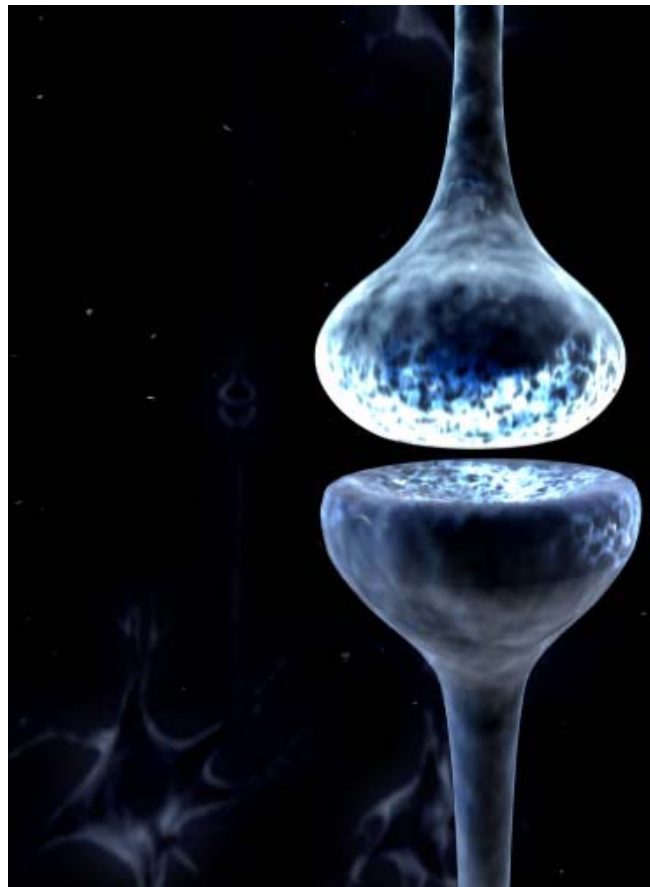


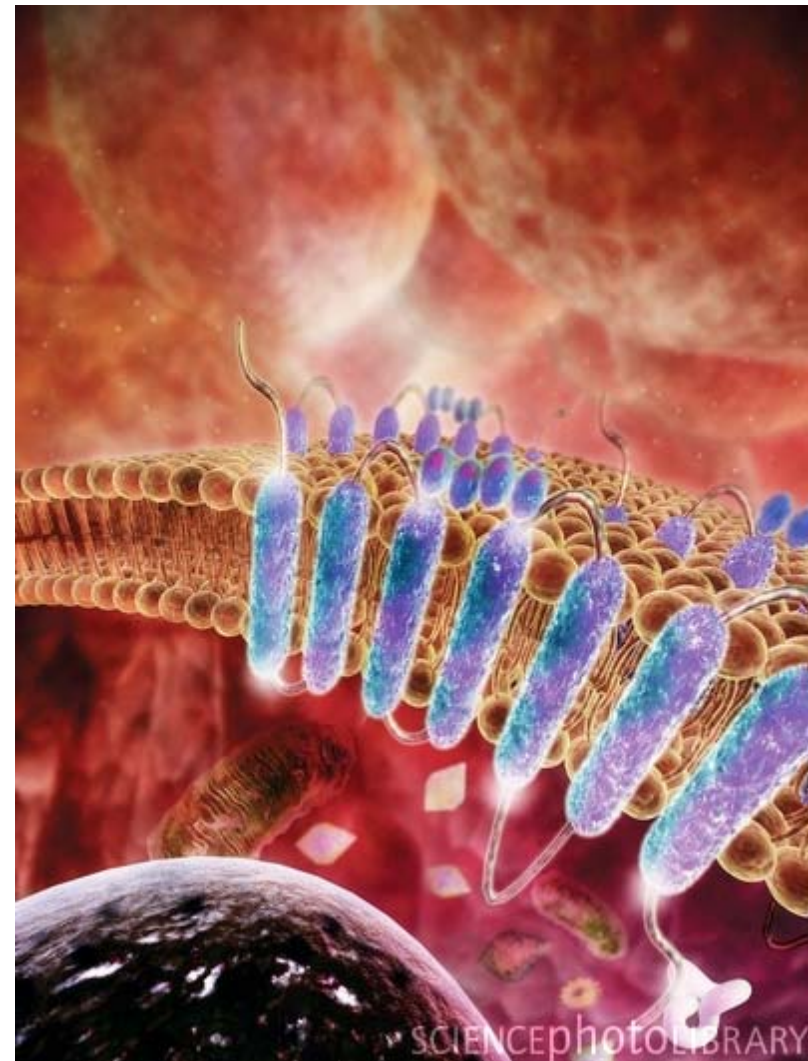
IONOTROPNI in METABOTROPNI receptorji



Klara Kropivšek

Membranski receptorji

- Specializirani integralni membranski proteini.
- Vezava ekstracelularnih mediatorjev - ligandov (hormoni, nevrotransmiterji, citokini ali rastni faktorji).
- Medcelična komunikacija in prenos signala.
- Sestavljeni iz treh domen:
 - Ekstracelularna
 - Transmembranska
 - Intracelularna (citosolna)

