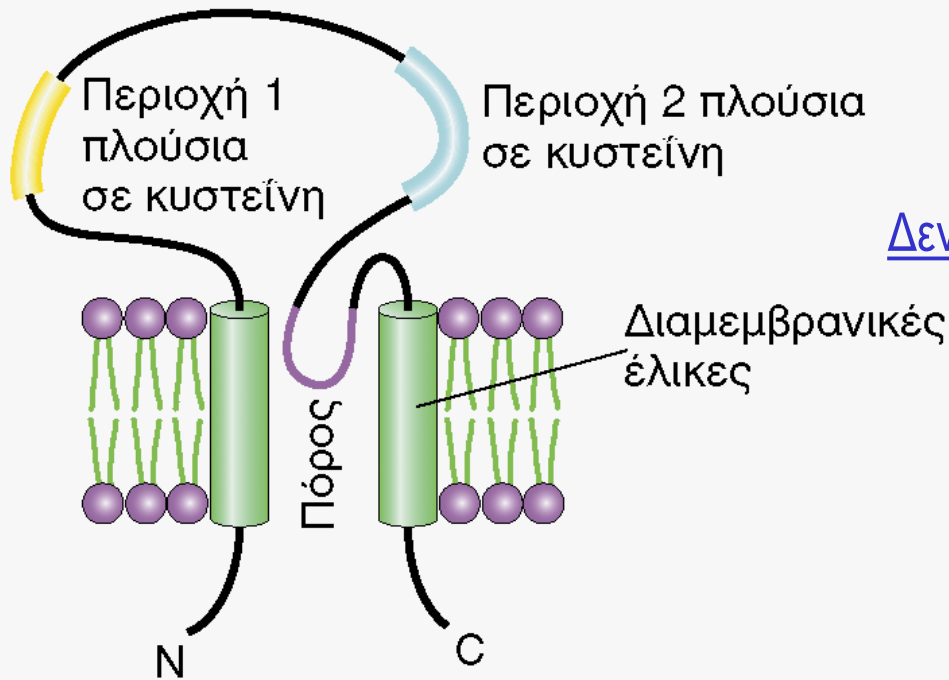


ΕΙΚΟΝΑ 32.16 Διαφορετική έκφραση και πρότυπο σύνδεσης για τους οσφρητικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς της πικρής γεύσης. Στην όσφρηση, κάθε νευρώνας εκφράζει ένα μόνο γονίδιο οσφρητικού υποδοχέα και οι νευρώνες που εκφράζουν τον ίδιο υποδοχέα συγκλίνουν σε εξειδικευμένες θέσεις του εγκέφαλου, προσδίδοντας στον οργανισμό την ικανότητα αντίληψης των διαφορετικών οσμογόνων. Στη γεύση, κάθε νευρώνας εκφράζει πολλά γονίδια υποδοχέων της πικρής γεύσης, και έτσι η ταυτότητα του γευστικού μορίου χάνεται κατά τη μετάδοση του σήματος.

Μια οικογένεια υποδοχέων με επτά διαμεμβρανιακές έλικες αποκρίνεται σε **γλυκές γεύσεις**

Η δομική ποικιλότητα είναι μικρότερη από αυτή των υποδοχέων για πικρή γεύση

Απαιτείται ταυτόχρονα έκφραση δυο μελών της οικογένειας στο ίδιο κύτταρο για να αποκριθεί σε γλυκές γεύσεις



ΕΙΚΟΝΑ 32.17 Σχηματική δομή του διαύλου νατρίου που είναι ευαίσθητος στην αμιλορίδη.

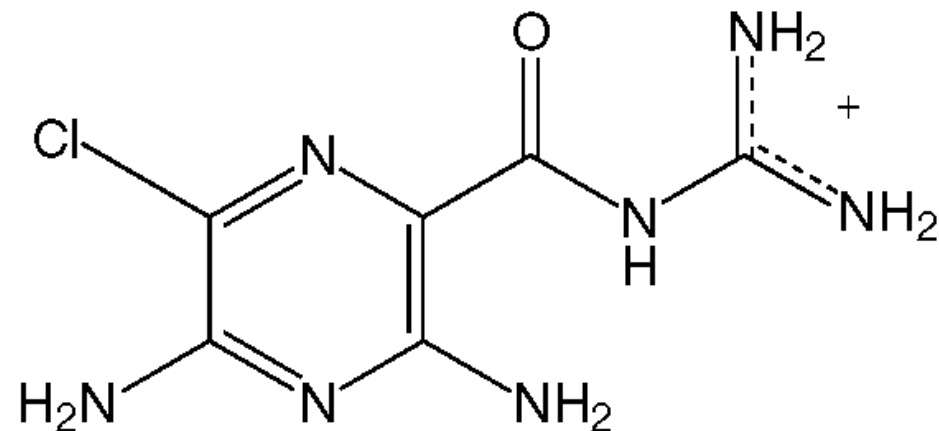
Παρουσιάζεται μόνο μία από τις τέσσερις υπομονάδες του διαύλου. Ο διάυλος νατρίου που είναι ευαίσθητος στην αμιλορίδη ανήκει στην υπεροικογένεια που έχει κοινά δομικά χαρακτηριστικά, στα οποία περιλαμβάνονται δύο υδρόφοβες διαμεμβρανικές περιοχές, ενδοκυτταρικά αμινο- και καρβοξυ-τελικά άκρα και μια μεγάλη εξωκυτταρική δομική περιοχή με συντηρημένες περιοχές πλούσιες σε κυστεΐνη.

Οι αλμυρές γεύσεις ανιχνεύονται κυρίως από τη διέλευση ιόντων νατρίου δια μέσου διαύλων

Δεν είναι υποδοχείς με επτά-διαμεμβρανικές έλικες

Ανακαλύφθηκαν από οικογένεια πρωτεϊνών που εκτελεί άλλες λειτουργίες όπως η αναρρόφηση ιόντων Na^+ .

Είναι ευαίσθητες στην αμιλορίδη (χαρακτηριστική ιδιότητα) που εξασθενεί τη γεύση του άλατος και μειώνει την απόκριση των αισθητικών νευρώνων προς το Na^+

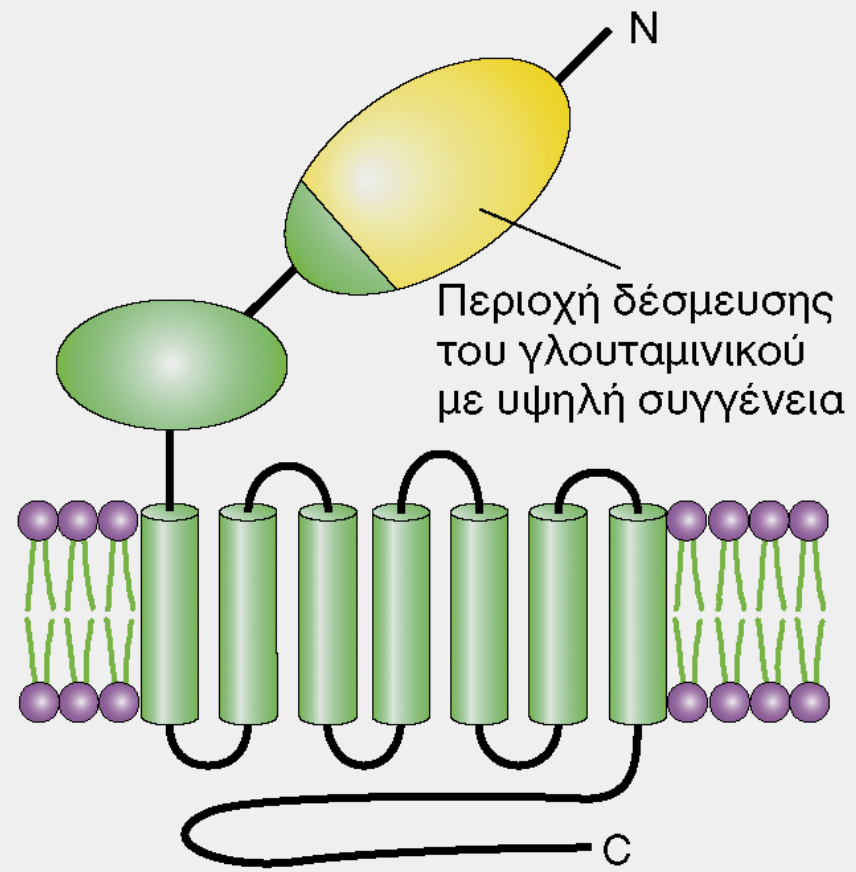


Αμιλορίδη

Οι ξινές γεύσεις προέρχονται από τις επιδράσεις των ιόντων H^+ (οξέα) με διαύλους

Το umami (γλουταμινικό) ανιχνεύεται από έναν εξειδικευμένο υποδοχέα του γλουταμινικού

Ανιχνεύει επίπεδα γλουταμινικού 1mM. Το γλουταμινικό είναι και νευροδιαβιβαστής οπότε κατά πάσα πιθανότητα ο γευστικός υποδοχέας εξελίχθηκε μέσω ενός προϋπάρχοντος γονιδίου



ΕΙΚΟΝΑ 32.18 Σχηματική δομή του μεταβολοτροπικού υποδοχέα του γλουταμινικού. Ο υποδοχέας umami είναι μια παραλλαγή του υποδοχέα του γλουταμινικού στον εγκέφαλο. Ένα σημαντικό τμήμα της περιοχής δέσμευσης του γλουταμινικού με υψηλή συγγένεια (φαίνεται σε κίτρινο) λείπει στη μορφή του υποδοχέα που εκφράζεται στη γλώσσα.

