

**Молекулярная организация нервной системы**

**Лекция 16: Тормозные рецептор-  
управляемых ионные каналы: глицин**

**Казанский медицинский университет**

**Казань**

**Лекция**

**декабрь 2015**

**П.Д. Брежестовский**

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

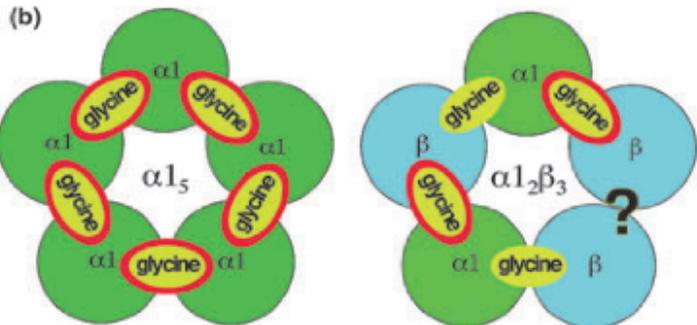
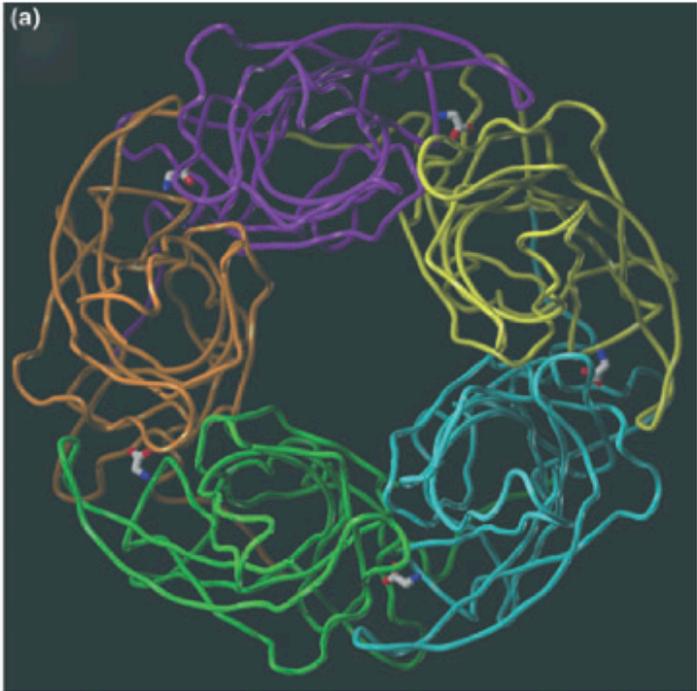
Марсель, Франция

[piotr.bregestovski@univ-amu.fr](mailto:piotr.bregestovski@univ-amu.fr) [pbreges@gmail.com](mailto:pbreges@gmail.com)

# Тормозные синапсы: молекулярная организация рецепторов и патологии

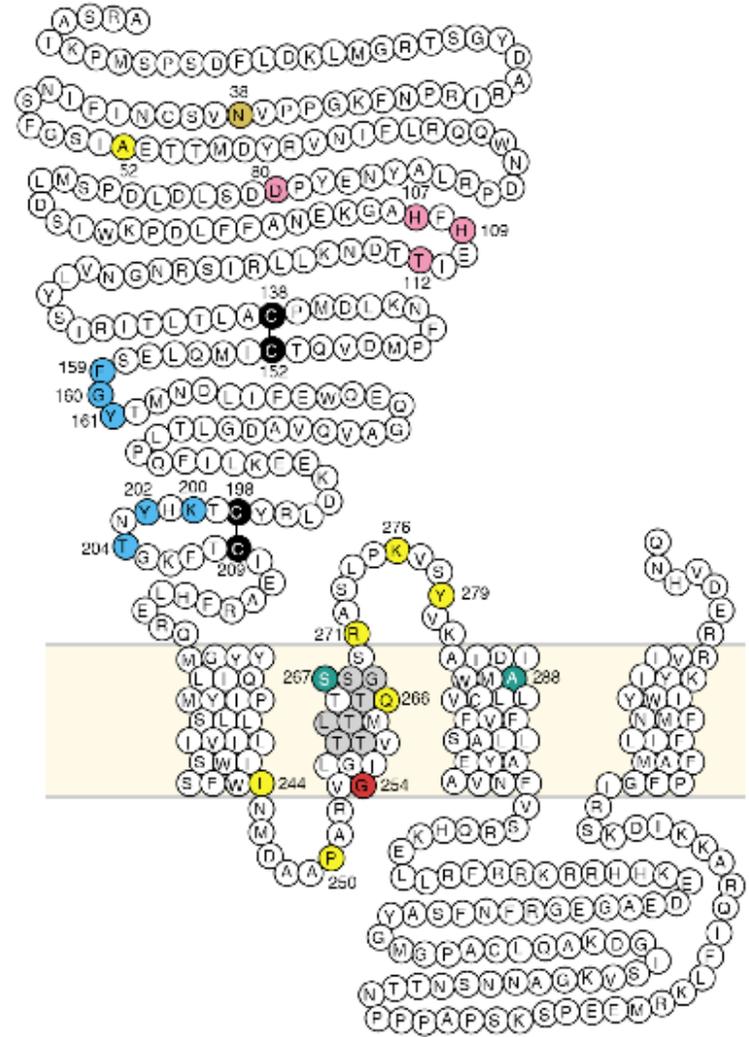
- Глицин – основной тормозной медиатор в спинном мозге
  - Некоторые функции глициновых рецепторов
  - Субъединицы глициновых рецепторов
  - Распределение глициновых рецепторов
  - Патологии глицинергической системы
- Как осуществляется ионная избирательность возбуждающих и тормозных рецепторов

# Рецептор глицина



Гомо-  
олигомерные

гетеро-



Альфа-субъединица

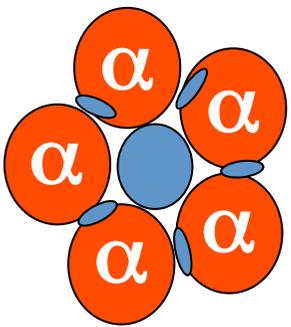
# Ligand-gated channels

**Cation-selective**

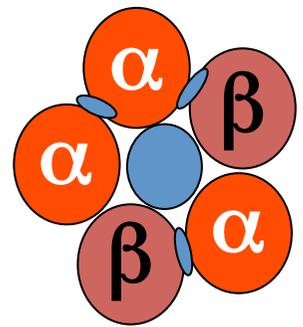
Acetylcholine  
Serotonin (5-HT)

**Anion-selective**

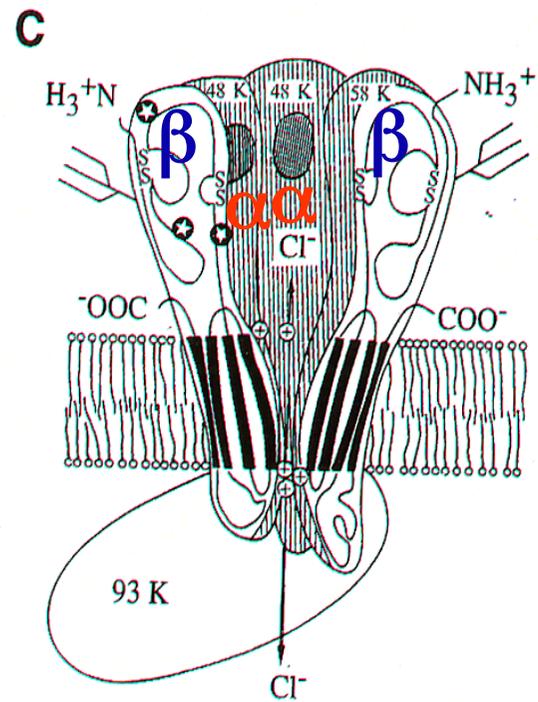
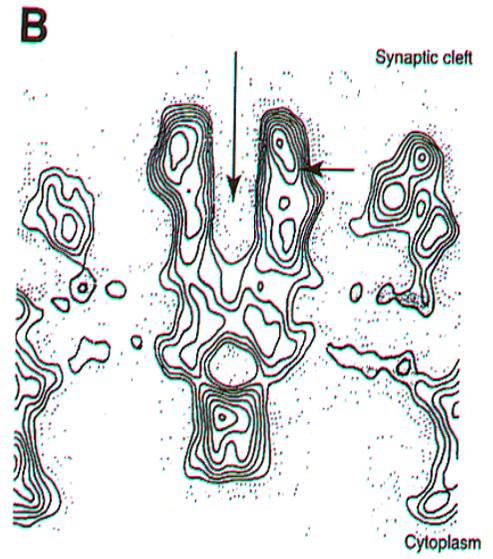
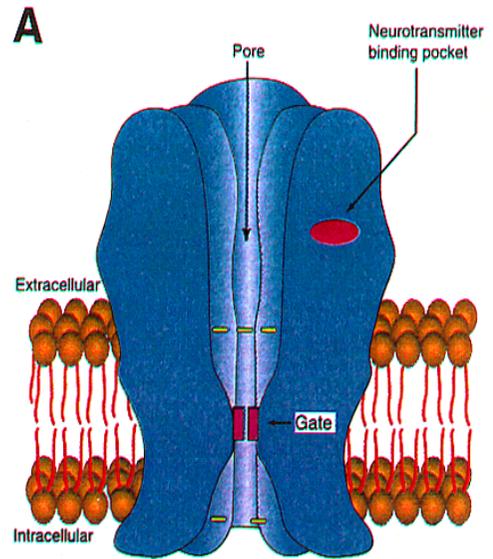
GABA  
Glycine



