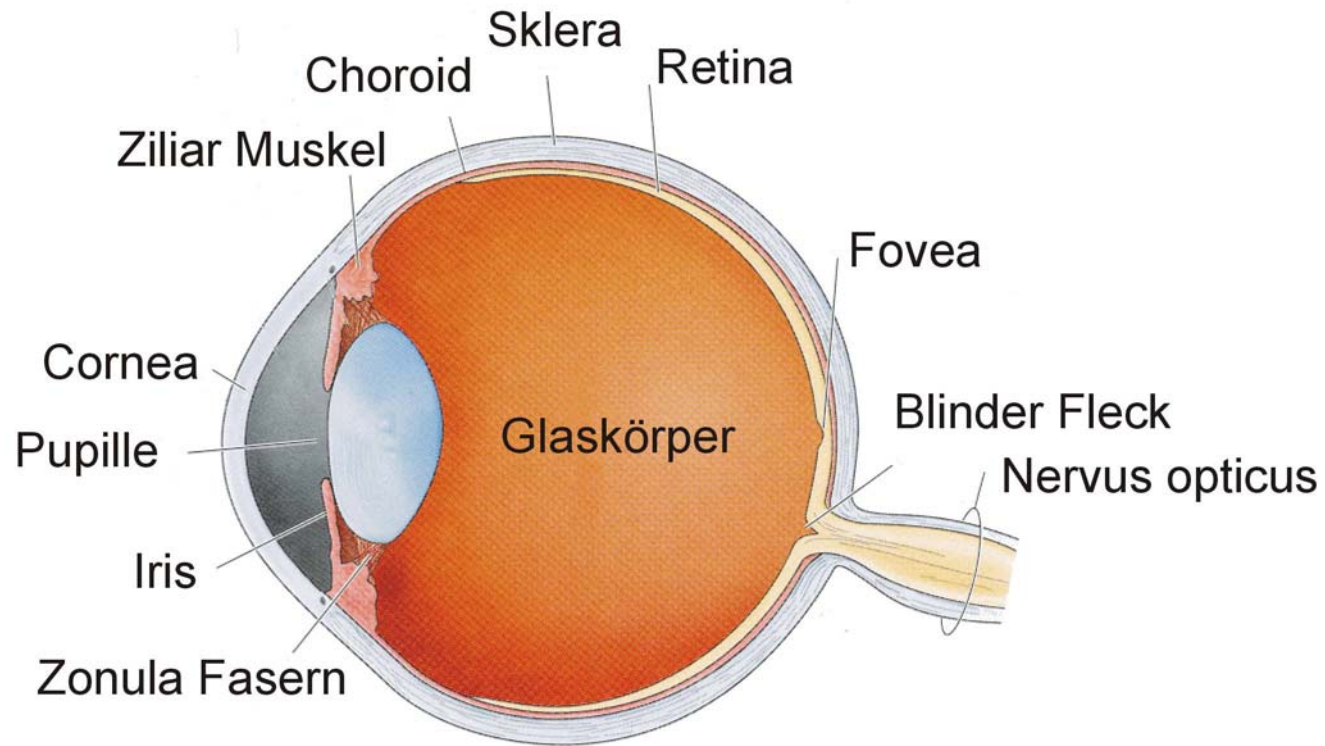


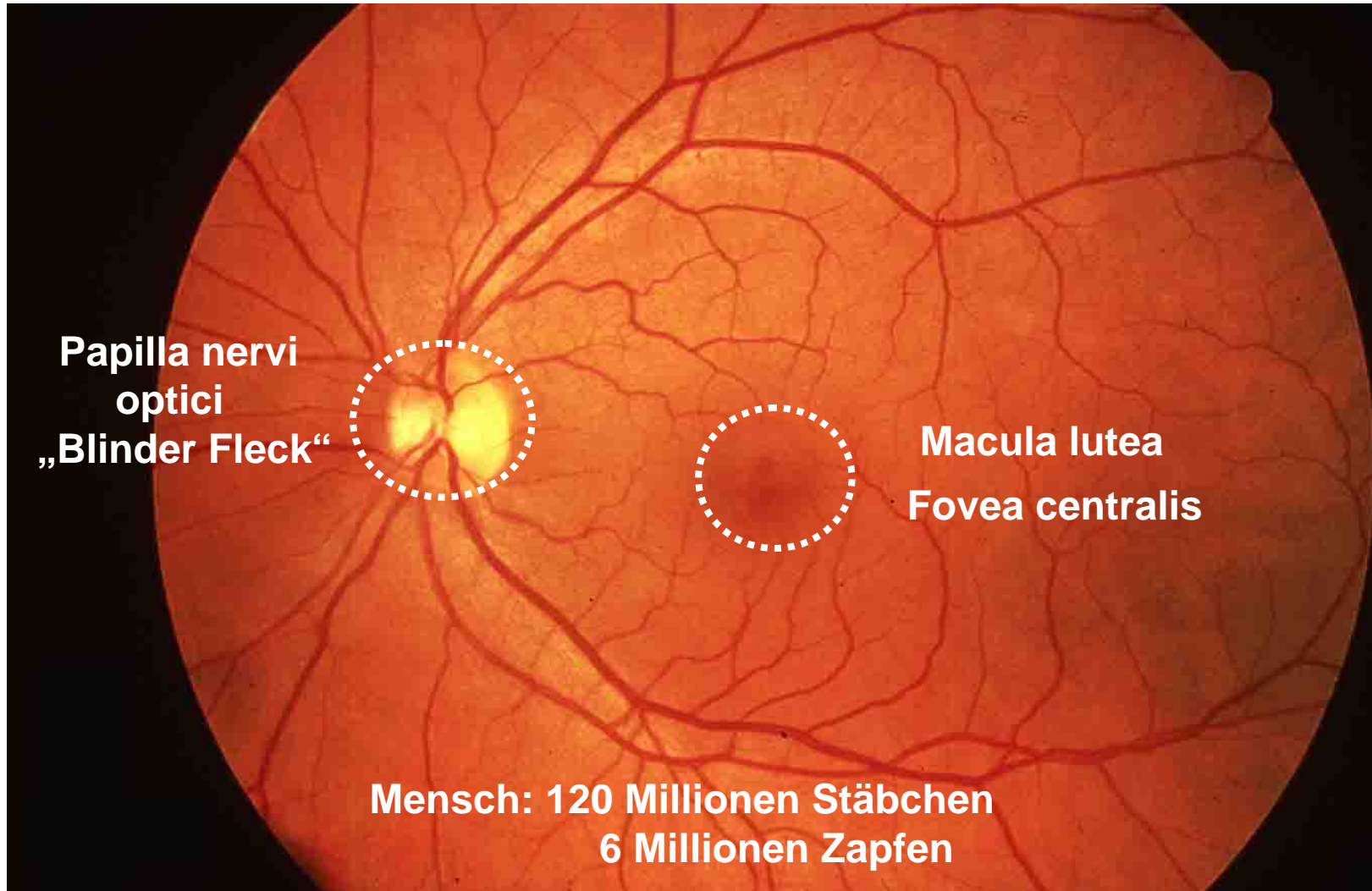
Der Sehvorgang  
als Beispiel einer  
GPCR-regulierten Signalkette

## Aufbau des Wirbeltierauges

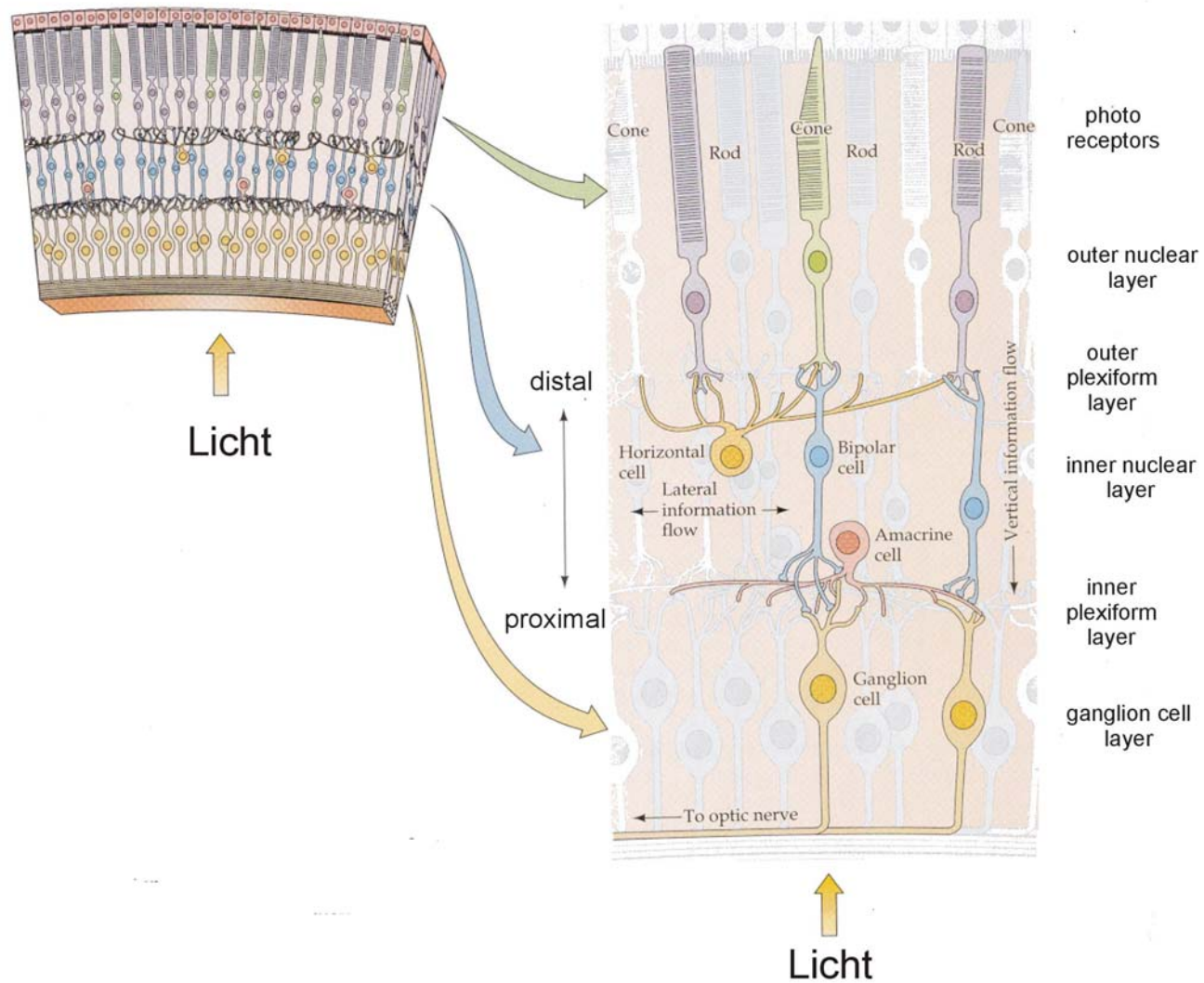


# Signaltransduktion

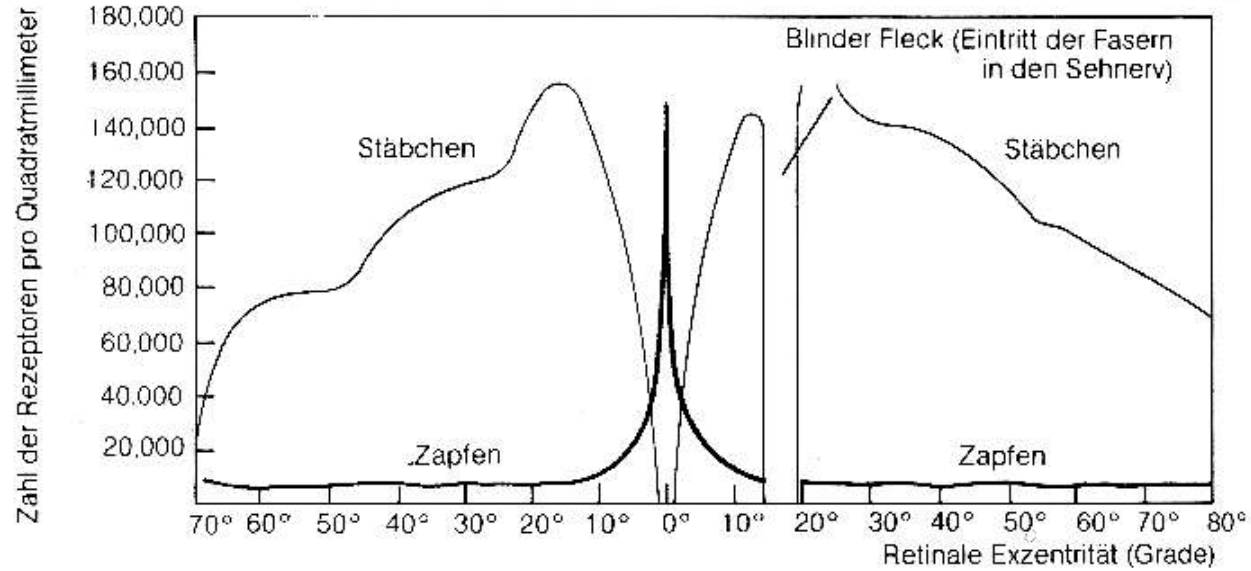
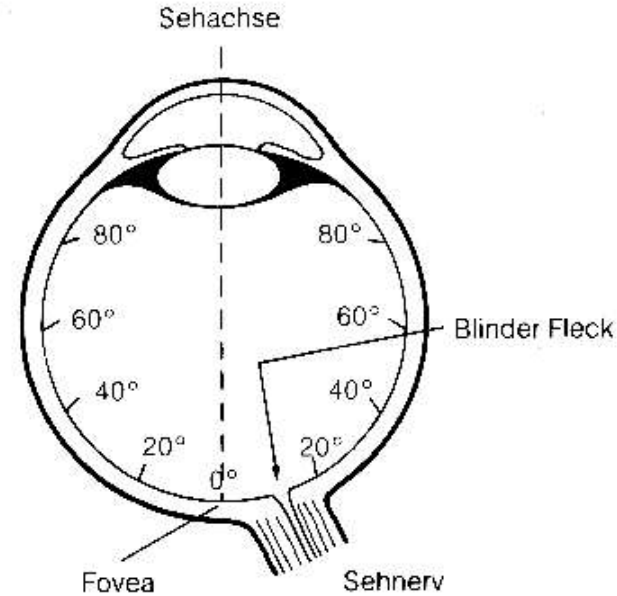
---



# Signaltransduktion



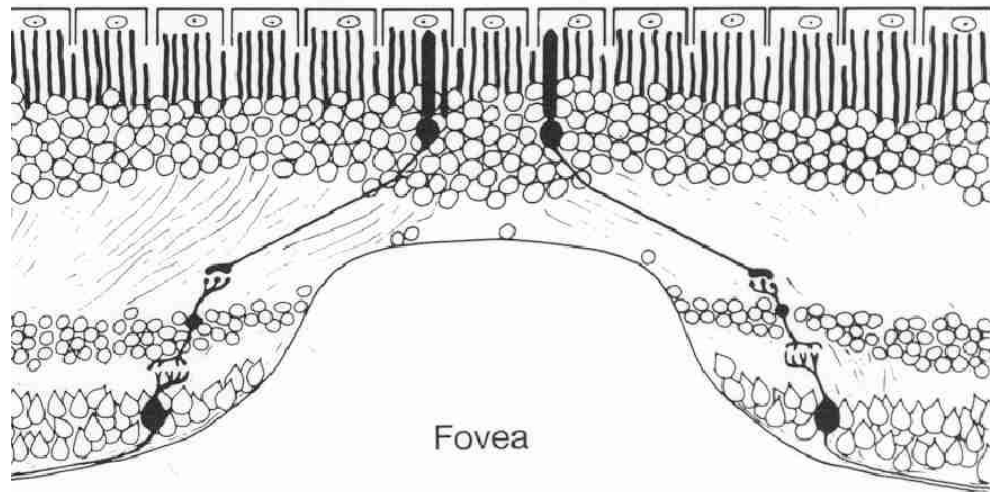
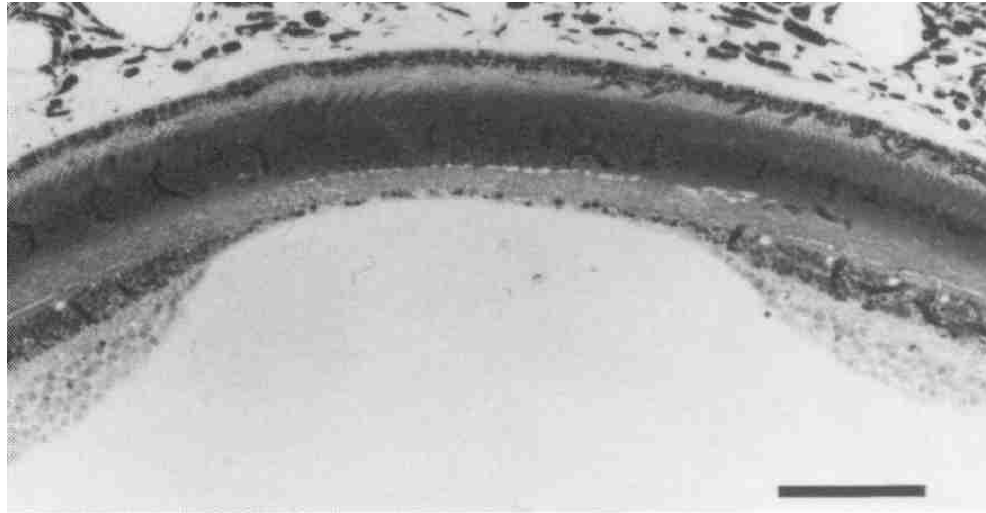
# Signaltransduktion



Photorezeptoren sind sehr unterschiedlich verteilt!

