

A homeosztázis

Bernard (XIX. sz.): **belső környezet** fogalma

- az élő szervezet egy folyékony belső közegben (=extracelluláris folyadék) létezik
- stabilitását biztosítani kell

Canon (1926): **homeosztázis** fogalma

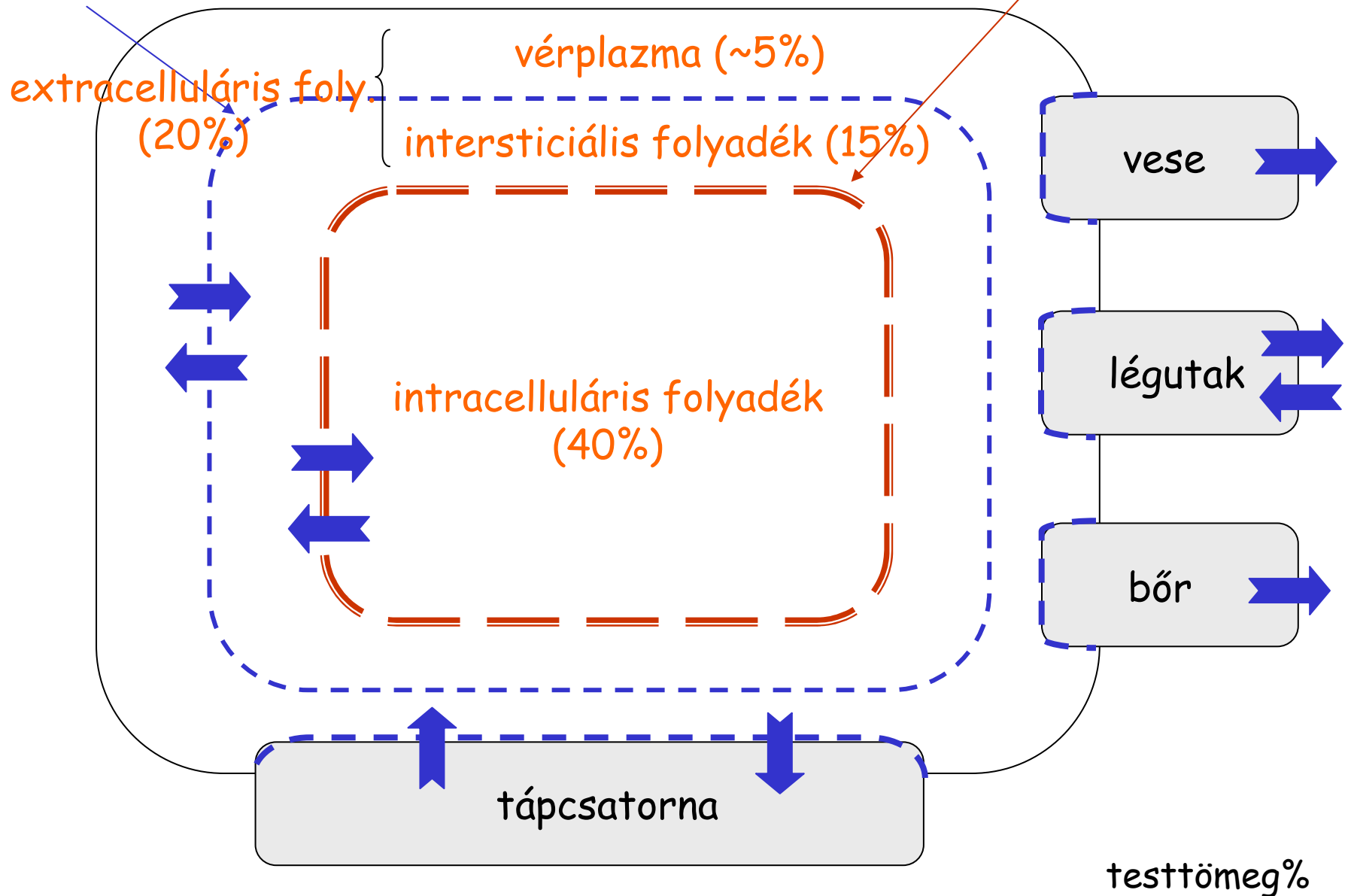
- „a szervezet azon képessége, hogy belső állapotának szükséges állandóságát megőrizze”
- manapság inkább a **dinamikus egyensúly fenntartása** az életműködésekben

- **izoionia**: ionösszetétel
- **izotermia**: hőmérséklet
- **izovolémia**: (víz)térfogat
- **izohidria**: vízmennyiség
- **izozmózis**: ozmotikus nyomás

A szervezet víztere

kapilláris membrán

sejtmembrán



A sejtek és az extracelluláris folyadék közötti egyensúly

- ozmotikus viszonyok alapvető befolyásolása
 - extracelluláris folyadék: főleg Na^+ , Cl^- , HCO_3^- ionok
 - intracelluláris folyadék: főleg K^+ ion, szerves és szervetlen PO_4^{3-} vegyületek
 - az ioneloszlás szabja meg a sejtek térfogatát is (ld. ozmózis)
- a vérplazma és az intersticiális (szövet közötti) folyadék összetétele ~hasonló, de a vérplazmában sok a fehérje
 - transzportfolyamatok, sav-bázis pufferrendszer
 - immunreakciók, vérzéscsillapítás, véralvadás
 - a vérplazma kolloidozmotikus nyomásának meghatározása
- az élettani folyamatokat a szervezet ált. **negatív visszacsatolással** szabályozza

Az élettani működések általános szabályozása

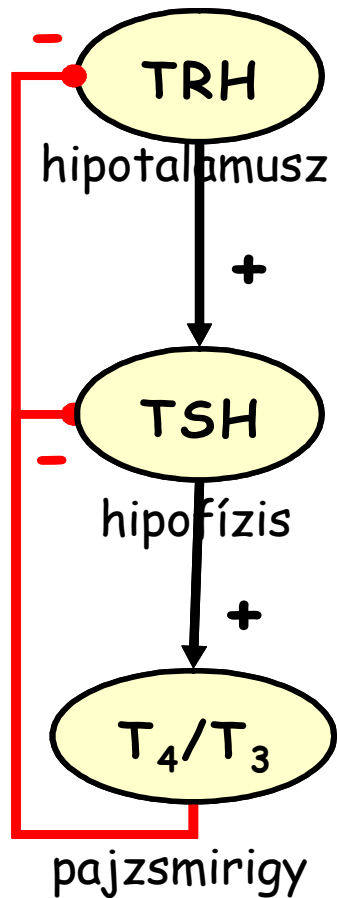
- a belső környezetet **átlagos értékekkel** jellemezhetjük

plazmaelektrolitok	átlagos koncentráció (mmol/l)	95%-os tartomány (mmol/l)
Na ⁺	142	138-151
K ⁺	4	3,4-5,2
Cl ⁻	106	101-111
HCO ₃ ⁻	25	21-28,5

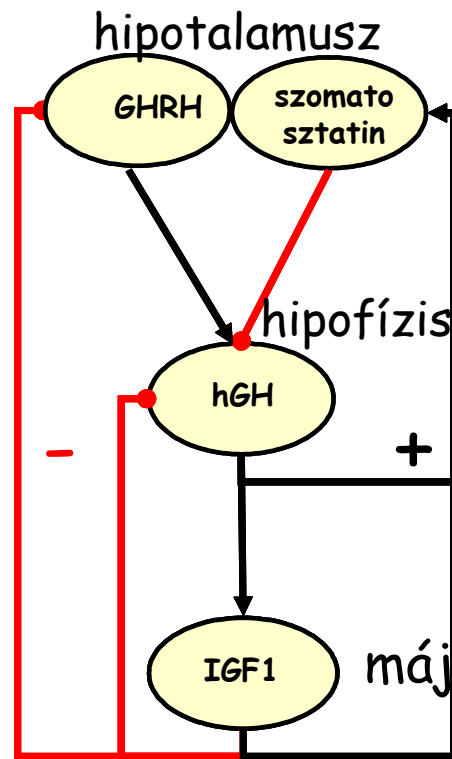
- az egyensúlyi tartománytól való eltérés aktiválja a szabályozó folyamatokat („**hibajel**”)
- a szabályozó folyamatok beindítása az egyes élettani folyamatokra jellemző „beállítási” (ún. **set-point**) értékeknél indul meg
- zárt láncú szabályozás, ált. **negatív visszacsatolás**on alapul

Az élettani működések általános szabályozása

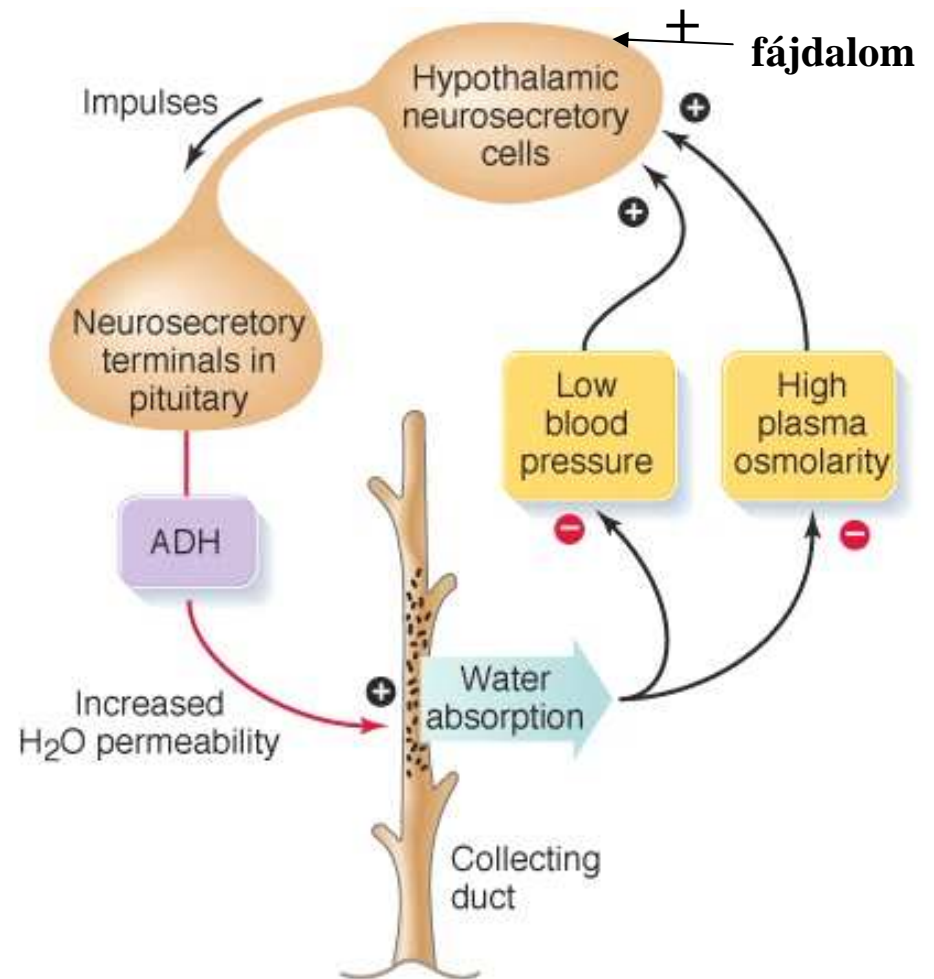
negatív visszacsatolás



negatív és pozitív visszacsatolás



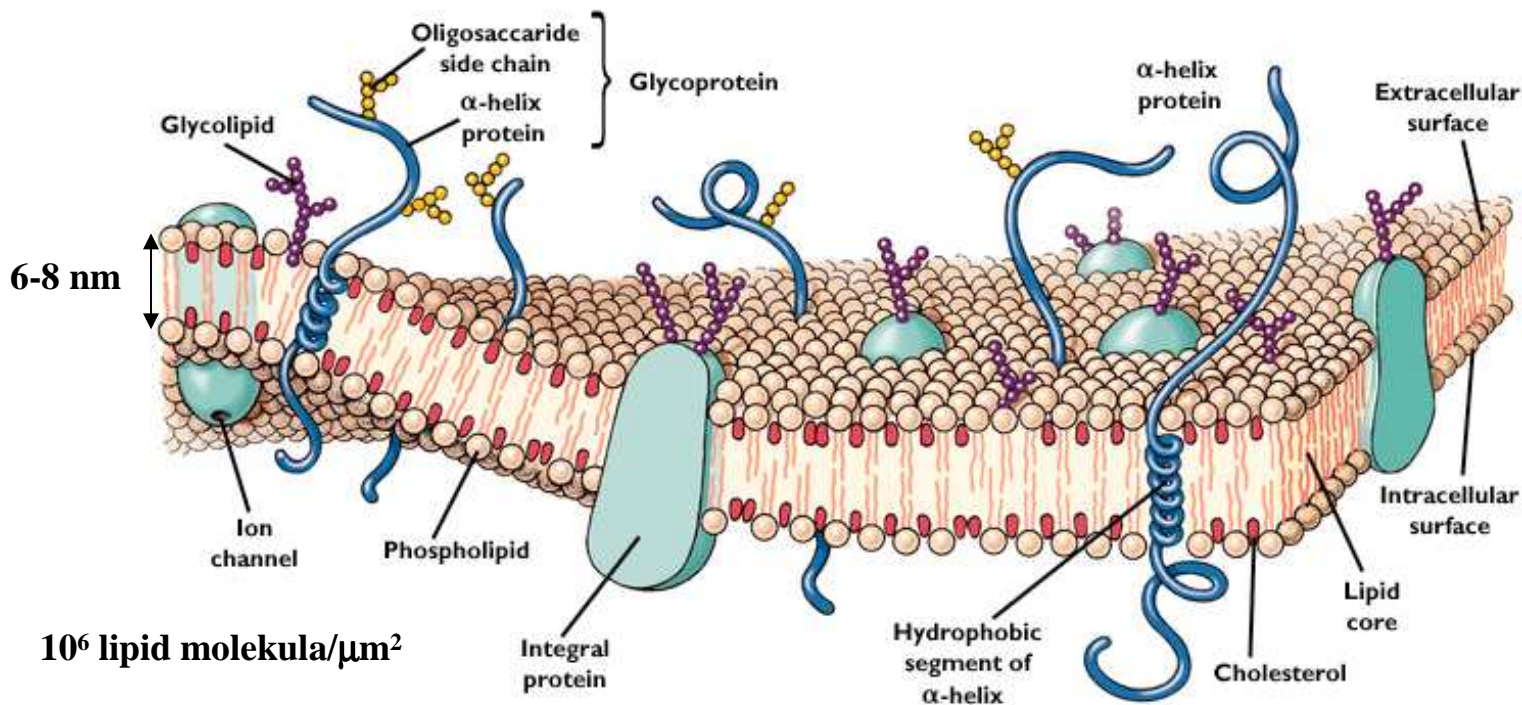
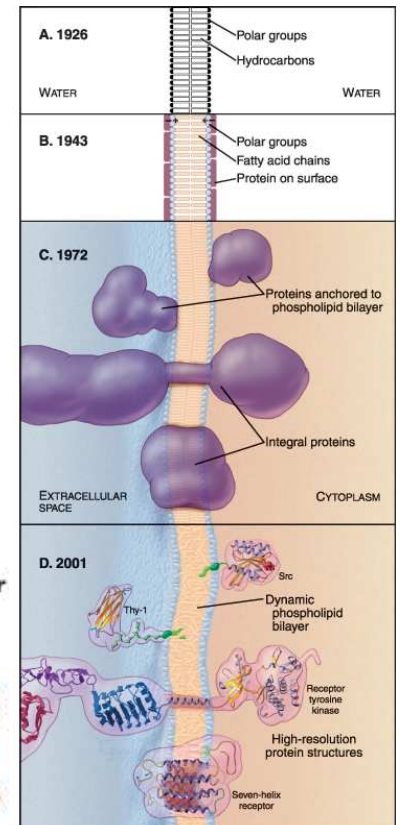
komplex szabályozó rendszerek



A biológiai membránok

- protektív és szelektív barrier
- kompartmentalizáció: sejtfelszín, sejtorganellek
- XIX. sz. Nageli "plazma membrán" (festékdiffúzió, ozmózis)
- konkrét bizonyíték: '30-as évek, EM
- 1972, Singer és Nicholson: folyékony mozaik membrán

a sejtmembrán szerkezete



A lipid kettősréteg

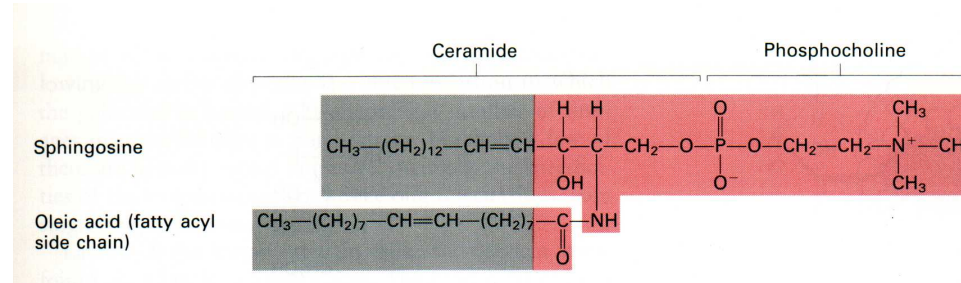
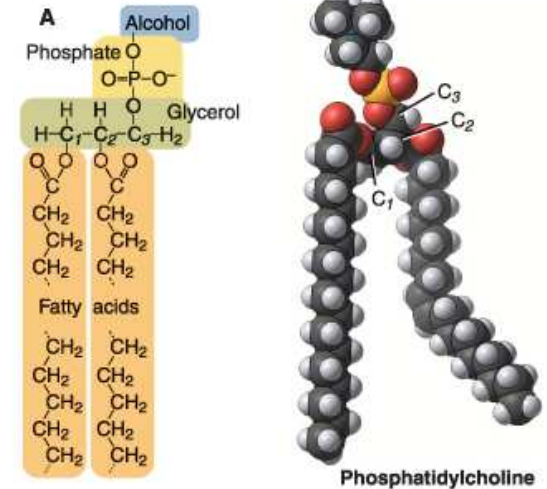
• amfipatikus molekulák

I. foszfolipidek (foszfogliceridek)

- glicero-3-foszfát származékok
- 2 apoláros zsírsavlánc
- leggyakoribb membránalkotó
- ER-ban szintetizált

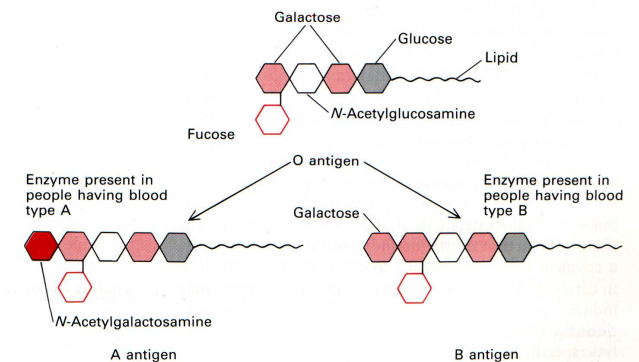
II. szfingolipidek

- szerin + zsírsav = szfingozin származékok
- szfingozin + zsírsav = ceramid
- ceramid + foszfát + kolin = **szfingomielin**; leggyakoribb
- Golgiban szintetizált



• **glikolipidek**: zsírsav + cukor

- csak külső membrán-felszínen
- pl. vércsoport-oldalláncok



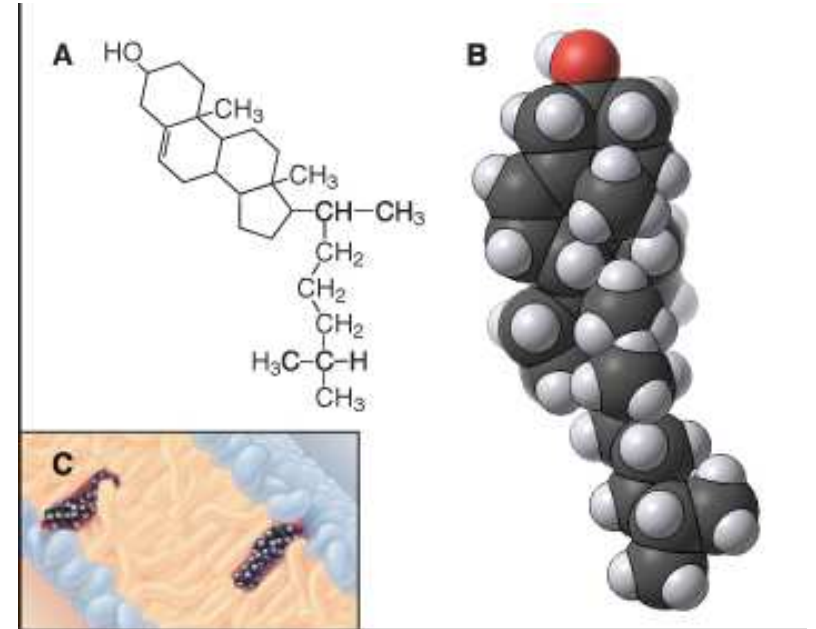
A lipid kettősréteg

III. szteránvázás vegyületek

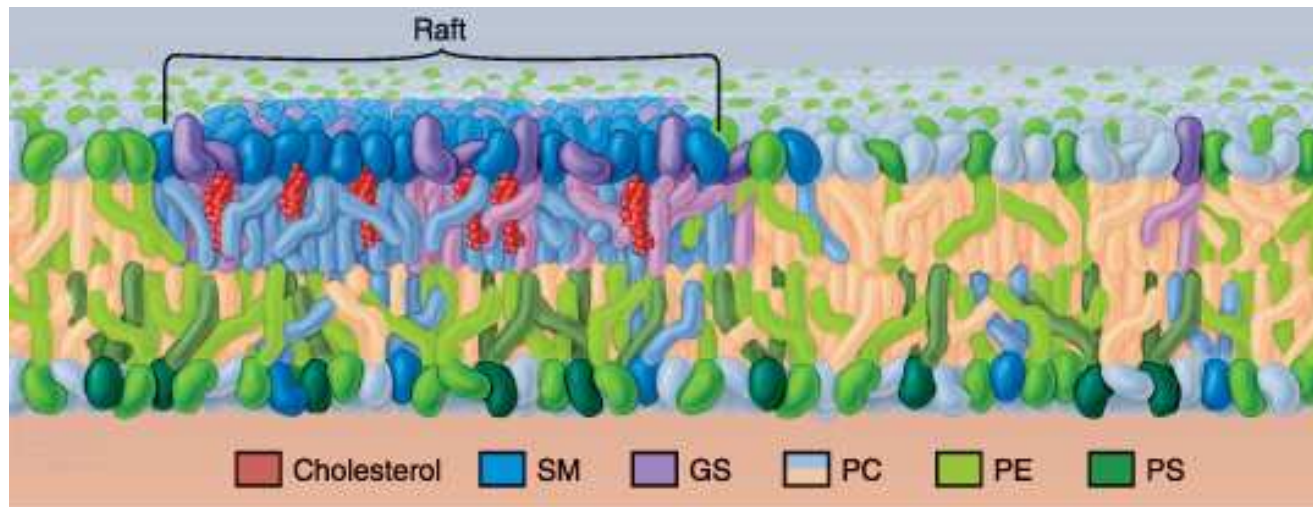
• koleszterin

• membrán-fluiditás szabályozása:

- hőmérséklet
- lipidek, ill. hidrofób láncok összetétele (rövid vagy telítetlen lánc - fluidabb szerkezet)



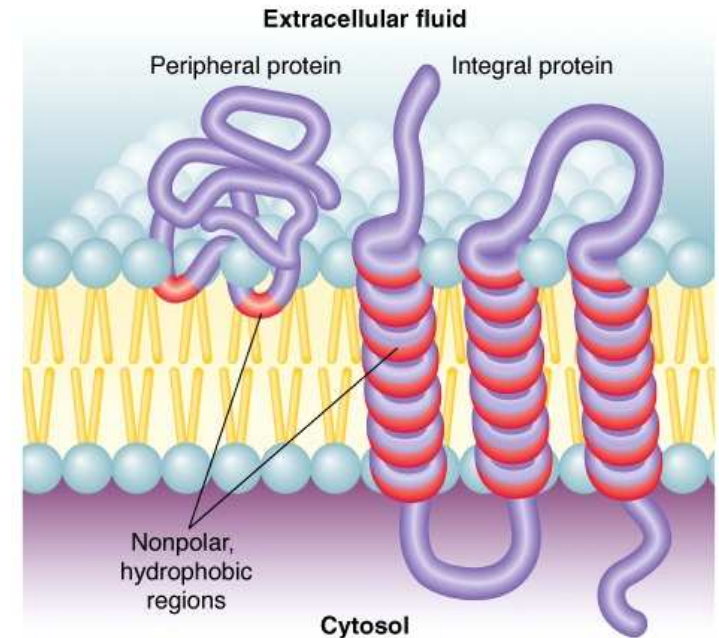
- lipid-tutaj (raft): főleg szfingomielin, glikoszfingolipid
- funkcionális membránegység?