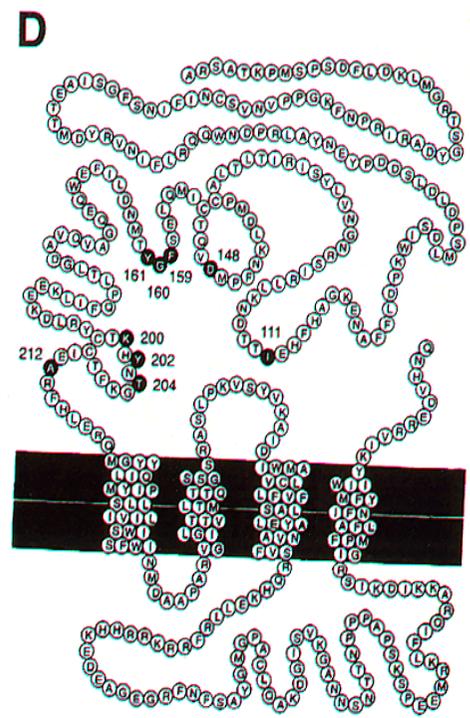
homo-



hetero-oligomeric

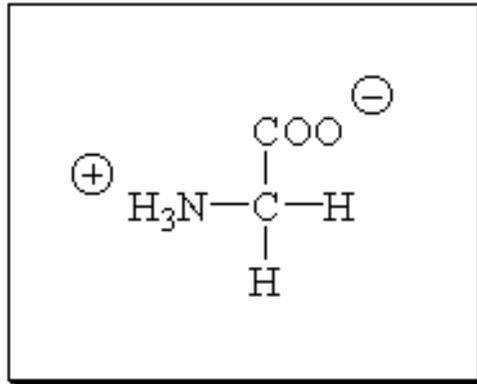


Glycine Receptor



GlyR  $\alpha$  subunit

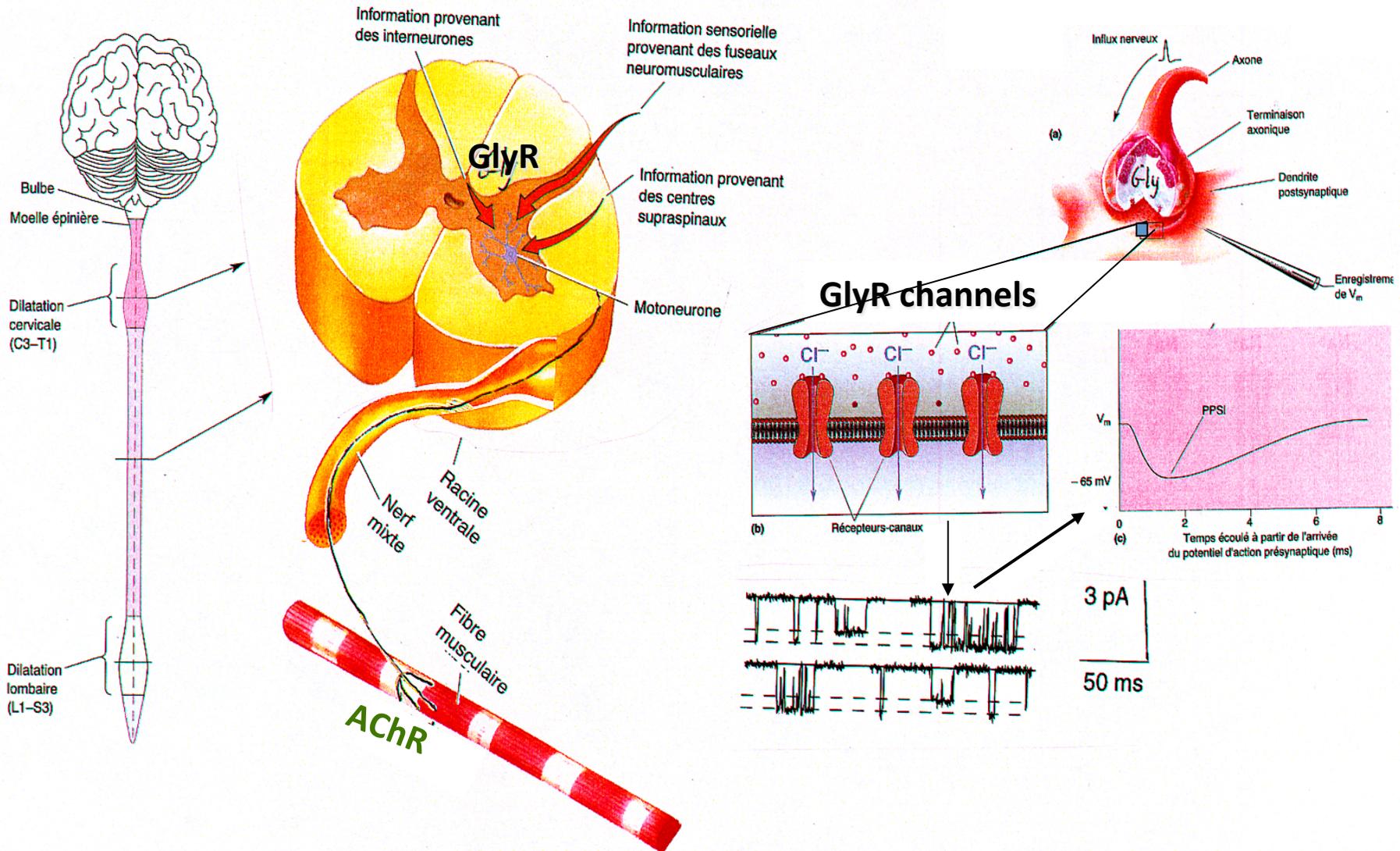
# Рецепторы глицина



Ствол головного мозга  
и спинной мозг



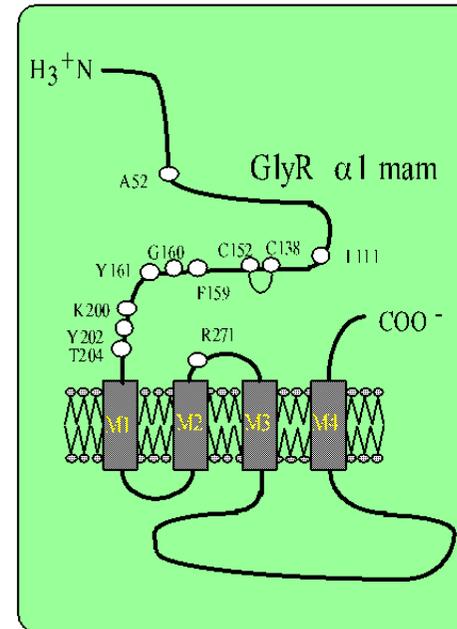
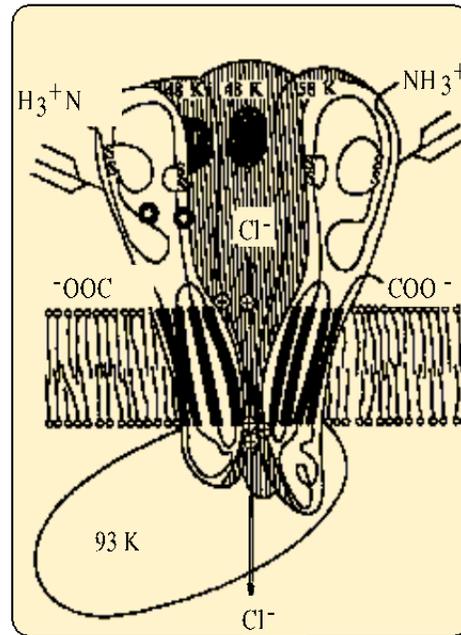
# Glycine receptor channels



