

## **Synapsi**

LuK-tutkielma  
Turun yliopisto  
Bioteknologian laitos  
3/2024  
Saku Koivunen

# Table of Contents

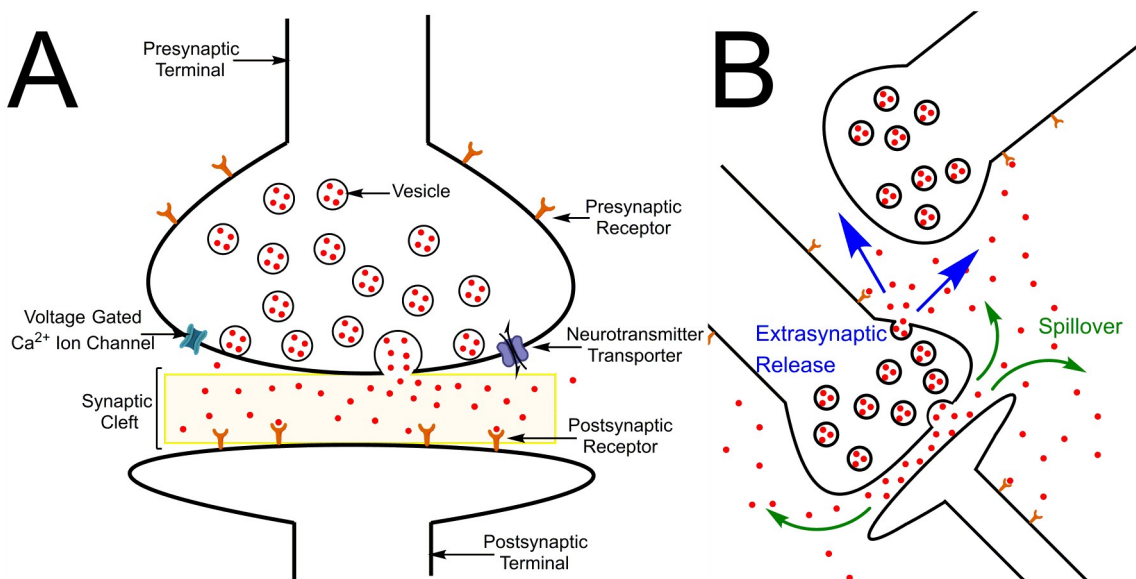
1. Johdanto.....	3
2. Erityskoneisto.....	4
2.1 Kalsuimkanavat.....	4
2.2 Degranulaatio.....	5
3. Välittäjäaineet ja reseptorit.....	8
3.1 Kysteiinisilmukkareseptorit.....	9
3.2 G-proteiinikytketyt reseptorit.....	9
3.3 Glutamaattireseptorit.....	10
3.4 Toiminta.....	12
4. Takaisinotto.....	13
5. Adheesioproteiinit.....	14
5.1 Neureksiinit.....	14
5.2 Neuroligiinit.....	14
5.3 Muut.....	14
6. Viitteet.....	16

# 1. Johdanto

Synapsi on liittymä kahden hermosolun välillä. Hermosolussa on useampia tuojahaarakkeita eli dendriittejä ja yksi viejähaarakke eli aksoni, joka voi liittyä synapsin välityksellä useampaan tuojahaarakkeeseen. Synapsi voi välittää tuojahaarakkeeseen joko aktivoivan tai inhiboivan impulssin. Useasta tuojahaarakkeesta tulevat aktivoivien ja inhiboivien impulssien yhteisvaikutus määrittää, jatkaako impulssi viejähaarakkeeseen. Aktivoivat impulssit lisäävät yhteisvaikutusta ja inhiboivat vähentävät sitä. Hermovekkoa voidaan verrata loogisiin piireihin.

Impulssi siirtyy synapsin yli kemiallisesti. Hermosolun solukalvo erottaa toisistaan sytosolin ja soluväliaineen, joiden välillä vallitsee sähkökemiallinen jännite. Sytosoli on varautunut negatiivisesti ja soluväliaine positiivisesti. Prosessi alkaa, kun solukalvon jänniteriippuvaiset natriumkanavat aukeavat ja natriumioneja virtaa soluun, minkä seurauksena jännite purkautuu. Tällöin sytosolin varaus vaihtuu positiiviseksi ja soluväliaineen negatiiviseksi. Jännitteen purkautumista kutsutaan depolarisaatioksi. Tuojahaarakkeen solukalvolla on jänniteriippuvaisia kalsiumkanavia. Kun jännite purkautuu, ne aukeavat ja kalsiumioneja virtaa soluun.

Viejähaarakkeessa on presynaptisia vesikkeleitä, jotka sisältävät välittäjäaineita. Kalsuimpitoisuuden nousu aktivoi erityskoneiston, joka vetää vesikkelit lähelle solukalvoa, jolloin vesikkelit fuusioituvat solukalvon kanssa ja niiden sisältämät välittäjäaineet vapautuvat synapsiin. Tuojahaarakkeen solukalvolla on postsynaptisia reseptoreja, joihin välittäjäaineet sitoutuvat. Reseptorit ovat ligandiriippuvaisia ionikanavia, jotka aukeavat ligandin kiinnittyessä niihin (Kuva 1). Jos synapsi on aktivoiva (*engl. excitatory*), kanavien aukeaminen saa aikaan depolarisaation. Natriumin virtaus soluun purkaa jännitteen, jolloin myös viereiset natriumkanavat aukeavat. Näin depolarisaatio etenee tuojahaarakkeessa. Etenevää depolarisaatiota kutsutaan aktivoivaksi aktiopotentiaaliksi. Jos synapsi on inhiboiva (*engl. inhibitory*), kanavien aukeaminen saa aikaan hyperpolarisaation eli jännite kasvaa suuremmaksi. Kloori-ioneja virtaa soluun sisään tai kaliumioneja ulos. Etenevää hyperpolarisaatiota kutsutaan inhiboivaksi aktiopotentiaaliksi. Aktivoivat ja inhiboivat aktiopotentiaalit yhdistyvät solun solukeskuksessa. Jos yhteisvaikutus on tarpeeksi suuri, depolarisaatio etenee viejähaarakkeeseen ja seuraavaan synapsiin.



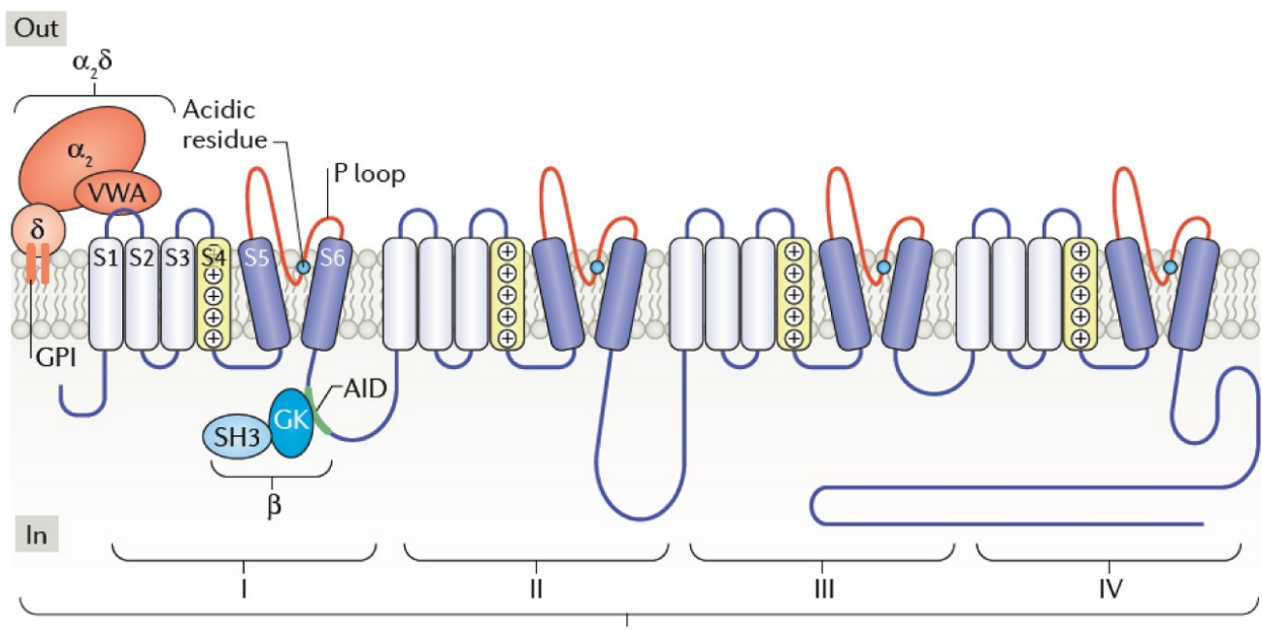
**Kuva 1.** Synaptisen välityksen vaiheet. Välitys voi tapahtua kolmella tavalla. A) Suora synaptinen välitys (direct synaptic transmission): vesikkelit fuusioituvat solukalvon kanssa aktiivisella alueella ja vapauttavat välittäjäaineet synaptiseen välitilaan (synaptic cleft). Välittäjäaineet aktivoivat postsynaptisen tuojahaarakkeen (postsynaptic terminal) postsynaptisten reseptorien (postsynaptic receptor) välityksellä. B) Ekstrasynaptinen vapautus (extrasynaptic release): vesikkelit fuusioituvat solukalvon kanssa aktiivisen alueen ulkopuolella ja vapauttavat välittäjäaineet solujen väliseen tilaan. Välittäjäaineet aktivoivat toisen hermosolun viejähaarakkeen presynaptisten reseptorien (presynaptic receptor) välityksellä. Ylivuoto (spillover): välittäjäaineet ”vuotavat” synaptisesta välitilasta ja kiinnittyvät presynaptisiin

eseptoreihin samalla tavoin kuin ekstrasynaptisessa vapautuksessa. Tämä tutkielma keskittyy suoraan synaptiseen välitykseen. Kuva julkaisusta (Shin ja muut 2019).

