

Synaptický přenos a receptory pro neuropřenašeče

2. ročník - magisterského studia 2. LF UK - Motol

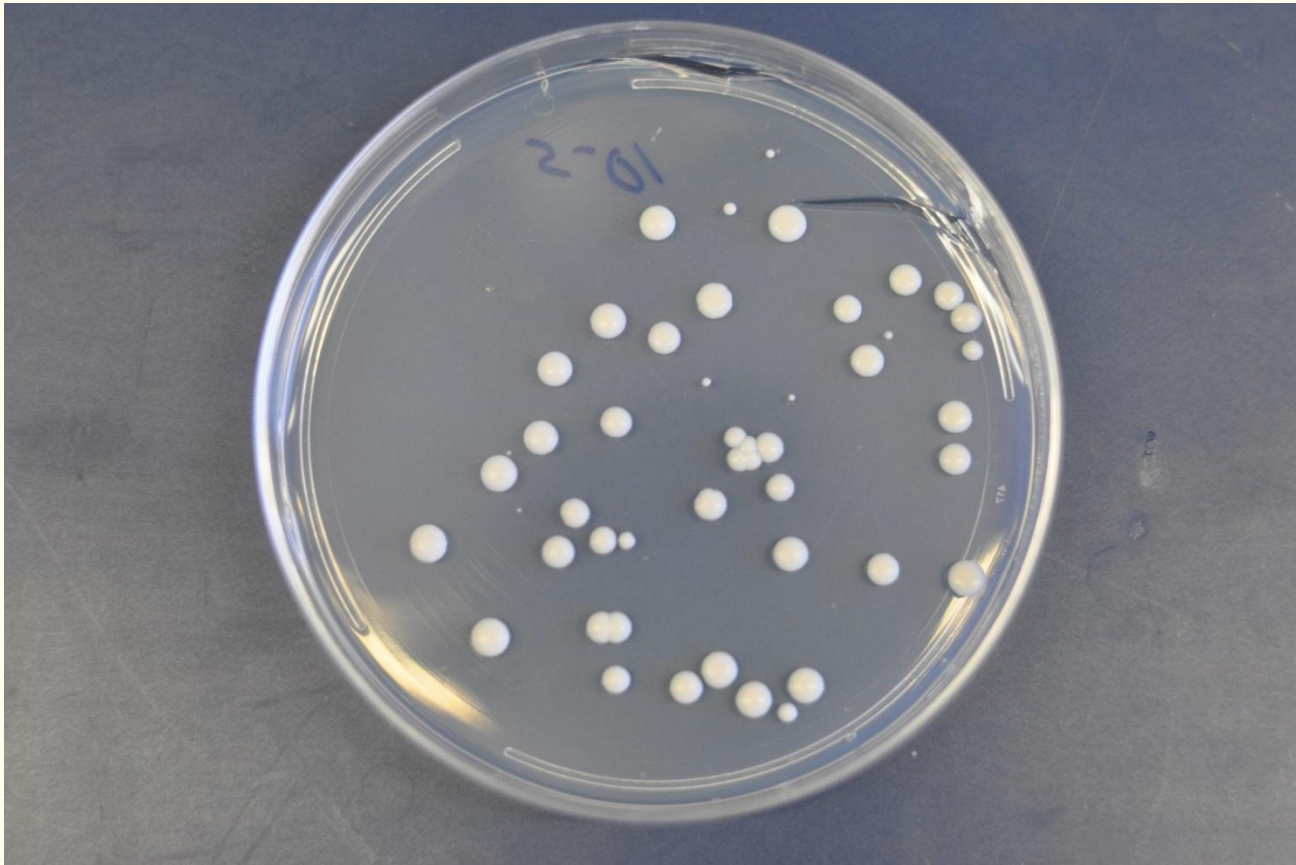
Prof. MUDr. Ladislav Vyklický PhD, DrSc

Fyziologický ústav AV ČR, Praha

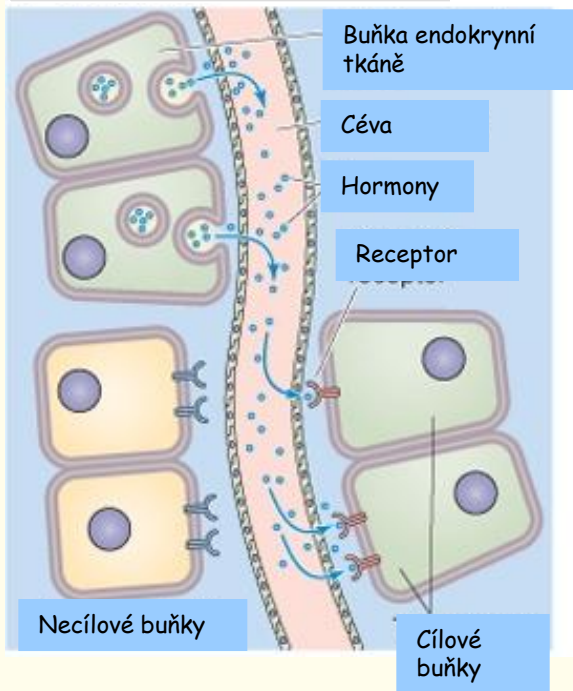
Ladislav.Vyklicky@fgu.cas.cz

*Komunikují pomocí uvolňovaného amoniaku -
ten je signálem „tady jsem já - jdi jinam“*

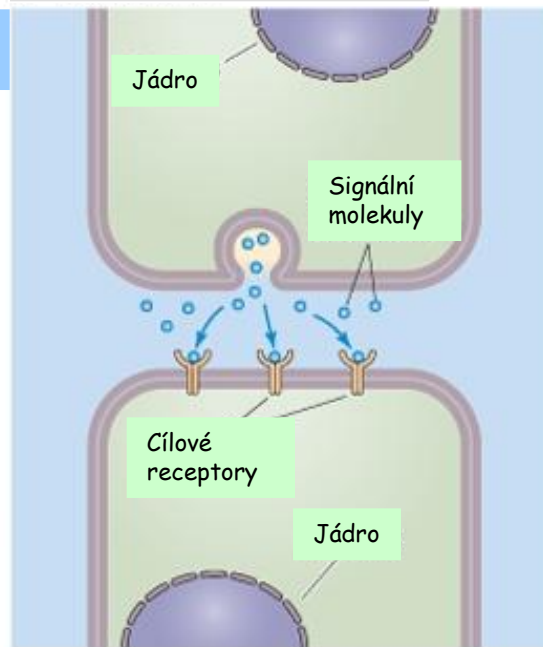
Kolonie kvasinek



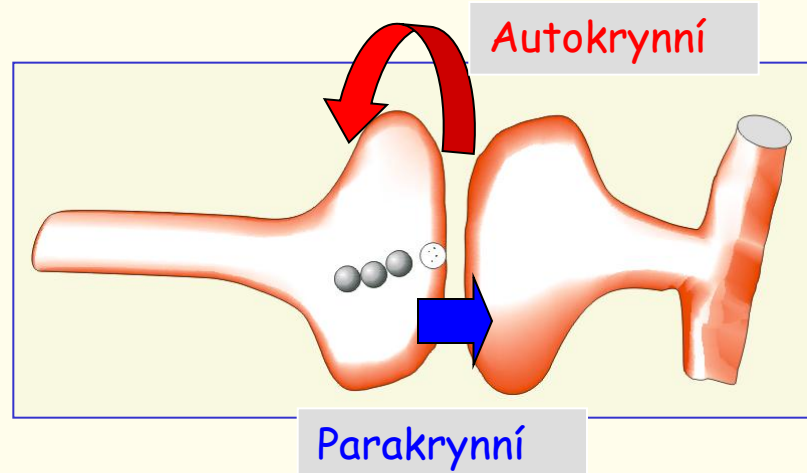
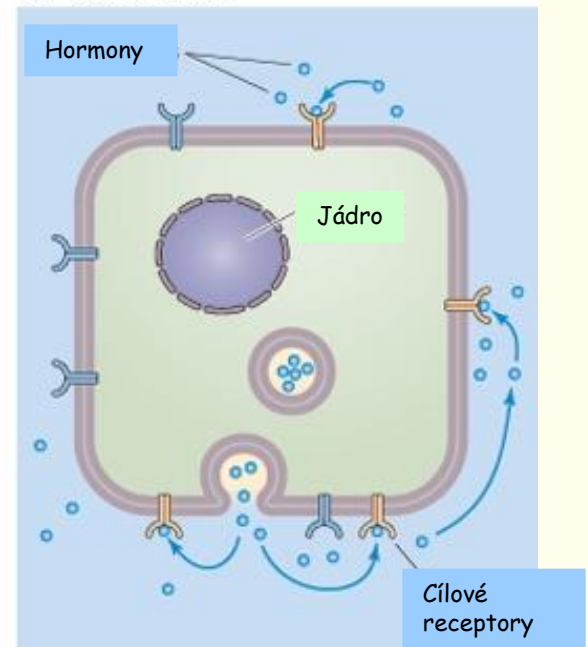
A. ENDOKRYNNÍ



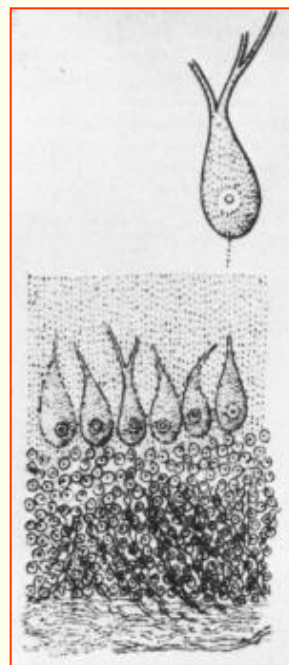
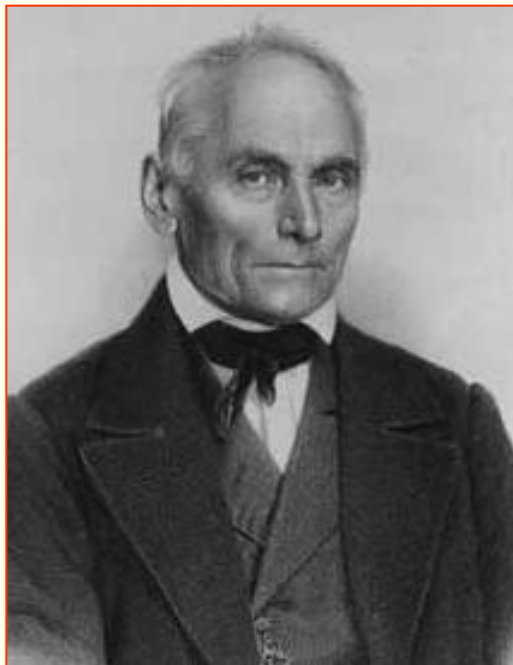
B. PARAKRYNNÍ



C. AUTOKRYNNÍ

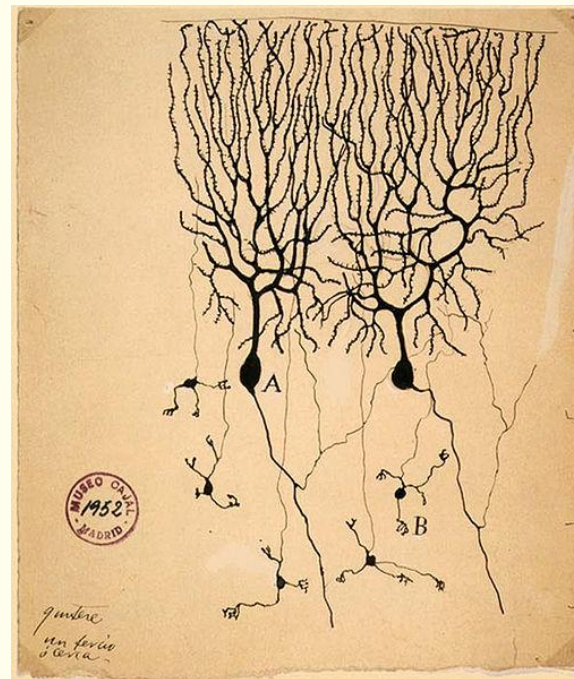


Jan E. Purkyně
1787-1869

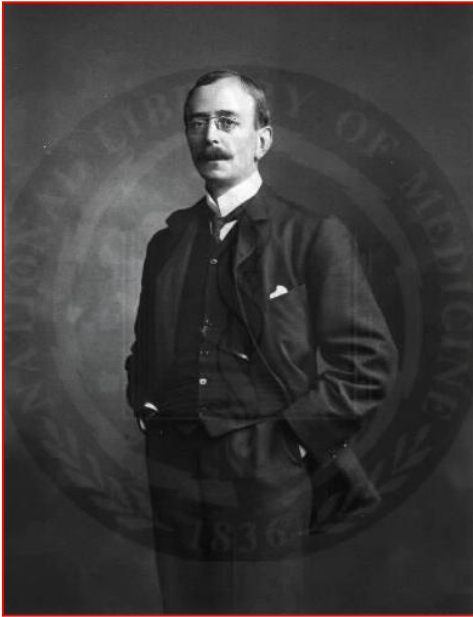


Mozek člověka je tvořen
~50,000,000,000
neuronů

Ramon y Cajal
1852-1934

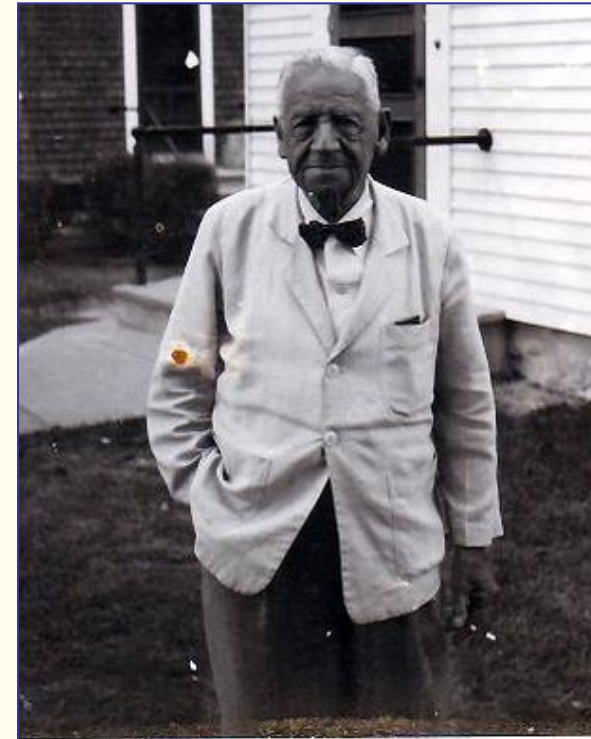


Chemická synapse

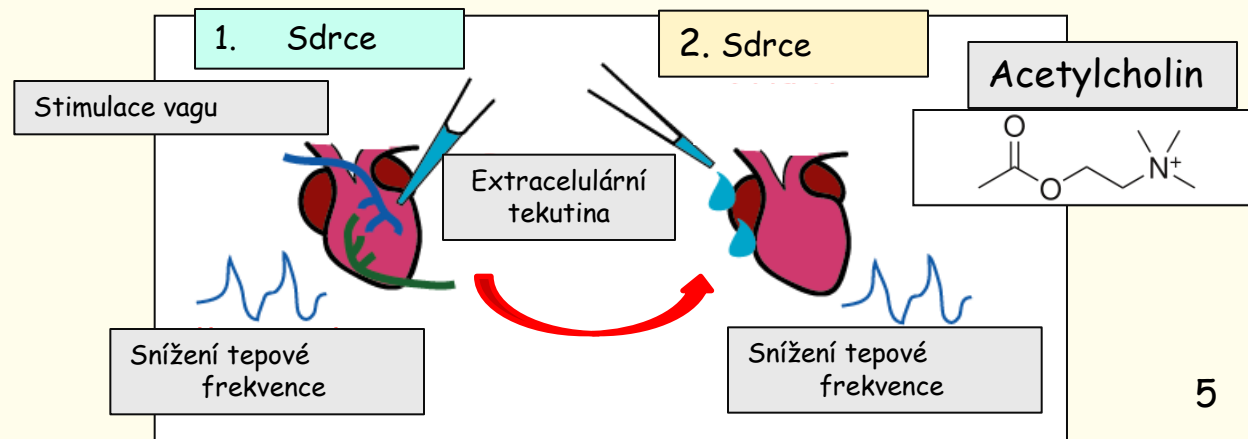


Označení „synapse“ pochází od **Charlese Scotta Sherringtona** (1857 - 1952) v roce 1932 mu byla udělena Nobelova cena za fyziologii a medicinu.

*Neurony dospělého člověka vytvářejí mezi sebou 10^{14} až 5×10^{14} (100-500 trillion) **synaptických kontaktů***



1921 **Otto Loewi** (1873-1961)

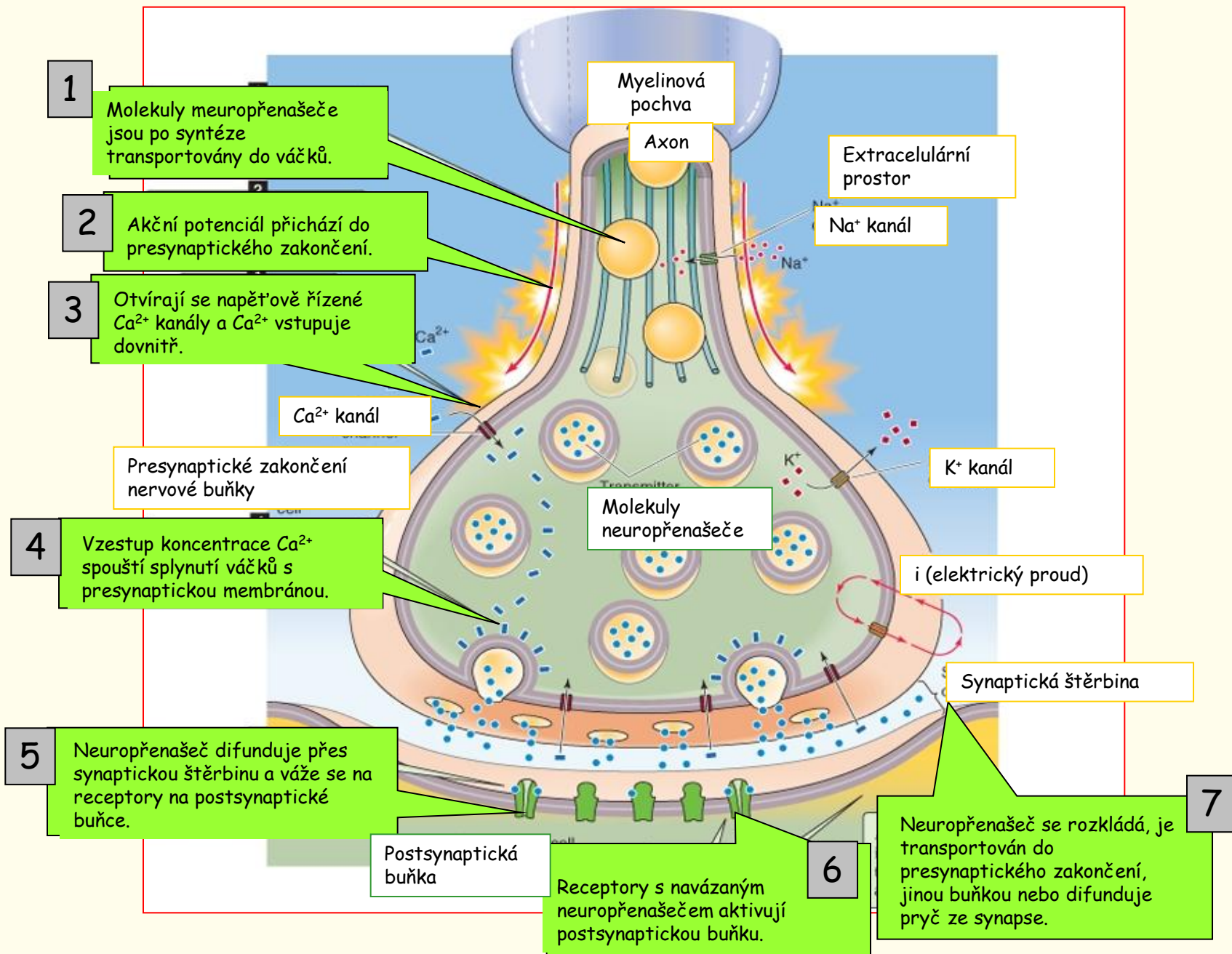


Definice neuropřenašeče

Aby látka mohla být považována za neuropřenašeč musí splňovat následující kritéria (Paton 1958) :

1. Presynaptický neuron musí obsahovat předpokládanou látku a být schopen ji uvolnit
2. Látka musí být uvolněna po stimulaci presynaptického axonu
3. Aplikace látky na postsynaptický neuron vyvolává stejný účinek jako má přirozený neuropřenašeč
4. Působení látky na postsynaptický neuron musí být farmakologicky ovlivněno stejně jako působení neuropřenašeče
5. V blízkosti synapse musí být přítomen „enzym“, který neuropřenašeč odstraní nebo rozloží

Chemická synapse

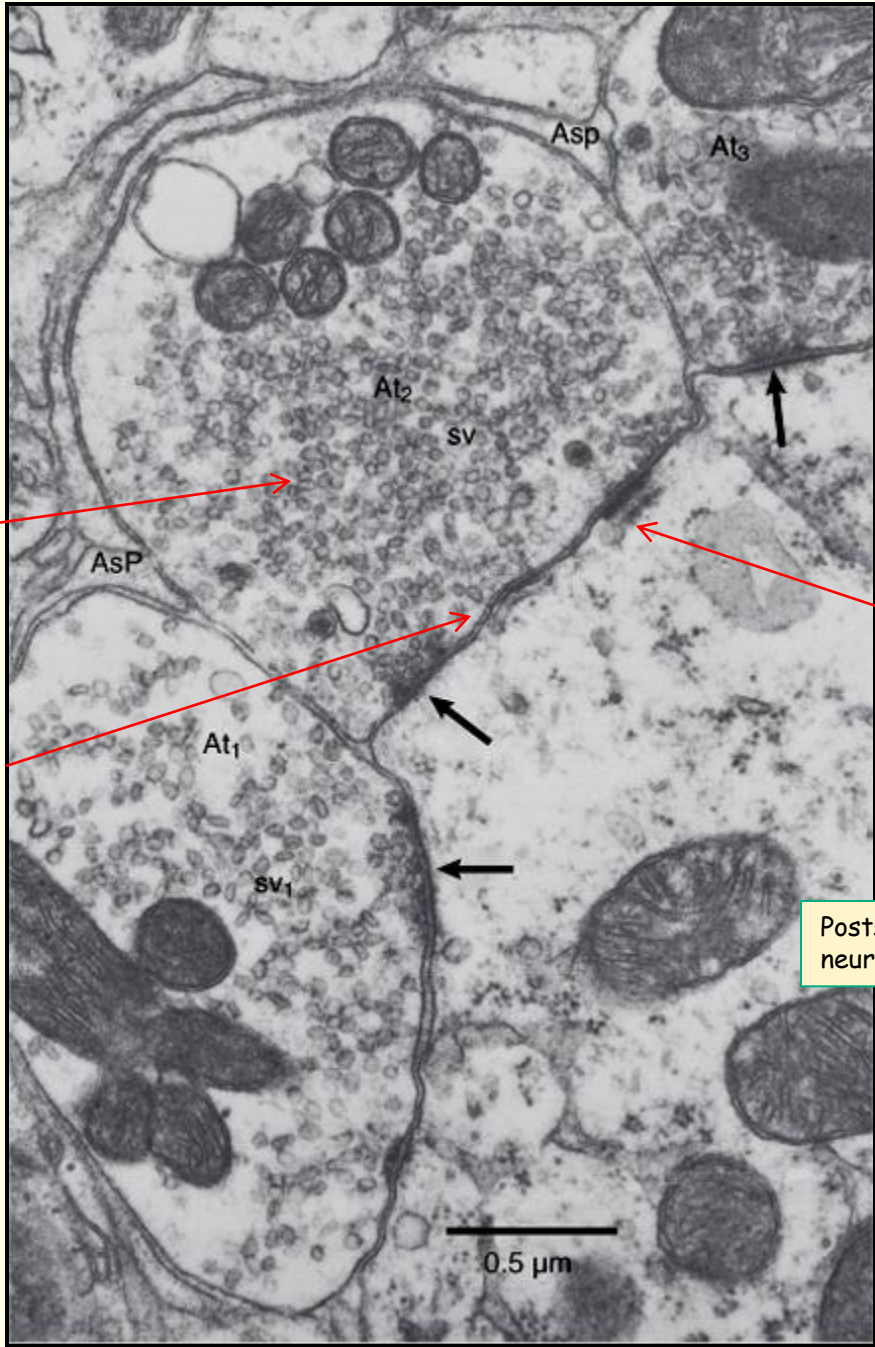


Synaptické váčky

Synaptická štěrba

Postsynaptická densita

Postsynaptický neuron

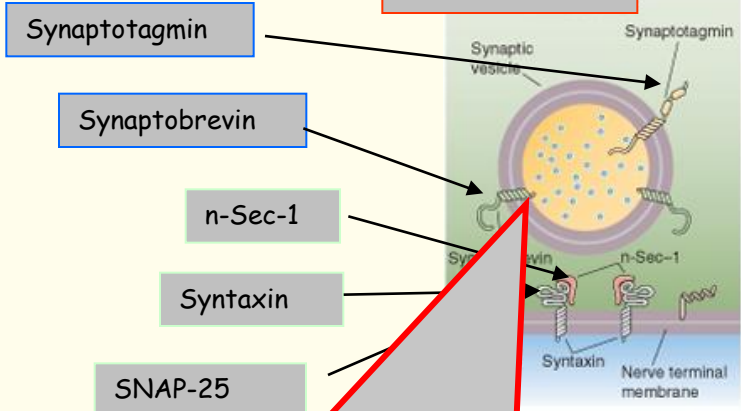


Transmitter release

1

Váčky s synaptotagminem a synaptobrevinem (v-SNARE) se přesouvají k membráně nervového zakončení, která obsahuje syntaxin a SNAP-25 (oba t-SNARE).

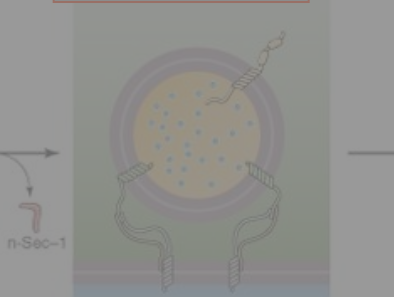
POČÁTEČNÍ FÁZE



2

N-sec-1 se odpojuje od syntaxinu a umožňuje tak tvorbu komplexu syntaxinu a SNAP-25. Periferní konec synaptobrevinu začíná vlát okolo komplexu syntaxin/SNAP-25 a tvoří s ním ternární komplex.

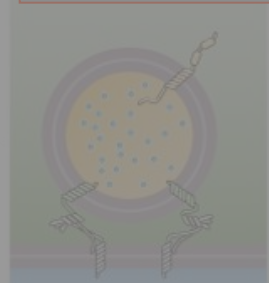
KOMPLEX SNARE



3

Tři SNARE (synaptobrevin, syntaxin a SNAP-25) pokračují ve formě těsného spojení a helixů a přitahují tak váček do těsné blízkosti membrány.

ZPEVŇOVÁNÍ KOMPLEXU SNARE



SNARE
60 pro

CYKLACE

le attachment receptor protein) jsou rodinou asi se při splývání vesikul, exocytoze, lysosomech a

Botulotoxin (klobásový jed) je produkován bakterií Clostridium botulinum. Je to možná absolutně nejúčinnější jed - 100 g by stačilo k vyhubení celého lidstva. BT - brání presynaptickým vesikulům, aby splynuly s membránou a uvolnily ACh.

membrány) a synaptobrevin (ten je zakotven ve vezikulární membráně).

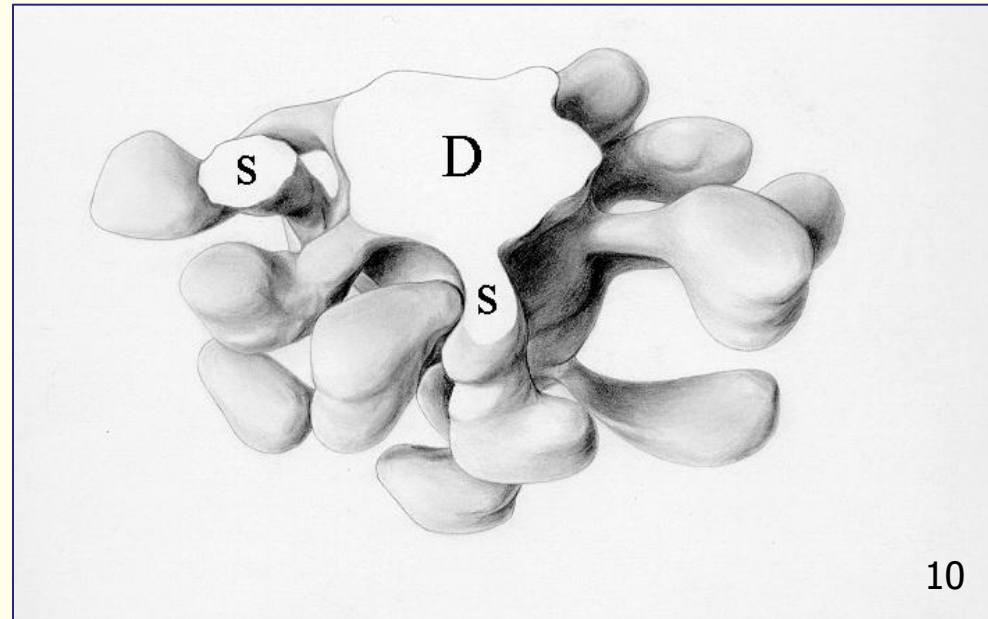
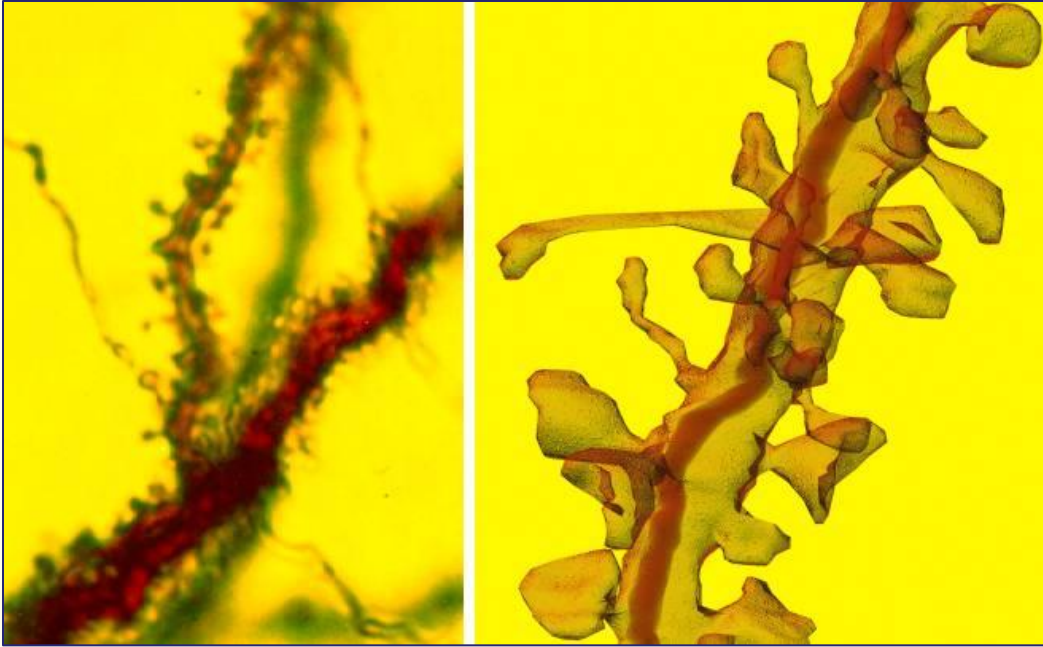
25 jsou nyní volní pro další cyklus splnutí váček.

oddělují.

spouští splnutí.

