

Молекулярная организация нервной системы

6: Синапсы и ионные каналы-2

**Казанский медицинский
университет**

Казань

Лекция

22 сентября 2015

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

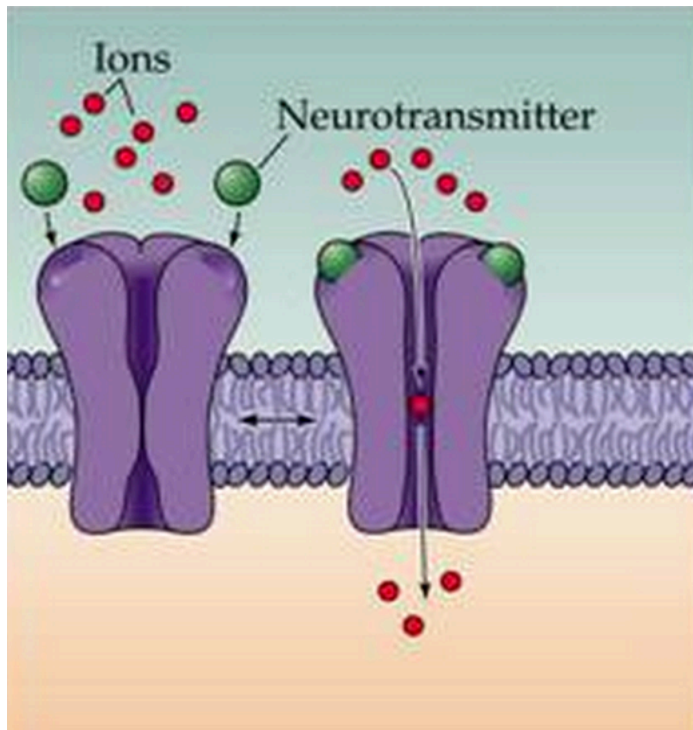
Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

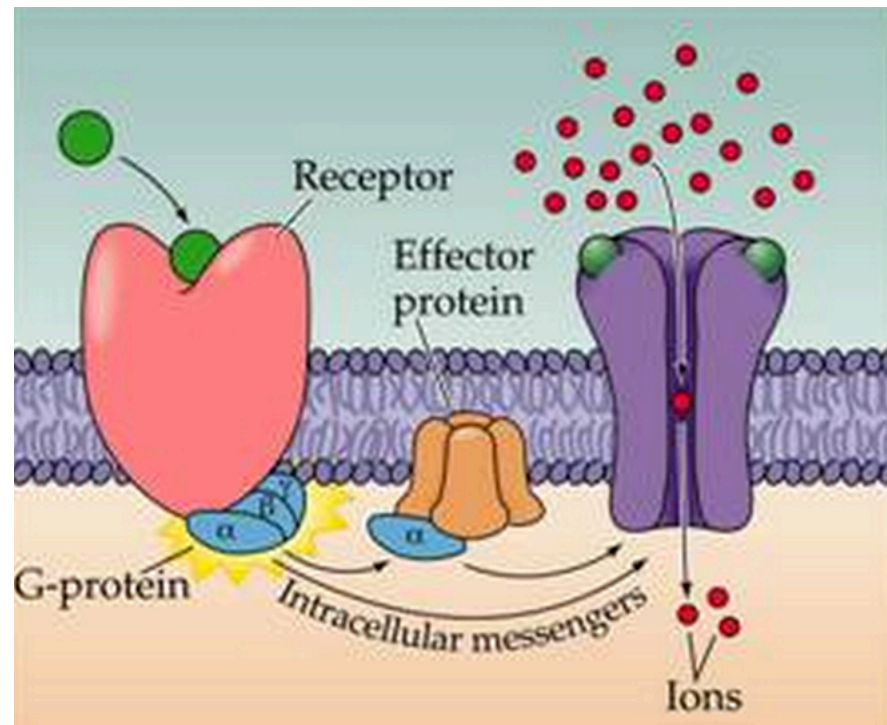
piotr.bregestovski@univ-amu.fr pbreges@gmail.com

Ионотропные и метаботропные рецепторы

Рецептор управляемые

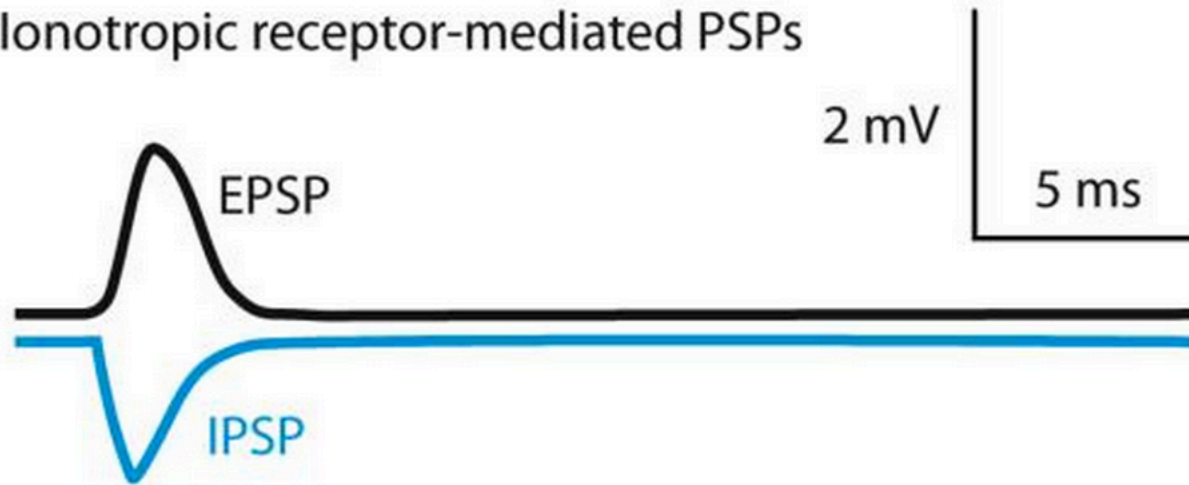


Ж-белок управляемые

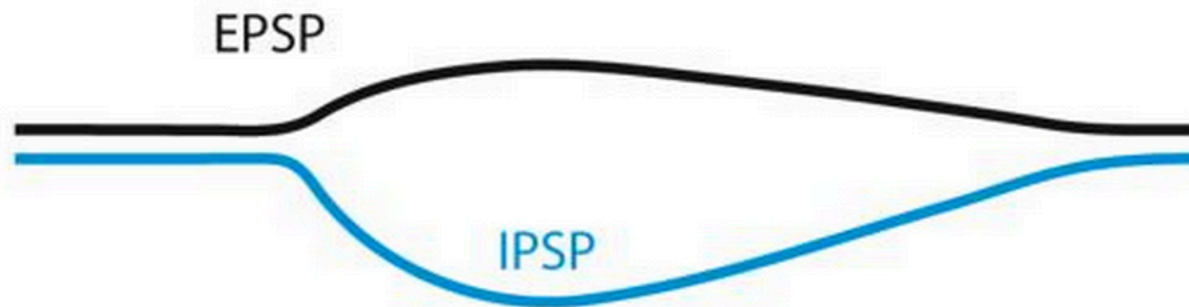


Ionotropic vs. metabotropic PSPs

A. Ionotropic receptor-mediated PSPs



B. Metabotropic receptor-mediated PSPs



Основные домены каналов

Рецептор ацетилхолина

Экстраклеточный домен:

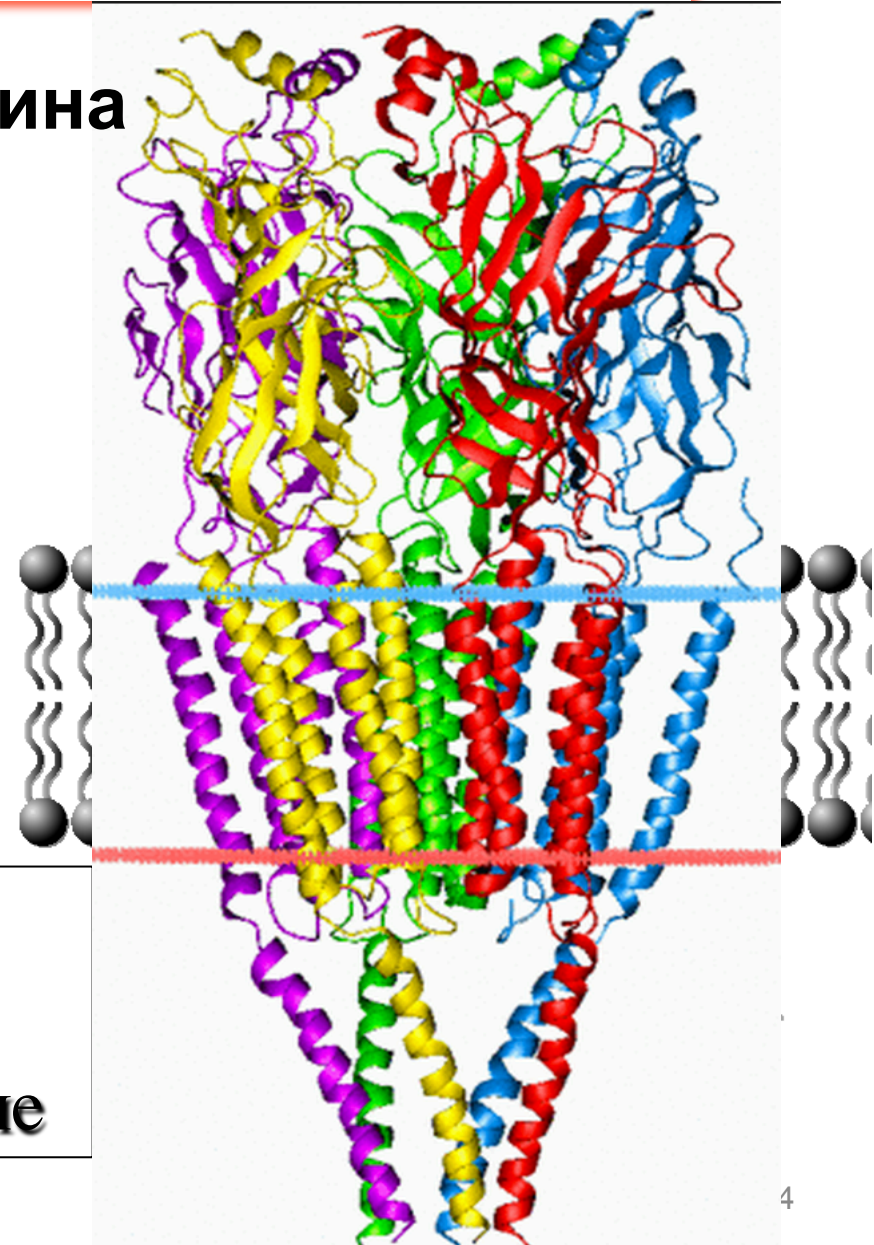
-рецептор (участок
связывания с лигандом)

Трансмембранный домен:

-ионная избирательность;
-время открытого состояния

Внутриклеточный домен:

-фосфорилирование;
-белок-белковое взаимодействие

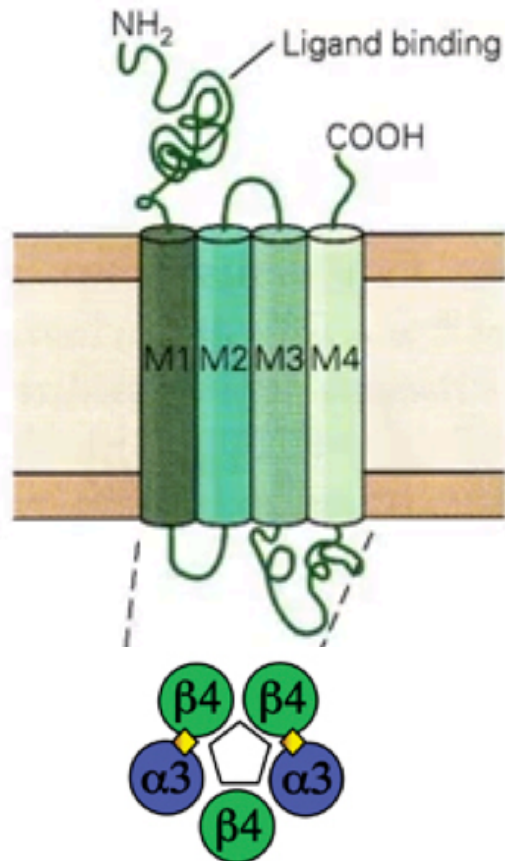


Семейства синаптических рецептор-управляемых каналов

Пентамеры:

Цис-петельные р-ры

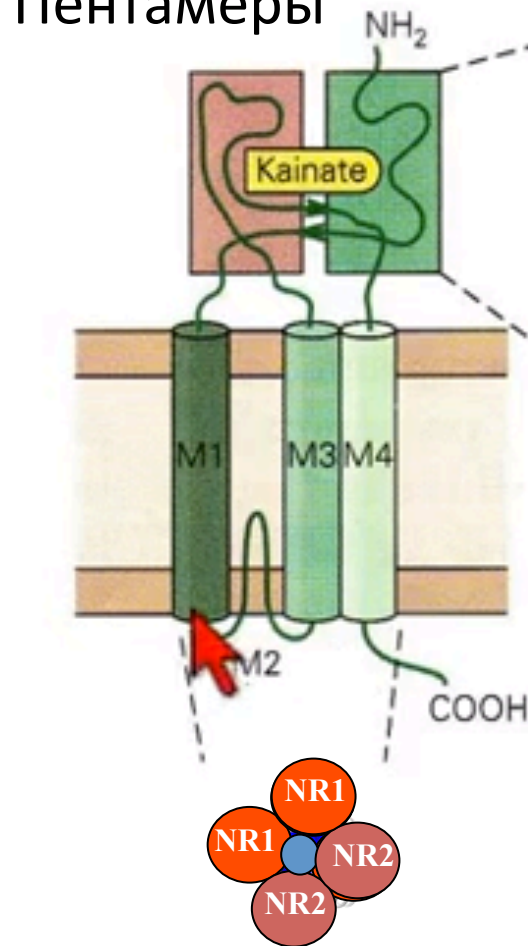
Nicotinic ACh
GABA_A, Glycine



Тетрамеры:

Глутаматные р-ры

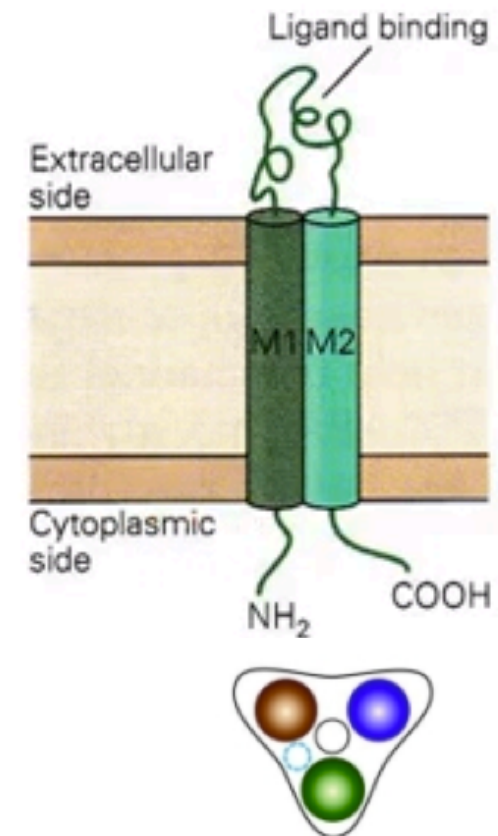
AMPA-type
Kainate-type
NMDA-type
Пентамеры



Тримеры:

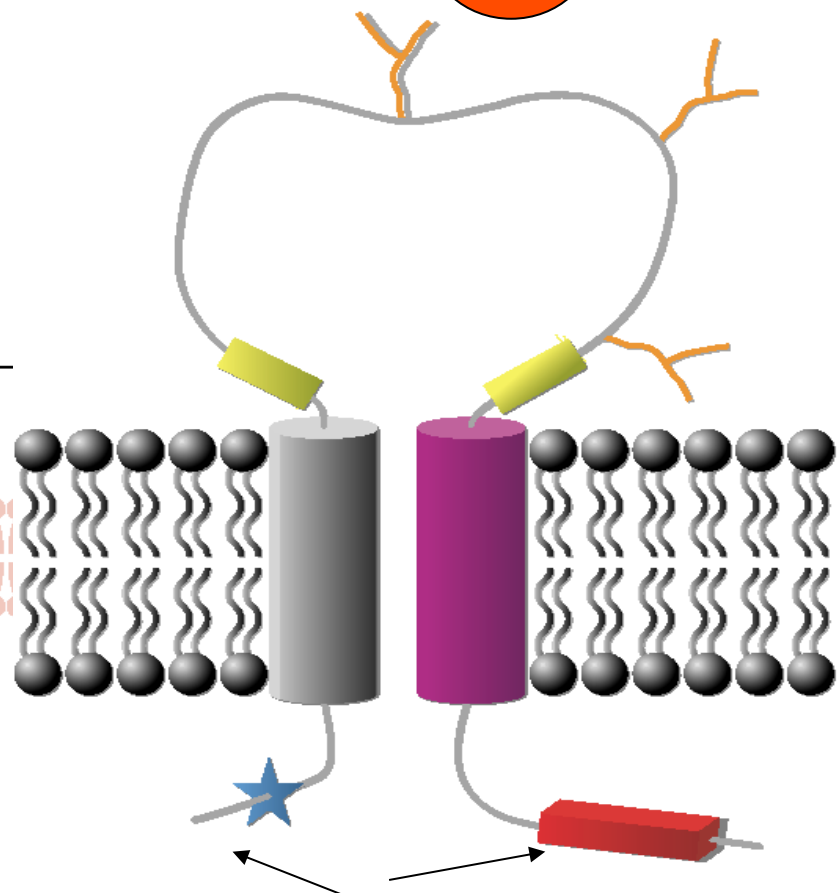
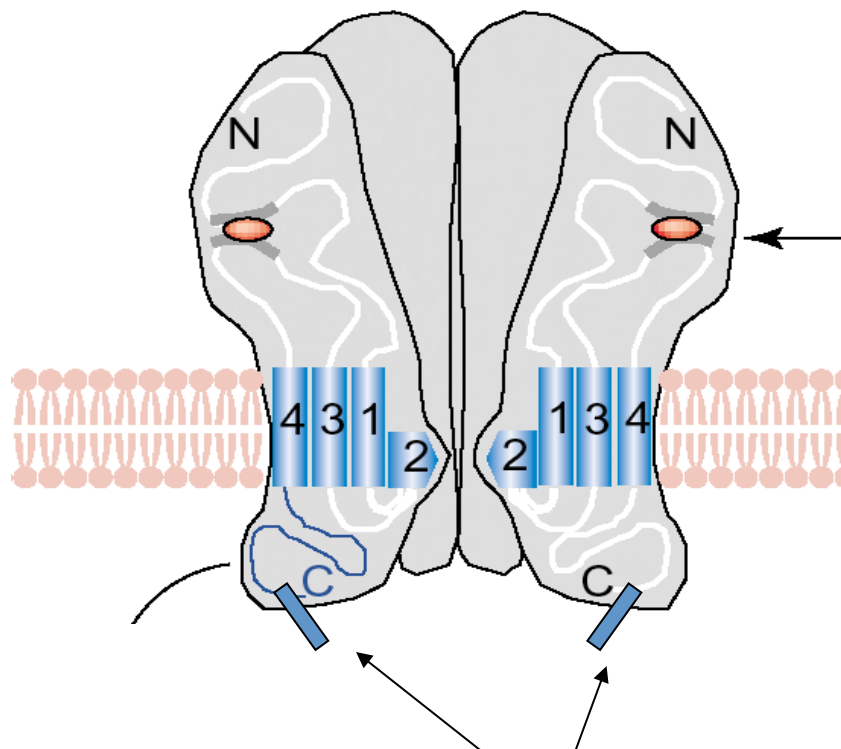
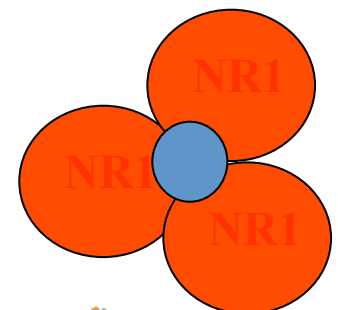
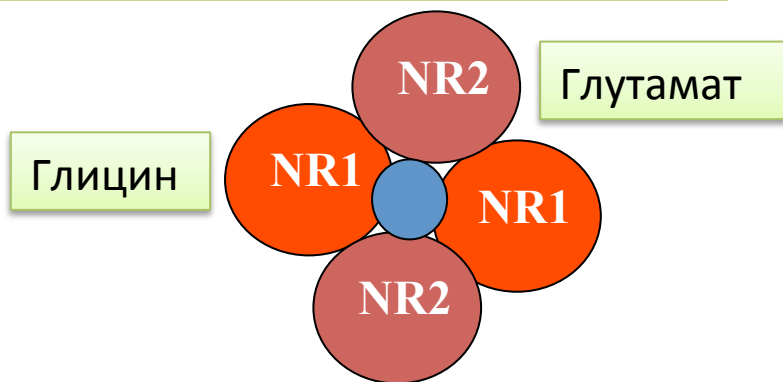
АТФ р-ры

ATP (P2X)
Receptors



Глутаматный рецептор
тетрамер

АТФ рецептор
тример



Домены для взаимодействия с внутриклеточными белками

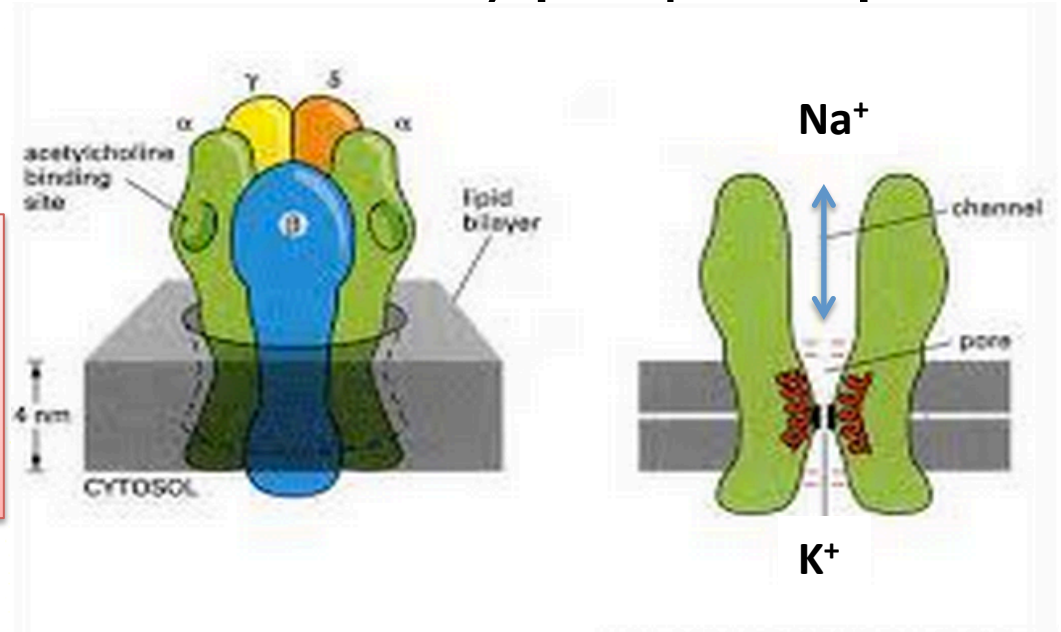
Пентамерные (цис-петельные) рецепторы

Возбуждение

Катион-избирательные

Ацетилхолин

Серотонин (5-HT)

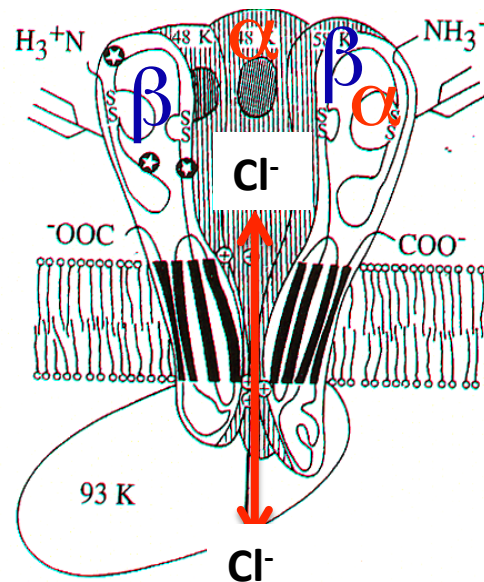


Торможение

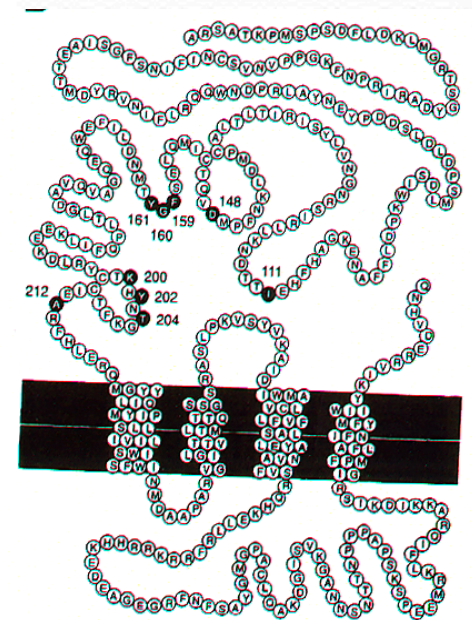
Анион-избирательные

GABA

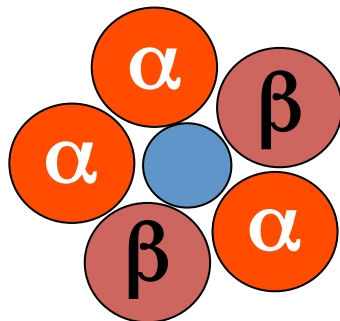
Glycine

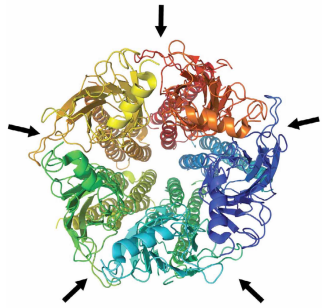


Glycine Receptor

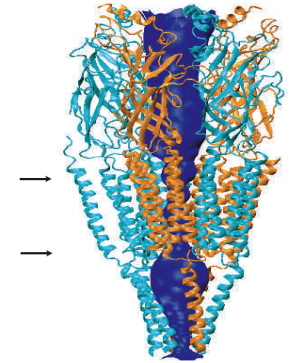


GlyR α subunit





Some key events in cys-loop receptors life

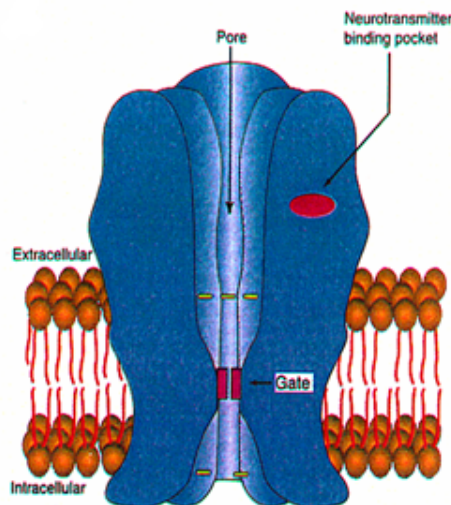


1993 - structure of AChR from *T. California* (9A) S. Unwin

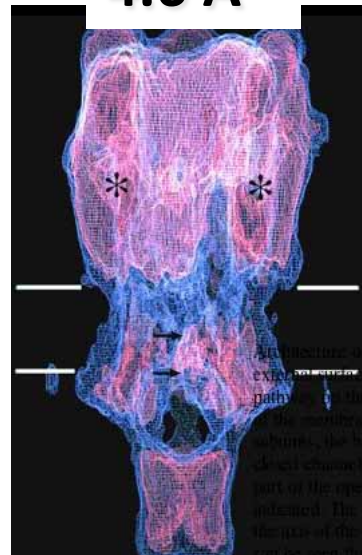
1999 - structure of AChR from *T. California* (4.6A) S. Unwin & co

