





Computational Neurobiology

Lecture 6: Neurotransmitters and receptors

Georgy Galumov

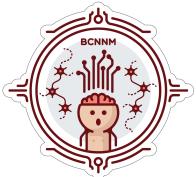


БАНН



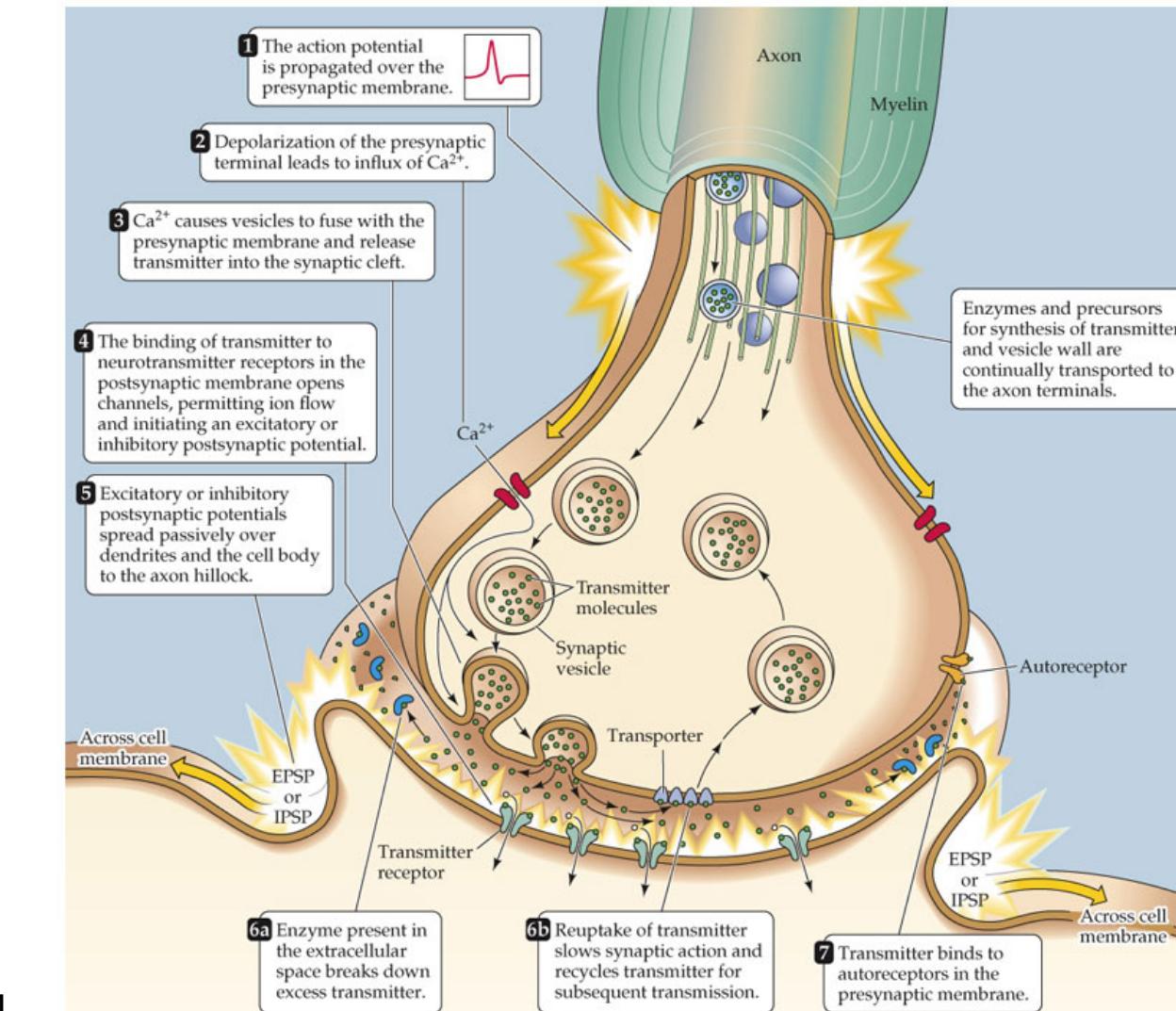
План лекции

- Химический синапс
- Сигнальный путь
- Мембранный рецептор
- Синтез и транспорт химических веществ в клетке
- Обзор нейротрансмиттеров
- Переработка нейротрансмиттера
- Обратный захват
- Ретроградная сигнализация



Химический синапс

- Химический синапс - место соединения аксона нервной клетки с другими клетками
- Обычно различают следующие виды ХС: аксонодендритные, аксосоматические, аксоаксональные
- Расстояние между нейронами в ХС ~20нм
- Малый объём синаптической щели позволяет резко повышать или понижать концентрации медиаторов
- Пространственная конфигурация синапса отвечает за "силу" соединения между нейронами
- Синапс не является изолированным пространством, возможны утечки
- "Убегающий" нейромедиатор будет воздействовать на тела и синапсы окружающих клеток (объёмная нейротрансмиссия)
- Принимающая клетка в рамках одного синапса может воспринимать несколько разных сигналов, передающая излучает только один сигнал (специализация пресинаптического нейрона)
- Химический синапс обеспечивает передачу информации с задержкой
- Химический синапс гораздо функциональнее и гибче, чем электрический синапс

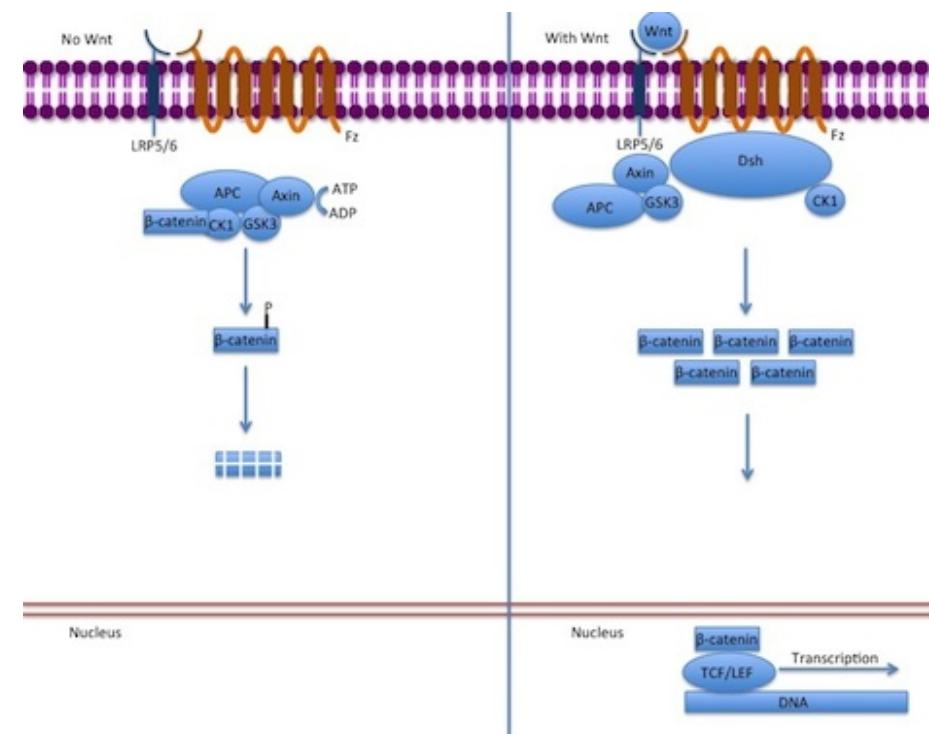


THE MIND'S MACHINE 2e, Figure 3.11
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

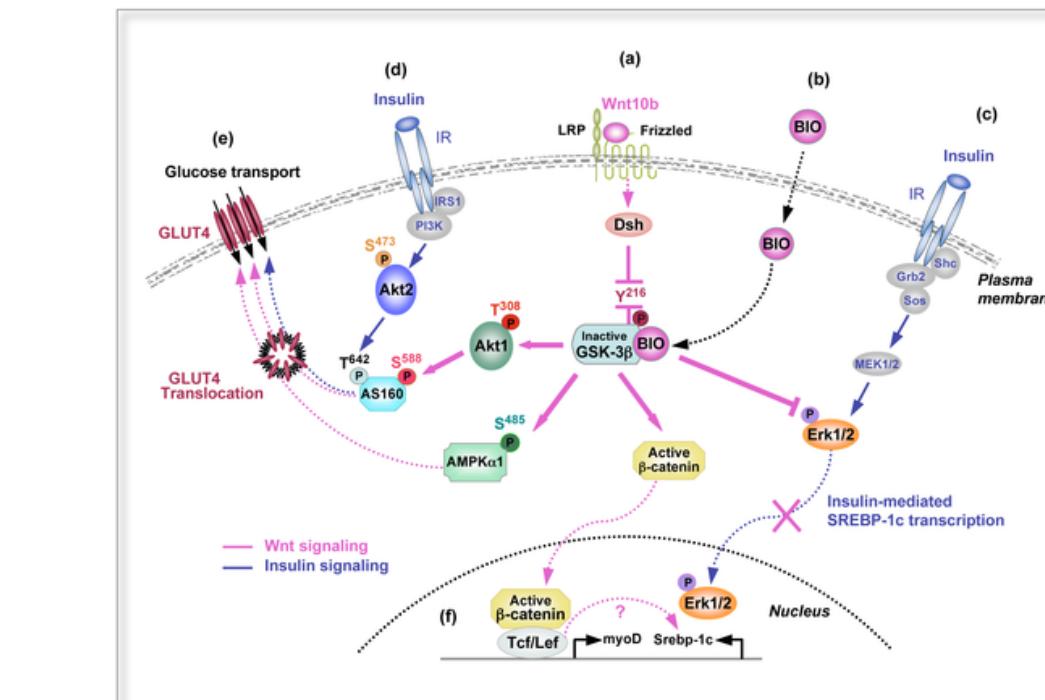


Сигнальный путь

- Набор последовательных реакций
- Вероятность прерывания на любом этапе исполнения
- Возможность замыкания цикла реакций
- Обеспечение быстрого и отложенного ответа
 - миллисекунды для активации ионных каналов
 - минуты для активации вторичных и третичных посредников
 - часы или дни для изменения экспрессии генов
- Амплификация или редукция сигнала