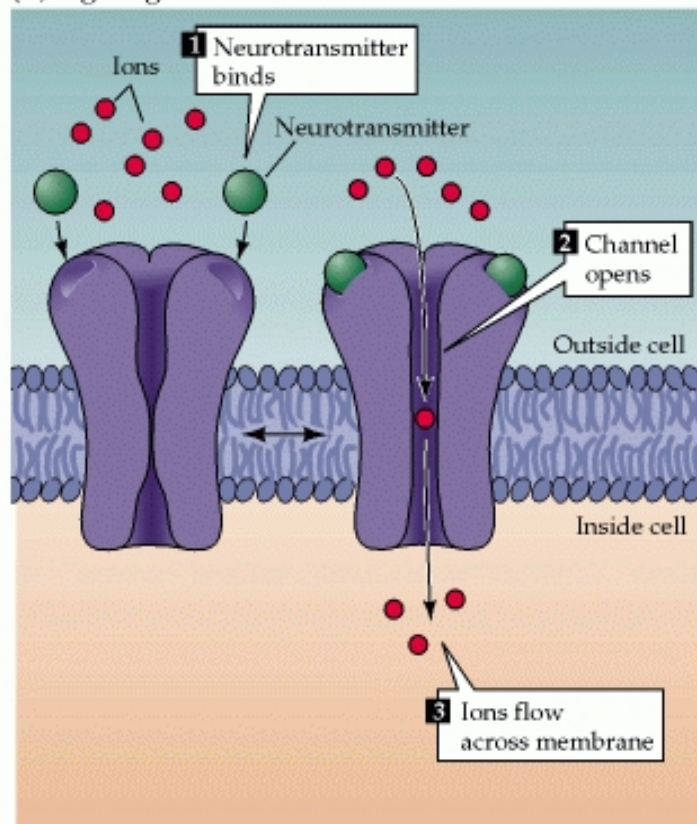


Vir: http://www.sciencephoto.com/images/download_lo_res.html?id=714600159

Vrste membranskih receptorjev

Ionotropni

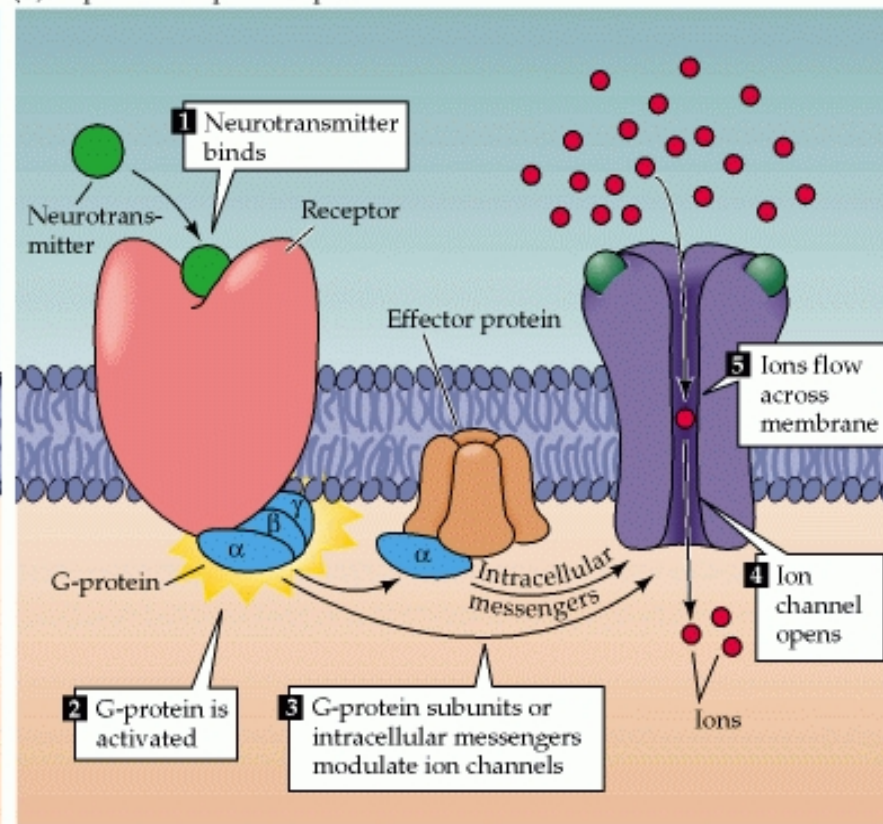
(A) Ligand-gated ion channels



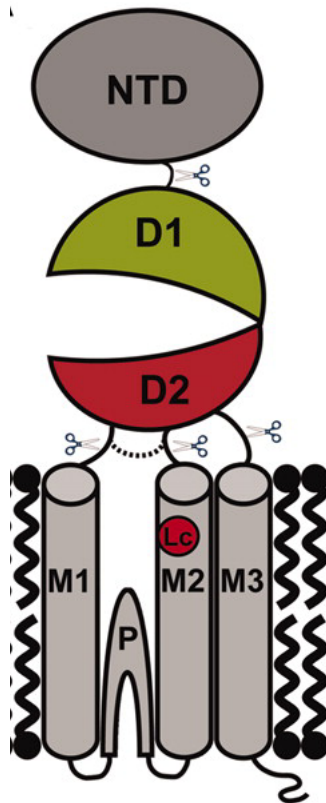
Metabotropni:

- Sklopljeni s proteinom G
- Sklopljeni z encimom Tyr kinazo

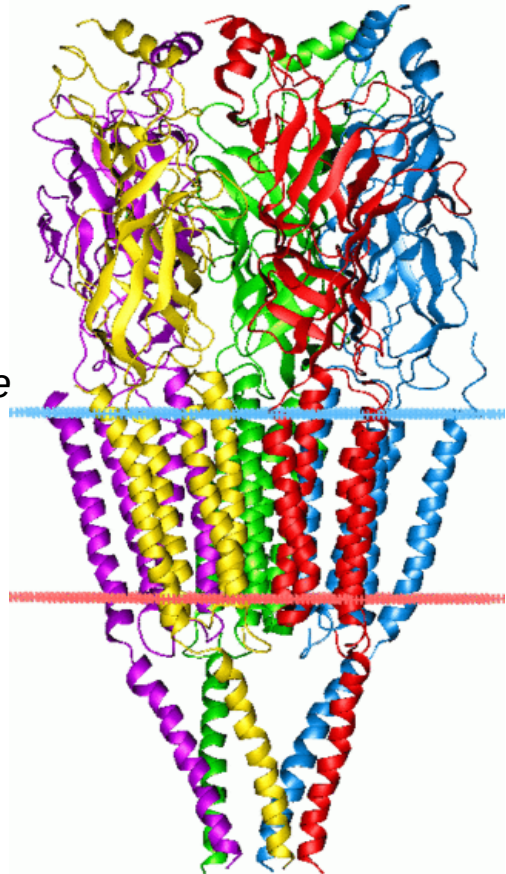
(B) G-protein-coupled receptors



Ionotropni receptorji



- Na sinapsah prevajajo kemijski signal presinaptično sproščenega nevrottransmitterja v hiter postsinaptični električni signal,
- regulirani z ligandom, zelo selektivni za enega ali več ionov, kot so Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ali Cl^- ,
- **tetramer** ali **pentamer**, vsaka podenota štirikrat prehaja membrano.
- Različni subtipi podenot (številni geni, različne povezave med podenotami, "fine tuning").
- Za odprtje ionskega kanalčka pa je običajno potrebna vezava *dveh* molekul *nevrottransmitterja*.
- N-konec je ekstracelularen in C-konec intracelularen.
- Primeri:
 - Nikotinski ACh receptor
 - Ionotropni Glu receptor
 - GABA_A receptor
 - Gly receptor
 - 5-HT receptor (Ser receptor)

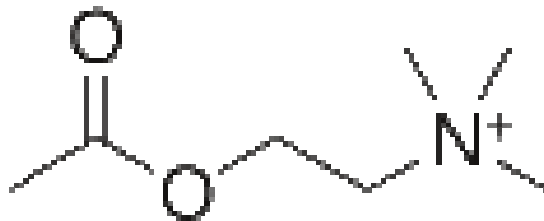


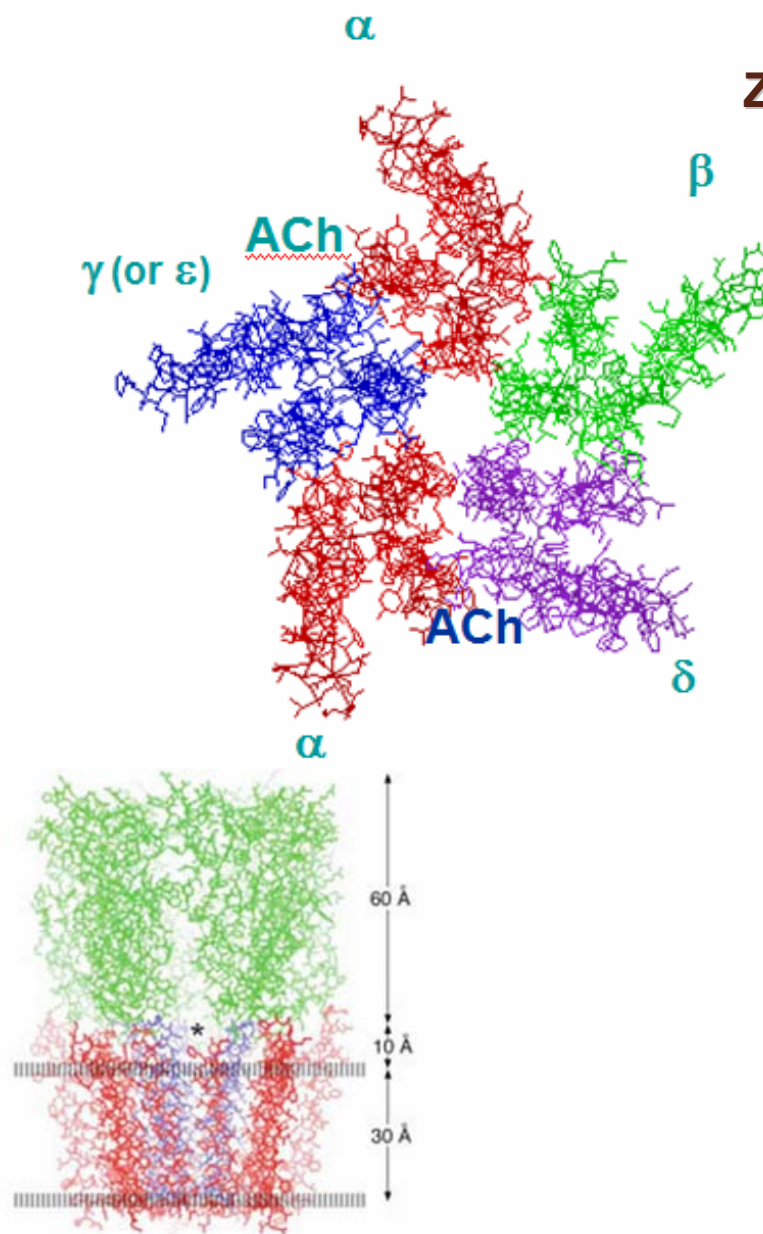
Nikotinski ACh receptor

- arhetip ionotropnih receptorjev
- električni organ električnega skata (*Torpedo marmorata*) in jegulje ($\sim 20000 \mu\text{m}^{-1}$)
- Acetilholin odpre kationski kanal, ki je skoraj enako permeabilen za iona Na^+ in K^+

