



FKKT

UNIVERZA V LJUBLJANI

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo

Ionotropni receptorji

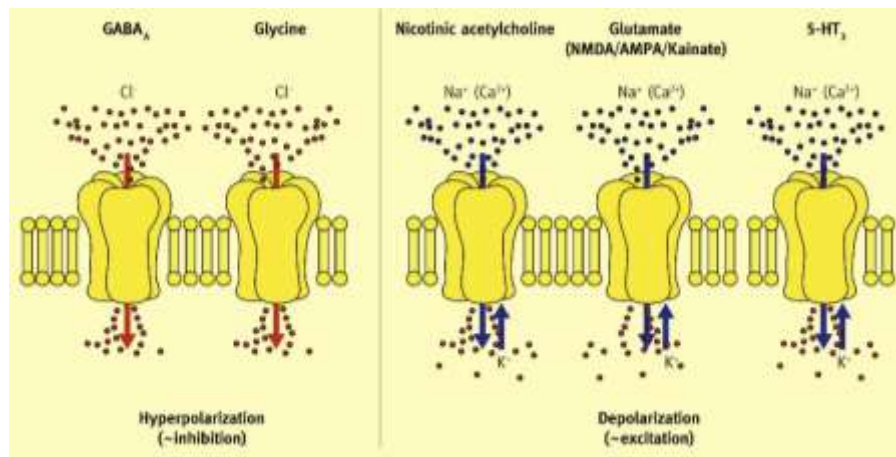
Seminar pri predmetu Biološke membrane

**Nika Frelih, Maša Karčovnik, Urša Lah, Ula Mikoš in Lara
Zupanc**

Ljubljana, 2025

Uvod

Ionotropni receptorji so membranski proteini, ki delujejo kot ligandno odvisni ionski kanali. Ob vezavi specifičnega liganda se receptor konformacijsko spremeni, kar neposredno odpre ali zapre ionski kanal. To omogoča hiter pretok ionov čez celično membrano, kar povzroči spremembo membranskega potenciala. Pojav depolarizacije ali hiperpolarizacije membrane je odvisen od naboja in smeri gibanja ionov skozi aktivirani ionski kanal. Ionotropni receptorji se razlikujejo od metabotropnih receptorjev, ki delujejo preko sekundarnih prenašalcev, saj so hitrejši in neposredno povezani z ionskim tokom. Pomembni so pri procesih, kot so sinaptični prenos živčnih signalov, uravnavanje mišičnih kontrakcij, zaznavanje senzoričnih dražljajev ter vzdrževanje membranskega potenciala. Poleg tega pa sodelujejo tudi pri procesih učenja in spomina. Glede na ligand, ki aktivira receptor, jih delimo na nikotinske acetilholinske, GABA_A, glutamatne, glicinske in serotonininske receptorje (slika 1) [1,2].



Slika 1: Delitev ionotropnih receptorjev glede na ligand, ki jih aktivira [2].

Biokemija

Nikotinski acetilholinski receptor

Nikotinski acetilholinski receptorji so ionotropni receptorji, ki jih aktivira nevrottransmitter acetilholin ali eksogeni agonisti, kot je nikotin. Prisotni so v živčno-mišičnih stikih, perifernem in centralnem živčnem sistemu. V perifernem živčevju omogočajo prenos signala z motornega nevrona na mišico, kar vodi v mišično kontrakcijo, medtem ko v centralnem živčevju sodelujejo pri procesih kot so pozornost, učenje in spomin. Njihova disfunkcija je povezana z boleznimi, kot so Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen in miastenija gravis.

Ob vezavi acetilholina ali nikotina na zunajcelično domeno receptorja pride do konformacijske spremembe, ki odpre kanal. Ta omogoča prehod kationov, kjer Na⁺ in pogosto tudi Ca²⁺ vstopata v celico, medtem ko K⁺ izstopa iz nje. Neto

rezultat je depolarizacija postsinaptične membrane, kar vodi do ekscitatornega odziva.

Nikotinski acetilholinski receptorji se ob vezavi acetilholina hitro aktivirajo, vendar je njihovo delovanje kratkotrajno zaradi razgradnje acetilholina z encimom acetilholinesteraza. Ko pa je receptor izpostavljen nikotinu, se ta veže nanj in sproži signalizacijo, vendar pri podaljšani prisotnosti nikotina pride do desenzibilizacije receptorjev. V tem stanju receptor ne more več učinkovito prenašati signalov, kljub prisotnosti agonista. Desenzibilizacija nastopi, ker nikotin, za razliko od acetilholina, ni hitro razgrajen, kar povzroči dolgotrajno zasedenost receptorjev. To vodi v zmanjšano občutljivost receptorjev in lahko sproži kompenzacijske mehanizme, kot je povečana regulacija števila receptorjev na celični površini. Desenzibilizacija ima pomembno vlogo pri razvoju tolerance in odvisnosti od nikotina [3].

GABA_A receptor

GABA_A receptorji so ionotropni receptorji, ki jih aktivira γ -aminomaslena kislina (GABA). So glavni inhibitorni receptorji v centralnem živčnem sistemu, saj uravnavajo ekscitabilnost nevronov, kar je ključno za preprečevanje prekomerne nevronske aktivnosti. Njihova disfunkcija je povezana z anksioznostjo, epilepsijo in motnjami spanja.

Ob vezavi GABA na receptor se odpre ionski kanal, ki je selektivno prepusten za kloridne ione. Pritok Cl^- v celico povzroči hiperpolarizacijo membrane, kar vodi do inhibitornega odziva. To pomeni, da se zmanjša verjetnost sprožitve akcijskega potenciala, kar vodi do inhibicije nevronske aktivnosti. GABA_A receptor ima tudi alosterična vezavna mesta za različne modulatorje, kot so benzodiazepini, barbiturati in alkohol, ki lahko povečajo ali zmanjšajo učinek GABA [4].

Glutamatni receptorji

Glutamatne receptorje aktivira glutamat, ki je glavni ekscitatorni nevrottransmitter v centralnem živčnem sistemu. Med ionotropne glutamatne receptorje spadajo AMPA, NMDA in kainatni receptorji. Nahajajo se po celotnem možganskem korteksu, hipokampusu in hrbtenjači. Sodelujejo pri sinaptičnem prenosu, plastičnosti, učenju, spominu in razvoju živčnega sistema.

AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kislina) receptorji so odgovorni za hiter prenos živčnega signala v centralnem živčnem sistemu. Nahajajo se na postsinaptičnih membranah in se aktivirajo z vezavo glutamata na zunajcelično domeno receptorja. Aktivacija povzroči konformacijsko spremembo, ki odpre ionski kanal in omogoči, da K^+ zapusti celico in Na^+ vstopi v celico. Vdor pozitivno nabitih ionov vodi v depolarizacijo postsinaptične membrane.

