



1

Частная физиология ЦНС

Моноамины – производные аминокислот

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

Основные группы медиаторов НС

2

в зависимости от *химической* природы – 3 группы медиаторов

Аминокислоты (АК)

✓ *возбуждающие* АК

- глутаминовая кислота
- аспарагиновая кислота

✓ *тормозные* АК

- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
- глицин

Производные моноаминосоединений

Ацетилхолин (АХ)

Моноамины (МА, производные АК)

✓ *Катехоламины* (КА):

- дофамин (ДА)
- норадреналин (НА)
- адреналин

✓ *Индоламины*:

- серотонин
- гистамин

Нейропептиды

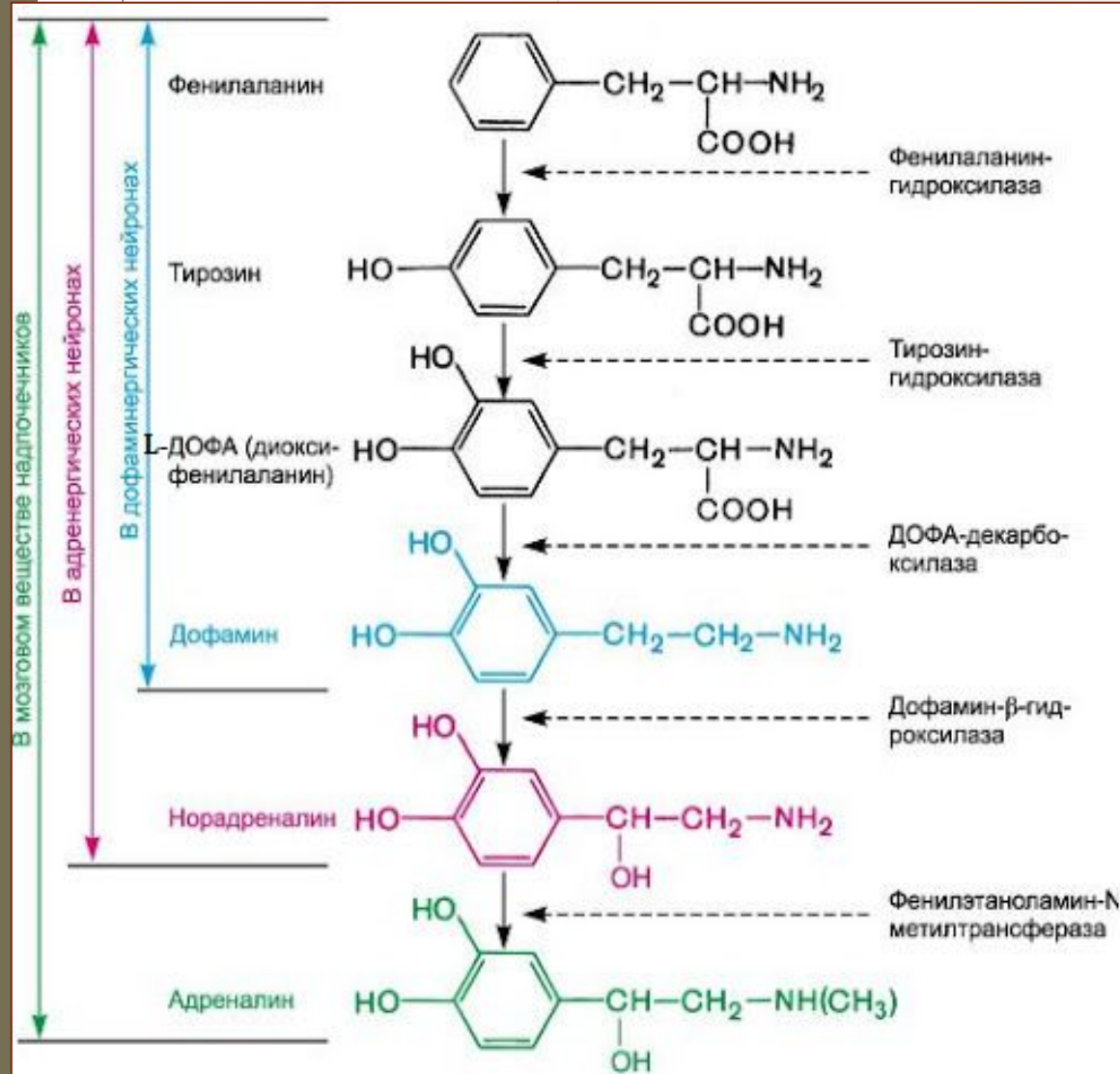
цепочки АК –
фрагменты
белков

Моноамины (МА)

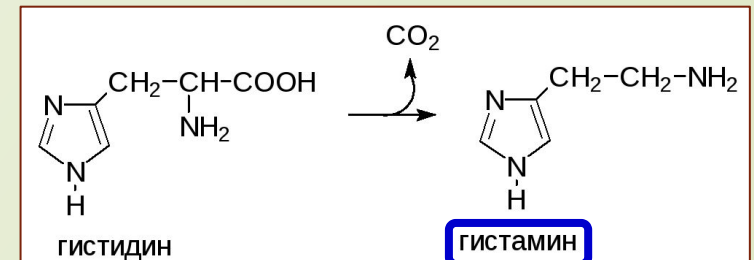
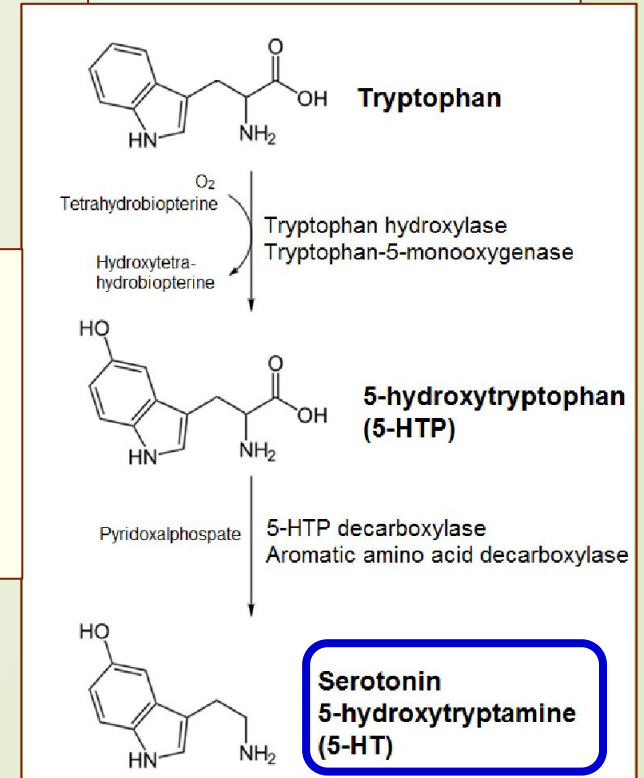
3

катехоламины

индоламины



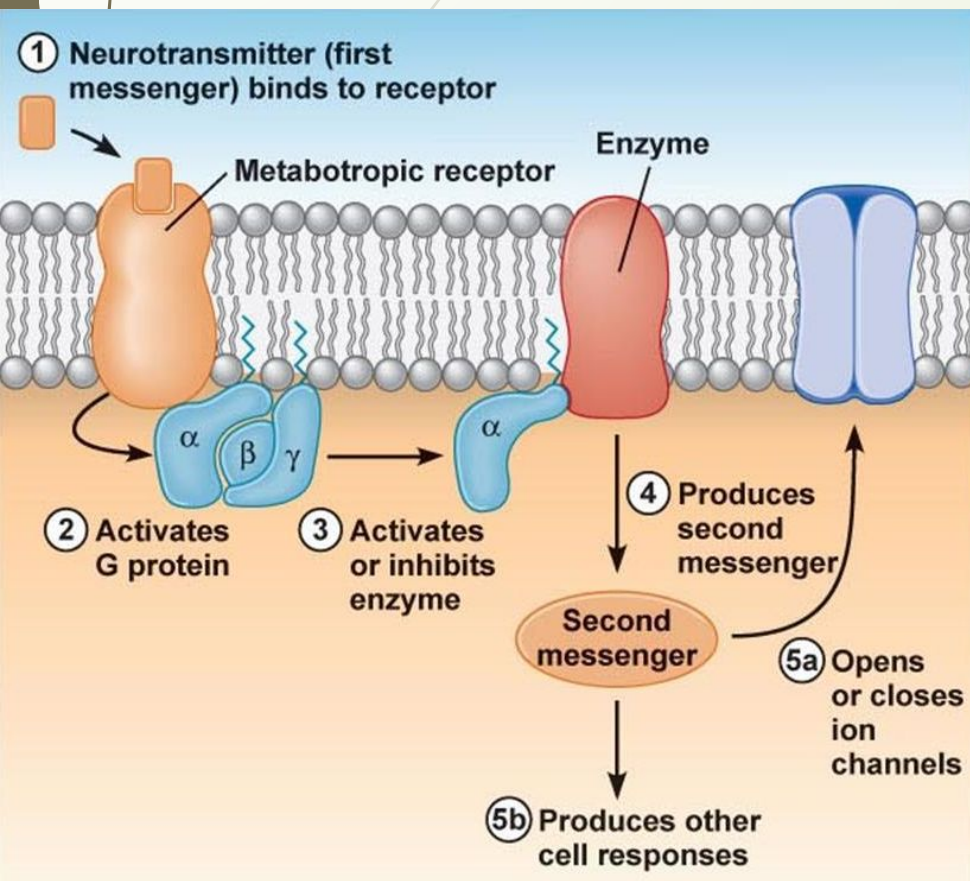
Синтез и загрузка В везикулы В пресинаптическом окончании



Моноамины (МА)

