

Молекулярная организация нервной системы
3-2 (19) Метаботропные ГАМК рецепторы.

**Казанский государственный
медицинский университет**

Казань

Лекция

17 февраля 2017

П.Д. Брежестовский

Институт динамики мозга

Факультет медицины

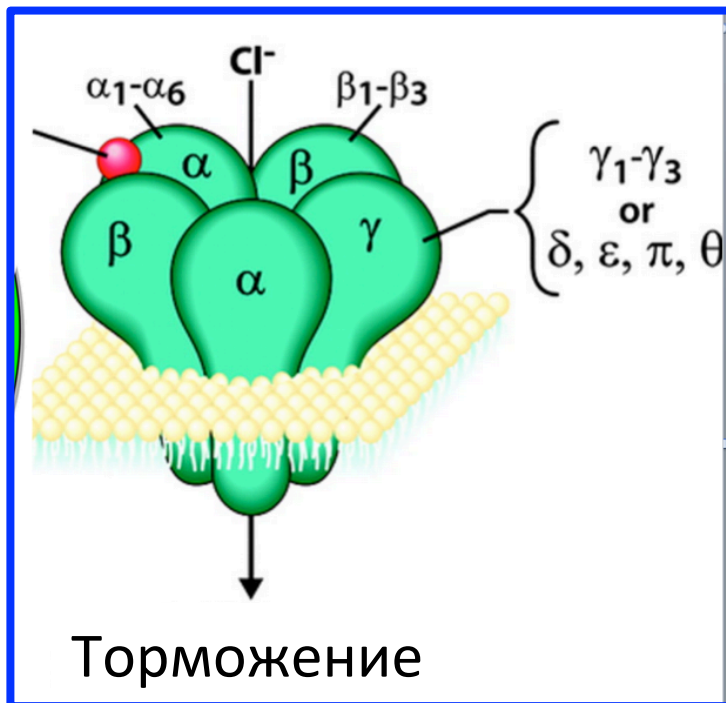
Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

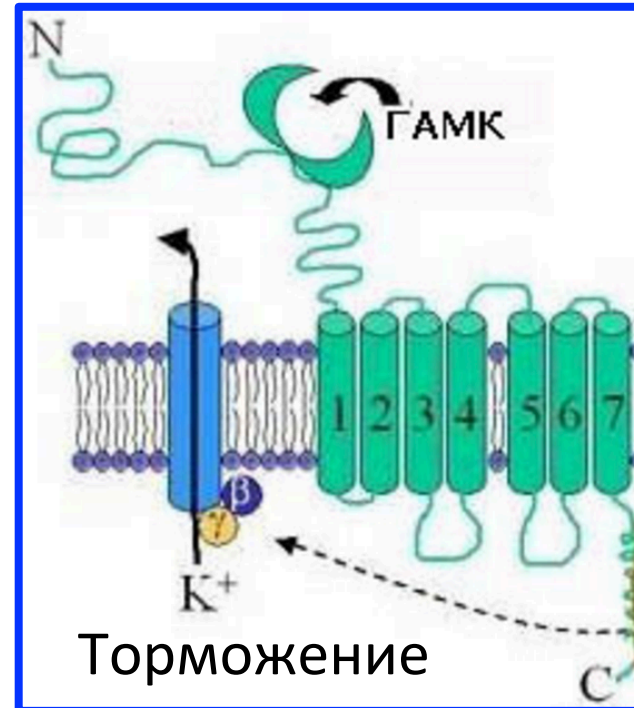
piotr.bregestovski@univ-amu.fr pbreges@gmail.com