NMDA receptorji (N-metil-D-aspartatni receptorji) so ionotropni glutamatni receptorji, ki imajo pomembno vlogo pri ustvarjanju dolgoročne potenciacije (LTP)

v mnogih regijah živčnega sistema. So ključni za procese povezane z učenjem in spominom, njihova disfunkcija pa je povezana z nevrološki motnjami, kot so shizofrenija, epilepsija in nevrodegenerativne bolezni. NMDA receptorji so počasnejši od AMPA receptorjev. Za aktivacijo NMDA receptorjev sta potrebna vezava glutamata in glicina (kot ko-agonista) ter depolarizacija membrane, ki odstrani Mg^{2+} iz kanala. Pri normalnem membranskem potencialu je kanal namreč blokiran z Mg^{2+} . Depolarizacija (npr. prek AMPA receptorjev) odstrani ta blok in s tem odpre kanal, kar omogoča pritek Na^+ in Ca^{2+} ter odtok K^+ . NMDA receptorji imajo daljši čas odpiranja v primerjavi z AMPA receptorji, kar omogoča dolgotrajnejše signale. Zaradi svoje odvisnosti od membranskega potenciala in prisotnosti Mg^{2+} bloka delujejo kot koincidenčni detektorji, saj se odprejo le, ko je presinaptična celica aktivna (sprošča glutamat) in je postsinaptična celica že delno depolarizirana [1,5,6].

Glicinski receptor

Glicinski receptorji so ionotropni receptorji odgovorni za posredovanje hitrega zaviralnega signaliziranja centralnega živčnega sistema. Široko so razširjeni v možganskem deblu in hrbtenjači. Ob vezavi glicina pride do konformacijske spremembe receptorja in odprtja ionskega kanala, ki omogoči vstop Cl^- ionov v celico. To povzroči hiperpolarizacijo postsinaptične membrane in posledično zmanjša verjetnost sprožitve akcijskega potenciala ter tako zavira živčno signalizacijo. Delovanje glicinskih receptorjev je hitro in reverzibilno, kar omogoča natančno časovno uravnavanje inhibicije. Ključni so za regulacijo motorične koordinacije, dihalnega ritma ter uravnavanje bolečinske signalizacije [7].

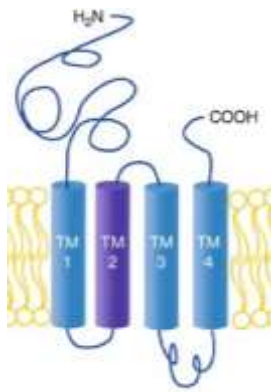
Serotoninski (5-HT $\square$) receptor

Serotoninski receptorji so večinoma metabotropni, vendar obstaja ena izjema, in sicer 5-HT $\square$ receptor, ki je ionotropni receptor. Ta receptor se nahaja v centralnem in perifernem živčnem sistemu. Ključna vloga 5-HT $\square$ receptorjev je pri prenosu bolečine, refleksu bruhanja, anksioznosti, prebavni regulaciji in odzivu na dražljaje v prebavnem traktu. 5-HT $\square$ receptor se aktivira z vezavo serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT), ki sproži odprtje ionskega kanala, kar omogoča pretok kationov. Skozi kanal prehajata predvsem Na^+ in K^+ , v manjšem obsegu pa tudi Ca^{2+} . Vdor pozitivnih ionov v celico povzroči depolarizacijo membrane in s tem ekscitatorni učinek na živčno celico. Delovanje 5-HT $\square$ receptorjev omogoča hiter sinaptičen prenos, kar je ključno pri refleksnih poteh (npr. refleks bruhanja) in hitro zaznavanje signalov iz notranjosti telesa (npr. stanje v prebavilih). Receptorji so tarča številnih zdravil, ki so kompetitivni antagonisti in se uporabljajo kot antiemetiki za preprečevanje slabosti in bruhanja [8].

Struktura

Nikotinski-acetilholinski receptor (nAChR)

Nikotinski-acetilholinski receptor je homo- ali hetero- pentamerni neurotransmiterski receptor z molekulsko maso 280 do 290 kDa. Mišični nAChR so sestavljeni iz podenot $\alpha 2\beta\gamma\delta$ (embrionalni) ali $\alpha 2\beta\epsilon\delta$ (odrasli), nevronske pa samo iz α in β [1, 2, 3]. Obstaja vsaj devet različnih podenot α in pet β . Vse α podenote imajo močno ohranjeno zaporedje šestih aminokislinskih ostankov, ki tvorijo disulfidno vez med cisteinskima aminokislinskima ostankoma oddaljenima 13 aminokislins, pomembno za vezavo liganda. β podenote nimajo tega para cisteinskih aminokislinskih ostankov, zato ne morejo vezati liganda in sta za funkcionalni receptor potrebni vsaj dve α podenoti [4].



Vsaka podenota je sestavljena iz štirih transmembranskih vijačnic (slika 2), povezovalnih zank in iz N- in C- končne domene v zunajceličnem prostoru. Zunajcelične domene skupaj tvorijo lijakasto odprtino, v kateri se koncentrirajo kationi zaradi interakcij z aromatskimi aminokislinskimi ostanki. Lijak se zoži blizu središča lipidnega dvosloja in določa odprto oziroma zaprto konformacijo receptorja. Znotrajcelične zanke so pomembne za povezovanje receptorja z drugimi znotrajceličnimi proteini, ki med drugim določajo subcelično lokalizacijo nAChR [1, 3].



Slika 2: Struktura nAChR [1].

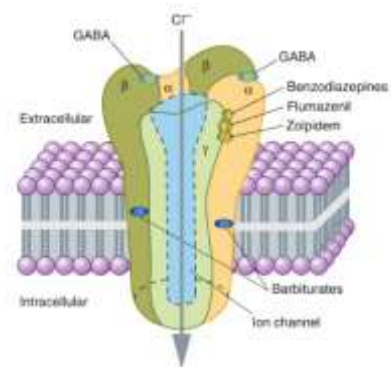
Do odpiranja nAChR pride zaradi usklajenih konformacijskih sprememb. nAChR se lahko aktivira ob vezavi endogenega acetilholina (ACh) ali eksogenega liganda, kot je nikotin. Vsak nAChR ima dve vezavni mesti za ACh, ki se nahajata v zunajceličnih domenah podenot α blizu N-konca. Vezavni mesti nista enakovredni, ker imata α podenoti različne sosednje podenote, vendar obstaja med njima kooperativnost, zato vezava prve molekule ACh poveča

afiniteto do druge. Transmembranske vijačnice so sestavljene predvsem iz hidrofobnih aminokislinskih ostankov, pomembnih za stabilizacijo v hidrofobnem okolju lipidne membrane. Iz vsake podenote je ena transmembranska vijačnica (TM2) usmerjena proti središču kanala. Prehod iz zaprte v odprto konformacijo je povezan z rotacijo te vijačnice, kar povzroči da se Leu odmaknejo iz kanala, medtem ko se negativno nabiti Ser in Thr aminokislinski ostanki zarotirajo proti kanalu, kar omogoči prehod kationov Na^+ , K^+ , skozi nekatere receptorje pa tudi Ca^{2+} [1, 3, 4, 5].

GABA_A

GABA_A receptor je homo- ali hetero- pentamerni glikoprotein z molsko maso 275 kDa, ki je lahko sestavljen iz vsaj 19 različnih podenot; šestih različnih α , treh β , treh γ , treh ρ in po ene ϵ , δ , θ in π podenote [1, 7].

