

Молекулярная организация нервной системы

3-2 (20) М- рецепторы ацетилхолина:

Мускариновые рецепторы

**Казанский государственный
медицинский университет**

Казань

Лекция

18 февраля 2017

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

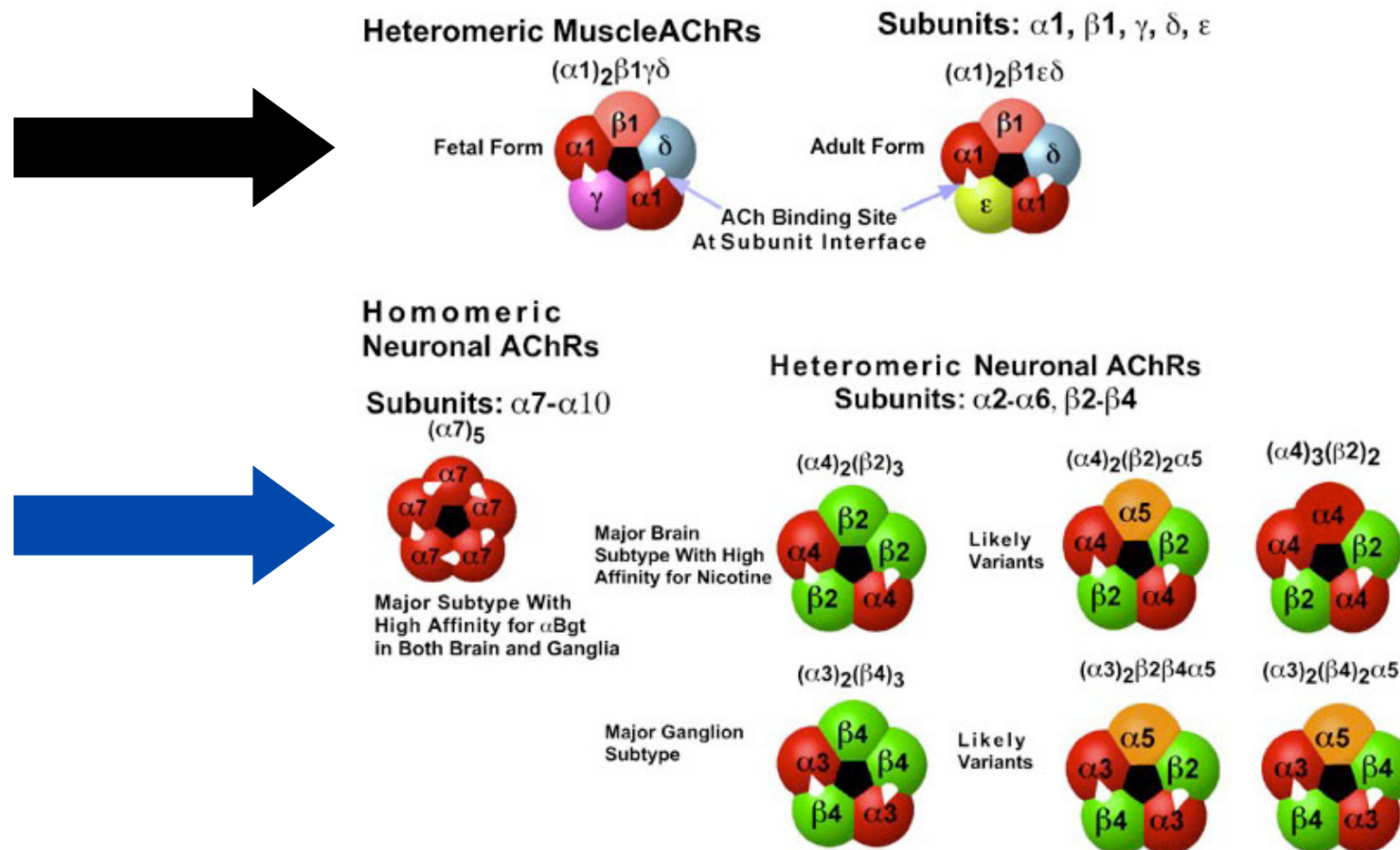
Факультет медицины

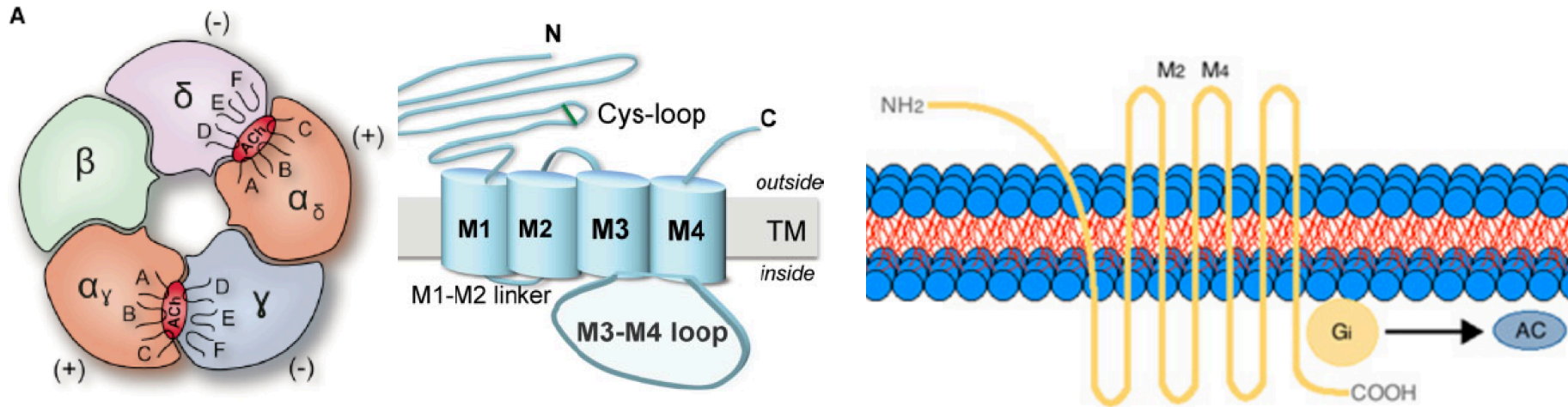
Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

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

Ацетилхолиновые рецепторы (AChR)





- Ионотропные:

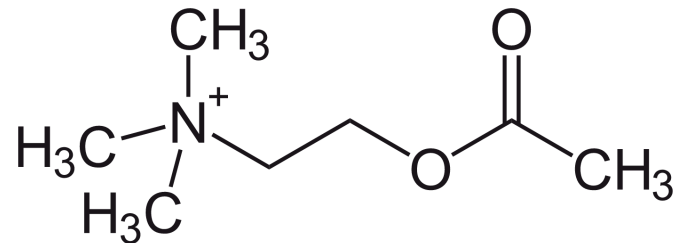
- пентамеры
- 4-TM домена
- Катион-избирательные
- Быстрые
- Возбуждение

- Метаботропные:

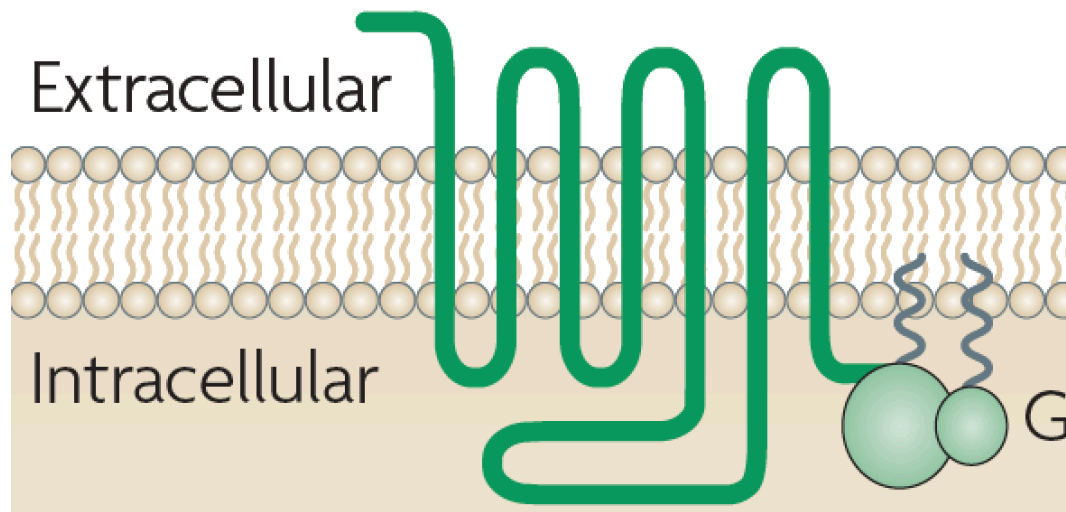
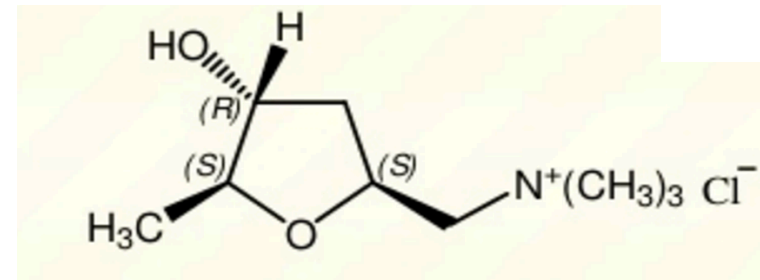
- димеры
- 7- TM доменов
- G-белок связанные
- Медленные
- Торможение

