Частная физиология ЦНС

Моноамины – производные аминокислот

доцент ИП им.Л.С.Выготского РГГУ, к.б.н. А.Б.Усенко

Основные группы медиаторов НС

в зависимости от ***химической*** природы – 3 группы медиаторов

Аминокислоты (АК)

- ***возбуждающие*** АК
  - глутаминовая кислота
  - аспарагиновая кислота
- ***тормозные*** АК
  - гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
  - глицин

Производные *моноамино*соединений

Ацетилхолин (АХ)

Моноамины (МА, производные АК)

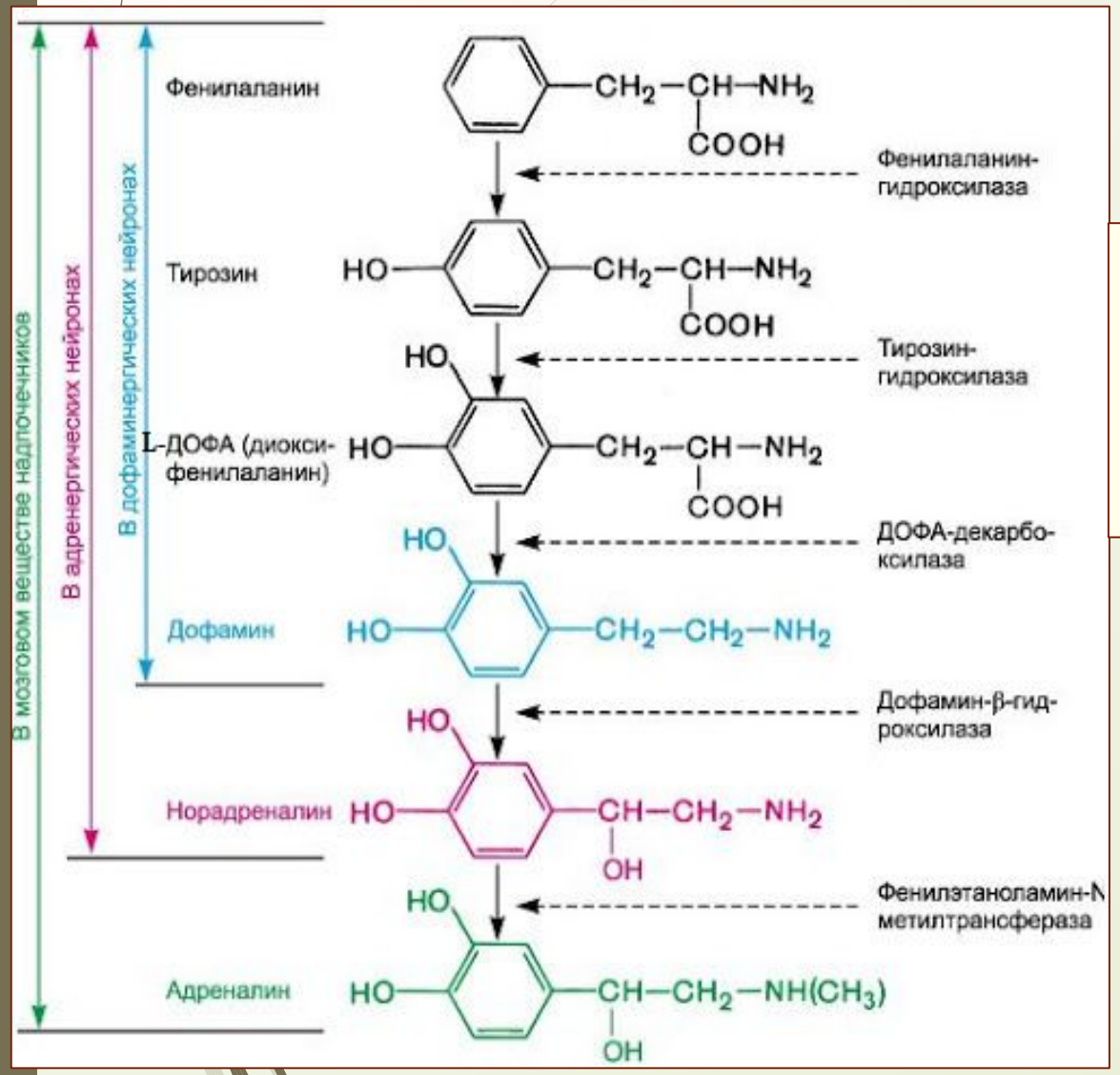
- ***Катехоламины*** (КА):
  - дофамин (ДА)
  - норадреналин (НА)
  - адреналин
- ***Индоламины***:
  - серотонин
  - гистамин

Нейропептиды

цепочки АК – фрагменты белков

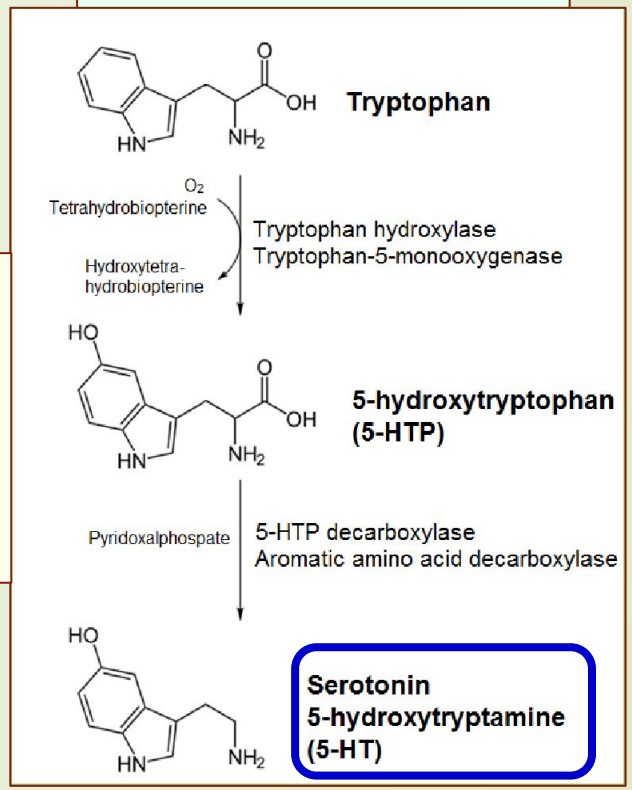
Моноамины (МА)

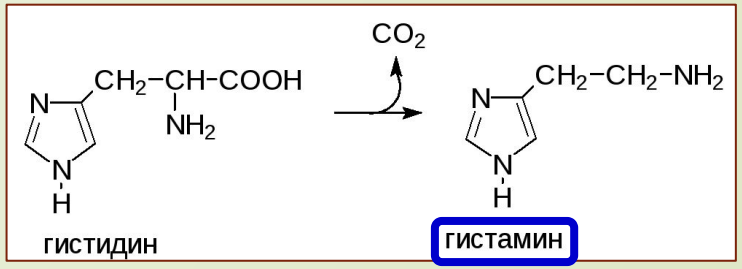
*катехол*амины



Синтез и *загрузка* в везикулы в ***пресинаптическом*** окончании

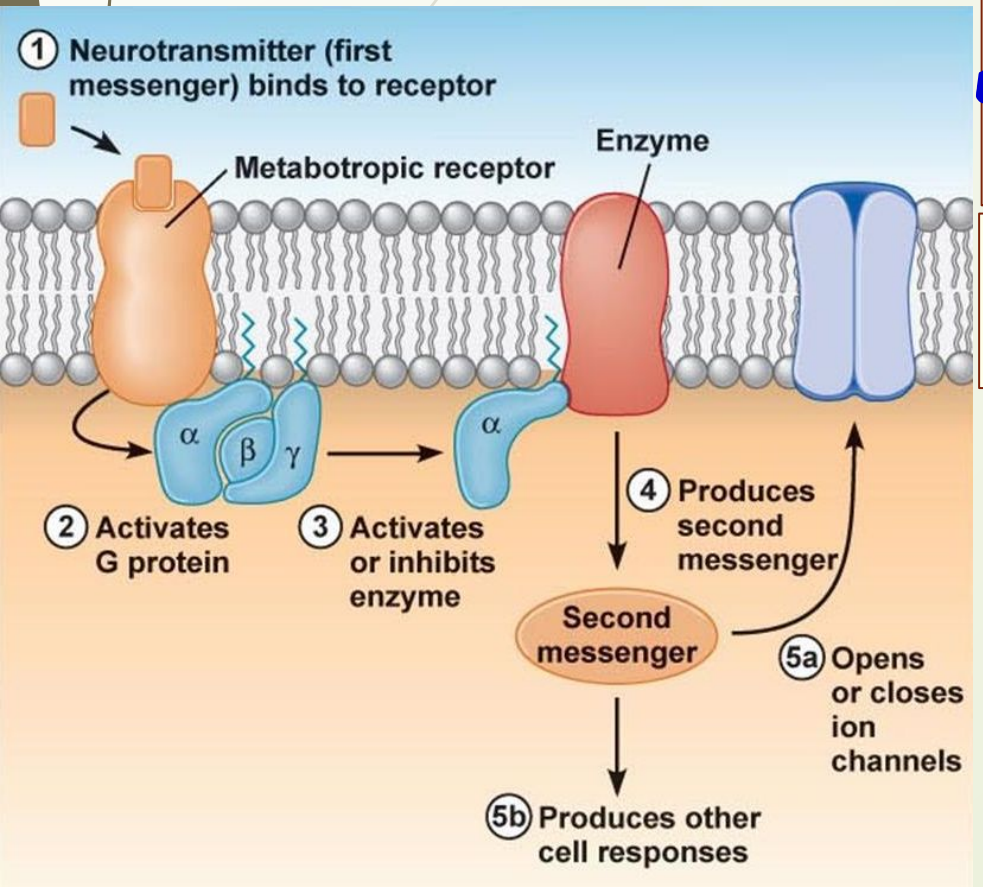
*индол*амины





Моноамины (МА)

Рецепторы - метаботропные



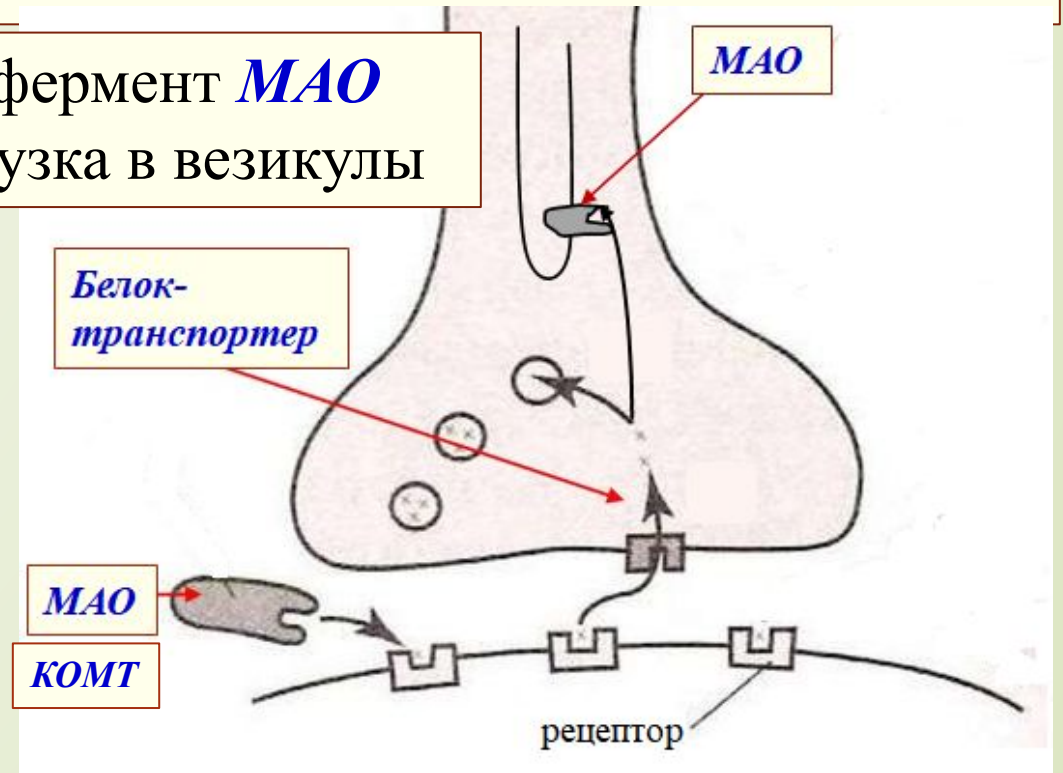
Пути *инактивации*:

- ✔ ***расщепление*** в синаптической щели – ферменты *моноаминоксидаза* ***(МАО)***, *катехол-о-метилтрансфераза* ***(КОМТ)***
- ✔ ***обратный захват*** в пресинаптическую часть и далее:

- *расщепление* – фермент ***МАО***
- *повторная* загрузка в везикулы

✔ <u>разные сочетания</u> этих механизмов для разных:

- моноаминов
- МА-синапсов



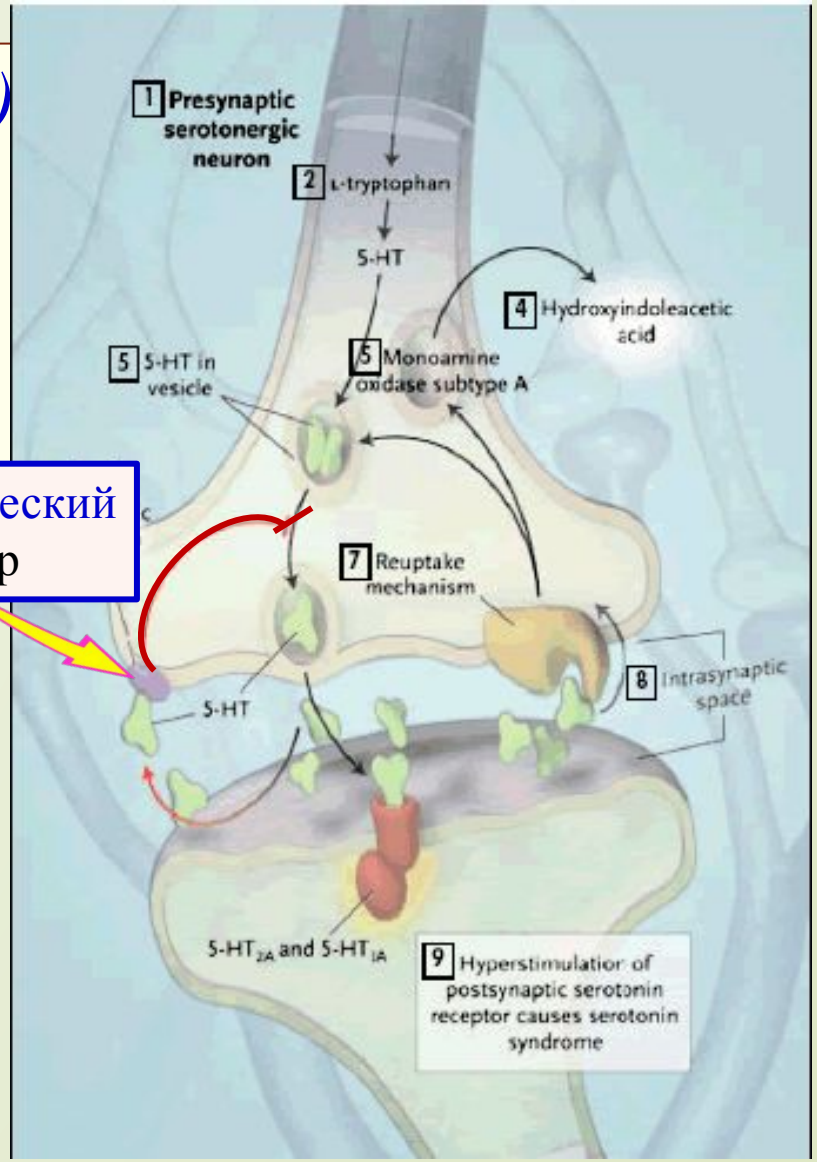
Моноамины (МА) – *саморегуляция* в синапсе

Пресинаптические МА-рецепторы *(ауторецепторы)*

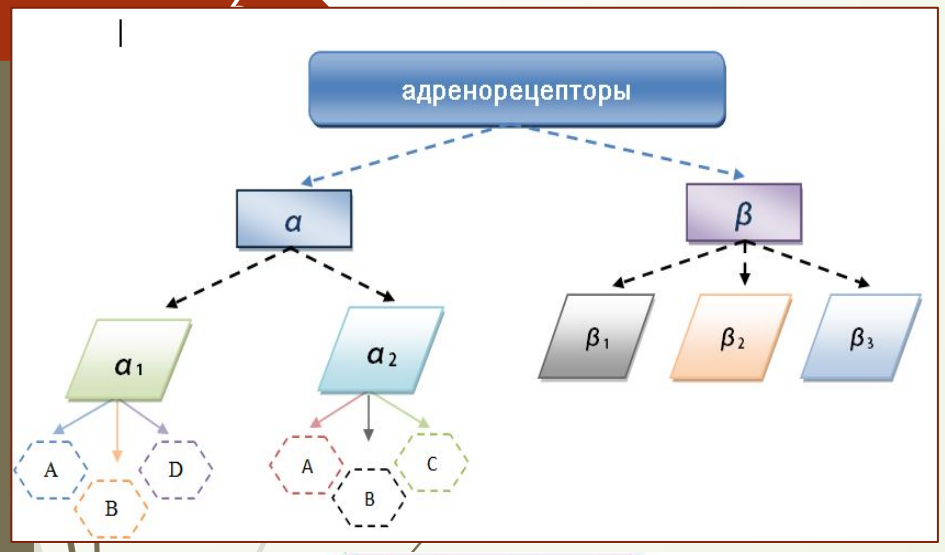
- ✔ медиатор достигает их при ***избыточной*** активности синапса
- ✔ пресинаптические рецепторы, <u>как правило</u>, запускают процессы ***снижения*** выброса медиатора

