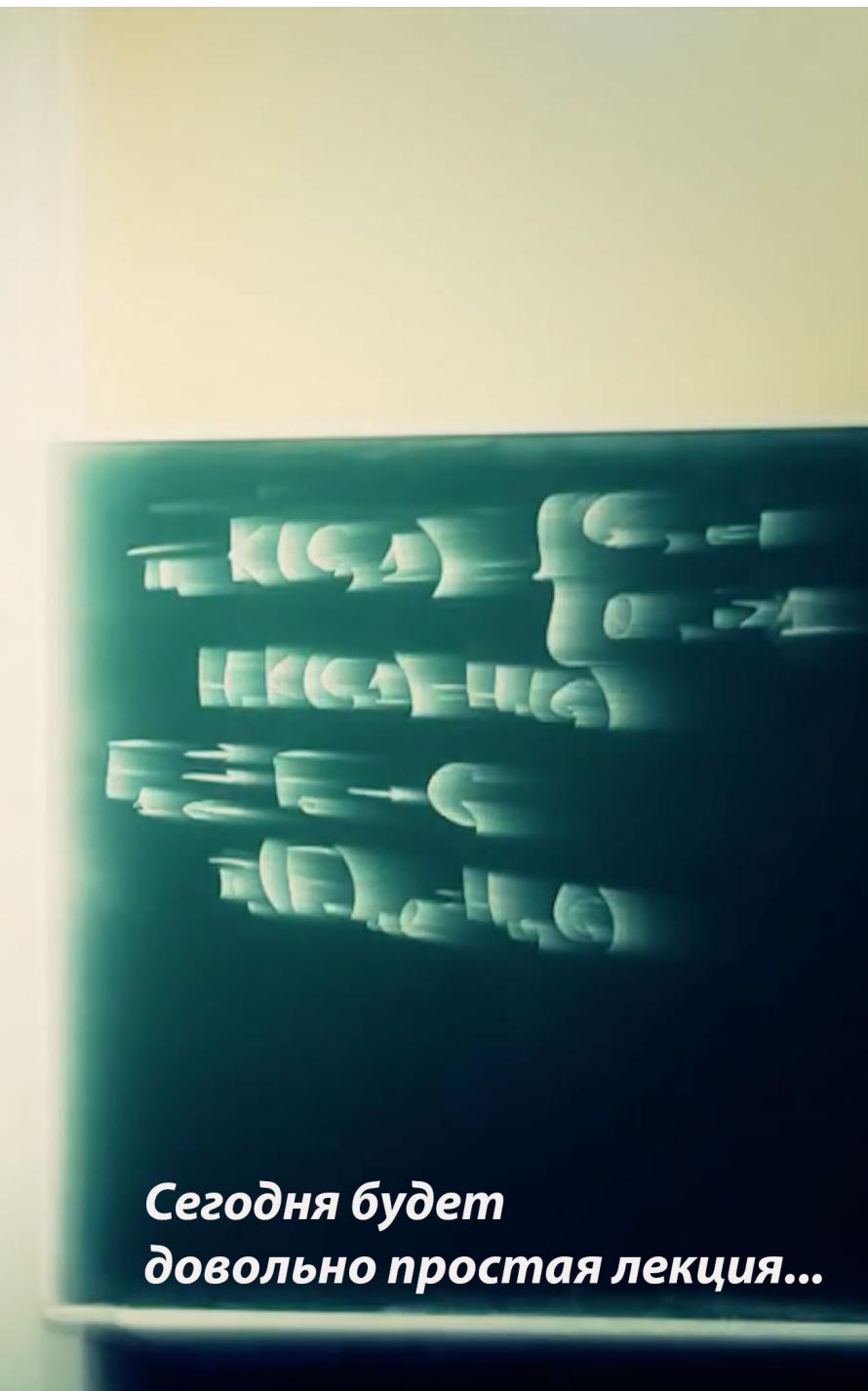
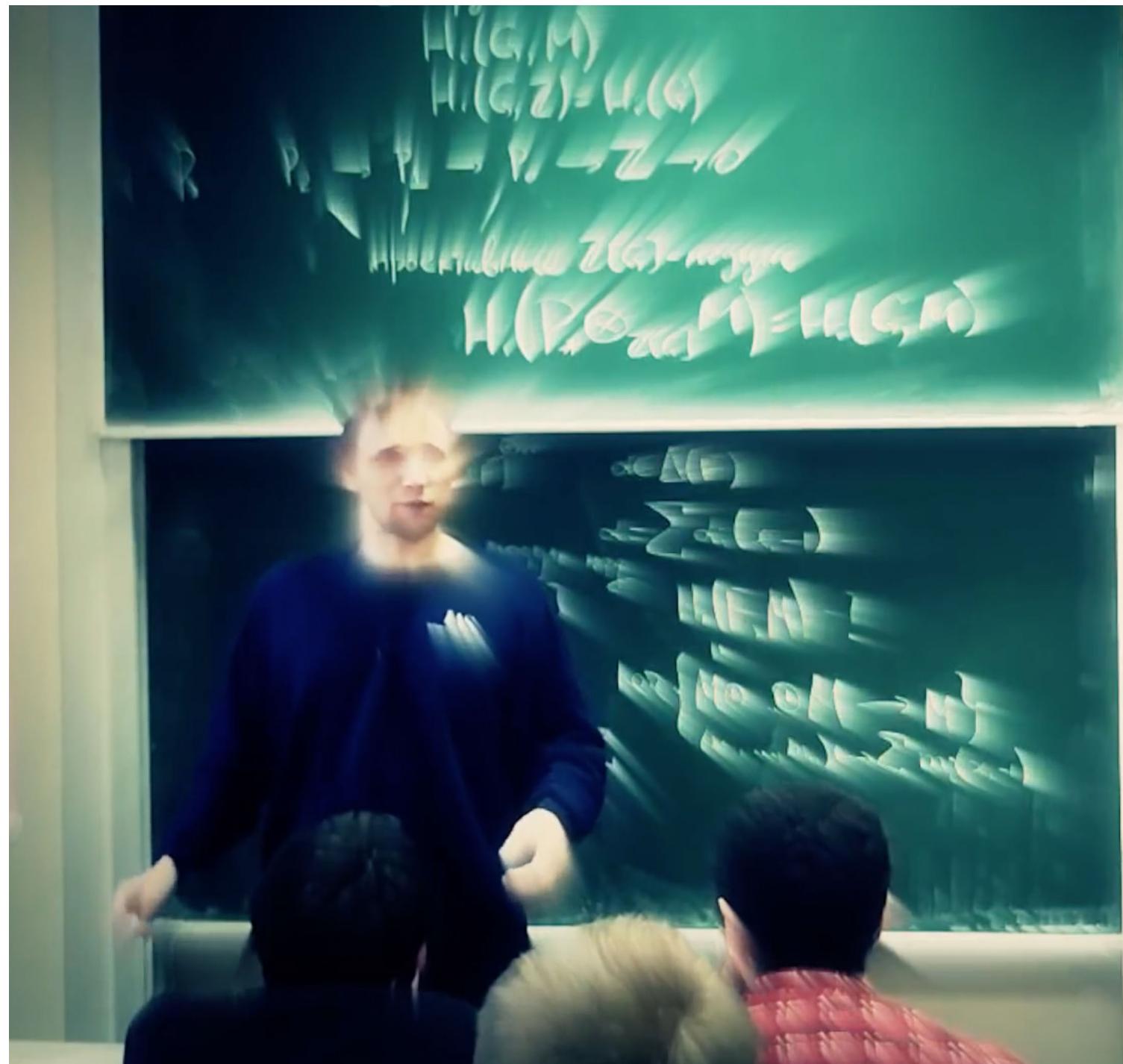




Computational neurobiology

Lecture 9: Neuron homeostasis regulation

Georgy Galumov



*Сегодня будет
довольно простая лекция...*



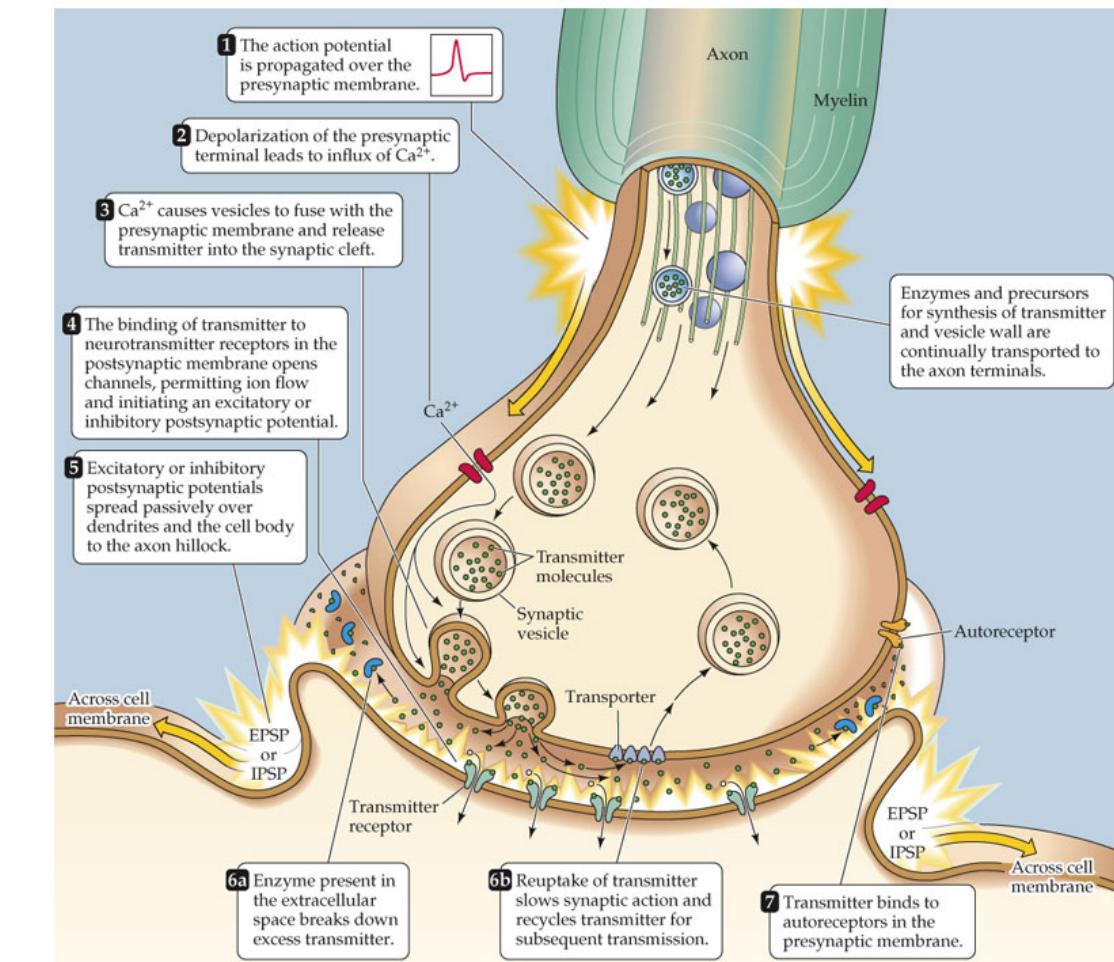
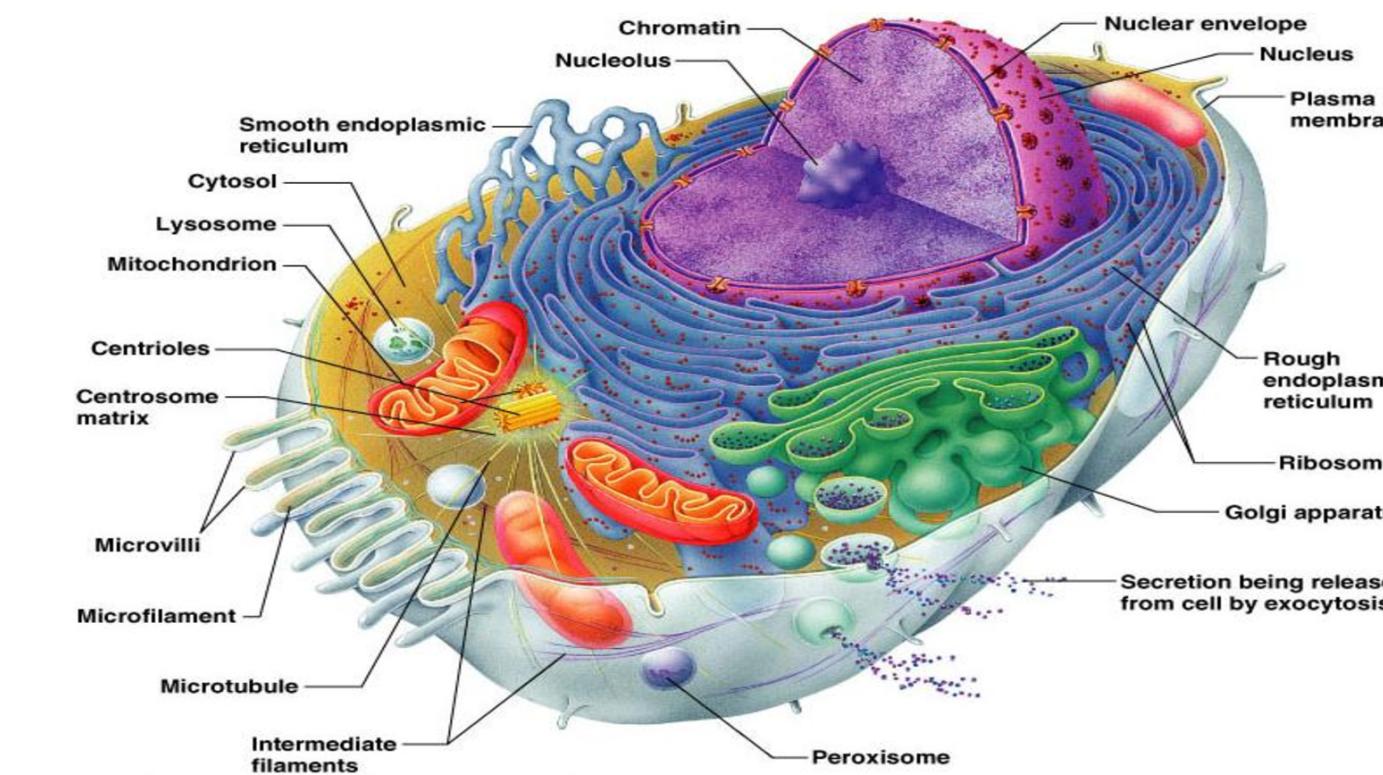
План лекции