V eni celici je lahko prisotnih več različnih izooblik GABA_A receptorjev. Funkcionalne lastnosti receptorjev so odvisne tako od vrste podenot kot od razporeditve. Glavna izoformna oblika pri odraslih je sestavljena iz dveh podenot $\alpha 1$, dveh podenot $\beta 2$ in ene podenote $\gamma 2$. Približno polovico vsake podenote sestavlja hidrofilna zunajcelična N-končna domena, ki vsebuje



Slika 3: Struktura receptorja GABA_A

značilno cisteinsko zanko. Vseh pet N-končnih domen oblikuje zunanji lijak, ki se močno zoži na stičišču z membrano in ima pomembno vlogo pri uravnavanju ionske prevodnosti, pri čemer je ključna glikozilacija. Glikani se raztezajo čez osrednjo os kanala, kar pušča relativno ozko pot za ione [2]. N-končni domeni sledijo štiri transmembranske vijačnice (M1 – M4) in kratek C-končni zunajcelični del. Podenote so razporejene tako, da vijačnice M2 vseh podenot obdajajo ionski kanal. Med vijačnicama M3 in M4 je velika znotrajcelična zanka, ki sodeluje pri regulaciji s fosforilacijo. Pomembna je tudi za sidranje receptorjev v citoskeletu, saj lahko z njo interagirajo številni proteini. Za odpiranje kanala je potrebna vezava dveh agonistov GABA na vezavni mesti, ki se nahajata na stičišču podenot α in β . Po vezavi sledi konformacijska sprememba, ki agonista zaklene v vezavnem žepu in se prenese na transmembranske vijačnice, kar privede do odprtja ionskega kanala [8].

Bogata farmakologija GABAR je posledica velikega števila votlin v znotrajmembranskem in zunajceličnem prostoru. Nanj se lahko vežejo endogeni modulatorji, kot so nevrosteroidi, ter eksogenimi modulatorji, kot so benzodiazepini, ki se z visoko afiniteto vežejo v vezavno mesto, ki se nahaja na stičišču podenot α in γ v homolognem položaju glede na vezavno mesto GABA (slika 3) [7].

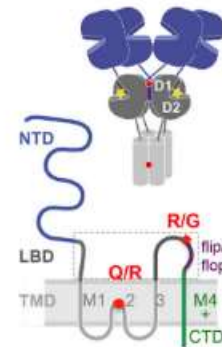
Glutamatni receptorji

Glutamatni receptorji se strukturno razlikujejo od drugih ionotropnih receptorjev. Domena TM2 glutamatnih receptorjev ustvari zanko, ki ne prečka membrane [1].

AMPA

Receptorji AMPA (AMPA) so sestavljeni iz štirih podenot in so skoraj dvakrat večji od nAChR zaradi velikega zunajceličnega segmenta. Vsaka podenota je sestavljena iz štirih različnih domen: zunajcelične N-končne domene (NTD),

domene, ki veže ligand (LBD), transmembranske domene (TMD) in citoplazemske C-končne domene (CTD). Zunajcelična regija je oblikovana kot dimer dimerov, medtem ko TMD kaže štirikratno simetrijo. NTD so pomembne za desenzibilizacijo receptorjev. LBD je sestavljena iz dveh polobel; D1 in D2. Polobla D1 tvori akceptorsko mesto za vezavo pozitivnih alosteričnih modulatorjev (slika 4). Ker LBD sosednjih podenot dimerizirajo preko svojih zgornjih (D1) polobel, strukturna sprememba ob vezavi glutamata povzroči ločitev spodnjih (D2) polobel, kar prenese mehansko silo za odpiranje kanala na transmembransko domeno, čemur sledi hitra desenzibilizacija. Transmembranska domena je sestavljena iz štirih vijačnic: (slika 4). S križanjem transmembranskih vijačnic M3 nastanejo kanalska vrata, ki zapirajo poro. CTD, katere dolžina se razlikuje med posameznimi podenotami, je pomembna za interakcije z ostalimi proteini. Zaradi visoke težnje po samopovezovanju NTD se najverjetneje posamezne podenote že med translacijo povezujejo v dimere, ki se kasneje povežejo v tetramere [9].



Slika 4: Struktura receptorja AMPA [9].

Edinstvena lastnost AMPAR je, da se posamezne podenote odpirajo neodvisno, zato je prevodnost kanala odvisna od koncentracije agonistov. Aktivacija ene same podenote zadostna za začetno odprtje nevrnskega AMPAR, vendar vezava glutamata na LBD v eni podenoti vpliva na vezavo v sosednjih podenotah [9].

NMDAR

NMDA receptorji (NMDAR) so heterotetrameri, sestavljeni iz dveh podenot GluN1 in dveh GluN2, ki so izmenično (1-2-1-2) razporejene okrog kanala in se aktivirajo ob sočasni vezavi glicina ali D-serina na GluN1 in L-glutamata na GluN2 ter ob sprostitvi magnezijevega iona iz ionskega kanala zaradi membranske depolarizacije [10].

Vsaka podenota je sestavljena iz N-končne domene (NTD), ki prispeva k nadzoru odprtja ionskega kanala, kar je ena glavnih funkcionalnih razlik med receptorji NMDA in ostalimi glutamatnimi receptorji. NTD vpliva tudi na hitrost deaktivacije ter ima vezavna mesta za alosterične modulatorje, kot so cink, ifenprodil in poliamini. Domena, ki veže ligand (LTD), je ključna za nadzor odpiranja ionskega kanala. Transmembranska domena (TMD) tvori heterotetramerni ionski kanal, v katerega je vezan magnezijev ion. Tetramerno križanje vijačnic M3 v TMD zapira pot prodiranja ionov in odpiranje NMDAR vključuje prerazporeditev teh vijačnic. Za NMDAR je značilen visok pretok kalcijevih ionov, ki je posledica niza kislih aminokislinskih ostankov v GluN1. C-končna domena (CTD) se povezuje s postsinaptičnimi proteini, kar je pomembno za znotrajcelično signalizacijo [10, 11].

Fiziologija

Primer delovanja nikotinskega-acetilholinskega receptorja

Živčno-mišični stik (*angl. The neuromuscular junction; NMJ*) je specializirana sinapsa, ki povezuje motorične nevrone in skeletna mišična vlakna [1]. Ta sinapsa olajša prenos električnih signalov iz somatskega živčnega sistema v mišico, kar sproži proces krčenja [2]. Ker NMJ igra osrednjo vlogo pri prostovoljnih gibih je ključen pri razumevanju normalne fiziologije skeletnih mišic in stanj, ki motijo živčno-mišični prenos, kot so miastenija gravis, Lambert-Eatonov miastenični sindrom (LEMS) in botulizem [1, 2].

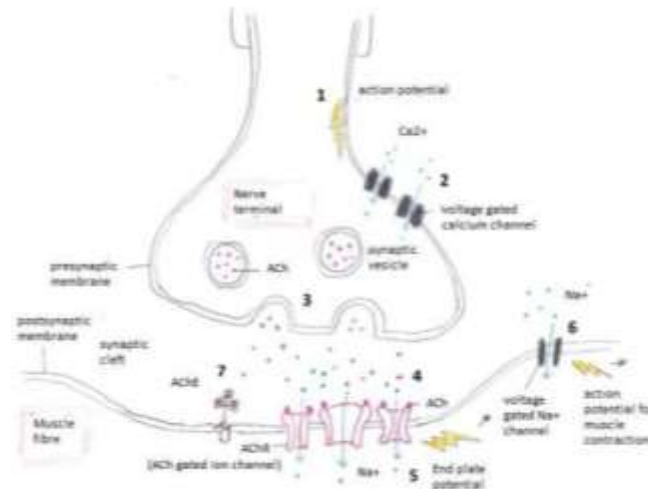
Primarni nevrottransmitter na živčno-mišičnem stiku je acetilholin (ACh), ki olajša prenos električnih signalov. ACh se sintetizira v somatskem nevronu iz holina in acetil koencima A (acetil-CoA). Po sintezi je podvržen vrsti spremembam, preden se zapakira v vezikle. Ti vezikli, od katerih vsak hrani približno 5.000 do 10.000 molekul acetilholina, so zasidrani v specializiranih regijah na presinaptični membrani, imenovanih "aktivne cone". Membrane presinaptičnih in sinaptičnih veziklov so opremljene s topnimi proteini SNARE (*angl. Soluble NSF attachment protein receptor*). Presinaptična membrana vsebuje sintaksin in SNAP-25, medtem ko membrana veziklov vsebuje sinaptobrevin. Ti proteini SNARE so kritični za spajanje veziklov in fuzijo [1, 2].

