

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](mailto: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<sub>B</sub>R1</i>	<i>D1<sub>A</sub></i>	<i>M1</i>	<i>5-HT<sub>1</sub></i>	<i>H1</i>
<i>mGluR5</i>	<i>mGluR3</i>	<i>mGluR6</i>	<i>GABA<sub>B</sub>R2</i>	<i>D1<sub>B</sub></i>	<i>M2</i>	<i>5-HT<sub>2</sub></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-HT<sub>4</sub></i>	
				<i>D4</i>	<i>M5</i>	<i>5-HT<sub>5</sub></i>	
						<i>5-HT<sub>6</sub></i>	
						<i>5-HT<sub>7</sub></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

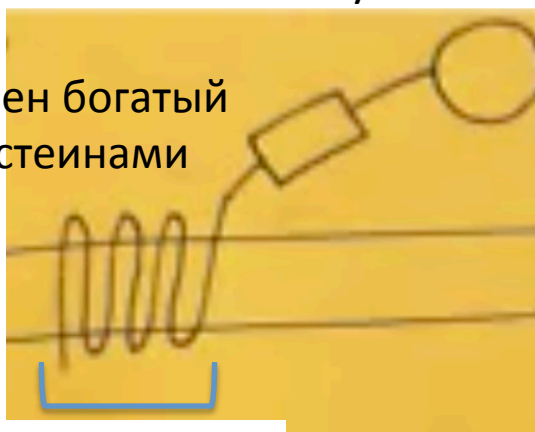
mGlu R7

mGlu R8

Рецептор 1

Домен  
связывания  
глутамата

Домен богатый  
цистеинами



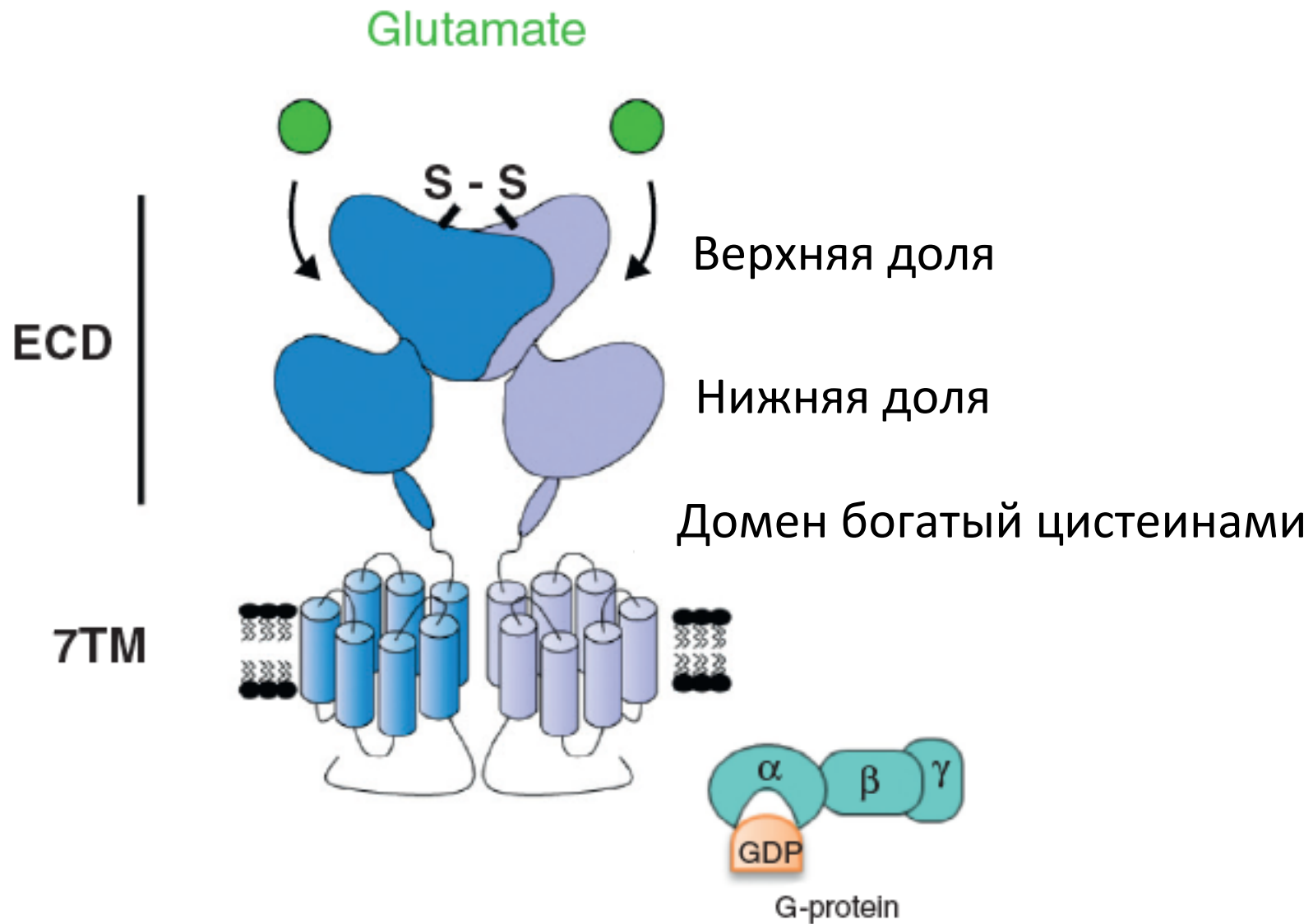
7 ТМ домен

Рецептор 2

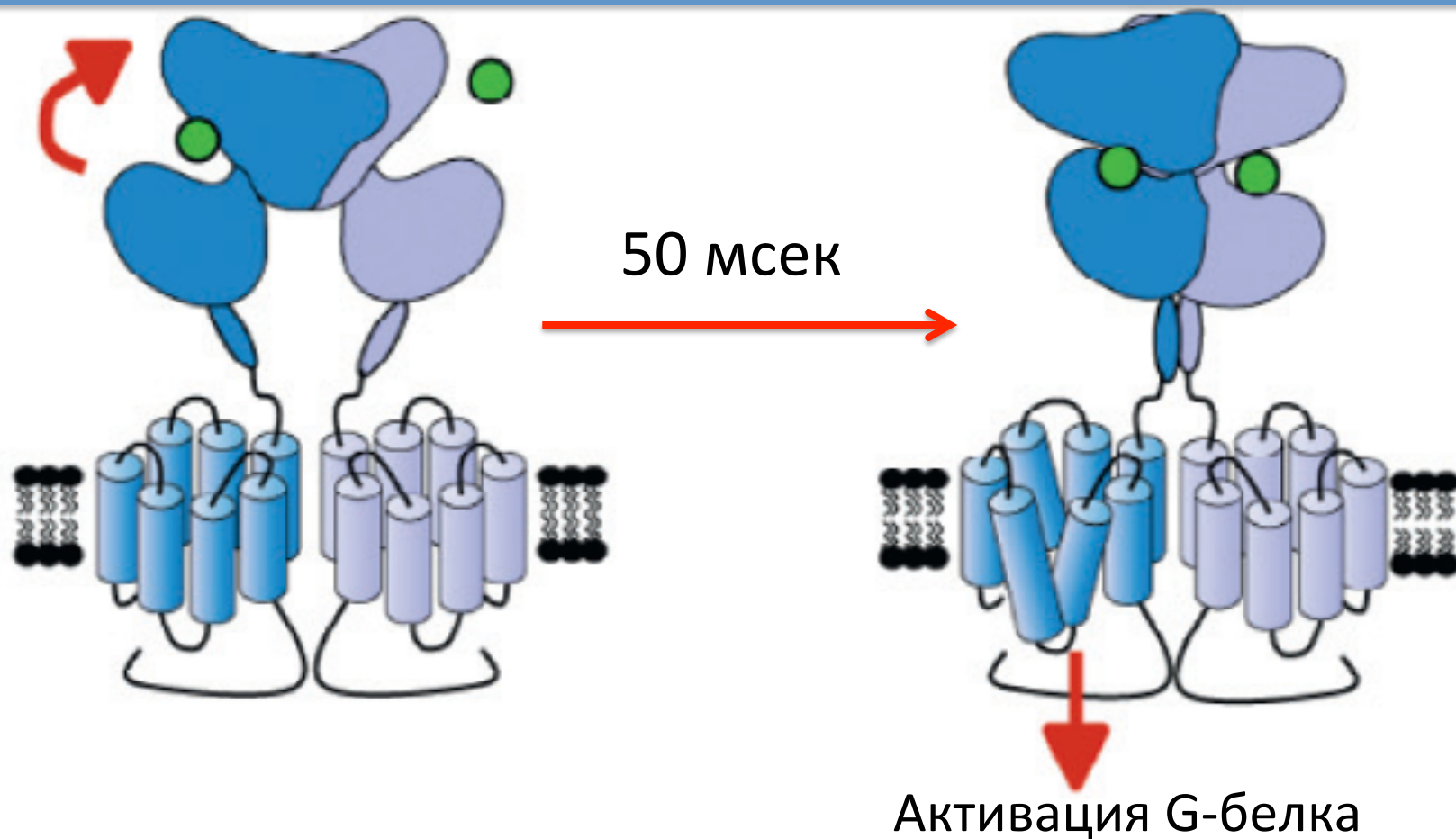
**Гомодимеры : mGlu R1 + mGlu R1**  
**Гетеродимеры: mGlu R1 + mGlu R5**