- ***Саморегуляция (ауторегуляция)*** по принципу *отрицательной* обратной связи:
- ✔ медиатор регулирует активность синапса, вызывая снижение собственного выброса
- ***самозащита*** синапса от истощения запаса медиатора

пресинаптический рецептор



Норадреналин (НА, norepinephrine, NE)

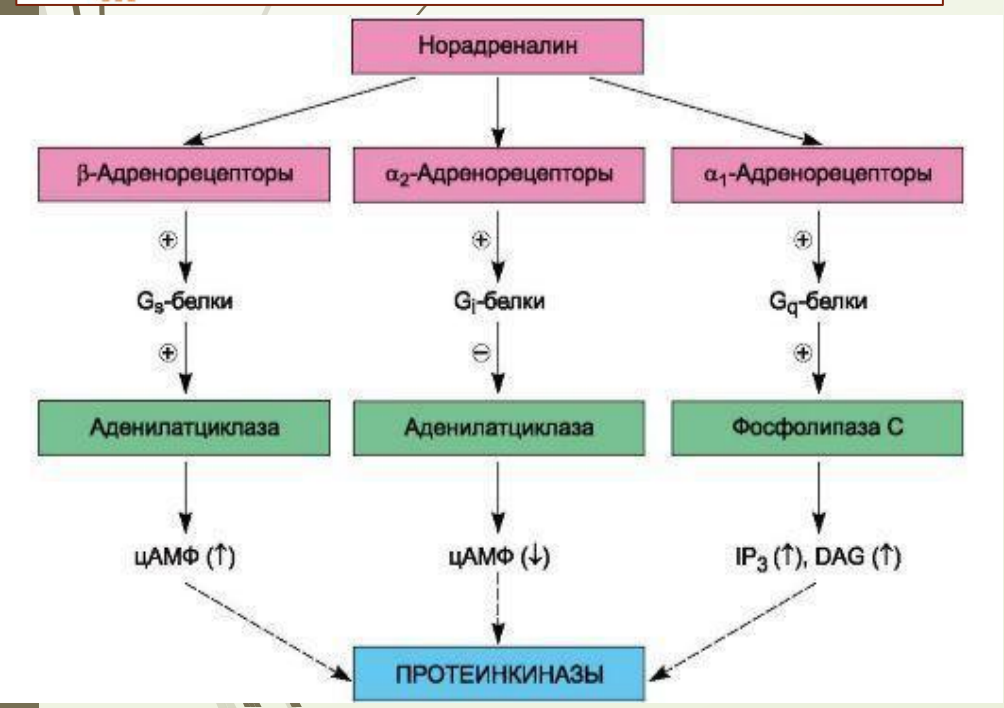


Лиганды адренорецепторов:

- ✔ норадреналин
- ✔ адреналин

Разные типы и подтипы *адренорецепторов*:

- ✔ имеют разное сродство к НА и адреналину
- ✔ расположены на разных клетках-мишенях (в структурах мозга, органах)
- ✔ в разных синапсах являются *пре*синаптическими или *пост*синаптическими (например, α_2 и β_2)

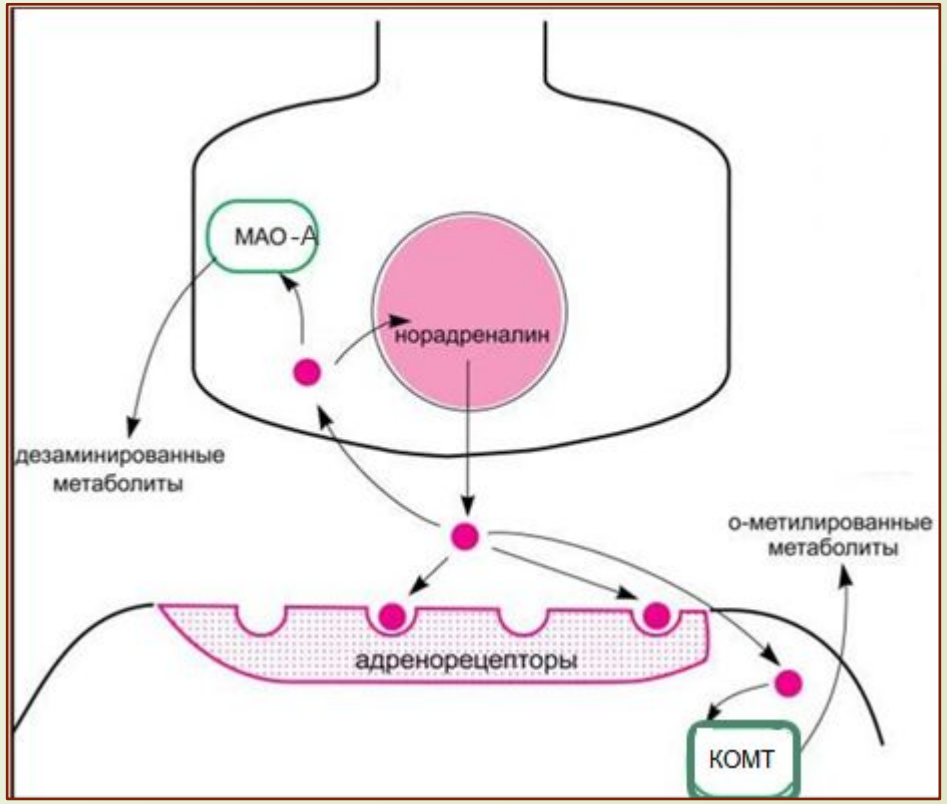


- *пре*синаптические α_2-адренорецепторы ***тормозят*** выброс НА
- *пре*синаптические β_2-адренорецепторы ***стимулируют*** выброс НА

Норадреналин (НА)

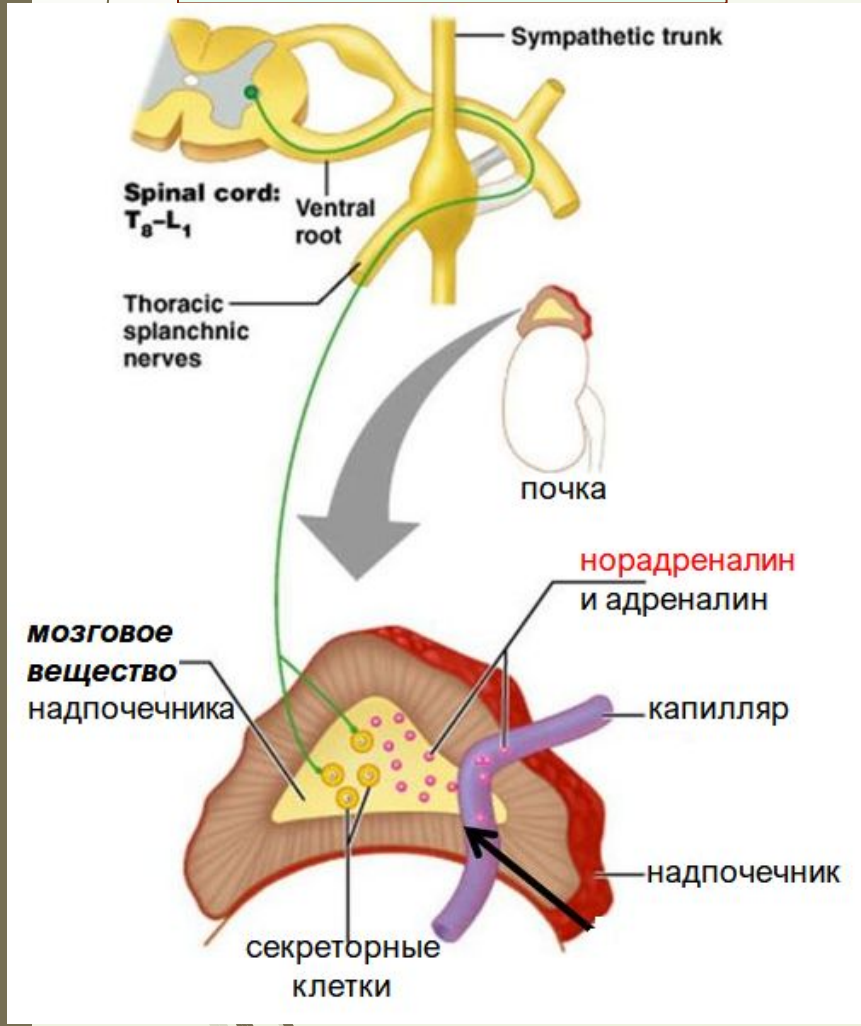
Пути *инактивации* норадреналина :

- ✔ *обратный захват* в пресинаптическую часть - ***основной*** путь (до 80% НА)
  - повторная загрузка в везикулы – ***основной*** путь
  - расщепление *МАО-А*
- ✔ транспорт в *постсинаптическую* клетку:
  - расщепление – фермент *катехол-о-метилтрансфераза (КОМТ)*



Норадреналин (НА)

гормон
мозгового вещества надпочечников

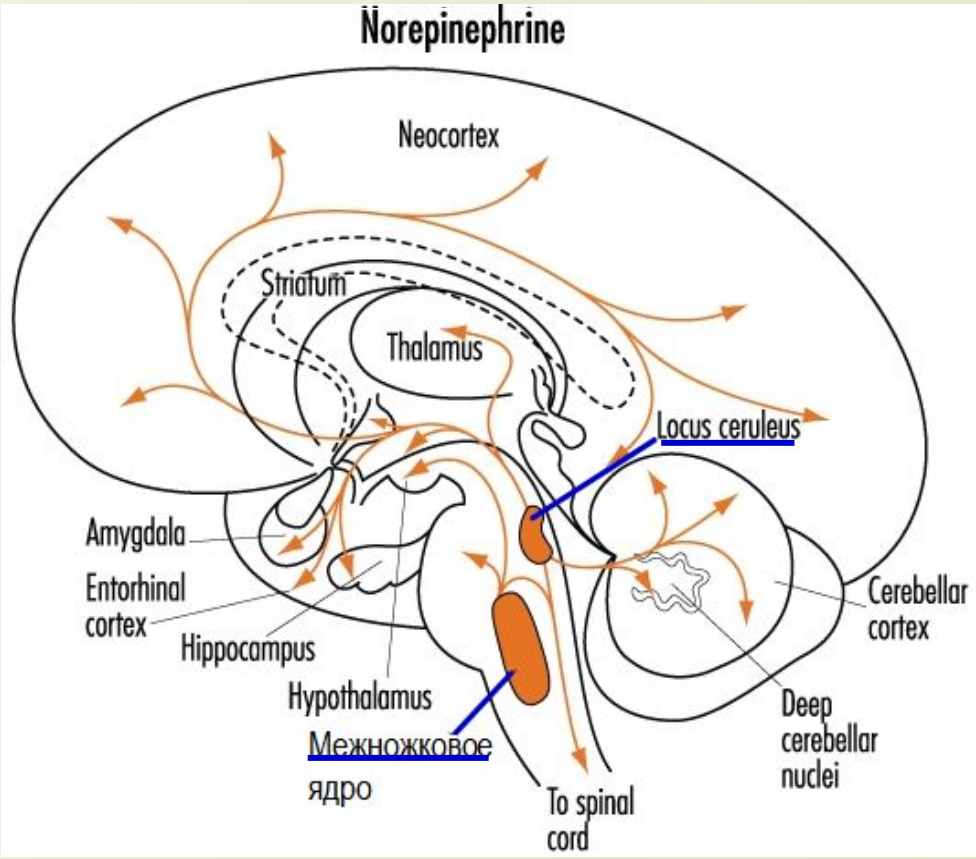


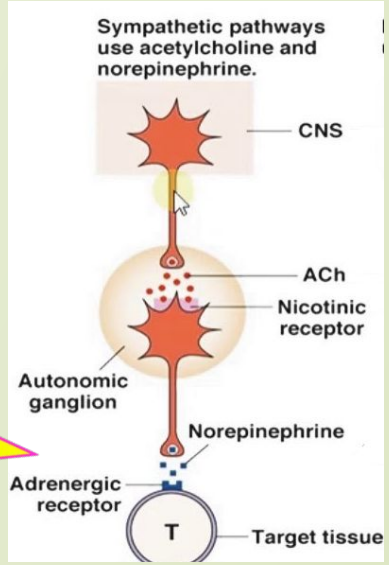
медиатор

Голубое пятно (*Locus coeruleus*)

Межножковое ядро (*Nucleus interpeduncularis*)

Постганглионарные волокна симпатической НС





доцент ИП им.Л.С.Выготского РГГУ, к.б.н. А.Б.Усенко

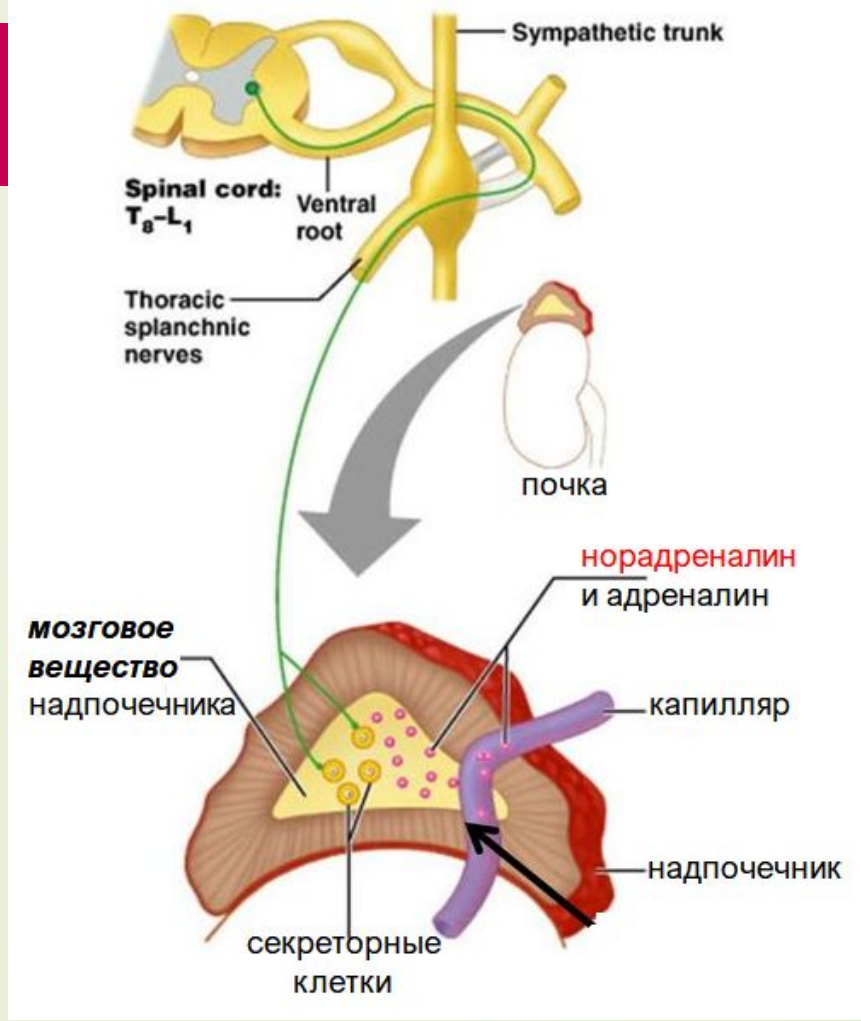
Норадреналин (НА) - *гормон*

- <u>выбрасывается</u> в кровь вместе с адреналином при активации симпатического отдела ВНС
- эффекты НА слабее эффектов адреналина:
- ✔ вызывает *сужение* <u>некоторых</u> кровеносных сосудов (через **α**-адренорецепторы) → *повышение* артериального давления:
  - *сужение* сосудов ЖКТ, выделительной системы, кожи (<u>отток</u> крови от органов, не участвующих в обеспечении мобилизации организма)
- ✔ стимулирует работу сердца (через **β**-адренорецепторы)

перераспределение крови

адреналин

- вызывает *расширение* кровеносных сосудов скелетных мышц, сердца, печени (через **β**-адренорецепторы)



