



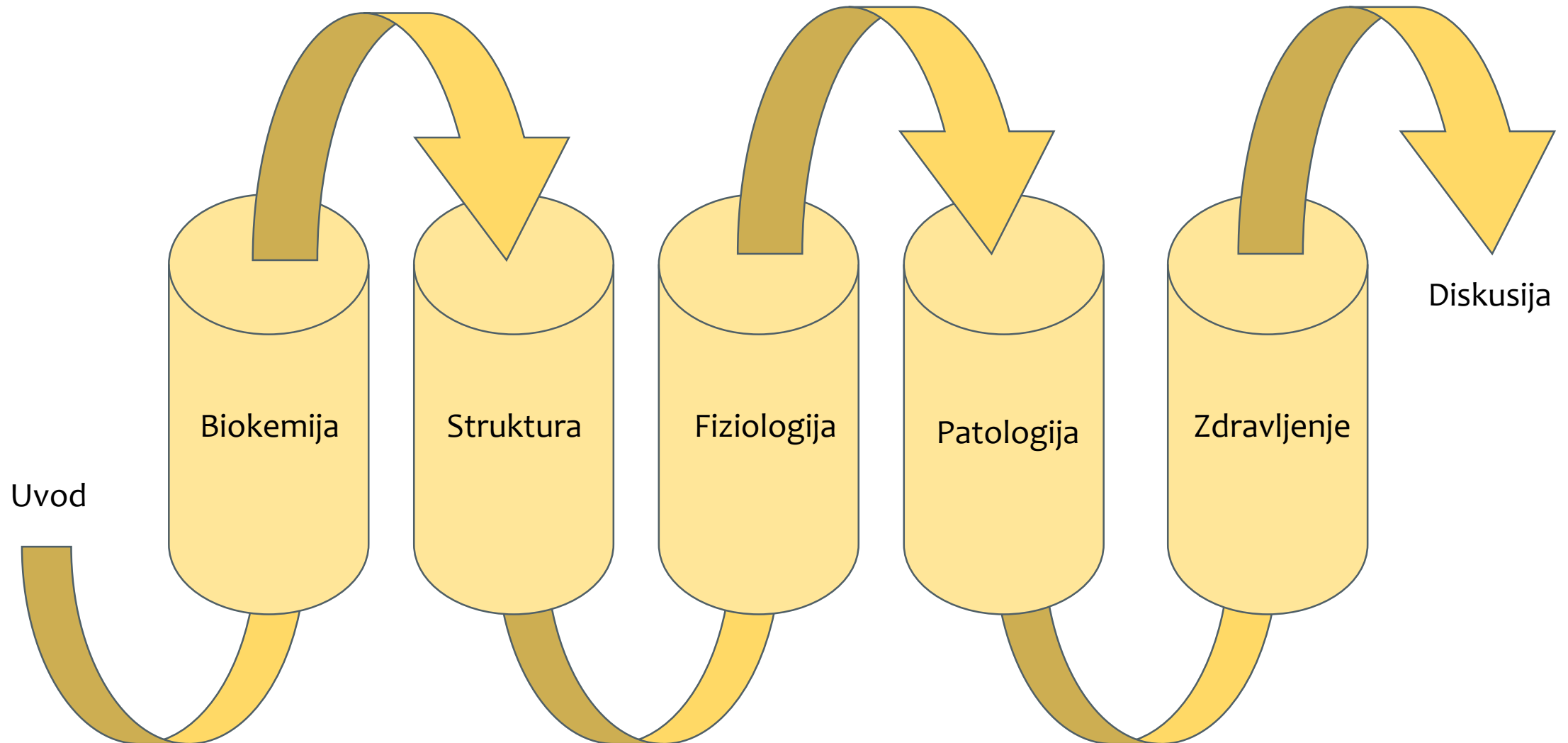
IONOTROPNI RECEPTORJI

Seminar pri predmetu Biološke membrane

6. maj 2025

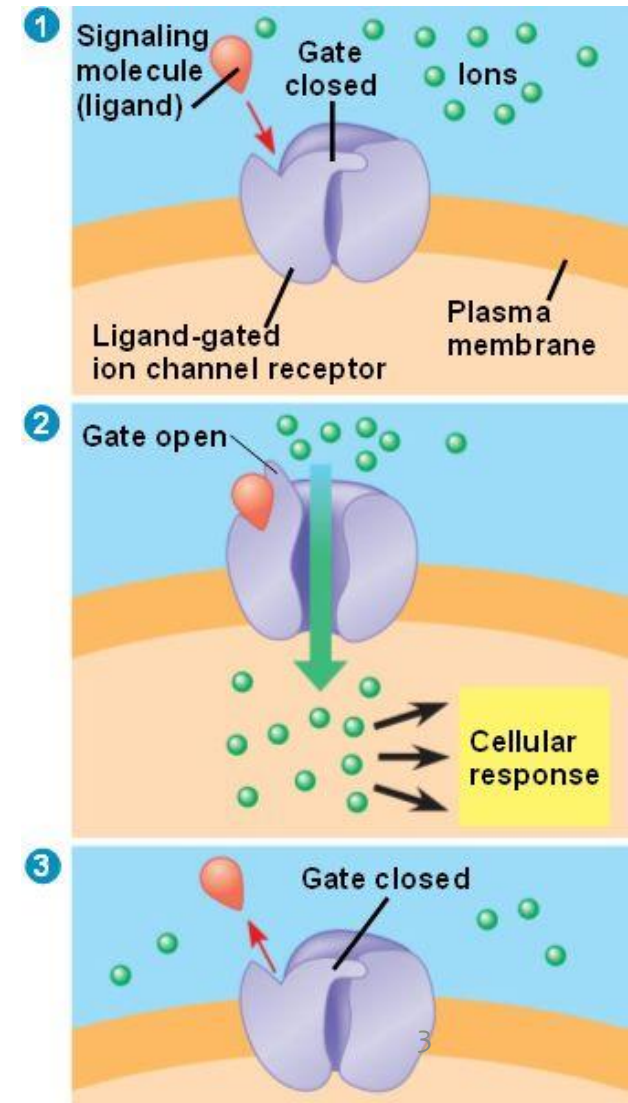
Nika Frelih, Maša Karčovnik, Urša Lah, Ula Mikoš in Lara Zupanc

Ionotropni receptorji



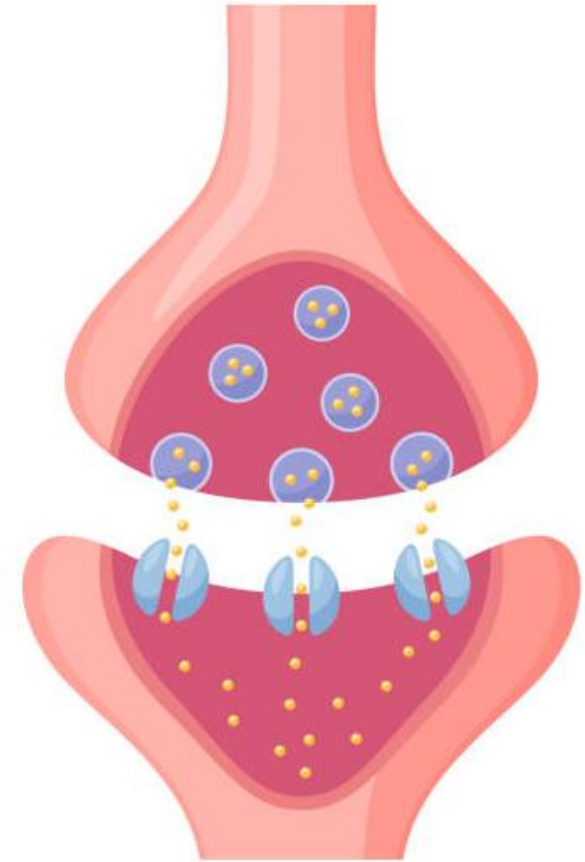
Uvod

- Membranski proteini, ligandno odvisni ionski kanali
- Aktivacija s specifičnim ligandom → konformacijska sprememba
- Neposredno odpiranje ionskega kanala
- Hiter pretok ionov čez celično membrano
- Sprememba membranskega potenciala (depolarizacija ali hiperpolarizacija)



Uvod

- Sodelujejo pri:
 - Sinaptičnem prenosu živčnih signalov
 - Uravnavanju mišičnih kontrakcij
 - Zaznavanju senzoričnih dražljajev
 - Vzdrževanju membranskega potenciala
 - Procesih učenja in spomina



Ionotropni receptorji

- Delitev ionotropnih receptorjev glede na ligand, ki jih aktivira:

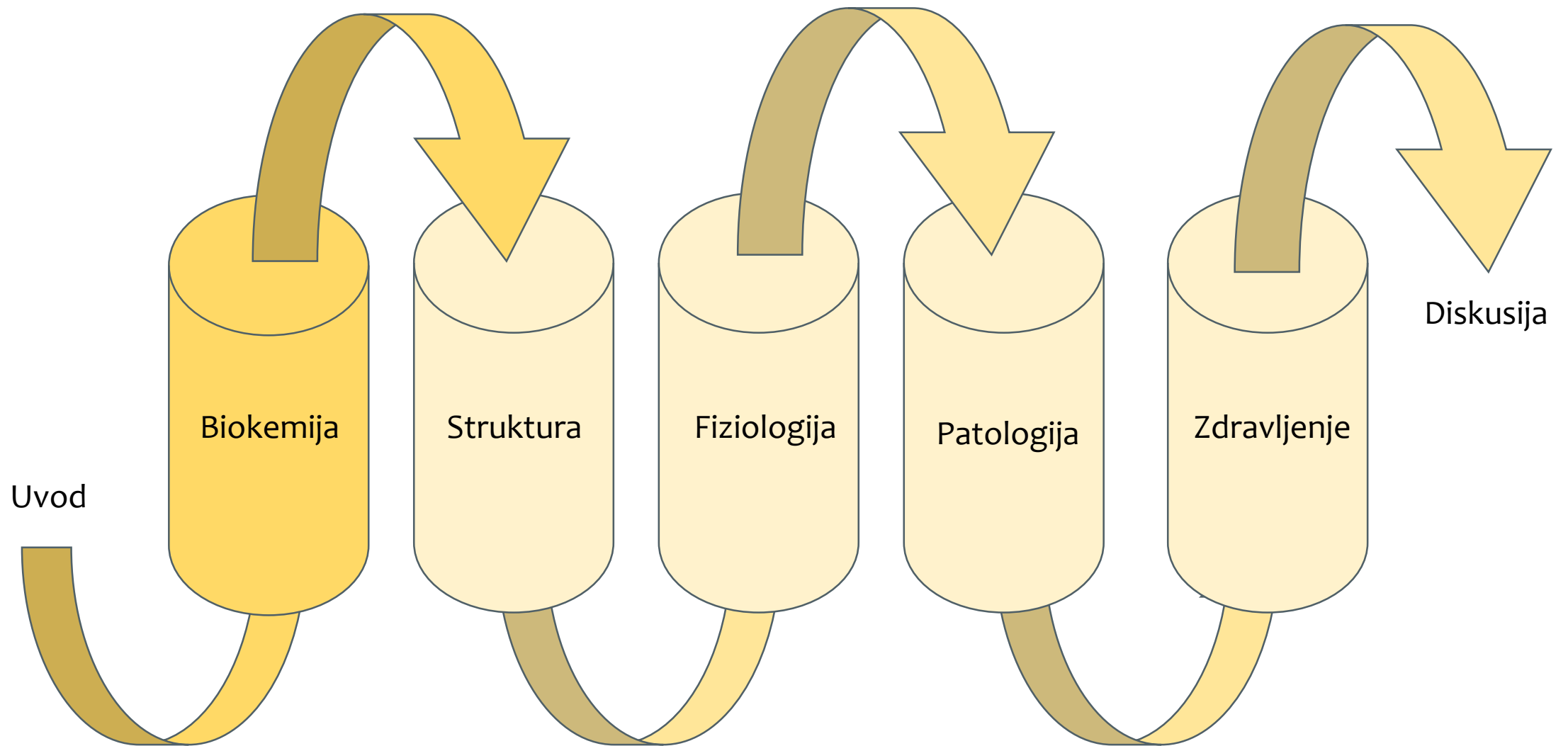
Nikotinski
acetilholinski
receptor

Glutamatni
receptorji

GABA_A
receptor

Glicinski
receptor

Serotoninski
(5-HT₃)
receptor



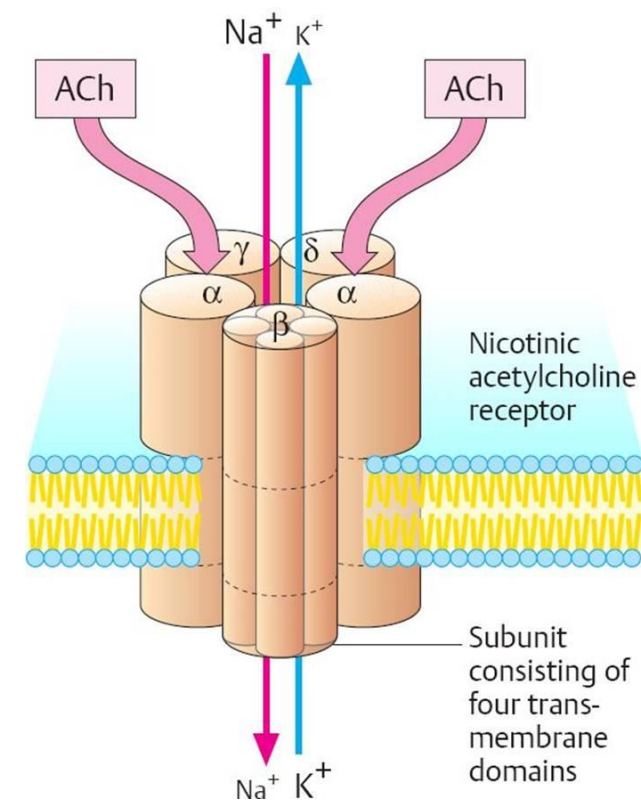
Nikotinski acetilholinski receptor

- Aktivacija z **acetilholinom** ali eksogenim agonistom (**nikotin**)
- Prisotni so v:
 - **perifernem živčnem sistemu:** prenos signala z motoričnega nevrona
 - **centralnem živčnem sistemu:** učenje, pozornost in spomin
- Nepravilno delovanje receptorjev je povezano z:
 - Alzheimerjevo boleznijo
 - Parkinsonovo boleznijo
 - Miastenijo gravis

Nikotinski acetilholinski receptor

Mehanizem delovanja:

- Vezava acetilholina ali nikotina
- Konformacijska sprememba → odpre se kanal
- Prehod kationov:
 - v celico: Na^+ in pogosto tudi Ca^{2+}
 - iz celice: K^+
- Depolarizacija postsinaptične membrane → ekscitatorni odziv



Nikotinski acetilholinski receptor

- Hitra aktivacija in kratkotrajno delovanje receptorjev
→ razgradnja acetilholina z acetilholinesterazo
- **Desenzibilizacija receptorjev**
 - Nikotin se veže na receptor in sproži signal
 - Dolgotrajna prisotnost → receptorji postanejo neodzivni
 - Nikotin se ne razgradi hitro
 - Dolgotrajna zasedenost in zmanjšana občutljivost receptorjev
 - Povečanje števila receptorjev na membrani

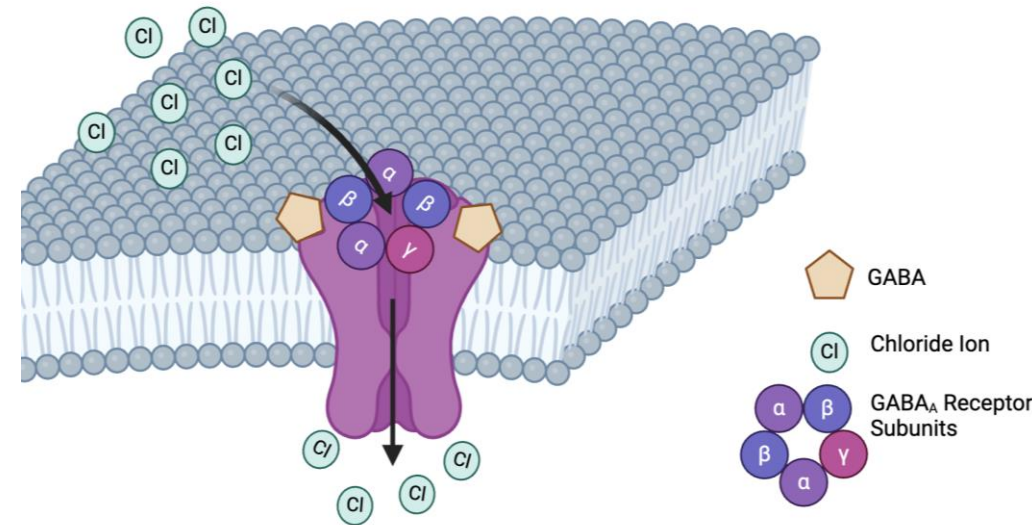
GABA_A

- Aktivacija z γ -aminomasleno kislino (GABA)
- Glavni inhibitorni receptorji v centralnem živčnem sistemu (preprečevanje prekomerne nevronske aktivnosti)
- Nepravilno delovanje receptorjev:
 - Anksioznost
 - Epilepsija
 - Motnje spanja

GABA_A

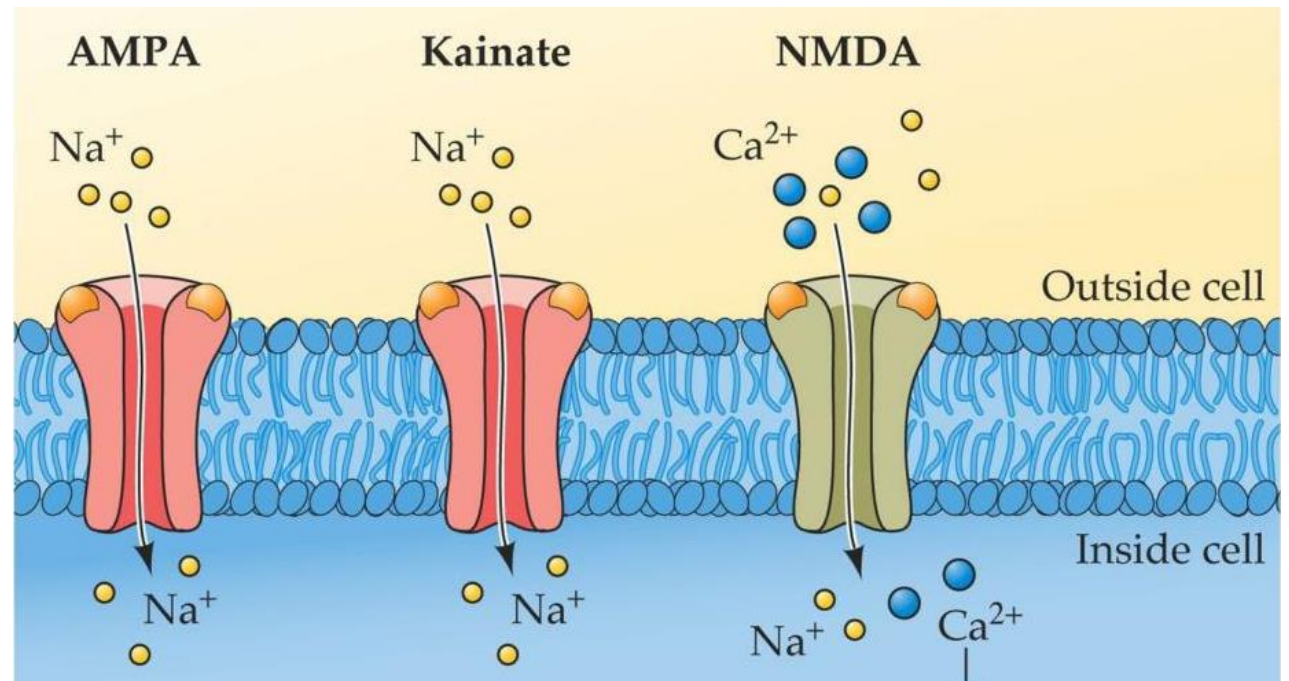
Mehanizem delovanja:

- Vezava GABA
- Konformacijska sprememba → odpre se kanal
- Prehod Cl⁻ v celico
- Hiperpolarizacija postsinaptične membrane → inhibitorni odziv
- Prisotnost alosteričnih vezavnih mest:
 - Modulatorji (benzodiazepini, barbiturati in alkohol) povečajo ali zmanjšajo učinek GABA



Glutamatni receptorji

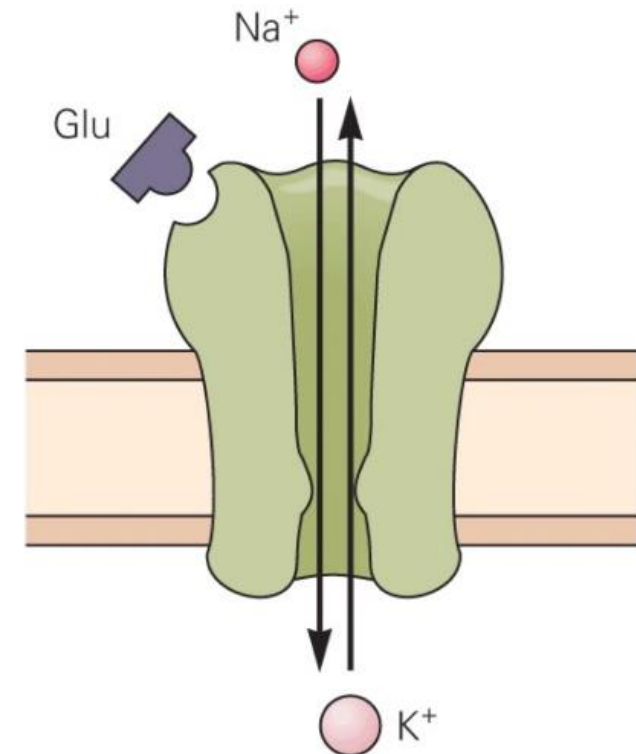
- Aktivacija z **glutatom**
- Ionotropni glutamatni receptorji:
 - AMPA
 - NMDA
 - Kainatni
- Sodelujejo pri:
 - Sinaptičnem prenosu
 - Učenju in spominu
 - Razvoju živčnega sistema



Glutamatni receptorji

AMPA receptorji

- Odgovorni za hiter prenos živčnega signala v centralnem živčnem sistemu
- **Mehanizem delovanja:**
 - Vezava glutamata
 - Konformacijska sprememba → odpre se kanal
 - Prehod kationov:
 - v celico: Na^+
 - iz celice: K^+
 - Depolarizacija postsinaptične membrane



Glutamatni receptorji

NMDA receptorji

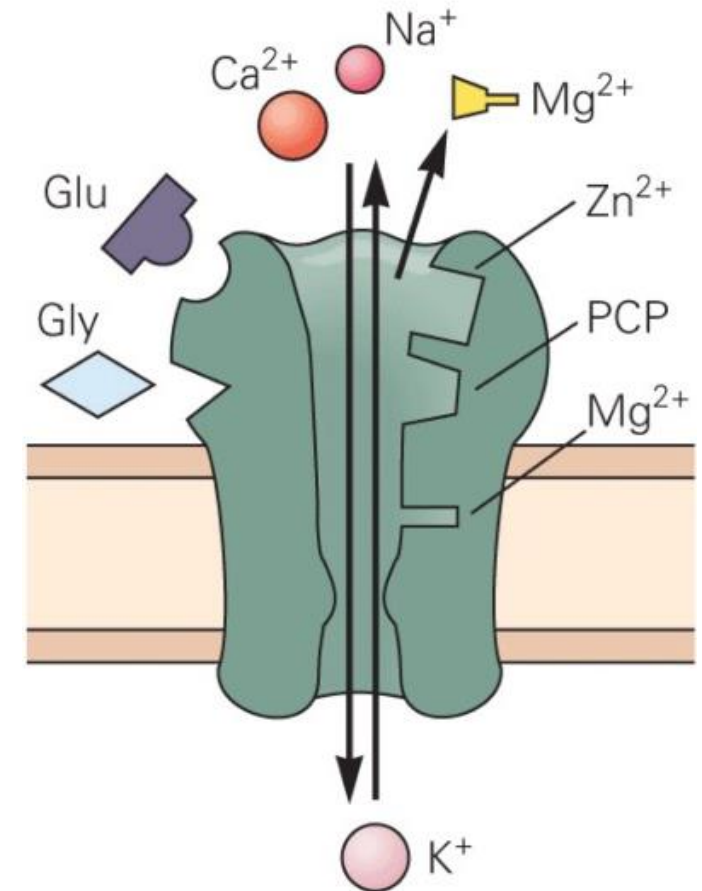
- Pomembna vloga pri ustvarjanju dolgoročne potenciacije (LTP)
- Počasnejši od AMPA receptorjev

Glutamatni receptorji

NMDA receptorji

- **Mehanizem delovanja:**

- Vezava glutamata in glicina ter depolarizacija membrane
- Pri normalnem membranskem potencialu je kanal blokiran z Mg^{2+}
- Depolarizacija (npr. preko AMPAR) odstrani Mg^{2+} blok
- Prehod kationov:
 - v celico: Na^+ in Ca^{2+}
 - iz celice: K^+



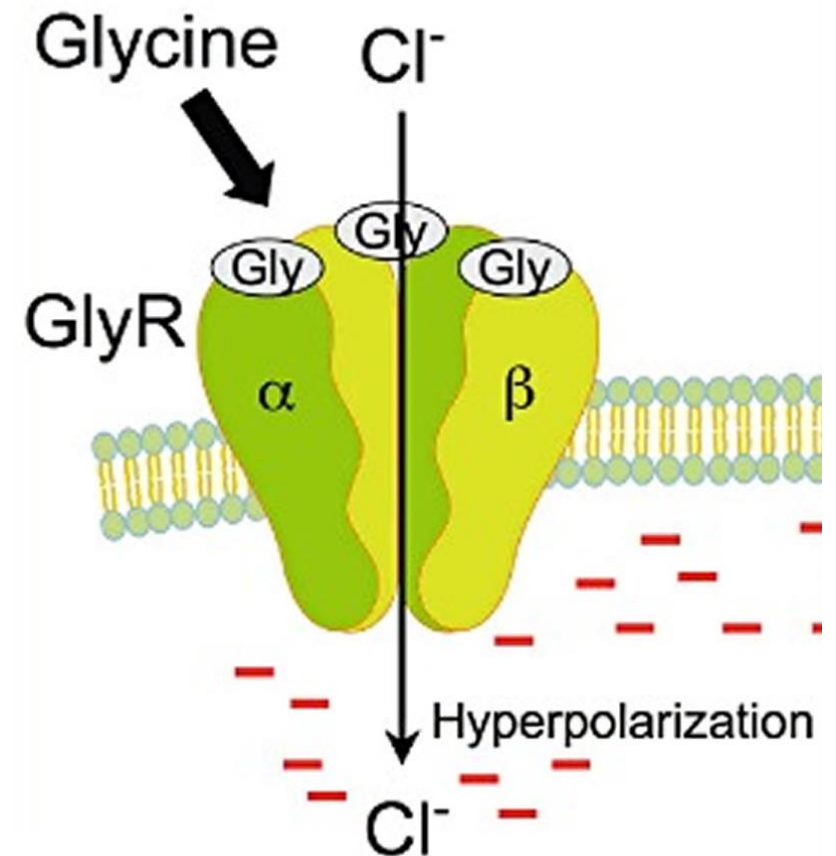
Glicinski receptor

- Aktivacija z **glicinom**
- Široko razširjeni v možganskem deblu in hrbtenjači
- Odgovorni za posredovanje hitrega zaviralnega signaliziranja centralnega živčnega sistema
- Regulacija motorične koordinacije, dihalnega ritma, uravnavanje bolečinske signalizacije

Glicinski receptor

Mehanizem delovanja:

- Vezava glicina
- Konformacijska sprememba → odpre se kanal
- Prehod Cl^- v celico
- Hiperpolarizacija postsinaptične membrane → inhibitorni odziv



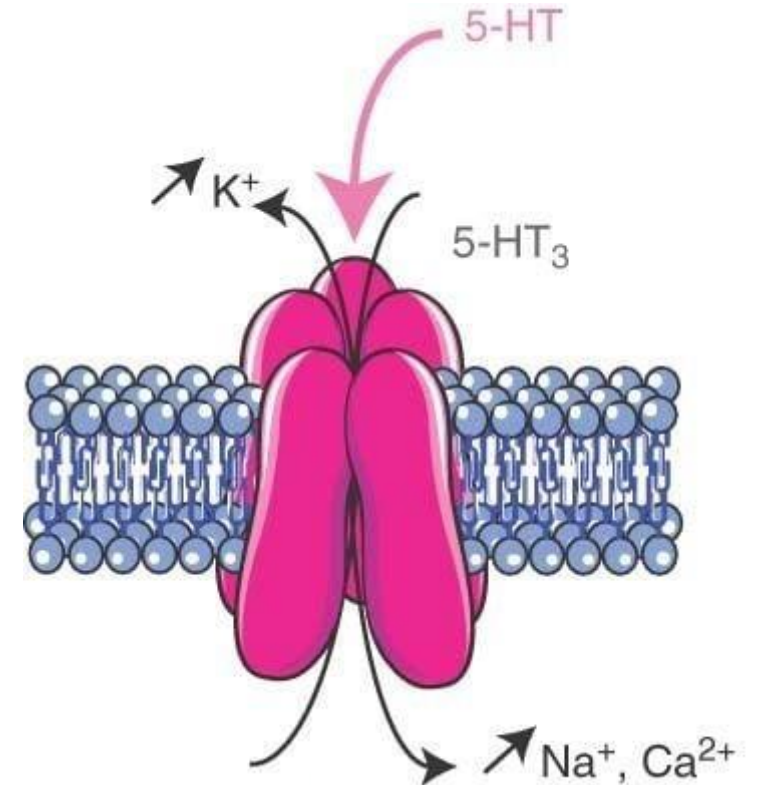
Serotoninski (5-HT₃) receptor

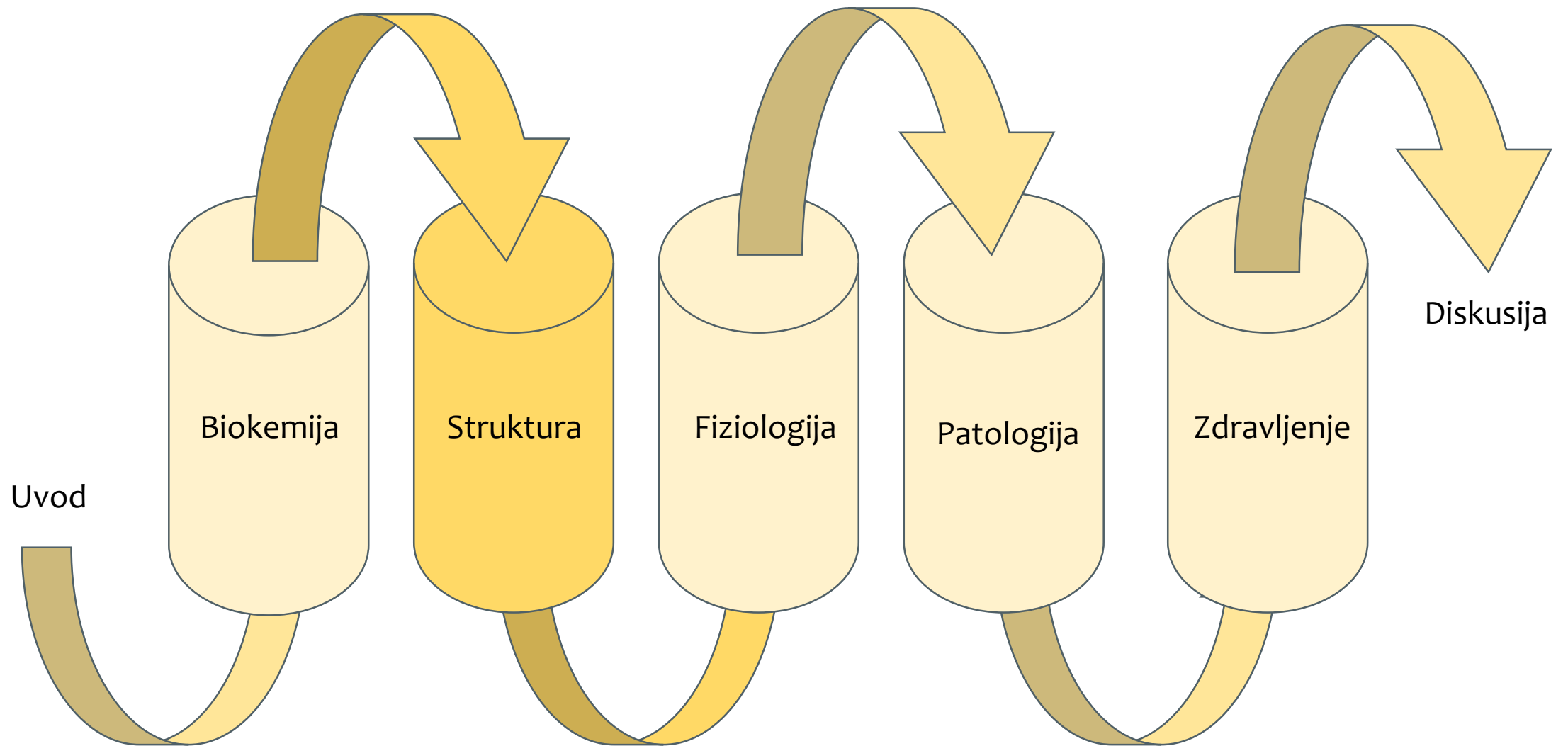
- Aktivacija s **serotoninom** (5-hidroksitriptamin, 5-HT)
- Nahaja se v centralnem in perifernem živčnem sistemu
- Vloga pri:
 - Prenosu bolečine
 - Refleksu bruhanja
 - Anksioznosti
- So tarča številnih zdravil (npr. antiemetiki)

Serotoninski (5-HT₃) receptor

Mehanizem delovanja:

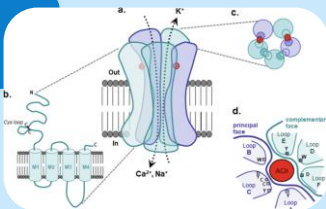
- Vezava serotonina
- Konformacijska sprememba → odpre se kanal
- Prehod kationov:
 - v celico: Na⁺ in v manjšem obsegu tudi Ca²⁺
 - iz celice: K⁺
- Depolarizacija postsinaptične membrane → ekscitatorni odziv