4

Рецепторы - метаботропные



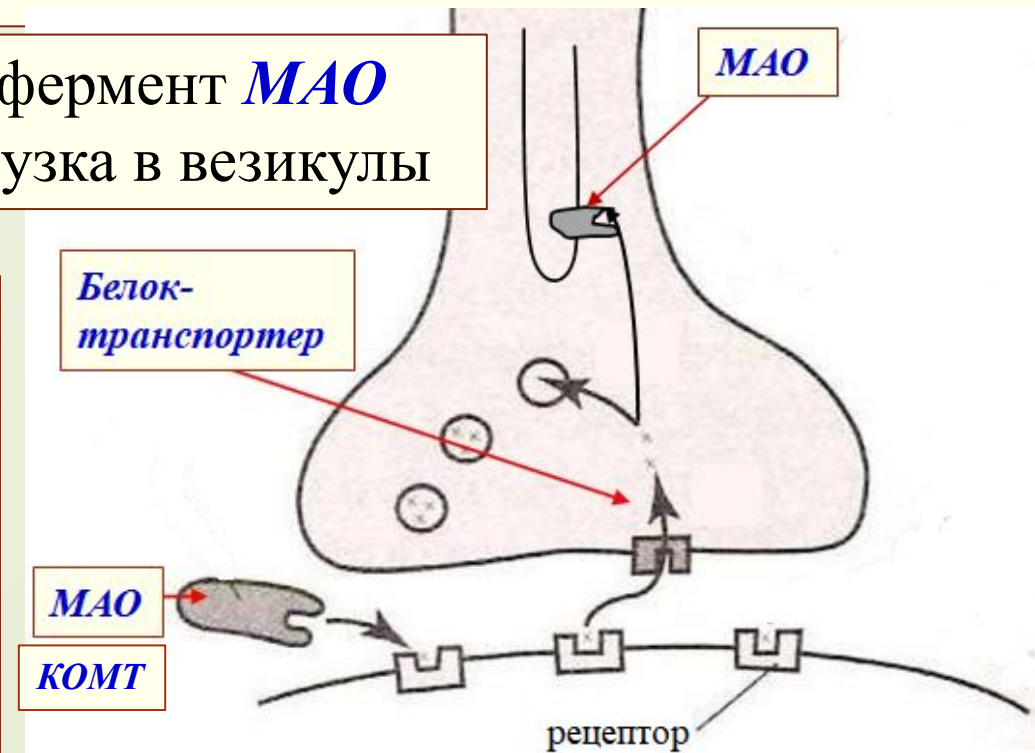
Пути *инактивации*:

- ✓ **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

✓ **разные сочетания ЭТИХ МЕХАНИЗМОВ** для разных:

- моноаминов
- МА-синапсов



Моноамины (МА) – *саморегуляция* в синапсе

5

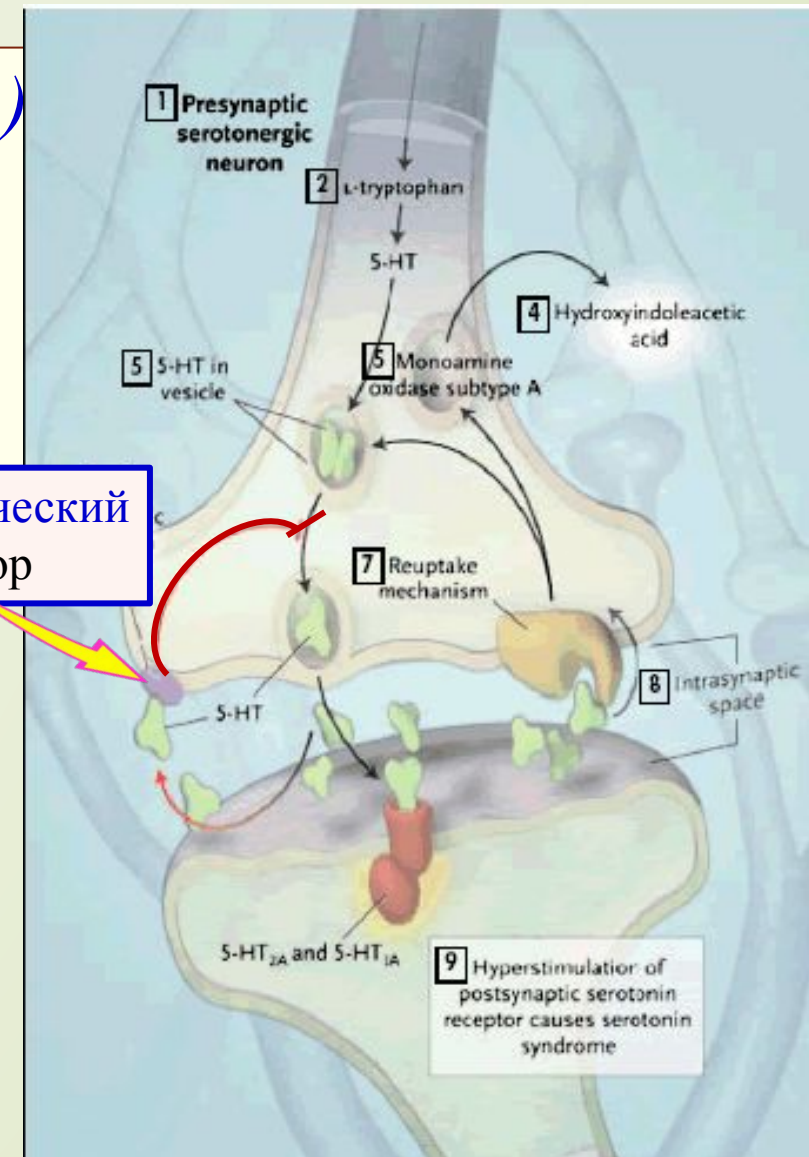
Пресинаптические МА-рецепторы (*ауторецепторы*)

- ✓ медиатор достигает их при *избыточной* активности синапса
- ✓ пресинаптические рецепторы, как правило, 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)

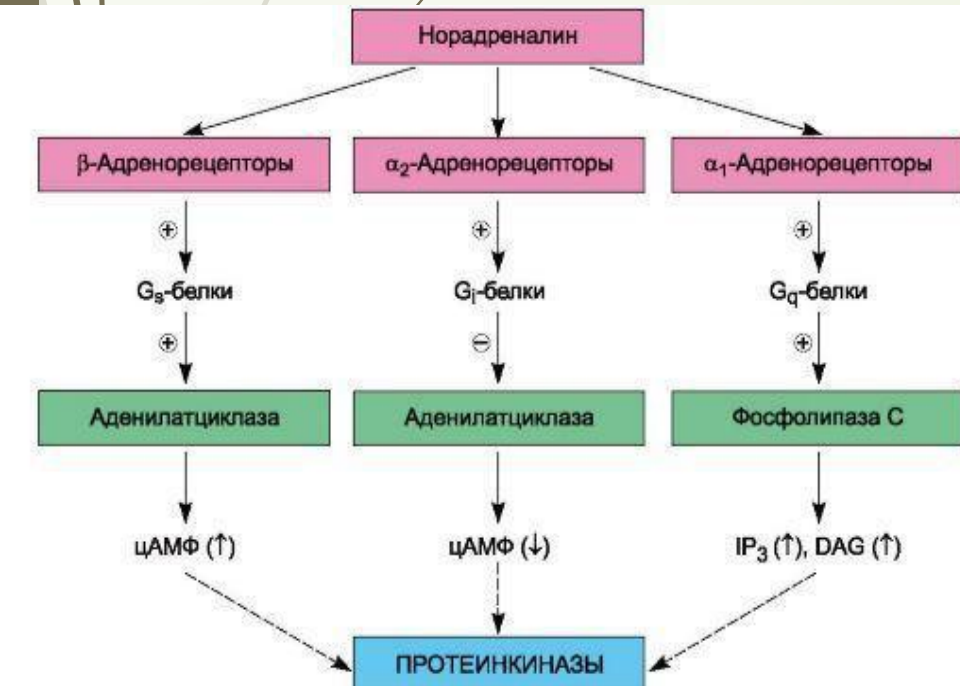
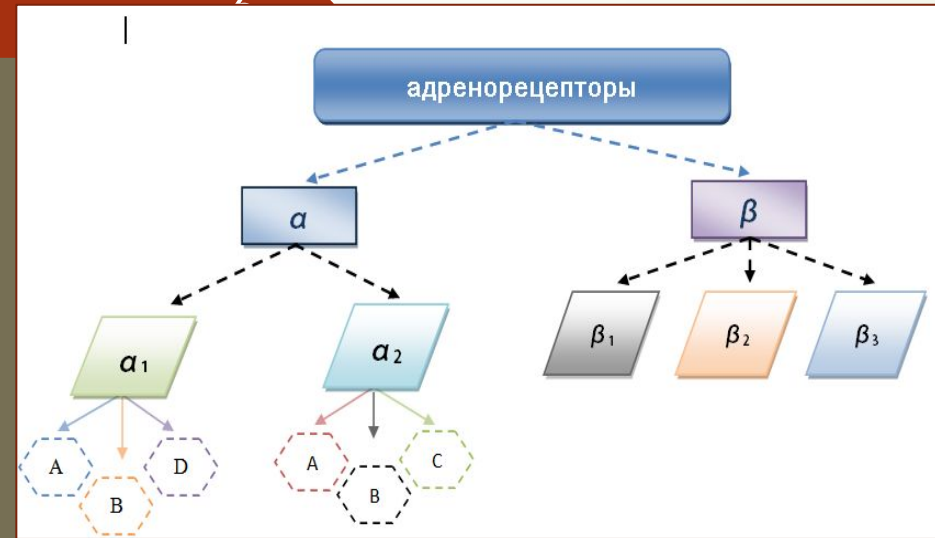
Лиганды адренорецепторов:

- ✓ 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 *пресинаптическими* или *постсинаптическими* (например, α_2 и β_2)

