

Молекулярная организация нервной системы

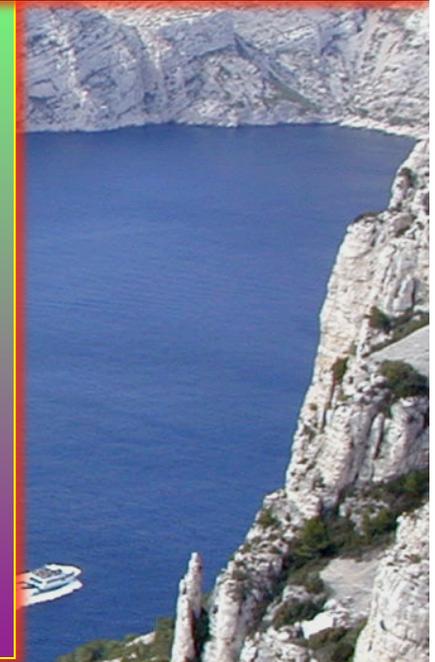
Лекция 3-2(18): Метаботропные глутаматные рецепторы

**Казанский государственный
медицинский университет**

Казань

Лекция

17 февраля 2016



П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

pbreges@gmail.com

Основные типы метаботропных рецепторов

Глутамат			ГАМК	Дофамин	Ацетилхолин (Мускарин)	5-НТ	Гистамин
Class I	Class II	Class III					
<i>mGluR1</i>	<i>mGluR2</i>	<i>mGluR4</i>	<i>GABA_BR1</i>	<i>D1_A</i>	<i>M1</i>	<i>5-HT₁</i>	<i>H1</i>
<i>mGluR5</i>	<i>mGluR3</i>	<i>mGluR6</i>	<i>GABA_BR2</i>	<i>D1_B</i>	<i>M2</i>	<i>5-HT₂</i>	<i>H2</i>
		<i>mGluR7</i>		<i>D2</i>	<i>M3</i>		<i>H3</i>
		<i>mGluR8</i>		<i>D3</i>	<i>M4</i>	<i>5-HT₄</i>	
				<i>D4</i>	<i>M5</i>	<i>5-HT₅</i>	
						<i>5-HT₆</i>	
						<i>5-HT₇</i>	