Mišično vlakno vsebuje specializirano območje membrane, znano kot motorična končna ploščica. Zanj je značilna odebelitev in obsežno zlaganje v stične gube. Te gube so gosto zapakirane z nikotinskimi acetilholinskimi receptorji (nAChR). Sinaptična špranja je ozka reža, široka približno 50 nm, ki ločuje živčni terminal od membrane mišične celice. ACh se sprosti v ta prostor in se veže na nAChR na motorični končni ploščici. Sinaptična špranja vsebuje tudi acetilholinesterazo (AChE), ki hitro razgradi ACh, kar zagotavlja, da je stimulacija mišičnih vlaken kratka in natančno regulirana [1].

Širjenje akcijskega potenciala do živčnega terminala

Akcijski potencial potuje po motoričnem nevronu in doseže živčni končič. Sprememba napetosti povzroči, da se odprejo napetostno odvisni kalcijevi kanalčki v membrani živčnih končičev. Kalcij vstopi v živčni končič in se veže na sinaptotagmin, kar povzroči njegovo konformacijsko spremembo, ki mu omogoči interakcijo s proteini SNARE. Ta interakcija sproži fuzijo sinaptičnih veziklov s presinaptično membrano, pri čemer se preko eksocitoze sprosti ACh v sinaptično špranjo. ACh nato difundira čez sinaptično špranjo in se veže na nAChR. Vezava ACh odpre ionske kanale odvisne od ACh, kar omogoči vstop natrijevih ionov v mišično celico in tako povzroči depolarizacijo membrane. Potencial se premakne iz -90 mV na -45 mV in ustvari lokalno depolarizacijo, znano kot potencial motorične plošče (EPP). V skeletnem NMJ je potencial končne plošče dovolj močan, da sproži akcijski potencial po površini mišične membrane. Akcijski potencial potuje vzdolž mišičnega vlakna skozi sistem transverzalnih tubulov, kar

sproži sproščanje Ca^{2+} iz sarkoplazemskega retikuluma v citoplazmo mišične celice. Rezultat tega je mišična kontrakcija [1, 2] (slika 5).



Slika 5: Signalizacija živčno-mišičnega stika [1].

Glutamatni receptorji - NMDA

Glutamat se veže tudi na receptorje NMDA postsinaptičnega nevrona. To so ključni molekularni stroji za vzpostavljanje plastičnosti, zato ni presenetljivo, da so tako rekoč vseprisotni v celotnem centralnem živčnem sistemu. Na primer, približno 80 % nevronov v možganski skorji ima receptorje NMDA [3].

Kot že omenjeno, se more za njihovo delovanje zgoditi več stvari hkrati. Najprej se morata 2 molekuli glicina vezati na receptor NMDA. Veže se na zunanje sinaptične receptorje. Drugič, 2 molekuli glutamata se morata vezati na receptor. Vendar ni nujno da se kanal odpre, tudi če izpolnjuje oba pogoja, saj se magnezij veže na mesta na receptorju NMDA in s tem blokira transmembranski ionski kanal. Da bi bil kanal prepusten za kalcij, je treba magnezij odstraniti iz celice z depolarizacijo postsinaptičnega nevrona. Do tega pride, če se aktivira receptor AMPA, ki lahko depolarizira postsinaptično celico in izloči magnezij, kar omogoči odprtje kanala [3, 4].

Pri tem se lahko pojavijo trije možni odzivi: kratkotrajna potenciacija, dolgotrajna potenciacija in ekscitotoksičnost. Majhna depolarizacija postsinaptičnih celic le delno premakne magnezij, kar omogoči vstop majhnega števila kalcijevih ionov v celico. Ti kalcijevi ioni služijo kot sekundarni prenašalci, ki začasno pritegnejo več AMPA receptorjev v celico. To pritegovanje poveča možnost prihodnje depolarizacije. Učinek te spremembe traja največ nekaj ur, zato je ta proces znan kot kratkotrajna potenciacija. Velika depolarizacija popolnoma premakne magnezij, kar omogoči vstop velike količine kalcija v celico. Ta kalcij lahko interagira s transkripcijskimi faktorji in spodbuja rast nevrona. Ta rast je znana kot dolgotrajna potenciacija in je mehanizem sinaptične plastičnosti oz. sposobnosti možganov, da se preoblikujejo. Pretirano dolgotrajna depolarizacija pa omogoča

nereguliran prehod kalcija v celico, kar je zanjo smrtonosno, in ta učinek je znan kot ekscitotoksičnost. Ta proces se pojavlja pri številnih nevroloških boleznih (Alzheimerjeva bolezen, Huntingtonova bolezen, tudi epilepsiji in možganski kapi) [3,4].

GABA_A receptorji

Receptorji GABA_A so glavni inhibitorni receptorji v možganih in so lokalizirani na membranah sinaps in zunaj sinaps. Sinaptični receptorji GABA_A posredujejo fazno inhibicijo, medtem ko zunaj sinaptični receptorji GABA_A posredujejo tonično inhibicijo. Tako fazne kot tonične inhibicije uravnavajo nevronske aktivnosti. Disfunkcija obeh sinaptičnih receptorjev GABA_A je bila povezana z nevrološki motnjami [5].

GABA deluje na GABA_A receptorje (GAR) po dveh poteh: (1) vezikularno sproščanje GABA v sinaptično špranjo, ki aktivira postsinaptične GAR, in (2) prisotnost nizkih koncentracij GABA v zunajceličnem prostoru aktivira zunaj sinaptične GAR. Pakiranje GABA znotraj presinaptičnih veziklov in regulacija zunajceličnega GABA obstaja v dinamičnem ravnovesju, ki ga ureja več dejavnikov: sinteza preko L-glutamat dekarboksilaze, razgradnja preko GABA-transaminaze, nevronske in glialne privzem preko membranske vezane prenašalce GABA in cikel GABA-glutamin-glutamat. Ti procesi služijo kot točke disfunkcije in farmakološka manipulacija za zdravljenje stanj, za katere je značilno pomanjkanje nevronske inhibicije [6].