## 2. Erityskoneisto

Vesikkelin ja solukalvon fuusiossa keskeisessä roolissa ovat NSF (*engl.* N-ethylmaleimide sensitive factor), SNAP (*engl.* soluble NSF attachment protein), ja SNARE (*engl.* SNAP receptor), Rab3, synaptotagmiini, Munc-18, Munc-13 ja solukalvon kalsiumkanavat. Rab3 ja synaptotagmiini ovat kiinnittyneet vesikkeliin. NSF, SNAP ja Munc-18 ovat liukoisia. Kolme tärkeintä SNARE:a ovat vesikkeliin kiinnittynyt synaptobreviini-2 (*engl.* synaptobrevin-2) ja solukalvoon kiinnittyneet syntaksiini-1 (*engl.* syntaxin-1) ja SNAP-25 (*engl.* synaptosomal-associated protein, 25 kDa; ei kuulu soluble NSF attachment -proteiineihin). Synaptobreviini-2 on v-SNARE (*engl.* vesicle SNARE) ja syntaksiini-1 ja SNAP-25 ovat t-SNARE:ja (*engl.* target membrane SNARE). RIM:t (*engl.* Rab3-interacting molecules) sitoutuvat Rab3:en ja RBP:t (*engl.* RIM binding proteins) sitoutuvat RIM-molekyyleihin.

### 2.1 Kalsiumkanavat



**Kuva 2.** Kalsiumkanavan tertiäärirakenne ja  $\alpha_1$ -alaysikön primäärirakenne. Kuva muokattu julkaisusta (Dolphin ja Lee 2020).

Kalsiumkanavat muodostuvat neljästä alaysiköstä:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\delta$  ja  $\beta$ .  $\alpha_2$ - ja  $\delta$ -alaysiköitä koodaa sama geeni ja peptidi katkaistaan translaation jälkeen  $\alpha_2$ - ja  $\delta$ -alaysiköiksi. Siksi niiden muodostama kokonaisuutta kutsutaan  $\alpha_2\delta$ -alaysiköksi.  $\alpha_1$ -alaysiköitä on kymmenen erilaista ja kanavat luokitellaan niiden sisältämien  $\alpha_1$ -alaysiköiden mukaan Cav1-, Cav2- ja Cav3-kanaviksi (Taulukko 1). Cav2-kanavat toimivat keskushermostossa. Cav2-kanavat toimivat keskushermostossa. Cav1.3 toimii korvan simpukassa ja Cav1.4 verkkokalvolla. Cav1.1 ja Cav1.2 toimivat lihaskudoksessa.  $\alpha_1$ -alaysikössä on neljä domeenia (I-IV), jotka muodostuvat kuudesta transmembraanisesta segmentistä (S1-S6). S5- ja S6-segmenttien välissä on silmukka (P-silmukka). Neljä P-silmukkaa muodostavat kanavan. S4-segmentti reagoi jännitteen muutokseen.  $\alpha_2\delta$  on ankkuroitunut solukalvoon glykofosfatidylinositoliankkurilla (GPI, *engl.* glycophosphatidylinositol) ja von Willebrandin tekijä A VWA, *engl.* von Willebrand factor A) liittää sen silmukkaan  $\alpha_1$ -alaysikön I-domeenin S1- ja S2-segmenttien välissä.  $\beta$ -alaysiköitä on neljä erilaista ( $\beta_{1-4}$ ).  $\beta_4$  on yleisin

alayksikkö aivojen Cav2-kanavissa ja  $\beta_2$  korvan simpukan ja verkkokalvon Cav1-kanavissa. Niissä on SH3-domeeni ja guanylaattikinaasidomeeni (GK, *engl.* Guanylate kinase). GK-domeeni on kiinnittynyt AID-motiiviin (*engl.*  $\alpha_1$ -interaction domain)  $\alpha_1$ -alayksikön I- ja II-domeenien välissä (Kuva 2). Lisäksi Cav1.1-kanavassa on  $\gamma$ -alayksikkö.  $\gamma$ -alayksiköitä on kahdeksan erilaista ( $\gamma_{1-8}$ ), joista vain  $\gamma_1$  esiintyy kanavassa. Alayksiköt  $\gamma_{2-8}$  ovat TARP-proteiineja (katso 3.3).  $\gamma_2$  esiintyy pikkuaivoissa,  $\gamma_3$  aivokuoressa,  $\gamma_4$  hajuaistisolmussa (*engl.* olfactory bulb) ja  $\gamma_8$  hippokampuksessa. Cav2-kanavien  $\alpha_1$ -alayksikön C-terminaalipäässä on konservoituneet sekvenssit DxWC ja PxxP, joihin RIM ja RBP sitoutuvat ja yhdistävät siten kanavat vesikkeleihin (Dolphin ja Lee 2020).

## 2.2 Degranulaatio

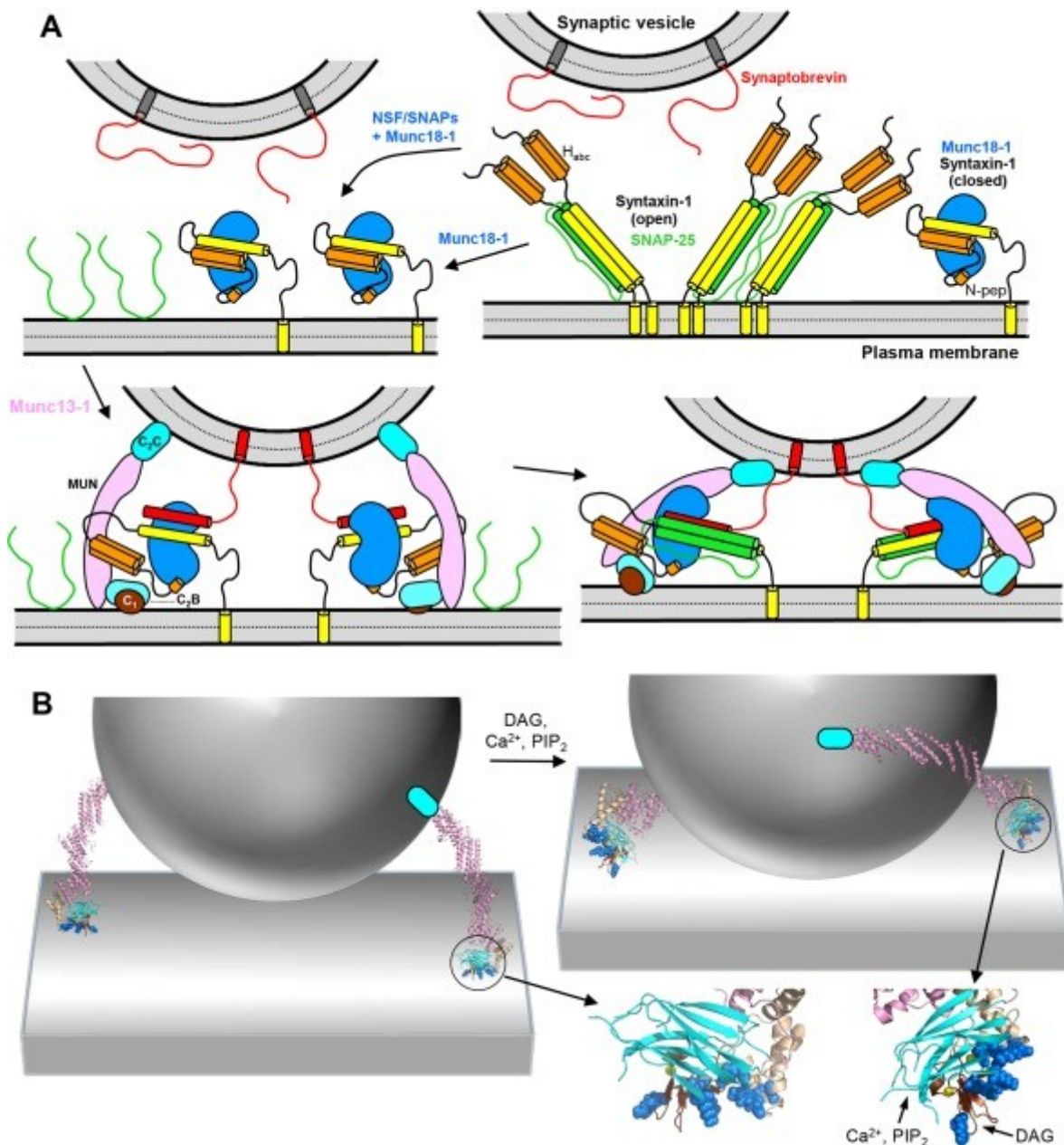
Vesikkelit on järjestetty kolmenksi pooliksi: kierrätyspooli (*engl.* recycling pool), reservipooli (*engl.* reserve pool) ja valmiuspooli (*engl.* readily releasable pool). Synapsiini (*engl.* synapsin) kokoaa vesikkelit reservipooliksi ja sitä säädelään fosforyloimalla. Synapsiinin eri isoformit koostuvat A-, B-, C-, D-, E-, F-, G-, H-, I- ja J-domeeneista. A-, B- ja C-domeenit ovat kaikissa isoformeissa. C-domeeni muodostaa tertamerin. A-domeenissa vaikutuskohta, jonka sekä proteiinikinaasi A (*engl.* PKA, protein kinase A) että CaMKI (*engl.*  $\text{Ca}^+$  / calmodulin-dependent protein kinase II) voivat fosforyloida. B-domeenissa on kaksi MAPK:n (*engl.* mitogen-activated kinase) vaikutuskohta. D-domeenissa on MAPK:n vaikutuskohta ja kaksi CaMKII:n vaikutuskohta. Niiden katalysoima synapsiinin fosforylaatio siirtää vesikkeleitä kierrätyspoolista reservipooliin. Tarkkaa mekanismia, miten fosforylaatio johtaa vesikkelien siirtoon, ei vielä tunneta. Myös mekanismi, miten synapsiini kokoaa vesikkelit kierrätyspooliksi, on huonosti tunnettu. Mekanismista on kaksi hypoteesia: ristiinkytkentämalli (*engl.* cross linking model) ja faasierotusmalli (*engl.* liquid-liquid phase separation model). Ristiinkytkentämallissa tetrameerinen synapsiini sitoo kaksi vesikkeliä yhteen. Tämän mallin mukaan kierrätyspooli on verkkomainen. Faasierotusmallissa synapsiini muodostaa oman faasin, joka ei liukene sytosoliin. Vesikkelit pysyvät tämän faasin sisällä ja synapsiinin fosforylaatio siirtää ne faasirajapinnan yli (Zhang ja Augustine 2021).

