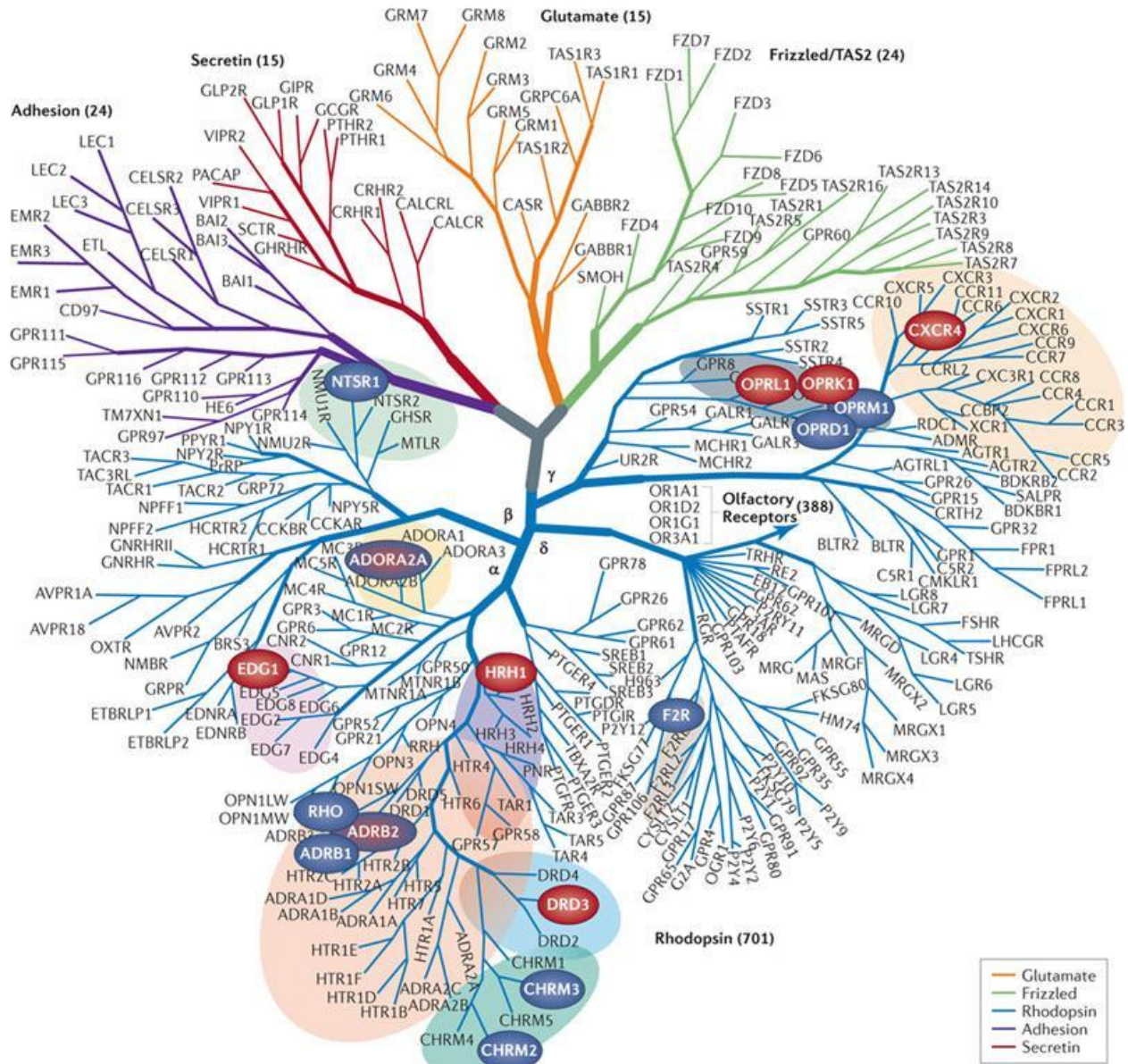


Метаботропные рецепторы

Подсемейство рецепторов	Лиганд (медиатор)	Рецептор(ы)
родопсинподобные	ацетилхолин	мускариновые (mAChR ₁₋₅)
	норадреналин (адреналин)	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$
	дофамин	D ₁ , D _{2Sh} , 2Lh, D ₃ , D ₄ (18 подтипов), D ₅ , D ₆ , D ₇
	аденозин, АТФ	аденозиновые (A ₁ , A _{2a} , A _{2b} , A ₃), АТФ-чувствительные (P2Y)
	серотонин	5-HT ₁ (A, B, D, E, F), 5-HT ₂ (A, B, C), 5-HT ₄ , 5-HT ₅ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇
	гистамин	H ₁₋₄
секретинподобные	десятки пептидов и гормонов (например, энкефалин)	например, энкефалиновые (μ, δ, κ)
	секретин, кальцитонин, паратироидные гормоны, глюкагон, кортикотропин-релизинг фактор, вазоактивные интестициальные пептиды, гипофизарные белки, активирующие аденилатциклазу	например, глюкагоновые (GR, GIPR, GLP1R, GLP2R)
метаботропные глутаматные	глутамат	mGluR ₁₋₈
	ГАМК	ГАМК _B
	Ca ²⁺	-

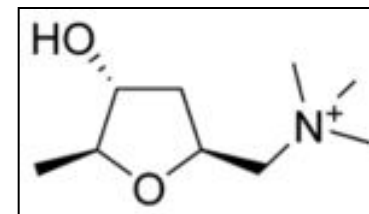
Родопсин-подобные метаботропные рецепторы (выделены синим)



Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы

Агонисты: АцХ, карбахол, **мускарин**

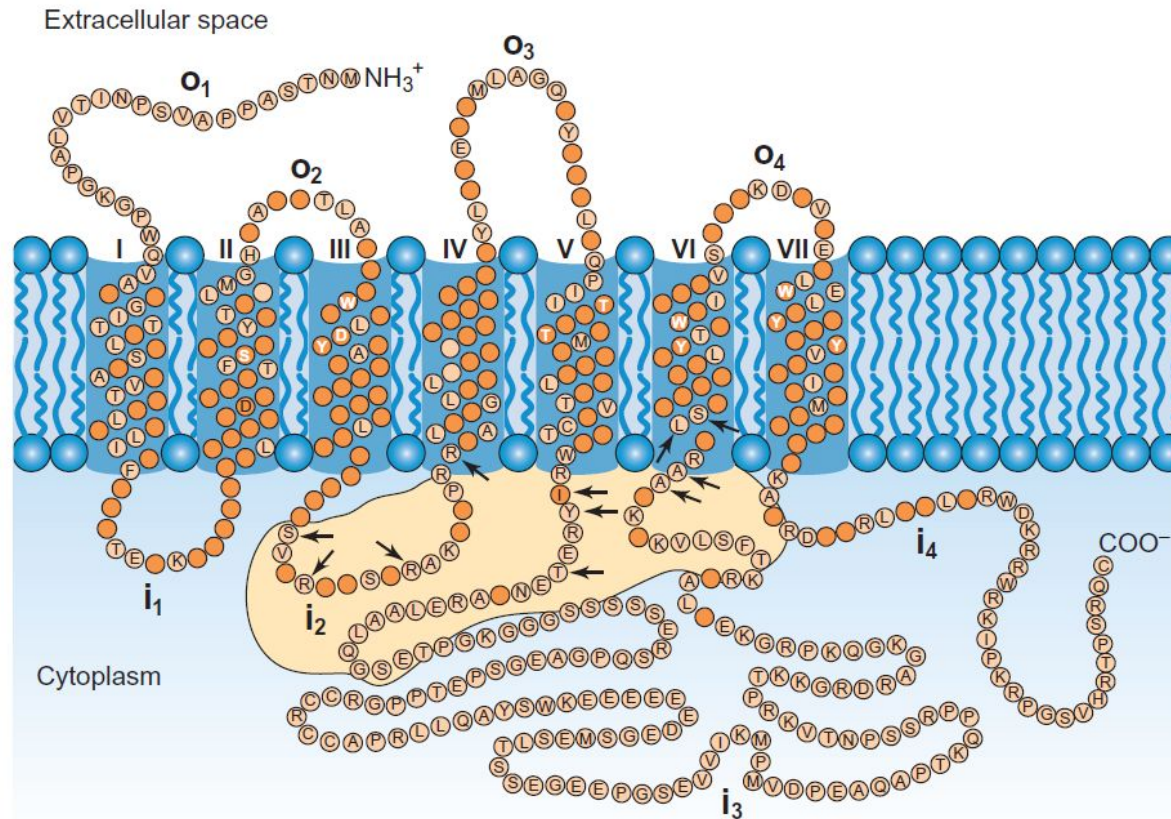
Антагонисты: **атропин**, скополамин, галламин



mAцХР локализованы

- в мембранах различных тканей (железы, сосуды, гладкие мышцы и др.), которые иннервируются постганглионарными волокнами вегетативной НС (парасимпатический отдел);
- в пресинаптических мембранах постганглионарных нейронов симпатической НС (торможение со стороны постганглионарных нейронов парасимпатической НС);
- в пресинаптических мембранах мотонейронов в нервно-мышечных синапсах;
- в ЦНС в пост- и пресинаптических мембранах.

Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы

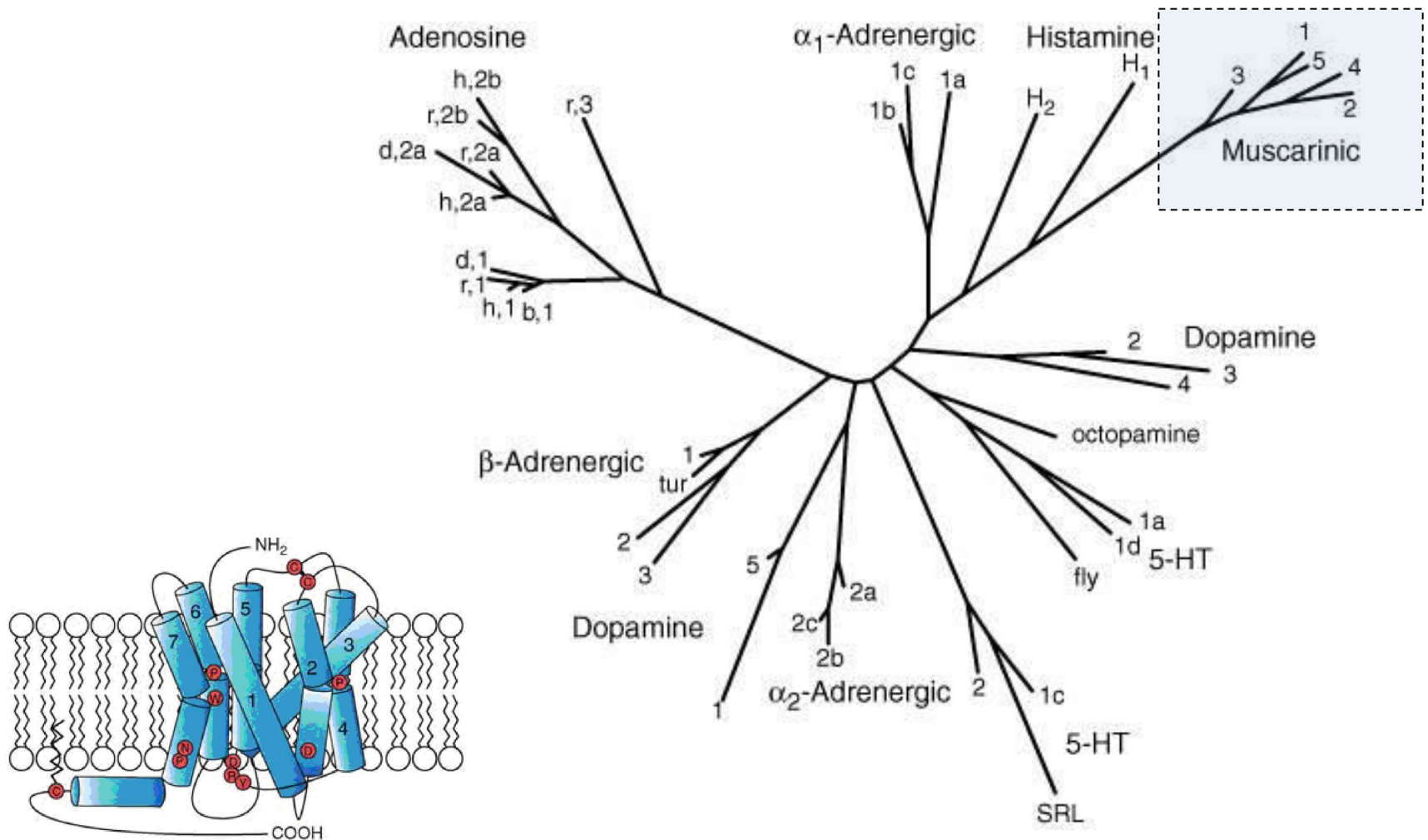


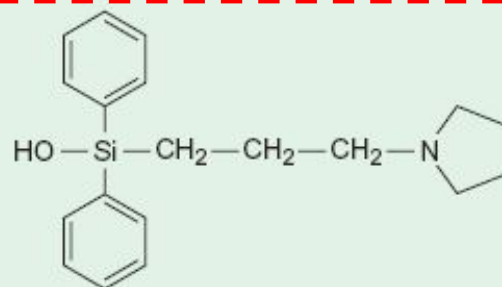
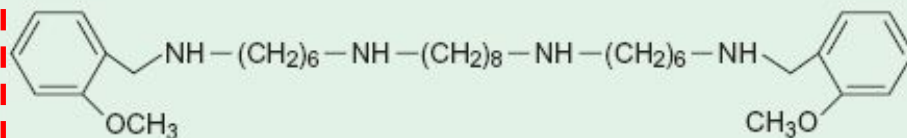
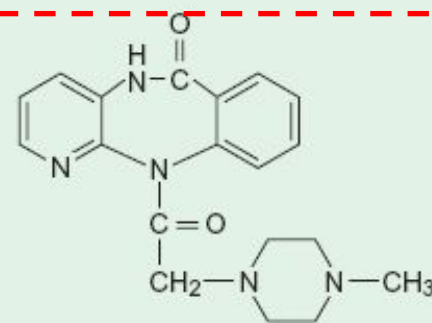
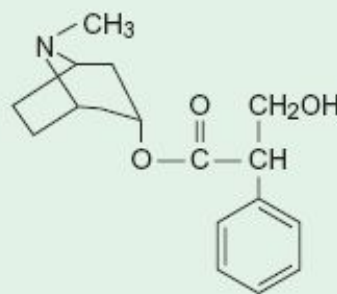
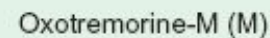
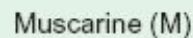
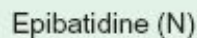
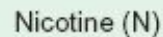
55–70 kDa

Amino acid sequence and transmembrane domain structure of the human M1 muscarinic receptor

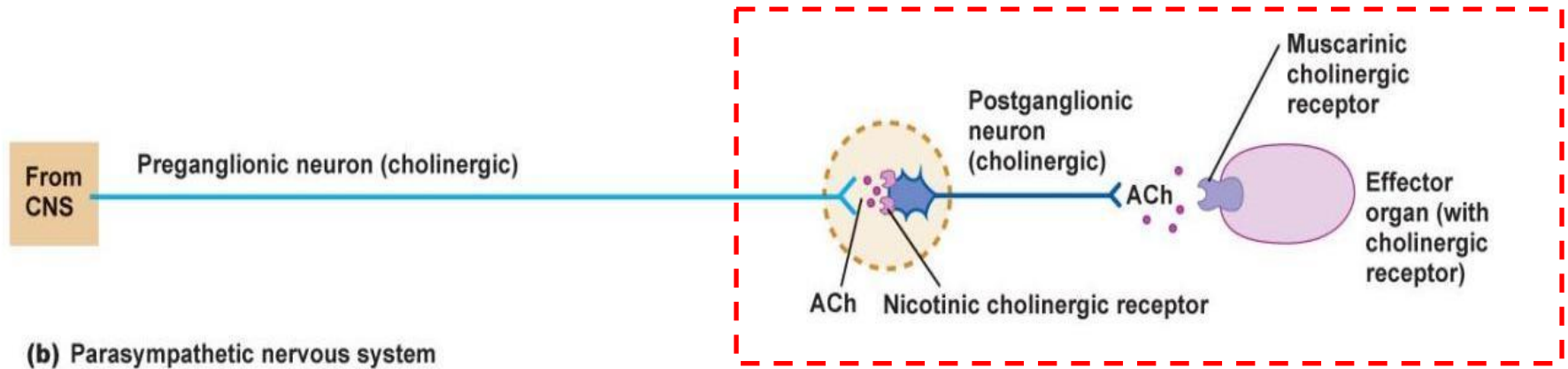
Amino acids that are identical among the m1, m2, m3 and m4 receptors are dark orange. The shaded cloud represents the approximate region that determines receptor–G-protein coupling. Arrows denote amino acids important for specifying G protein coupling. Amino acids predicted to be involved in agonist or antagonist binding are denoted by white letters.

Ацетилхолиновые метаботропные (мускариновые) рецепторы





Мускариновые рецепторы в парасимпатической системе



Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы

Тип	Функции	Эффекты
M ₁	• ВПСР в вегетативных ганглиях • секреция из слюнных желез и желудка • В ЦНС (механизмы памяти)*	G _q , (G _i)*, (G _s)*: медленный ВПСР, ↓ K ⁺ -проводимости
M ₂	• уменьшение частоты сердечной сокращений • уменьшение силы сокращений желудочков сердца • замедление проводимости импульсов в предсердно-желудочковом пучке • в ЦНС • уменьшение выброса ацетилхолина через ауторецепторы на пресинаптической мембране	G _i : ↑ K ⁺ -проводимости, ↓ Ca ²⁺ -проводимости
M ₃	• сокращение гладкой мускулатуры • увеличение активности желез внутренней и внешней секреции (например, слюнных желез и желудка) • в ЦНС • расширение кровеносных сосудов • аккомодация глаза • инициация рвоты	G _q
M ₄	• усиление локомоции • в ЦНС	G _i : ↑ K ⁺ -проводимости, ↓ Ca ²⁺ -проводимости
M ₅	• в ЦНС	G _q

* - предполагаемые функции и механизмы.

Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы

Выделено 5 подтипов мускариновых рецепторов - $M_{(1-5)}$

Type	Function	Effectors	Agonists	Antagonists
M_1	- EPSP in autonomic ganglia - secretion from salivary glands and stomach - In CNS (memory?)^[9]	G_q (G_i) (G_s) : Slow EPSP. $\downarrow K^+$ conductance	- acetylcholine - oxotremorine - muscarine - carbachol^[9] - McNA343^[9]	- atropine^[9] - scopolamine^[9] - dicycloverine^[9] - tolterodine^[9] - oxybutynin^[9] - ipratropium^[9] - mamba toxin MT7^[9] - pirenzepine - telenzepine
M_2	- slow heart rate - reduce contractile forces of atrium - reduce conduction velocity of AV node - In CNS - homotropic inhibition	G_i $\uparrow K^+$ conductance $\downarrow Ca^{2+}$ conductance	- acetylcholine - methacholine - carbachol^[9] - oxotremorine^[9] - muscarine	- atropine^[9] - dicycloverine^[9] - tolterodine^[9] - oxybutynin^[9] - ipratropium^[9] - methoctramine - tripitamine - gallamine
M_3	- smooth muscle contraction - increased endocrine and exocrine gland secretions, e.g. salivary glands and stomach - In CNS - Eye accommodation - vasodilation - induce emesis	G_q	- acetylcholine - bethanechol - carbachol^[9] - oxotremorine^[9] - pilocarpine (in eye)	- atropine^[9] - dicycloverine^[9] - tolterodine^[9] - oxybutynin^[9] - ipratropium^[9] - darifenacin - tiotropium

Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы

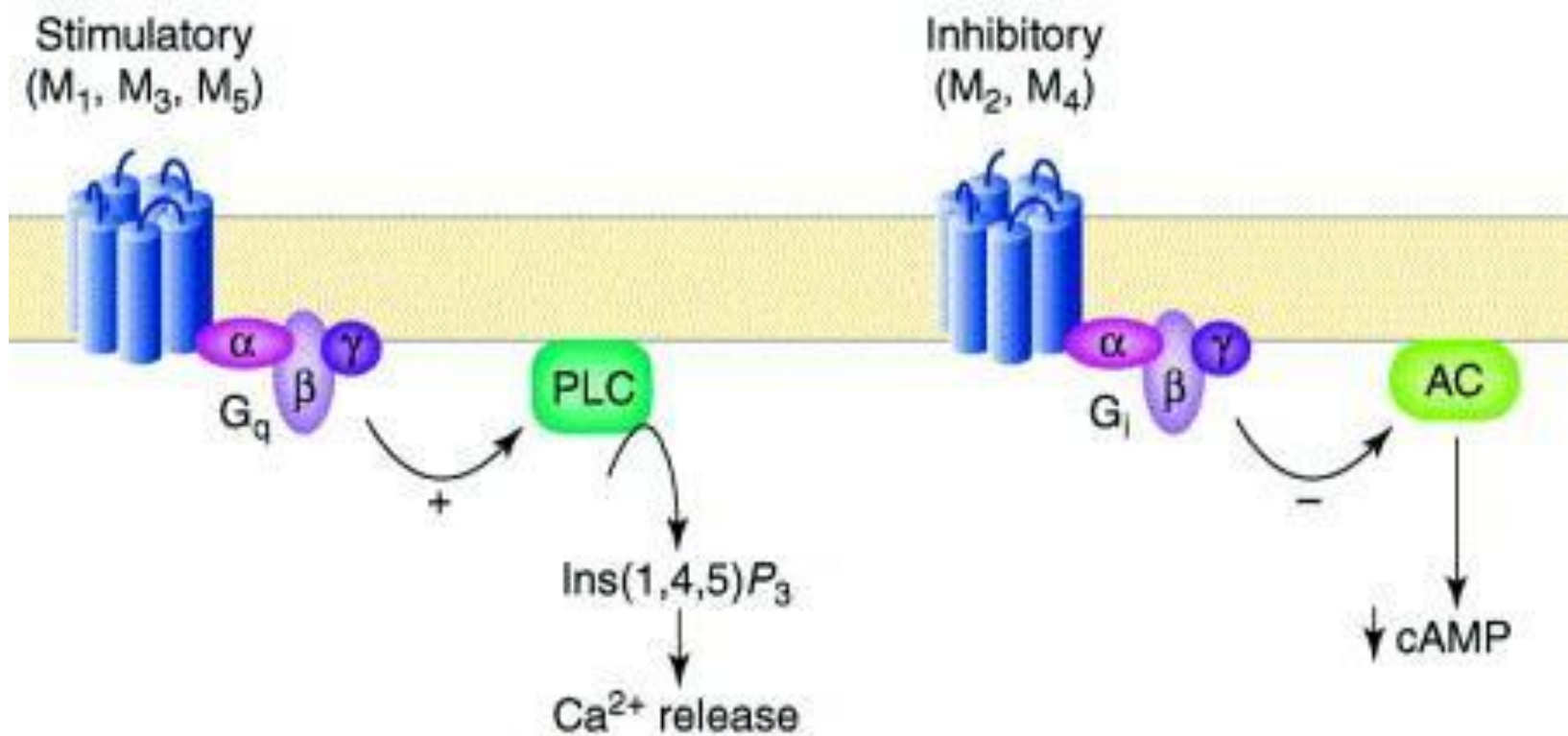
Выделено 5 подтипов мускариновых рецепторов - mAChR₍₁₋₅₎

Type	Function	Effectors	Agonists	Antagonists
M ₄	- Enhanced locomotion^[9] - In CNS	G _i ↑ K ⁺ conductance ↓ Ca ²⁺ conductance	- acetylcholine - carbachol - oxotremorine	- atropine^[9] - dicycloverine^[9] - tolterodine^[9] - oxybutynin^[9] - ipratropium^[9] - mamba toxin MT3^[9]
M ₅	In CNS	G _q	- acetylcholine - carbachol^[9] - oxotremorine	- atropine^[9] - dicycloverine^[9] - tolterodine^[9] - oxybutynin^[9] - ipratropium^[9]

Примеры эффектов мускариновых рецепторов

M₁ (M₃, M₅) в вегетативных ганглиях и в желудке через **G_q**-белки активируют **фосфолипазу C**, в результате образуются **ИФ₃** и **ДАГ**.
ИФ₃ повышает концентрацию **Ca²⁺** в цитозоле, который вместе с **ДАГ** активирует **протениназу C**.

M₂ (M₄) в ЦНС и сердце активируют **G_i**-белки и подавляют **аденилатциклазу**, уменьшая концентрацию **цАМФ**, **G_o**-белки (**βγ**-димер) увеличивают **K⁺**- и снижают **Ca²⁺**-проводимость



Примеры эффектов мускариновых рецепторов

M1 receptor

This receptor is found mediating slow EPSP at the ganglion in the postganglionic nerve, is common in exocrine glands and in the CNS.

It is predominantly found bound to G proteins of class Gq which use upregulation of phospholipase C and therefore inositol trisphosphate and intracellular calcium as a signalling pathway. However, Gi (causing a downstream decrease in cAMP) and Gs (causing an increase in cAMP) have also been shown to be involved in interactions in certain tissues.

M2 receptor

The M2 muscarinic receptors are located in the heart, where they act to slow the heart rate down to normal sinus rhythm after stimulatory actions of the parasympathetic nervous system, by slowing the speed of depolarization. They also reduce contractile forces of the atrial cardiac muscle, and reduce conduction velocity of the atrioventricular node (AV node). It also serves to slightly decrease the contractile forces of the ventricular muscle.

M2 muscarinic receptors act via a Gi type receptor, which causes a decrease in cAMP in the cell, generally leading to inhibitory-type effects. Effects include formation of IP3 and DAG.

Примеры эффектов мускариновых рецепторов

M3 receptor

The M3 muscarinic receptors are located at many places in the body. They are located in the smooth muscles of the blood vessels, as well as in the lungs. Because the M3 receptor is Gq-coupled and mediates an increase in intracellular calcium, it typically causes constriction of smooth muscle, such as that observed during bronchoconstriction. However, with respect to vasculature, activation of M3 on vascular endothelial cells causes increased synthesis of nitric oxide which diffuses to adjacent vascular smooth muscle cells and causes their relaxation thereby explaining the paradoxical effect of parasympathomimetics on vascular tone and bronchiolar tone. Indeed, direct stimulation of vascular smooth muscle M3 mediates vasoconstriction in pathologies whereby the vascular endothelium is disrupted.

The M3 receptors are also located in many glands which help to stimulate secretion in salivary glands and other glands of the body.

Like the M1 muscarinic receptor, M3 receptors are G proteins of class Gq which upregulate phospholipase C and therefore inositol trisphosphate and intracellular calcium as a signalling pathway.

Примеры эффектов мускариновых рецепторов

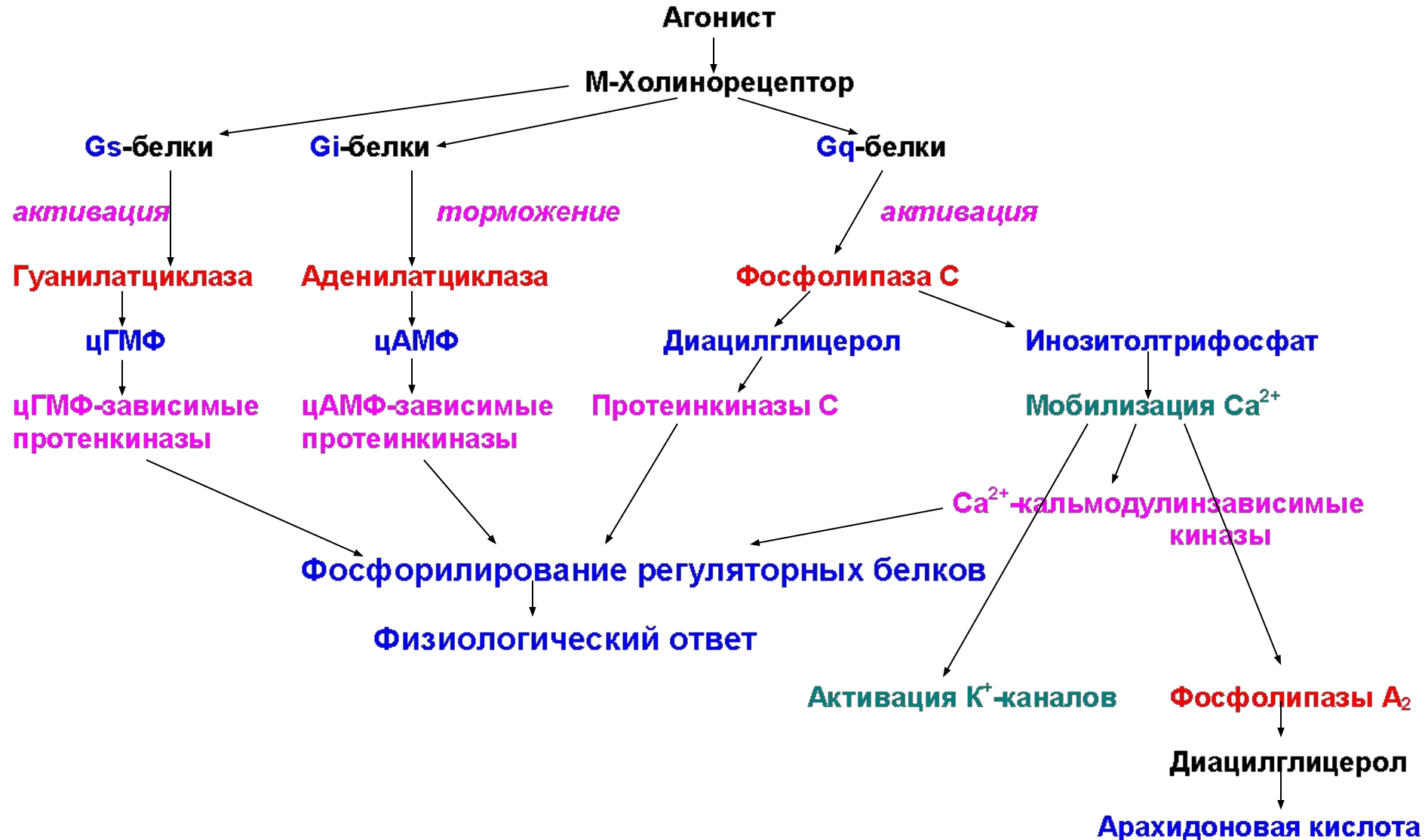
M4 receptor

M4 receptors are found in the CNS. Receptors work via Gi receptors to decrease cAMP in the cell and thus produce generally inhibitory effects.

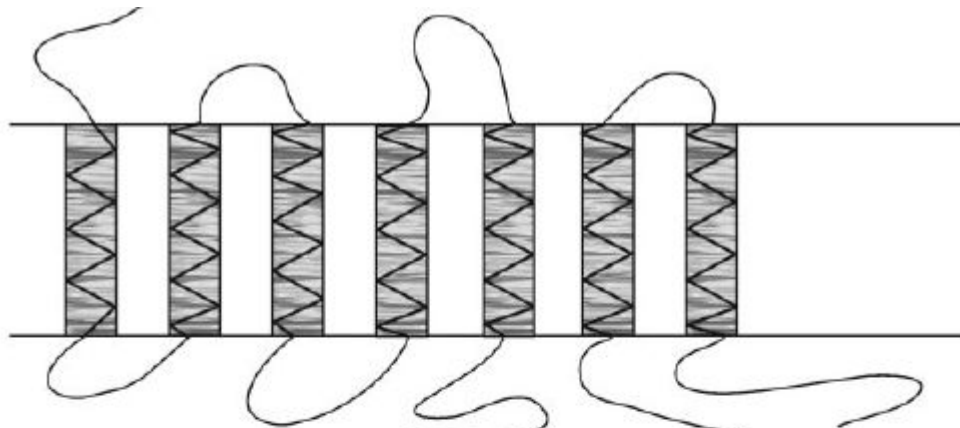
M5 receptor

Location of M5 receptors is not well known. Like the M1 and M3 muscarinic receptor, M5 receptors are coupled with G proteins of class Gq which upregulate phospholipase C and therefore inositol trisphosphate and intracellular calcium as a signalling pathway.

Общая схема каскадов, инициируемых мускариновыми рецепторами

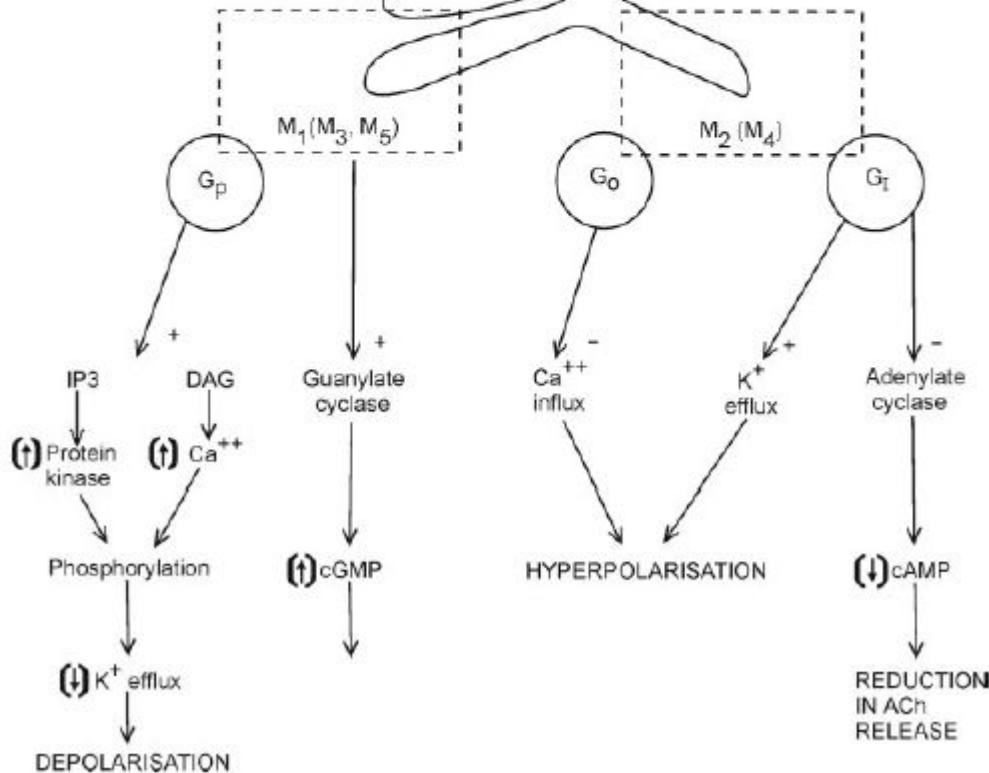


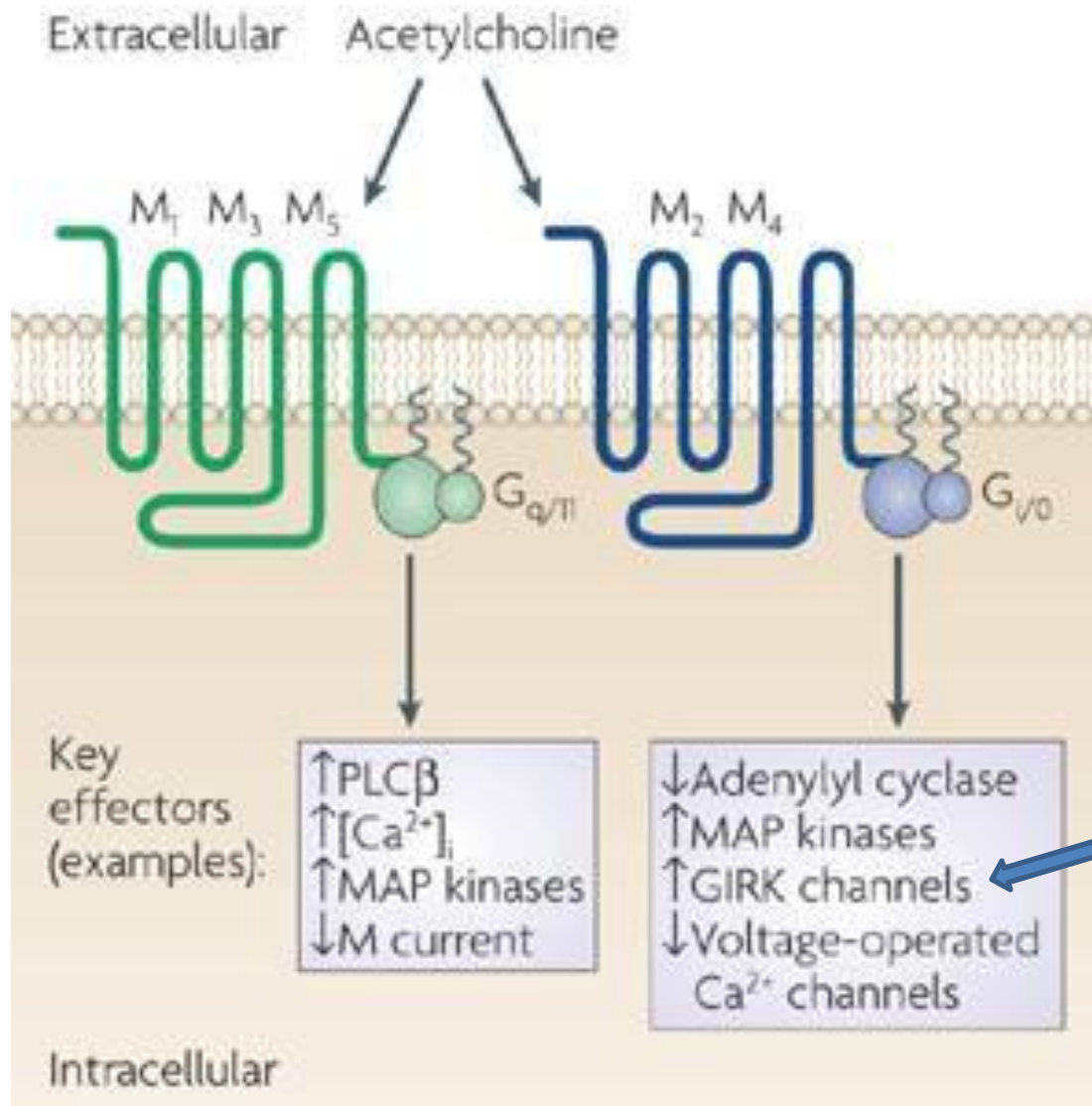
Каскады, инициируемые мускариновыми рецепторами



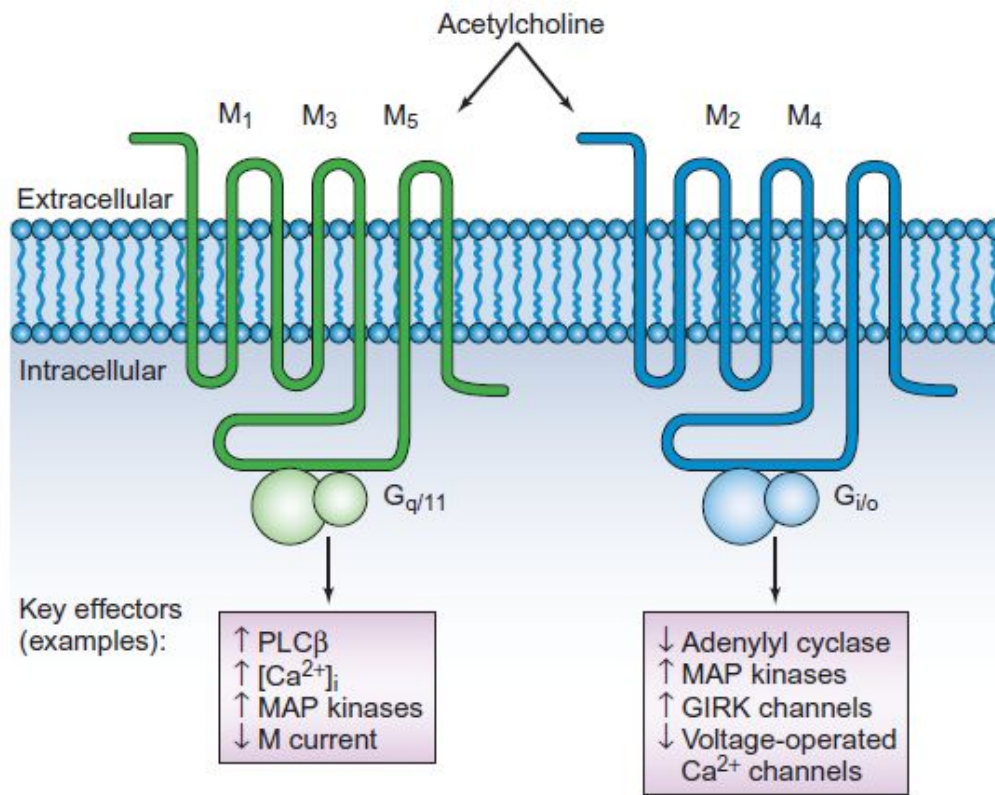
M₁, M₃ и M₅ структурно похожи, активируют **фосфолипазу C (Gq)**
M1 также активирует **гуанилатциклазу (Gs)** и ингибирует **аденилатциклазу (Gi)**

M₂ и M₄ структурно похожи, ингибируют (Gi) **аденилатциклазу**
открывают **K⁺-каналы**, закрывают **Ca²⁺-каналы (Go)**.





