

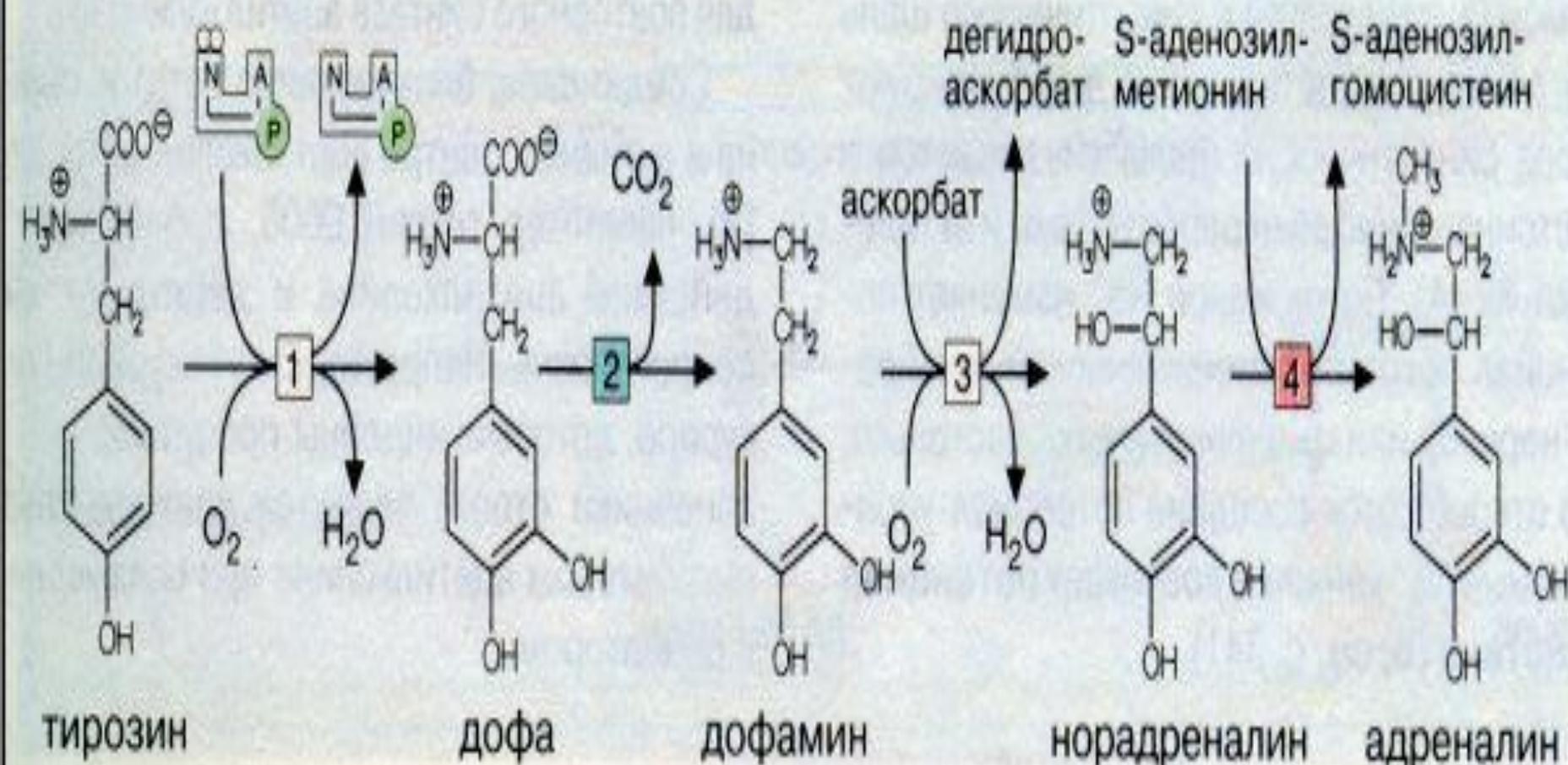
НЕРВНАЯ ТКАНЬ

Молекулярные механизмы
синаптической передачи.

- Передача сигнала в нейронах идет в два этапа.
- **На первом этапе** передается электрический импульс вдоль отростка нейрона. При этом происходит поляризация-деполяризация мембраны, потому что поперек мембраны идет поток ионов (K, Mg и т.д.).
- **Далее на втором этапе** передача сигнала на уровне синапса.
- На участке контакта между двумя нейронами имеется структура, которая называется синапс.
- Это тесный контакт между двумя клетками, а между ними имеется синаптическая щель.
- В эту щель при деполяризации мембраны передающего сигнал нейрона попадают нейромедиаторы (посредники передачи нервного импульса).
- На мембране воспринимающего нейрона «сидят» рецепторы, которые воспринимают сигнал, опять происходит поляризация-деполяризация мембраны и сигнал передается дальше.
- В роли нейромедиаторов выступают: глицин, ацетилхолин, γ-аминомасляная кислота, гистамин, серотонин, дофамин и т.д.