Мускариновые рецепторы

Ацетилхолин

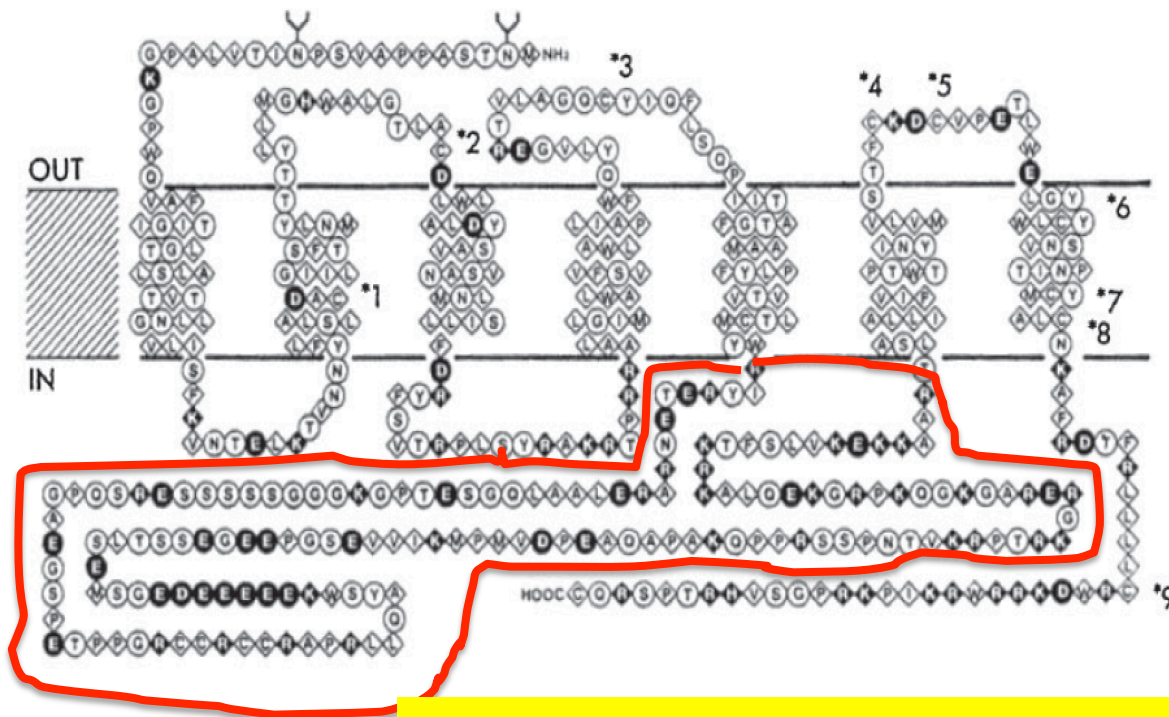


Мускарин



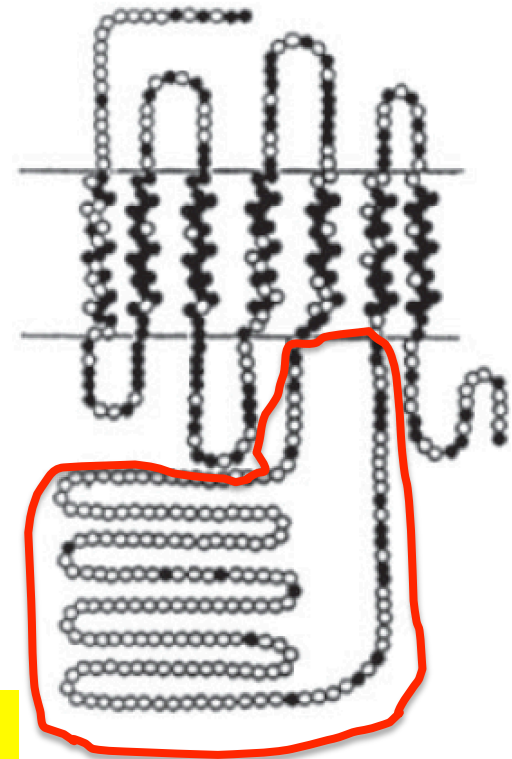
Мускариновые рецепторы: 5 классов (M1-M5)

M1



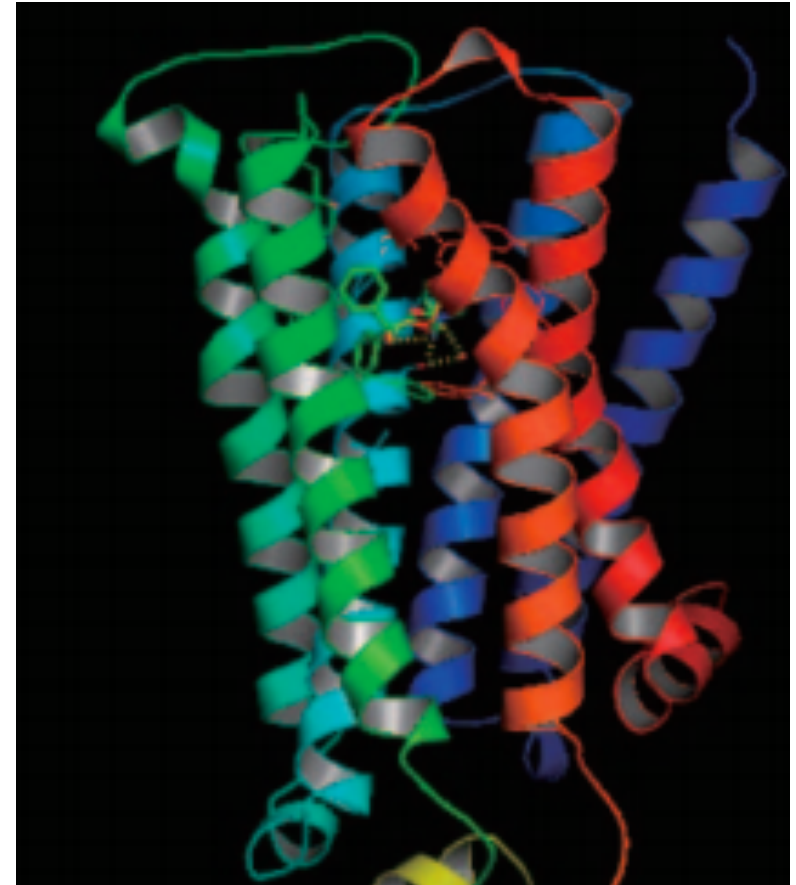
3-й цитоплазматический домен

M2



Кристаллическая структура M2 АХ рецептора

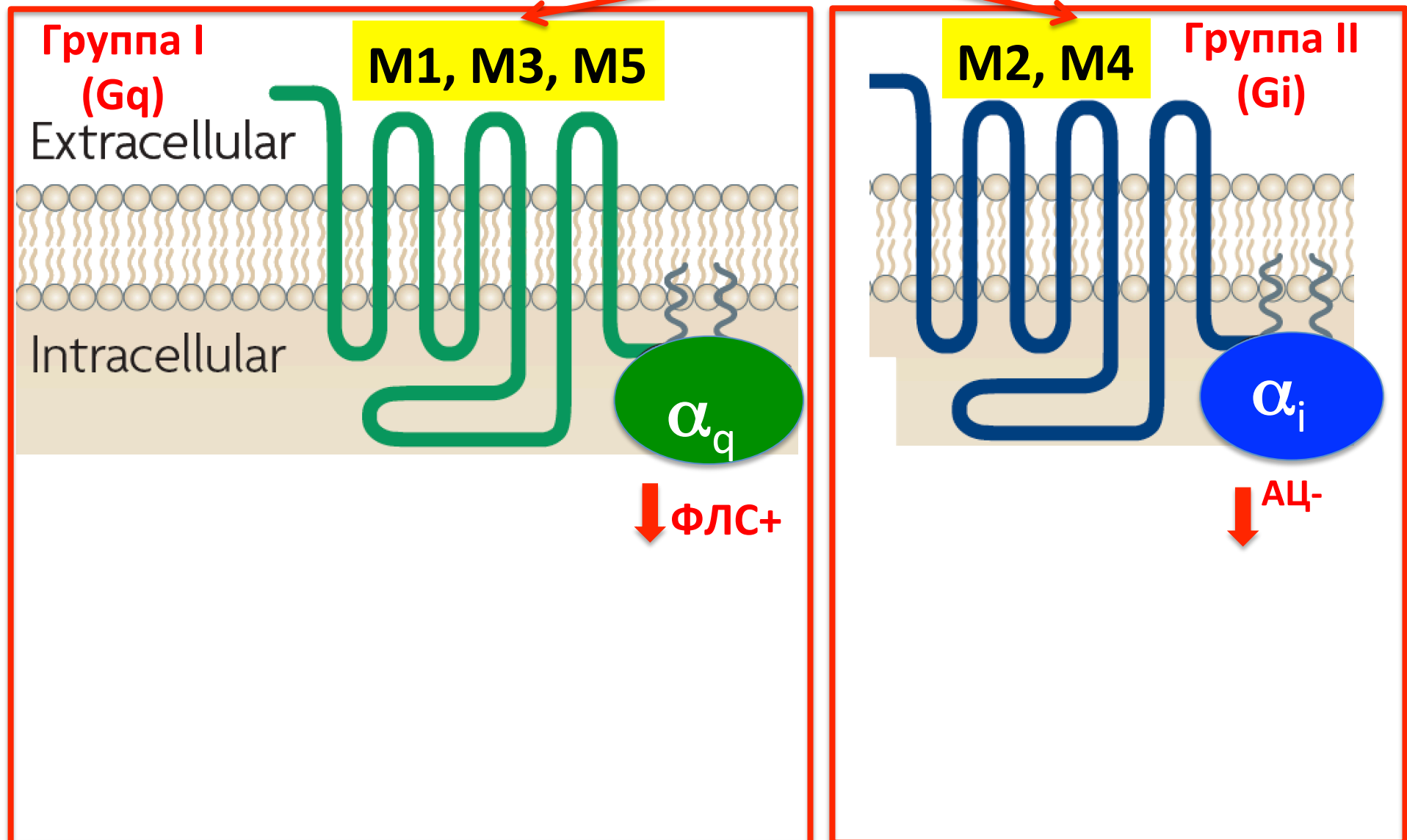
- 8 α -спиралей:
 - 7 ТМ доменов
 - α -спираль С-конца
- ТМ домены сходны с родопсином и β_2 – адренорецептором
- Экстра- и интра-клеточные петли – сильные отличия



Haga, Kobayashi et al., (2012) Structure of the human M2 muscarinic acetylcholine receptor bound to an antagonist. Nature 482, 547–551.