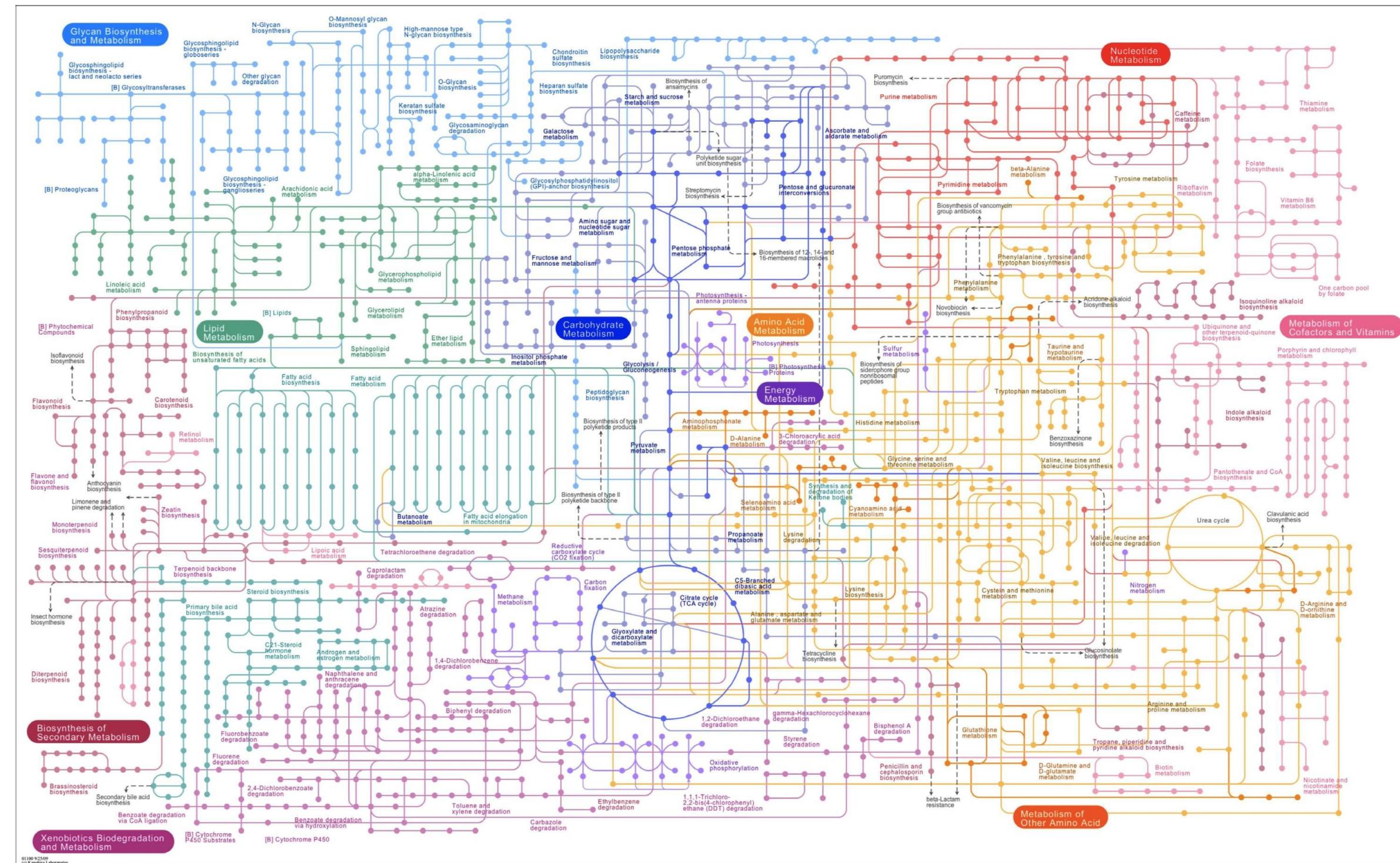
(1) Схема каноничного Wnt-пути



(2) Схема изменения чувствительности сигнального пути инсулина со стороны пути Wnt

Метаболические пути

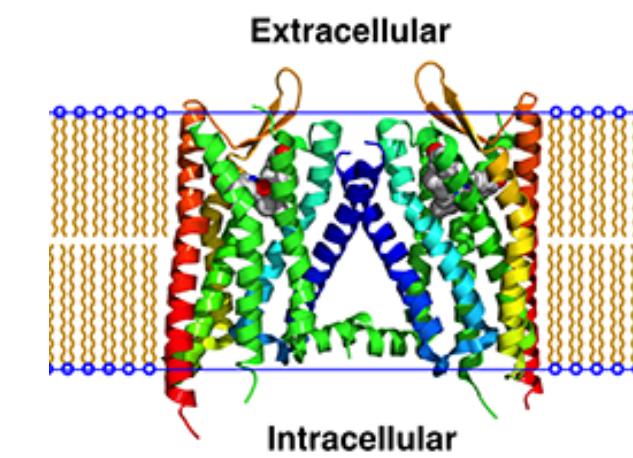
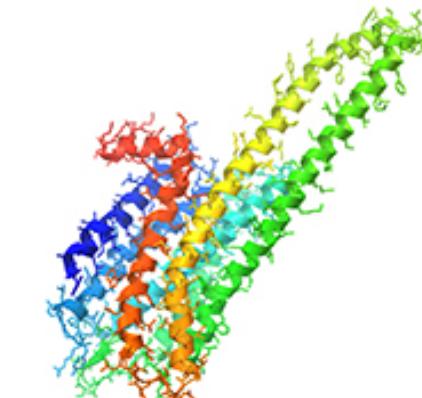
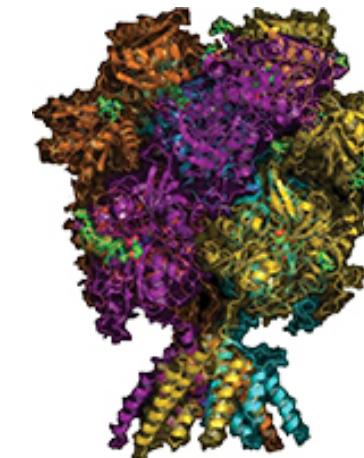
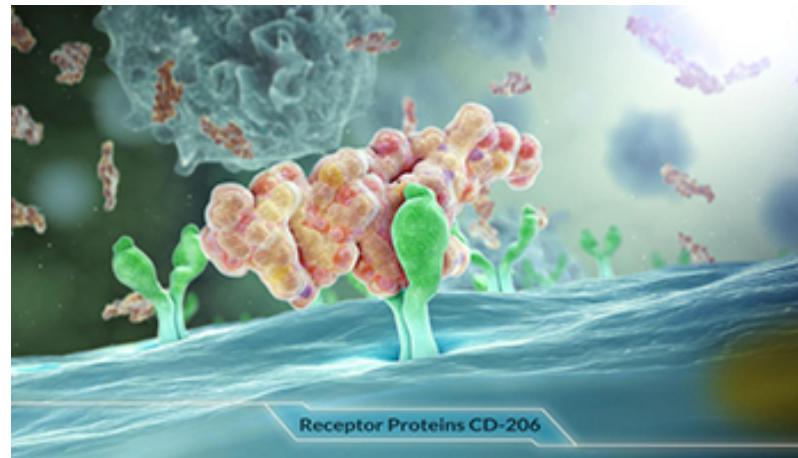
- Сигнальный путь - лишь подмножество реакций метаболических путей





Мембранный receptor

- Билипидный слой является непреодолимой преградой для большинства молекул
- Мембранный receptor является механизмом передачи информации "снаружи" → "внутрь" (API вашей клетки)
- Receptor поддерживает "аутентификацию" и "авторизацию"



1) Маннозный receptor на поверхности макрофагов и дендритных клеток

2) NMDA-receptor

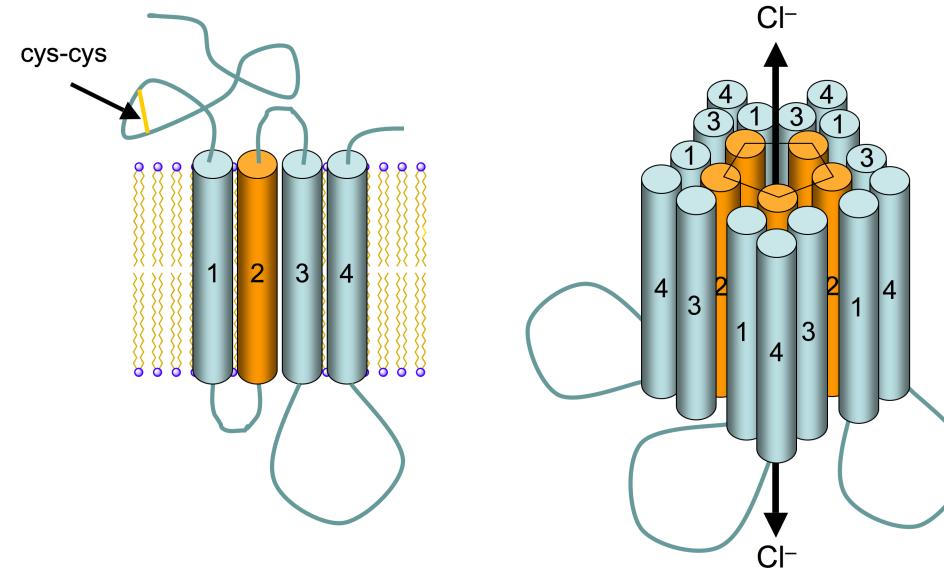
3) 5HT2A-receptor

4) k-опиоидный receptor



Мембранный receptor → Характеристика

- Мембранный receptor является белковым комплексом
- Состоит из трансмембранных доменов
- Комплексы трансмембранных доменов образуют **сайты связывания лигандов**
- Существуют эндогенные и экзогенные лиганды к receptorам
- Присоединённый лиганд может вызвать обратимые или необратимые изменения **конформации** receptor'a
- receptorы обладают собственной активностью
- Могут быть заблокированы обратными агонистами (блокаторами)
- Подвержены **аллостерическим модификациям** (обратимым или необратимым)
- Могут сломаться, интернализироваться, потерять чувствительность
- receptorы сопрягаются с: ионным каналом (ионотропные); G-белком (метаботропные); ферментом (enzyme-coupled)



Ионотропный GABAА-receptor



Мембранный рецептор → Агонизм

- Агонист - вещество, которое при взаимодействии с рецептором, изменяет его состояние, приводя к биологическому отклику
- Активность агониста по отношению к рецептору определяет конечный результат
- В отсутствии лиганда, рецептор обладает собственной нейтральной активностью

Full Inverse Agonist	Partial Inverse Agonist	Silent Antagonist	Partial Agonist	Full Agonist	Super Agonist
----------------------------	-------------------------------	----------------------	--------------------	-----------------	------------------