# Функциональный мГлуР - димер

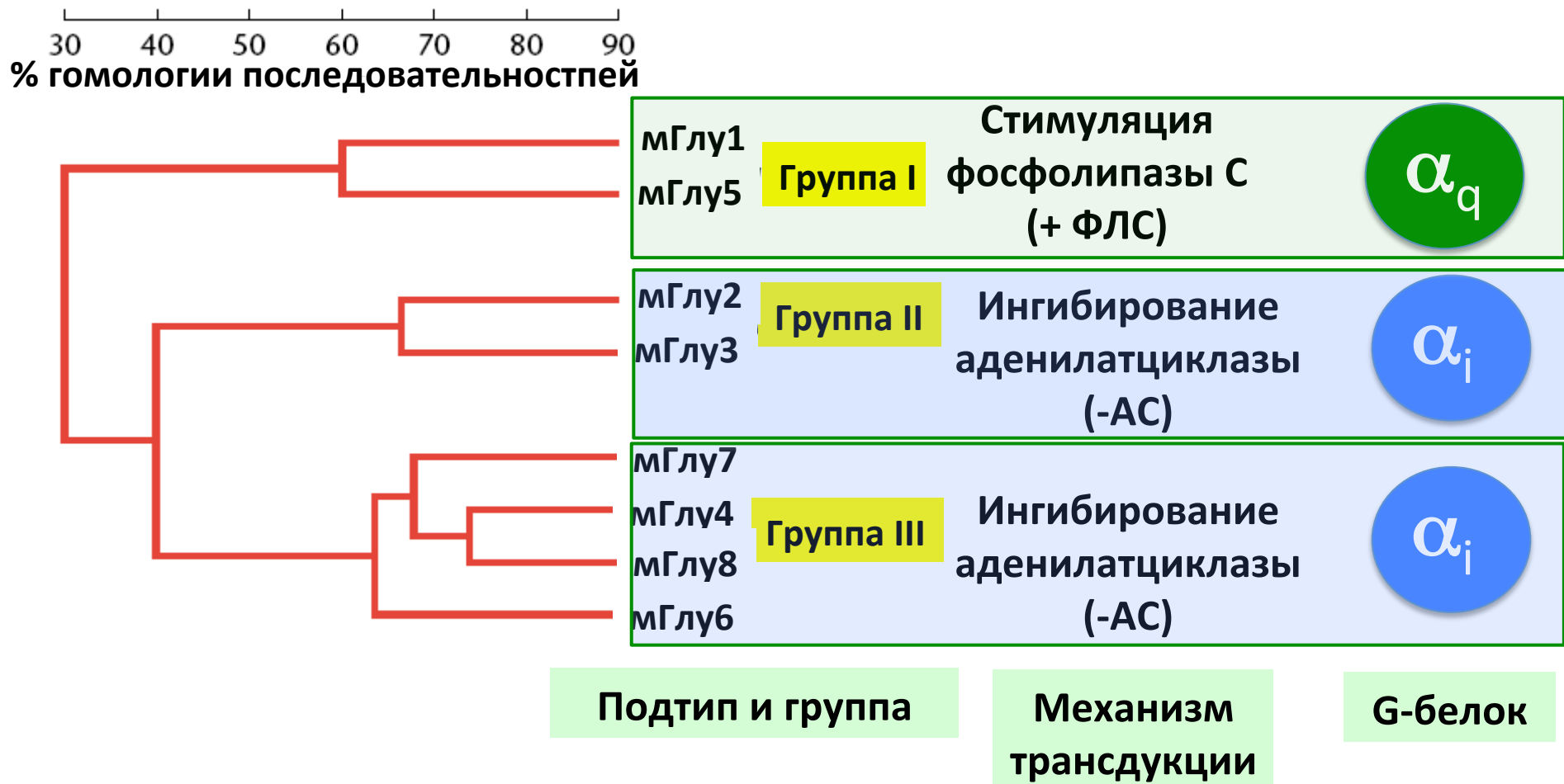


# При взаимодействии с глутаматом субъединицы 7-ТМ рецептора сближаются

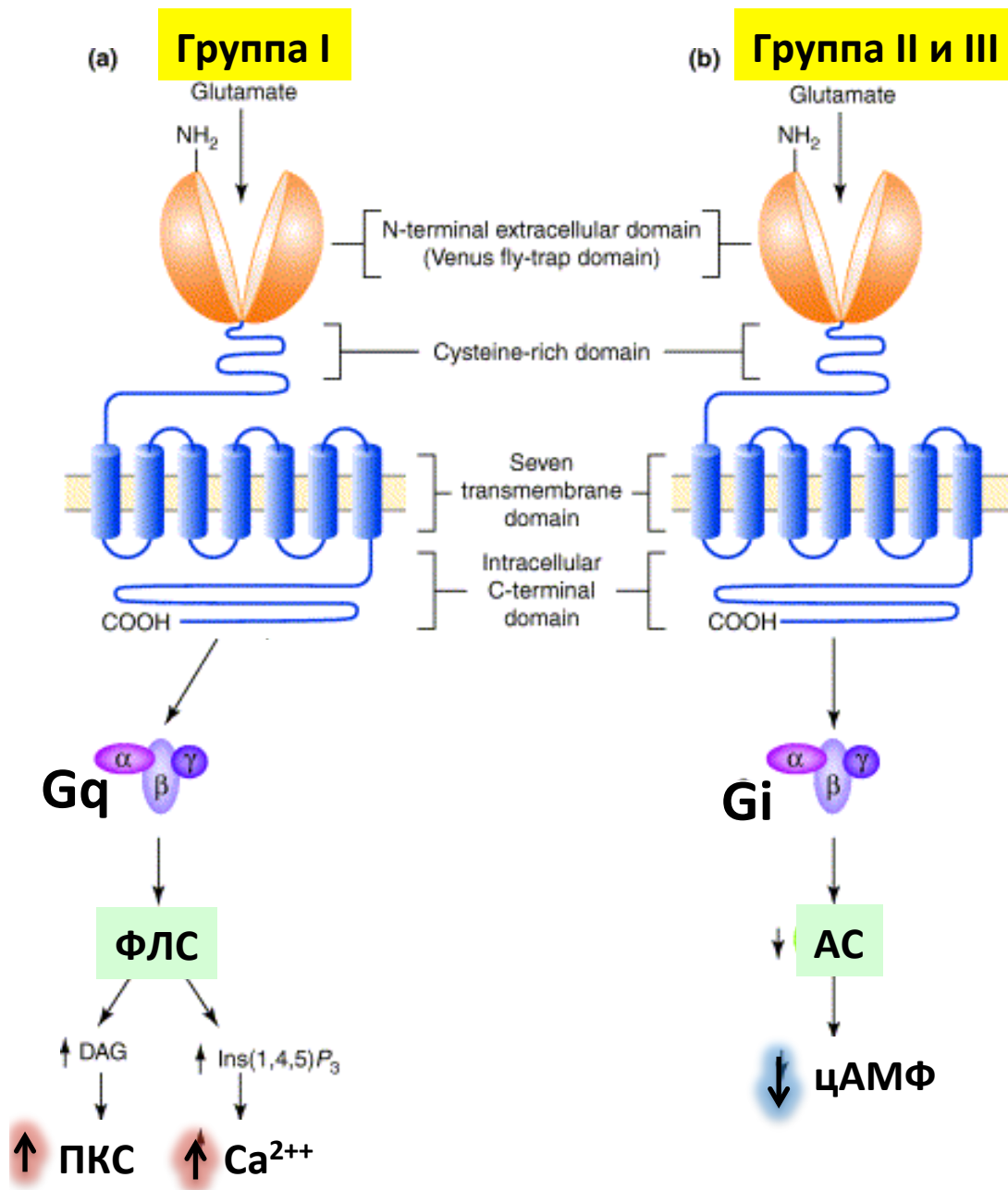


# Семейство мГлу рецепторов

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

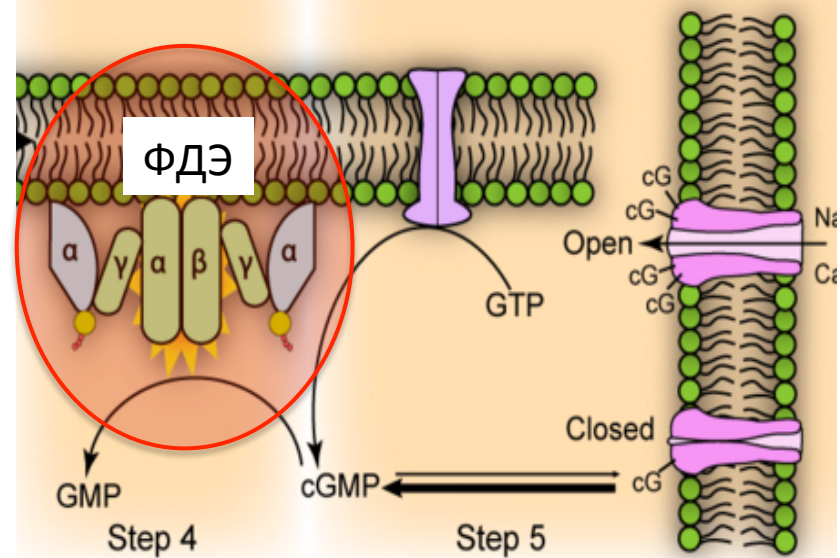