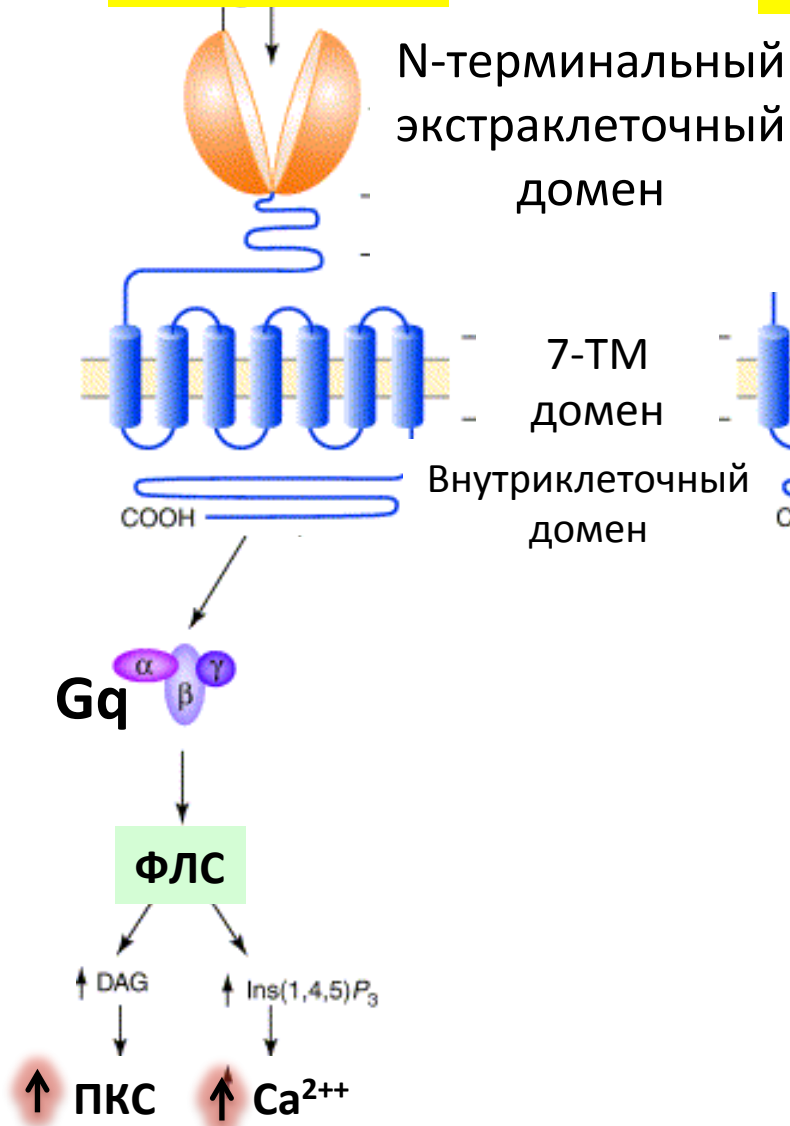
Два семейства и пути действия М-АХР

Ацетилхолин

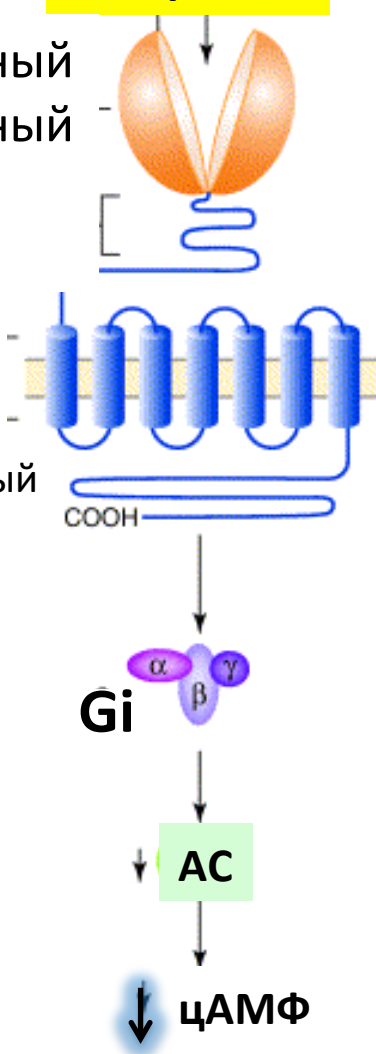


Механизмы G-белковой активации mAHR

Группа I M1, M3, M5

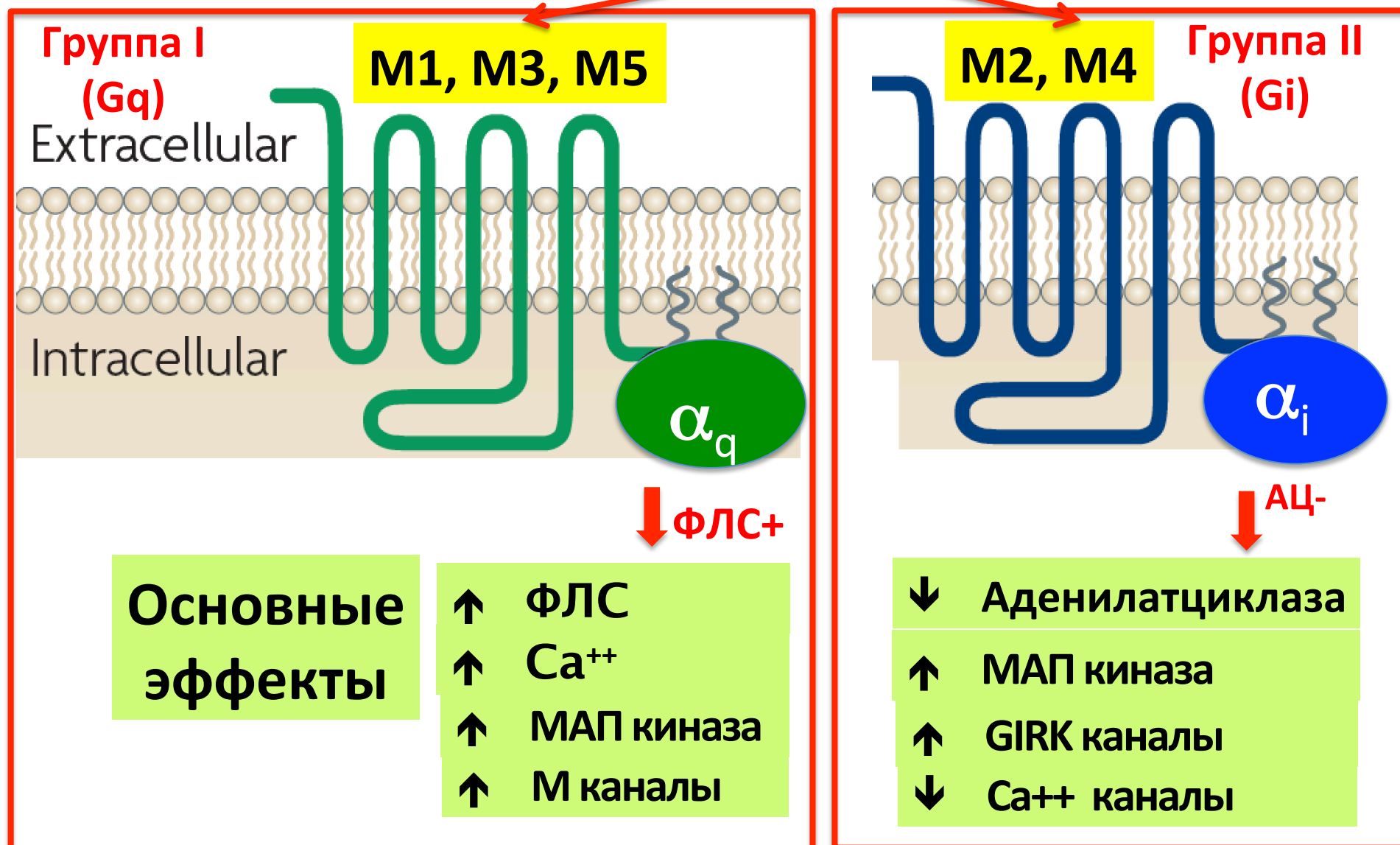


Группа II M2, M4



Два семейства и пути действия М-АХР

Ацетилхолин



Мускариновые рецепторы (М р-ры): распределение



Распределение М-р-ров в мозге



Некоторые детали: Муск. р-ры в мозге

- М1 р-ры:
 - предполагается участие в процессах обучения и памяти.
 - избирательная активация М1 р-ров – подходы при лечении б-ни Альцгеймера, возрастных потерь памяти, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.
- М2 р-ры:
 - модулируют холинергические ф-ции в гиппокампе
 - для лечения маниакально-депрессивный психоза, болезни Альцгеймера - комплексное использование М1 агонистов и М2 антагонистов.
 - тормозной гетерорецептор на допаминергических терминалях в оболочке хвостатого ядра
 - экспрессируются в миокарде: классические функции отрицательных хронотропных и ионотропных эффектов ацетилхолина.

