

Молекулярная организация нервной системы

Лекция 15: Тормозные рецептор-управляемых ионные каналы: ГАМК

Казанский медицинский университет

Казань

Лекция

декабрь 2015

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

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

Тормозные синапсы: молекулярная организация рецепторов и патологии

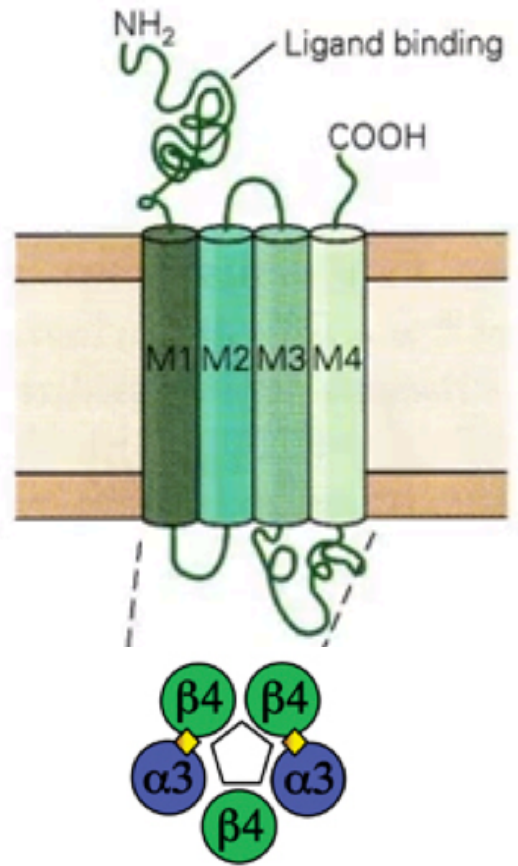
- Семейства синаптических рецептор-управляемых каналов
- Основные домены каналов
- **ГАМК – основной тормозной нейромедиатор в ЦНС**
 - Структурная организация ГАМК рецепторов
 - Как активация ГАМК рецепторов вызывает торможение
 - Фармакология ГАМК_A рецепторов

Семейства синаптических рецептор-управляемых каналов

Пентамеры:

Цис-петельные р-ры

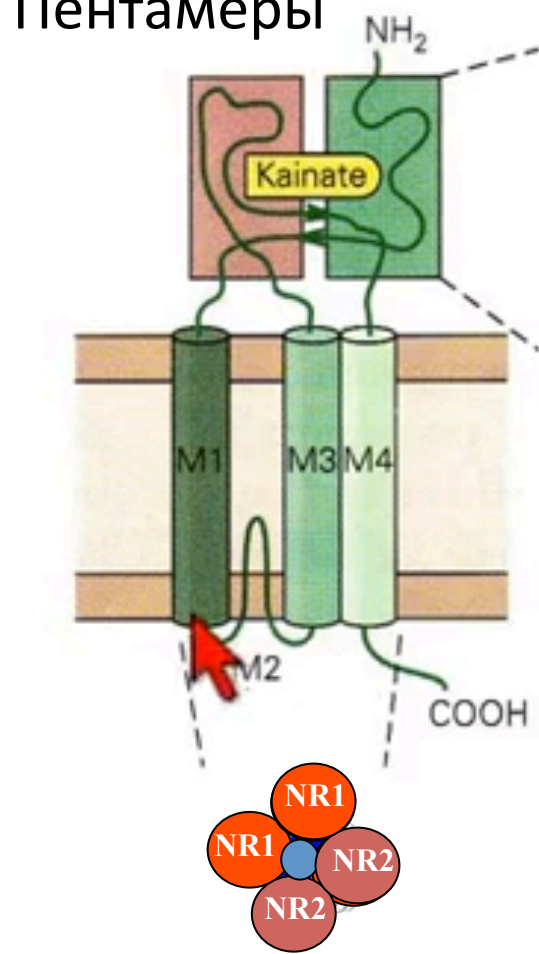
Nicotinic ACh
GABA_A, Glycine



Тетрамеры:

Глутаматные р-ры

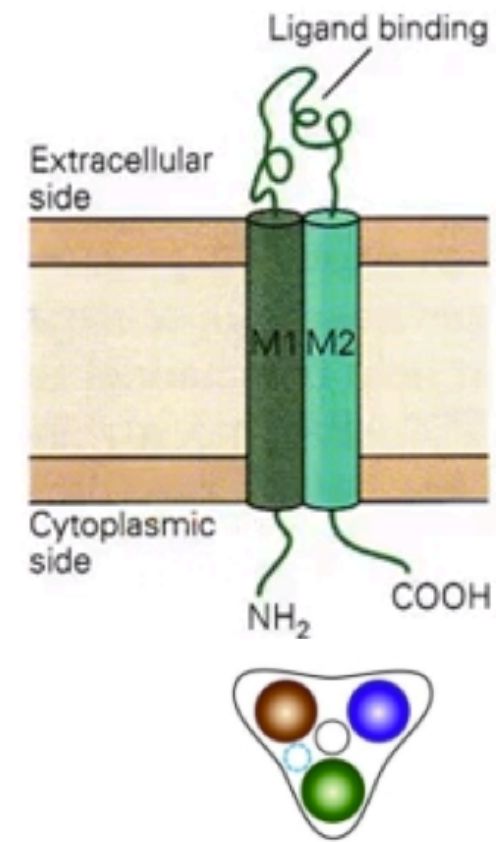
AMPA-type
Kainate-type
NMDA-type
Пентамеры



Тримеры:

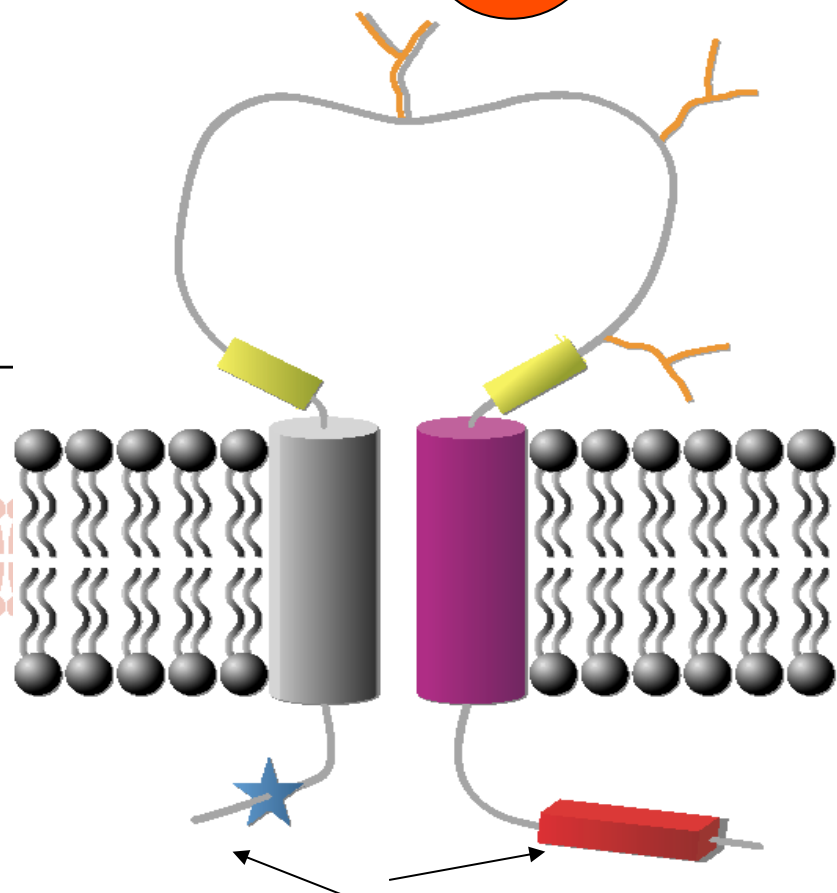
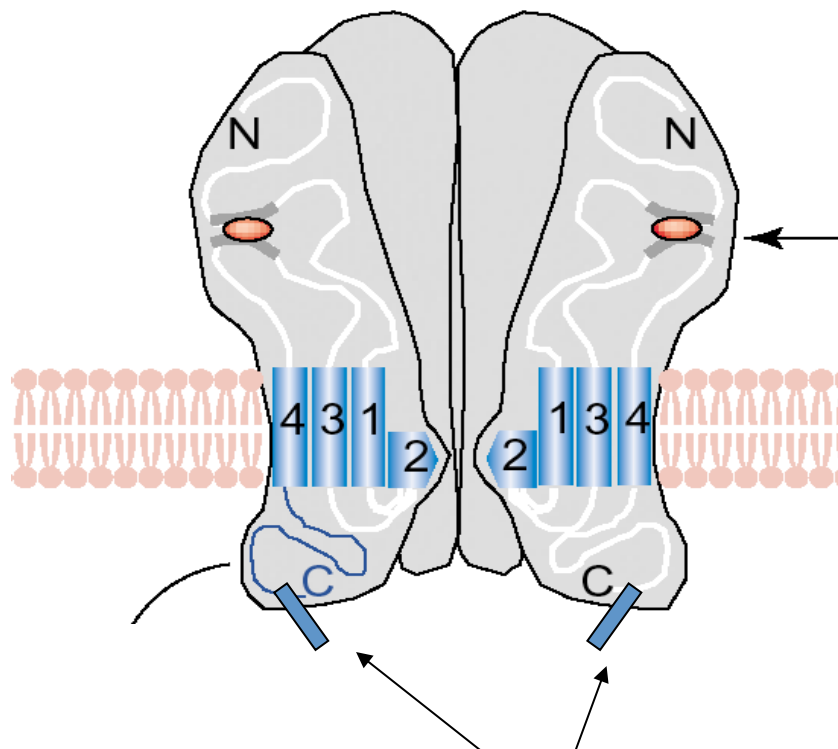
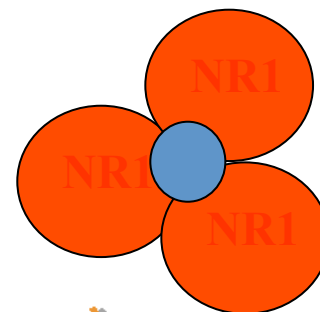
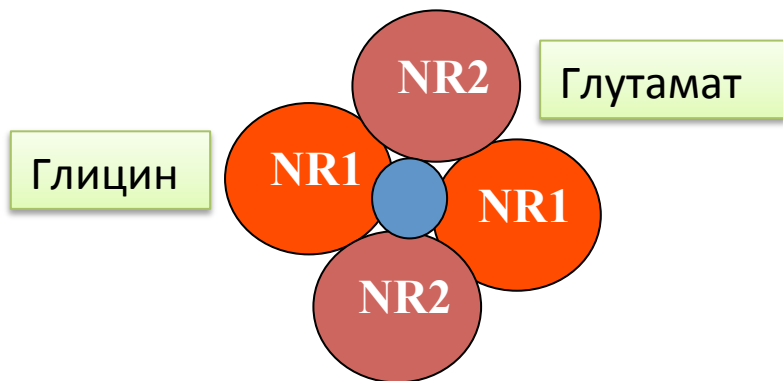
АТФ р-ры