$\alpha$ -synukleiini (*engl.*  $\alpha$ -synuclein) stabiloi kierrätyspoolia sitoutumalla vesikkeliin ja synaptobreviini-2:een toisen vesikkelin pinnalla. Sen N-terminaalipäässä on kahdesta  $\alpha$ -heliksistä koostuva rakenne, joka kiinnittyy vesikkeliin ja muihin  $\alpha$ -synukleiiniyksiköihin vesikkelin pinnalla. Laskostumaton C-terminaalipää kiinnittyy synaptobreviini-2:een.  $\alpha$ -synukleiinien laskostuminen  $\beta$ -levyiksi johtaa niiden aggregoitumiseen ja Parkinsonin tautiin (Sharma ja Burré 2023).  $\beta$ - ja  $\gamma$ -synukleiinit säätelevät  $\alpha$ -synukleiinia vähentämällä sen sitoutumista vesikkeliin (Carnazza ja muut 2022).

NSF koostuu kolmesta domeenista: D1, D2 ja N-terminaalidomeeni. Synaptobreviini ja syntaksiini-1 koostuvat membraanin läpäisevästä osasta (TM, *engl.* transmembrane region) ja SNARE-motiivista (*engl.* SNARE motif), joka on laskostumaton peptidiketju. Syntaksiini-1:n rakenteessa on lisäksi  $H_{abc}$ -domeeni. Se esiintyy kahdessa konformaatioissa: suljetussa ja avoimessa. Suljetussa konformaatioissa  $H_{abc}$ -domeeni on kiinnittynyt SNARE-motiiviin. SNAP-25 on kiinnittynyt solukalvon palmitidiinankkurilla ja se koostuu kahdesta SNARE-motiivista. Yhdessä ne muodostavat SNARE-kompleksin, jossa SNARE-motiivit laskostuvat  $\alpha$ -heliksiksi. Kompleksin muodostuminen alkaa, kun SNARE-motiivit kiinnittyvät toisiinsa aminoterminalisessa päässä ja ja muodostavat coiled coil-rakenteen, jossa on neljä  $\alpha$ -heliksiä. Kun SNARE-motiivit kiertyvät toistensa ympärille, ne vetävät vesikkelin lähelle solukalvoa.

Munc-13 koostuu domeeneista  $C_1$ ,  $C_2A$ ,  $C_2B$ ,  $C_2C$  ja MUN (Kuva 4).  $C_1$ -domeeni kiinnittyy DAG-molekyylisiin solukalvolla.  $C_1$  sitoo myös sinkki-ionin.  $C_2B$  sitoo kalsiumin, jonka välityksellä se kiinnittyy fosfatidylinositoli 4,5-bisfosfaattiin (PIP<sub>2</sub>, *engl.* phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) solukalvolla.  $C_2C$  kiinnittyy vesikkeliin. MUN on suuri domeeni näiden välissä ja se on liekaavien tekijöiden (*engl.* tethering factor) homologi. Liekaavat tekijät ovat proteiineja, jotka osallistuvat

monenlaisten vesikkelien, ei vain synapsiin liittyvien vesikkelien, fuusioon. Munc-13 esiintyy kahdessa konformaatioissa: löysä tila (LS, *engl.* loose state) ja kireä tila (TS, *engl.* tight state). C<sub>1</sub>- ja C<sub>2</sub>B-domeeneissa on moniemäksien rajapinta (*engl.* polybasic interface), joka voi sitoutua solukalvoon. Kun ne ovat kiinnittyneet solukalvoon moniemäksisen rajapinnan kautta, MUN-domeeni on kohtisuorassa asemassa solukalvoon verrattuna eli Munc-13 on löysässä tilassa. Kun kalsiumioni sitoutuu C<sub>2</sub>B-domeeniin, C<sub>1</sub>- ja C<sub>2</sub>B sitoutuvat solukalvon diasyylylglyseroli- (DAG, *engl.* diacylglycerol) ja PIP<sub>2</sub>-molekyyleihin ja moniemäksinen rajapinta irtaota solukalvosta. Tämä kääntää MUN-domeenin solukalvon suuntaiseksi eli tila vaihtuu kireäksi (Kuva 3 B). Näin Munc-13 vetää vesikkelin lähemmäs solukalvoa kalsiumin vaikutuksesta. C<sub>2</sub>A muodostaa homodimeerin (Kuva 4 F). Homodimeerisessä muodossa Munc-13 ei voi katalysoida pohjustusta. αRIM hajottaa homodimeerin ja sitoutuu C<sub>2</sub>A-domeeniin (Kuva 4 G), mikä aktivoi Munc-13:n.



**Kuva 3.** A) Telakoitumisen eteneminen vaiheittain B) Munc-13-1, jonka moniemäksinen rajapinta on merkitty tumman sinisellä. Kuva julkaisusta (Rizo 2018).

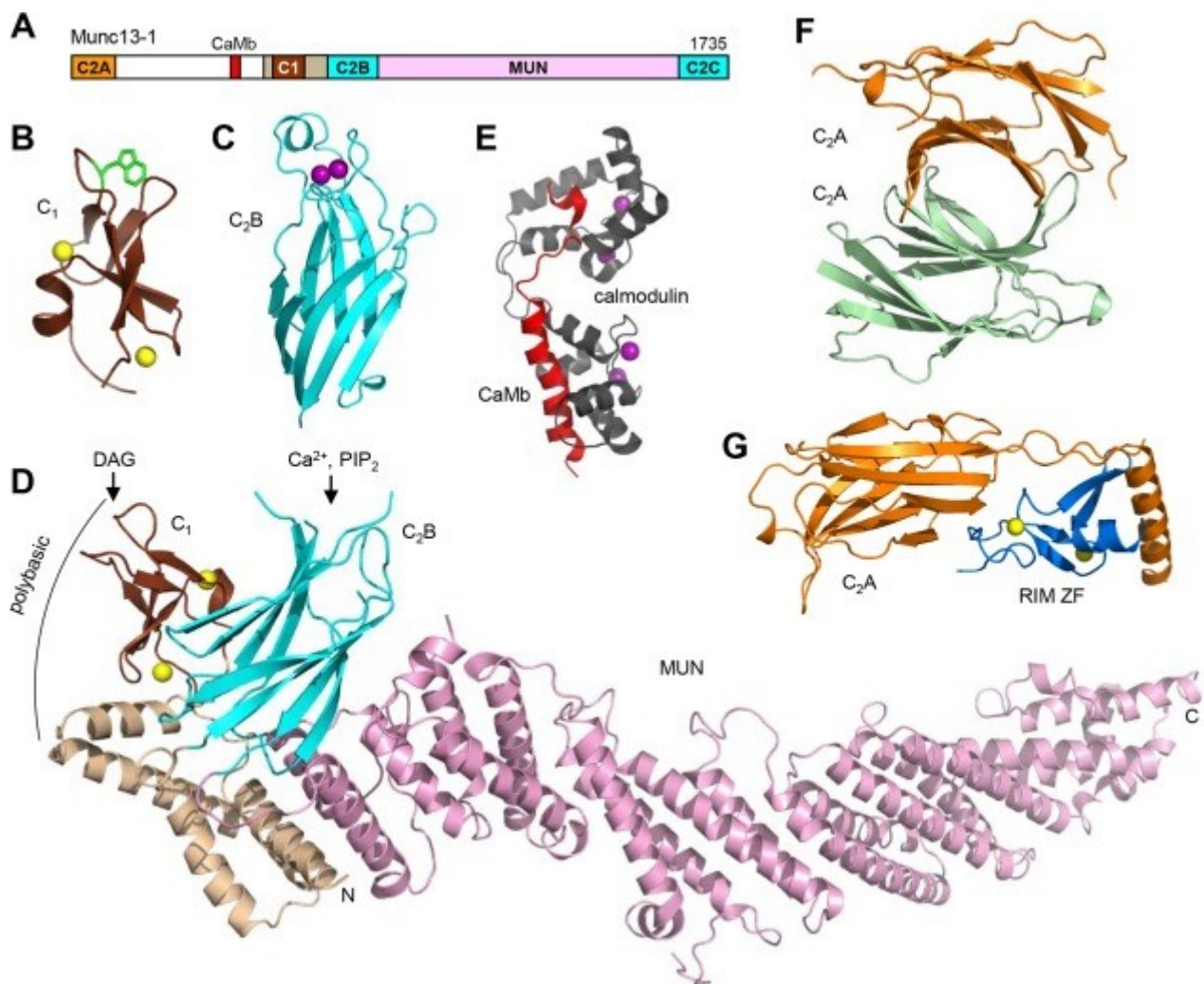
Synaptotagmiini koostuu kahdesta domeenista: C<sub>2</sub>A ja C<sub>2</sub>B, jotka koostuvat kahdesta β-levystä. C<sub>2</sub>A sitoo kaksi ja C<sub>2</sub>B kolme kalsiumionia. C<sub>2</sub>B-domeenissa on moniemäksinen rajapinta ja

primäärirajapinta (*engl.* primary interface). Moniemäksinen rajapinta sitoutuu solukalvon PIP<sub>2</sub>-molekyyliin ja primäärirajapinta sitoutuu SNARE-kompleksiin.