-100%

0%

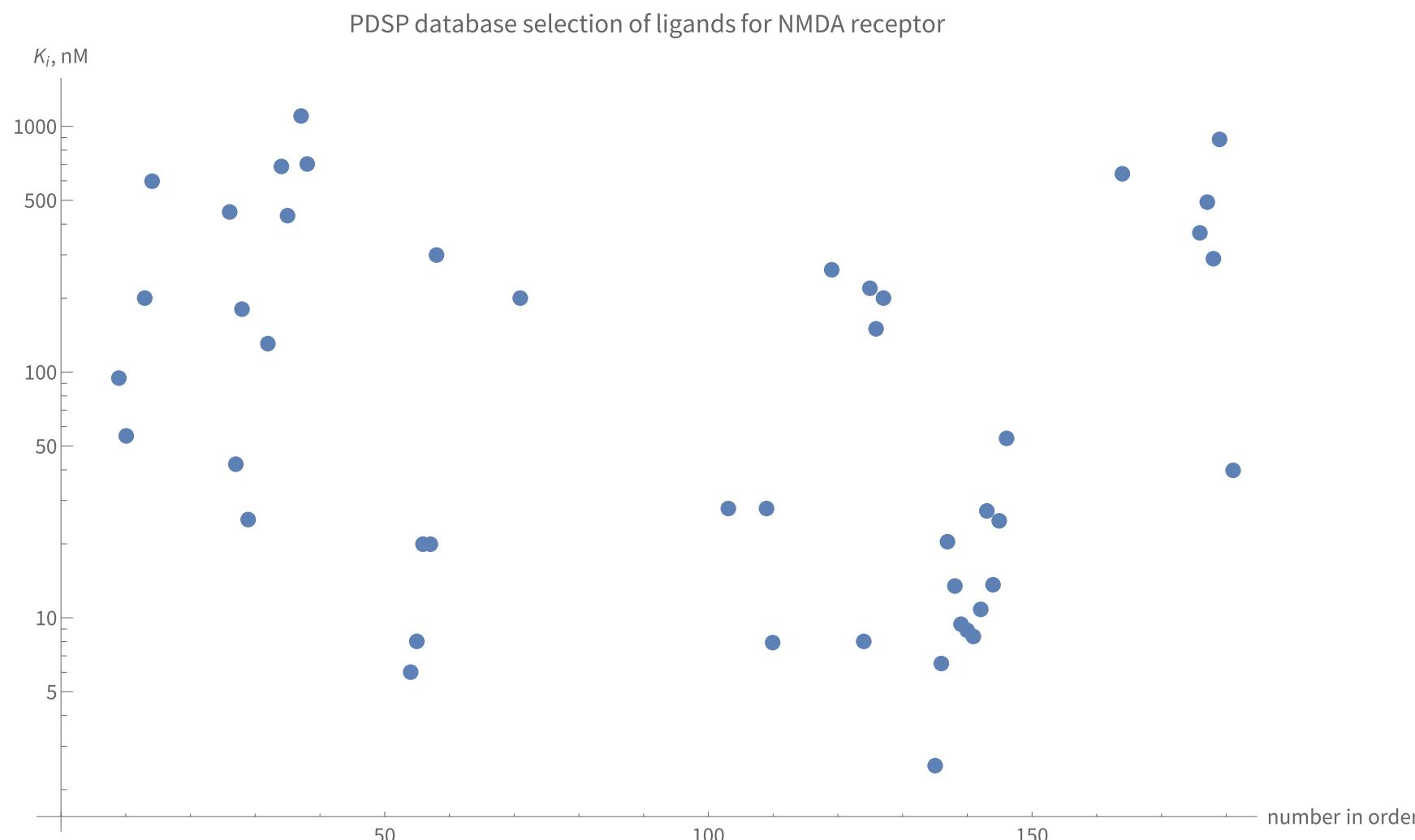
100%

Efficacy relative to endogenous agonist



Мембранный рецептор → Средство

- K_i - коэффициент, характеризующий сродство лиганда к клеточному рецептору или другому белку либо ДНК
- K_i выражается в молях и характеризует концентрацию лиганда, если он соединён с половиной доступных рецепторов в равновесном состоянии системы
- Чем ниже K_i - тем большее сродство к рецептору имеет данный лиганд
- K_i характеризует силу воздействия (в т.ч. время, в течение которого рецептор будет занят лигандом), но не характеризует модальность этой силы (ингибирование или активация рецептора)



Состояния рецептора

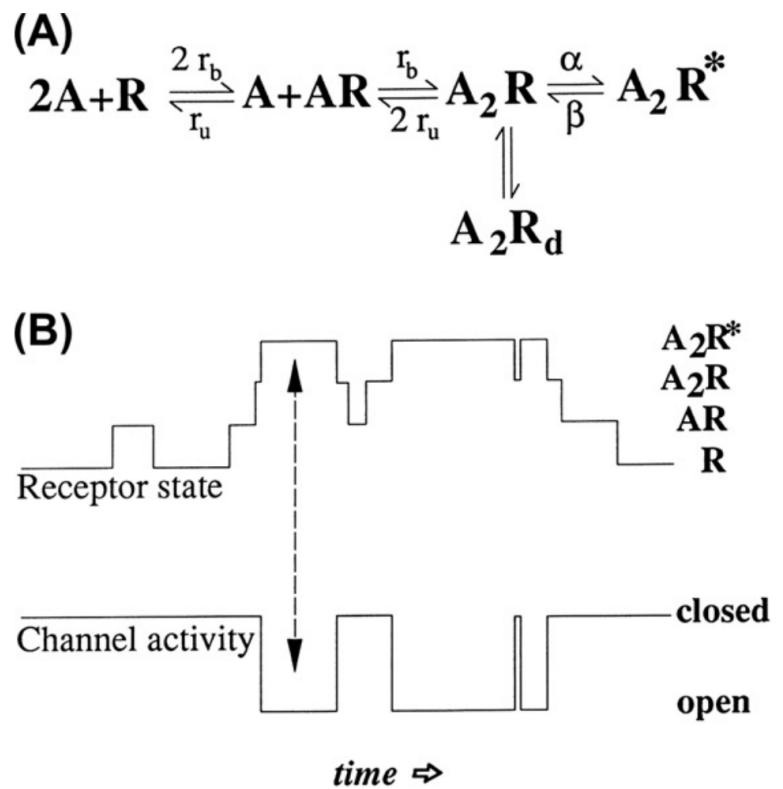


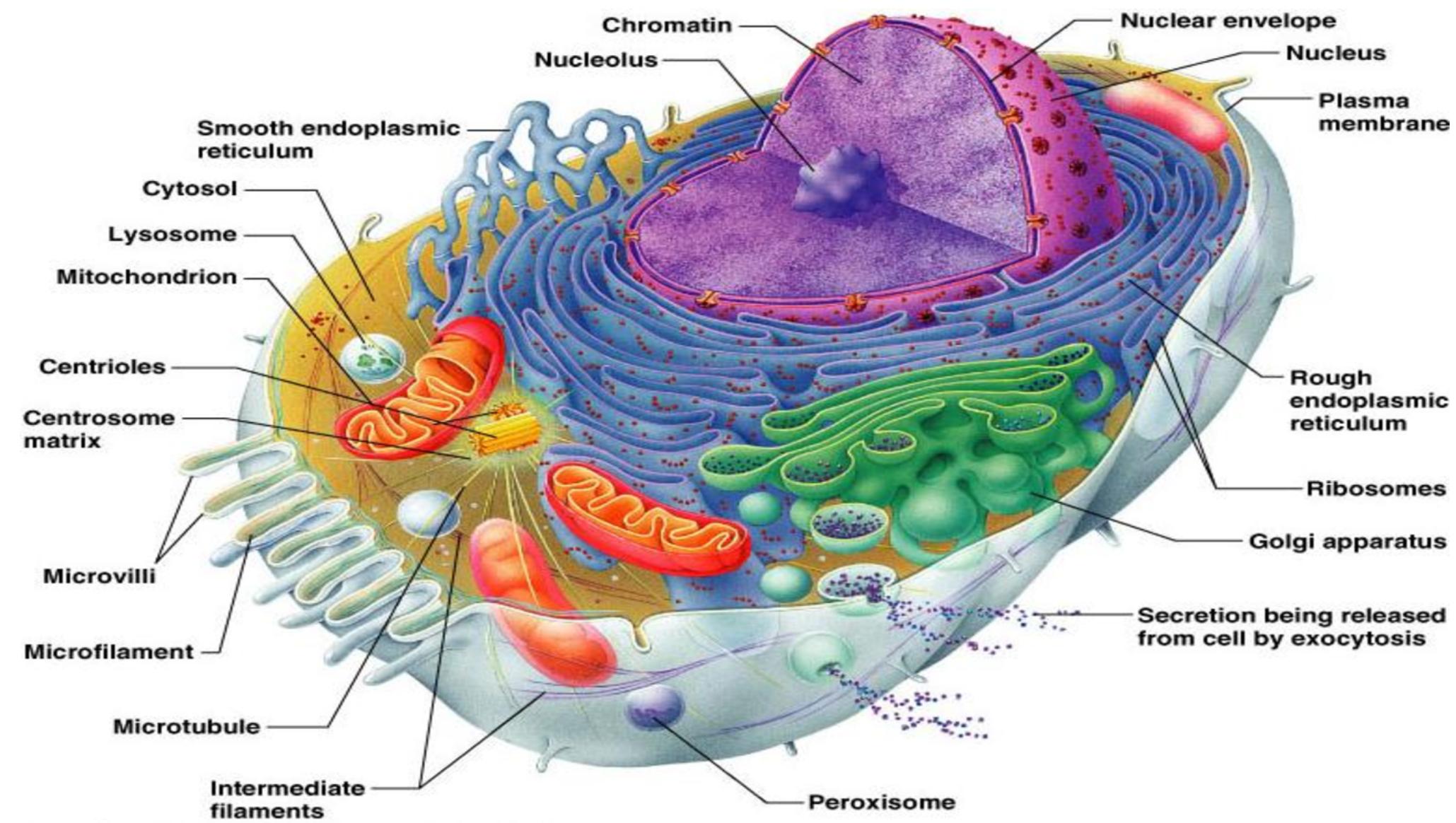
FIGURE 31.2 Kinetics of ligand-gated channels. (A) Example of a four-state kinetic scheme used to describe the behavior of ligand-gated ion channels. In this example, two agonist molecules (A) must bind before the channel can open (A_2R^*) or enter a non-conducting desensitized state (A_2R_d). The rate constants for agonist binding and unbinding are designated r_b and r_u , and the rate constants for channel opening and closing are designated as β and α . (B) Relationship of the state of the receptor to the open and closing of the channel. The channel opens only when the receptor is in the A_2R^* state as indicated by the arrows.