- Метаботропный рецептор крупным планом
- Биохимический каскад “от поверхности к ядру”
- Клеточная память



Prerequisites

Structure of a Generalized Cell

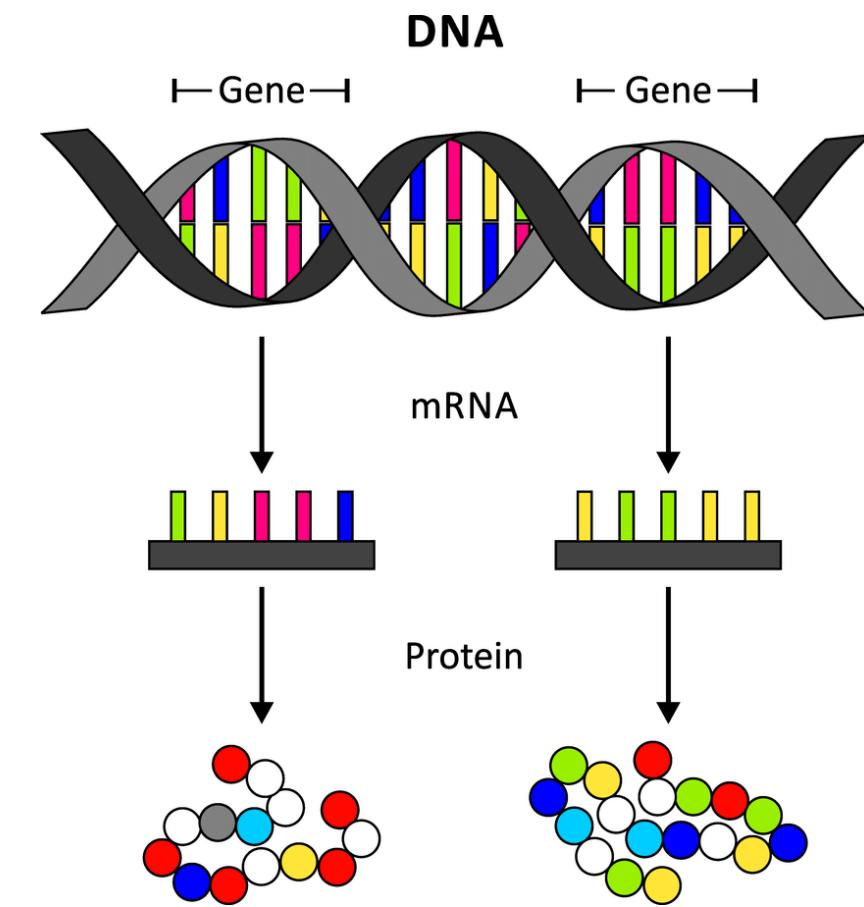
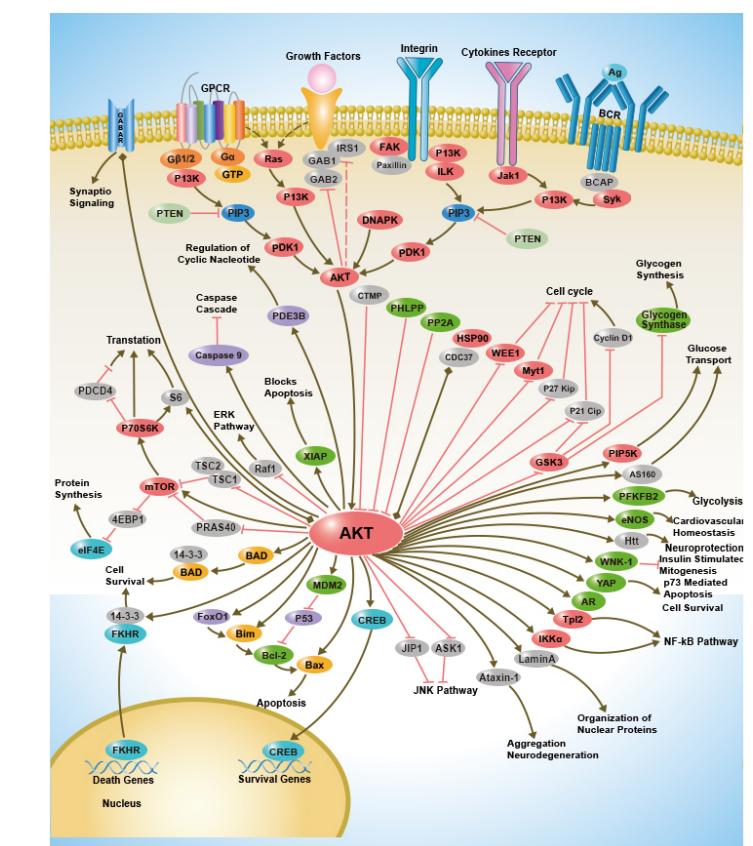
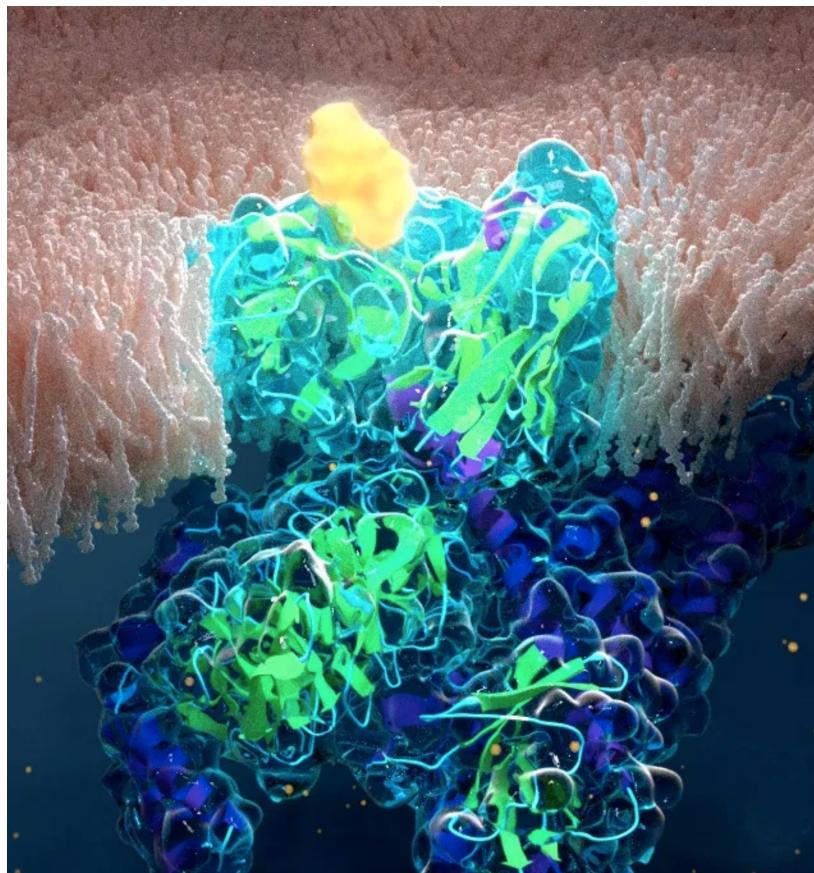


THE MIND'S MACHINE 2e, Figure 3.11

© 2016 Sinauer Associates, Inc.

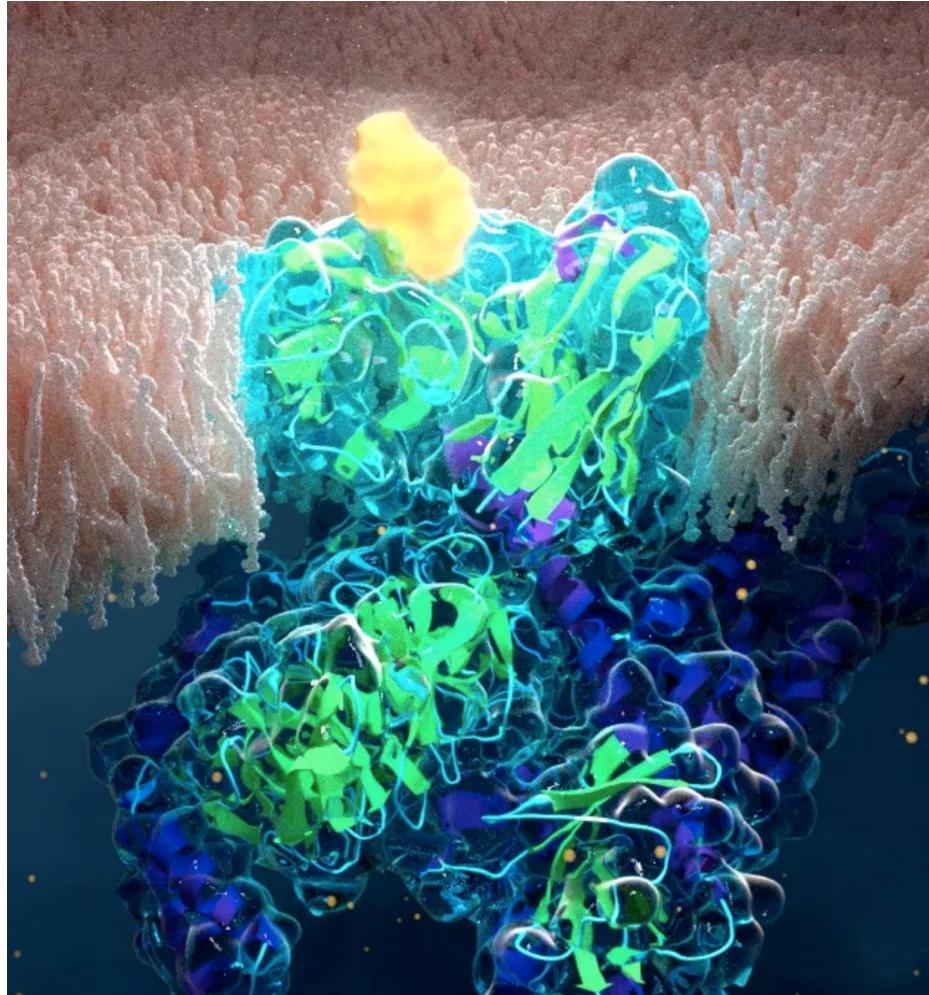


Prerequisites





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** receptorя
- 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)

 **μ -опиоидный receptor**



Сигнальный путь

- Набор последовательных реакций
- Существует вероятность прерывания СП на любом этапе исполнения
- Возможно замыкание цикла реакций
- Обеспечивает быстрый и/или отложенный ответ
- Возможно амплификация, редукция или преобразование сигнала