Membránfehérjék

I. integráns membránfehérjék

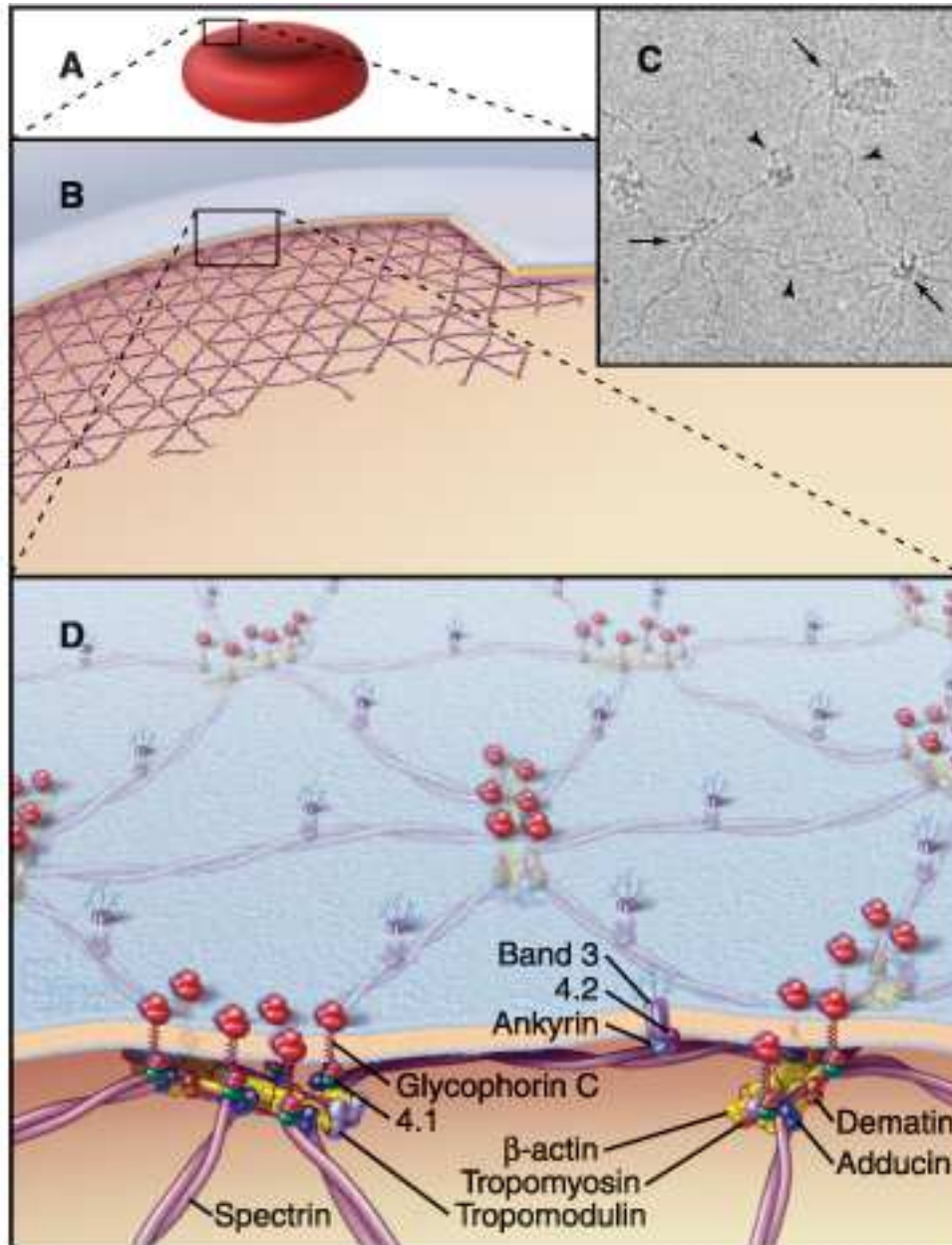
- ált. glikoproteinek; glikozilált rész extracellulárisan
- hidrofób transzmembrán szerkezet
- működésük lehet:
 - transzport-funkció
 - ioncsatorna
 - transzporter
 - ionpumpa
 - enzim
 - receptor
 - rögzítő, horgonyzó funkció, adhéziós molekulák



II. asszociált v. perifériás membránfehérjék

- csak az egyik oldalon asszociálódnak a membránnal
- működésük lehet:
 - enzimek
 - szignál-molekulák

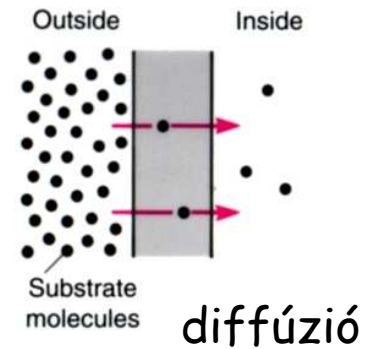
A sejtmembrán és a sejtíváz



Transzportfolyamatok I.

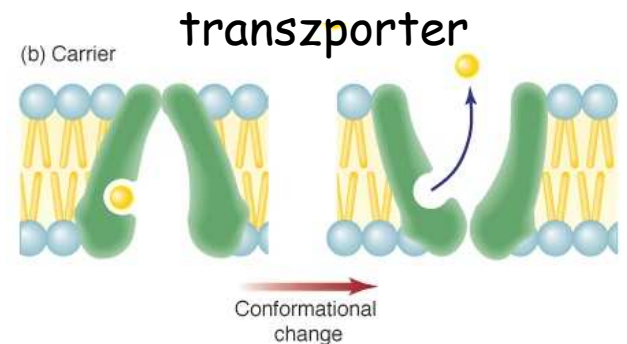
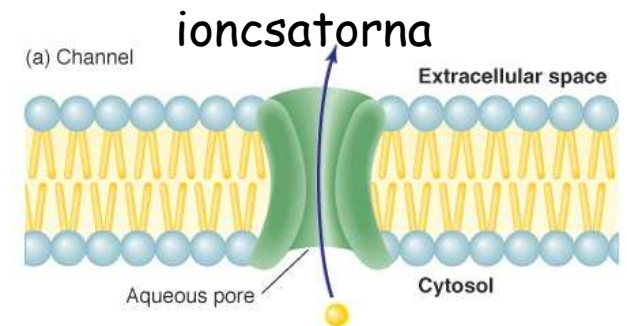
A membrán mint barrier: a permeabilitási állandó (P) függ

- ⇐ anyag mérete
- ⇐ anyag töltése, polaritása
- ⇐ olaj/víz megoszlási hányados



Anyag szerinti osztályozás:

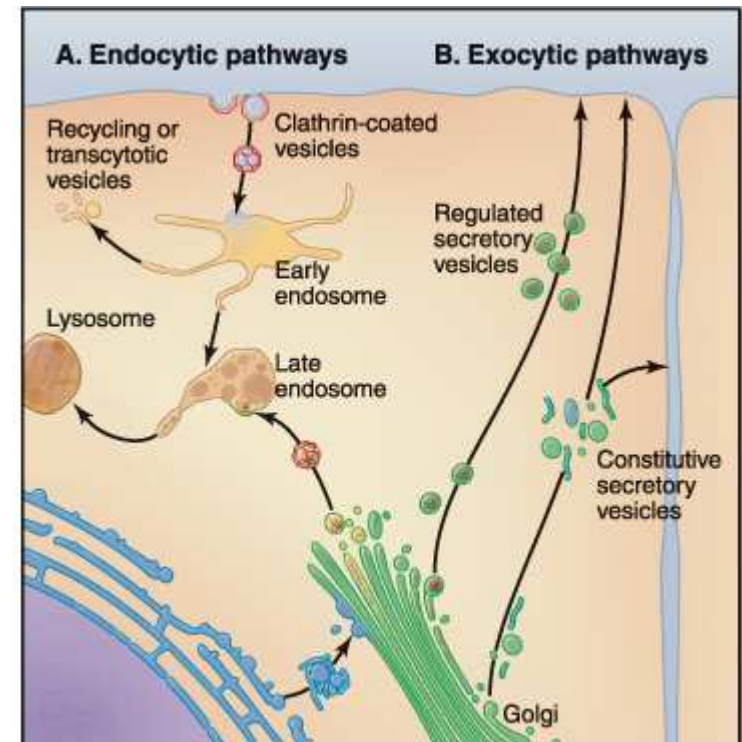
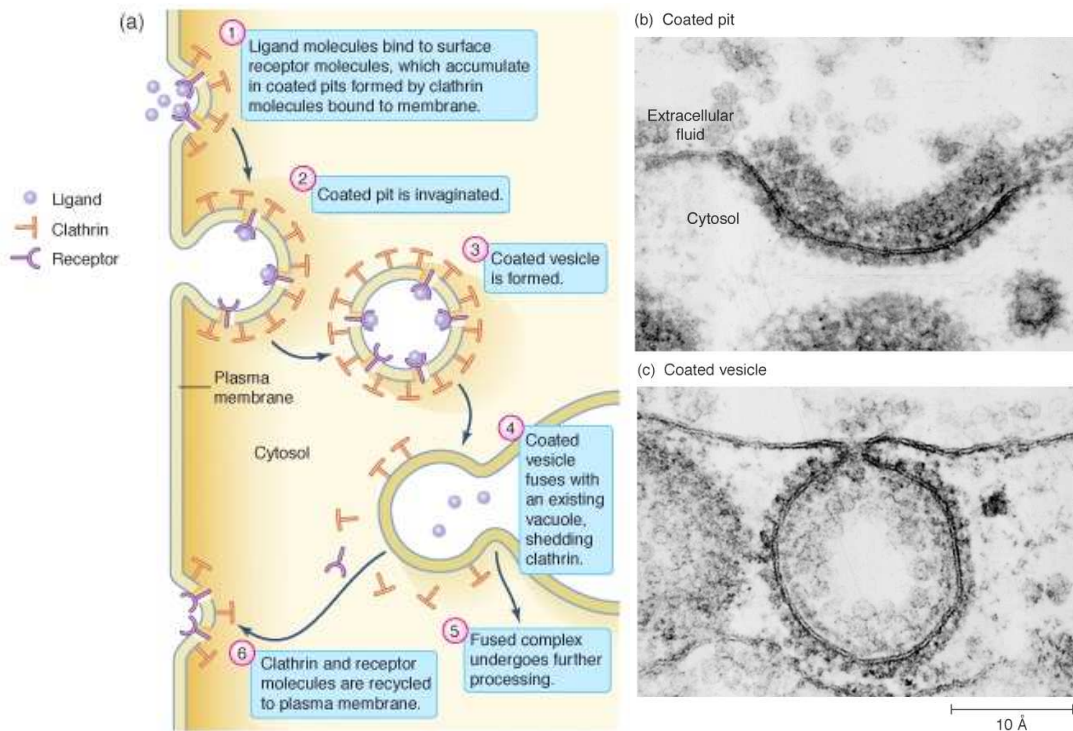
- **hidrofób** (apoláros) anyagok - diffúzió lipid membránon át
 - gázok (O_2 , CO_2 , CO , NO , stb)
 - szteroidok
- **hidrofil** (poláros) anyagok
 - **ionok**: ioncsatornán / pumpán / transzporterén keresztül
 - **töltés nélküli**:
 - kis mólsúlyú - diffúzió
 - EtOH, glicerin, urea
 - nagyobb mólsúly - szállító molekula (transzporter)
 - glükóz, egyéb cukrok, aminosavak



Transzportfolyamatok II.

Speciális:

- **endocitózis**: anyag felvétel (pinocitózis, fagocitózis)
 - receptor-mediált endocitózis ("klatrin-fedett gödrök")
 - állandó folyamat (membrán recirkuláció)
- **exocitózis**: anyag leadás; vezikula-fúzió a sejtmembránnal
 - jel-indukálta (mirigysejtek, idegsejtek; Ca^{++})
 - állandó folyamat (membrán recirkuláció)

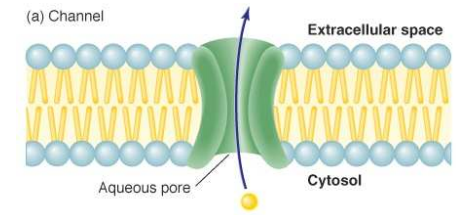
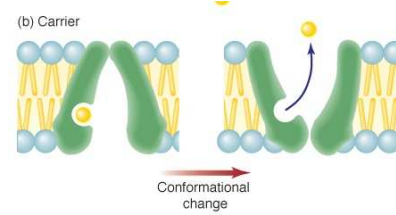
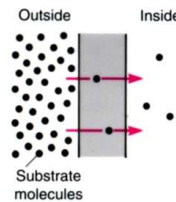


Transzportfolyamatok III.

Energia-igény szerinti osztályozás:

- **passzív transzport:** gradiens mentén - energiát nem igényel

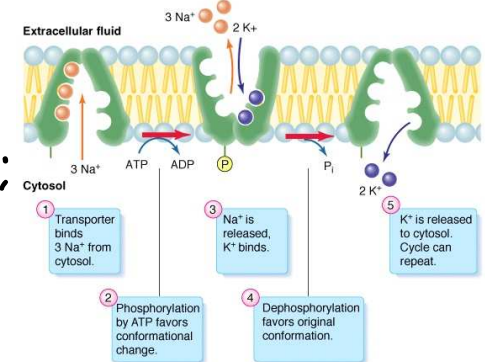
- diffúzió
- facilitált diffúzió
- csatorna



- **aktív transzport:** gradienssel szemben - közvetlen vagy közvetett energifelhasználás

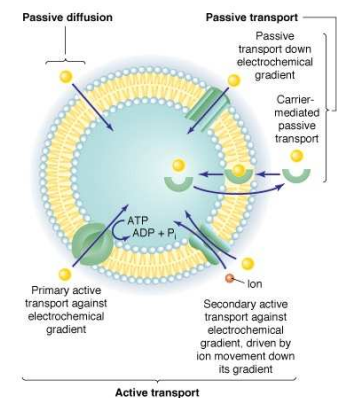
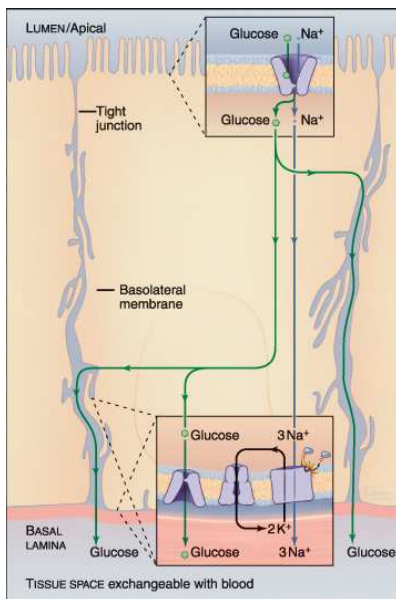
- elsődleges: ATP hidrolízise a transzporthoz közvetlenül kapcsolódik; ionpumpa

- pl. Na-K ionpumpa (Na^+ - K^+ ATPáz)

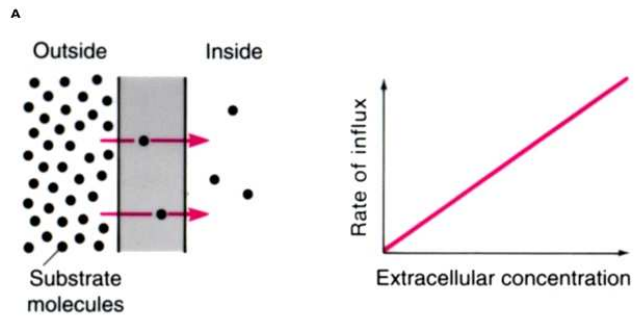


- másodlagos: a primer pumpa által létrehozott iongradiens tartja fent

- pl. Na^+ - glükóz kotranszporter

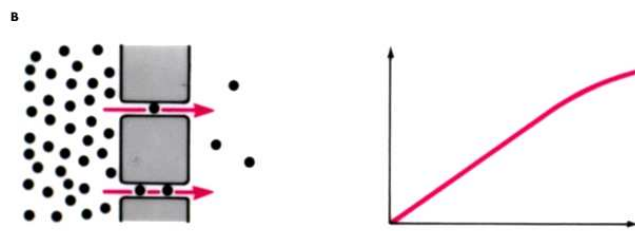


A passzív transzport: diffúzió és ozmózis



Diffúzió:

- molekulák random hőmozgása
- nem telítési kinetika

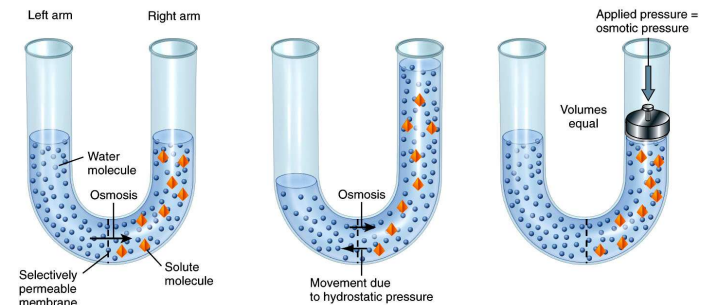
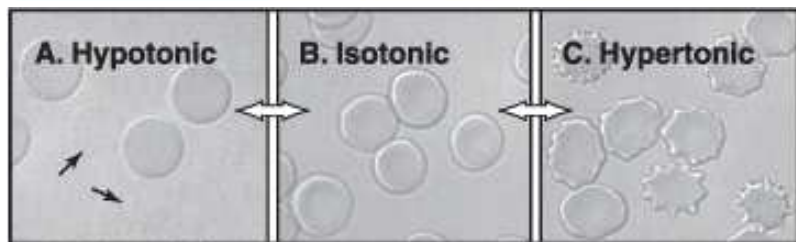
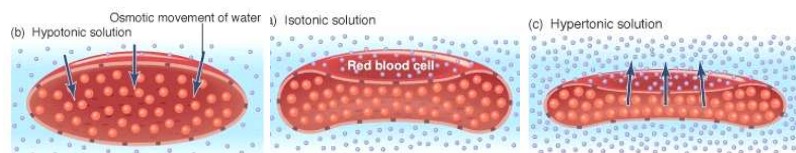


Ozmózis: a víz diffúziója

- lipid réteg telítetlen zsírsavláncai között vagy "vízcsatornákon" át

- 1748, Nollet: koncentráció-kiegyenlítődés húgyhólyag két felszíne között (szemipermeábilis); **ozmózisnyomás**

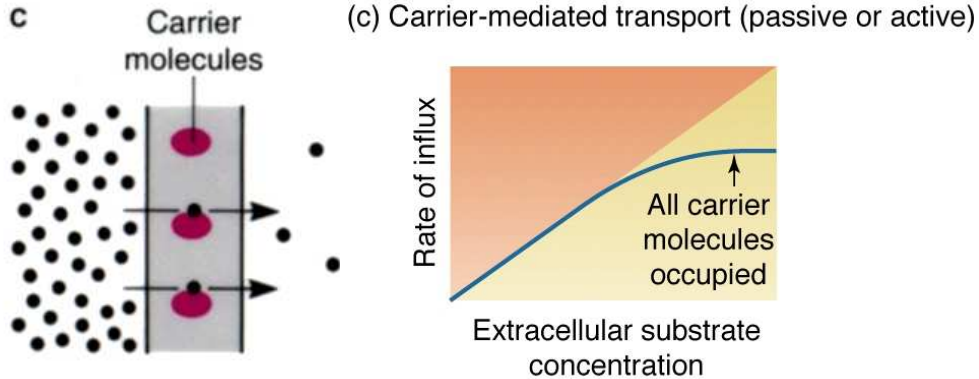
- **izozmotikus, hipozmotikus, hiperozmotikus:**



két, szemipermeábilis membránnal elválasztott oldat egymáshoz viszonyított ozmotikus nyomása (kiszámolt érték)

- **izotónusos, hipotónusos, hipertónusos:** élő sejtre gyakorolt, megfigyelt hatás alapján