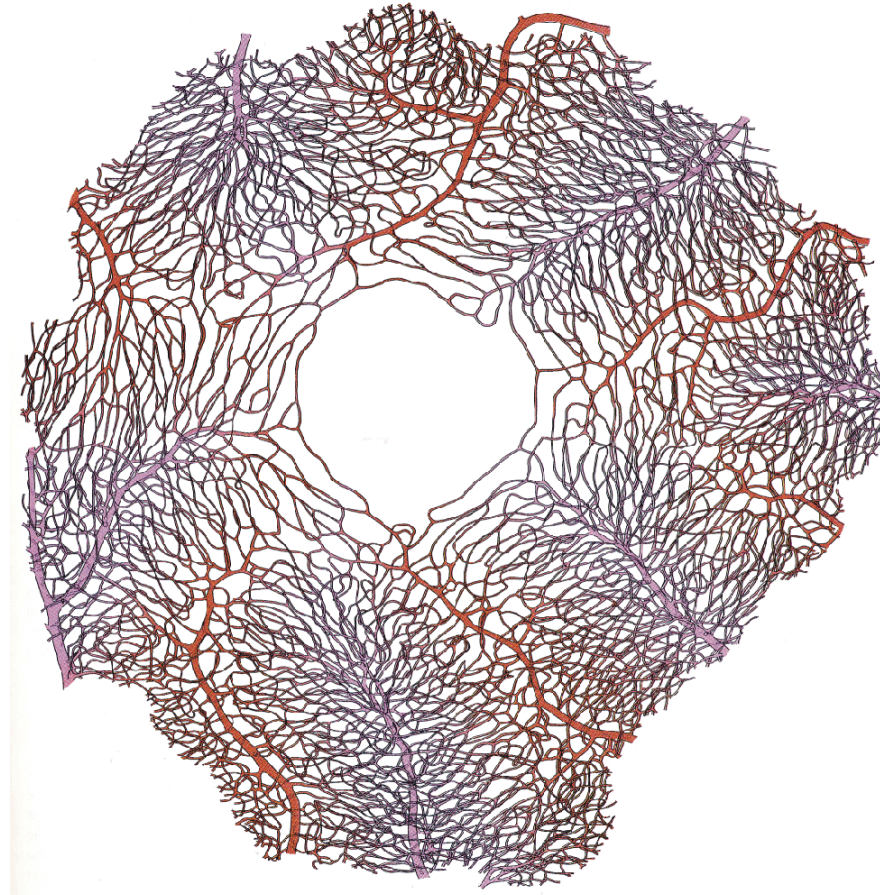
# Signaltransduktion

---



# Signaltransduktion

---



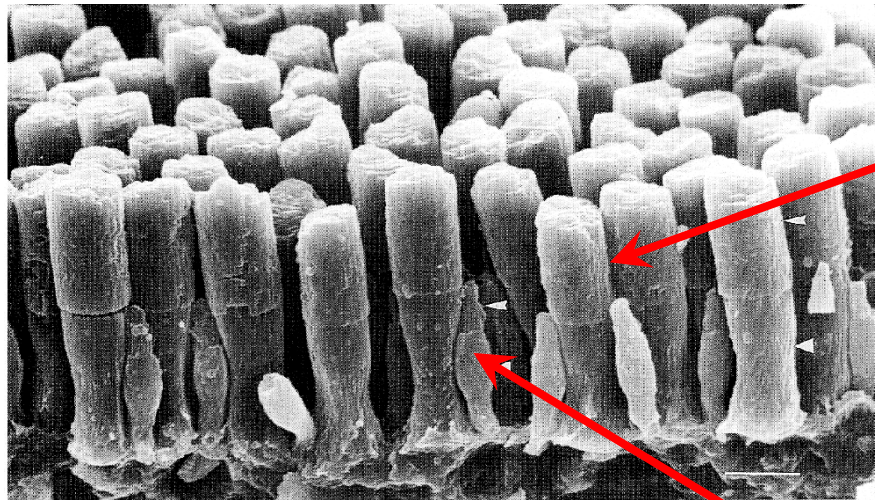
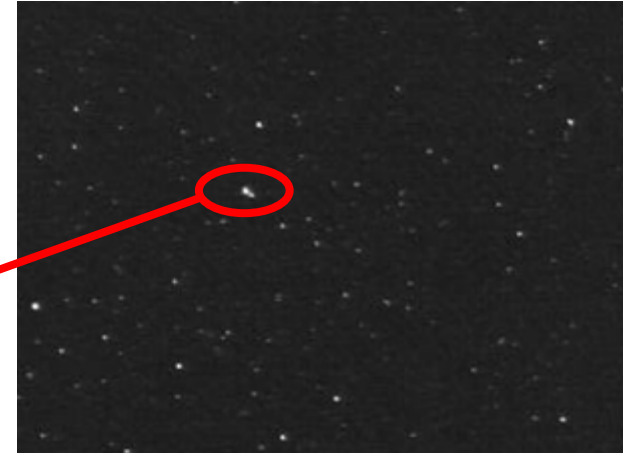
Fovea enthält keine Blutgefäße

# Signaltransduktion

---

## Stäbchen

**< 10 bis ca. 500  
Photonen / s**



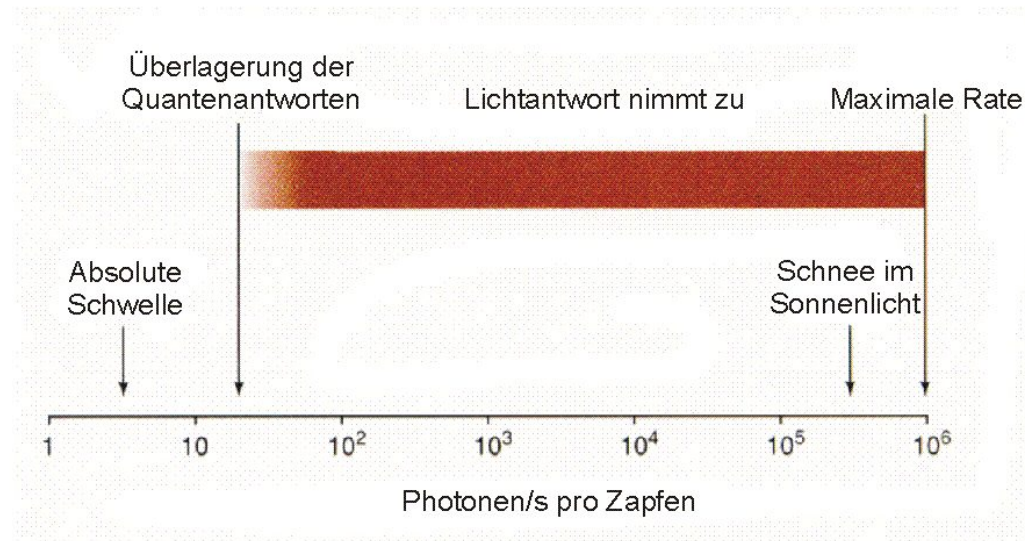
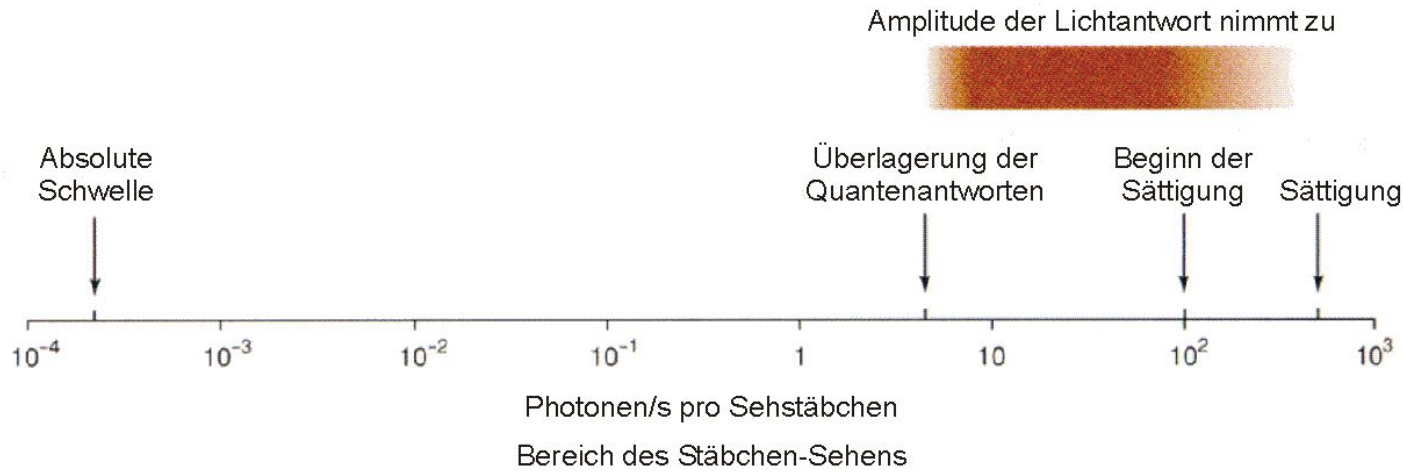
## Zapfen