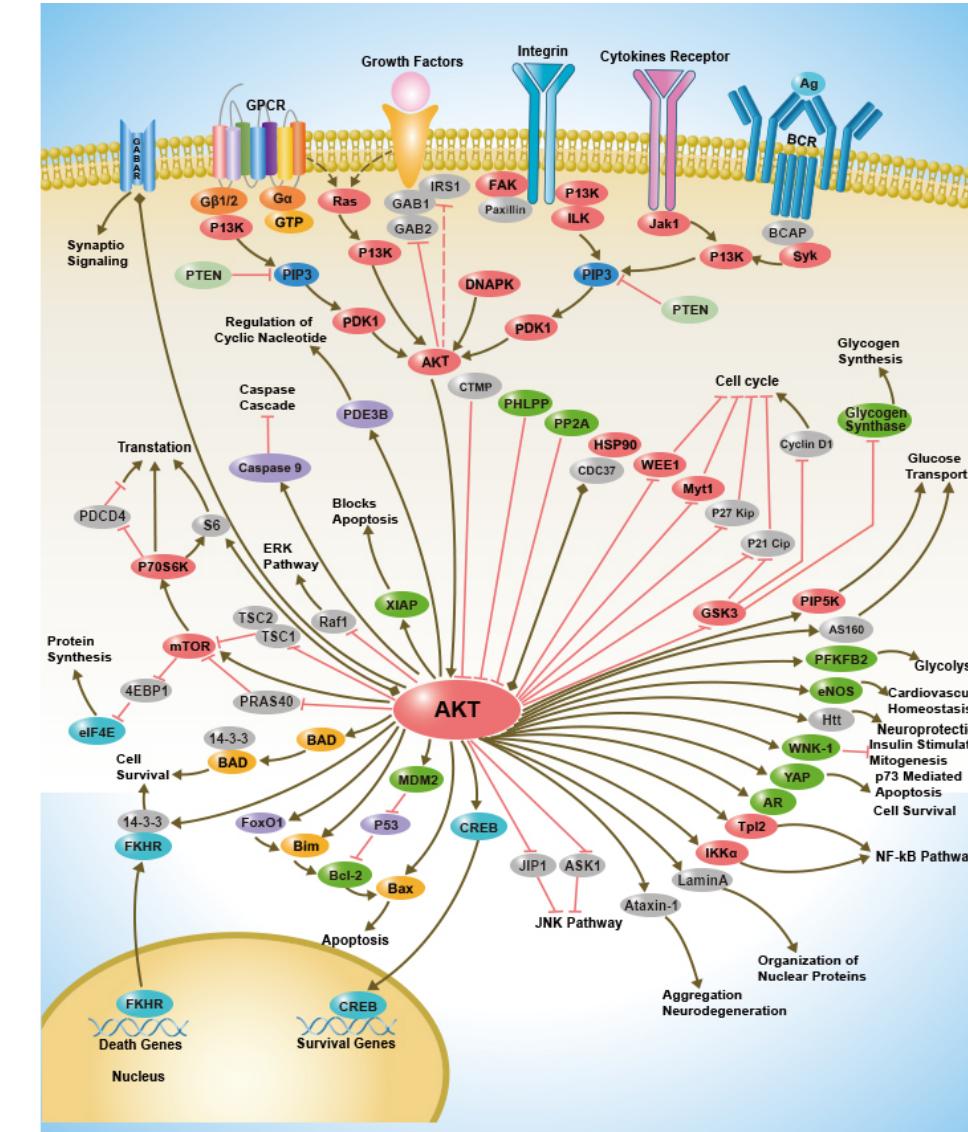
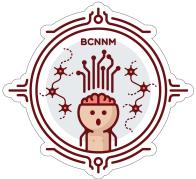


Схема сигнального пути АКТ

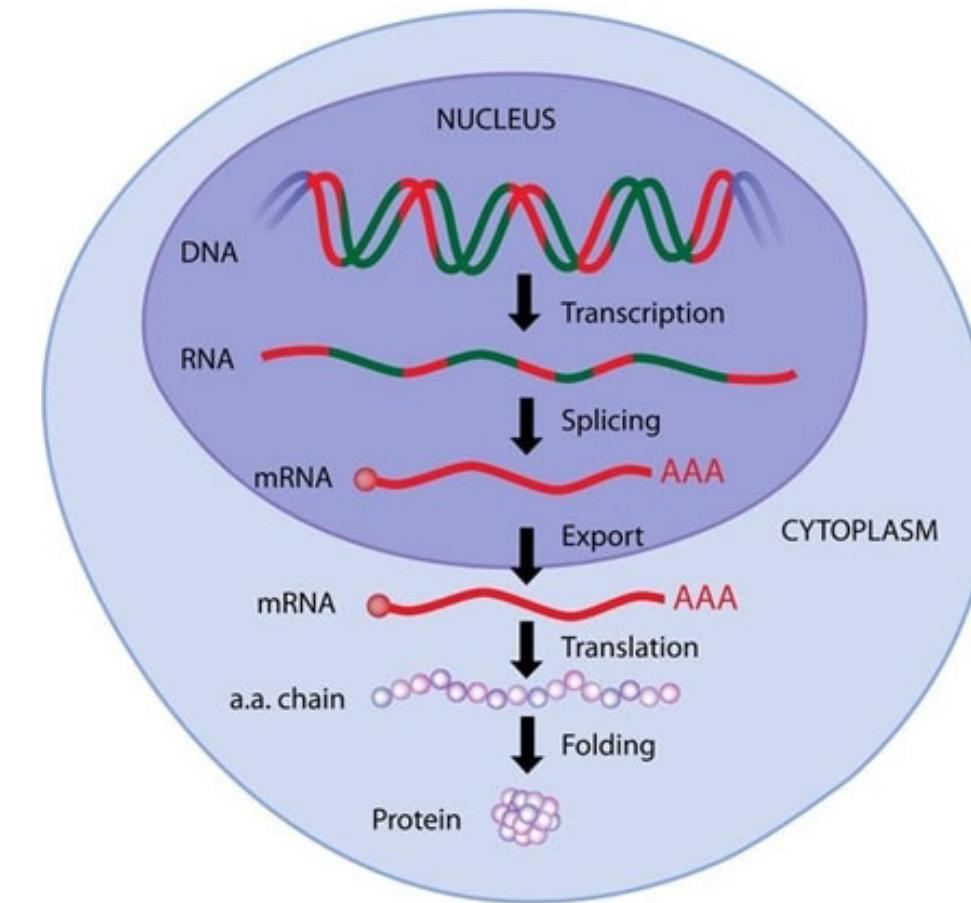


Экспрессия генов

Экспрессия генов - процесс в ходе которого информация от последовательности нуклеотидов ДНК (гена) преобразуется в функциональный продукт: РНК или белок.

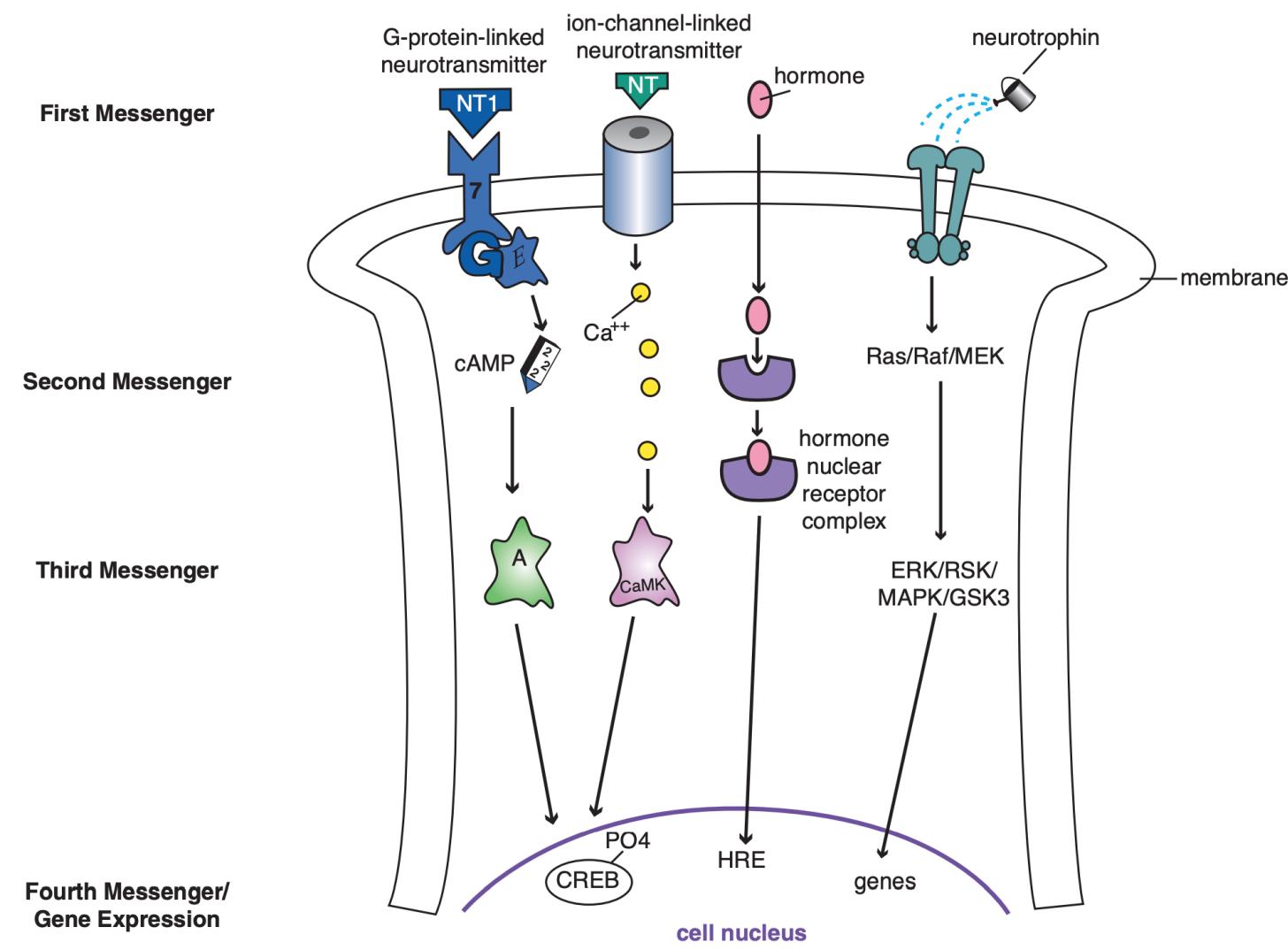
Этапы:

- транскрипция ДНК - происходящий во всех живых клетках процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы
- спlicing РНК - процесс вырезания определённых нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК
- трансляция РНК - осуществляемый рибосомой процесс синтеза белка из аминокислот
- посттрансляционные модификации - химическая модификация белка после его синтеза на рибосоме. ПМ увеличивают разнообразие белков в клетке.





Различные каскады передачи сигнала



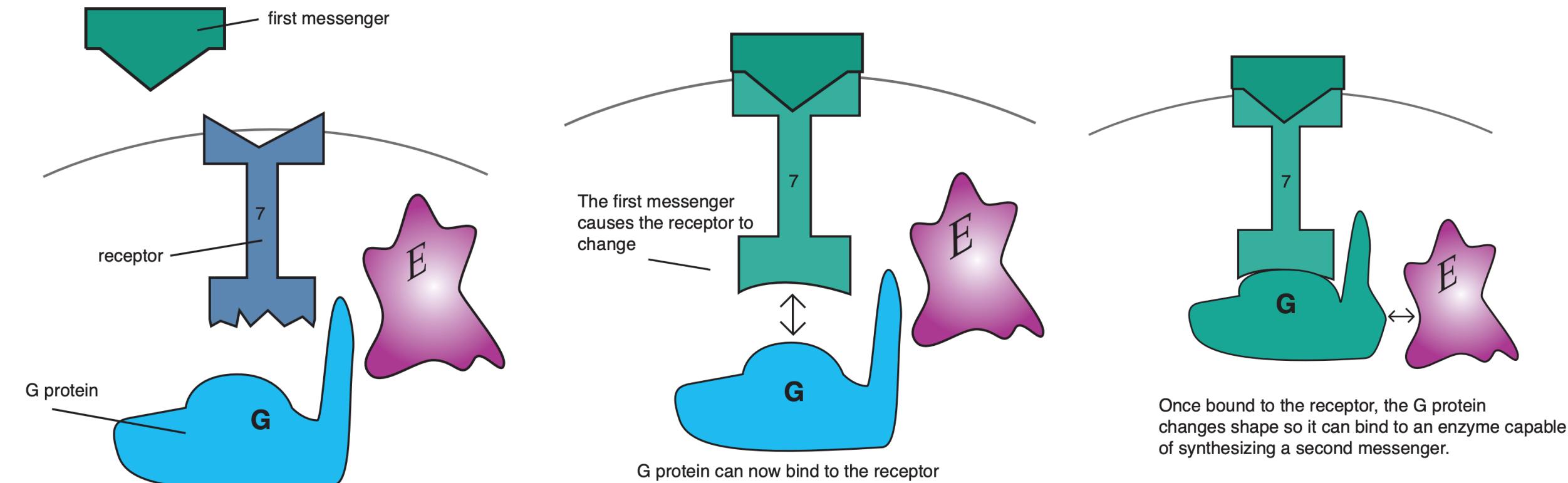
Каждый каскад начинается с первичного мессенджера, связывающегося со своим специфическим рецептором

- Активация НЕЙРОМЕДИАТОРАМИ ионных каналов и рецепторов, связанных с G-белком приводит к активации генов в ядре путём фосфорилирования транскрипционного фактора CREB (*)
- Некоторые ГОРМОНЫ (эстроген и другие стероиды) могут проникать в нейрон и связываться с ядерным рецептором. Связанный комплекс проникает в ядро и взаимодействует с HRE (**), вызывая активацию определённых генов.
- Система, связанная с НЕЙРОТРОФИНАМИ активирует ряд киназных ферментов для запуска экспрессии генов, которые могут контролировать синаптогенез и выживание нейрона

(*) **CREB** (*cAMP response element-binding protein*) связывается с определёнными последовательностями ДНК, которые называются **CRE** (*cAMP response elements*), регулируя (усиливая или ослабляя) транскрипцию соответствующих генов.