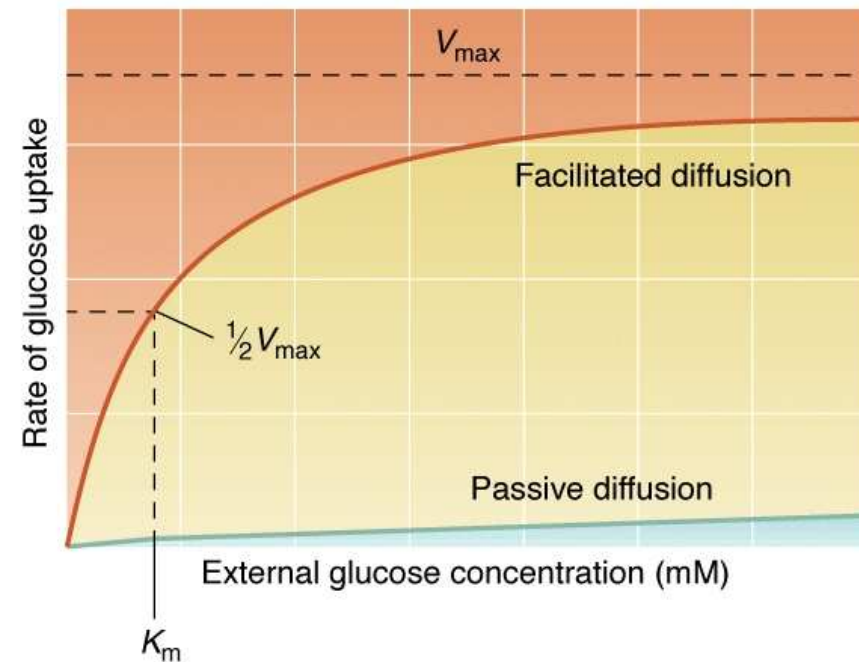
Átjutás szállító molekulával - általános jellemzők



- telítődés
- szelektivitás
- kompetíció

V_{\max} : maximális
transzportsebesség

K_m : szubsztrát iránti
affinitás



Szállító molekulával történő transzport-típusok osztályozása

Energia-igény szerint:

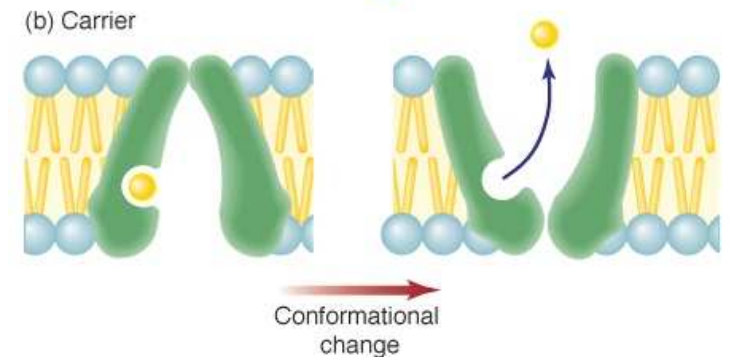
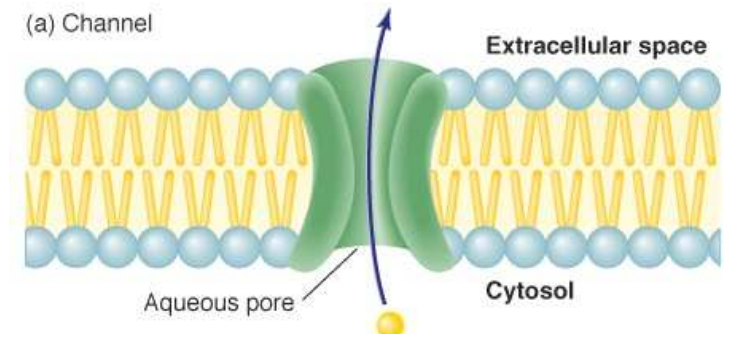
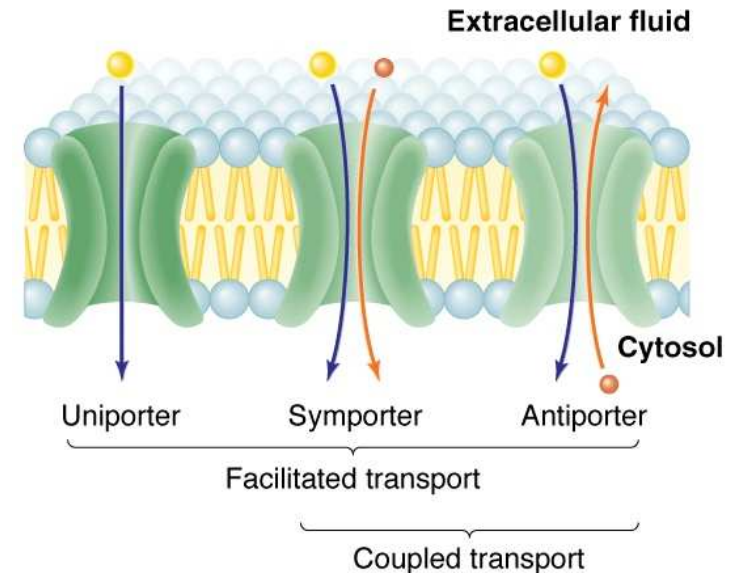
- facilitált diffúzió
- aktív transzport

Szállított anyagok szerint:

- uniporter
 - pl. glükóz transzporter (GLUT 1)
- szimporter vagy kotranszporter
 - pl. Na^+ -glükóz, Na^+ - Cl^-
- antiporter vagy kicserélő transzporter
 - pl. Cl^- - HCO_3^- , Na^+ - Cl^- , Na^+ - Ca^{++}

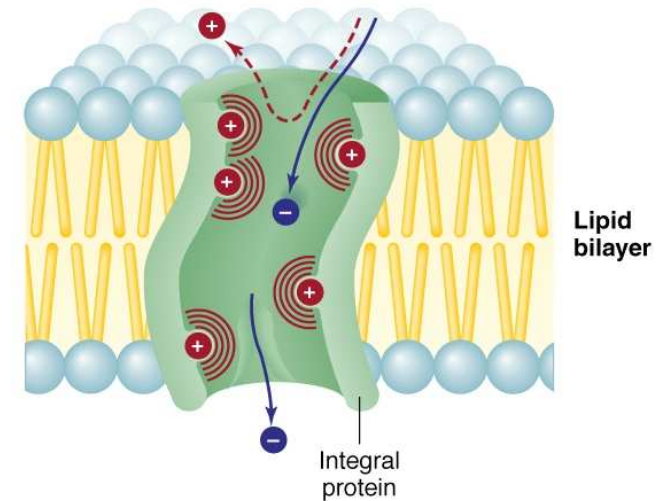
Szállító molekula típusa szerint:

- transzmembrán csatorna
- facilitatív transzporter: reverzibilis konformáció változás

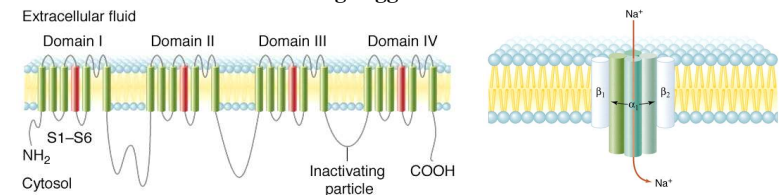


Transzmembrán ioncsatornák:

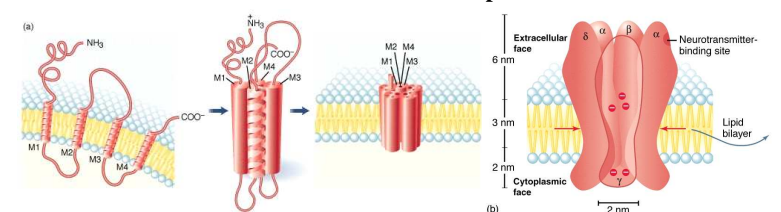
- nyitott állapotban anyagáramlás az elektrokémiai (kémiai, elektromos) gradiens irányába
- töltés, méret, polaritás alapján szelektív
- nyitásuk/zárásuk szabályozása:
 - **mechanoszenzitív**
 - **feszültség függő** (ált. 4 x 6TM)
 - **ligand vezérelt** (ált. pentamer, 4TM)



feszültség-függő Na⁺ csatorna



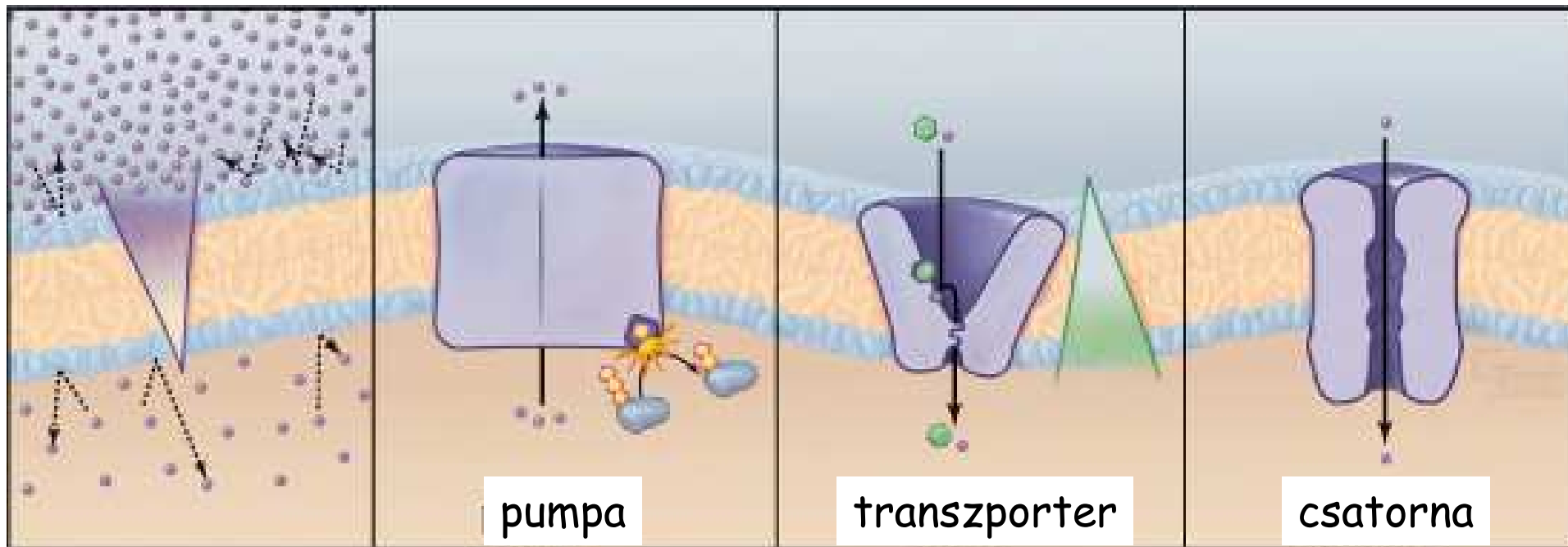
nikotinikus ACh receptor



Ligand-vezérelt membránreceptorok:

- közvetlen anyagtranszport nélküli információtovábbítás: hírvivő molekulák
- **ionotrop receptor**: jelmolekula bekötése ioncsatornát nyit/zár
- **metabotrop receptor**: jelmolekula bekötése citoplazmás folyamatokat indít be/állít le (ld. később)

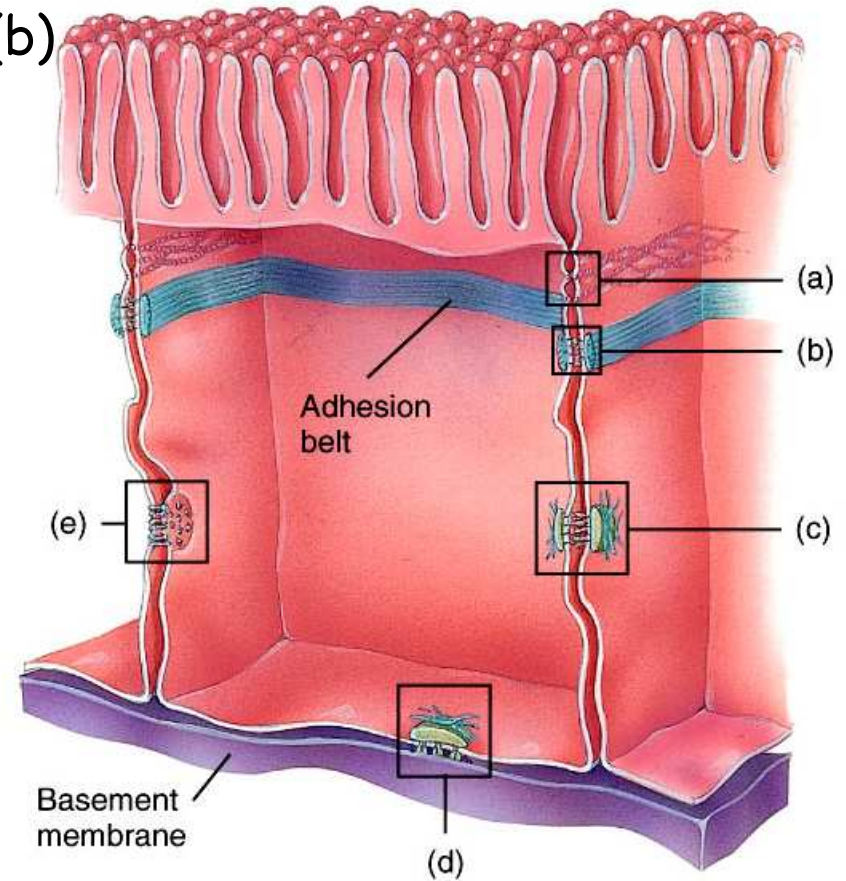
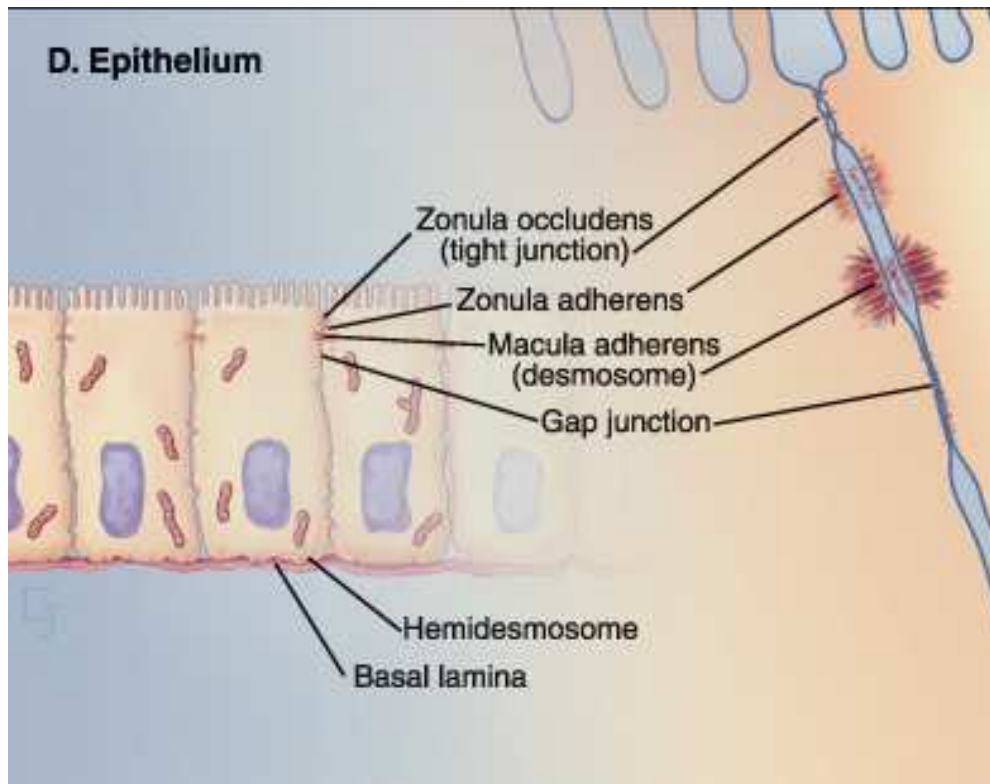
Szállító molekulával történő transzport-típusok osztályozása



specifititás	teljes	közepes	csak 10-20x
sebesség (ion/s)	100	<1000	10^6
transzport irány a konc. gradiens	ellen	szerint más iont a gradiense ellenében is mozgathat (antiport)	szerint
energiaigény	van	nincs	nincs
iontranszport/konformációs változás	~1	~1	sok

A sejtek közötti kapcsolatok a hámszövetben

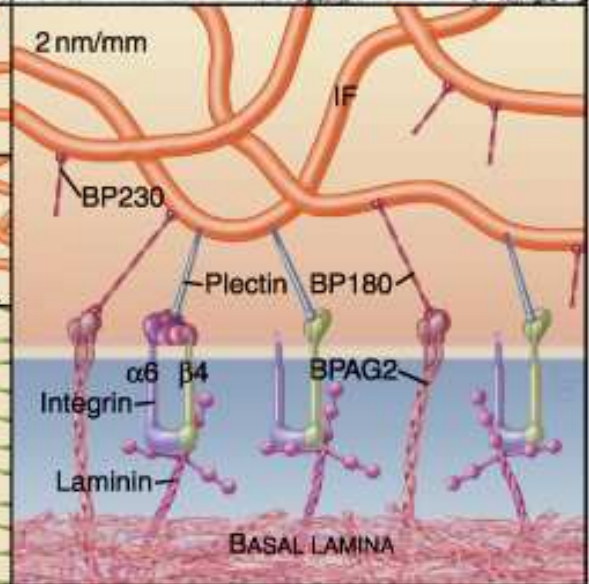
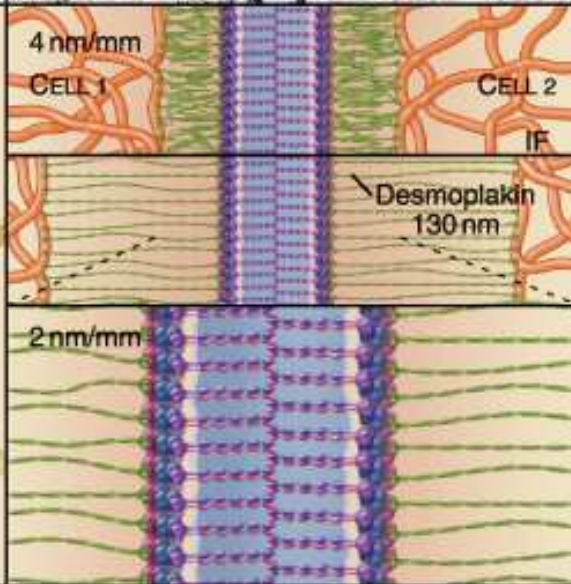
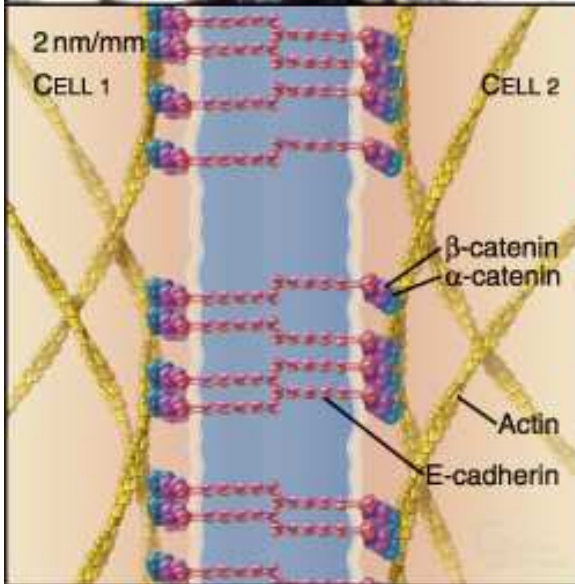
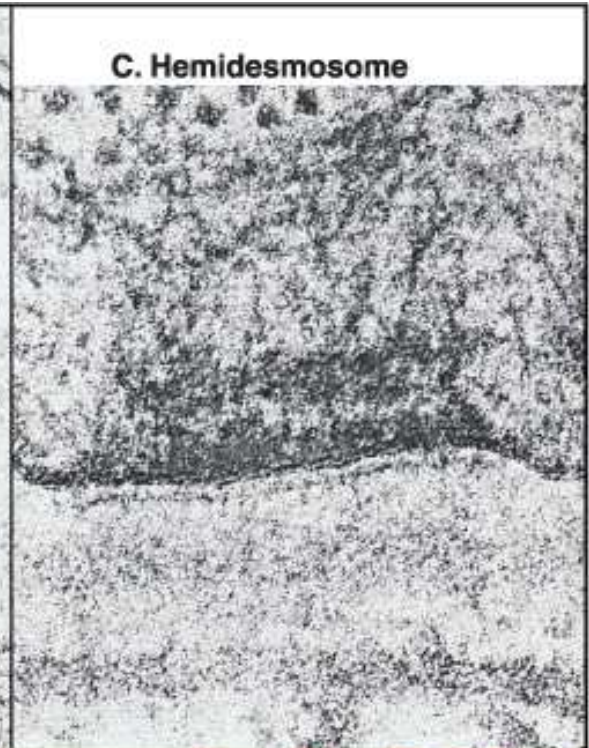
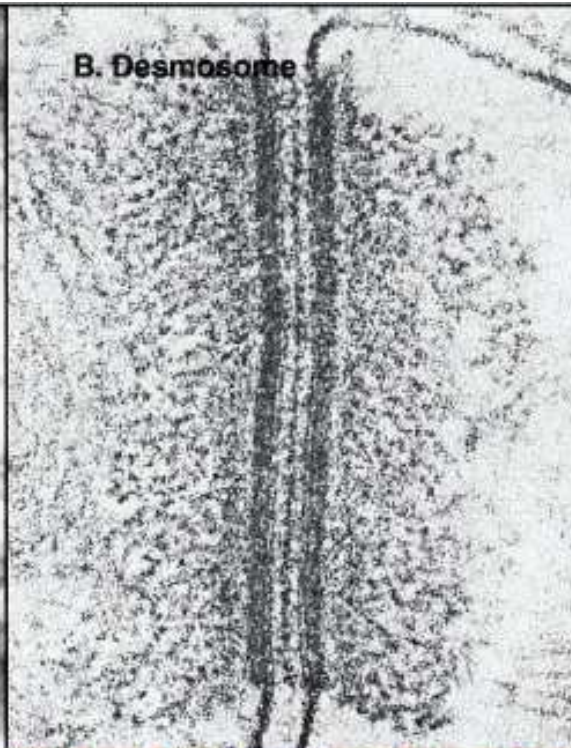
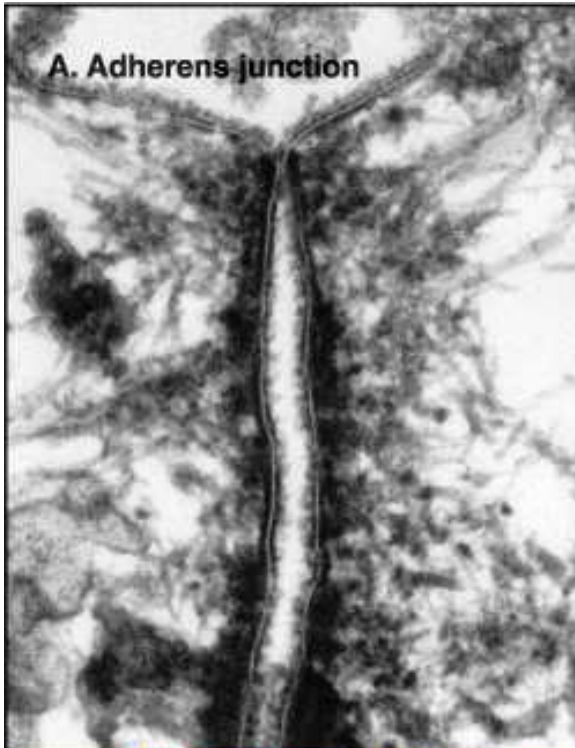
- zonula occludens (öv-kapcsolat, szoros kapcsolat, tight junction) (a)
- zonula adherens (övszerű kapcsolat) (b)
- dezmoszóma (folt-kapcsolat) (c)
- hemidezmoszóma (d)
- réskapcsolat (gap junction) (e)