GIRK - G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel



Muscarinic cholinergic receptors can be subdivided based upon their G-protein–coupling characteristics and effector mechanisms

M₁, M₃ and M₅ mAChRs preferentially couple to G-proteins of the G_q/G₁₁ family, whereas **M₂ and M₄** receptors typically activate G-proteins of the G_i/G_o family.

Agonist occupancy of the two groups of mAChRs results in the activation of different downstream effector proteins, as indicated, although some effectors (e.g., mitogen-activated protein kinase) (MAPK) are activated by both groups of receptors. Note that the effects of mAChR activation are mediated by both the α and $\beta\gamma$ subunits of the G-proteins. An increase or decrease in the activity of the effector mechanism is indicated by the direction of the arrow. GIRK, G-protein–activated inwardly rectifying K⁺ channel; PLC β , phosphoinositide-specific phospholipase C.

Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы: эффекты активации

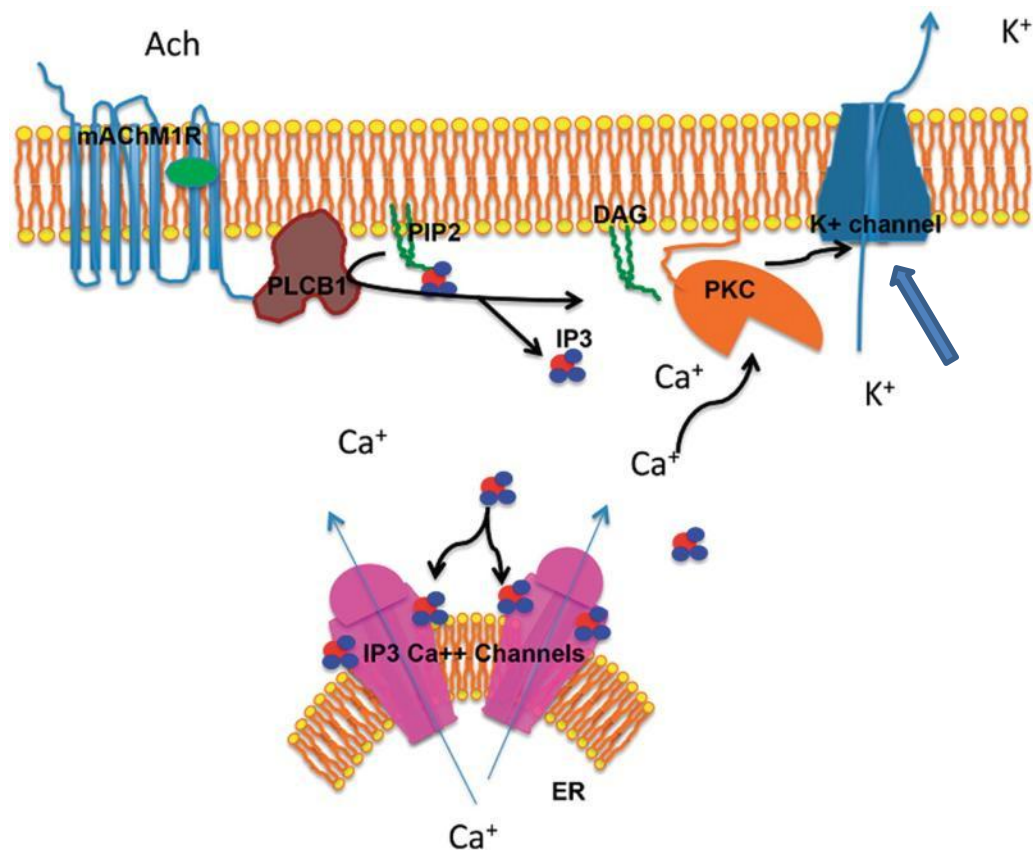
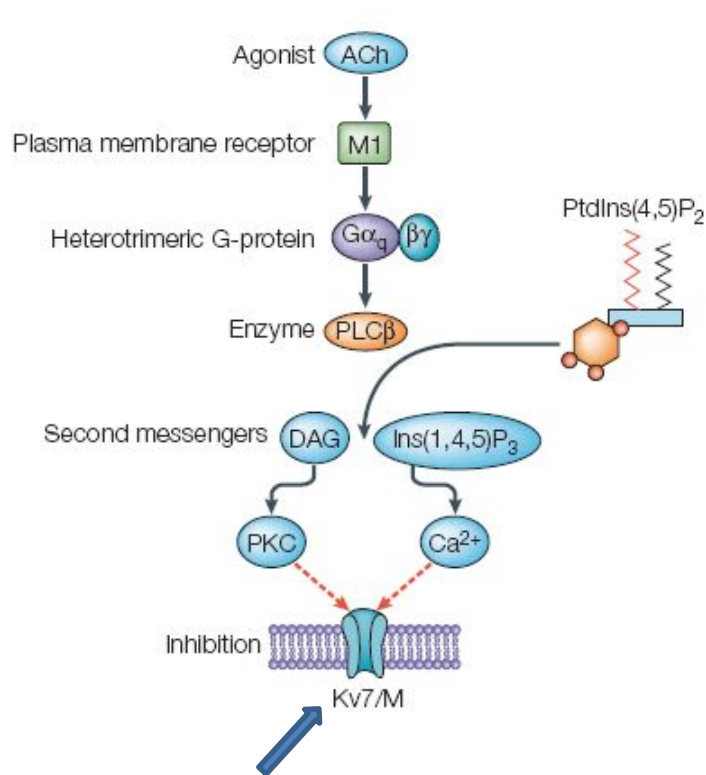
The M1, M3 and M5 mAChRs preferentially couple to G-proteins of the Gq/11 family, which, via either α or $\beta\gamma$ subunits, can increase the activity of phosphoinositide-specific phospholipase C (PLC) with the attendant formation of inosito-1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol.

These second messengers are responsible for the mobilization of intracellular Ca^{2+} and activation of protein kinase C (PKC) and subsequently, that of mitogen-activated protein kinase (MAPK).

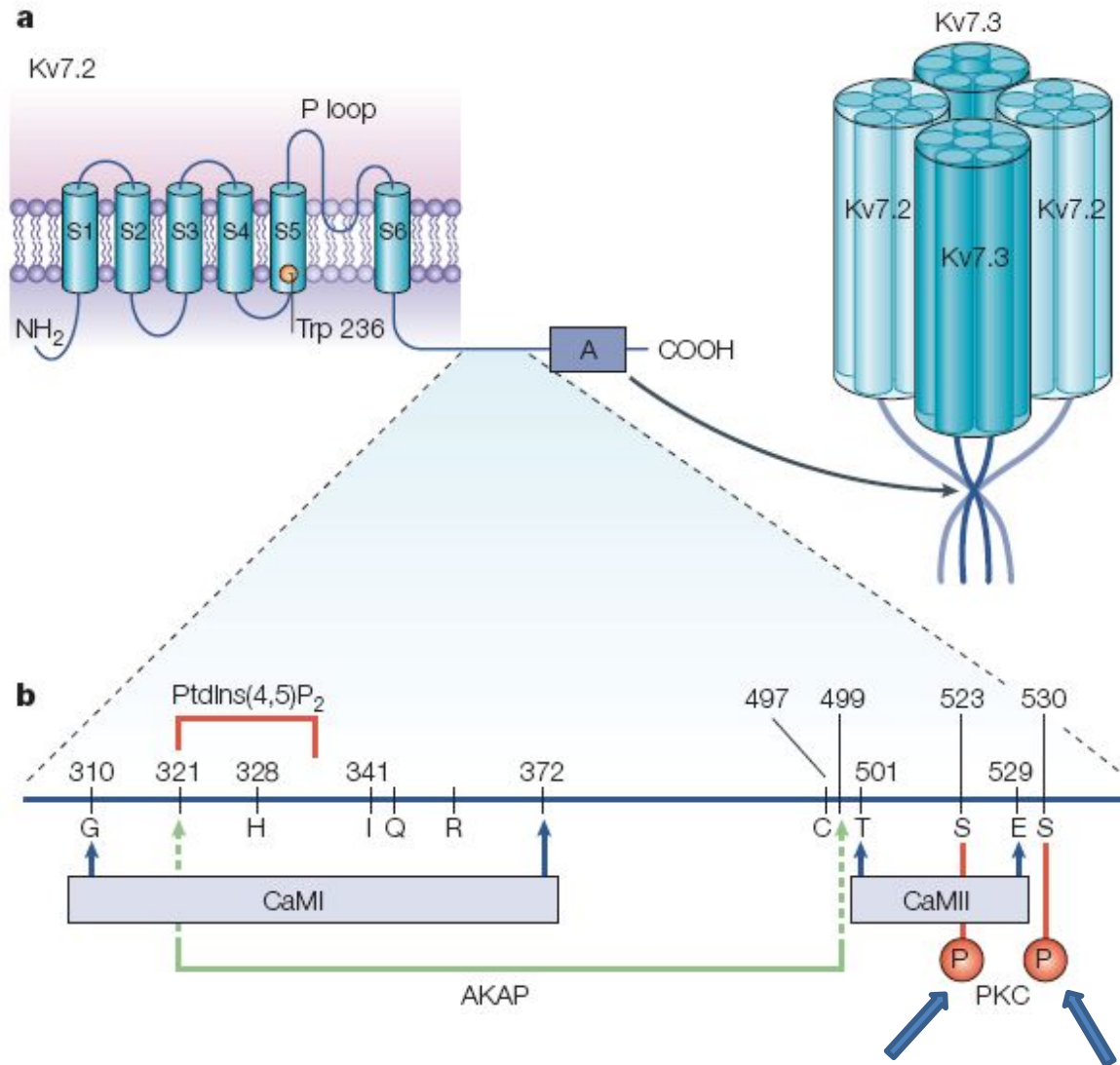
M1 receptors have also been shown to inhibit a voltage-sensitive current known as M-current (“M” for muscarinic). mAChR-mediated inhibition of K^{+} efflux through the M-channels results in the slow depolarization of the cell and a facilitation of repetitive cell firing.

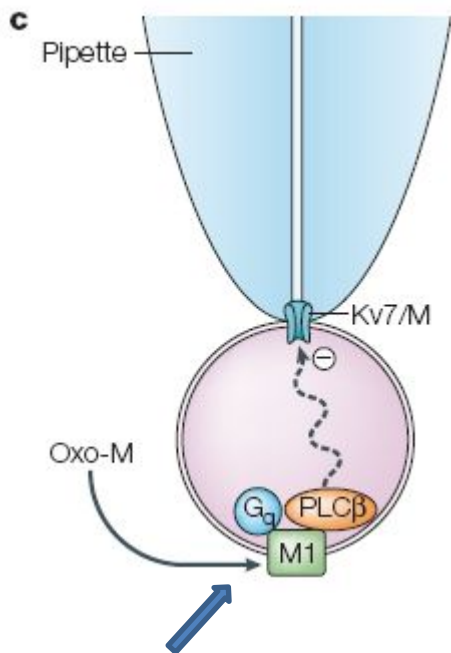
Каскад m_1 , вызывающий снижение K^+ -тока из-за блокады K^+ -проводимости (I_M -ток)

(PKC – активируется DAG и Ca^{2+})



m₁: Снижение K⁺-проводимости происходит в результате фосфорилирования субъединиц канала с участием РКС





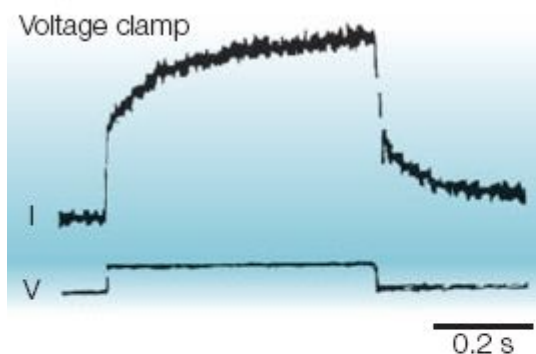
Oxo-M - muscarinic agonist
oxotremorine-methiodide

Выходящий ток

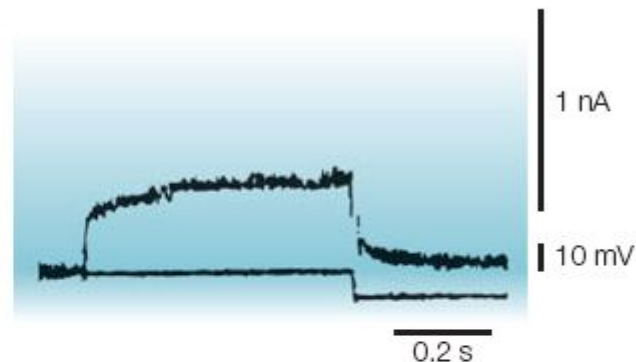
Спайковая активность

m₁: Снижение K⁺-проводимости приводит к снижению выходящего K⁺-тока (сравни **a** и **в**) и, как следствие, повышение возбудимости клетки, в результате чего возникает спайковый разряд.

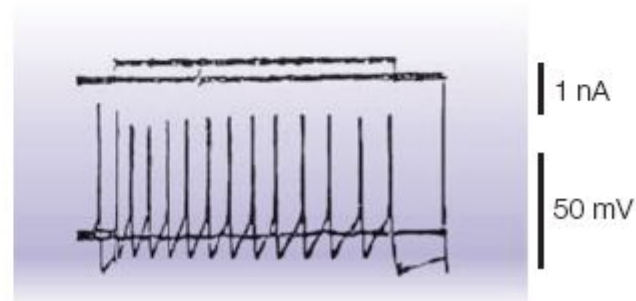
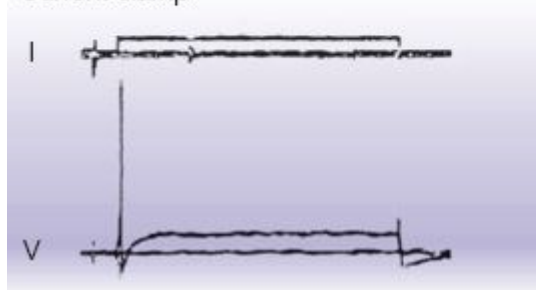
a Control



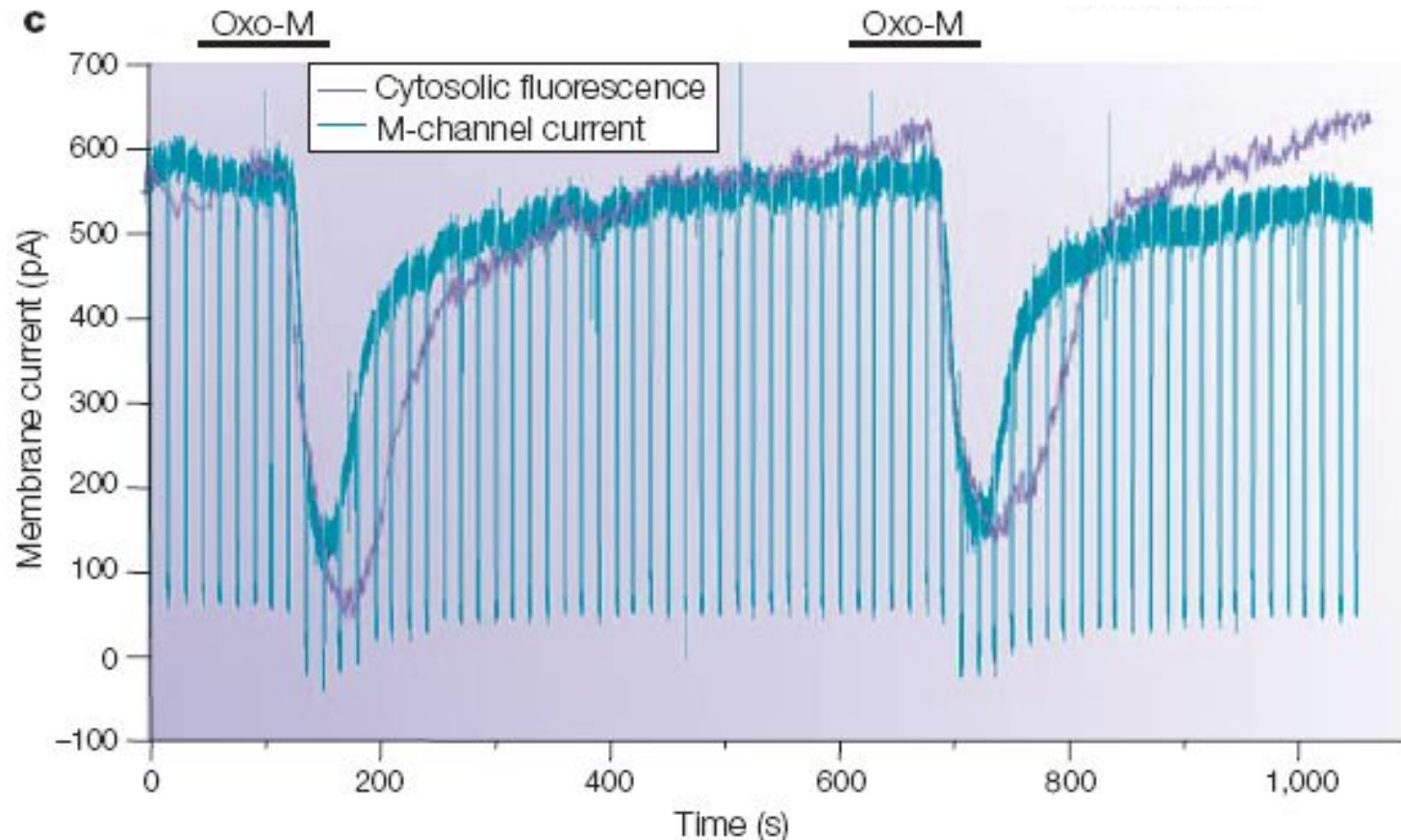
b M-channels closed (muscarine)



Current clamp



Активация М1-рецептора сопровождается снижением флуоресценции (светимости) специального красителя при его связывании с ИФЗ. Снижение флуоресценции цитоплазмы происходит из-за увеличения концентрации ИФЗ и сопровождается снижением K^+ -тока.



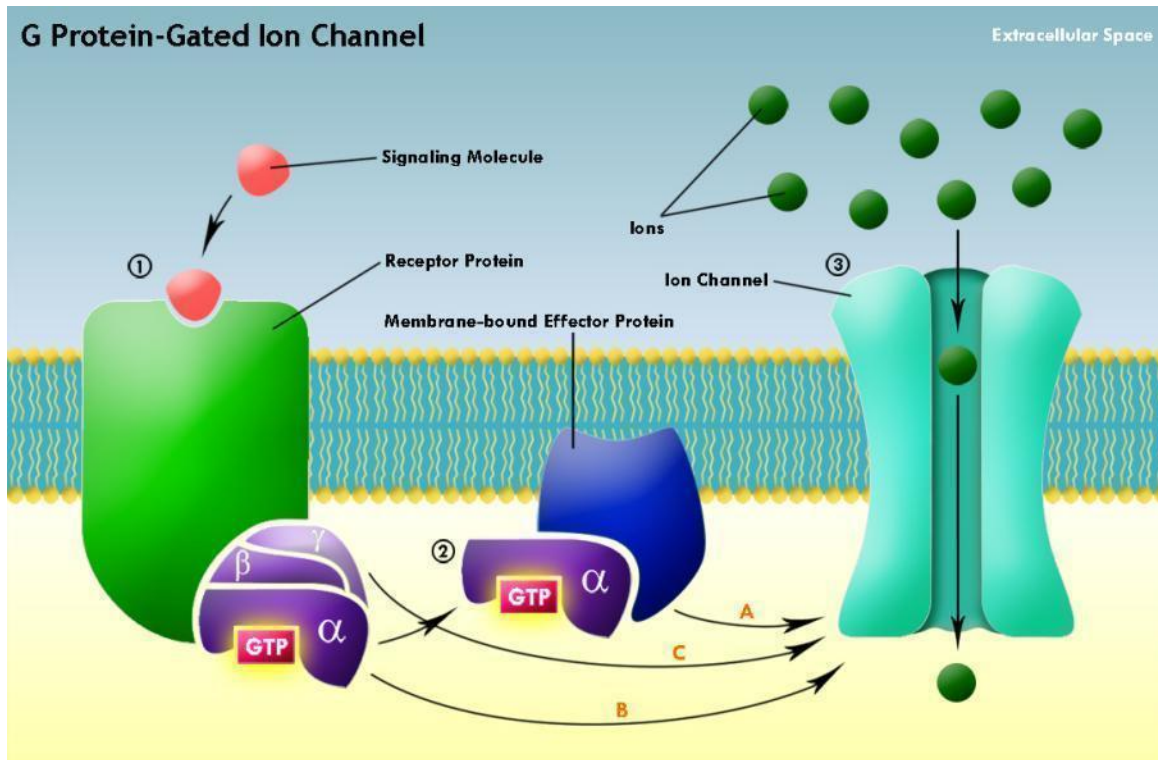
Ацетилхолиновые метаботропные рецепторы: эффекты активации

One of the major consequences of the activation of either M2 or M4 receptors is the negative regulation of adenylyl cyclase activity, an effect mediated by the release of the α_i subunit from pertussis-sensitive Gi. The reduction in cyclic AMP production results in a decrease in the activity of protein kinase A.

M2 and M4 mAChRs can also cause a rapid activation of G-protein-coupled, inwardly rectifying K⁺-channels (GIRKs). However, activation of these channels, which results in membrane hyperpolarization, is a result of the direct interaction of the $\beta\gamma$ subunits with the channel itself; no second messenger formation is required.

M2 and M4 receptors can also negatively modulate Ca²⁺ currents whereas they activate MAPK.

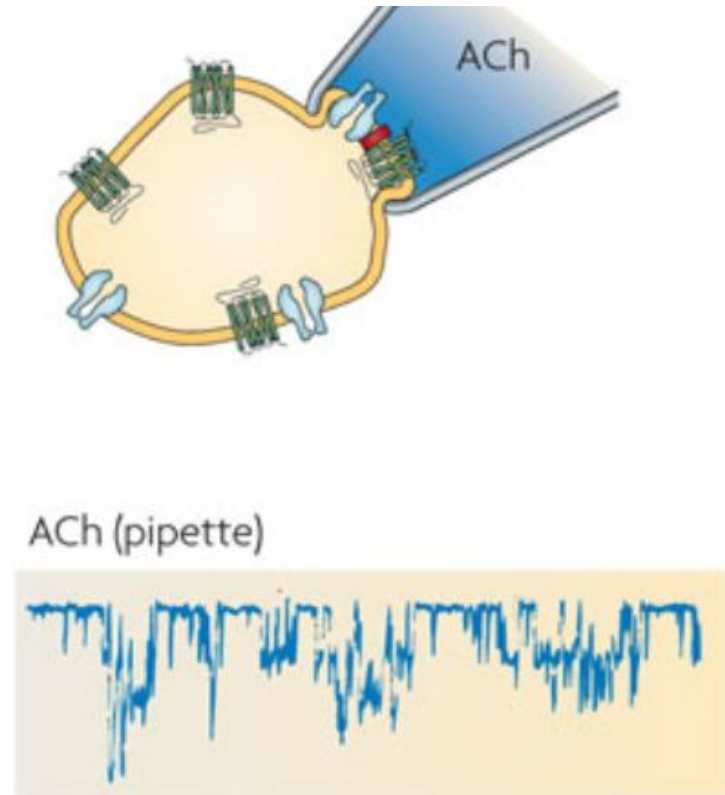
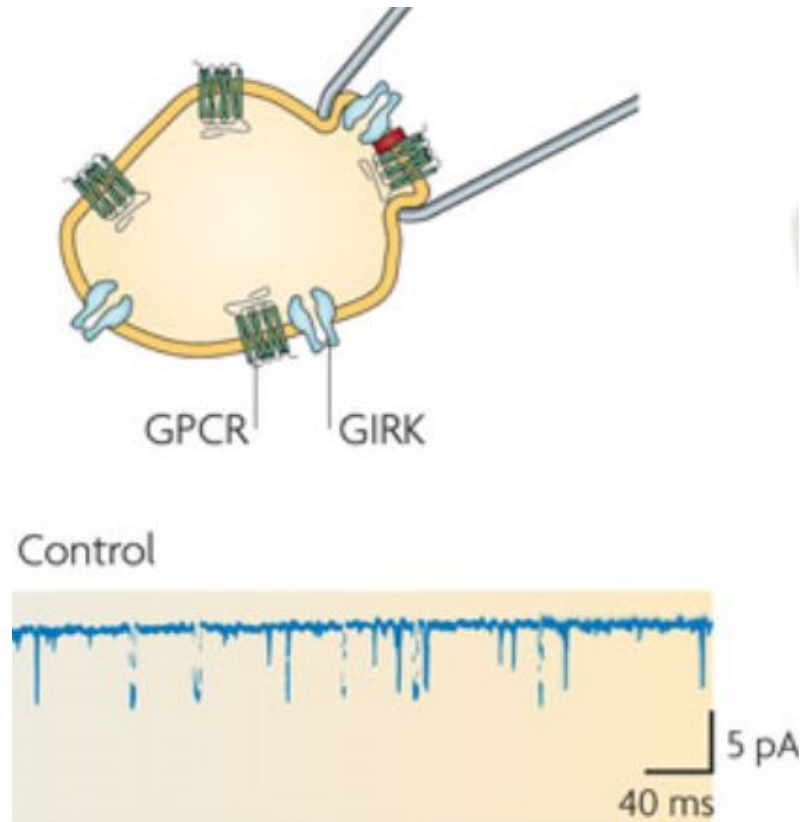
GIRK - G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel
активируют K^+ -каналы внутреннего выпрямления (K^+ -ток внутрь клетки)



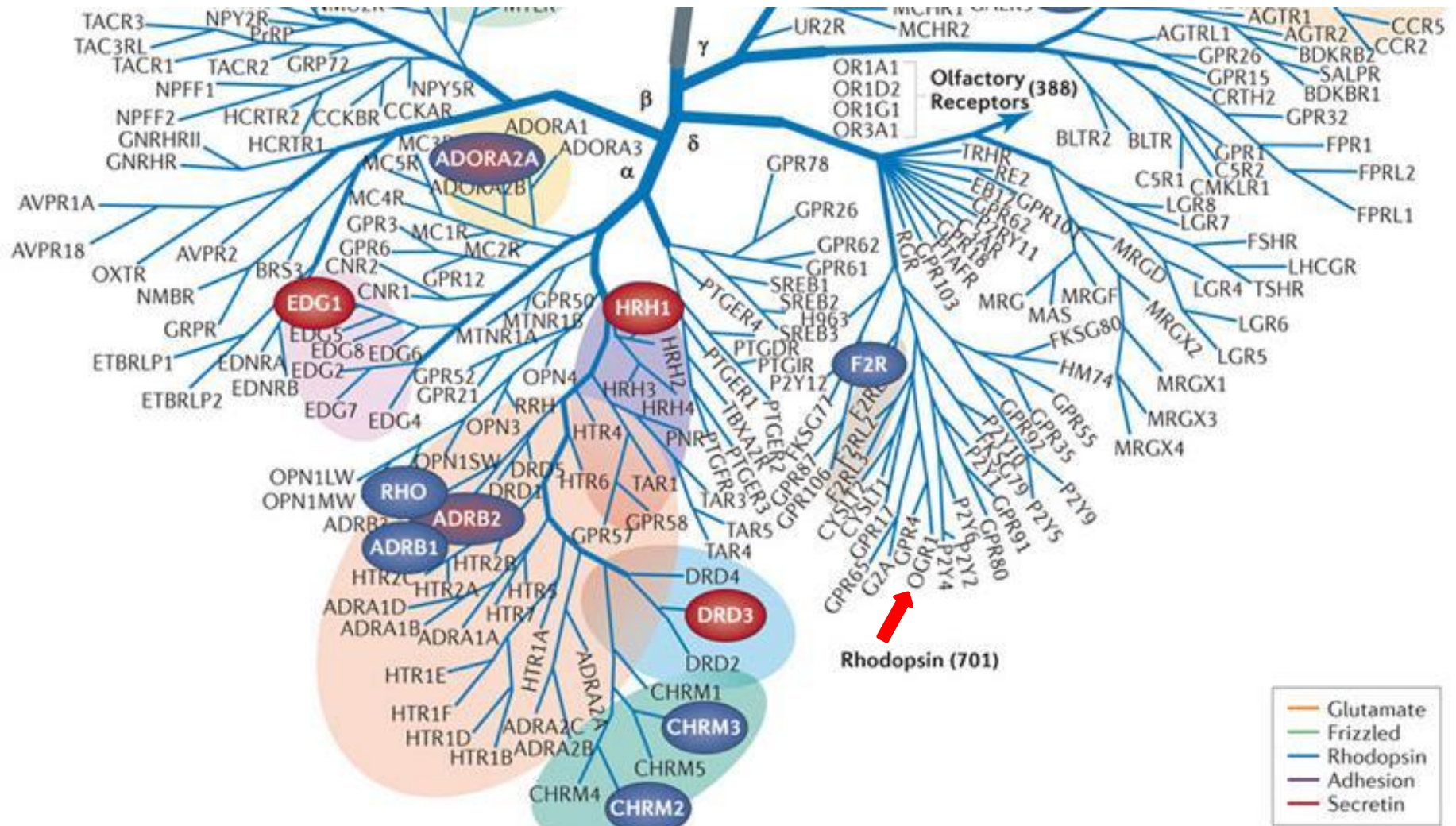
Generalized diagram of **G protein-gated ion channel**:

- (A) Typically, the activated effector protein begins a signaling cascade which leads to the eventual opening of the ion channel.
- (B) The GTP-bound α -subunit in some cases can directly activate the ion channel.
- (C) In other cases, the activated $\beta\gamma$ -complex of the G protein may interact with the ion channel.