**Ca. 30 bis 1.000.000  
Photonen / s**

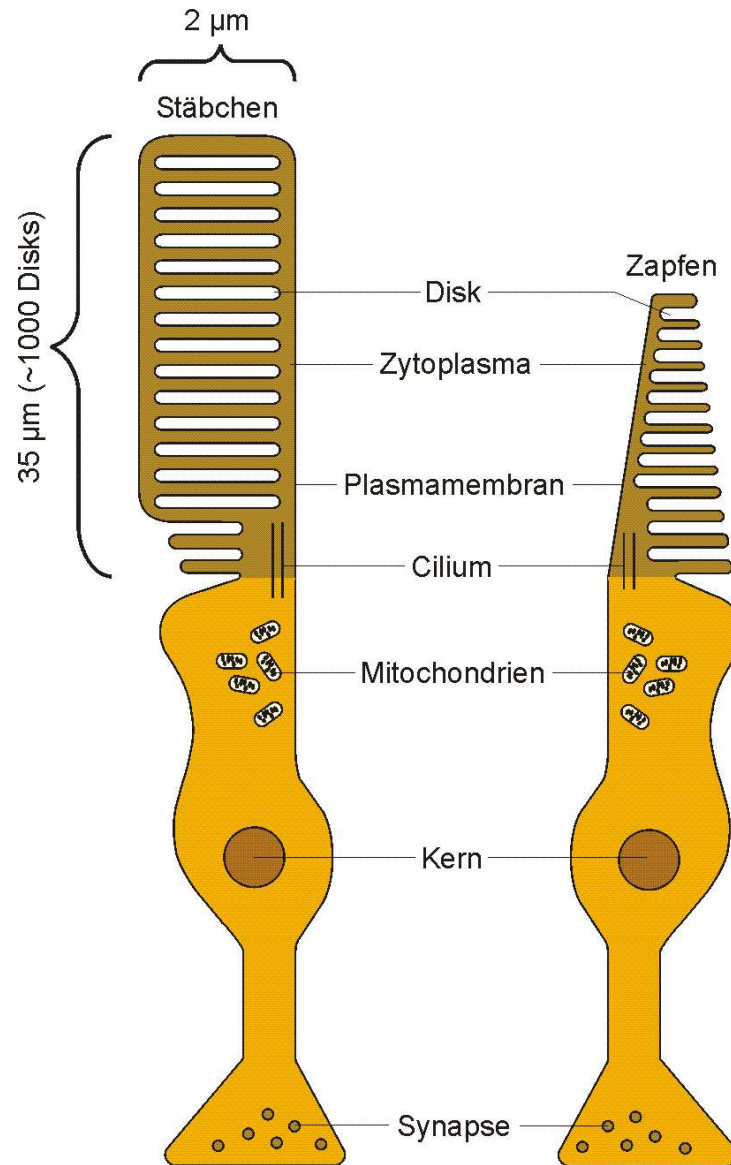




# Signaltransduktion

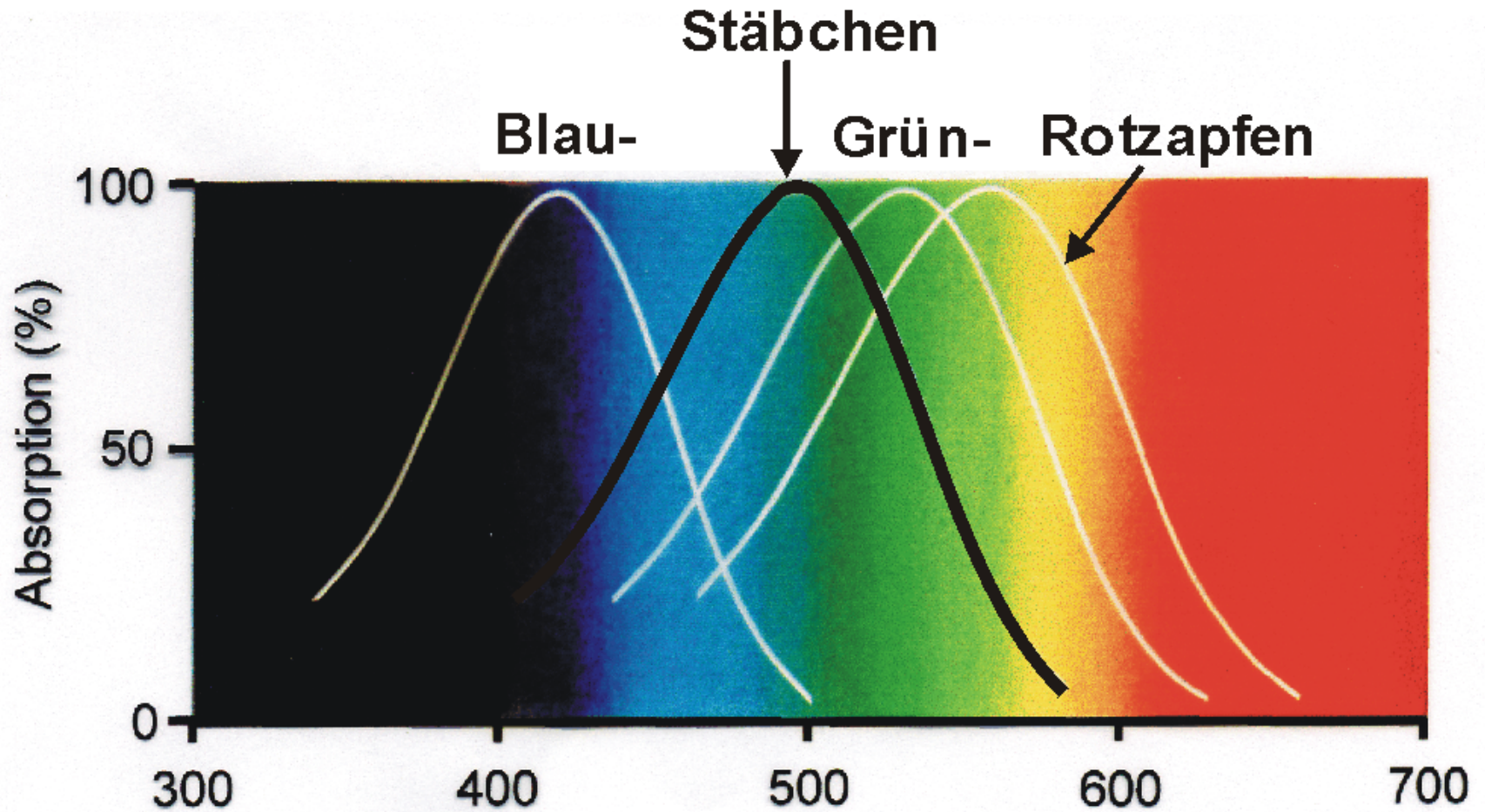


## Photorezeptoren



# Signaltransduktion

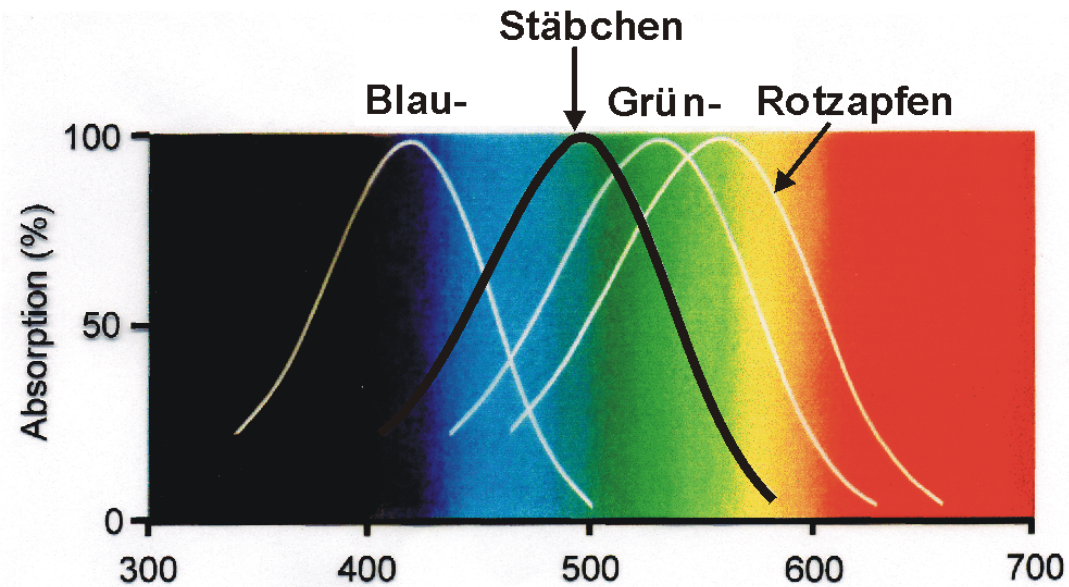
---



Absorptionsspektren der Sehpigmente

# Signaltransduktion

---



Stäbchen: Rhodopsin

Zapfen: blau, grün, rot Opsin

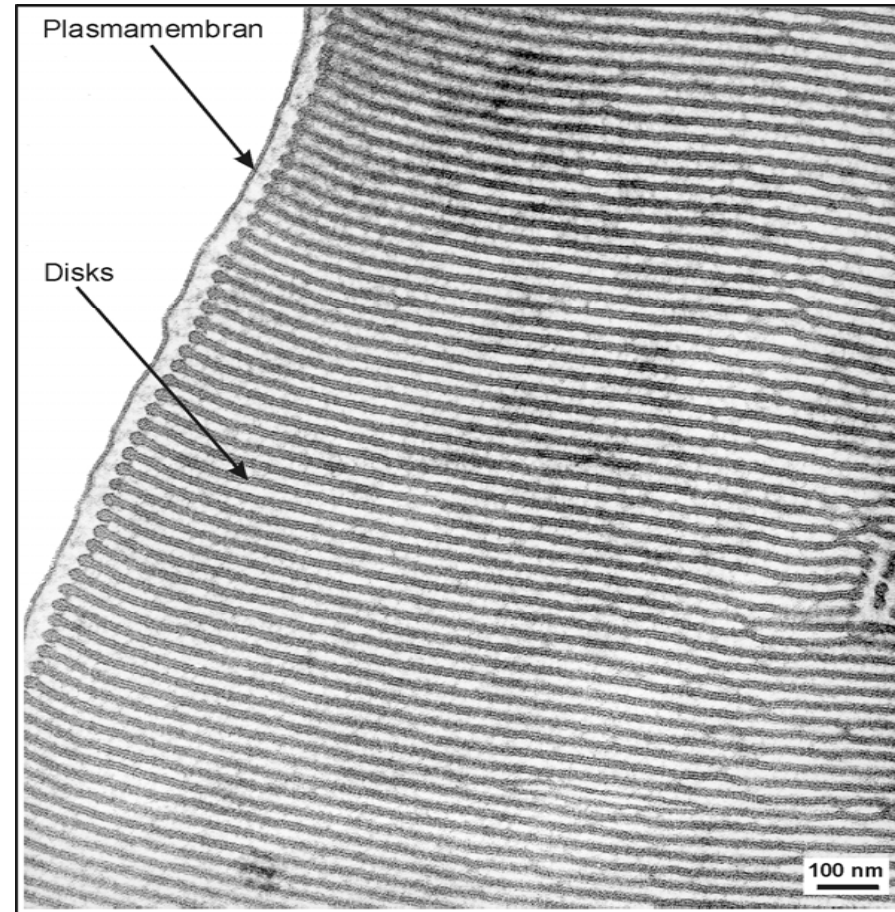
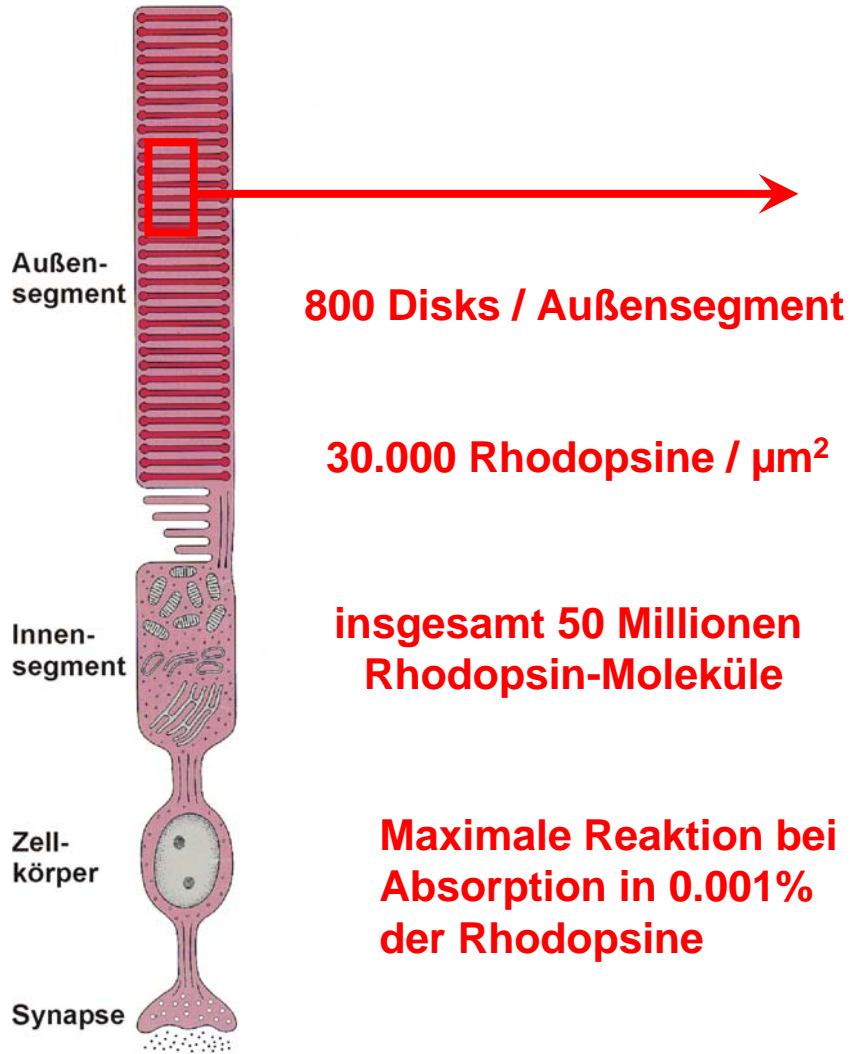
## Die Lichtantwort

Das Außensegment enthält alle Komponenten, die

- zur Lichtabsorption,
- zur Verstärkung des Signals
- und zur Erzeugung der elektrischen Antwort

der Zelle benötigt werden.

# Signaltransduktion

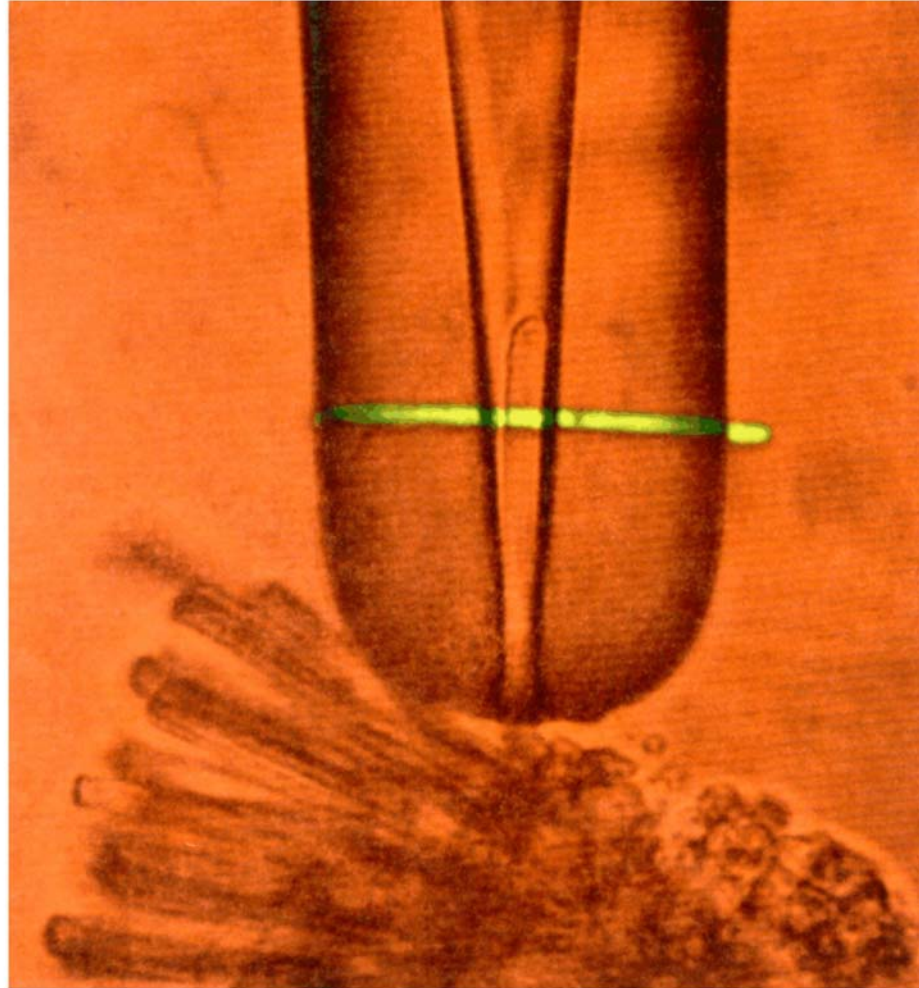


Walter Schröder  
Forschungszentrum Jülich

# Signaltransduktion

---

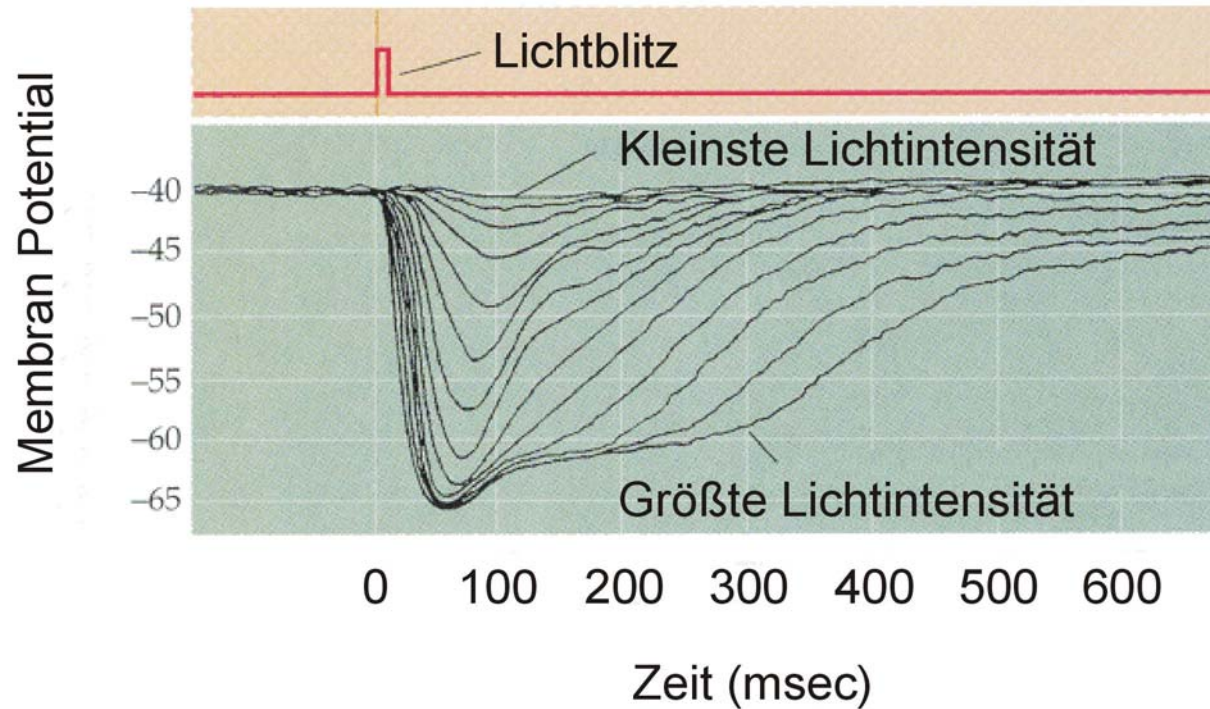
## Saugelektrode misst den Dunkelstrom



Schnapf & Baylor (1987)

# Signaltransduktion

---

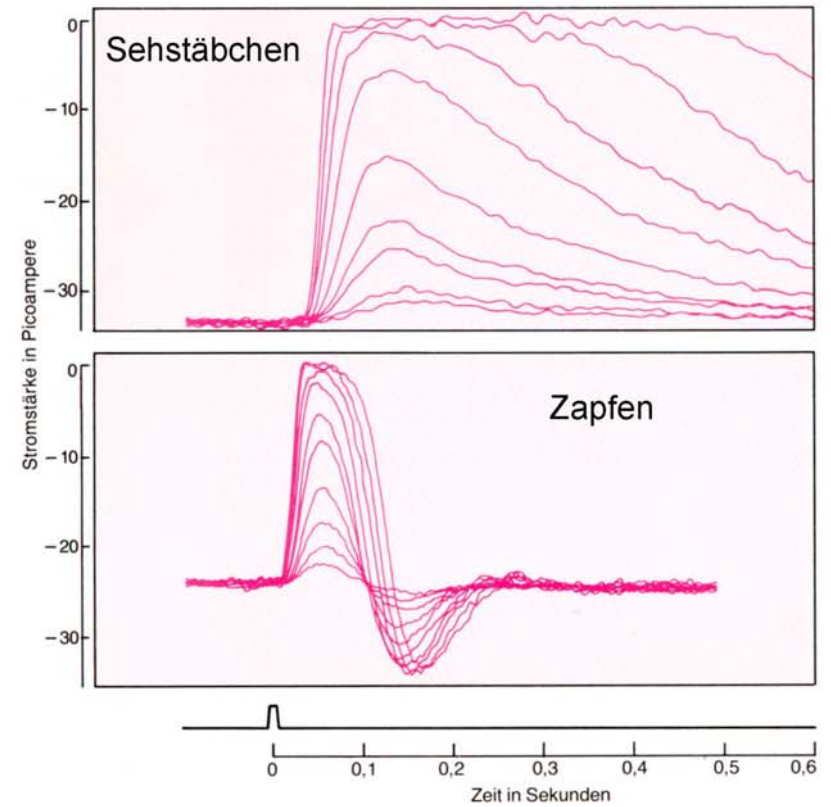
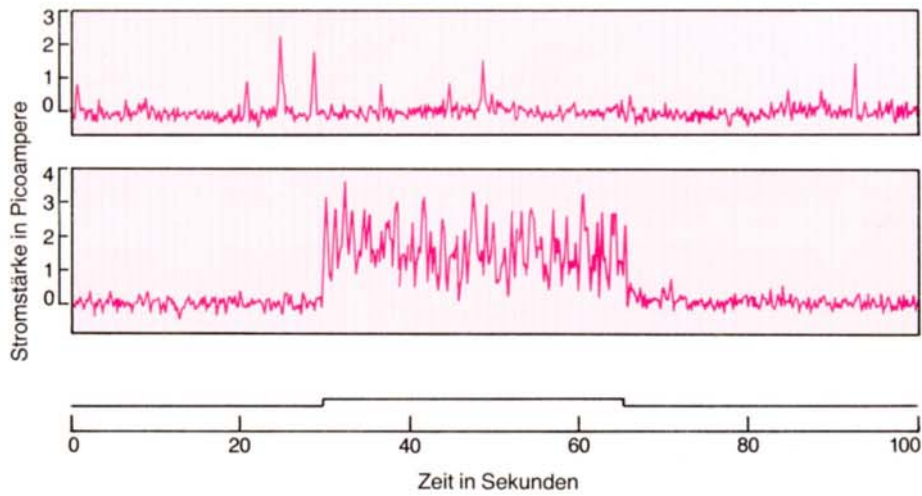