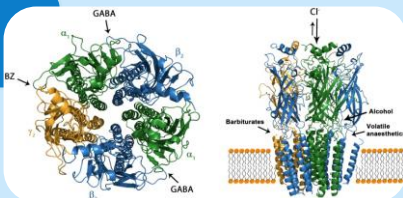


Receptorji s cisteinsko zanko

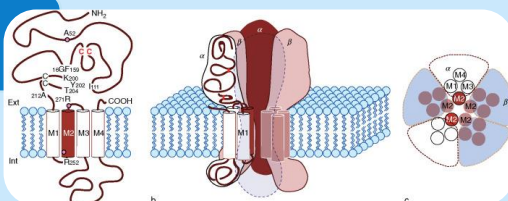
nAChR



GABA_A



glicinski

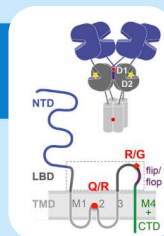


5-HT₃

Ionotropni receptorji

Glutamatni receptorji

AMPA

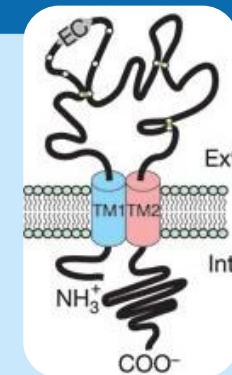


NMDA



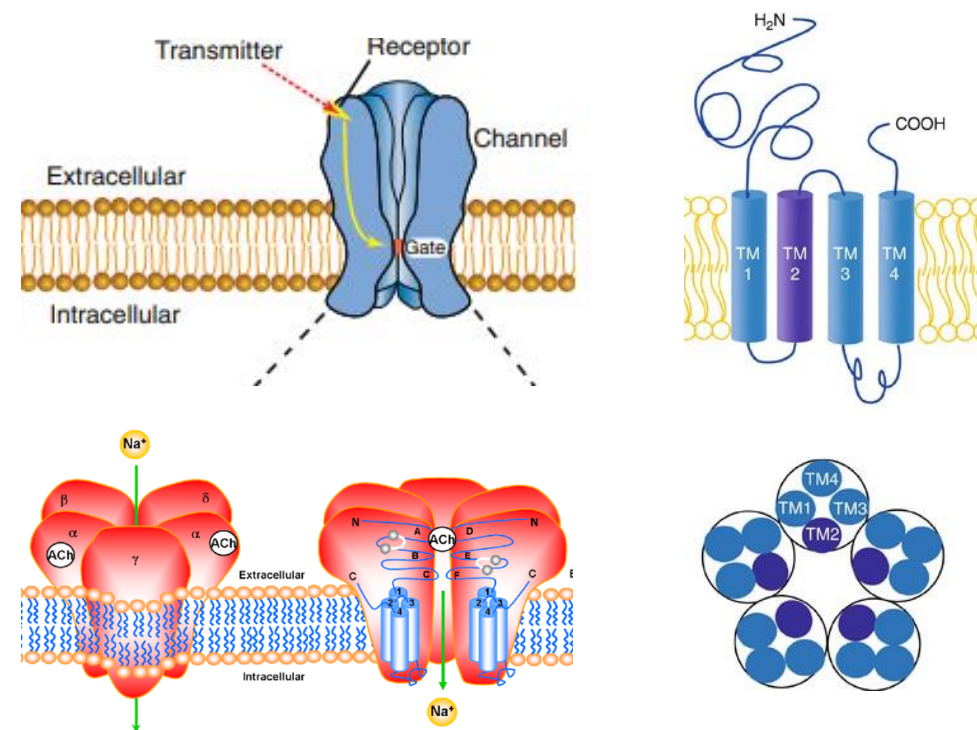
Kainatni receptorji

Purinergični receptorji P_{2X}



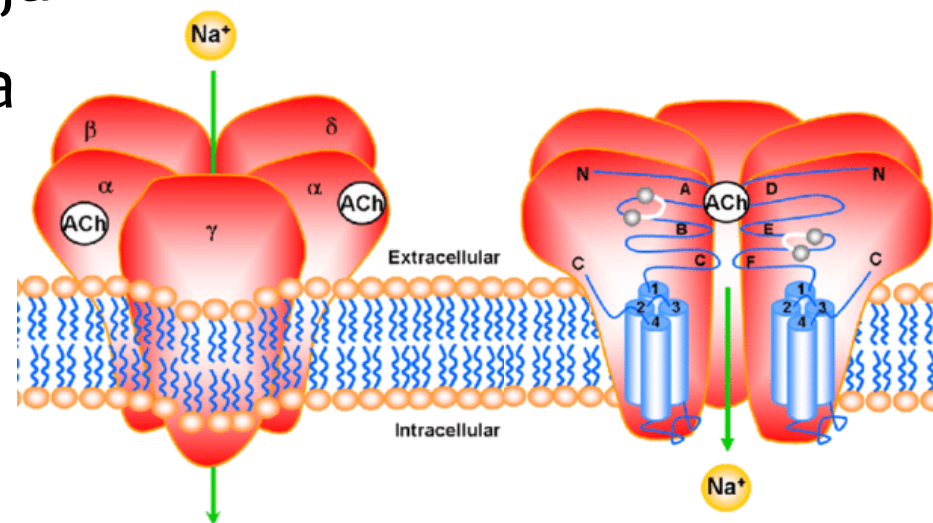
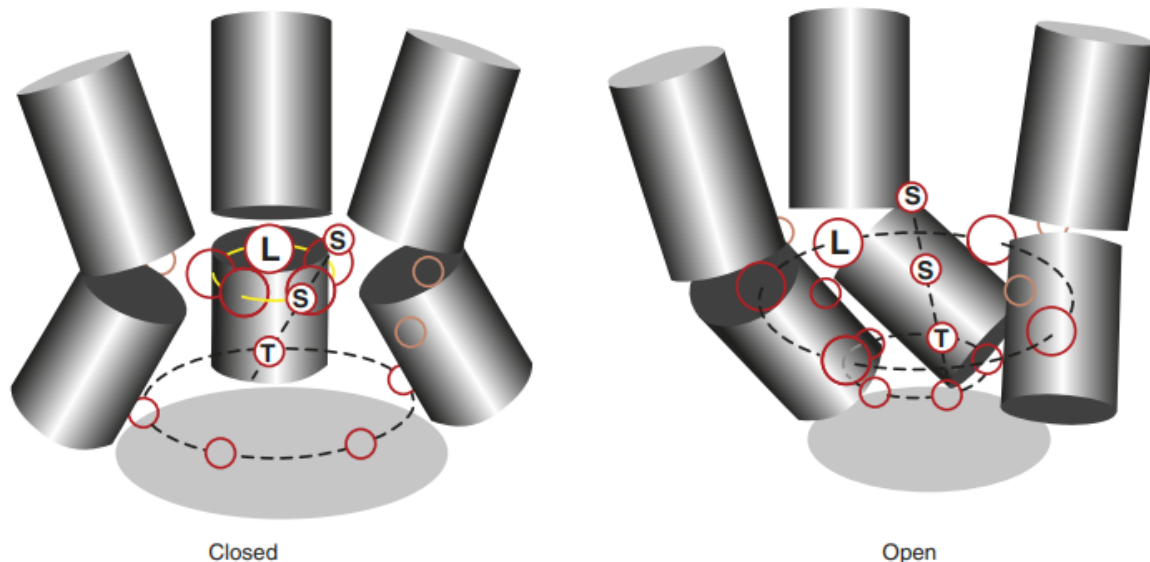
Nikotinski acetilholinski receptor

- Homo- ali hetero- pentamer
- 280 do 290 kDa
- Mišični $\rightarrow$ podenote $\alpha_2\beta\gamma\delta$ (embrionalni) ali $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ (odrasli), nevronski $\rightarrow$ podenoti α in β
- Podenota $\alpha \rightarrow$ cisteinska zanka



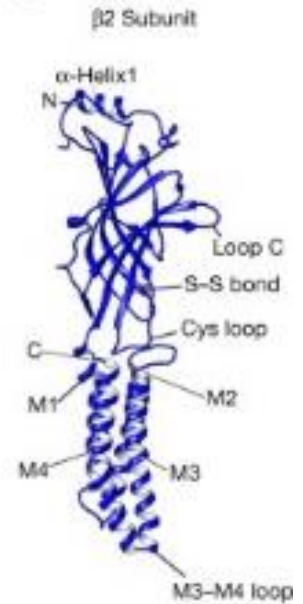
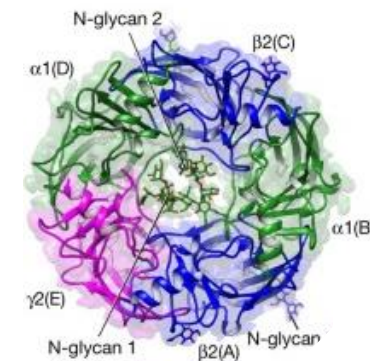
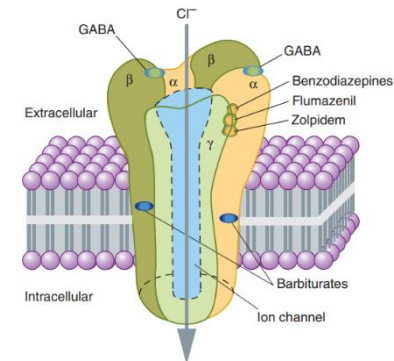
Nikotinski acetilholinski receptor

- Acetilholin, nikotin → odprta konformacija
- Vezavni mesti za acetilholin blizu N-konca podenot α
Nista ekvivalentni – kooperativnost
- TM2 usmerjene proti središču kanala



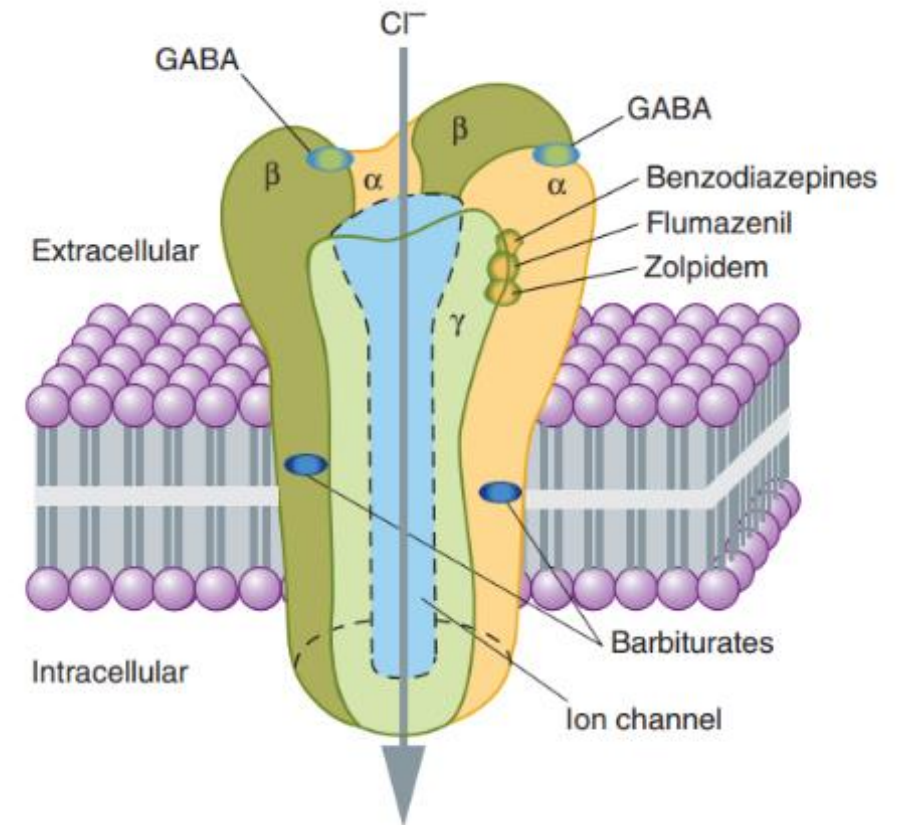
GABA_A

- Homo- ali hetero- pentamerni glikoprotein
- 275 kDa
- 19 različnih podenot; 6 α , 3 β , 3 γ , 3 ρ , ϵ , δ , θ in π
- V eni celici več izooblik (najpogostejša 2 α 1, 2 β 2, γ 2)
- N-končna domena: uravnavanje ionske prevodnosti (ključna glikozilacija)
- 4 transmembranske vijačnice
- Znotrajcelična zanka med M3 in M4: regulacija, lokalizacija



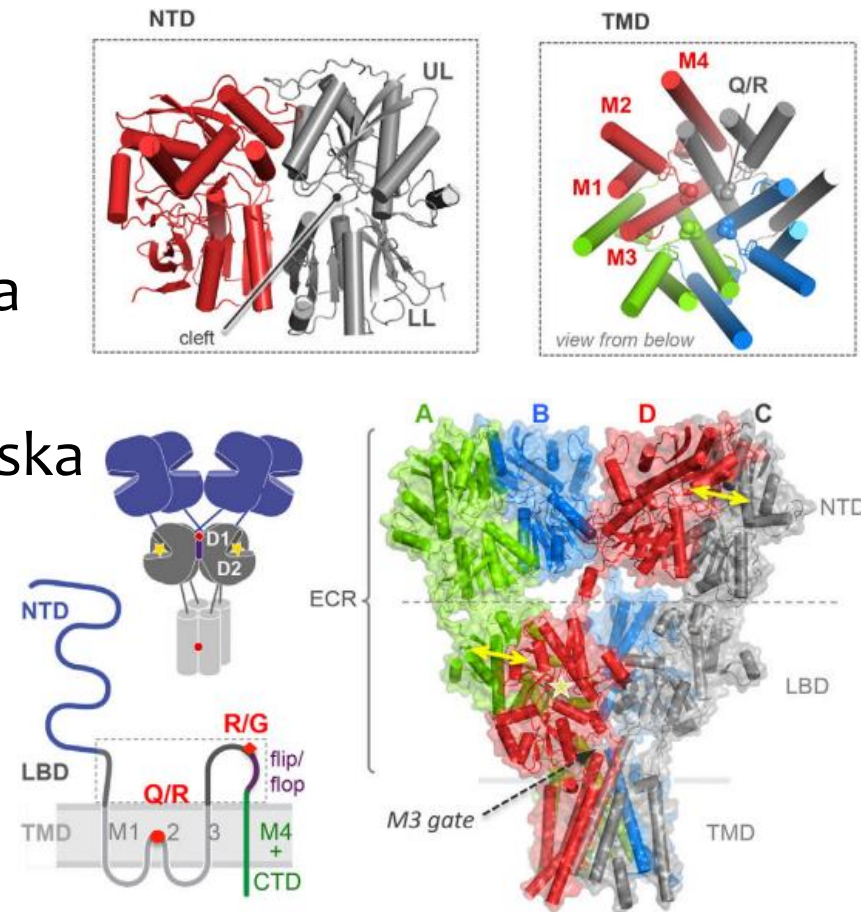
GABA_A

- Odpiranje kanala – vezava dveh GABA
- Vezavno mesto na stičišču podenot α i
- Bogata farmakologija – veliko votlin v znotrajmembranskem in zunajceličnem prostoru



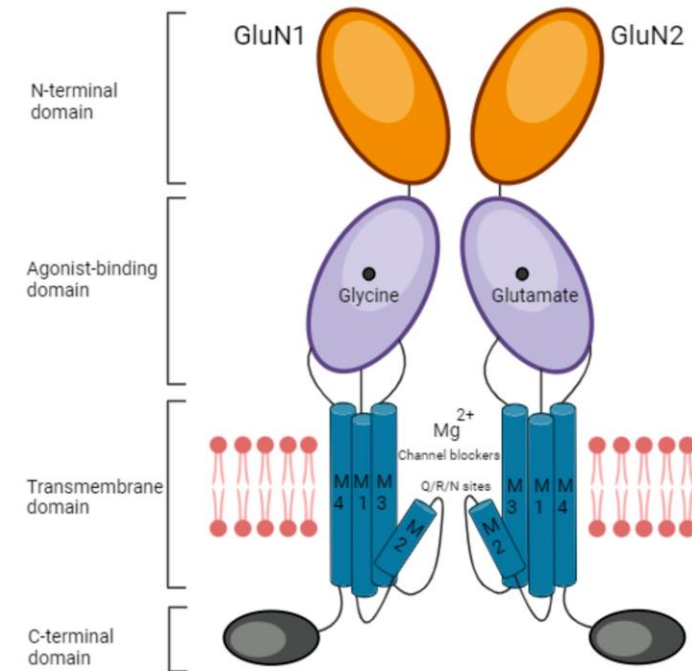
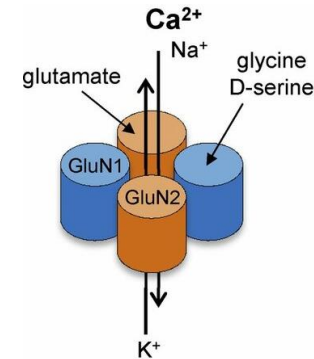
Glutamatni receptorji - AMPAR

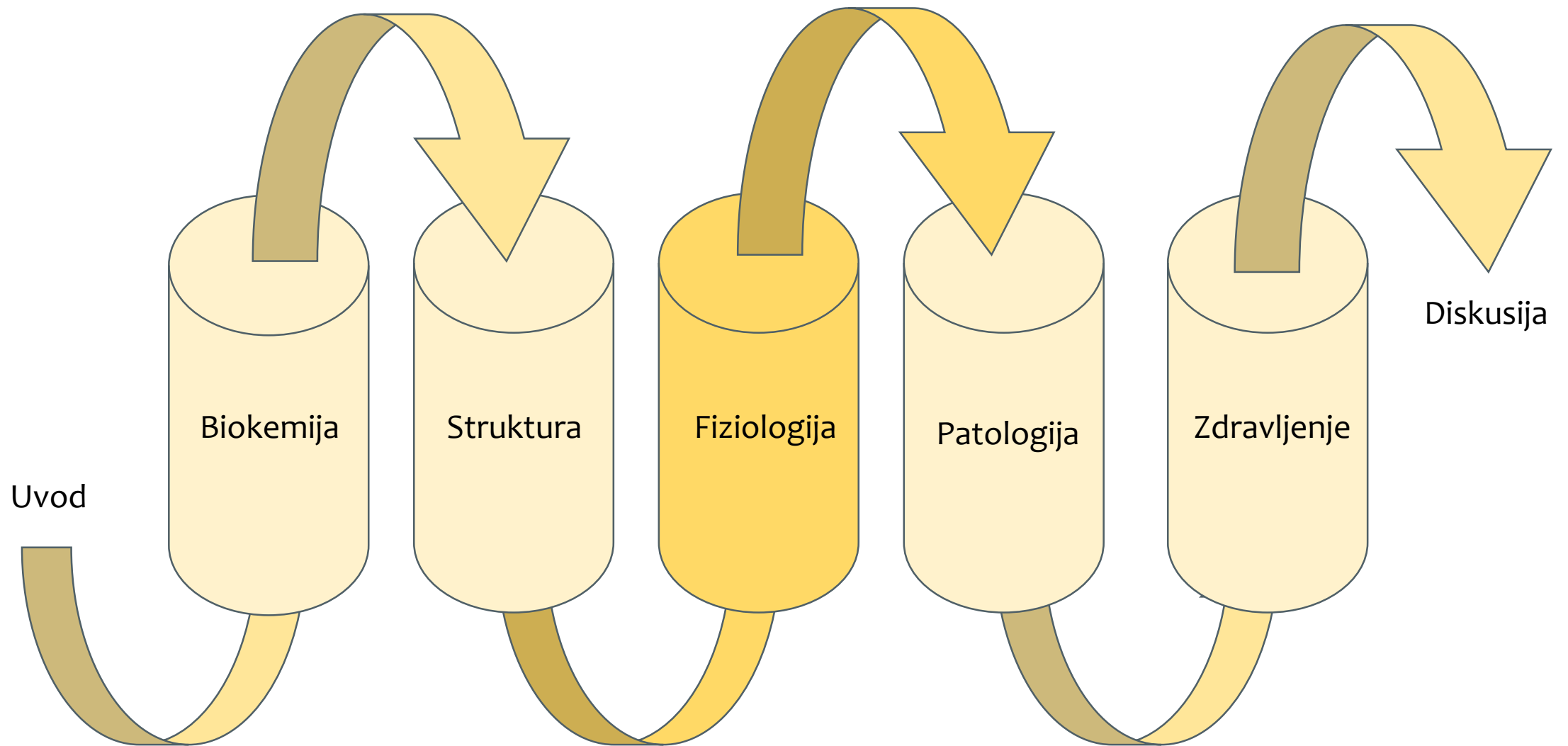
- Homo- ali hetero- tetramer
- Struktura podenot:
 - Zunajcelična N-končna domena → desenzibilizacija
 - Domena, ki veže ligand → dve polobli
 - Transmembranska domena → križanje M3 – kanalska vrata
 - C-končna domena → interakcije s proteini
- Samopovezovanje NTD
- Neodvisno odpiranje podenot – prevodnost odvisna od koncentracije agonistov