4

Dendritické trny

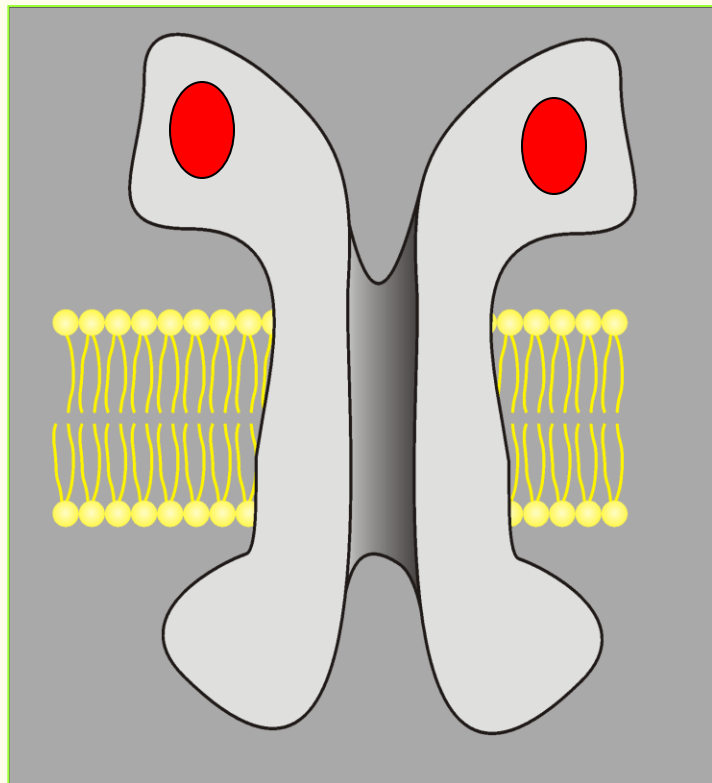


Chemická signalizace

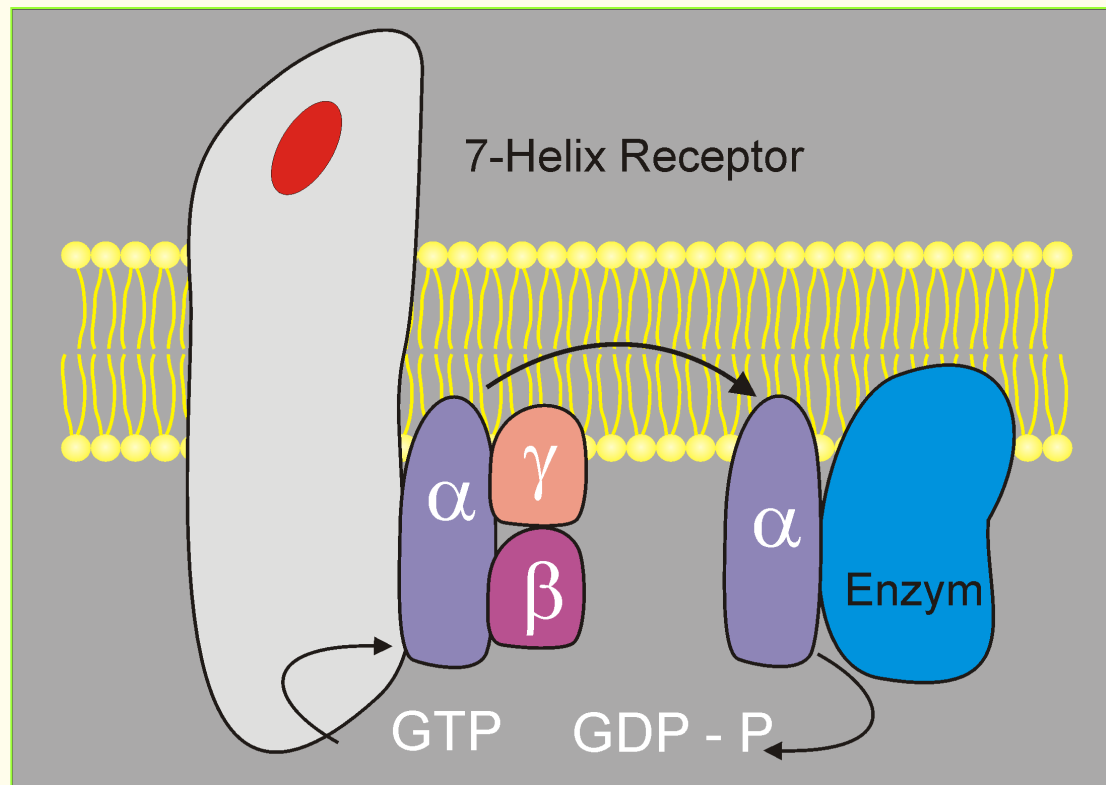
- Receptor-iontové kanály
- Receptory spojené s trimerními G proteiny
- Receptory mající enzymatickou aktivitu
- Intracelulární receptory

Receptory pro neuropřenašeče

Ionotropní receptory

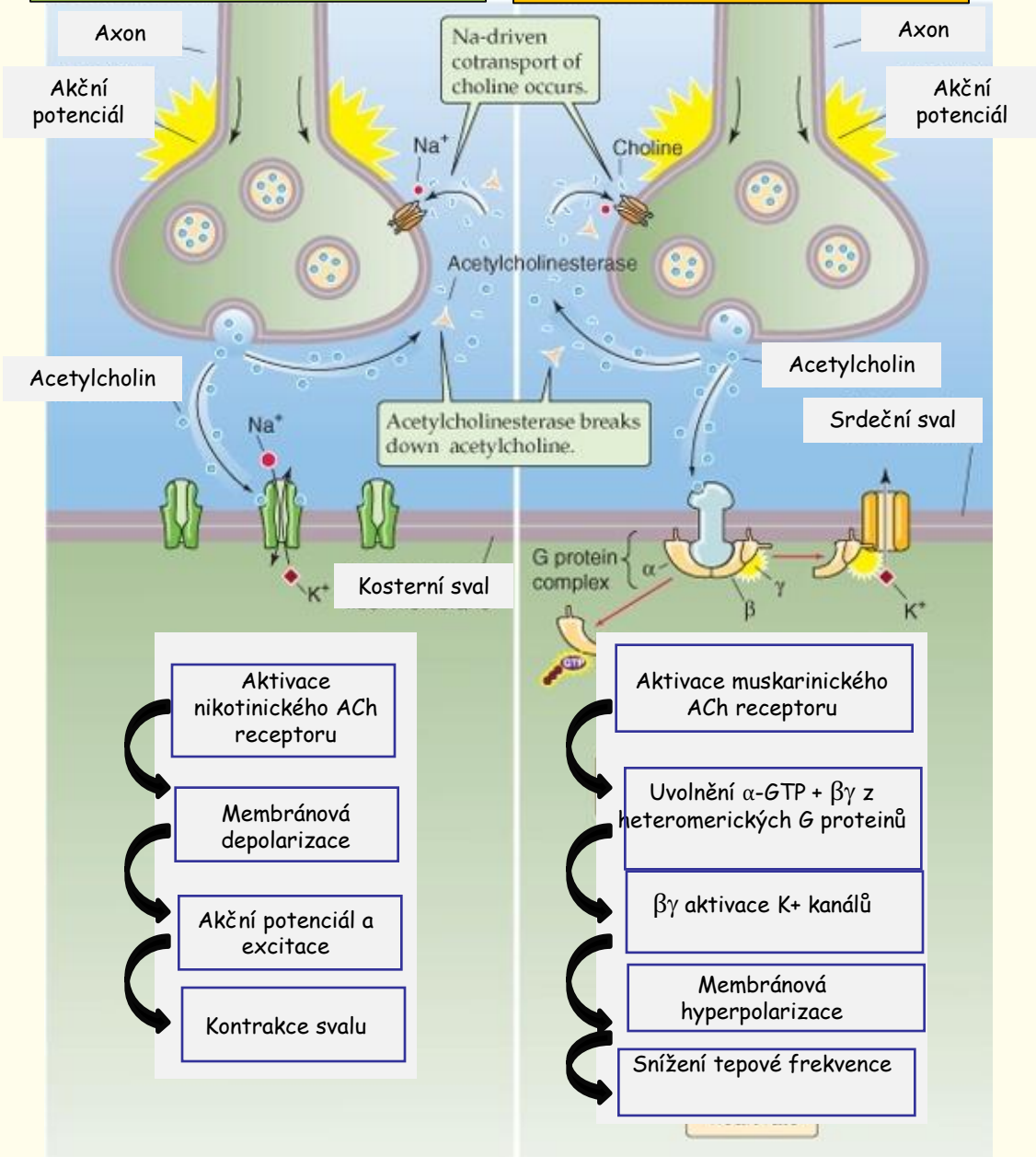


Metabotropní receptory



Ionotropní receptor

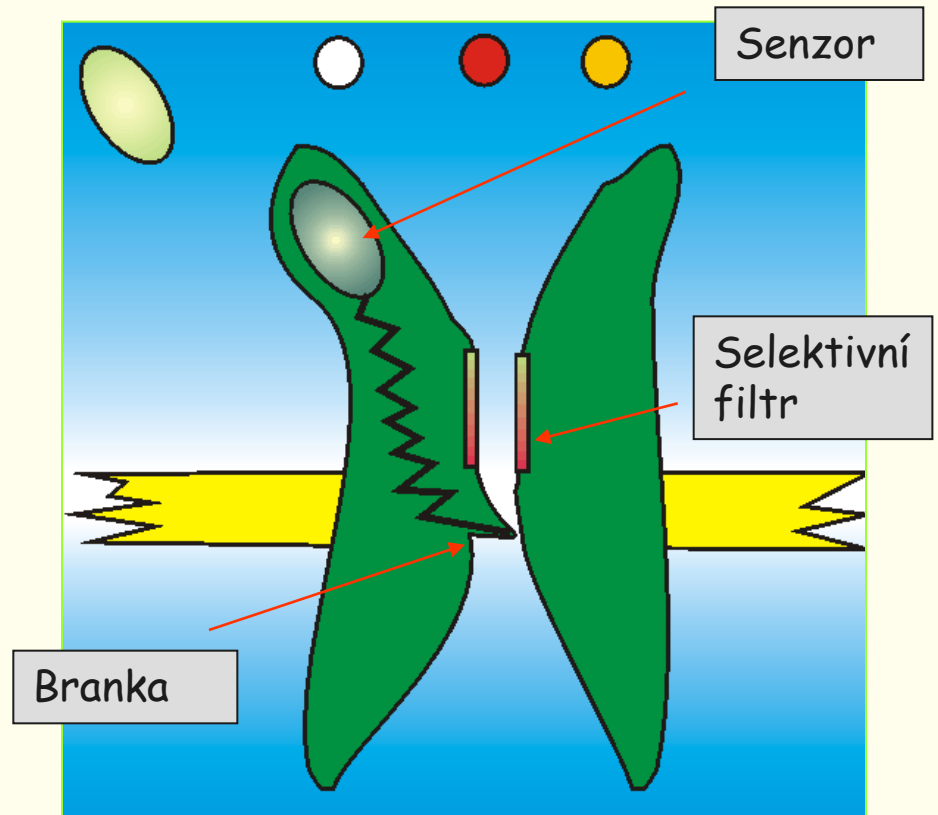
Metabotropní receptor



Struktura iontového kanálu

Iontové kanály jsou proteinové struktury tvořící póry, které umožňují tok iontů přes plazmatickou membránu

Membrána



3-D rekonstrukce molekuly ACh receptoru

NMDA receptor

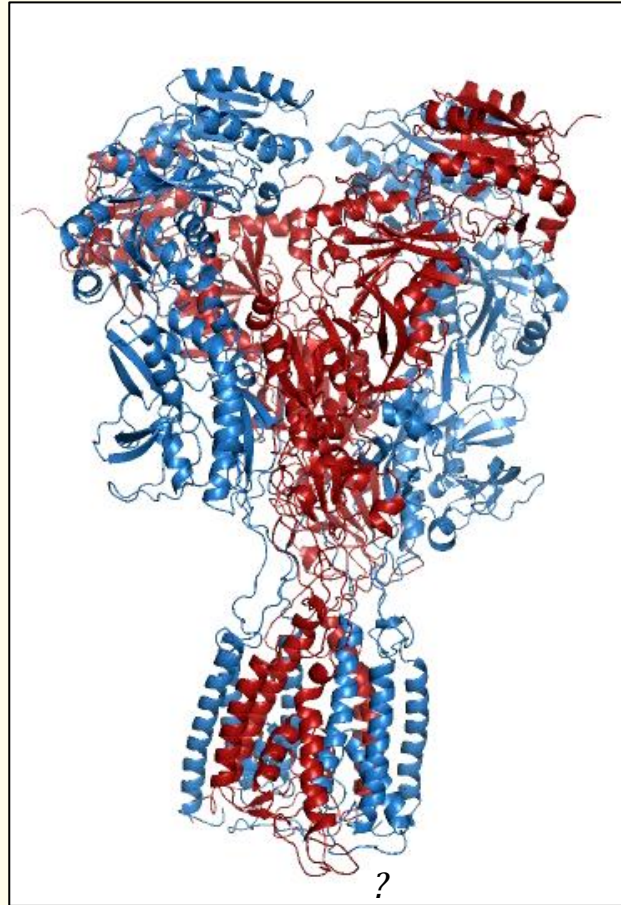
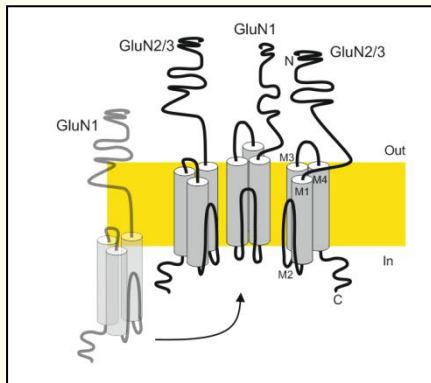


GluN1-1a
GluN1-1b
GluN1-2a
GluN1-2b
GluN1-3a
GluN1-3b
GluN1-4a
GluN1-4b



GluN2A
GluN2B
GluN2C
GluN2D
GluN3A
GluN3B

Combination function
 = 756



Extracellular domain (NTD)

Ligand-binding domain (LBD)

Transmembrane domain (TMD)

C-terminal domain (CTD)

Neuropřenašeči aktivované iontové kanály jsou obvykle oligomerní komplexy, které se skládají z několika podjednotek.

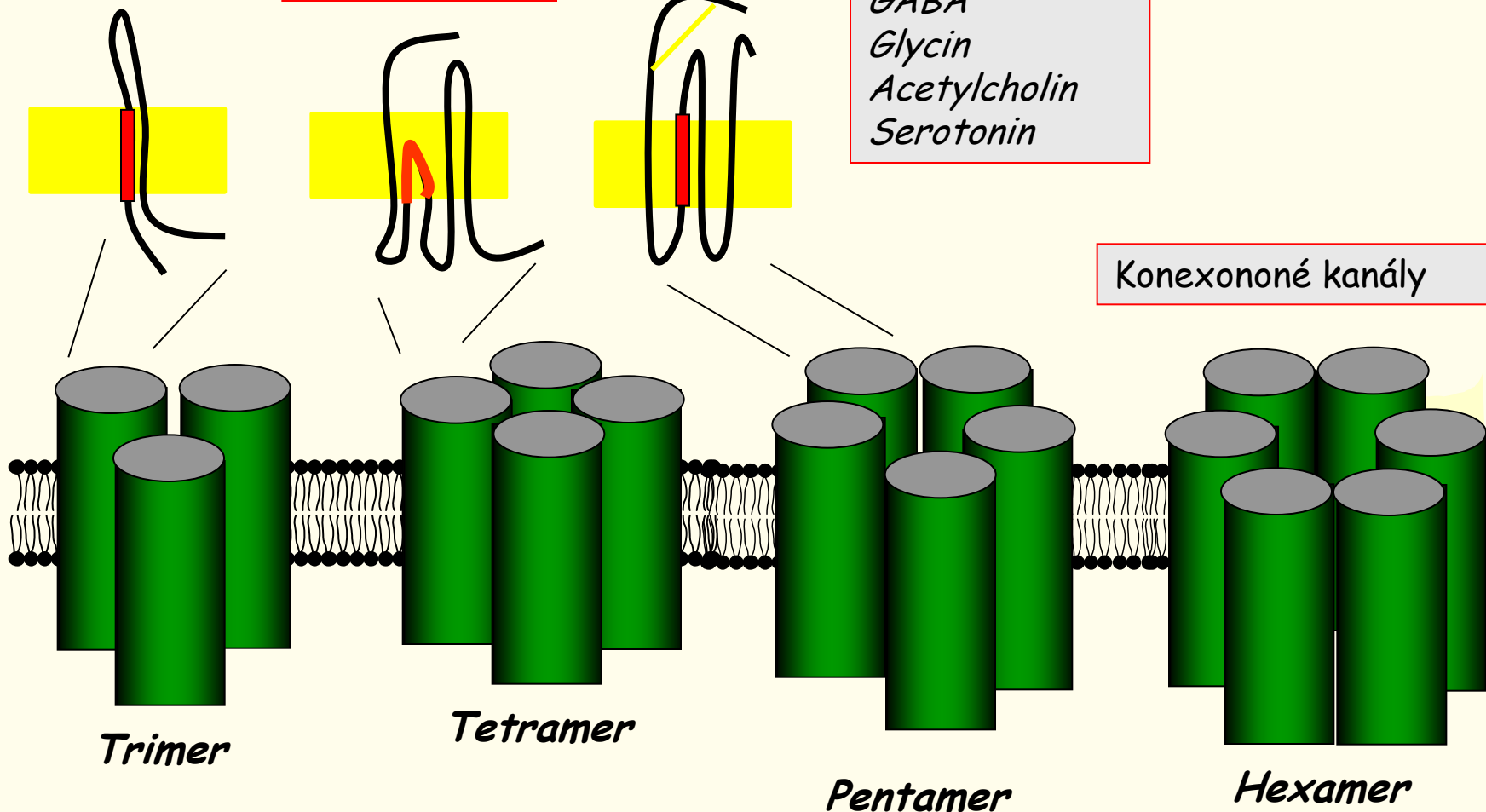
ATP - IK

Glutamátové receptory

Cis - loop receptory

GABA
Glycin
Acetylcholin
Serotonin

Konexonové kanály

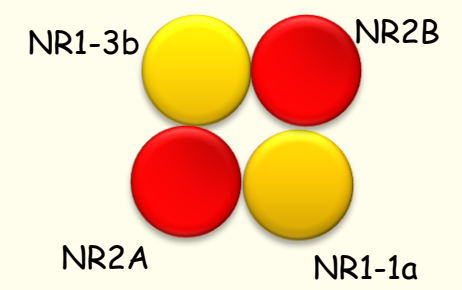
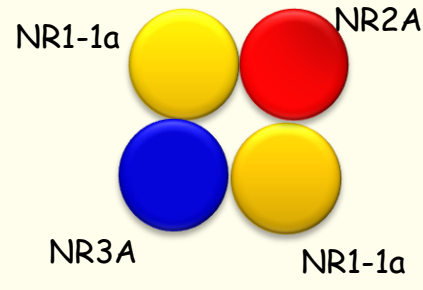
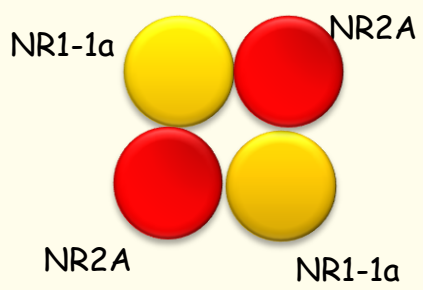
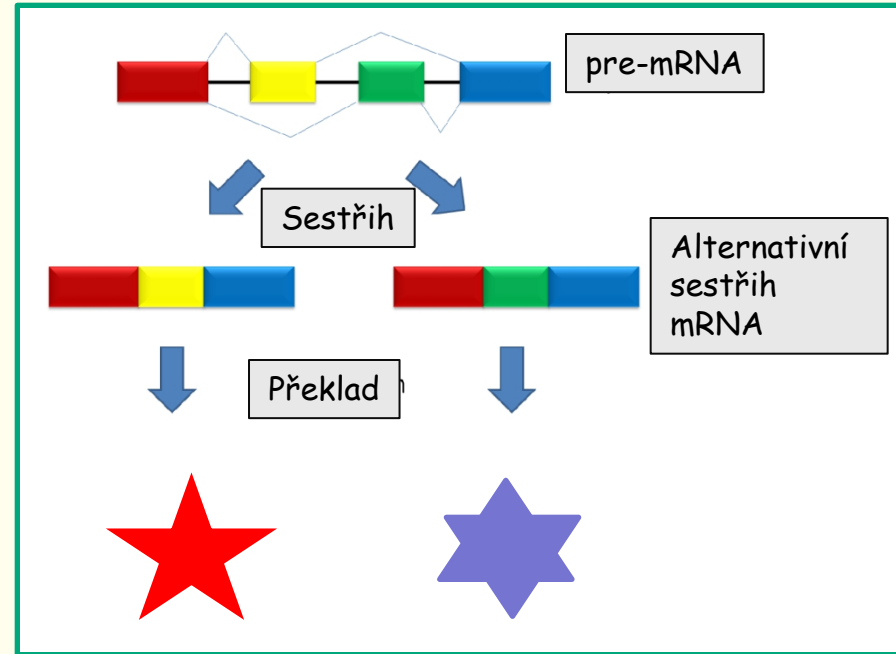
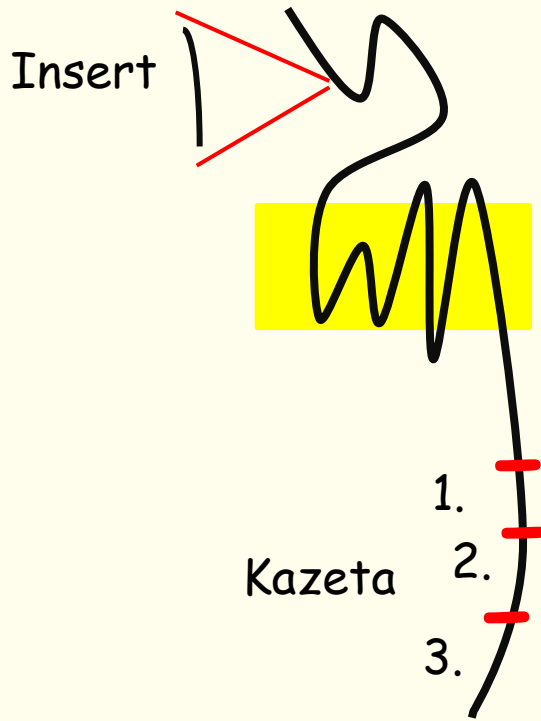


Alternativní sestřih

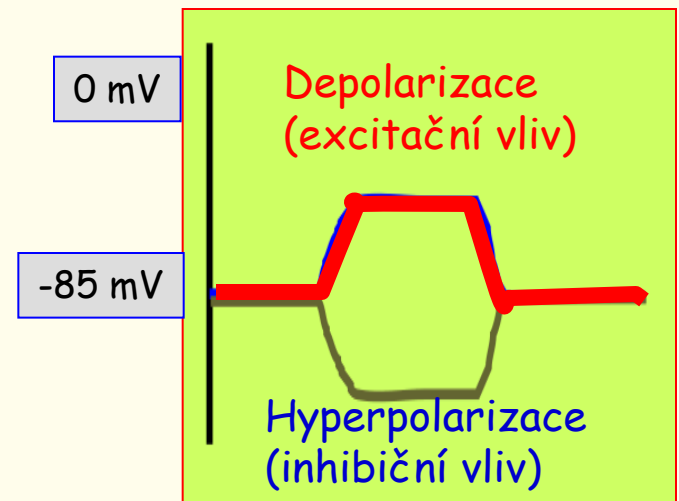
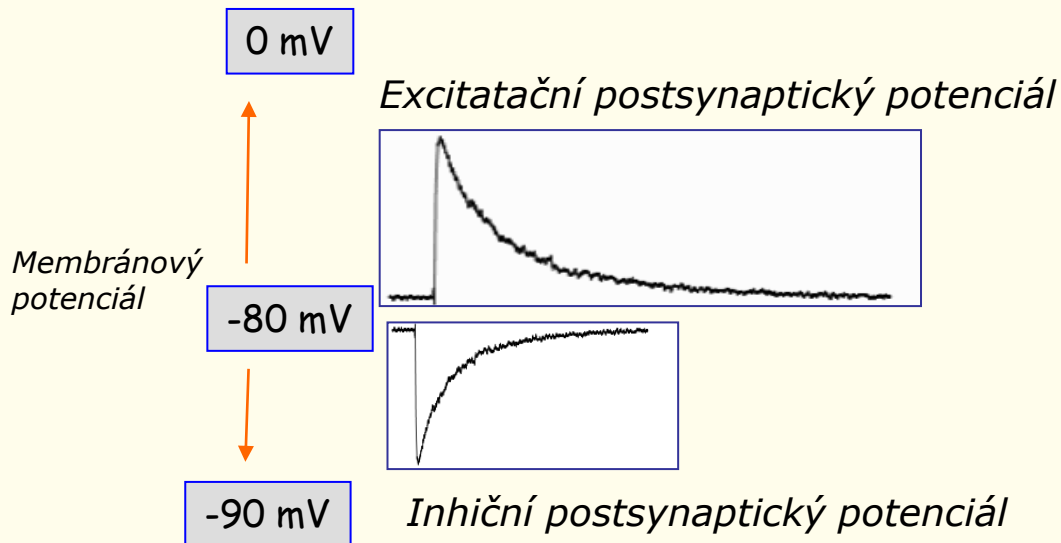
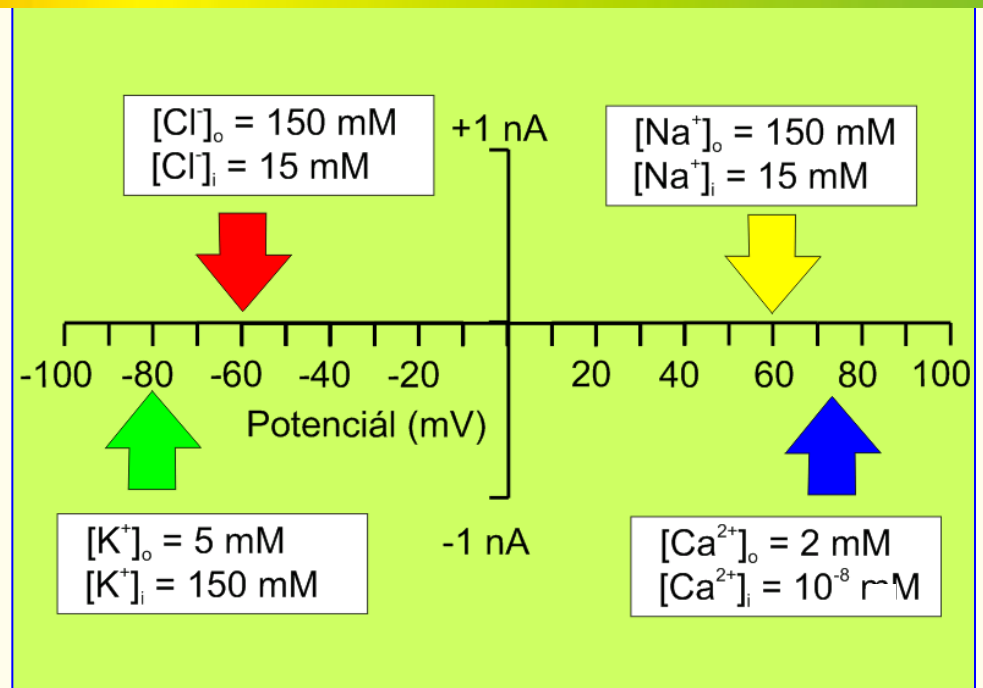
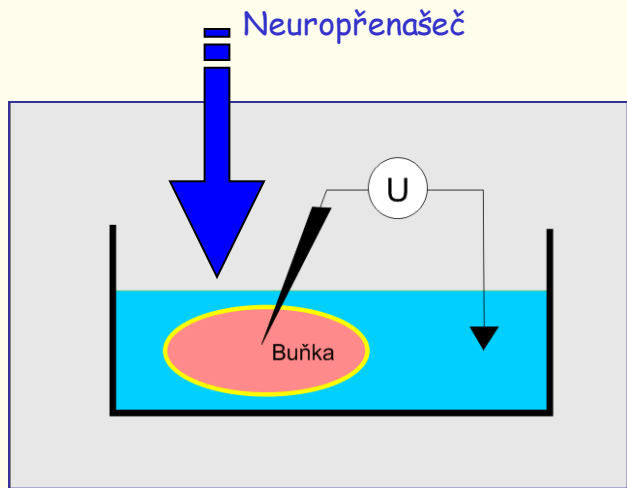
- GluN1-1a
- GluN1-1b
- GluN1-2a
- GluN1-2b
- GluN1-3a
- GluN1-3b
- GluN1-4a
- GluN1-4b

- GluN2A
- GluN2B
- GluN2C
- GluN2D

- GluN3A
- GluN3B



Membránový potenciál a jeho změny



Ionotropní receptory

Metabotropní receptory

● Excitační

● Inhibiční



Acetylcholin

Dopamin

Noradrenalin

Serotonin

Histamin

Glutamát

GABA

Glycin

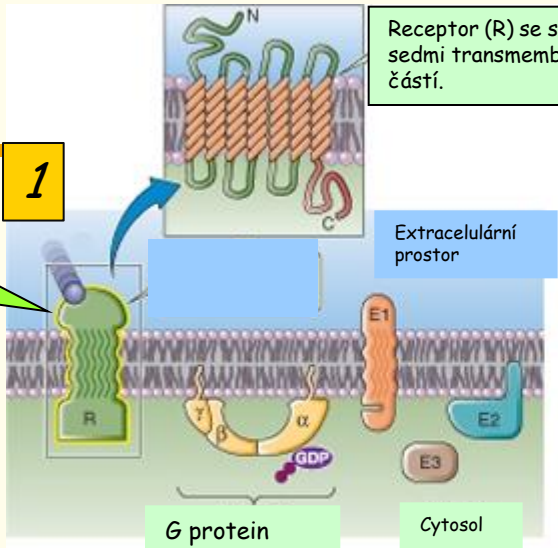
Puriny

Aminy

Aminokyseliny

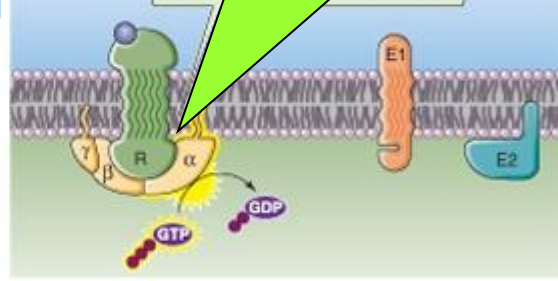
Metebotropní receptory

1
Navázáním ligandu se receptor aktivuje.

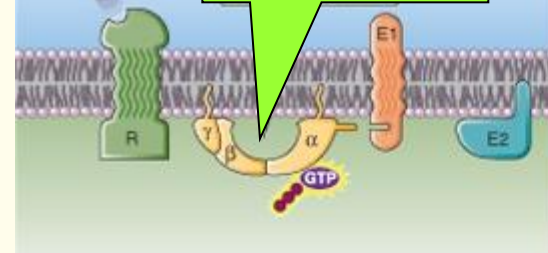


Receptor (R) se skládá ze sedmi transmembránových částí.

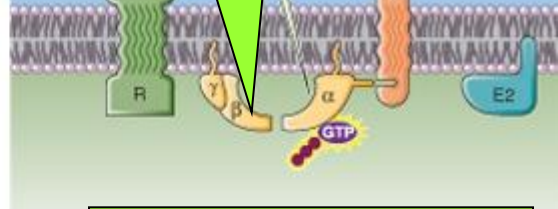
2
Interakce receptoru s G proteinem vyvolá konformační změnu a výměnu GDP které je nahrazeno GTP.



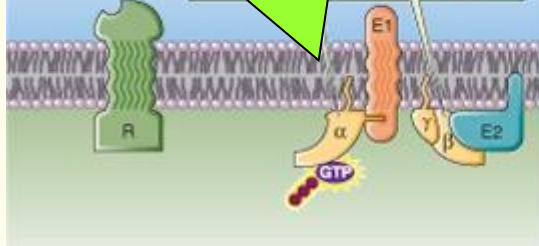
3
G protein se oddělí od receptoru.



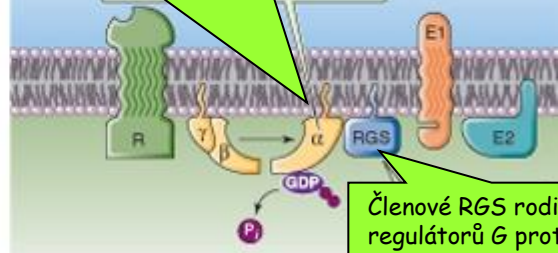
4
 α -GTP a $\beta\gamma$ podjednotky se oddělí.



5
 α -GTP i $\beta\gamma$ mohou nyní interagovat s jejich odpovídajícími efektory



6
 α -katalyzovaná hydrolýza GTP na GDP inaktivuje a a propagueje znovu sloučení trimeru.

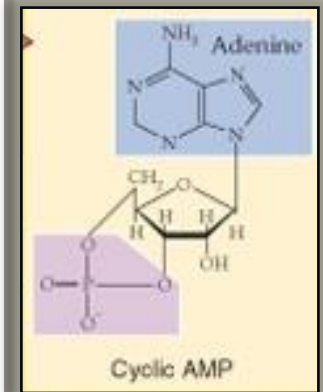
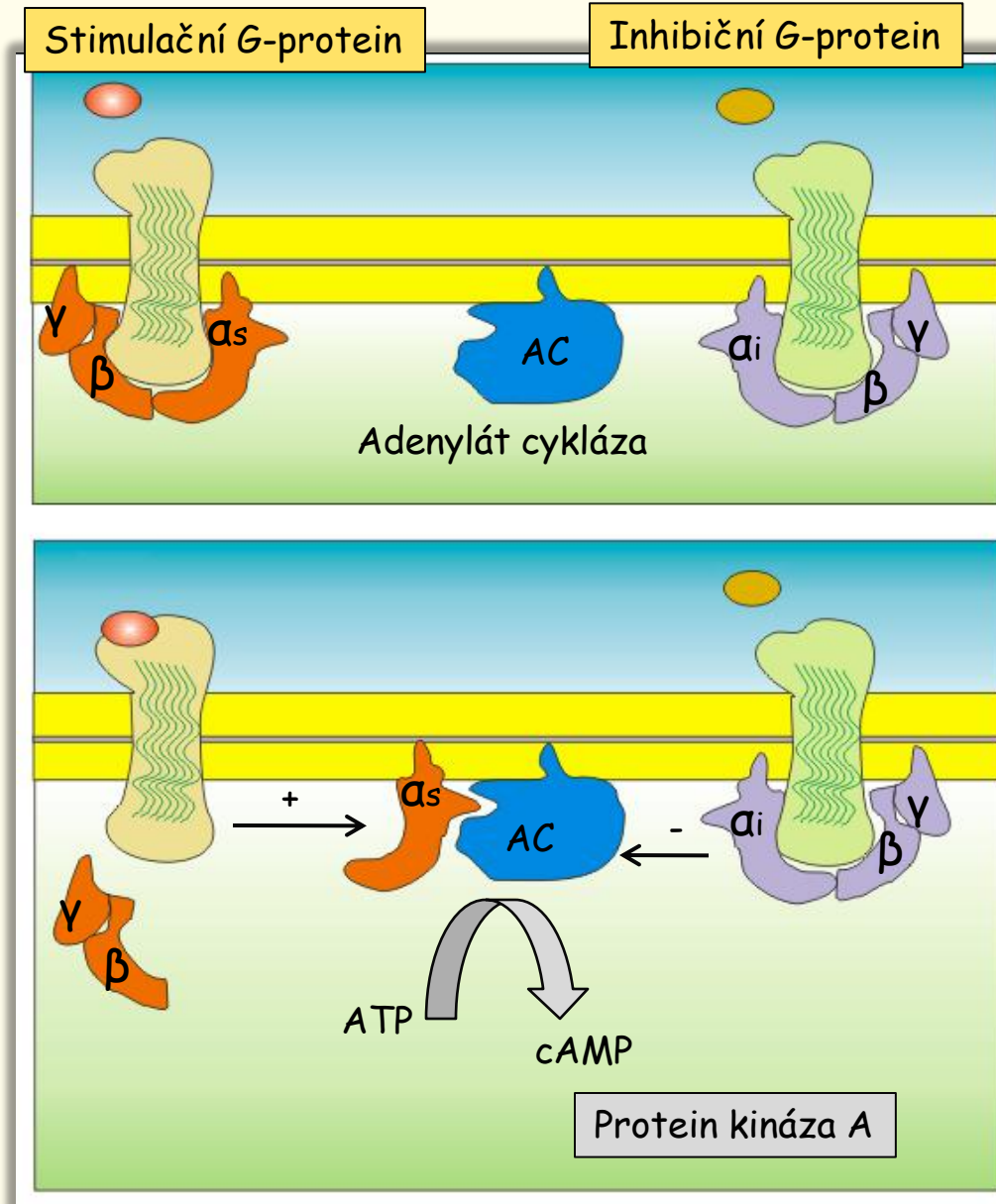


Členové RGS rodiny regulátorů G proteinu stimuluji hydrolýzu GTP s některými, ale ne všemi podjednotkami α .