Lichtantwort des Photorezeptors



# Signaltransduktion

## Lichtantwort

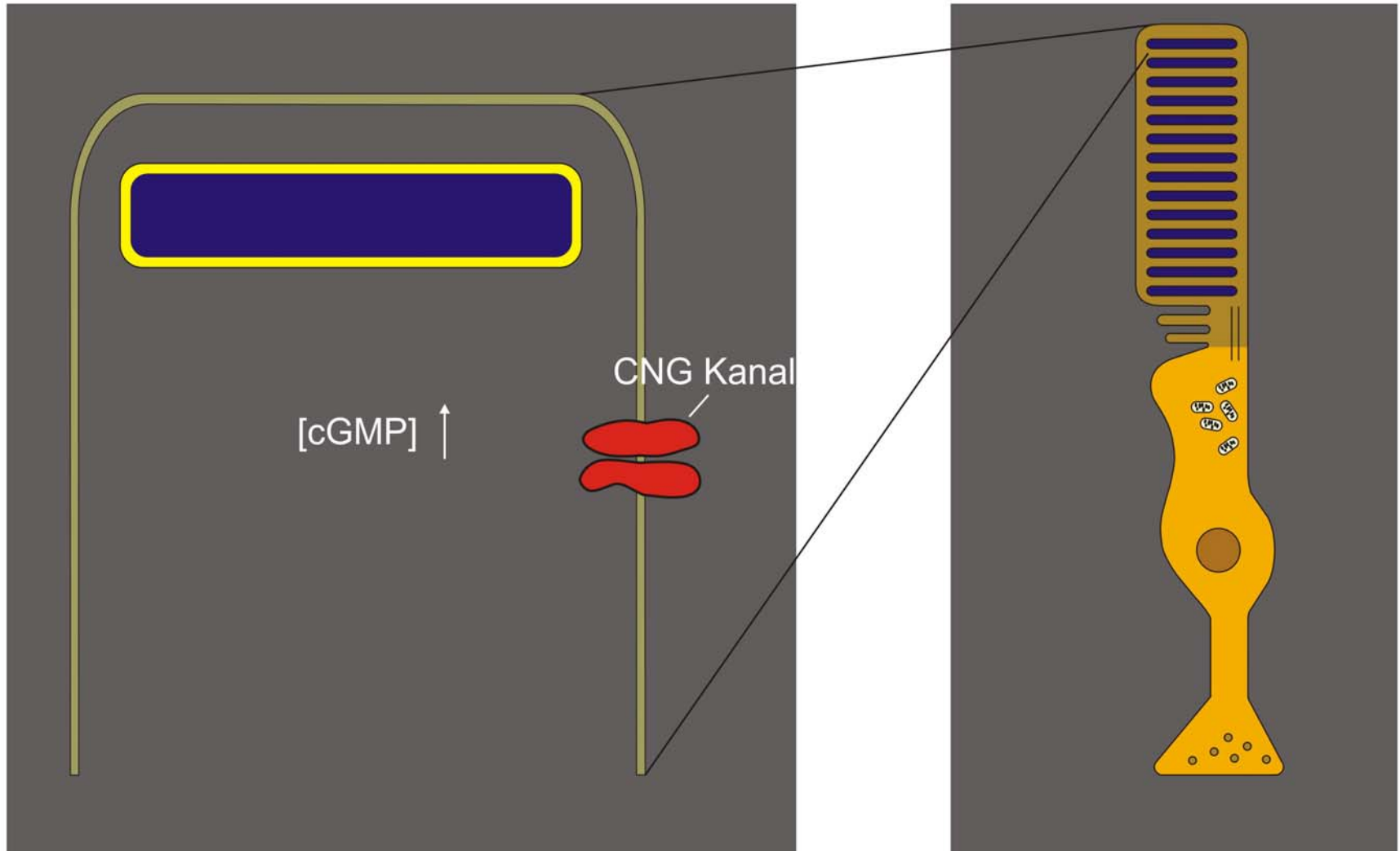


**Was passiert molekular?**

# Signaltransduktion

---

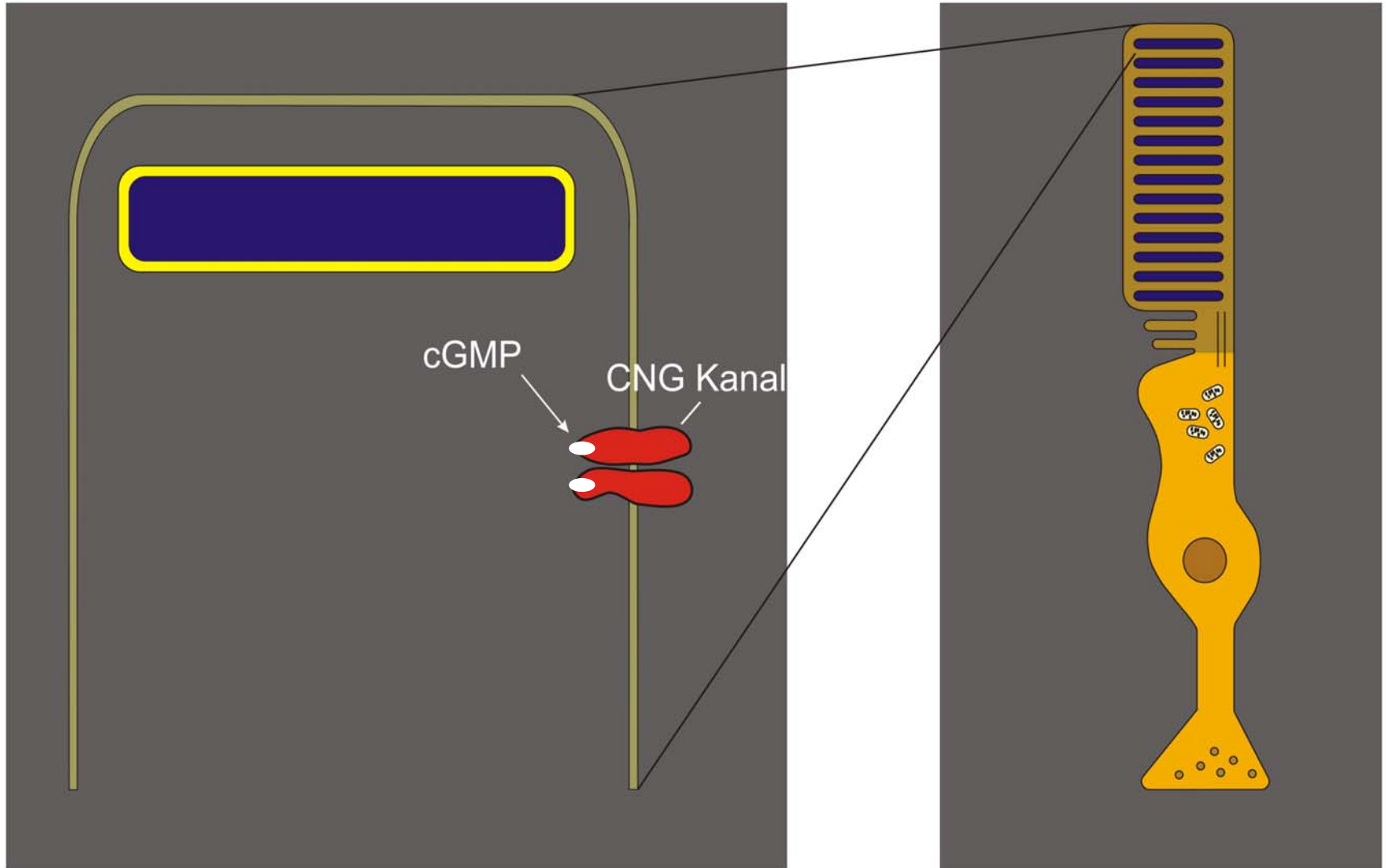
## Dunkelzustand



# Signaltransduktion

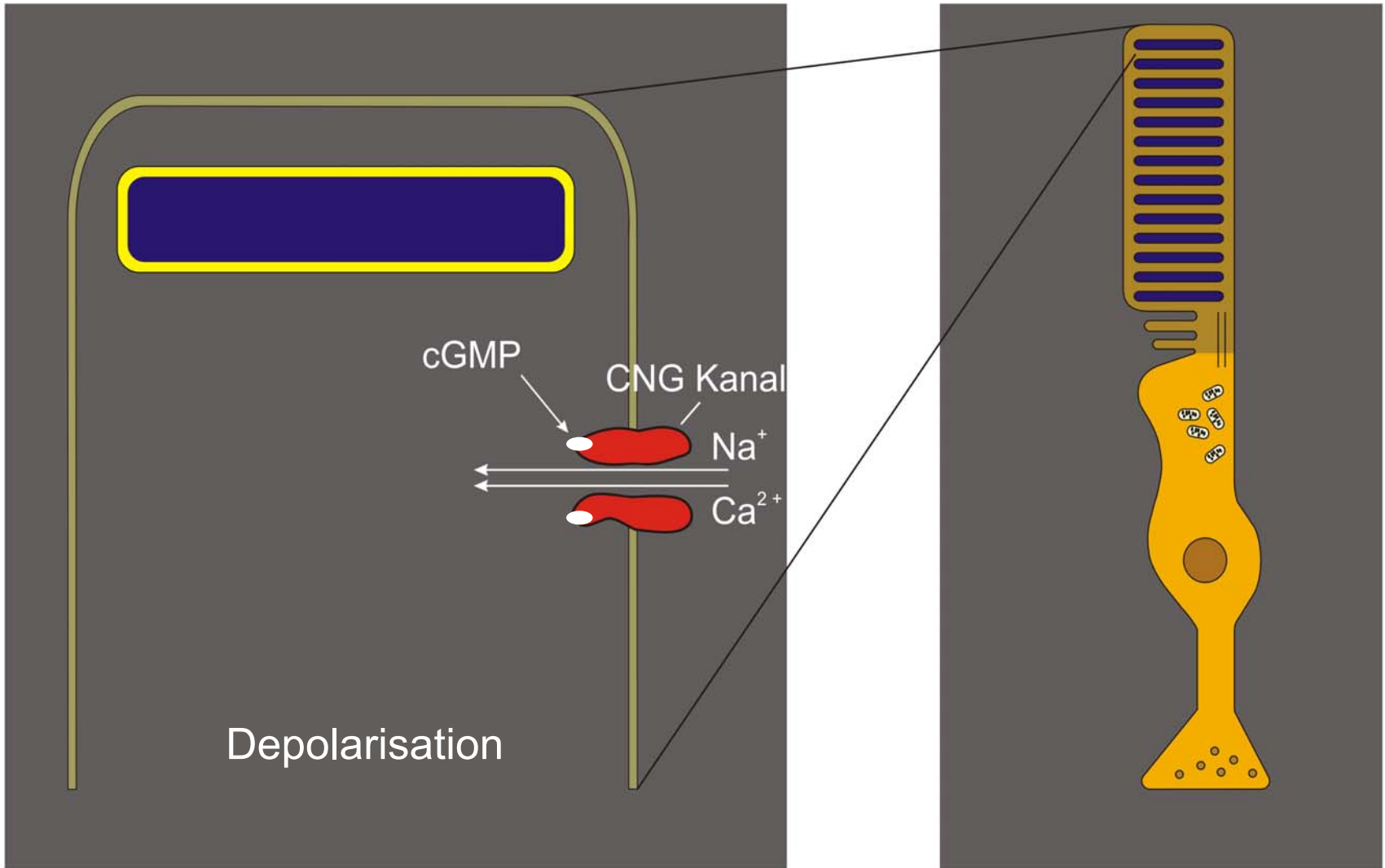
---

## Dunkelzustand



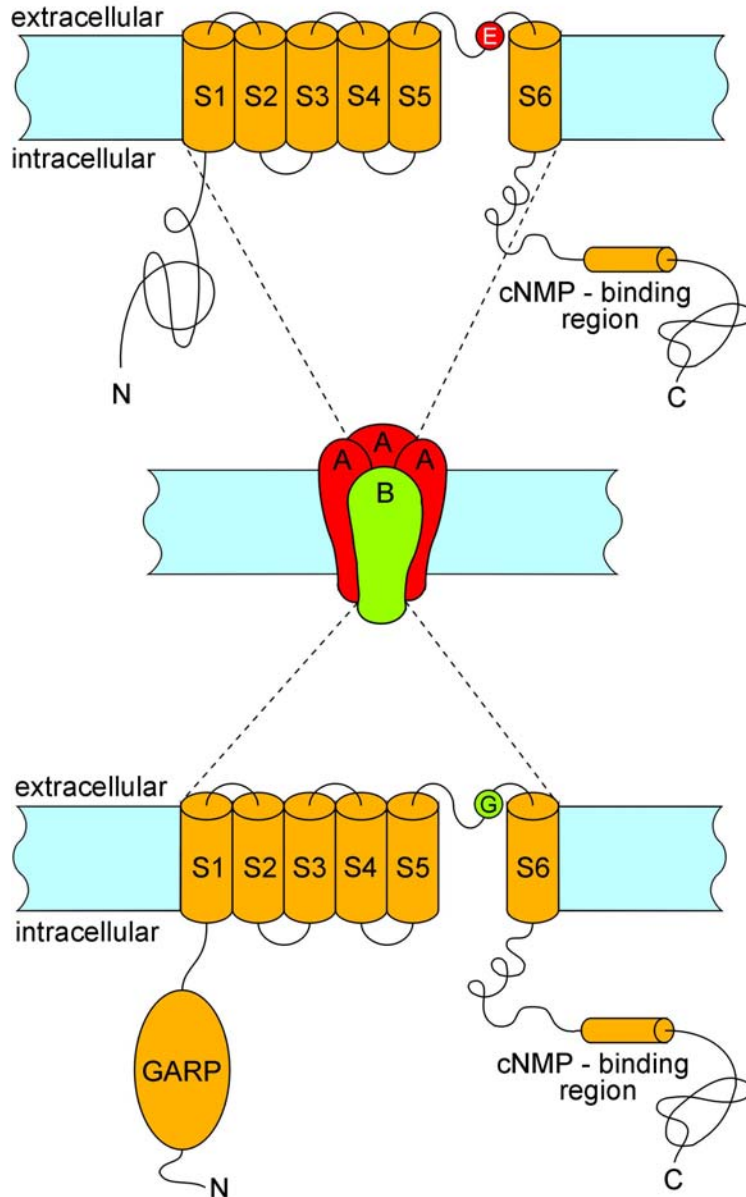
# Signaltransduktion

## Dunkelzustand



# Signaltransduktion

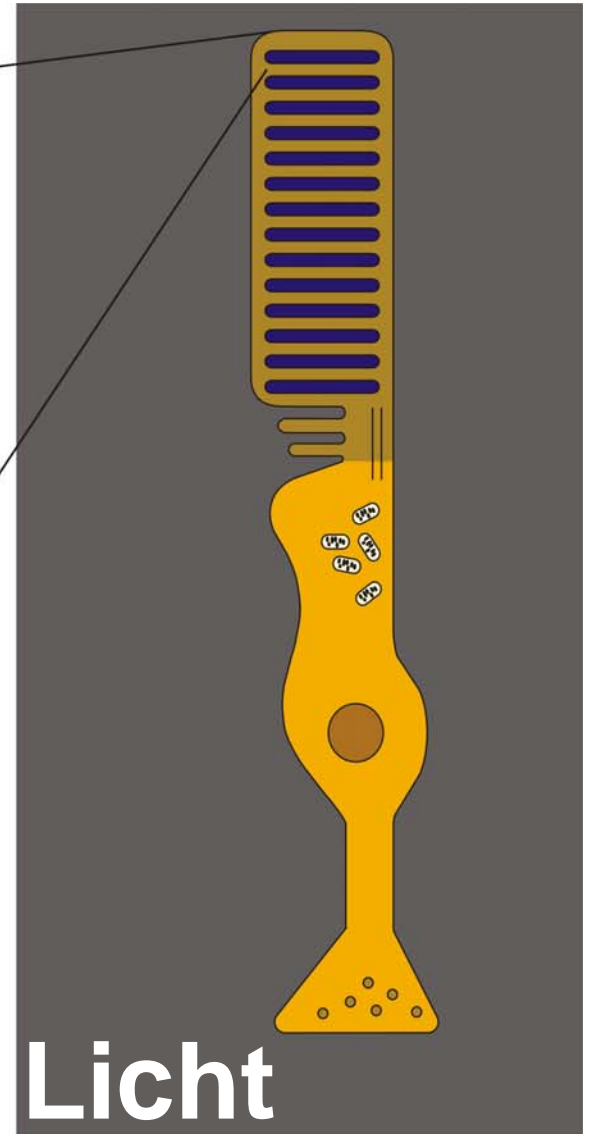
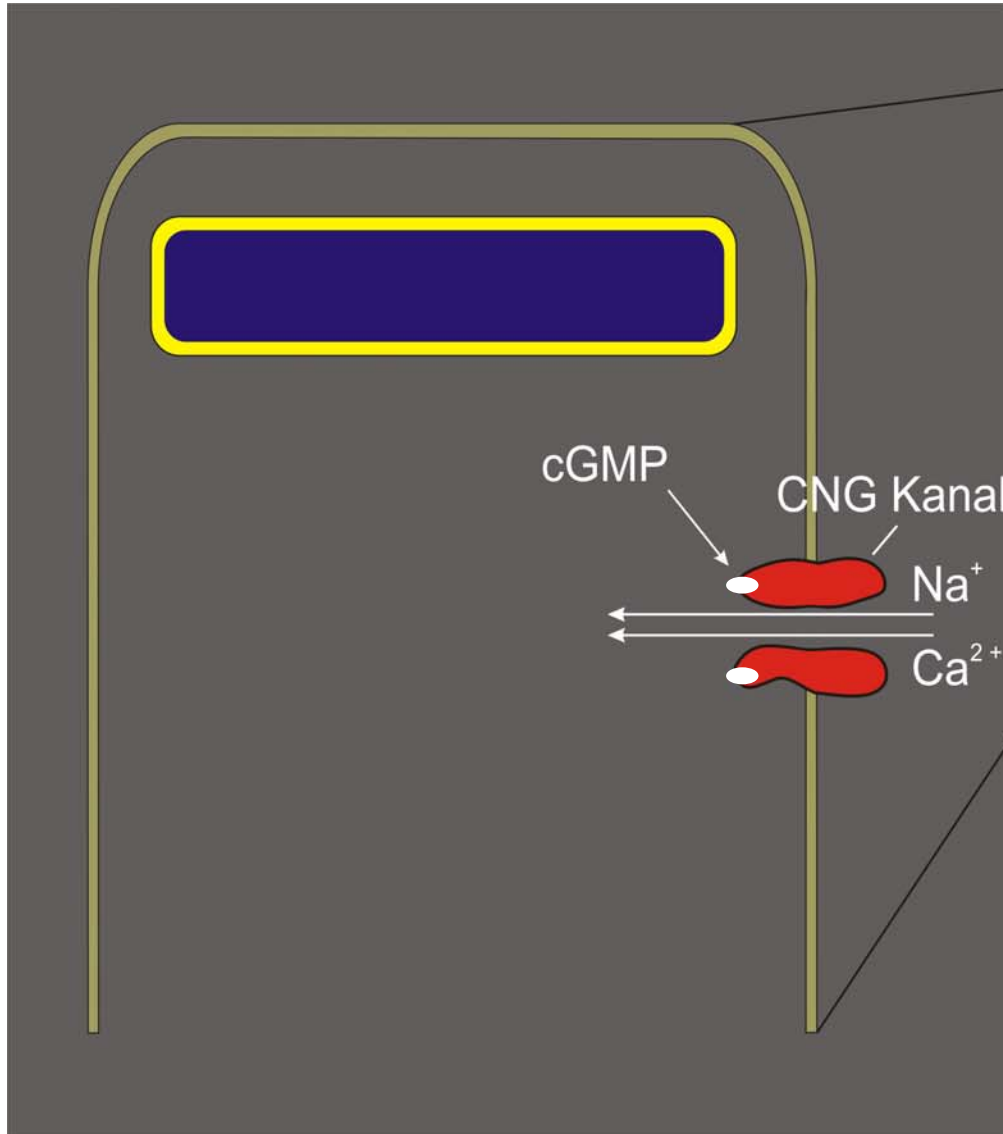
## Topology of CNG channels



