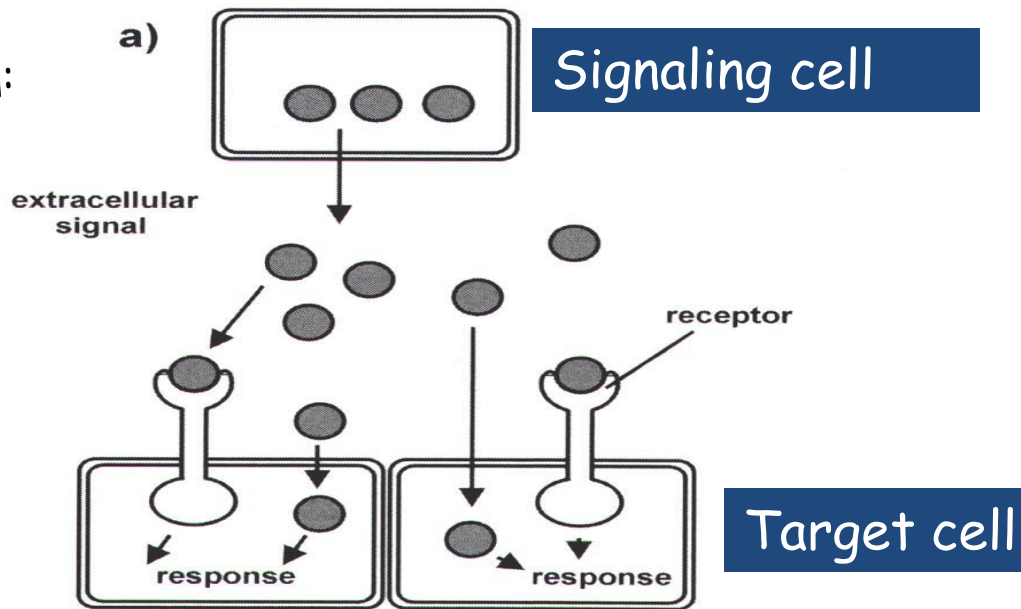


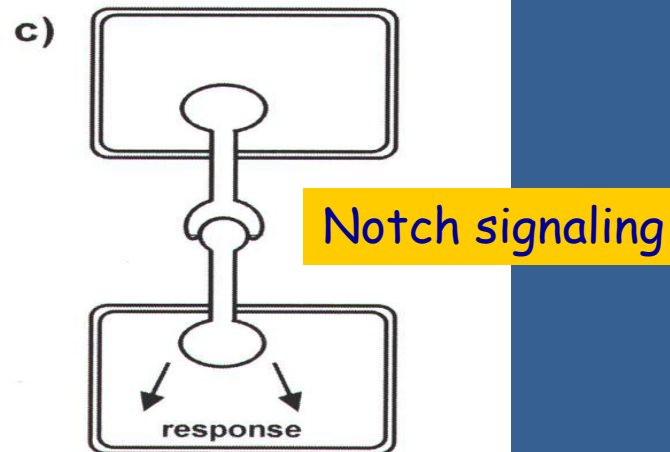
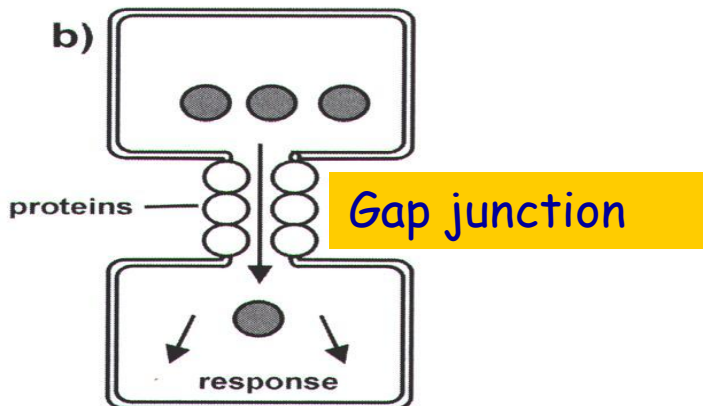
Τρόποι διακυτταρικής επικοινωνίας

Από απόσταση:

- Ενδοκρινής
- Παρακρινής



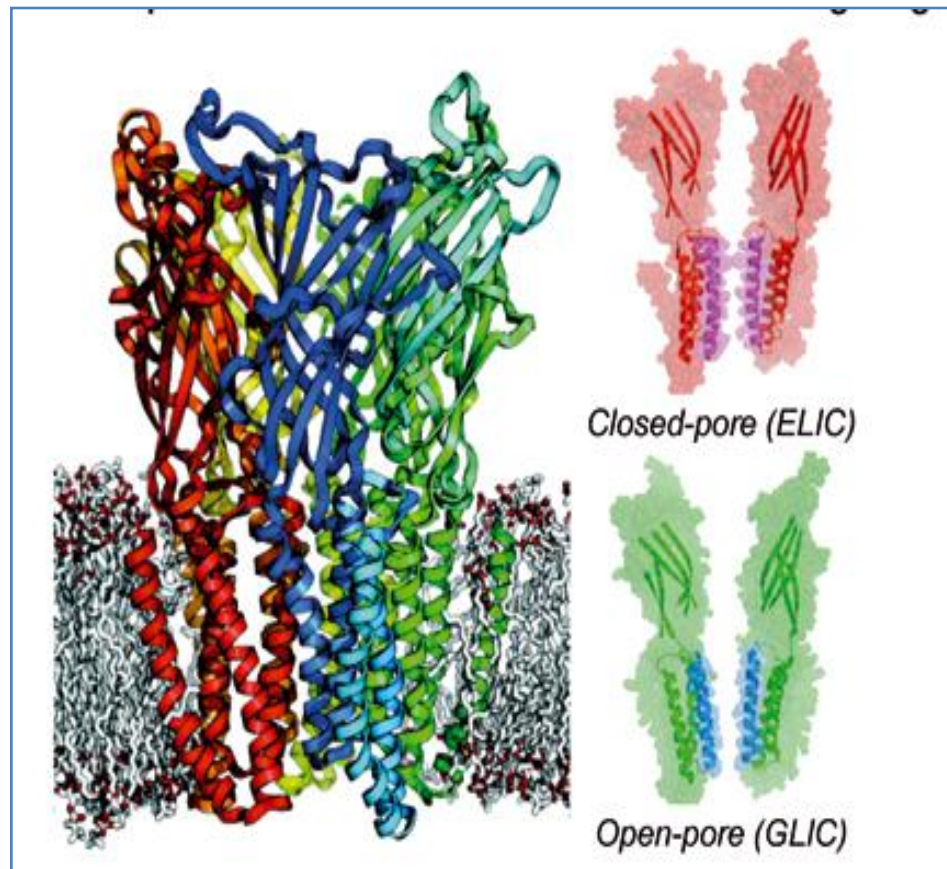
Με επαφή



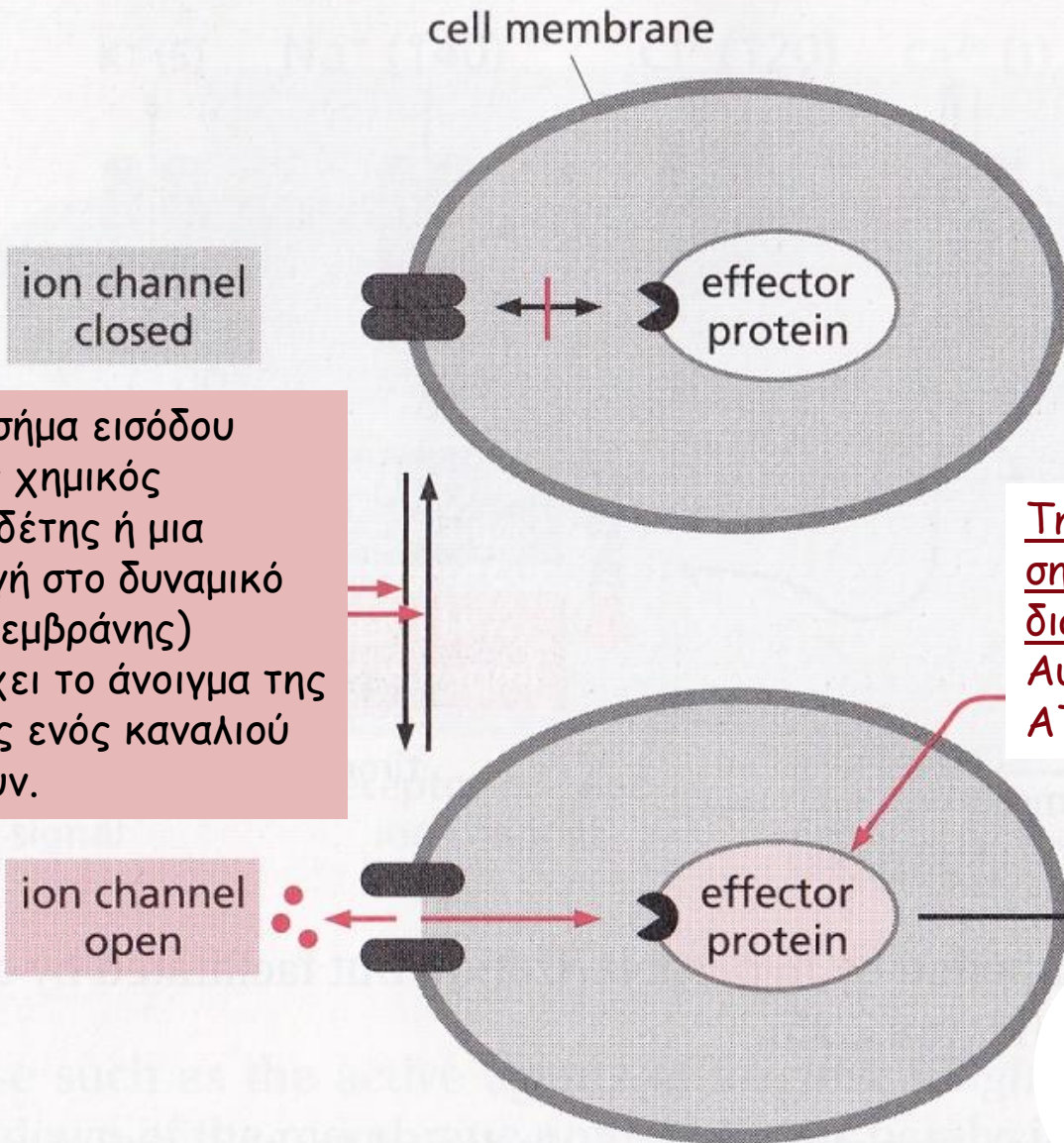
Σηματοδότηση μέσω καναλιών ιόντων: Κανάλια ιόντων ως διακόπτες

Πέρα από τις βιοχημικές αντιδράσεις που προσδίδουν την απαραίτητη ενέργεια για την κυτταρική σηματοδότηση, όλοι οι κυτταρικοί τύποι από τους απλούστερους προκαρυωτικούς έως τους πολύπλοκους νευρώνες χρησιμοποιούν την ενέργεια που είναι αποθηκευμένη στο δυναμικό της μεμβράνης για την επεξεργασία και μεταφορά των δεδομένων.

Η συμμετοχή των καναλιών ιόντων σ' αυτήν τη διαδικασία είναι καθοριστική καθώς τα κανάλια ιόντων έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν σχεδόν οποιαδήποτε κυτταρική λειτουργία, ακόμη και τη γονιδιακή έκφραση. Αυτό το επιτυγχάνουν συνδέοντας την είσοδο και την έξοδο ιόντων με βασικά βιοχημικά μονοπάτια της μεταγωγής σήματος.



Σηματοδότηση μέσω καναλιών ιόντων: Κανάλια ιόντων ως διακόπτες



Ένα σήμα εισόδου (ένας χημικός προσδέτης ή μια αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης) ελέγχει το άνοιγμα της πύλης ενός καναλιού ιόντων.

Την ενέργεια που απαιτείται για τη σηματοδότηση την προμηθεύει η διαφορά δυναμικού της μεμβράνης. Αυτή η μπαταρία επαναφορτίζεται από ATP-εξαρτώμενες αντλίες ιόντων.

Η αλλαγή στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση ιόντων επάγει μια αλλαγή στη διαμόρφωση και τη λειτουργία μιας πρωτεΐνης-τελεστή, δημιουργώντας το σήμα εξόδου. Ανάλογα με τον τύπο του ιόντος, το σήμα εξόδου θα μπορούσε να είναι pH-εξαρτώμενα αποτελέσματα, άμεση ρύθμιση της λειτουργίας μιας πρωτεΐνης (κυρίως από ιόντα Ca^{2+}) και τάση-εξαρτώμενες μεταβολές.

ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΜΕΣΩ ΚΑΝΑΛΙΩΝ ΙΟΝΤΩΝ

• ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ

- ΤΑΣΕΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Voltage-gated)
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ 2^οΥΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ (Intracellular ligand gated)
- ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ G ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ- ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ, ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Extracellular ligand-gated)

Η διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της μεμβράνης είναι αρνητική (-50 έως -90mV)

Κυτταρόπλασμα

Εξωκυτταρικός χώρος

140 mM K^+

4 mM K^+

148 mM
οργανικά ανιόντα

34 mM οργανικά ανιόντα

12 mM Na^+

2 K^+ ← → 3 Na^+

150 mM Na^+

Na^+ ← → Na^+

4 mM Cl^-

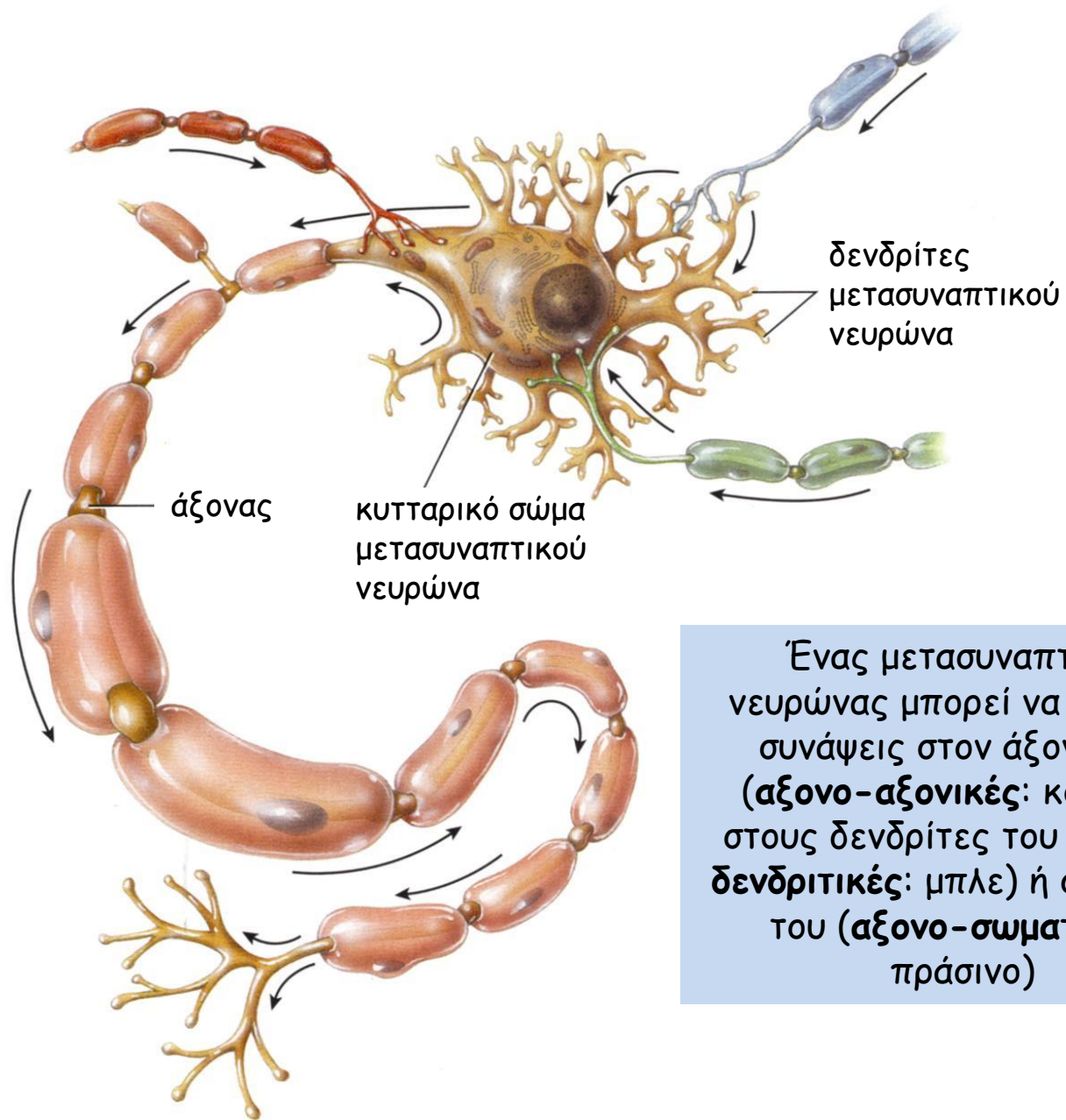
Cl^- ← → Cl^-

120 mM Cl^-

Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης ενός νευρώνα οφείλεται στην άνιση κατανομή ιόντων Na^+ , K^+ και Cl^- και αρνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών εκατέρωθεν της πλασματικής μεμβράνης

Οι μεμβράνες μπορούν να εκπολώνονται και να υπερπολώνονται



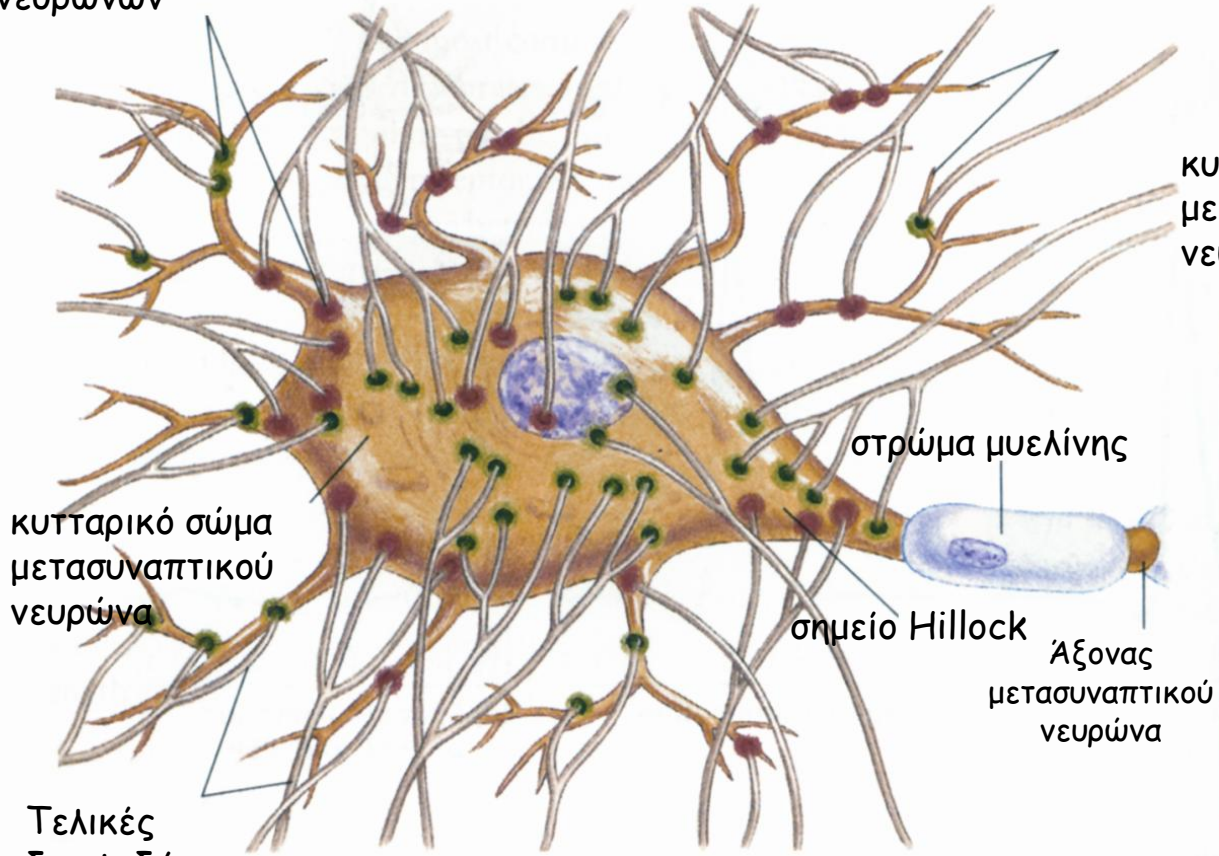


Ένας μετασυναπτικός νευρώνας μπορεί να δέχεται συνάψεις στον άξονά του (αξονο-αξονικές: κόκκινο) στους δενδρίτες του (αξονο-δενδριτικές: μπλε) ή στο σώμα του (αξονο-σωματικές: πράσινο)

Κάθε νευρώνας δέχεται εκατοντάδες συνάψεις, άλλες διεγερτικές (πράσινες) και άλλες ανασταλτικές (κόκκινες). Κάθε στιγμή στο σημείο Hillock, στην αρχή του νευράξονα, γίνεται η άθροιση

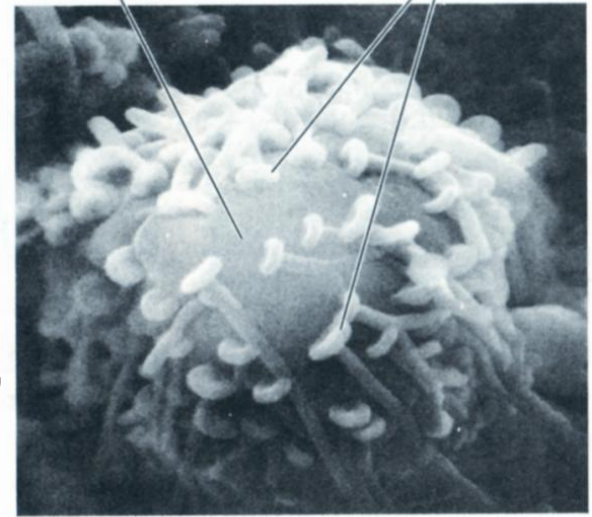
συναπτικές απολήξεις
προσυναπτικών
νευρώνων

- Διεγερτική σύναψη
- Ανασταλτική σύναψη



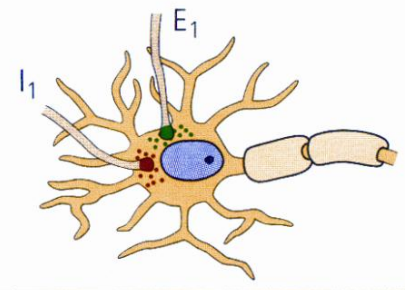
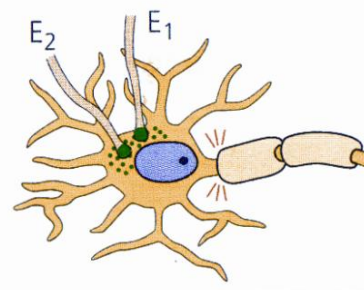
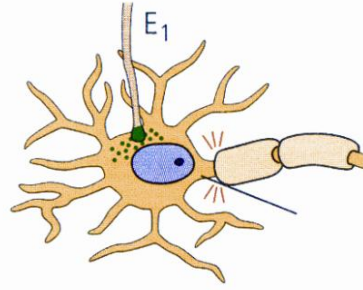
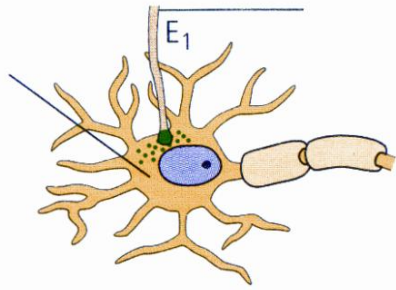
Κυτταρικό σώμα μετασυναπτικού νευρώνα

συναπτικές απολήξεις προσυναπτικών νευρώνων

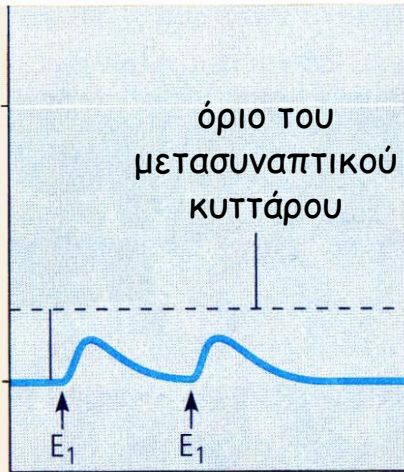


5 μm

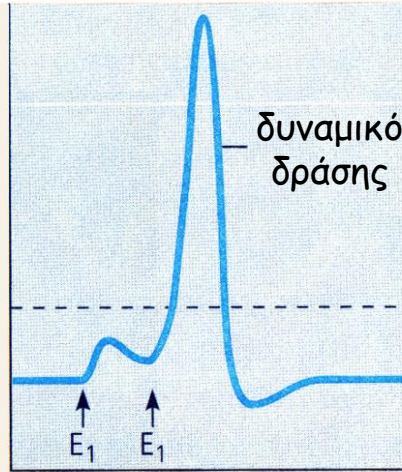
Άθροιση των μετασυναπτικών δυναμικών



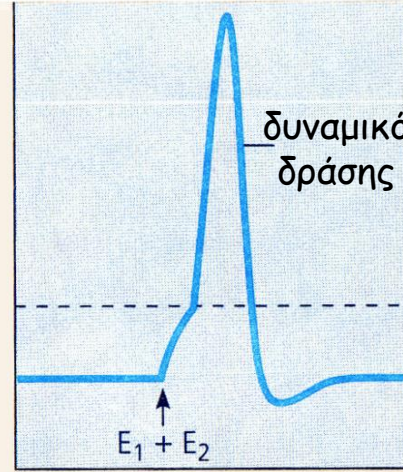
Μεμβρανικό δυναμικό (mV)



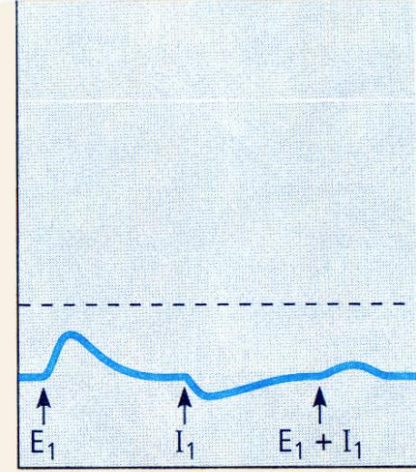
Κάτω από το όριο:
όχι άθροιση



Χρονική άθροιση

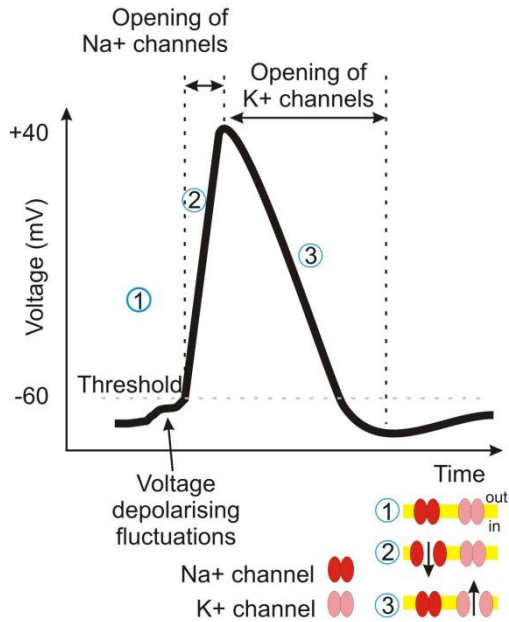


Τοπική άθροιση

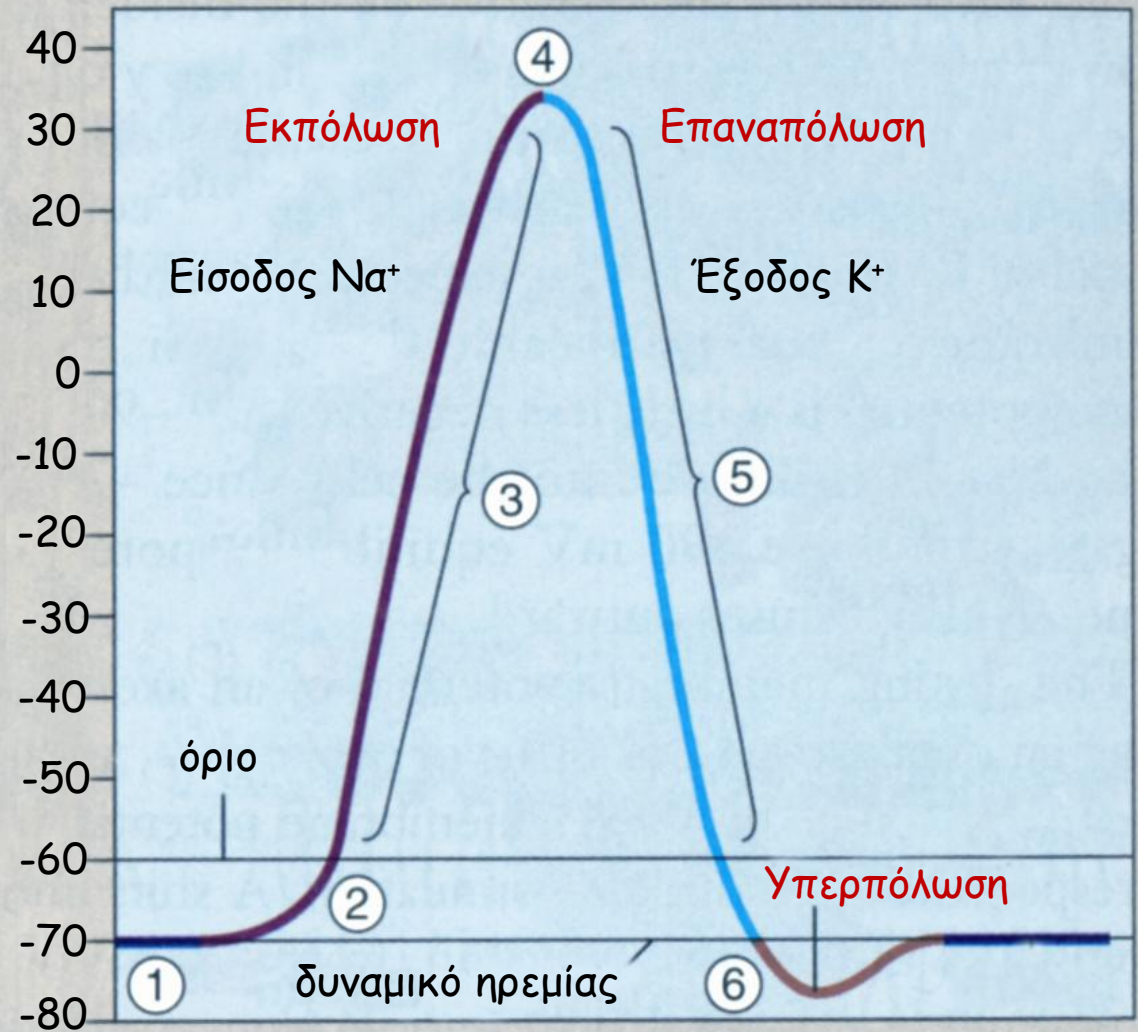


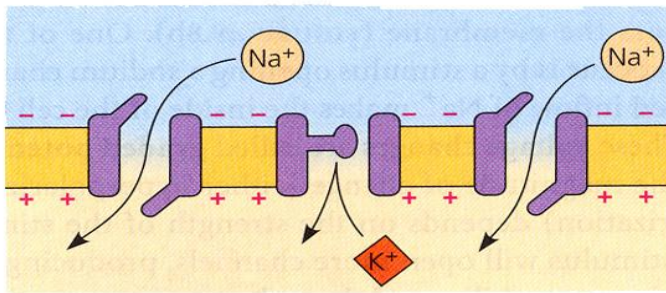
Τοπική άθροιση των
epsp και ipsp

Το δυναμικό δράσης

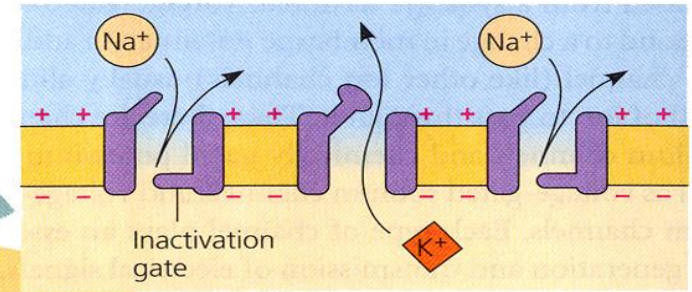


Δυναμικό μεμβράνης (mV)

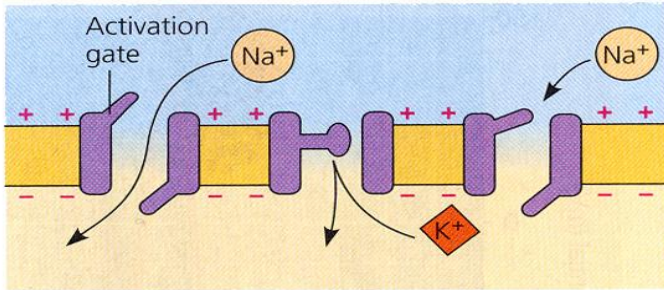




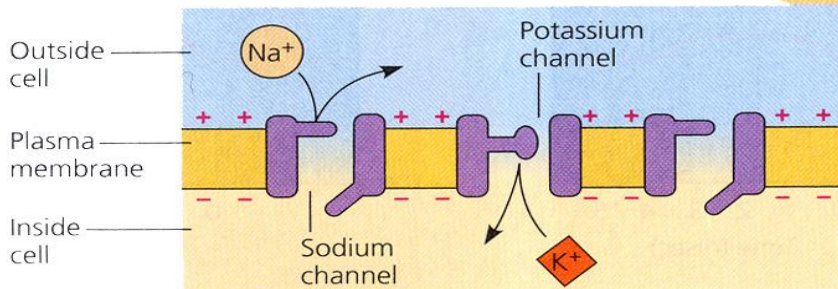
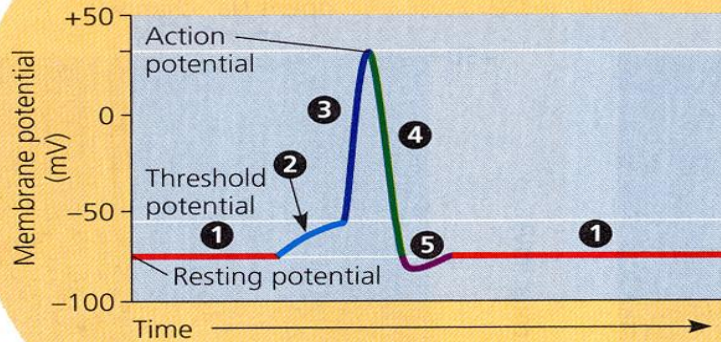
3 Depolarization phase of the action potential: Activation gates of the sodium channels are open, but the potassium channels remain closed. Sodium ions rush into the cell, and the interior of the cell becomes more positive.



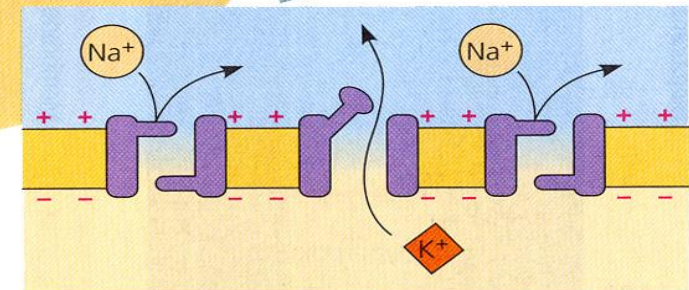
4 Repolarization phase of the action potential: Inactivation gates close sodium channels, and potassium channels open. Potassium ions leave the cell, and the loss of positive charge causes the inside of the cell to become more negative than the outside.



2 Threshold: A stimulus opens some Na⁺ channels. If the Na⁺ influx achieves threshold potential, then additional Na⁺ gates open, triggering an action potential.



1 Resting state: Both the sodium and potassium channels are closed, and the membrane's resting potential is maintained.



5 Undershoot: Both gates of the sodium channels are closed, but potassium channels remain open because their relatively slow gates have not had time to respond to the repolarization of the membrane. Within another millisecond or two, the resting state is restored, and the system is ready to respond to another stimulus.

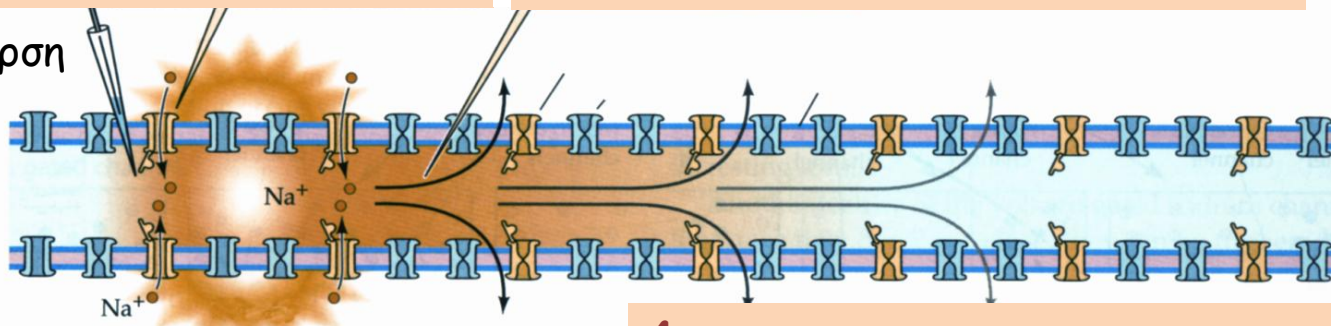
Διάδοση ενός δυναμικού δράσης κατά μήκος ενός αμύελου νευρώνα

1. Τα σεσο-εξαρτώμενα κανάλια Na^+ ανοίγουν ως απάντηση στην ηλεκτρική διέγερση δημιουργώντας ένα ρεύμα εκπόλωσης

2. Το ρεύμα εκπόλωσης μεταφέρεται μέσω του άξονα οδηγώντας και άλλα σεσο-εξαρτώμενα κανάλια Na^+ να ανοίξουν

ηλεκτρική διέγερση

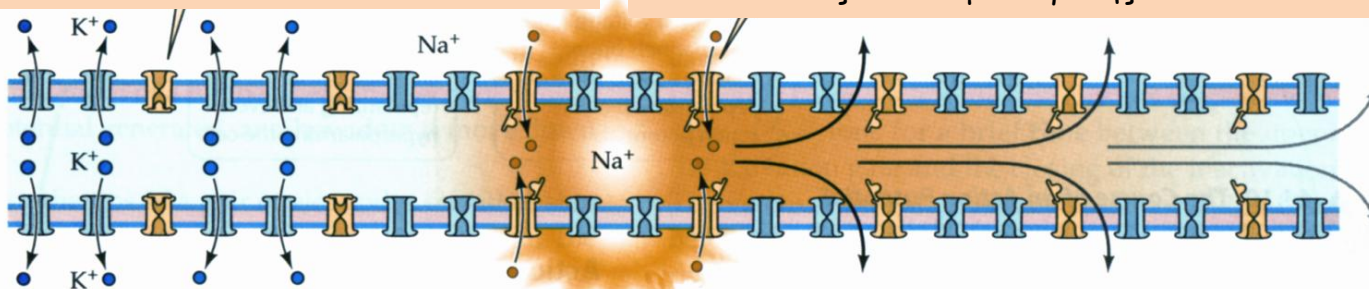
Χρόνος 0



3. Τα κανάλια Na^+ απενεργοποιούνται και ανοίγουν κανάλια K^+ επαναφέροντας το δυναμικό ηρεμίας

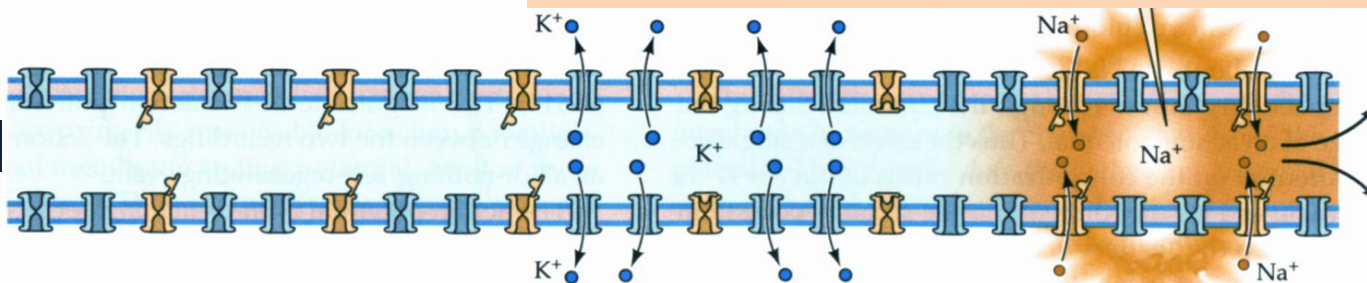
4. Η εκπόλωση μεταφέρεται οδηγώντας τα γειτονικά κανάλια Na^+ να ανοίξουν, ανανεώνοντας το δυναμικό δράσης

Χρόνος 1



5. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται και το δυναμικό δράσης μεταφέρεται κατά μήκος του άξονα.

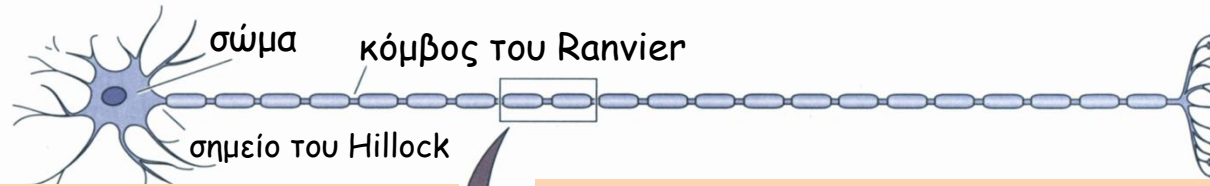
Χρόνος 2



Ταχύτητες αγωγής των δυναμικών δράσης σε διάφορα είδη αξόνων

	Διάμετρος άξονα (mm)	Μυελίνη	Ταχύτητα αγωγής (m/sec)
Γιγάντιος άξονας καλαμαριού	500	όχι	25
Φαρδύς κινητήριοι άξονας προς το μυ του ανθρώπινου ποδιού	20	ναι	120
Άξονας του νευρώνα-υποδοχέα πίεσης στο ανθρώπινο δέρμα	10	ναι	50
Άξονας του νευρώνα-υποδοχέα θερμοκρασίας στο ανθρώπινο δέρμα	5	ναι	20
Κινητήριοι άξονας προς εσωτερικά όργανα ανθρώπου	1	όχι	2

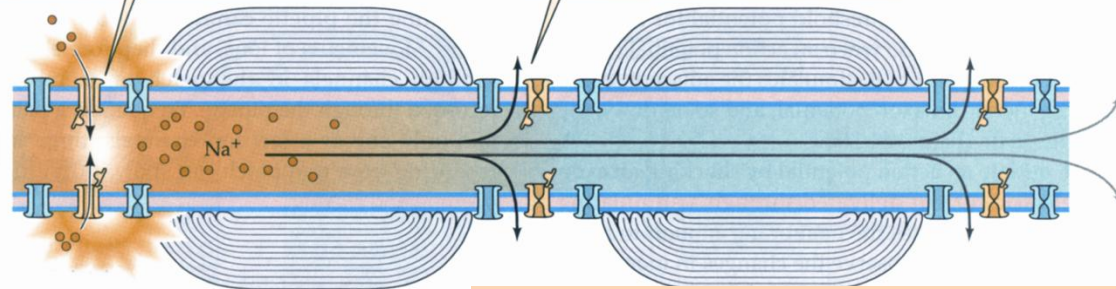
Διάδοση ενός δυναμικού δράσης κατά μήκος ενός εμύελου νευράξονα



1. Τασσο-εξαρτώμενα κανάλια Na^+ ανοίγουν δημιουργώντας ένα δυναμικό δράσης

2. Ένα ρεύμα εκπόλωσης μεταφέρεται στον επόμενο κόμβο του Ranvier

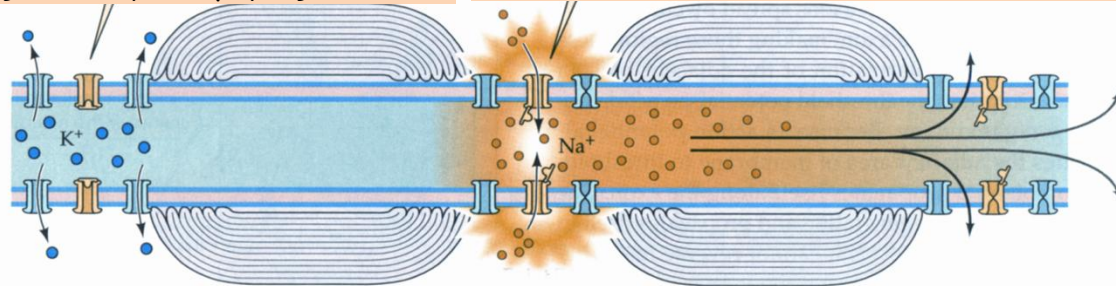
Χρόνος 0



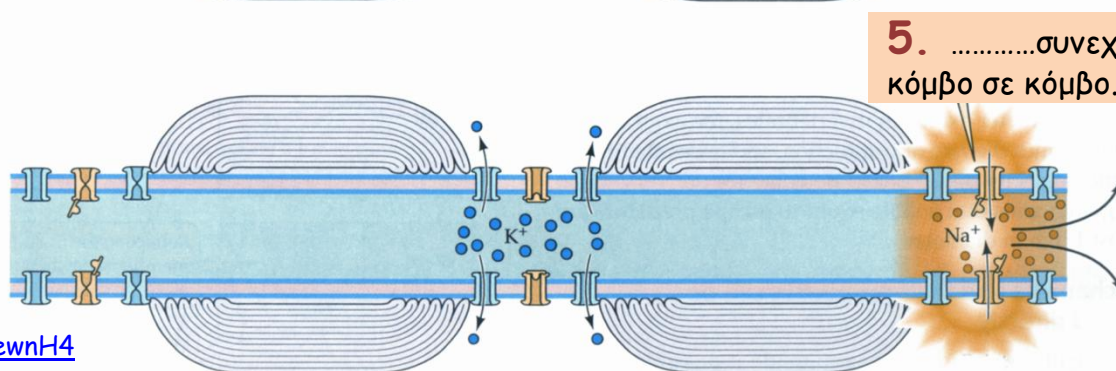
3. Τα προηγούμενα κανάλια Na^+ απενεργοποιούνται και ανοίγουν κανάλια K^+ επαναφέροντας το δυναμικό ηρεμίας

4. Το δυναμικό δράσης πηδά στον επόμενο κόμβο και.....