# Некоторые функции глициновых рецепторов

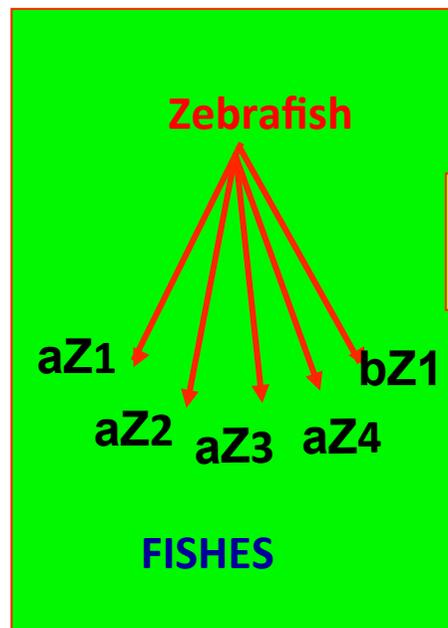
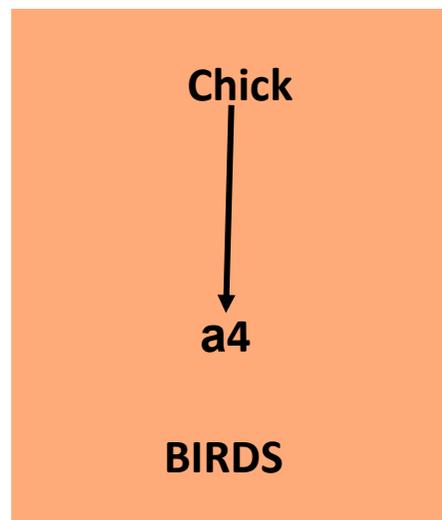
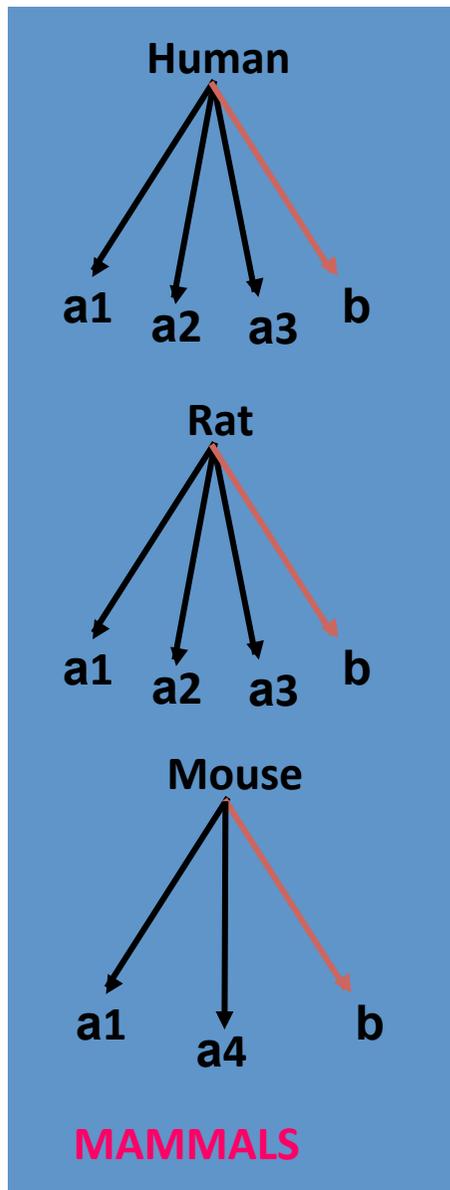
- **Контроль движения**
- **Контроль боли** (угнетение ноцицептивных сигналов)
- **Обработка сенсорных сигналов:**
  - **Слух** (центральные слуховые пути)
  - **Зрение** (рецептивные поля сетчатки)

# Glycine Receptor Channel



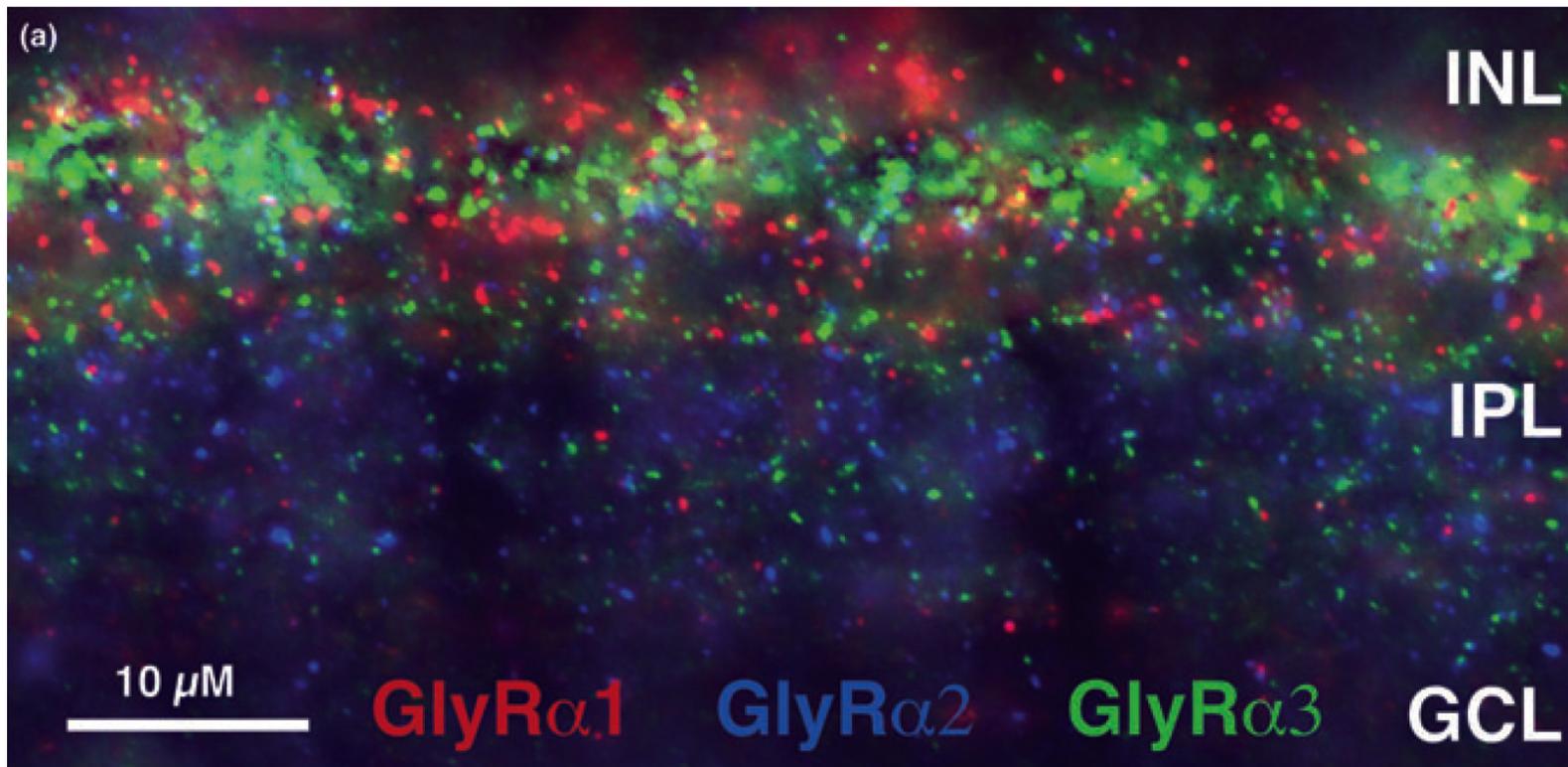
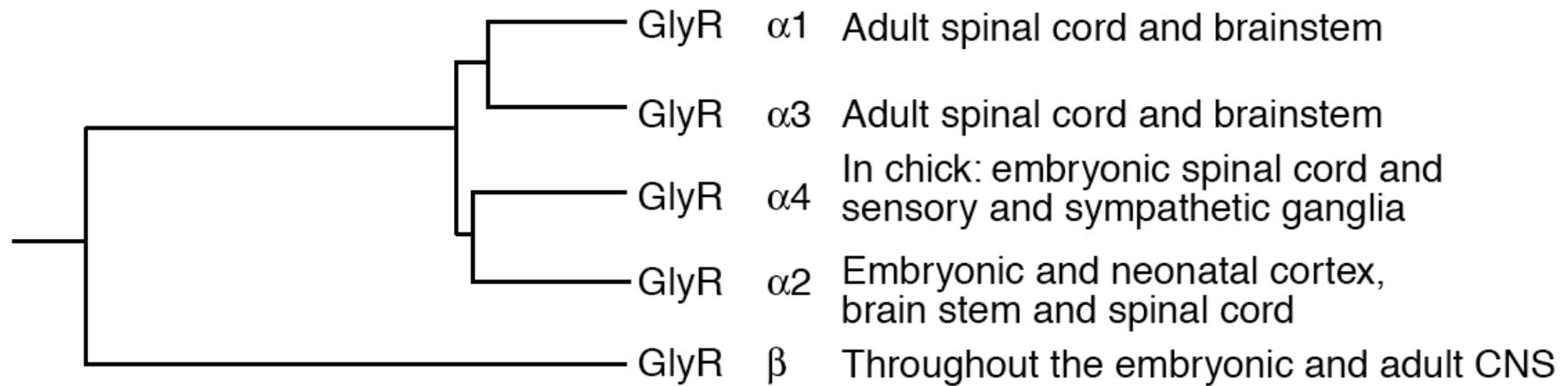
	peptide signal	NH <sub>2</sub> term	M1	M2	M3	M4	C term			
<b>α1</b>										
% homologies :										
α1r	.63	.95	.95	1	1	1	.93	.71	.72	.55
α1h	.28	.95	.95	1	1	1	.93	.69	.67	.64
α2r	<.01	.87	1	1	.94	1	.89	.63	.94	.73
α2h	<.01	.88	1	1	.94	1	.89	.51	.89	.73
α3r	<.01	.92	1	1	.94	1	.93	.44	.78	.67