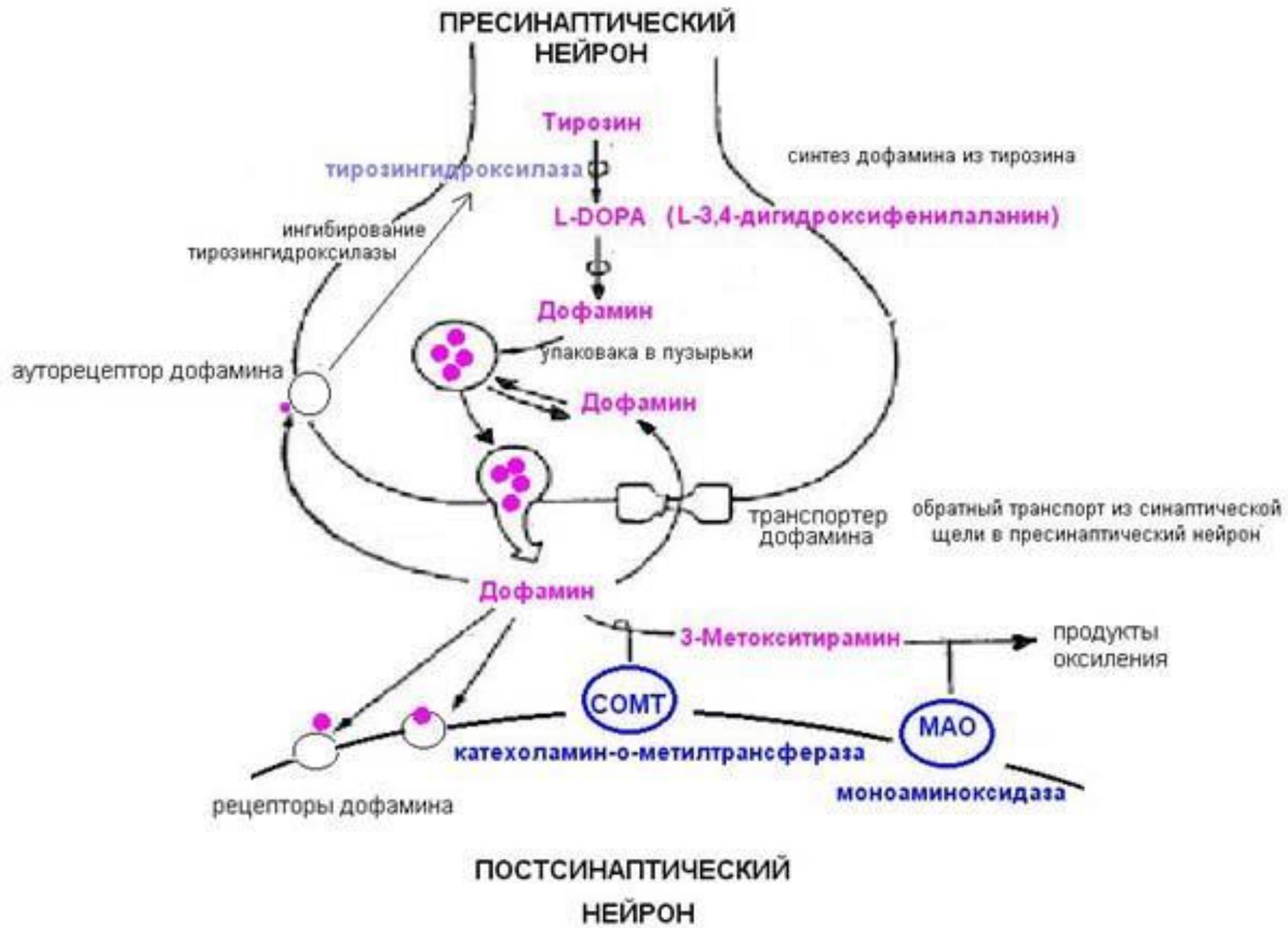
БИОСИНТЕЗ ДОФАМИНА И ДРУГИХ КАТЕХОЛАМИНОВ

- 1 тирозин-3-монооксигеназа [Fe^{2+} , THV] 1.14.16.2 3 дофамин- β -монооксигеназа [Cu] 1.14.17.1
2 декарбоксилаза ароматических-L-аминокислот (дофа-декарбоксилаза) [PLP] 4.1.1.28 4 фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза 2.1.1.28



• В процессе передачи нервного импульса в любом синапсе можно выделить следующие этапы:

- потенциал действия, дошедший до окончания аксона, вызывает освобождение медиатора из синаптического пузырька и синаптическую щель,**
- медиатор диффундирует к мембране другой клетки (постсинаптической мембране),**
- медиатор соединяется с рецептором встроеном в постсинаптическую мембрану, вызывает в ней конформационные изменения, что приводит либо к возникновению потенциала действия, если постсинаптическая мембрана представлена мембраной другого нейрона,**
- либо к характерной реакции эффекторной клетки (секреция, сокращение и др.),**
- медиатор удаляется из синаптической щели или здесь же разрушается.**



Ацетилхолиновый синапс.