Метаботропные глутаматные рецепторы

- 8 типов мГлутаматных р-ров
- Способный к активации мГлуР – димер

Метаботропный глутаматный рецептор - димер

Glutamate

Class I

mGlu R1

mGlu R5

Class II

mGlu R2

mGlu R3

Class III

mGlu R4

mGlu R6

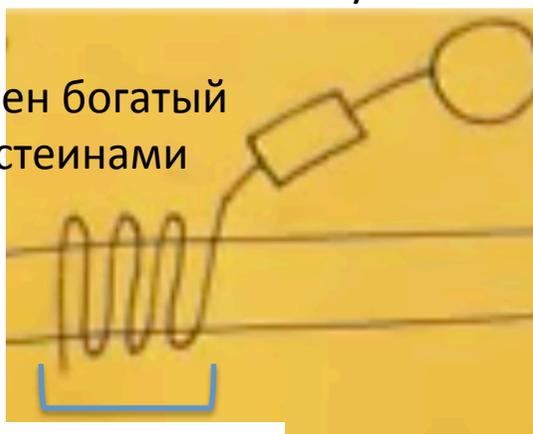
mGlu R7

mGlu R8

Рецептор 1

Домен
связывания
глутамата

Домен богатый
цистеинами

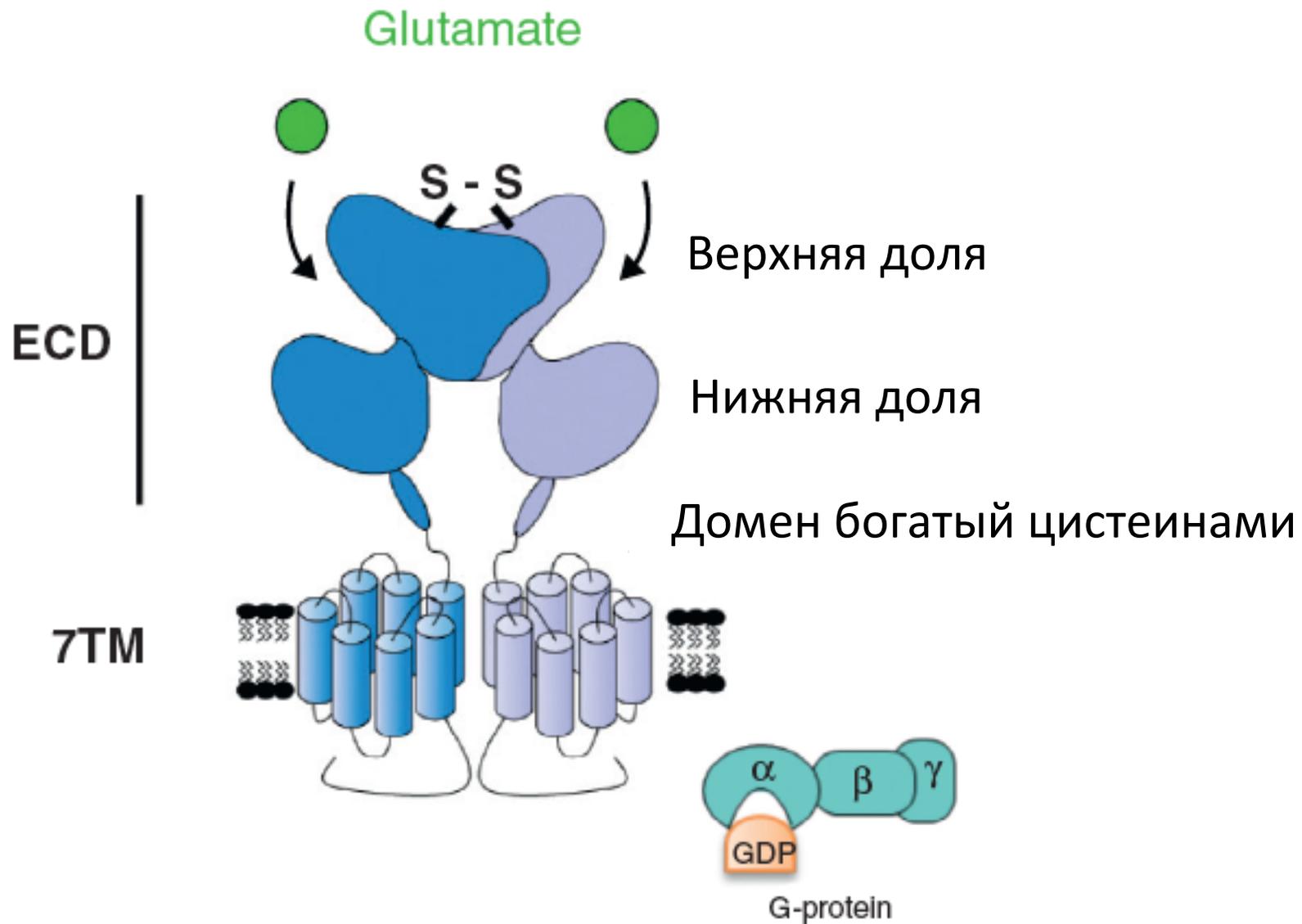


7 ТМ домен

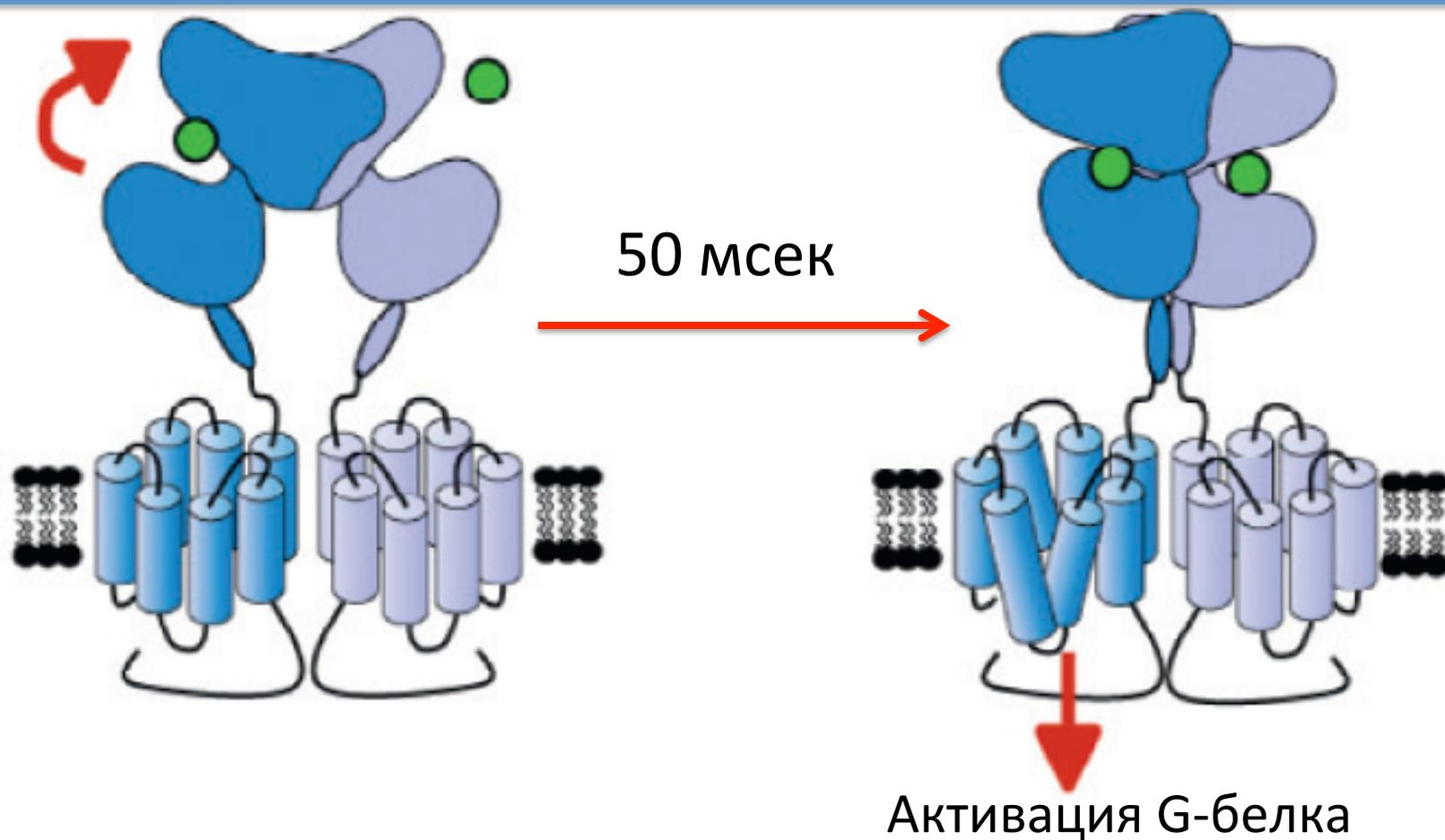
Рецептор 2

Гомодимеры : mGlu R1 + mGlu R1
Гетеродимеры: mGlu R1 + mGlu R5

Функциональный мГлуР - димер