Муск. р-ры в мозге - продолжение

- М3 р-ры:

- регуляция приема пищи: мыши с дефицитом М-3 р-ров проявляют гипофагию
- регулируют через парасимпатическую систему уменьшение ресорбции костей и увеличение их формирования.
- регуляция роста: мыши с дефицитом М3 р-ров проявляют карликовый фенотип
- экспрессируются также в гипоталамусе, но роль не известна

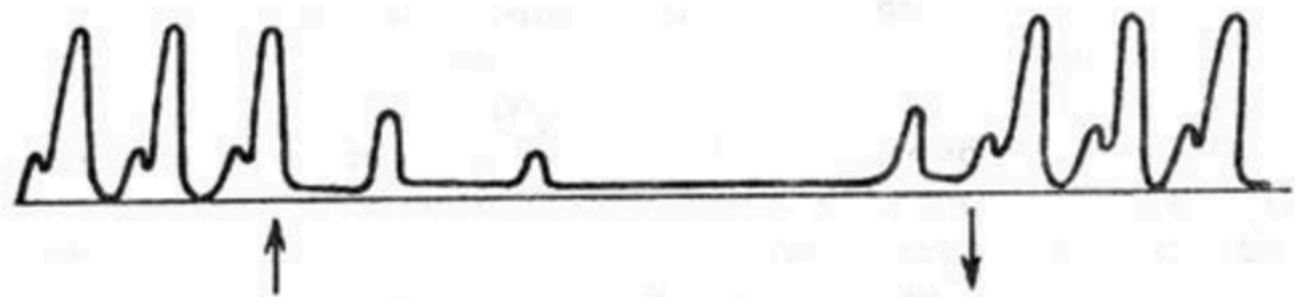
- М4 р-ры:

- ко-локализованы в стриатуме с допаминэрг. р-рами
- ингибируют парасимпат. и симпатическую передачи
- Недостаток М4 р-ров может приводить к развитию психозов (исп. неролептик ханомелин)

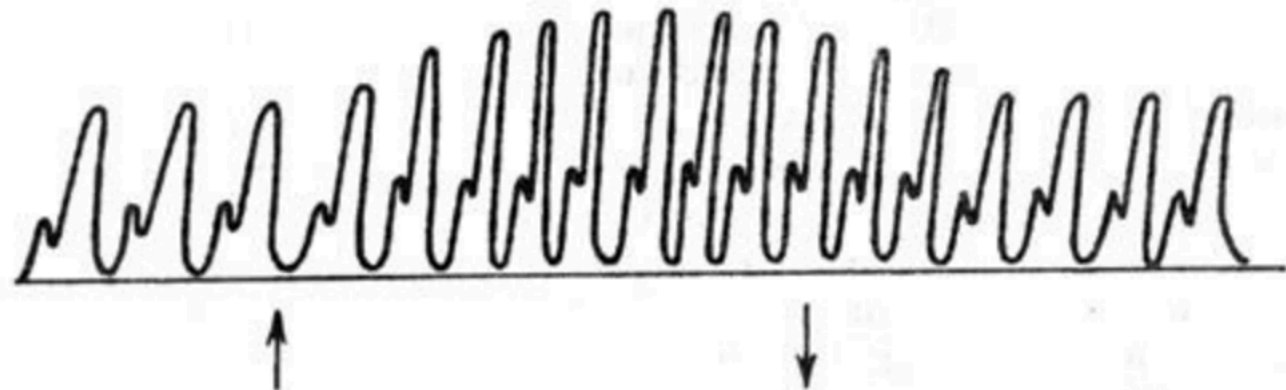


Действие ацетилхолина и адреналина на частоту и силу сокращения сердца

Мускарин или
Ацетилхолин

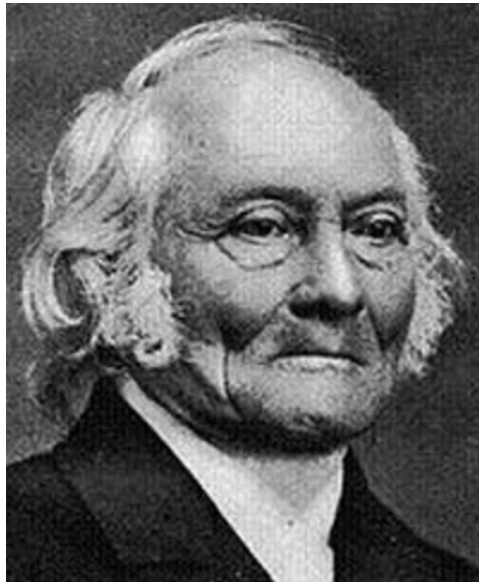


Адреналин



Краткая история открытий гуморальной регуляции

- 1846 – братья Эрн. и Эд. Веберы - раздражение блуждающего нерва, его перерезка – замедление сердечных сокращений
- 1867 - братья И. и М. Ционы - раздражение симпатического нерва - ускорение сердечных сокращений
- 1883 - И.П.Павлов - открытие симпатического нерва усиливающего сердечные сокращения
- 1921 - Отто Леви - открытие медиаторной передачи

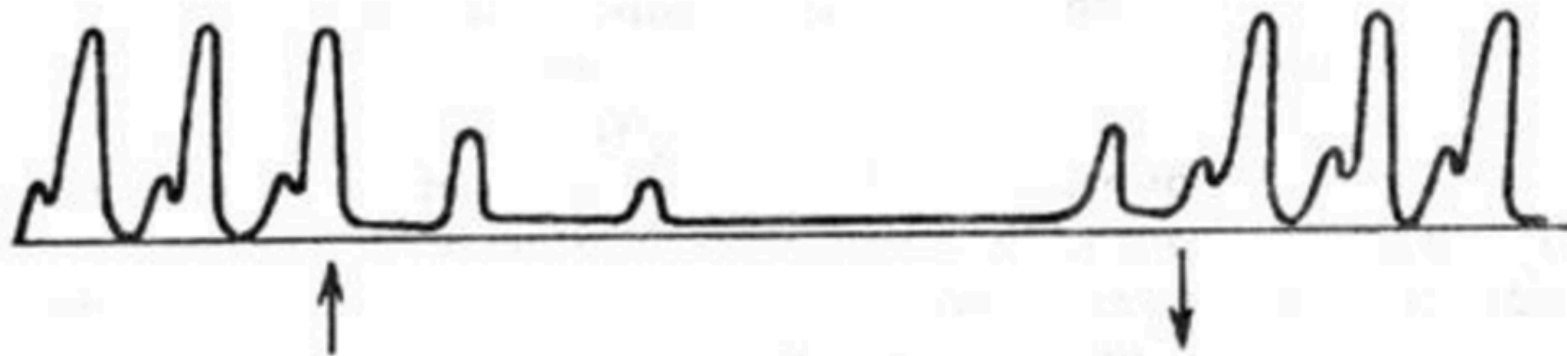


Эрнст Вебер
(1795-1878)

1845 Обнаружили
тормозную силу
блуждающего нерва



Эдуард Вебер
(1806-1871)

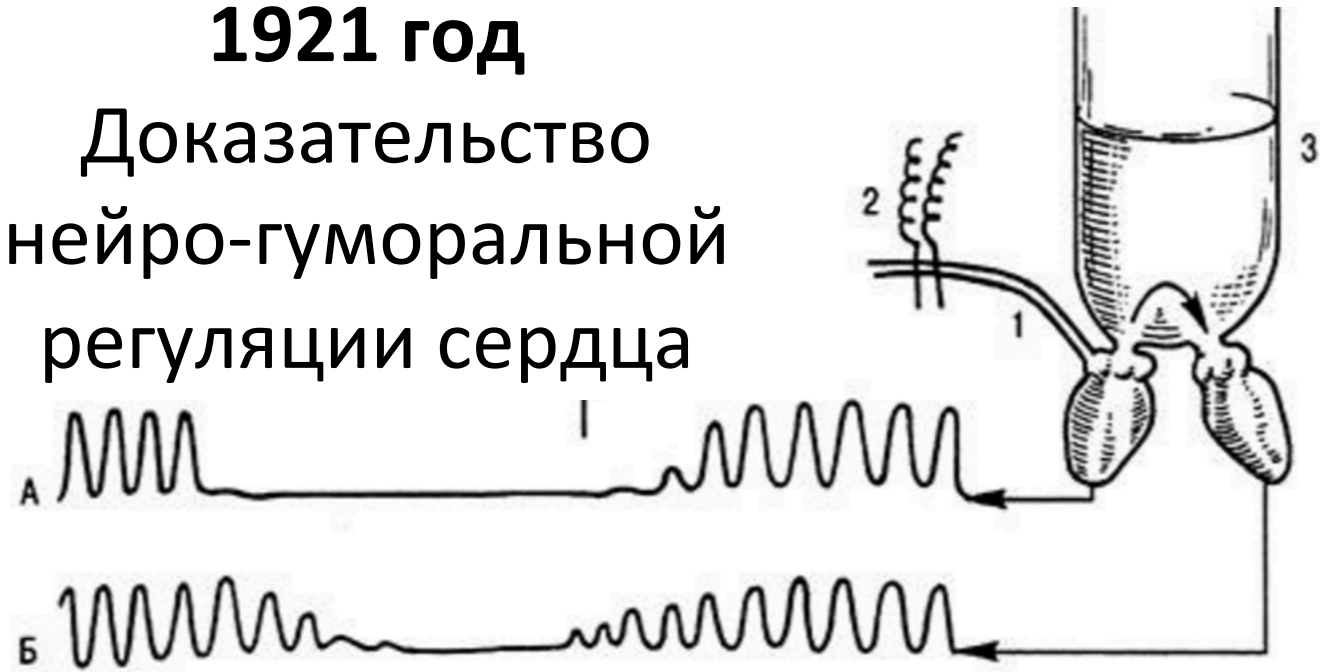




Отто Лёви
1873-1961

1921 год

Доказательство
нейро-гуморальной
регуляции сердца

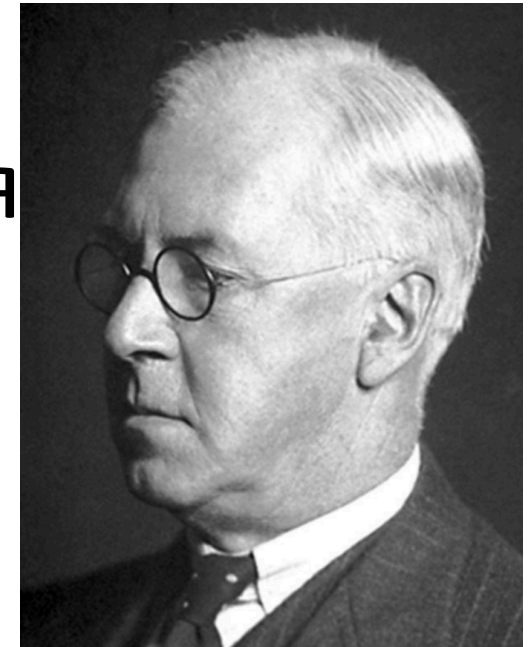


- Стимулировать блуждающий нерв и получить эффект остановки сердца
- Взять некоторое количество перфузируемой через него жидкости и добавить в желудочек работающего сердца