Glutamatni receptorji - NMDAR

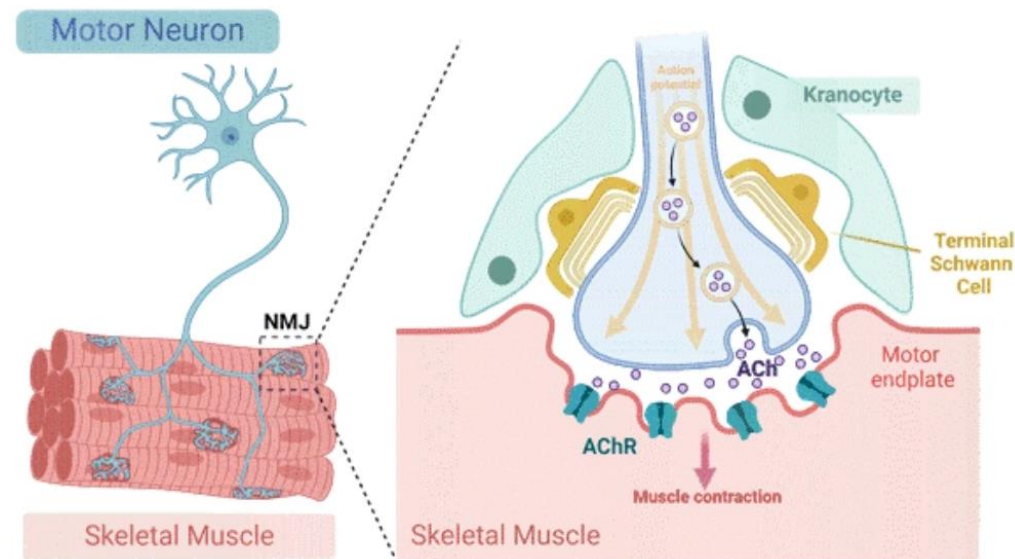
- Heterotetramer: dve GluN1 in dve GluN2 podenoti
- Aktivacija:
 - Vezava glicina ali D-serina na GluN1
 - L-glutamata na GluN2
 - Sprostitev magnezija
- Struktura podenot:
 - N – končna domena → nadzor odpiranja kanala
 - Domena, ki veže ligand → nadzor odpiranja kanala
 - Transmembranska domena → vezava Mg^{2+} , križanje M3 – kanalska vrata
 - C – končna domena → interakcije s proteini
- Visok pretok Ca^{2+}





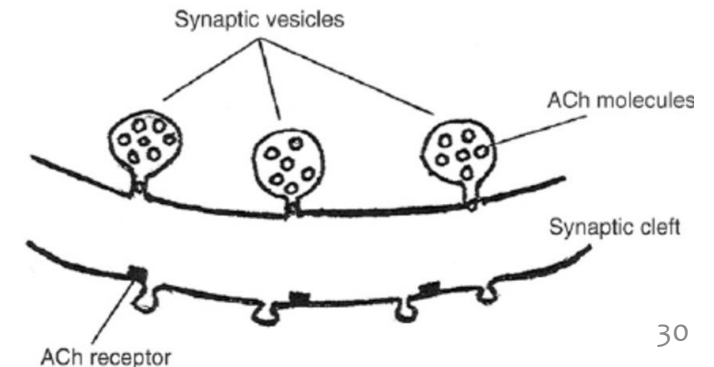
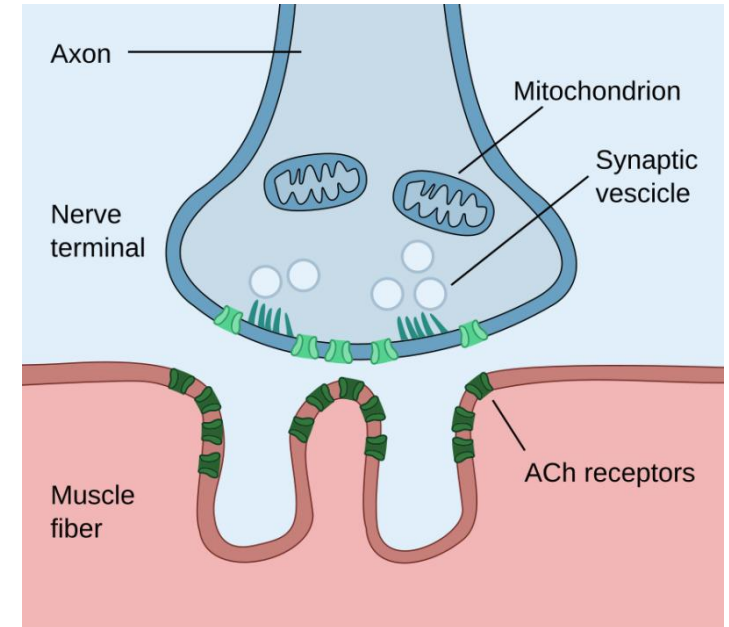
Nikotinski acetilholinski receptor - NMJ

- Živčno-mišični stik (NMJ) je specializirana sinapsa, ki povezuje motorične nevrone in skeletna mišična vlakna
- Olajša prenos električnih signalov iz somatskega živčnega sistema v mišico => krčenje mišic
- Igra osrednjo vlogo pri prostovoljnih gibih
- Ključen pri razumevanju normalne fiziologije skeletnih mišic in stanj, ki motijo živčno-mišični prenos, kot so:
 - Miastenija gravis,
 - Lambert-Eatonov miastenični sindrom
 - Botulizem



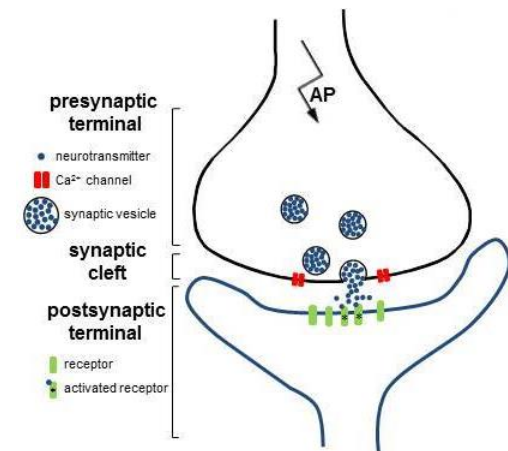
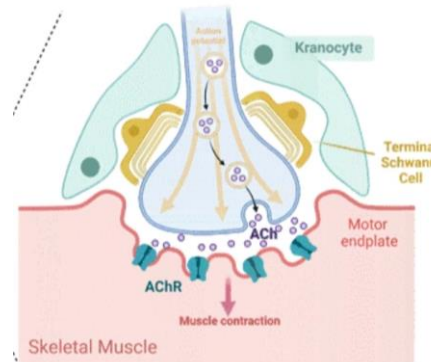
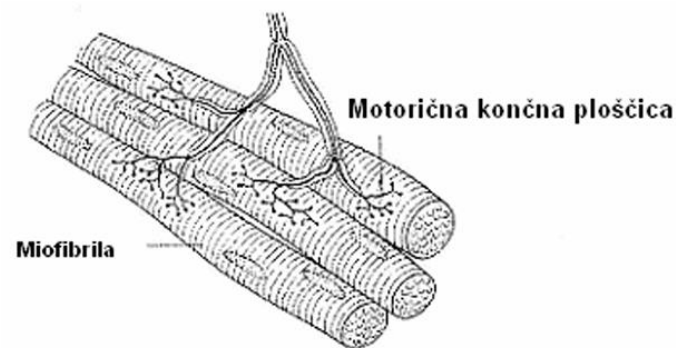
NMJ

- Primarni nevrottransmitter je acetilholin Ach, ki olajša prenos električnih signalov
- Sintetizira se v somatskem nevronu iz holina in acetil-CoA
- Po sintezi je acetilholin podvržen vrsti spremembam, preden se zapakira v vezikle
- Membrane presinaptičnih in sinaptičnih veziklov so opremljene s topnimi proteini SNARE
- Presinaptična membrana vsebuje sintaksin in SNAP-25, medtem ko membrana veziklov vsebuje sinaptobrevin
- Ti proteini so kritični za spajanje veziklov in fuzijo



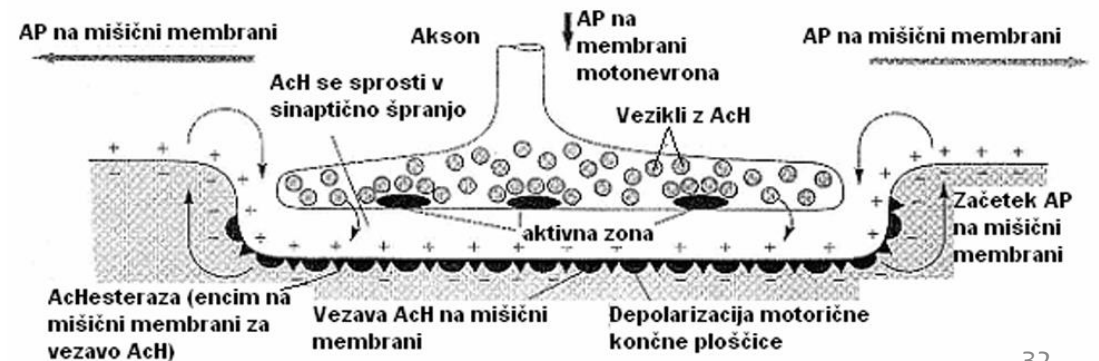
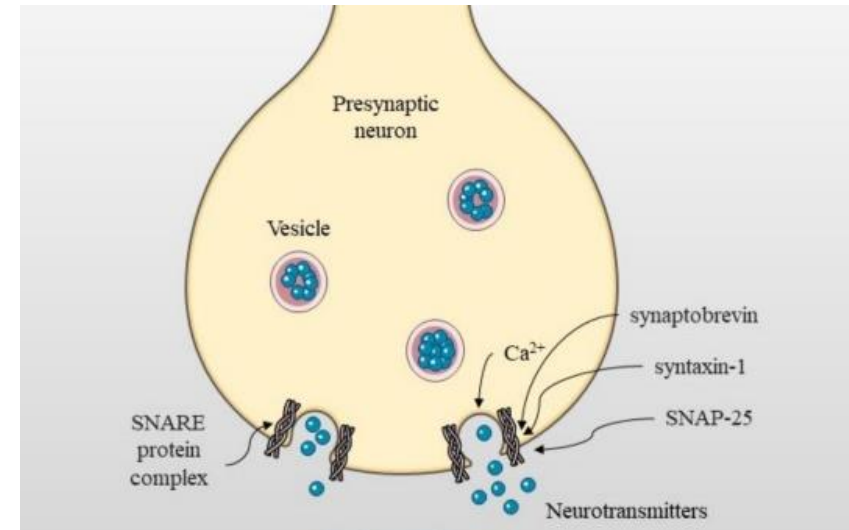
NMJ

- Mišično vlakno vsebuje specializirano območje membrane, znano kot motorična končna ploščica
- Zanja je značilna odebelitev in obsežno zlaganje v stične gube
- Te gube so gosto zapakirane z nikotinskimi acetilholinskimi receptorji
- Sinaptična špranja je ozka reža, široka približno 50 nm, ki ločuje živčni terminal od membrane mišične celice



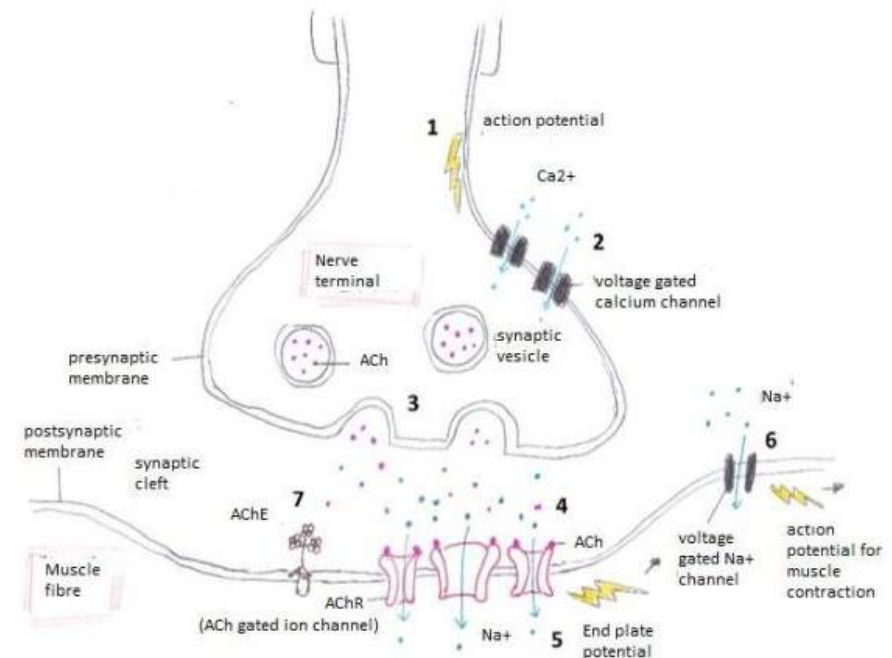
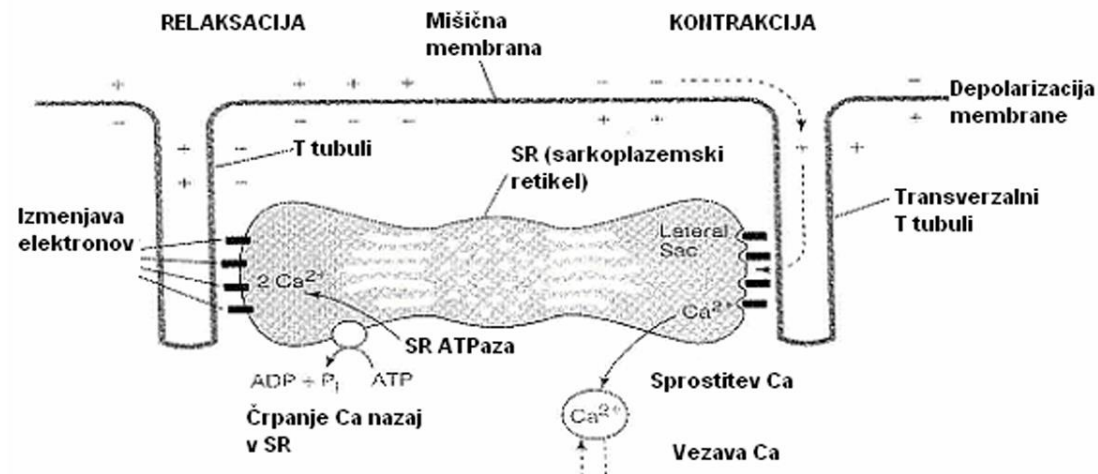
Širjenje akcijskega potenciala

- Akcijski potencial potuje po motoričnem nevronu in doseže živčni končič
- Sprememba napetosti povzroči, da se kalcijevi kanalčki odprejo
- Kalcij vstopi v živčni končič in se veže na sinaptotagmin
- Fuzija sinaptičnih veziklov s presinaptično membrano => eksocitoze sprosti ACh v sinaptično špranjo
- Vezava ACh na receptorje => vstop natrijevih ionov v mišično celico in depolarizacija membrane



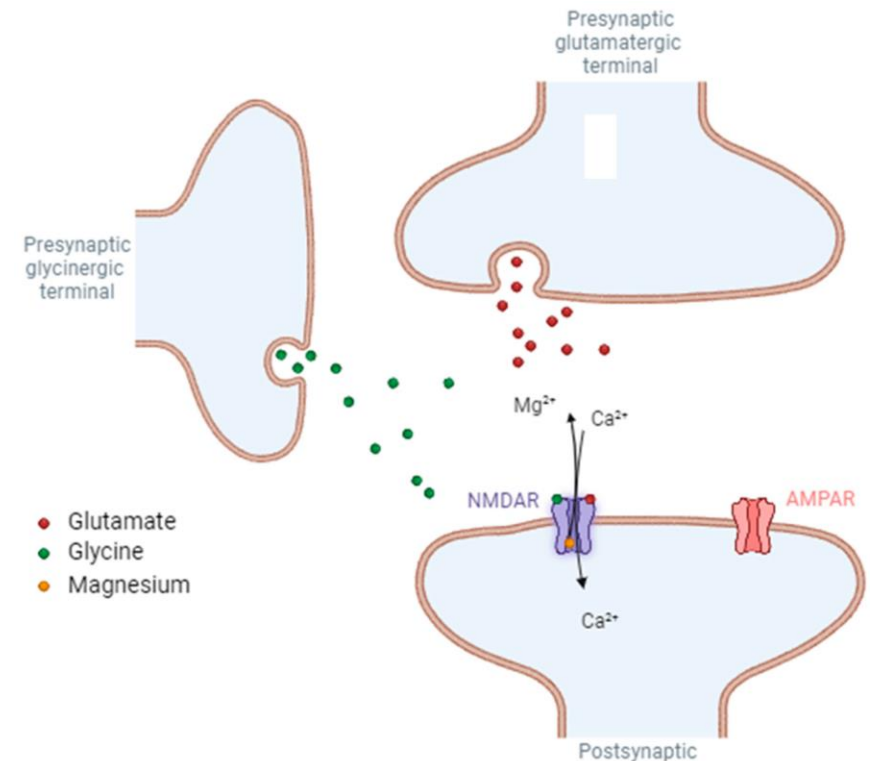
Širjenje akcijskega potenciala

- V skeletnem NMJ je potencial končne plošče dovolj močan, da sproži akcijski potencial po površini mišične membrane
- Potuje vzdolž mišičnega vlakna skozi sistem T-tubulov => sproščanje Ca^{2+} iz sarkoplazemskega retikuluma v citoplazmo mišične celice
- Rezultat tega je mišična kontrakcija



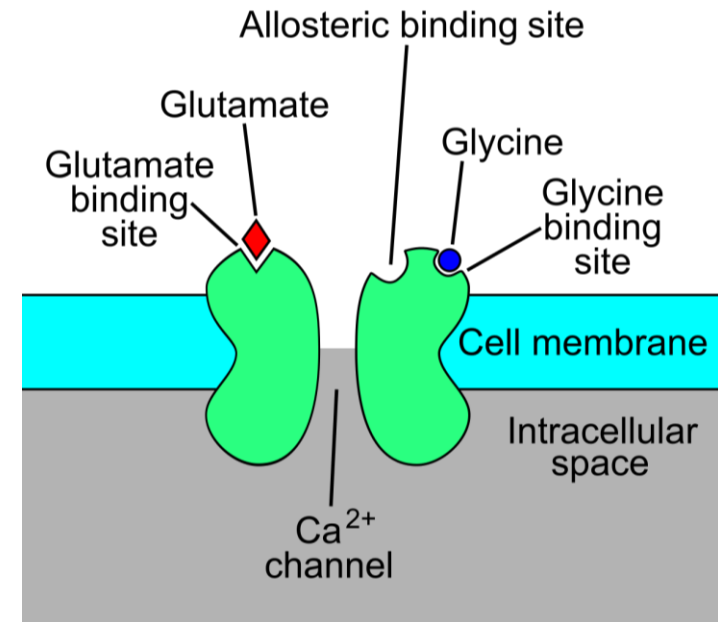
Glutamatni receptorji - NMDA

- Kot že omenjeno, se more za njihovo delovanje zgoditi več stvari hkrati:
 - Najprej se morata 2 molekuli glicina vezati na receptor NMDA
 - 2 molekuli glutamata se morata vezati na receptor
- Magnezij veže na mesta na receptorju NMDA in s tem blokira transmembranski ionski kanal
- Pri tem se lahko pojavijo trije možni odzivi:
 - Kratkotrajna potenciacija,
 - Dolgotrajna potenciacija in
 - Ekscitotoksičnost