2001 - crystal structure of ACh-binding protein from *Lymnaea Stagnalis* (2.7A) G. Smit, T. Sixma & co-authors

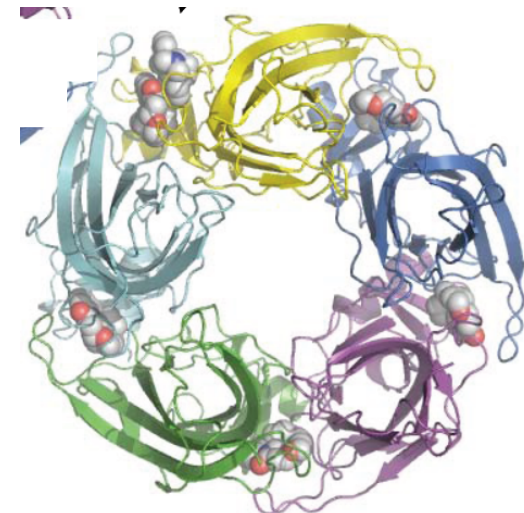
9 A



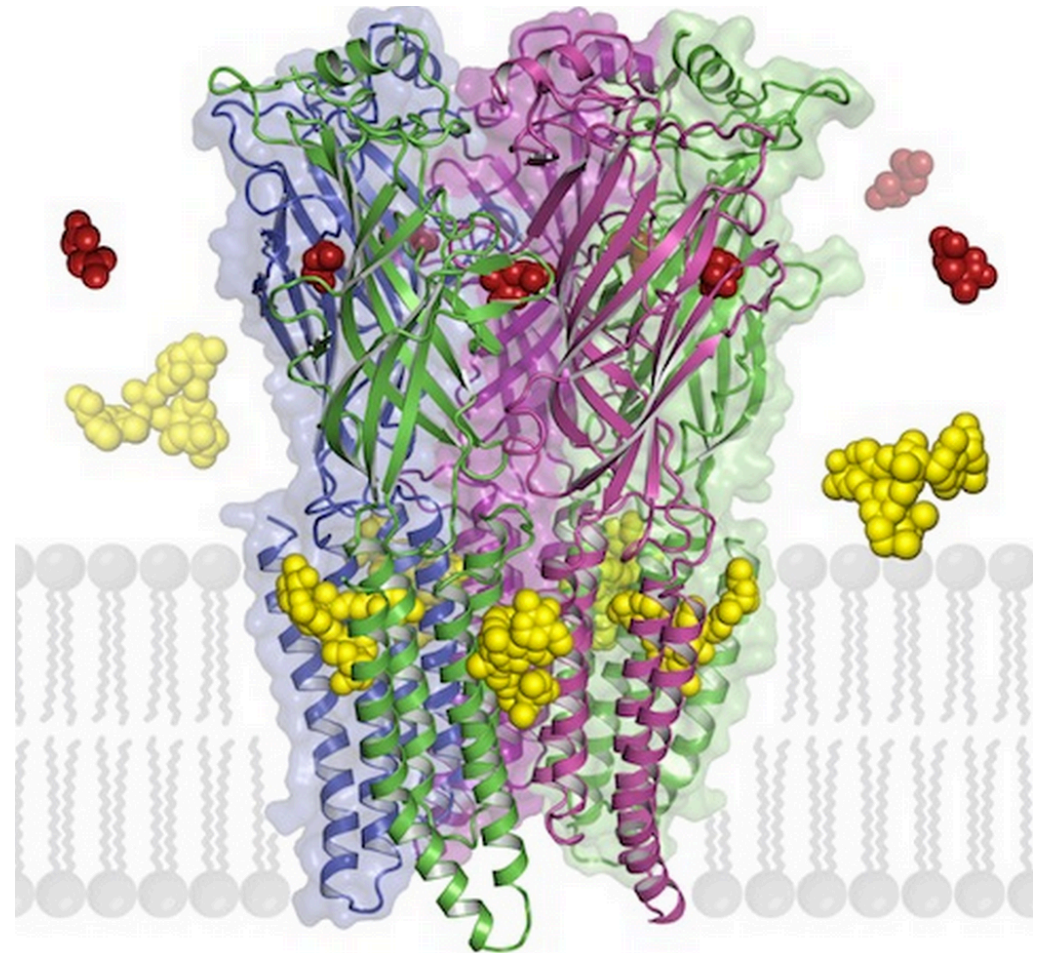
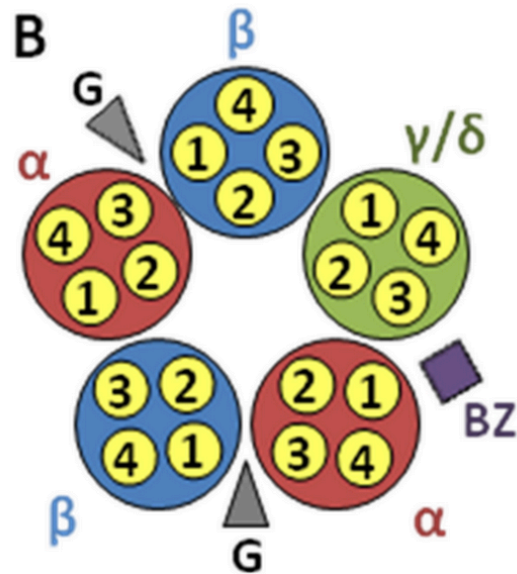
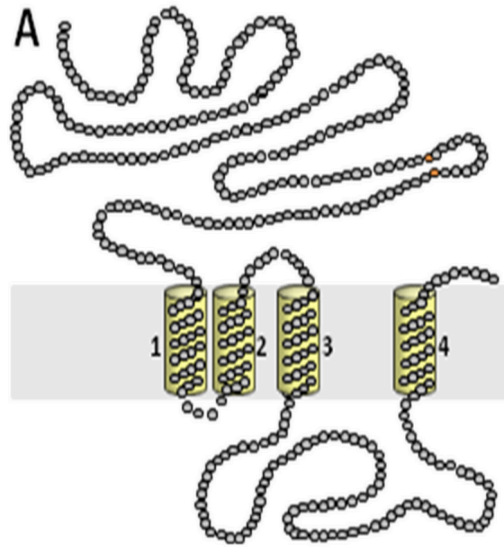
4.6 A



2.7 A



Цис-петельные рецепторы: Нейромедиатор действует на границе субъединиц



Ацетилхолиновые рецепторы (АХР)



Heteromeric Muscle AChRs

$(\alpha 1)_2 \beta 1 \gamma \delta$

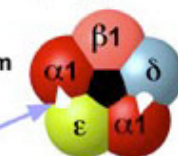
Fetal Form



Subunits: $\alpha 1, \beta 1, \gamma, \delta, \epsilon$

$(\alpha 1)_2 \beta 1 \epsilon \delta$

Adult Form



ACh Binding Site
At Subunit Interface



Homomeric Neuronal AChRs

Subunits: $\alpha 7 - \alpha 10$

$(\alpha 7)_5$



Major Subtype With High Affinity for α Bgt in Both Brain and Ganglia

Major Brain Subtype With High Affinity for Nicotine

Heteromeric Neuronal AChRs

Subunits: $\alpha 2 - \alpha 6, \beta 2 - \beta 4$

$(\alpha 4)_2 (\beta 2)_3$



Likely Variants

$(\alpha 4)_2 (\beta 2)_2 \alpha 5$



$(\alpha 4)_3 (\beta 2)_2$



$(\alpha 3)_2 (\beta 4)_3$



Likely Variants

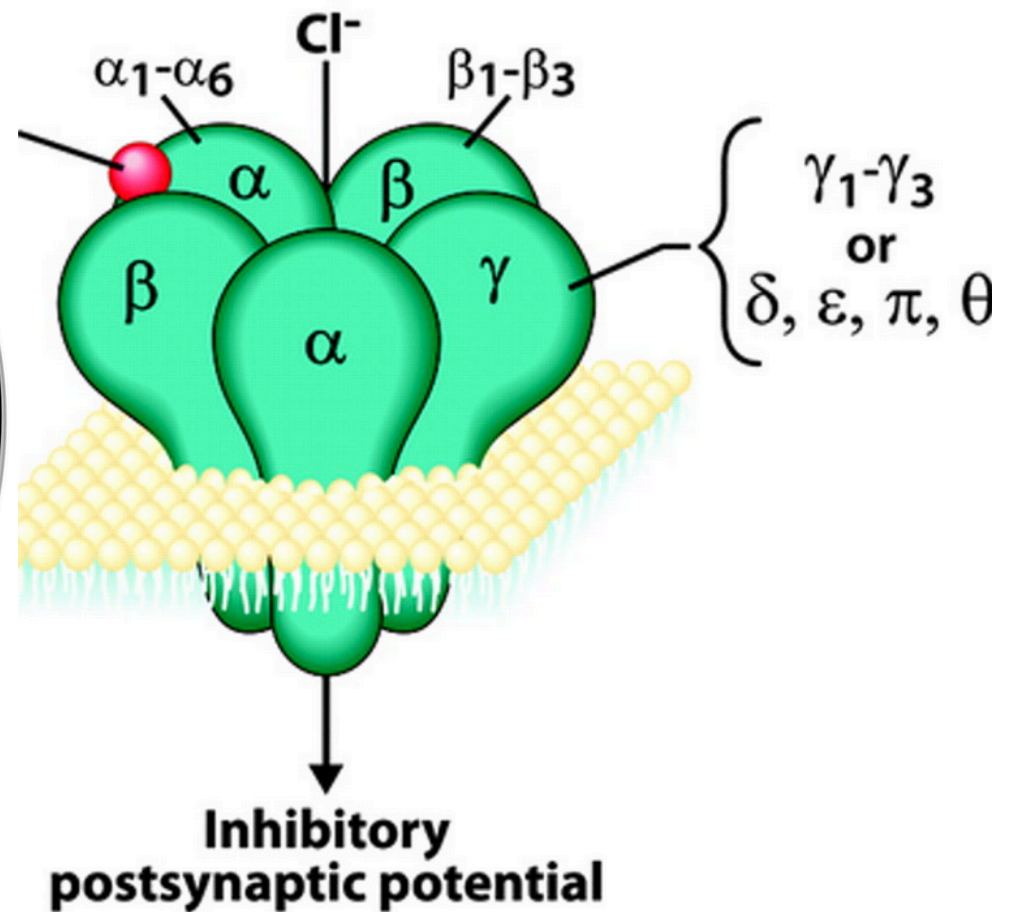
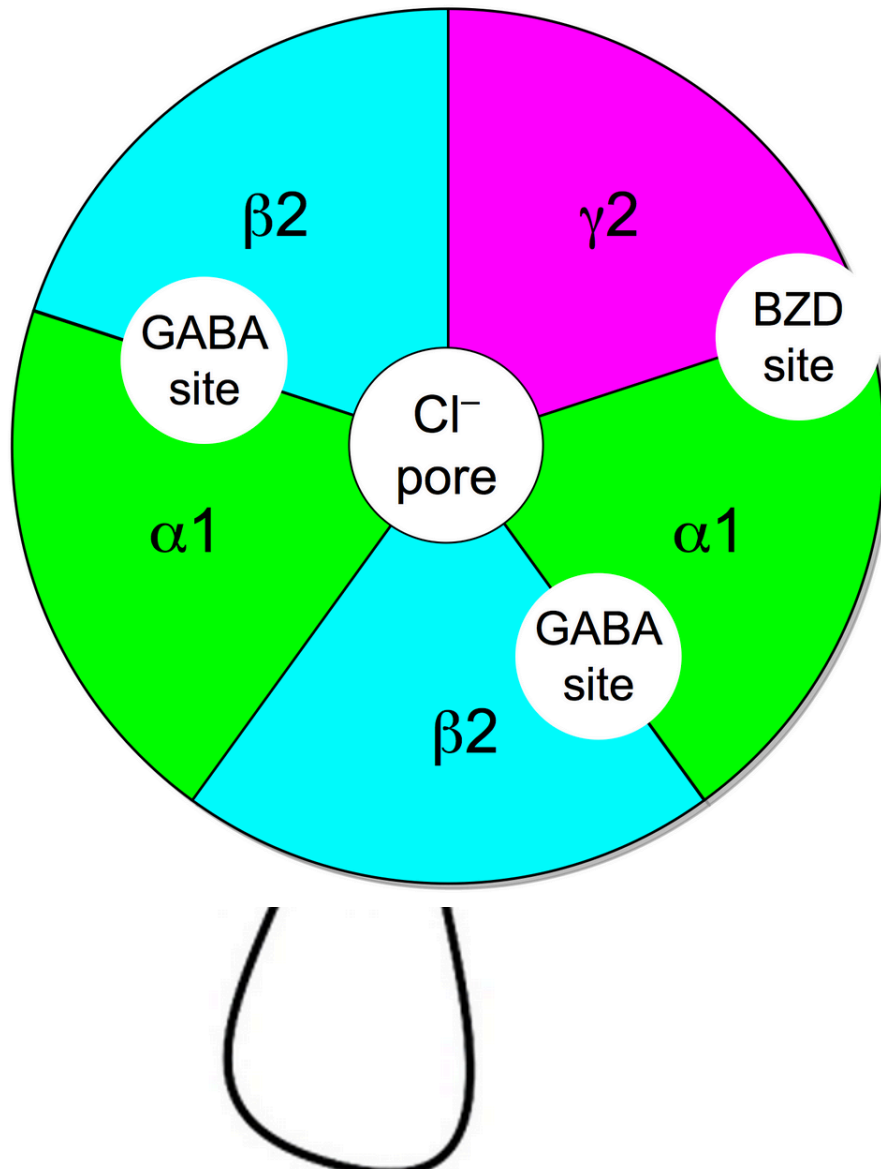
$(\alpha 3)_2 \beta 2 \beta 4 \alpha 5$