# Механизмы М-ГлуР сигнализации

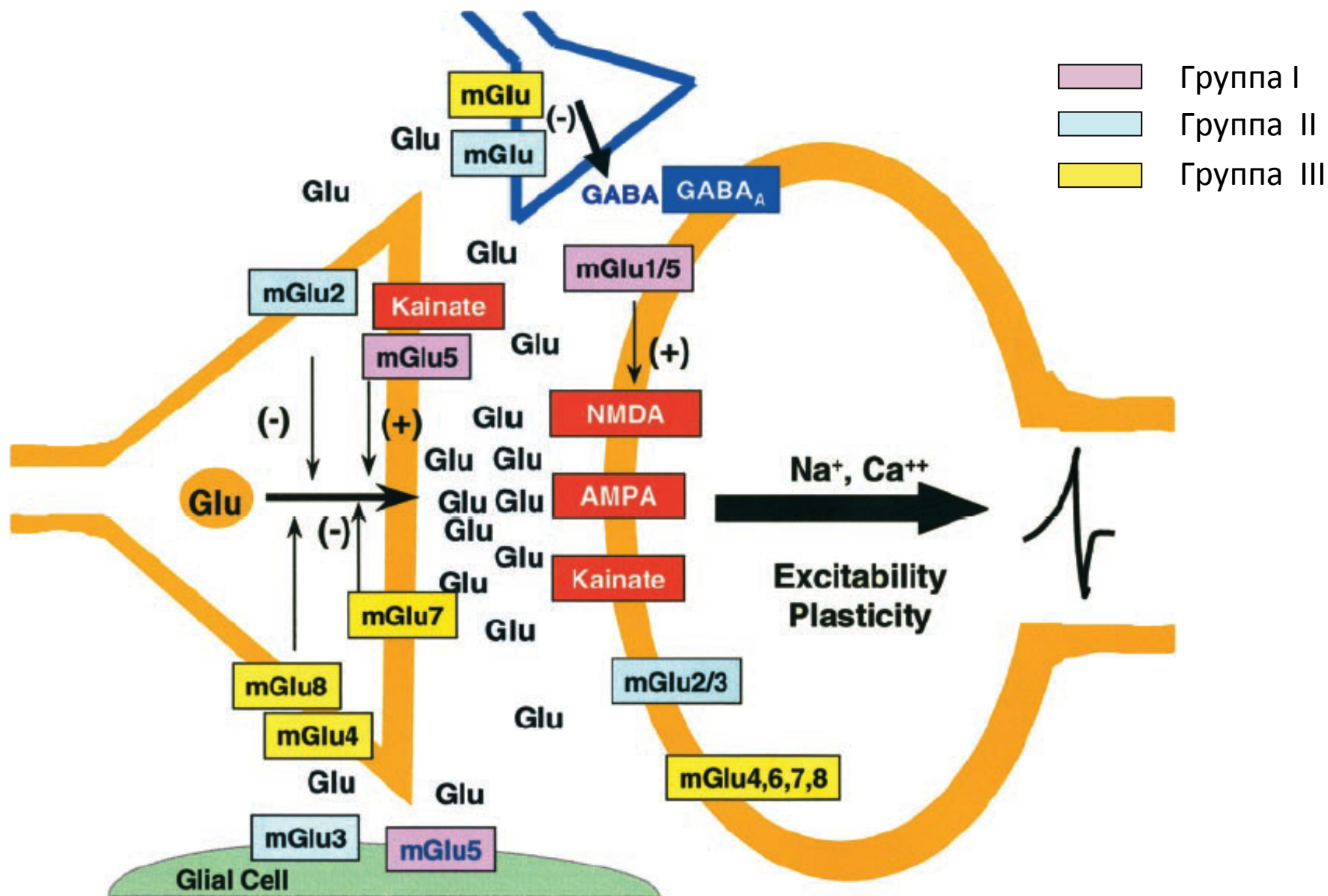


## Другие пути сигнализации:

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



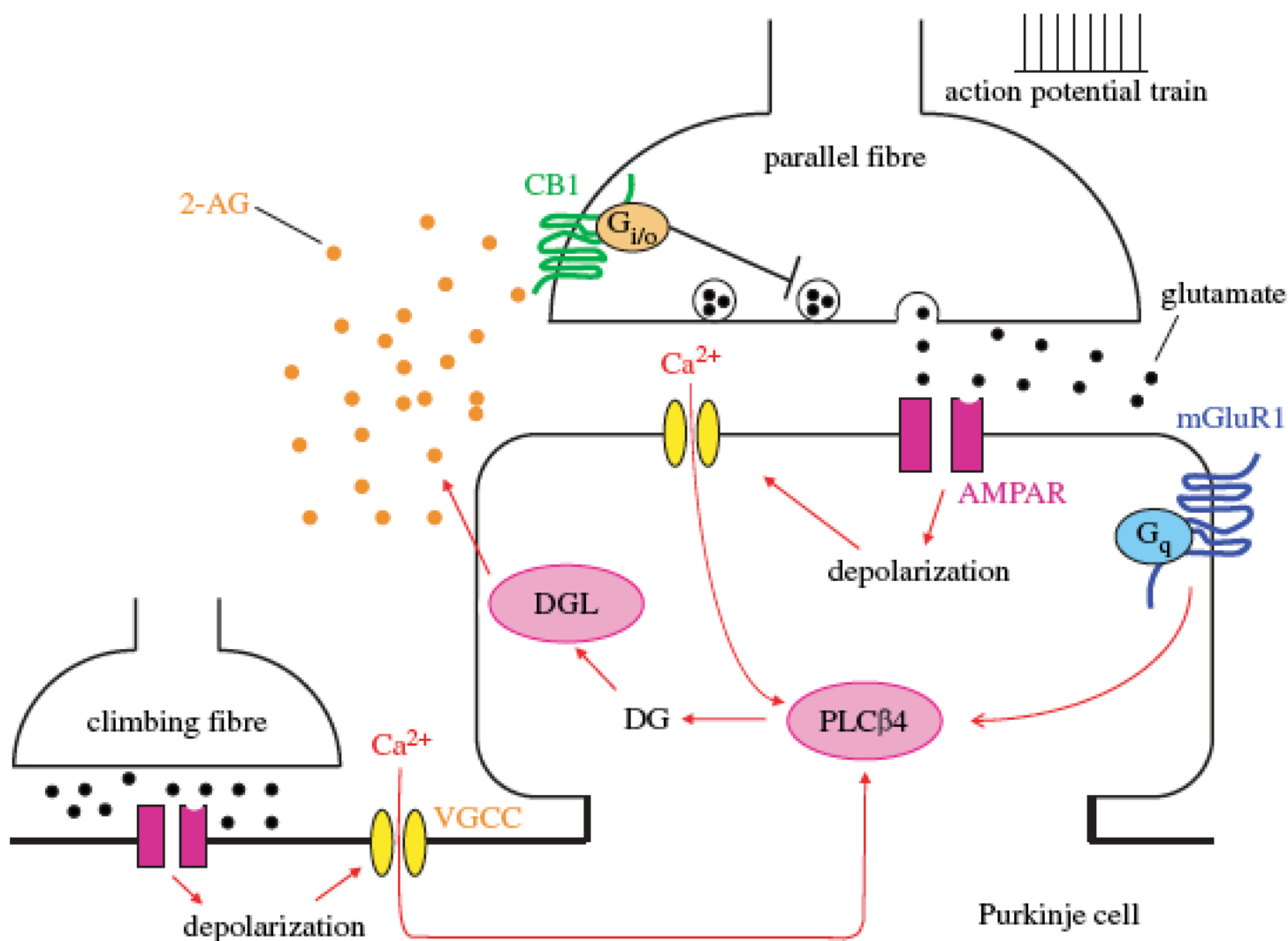
# Локализация М-ГлуР



# Физиологическая роль мГлу рецепторов

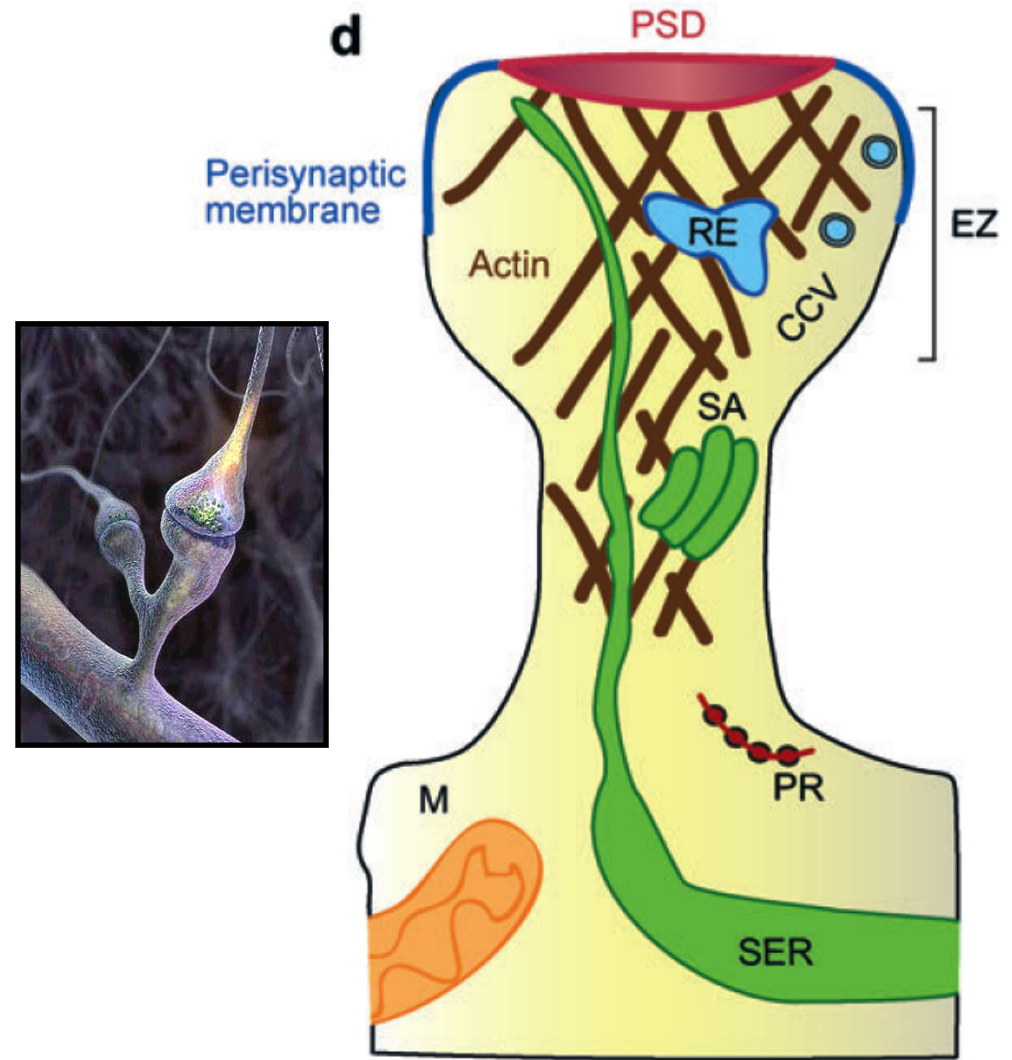