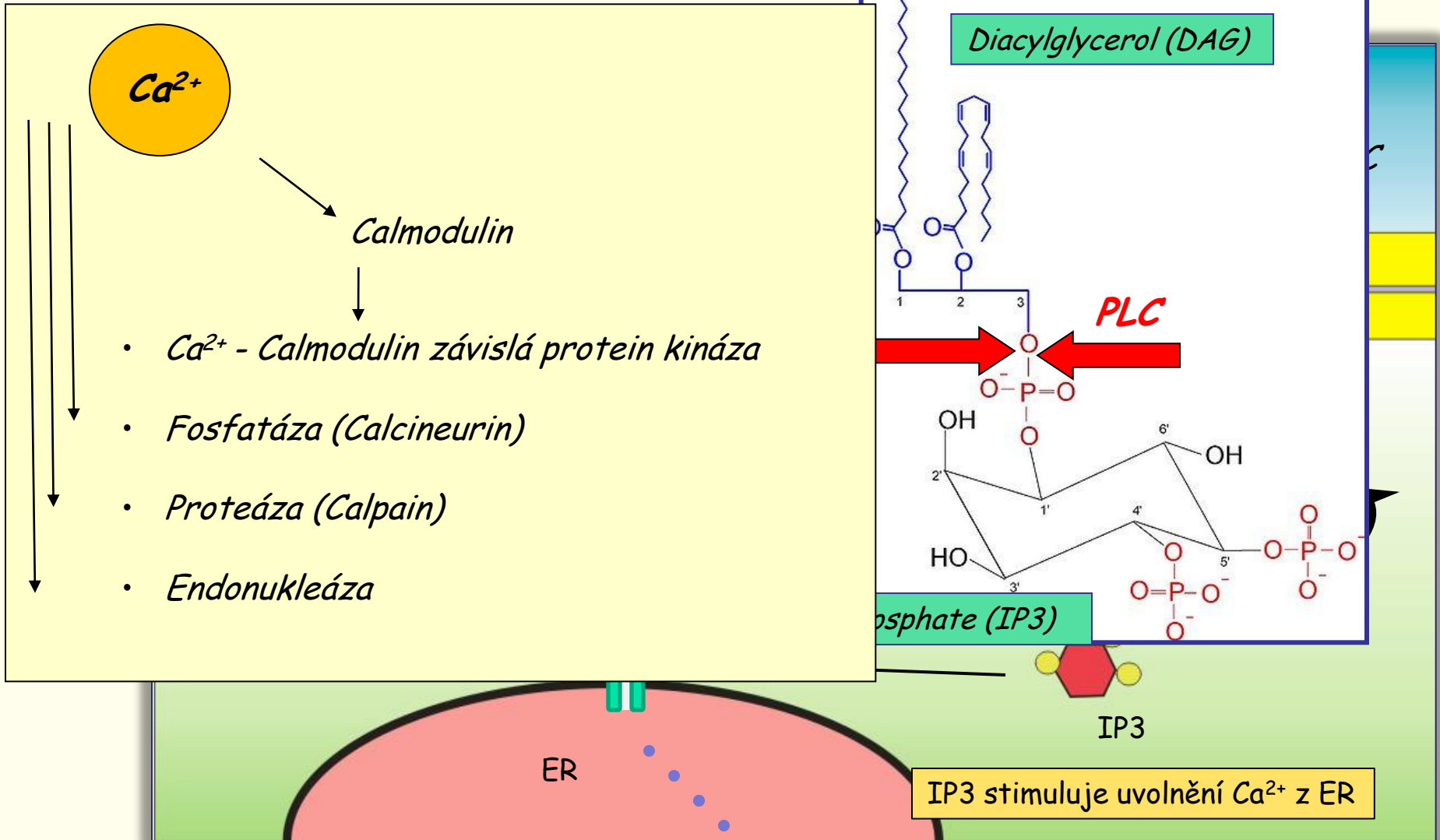
Gs proteiny aktivují adenylát cyklázu (Gi - inhibují)

Extracelulární prostor

Intracelulární prostor

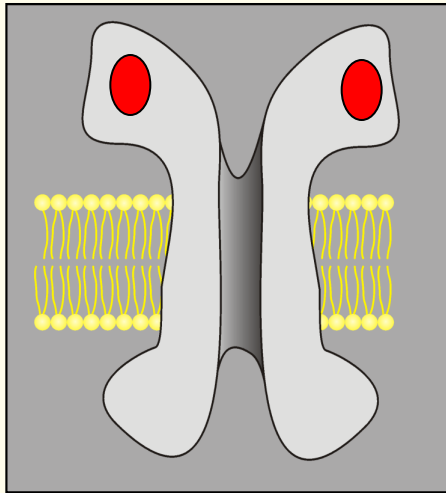


Gq proteiny aktivují fosfolipázu

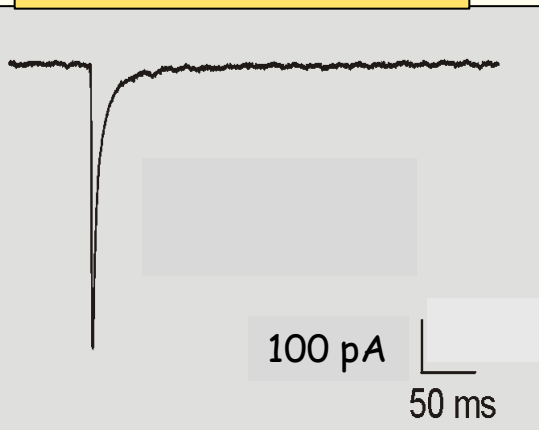


Receptory pro neuropřenašeče

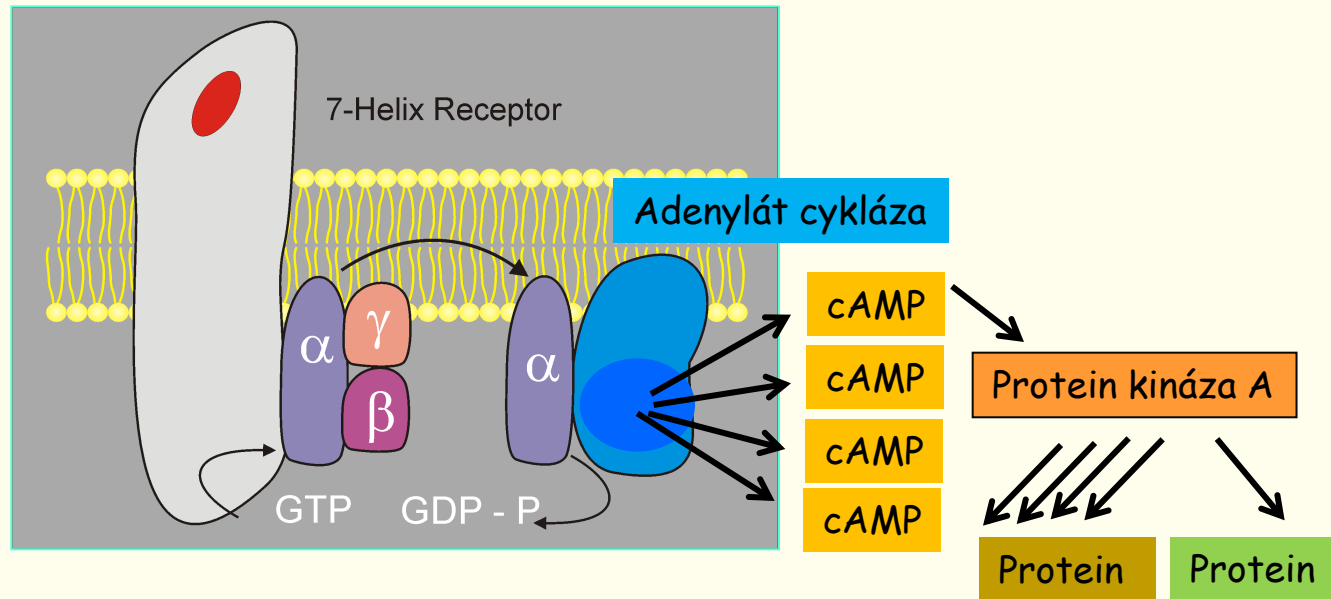
Ionotropní receptory



Excitační/inhibiční postsynaptický proud/potenciál (EPSC/IPSC EPSP/IPSP) (1 - 500 ms)

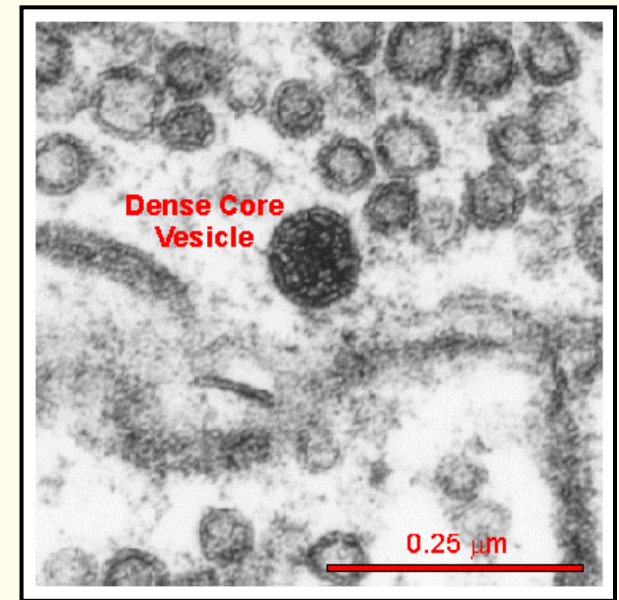
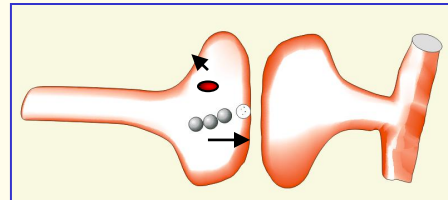
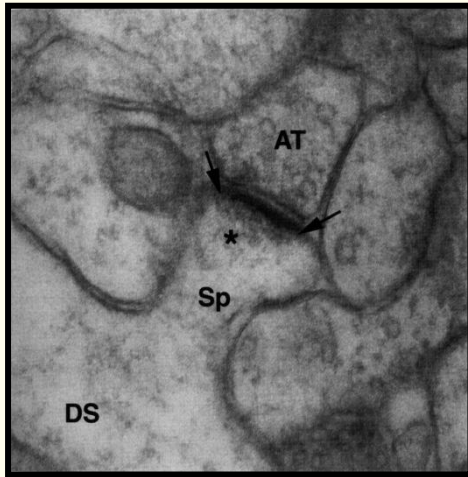


Metabotropní receptory



- Jedna molekula druhého posla (cAMP) - **reguluje aktivitu řady enzymatických reakcí** uvnitř buňky.
- Vliv neuropřenašeče přetrvává dlouho poté co byl z extracelulárního prostoru (i receptoru) odstraněn (**sekundy - hodiny**)
- **Zesílení efektu.**
- **Specificita** - neuropřenašeče, které aktivují stejnou metabolickou dráhu mají v buňce stejný efekt (mGABA a mACh - $\uparrow K^+$).
- **Diversita** - jeden neuropřenašeč může aktivovat řadu signálních drah (noradrenalin - \uparrow cAMP, \downarrow cAMP, PLC).
- Celkový efekt závisí na **integraci** vlivu jednotlivých signálů.

Peptidy jako přenašeče



...aktivují pouze metabotropní receptory

Group	Neurotransmitter	Metabotropic R	Function
Hypophyseal	Vasopressin	Vasopresin R	Aggression, depression
Hypophyseal	Oxytocin	Oxytocin R	Stress, anxiety, maternal behavior, aggression, faith, confidence, love
Opioid	Corticotropin	Corticotropine R	CNS
Opioid	Dynorphin	delta OP1	Analgesia, antidepressive effects, drug addiction, cocaine dependence
Opioid	Endorphin	kapa OP2	Analgesia, sedative effects, miosa, the main receptor for morphine
Opioid	Enkephalin	mu OP3	Analgesia, physical dependence, respiratory depression, euphoria
Tachykinin	Neurokinin A	NK 2	PNS
Tachykinin	Neurokinin B	NK 3	Brain development
Tachykinin	Substance P	NK 1	Vomiting, nociception
	Bombesin	Neuromedine R	CNS
	Gastrin releasing peptide	-	Stress, circadian rythm, PNS
	N-Acetylaspartylglutamate	mGluR3	Nociception
	Neuropeptide Y	Neuropeptide Y	Appetite, circadian rhythms, anxiety
	Cholecystokinin	Cholecystokinin R	Regulation of nociception, anxiety, memory and apetite
	Vasoactive intestinal peptide	VIP R	Circadian rythm
	Somatostatin	Somatostatin R	GIT

Kolokalizace neuroaktivních peptidů a neuropřenašečů

Acetylcholin

Enkephalin
Vasoactive intestinal polypeptide
Calcitonin gene-related peptide
Substance P
Somatostatin and enkephalin
Gonadotropin-releasing hormon
Neurotensin
Galanin

Serotonin

Cholecystokinin
Enkephalin
Substance P and thyrotropin-releasing hormon
Thyrotropin-releasing hormon

Dopamin

Cholecystokinin
Enkephalin
Neurotensin

Glutamát

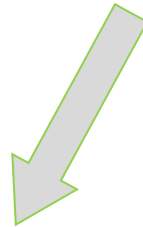
Substance P

GABA

Cholecystokinin
Enkephalin
Somatostatin
Neuropeptid Y
Substance P
Vasoactiv intestinal polypeptid

Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Acetylcholin

Dopamin

Noradrenalin

Serotonin

Histamin

Glutamát

GABA

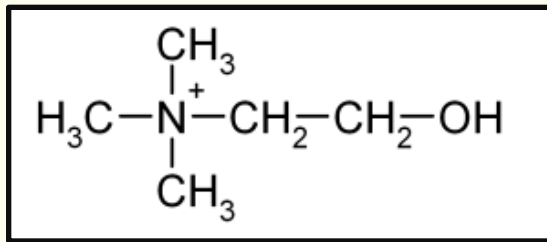
Glycin

Puriny

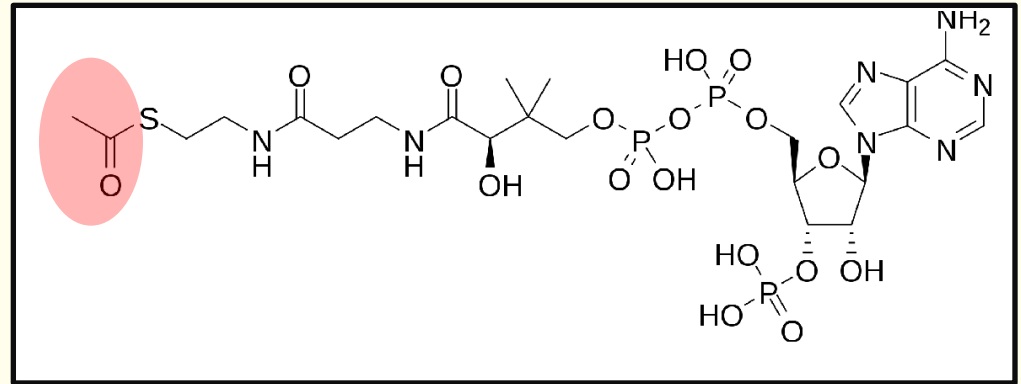
Aminy

Aminokyseliny

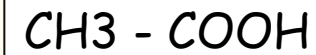
Acetylcholin (ACh) objeven v roce 1914 *Henry H. Dalem*
 ... jeho úlohu neuropřenašeče popsal *Otto Loewi*
 ... v roce 1936 dostali oba NC



Cholin



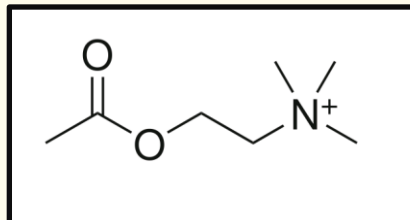
Acetyl-CoA



Acetát

Cholin acetyltransferáza

Acetylcholinesteráza



Acetylcholin

„Vagusstoff“

Nikotinický Ach receptor

17 nACh podjednotek

$(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$ Autonomní ganglia

$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ CNS

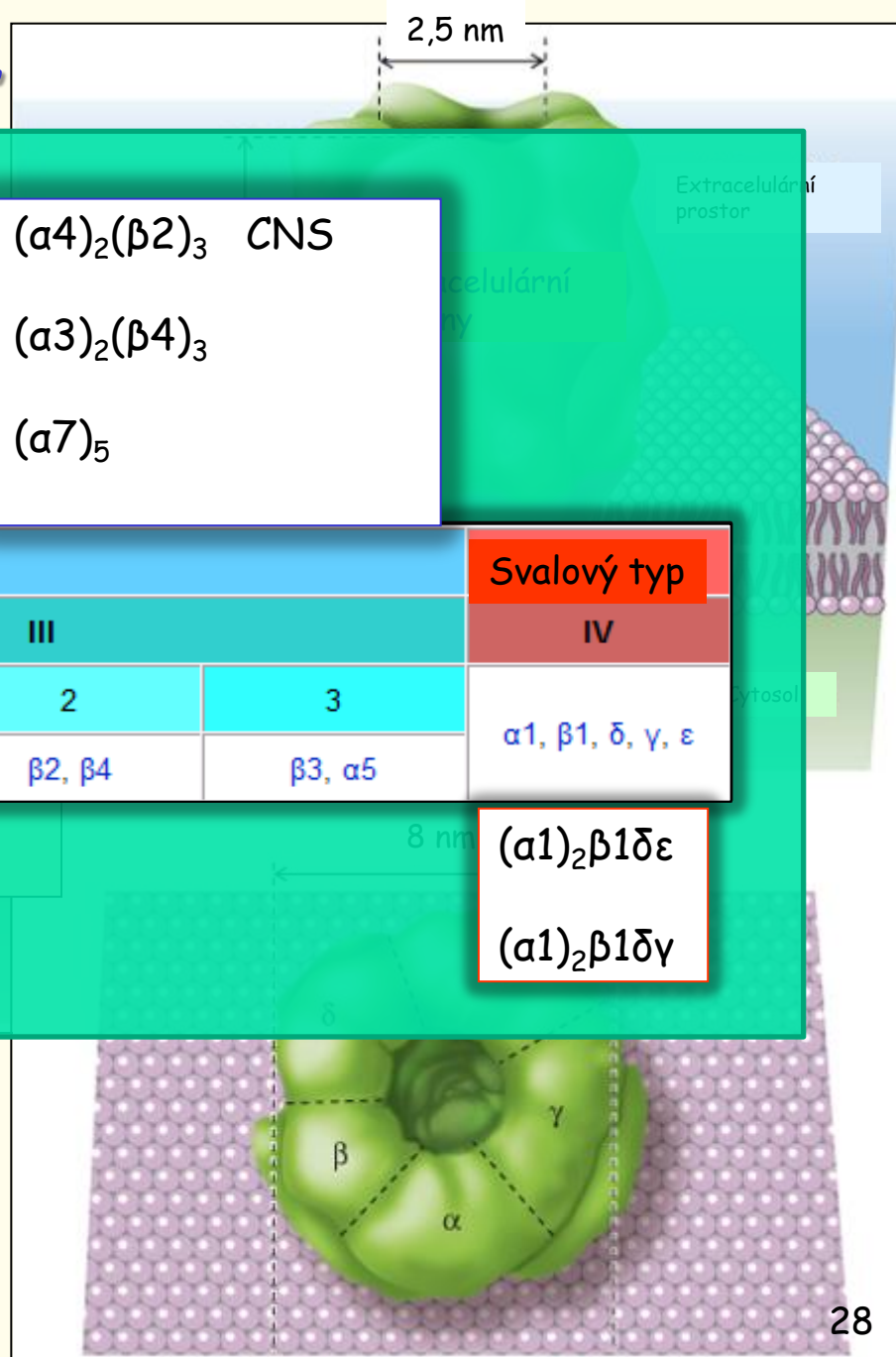
$(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$

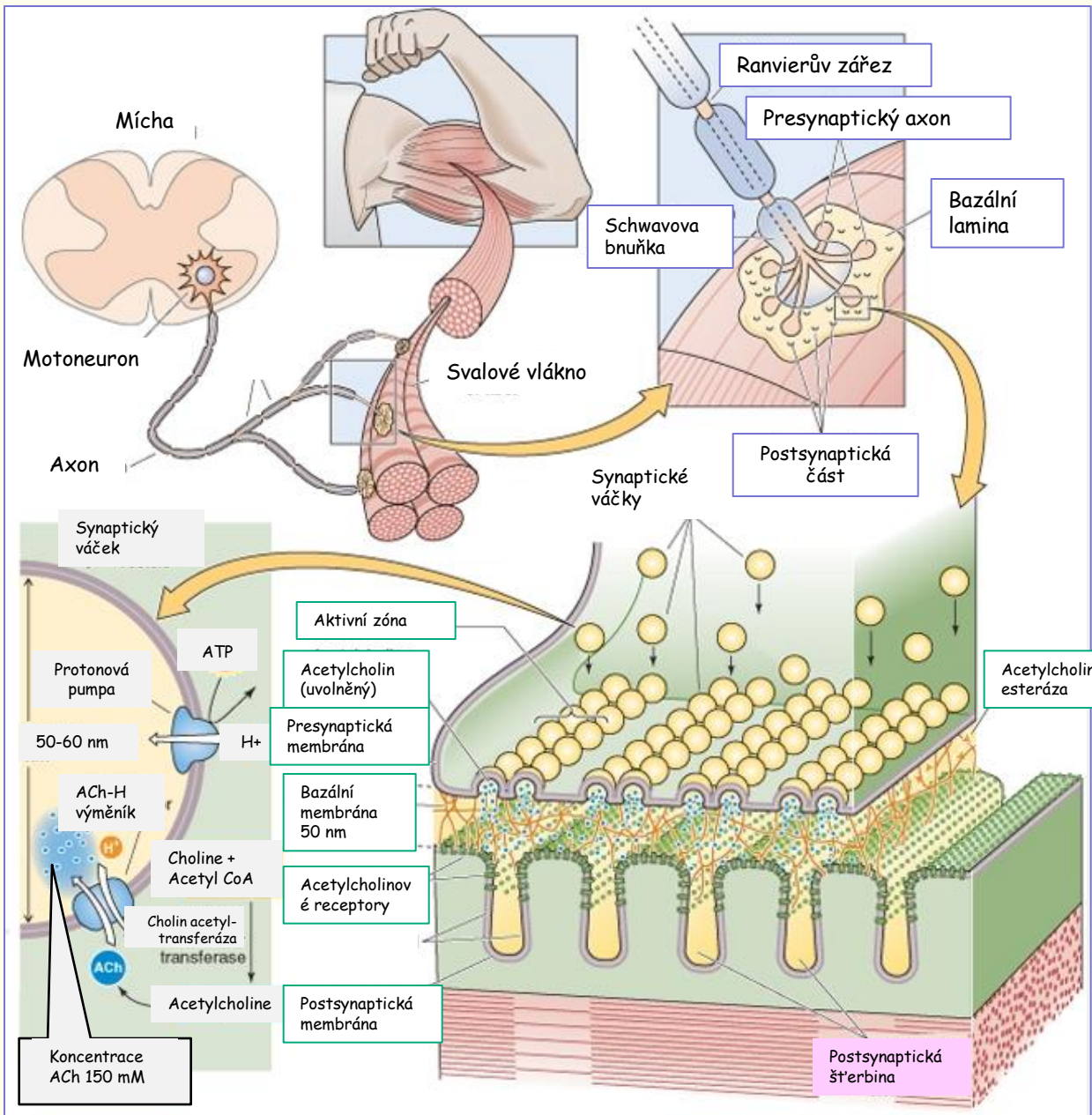
$(\alpha 7)_5$

		Nervový typ			Svalový typ
I	II	III			IV
		1	2	3	
$\alpha 9, \alpha 10$	$\alpha 7, \alpha 8$	$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 6$	$\beta 2, \beta 4$	$\beta 3, \alpha 5$	$\alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma, \epsilon$

$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$

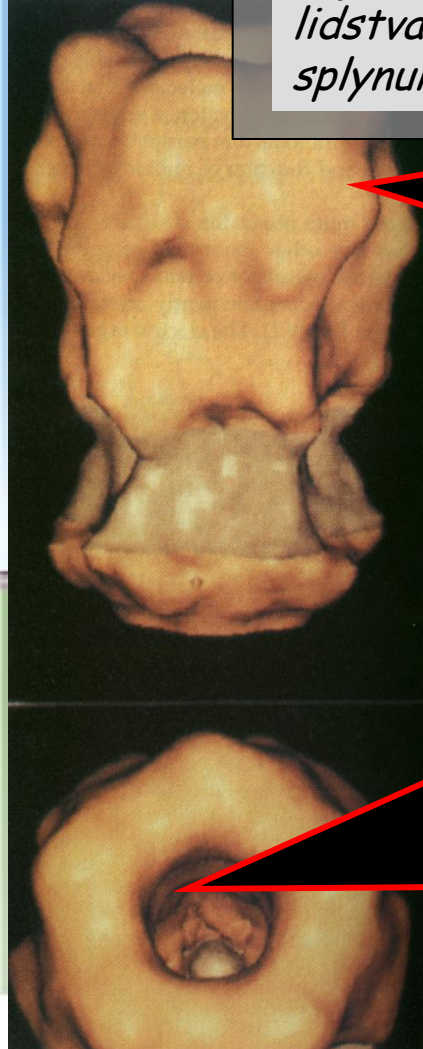
$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\gamma$





60 váčků se uvolní při EPSC -
každý váček obsahuje
10⁴ molekul ACh

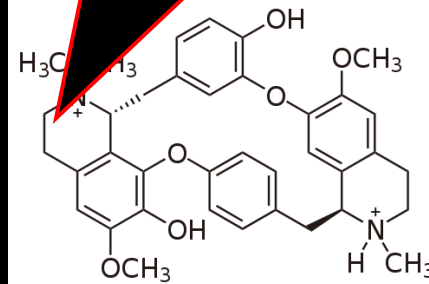
Botulotoxin (klobásový jed) je produkován bakterií *Clostridium botulinum*. Je to možná absolutně nejúčinnější jed - 100 g by stačilo k vyhubení celého lidstva. BT - brání presynaptickým vesikulům, aby splynuly s membránou a uvolnily ACh.



Acetylcholin (ACh)

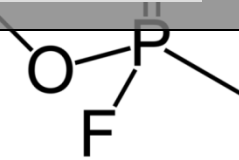


Strychnos Toxicifera



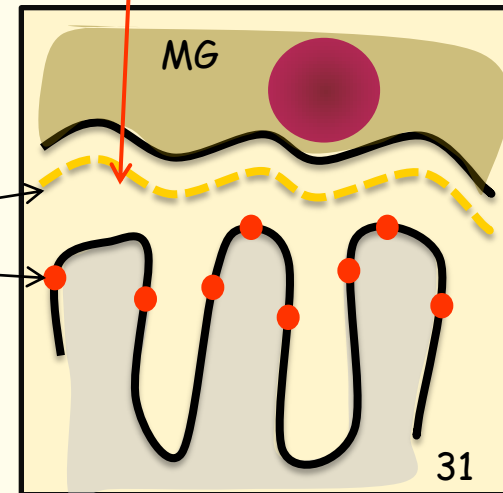
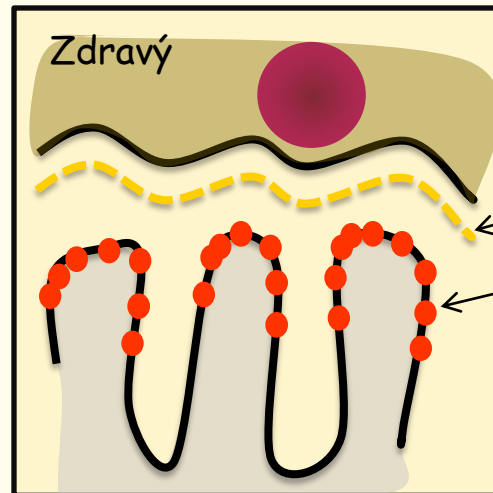
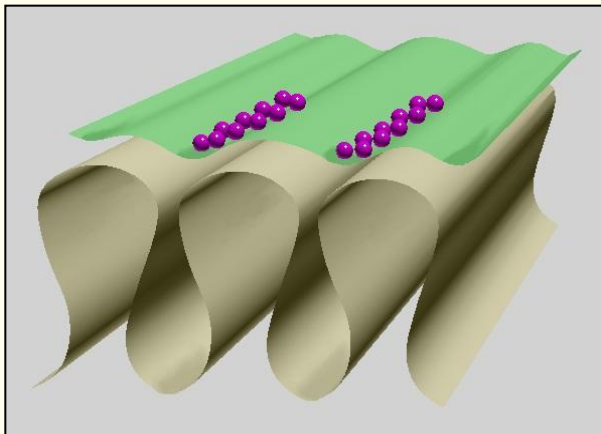
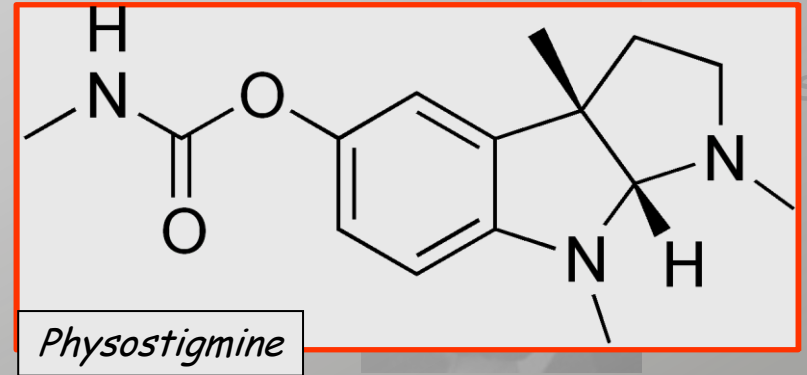
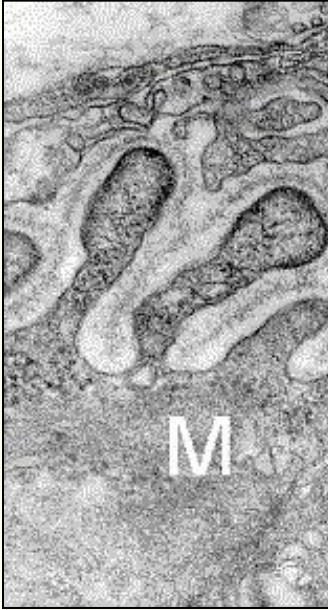
Tubocurarin

Sarin (Organofosfáty)

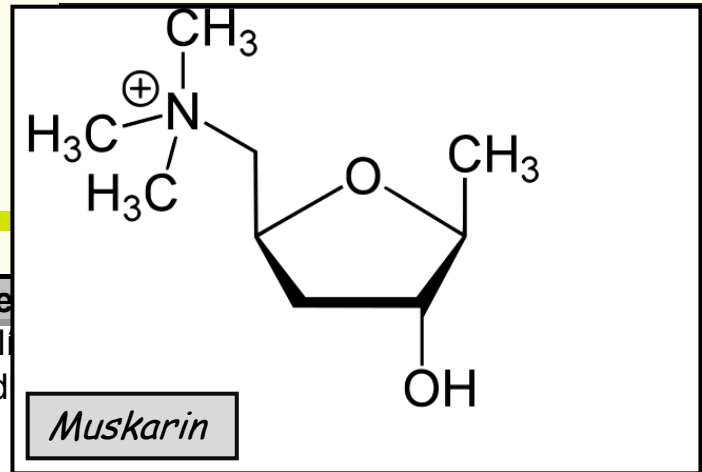


Botulotoxin

- d-Tubocurarin
- α-Bungarotoxin



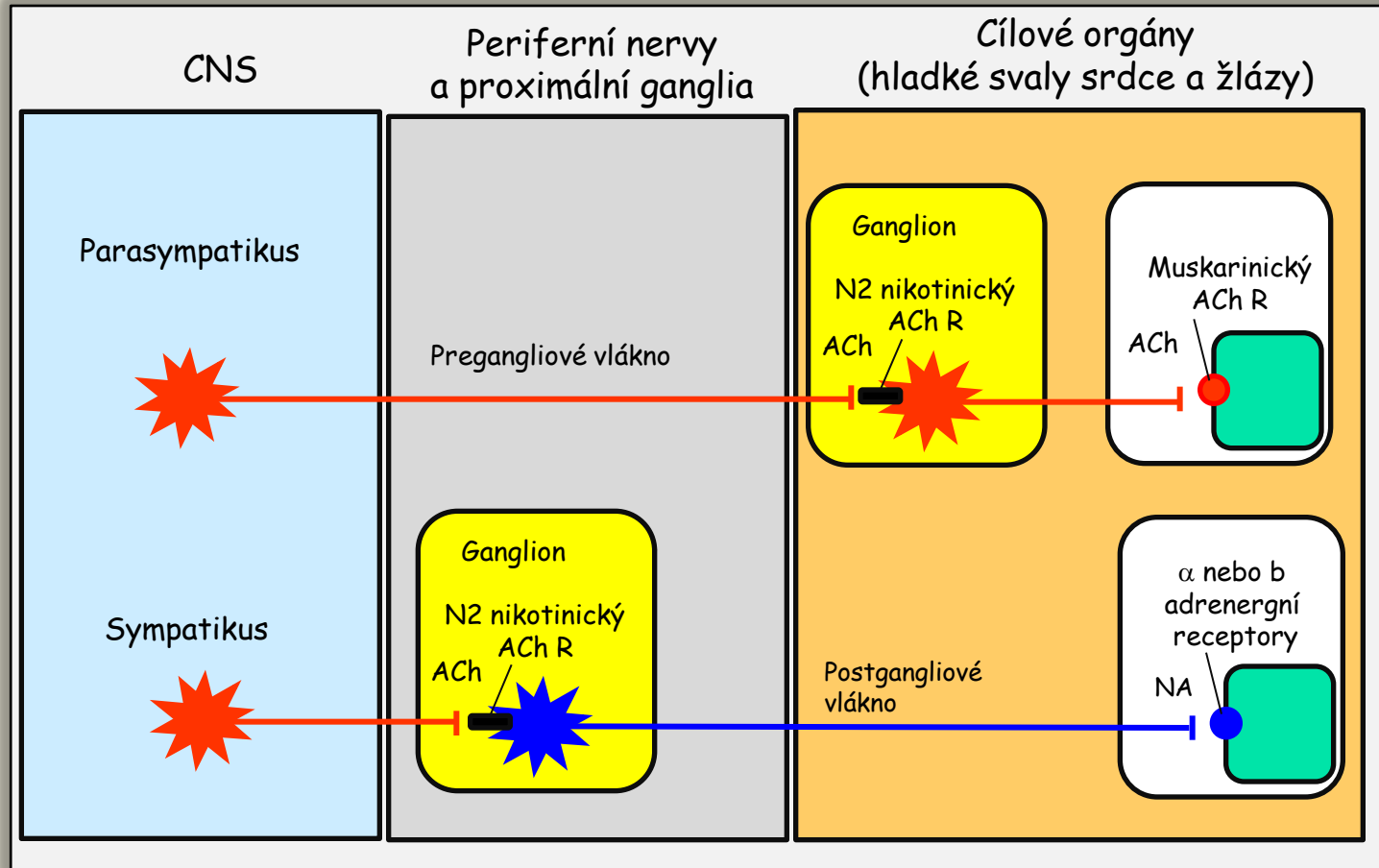
Muskarinické Ach receptory



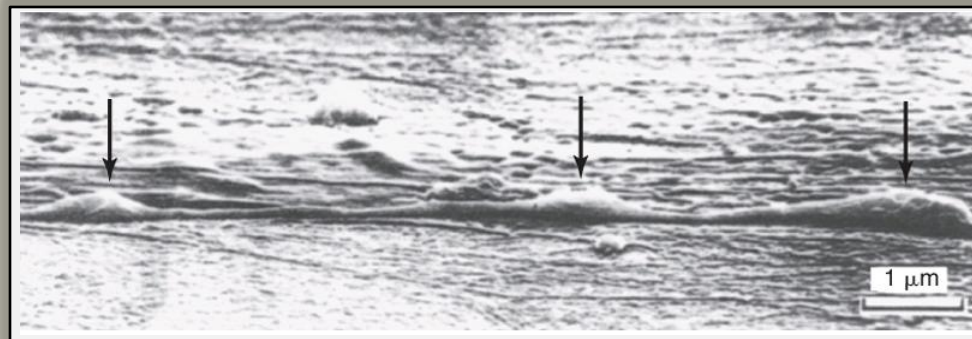
Typ	G-protein	Funkce
M1	Gq (Gi) (Gs): Slow EPSP.	EPSP v autonomních gangli sekrece sliných žláz a žalud v CNS (paměť?)
M2	Gi ↑ K ⁺ vodivost ↓ Ca ²⁺ vodivost	zpomaluje srdeční činnost snižuje kontraktilní sílu srdce v CNS
M3	Gq	kontrakce hladkého svalstva zvyšuje sekreci žláz - slinných v CNS akomodace oka vasodilatace zvracení
M4	Gi ↑ K ⁺ vodivost ↓ Ca ²⁺ vodivost	zvýšená lokomoce v CNS
M5	Gq	v CNS