- Нервно-мышечный синапс относится к группе так называемых холинэргических синапсов, поскольку в качестве медиатора используется ацетилхолин
- К ацетилхолиновым (холинэргическим) синапсам относятся синапсы преганглионарных нейронов автономной нервной системы и
- постганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы.

Ацетилхолиновый синапс.

- **постганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы (сердца, гладких мышц, желез) называют**
- **м-холинорецепторы (мускарин чувствительные),**
- ***Ацетилхолиновые рецепторы* расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервно-мышечных синапсах называют**
- **н-холинорецепторы (никотин чувствительные).**
- **Связываясь с м-холинорецепторами, ацетилхолин вызывает замедление сердечных сокращений, расширение периферических кровеносных сосудов, усиление перистальтики желудка и кишечника, сокращение мускулатуры бронхов и матки, желчного и мочевого пузыря, сужения зрачков.**
- **Это связано с тем, что ацетилхолин через 3`5`-ГМФ, замедляет деполяризацию постсинаптической мембраны и тем самым противодействует другим возбуждающим нервным сигналам.**

- **Воздействие ацетилхолина через н-холинорецепторы приводит к передаче нервного импульса с преганглионарного аксона на постганглионарные нейроны в вегетативных ганглиях (узлах) или стимуляции сокращения поперечно-полосатой мускулатуры.**
- **В преганглионарных синапсах освобождение ацетилхолина в синаптическую щель приводит к открытию ионных каналов в постсинаптической мембране и к возникновению потенциала действия, который распространяется по аксону постсинаптического нейрона**

Адренергический синапс

- Медиаторами в адренергическом синапсе служат норадреналин
- Норадреналин содержится в синапсах разных отделов головного мозга (лимбические отделы, таламус и гипоталамус) и в синапсах постганглионарных нейронов симпатического отдела нервной системы.
- Синтез адренергических медиаторов происходит в синаптической пуговке, куда из тела нейрона аксоплазматическим током доставляются ферменты синтеза катехоламинов – тирозингидроксилаза, ДОФА-декарбоксилаза, β -гидроксилаза, N-метилтрансфераза.
- Синтезированный медиатор накапливается в синаптических пузырьках и при поступлении нервного сигнала вызывающий деполяризацию пресинаптической мембраны освобождается в синаптическую щель.
- Находясь с синаптической щели, адренергический медиатор связывается с рецепторами расположенными на постсинаптической мембране.

Постсинаптические мембраны имеют два основных класса адренорецепторов: α - и β -типы.

α_1 - рецепторы возбуждения и сокращения гладких мышц сосудов,

α_2 -рецепторы торможения сокращения гладких мышц органов желудочно-кишечного тракта,

β_1 -рецепторы стимуляции сокращения сердца, гладких мышц желудочно-кишечного тракта,

β_2 -рецепторы вазодилатация гладких мышц матки и бронхов, стимуляции гликогенолиза в скелетных мышцах,

γ -рецепторы – стимуляторы печеночного гликогенолиза и липолиза.

- Адренорецепторное взаимодействие в адренергическом синапсе не приводит к открытию лиганд - зависимых ионных каналов.
- Лиганд-рецепторное взаимодействие в этих рецепторах приводит к образованию второго посредника в постсинаптической клетке.
- В частности, происходит активация аденилатциклазы, синтезирующей 3`5`-АМФ.
- Циклический АМФ в свою очередь активирует протеинкиназы, фосфорилирующие в клетке определенные белки, в том числе ионные каналы и таким образом изменяют электрическое состояние клетки.
- Конечный эффект может быть или возбуждающим, или тормозным.
- Известно, что 3`5`-АМФ способен вызвать изменение в любом регуляторном механизме клетки вплоть до экспрессии генов.

Дофаминовый синапс

Разновидностью адренергического синапса является дофаминовый синапс, медиаторную функцию, в котором выполняет дофамин.