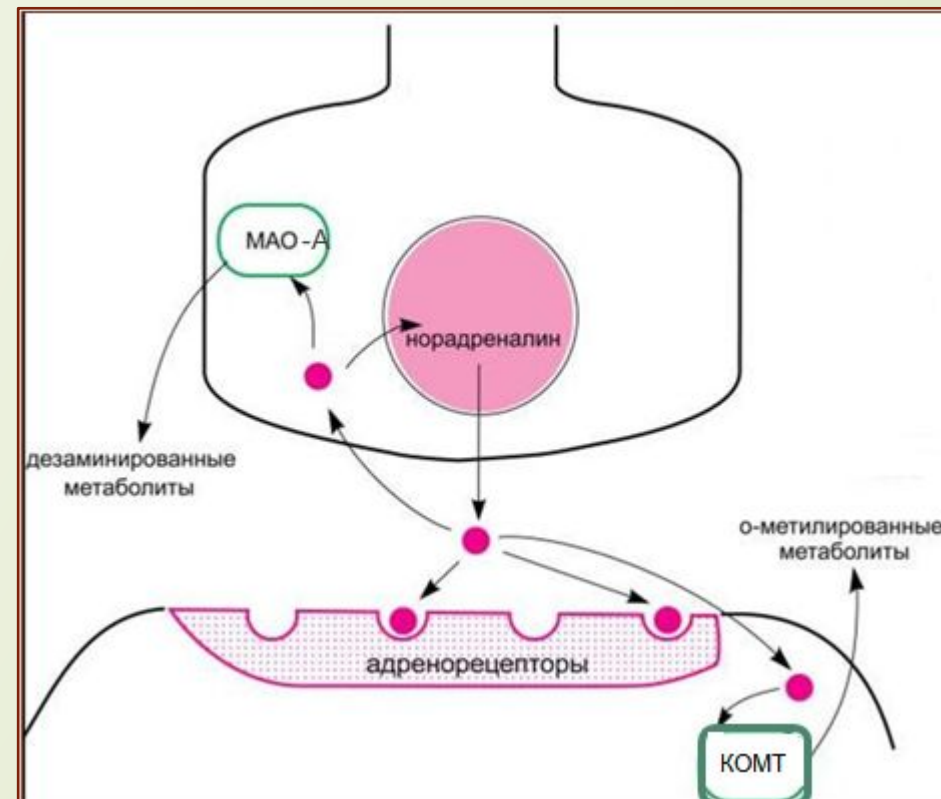
- *пресинаптические* α_2 -адренорецепторы **тормозят** выброс НА
- *пресинаптические* β_2 -адренорецепторы **стимулируют** выброс НА



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

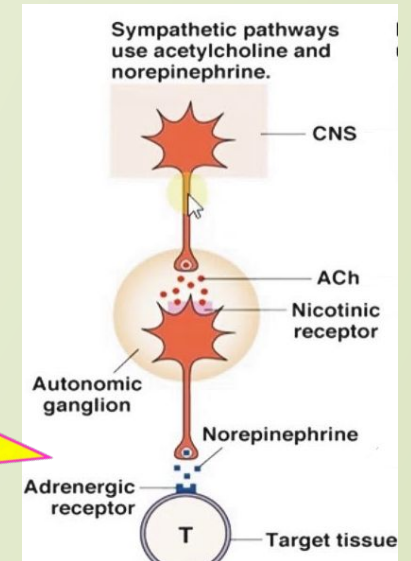
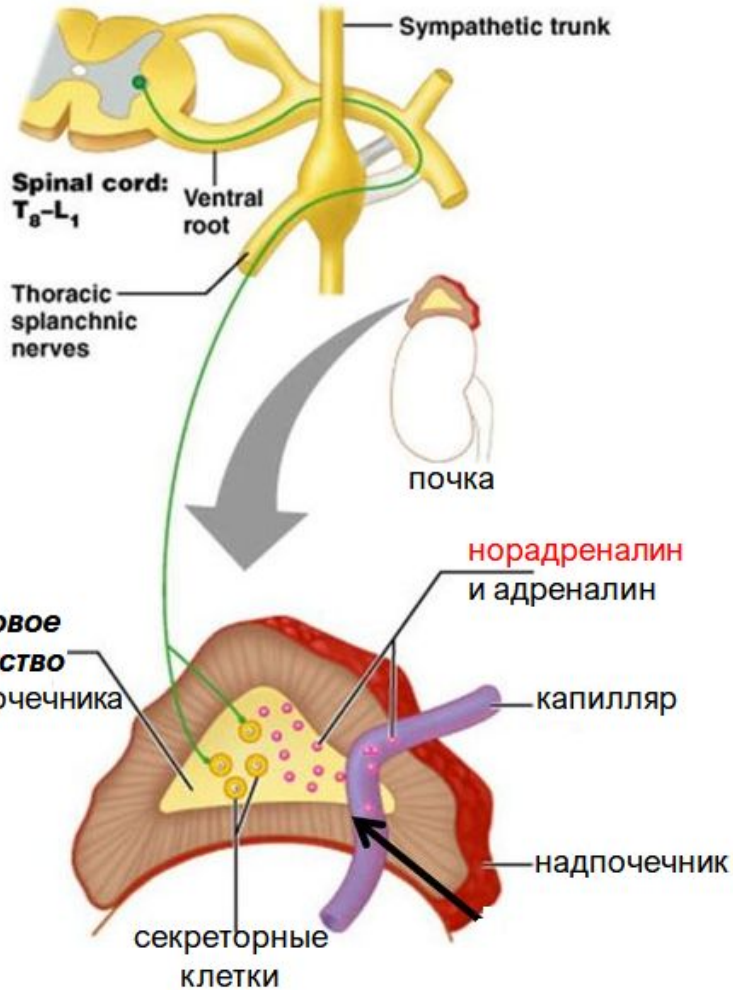
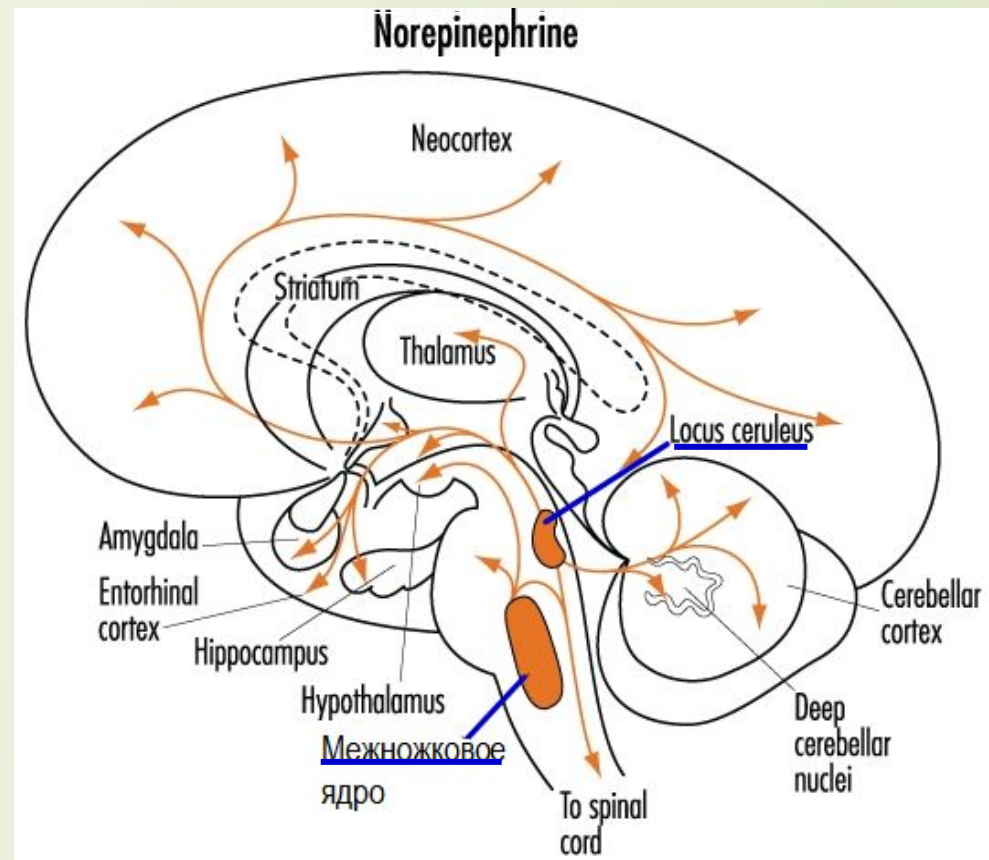
МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА
НАДПОЧЕЧНИКОВ

медиатор

Голубое пятно
(*Locus coeruleus*)

Межножковое ядро
(*Nucleus interpeduncularis*)