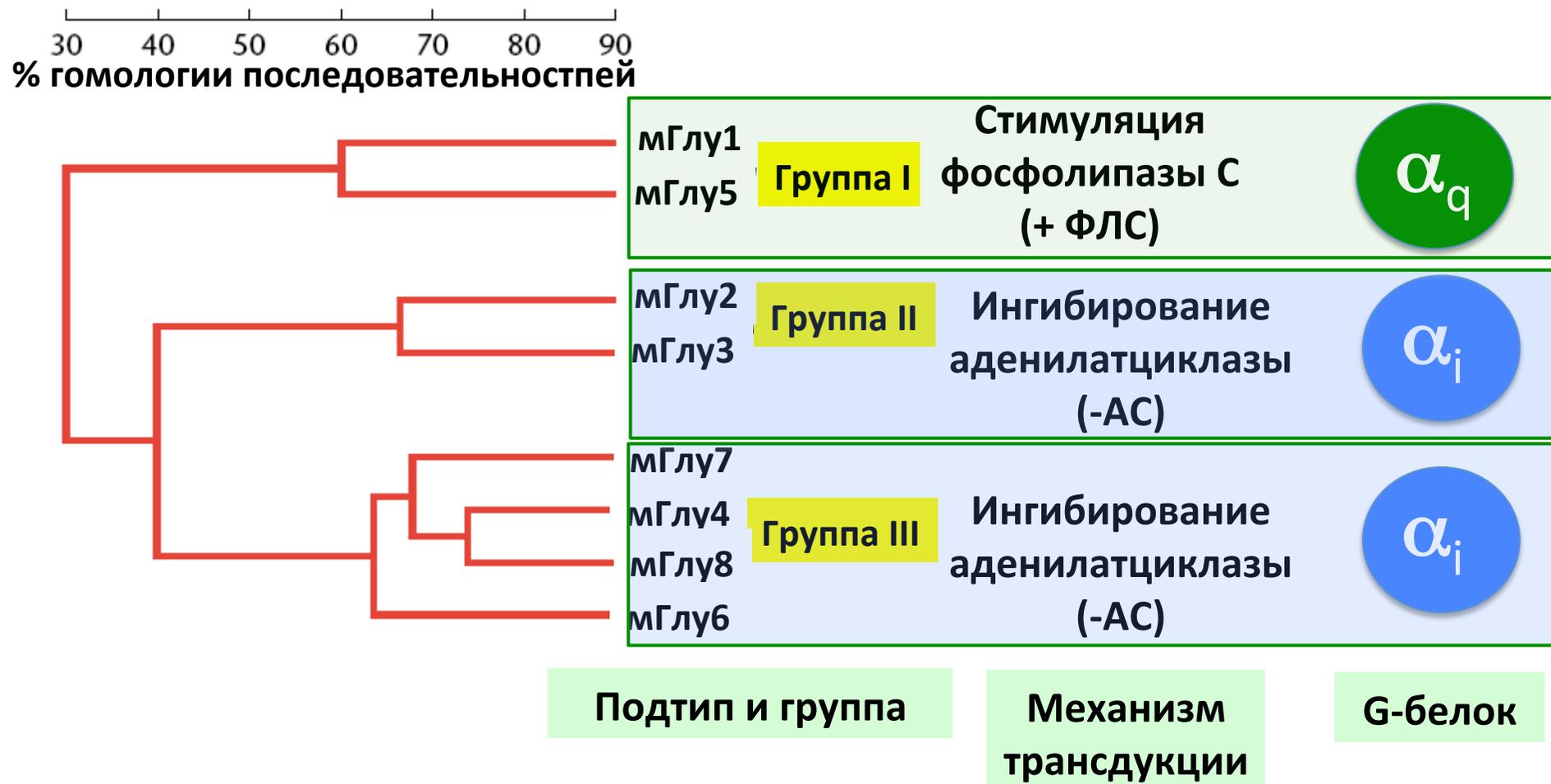


При взаимодействии с глутаматом субъединицы 7-ТМ рецептора сближаются

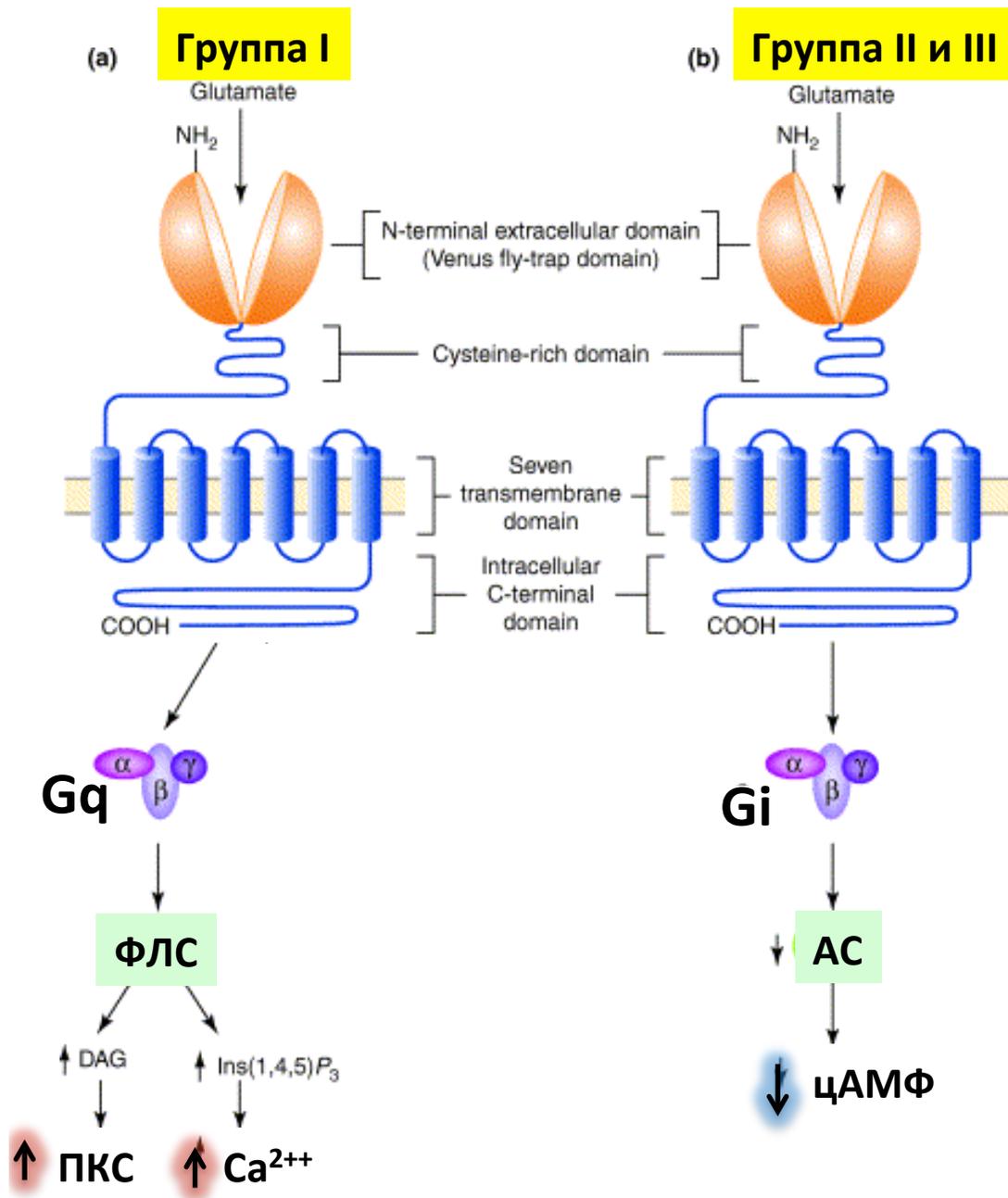


Семейство мГлу рецепторов

На основании гомологии аминокислотных последовательностей, механизмов G-белковой передачи сигналов и фармакологии делится на 3 группы

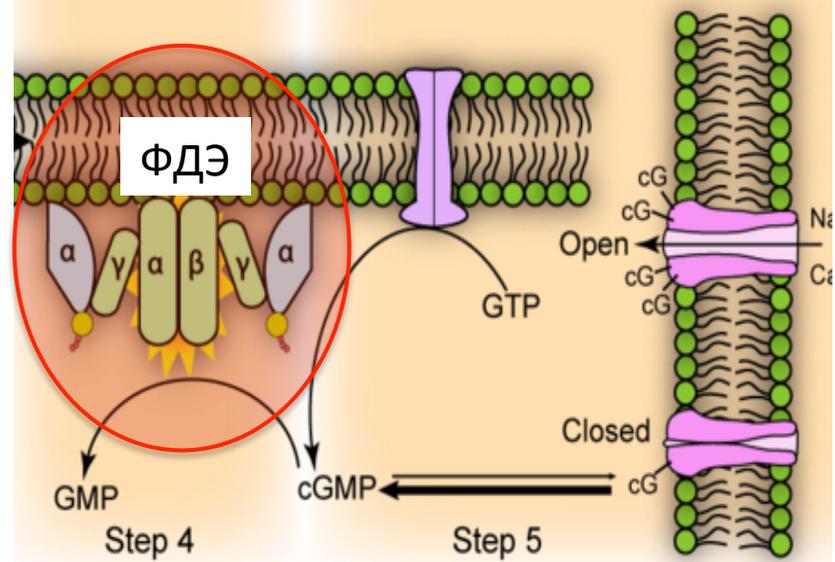


Механизмы М-ГлуР сигнализации

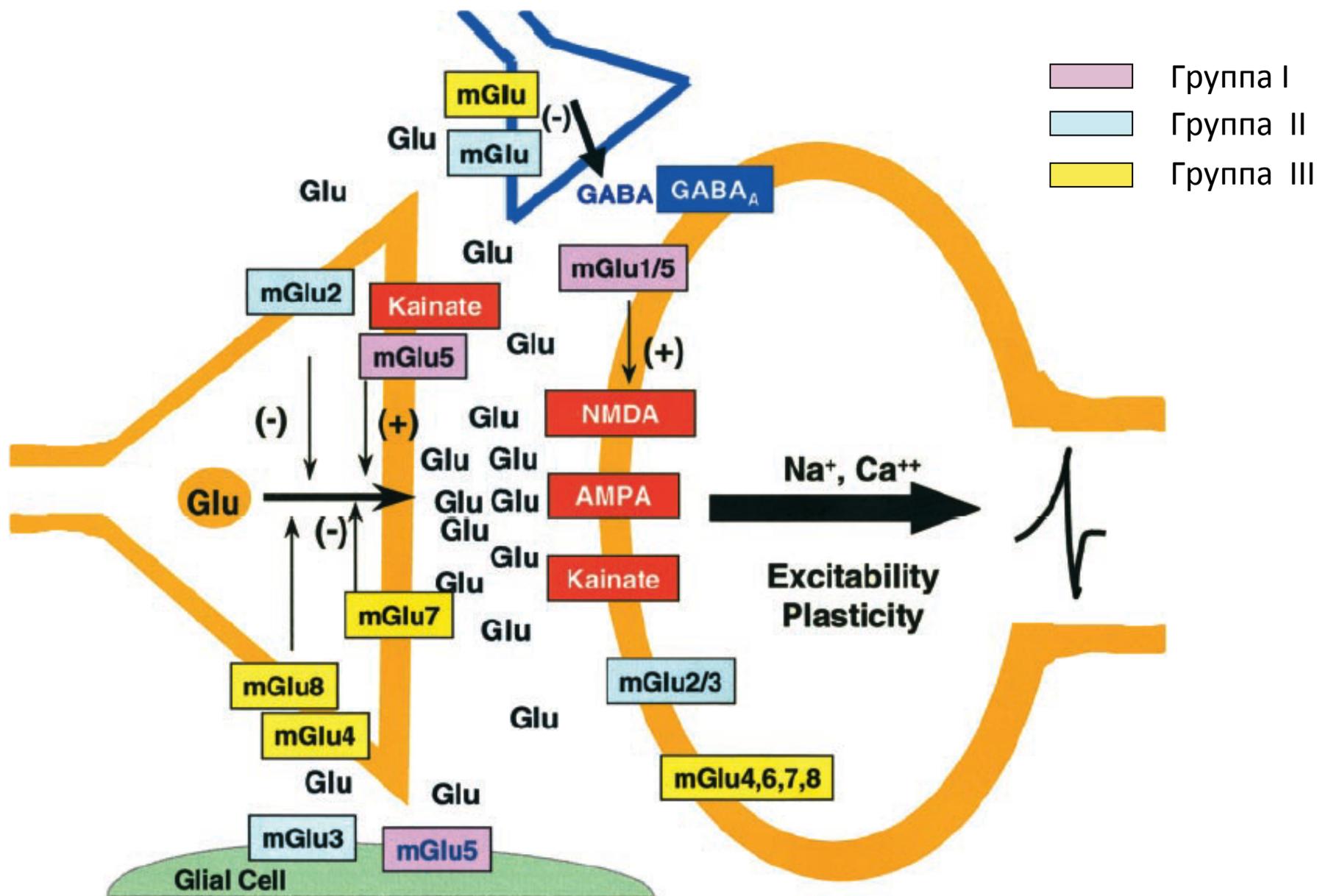


Другие пути сигнализации:

мГлуР6 стимулирует цГМФ фосфодиэстеразу (ФДЭ). Это приводит к снижению цГМФ и гиперполяризации.