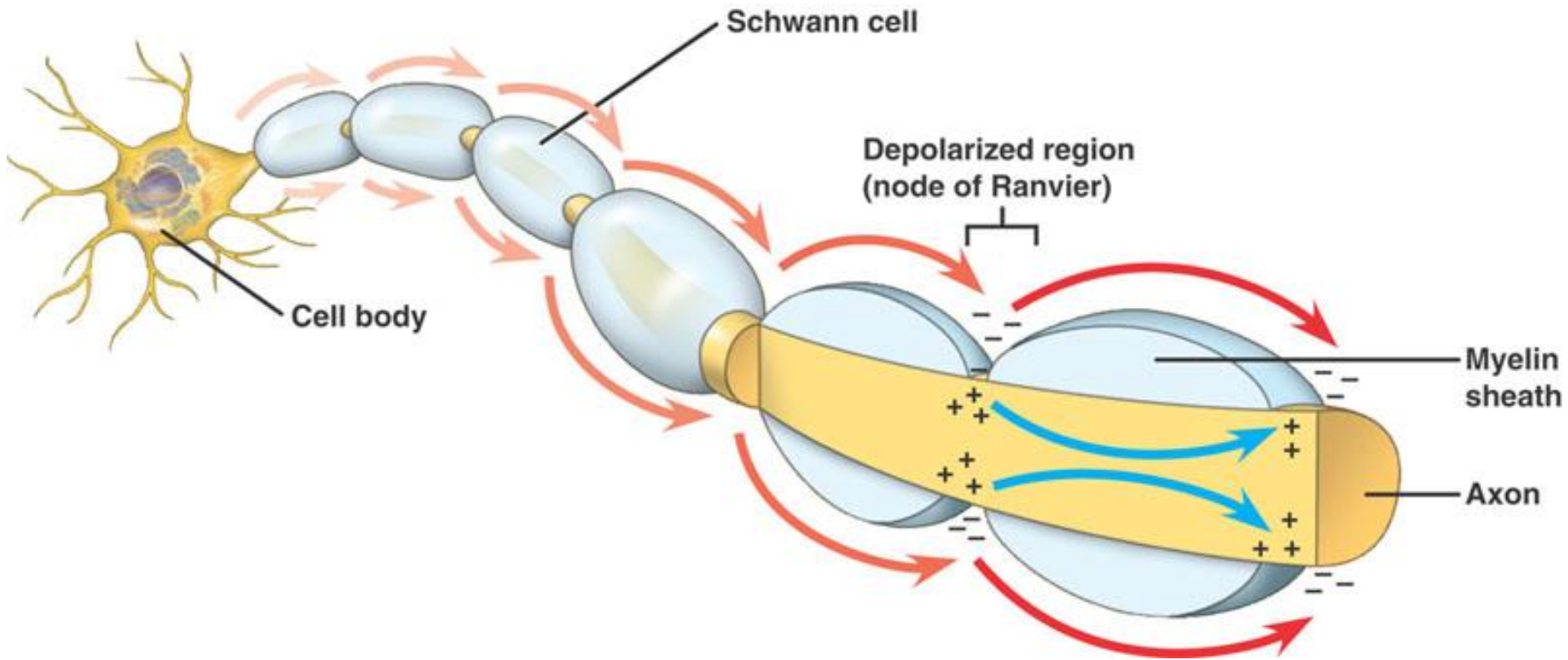
Χρόνος 1

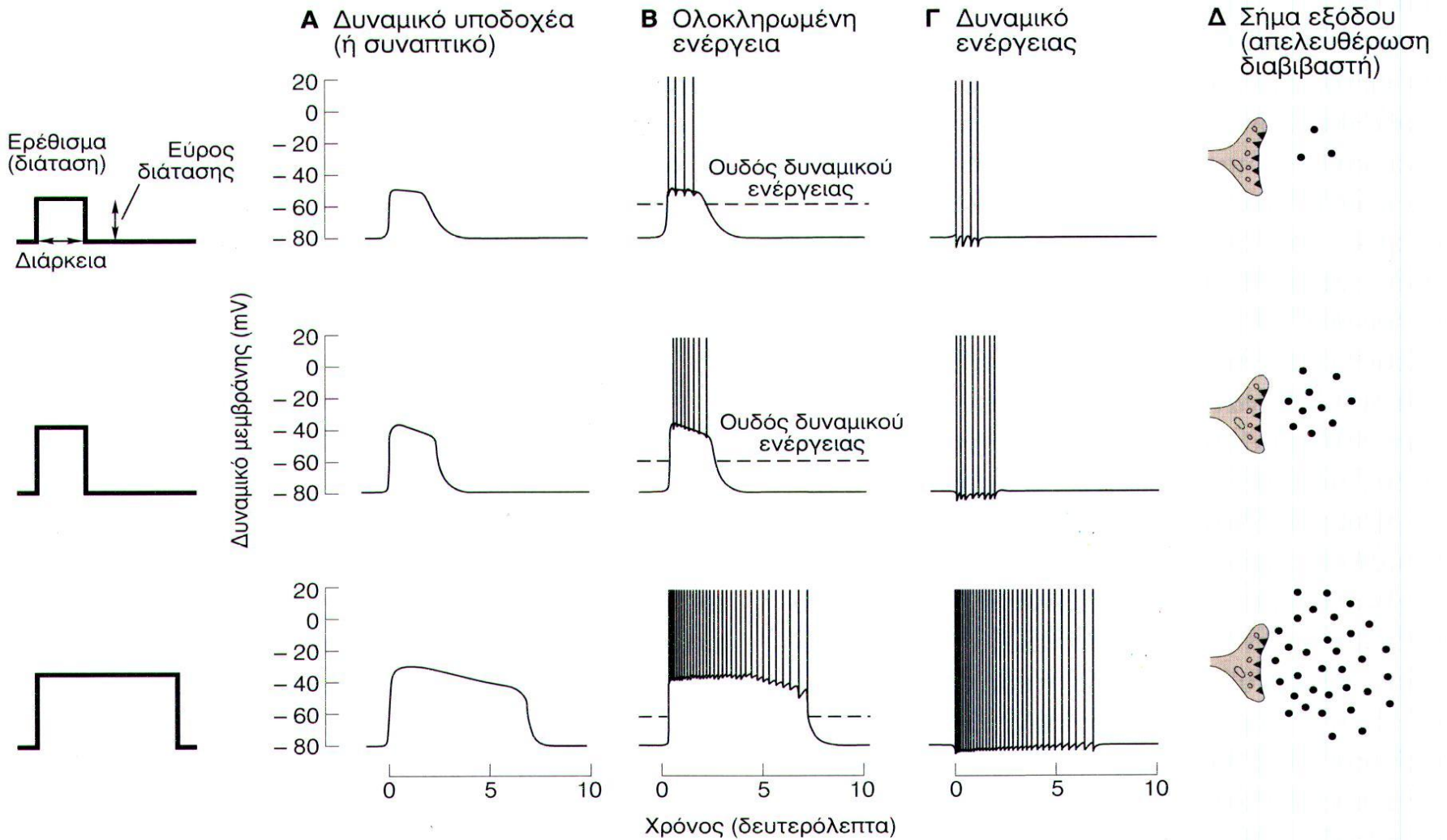
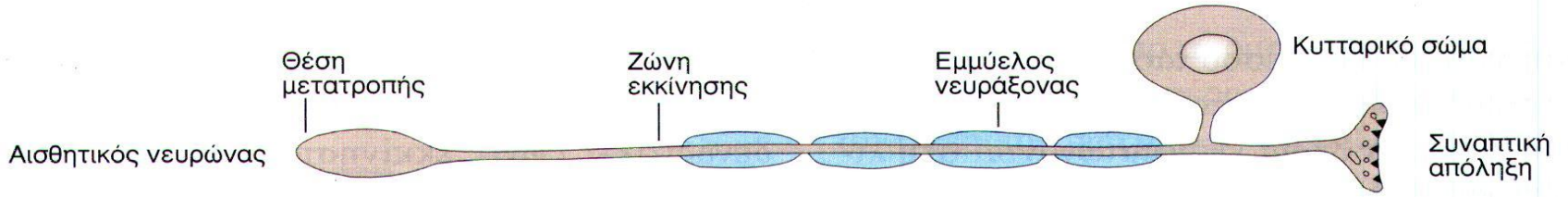


Χρόνος 2



5.συνεχίζει από κόμβο σε κόμβο.





νευρικός παλμός

μυελίνη

1. Το δυναμικό δράσης φτάνει και ενεργοποιεί τη συναπτική διαβίβαση

2. Τα κανάλια Na^+ ανοίγουν εκπολώνοντας την αξονική απόληξη

3. Η εκπόλωση ανοίγει τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια Ca^{2+}

4. Το Ca^{2+} εισέρχεται στο κύτταρο και επάγει τη σύντηξη των συναπτικών κυστιδίων στην προσυναπτική μεμβράνη

5. Ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται στη συναπτική σχισμή και συνδέεται στους υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης

6. Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς ανοίγουν προσδετο-εξαρτώμενα κανάλια Na^+ που εκπολώνουν τη μετασυναπτική μεμβράνη

8. Η ακετυλοχολίνη καταβολίζεται από την ακετυλοχολινεστεράση και τα συστατικά της επανέρχονται στο προσυναπτικό νευρώνα για ανακύκλωση

πλασματική μεμβράνη

Na^+

Ca^{2+}

Ακετυλο CoA

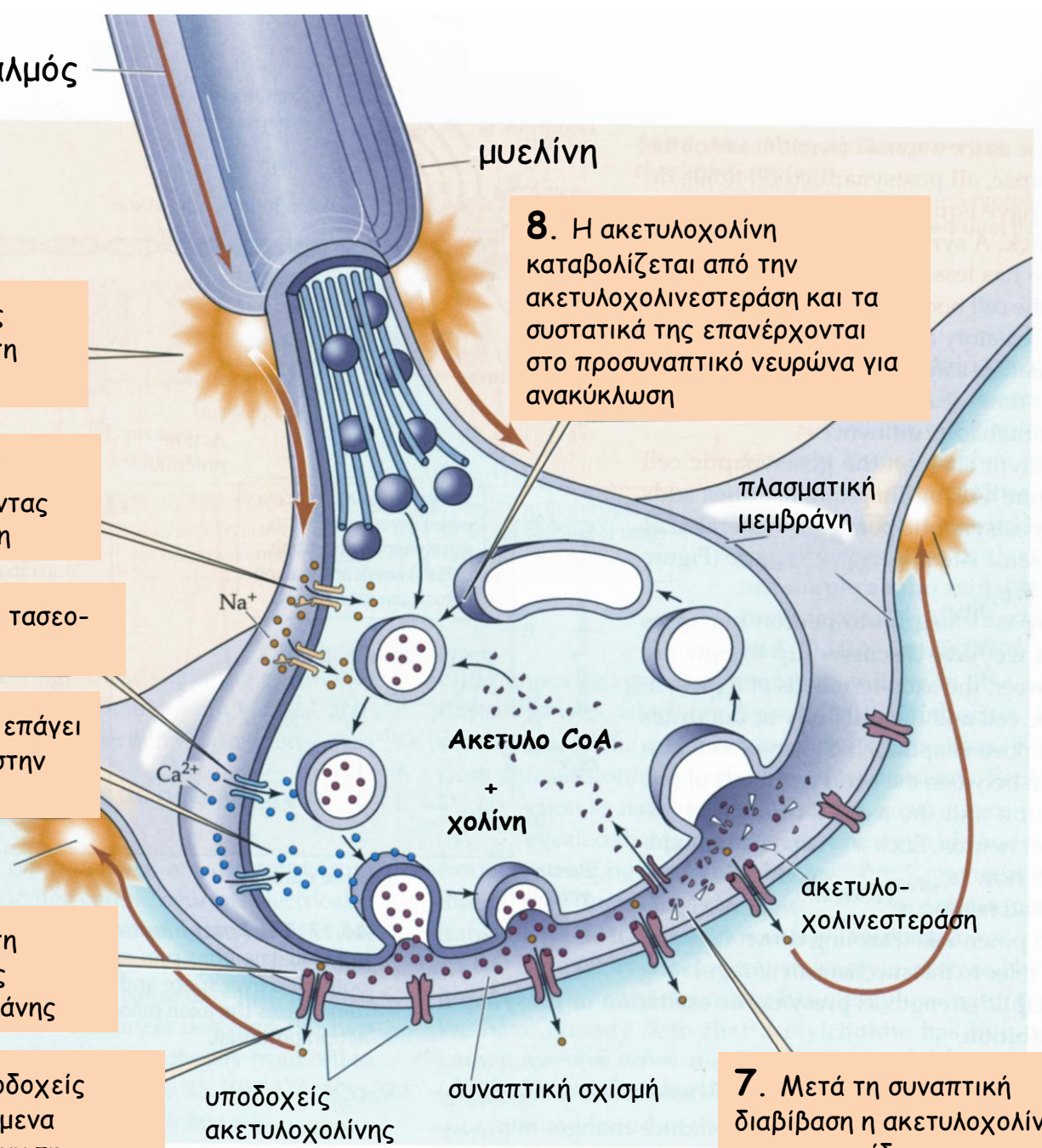
+
χολίνη

ακετυλο-
χολινεστεράση

υποδοχείς
ακετυλοχολίνης

συναπτική σχισμή

7. Μετά τη συναπτική διαβίβαση η ακετυλοχολίνη και τα κυστιδία ανακυκλώνονται



ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΜΕΣΩ ΚΑΝΑΛΙΩΝ ΙΟΝΤΩΝ

- **ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ**

- **ΚΑΝΑΛΙΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ: ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΔΟΜΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΡΟΗΣ**

- **ΤΑΣΕΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Voltage-gated)**

- **ΠΡΟΣΔΕΤΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ 2^{ΟΥΣ} ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ (Intracellular ligand gated)**

- **ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ G ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ**

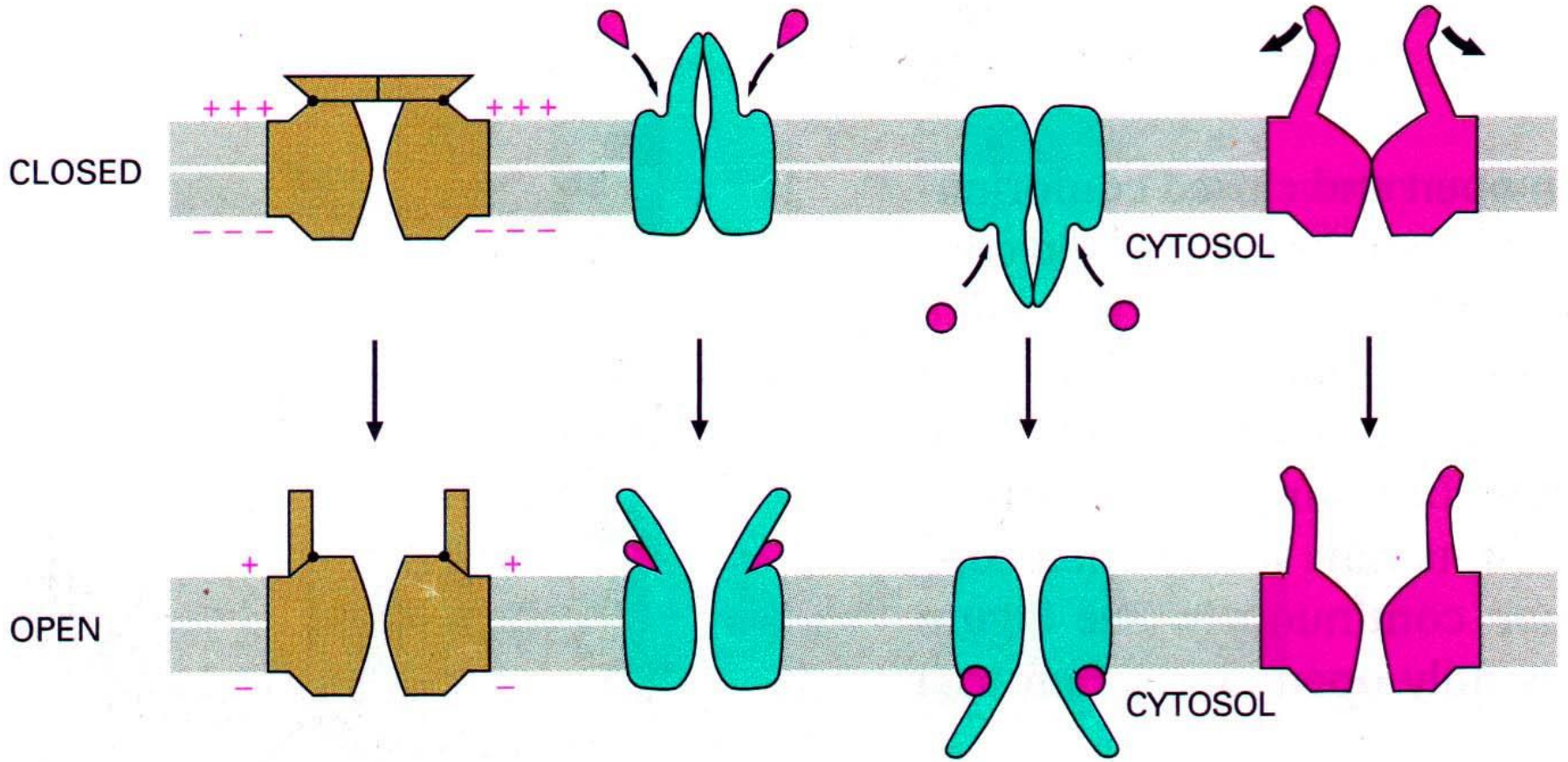
- **ΠΡΟΣΔΕΤΟ- ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ, ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Extracellular ligand-gated)**

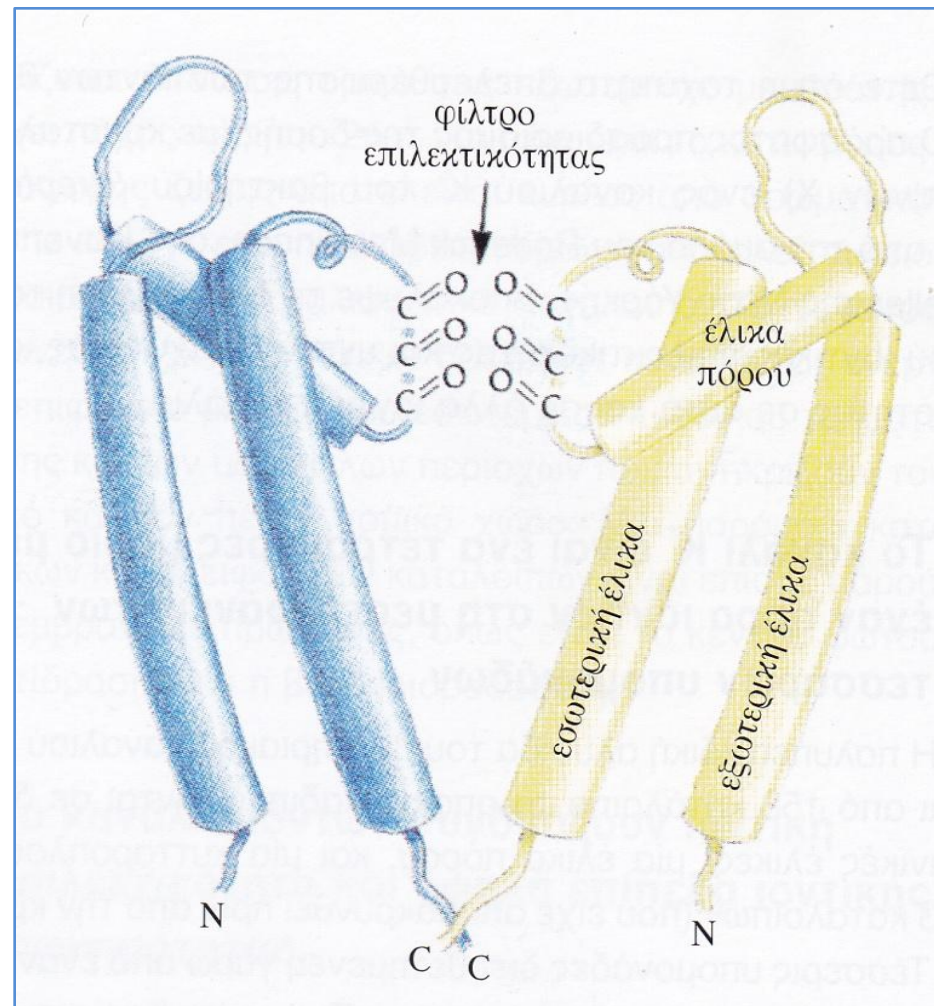
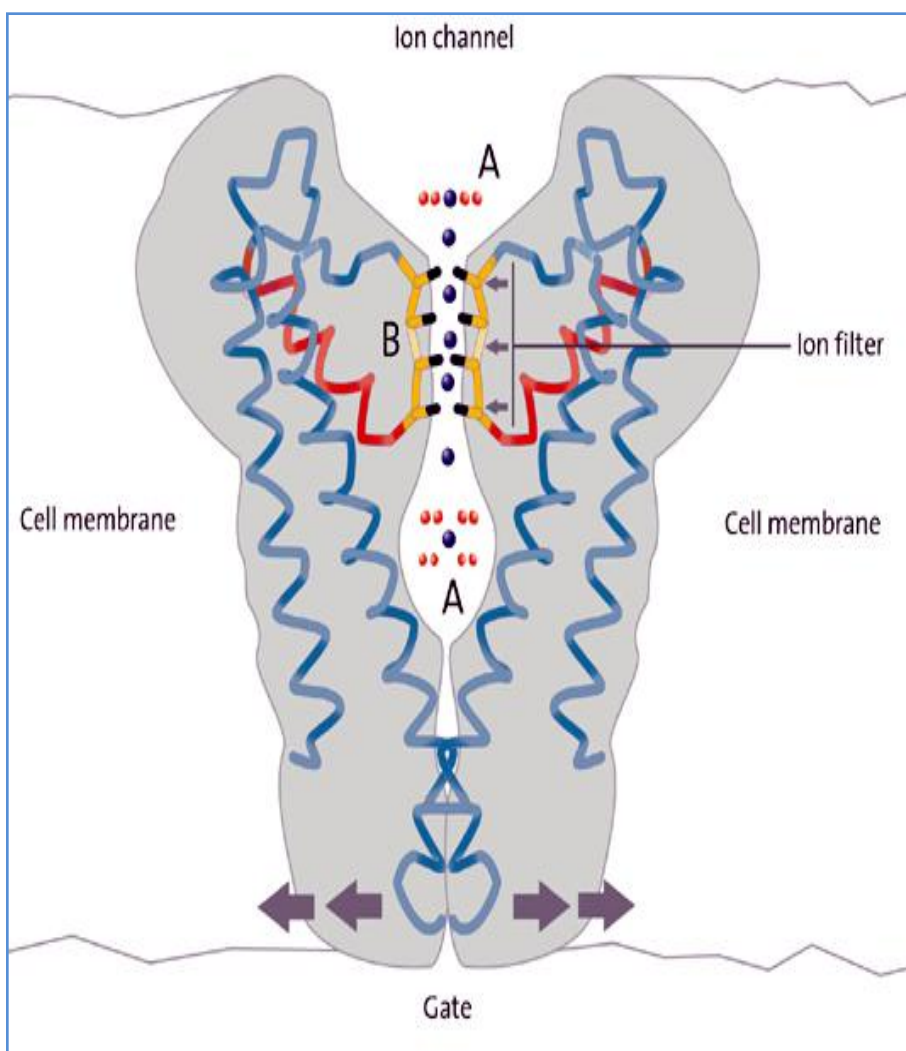
(A) voltage-gated

(B) ligand-gated (extracellular ligand)

(C) ligand-gated (intracellular ligand)

(D) stress-activated

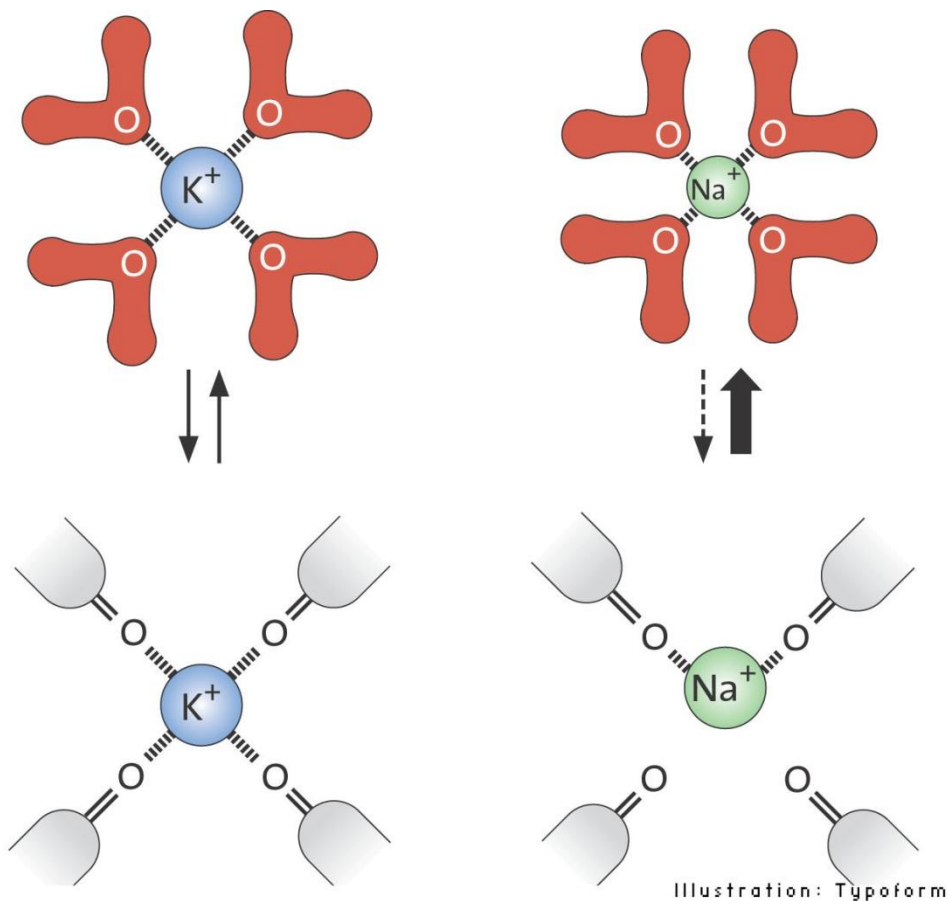




Η **εξειδίκευση ανιόντος/κατιόντος** καθορίζεται από το ηλεκτρικό φορτίο του φίλτρου επιλεκτικότητας του καναλιού: Θετικό για τα ανιόντα και αρνητικό για τα κατιόντα.

Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο κανάλι και στο ιόν είναι πολύ ασθενείς γιατί αλλιώς η μεταφορά του ιόντος θα ήταν πολύ αργή (ενώ στην πραγματικότητα πλησιάζει το ρυθμό της ελεύθερης διάχυσης). Κατά συνέπεια, αποφεύγονται τα πολύ φορτισμένα αμινοξικά κατάλοιπα, με πλευρικές καρβοξυλομάδες (COO^-) ή αμινομάδες (NH_3^+).

Αντί αυτού, ο πόρος των καναλιών κατιόντων καλύπτεται από καρβονυλικές ομάδες ($\text{C}=\text{O}$) της κύριας αλυσίδας, ενώ των καναλιών ανιόντων από αμιδικές ομάδες ($\text{N}-\text{H}$) της κύριας αλυσίδας.



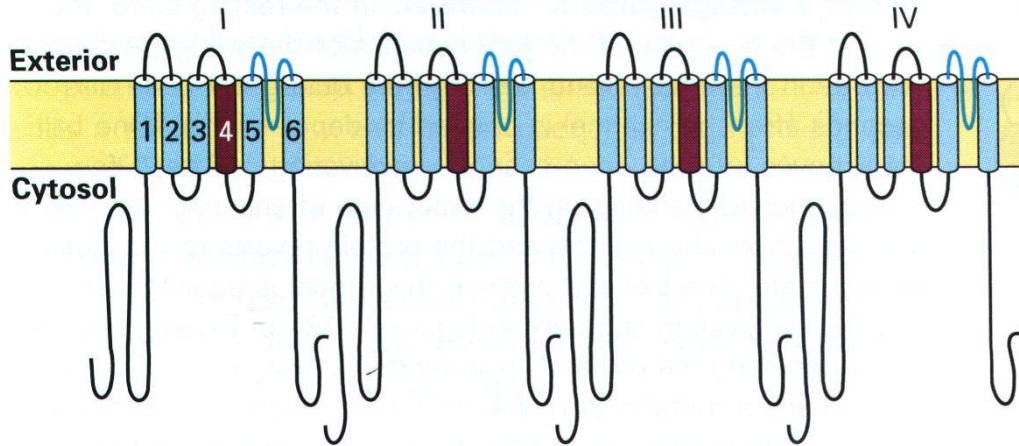
Τα ιόντα που περιβάλλονται από μόρια H_2O αφυδατώνονται και μπορούν να διαπεράσουν τον πόρο του καναλιού.

Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο ιόν και το φίλτρο επιλεκτικότητας απαιτεί ενέργεια για να αποβάλλει το ιόν το υδατικό κάλυμμα.

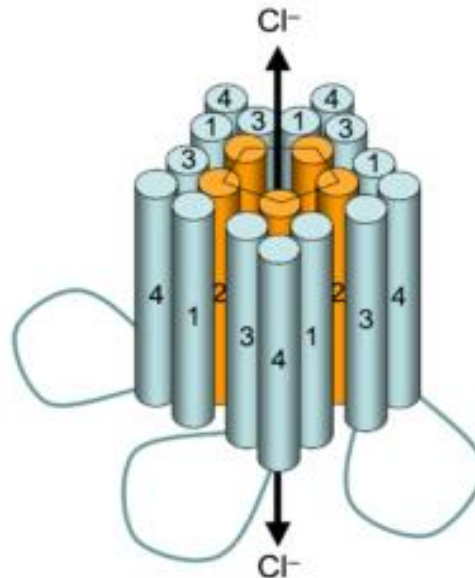
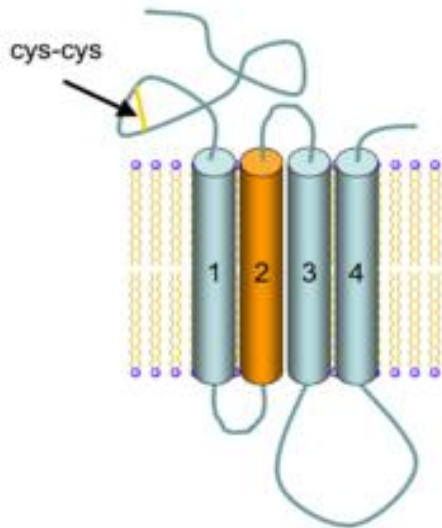
Το ιόν K^+ , ως ογκωδέστερο, απαιτεί λιγότερη ενέργεια για την αφυδάτωσή του (80 Kcal/mole) από ότι το μικρότερο ιόν Na^+ (98 Kcal/mole). Αυτή η διαφορά μαζί με τη διαφορά στη διάμετρο του πόρου μπορεί να εξηγήσει την υψηλή εξειδίκευση των τασσο-εξαρτώμενων καναλιών.

Έτσι, το αρνητικό φορτίο του φίλτρου των καναλιών K^+ είναι αρκετό για να ξεχωρίσει τα ιόντα K^+ αλλά όχι τα ιόντα Na^+ , ενώ το κανάλι Na^+ αν και είναι ικανό να αφυδατώσει και τους δυο τύπους ιόντων, είναι πολύ στενό για να επιτρέψει το πέρασμα των ιόντων K^+ . Πράγματι, τα τασσο-εξαρτώμενα κανάλια Na^+ είναι πάνω από 10.000 φορές πιο διαπερατά στο Na^+ από ότι στο K^+ .

Voltage-gated K⁺ channel



Ligand-gated channel

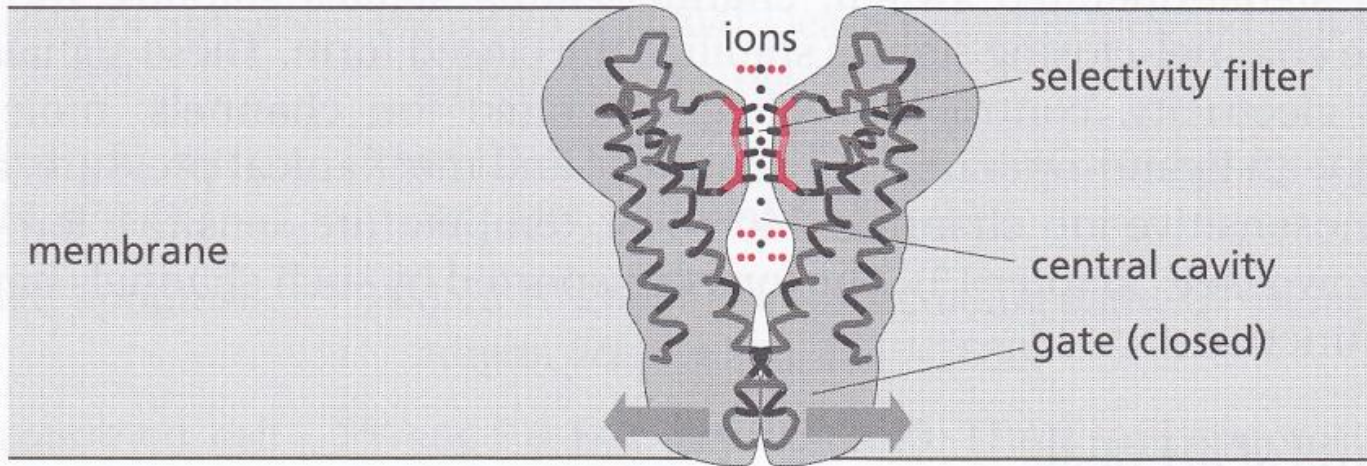


Τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια παρουσιάζουν υψηλή εξειδίκευση

Εκτός από τις διαμεμβρανικές περιοχές περιέχουν ένα P-βρόχο, ο οποίος βυθίζεται αλλά δεν διαπερνά τη μεμβράνη, περιέχει πολλά υψηλά συντηρημένα κατάλοιπα αμινοξέων και λειτουργεί ως φίλτρο εξειδίκευσης. Οι καρβονυλικές ή αμιδικές ομάδες αυτών των αμινοξέων καλύπτουν τα τοιχώματα του πόρου συναγωνιζόμενες με το H₂O για τη σύνδεση των ιόντων.

Αντίθετα, τα προσδετο-εξαρτώμενα κανάλια είναι εξίσου διαπερατά στα ιόντα K⁺, Na⁺ και Ca²⁺.

Δομή των καναλιών κατιόντων

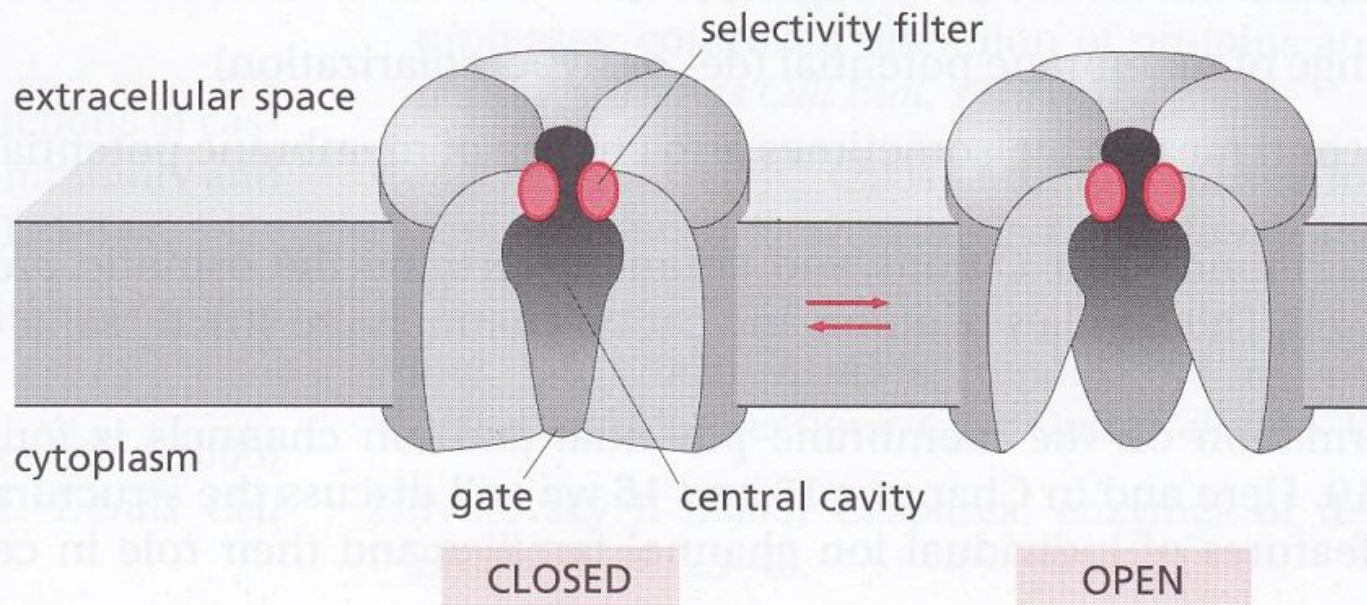


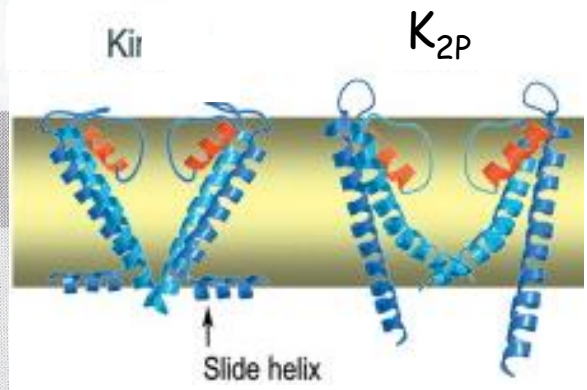
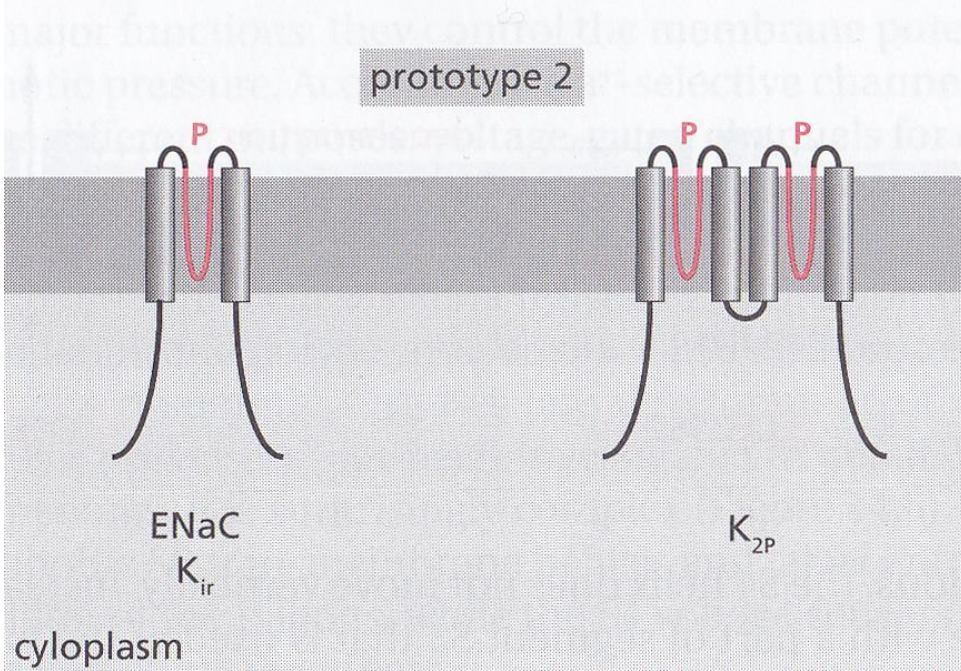
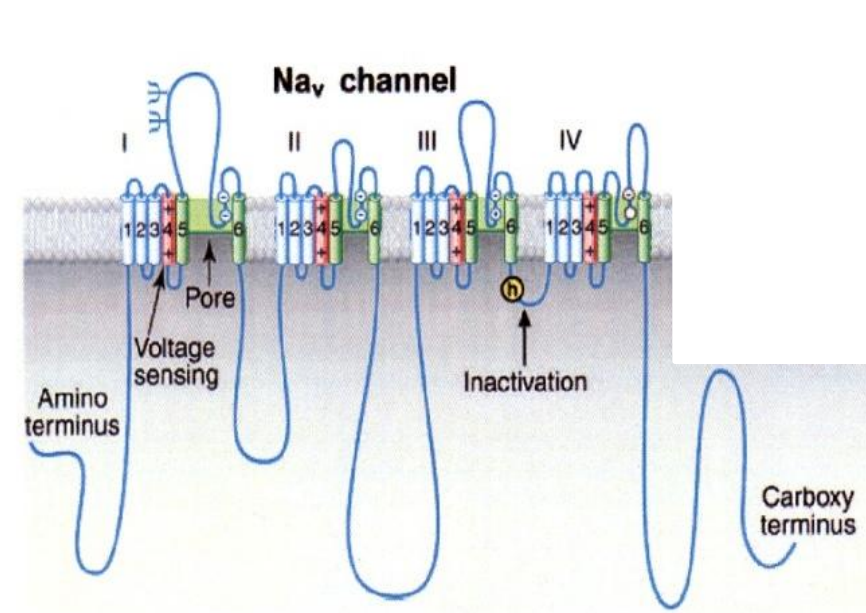
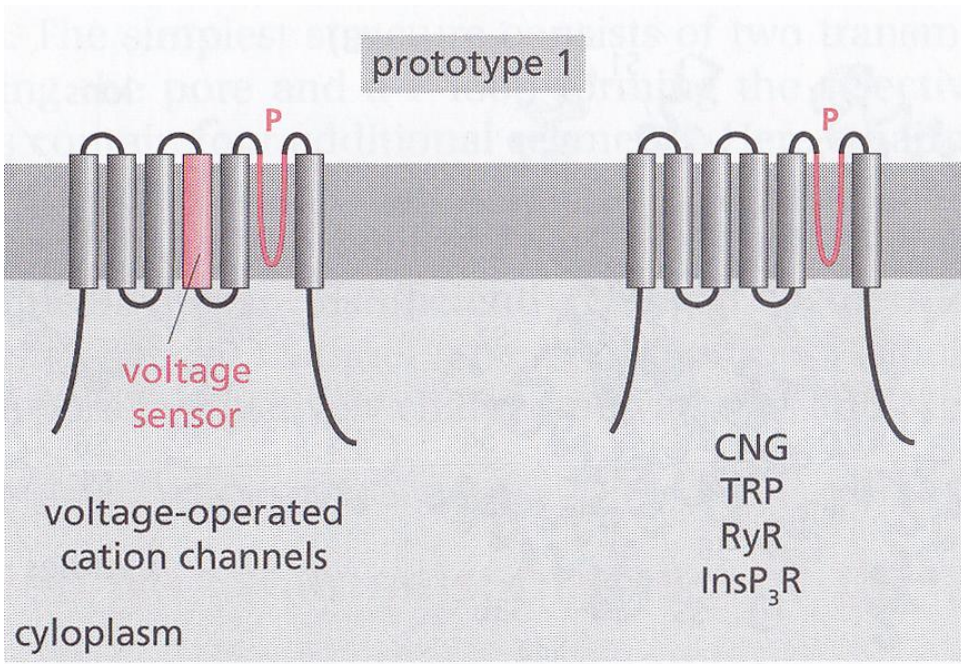
Ένα τυπικό κανάλι κατιόντων αποτελείται από τουλάχιστον τέσσερις α -υπομονάδες που συνδέονται με ρυθμιστικές υπομονάδες (β , γ , δ κλπ).