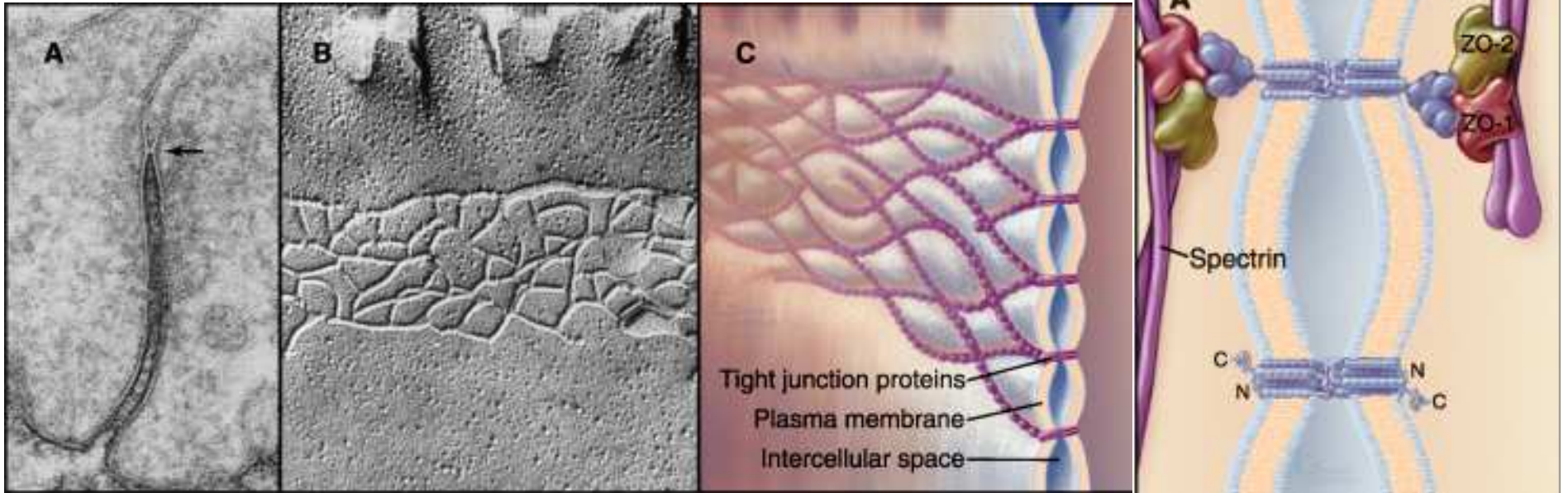
Zonula adherens

Dezmoszóma

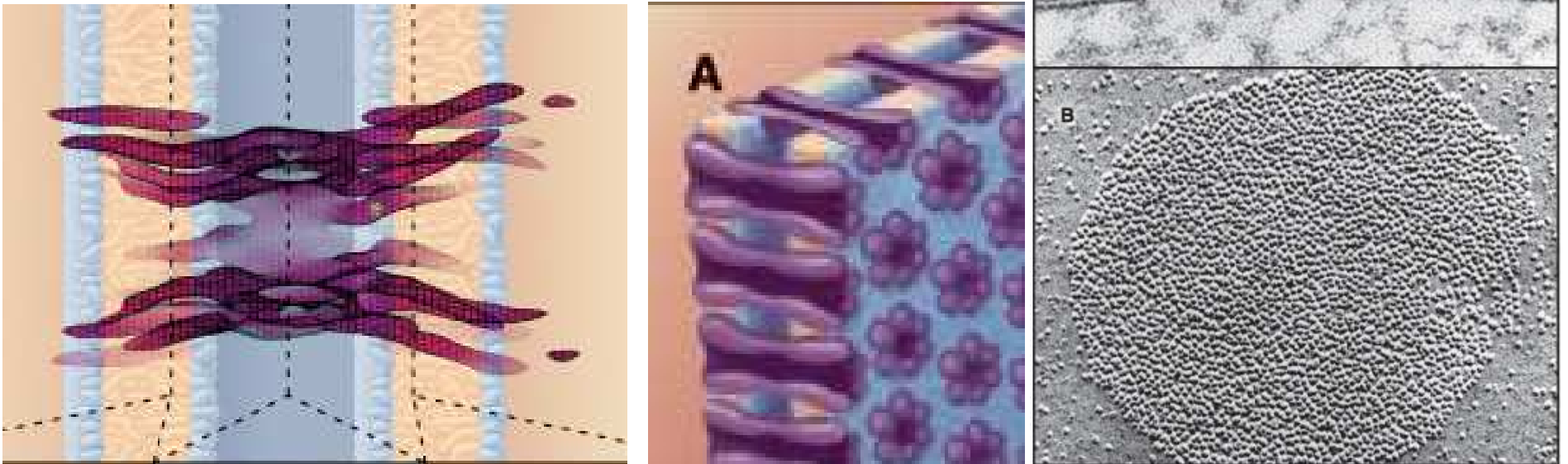
Hemidezmoszóma



A szoros kapcsolat

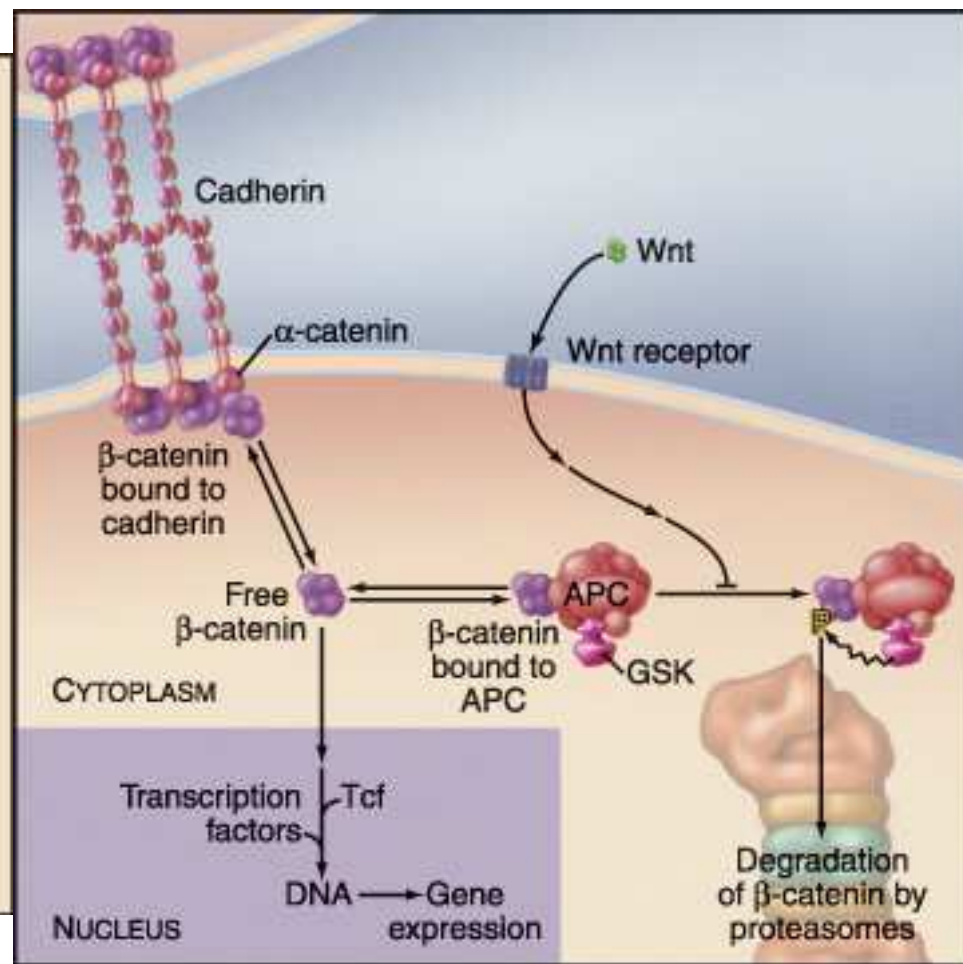
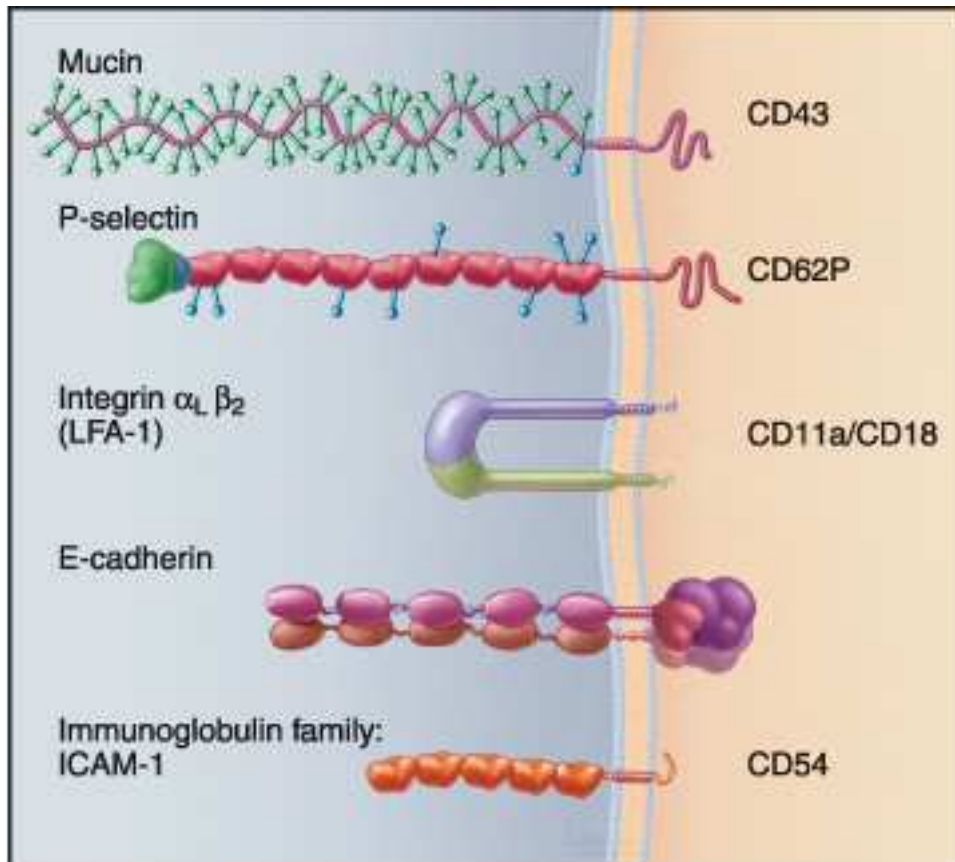


A réskapcsolat

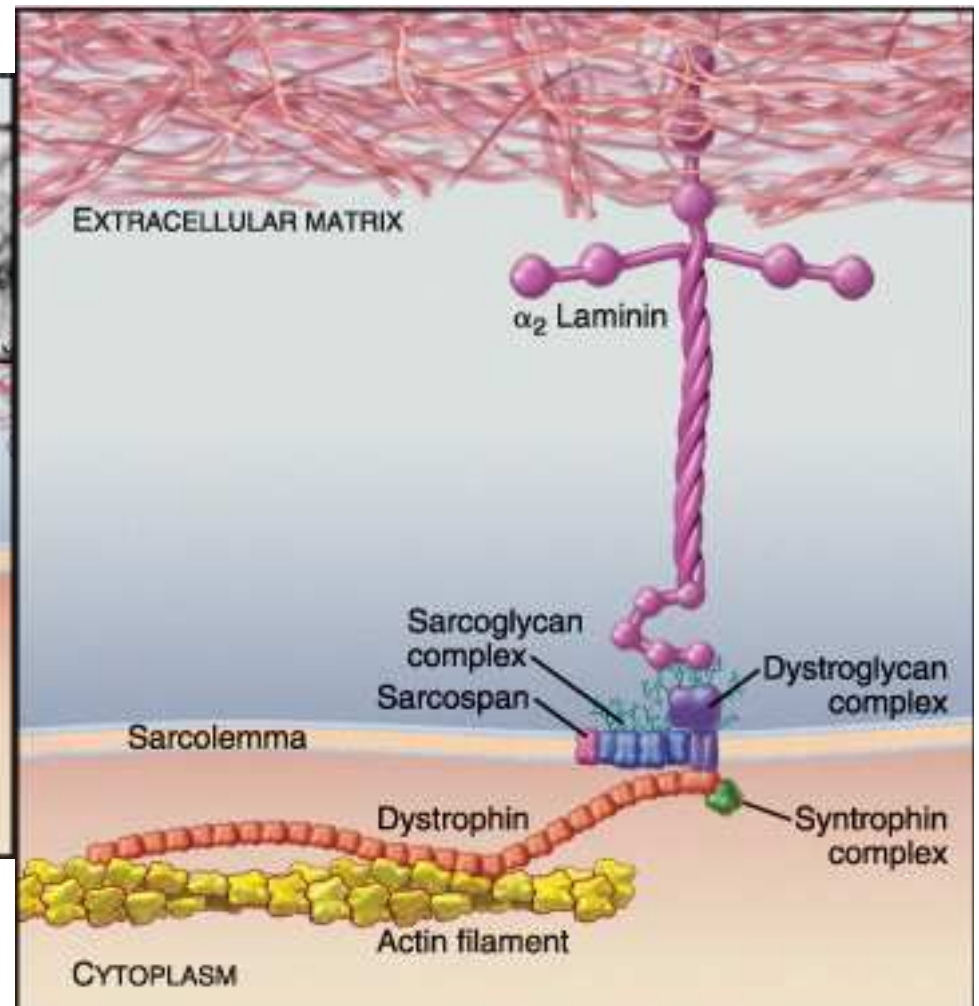
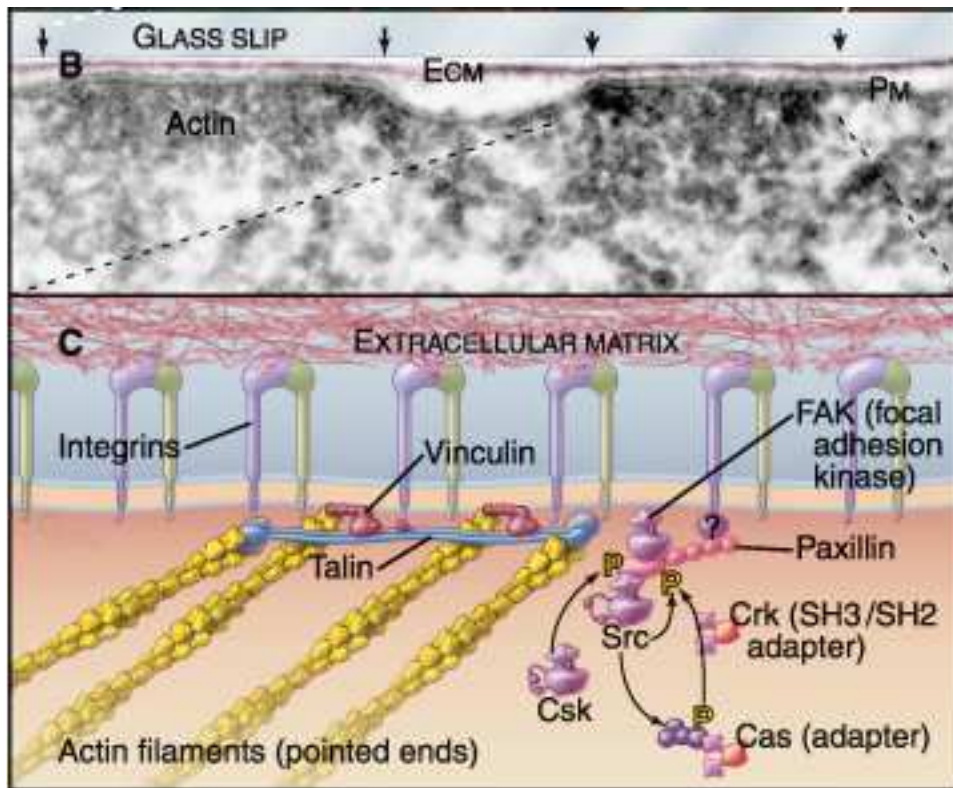


A sejtek közötti adhéziós kapcsolatok

- sokféle, membránba ágyazott adhéziós molekula
- a sejtek egymáshoz rögzítése mellett a molekulák összekapcsolódása intracelluláris jelátviteli útvonalakat is beindíthat (ld. később, sejtek közötti kommunikáció)



A sejtek és az extracelluláris mátrix (ECM) közötti adhéziós kapcsolatok

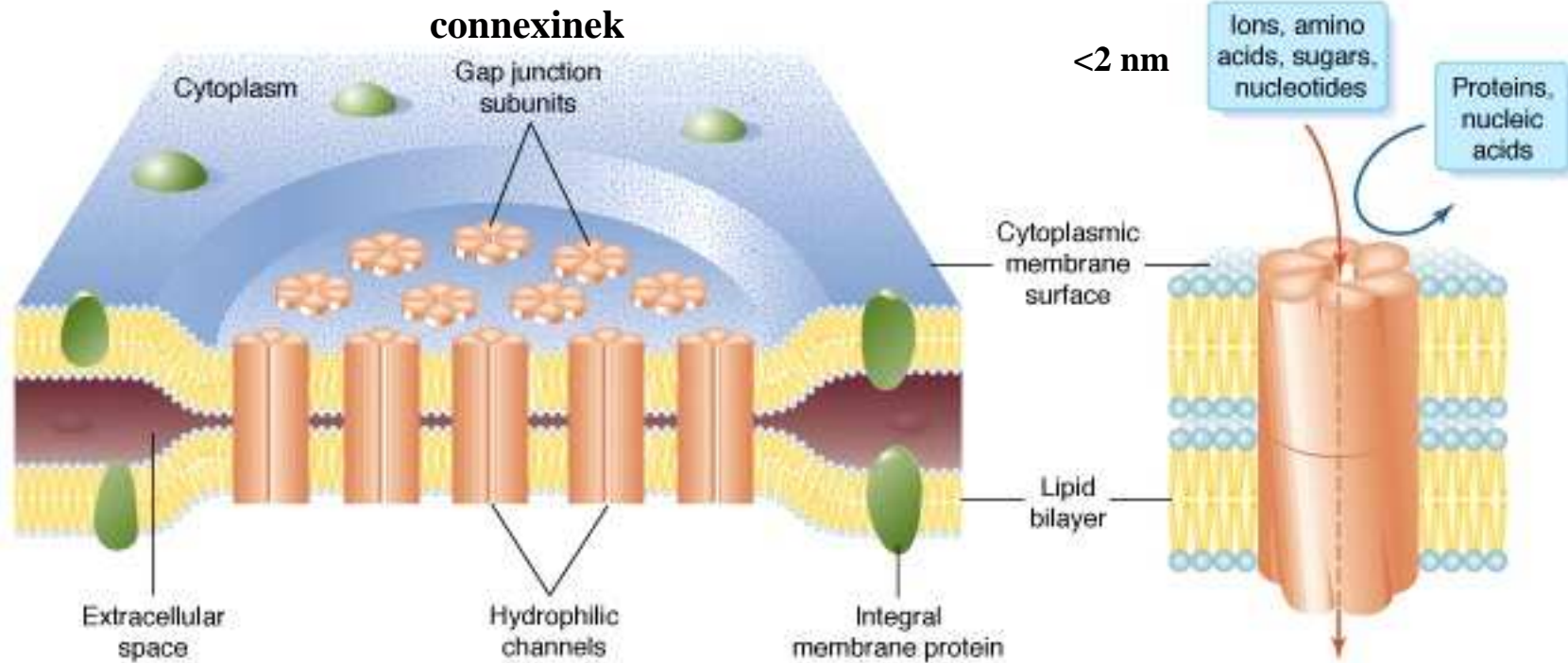
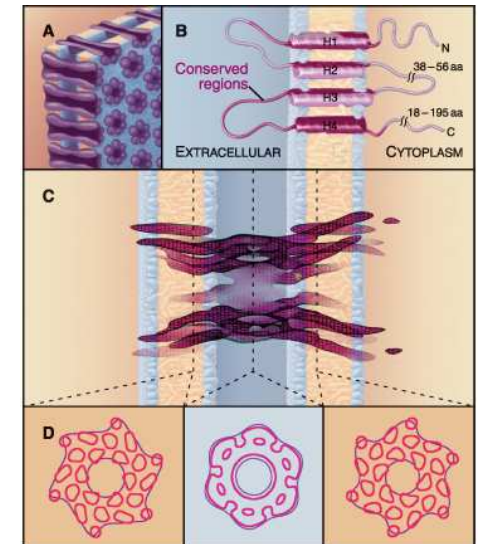


A sejtek közötti anyag- és információforgalom

- soksejtűekben összehangolt információcsere

I. A sejtek közötti direkt kommunikáció

- közvetlen kapcsolat: **rés-kapcsolat** vagy **gap junction**
- ingerlékeny sejteknél elektromos szinapszis
- kis molekulák közvetlen anyagforgalma



