

Молекулярная организация нервной системы

7:Формирование синапса и пластичность - 1

**Казанский медицинский
университет**

Казань

Лекция

25 сентября 2015

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

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

На прошлой лекции:

- **Синапс** – ключевой модуль нервной системы
- **Типы синапсов:**
 - **Возбуждающие** – Катион-избирательные (Na +, K +):
 - Основной медиатор в ЦНС: **Glutamate**
 - В нервно-мышечных синапсах: **Acetylcholine**
 - **Тормозные** – Анион-избирательные (Cl-):
 - Основной медиатор в головном мозге: **GABA**
 - Основной медиатор в спинном мозге: **glycine**

Сегодня мы обсудим

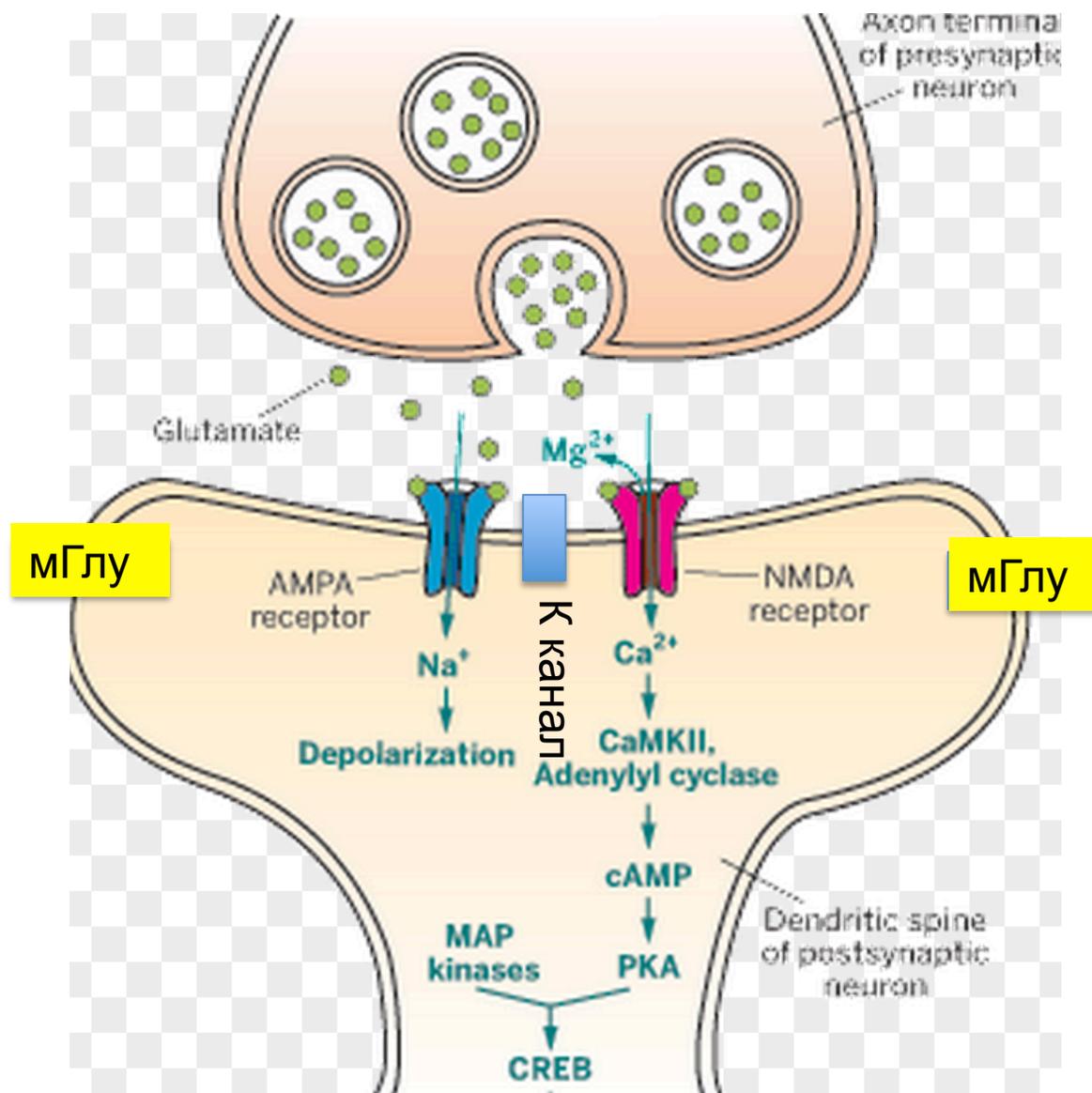
- Многоэтажная структура синапса
 - Принципы молекулярной организации возбуждающих и тормозных синапсов
- Пластичность синаптической передачи
- Дендритные шипики – морфологические структуры пластичности мозга
- Подвижность шипиков
 - роль актинового цитоскелета
 - роль кальция

Как формируется синапс?

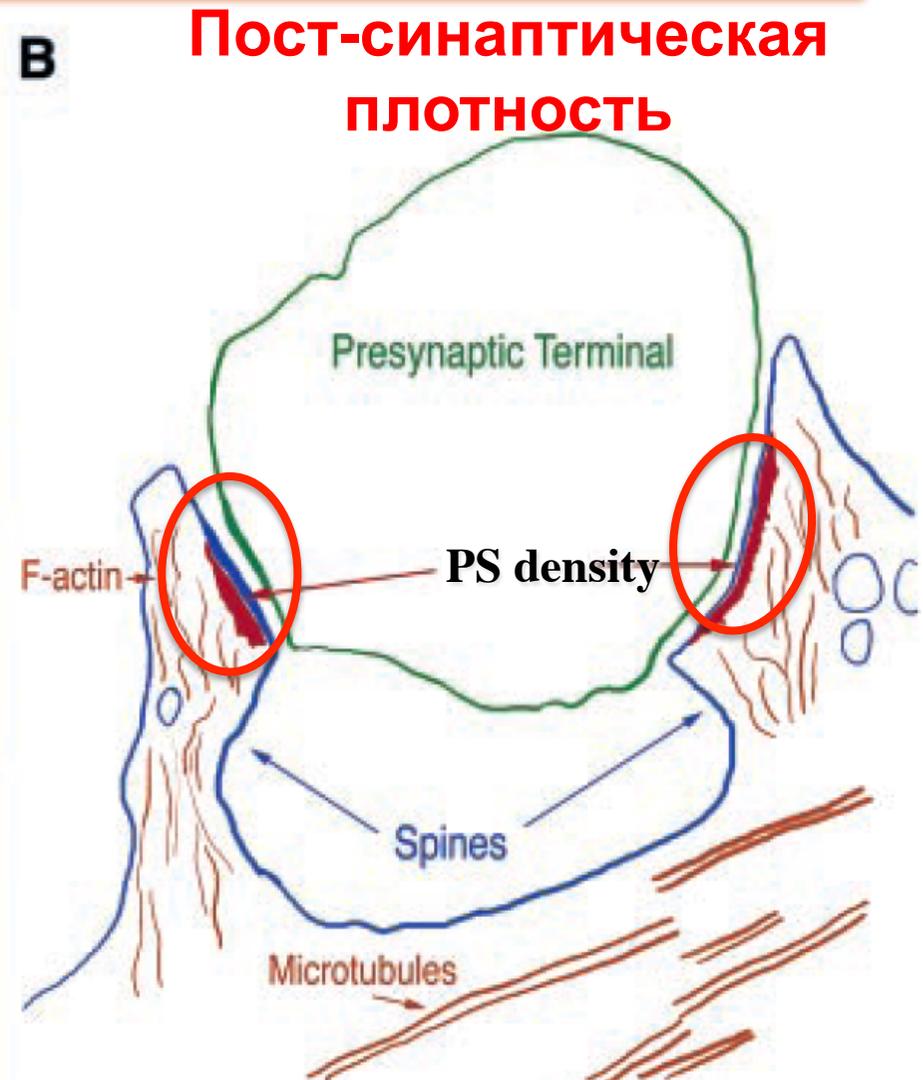
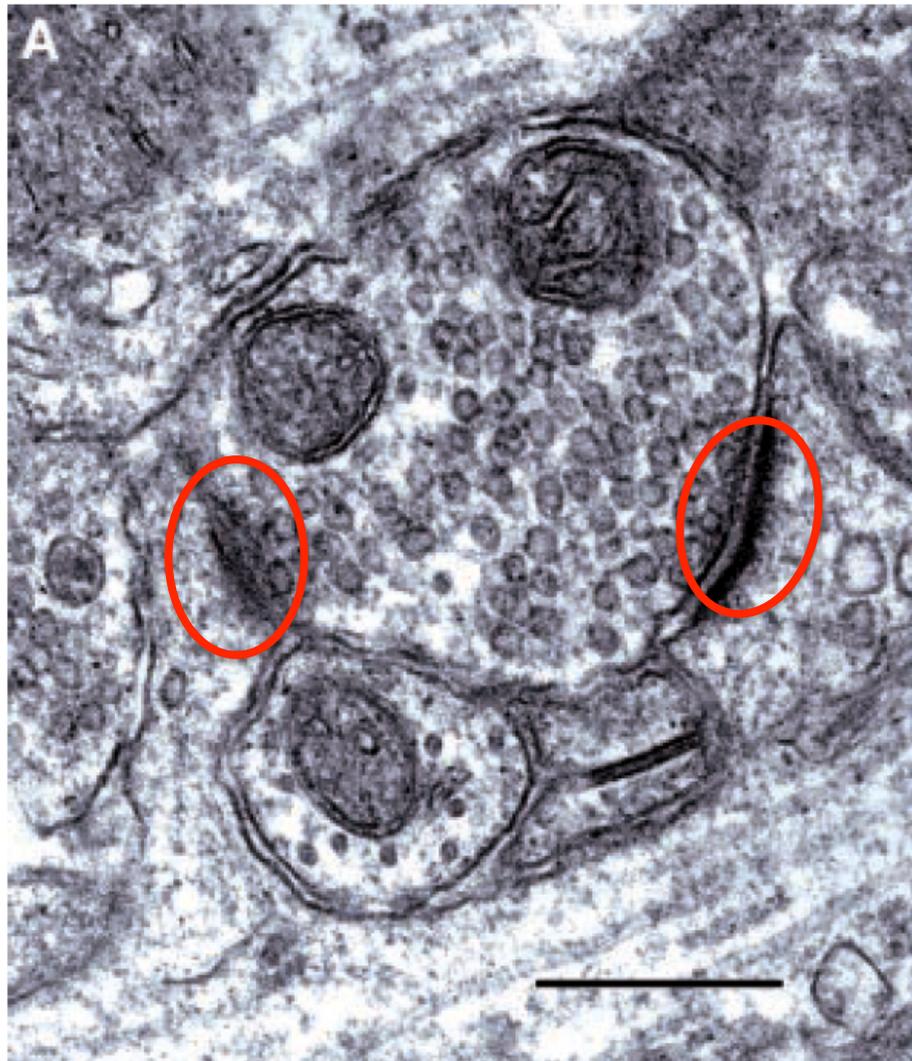
- Как ионные каналы встраиваются в мембрану
- Как каналы закрепляются
- Как регулируется количество каналов в синапсе?