Patologija ionotropnih receptorjev

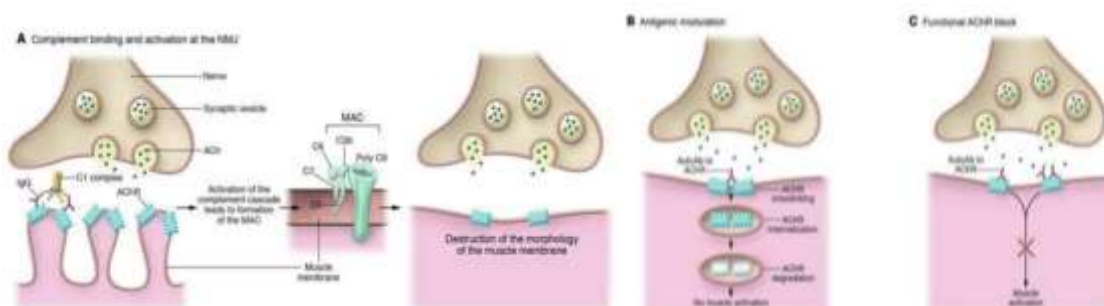
Miastenija gravis

Miastenija gravis (MG) je kronična živčno-mišična bolezen, ki povzroča šibkost prečnoprogastih mišic. Mednje spadajo mišice, ki se pripenjajo na kosti, mišice obraza, grla in diafragme. Te s kontrakcijo omogočajo premikanje rok, nog in so nujno potrebne za dihanje, požiranje in obrazno mimiko [1]. MG je avtoimuna bolezen, ki prekine kaskado dogodkov, ki vodijo do zanesljive mišične kontrakcije [2]. Večina pacientov, kar 85 %, vsebuje protitelesa, ki se vežejo na nAChR [3].

Nikotinski AChR je heteropentamer, sestavljen iz dveh α podenot in ene β , δ in γ podenote, ki se nahajajo okoli centralne pore. Protitelesa, ki se vežejo na α podenoto so bolj patogena, kot tista, ki se vežejo na β . Ta pa predstavljajo vsaj polovico vseh. Razlog morda leži v lokaciji α podenote znotraj strukture receptorja, saj je ta bolj izpostavljena in s tem lažje dostopna protitelesom, zaradi njene vloge pri modulaciji občutljivosti receptorja na vezavo acetilholina in nenazadnje receptor vsebuje dve α podenoti in le eno β [2].

Protitelesa, ki se tvorijo, so v večini tipa IgG1 in IgG3 [2]. Patološki mehanizem delovanja protiteles (slika 6) se razlikuje in se lahko deli na (b) odstranitev nAChR z membrane zaradi prečnega povezovanja nAChR in sledeče internalizacije, (c) blokiranje delovanja nAChR bodisi z blokiranjem vezave ACh na receptor bodisi s preprečevanjem odpiranja kanalčka in (a) aktivacija komplekta in tvorba kompleksa MAC, ki povzroči fokalno (oz. osrednjo) lizo [2,3]. Slednji je prevladujoč. Liza povzroči poškodbo postsinaptične membrane in uničenje sinaptičnih gub, ki vsebujejo nAChR in z njim povezane proteine, kot so od napetosti odvisni natrijevi kanalčki [2].

Tako MG vodi do motenj kaskadne signalizacije in zmanjša število nAChR. Posledično pride do neučinkovitega živčno-mišičnega prenosa, ki se odraža v oslabiljenosti mišic, ki se poslabša ob naporu. Najpogostejši simptomi so očesni, dvojni vid in ptoza (povešenost zgornje veke). Prizadete so lahko tudi bulbarne, dihalne mišice in mišične okončine. MG je bolezen, ki jo je mogoče zdraviti, vendar lahko povzroči tudi smrt, najpogosteje zaradi okvare dihal [2].



Slika 6: Patološki mehanizmi delovanja protiteles pri Miasteniji gravis. A – nastanek kompleksa MAC, B – internalizacija nAChR in C – blokiranje vezave ACh [https://www.intechopen.com/chapters/66655].

Epilepsija

Epilepsija je kronična možganska motnja, pri kateri nevroni pošiljajo signale hkrati in veliko hitreje kot običajno. Ta val prekomerne električne aktivnosti lahko povzroči nehotene gibe, občutke in vedenje ali celo izgubo zavesti, kar poznamo kot epileptični napad. Ta je torej najverjetneje posledica neravnovesja v nevronske ekscitaciji in inhibiciji [4,5].

Pomembno vlogo pri prenašanju ekscitacijskih signalov ima glutamat, zato je njegova zunajcelična koncentracija v centralnem živčnem sistemu strogo nadzorovana. Med epileptičnim napadom (iktalna faza) se koncentracija glutamata poveča, kar ima lahko nevrotoksične učinke [5], kot so podaljšana aktivnost epileptičnih napadov in z njim povezana ekscitotoksična poškodba možganov [6].

Na drugi strani imamo GABA, ki je inhibitorni nevrottransmitor, ki regulira živčno ekscitacijo z vezavo na GABA_A receptorje [7]. Oslabljena inhibicija zaradi prenizke koncentracije GABA prav tako lahko povzroči povečano ekscitacijo, ki lahko vodi v nastanek epilepsije [8].

Na uravnavanje signalizacije pa ne vplivata le koncentraciji glutamata in GABA-e, ampak tudi mehanizem desenzitacije, njuni receptorji in njihovi transporterji [5].

NMDA receptorji

Receptorji NMDA se večinoma izražajo v postsinaptičnih - ekscitacijskih nevronih, v manjši meri pa tudi v presinaptičnih - inhibitornih nevronih. Mutacije podenot NMDAR lahko delimo na mutacije, ki povzročijo (1) izgubo funkcije (ang. *loss-of-function*), (2) pridobitev funkcije (ang. *gain-of-function*) in (3) mutacije, ki ne povzročijo spremembe (ang. *no-change-in-function*) [5].

Najpogostejša mutacija vodi do izgube funkcije receptorja, ki ji pravimo tudi "hipo-NMDA funkcija". Ta lahko privede do hudih bolezenskih fenotipov, posebej, če je mutacija v GluN1 podenoti (gen *GRIN1*), ki je ključna za delovanje NMDA receptorja. Izguba funkcije NMDA receptorja pomeni zmanjšana ekscitacija inhibitornega nevrona, kar vodi v njegovo utišanje. Posledično to poveča aktivnost ekscitatornega nevrona [5].

Mutacije, ki povzročijo pridobitev funkcije, direktno povečajo ekscitacijo NMDA receptorjev. Pravimo, da ima "hiper-NMDA funkcijo" [5]. Te mutacije povzročijo epileptične krče in napade, ki so posledica povečanega dotoka Ca²⁺ v celico, kar podaljša ekscitacijo [6]. "HiperNMDA funkcija" prevlada nad GABAergično inhibicijo, saj je število GABAergičnih nevronov in inhibitornih sinaps veliko manjše v primerjavi z glutamatergičnimi nevroni in ekscitatornimi sinapsami. Rezultat je povečana nevronska ekscitacija [5].

AMPA receptorji

AMPA receptorji, ki vsebujejo GluA2 podenoto so neprepustni za kalcij in se nahajajo na ekscitatornih nevronih, medtem ko se AMPAR brez GluA2 podenote nahajajo na inhibitornih internevronih, kjer prepuščajo kalcij [5].

Mutacije AMPA receptorja so manj pogoste kot pri NMDAR in večinoma vodijo do izgube funkcije ali spremembe njegove aktivnosti oziroma rektifikacije navznoter, kjer AMPA prenaša ione v celico, čeprav je elektrokemijski gradient v nasprotni smeri [5].