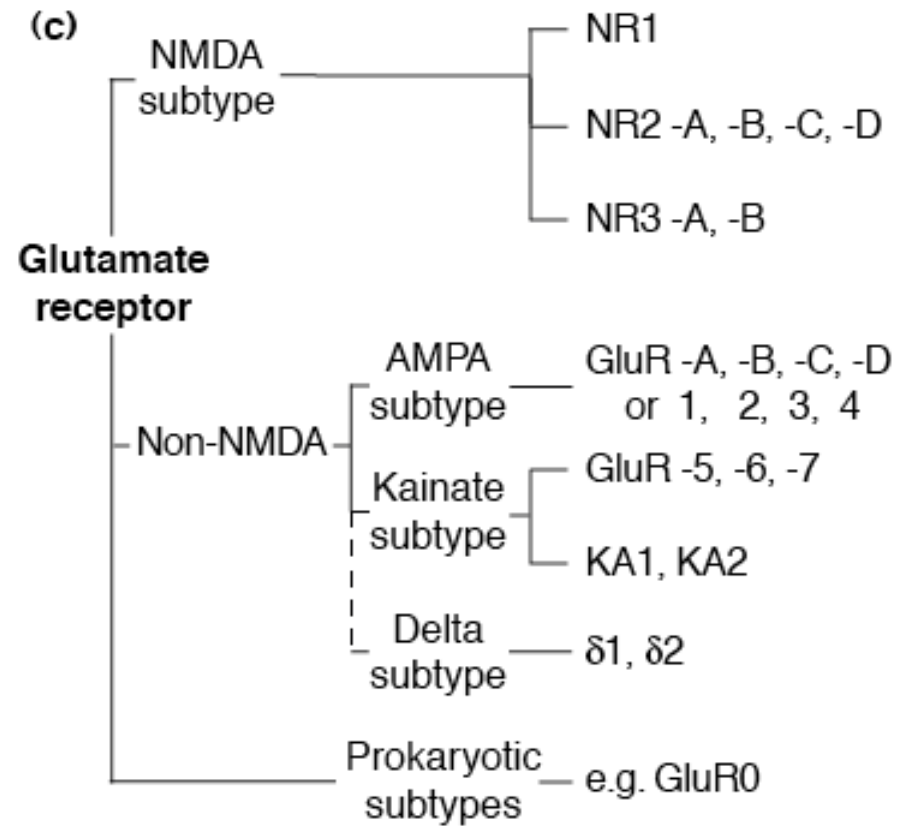
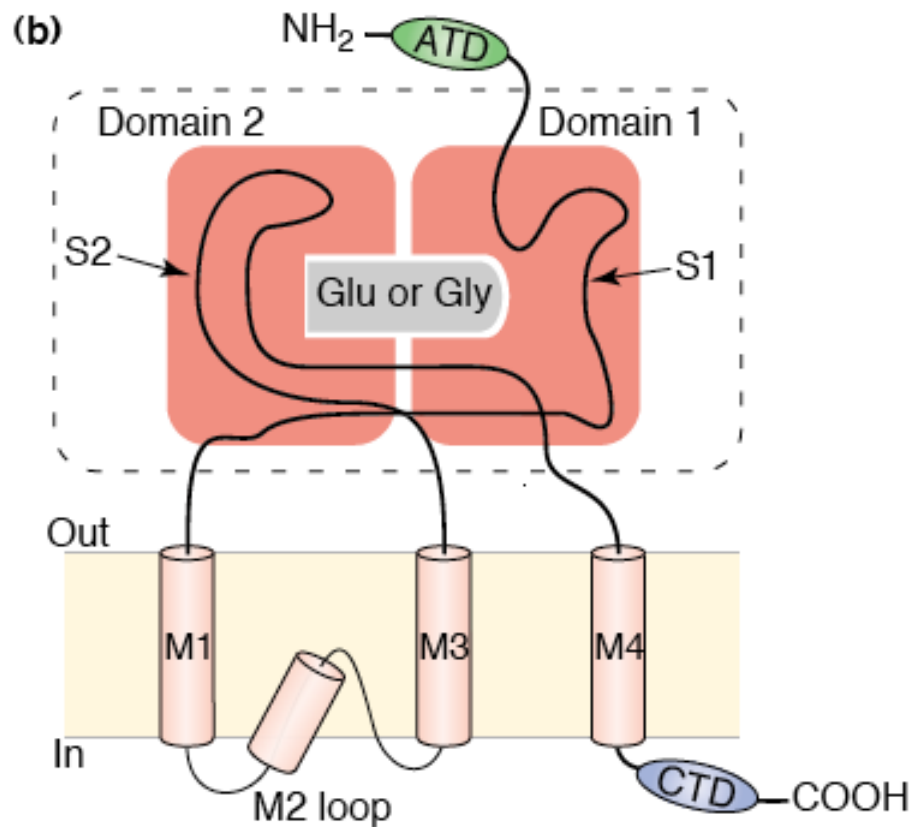
$(\alpha 3)_2 (\beta 4)_2 \alpha 5$



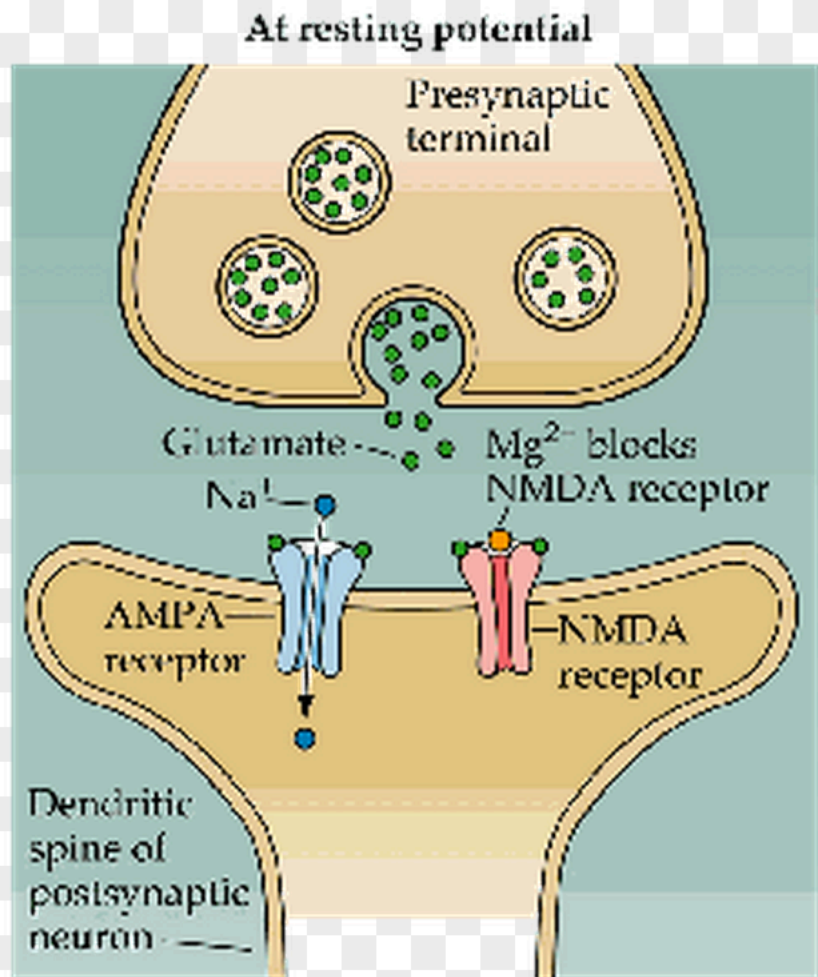
Структурная организация ГАМК рецепторов



Семейство глутаматных рецепторов

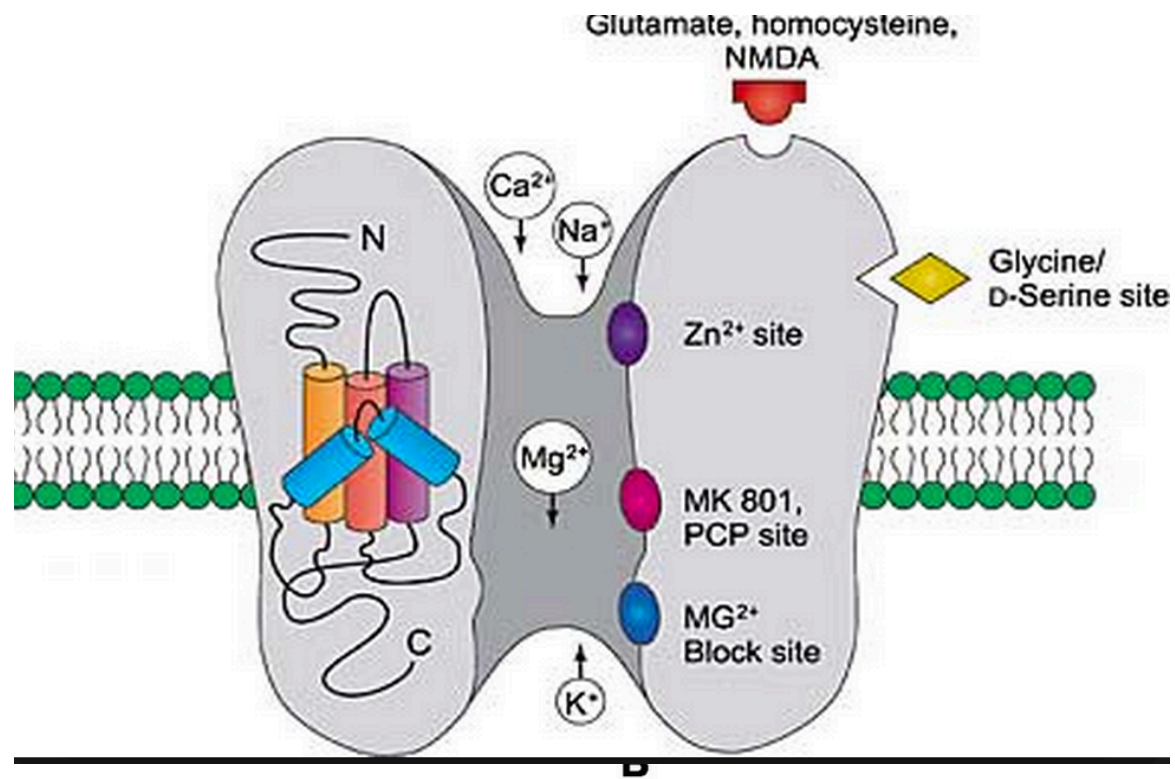


АМПА и NMDA рецепторы в глутаматергическом синапсе

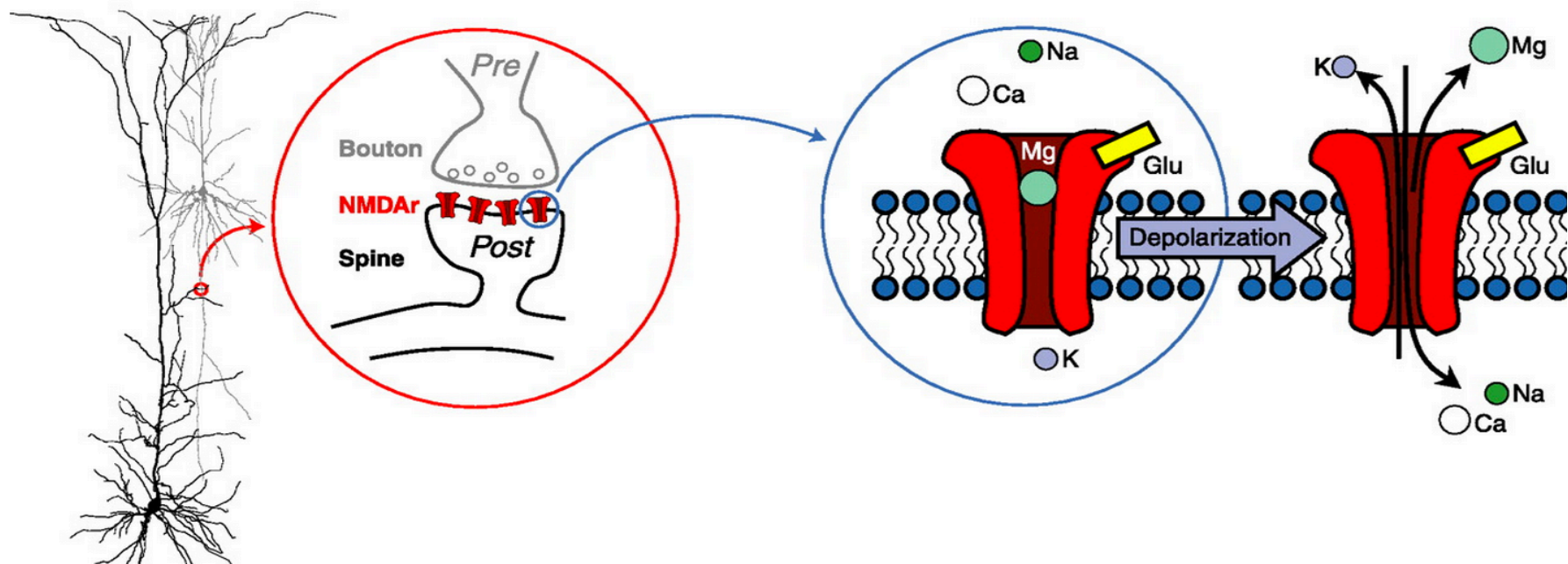


Глутамат связывается с АМПА рецепторами и открывает катионные каналы, вызывая деполяризацию