ATP (P2X)
Receptors

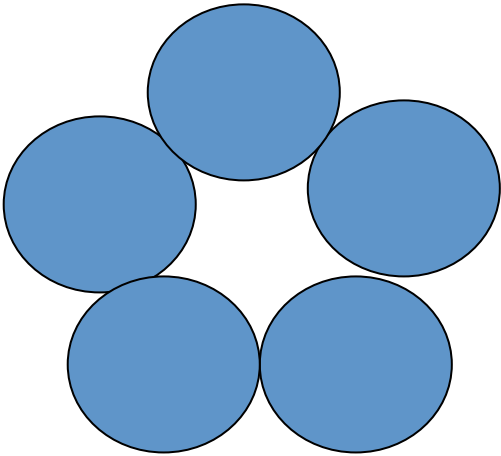


Глутаматный рецептор
тетрамер

АТФ рецептор
тример

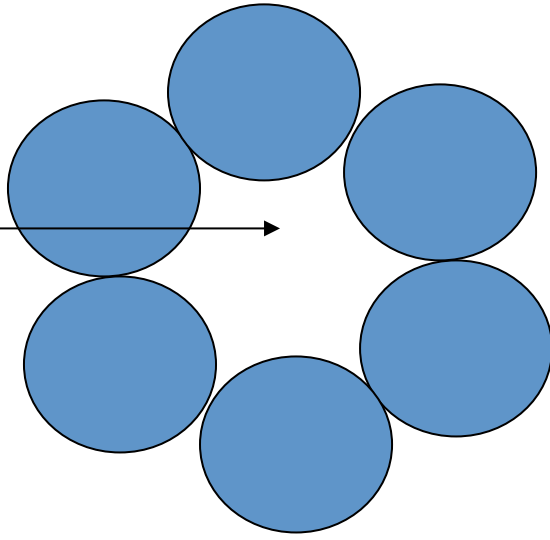


Домены для взаимодействия с внутриклеточными белками



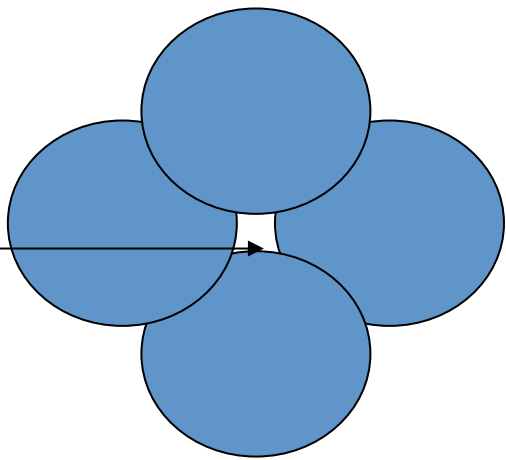
pentamer

Larger
pore



hexamer

Smaller
pore



tetramer

Основные домены каналов

Экстраклеточный домен:

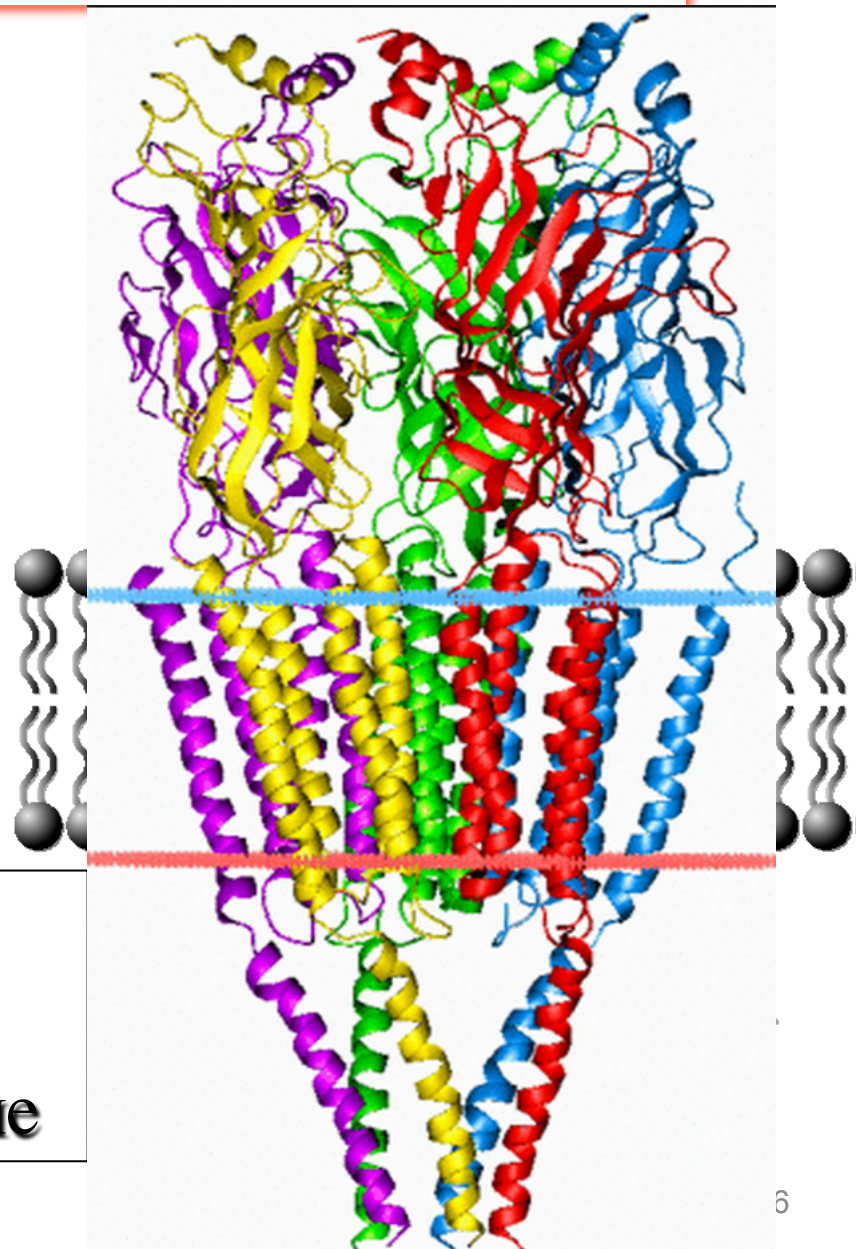
-рецептор (участок
связывания с лигандом)

Трансмембранный домен:

-ионная избирательность;
-время открытого состояния

Внутриклеточный домен:

-фосфорилирование;
-белок-белковое взаимодействие



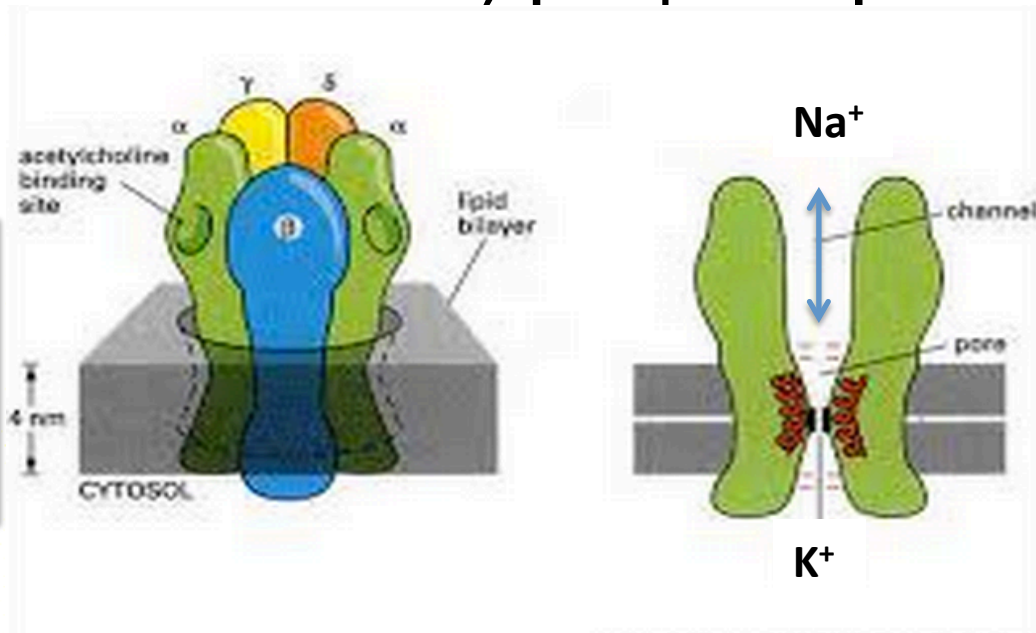
Пентамерные (цис-петельные) рецепторы

Возбуждение

Катион-избирательные

Ацетилхолин

Серотонин (5-НТ)