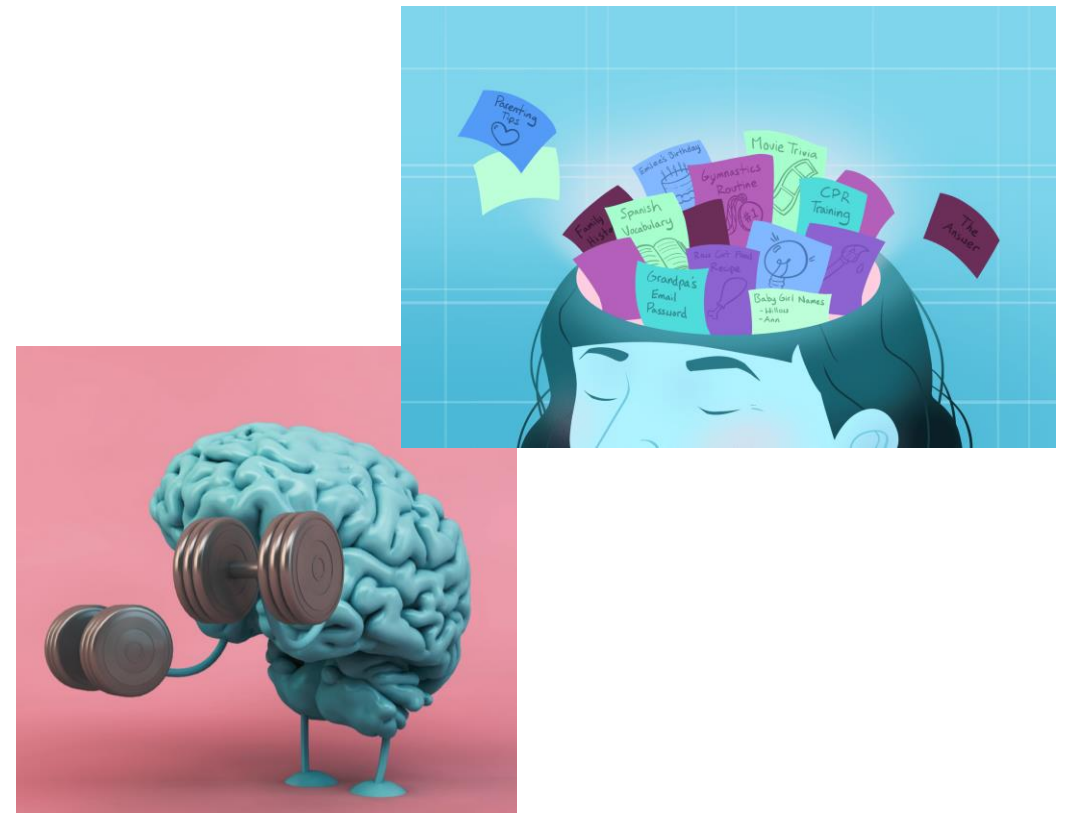
Glutamatni receptorji - NMDA

- Pri tem se lahko pojavijo trije možni odzivi:
 - **Kratkotrajna potenciacija,**
 - Dolgotrajna potenciacija in
 - Ekscitotoksičnost
- Majhna depolarizacija postsinaptičnih celic delno premakne magnezij => vstop majhnega števila kalcijevih ionov v celico
- Kalcijevi ioni kot sekundarni prenašalci
- Učinek te spremembe traja največ nekaj ur



Glutamatni receptorji - NMDA

- Pri tem se lahko pojavijo trije možni odzivi:
 - Kratkotrajna potenciacija,
 - **Dolgotrajna potenciacija** in
 - Ekscitotoksičnost
- Velika depolarizacija popolnoma premakne magnezij => vstop velike količine kalcijevih ionov v celico
- Kalcij lahko interagira s transkripcijskimi faktorji in spodbuja rast nevrona
- Mehanizem sinaptične plastičnosti



Glutamatni receptorji - NMDA

- Pri tem se lahko pojavijo trije možni odzivi:

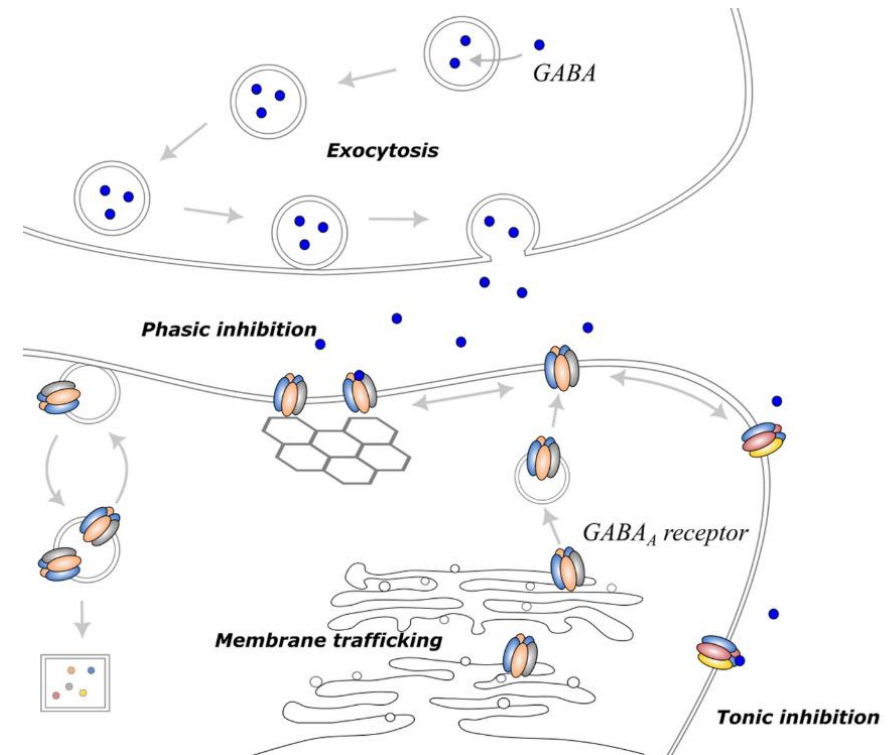
- Kratkotrajna potenciacija,
- Dolgotrajna potenciacija in
- **Ekscitotoksičnost**



- Pretirano dolgotrajna depolarizacija omogoča nereguliran prehod kalcija v celico
- Znano kot ekscitotoksičnost
- Ta proces se pojavlja pri številnih nevroloških boleznih:
 - Alzheimerjeva bolezen,
 - Huntingtonova bolezen,
 - Epilepsija in možganska kap

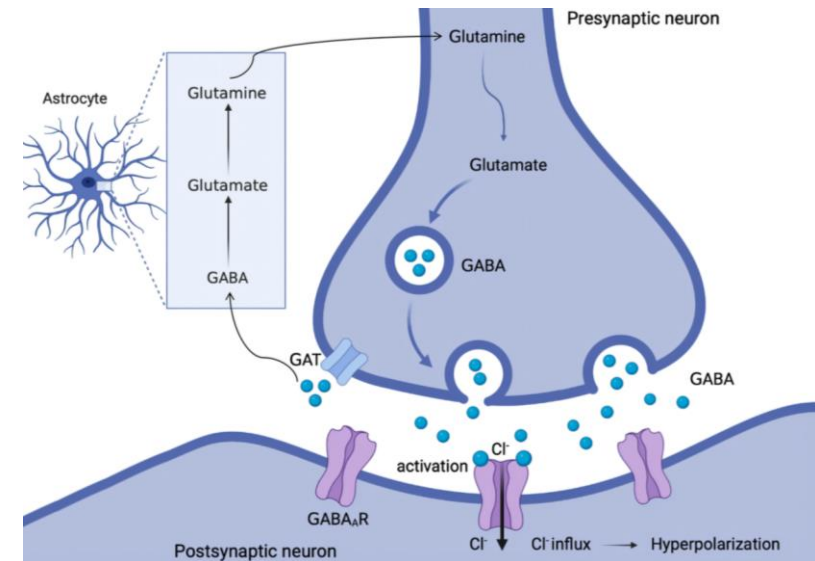
GABA_A

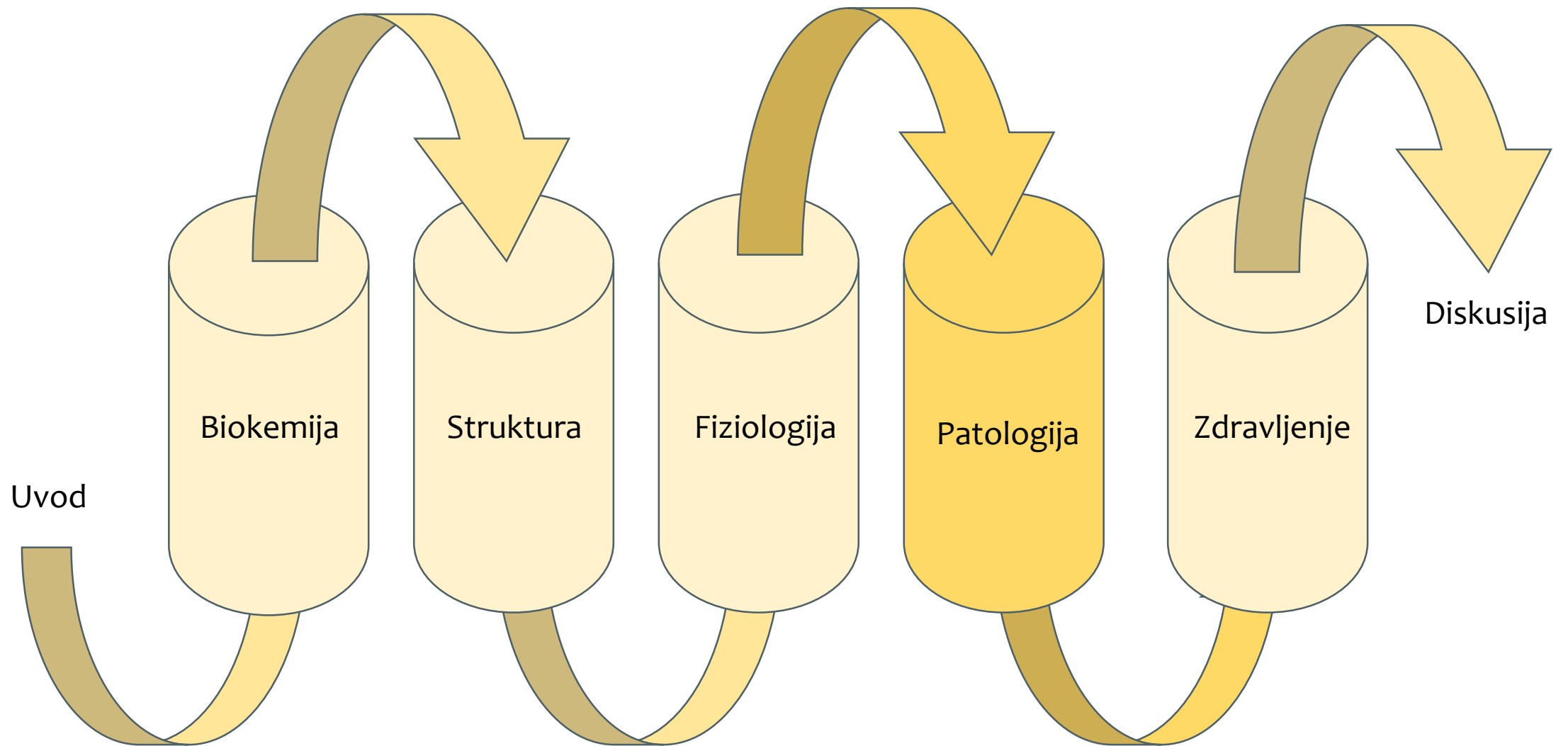
- Glavni inhibitorni receptorji v možganih
- Lokalizirani na membranah sinaps in zunaj sinaps
- Sinaptični receptorji GABA_A posredujejo fazno inhibicijo
- Zunaj sinaptični receptorji GABA_A posredujejo tonično inhibicijo
- Disfunkcija obeh sinaptičnih receptorjev GABA_A je bila povezana z nevrološkimi motnjami



GABA_A

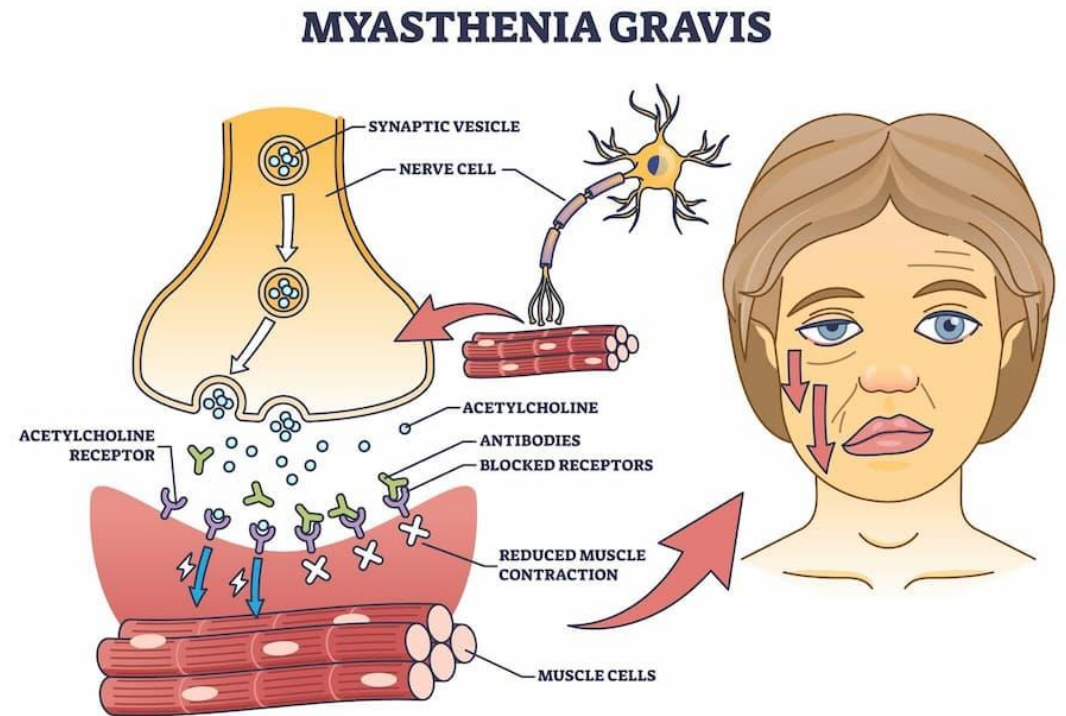
- GABA deluje na GABA_A receptorje po dveh poteh:
 - vezikularno sproščanje GABA v sinaptično špranjo, ki aktivira postsinaptične GAR
 - prisotnost nizkih koncentracij GABA v zunajceličnem prostoru aktivira zunaj sinaptične GAR





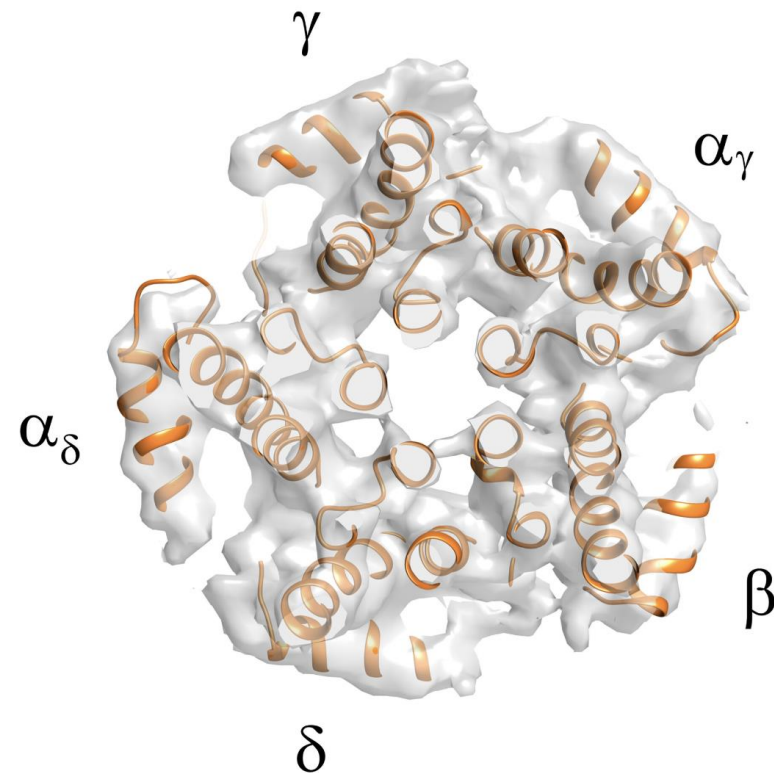
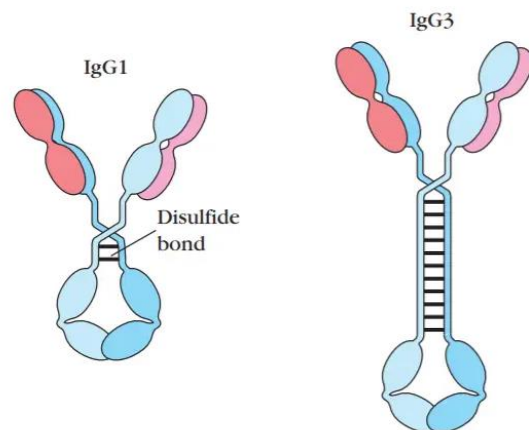
Miastenija Gravis

- Kronična živčno-mišična bolezen
- Šibkost prečnoprograstih mišic:
 - Mišice, ki se pripenjajo na kosti
 - Mišice obraza
 - Grla
 - Diafragme
- Avtoimuna bolezen, ki vodi do nezanesljive mišične kontrakcije
- Protitelesa, ki se vežejo na nAChR



