

A melanopsin előfordulása és szerepe

Molekuláris biológia aktuális kérdései
Házidolgozat

Takács Liza, IV. évfolyam, zoológus
SZIE-ÁOTK
2008. április 29.

A fényérzékelés a gerincesek körében nem csak a látásban fontos. A napi ritmus szabályozásában is szerepet játszik, méghozzá külön fotoreceptor sejtek segítségével. A nem-emplős gerincesek számos fotoreceptor sejtet használnak nem-képformáló fényérzékelésre, pl. a tobozmirigy sejtjeit, vagy a mélyen az agyban található fotoreceptor sejteket.

Ezzel szemben az emlősök cirkadián szabályozásban kizárólag a szemben található fotoreceptor sejtek játszanak szerepet. Korábban azt gondolták, hogy ezek a sejtek a csapok és a pálcikák. Egy olyan egérpopulációt vizsgálva melyek természetes módon létrejött retinamutációban szenvedtek, nevezetesen homozigóták voltak a retinadegenerációra, azt találták, hogy noha elvesztették az összes pálcikájukat, és csak nagyon kis mennyiségű csapsejtjük volt, mégis képesek voltak a napi ritmusuk szabályozására a fény hatására. Felmerült annak a lehetősége, hogy a cirkadián szabályozáshoz szükséges fényérzékelésért egy másik sejt típus felelős, ami hasonló a tobozmirigyben és az agyban található fotoreceptor sejtekhez. Ennek vizsgálatára olyan egereket klónoztak melyeknek az összes funkcionális csap- illetve pálcikasejtje hiányzott. Ezek az állatok tökéletesen képesek voltak arra, hogy a napi ritmusukat mind viselkedési, mind neuroendokrin szinten szabályozni tudják. Így világossá vált, hogy egy harmadik típusú fotoreceptor sejt található az emlős szemben.

Egereken és patkányokon végzett vizsgálatokból kiderült, hogy a retina ganglionsejtjei közül egy kis populáció képes a fényérzékelésre, ezeket fotoszenzitív retina ganglionsejteknek nevezzük (pRGC).

A napi ritmus szinkronizálása a hypothalamus nucleus suprachiasmaticusában (SCN) történik, így tud a biológiai óra a környezethez igazodni. Egy kísérletből az derült ki, hogy ha a csapokból és pálcikákból jövő szinaptikus bemenetek útvonalait gyógyszeresen blokkolják, a pRGC-k akkor is fényérzékenyek maradnak. Számos kulcsfontosságú tulajdonságban különböznek a pRGC-k a pálcikáktól és csapoktól, pl: a fény a csapokban és pálcikákban hiperpolarizációt okoz, míg a pRGC-kben depolarizációt, ezen kívül a pRGC-k sokkal kevésbé érzékenyek a fényre a pálcikáknál és csapoknál, valamint a pRGC-ben a fény hatására kialakuló válasz sokkal lassabb, mintegy 1 perc.

A fotopigmentet szintén csap-pálcikasejtmentes egerekben vizsgálták meg, az eredmények egy opsin/A-vitamin alapú fotopigmentet, a melanopsint (*Opn4*) mutatták ki, amelynek a csúcserzékenysége 480 nm körül van (kék tartomány).

A melanopsint eredetileg a *Xenopus laevis* nevű békafaj bőrében lévő pigmentsejtekben mutatták ki, valamint *in situ* hibridizációval a szivárványhártyából és a retina belső részén is szintén ennél a fajnál. Később az egérnél és majmoknál is megtalálták a retina belső részén, nemrég pedig halaknál és csirkéknél kimutatták az agyban és a retinában is. Az egér retina

pigment epitheliumában is leírták a melanopsint, de ez az adat mások által még nem bizonyított.

Egy lándzsahal faj (*Branchiostoma belcheri*) rabdomerikus fotoreceptor sejtjeit vizsgálva szintén ki tudták mutatni a melanopsint, valamint azt is, hogy a gerinctelenek rodopsinjához hasonló módon, a melanopsin a Gq proteinhez kapcsolódva idézi elő a fototranszdukciót egy kaszkád mechanizmuson keresztül. Ez az eredmény egyben azt is igazolni látszik, hogy a gerincesek melanopsinja és a gerinctelenek rodopsinja egy filogenetikai klaszterbe tartozik, nevezetesen a Gq-kapcsolt opsinok csoportjába.

Az egyedfejlődés során bekövetkező melanopsin produkció változását egerekben nézték. Érdekes módon, míg a képformáló látásért felelős csap- és pálcikasejtek az utolsó sejtek között vannak a retinában amik kifejlődnek (születés utáni 10. nap), addig a pRGC-k már az embrionális élet 10. napjától jelen vannak és a születés napjától képesek a fény érzékelésre, tehát melanopsint termelnek. A szemek ilyenkor még természetesen nincsenek nyitva, ez megerősíti azt az elképzelést, hogy az pRGC-k a fényerősség detektálásáért felelősek. A melanopsin KO újszülött egerekben a fényre adott válaszok nem voltak megfigyelhetőek a ganglionsejt rétegben, ez azt bizonyítja, hogy a melanopsin termelés a belső retina fényérzékelésének előfeltétele valamint azt az elképzelést is megerősít, hogy a melanopsin egyedüli jelenléte a retinában elégséges a fényre adott válasz előidézésében.