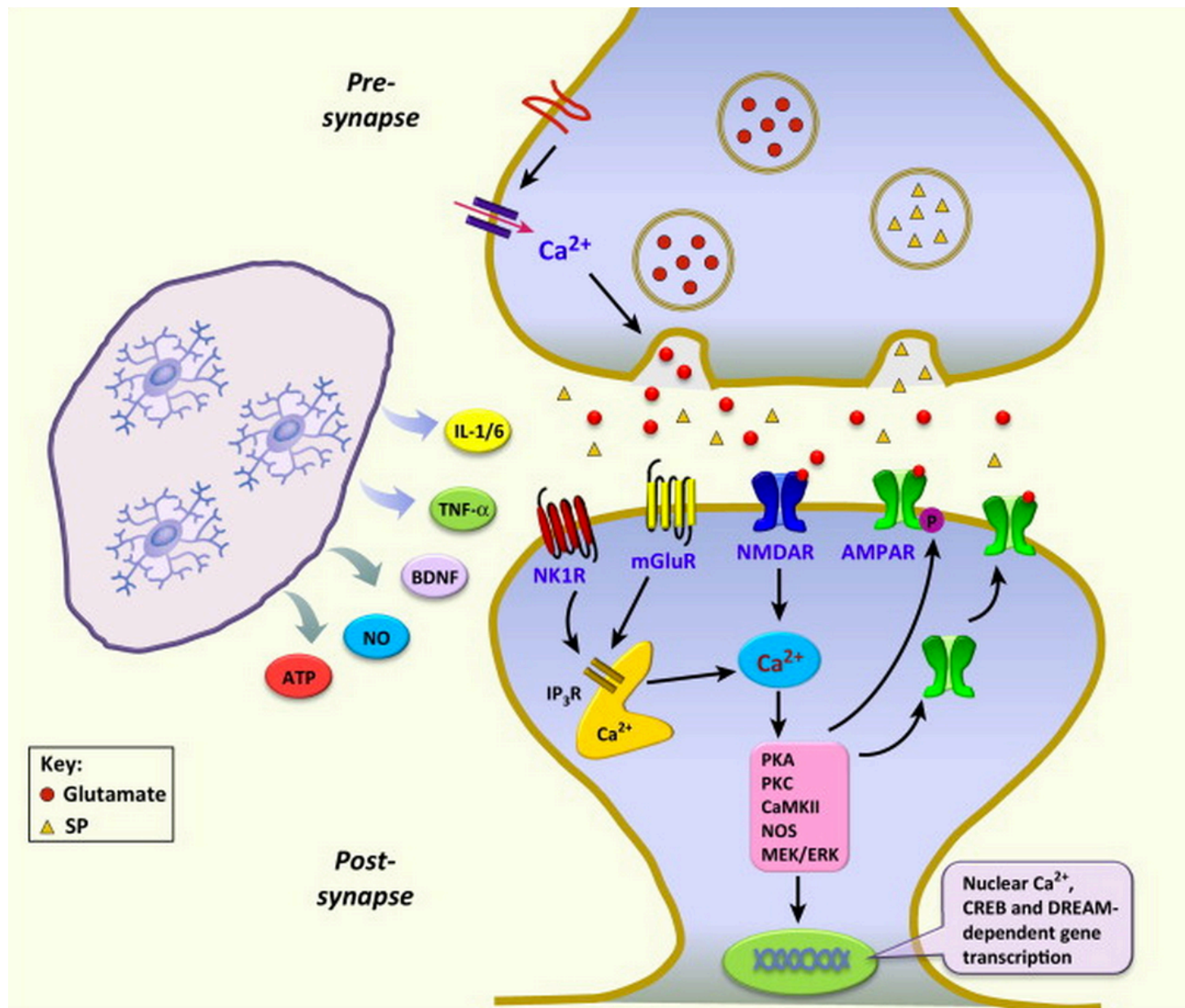
Глутамат связывается с NMDA рецепторами и не может открыть канал, т.к. он заблокирован ионами магния



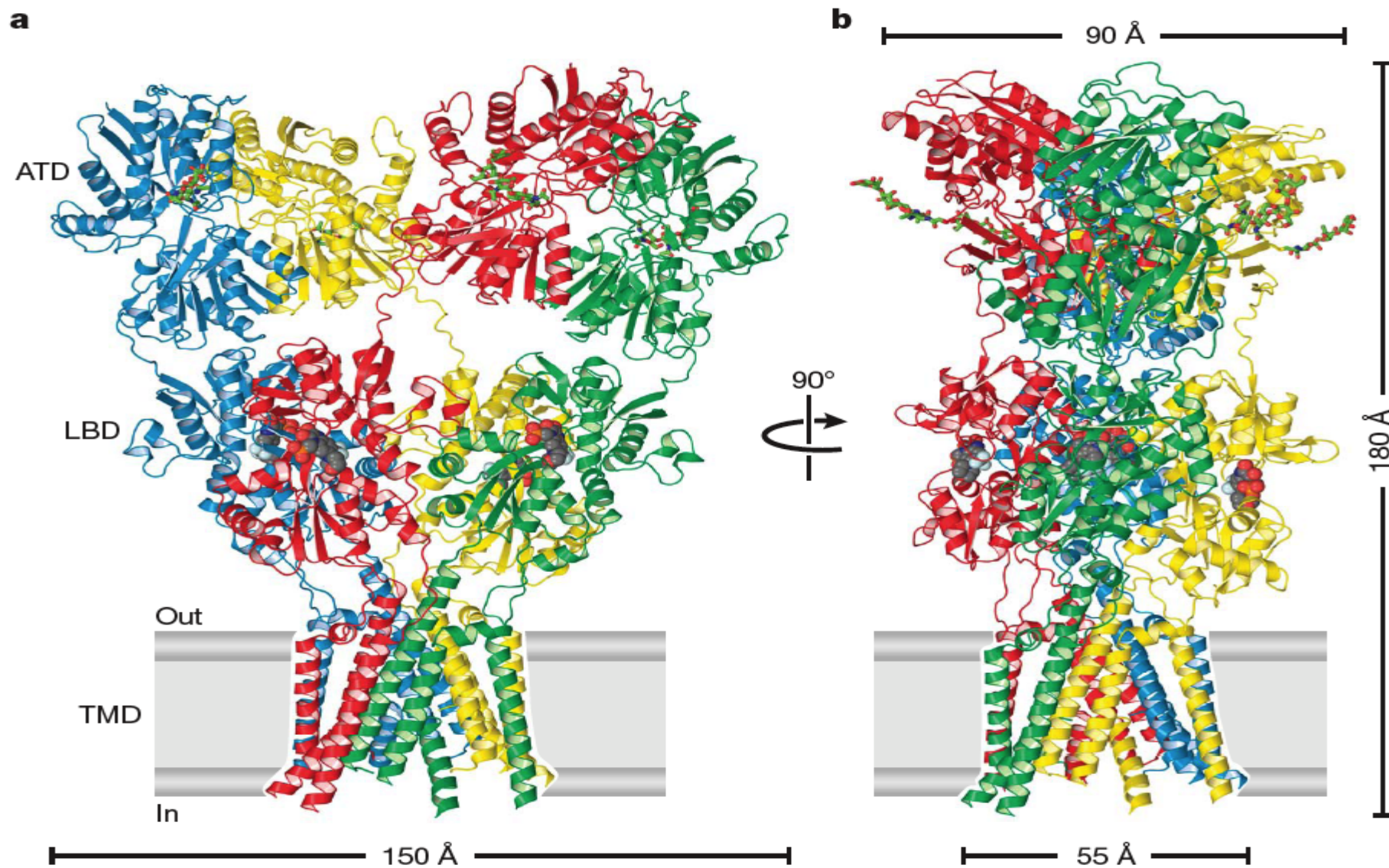
A



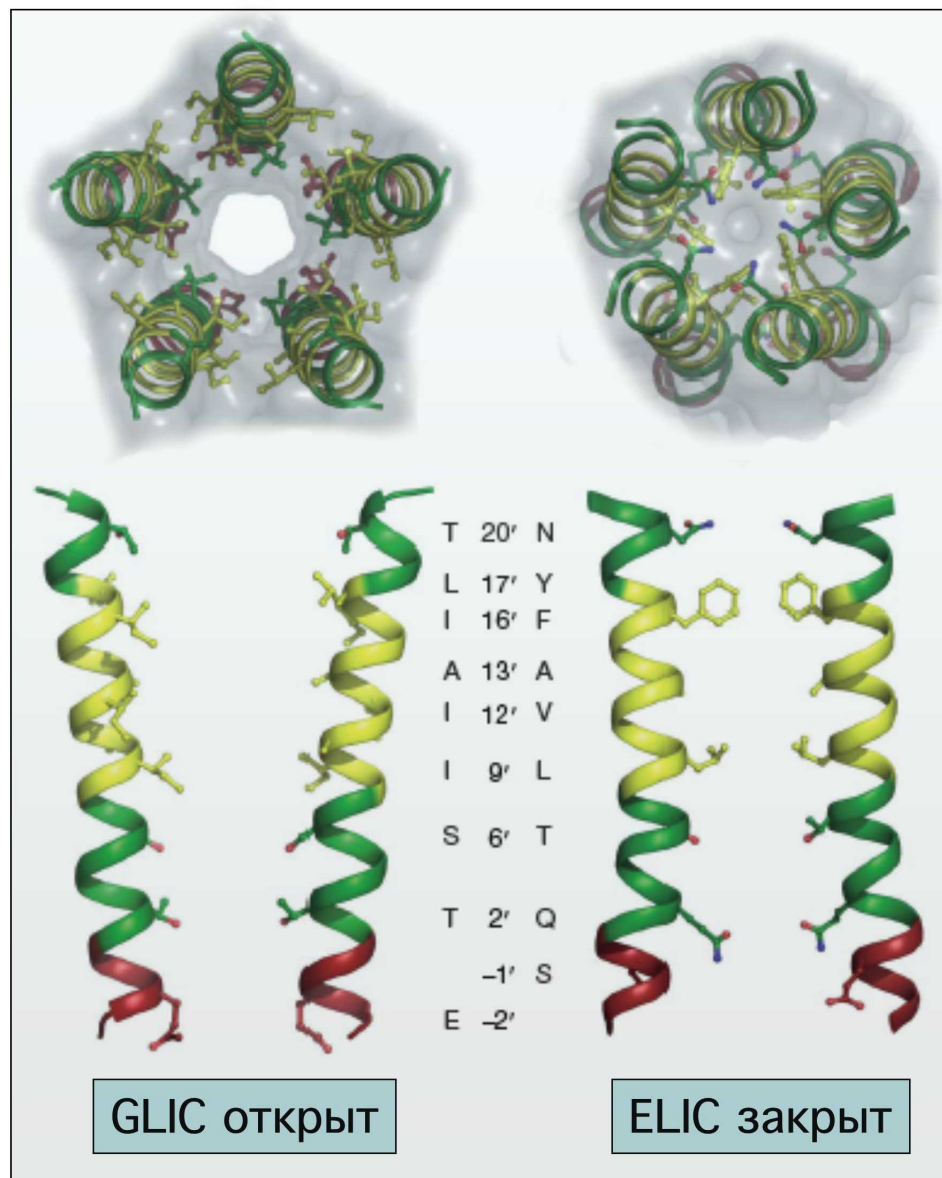
Глутаматергический синапс – модуль возбуждения и пластичности

