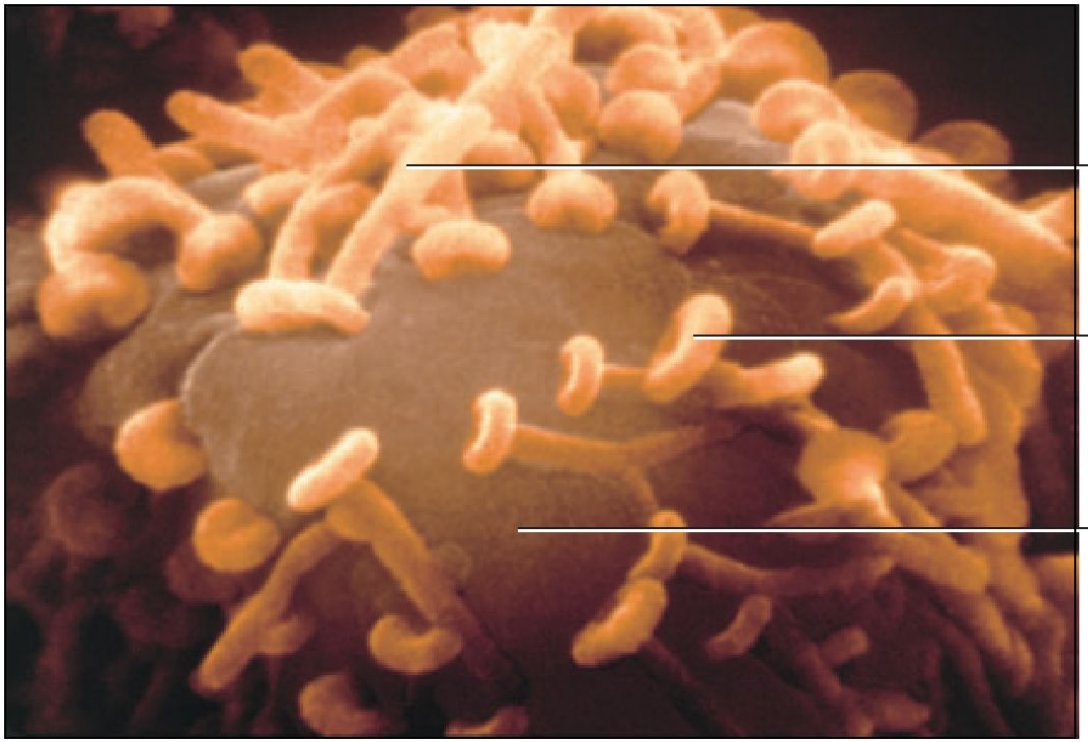
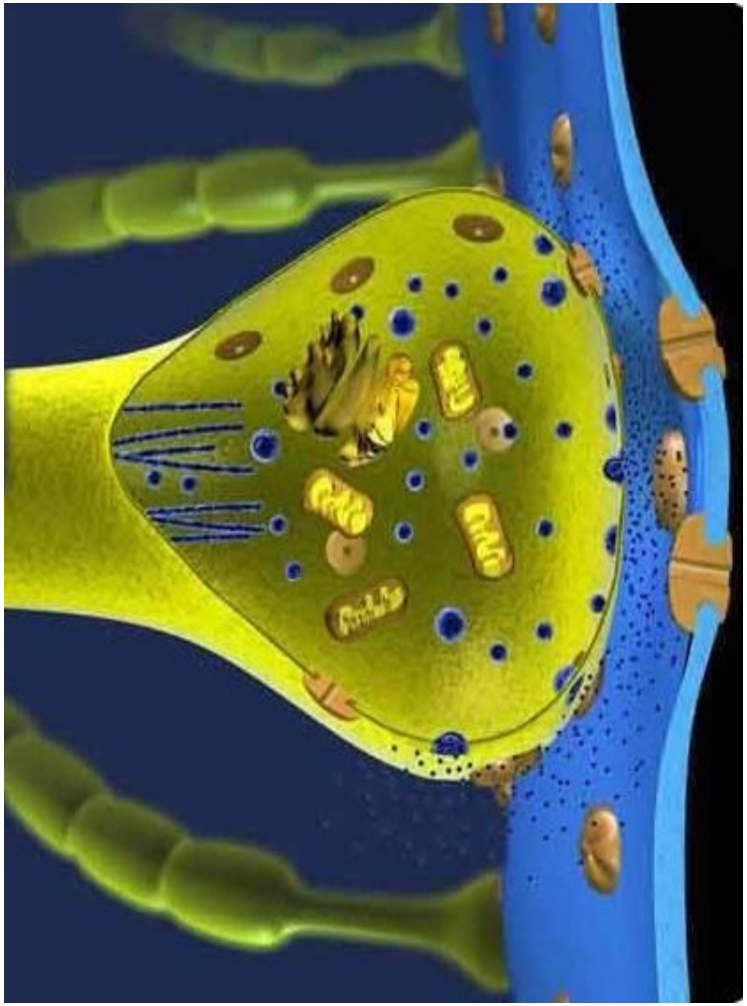
Синапс


Axon of presynaptic neuron
Synaptic knob
Soma of postsynaptic neuron

Термин синапс предложен *Ч. Шеррингтоном* в 1897 г.

В переводе с греческого означает – смыкать.



Синапс - это структура, посредством которой обеспечивается передача информации между нервными клетками, нервными и мышечными клетками.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНАПСОВ

- **1. По местоположению:**
- а.) центральные (головной и спинной мозг)
- - аксосоматические, аксоаксональные, аксодендретические;
- - дендросоматические, дендродендретические.
- б.) переферические (нервно-мышечные, нейросекреторные).
- **2. По характеру действия:**
- а.) возбуждающие
- б.) тормозные
- **3.) По способу передачи сигнала:**
- а.) электрические;
- б.) химические;
- в.) смешанные.
- **4.) По развитию в онтогенезе:**
- а.) стабильные (синапсы дуг безусловного рефлекса);
- б.) динамичные (появляются в процессе развития индивидуума).

5.) По природе медиатора химические делятся на следующие группы:

I. Группа биогенных аминов:
а.) катехоламины – норадреналин, адреналин, дофамин.
б.) холинергические – ацетилхолин.

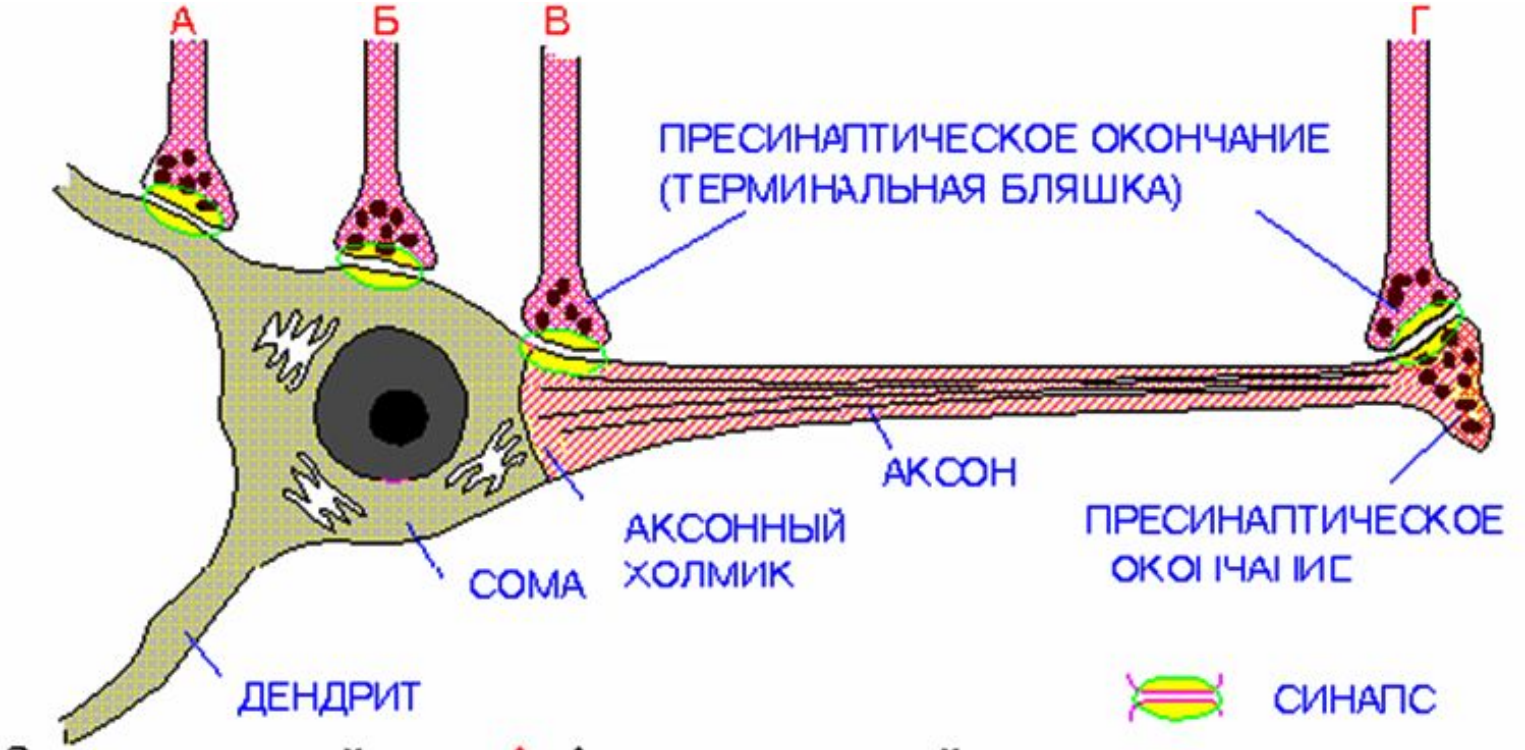
II. Группа аминокислот:
глутаминовая кислота (глутамат), аспарагиновая кислота (аспартат), γ-аминомаслянная кислота (ГАМК).

III. Пептидергические
а.) опиоидные (энкефалины, эндорфины), тахикинины (вещество Р, нейро-кинин А), вазопрессин и др.

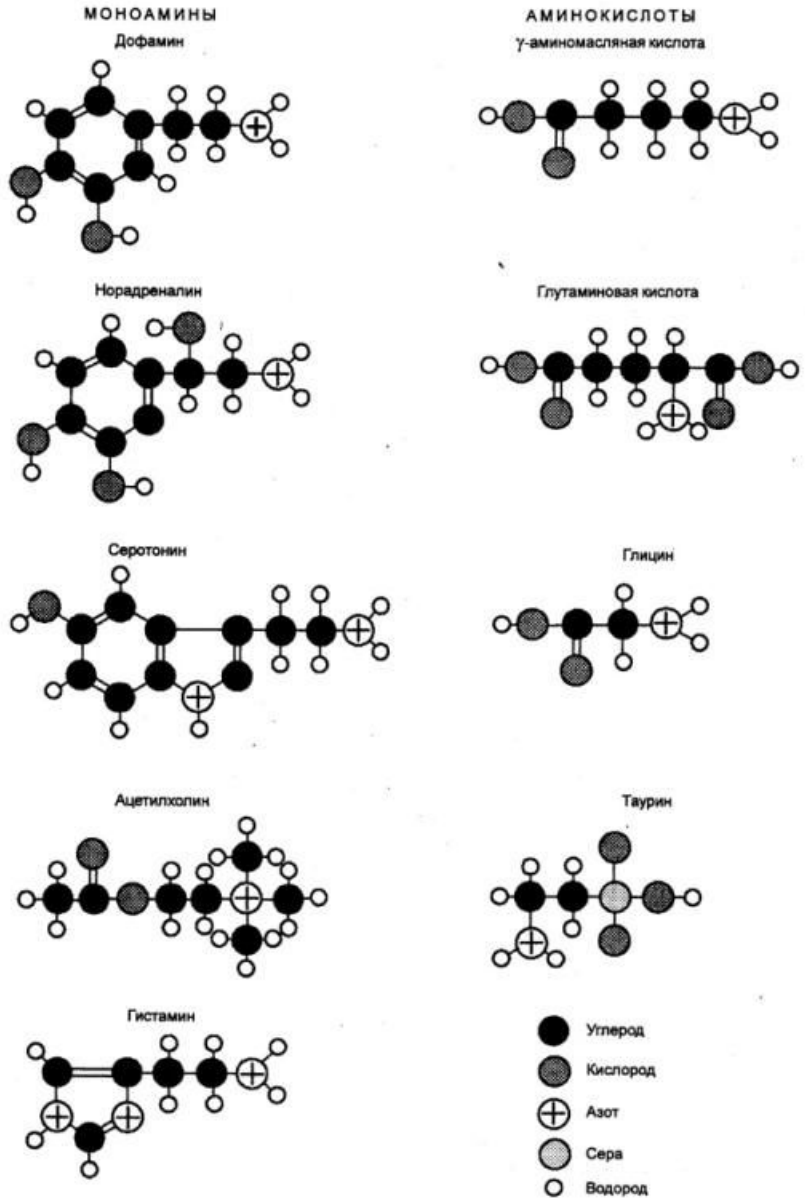
IY. Пуринергические:
АТФ, аденозин.

Y. Газы:
NO, CO, SH_2

Локализация синапсов разного типа



Синапсы на нейроне. А Аксо-дендритный синапс.
Б Аксо-соматический синапс.
В Проксимальный аксо-аксонный синапс - обычно тормозной
Г дистальный аксо-аксонный синапс, который всегда бывает тормозным (пресинаптическое торможение).



Для ЦНС характерен широкий спектр медиаторов:
АХ, НА, ГАМК, АТФ, дофамин, серотонин, пептиды и т. д.
Функционально делятся на тормозные и возбуждающие.

Принцип Дейла (одним нейроном выделяется один медиатор) в настоящее время пересмотрен.

Ацетилхолин

$H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}-(CH_3)_3$

Аминокислоты

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК)

$^{+}H_3N-CH_2-CH_2-CH_2-COO^{-}$

Глицин

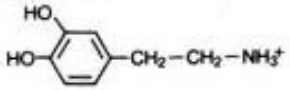
$^{+}H_3N-CH_2-COO^{-}$

Глутамат

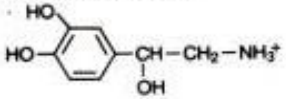
$^{+}H_3N-\underset{\underset{COO^{-}}{|}}{CH}-CH_2-CH_2-COO^{-}$

Моноамины

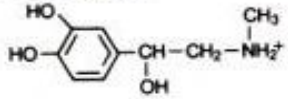
Дофамин



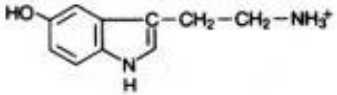
Норадреналин



Адреналин



Серотонин



Пептиды

Мет-энкефалин

Tyr – Gly – Gly – Phe – Met

Лей-энкефалин

Tyr – Gly – Gly – Phe – Leu

Вещество P

Arg – Pro – Lys – Pro – Gln – Gln – Phe – Phe – Gly – Leu – Met – NH_2

Ангиотензин II

Asp – Arg – Val – Tyr – Ile – His – Pro – Phe – NH_2

Вазоактивный кишечный пептид

His – Ser – Asp – Ala – Val – Phe – Thr – Asp – Asn – Tyr – Thr – Arg – Leu – Arg – Lys – Gln – Met – Ala – Val – Lys – Lys – Tyr – Leu – Asn – Ser – Ile – Leu – Asn – NH_2

Соматостатин

H – Ala – Gly – Cys – Lys – Asn – Phe – Phe – Trp – Lys – Thr – Phe – Thr – Ser – Cys – OH

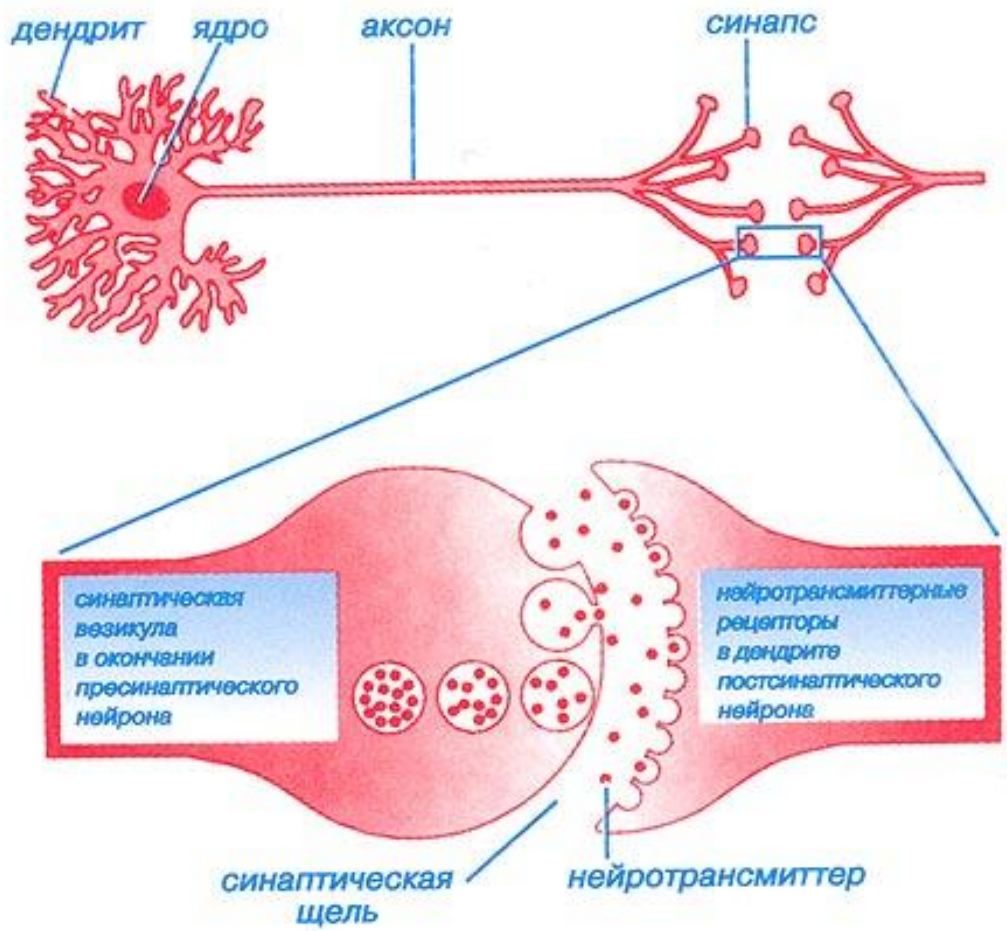
S — S

ЛГРГ

pyroGlu – His – Trp – Ser – Tyr – Gly – Leu – Arg – Pro – Gly – NH_2

Строение химического синапса:

- пресинаптическая мембрана,
- постсинаптическая мембрана,
- синаптическая щель



В синаптическом окончании содержится много митохондрий и синаптических пузырьков.

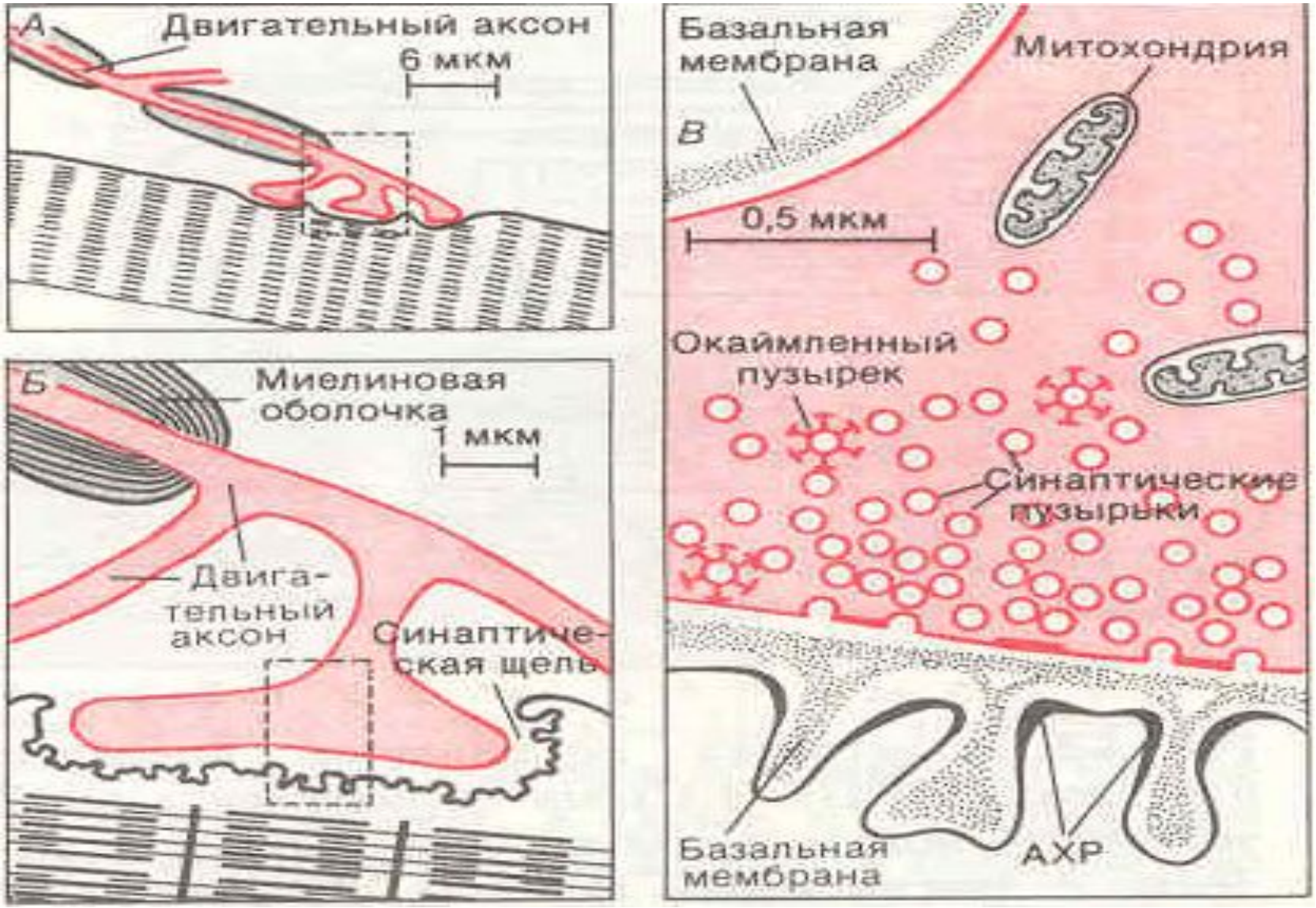
В каждом пузырьке - тысячи молекул медиатора (например, ацетилхолина) и молекулы АТФ.

Строение химического синапса

- **Пресинаптическая мембрана** образована аксональным окончанием, которое теряет в этом месте миелиновую оболочку. Здесь содержаться синаптические пузырьки, диаметром 30-50 нм и многочисленные митохондрии. Синаптические везикулы содержат медитор и АТФ (составляющие квант медиатора), имеют отрицательный заряд и отталкиваются от пресинаптической мембраны, сосредоточены везикул в «активных зонах».
- Синаптические пузырьки находятся в нескольких фракциях – резервном и рециркулирующем пуле. Выделяется порционно – квантами.
- Ширина **синаптической щели** составляет 20-50 нм. Она заполнена межклеточной жидкостью и содержит структурные элементы: базальную мембрану, состоящую из фиброзных волокон, которые соединяют между собой пре- и постсинаптические мембраны. Здесь же находятся ферменты, разрушающие молекулы медиатора.