Ключевые белки для формирования нейрональных синапсов

Разные ионные каналы собраны вместе на мембране. Каким образом?



Глутаматергический синапс



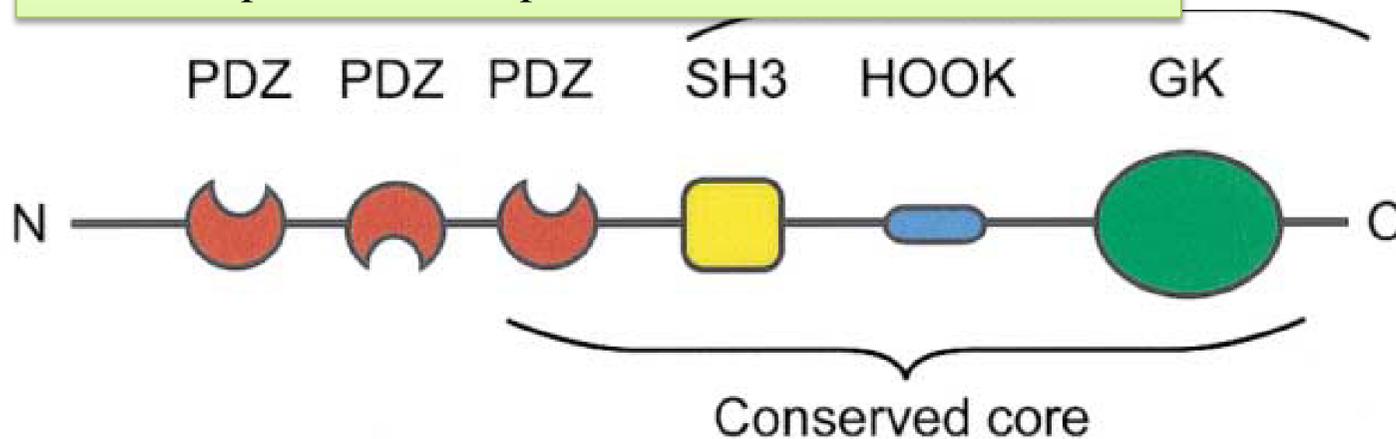
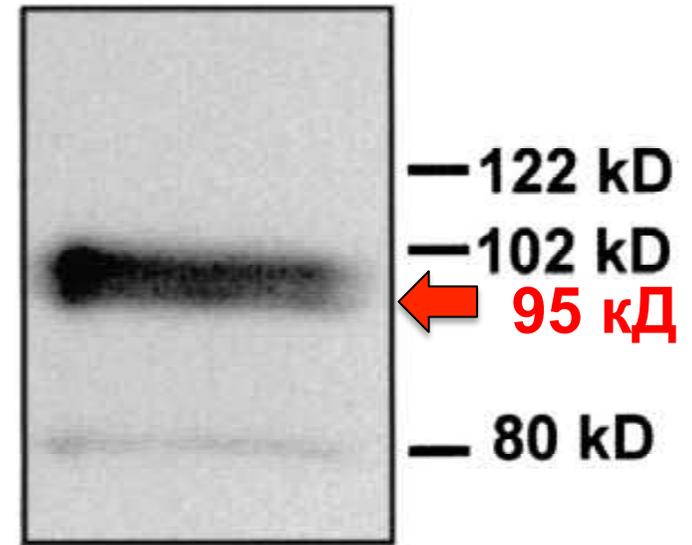
Доменная организация PSD-95

**PSD-95 – арматурный белок
постсинаптической мембраны**

PDZ домены – модули для **специфического**
связывания коротких пептидных мотивов С-
терминалей белков

PDZ домены- локализованы примерно в 12 нм под
постсинаптической мембраной

anti-
PSD-95



P. Seeburg et al, 1995 : PSD-95 stimulate clustering of NMDAR channels

M. Sheng et al, 1995 : PSD-95 stimulate clustering of potassium channels

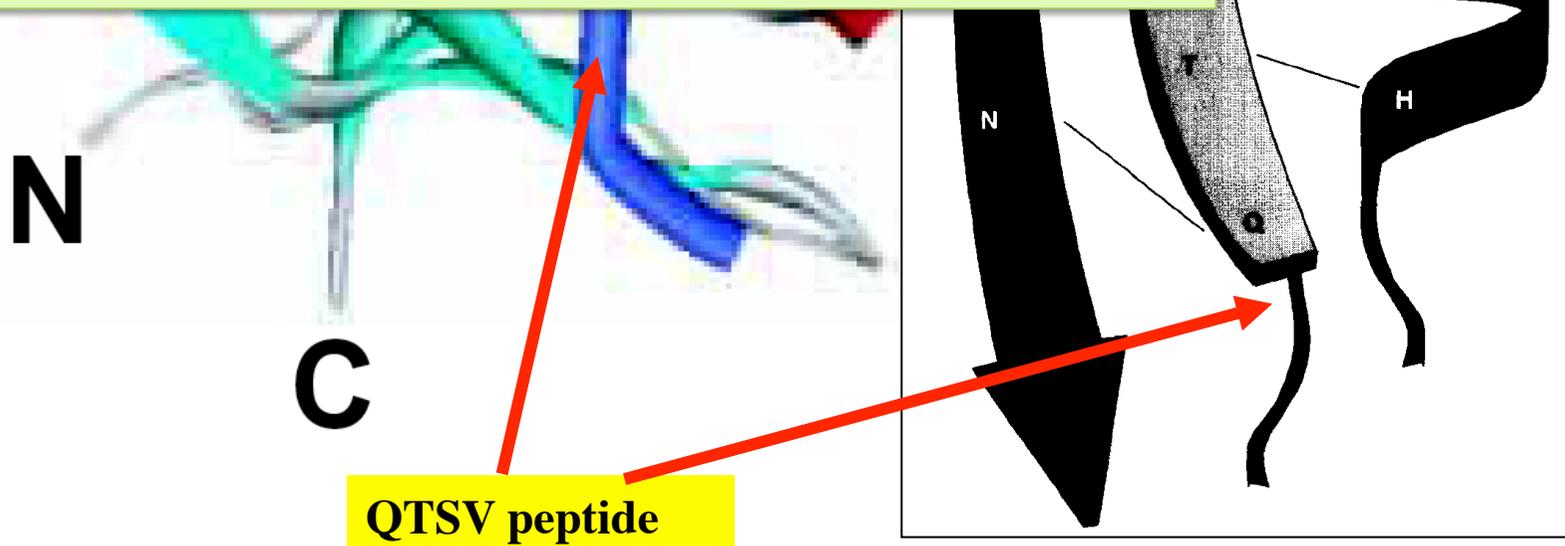
PDZ домены постсинапса

PDZ домены - модуль для **специфического** связывания коротких пептидных мотивов С-терминалей белков

PDZ домены- 90 аминокислот

PDZ домены--Шесть β -листов и две α -спирали

PDZ домены образуют решетку под постсинаптической мембраной

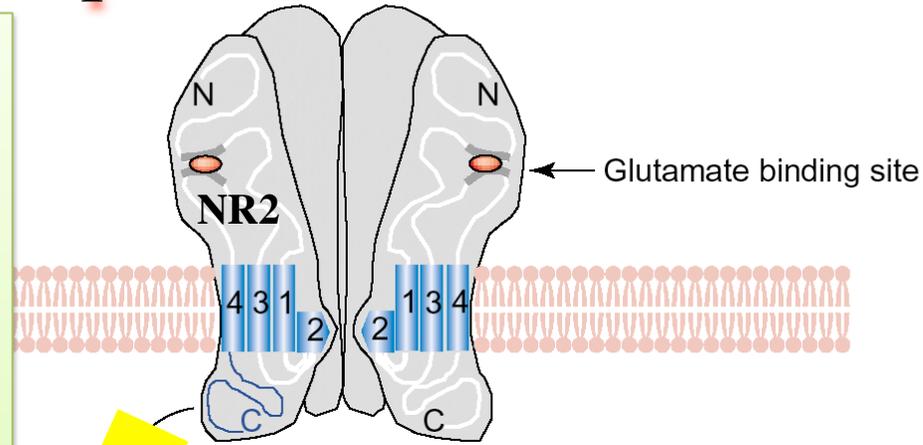


PDZ-домены модули для специфического заякоривания белков

PDZ домены- формируют многокомпонентную арматурную решетку на внутренней стороне мембраны

PDZ домены- создают основу для ко-локализации разных ионных каналов на постсинаптической мембране.

PDZ домены – угнетают интернализацию ионных каналов



4.1 N CaMKII, PKC PKA

```

EFCYKSRSESKRMKGFCLIPQQSINEAIRSTLPRNSDGAGASGGGGSGENGRVVSQDFPKSMQSI PSMHSSGMTLGATGL
EFCYKSRAEAKRMK-----MTLSDVMRSKAR-----LSITGSTGENGRVMTPEFPKAVHAPYVS-PGMGMNVSVTDLS
EFCYKSRAEAKRMK-----LTFSEAIRNKAR-----LSITGSVGENGRVLTTPDCPKAVHTGTAIRQSSGLAVIASDLP
    
```