- Дофамин – производное аминокислоты тирозин.
- Дофамин служит медиатором в синапсах черной субстанции ствола и в полосатом теле мозга
- На постсинаптической мембране дофаминового синапса возможны два типа рецепторов: D1- и D2-рецепторы.
- Функции D1- рецепторов связаны со стимуляцией синтеза аденилатциклазой 3`5`-АМФ.

- Поступивший в синаптическую щель дофамин связывается с рецепторами на постсинаптической мембране и с ауторецепторами пресинаптического нейрона.
- Связывание нейромедиатора с рецепторами постсинаптического нейрона «включает» трансмембранный поток ионов, что приводит к изменению заряда мембраны нейрона.
- Изменение заряда (область переполаризации мембраны) распространяется вдоль аксона, что собственно и представляет собой нервный импульс, и сигнал идет дальше следующему нейрону.
- Через ауторецепторы синтез дофамина в пресинаптическом нейроне ингибируется.
- Неиспользованный дофамин транспортируется обратно в пресинаптический нейрон или окисляется ферментами, работающими в синаптической щели (катехоламин-о-метилтрансфераза, моноаминоксидаза и другие).

- Дофаминовые синапсы с D1- рецепторами на постсинаптической мембране образованы нейронами черной субстанции ствола мозга, аксоны которых заканчиваются в полосатом теле мозга.
- Эти отделы мозга контролируют произвольные движения мышц.
- При нарушении дофаминовой импульсации возникают симптомы паркинсонизма (болезнь Паркинсона), проявляющиеся ригидностью мышц, скованностью движений и дрожанием.
- Через D2- рецепторы, в основном локализованные в межнейронных синапсах гипоталамуса, дофамин оказывает тормозящее действие на секрецию гипофизом гормонов пролактина и соматотропина.

Серотониновый синапс

- Серотонин (5-окситриптамин) является медиатором
- нейронов, обеспечивающих межнейронные связи срединных ядер ствола мозга, участвующие в центральной регуляции
- кровяного давления,
- дыхания,
- почечной фильтрации,
- перистальтики кишечника,
- в регуляции рвотного центра и др.
- Периферическое действие серотонина характеризуется сокращением
- гладких мышц матки,
- кишечника,
- бронхов,
- сужением кровеносных сосудов.
- Серотонин является медиатором воспаления,
- укорачивает время кровотечения,
- повышает количество тромбоцитов.
-

- Серотонин синтезируется в цитоплазме нервных окончаний из триптофана и накапливается в синаптических пузырьках.
- Различают три типа серотониновых (серотонинергических) рецепторов – S1-, S2-, S3- рецепторы.
- В межнейронных синапсах срединных ядер ствола мозга содержатся S3-рецепторы.
- S1- и S3-рецепторы находятся в гладкой мускулатуре и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в других периферических тканях.
- В гладких мышцах стенок сосудов, в бронхах и в тромбоцитах содержатся S2-рецепторы.

- **Блокада S3-рецепторов антисеротониновыми препаратами может снять тошноту и рвоту,**
- **Блокада S2-рецепторов – мигренозные боли.**
- **Блокада серотониновых синапсов может привести к нарушениям психики, к галлюцинациям. Такими эффектами обладают диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД25) и N-метилсеротонин (буфотенин)**

- Серотонин (5-окситриптамин) является медиатором
- сенсорных и облегчающих нейронов.
- Количество серотонина выделяемого в сенсорных нейронах изменяется в результате возбуждения группы облегчающих нейронов, образующих в свою очередь синапсы с окончаниями сенсорных нейронов. Эти облегчающие нейроны также выделяют серотонин.
- Связываясь с 5₃-рецепторами, серотонин активирует аденилатциклазу. Активация аденилатциклазы приводит к синтезу циклического АМФ, который активирует протеинкиназу. Протеинкиназа путем фосфорилирования активирует калиевые каналы в мембране сенсорного нейрона и закрывает эти каналы.
- Продленный потенциал действия удерживает в открытом состоянии потенциал – зависимые Ca - каналы,
- приток Ca возрастает и возрастает поступление серотонина из синаптических пузырьков, в результате чего создается большой постсинаптический возбуждающий потенциал в мотонейроне.

Тормозные синапсы

- Медиаторами синапсов передающих тормозящий сигнал являются аминокислота глицин и γ-аминомасляная кислота (ГАМК).
- γ-аминомасляная кислота образуется из глутаминовой кислоты под воздействием глутаматдекарбоксилазы.
- Связываясь с соответствующими рецепторами, ГАМК уменьшает возбудимость постсинаптической мембраны.
- Рецептор ГАМК, подобно ацетилхолиновому рецептору, представляет собой ионный канал с воротами, но он обладает иной специфичностью в отношении ионов –
- пропускает малые отрицательные ионы (в основном Cl⁻),
- и непроницаем для положительных ионов.