SNARE-kompleksin muodostuminen on tarkkaan säädelty prosessi. Se voi muodostua spontaanisti, mutta  $\alpha$ SNAP tarttuu siihen ja estää sitä kiertymästä loppuun. Näin fuusiota ei tapahdu ilman kalsiumia. Neljä  $\alpha$ SNAP-yksikköä tarttuu SNARE-kompleksiin ja ympäröi sen.  $\alpha$ SNAP:n rakenteessa on hydrofobinen silmukka, jolla se kiinnittyy myös solukalvoon. NSF tarttuu niihin siten, että N-terminaalidomeenit kerääntyvät  $\alpha$ SNAP-SNARE-kompleksin ympärille ja D1- ja D2-domeenit muodostavat heksameerisen renkaan. Näin muodostuu 20S-kompleksi. NSF purkaa SNARE-kompleksin hydrolysoimalla ATP:tä ja SNARE:t vapautuvat. Syntaksiini-1 ja SNAP-25 voivat myös muodostaa solukalvolle SNARE-kompleksin, jossa on kaksi syntaksiini-1-yksikköä.  $\alpha$ SNAP ja NSF purkavat tällaisen kompleksin samalla mekanismilla. Syntaksiini-1 esiintyy SNARE-kompleksissa avoimessa konformaatioissa ja erikseen suljetussa konformaatioissa.

Reservipooli koostuu vesikkeleistä, jotka sijaitsevat solukalvon läheisyydessä. Vesikkelin siirtyminen reservipoolista valmiuspooliin alkaa telakoinnilla (*engl.* docking, Kuva 3 A). Munc-18-1 koostuu neljästä domeenista: D1, D2, D3a ja D3b. Telakointi alkaa, kun syntaksiini-1 kiinnittyy rakoon D1- ja D3a-domeenien välissä. Munc-13 kiinnittyy solukalvoon ja vesikkeliin ja kiinnittyy syntaksiini-1:n linkkerialueeseen H<sub>abc</sub>-domeenin ja SNARE-motiivin välissä, mikä avaa syntaksiini-1:n rakenteen. Synaptobreviini ja SNAP-25 pääsevät kiinnittymään syntaksiini-1:n SNARE-motiiviin, mikä aloittaa SNARE-kompleksin muodostumisen. Munc-18-1 sitoo myös synaptobreviiniä. Vielä ei tiedetä, sitooko se molempia samaan aikaan, mutta asiasta on saatu viitteitä hiivakokeissa. Vps33 on munc-18-1:n homologi, joka osallistuu vakuolifusioon. Se sitoo Vam3:n (syntaksiini-1:n homologi) ja Nyv1:n (synaptobreviinin homologi). Niiden sitoutumiskohdat ovat sellaisessa asemassa, että samanaikainen sitoutuminen asettaa SNARE-motiivien N-terminaalipäät lähelle toisiaan, mikä suosii SNARE-kompleksin muodostumista. Telakoitu vesikkeli vaatii vielä pohjustuksen (*engl.* priming). Pohjustus tapahtuu, kun synaptotagmiini kiinnittyy solukalvoon ja SNARE-kompleksiin, mikä estää SNARE-kompleksin sulkeutumista etenemästä. Munc-13:n konformaatio voi muuttua kireään tilaan myös ilman kalsiumia kompleksiin-säätelijän vaikutuksesta. Kompleksiinin rakenteessa on keskuskierre (*engl.* central helix), jolla se kiinnittyy SNARE-kompleksiin. Se kiinnittyy solukalvoon aminoterminaalipäässä ja vesikkeliin karboksyyli-terminaalipäässä. Kun kompleksiini kiinnittyy SNARE-kompleksiin, se pakottaa kompleksin etenemään, mikä vetää vesikkelin lähemmäs solukalvoa ja siten pakottaa Munc-13:n kireään tilaan. Kun kalsiumia virtaa soluun, se kiinnittyy sitoutumiskohtaansa synaptotagmiinissa, jolloin sitoutumiskohta kiinnittyy kalsiumin välityksellä solukalvoon ja primäärirajapinta irtoaa SNARE-kompleksista. SNARE-kompleksi kiertyy loppuun ja vetää vesikkelin kiinni solukalvoon, jolloin vesikkeli fuusioituu solukalvon kanssa. Synaptotagmiiniin kiinnittynyt kalsium häiritsee solukalvon rakennetta, mikä edistää fuusiota (Rizo 2022).





**Kuva 4.** A) Munc-13-1:n primäärirakenne B-D) Eri domeenit E) Munc-13-1 kiinnittyy myös kalmoduliiniin. F) Kaksi yksikköä muodostaa homodimeerin C<sub>2</sub>A-domeenien välityksellä. G) Munc-13-1 aktivoituu, kun RIM hajottaa homodimeerin ja kiinnittyy C<sub>2</sub>A-domeeniin. Kuva julkaisusta (Rizo 2018).

### 3. Välittäjäaineet ja reseptorit

Reseptoreja on kahdenlaisia: metabotrooppisia (*engl.* metabotropic) ja ionotrooppisia (*engl.* ionotropic). Ionotrooppiset reseptorit ovat ligandiriippuvaisia ionikanavia. Metabotrooppiset reseptorit ovat G-proteiinikytkettyjä reseptoreja. Ionotrooppisia reseptoreja on kolmenlaisia: kysteiinisilmukkareseptoreja (*engl.* cys-loop receptor), glutamaattireseptoreja ja P2X-resseptoreja. Kysteiinisilmukkareseptorien nimi tulee jokaisen alayksikön rakenteesta olevasta silmukasta, jossa kaksi kysteiniä muodostaa rikkisillan. P2X-reseptorit ovat trimeerisiä reseptoreja, joiden välittäjäaine on ATP. Noin 80 % kaikista reseptoreista on glutamaattireseptoreja, 20 % kysteiinisilmukkareseptoreja ja 1 % metabotropisia tai P2X-reseptoreja. Yksi välittäjäaine voi olla spesifinen ionotrooppiselle ja metabotrooppiselle reseptorille, mutta ei kahdelle erilaiselle ionotrooppiselle reseptorille. Useimmille hermosoluille pätee Dalen periaate eli yhdessä hermosolussa toimii vain yksi välittäjäaine. Poikkeuksena samassa hermosolussa voi toimia  $\gamma$ -aminovoihappo (*engl.* gamma-aminobutyric acid, GABA) ja glutamaatti, GABA ja asetylikoliini, GABA ja dopamiini, glutamaatti ja asetylikoliini (katso 3.4) tai glutamaatti ja dopamiini. Silloinkin eri välittäjäaineet toimivat eri synapseissa. Poikkeuksena ATP varastoidaan presynaptisessa viejähaarakeessa samaan vesikkeliin asetylikoliinin, histamiinin, serotoniinin, noradrenaliinin, adrenaliinin ja dopamiinin kanssa, joten ne vapautetaan samassa synapsissa. GABA:n yhteistoiminta asetylikoliinin ja dopamiinin kanssa voi liittyä Nlgn2:n esiintymiseen (Südhof 2017) (katso 5.2.).



### 3.1 Kysteiinisilmukkareseptorit

Välittäjäaineista GABA ja glysiini toimivat inhiboivissa synapseissa. Ionotrooppisia GABA-reseptoreja kutsutaan GABA<sub>A</sub>-reseptoreiksi. GABA<sub>A</sub>- ja glysiinireseptorit ovat kloorikanavia. Ne ovat kysteiinisilmukkareseptoreja. Kun välittäjäaine sitoutuu reseptoriin, kanava aukeaa ja negatiivisesti varautuneet kloori-ionit virtaavat soluun, mistä seuraa hyperpolarisaatio ja inhibitorinen aktiopotentiaali. Glysiinireseptorin alayksiköitä on viittä erilaista luokkaa: neljä  $\alpha$ -tyyppiä ja yksi  $\beta$ -tyyppi. Reseptorit voivat olla homopentameerisia tai heteropentameerisia. Heteropentameerieissa kumpaakin tyyppiä on vähintään kaksi kappaletta: kaksi  $\alpha$ -alayksikköä ja kolme  $\beta$ -alayksikköä tai kolme  $\alpha$ -alayksikköä ja kaksi  $\beta$ -alayksikköä. GABA<sub>A</sub>-reseptorin alayksiköitä on 19 luokkaa, jotka jaetaan kahdeksaan tyyppiin:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho$  ja  $\sigma$ . Yleisimmässä heteropentameerisessa GABA<sub>A</sub>-reseptorissa on kaksi  $\alpha$ -, kaksi  $\beta$ -, ja yksi  $\gamma$ - tai  $\delta$ -alayksikkö. Pentameerisessa reseptorissa on kaksi GABA:n sitoutumiskohtaa, jotka sijaitsevat  $\alpha$ - ja  $\beta$ -alayksiköiden välissä (Kasaragod ja Schindelin 2018). Bentsodiatsepiinit sitoutuvat  $\alpha$ - ja  $\gamma$ -alayksiköiden väliin.  $\alpha$ -alayksiköitä on kuusi erilaista ( $\alpha 1$ - $\alpha 6$ ). Bentsodiatsepiinin sitoutuminen reseptoriin-öö edellyttää, että  $\alpha$ -alayksikössä on sitoutumiskohdassa histidiini.  $\alpha 4$ - ja  $\alpha 6$ -alayksiköissä on histidiinin paikalla arginiini, joten bentsodiatsepiinit sitoutuvat vain reseptoreihin, joissa  $\gamma$ -alayksikön viereinen  $\alpha$ -alayksikkö on  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  tai  $\alpha 5$  (Wafford ja muut 2004).  $\alpha$ -alayksiköt ovat N-glykosyloituja. Glysiini- ja GABA<sub>A</sub>-reseptorien rakenne tunnetaan huonosti, mutta homopentameeriset  $\alpha 1$ - ja  $\alpha 3$ -glysiinireseptoreilla ja  $\beta 3$ -GABA<sub>A</sub>-reseptoreilla on samanlainen rakenne. Primäärirakenne alkaa solunulkoisella domeenilla. Sen sekundäärirakenne on  $\beta$ -leyrakenne, joka koostuu kymmenestä  $\beta$ -säikeestä. Primäärirakenteessa solunulkoista domeenia seuraa neljä solukalvon läpäisevää  $\alpha$ -heliksiä (TM1-TM4) ja niitä yhdistävät silmukat. Viisi TM2-kierrettä muodostavat ionikanavan (Kasaragod ja Schindelin 2018).