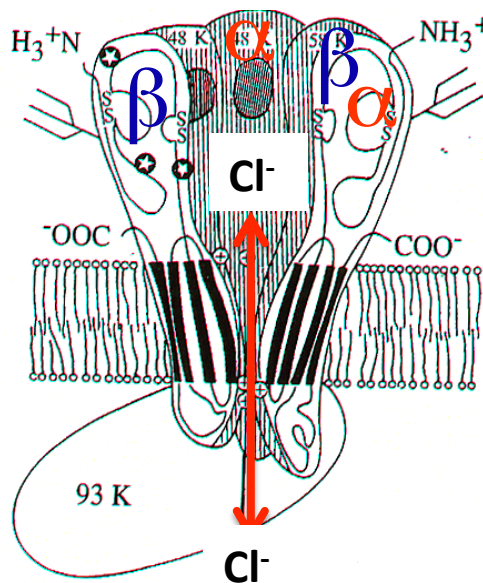


Торможение

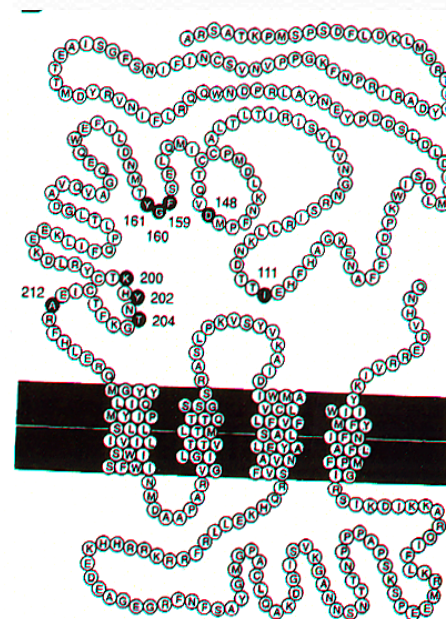
Анион-избирательные

GABA

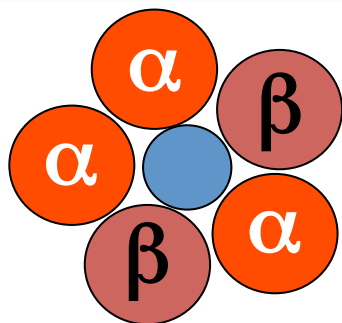
Glycine



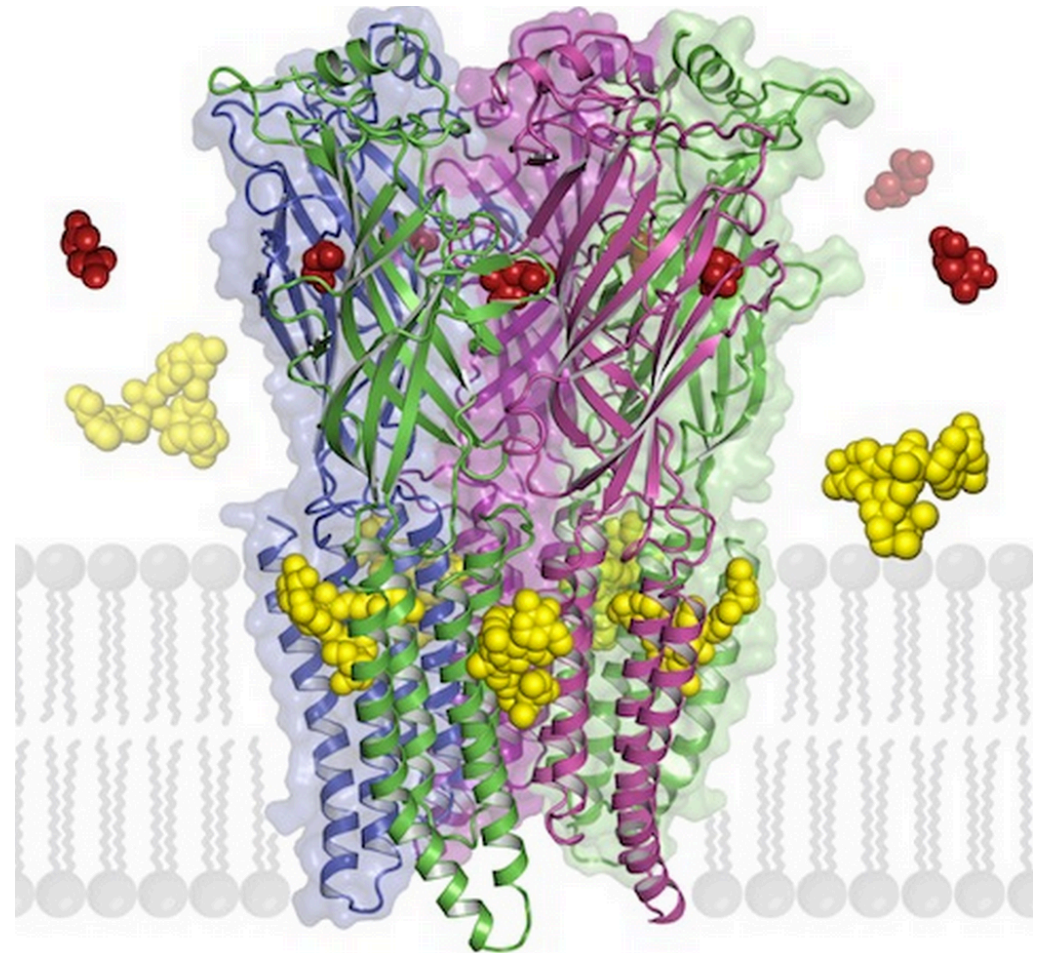
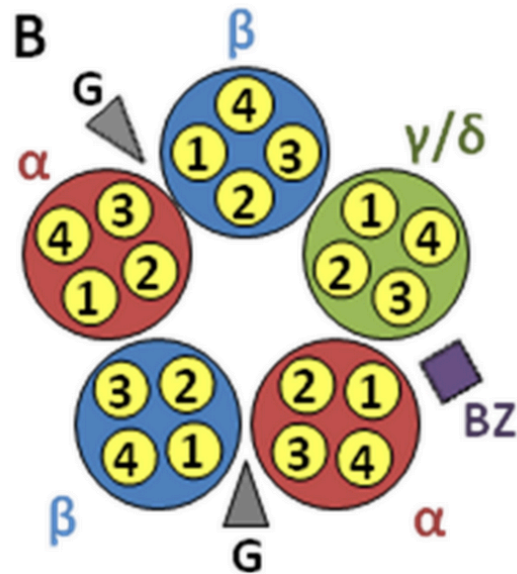
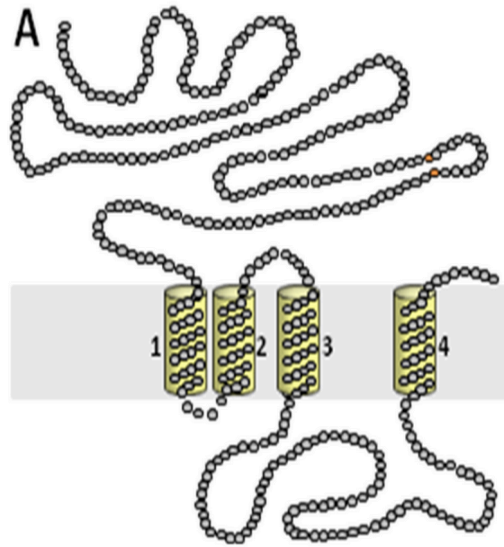
Glycine Receptor