Κάθε α -υπομονάδα περιέχει έως 6 διαμεμβρανικές α -έλικες και ένα P-βρόχο, ο οποίος βυθίζεται μέσα στη μεμβράνη.

Ο **πόρος του καναλιού** αποτελείται από ένα φίλτρο εξειδίκευσης που καθορίζει την εξειδίκευση του καναλιού, μια **κεντρική κοιλότητα** γεμάτη H_2O , και μια **πύλη** η οποία ανοίγει ή κλείνει με έναν αντιστρεπτό τρόπο μετά από πρόσληψη του σήματος.

Η πύλη και η κεντρική κοιλότητα σχηματίζονται από τις διαμεμβρανικές περιοχές, το φίλτρο εξειδίκευσης σχηματίζεται από τους P-βρόχους.







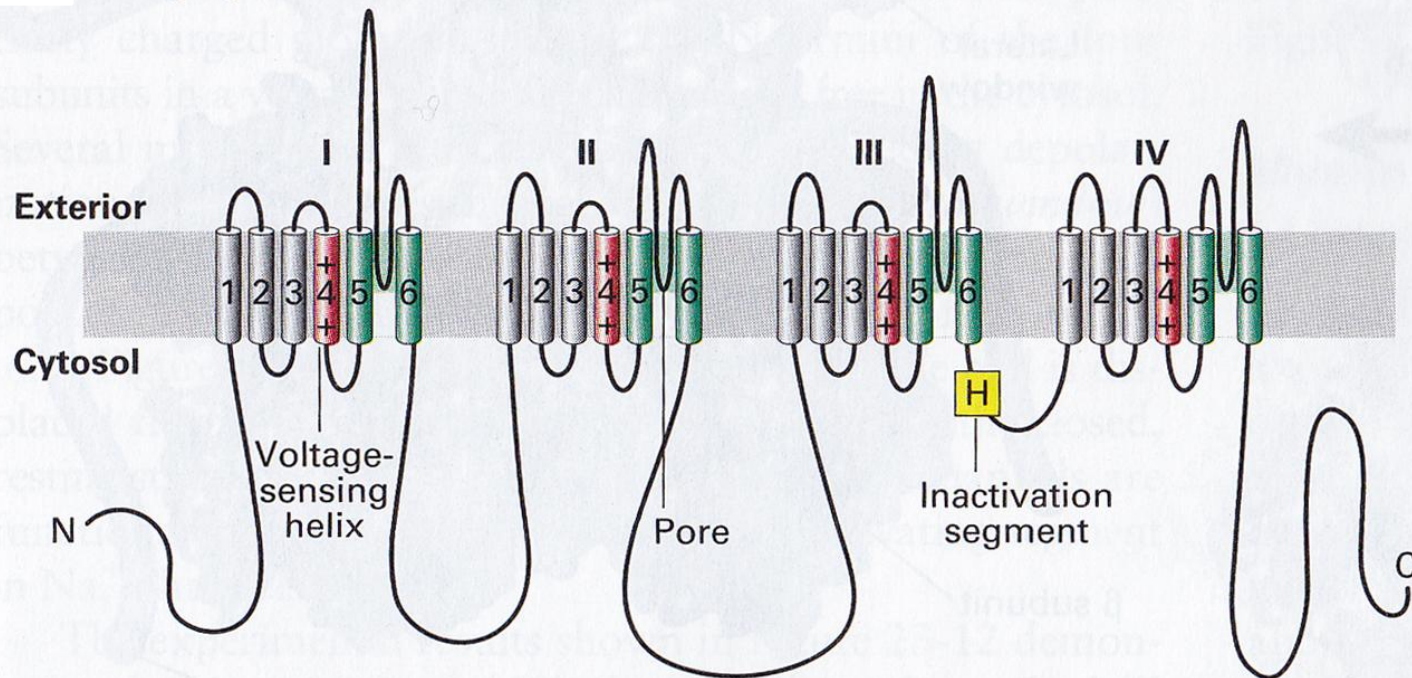
Peter Agre (1949 -) Roderick MacKinnon (1956 -)

Ο Roderick MacKinnon και ο Peter Agre πήραν το Nobel Χημείας 2003, για τις εργασίες τους πάνω στα κανάλια. Οι δύο Αμερικάνοι εξήγησαν πώς το νερό και τα ιόντα μεταφέρονται μέσα και έξω από τα κύτταρα. Ο Peter Agre εργαζόταν στο Johns Hopkins University και ο Roderick MacKinnon στο Howard Hughes Medical Institute του Rockefeller University πήραν το βραβείο Nobel γιατί ανακάλυψαν *"a fantastic family of molecular machines: channels, gates and valves, all of which are needed for the cell to function."* Ο Agre ανακάλυψε τις υδατοπορίνες, ενώ ο MacKinnon τη δομή και τη λειτουργία των τασεο-εξαρτώμενων καναλιών Na^+ και K^+ .

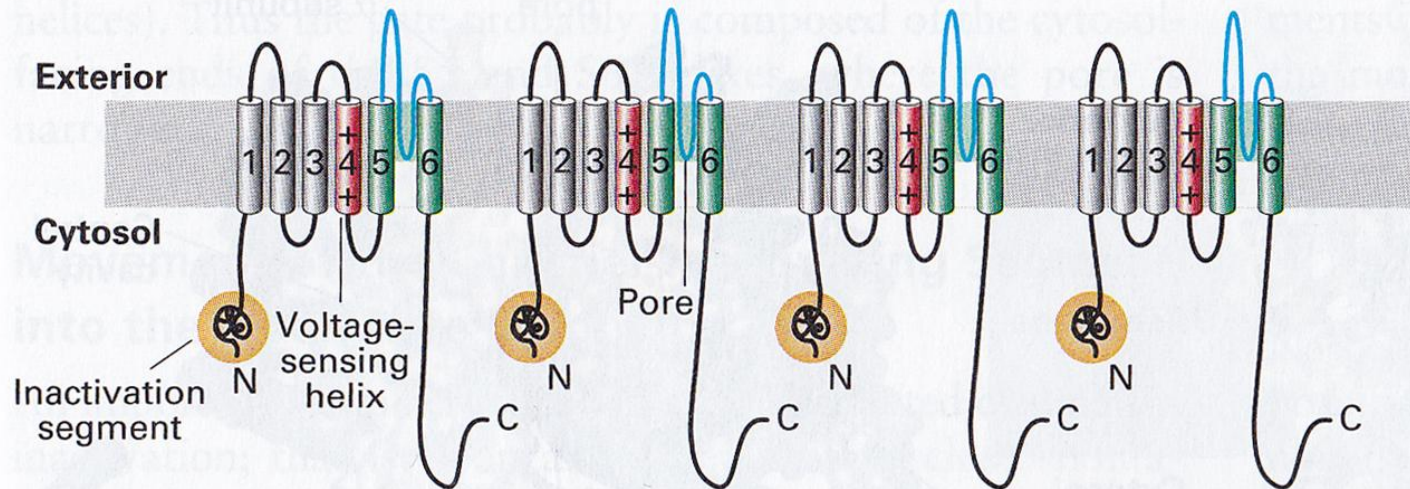
ΝΕΥΡΙΚΗ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗ – ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ

- ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ
- ΚΑΝΑΛΙΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ: ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΔΟΜΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΡΟΗΣ
- ΤΑΣΕΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Voltage-gated)
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ 2^ος ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ (Intracellular ligand gated)
- ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ G ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ- ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ, ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Extracellular ligand-gated)

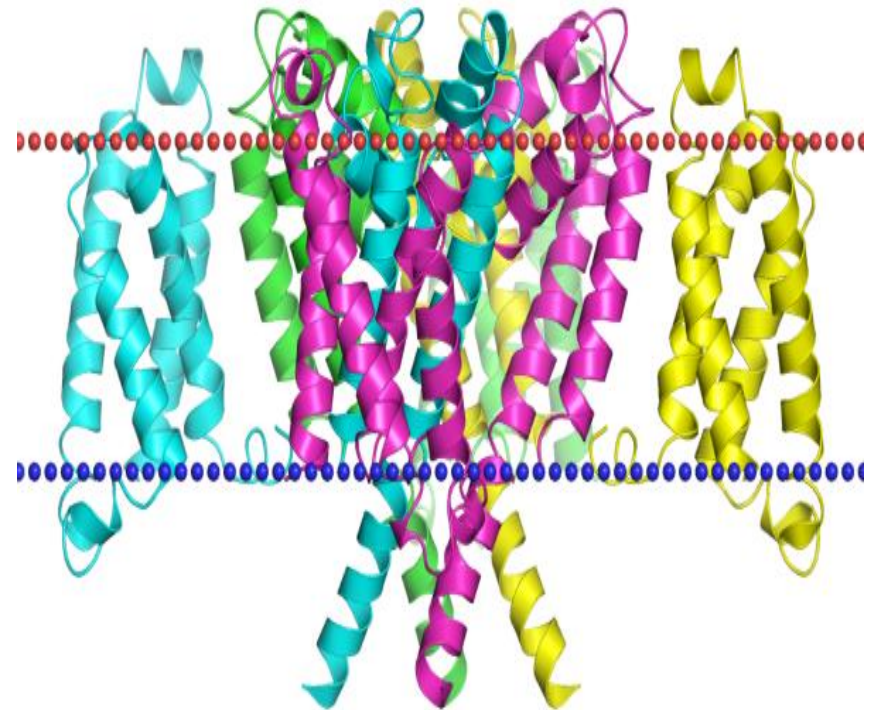
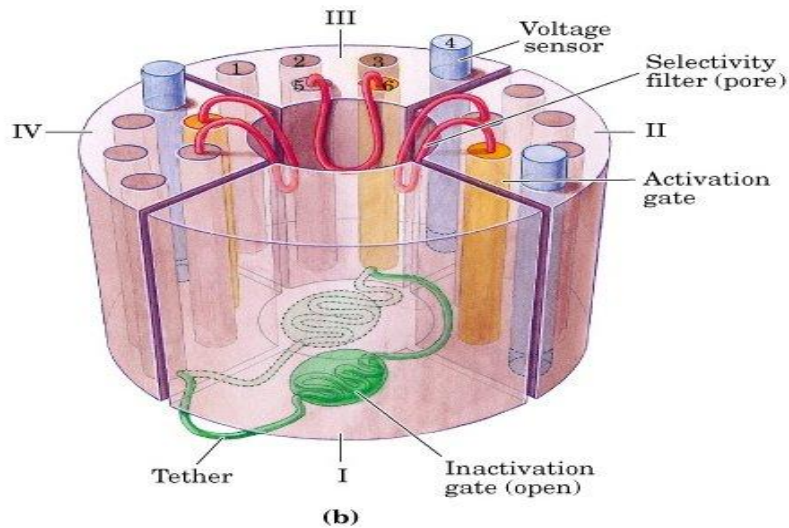
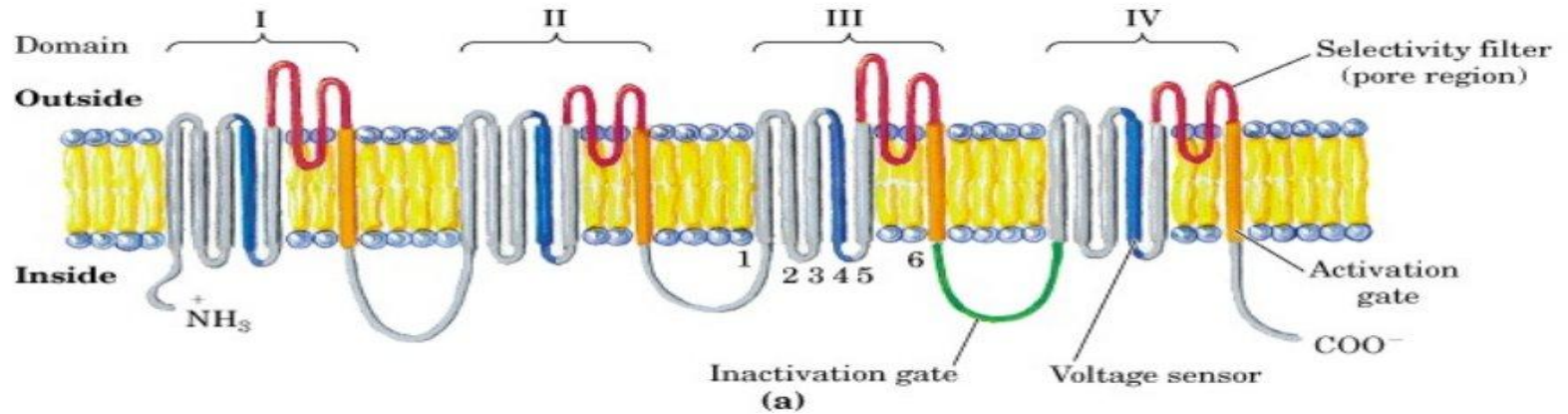
Voltage-gated Na⁺ channel (monomer)

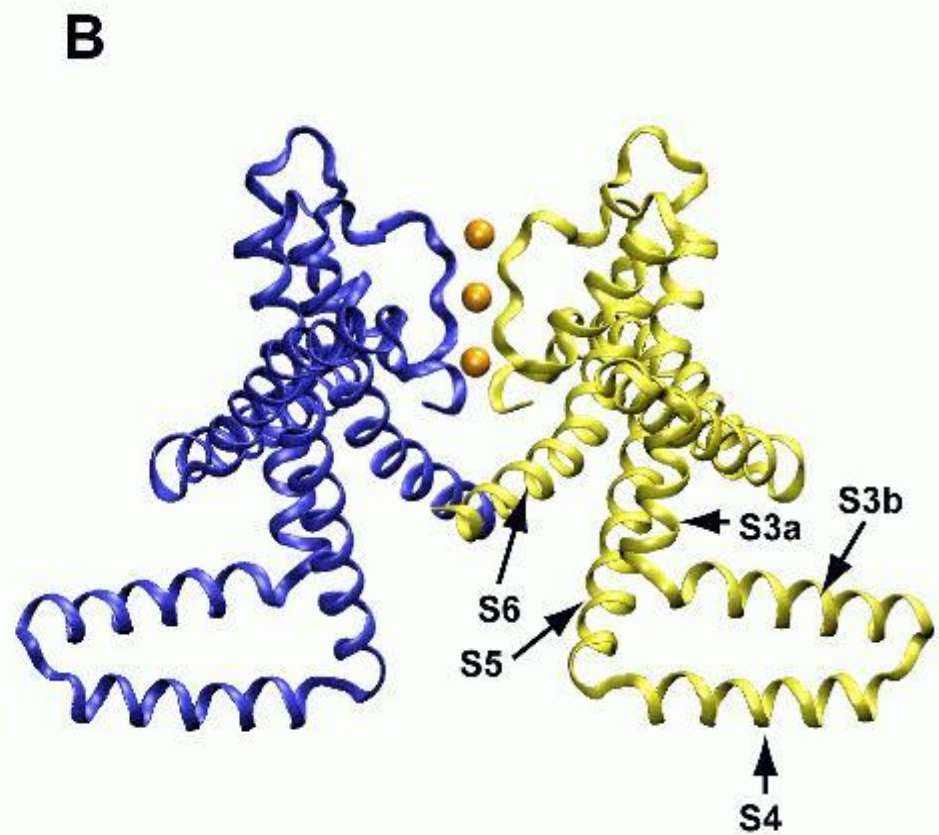
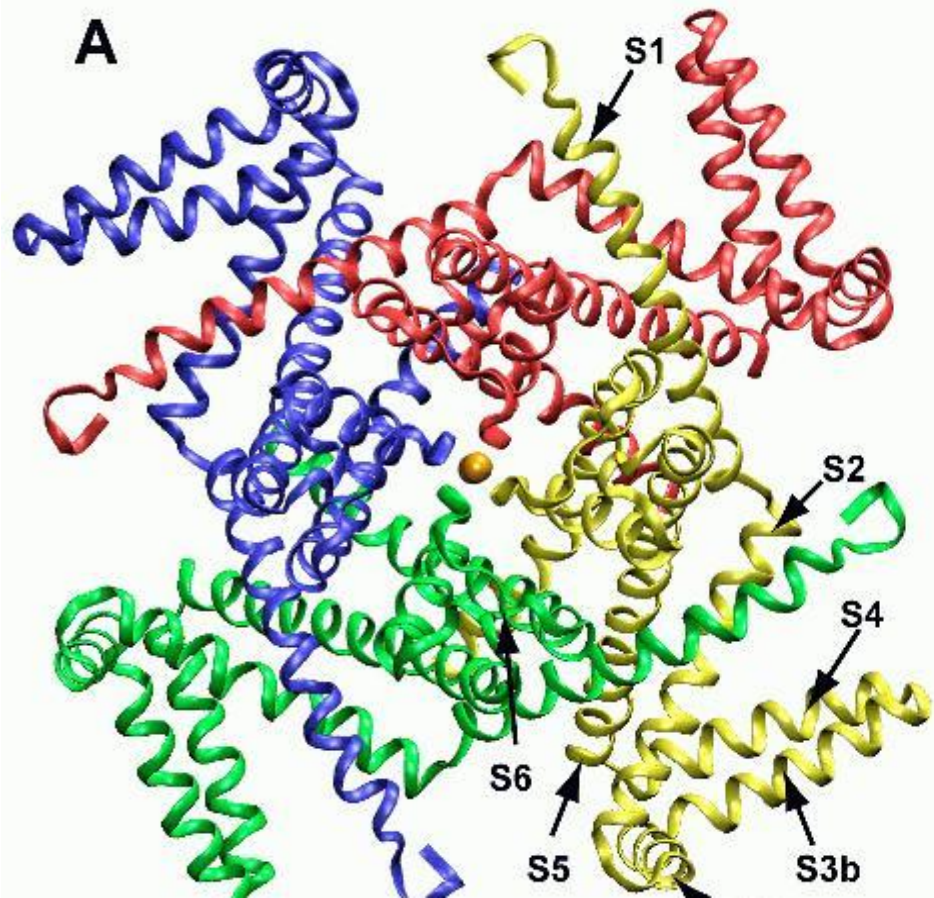


Voltage-gated K⁺ channel (tetramer)

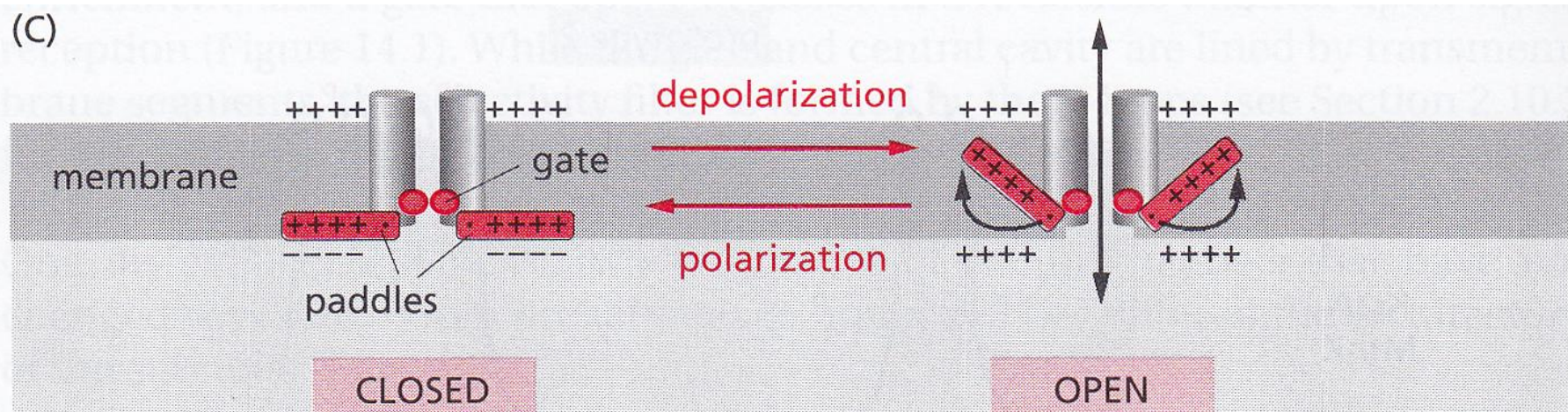


A Voltage-gated Channel

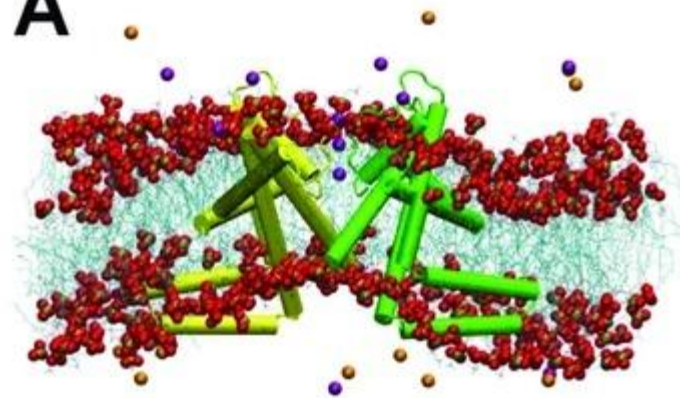




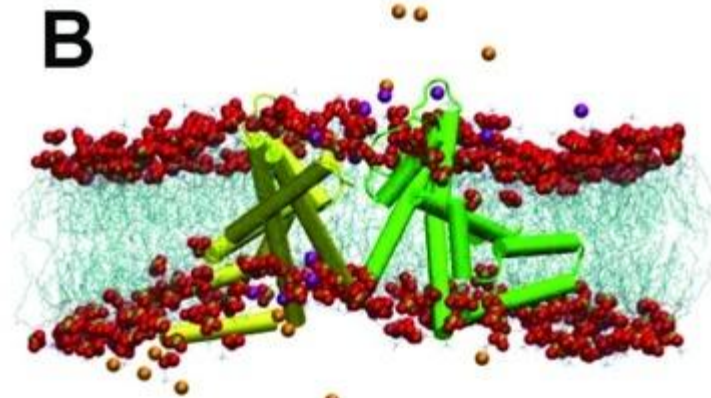
(C)



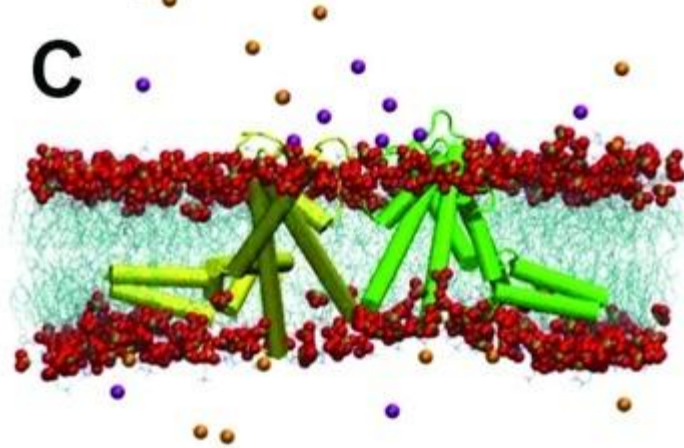
A



B



C



4

Repolarization of membrane, displacement of channel-inactivating segment, and closure of gate (slow, several ms)

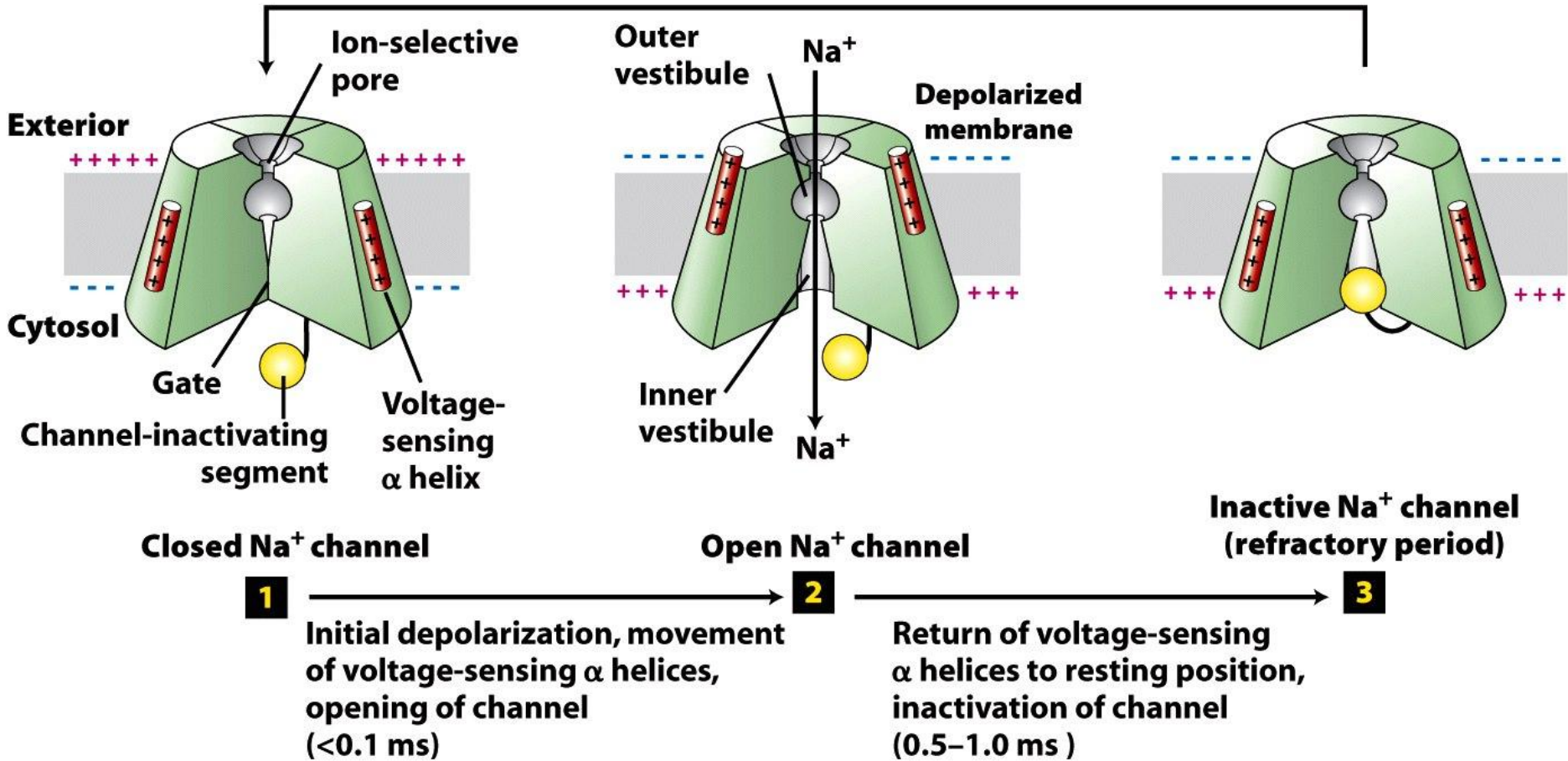
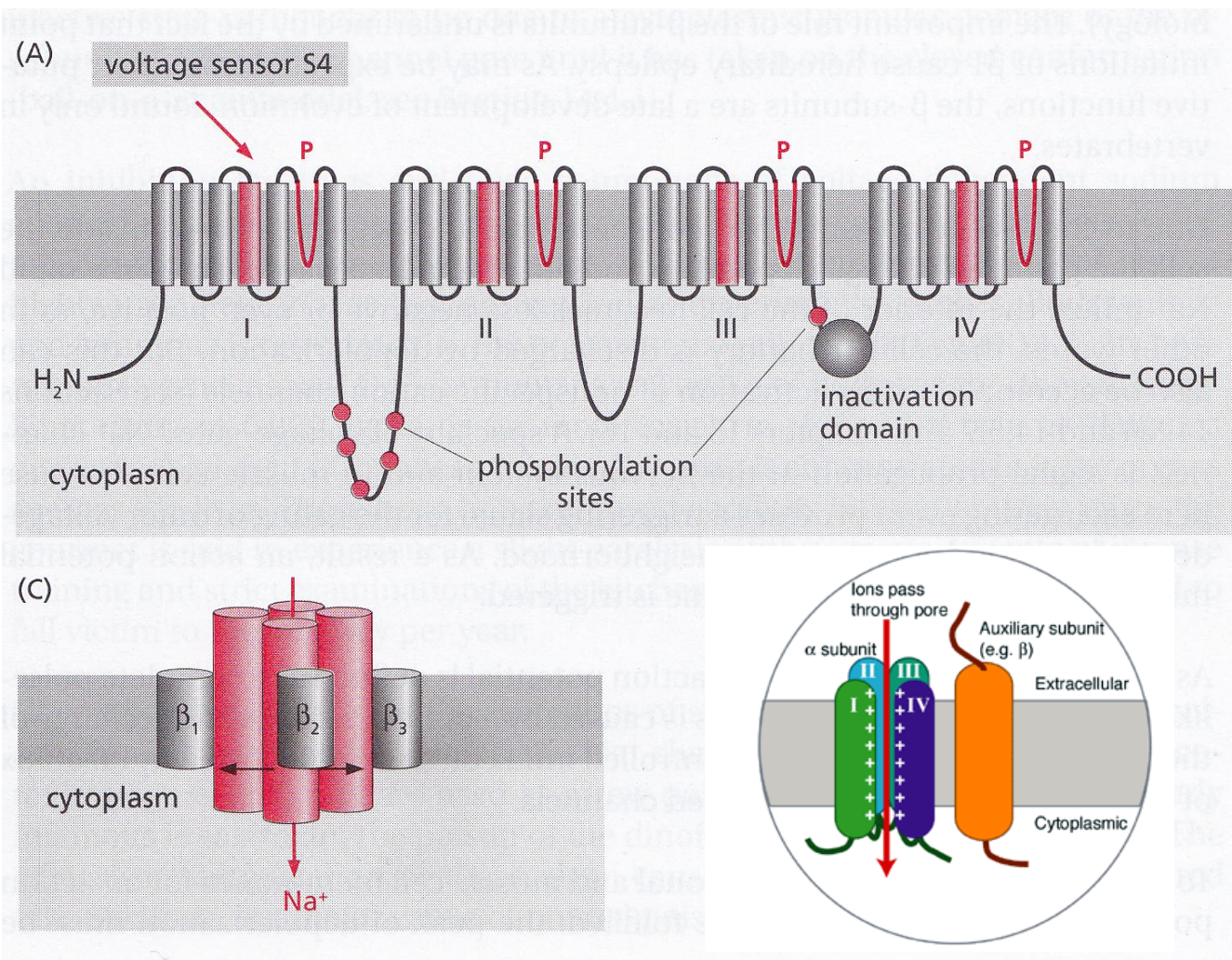


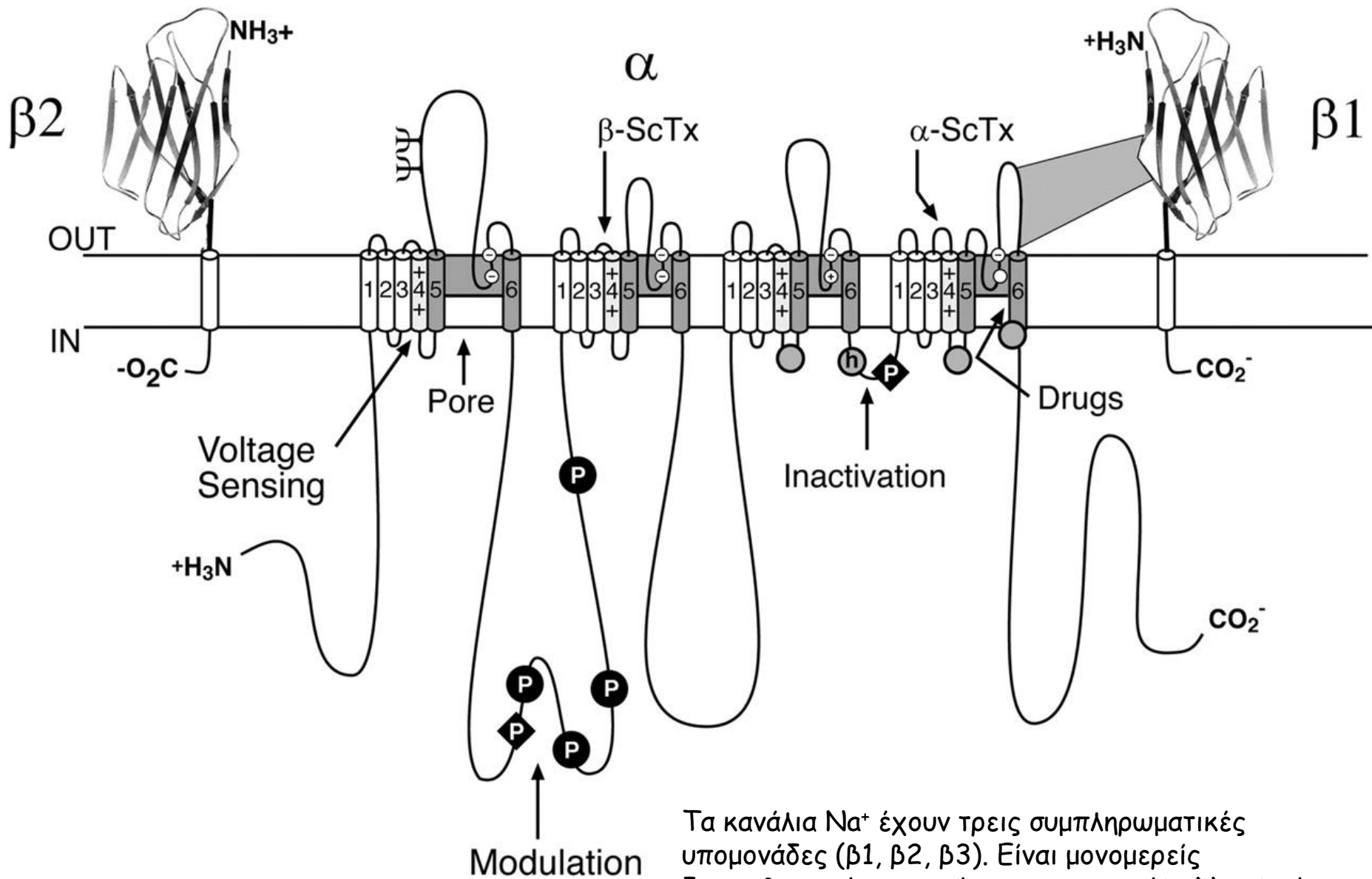
Figure 23-7
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



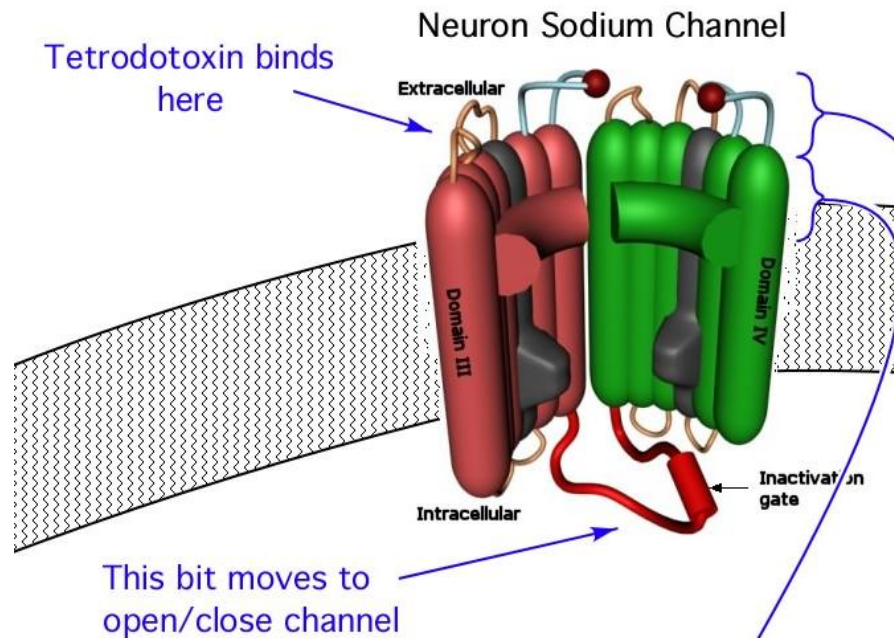
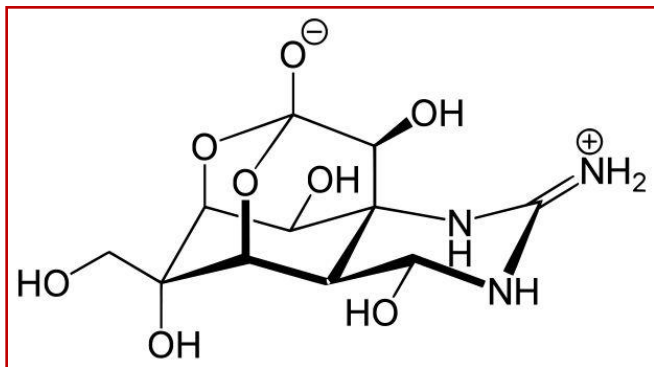
Οι συμπληρωματικές υπομονάδες τροποποιούν την έκφραση, τις λειτουργικές ιδιότητες και την υποκυτταρική τοποθέτηση του καναλιού

Τα κανάλια Na^+ έχουν τρεις συμπληρωματικές υπομονάδες (β_1 , β_2 , β_3). Είναι μονομερείς διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, με μια μεγάλη N-τελική εξωκυτταρική περιοχή με δομή ομόλογη της δομής των ανοσοσφαιρινών, και ένα κοντό ενδοκυτταρικό C-τελικό άκρο.

Το εξωκυτταρικό άκρο λειτουργεί και σαν θέση προσκόλλησης πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, συνδέοντάς τες με πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού. Σε μετάλλαξη μιας συντηρημένης Cys του εξωκυτταρικού άκρου οφείλεται η κληρονομική επιληψία.



Τα κανάλια Na^+ έχουν τρεις συμπληρωματικές υπομονάδες ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$). Είναι μονομερείς διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, με μια μεγάλη N-τελική εξωκυτταρική περιοχή με δομή ομόλογη της δομής των ανοσοσφαιρινών, και ένα κοντό ενδοκυτταρικό C-τελικό άκρο.



Η τετροδοτοξίνη, είναι ένα αναισθητικό, που μπλοκάρει τα τασσο-εξαρτώμενα κανάλια νατρίου

Ένα ψάρι μια ιστορία

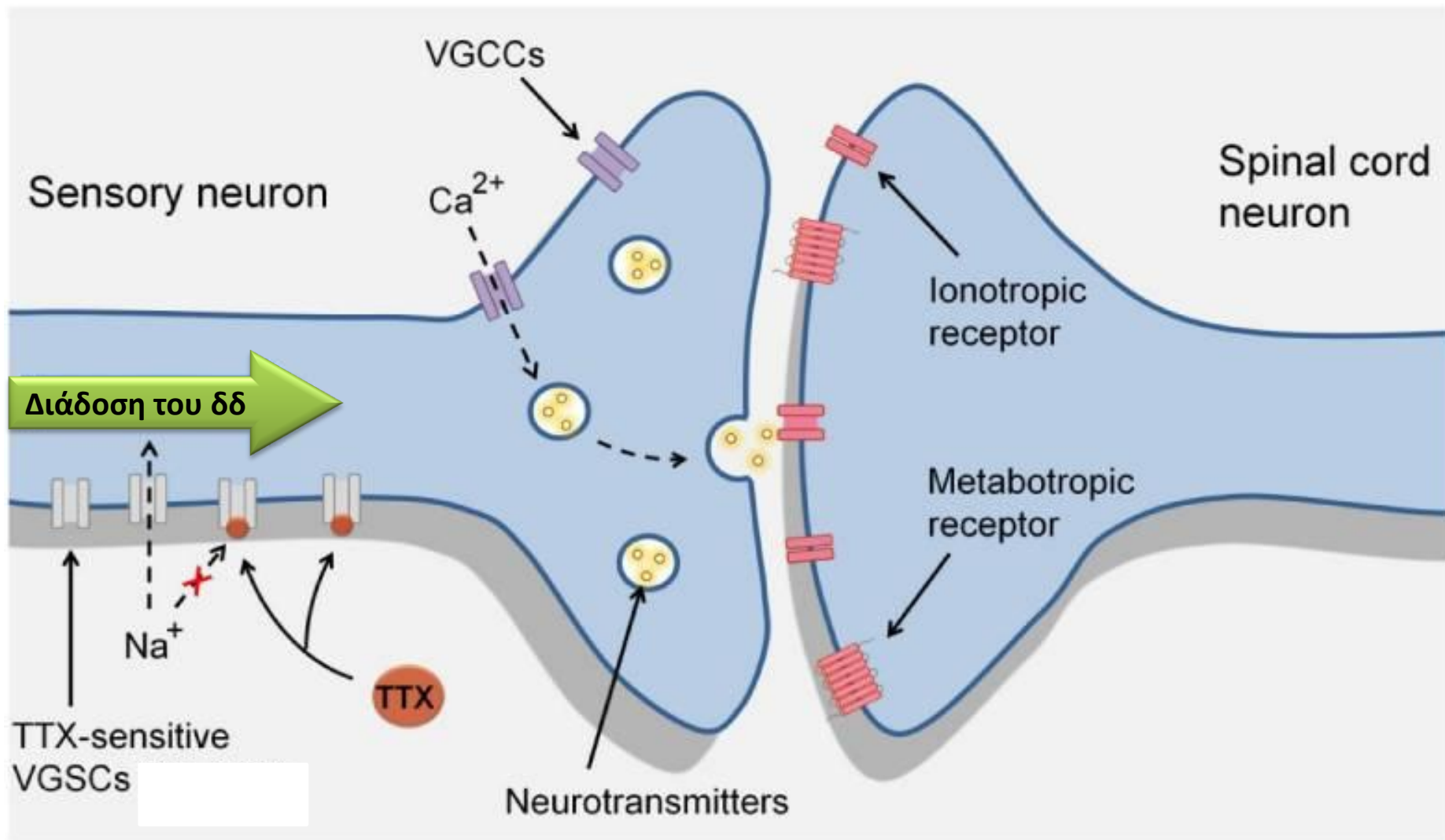
Στις αρχές του 1770, ο Βρετανός εξερευνητής Captain James Cook ταξίδευε στο Ν. Ειρηνικό. Στις 7 Σεπτεμβρίου 1774, ο Captain Cook και δύο μέλη του πληρώματος δοκίμασαν ένα εξωτικό ψάρι, και τάισαν με το υπόλοιπο τις γάτες του καραβιού. Οι άνδρες μετά από λίγες ώρες αισθάνθηκαν άσχημα, ζαλάδες, μούδιασμα, και λαχάνιασμα — τα δε ζώα πέθαναν. Από την περιγραφή των συμπτωμάτων του Cook και το σχεδιάγραμμα της εικόνας του ψαριού, οι ιστορικοί κατέληξαν ότι ο Cook δηλητηριάστηκε από το puffer fish.