(**) **HRE** (*hormon response elements*) - короткая последовательность ДНК внутри промотора гена, способная связывать конкретный гормонный рецептор в комплекс и регулировать транскрипцию. Ген может иметь множество различных элементов отклика, позволяя комплексный контроль уровня и темпов транскрипции

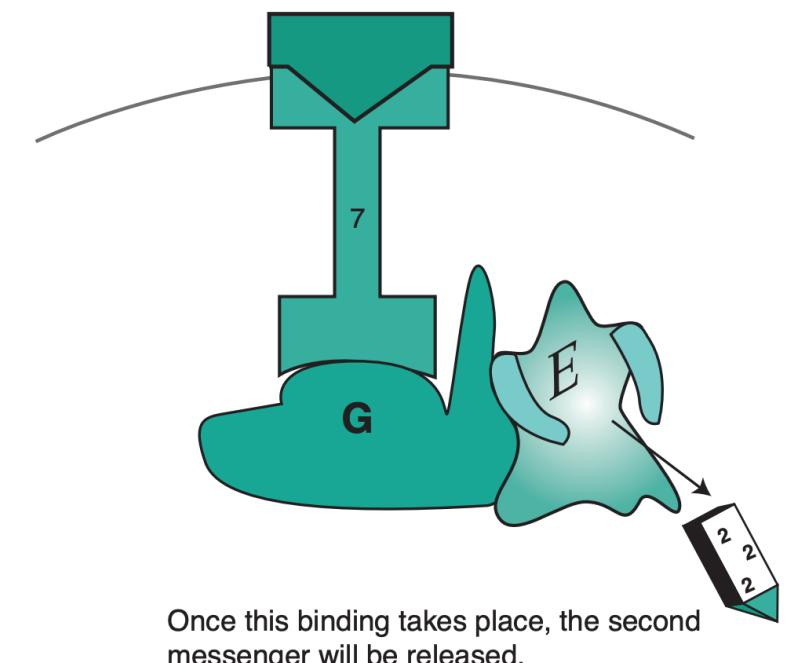
Этапы включения рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR)





Роль фермента

Модель связывания:



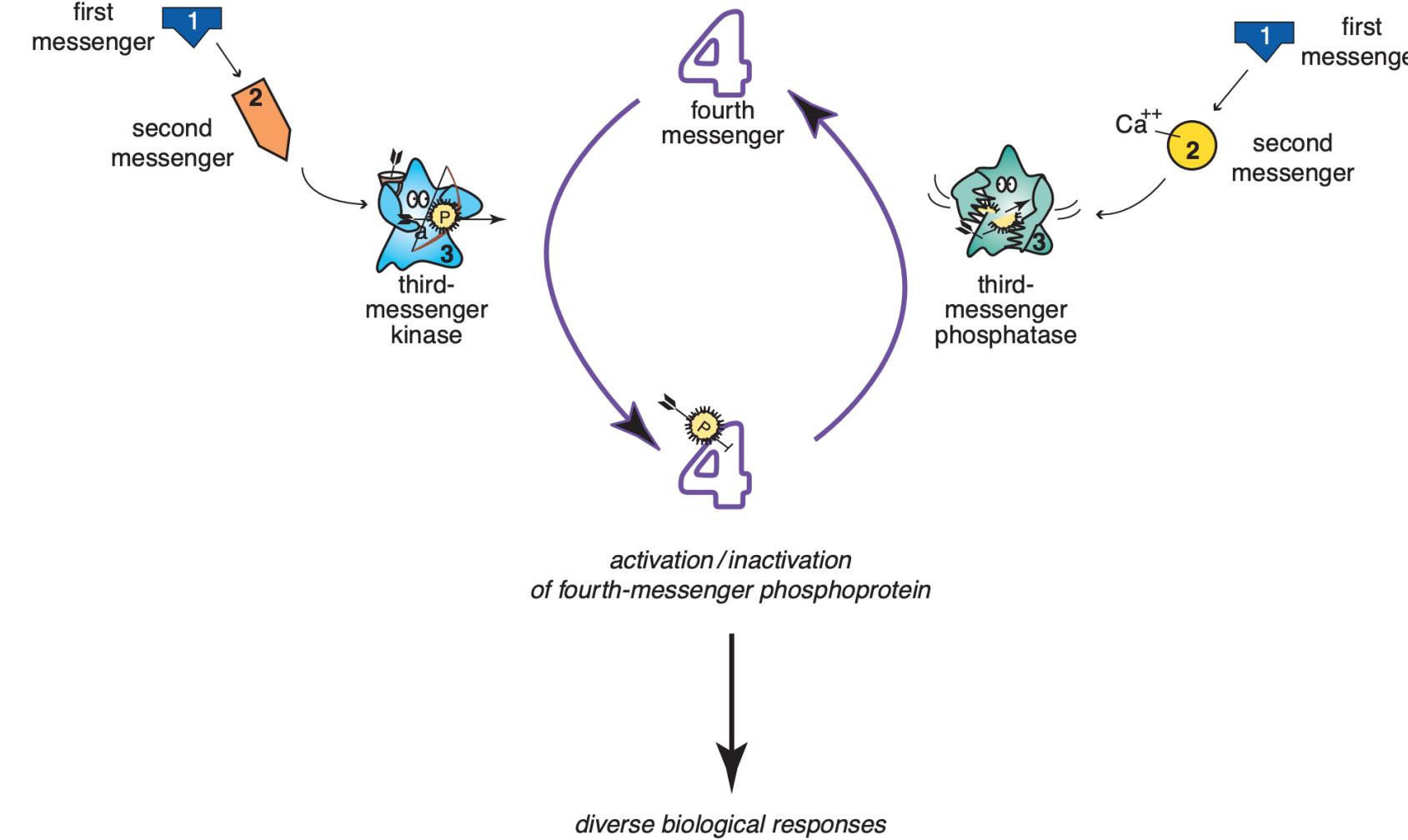
- Лиганд связывается с GPCR на мембране клеток. В результате связывания лиганда изменяется конформация всего рецептора и активируется сопряженный с рецептором, внутриклеточный G-белок.
- В неактивном состоянии G-белок связан с молекулой ГДФ. После активации ГДФ заменяется на ГТФ, а G-белок разделяется на две части (на α - и $\beta\gamma$ -субъединицы).
- Активная часть G-белка (α -субъединица) присоединяется к ферменту аденилатциклазе и активирует её. **Аденилатциклаза** катализирует превращение АТФ в цАМФ.
- цАМФ** является вторичным посредником этой цепи передачи сигнала в клетке. Далее цАМФ распространяется по всей клетке и связывается с цАМФ-зависимой протеинкиназой А, причем с одной молекулой протеинкиназы связывается 4 молекулы цАМФ.

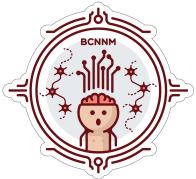
ГДФ - гуанозиндифосфат, ГТФ - гуанозинтрифосфат, АТФ - аденоинтрифосфат, цАМФ - циклический аденоинмонофосфат



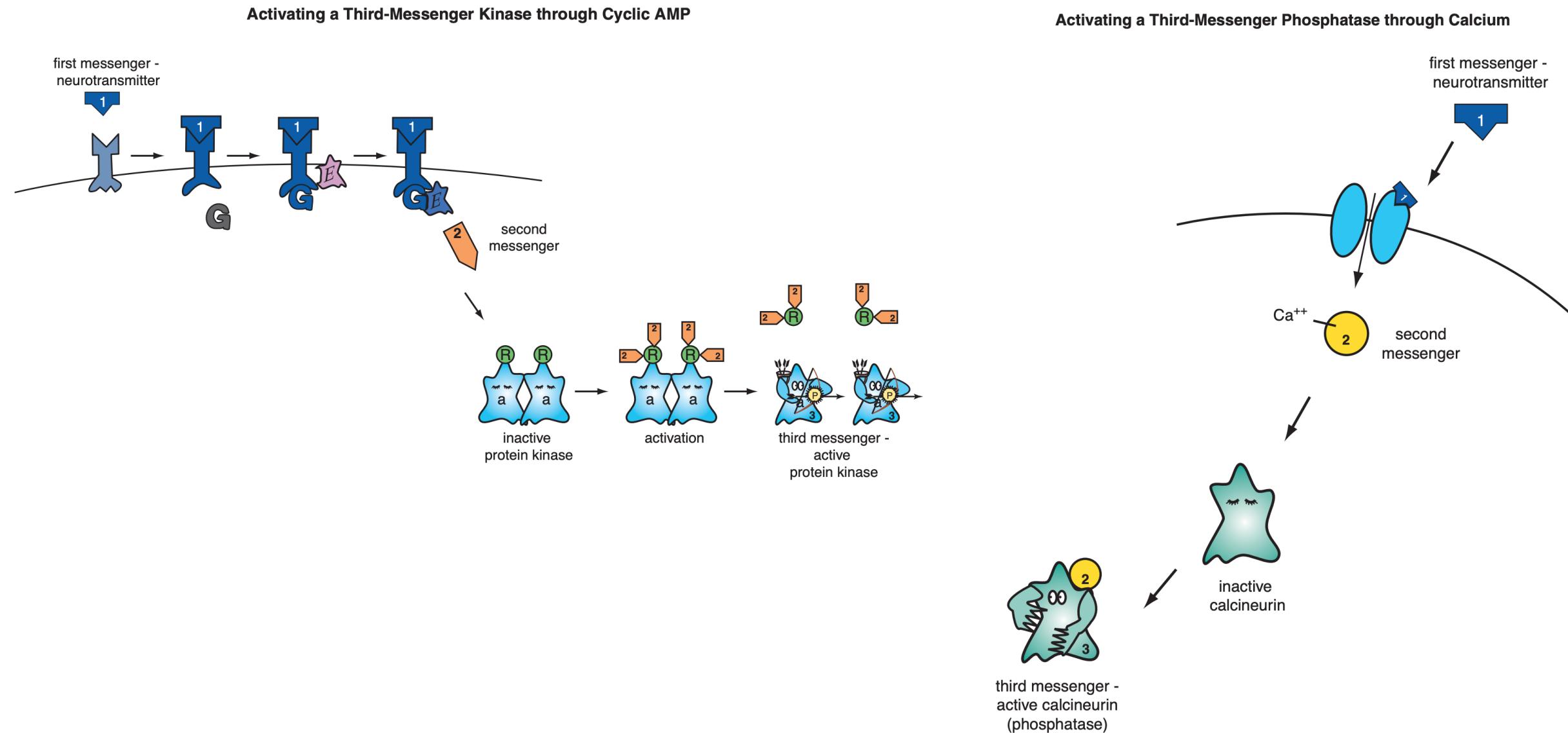
Фосфорилирование и дефосфорилирование

- **Фосфорилирование** — один из наиболее распространённых видов посттрансляционной модификации белка
- Фосфорилирование — процесс переноса остатка фосфорной кислоты от фосфорилирующего агента-донора к субстрату, как правило, катализируемый ферментами
 $\text{ATF} + \text{R-OH} \rightarrow \text{ADF} + \text{R-OPO}_3\text{H}_2$
- **Обратимое** фосфорилирование — широко распространённый способ регуляции активности ключевых белков клетки, в том числе ферментов и белков сигнальных путей
- **Третичные** мессенджеры:
протеинкиназы - **присоединяют** фосфатные группы к белкам;
протеинфосфатазы - **отсоединяют** фосфатные группы от белков
- Баланс между активностью протеинкиназы и протеинфосфатазы свидетельствует о балансе между двумя нейромедиаторами, активирующими эти ферменты. Этот баланс определяет степень химической активности, которая проявляется в различных биологических ответах (экспрессия генов, синаптогенез)