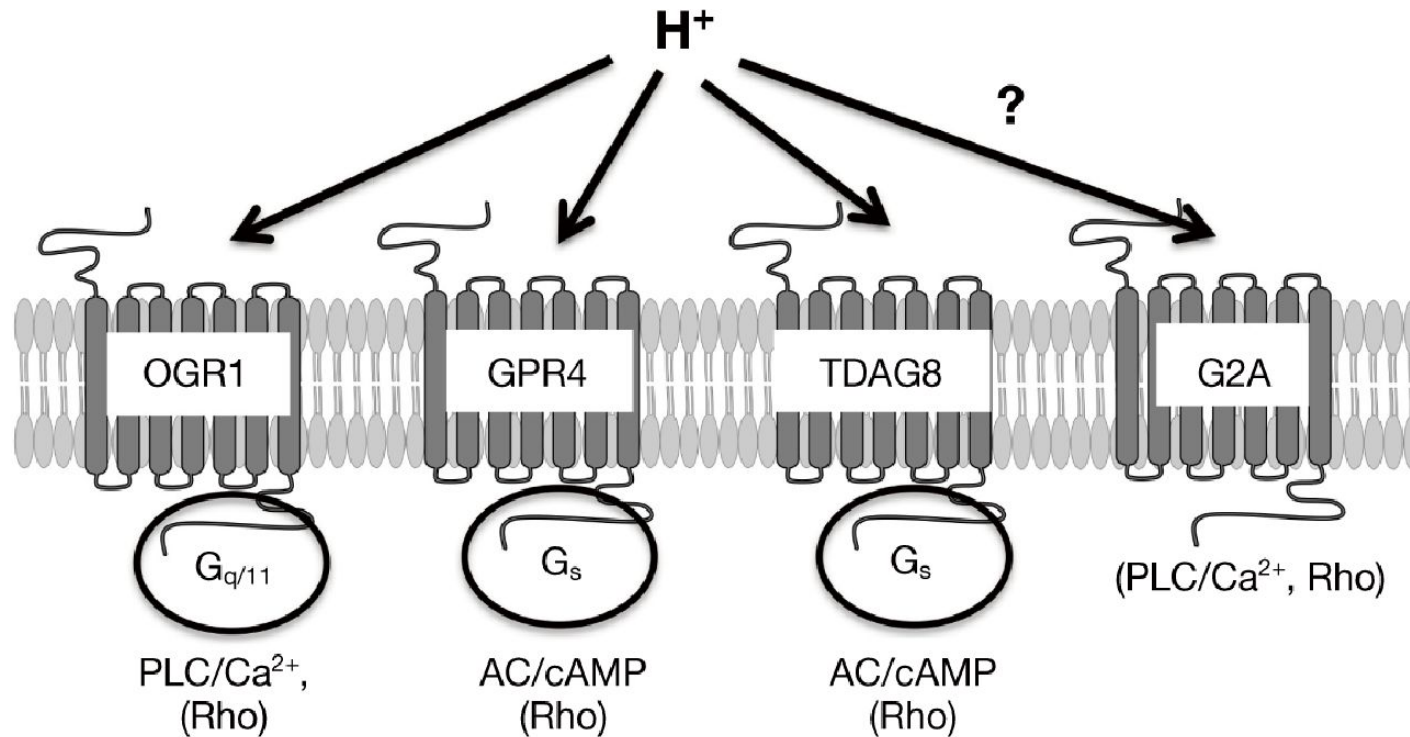
GIRK - G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel (усиление входящего K^+ -тока)



Протон-активируемые метаботропные рецепторы из класса родопсин-подобных рецепторов



Протон-активируемые метаботропные рецепторы (каскады)

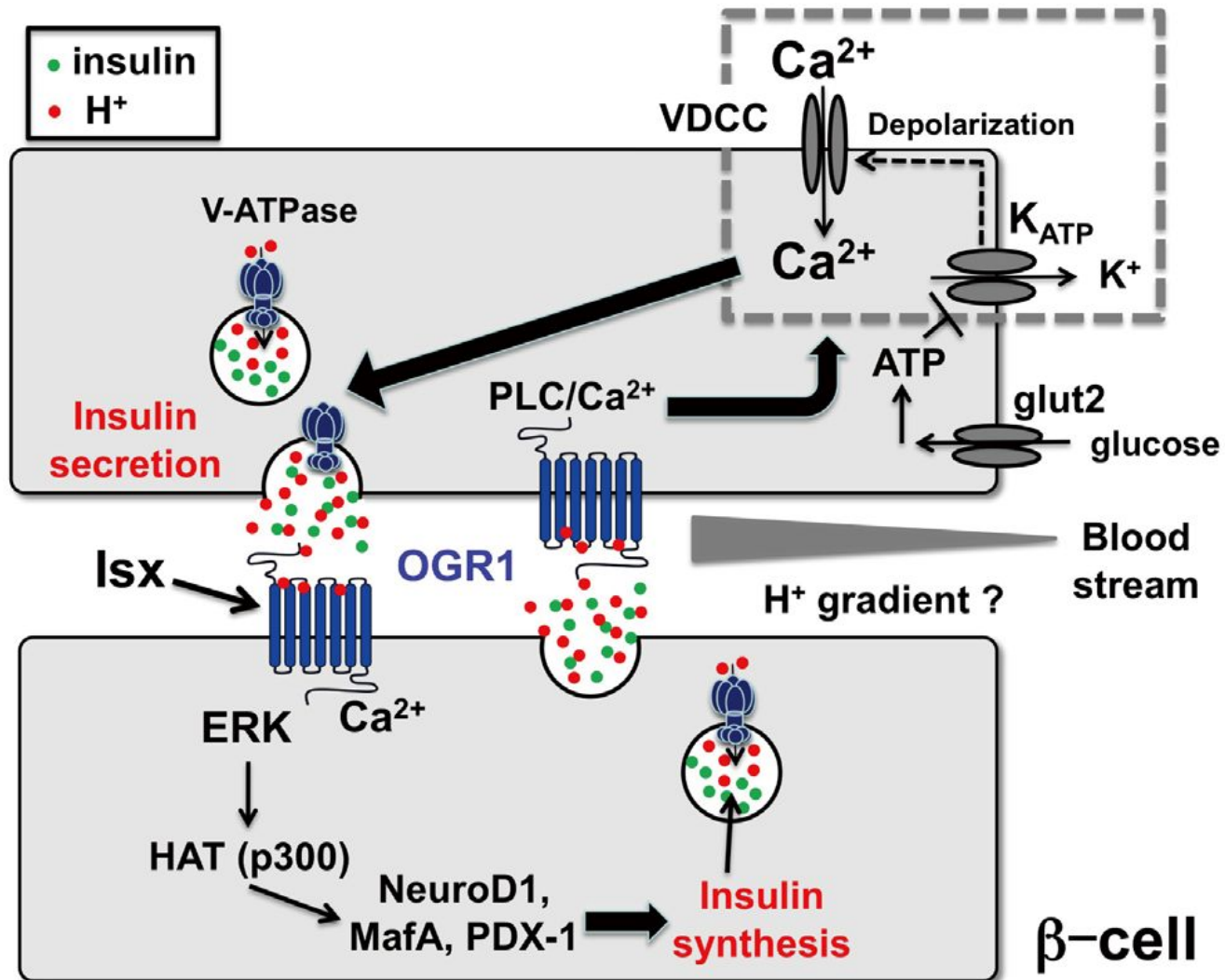


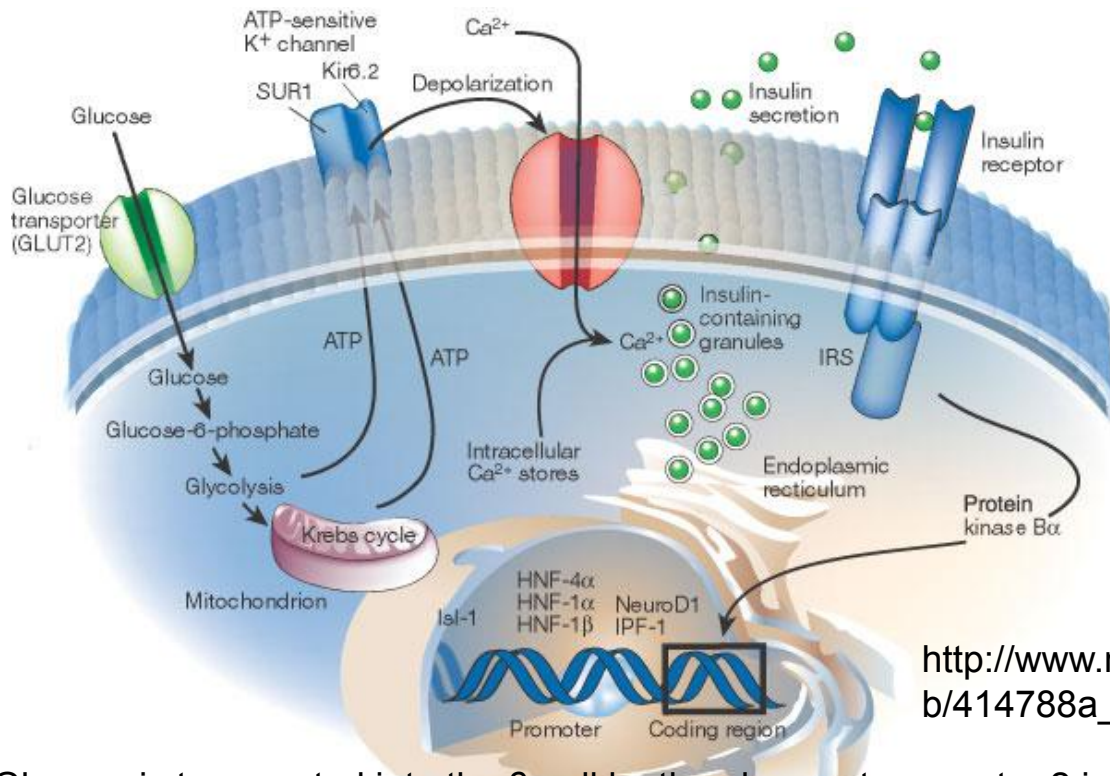
Signaling mechanisms of proton-sensing GPCRs:

- OGR1 is coupled with $G_{q/11}$ proteins and phospholipase C (PLC)/ Ca^{2+} signaling pathways
- TDAG8 and GPR4 are coupled with the G_s proteins and adenylyl cyclase (AC)/cAMP pathways in native cells
- the proton-sensing role of G2A is in question.

Протон-активируемые метаболотропные рецепторы

(каскады, предполагаемая роль OGR1 в секреции инсулина и его синтезе в β -клетках)

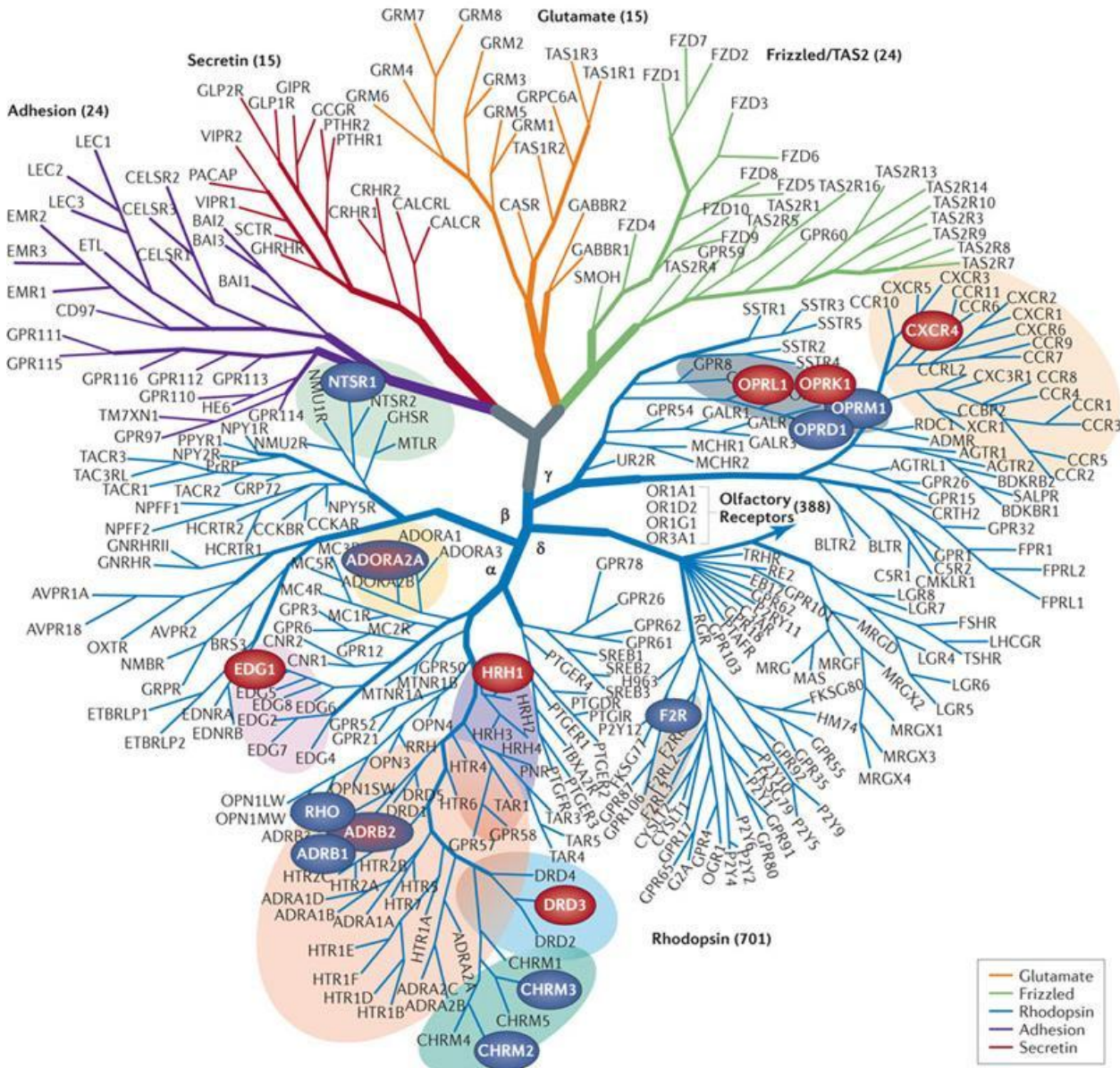




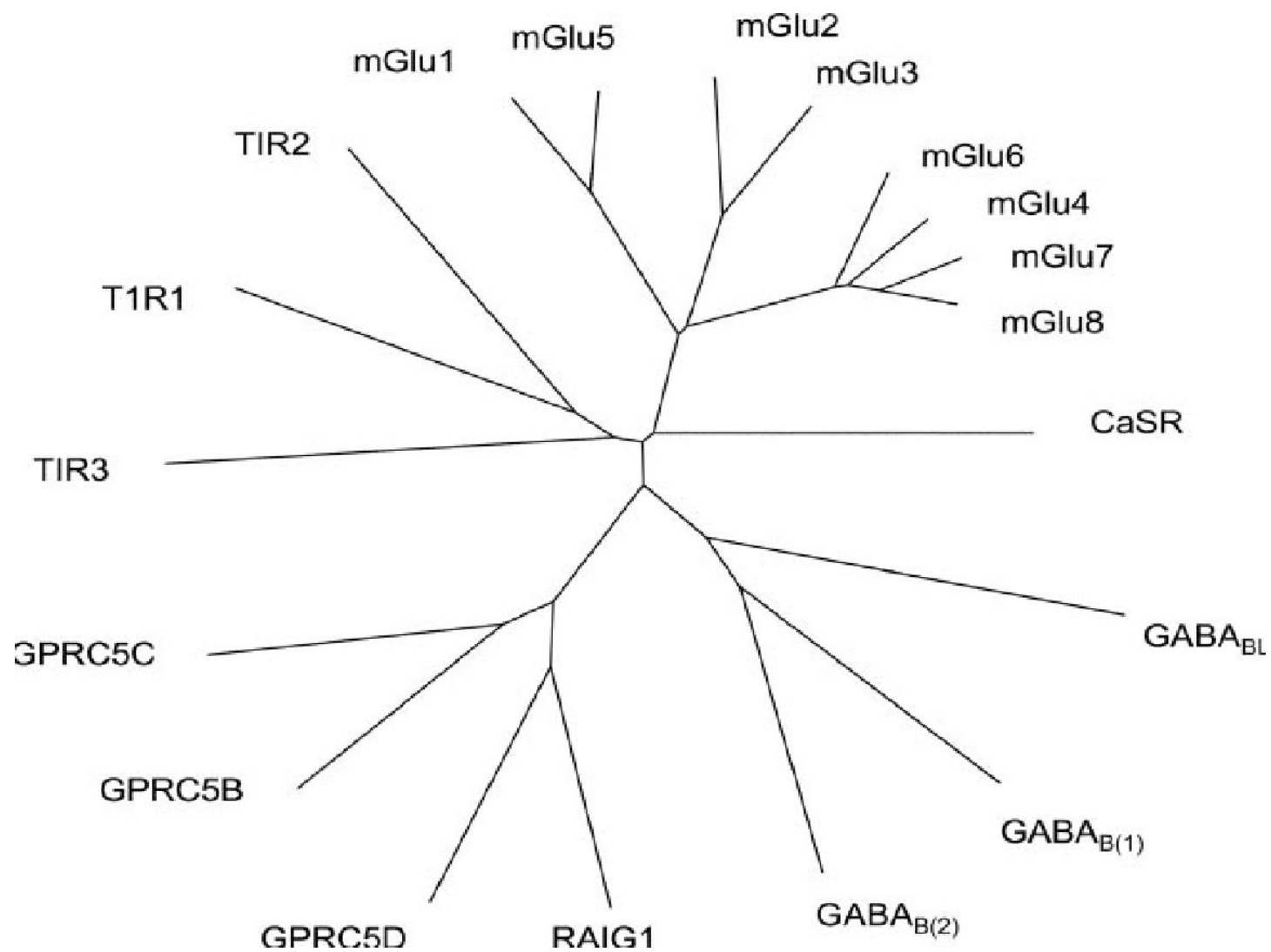
http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/fig_table/414788a_F1.html

Glucose is transported into the β-cell by the glucose transporter 2 isoform (GLUT2). By catalysing the transfer of phosphate from ATP to glucose to form glucose-6-phosphate, glucokinase (MODY2) functions as the glucose sensor of the β-cell. The generation of ATP by glycolysis and the Krebs cycle leads to closure of the ATP-sensitive K⁺ channel — a hetero-octamer comprised of four subunits of the sulphonylurea 1 receptor (SUR1) and four subunits of the inwardly rectifying K⁺ channel Kir6.2 (ref. 59). Mutations in these proteins are associated with familial persistent hyperinsulinaemia hypoglycaemia of infancy⁵⁹. The closing of the ATP-sensitive K⁺ channel leads to depolarization of the plasma membrane and influx of extracellular calcium. Together with calcium mobilized from intracellular stores, this leads to fusion of insulin-containing secretory granules with the plasma membrane and the release of insulin into the circulation. The pancreatic β-cells have insulin receptors and there is evidence for an autocrine action of insulin on β-cell function, including transcription of the glucokinase and insulin genes. The MODY-associated transcription factors HNF-4α (MODY1), HNF-1α (MODY3), HNF-1β (MODY5), IPF-1 (MODY4) and NeuroD1 (MODY6) regulate the transcription of insulin and other β-cell genes. Mutations in islet-1 (Isl-1) may also lead to β-cell dysfunction. Protein kinase Bα may be important in determining β-cell mass.

Глутаматные метаботропные рецепторы (выделены оранжевым)



Глутаматные метаботропные рецепторы



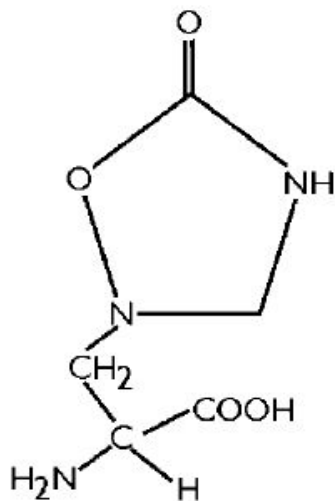
Глутаматные метаботропные рецепторы

включают восемь типов метаботропных рецепторов (mGluR), Ca^{2+} -чувствительные рецепторы и GAMK_B рецепторы.

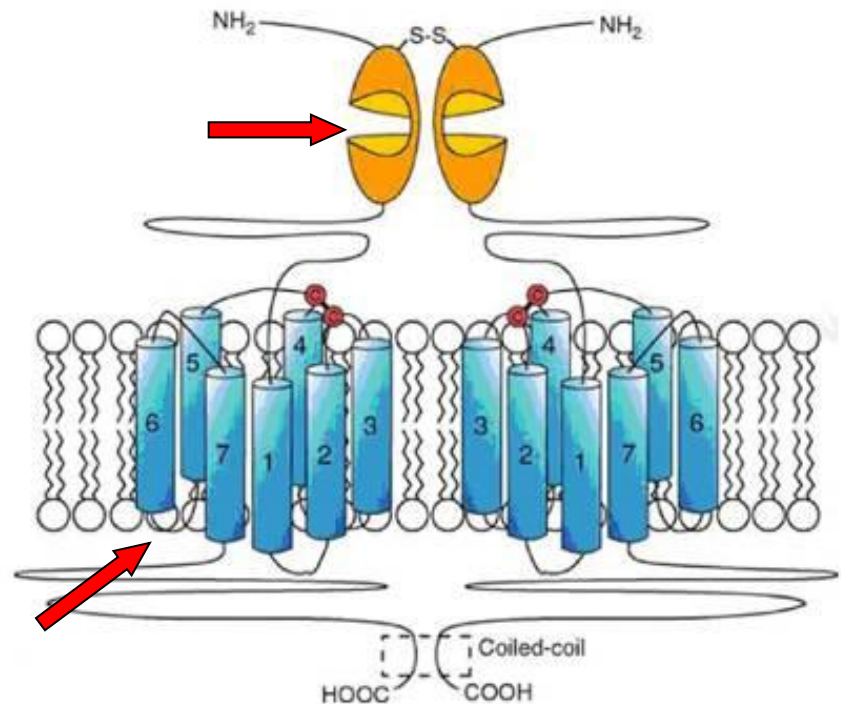
Характеризуются длинными N- и C-терминалями. Лиганд-связывающий участок у mGluR локализован на N-терминалях двух субъединиц рецептора, которые связаны между собой дисульфидным мостиком.

Два цистеиновых остатка на внеклеточных петлях образуют дисульфидный мостик. Уникальной особенностью этого семейства рецепторов является короткая и высоко консервативная внутриклеточная петля TM5-TM6.

Агонист



Quisqualic acid (Q)



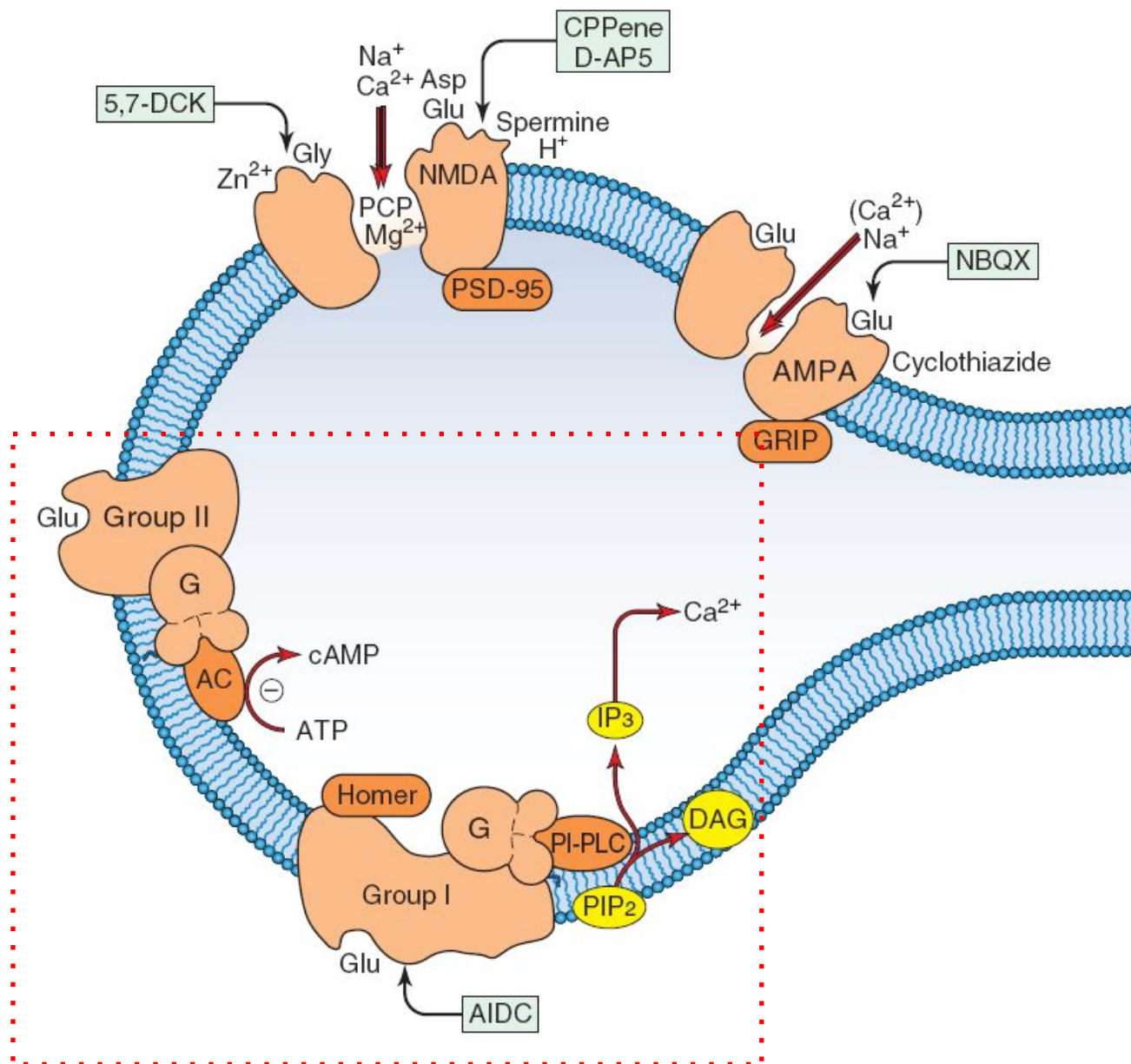
Метаботропные глутаматные рецепторы

The mGluRs perform a variety of functions in the central and peripheral nervous systems: for example, they are involved in learning, memory, anxiety, and the perception of pain. They are found in pre- and postsynaptic neurons in synapses of the hippocampus, cerebellum, and the cerebral cortex, as well as other parts of the brain and in peripheral tissues.

Подразделяются на три группы в соответствии со структурой и физиологической активностью. Внутри групп гомология составляет 60-70%, между группами – около 40%.

Family	Receptors	Mechanism	Function	Agonists & Activators	Antagonists	Synapse site
Group I	mGluR ₁	G_q , ↑Na⁺ , ↑K⁺ , ↓glutamate G_s , ↑cAMP , PLA₂ (↑arachidonic acid)	Increase NMDA receptor activity and risk of excitotoxicity	3,5-dihydroxyphenylglycine		mainly postsynaptic
	mGluR ₅	G_q , ↑Na⁺ , ↑K⁺ , ↓glutamate				
Group II	mGluR ₂	G_i/G_o	Decrease NMDA receptor activity and risk of excitotoxicity Attenuate schizophrenia	eglumegad Biphenylindanone A DCG-IV	APICA EGLU LY-341,495	mainly presynaptic
	mGluR ₃	G_i/G_o				
Group III	mGluR ₄	G_i/G_o	Decrease NMDA receptor activity and risk of excitotoxicity	L-AP4		mainly presynaptic
	mGluR ₆	G_i/G_o				
	mGluR ₇	G_i/G_o				
	mGluR ₈	G_i/G_o				

Каскады групп I и II глутаматных метаботропных рецепторов



Метаботропные глутаматные рецепторы

Group I

The mGluRs in group I, including **mGluR1** and **mGluR5**, are stimulated most strongly by the excitatory amino acid analog **L-quisqualic acid**. Stimulating the receptors causes the associated enzyme **phospholipase C** to hydrolyze phosphoinositide phospholipids in the cell's plasma membrane. This leads to the formation of **inositol 1,4,5-trisphosphate** (IP₃) and **diacyl glycerol**. Due to its hydrophilic character IP₃ can travel to the endoplasmic reticulum where it induces, via fixation on its receptor, the opening of calcium channels increasing in this way the cytosolic calcium concentrations. The lipophilic diacylglycerol remains in the membrane acting as a cofactor for the activation of protein kinase C.

These receptors are also associated with **Na⁺-** and **K⁺-channels**. Their action can be excitatory, **increasing conductance**, causing more glutamate to be released from the presynaptic cell, but they also **increase inhibitory postsynaptic potentials**, or IPSPs. They can also inhibit glutamate release and can modulate voltage-dependent calcium channels.

Group I mGluRs, but not other groups, are activated by **3,5-dihydroxyphenylglycine** (DHPG), a fact which is useful to experimenters because it allows them to isolate and identify them.

Метаботропные глутаматные рецепторы

Group II & Group III

The receptors in group II, including **mGluRs 2 and 3**, and group III, **including mGluRs 4, 6, 7, and 8**, (with some exceptions) **prevent** the formation of **cyclic adenosine monophosphate**, or cAMP, by activating a G protein that inhibits the enzyme **adenylyl cyclase**, which forms cAMP from ATP. These receptors are involved in **presynaptic inhibition**, and do not appear to affect postsynaptic membrane potential by themselves. Receptors in groups II and III reduce the activity of **postsynaptic potentials**, both excitatory and inhibitory, in the cortex.

The chemicals **2-(2,3-dicarboxycyclopropyl)glycine** (DCG-IV) and eglumegad activate only **group II** mGluRs, while **2-amino-4-phosphonobutyrate** (L-AP4) activates only **group III** mGluRs. Several subtype-selective positive allosteric modulators have also now been developed which activate only the mGlu2 subtype, such as Biphenylindanone A.

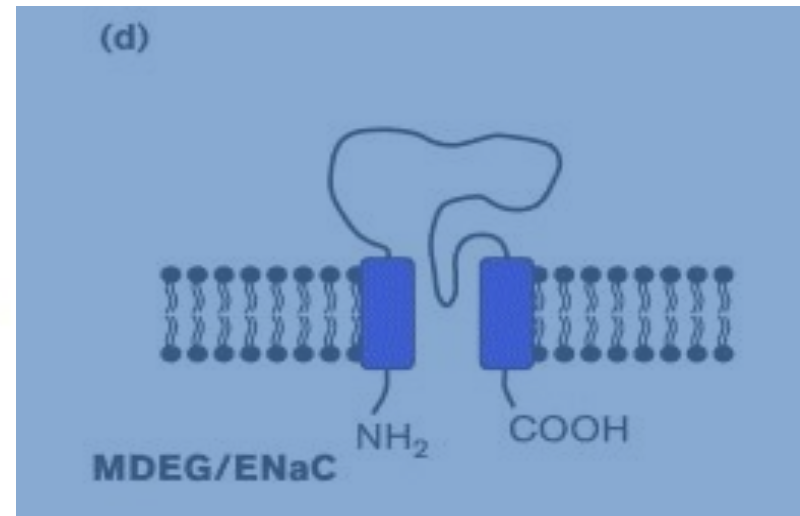
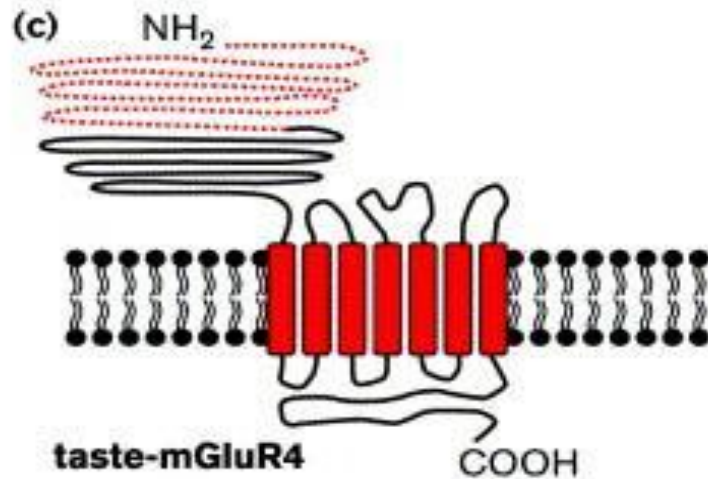
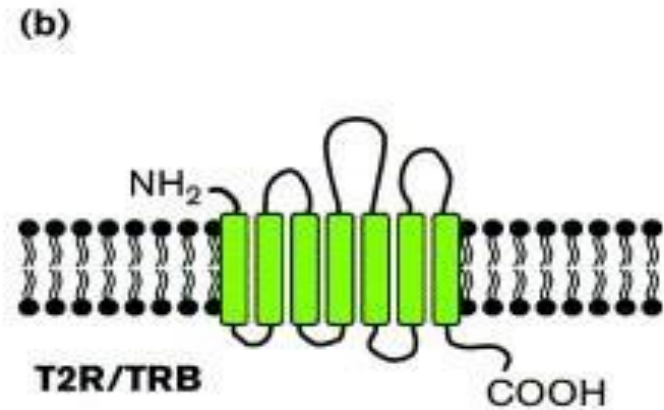
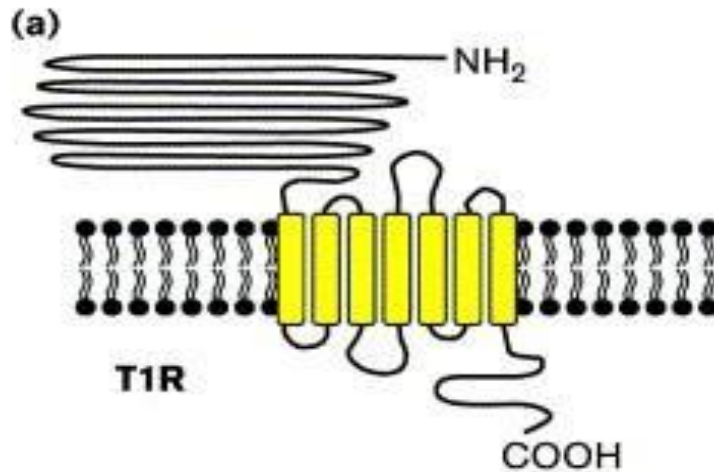
LY-341,495 is a drug which acts as a selective antagonist blocking both of the **group II** metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3.

Вкусовые рецепторы

T1R - обеспечивает вкус «сладкого»

T2R/TRB - обеспечивает вкус «горького»

taste-mGluR4- обеспечивает вкус «umami» («чистой воды»)



mGluR обеспечивают рецепцию вкуса аминокислот (в т.ч. глутамата, Umami)

Evidence also suggests that mGluRs or taste specific variants thereof contribute to **umami taste**. Contacts of umami tasting molecules with the specific taste receptor cells trigger signal transduction reactions leading to **receptor potentials**, i.e., **electrical excitation** - через активацию **TRPM₅**-каналов.

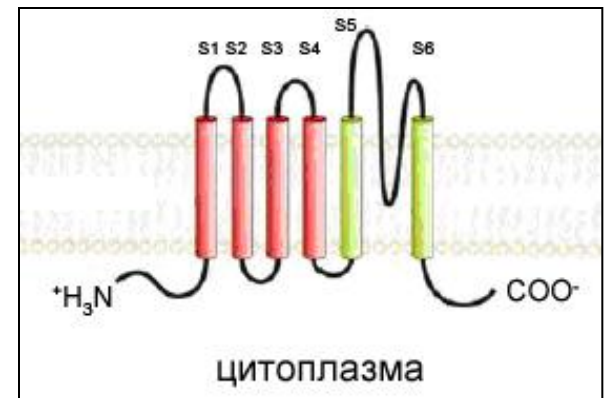
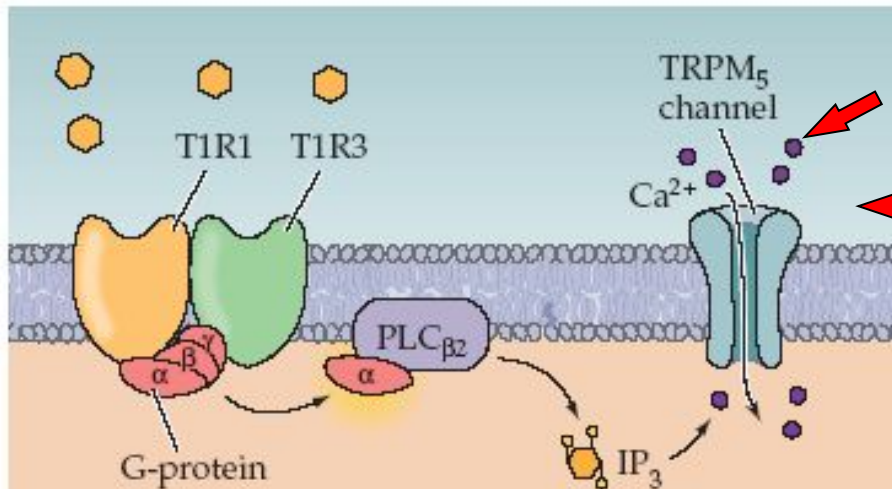
Семейство **TRP**-каналов насчитывает 33 разновидности, разделенные на 8 подсемейств.

TRPM₅- (transient receptor potential melastatin) каналы относятся к потенциал-зависимым каналам и активируются Ca^{2+} .

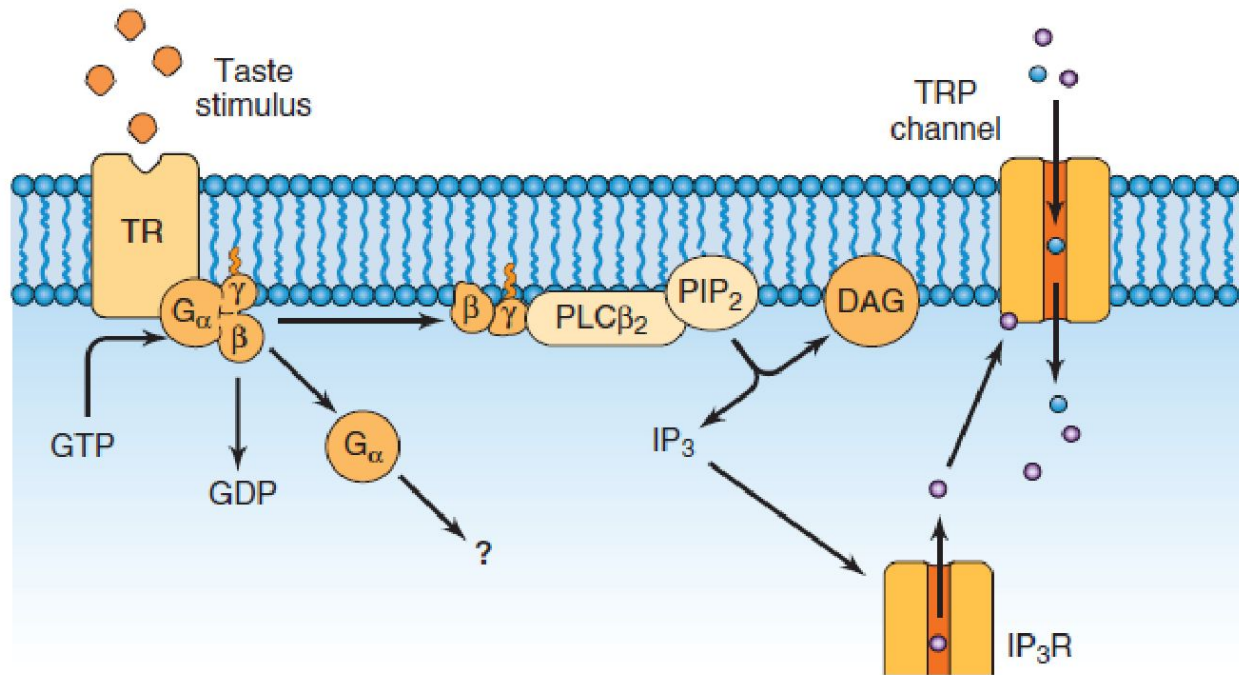
TRPM4 and TRPM5 form **Ca^{2+} -activated Na^{+} channels**, impermeable for Ca^{2+} .