Основные типы ГАМК рецепторов

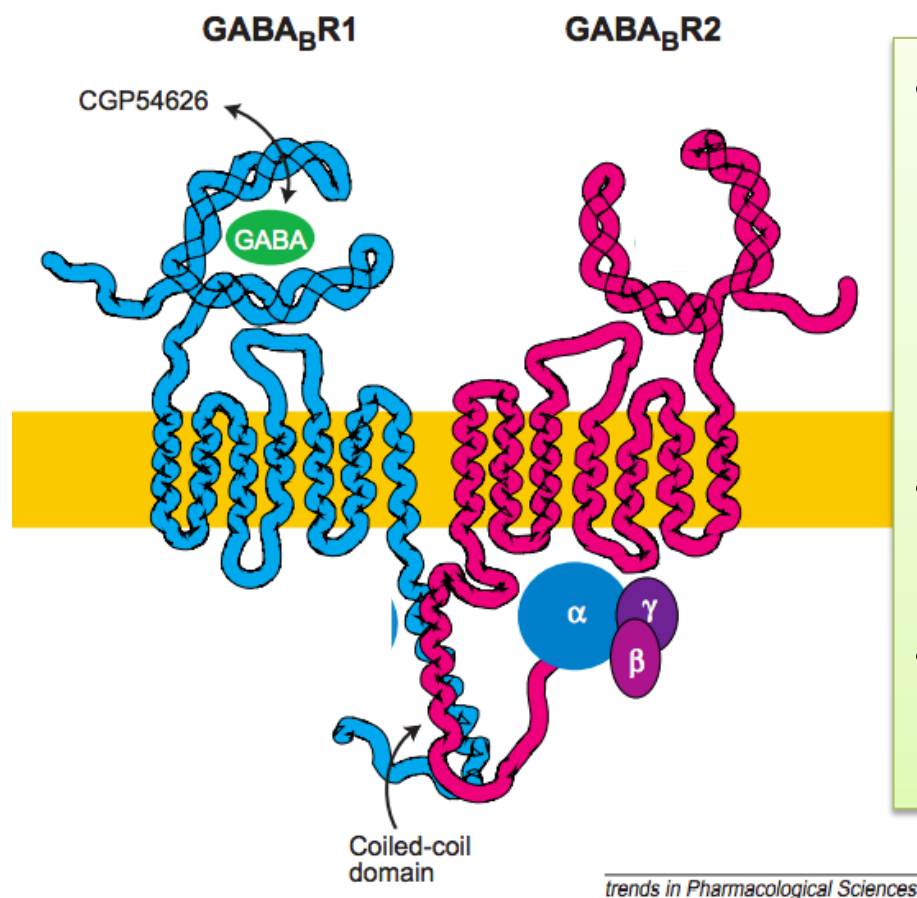
- Ионотропные:
 - пентамеры
 - 4-ТМ домена
 - Cl⁻-избирательные
 - Быстрые эффекты



- Метаботропные:
 - димеры
 - 7- ТМ доменов
 - G-белок связанные
 - Медленные эффекты