II. A sejtek közötti indirekt kommunikáció (1.)

• kémiai anyag közvetítése a **jeladó - jel - csatorna - jelfogó** rendszerben

I. jeladó

- specializált: ideg- és mirigysejtek
- más sejttípusoknál is gyakori (pl. autokrin)

II. jel

1. apoláros, plazmamembránon átjutó

- szteránvázas vegyületek, retinoidok

2. elsődleges hírvivők, membránreceptorhoz kötődő

- biogén aminok: katekolaminok (NA, Adr, DA); indolaminok (5-HT); imidazolok (HT); észterek (ACh), stb
- aminosavak (glu, asp, tiroxin, GABA, glicin)
- kis peptidek, fehérjék
- nukleotidok és származékaik (ATP, adenzin)

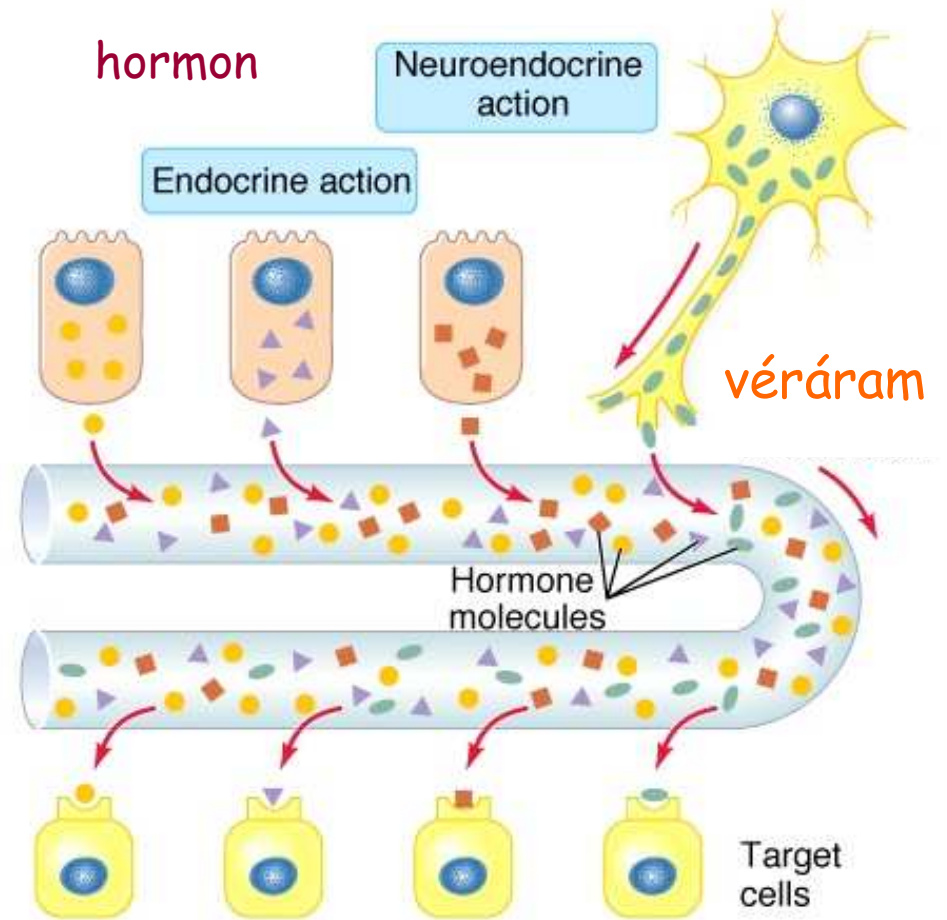
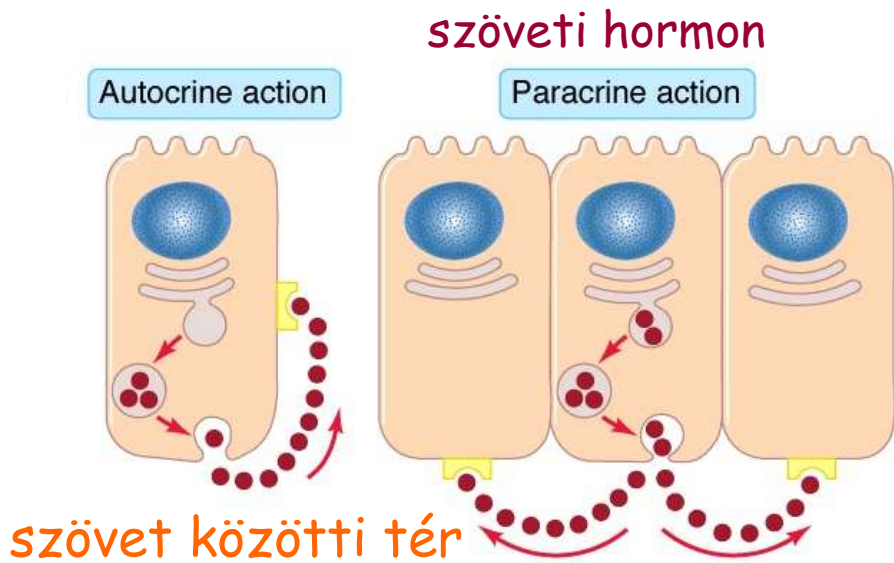
3. gáznemű, szabadon diffundáló

- CO, NO

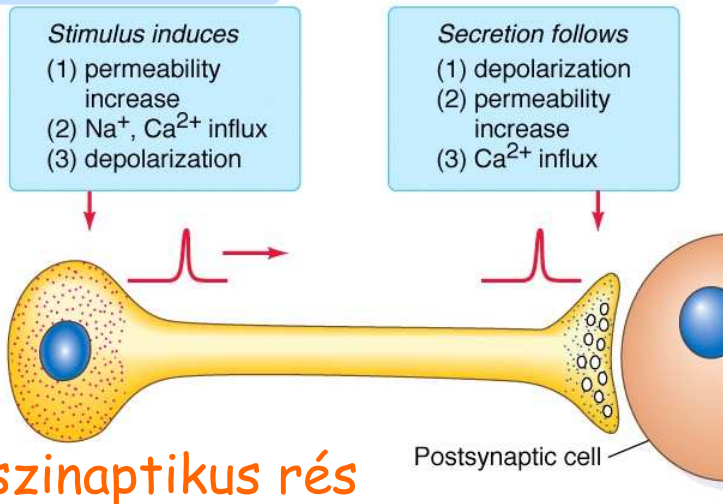
4. sejt felszíni molekulák (adhéziós fehérjék, glikolipidek, glikoproteinek)

A sejtek közötti indirekt kommunikáció (2.)

III. csatorna



neurotranszmisszió neurotranszmitter



A sejtek közötti indirekt kommunikáció (3.)

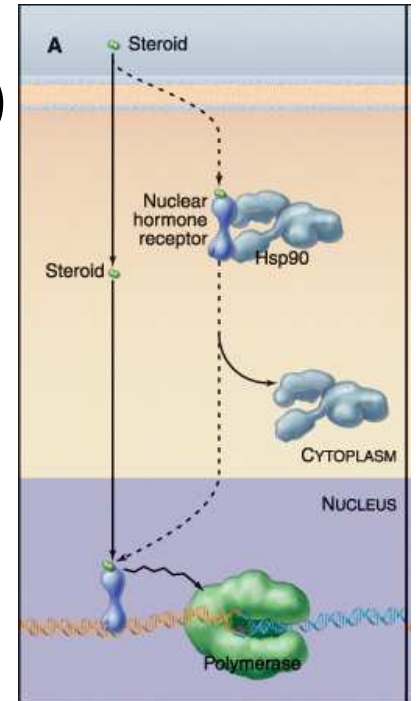
IV. jelfogó

intracelluláris receptor

- lipid oldékony vegyületek (szteroidok, retinsav)
- citoplazmatikus kötő fehérjék, DNS-kötő domén
- "reszponzív elemeken" keresztül közvetlen génexpresszió-reguláló hatás

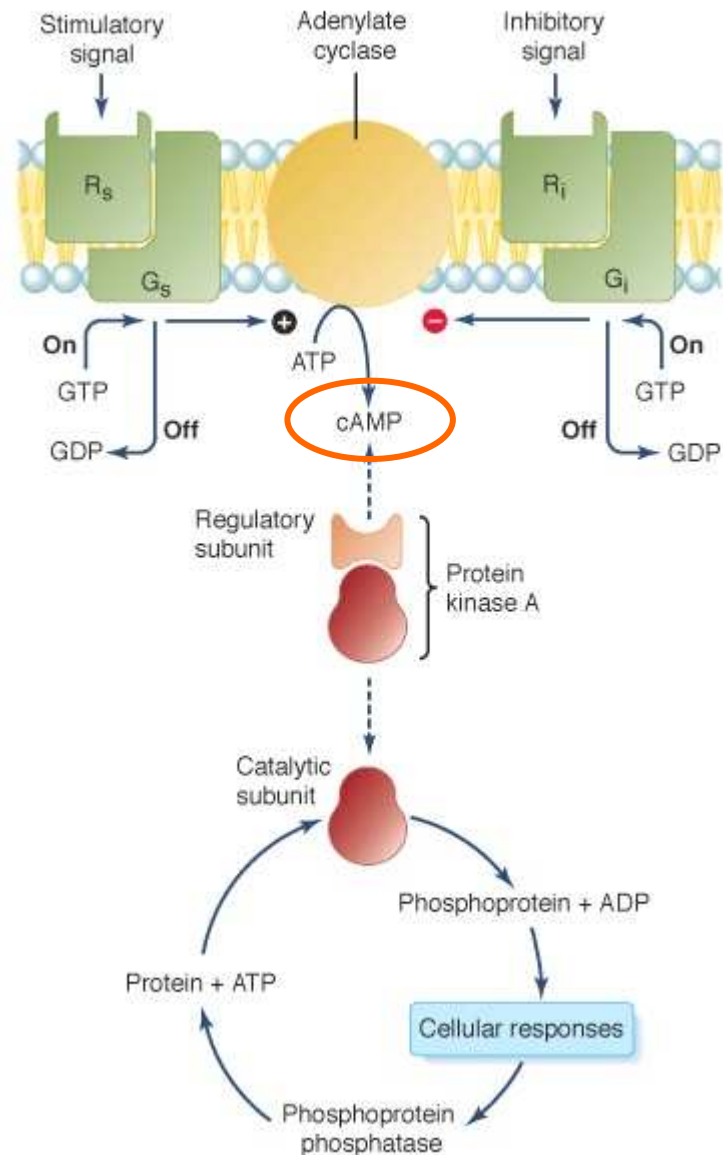
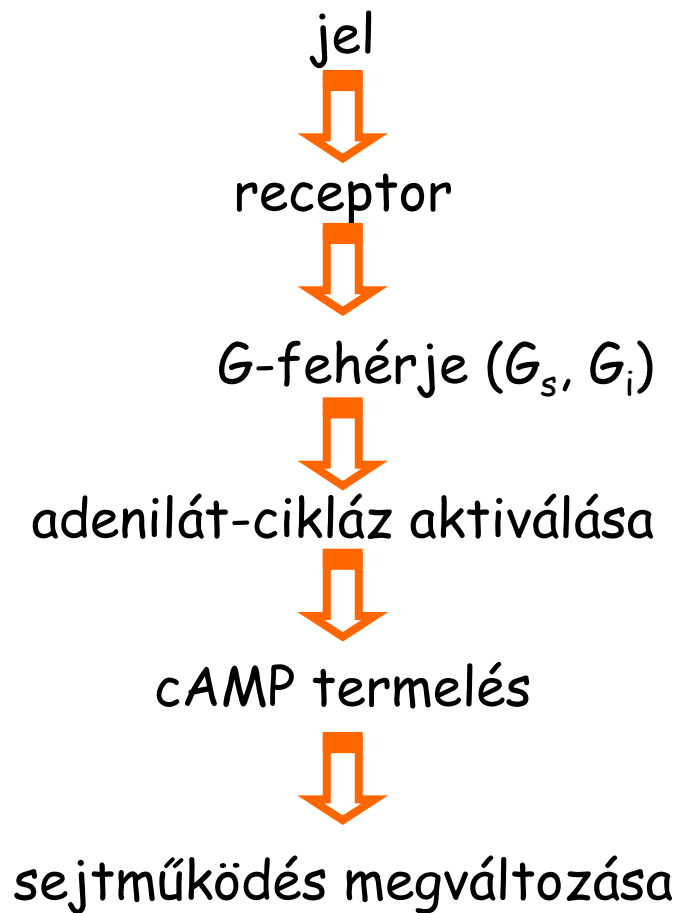
membrán receptor

1. ionotrop - ioncsatornát szabályozó receptor (ligand-vezérelt)
 - gyors neurotranszmisszió; ideg- és izomsejteken
2. metabotrop
 - lassabb, metabolikus folyamatok
 - jelátvitel módja lehet:
 - tirozin (szerin, treonin) kinázok (pl. növekedési faktorok)
 - G-fehérjéhez kapcsolt (7 TM)
 - Ig szupercsalád, adhéziós molekulák



Másodlagos hírvivő rendszerek (pl.)

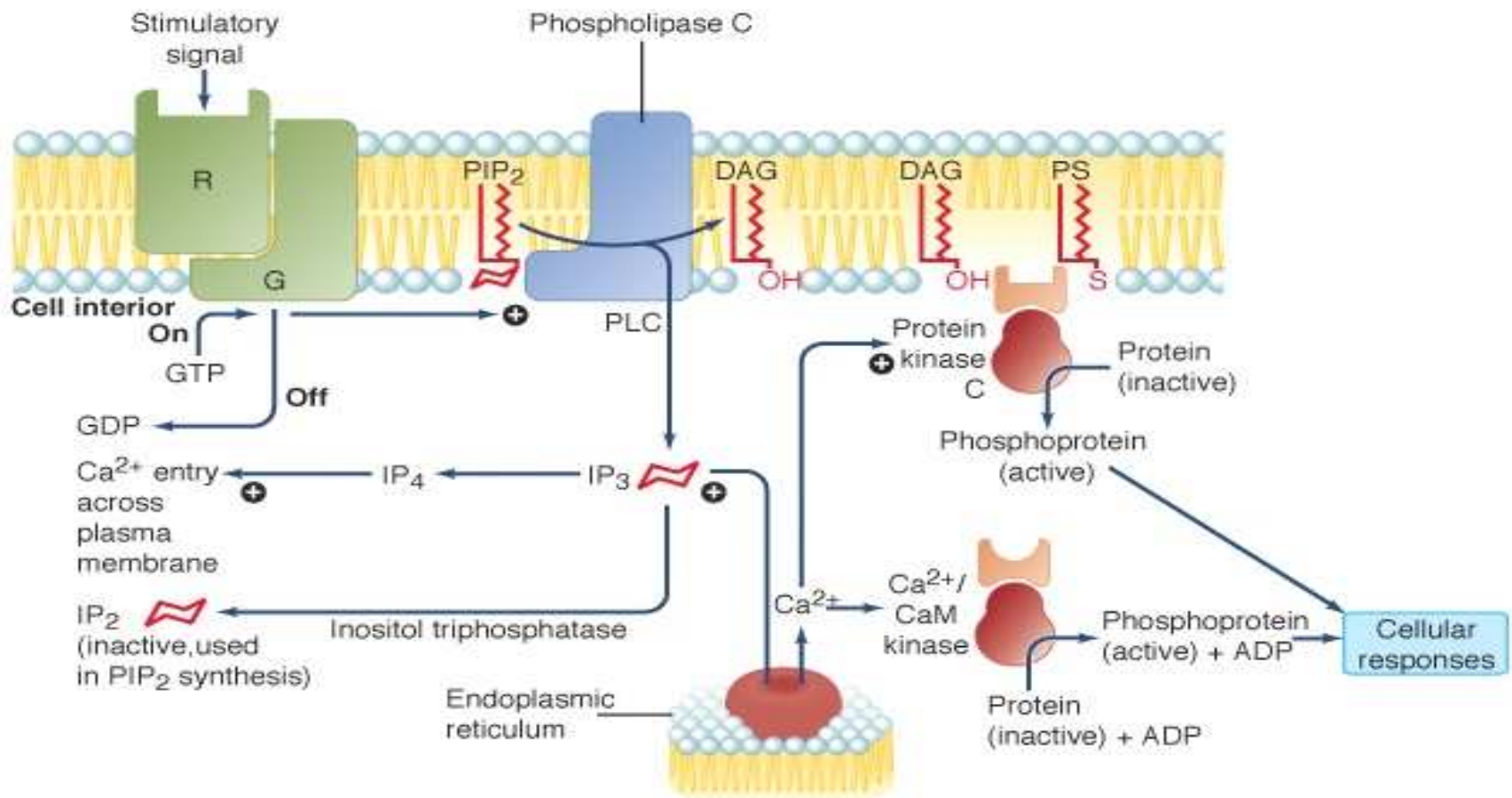
metabotrop hatás:



Másodlagos hírvivő rendszerek (pl.)

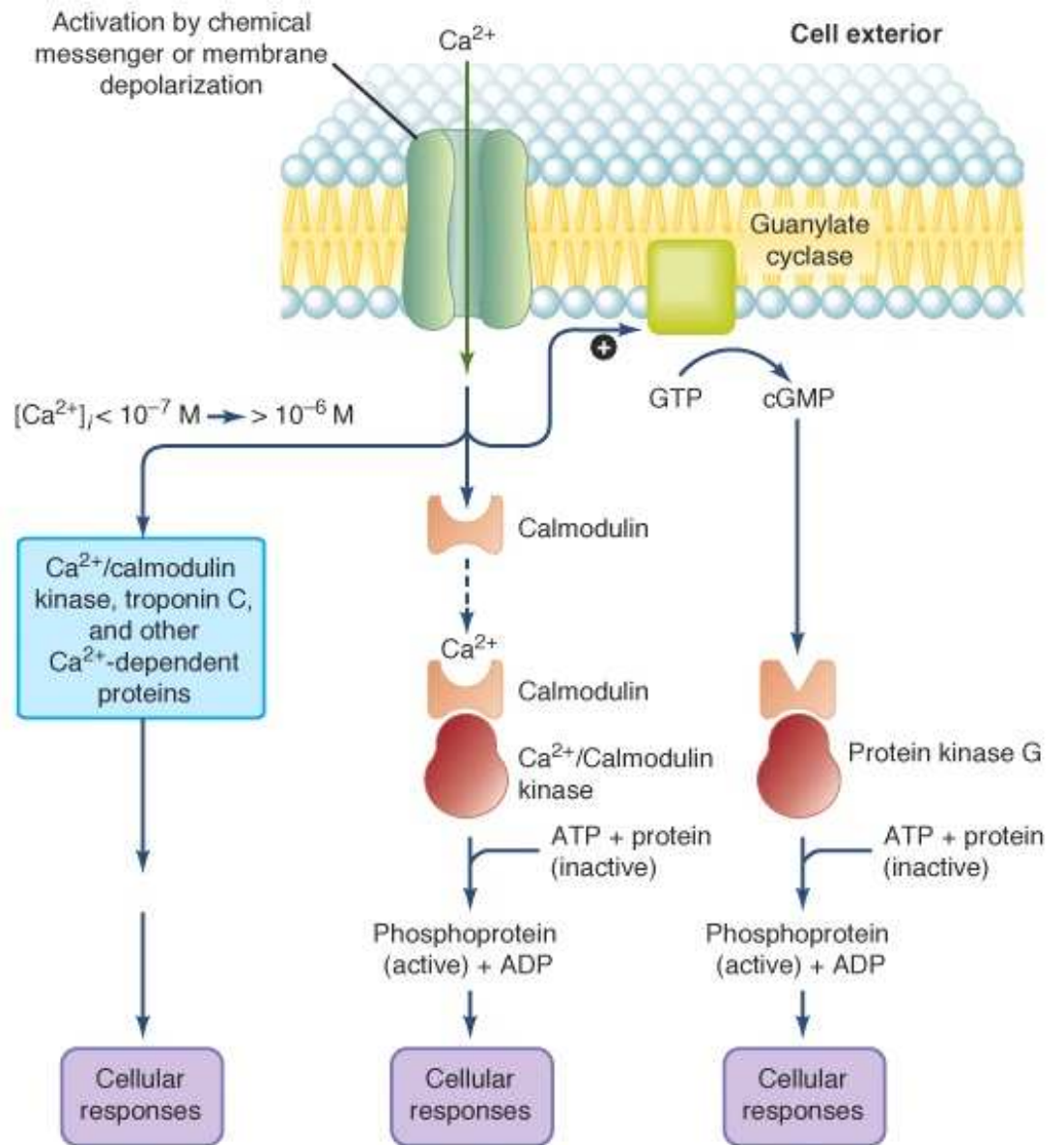
jel \Rightarrow receptor \Rightarrow G-fehérje \Rightarrow foszfolipáz C (PLC) aktiválása \Rightarrow

DAG, IP₃ termelés \Rightarrow sejtműködés megváltozása
(diacil-glicerol; inozitol-trifoszfát)

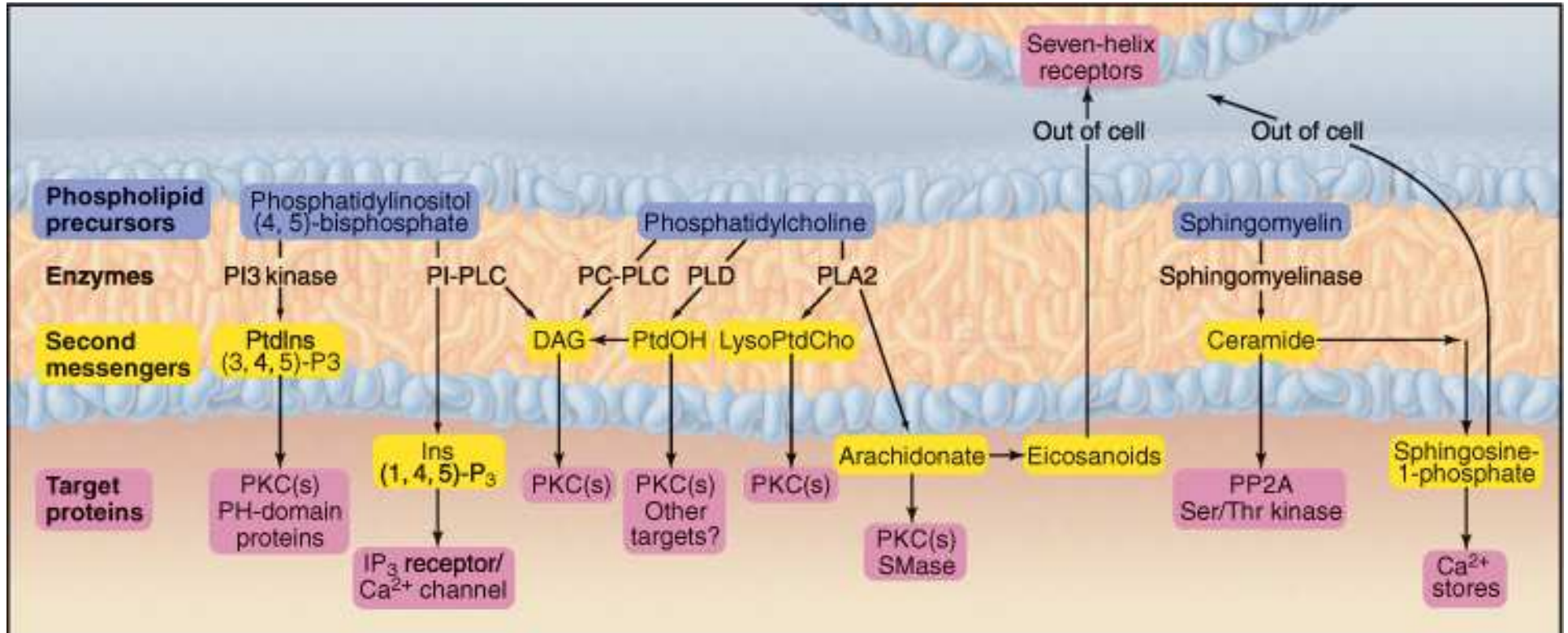


Másodlagos hírvivő rendszerek (pl.)