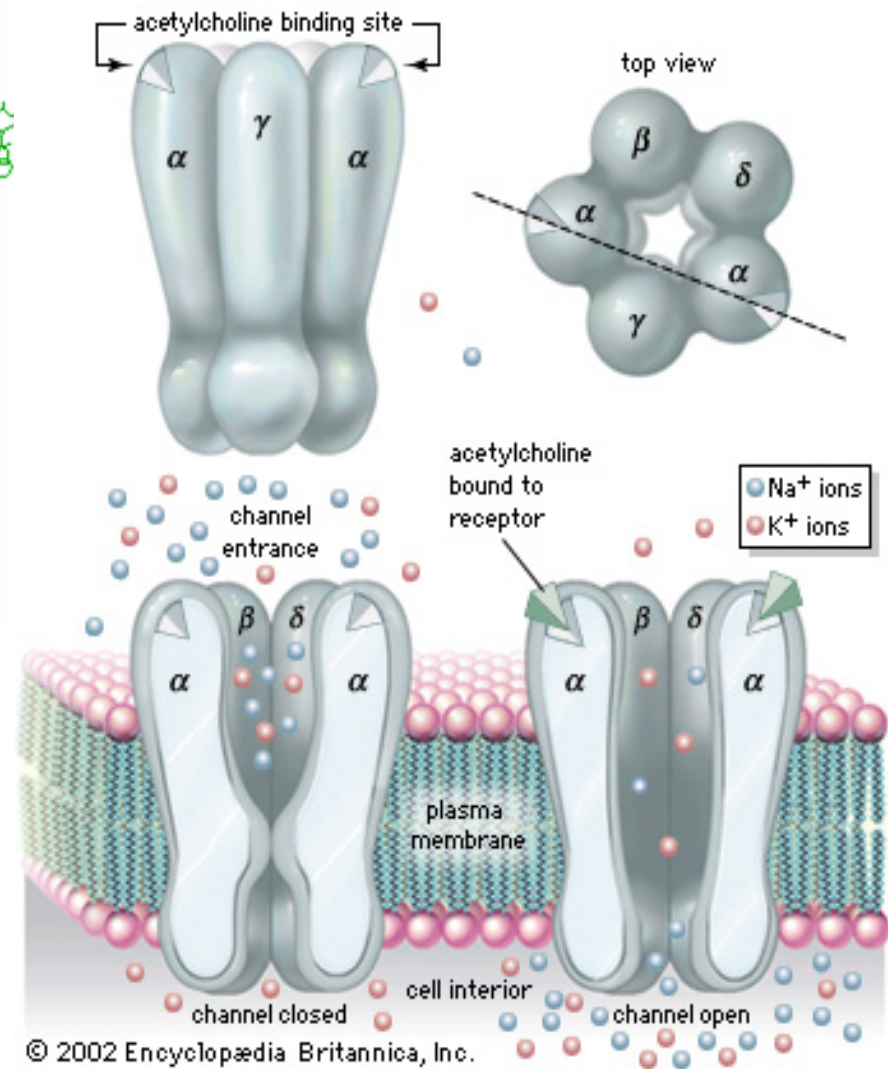


Vir: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Torpedo_marmorata2.jpg



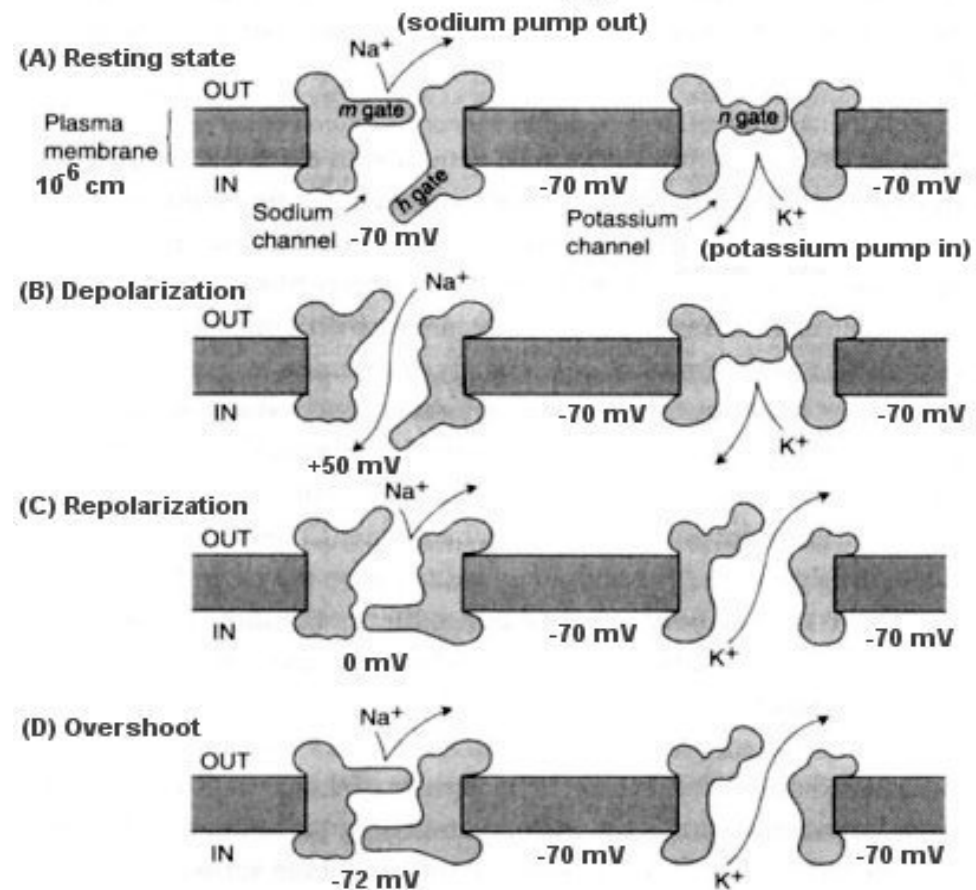
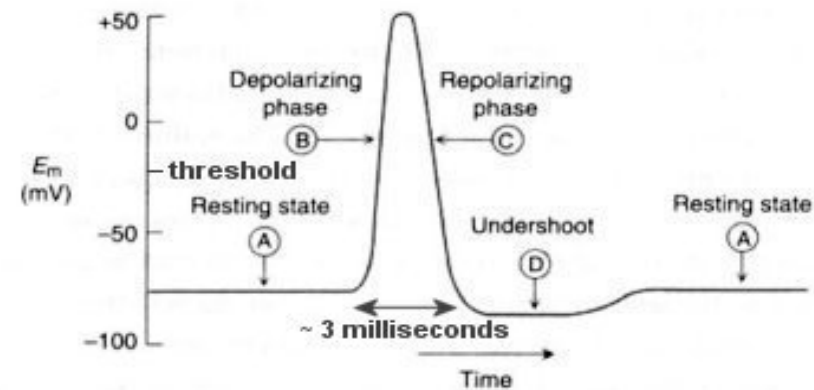