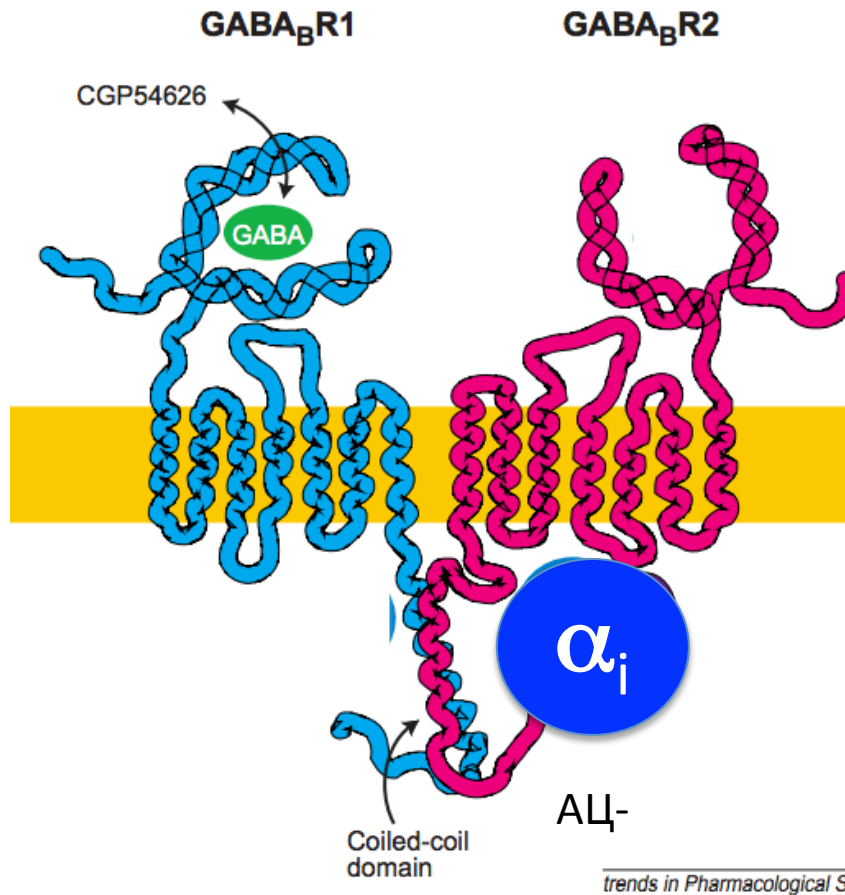


ГАМК_B Рецепторы краткая история



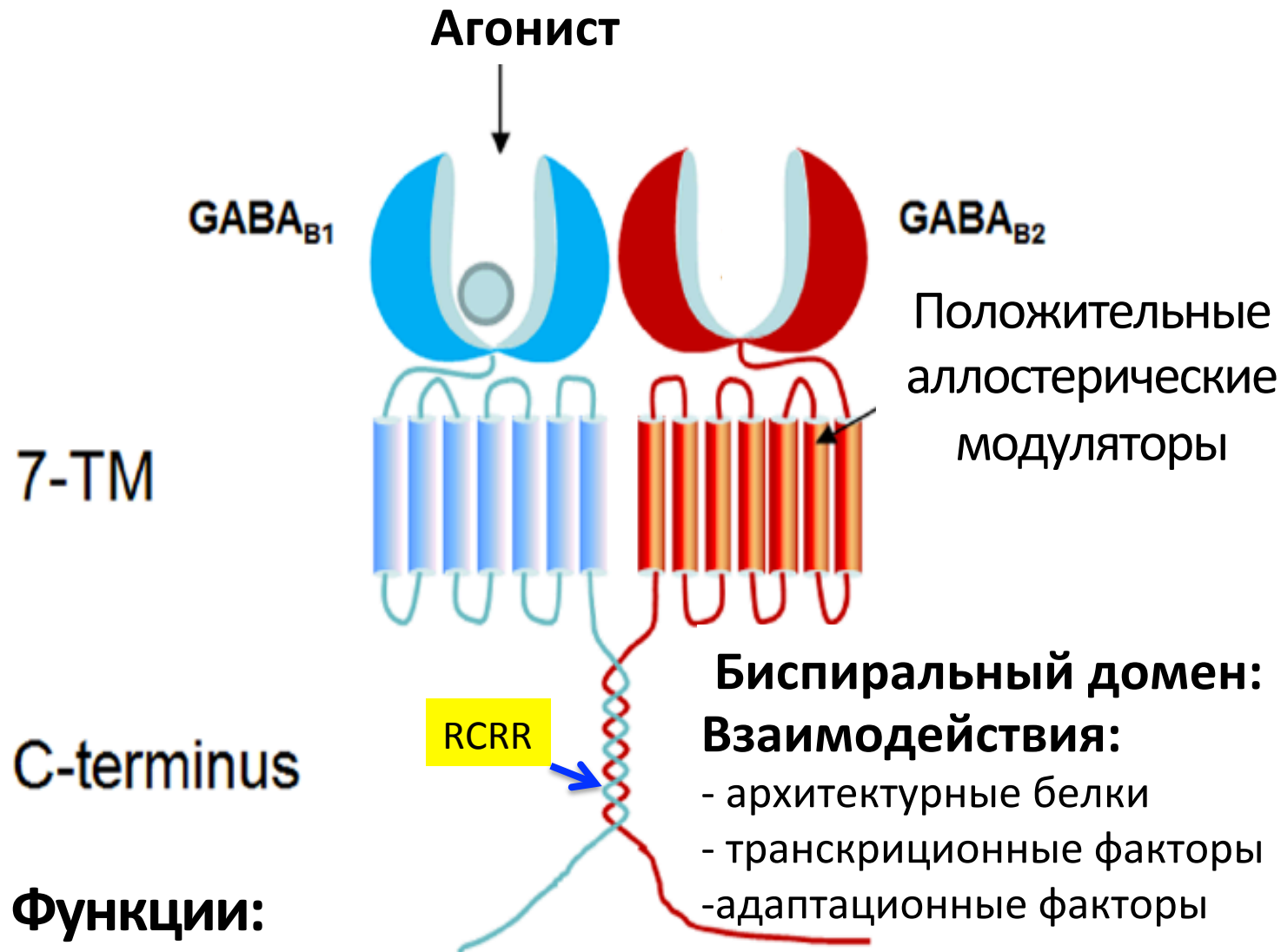
- 1981 – Bowerly et al.– баклофен индуцировал ответы, имитирующие ГАМК, которые не блокировались бикуккулином (антагонистом ГАМКА р-ров)
- 1997 -Kaupmann et al. клонирован GABAR_B1
- 1998 -Kaupmann et al. – клон GABAR_B2

ГАМК_B РЕЦЕПТОР - ДИМЕР



- **GABA_{B1}** связывание с агонистами/антагонистами
- **GABA_{B2}** требуется для:
 - доставки GABA_{B1} к поверхности клеток
 - активации G-белками
 - повышения аффинности агонистов к GABA_{B1}.