Отличия ВНС от соматической НС

соматическая НС

ВНС

мотонейрон

1-й (***центральный***) нейрон ВНС

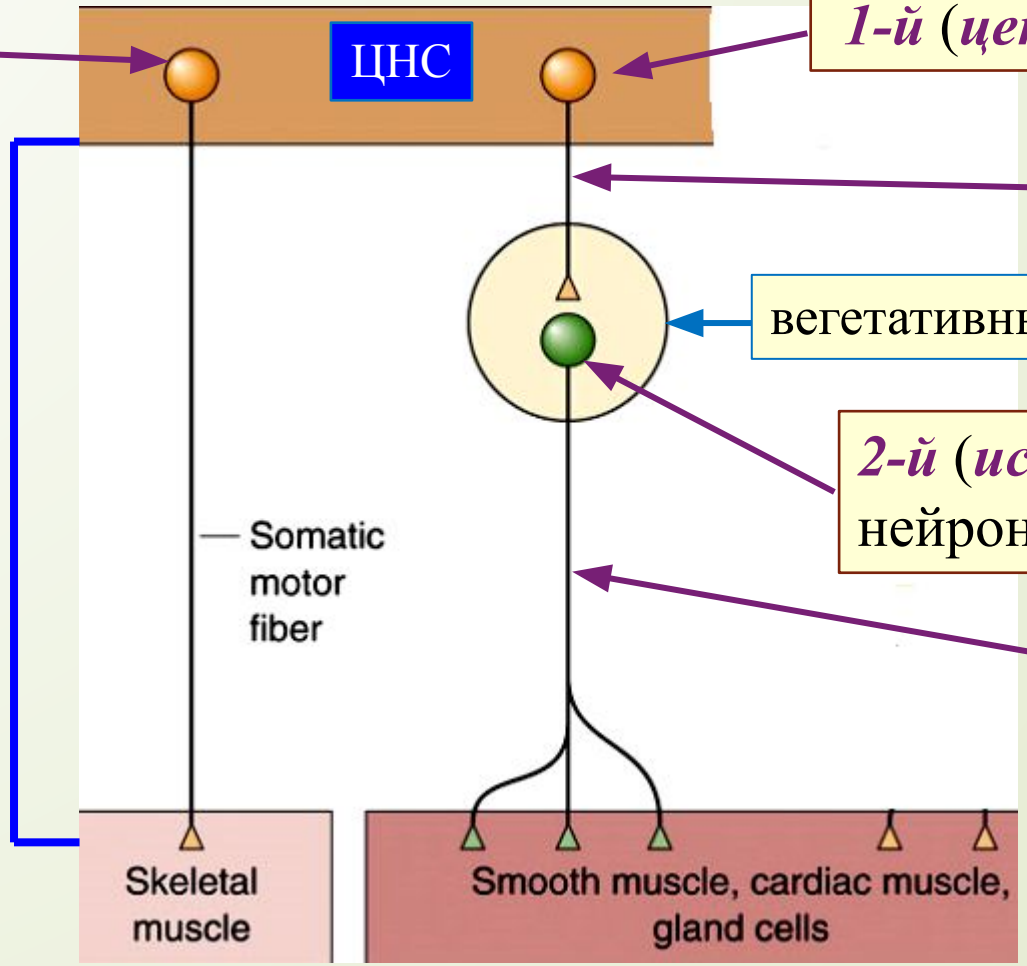
преганглионарные волокна

вегетативный ганглий

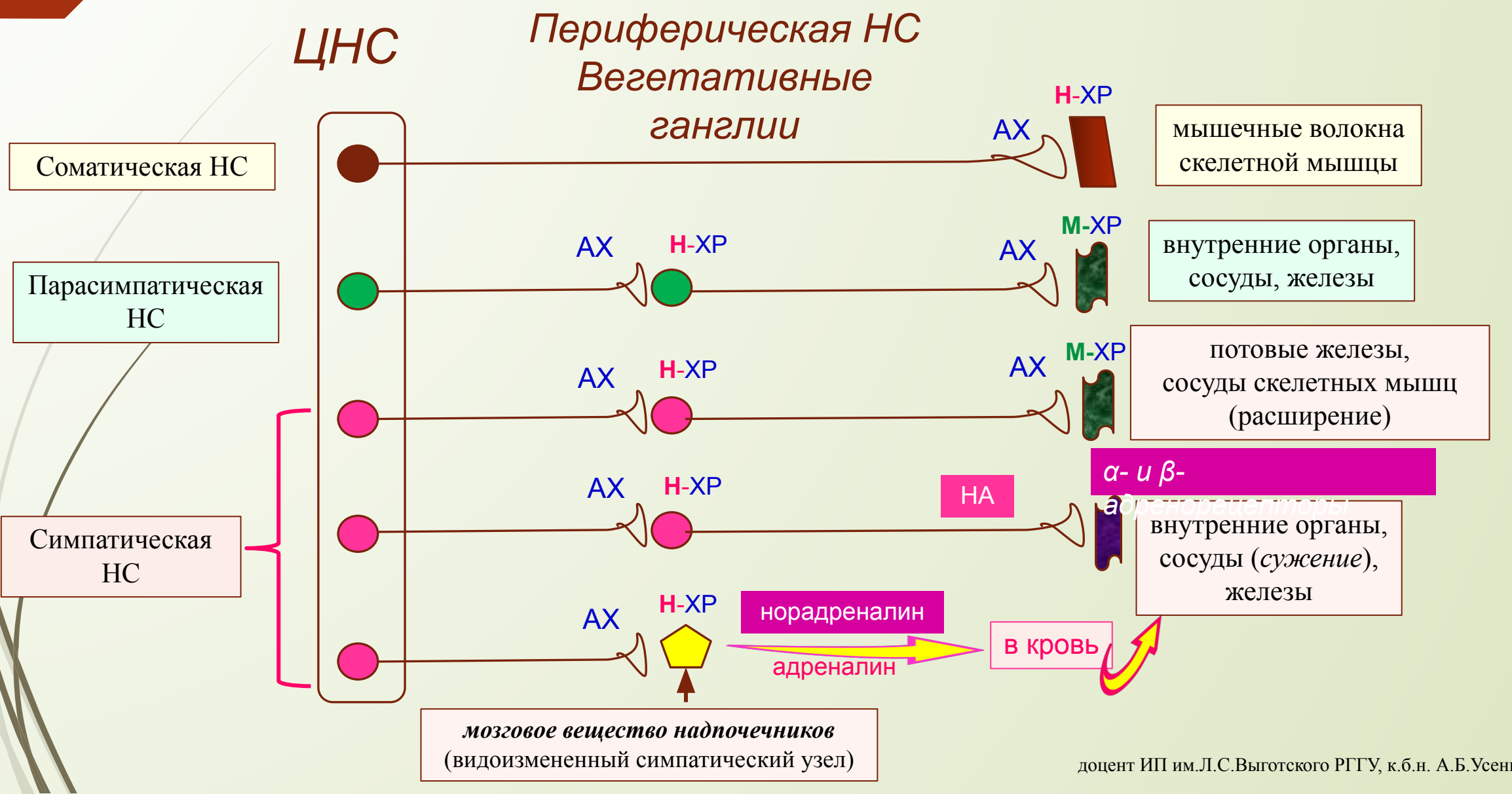
2-й (***исполнительный, эффекторный***) нейрон ВНС

постганглионарные волокна

Периферическая НС



Ацетилхолин – медиатор *периферической* НС



Повторени

12

Отделы ВНС

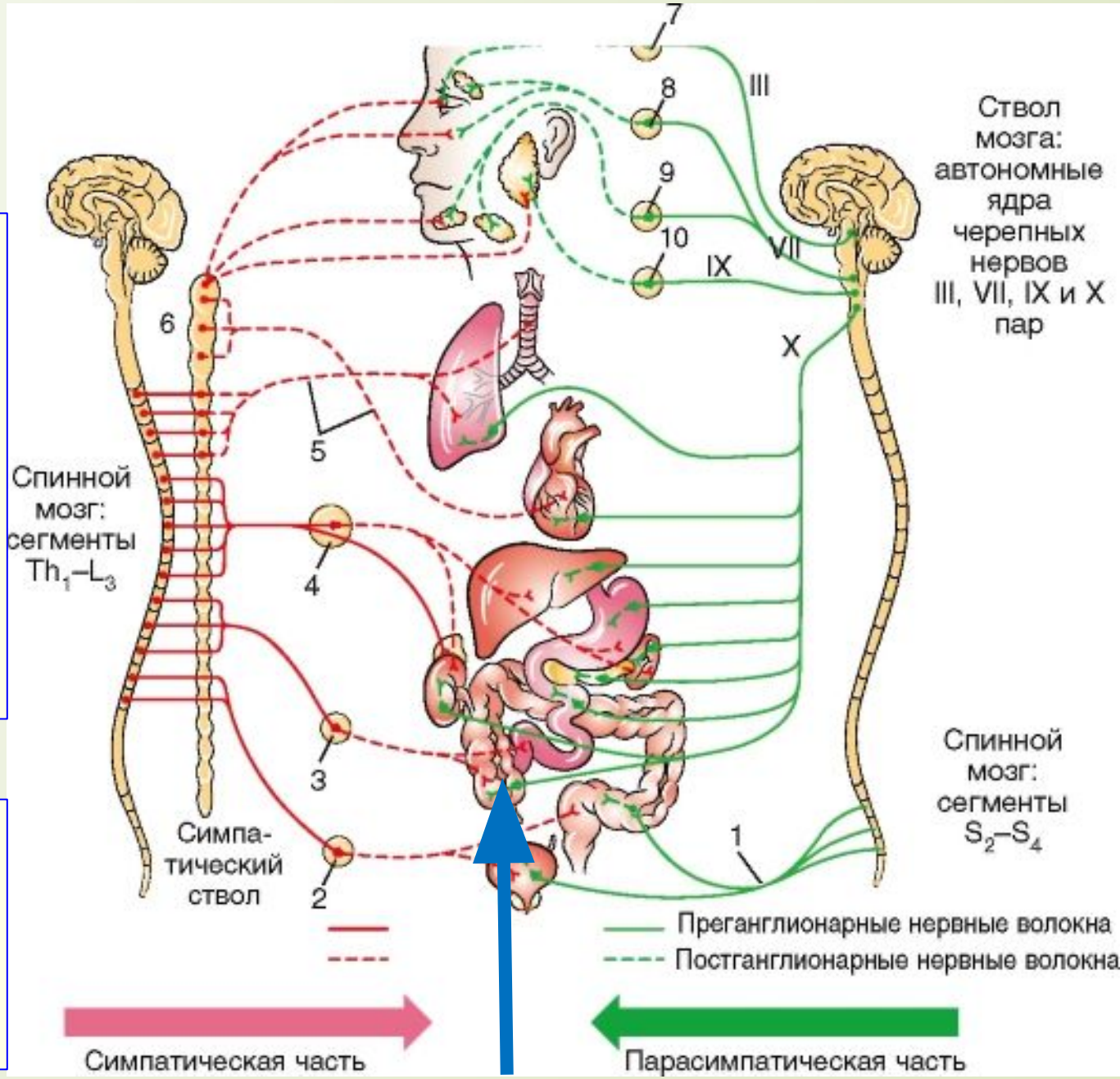
- функционально и анатомически ВНС разделена на ***3 отдела***:

- ***симпатический***,

- ***парасимпатический***

- ***метасимпатический*** (имеет только периферическую часть – ганглии в стенках некоторых внутренних органов)

✔ деятельность ВНС находится под контролем *высших* центров:
- ***промежуточного*** мозга (*гипоталамус*)
- и ***коры больших полушарий***.



Метасимпатический отдел

Повторени

Отделы ВНС

Как правило, внутренние органы имеют ***двойную*** иннервацию – симпатическими и парасимпатическими волокнами

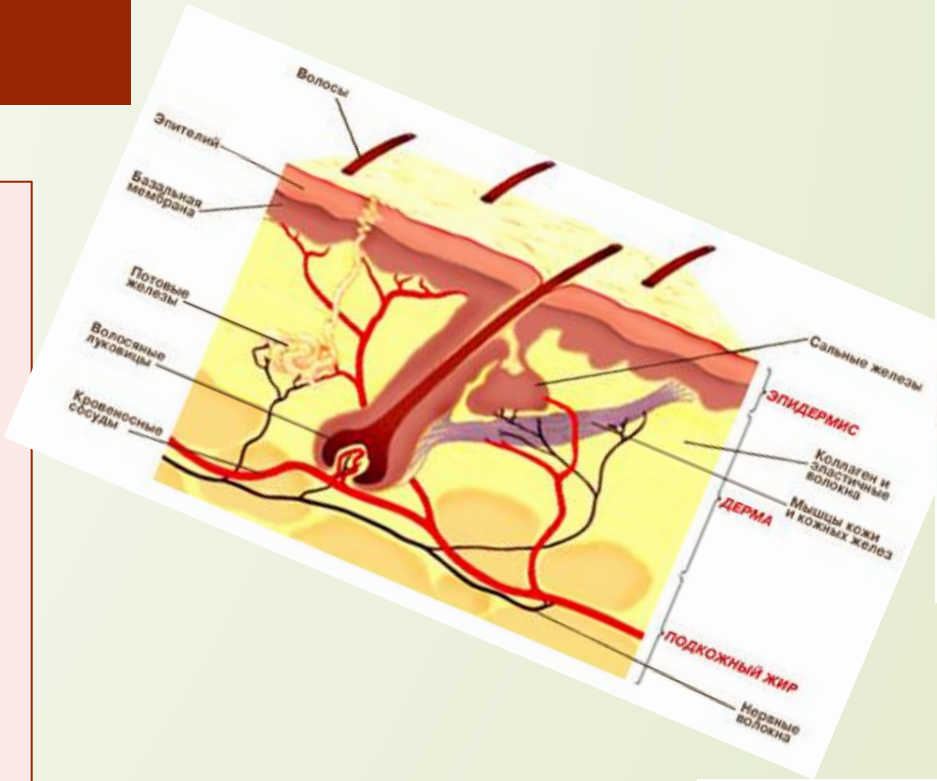
- исключения:

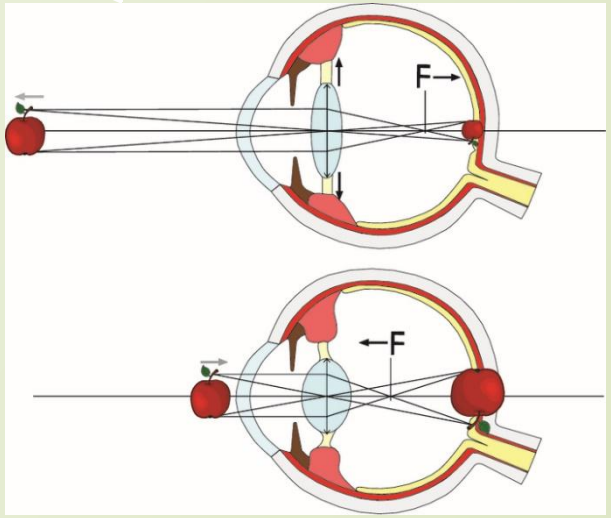
1) только ***симпатическую*** иннервацию имеют:

- потовые железы
- кожные мышцы
- мозговое вещество надпочечников
- скелетные мышцы (трофическая, а не управляющая иннервация)

2) только ***парасимпатическую*** иннервацию имеет

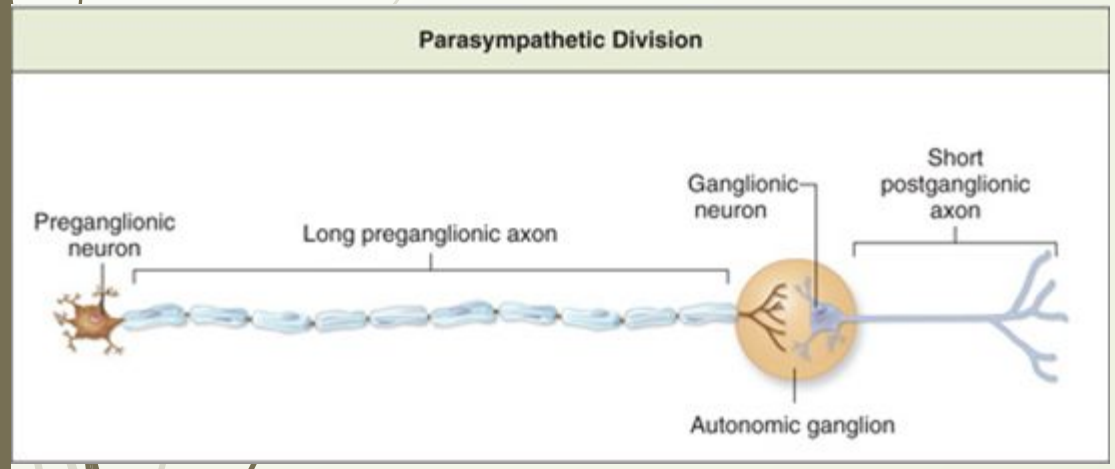
- ресничная мышца, осуществляющая аккомодацию





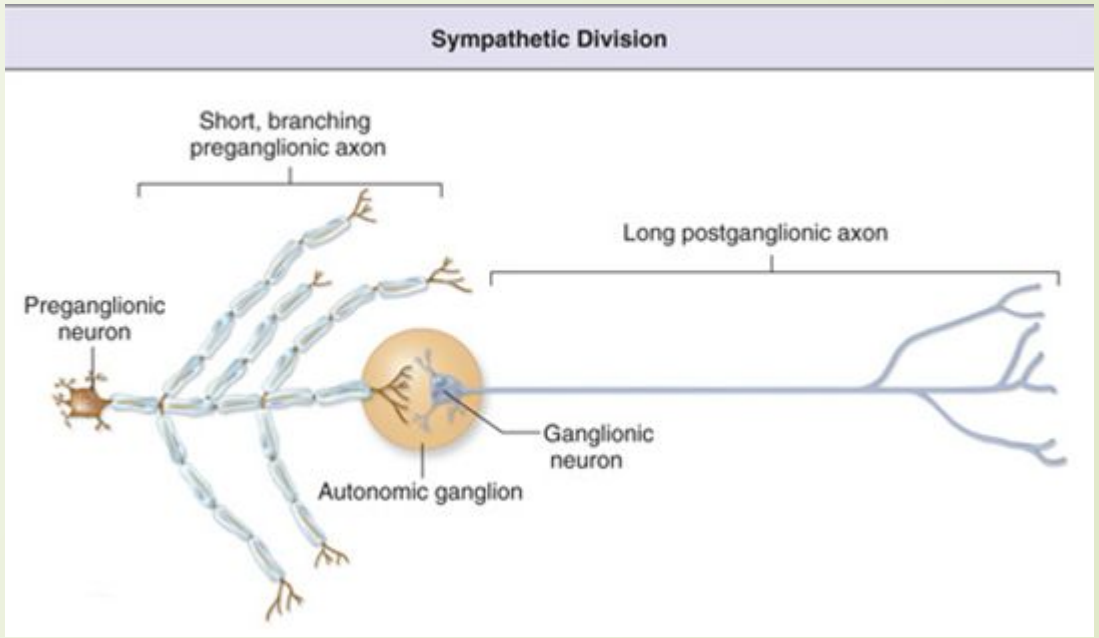
Отделы ВНС

Парасимпатический отдел



восстановление, *экономия* и *накопление* ресурсов организма → ***поддержание*** *гомеостаза*

Симпатический отдел



мобилизация организма для ***активного взаимодействия*** с внешней средой, что сопровождается *расходованием* функциональных ресурсов → ***дестабилизацией*** показателей *гомеостаза*