!!! на рис. ошибка

Amino acids (umami)



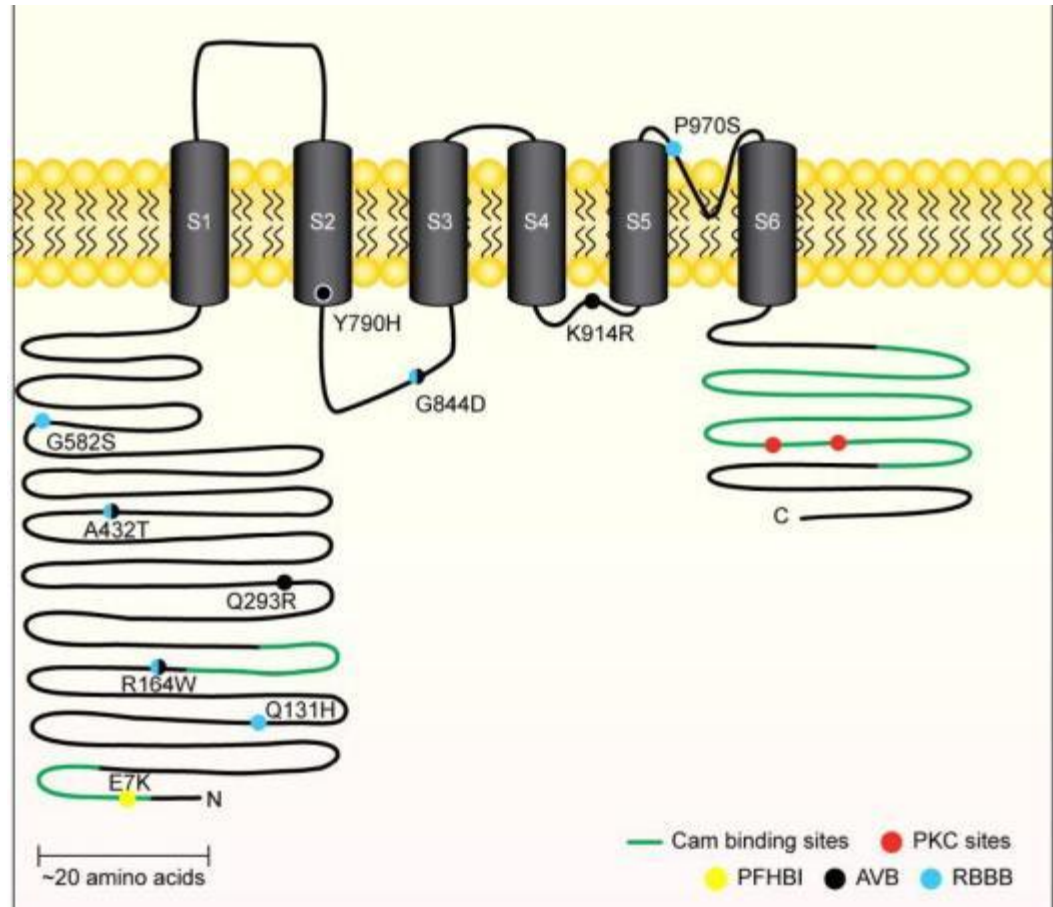
Вкусовые рецепторы



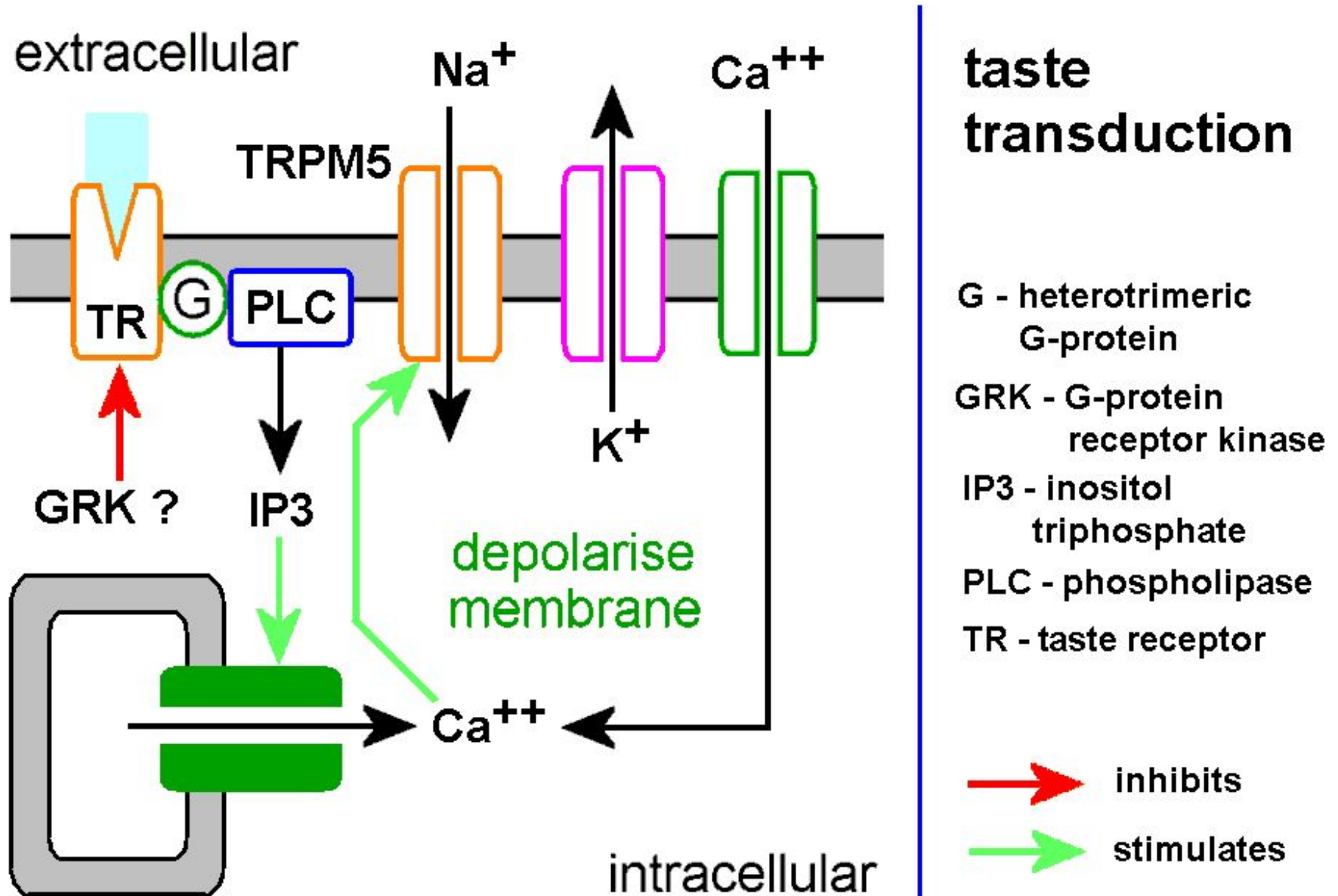
A model for the major signaling mechanisms for the transduction of sweet, bitter and umami stimuli.

The individual steps are detailed in the text. Note that stimuli of each of these taste qualities interact with GPCRs: bitter stimuli with T2Rs, and sweet and umami stimuli with T1Rs. α -Gustducin has been implicated in the transduction of all three types of stimuli, but other α -subunits likely also couple to T1Rs or T2Rs in some TRC populations. PLC- β_2 and the Ca^{2+} -activated TRP channel subunit TRPM5 are essential for normal sweet, bitter and umami taste. The role of IP₃ and the IP₃R in the stimulus-dependent increase in intracellular Ca^{2+} as depicted are speculative.

Transient receptor potential (TRP) channel



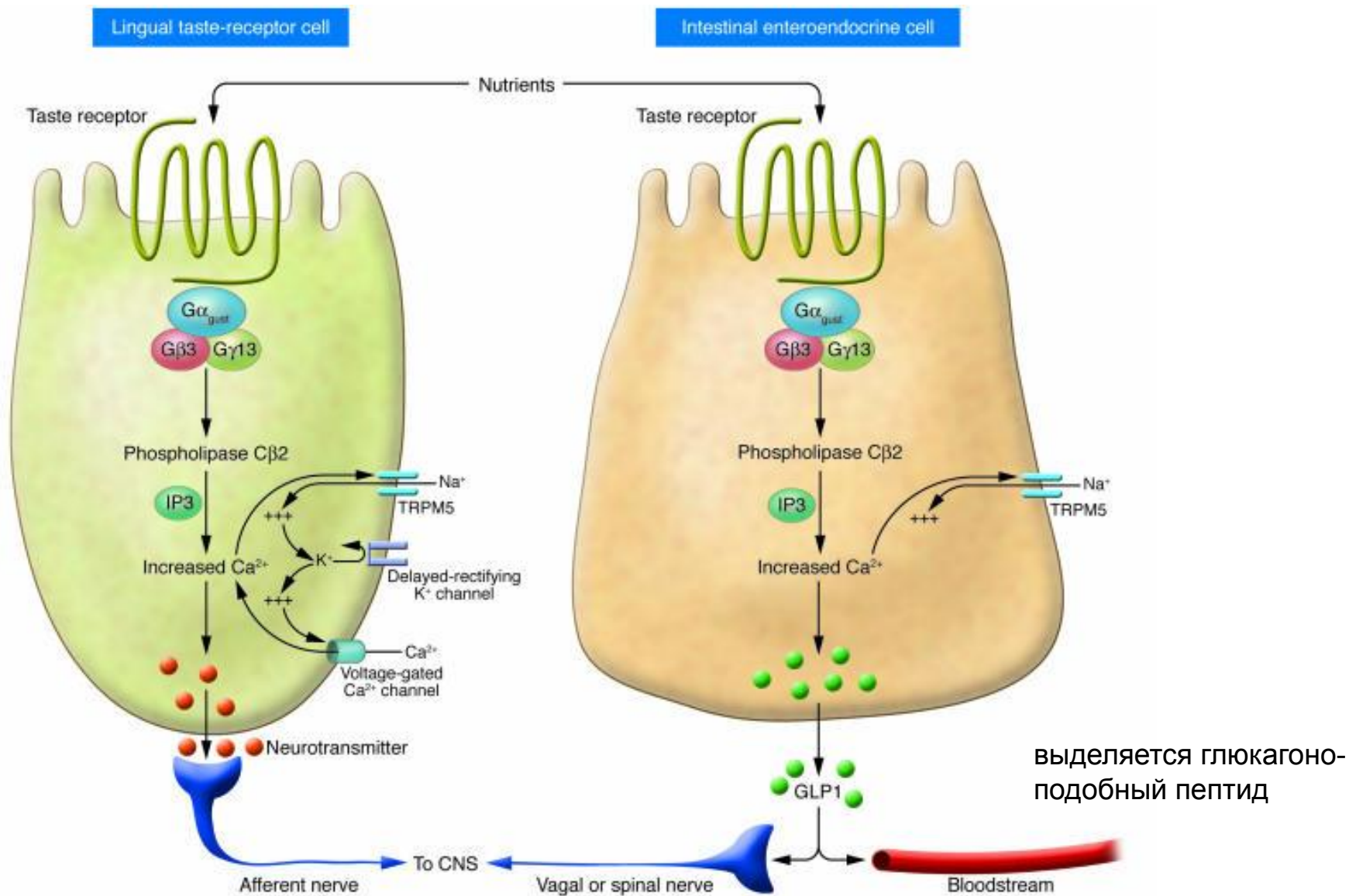
Bitter, sweet & umami taste transduction



Вкусовые рецепторы

вкусовой почки

желудочно-кишечного тракта



Пример действия mGluR6 в биполярных клетках сетчатки

(A) Section of retina

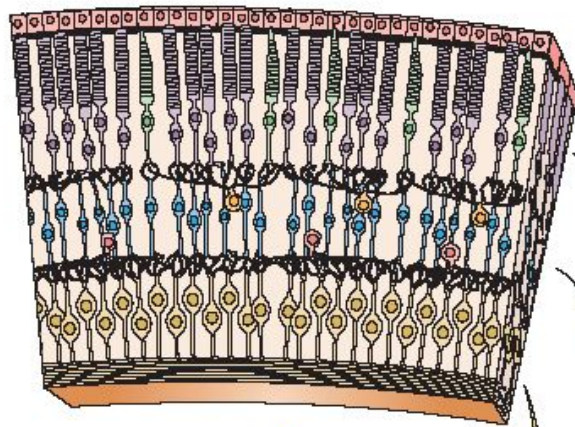
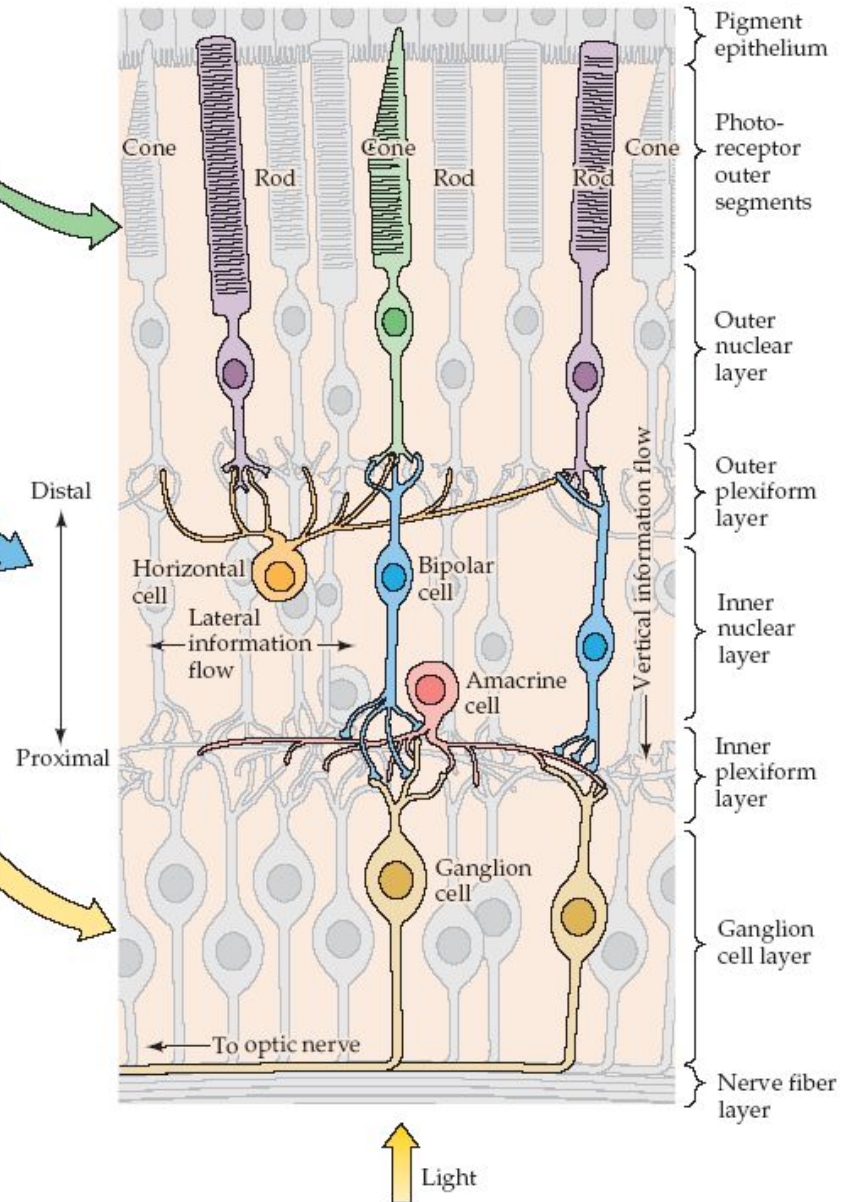
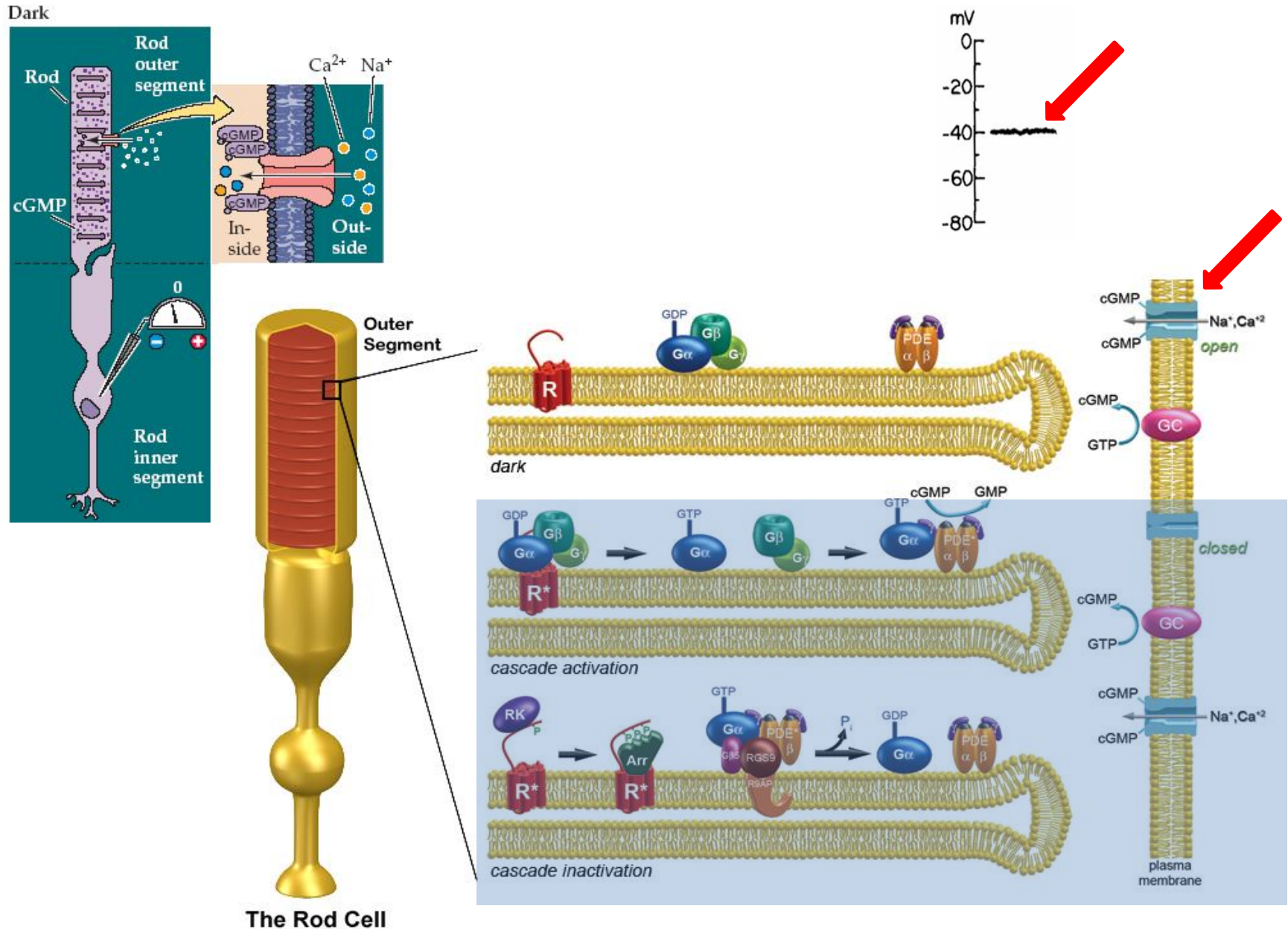


Figure 10.4 Structure of the retina. (A) Section of the retina showing overall arrangement of retinal layers. (B) Diagram of the basic circuitry of the retina. A three-neuron chain—photoreceptor, bipolar cell, and ganglion cell—provides the most direct route for transmitting visual information to the brain. Horizontal cells and amacrine cells mediate lateral interactions in the outer and inner plexiform layers, respectively. The terms *inner* and *outer* designate relative distances from the center of the eye (inner, near the center of the eye; outer, away from the center, or toward the pigment epithelium).

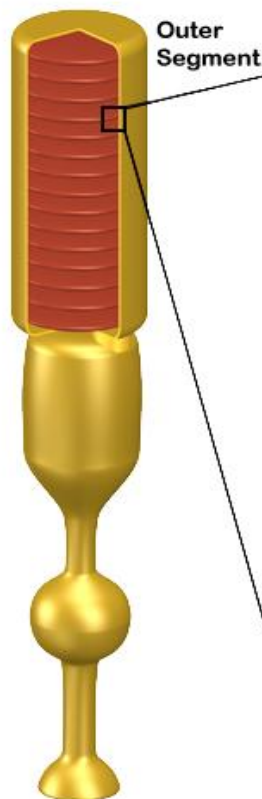
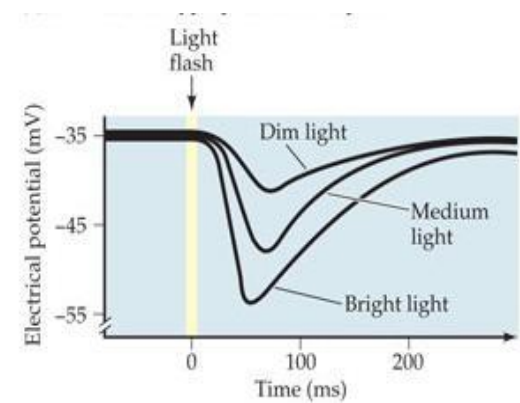
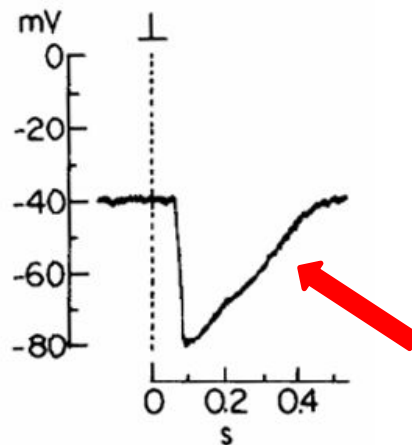
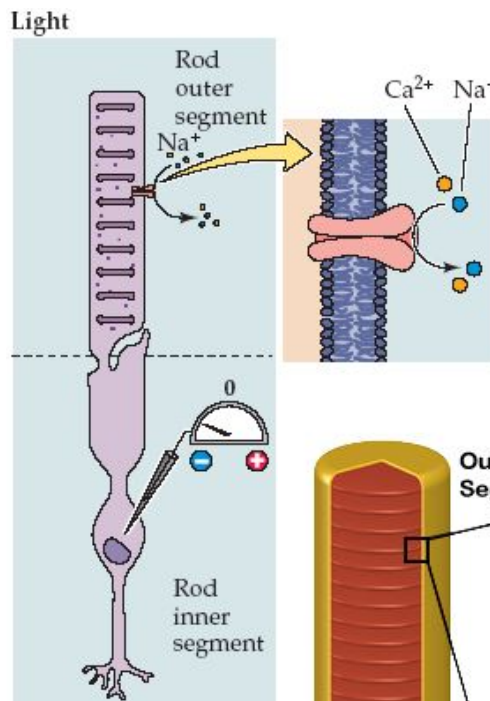
(B)



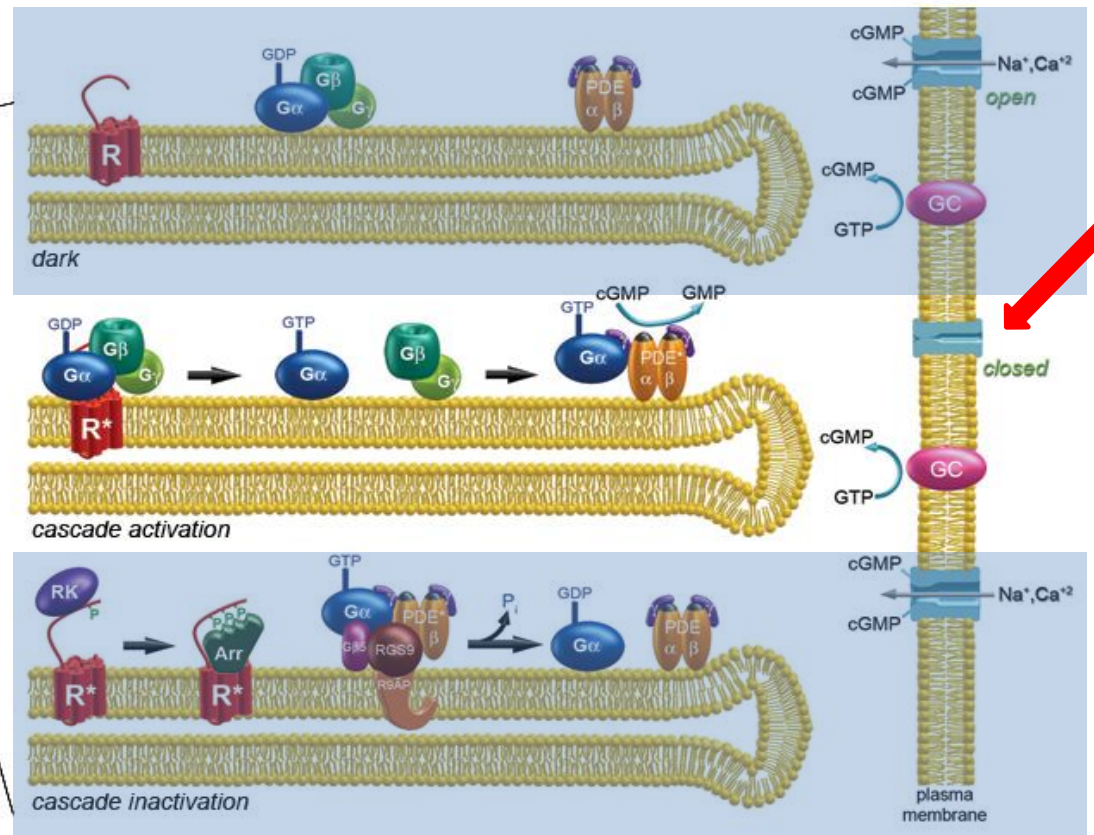
Темновой ток в фоторецепторах сетчатки - деполяризация



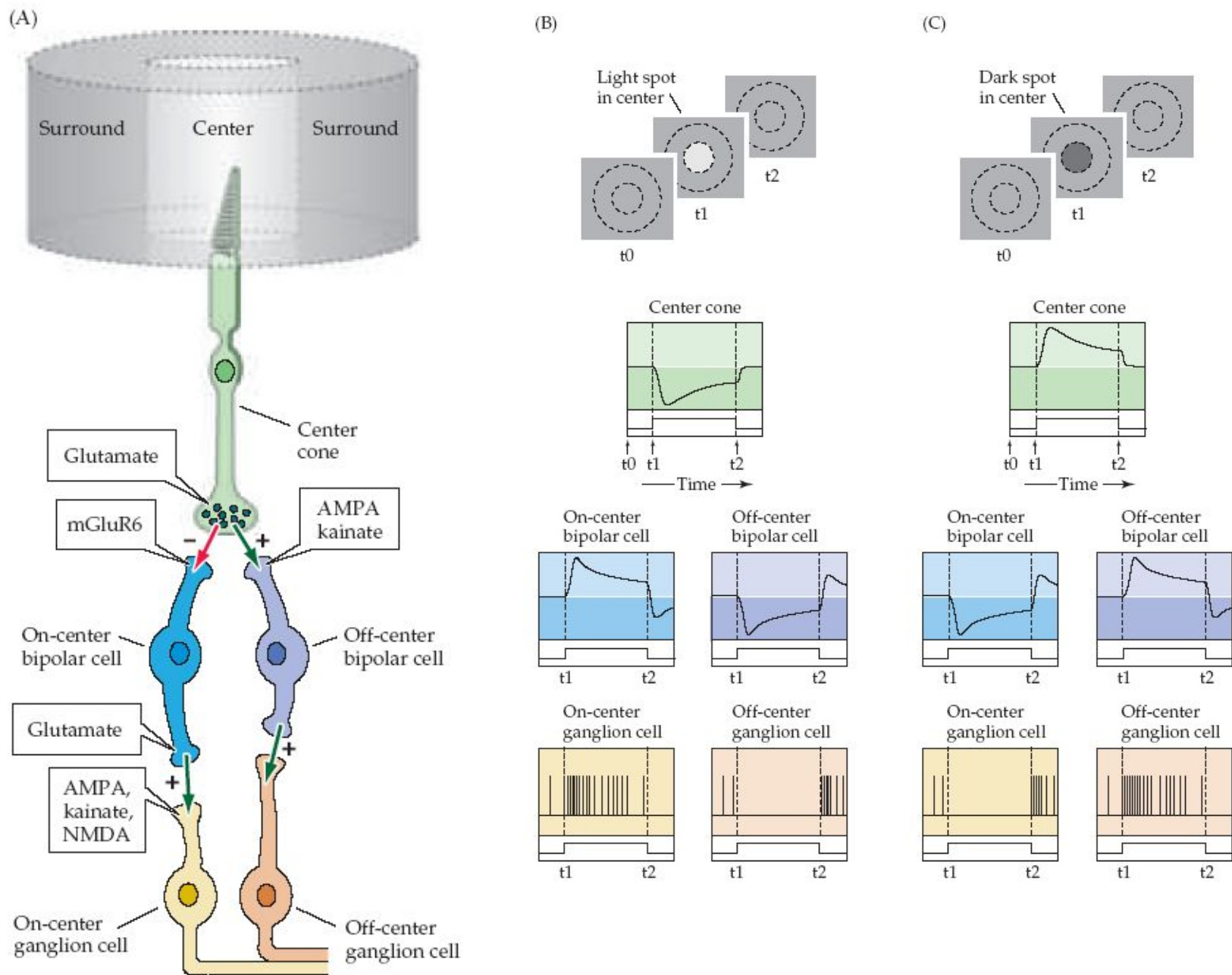
Темновой ток в фоторецепторах сетчатки на свету устраняется



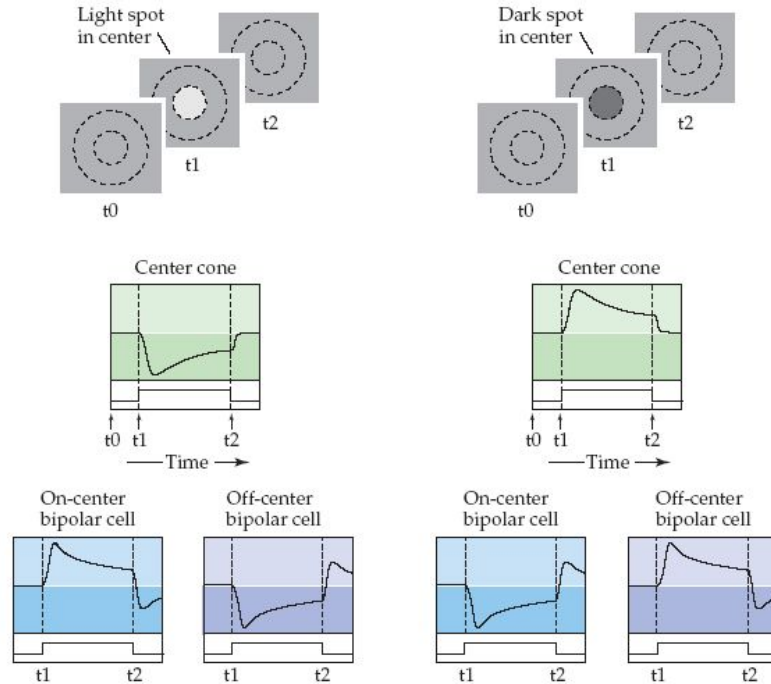
The Rod Cell



Сигнал от фоторецепторов на Он- и OFF-биполярных клетках сетчатки

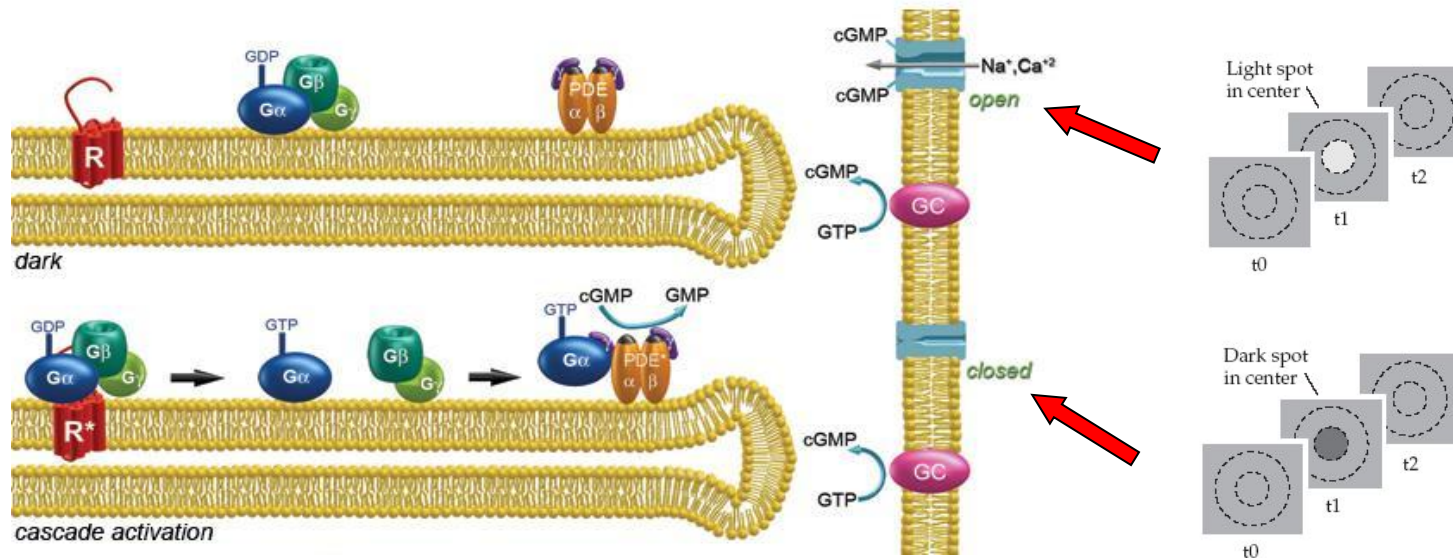


mGluR6 в биполярных клетках. Раньше полагали так:



В темноте (при **деполяризации**) фоторецепторы выделяют **Glu** и активируют **mGluR6-рецепторы (R)**, которые (**Gi-белки**) активируют фермент **фосфодиэстеразу (PDE)**. **Фосфодиэстераза** снижает уровень цГМФ, что приводит к уменьшению **цГМФ-зависимого $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -тока** в ON-биполярах.

На свету (при **гиперполяризации**) фоторецепторы перестают выделять **Glu** (**фосфодиэстераза** не активируется), и **цГМФ-зависимый $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ток** восстанавливается, что приводит к деполяризации ON-биполяров.



mGluR6 в биполярных клетках. Раньше полагали так:

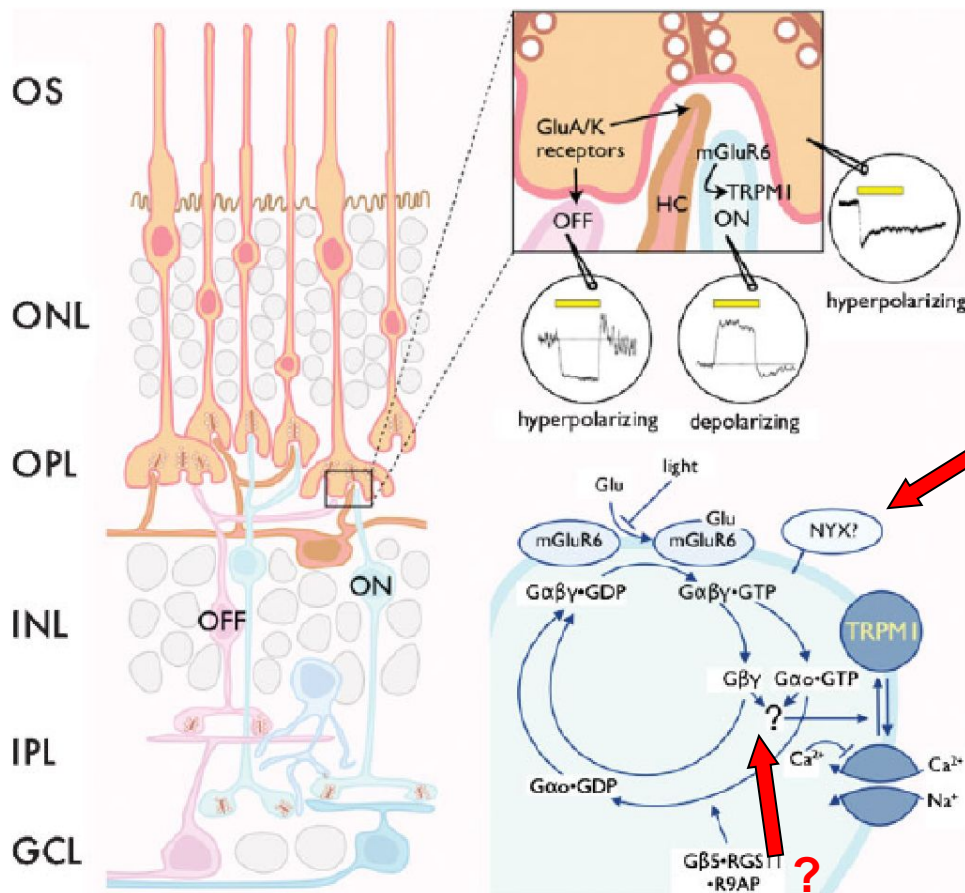
Group III	mGluR ₄	G_i/G_o
	mGluR₆	$G_i/G_o, \downarrow cGMP$
	mGluR ₇	G_i/G_o
	mGluR ₈	G_i/G_o

В темноте (при **деполяризации**) фоторецепторы выделяют **Glu** и активируют **mGluR6-рецепторы (R)**, которые (**Gi-белки**) активируют фермент **фосфодиэстеразу (PDE)**. **Фосфодиэстераза** снижает уровень цГМФ, что приводит к уменьшению **цГМФ-зависимого Na^+/Ca^{2+} -тока** в ON-биполярах (как и фоторецепторах).

shi, 1995). Electrophysiological evidence indicated that ON bipolar cells have a specific metabotropic glutamate receptor (mGluR) that activates cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) phosphodiesterase through a G protein (Nawy and Jahr, 1990; Shiells and Falk, 1990). This receptor is selectively activated by a glutamate analogue, L-2-amino-4-phosphonobutyrate (L-AP4) (Miller and Slaughter, 1986), which decreases intracellular cGMP concentrations and leads to the closure of cGMP-gated cation channels, thus hyperpolarizing ON bipolar cells (Nawy and Jahr, 1990, 1991; Shiells and Falk, 1990; Wässle *et al.*, 1991). In accordance with the electrophysiological

mGluR6 в биполярных клетках. Современные представления:

В темноте (при **деполяризации**) фоторецепторы выделяют **Glu** и активируют **mGluR6-рецепторы**, которые через **Go-белки** активируют неизвестный каскад вторичных посредников, которые деактивируют TRPM1-каналы. При их активации в ON-биполярах возникают катионные токи. Для этого необходимо присутствие в ON-биполярах белка **nyctalopin (NYX)**, поскольку в его отсутствие активации не происходит.