- Концентрация хлорид ионов вне клетки намного выше, чем внутри, и в соответствии с равновесным потенциалом Cl⁻, который близок к нормальному потенциалу покоя или даже более отрицателен, открывание хлоридных каналов удерживает мембрану в поляризованном и даже гиперполяризованном состоянии, тем самым, затрудняя деполяризацию клетки, и значит, её возбуждение.

- **γ-аминомасляная кислота** образуется из глутаминовой кислоты под воздействием глутаматдекарбоксилазы. Коферментом этого фермента является фосфопиридоксаль – производное витамина В6.
- В этой связи, любые причины, приводящие к снижению синтеза γ-аминомасляной кислоты приводят к судорогам.
- Специфическая недостаточность γ-аминомасляной кислоты в базальных ганглиях лежит в основе наследственного заболевания – хореи Хантингтона.

- **Глицин** – медиатор межнейронных тормозных синапсов продолговатого и спинного мозга.
- Специфическим антагонистом рецепторов глицина является стрихнин.
- Поэтому он и его аналоги применяются для повышения рефлекторной возбудимости, стимуляции функции различных анализаторов ЦНС (зрение, слух, вкус, тактильное чувство), сосудодвигательного, дыхательного центров, тонизирует скелетную мускулатуру и др.
- Установлено, что судорожное сокращение скелетных мышц вызываемое столбнячным токсином связано с блокадой процесса секреции глицина в синаптическую щель.

Нейро-медиаторы пептидной природы

- Вещество P – полипептид был выделен в 1931 из стволовой части мозга, состоит из 11 аминокислот: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met. Вещество P выполняет медиаторную функцию в определенных сенсорных нейронах центральной и периферической нервной системы, стимулирует сокращение гладких мышц кишечника, стимулирует слюноотделение, расширяет сосуды.
- Холецистокинин- медиатор коры и других отделов мозга. Холецистокинин стимулирует сокращение желчного пузыря и секрецию панкреатических ферментов (амилазы). Обнаружен в нервных окончаниях тонкого кишечника. Способен вызывать ощущение сытости.
- Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) состоит из 28 аминокислот. Он присутствует в нервных окончаниях подслизистого сплетения, миоэнтерального сплетения и кровеносных сосудов. ВИП оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы и стимулирует секрецию бикарбонатов поджелудочной железой через стимуляцию синтеза 3`5`-АМФ. Играет роль в регуляции кровотока, моторики кишечника и расслабления сфинктера.

- **Ангиотензин II** – октапептид участвует в регуляции водно-солевого обмена. Как медиатор функционирует в области третьего желудочка мозга ответственного за жажду и стимуляцию антидуретического гормона.
- **Ангиотензин II** оказывает прямое вазопрессорное действие, вызывая повышение артериального давления. Снижает кровоток в почках и уменьшает выделение из организма воды, увеличивает секрецию альдостерона корой надпочечников.
- **Либерины и статины**. В клетках гипоталамуса синтезируются особые нейропептиды – либерины и статины .
- Выработка либеринов и статинов осуществляется в туберо-инфундибулярной области гипоталамуса, аркуатных ядрах, в нейронах серого бугра, в области срединного возвышения , в вентромедиальных ядрах.
- На выделение либеринов (рилизинг-факторов) из нервных окончаний секретирующих их клеток гипоталамуса большое влияние оказывают моноамины мозга (особенно дофамин) и серотонин.

Эндорфины

- Эндорфины оказывают выраженные морфиноподобные эффекты в мозге (вызывают обезболивание, снимают чувство страха и др).
- Эндорфины являются производными молекулы β -липотропина.
- Фрагмент 61-91 – β -липотропина представляет собой β -эндорфин, фрагмент 61-77 – γ -эндорфин, фрагмент 61-79 – α -эндорфин.
- Чем короче эндорфин, тем выше его морфиноподобная активность.
- Энкефалины также можно рассматривать как производные β -липотропина.
- Фрагмент 61-65 β -липотропина называется метионин-энкефалин. Другая разновидность энкефалина – лейцин-энкефалин (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu)
- Наиболее активен опиат метионин-энкефалин, представляющий собой пентапептид (Tyr- Gly-Gly-Phe -Met). Фрагмент 47-50 (Met-Gly-Gly-Phe) β -липотропина представляет собой тетрапептид "памяти".

- **Эндорфины и энкефалины** синтезируются в гипоталамусе и других отделах мозга - в основном там, где есть опиатные рецепторы.
- В определенных количествах этих веществ они вызывают эффекты, характерные для морфина.
- **Привыкание** к морфиноподобным наркотическим веществам вызвано тем, что их действие на опиатные рецепторы приводит к снижению синтеза 3`5`-АМФ.
- В ответ на это в нейронах усиливается компенсаторная реакция, направленная на увеличение концентрации 3`5`-АМФ, выражающаяся в увеличении синтеза и активности аденилатциклазы.
- В результате возникает зависимость от морфина, поскольку в его отсутствие содержание 3`5`-АМФ становится слишком высоким.