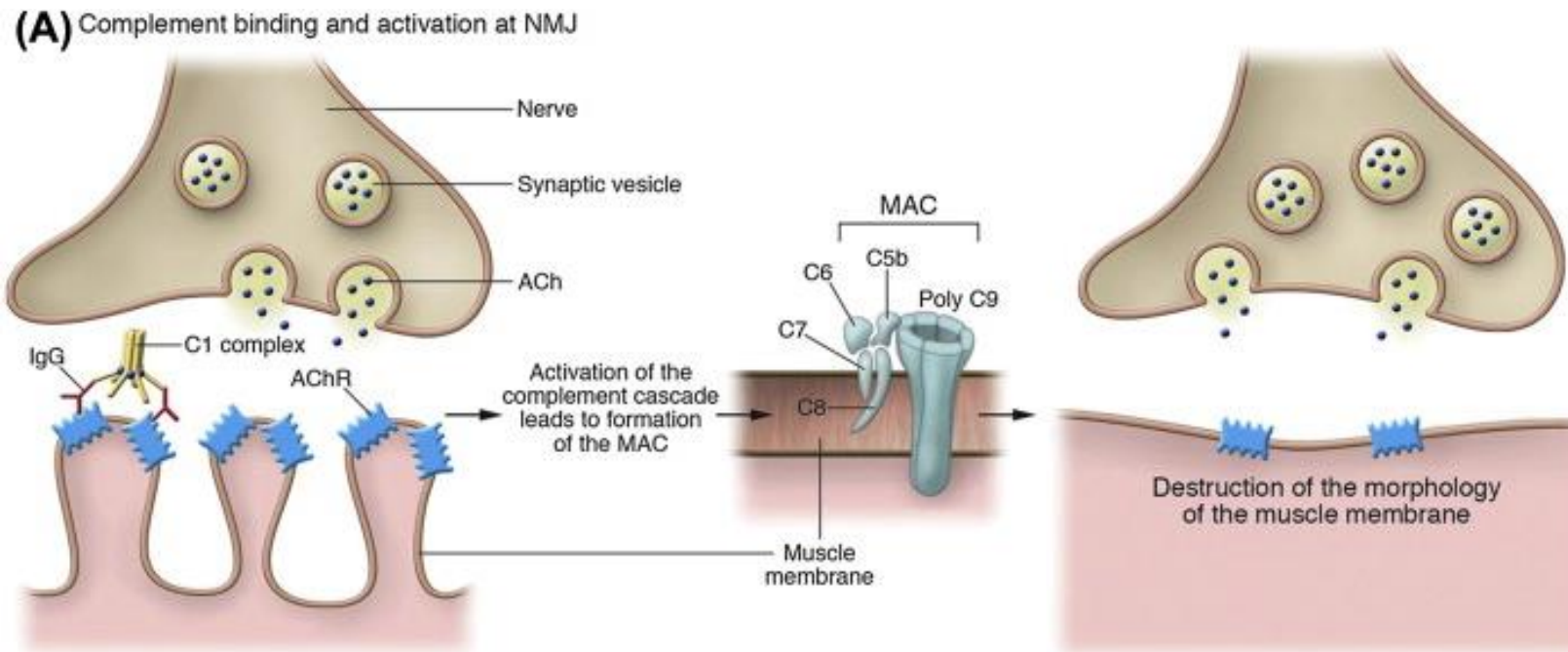
nAChR– Miastenija Gravis

- nAChR heteropentamer: 2x α in 1x β , δ in γ
- Več kot polovica Ig proti α – bolj patogena
 - Lokacija
 - Vloga pri modulaciji občutljivosti receptorja na Ach
 - Št. podenot
- IgG1 in IgG3



nAChR– Miastenija Gravis

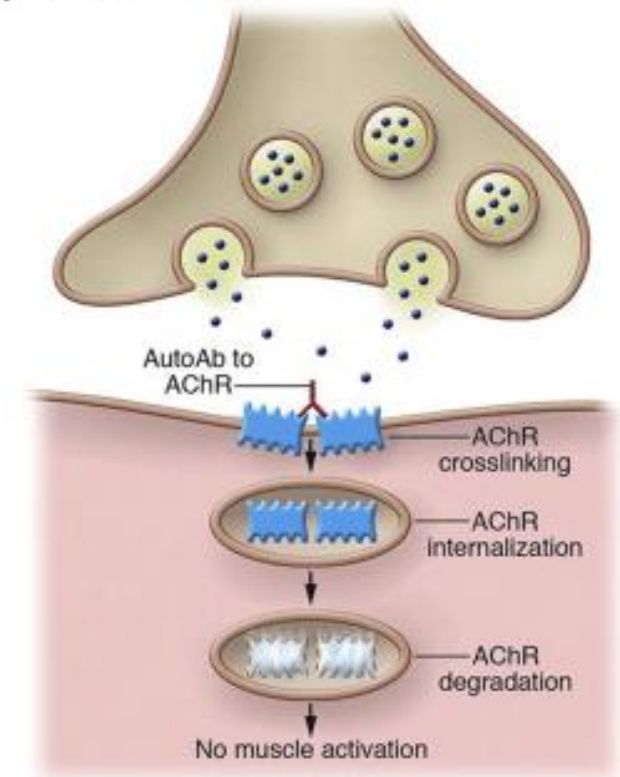
- Mehanizem delovanja:
- 1) Aktivacija komplementa in tvorba MAC
 - Poškodba postsinaptične membrane
 - Uničenje sinaptičnih gub



nAChR– Miastenija Gravis

- Mehanizem delovanja:
 - 1) Aktivacija komplementa in tvorba MAC
 - 2) Odstranitev nAChR z membrane

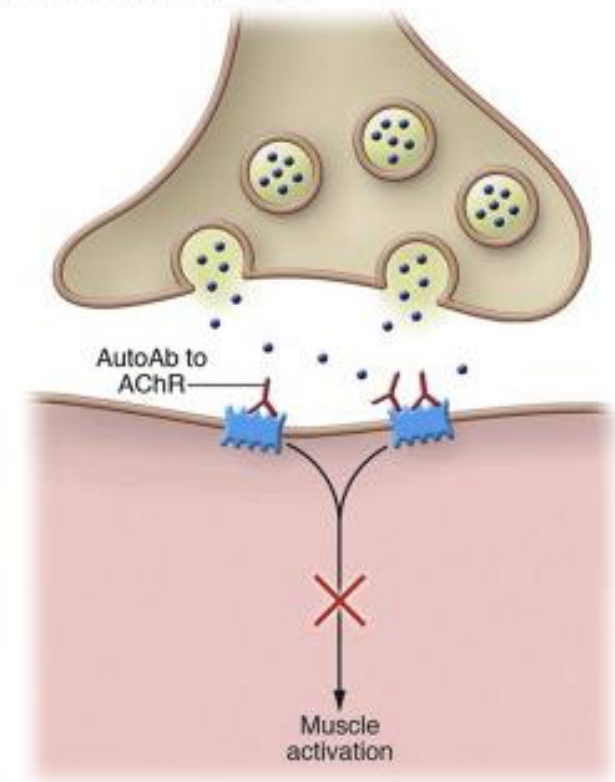
(B) Antigenic modulation



nAChR– Miastenija Gravis

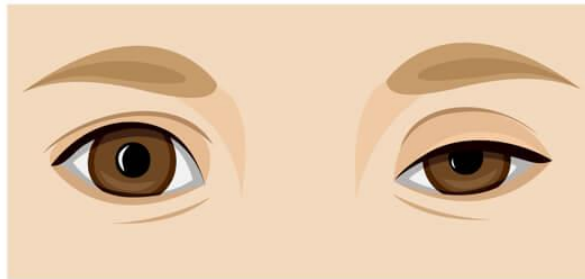
- Mehanizem delovanja:
 - 1) Aktivacija komplementa in tvorba MAC
 - 2) Odstranitev nAChR z membrane
 - 3) Blokiranje delovanja nAChR
 - Blokiranje vezave liganda
 - Blokiranje delovanja kanalčka

(C) Functional AChR block

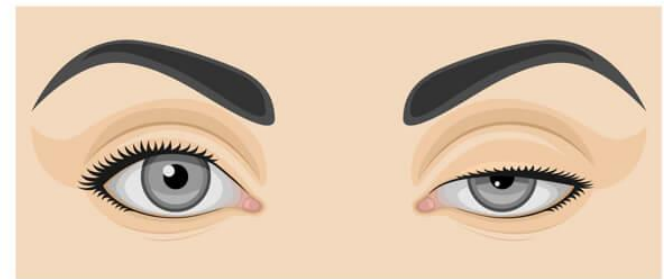


nAChR– Miastenija Gravis

- Motnje kaskade signalizacije in zmanjšanje števila nAChR
- Neučinkovit živčno-mišični prenos
- Oslabljenost mišic
- Najpogostejše: Dvojni vid, ptoza
- Redkeje prizadene bulbarne, dihalne mišice in mišične okončine
- Lahko vodi v smrt



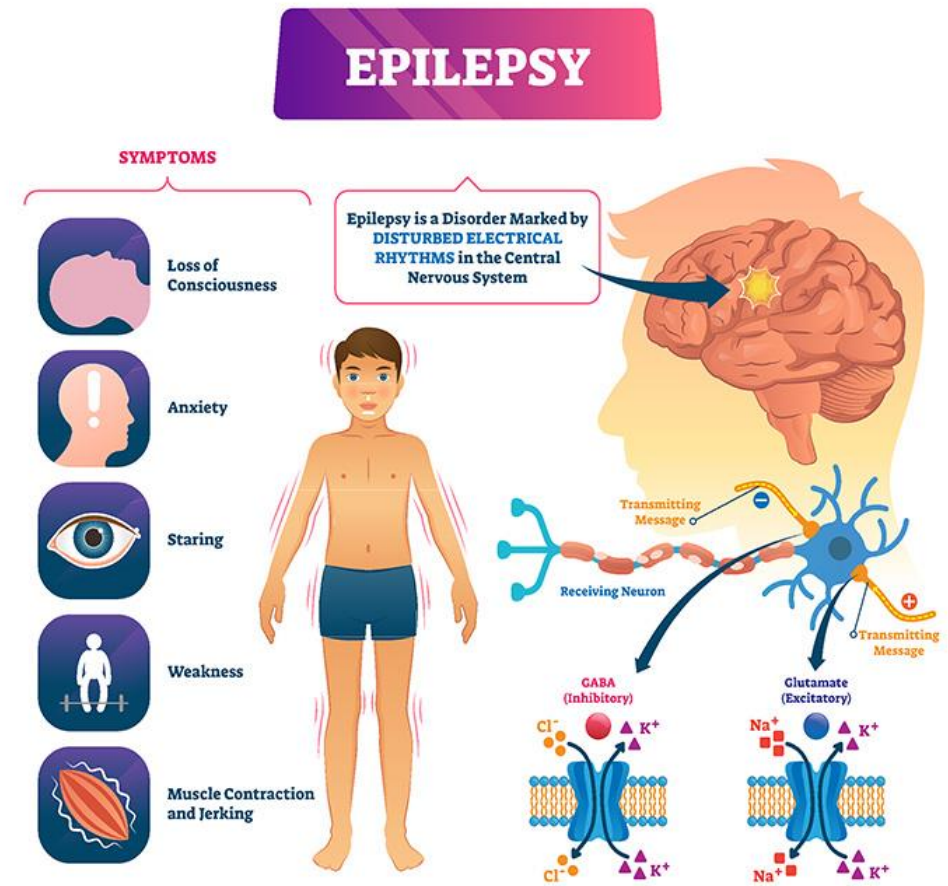
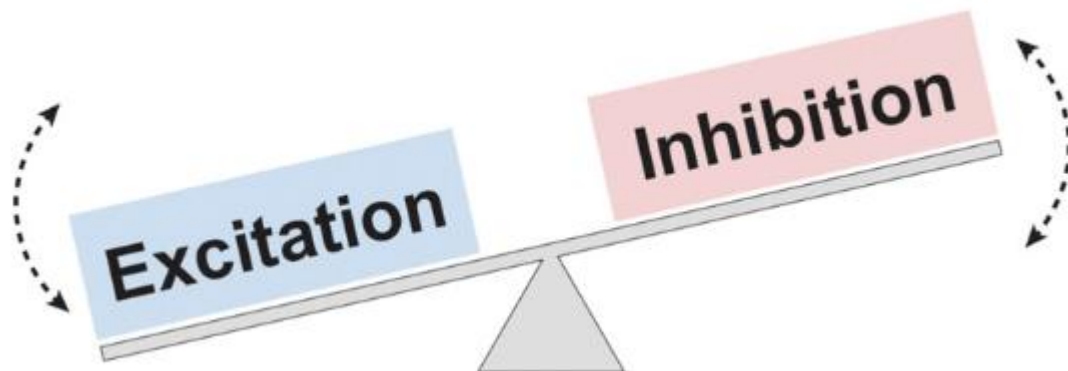
Ptosis in a child



Ptosis in an adult

Epilepsija

- Kronična možganska motnja, pri kateri nevroni pošiljajo signale hkrati in veliko hitreje kot običajno
- Nehotni gibi, občutki, vedenje, izguba zavesti → epileptični napad
- Neravnovesje v ekscitaciji in inhibiciji



Epilepsija

Glutamat

- Ekscitacijski signal
- Koncentracija glutamata naraste med napadom
- Nevrotoksični učinki:
 - Podaljšana aktivnost
 - Ekscitotoksičnost

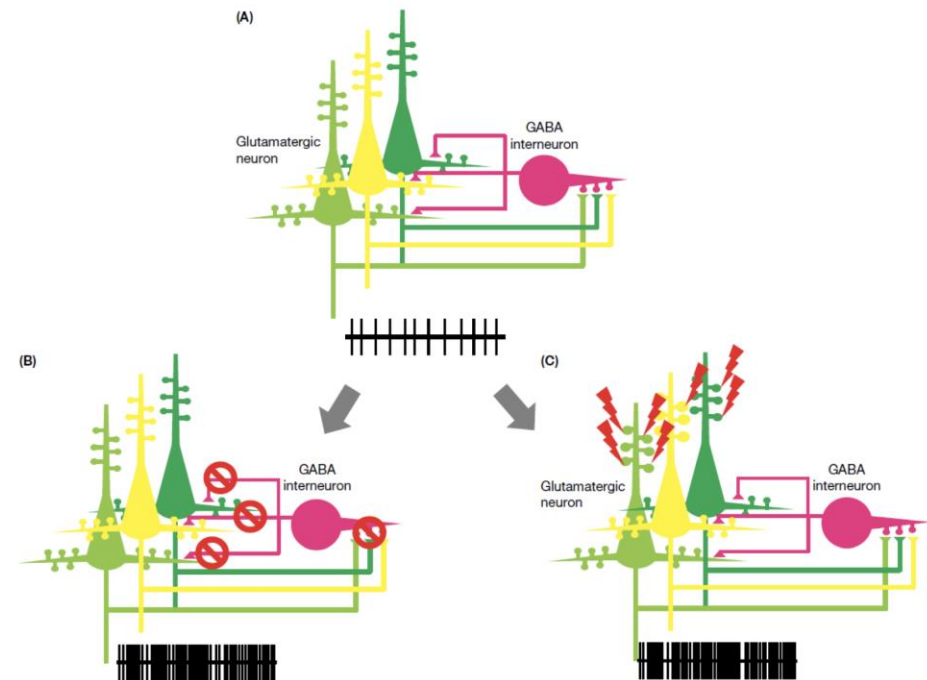
GABA

- Inhibitorni signal
- Prenizke koncentracije GABA
- Povečana ekscitacija

+ njuni RECEPTORJI, mehanizem desenzitacije, transporterji...

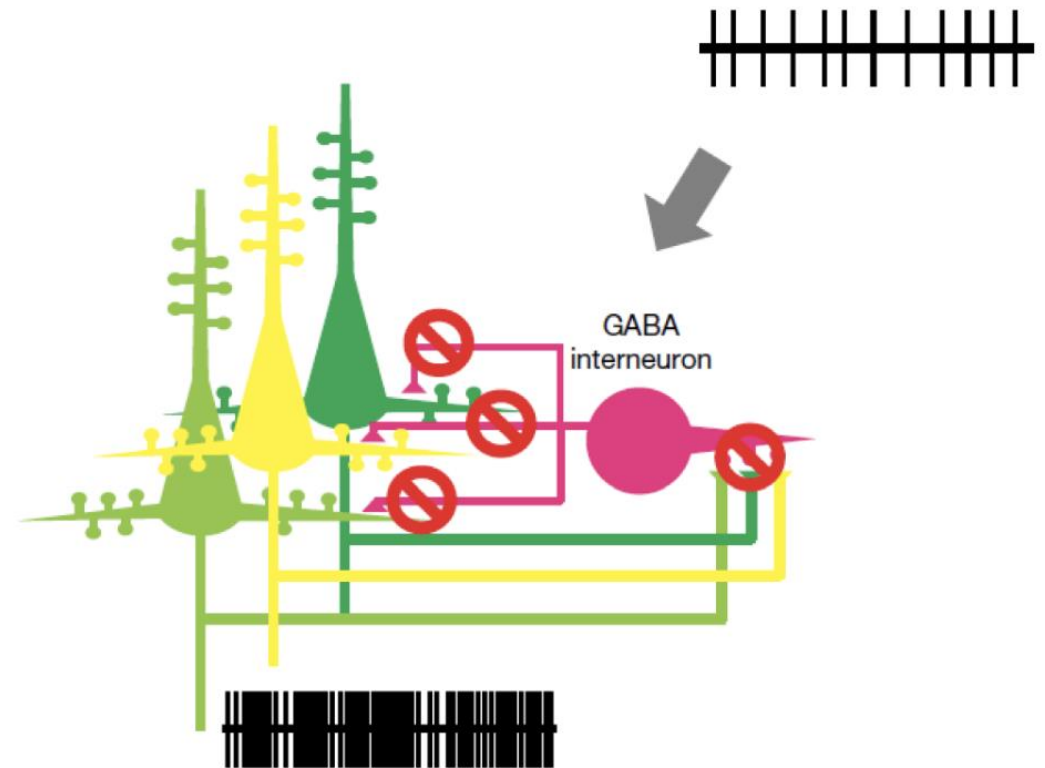
Glutamatni receptorji - Epilepsija

- **NMDAR** in AMPAR
- Izraženi večinoma v postsinaptičnih – ekscitacijskih nevronih
- TUDI presinaptični – inhibitorni nevroni
- Mutacije podenot NMDAR:
 - 1) Izguba funkcije
 - 2) Pridobitev funkcije
 - 3) Brez spremembe



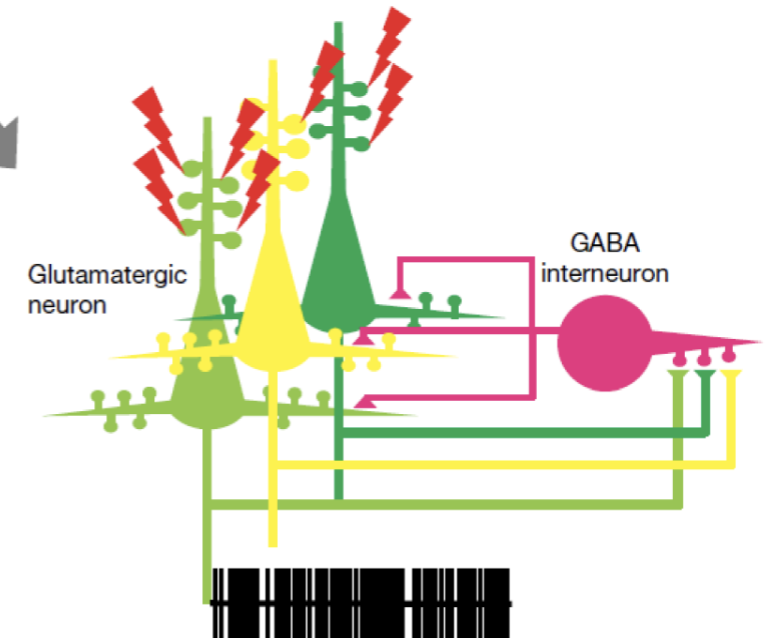
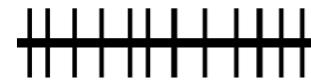
Glutamatni receptorji - Epilepsija