Aktivoivat välittäjäaineista asetyylikoliini ja serotoniini sitoutuvat sekä ionotrooppisiin että metabotrooppisiin reseptoreihin. Ionotrooppisia asetyylikoliinireseptoreja kutsutaan nikotiinisiksi asetyylikoliinireseptoreiksi, koska niihin sitoutuu asetyylikoliinin lisäksi nikotiini. Serotoniinireseptorit (5-HT) jaetaan seitsemään alatyyppeihin (5-HT<sub>1</sub> – 5-HT<sub>7</sub>). 5-HT<sub>3</sub> on ionotrooppinen ja kaikki muut alatyypit ovat metabotropisia. Nikotiiniset asetyylikoliinireseptorit ja 5-HT<sub>3</sub>-reseptorit ovat kysteiinisilmukkareseptoreja.

### 3.2 G-proteiinikytketyt reseptorit

Metabotrooppiset reseptorit ovat G-proteiinikytkettyjä reseptoreja. Kun välittäjäaine sitoutuu reseptoriin, G-proteiinin alfa-alayksikköön sitoutunut GDP irtoaa ja tilalle tulee GTP. G-proteiinin alfa-alayksikkö irtoaa beeta-gamma-alayksiköstä. G-proteiineja on kolmenlaisia: G<sub>i</sub>-kytkettyjä, G<sub>s</sub>-kytkettyjä ja G<sub>q</sub>-kytkettyjä. G<sub>i</sub>-proteiinin G <sub>$\beta\gamma$</sub> -alayksikkö avaa solukalvolla kaliumkanavan, esimerkiksi GIRK-kanavan (*engl.* G-protein -gated inward rectifying K<sup>+</sup>) (Gassmann ja Bettler 2012). Positiivisesti varautuneet kaliumionit virtaavat solusta ulos, mistä seuraa hyperpolarisaatio ja inhibitorinen aktiopotentiaali.  $\alpha$ -alayksikkö kiinnittyy solukalvolla adenyylylisyklaasiin ja inhiboi sen, mistä seuraa sytosolin cAMP-pitoisuuden lasku, joka inhiboi proteiinikinaasi A:n (PKA), koska PKA on riippuvainen cAMP:stä. Metabotrooppiset GABA-reseptorit (GABA<sub>B</sub>-reseptorit) ovat dimeerisiä G<sub>i</sub>-proteiinikytkettyjä reseptoreja. Alayksiköt muodostavat C-terminaalisen coiled coil -rakenteen ja kiinnittyvät siten toisiinsa. Myös muut välittäjäaineet, jotka toimivat muuten aktivoivina, voivat toimia inhiboivina, jos synapsissa on metabotrooppinen reseptori, joka on G<sub>i</sub>-kytketty. G<sub>s</sub>-proteiinin G <sub>$\beta\gamma$</sub> -alayksikkö avaa natriumkanavan. Positiivisesti varautuneet natriumionit virtaavat soluun, mistä seuraa depolarisaatio ja eksitatorinen aktiopotentiaali. G <sub>$\alpha$</sub> -alayksikkö aktivoi adenyylylisyklaasia, mikä nostaa cAMP-pitoisuutta ja aktivoi PKA:ta. G <sub>$\alpha$</sub> -proteiinin G <sub>$\alpha$</sub> -alayksikkö aktivoi fosfolipaasi C  $\beta$ :n (PLC $\beta$ , *engl.* phospholipase C  $\beta$ ), joka hajottaa solukalvon PIP<sub>2</sub>:n

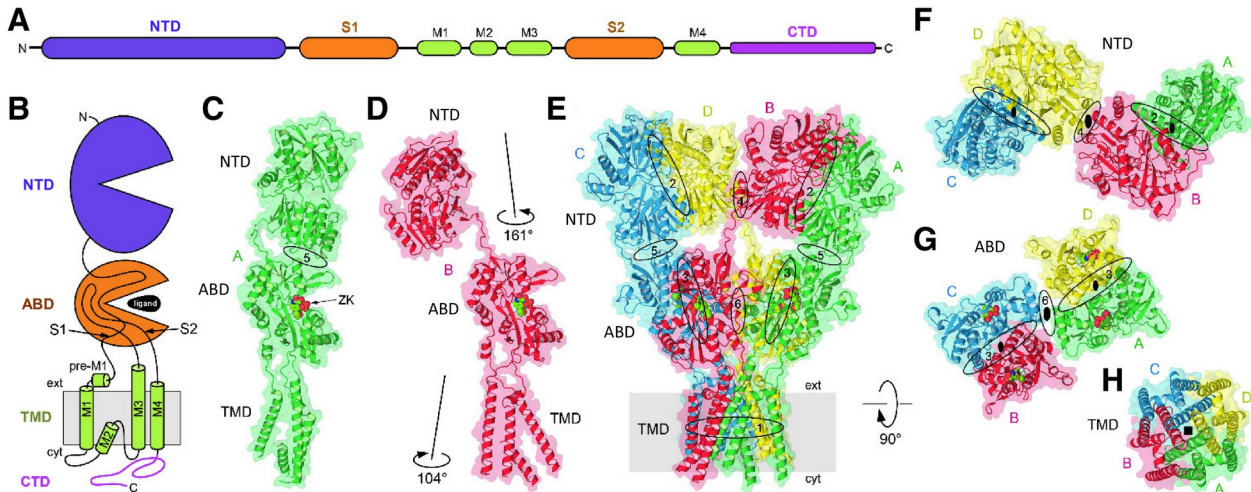
DAG:ksi ja inositolitrisfosfaatiksi (IP<sub>3</sub>, *engl.* inositol trisphosphate). DAG aktivoi proteiinkinaasi C:n (PKC, *engl.* protein kinase C) ja IP<sub>3</sub> vapauttaa kalsiumia solulimakalvostosta (endoplasmic reticulum). Kalsiumionit sitoutuvat kalmoduliiniin, joka sitoutuu kalsineuriiniin. PKA:lla, PKC:llä ja kalsineuriinilla on soluissa omia säätelytehtäviä.

Metabotrooppiset serotoniinireseptorit jakautuvat kuuteen alatyyppiin. Alatyypin 5-HT<sub>1</sub> reseptoreja on viisi erilaista (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> ja 5-HT<sub>1F</sub>). Ne ovat G<sub>i</sub>-proteiinikytkettyjä. 5-HT<sub>1B</sub> ja 5-HT<sub>1D</sub> liittyvät migreeniin. Alatyypin 5-HT<sub>2</sub> reseptoreja on kolme (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> ja 5-HT<sub>2C</sub>). Ne ovat G<sub>q</sub>-proteiinikytkettyjä. 5-HT<sub>2A</sub> ja 5-HT<sub>2B</sub> liittyvät huumeisiin. LSD vaikuttaa niiden kautta. Ne aktivoivat LSD:n sitoutumisen seurauksena β-arrestinia. 5-HT<sub>2C</sub> esiintyy ruoansulatuskanavassa ja osallistuu syömisen säätelyyn. Alatyypin 5-HT<sub>5</sub> reseptoreja on kaksi (5-HT<sub>5A</sub> ja 5-HT<sub>5B</sub>). Ne ovat G<sub>i</sub>-kytkettyjä. 5-HT<sub>5B</sub> on ainoa serotoniinireseptori, jota ei esiinny ihmisillä missään kudoksessa. Alatyypin 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ja 5-HT<sub>7</sub> reseptoreja on vain yksi. Ne kaikki ovat G<sub>s</sub>-proteiinikytkettyjä (Parajulee ja Kim 2023).

Kaikki dopamiini- ja noradrenaliinireseptorit ovat metabotrooppisia. Niitä on viisi (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>). D<sub>1</sub> ja D<sub>5</sub> ovat G<sub>s</sub>-kytkettyjä. D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ja D<sub>4</sub> ovat G<sub>i</sub>-kytkettyjä. Noradrenaliinireseptorit jaetaan α- ja β-perheisiin. α-reseptoreja on kaksi (α<sub>1</sub> ja α<sub>2</sub>). β-reseptoreja on kolme (β<sub>1</sub>-β<sub>3</sub>). α<sub>1</sub> on G<sub>q</sub>-kytketty ja α<sub>2</sub> G<sub>i</sub>-kytketty. β-reseptorit ovat G<sub>s</sub>-kytkettyjä. Beetasalpaajat ovat yleisesti käytettyjä lääkkeitä, jotka estävät β-reseptorien toiminnan. Vastaavasti alfasalpaajat estävät α-reseptorien toiminnan. Metabotrooppisia asetyylikoliinireseptoreja kutsutaan muskariinisiksi asetyylikoliinireseptoreiksi, koska niihin sitoutuu asetyylikoliinireseptorien lisäksi muskariini. Niitä on viisi (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>). M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> ja M<sub>5</sub> ovat G<sub>q</sub>-kytkettyjä. M<sub>2</sub> ja M<sub>4</sub> ovat G<sub>i</sub>-kytkettyjä. D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> ja α<sub>2</sub> voivat toimia myös presynaptisissa aksoneissa. Ne inhiboivat välittäjäaineen vapautusta G<sub>βγ</sub>-alaysikön välityksellä ja muodostavat negatiivisen takaisinkytkentäsilman.