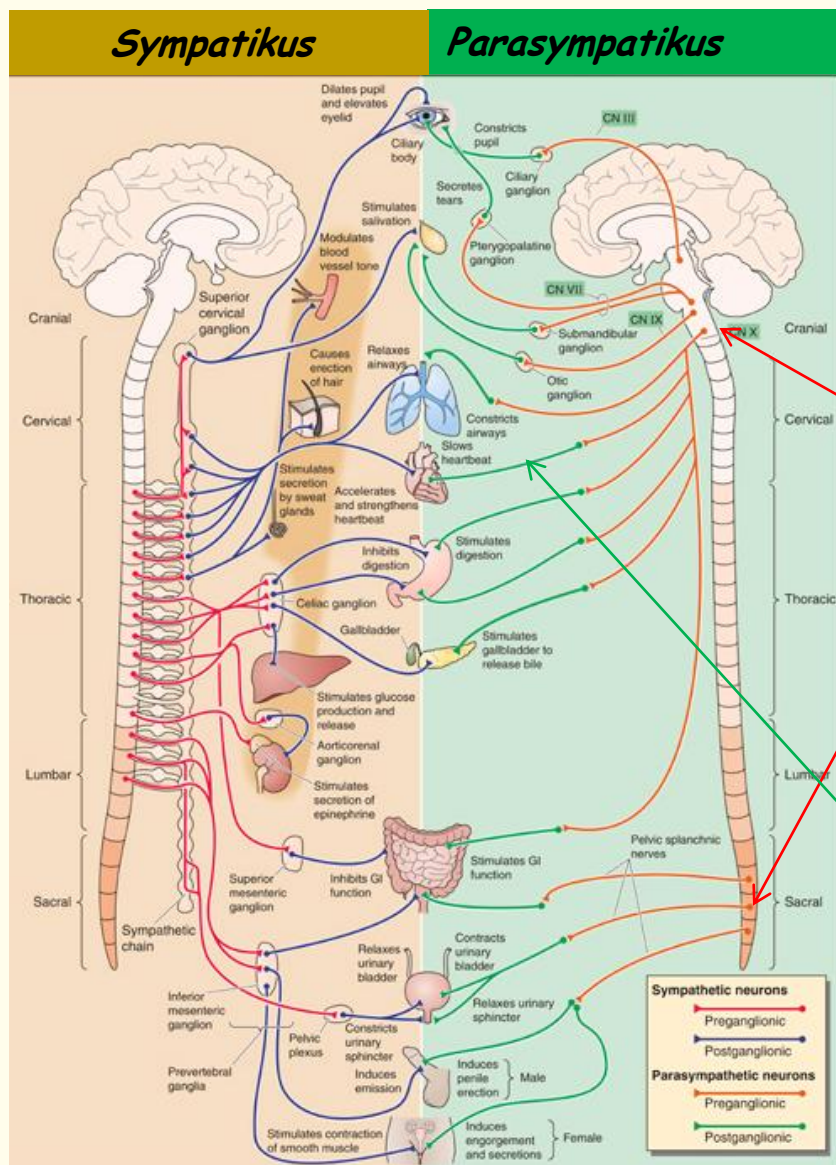
Autonomní nervový systém



Synapse „en passant“



PNS - parasympatikus

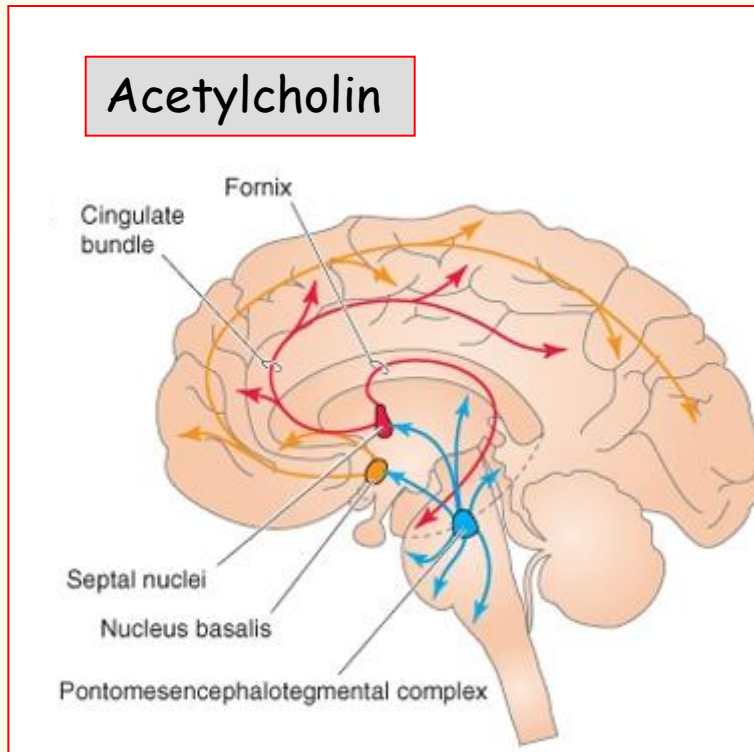


Parasympatikus - Acetylcholin je neuropřenašečem jak pregangliových tak postgangliových neuronů. Nervy, které uvolňují acetylcholin jsou cholinergní. (Odpočívat a trávit)

Pregangliové neurony
Mozkový kmen a mícha (S2-S4)

Postgangliové neurony
Zpravidla ganglia blízko cílové tkáně

Cholinergní přenos v CNS



Nervová plasticita - paměť
Probouzení
Pozornost

Alzheimerova choroba
(inhibitory cholinesterázy)

Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Acetylcholin

Dopamin

Noradrenalin

Serotonin

Histamin

Glutamát

GABA

Glycin

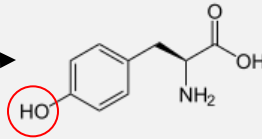
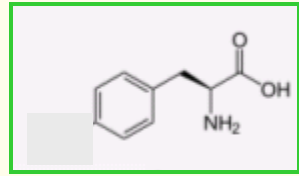
Puriny

Aminy

Aminokyseliny

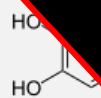
Fenylalaninhydroxyláza (játra)

Fenylalanin



Tyrosin

Tyrosinhydroxyláza

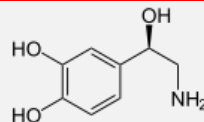


Dihydroxyfenylalanin
DOPA

Fenylpyruvátová oligofrenie (fenylketonurie)

Autosomálně recesivní onemocnění, které je charakterizováno

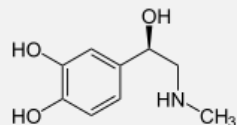
- poruchou vývoje mozku
- poškození mozkové tkáně
- oligofrenii
- a křečemi



Noradrenalin

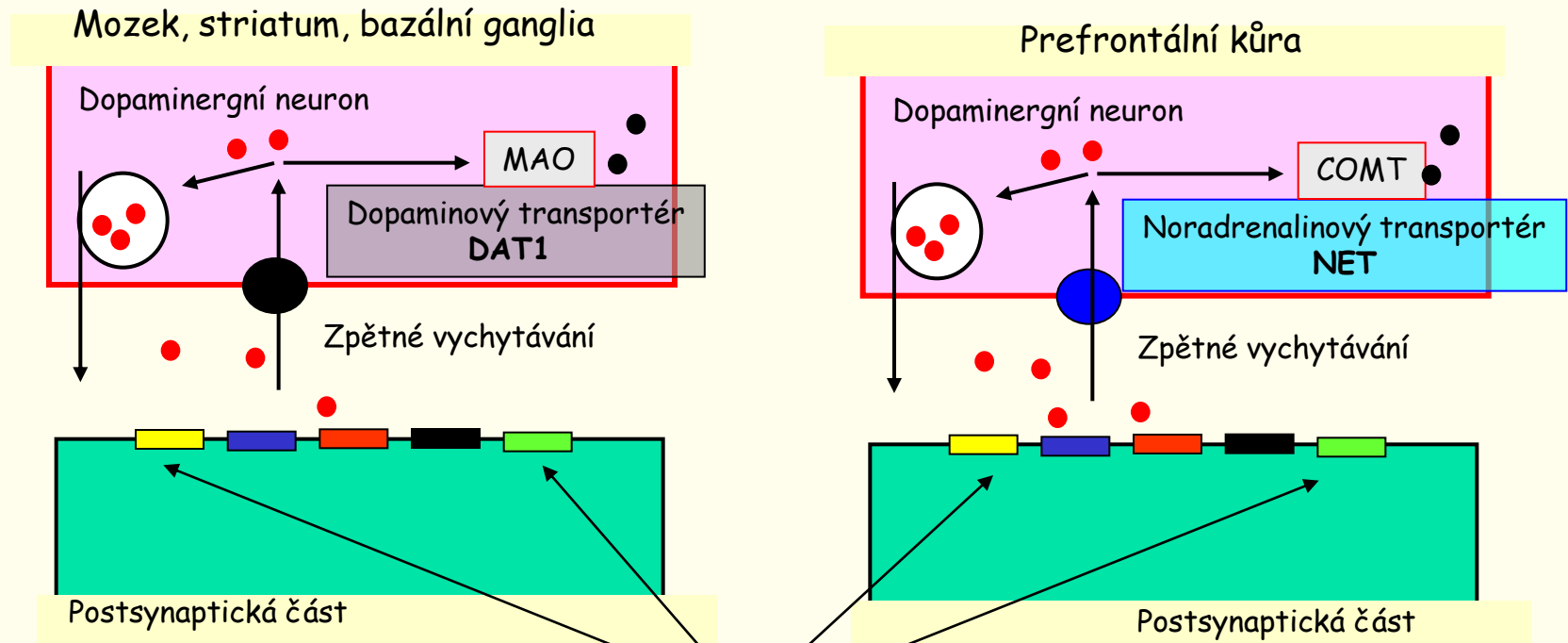
Sympatikus

Fenylethanolaminmethyltransferáza



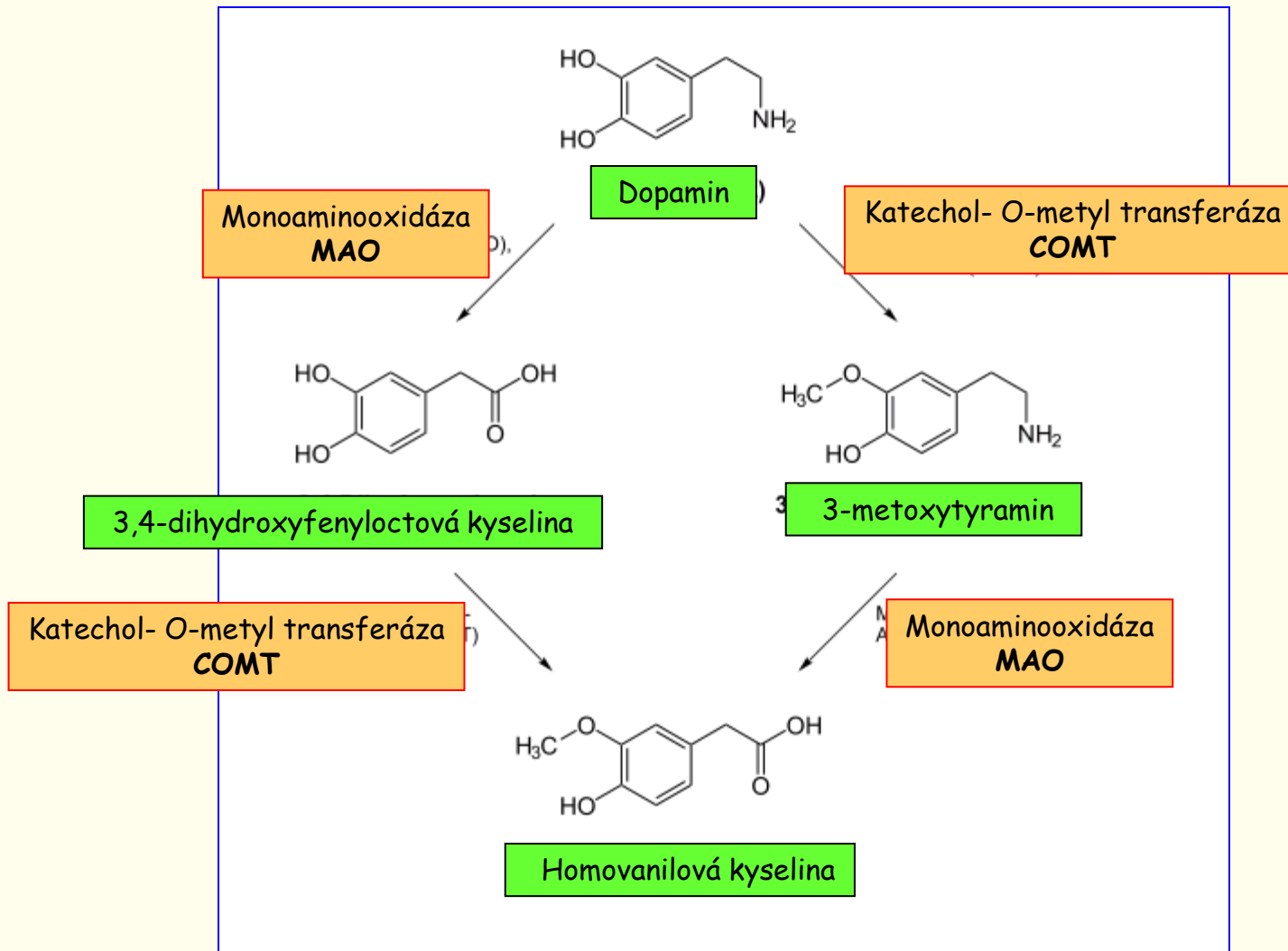
Adrenalin

Dopaminergní synapse v CNS



D1	G α s
D2	G α i
D3	G α i
D4	G α i
D5	G α s

Odbourávání dopaminu



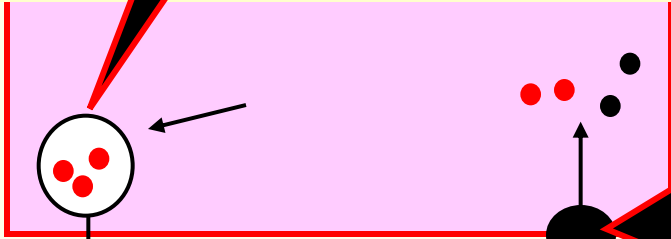
Parkinson

Dihydroxyfenylalanin
DOPA

- Schizofrenie -

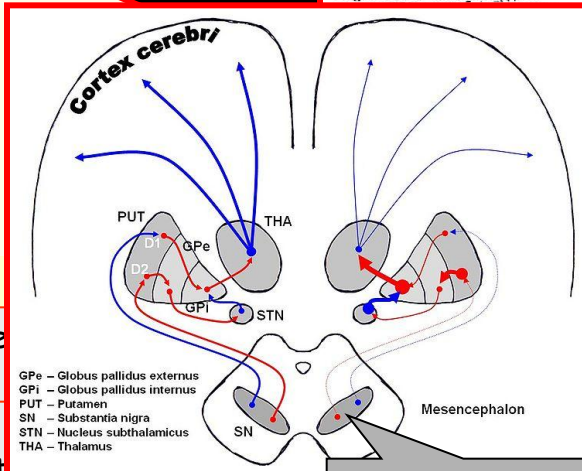
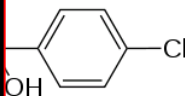
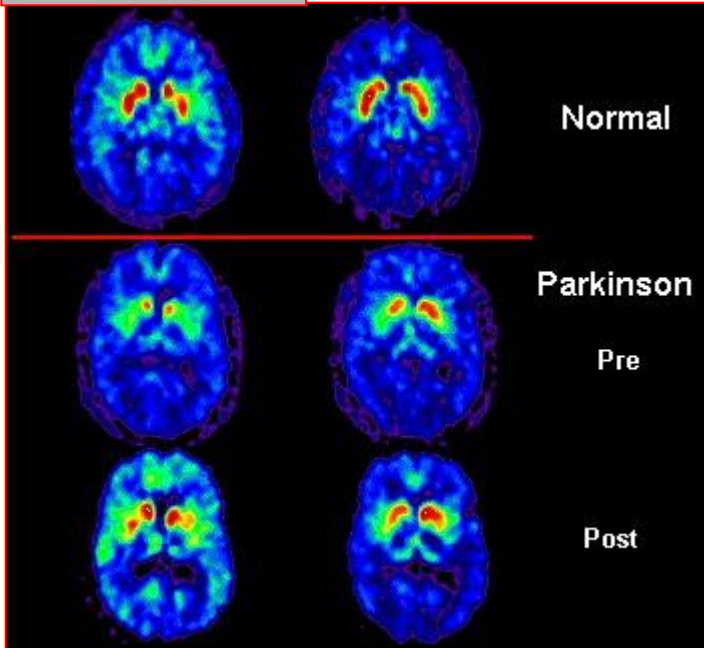
Léčba Parkinsonovy choroby

Dopaminergní neuron



PET - obraz

Zpětné vychytávání



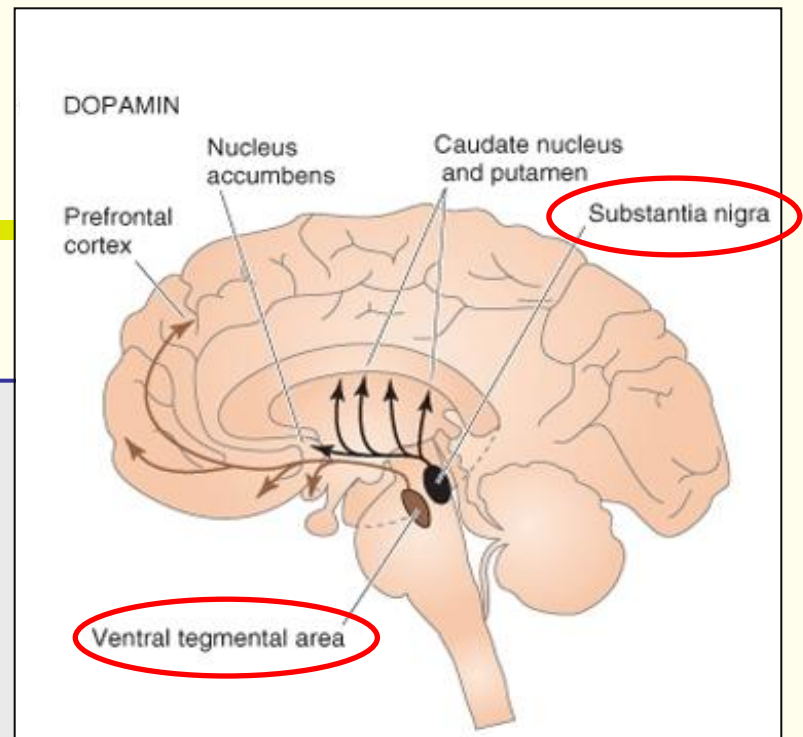
Substantia nigra

Erythroxylum coca



Dopaminové receptory

- Kontrola pohybu
- Paměť, pozornost, motivace
- Spánek a probouzení
- Kontrola zvracení a nauzea
- Systém potěšení, agrese, adikce
- Chování „pátrání po odměně“
- Anhedonie - neschopnost pociťovat potěšení
- Schizofrenie
- Bipolární poruchy
- Kontrola příjmu potravy
- Poruchy sexuálního chování
- Sociální úzkost
- Bolest
- ADHD attention-deficit hyperactivity disorder
- Parkinsonova choroba



Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Acetylcholin

Dopamin

Noradrenalin

Serotonin

Histamin

Glutamát

GABA

Glycin

Puriny

Aminy

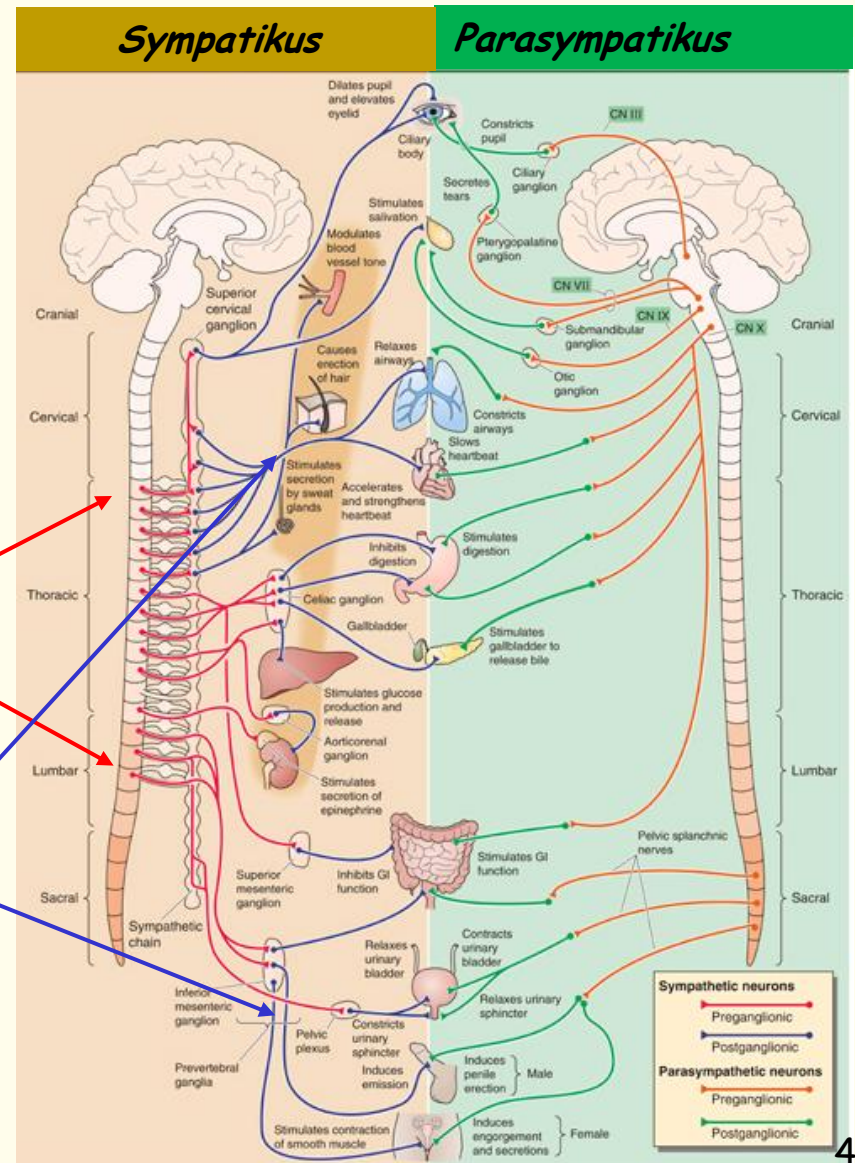
Aminokyseliny

PNS - Sympatikus - Noradrenalin

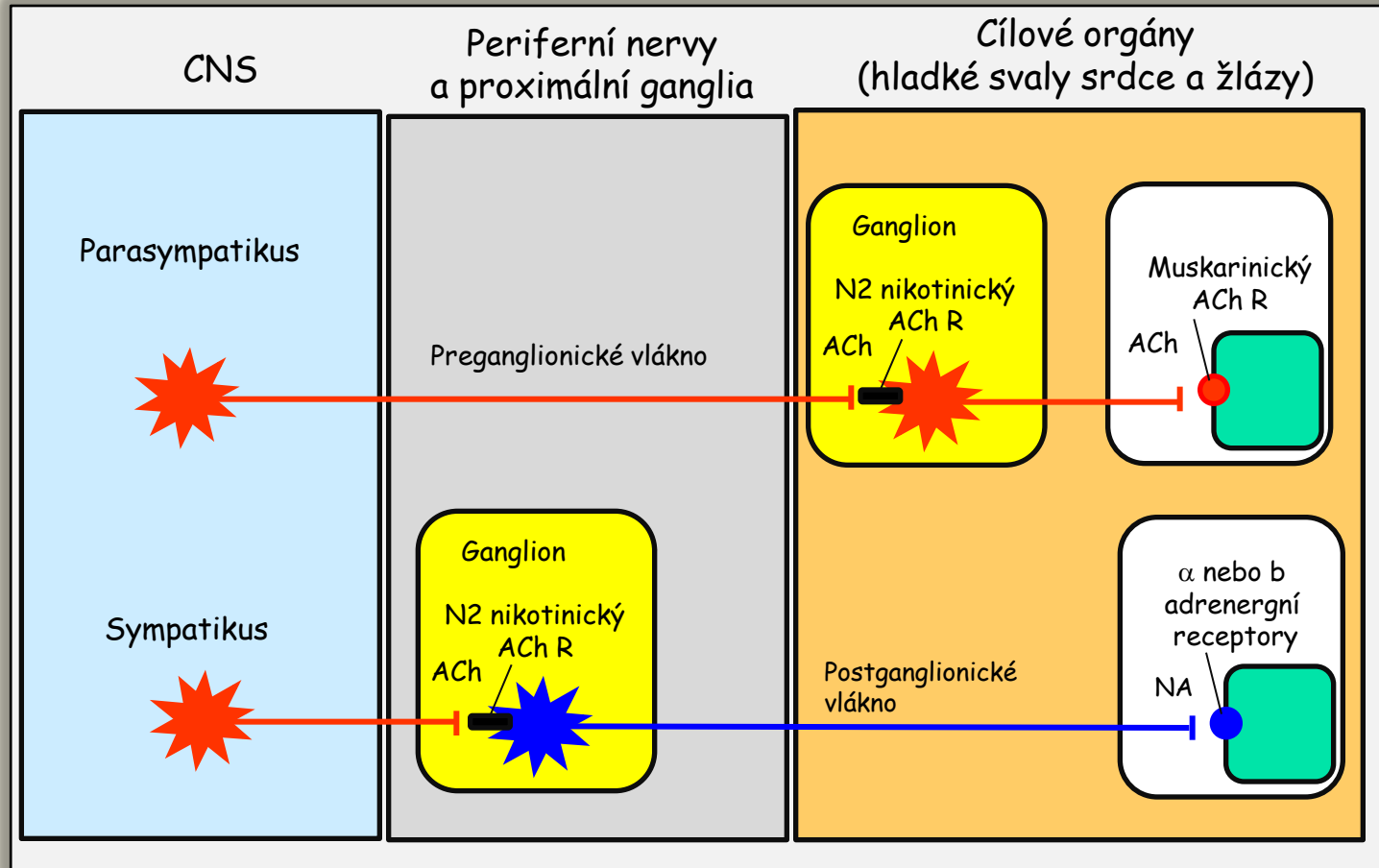
Sympatikus - Acetylcholin je neuropřenašečem na preganglionických neuronech. Na postganglionických neuronech je to noradrenalin (norepinefrin). Nervy, které uvolňují noradrenalin jsou označovány adrenergní. (Lov a obrana)

Pregangliové neurony
Intermediolateral část míchy (T1-L3)

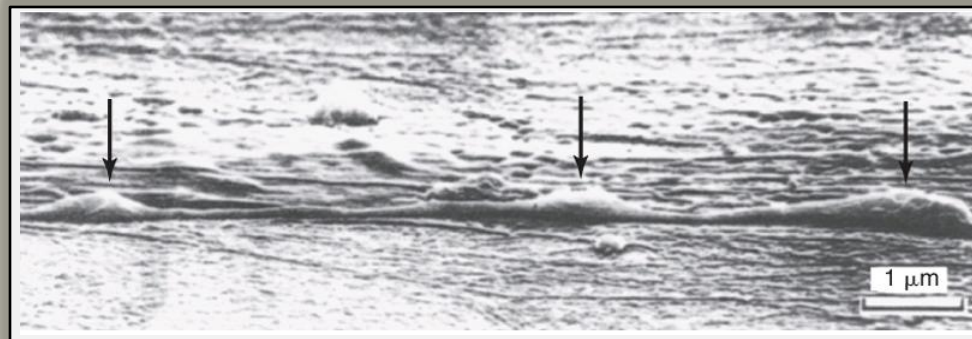
Prevertebrální a paravertebrální ganglia



Autonomní nervový systém

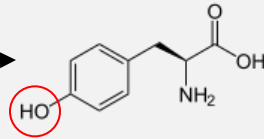


Synapse „en passant”



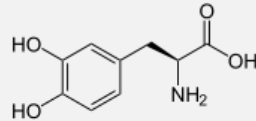
Fenylalaninhydroxyláza (játra)

Fenylalanin



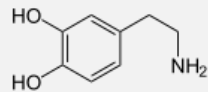
Tyrozín

Tyrozínhydroxyláza



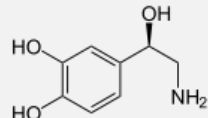
Dihydroxyfenylalanin
DOPA

Dopadekarboxyláza



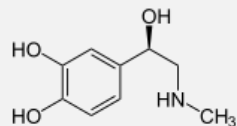
Dopamin

Dopaminhydroxyláza



Noradrenalin

Fenylethanolaminmethyltransferáza

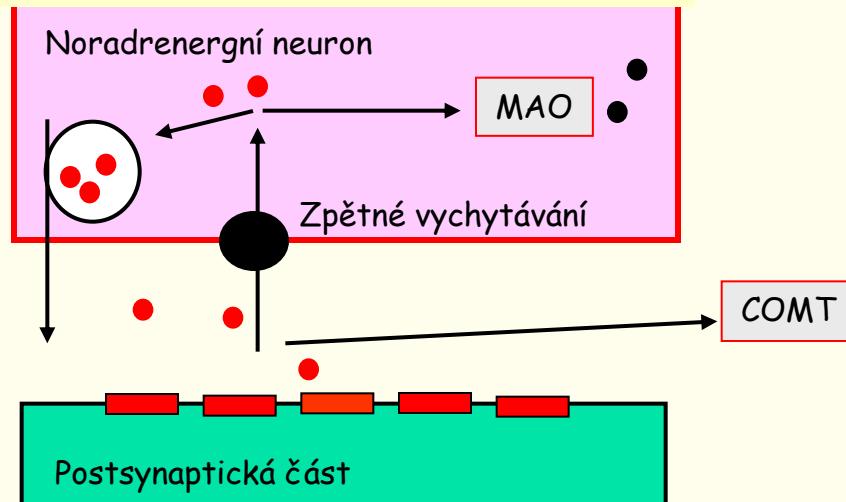


Adrenalin

CNS

Sympatikus

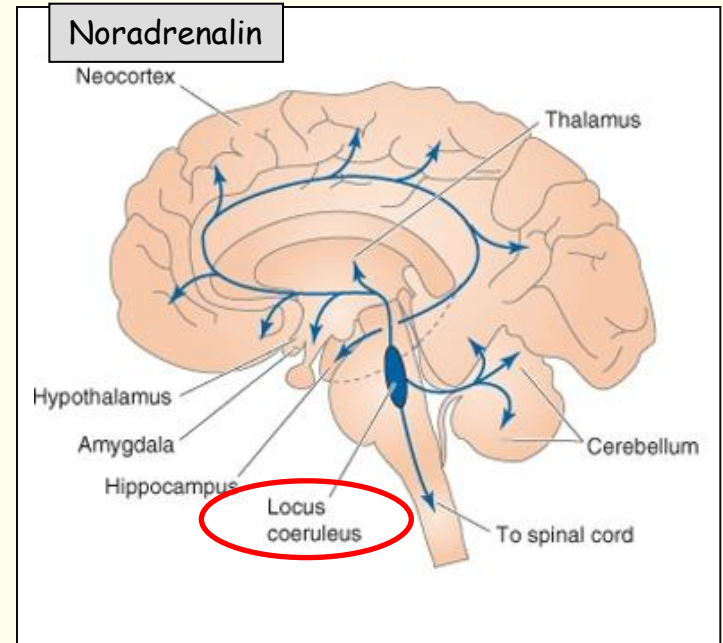
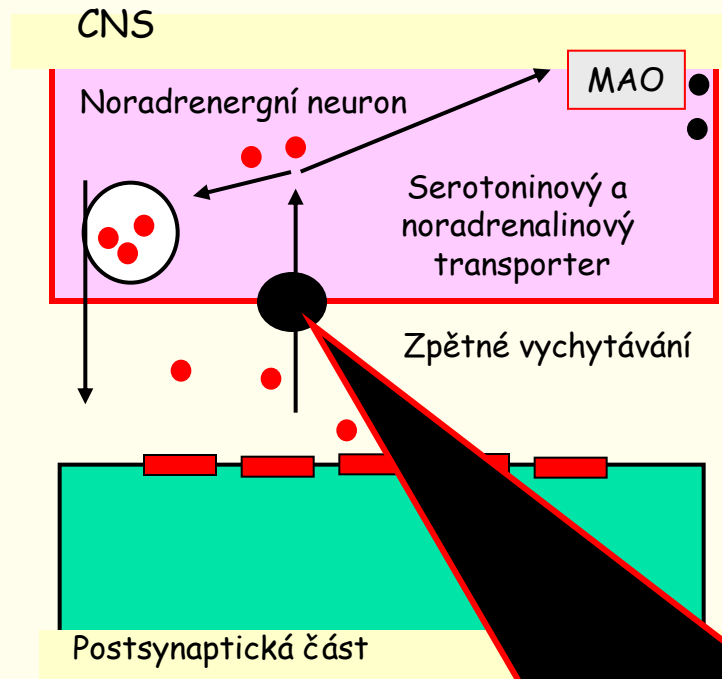
PNS - Sympatikus - Noradrenalin