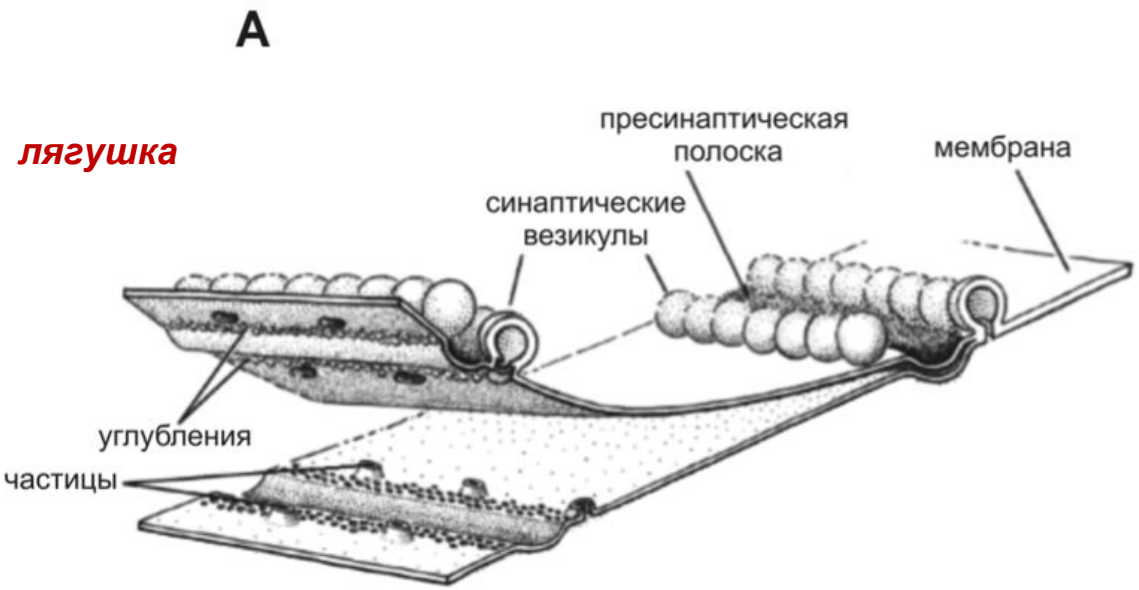
- **Постсинаптическая мембрана** (или концевая пластинка) имеет многочисленные складки, увеличивающие площадь ее взаимодействия с медитором. На мембране нет потенцило-зависимых ионных каналов, зато высока плотность рецептор-управляемых каналов (ионная селективность их низкая).
- Число рецепторов на поверхности ПСП мембраны может варьировать. Так, при длительном выделении больших количеств медиатора – происходит **десинтезация** рецепторов, т.е. снижение их чувствительн-ости к медиатору. В частности, может уменьшаться количество рецепторов на постсинаптической мембране (элиминация рецепторов).
- Наоборот, при денервации, когда выделение медиатора резко снижается, количество рецепторов может резко возрастать.
- Таким образом, синапс является весьма динамичной структурой, что определяет его **пластичность.**

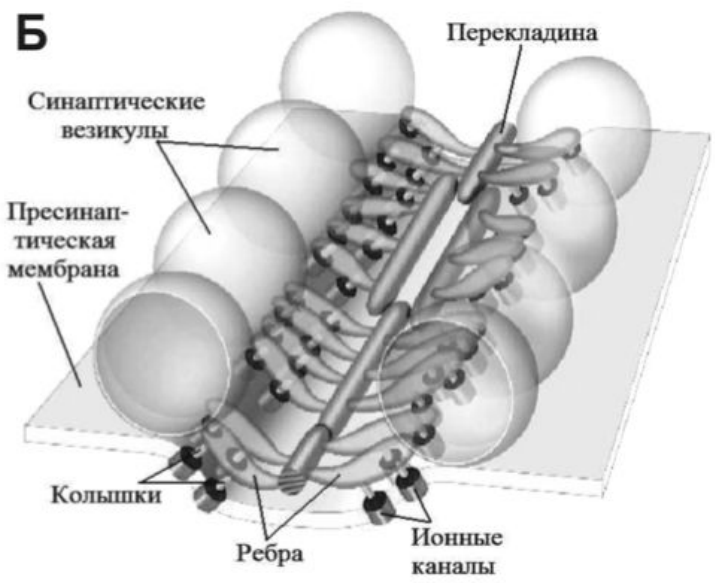
Элементы нервно-мышечного синапса



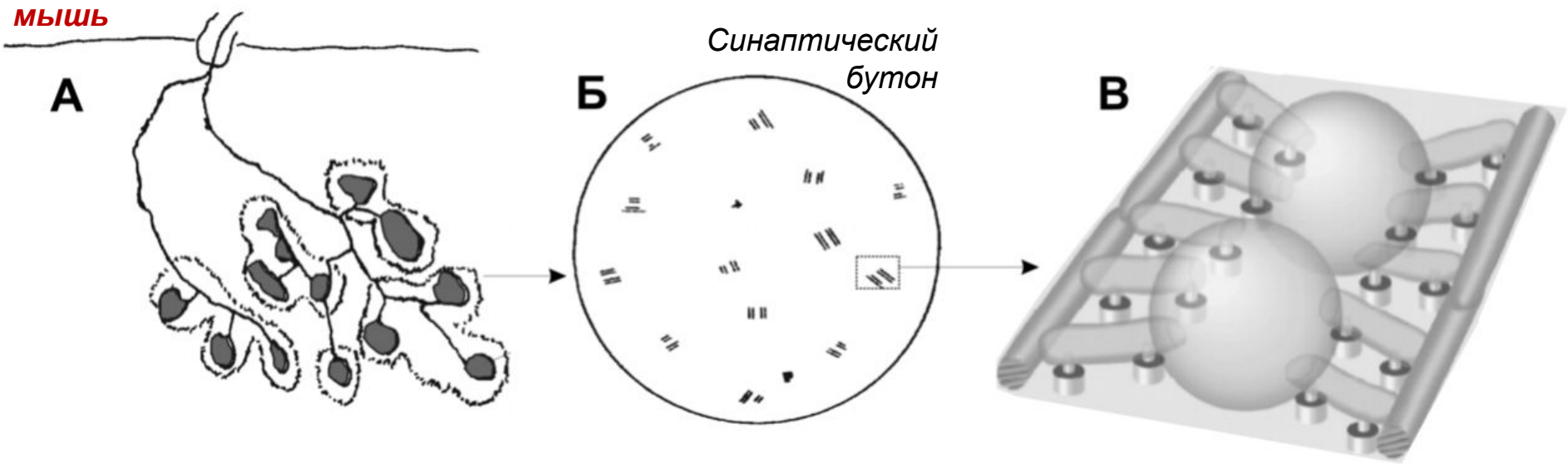
Активные зоны в двигательных нервных окончаниях лягушки и мыши

лягушка



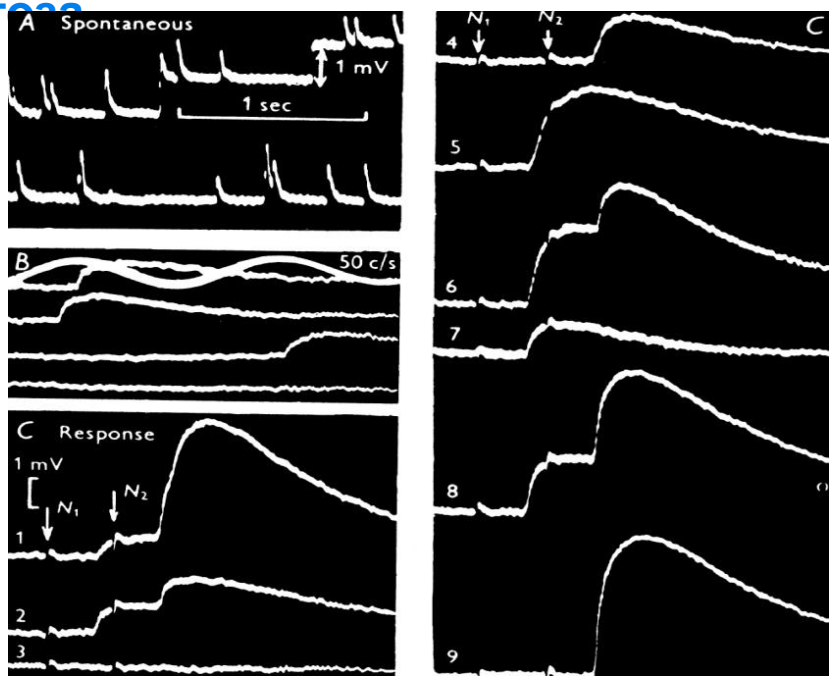


мышь



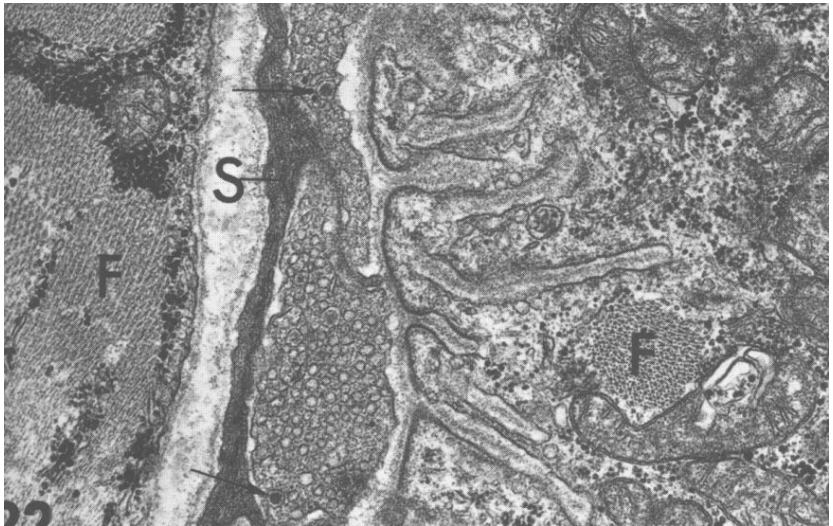
Квантово-везикулярная теория.

Освобождение медиатора в синапсе происходит порциями (квантами). Квант медиатора находится в синаптической везикуле и освобождается из нервного окончания посредством экзоцитоза.

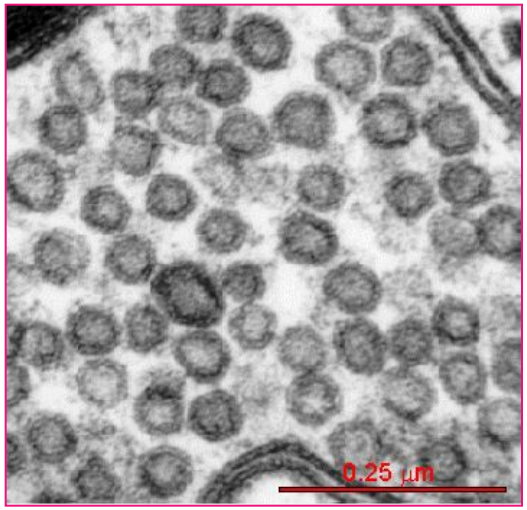


1954 Дель Кастилло и Катц детально описывают ПКП и МПКП в нервно-мышечном синапсе. Они предположили, что медиатор освобождается определенными порциями- квантами.

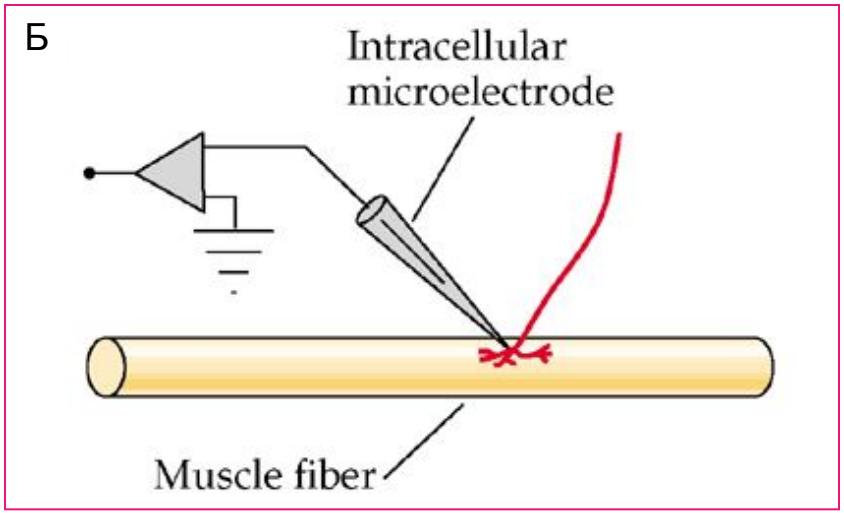
1955 Пали, Паллад, Де Робертис и Беннетт обнаружили синаптические везикулы с использованием электронного микроскопа.



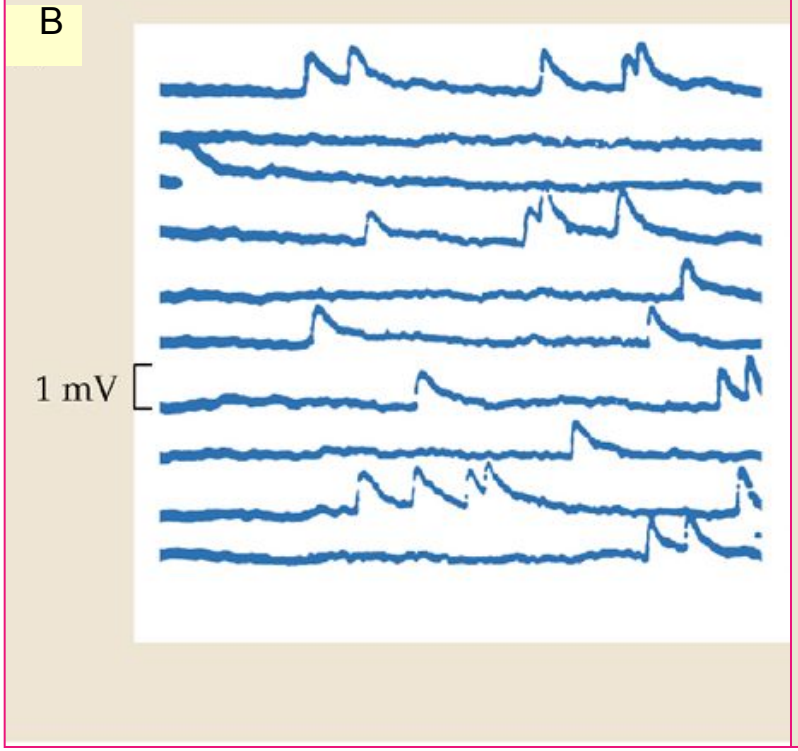
А


0.25 µm

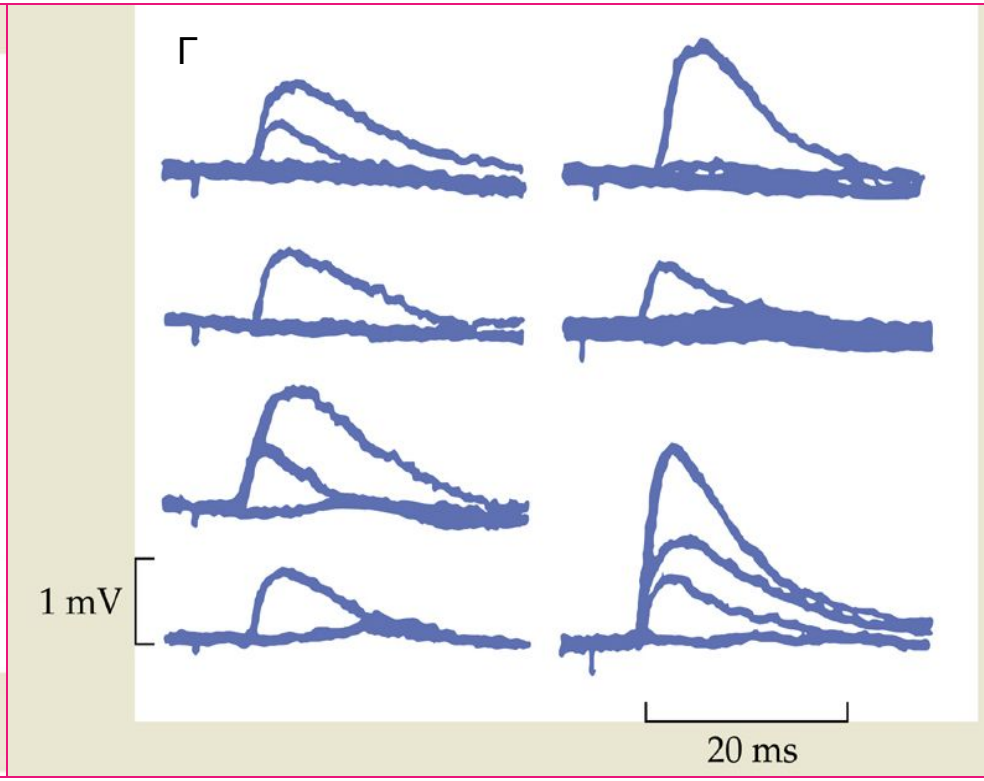
Б

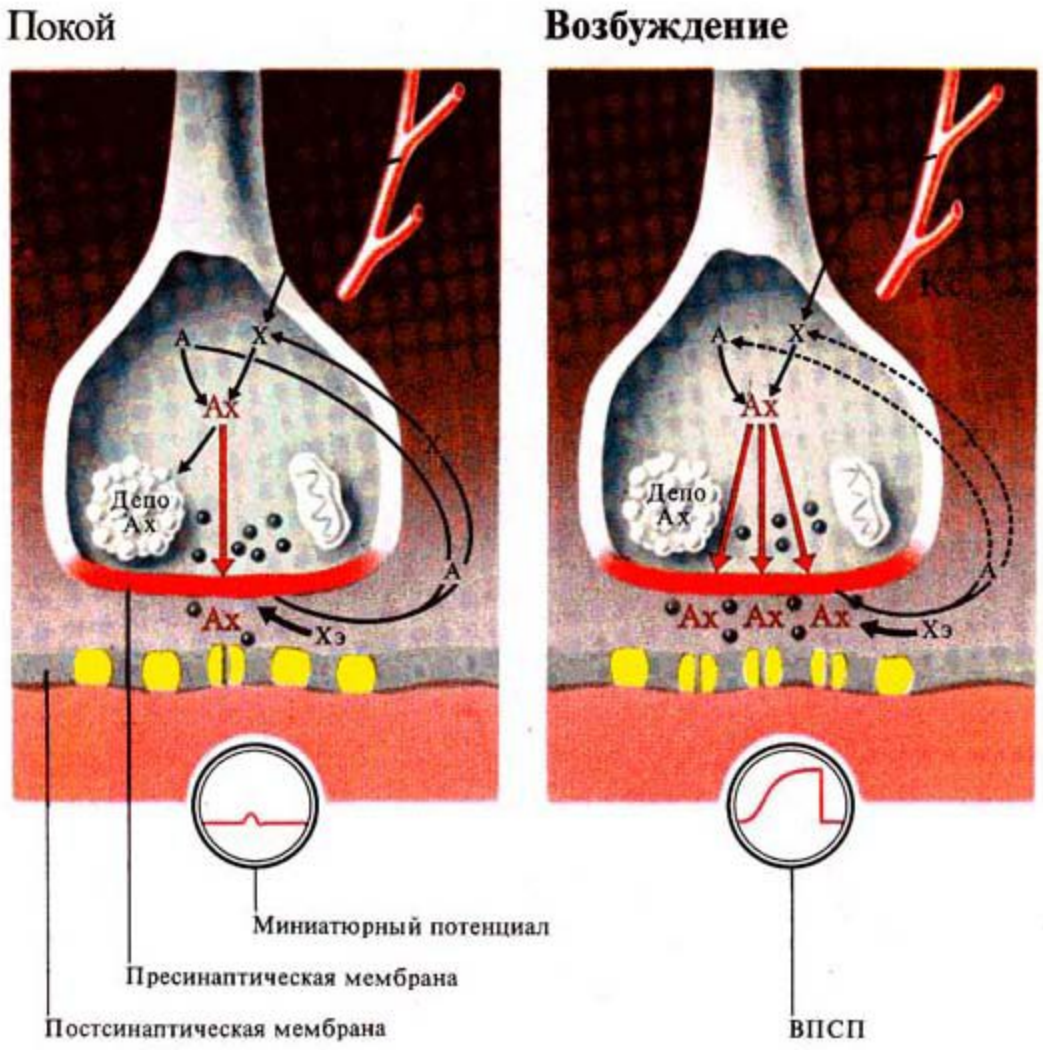

Intracellular
microelectrode
Muscle fiber

В


1 mV

Г


1 mV
20 ms


Покой
Возбуждение
А
Х
Ах
Депо Ах
Ах
Хэ
Ах Ах Ах
Миниатюрный потенциал
Пресинаптическая мембрана
Постсинаптическая мембрана
ВПСП

Потенциал концевой пластинки

- **Возбуждающий потенциал концевой пластинки (ВПСП)** существует только локально на постсинаптической мембране. Его величина определяется количеством выделившихся квантов медиатора.

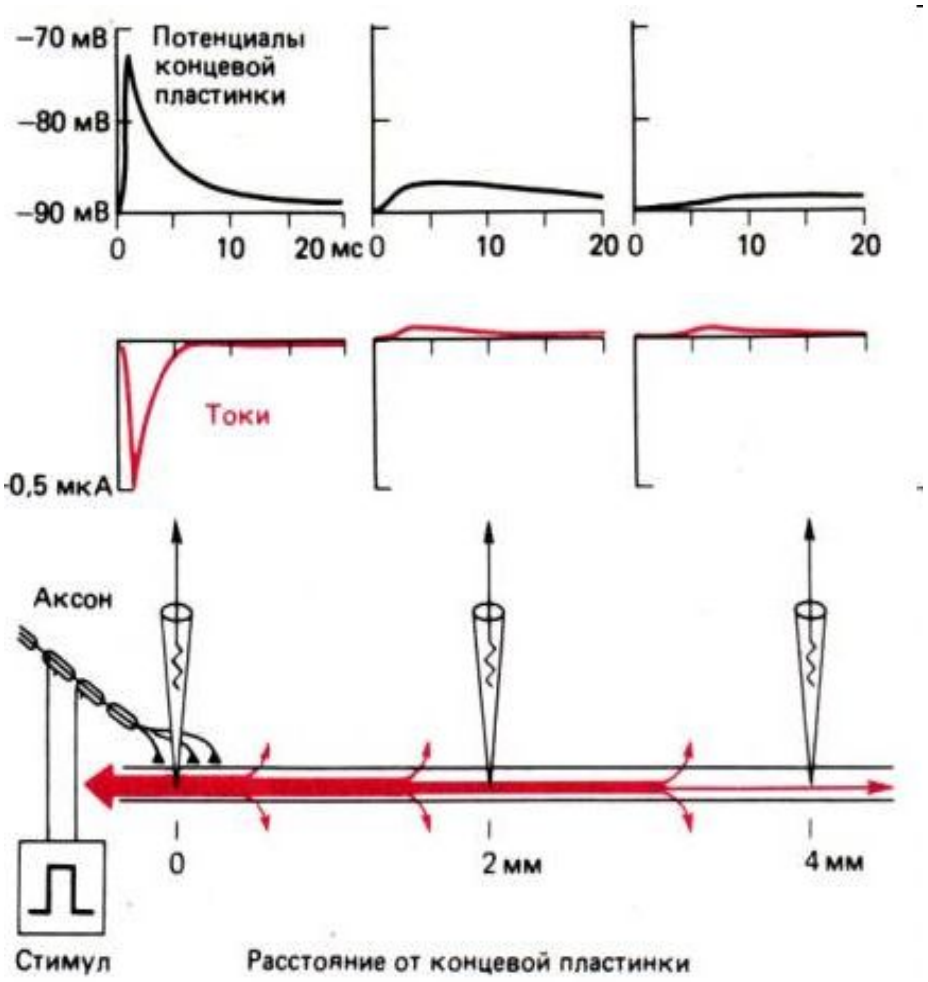
1) Поэтому ВПСП, в отличие от ПД, не подчиняется закону «Все или ничего»., а подчиняется правилу суммации:

Чем больше выделяется медиатора, тем больше величина ВПСП.