- CNG A1 rod
- CNG A3 cone
- CNG B1a/3 rod/cone

# Signaltransduktion

Dunkelzustand

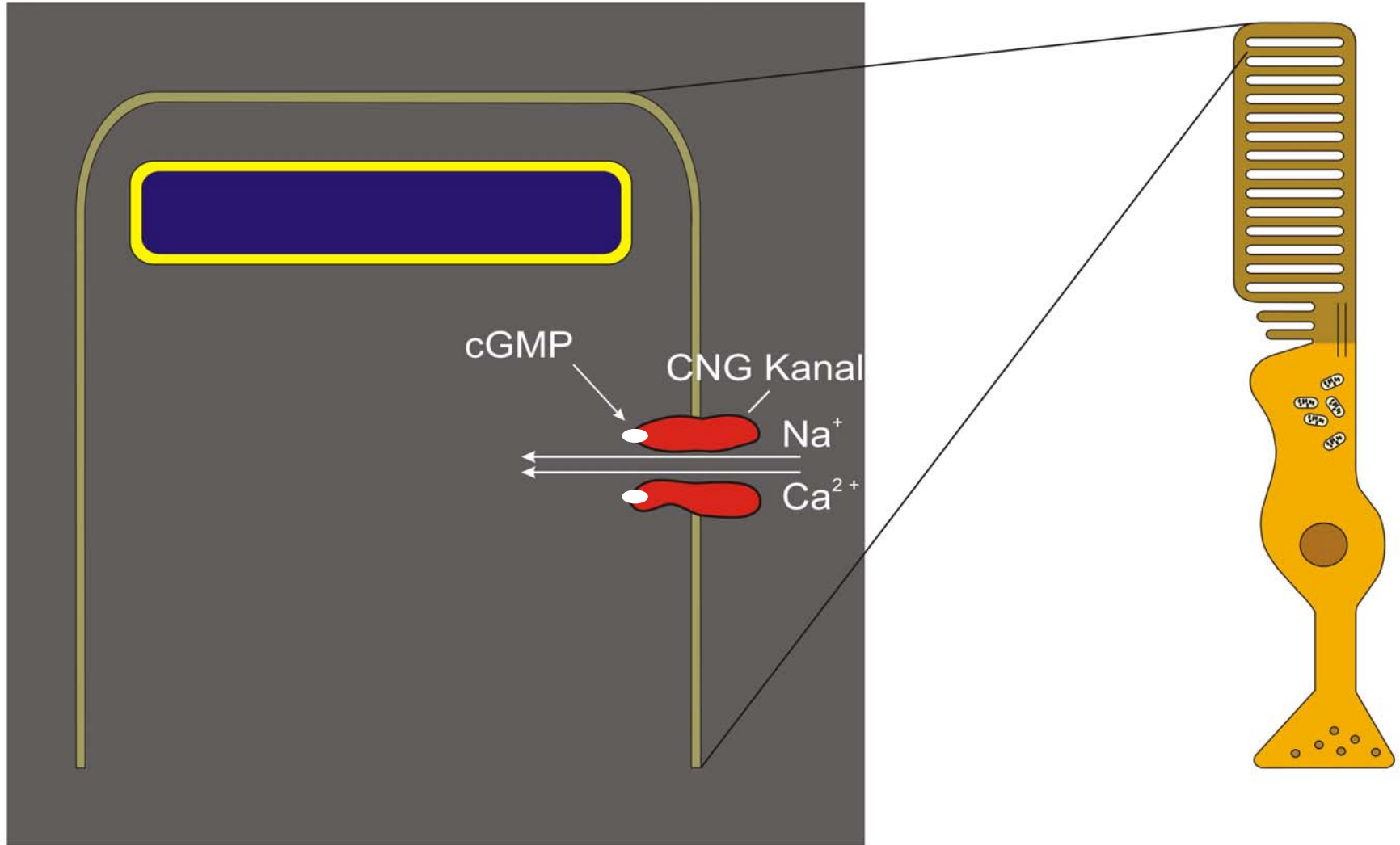


Licht

# Signaltransduktion

---

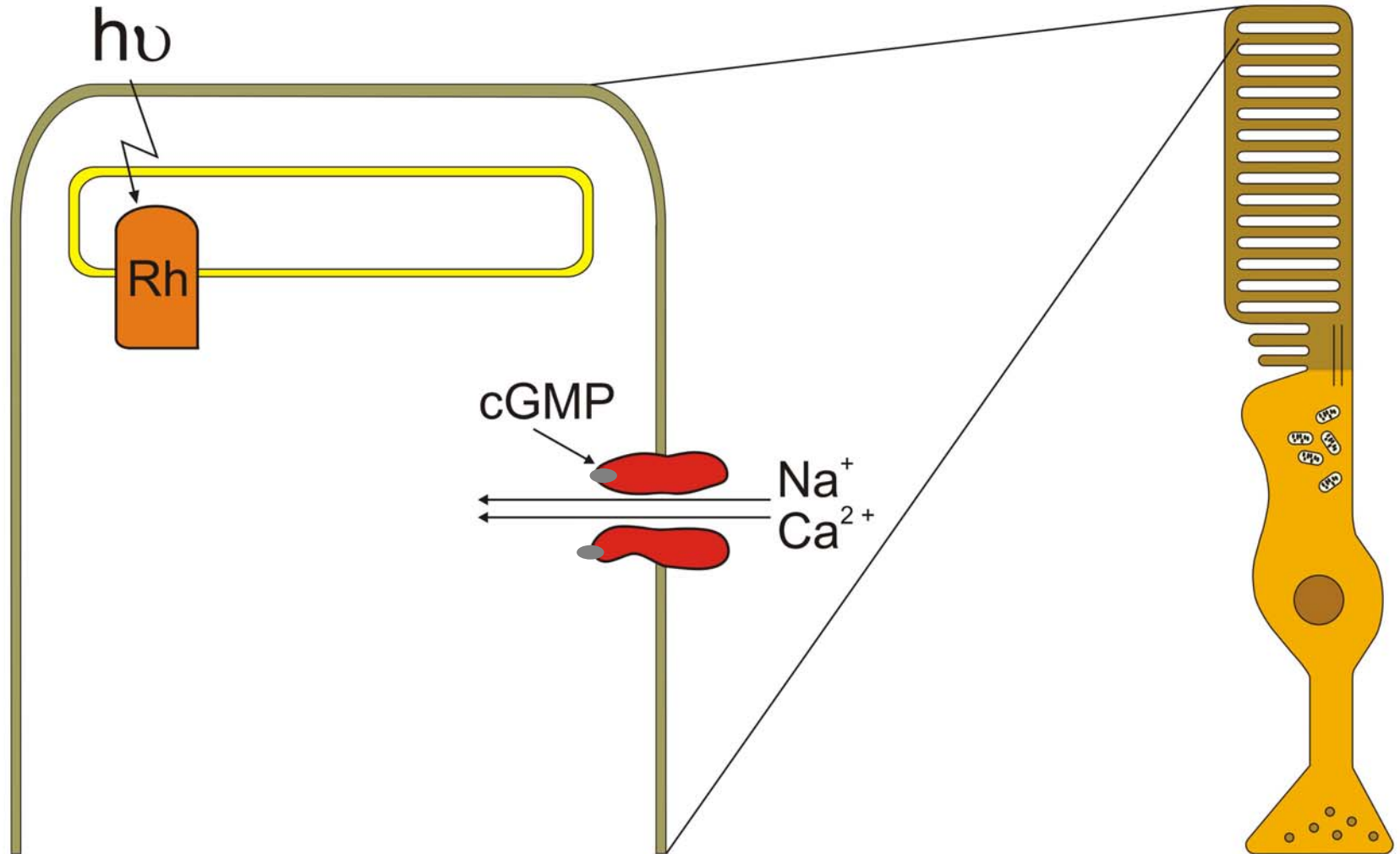
Belichtung



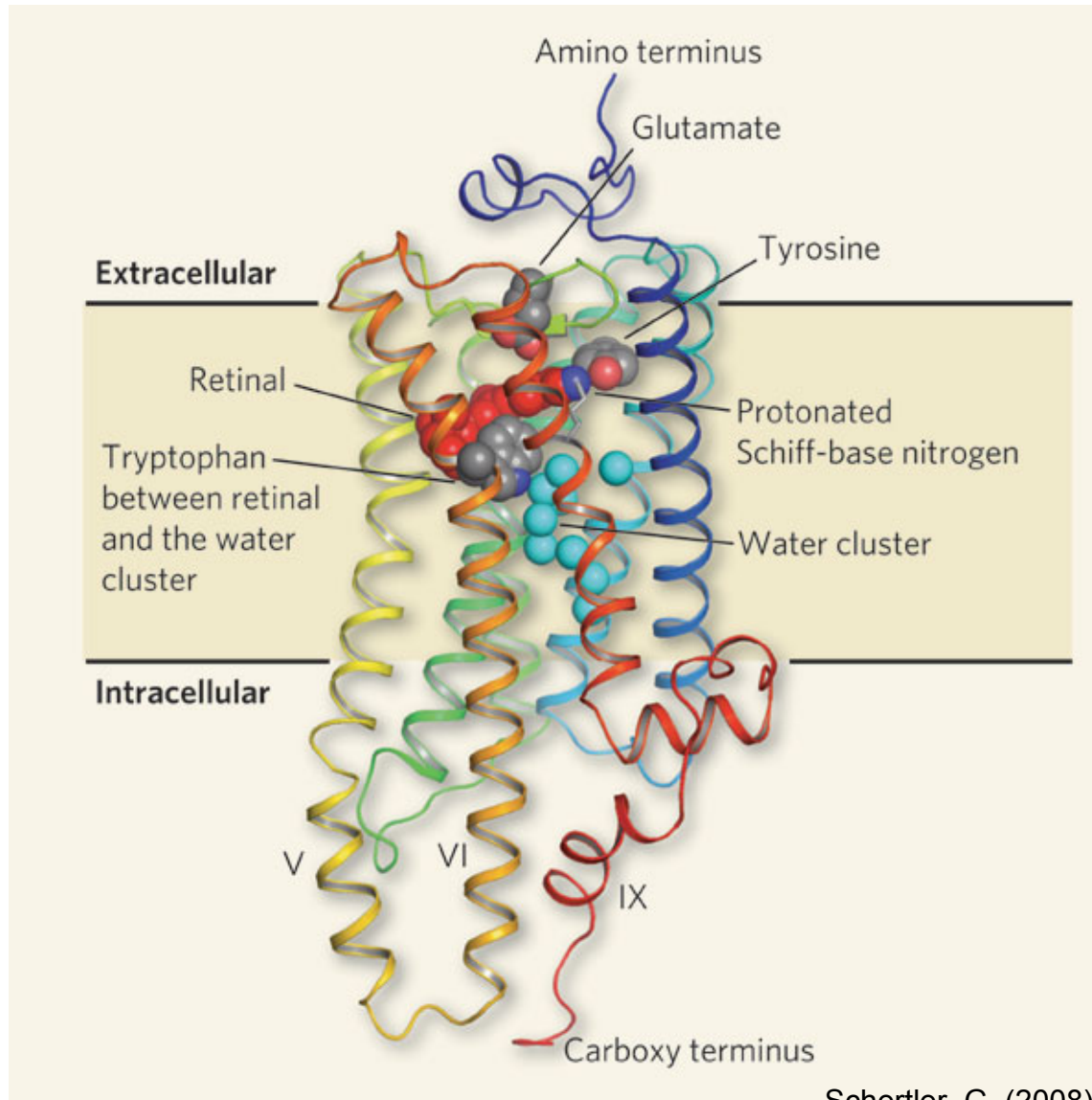


# Signaltransduktion

Belichtung



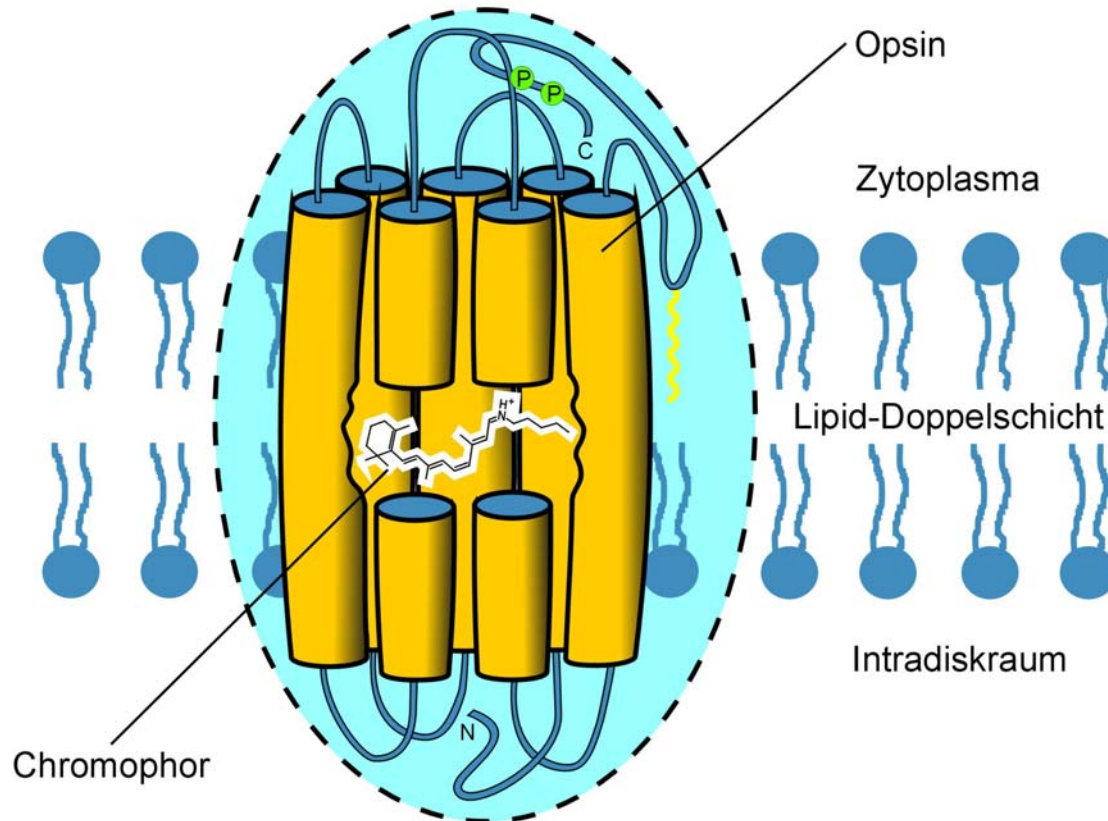
## Kristallstruktur Tintenfisch Rhodopsin



# Signaltransduktion

---

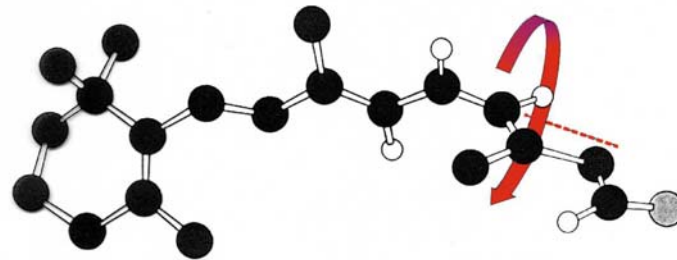
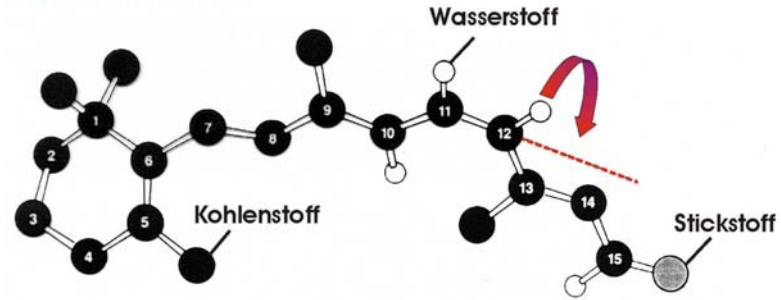
## Sehpigment Rhodopsin



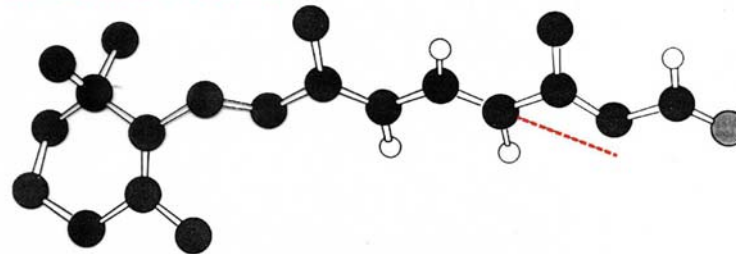
# Signaltransduktion

---

## 11-cis-Retinal

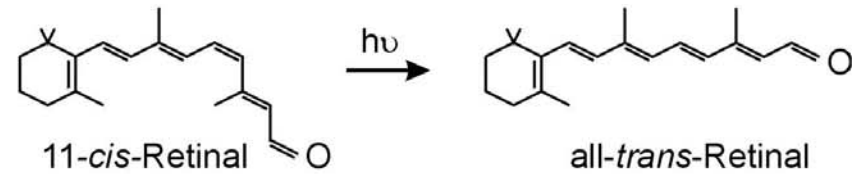
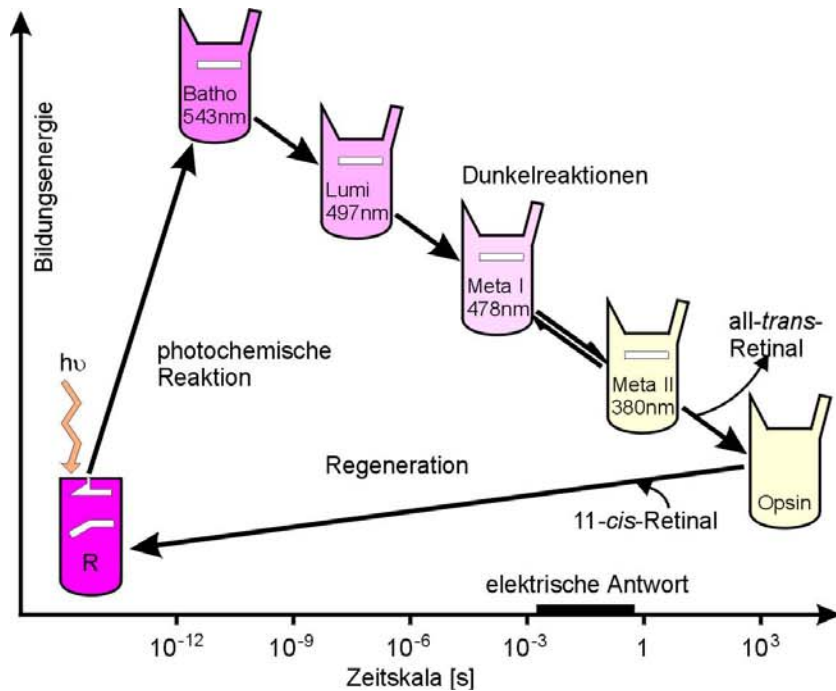


## all-trans-Retinal



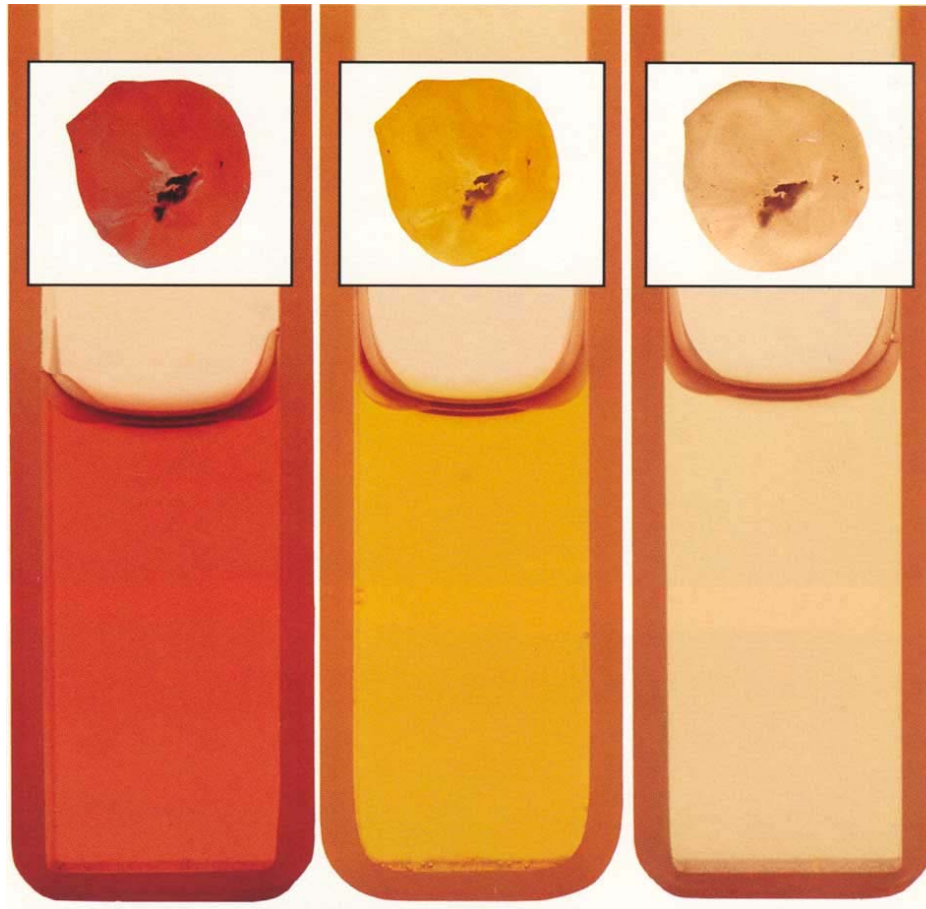
# Signaltransduktion

## Photozyklus des Rhodopsins



# Signaltransduktion

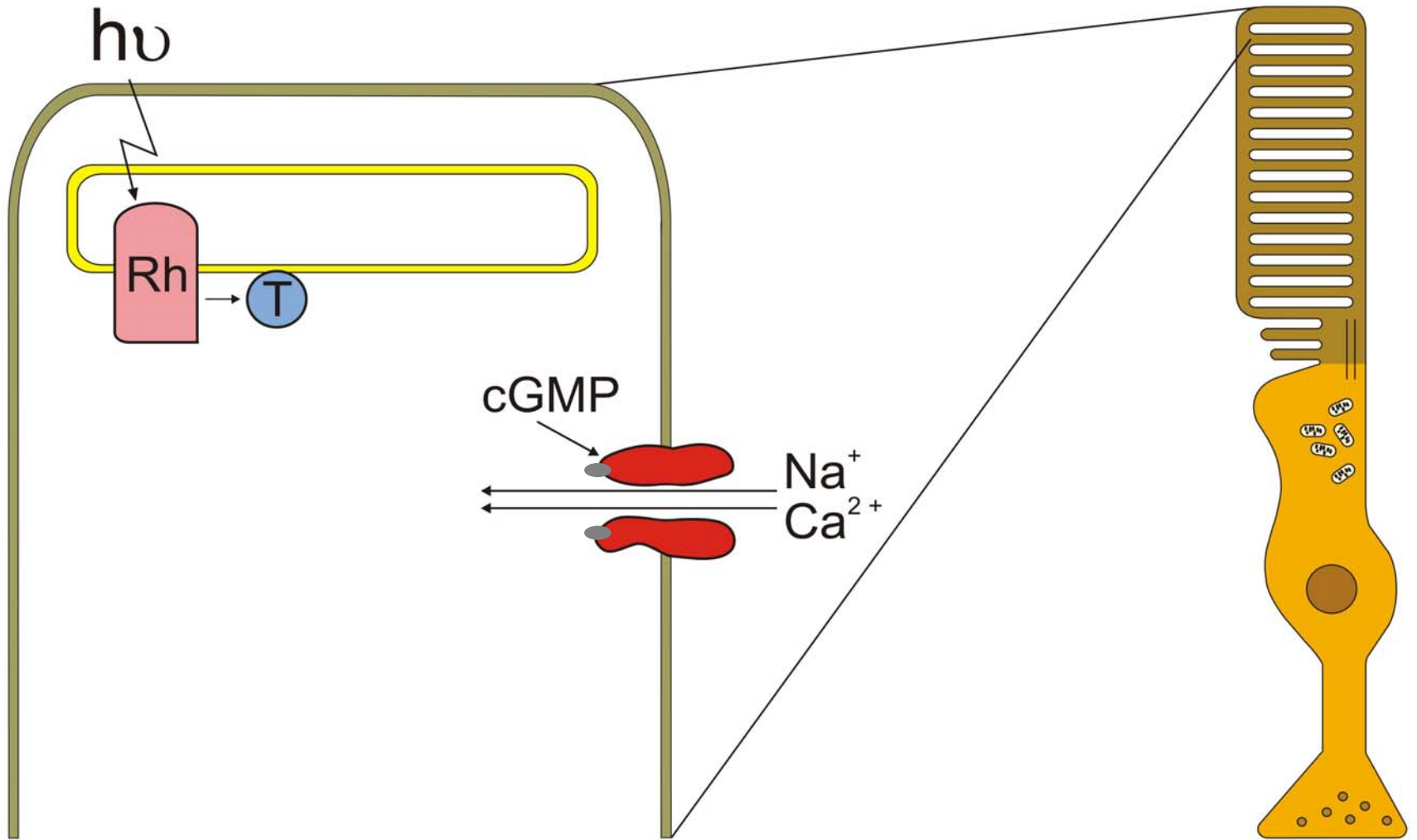
---



Rhodopsin wird durch Licht „gebleicht“ und kann danach kein Licht mehr absorbieren

