

**Нейромедиаторы и
нейромодуляторы
центральной нервной
системы.**

**Биогенные амины и
неuropeптиды ЦНС**

Наши физиологические и психические состояния имеют определённую нейрохимическую окраску



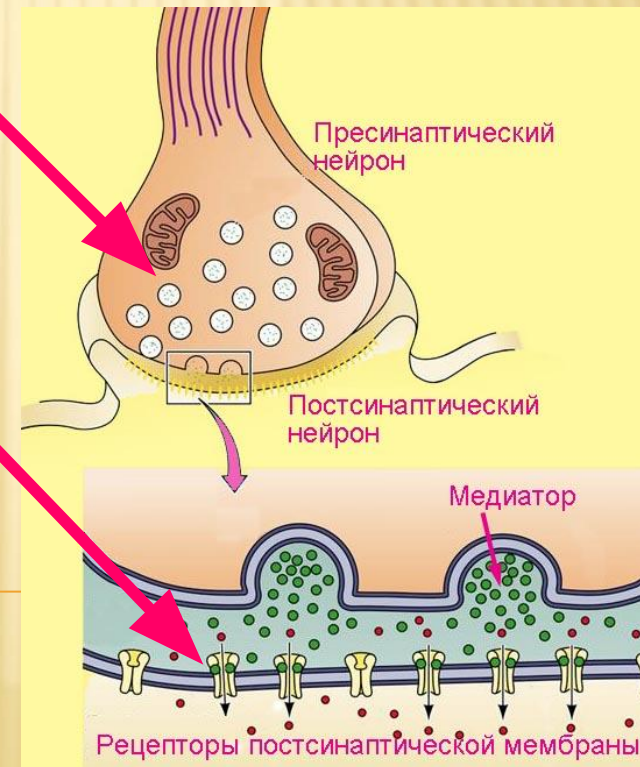
Разнообразие состояний обусловлено разнообразием нейромедиаторов и нейромодуляторов

Передача возбуждения в синаптическом контакте – управляемый процесс!

Возможности МОДУЛЯЦИИ синаптической передачи:

Пресинаптические эффекты:
изменение синтеза,
накопления, высвобождения,
обратного захвата медиатора.

Постсинаптические эффекты:
изменение чувствительности
рецепторов, изменение
ферментативного
расщепления медиаторов,
изменение активности систем
вторичных мессенджеров



Нейромодуляторы:

- Модифицируют эффект нейромедиаторов
 - Действие нейромодуляторов – медленное развитие и большая продолжительность эффекта – секунды, минуты
 - Нейромодуляторы не обязательно имеют синаптическое или даже нейронное происхождение
 - Действие нейромодулятора не обязательно инициируется нервными импульсами
 - Нейромодулятор может действовать на разные участки нейрона, причём действие может быть и внутриклеточным
-

Нейромодуляторы ЦНС

Биогенные амины: катехоламины и серотонин (5-гидрокситриптамин 5-ГТ)

Нейропептиды: 18 семейств, НО!
термин «нейропептид» в значительной мере является условным, поскольку одни и те же группы пептидных соединений образуются и работают как в периферических тканях и органах, так и в структурах мозга.

Следовательно, некоторые пептиды, которые обнаруживаются в мозге, являются фрагментами крупных белковых гормонов, которые действовали на периферии и подверглись расщеплению в крови.

Очень небольшое количество пептидов выполняют роль нейромедиаторов ЦНС

Катехоламины

Метаболический путь:

Аминокислота тирозин



L-Дофа



Дофамин



Норадреналин



Адреналин

Расщепление катехоламинов:
ферменты

МАО (моноаминооксидаза) и
КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза)