2) Второе отличие ВПСП от ПД состоит в электротоническом распространении, т.е. затухании потенциала по мере удаления от концевой пластинки.

Вне возбуждения – на концевой пластинке регистрируются **миниатюрные потенциалы концевой пластинки,** представляющие собой небольшие волны деполяризации, величиной 0,5 мВ. Их происхождение связано со спонтанным выделением квантов медиатора из пресинаптичесской мембраны, вследствие самопроизвольного слипания синаптических пузырьков с мембраной (~1 квант в сек).

Для возникновения ВПКП необходимо одновременное выделение нескольких сотен квантов медиатора.

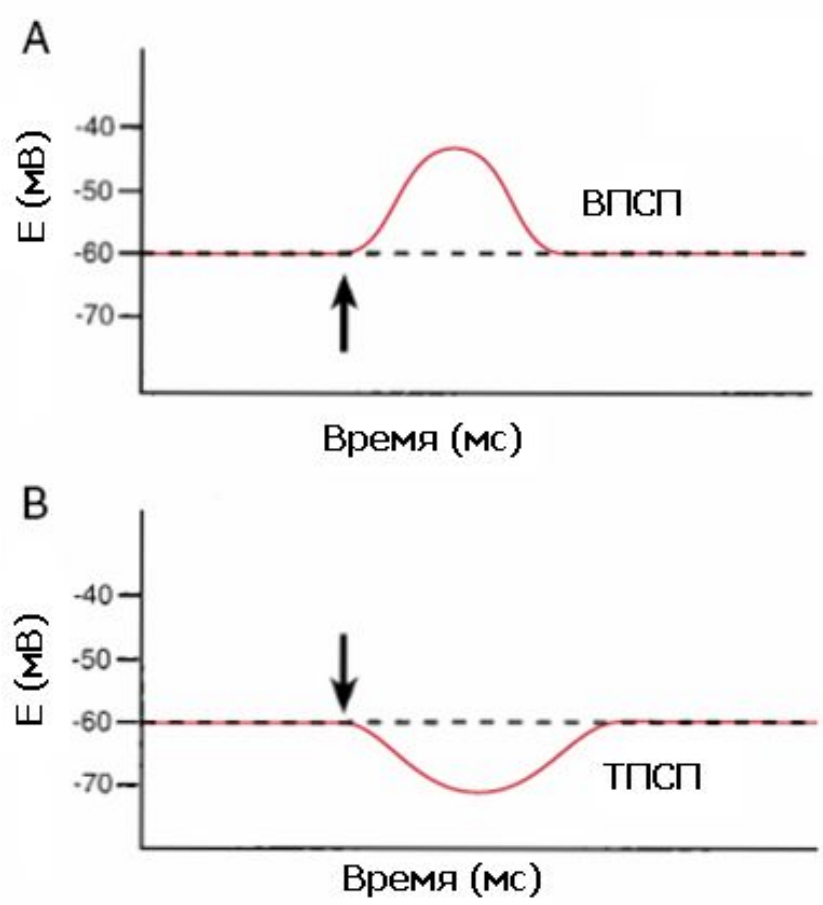


Потенциалы и токи концевой пластинки на разных расстояниях от нее

Если синапс возбуждающий, то увеличивается проницаемость постсинаптической мембраны для натрия и калия. Возникает ВПСП. Он существует локально только на постсинаптической мембране. Но если величина деполяризации достигает критического уровня, то возникает потенциал действия.

Если синапс тормозной, то выделяющийся медиатор повышает проницаемость постсинаптической мембраны для калия и хлора. Развивающаяся гиперполяризация (ТПСП) распространяется на мембрану эфферентной клетки, увеличивает порог возбуждения и снижает возбудимость.

Постсинаптические потенциалы



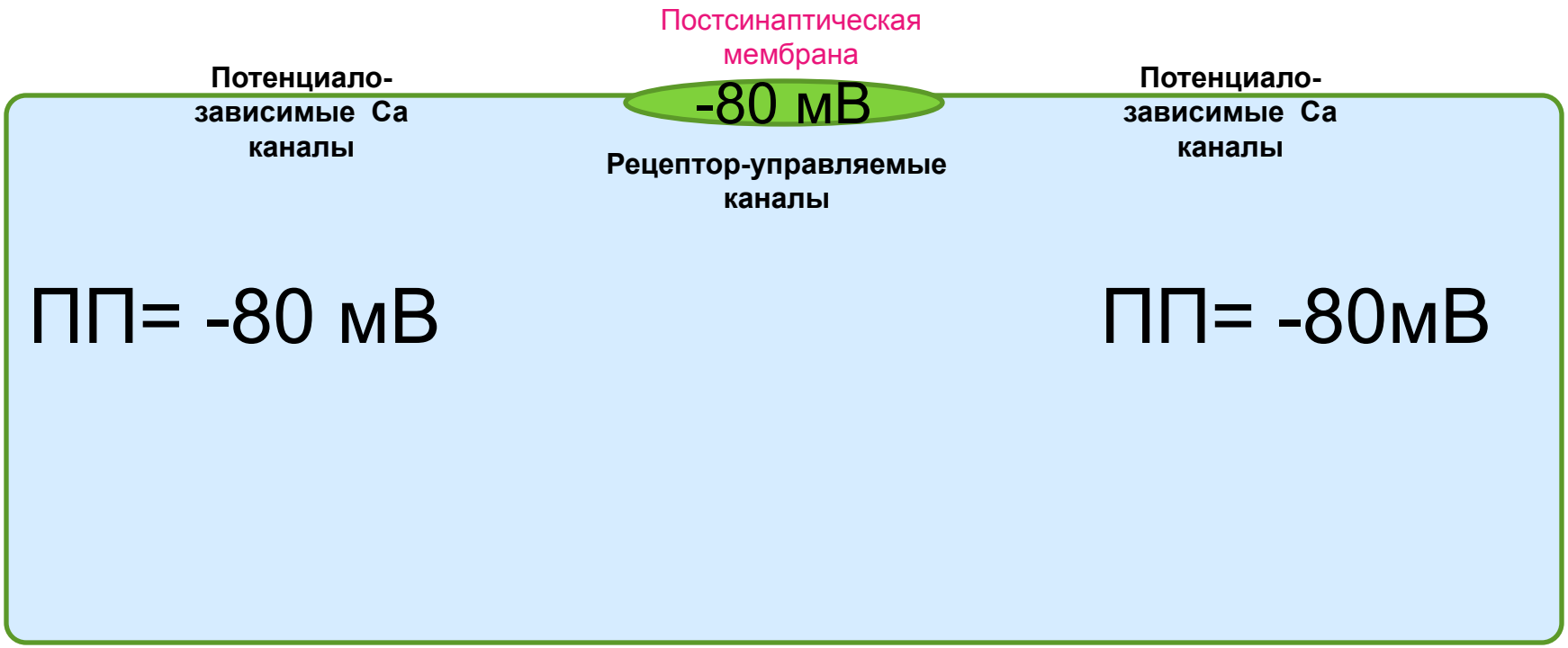
МЕХАНИЗМ ТРАНСФОРМАЦИИ ВПКП В ПД КЛЕТКИ

После возникновения ВПКП, между деполяризованной мембраной концевой пластинки и находящемся в покое участком электровозбудимой мембраны мышечного волокна, прилегающего к концевой пластинке – возникает **локальный ток.** Этот ток обусловлен перераспределением ионов Na^+, вошедших через хемочувствительные каналы - между концевой пластинкой и сарколеммой.

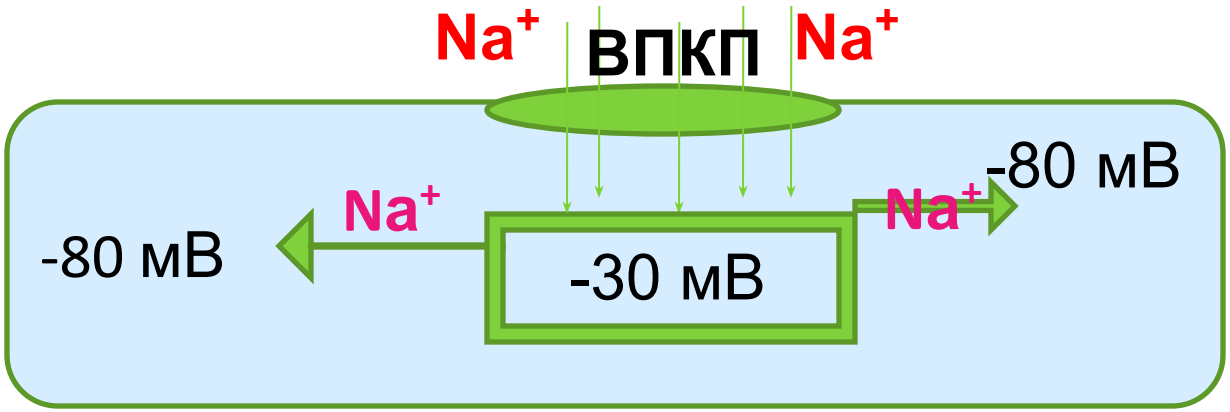
Если величина локального тока позволяет деполяризовать мембрану мышечного волокна до Екр., то открываются потенциалозависимые Ca^{2+} каналы сарколеммы, которые завершают деполяризацию - возникает ПД, который далее распространяется по мышечному волокну.

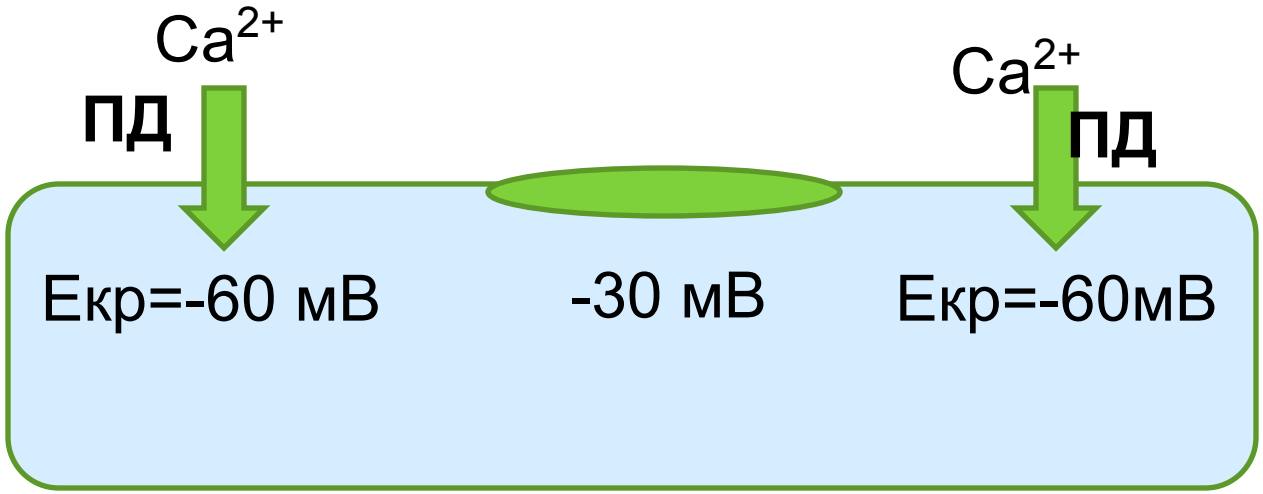
Таким образом, ВПКП перерастает (или трансформируется) в ПД мышечного волокна.

Расположение рецепор-управляемых и потенциалозависимых каналов на мембране мышечной клетки.

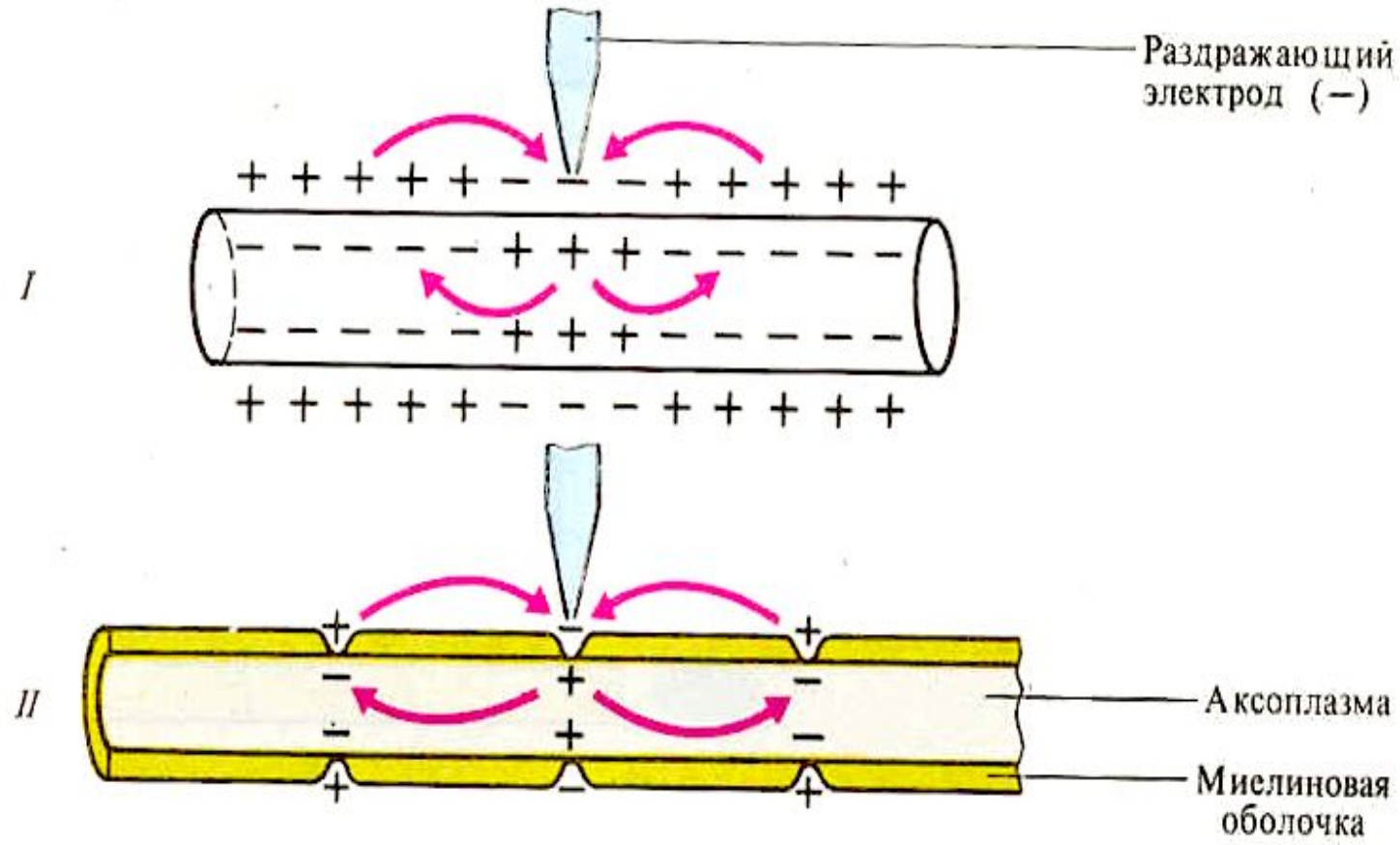


ТРАНСФОРМАЦИЯ ВПКП В ПД





Проведение возбуждения в нервных волокнах



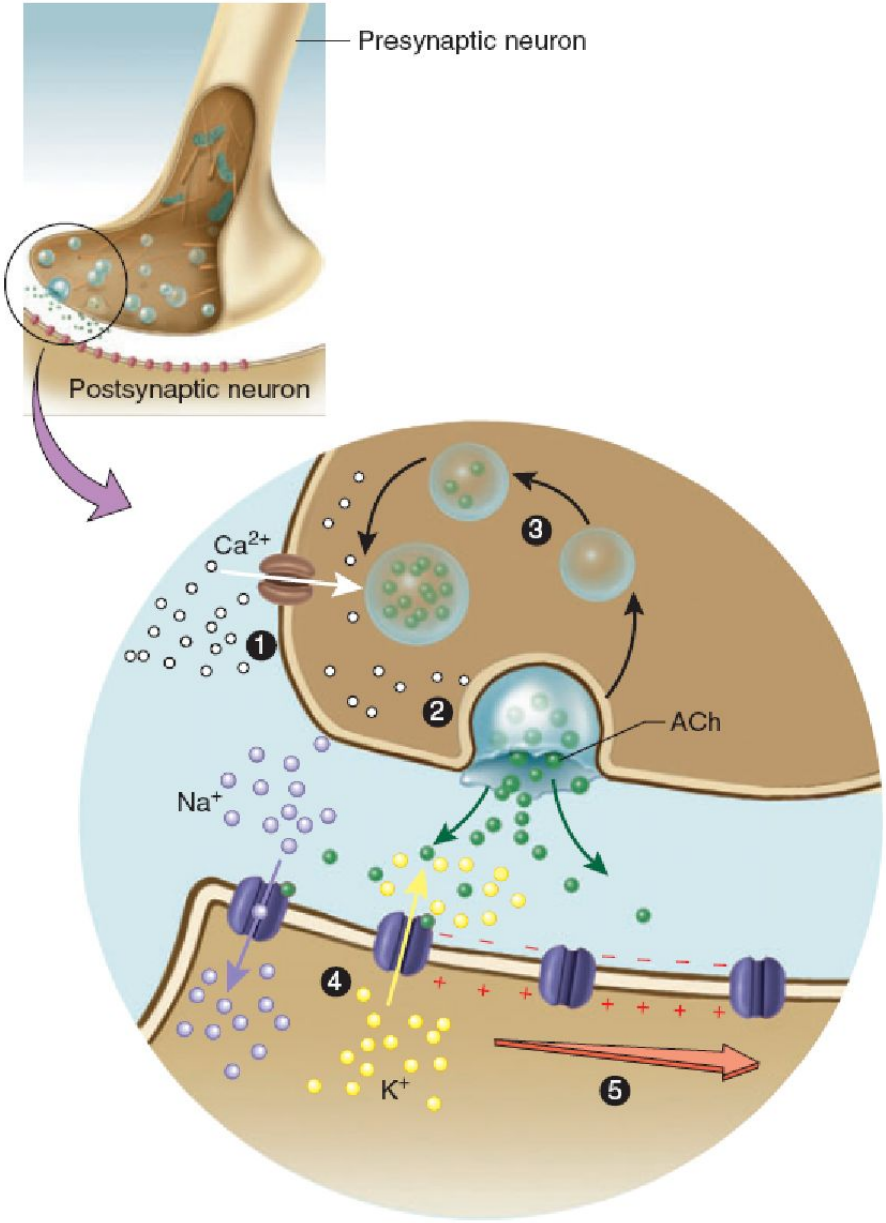
Проведение возбуждения в нервных волокнах (по Дж. Бендоллу, 1970): *I* — немиелинизированное волокно, *II* — миелинизированное волокно (сальтаторное проведение)

Передача возбуждения в нервно – мышечном синапсе

Химические синапсы по эффекту , оказываемому медиатором на постсинаптическую мембрану делят на:

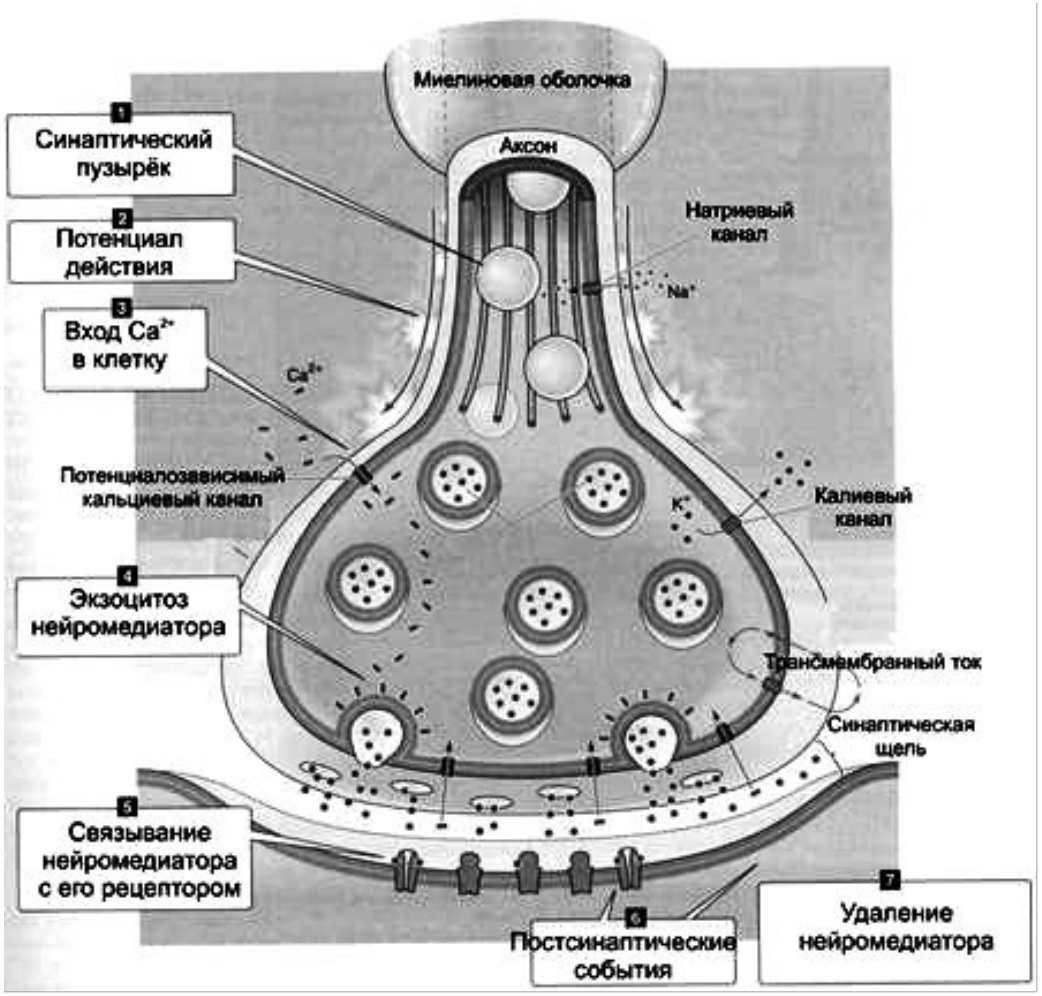
1. Ионотропные
2. Метаботропные

Ионотропный синапс



Передача возбуждения в химическом синапсе

1. Молекулы нейромедиатора поступают в мембранные синаптические пузырьки, располагающиеся в пресинаптической терминали и концентрирующиеся в активных зонах пресинаптической мембраны.
2. Приходящий по аксону ПД деполяризует пресинаптическую мембрану.
3. Вследствие деполяризации открываются потенциалозависимые Ca2+-каналы, и Ca2+ поступает в терминаль.
4. Увеличение внутриклеточного [Ca2+] запускает слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и выброс нейромедиатора в синаптическую щель (экзоцитоз).