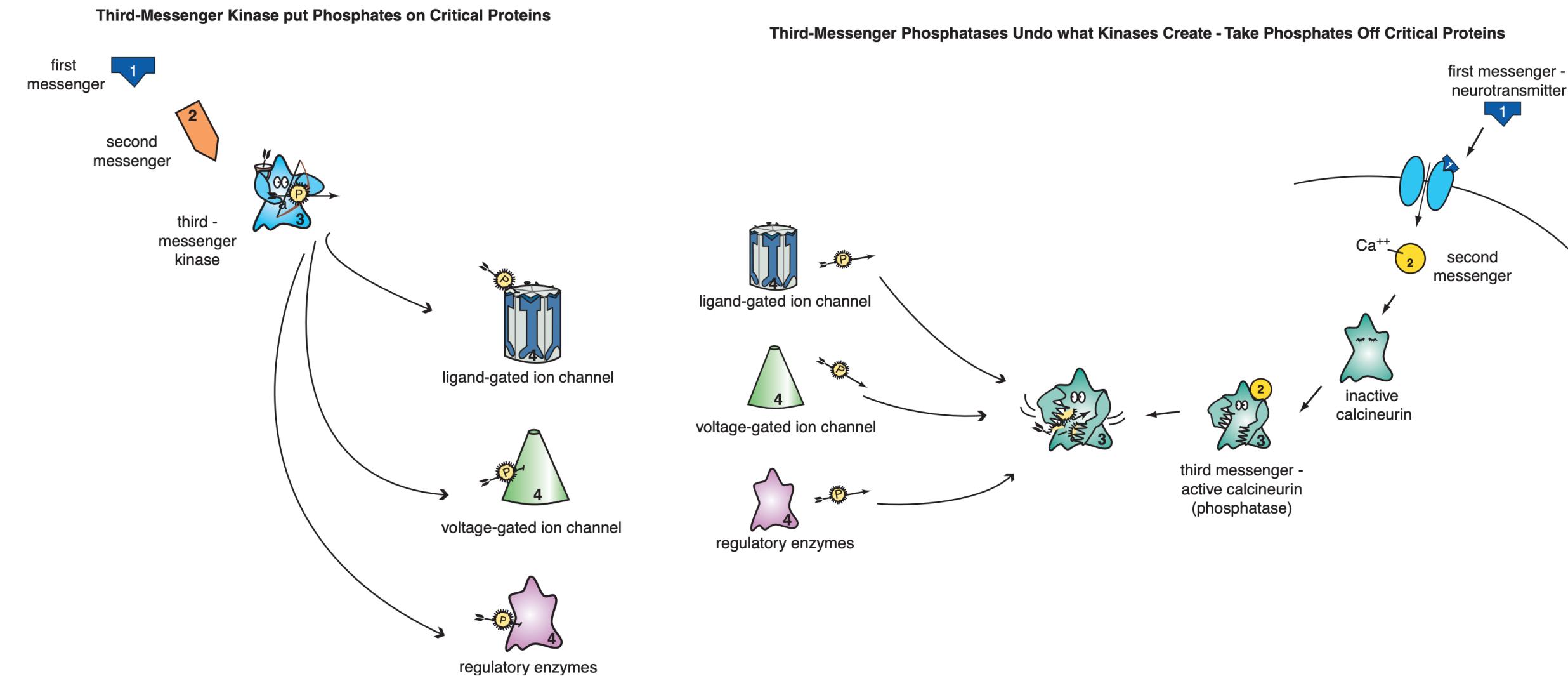


Активация киназ и фосфатаз



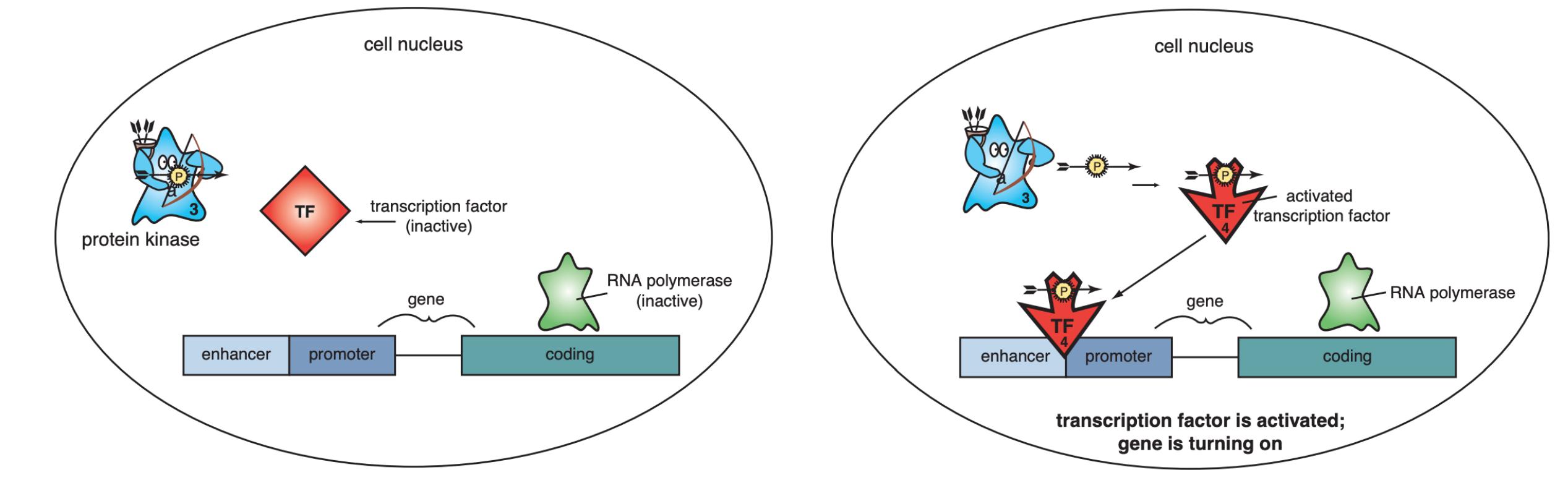


Фосфорилирование и дефосфорилирование белков





Включение генов протеинкиназой

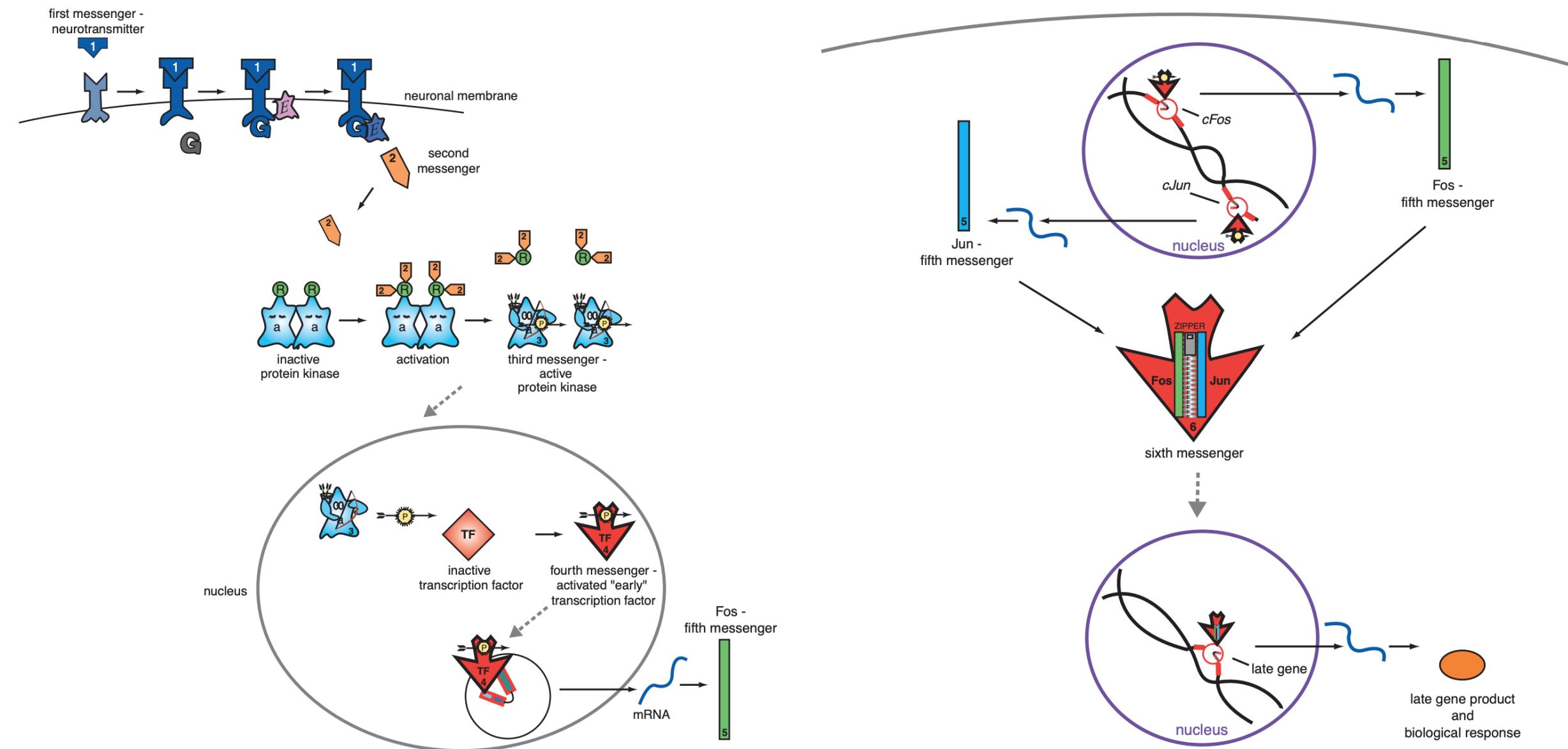


(1) Транскрипционный фактор, способный активировать ген, выключен \Rightarrow ген не активен, РНК-полимераза не может его прочесть.

(2) Протеинкиназа активирует ТФ, ТФ связывается с регуляторным участком гена.

(3) Ген активирован, РНК-полимераза включается в работу, ген транскрибируется в матричную РНК (мРНК).