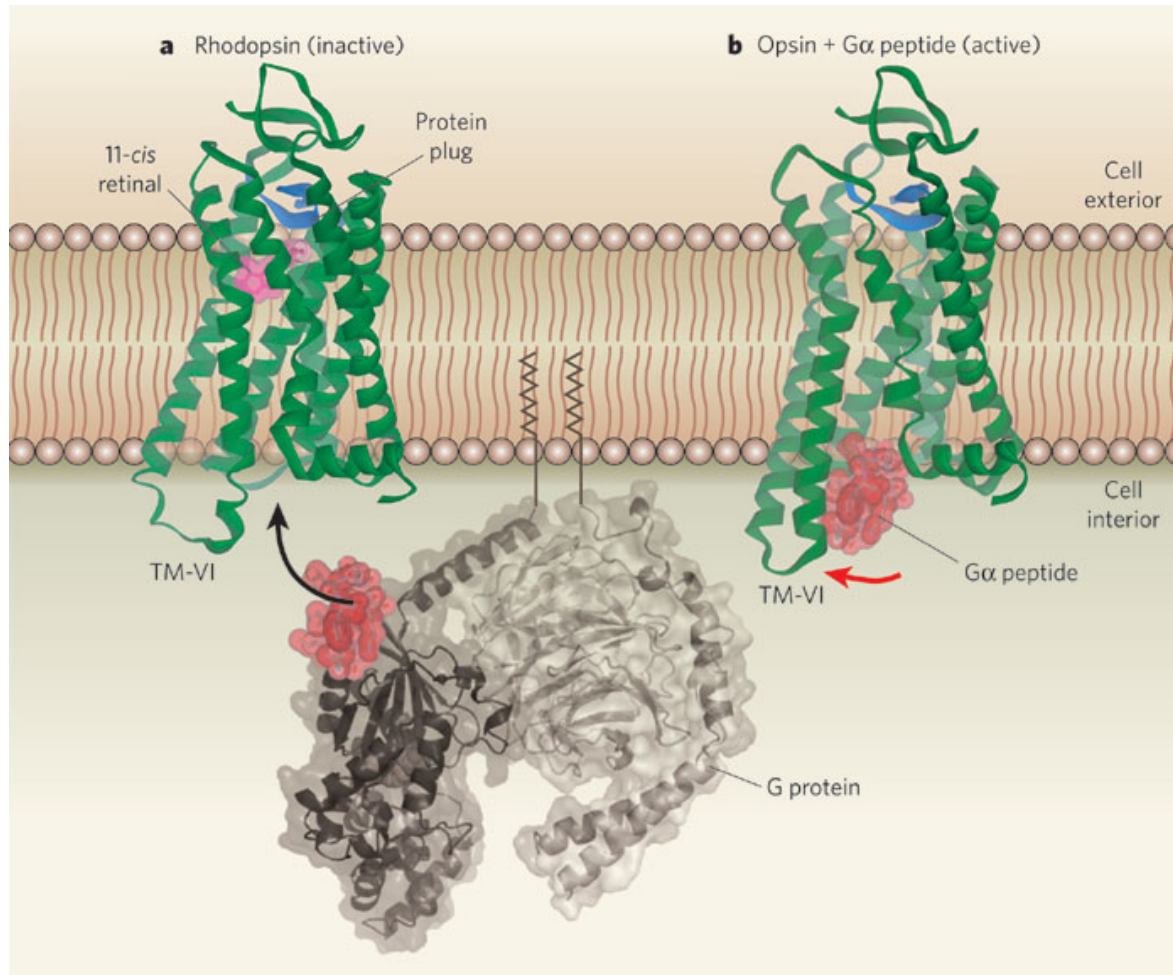
# Signaltransduktion

Belichtung



# Signaltransduktion

## Belichtung

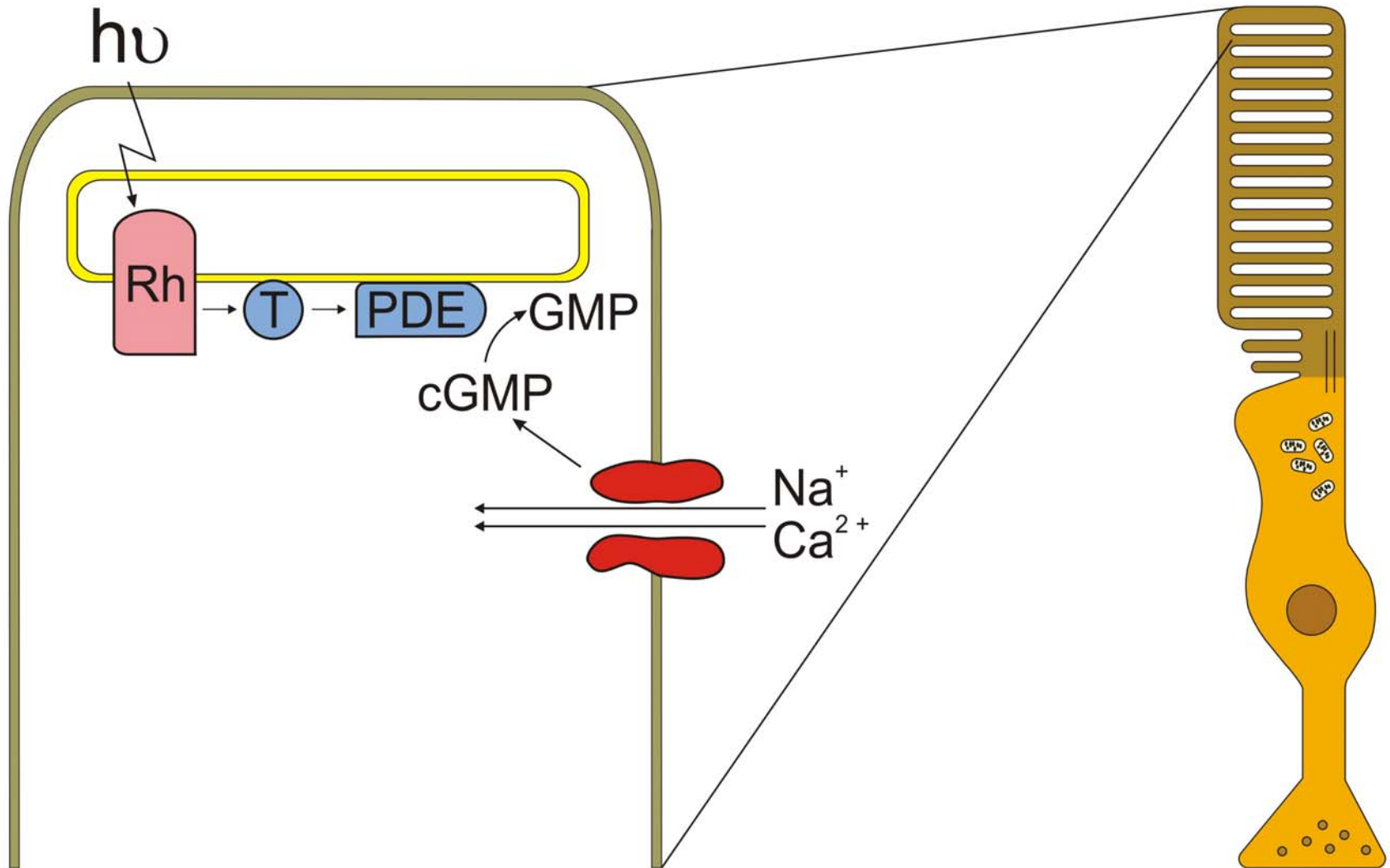


Schwartz, T. W. & Hubbell, W. L. (2008) *Nature* **455**, 473-474



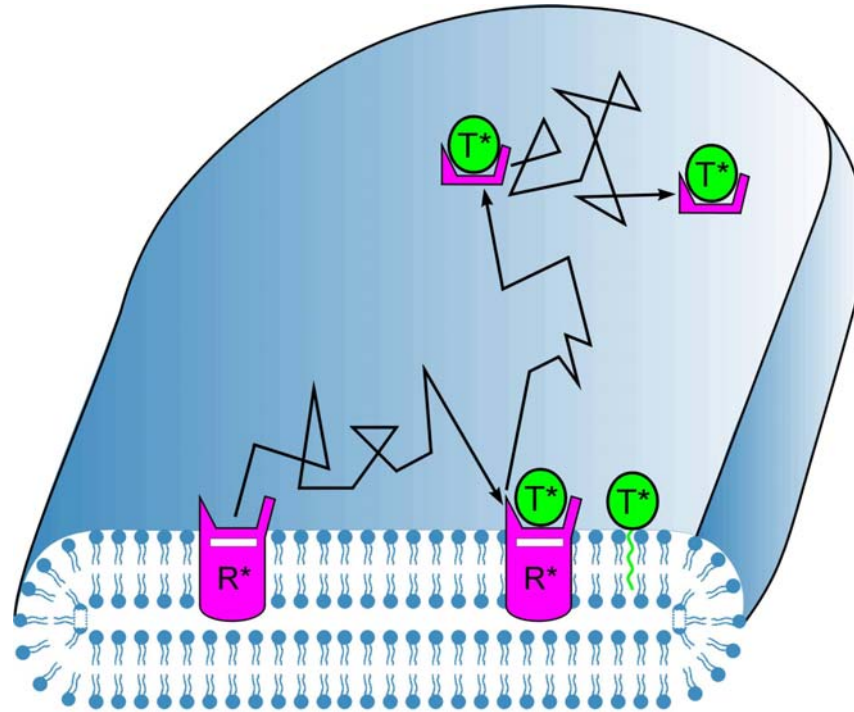
# Signaltransduktion

Belichtung

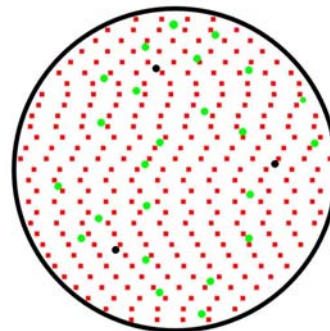


# Signaltransduktion

---

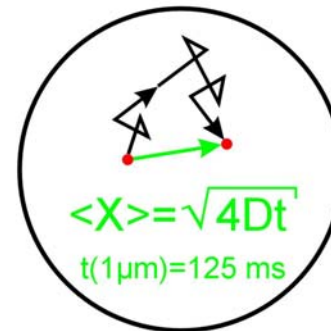


100 Rh : 10 T : 1 PDE



- Rh
- T
- PDE

$\sim 25.000 \text{ Rh } \mu\text{m}^{-2}$

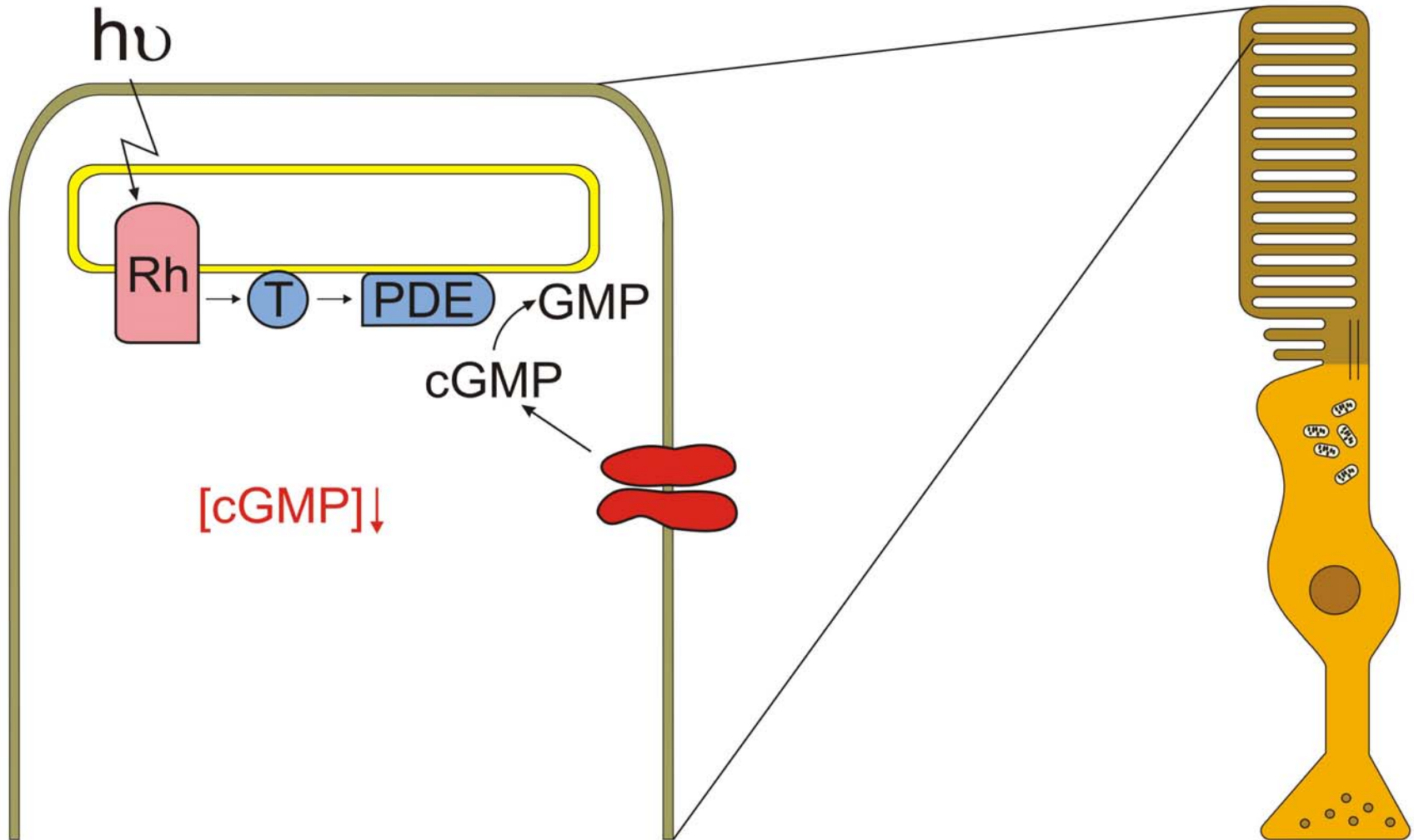


$$\langle X \rangle = \sqrt{4Dt}$$

$$t(1\mu\text{m}) = 125 \text{ ms}$$

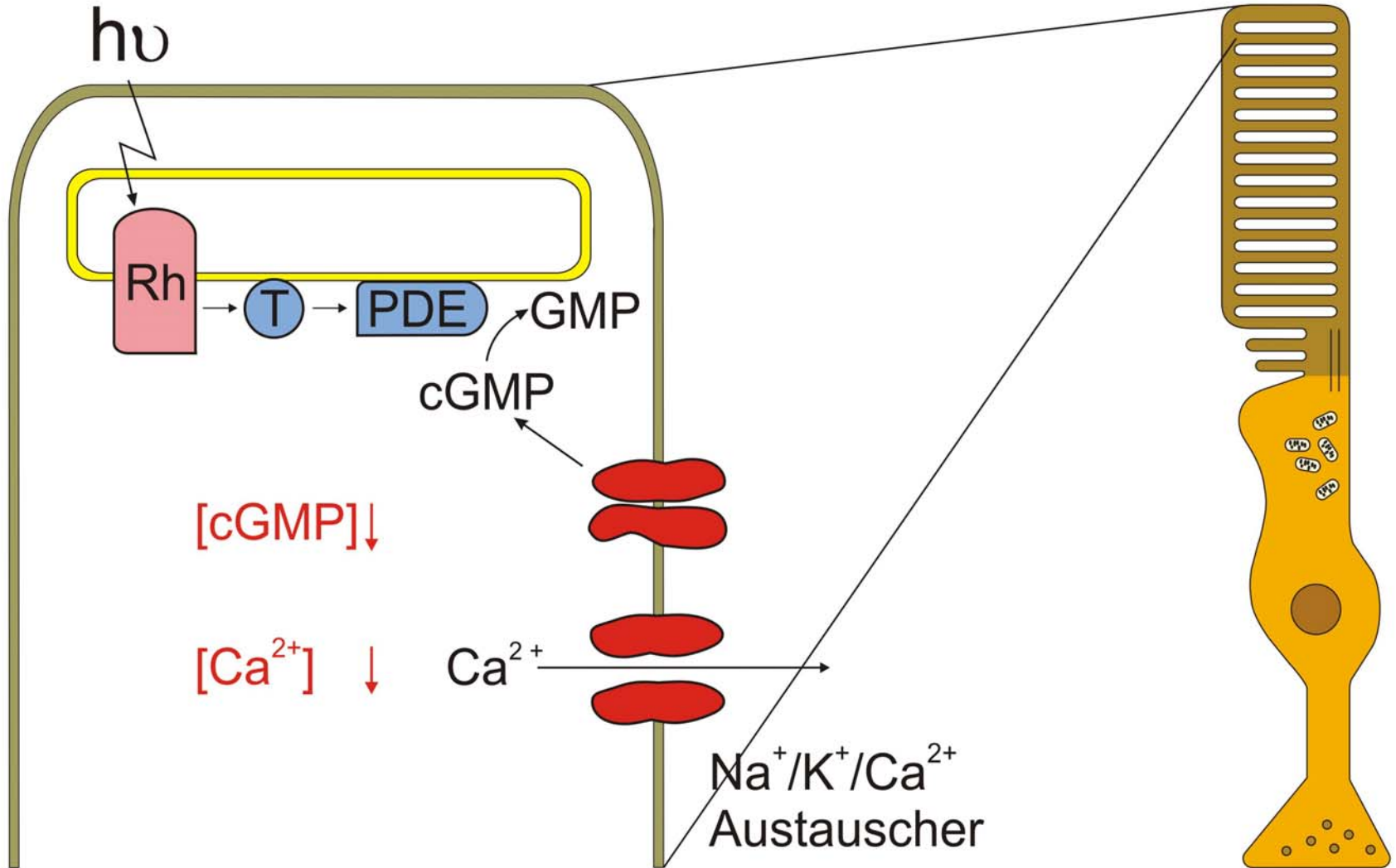
# Signaltransduktion

Belichtung

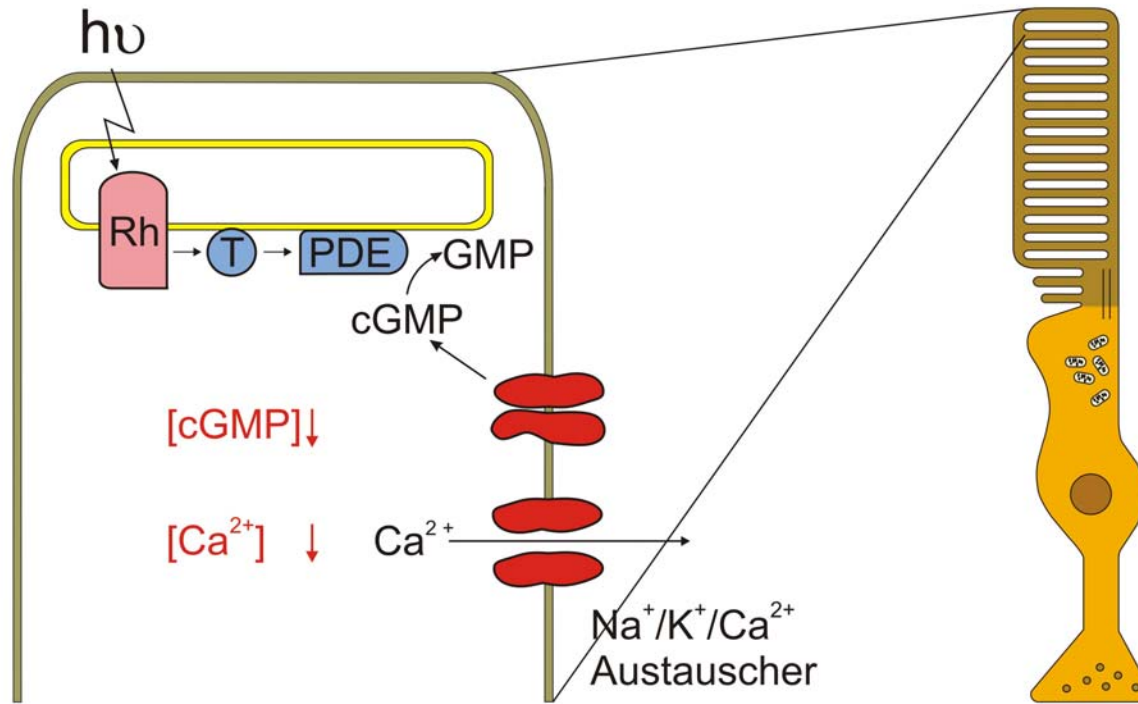


# Signaltransduktion

Belichtung



## Belichtung



# Hyperpolarisation

## Verstärkung

1 Photon/1Rhodopsin  $\rightarrow$   $\geq$  100 Transducine  $\rightarrow$  PDE ( $\sim$ 4000 cGMP/sec)

**$\sim$ 500.000 – 1.000.000**

## Können wir einzelne Lichtquanten wahrnehmen?

**Nein!**

Der Grund ist das Eigengrau.

Pro Retina: ca. 100 Millionen Stäbchen mit je ca. 50 Millionen Rhodopsinmolekülen; d.h.  $5 \cdot 10^{15}$  Rhodopsine/Retina.