Receptor	Mechanismus	Efekt
$\alpha 1$:	G_q : aktivace fosfolipázy C (PLC), $\uparrow IP_3$ a $\uparrow Ca$	Vasoconstrukce Snížená motilita střeva
$\alpha 2$:	G_i : inhibice adenylát cyklázy, $\downarrow cAMP$	Inhibice uvolňování inzulínu Kotrakce sfinkterů Snížené uvolňování neuropřenašečů
$\beta 1$	G_s : stimulace adenylát cyklázy, $\uparrow cAMP$	Zvýšení tepové frekvence Zvýšení lipolýzy
$\beta 2$	G_s : stimulace adenylát cyklázy, $\uparrow cAMP$	Relaxace hladkého svalstva
$\beta 3$	G_s : stimulace adenylát cyklázy, $\uparrow cAMP$	Zvýšení lipolýzy

Noradrenalin - CNS

Deprese, poruchy nálady, úzkost, poruchy pozornosti ADHD



Antidepresiva

(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors - SNRIs)

Inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu, který může déle účinkovat na postsynaptickém neuronu

Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Acetylcholin

Dopamin

Noradrenalin

Serotonin

Histamin

Glutamát

GABA

Glycin

Puriny

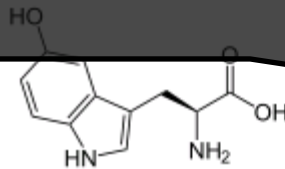
Aminy

Aminokyseliny

Biosyntéza a metabolismus

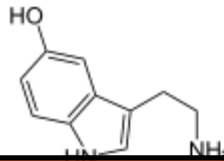
Uvolňuje serotonin ze synaptických váček

Extáze (ecstasy - MDMA - 3,4-methylenedioxyamfetamin) je nejtypičtějším zástupcem skupiny tzv. tanečních drog (původně vyvinut jako prostředek k hubnutí na základě potlačení chuti k jídlu)



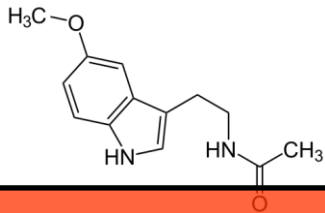
5-hydroxytryptofan

5-hydroxytryptofandekarboxyláza



Serotonin (5-HT)

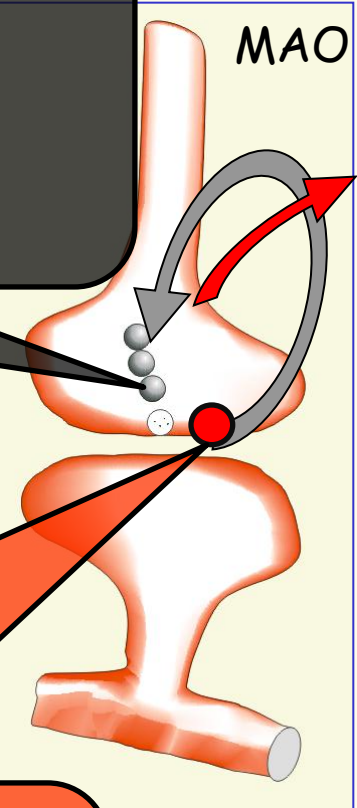
V epifýze



Serotoninový transporter (SERT) polymorfismus tohoto genu může hrát roli v: náhlé smrti novorozenců, agresivním chování u některých degenerativních chorob (AD), postraumatickém stresu, citlivosti k depresi.

Selektivní serotonin reuptake inhibitory (SSRI) se užívají u psychiatrických onemocnění a to především u obsedantně kompulsivní poruchy.

5-hydroxyindolactová kyselina

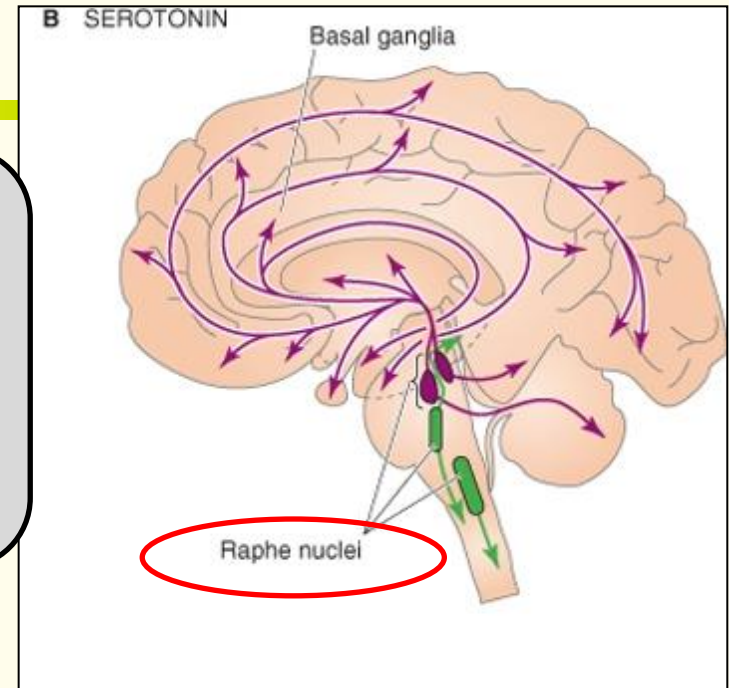


Serotoninové receptory

5-HT₃ jsou ionotropní receptory - složené z pěti podjednotek HT3A - HT3E - jsou excitační.

CNS - úzkost

PNS - nocicepce (C vlákna)



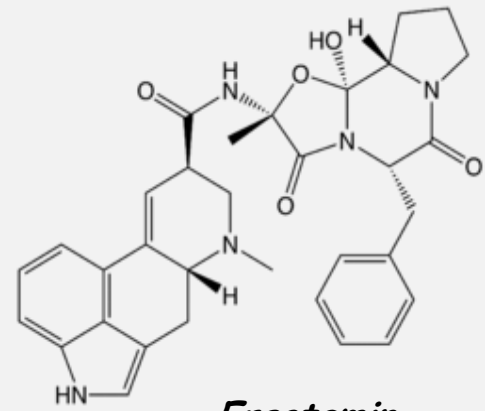
5-HT receptor

Typ	Iono/Metabotropní	Mechanismus	Účinek
5-HT1	G _i	Snižuje hladinu cAMP	Inhibitory
5-HT2	G _q	Zvyšuje IP ₃ and DAG.	Excitační
5-HT3	Ligand-gated Na ⁺ and K ⁺ kanál.	Depolarizace	Excitační
5-HT4	G _s	Zvyšuje hladinu cAMP	Excitační
5-HT5	G _i	Snižuje hladinu cAMP	Inhibiční
5-HT6	G _s	Zvyšuje hladinu cAMP	Excitační
5-HT7	G _s	Zvyšuje hladinu cAMP	Excitační

Podtypy matabotro



Námel (houba)



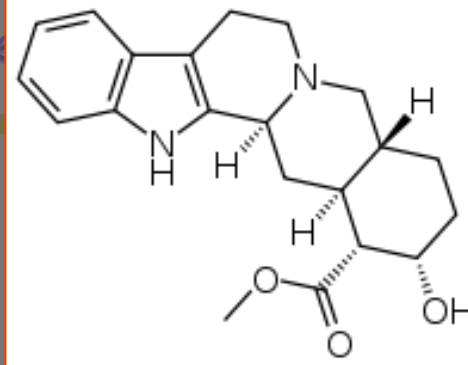
Ergotamin

Agonista
5-HT1A, 1B, 1D, rec.
Migréna, zástava krvácení

Receptor	Distribution	
5-HT1A	CNS, cévy	závislost, agrese, emesis, paměť, rýchlá dýchání, sexuální vasokonstrikce
5-HT1B	CNS, cévy	závislost, agrese, sexuální chování, vasokonstrikce
5-HT1D	CNS, cévy	úzkost, lokomoce, vasokonstrikce
5-HT1E	CNS, cévy	
5-HT1F	CNS, cévy	vasokonstrikce
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	závislost, úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	úzkost, chuť k jídlu, činnost kardiovaskulárního systému, spánek, vasokonstrikce
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty GI tract, PNS, hl svaly	závislost, úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce
5-HT3	CNS, GI Tract, PNS	závislost, úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce
5-HT4	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce
5-HT5A	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce
5-HT6	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS	úzkost, chuť k jídlu, učení, představitost, paměť, nálada, sexuální chování, spánek, termoregulace, vasokonstrikce

Antagonisté 5HT6 5HT7
Antipsychotika (schizofrenie) a antidepressiva (deprese).

Metabotropní serotoninové receptory



Yohimbin - **antagonista** adrenergických, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B a D2 a **agonista** 5-HT1A.



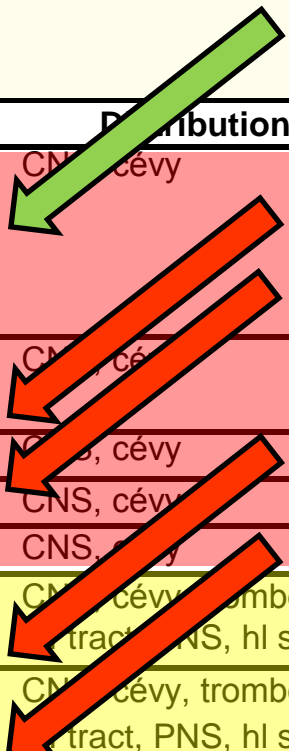
Afrodisiaka

Yohimbin je hlavním alkaloidem kůry afrického stromu **bujarníku** - (*Pausinystalia yohimbe*).

Hlavním účinkem yohimbinu je rozšíření cévního systému v oblasti pánve. To následně přináší intenzivní prokrvení penisu.

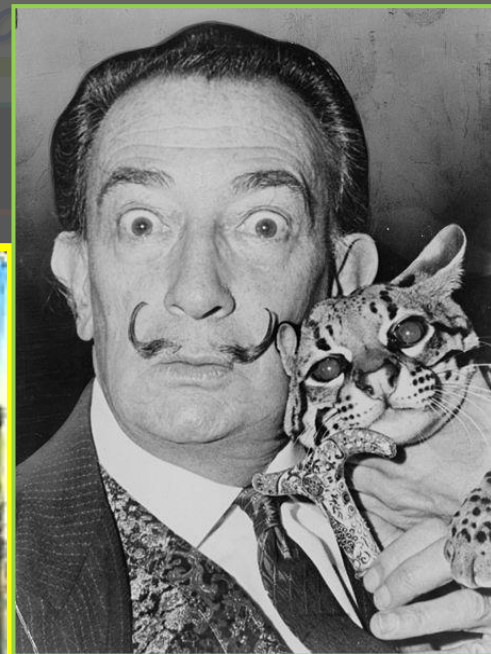
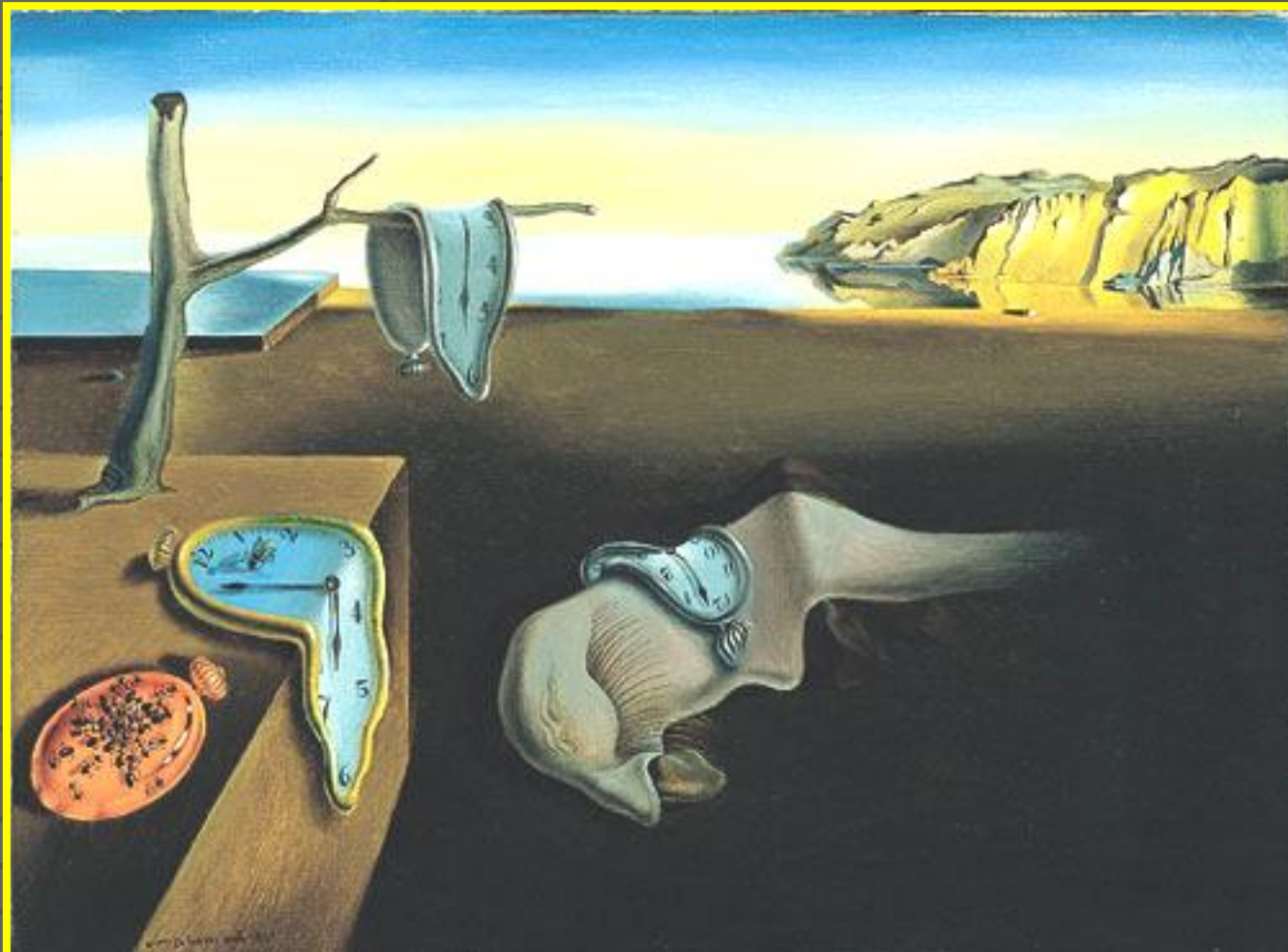
Yohimbin však bude mít také jisté účinky centrální

Receptor	Distribution
5-HT1A	CNS, cévy
5-HT1B	CNS, cévy
5-HT1D	CNS, cévy
5-HT1E	CNS, cévy
5-HT1F	CNS, cévy
5-HT2A	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly
5-HT2B	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly
5-HT2C	CNS, cévy, trombocyty, GI tract, PNS, hl svaly
5-HT3	CNS, GI Tract, PNS
5-HT4	CNS, GI Tract, PNS
5-HT5A	CNS
5-HT6	CNS
5-HT7	CNS, GI Tract, PNS



Matabotropní serotoninové receptory

AGONISTÉ



Salvador Dalí

ze nav
ní - „nootropní
tropní vědomí“.

Přetrvávání paměti

5-HT₆

AS

úzk

5-HT₇

CNS, GI Tract, PNS

úzk, paměť, náuda, ejonam, spanek, termoregulae, ~~VASOPRESIN~~

Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Acetylcholin

Dopamin

Noradrenalin

Serotonin

Histamin

Glutamát

GABA

Glycin

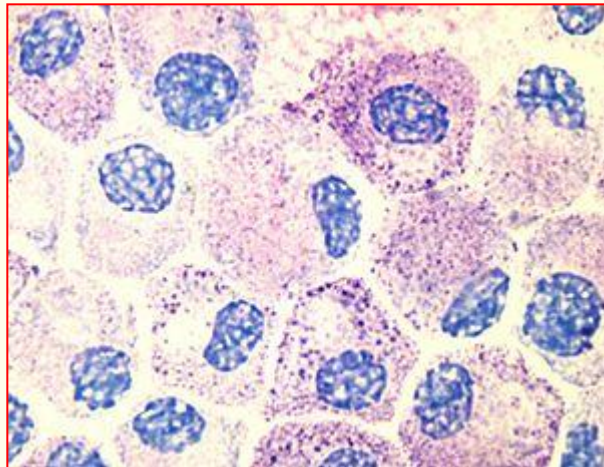
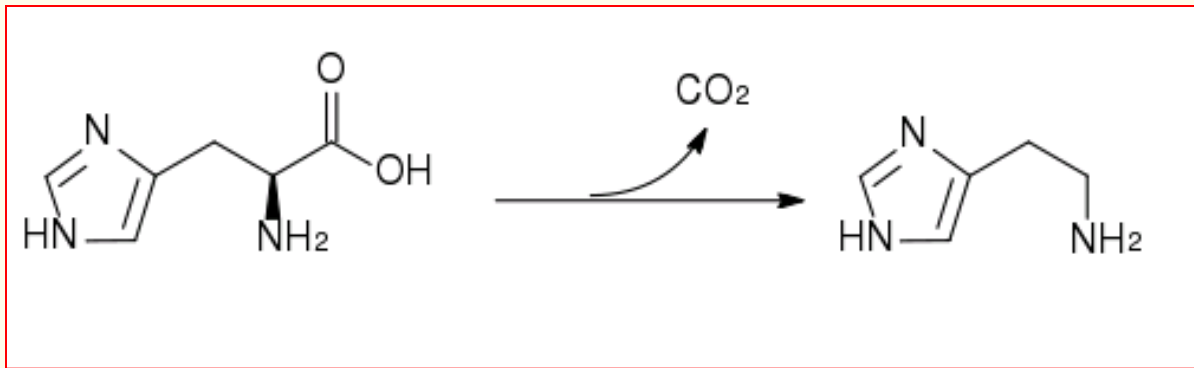
Puriny

Aminy

Aminokyseliny

Histidin

Histamin



Žírné buňky (mastocyt) jsou schopné ze svých vnitrobuněčných váčků uvolňovat heparin a histamin - význam pro alergické reakce.

H1 receptory jsou aktivovány histaminem, který je uvolňován z neuronů, které mají těla v hypotalamu - Řídí spánek - frekvence AP v bdělém stavu je ↑ - ve spánku se frekvence AP ↓ až zastavuje.

H1 antagonisté antihistaminika - vyvolávají ospalost

Histaminové receptory

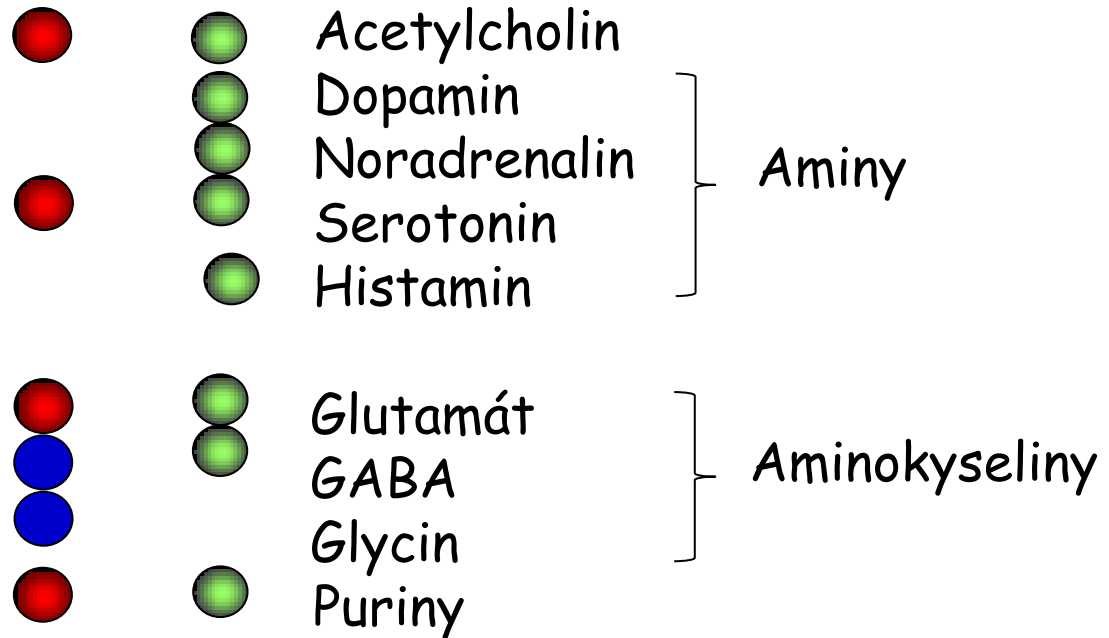
Receptor	Mechanismus	Funkce
H1	Gq	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrakce ilea • Ovlivňuje cirkadální rytmus • Systemová vasodilatace • Bronchokonstrikce (astma)
H2	Gs	<ul style="list-style-type: none"> • Zrychluje srdeční činnost • Stimuluje sekreci HCl v žaludku • Relaxace hladké svaloviny • Inhibuje syntézu protilátek a proliferaci T-buněk
H3	Gi	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropřenašeč v CNS • Presynaptické autoreceptory
H4	Gi	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotaxe žírných buněk

H3 receptor presynaptickými mechanizmy snižuje uvolňování dopaminu GABA Ach, noradrenalinu a serotoninu.

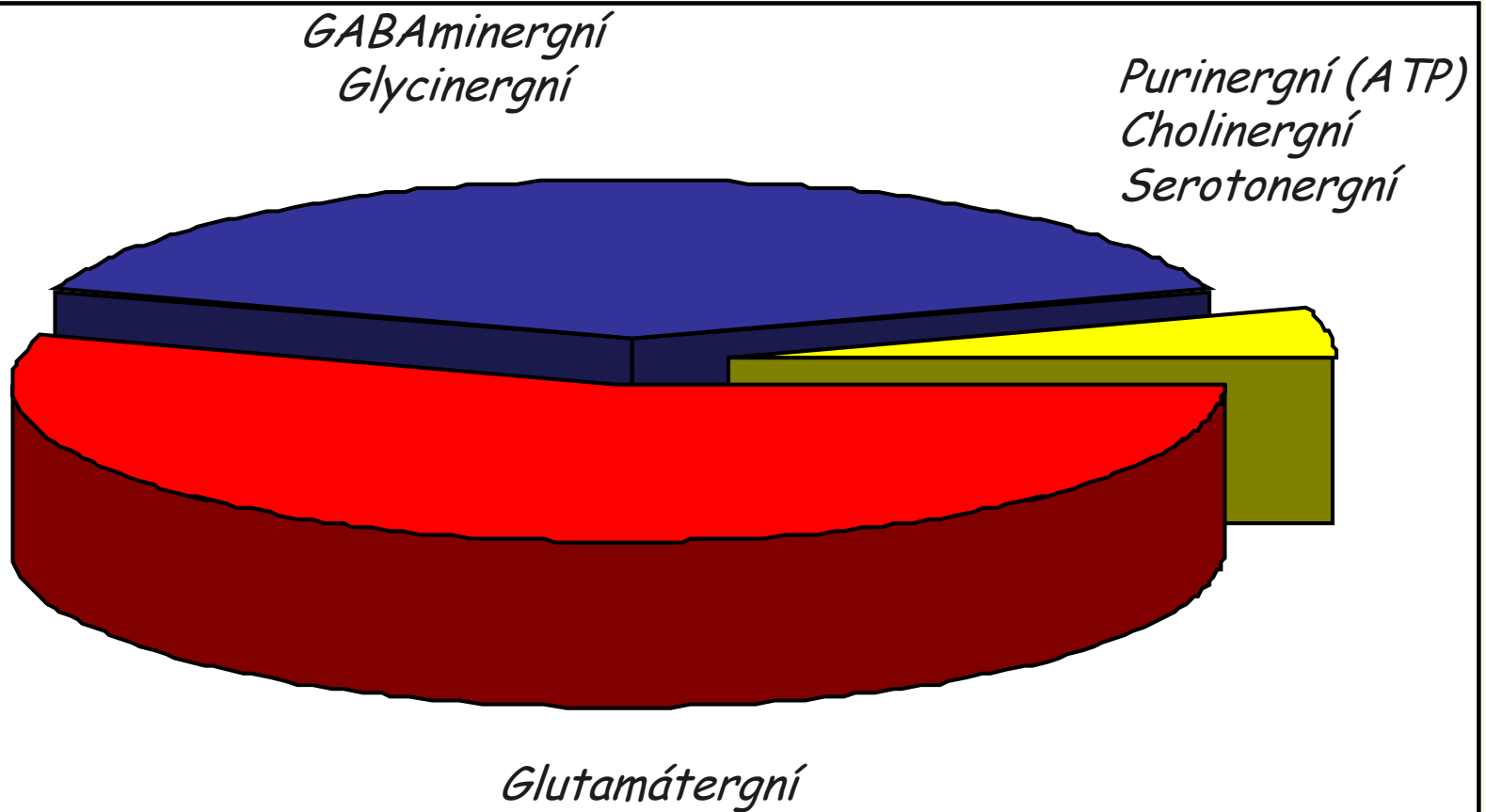
H3 receptor je cílem léků na léčbu poruch spánku a bolesti dále pak obezity, schizofrenie a ADHD

Ionotropní receptory

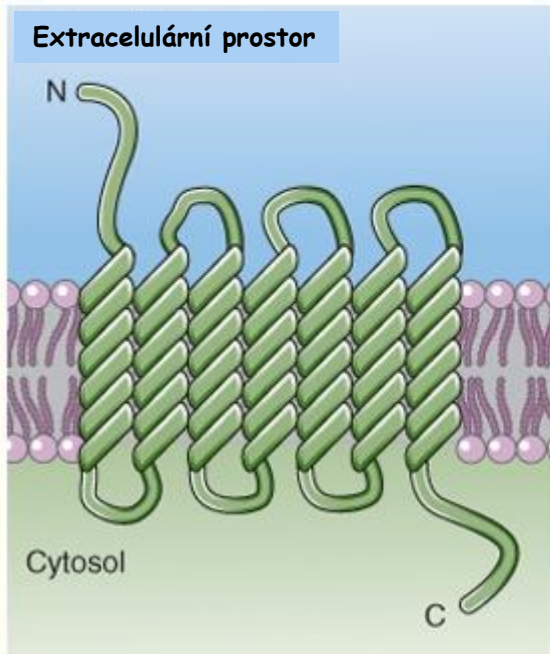
Metabotropní receptory



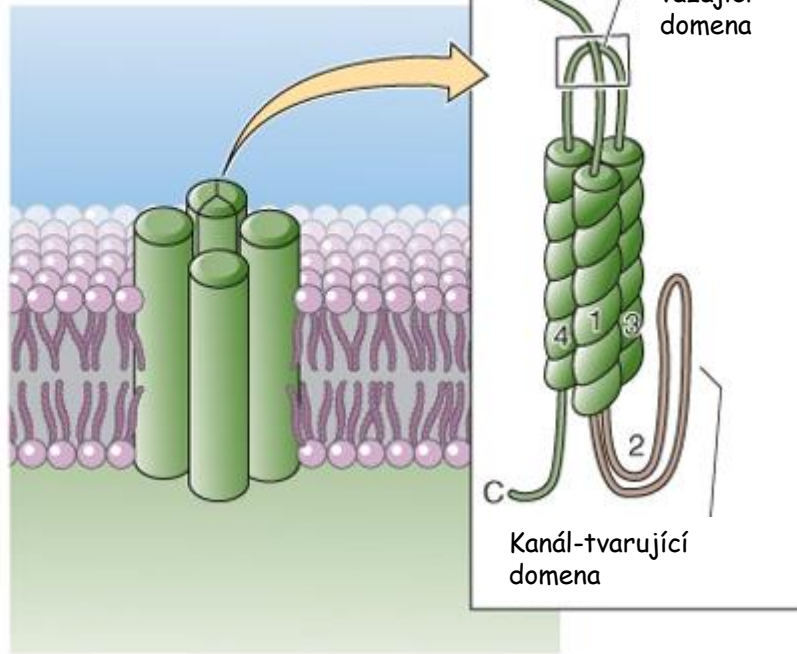
Zastoupení jednotlivých druhů synapsí v CNS



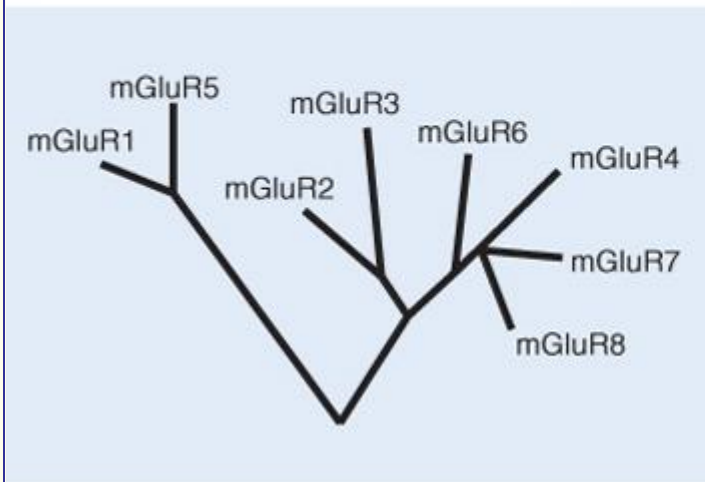
A METABOTROPNÍ GLUTAMÁTOVÉ RECEPTORY



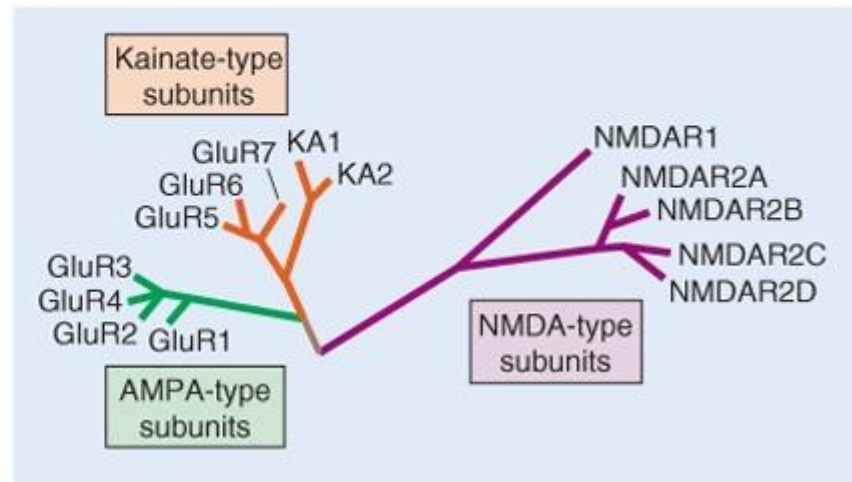
C IONOTROPNÍ GLUTAMÁTOVÉ RECEPTORY



B RODOKMEN METABOTROPNÍCH GLUTAMÁTOVÝCH RECEPTORŮ



D RODOKMEN IONOTROPNÍCH GLUTAMÁTOVÝCH RECEPTORŮ



Ionotropní glutamátové receptory

Family

Subunit Gene Chromosome

AMPA

GluA1	GRIA1	5q33
GluA2	GRIA2	4q32-33
GluA3	GRIA3	Xq25-26
GluA4	GRIA4	11q22-23

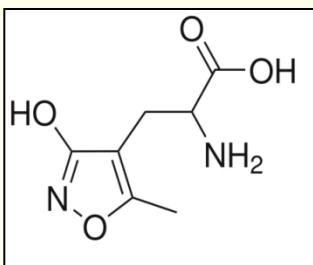
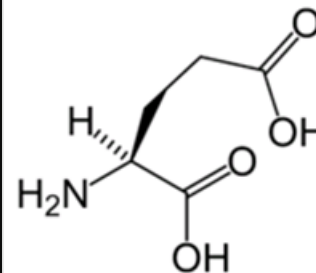
Kainate

GluK1	GRIK1	21q21.1-22.1
GluK2	GRIK2	6q16.3-q21
GluK3	GRIK3	1p34-p33
GluK4	GRIK4	11q22.3
GluK5	GRIK5	19q13.2

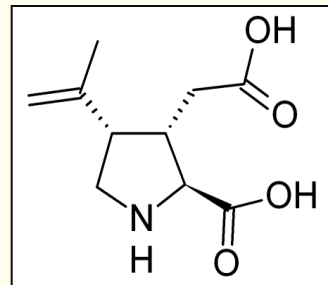
NMDA

GluN1	GRIN1	9q34.3
GluN2A	GRIN2A	16p13.2
GluN2B	GRIN2B	12p12
GluN2C	GRIN2C	17q24-q25
GluN2D	GRIN2D	19q13.1qter
GluN3A	GRIN3A	9q31.1
GluN3B	GRIN3B	19p13.3

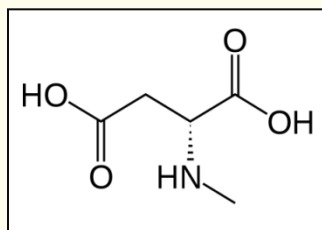
Glutamic acid



AMPA
(α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate)



Kainate



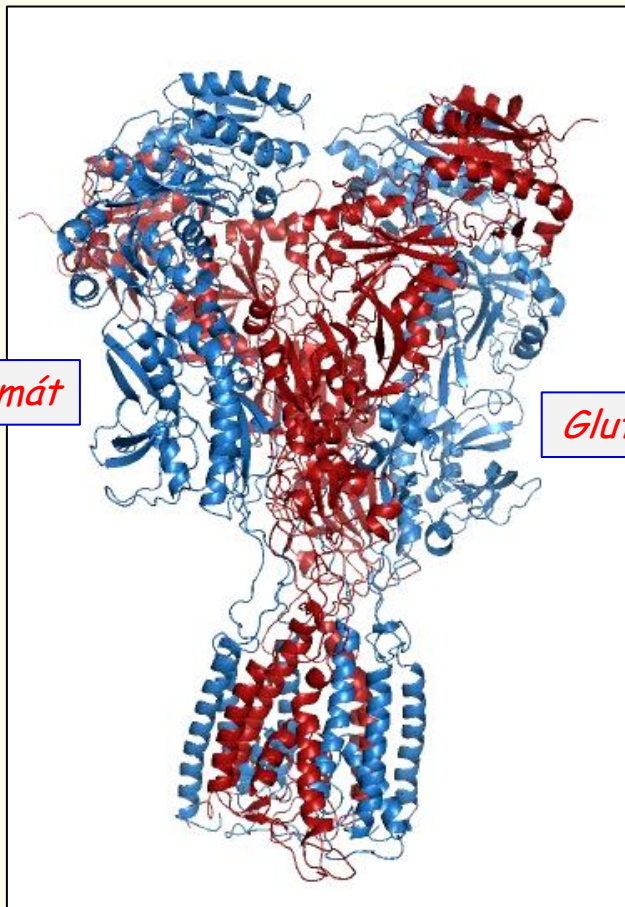
NMDA
N-methyl-D-aspartate

Metabotropní glutamátové receptory

Skupina	Receptor	Gen	Chromozom	Efekt
1	mGluR ₁	GRM1	6q24	Vzestup [Ca ²⁺] _i
	mGluR ₅	GRM5	11q14.3	Aktivace K ⁺ kanů
2	mGluR ₂	GRM2	3p21.2	Inhibice adenylát cyklázy (snížení cAMP)
	mGluR ₃	GRM3	7q21.1-q21.2	
3	mGluR ₄	GRM4	6p21.3	Aktivace Ca ²⁺ kanálů
	mGluR ₆	GRM6	5q35	
	mGluR ₇	GRM7	3p26-p25	
	mGluR ₈	GRM8	7q31.3-q32.1	

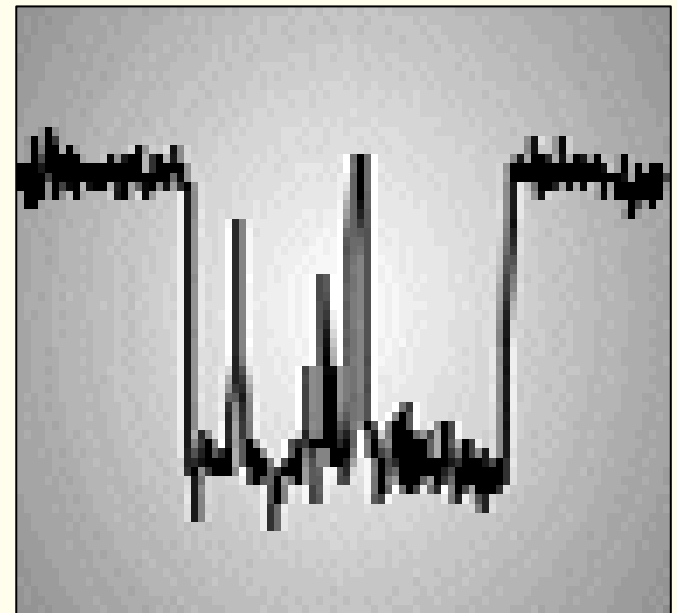
Umami je vedle čtyř základních (lidských) chutí (sladká, hořká, slaná a kyselá) pátou chutí. Název je odvozený z japonštiny (*umai*, česky *chutný*, *delikátní*). Specifický chuťový receptor pro umami taste-mGluR4 byl objeven v roce 2000 a vnímá v jídle obsaženou aminokyselinu kyselinu glutamovou nebo její soli.