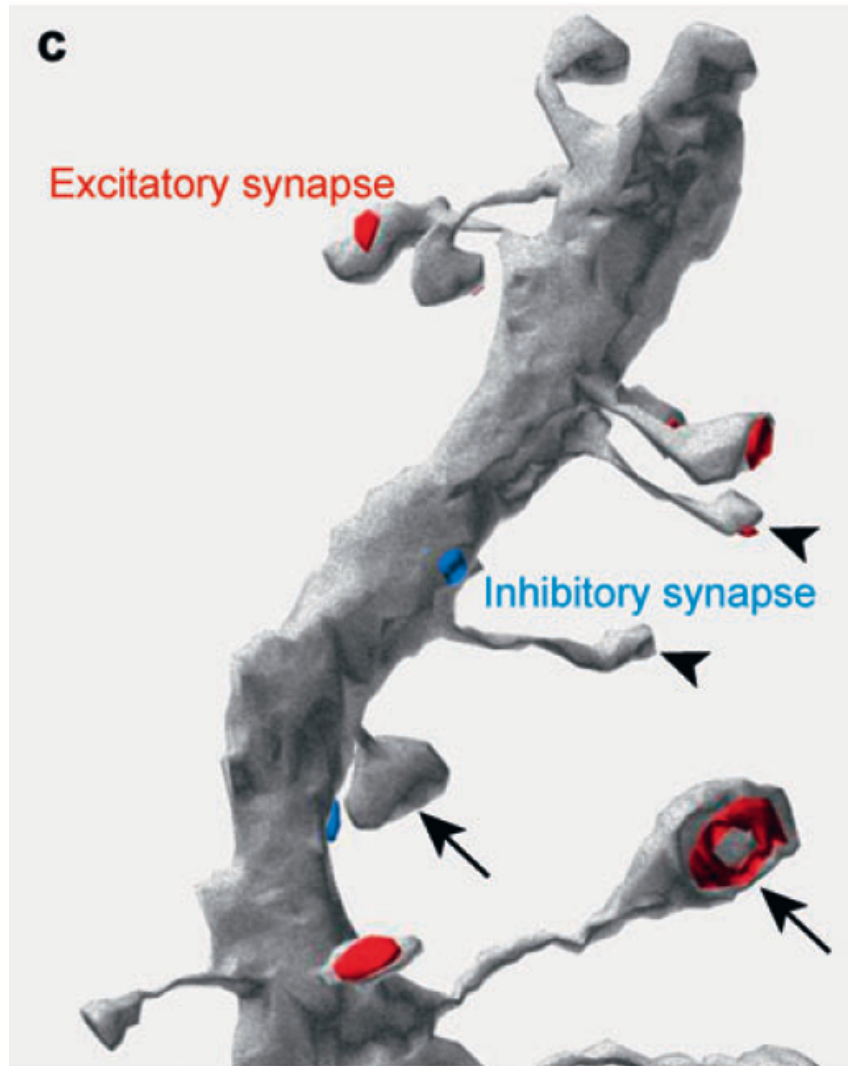
- Синаптическая передача в мозге (группа I)
- Синаптическая передача в сетчатке (ГлуР6)
- Модуляция выброса нейромедиаторов
- Синаптическая пластичность, память
- Неврологические расстройства – боль, тревога, эпилепсия, шизофрения