- Многие рецепторы функционируют как лигандзависимые каналы для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
- В отсутствии лиганда пропускают относительно малое количество ионов (нейтральная активность)
- Требуется определённое количество молекул лиганда для перевода рецептора в активированное состояние
- Лицанд может как присоединяться, так и отсоединяться от рецептора
- Когда лиганд соединён с нужными сайтами связывания, существует вероятность как включения рецептора, так и перехода в состояние нечувствительности (не пропускает ионы)



Производство белков

Structure of a Generalized Cell

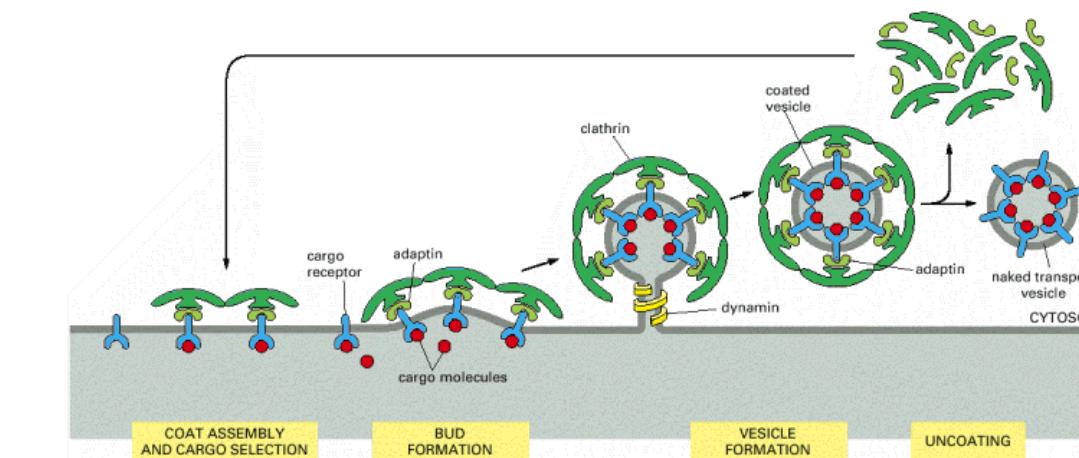


(c) Phoebe Stewart-Sinclair



Везикулярный транспорт

- Везикула - мембрано-защищённая органелла, хранилище и носитель питательных веществ внутри клетки
- Везикула включает в себя билипидный слой с набором рецепторов и полезную нагрузку
- Одна из функций цитоскелета - обеспечение везикулярного транспорта
- Везикулы с прекурсорами нейромедиаторов доставляются по аксону к синаптическим терминалам
- Скорость везикулярного транспорта в аксоне: 1-3мм/сутки

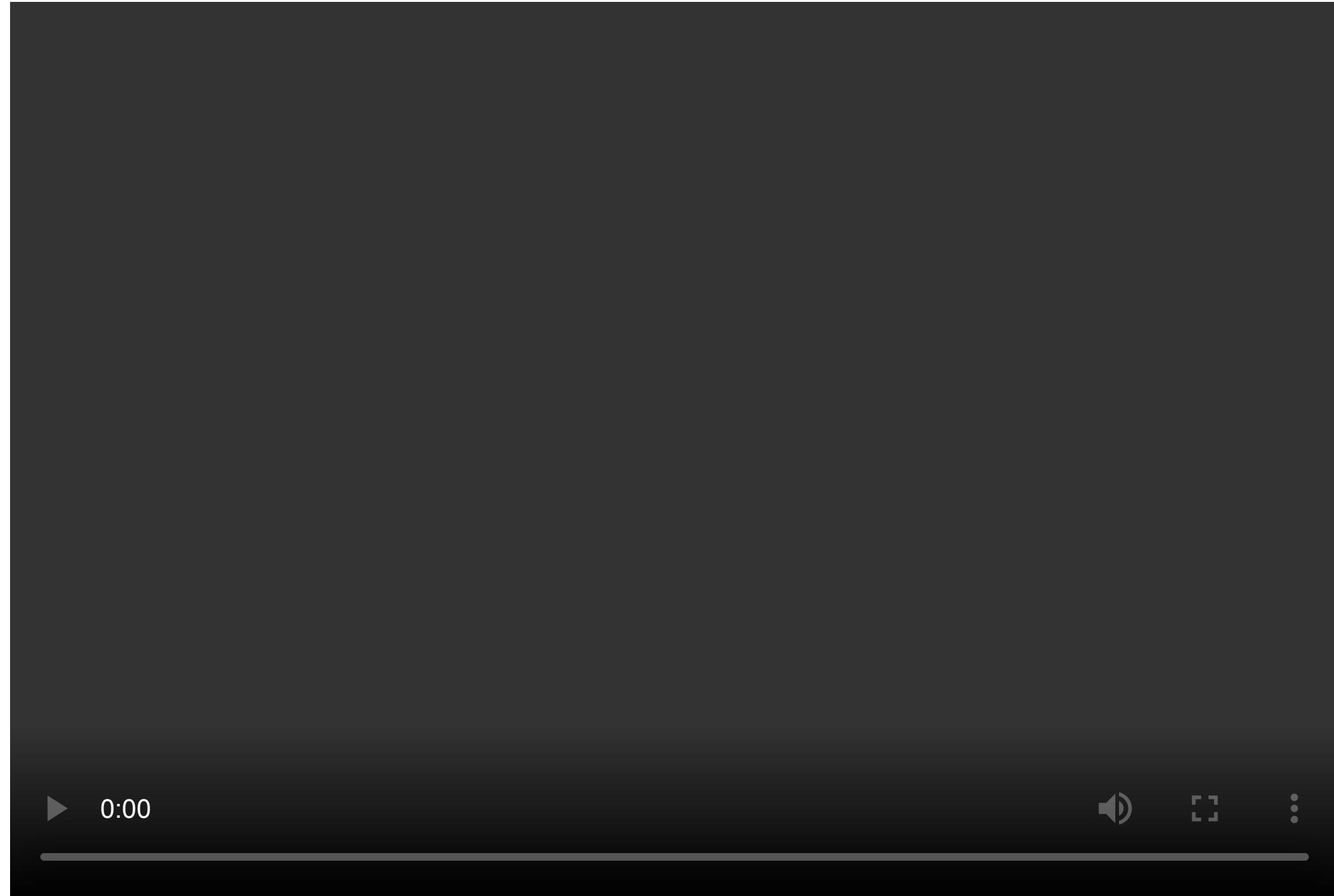


 Оболочка везикулы собирается из белка клатрина на внутренней стороне плазматической мембранны. Полимеризация клатрина сильно деформирует мембрану так, что образуется полусферическая почкообразная структура, обращённая внутрь клетки. Белок динамин собирается в спиральные комплексы внутри будущей везикулы, создавая мембранный пузырёк. После сборки и активации комплекса динамина, происходит отделение готовой везикулы от мембранны. Клатриновая оболочка быстро диссоциирует и краттин повторно используется.