# Глициновые рецепторы позвоночных

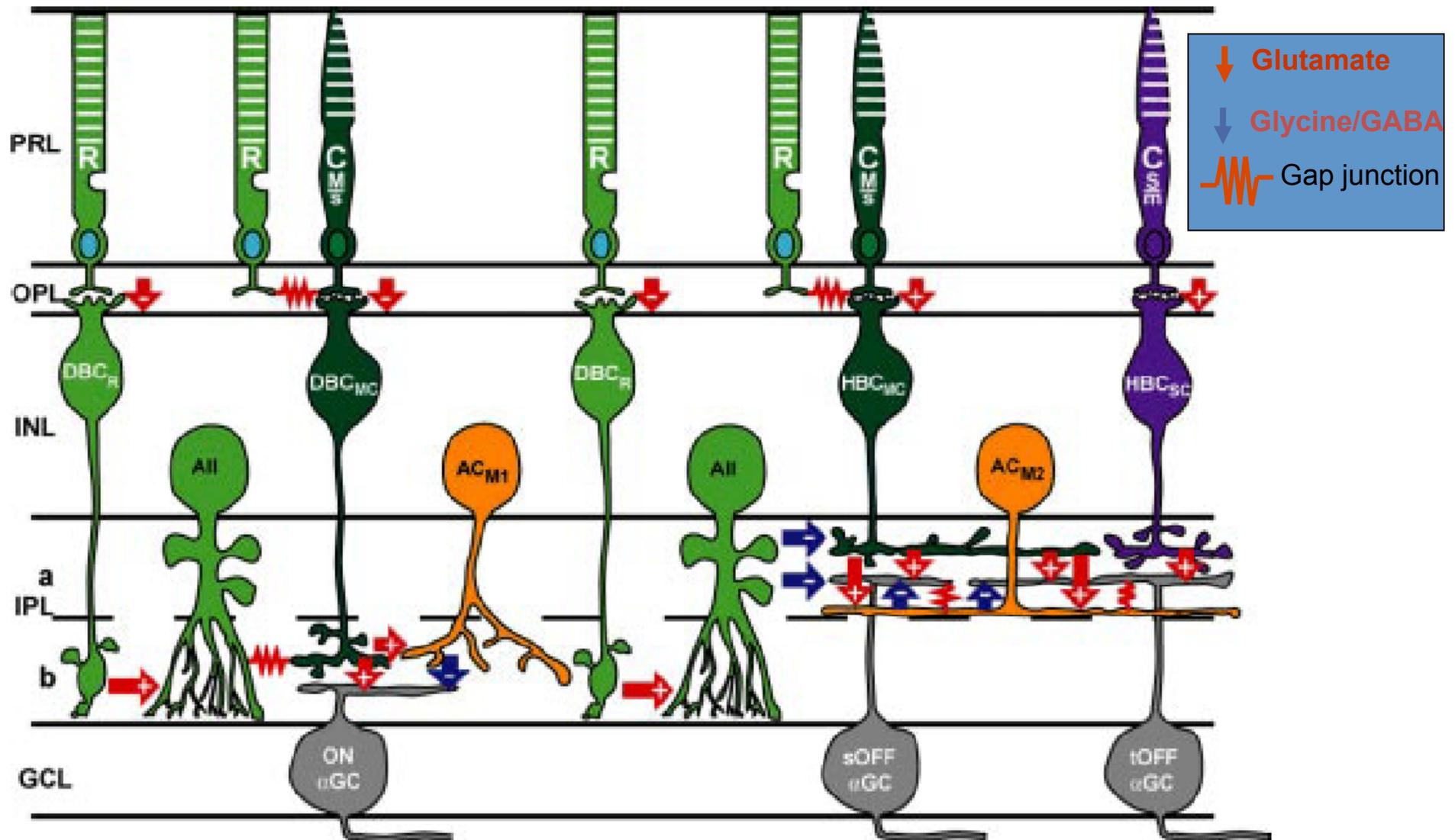


Клонированы в  
Институте Пастера

# Распределение рецепторов глицина

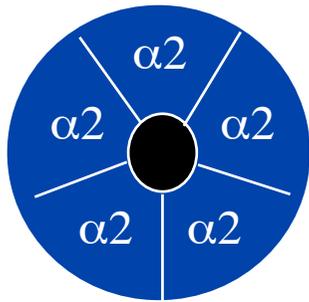
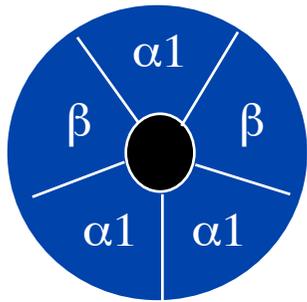