PDZ-binding

PSD-95

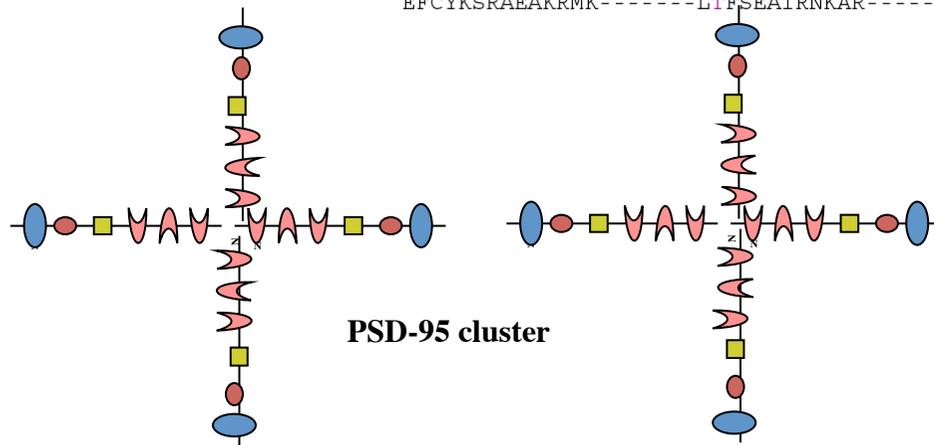
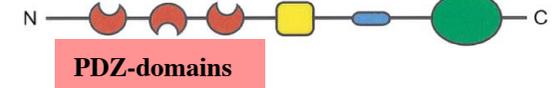
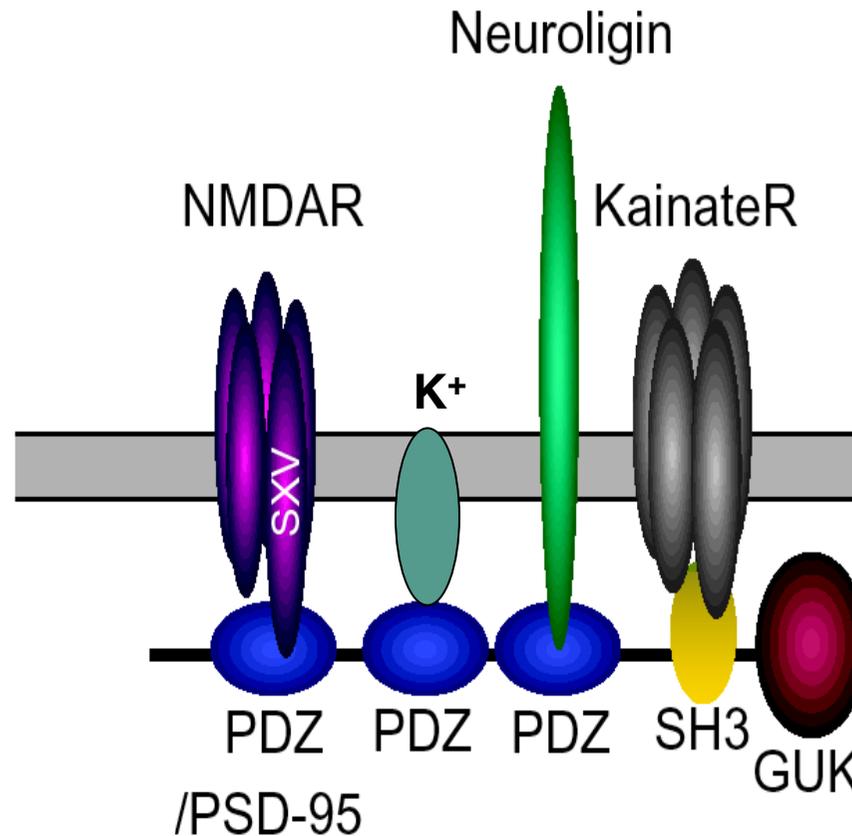
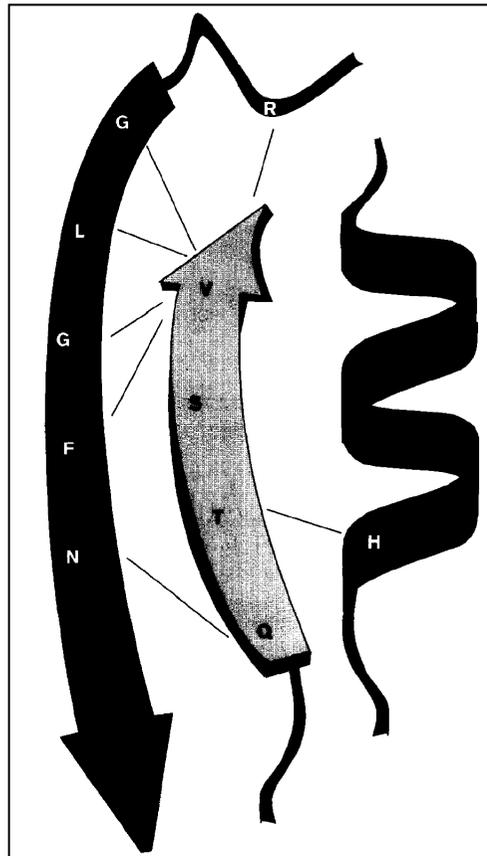
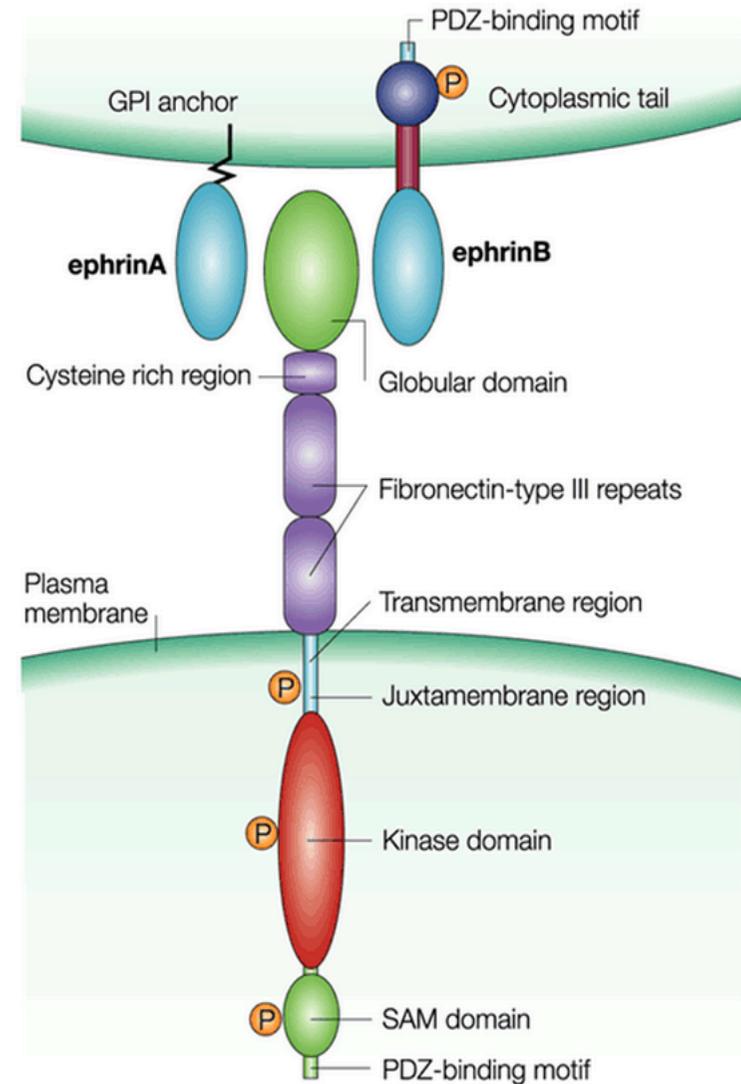
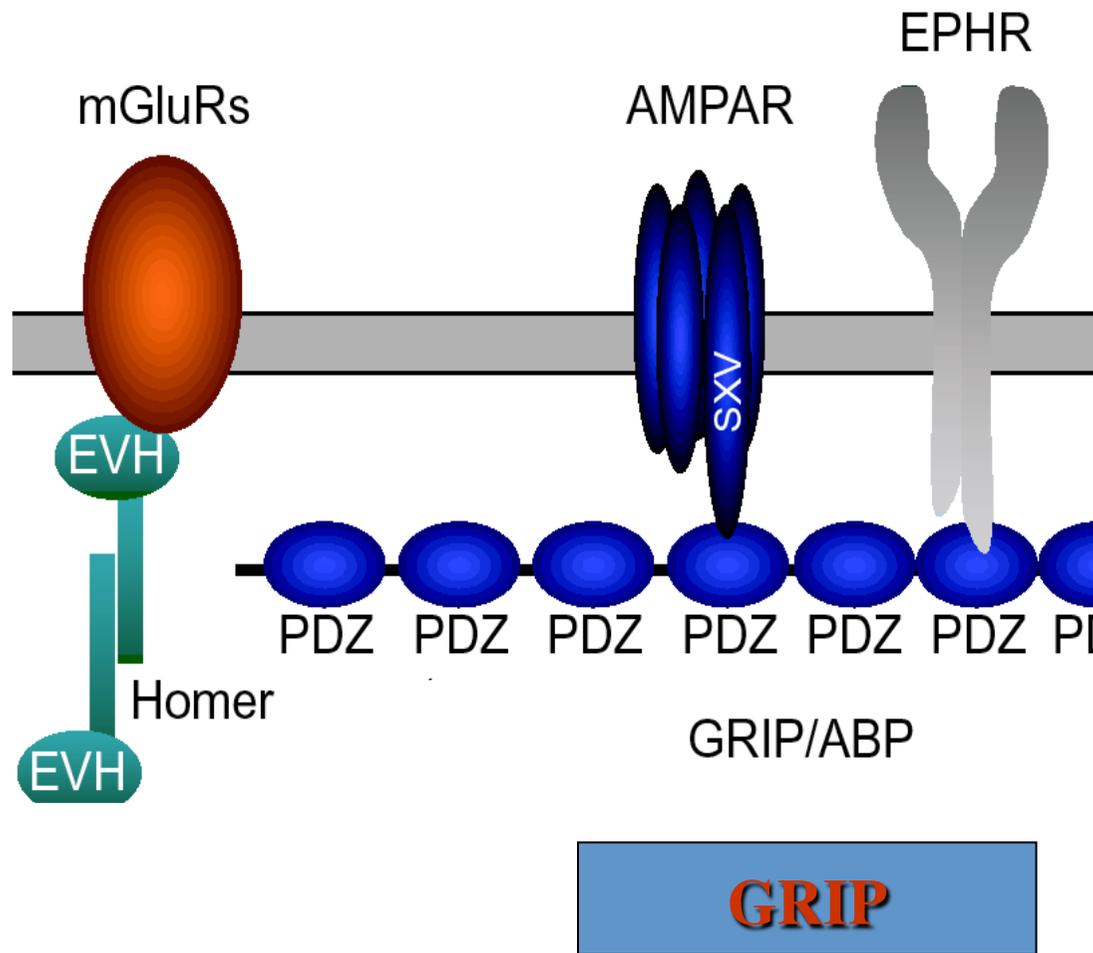


Схема кластеризации рецепторов, ионных каналов и других белков на постсинаптической плотности



- ETDV - K⁺ channel
- ESDV - NMDA receptor (NR2A/B subunits)

mGluR взаимодействует с Homer белком и АМПА р-р – с Glutamate Receptor Interacting Protein (GRIP)



Neurotransmitter:

Glutamate

Agonists:

AMPA

NMDA

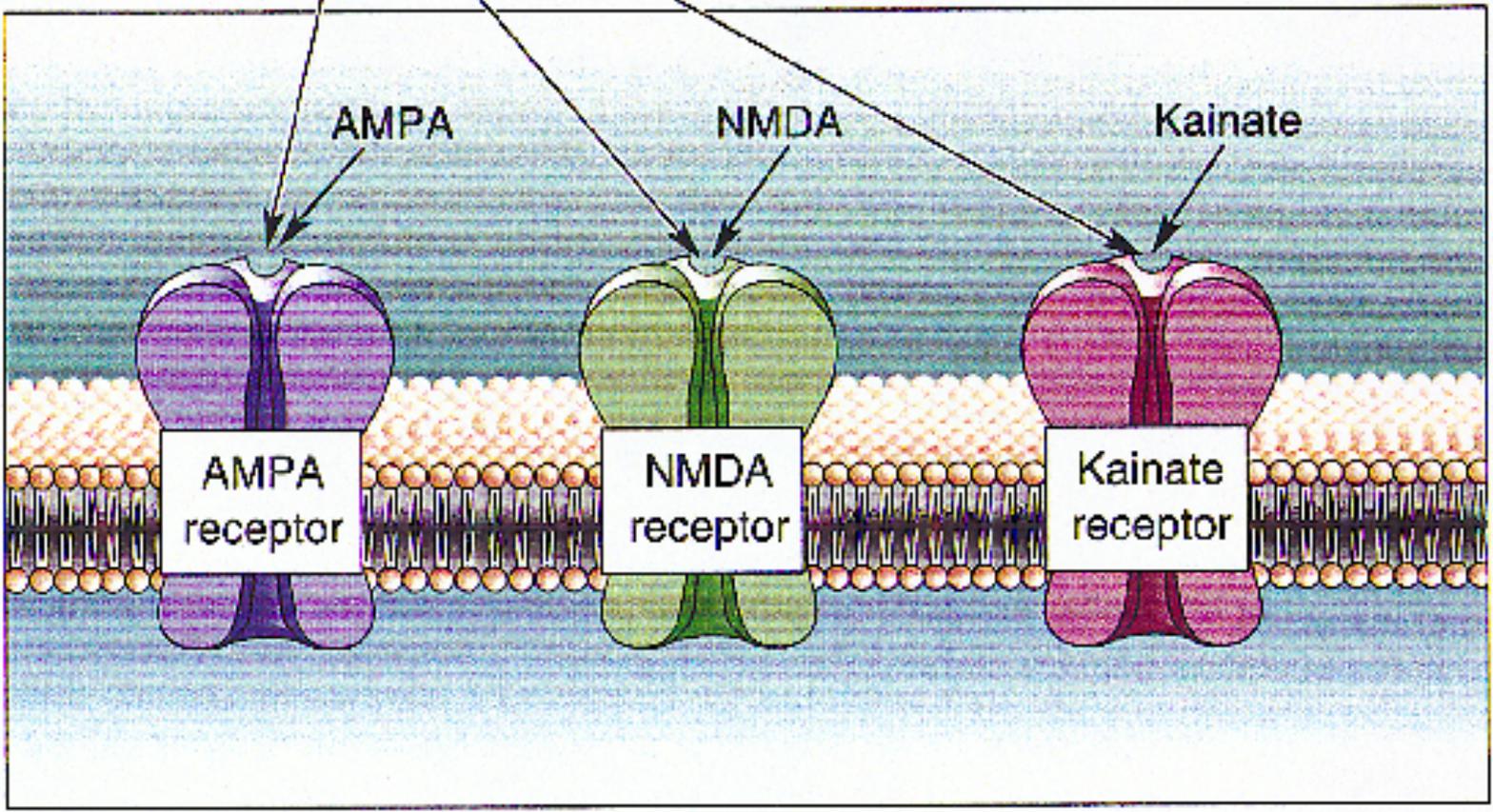
Kainate

Receptors:

AMPA
receptor

NMDA
receptor

Kainate
receptor



Как эти белки ко-локализованы?

GRIP – белок для специализированного заякоривания АМПА рецепторов

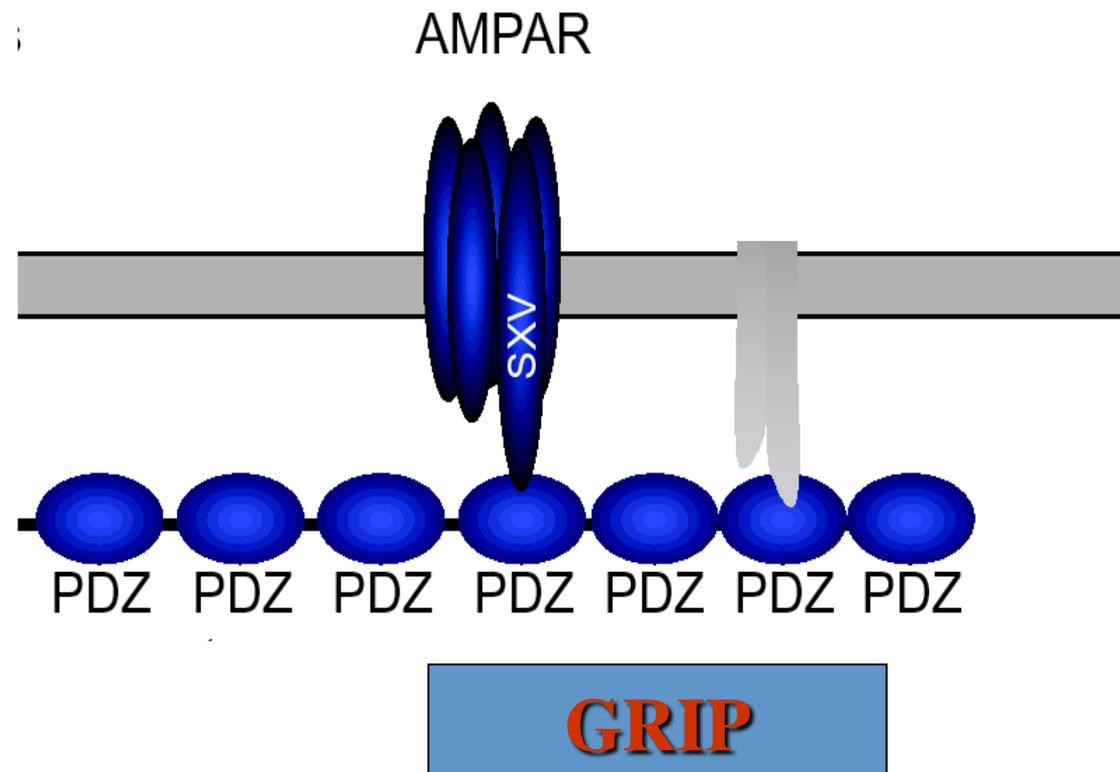
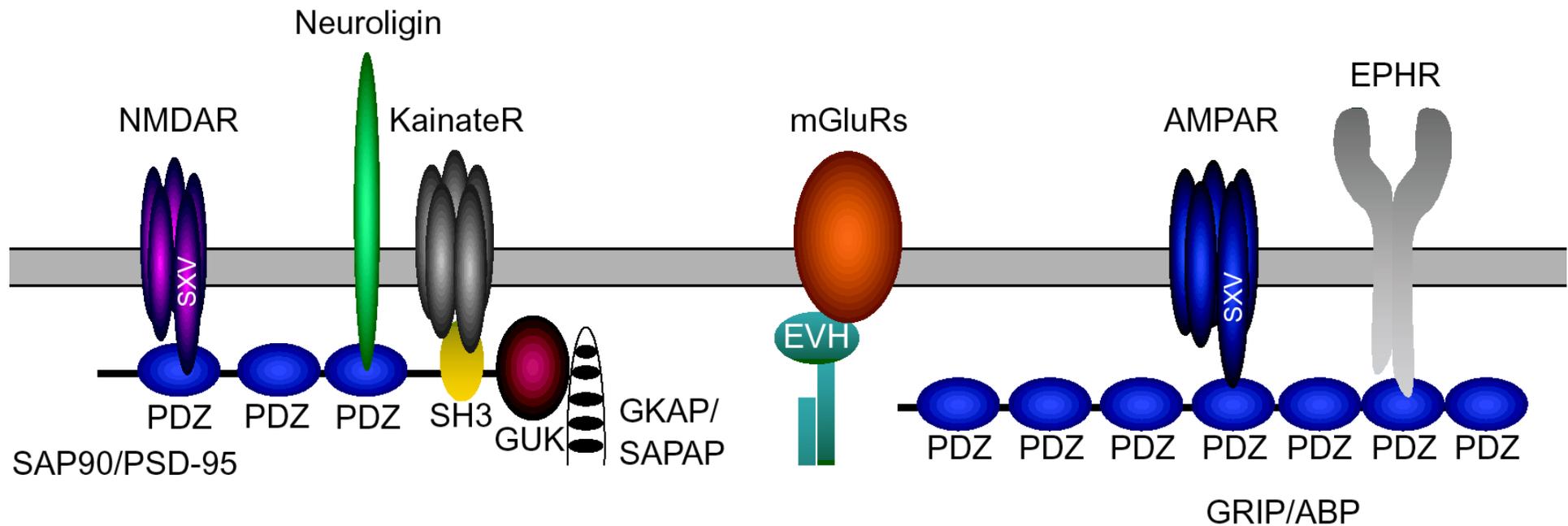


Схема закрепления белков на постсинаптической плотности



На память: Основные принципы кластеризации

| GlyR subtype | Carboxy-terminal motif | Interacting PDZ protein |
|------------------|------------------------|-------------------------|
| NMDA (NR2A/B) | E/SS/TXV | PSD-95, SAP102 |
| AMPA receptor | SVKI | GRIP |
| Kainate receptor | - | SH3 |
| mGluR | SSS/TL | Homer |