Aktivace NMDA receptoru



Depolarizace

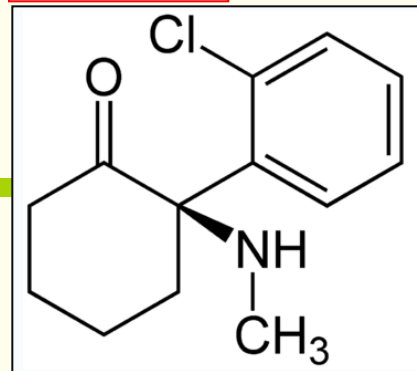
2 pA



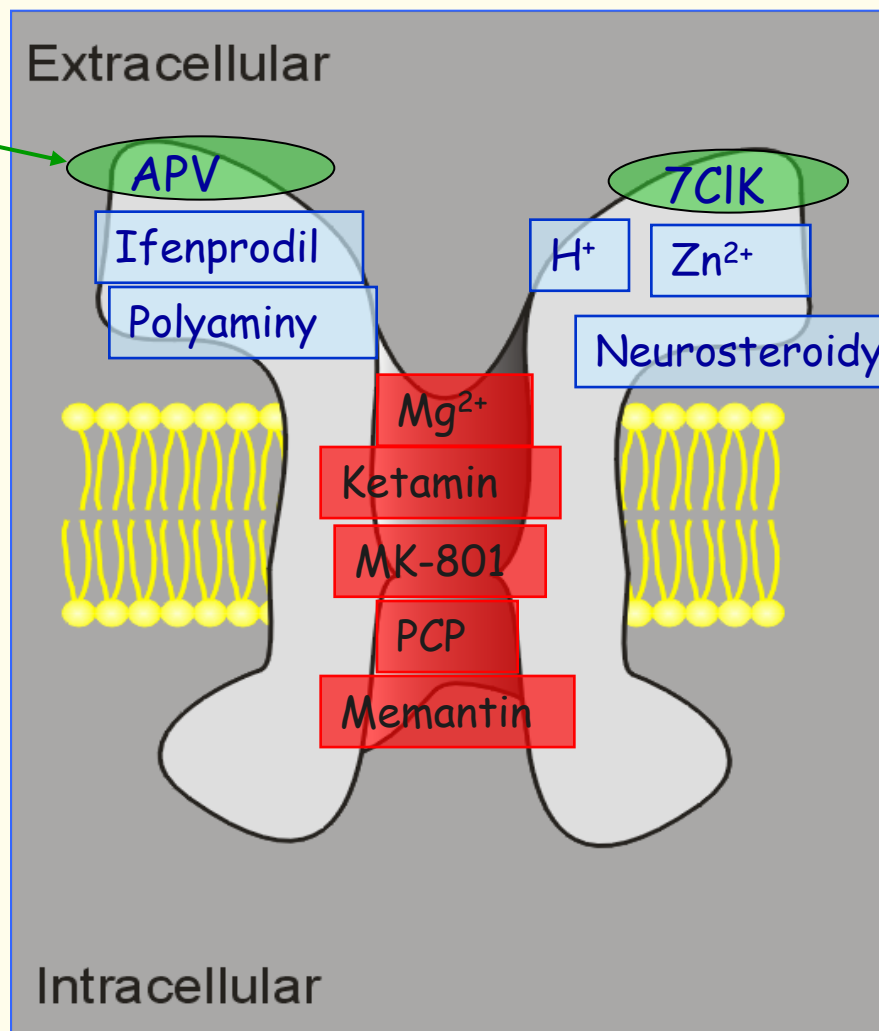
$\uparrow [\text{Ca}^{2+}]_i$

Farmakologie NMDA receptoru

Ketamin



- Agonista*
- Glutamát
- NMDA
- Koagonista*
- Glycin



Kompetitivní antagonistá

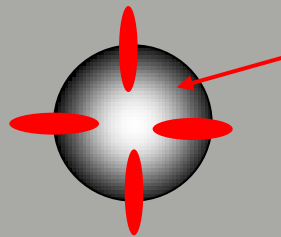
Nekompetitivní antagonistá

Nekompetitivní antagonistá - blokátor iontového kanálu

Napět'ově závislý inhibitor

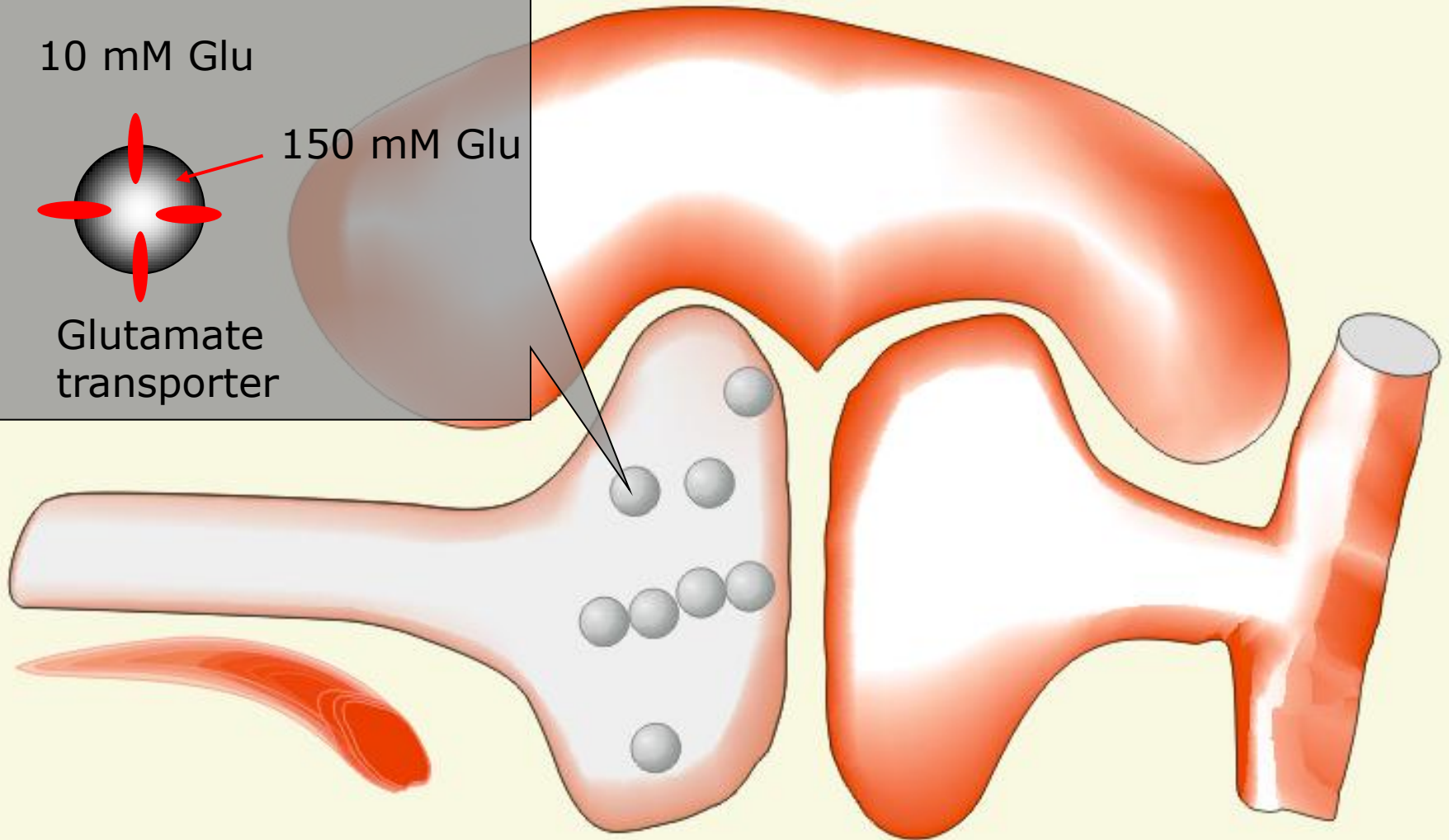
Use-dependent inhibitor

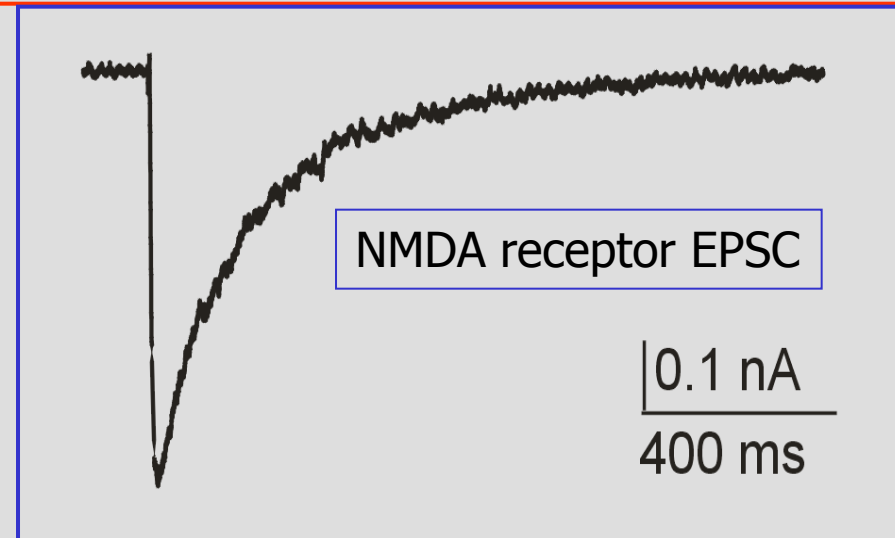
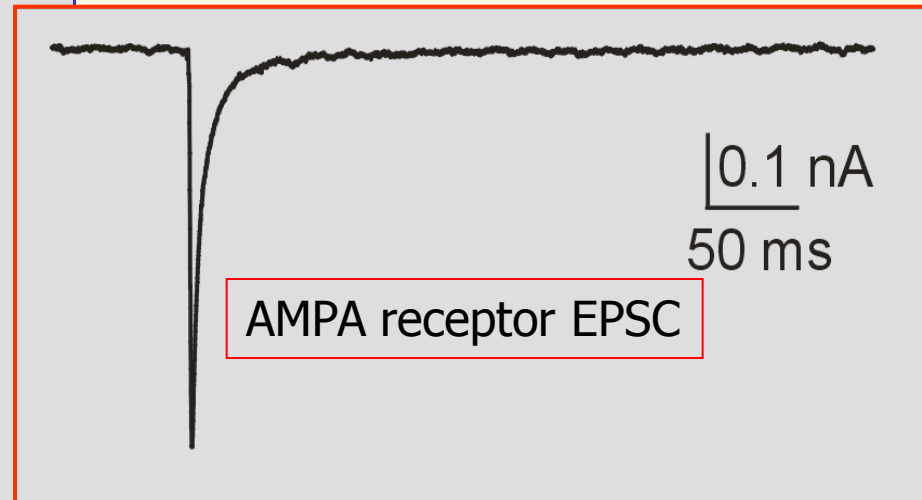
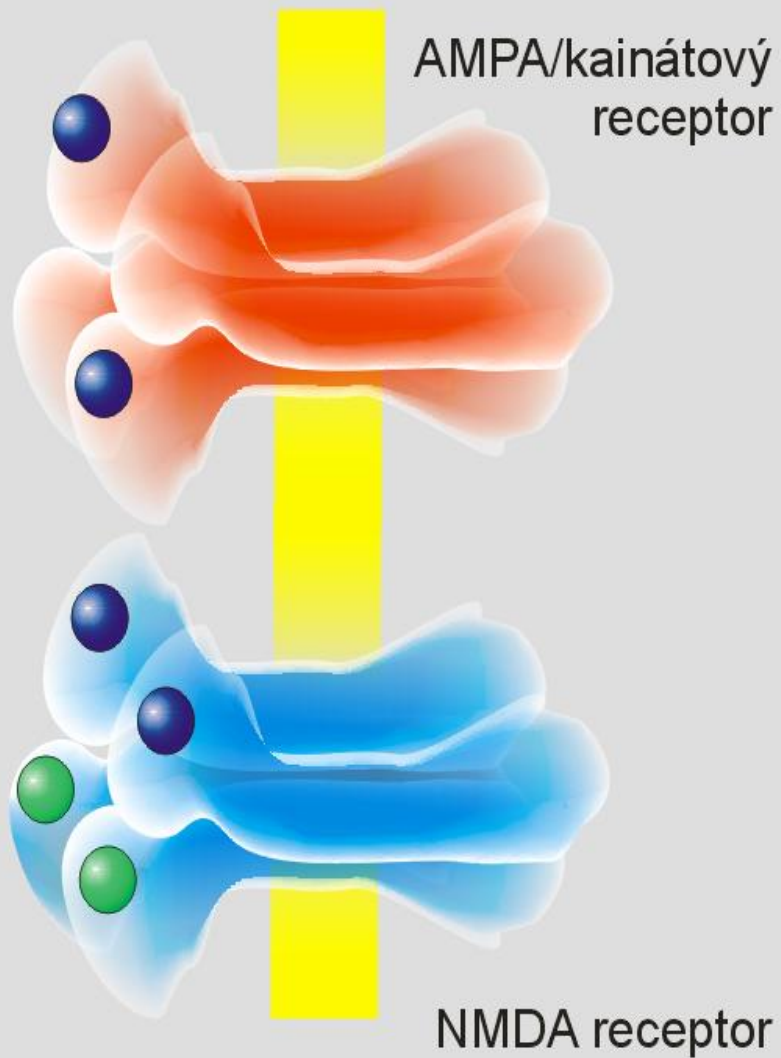
10 mM Glu



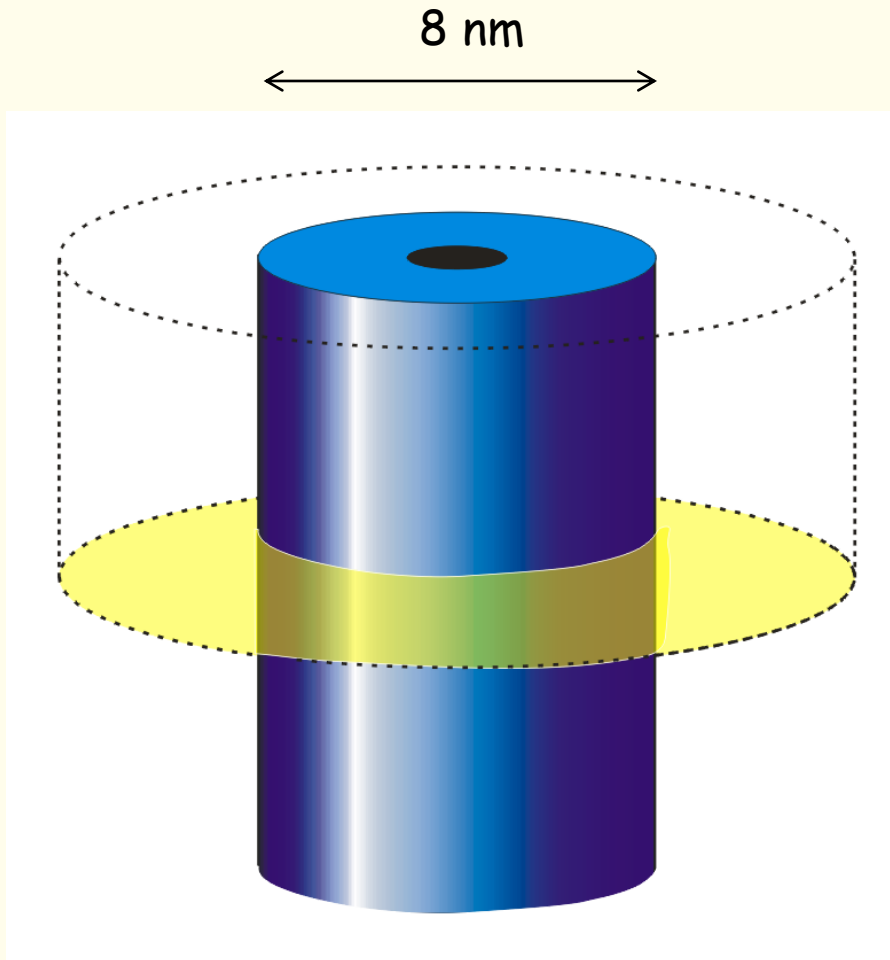
150 mM Glu

Glutamate
transporter





Kolik molekul neuropřenašeče je v blízkosti ionotropního receptoru během synaptického přenosu?



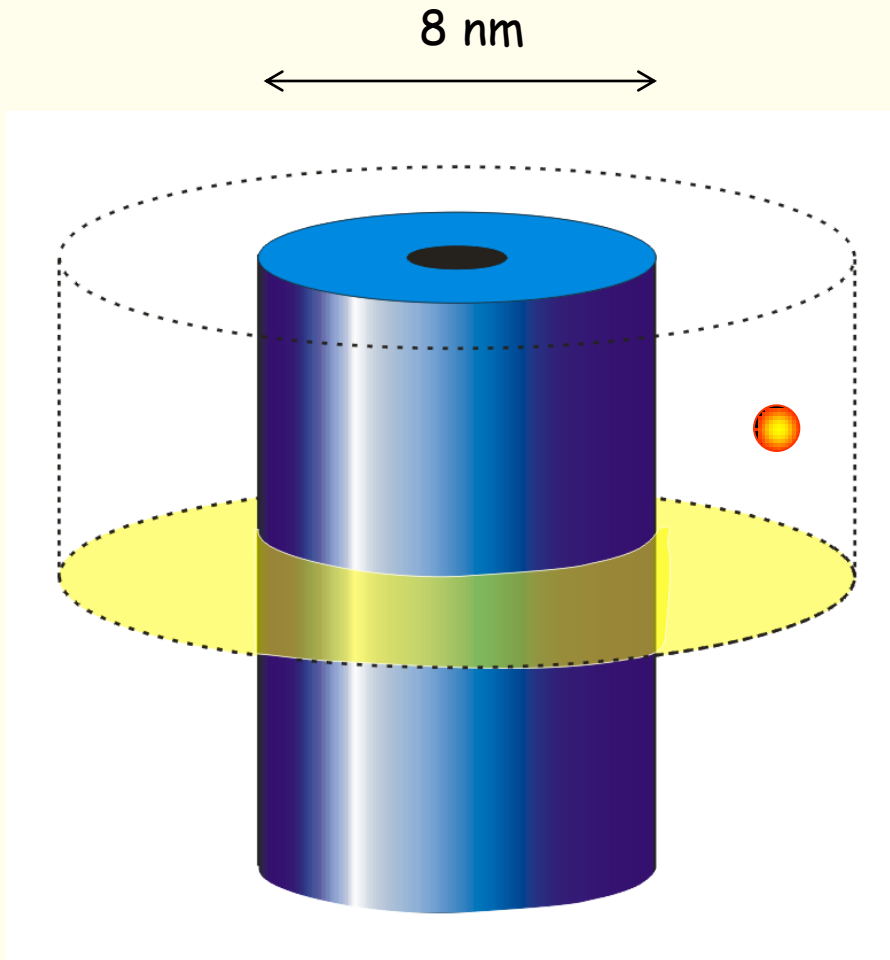
6.5 nm

Koncentrace neuropřenašeče = 1 mM

Avogadrovo číslo = $6 \cdot 10^{23}$

$V = 1000 \text{ nm}^3$

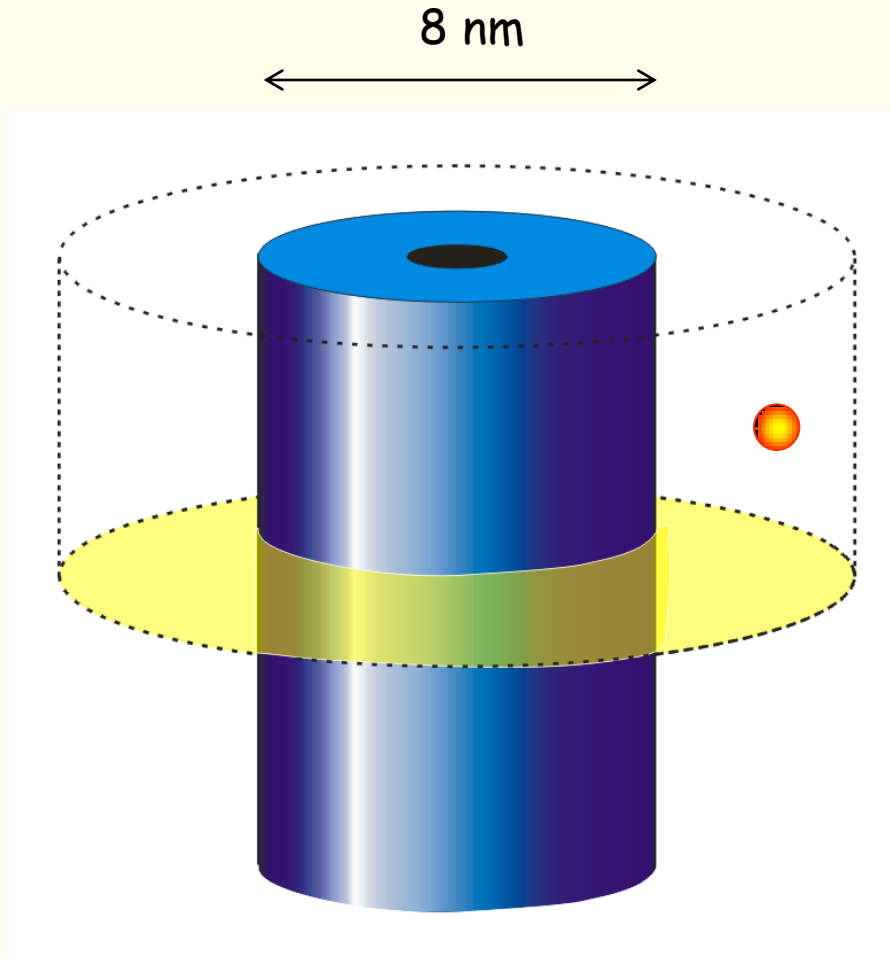
Kolik molekul neuropřenašeče je v blízkosti ionotropního receptoru během synaptického přenosu?



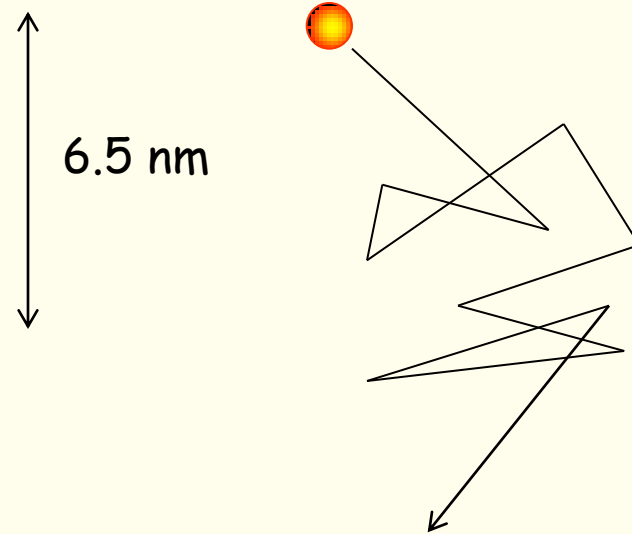
Odpověď:

Jedna molekula (0.6)

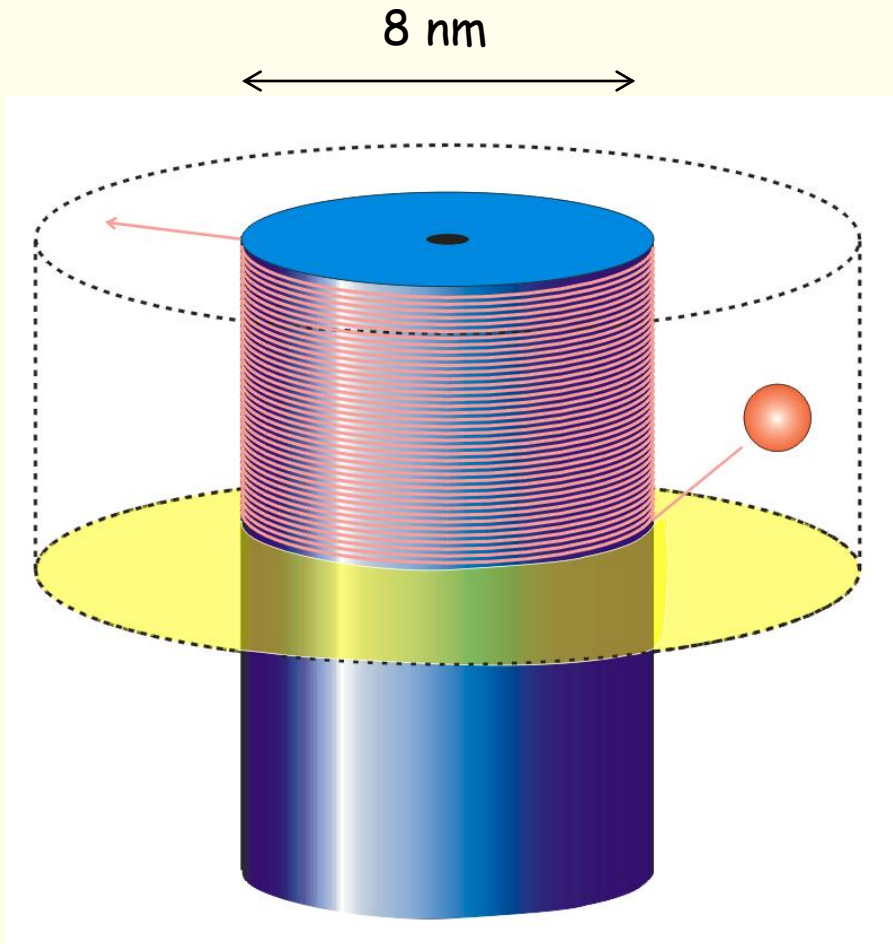
Jakou dráhu urazí molekula neuropřenašeče za 1 ms?



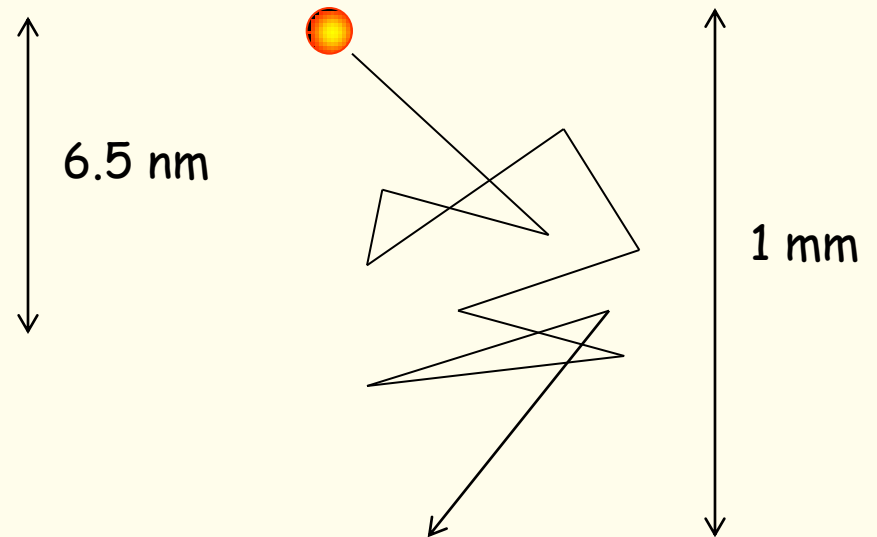
Difúze a Brownův pohyb

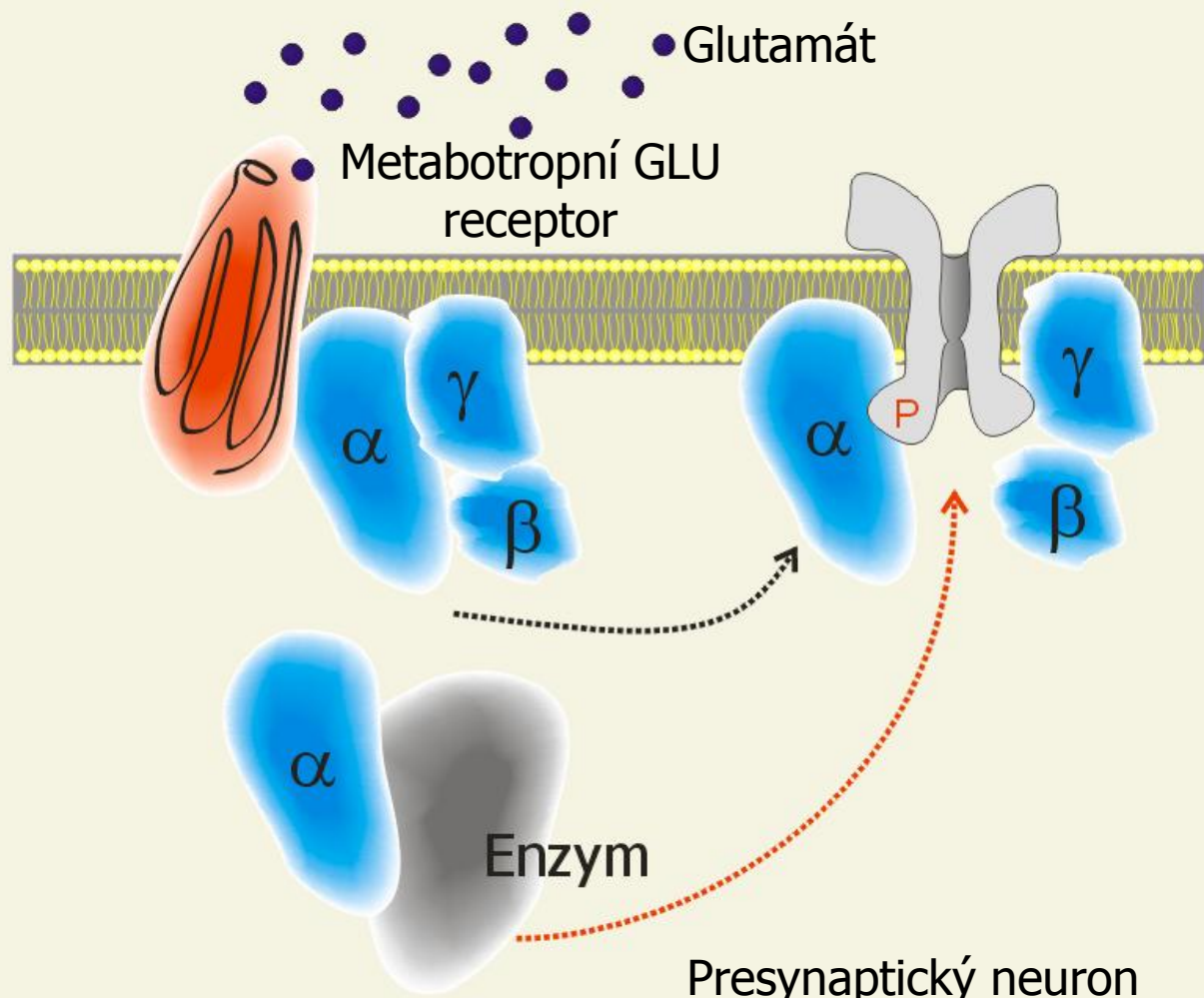


Jakou dráhu urazí molekula neuropřenašeče za 1 ms?