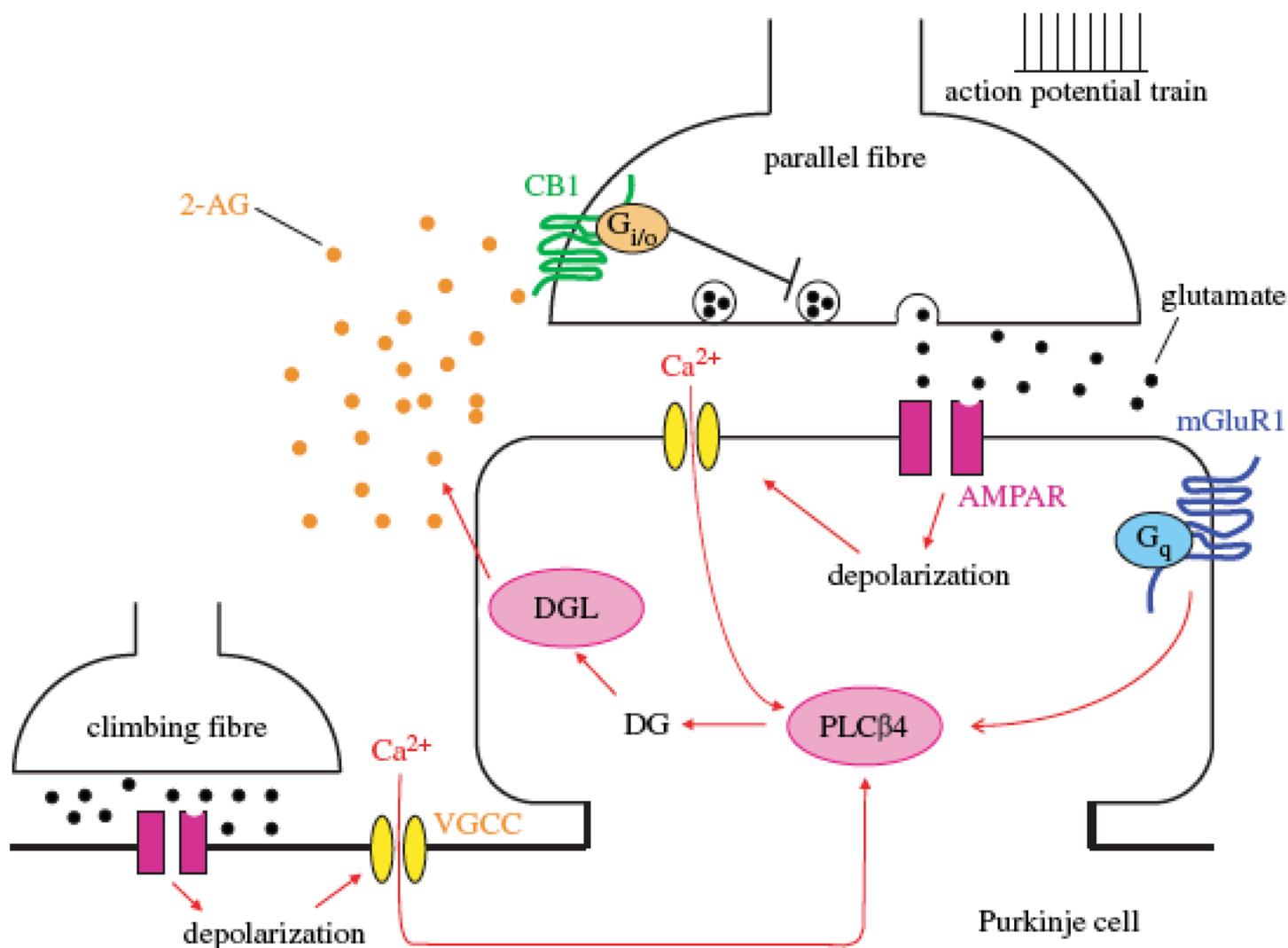
Локализация М-ГлуР



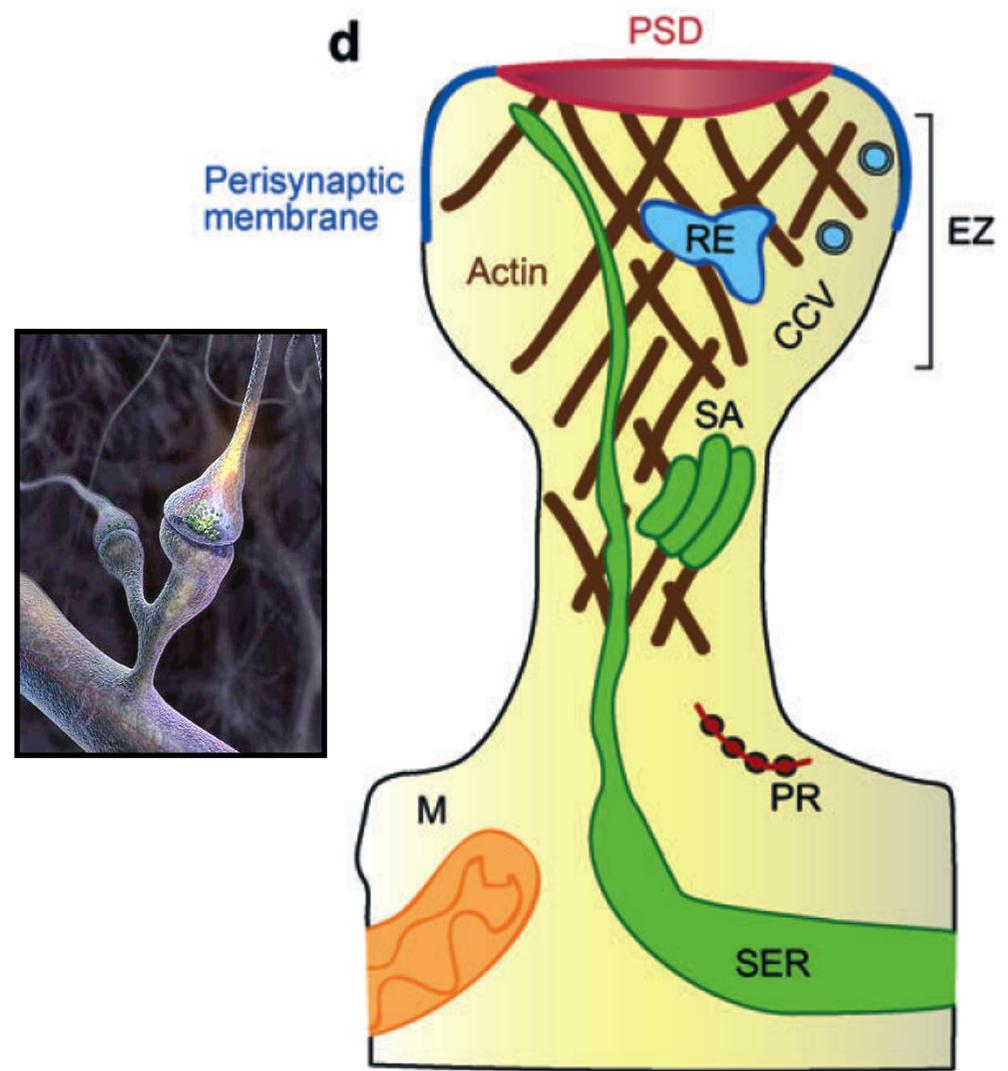
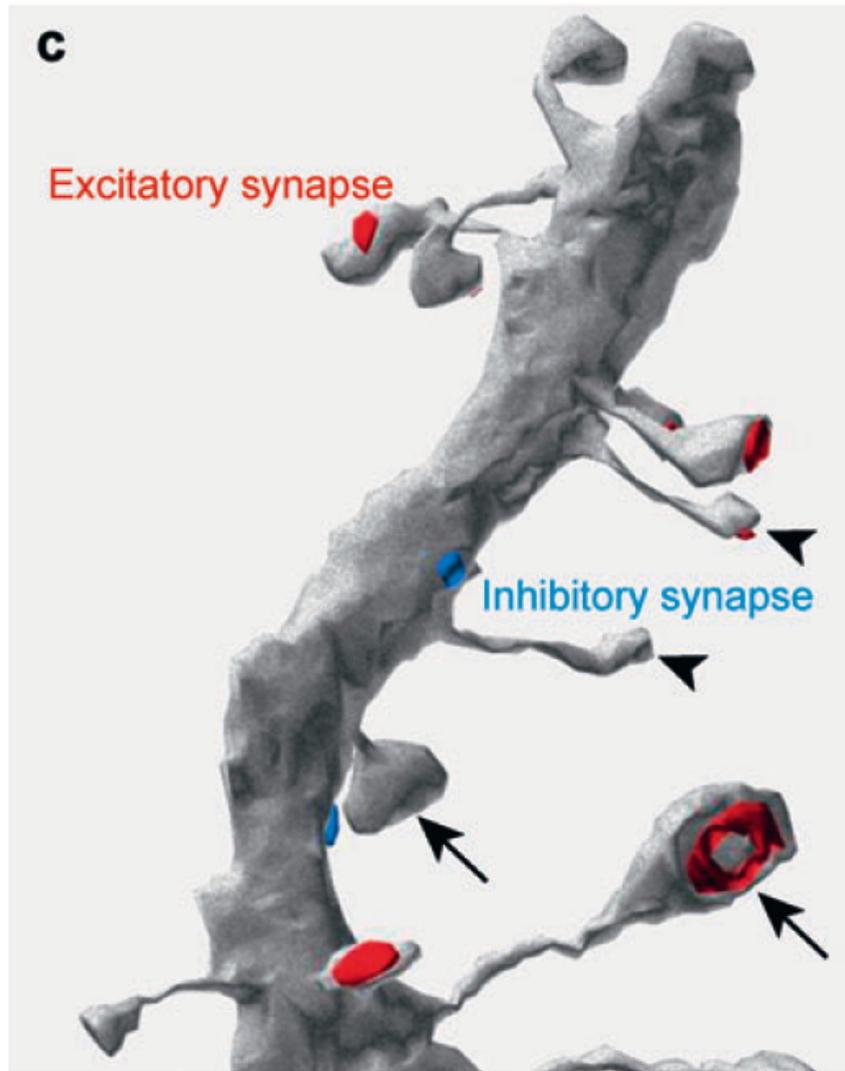
Физиологическая роль мГлу рецепторов