Φωτοϋποδεκτικά μόρια στον οφθαλμό ανιχνεύουν το ορατό φως

Φωτοϋποδεκτικά κύτταρα ευαίσθητα στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα 300-850 nm

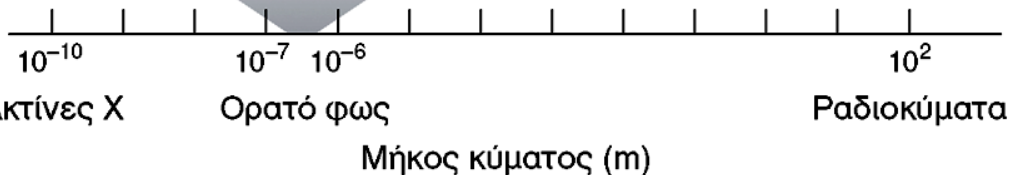


Κωνοφόρα

ευαίσθητα σε έντονο φως υπεύθυνα για χρώμα

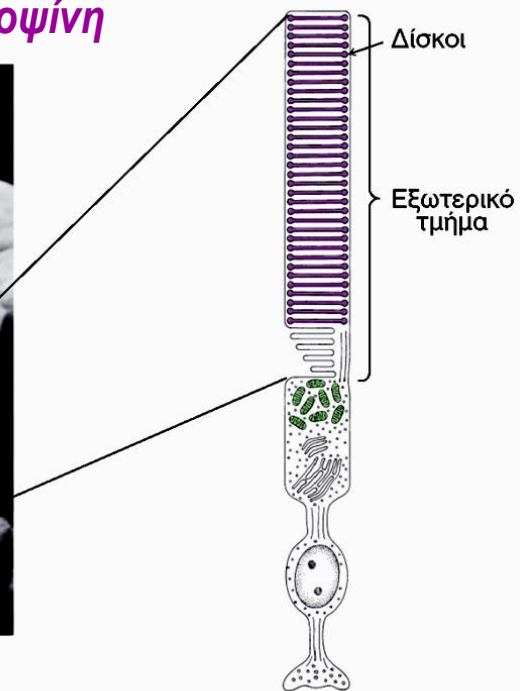
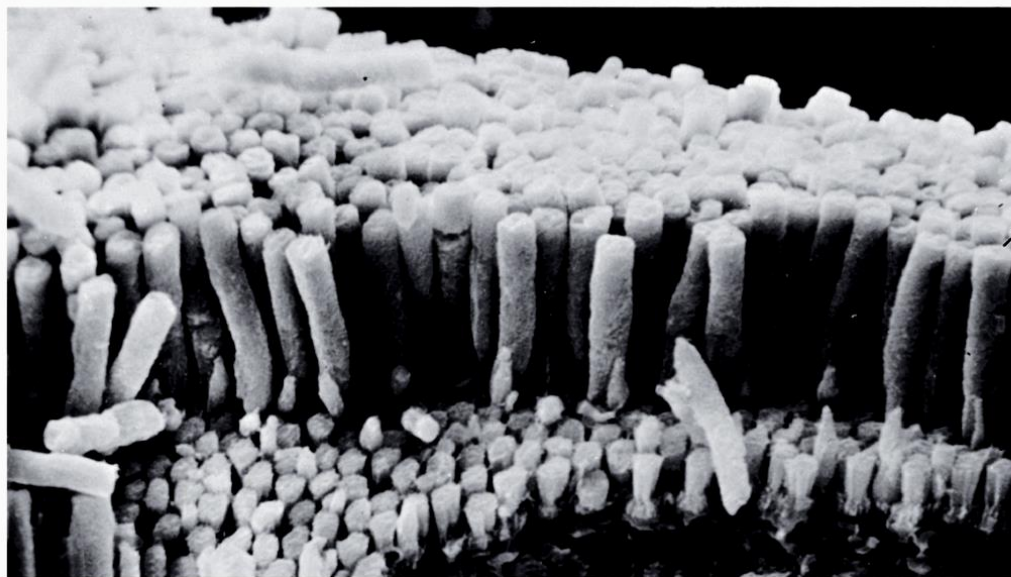
Ραβδιοφόρα

ευαίσθητα σε αμυδρό φως υπεύθυνα όραση στο σκοτάδι



ΕΙΚΟΝΑ 32.19 Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα. Το ορατό φως έχει μήκος κύματος από 300 έως 850 nm.

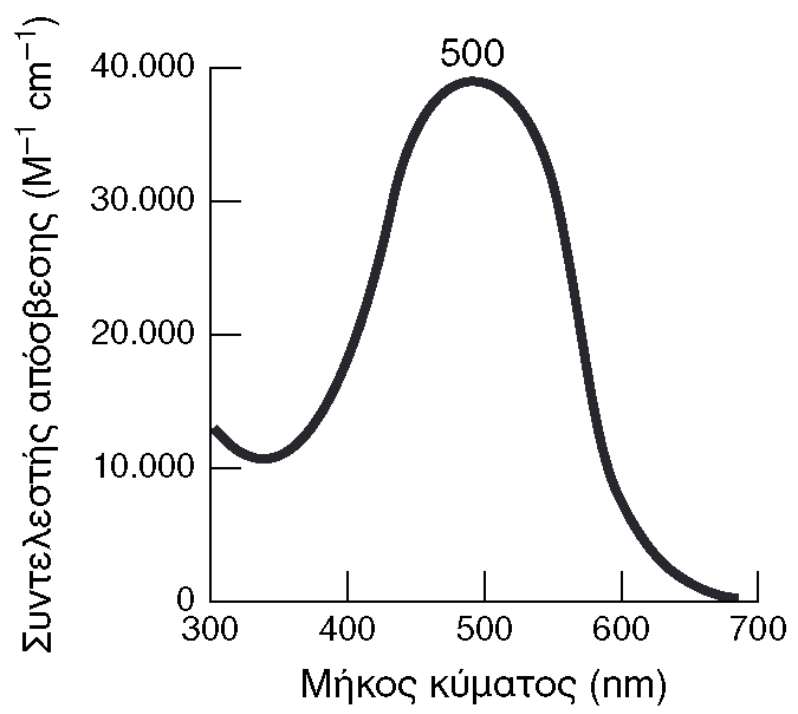
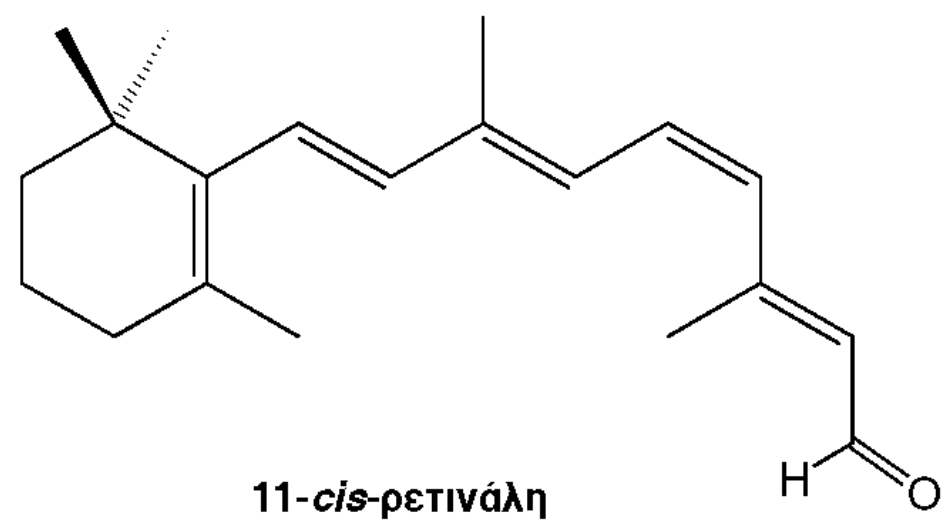
Στοιβάδα από 1000 δίσκους με φωτοαποδεκτικό μόριο στα ραβδία την **ροδοψίνη**



ΕΙΚΟΝΑ 32.20 Το ραβδιοφόρο κύτταρο (Αριστερά) Ηλεκτρονιομικρογραφία των ραβδιοφόρων κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. (Δεξιά) Σχηματική αναπαράσταση ενός ραβδιοφόρου κυττάρου. [Η φωτογραφία είναι ευγενική προσφορά Dr. Deric Bownds.]

Σύμπλεγμα **ροδοψίνης**: πρωτεΐνη **οψίνη**
συνδεδεμένη με την **11-cis-ρετινάλη** (χρωμοφόρο)

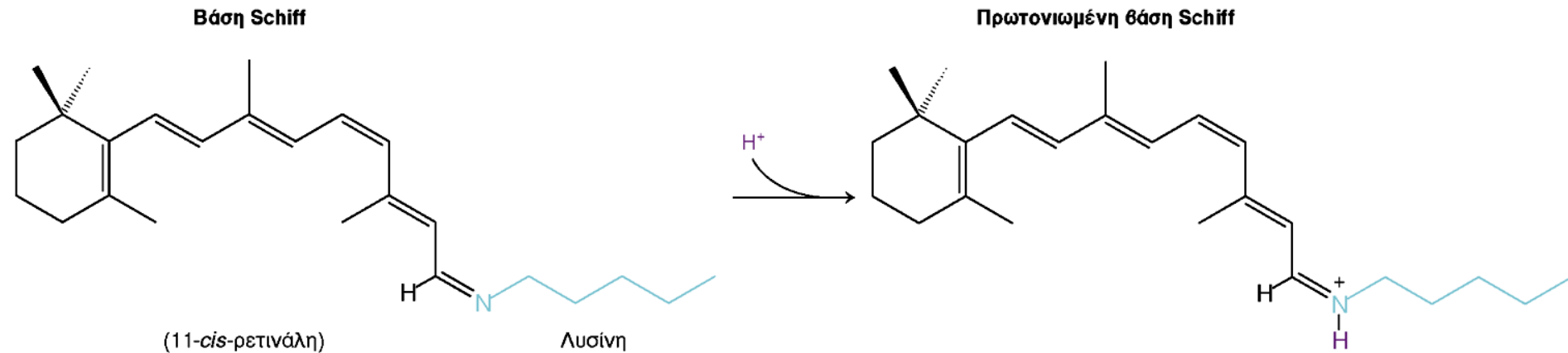
Ροδοψίνη ένας εξειδικευμένος υποδοχέας
με επτά διαμεμβρανιακές έλικες απορροφά
ορατό φως



ΕΙΚΟΝΑ 32.21 Το φάσμα απορρόφησης της ροδοψίνης.