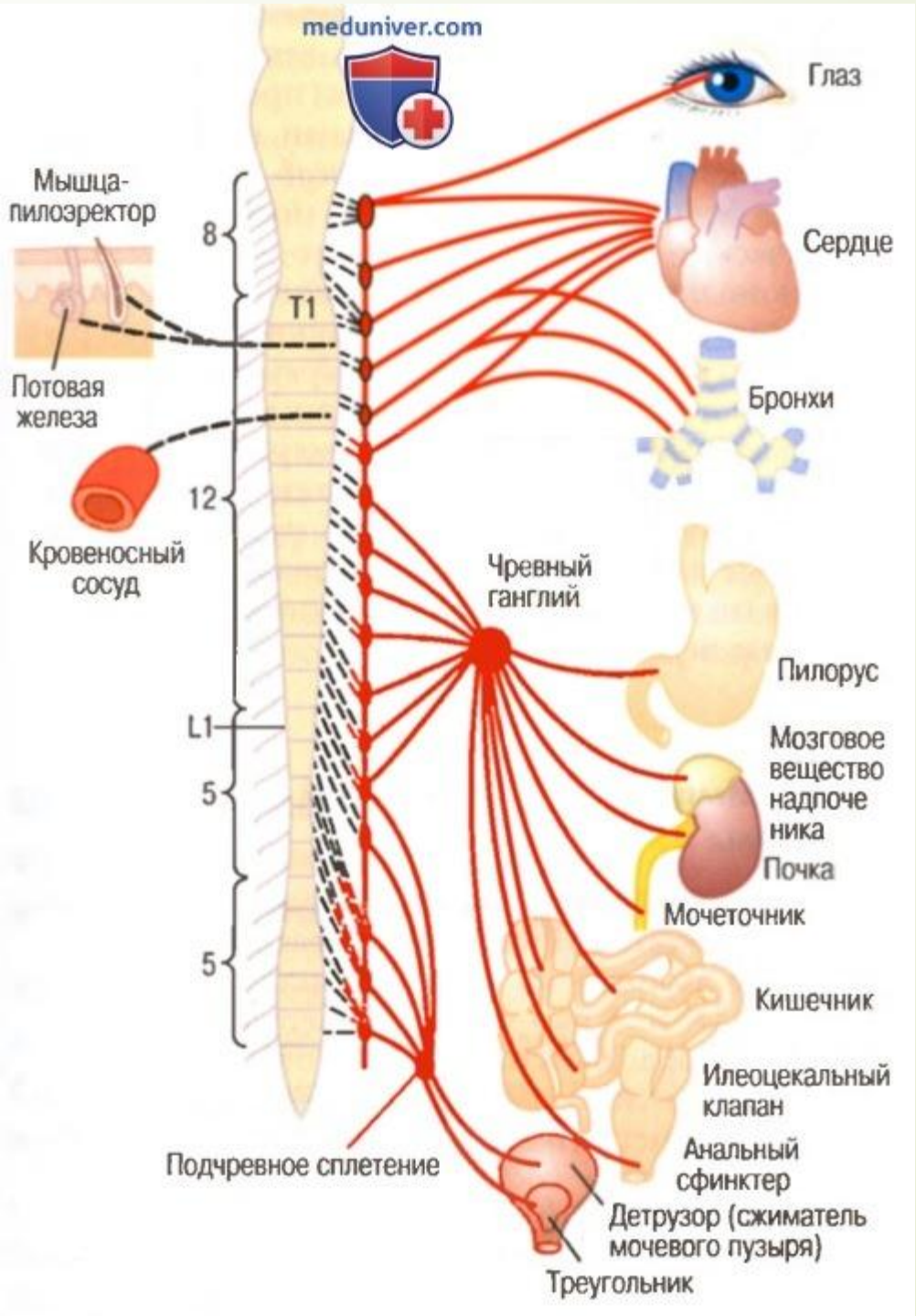
Повторение

	Симпатический отдел	*Парасимпатический* отдел
Расположение 1-го нейрона	боковые рога 8-го шейного - 1-2 поясничного сегментов СМ	а) ядра ствола ГМ (продолговатый - средний мозг) б) серое вещество II-IV крестцовых сегментов СМ
Расположение 2-го нейрона	а) ганглии симпатических нервных цепочек, идущих вдоль позвоночника - пограничный симпатический ствол б) узлы нервных сплетений брюшной полости и таза (солнечное и чревное)	а) ганглии рядом с органами головы; б) ганглии в стенках внутренних органов – интрамуральные ганглии; в) ганглии в сплетениях рядом с органами таза (подчревное)
медиатор 2-го нейрона	норадреналин	ацетилхолин
Физиологическое действие	- стимулирует работу сердца, секрецию адреналина из надпочечников; - вызывает сужение кровеносных сосудов кожи, кишечника; - тормозит двигательную и секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); - вызывает расширение зрачка, просвета бронхов - тормозит деятельность выделительной системы - вызывает сокращение сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря - стимулирует обмен веществ – расщепление углеводов, жиров и др.	- тормозит работу сердца, секрецию адреналина; - вызывает расширение кровеносных сосудов половых органов и некоторых сосудов ГМ; - стимулирует двигательную и секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - вызывает сужение зрачка, просвета бронхов (за счет сокращения их гладких мышц) - вызывает расслабление сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря

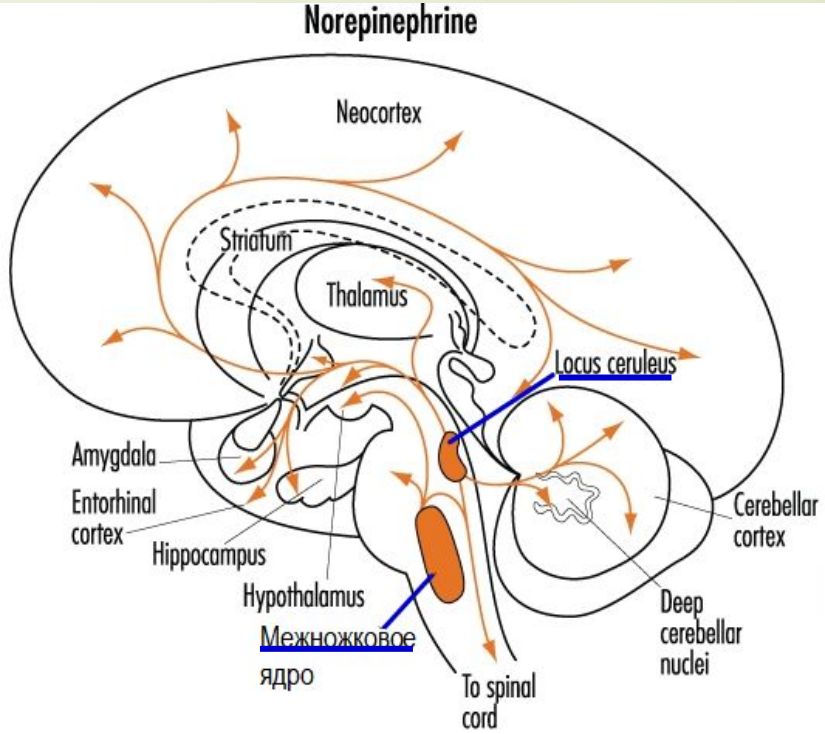
доцент ИП им.Л.С.Выготского РГГУ, к.б.н. А.Б.Усенко

Иллюстраци

16



Норадреналин (НА) – *медиатор ЦНС*



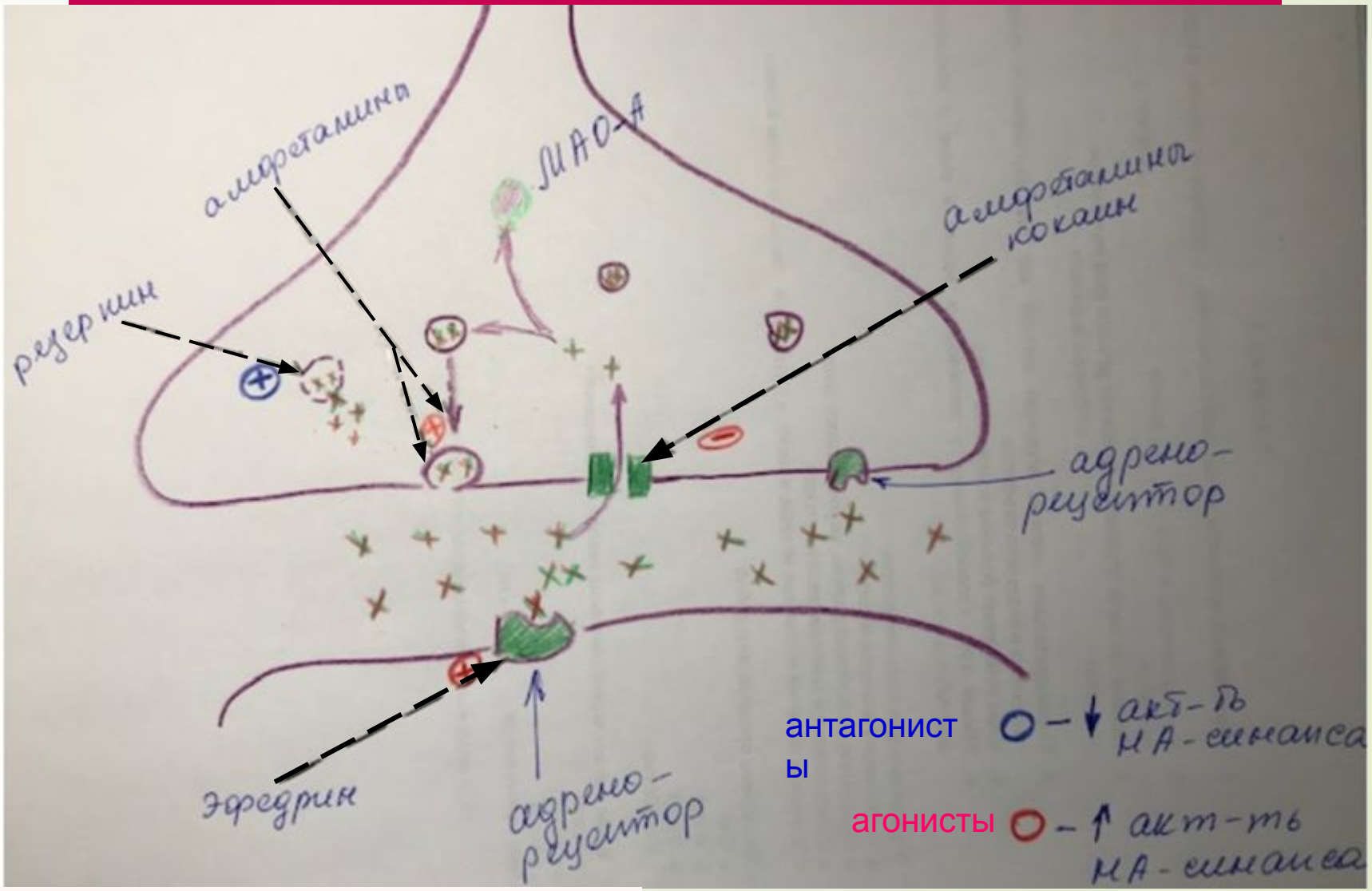
✔ *Голубое пятно* (*Locus coeruleus*):

- центр симпатической НС
- поддержание уровня бодрствования и пробуждение (тормозит ядра шва)
- *тормозный* контроль сенсорных потоков (процессы внимания)
- компонент антиноцицептивной системы
- *стимулирует* центр страха и тревоги (в гипоталамусе и миндалине)
  - *стимулирует* активно-оборонительное поведение
- участвует в процессах памяти и обучения
- *повышает* двигательную активность (тормозит тормозные интернейроны двигательных центров)

✔ *Межножковое ядро* (Nucleus interpeduncularis):

- *тормозит* центр страха и тревоги (в гипоталамусе)
- *стимулирует* центр положительных эмоций в ситуации избегания опасности (азарт)

Агонисты и антагонисты НА

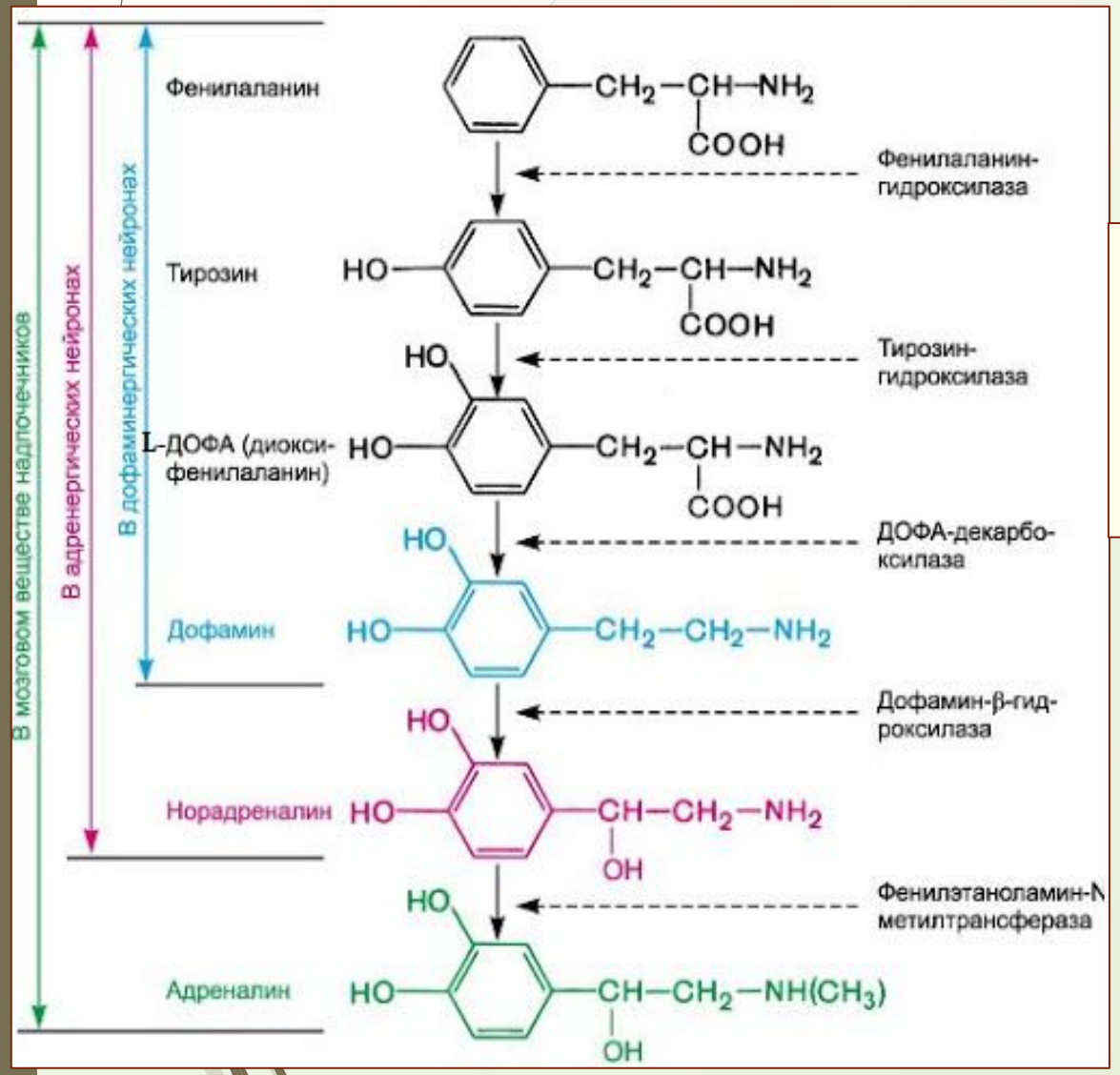


https://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/mouse/

https://www.youtube.com/watch?v=DaLgWHfWzo4

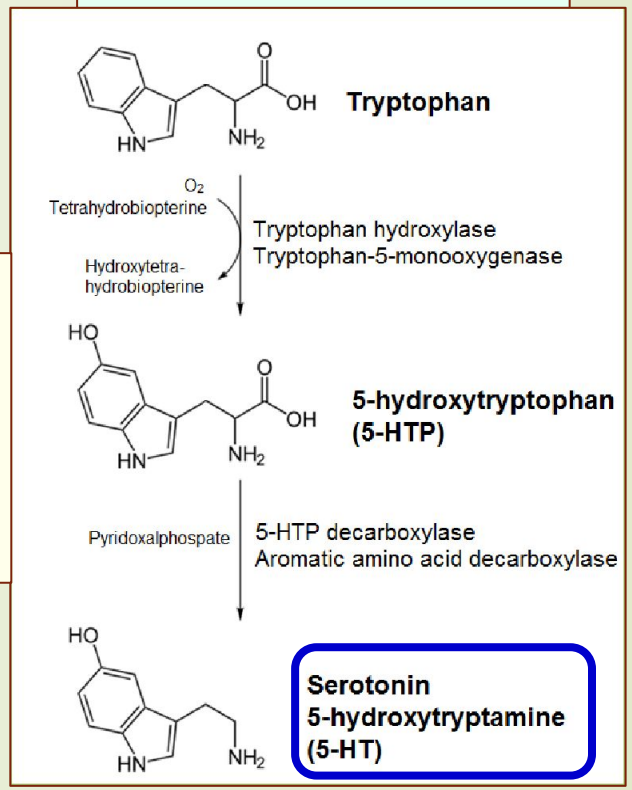
Моноамины (МА)