Zgradba in delovanje nACh receptorja



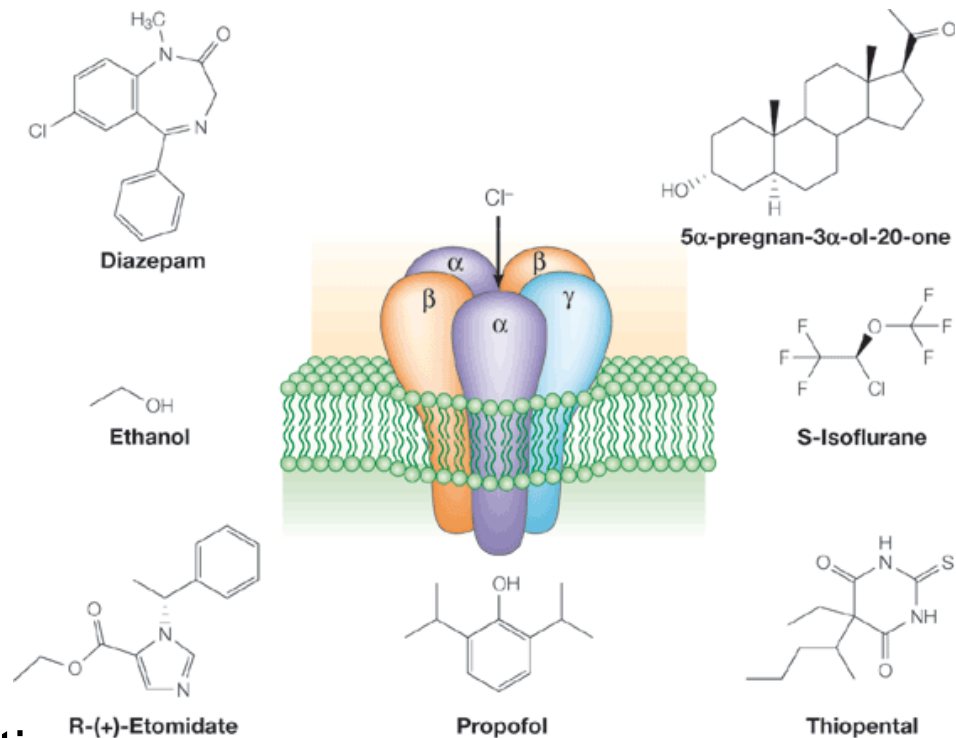
Vir: Miyazawa, A., Y. Fujiyoshi, and N. Unwin. **2003**. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. Nature **423**:949-955. in (slika desno): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10855/>

Vpliv akcijskega potenciala na prenos signala



GABA_A receptor

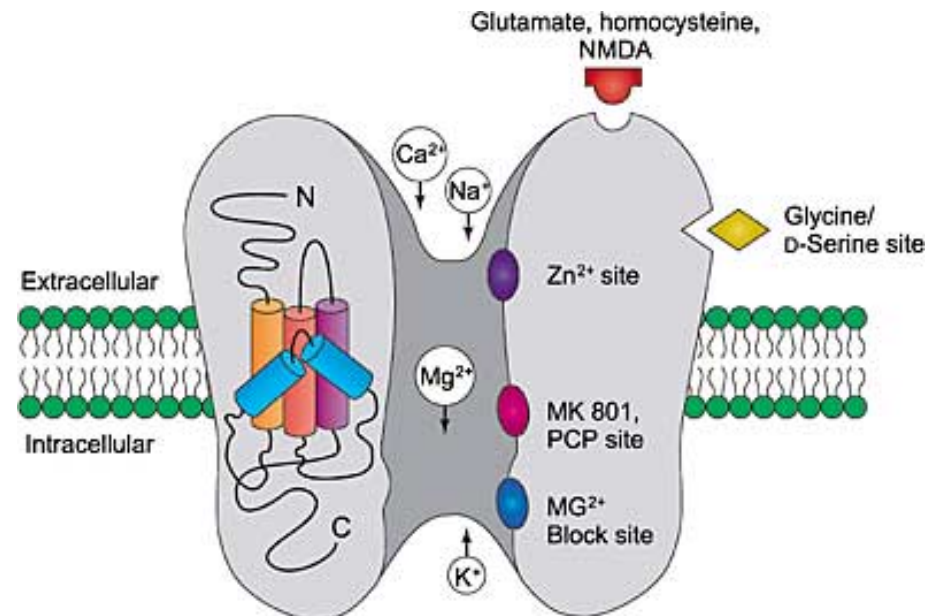
- endogeni ligand je **γ-aminobutirična kislina (GABA)**
- selektivno prevaja **Cl⁻** ione skozi pore
- hiperpolarizacija nevrona povzroči inhibicijo živčnega prenosa z zmanjšanjem možnosti uspešnega generiranja akcijskega potenciala
- Zgradba



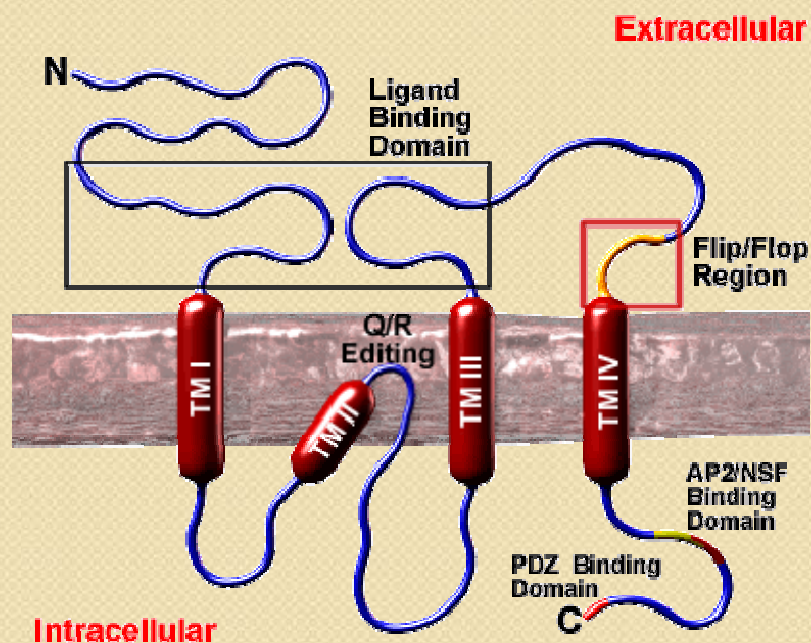
Nature Reviews | Neuroscience

Glutamatni receptor (iGluR)