# Стимуляция эндоканнабиноидов: регуляция выброса нейромедиаторов



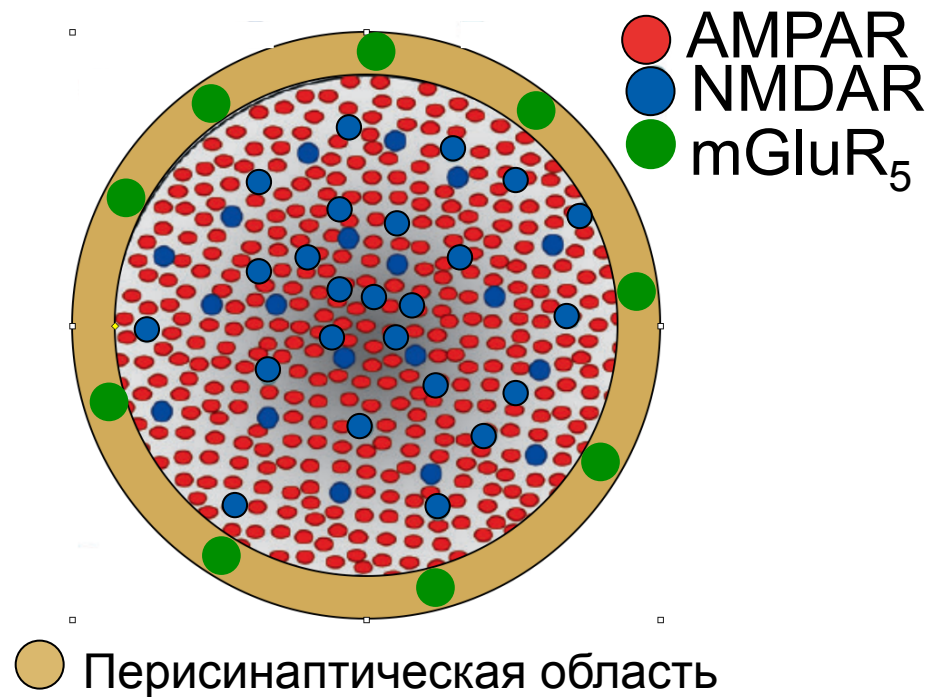
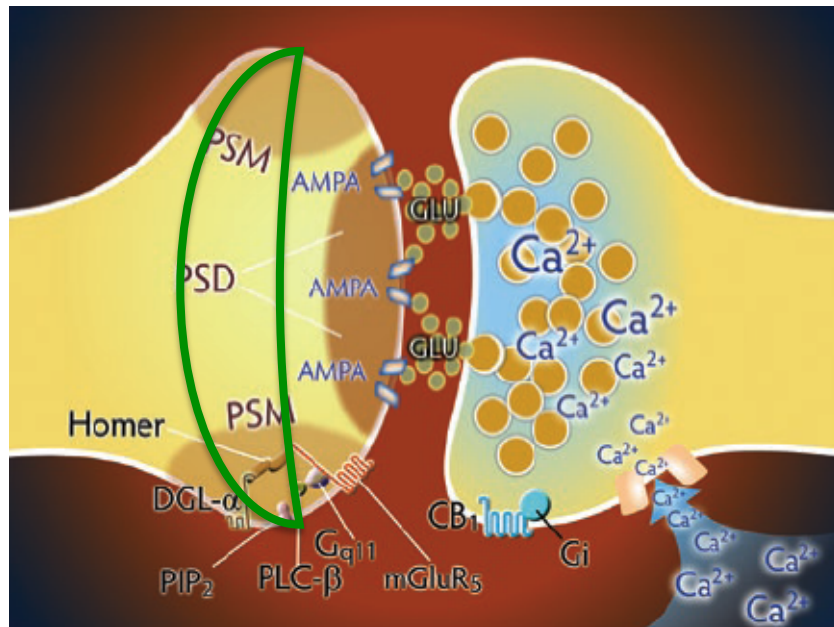
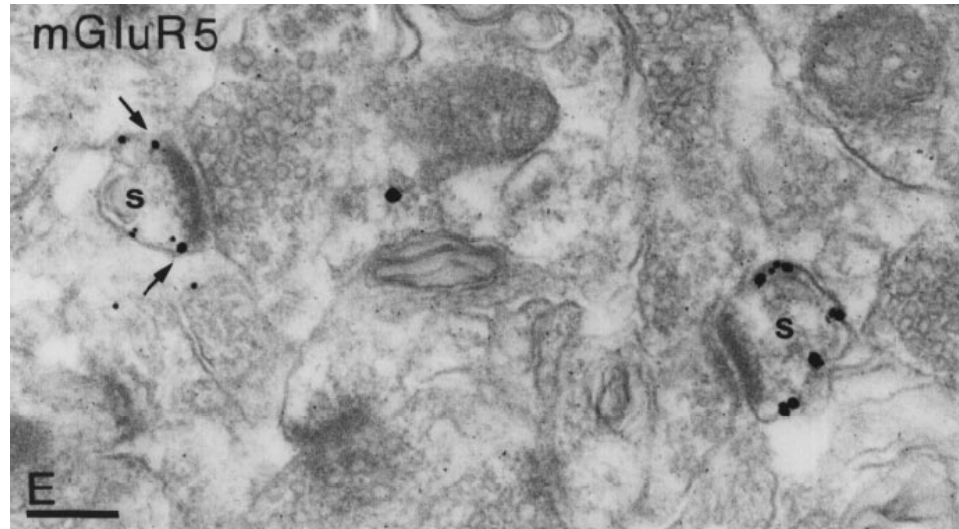