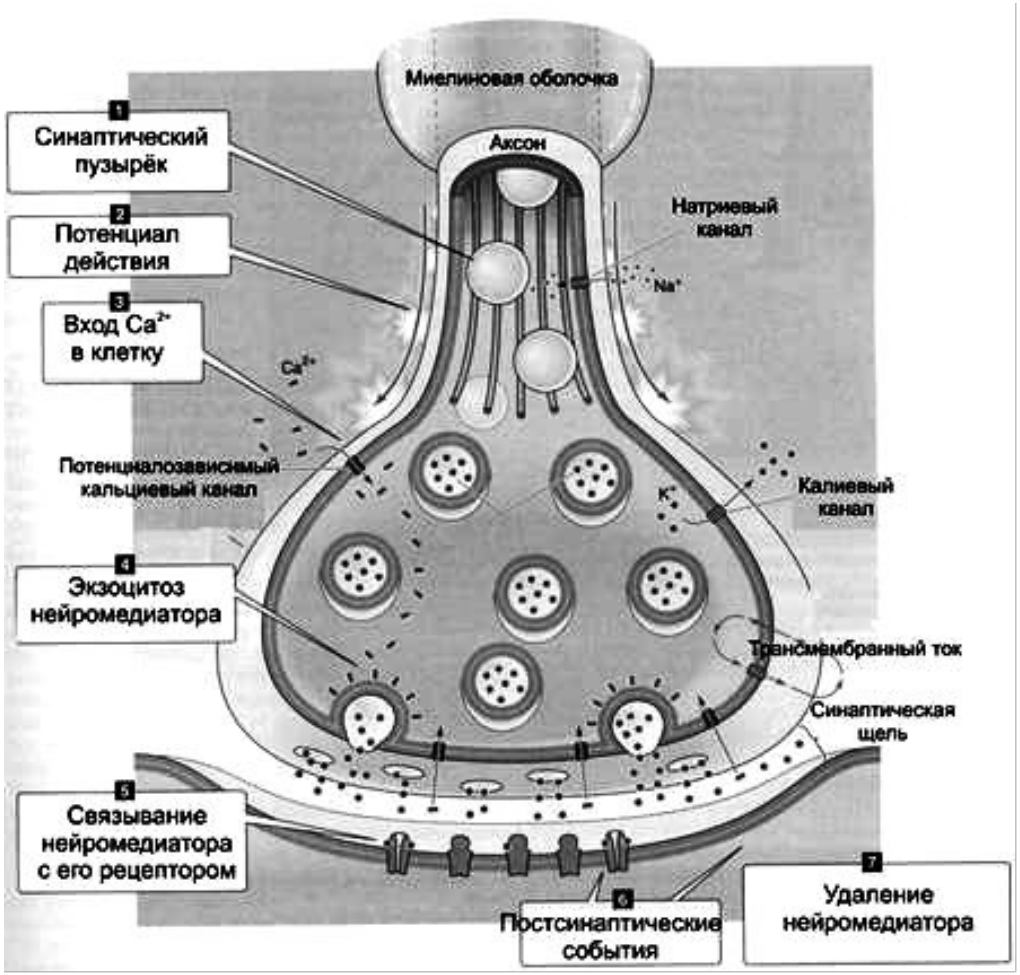


Передача возбуждения в химическом синапсе

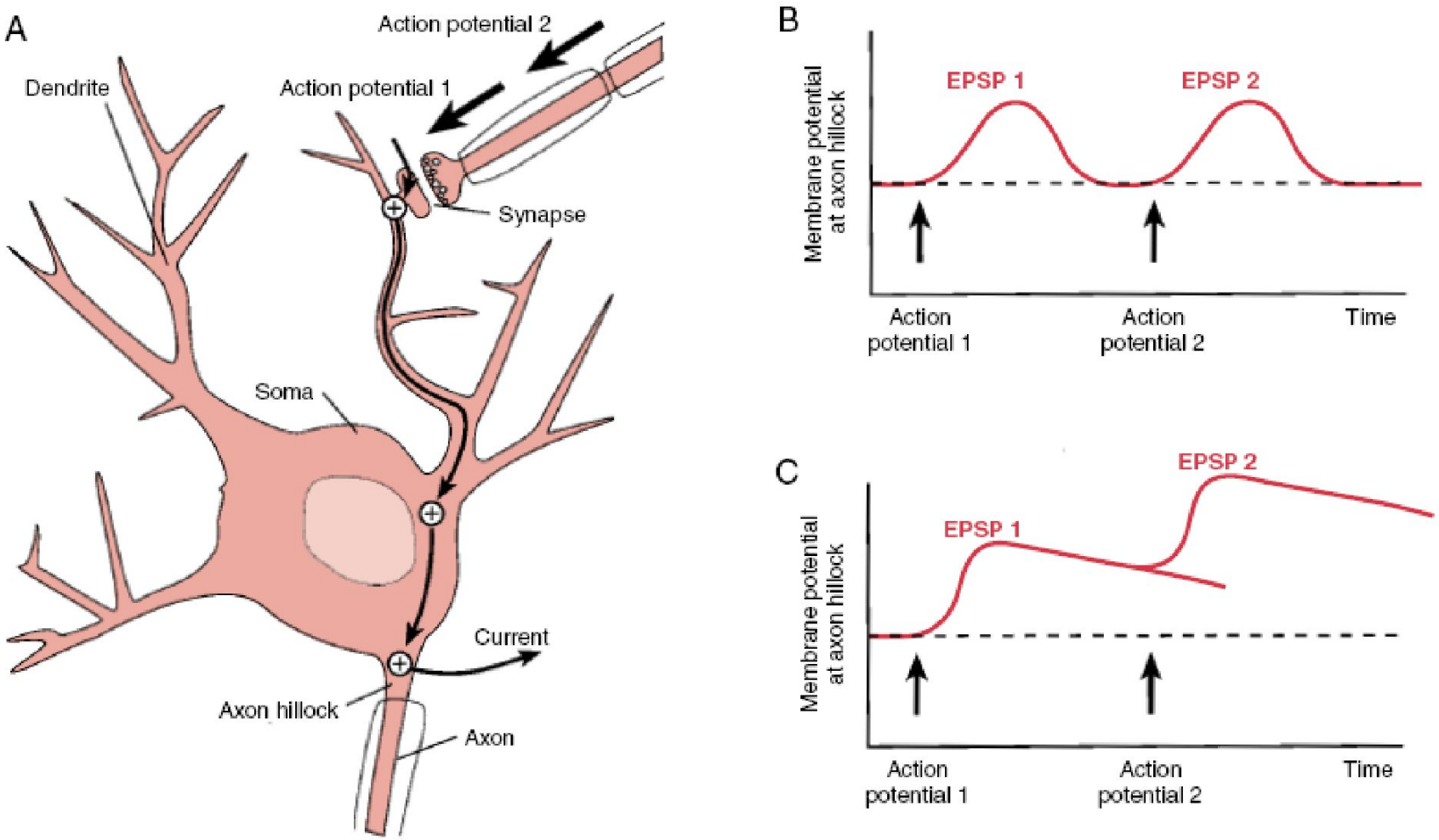
5. Кванты нейромедиатора, поступившие в синаптическую щель, диффундируют в ней. Часть молекул нейромедиатора связывается со специфичными для них рецепторами постсинаптической мембраны.

6. Связавшие нейромедиатор рецепторы активированы, что приводит к изменению поляризации постсинаптической мембраны либо прямо (поступление ионов через ионотропные рецепторы) либо опосредованно — активация ионных каналов через систему G-белка (метаботропные рецепторы).

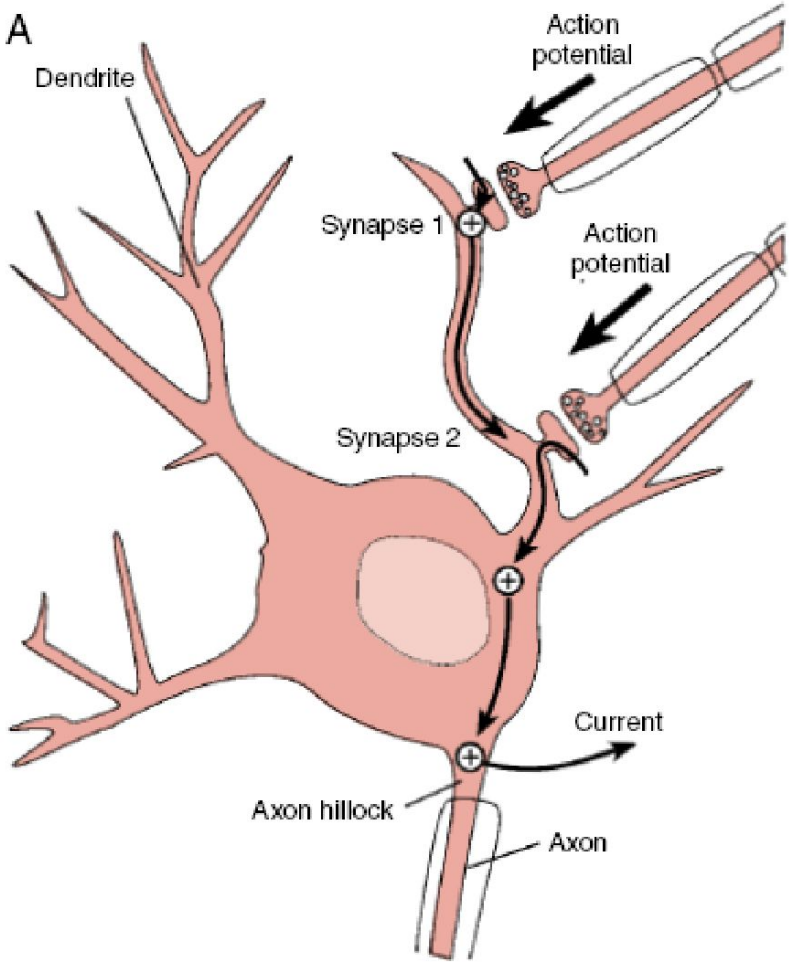
7. Инактивация нейромедиаторов происходит либо путём их ферментной деградации, либо молекулы нейромедиатора захватываются клетками.

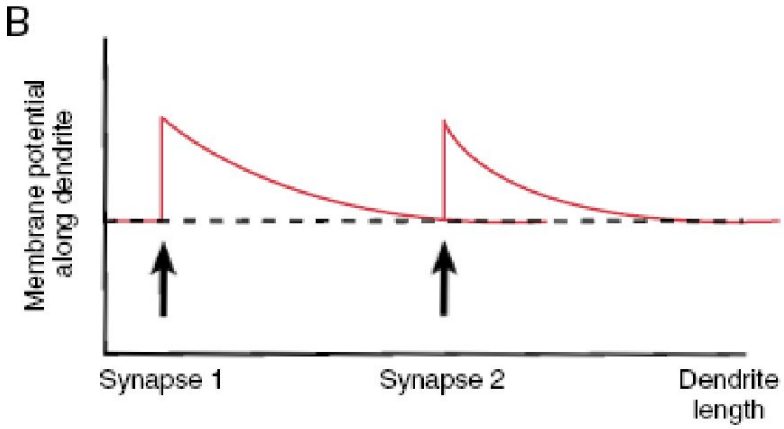


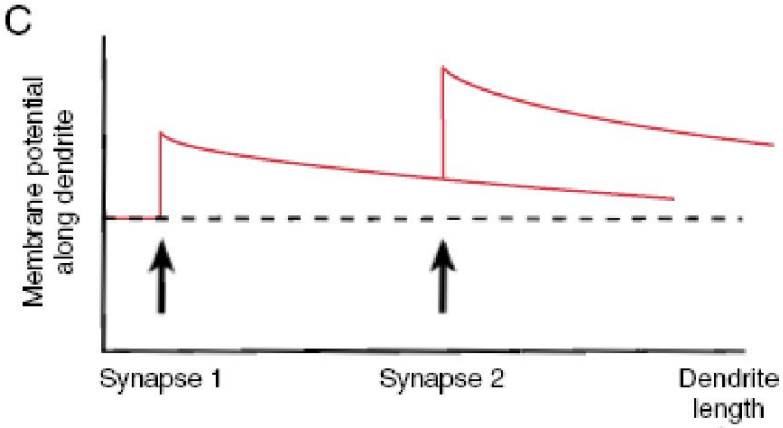
Временная суммация



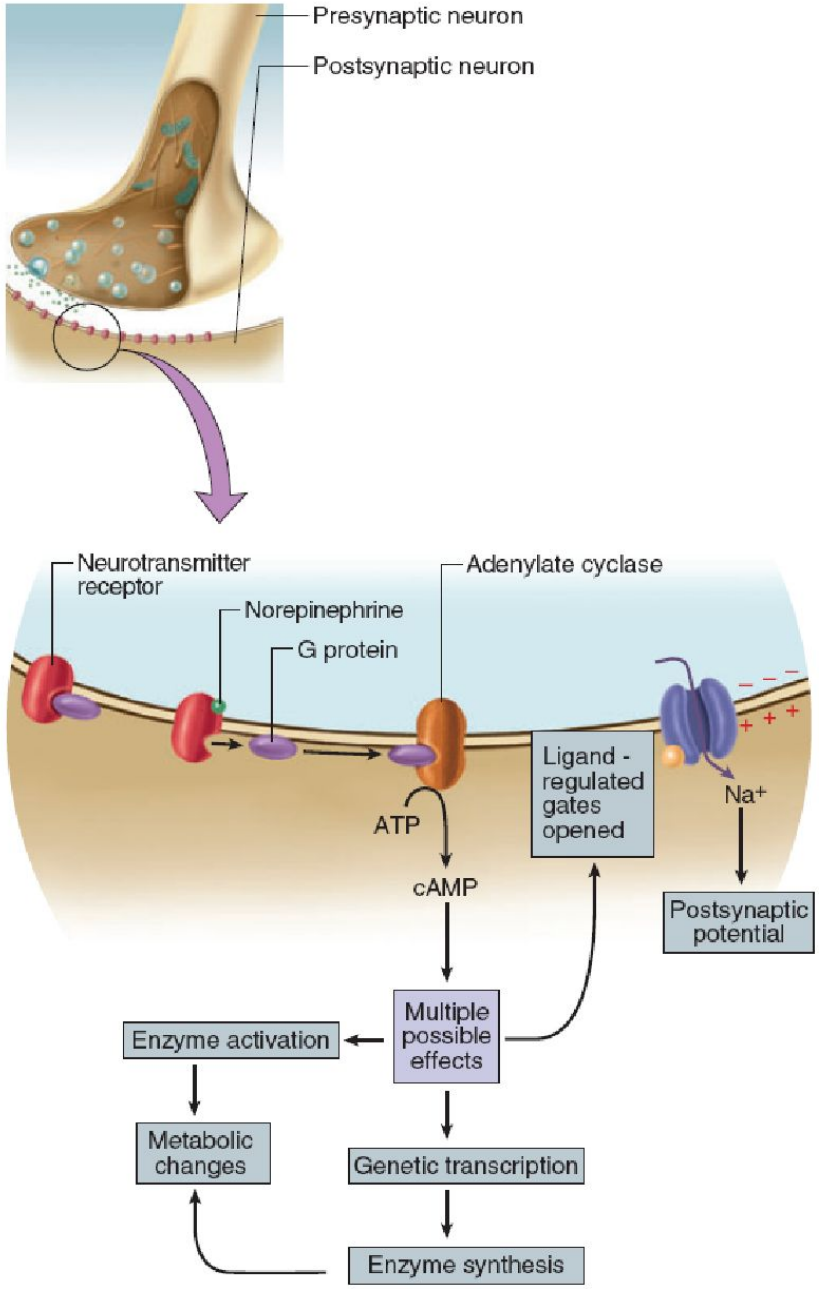
Пространственная суммация







Метаботропный синапс



Постсинаптические рецепторы

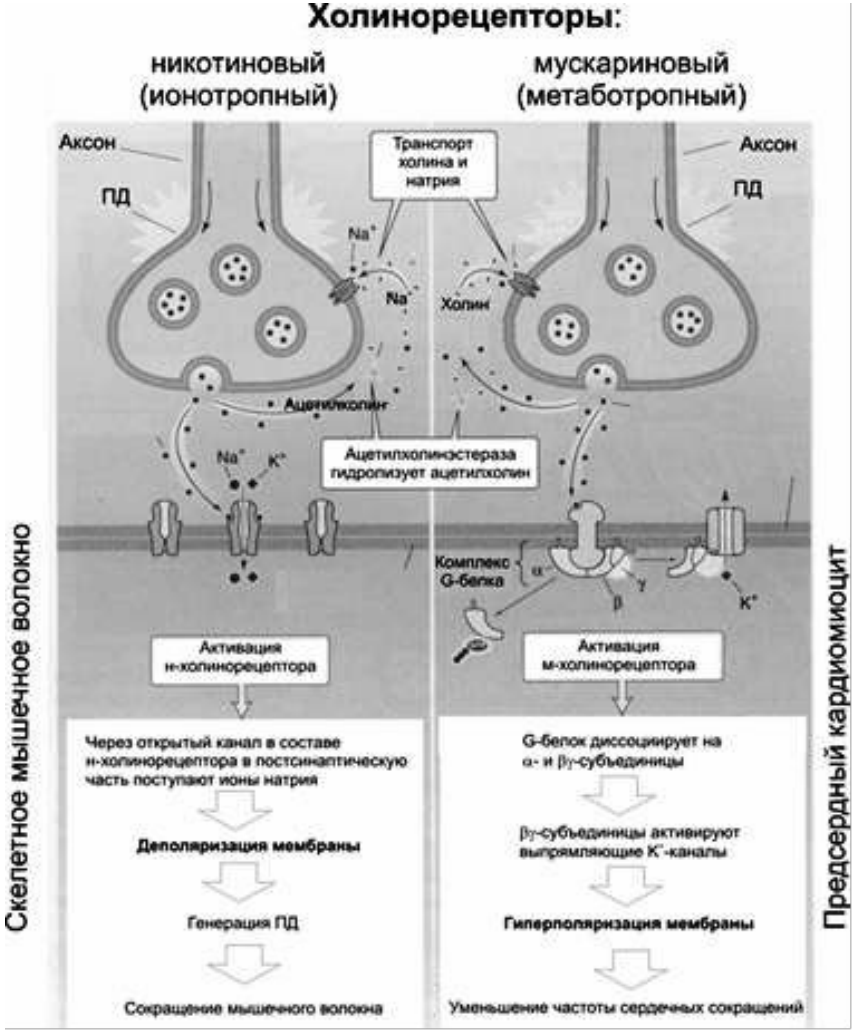
Ионотропные

1. Быстрые
2. Единый комплекс с ионным каналом
3. Работают на открытие каналов
4. Никотиновые холинорецепторы, рецепторы ГАМК, глицина, часть рецепторов к АК

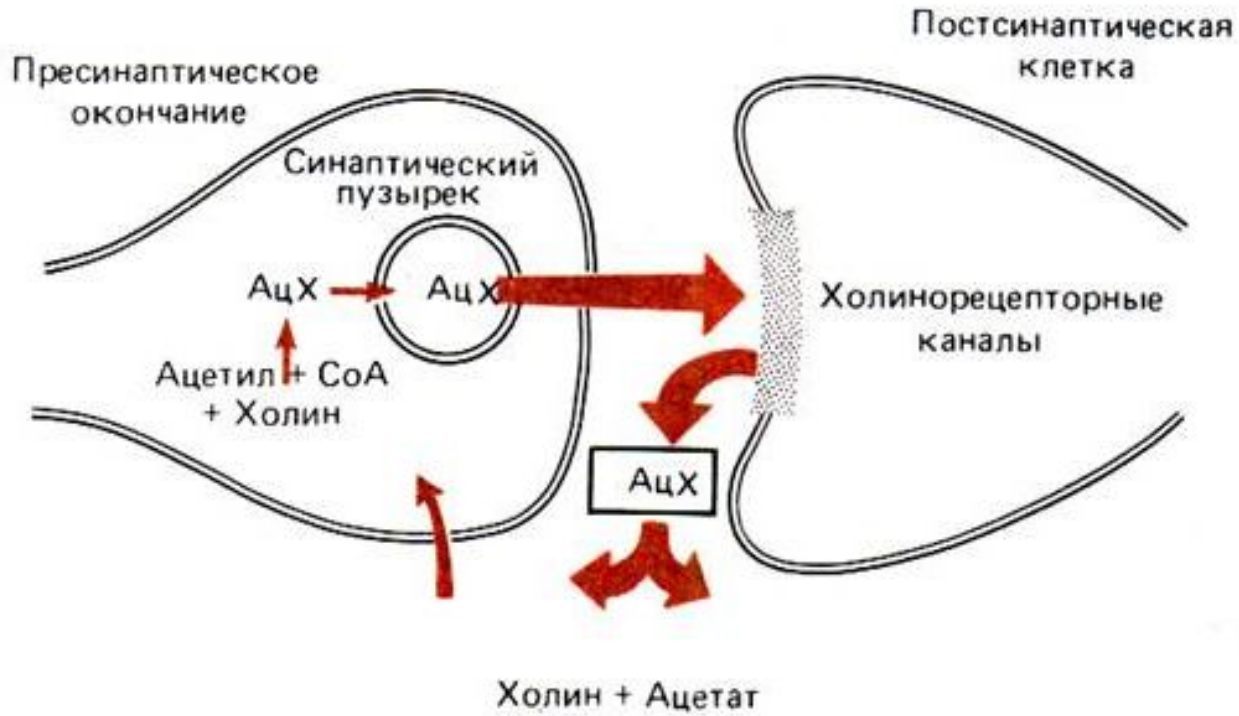
Метаботропные

1. Медленные
2. Активизация ферментных каскадов
3. Впоследствии могут открывать или закрывать (опосредовано) каналы
4. Мускариновые холинорецепторы, рецепторы большинства нейропептидов, большинство рецепторов катехоламинов и серотонина