# Synaptic circuit diagram of the ON and OFF ganglion cells in the mouse retina

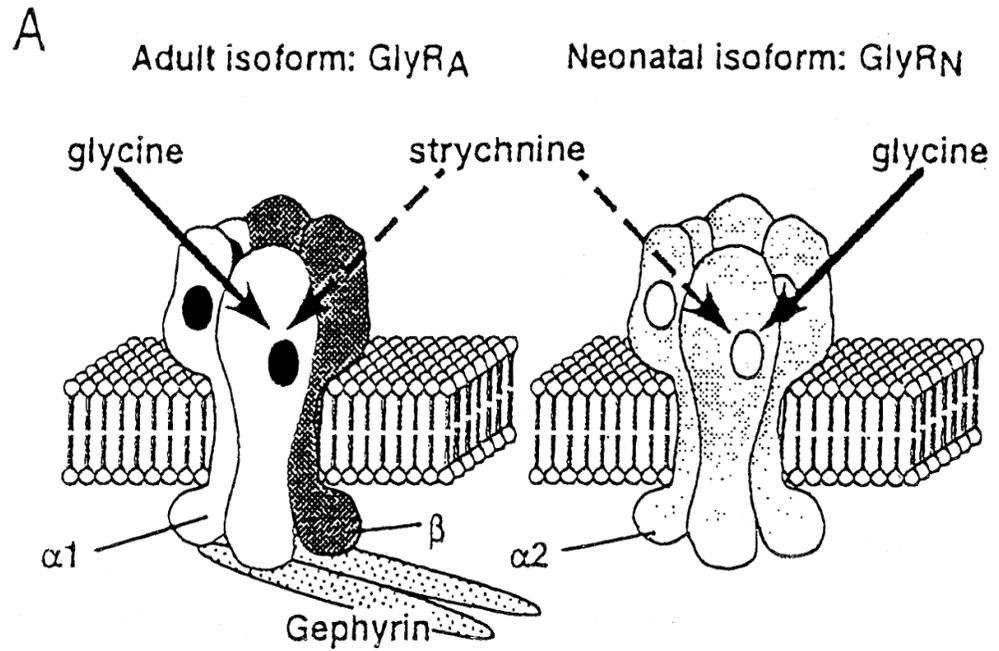




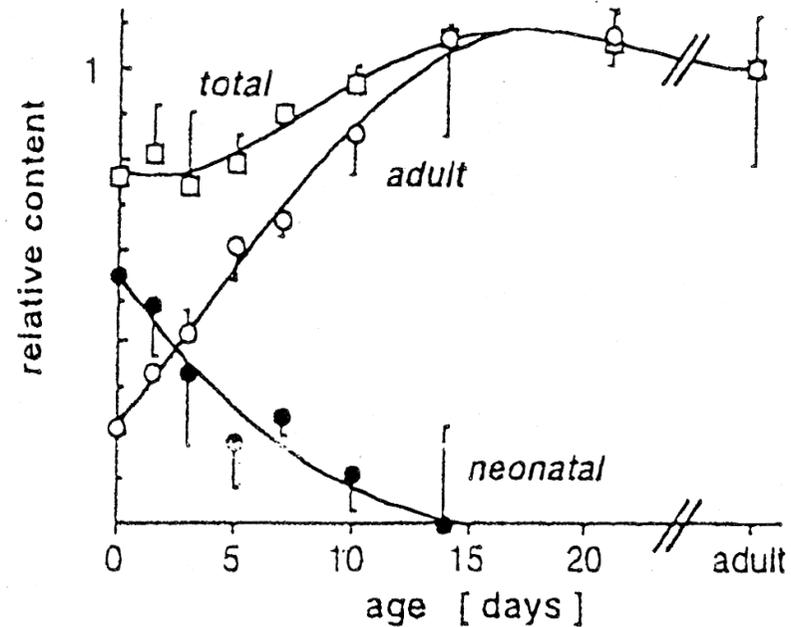
**Взрослый**



**Эмбрион и младенец**



B



# Heritable channelopathies

## Glycine Receptor

### → Hyperekplexia (Startle Disease)

Chromosome:5q (human)

Subunit:  $\alpha 1$   
(R271, K276, Y279, I244)

Reduced agonist sensitivity, single-channel conductance

### → Spasmodic:

Chromosome:5q (human)  
11 (mouse)

Subunit:  $\alpha 1$ , (A52S)

Reduced agonist sensitivity

### → Spasmic:

Chromosome:3 (mouse)

Deficiency of  $\beta$  subunit

Reduced expression of GlyR (absence of anchoring with gephyrin)

### → Oscillator:

Chromosome:11 (mouse)

$\alpha 1$ : loss of cytoplasmic loop & M4

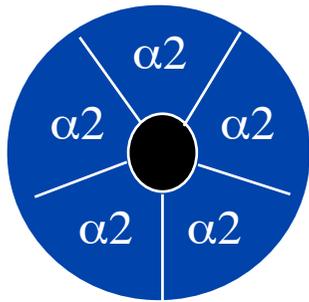
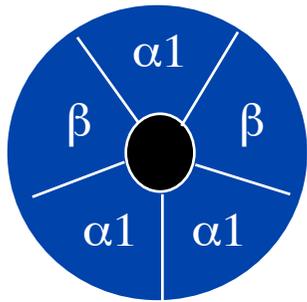
Reduced expression of GlyR



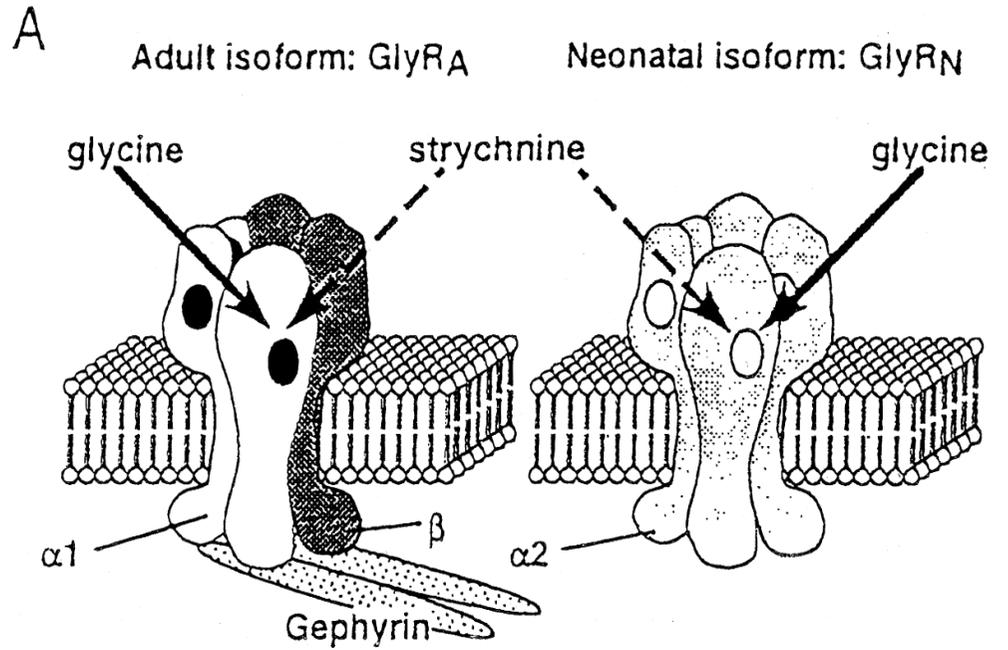
- Гиперплексия чаще проявляется у младенцев