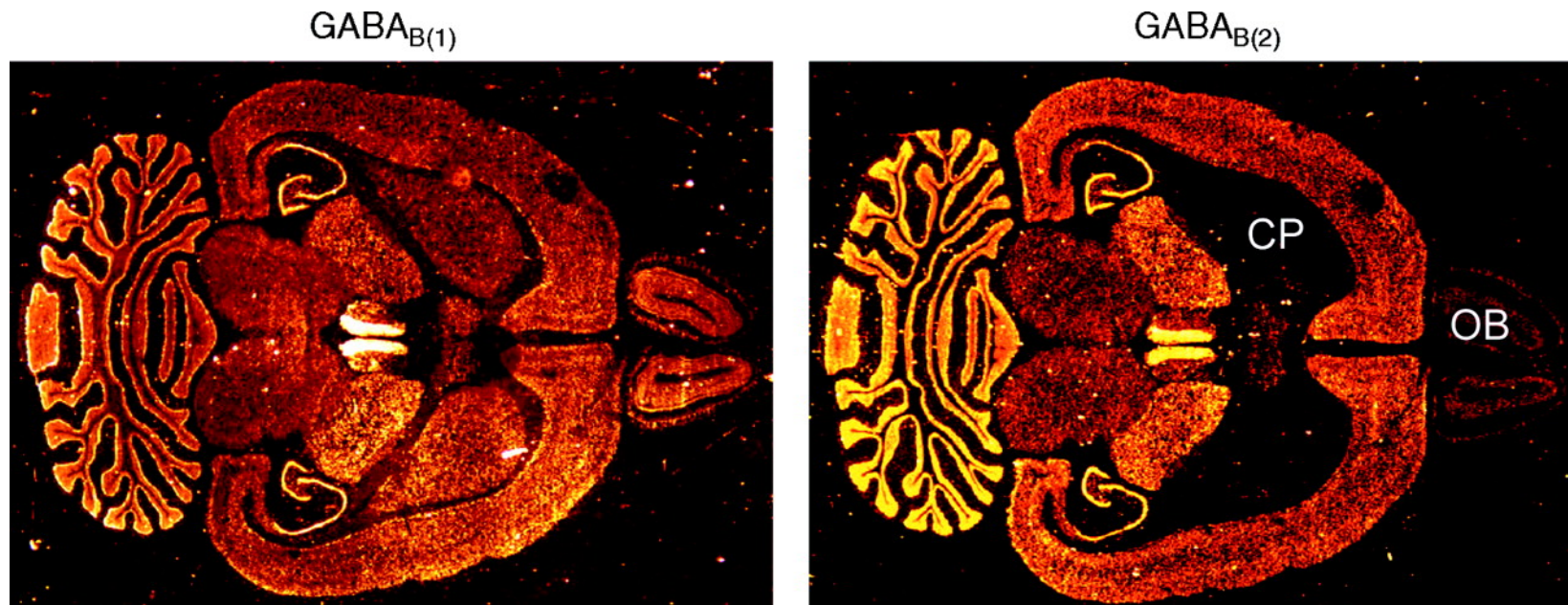
Структурная организация ГАМК_B рецептора