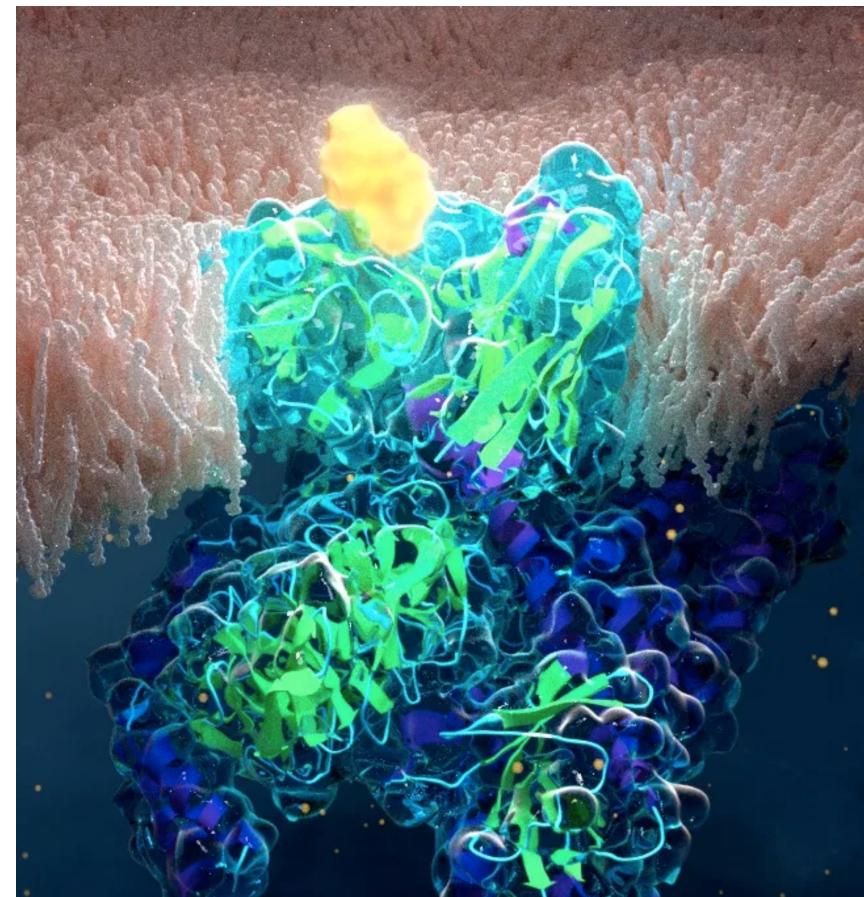
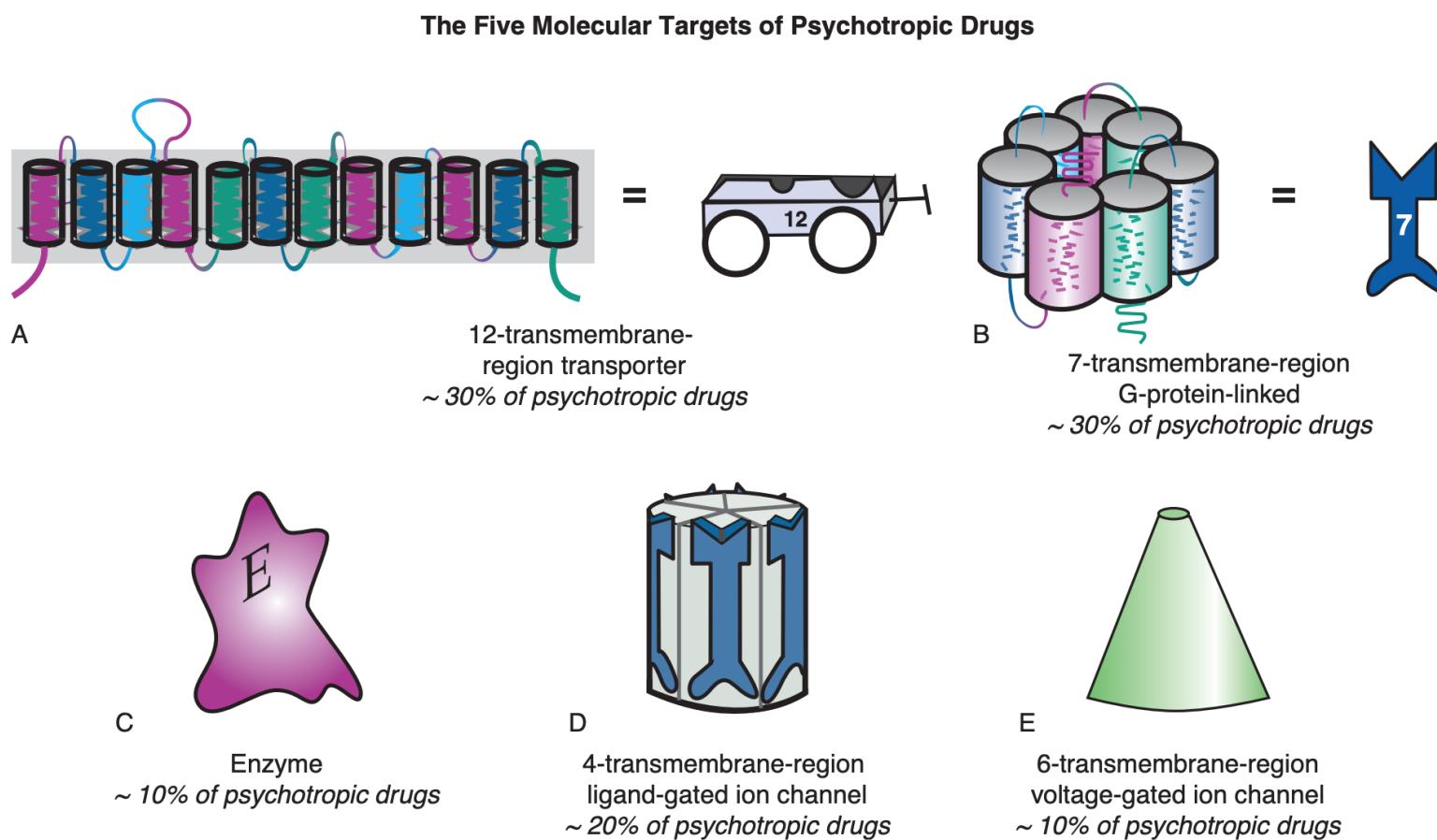
Общая схема активации ранних и поздних генов



В отдельных случаях, активированный "ранний" транскрипционный фактор включает ранние гены cFos и cJun, продукты которых рассматриваются как **пятеричные** мессенджеры. Продукты транскрипции генов cFos и cJun образуют транскрипционный фактор Fos-Jun (шестиричный мессенджер) принадлежащий к семейству белков, называемых "лейциновыми застёжками-молниями". Комплекс Fos-Jun активирует поздние гены, продуктами которых будут белки, необходимые нейрону.



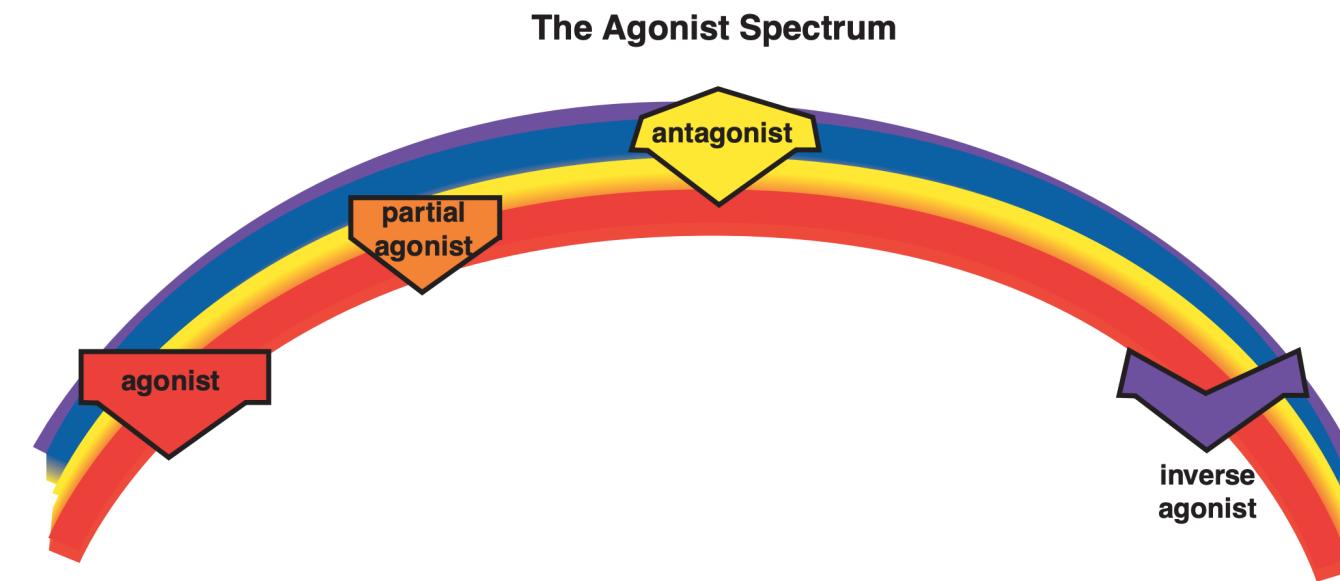
Картишка для отвлечения внимания



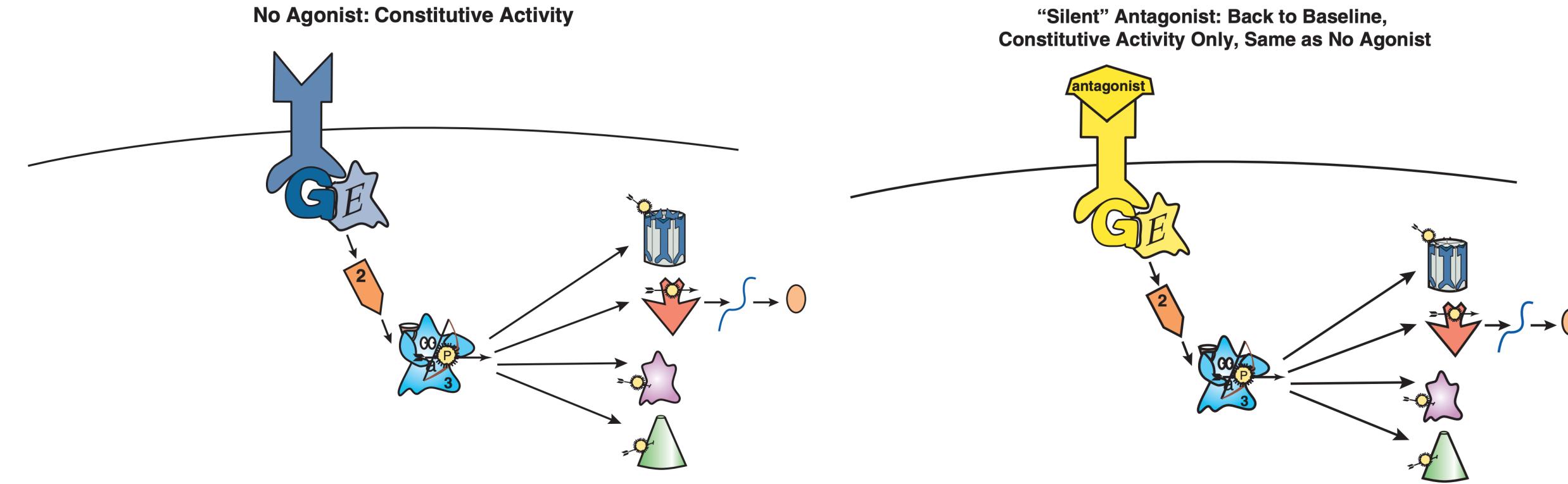


Спектр агонистической активности

- Нейромедиаторы естественного происхождения и некоторые лекарственные средства стимулируют рецепторы и являются **агонистами**
- Другие лекарственные средства стимулируют рецепторы в меньшей степени и называются **частичными агонистами** или **стабилизаторами**
- "Молчаливые" **антагонисты** блокируют действие агонистов (мешают присоединению агониста), но не блокируют собственную активность рецептора и не обладают собственной активностью в отсутствие агониста
- **Обратные агонисты** блокируют присоединение агонистов и снижают собственную активность рецептора