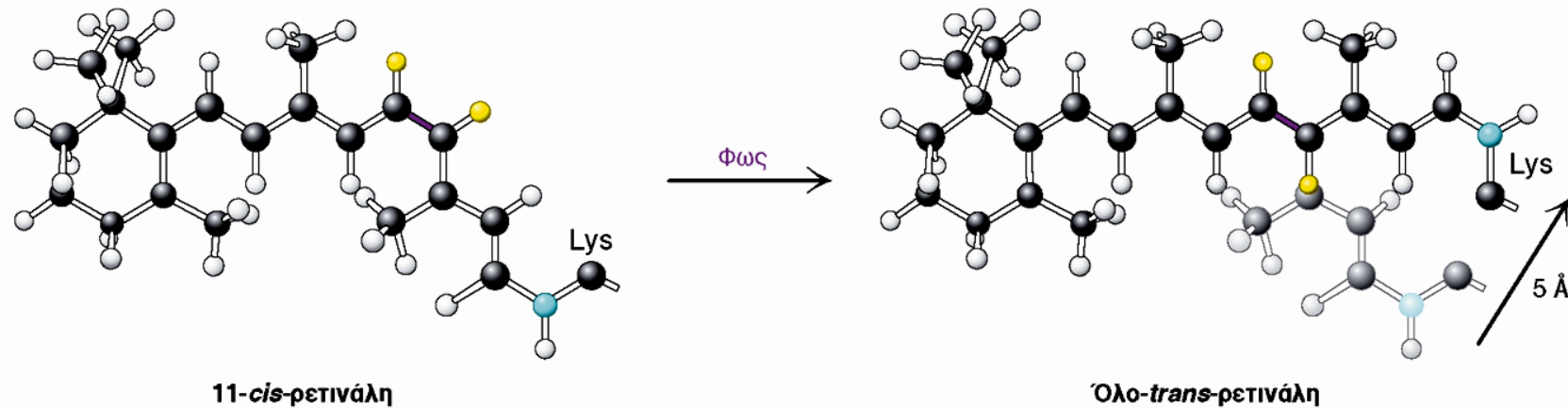
11-*cis*-ρετινάλη (χρωμοφόρο) είναι ενωμένη με μια αμινική ομάδα του κατάλοιπου λυσίνης 296 σχεδόν στο κέντρο της πρωτεΐνης

ΕΙΚΟΝΑ 32.22 Ο δεσμός λυσίνης-ρετινάλης. Η ρετινάλη συνδέεται με τη λυσίνη 296 της οψίνης με δεσμό τύπου βάσης Schiff. Σε κατάσταση ηρεμίας της ροδοψίνης, η βάση Schiff είναι πρωτονιωμένη.



Οι ενώσεις όταν απορροφούν ενέργεια την μετατρέπουν σε άλλη μορφή
Θερμική, κινητική, διαμόρφωσης

Η απορρόφηση φωτός έχει ως αποτέλεσμα την ισομερείωση της ομάδας της 11-*cis*-ρετινάλης της ροδοψίνης προς την όλο-*trans* μορφή της

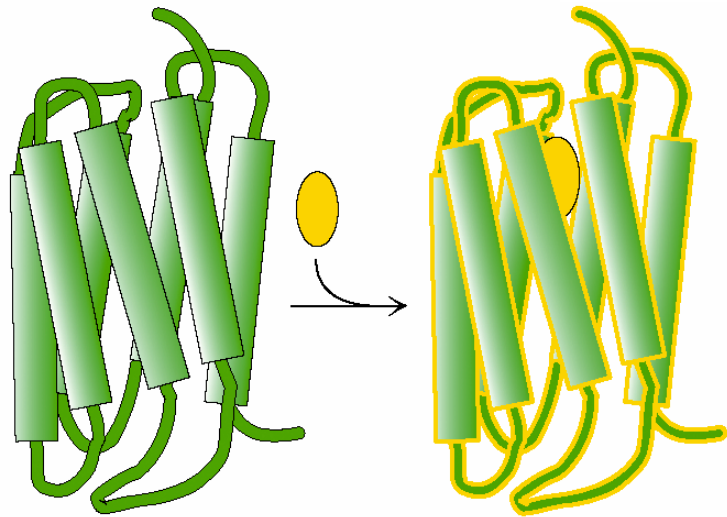


ΕΙΚΟΝΑ 32.23 Ατομική κίνηση στη ρετινάλη.

Το άτομο αζώτου της βάσης Schiff μετακινείται κατά 5 Å, ως επακόλουθο της επαγόμενης από το φως ισομερείωσης της 11-*cis*-ρετινάλης, μέσω περιστροφής του γύρω από τον άξονα του δεσμού που δείχνεται με κόκκινο.

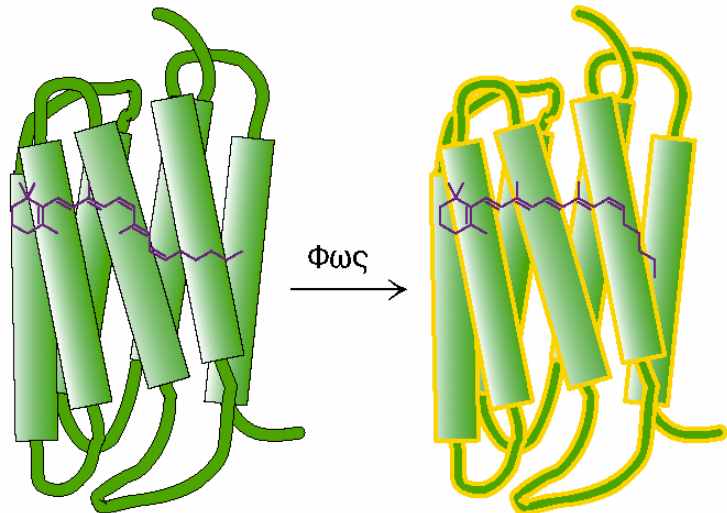
Η φωτεινή ενέργεια ενός φωτονίου μετατρέπεται σε ατομική κίνηση

ΕΙΚΟΝΑ 32.24 Ανάλογα των υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικές έλικες. Η μετατροπή της ροδοψίνης σε μεταροδοψίνη II ενεργοποιεί μια πορεία μεταγωγής σήματος ανάλογα με την ενεργοποίηση που επάγεται από τη δέσμευση των κατάλληλων προσδεμάτων σε άλλους υποδοχείς με επτά διαμεμβρανικές έλικες.



Υποδοχέας με 7
διαμεμβρανικές έλικες που
έχει δεσμεύσει το πρόσδεμα

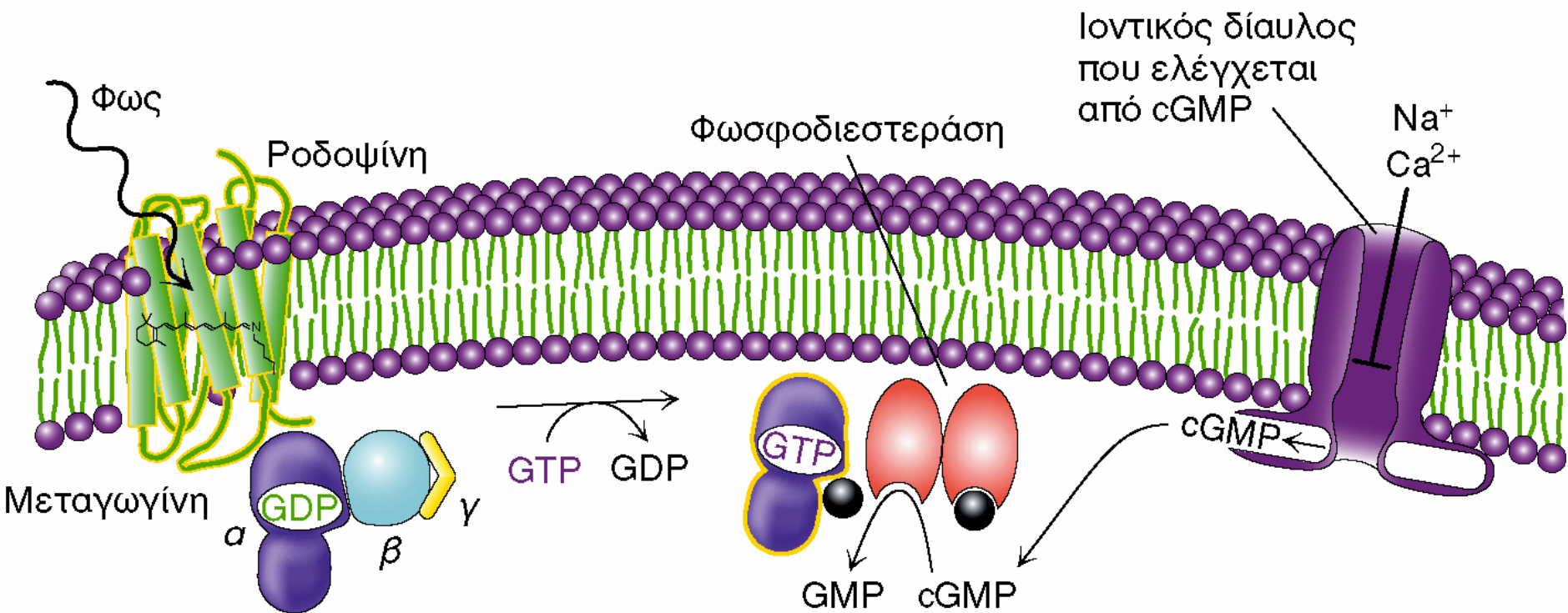
Η *μεταροδοψίνη II* είναι ανάλογη των υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικές έλικες όταν έχουν δεσμεύσει το πρόσδεμα τους όπως ο αδρενεργικός υποδοχέας $\beta 2$ (υποδοχείς γεύσης και όσφρησης)



Μεταροδοψίνη II

Ισομερείωση της βάσης Schiff πραγματοποιείται μέσα σε πικοδευτερόλεπτα μετά την απορρόφηση του φωτονίου και ονομάζεται **βαθοροδοψίνη** (έχει μια εντεταμένη ομάδα *all-trans* ρετινάλη)
Το ενδιάμεσο παράγωγο μετατρέπεται σε *μεταροδοψίνη II*

Η μεταροδοψίνη II πυροδοτεί την ανταλλαγή της GDP από GTP μέσω της υπομονάδας α της μεταγωγίνης

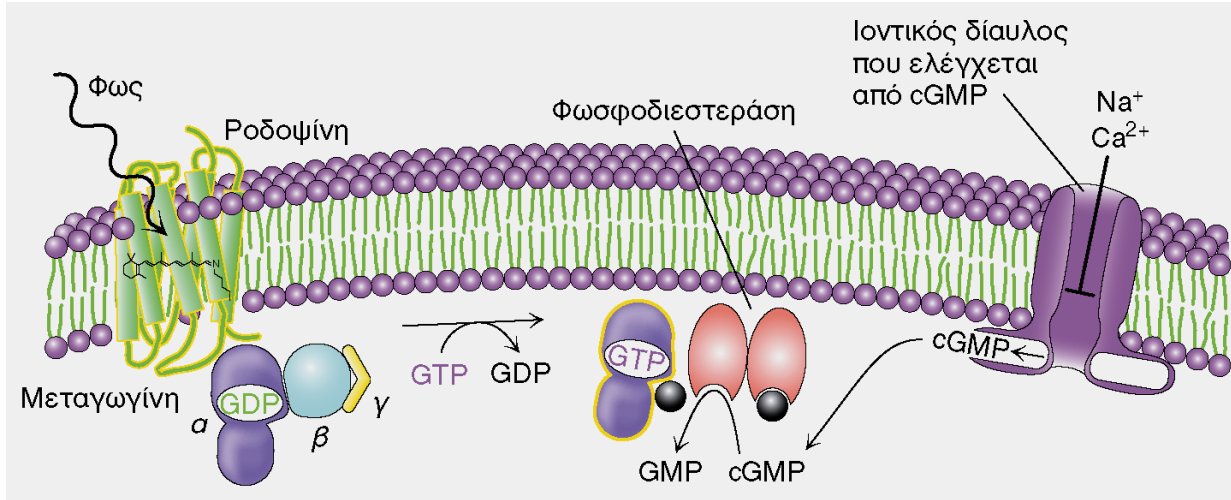


ΕΙΚΟΝΑ 32.25 Μεταγωγή οπτικών σημάτων. Η επαγόμενη από το φως ενεργοποίηση της ροδοψίνης οδηγεί σε υδρόλυση της cGMP, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε κλείσιμο ιοντικών διαύλων και σε έναρξη ενός δυναμικού ενέργειας.