Постганглионарные волокна
симпатической НС



Норадреналин (НА) - *гормон*

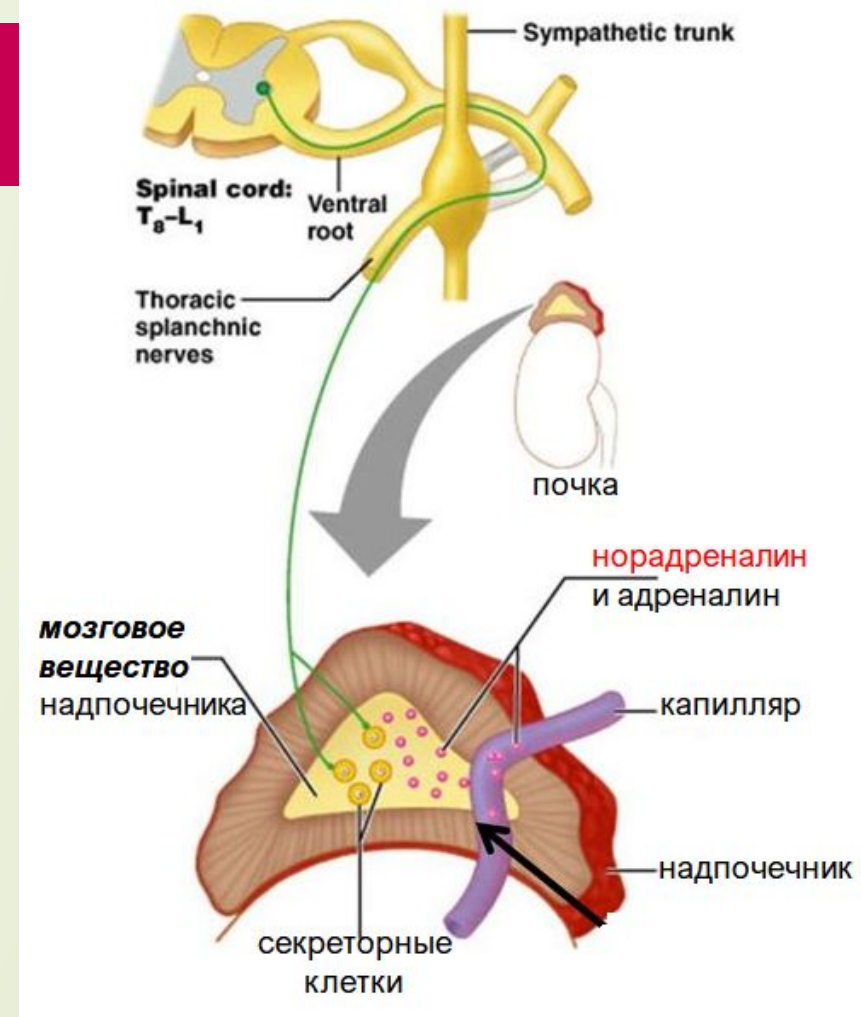
9

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

перераспределение крови

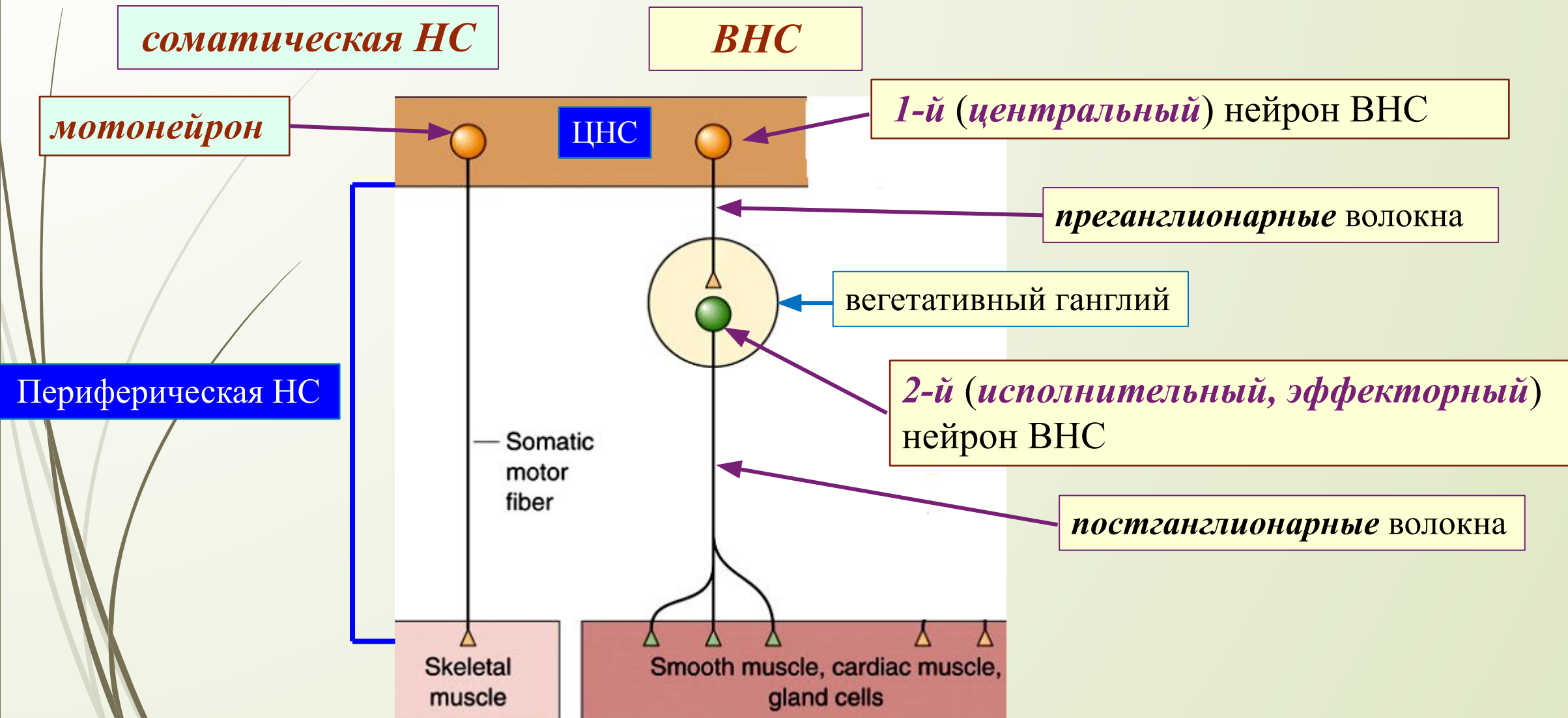
адреналин

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

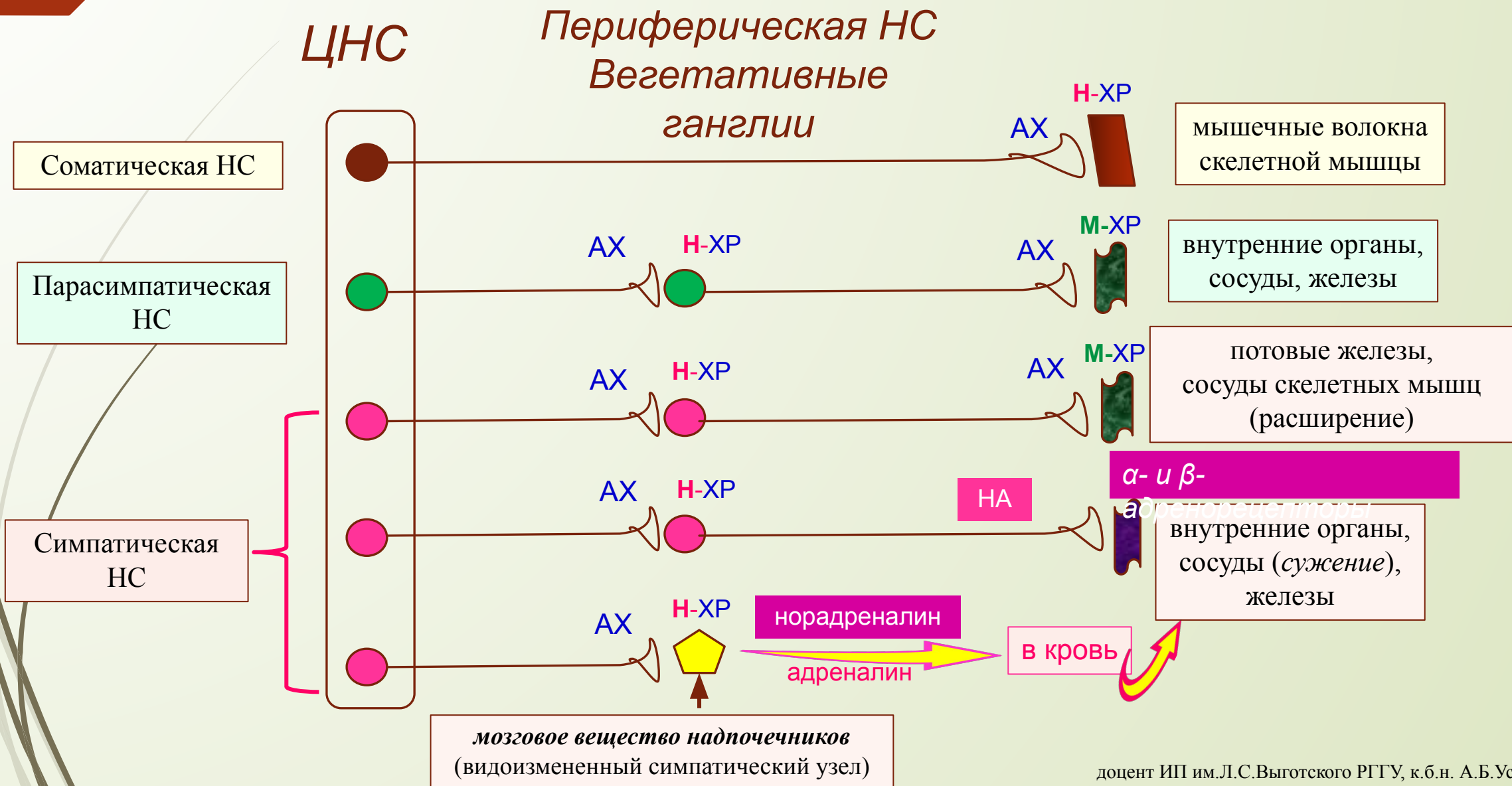


Отличия ВНС от соматической НС

10



Ацетилхолин – медиатор периферической НС