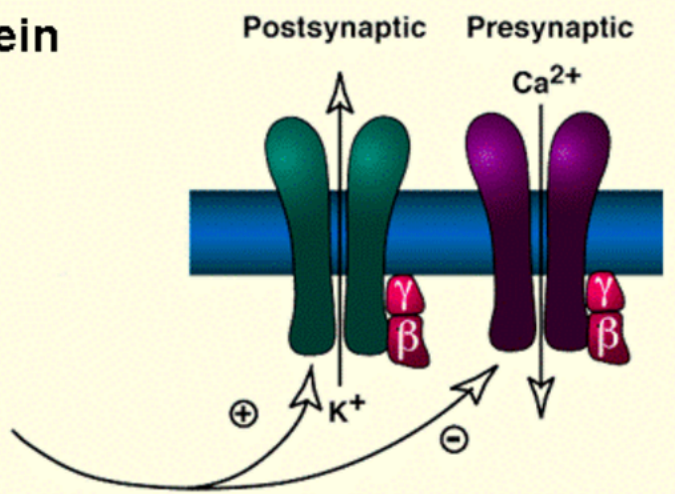
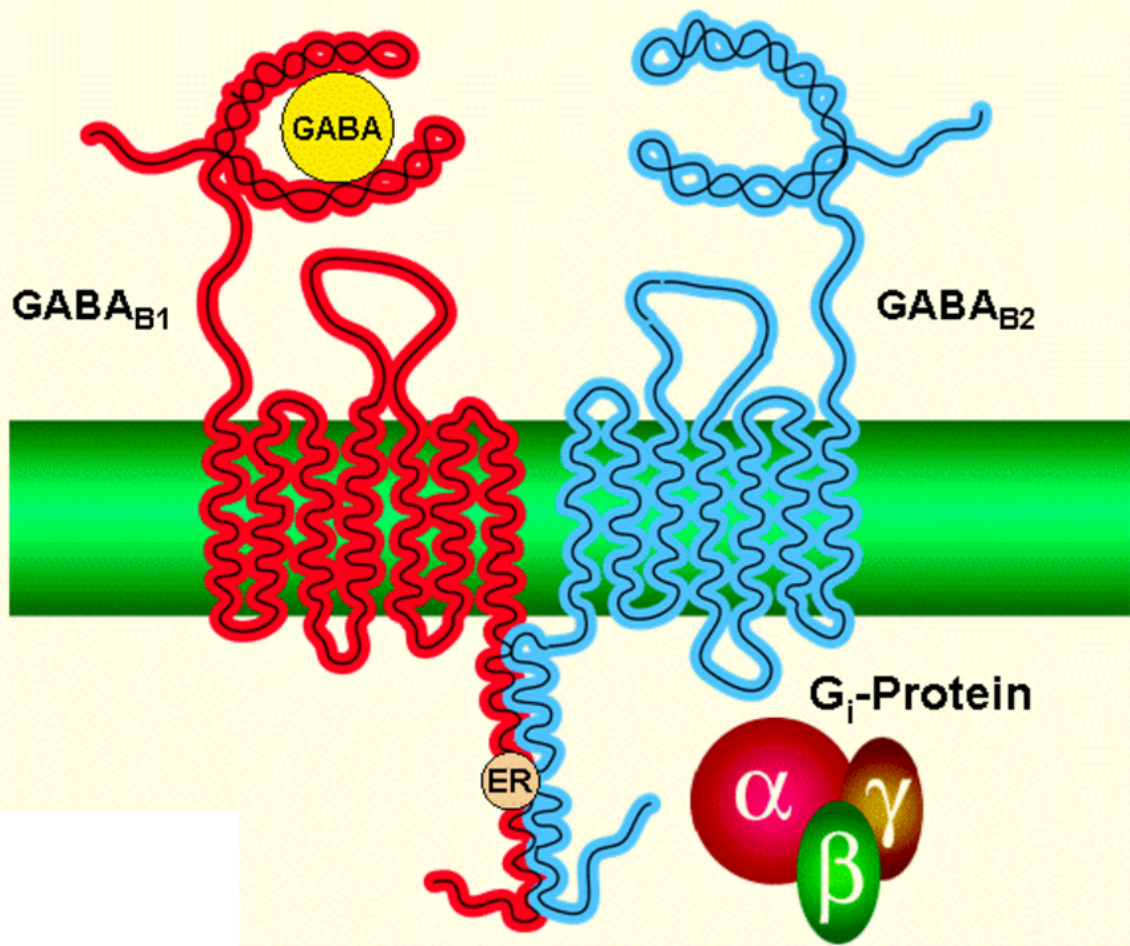