Με τη δέσμευση της GTP απελευθερώνονται οι υπομονάδες $\beta\gamma$ της μεταγωγίνης και η υπομονάδα α θέτει σε λειτουργία μια φωσφοδιεστεράση της cGMP μέσω δέσμευσης και μετακίνησης μιας ανασταλτικής υπομονάδας της, μείωση της συγκέντρωσης της cGMP προκαλεί κλείσιμο των διαύλων που ελέγχονται από cGMP οδηγώντας σε υπερπόλωση της μεμβράνης και σε παραγωγή νευρικών ώσεων. Σε κάθε στάδιο της διεργασίας αυτής, το αρχικό σήμα – η απορρόφηση ενός μόνο φωτονίου- πολλαπλασιάζεται έτσι ώστε να οδηγεί σε επαρκή υπερπόλωση της μεμβράνης που καταλήγει σε σηματοδότηση

Η επαγόμενη από το φως μείωση του επιπέδου ασβεστίου συντονίζει την αποκατάσταση

Το οπτικό σύστημα αποκρίνεται σε αλλαγές του φωτός σε χιλιοστά του δευ/του αυτό σε αναλογία σημαίνει 1000 περίπου σήματα (πλαίσια ή εικόνες) ανά δευ/το



αρχική κατάσταση πρέπει να επανέλθει γρήγορα ώστε το σύστημα να είναι σε θέση να ενεργοποιηθεί ξανά
ενεργοποίηση της αποκατάστασης ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση της μεταγωγίνης από το φωτεινό σήμα

Όπως και άλλες G πρωτεΐνες η υπομοναδα α έχει δραστηριότητα GTPασης με αυτό τον τρόπο ξεκινάει η αποκατάσταση $GTP \rightarrow GDP \rightarrow$ επανασύνδεση α με βγ

Ταυτόχρονα πρέπει να αυξηθούν τα επίπεδα του cGMP

Ενεργοποίηση

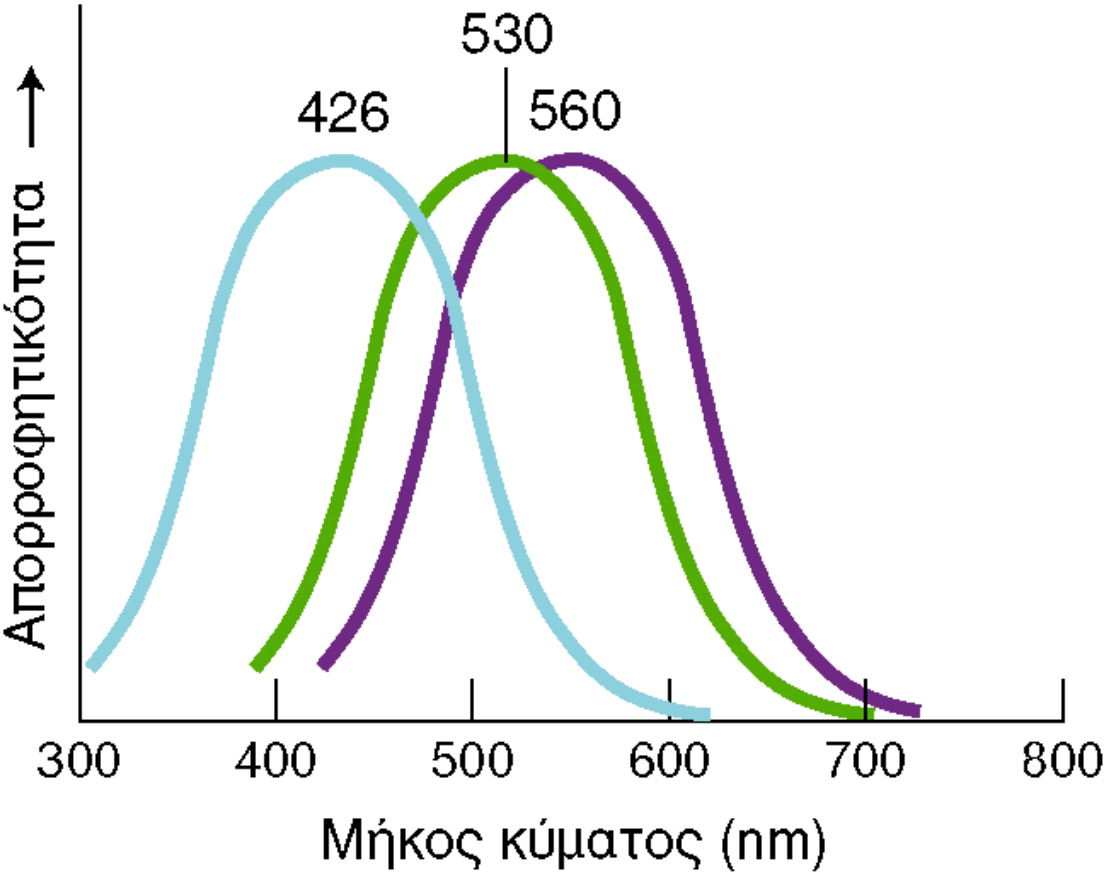
Αποκατάσταση

$[cGMP] \downarrow \rightarrow$ Κλειστοί ιοντικοί διάυλοι $\rightarrow [Ca^{2+}] \downarrow \rightarrow$ αυξημένη δραστηριότητα γουανυλικής κυκλάσης $\rightarrow [cGMP] \uparrow$

Τα επίπεδα του Ca^{2+} μειώνονται από 500nM σε 50nM μετά τον φωτισμό. Ελέγχοντας το ρυθμό σύνθεσης της cGMP τα επίπεδα των Ca^{2+} ρυθμίζουν την ταχύτητα με την οποία το σύστημα επιστρέφει στην αρχική του κατάσταση.

Η έγχρωμη όραση διεκπεραιώνεται από τρεις υποδοχείς των κωνιοφόρων κυττάρων που είναι ομόλογοι της ροδοψίνης

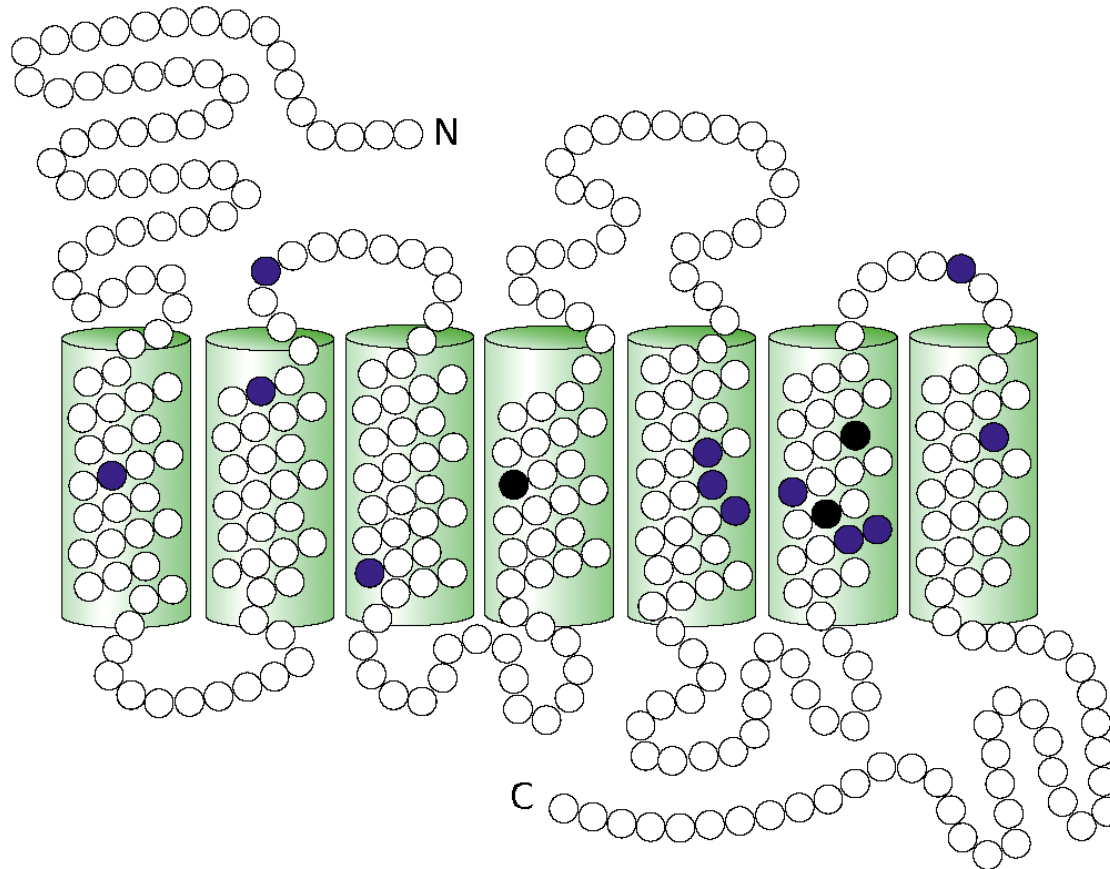
Στα κωνιοφόρα κύτταρα του ανθρώπου υπάρχουν **τρεις διαφορετικές φωτοϋποδεκτικές πρωτεΐνες** με μέγιστο απορρόφησης στα **426**, **530** και **~560** nm οι τιμές απορρόφησης αντιστοιχούν και καθορίζουν στην **κυανή**, στην **πράσινη** και στην **ερυθρή** περιοχή του φάσματος



ΕΙΚΟΝΑ 32.26 Το φάσμα απορρόφησης των χρωστικών των κωνιοφόρων κυττάρων. Το φάσμα απορρόφησης της οπτικής χρωστικής των κωνιοφόρων κυττάρων που είναι υπεύθυνο για την έγχρωμη όραση.