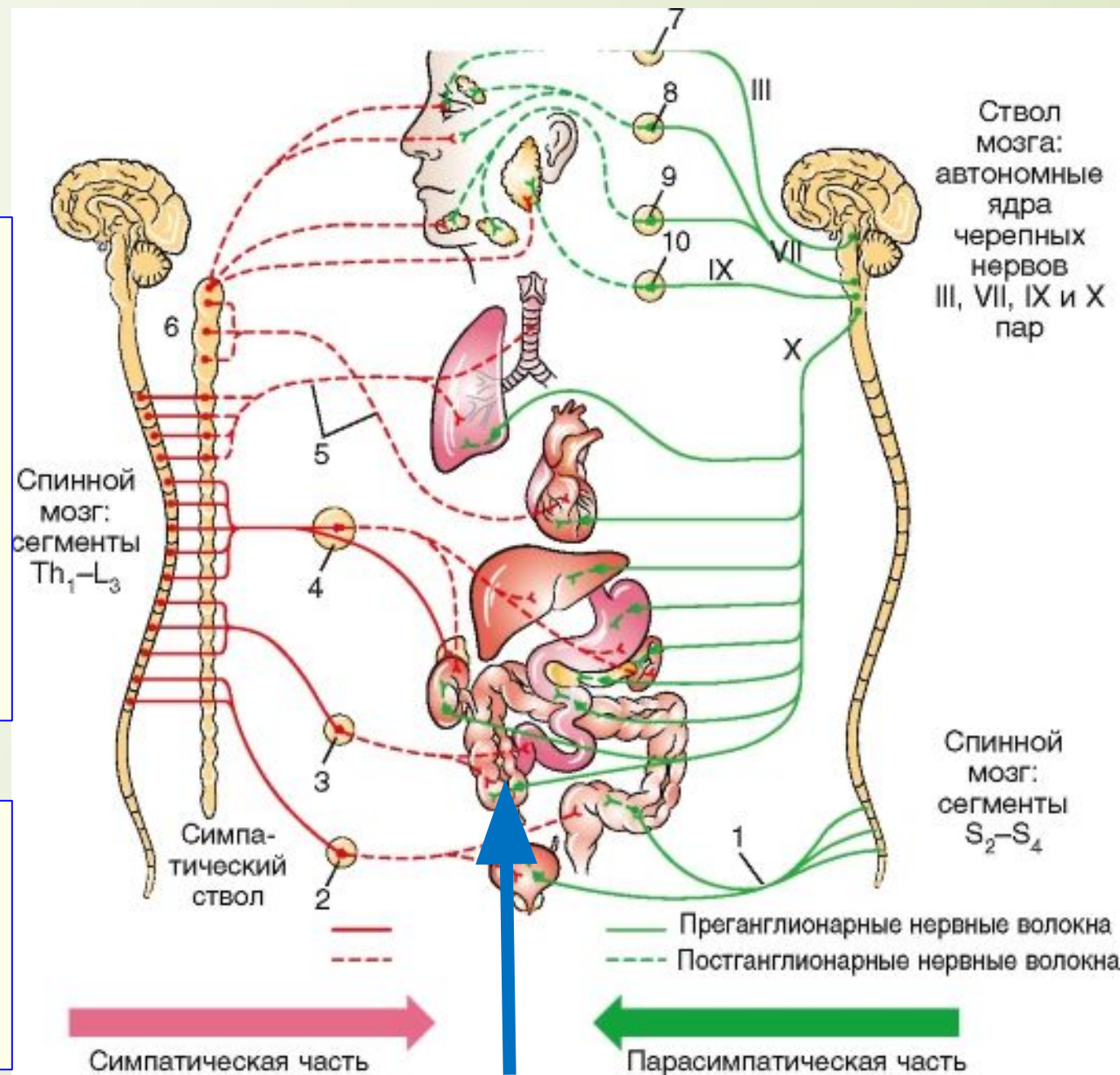
Отделы ВНС

12

- 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**.



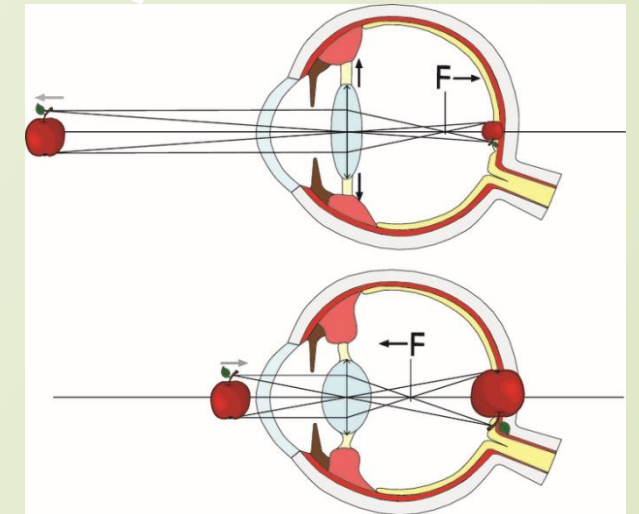
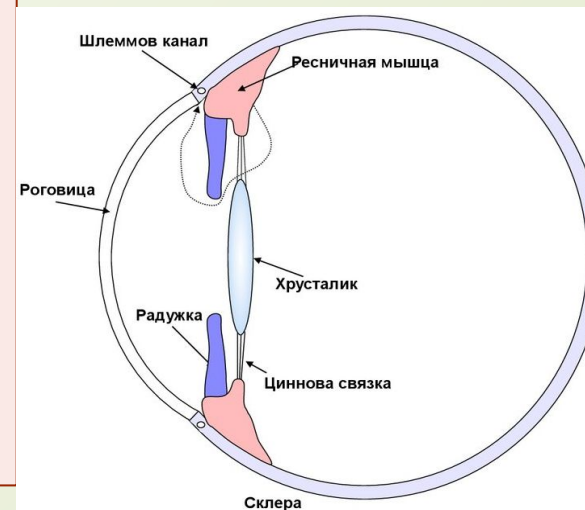
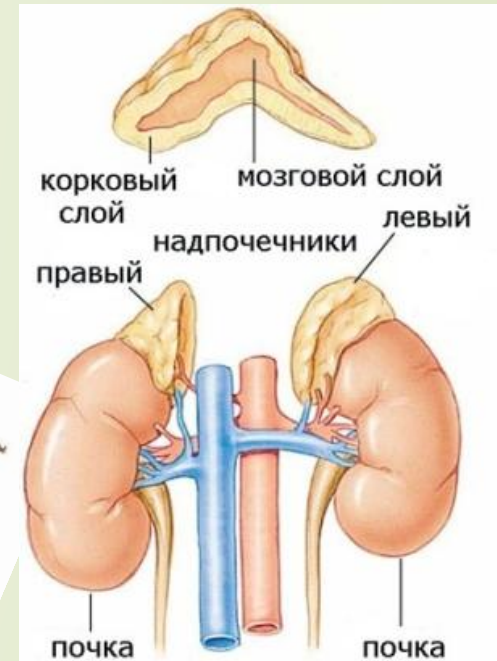
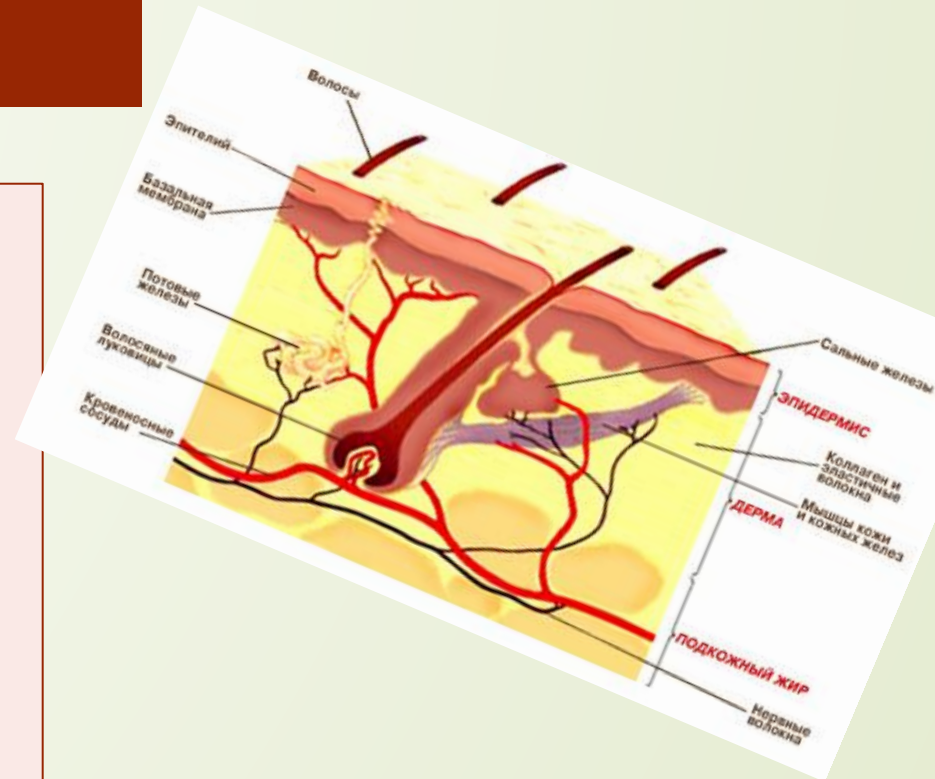
Метасимпатический отдел

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

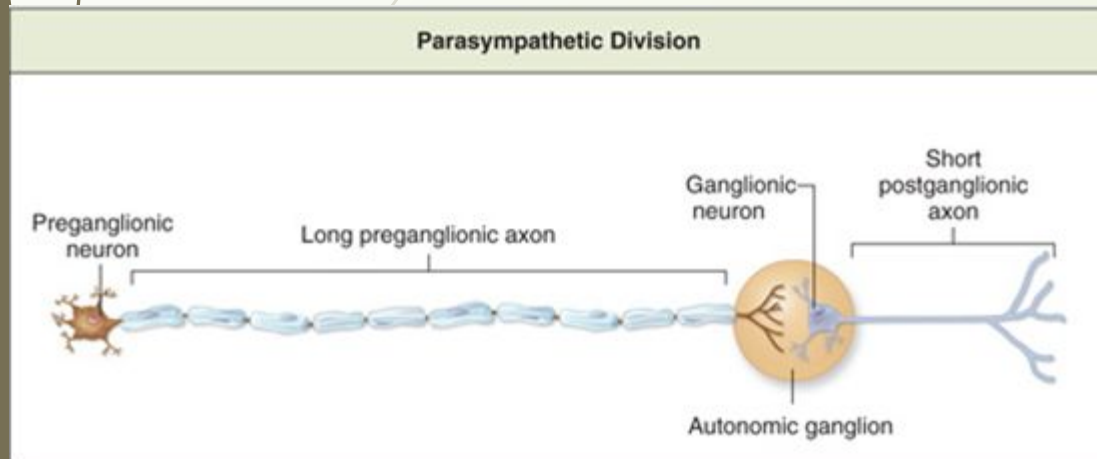
- исключения:

- 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

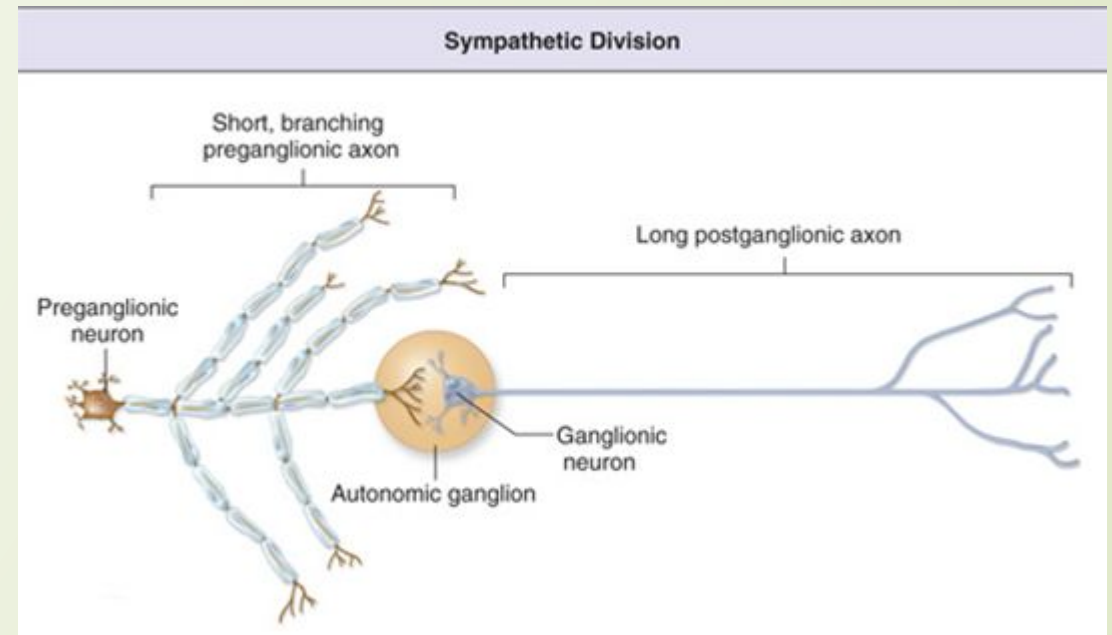


Парасимпатический ОТДЕЛ



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

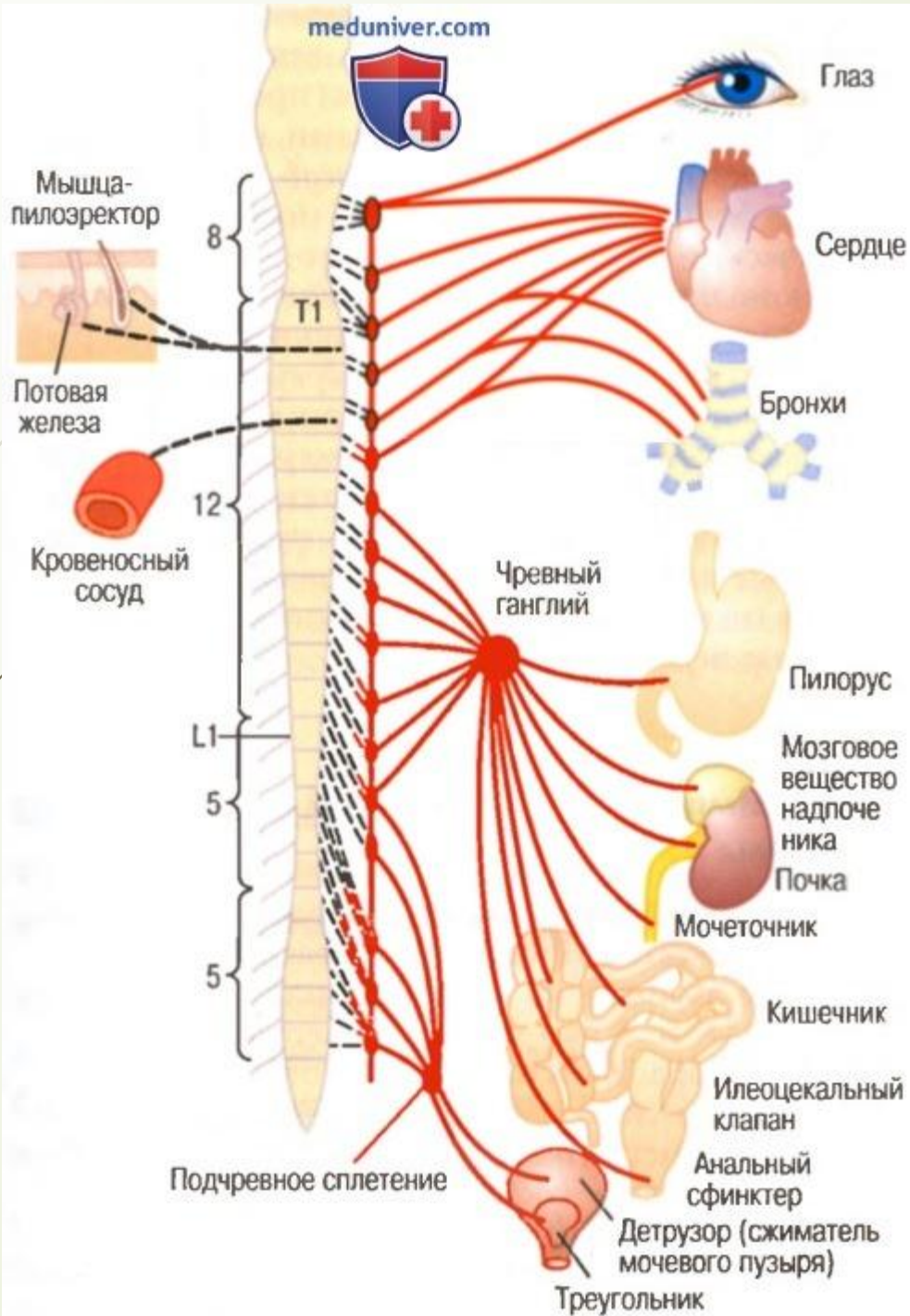
Симпатический ОТДЕЛ



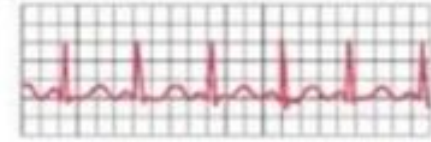
мобилизация организма для *активного взаимодействия* с внешней средой, что сопровождается *расходом* функциональных ресурсов → *дестабилизацией* показателей гомеостаза

Повторени

	<i>Симпатический</i> отдел	<i>Парасимпатический</i> 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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



нормальный сердечный ритм

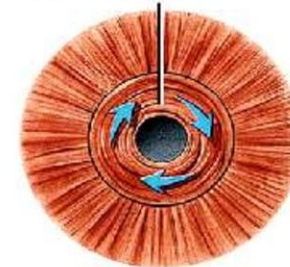


тахикардия (ускоренный ритм)

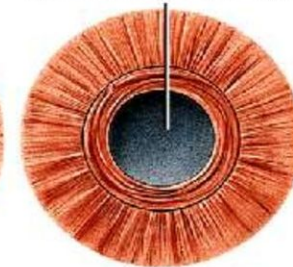


брадикардия (замедленный ритм)

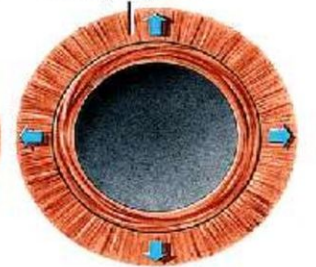
Сужение зрачка при сокращении циркулярных волокон радужки



Зрачок обычного размера



Расширение зрачка при сокращении радиальных мышц радужки



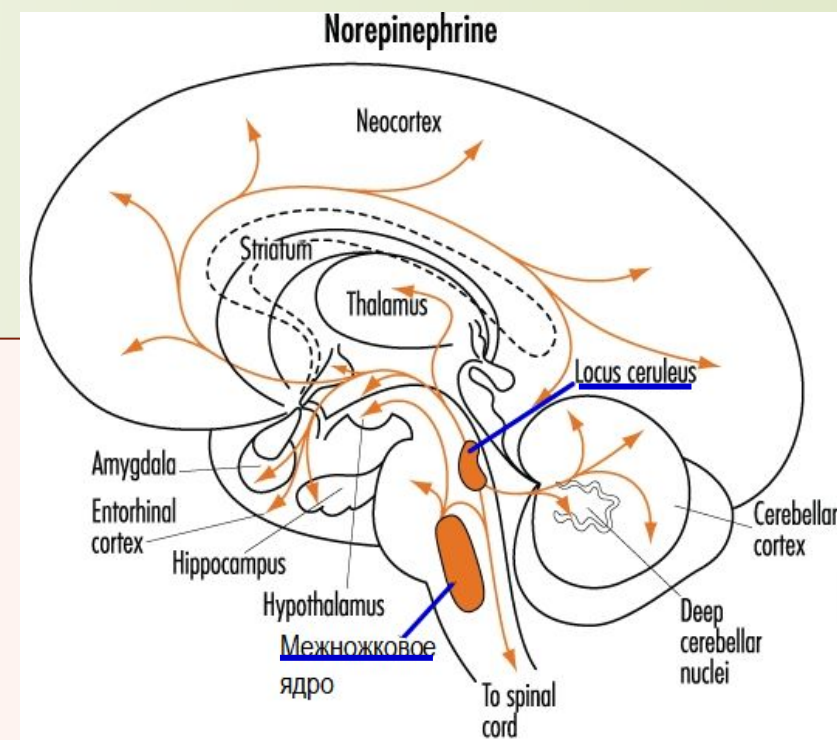
Норадреналин (НА) — медиатор ЦНС

✓ 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)