1936 год
Нобелевская премия



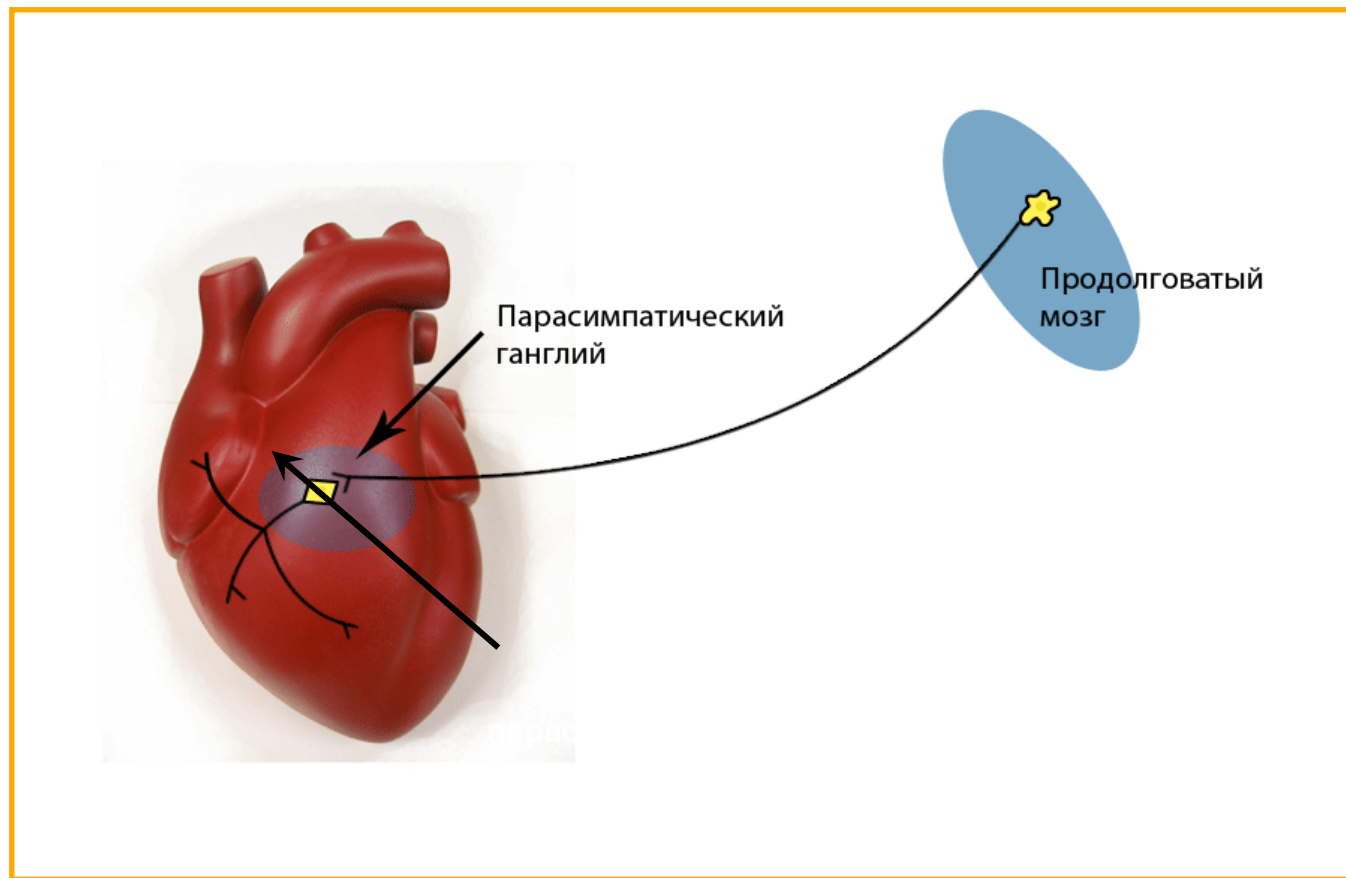
Отто Лёви
1873-1961



Генри Дейл
1875-1968

- За открытия, связанные с химической передачей нервных импульсов

Общая схема парасимпатической регуляции сердца





Механизмы кардиотропных эффектов ацетилхолина

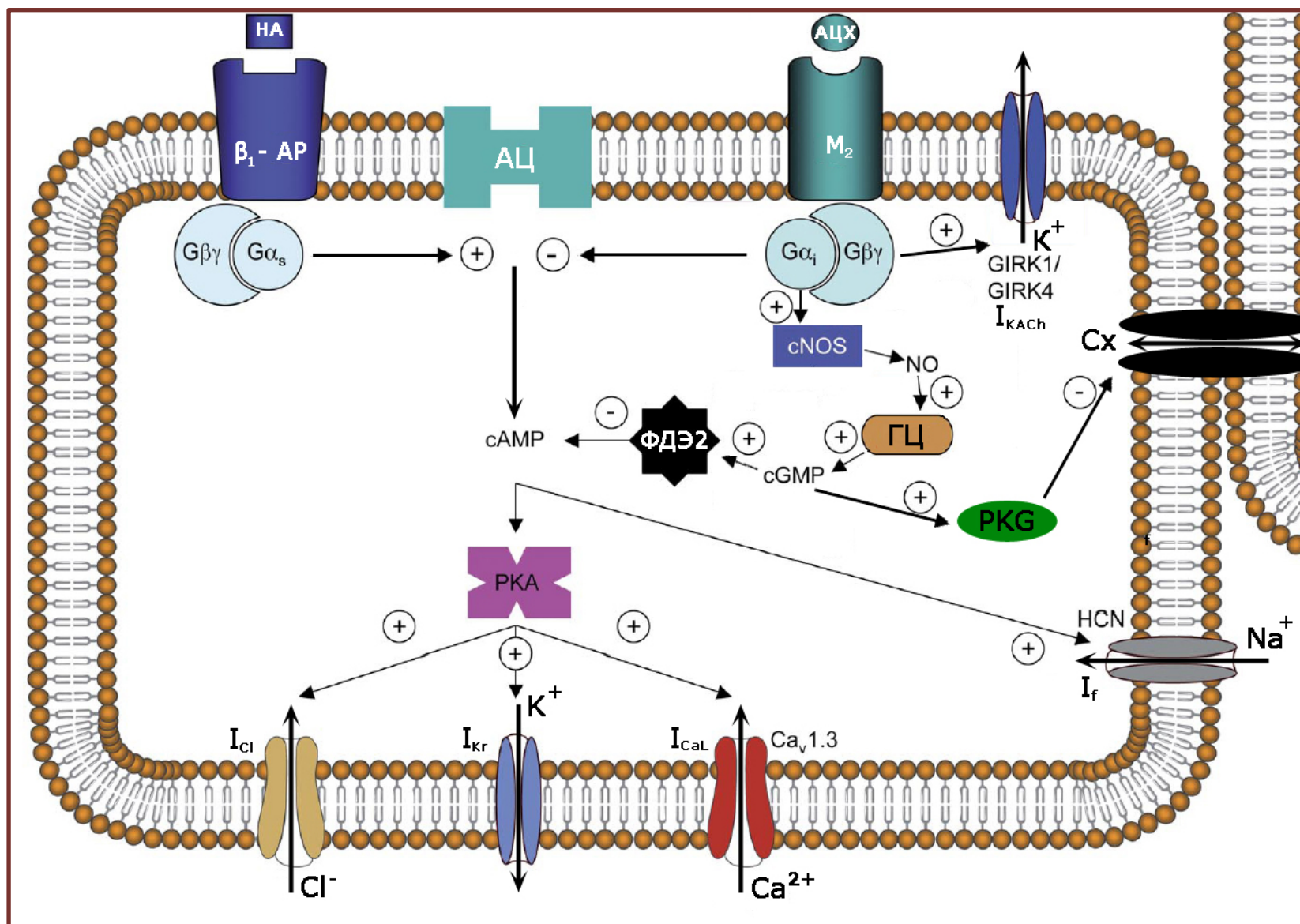