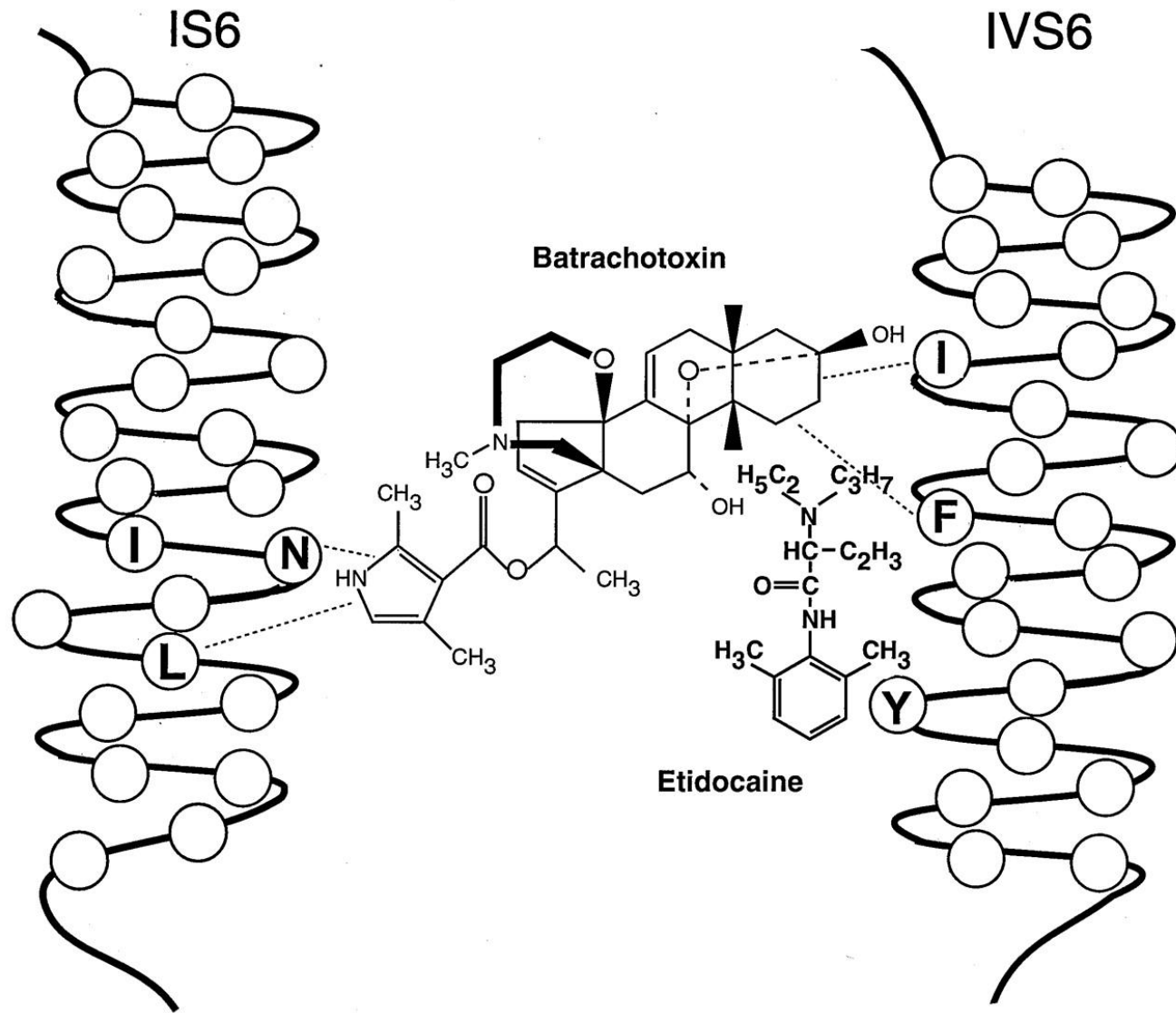
Στις αρχές του 1900, Γιαπωνέζοι ερευνητές απομόνωσαν από το puffer fish μια τοξίνη, την τετροδοτοξίνη (TTX). Στη διάρκεια των επόμενων 60 χρόνων, ανακαλύφθηκε ότι η TTX εμποδίζει τα νευρικά κύτταρα να δημιουργήσουν ηλεκτρικά σήματα. Μπλοκάροντας τη νευρική σηματοδότηση, η TTX προκαλεί μυϊκή παράλυση, η οποία όταν προσβάλλει την αναπνοή προκαλεί το θάνατο. Ευτυχώς ο Captain Cook ήταν τυχερός γιατί μόνο δοκίμασε.

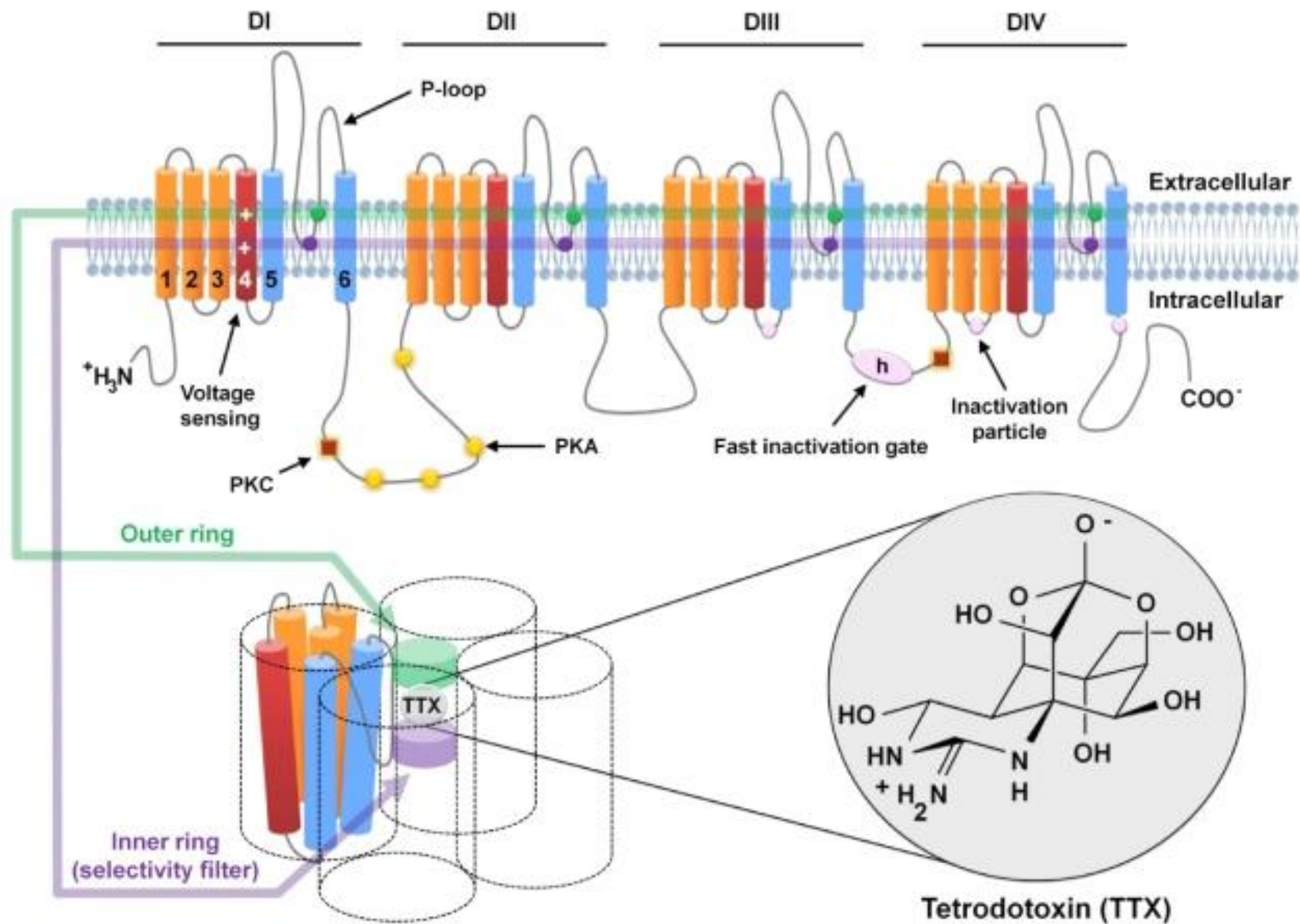


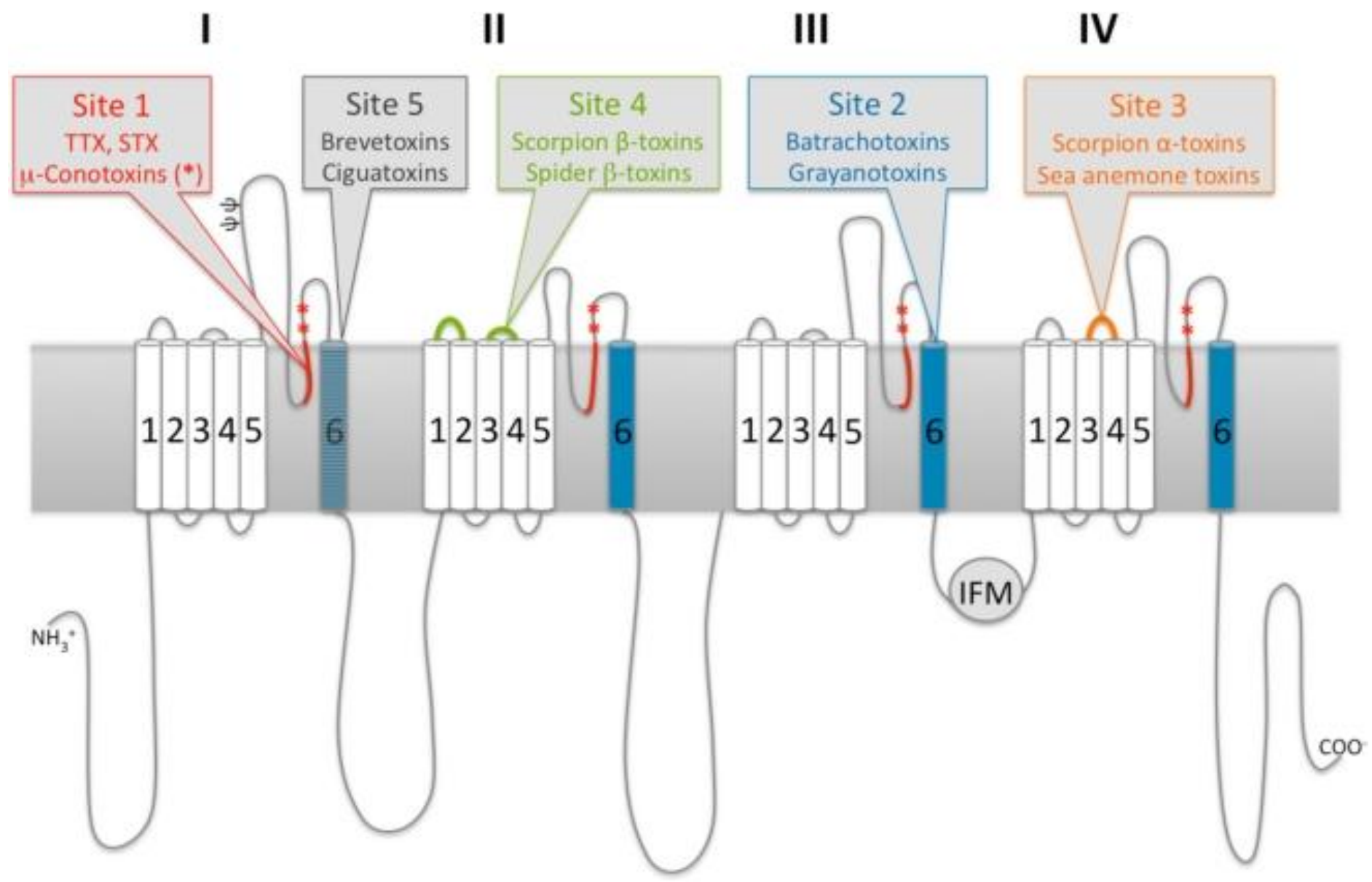
Fugu Fish : **Eat to live or die**

Η ΤΤΧ βρίσκεται στο συκώτι και στις ωθήκες και είναι 500 φορές πιο ισχυρή από το υδροκυάνιο. Η ΤΤΧ ενός ψαριού μπορεί να σκοτώσει 30 άτομα.

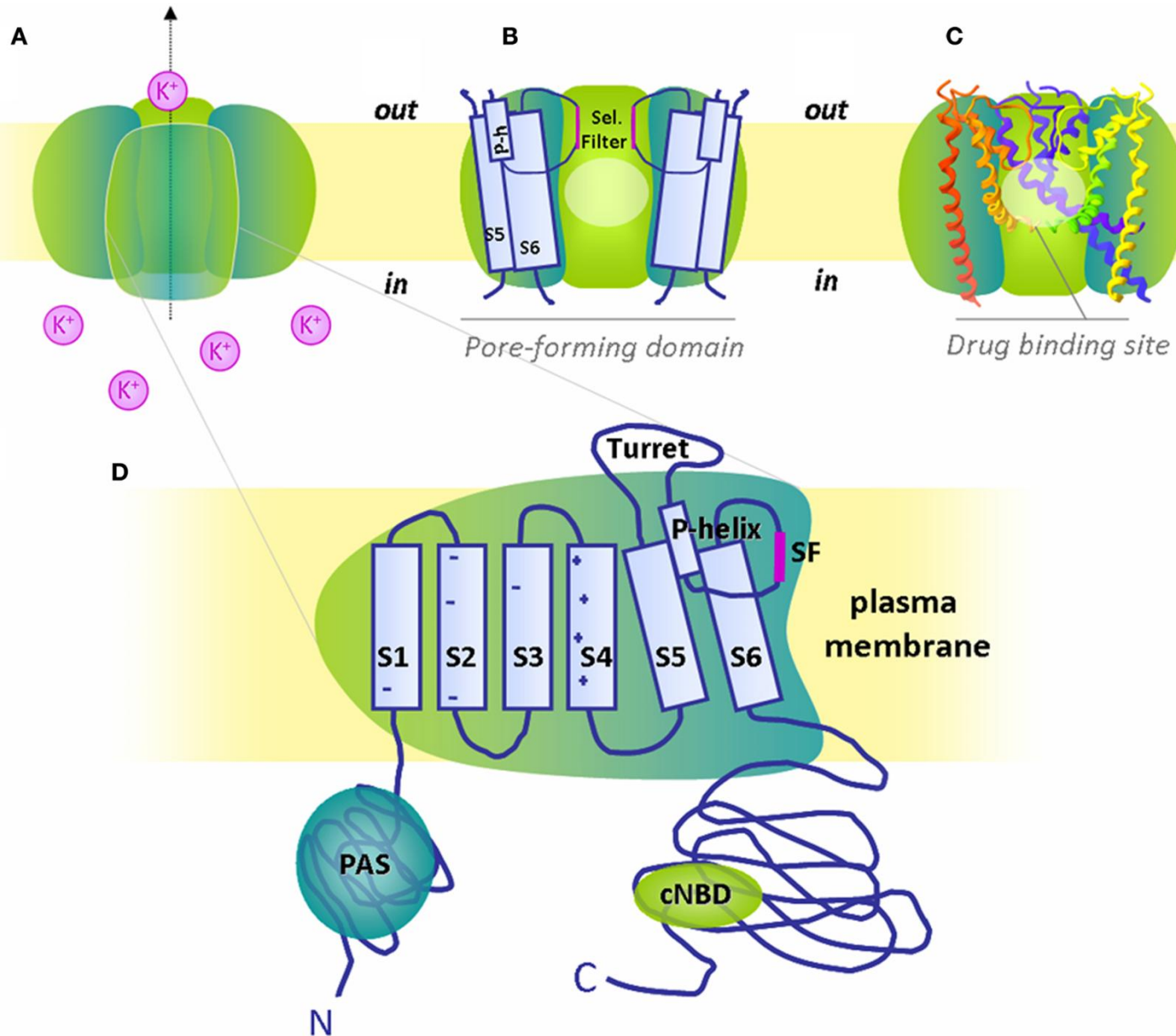




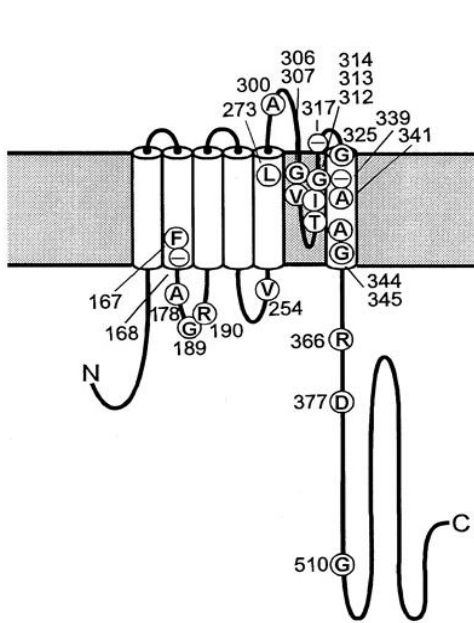




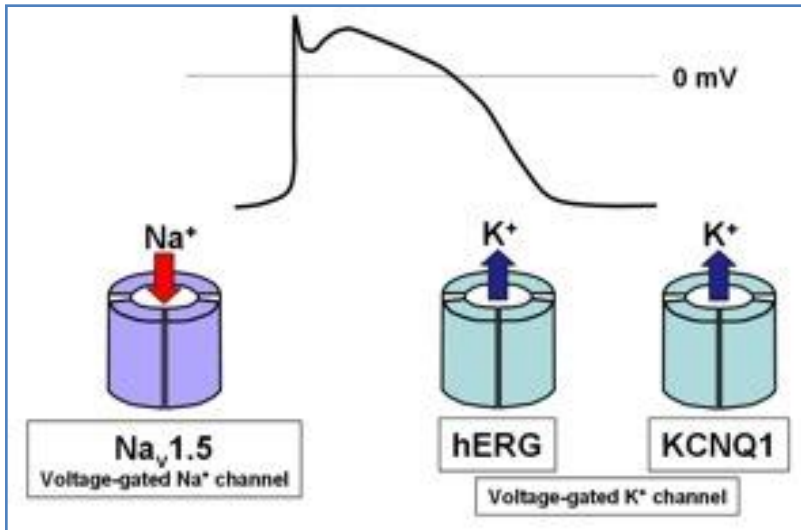
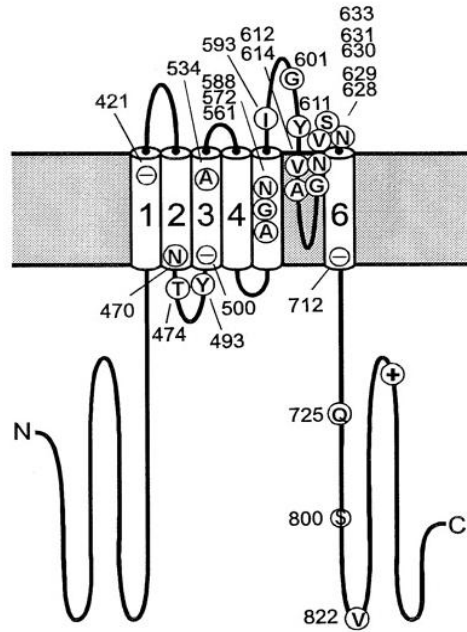
Τασεο-εξαρτώμενα κανάλια K^+



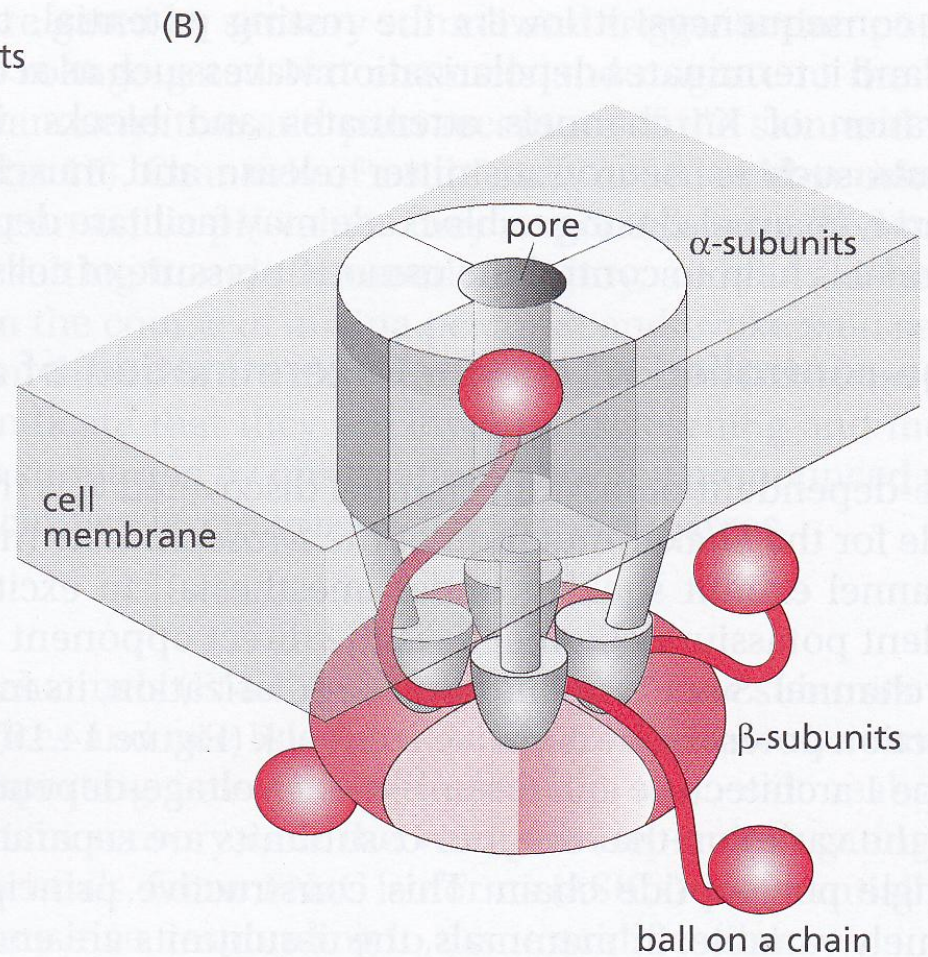
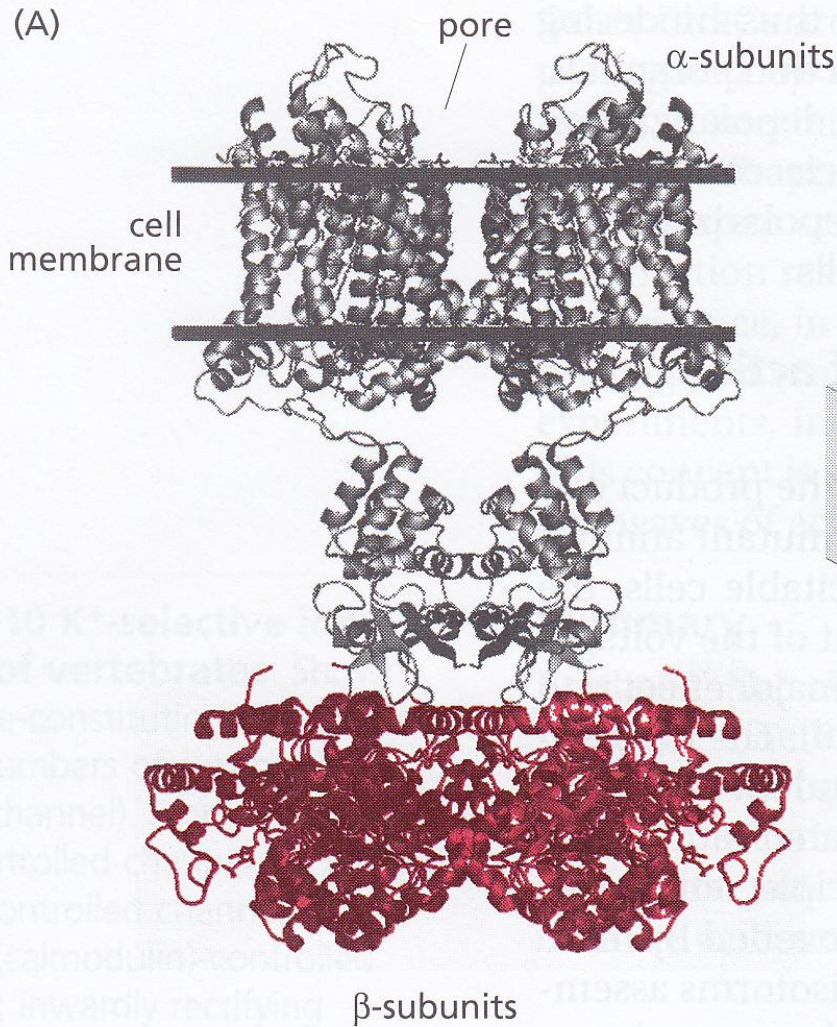
α subunit KVLQT1 (KCNQ1)

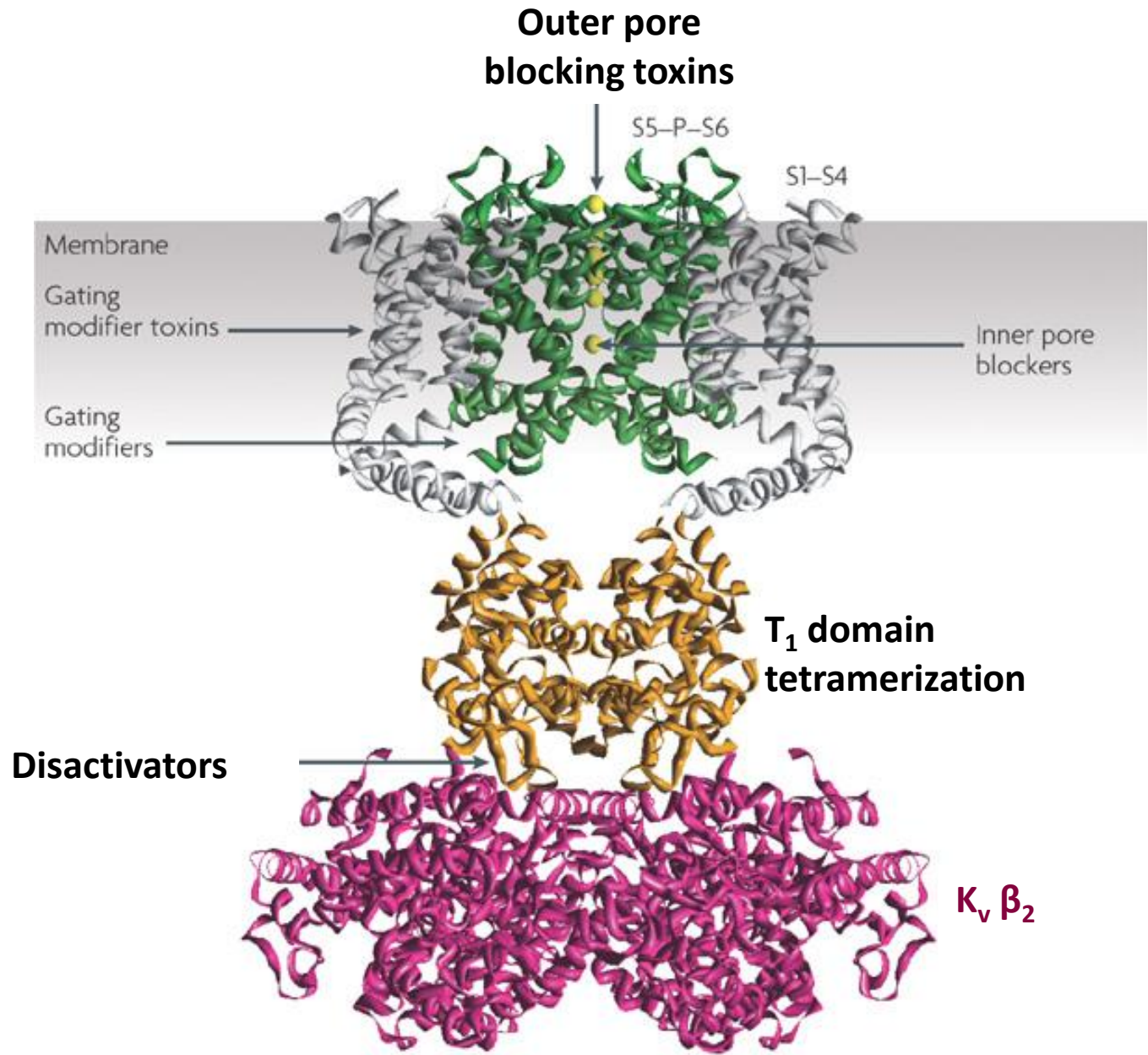


α subunit HERG

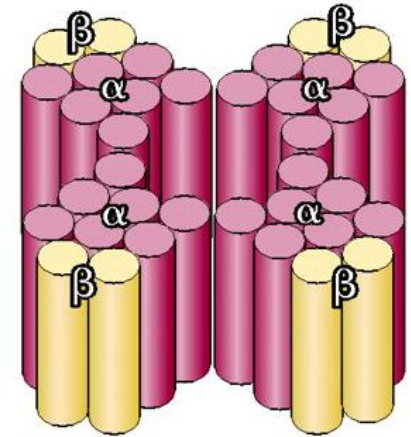
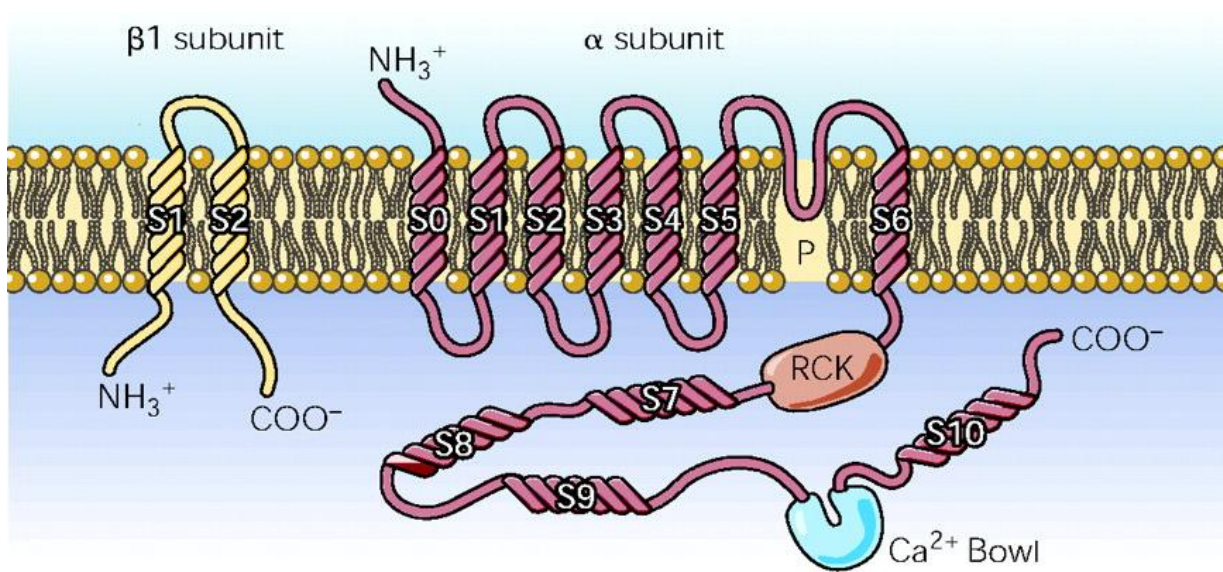


Τασεο-εξαρτώμενο κανάλι K^+ (α - και β -υπομονάδες)

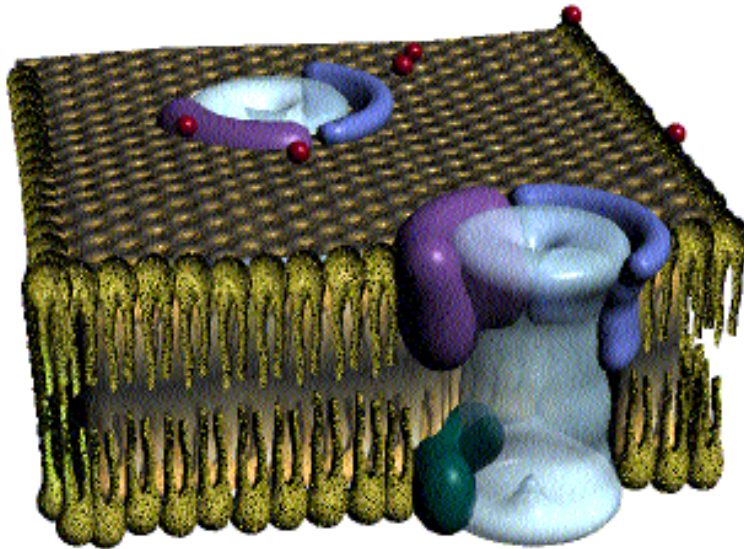
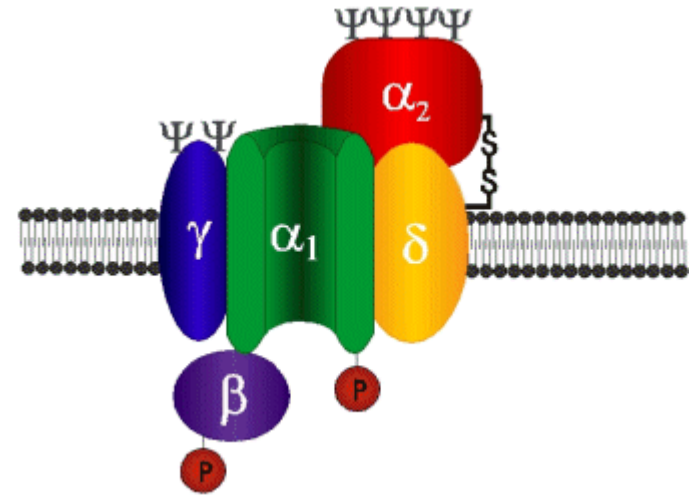
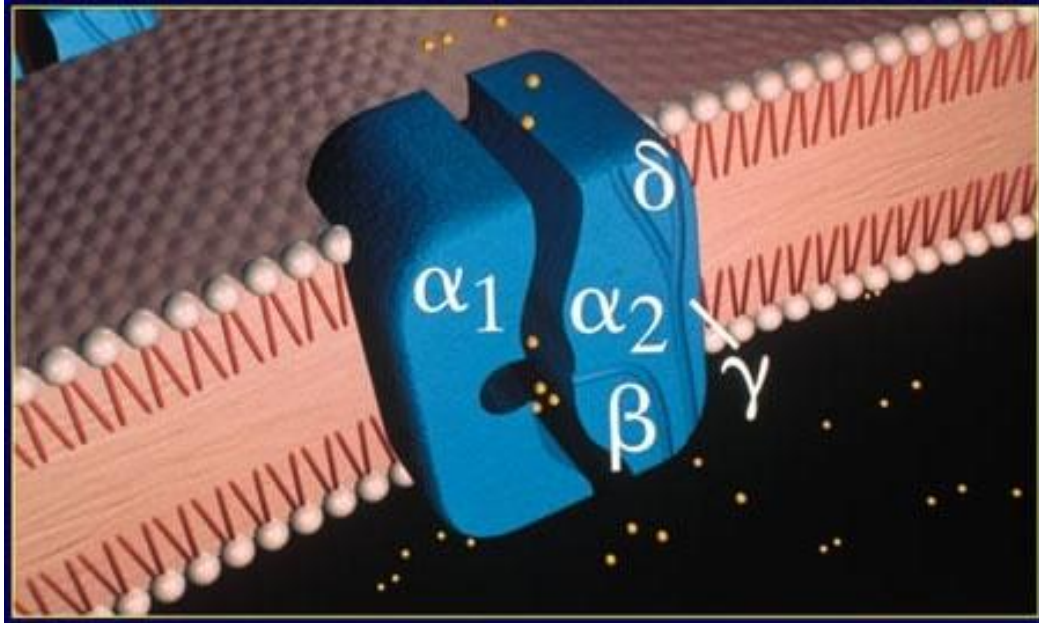




Τασεο-Εξαρτώμενα Κανάλια K^+ , ευαίσθητα στα ιόντα Ca^{2+}



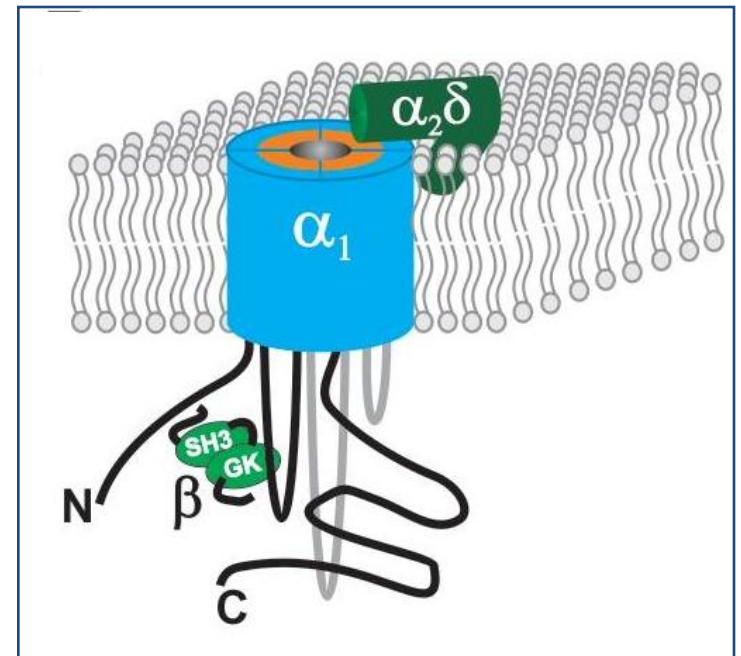
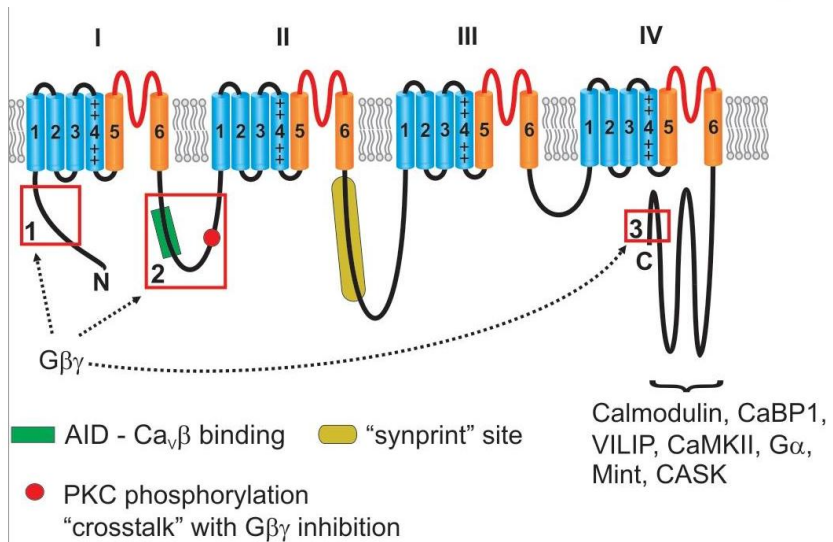
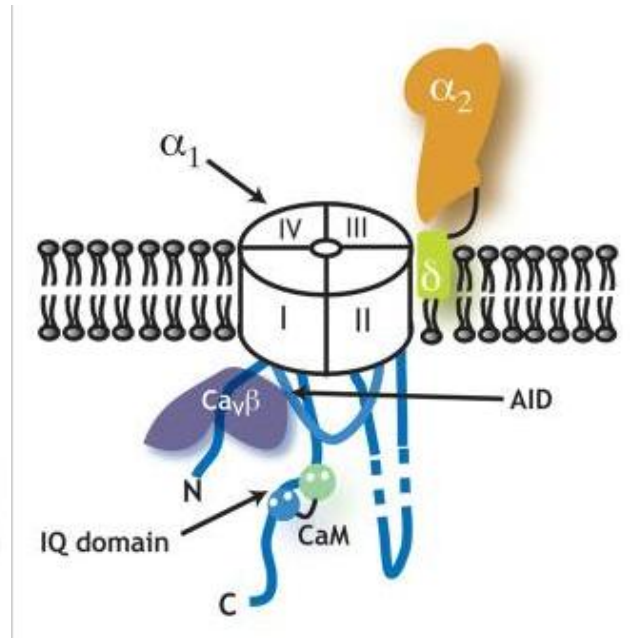
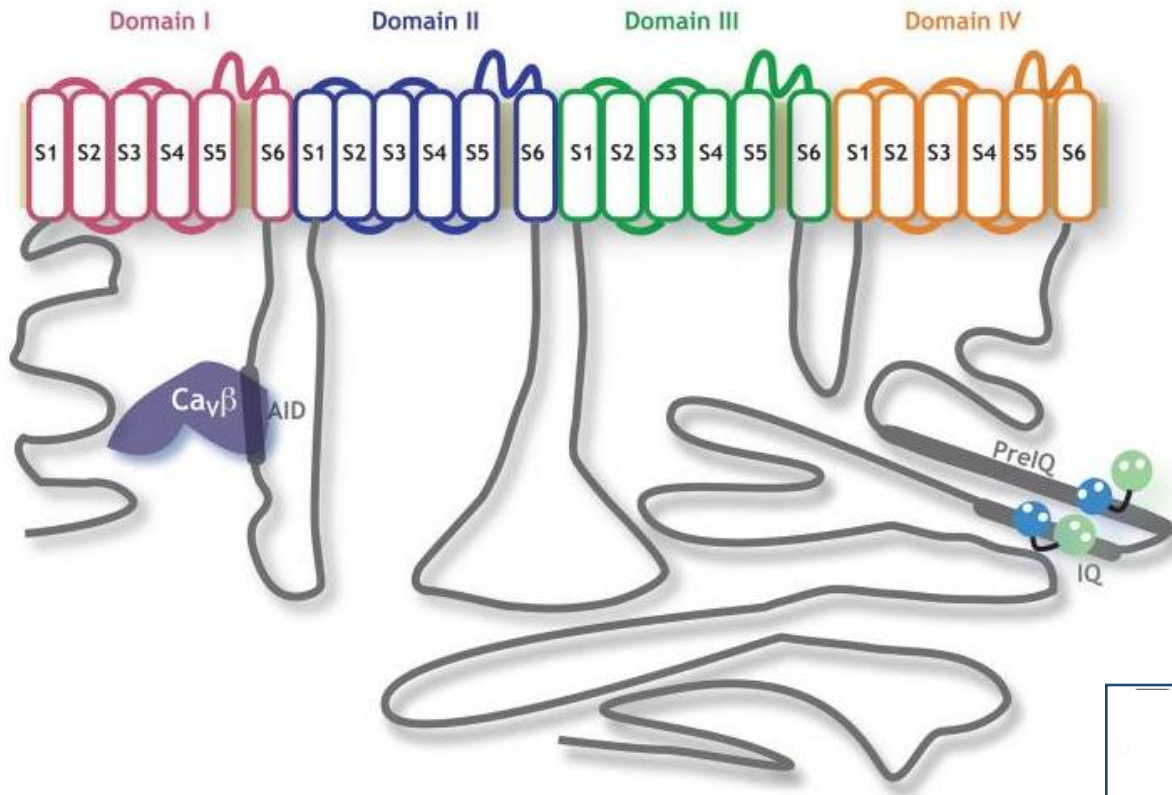
Voltage-gated calcium channels