- Синаптическая передача в мозге (группа I)
- Синаптическая передача в сетчатке (ГлуР6)
- Модуляция выброса нейромедиаторов
- Синаптическая пластичность, память
- Неврологические расстройства – боль, тревога, эпилепсия, шизофрения

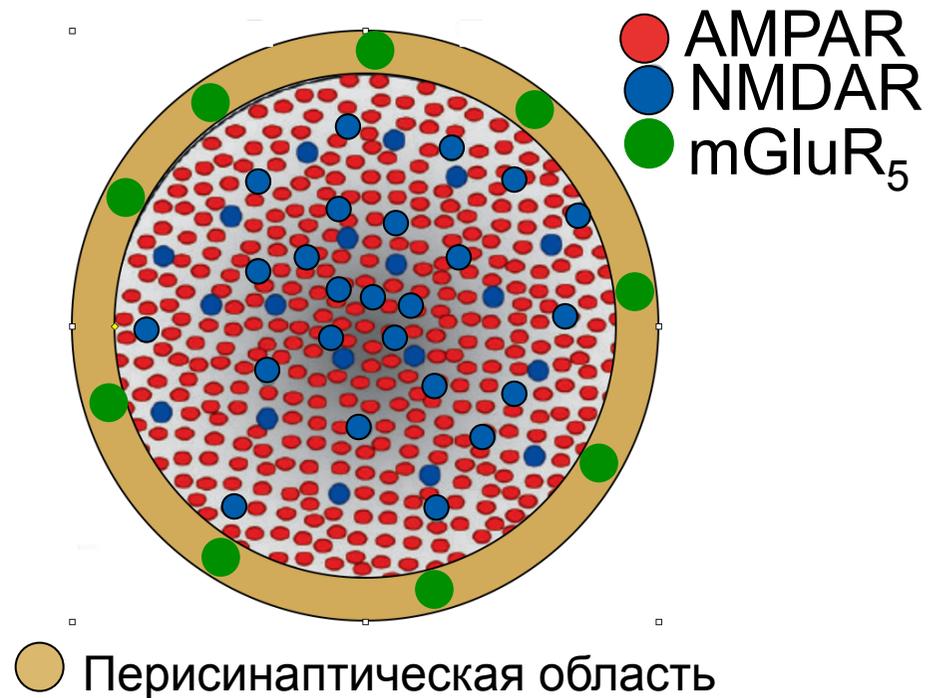
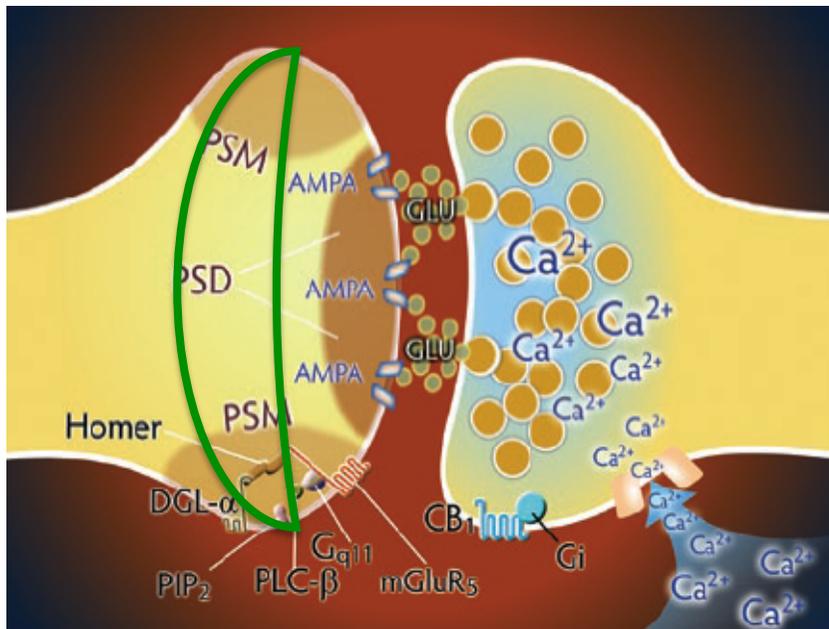
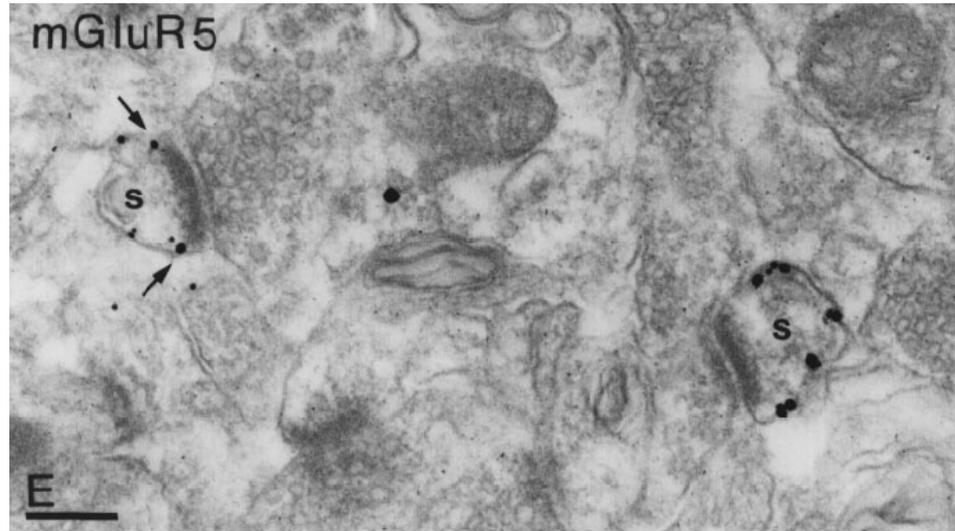
Стимуляция эндоканнабиноидов: регуляция выброса нейромедиаторов