Es gibt pro Sekunde bis zu 100 spontane Isomerisationen/Retina.

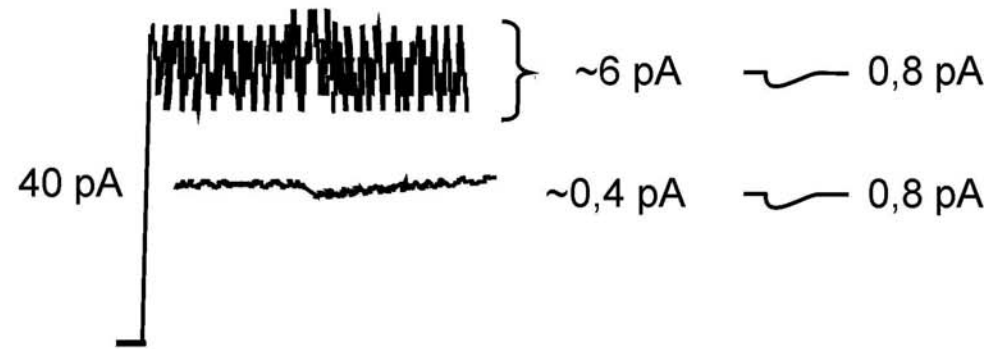
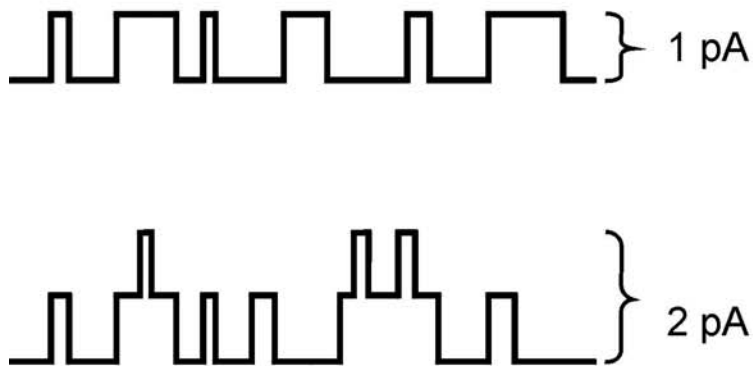
Über eine Koinzidenzdetektion werden nur die Reize weitergeleitet, bei denen mehrere Photorezeptoren gleichzeitig Quanten absorbiert haben. Die Schwelle liegt bei 6 – 10 Quanten/Reiz.

# Signaltransduktion

---

Der „blockierte“ Kanal ermöglicht die Detektion einzelner Quanten

Einzelkanal-Ereignisse



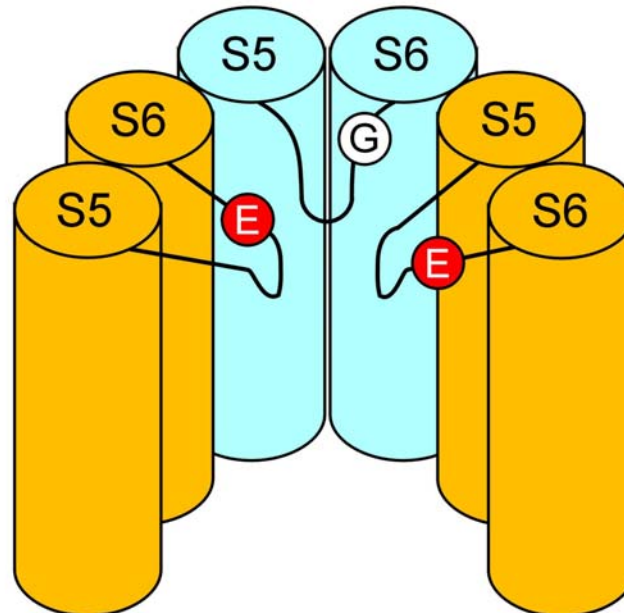
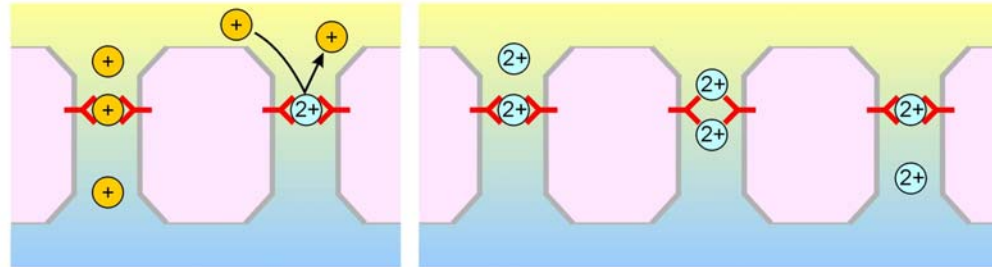
	unblockiert	blockiert
Einzelkanalstrom	1 pA	0,004 pA
Zahl der Kanäle	40	10.000
Dunkelstrom	40 pA	40 pA
Rauschen	6,3 pA	0,4 pA



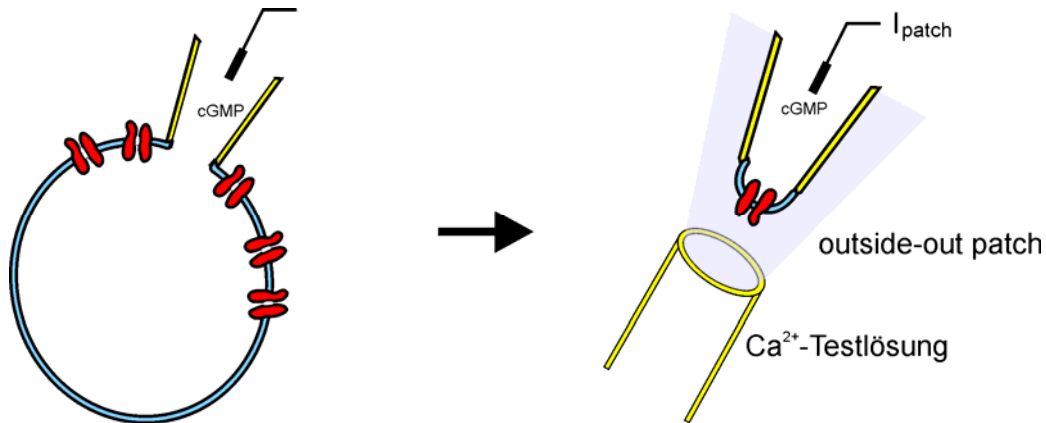
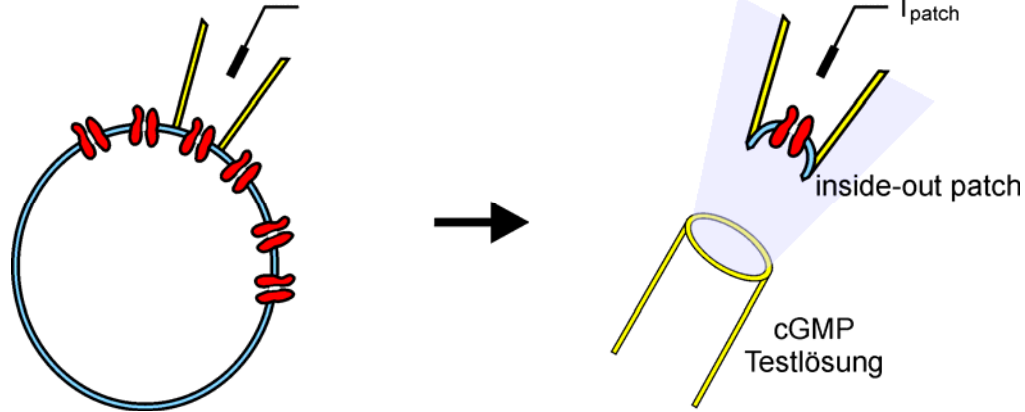
# Signaltransduktion

---

## Blockierung CNG-Kanal

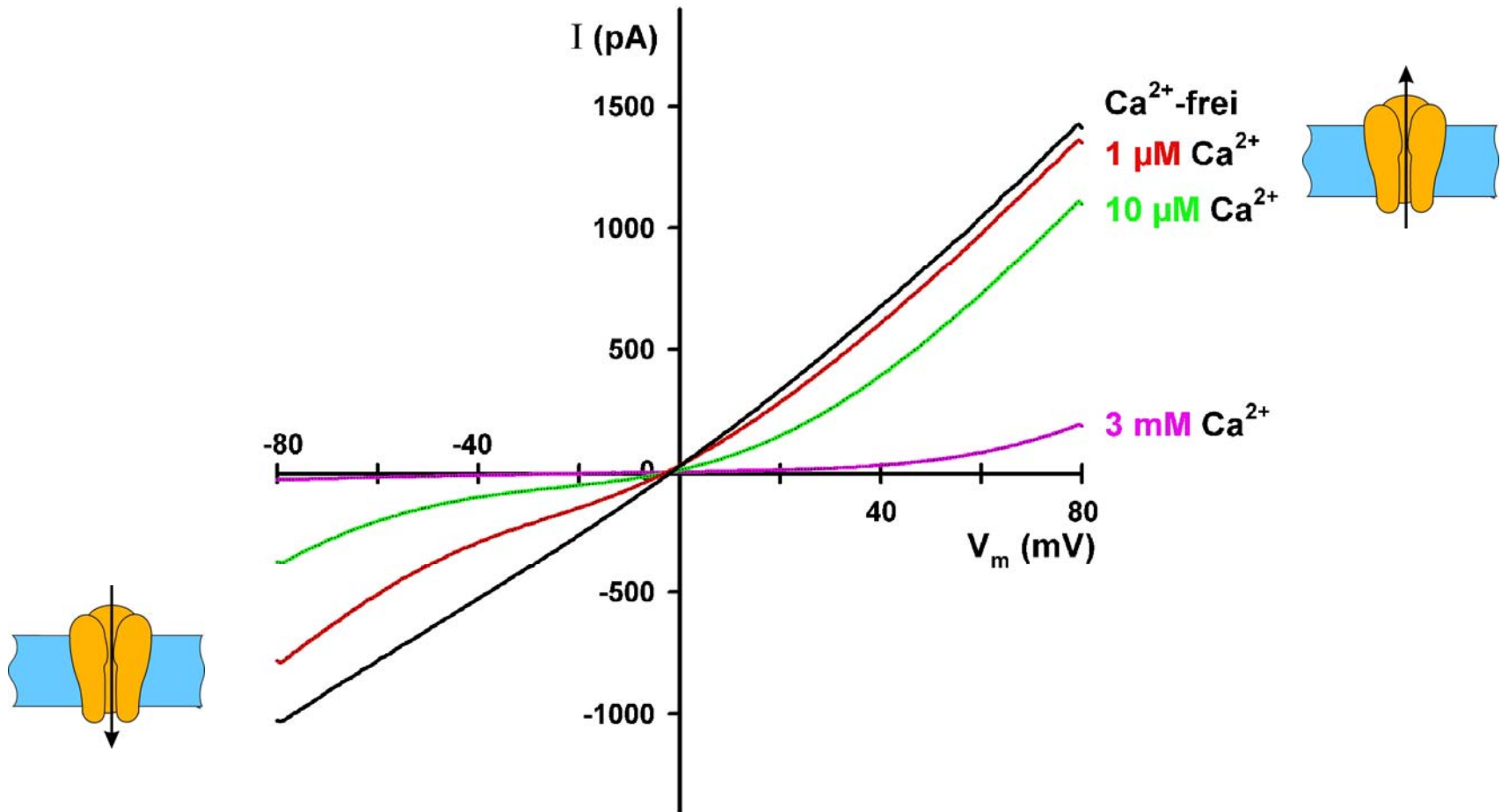


# Signaltransduktion



# Signaltransduktion

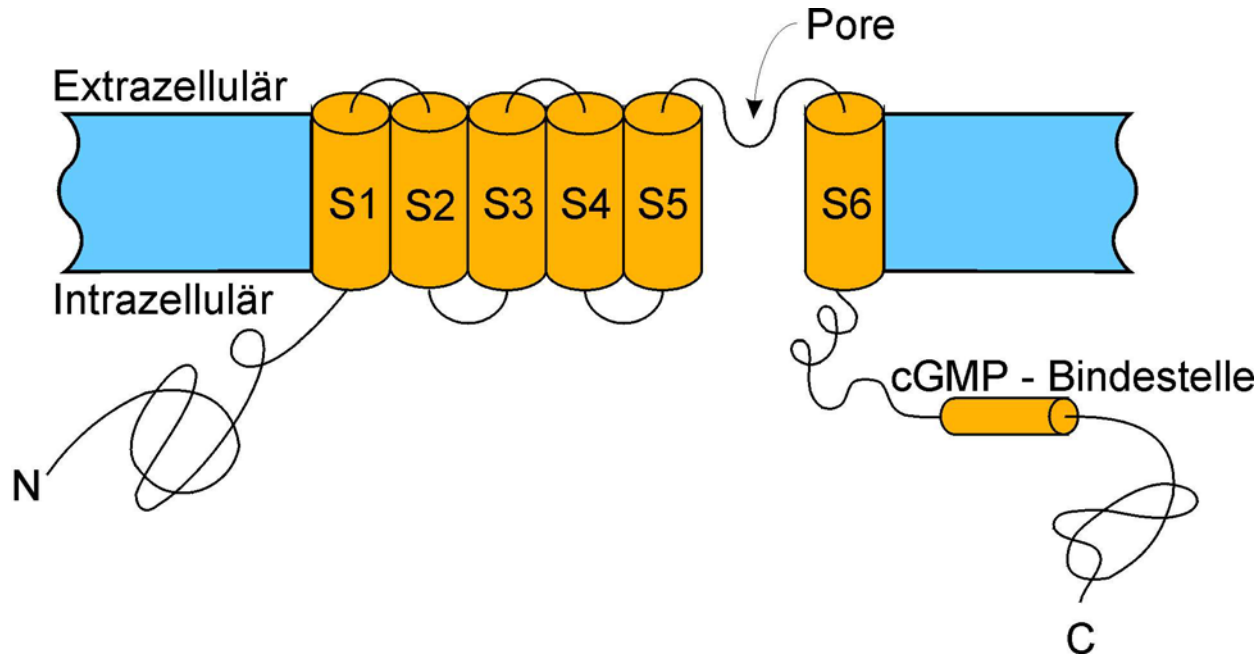
## Ca<sup>2+</sup> reduziert den Strom durch CNG-Kanäle



# Signaltransduktion

---

Ist ein Glutaminsäurerest in der Pore die Bindestelle für  $\text{Ca}^{2+}$ ?