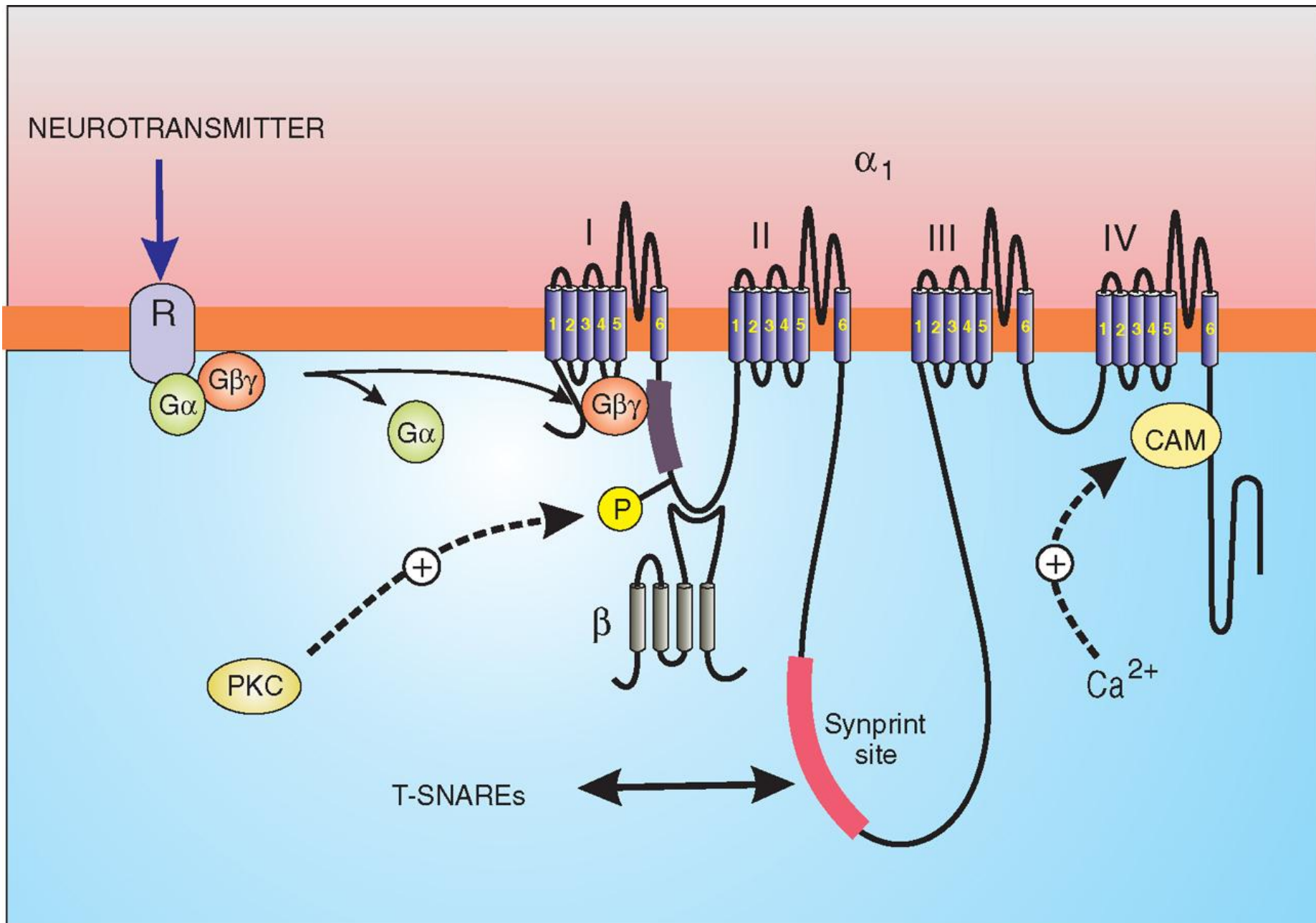


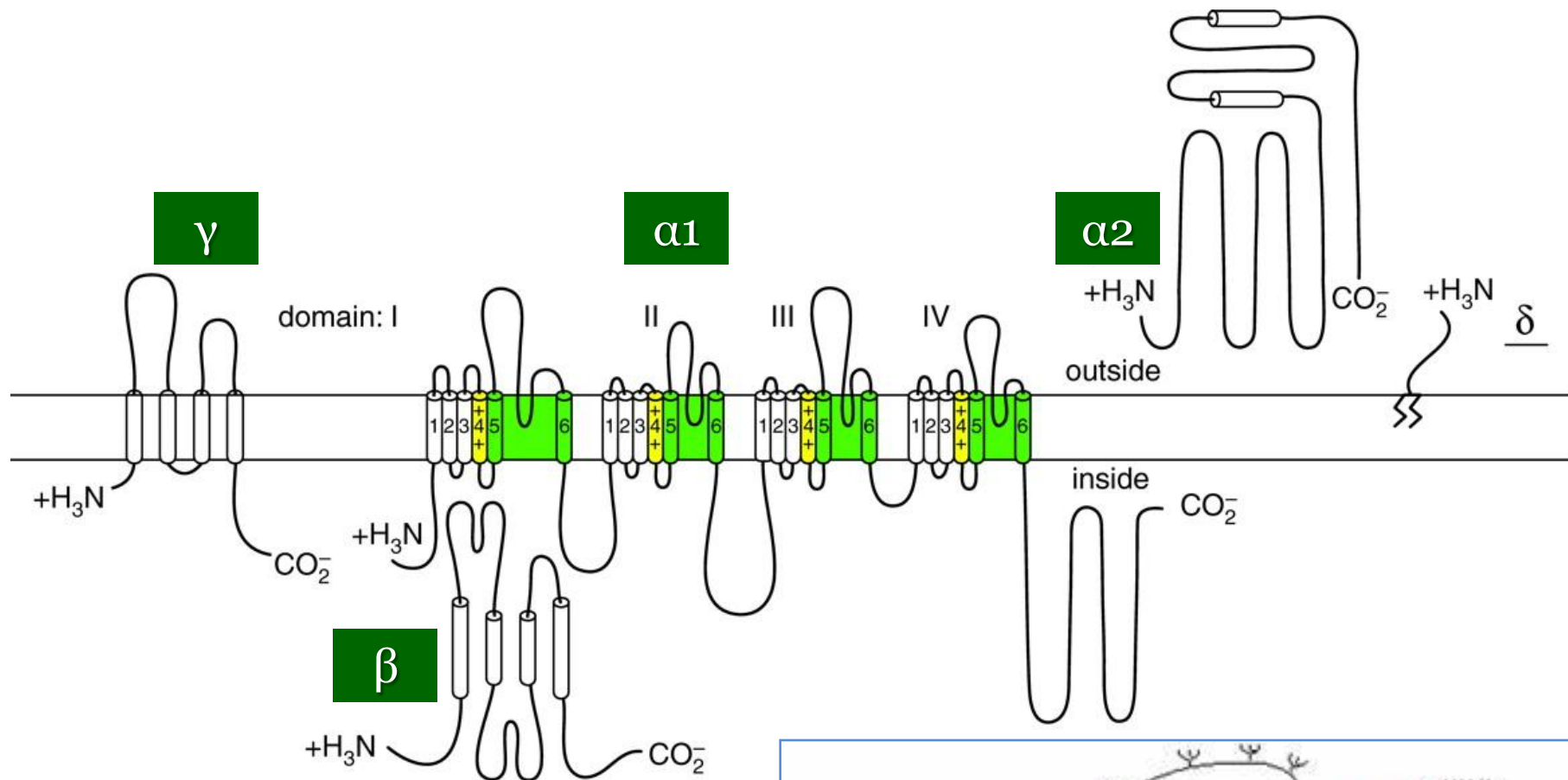
Τα κανάλια Ca^{2+} έχουν πάνω από 4 διακριτές συμπληρωματικές υπομονάδες (α_2 , β , γ , δ).

Οι α_2 και δ υπομονάδες κωδικοποιούνται από το ίδιο γονίδιο, του οποίου το προϊόν κόβεται πρωτεολυτικά και τα δύο τμήματα (η ώριμη εξωκυτταρική γλυκοπρωτεΐνη α_2 και η διαμεμβρανική δ) συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό.

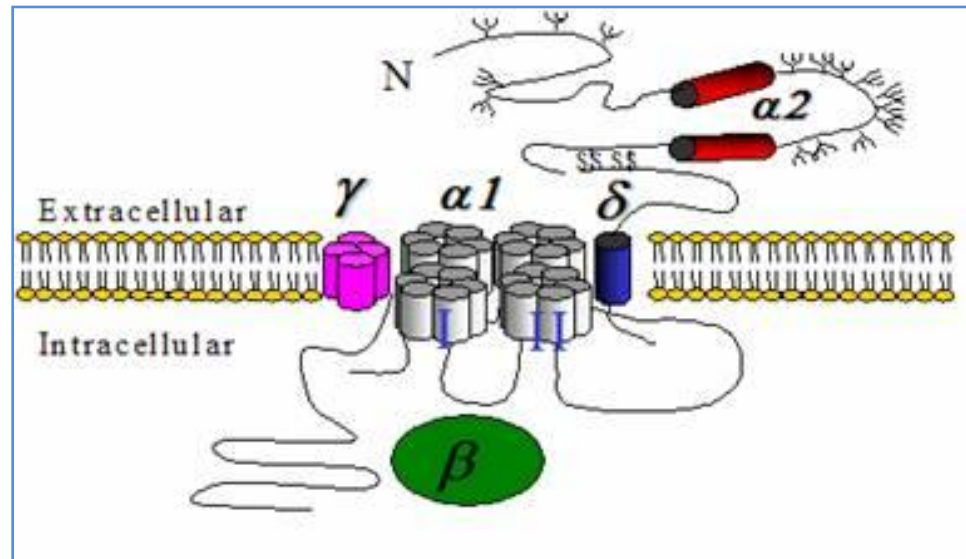
Οι β -υπομονάδα είναι ενδοκυτταρική και ρυθμίζει το άνοιγμα του πόρου του καναλιού αλληλεπιδρώντας με ενδοκυτταρικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες. Η γ υπομονάδα είναι γλυκοπρωτεΐνη με 4 διαμεμβρανικές περιοχές, συναντάται συνήθως στους σκελετικούς μύες, όπου αλληλεπιδρά με τα κανάλια - υποδοχείς του γλουταμινικού.

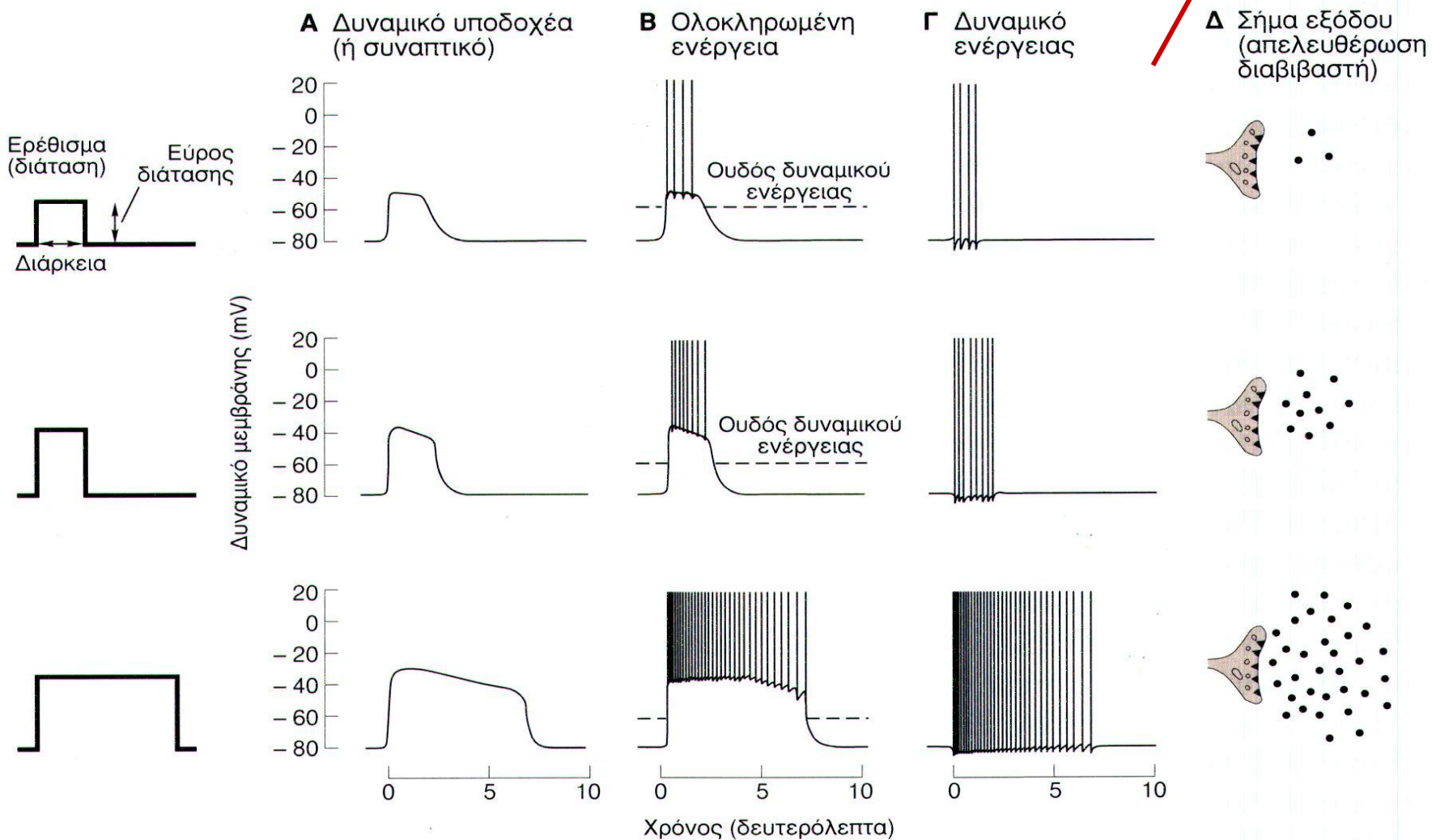
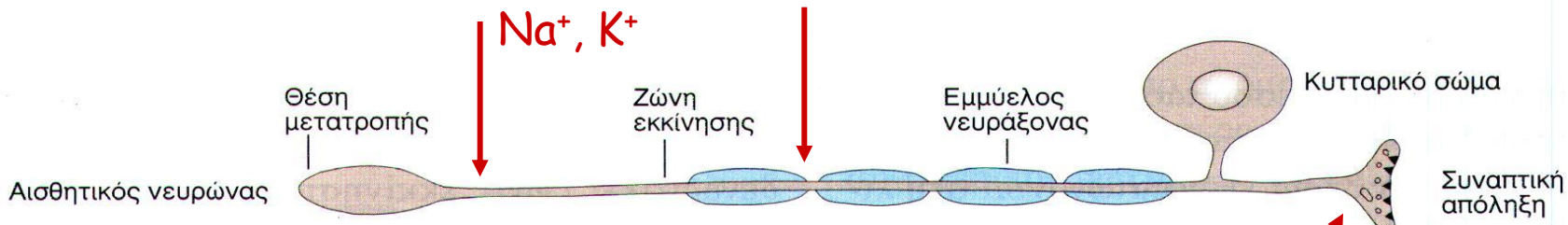




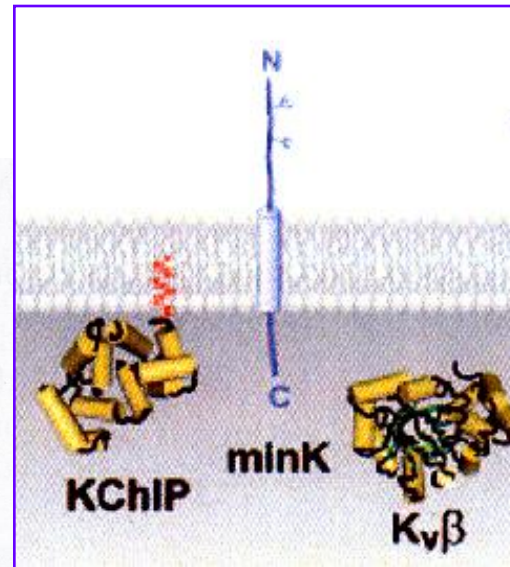
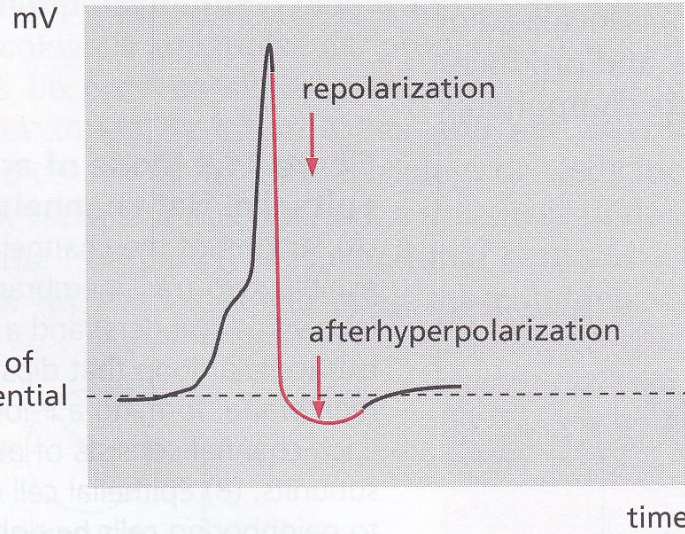


Τα κανάλια K^+ έχουν μια ενδοκυτταρική συμπληρωματική β -υπομονάδα, η οποία αλληλεπιδρά με το N-τελικό άκρο κάθε υπομονάδας δημιουργώντας ένα συμμετρικό τερτραμερές. Παιζει άμεσο ρόλο στο κλείσιμο του πόρου και στην απενεργοποίηση του καναλιού μετά από παρατεταμένη ενεργοποίηση

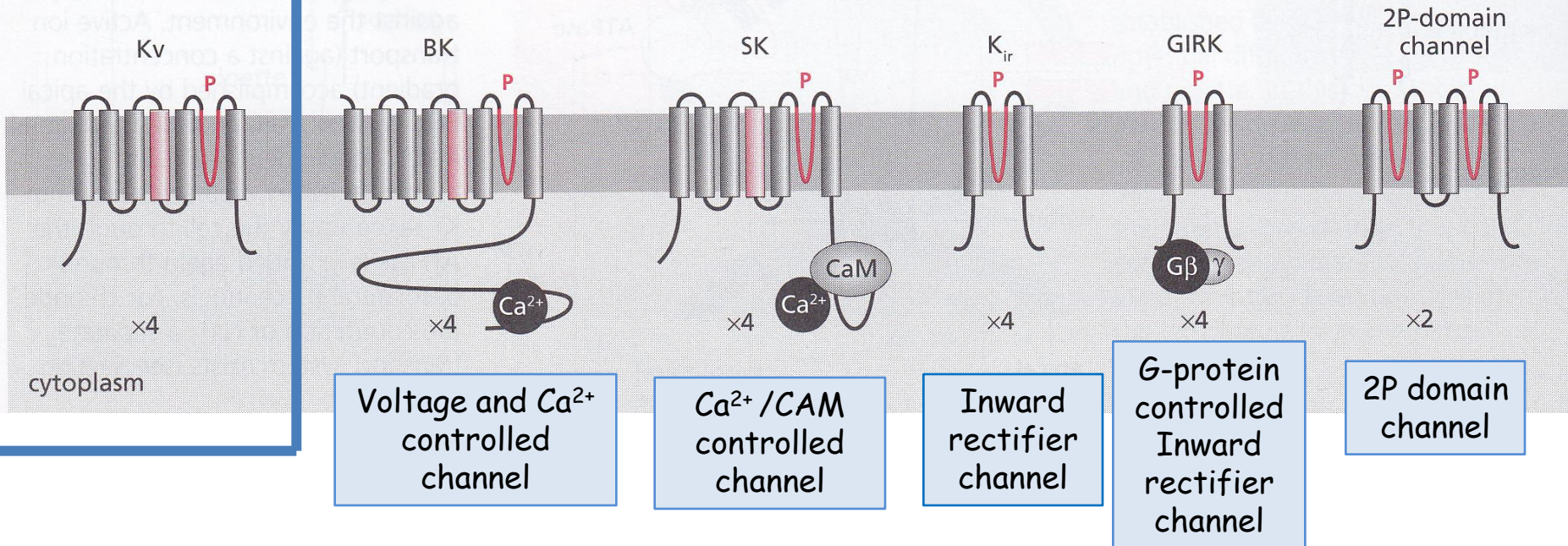




Τασεο-εξαρτώμενα κανάλια K⁺

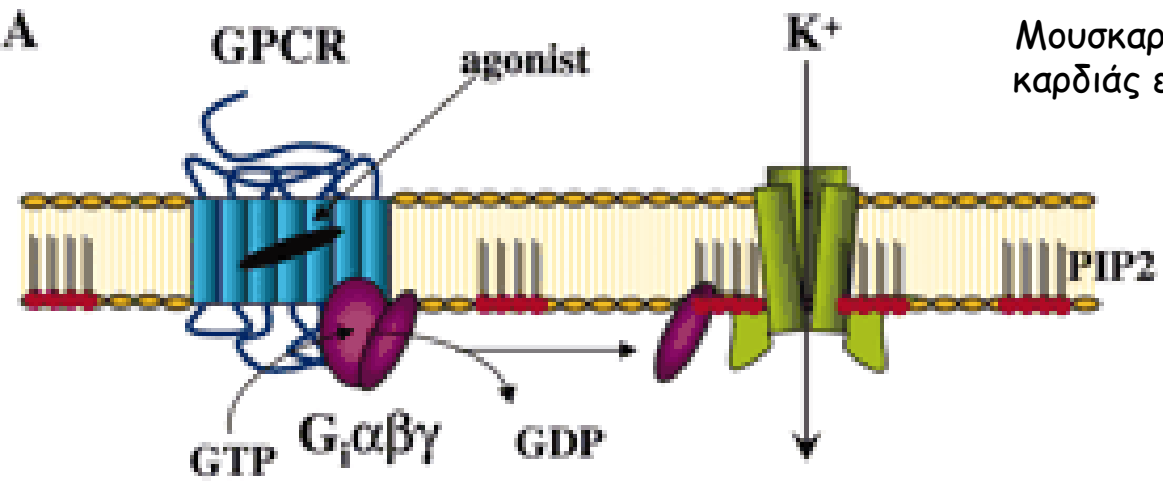


Η β-υπομονάδα μια θετικά φορτισμένη σφαιρική δομή συνδέεται σε μια κινητή πολυπεπτιδική αλυσίδα

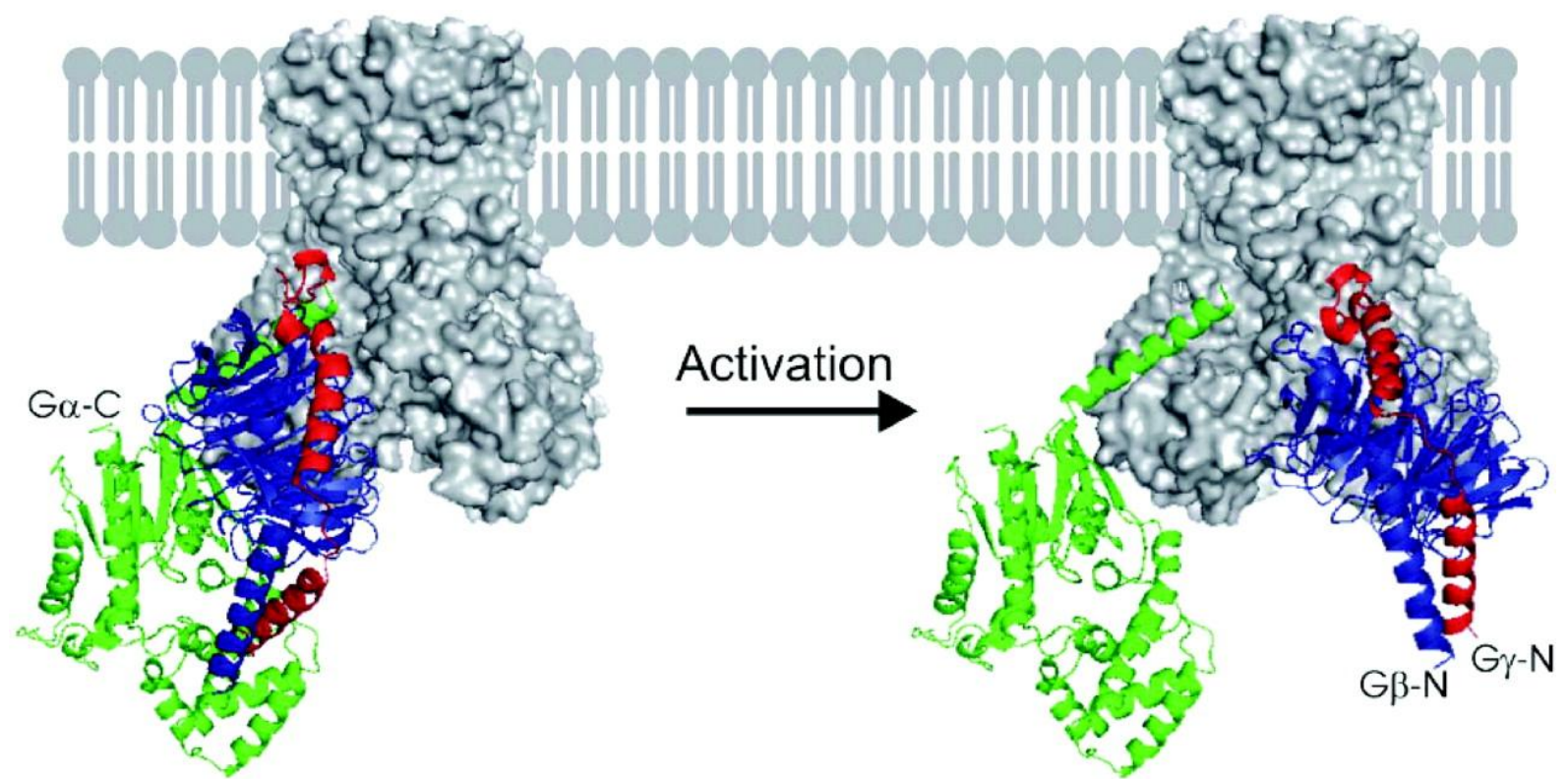


GIRK: G-protein coupled inwardly rectifying potassium channels

A



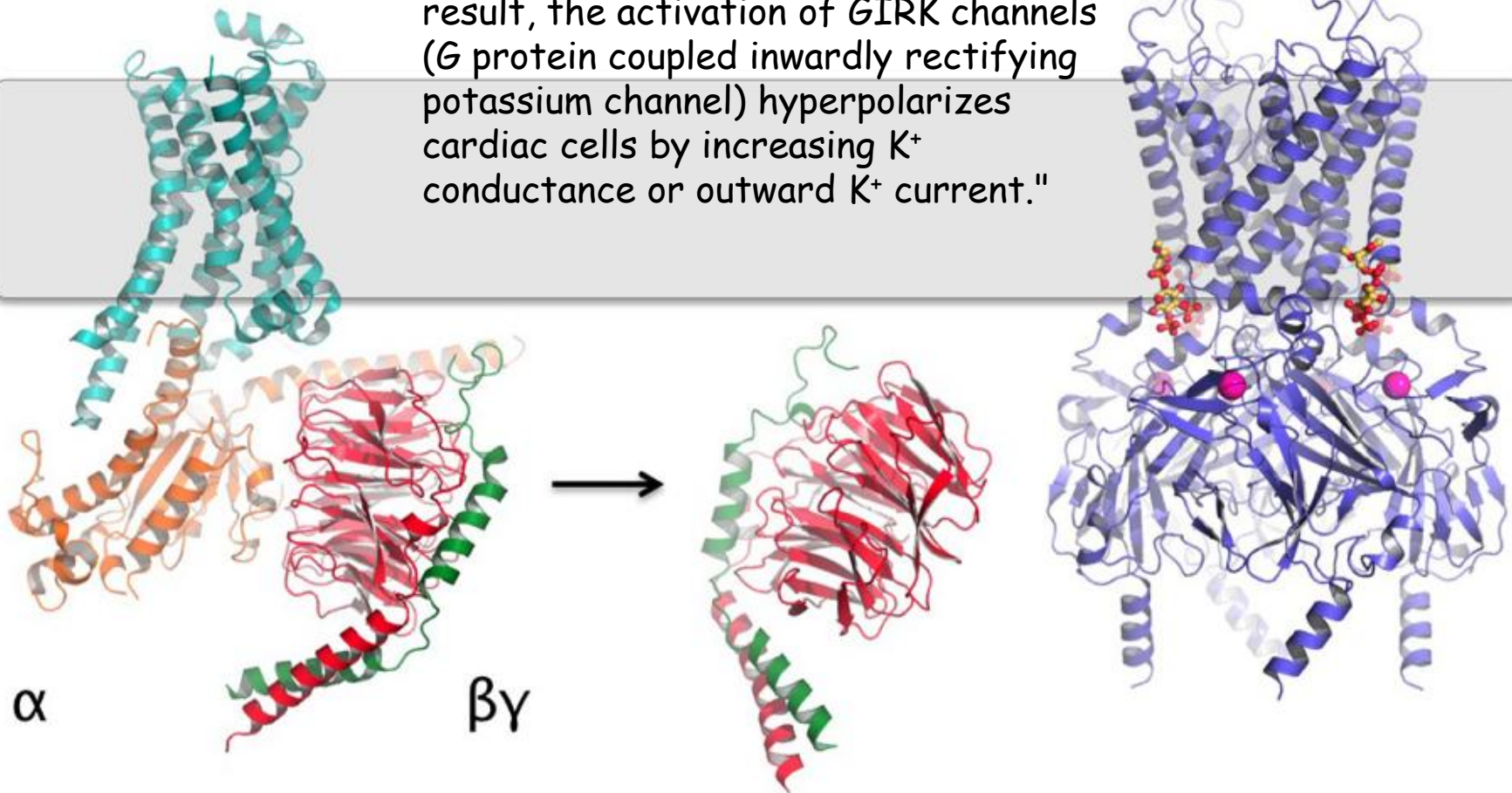
Μουσκαρινικοί χολινεργικοί υποδοχείς της καρδιάς ενεργοποιούν μια G_i πρωτεΐνη που ανοίγει κανάλια K^+

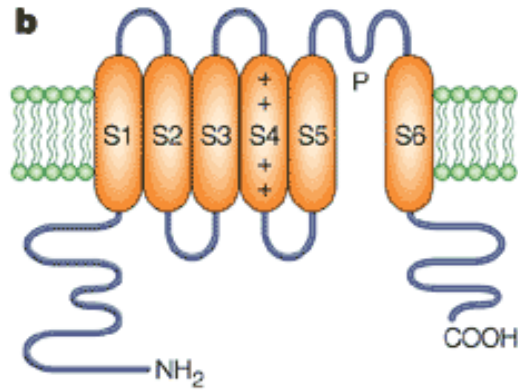
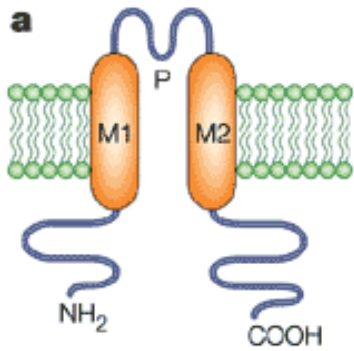


"Although inward rectifying potassium channels pass current better in the inward than the outward direction, the membrane potential (V_m) is typically never more negative than E_k (equilibrium potential of potassium across the membrane). Thus, net inward K^+ current does not occur physiologically. As a result, the activation of GIRK channels (G protein coupled inwardly rectifying potassium channel) hyperpolarizes cardiac cells by increasing K^+ conductance or outward K^+ current."

G protein-coupled receptor

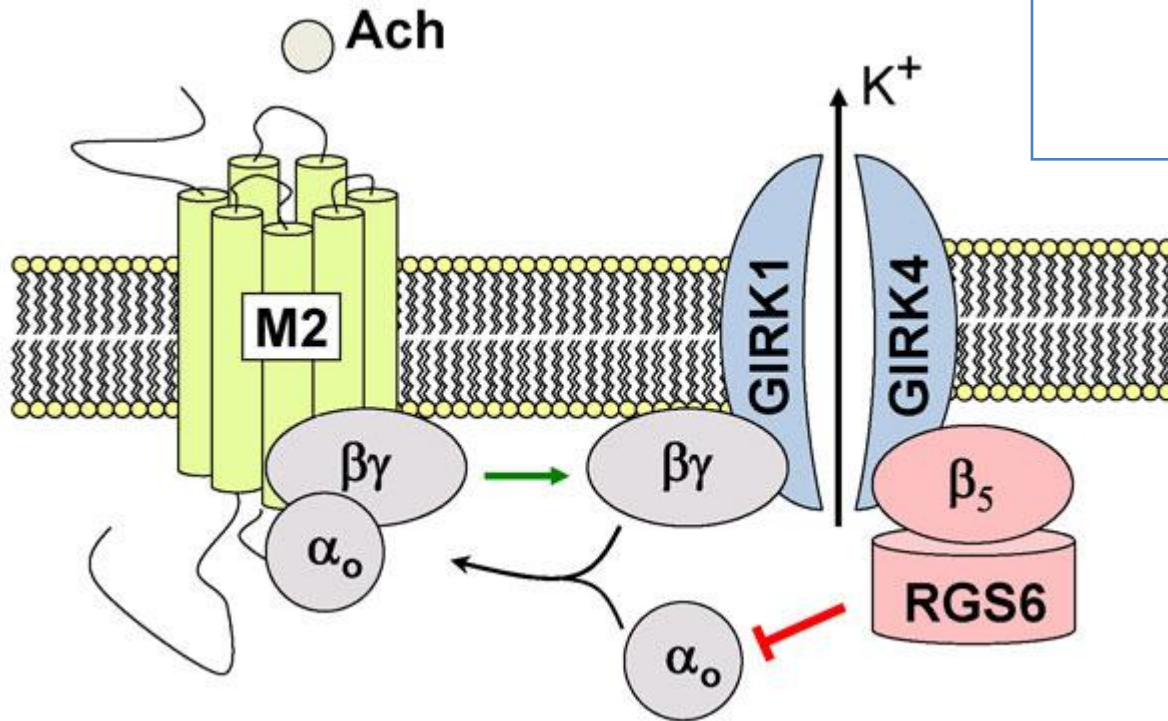
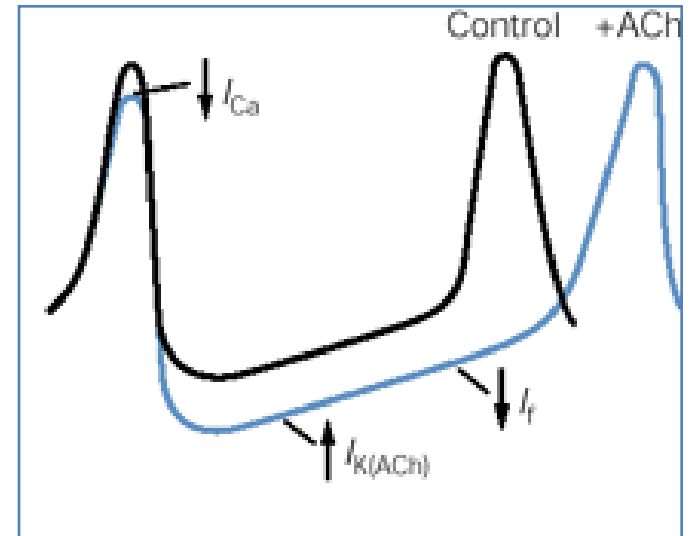
GIRK channel





GIRK: G-protein coupled inwardly rectifying potassium channels

VGPC: Voltage gated potassium channels



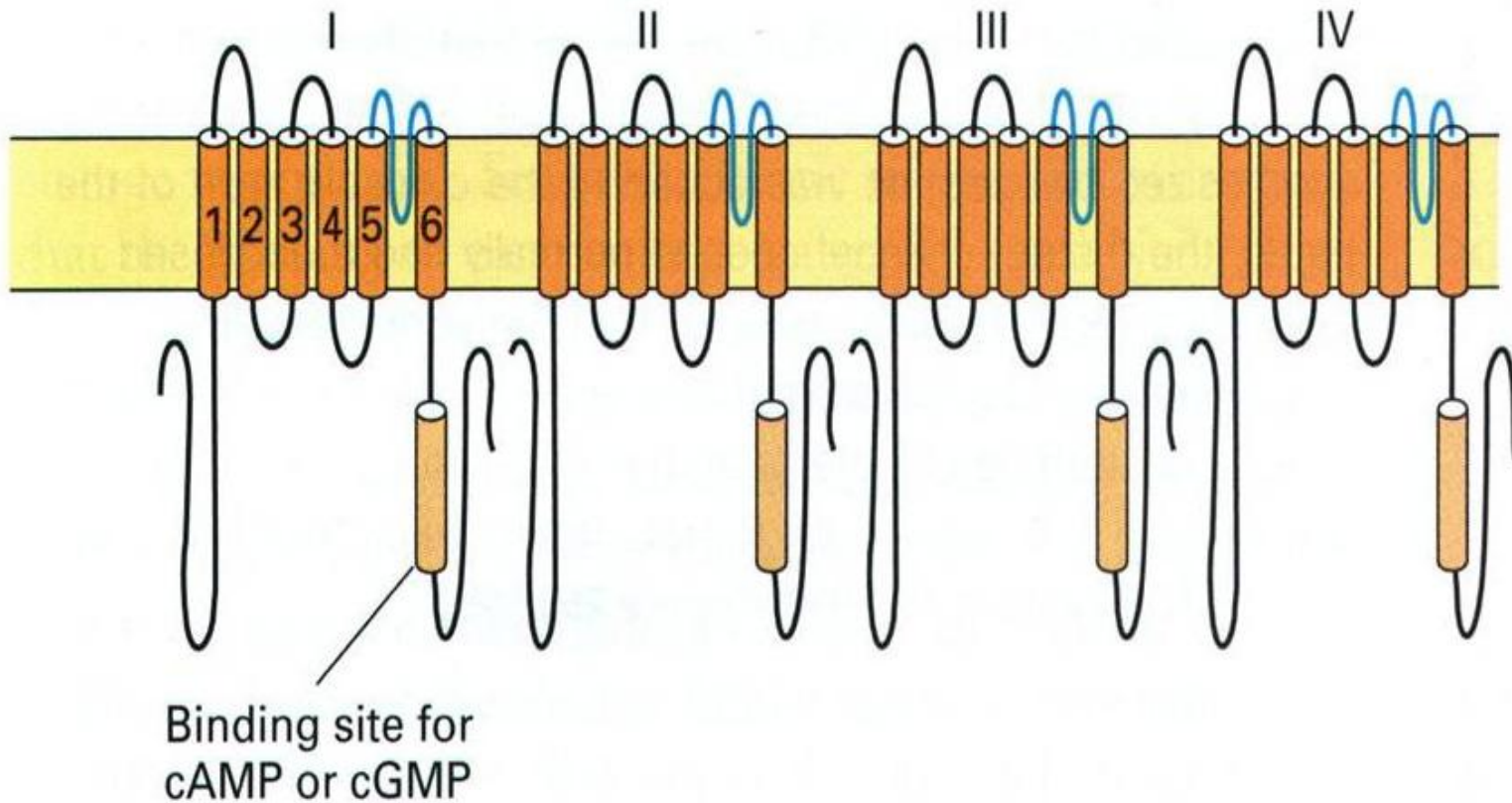
ΝΕΥΡΙΚΗ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗ – ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ

- ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ
- ΚΑΝΑΛΙΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ: ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΔΟΜΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΡΟΗΣ
- ΤΑΣΕΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Voltage-gated)
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ 2^ους ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ (Intracellular ligand gated)
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ- ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ, ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Extracellular ligand-gated)

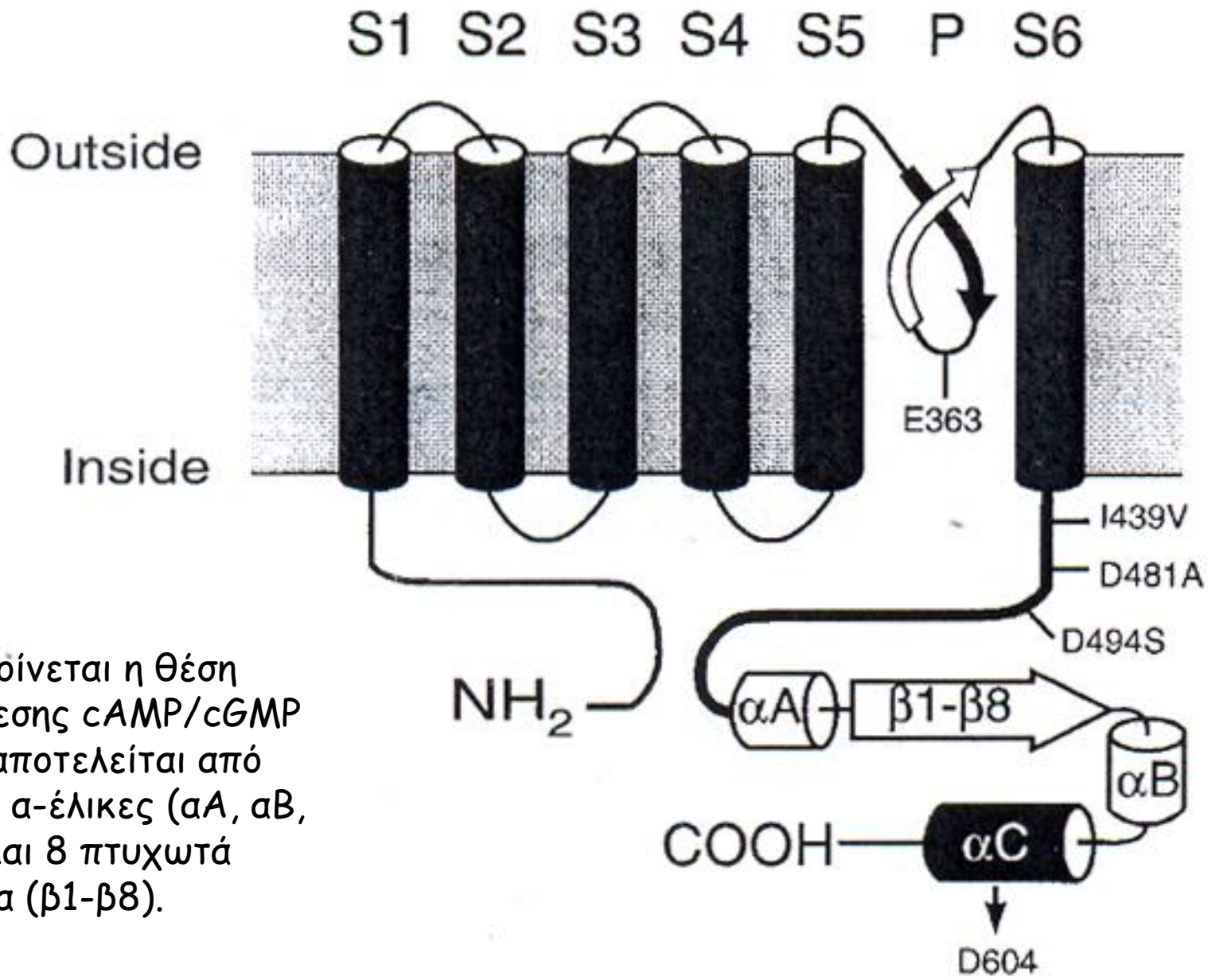
Intracellular ligand gated channels

- leukotriene C_4 -gated Ca^{2+}
- ryanodine receptor Ca^{2+}
- IP_3 -gated Ca^{2+}
- IP_4 -gated Ca^{2+}
- Ca^{2+} -gated K^+
- Ca^{2+} -gated non-selective cation
- Ca^{2+} -gated Cl^-
- cAMP cation
- cGMP cation
- cAMP chloride
- ATP Cl^-
- volume-regulated Cl^-
- arachidonic acid-activated K^+
- Na^+ -gated K^+

(b) Cyclic nucleotide-gated channel protein (tetramer)



Η δομή των καναλιών που ρυθμίζονται από τους δεύτερους διαβιβαστές cGMP και cAMP έχουν παρόμοια δομή. Είναι ετεροτετραμερή που αποτελούνται από 4 πρωτεϊνικές υπομονάδες. Η κάθε υπομονάδα αποτελείται από 6 διαμεμβρανικές περιοχές, με το καρβοξυ- και το αμινο-τελικό άκρο τους στην κυτταροπλασματική περιοχή. Η δομή τους μοιάζει με αυτή των καναλιών K^+ , με την P θηλιά της κάθε υπομονάδας να συμμετέχει στη δημιουργία των τοιχωμάτων του πόρου.