Норадреналин

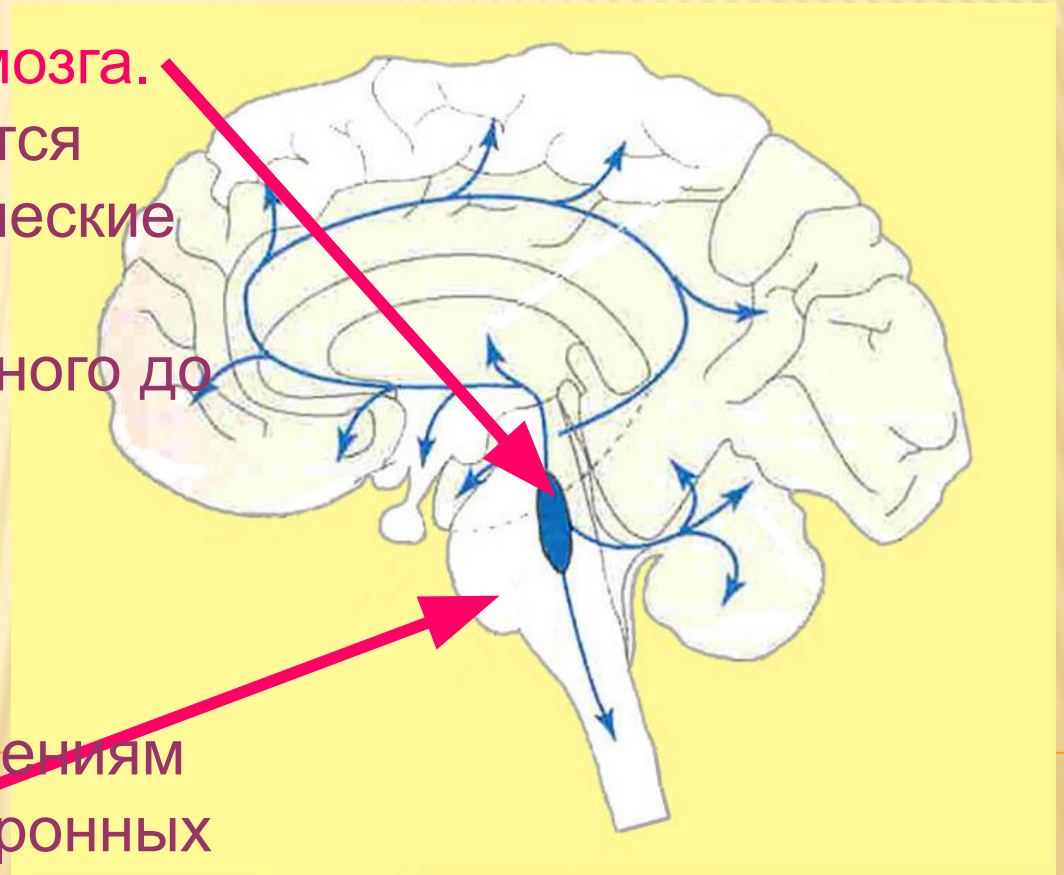
Локализация в мозге:

Голубоватое место

Locus coeruleus моста мозга.

Аксоны распространяются широко. Норадренергические синапсы есть в разных отделах ЦНС – от спинного до конечного мозга, в коре мозжечка и больших полушарий. Выделение медиатора приводит к долговременным изменениям

своим потенциалом в нейронных сетях коры и мозжечка.



Рецепторы: α - и β -адренорецепторы.

- Метаботропные α -адренорецепторы - вторичные мессенджеры инозитолтрифосфат (ИФ₃) и диацилглицерол (ДАГ), следовательно, эффекты реализуются через выход из депо ионов кальция.
 - β -адренорецепторы – активируют аденилатциклазу, вторичный мессенджер цАМФ.
-

Норадреналин в ЦНС:

Нейроны Locus coeruleus принимают участие в создании определенного уровня активации бодрствующей ЦНС, оказывают регулирующее влияние на уровень внимания, цикла сон-бодрствование, обучения и памяти, тревожности и боли, настроения и метаболизма мозга.

При избыточной активности норадренергической системы могут наблюдаться гиперактивность и психотические проявления, при недостаточной активности норадренергической системы – апатия, депрессия и ухудшение памяти.

Фармпрепараты психостимуляторы: кокаин, амфетамины.
Кокаин – усиление выброса норадреналина.
Амфетамины – уменьшение обратного захвата.