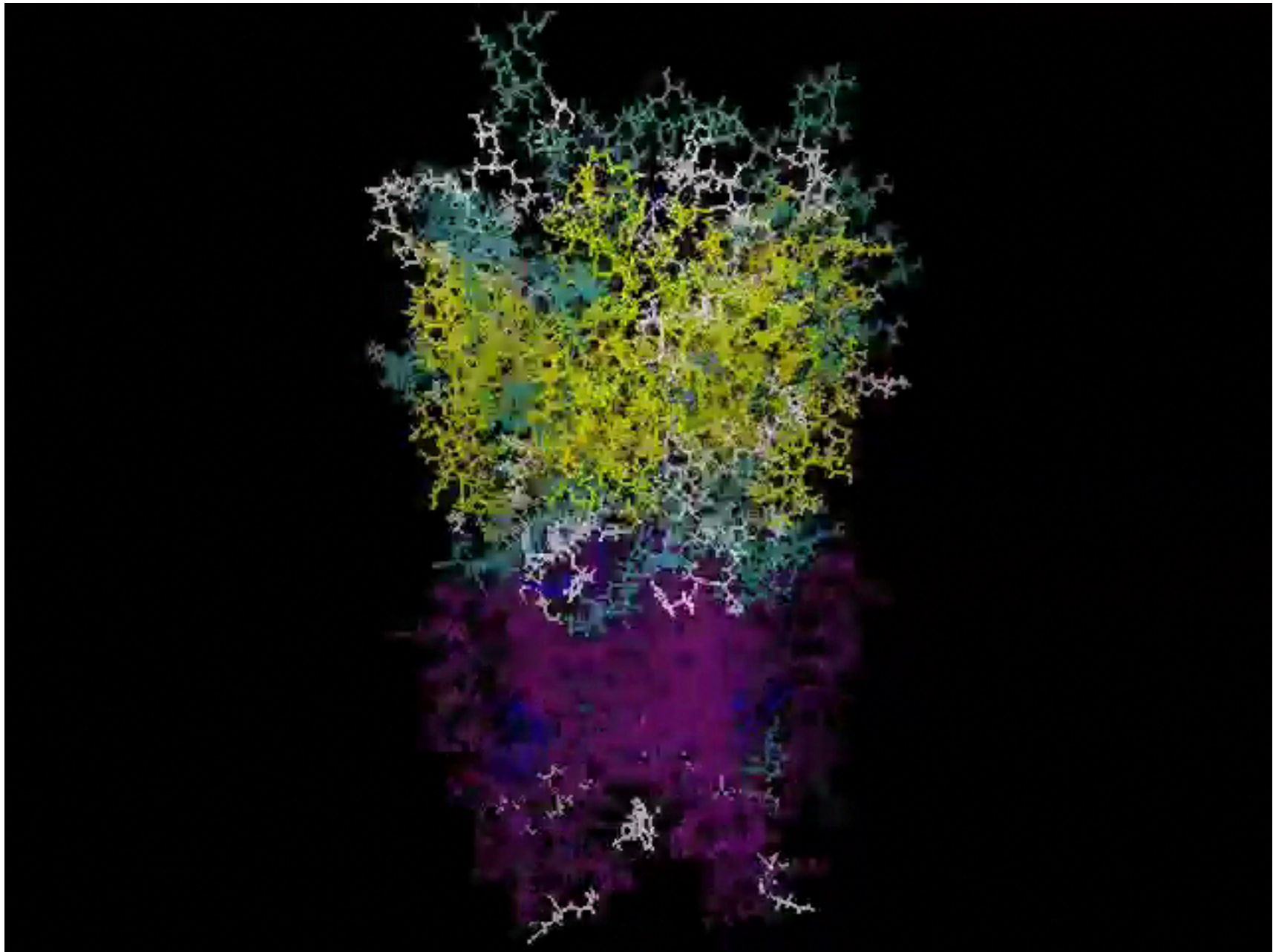


Кристаллическая структура AMPA рецептора

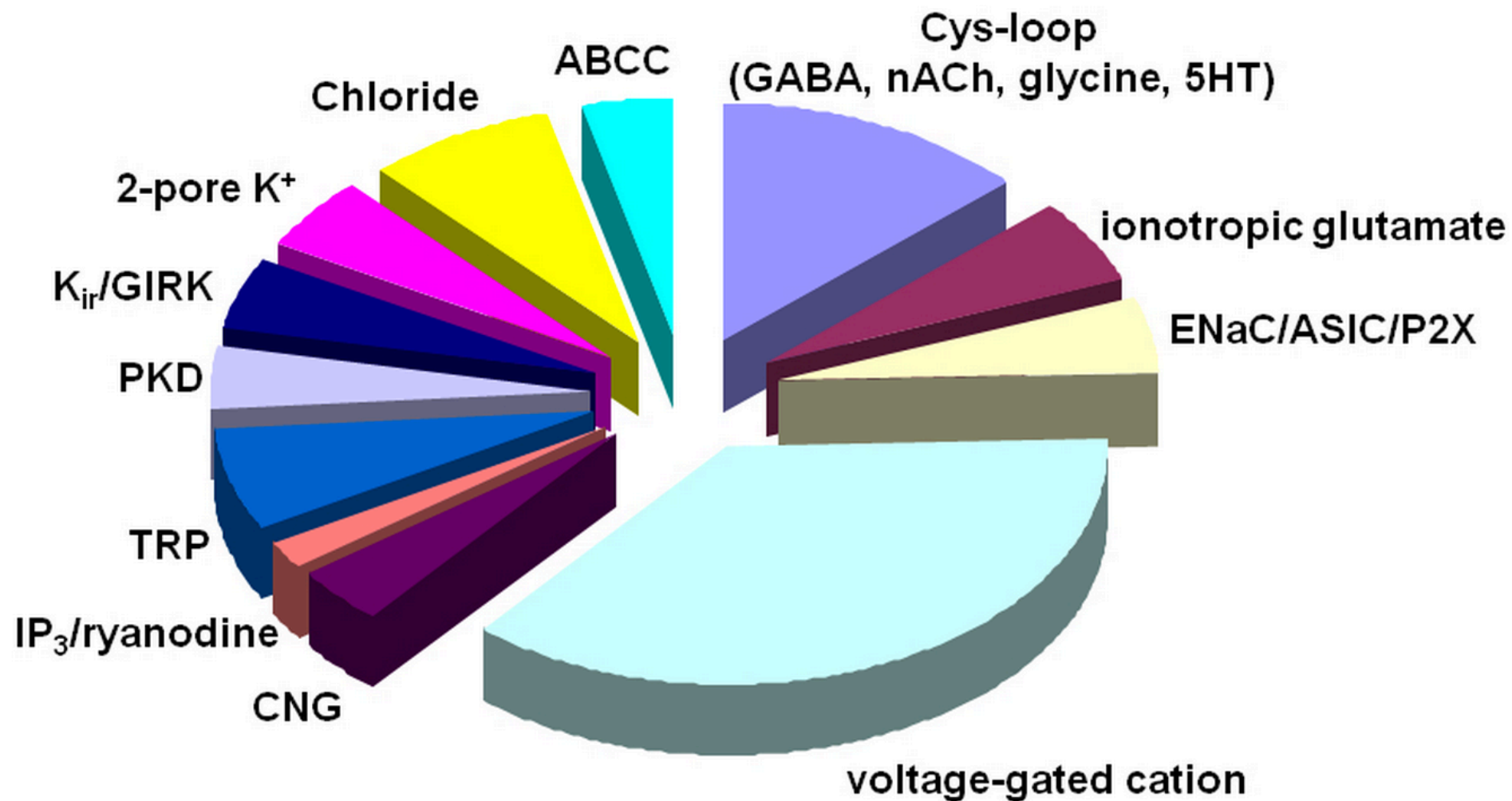


Ионная избирательность формируется аминокислотными остатками





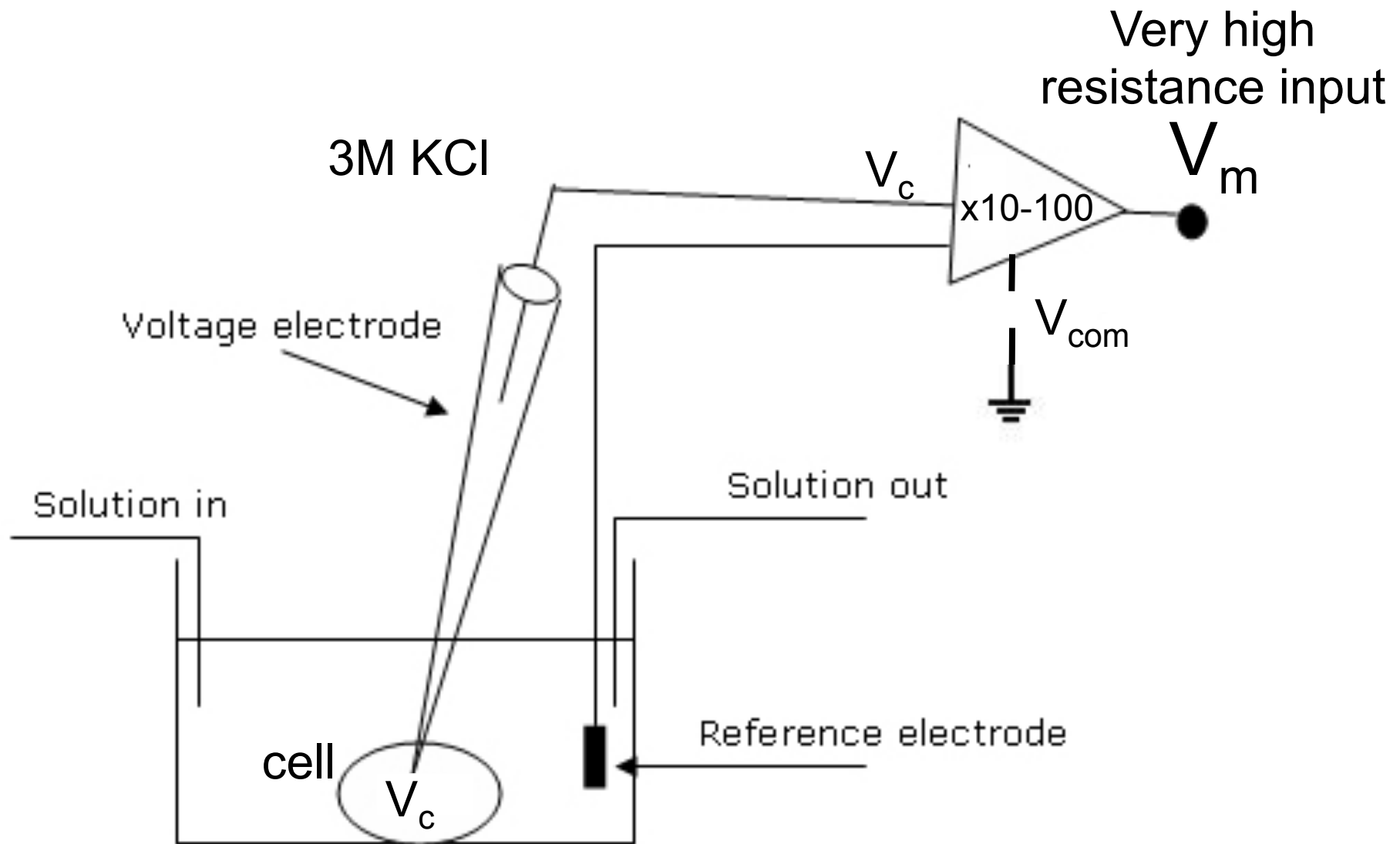
Семейства ионных каналов нервной системы



Пропорция типов каналов в семействе

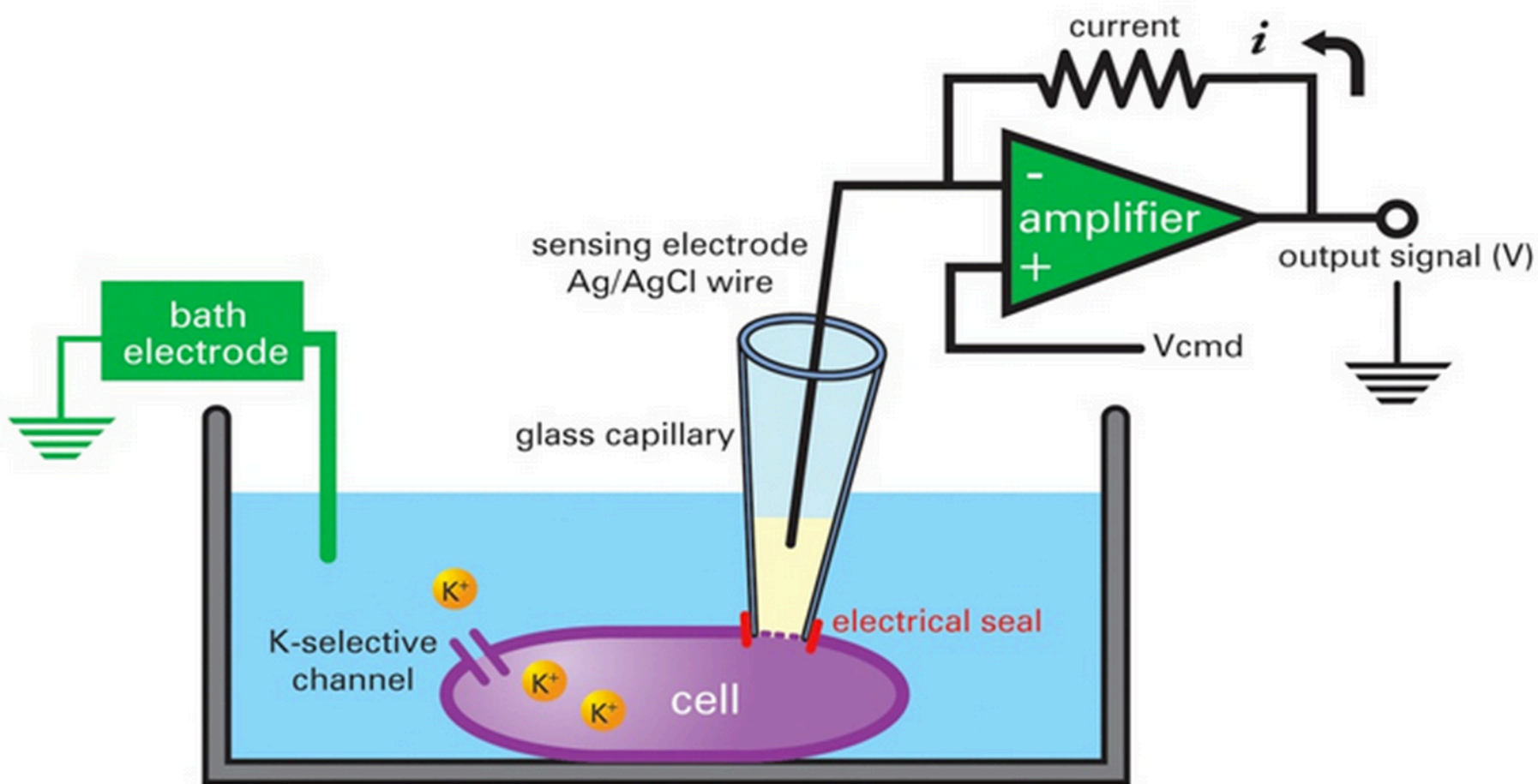
Как работают ионные каналы?

Внутриклеточная регистрация

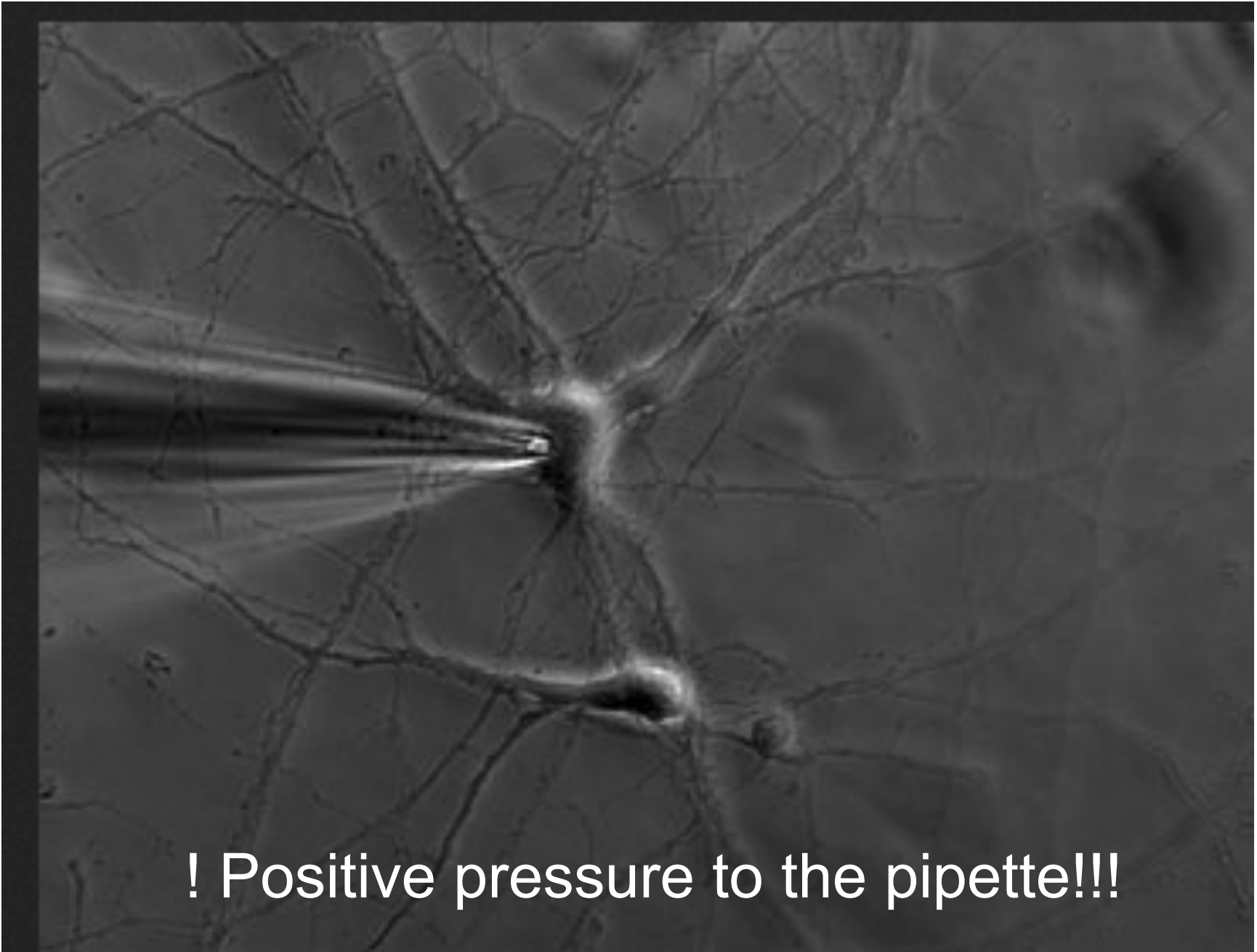


A reference electrode is an electrode which has a stable and well-known electrode potential.