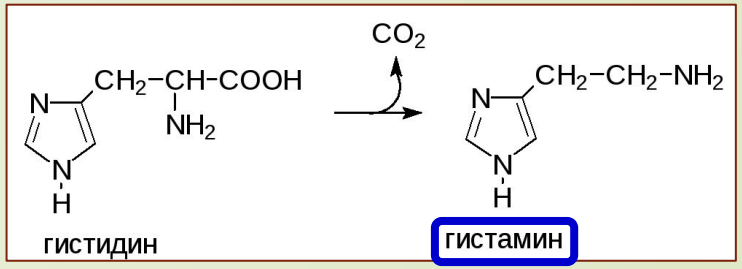
*катехол*амины



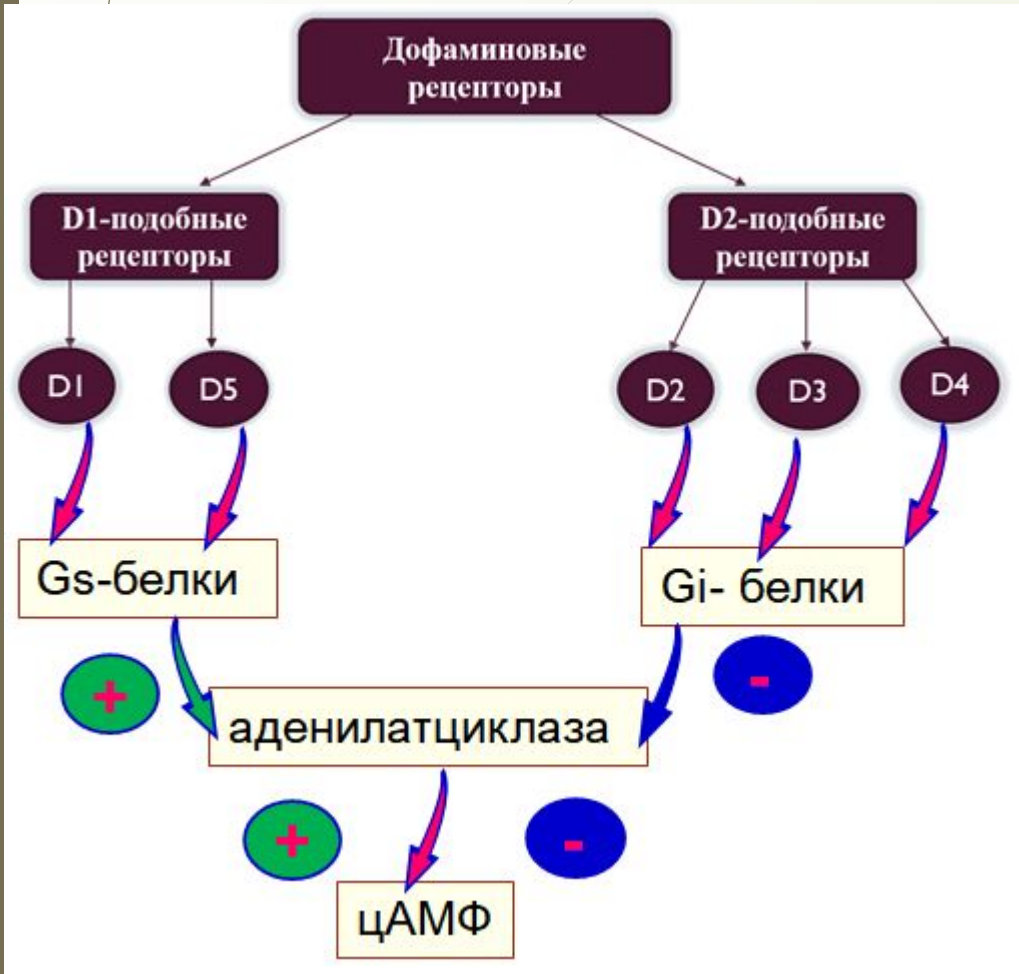
Синтез и *загрузка* в везикулы в ***пресинаптическом*** окончании

*индол*амины





Дофамин (ДА, dopamine, DA)



✔ ***пять*** типов ДА-рецепторов (D1-D5) – различаются:

- строением,
- сродством к ДА
- локализацией в структурах мозга

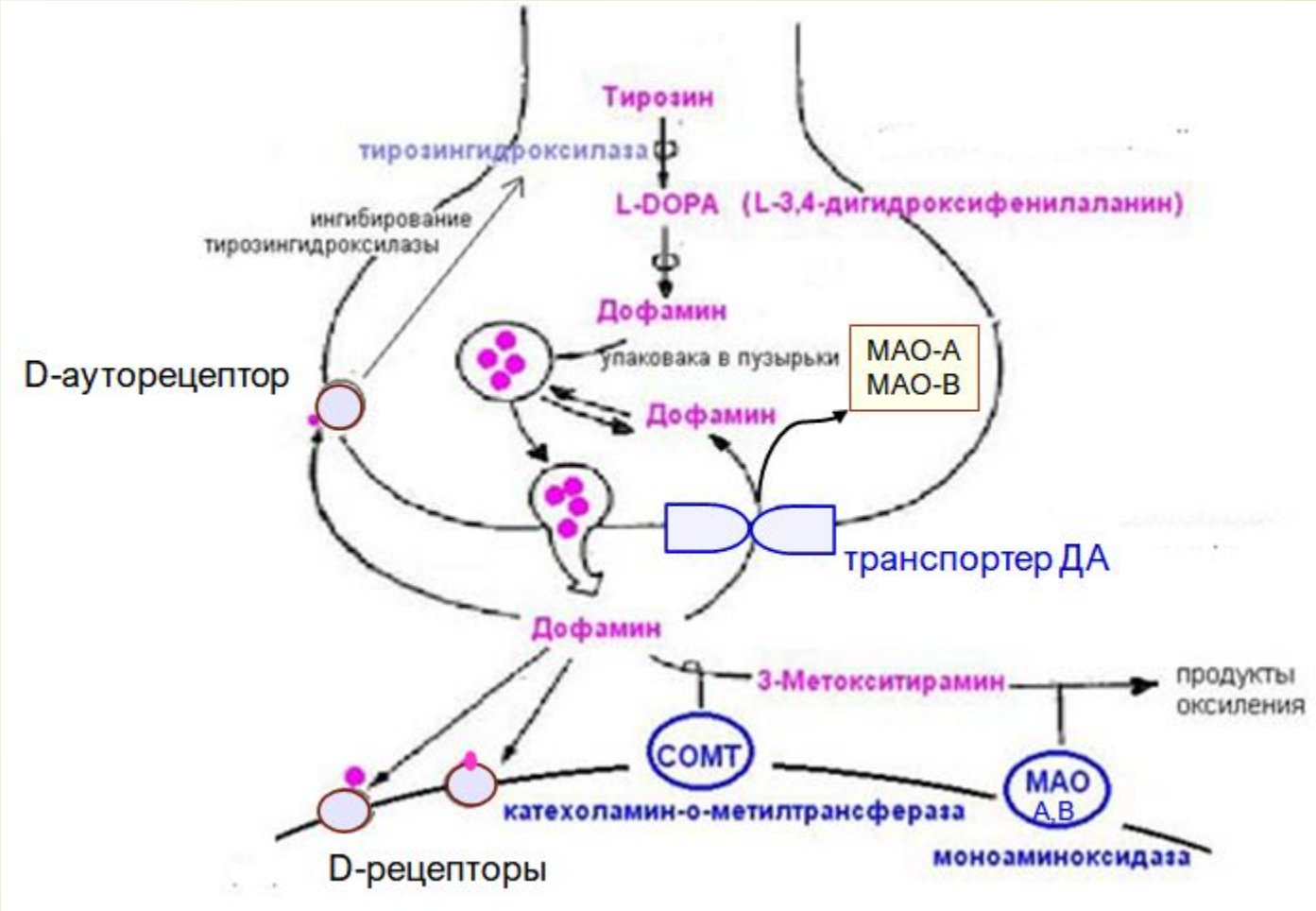
✔ ***локализация*** D-рецепторов:

- ***пост***синаптические рецепторы – D1, D4, D5, D2, D3,
- ***пре***синаптические рецепторы (*ауторецепторы*) - D2 и D3 → участвуют в пресинаптической *ауторегуляции* ДА-передачи (*тормозят* синтез и выброс ДА)

Дофамин (ДА, dopamine, DA)

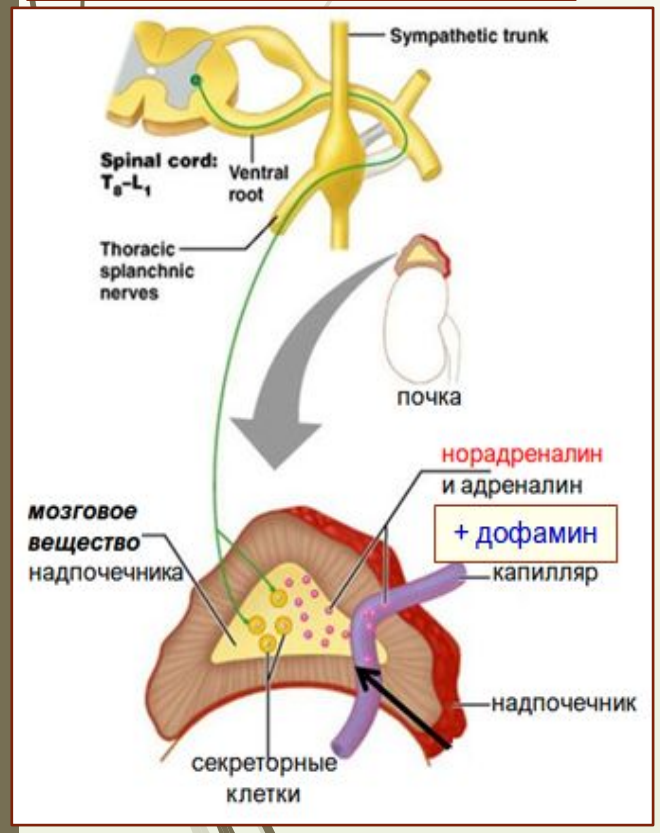
Пути *инактивации* дофамина:

- ✔ *обратный захват* в пресинаптическую часть - ***основной*** путь
  - повторная загрузка в везикулы – ***основной*** путь
  - расщепление *МАО-А, МАО-В*
- ✔ *расщепление* в синаптической щели – ферменты *МАО-А, МАО-В, КОМТ*



Дофамин (ДА)

гормон мозгового вещества надпочечников

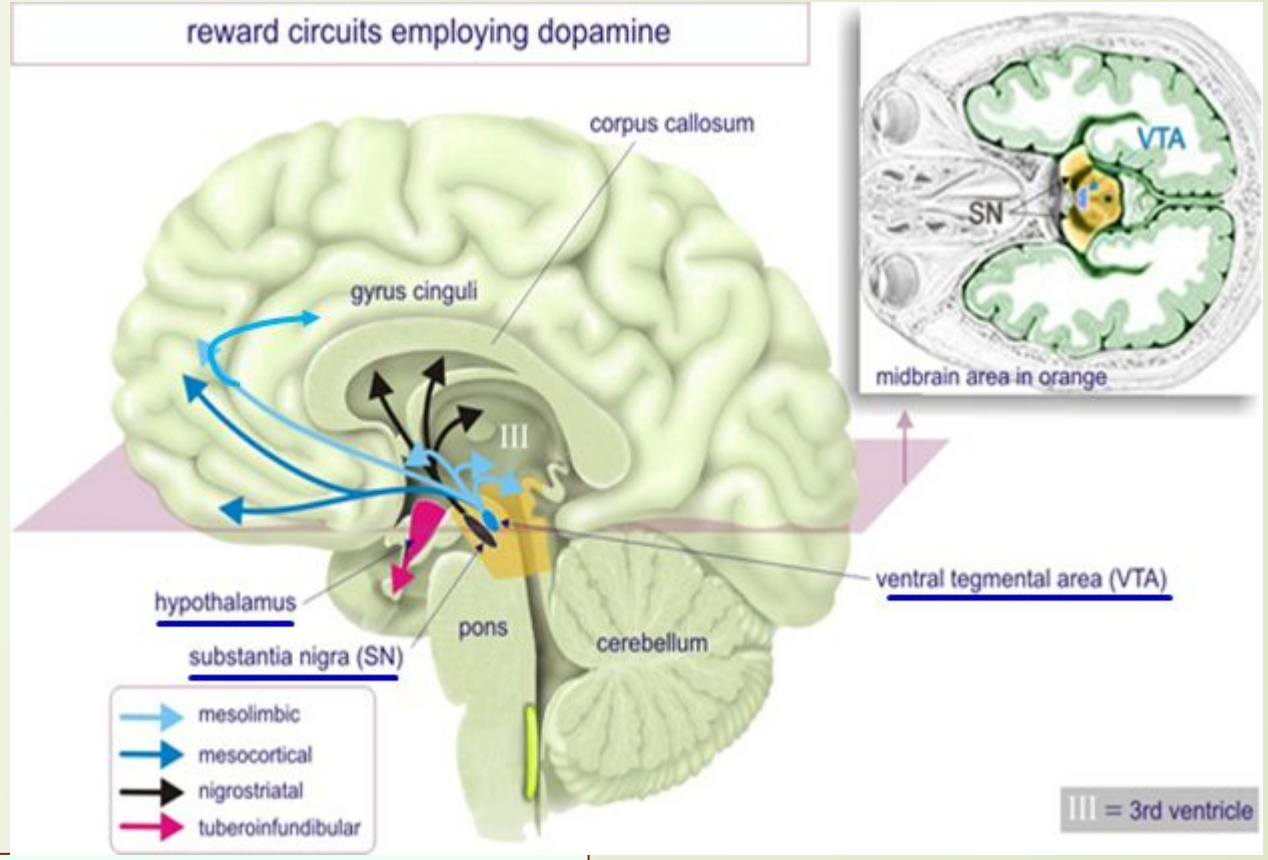


медиатор

Дугообразное ядро (*Nucleus arcuatus*) гипоталамуса

Черная субстанция (*Substantia nigra*) Среднего мозга (ножки мозга)

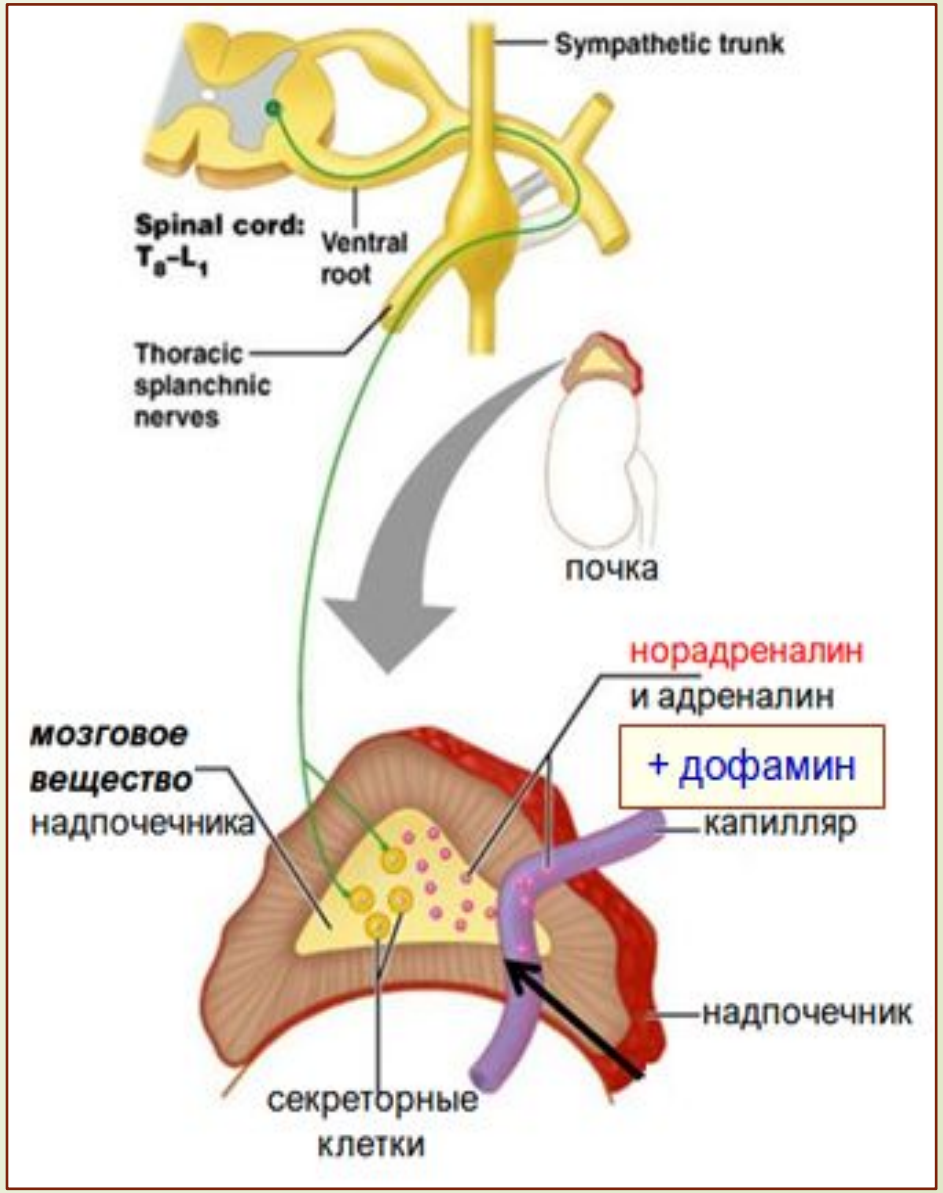
Вентральная область покрышки (*ventral tegmental area, VTA*) Среднего мозга (ножки мозга)