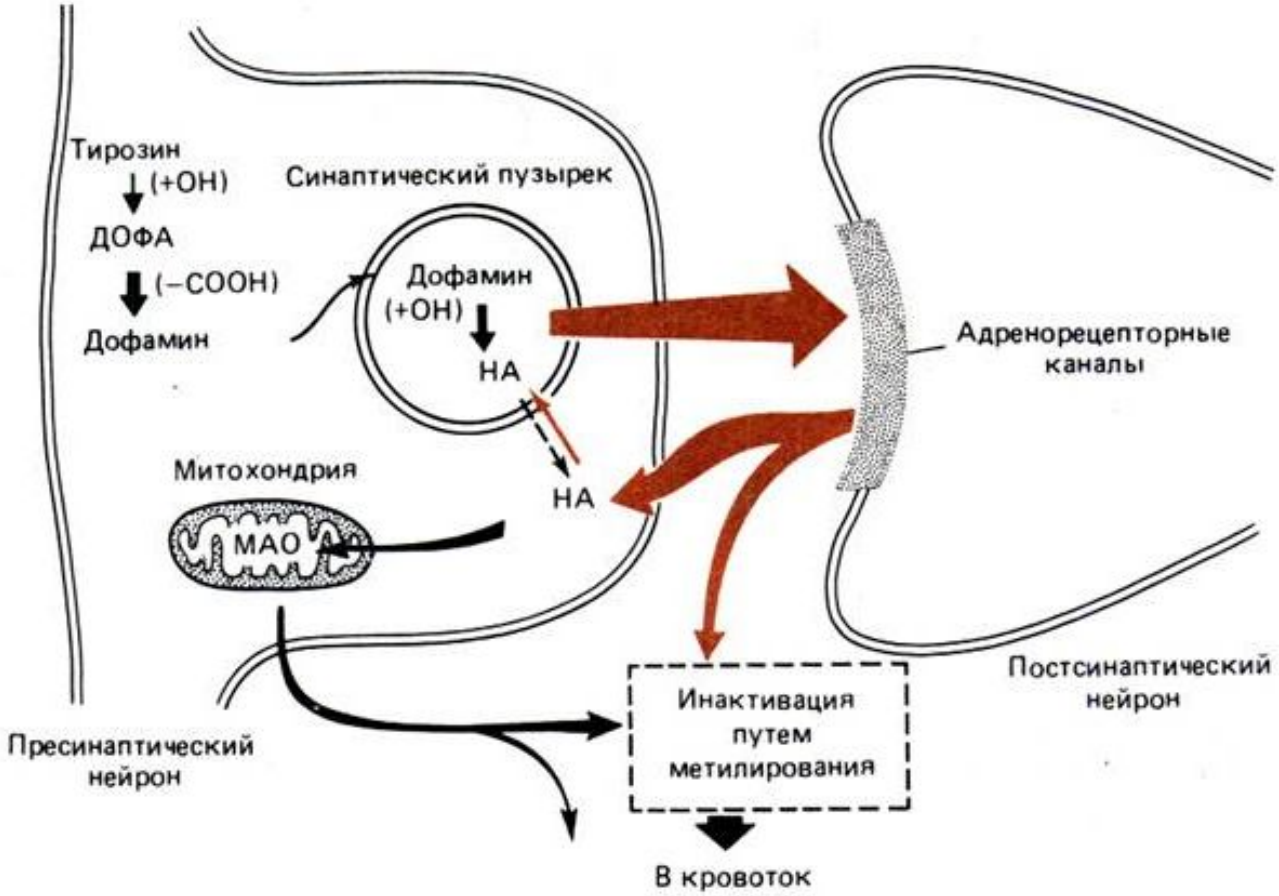
Никотиновый и мускариновый холинорецепторы



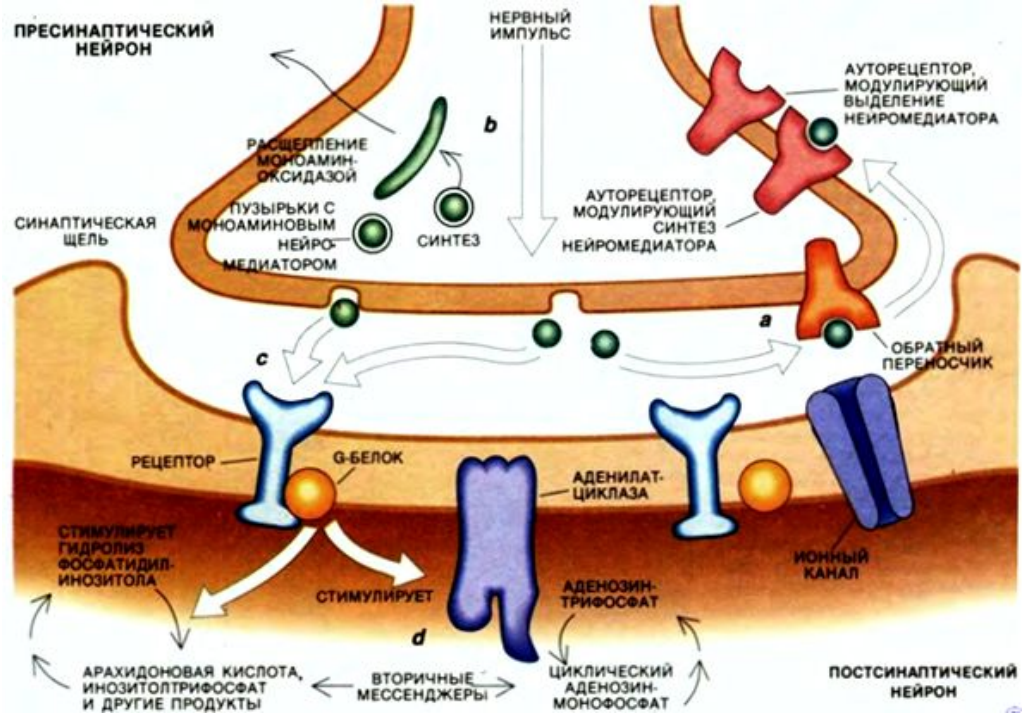
Метаболизм медиаторов: АХ



Метаболизм медиаторов: НА



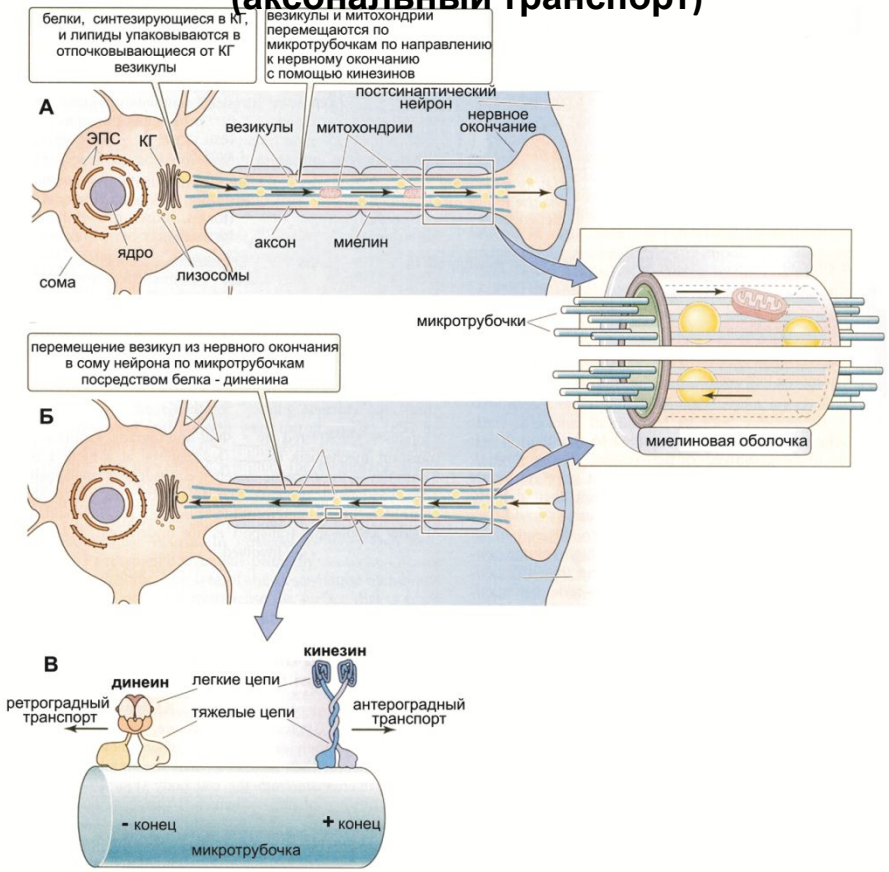
Регуляция синаптической передачи



a – блокада обратного поглощения медиатора (антидепрессант имипрамин кокаин и амфитамин - моноаминов, флуоксетин – серотонина, бупроприон – дофамина;
b – ингибирование моноаминоксидазы,
c – блокада или стимуляция рецепторов постсинаптической мембраны (антипсихотический галоперидол – блокатор дофаминовых рецепторов),
d – действие на вторичный мессенджер (антидепрессант карбонат лития подавляет синтез фосфатидилинозитола)

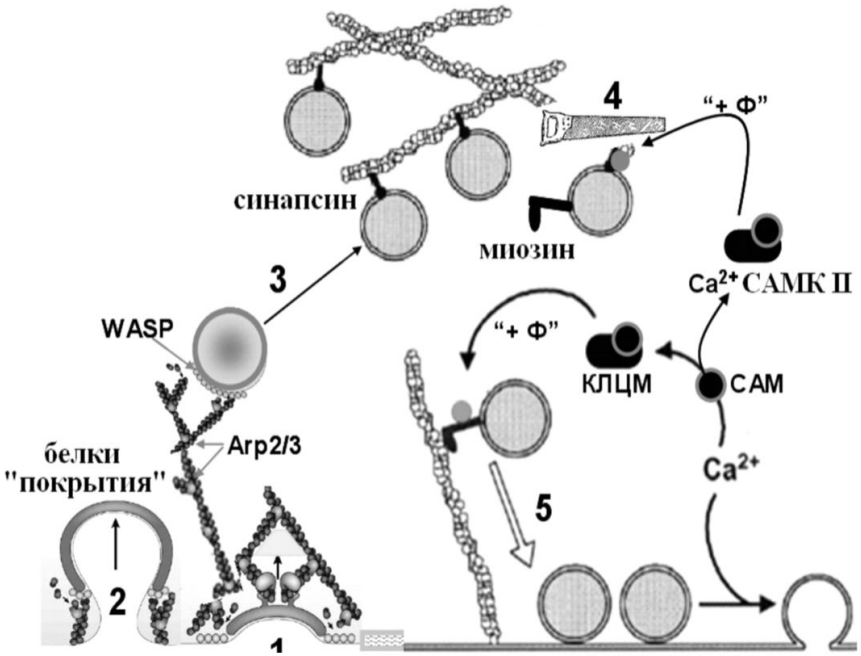
Механизмы передвижения везикул

Перемещение везикул на дальние расстояния (аксональный транспорт)



Кинезины передвигаются по микротрубочкам в сторону их плюс (+) конца (антероградный транспорт),
а динеины – по направлению к минус (-) концу (ретроградный транспорт)

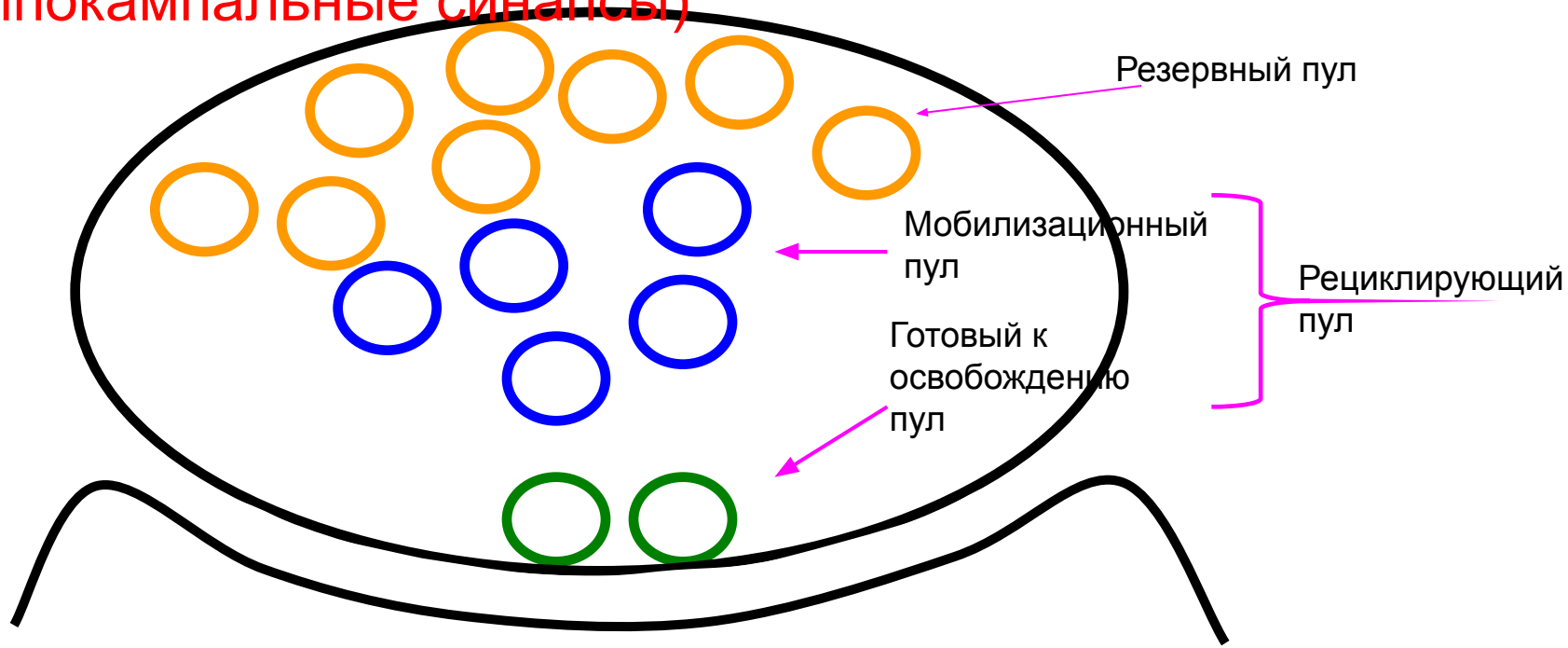
Локальный транспорт синаптических везикул в нервном окончании



Векторная сборка актина (при участии WASP, Arp2/3) облегчает инвагинирование (1) и отделение (2) везикулярной мембраны, а также транспортировку везикулы (3) вглубь НО. После отсоединения везикулы от синапсинового "якоря" (4), везикула "цепляется" миозиновым мотором и доставляется в АЗ (5). САМ - кальмодулин, САМК II – Са- кальмодулин зависимая протеинкиназа II, КЛЦМ – киназа легких цепей миозина.

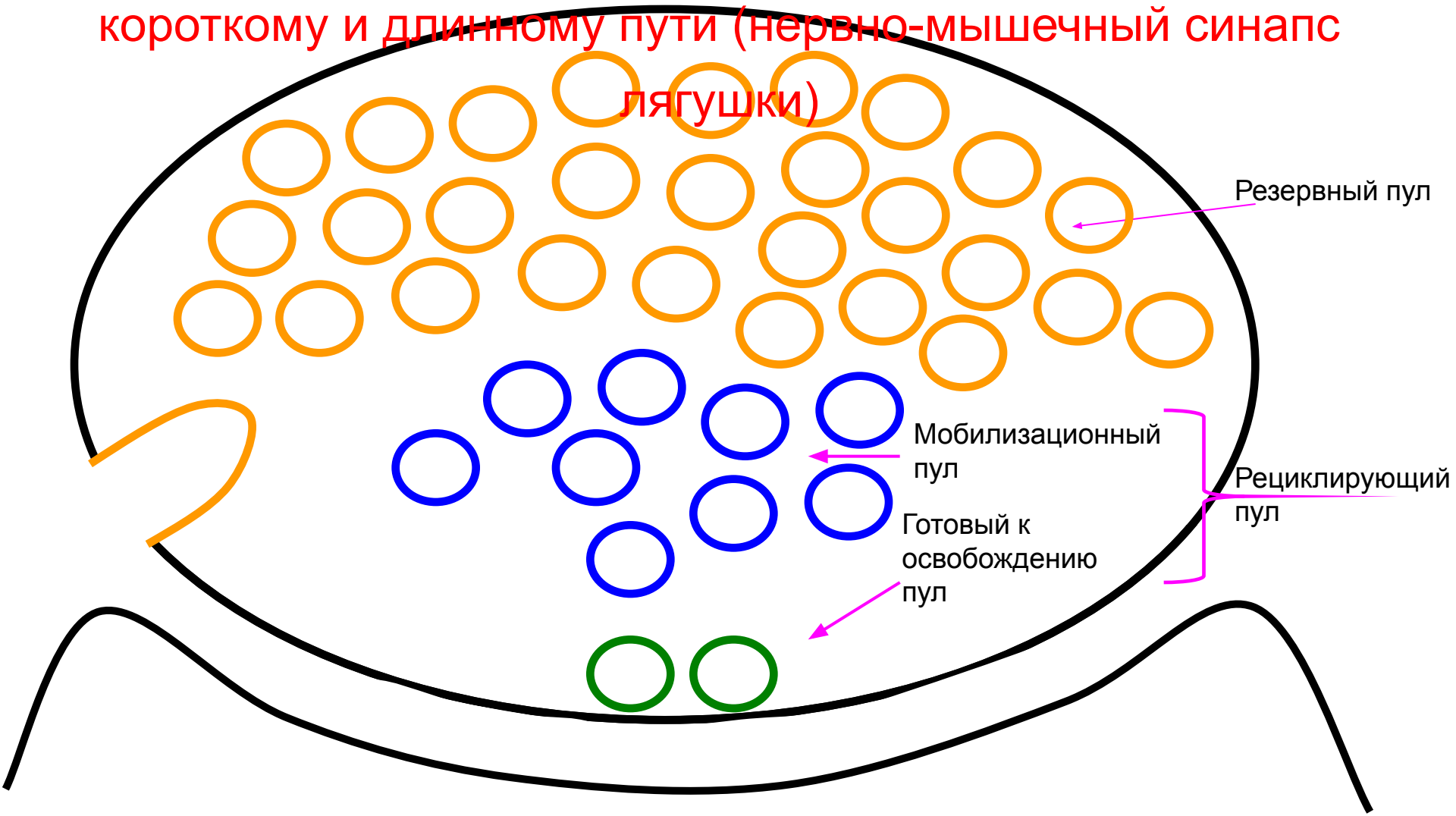
Doussau, Augustine, 2000; Merrifield et al., 2005

В некоторых синапсах в секреции медиатора при высокочастотной активности принимают участие только два пула синаптических везикул, а рециклирование идет по короткому пути (нервно-мышечный синапс мыши, гиппокампальные синапсы)



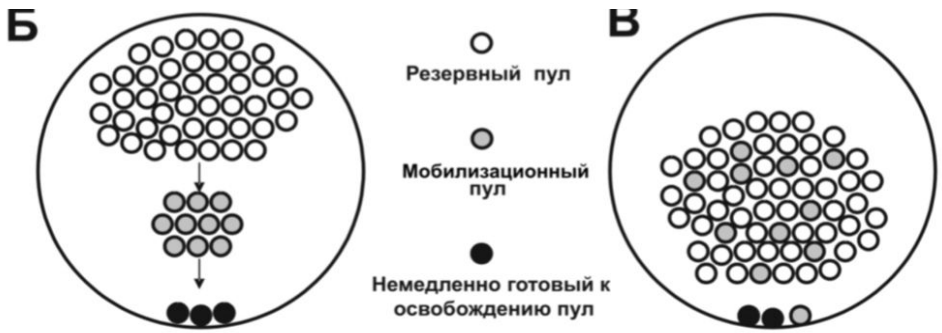
Зефиров и др. 2008

В некоторых синапсах в секреции медиатора при высокочастотной активности принимают участие три пула синаптических везикул, а рециклирование идет по короткому и длинному пути (нервно-мышечный синапс лягушки)

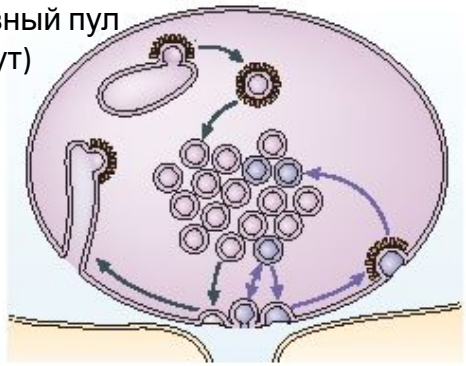


Зефиров и др. 2008

Пулы синаптических везикул и пути рециклирования



Длинный путь в резервный пул (5 минут)

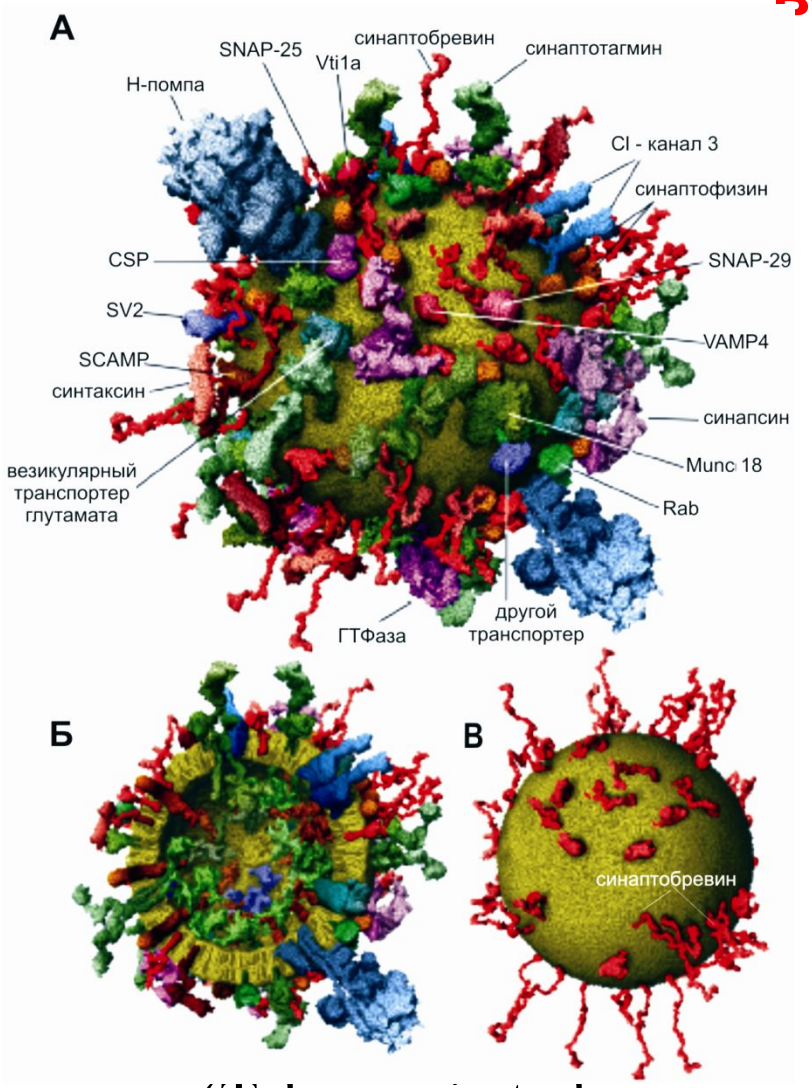


Короткий путь в рециклирующий пул (50 секунд)

Пулы везикул	Готовый к освобождению	Мобилизационный (рециклирующий)	Резервный
% от общего кол-ва везикул в НО	1-2%	10-20%	80-90%
Местонахождение	Докированы	Разбросаны по НО	Разбросаны по НО
Освобождаются в течение	Менее 1 сек при высокочастотной активности	Несколько сек высокочастотной активности	Десятки сек, минут высокочастотной активности
Рециклирование	Быстрое (сек)	Быстрое (сек)	Медленное (мин)
Перемешивание с другими пулами	Быстрое перемешивание с везикулами рециклирующего пула	Медленное перемешивание с резервным пулом	Медленное перемешивание с другими везикулами
Мобильность в НО при покое	Нет, поскольку докированы	Высокая	Низкая (высокая в биполярных клетках)

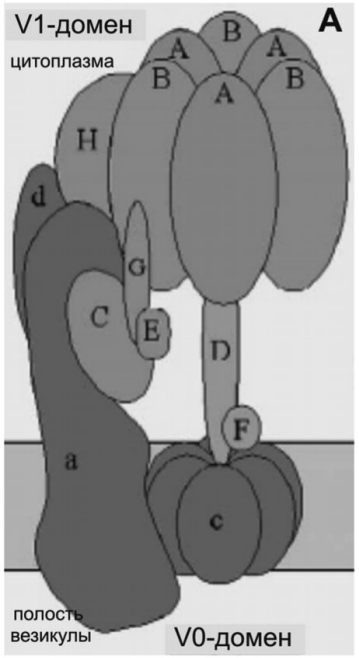
Зефиров, 2007

Современные представления о синаптической везикуле

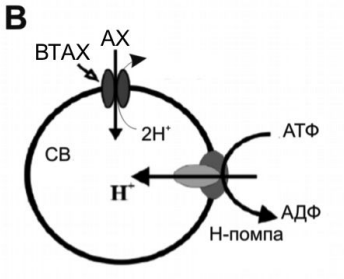


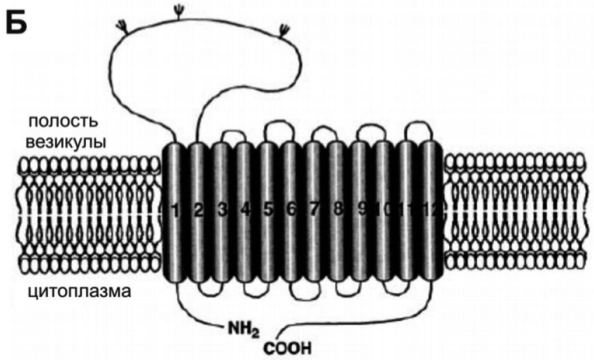
(Takamori et al. 2006)

Протонная помпа



Заполнение везикулы ацетилхолином (АХ)





Везикулярный транспортер ацетилхолина (ВТАХ)

Белки везикул можно разделить на три класса: белки-транспортеры, которые ведут захват медиатора и других компонентов (ионов цинка, хлора, протонов) в полость везикулы, транспортные, моторные белки, ответственные за перемещение везикулы внутри клетки и белки обеспечиваюшие слияние везикулы с пресинаптической мембраной.