Синапсы на дендритах и организация шипиков



Распределение мГлу5 рецепторов в синапсе



Synapses on dendrite & spine organization

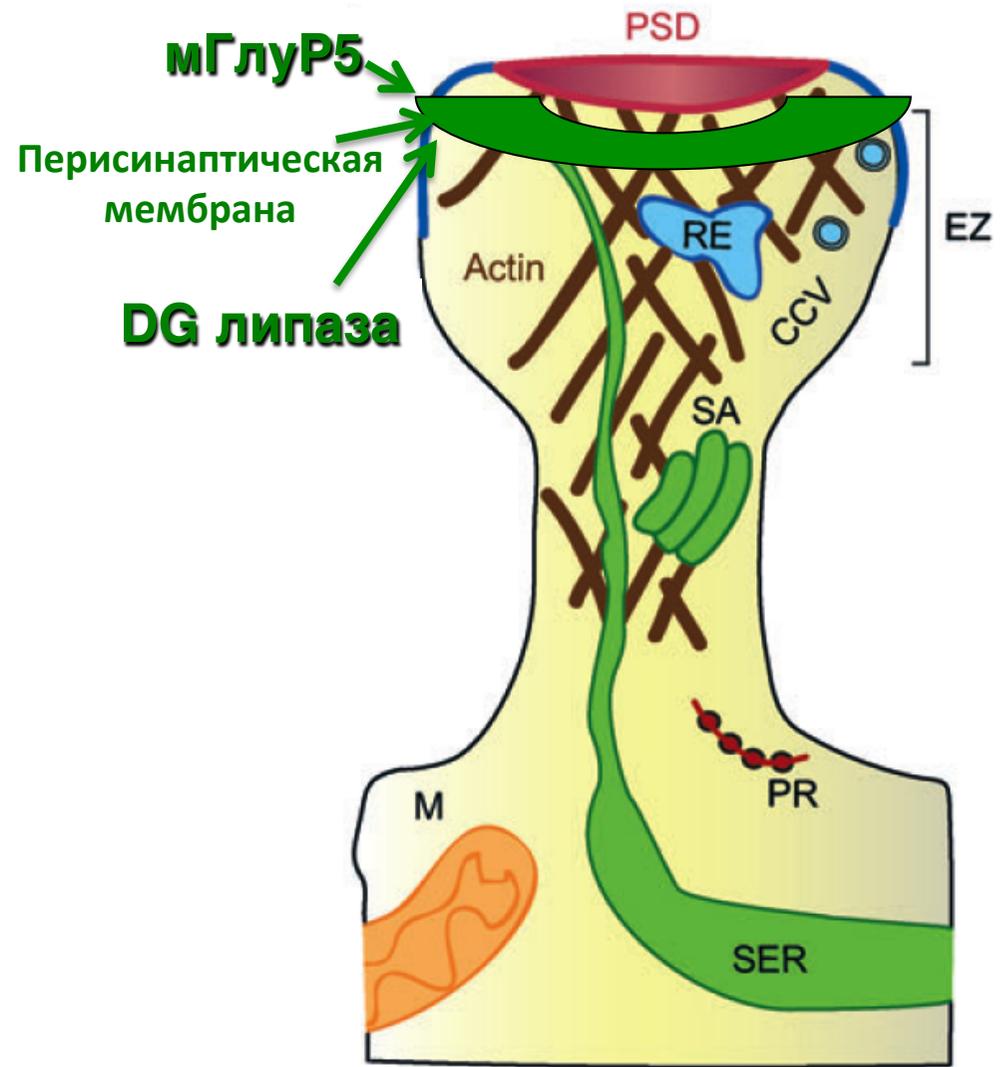
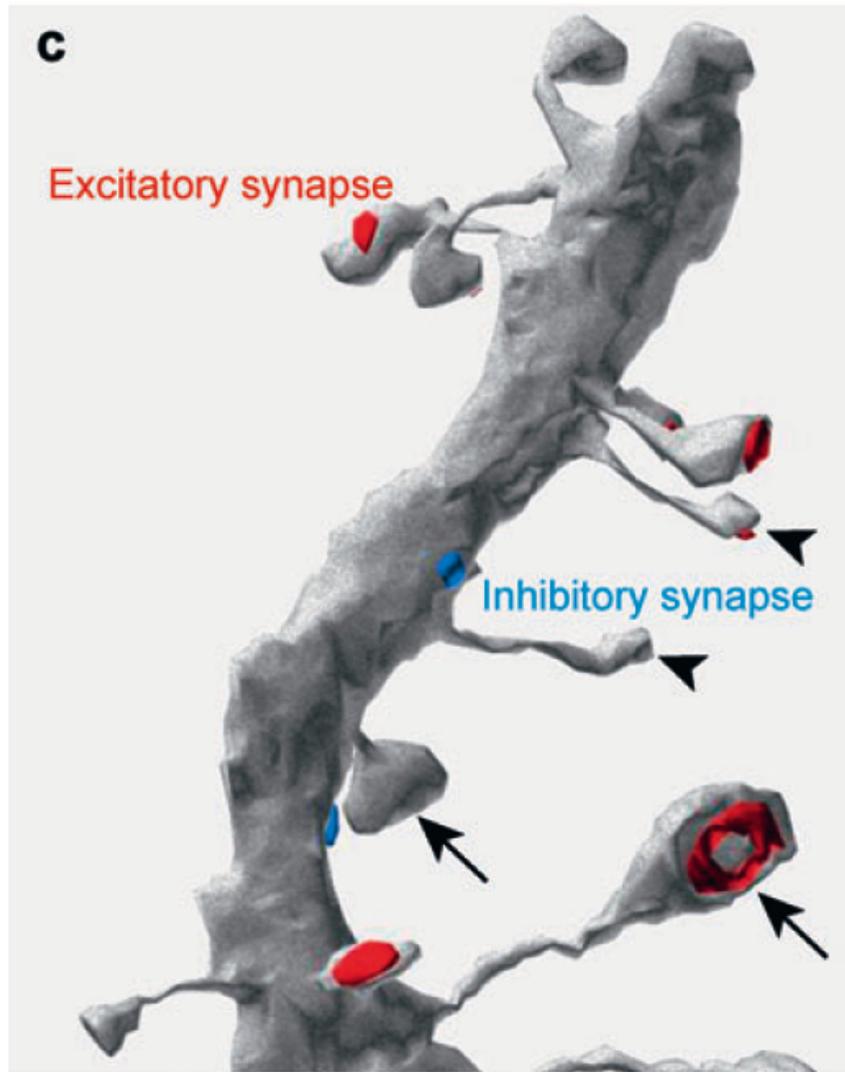
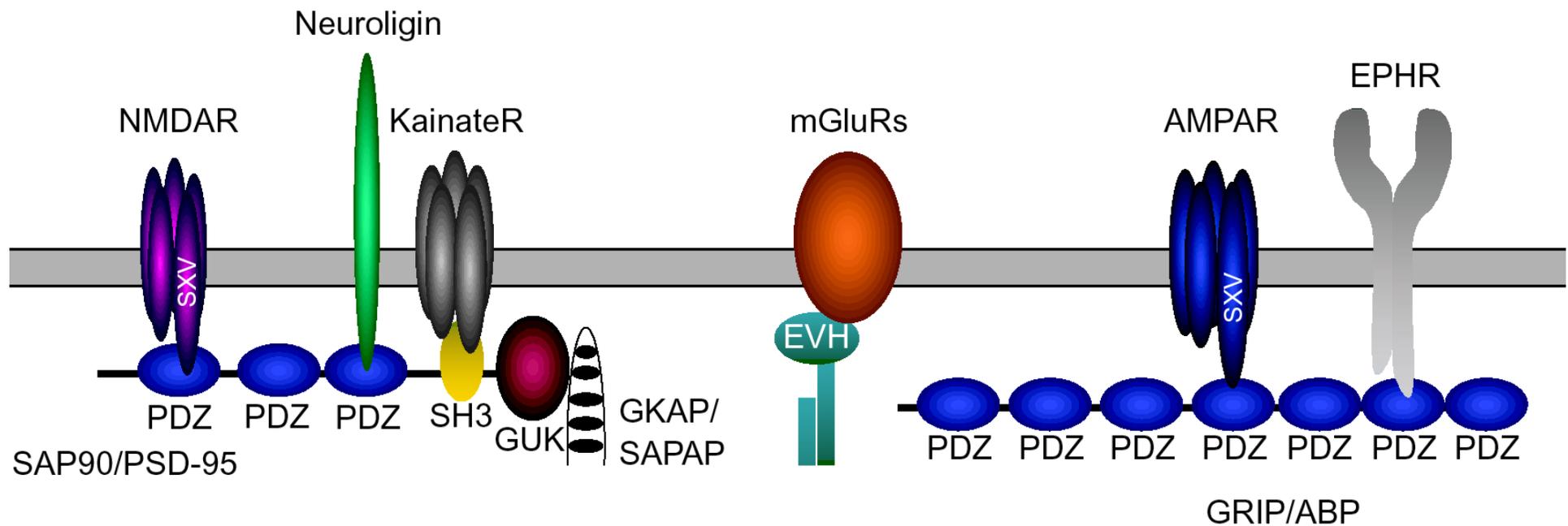
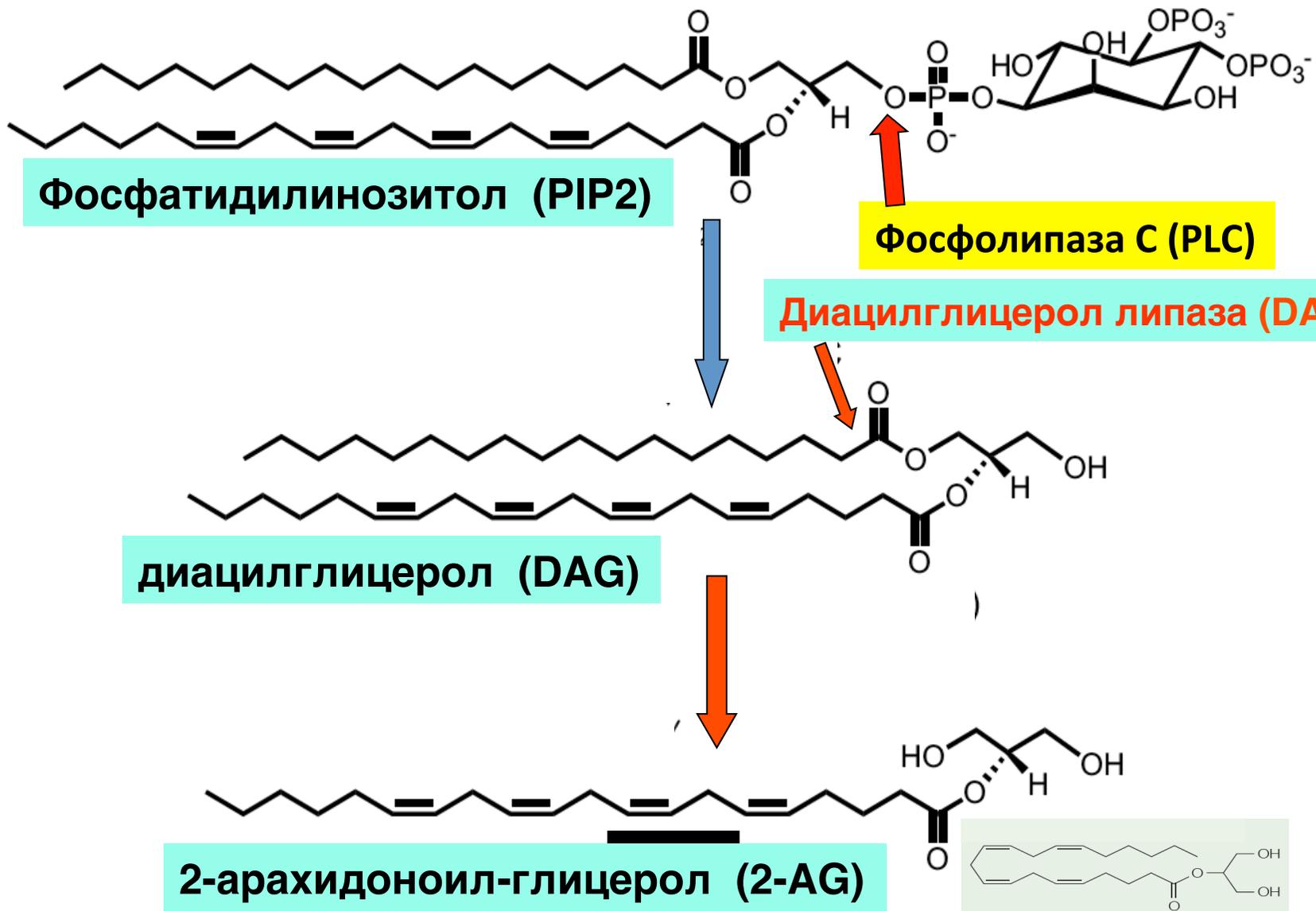