Пэтч-кламп регистрация ионных каналов



Patch-clamp recording



! Positive pressure to the pipette!!!

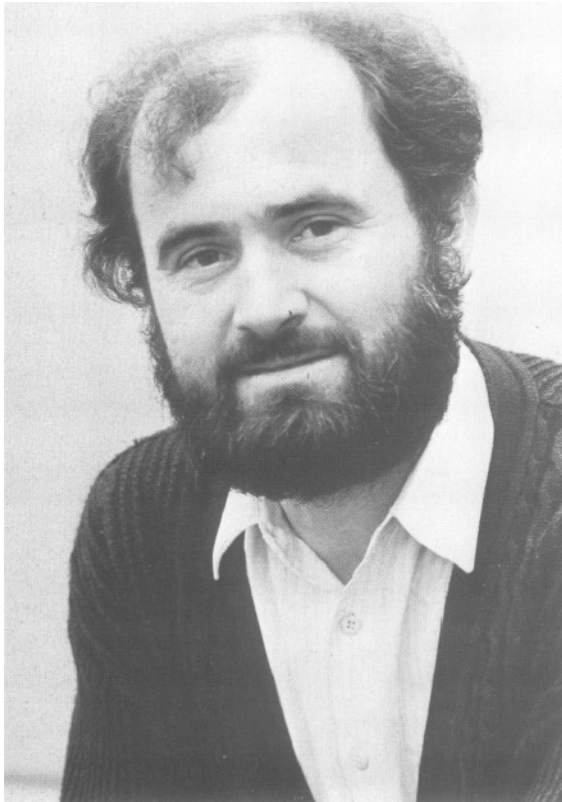
How to see the activity of single channels?

What is the kinetics of ionic channels?

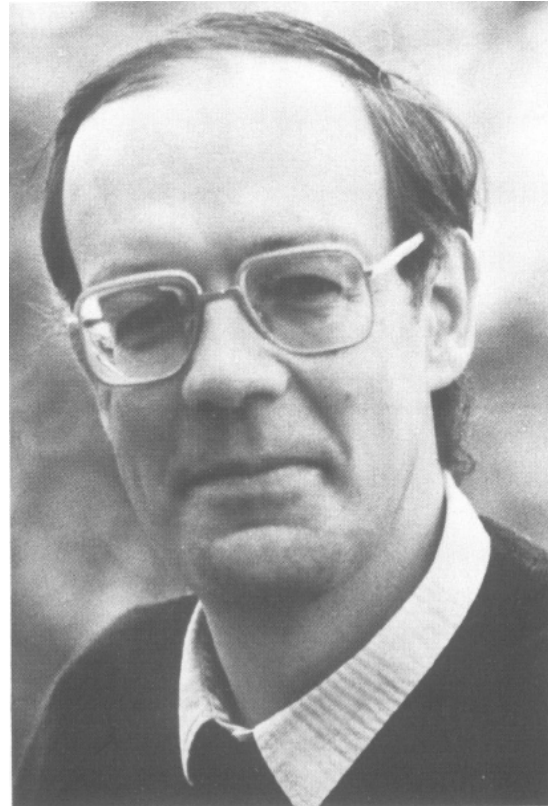


What is the single channel conductance?

How to see single channel currents? Patch-clamp!!!



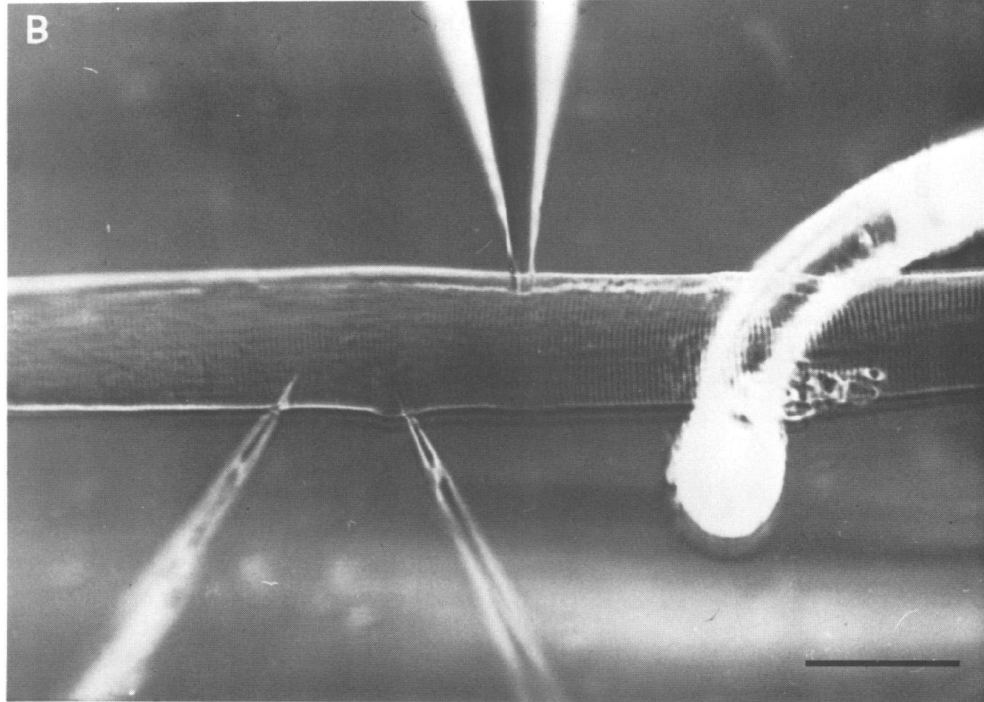
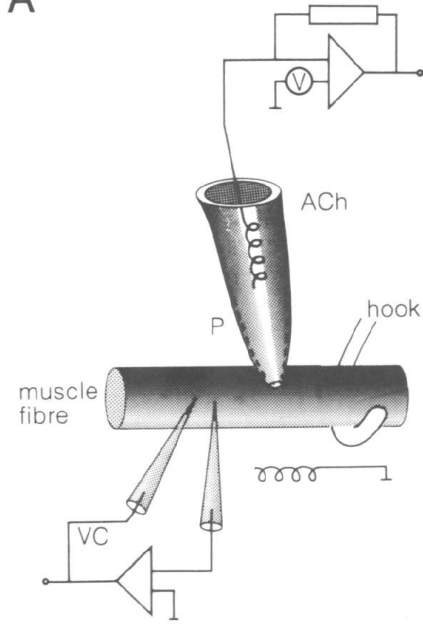
E. Neher



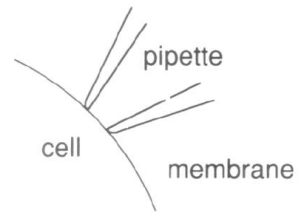
B. Sakmann

Nobel Prize-1991

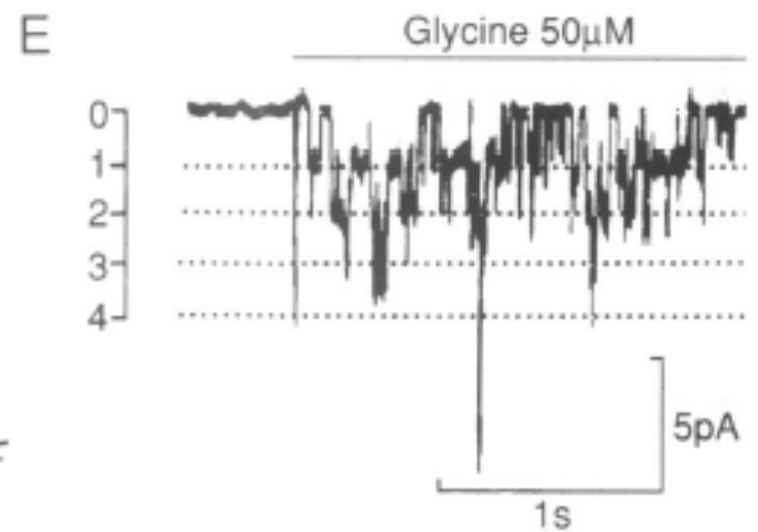
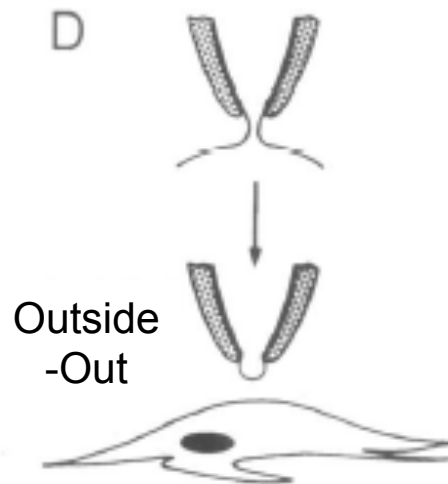
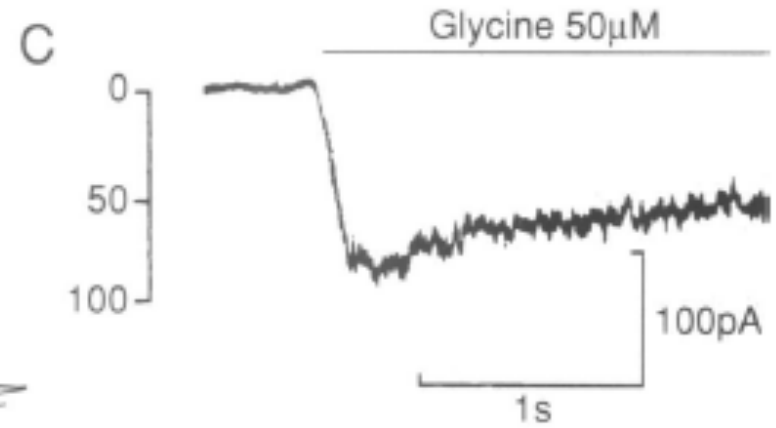
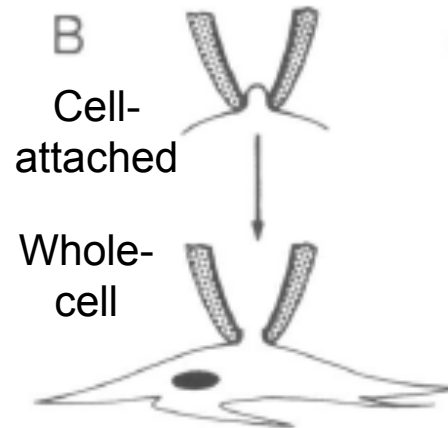
A