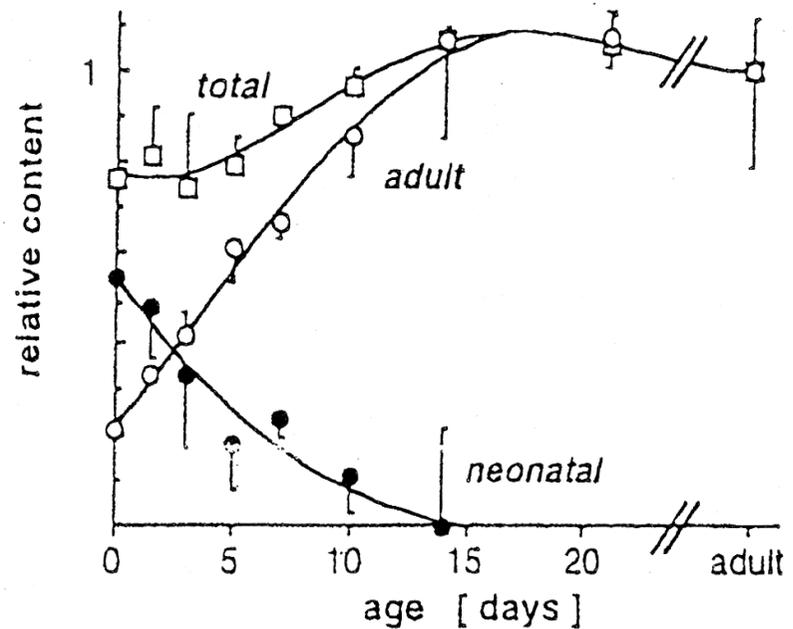
**Взрослый**



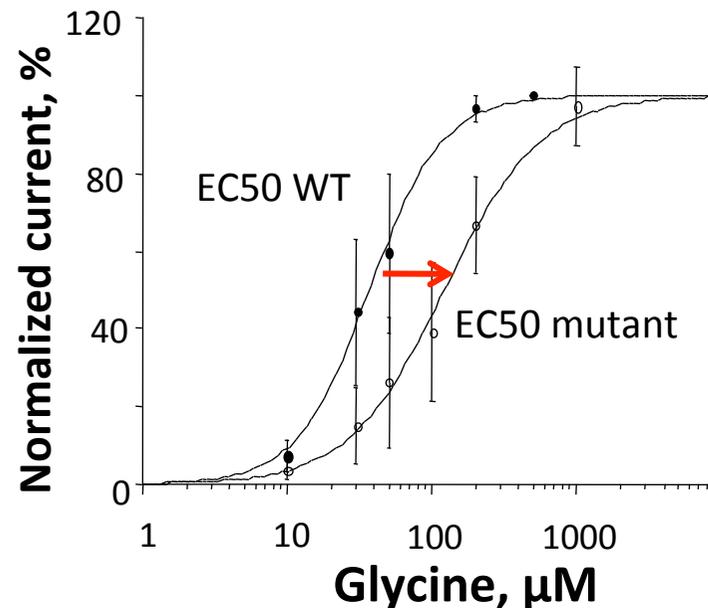
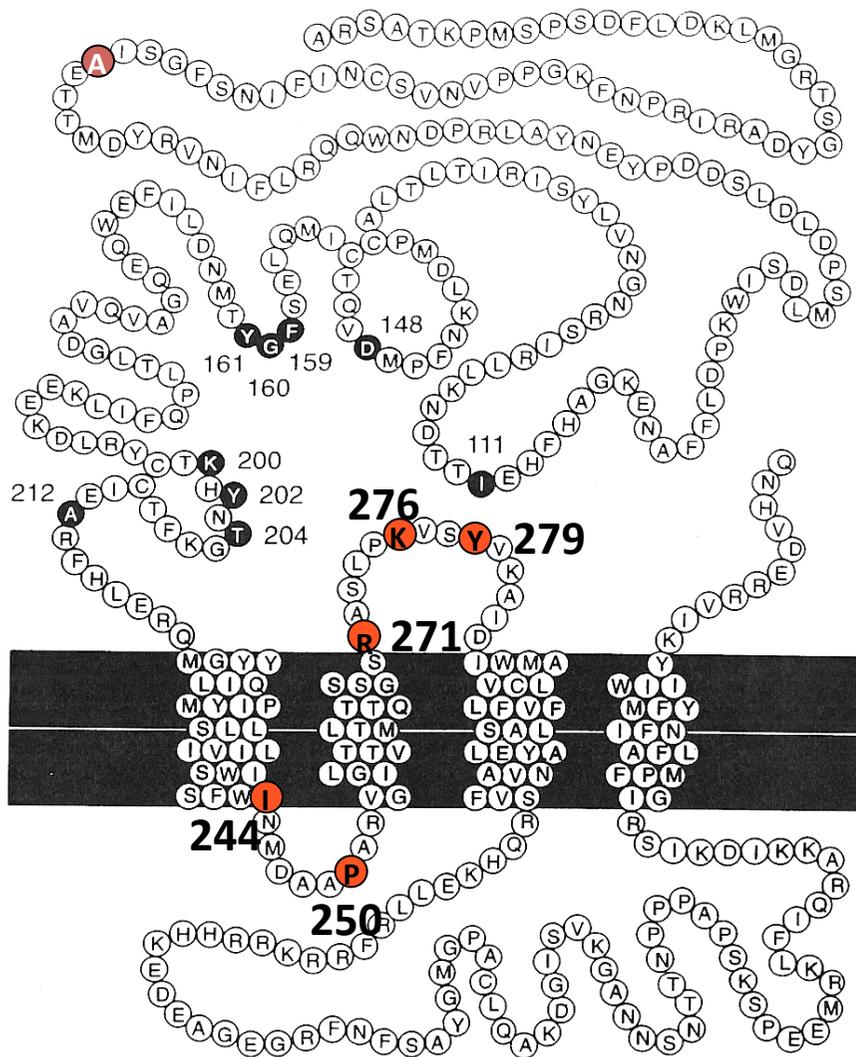
**Эмбрион и младенец**



B

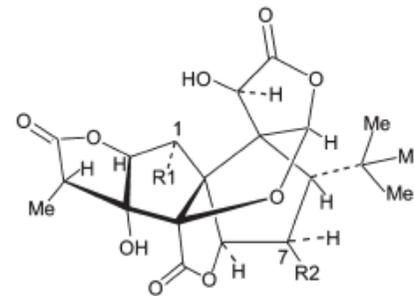
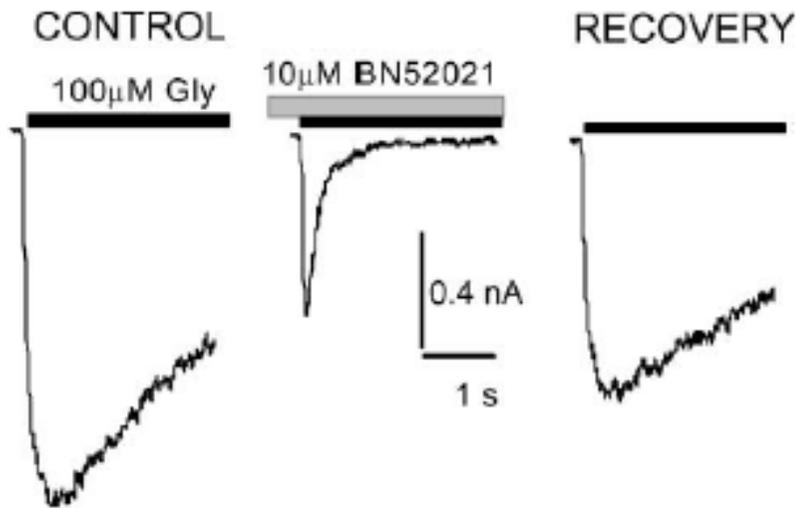