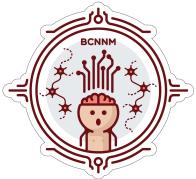


Транспортировка везикулы

- Транспортировка (traffiking) везикулы от аппарата Гольджи по цитоскелету

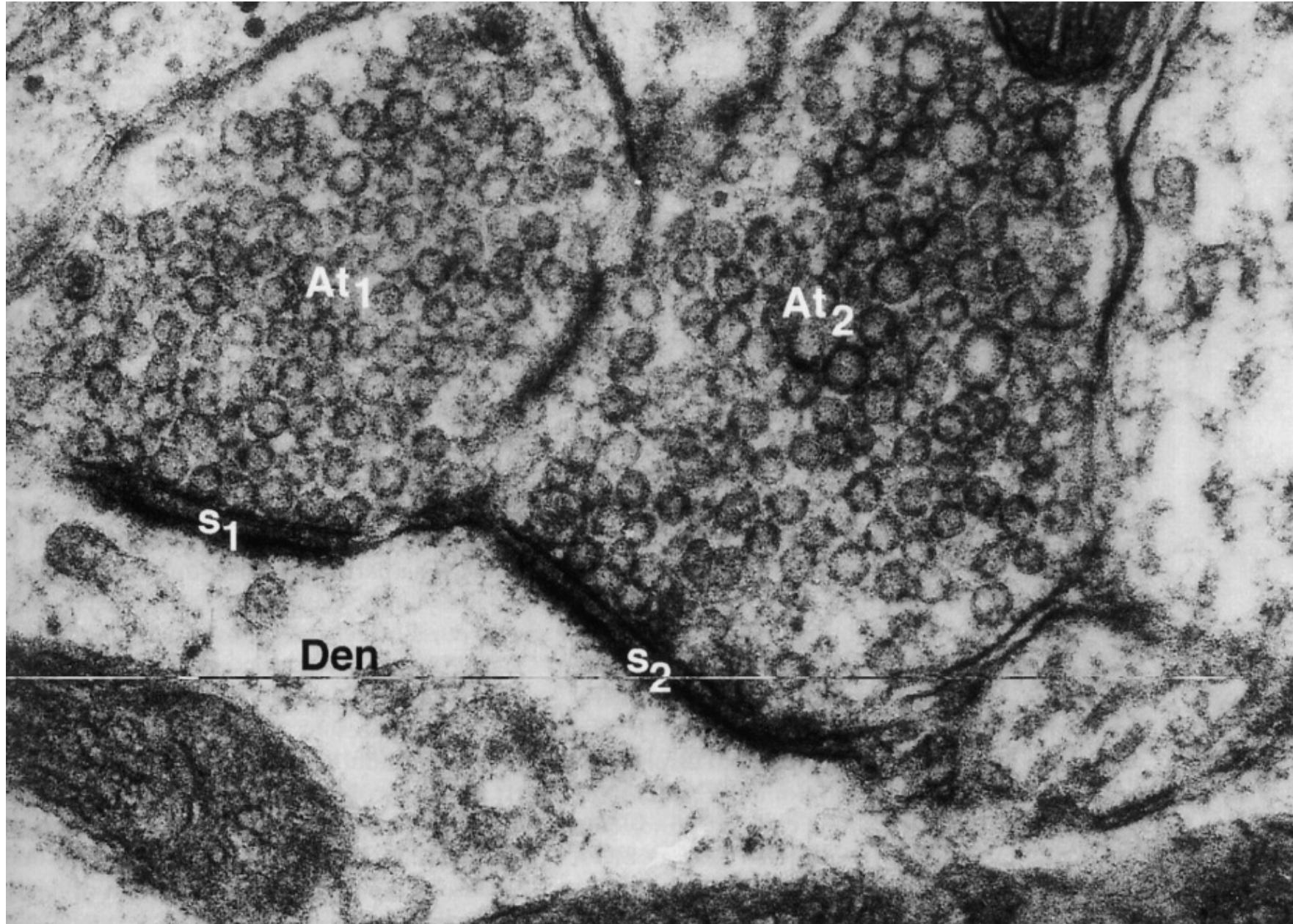


 The Inner Life of a Cell, XVIVO



Удержание везикулы

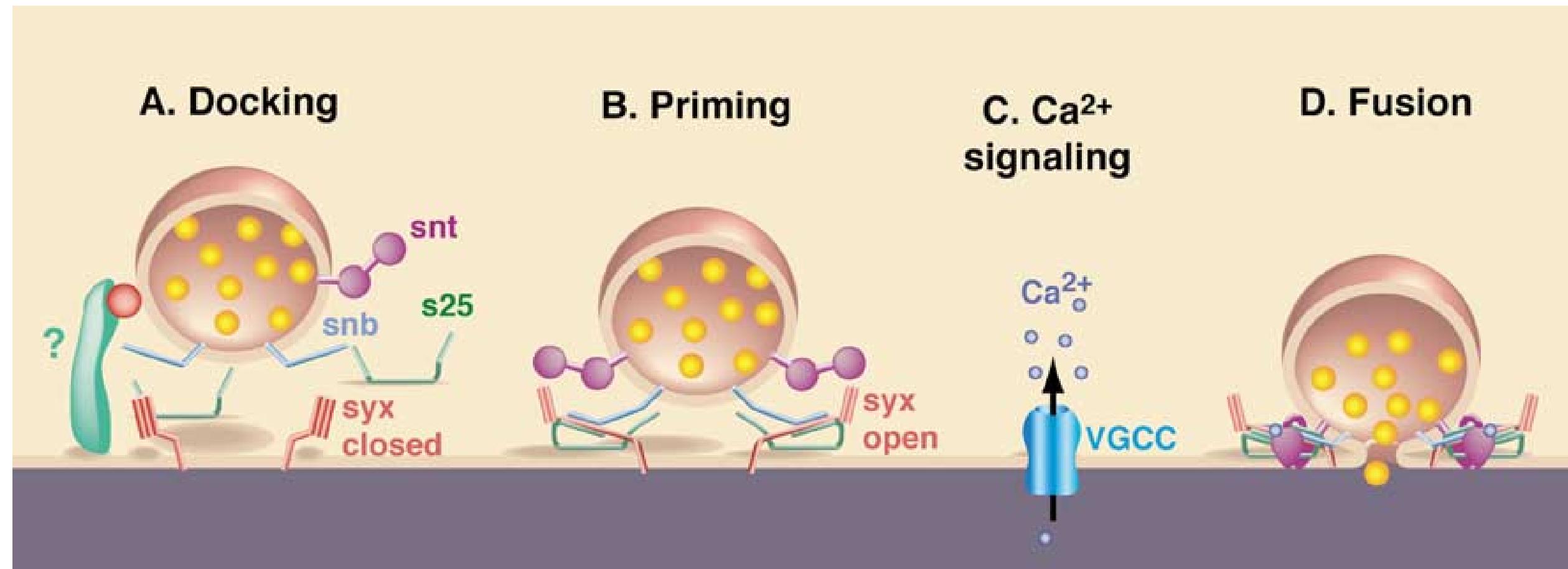
- Удержание (tethering) везикулы около пресинаптической мембраны



BIOLOGY BIOL 2600, Human Physiology <http://starklab.slu.edu/Physio/SyllabPhysio.htm>

Слияние везикулы с плазматической мембраной

- Стыковка (docking) везикулы - прочное соединение белковых компонентов мембран
- Стимуляция (priming) везикулы - Ca^{2+} -активируемый запуск образования белкового комплекса SNARE
- Слияние (fusion) везикулы с мембраной обеспечивает выброс содержимого везикулы в синаптическое пространство



 Robby M. Weimer, Janet E. Richmond: Synaptic Vesicle Docking (doi:10.1016/S0070-2153(04)65003-4)

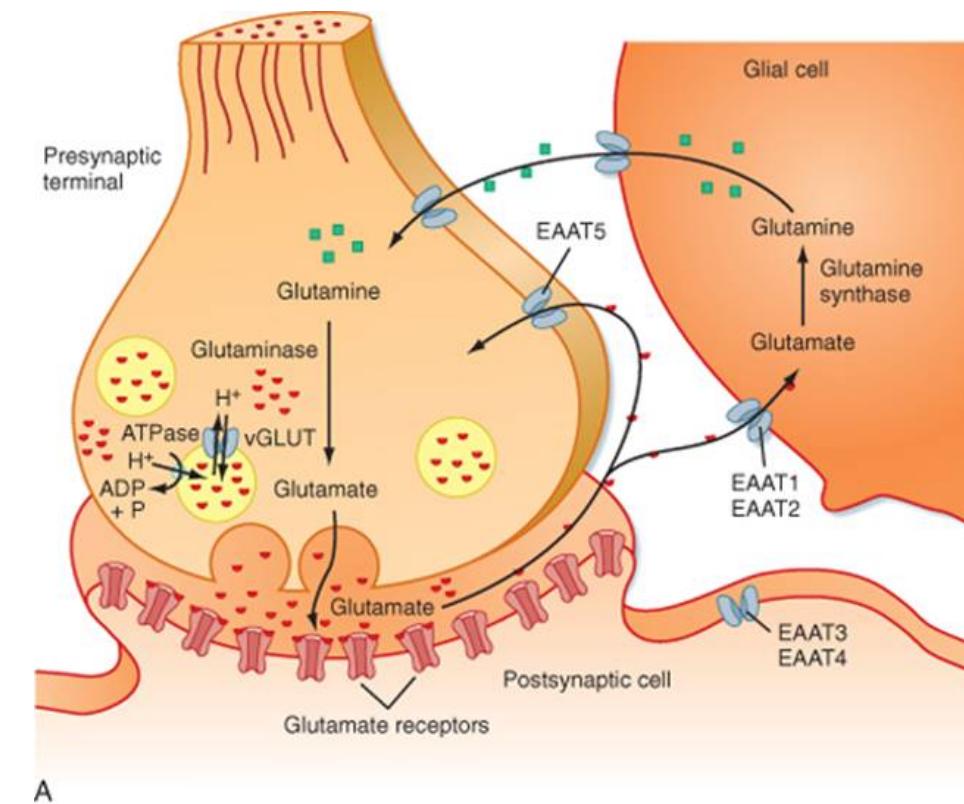


Кратчайший обзор нейротрансмиттеров

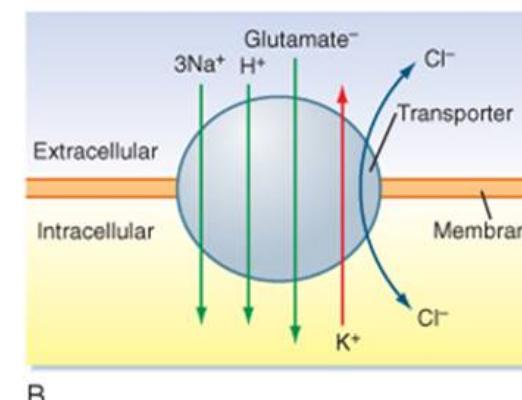
- Глутаминовая кислота (глутамат) ↑ - главный возбуждающий нейромедиатор ЦНС
- Гамма-аминомасляная кислота (GABA) ↓ - главный тормозящий нейромедиатор ЦНС
- Ацетилхолин ↑ - мышечный тонус, движение, формирование памяти
- Моноамины
 - Фенилэтиламин - прекурсор и контроллер выделения Ser, DA, NE (TAAR1 signaling)
 - Дофамин (DA) - система подкрепления ~~обещание удовольствия~~
 - Норадреналин (NE) - физиологическая реакция на напряжение или тревогу ~~будь внимательнее, возможно придётся бить или бежать~~
 - Серотонин (Ser) - QoS головного мозга ~~гормон счастья~~
 - Мелатонин - регулятор циркадных ритмов ~~если моя радость, усни~~
 - Гистамин - участие в процессах памяти и обучения (подавление припоминания и (ре-)консолидации)
- Каннабиноиды - контроль передачи нейротрансмиттеров
- Эндорфины - уменьшение боли, увеличение скорости реакции и адаптации к нагрузкам, влияние на эмоциональное состояние



Глутамат



A



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

- Глутаминовая кислота является главным возбуждающим медиатором ЦНС
- Глутамат участвует не только в точечной, но и в объёмной нейротрансмиссии
- Обратный захват глутамата производится окружающей синапс глией
- Избыток глутамата приводит к эксайтотоксичности и гибели нейронов
- Рецепторы к глутамату: NMDA, AMPA, кайнатные и ряд метаботропных рецепторов
- AMPA являются рецепторами с быстрой реакцией, NMDA - медленные
- Модуляторы AMPA-рецепторов (AMPAкины) являются перспективными стимуляторами НС без побочных явлений, свойственных традиционным стимуляторам
- NMDA-рецепторы являются одним из механизмов синаптической пластичности
- В течение жизни экспрессия субъединиц NMDA изменяется, с этим связано ухудшение обучаемости с возрастом