Функции:

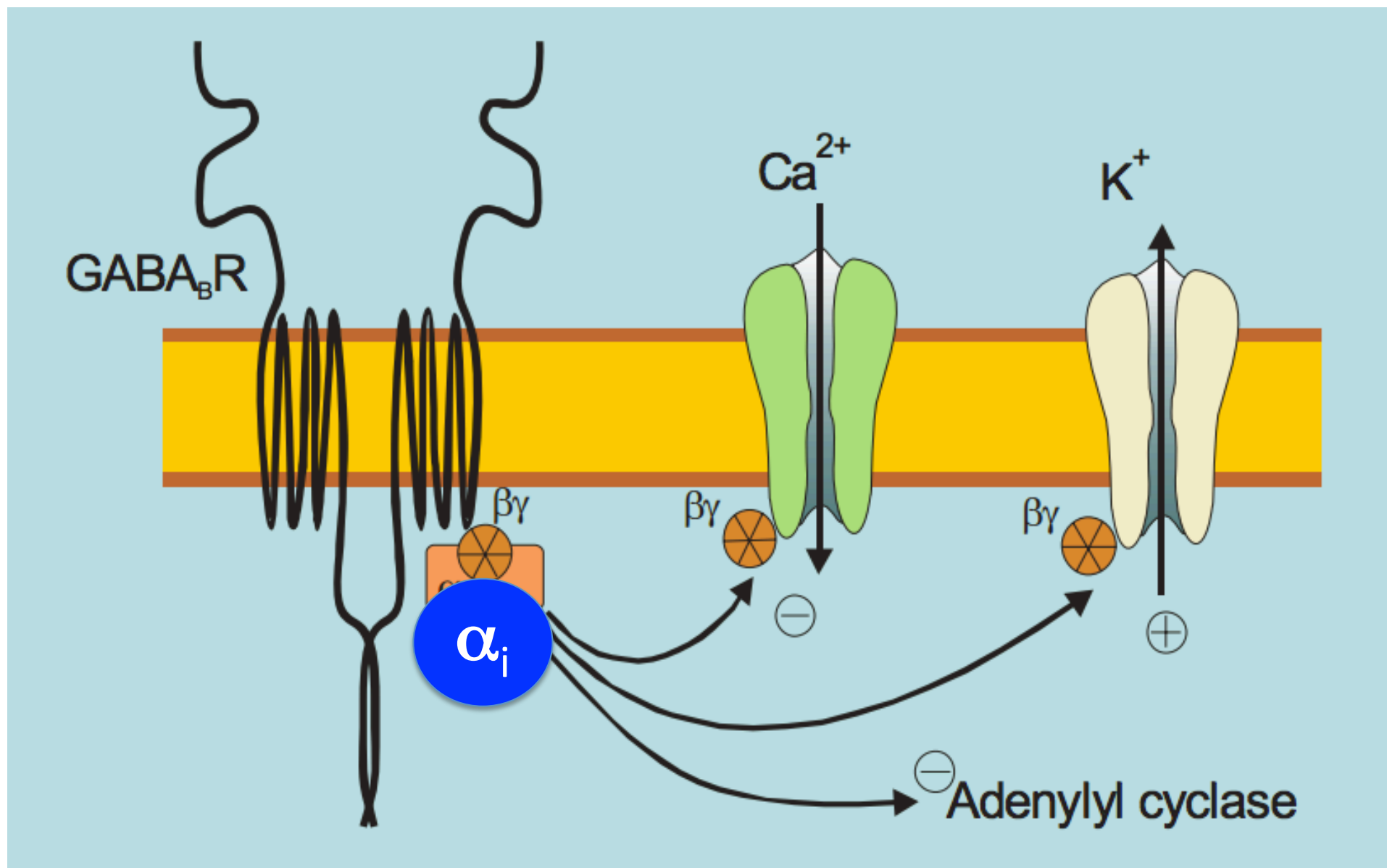
- димеризация
- внутриклеточные взаимодействия
- синаптическая локализация