Дофамин

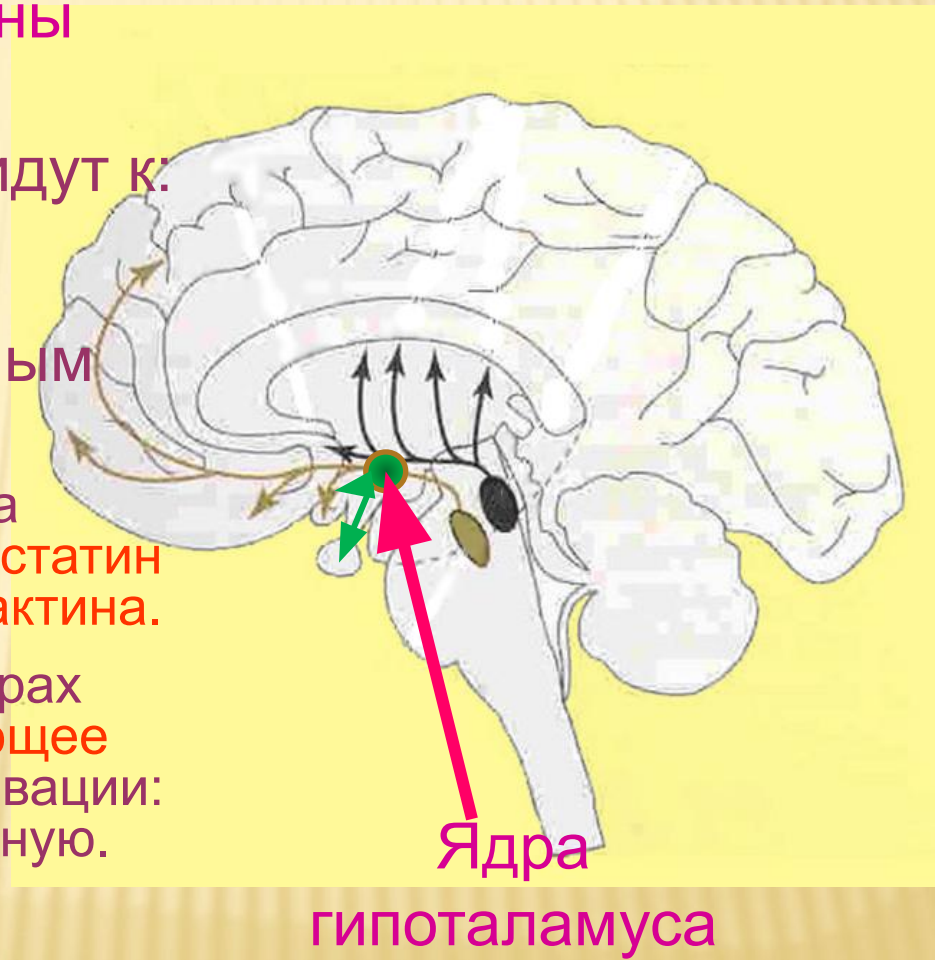
Локализация в мозге:

Дофаминергические нейроны гипоталамуса: имеют короткие аксоны, которые идут к:

- нейроэндокринным зонам
- потребностно-мотивационным центрам гипоталамуса

Тормозное влияние дофамина на секрецию гормона пролактина – **статин гонадотропных гормонов и пролактина.**

Дофамин в мотивационных центрах гипоталамуса оказывает **угнетающее** действие на биологические мотивации: пищевую, половую, оборонительную. Параллельно могут возникать положительные эмоциональные переживания.