- **Эндогенные опиаты** – пептиды по-разному могут влиять на сексуальное поведение,
- так **β -эндорфин** и **метионин-энкефалин** оказывают тормозящий эффект,
- фрагмент β -липотропина, или МСГ, или АКТГ гексапептид **Gly-Hys-Pht-Arg-Try-Gly** напротив, стимулирует сексуальные реакции
- и вызывает сексуальный рефлекс – феномен потягивания - зевоны.

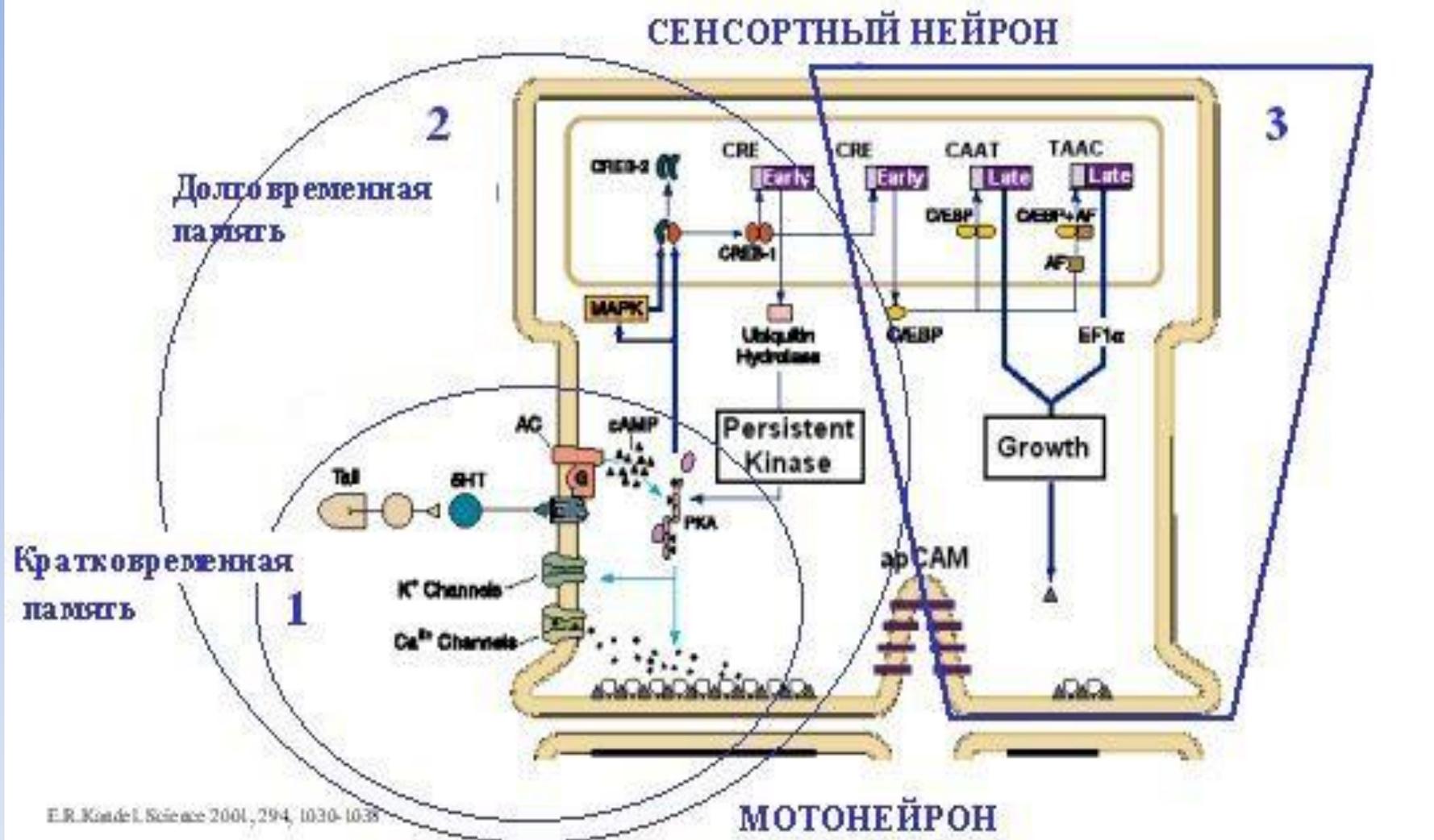
Механизмы памяти

- **Кратковременная память представлена ревербирующими контурами, возникающими в коре больших полушарий и быстро исчезающими.**
- **По системе возвратных цепей (circuit reverberant) образованных аксональными разветвлениями нейрона, импульс возвращается к породившему его нейрону. Вновь возникает импульс и процесс повторяется.**
- **Кратковременная память сохраняется лишь несколько минут или часов и связана с регуляторными изменениями ионных каналов.**
- Кратковременная память может полностью исчезнуть, например, после удара по голове.
- **Накопленная информация может переходить из кратковременной формы в более длительную форму памяти- долговременную память.**