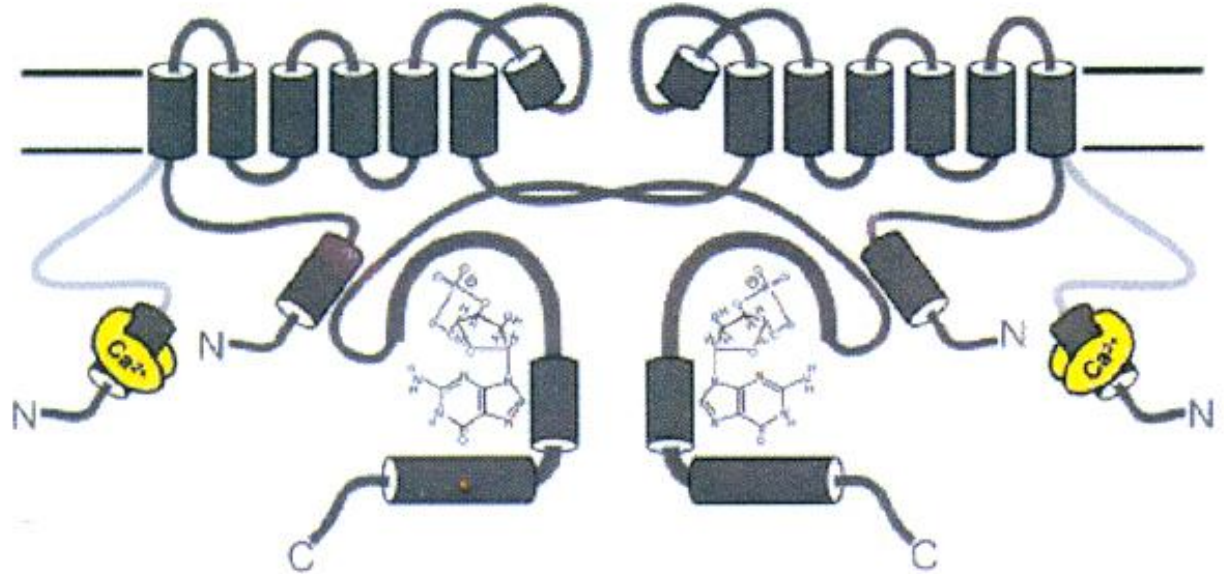


Διακρίνεται η θέση σύνδεσης cAMP/cGMP που αποτελείται από τρεις α-έλικες (αA, αB, αC) και 8 πτυχωτά φύλλα (β1-β8).

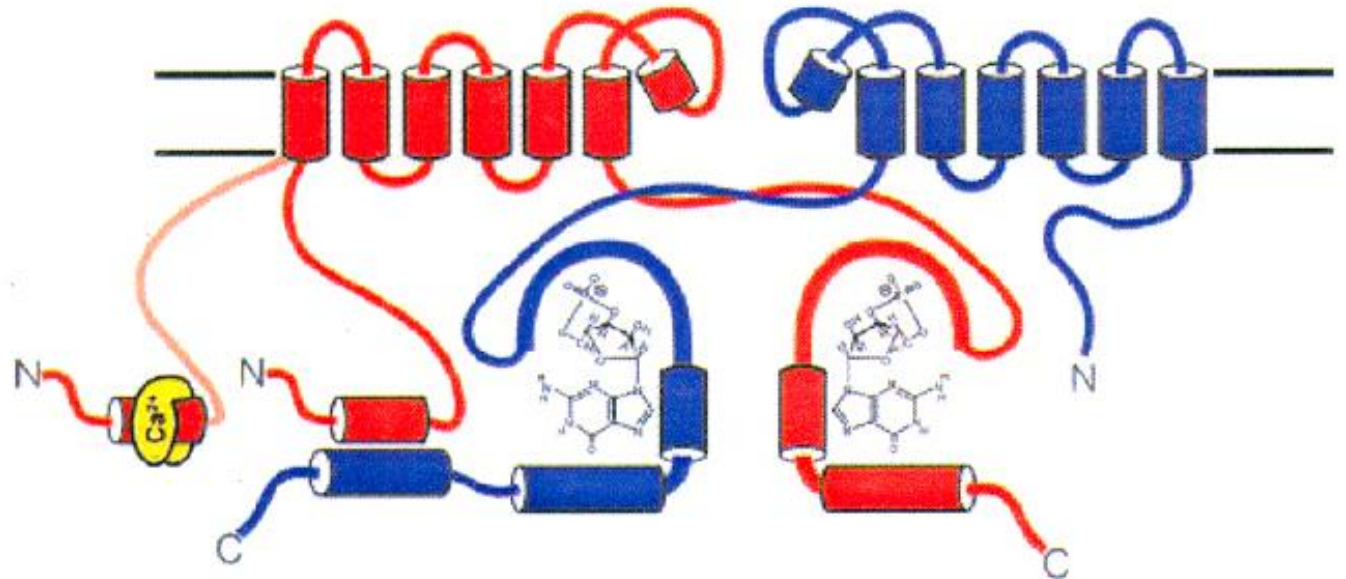
Ένα άλλο χαρακτηριστικό των καναλιών των κυκλικών νουκλεοτιδίων είναι ότι ρυθμίζονται αρνητικά από το Ca^{2+} . Η αύξηση του κυτταροπλασματικού Ca^{2+} μετά το άνοιγμα των καναλιών, οδηγεί στη δημιουργία του συμπλόκου Ca^{2+} /καλμοντουλίνης, το οποίο συνδέεται στο N-τελικό άκρο των καναλιών και αλλάζοντας τη διαμόρφωση των υπομονάδων ελαττώνει τη συγγένεια των καναλιών για τα κυκλικά νουκλεοτίδια (cAMP, cGMP).

Στο μηχανισμό αυτό αρνητικού feed-back οφείλεται η γρήγορη προσαρμογή των οσφρητικών και των φωτο-υποδοχέων.

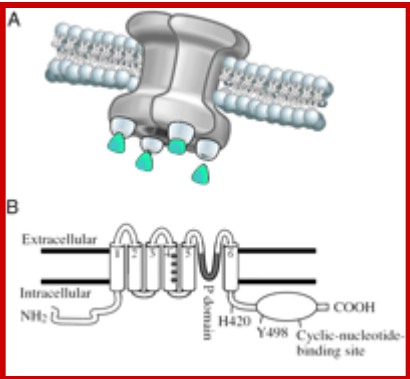
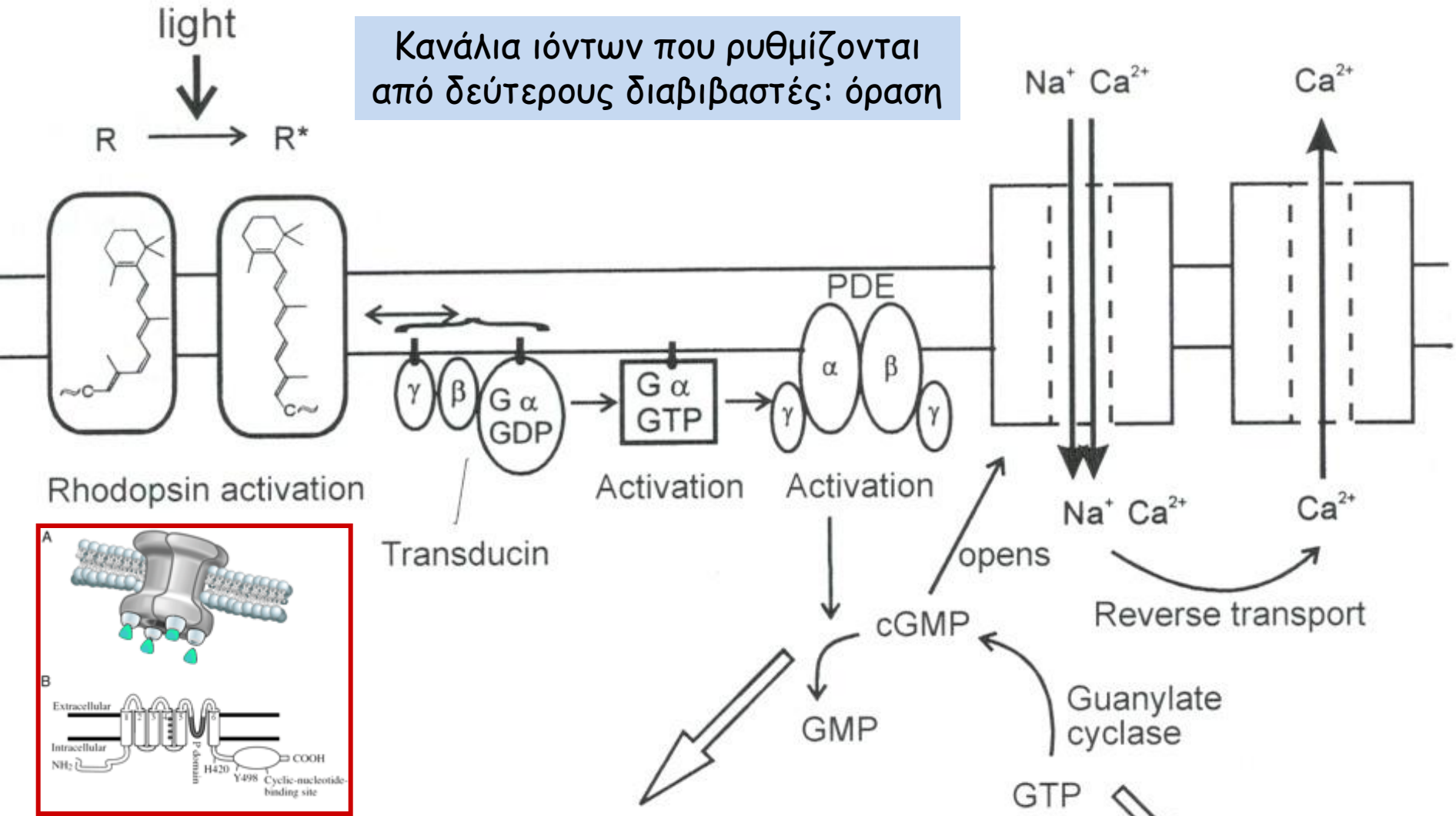
Olfactory CNG channels



Retinal Rod CNG channels



Κανάλια ιόντων που ρυθμίζονται από δεύτερους διαβιβαστές: όραση



Incidence of light:

cGMP ↓ ⇒ Na⁺, Ca²⁺ channels close

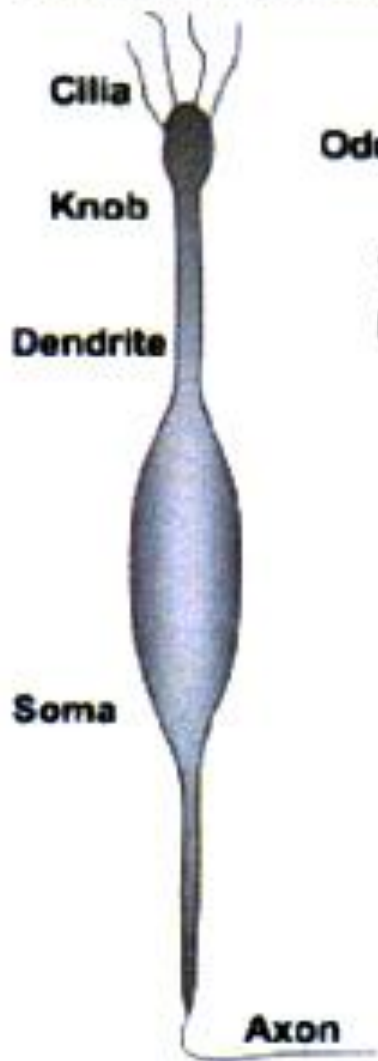
Na⁺, Ca²⁺ ↓ ⇒ Hyperpolarisation

darker:

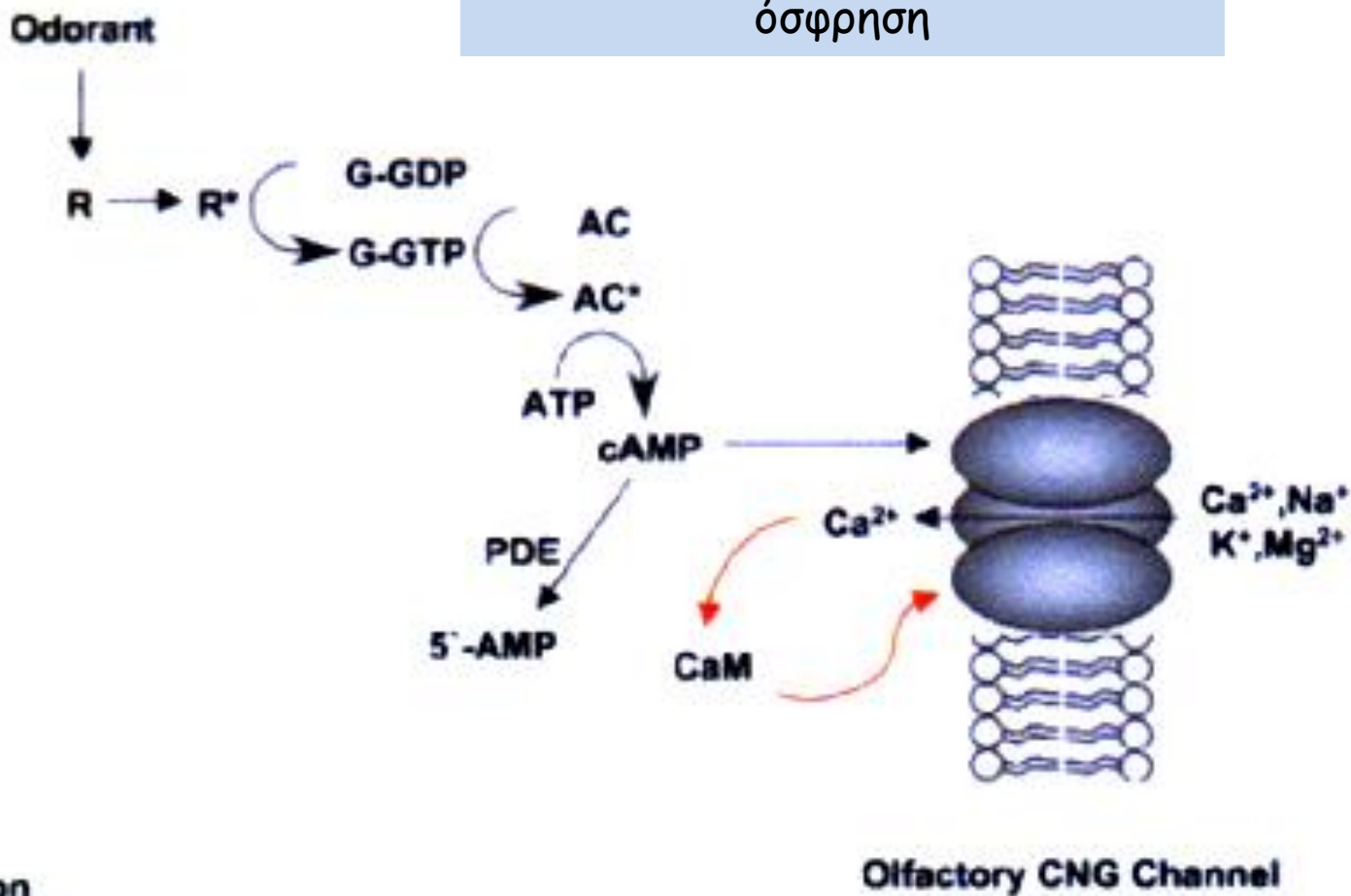
cGMP ↑

Na⁺, Ca²⁺ ↑

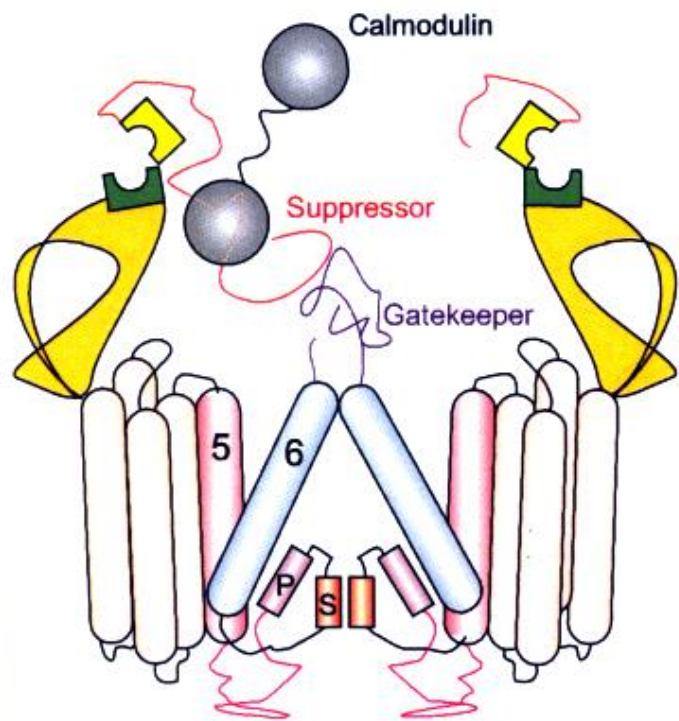
Olfactory sensory neuron



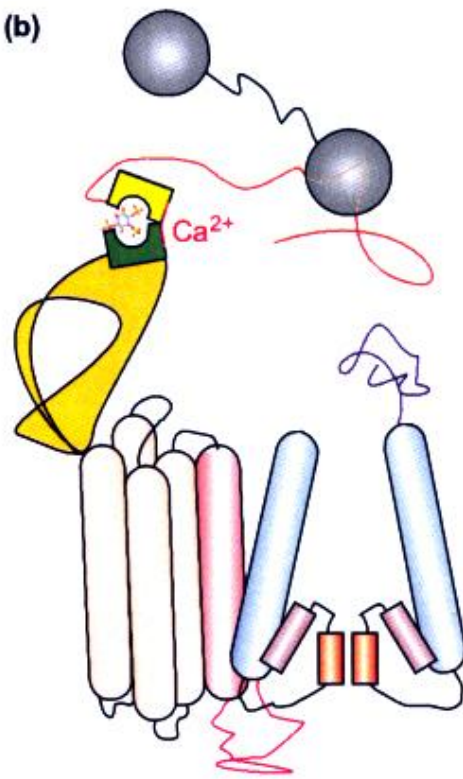
Κανάλια ιόντων που ρυθμίζονται από δεύτερους διαβιβαστές: όσφρηση



(a)

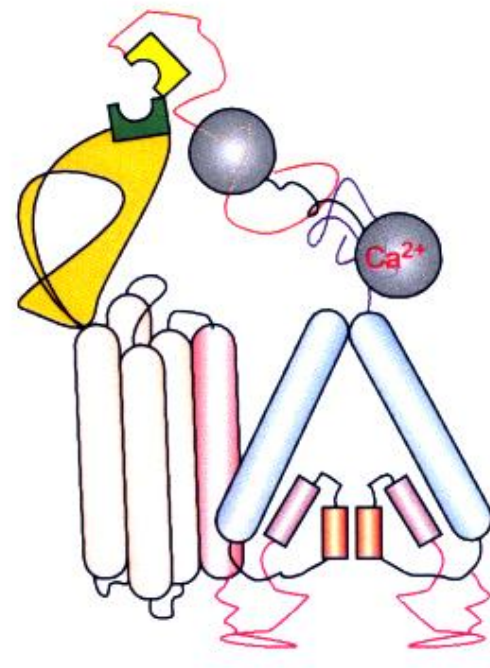


(b)

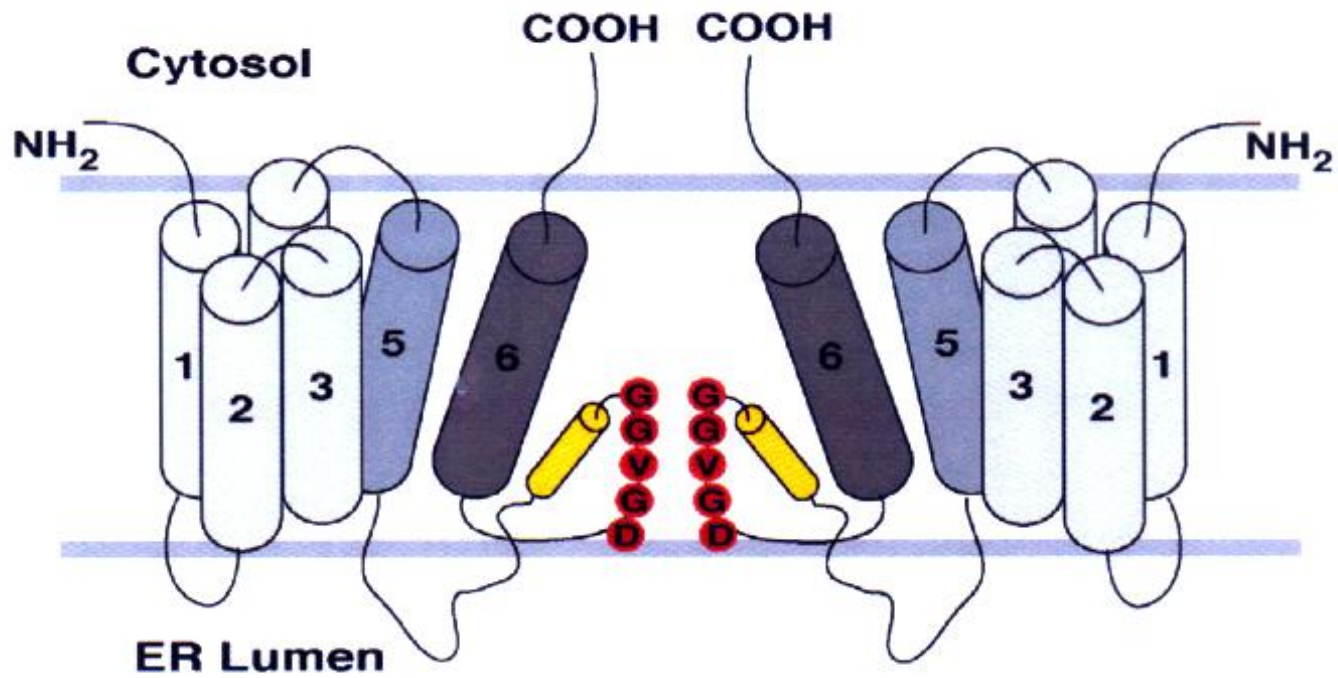


Activation

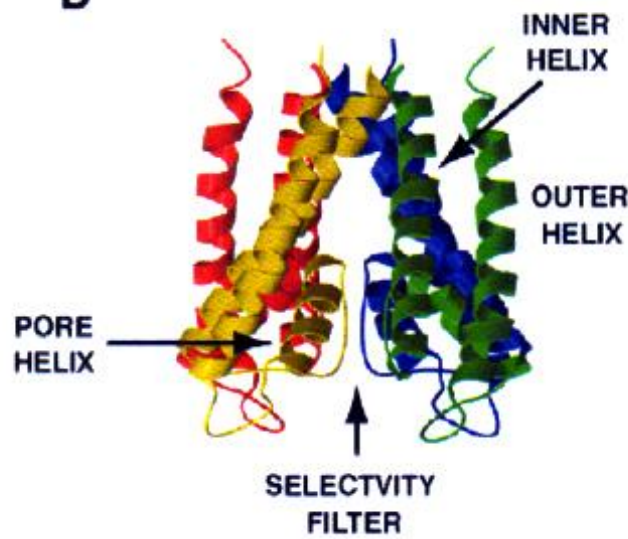
(c)



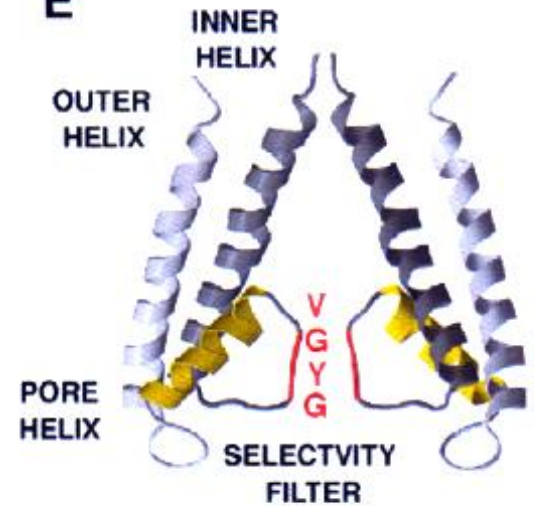
Inhibition



D



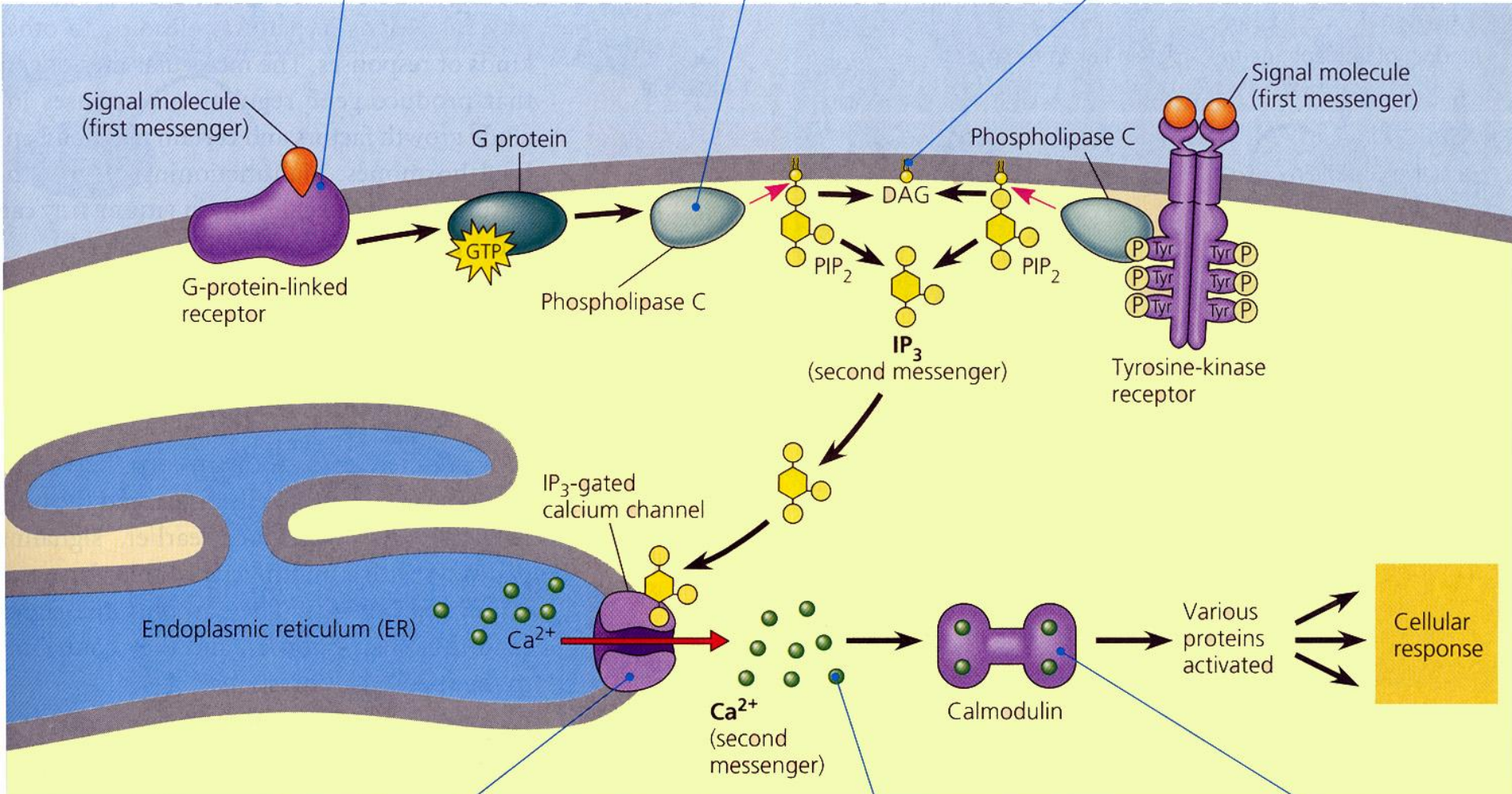
E



1 A signal molecule binds to a receptor, leading to activation of phospholipase C.

2 Phospholipase C cleaves a plasma membrane phospholipid called PIP_2 into DAG and IP_3 .

3 DAG functions as a second messenger in other pathways.



4 IP_3 quickly diffuses through the cytosol and binds to a ligand-gated calcium channel in the ER membrane, causing it to open.

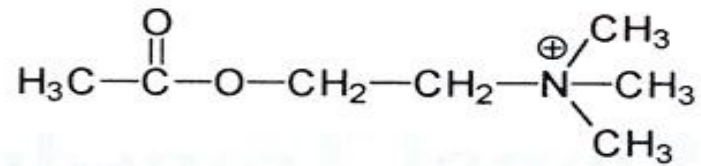
5 Calcium ions flow out of the ER (down their concentration gradient), raising the Ca^{2+} level in the cytosol.

6 The calcium ions activate the next protein in one or more signaling pathways, often acting via calmodulin, a Ca^{2+} -binding protein.

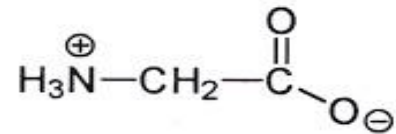
ΝΕΥΡΙΚΗ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗ – ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ

- ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ
- ΚΑΝΑΛΙΑ ΚΑΤΙΟΝΤΩΝ: ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΔΟΜΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΡΟΗΣ
- ΤΑΣΕΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Voltage-gated)
- ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ G ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ ΚΑΝΑΛΙΑ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ 2^ους ΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ (Intracellular ligand gated)
- ΠΡΟΣΔΕΤΟ- ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΑ, ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΚΑΝΑΛΙΑ ΙΟΝΤΩΝ (Extracellular ligand-gated)

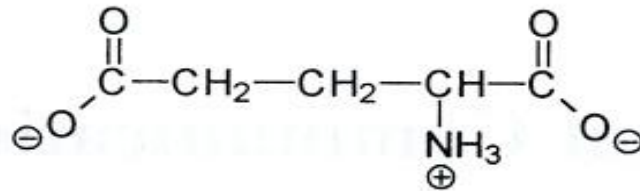
Acetylcholine



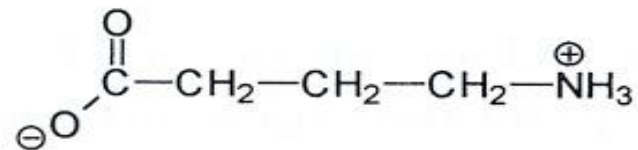
Glycine



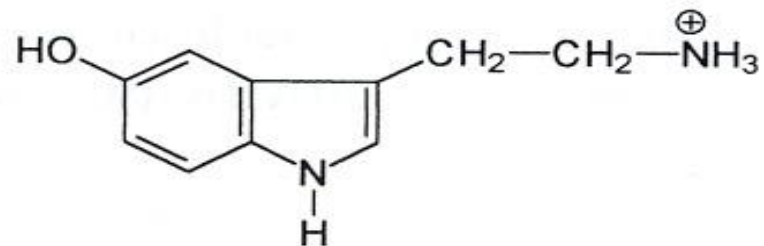
Glutamic acid



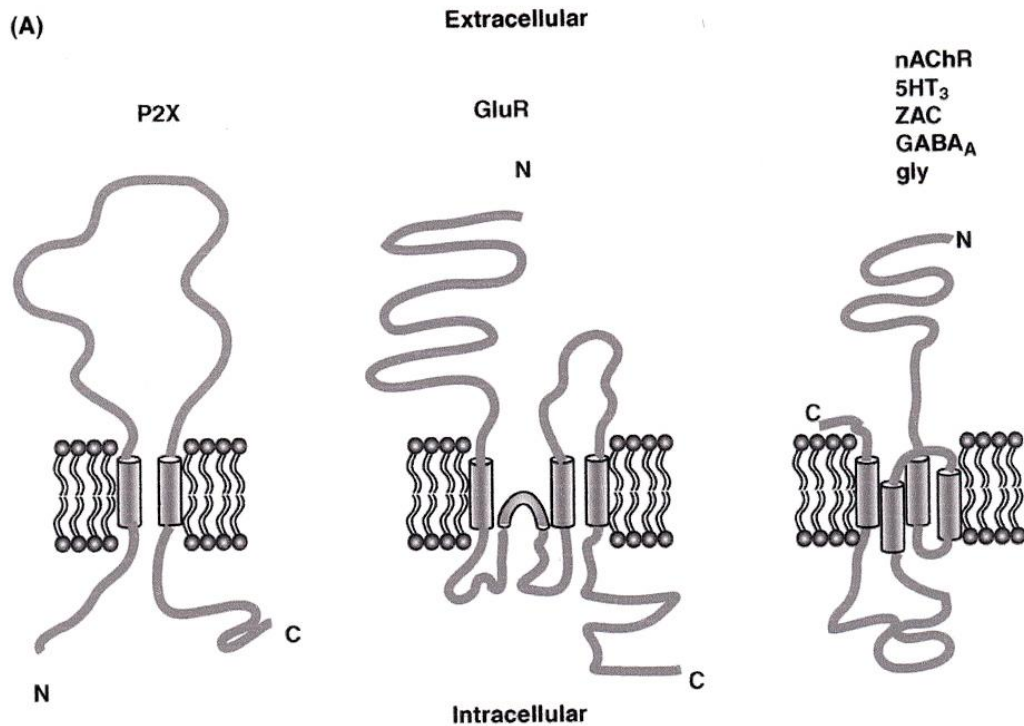
γ -amino butyric acid



Serotonin
(5-hydroxytryptamine)



(A)



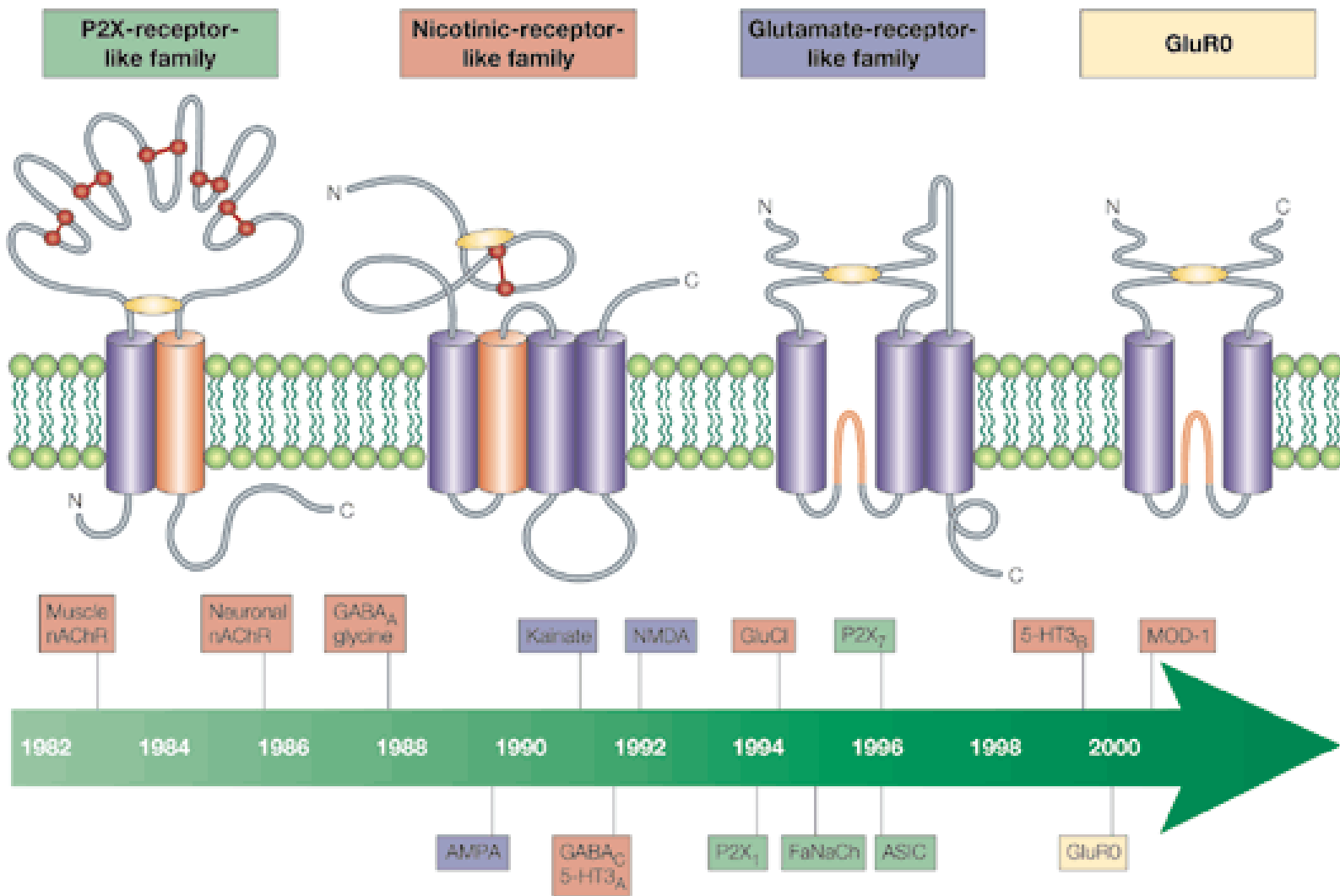
2. Προσδετο-εξαρτώμενα κανάλια (Extracellular Ligand-gated ion channels)

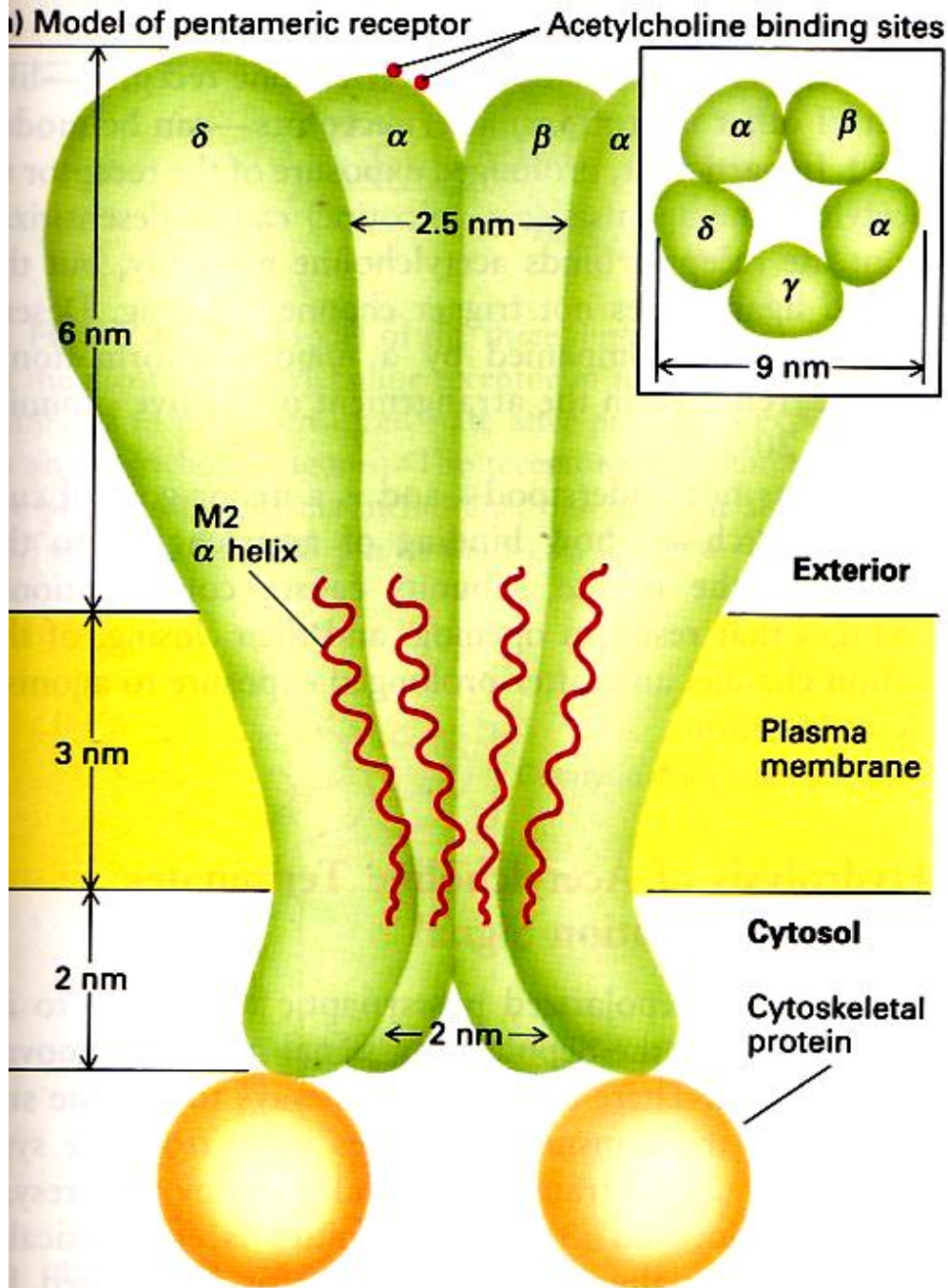
Την υπεροικογένεια των cys-loop υποδοχέων, η μεγαλύτερη υπερικογένεια προσδετοεξαρτώμενων καναλιών-υποδοχέων, οι οποίοι αποτελούνται από 5 διαφορετικές πρωτεϊνικές υπομονάδες ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) και περιέχουν μια χαρακτηριστική θηλιά κυστεΐνης στο αμινοτελικό τους άκρο. Έχουν βρεθεί πολλά γονίδια που κωδικοποιούν διαφορετικές υπομονάδες, ο συνδυασμός των οποίων συντελεί στη μεγάλη ποικιλομορφία των υποδοχέων αυτών. Η μεγάλη ενδοκυτταρική θηλιά ανάμεσα στην TM3 και TM4 διαμεμβρανική περιοχή, αλληλεπιδρά με κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Η υπερικογένεια των Cys-loop υποδοχέων περιέχει κατιονικούς (νικοτινικός υποδοχέας nAChR, και σεροτονινεργικός 5-HT₃) και ανιονικούς υποδοχείς (γ -αμινοβουτυρικού οξέος GABA_A, GABA_C και γλυκίνης).

A. Την οικογένεια των υποδοχέων του ATP (P2X), κατιονικά κανάλια που αποτελούνται από τρεις υπομονάδες, κάθε υπομονάδα αποτελείται από δυο διαμεμβρανικές περιοχές που συνδέονται με μια μεγάλη εξωκυτταρική θηλιά, ενώ το N- και το C-τελικό άκρο τους βρίσκεται ενδοκυτταρικά.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 7 υπομονάδες P2X, καθεμιά από τις οποίες μπορεί να δημιουργήσει λειτουργικούς ομομερείς υποδοχείς. Λειτουργικοί ετερομερείς σχηματίζονται ανάμεσα στους P2X_{2/3}, P2X_{1/5}, P2X_{2/6}, και P2X_{4/6}.

Την υπεροικογένεια των ιονοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού, οι οποίοι είναι κατιονικά κανάλια που αποτελούνται από 4 πρωτεϊνικές υπομονάδες. Η υπερικογένεια αυτή περιλαμβάνει τους υποδοχείς NMDA, AMPA και καΐνικού.