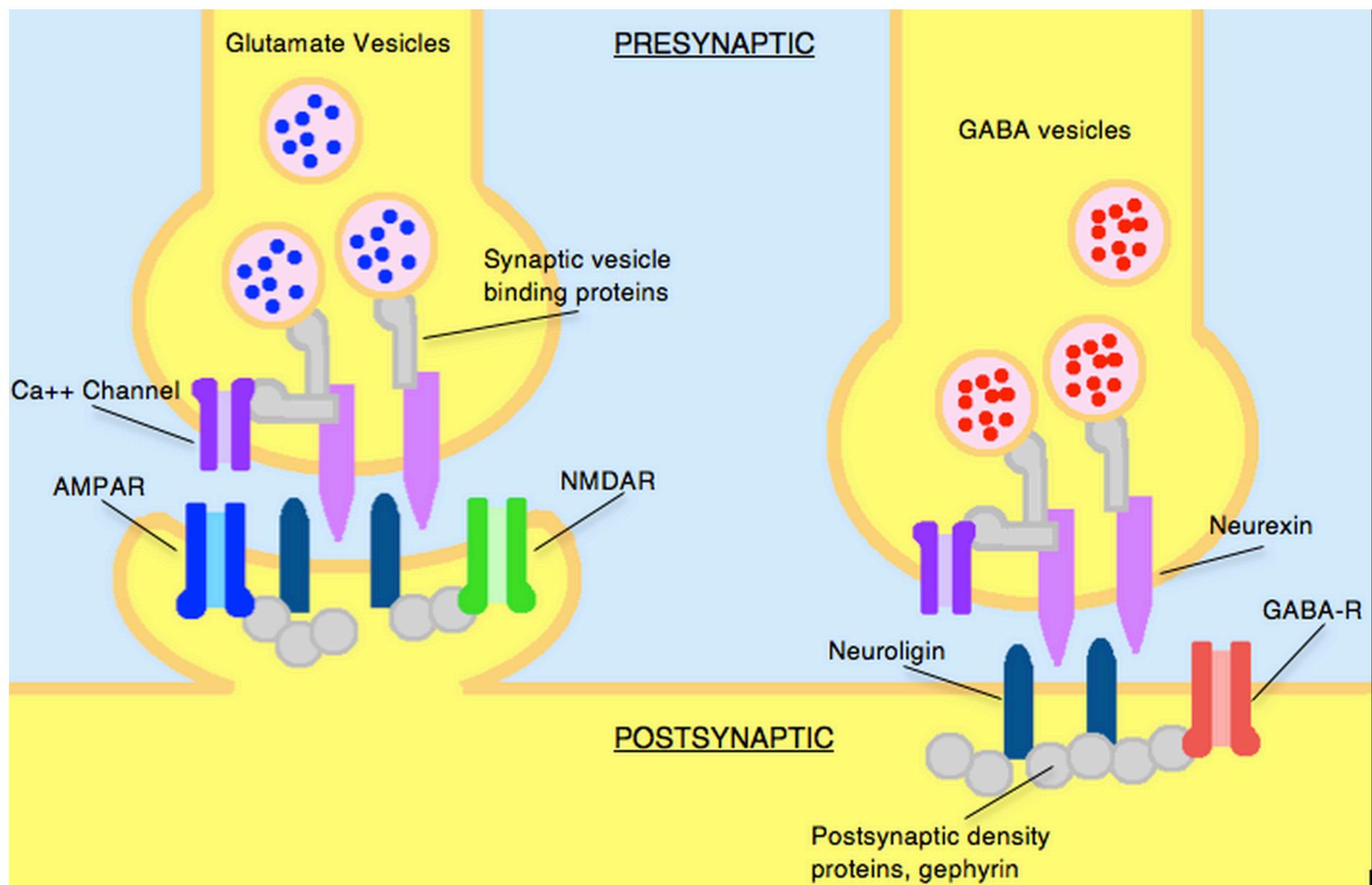
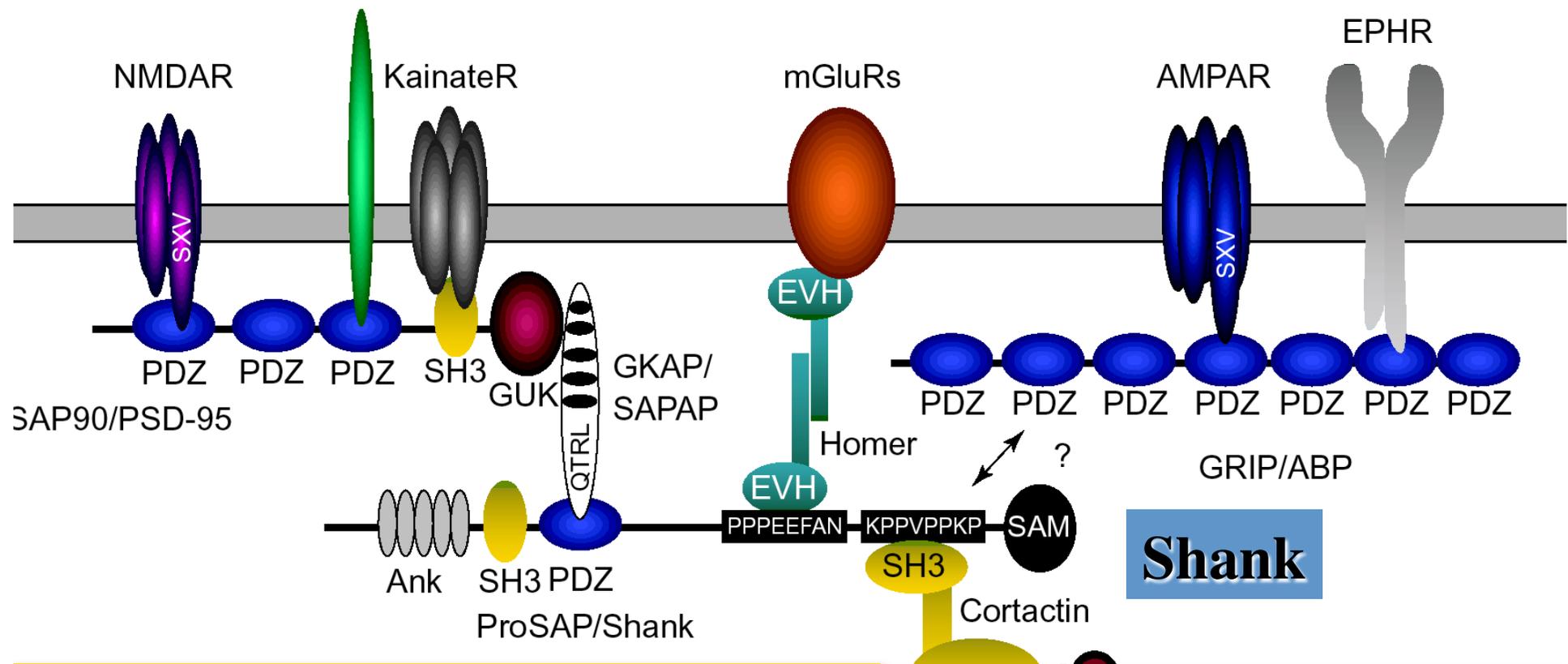


Схема закрепления белков на постсинаптической плотности

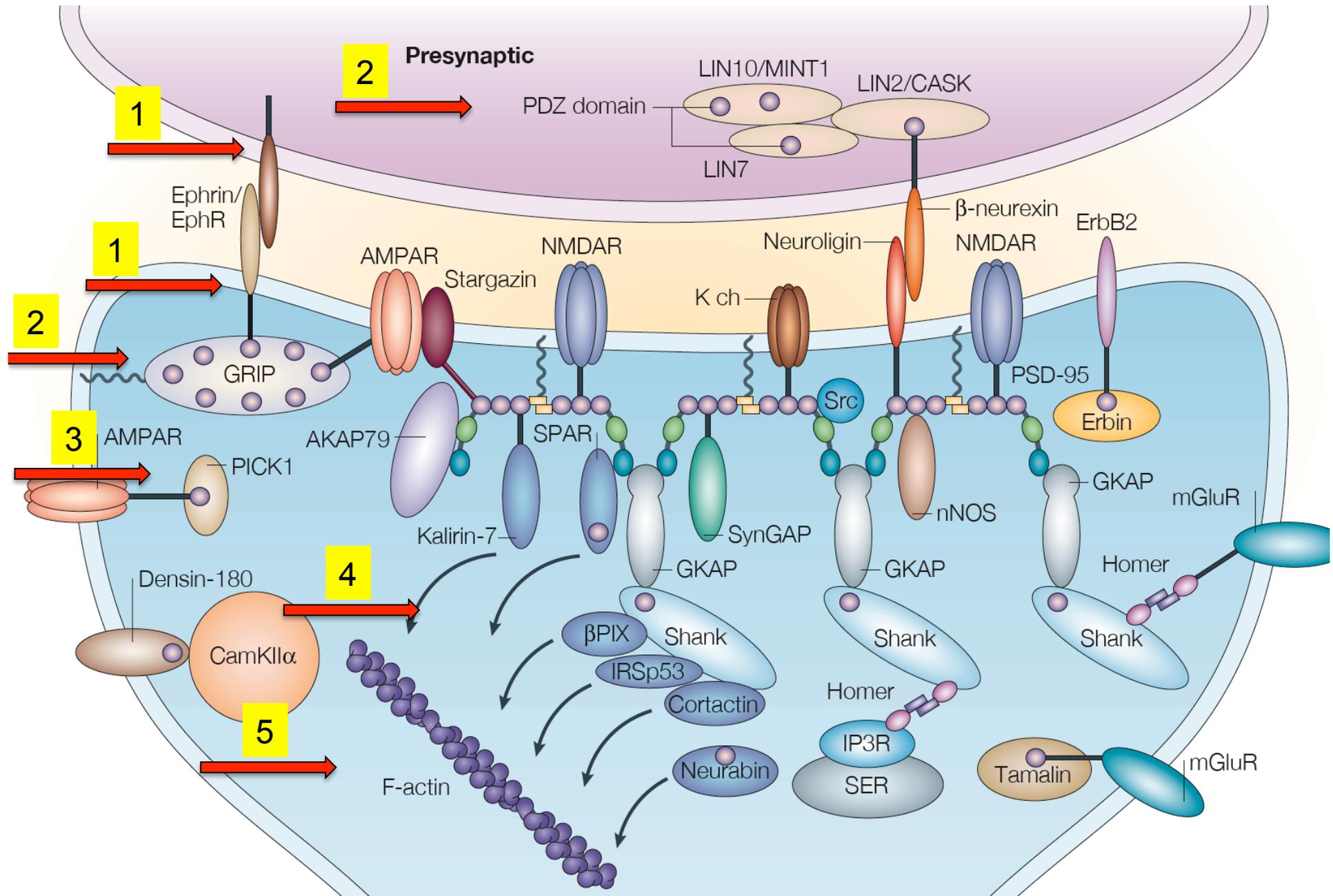


PSD-95 – белок синаптической адгезии и формирования синапса

PSD-95 – регулирует: (i) примембранную локализацию; (ii) доставку и интернализацию; (iii) субъединичный состав; (iv) активность взаимодействующих белков, (v) функцию

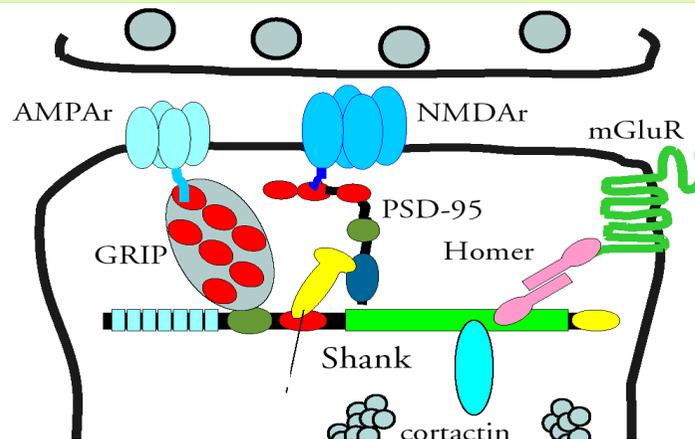
Shank – многодоменный арматурный белок постсинаптической плотности, который связывает и закрепляет комплексы заякорившие глутаматные рецепторы, калиевые каналы и другие белки постсинапса

Многоэтажное здание синапса



Арматурные белки постсинаптической ПЛОТНОСТИ

- **PSD-95** – арматурный белок, который связывает NMDA рецепторы и K каналы через PDZ домены
- **GRIP** - арматурный белок, который связывает AMPA рецепторы через PDZ домены
- **HOMER** - арматурный белок, который связывает mGlu рецепторы
- **Shank** – многодоменный арматурный белок связывающий комплексы NMDA р-ры и mGluR