# Мутации вызывающие гиперкплексию



Пониженная чувствительность к агонисту

# Джинко Билоба



	R1	R2
Ginkgolide A	H	H
Ginkgolide B	OH	H
Ginkgolide C	OH	OH
Ginkgolide J	H	OH

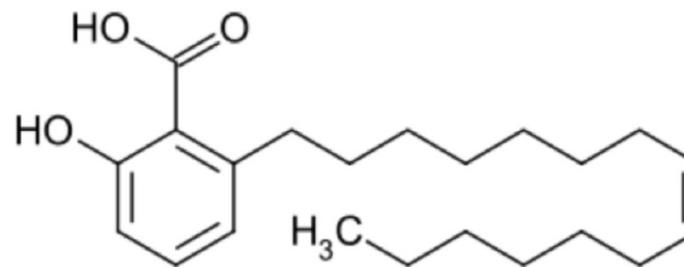


*E.L. Kondratskaya et al. / Neurochemistry International 40 (2002) 647–653*

## Компоненты экстракта Джинко Билобы:

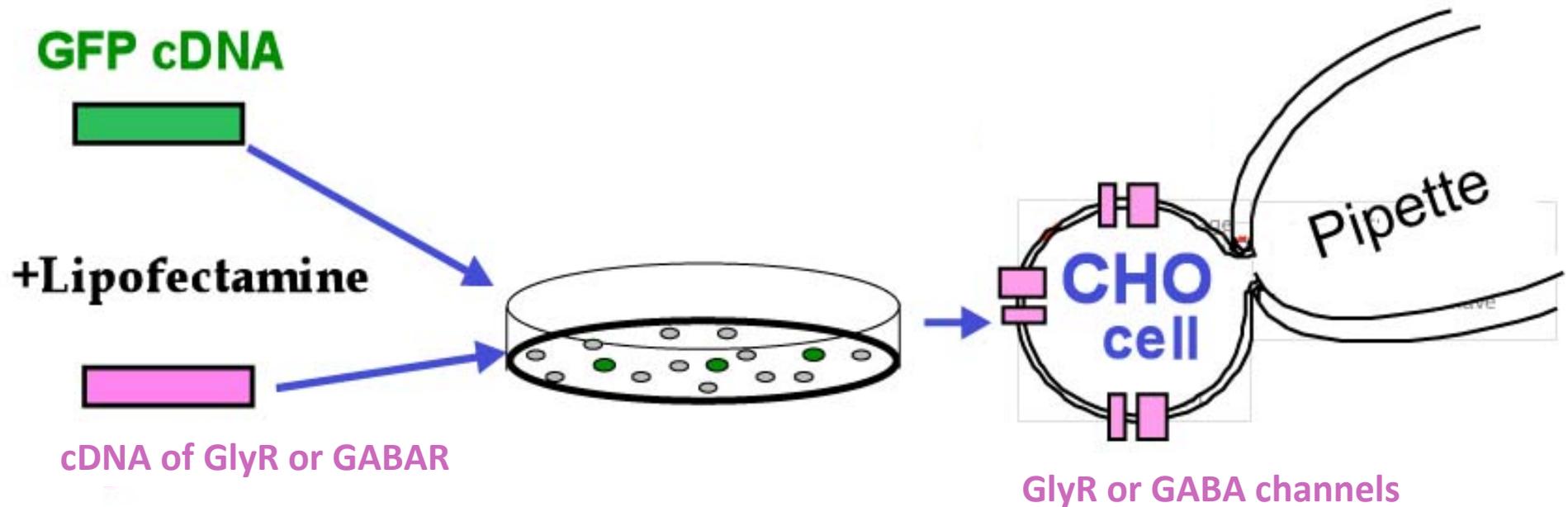
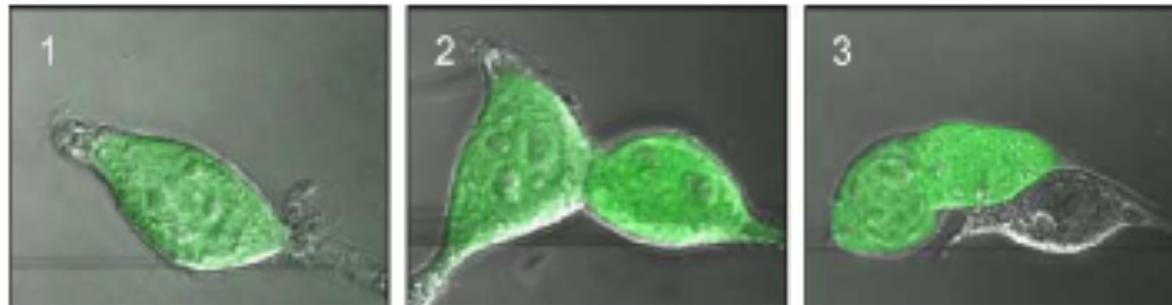
**terpenetrilactones**: ginkgolides A, B, C, J and bilobalide 5,4-6,6

Джинколовая  
кислота



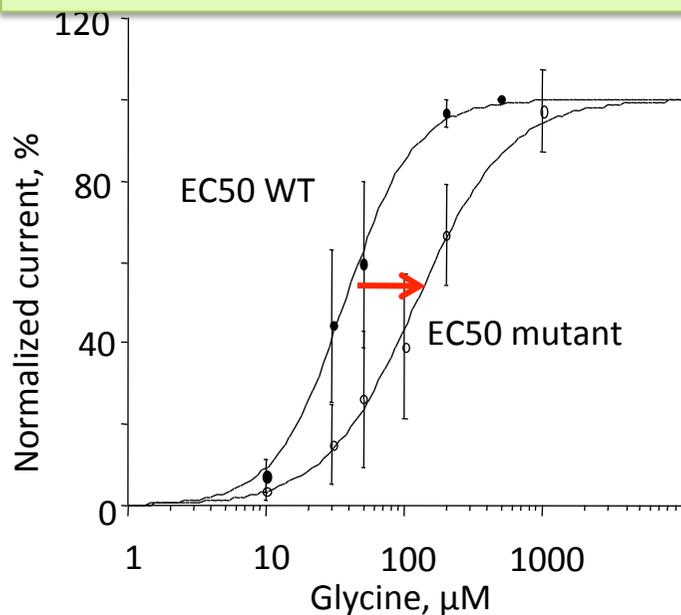
# Methods

- Heterologous expression of ion channels in mammalian cells
- Patch-clamp monitoring of ion currents

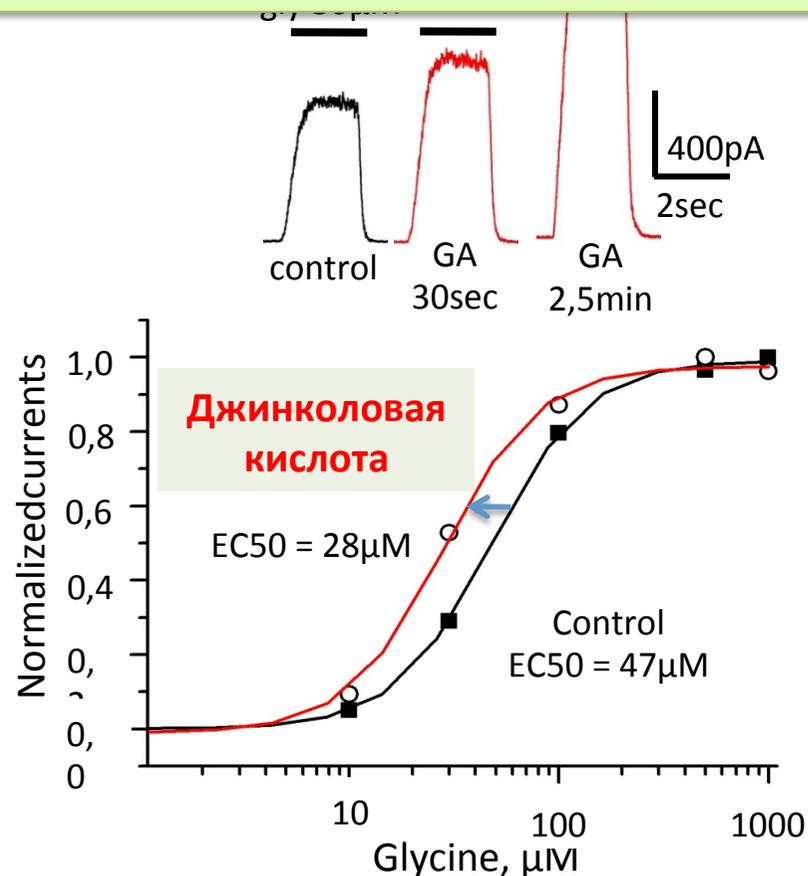


Джинколовая кислота усиливает токи глициновых рецепторов и вызывает сдвиг концентрационной зависимости влево

Джинколовая кислота – потенциальный препарат для борьбы с гиперкplexией



**Болезнь: Гиперкplexия**



Maleeva G, Buldakova S, Bregestovski P. Selective potentiation of alpha 1 glycine receptors by ginkgolic acid. *Front Mol Neurosci.*, 2015

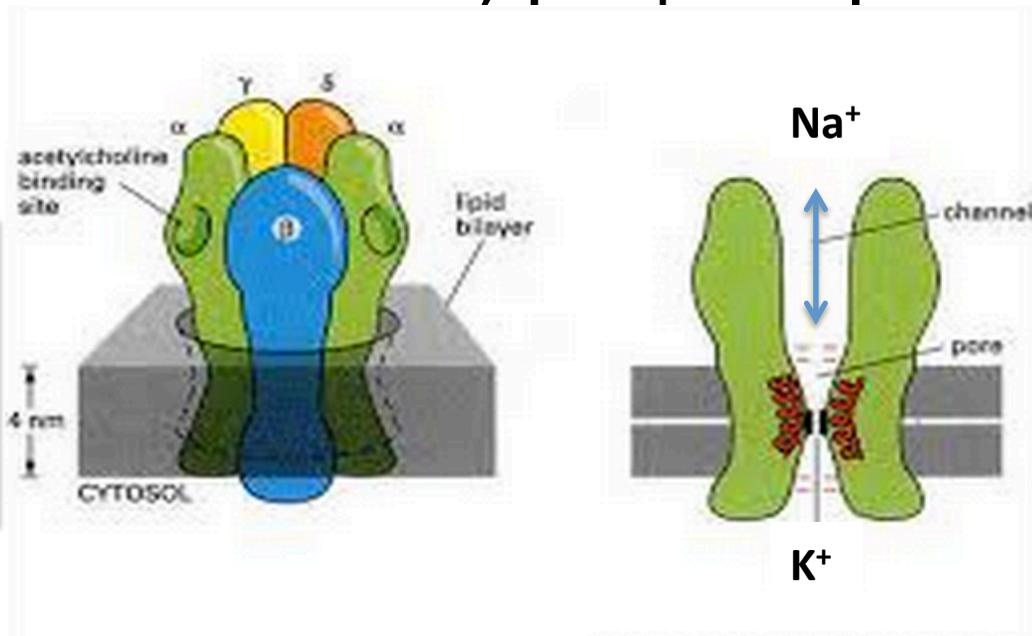
# Пентамерные (цис-петельные) рецепторы

## Возбуждение

Катион-избирательные

Ацетилхолин

Серотонин (5-HT)