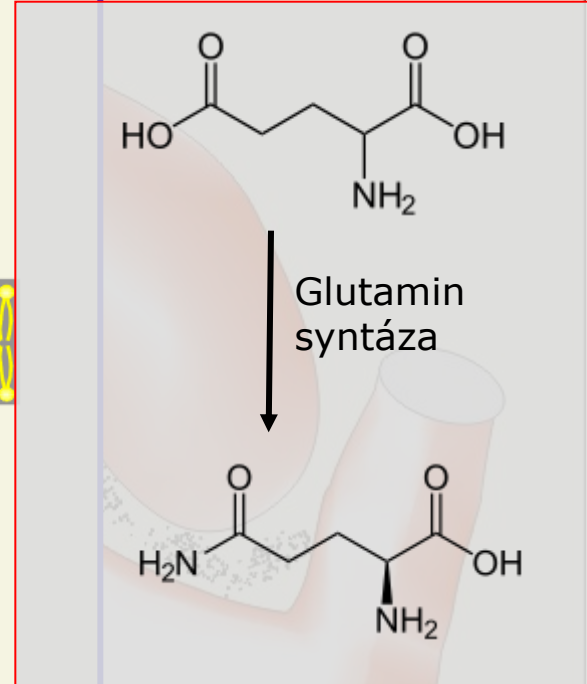
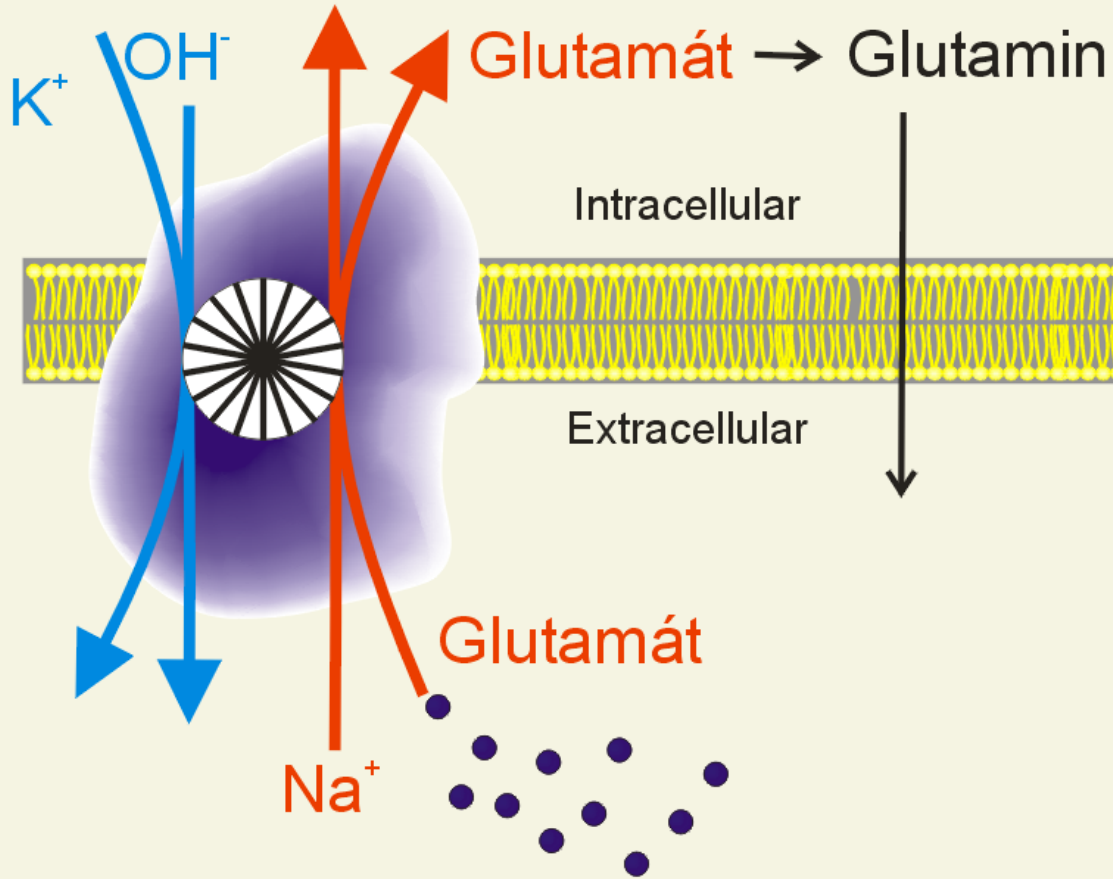
Odpověď:
1 μm



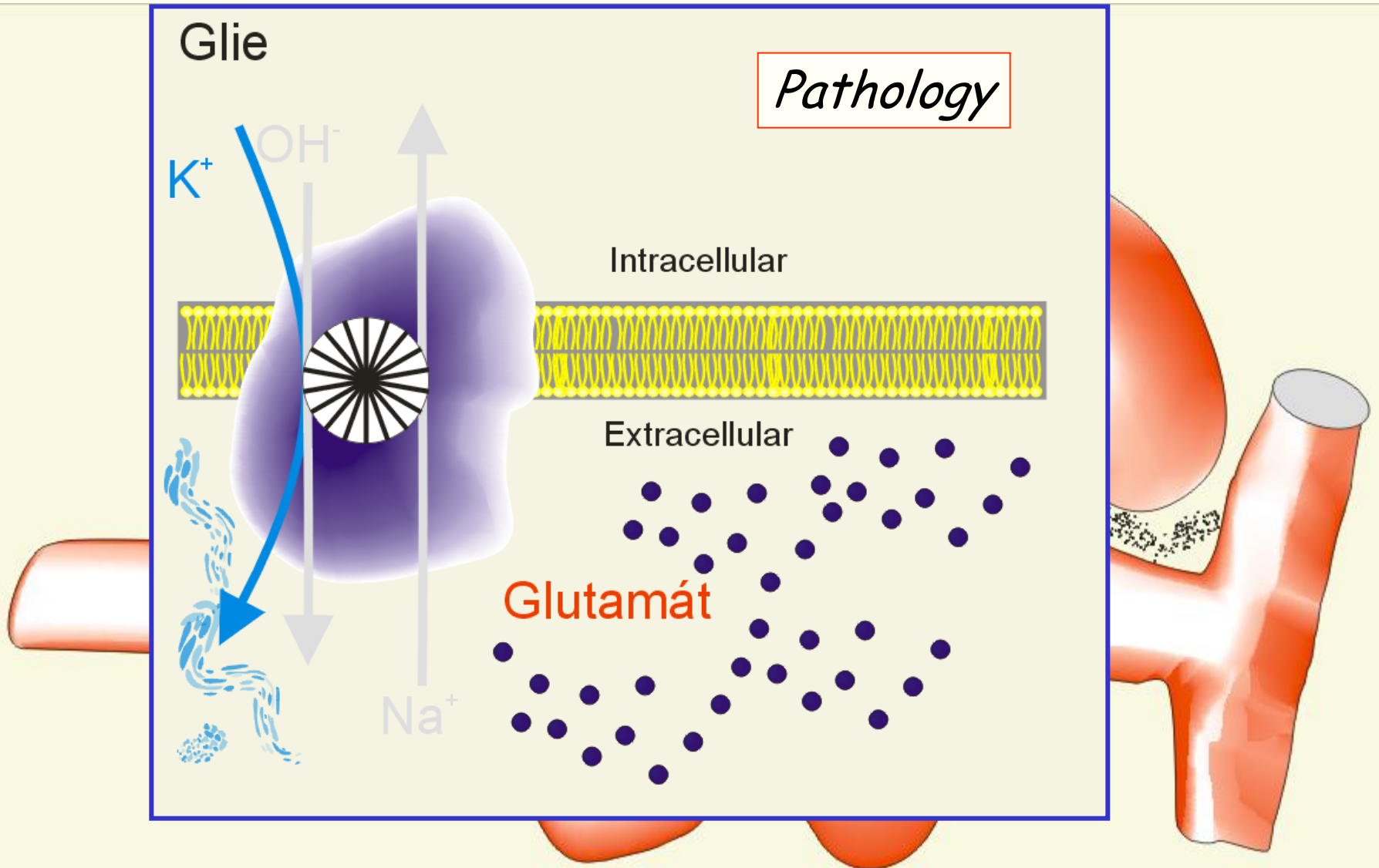


Presynaptický neuron

Glie



Excitotoxicity



Dlouhodobá potenciace synaptického přenosu LTP

Experimentální uspořádání

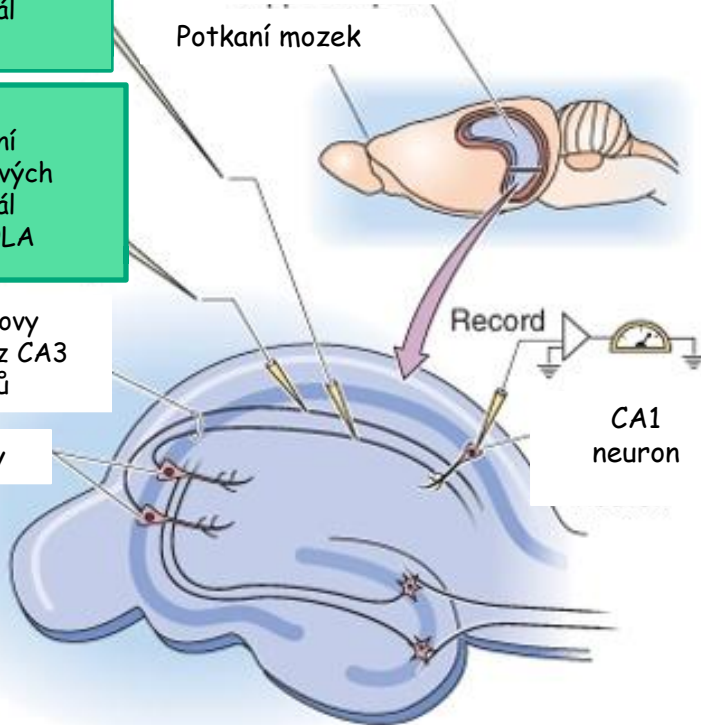
Dráždění Schafferových kolaterál TEST

Dráždění Schafferových kolaterál KONTROLA

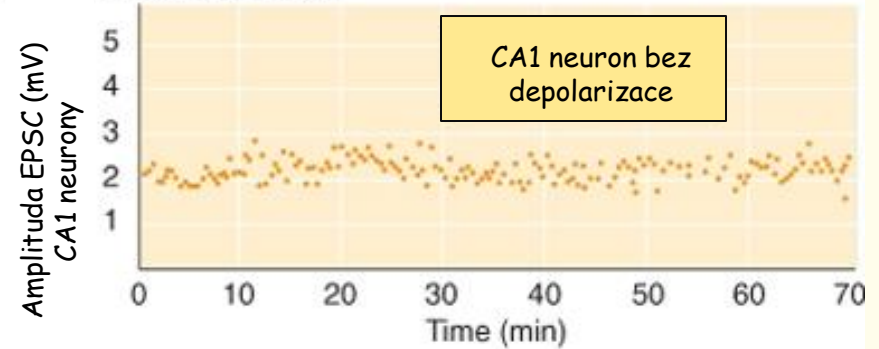
Schafferovy kolaterály (z CA3 neuronů)

CA3 neuronů

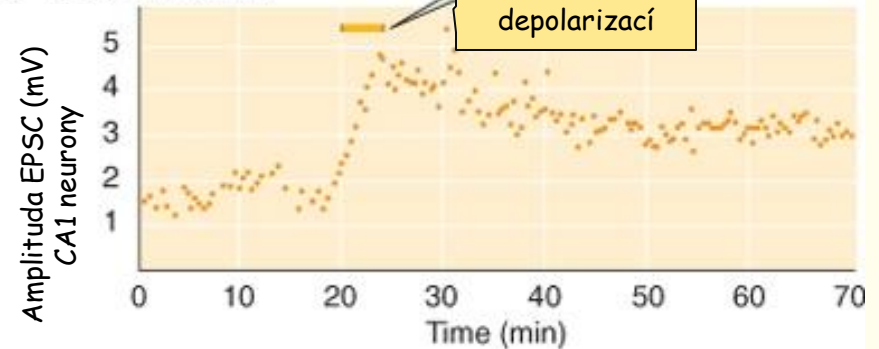
Hipokampus
Potkaní mozek



Kontrola



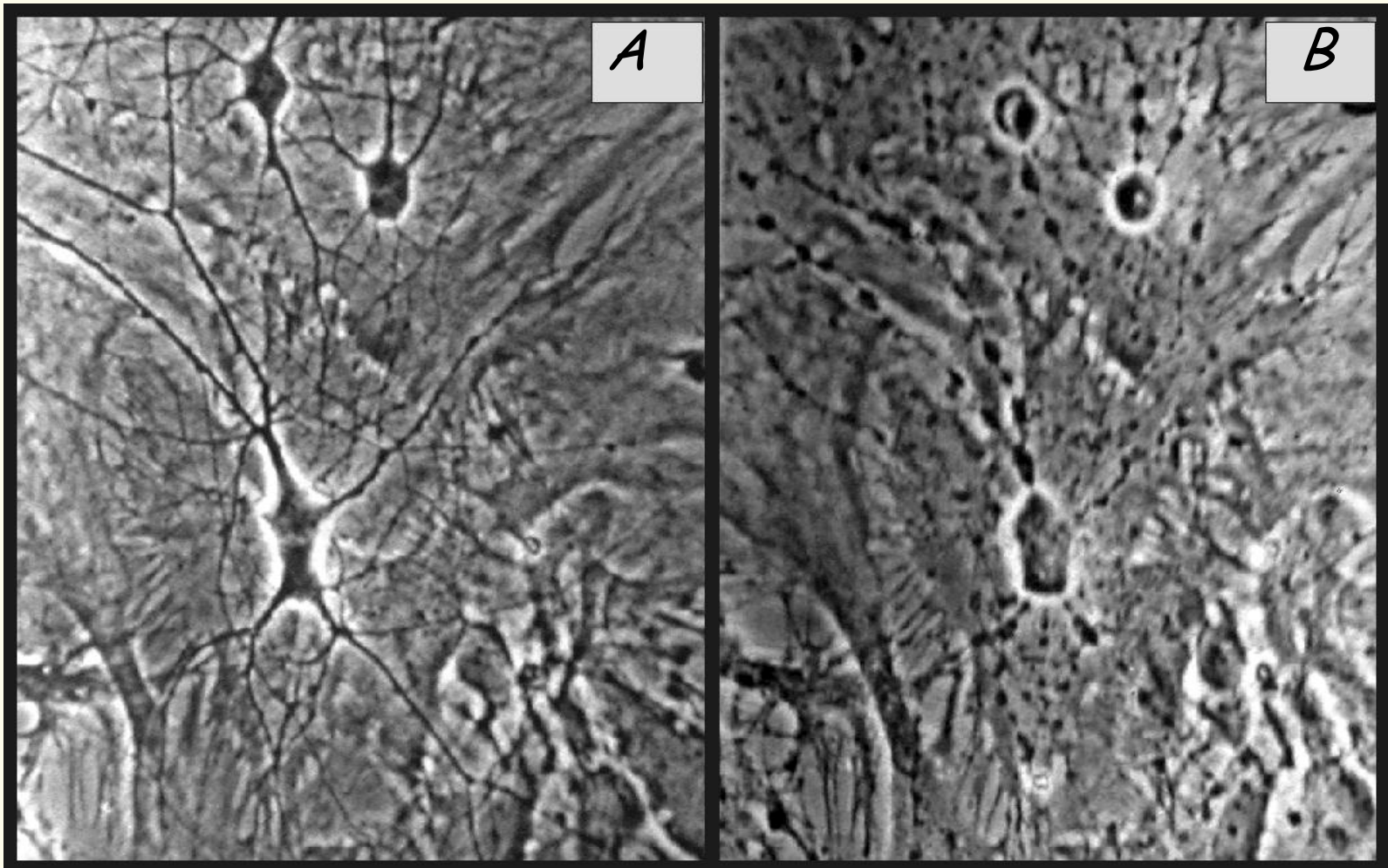
Test



Excitotoxicity

Kontrola

Glutamátu 30 min

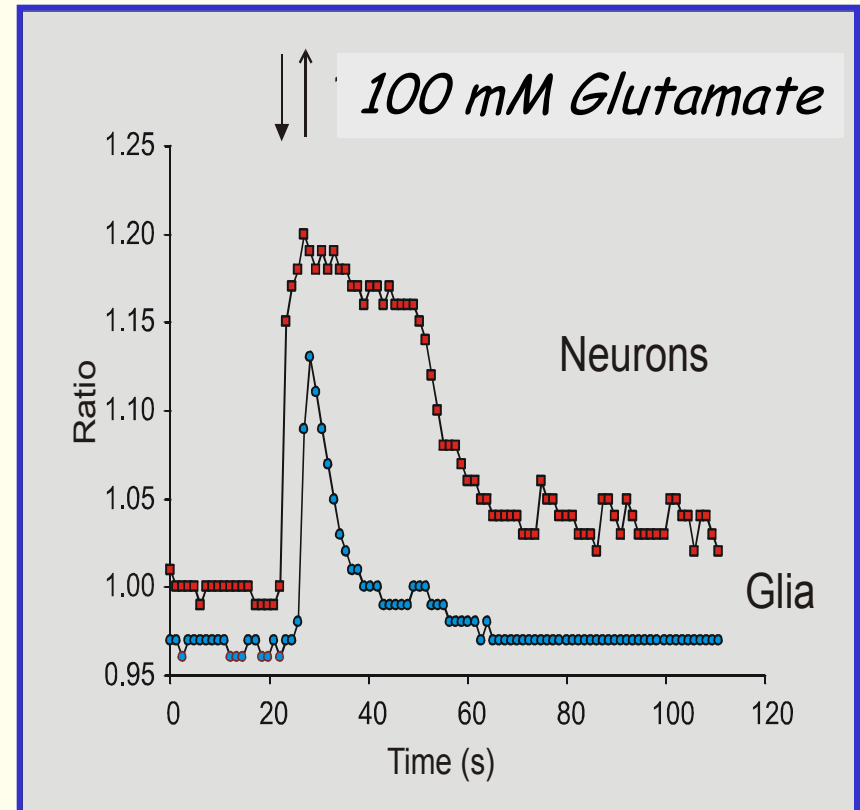
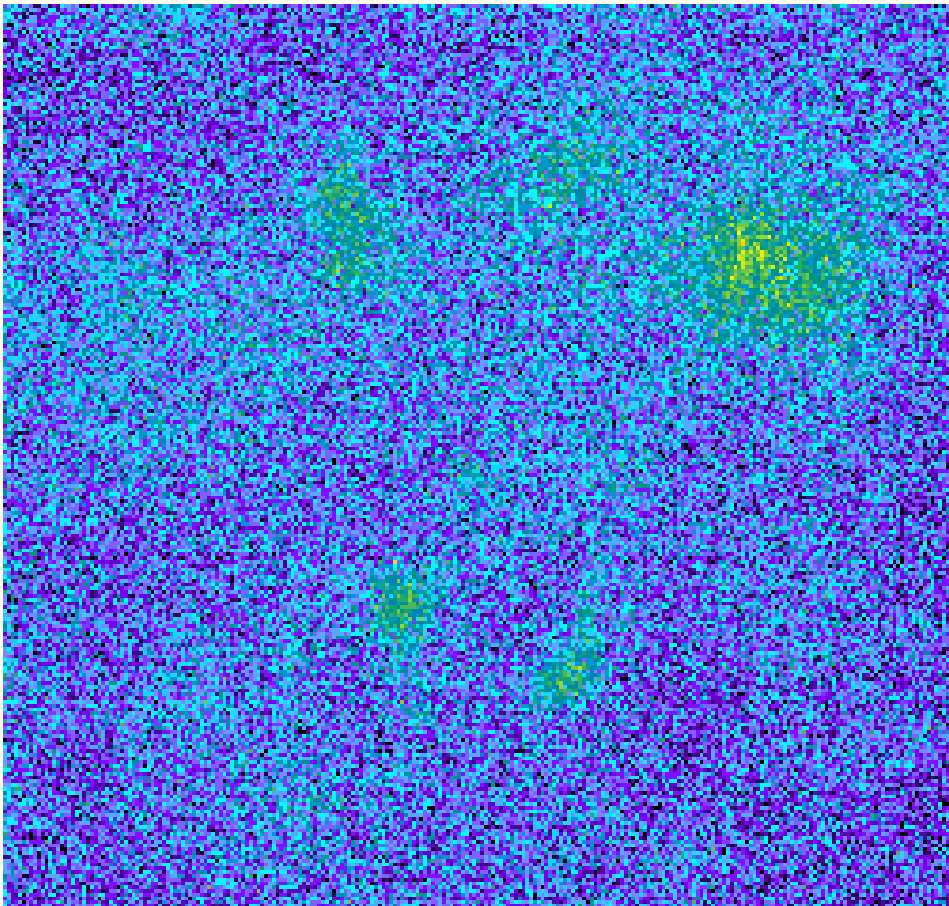


NMDA receptory a intracelulární Ca^{2+}

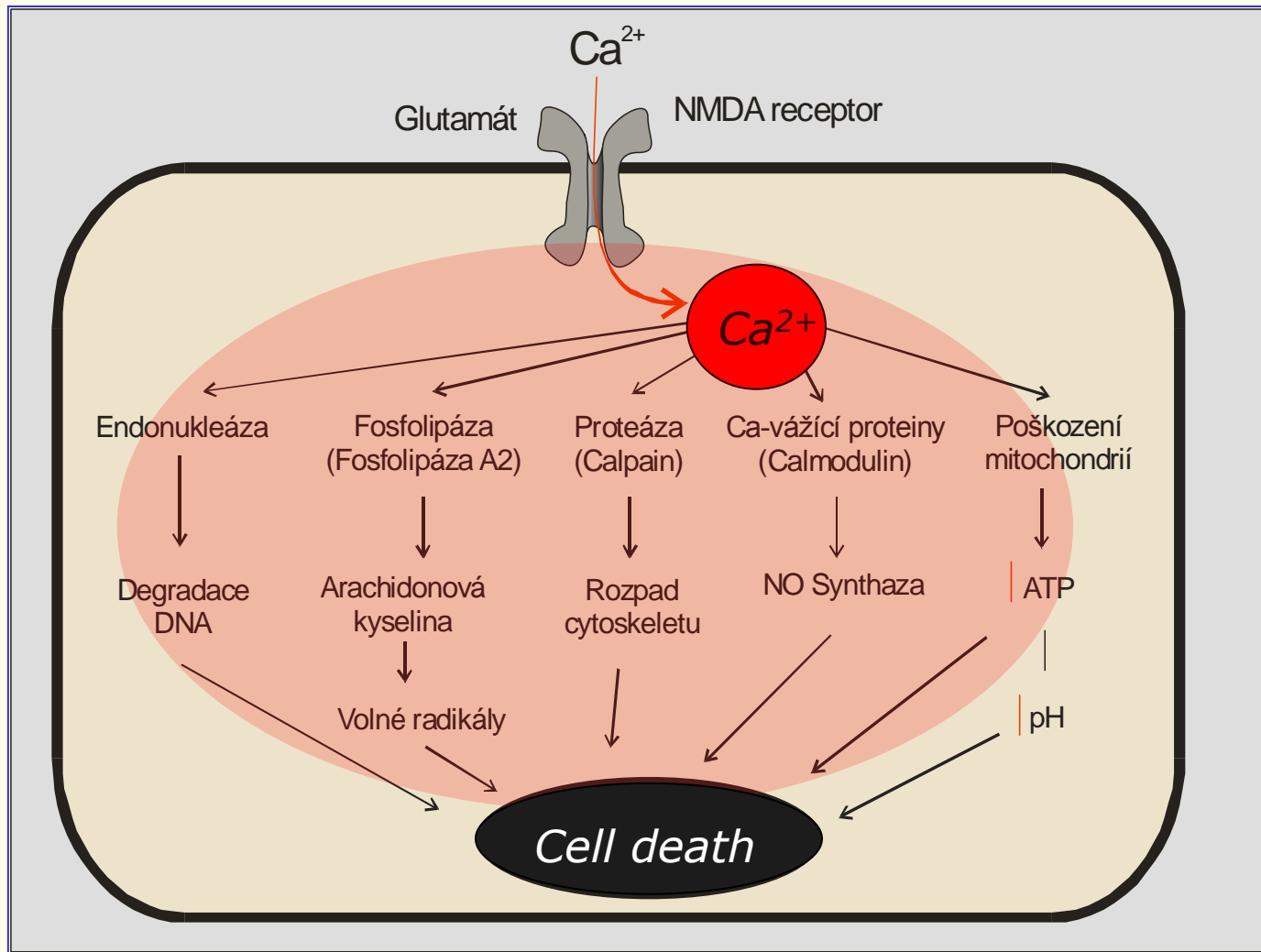
Glutamát 2 s



80 s



Cesty, které vedou k poškození buňky



Glutamate and Alzheimer dementia

? Pathology

Tonic increase in the extracellular glutamate concentration

Excessive activation of NMDA receptors

Neurodegeneration

*In: hippocampus,
nucleus basalis Meynerti,
amygdala, cortex*

**Functional changes
of glutamatergic neurons**

Alzheimer dementia



Pathology in the "glutamatergic" system

Prominent neurodegeneration

- *Alzheimer's disease*
- *Consequences of head stroke*
- *Traumatic lesion of the brain*
- *Parkinson's disease*
- *Tardive dyskinesia*
- *Huntington's disease*
- *Amyotrophic lateral sclerosis*
- *Olivopontocerebellar degeneration*
- *AIDS*
- *Allergic encephalomyelitis*

Other

- *Epilepsy*
- *Anxiety*
- *Depression*
- *Schizophrenia*
- *Chronic pain*
- *Drug addiction*

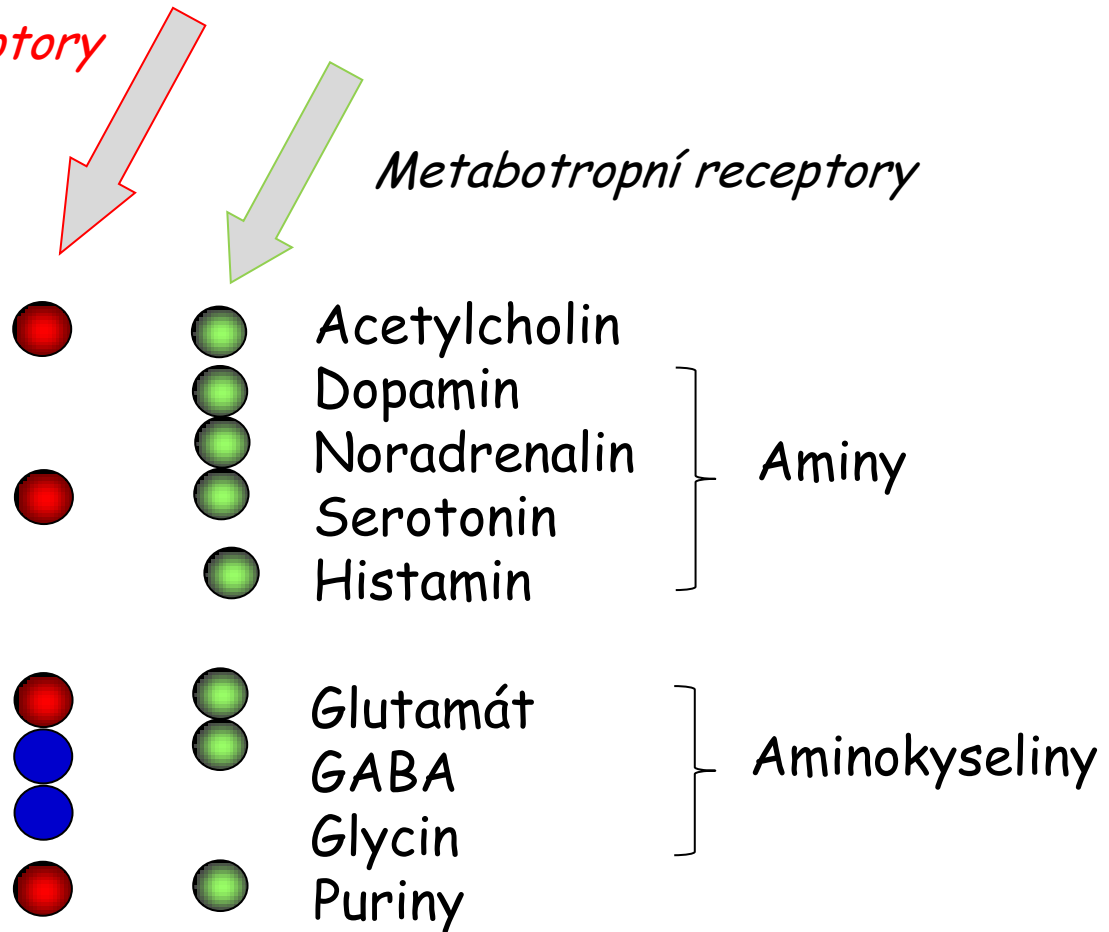
Selected de novo GRIN2B variants and their phenotypic characteristics

GluN2B mut.	Genotype	Phenotype	Age of onset	Source
P553L	c.1658C>G	ID, hypotonia	Early postnatal	(de Ligt et al., 2012)
V558I	c.1672G>A	ID	-	(Hamdan et al., 2014) (Lelieveld et al., 2016)
W607C	c.1821G>A	ID, DD, dysmorphic features	-	(Yavarna et al., 2015)
N615I	c.1844A>G	WS, ID	7 weeks	(Lemke et al., 2014)
V618G	c.1853G>A	ID, WS, Epi-encephalopathy	4 months	(Lemke et al., 2014)
S628F	c.1883G>A	ID, DD, Epi-encephalopathy	-	(Platzer et al., 2017)
E657G	c.1970A>G	ID, DD	-	(Platzer et al., 2017)
G820E	c.2459C>G	ID, microcephaly	Early postnatal	(Hamdan et al., 2014)
G820A	c.2459G>A	ID, DD, DMD, ES, ASD	-	(Platzer et al., 2017)
M824R	c.2471T>G	ID, DD, microcephaly, Rett-like picture, Epi activity on EEG	4 months	(Zhu et al., 2015)
L825V	c.2473T>G	ASD	-	(Awadalla et al., 2010) (Swanger et al., 2016)

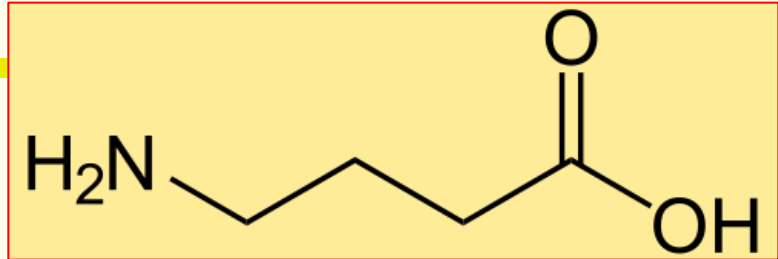
ID - intellectual disability; DD - developmental delay; WS - West syndrome; Epi - epilepsy and/or seizures, infantile spasms; ASD - Autism Spectrum Disorder; DMD - Dyskinetic movement disorder; ES - epileptic spasms; GVL - generalised cerebral volume loss

Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



GABA receptory



$GABA_A$ receptory - ionotropní receptory

$GABA_B$ receptory - metabotropní receptory

- $GABA_{B1}$
- $GABA_{B2}$

Snižují aktivitu adenylát cyklázy
(snižují Ca^{2+} vodivost a zvyšují K^+)

- Některé účinky alkoholu jsou zprostředkovány $GABA_B$ receptory
- Bolest
- Vývoj CNS

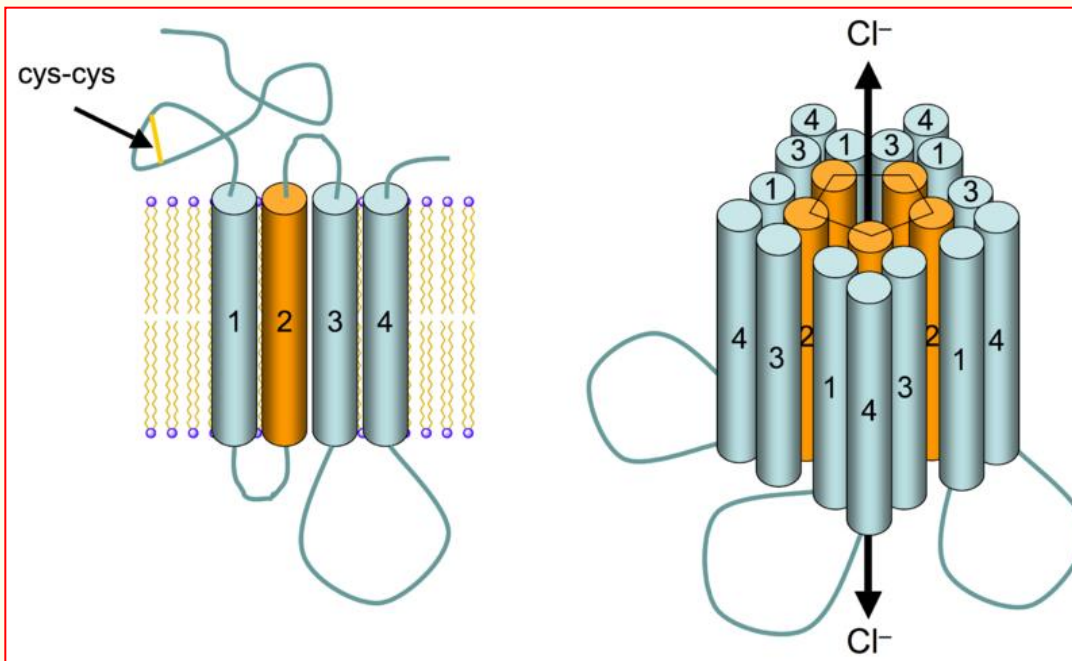
Iontropni $GABA_A$ receptory

α (alfa) podjednotka (6) $GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6$
 β (beta) podjednotka (3) $GABRB1, GABRB2, GABRB3$
 γ (gama) podjednotka (3) $GABRG1, GABRG2, GABRG3$
 δ (delta) podjednotka (3) $GABRD$
 ϵ (epsilon) podjednotka $GABRE$
 π (pi) podjednotka $GABRP$
 θ (theta) podjednotka $GABRQ$

19 podjednotek

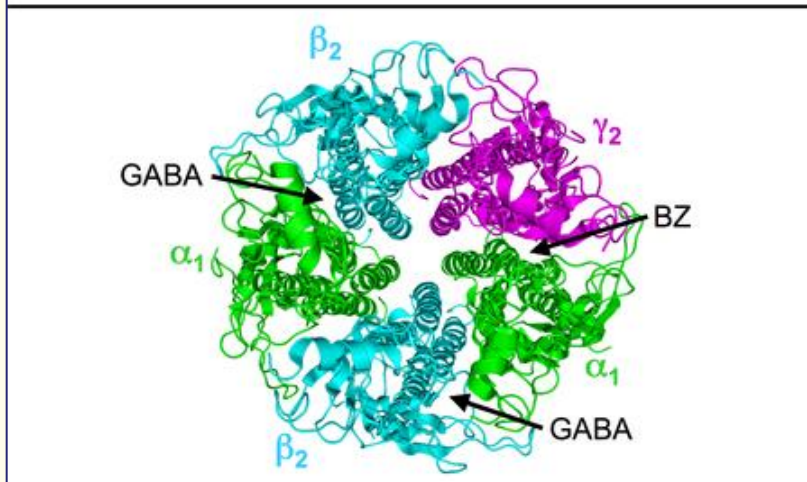
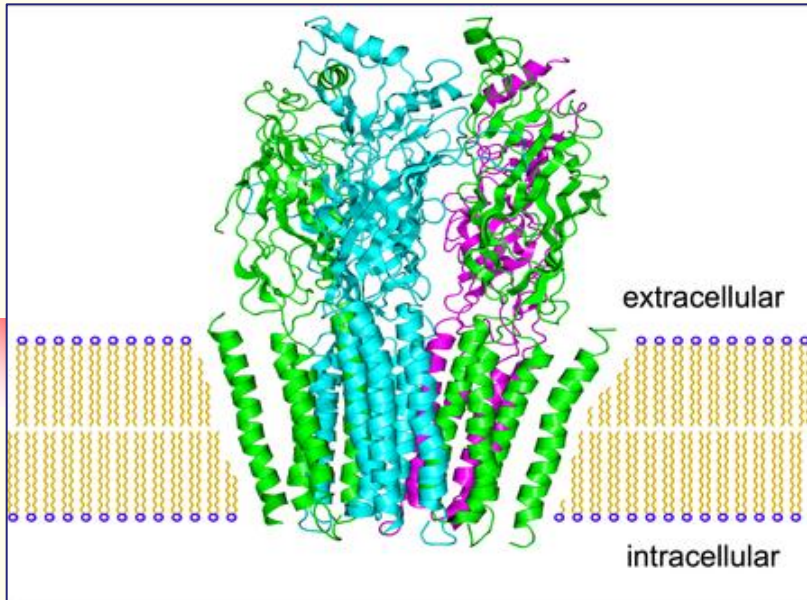
ρ (rho) podjednotka

$GABRR1, GABRR2, GABRR3$ (ty se však nespojují s $GABRA - Q$ podjednotkami, ale homooligomerizují se navzájem a vytvářejí $GABA_{A-\rho}$ receptory (dříve $GABA_C$ receptory) - Vyskytují se v sítnici.