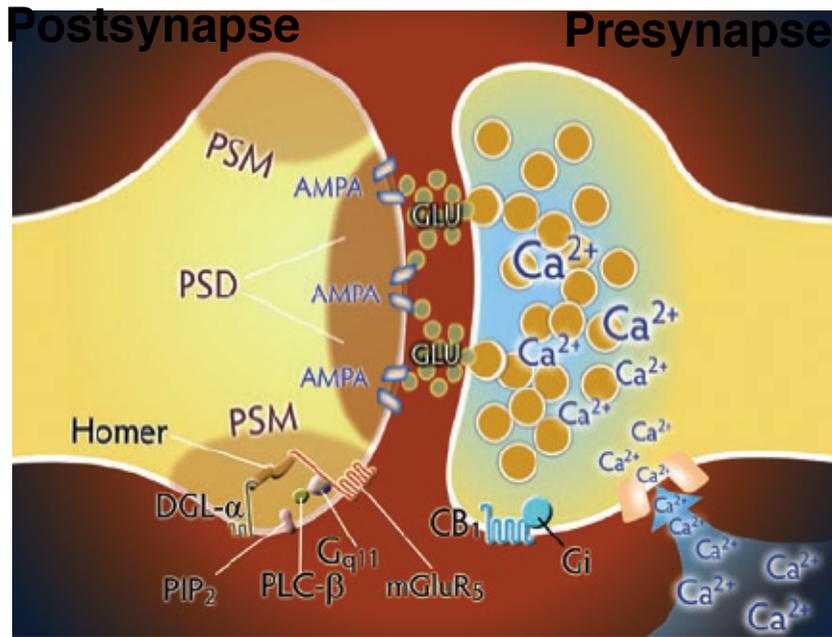
Схема закрепления белков на постсинаптической плотности