Menjava AMPA receptorjev v sinapsi je relativno hitra, kar pomeni, da na novo sintetizirani receptorji prispevajo k spremembi sinaptičnega potenciala kot odgovor na dražljaje, kar vodi do plastičnosti sinaps [5]. Nekatere ugotovljene mutacije povzročijo zmanjšano ubikvitinacijo določenih podenot (*Nedd4-2*), zmanjšajo internalizacijo (*ATAD1*) receptorja ali spremenijo transport podenot na površino (*RAB39B*). To lahko vpliva na povečano količino receptorja na površini, kar povzroči močnejše in pogostejše ekscitatorne signale, ki lahko vodijo do ekscitotoksičnosti. Hkrati to lahko vpliva na heteromerizacijo in s tem na sestavo receptorjev, ki vpliva aktivnost receptorja. Na sestavo vplivajo tudi mutacije, ki povzročijo spremembo v ravni izražanja določenih podenot [5]. V ekscitatornih nevronih mutacije, ki zmanjšajo vgrajevanje GluA2 podenote v receptor, povzročijo povečano prepustnost za Ca^{2+} , ki prav tako vodi v povečano ekscitacijo nevronov, ki lahko sprožijo epileptični napad [5,6].

GABA_A receptorji

Vlogo inhibicije prenosa signalov ekscitatornih nevronov nosi GABA, ki se veže na GABA_A receptorje. Mutacije teh receptorjev imajo prav tako pomembno vlogo pri nastanku različnih oblik epilepsije. Mnoge vodijo do zmanjšane funkcije receptorja in posledično do zmanjšane inhibicije signalov, kar povzroči povečano ekscitacijo nevronov. Mutacije, ki povzročajo izgubo funkcije, se lahko pojavijo znotraj različnih podenot, ki so ključne za vezavo GABA (*GABRB3*), so pomembne pri odpiranju/zapiranju kanalov (*GABRB2*) ali so potrebne za transport receptorja na membrano (*GABRG2*). Redkeje pa lahko pride tudi do pridobitve funkcije z mutacijo, kjer zaradi mutacije v določenih podenotah pride do povečane občutljivosti na GABA. Te mutacije so povezane s hujšimi fenotipi in z zgodnjim začetkom pojava epilepsije [9,10].

Zdravljenje bolezni povezanih z ionotropnimi receptorji

Čeprav se razvija vedno več učinkovin za zdravljenje motenj centralnega živčnega sistema in ker za veliko motenj enoznačnega zdravila še ni, je glavna pot načrtovanja samih zdravil usmerjena proti zdravljenju simptomov posamezne motnje, pri čemer je cilj čim manj stranskih učinkov same učinkovine na pacienta. Rezultati delovanja mnogih zdravil za nevrološke, nevosinaptične, nevrodegenerativne in nevrorazvojne motnje pa se od pacienta do pacienta zelo razlikujejo; nekatera zdravila so povsem učinkovita, nekatera povzročijo preveč stranskih učinkov, spet druga ne delujejo znotraj ene skupine preiskovanih pacientov. V zadnjih desetletjih pa se prav tako širi znanje o ionotropnih receptorjih, katerih nepravilno delovanje so lahko vzrok za nastanek motnje centralnega živčnega sistema, kar omogoča raziskovanje in razvoj novih učinkovin usmerjenih proti zdravljenju vzroka nastanka bolezni [1].

Epilepsija

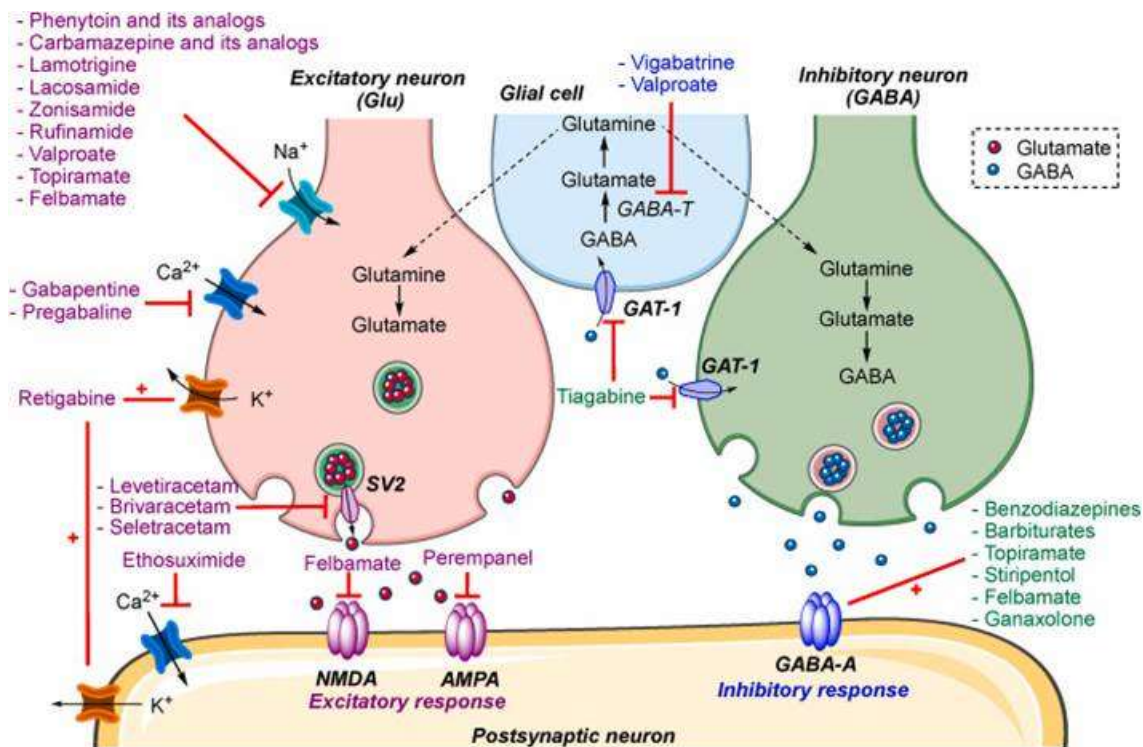
Najbolj pogosto uporabljena zdravila za zdravljenje epilepsije spadajo v dve skupini, glede na njihov mehanizem delovanja (slika 7). Prva skupina omeji ekscitabilnost nevronov, tako da podaljša čas, ko so natrijevi napetostni kanali v mirujočem oziroma neaktivnem stanju. Druga skupina zdravil pa ojača sinaptično inhibicijo GABA s pozitivno alosterično regulacijo GABA_A receptorja, lahko pa tudi učinkujejo na sproščanje nevrottransmitterja z delovanjem na presinaptične kalcijeve ionske kanale [1].

Receptorji GABA_A so glavna tarča učinkovin, kot so benzodiazepini, barbiturati, neurosteroidi in splošni anestetiki. Večina benzodiazepinov deluje kot agonisti receptorjev GABA_A in povečajo njihovo aktivnost. Posamezne učinkovine znotraj te skupine so si različne glede na učinkovitost pri specifičnih modelih epileptičnih napadov in stranskih učinkih. Barbiturati poleg povečanja aktivnosti receptorjev GABA_A zmanjšajo tudi čas, ko so nevronske natrijeve kanale odprti in s tem inhibirajo ponavljajoči električni potencial, kar doprinese k antiepileptičnem delovanju [2].