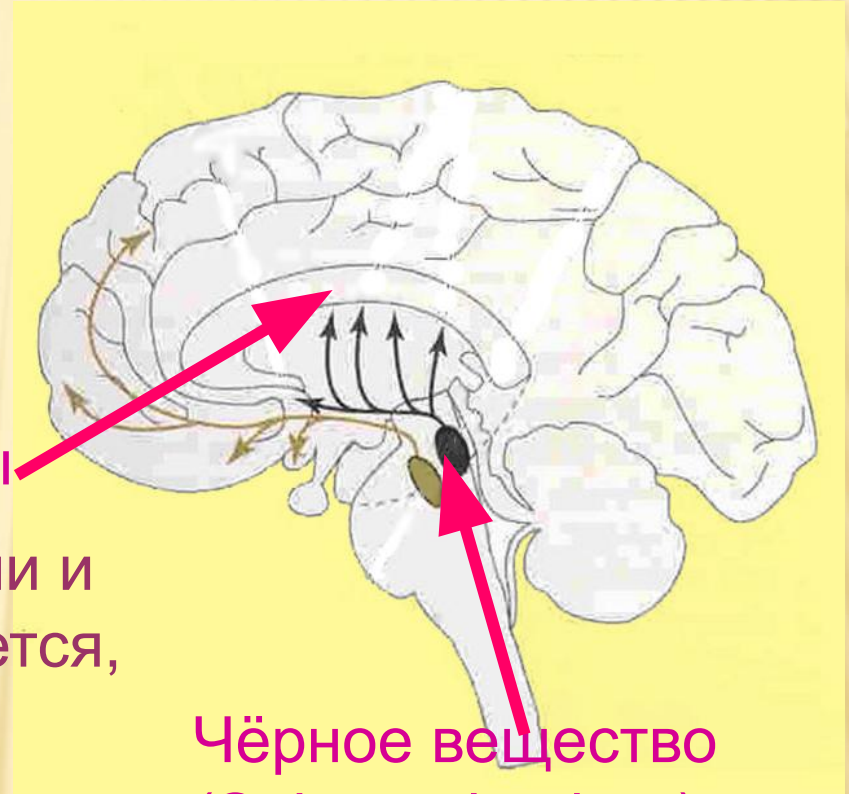


Дофамин

Локализация в мозге:

Аксоны нейронов черной субстанции направляются к конечному мозгу, где

образуются синапсы на при дегенерации черной холинергических нейронах субстанции с возрастом, ее базальных ганглиев: скорлупы и хвостатого ядра, генетических аномалиях, нарушениях функции нейроглии и Структуры поддерживают т.д. запуск движений затрудняется, общий уровень двигательной усиливается мышечный тонус, активности, обеспечивают возникает дрожание пальцев и выполнение моторных головы – развивается заболевание программ паркинсонизм.

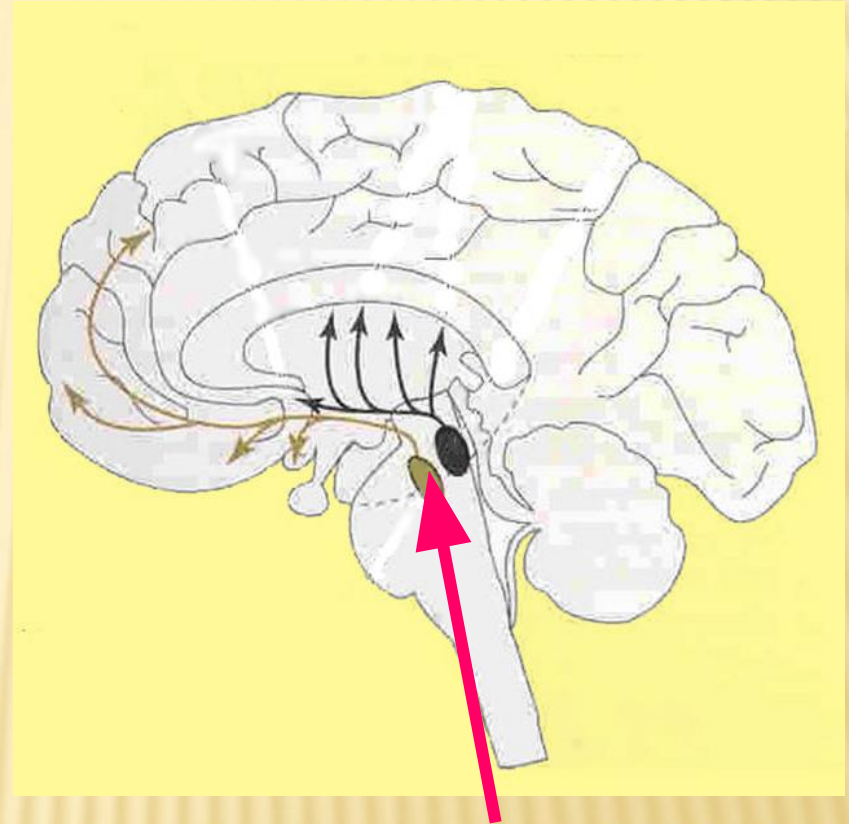


Чёрное вещество
(Substantia nigra)
среднего мозга

Дофамин

Локализация в мозге:

Аксоны нейронов ядер покрышки направляются к корковым областям: дофамин участвует в поддержании общего уровня бодрствования и активности, зрительной коре; часть аксонов контактирует с ядрами миделлины, управлением движениями, памятью, эмоциями.



Ядра покрышки среднего мозга

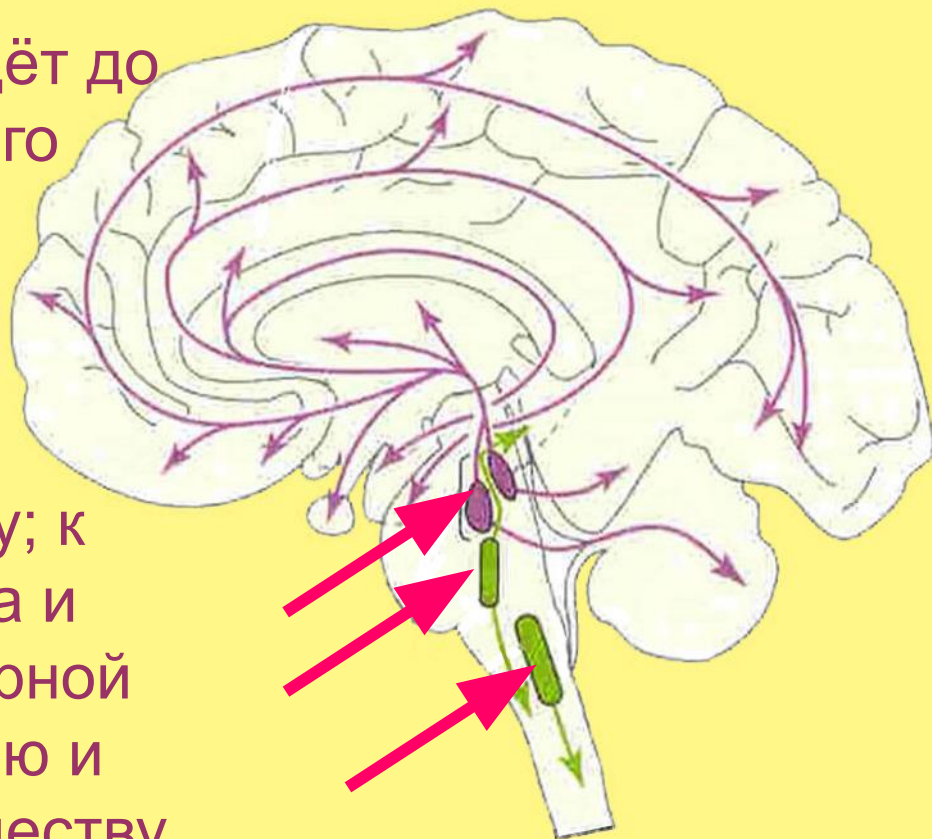
Рецепторы: 5 типов рецепторов.

- D₁ – 3/4 всех рецепторов, metabotropic, activate adenylyl cyclase, cAMP increases. Basal ganglia: striatum, nucleus accumbens; hippocampus, neocortex. 10x more sensitive to dopamine than D₂
 - D₂ – 1/5 всех рецепторов, metabotropic, inhibit adenylyl cyclase, cAMP decreases. Striatum, nucleus accumbens, hippocampus, neocortex.
 - D₁ and D₅ - increase adenylyl cyclase activity; D₂, D₃ and D₄ – decrease adenylyl cyclase activity
-

Серотонин (5-ГТ)

Локализация в мозге:

Большая часть аксонов идёт до промежуточного и конечного мозга : к полосатому телу, лобной, теменной и затылочной коре, поясной извилине; к миндалине, древней коре и гиппокампу; к медиальной зоне таламуса и ядрам гипоталамуса; к черной субстанции, четверохолмию и центральному серому веществу среднего мозга.