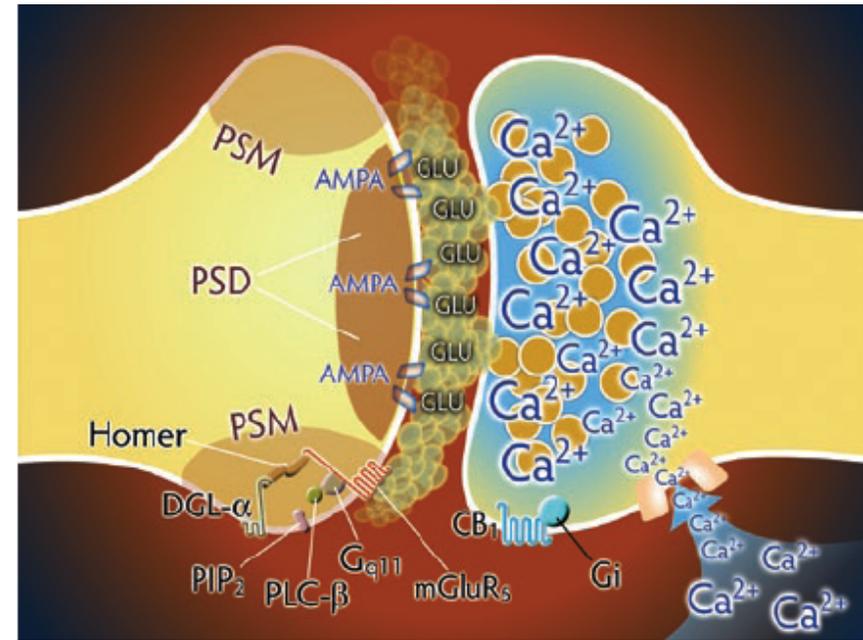
Образование 2-AG



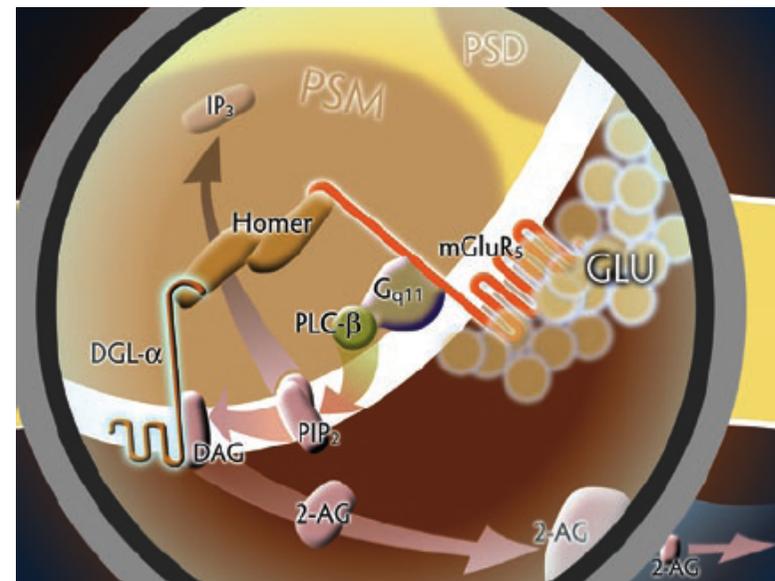
Низкая активность

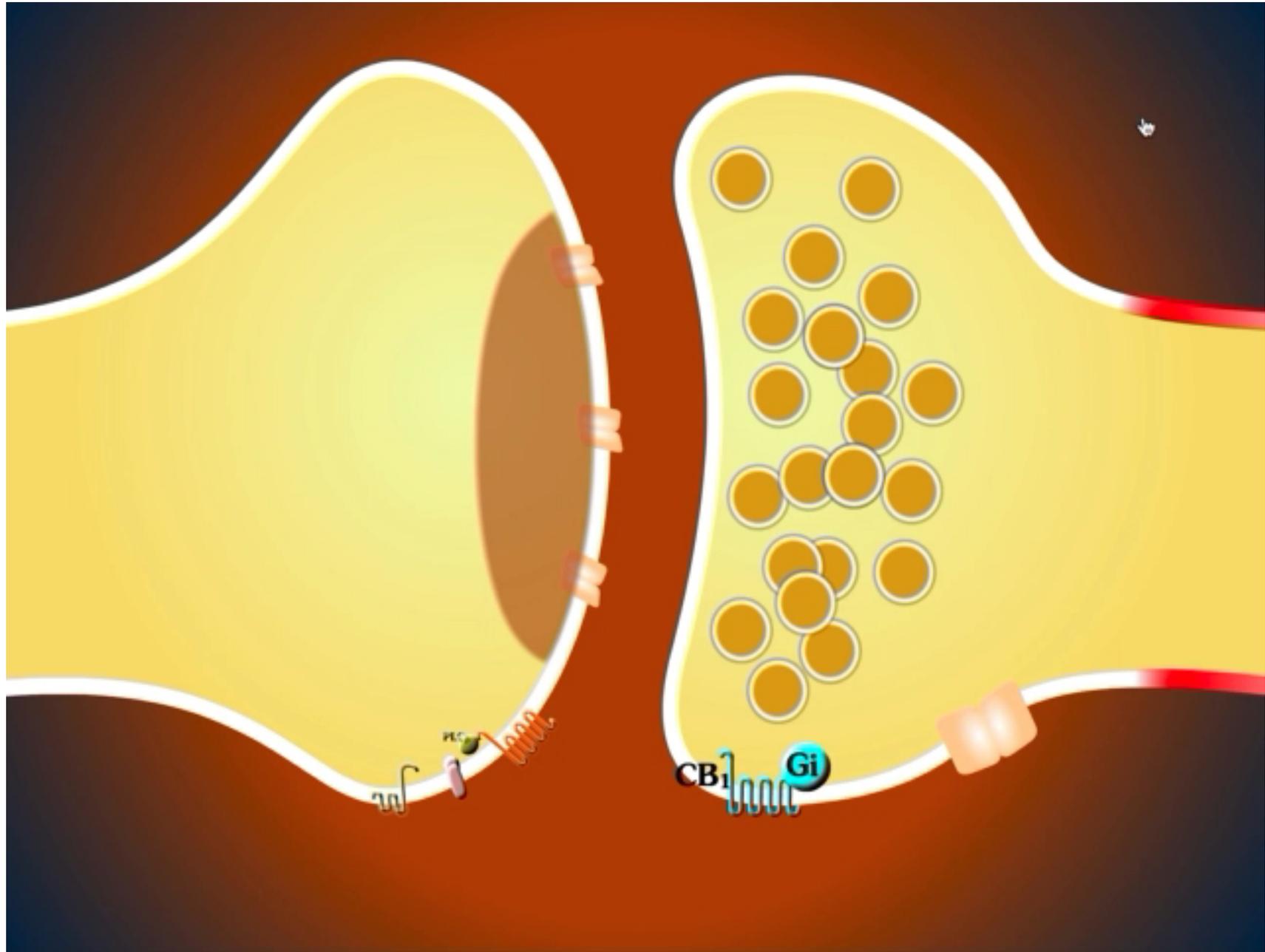


Высокая активность



Активация мГлуР5 в перисинаптической зоне

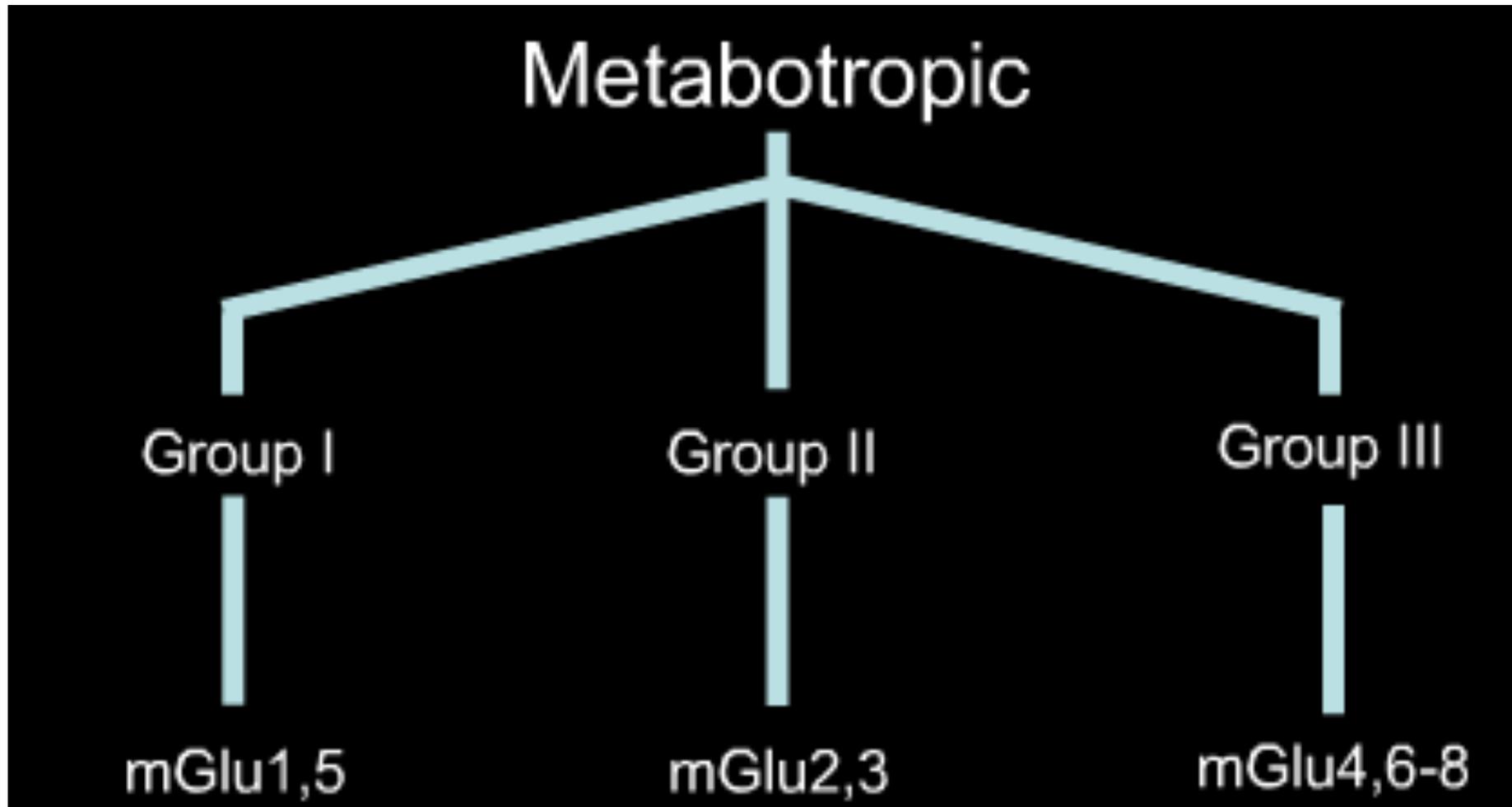




Патологии глутаматных рецепторов

- Энцефалит Расмуссена: mGluR3 или/и NMDAR
- Болезнь Паркинсона:
 - Избирательный антагонист мГлу5 или агонист мГлу4
- Болезнь Альцгеймера
- Тревожное расстройство личности
- Аутизм

На память М-ГлуР



На память: типы и функции М-ГлутР

- **Группа I (Gq): активация фосфолипазы :**
 - М-ГлутР1: Повышение Ca^{++} в цитоплазме
 - М-ГлутР5: Активация K^+ каналов
- **Группа II (Gi): Торможение аденилатциклазы:**
 - М-ГлутР2 и М-ГлутР3:
 - снижение цАМФ – снижение Ca^{++} в пресинапсе
- **Группа III (Gi и Gt):**
 - М-ГлутР4,7,8 (Gi): Торможение аденилатциклазы:
 - снижение цАМФ
 - М-ГлутР6 (Gt): Снижение цГМФ:
 - гиперполяризация (фоторецепторы)