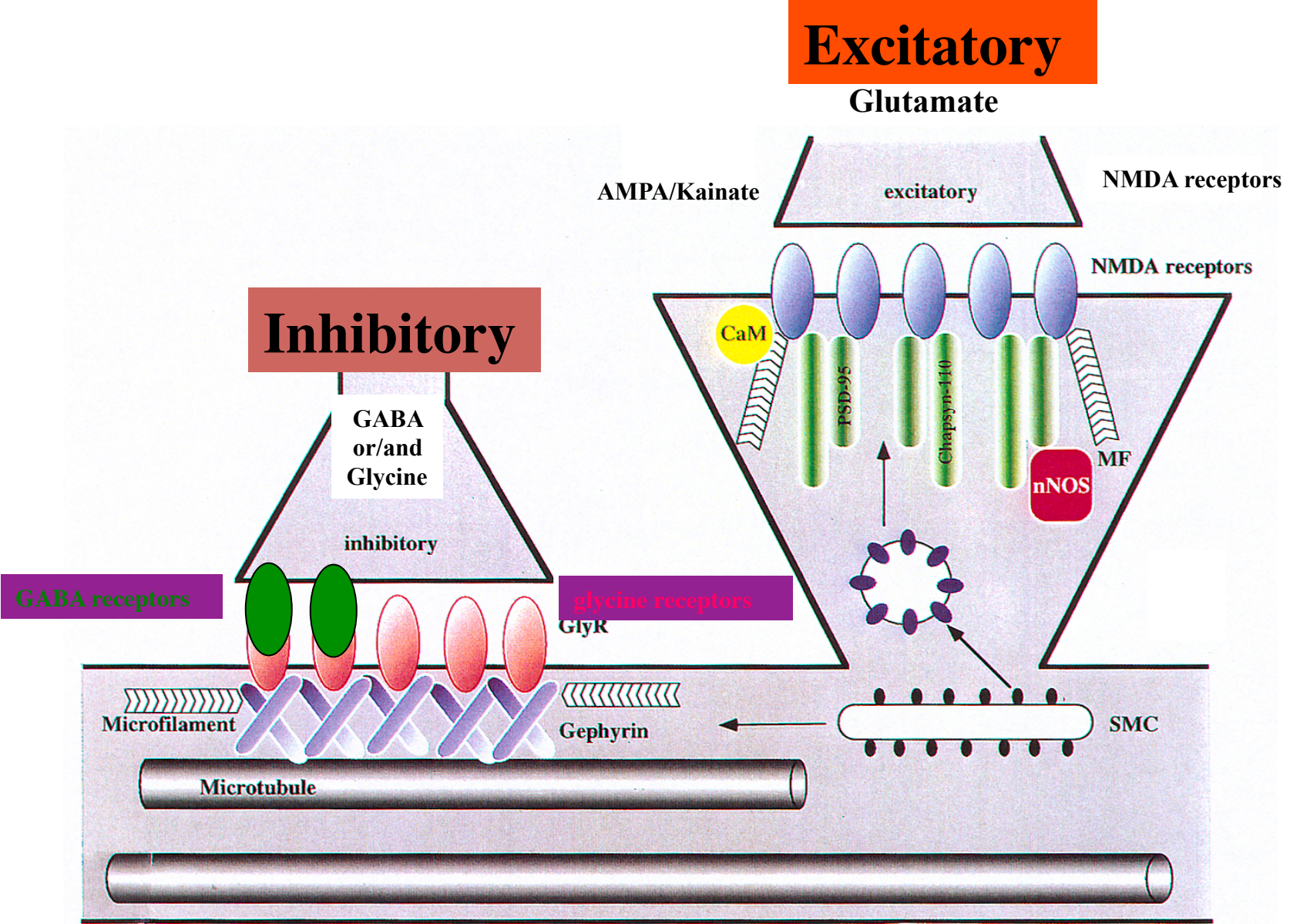
GlyR α subunit



Цис-петельные рецепторы: Нейромедиатор действует на границе субъединиц

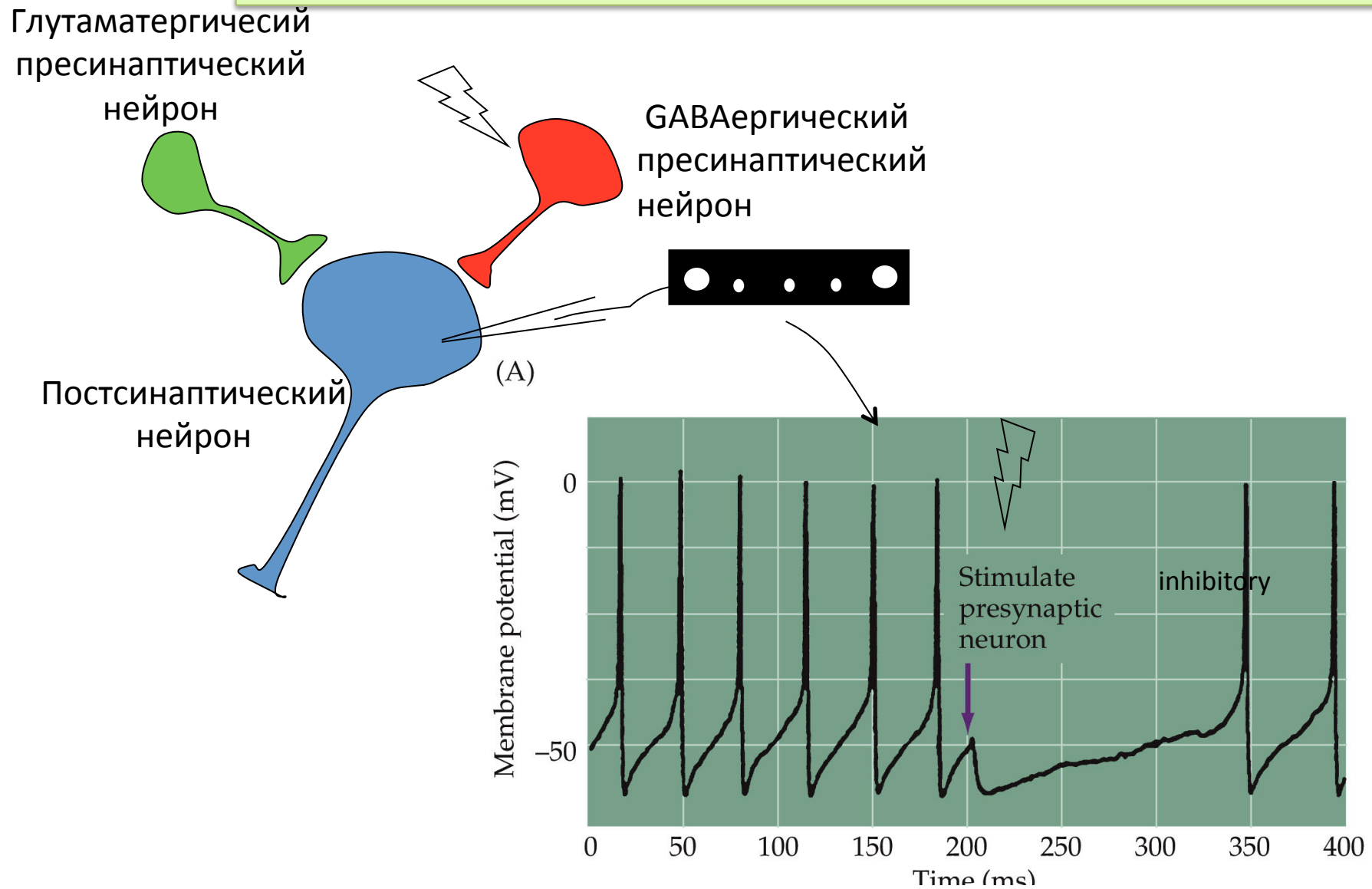


Основные нейромедиаторы в ЦНС



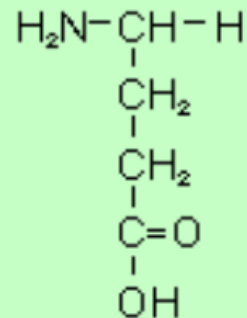
ГАМК – основной тормозной нейромедиатор в ЦНС

Тормозной нейромедиатор ингибирует возбуждение постсинаптического нейрона

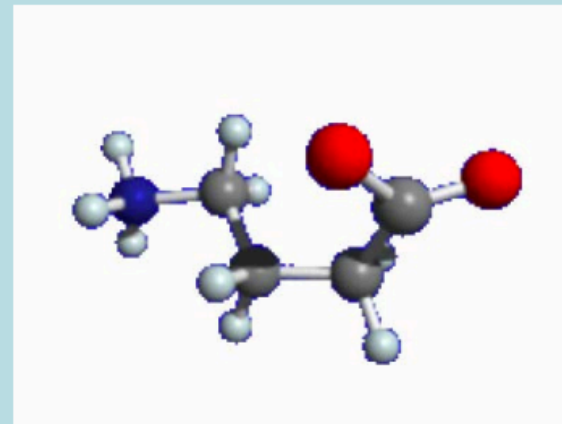


Ингибиторная синаптическая передача

What is GABA?



γ -aminobutyric acid

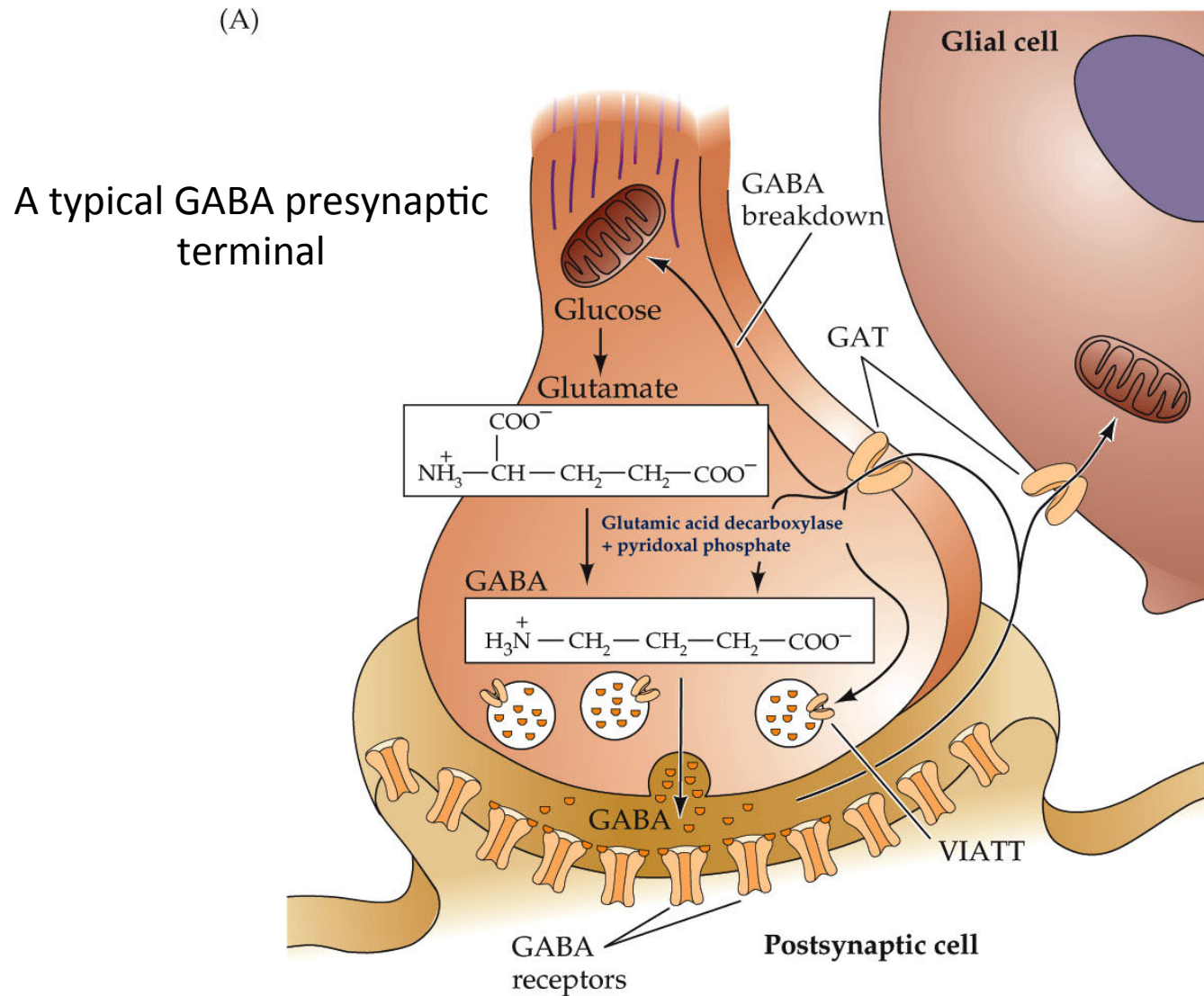


- Inhibitory neurotransmitter.
- ~1/3 of synaptic transmission in the brain is mediated by GABA.
- Neurons that synthesize and release GABA is called GABAergic neurons.