Υπεροικογένεια Cys loop

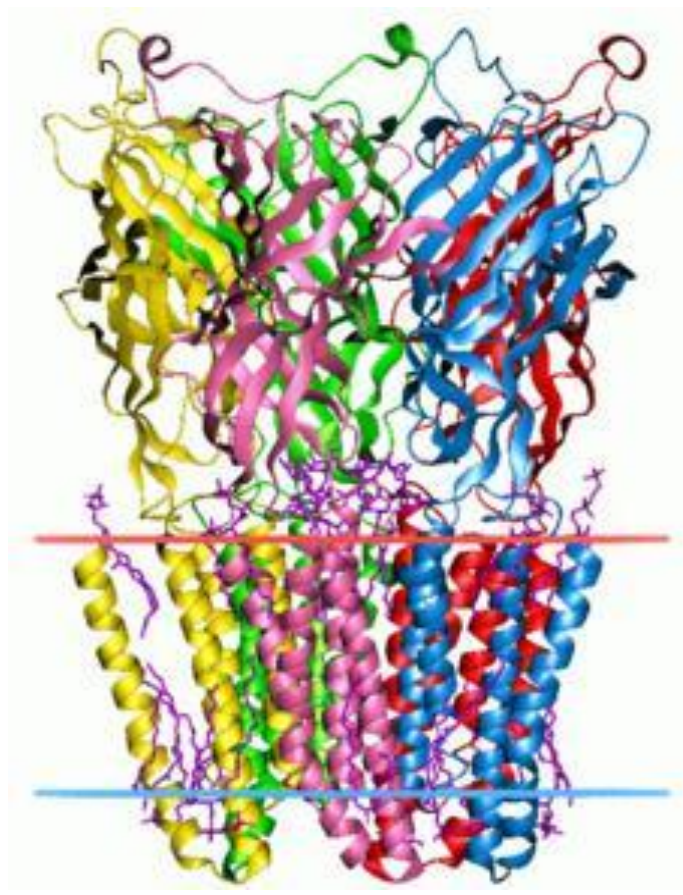
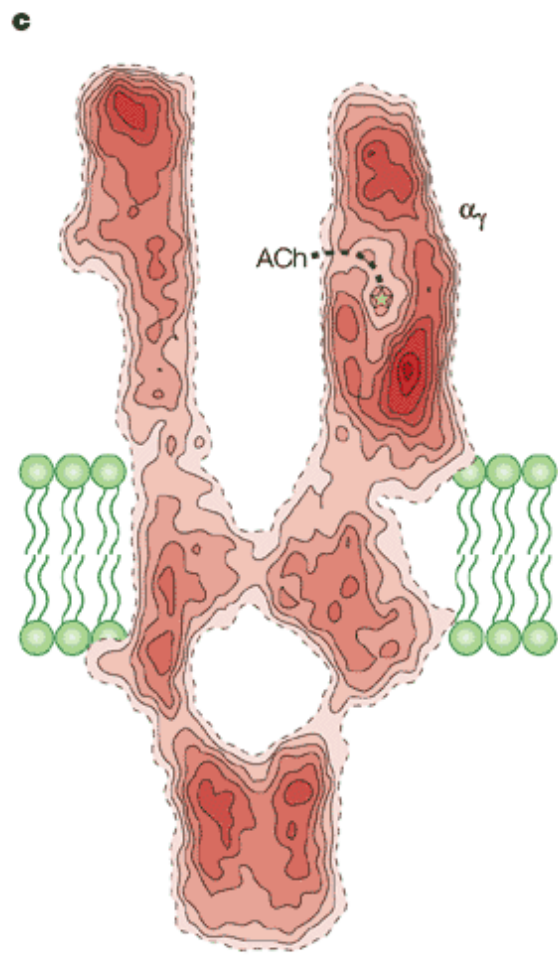
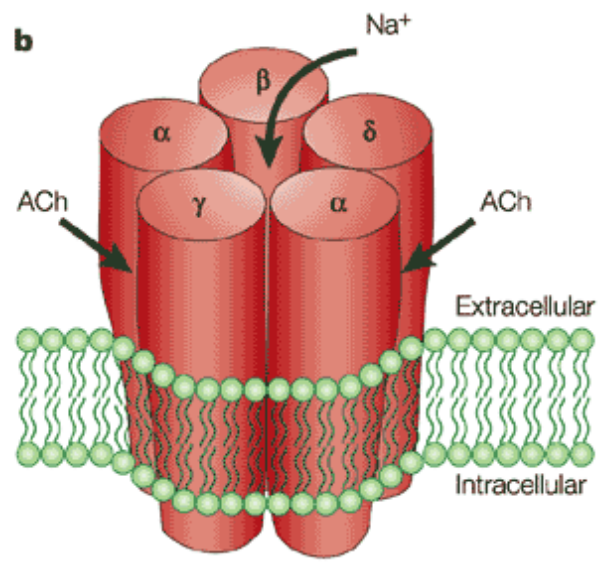
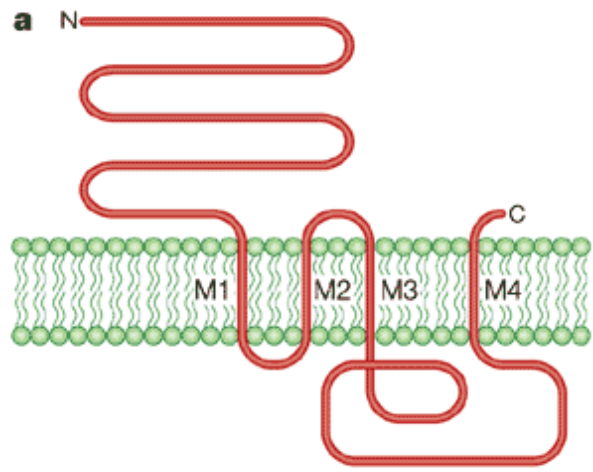
Νικοτινικός υποδοχέας

$GABA_A$ $GABA_C$

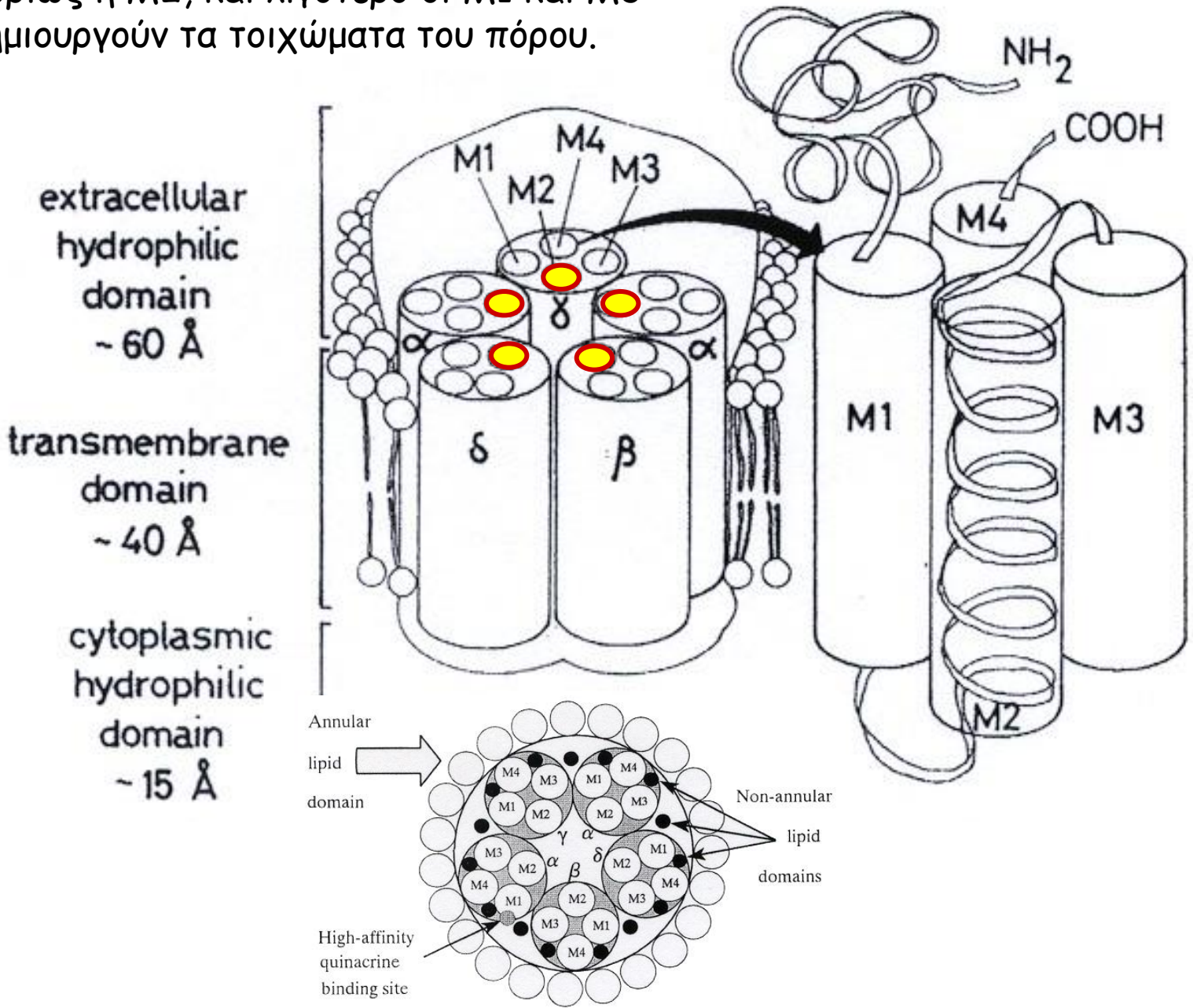
Υποδοχέας Γλυκίνης

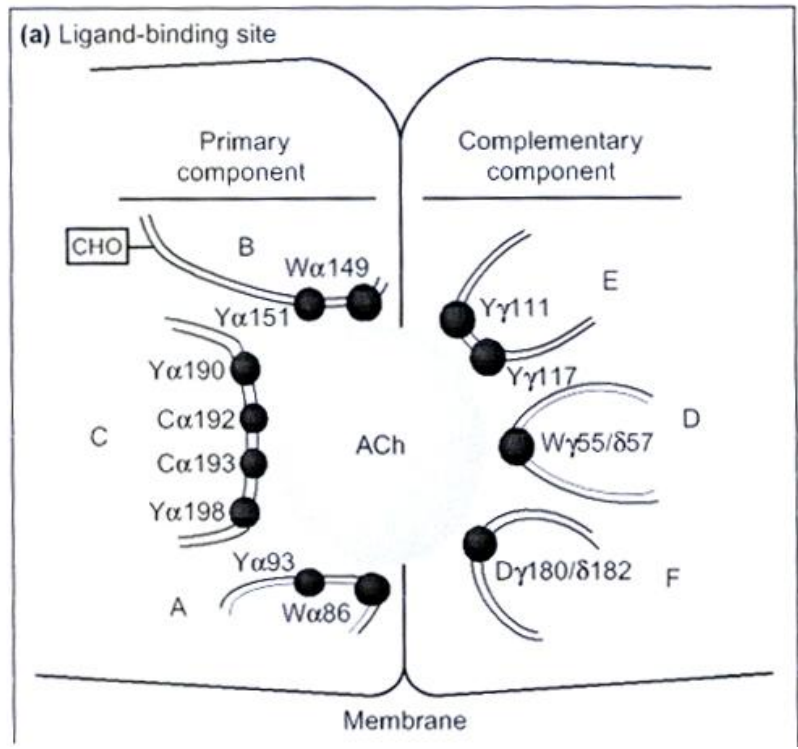
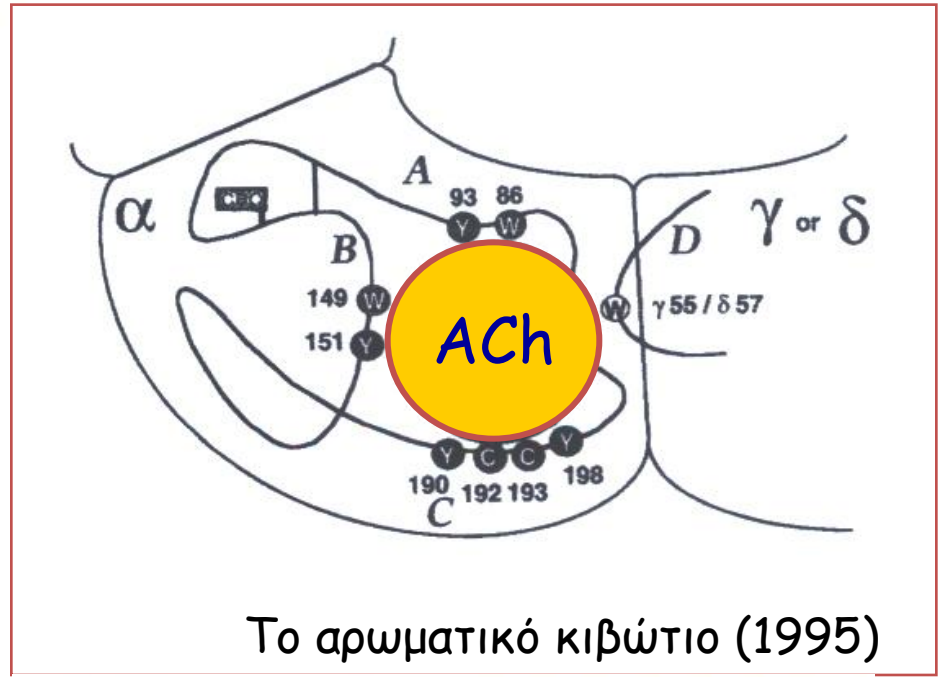
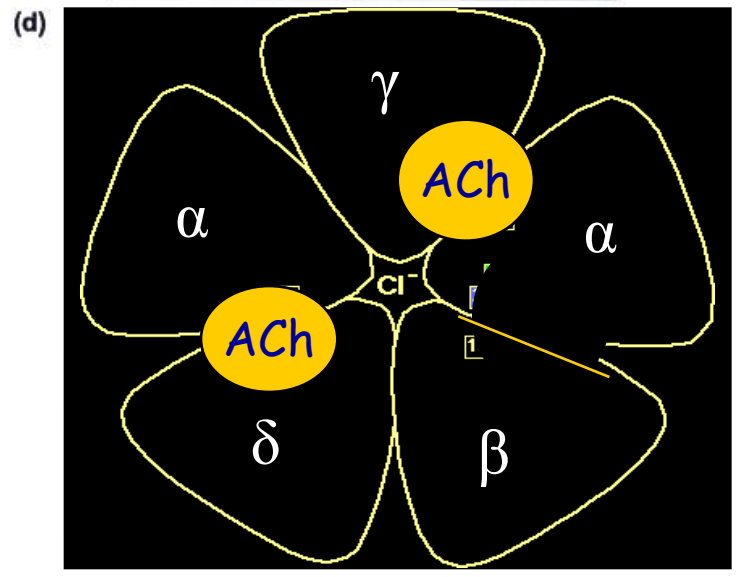
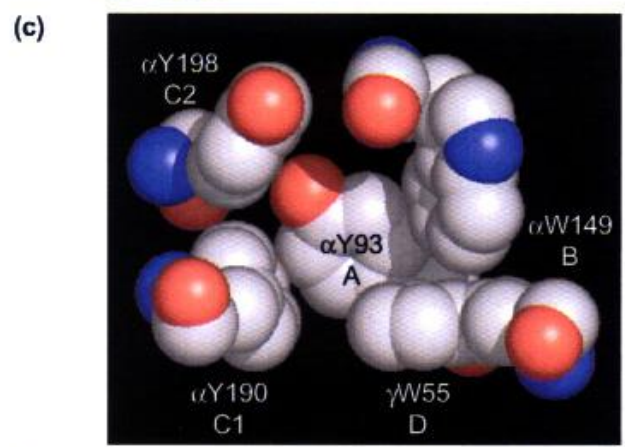
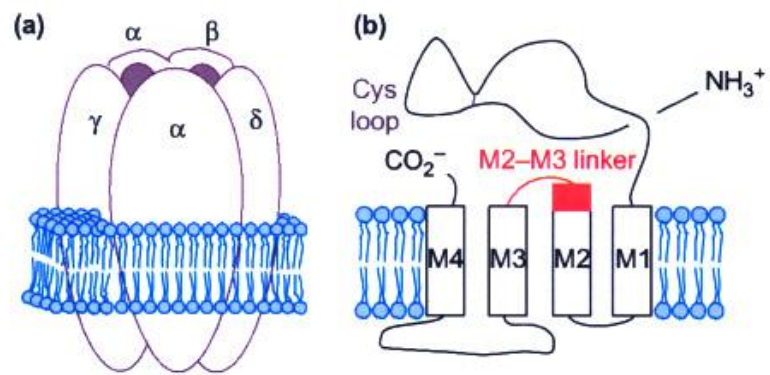
Υποδοχέας $5HT_3$



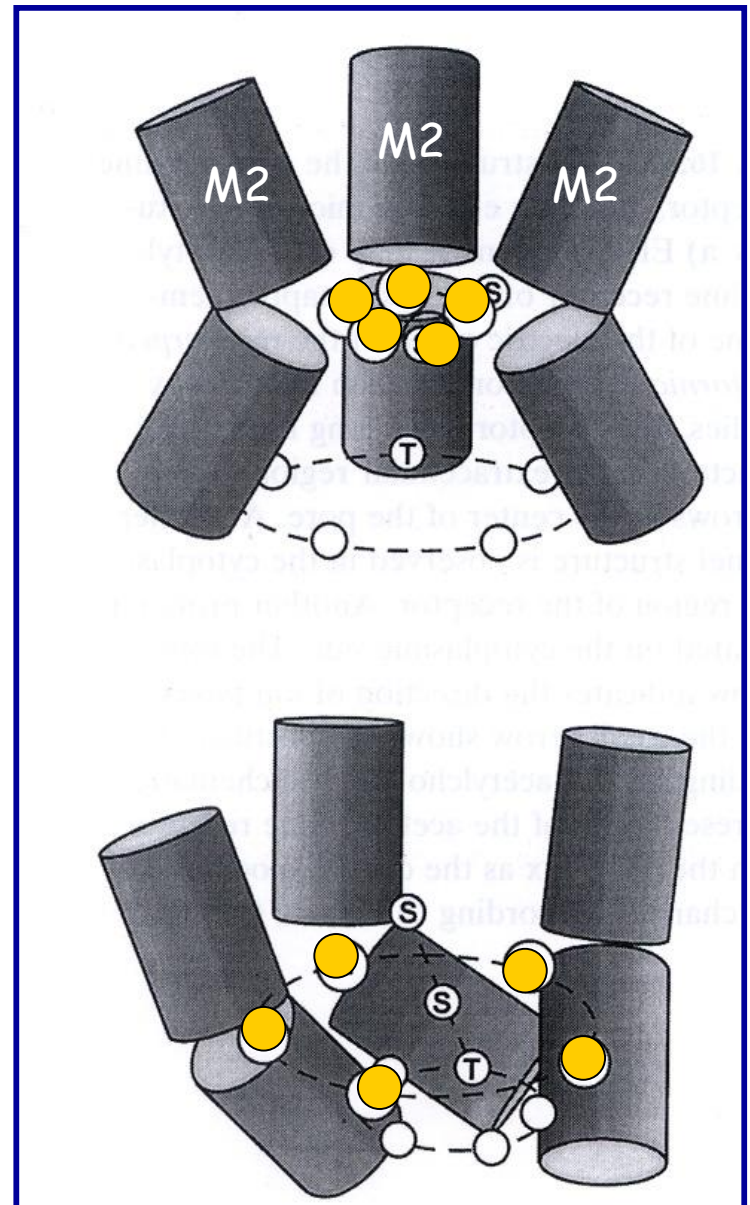
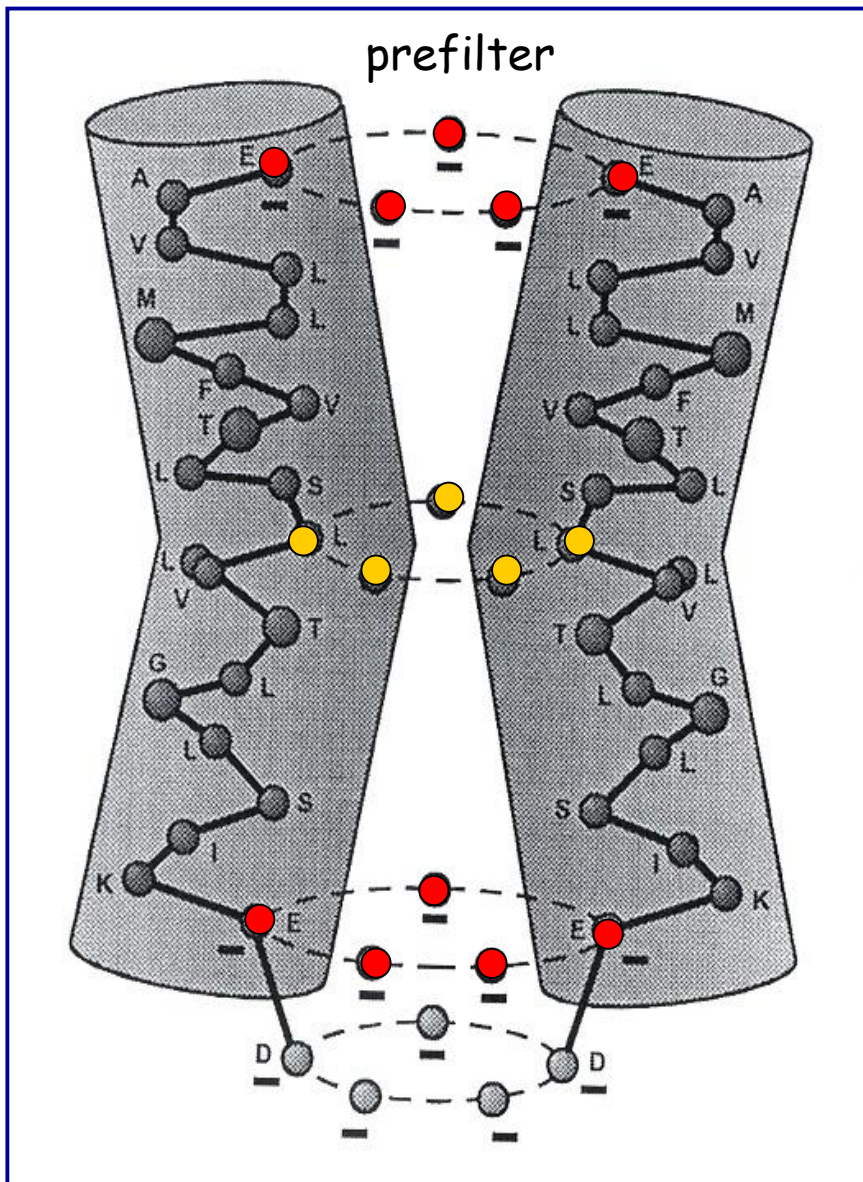


Κυρίως η M2, και λιγότερο οι M1 και M3 δημιουργούν τα τοιχώματα του πόρου.

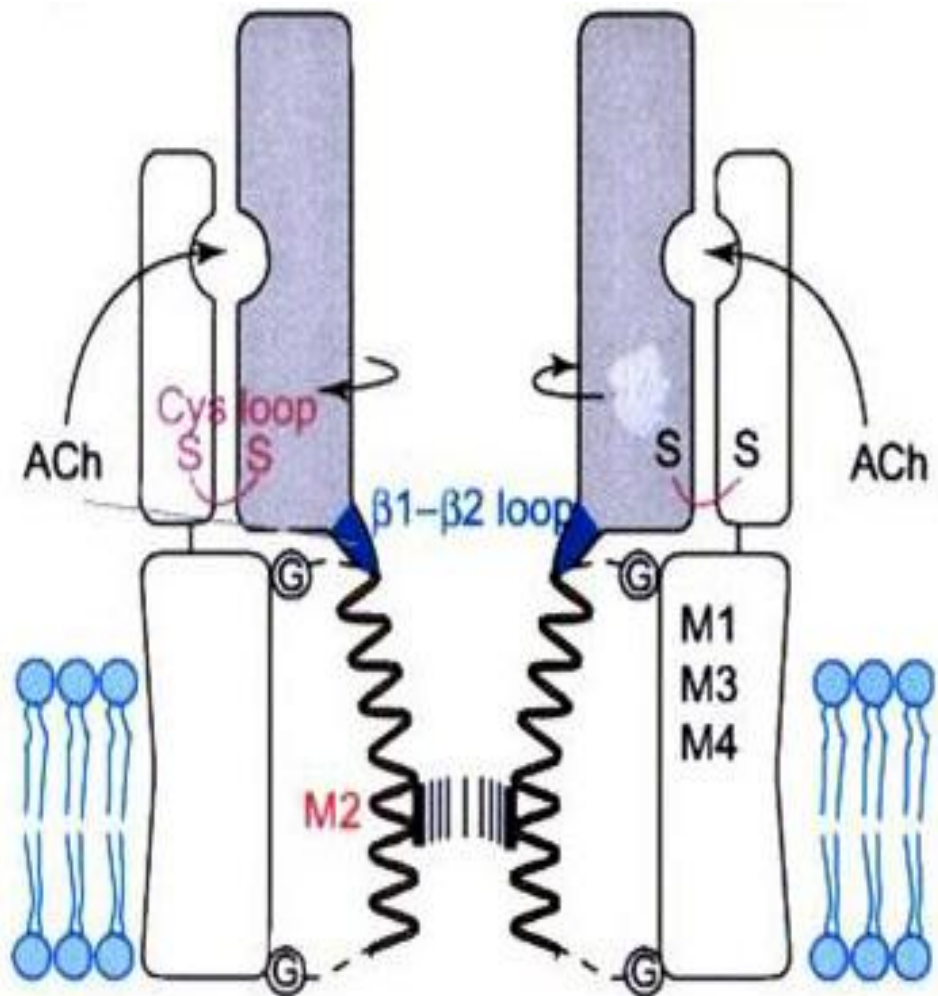
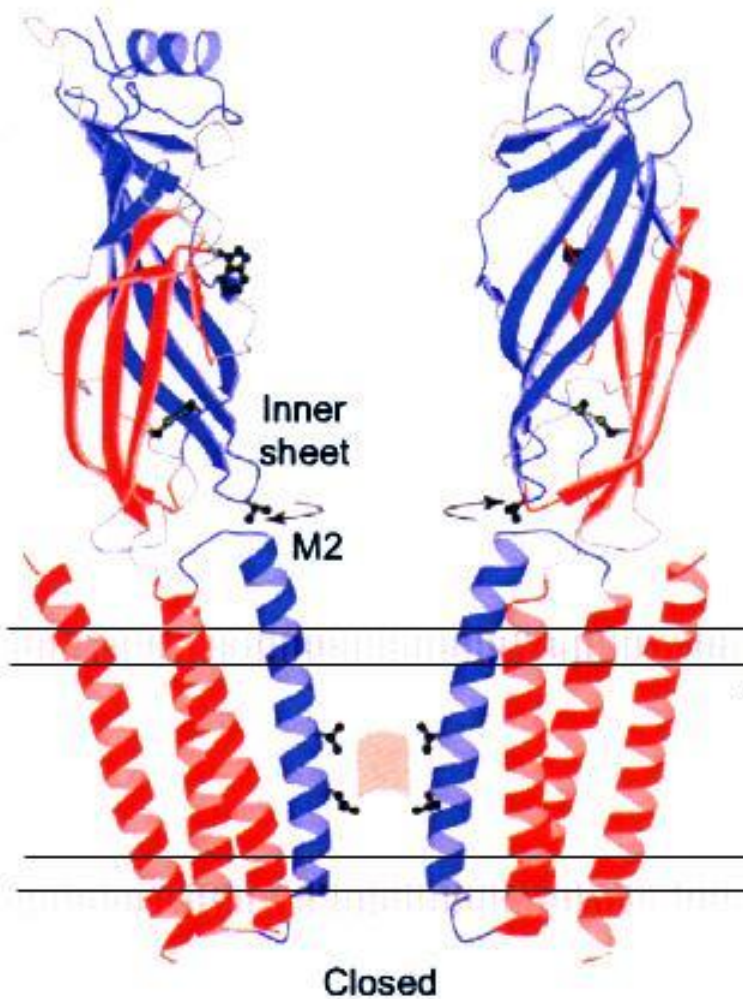




2001



Στην κλειστή κατάσταση πέντε κατάλοιπα λευκίνης (ένα για κάθε υπομονάδα) βρίσκονται στο κανάλι ιόντος και παρεμποδίζουν τη μεταφορά ιόντων. Πάνω και κάτω από το εμπόδιο υπάρχουν αρνητικά φορτισμένα κατάλοιπα τα οποία λειτουργούν ως προφίλτρα για τη μεταφορά ιόντων.



Η μετάβαση από την κλειστή στην ανοιχτή κατάσταση νικοτινικού υποδοχέα όπως προτάθηκε από τον Unwin (2003). Φαίνονται μόνο οι δυο α υπομονάδες του πενταμερή υποδοχέα (α2βγδ).

Η πρόσδεση της ACh οδηγεί σε δομικές αλλαγές των προς τα έξω β πτυχωτών φύλλων της εξωκυττάριας περιοχής (κόκκινο) και περιστροφή κατά τη φορά του ρολογιού των προς τα μέσα β φύλλων (μπλε, βέλη). Αυτή η κίνηση της εξωκυττάριας περιοχής μεταφέρεται στην M2 έλικα που δημιουργεί τον πόρο (μπλε), γεγονός που οδηγεί σε σπάσιμο των πλευρικών υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων στην είσοδο του καναλιού (ροζ) και ανοίγει το κανάλι.

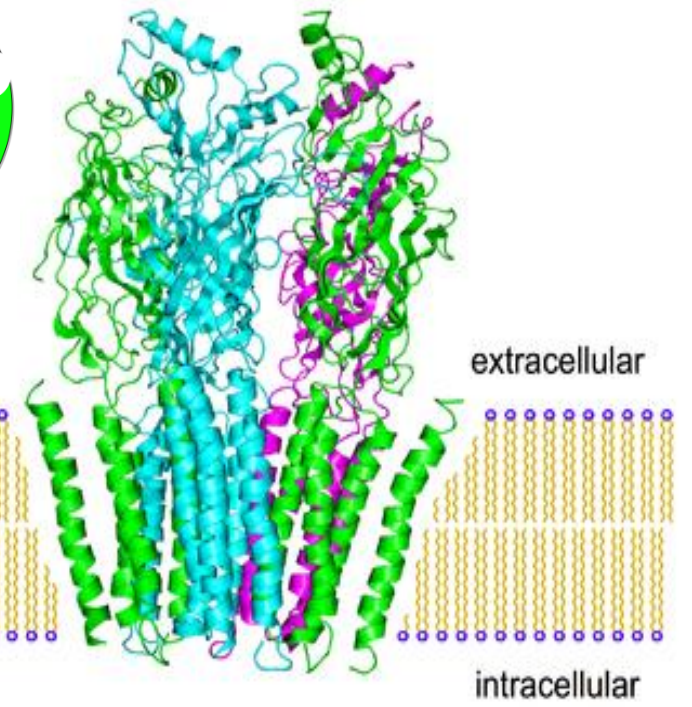
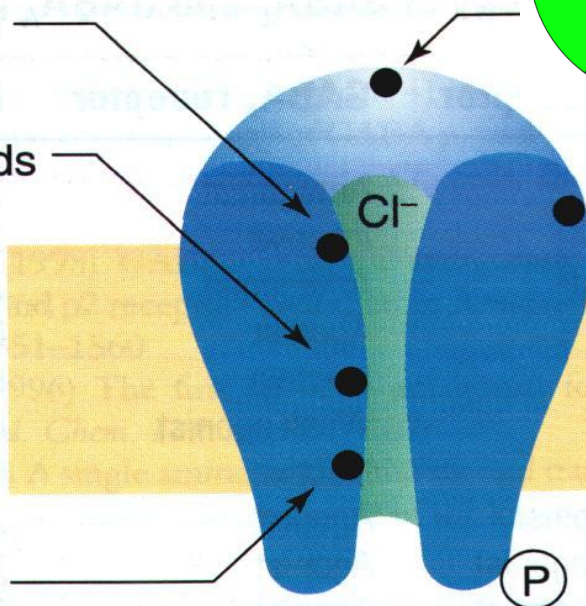
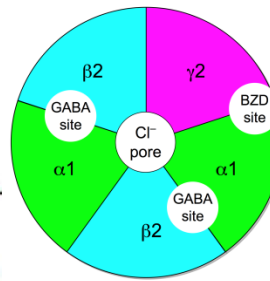
Υποδοχέας GABA_A

Barbiturates

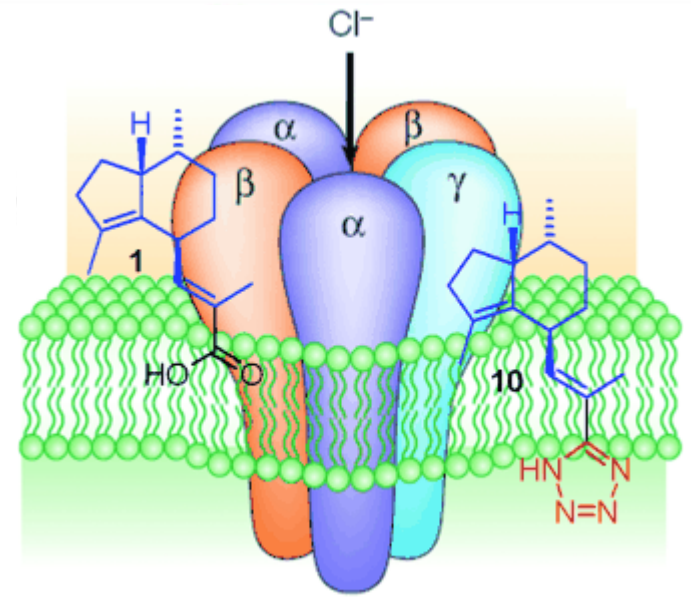
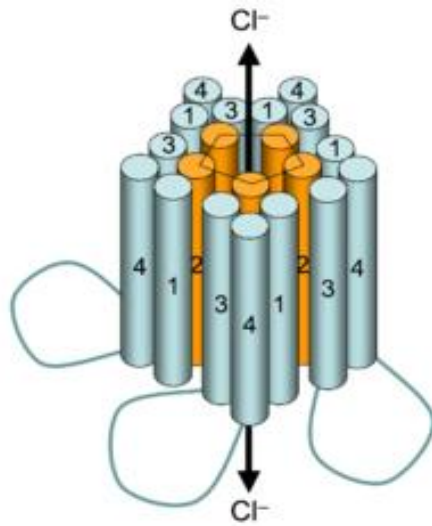
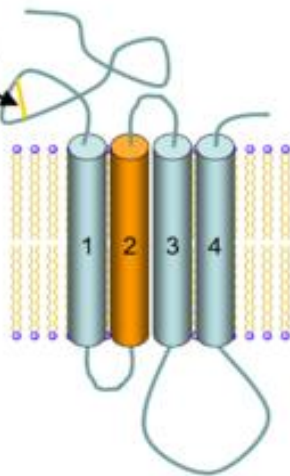
Neurosteroids

GABA_A

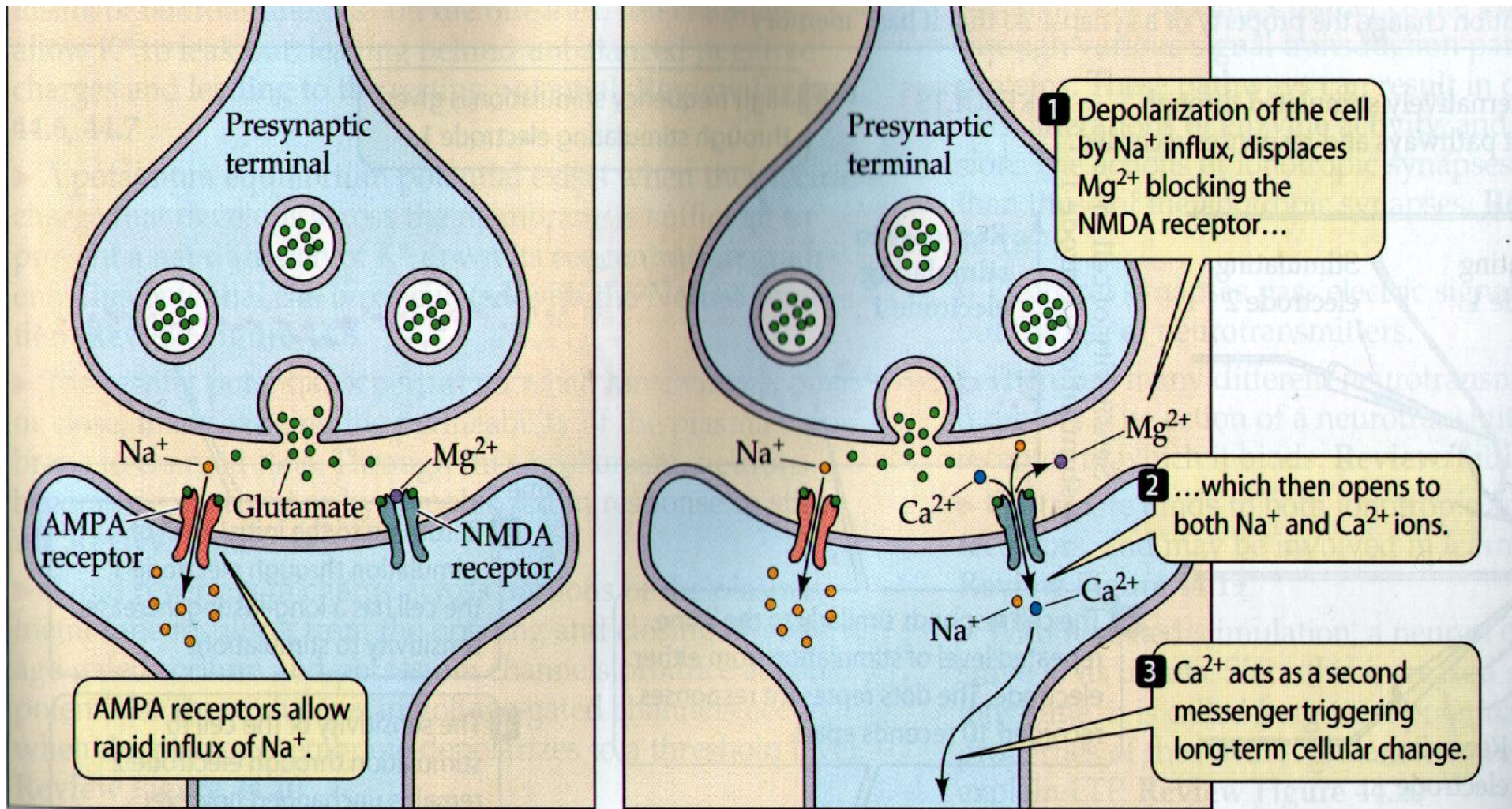
Picrotoxinin



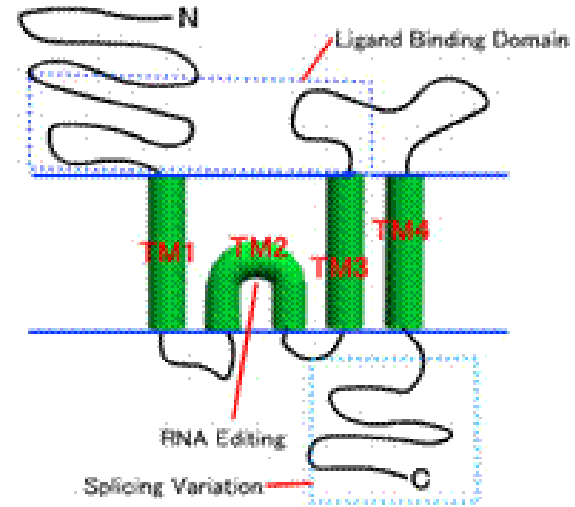
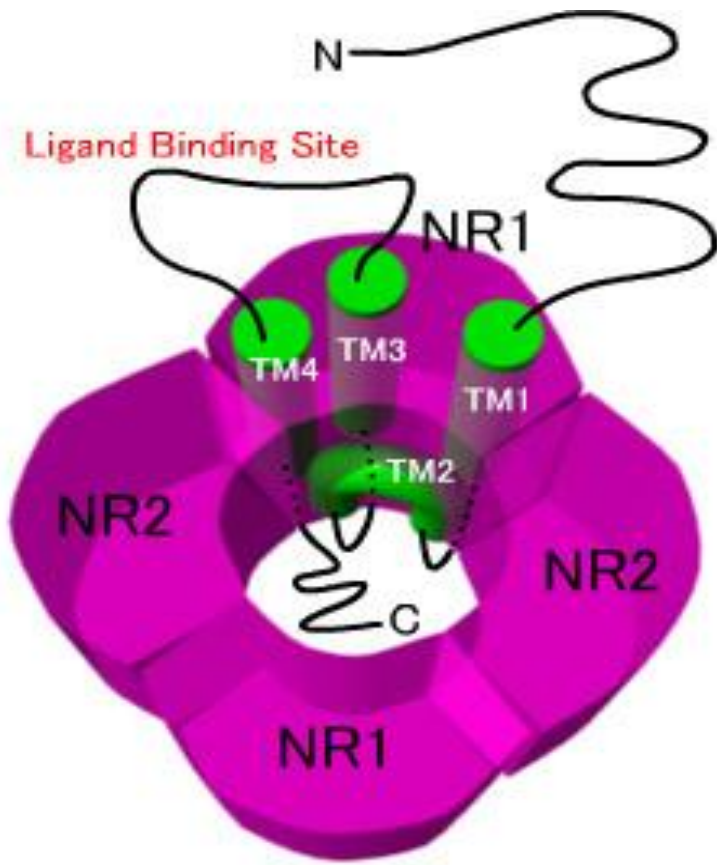
cys-cys



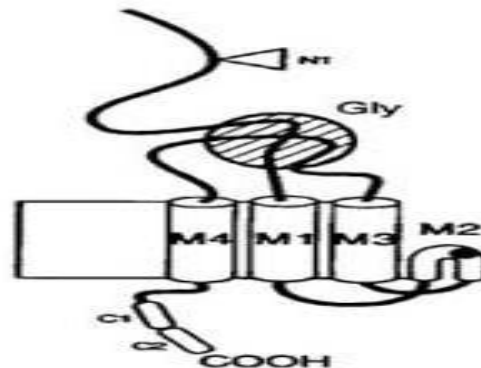
Ιονοτροπικοί Υποδοχείς γλουταμικού:
NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) και
AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyloxazol-4-propionic acid)