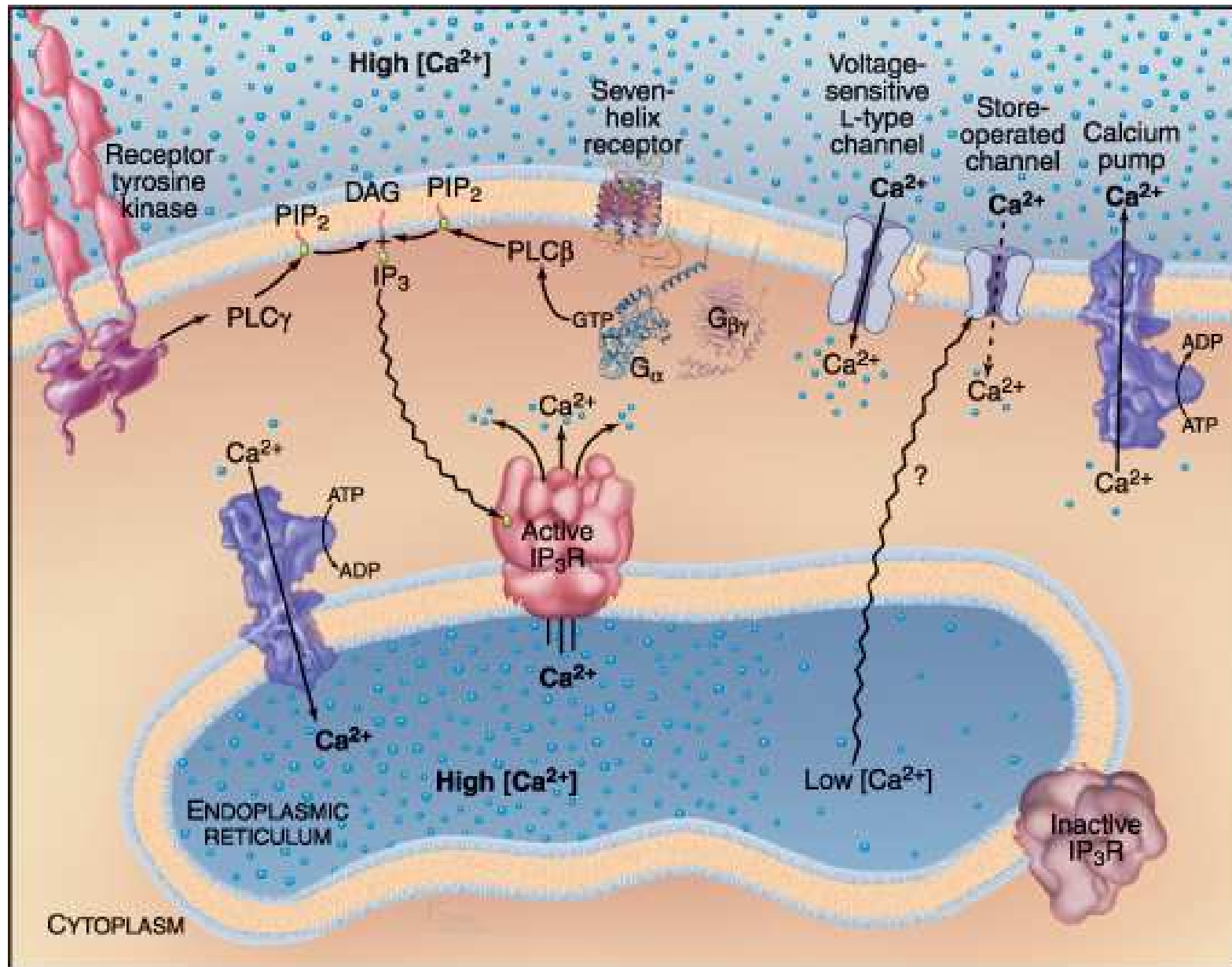
ionotrop hatás:



A sejtmembrán lipidkomponensei, mint másodlagos hírvivők (pl.)

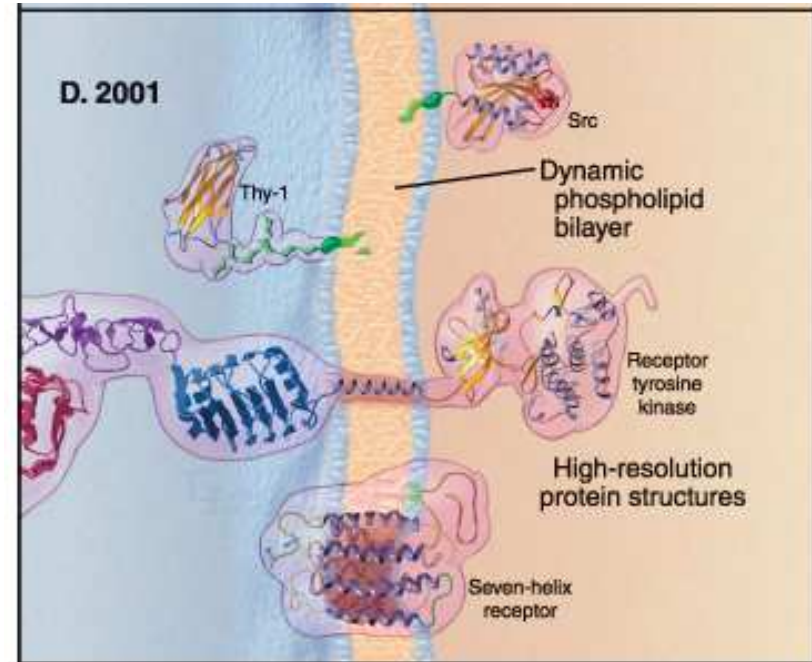
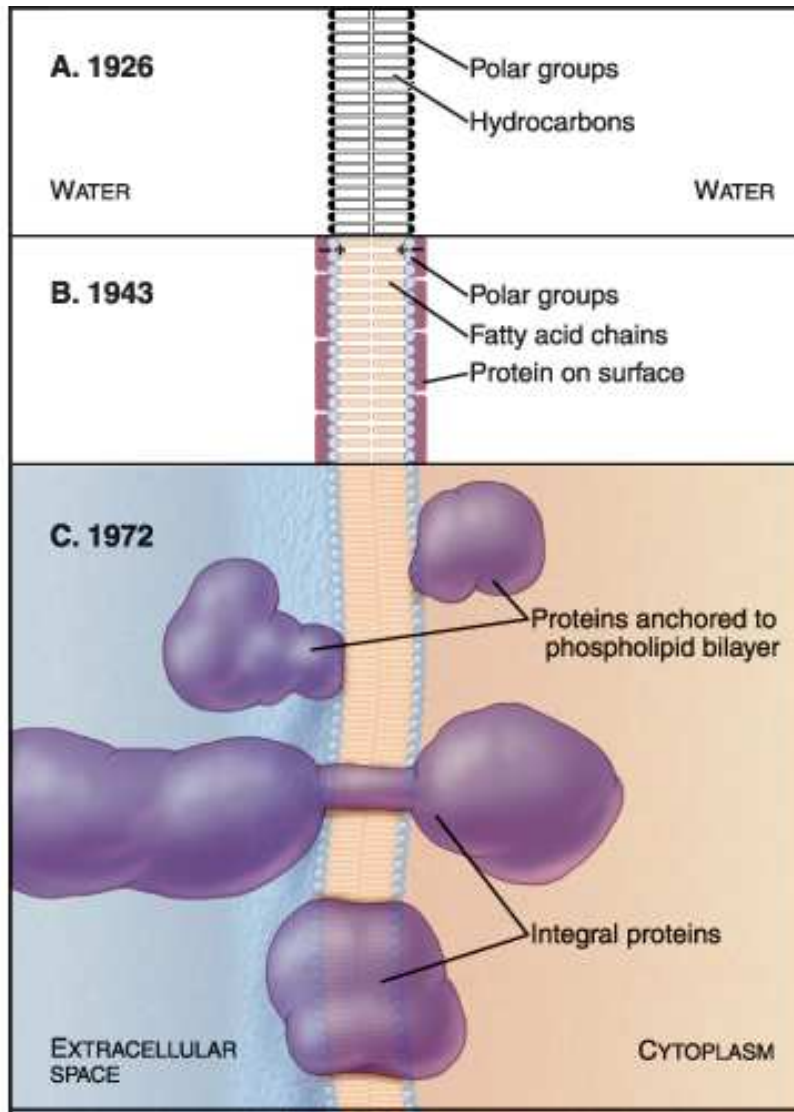


Az intracelluláris Ca^{2+} szint szabályozása

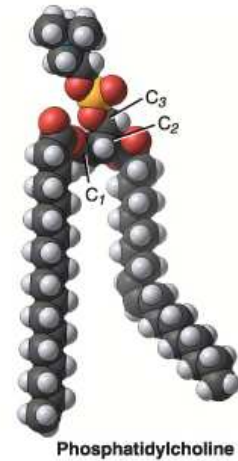
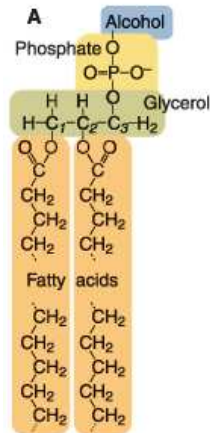
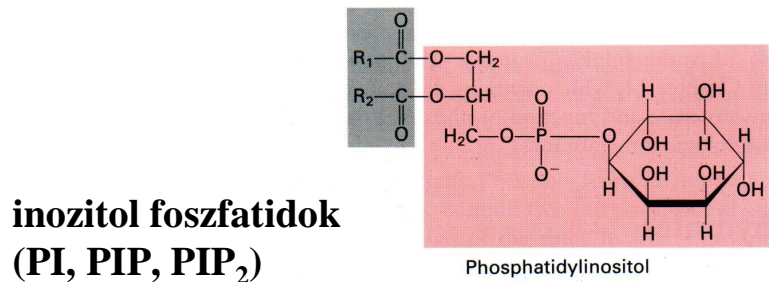
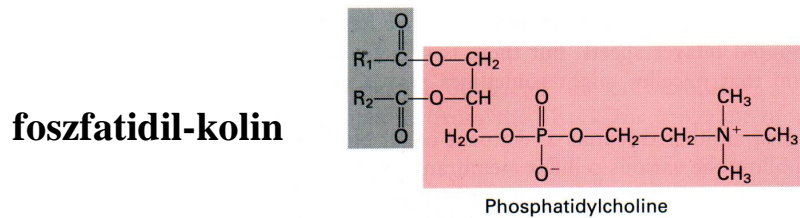
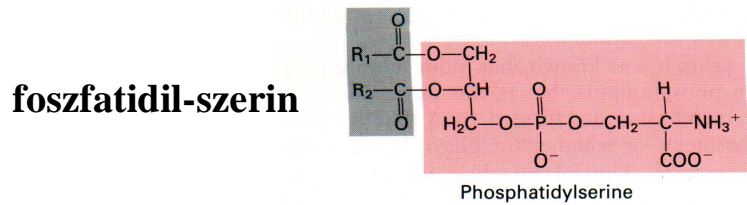
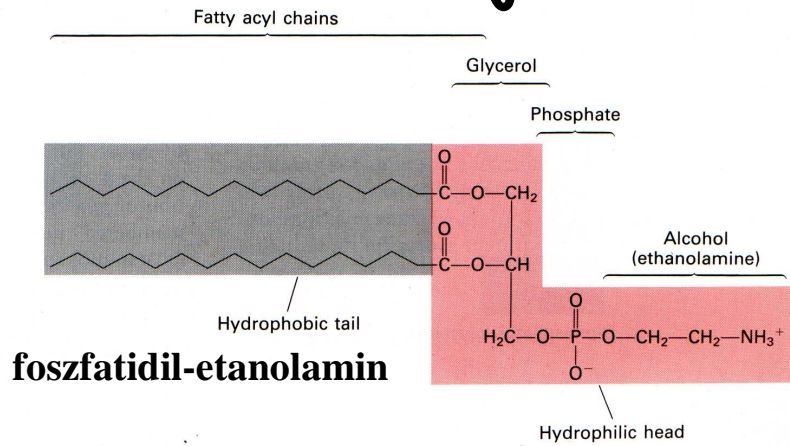


Ábrák

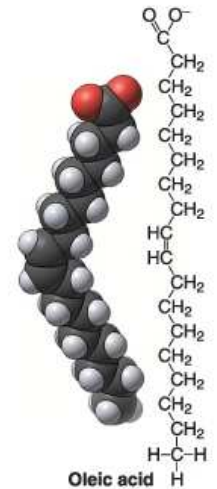
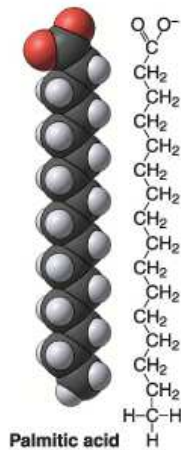
A sejtmembrán szerkezete



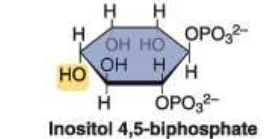
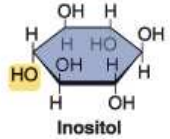
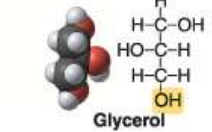
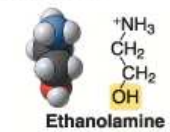
A sejtmembrán alkotórészei: foszfolipidek



C. Fatty acids

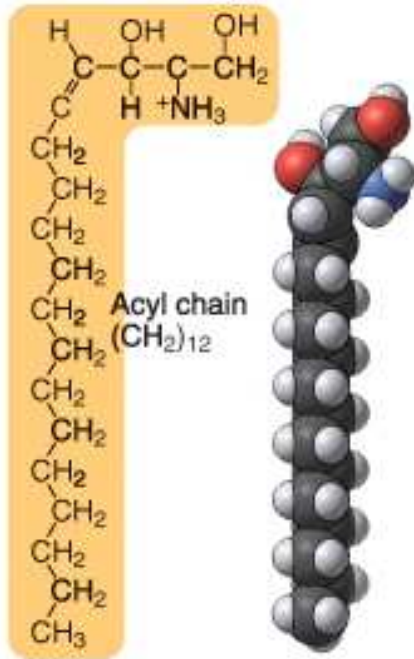


B. Alcohols

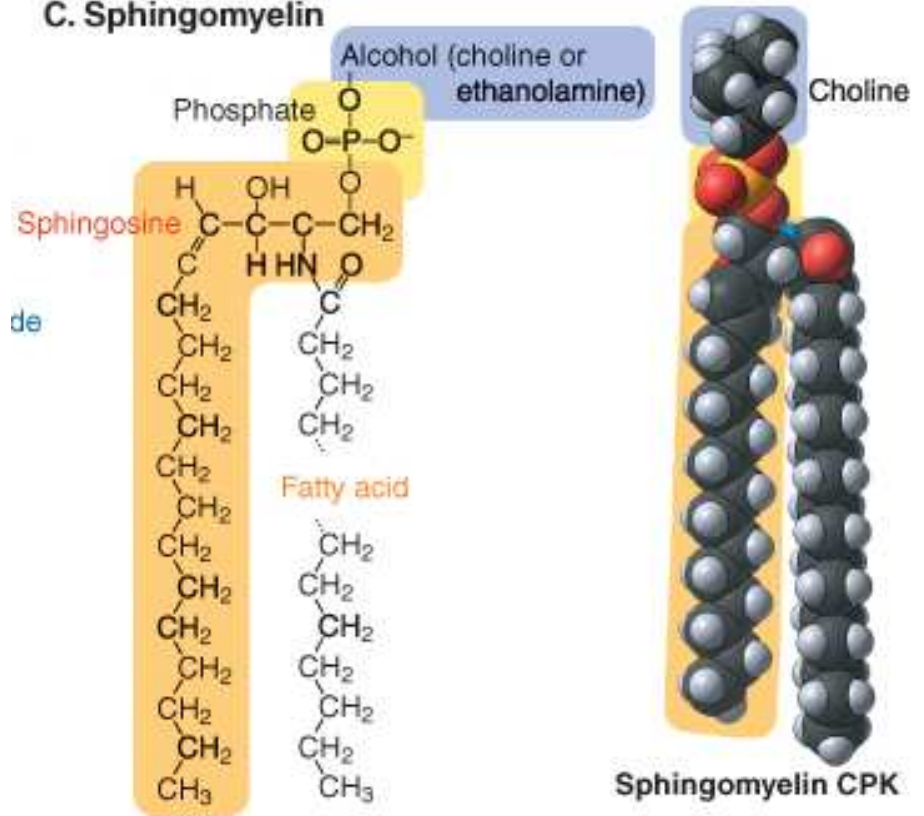


A sejtmembrán alkotórészei: szfingolipidek

A. Sphingosine

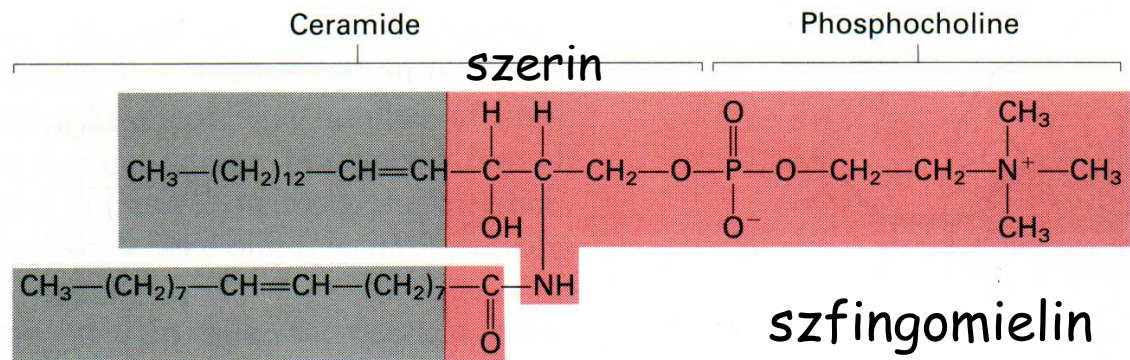


C. Sphingomyelin



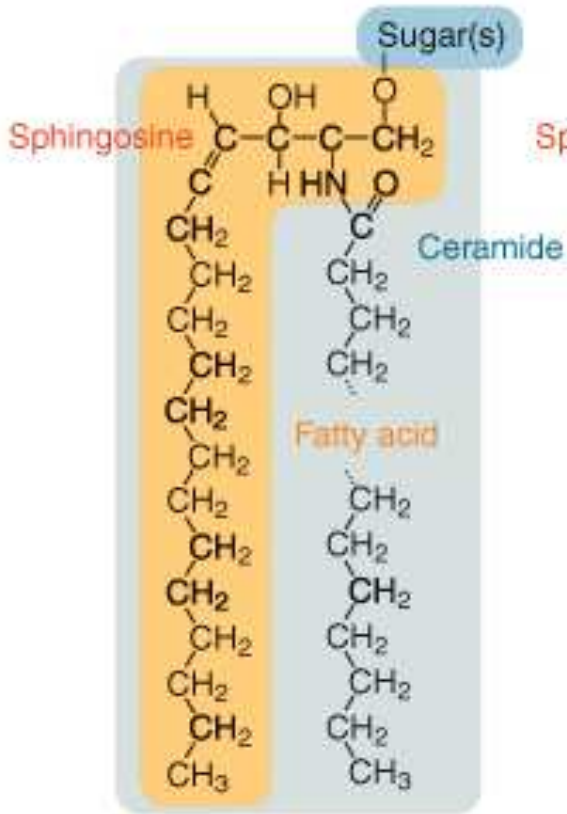
Sphingosine

Oleic acid (fatty acyl side chain)