- **NMDAR** in AMPAR
- “hipo-NMDA funkcija” – izguba funkcije
- Najpogostejša mutacija
- Podenota GluN1 – ključna za delovanje
- Zmanjšana ekscitacija inhibitornega nevrona, posledično povečana aktivnost ekscitatornega nevrona



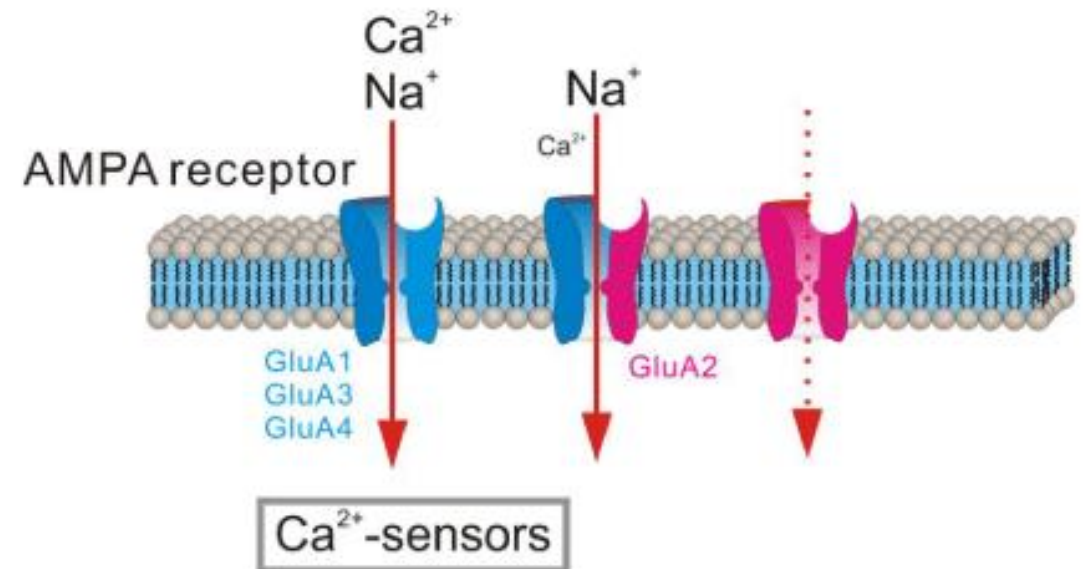
Glutamatni receptorji - Epilepsija

- **NMDAR** in AMPAR
- “hiper-NMDA funkcija” – pridobitev funkcije
- Povečan dotok Ca^{2+}
- Povečana funkcija prevlada nad GABAergično inhibicijo
- Večje število glutamatergičnih nevronov in ekscitatornih sinaps
- Ponovno povečana nevronska ekscitacija



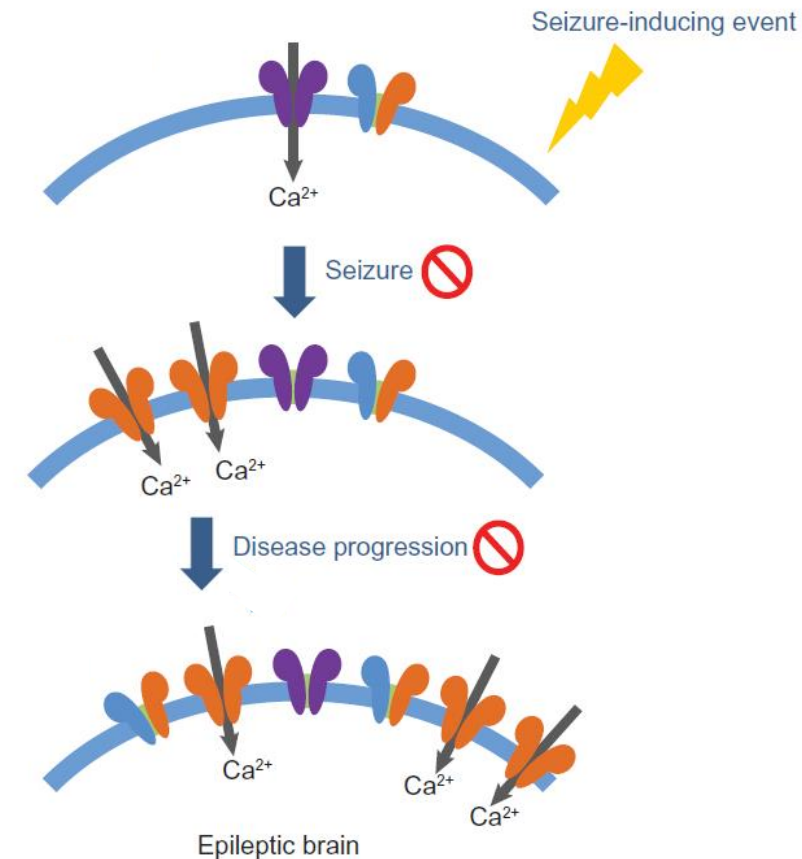
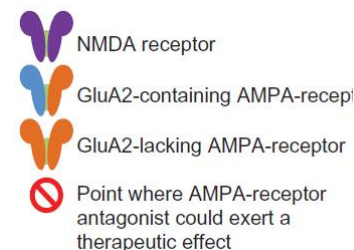
Glutamatni receptorji - Epilepsija

- NMDAR in **AMPA**
- GluA2 – NE prepušča Ca^{2+} - ekscitatorni nevroni
- Brez GluA2 na inhibitornih internevronih
- Manj pogostejše mutacije
- Večinoma izguba funkcije ali sprememba aktivnosti (rektifikacija navznoter)



Glutamatni receptorji - Epilepsija

- NMDAR in **AMPAR**
- Hitra menjava AMPAR v sinapsah – plastičnost
 - 1) Zmanjšana ubikvitinacija določenih podenot
 - 2) Zmanjšana internalizacija
 - 3) Spremenjen transport podenot na površino
 - 4) Spremenjeno izražanje podenot
 - Povečana količina receptorja na površini
 - Heteromerizacija – spremenjena aktivnost
- Povečana ekscitacija nevronov



GABA_A - Epilepsija

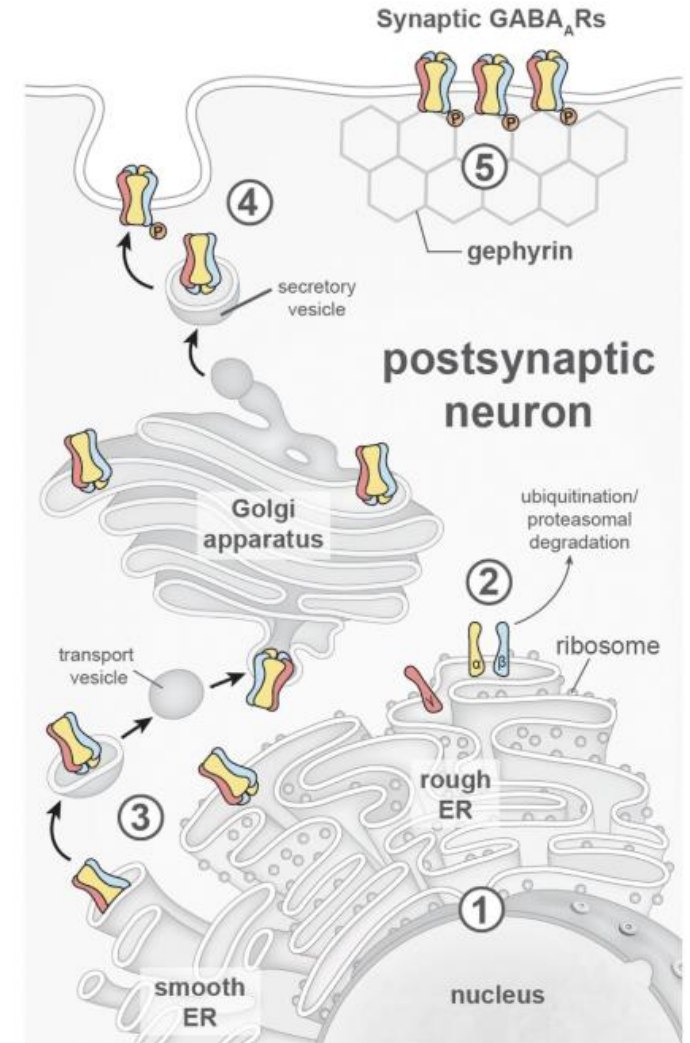
- Inhibicija ekscitatornih nevronov
- Mutacije, ki vodijo do zmanjšane funkcije
 - 1) Znotraj podenote ključne za vezavo GABA
 - 2) Odpiranje/zapiranje kanalov
 - 3) Transport receptorja na membrano
- Redkeje mutacije, ki vodijo do pridobitve funkcije – povečana občutljivost na GABA

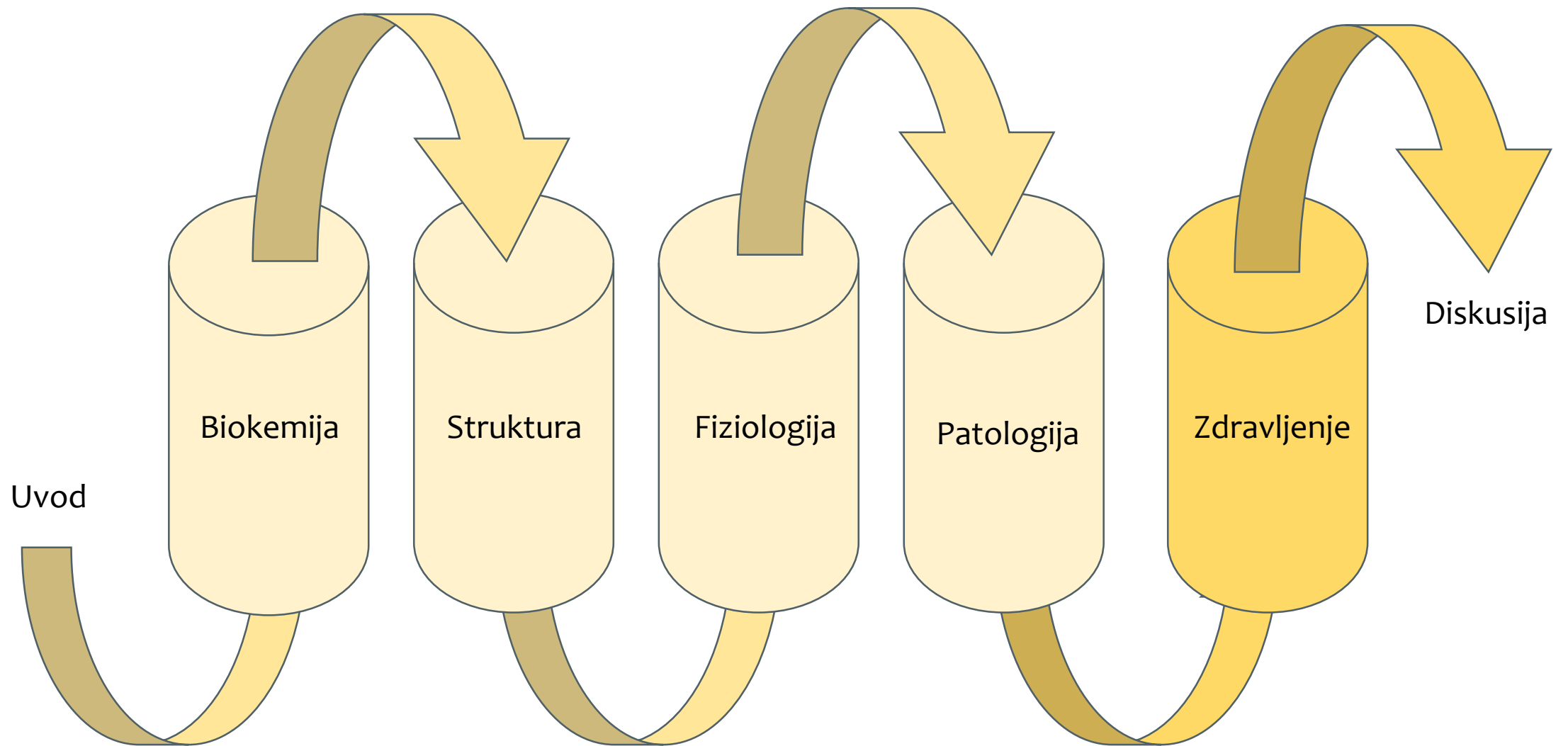
- ① Transcription/
Translation
- ② Degradation