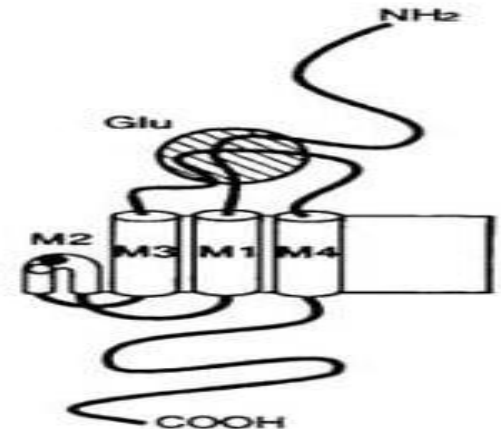
Δομή του υποδοχέα NMDA



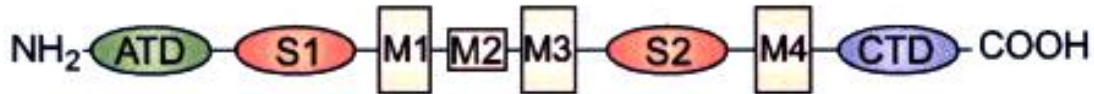
NR1-ζ1



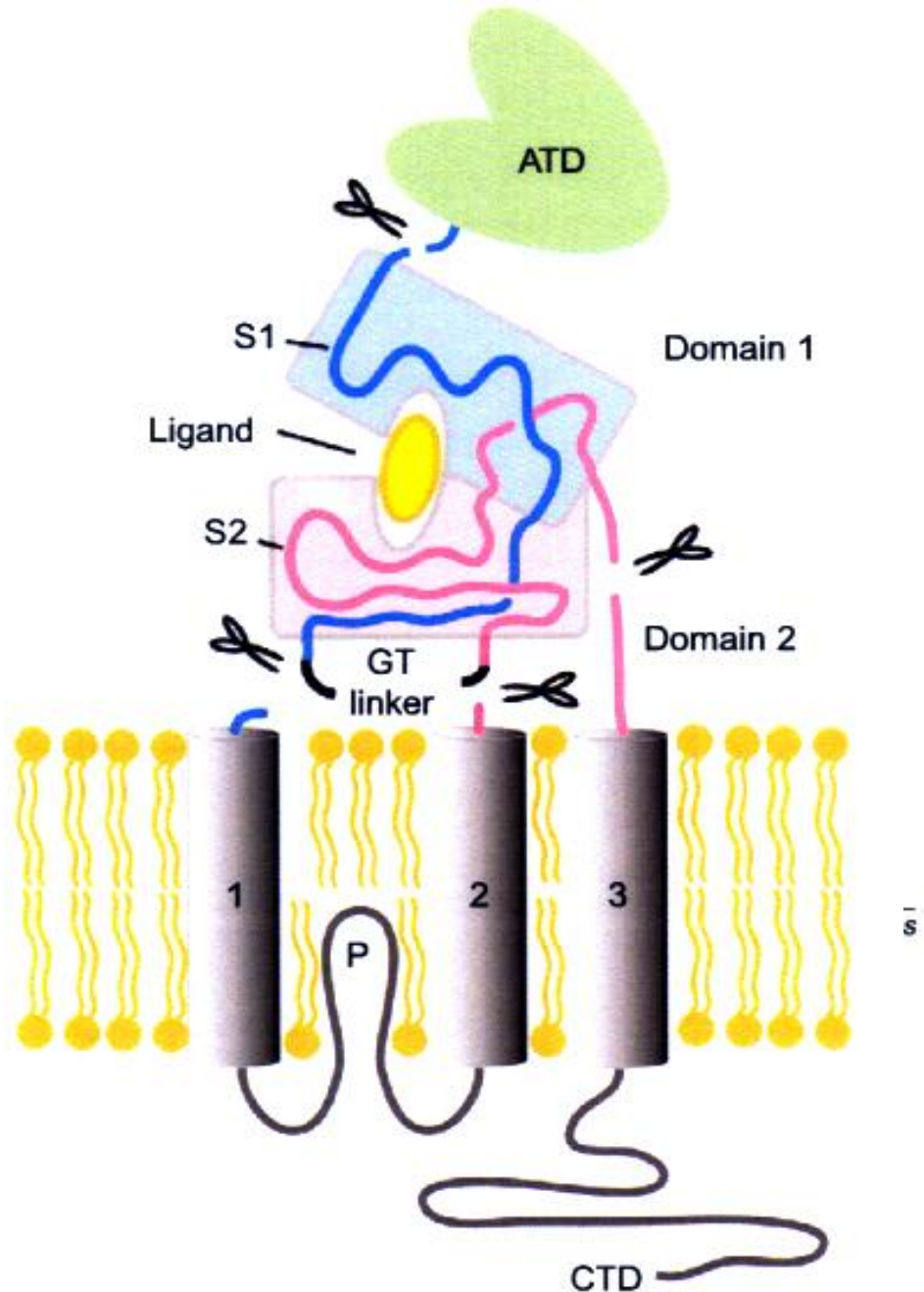
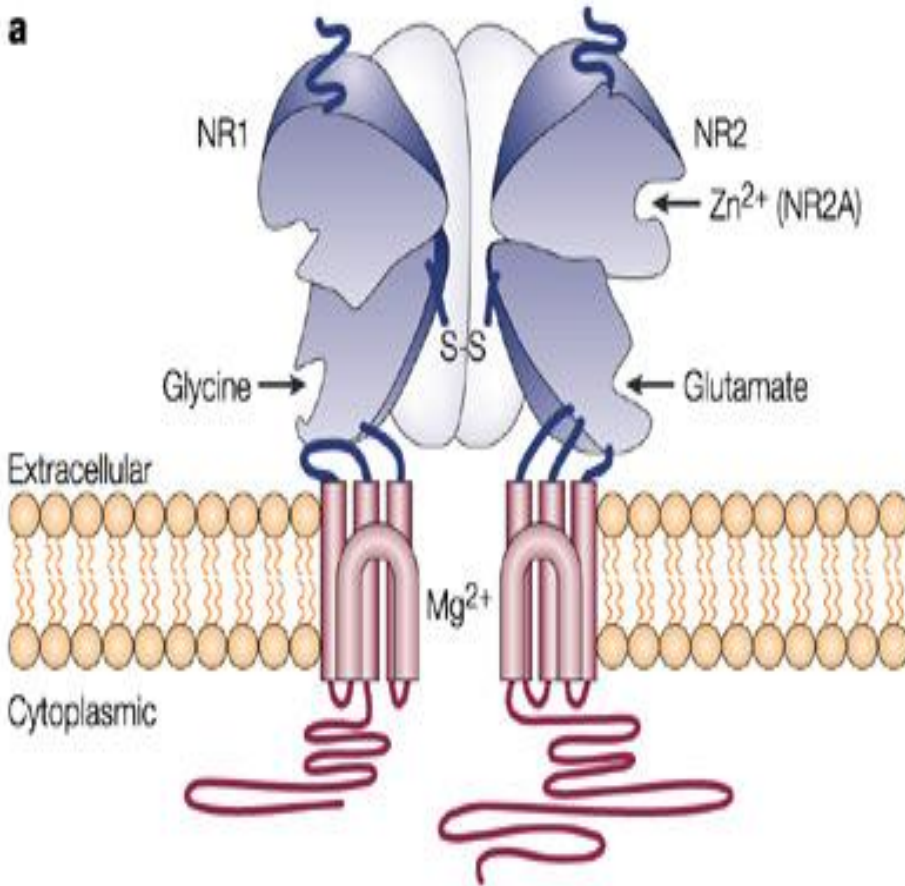
NR2-ε



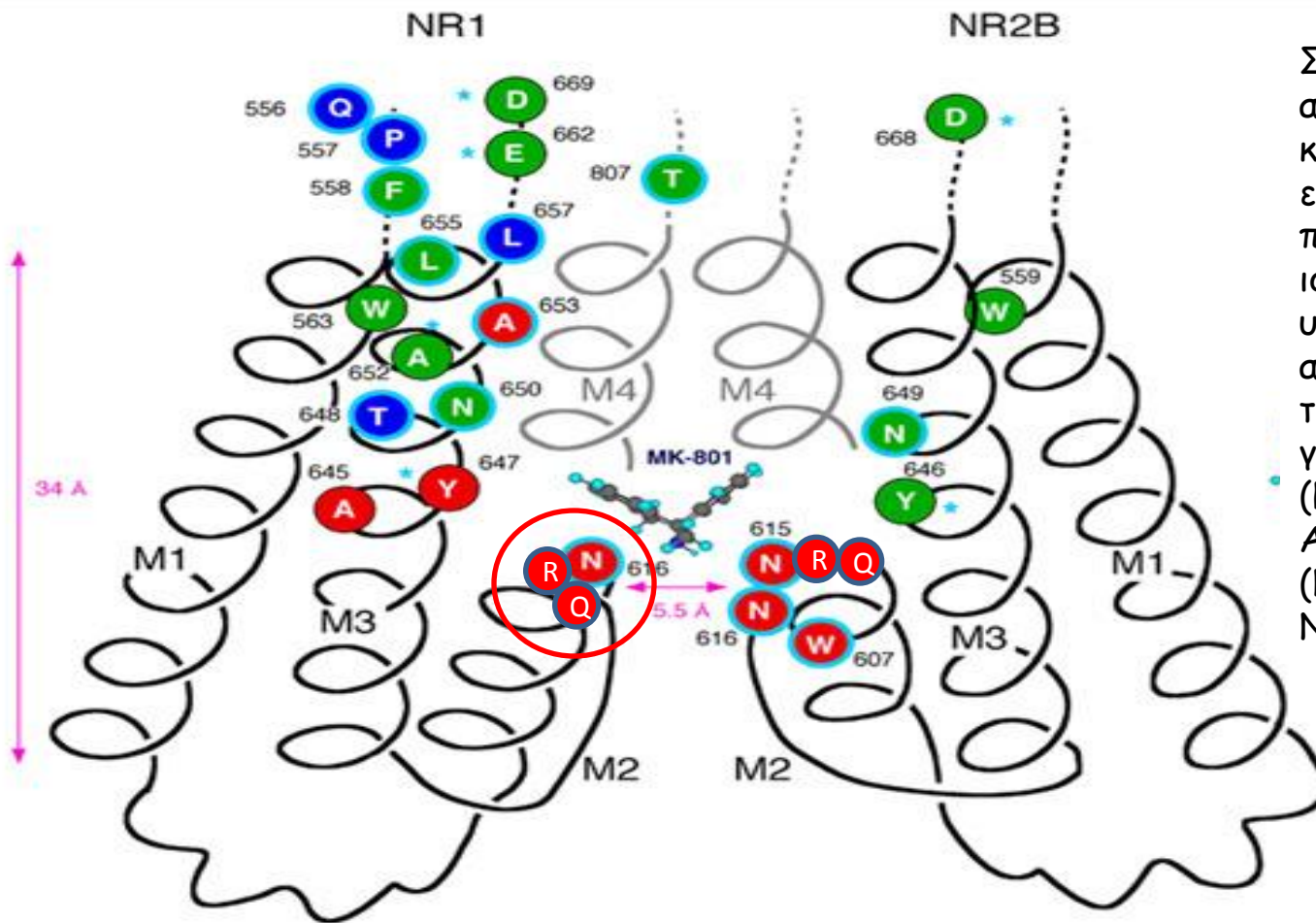
Οι **M2** θηλιές όλων των υπομονάδων σχηματίζουν τον **πόρο** του υποδοχέα. Κάθε M2 θηλιά έχει δομή α-έλικας, η ευλυγισία της οποίας της δίνει τη δυνατότητα να δημιουργήσει τον πόρο, ενώ παράλληλα συνδέει την M1 με την M3 περιοχή



a



Ως **ATD** (Amino Terminal Domain) συμβολίζεται η περιοχή του αμινοτελικού άκρου, η οποία βρίσκεται εξωκυτταρικά. Οι S1 και S2 λοβοί δημιουργούν την θέση δέσμευσης του προσδέτη (Glu ή Gly). Τέλος έχουμε την **CTD** (Carboxy Terminal Domain) δηλαδή την καρβοξυτελική περιοχή



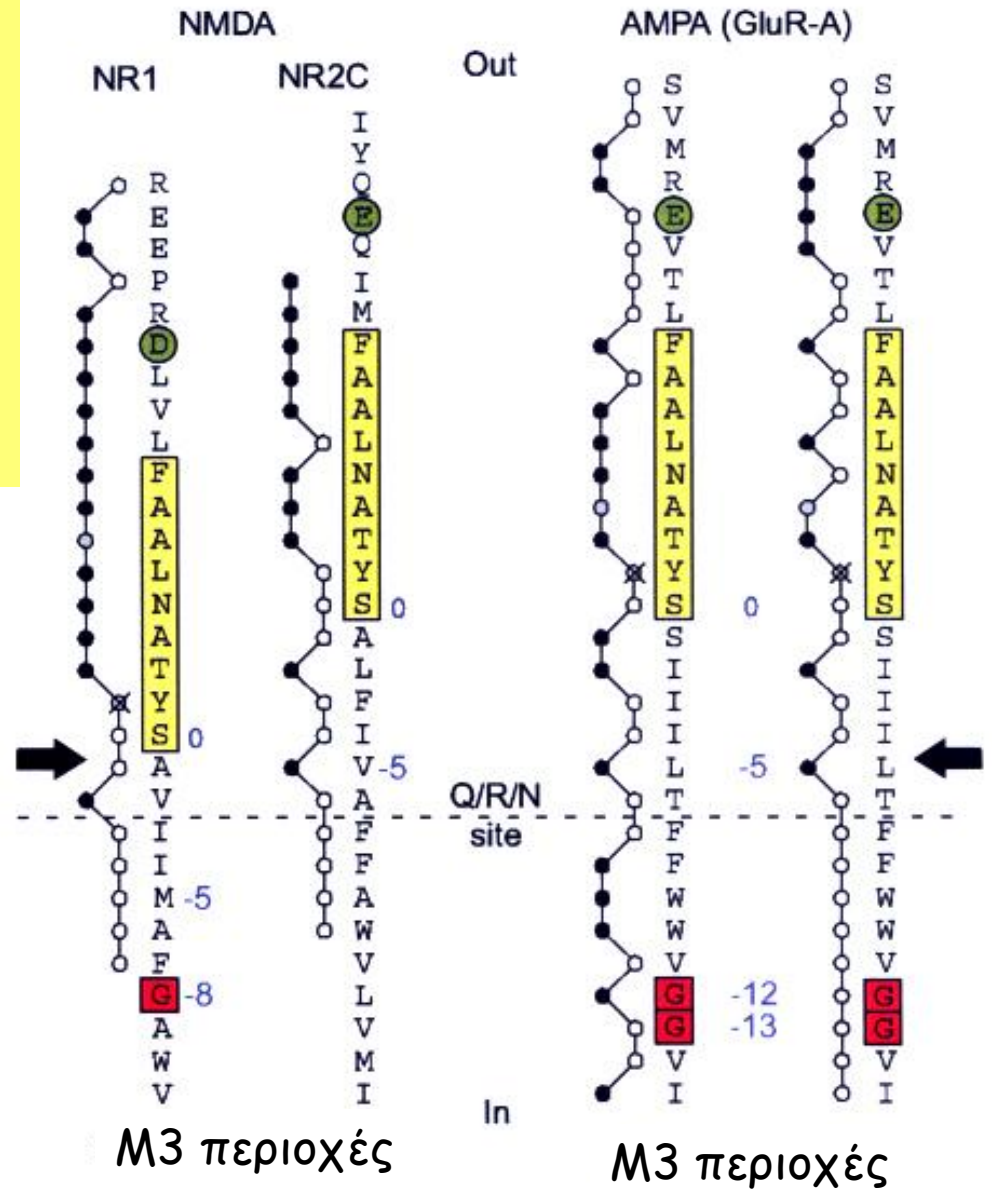
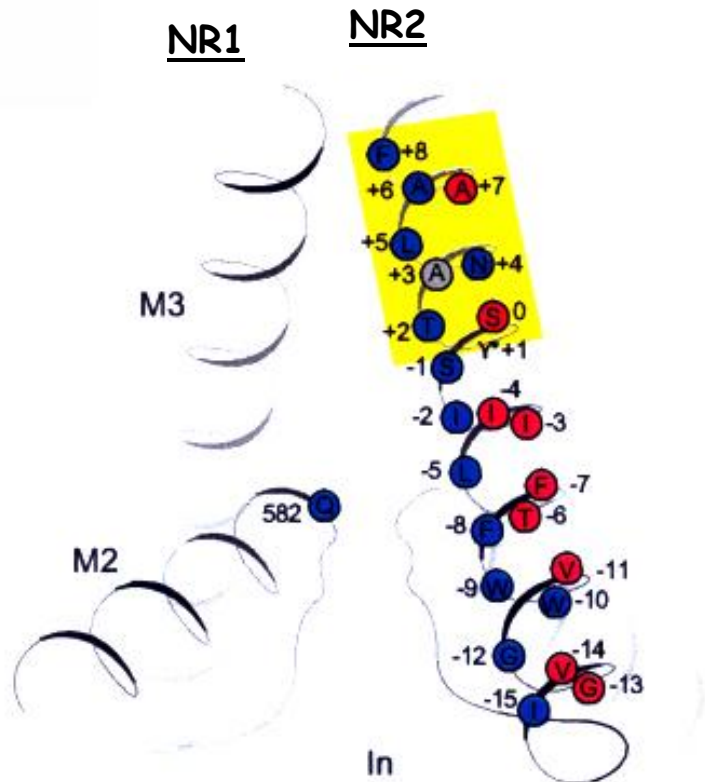
Σχηματισμός του πόρου από τις M2 θηλιές (με κόκκινο χρώμα) & εντοπισμός της Q/R/N περιοχής. Στους ιονοτροπικούς υποδοχείς η περιοχή αυτή παίρνει το όνομα της από τα αμινοξέα γλουταμίνη (Q), αργινίνη (R) κυρίως στους AMPA, και ασπαραγίνη (N) κυρίως στους NMDA.

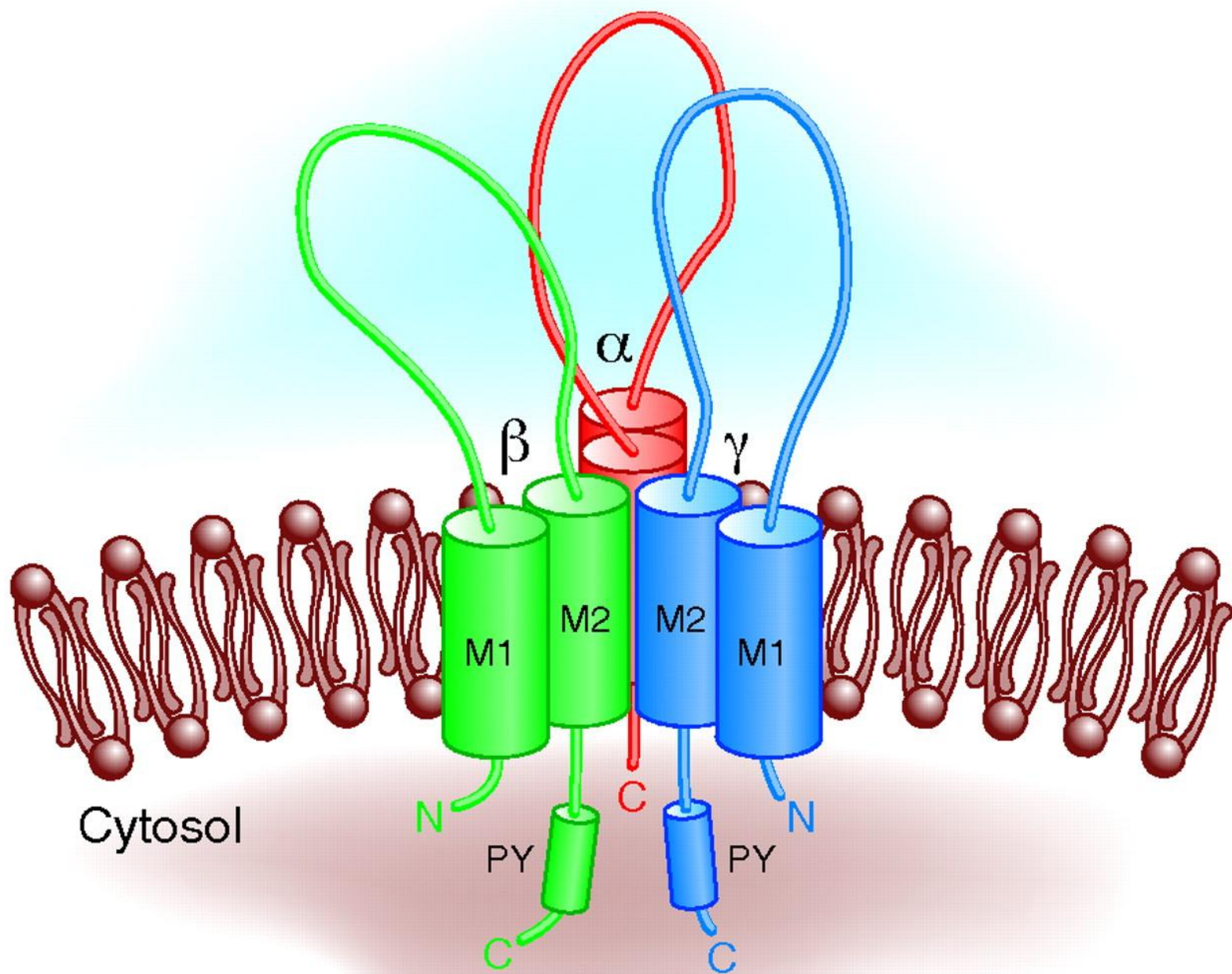
Ασυμμετρία των NMDA και κλείσιμο του πόρου από το Mg^{2+}

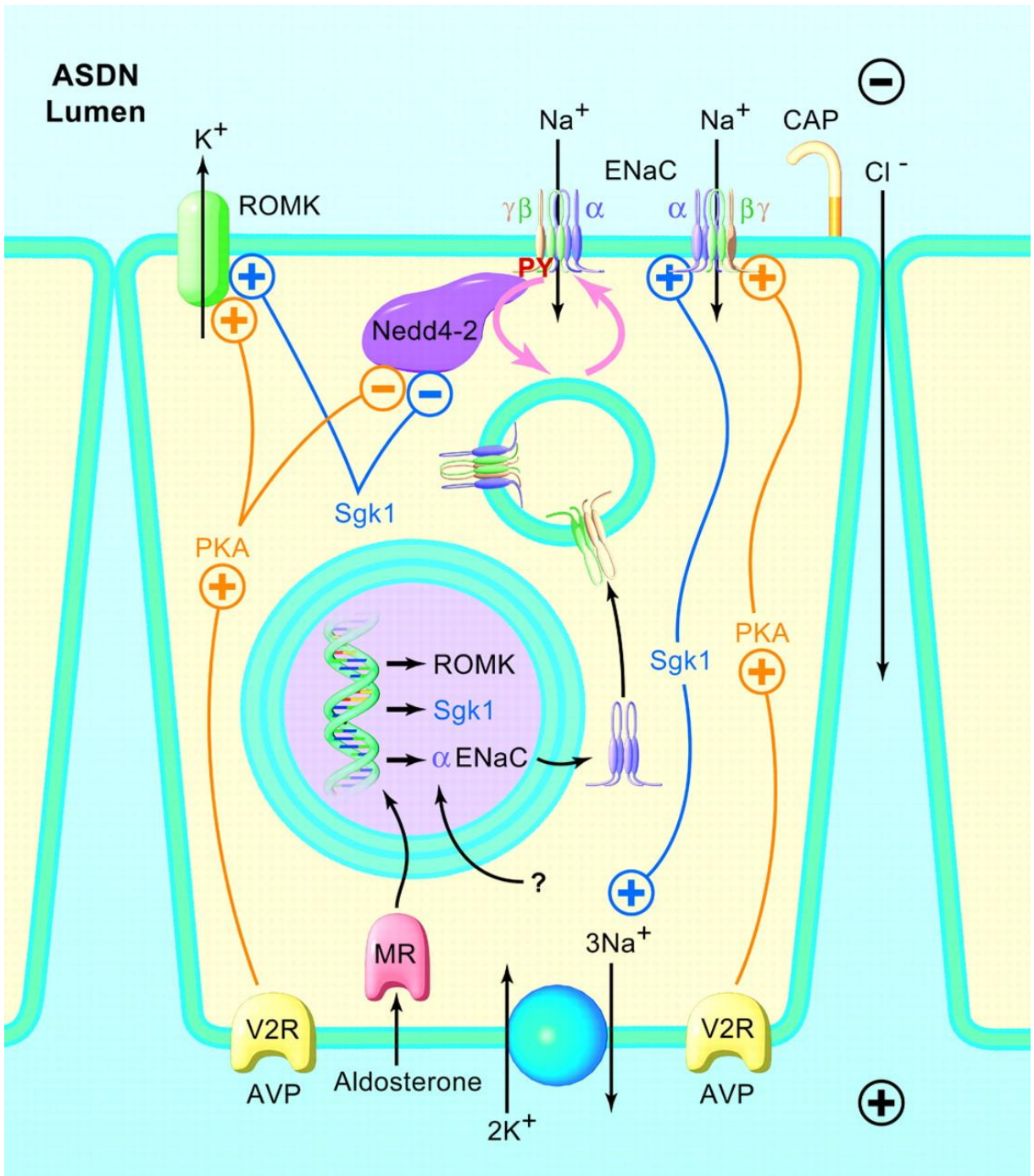
Το ασπαρτικό (N616) της M2 θηλιάς υπομονάδας NR1 βρίσκεται απέναντι από το ασπαρτικό (N615) της NR2B υπομονάδας. Το γεγονός αυτό επηρεάζει τη διαπερατότητα του καναλιού επιτρέποντας την είσοδο ιόντων Ca^{2+} αλλά όχι Mg^{2+} .

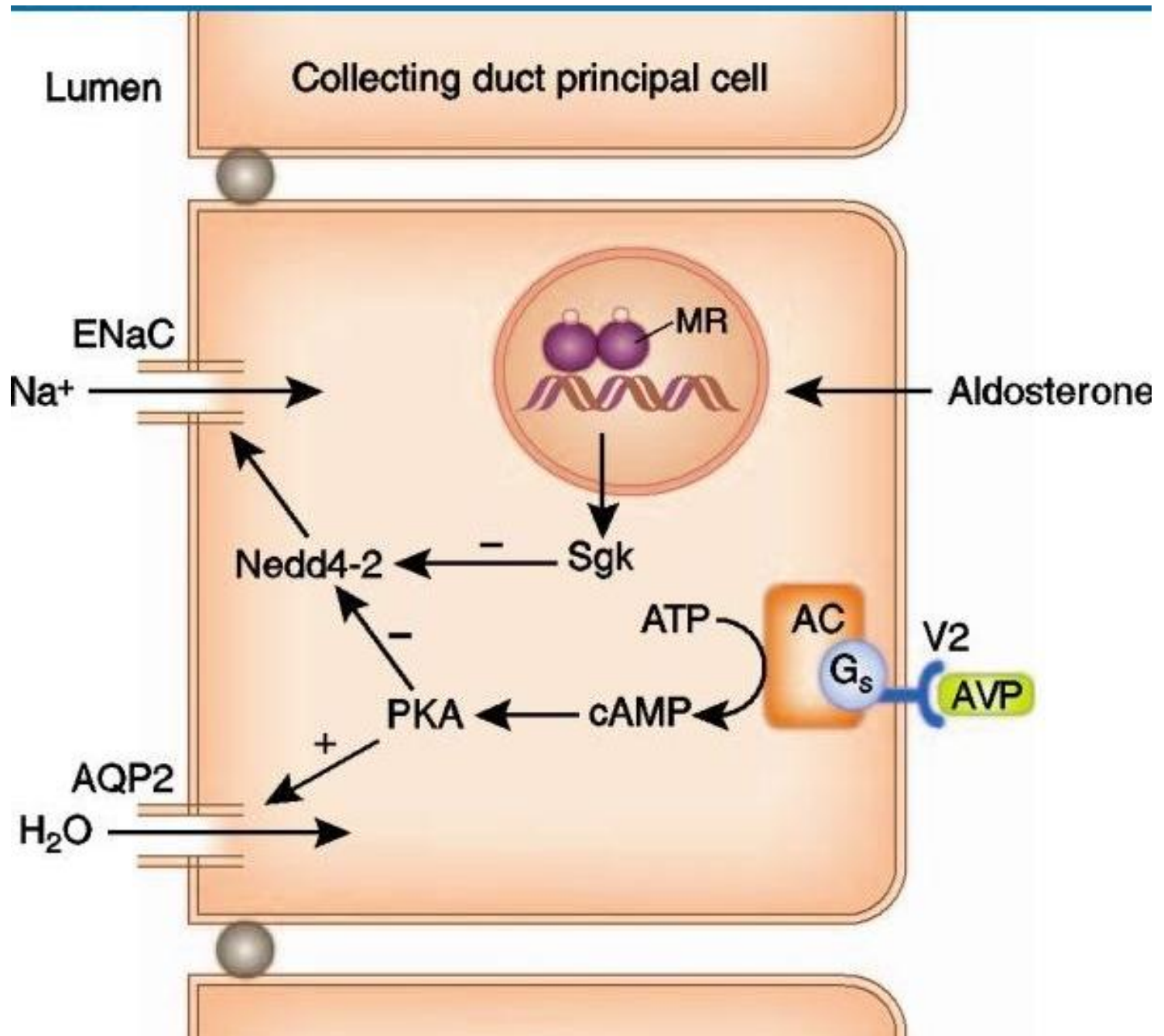
Οι M2 και M3 α-έλικες δυο υπομονάδων του AMPA υποδοχέα.

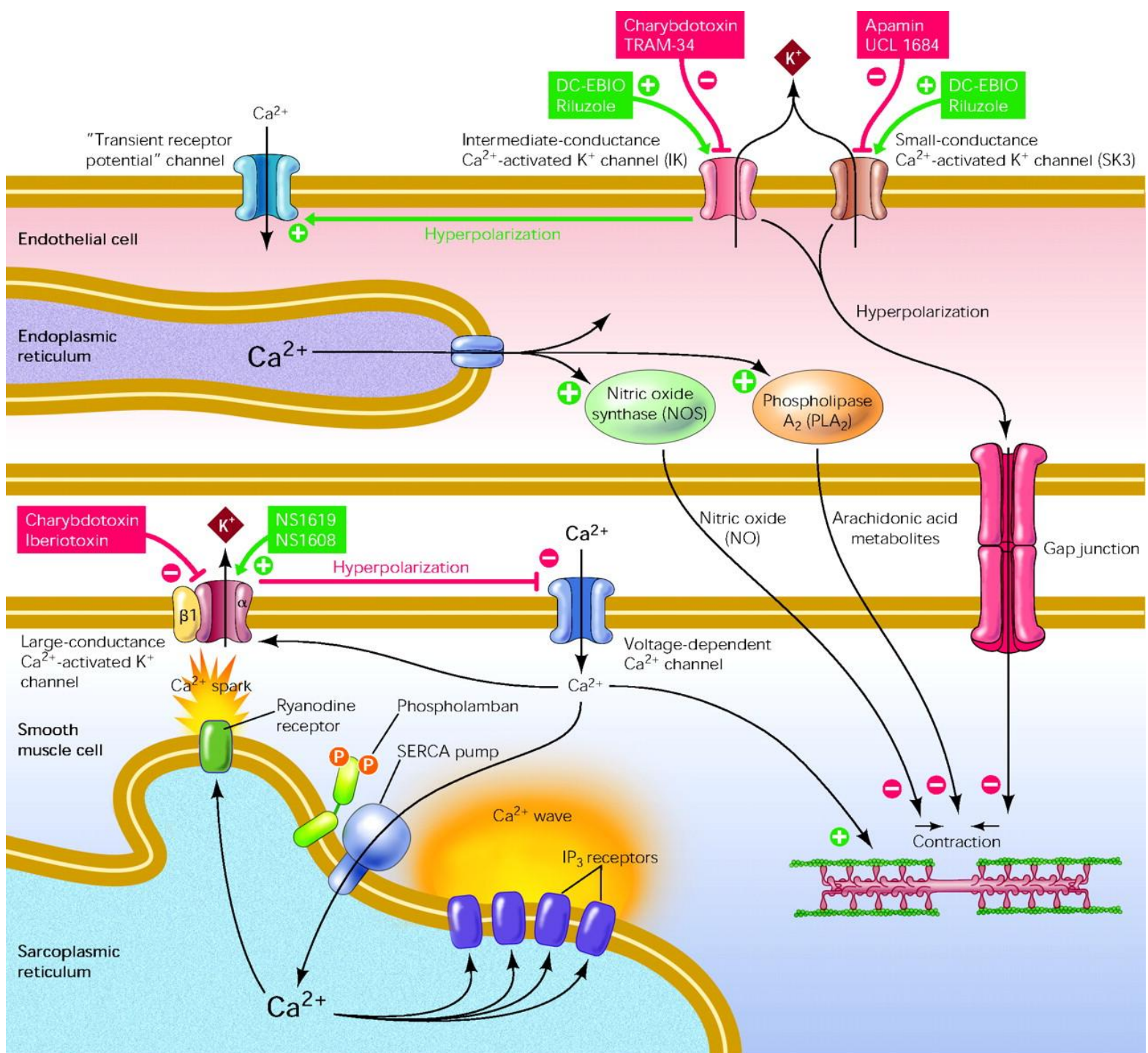
Διακρίνεται το κατάλοιπο γλουταμίνης (Q582) της Q/R/N περιοχής της M2 α-έλικας και η περιοχή φίλτρου ιόντων SYTAANLAAF (με κίτρινο) της M3 α-έλικας. Στην M3 περιοχή φαίνεται ότι προς την πλευρά του πόρου υπάρχουν υδρόφιλα αμινοξέα, συμβολίζονται με μπλε χρώμα ενώ κρυμμένα προς τα μέσα βρίσκονται τα υδρόφοβα με κόκκινο χρώμα

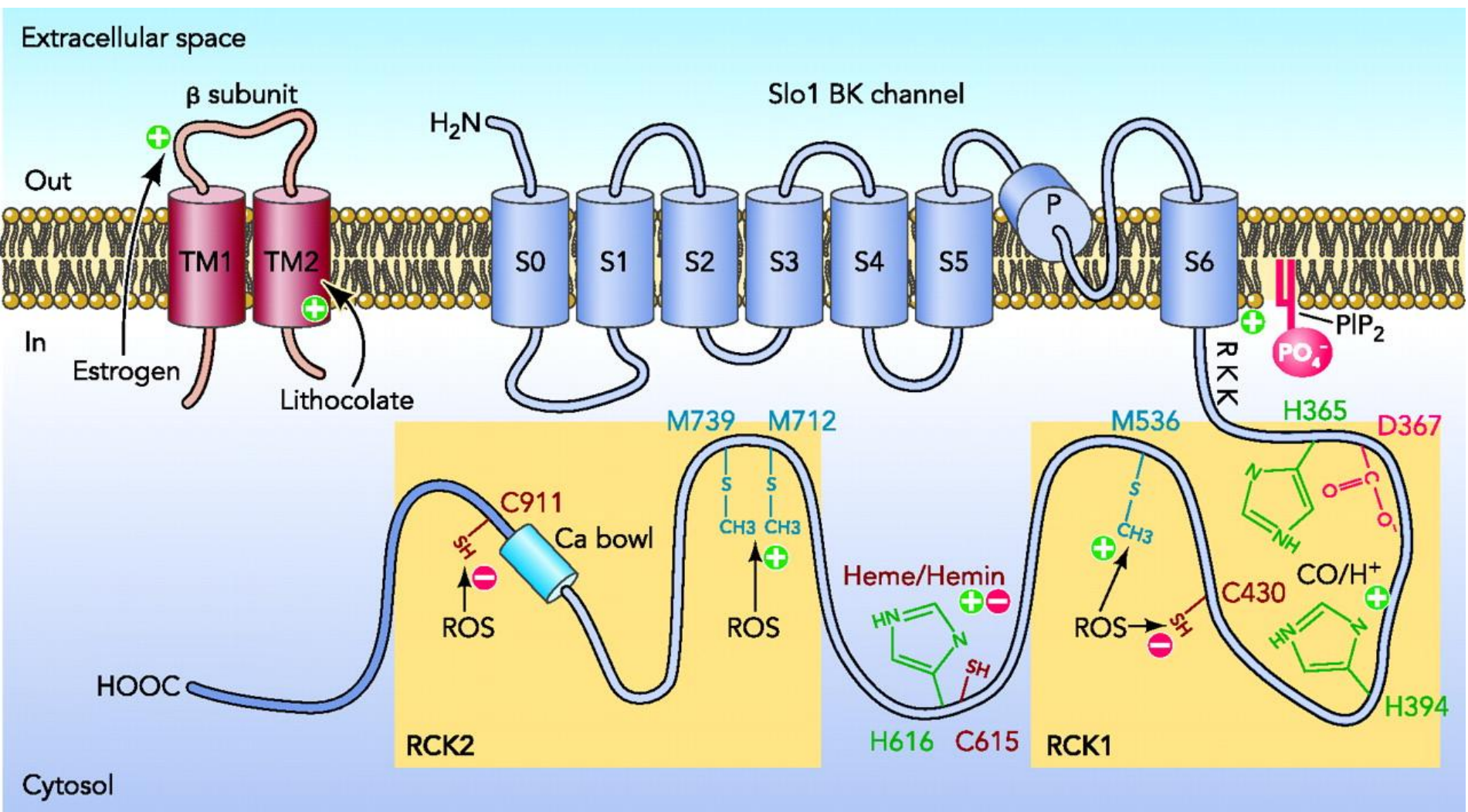




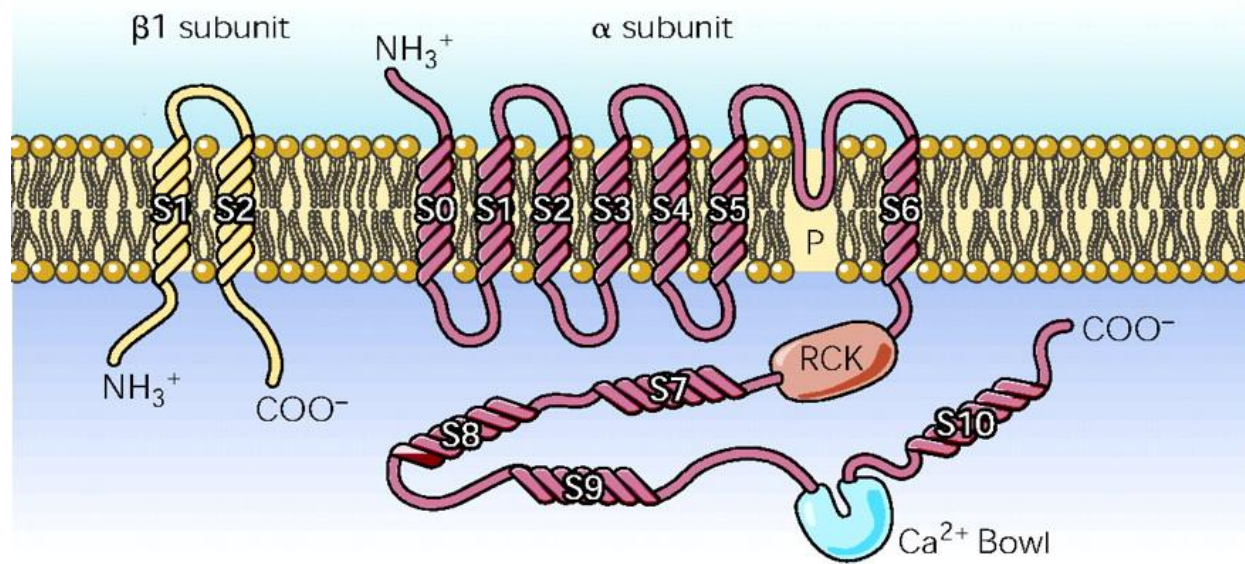




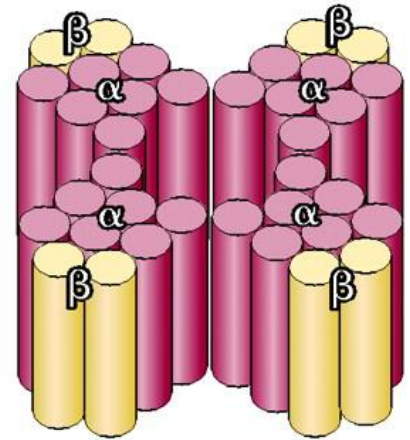




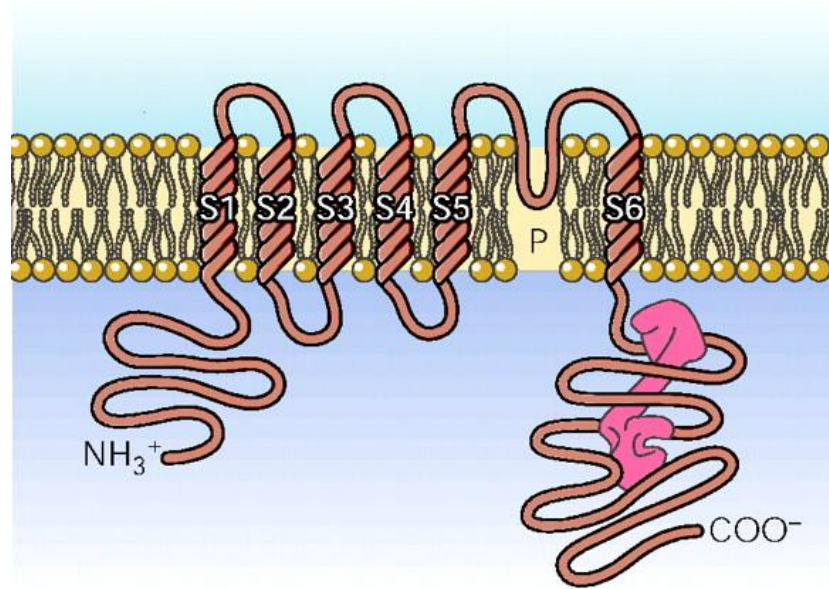
A BK channel structure



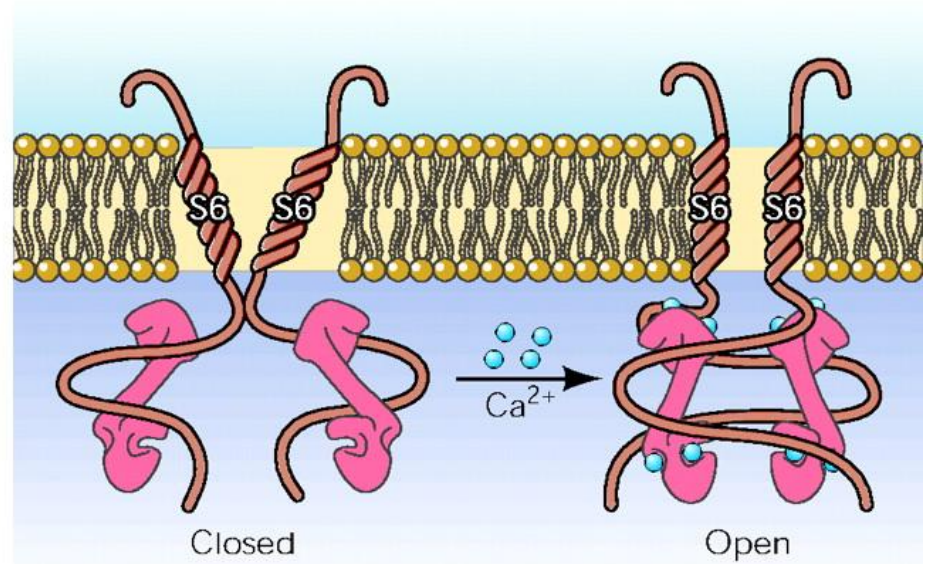
B



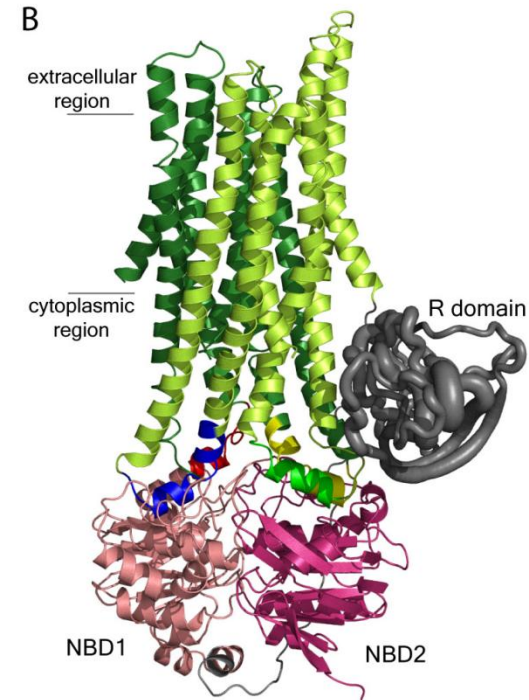
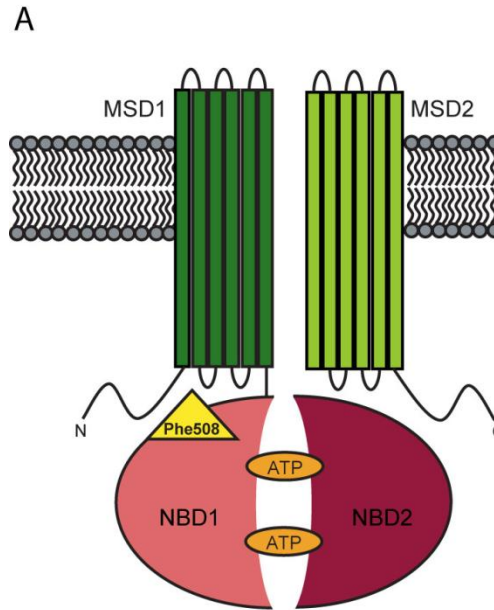
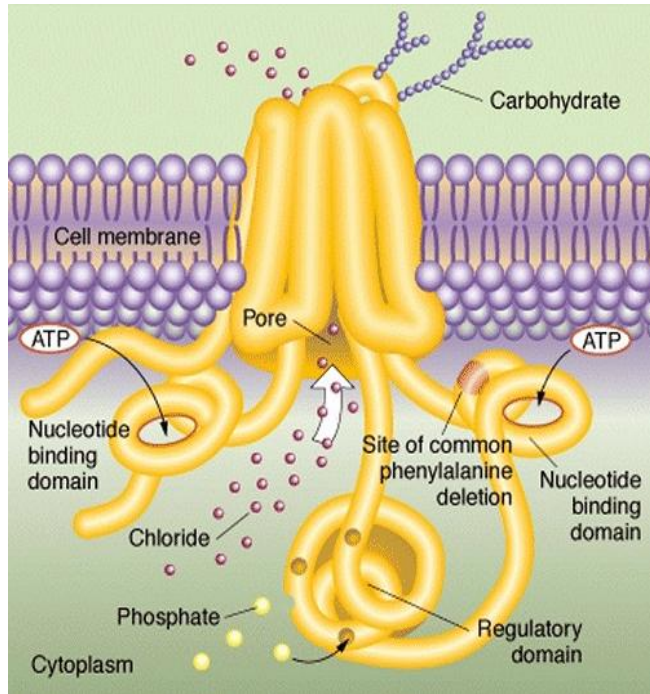
C SK channel structure



D



Η 2^η οικογένεια καναλιών ανιόντων



Κανάλι ιόντων Cl⁻ CFTR

Στη δεύτερη οικογένεια ανήκουν τα κανάλια ανιόντων που μεταφέρουν κυρίως ιόντα Cl⁻. Έχουν μια σχετικά πολύπλοκη δομή, με τουλάχιστον 12 διαμεμβρανικές περιοχές και είναι διμερή με δύο πόρους. Ένα κανάλι Cl⁻ είναι το κανάλι CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), το οποίο ανήκει στην μεγάλη οικογένεια των μεταφορέων ABC. Αυτό το ATP-εξαρτώμενο κανάλι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη διαεπιθηλιακή μεταφορά ηλεκτρολυτών.