Часть 5-ГТ проецируется в спинномозге.
Ядра шва (Nuclei caudales) вдоль средней линии продолговатого мозга, моста и среднего мозга.

Рецепторы к 5-ГТ: ионотропные и метаботропные

- 5-НТ₃ - рецепторы ионотропные
- 5-НТ₁ – несколько подтипов, пре- и постсинаптические, ингибирует аденилатциклазу
- 5-НТ₄ и 5-НТ₇ – несколько подтипов, активирует аденилатциклазу
- 5-НТ₂ – с фосфолипазой С (вторичные мессенджеры ИФ₃ и ДАГ), чаще постсинаптические

Есть сходство метаботропных 5-НТ рецепторов с 5-ГТ ингибируется МАО (моноаминооксидазой) рецепторами норадреналина.

Норадреналин ингибирует выброс серотонина.

Серотонин (5-ГТ) в ЦНС:

Серотонин оказывает влияние практически на все существенно важные стороны деятельности мозга:

- участвует в управлении уровнем бодрствования
- участвует в работе сенсорных систем,
- связан с обучением
- влияет на формирование мотиваций, следовательно, и на эмоциональную сферу

Происходит взаимодействие с эффектами катехоламинов. В рамках системы сон – бодрствование серотонин конкурирует с дофамином и норадреналином, вызывая снижение уровня возбуждения ЦНС.

Ядра шва и связанное с ними центральное серое вещество рассматриваются как важнейшие центры сна, включение которых ведет к общему торможению ЦНС

Серотонин (5-ГТ) в ЦНС:

В сенсорных зонах коры серотонин влияет на нейроны обрабатывающие сенсорную информацию: зрительную, тактильную, слуховую.

Предотвращается избыточное распространение сенсорного возбуждения по нейронным сетям, происходит «фокусировка» сигналов. Блокада этого механизма может сильно исказить процессы восприятия, вызвать сенсорные иллюзии и галлюцинации.

Сходное действие серотонин оказывает и на ассоциативные зоны коры, делая процессы мышления более «организованными».

Серотонин (5-ГТ) в ЦНС:

В обучении серотонин участвует в большей степени в выработке навыков, позволяющих получить **положительное подкрепление**,
НА – выработка навыков избегания **отрицательного подкрепления**

Блокада постсинаптических серотониновых рецепторов LSD – диэтиламидом лизергиновой кислоты – галлюциногеном.



Спорынья



Пищевые продукты с повышенным содержанием триптофана: финики, бананы, сливы, инжир, помидоры, молоко, соя, чёрный шоколад, способствуют биосинтезу серотонина и часто улучшают настроение.

Нейропептиды. Рецепторы к пептидам ЦНС.

В категорию нейропептидов обычно включают малые и средние по размеру пептиды от 2 до 50-60 аминокислот. Более крупные пептиды свыше 100 аминокислот относятся к категории регуляторных белков: некоторые гормоны, факторы роста клеток и др.

Нейропептиды (НП) среди веществ, участвующих в межклеточной передаче сигналов - «сигнальных молекул»

Тип вещества и характер действия	Вещества
<i>Непептидные нейромедиаторы:</i> преимущественно передача сигнала в пределах синапса	Аминокислоты, ацетилхолин, амины
<i>Регуляторные пептиды:</i> могут передавать сигнал в синапсе, в зонах межклеточных контактов и/или осуществлять дистантную регуляцию	Малые и средние регуляторные пептиды, в том числе нейропептиды – до 60 аминокислот
<i>Непептидные тканевые гормоны:</i> Сигнал через межклеточные контакты или к близлежащим клеткам	Простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.
<i>Гормоны:</i> Не передают сигнал в синапсе, дистантные регуляторы	Стероидные гормоны, белковые гормоны, крупные пептиды (более 60 аминокислот), T_3 , T_4 , адреналин