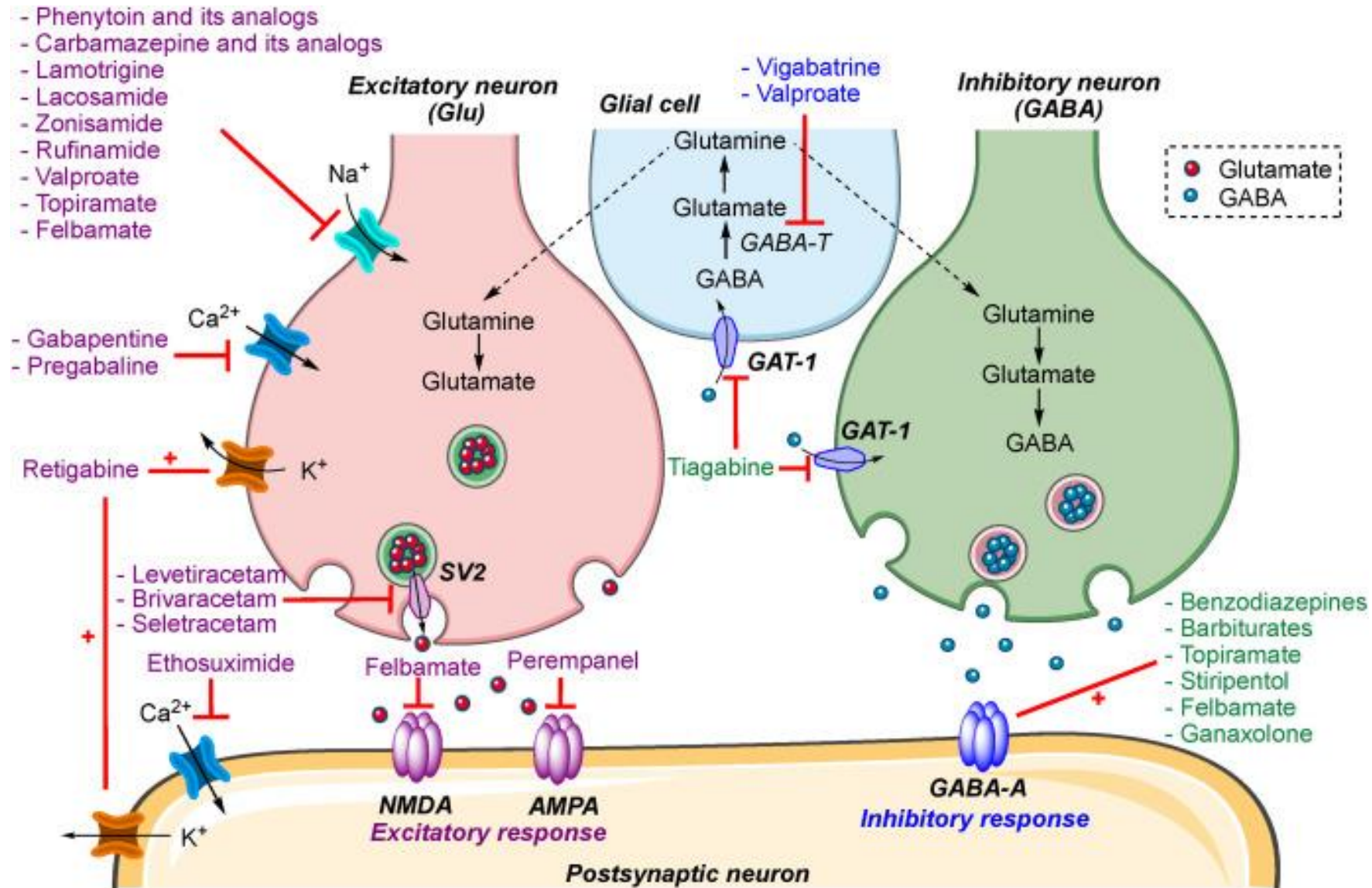
↓ subunit
expression

- ③ Assembly
- ④ Surface
expression
- ⑤ Clustering

↓ surface
receptors

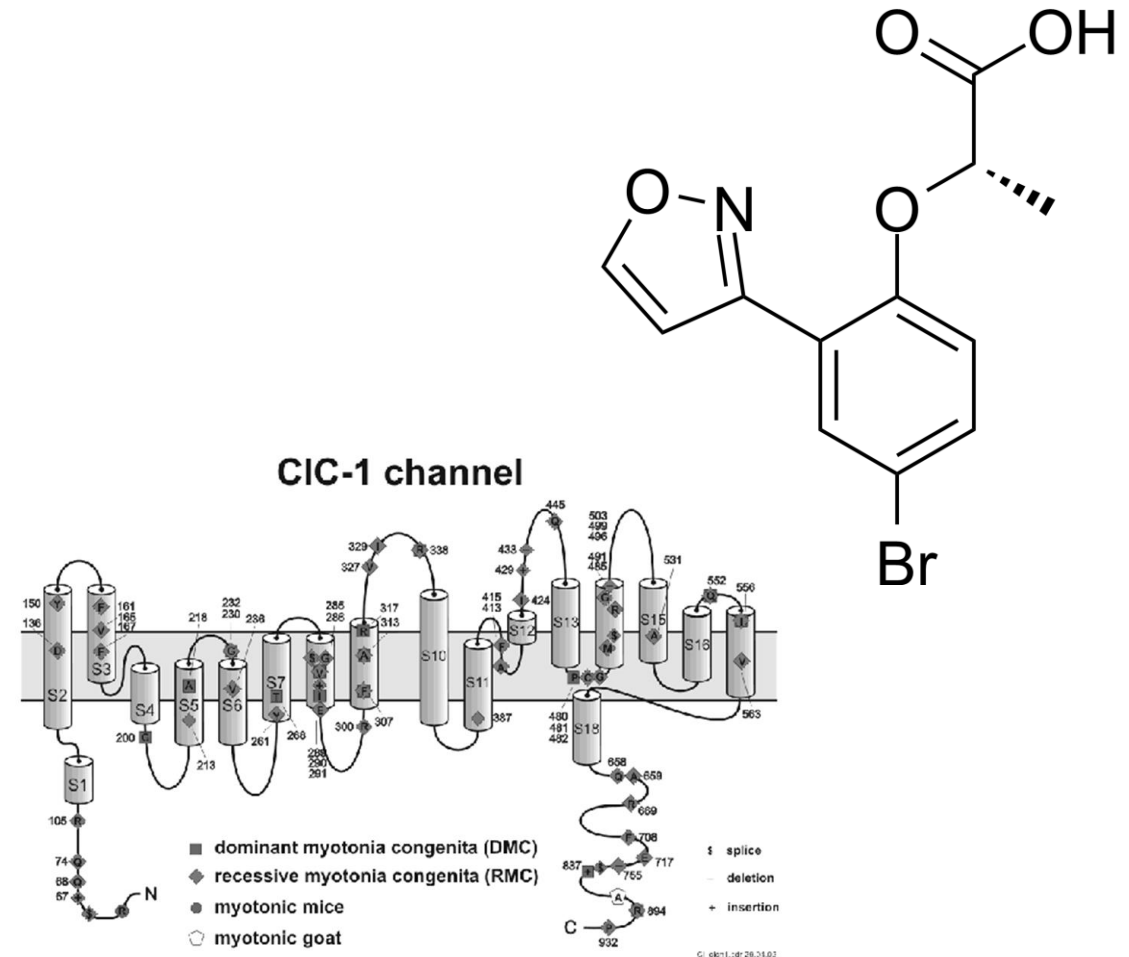






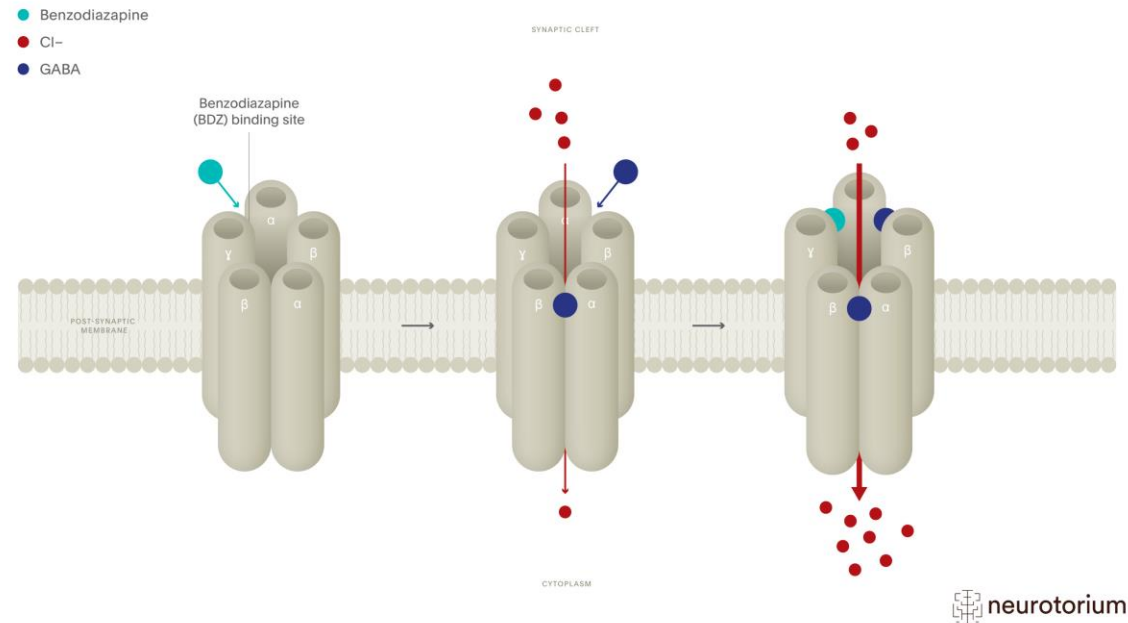
Miastenija Gravis

- inhibitorji acetilholinesteraz
- kortikosteroidi
- imunosupresorji
- zdravila za nAChR še ni
- inhibicija CLC-1 (ionski kanal)



Epilepsija

- inhibicija natrijevih ionskih kanala
- pozitivna alosterična regulacija GABA_A
 - Benzodiazepini

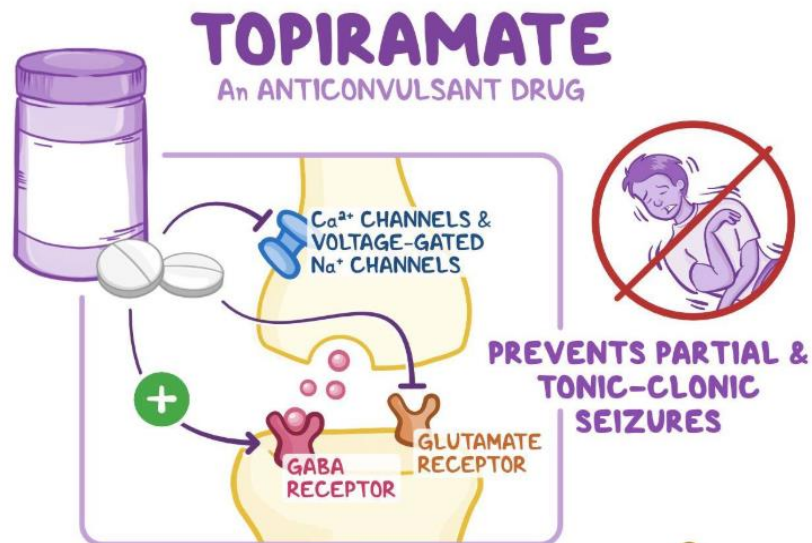


Epilepsija

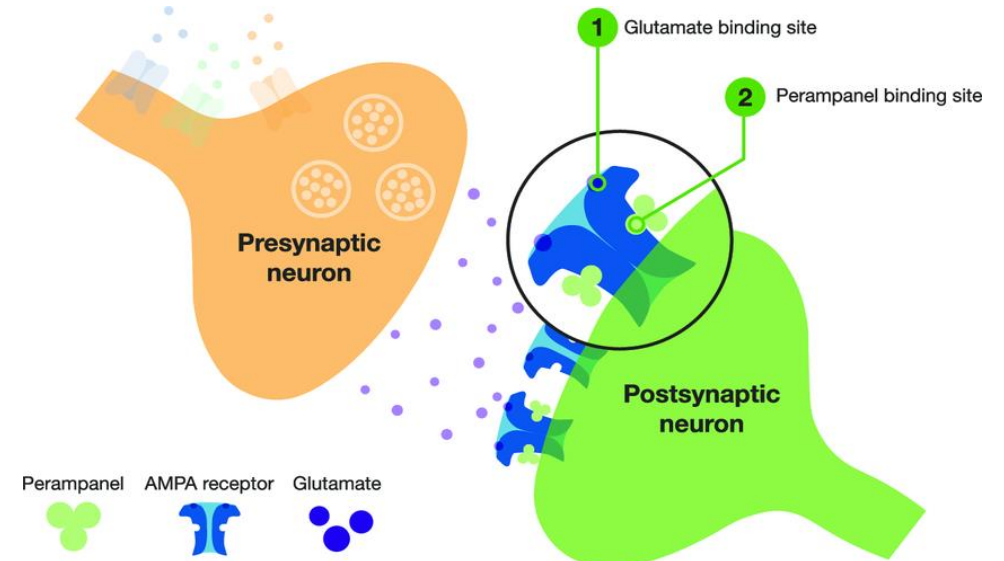
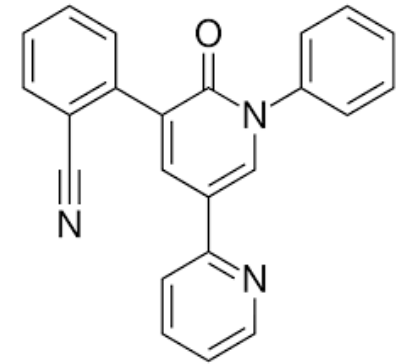
antagonisti AMPA

- kompetitivni
- NAM

○ topiramat $\longrightarrow$ Na^+ kanali
GABA prenos



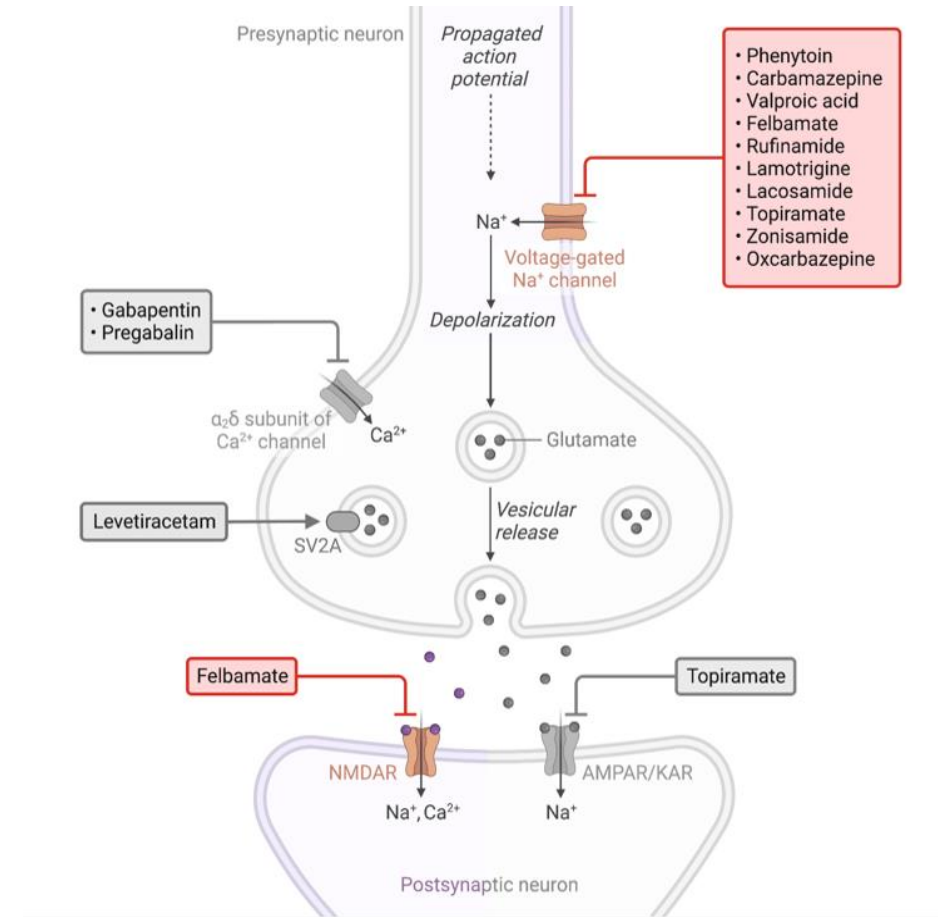
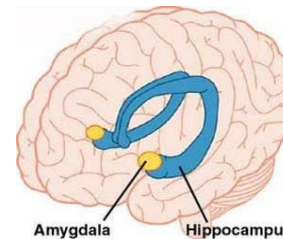
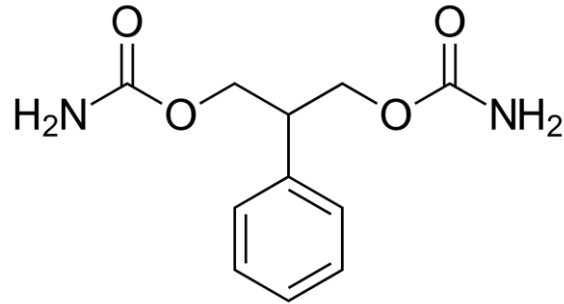
○ perampanel - selektiven



Epilepsija

antagonisti NMDAR

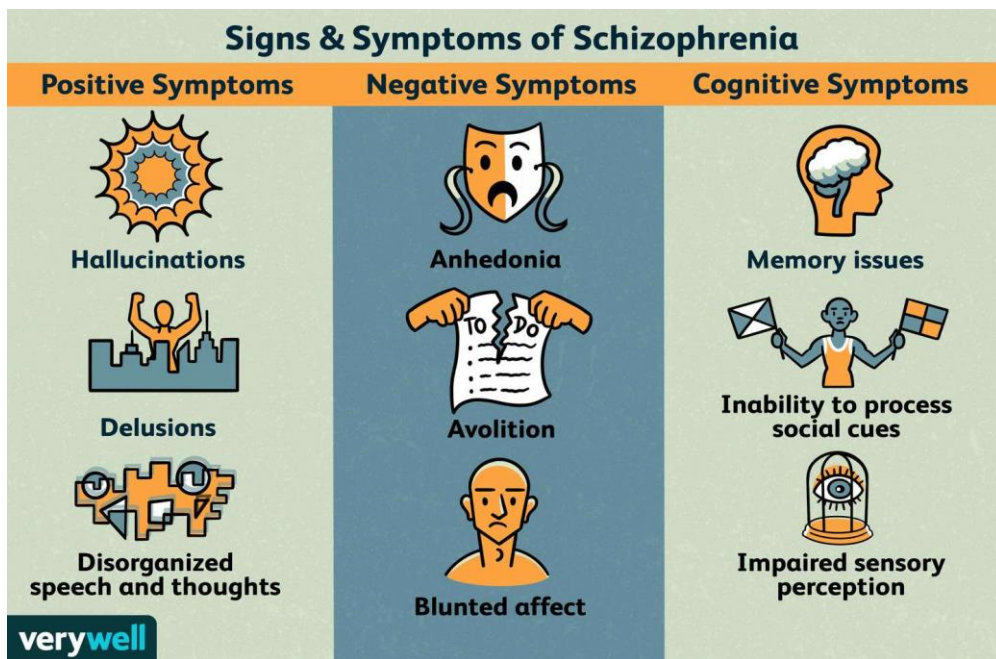
- Za resne primere
 - felbamat
 - remacemid
- Ketamine
 - depresija, anestetik
 - otroci



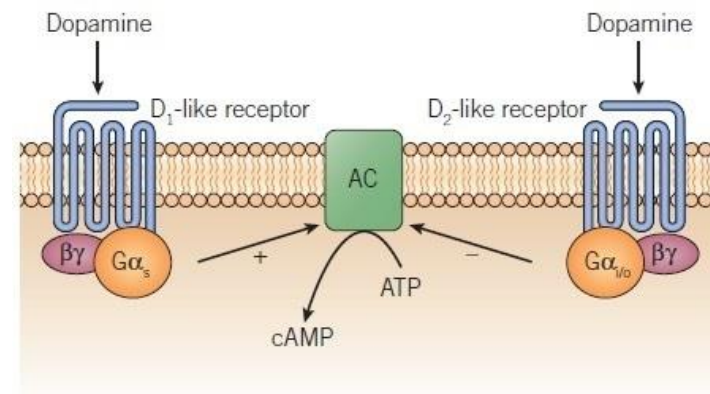
alternativa: odstranitev dela amigdale ali hipokampusa

Shizofrenija

- 1% populacije
- dopaminska hipoteza
- pozitivni, negativni in kognitivni simptomi



- Antipsihotiki
 - Tipični
 - Atipični

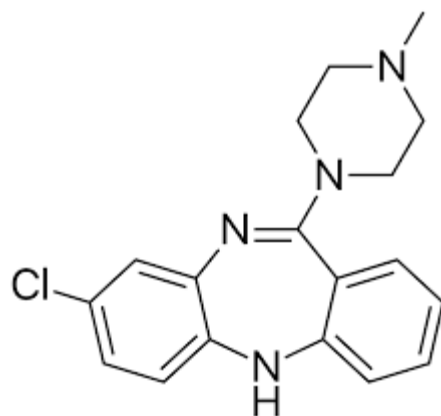


Shizofrenija – glutamatni receptorji

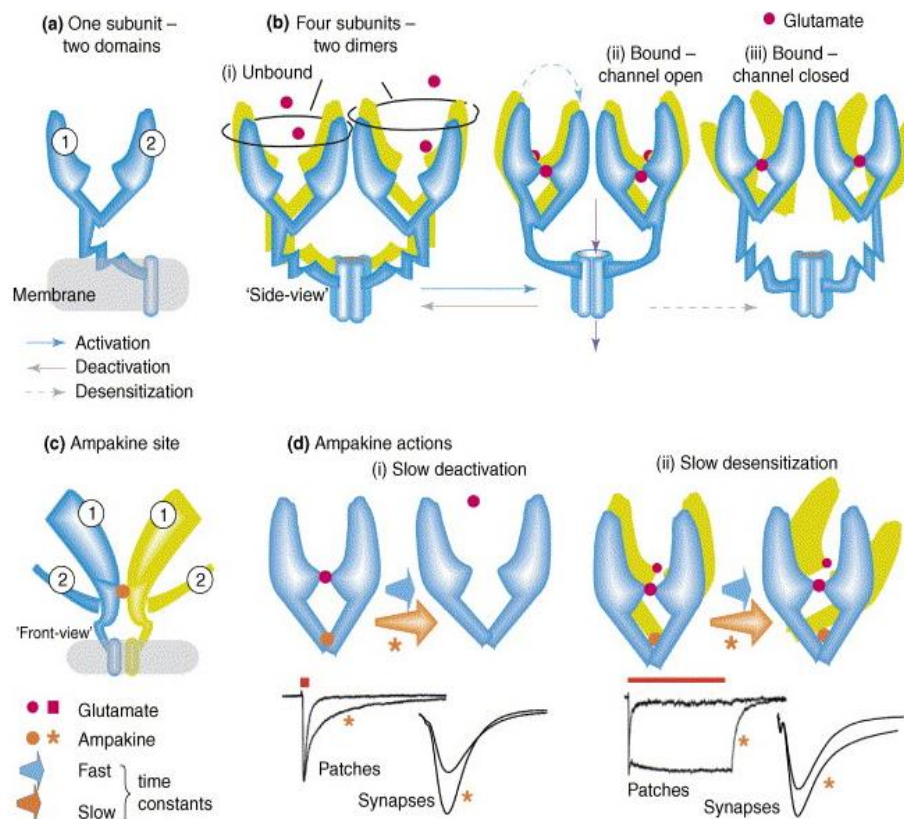
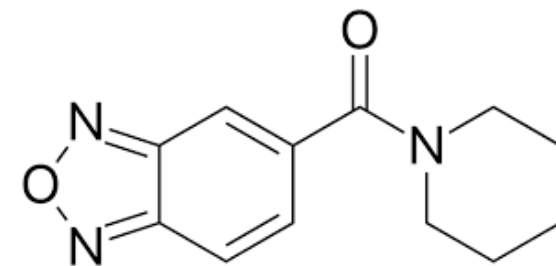
klozapine (*angl. clozapine*)

atipični antipsihotik

agonist NMDAR



AMPAkini





**HVALA ZA VAŠO
POZORNOST**

VPRAŠANJA?