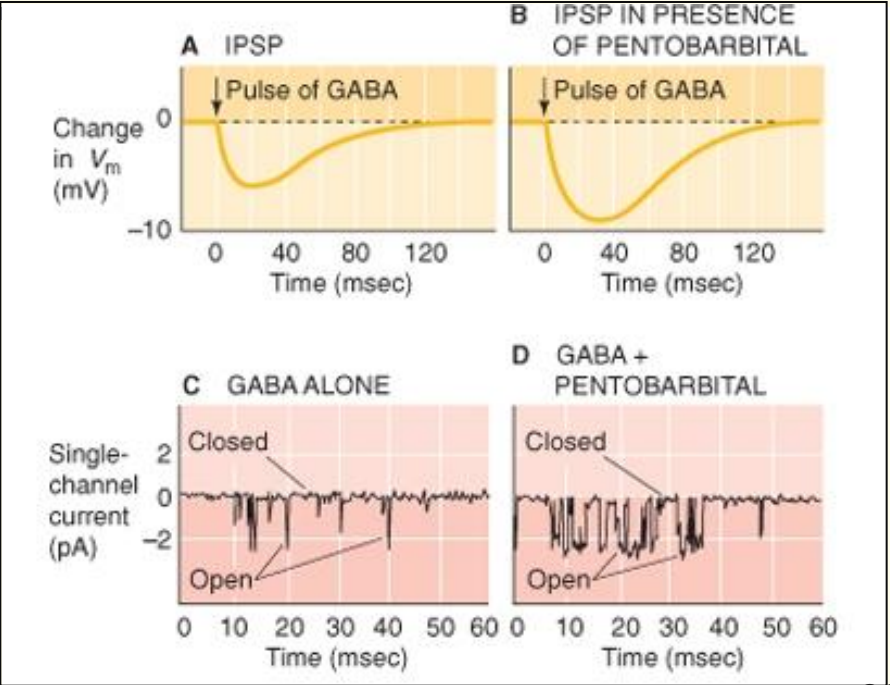


Iontropni GABA_A receptory

GABA_A receptory jsou tvořeny pěti podjednotkami - vždy obsahují α a β podjednotky - nejčastější podjednotkové složení je $\alpha_2\beta_2\gamma$

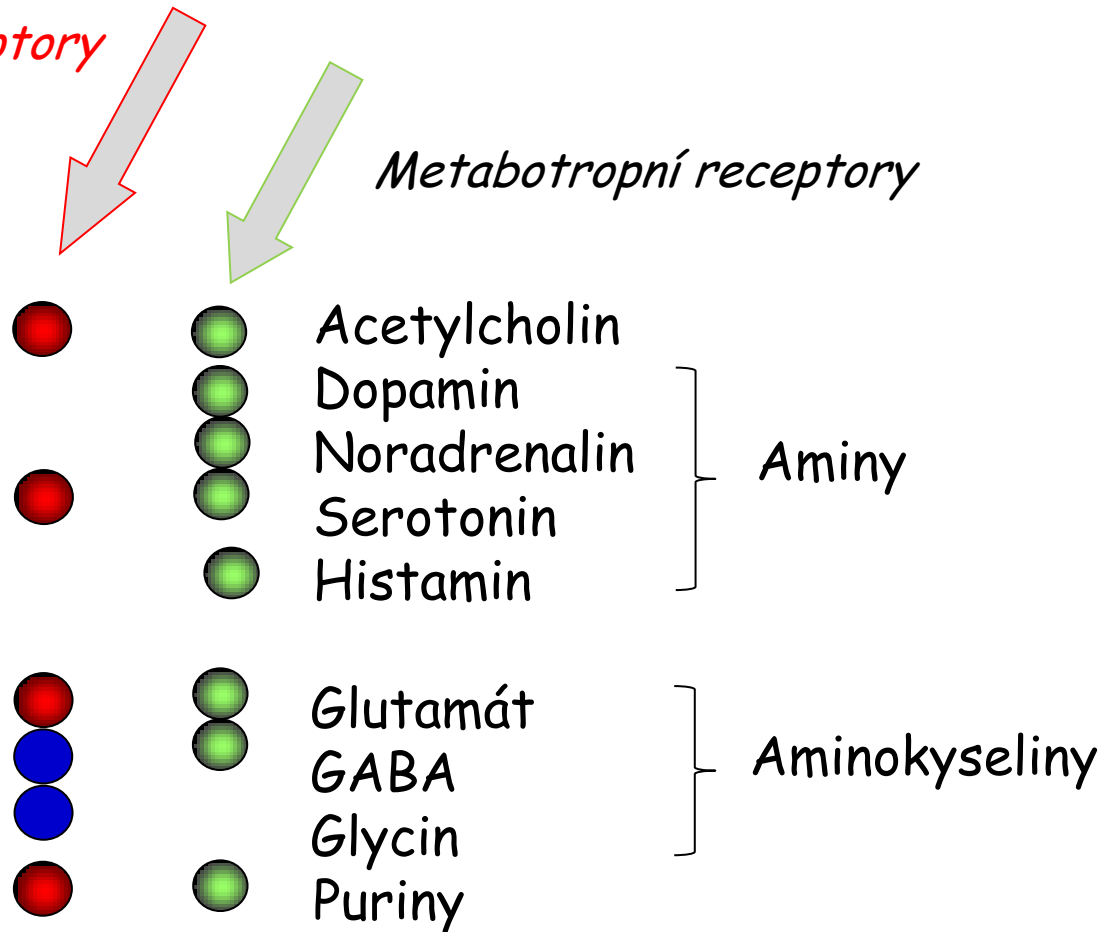


Barbituráty
 Diazepam (Valium)
 Ethanol
 Inhalační anestetika
 (vliv anxiolytický, hypnotický)

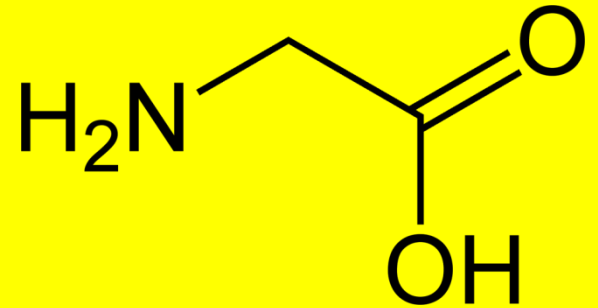


Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Ionotropní glycinový receptor



Glycinový receptor se skládá z pěti podjednotek

α -podjednotka (α_{1-4}) *GLRA1, GLRA2, GLRA3, GLRA4*
(váže glycin)

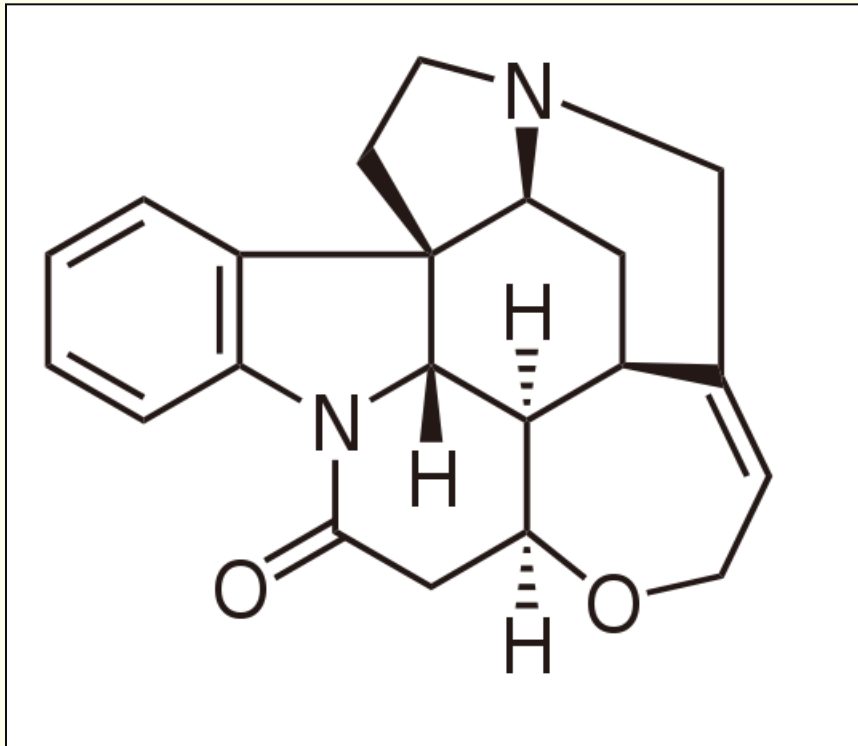
β -podjednotka (*GLRB*)

Iontový kanál je propustný pro Cl⁻

Tento typ receptoru je exprimován především v míše

Existují jak čisté glycinergní synapse tak smíšené glycinergní a GABAergní

Farmakologie glycinového receptoru



Strychnin



Strychnos nux-vomica L

Tetanus

Clostridium tetani.



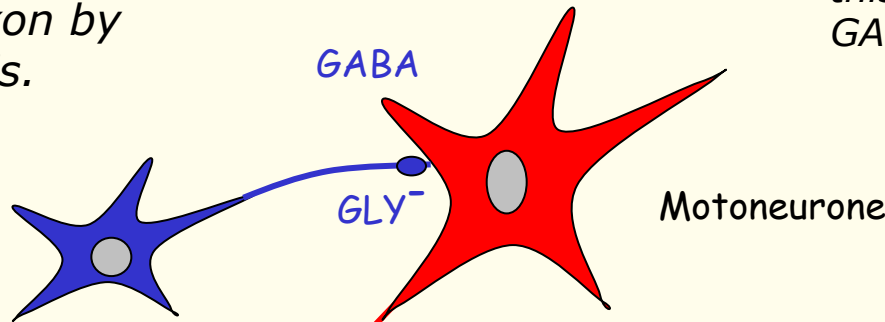
Tetanus - generalized muscular spasms

4 At the presynaptic inhibitory motor nerve endings, and is taken up into the axon by endocytosis.

The toxin act by selective cleavage of a protein component of synaptic vesicles, synaptobrevin II, and this prevents the release of GABA/Glycine

5

The effect of the toxin is to block the release of inhibitory neurotransmitters glycine and gamma-Aminobutyric acid (GABA)

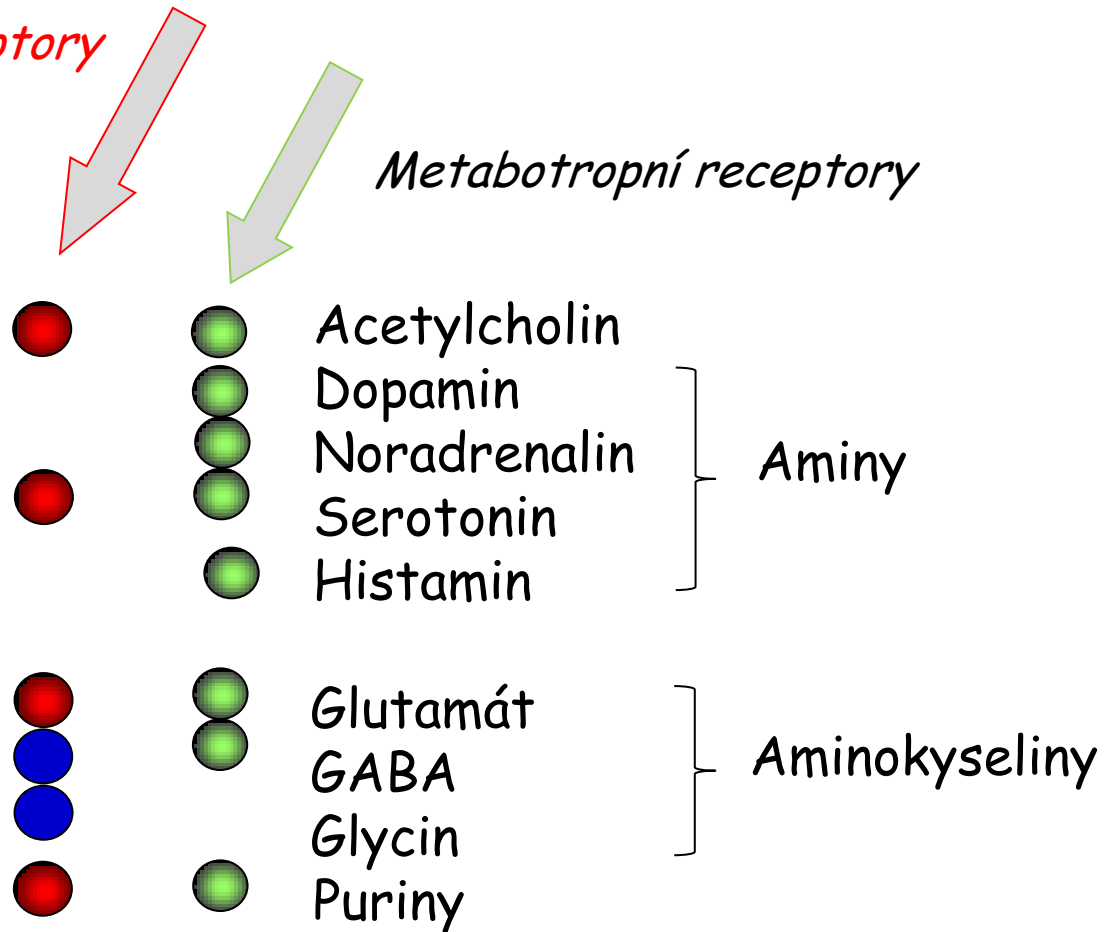


2 It is transported within the axon and across synaptic junctions until it reaches the central nervous system

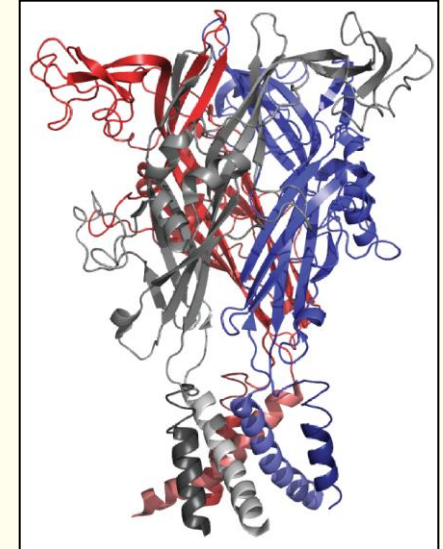
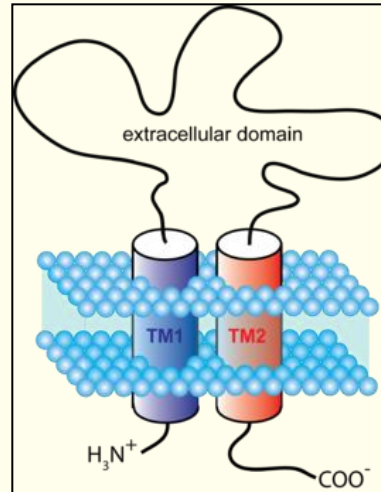
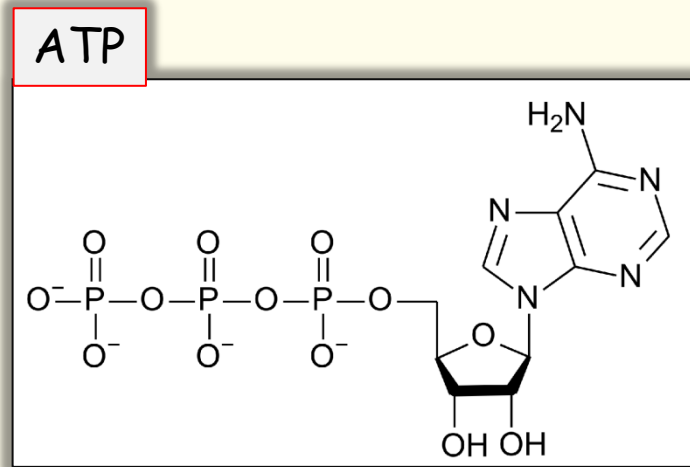
1 The tetanus toxin initially binds to peripheral nerve terminals.

Ionotropní receptory

Metabotropní receptory



Purinergní receptory



Purinergní receptory

Ionotropní receptory -

(P2X1 - P2X7)

hetero nebo homotrimery; kanál je propustný pro Na⁺/Ca²⁺

CNS i PNS

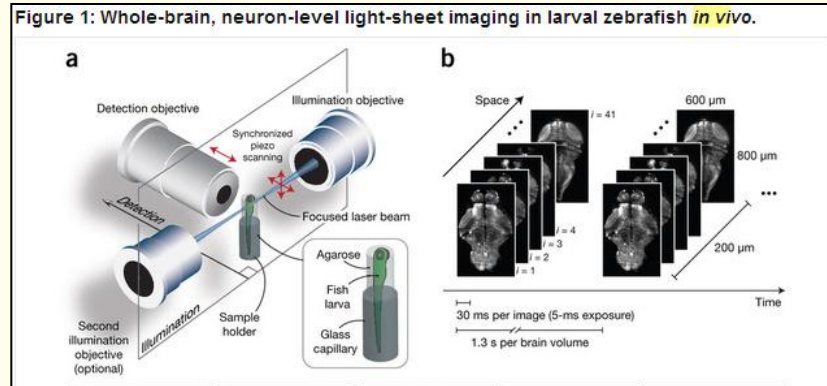
moduluje srdeční činnost, tonus hladkých svalových vláken cév, nocicepce)

Metabotropní receptory -

(P2Y1 -P2Y15; jen některé u člověka, ↑Ca²⁺ nebo ↑↓cAMP

CNS? PNS pravděpodobně společně s noradrenalinem)

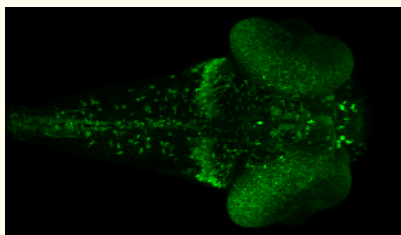
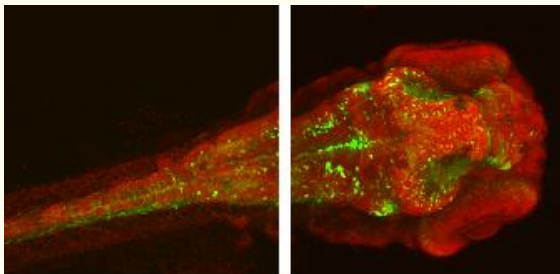
Brain



"high-speed light-sheet microscopy"

Zebra fish brain (Dánio pruhoané; zebra fish) contains about 100,000 neurons

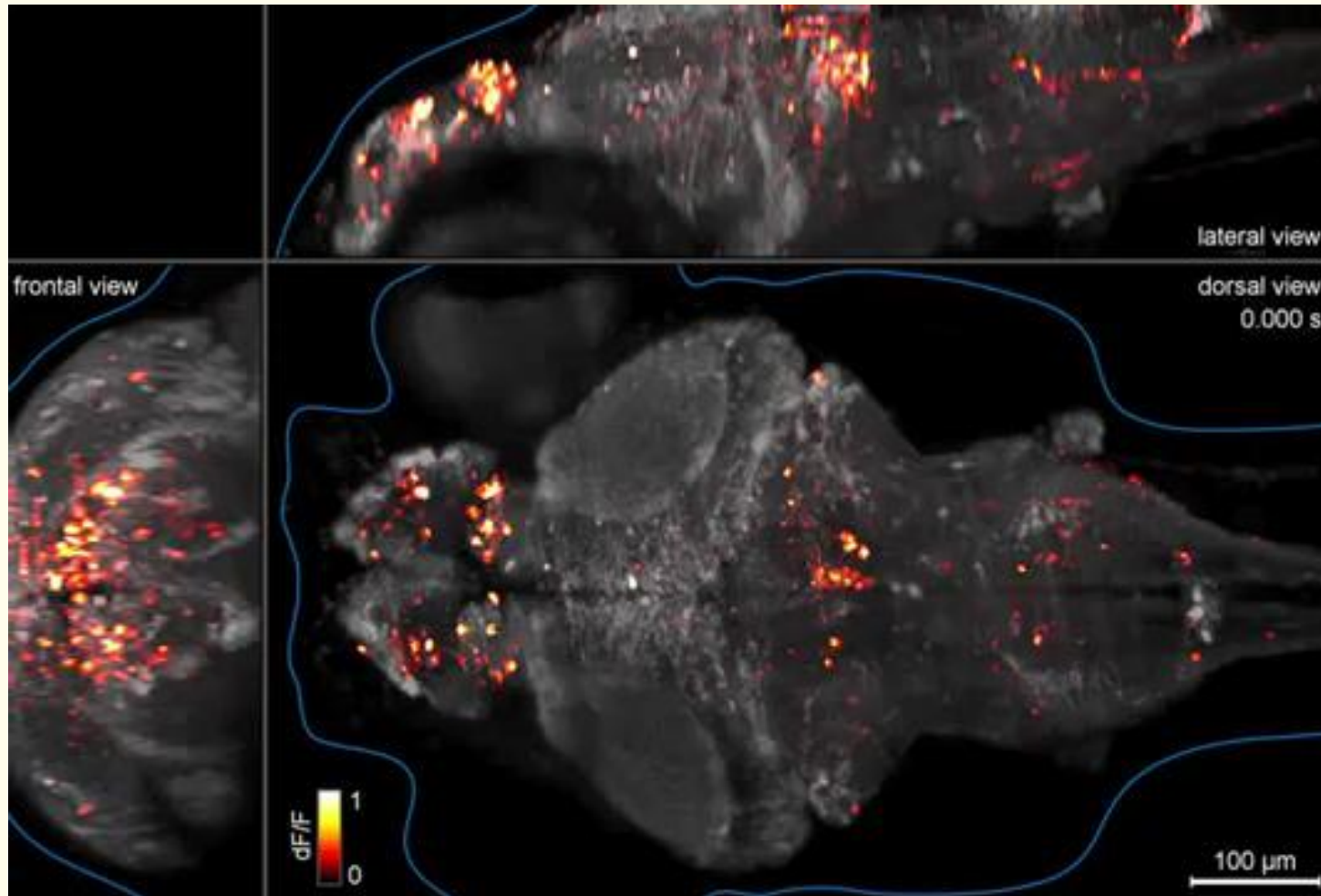
Do cns byly vneseny geny, které umožňují pozorovat synaptickou aktivitu jako drobný záblesk



a live activity map for an entire zebra-fish brain

< *Ventral*

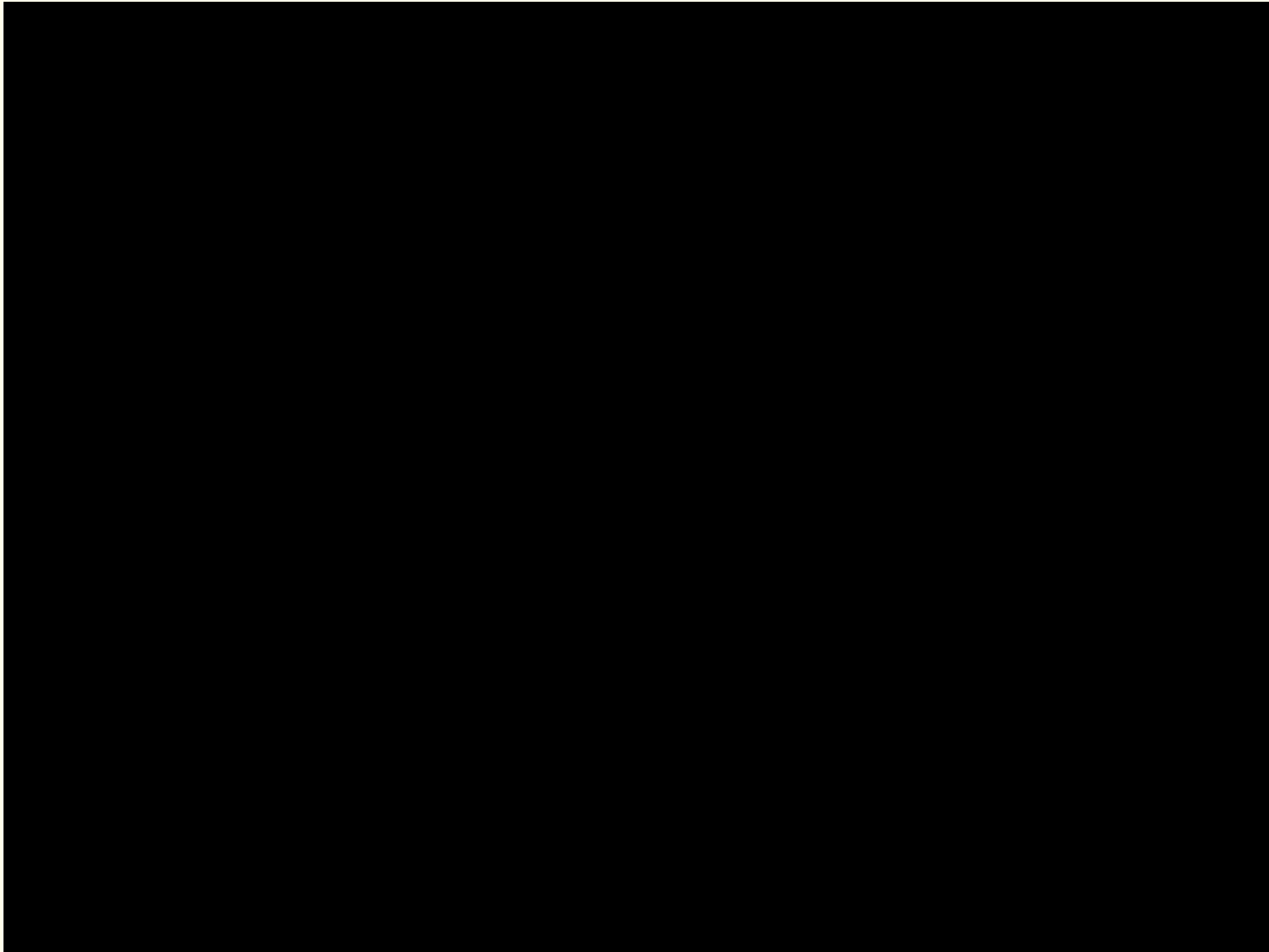
Dorsal >



a live activity map for an entire zebra-fish brain

< Ventral

Dorsal >



... tak neuro
ionotropní a
Iontropni –
Metabotropi

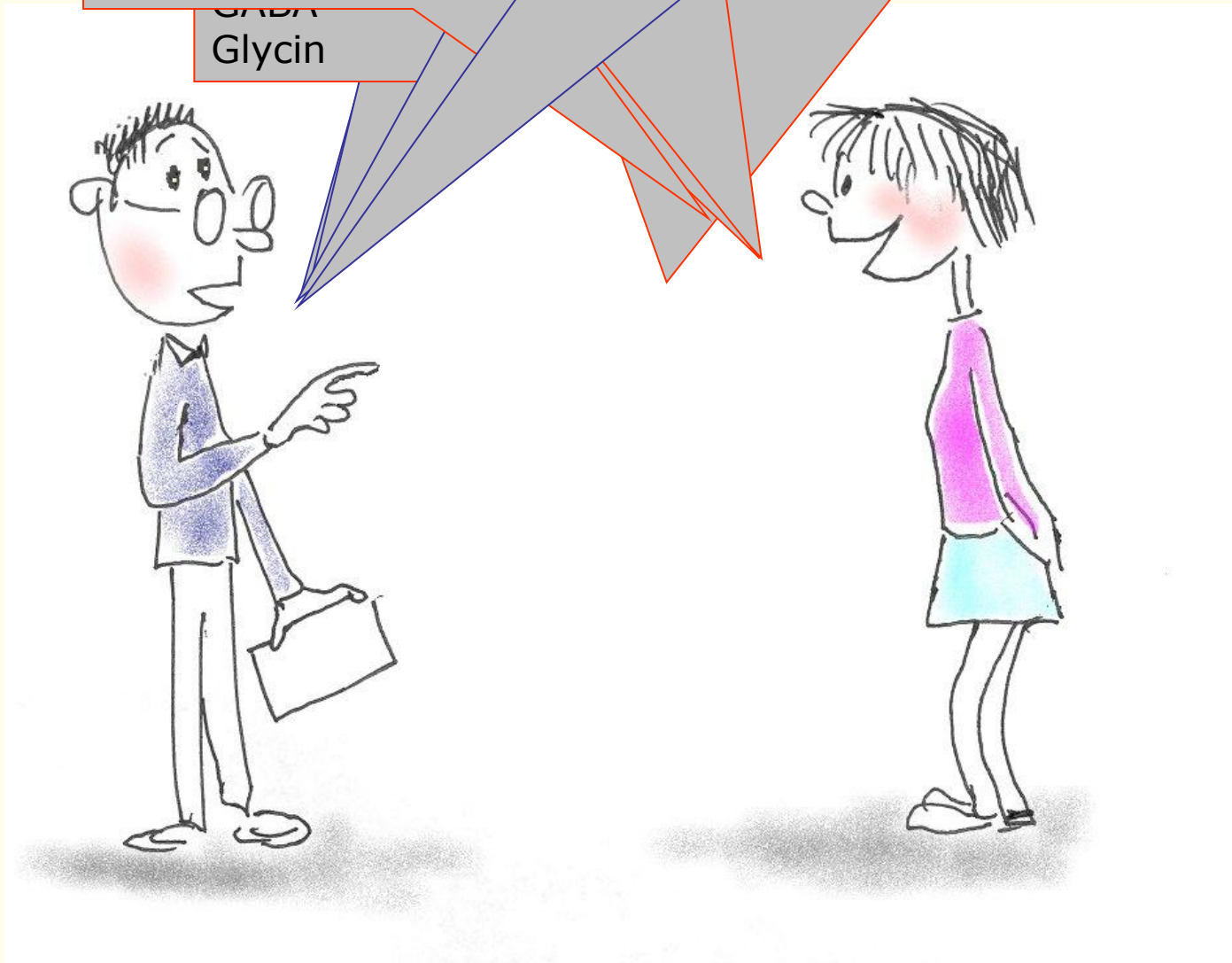
... **B** je spravné.

Ionotropních a met
acetylcholinových r

h jsou (A) agonisté nebo (B) antagoniste?

... tak jo, to by šlo. Mile jste mě potěšila.
Těším se za týden na shledanou.

GABA
Glycin



*Děkuji za
pozornost*



Děkuji za pozornost