# Синапсы на дендритах и организация шипиков

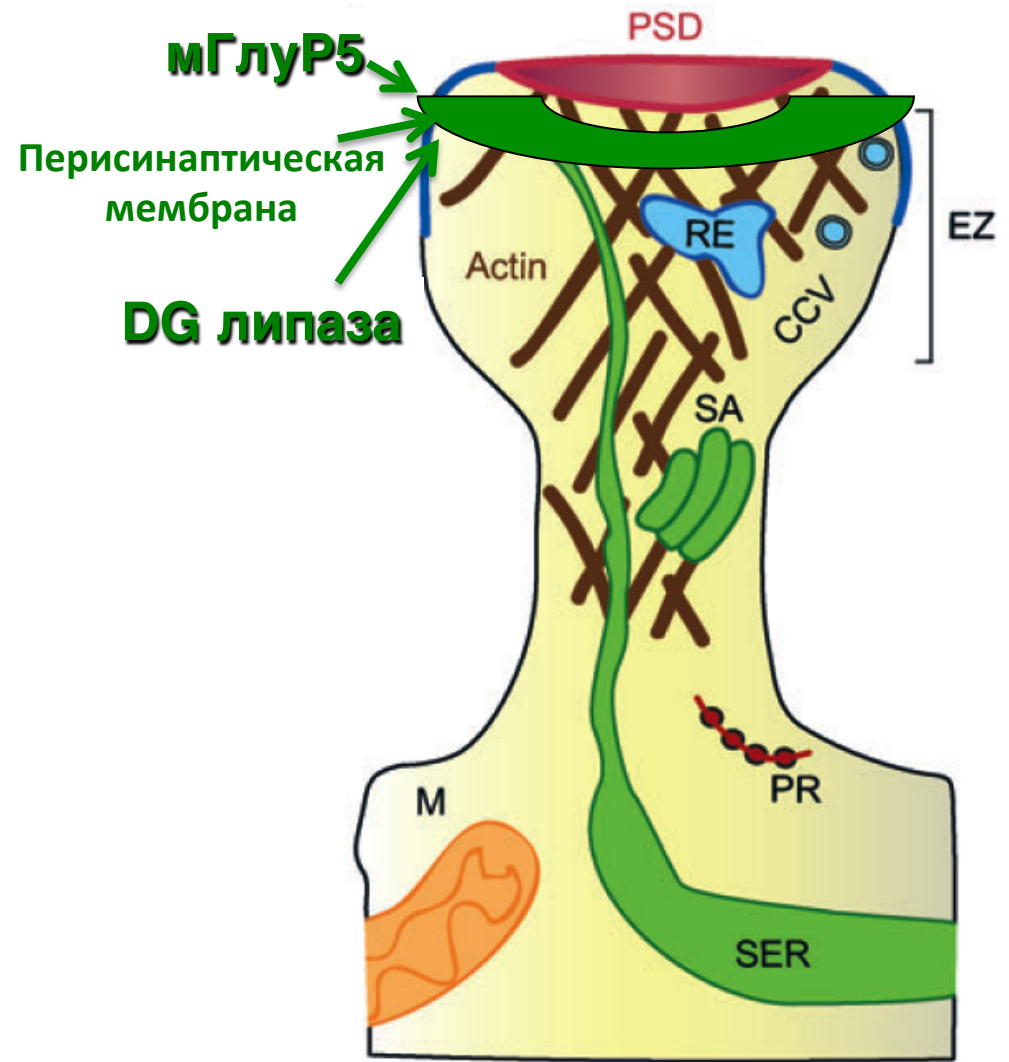
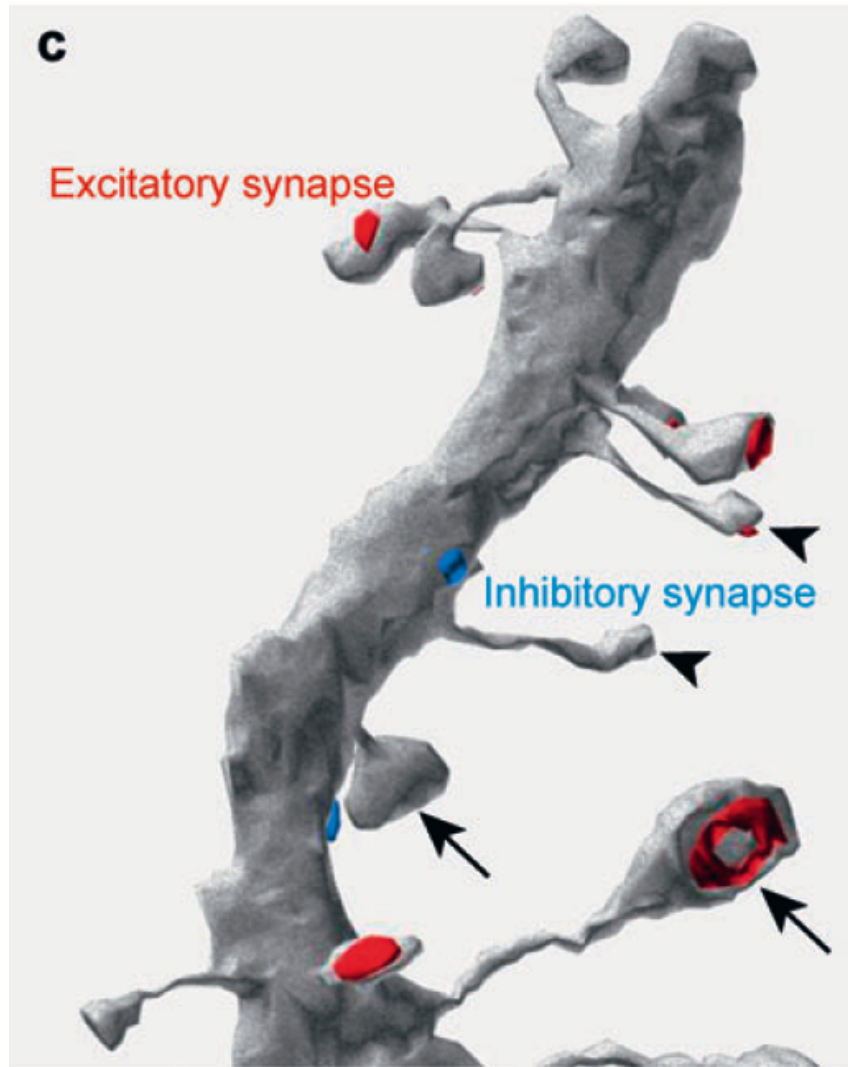




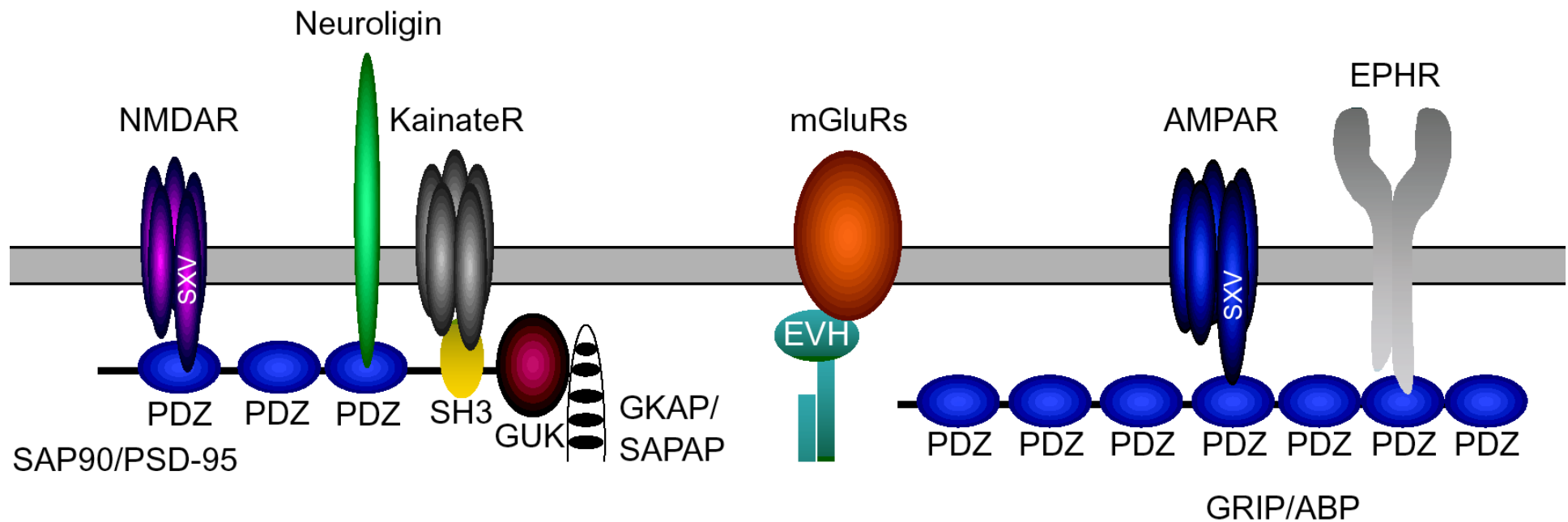
# Распределение мГлу5 рецепторов в синапсе