GABA receptors

- GABA_A receptors
 - Ligand-gated ion channels
 - Fast synaptic inhibition
- GABA_B receptors
 - GTP-binding protein coupled receptors
 - Slow synaptic inhibition
- GABA_C receptors

Whereas glutamate is the principal excitatory neurotransmitter, GABA is the principal inhibitory neurotransmitter in the brain



NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Figure 6.8 (Part 1)

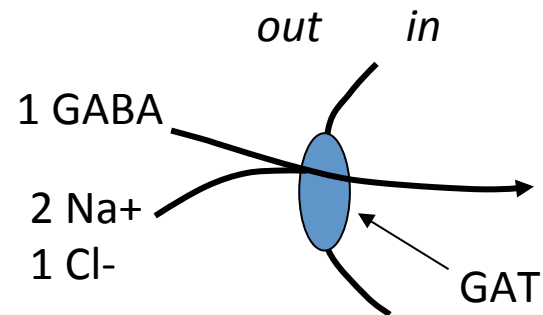
GABA release, reuptake

Vesicular release is the major mechanism

Uptake is mediated by plasma membrane transporters

GAT-1, GAT-2, GAT-3, BGT-1

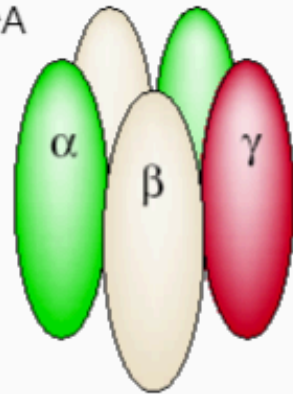
GAT1-3 in brain, BGT-1 in kidney but may also be in brain



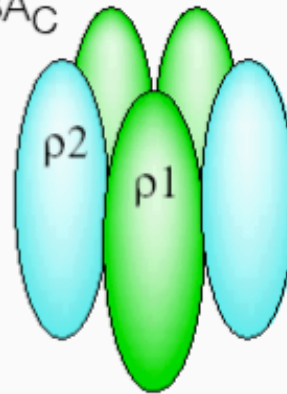
Molecular structure of GABA_A receptors

Receptor type

GABA_A



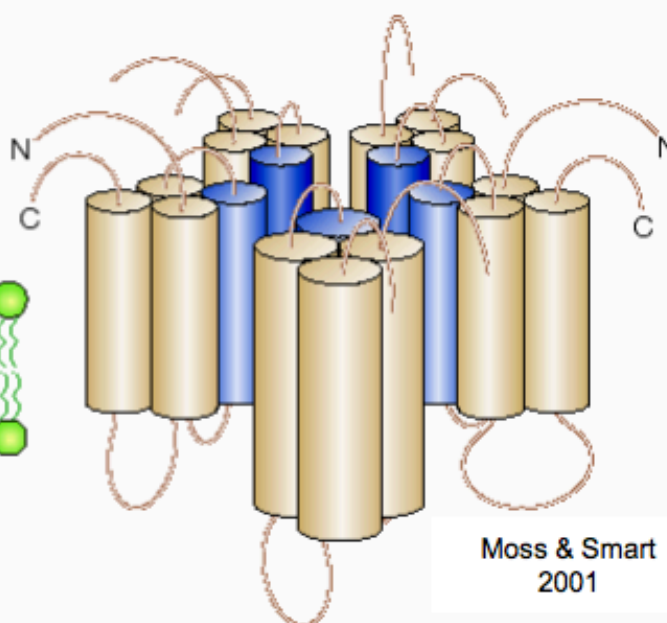
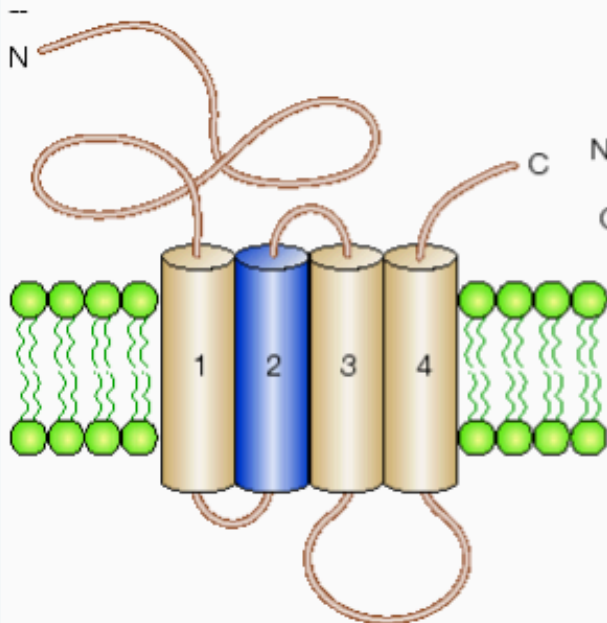
GABA_C