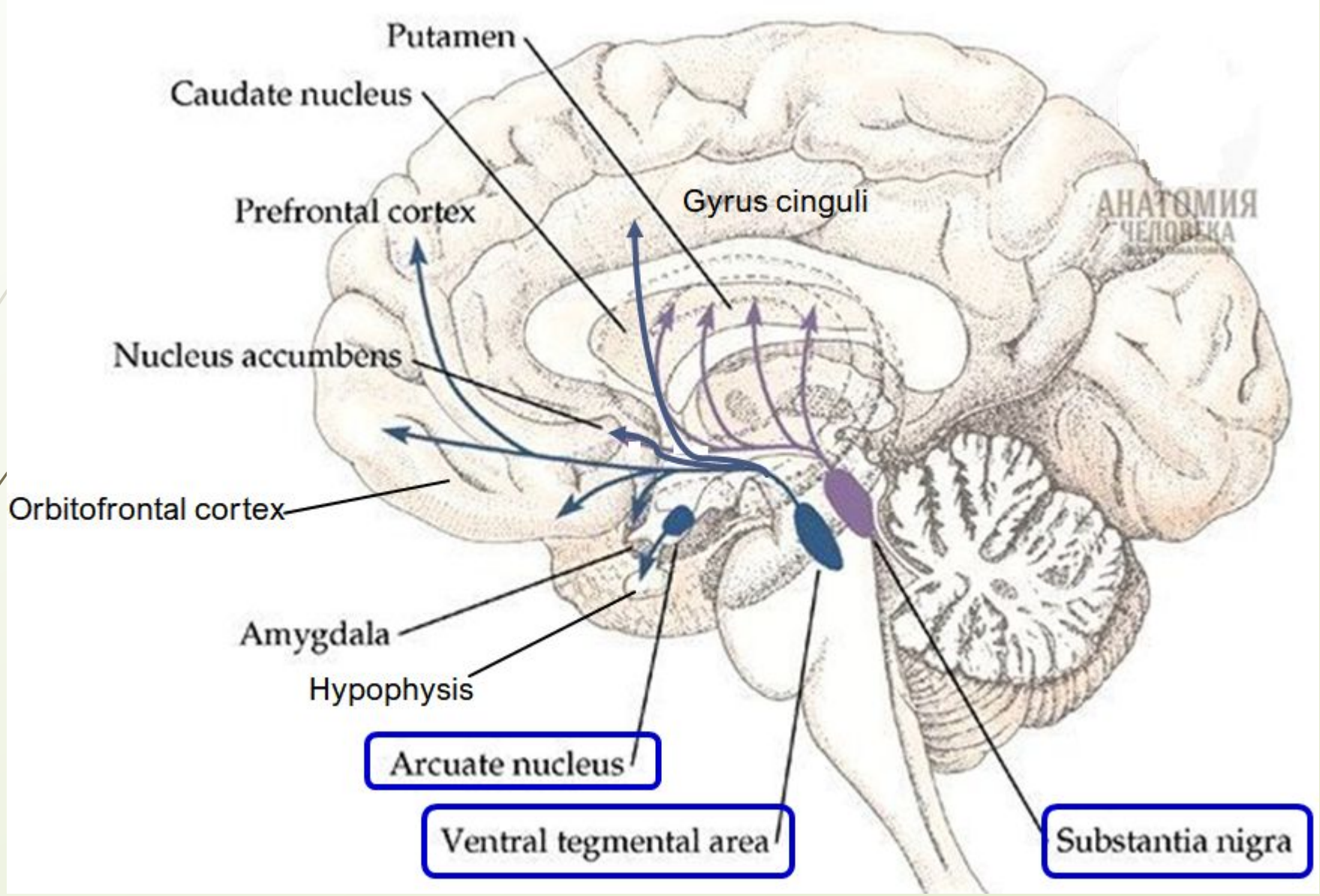
Дофамин (ДА)

гормон
мозгового вещества надпочечников

✔ *эффекты* ДА:
- реализуются через ***α-*** и ***β-адренорецепторы***
- ***сходны*** с эффектами *НА-гормона* и *медиатора симпатической НС*,
- но выражены ***слабее***



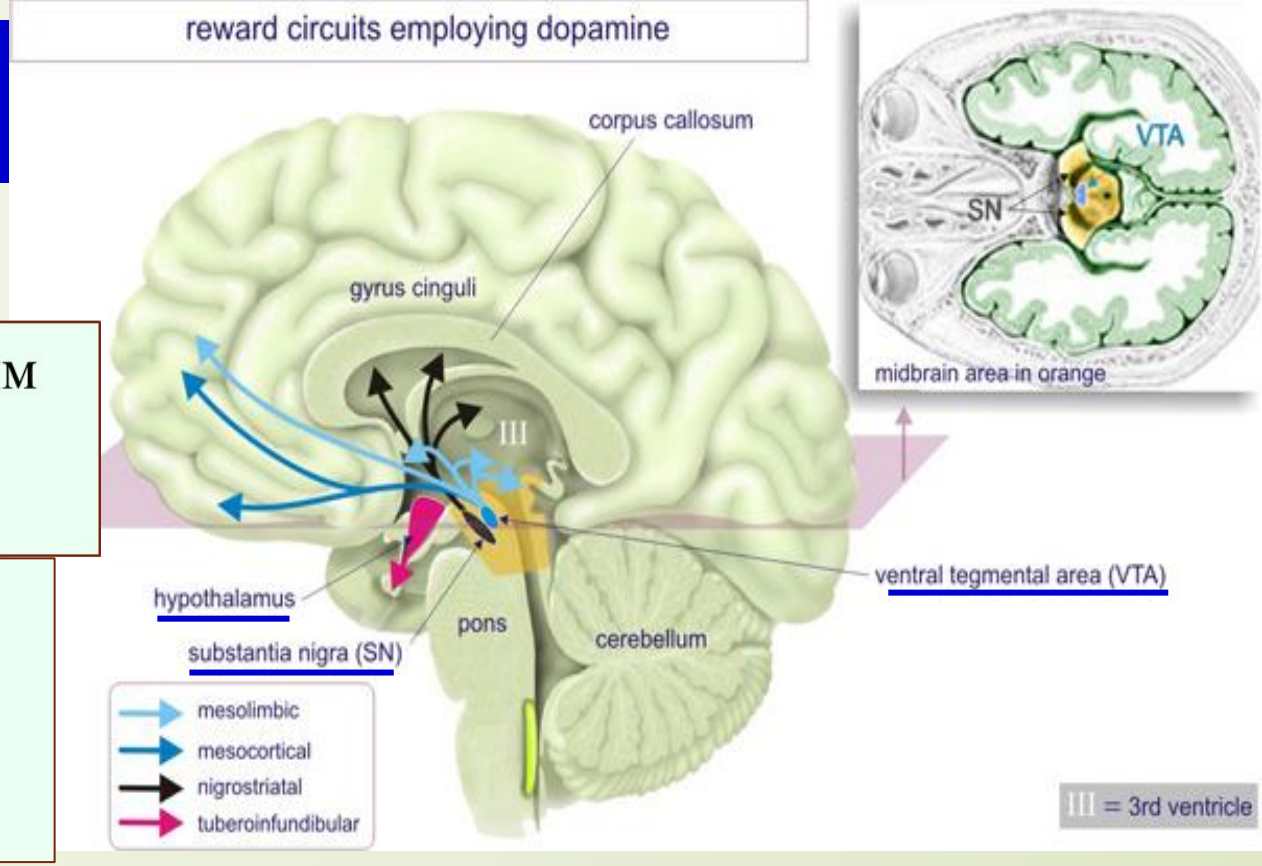
Дофаминергические проекции



Дофамин (ДА)

ДА – медиатор ЦНС

- аксоны ДА-нейронов образуют проекции к разным структурам ГМ, которые объединяют в четыре основные системы:

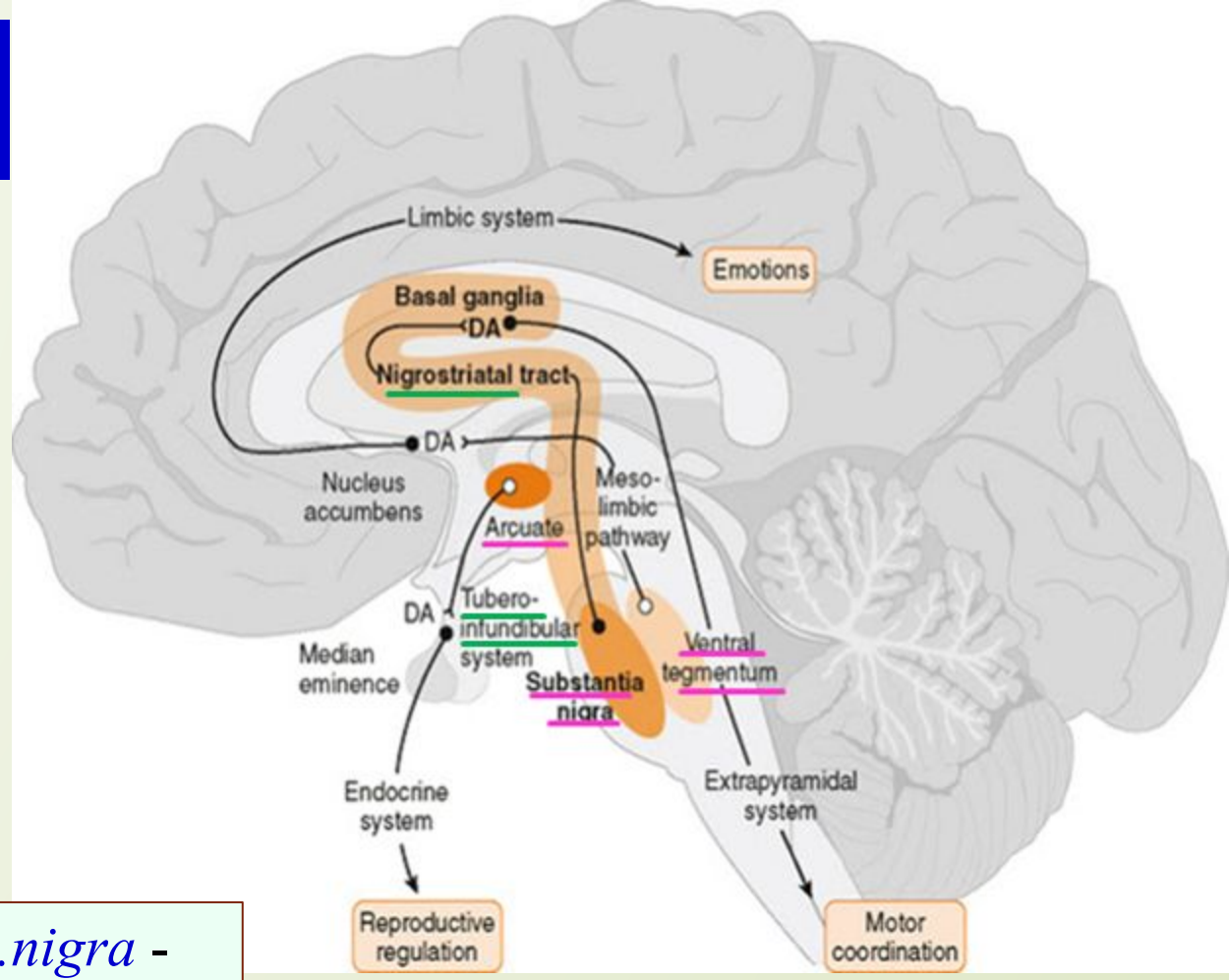


- ✔ *Тубероинфундибулярная* система – аксоны нейронов ***n.arcuatus*** *(дугообразное ядро)* → проекции к серому бугру гипоталамуса (к *воротной системе* сосудов воронки гипофиза)
- ✔ *Нигростриатная* система - аксоны нейронов ***S.nigra*** - проекции в неостриатум (хвостатое ядро и скорлупа)
- ✔ *Мезолимбическая* система - аксоны нейронов ***VTA*** - проекции в гипоталамус, поясную извилину, миндалину, *septum* и *n.accumbens*, гиппокамп, др. структуры лимбической системы
- ✔ *Мезокортикальная* система - аксоны нейронов ***VTA*** - проекции в префронтальную кору, в т.ч. в орбитофронтальную кору

Дофамин (ДА)

❖ ***Тубероинфундибулярная*** система – аксоны нейронов *n.arcuatus* → образуют <u>синапсы</u> с <u>капиллярами</u> воротной системы → ДА выбрасывается ***в кровь*** (как ***нейрогормон***)

- контроль функций ***эндокринной*** системы:
  - тормозит синтез и секрецию пролактина (функция статина)
  - стимулирует синтез и секрецию СТГ (функция либерина)



❖ ***Нигростриатная*** система - аксоны нейронов *S.nigra* - проекции в ***неостриатум*** (хвостатое ядро и скорлупа)

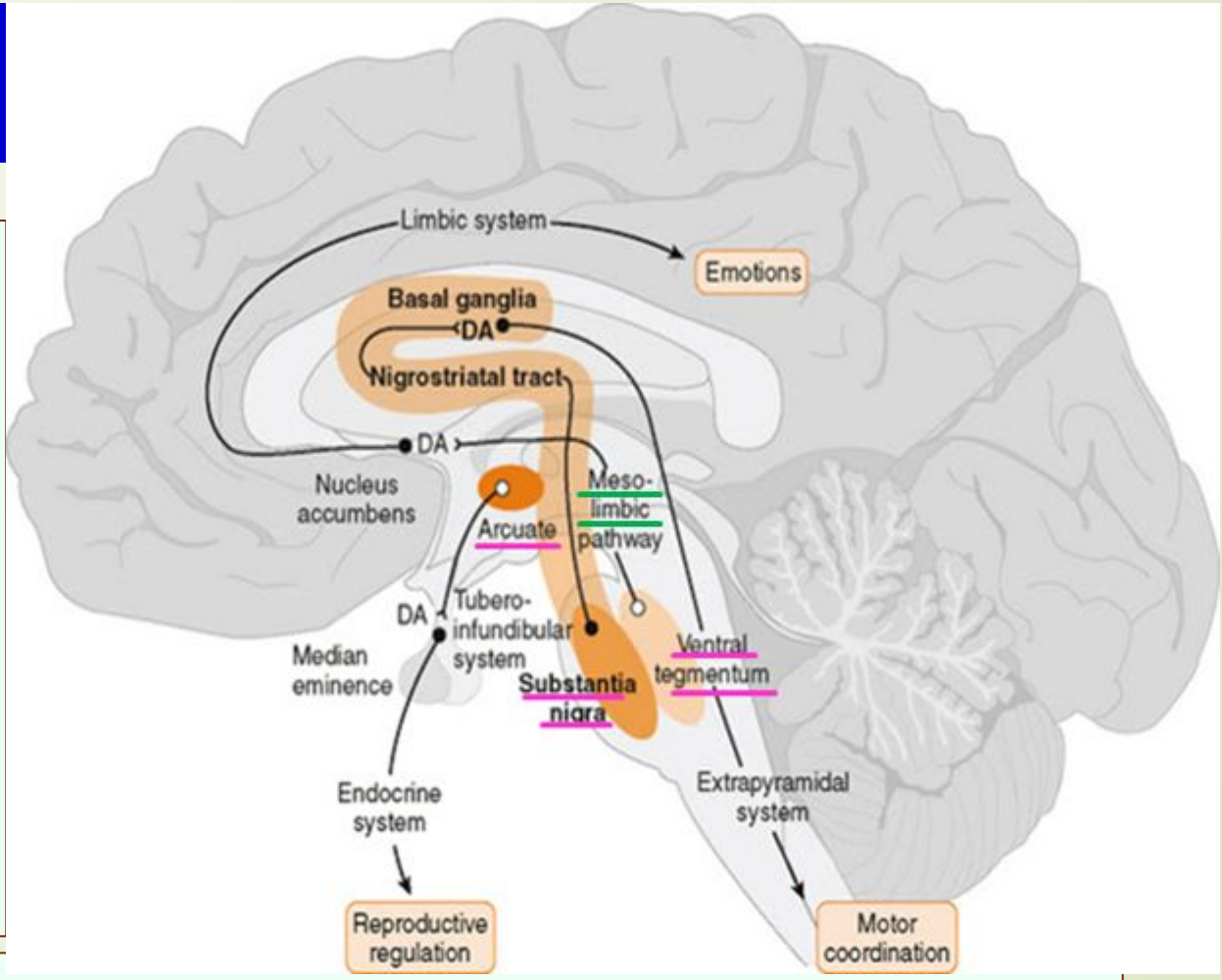
✔ обеспечивает *тормозный* контроль нейронов неостриатума:

- пластический тонус мышц – точность и плавность движений
- недопущение случайного запуска движений

❖ *Ядра **продолговатого** мозга* – ДА-нейроны обеспечивают тормозный контроль центра ***рвоты***

Дофамин (ДА)

- ***Мезолимбическая*** система - аксоны нейронов ***VTA*** – проекции в структуры лимбической системы
- ✔ проекции в *гипоталамус* и *миндалину*:
  - снижение уровня <u>тревожности</u>
  - снижение уровня <u>пищевой</u> потребности
  - стимуляция <u>полового</u> поведения (*привязанность* к половому партнеру)
  - стимуляция <u>родительского</u> поведения (*привязанность* к детенышу)



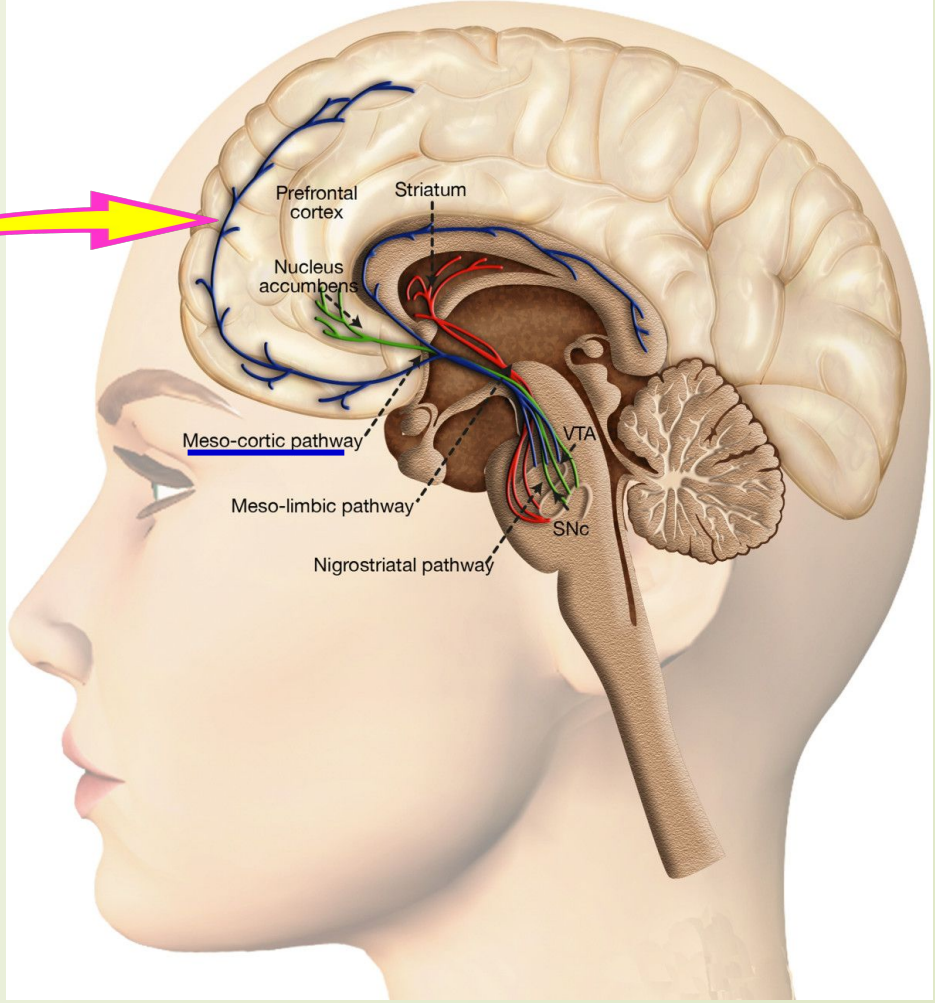
- ✔ проекции в *septum* и *n.accumbens*:
  - <u>положительные</u> эмоции (радость, удовольствие, эйфория) при достижении цели (***вознаграждение*** за достижение цели)
- ✔ проекции в *гиппокамп* и *поясную* извилину:
  - <u>положительные</u> эмоции - предвкушение от ожидания награды (на основе предыдущего опыта)