Распределение ГАМК_B p-ров



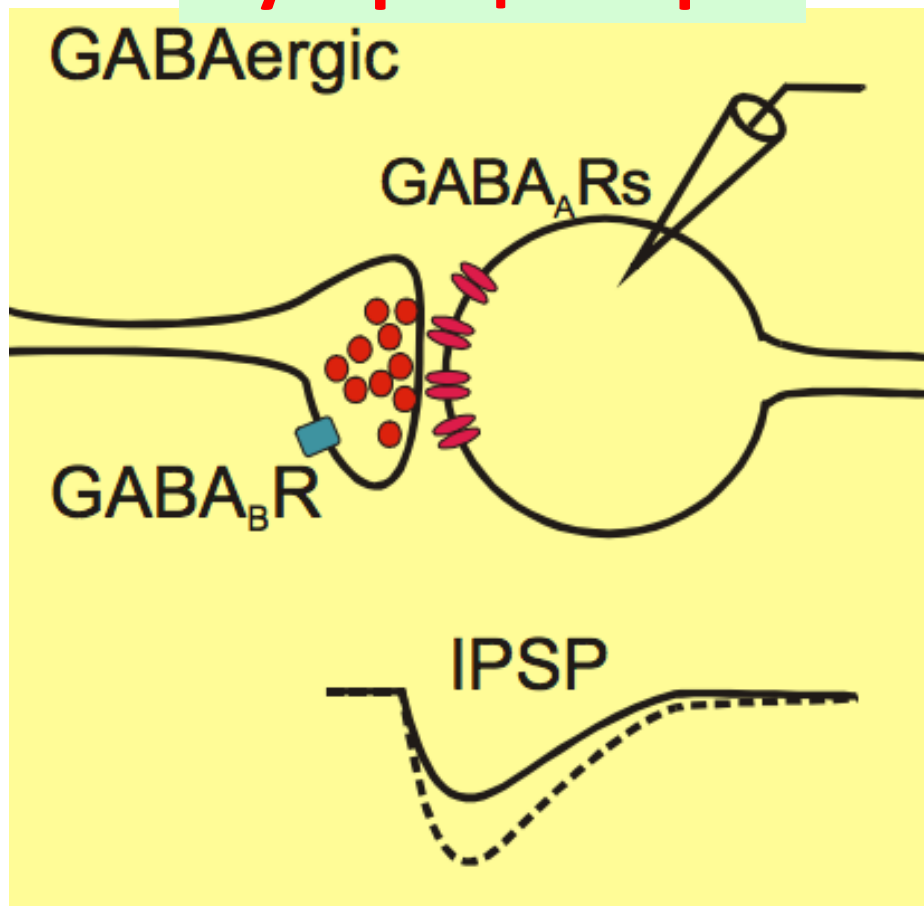


ГАМК_B рецептор- Группа III



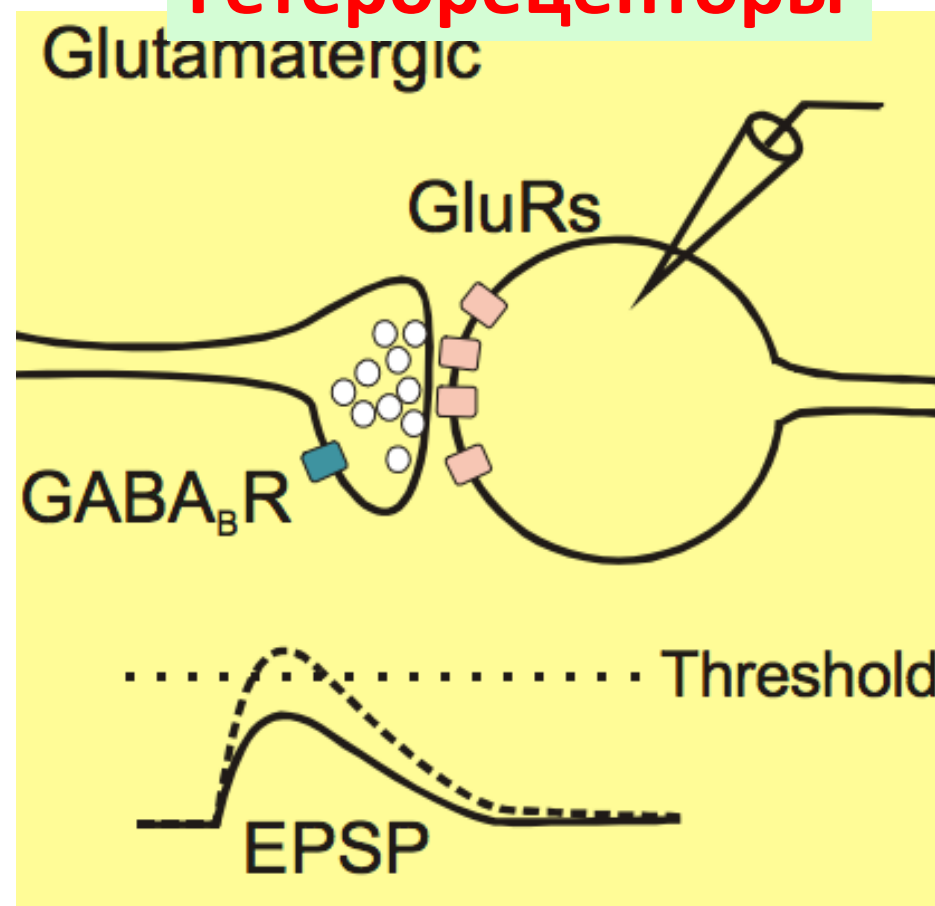
Пресинаптические ГАМКБ р-ры: ингибирование выброса нейромедиаторов