Особенности синтеза и выделения нейропептидов

- Разделение областей синтеза и высвобождения пептидов: синтезируются на рибосомах, выделяются в нервных терминалях. Скорость синтеза пептидов регулируется в телах клеток, после чего пептиды должны быть перенесены аксонным транспортом в терминаль. Процессы идут медленнее синтеза и хранения непептидного медиатора в окончании аксона.
- Количество высвобождаемого пептида, ограничено его количеством, находящимся в терминали.
- Эффективное взаимодействие пептидов с рецепторами происходит при более низких концентрациях ($10^{-10} - 10^{-8}$ М), чем связывание низкомолекулярных классических медиаторов, например, АцХ ($10^{-7} - 10^{-4}$ М).
- Механизмы удаления медиаторов из синаптической щели действуют медленнее, чем для классических медиаторов.
- Рецепторы к пептидам метаботропные, вследствие этого, действие пептида на клетку реализуется при небольшом количестве выделившихся молекул.

Некоторые семейства нейропептидов

Семейство нейропептидов	Группа нейропептидов	Представители
<i>Гипоталамические либерины и статины</i>	Либерины Статины	Тиролиберин Соматостатин
<i>Опиоидные пептиды</i>	Эндорфины Энкефалины	β -, γ -, α -эндорфин Мет-энкефалин
<i>Меланокортины</i>	Кортикотропины Меланотропины	Адренкортикотропин и его фрагменты
<i>Вазопрессин-тоцины</i>	Вазопрессины Тоцины	Арг-вазопрессин Окситоцин
<i>Пептиды, сходные с гастрином</i>		Гастрин-14, -17, -34 Холецистокинин-33, -8 и -4
<i>Тахикинины</i>		Вещество Р

Семейства нейропептидов

Гипоталамические либерины и статины: традиционно ассоциируются с гипоталамической регуляцией выделения гормонов гипофиза, однако каждый из них имеет эффекты, осуществляемые благодаря действию на нейроны и другие клетки мозга и организма в целом.

- **Тиролиберин** – стимулятор эмоционального поведения, двигательной активности и дыхательного центра
- **Кортиколиберин** – подавляет потребление пищи и половое поведение, стимулятор эмоционального поведения
- **Гонадолиберин** – не только усиливает выход гонадотропинов, но и непосредственно активирует половое поведение
- **Соматостатин** – умеренный ингибитор большого числа функций

Семейства нейропептидов

Опиоидные пептиды: большинство имеет обезболивающее действие. Тормозят дыхательный центр. Участвуют в формировании агрессивного поведения, состояний, связанных с удовлетворением мотивации, в частности, пищевой, формировании чувства «вознаграждения», стрессорных и адаптивных процессов, алкогольной и наркотической зависимости. Участвуют в нейро-иммунных модуляторных процессах.



Механизм модуляторного обезболивающего действия эндогенного опиата

Семейства нейропептидов

Адренокортикотропин: известен как гипофизарный гормон, однако принимает участие в контроле уровня внимания к внешним сигналам, запоминания.

Вазопрессин и окситоцин: формирование долговременной памяти. Вазопрессин – стимулятор, окситоцин – частичный ингибитор. Прямое или опосредованное действие – дискутируется.

Холецистокинины-33, -8 и -4: ХЦК-8 очень мощный ингибитор пищедобывательного поведения. ХЦК-4 вызывает состояние тревожности и страха.

Вещество Р: первый из нейропептидов, идентифицированный как нейромедиатор в путях проведения сенсорных импульсов. Обладает очень сложным спектром центральных и периферических эффектов.

Оксид азота NO

1-2% нейронов мозга – коры, гиппокампа и полосатого тела содержат нейрональную форму NO-синтазы. Содержащие NO-синтазу нейроны коры больших полушарий специфично иннервируются холинергическими нейронами базальных ядер переднего мозга, также имеющих высокий уровень NO-синтазы.

Избыточная продукция NO - нейротоксичность. CO – окись углерода – поздние неврологические последствия
Механизмы действия: через рецепторы-ферменты, благодаря способности легко переходить через мембраны.