- Допустим, улитке подали электрический ток на хвост. Ей нужно хвост отдернуть. Каким образом это происходит.
- От обиженного хвоста поступил сигнал в виде серотонина. Серотонин связывается с рецептором на мембране сенсорного нейрона.
- Именно здесь происходит этап обработки информации и принятия решения.
- Рецептор взаимодействует с аденилатциклазой, которая синтезирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).
- Последний взаимодействует с киназой (киназы – это белки, которые фосфорилируют другие белки).
- Киназа фосфорилирует кальциевые каналы в мембране, через них идет ток, мембрана деполяризуется, что является сигналом к выбросу нейромедиаторов в синаптическую щель.
- Нейромедиатор связывается с рецептором на постсинаптической мембране мотонейрона, и мотонейрон дает мышцам команду отдернуть хвост от неприятного раздражителя.
- Это – кратковременная память (работает 3-4 минуты).

- Если раздражение продолжает поступать регулярно, то эта реакция – долгосрочная память (работает 12-24 часа).
- В этом случае продолжает синтезироваться цАМФ, то фрагмент киназы перемещается в ядро и активирует здесь ген, модифицирующий киназу – отщепляющий от нее кусочек таким образом, что она становится перманентно активной.
- То есть, циклический аденозинмонофосфат ей для активации становится не нужен.
- Это – долговременная память.
- Если сигнал продолжает поступать и дальше, то включается следующий механизм.
- Большие количества фрагментов киназы активируют фактор транскрипции, запускающий работу группы генов, обеспечивающей синтез белков и образование нового синапса.
- Это – память на всю жизнь, именно она должна работать при обучении.