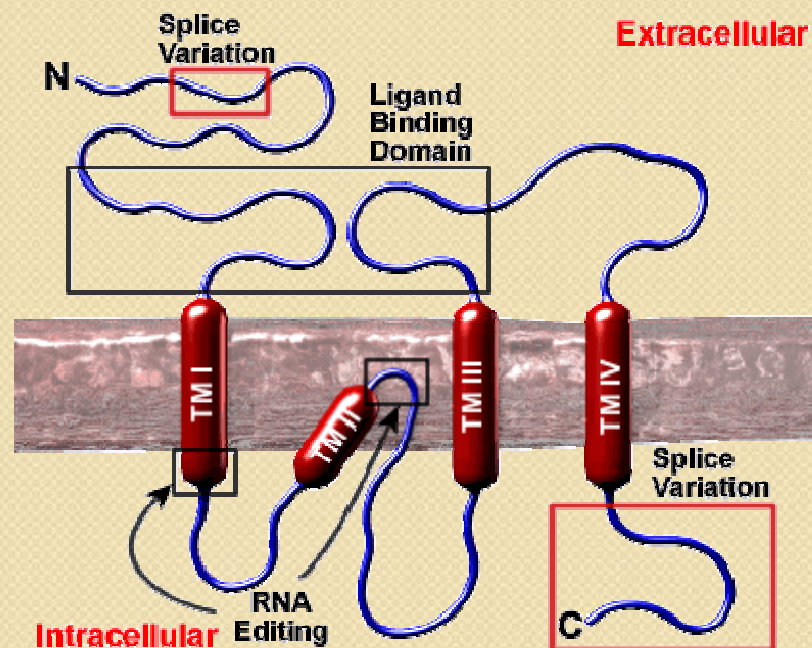
- uravnavajo post-sinaptično vzdraženje živčnih celic, pomemben člen v živčni komunikaciji, tvorbi spomina, učenju in regulaciji
- **L-glutamat** osrednji nevrottransmitter v centralnem živčnem sistemu (v več kjot 50 % živčnega tkiva).
- Električni signal povzroči vtok Ca^{2+} ionov in postopno sproščanje nevrottransmitterja (glutamata). Transmitter difundira skozi sinaptično špranjo in stimulira (inhibira) naslednjo celico v verižni reakciji z receptorskimi proteini.



NMDA in AMPA receptorji



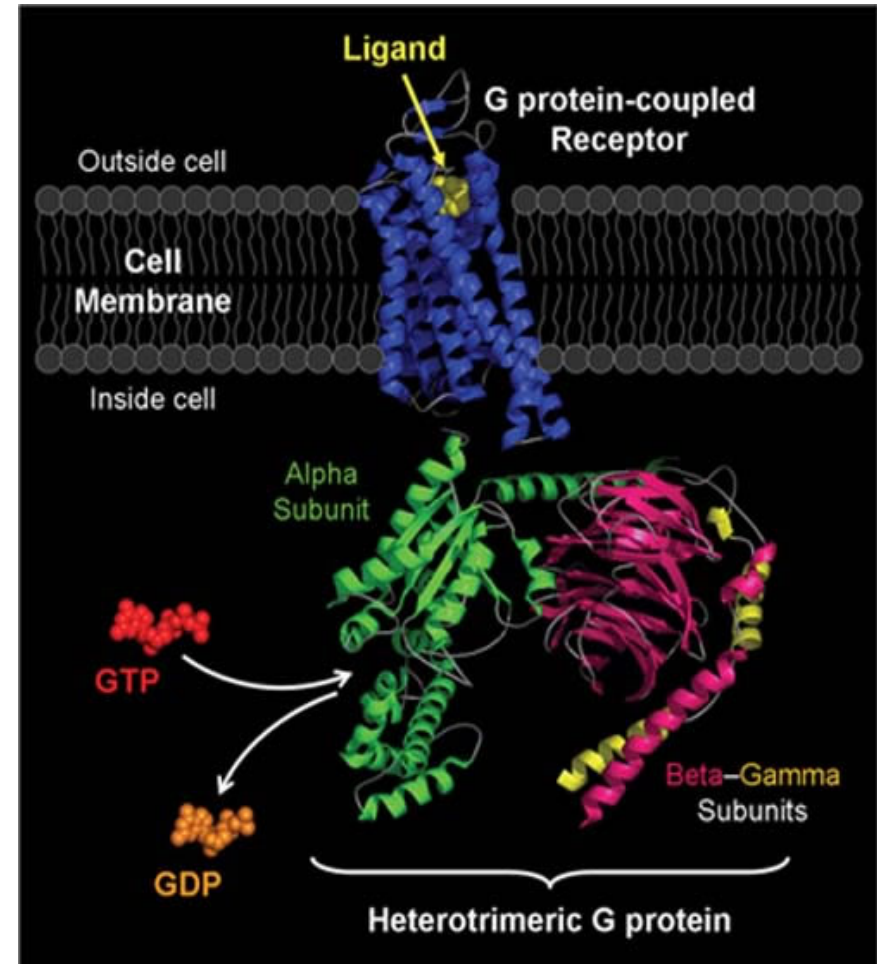
Kaianatni receptorji



Enaka osnovno strukturo: podenot iGluR: **4 hidrofobne regije** znotraj osrednjega dela aminokislinskega zaporedja (TMI-IV). Dolg zavoje med TMIII in TMIV je izpostavljen na celični površini in tvori del vezavne domene liganda.