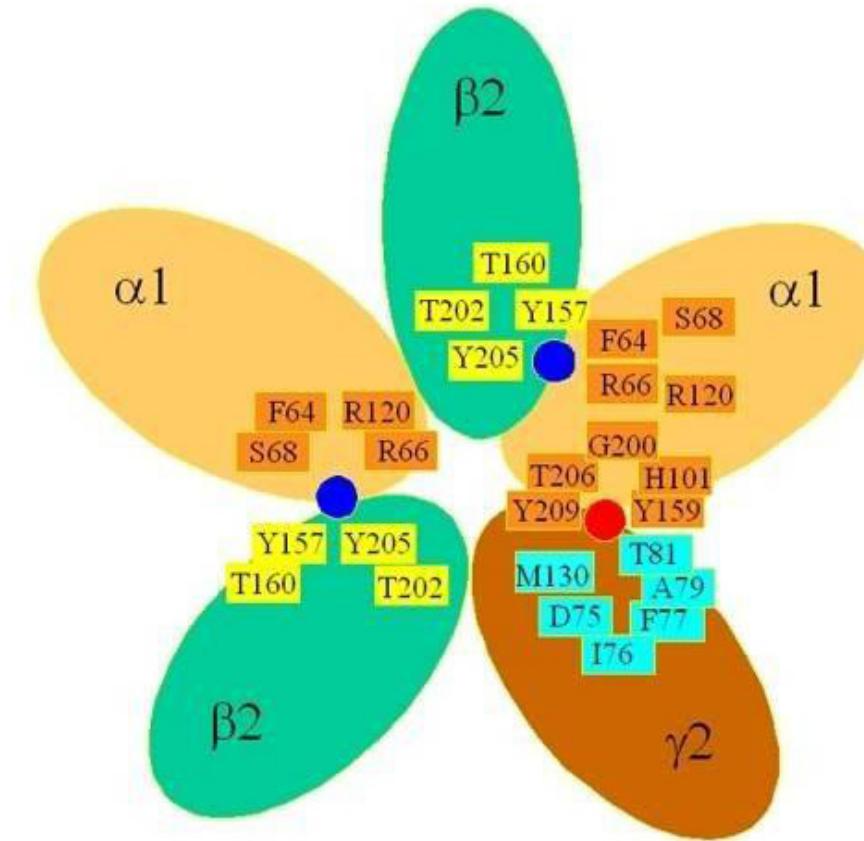
 **(А)** Схема переработки глутамата, испущенного пресинаптической терминалью. Различные глутаматные транспортеры существуют на пресинаптической и постсинаптической мембранах. Глиальные клетки захватывают глутамат из перерабатывают в глутамин. После этого, глутамин испускается и захватывается пресинаптической терминалью, где обратно преобразуется в глутамат, упаковывается в везикулы и используется заново.

 **(Б)** Схема котранспорта ионов совместно с транспортом глутамата через транспортер.



ГАМК

- Гамма-аминомасляная кислота - главный тормозный медиатор ЦНС
- ГАМК обнаружена в ЦНС в середине 50 годов XX века
- В незрелых нейронах ГАМК является возбуждающим медиатором (*). По мере созревания роль ГАМК меняется
- Рецепторы к GABA: ионотропные $GABA_A$, $GABA_C$; метаботропные $GABA_B$
- $GABA_A$: быстрая активация, быстрая десенситизация, низкая чувствительность
- $GABA_C$: медленная активация, медленная десенситизация, высокая чувствительность
- Центральные нейротропные вещества (противо/ судорожные, снотворные) действуют агонистично/ антагонистично на ГАМК-рецепторы



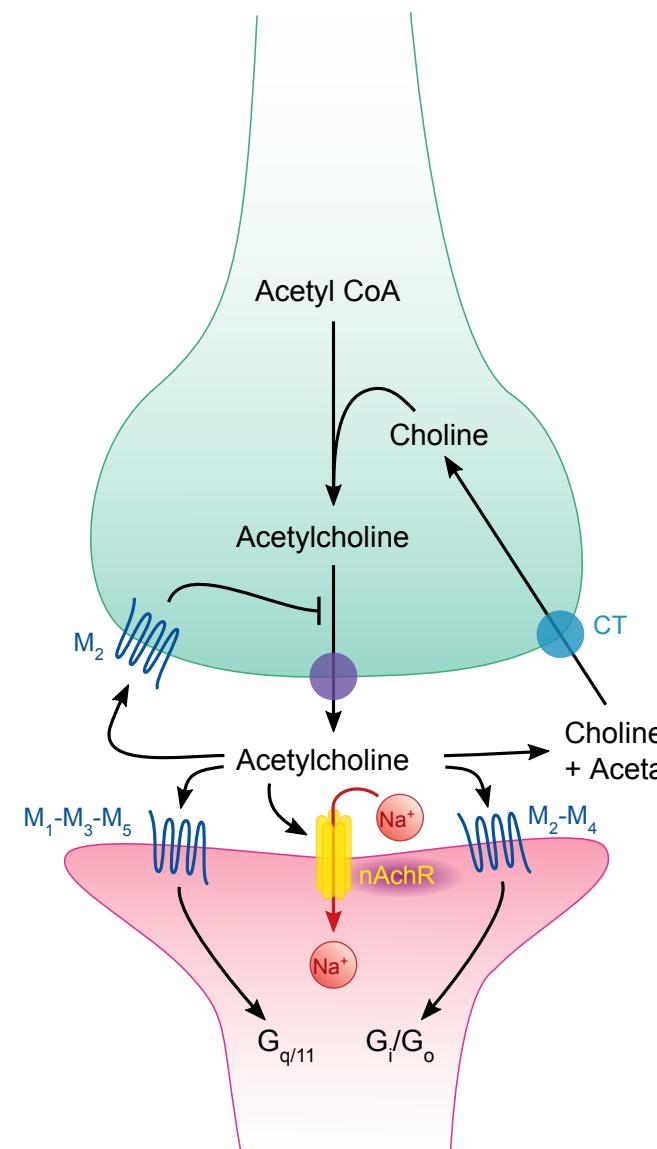
Места связывания ГАМК и бенздиазепинов на ГАМКА-рецепторе Пентамерная структура протеина демонстрирует расположение α , β и γ -субъединиц в большинстве ГАМКА-рецепторов. Участки связывания агонистов (синие) формируются на контактной поверхности между субъединицами разных семей, включая в себя несколько аминокислотных остатков как α , так и β субъединиц. Аналогично сформирован единый участок, где связываются бензодиазепины (красный) между α и γ субъединицами. Показаны аминокислотные остатки, которые причастны к формированию указанных участков связывания.

* В незрелых нейронах высока концентрация ионов Cl^- . Активация ГАМК-рецепторов приводит к утечке хлора из нейрона → возникает возбуждающий постсинаптический потенциал действия



Acetylcholine

- Ацетилхолин - первый открытый нейромедиатор (1915). Нобелевская премия 1936
- АЦХ осуществляет нервно-мышечную передачу, основной нейромедиатор в парасимпатической НС (*)
- АЦХ связан с функциями памяти, с процессами засыпания/пробуждения
- АЦХ нестабилен - быстро разрушается АЦХЭ, требуется постоянный синтез
- АЦЕтилХолинЭстераза - специализированный фермент. Жизненно важен. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (**) мощные токсины, воздействие которых на организм человека обычно приводит к смерти от судорог дыхательной мускулатуры
- Рецепторы к АЦХ: ионотропные α -холинорецепторы; метаботропные: μ -холинорецепторы
- В малых дозах АЦХ является физиологическим передатчиком нервного возбуждения, в больших дозах может вызвать стойкую деполяризацию в области синапсов и блокировать передачу возбуждения



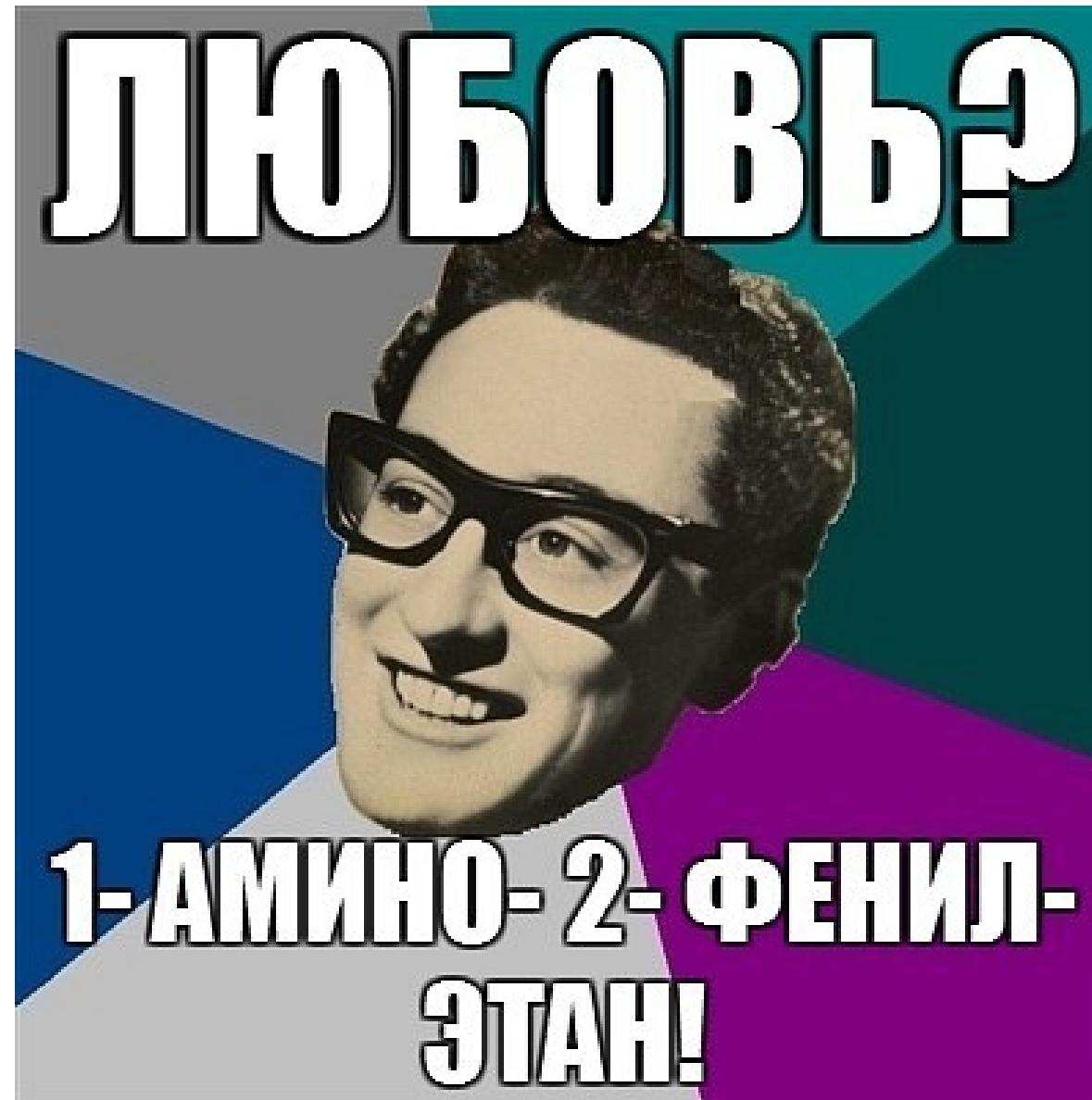
(*) Парасимпатическая нервная система иннервирует радужную оболочку, слезную железу, подчелюстную и подъязычную железу, околоушную железу, легкие и бронхи, сердце (уменьшение частоты и силы сердечных сокращений), пищевод, желудок, толстую и тонкую кишку (усиление секреции железистых клеток). Сужает зрачок, усиливает секрецию сальных и других желез, сужает коронарные сосуды, улучшает перистальтику. Парасимпатическая нервная система не иннервирует потовые железы и сосуды конечностей