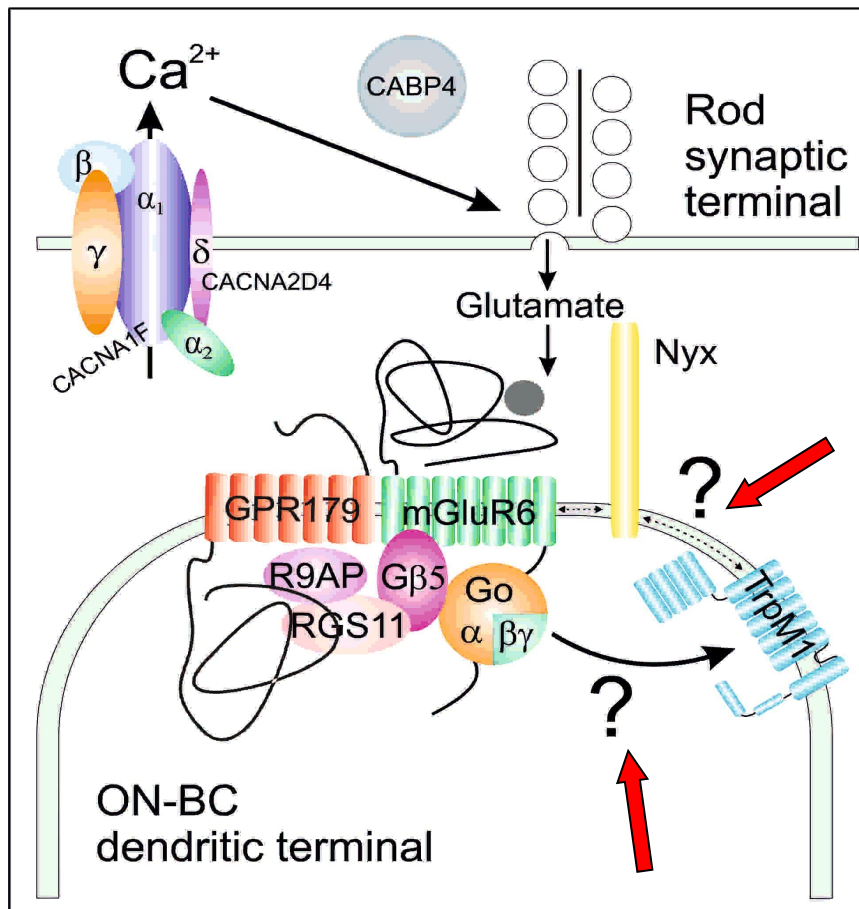


Shen Y, Heimel JA, Kamermans M, et al. 2009. A transient receptor potential-like channel mediates synaptic transmission in rod bipolar cells. J Neurosci 29: 6088–93.

Koike C, Sanuki R, Miyata K, et al. 2007. The functional analysis of TRPM1 in retinal bipolar cells. Neurosci Res 58S: S41.

mGluR6 в биполярных клетках. Современные представления:

В темноте (при **деполяризации**) фоторецепторы выделяют **Glu** и активируют **mGluR6-рецепторы**, которые через **Go-белки** активируют неизвестный каскад вторичных посредников, которые деактивируют TRPM1-каналы. При их активации в ON-биполярах возникают катионные токи. Для этого необходимо присутствие в ON-биполярах белка **nyctalopin (NYX)**, поскольку в его отсутствие активации не происходит.

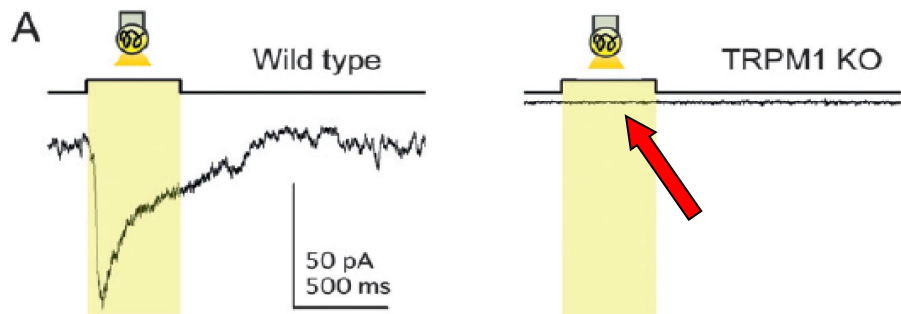


Shen Y, Heimel JA, Kamermans M, et al. 2009. A transient receptor potential-like channel mediates synaptic transmission in rod bipolar cells. J Neurosci 29: 6088–93.

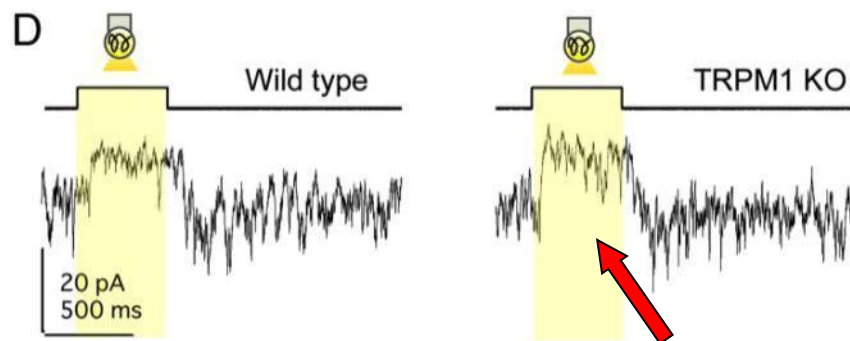
Koike C, Sanuki R, Miyata K, et al. 2007. The functional analysis of TRPM1 in retinal bipolar cells. Neurosci Res 58S: S41.

mGluR6 в биполярных клетках. Роль TRPM1-каналов

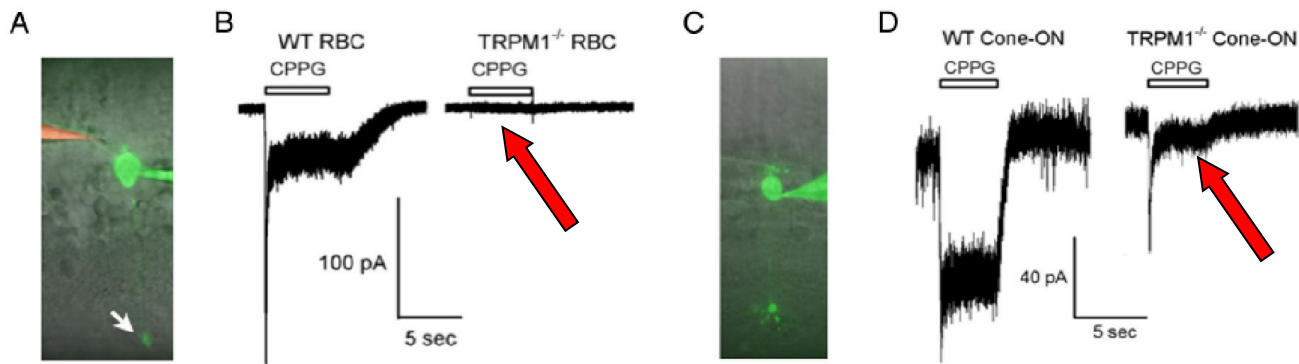
В отсутствие TRPM1-каналов (у мышей-нокаутов) на свет ON-биполяры не активируются (нет входящих токов)



В отсутствие TRPM1-каналов на свет OFF-биполяры тормозятся (выходящие токи)



реакции
палочковых ON-биполяров колбочковых ON-биполяров



Метаботропные ГАМК_B рецепторы

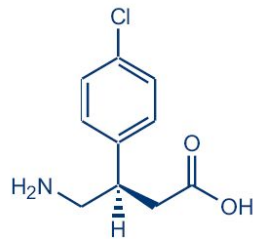
Широко распространены в ЦНС и вегетативной НС.

Тормозное действие осуществляется через Gi/o-белки:

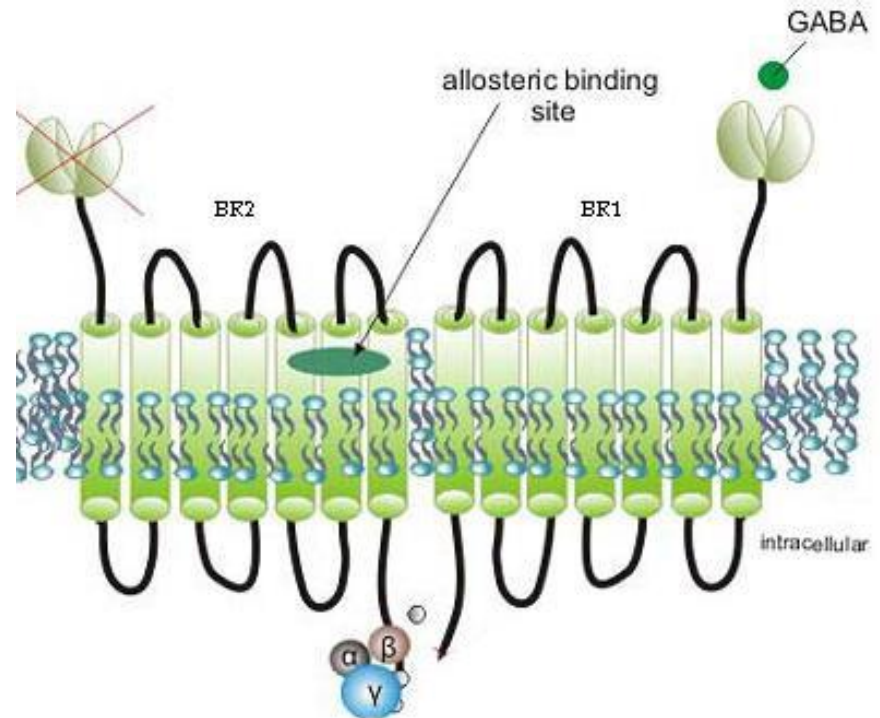
- α i-субъединица ингибирует аденилатциклазу;
- β/γ -димер (Go) напрямую активирует K⁺-каналы;
- β/γ -димер (Go) напрямую ингибирует Ca²⁺-каналы.

ГАМК_B рецептор гетеродимер и образован двумя субъединицами GABA_BR1 и GABA_BR2.

Агонист: (R)-baclofen



Антагонист: phaclofen



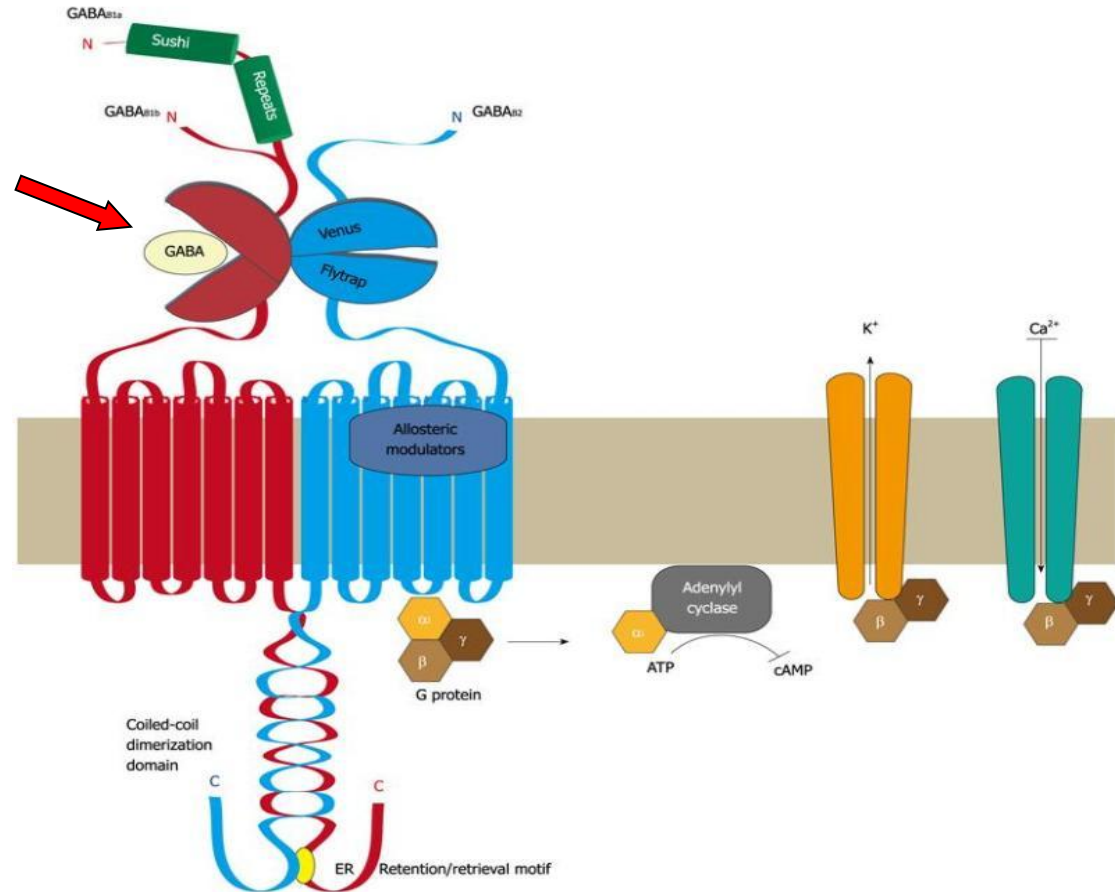
Тормозное действие осуществляется через Gi/o-белки:

- α -субъединица ингибирует аденилатциклазу;
- β/γ -димер (Go) напрямую активирует K^+ -каналы;
- β/γ -димер (Go) напрямую ингибирует Ca^{2+} -каналы.

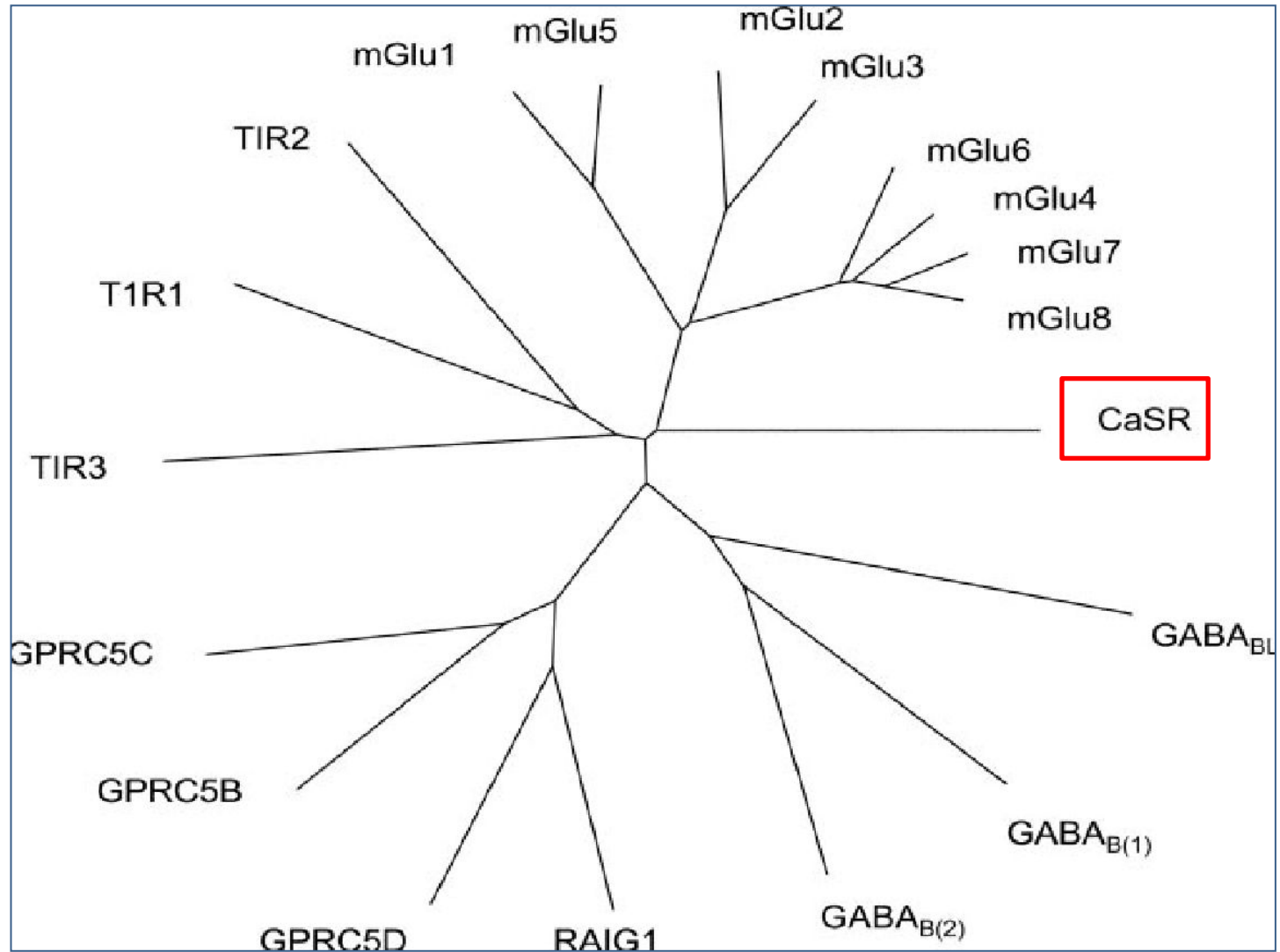
ГАМК_B рецептор гетеродимер и образован двумя субъединицами GABA_BR1 и GABA_BR2.

ГАМК связывается только с GABA_BR1-субъединицей
GABA_BR2 обеспечивает лишь аллостерическую модуляцию

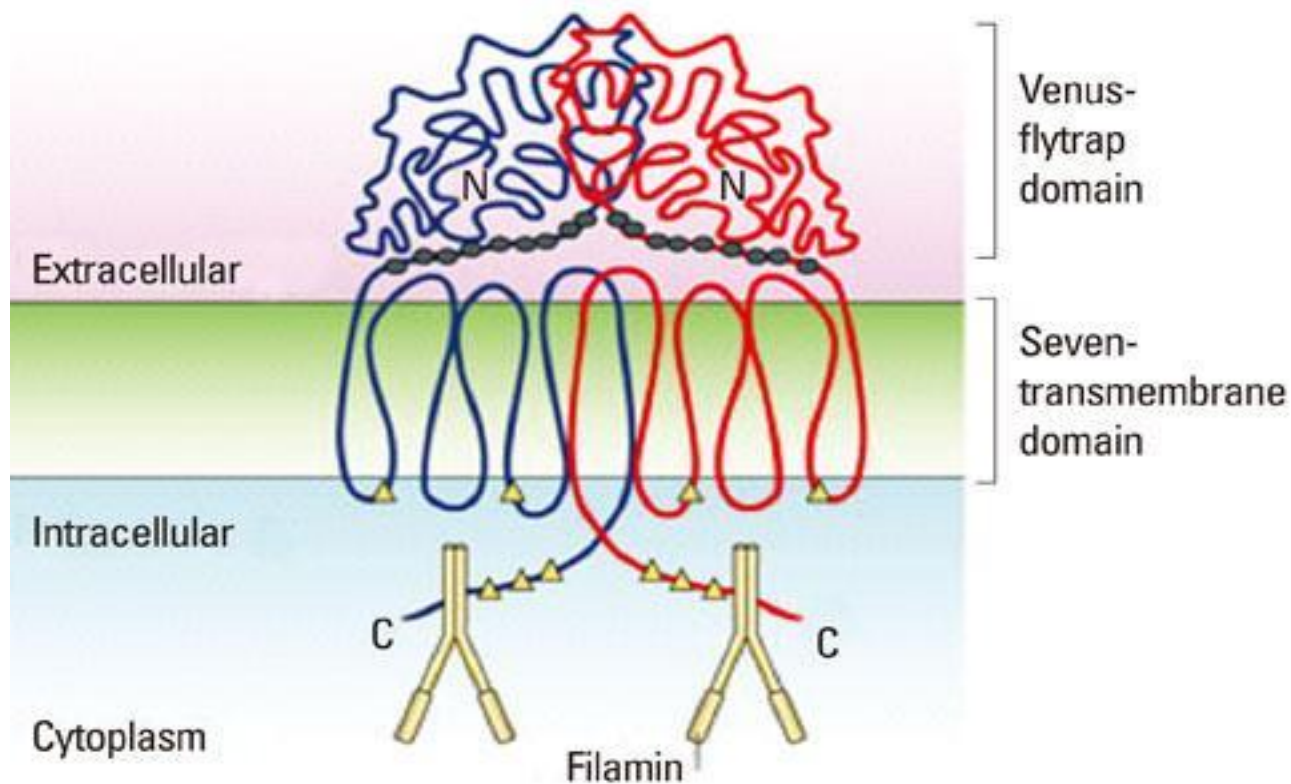
Сигнализация осуществляется GABA_BR2-субъединицей через Gi/o-белки



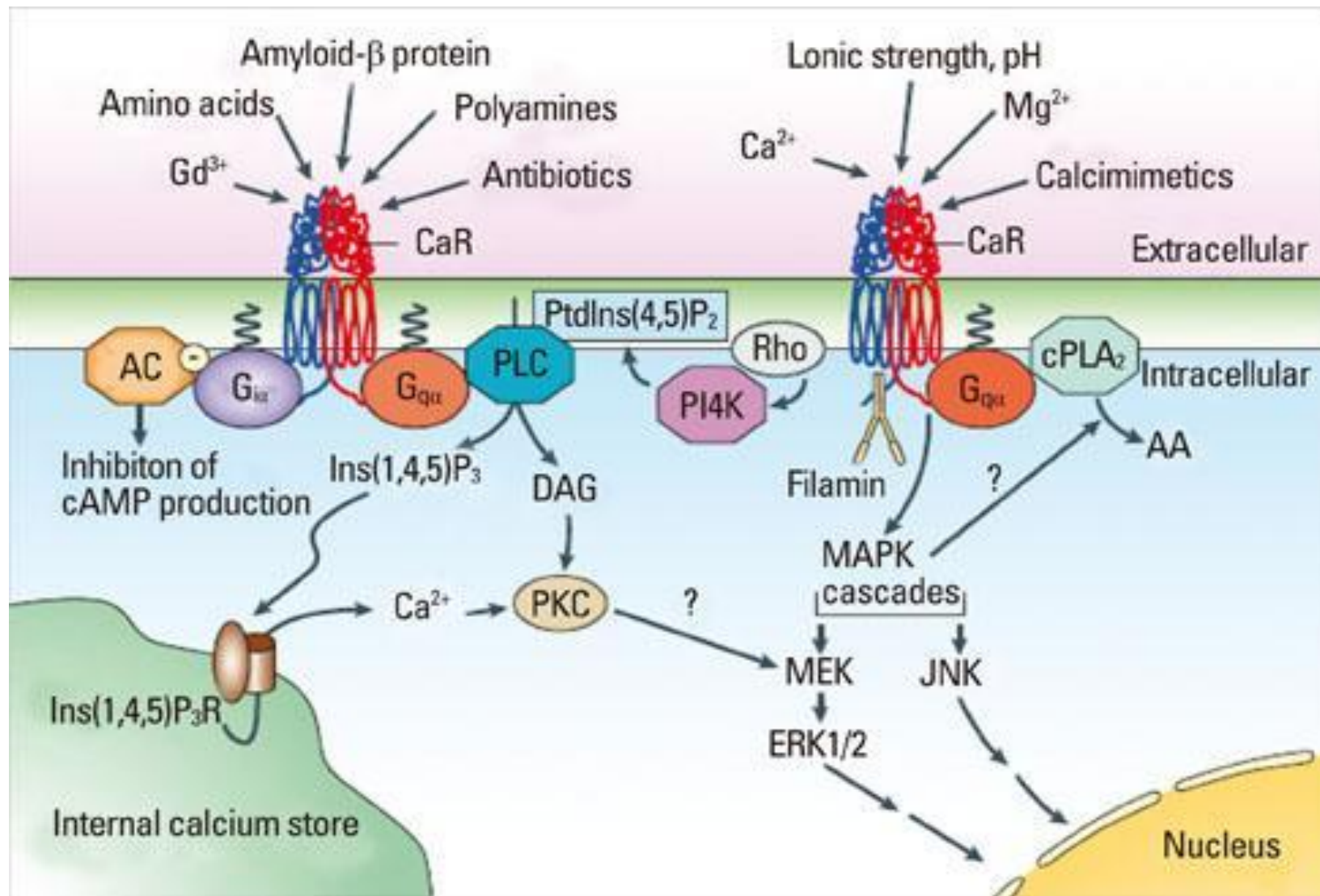
Внеклеточно Ca^{2+} -активируемые метаботропные рецепторы



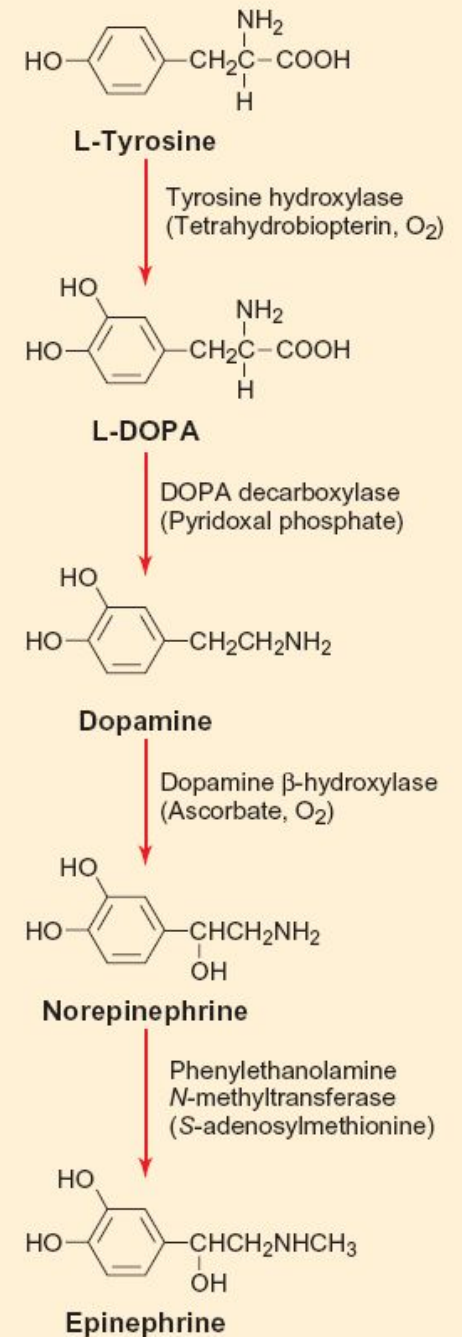
Внеклеточно Ca^{2+} -активируемые метаботропные рецепторы (модель димерной формы)



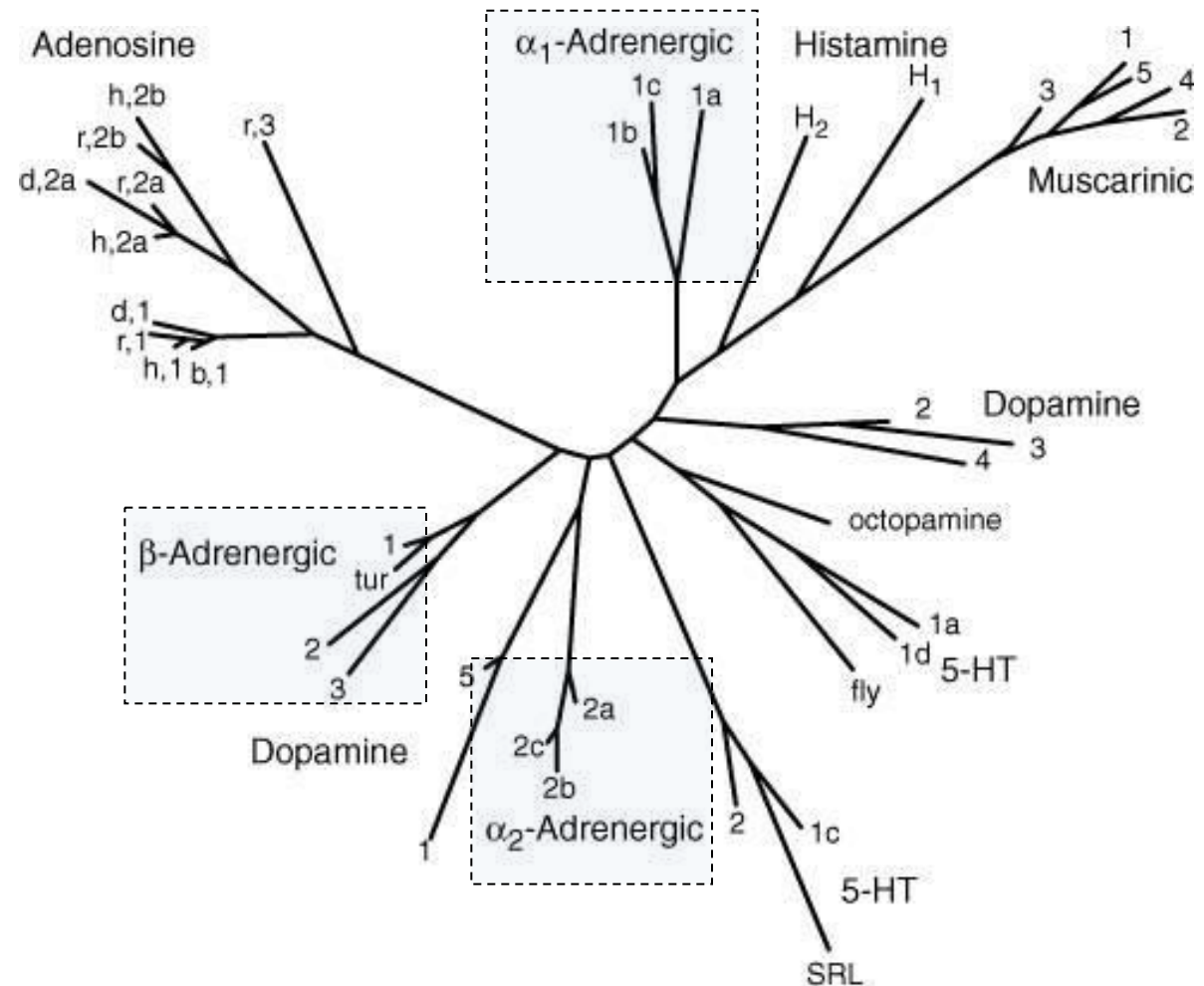
Внеклеточно Ca^{2+} -активируемые метаботропные рецепторы (каскады, активируются множеством лигандов)



Рецепторы катехоламинов



Адренергические рецепторы



Адренергические рецепторы

Тип рецептора (подтипы)	Агонисты*	Функции	Эффекты
α_1 (А, В, С)	норадреналин, адреналин, изопреналин	сокращение гладкой мускулатуры	G_q : $\uparrow$ фосфолипаза С, $\uparrow$ ИФ $_3$, $\uparrow$ Ca $^{2+}$
α_2 (А, В, С)	адреналин, норадреналин, изопреналин	сокращение гладкой мускулатуры	G_i : $\downarrow$ аденилатциклаза, $\downarrow$ цАМФ
β_1	изопреналин, норадреналин, адреналин	сокращение сердечной мышцы	G_s : $\uparrow$ аденилатциклаза, $\uparrow$ цАМФ
β_2	изопреналин, адреналин, норадреналин	расслабление гладкой мускулатуры	G_s : $\uparrow$ аденилатциклаза, $\uparrow$ цАМФ
β_3	изопреналин, норадреналин = адреналин	усиление разложения жиров	G_s : $\uparrow$ аденилатциклаза, $\uparrow$ цАМФ

* - агонисты расположены в порядке уменьшения эффективности их взаимодействия с рецептором; знак «=» означает равную эффективность агонистов.