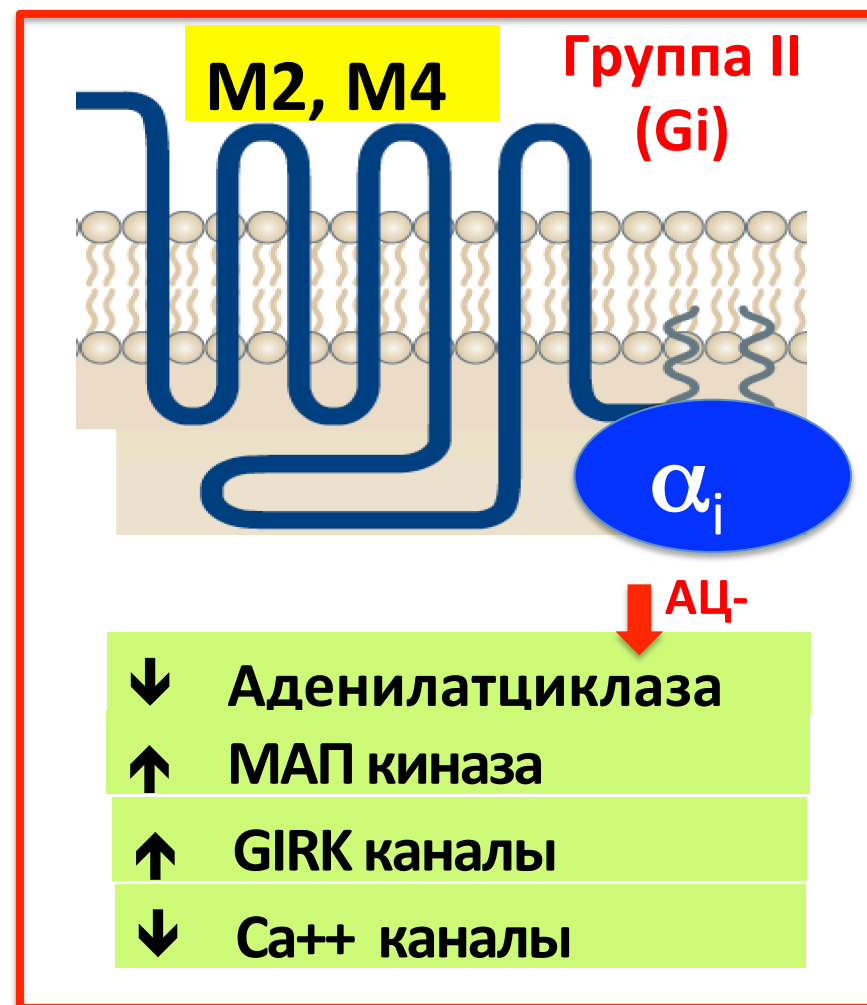
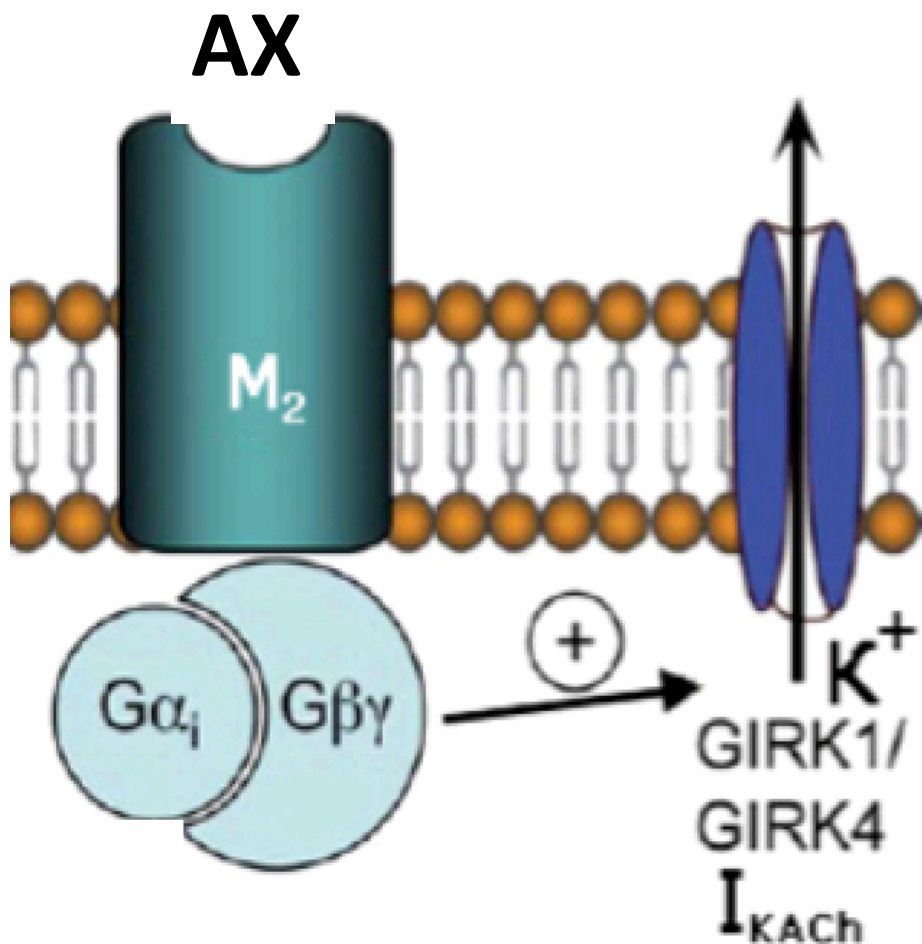
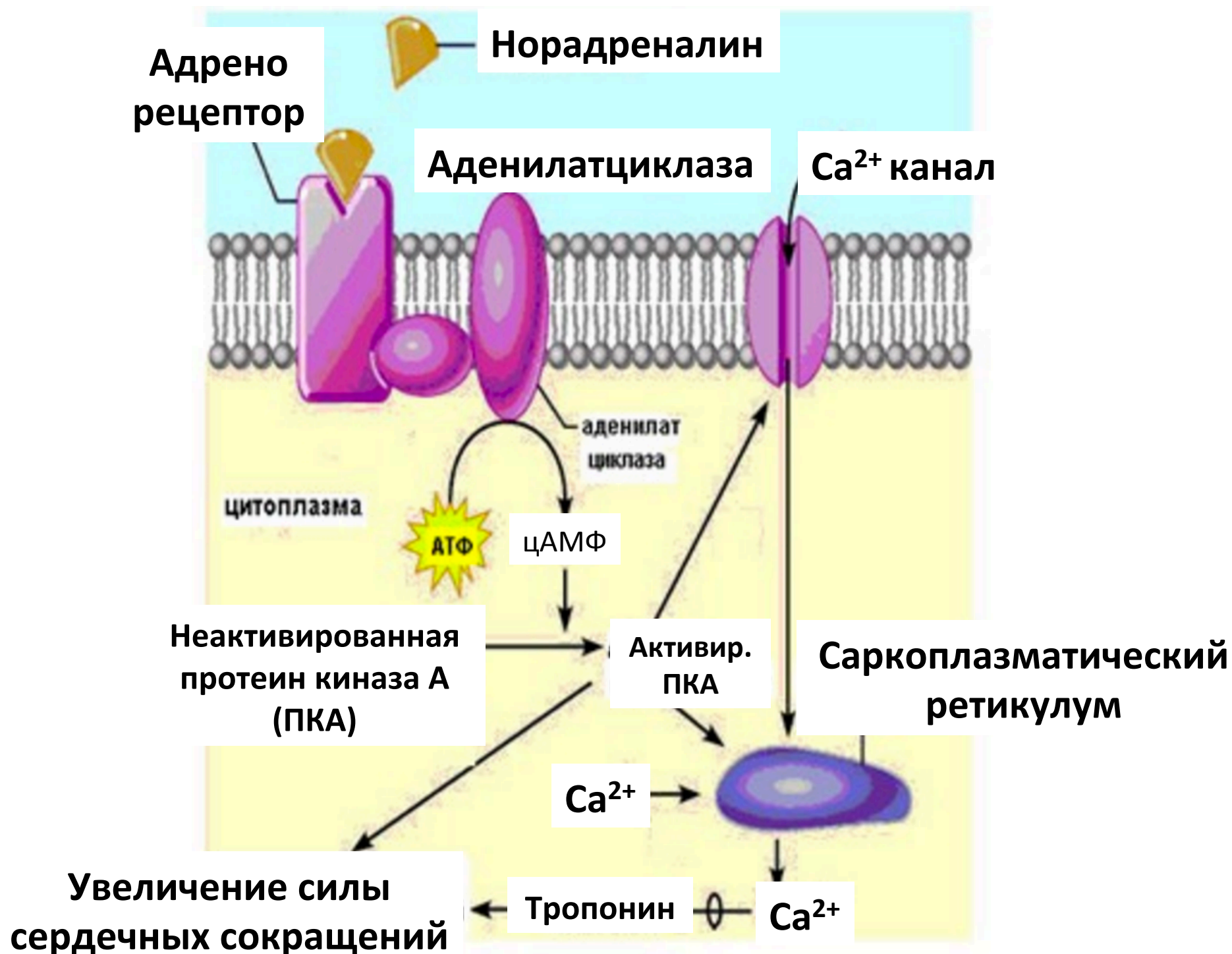


Схема воздействия АХ и норадреналина на кардиомиоцит

Действие АХ на сердце: активация K^+ каналов и ингибирование Ca^{2+}



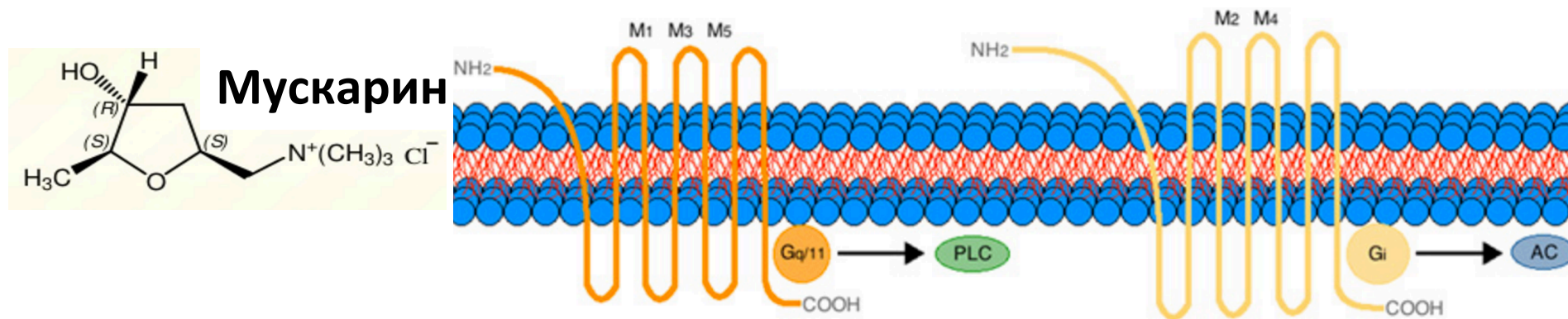


На память:

Мускариновые рецепторы и КОГНИТИВНЫЕ функции

- M1 р-ры играют ключевую роль в когнитивных функциях. Нокаут M1-генов у мышей – нарушение памяти и обучения
- M2 – облегчение когнитивных функций
- M3-M5 – нет влияния на когнитивные функции

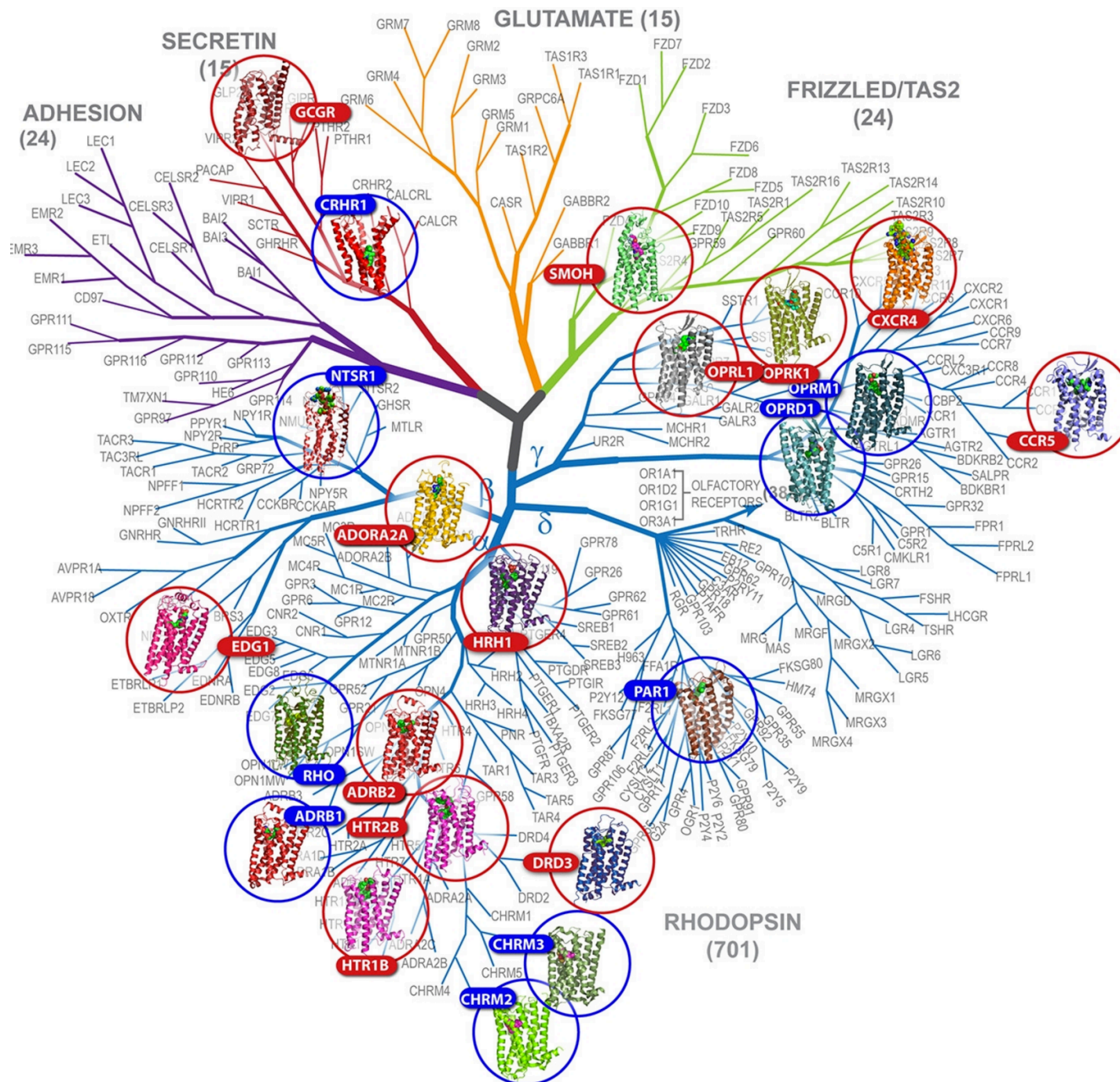
На память: Мускариновые рецепторы



Некоторые функции М-рецепторов:

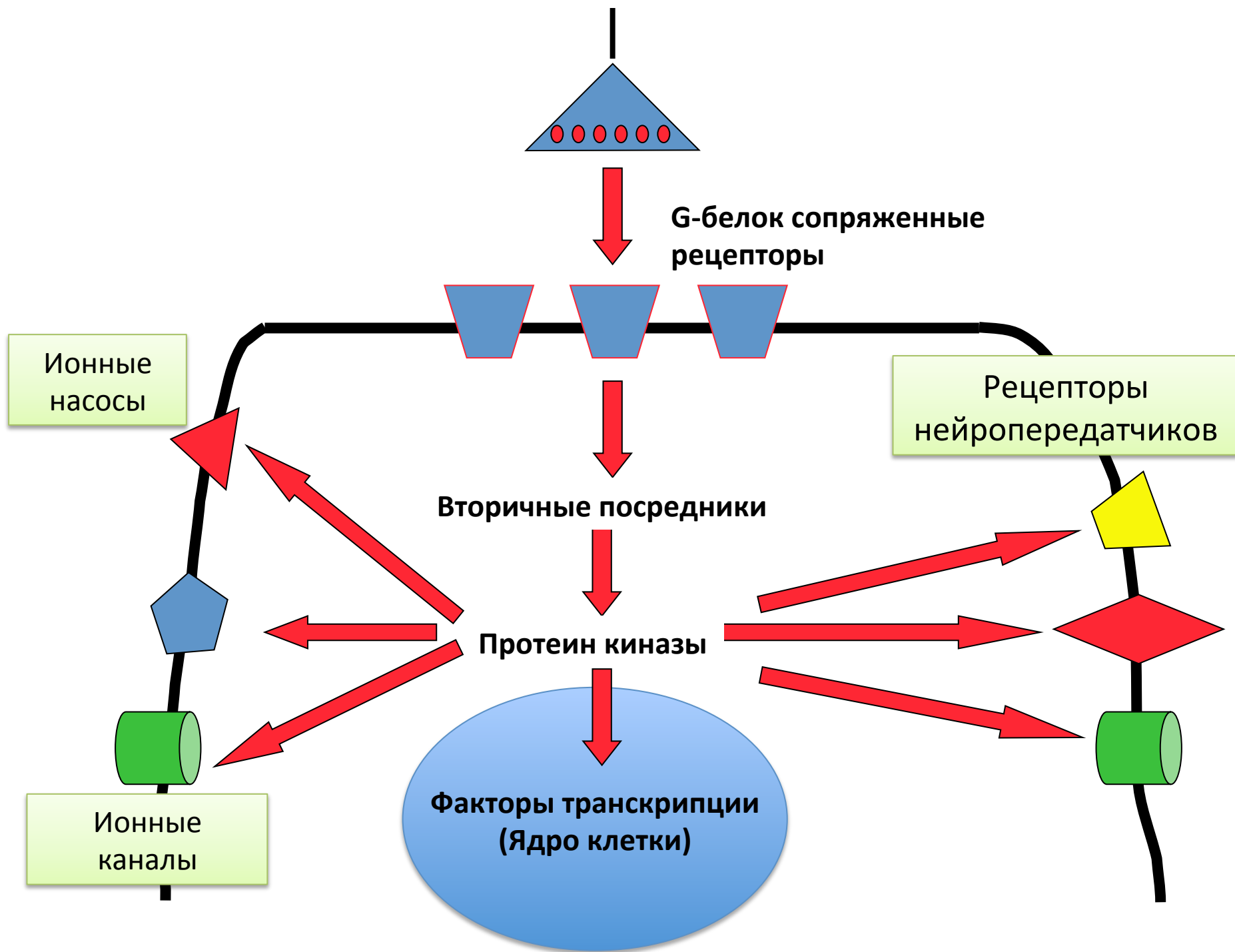
- сенсорные, когнитивные и моторные
- регуляция пролиферации клеток, рак
- сигнализация клеток кожи
- иммунные ответы,
- биения сердца,
- сокращение гладких мышц
- сон

Регулируют контроль почти всех тканей организма через эффекторы гормональной и нейрональной систем.