Metabotropni receptorji

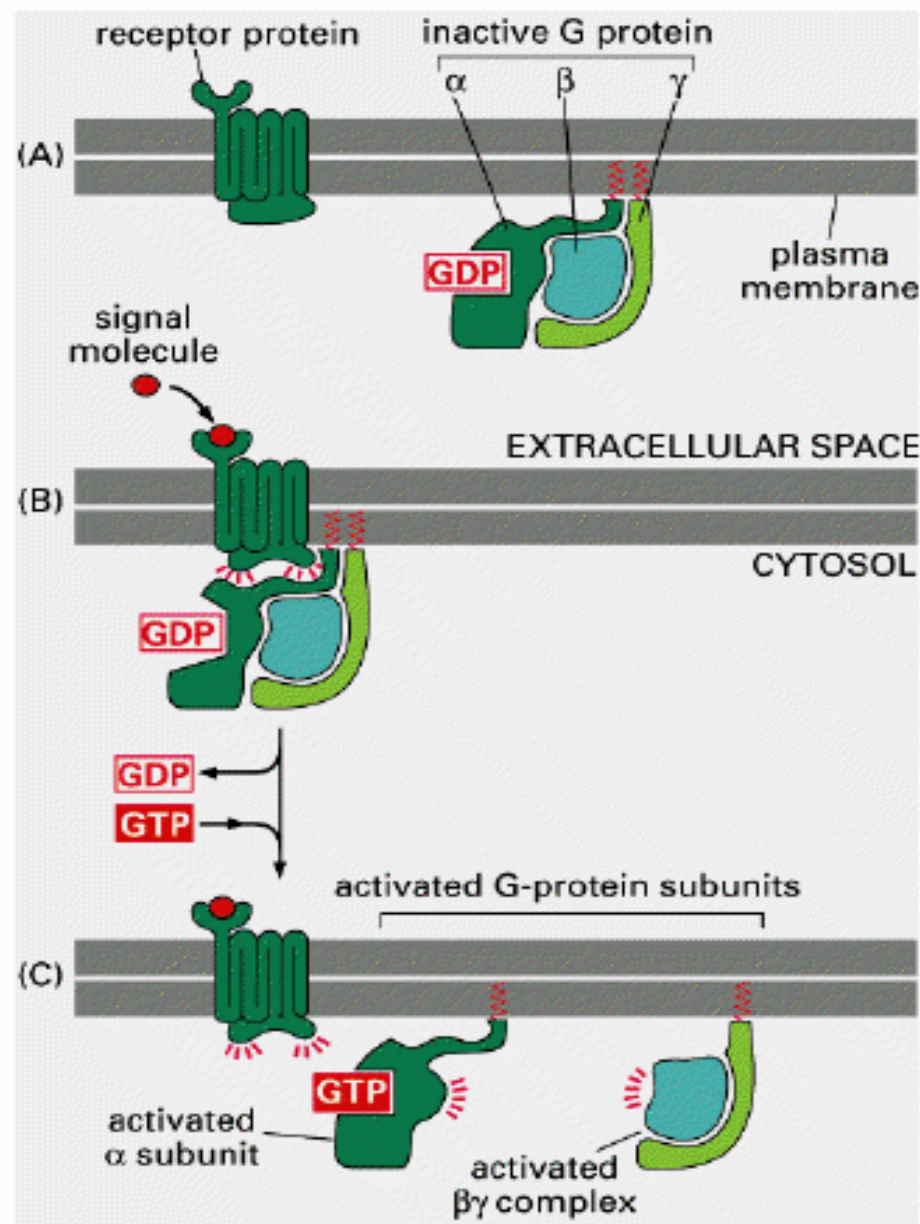
- izključno v evkariontih
- 7 α -heliksov (**7 TM** receptorji)
- **Protein G** je heterotrimerni protein iz podenot α , β in γ . β podenota vključuje 7 β listov v obliki propelerja in γ podenota vsebuje par α heliksov, ki se ovijata okrog β podenote.
- Lastnosti
- Primeri:
 - **mAChR**
 - **mGluR**
 - **β -adrenergični R**
 - **neuropeptidni R**

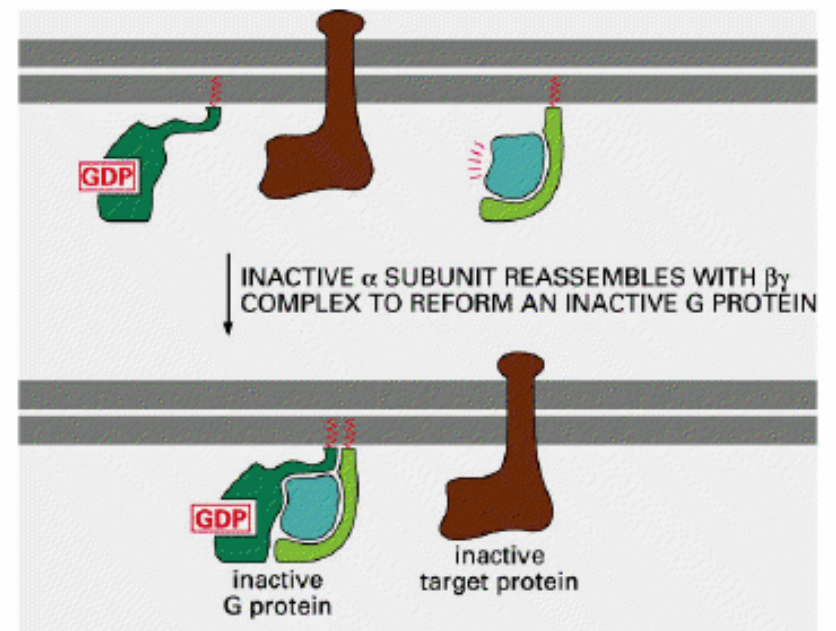
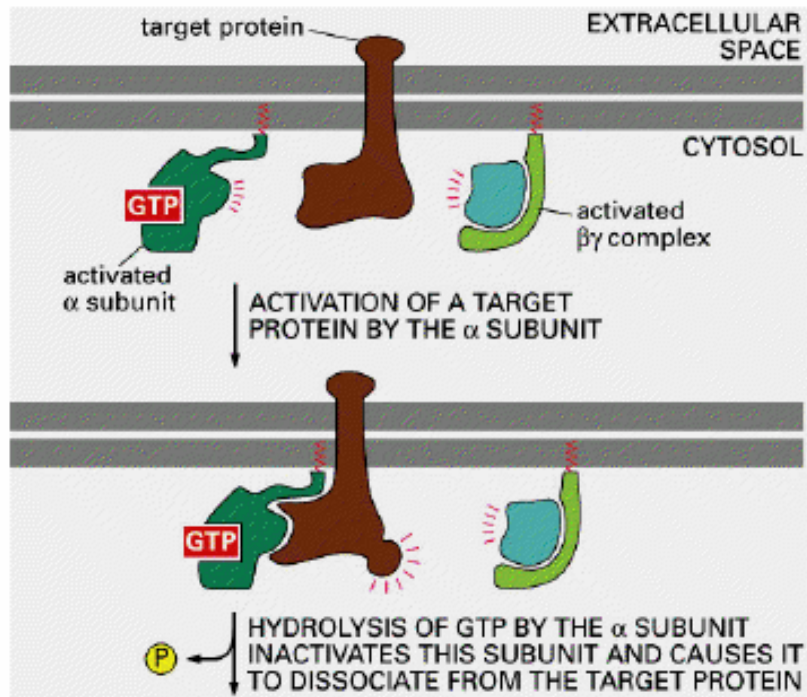