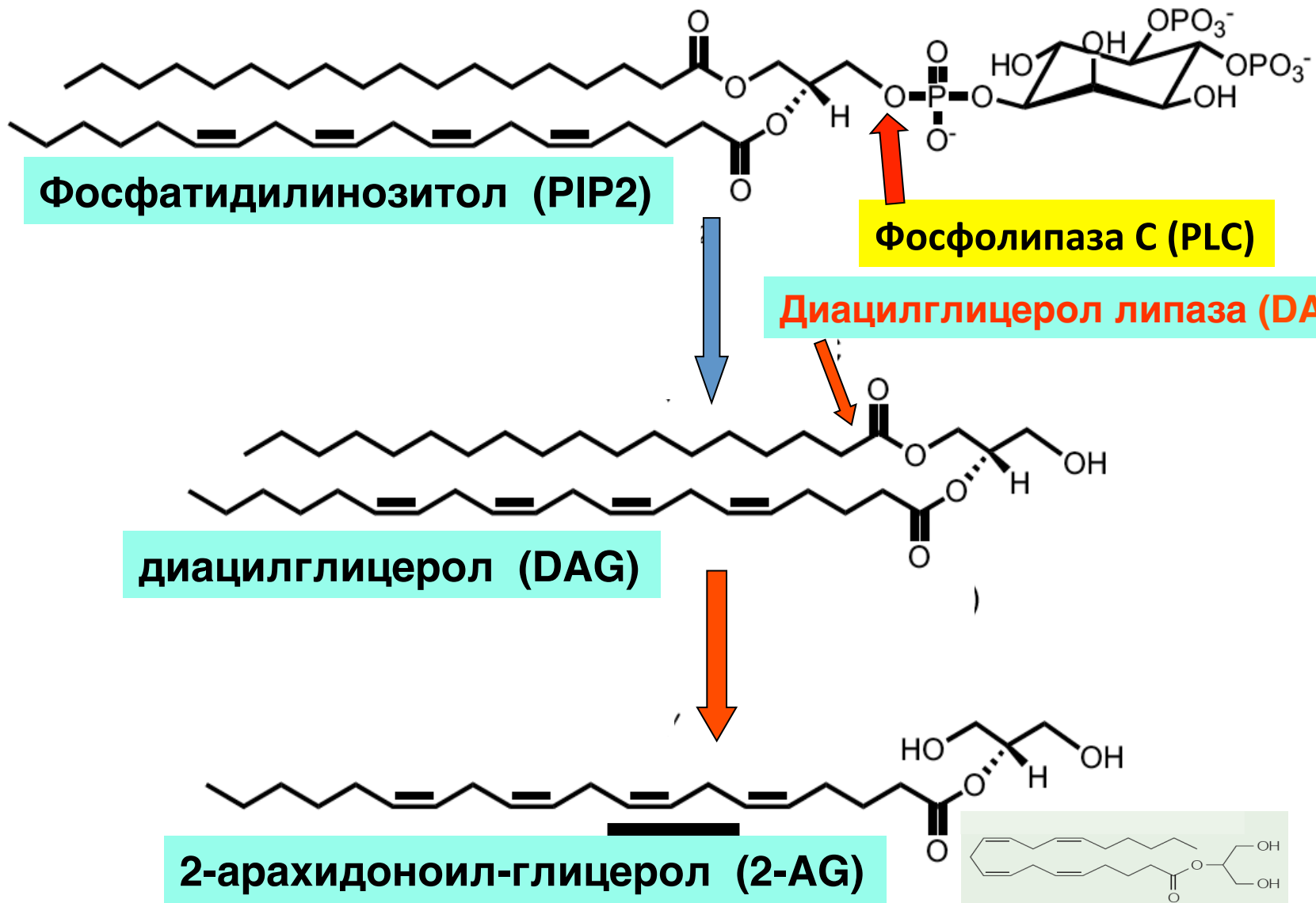
# Synapses on dendrite & spine organization