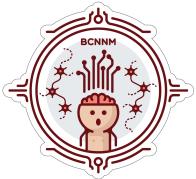


Собственная активность рецептора и антагонизм

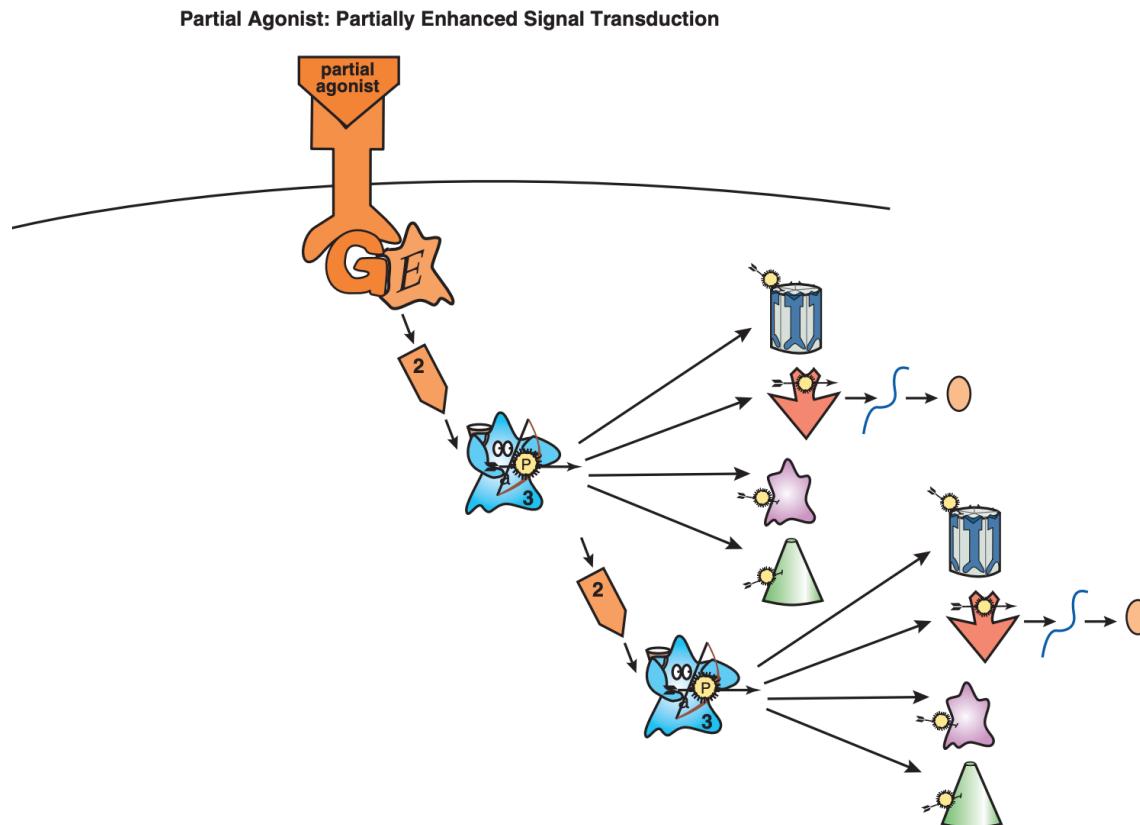
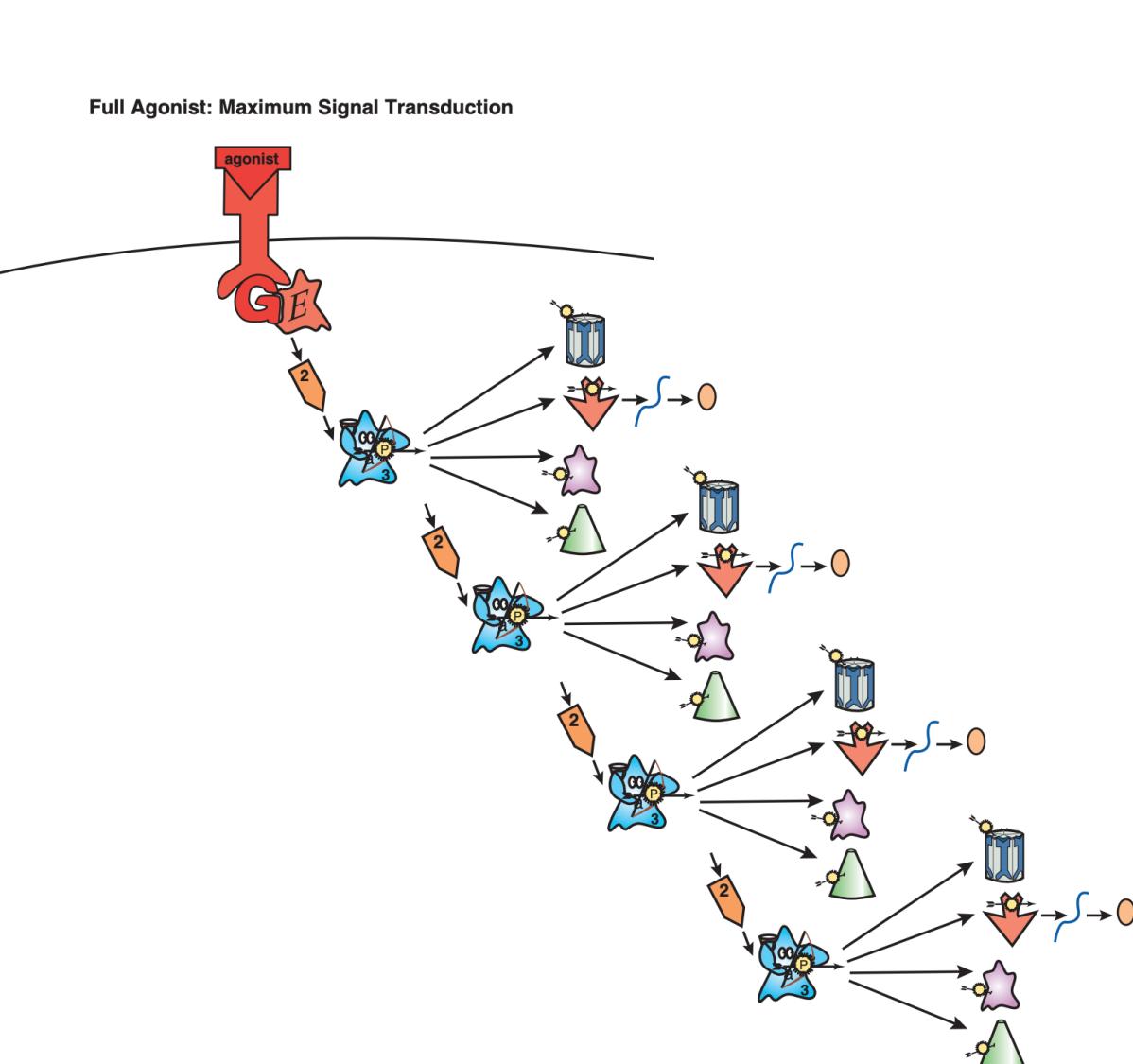


Отсутствие агониста не равнозначно отсутствию активности в рецепторах, связанных с G-белком. При отсутствии агониста конформация рецептора такова, что низкий уровень активности всё же поддерживается. Такая активность называется **конститутивной**. Таким образом, передача сигнала происходит, но с низкой частотой. Будет ли конститутивная активность приводить к выявляемой передаче сигнала, зависит от плотности рецепторов в данной области головного мозга.

Антагонист блокирует связывание агонистов (полных и частичных) с рецепторами, связанными с G-белком, что предотвращает максимальную и частичную передачу сигнала и возвращает рецепторы в конформационное состояние, которое было при отсутствии агониста. Антагонисты также прекращают действия обратных агонистов, блокируя их связывание. Антагонисты не оказывают никакого влияния на передачу сигнала при отсутствии агониста.

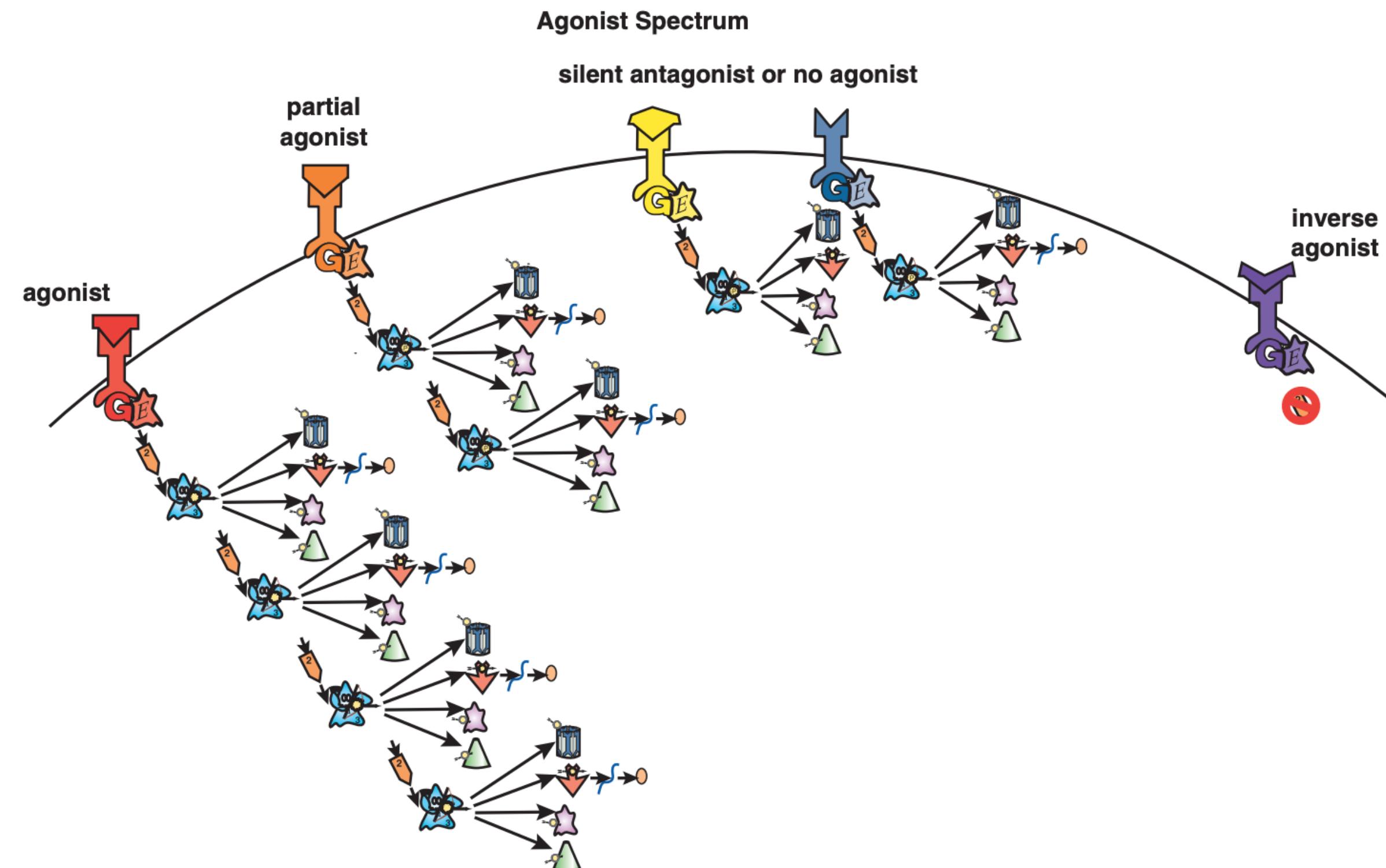


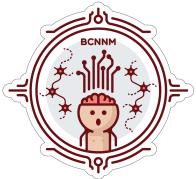
Полный и частичный агонизм





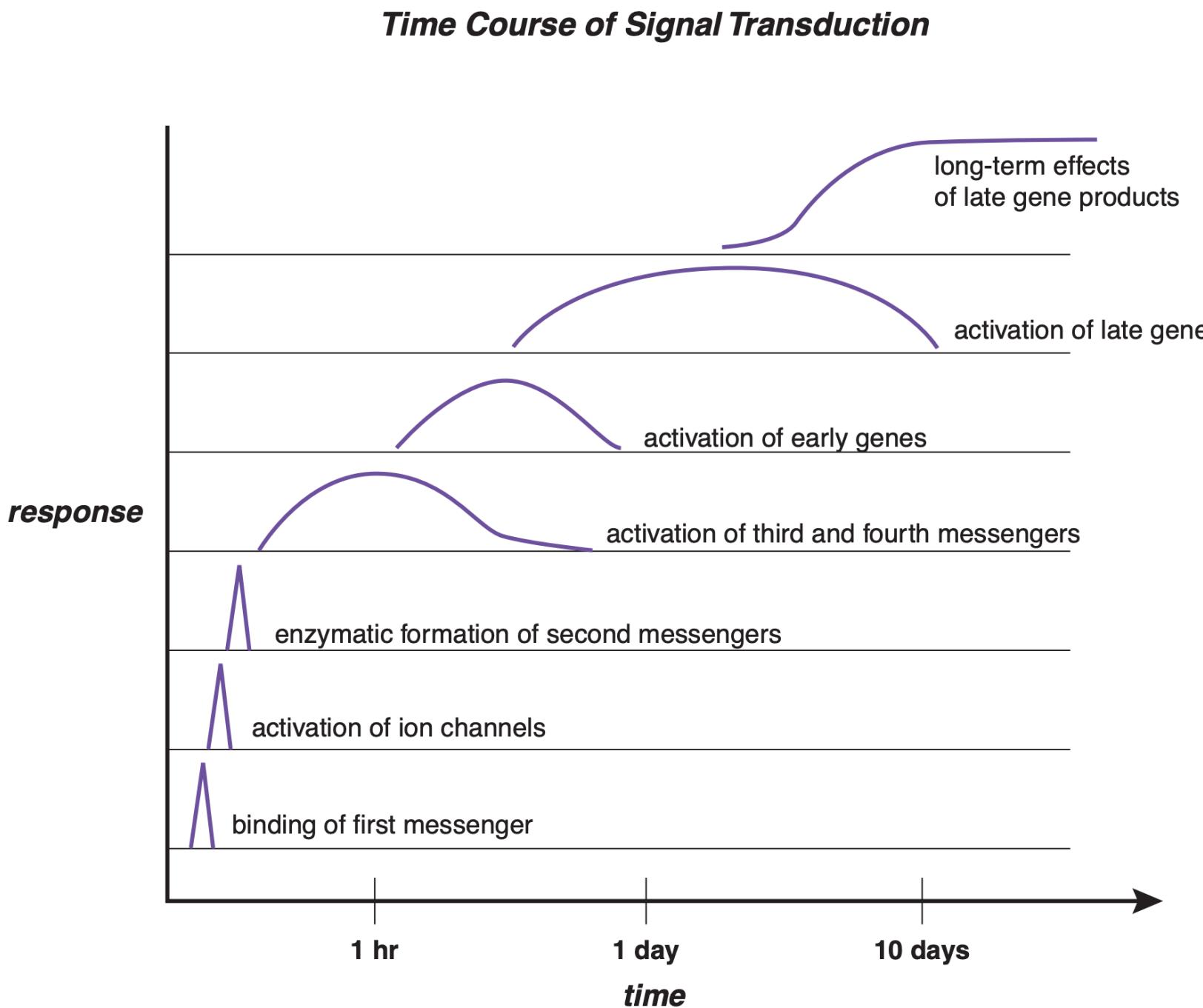
Спектр агонистической активности: общая схема