Οι φωτοϋποδοχείς για το πράσινο και το ερυθρό παρουσιάζουν ομοιότητα > 95%

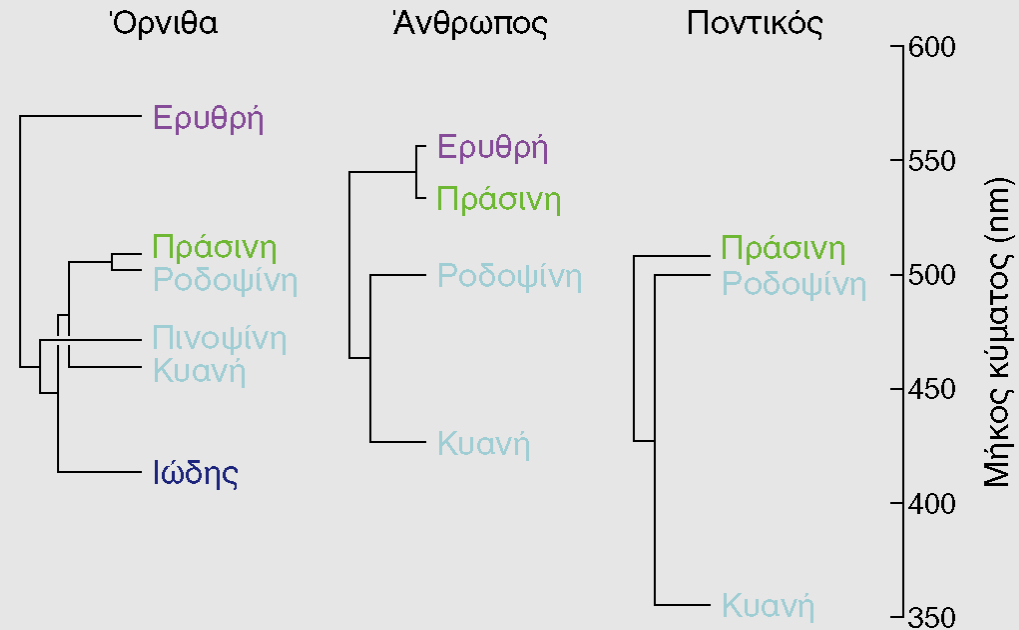
Μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα αμινοξέα οδηγούν σε αλλαγή του μήκους κύματος απορρόφησης (ανίχνευσης) από τον **υποδοχέα**



ΕΙΚΟΝΑ 32.27 Σύγκριση της αλληλουχίας αμινοξέων των φωτοϋποδοχέων για το πράσινο και το ερυθρό. Οι ανοικτοί κύκλοι αντιστοιχούν στα ταυτόσημα κατάλοιπα, ενώ, οι έγχρωμοι κύκλοι αντιπροσωπεύουν κατάλοιπα που είναι διαφορετικά. Οι διαφορές στις τρεις μαύρες θέσεις είναι υπεύθυνες για τις περισσότερες από τις διαφορές των δύο τύπων φωτοϋποδοχέων στα φάσματα απορρόφησής τους.

Αλλάζοντας ελαφρώς την δομή γύρω από το χρωμοφόρο μεταβάλλεται ελαφρώς η ενέργεια που απαιτείται για την αλλαγή από *cis* σε *trans* (ηλεκτροαρνητικότητα από Cl σε F)

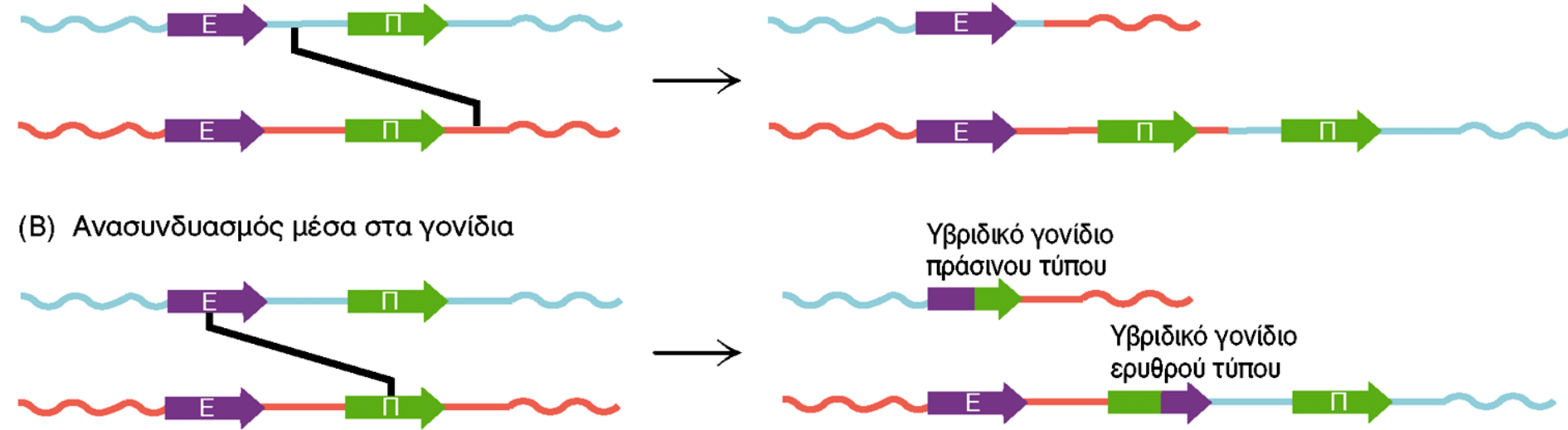
Οι μεταλλάξεις δείχνουν πόσο πρόσφατα στον χρόνο έγιναν η αλλαγές ερυθρή με πράσινη χρωστική σχηματίσθηκαν πριν 35 εκατομμύρια χρόνια



ΕΙΚΟΝΑ 32.28 Εξελικτικές σχέσεις μεταξύ των οπτικών χρωστικών. Οι οπτικές χρωστικές έχουν προέλθει από διπλασιασμό γονιδίων κατά μήκος διαφορετικών κλάδων του εξελικτικού δένδρου των ζώων. Το μήκος των κλάδων των «δένδρων» αντιστοιχεί στο ποσοστό της αμινοξικής απόκλισης. [Από: Nathans J. *Neuron* 24 (1999): 299, με την άδεια του Cell Press, προσαρμοσμένη.]

Επαναδιατάξεις στα γονίδια για την πράσινη και την ερυθρή χρωστική οδηγούν σε αχρωματοψία

Γονίδια ταυτόσημα κατά 98% σε νουκλεοτιδικές αλληλουχίες είναι επιδεκτικές σε ομόλογο ανασυνδιασμό

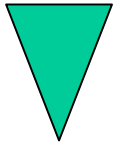


ΕΙΚΟΝΑ 32.29 Πορείες ανασυνδιασμού που οδηγούν στην αχρωματοψία. Αναδιατάξεις στην πορεία διπλασιασμού του DNA μπορούν να οδηγήσουν (A) στην απώλεια γονιδίων για τις οπτικές χρωστικές ή (B) στον σχηματισμό υβριδικών γονιδίων χρωστικών που κωδικεύουν φωτοϋποδοκτικά μόρια με ανώμαλο φάσμα απορρόφησης. Επειδή τα αμινοξέα που είναι πιο σημαντικά για τον καθορισμό του φάσματος απορρόφησης βρίσκονται στο καρβοξυ-τελικό ήμισυ κάθε φωτοϋποδοκτικής πρωτεΐνης, το τμήμα του γονιδίου που κωδικεύει την περιοχή αυτή επηρεάζει σημαντικά τα χαρακτηριστικά απορρόφησης των υβριδικών υποδοχέων. [Προσαρμοσμένο από J. Nathans. *Neuron* 24 (1999): 329-312, με την άδεια του Cell Press.]

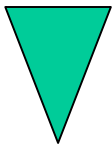
Σύμφωνα με το παραπάνω σενάριο 2% περίπου των χρωμοσωμάτων X του ανθρώπου έχουν ένα μόνο γονίδιο για έγχρωμη χρωστική, 20% έχουν δύο, 50% έχουν τρία, το 20% έχουν τέσσερα και το 5% έχουν πέντε ή περισσότερα