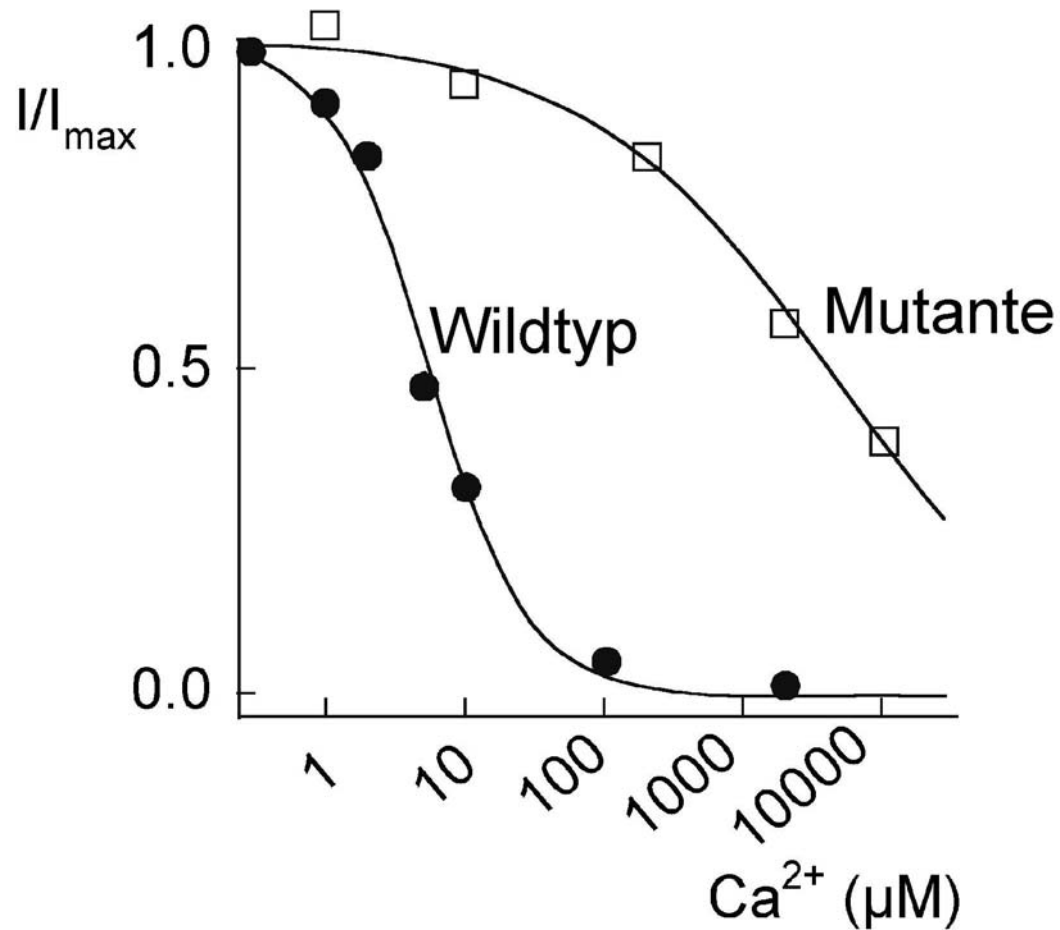
-Tyr-Ser-Leu-Tyr-Trp-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-  
Thr-Thr-Iso-Gly-Glu-Thr-Pro-Pro-Pro-

↓  
**Gln**

# Signaltransduktion

---

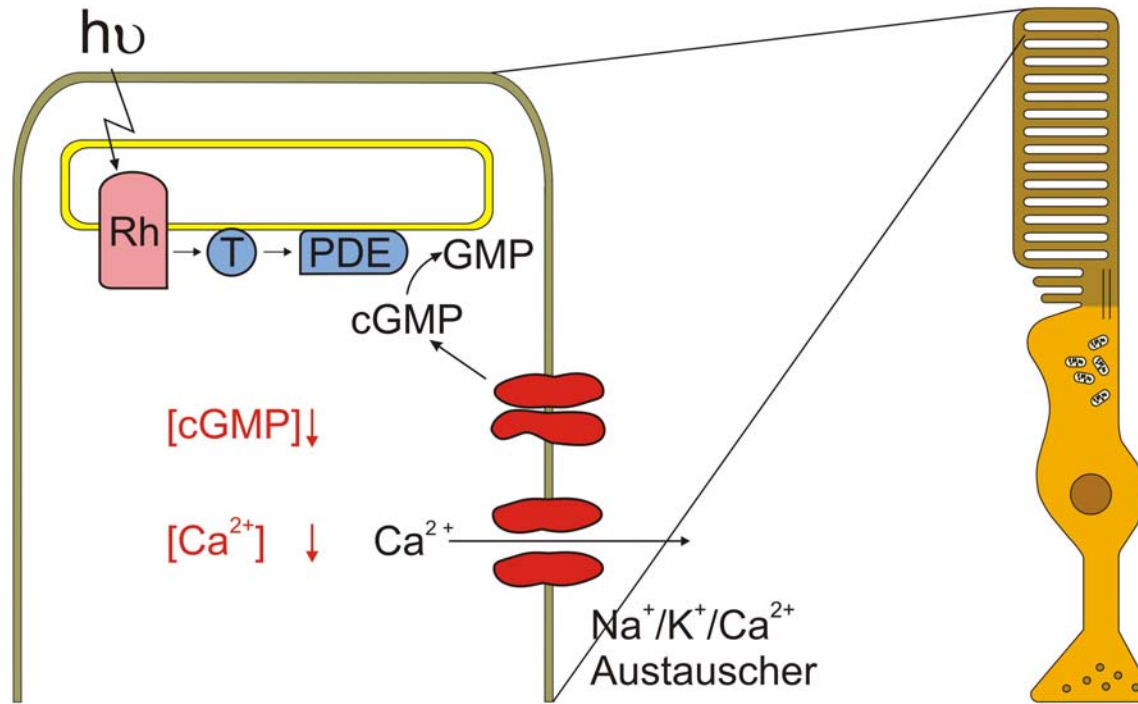
Die Porenmutante hat keine hochaffine  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindestelle mehr



Wie wird der Dunkelzustand des Photorezeptors wieder hergestellt?

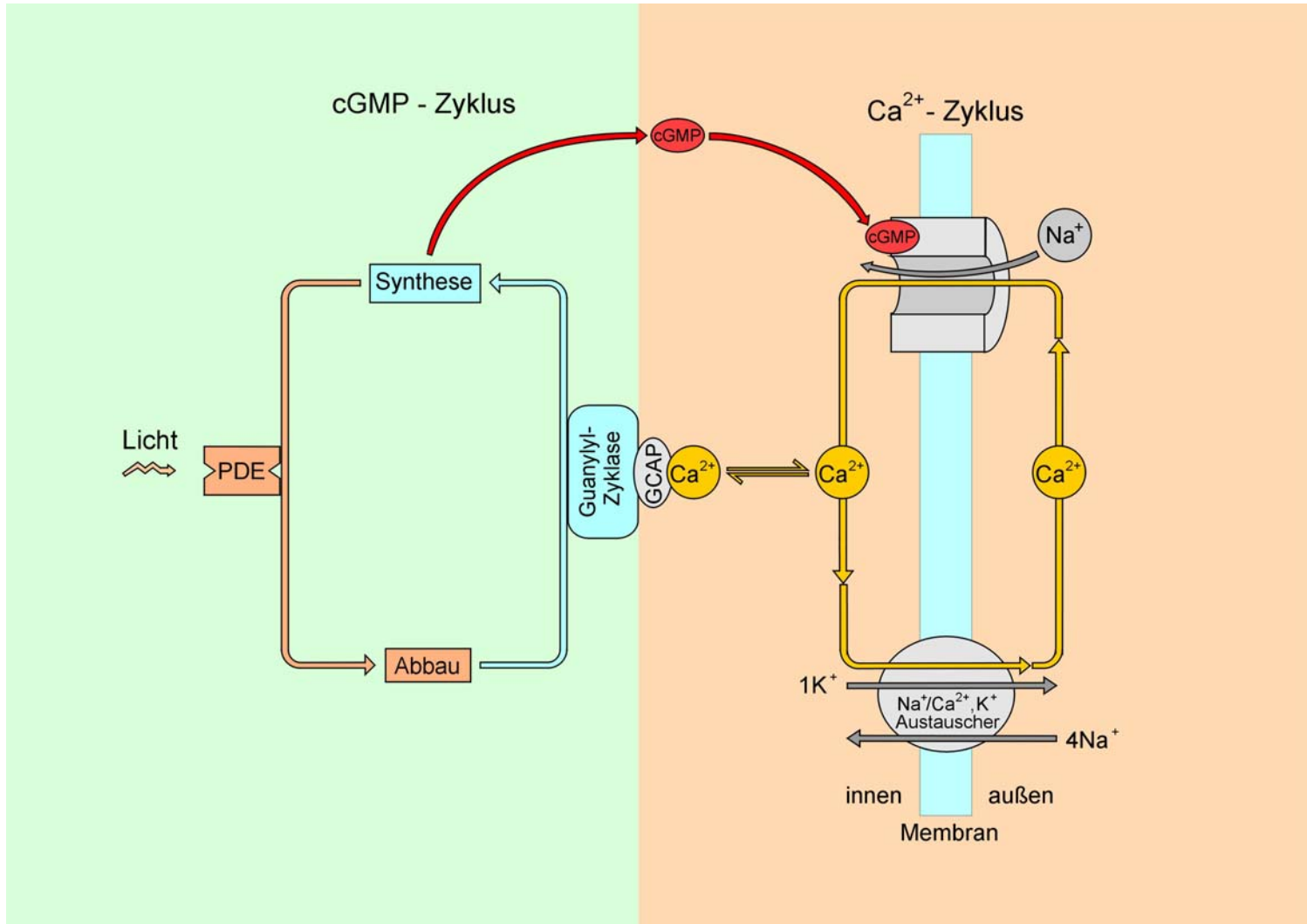
**Ca<sup>2+</sup> abhängige Prozesse**

## Belichtung



# Hyperpolarisation

# Signaltransduktion





# Signaltransduktion

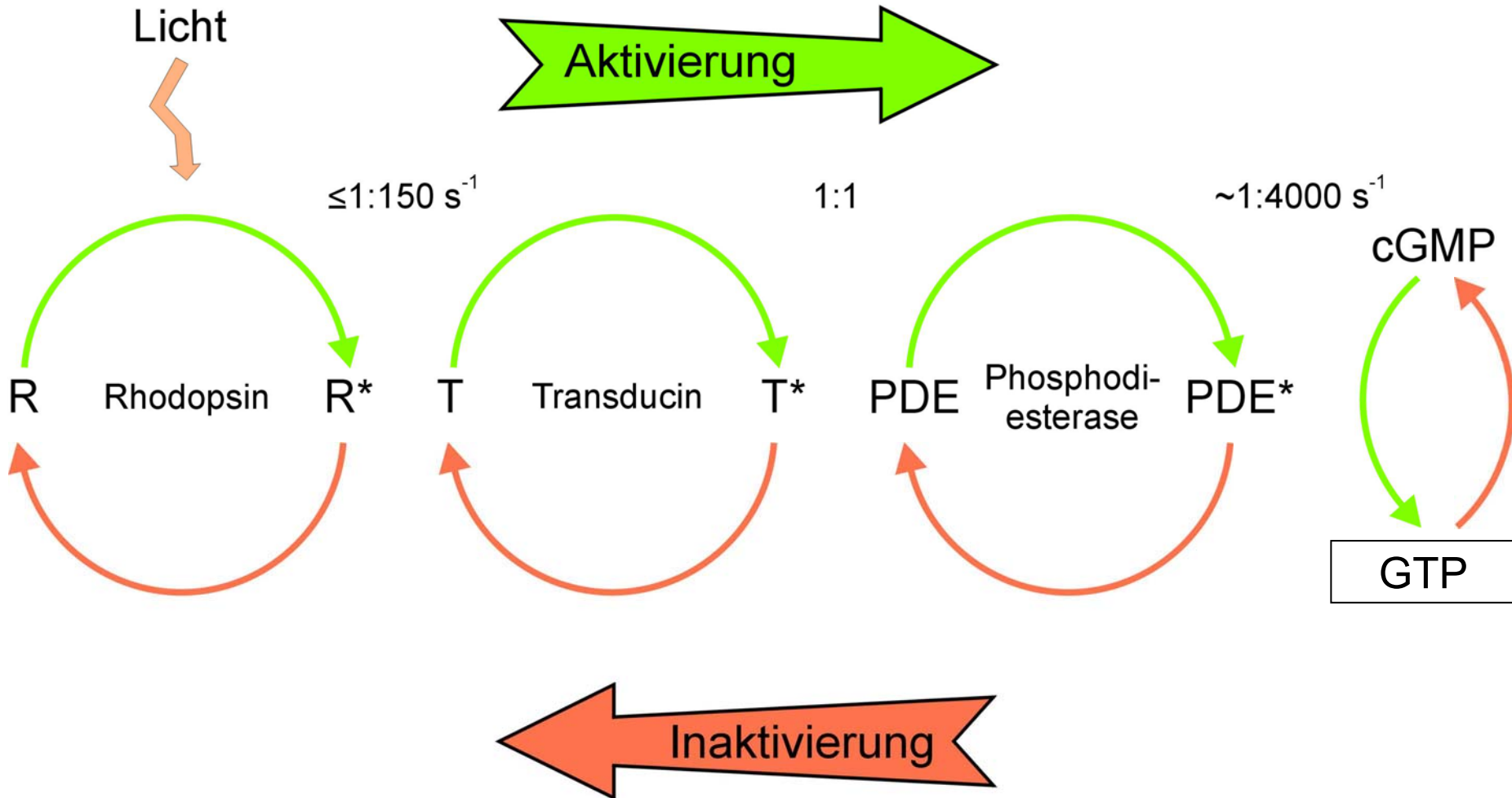
---

Wie wird der Dunkelzustand des Photorezeptors wieder hergestellt?

1. Phosphorylierung des Rhodopsins durch Rh.kinase
2. Bindung von Arrestin an phosphoryliertes Rhodopsin
3. GTPase Funktion der  $\alpha$ -Untereinheit des Transducins  
→ Inhibierung der PDE
4. Neusynthese von cGMP durch Guanylat Zyklase
5. Öffnung des CNG Kanals

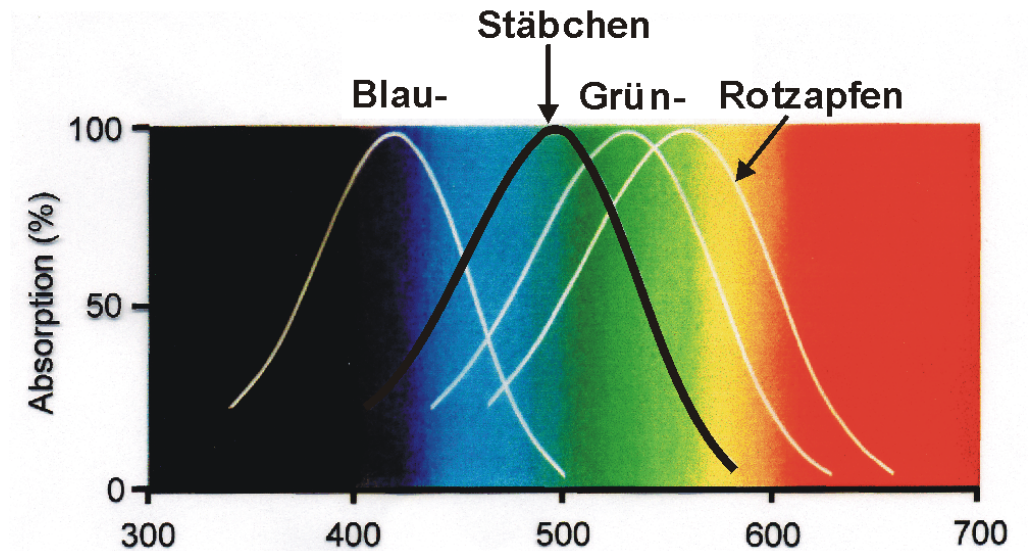
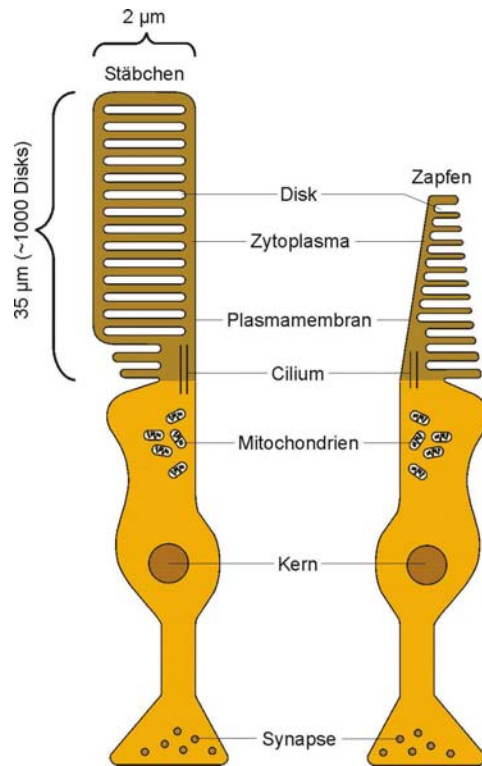
# Signaltransduktion

## Enzymkaskade



# Signaltransduktion

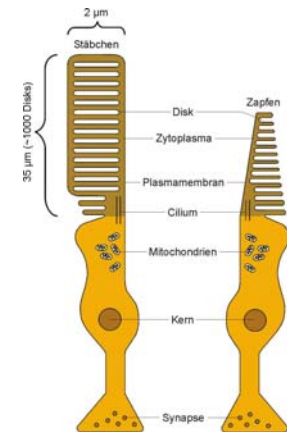
## Zapfen-Photorezeptoren



## Zusammenfassung

Die Retina kann sich an Lichtintensitäten anpassen, die etwa 9 – 10 Größenordnungen umfassen.

Stäbchen sind ideale Quantendetektoren.  
Zapfen arbeiten bei Tageslicht.



Die Phototransduktion beruht auf einer Enzymkaskade mit hohem Verstärkungsgrad.

## Zusammenfassung II

Sehzellen benutzen eine G-Protein vermittelte Signalkaskade. cGMP ist der Botenstoff des Sehvorgangs.

Rezeptorpotential / Verstärkung: Hydrolyse des cGMP und Schließen der CNG Kanäle.

Stäbchen- und Zapfensehzellen exprimieren Zelltyp spezifische Opsingene mit unterschiedlichen Absorptionseigenschaften.

Ca<sup>2+</sup>-abhängige Prozesse stellen den Dunkelzustand des Photorezeptors wieder her.