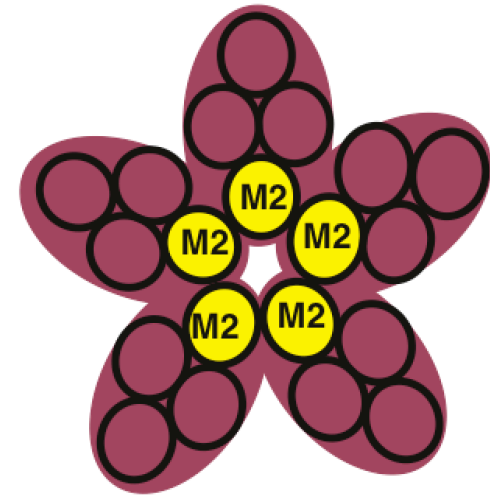
Subunit diversity

α1-6, β1-3, γ1-3, δ, ε, π and θ

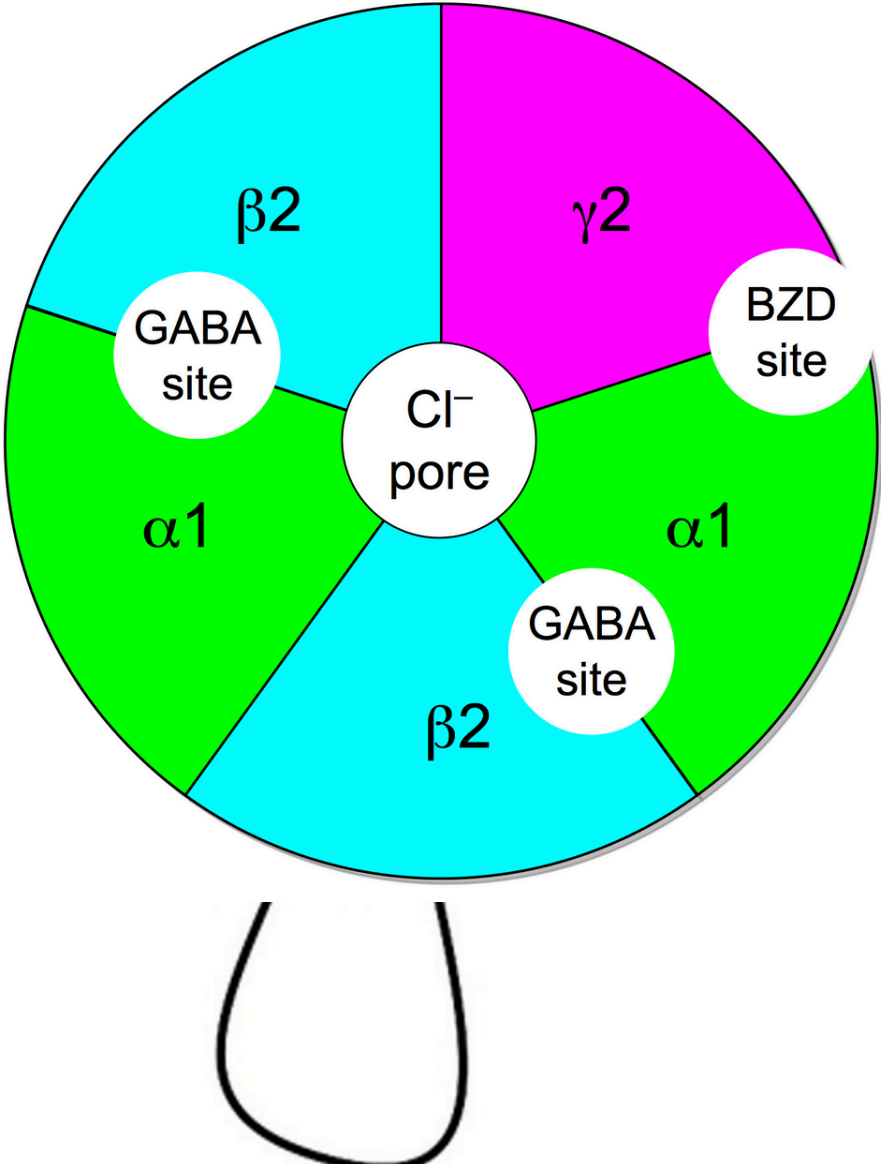
ρ1-ρ3



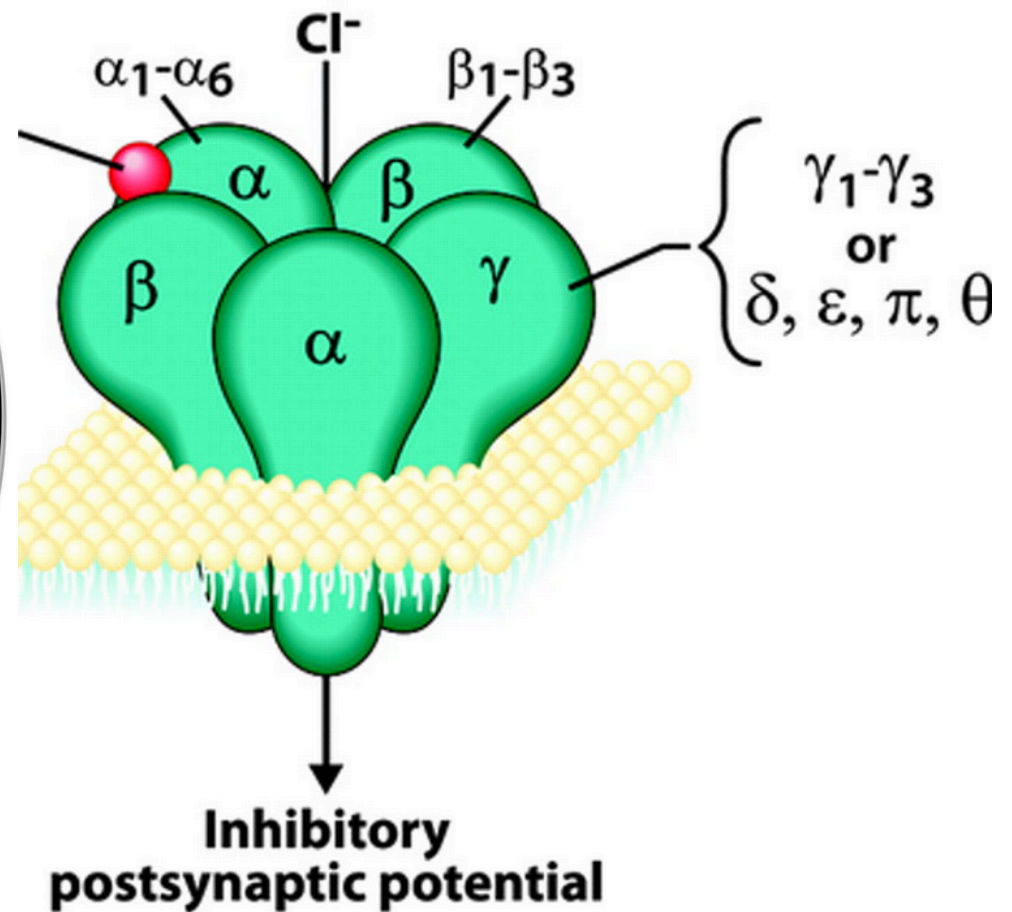
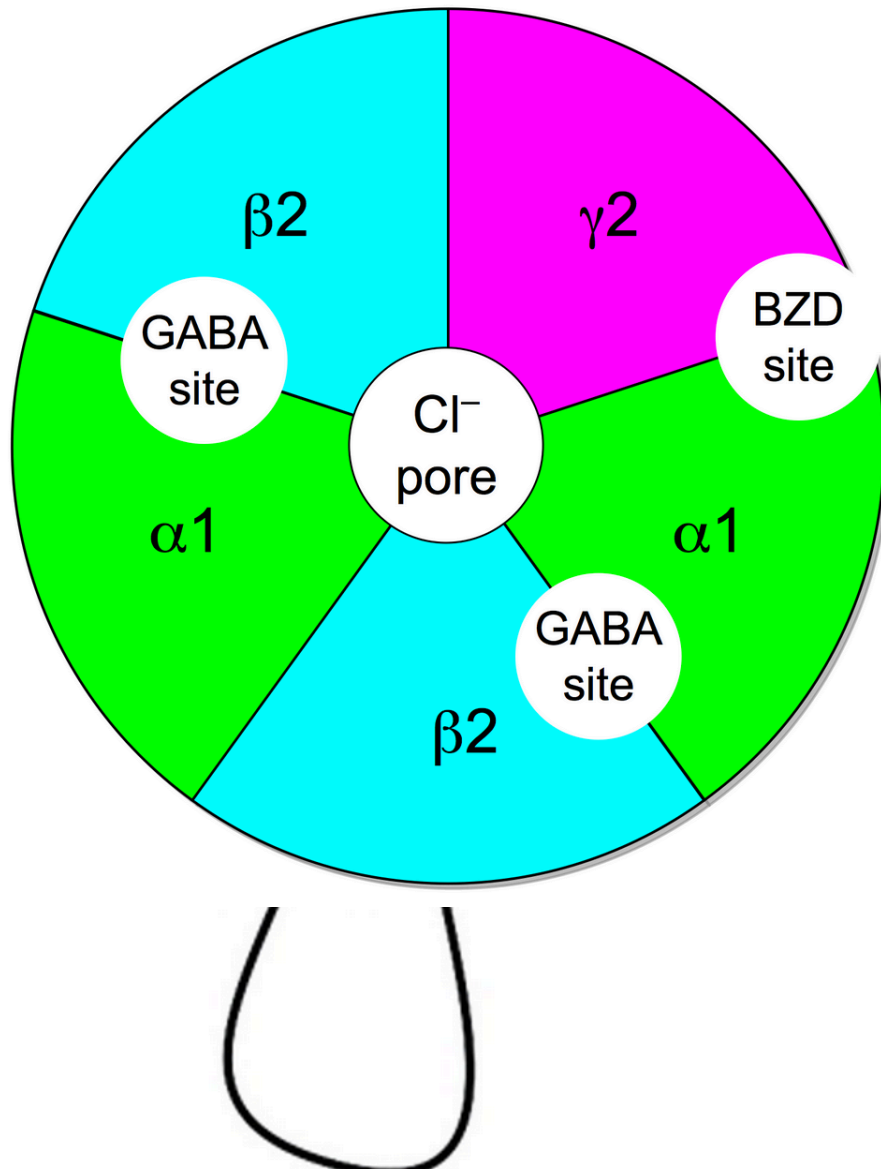
Moss & Smart
2001