Дофамин (ДА)

❖ ***Мезокортикальная*** система – аксоны нейронов ***VTA***
- проекции в *префронтальную* кору, в т.ч. в *орбитофронтальную* кору

✔ формирование мотиваций
✔ процессы принятия решения
- запуск целенаправленного поведения (управление двигательными системами)

✔ переключение внимания (через гиппокамп)
✔ оптимизация и ускорение процессов переработки информации
✔ процессы памяти и обучения



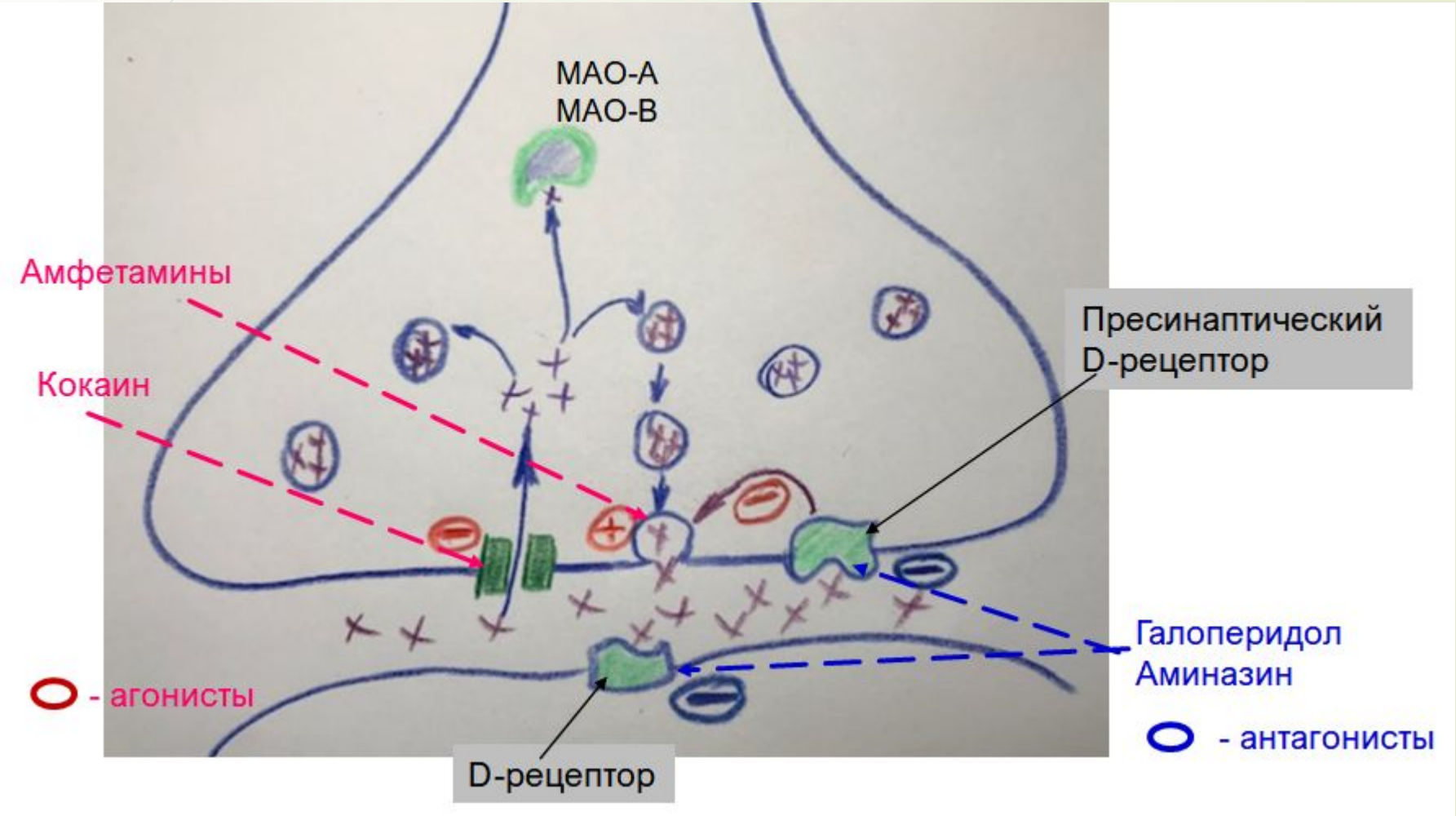
✔ специфические функции *орбитофронтальной* коры:
- быстрая оценка изменяющейся ситуации
- выбор максимально эффективных форм поведения на основе оценки вероятности достижения цели (с учетом риска неудачи)
- определяет степень оправданности рискованных форм поведения в конкретной ситуации

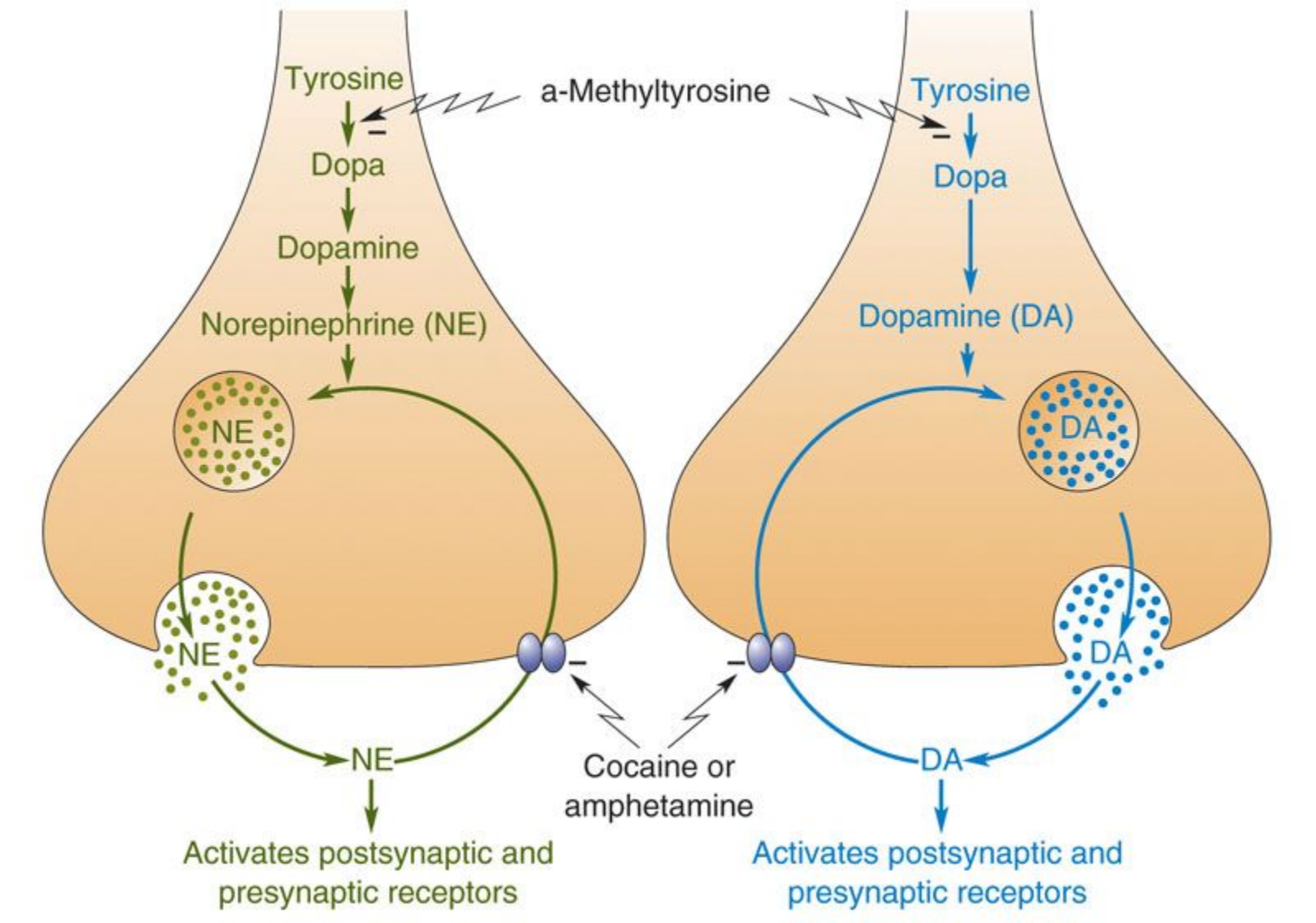
Патологии ДА-системы

- ***Нейродегенерация*** – гибель нейронов ***S.nigra***
- ***болезнь Паркинсона:***
- ***тремор*** – мелкое дрожание пальцев, кистей, головы
- ***ригидность*** - патологически усиленный мышечный тонус
  - застывшее выражение лица, слегка согнутая застывшая поза
- ***акинезия*** - затрудненный запуск движений
  - скованность движений
- ***брадифрения*** - общее замедление протекания психических процессов

- ***Дисбаланс*** активности ДА-системы
  - шизофрения
- ***Дефицит*** активности ДА-системы
  - депрессивные расстройства

Агонисты и антагонисты ДА




Tyrosine
a-Methyltyrosine
Tyrosine
Dopa
Dopa
Dopamine
Dopamine (DA)
Norepinephrine (NE)
NE
DA
NE
DA
NE
DA
Cocaine or
amphetamine
Activates postsynaptic and
presynaptic receptors
Activates postsynaptic and
presynaptic receptors

Серотонин (СТ, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ)

Разные типы ***5НТ-рецепторов***:

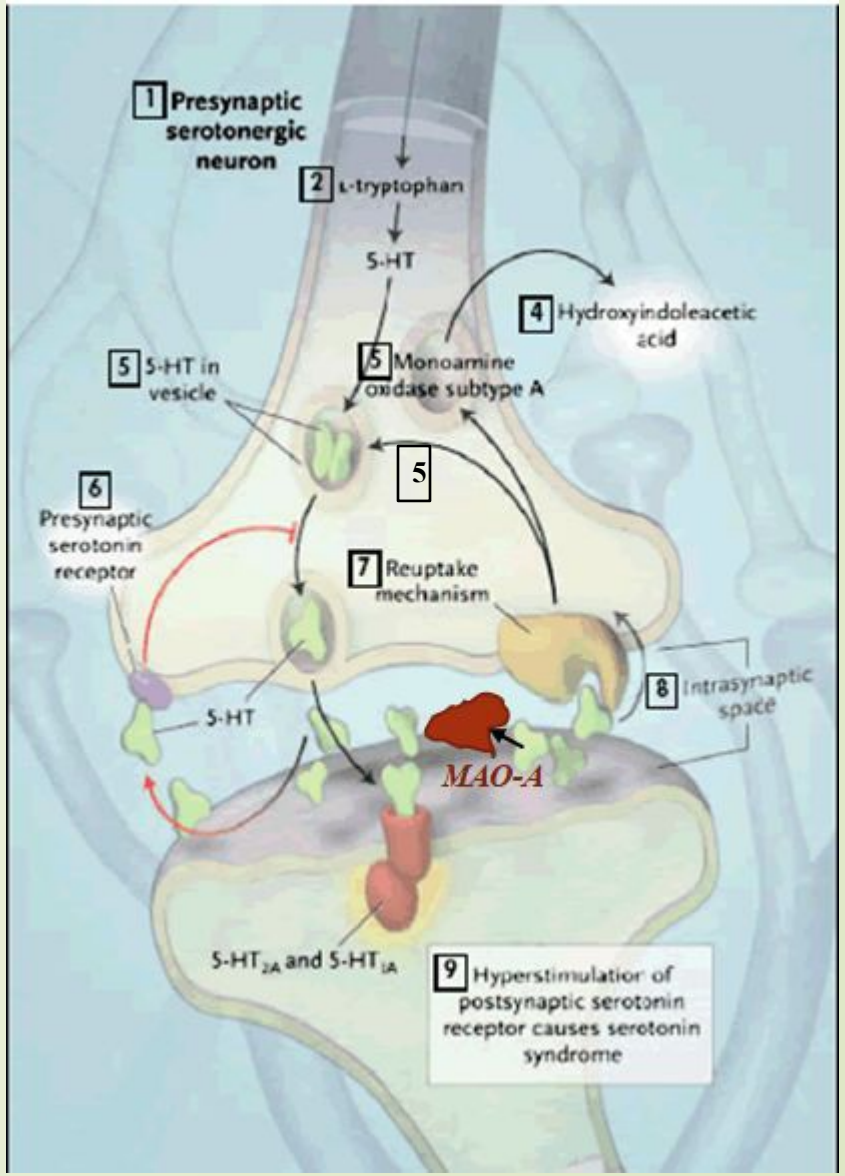
- ✔ имеют разное сродство к СТ
- ✔ расположены на разных клетках-мишенях (в структурах мозга, органах)
- ✔ связаны с разными G-белками
  - активируют / ингибируют активность ферментов
  - стимулируют / тормозят синтез вторичных посредников
- ✔ в разных синапсах являются *пре*синаптическими или *пост*синаптическими

Тип	Механизм работы	Эффекты при активации	Генерируемый потенциал
5-HT_1	Gi/G0-связанный	↓ уровня цАМФ	Тормозящий
5-HT_2	Gq/G11-связанный	↑ уровня инозитол-3-фосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG)	Возбуждающий
5-HT_3	Лиганд-зависимый ионный канал, пропускающий натрий и калий	Деполяризация клеточной мембраны	Возбуждающий
5-HT_4	Gs-связанный	↑ уровня цАМФ	Возбуждающий
5-HT_5	Gi/G0-связанный	↓ уровня цАМФ	Тормозящий
5-HT_6	Gs-связанный	↑ уровня цАМФ	Возбуждающий
5-HT_7	Gs-связанный	↑ уровня цАМФ	Возбуждающий
5-HT_8	Метаботропный неуточнённый	↑внутриклеточного уровня кальция	Неизвестно

Серотонин (СТ, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ)

Пути ***инактивации*** серотонина:

- ✔ *расщепление* в синаптической щели – фермент *МАО-А* - ***основной*** путь
- ✔ *обратный захват* в пресинаптическую часть (7-8)
  - повторная загрузка в везикулы (5)
  - расщепление *МАО-А* (4)



Серотонин (СТ, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ)