Η ακοή εξαρτάται από την ταχεία ανίχνευση μηχανικών ερεθισμάτων

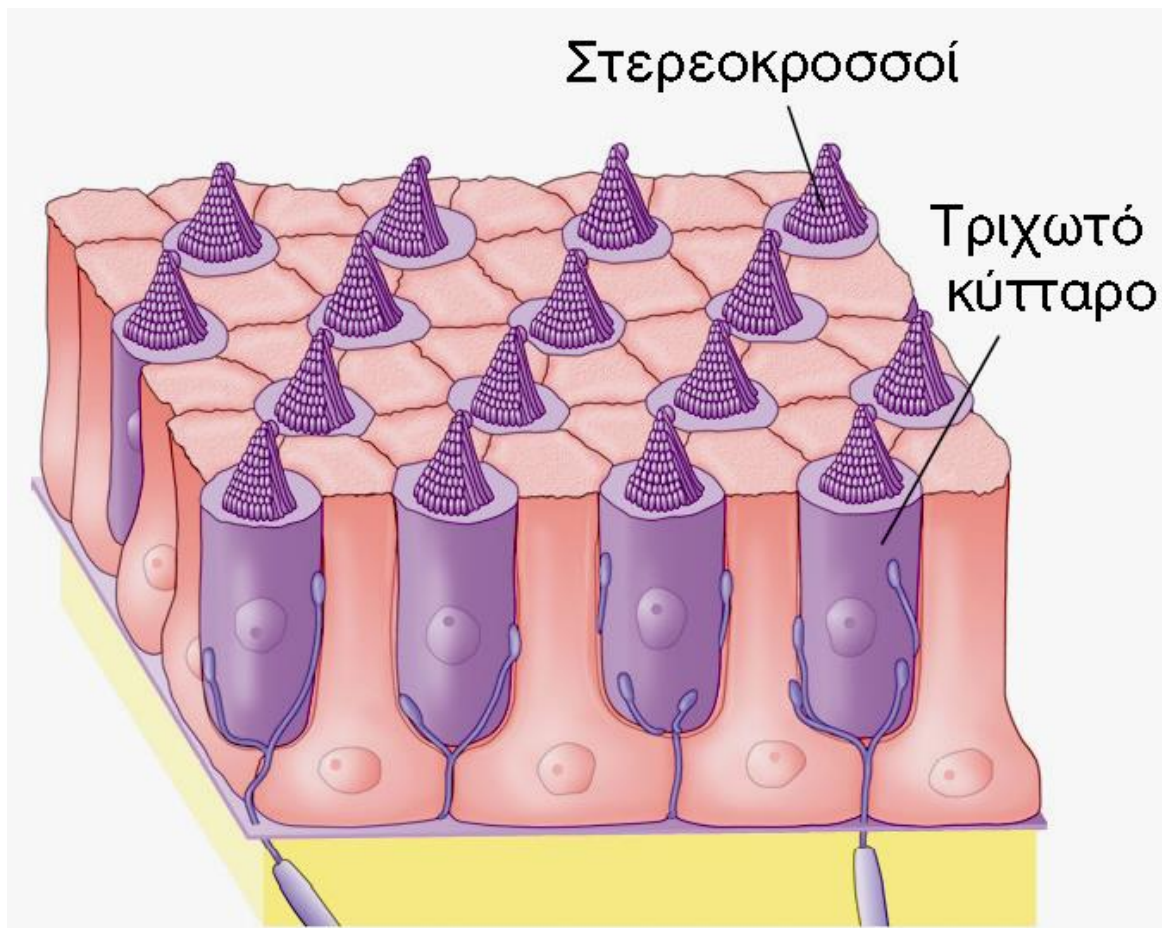
ηχητικά κύματα ανιχνεύονται στο εσωτερικό του κοχλία του έσω ωτός. κοχλίας υμενώδης σάκος γεμάτος υγρό



ανίχνευση από εξειδικευμένους νευρώνες στο εσωτερικό του κοχλία που ονομάζονται *τριχωτά κύτταρα*

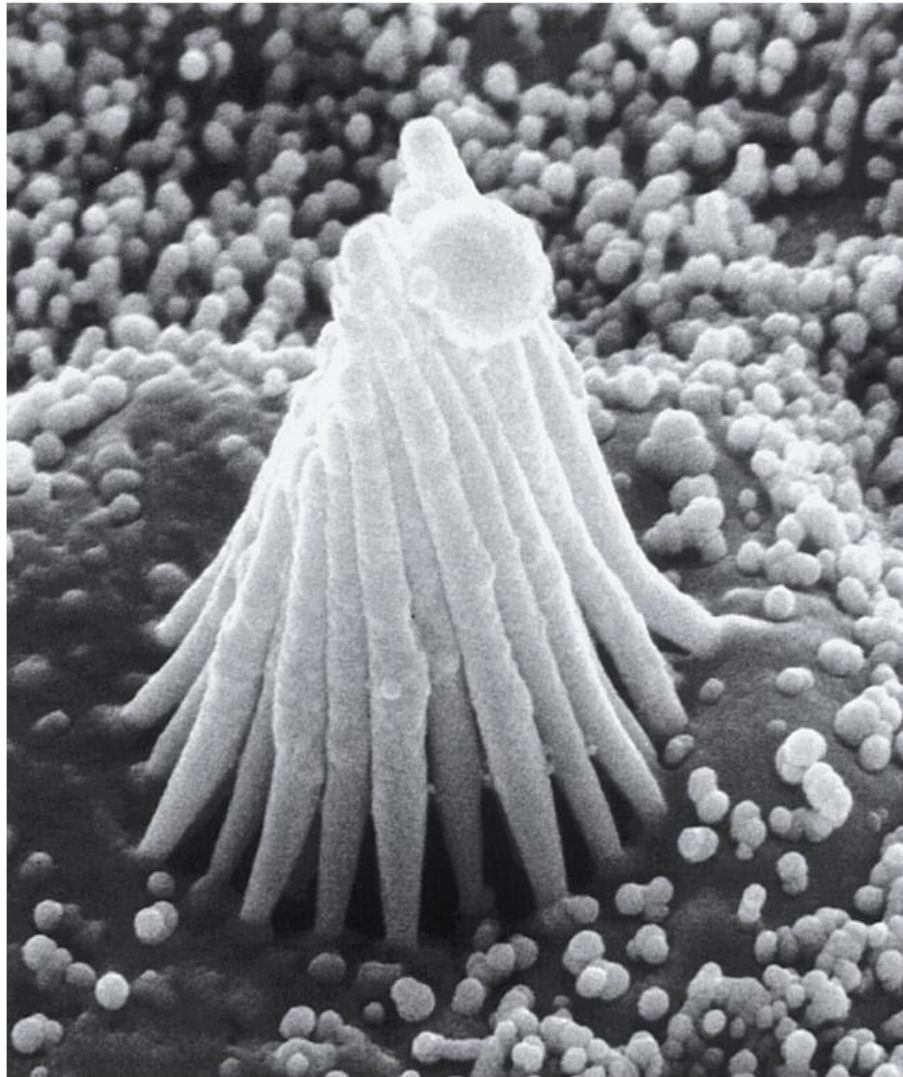


16.000 τριχωτά κύτταρα
τριχωτό κύτταρο δέσμη εξαγωνικού σχήματος
20 έως 30 τριχοειδών
προεκβολών *στερεοκροσσοί*



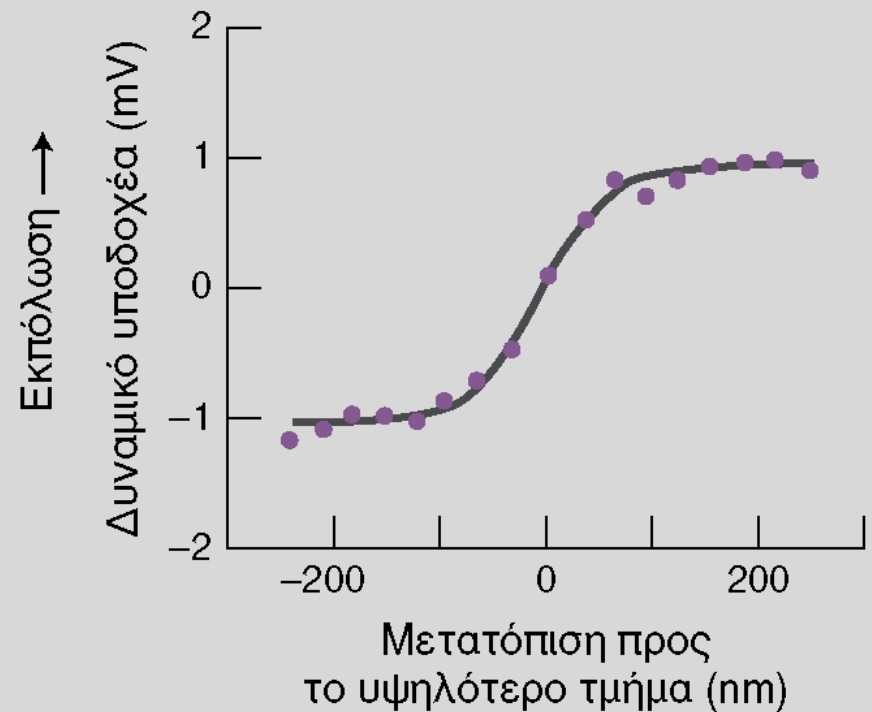
ΕΙΚΟΝΑ 32. 30 Τριχωτά κύτταρα, οι αισθητικοί νευρώνες που είναι κρίσιμοι για την ακοή.

[Από Hudspeth A.J. *Nature* 341 (1989): 397, προσαρμοσμένη.]



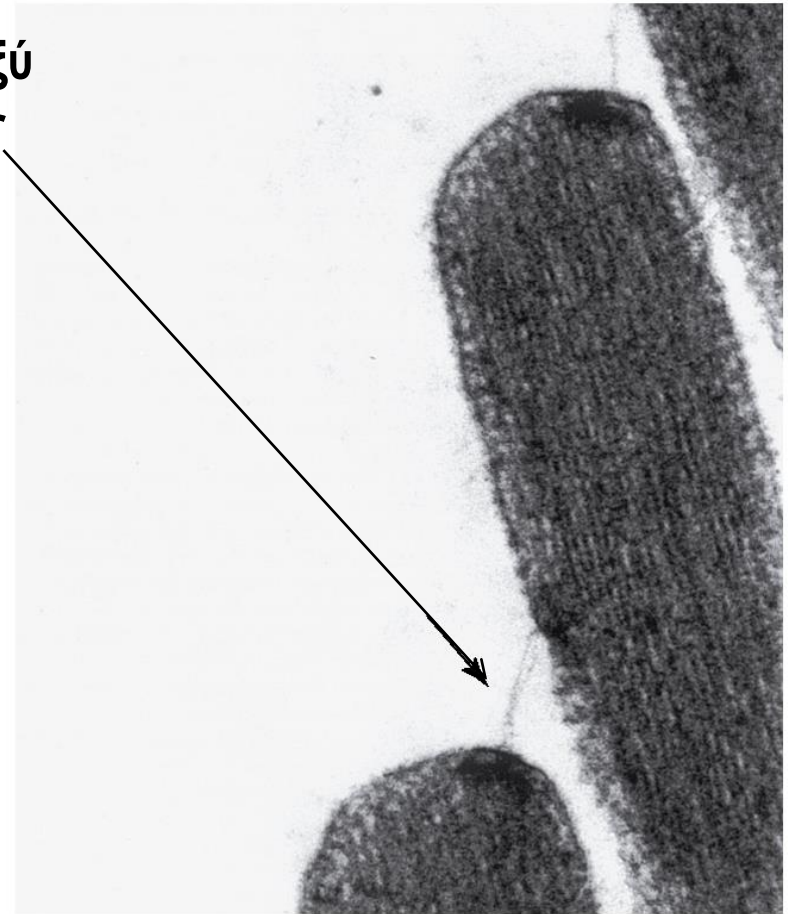
ΕΙΚΟΝΑ 32.31 Ηλεκτρονιομικρογραφία μιας δέσμης τριχών. [Ευγενική προσφορά A. Jacobs και A. J. Hudspeth.]