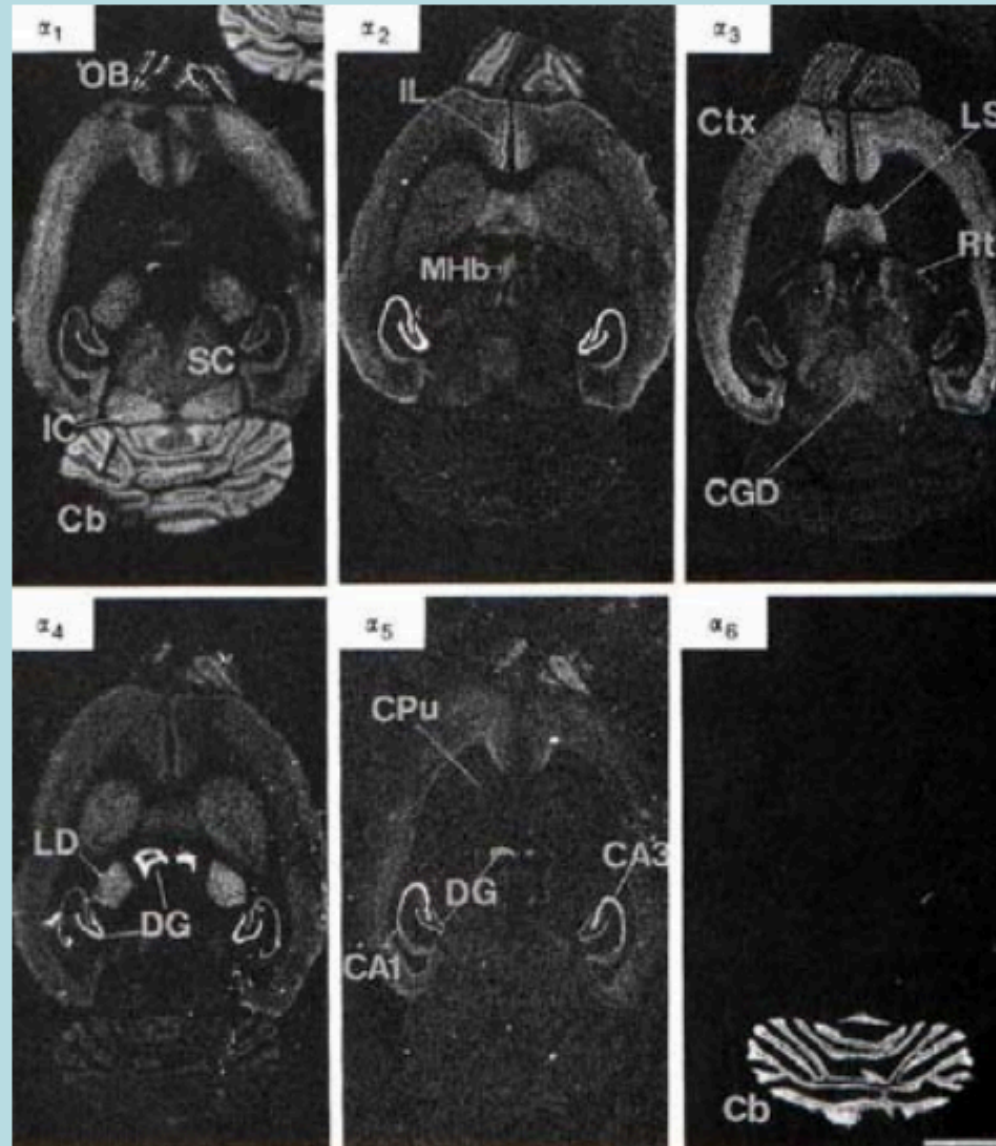
Структурная организация ГАМК рецепторов



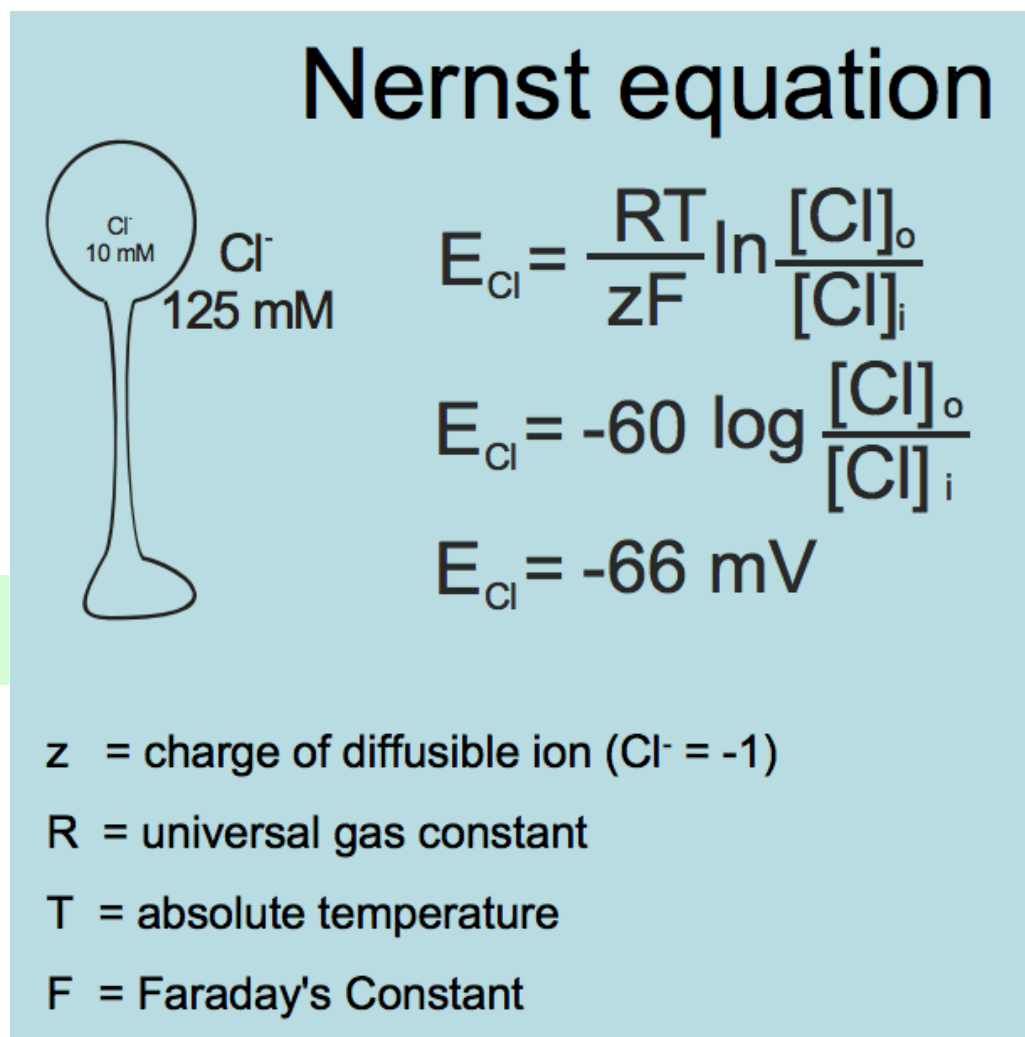
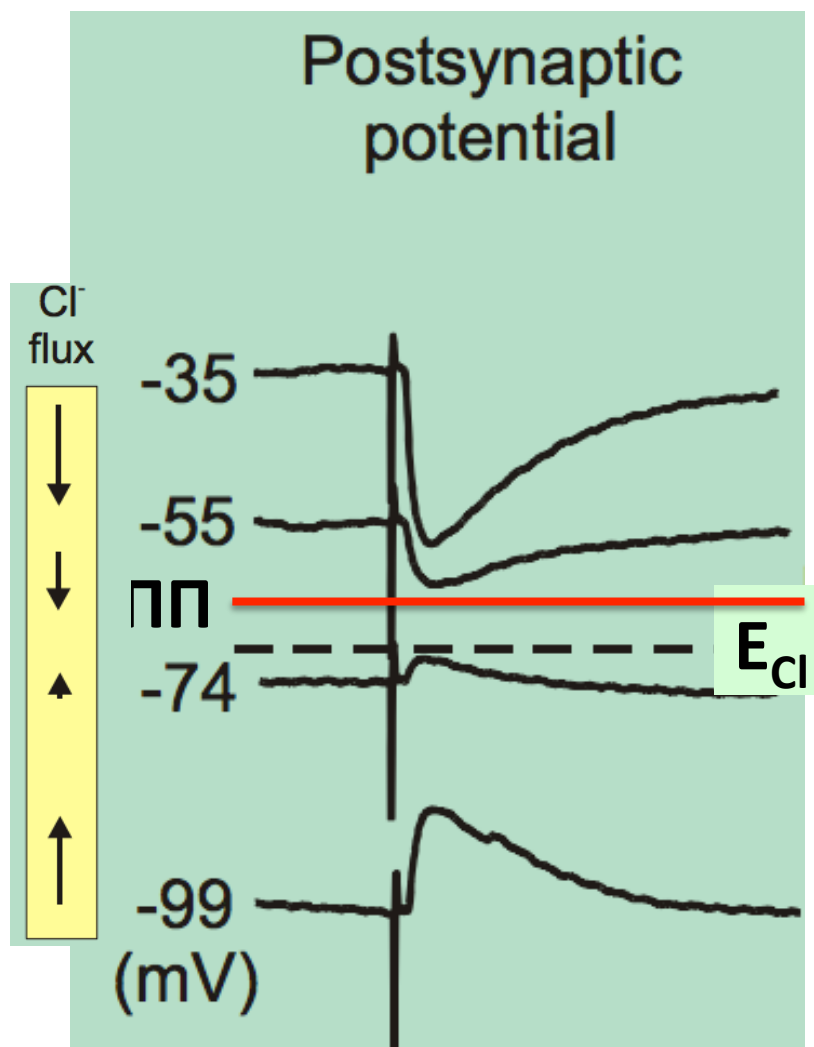
Структурная организация ГАМК рецепторов



Distribution of GABA_AR α -subunit mRNA in rat brain

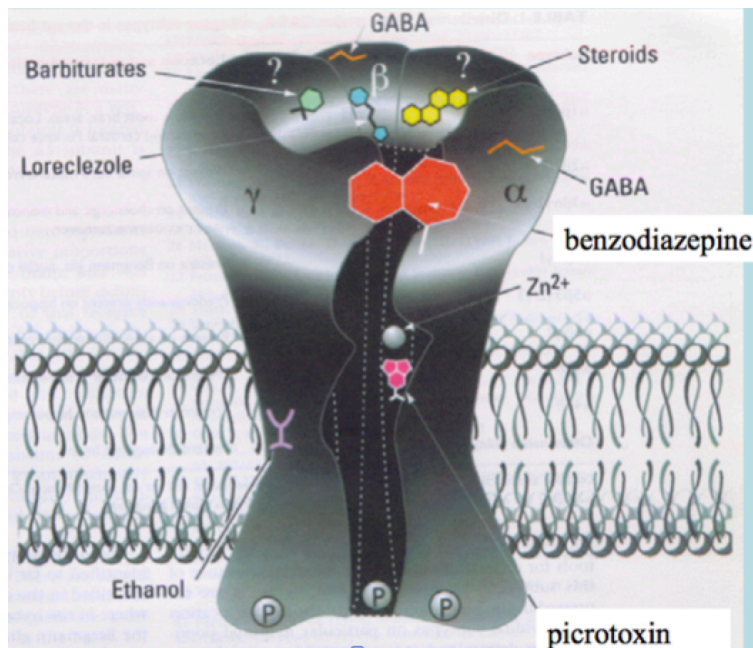


Как ГАМК вызывает торможение

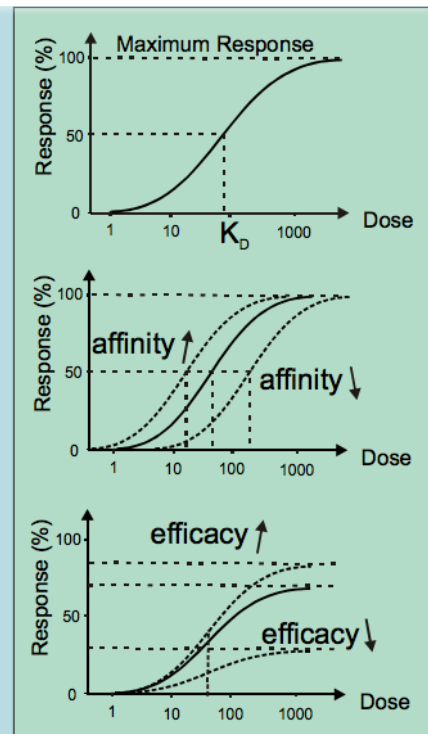


1. Гиперполяризация клетки
2. Уменьшение сопротивления клетки (шунтирование)