### 3.3 Glutamaattireseptorit

Glutamaattireseptoreja ovat N-metyyli-D-asparagiinihapporeseptorit (NMDA, *engl.* N-methyl-D-aspartic acid), AMPA-reseptorit (*engl.* α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), kainaatireseptorit ja delta-reseptorit. Kaikki sitovat spesifisen välittäjäaineen lisäksi glutamaattia. NMDA-reseptorit ovat kalsiumkanavia. Kun kalsium virtaa soluun, se sitoutuu kalmoduliiniin ja aktivoi CaMKII:n. Muut glutamaattireseptorit ovat kalium- ja natriumkanavia. AMPA-reseptorien liikkeitä solukalvolla säätelee PSD-95, joka on ankkuroitunut solukalvolle. Siinä on kolme PZD-domeenia (PZD 1-PZD 3), yksi SH3-domeeni ja guanylaattikinaasidomeeni. AMPA-reseptori liittyy PSD-95-ankkuriin TARP-proteiinien (*engl.* transmembrane AMPA receptor proteins) välityksellä. TARP:n transembraanidomeeni liittyy AMPA-alaysikköön eli yhteen AMPA-reseptoriin sitoutuu neljä TARP-ysikköä. TARP:n karboksyyli-terminaalipäässä on PBM-motiivi (*engl.* PZD binding motif), joka sitoutuu PSD-95:n PZD 2-domeeniin. NMDA-reseptori säätelee CaMKII:n ja PSD-95:n välityksellä AMPA-reseptoria, mutta säätelyn tarkkaa mekanismia ei vielä tunneta (Díaz-Alonso ja Nicoll 2021). Myös RIM-molekyyleissä on PDZ-domeeni, jonka välityksellä ne sitoutuvat kalsiumkanaviin.



**Kuva 5.** A) Glutamaattireseptorin alayksikön primäärirakenne. B) Glutamaattireseptorin alayksikön tertiäärirakenne. C-H) Homotetrameerisen GluA2-AMPA-reseptorin rakenne. Alayksiköt A ja C ovat eri konformaatioissa kuin B ja C. Heterotetrameerisilla glutamaattireseptoreilla on samanlainen symmetria. Kuva julkaisusta (Hansen ja muut 2021).

Glutamaattireseptorit ovat tetrameerisia. AMPA-reseptorien alayksiköitä on neljä erilaista (GluA1-GluA4). Reseptori voi koostua kahdesta GluA1-alayksiköstä ja kahdesta GluA2-alayksiköstä, kahdesta GluA2-alayksiköstä ja kahdesta GluA3-alayksiköstä, kahdesta GluA3-alayksiköstä ja kahdesta GluA1-alayksiköstä tai se voi olla homomeerinen eli koostua neljästä samanlaisesta alayksiköstä. Kainaatireseptorien alayksiköitä on viisi erilaista (GluK1-GluK5). Jos reseptori on heteromeerinen, kaksi alayksikköä on GluK1, GluK2, tai GluK3 ja toiset kaksi alayksikköä ovat GluK4 tai GluK5. Jos reseptori on homomeerinen, alayksiköt ovat GluK1, GluK2 tai GluK3. Deltareseptorien alayksiköitä on kaksi erilaista (GluD1-GluD2) ja reseptori on aina homomeerinen (Hansen ja muut 2021).

NDMA-reseptorien alayksiköitä on seitsemän erilaista (GluN1, GluN2A-GluN2D ja GluN3A-GluN3B). Reseptorit koostuvat kahdesta GluN1-alayksiköstä ja kahdesta GluN2-alayksiköstä. GluN2-alayksikkö voi olla mikä vain neljästä alatyypistä ja kaksi GluN2-alayksikköä voivat olla eri alatyyppejä. GluN2 sitoo glutamaattia ja GluN1 glysiiniä (Hansen ja muut 2018). Myös GluN3 sitoo glysiiniä. GluN1 voi muodostaa myös GluN3:n kanssa tetrameerin, jossa kumpaakin alayksikköä on kaksi kappaletta. Tällainen tertameeri ei kuitenkaan voi toimia synapsissa, jonka välittäjäaine on glutamaatti ja sen merkitys on epäselvä (Hansen ja muut 2021). NMDA-reseptoreja on havaittu myös presynaptisissa viejäharakkeissa, mutta niidenkin merkitys on epäselvä (Dedek ja Hildebrand 2022). AMPA-, -kainaatireseptorit ja NMDA-reseptorit toimivat kaikki samassa synapsissa. Sen sijaan deltareseptorien ei ole havaittu toimivan hermosolujen väliseen tiedonsiirtoon ja niidenkin merkitys on epäselvä.

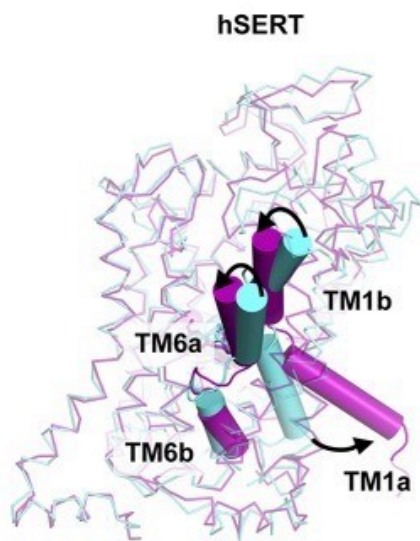
Glutamaattireseptorin alayksikkö koostuu neljästä domeenista: karboksiterminaalinen domeeni (CTD, *engl.* C-terminal domain), transmembraaninen domeeni (TMD, *engl.* transmembrane domain), agonistin sitova domeeni (ABD, *engl.* agonist binding domain) ja aminoterminaalinen domeeni (NTD, *engl.* N-terminal domain). Transmembraaninen domeeni muodostuu kolmesta alfakierteestä (M1, M3 ja M4) ja yhdestä silmukasta (M2). Agonistin sitova domeeni muodostuu kahdesta segmentistä (S1 ja S2) ja se muodostaa aukon, johon välittäjäaine sitoutuu. Aminoterminaalinen domeeni on saman muotoinen. Neljä transmembraanista domeenia muodostavat ionikanavan (Kuva 5). NDMA-reseptorien GluN1-alayksiköiden M2-silmukassa asparagiinipäätteet (N-asemassa) muodostavat pullonkaulan, joka valikoi läpäisevät ionit. Asparagiinipäätteet GluN2-alayksiköiden yhtä seuraavassa asemassa (N +1 -asemassa) osallistuvat pullonkaulan muodostumiseen.

Transmembraanidomeenit ovat kiinnittyneet toisiinsa niin, että niiden välillä on nelinkertainen symmetria. ABD-domeenin kohdalla symmetria muuttuu kahdesta dimeeristä koostuvaksi dimeeriksi. Reseptorin ABD-domeenien välissä asemassa 3 (Kuva 5) on kolme sitoutumiskohtaa (kohdat I-III), joihin monet allosteeriset säätelijät sitoutuvat. Esimerkiksi AMPA-reseptorin positiivinen allosteerinen säätelijä (PAM, positive allosteric modulator) syklotiasidi (kauppanimillä Anhydron, Acquirel, Doburil, Fluidil, Renazide, Tensodiural ja Valmiran) sitoutuu kohtiin I ja III. Toinen PAM anirasetaami (Draganon, Sarpul, Ampamet, Memodrin ja Referan) sitoutuu kohtaan II. NDMA-reseptorissa ATD-domeenien väliin asemaan 2 (Kuva 5) sitoutuu negatiivinen allosteerinen säätelijä ifenprodiili (Cerocral, Dilvax, Vadilex) (Hansen ja muut 2018).

### 3.4 Toiminta

Noradrenaliini toimii sympaattisessa hermostossa ja asetyylikoliini parasympaattisessa hermostossa (asetyylikoliini toimii myös sympaattisessa hermostossa). Asetyylikoliini toimii myös hermo-  
lihasliitoksessa motoneuronin ja lihassolun välissä. Motoneuronit voivat muodostaa muiden hermosolujen, esimerkiksi Renshaw:n solujen kanssa synapseja, joissa välittäjäaineena toimii glutamaatti. Motoneuroni vapauttaa Renshaw:n soluun glutamaattia, jonka seurauksena Renshaw:n solu vapauttaa motoneuroniin glysiiniä ja muodostaa siten negatiivisen takaisinkytkentäsilman (Südhof 2021). *Clostridium tetani* -bakteerin myrkyt estävät Renshaw:n solujen toiminnan ja aiheuttavat siten jäykkäkouristuksen. Keskushermostossa hermosolut muodostavat reittejä, joiden katsotaan alkavan kohdasta, jossa niiden solukeskukset sijaitsevat. Viejähaarakkeiden kautta ne vapauttavat välittäjäaineita muualle ja aktivoivat seuraavan reitin. Viejähaarakkeet voivat olla jopa kymmeniä senttimetrejä pitkiä, joten välittäjäaineet voidaan vapauttaa kauaskin reitin alusta. Peräkkäiset reitit muodostavat järjestelmiä. Esimerkiksi mesokortikolimbinen järjestelmä, joka alkaa VTA:lta (*engl.* ventral tegmental area), on dopaminerginen eli sen ensimmäinen välittäjäaine on dopamiini. VTA:lta lähtevät viejähaarakkeet vapauttavat dopamiinia hippokampuskeeseen, manteliumakkeeseen, NAc:iin (*lat.* nucleus accumbens) ja PFC:iin (*engl.* prefrontal cortex), minkä seurauksena hippokampus, manteliumake ja PFC vapauttavat glutamaattia NAc:iin. NAc vapauttaa GABA:a VTA:han ja muodostaa negatiivisen takaisinkytkentäsilman. VTA vastaanottaa muilta järjestelmiltä viestejä glutamaatin, GABA:n, serotoniinin, noradrenaliinin ja asetyylikoliinin välityksellä (Morikawa ja Paladini 2011). Mesokortikolimbiseen järjestelmään kuuluu esimerkiksi palkitsemisreitti, joten se liittyy läheisesti riippuvuuksiin.