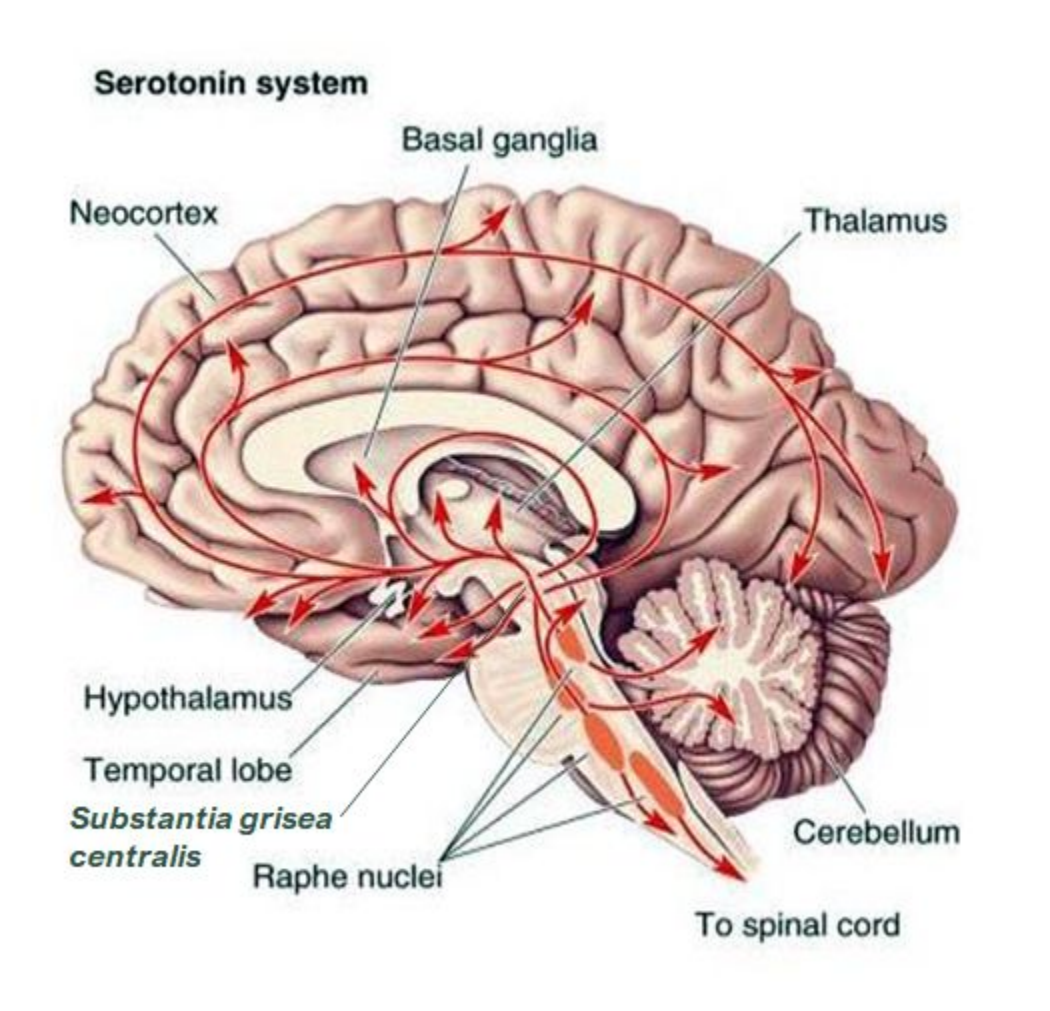
тканевой гормон

выбрасывается из *тромбоцитов* при <u>повреждении</u> стенок кровеносных сосудов

медиатор

ядра шва (*Raphe nuclei*) ствола ГМ

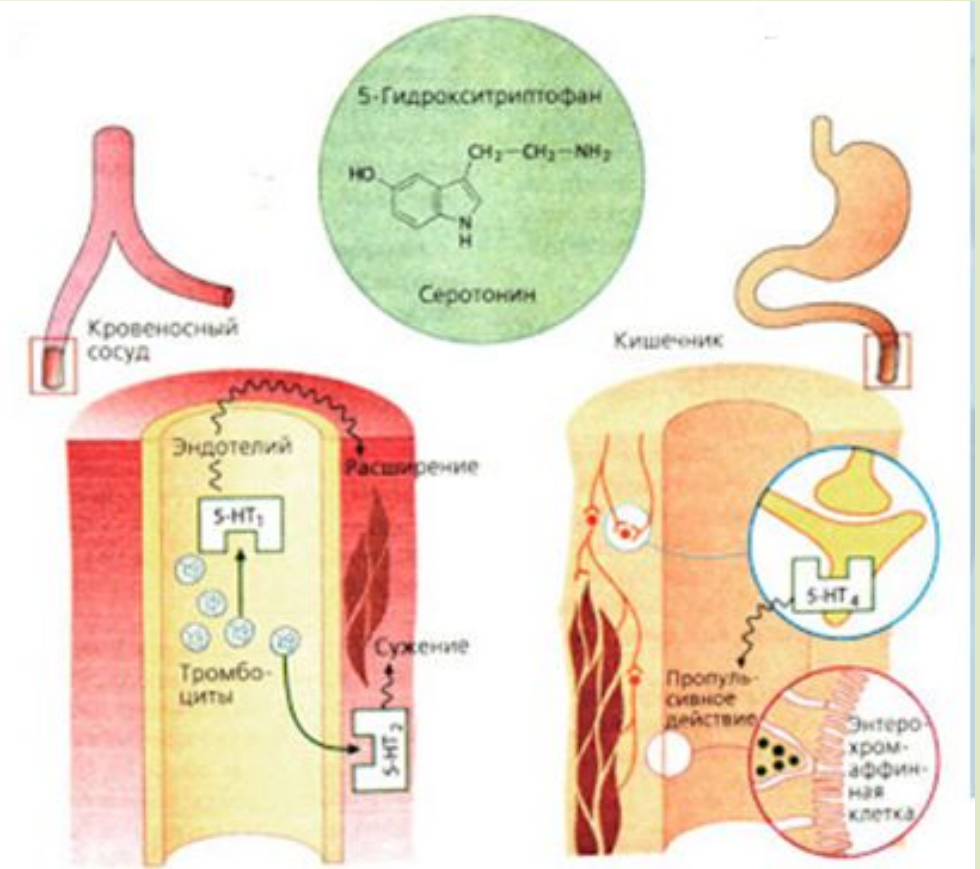
Центральное (*околоводопроводное, периакведуктальное*) *серое вещество (ЦСВ)* (*substantia grisea centralis*) среднего мозга



Серотонин (СТ)

тканевой гормон

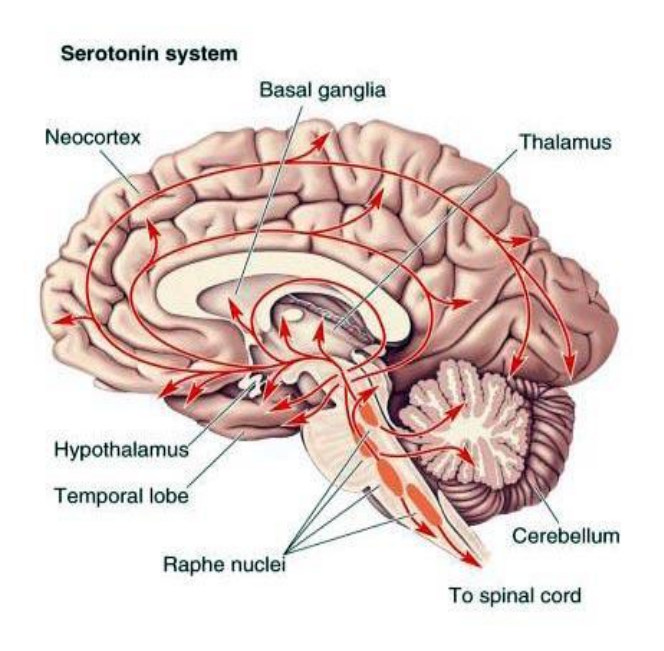
- выбрасывается из разрушившихся *тромбоцитов* при ***повреждении*** стенок кровеносных сосудов
- обеспечивает ***повышение*** тонуса гладких мышц:
  - <u>сужение</u> кровеносных сосудов
    - повышение артериального давления
  - <u>стимуляция</u> моторики кишечника
  - <u>повышение</u> тонуса стенок матки
  - <u>сужение</u> бронхов
- ***другие*** функции:
  - <u>повышение</u> свертываемости крови
  - <u>стимуляция</u> воспалительного процесса
  - <u>повышение</u> проницаемости стенок капилляров
    - отек ткани
    - мигрени

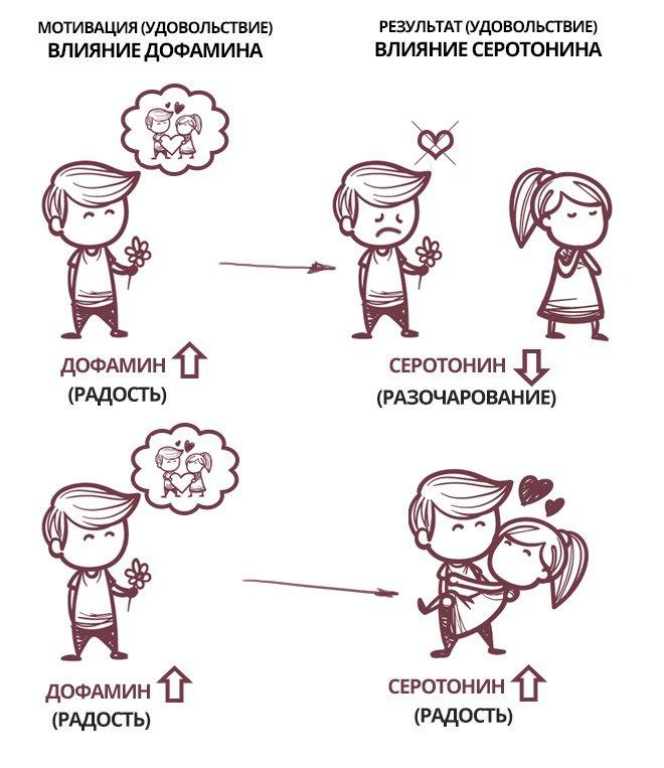


Серотонин (СТ)

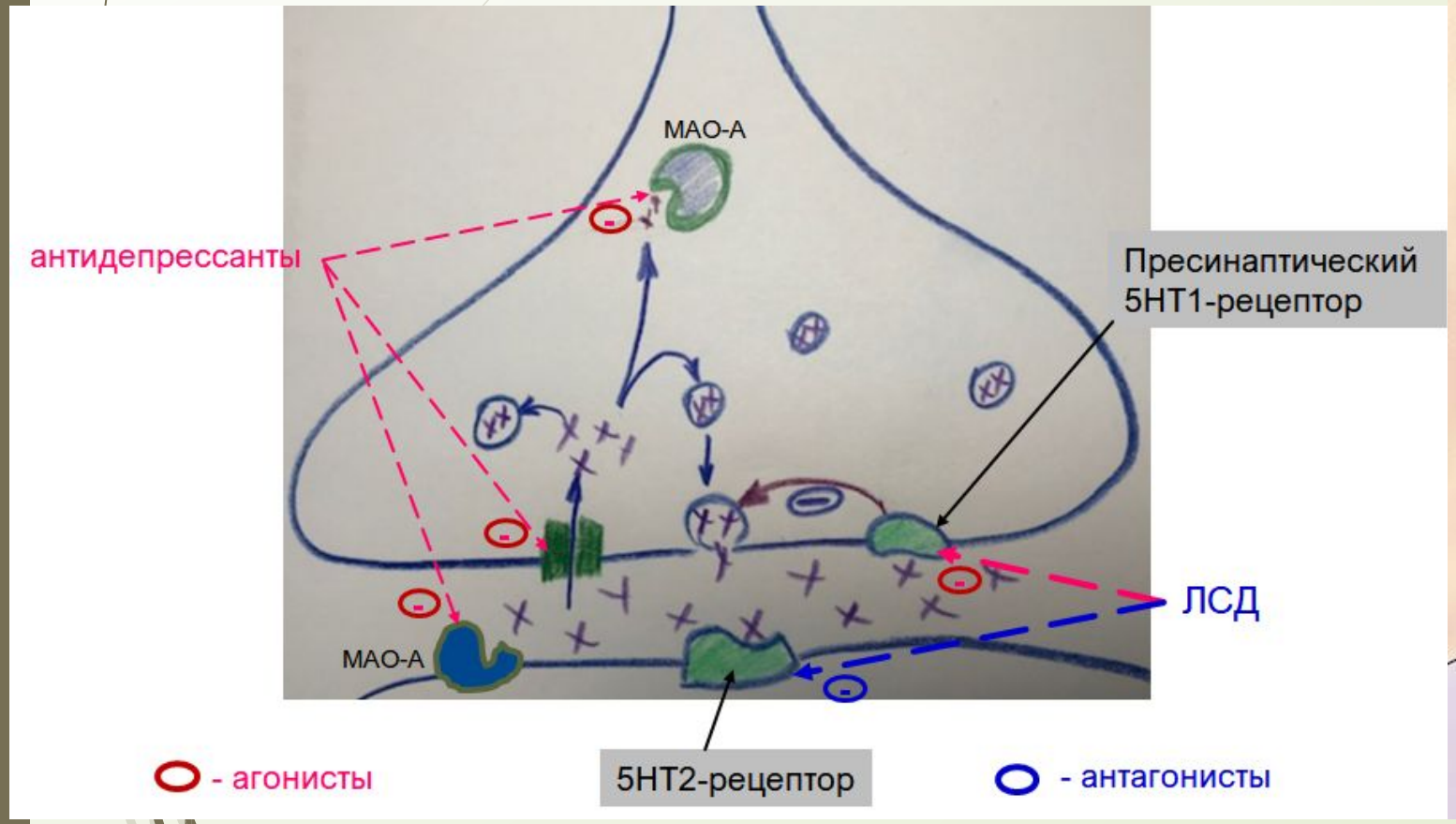
Медиатор ЦНС

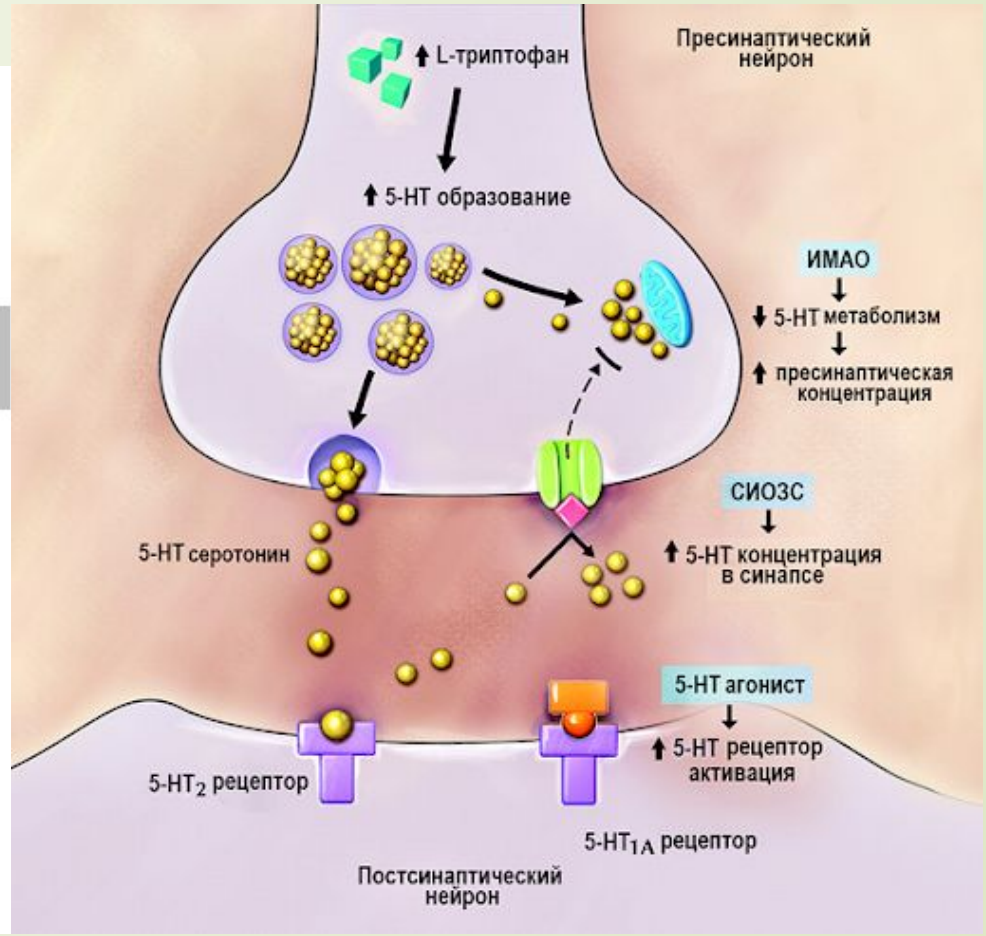
- центры сна → общее торможение ЦНС
- тормозный контроль сенсорных потоков → процессы внимания
- компонент антиноцицептивной системы
- контроль центра терморегуляции
- контроль функций эндокринной системы
- *торможение* центров страха и тревоги → снижение тревожности
- *стимуляция* центров положительных эмоций (чувство удовлетворения, «тихие радости»)
- снижение уровня пищевой потребности
- участвует в процессах памяти и обучения
- снижение двигательной активности



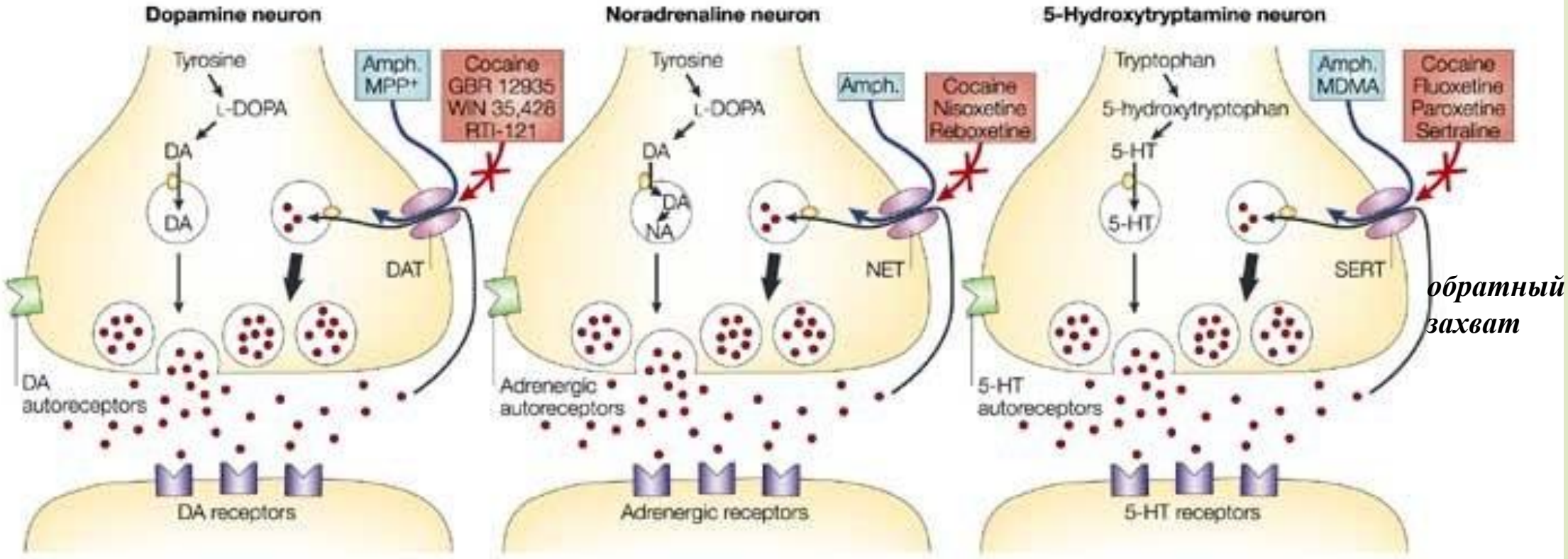


Агонисты и антагонисты СТ





Моноамины (МА)



обратный захват