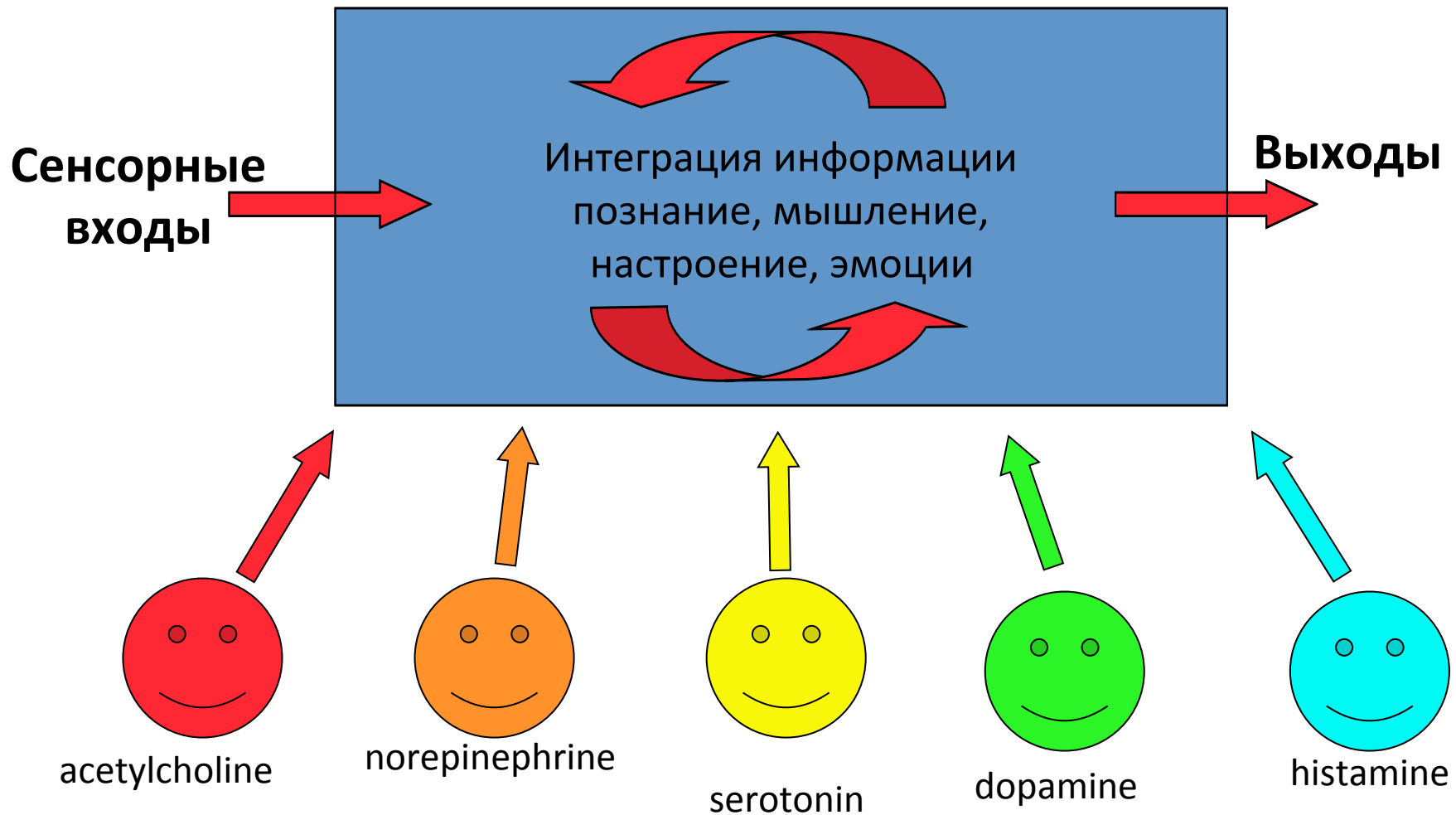
Основные типы и агонисты М-рецепторов

- Метаботропные глутаматные рецепторы
- Метаботропные ГАМК рецепторы
- Ацетилхолиновые (мускариновые)
- Рецепторы моноаминов:
 - Дофамин
 - Адреналин (Эпинефрин)
 - Норадреналин (Норэпинефрин)
 - Серотонин
- Каннабиноидные рецепторы



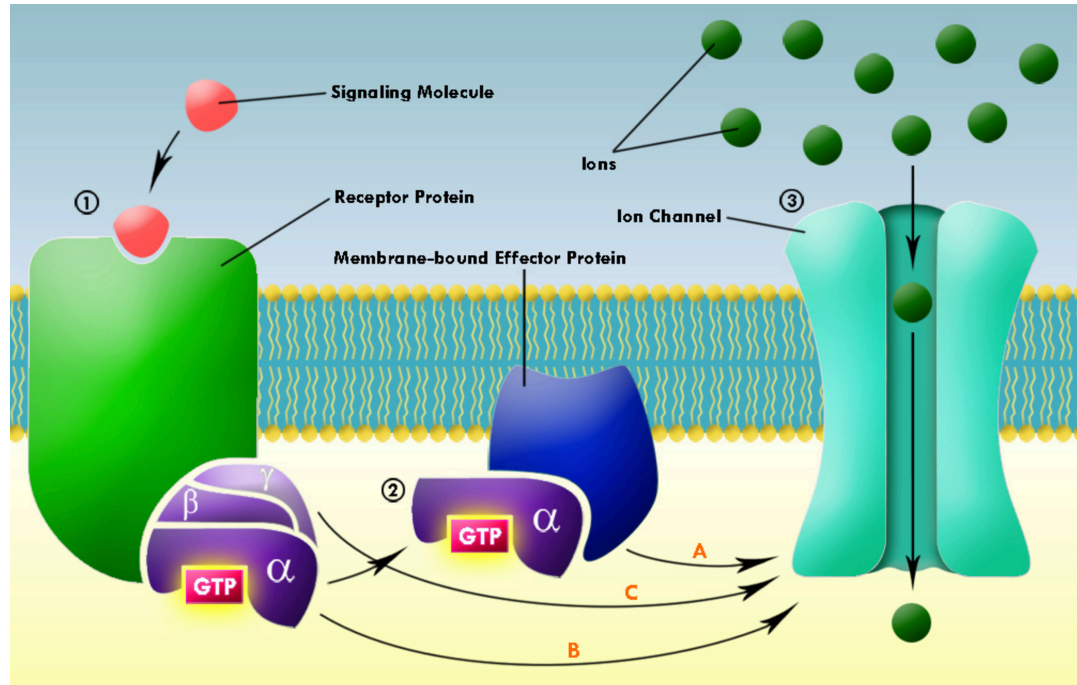
Медленная синаптическая передача

Кора головного мозга

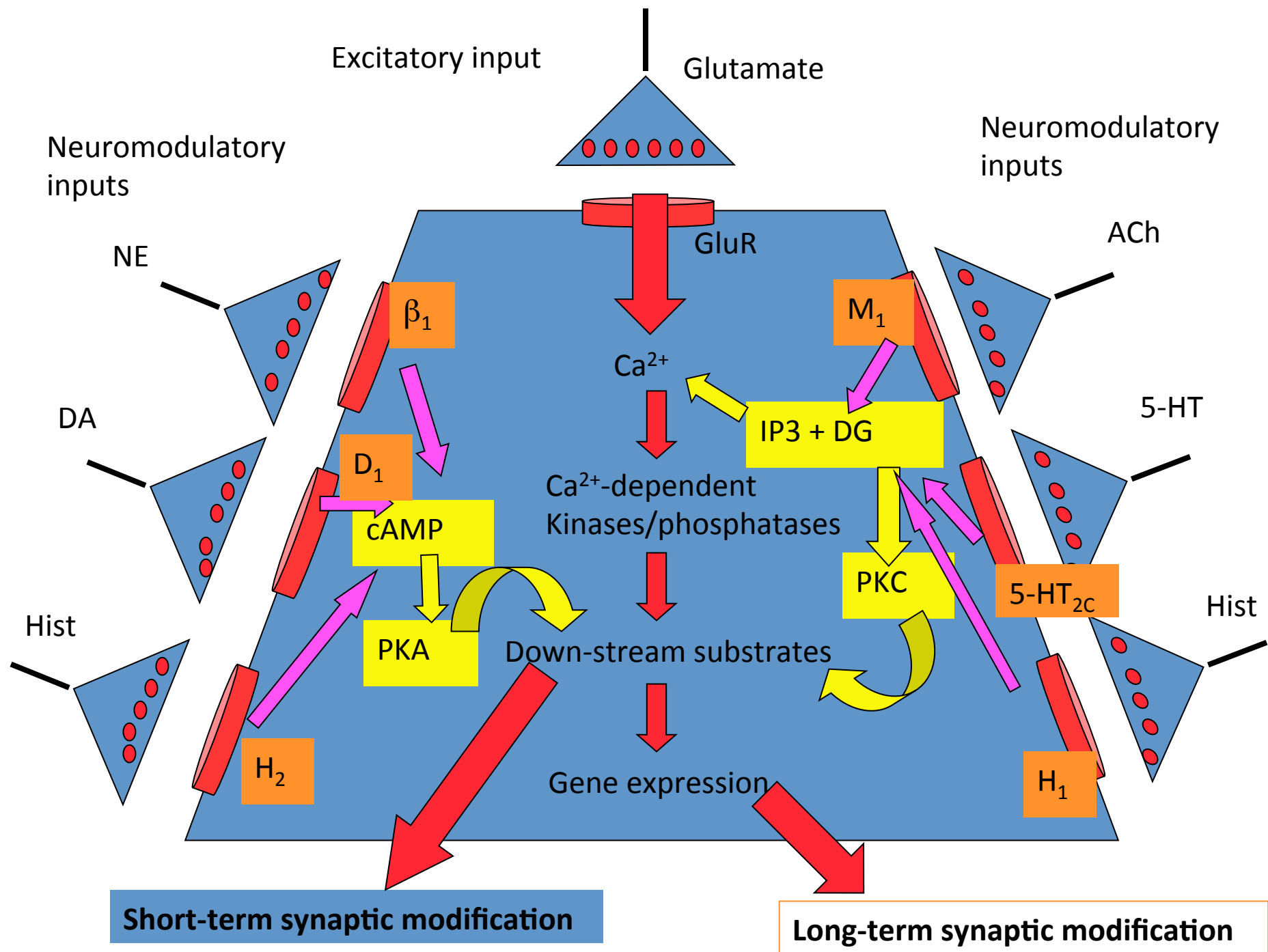


На память:

Метаботропные рецепторы



- Наиболее распространенный тип рецепторов
- Высоко консервативное семейство рецепторов
- Связывание лиганда активирует Ж-белки
- Ж-белки активируют разные эффекторы
- Некоторые эффекторы являются ионными каналами



Литература по метаботропным p-рам

- Rubin, R. P. (2007). A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacological Reviews*, 59(4), 289-359.
- Koch, H. J., Haas, S., & Jurgens, T. (2005). On the physiological relevance of muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. *Current medicinal chemistry*, 12(24), 2915-2921.
- Zalewska, M., Siara, M., & Sajewicz, W. (2014). G protein-coupled receptors: abnormalities in signal transmission, disease states and pharmacotherapy. *Acta Pol Pharm*, 71(2), 229-243.
- Benarroch, E. E. (2012). GABAB receptors Structure, functions, and clinical implications. *Neurology*, 78(8), 578-584.
- Eglen, R. M. (2012). Overview of muscarinic receptor subtypes. In *Muscarinic Receptors* (pp. 3-28). Springer Berlin Heidelberg.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A., & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiology of learning and memory*, 80(3), 178-193.