Ugyanakkor az is kiderült, hogy a retina ganglionsejtjei közül az újszülött állatokban a legnagyobb a pRGC-k aránya, és ez fokozatosan csökken, ahogy az állat fejlődik. A születés napján a fényérzékeny sejtek aránya 13,7 % volt, míg a felnőtt állatokban a ganglionsejt rétegben található sejtek 2,7 %-a adott a fényre választ és ennek 50 %-a a retina belső rétegében található többi sejtjével való kapcsolatból adódott. Gap junction blokkoló szerekkel kizárták annak a lehetőségét is, hogy a neonatális korban észlelt magas értéket a sejt-sejt kapcsolatok okozták volna.

Az egyedfejlődés során a pRGC-k fényérzékenysége növekszik, ennek több feltételezett oka is van: lehetséges, hogy a melanopsinhoz kapcsolódó chromophor nincs jelen elegendő mennyiségben, vagy a fototranszdukció útvonalának néhány eleme nem fejlődött ki még teljesen.

Felvetődhet a kérdés, hogy miért fontos az újszülöttek számára a fény érzékelése. Korábban úgy tartották, hogy az anya napi ritmusa a felelős az újszülött belső órájának beállításában, ezek az adatok azonban azt mutatják, hogy a fejlődő utód nem-képformáló fényérzékelésében nagy szerepet játszik a vele született pRGC-k által adott válasz. Feltehetően a fény által közvetített információ az elkerülő viselkedésben játszik fontos szerepet, ami csökkenti a

kölykök ragadozóknak való kitettségét. Főemlősökben már bizonyított hogy a fényre adott nem-képfomáló válaszok fontosak az újszülöttek korai fejlődésében.

A melanopsintartalmú ganglionsejtek nem egyedül a napi ritmus szabályozásához szükséges fény érzéklésben játszanak szerepet, a pupilla összehúzódásban is részt vesznek. A fény okozta pupilla összehúzódásban elsősorban ugyan a pálcikák és csapok a főszabályozók, de olyan egerekben melyek elvesztették csap-és pálcikasejtjeiket, továbbra is megfigyelhető a pupilla kontrakció. Bár kisebb szerepe van a ganglionsejteknek, mint a másik két fotoreceptor sejtípusnak, de egyértelműen komplex kapcsolat van a látó és nem-látó fotoreceptor sejtek között a pupilla méretének szabályozásában. Az egyik feltevés az, hogy a fényre adott pupilla válasz egy kétfázisú folyamat: a gyors és félhomályban adott pupilla válasz a csapok és pálcikák által szabályozott, míg a tartós pupilla válasz, relatíve magas környezeti sugárzásra, a nem-látó fotoreceptor sejtek által szabályozódik.

A melanopsintermelő ganglionsejtek szerepe a képfomáló látásban újabb vizsgálatokat kíván, mindenesetre ezek a sejtek elsősorban és túlnyomórészt olyan agyterületekkel állnak kapcsolatban, amik a nem-képfomáló válaszokért felelősek. Ugyanakkor, gap junction-ökön keresztül a pRGC-k más retinasejtekkel is kapcsolatban állnak, ezáltal befolyásolják a képlátást kialakító utakat. Bizonyítottan van napi ritmusa a csapokból kiinduló jelátviteli utak amplitúdójának és sebességének is.

Irodalom:

Barnard, A.R., Hattar, S., Hankins, M.W., and Lucas, R.J. 2006. Melanopsin Regulates Visual Processing in the Mouse Retina. *Curr. Biol.* 16 (4): 389-395

Fu, Y., Liao, H-W., Do, M.T.H., and Yau, K-W. 2005. Non-image-forming ocular photoreception in vertebrates *Curr. Opin. Neurobiol.*, 15: 415–422

Hankins, M.W., Peirson, S.N., and Foster, R.G. 2008. Melanopsin: an exciting photopigment. *TRENDS in Neurosci.* 31 (1): 27-36

Koyanagi, M., Kubokawa, K., Tsukamoto, H., Shichida, Y., and Terakita, A. 2005. Cephalochordate Melanopsin: Evolutionary Linkage between Invertebrate Visual Cells and Vertebrate Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Curr. Biol.* 15 (11): 1065-1069

Kumbalasisria, T., Provencio, I. 2005. Melanopsin and other novel mammalian opsins. *Exp. Eye Res.* 81:368–375

Sekaran, S., Lupi, D., Jones, S.L., Sheely, C.J., Hattar, S., Yau, K.-W., Lucas, R.J., Foster, R.G. and Hankins, M.W. 2003. Melanopsin-Dependent Photoreception Provides Earliest Light Detection in the Mammalian Retina. *Curr. Biol* 15 (12): 1099-1107