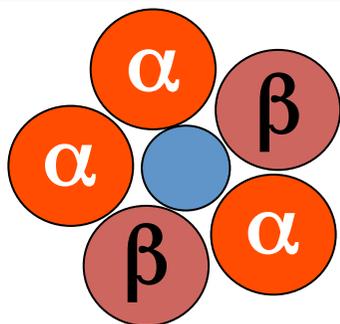
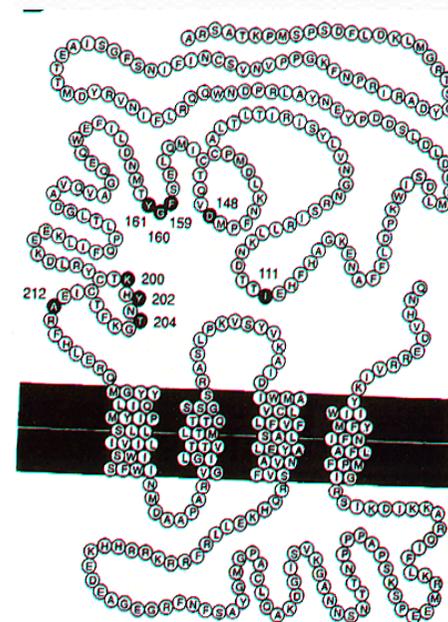
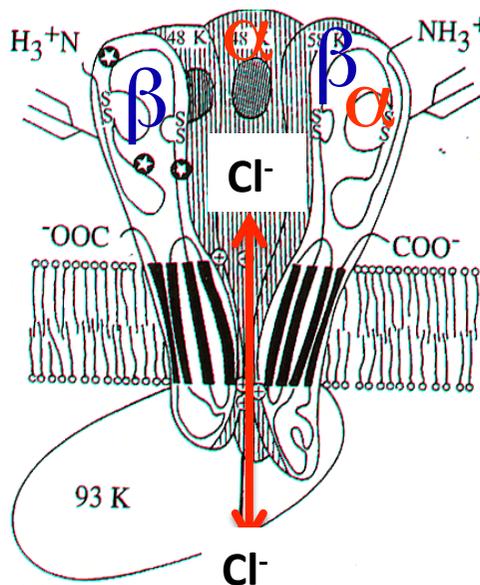


## Торможение

Анион-избирательные

GABA

Glycine



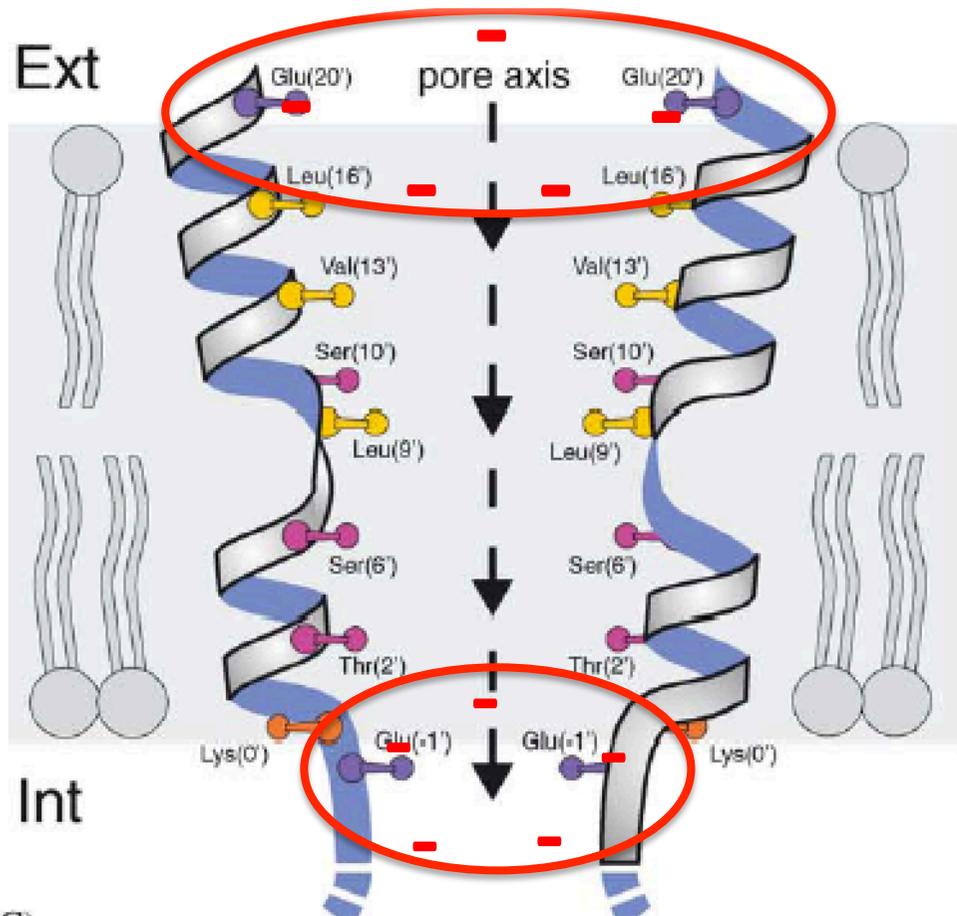
Glycine Receptor

GlyR  $\alpha$  subunit

# Молекулярные механизмы ионной избирательности

## Рецептор ацетилхолина

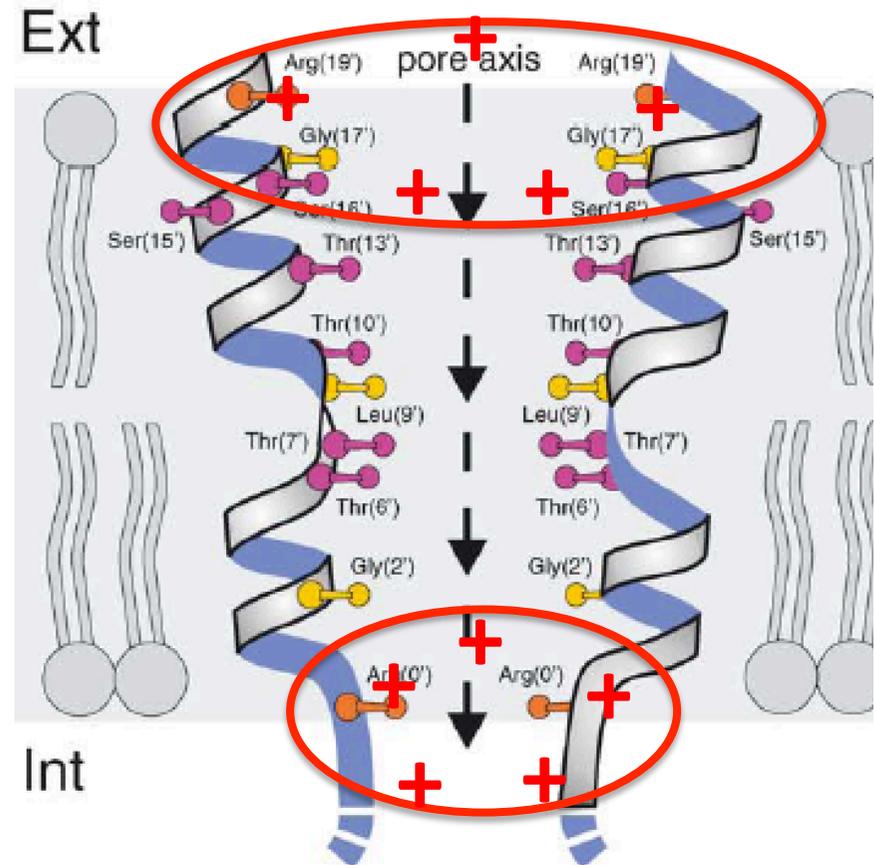
Кольца глутаматов (-)



Катионная избирательность  
(Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>)

## Рецептор глицина

Кольца аргининов (+)



Анионная избирательность  
(Cl<sup>-</sup>)

# Глициновые рецепторы

- Анион- избирательные каналы
- Основные тормозные рецепторы в спинном мозге
- Контроль движения, боли, восприятия сенсорных сигналов
- Вызывают торможение пре- и постсинаптических областей
- Мутации генов могут приводить к патологиям (гиперкplexия)