Μετατόπιση προς την κατεύθυνση του υψηλότερου τμήματος της δέσμης των τριχών οδηγεί σε εκπόλωση του τριχωτού κυττάρου, ενώ μετατόπιση προς την αντίθετη κατεύθυνση οδηγεί σε υπερπόλωση



ΕΙΚΟΝΑ 32.32 Μικροχειρισμός ενός τριχωτού κυττάρου. Μετακίνηση προς το υψηλότερο τμήμα της δέσμης εκπολώνει το κύτταρο όπως καταγράφηκε από το μικροηλεκτρόδιο. Μετακίνηση προς το χαμηλότερο τμήμα υπερπολώνει τη μεμβράνη. Η πλάγια μετατόπιση δεν έχει καμία επίδραση. [Από Hudspeth A.J. *Nature* 341 (1989): 397, προσαρμοσμένη.]

Γειτονικοί στερεοκροσσοί συνδέονται μεταξύ τους με διάκριτα νημάτια σύνδεσμοι αιχμής



μετατόπιση μιας δέσμης τριχών κατά 3 \AA ($0,3 \text{ nm}$) οδηγεί σε μια μετρήσιμη (και λειτουργικά σημαντική) αλλαγή στο μεμβρανικό δυναμικό.

Αυτή η κίνηση των $0,003^\circ$ αντιστοιχεί σε μετακίνηση της κορυφής του Empire State Building κατά $2,6 \text{ cm}$.

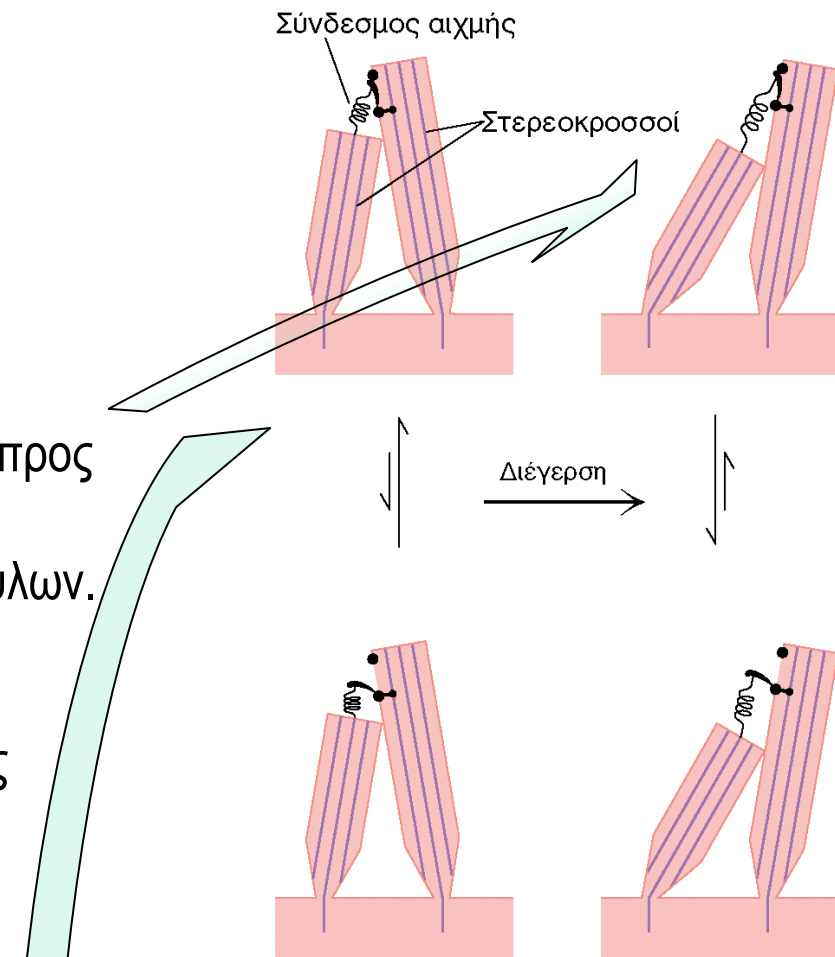
ΕΙΚΟΝΑ 32.33 Ηλεκτρονιομικρογραφία των συνδέσμων αιχμής. Ο σύνδεσμος αιχμής δύο δεσμών τριχών δείχνεται με το βέλος. [Ευγενική προσφορά A. Jacobs και A.J Hudspeth.]

Απουσία ερεθίσματος, περίπου το 15% των διαύλων (στερεοκροσσών) είναι ανοιχτοί

Μετατόπιση προς την κατεύθυνση του υψηλότερου τμήματός της, οι στερεοκροσσοί ολισθαίνουν ο ένας προς τον άλλον και η διάταση στους συνδέσμους αιχμής αυξάνεται, προκαλώντας το άνοιγμα πρόσθετων διαύλων.

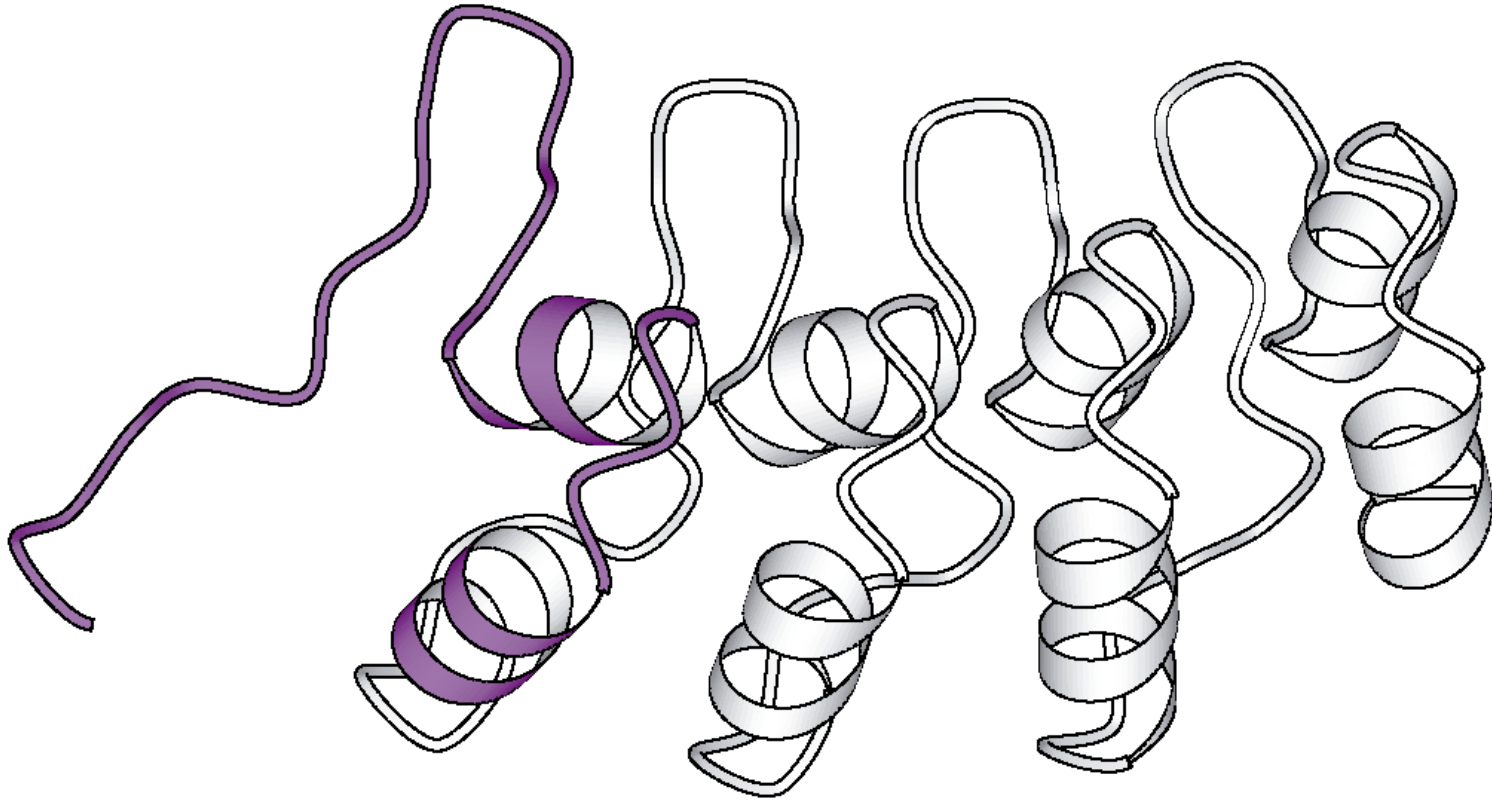
Η ροή των ιόντων διά μέσου των διαύλων που μόλις άνοιξαν πολώνει τη μεμβράνη.

Αντιστρόφως μετακίνηση προς την αντίθετη κατεύθυνση, η διάταση των συνδέσμων αιχμής μειώνεται, οι ανοιχτοί δίαυλοι κλείνουν και η μεμβράνη υπερπολώνεται



ΕΙΚΟΝΑ 32.34 Μοντέλο μεταγωγής σήματος από τα τριχωτά κύτταρα. Όταν η δέσμη τριχών μετακινείται προς το υψηλότερο σημείο, ο σύνδεσμος αιχμής εκτείνεται και ένας ιοντικός δίαυλος ανοίγει. Μετακίνηση προς την αντίθετη κατεύθυνση χαλαρώνει την πίεση στον σύνδεσμο αιχμής και αυξάνει την πιθανότητα κάθε ανοιχτός δίαυλος να κλείσει. [Από A. J. Hudspeth *Nature* 341 (1989): 394, προσαρμοσμένη.]

Μηχανοαισθητικοί δίαυλοι έχουν ταυτοποιηθεί στη *Drosophila* και σε βακτήρια



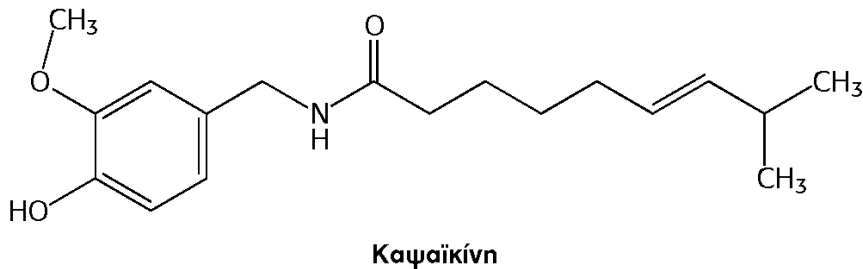
ΕΙΚΟΝΑ 32.35 Η δομή της επανάληψης της αγκυρίνης. Παρουσιάζονται τέσσερις επαναλήψεις αγκυρίνης, με την μία να φαίνεται κόκκινη. Αυτές οι δομικές περιοχές αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες, κυρίως μέσω των θηλιών τους.