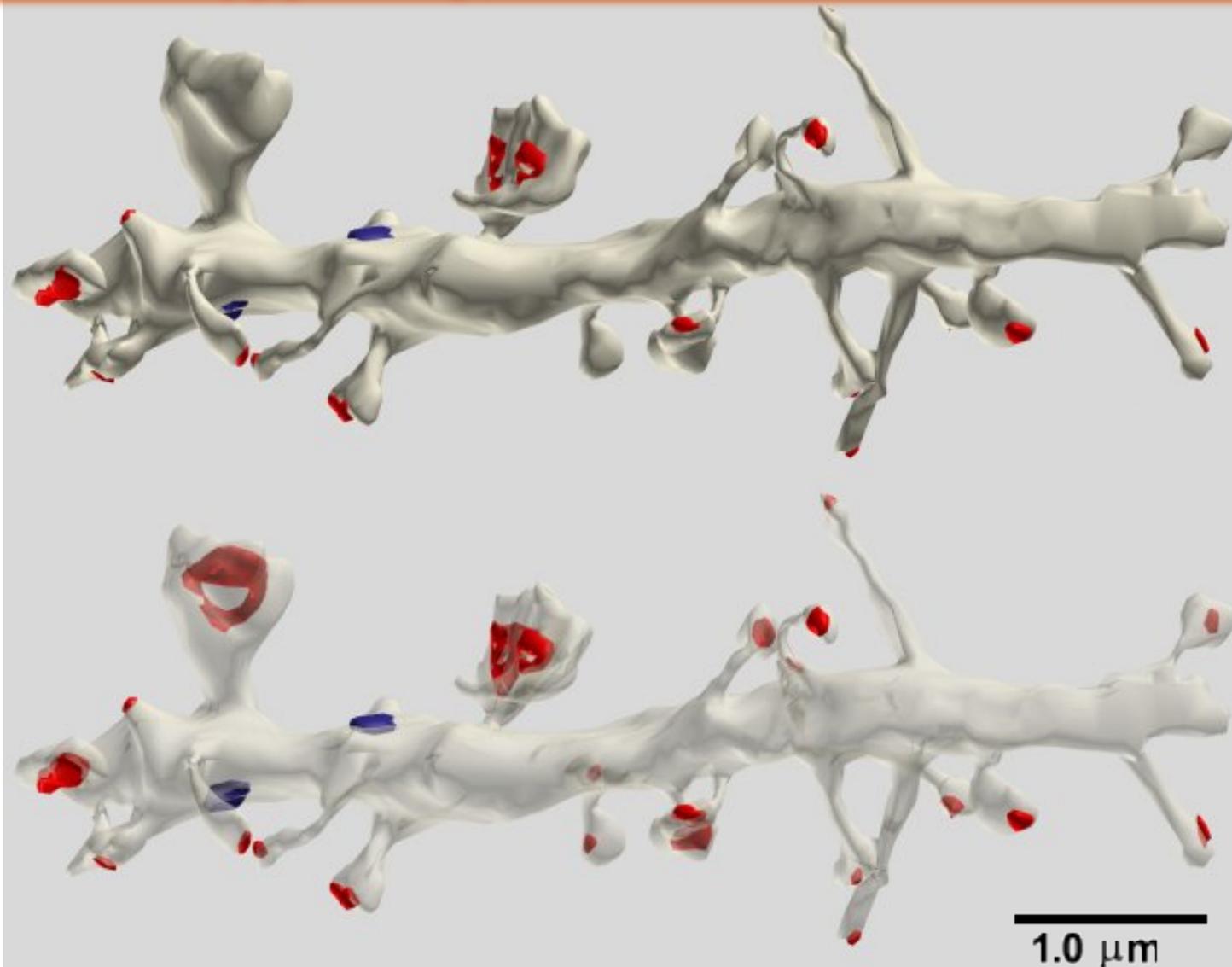
На память:

Постсинаптическая плотность (ПСП)

- – плотная упаковка специализированных белков на постсинаптической мембране.
- находится напротив активной зоны пресинаптического окончания
- варьирует в размерах и композиции в разных участках мозга
- содержит сотни белков, включая глутаматные и калиевые каналы, арматурные белки и сигнальные молекулы.
- формируется благодаря специализированным арматурным белкам

Ion channel - protein interaction in inhibitory synapses

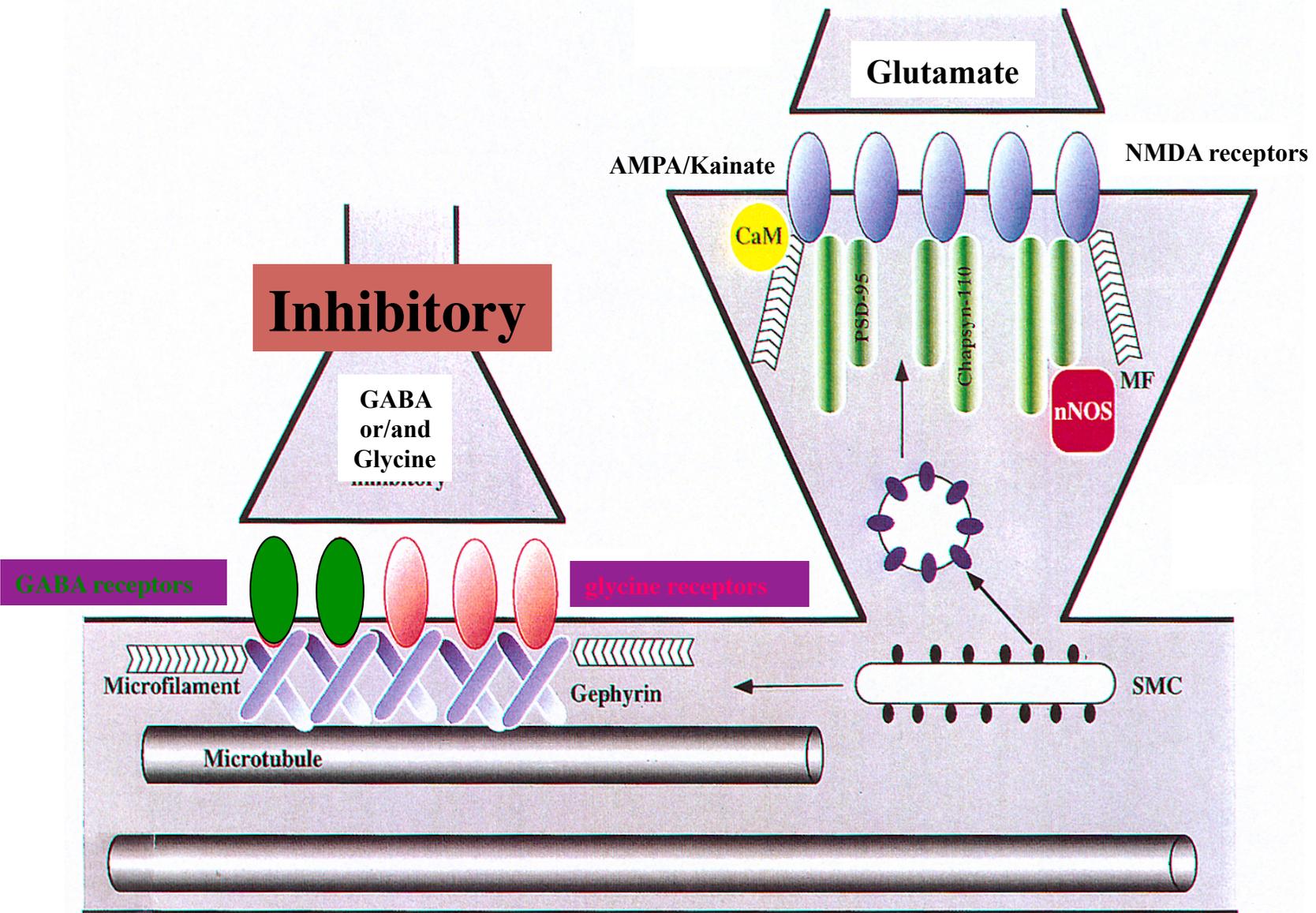
Comparative Morphology of Dendritic Spine Synapses Hippocamp, CA1 stratum radiatum



Excitatory synapses are shown in **red**. Inhibitory synapses in **blue**.

Model of synapses

Excitatory

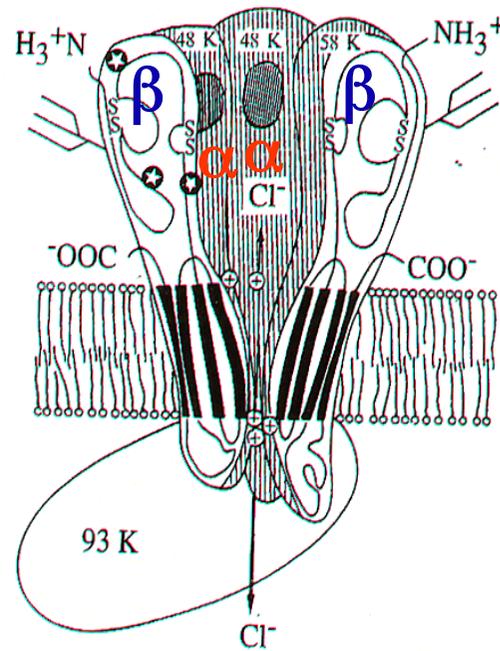
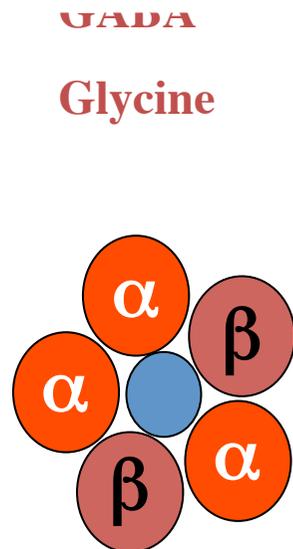