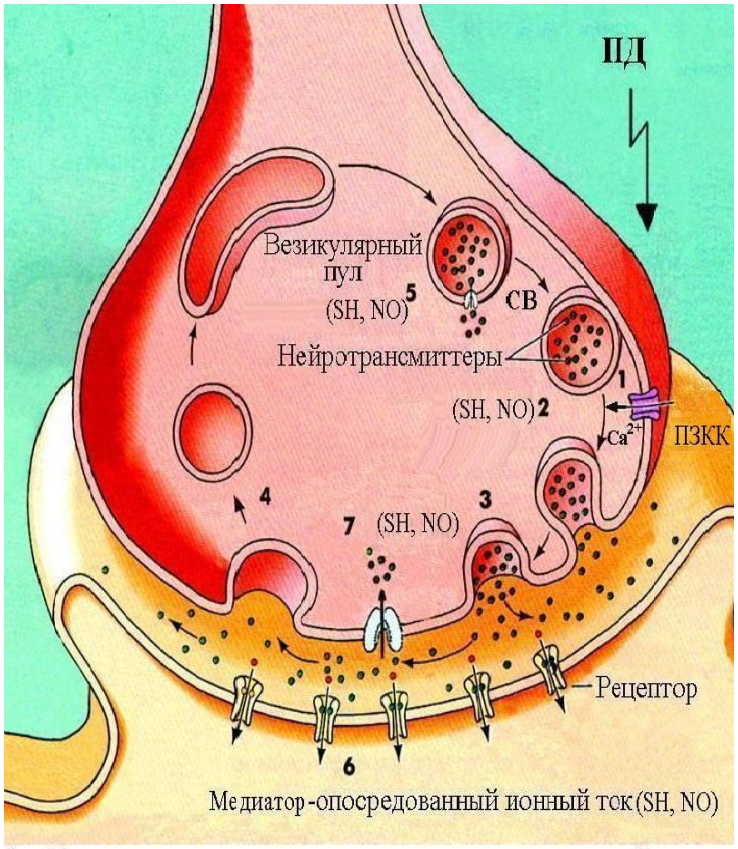
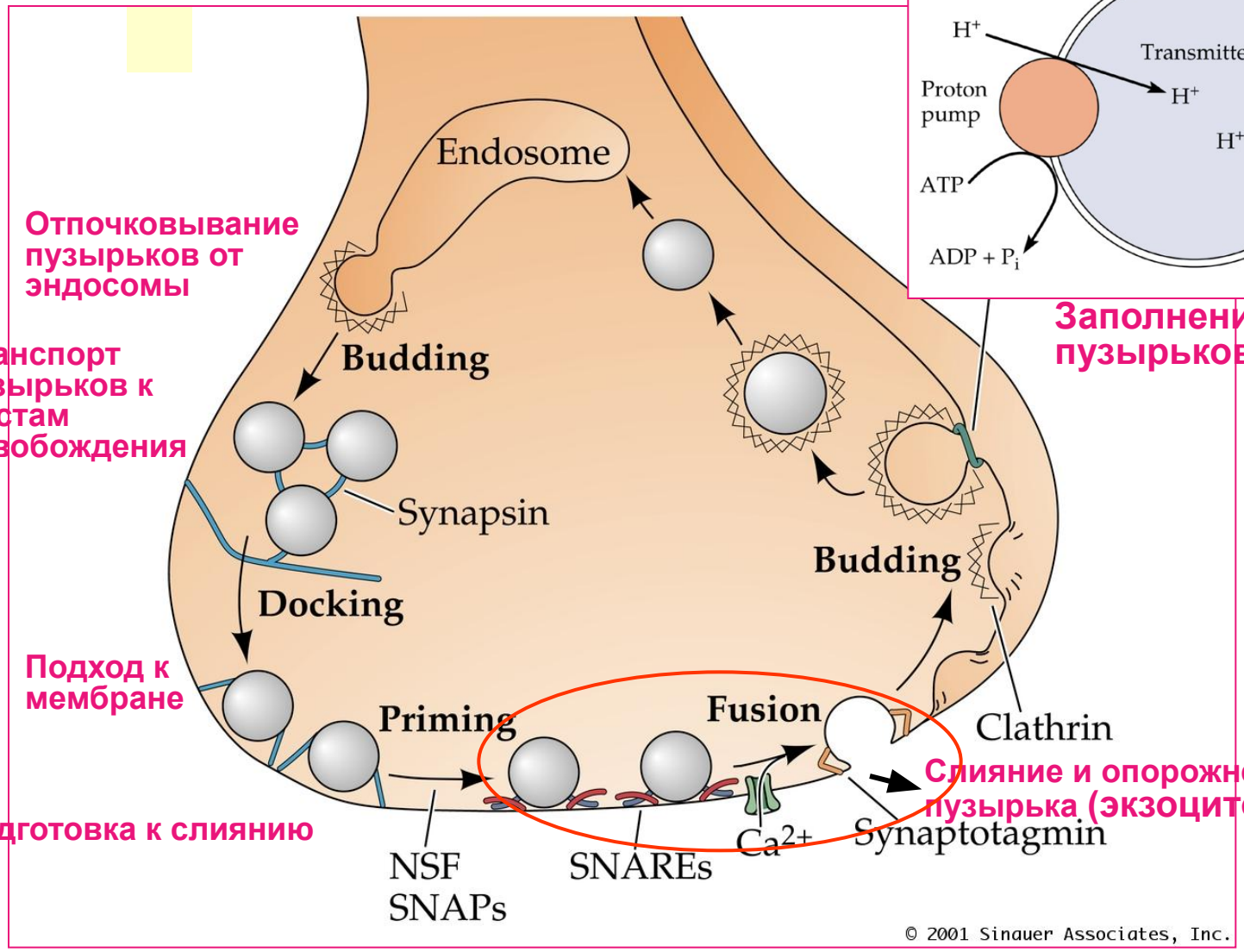
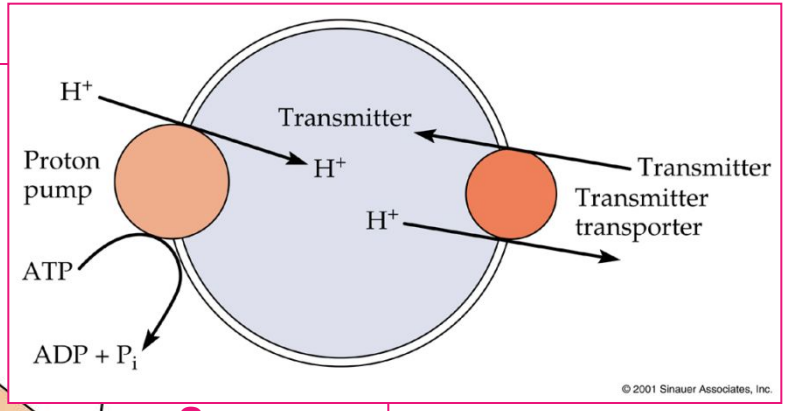


Рис. Последовательность процессов на пре-и постсинаптической мембране,определяющих нейротрансмиссию в химическом синапсе.

Потенциал действия (ПД) пресинаптической терминали активирует потенциало-зависимые кальцивые каналы (ПЗКК) и определяет вход ионов кальция (Ca^{2+}) (1), что опосредует слияние заполненных нейромедиатором синаптических везикул (СВ) с активной зоной пресинаптической мембраны (2). Мембранно-везикулярное слияние обеспечивает образование трансмембранной поры,через которую медиатор освобождается в синаптическую щель (СЩ) (3) с последующим экзоцитозом и восстановлением опустошённой везикулы (4), АТФ-зависимым поступлением её в везикулярный пул и наполнением медиатором (5). Нейротрансмиттер взаимодействует со специфическим рецептором на постсинаптической мембране,определяя развитие медиатор-опосредованного ионного тока (6), направление которого зависит от вида иона и ведёт к развитию ВПСП или ТПСП. Судьба медиатора определяется постсинаптическим метаболизмом и повторным пресинаптическим захватом с помощью специфического мембранного транспортёра (7). SH и NO определяются как места регуляции под действием $NO^{\bullet}$ или $SH^{\bullet}$ реагентов,таких как нитропрусид натрия и N-этилмалеимид (NEM).



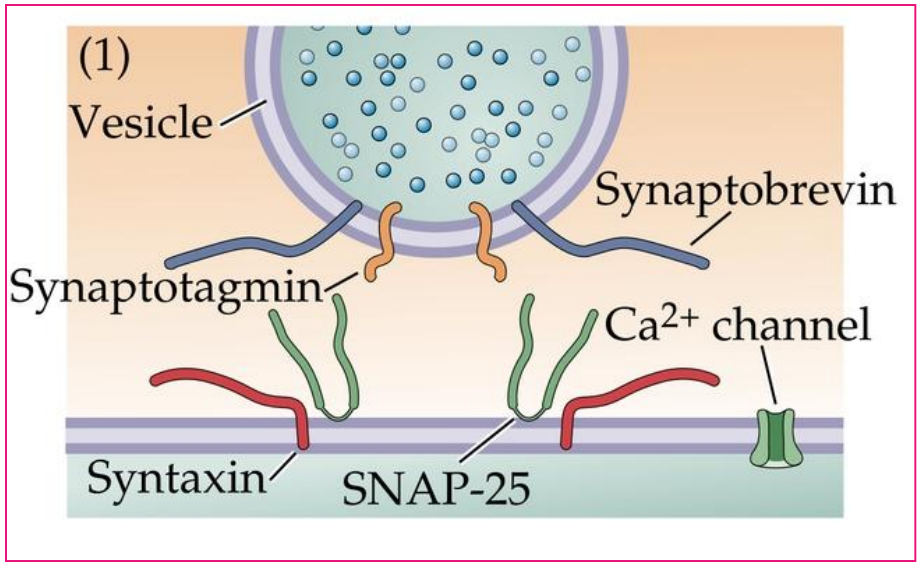


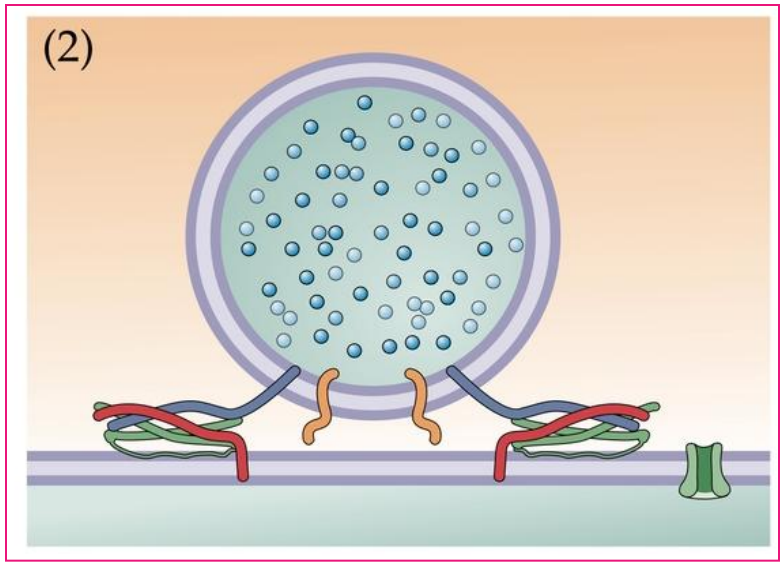
Заполнение синаптических пузырьков медиатором

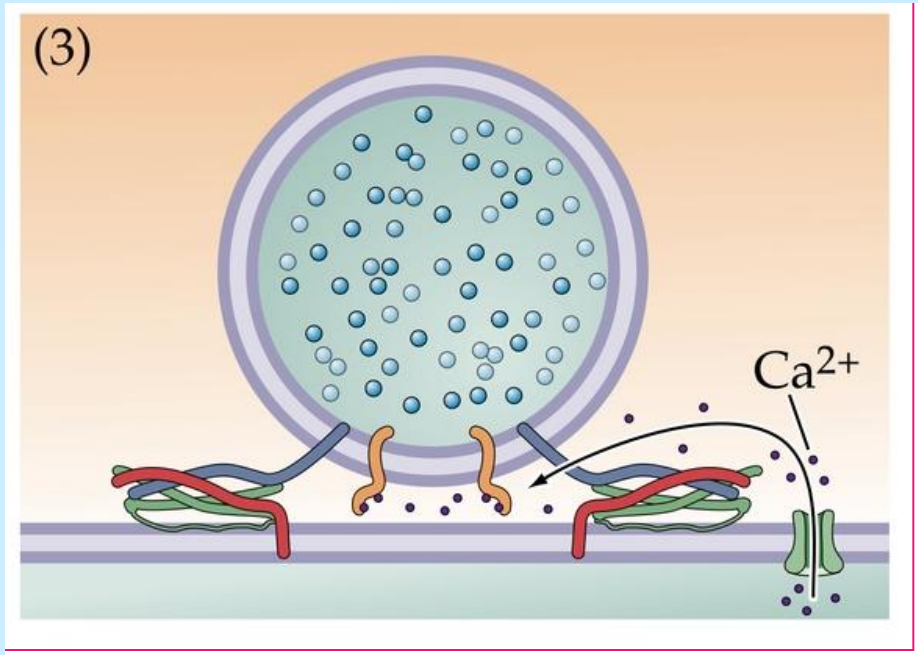
- Синаптические везикулы фиксируются большей частью на цитоскелете посредством протеина **синапсина (sinapsin).**

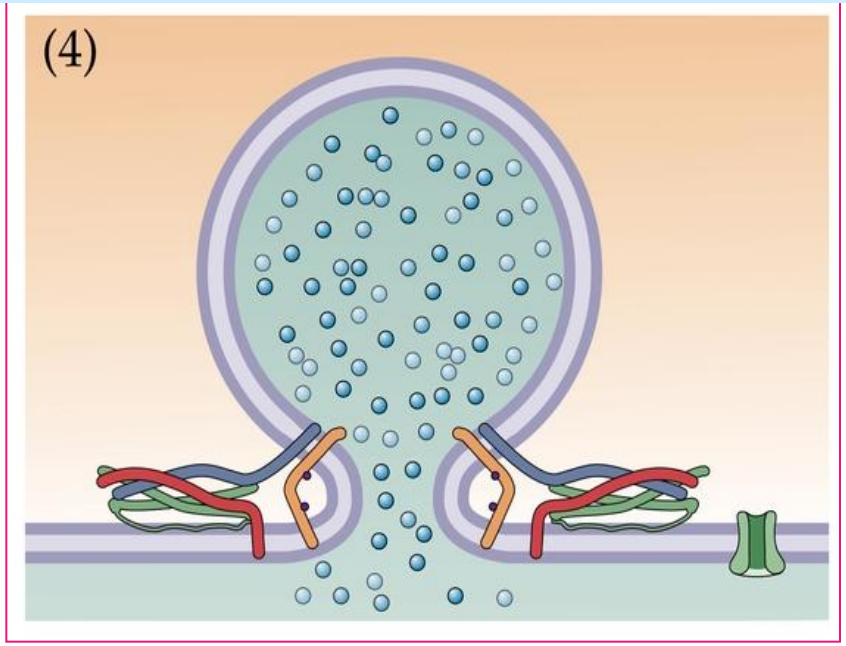
Он покрывает везикулы снаружи и взаимодействует со спектрином, расположенным на волокнах F-актина цитоскелета.

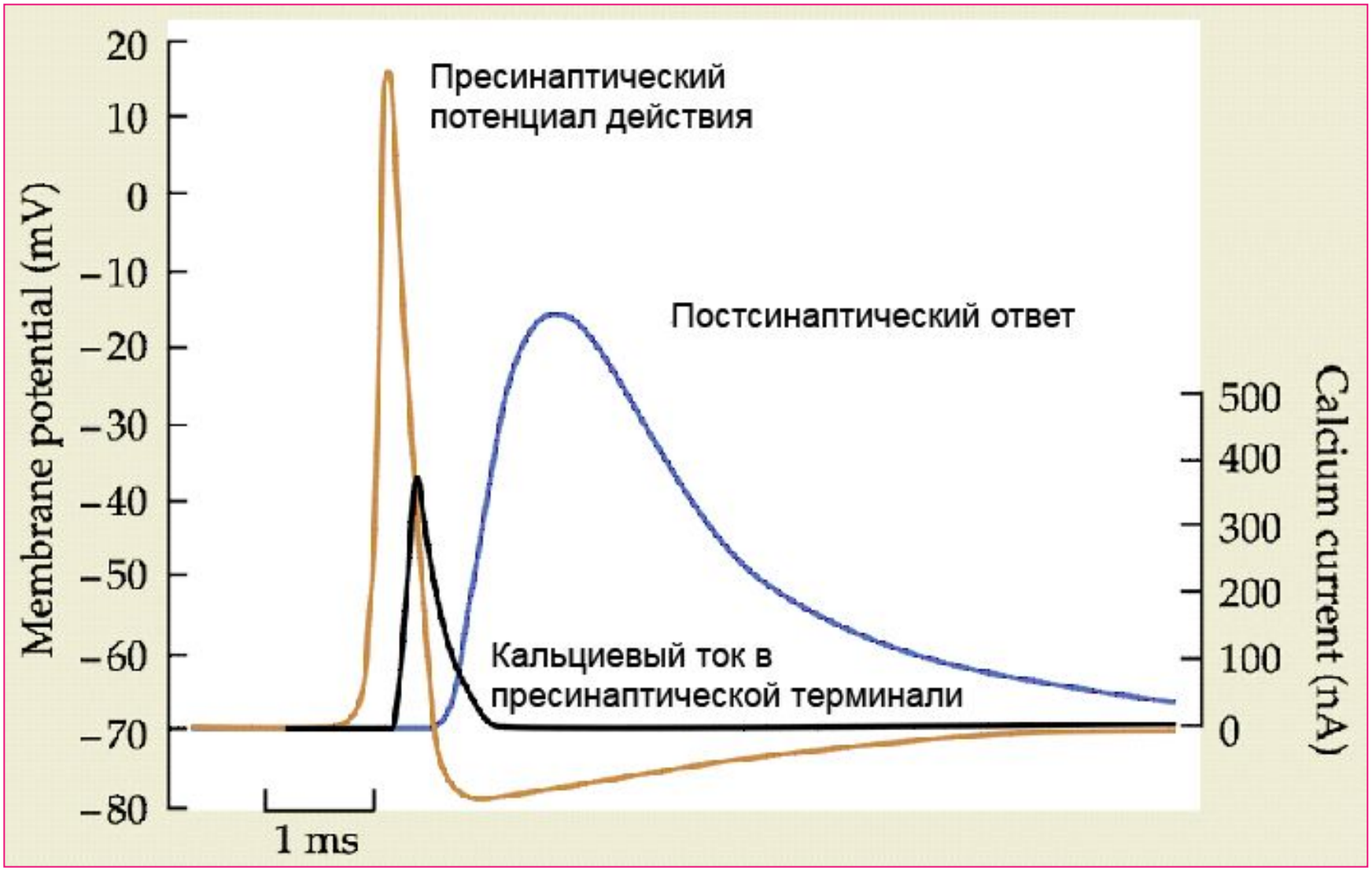
- Меньшая часть везикул связана специфическими протеинами с внутренней стороной пресинаптической мембраны. Со стороны везикул – **синаптобревин,** со стороны пресинаптической мембраны – **синтаксин.** Именно эти везикулы непосредственно выделяют медиатор.
- После повышения [Ca^{2+}_{i}], он связывается с **синаптотагмином**, который входит в состав мембран везикул, связанных с пресинаптическими мембранами, и взикулы раскрываются.
- Одновременно, комплекс полипептида **синаптофизина** сливается с неидентифицированными протеинами пресинаптической мембраны. При этом образуется пора, через которую осуществляется регулируемый экзоцитоз (причем протеин везикул rab 3A регулирует этот процесс).
- Высокий уровень Ca^{2+} кроме этого активирует Са-кальмодулинзависимую протеиназу II. В пресинаптическом окончании этот фермент фосфорилирует **синапсин.** После этого, везикулы освобождаются от цитоскелета и перемещаются на пресинаптическую мембрану, для осуществления дальнейшего цикла.
- После прекращения пресинаптического ПД, Ca^{2+}_{i} удаляется посредством Ca^{2+} -АТФазы и $2Na^{+}$/ Ca^{2+} -обменника.