(**) Фосфорорганические инсектициды, ДФФ, зарин, зоман и V-газы, фасцикулин и некоторые другие пептиды змеиных ядов



Фенилаланин → Фенилэтиламин → Монаамины

- Фенилаланин (Phe) является незаменимой аминокислотой
- Фенилэтиламин - производное Phe, прекурсорmonoаминов, агонист TAAR1-рецептора





Локализация и функцииmonoаминов

- Monoaminovye neirony kak upravlyayushie sistemy
 - CNS soderzhit chrezvychajno malo monoaminovyx neironov (tysyachi)
 - Monoaminovye neirony imyut obshirnye projektsii v raznye zony mozga
 - Upravlenie vozbusdjeniem ili ugneteniem konkretnyx setey mozga (markruizatsiya informacionnyx potokov)
- Monoaminy kak gormony vne CNS
 - Serotonin yavlyayetsya induktorem воспаления, sinteziruyetsya v kishchenske
 - Dofamin - ↑ CCC, ↑ AD, ↑ adaptatsiya k stressu
 - Noradrenalin - prekursor adrenalina; regulatsiya AD i perifericheskogo sossudistogo sопrotivleniya
 - Adrenalin - ↑↑↑ CHS, ↑↑↑ CCC, ↑↑ AD, ↑ 🔥🔥🔥, stimulyatsiya krovetvorenia i svertyvaniya krovi
 - Histamin - 🚩🚩🚩 allergicheskaya reaktsiya



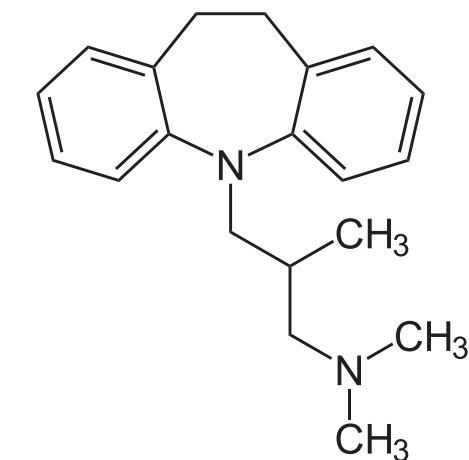
MAO

- МоноАминОксидаза - фермент, метаболизирующий нейротрансмиттеры, гормоны и экзогенные вещества
- Локализация: внешняя мембрана митохондрий, внутриклеточное пространство нейронов и глий.
- Активность MAO изменяется с возрастом или под влиянием лекарств
- MAO-А деактивирует адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, а также многие фенилэтиламиновые и триптаминовые ПАВ
- MAO-Б деактивирует фенилэтиламин и дофамин



Reuptake → Transporters

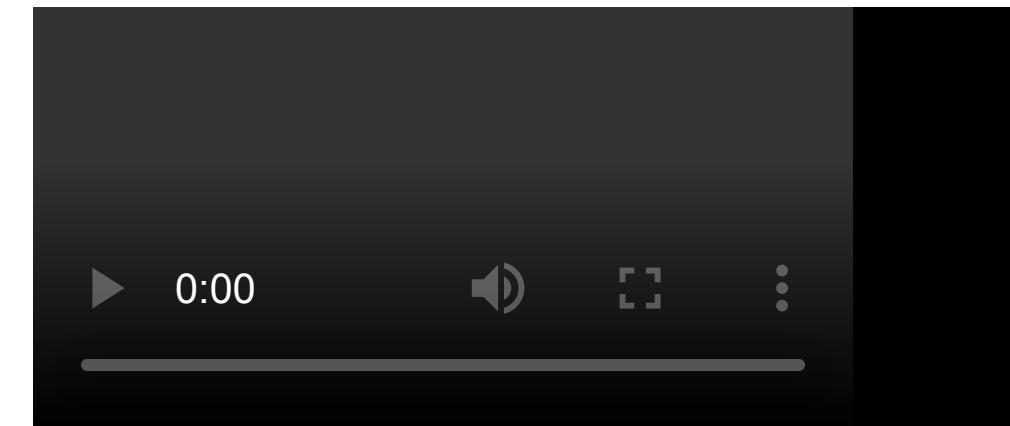
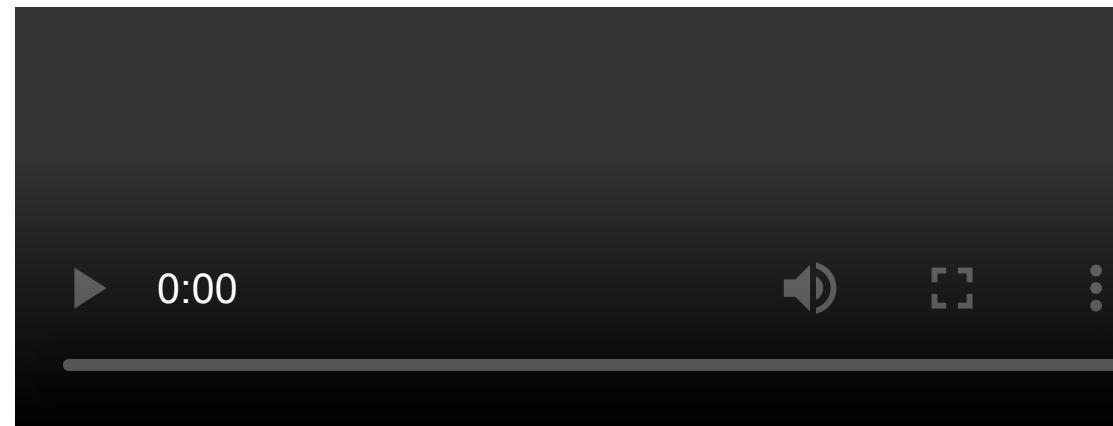
- SERT, DAT, NET имеют разную аффинность связывания сmonoаминами
- Транспортеры сочетают транспорт натрия по градиенту концентрации с транспортом monoаминов против градиента
- Monoамины другого типа могут также захватываться, хоть и менее эффективно
- NET, к примеру, обладает высокой аффинностью как к дофамину, так и к норадреналину
- Транспортеры monoаминов - частая мишень лекарственных препаратов (антидепрессанты) и психоактивных веществ (амфетамины, MDMA, кокаин, мефедрон, α -PVP)
- SERT: антидепрессанты (трициклики, СИОЗС) связываются с аллостерическим сайтом связывания и снижают сродство SERT к серотонину, **НЕ ВХОДЯ** в нейрон