Main subunits of glycinergic complex

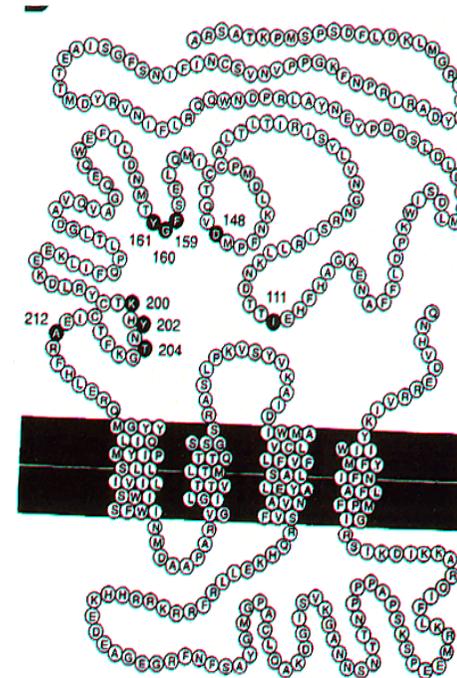
α subunits – 48 kD - agonist binding

β subunits – 54 kD - cytoplasmic proteins binding

gephyrin – 93 kD - binding to **β subunits**



Glycine Receptor



GlyR α subunit

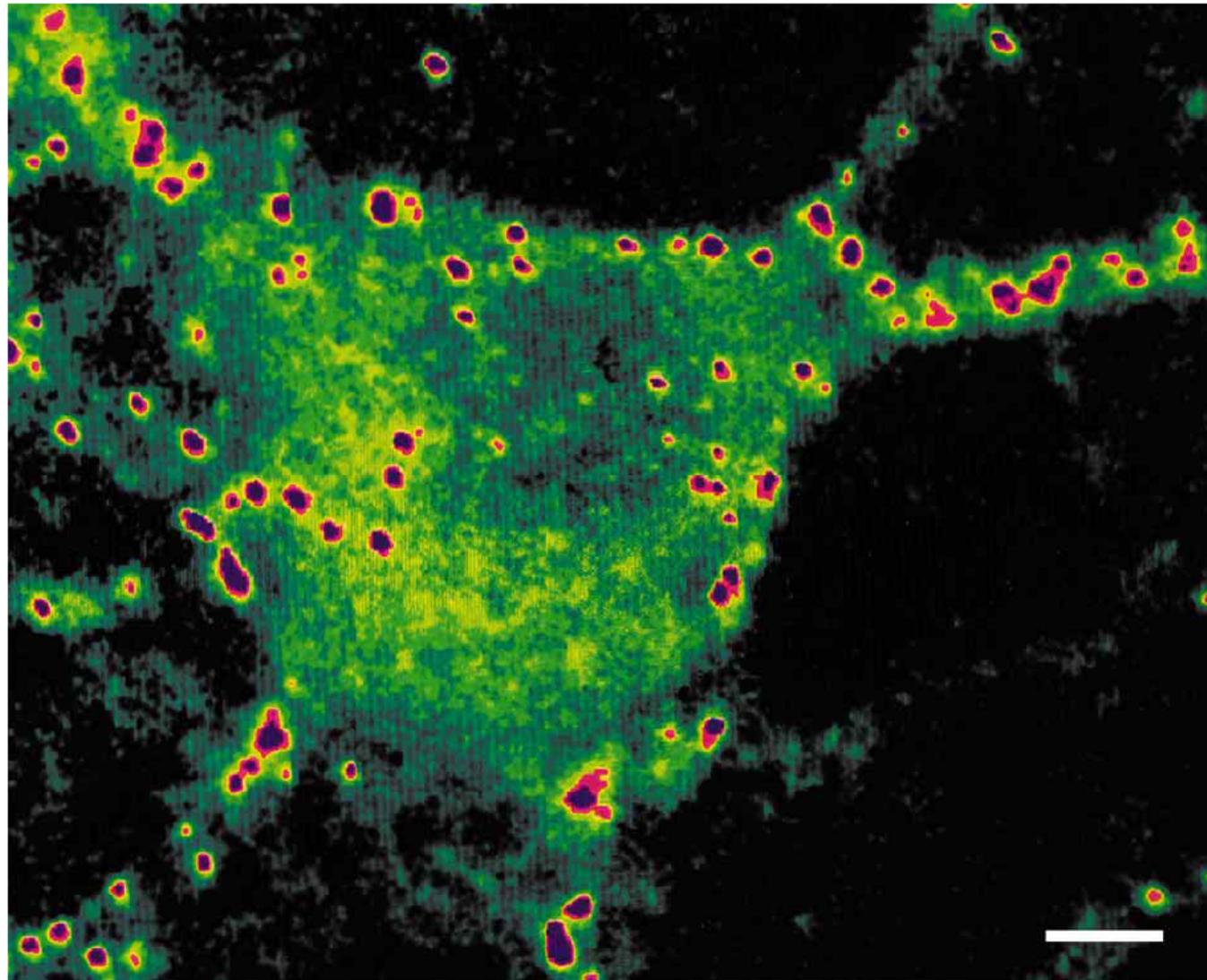
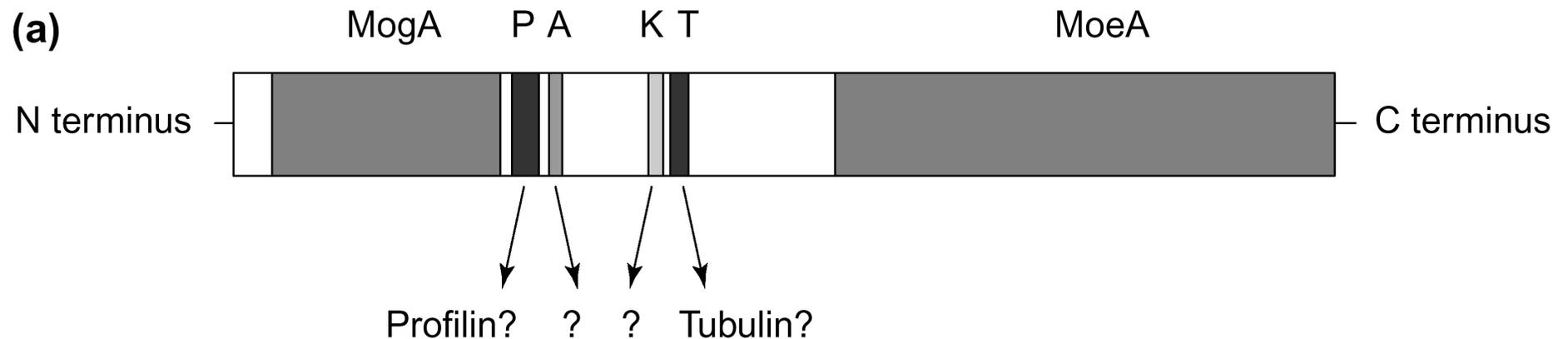


Fig. 1. Accumulation of gephyrin at developing postsynaptic membrane specializations in a cultured rat hippocampal neuron.

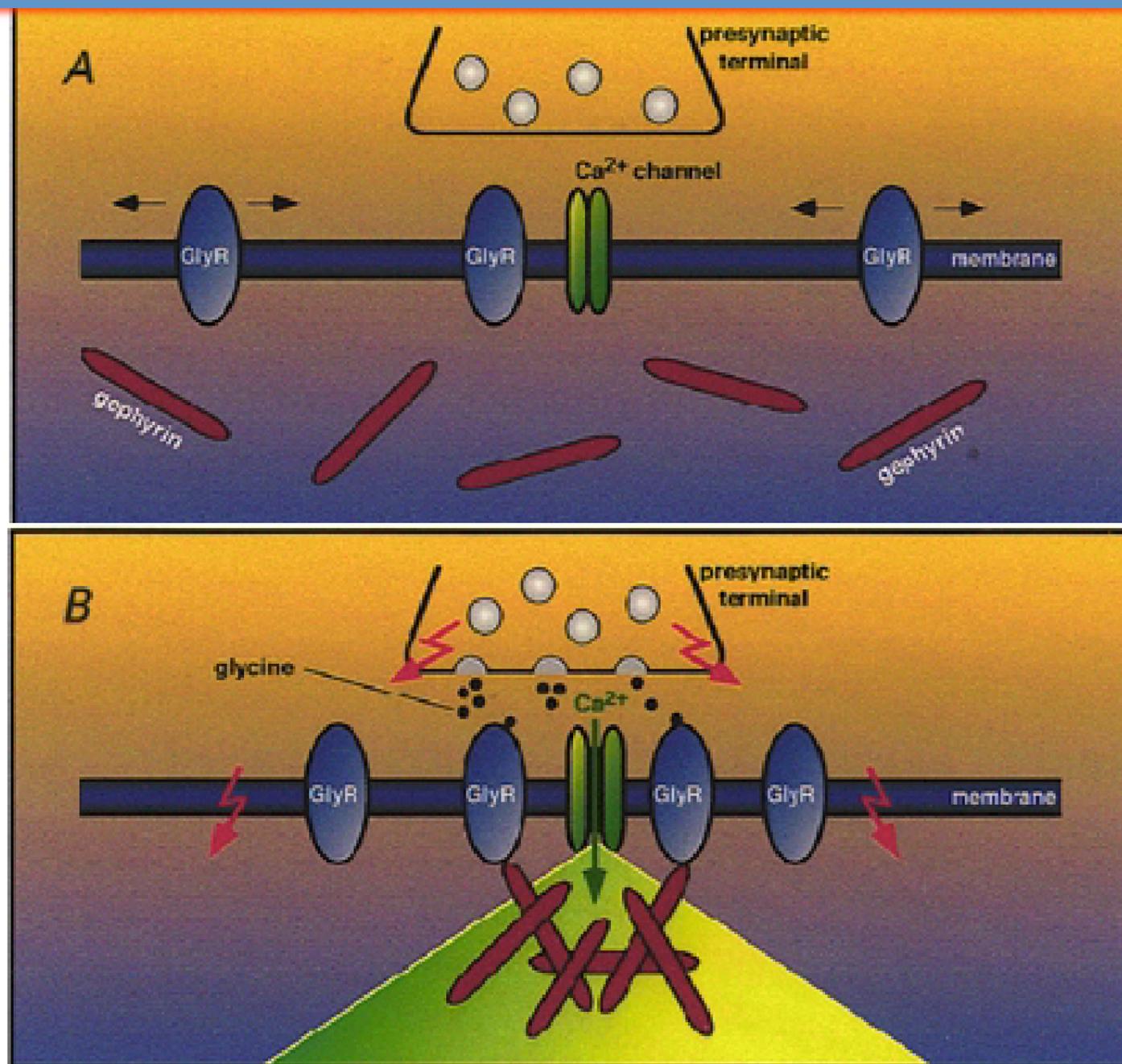
Modular organization of gephyrin

Gephyrin:

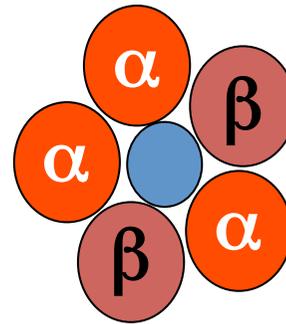
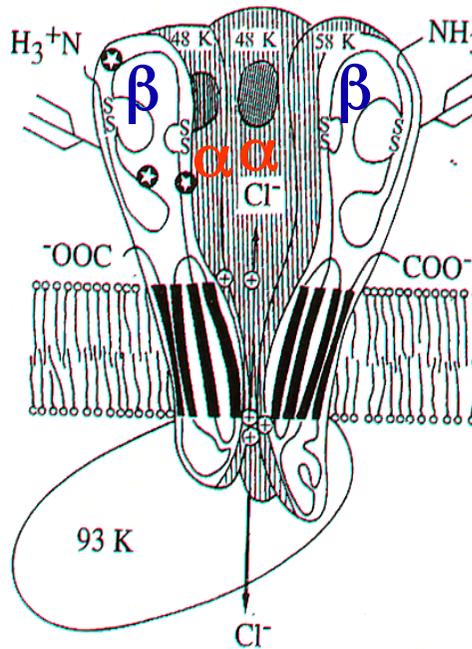
- binds to cytoplasmic loop of β GlyR subunits
- high affinity binding to tubulin
- required for localization of GlyR at postsynaptic sites