Ob vezavi nevrottransmitterja na metabotropni receptor pride do aktivacije proteina G, ki oddisociira od receptorja. Sledi bodisi neposredna interakcija z ionskim kanalčkom ali vezava na efektorski protein, ki sproži nadaljnji znotrajcelični signal ali pa odpre (zapre) ionski kanalček.

Znotrajcelični poti:

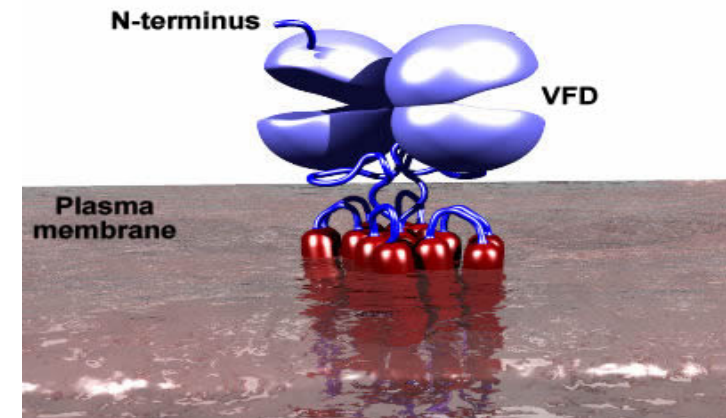
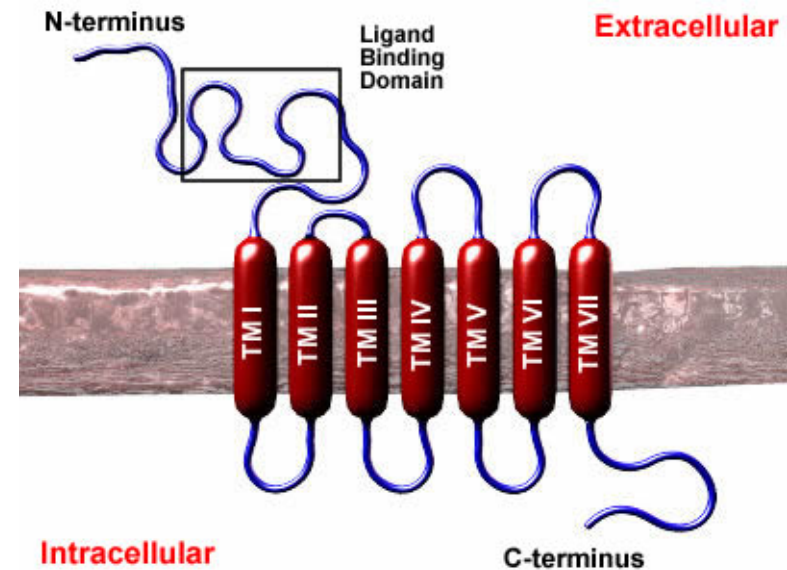
- cAMP
- fosfatidil inozitolna pot





Metabotropni GluR

- modulirajo sinaptično plastičnost z regulacijo post-sinaptične sinteze proteinov preko sistema sekundarnih obveščevalnih molekul
- pomembna vloga med proliferacijo in diferenciacijo prekursorov celic glie v razvoju možganov in zrelih celic glie
- motiv 7 transmembranskih domen
- Dimerizacija, VFD (Venus flytrap domain)
- Delitev:
 - **receptorji skupine I mGlu** (mGlu1 in mGlu5; ti so sklopljeni s PLC in intracelularno signalizacijo),
 - **receptorji skupine II** (mGlu2 in mGlu3)
 - **receptorji skupine III** (mGlu4, mGlu6, mGlu7 in mGlu8).



Patofiziologija receptorjev: motnje v živčnomišičnem prenosu

- na presinaptičnem delu živčnomišičnega stika:
 - Latrotoksin (črna vdova)
 - Amoditoksin (*Vipera ammodytes*, modras)
 - Botulin toksin (*Clostridium botulinum*)
- na ravni sinaptične špranje
 - Fascikulin 2 (zelena mamba)
- na postsinaptičnem delu živčnomišičnega stika
 - Miastenia gravis



Miastenia gravis



- postsinaptični del živčnomišičnega stika
- avtoimunska bolezen: IgG proti α_1 podenoti nAChR
- Znaki:
 - šibkost mišic (miastenična kriza - mehanska ventilacija)
 - hitra utrudljivost
 - šibkost očesnih mišic
 - šibkost obraznih in bulbarnih mišic (izguba mimike, nesposobnost žvižganja in težave z govorom, žvečenjem in požiranjem)

Zdravljenje: blokerji AChE, imunosupresivi (kortikosteroidi)