Ауторецепторы



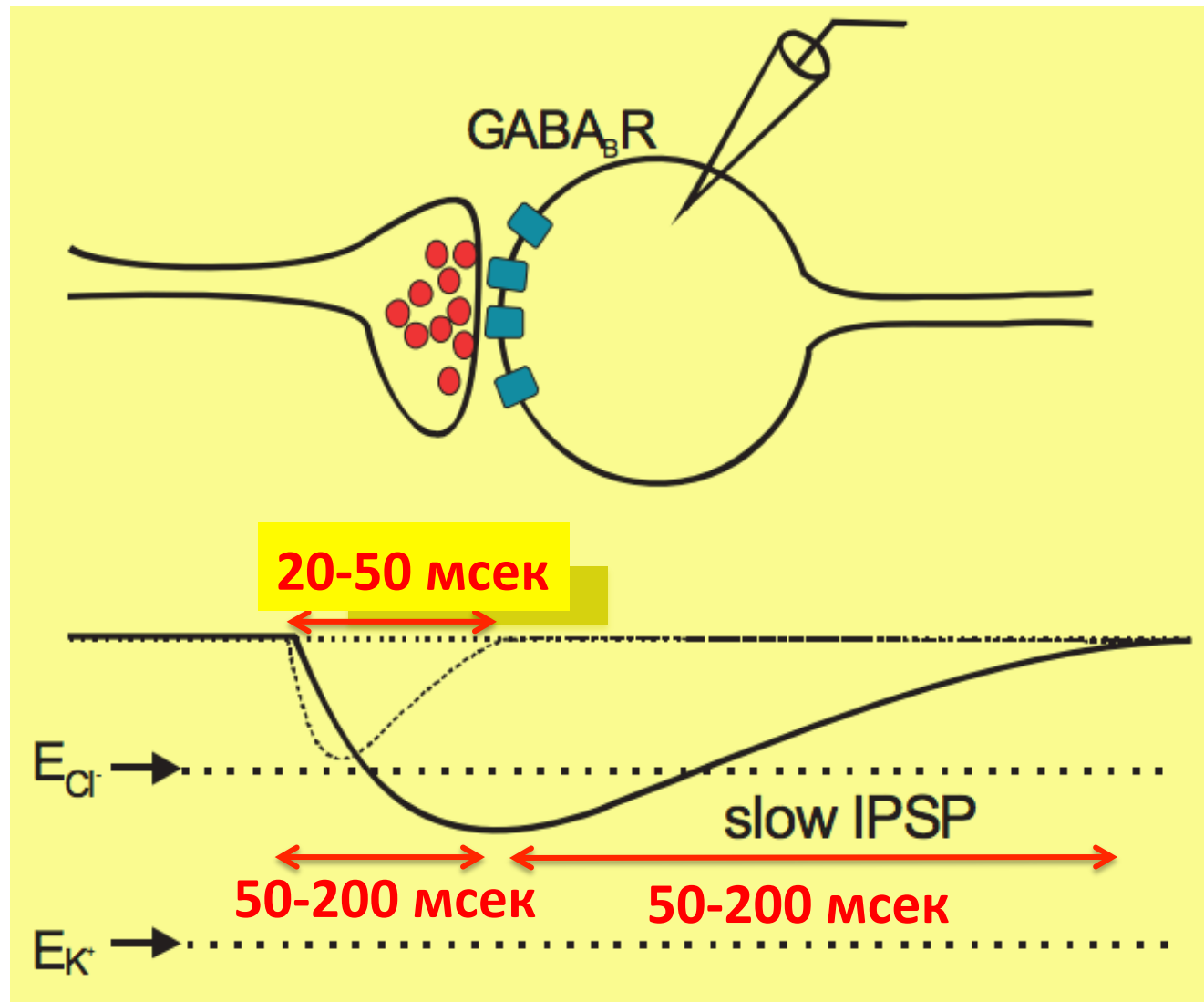
Ослабление
ингибирующего действия

Гетерорецепторы



Ослабление
возбуждающего действия

Постсинаптические ГАМК_B р-ры



Активация G-белок чувствительных K⁺ каналов
Медленная гиперполяризация нейрона - торможение

Основные функции ГАМКБ рецепторов

- открытие K^+ каналов в постсинаптической мембране
- закрытие Ca^{2+} каналов в пресинаптической мембране
- Модуляция функции других рецепторов:
 - ГАМК
 - глутамата

Фармакология ГАМК_B рецепторов

- **Агонисты:**

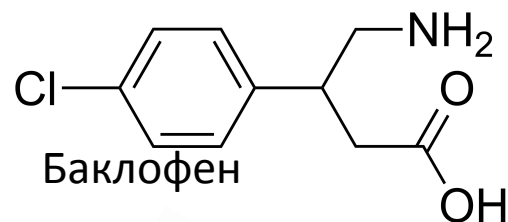
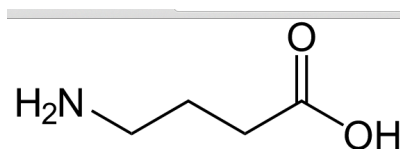
- ГАМК

- Баклофен

- депрессант НС

- миорелаксант

- АРРА



- **Антагонисты:**

- Саклофен

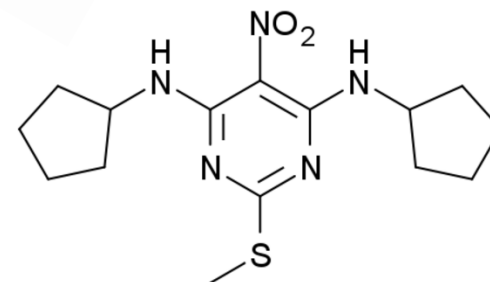
- Факлофен

- CGP35348, CGP55845A



- **Аллостерические модуляторы:**

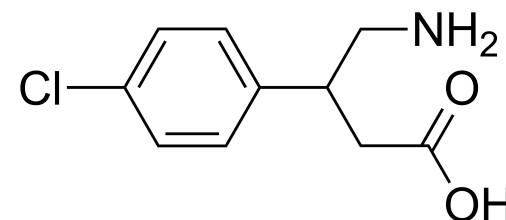
- **GS-39783** (производит анксиолитическое действие и уменьшает эффекты этанола, кокаина и никотина)



Терапевтические эффекты регуляции ГАМКБ р-ров

- Баклофен:

- подавление беспокойства
- подавление влечения к наркотикам
- лечение кишечных расстройств (антиспастичность)
- дисфункции мочевого пузыря
- снижение боли (антиболевые эффекты, мигрень)
- тетраплегия
- Шизофрения
- снижены NMDA р-ры (баклофен – улучшение)



Нарушения ф-ций ГАМКБ и патологии:

- развитие эмбрионов (миграция нейробластов)
- память и обучение
- модуляция ритмической активности в гиппокампе
- болевая чувствительность
- наркотическая зависимость
- беспокойство и депрессия
- эпилепсия и шизофрения

На память: ГАМКБ рецепторы

- G-белок связанные рецепторы
- Гетеродимеры состоящие из GABAB1 и GABAB2
- Медленные тормозные потенциалы через активацию K^+ каналов
- Уменьшение выброса нейромедиатора из-за ингибирования Ca^{2+} каналов в пресинапсе
- Мишень для терапевтических агентов