# Схема закрепления белков на постсинаптической плотности

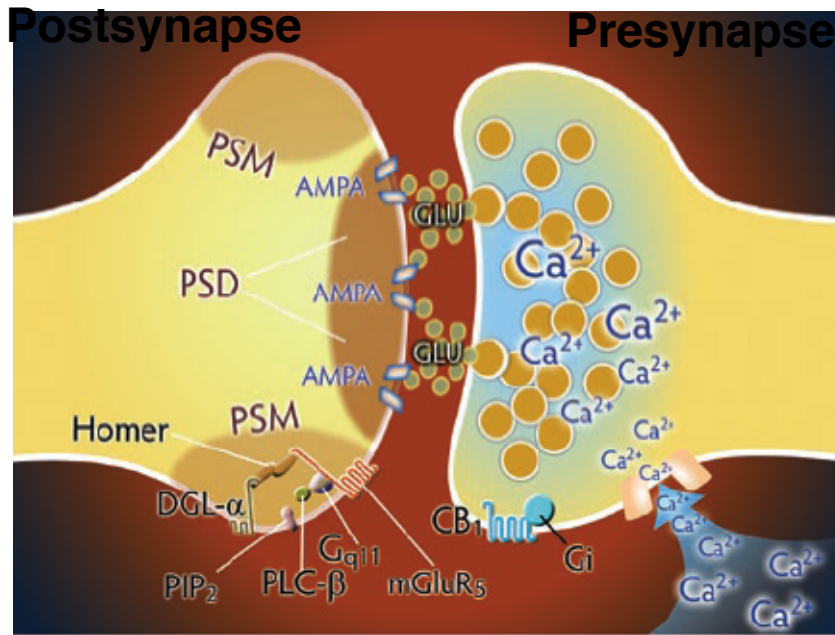


# Образование 2-AG

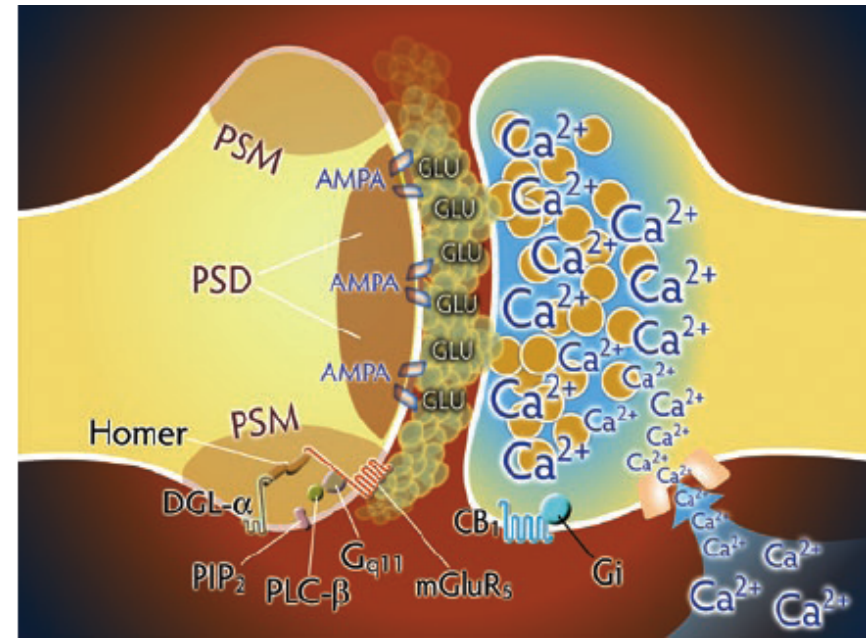




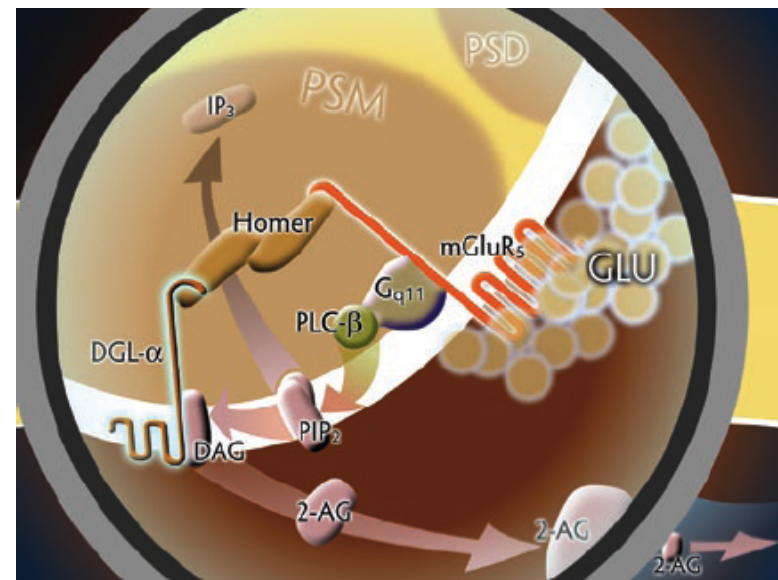
# Низкая активность

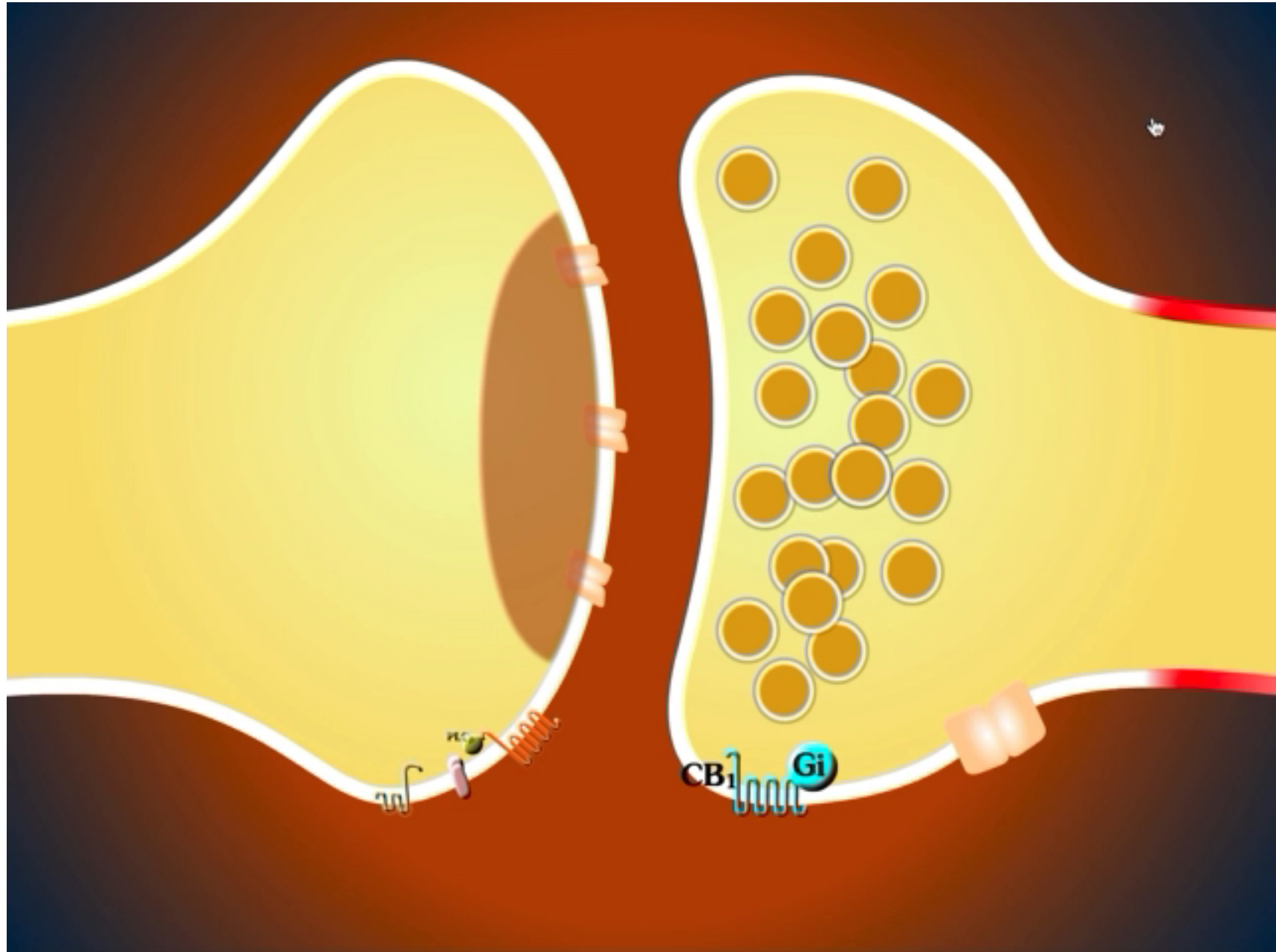


# Высокая активность



Активация мГлуР5 в перисинаптической зоне

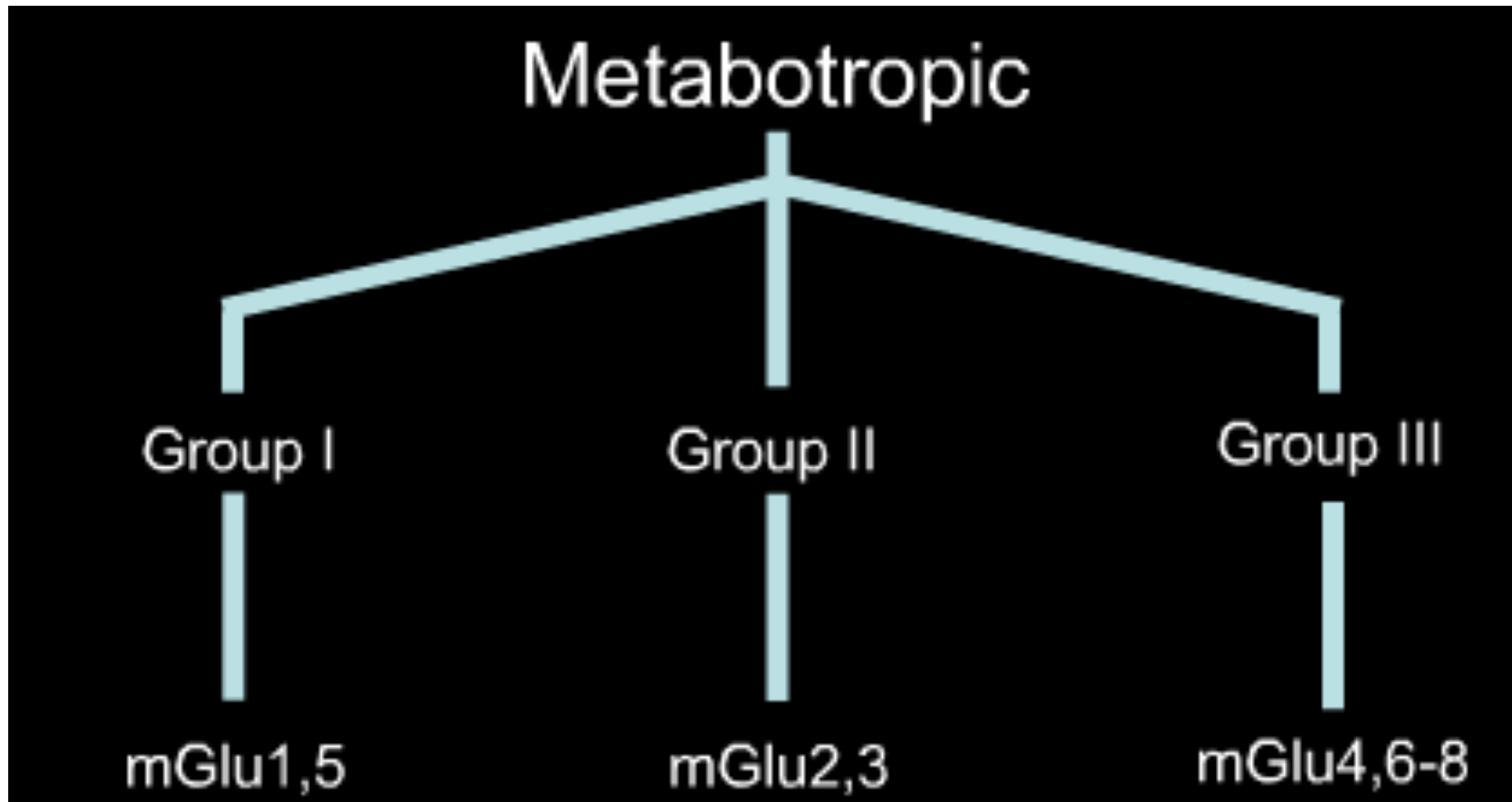




# Патологии глутаматных рецепторов

- 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)