(1)
Vesicle
Synaptobrevin
Synaptotagmin
Ca2+ channel
Syntaxin
SNAP-25


(2)


(3)
Ca2+

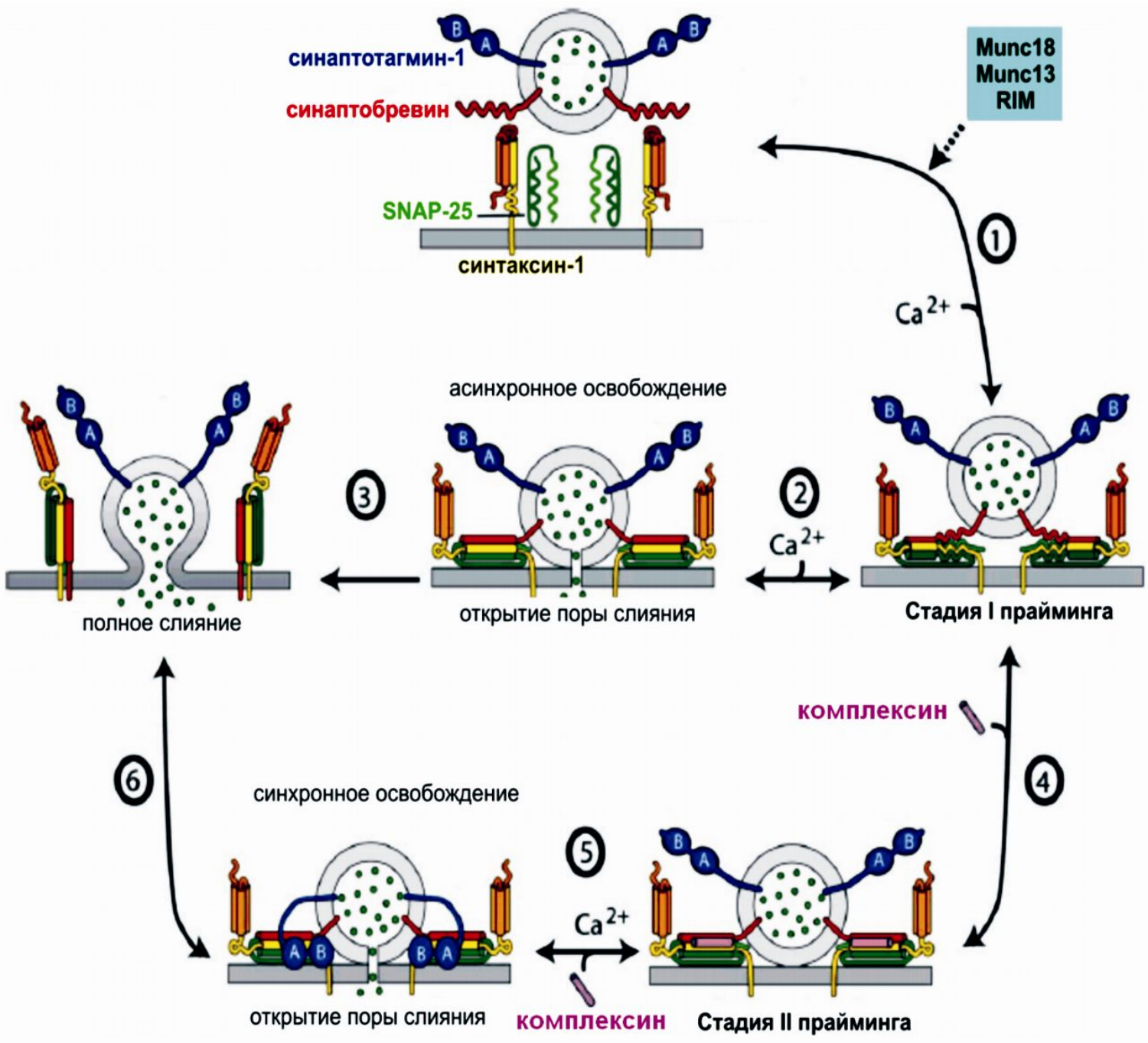

(4)


Пресинаптический потенциал действия
Постсинаптический ответ
Кальциевый ток в пресинаптической терминали
Membrane potential (mV)
20
10
0
−10
−20
−30
−40
−50
−60
−70
−80
Calcium current (nA)
500
400
300
200
100
0
1 ms

Экзоцитоз синаптических везикул:

- **Вызванный (синхронный и асинхронный)**

- **Спонтанный**



Tang et al., 2006

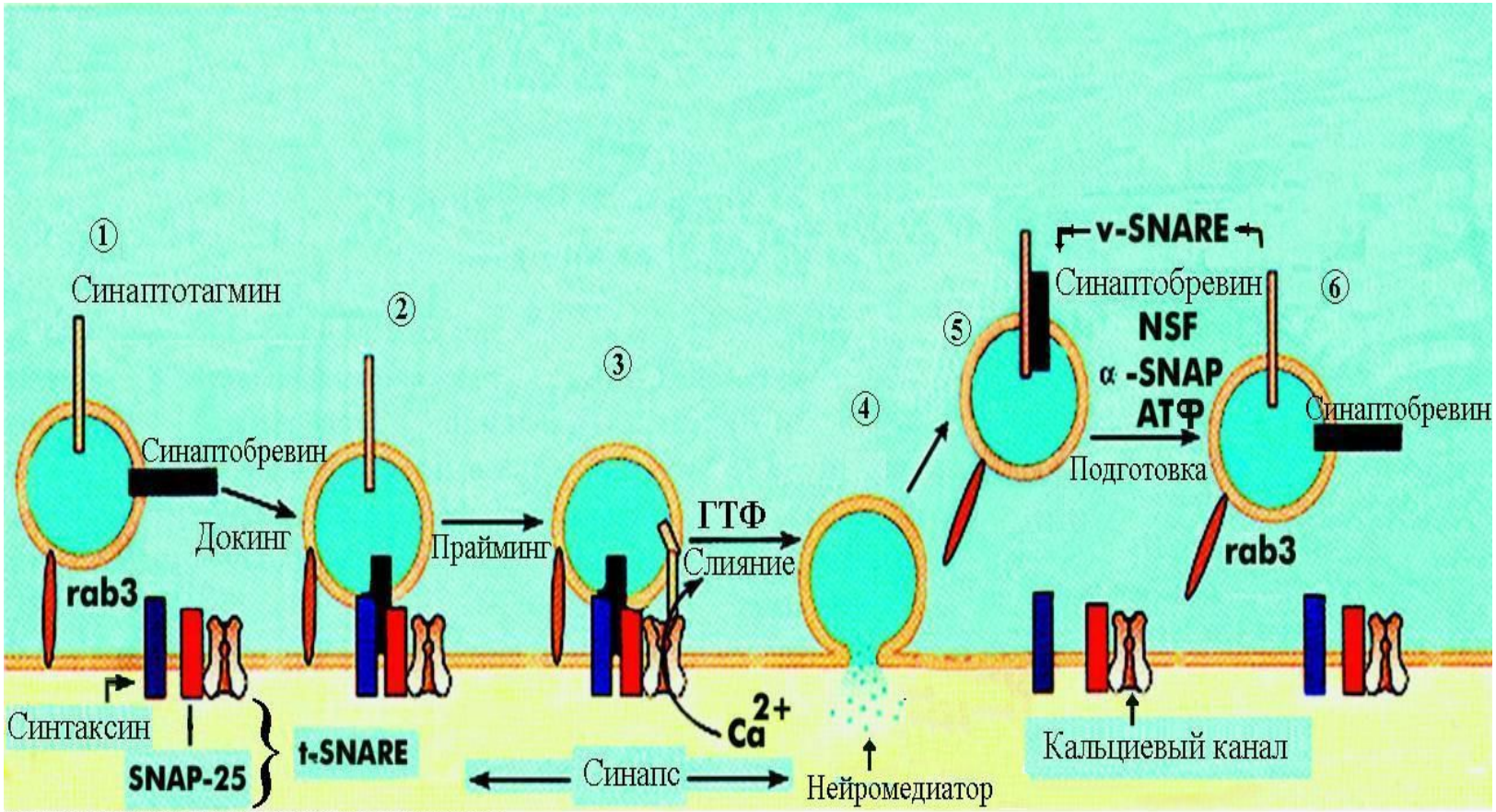
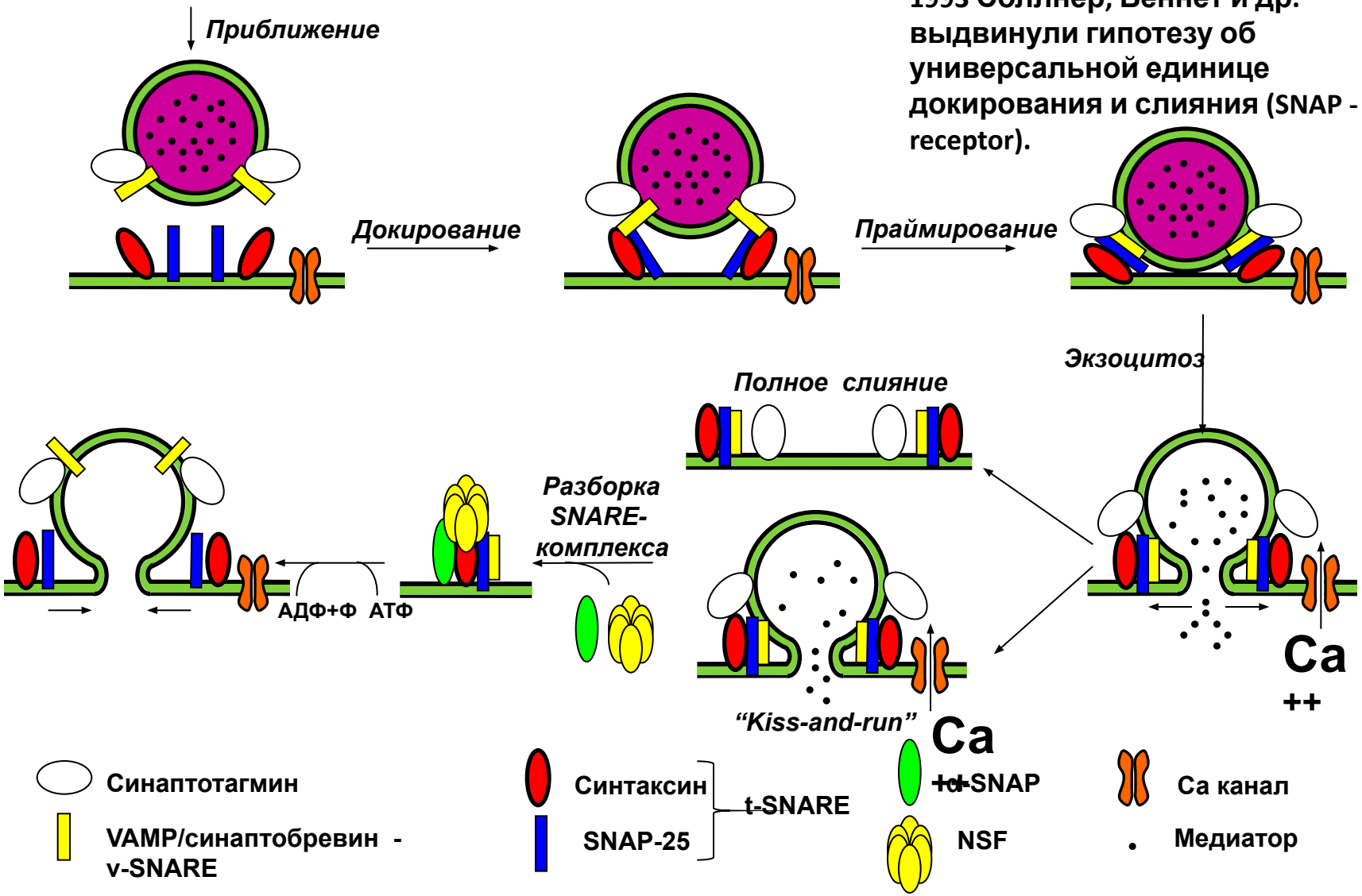


Рис: Основные этапы SNARE гипотезы в химическом синапсе.

Селективный участок синаптической визикулы (докинг) взаимодействует с пресинаптической мембранной мишенью с образованием SNARE комплекса между v-SNARE и родственным t-SNARE, что ведёт к везикулярно-мембранному слиянию, формированию трансмембранной поры и освобождению содержимого везикулы (медиатора).Специфический белок мембраны синаптической везикулы rab3 (низкомолекулярная ГТФ-аза) способствующей прикреплению везикулы в активной зоне пресинаптической мембраны и формированию основы SNARE комплекса между v-SNARE (синаптобревин) и родственным t-SNARE (синтаксин и SNAP-25) с переносом везикулы в доковую позицию с последующей прайминг реакцией для которой необходимы Са и кальций – связывающий интегральный везикулярный белок – синаптотагмин, который действует как Са –сенсор для полного слияния и образования трансмембранной поры для выброса медиатора. Освобождение медиатора запускает процесс рециклинта везикулы (перезагрузки медиатором), который протекает при участии N-этилмалеимид чувствительного фактора (NSF), который является АТФ-азой и в соединении с кофактором α-SNAP вызывает распад основного SNARE комплекса на его отдельные (5) и полного рециклинта везиоулы(6).

Экзоцитоз синаптической везикулы. SNARE- гипотеза

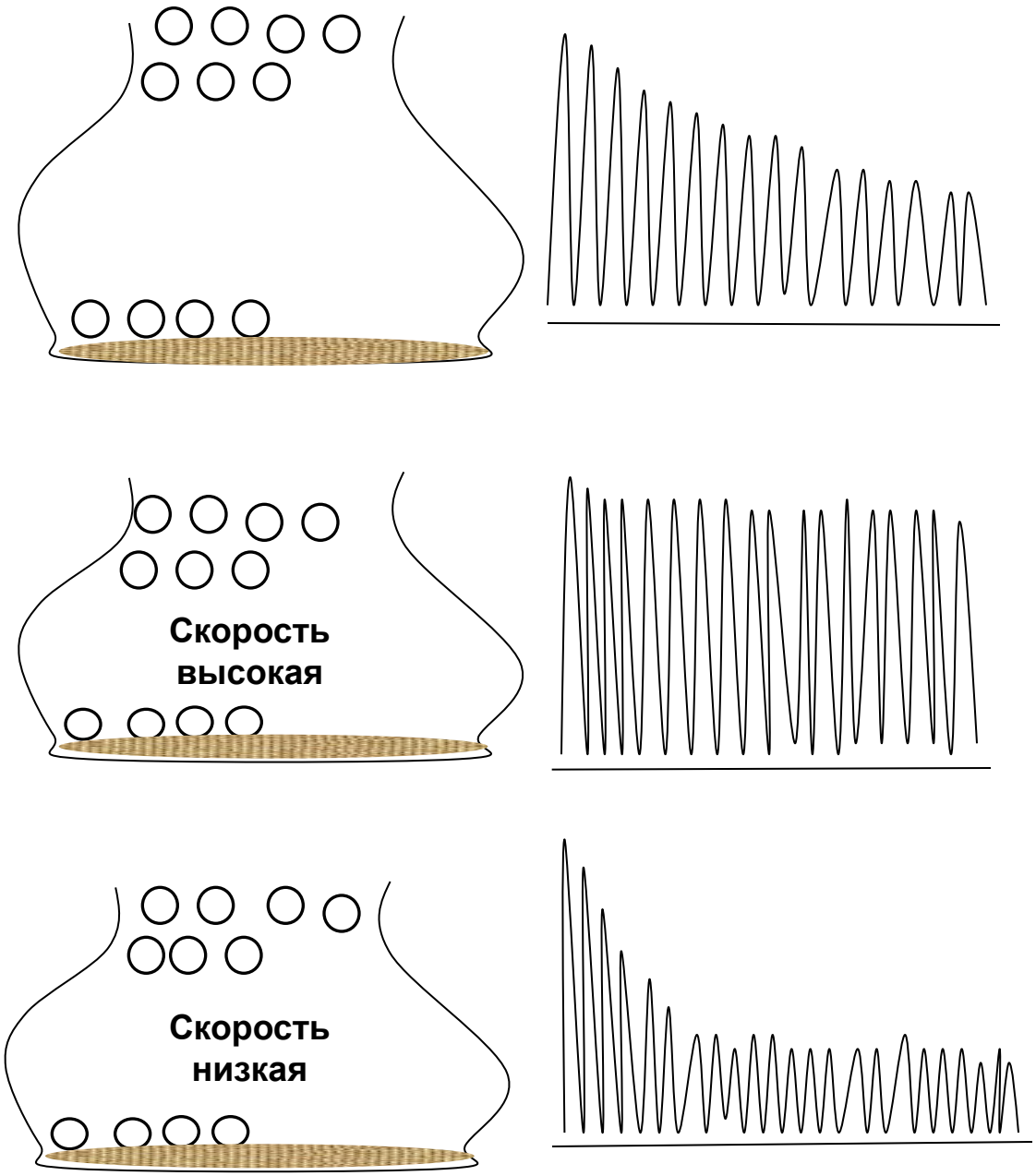
1993 Соллнер, Беннет и др. выдвинули гипотезу об универсальной единице докирования и слияния (SNAP - receptor).



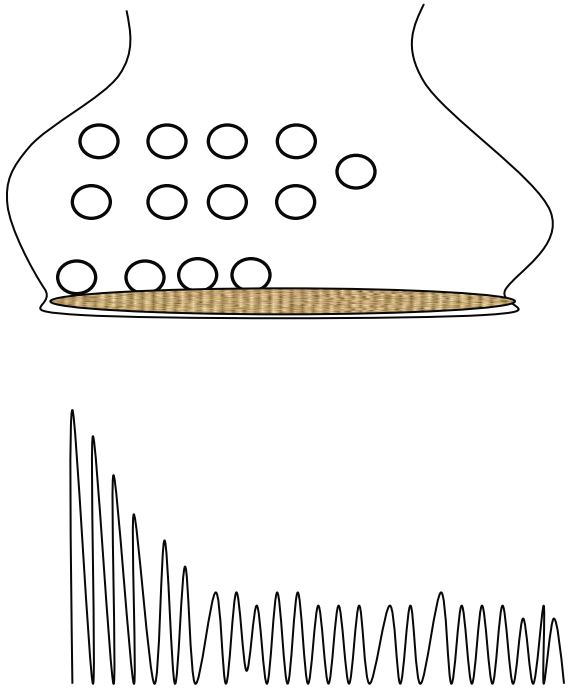
NSF – N-этилмалеидчувствительный фактор

SNAP – растворимый NSF-связывающий протеин

Скорость везикулярного цикла и надежность синаптической передачи



Нарушение везикулярного цикла (блокирование эндоцитоза) и синаптическая эффективность при высокочастотной активности



Время рециклирования в нервно-мышечных синапсах около 45-50с , а в центральных – около 15-20 с.

Зефиров, 2007, Зефиров и др. 2008а,б

Физиологические особенности химических синапсов:

- односторонняя проводимость
- синаптическая задержка
- квантовый характер выделения медиаторов
- истощение медиатора при длительной стимуляции
- лабильность синапса меньше, чем у нерва
- трасформация ритма возбуждения
- высокая чувствительность к недостатку O_2 и ядам

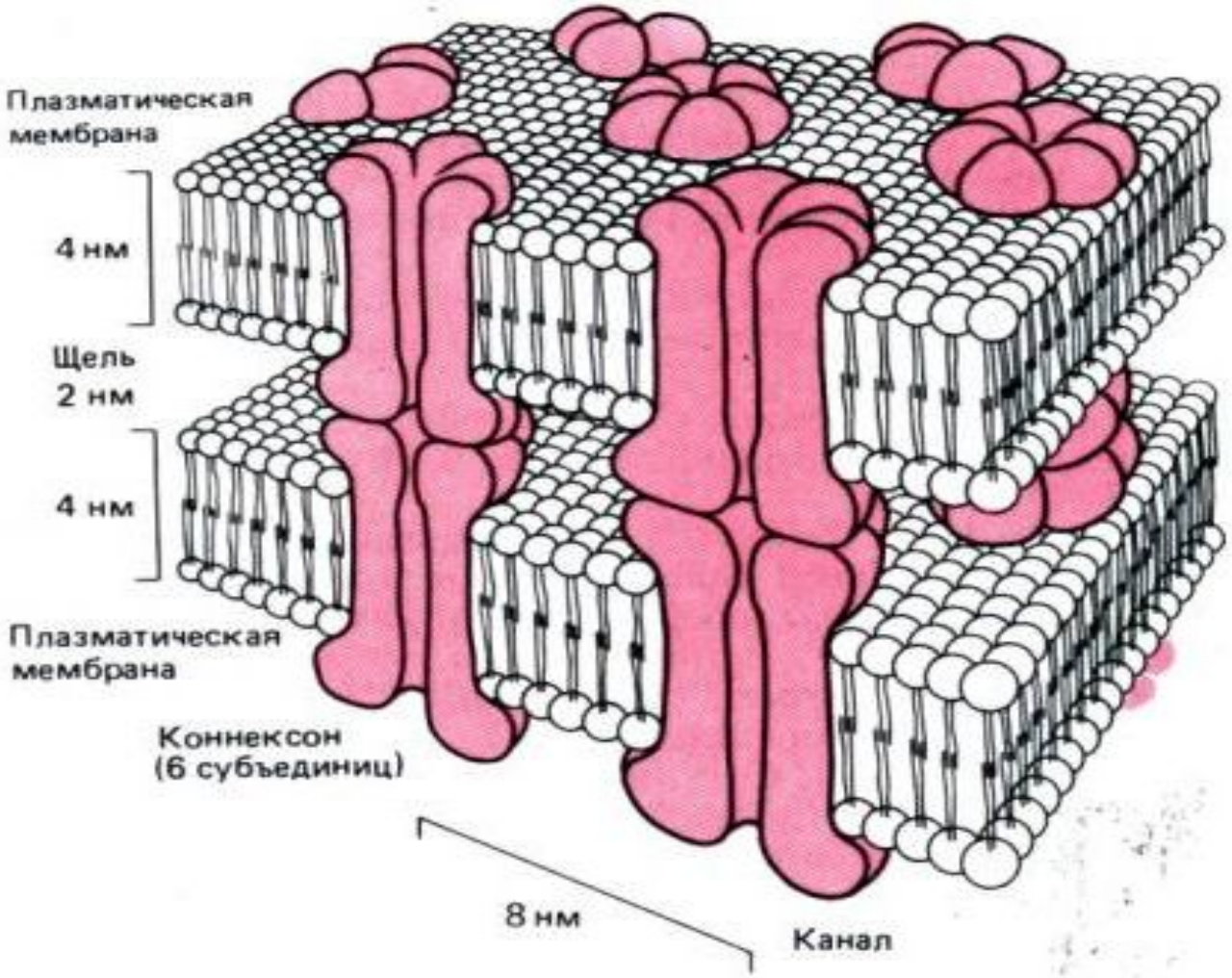
Классификация блокаторов нервно-мышечной передачи

- 1.) Местные анестетики, блокируют проведение возбуждение к пресинаптической мембране (новокаин, лидокаин и др.).
- 2.) Блокаторы, препятствующие высвобождению медиатора из пресинаптических окончаний (ботулин токсин, Mn, простоглагндины).
- 3.) Блокаторы, нарушающие обратный захват пресинаптической мембраной продуктов гидролиза медиатора (холина), тем самым препятствуя его ресинтезу (гемохолиний).
- 4.) Блокаторы АХ-рецепторов на постсинаптической мембране:
- а.) конкурентного действия – тубокурорин.
- б.) неконкурентного действия – престонал, α-бунгаротоксин.
- 5.) Блокаторы антихолиностеразного действия - угнетают холиностеразу, что вызывает глубокую деполяризацию и инактивацию рецепторов. К ним относятся фосфоорганические соединения: дихлофос, карбофос.

Электрический синапс.