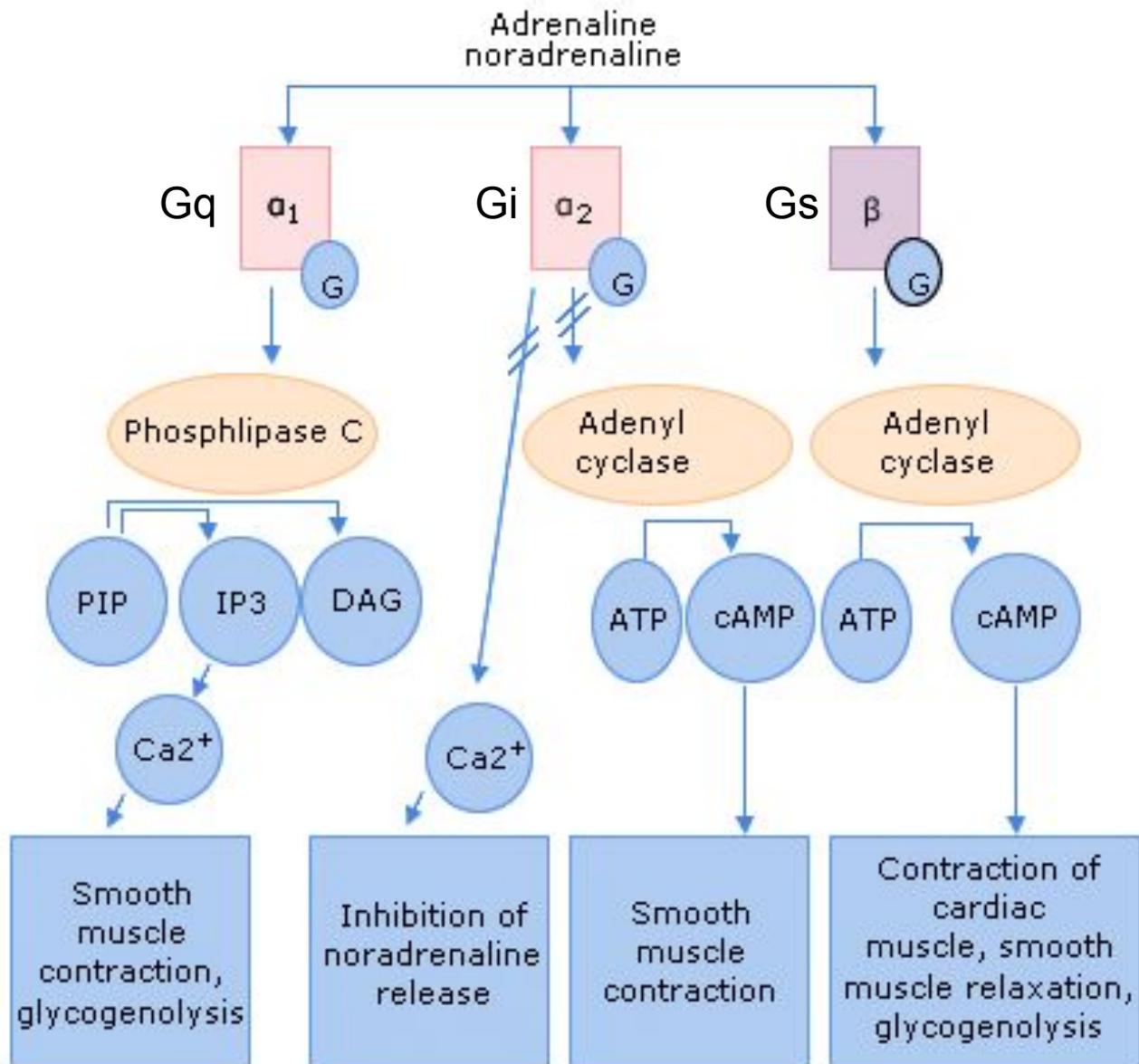
Адренергические рецепторы (α-тип)

Receptor type	Agonist potency order	Selected action of <u>agonist</u>	<u>Mechanism</u>	<u>Agonists</u>	<u>Antagonists</u>
α_1 : <u>A</u> , <u>B</u> , <u>D</u>	noradrenaline ≥ adrenaline >> <u>isoprenaline</u>	<u>smooth muscle</u> contraction	G_q : <u>phospholipase C</u> (PLC) activated, <u>IP₃</u> and <u>calcium</u> up	• <u>noradrenaline</u> • <u>phenylephrine</u> • <u>methoxamine</u> • <u>Cirazoline</u>	(<u>Alpha blockers</u>) • <u>phenoxybenzamine</u> • <u>phentolamine</u> • <u>prazosin</u> • <u>tamsulosin</u> • <u>terazosin</u>
α_2 : <u>A</u> , <u>B</u> , <u>C</u>	adrenaline > noradrenaline >> isoprenaline	<u>smooth muscle</u> contraction	G_i : <u>adenylate cyclase</u> inactivated, <u>cAMP</u> down $\uparrow K^+$, $\downarrow Ca^{2+}$	• <u>clonidine</u> • <u>lofexidine</u> • <u>xylazine</u> • <u>Tizanidine</u> • <u>Guanfacine</u>	(<u>Alpha blockers</u>) • <u>yohimbine</u>

Адренергические рецепторы (β -тип)

Recept or type	Agonist potency order	Selected action of <u>agonist</u>	<u>Mechanism</u>	<u>Agonists</u>	<u>Antagonists</u>
β_1	isoprenaline > noradrenaline > adrenaline	<u>heart</u> <u>muscle</u> contraction	<u>G_s: adenylate cyclase</u> activated, <u>cAMP</u> up	• <u>noradrenaline</u> • <u>isoprenaline</u> • <u>dobutamine</u>	(<u>Beta blockers</u>) • <u>metoprolol</u> • <u>atenolol</u>
β_2	isoprenaline > adrenaline > noradrenaline	smooth muscle relaxation	<u>G_s: adenylate cyclase</u> activated, <u>cAMP</u> up	(<u>Short/long</u>) • <u>salbutamol</u> <u>bitolterol</u> <u>mesylate</u> • <u>formoterol</u> • <u>isoproterenol</u> • <u>levalbuterol</u> • <u>metaproterenol</u> • <u>salmeterol</u> • <u>terbutaline</u> • <u>ritodrine</u>	(<u>Beta blockers</u>) • <u>butoxamine</u> • <u>propranolol</u>
β_3	isoprenaline > noradrenaline = adrenaline	Enhance <u>lipolysis</u>	<u>G_s: adenylate cyclase</u> activated, <u>cAMP</u> up	•L-796568 •CL 316,243 •LY 368842 •Ro 40-2148	(<u>Beta blockers</u>) ¹

Каскады адренергических рецепторов



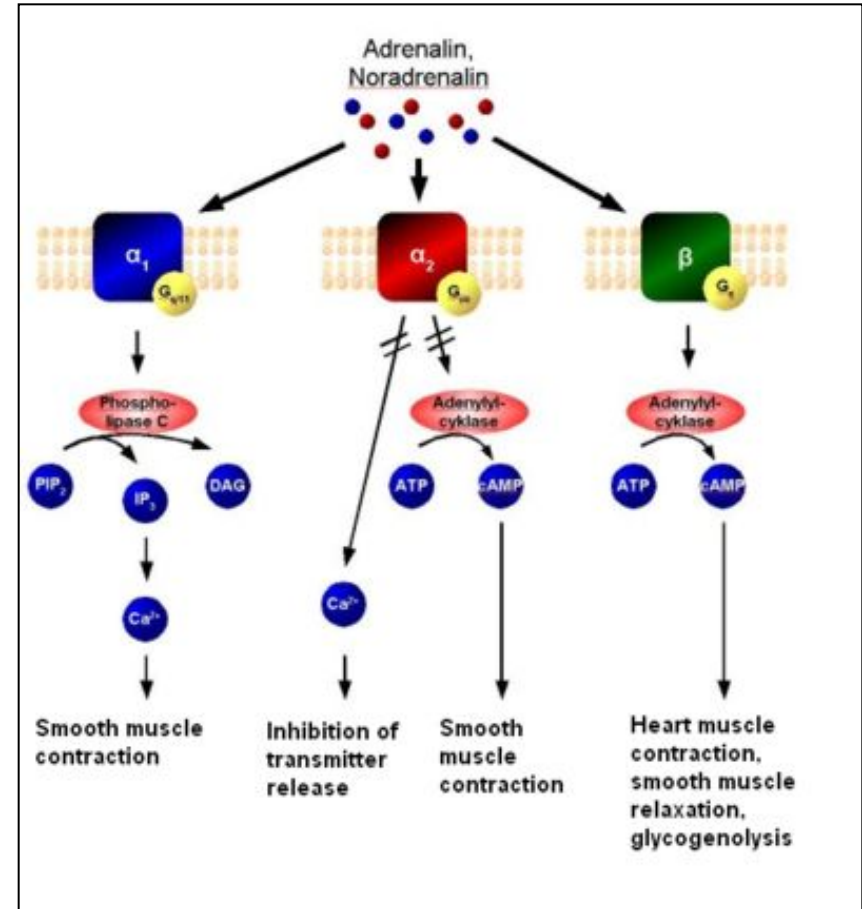
Каскады адренергических рецепторов

Adrenaline or **noradrenaline** are receptor ligands to either α_1 , α_2 or β -adrenergic receptors.

α_1 couples to **Gq**, which results in increased intracellular **Ca²⁺** which results in e.g. smooth muscle contraction.

α_2 , on the other hand, couples to **Gi**, which causes a **decrease of cAMP** activity, resulting in e.g. smooth muscle contraction.

β receptors couple to **Gs**, and **increases cAMP** activity, resulting in e.g. heart muscle contraction, smooth muscle relaxation and glycogenolysis



Адренергические рецепторы

группа α_1 сопряжена с Gq-белком

activates phospholipase C, leading to increased Ca^{2+} release
and protein kinase C activation in the cell

	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
Amino acids	430–476	515	560
Chromosome	8	5	20
Effector pathways	$\uparrow\text{Ca}^{2+}$, protein kinase C	$\uparrow\text{Ca}^{2+}$, protein kinase C	$\uparrow\text{Ca}^{2+}$, protein kinase C
Distribution	Heart, liver, cerebellum, cerebral cortex, blood vessels	Spleen, kidney, fetal brain, blood vessels	Aorta, cerebral cortex

Адренергические рецепторы

группа α_2 сопряжена с Gi/Go-белками

inhibit adenylyl cyclase and stimulate phospholipase A2 activities

activation of α_2 -adrenergic receptors leads to release of $G\beta\gamma$ resulting in activation of K^+ channels and inhibition of Ca^{2+} channels.

	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Amino acids	450	450	461
Chromosome	10	2	4
Effector pathways	$\downarrow cAMP$	$\downarrow cAMP$	$\downarrow cAMP$
Distribution	Pancreas, small intestine, locus ceruleus, hippocampus	Liver, thalamus	Heart, lung, aorta, hippocampus, olfactory bulb

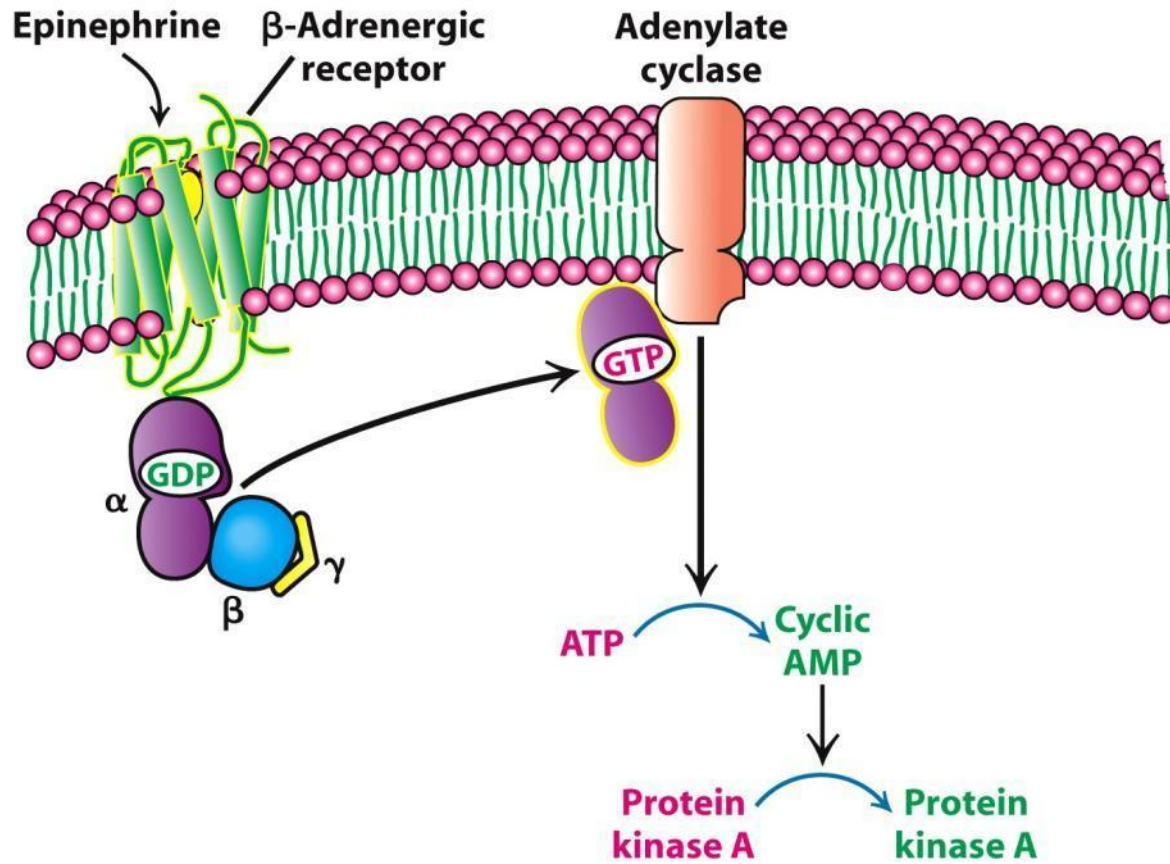
Адренергические рецепторы

группа β сопряжена с Gs-белком

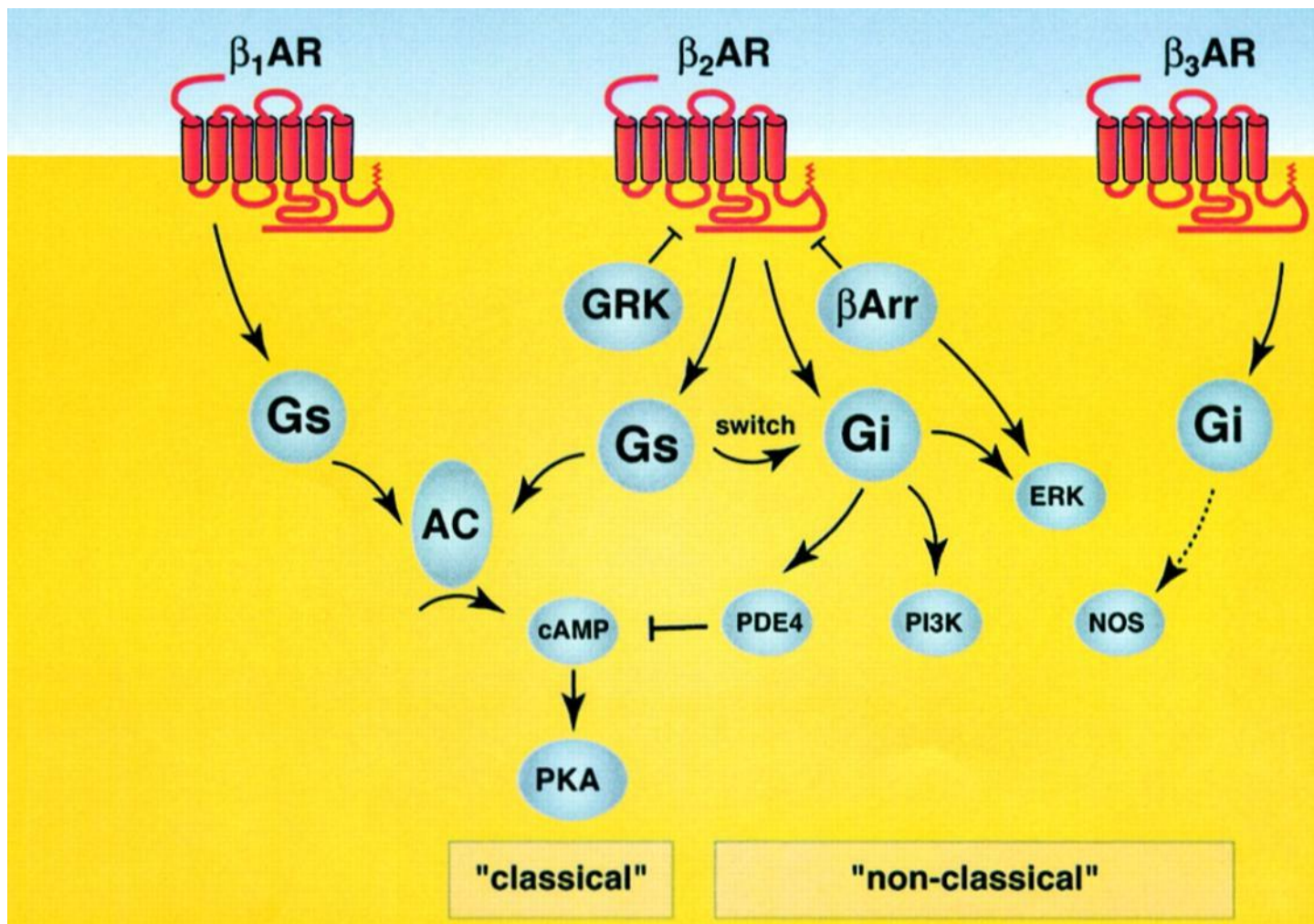
activate adenylyl cyclase activity

	β_1	β_2	β_3
Amino acids	477	413	402/408
Chromosome	10	5	8
Effector pathways	$\uparrow$ cAMP	$\uparrow$ cAMP	$\uparrow$ cAMP
Distribution	Heart, kidney, cerebral cortex, hypothalamus	Lung, liver, cerebellum, hippocampus, cerebral cortex, smooth muscle, olfactory bulb	Fat, brain (?)

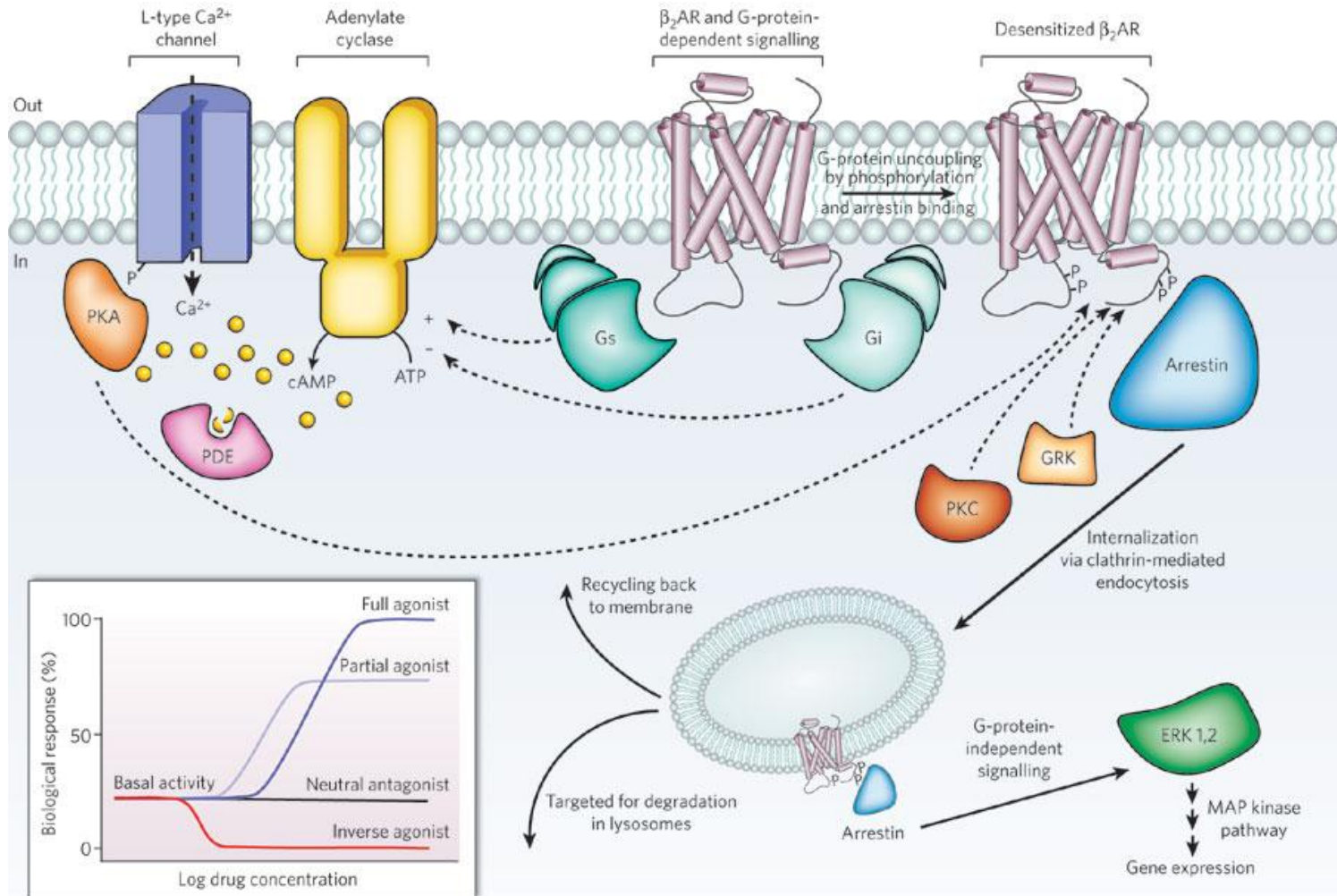
Activate adenylyl cyclase activity



Классические и неклассические каскады β -рецепторов



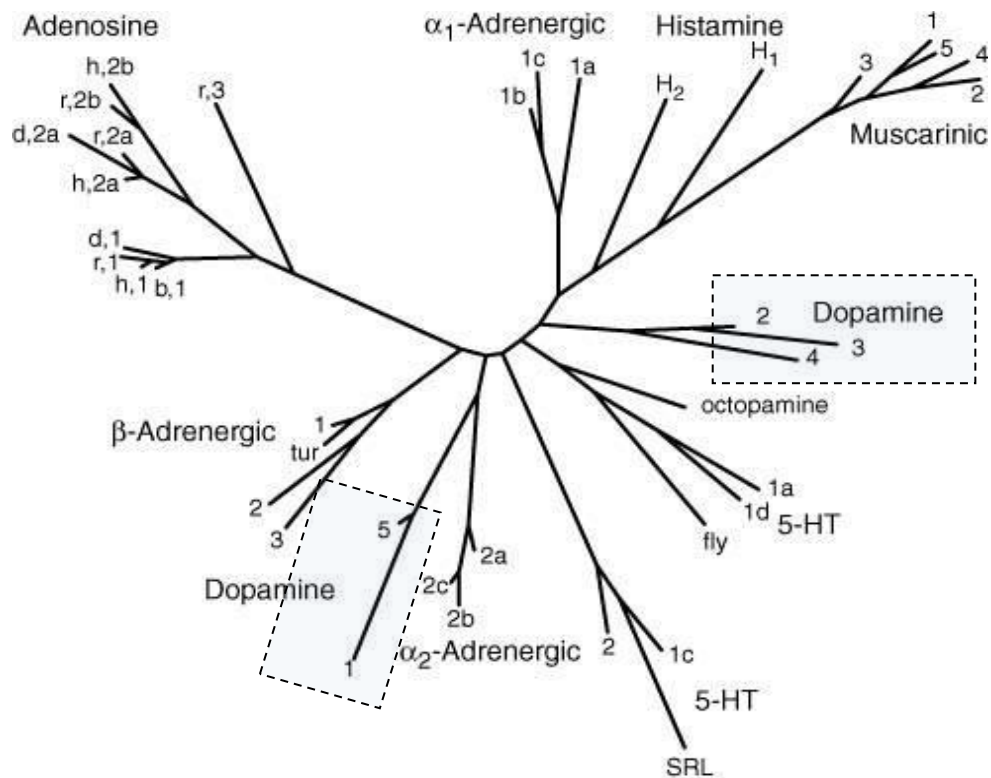
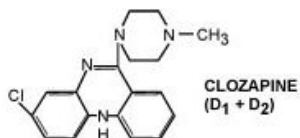
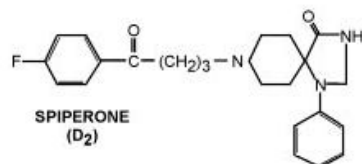
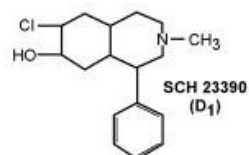
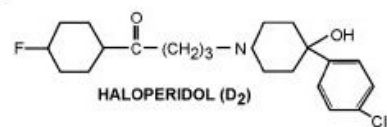
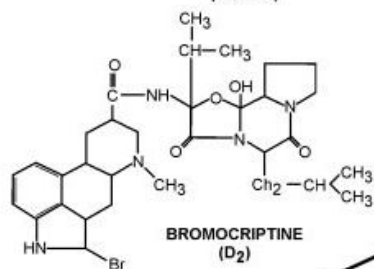
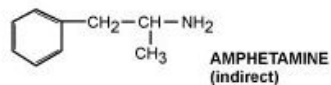
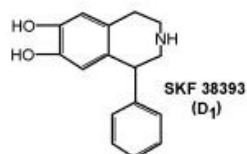
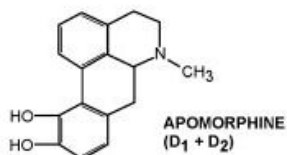
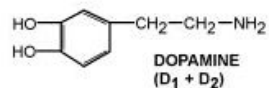
Классические и неклассические каскады β -рецепторов



Дофаминовые рецепторы

AGONISTS

ANTAGONISTS



Дофаминовые рецепторы: каскады

подразделяют на два семейства:

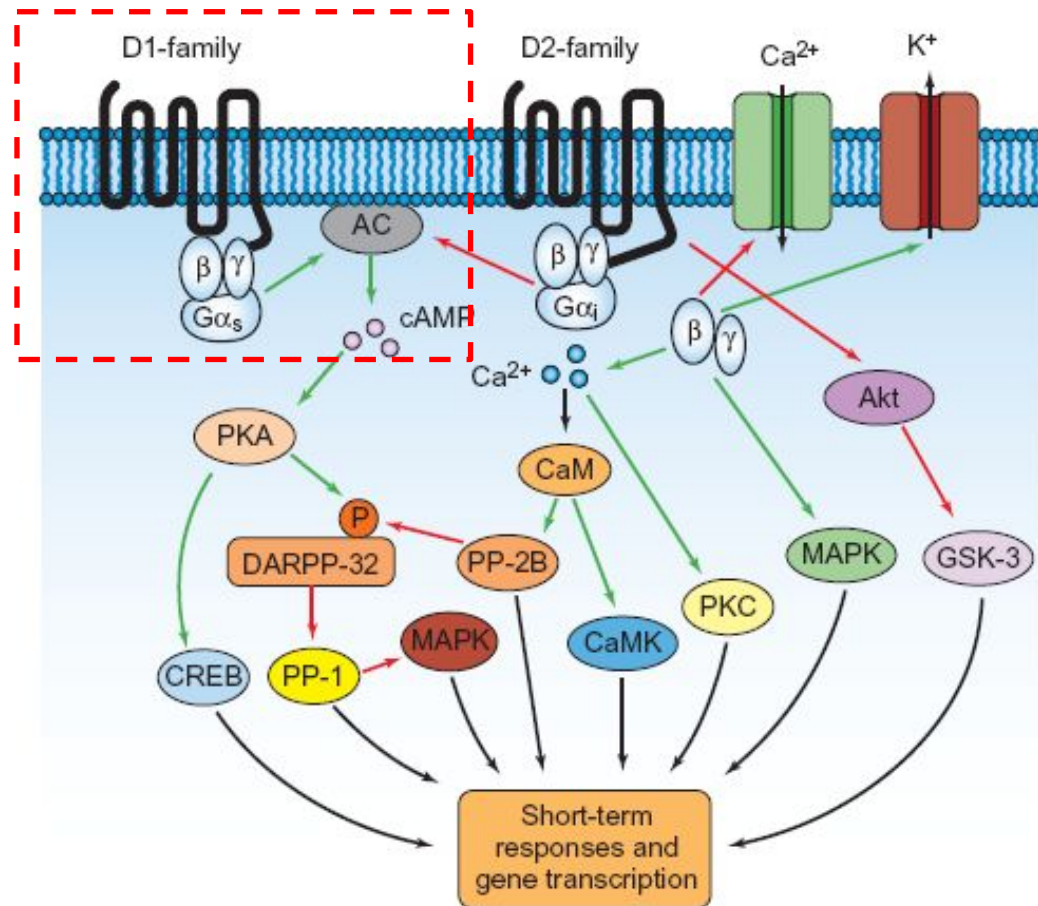
D_1 -like family (excitatory) D_1 D_5

D_2 -like family (inhibitory) D_2 D_3 D_4

	<i>D₁-like</i>		<i>D₂-like</i>		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Amino acids	446	477	415/444	400	387
Chromosome	5	4	11	3	11
Effector pathways	↑cAMP	↑cAMP	↓cAMP	↓cAMP	↓cAMP
			↑K ⁺ channel	↑K ⁺ channel	↑K ⁺ channel
			↓Ca ²⁺ channel	↓Ca ²⁺ channel	↓Ca ²⁺ channel
Distribution	Caudate/putamen, nucleus accumbens, olfactory tubercle, cerebral cortex	Hippocampus, hypothalamus, cerebral cortex	Caudate/putamen, nucleus accumbens, midbrain	Olfactory tubercle, hypothalamus	Frontal cortex, medulla, midbrain, nucleus accumbens

Дофаминовые рецепторы D₁-семейства

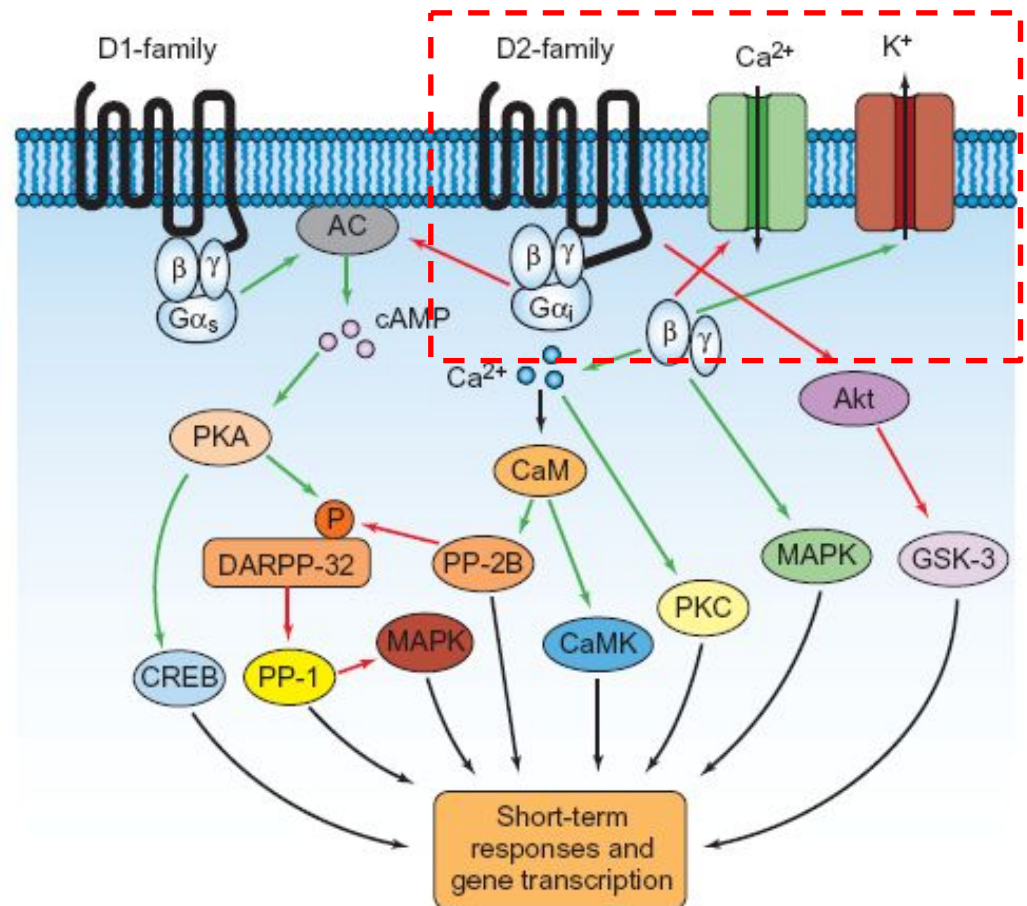
Activation of D₁-like family receptors (D1 и D5) is coupled to the G protein G α_s , which subsequently activates adenylate cyclase, increasing the intracellular concentration of cAMP.



Дофаминовые рецепторы D₂-семейства

D₂-like activation is coupled to the G protein G_{ai}, which subsequently increases phosphodiesterase activity. Phosphodiesterases break down cAMP, producing an inhibitory effect in neurons.

D₂-like activation is coupled also to the G protein G_o, которые активируют K⁺-каналы и инактивируют Ca²⁺-каналы, обеспечивая тормозные процессы.



Дофаминовые рецепторы D₂-семейства

D₂-like activation is coupled to the G protein Gai, which subsequently increases phosphodiesterase activity. Phosphodiesterases break down cAMP, producing an inhibitory effect in neurons.

D₂

There is a short version of D₂ (D_{2Sh}) and a long version of D₂ (D_{2Lh}):

- The D_{2Sh} are pre-synaptic situated, having modulatory functions (called autoreceptor, they regulate the neurotransmission by feed-back mechanisms, i.e., synthesis, storage and release of dopamine into the synaptic cleft).
- The D_{2Lh} may have the classic function of a post-synaptic receptor, i.e., keep going on the neurotransmission (excitatory or inhibitory) once blocked by a receptor antagonist or stimulated by the endogenous neurotransmitter itself or a synthetic full or partial agonist.

Дофаминовые рецепторы D₂-семейства

D₃

Maximum expression of dopamine D₃ receptors is noted in the islands of Calleja and nucleus accumbens.

D₄

The D₄ receptor has the following variants D_{4.2}, D_{4.3a}, D_{4.3b}, D_{4.4a}, D_{4.4b}, D_{4.4c}, D_{4.4d}, D_{4.4e}, D_{4.5a}, D_{4.5b}, D_{4.6a}, D_{4.6b}, D_{4.7a}, D_{4.7b}, D_{4.7c}, D_{4.7d}, D_{4.8}, D_{4.10}.

These variants differ in a variable number tandem repeat domain present within the coding sequence of exon 3.

Some of these alleles are associated with greater incidence of certain diseases. For example, the D_{4.7} alleles have an established association with attention-deficit hyperactivity disorder.

Дофаминовые рецепторы: общая характеристика

Main class	D ₁		D ₂		
Subclass	D _{1A}	D _{1B}	D _{2A}	D _{2B}	D _{2C}
Named	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
No. amino acid (human)	446	477	414 (s) 443 (l)	440	387
DA affinity	Low	Moderate	Moderate	High	High
K ₁ (nM) approx.	2000	200	599	20	20
<u>Effector</u>					
Activation of adenylate cyclase	↑	↑	↓	(↓)	(↓)
IP ₃ turnover	(↑)	—	↑	—	—
Ca ²⁺ influx	(↑)	—	↓	↓	↓
K ⁺ efflux	—	—	↑	—	—
Agonists	✓		✓	7-OHDPAT?	
Antagonists	✓		✓		Clozapine
Number	High	Low	High	Low	Low
<u>Distribution</u>					
Striatum	✓		✓		
Nuc. accumbens	✓		✓	✓ (Mainly)	
Frontal cortex					
Hippocampus		✓		✓	✓
Hypothalamus		✓		✓	(Midbrain)
Substantia nigra			✓	✓	
VTA (auto-receptors)			(✓)	(✓)	

Note:

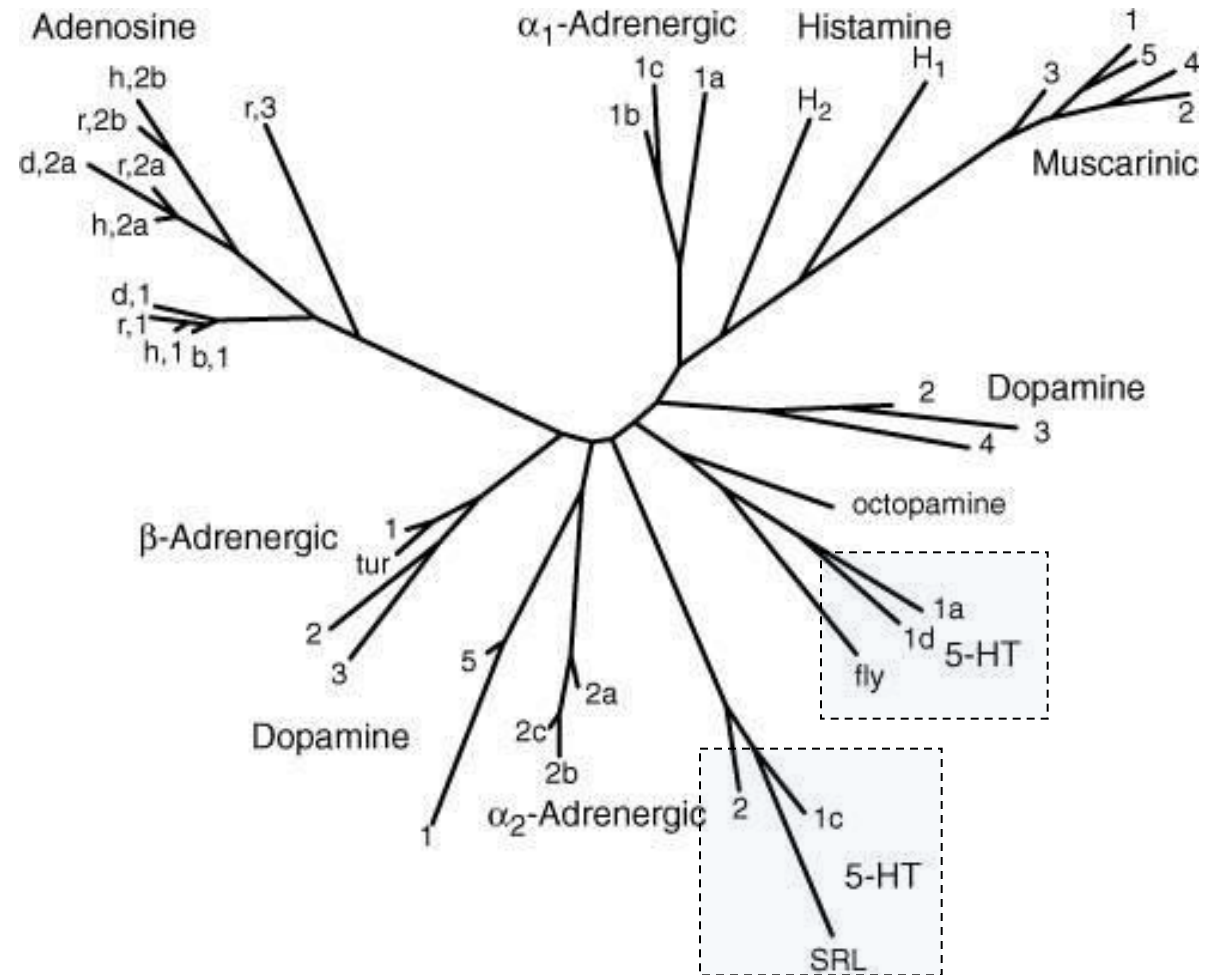
S = short, L = long versions of D₂ receptor, ↑ = main effect observed, (↓) = some evidence of an effect. See Sibley and Monsma (1997), Sokoloff and Schwartz (1995) and Strange (1996).