Razvijajo se mnogi antagonisti receptorjev AMPA za zdravljenje epilepsije in dosegajo dobro učinkovitost v predkliničnih študijah. Negativni alosterični modulatorji (NAM) imajo večji klinični potencial kot kompetitivni antagonisti receptorjev AMPA saj imajo visoko farmakokinetično kompatibilnost z drugimi zdravili. Vendar se pri nekaterih od teh zdravil kot stranski učinek lahko pojavi depresija ali prehodno sedacijo [3].

Primer negativnega alosteričnega modulatorja receptorjev AMPA je topiramet, ki poleg tega inhibira tudi napetostno odvisne natrijeve kanale in ojača od GABA odvisni prenos. V predkliničnih študijah na podganah so pokazali tudi, da topiramet zniža zunajcelični glutamat v hipokampusu. Samo zdravilo lahko zniža epileptične napade ko je dano pacientom v kombinaciji z drugimi zdravili,

predvsem v primerih na zdravila rezistentne fokalne epilepsije. Edina učinkovina, ki selektivno inhibira receptorje AMPA in je odobrena za klinično uporabo pri zdravljenju epilepsije s strani FDA in EMA je perampanel. Klasificira se kot negativni alosterični modulator receptorjev AMPA in jih inhibira ko je administriran v terapevtski koncentraciji, pri višjih koncentracijah pa lahko inhibira tudi NMDA in kainatne receptorje [3].



Slika 7: Pozitivni in negativni alosterični modulatorji ter njihov vpliv na glutamatne in GABA_A receptorje.

V nasprotju z učinkovitostjo zdravil, ki so usmerjene na receptorje AMPA, učinkovine z vezavo na receptorje NMDA kažejo slabše rezultate. Antagonisti receptorjev NMDA niso učinkoviti pri zdravljenju polno razvitih epileptičnih napadov in se uporabljajo le v primerih, kjer alternativna antiepileptična zdravila ne delujejo in kjer je epilepsija tako resna, da predstavlja tveganje aplastične anemije in odpovedi jeter. Primer epileptičnega zdravila, ki deluje kot antagonist NMDA receptorjev je felbamat in primer šibkega inhibitorja je remacemid, ki je bolj učinkovit kot že prej omenjeni carbamazepine. Vredno je omeniti tudi zdravilo ketamin, ki je prav tako antagonist NMDA receptorjev in se primarno uporablja za zdravljenje depresije in obvladovanje bolečin, vendar so raziskovalci pokazali njegov učinek preprečevanja napadov pri otrocih z hudo refraktorno epilepsijo [3, 4].

Pri pacientih, kjer antiepileptična zdravila ne delujejo je skrajni način zdravljenja možen tudi z odstranitvijo dela hipokampusa ali amigdale z restrektivno operacijo [1].

Shizofrenija

Shizofrenija je kompleksna in dolgoročna mentalna motnja, ki prizadene skoraj 1% celotne populacije. Patologija bolezni temelji na mnogih hipotezah, glavna je dopaminska hipoteza, ki govori o prekomerni sintezi dopamina v presinapsi. K simptomom bolezni pa pripomorejo tudi nedelujoči ionotropni receptorji NMDA, AMPA in GABA_A. Trenutna zdravljenja shizofrenije imajo precej omejitev, saj so učinkovita samo za približno polovico pacientov in so primarno usmerjena samo proti pozitivnim simptomom; halucinacijam in miselnim motnjam. Med tem ko se negativni in kognitivni simptomi, kot sta motnji učenja in pozornosti, ne targetirajo oziroma zdravila na njih ne učinkujejo, kot bi želeli. Uporabljajo se tipični antipsihotiki, ki inhibirajo dopaminske receptorje in atipični antipsihotiki, ki targetirajo tako dopaminske in serotoninске receptorje z manj stranskimi učinki, hkrati pa se raziskujejo tudi učinkovine, specifične za ionotropne receptorje. Primer zdravila je clozapine, ki spada med atipične antipsihotike in deluje tudi kot šibek agonist receptorjev NMDA. Raziskave so pokazale učinkovitost clozapina tudi na negativne in kognitivne simptome, kot tudi daljša administracija zdravila zniža izražanje receptorjev NMDA v hipokampusu [5, 6].

AMPAkini so pozitivni alosterični modulatorji glutamatnih receptorjev AMPA in predstavljajo enega od možnih načinov zdravljenja nevroloških motenj, kjer je okvarjena signalizacija preko receptorjev AMPA. Motnji s tako okvaro sta poleg shizofrenije tudi Alzheimerjeva bolezen in ADHD. Primer nedavno raziskovanega AMPAkinina je CX691 ali pod imenom farampator in spada v skupino nizkovplivnih AMPAkinov. Slednja podskupina le delno spremeni desenzitacijo receptorja in ne vpliva na vezavno afiniteto agonistov receptorjev AMPA, kar jih naredi bolj potentne kot nekatere visokovplivne AMPAkinine. Specifično CX691 spremeni desenzitacijo v hipokampusovih področjih in dobro prehaja bariiero med krvjo in možgani, v nekaterih študijah so tudi pokazali izboljšanje kognitivnih simptomov ob uporabi kombinaciji uporabe CX691 in drugih antipsihotikov. Čeprav se je raziskava vpliva farampatorja ustavila zaradi nekonsistentnih učinkov, se raziskujejo druge oblike AMPAkinov, kot možnih zdravil za shizofrenijo [7].

Miastenija Gravis

Za zdravljenje že v prejšnjem poglavju omenjene redke avtoimune bolezni, miastenija gravis, poznamo več možnih načinov med katere spadajo inhibitorji acetilholinesteraz, kortikosteroidi in imunosupresorji. Ena od možnih terapij, ki se trenutno raziskuje pa je inhibicija kloridnega ionskega kanala, CIC-1, ki je specifičen za skeletne mišice. Inhibicija ionskega kanala vpliva na mišično-specifično kinazo. Čeprav sam ionski kanal ni ionotropni receptor, študija potencialnega zdravila na CIC-1 predstavlja korak naprej v napredku pri zdravljenju miastenije gravis [8, 9]

Literatura

UVOD IN BIOKEMIJA

- [1] Li, Shupeng, idr. „Ligand-gated ion channel interacting proteins and their role in neuroprotection“. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, let. 8, maj 2014, str. 125. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00125>.
- [2] Weir, Cameron J. „Ion channels, receptors, agonists and antagonists“. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, let. 23, št. 12, december 2022, str. 825–31. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.10.005>.
- [3] Wittenberg, Ruthie E., idr. „Nicotinic Acetylcholine Receptors and Nicotine Addiction: A Brief Introduction“. *Neuropharmacology*, let. 177, oktober 2020, str. 108256. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108256>.
- [4] Mehta, Ashok K., in Maharaj K. Ticku. „An update on GABAA receptors“. *Brain Research Reviews*, let. 29, št. 2, april 1999, str. 196–217. *ScienceDirect*, [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00052-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00052-6).
- [5] *Pitt Medical Neuroscience | Glutamate Receptors*. <https://pittmedneuro.com/glutamate.html>. Pridobljeno 30. april 2025.
- [6] Lau, Anthony, in Michael Tymianski. „Glutamate Receptors, Neurotoxicity and Neurodegeneration“. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, let. 460, št. 2, julij 2010, str. 525–42. *Springer Link*, <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0809-1>.
- [7] Mizzi, Nicole, in Renald Blundell. „Glycine receptors: Structure, function, and therapeutic implications“. *Molecular Aspects of Medicine*, let. 103, junij 2025, str. 101360. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.mam.2025.101360>.
- [8] Thompson, A. J., in S. C. R. Lummis. „5-HT₃ Receptors“. *Current pharmaceutical design*, let. 12, št. 28, 2006, str. 3615–30. *PubMed Central*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664614/>.