Молекулярно-генетические механизмы формирования условного рефлекса



E.R. Kandel Science 2001, 294, 1030-1038

Продолжительность реакции: 1 – минуты, 2 – часы, 3 – формирование новых синапсов

Долговременная память

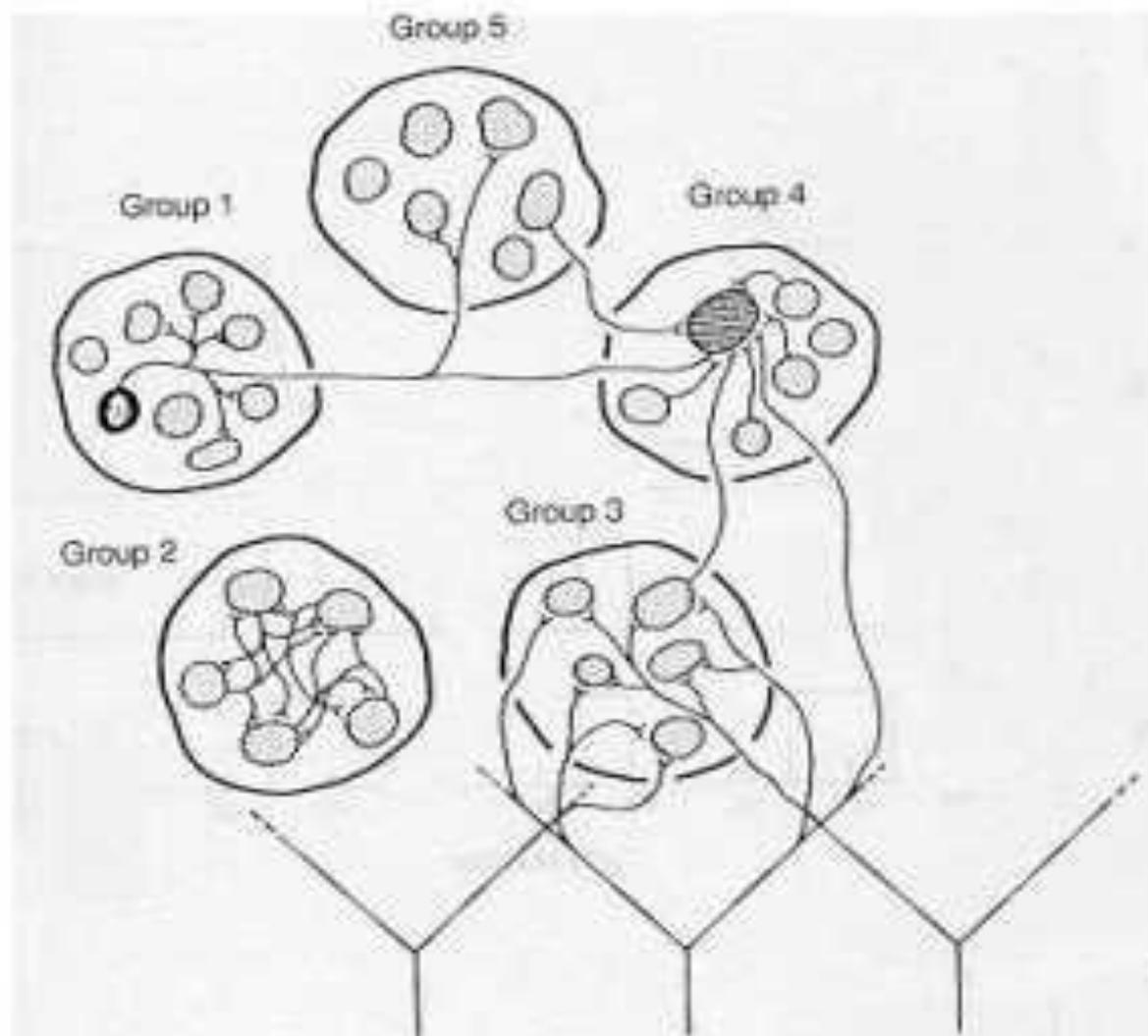
- сохраняется в течение длительного времени и связана с появлением устойчивых изменений в химизме нейронов и даже в физических связях между ними.
- **Установлено, что именно в синапсах происходят те изменения, которые ведут к запоминанию,**
- **в частности, комбинация явлений облегчения синаптической передачи и привыкания (торможения).**
- **Облегчение и торможение синаптической передачи может осуществляться как при участии облегчающих синапсов и синтеза соответствующих медиаторов, так и за счет синтеза посредников синаптической передачи – циклических нуклеотидов.**
- **Циклические нуклеотиды (3`5`-АМФ, 3`5`-ГМФ) в свою очередь регулируют активность множества внутриклеточных ферментов.**
- **Так под воздействием 3`5`-АМФ активируется РНК-полимераза и орнитиндекарбоксилаза, участвующая в синтезе полиаминов спермидина и спермина.**
-

- **Полиамины спермидин и спермин содержатся во всех клетках и локализованы в ядре.**
- **Они входят в состав хроматина и участвуют в репликации ДНК.**
- **Содержание полиаминов в клетке находится в стехиометрическом соотношении с содержанием РНК.**
- **Полиамины играют существенную роль в процессах синтеза нуклеиновых кислот и белков, т.е. процессах памяти.**

- Таким образом, прохождение импульса через синапс приводит к удлинению свойств этого синапса, т.е. имеет место пролонгация синаптической передачи, что и есть элемент запоминания и памяти.
- Синапсам свойственна пластичность: индивидуальный опыт может влиять на синапсы путем стимуляции или подавления электрической активности и тем самым вызывать стойкие изменения в поведении особи.
- Благодаря этому нервная система приобретает долговременную память.
- Структурные изменения, несомненно, важны для закрепления некоторых долговременных эффектов, но они происходят слишком медленно, чтобы на их основе формировалась кратковременная память.

- Есть концепция, о конкурентном характере формирования связей в разных участках коры, принимающих сигналы от многочисленных рецепторов.
- Представление о конкурентном формировании нервных структур мозга разработана Джеральдом Эдельманом (лауреат Нобелевской премии за серию работ по структуре антител).
- Эдельман показал, что при поступлении сигналов между нейронами, которые активируются одновременно, образуются нервные связи.
- Они образуют группы нейронов, которые на следующем этапе обучения животного, образуют группы более высокого порядка и так далее.

Схема различных типов связей в группах нейронов



Edelman 1987

- Таким образом, в результате приобретения жизненного опыта (памяти) изначально одинаковые нейроны делятся на группы, которые взаимодействуют и работают вместе при поступлении какого-либо сигнала.
- Например, если одна группа нейронов отвечает за вкус, другая – за цвет, третья – за запах, четвертая – за форму, то при возникновении связей между этими группами можно создать целостное представление о яблоке.
- На каждом этапе образование нервных связей между группами нейронов идет за счет конкуренции.
- И если сигналы не поступают, то нервные связи отмирают, и наоборот.
- Эта концепция названа Дж.Эдельманом нейродарвинизмом, так как процесс конкурентного отбора нервных связей очень похож на естественный отбор, происходящий в процессе эволюции и образования видов.

Thanks for attention



vk.com/clubinfomed