Тримипрамин

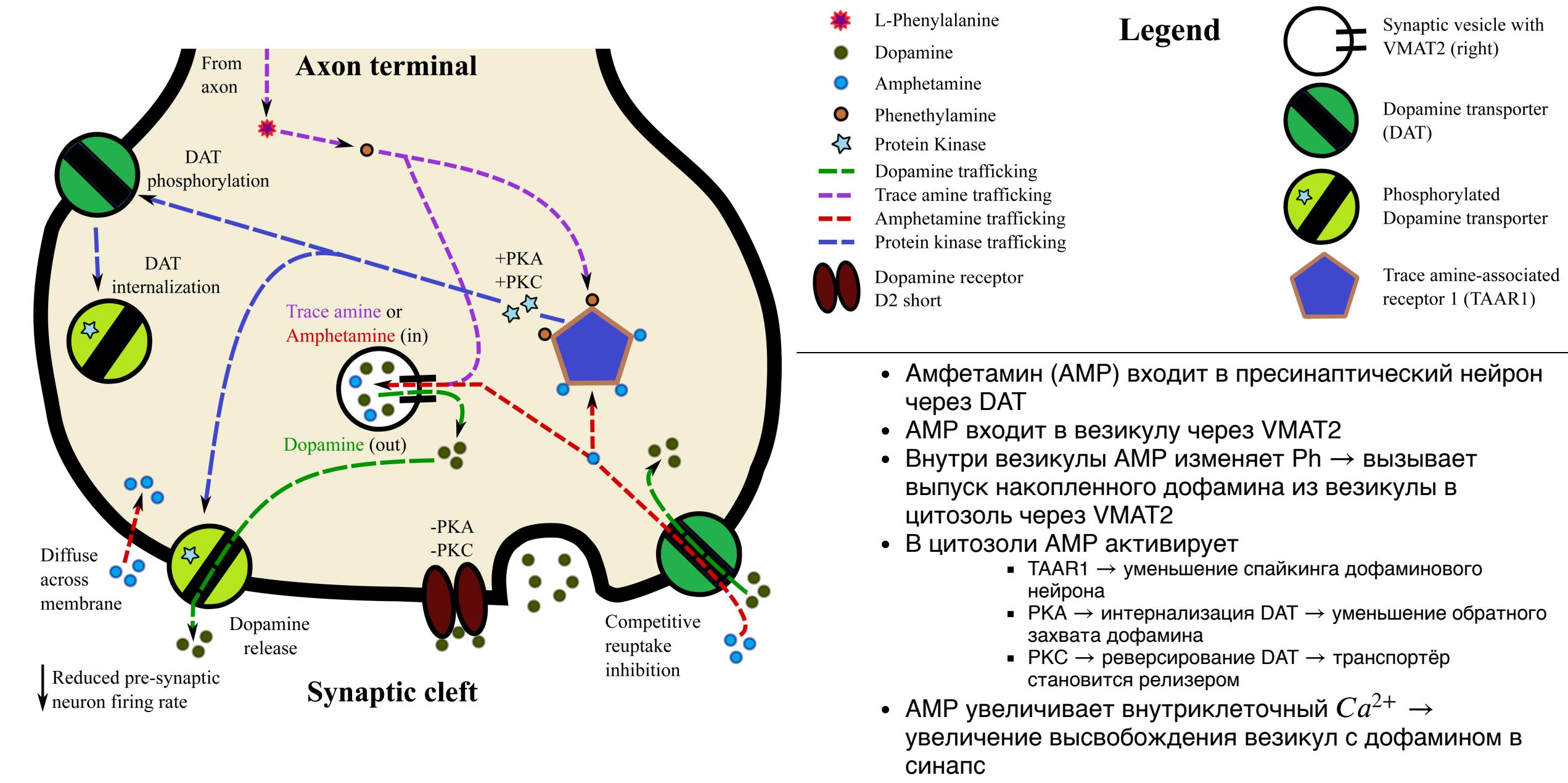


Reuptake issues



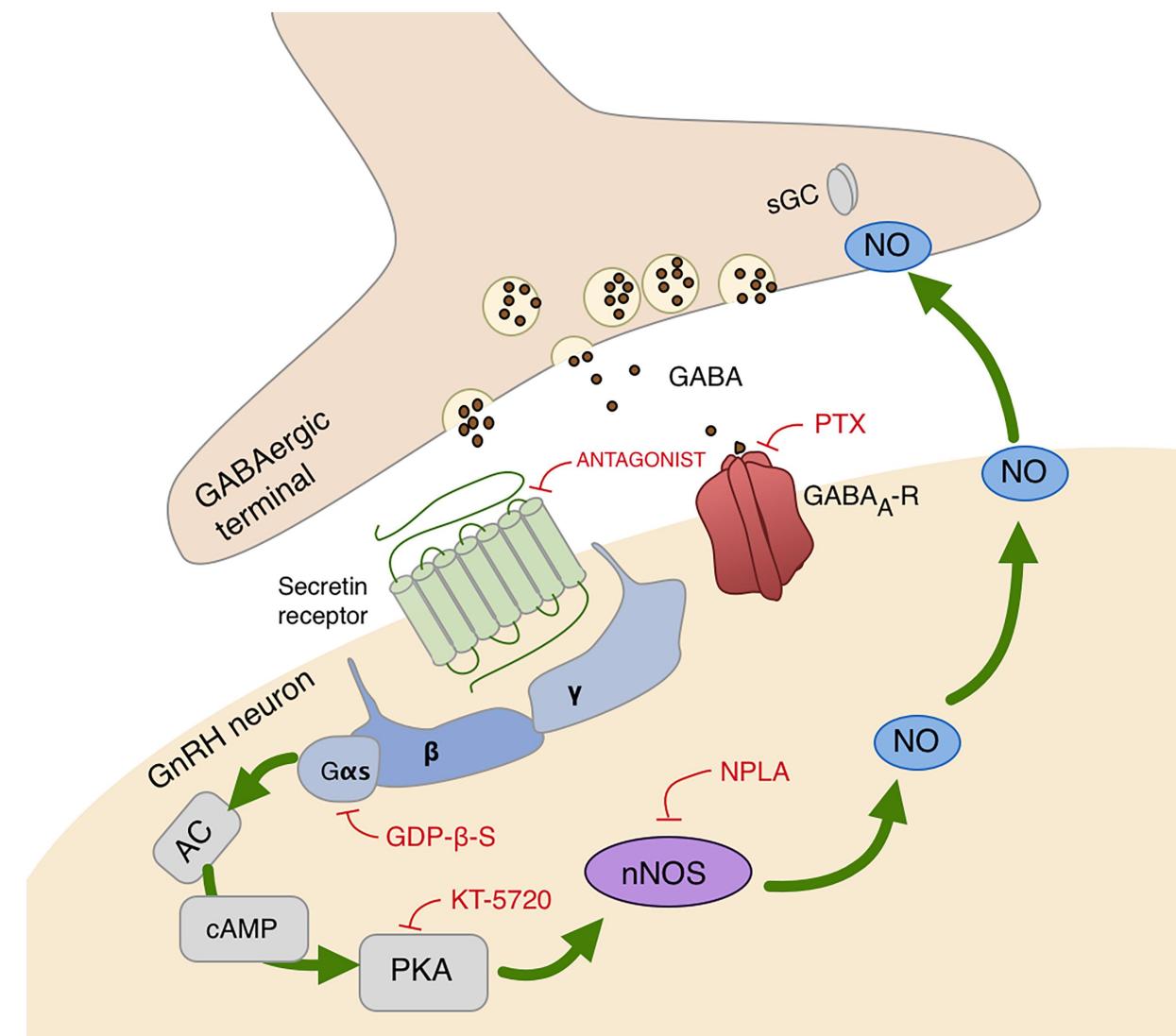
Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood
(doi:10.1093/brain/awu022)

Reuptake altering



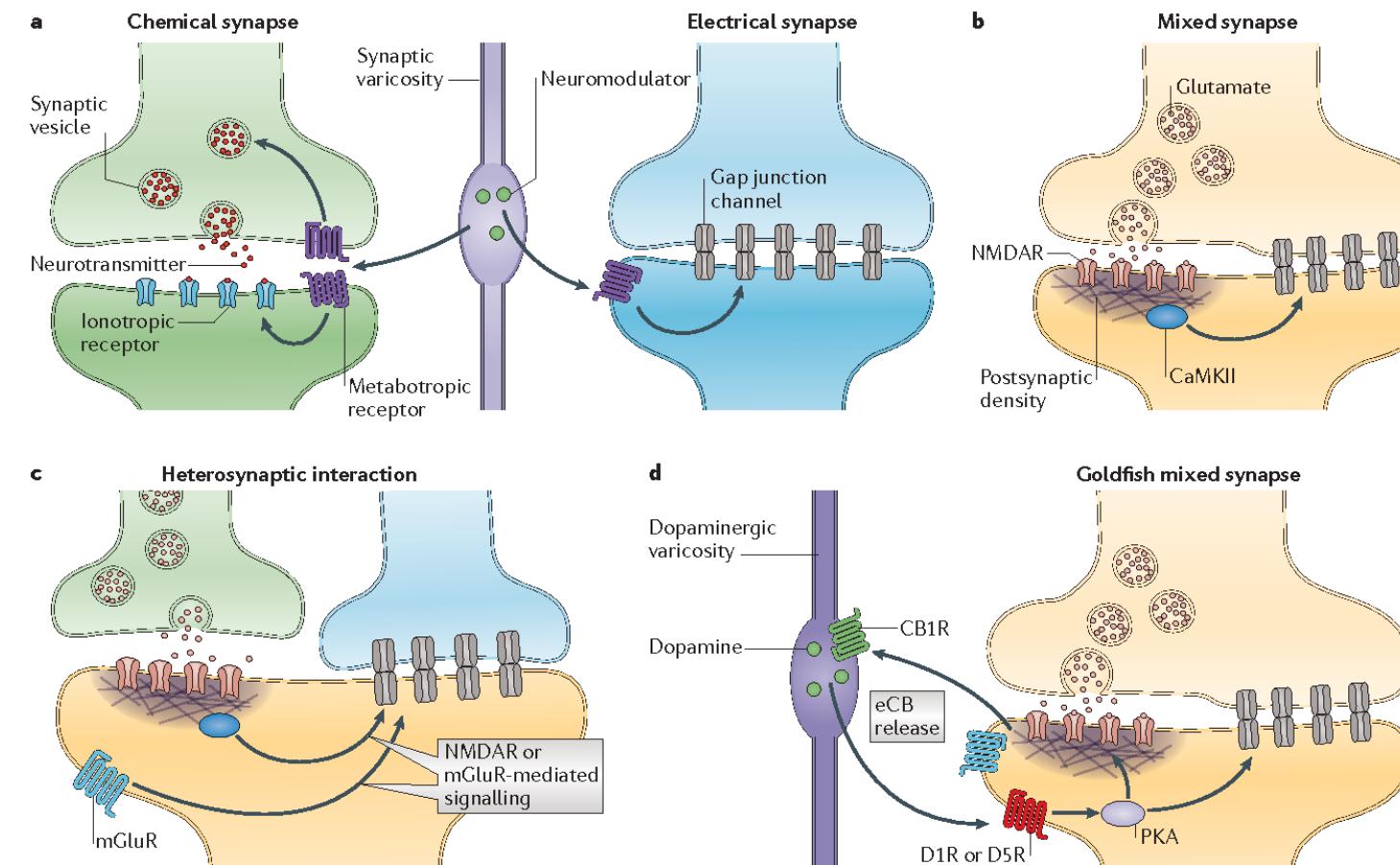
Retrograde signaling

- Как правило, нейротрансмиттеры распространяются от передающего к принимающему нейрону
- Ретроградная сигнализация: принимающий нейрон сообщает передающему нейрону управляющий сигнал
- Ретроградная сигнализация является результатом действия на метаботропные рецепторы
- Конечная цель - регуляция выхода обычных нейротрансмиттеров



 Гонадотропин-релизинг-гормон-нейрон сообщает GABA-нейрону о необходимости выделения большего количества GABA после выполнения сигнального пути, запущенного активацией секретинового рецептора

Synapses interactions



(a) Нейромодуляторы, испущенные близлежащей синаптической терминалю (фиолетовый) регулируют мощность близлежащих химических и электрических синапсов через активацию метаботропного рецептора, связанного с G-белком. Регуляция химических и электрических синапсов может происходить как пресинаптически, так и постсинаптически.

(b) Электрический и химический синапсы сосуществуют в смешанных синапсах. Глутаматергические синапсы регулируют мощность электрического синапса посредством постсинаптического механизма, который включает активацию NMDA-рецепторов и кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) (*).

(c) Регуляция электрических синапсов посредством глутаматергической трансмиссии может быть гетеросинаптической. Близлежащие глутаматергические синапсы могут регулировать электрическую трансмиссию через активацию ионотропных NMDA-рецепторов или метаботропных глутаматных рецепторов mGlu.

(d) Другой механизм взаимодействия в смешанных синапсах типа "золотая рыбка" выполняется, когда синаптическая активность ведёт к активации mGlu-рецепторов, которые, в свою очередь, триггерят выброс эндоканнабиноидов (eCB) из постсинаптической клетки и активацию эндоканнабиоидных рецепторов первого типа (CB1R) на близлежащих волокнах дофаминовых нейронов. CB1-активация приводит к выбросу дофамина, который ответственен за одновременное усиление электрической и глутаматной синаптической трансмиссии через активацию постсинаптических дофаминовых рецепторов D1, D5 и увеличение активности протеинкиназы A.

(*). Протеинкиназы — подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз). Протеинкиназы модифицируют другие белки путём фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы.

Alberto E. Pereda, Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses (Nature Review Neuroscience, April 2014, Vol.15)