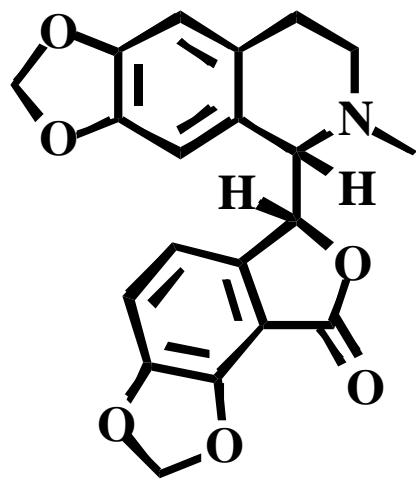
Фармакология ГАМК_A рецепторов



- Agonists
 - GABA, muscimol
- Antagonists
 - Bicuculline, picrotoxin, gabazine
- Modulators
 - Zn²⁺
 - Neurosteroids
 - Benzodiazepines
 - Anesthetics
 - Barbiturates
 - Alcohol



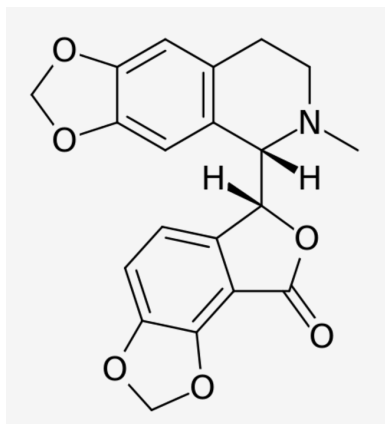
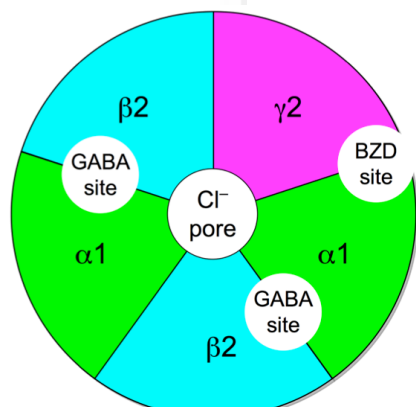
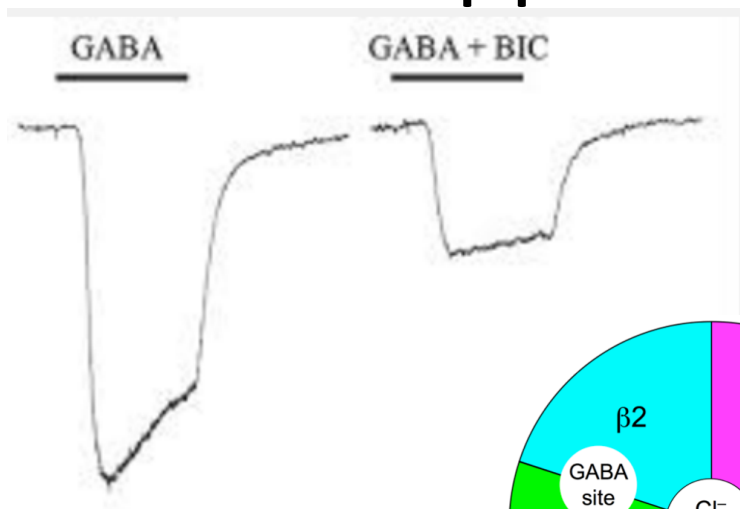
Бикуккулин – антагонист ГАМК рецепторов



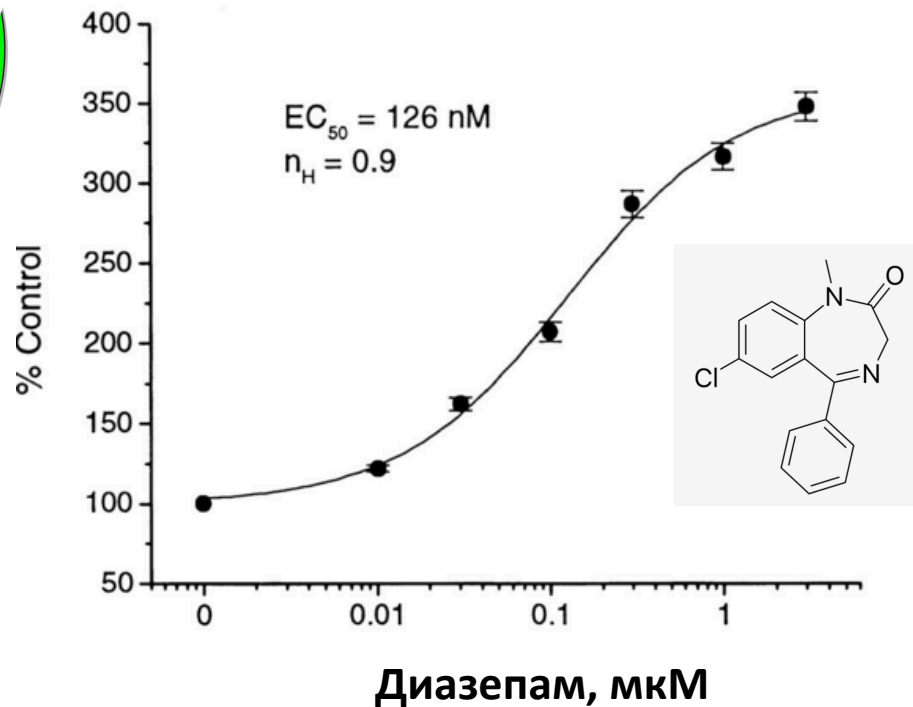
Peony bicuculline



Действие конкурентного антагониста и бензодиазепинового модулятора



Бикуккулин



GABA_A receptor pharmacology

Antagonists:

Bicuculline	competitive
SR95531 (gabazine)	competitive
Picrotoxin	mixed competitive, non-competitive

Penicillin G	open channel block
Pentelenetetrazole (PTZ)	open channel block
Pregnenolone sulfate	non-competitive

Agonist:

Muscimol
Barbiturates, neurosteroids (high concentrations)

Enhancers:

Benzodiazepines
Barbiturates, neurosteroids (low concentrations)

GABA_A receptor antagonists are important research tools, but not clinically useful. GABA_A receptor enhancement, but not direct agonism, is useful therapeutically in neurology.

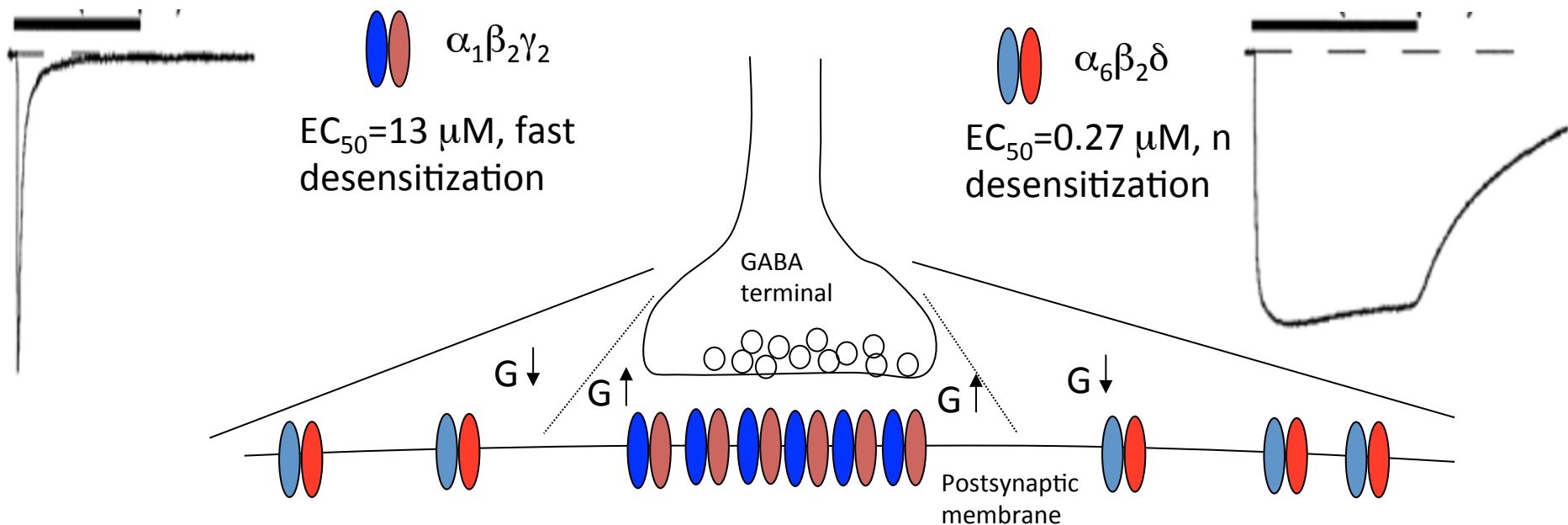
ГАМК рецепторы и болезни

- ГАМК рецептор – основная мишень для терапии:
 - боли
 - эпилепсии
 - беспокойства
 - депрессии
 - нарушений сна

К важности разнообразия рецепторов

Разные субъединицы обладают разными функциональными свойствами.

Это позволяет им высокоэффективно выполнять разные функции



Низкая чувствительность и быстрая десенситизация $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ подходят для передачи сигналов в синапсах, где ГАМК в высокой концентрации. Высокая чувствительность к ГАМК и отсутствие десенситизации позволяют $\alpha_6\beta_2\delta$ детектировать низкие концентрации ГАМК вне активной зоны синапса

ГАМК рецепторы – на память

- Анион- избирательные каналы
- Вызывают торможение пре- и постсинаптических областей
- Важные терапевтические мишени
- Мутации генов могут приводить к патологиям (эпилепсии)