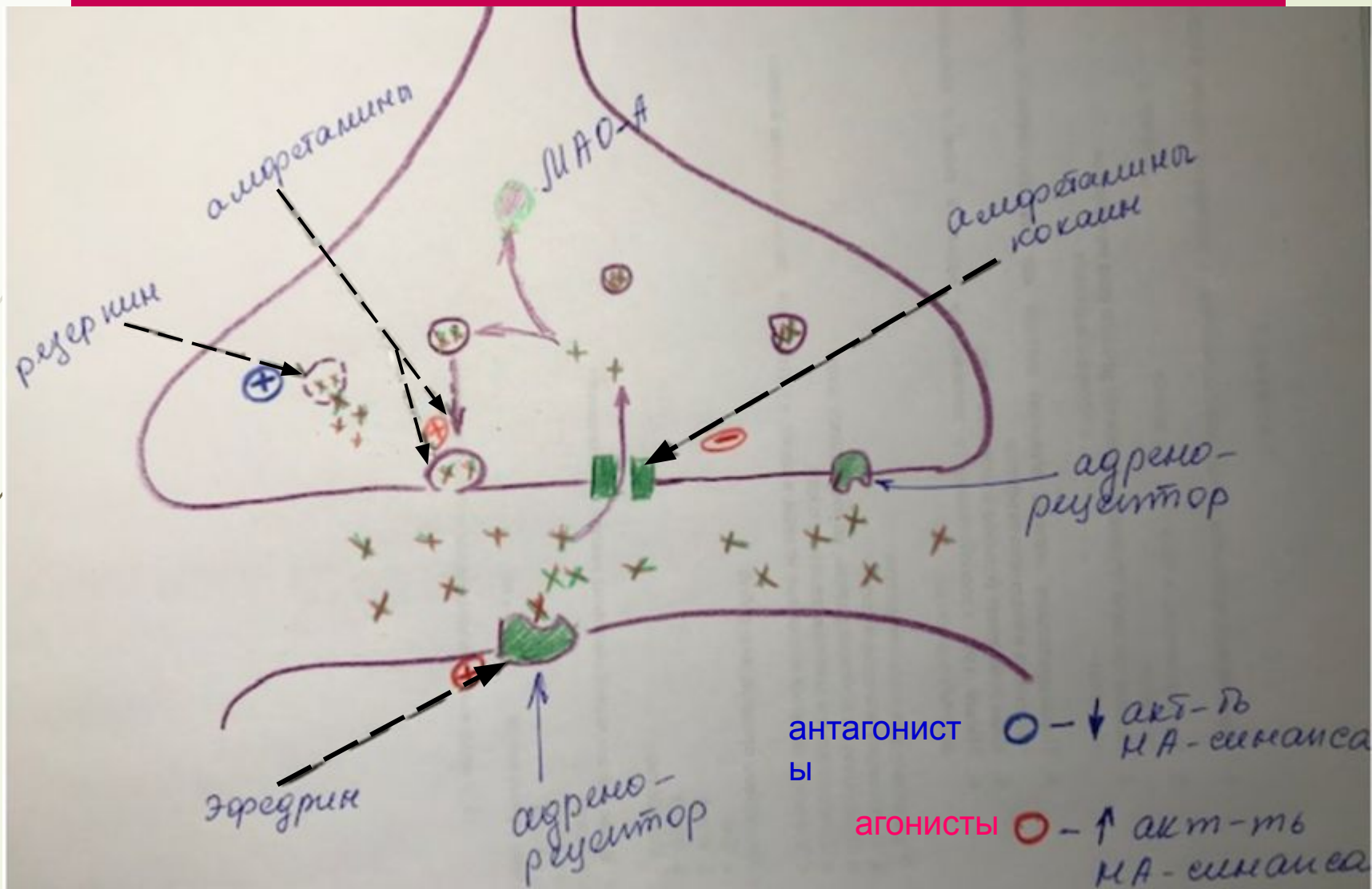
✓ Межножковое ядро (*Nucleus interpeduncularis*):

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



АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ НА

18



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

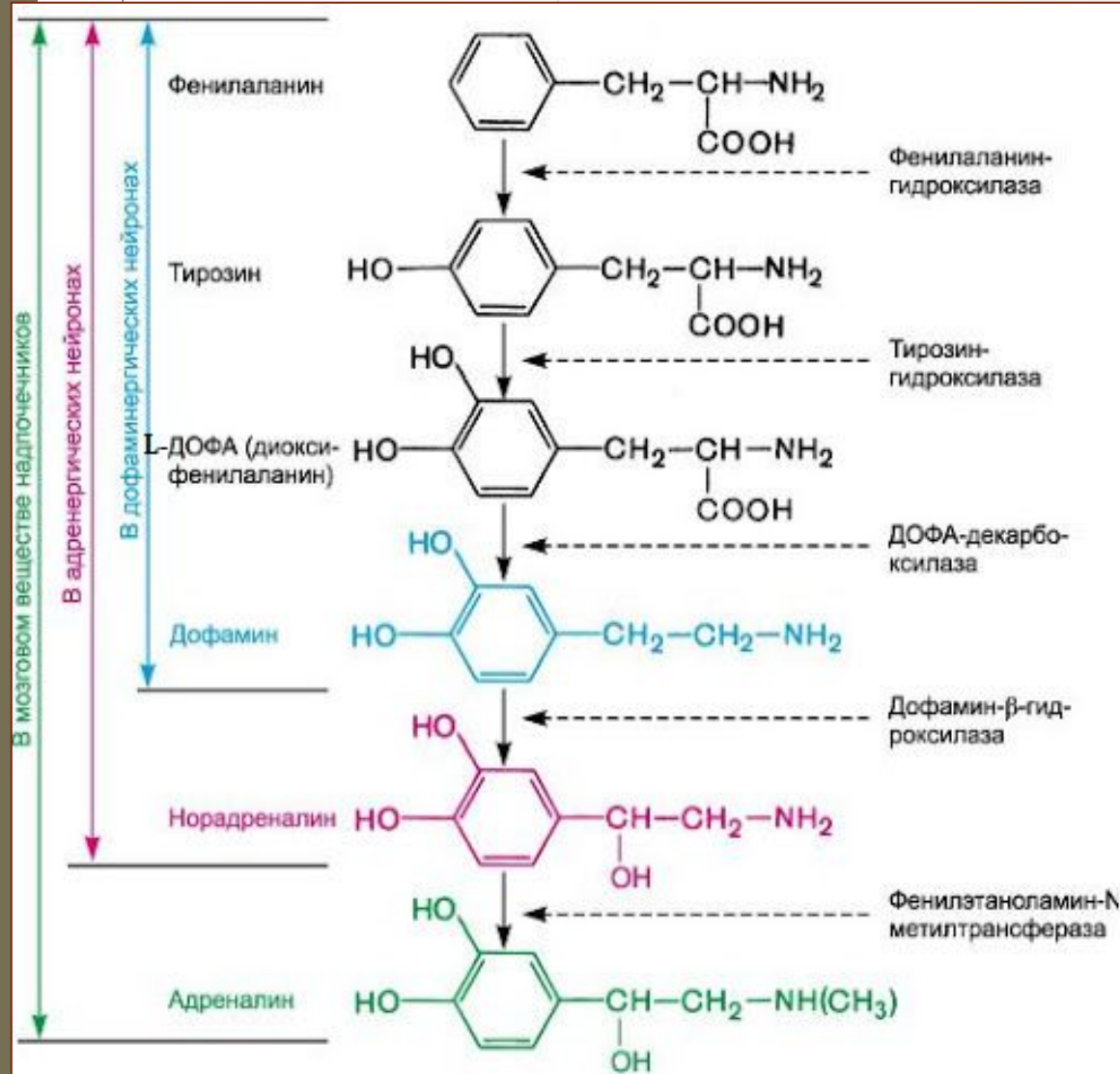
<https://www.youtube.com/watch?v=DaLgWHfWzo4>

Моноамины (МА)

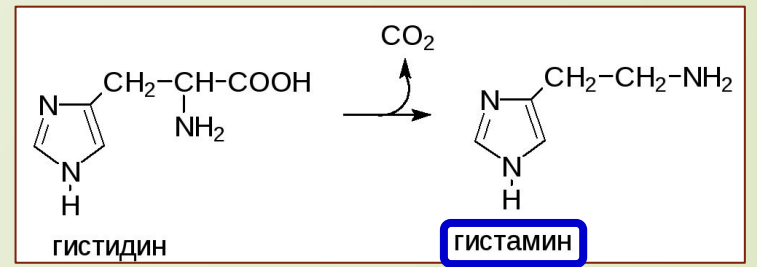
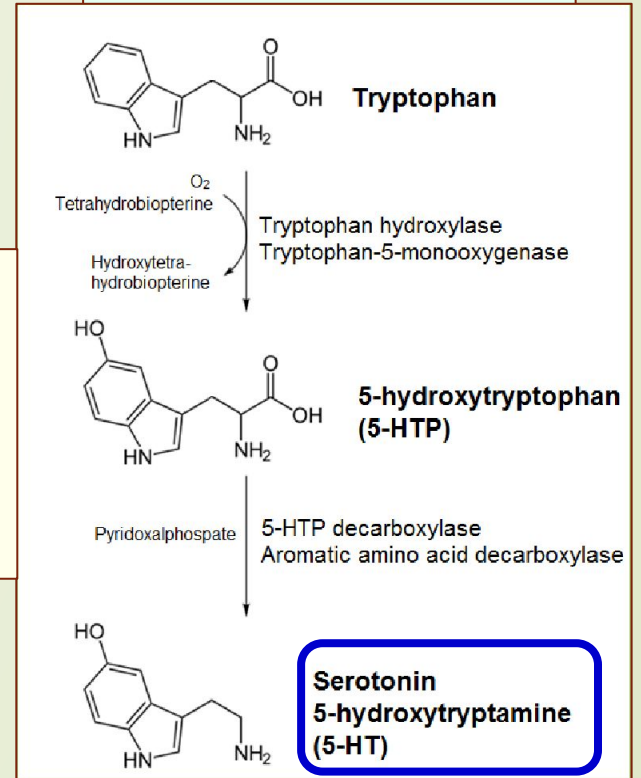
19