A sejtmembrán alkotórészei: glikolipidek

glikoszfinbolipid



a vércsoport-antigének

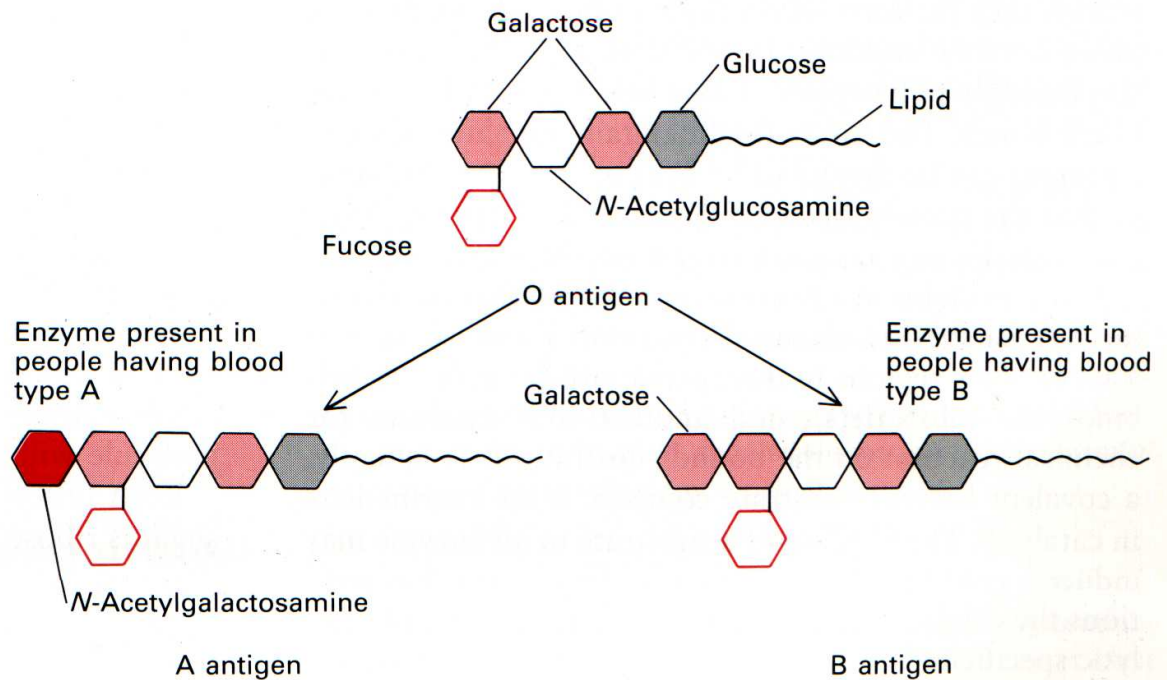
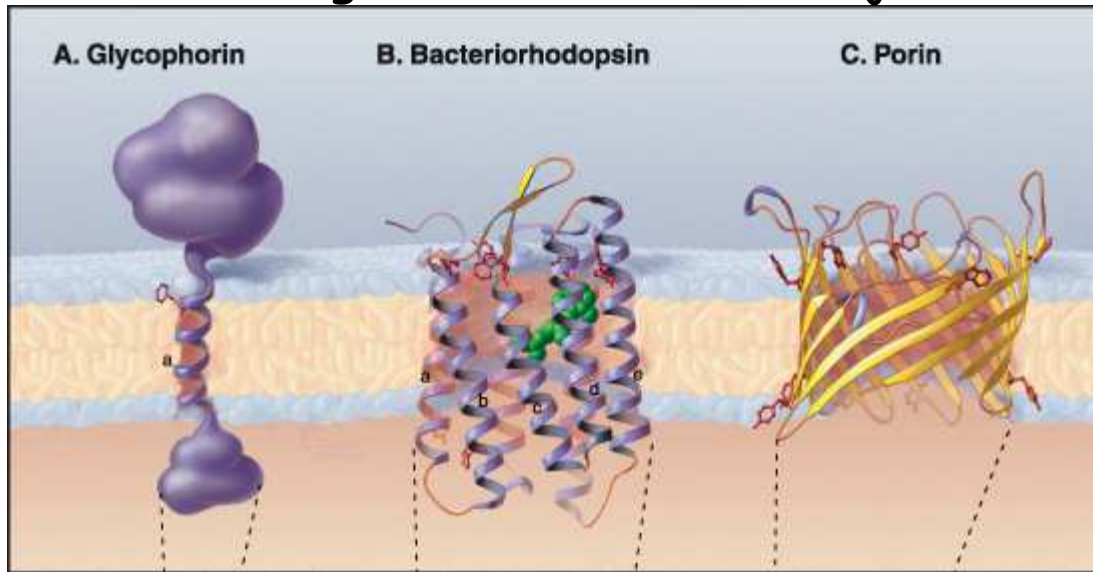


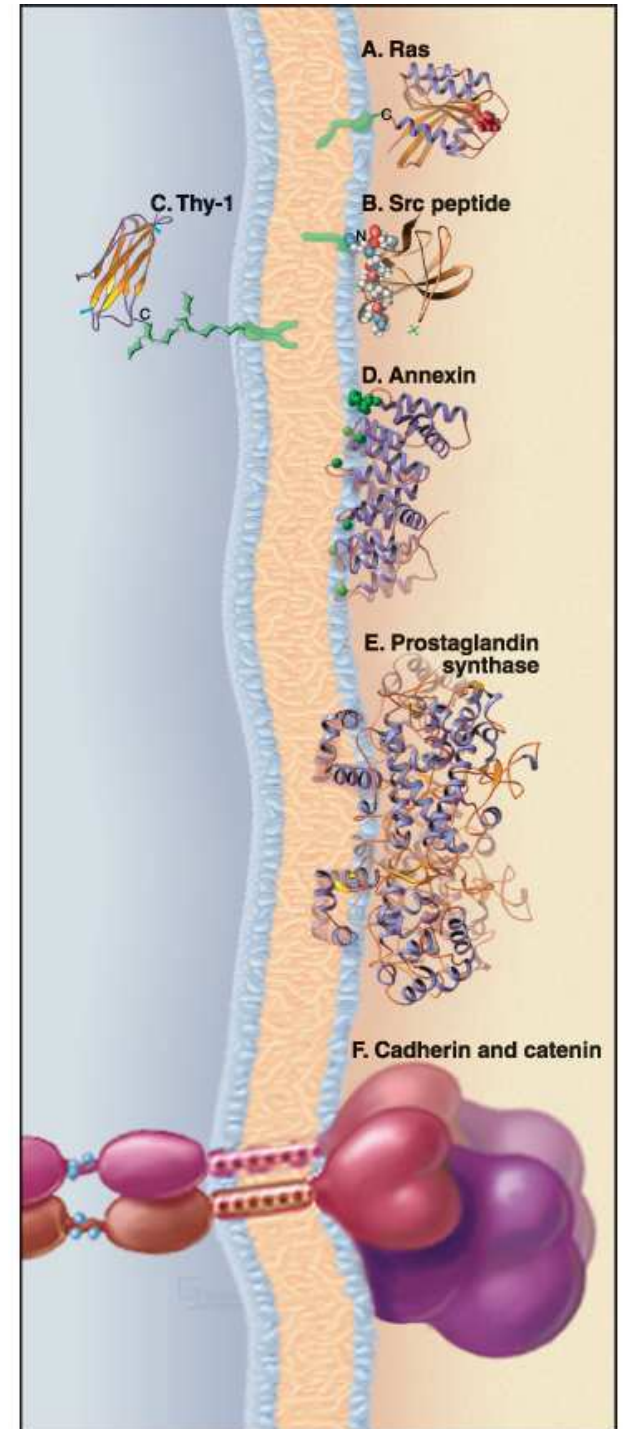
Figure 3-79 The structures of the human blood group antigens. The A antigen differs from the O antigen by the presence of an *N*-acetylgalactosamine attached to the outer galactose residue. The B antigen differs from the O in having an additional galactose residue.

A membránfehérjék

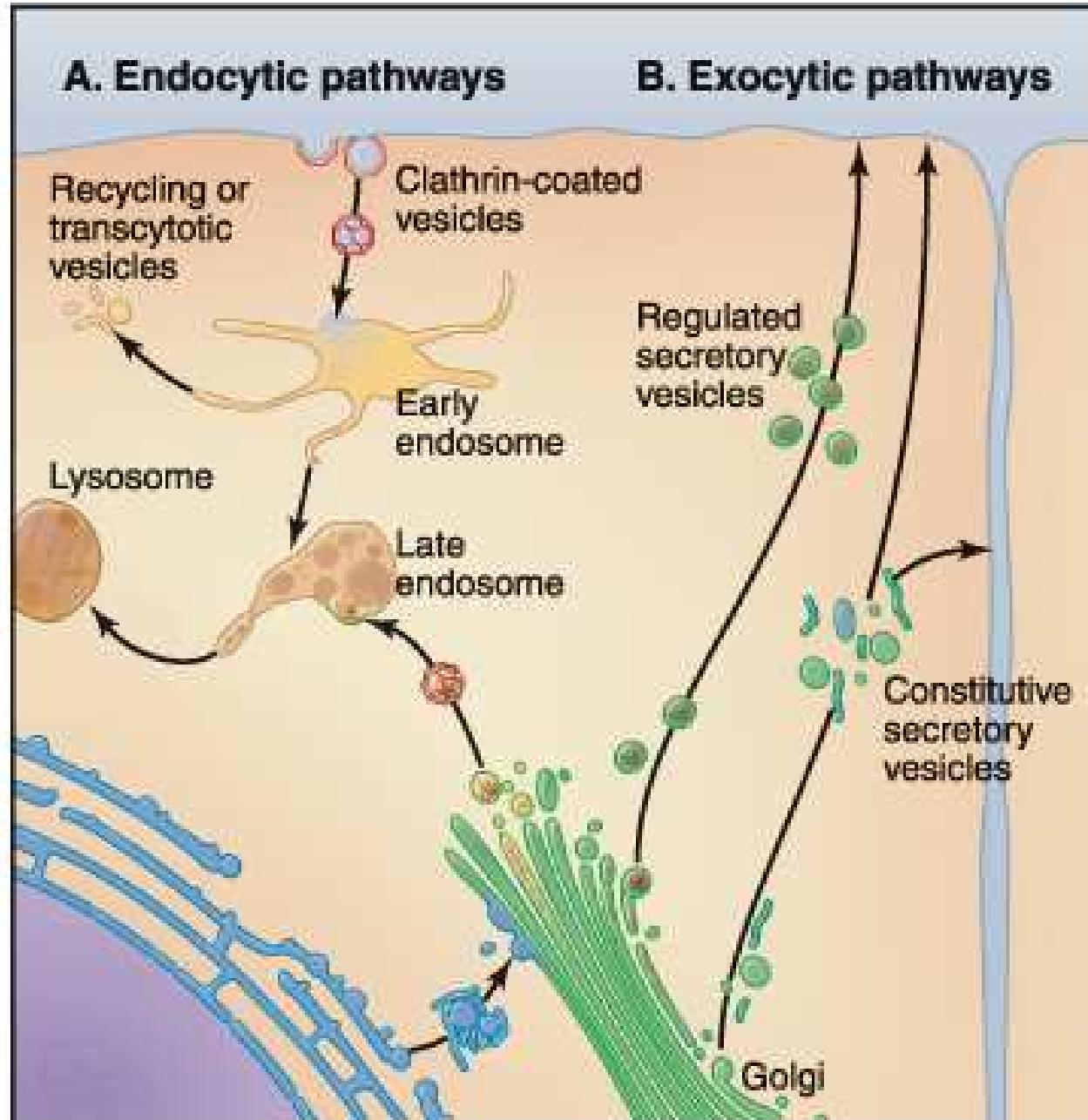
Integráns membránfehérjék



Perifériás/asszociált membránfehérjék

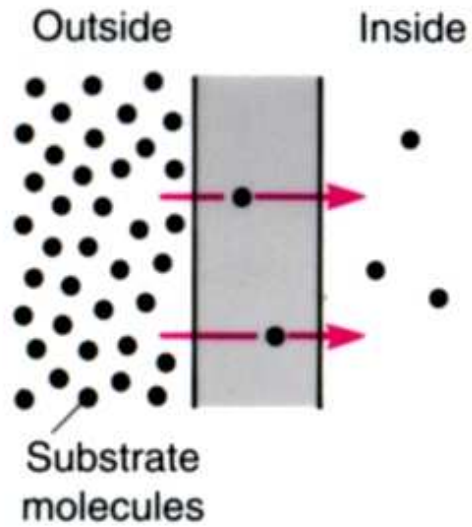


Az endo- és exocitózis

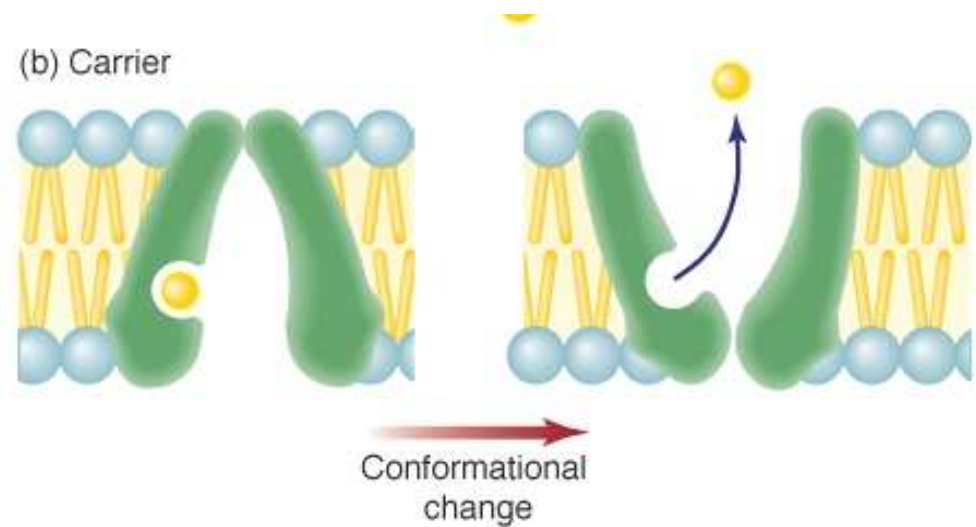


A passzív transzport típusai

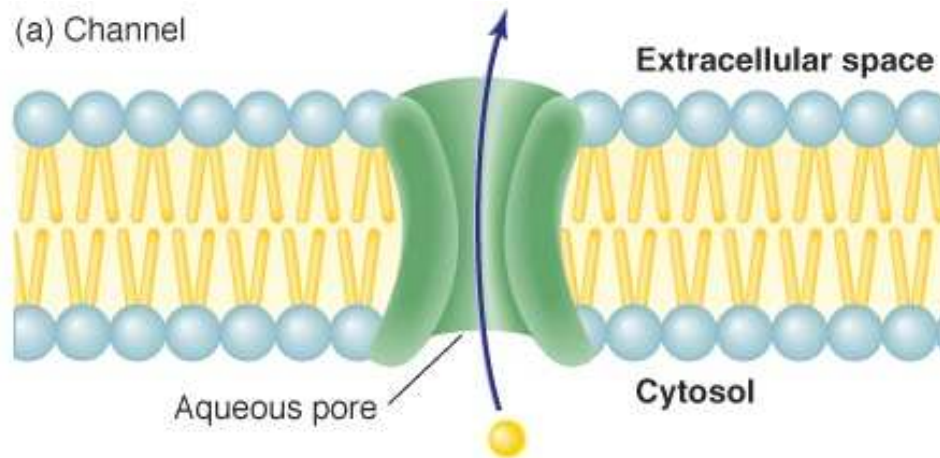
diffúzió



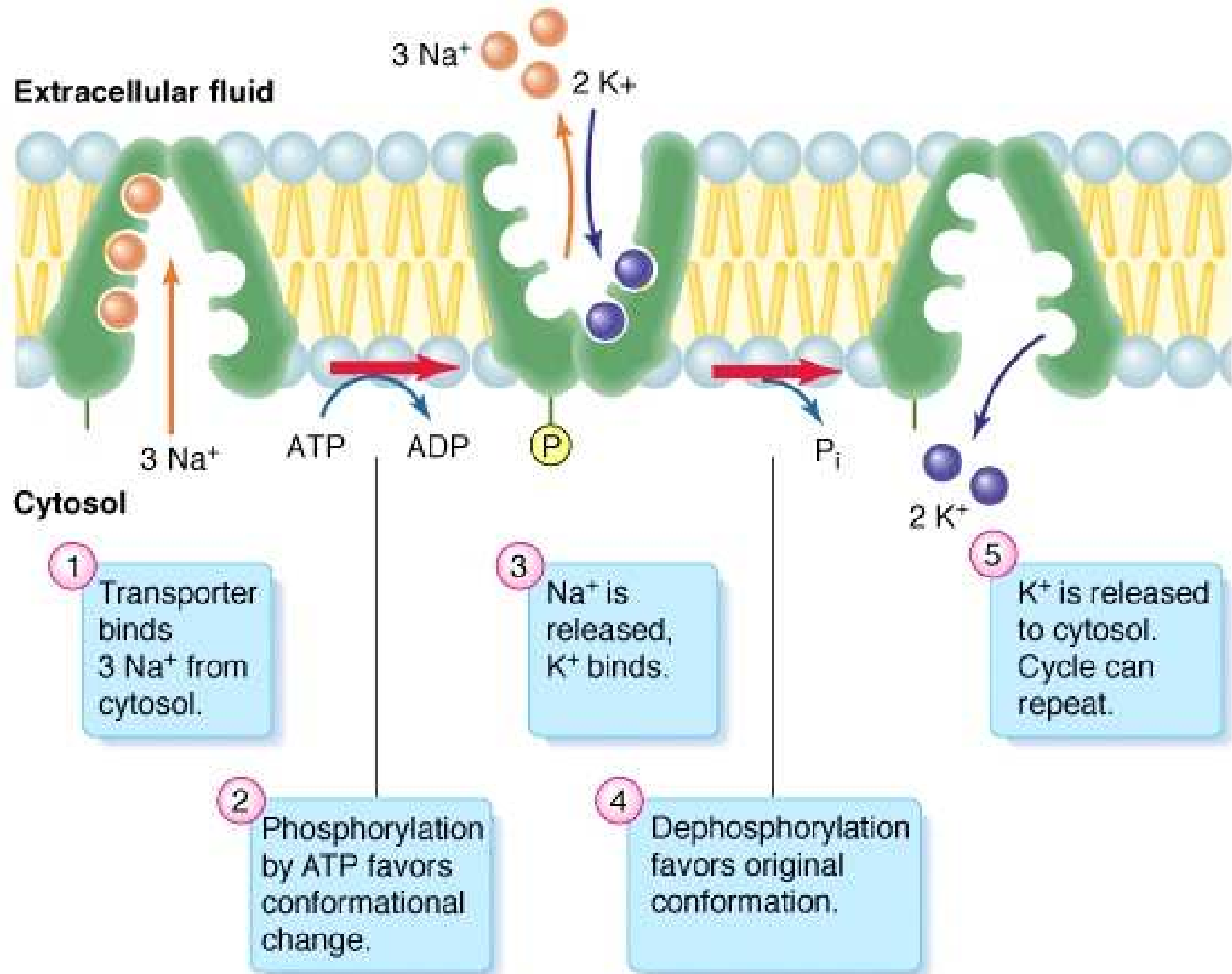
diffúzió szállító molekulával



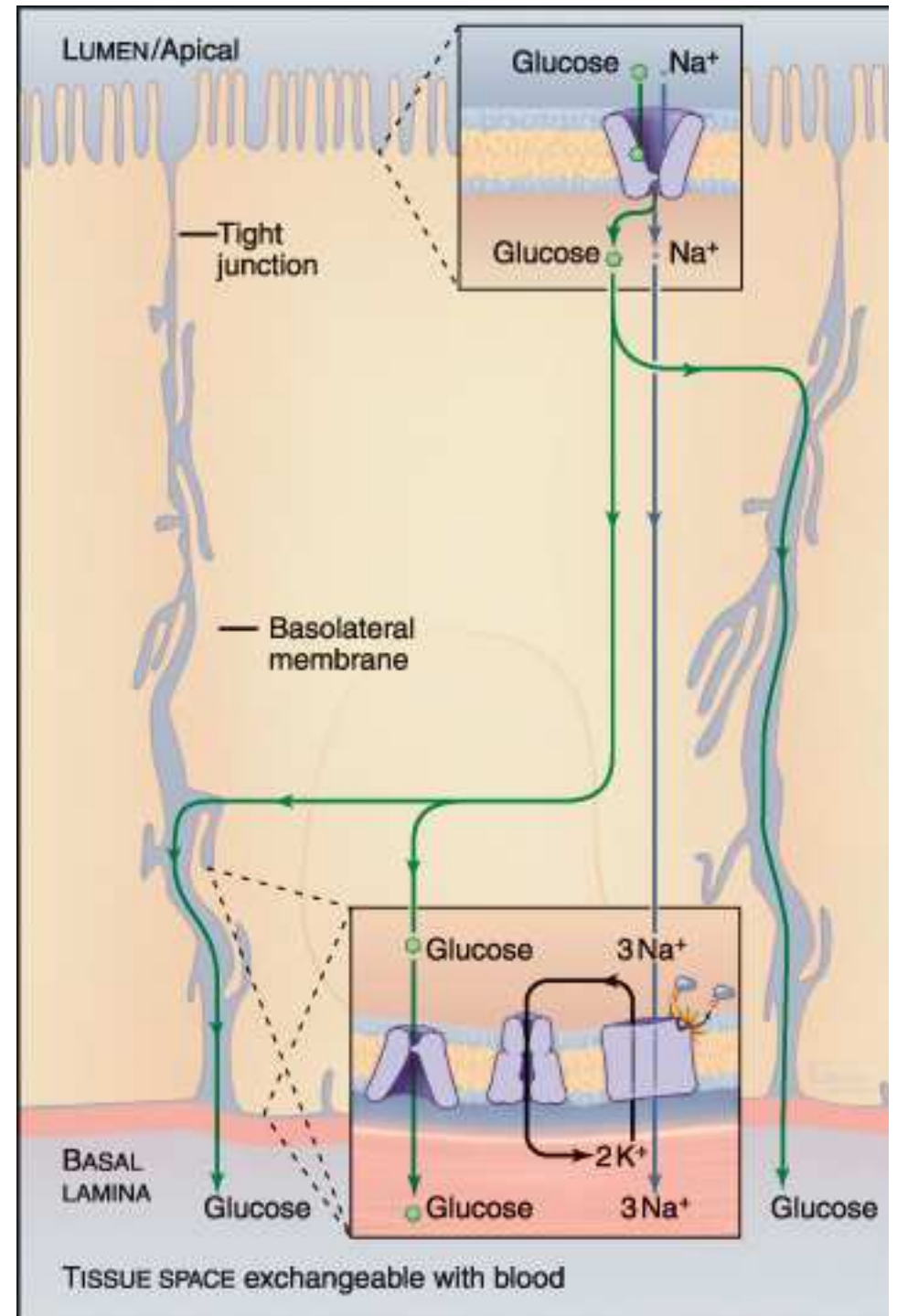
membráncsatornán keresztül



A $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pumpa ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPáz)