Дофаминовые рецепторы: функции

Table 7.4 Summary of dopamine function

Function	Pathways	Effect of DA agonist	Effect of DA antagonist	Receptor
Control of motor function	Nigrostriatal tract from substantia nigra (A9)	Animals: Stereotypy. Rotation if one tract is lesioned Humans: Induces dyskinesias Effective in Parkinsonism	Animals: Catalepsy Humans: Reduces dyskinesias Induces Parkinsonism	Mainly D ₂ some D ₁
Initiation of behaviour	Mesolimbic pathway to nucleus accumbens from VTA (A10)	Animals: Increases locomotor activity and intracranial self-stimulation	Animals: Decreases activity and self-stimulation	D ₂
	Mesocortical pathways to prefrontal cortex from VTA (A10)	Humans: Hallucinations, psychoses (reward, reinforcement)	Humans: Reduces positive symptoms of schizophrenia	
Control (inhibition) of prolactin release	Tuberoinfundibular tract from A12 in the arcuate nucleus of the median eminence to pituitary	Humans: Hypoprolactaemia	Humans: Hyperprolactaemia Galactorrhoea Amenorrhoea	D ₂
Emesis	No distinct pathway DA receptors in chemoreceptor pathway zone	Vomiting	Anti-emetic (not motion sickness)	D ₂

Серотониновые рецепторы



Серотониновые рецепторы

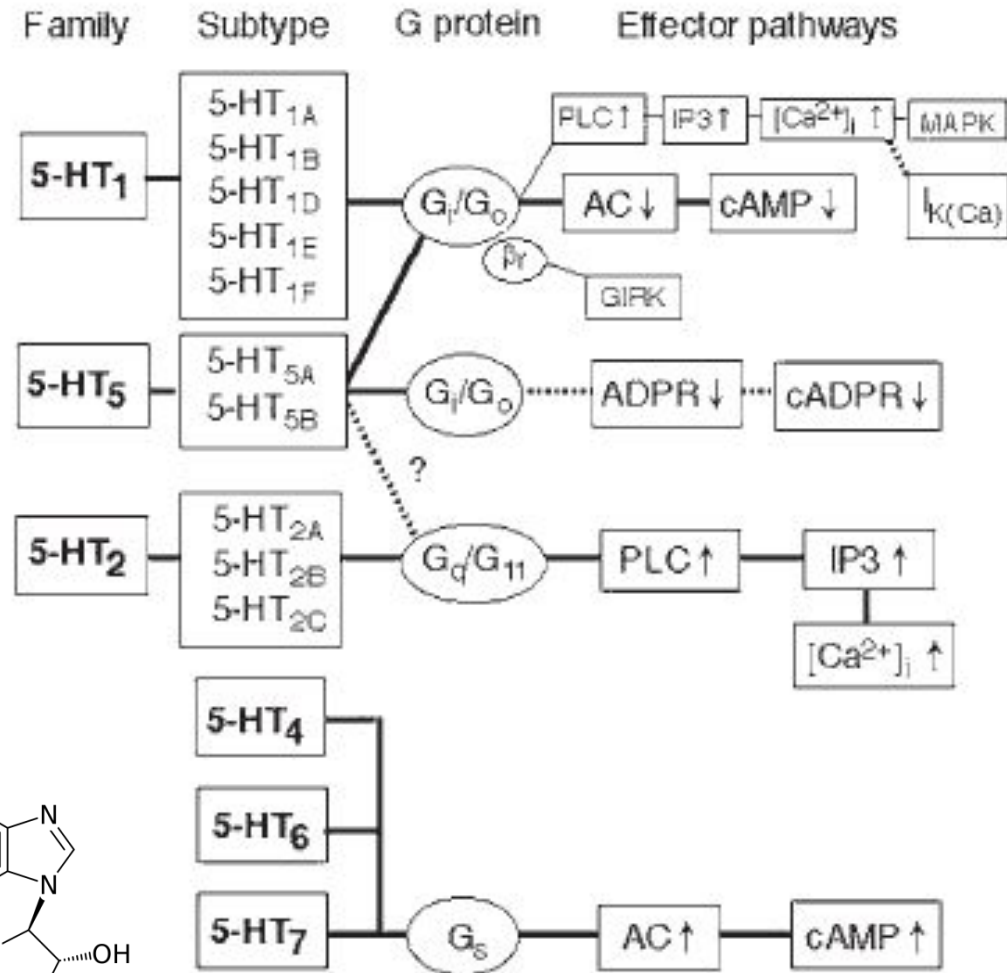
Тип	Механизм активации	Эффект
5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT _{1D} 5ht _{1E} 5ht _{1F}	G _i	↓цАМФ
5HT _{2A} 5HT _{2B} 5HT _{2C}	G _q	↑ ИФ ₃ , ↑ ДАГ
5HT ₃	ионотропный Na ⁺ /K ⁺ -канал	↑Na ⁺ , ↑K ⁺ , ↑Ca ²⁺ , деполяризация
5HT ₄	G _s	↑цАМФ
5ht ₅	G _i	↓аденилатциклаза
5ht ₆	G _s	↑цАМФ
5HT ₇	G _s	↑цАМФ

Серотониновые рецепторы (каскады)

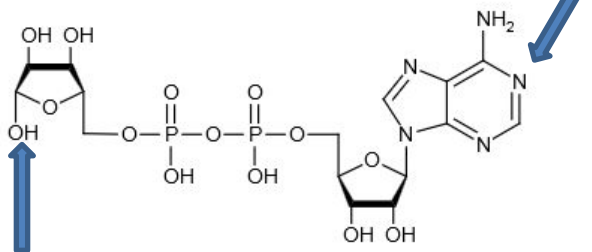
Mammalian 5-HT receptor subtypes and their signal transduction pathways.

The dotted lines show the proposed new signal cascade.

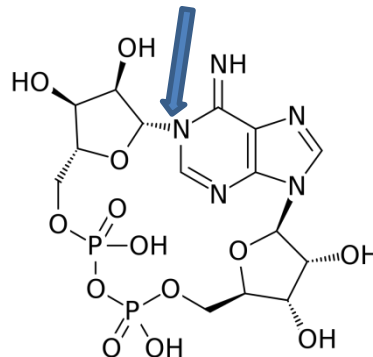
AC, adenylyl cyclase;
cAMP, cyclic adenosine monophosphate;
GIRK, G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channel;
ADPR, ADP-ribosyl cyclase;
cADPR, cyclic adenosine diphosphate ribose;
PLC, phospholipase C.



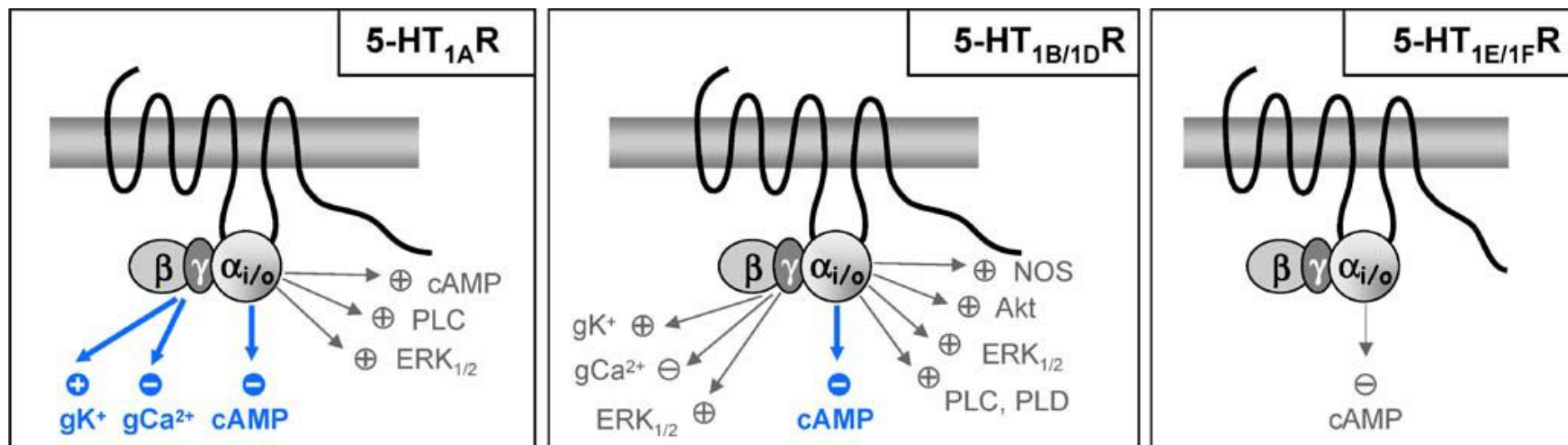
ADPR



cADPR



Серотониновые рецепторы (каскады)

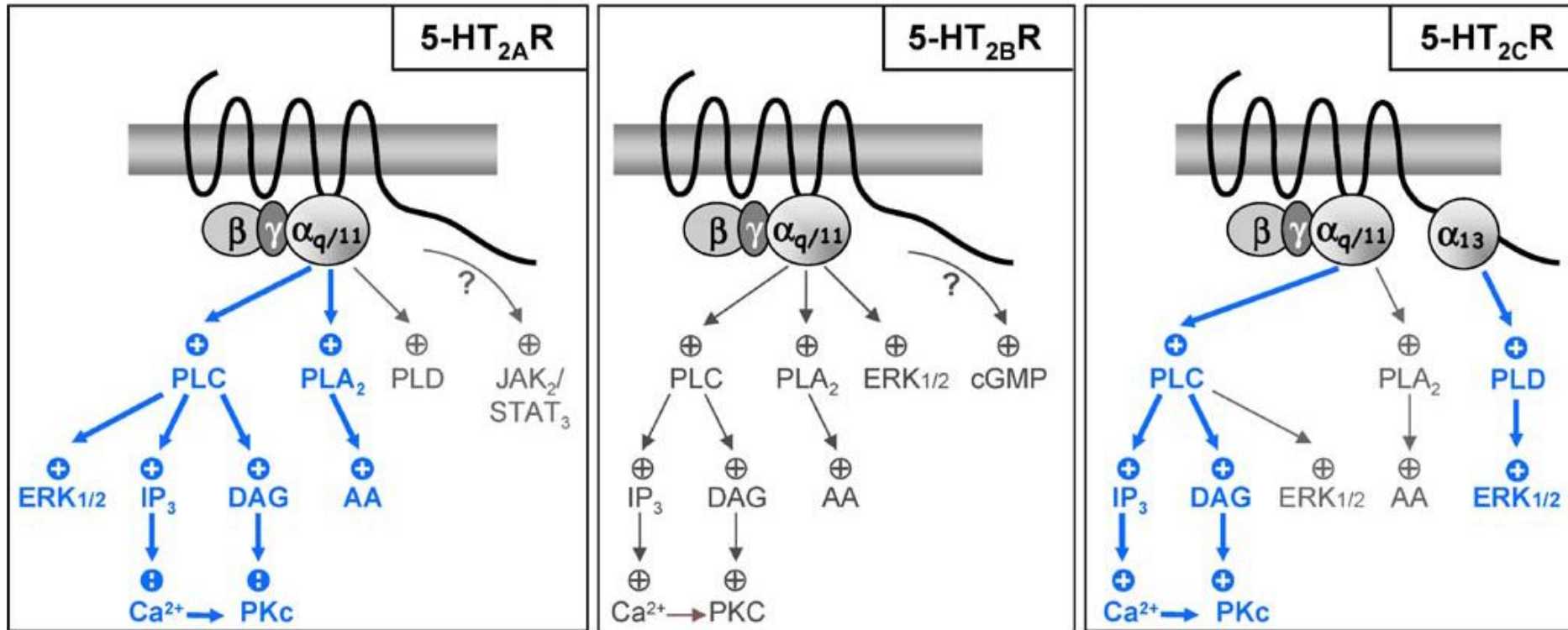


5-HTR signaling pathways and effectors.

Blue 5-HTR signal transduction in neurons, gray signaling linkages only in transfected cell lines/

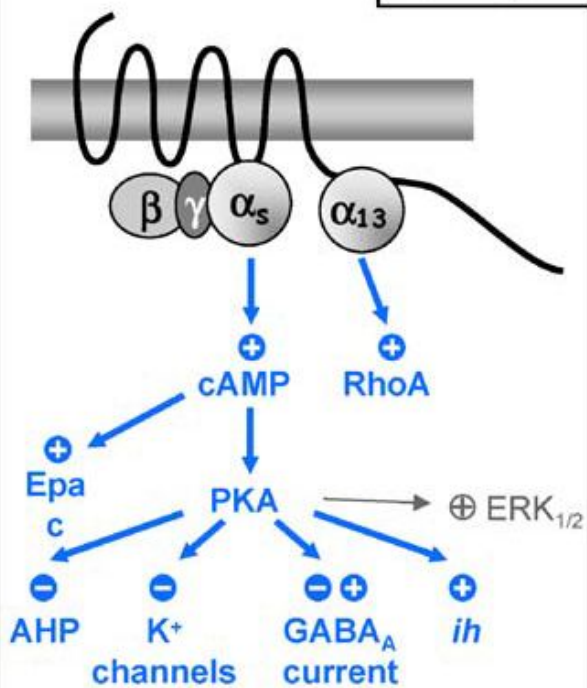
PL phospholipase, ERK extracellular signal-regulated kinase, PK protein kinase, IP3 inositol triphosphate, DAG diacylglycerol, MAPK mitogen-activated protein kinase, NOS nitric oxide synthase, AHP after-hyperpolarization, JAK Janus kinase, STAT transcription pathway, ih hyperpolarization-activated current, Epa activated exchange factor.

Серотониновые рецепторы (каскады)

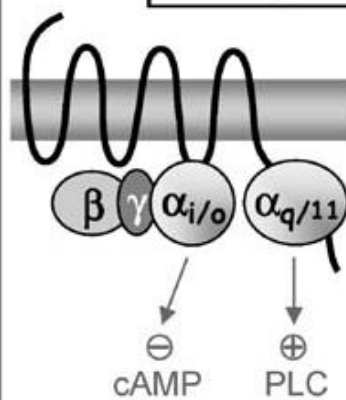


Серотониновые рецепторы (каскады)

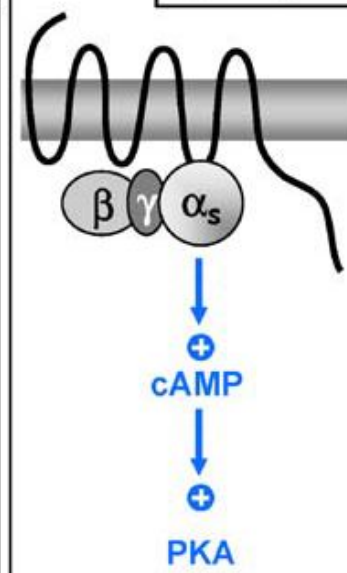
5-HT₄R



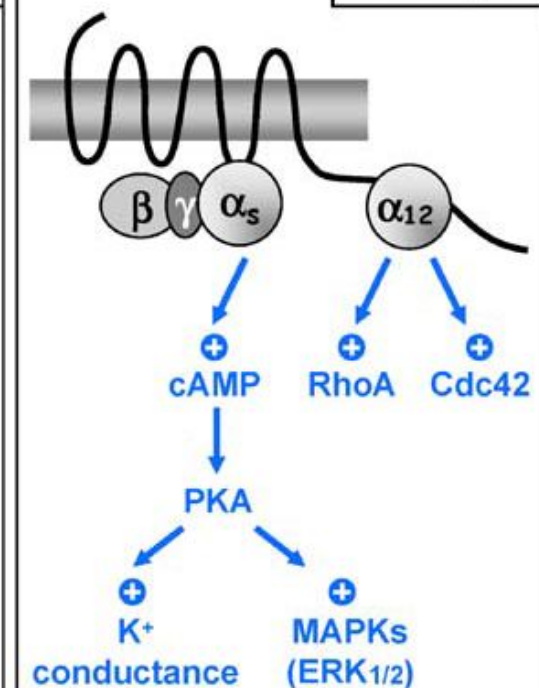
5-HT₅R



5-HT₆R



5-HT₇R

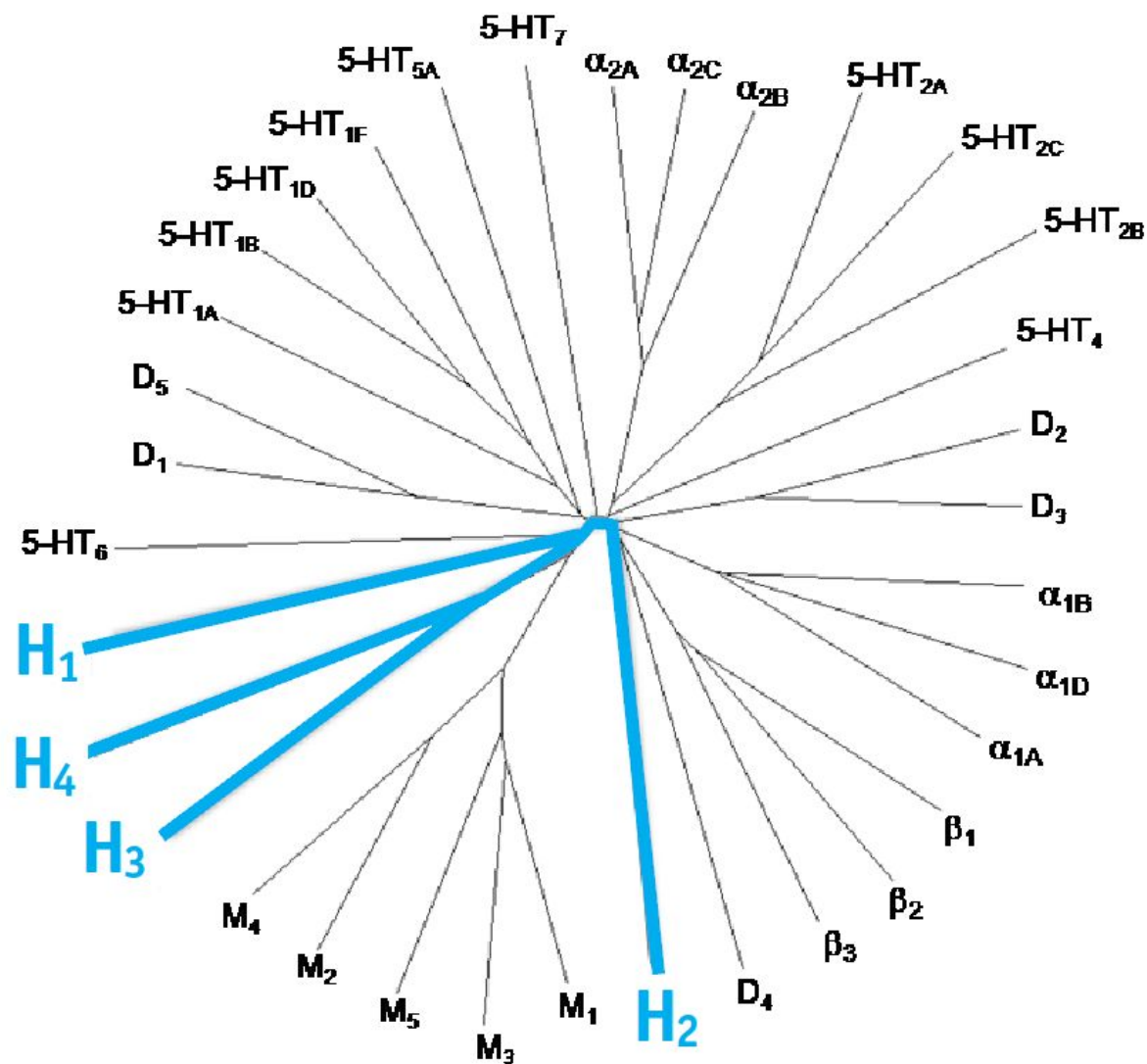


Серотониновые рецепторы: функции

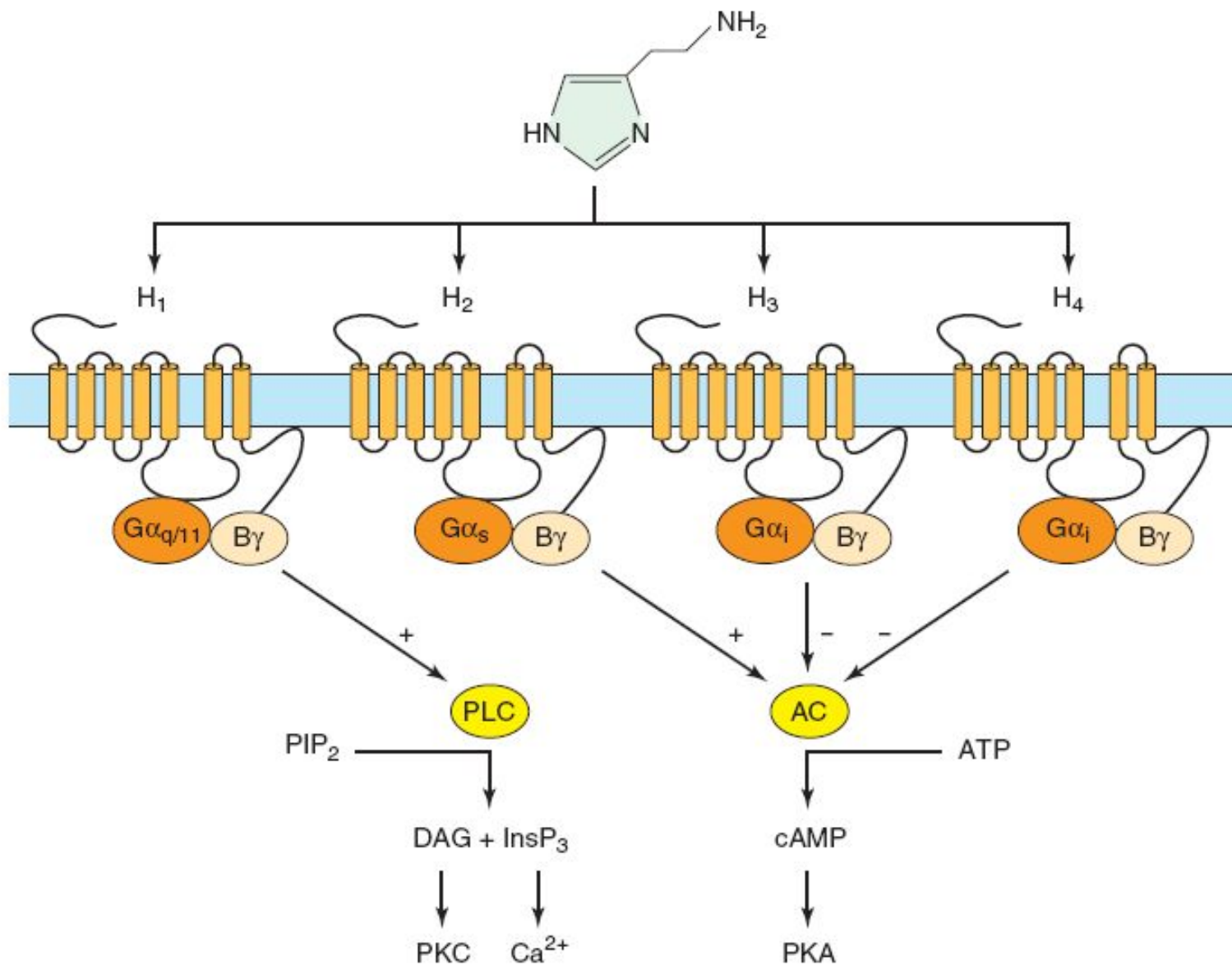
Table 9.3 Behavioural and physiological responses affected by 5-HT receptors

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT ₂	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₇
Anxiety/panic	✓		✓	(✓?)		
Cognition					(✓?)	
Food intake	✓	✓	✓	✓		
Hallucinations			✓			
Mood	✓		✓			
Nausea/vomiting				✓		
Obsessive behaviour			✓			
Pain		✓	✓	✓		
Psychosis			✓			
Sexual function		✓	✓			
Sleep/circadian rhythms		✓	✓			✓
Thermoregulation	✓	✓	✓			

Гистаминовые рецепторы



Каскады гистаминовых рецепторов



Гистаминовые рецепторы

Receptor	Mechanism	Function	Antagonists
<u>H₁</u>	<u>G_q</u>	•<u>ileum</u> contraction •modulate <u>circadian cycle</u> •<u>systemic vasodilatation</u> •<u>bronchoconstriction</u> (<u>asthma</u>)	•<u>H₁</u> <u>antihistamines</u> <u>loratadine</u> <u>cetirizine</u>
<u>H₂</u>	$\uparrow \frac{G_s}{Ca^{2+}}$	•speed up <u>sinus rhythm</u> •Stimulation of <u>gastric acid</u> secretion •<u>Smooth muscle</u> relaxation •Inhibit <u>antibody</u> synthesis, <u>T-cell</u> proliferation and <u>cytokine</u> production	•<u>ranitidine</u> •<u>cimetidine</u>
<u>H₃</u>	<u>G_{i/o}</u>	•<u>Neurotransmitter</u> in <u>CNS</u> •Presynaptic <u>autoreceptors</u>	
<u>H₄</u>	<u>G_{i/o}</u>	•mediate <u>mast cell chemotaxis</u>.^[2]	

Гистаминовые рецепторы

H₁ рецептор через Gq-белки активирует фосфолипазу C, вызывая синтез ИФ₃. Это приводит к уменьшению K⁺-проводимости и увеличению тетродотоксин-нечувствительной Na⁺-проводимости и, соответственно, к деполяризации нейронов.

H₂ рецептор через Gs-белки активирует аденилатциклазу, вызывая увеличение Ca²⁺-тока, что в конечном итоге приводит к возбуждающим эффектам во внутренних органах (желудочно-кишечном тракте, в кровеносных и лимфатических сосудах).

H₃ рецептор является ауторецептором и через Gi/o-белки напрямую снижает Ca²⁺-проводимость, тем самым уменьшая выделение гистамина из пресинаптических окончаний (отрицательная обратная связь). H₃ рецептор также описан как постсинаптический рецептор в стриатуме и коре мозга.

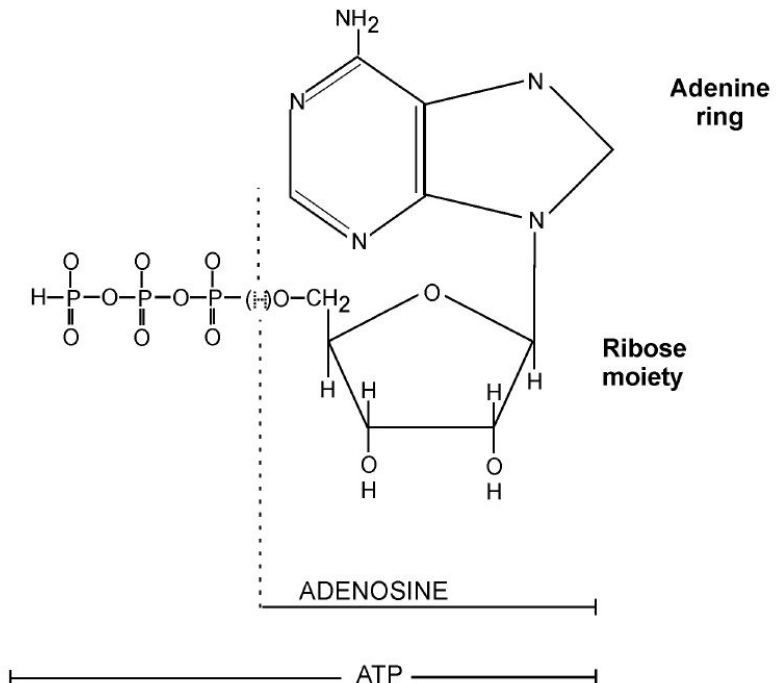
H₄ инициирует хемотаксис тучных клеток и не задействован в цепях нейронной сигнализации.

Пуриновые метаботропные рецепторы: АТФ

Метаботропные Р-рецепторы – P2Y, P2T и P2U – встречаются в основном за пределами ЦНС, однако непосредственный эффект АТФ обнаружен в нейронах.

Семейство P2Y включает 12 метаботропных рецепторов, локализованных в постсинаптических мембранах.

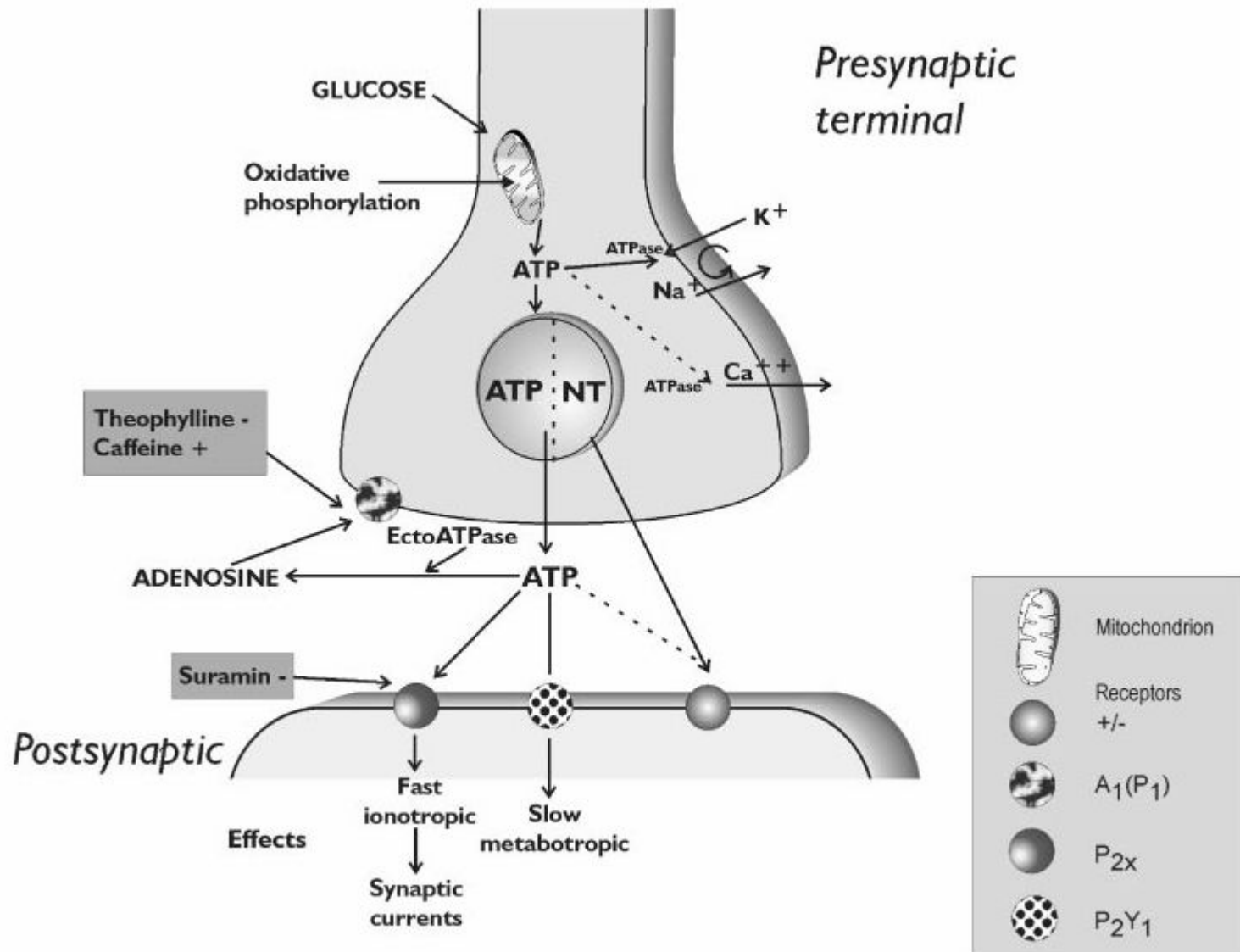
Осуществляют свои эффекты главным образом через **Gq**-белки (активация **фосфолипазы C**), реже через **Gi**- и **Gs**-белки, соответственно, ингибируя и активируя **аденилатциклазу**.



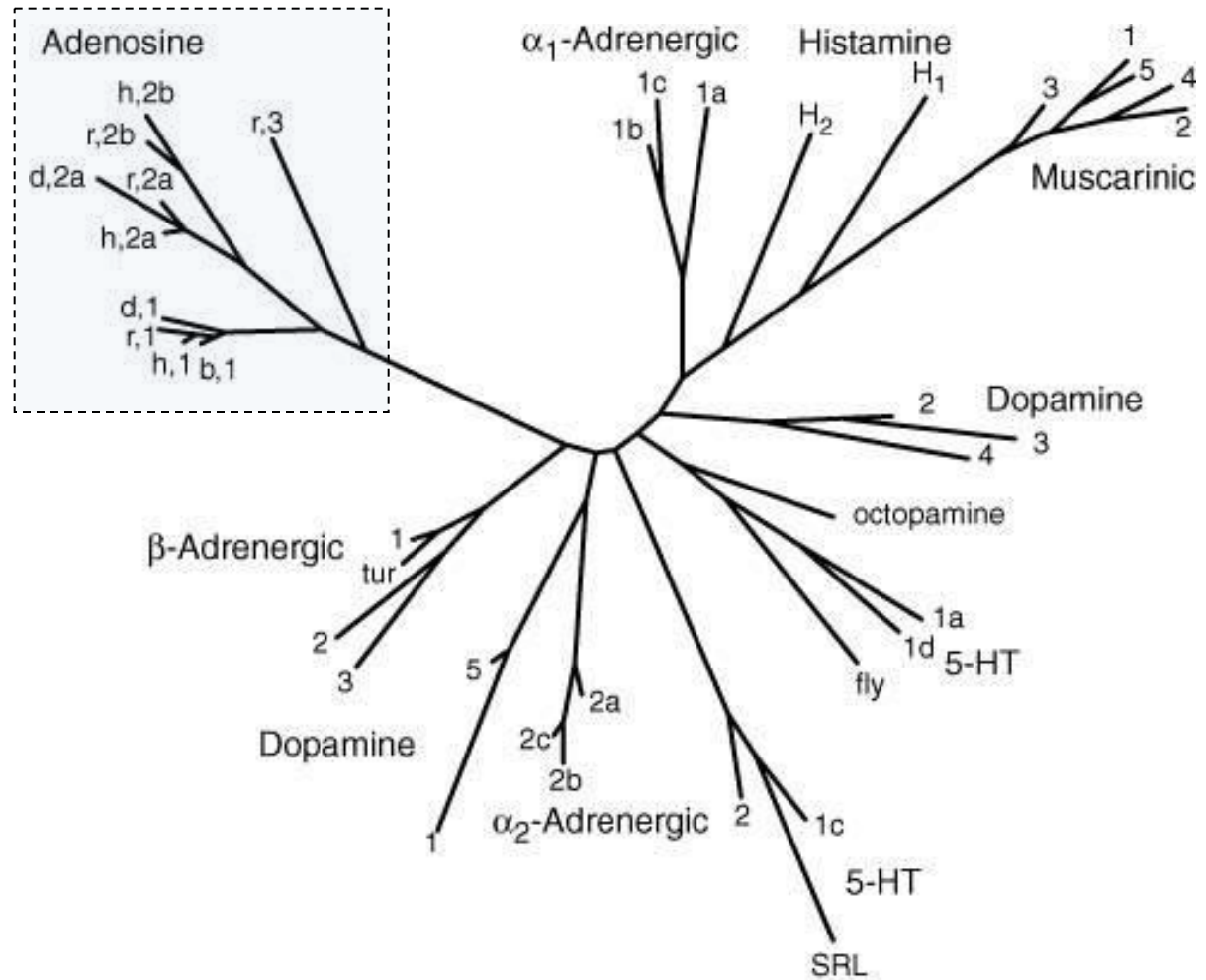
Пуриновые метаботропные рецепторы: АТФ

Protein	Gene	Coupling	<u>Nucleotide</u>
<u>P2RY₁</u>	<u>P2RY1</u>	G _{q/11}	<u>ADP</u>
<u>P2RY₂</u>	<u>P2RY2</u>	G _{q/11}	<u>ATP</u> , <u>UTP</u>
<u>P2RY₄</u>	<u>P2RY4</u>	G _i and G _{q/11}	<u>UTP</u>
<u>P2RY₅</u>	<u>P2RY5</u>		<u>Lysophosphatidic acid</u> ^[2]
<u>P2RY₆</u>	<u>P2RY6</u>	G _{q/11}	<u>UDP</u>
<u>P2RY₈</u>	<u>P2RY8</u>		<u>orphan receptor</u>
P2RY ₉ / <u>GPR23</u>	<u>GPR23</u>		<u>Lysophosphatidic acid</u>
<u>P2RY₁₀</u>	<u>P2RY10</u>		<u>orphan receptor</u>
<u>P2RY₁₁</u>	<u>P2RY11</u>	G _s and G _{q/11}	<u>ATP</u>
<u>P2RY₁₂</u>	<u>P2RY12</u>	G _i	<u>ADP</u>
<u>P2RY₁₃</u>	<u>P2RY13</u>	G _i	<u>ADP</u>
<u>P2RY₁₄</u>	<u>P2RY14</u>	G _{q/11}	<u>UDP-glucose</u>

Пуриновые метаботропные рецепторы: АТФ



Аденозиновые рецепторы



Аденозиновые рецепторы

Receptor	Mechanism	Effects	Agonists	Antagonists
<u>A₄</u>	Gi/o -> <u>cAMP</u> ↑/↓ Inhibition: ↓ vesicle release ↓ <u>NMDA receptor</u> activity Gq -> ?	decrease <u>heart rate</u>	<u>N6-Cyclopentyl-a denosine</u> <u>CCPA</u> 2'-MeCCPA GR 79236 SDZ WAG	• <u>caffeine</u> • <u>theophylline</u> •DPCPX •CPT •CPX • <u>CCPA</u>
<u>A_{2a}</u>	Gs -> <u>cAMP</u> ↑	<u>coronary artery vasodilatation</u>	• <u>CGS21680</u> •ATL-146e	• <u>caffeine</u> • <u>theophylline</u> •KW6002 •SCH-58261
<u>A_{2b}</u>	Gq -> PLC -> IP ₃ ↑, DAG↑	bronchospasm	5'-N-ethyl-carbox amido-adenosine	theophylline
<u>A₃</u>	Gq -> PLC?	cardioprotective in <u>cardiac ischemia</u> inhibition of neutrophil <u>degranulation</u>	•CI-IB-MECA •MRS3558	•MRS1191 •MRS1523 •MRE3008F20

Пуриновые метаболотропные рецепторы: аденозиновые

Через пресинаптические A_1 -рецепторы (при сопряжении с Gо-белками) аденозин может уменьшать синаптическое выделение ряда медиаторов, например, ГАМК, что приводит к уменьшению торможения в постсинаптических нейронах. A_1 -рецепторы ингибируют аденилатциклазу (при сопряжении с Gi-белками), а также активируют фосфолипазу C (через Gq-белки).