## 4. Takaisinotto

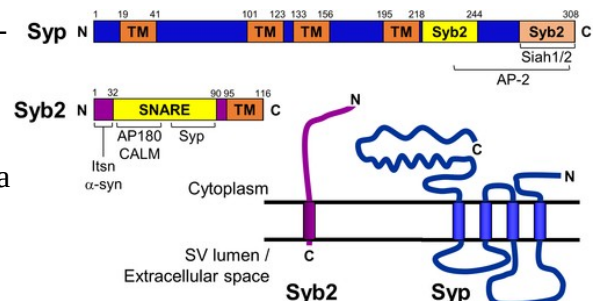


**Kuva 6.** TM1 ja TM6  $O_o$ -tilassa on merkitty syaanilla ja  $I_o$ -tilassa magentalla. Kuva julkaisusta (Joseph ja muut 2019).

( $I_{occ}$ , engl. Inward-Occluded) ja sisältä avoin ( $I_o$ , engl. Inward-Open) (Kuva 6). TM1a, TM1b, TM6a ja TM6b liikkuvat saranallisen oven tavoin rakojen reunojen välillä. Ulkoa avoimessa tilassa TM1b ja TM6a ovat raon reunalla, mikä jättää sitoutumiskohdan avoimeksi ulkopuolella. Samaan TM1a ja TM6b ovat sisäpuolisen raon vastakkaisella reunalla, mikä sulkee sitoutumiskohdan sisäpuolelta. Ulkoa avoimessa tilassa välittäjäaine, natrium ja kloori voivat sitoutua ulkopuolella sitoutumiskohtaan. TM1b ja TM6a liikkuvat keskelle rakoa, mikä sulkee sitoutumiskohdan ulkopuolelta eli tila vaihtuu ulkoa tukituksi. Kun TM1b ja TM6a siirtyvät raon vastakkaiselle reunalle ja samaan aikaan TM1a ja TM6b siirtyvät raon keskelle, tila vaihtuu sisältä tukituksi. Kun TM1a ja TM6b siirtyvät vielä raon keskeltä vastakkaiselle reunalle, tila vaihtuu sisältä avoimeksi ja välittäjäaine, natrium ja kloori vapautuvat sytosoliin (Joseph ja muut 2019). Yleisimmin käytettäviä masennuslääkkeitä ovat selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI, engl. selective serotonin reuptake inhibitors), jotka estävät SLC6A4-geenin (Taulukko 1) koodaaman serotoniinkanavan (hSERT, kuva 6) toiminnan. Solussa välittäjäaineet siirretään vesikkeliin omaa kuljetuskanavaa pitkin. Vesikkelikalvolla V-ATPaasi pumppaa vetyioneja vesikkeliin. Tämä luo vetyionigradientin, jonka voimalla kuljetus tapahtuu. Glutamaatti- ja aspartaattikanavat kuuluvat SLC17-perheeseen. Dopamiini-, noradrenaliini-, serotoniini- ja asetyylikoliinikanavat kuuluvat SLC18-perheeseen. GABA- ja glysiinikanavat kuuluvat SLC32-perheeseen (Omote ja muut 2016).

Fuusion jälkeen SNARE-kompleksi jää solukalvolle ja intersektiini-1 (engl. intersectin-1) tarttuu siihen. NSF ja  $\alpha$ SNAP hajottavat SNARE-intersektiini-1-kompleksin ja synaptobreviini-2 jää vapaana solukalvolle. AP180 (engl. adaptor protein 180) ja CALM (engl. clathrin assembly lymphoid myeloid leukemia protein) ovat sytosolisia proteiineja, joiden aminoterminaalipää on laskostunut ANTH-domeeniksi (engl. AP180 N-terminal homology) ja karboksyyli-terminaalipää on laskostunut. Paikallinen PIP2 sitoo ANTH-domeenin solukalvolle. Synaptobreviini-2:n SNARE-motiivin aminoterminaalipää sitoutuu ANTH-domeeniin ja

Välittäjäaineet otetaan takaisin soluun kuljetuskanavaa pitkin. Kanavat ovat natriumsymporttereita (NSS, engl. neurotransmitter sodium symporters) ja kuuluvat SLC6-perheeseen (engl. solute carrier 6). Yhden välittäjäainemolekyylin mukana siirtyy kaksi natriumionia ja yksi kloori-ioni. Ne muodostuvat kahdestatoista transmembraanisesta alfaheliksistä (aminoterminaalipäästä alkaen TM1-TM12). Kanavassa on solun sisä-, ja ulkopuolella kaksi symmetristä rakoa, joiden välissä on välittäjäaineen, natriumin ja kloorin sitoutumiskeskus. Raot kapenevat sitoutumiskohtaa kohti. TM1, TM6 ja TM12 eivät jatku yhtenäisenä solukalvon läpi, vaan ne ovat jakautuneet kahteen osaan. Jakautuneiden heliksien pätkät on nimetty niin, että N-terminaalinen pätkä on a ja C-terminaalinen pätkä b. TM1a ja TM6b ovat sisäpuolella ja TM1b ja TM6a ovat ulkopuolella. Kanavalla on neljä mahdollista tilaa: ulkoa avoin ( $O_o$ , engl. Outward-Open), ulkoa tukittu ( $O_{occ}$ , engl. Outward-Occluded), sisältä tukittu



**Kuva 7.** Synaptofysiinin (Syp) ja synaptobreviini 2:n primääri- ja sekundäärirakenteet. Molempien primäärirakenteisiin on merkitty kohta, jossa ne kiinnittyvät toisiinsa. Kuva julkaisusta (Cousin 2021).

karboksyyli-terminaalipää synaptofysiiniin (*engl.* synaptophysin, Kuva 7), jolloin synaptofysiinin konformaatio muuttuu ja synaptofysiinin karboksyyli-terminaalipää vapautuu. AP180/CALM:n ja synaptofysiinin C-terminaalipäihin sitoutuu AP-2 (adaptor protein complex-2), joka toimii ankkurina klatriinille (*engl.* clathrin). Klatriini kokoaa kalvolle vesikkelin, joka otetaan takaisin soluun ja kierrätyspooliin endosytoosin kautta. Näin synaptobreviini kulkeutuu takaisin vesikkeliin ja t-SNARE:t jäävät solukalvolle (Cousin 2021).

## 5. Adheesioproteiinit

### 5.1 Neureksiinit

Monet synaptiset kiinnitysmolekyylit (SAM, *engl.* synaptic adhesion molecule) liittävät hermosoluja toisiinsa synapseissa. Kaksi yleistä presynaptista SAM-luokkaa ovat neureksiinit (*engl.* neurexin) ja LAR-tyypin (*engl.* leukocyte antigen-related) PTPR:t (*engl.* phosphotyrosine phosphatase receptor). PTPR:iä on kolme erilaista (PTPRD, PTPRF ja PTPRS) ja ne kiinnittyvät moniin postsynaptisiin ligandeihin. Neureksiineja on  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -tyyppisiä.  $\alpha$ -neureksiinit koostuvat kuudesta LNS-domeenista (*engl.* laminin/neurexin/sex-hormone-binding globulin), kolmesta EGF-domeenista (*engl.* epidermal growth factor-like), O-glykosyloidusta jaksosta, kysteiinisilmukasta, transmembraanidomeenista ja sytoplasmisesta jaksosta, jossa on 55-56 aminohappia.  $\beta$ -neureksiineissa on vain yksi LNS-domeeni, joka on sama kuin  $\alpha$ -neureksiinien kuudes LNS-domeeni.  $\gamma$ -neureksiineissa ei ole yhtään LNS-domeenia. Niissä on vain kysteiinisilmukka. Neureksiinit kiinnittyvät moniin erilaisiin postsynaptisiin SAM-molekyyleihin, kuten neuroligiineihin, dystroglykaaneihin ja kalsynteniineihin. Lisäksi alfa- ja beetaneureksiinit kiinnittyvät suoraan GABA<sub>A</sub>-reseptoreihin LNS6-domeenin välityksellä. Ne kiinnittyvät myös serebrelliineihin ja C1q1:een välitilassa.

Synapsien muodostuminen ja purkautuminen on dynaaminen prosessi, joka on käynnissä koko ajan. Komplementtisysteemi on tärkeä säätelijä synapsin purkautumisessa. Kun C1q kiinnittyy kohdemolekyyliin kalvolla eli opsonoi synapsin, se aktivoi komplementin klassisen reaktiotien, mikä johtaa synapsin purkautumiseen (Südhof 2017). Lisäksi hermosolun CD47:n vuorovaikutus mikroglia-solun SIRP $\alpha$ :n (*engl.* signal-regulatory protein  $\alpha$ ) kanssa purkaa synapsin (Südhof 2021).