Activity-dependent GlyR clustering in synapse

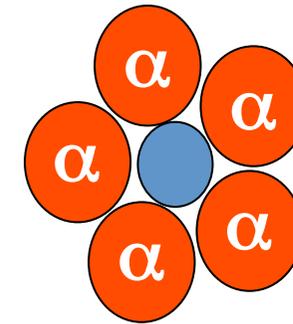


Организация джеферинового матрикса



hetero-oligomeric

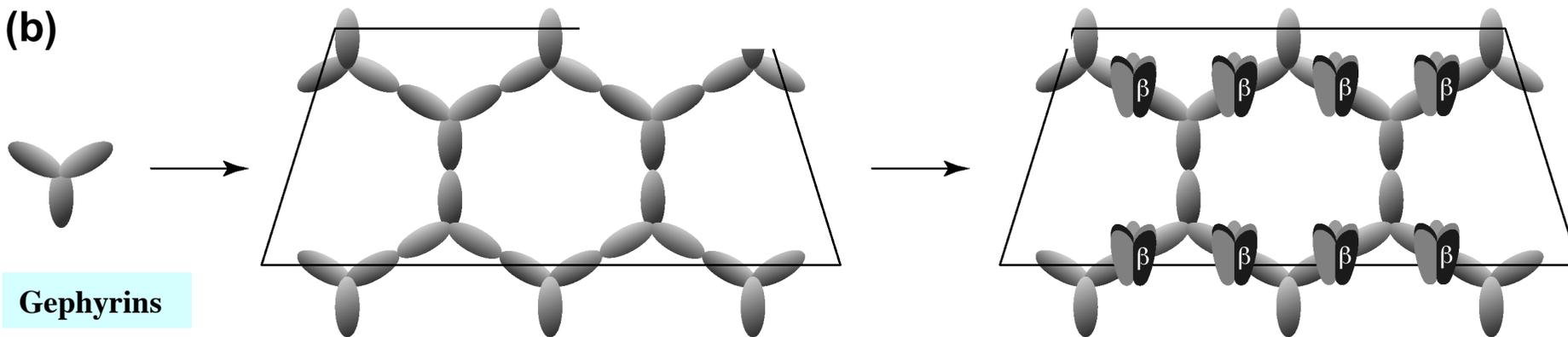
+Gephyrin - clusters



homomeric

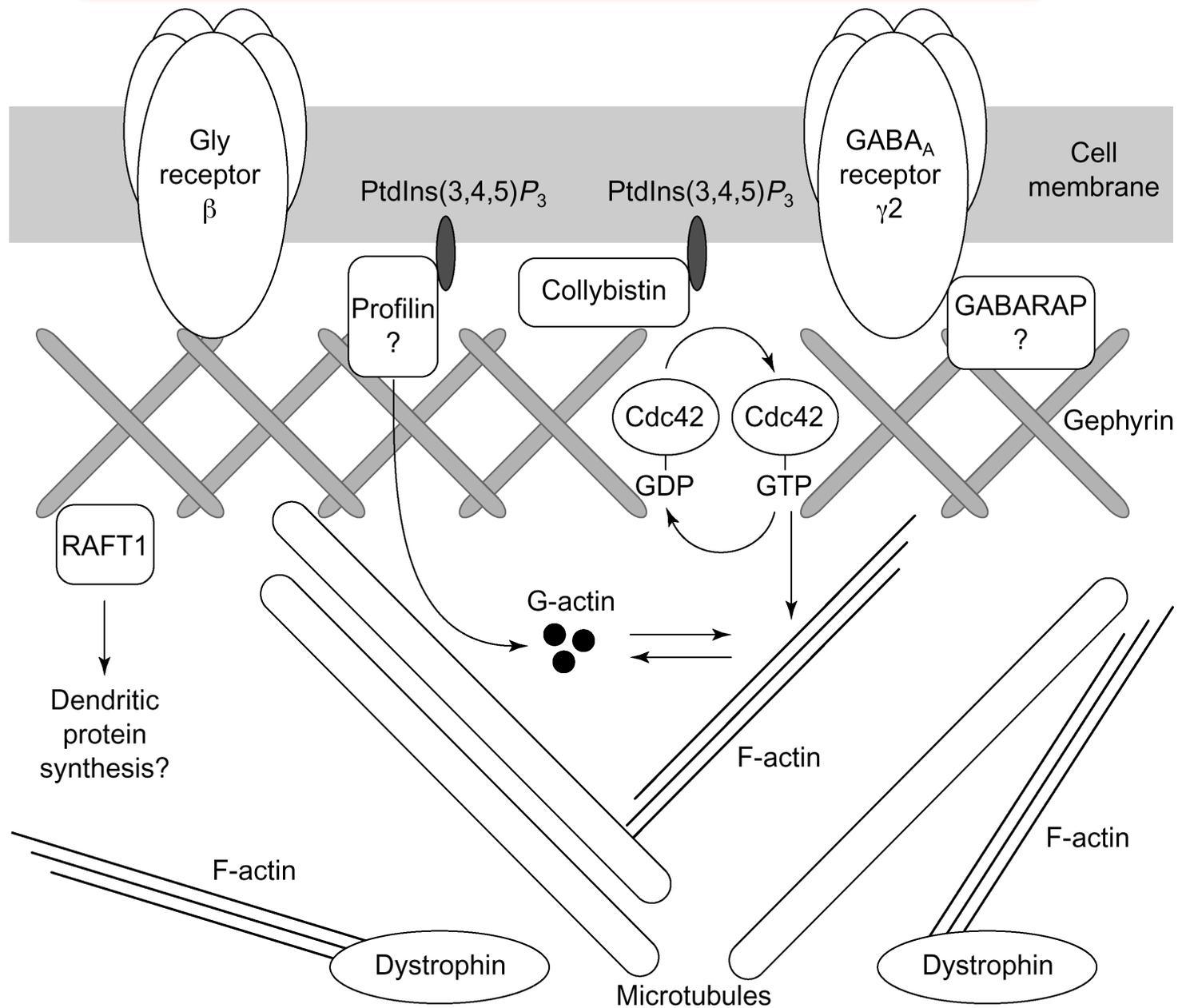
+Gephyrin – no clusters

(b)

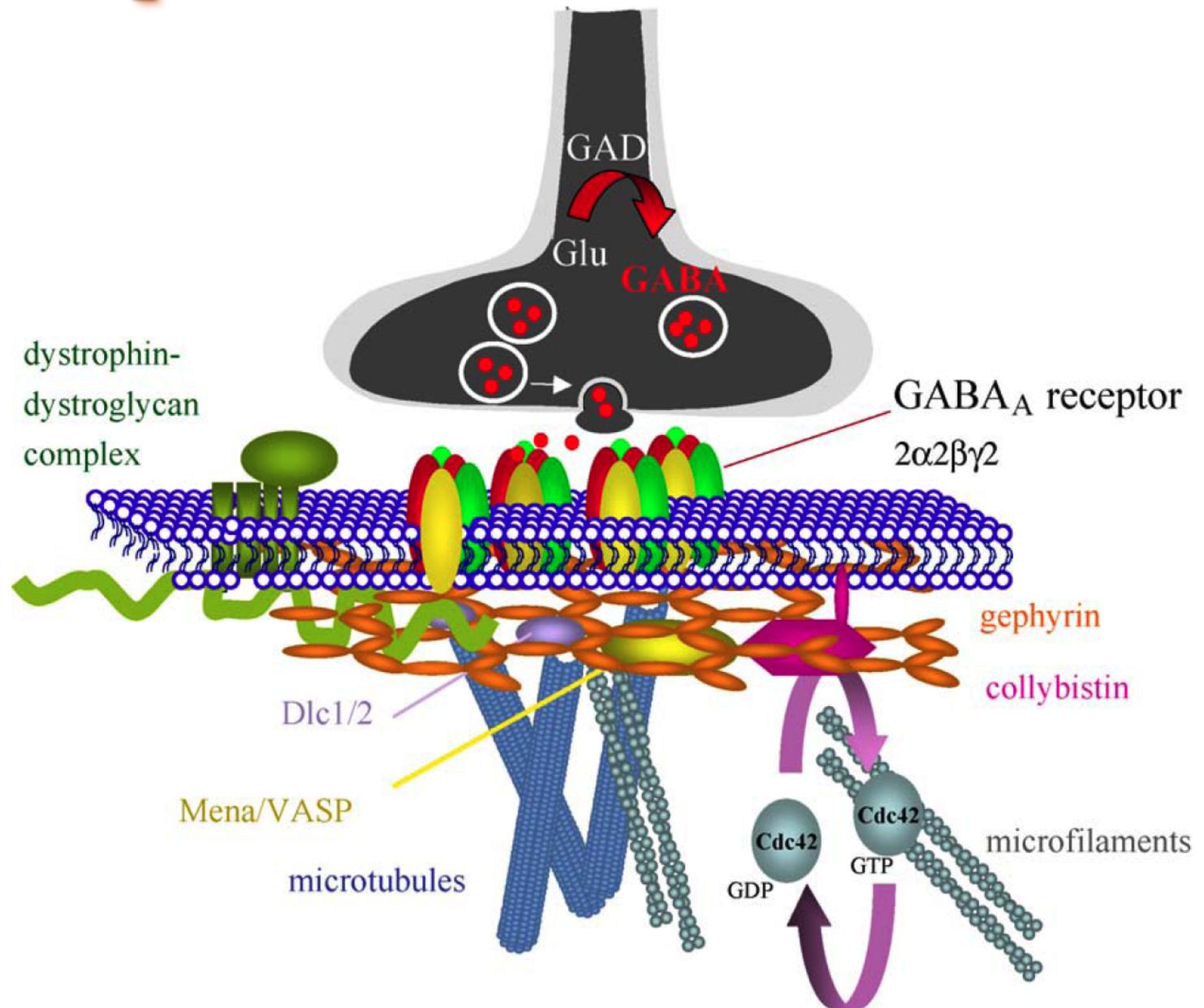


Gephyrins

Glycinergic postsynapse



ГАМК-ергический поствсинаис



На память: Ключевые белки фиксации ГАМК и глициновых рецепторов в синапсах :

- **Gephyrin** – scaffold protein determining GlyR and GABA_AR localization and anchoring. Interacts with β -GlyR, γ -GABA_A, tubulin, collubistin
- **Collybistin** - interacts with gephyrin. Involved in targering of gephyrin to plasma membrane
- **RAFR1** - interacts with gephyrin, presumably involved in translational control of ion channel synthesis
- **GABA_AR-associated protein** - interacts with γ -GABA_A subunit. Involved in targeting of GABA_A receptors.
- **Profilin** - interacts with actin, gephyrin, plasma membrane. Modulate polymerization state of actin cytoskeleton