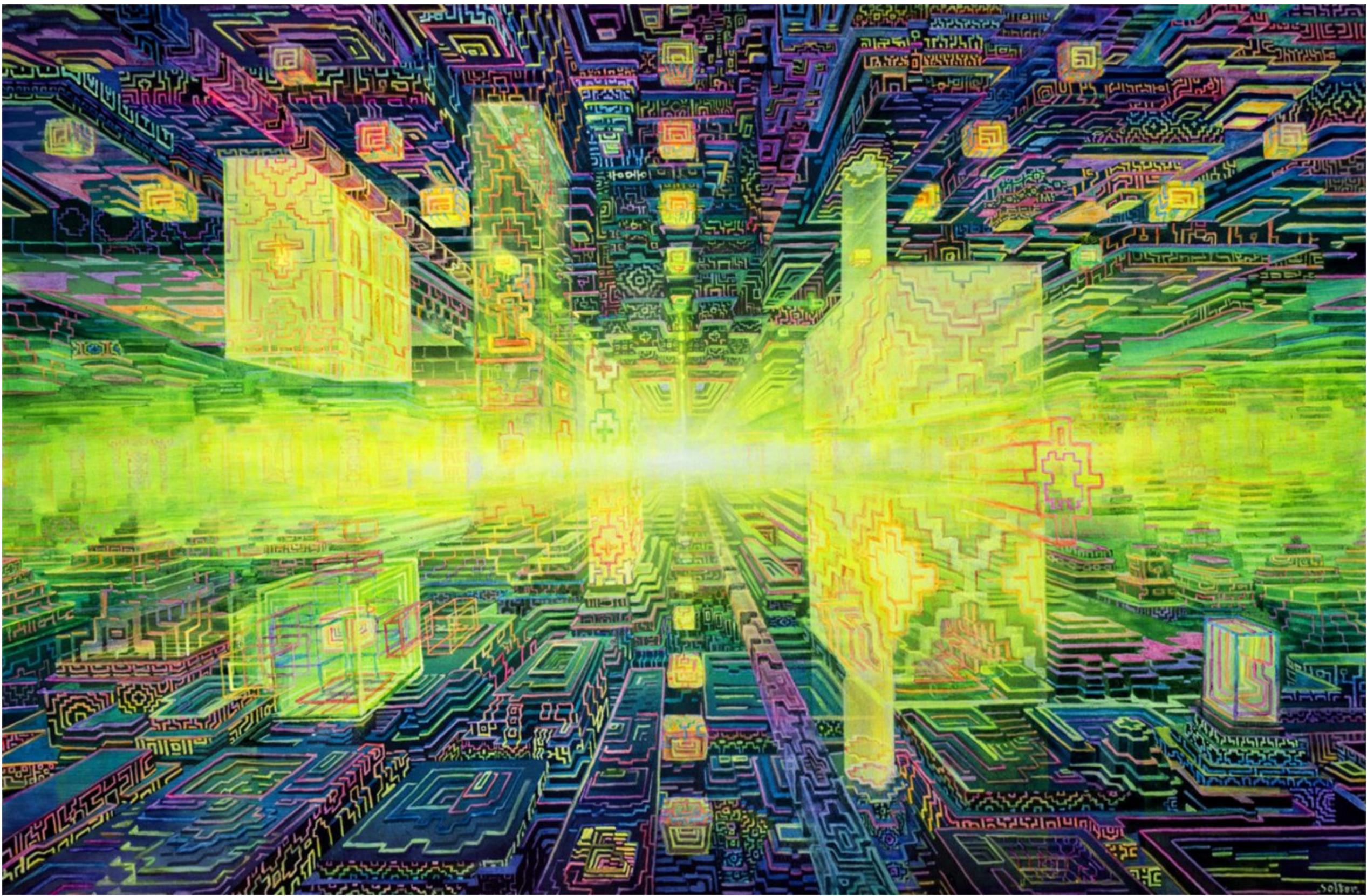
Сигнальные каскады

1. Связывание первичного мессенджера приводит к активации ионных каналов или ферментативному образованию вторичных мессенджеров
(if 1) 2. Образование третичных и четвертичных мессенджеров
(if 2) 3. Активация ранних генов приводит к образованию белков...
(if 3) 4. ...которые приводят к активации поздних генов...
(if 4) 5. ...меняя таким образом функционирование нейрона.





BCNN





Что такое память?



- Подавляющее большинство видов животных способны приспосабливаться к обстоятельствам жизни
- Реакция организма на обстоятельства при их повторном проявлении часто оказывается иной, чем при первой встрече с ними
- Способность живой системы к обучению определяет индивидуальность поведения животного, обусловленную личным опытом (ПАМЯТЬ)
- Одной из форм памяти является иммунная память, благодаря которой в организме надолго сохраняется информация о единожды попавшем в него чужеродном антигене
- Более сложной формой памяти является нейрологическая память, связанная с функционированием ЦНС и обуславливающая различные формы поведения животного
- В процессе обучения, запоминания или адаптации к какому-либо воздействию происходят (молекулярные и/или цитологические) изменения в клетках ЦНС, способные сохраняться в течение какого-то промежутка времени
- В процессе обучения и выработки навыков происходят изменения в структуре нейронов и синапсов



Что такое память?

- Исследования Карла Лэшли показали, что память широко распределена по разным областям мозга. В экспериментах крысы обучались проходить лабиринт. Затем части кортекса удалялись и крысы тестировалась заново в лабиринте. Увеличение количества изъятой ткани приводило к всё большей деградации памяти. Не имело значения, из каких областей кортекса удалялась ткань.
- Память, относительно к сложным поведенческим и психическим процессам, не может быть локализована в пространственно ограниченной группе нейронов
- Память представляет собой сложный **процесс**, касающийся организации целого мозга, **выражающийся в изменениях взаимодействия** большого числа нервных клеток
- Запоминание - это протекающий во времени процесс, который можно весьма условно разделить на стадии





Условное деление на стадии



- Кратковременная
- Долговременная

- Минимальная кратковременная память ($КП_M$)
- Относительно ограниченная во времени память (ООП)
- Пожизненная долговременная память ($ДП_П$)

- Гипноками считает хэш
- Изолированная память процесса
- Холотроечное дыхание
- Трансвербальная психология
- Прекращая жизнь
- Ж в параллельном мире
- Намяте воды



Теоретические модели памяти

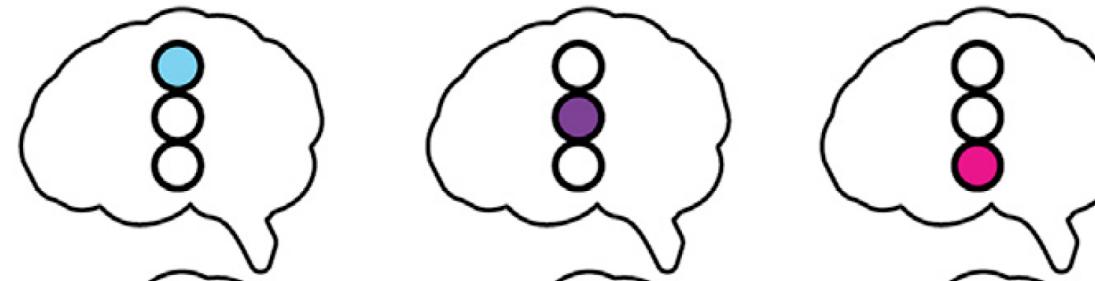
(B)

Опыт можно рассматривать как серию ограниченных во времени изменений гомеостаза. Временная структура опыта, проиллюстрированная различными цветами, определяет временную структуру памяти, показанную в (A). Например, повторные попытки обучения одновременно сохраняют информацию из недавних попыток также хорошо, как информацию из всех комбинаций предыдущих попыток.

A

Memory: Short-term Intermediate-term Long-term

(a) MULTISTORE MODEL



(b) DEPTH OF PROCESSING MODEL

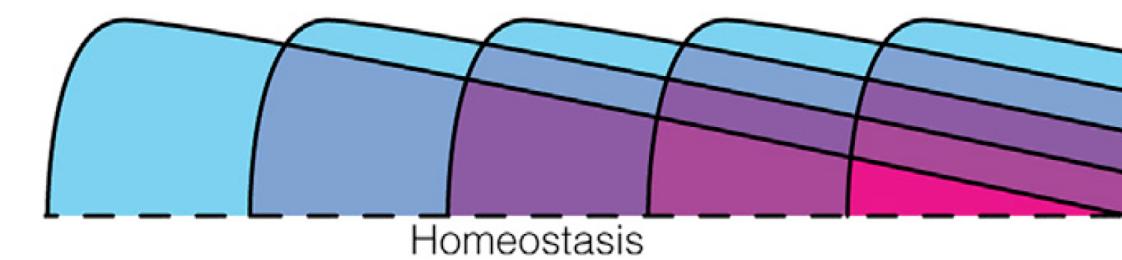


(c) TEMPORAL HIERARCHY MODEL



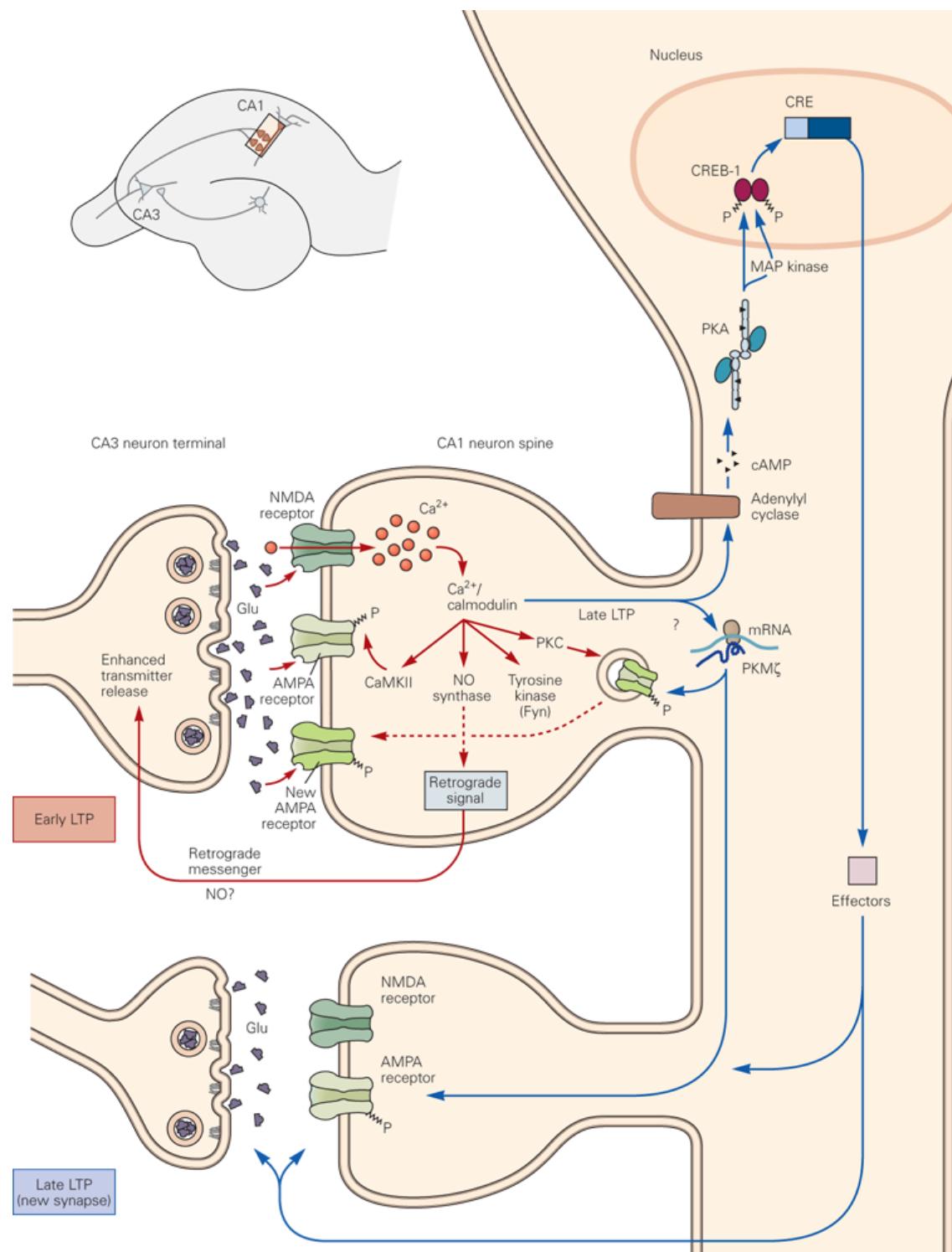
B

state
time





Химические основы LTP



- Долговременная потенциация работает на масштабах промежуточной памяти (intermediate) и является реакцией на изменение гомеостаза клетки
- Увеличение количества рецепторов в синапсах потенцируемого нейрона
- Ретроградная сигнализация к передающему нейрону (увеличение выбрасываемого в синапс нейромедиатора)
- Долговременные эффекты: запуск экспрессии генов, формирование новых синапсов