### 5.2 Neuroliigiinit

Neuroliigiinit (*engl.* neuroligin) ovat dimeerisiä kalvoproteiineja, joissa on esteraasihomologiadomeeni (*engl.* esterase-homology domain) ja transmembraaninen domeeni. Ne kiinnittyvät  $\alpha$ - ja  $\beta$ -neureksiinien LNS6-domeeniin. Niitä koodaa neljä geeniä (NLGN1-NLGN4). NLGN1 esiintyy aktivoivissa synapseissa ja NLGN2 inhiboivissa synapseissa ja sellaisissa aktivoivissa synapseissa, jossa välittäjäaine on dopamiini tai asetyylikoliini. NLGN3 esiintyy sekä aktivoivissa että inhiboivissa synapseissa ja NLGN4 sellaisissa inhiboivissa synapseissa, joissa välittäjäaine on glysiini. MDGA1 ja MDGA2 ovat neuroliigiinejä sääteleviä kalvoproteiineja, jotka kiinnittyvät neuroliigiineihin ja kilpailevat neureksiinien kanssa. Ne ovat kiinnittyneet solukalvoon GPI-ankkurilla ja niissä on kuusi immunoglobuliinidomeenia (Ig), fibronektiinidomeeni (*engl.* fibronectin type III) ja MAM-domeeni.

### 5.3 Muut

Gefyriini (*engl.* gephyrin) on rakenneproteiini, joka säätelee inhibitorisia reseptoreja ja kokoaa ne synapsiin. Siinä on kaksi domeenia: GephG ja GephE. GephG muodostaa trimeerin ja GephE muodostaa dimeerin, mistä johtuu gefyriinin kuusikulmioista muodostuva verkkomainen rakenne.



Gefyriinin GephE-domeeni sitoutuu silmukkaan reseptorien TM3- ja TM4-heliksin välissä. Gefyriini sitoutuu neurologniinin (Nlgn2) suoraan ja solun aktiinitukirankaan profiiliinin välityksellä (Kasaragod ja Schindelin 2018).

Serebelliinejä on neljä erilaista (Cbln1-Cbln4) ja C1ql:jä kolme erilaista (C1ql1-C1ql3). Molemmista on C1q-domeeni, joka on komplementin komponentti. Molemmista on myös N-terminaalinen jakso, joka sisältää paljon kysteiniä. C1ql:ssä on myös jakso, joka sisältää paljon kollageenia. Serebelliinit ensin trimerisoituvat ja sitten trimeerit dimerisoituvat, jolloin muodostuu heksameeri. C1ql:t trimerisoituvat ja trimeerit heksameroituvat, jolloin muodostuu dekaoktameeri. Cbln2 esiintyy mitraalisoluissa ja Cbln3 pikkuaivoissa (*lat. cerebellum*), josta serebelliinit löydettiin ensimmäisenä. Cbln4 esiintyy vain inhibitorisissa hermosoluissa. Cbln1 ja Cbln2 kiinnittyvät alfa- ja beetaneureksiinien LNS6-domeeniin ja deltareseptoreihin (GluD1 ja GluD2). Yksi deltareseptori sitoutuu kahteen serebelliiniyksikköön ja yksi serebelliiniyksikkö sitoutuu kahteen neureksiiniyksikköön. Cbln4 kiinnittyy DCC:hen (*engl. deleted-in-colon-cancer*) ja neogeniineihin, jotka ovat netriinireseptoreja. Vielä ei tiedetä, toimivatko DCC, neogeniini ja Cbln4 synapseissa vai muissa kudoksissa. C1ql:t kiinnittyvät glutamaattireseptoreihin (GluK2, GluK4 ja GluA1) ja gamma-neureksiineihin. Sekä serebelliinit että C1ql:t osallistuvat synapsien muodostumiseen. Serebelliiniinien vaikutusmekanismia ei tunneta. C1ql:n vaikutusmekanismi on todennäköisesti postsynaptinen BAI3, joka on G-proteiinikytketty reseptori.

Dystroglykaani kiinnittyy  $\alpha$ -neureksiinien LNS2-domeeniin. Se esiintyy lihassoluissa ja kiinnittyy lihassolun tukirangan dystrofiiniin ja soluvälialueen laminiineihin, kun LARGE-glykosyylitransferaasi (*engl. like-acetylglucosaminyltransferase*) on glykosyloinut sen. LRRTM:t (leucine-rich repeat transmembrane protein) ovat postsynaptisia kalvoproteiineja, joita on neljä (LRRTM1-4). LRRTM1-3 kiinnittyvät neureksiineihin. LRRTM4 kiinnittyy AMPA-reseptoreihin. Kalsynteniinit kiinnittyvät kinesineihin ja ohjaavat vesikkelien kuljetusta. Neuronaaliset pentaksiinit ovat presynaptisia adheesiomolekyylejä, jotka kiinnittyvät kaikkiin AMPA-reseptoreihin (GluA1-GluA4) (Südhof 2017).

**Taulukko 1.** Esimerkkejä geeneistä ja niiden koodaamista proteiineista

Geeni	Proteiini	Selitys
SLC6A4	hSERT	Serotoniinin takaisinotto-kanava
CACNA1S	$\alpha_1S$	Kalsiumkanavan (Cav1.1) alayksikkö
CACNA1A	$\alpha_1A$	Kalsiumkanavan (Cav2.1) alayksikkö
CACNA1B	$\alpha_1B$	Kalsiumkanavan (Cav2.2) alayksikkö
CACNB1	$\beta_1$	Kalsiumkanavan alayksikkö
CACNB2	$\beta_2$	Kalsiumkanavan alayksikkö
HTR1A	5-HT <sub>1A</sub>	Serotoniinireseptori
HTR2B	5-HT <sub>2B</sub>	Serotoniinireseptori

## 6. Viitteet

- Carnazza, K. E., Komer, L. E., Xie, Y. X., Pineda, A., Briano, J. A., Gao, V., ... Burré, J. (2022) Synaptic vesicle binding of  $\alpha$ -synuclein is modulated by  $\beta$ - and  $\gamma$ -synucleins. *Cell Rep* **39**:110675.
- Cousin, M. A. (2021) Synaptophysin-dependent synaptobrevin-2 trafficking at the presynapse- Mechanism and function. *J Neurochem* **159**:78–89.
- Dedek, A. & Hildebrand, M. E. (2022) Advances and Barriers in Understanding Presynaptic N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Spinal Pain Processing. *Front Mol Neurosci* **15**:864502.
- Díaz-Alonso, J. & Nicoll, R. A. (2021) AMPA receptor trafficking and LTP: Carboxy-termini, amino-termini and TARPs. *Neuropharmacology* **197**:108710.
- Dolphin, A. C. & Lee, A. (2020) Presynaptic calcium channels: Specialized control of synaptic neurotransmitter release. *Nat Rev Neurosci* **21**:213–229.
- Gassmann, M. & Bettler, B. (2012) Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. *Nat Rev Neurosci* **13**:380–394.
- Hansen, K. B., Wollmuth, L. P., Bowie, D., Furukawa, H., Menniti, F. S., Sobolevsky, A. I., ... Traynelis, S. F. (2021) Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacol Rev* **73**:1469–1658.
- Hansen, K. B., Yi, F., Perszyk, R. E., Furukawa, H., Wollmuth, L. P., Gibb, A. J. & Traynelis, S. F. (2018) Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol* **150**:1081–1105.
- Joseph, D., Pidathala, S., Mallela, A. K. & Penmatsa, A. (2019) Structure and Gating Dynamics of Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> Coupled Neurotransmitter Transporters. *Front Mol Biosci* **6**:80.
- Kasaragod, V. B. & Schindelin, H. (2018) Structure–Function Relationships of Glycine and GABAA Receptors and Their Interplay With the Scaffolding Protein Gephyrin. *Front Mol Neurosci* **11**:317.
- Morikawa, H. & Paladini, C. A. (2011) Dynamic regulation of midbrain dopamine neuron activity: Intrinsic, synaptic, and plasticity mechanisms. *Neuroscience* **198**:95–111.
- Omote, H., Miyaji, T., Hiasa, M., Juge, N. & Moriyama, Y. (2016) Structure, Function, and Drug Interactions of Neurotransmitter Transporters in the Postgenomic Era. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **56**:385–402.

- Parajulee, A. & Kim, K. (2023) Structural studies of serotonin receptor family. *BMB Rep* **56**:527–536.
- Rizo, J. (2018) Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein Sci* **27**:1364–1391.
- Rizo, J. (2022) Molecular Mechanisms Underlying Neurotransmitter Release. *Annu Rev Biophys* **51**:377–408.
- Sharma, M. & Burré, J. (2023)  $\alpha$ -Synuclein in synaptic function and dysfunction. *Trends Neurosci* **46**:153–166.
- Shin, M., Wang, Y., Borgus, J. R. & Venton, B. J. (2019) Electrochemistry at the Synapse. *Annu Rev Anal Chem* **12**:297–321.
- Südhof, T. C. (2017) Synaptic Neurexin Complexes: A Molecular Code for the Logic of Neural Circuits. *Cell* **171**:745–769.
- Südhof, T. C. (2021) The cell biology of synapse formation. *J Cell Biol* **220**:e202103052.
- Wafford, K. A., Macaulay, A. J., Fradley, R., O’Meara, G. F., Reynolds, D. S. & Rosahl, T. W. (2004) Differentiating the role of  $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor subtypes. *Biochem Soc Trans* **32**:553–556.
- Zhang, M. & Augustine, G. J. (2021) Synapsins and the Synaptic Vesicle Reserve Pool: Floats or Anchors? *Cells* **10**:658.