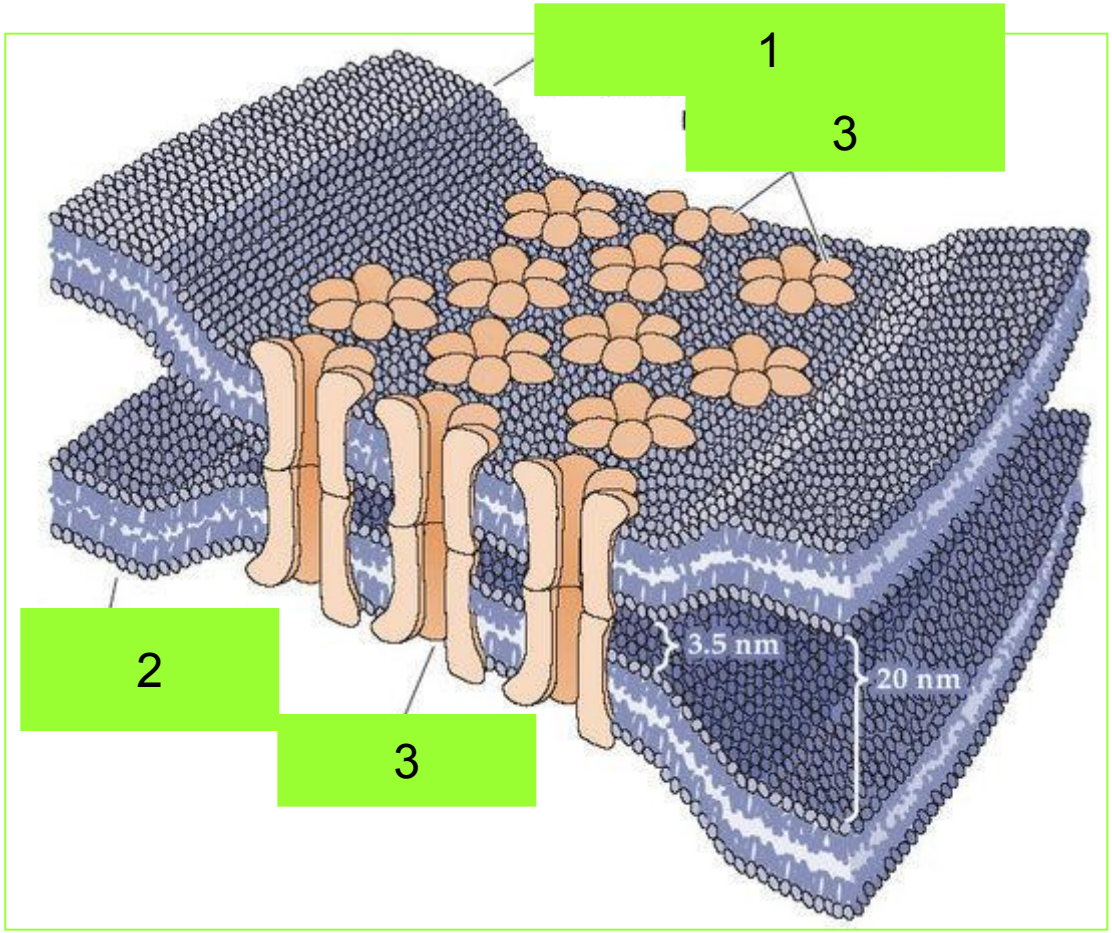
Характерны для ЦНС, но встречаются и на периферии (сердце, гладкомышечная ткань). Представляют собой тесный контакт мембран двух клеток. Ширина синаптической щели на порядок меньше, чем в химическом синапсе.

Мембраны обеих клеток имеют общие интегральные белки, которые образуют межклеточные ионные каналы (нексусы).
Их существование резко снижает межклеточное сопротивление, что делает возможным распространение двусторонней деполяризации между клетками.



Ультраструктура нексуса (щелевого контакта)

Электрический синапс



1 – **пресинаптическая мембрана**

2 – постсинаптическая мембрана

3 - нексус

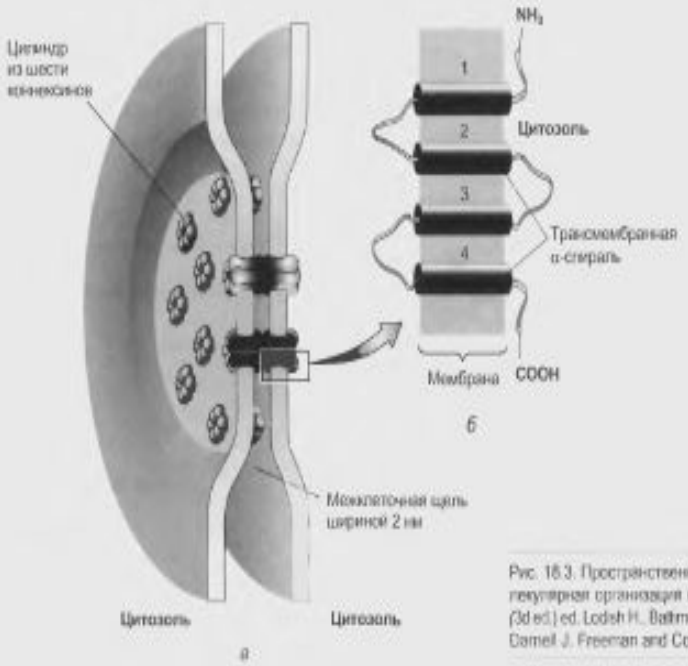
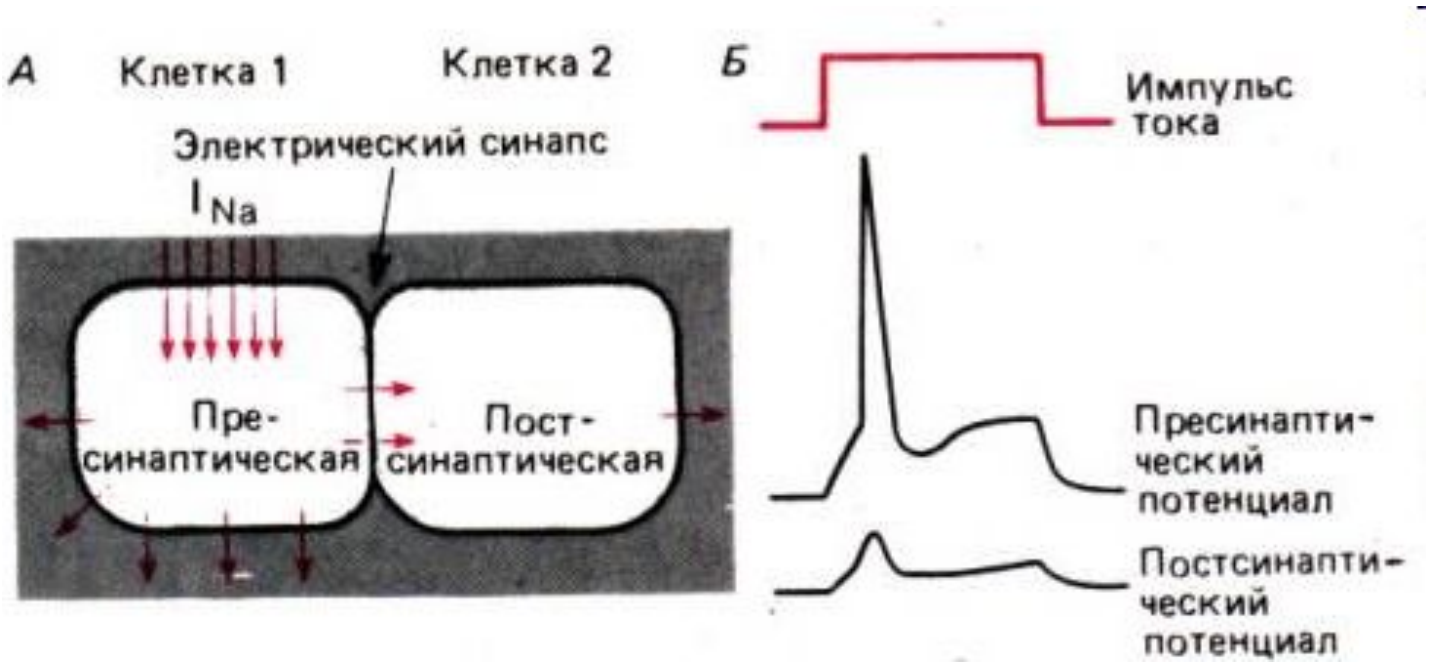


Рис. 18.3. Пространственная модель щелевого контакта (а) и молекулярная организация коннексина (б) (по Molecular cell biology (3d ed.) ed. Lodish H., Baltimore D., Berk A., Zipursky S. L., Matsudaira P., Darnell J. Freeman and Company, N. Y., 1995)

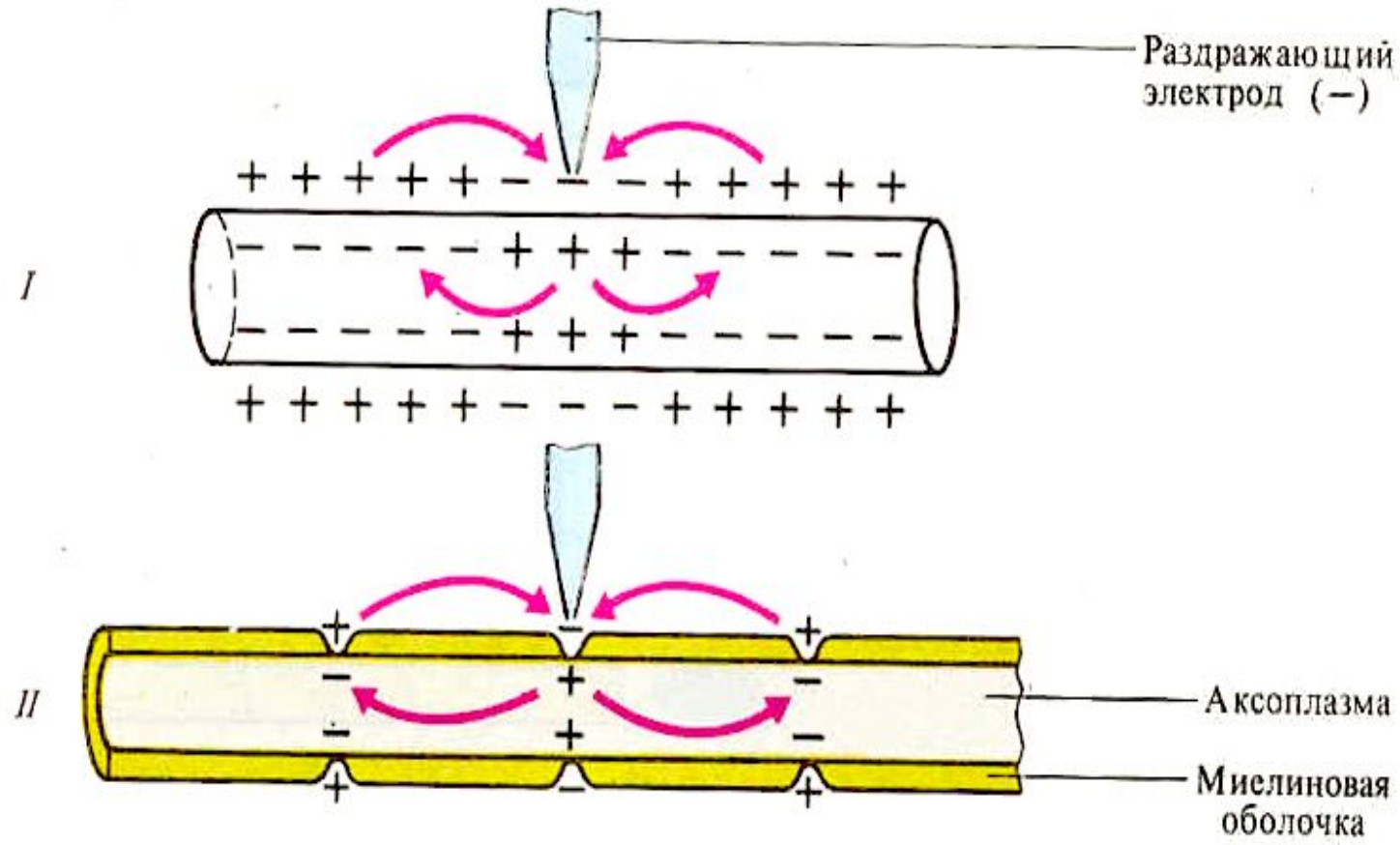


Электрический синапс

А. Распределение токов. При возбуждении клетки 1 в нее входит натриевый ток (INa). Она связана с клеткой 2 нексусом (щелевым контактом). Часть тока, входящего в клетку 1, проходит через нексус в клетку 2 и вызывает ее деполяризацию.

Б. Импульс тока (красный график), действующий на пресинаптическую клетку, вызывает генерирование электротонического потенциала, который запускает в ней потенциал действия. Потенциал, появляющийся в постсинаптической клетке после прохождения тока через нексус, представляет собой уменьшенное подобие пресинаптического потенциала.

Проведение возбуждения в нервных волокнах

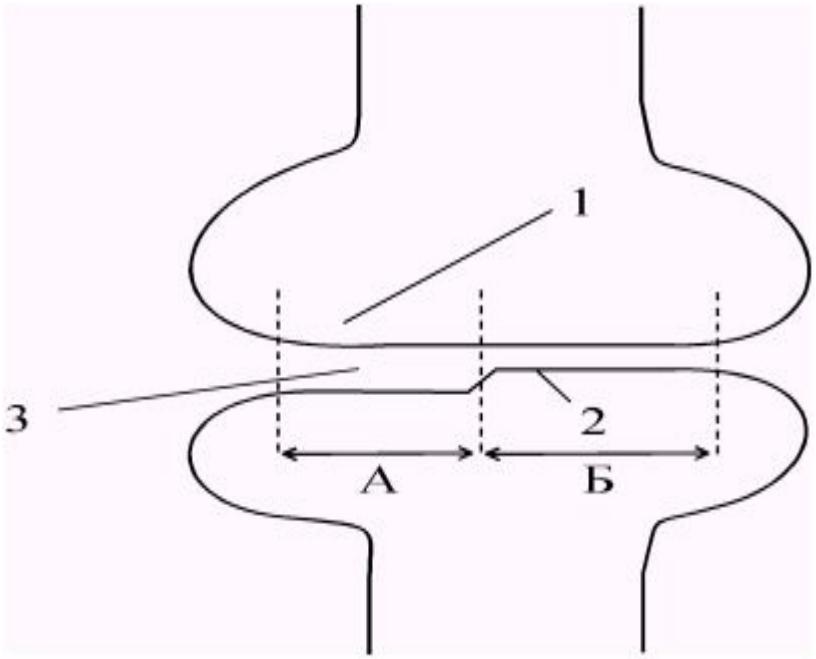


Проведение возбуждения в нервных волокнах (по Дж. Бендоллу, 1970): *I* — немиелинизированное волокно, *II* — миелинизированное волокно (сальтаторное проведение)

Отличия электрического синапса от химического:

- отсутствие синаптической задержки
- двустороннее проведением возбуждения
- относится к возбуждающим синапсам
- мене чувствителен к изменениям температуры
- значительно меньше утомляем

Структура смешанного синапса



А - участок химической передачи.

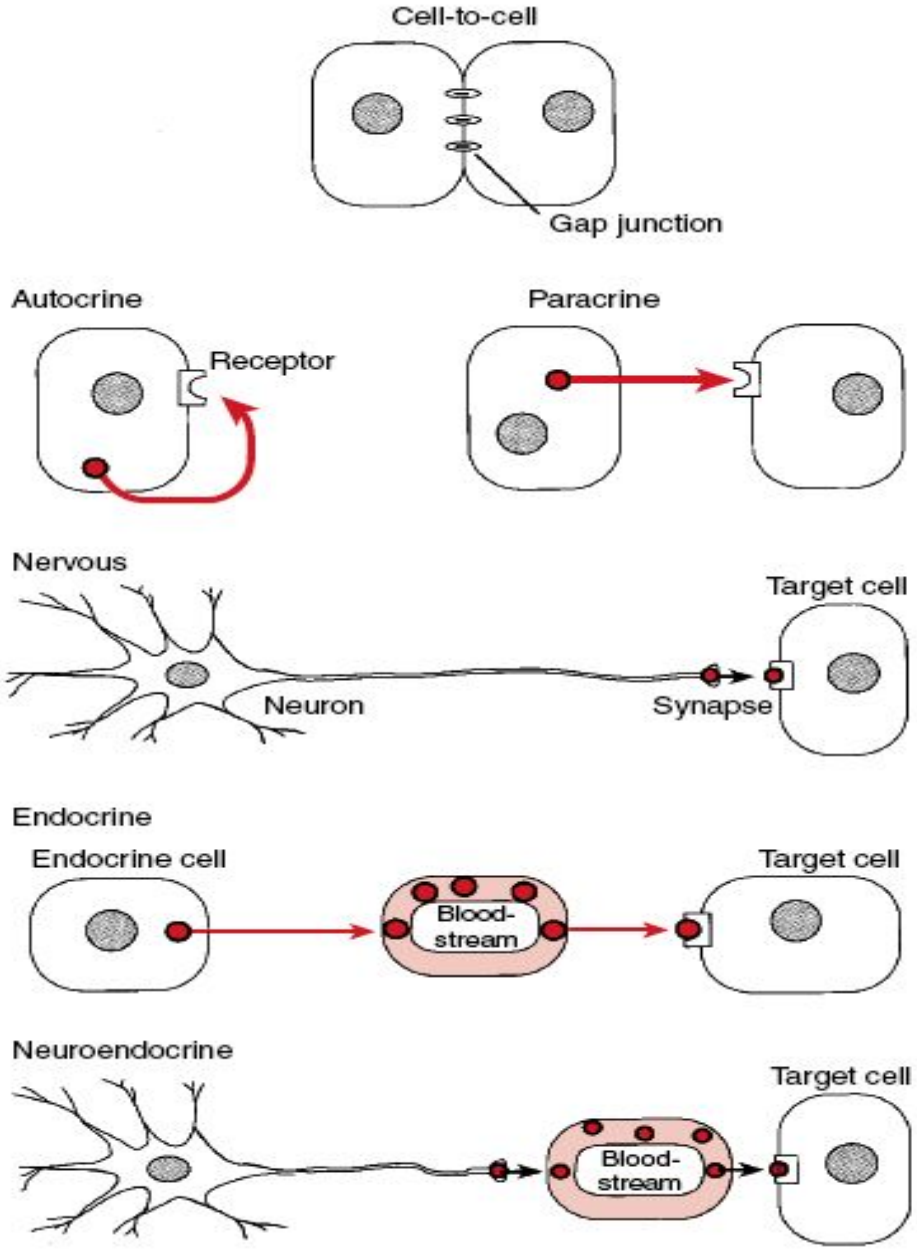
Б - участок электрической передачи.

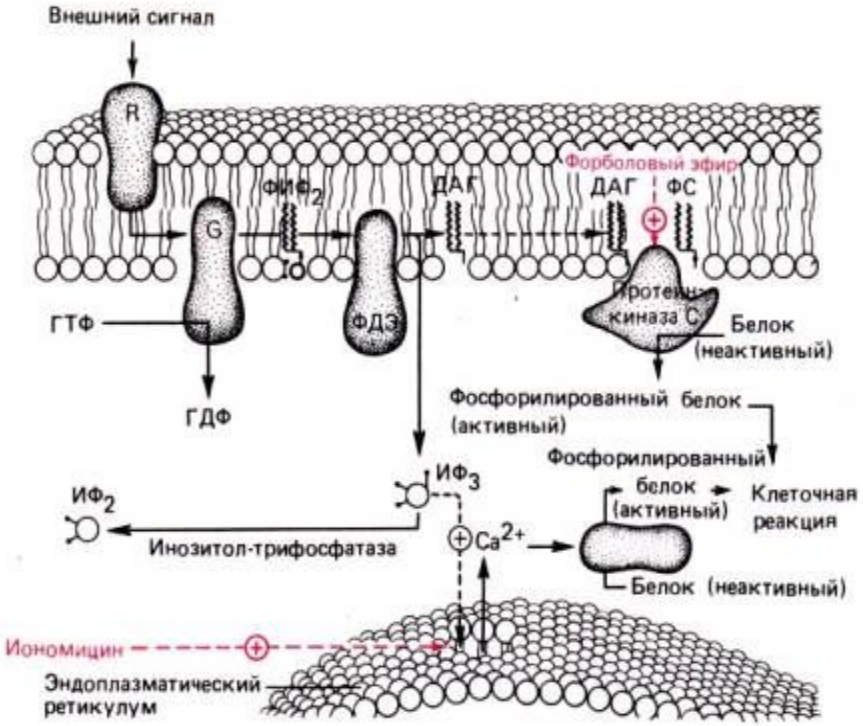
1. Пресинаптическая мембрана.

2. Постсинаптическая мембрана.

3. Синаптическая щель.

Пути передачи инфор-мации





Цепь реакций с участием внутриклеточного посредника **ИФ3** (инозитолтрифосфата). Как и в системе **цАМФ**, внеклеточный сигнал опосредован через **белок *G***, который в данном случае активирует фосфодиэстеразу **(ФДЭ**). Этот фермент расщепляет фосфатидилинозиндифосфат (**ФИФ$_2$**) в плазматической мембране до **ИФ$_3$** и диацилглицерола (**ДАГ**); ИФ$_3$ диффундирует в цитоплазму. Здесь он вызывает выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума; повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ($[Ca^{2+}]_i$) активирует протеинкиназу, которая фосфорилирует и, следовательно, активирует ферменты. Другой продукт, ДАГ, остается в мембране и активирует **протеинкиназу С** (кофактор–фосфатидилсерин, ФС). Протеинкиназа С также фосфорилирует ферменты, опосредующие специфическое действие, связанное со стимуляцией внешнего рецептора R. Ветви цепи реакций с участием ИФ$_3$ и ДАГ могут быть активированы независимо иономицином и форболовым эфиром соответственно.

Некоторые заболевания, потенциально связанные с нарушением везикулярного цикла и процессов экзо- и эндоцитоза

Заболевание	Признаки		Предрасположенность	Последствия
	поздние	ранние		
Болезнь Альцгеймера	Накопление бета-амилоидного белка, потеря синапсов, гибель нейронов	Снижение экспрессии генов белков важных для эндоцитоза (AP2, AP-180, динамин, синаптотагмин)	Уменьшенная экспрессия гена динамин-связывающего белка	Нарушение мышления, обучения и памяти
Шизофрения	Изменения нейроархитектоники и объема префронтальной коры, гиппокампа, медиодорсального ядра таламуса. Нарушения баланса ГАМК, глутамата и дофамина в ЦНС	Снижение синтеза белков (NSF, синапсин 2/3, альфа-SNAP, комплексин, синаптофизин, Н-помпы, убиквинтилирующие факторы), вовлеченных в рециклирование синаптических везикул	Генетические факторы (в т.ч. мутации в генах белков, вовлеченных в везикулярный цикл), пре-или перинатальные осложнения, социальные условия	Дезорганизация мыслей и речи, галлюцинации, мании
Эпилепсия	В очаге наблюдается сморщивание и гибель нейронов, на месте которых возникают глиозные узелки, кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке мозга	Неконтролируемые быстрые везикулярные циклы. Повышенная активность эндоцитоза и рециклирования синаптических везикул.	Мутации, в том числе в генах, кодирующих белки синаптических везикул (SV2A, SNAP-25, синапсины)	Эпизоды нейрональной гиперактивности, вызывающие припадки
Болезнь Гантингтона	Уменьшение числа дендритных шипиков, гибель многих нейронов (особенно среднего размера) в неокортексеи в некоторых регионах базальных ганглиев	Ненормальная синаптическая передача вследствие нарушения сборки эндоцитозного комплекса. Изменения транспортировки и экзоцитоза синаптических везикул.	Увеличение CaG триплетов в генеIT 15, кодирующем белок гантингтон (удлиняется участок из остатков глутамина)	Нарушение мышления, двигательного контроля, психические расстройства
Синдром Дауна	Уменьшение размера гиппокампа, префронтальной коры, мозжечка, ветвлений дендритов, преждевременная дегенерация холинергических нейронов в базидилярном ядре, образование белковых скоплений	Сверхпродукция (на ~50%) белков 21 хромосомы, включая эндоцитозные белки синаптоянин, интерсектин	Возраст матери (более 35 лет), употребление некоторых лекарственных препаратов (противозачаточные средства), радиация	Задержка умственного развития, дефекты сердца, скелетных мышц, иммунной системы

Зефиров, Петров, 2010

Спасибо за
внимание