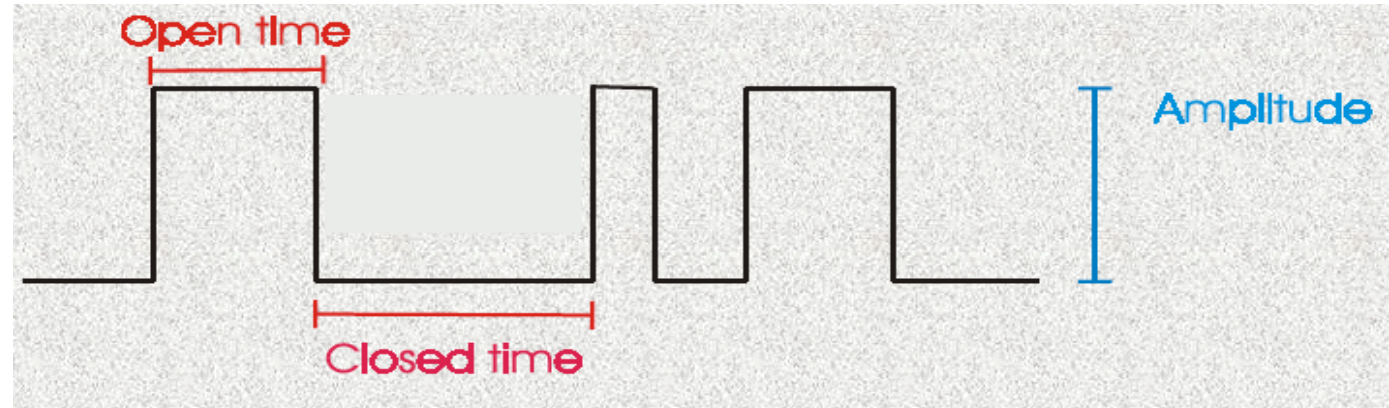
C



Four main configurations of patch clamp



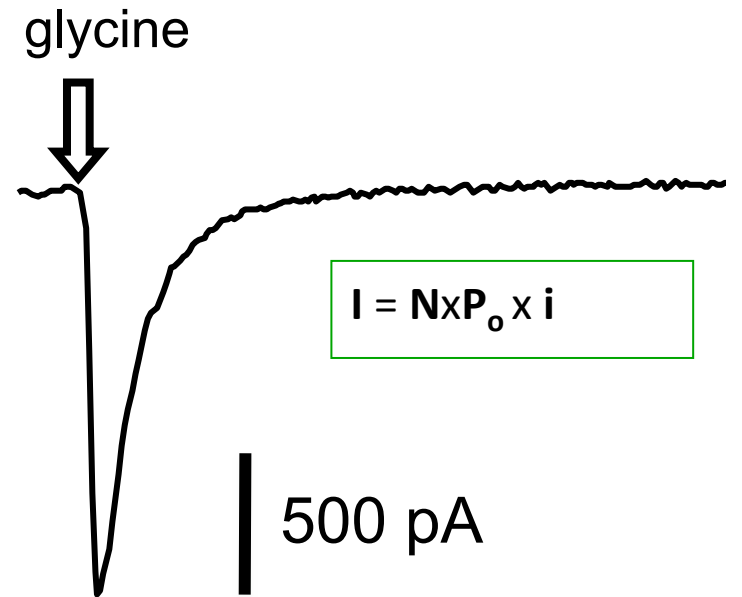
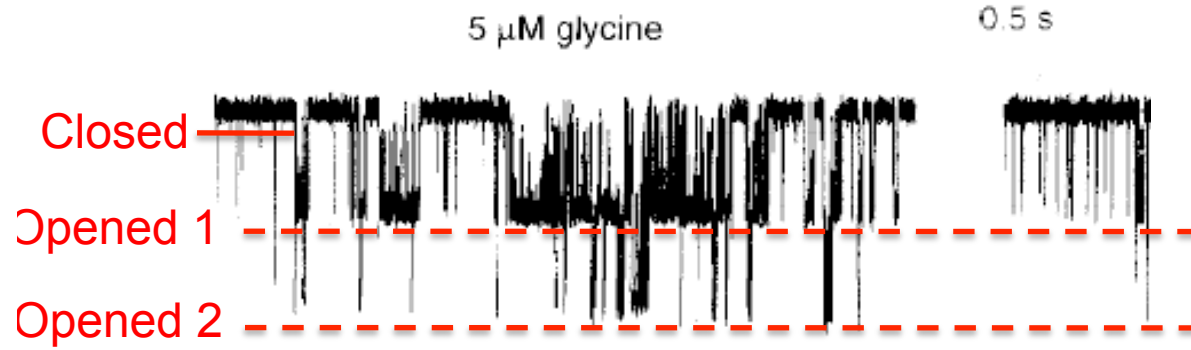
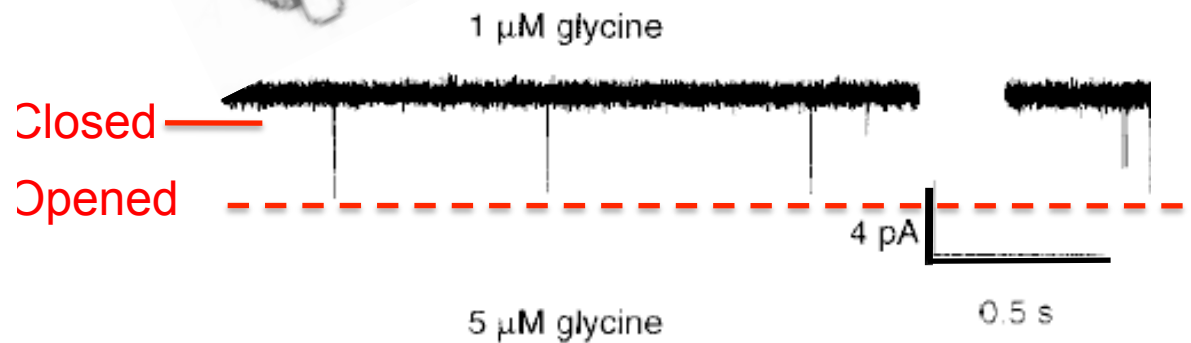
Single channel kinetics



$$P_{\text{open}} = t_{\text{open}} / (t_{\text{open}} + t_{\text{closed}})$$

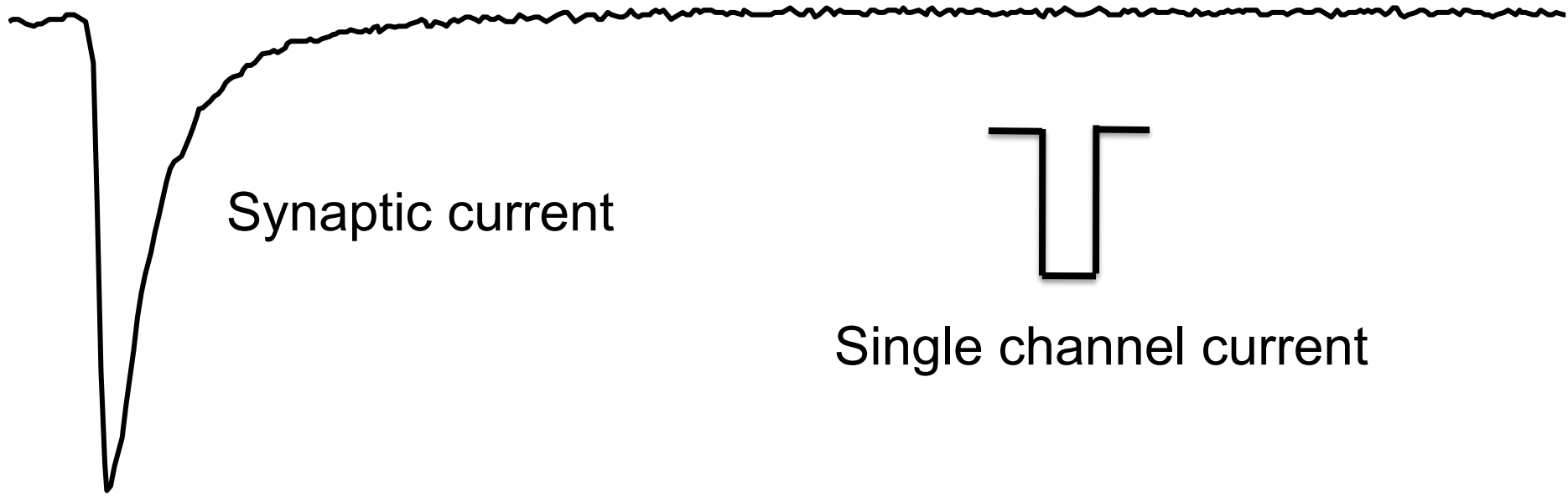
$$P_{\text{open}} = f(C)$$

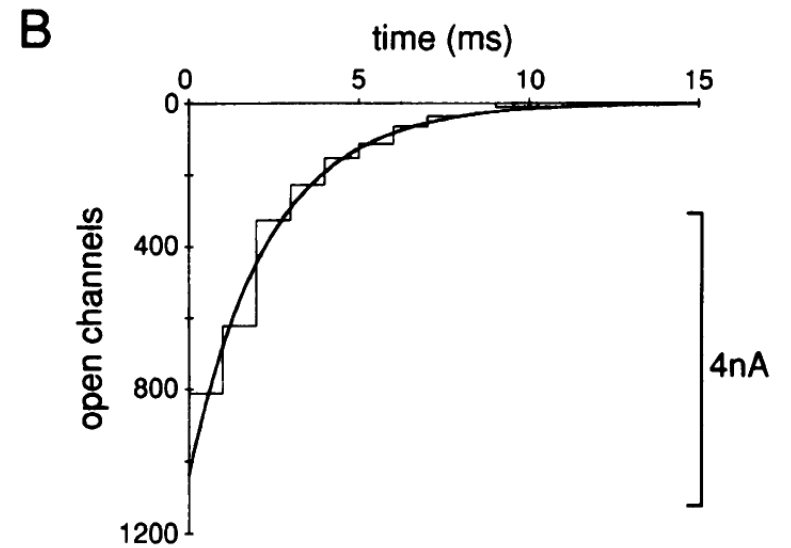
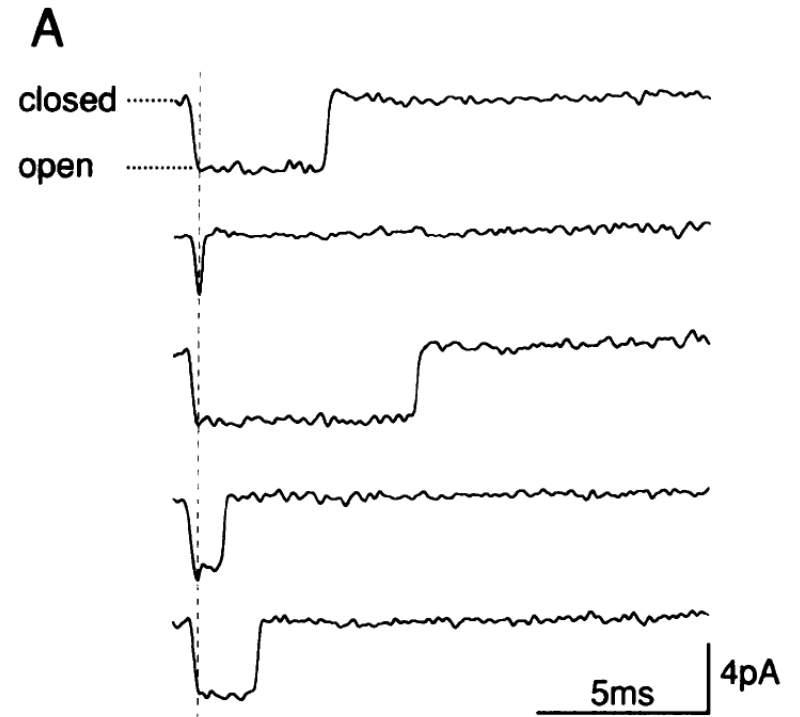
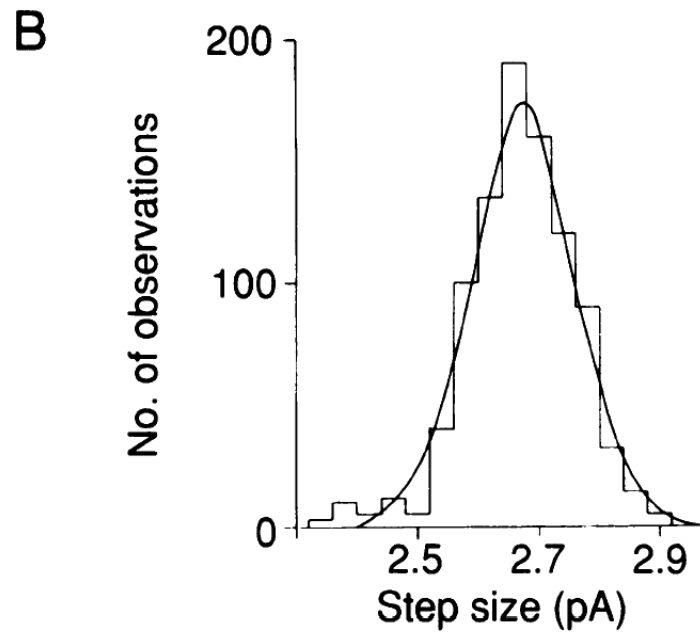
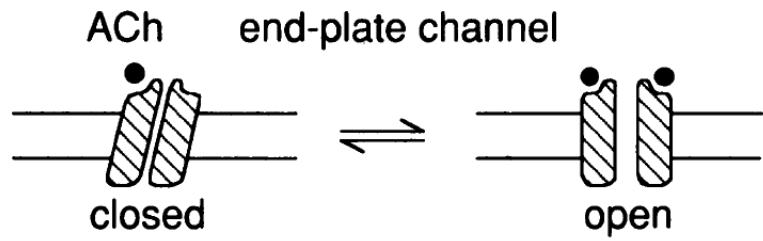
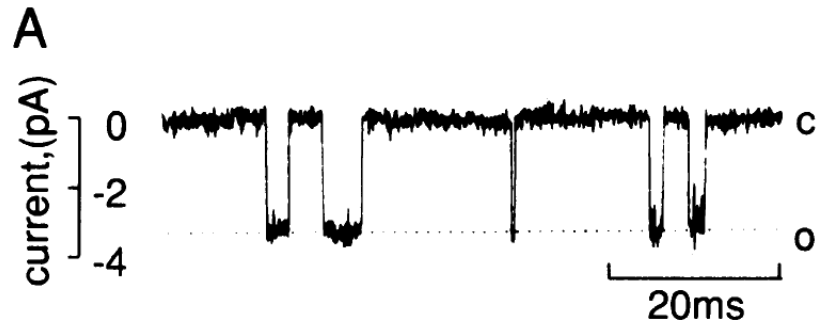
$$0 < P_o < 1$$



Fucile et al., 1999

How to resolve the problem of exponential decay of synaptic currents ?







P. Bregestovski

E. Neher

Paris, Pasteur Institute, 2000



Bert Sakmann

Rome 2007

Nick Spitzer

На память

- Ионные каналы:
 - принцип управления:
 - потенциал-управляемые
 - рецептор-управляемые
 - механо-чувствительные
 - принцип действия:
 - возбуждающие и ингибиторные:
 - ионная избирательность
 - катион- и анион-избирательные

На память

- Архитектура ионных каналов определяет их функциональные свойства
- Функциональные ионные каналы имеют субъединичную организацию:
 - димеры, тримеры, тетрамеры, пентамеры
- Ионные каналы имеют модульную организацию, обеспечивающую их:
 - активацию
 - ионную избирательность
 - временные и амплитудные свойства одиночных каналов

Читать

- Брежестовский П.Д. (2010) Физиология синапса: от молекулярных модулей до ретроградной модуляции. *Российский физиологический журнал*. 96(9), 841-860
- Брежестовский П.Д. (2011) Архитектура ионных каналов биологических мембран. *Биофизика*, 56 (1), 51–64.
- •Hille, B. (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd edition