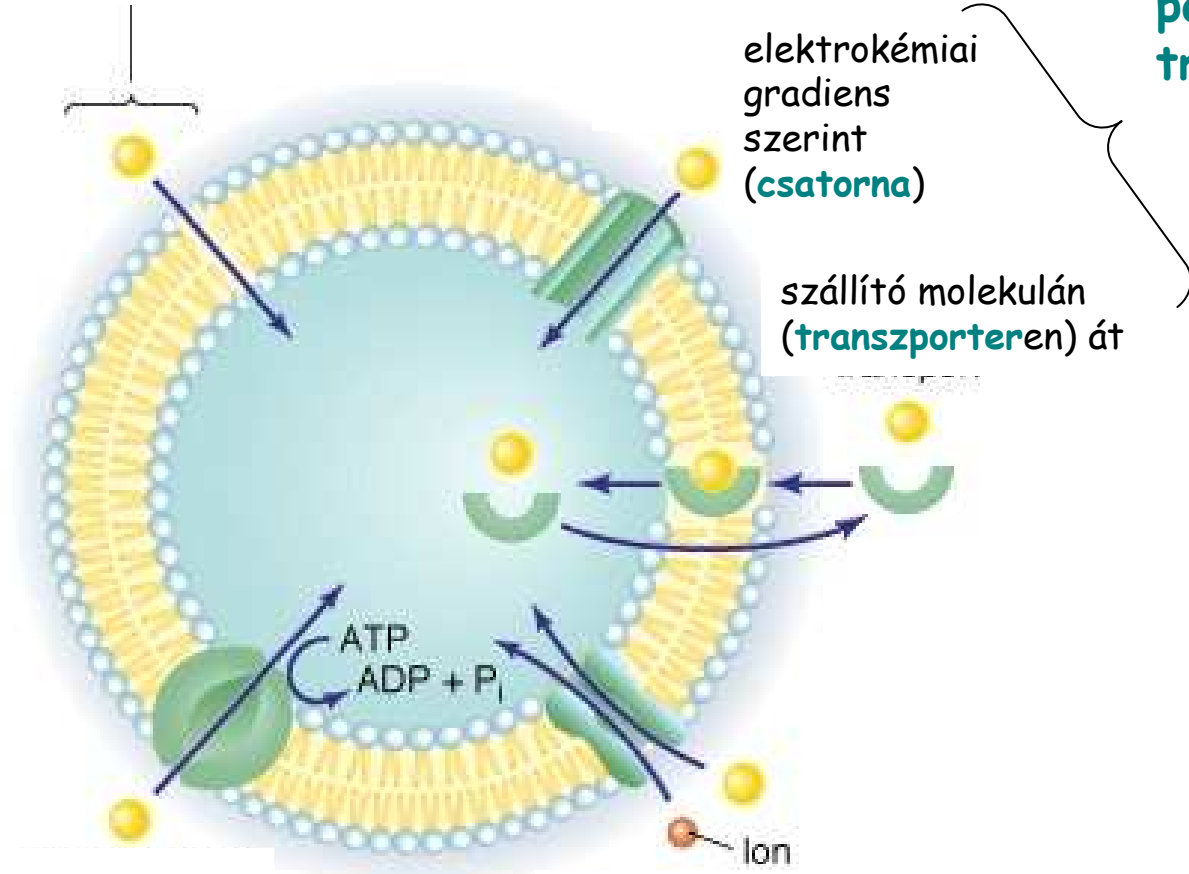


A Na^+ -glükóz
kotranszport:
másodlagos aktív
transzport



A transzportfolyamatok típusai

passzív diffúzió



elektrokémiai
gradiens
szerint
(**csatorna**)

szállító molekulán
(**transzporterén**) át

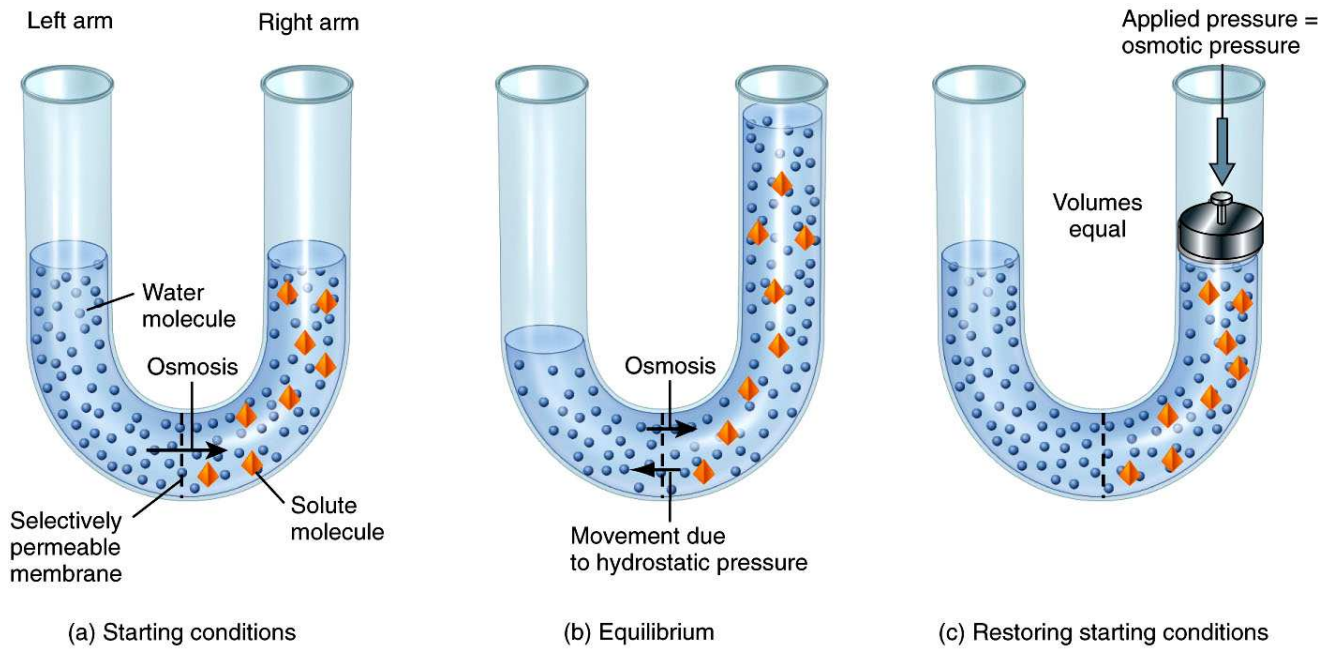
passzív
transzport

elsődleges aktív
transzport az
elektrokémiai
gradienssel
szemben (**pumpa**)

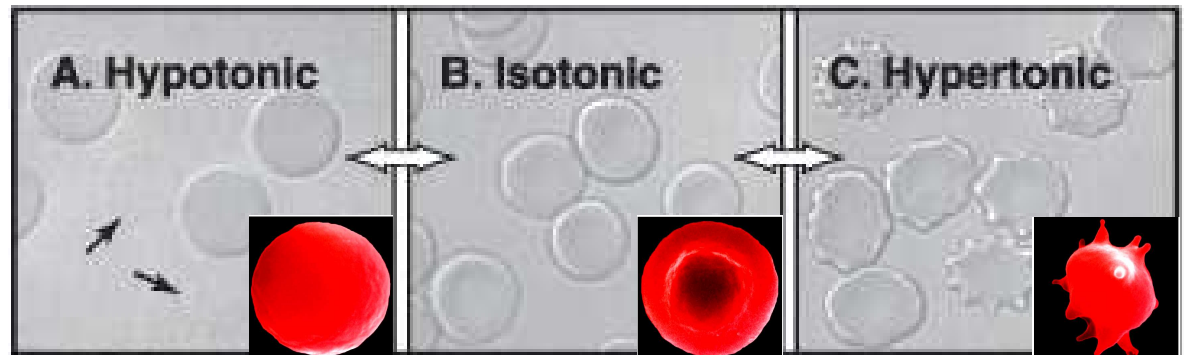
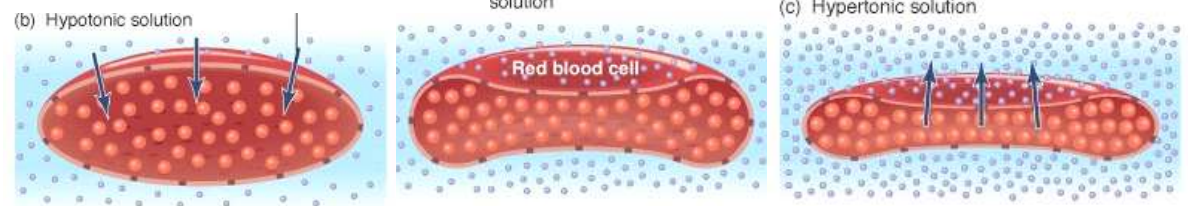
másodlagos aktív
transzport az
elektrokémiai gradienssel
szemben - a másik ion
elektrokémia hajtóereje
hatjta (**transzporter**)

aktív transzport

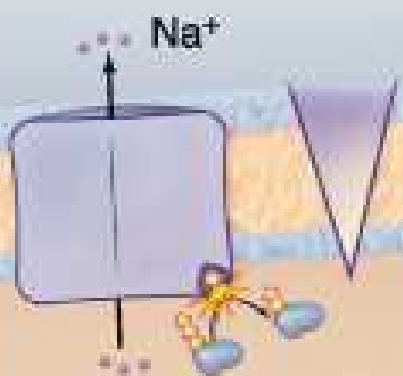
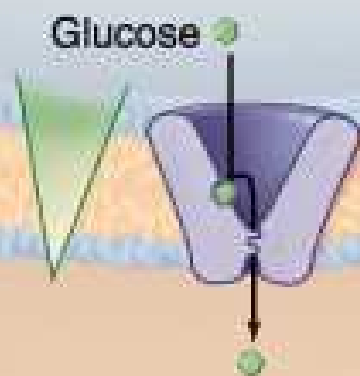
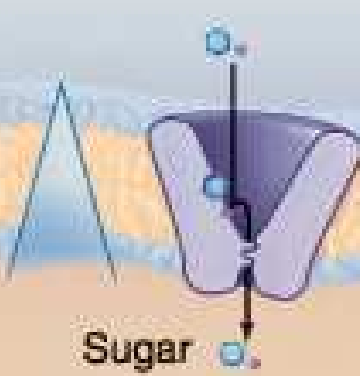
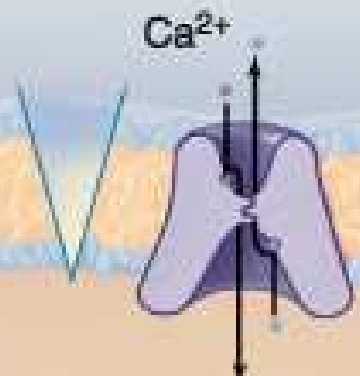
Vörös vértetek hipo-, izo- és hipertóniás oldatban



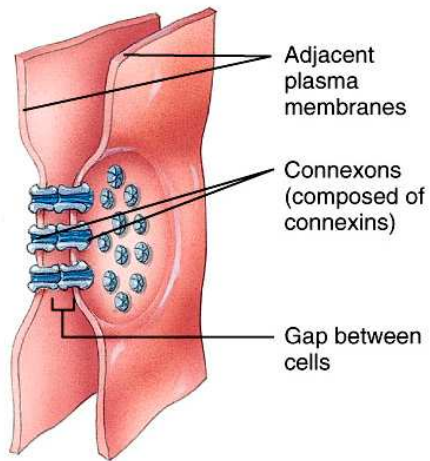
a víz ozmotikus vándorlása



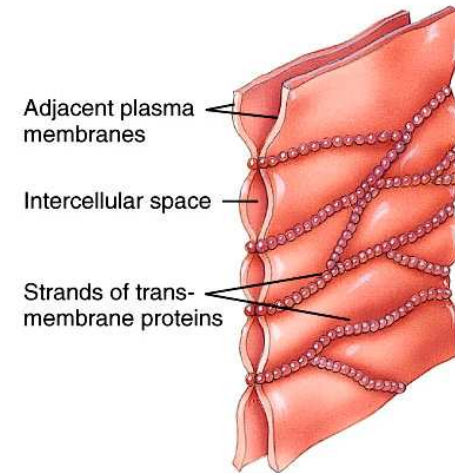
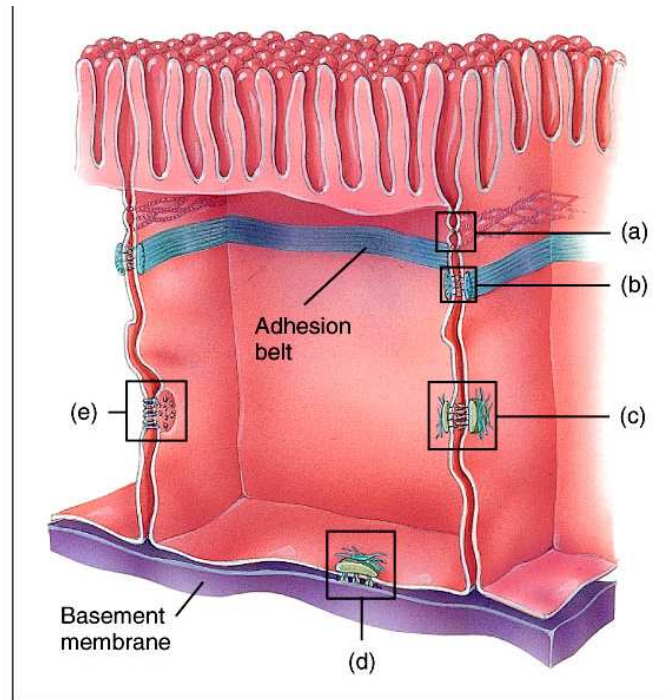
Transzporter-mediált anyagszállítás: példák

 <p>... Na⁺</p>	 <p>Glucose</p>	 <p>Sugar</p>	 <p>Ca²⁺</p>
<p>A. Primary reaction</p> <p>Pump</p>	<p>B. Secondary reactions</p>		
<p>Na⁺/K⁺-ATPase</p>	<p>Uniporter</p> <p>Glucose</p> <p>Amino acid</p>	<p>Symporter</p> <p>Na⁺/ sugar</p> <p>Na⁺/ amino acid</p> <p>Na⁺/ Cl⁻</p> <p>Na⁺/ K⁺/ 2Cl⁻</p> <p>Na⁺/ H₂PO₄⁻</p>	<p>Antiporter</p> <p>Na⁺/ H⁺</p> <p>Na⁺/ Ca²⁺</p> <p>Cl⁻/ HCO₃⁻</p>

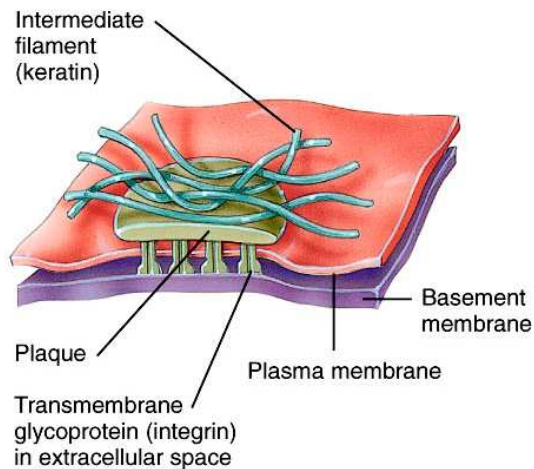
A hámshövetben kialakuló adhéziós kapcsolatok



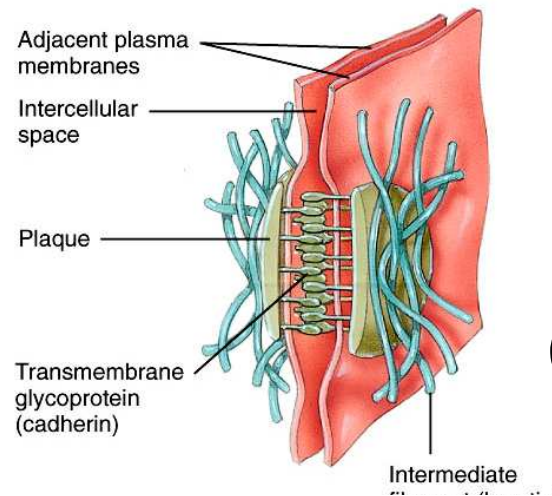
(e) részkapcsolat



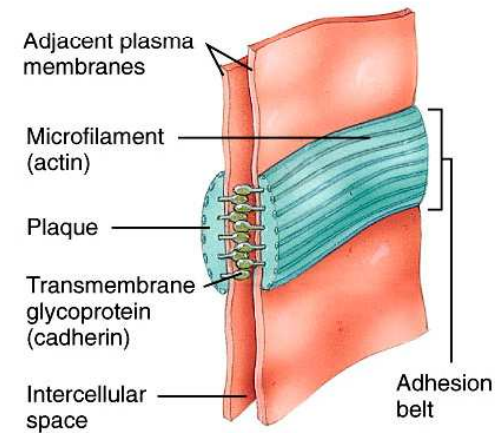
(a) zonula occludens



(d) hemidezmoszóma



(c) dezmoszóma

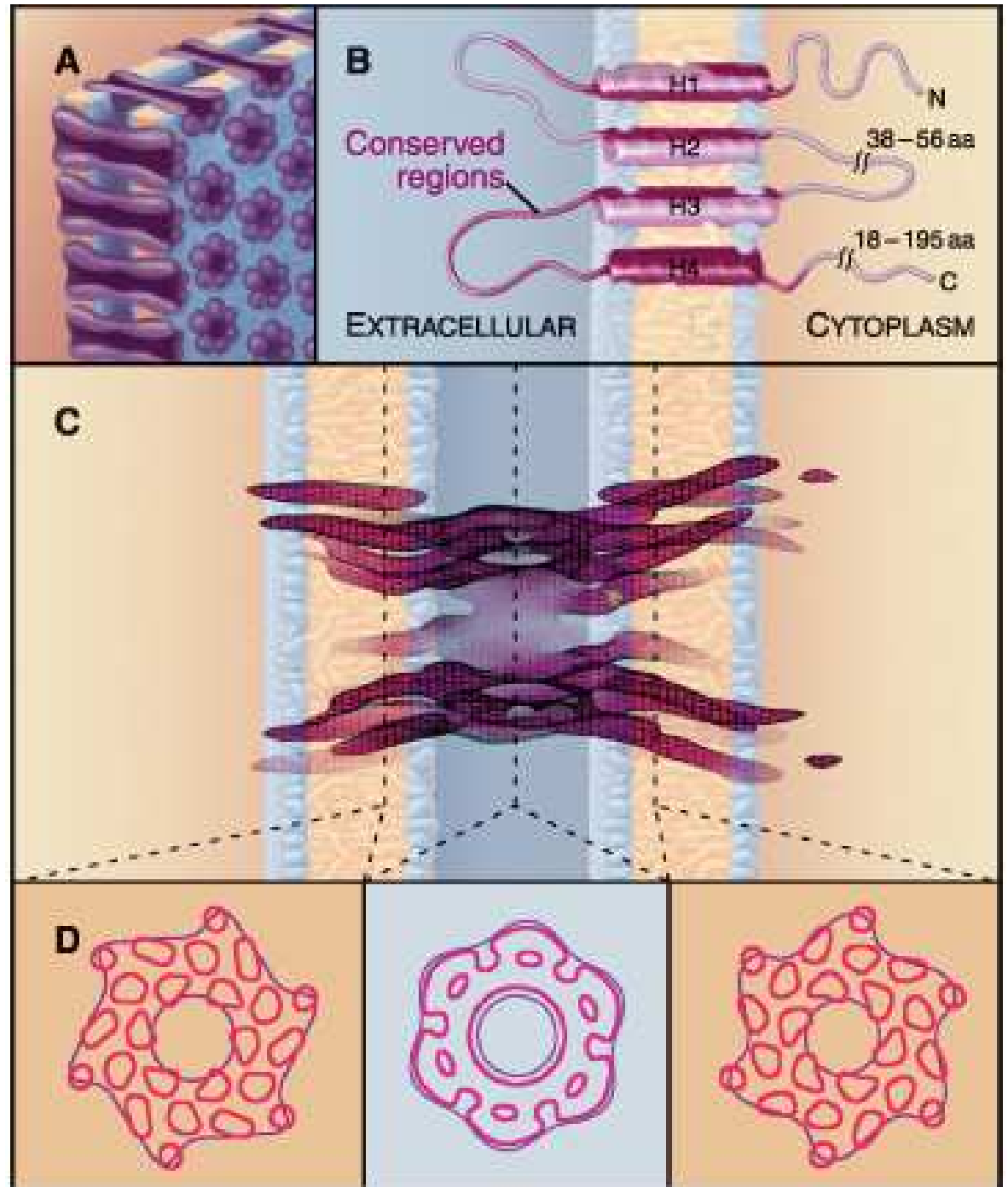


(b) zonula adherens

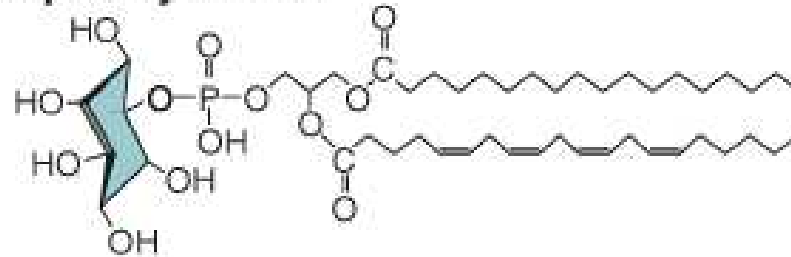
Az ioncsatornák heterogenitása; főbb családok

Postulated Primordial Channel	Known Prokaryote Channels	Postulated Primitive Eukaryote Channels	Known Eukaryote Channels	Predicted Membrane Topology	Likely Subunit Composition	
S5-S6	S5-S6	S5-S6	Neuropeptide ENaC XC-ATP	Isoforms Isoforms Isoforms		
	S5-P-S6 (KscA)	S5-P-S6	Kir	Isoforms		
		Duplication	TWIK	Isoforms		
	S1-S5-P-S6 (KCh)	S1-S5-P-S6	IC ligand-gated	Isoforms		
	S1-S4-S5-P-S6	S1-S4-S5-P-S6	VG-K-Ch	Isoforms		
		Duplication	VG-NaCh	Isoforms		
		Duplication	4x[S1-S4-S5-P-S6]	VG-CaCh		
Glutamate-binding protein	Glutamate R M1-P-M2	Glutamate R	Glutamate R	Isoforms		
	?	?	5HT3R nAChR GABA-R	Isoforms Isoforms Isoforms		
	S1-S12 (eeClC)	S1-S12	ClC	Isoforms		
3-segment ↓ Duplication 6-segment	Aquaporin	Aquaporin	Aquaporin	Isoforms		
		?	Connexins	Isoforms		
		?	IP3-R Ryanodine-R			

A rés-kapcsolat: connexin szerkezete



A. Phosphatidylinositol



B. Phosphoinositide pathways

- Regulated by receptor tyrosine kinases and seven-helix receptors
- Regulated by receptor tyrosine kinases
- Second messengers