Η ΑΦΗ

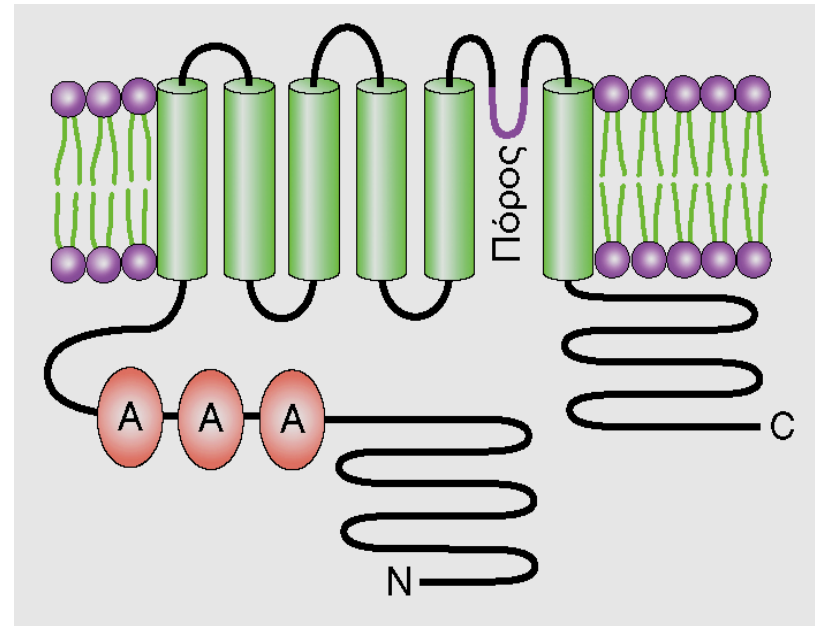
ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΤΗΝ ΑΙΣΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ, ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

αίσθηση της αφής είναι στενά συνδεδεμένη με εκείνη του πόνου. Εξειδικευμένοι νευρώνες, που ονομάζονται αλγοϋποδοχείς (nociceptors)

η καψαϊκίνη, η χημική ουσία που είναι υπεύθυνη για την καυτερή γεύση των πικάντικων φαγητών, ενεργοποιεί τους αλγοϋποδοχείς.

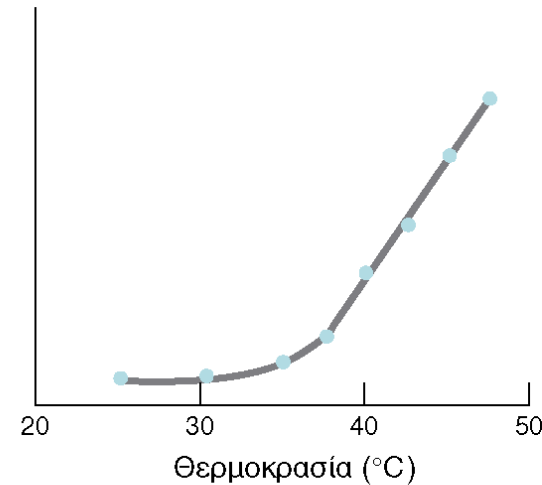
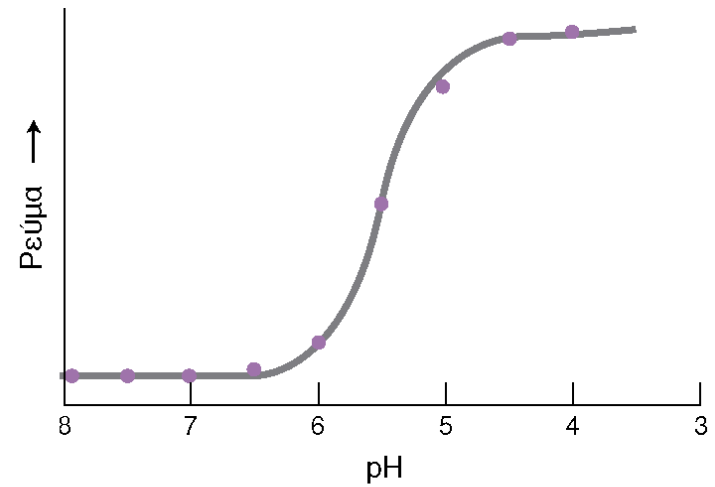


Η αμινο-τελική περιοχή του VR1 περιλαμβάνει τρεις επαναλήψεις αγκυρίνης.

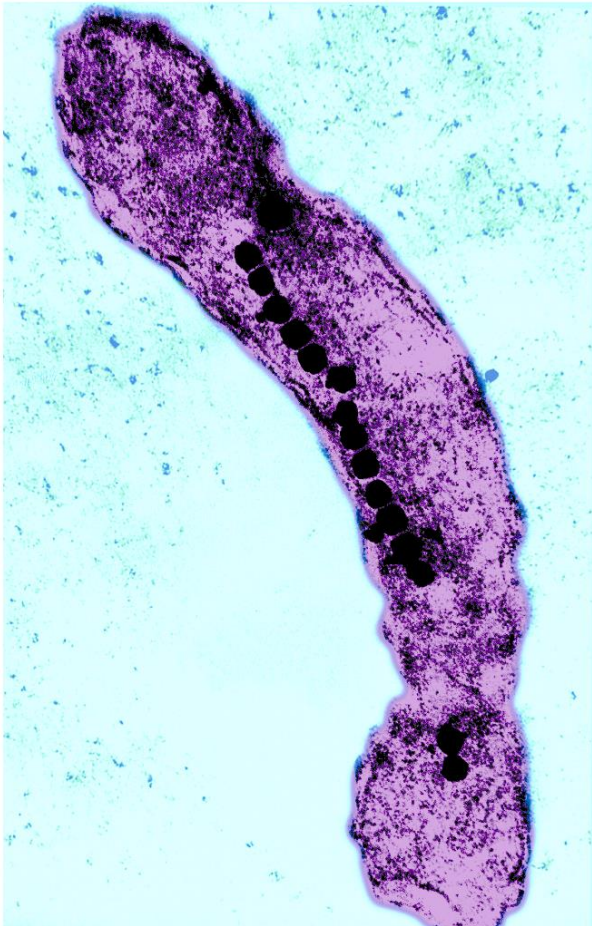


ΕΙΚΟΝΑ 32.36 Η μεμβρανική τοπολογία που συνάγεται για τον υποδοχέα VR1 της καψαϊκίνης. Η προτεινόμενη θέση του μεμβρανικού πόρου δείχνεται με κόκκινο και οι τρεις επαναλήψεις αγκυρίνης (A) δείχνονται με πορτοκαλί. Ο ενεργός υποδοχέας περιέχει τέσσερις τέτοιες υπομονάδες. [Από Caterina M.J., Schumacher M. A., Tominaga M., Rosen T.A., Levine J.D. και Julius D. *Nature* 389 (1997): 816, προσαρμοσμένη.]

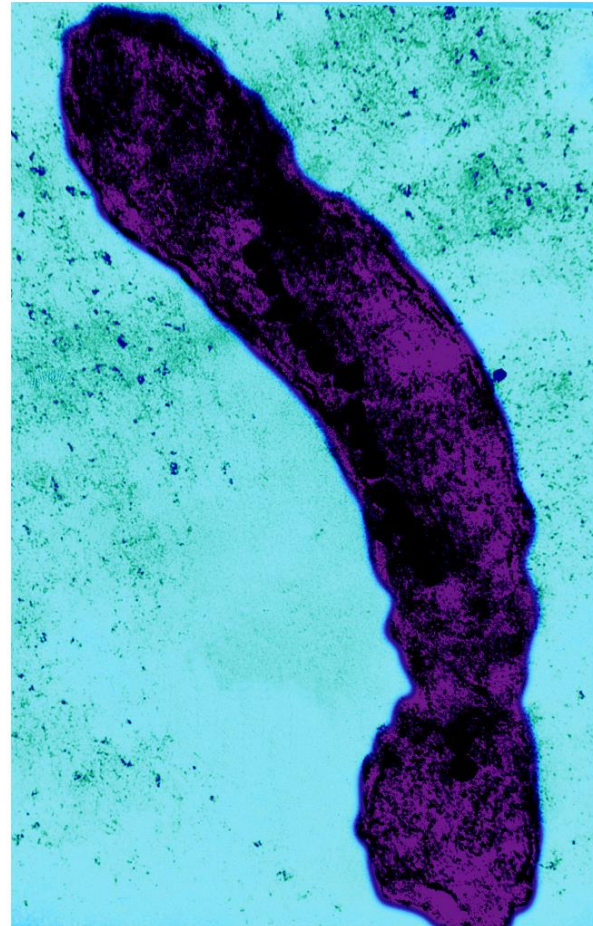
Τα ρεύματα διά μέσου του **VR1** επάγονται επίσης και από θερμοκρασίες υψηλότερες των 40°C καθώς και από έκθεση σε αραιωμένα οξέα, με μέσο σημείο ενεργοποίησης σε pH 5,4



ΕΙΚΟΝΑ 32.37 Απόκριση του υποδοχέα της καψαϊκίνης στο pH και στη θερμοκρασία. [Από Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B., Rosen T.A. Gilbert H., Skinner K., Raumann B.E. και Julius D., *Neuron* 21 (1998): 531, προσαρμοσμένη.]



ΕΙΚΟΝΑ 32.38 Μαγνητοτακτικό Βακτήριο. Το μαγνητόσωμα, που φαίνεται σαν αλυσίδα από αδιαφανείς, συνδεδεμένους σε μεμβράνη μαγνητικούς κρυστάλλους, δρα ως πυξίδα που κατευθύνει το βακτήριο με βάση το μαγνητικό πεδίο της Γης. Το βακτήριο είναι τεχνητά χρωματισμένο. [Ευγενική προσφορά Richard B. Frankel, California Polytechnic State University, San Luis Obispo, Calif., Ηα.]



ΕΙΚΟΝΑ 32.38 Μαγνητοτακτικό Βακτήριο. Το μαγνητόσωμα, που φαίνεται σαν αλυσίδα από αδιαφανείς, συνδεδεμένους σε μεμβράνη μαγνητικούς κρυστάλλους, δρα ως πυξίδα που κατευθύνει τα βακτήρια με βάση το μαγνητικό πεδίο της Γης. Το βακτήριο είναι τεχνητά χρωματισμένο. [Ευγενική προσφορά Richard B. Frankel, California Polytechnic State University, San Luis Obispo, California.]