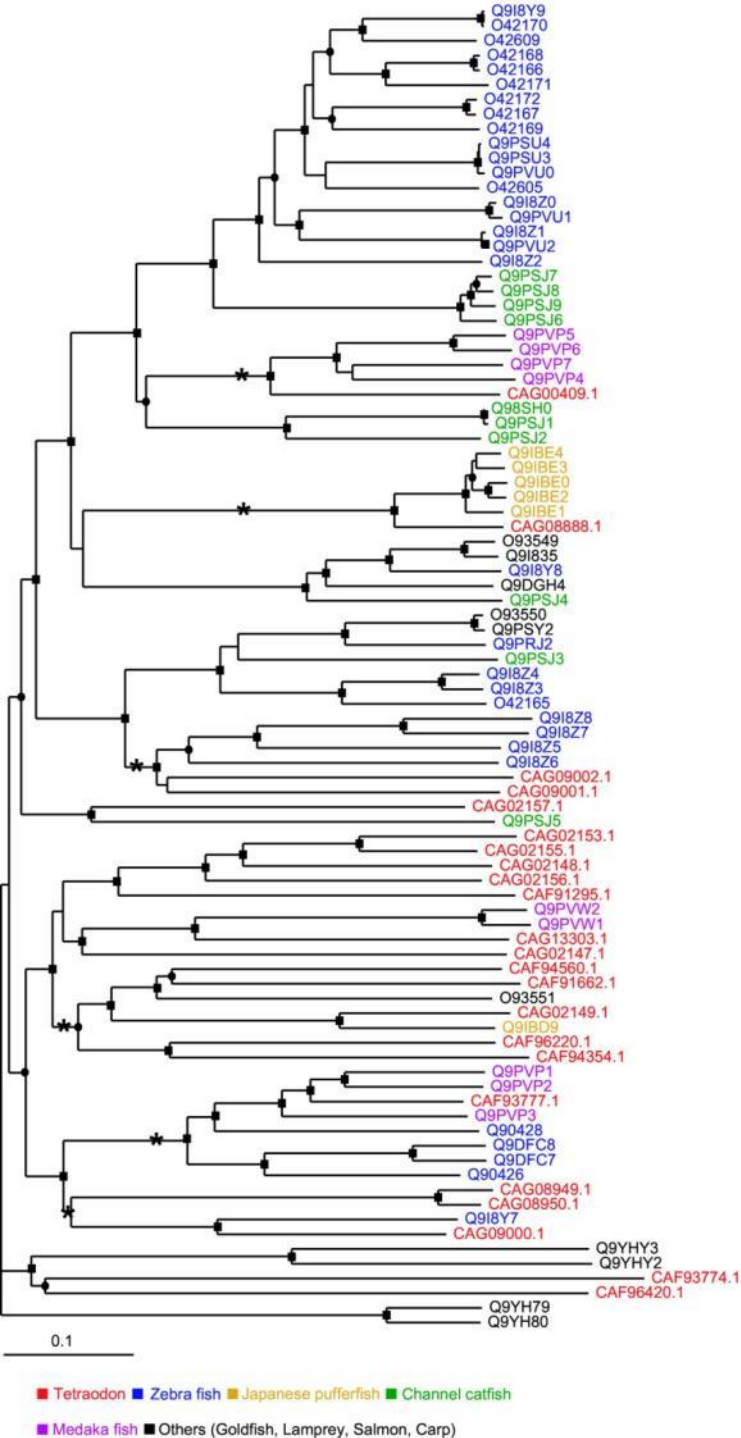
Активируя A_{2a} -рецепторы, аденозин через Gs-белки активирует аденилатциклазу.

A_{2b} -рецепторы через Gq-белки активируют фосфолипазу C.

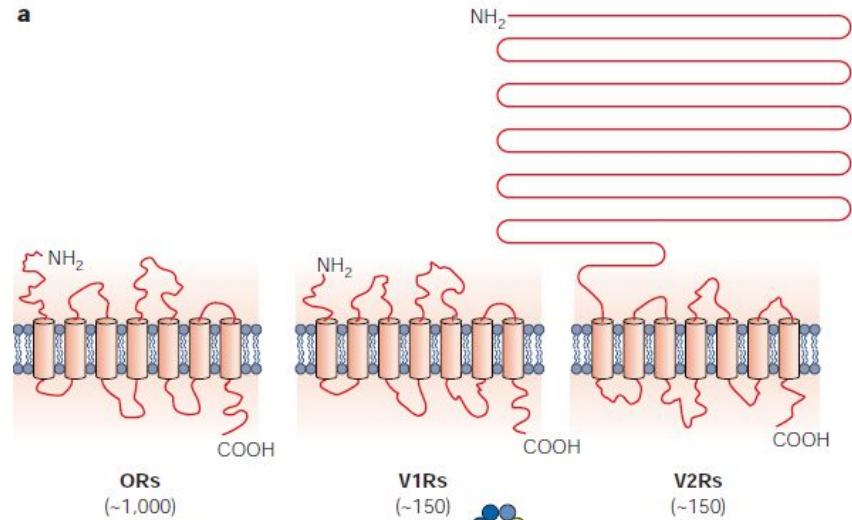
В результате синтеза липидов в нейронах активируются Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы, что приводит к усилению следовой гиперполяризации и значительному тормозному эффекту на центральные нейроны.

Рецепторы A_3 содержатся в нервной ткани в очень малом количестве, их функция в механизмах межнейронной сигнализации мало изучена. Предположительно они активируют фосфолипазу C.

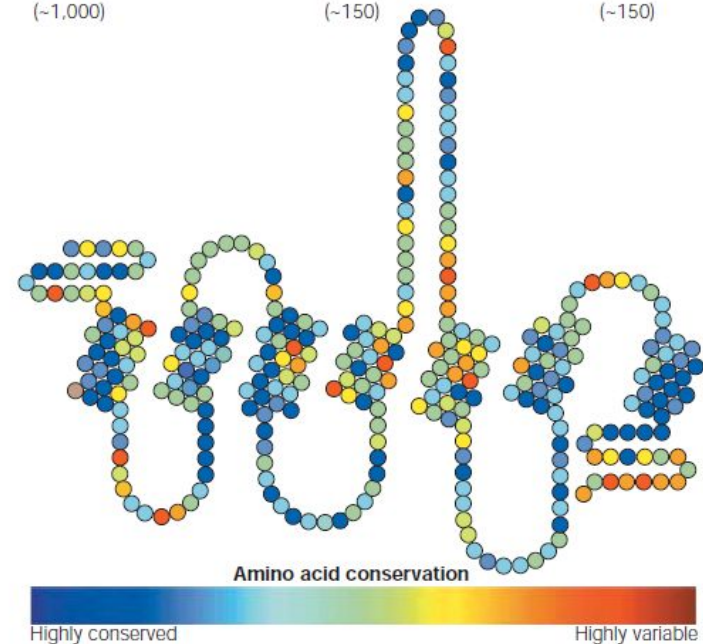
Обонятельные рецепторы



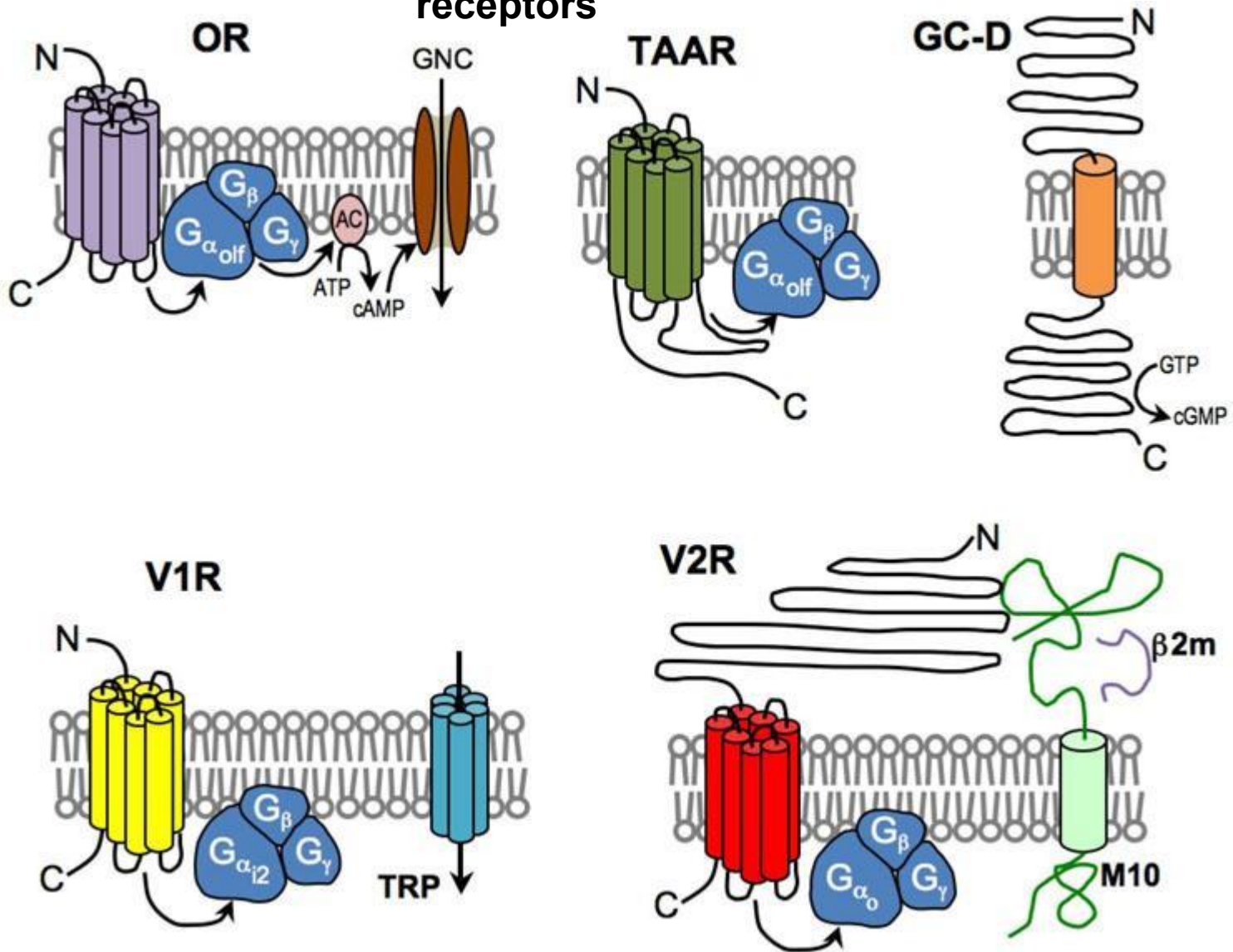
a



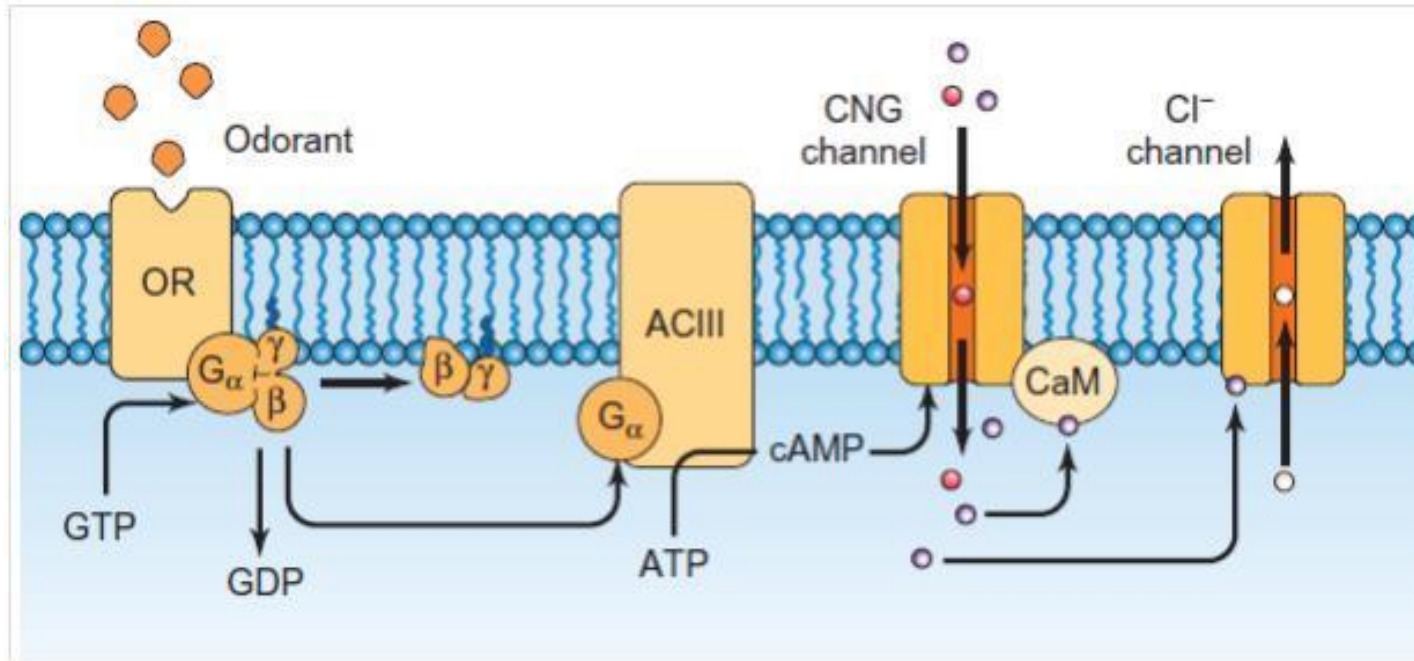
b



**trace-amine-associated
receptors**



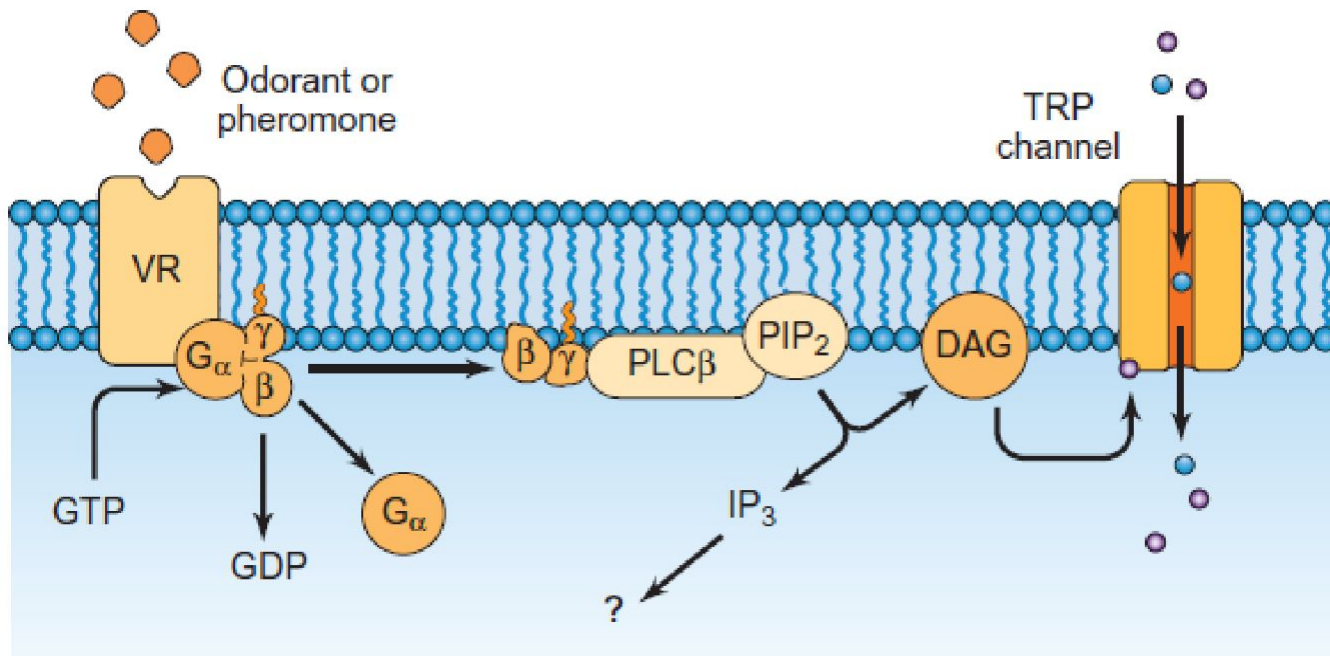
Обонятельные рецепторы



A model for the transduction of odors in canonical OSNs

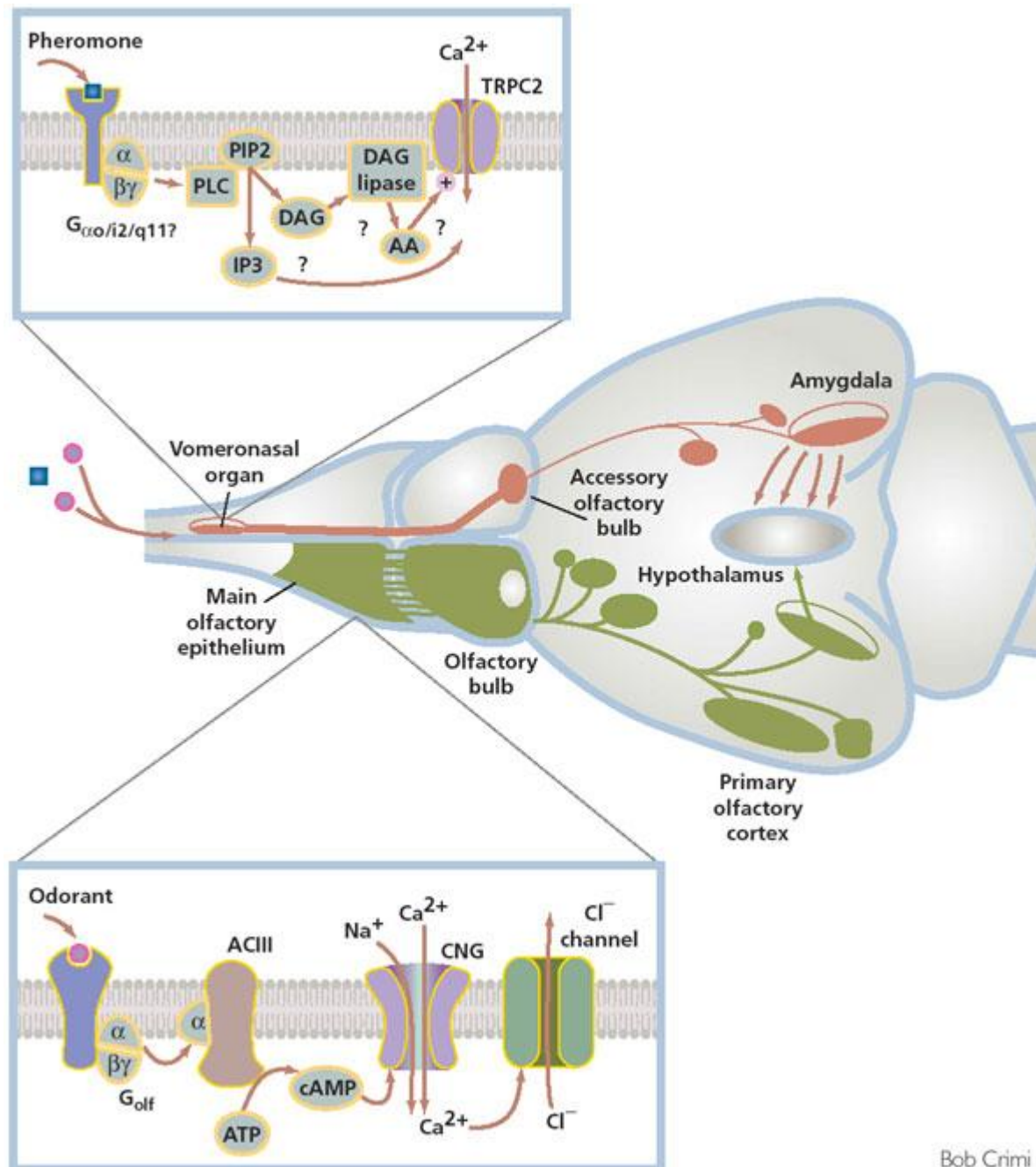
The individual steps are detailed in the text. Note that several feedback loops modulate the odor response, including inhibition of the CNG channel by Ca^{2+} (purple balls) that permeate the channel, and a Ca^{2+} /calmodulin (CaM)-mediated desensitization of the CNG channel that underlies rapid odor adaptation. Several other mechanisms have also been described, including phosphodiesterase-mediated hydrolysis of the second messenger cAMP and phosphorylation of the OR by various kinases.

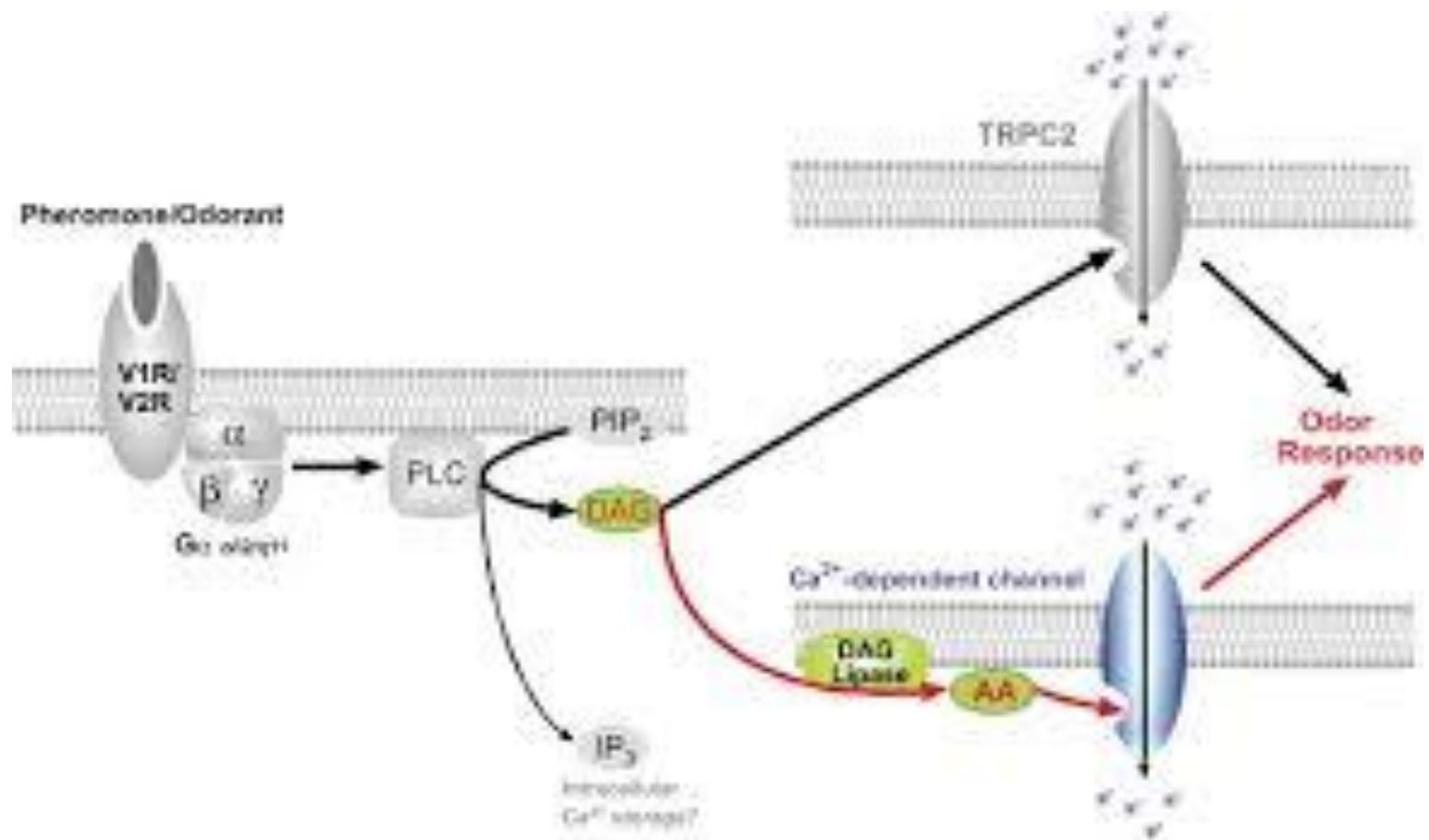
Обонятельные рецепторы



A model for chemosensory transduction in vomeronasal sensory neurons

The individual steps are detailed in the text. In contrast to the transduction cascade in OSNs, the mechanism of vomeronasal transduction is less well characterized. Vomeronasal sensory neurons express V1R, V2R or FPR receptors and either G_{ai} or G_{ao} . The TRPC2 channel subunit is expressed in all VSNs, and may be part of a multimeric channel complex. Ca^{2+} ions are represented as purple balls; Na^{+} ions as blue balls. VR, vomeronasal receptor (V1R, V2R or FPR); PIP₂, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; IP₃, inositol 1,4,5-trisphosphate. DAG, diacylglycerol.





Опиоидные рецепторы

Table 12.2 Amino-acid sequences of endogenous opioid peptides

Nociceptin	Phe–Gly–Gly–Phe–Thr–Gly–Ala–Arg–Lys–Ser–Ala–Arg–Lys–Leu–Ala–Asn–Gln
Dynorphin A (1–17)	Tyr–Gly–Gly–Phe–Leu–Arg–Arg–Ile–Arg–Pro–Lys–Leu–Lys–Trp–Asp–Asn–Gln
Endomorphins 1 and 2	Tyr–Pro–Trp–Phe; Tyr–Pro–Phe–Phe
<i>Leu-</i> and <i>met</i>-enkephalin	Tyr–Gly–Gly–Phe–Leu/Met

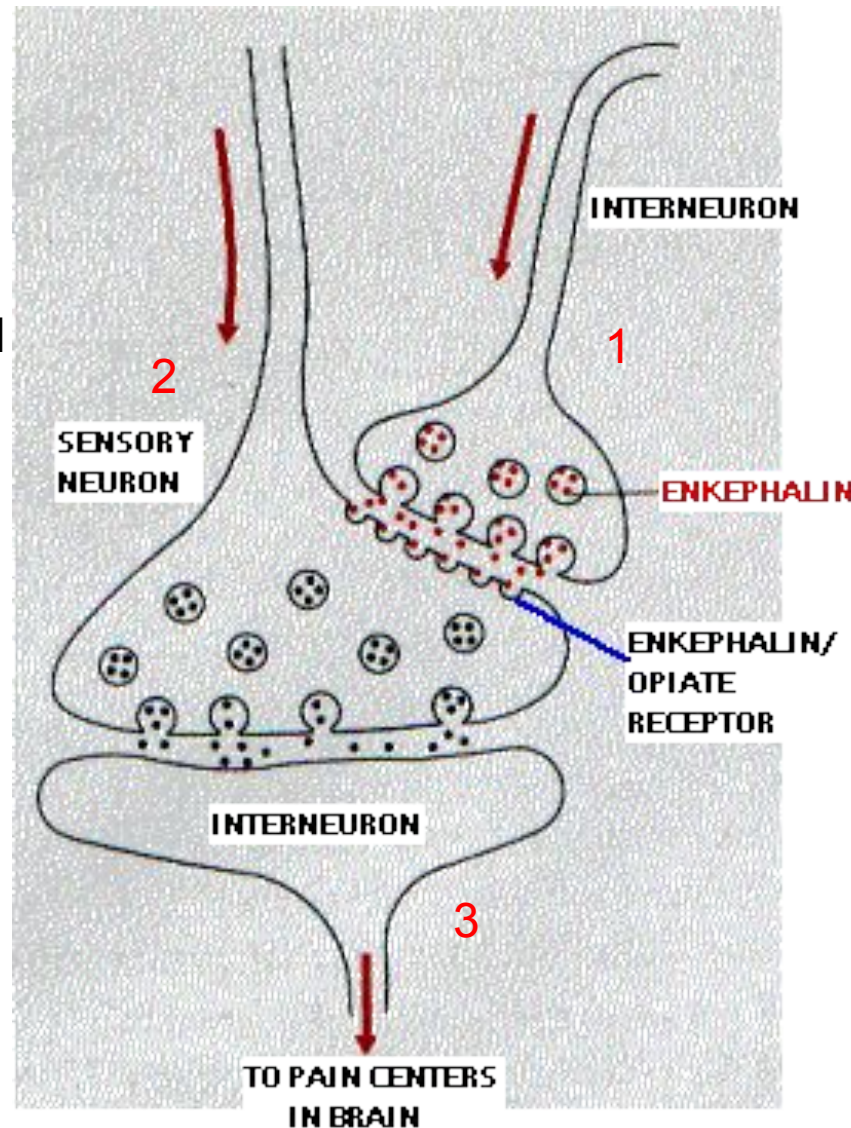
μ-, δ-, κ- и ORL(opioid receptor-like)-рецепторы сопряжены с Gi/o-белками, которые обеспечивают закрытие Ca^{2+} -каналов (κ-рецепторы) и открытие K^{+} -каналов (μ-, δ- и ORL-рецепторы). В зависимости от локализации рецепторов это приводит к уменьшению высвобождения медиатора и снижению возбудимости нейронов.

Опиоидные рецепторы

	Mu (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)	ORL1
Endogenous ligands	β -endorphin Metorphamide Endomorphins	Methionine Enkephalin Leucine Enkephalin β -endorphin	Dynorphin A1–13 Dynorphin A1–8 Dynorphin B	Nociceptin/ orphanin FQ
Synthetic ligands	Morphine DAGO	DPDPE SNC-80 DSTBULET	U50488H Bremazocine Pentazocine	None so far
Antagonists	Naloxone β -FNA	Naltrindole Naloxone	Naloxone nor-BNI	[Phe ¹ Ψ (CH ₂ –NH)- Gly ²]NC (1–13)NH ₂

Inhibition of pain:

- endorphins (enkephalins) = pain-inhibiting neurotransmitters produced by reticular formation in brain
 - descending fibers synapse (1) at the spinal cord dorsal horn release **endorphins** into synapse between sensory neurons (2) and ascending pain neurons (3)
 - endorphins have specific receptor sites on post-synaptic neurons
 - inhibitory action
 - > opening of K^{+} -channels
 - > closing Ca^{2+} -channels
- hyperpolarizing post-synaptic membrane act as pain killers by inhibiting pain signals along ascending pain neurons



Тахикинины

Включают вещество Р (SP), нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKB).

SP: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met

NKA: His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met

NKB: Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met

Аффинность лигандов (в порядке уменьшения) к рецепторам:

NK1 receptor: SP > NKA > NKB

NK2 receptor: NKA > NKB > SP

NK3 receptor: NKB > NKA > SP

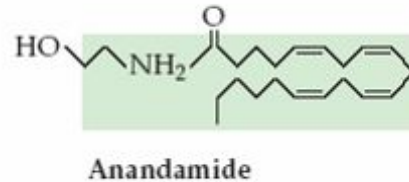
Общий механизм сопряжен с Gq-белками, каскады фосфолипазы C (ИФ₃/ДАГ). Эффект заключается в медленной деполяризации через закрытие K⁺-каналов.

Функциональная роль некоторых пептидов

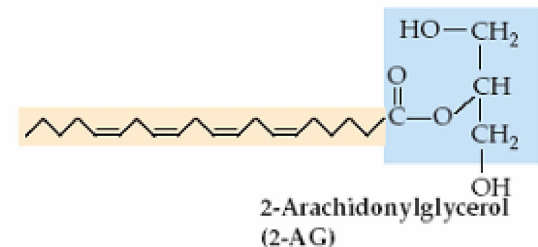
Peptide	Receptor(s)	Function	Potential indication
Opioids	Mu, delta, kappa, ORL1	Pain, anxiety, mood, reward	Chronic pain, addiction
Tachykinins	NK1–3	Inflammation, anxiolysis	Headache, anxiety
Cholecystokinin	A and B	Anxiogenesis, satiation, dopamine function, pain	Panic, eating disorders, pain, Parkinsonism, psychoses
Neuropeptide Y	Y1–6	Obesity, mood, neuronal excitability	Eating disorders, depression, epilepsy
Vasopressin	V1 and 2	Learning, memory	Amnesias
Somatostatin	Sst1–5	Analgesia	Pain
Neurotensin	Nt1 and 2	Temperature, analgesia, pain, dopamine function	Pyresis, pain, Parkinsonism, psychoses
CGRP	1 and 2	Cardiovascular, inflammation, anorexia	Headache, pain, eating disorders
Galanin	GalR1 and 2	Sensory transmission, feeding	Pain, eating disorders

Эндоканнабиноиды

Анандамид (*anandamide*)



2-арахидонил-глицерол (2-arachidonylglycerol, 2-AG)



Синтезируются в результате повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Механизм высвобождения из клеток неизвестен.

Предполагается, что они диффундируют через клеточную мембрану и достигают соседних клеток.

Через свои рецепторы эндоканнабиноиды уменьшают выделение ГАМК из тормозных терминалей, предположительно действуя на потенциал-зависимые Ca^{2+} - и/или K^{+} -каналы пресинаптической мембраны.

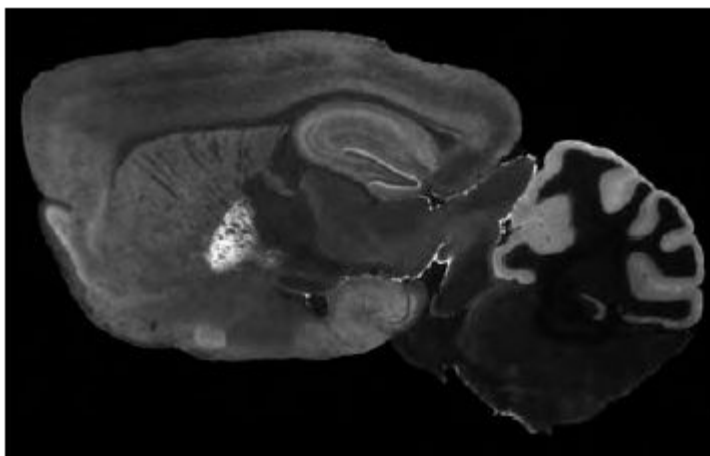
Рецепторы эндоканнабиноидов

Идентифицировано два эндоканнабиноидных рецептора – CB1 и CB2 (44% гомологии).

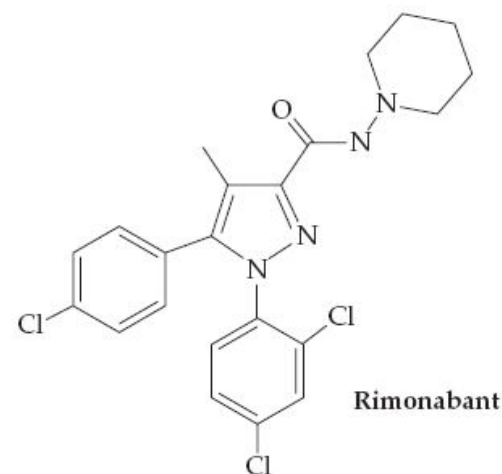
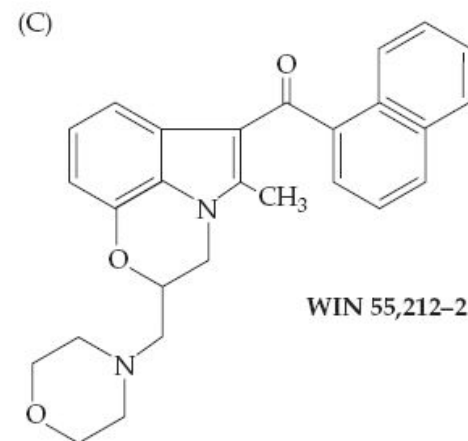
CB1 сопряжен с Gi/o-белками (реже с Gs).

Каскад с Gi/o-белками приводит к ингибированию аденилатциклазы и открытию K_{ir} -каналов.

При активации Gβ/γ-белков пресинаптическими CB1 блокируются Ca^{2+} -каналы.



Cannabinoids. Figure 1 Immunohistochemical localisation of the CB1 receptor in the mouse brain.



Рецепторы эндоканнабиноидов

Идентифицировано два эндоканнабиноидных рецептора – CB1 и CB2 (44% гомологии).

До недавнего времени считалось, что CB2 распространены только на периферии. Однако сейчас CB2 описаны и в мозге.

CB2 сопряжен с Gi/o-белками, но эффекты не включают открытие K⁺-каналов и блокаду Ca²⁺-каналов.

Рецепторы эндоканнабиноидов

Пресинаптические CB1 снижают высвобождение глутамата, АцХ и ГАМК через активацию Gβ/γ-димера, который блокирует Ca^{2+} -каналы и активирует K^{+} -каналы.

Синтез эндоканнабиноидов запускается при увеличении внутриклеточного Ca^{2+} и (или) активации липидных каскадов. Эндоканнабиноиды транспортируются (механизм неизвестен) из постсинаптической клетки и связываются с пресинаптическими рецепторами – т.н. **эндоканнабиноидная ретроградная регуляция выделения медиатора**.