FIZIOLOGIJA

- [1] Khalil, B., Marwaha, K., & Bollu, P. C. (2025, February 17). *Physiology, neuromuscular junction*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470413/>
- [2] Jimsheleishvili, S., Marwaha, K., & Sherman, A. L. (2025, March 9). *Physiology, neuromuscular transmission*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541133/>
- [3] Jewett, B. E., & Thapa, B. (2022, December 11). *Physiology, NMDA receptor*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/>
- [4] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). *Glutamate receptors*. Neuroscience - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10802/>
- [5] Wu, X., Huang, L., Wu, Z., Zhang, C., Jiang, D., Bai, Y., Wang, Y., & Chen, G. (2013). Homeostatic Competition between Phasic and Tonic Inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 288(35), 25053–25065. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.491464>
- [6] Bryson, A., Reid, C., & Petrou, S. (2023). Fundamental Neurochemistry Review: GABAA receptor neurotransmission and epilepsy: Principles, disease mechanisms and pharmacotherapy. *Journal of Neurochemistry*, 165(1), 6–28. <https://doi.org/10.1111/jnc.15769>
- [7] Chen, R. J., & Sharma, S. (2025, February 18). *GABA receptor*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526124/>

STRUKTURA

- [1] K. Sakimura: Ionotropic Receptor. V *Encyclopedia of Neuroscience*; Binder, M. D., Hirokawa, N., Windhorst, U., Ur.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; str 2056–2060.
- [2] S. Zhu, C. M. Noviello, J. Teng, R. M. Walsh, J. J. Kim, R. E. Hibbs: Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature* **2018**, 559, 67–72.
- [3] M. N. Waxham: Neurotransmitter Receptors. V *Fundamental Neuroscience*; Elsevier, 2013; str 163–187.
- [4] R. E. Wittenberg, S. L. Wolfman, M. De Biasi, J. A. Dani: Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. *Neuropharmacology* **2020**, 177, 108256.
- [5] M. Graupner, B. Gutkin: Modeling nicotinic neuromodulation from global functional and network levels to nAChR based mechanisms. *Acta Pharmacol Sin* **2009**, 30, 681–693.
- [6] A. Kuryatov, J. Onksen, J. Lindstrom: Roles of Accessory Subunits in $\alpha 4\beta 2^*$ Nicotinic Receptors. *Molecular Pharmacology* **2008**, 74, 132–143.
- [7] E. Sigel, M. E. Steinmann: Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* **2012**, 287, 40224–40231.
- [8] A. Khatri, D. S. Weiss: The role of Loop F in the activation of the GABA receptor. *The Journal of Physiology* **2010**, 588, 59–66.
- [9] I. H. Greger, J. F. Watson, S. G. Cull-Candy: Structural and Functional Architecture of AMPA-Type Glutamate Receptors and Their Auxiliary Proteins. *Neuron* **2017**, 94, 713–730.
- [10] E. Karakas, H. Furukawa: Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel. *Science* **2014**, 344, 992–997.
- [11] M. Beaurain, A.-S. Salabert, P. Payoux, E. Gras, F. Talmont: NMDA Receptors: Distribution, Role, and Insights into Neuropsychiatric Disorders. *Pharmaceuticals* **2024**, 17, 1265.
- [12] Basic & Clinical Pharmacology, 14th ed.; Katzung, B. G., Ur.; McGraw-Hill's AccessMedicine; McGraw-Hill Education LLC: New York, N.Y, 2018.

PATOLOGIJA

- [1] *Myasthenia Gravis* | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. n.d. URL: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myasthenia-gravis> (Accessed 30 April 2025).
- [2] Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med* 2021;**10**:2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>.
- [3] Takamori M. Myasthenia Gravis: From the Viewpoint of Pathogenicity Focusing on Acetylcholine Receptor Clustering, Trans-Synaptic Homeostasis and Synaptic Stability. *Front Mol Neurosci* 2020;**13**:. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00086>.
- [4] *Epilepsy and Seizures* | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. n.d. URL: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures> (Accessed 30 April 2025).
- [5] Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules* 2020;**10**:464. <https://doi.org/10.3390/biom10030464>.
- [6] Chen T-S, Huang T-H, Lai M-C, Huang C-W. The Role of Glutamate Receptors in Epilepsy. *Biomedicines* 2023;**11**:783. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030783>.
- [7] Absalom NL, Lin SXN, Liao VWY, Chua HC, Møller RS, Chebib M, et al. GABAA receptors in epilepsy: Elucidating phenotypic divergence through functional analysis of genetic variants. *J Neurochem* 2024;**168**:3831–52. <https://doi.org/10.1111/jnc.15932>.
- [8] Benarroch EE. GABAA receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. *Neurology* 2007;**68**:612–4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000255669.83468.dd>.
- [9] Richardson RJ, Petrou S, Bryson A. Established and emerging GABAA receptor pharmacotherapy for epilepsy. *Front Pharmacol* 2024;**15**:. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1341472>.
- [10] Hernandez CC, Macdonald RL. A structural look at GABAA receptor mutations linked to epilepsy syndromes. *Brain Research* 2019;**1714**:234–47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.004>.

ZDRAVLJENJE

- [1] D. Bowie: Ionotropic Glutamate Receptors & CNS Disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2008**, 7, 129–143.
- [2] L. J. Greenfield: Molecular Mechanisms of Antiseizure Drug Activity at GABAA Receptors. *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc.* **2013**, 22, 589–600.
- [3] R. Celli, F. Fornai: Targeting Ionotropic Glutamate Receptors in the Treatment of Epilepsy. *Curr. Neuropharmacol.* **2021**, 19, 747–765.
- [4] I. E. Leppik, J. R. White: Felbamate. V: The Treatment of Epilepsy, John Wiley & Sons, Ltd, 2015, str 472–478.
- [5] X. Zhou, G. Cai, S. Mao, D. Xu, X. Xu, R. Zhang, Z. Yao: Modulating NMDA receptors to treat MK-801-induced schizophrenic cognition deficit: effects of clozapine combining with PQQ treatment and possible mechanisms of action. *BMC Psychiatry* **2020**, 20, 106.
- [6] P. Stępnicki, M. Kondej, A. A. Kaczor: Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.* **2018**, 23, 2087.
- [7] D. P. Radin, R. Cerne, J. L. Smith, J. M. Witkin, A. Lippa: Antipsychotic-like pharmacological profile of the low impact ampakine CX691 (farampator): Implications for the use of low impact ampakines in the treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* **2025**, 186, 145–153.
- [8] M. Skals, J. Morgen, N. Huus, M. Skov, N. Kelly, M. Broch-Lips: 566P CIC-1 chloride channel inhibition improves disease symptoms and survival in a rat model of muscle-specific kinase (MuSK) myasthenia gravis. *Neuromuscul. Disord.* **2024**, 43.
- [9] S. Attarian: New treatment strategies in Myasthenia gravis. *Rev. Neurol. (Paris)* **2024**, 180, 971–981.