катехоламины

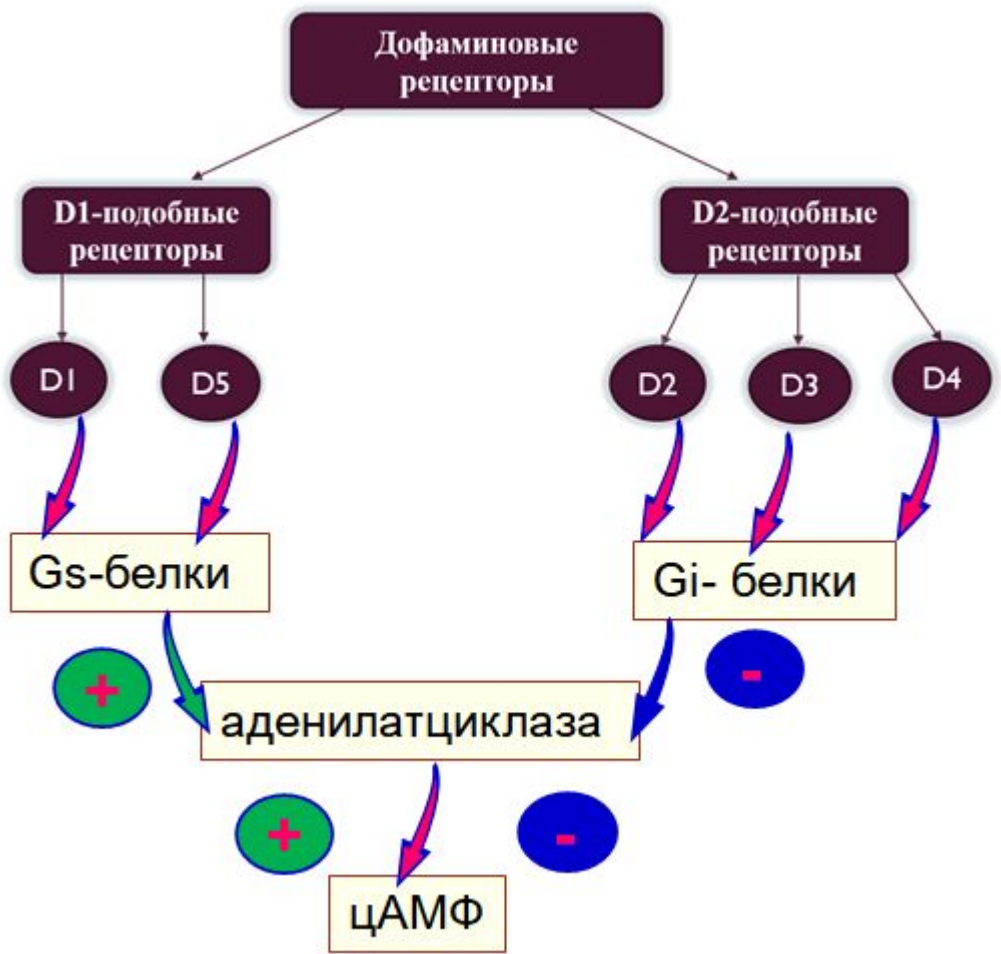
индоламины



Синтез и загрузка В
везикулы В
пресинаптическом
окончании



Дофамин (ДА, dopamine, DA)



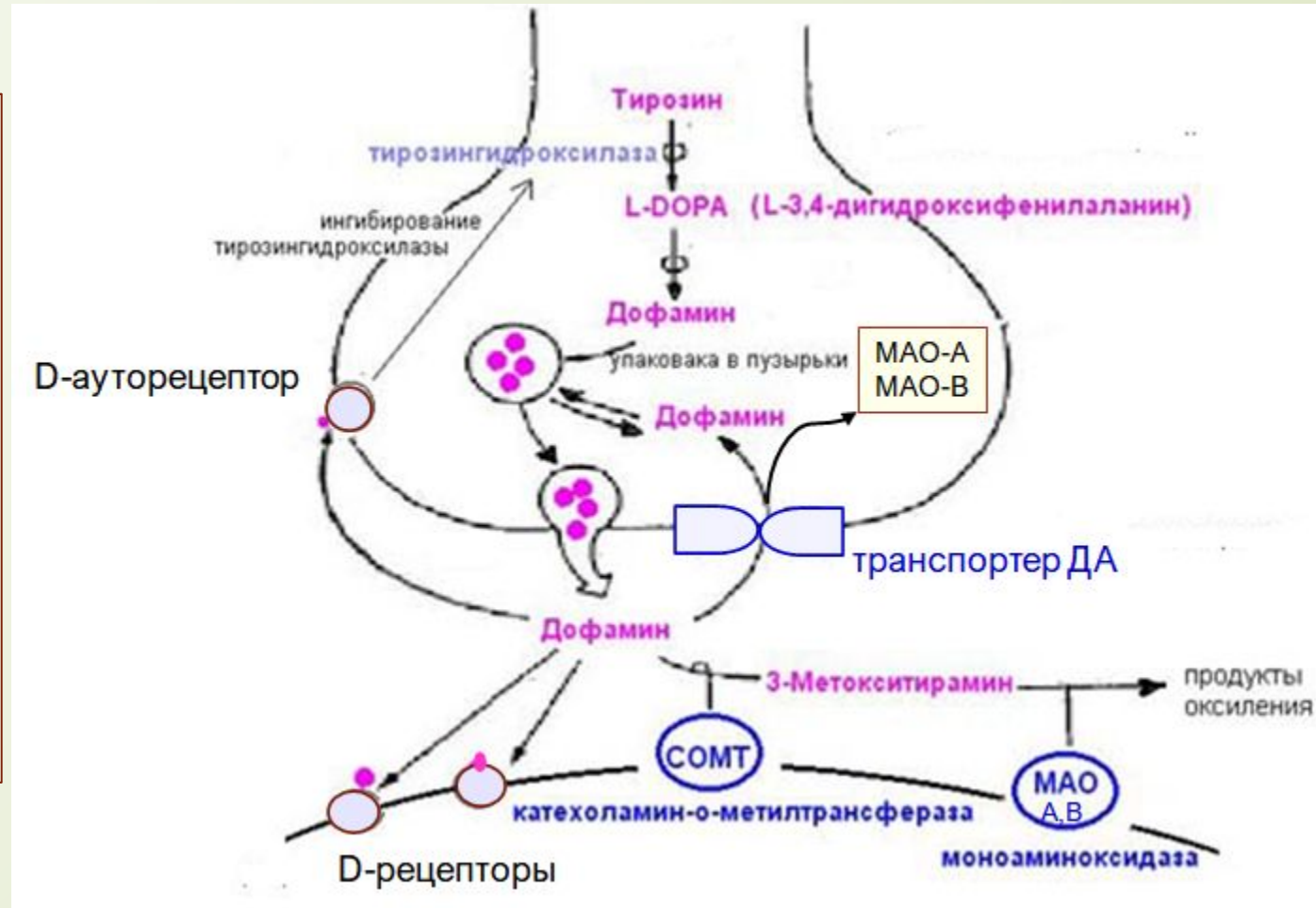
- ✓ **пять** типов ДА-рецепторов (D1-D5) – различаются:
 - строением,
 - сродством к ДА
 - локализацией в структурах мозга

- ✓ **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:

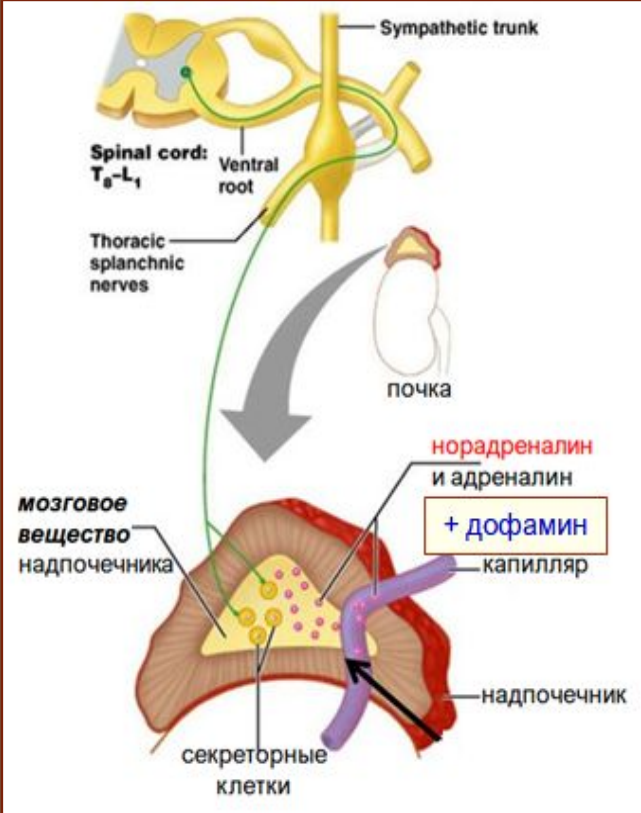
- ✓ *обратный захват* в пресинаптическую часть - **основной** путь
 - повторная загрузка в везикулы – **основной** путь
 - расщепление *MAO-A, MAO-B*
- ✓ *расщепление* в синаптической щели – ферменты *MAO-A, MAO-B, КОМТ*



Дофамин (ДА)

22

гормон
МОЗГОВОГО
вещества
надпочечников

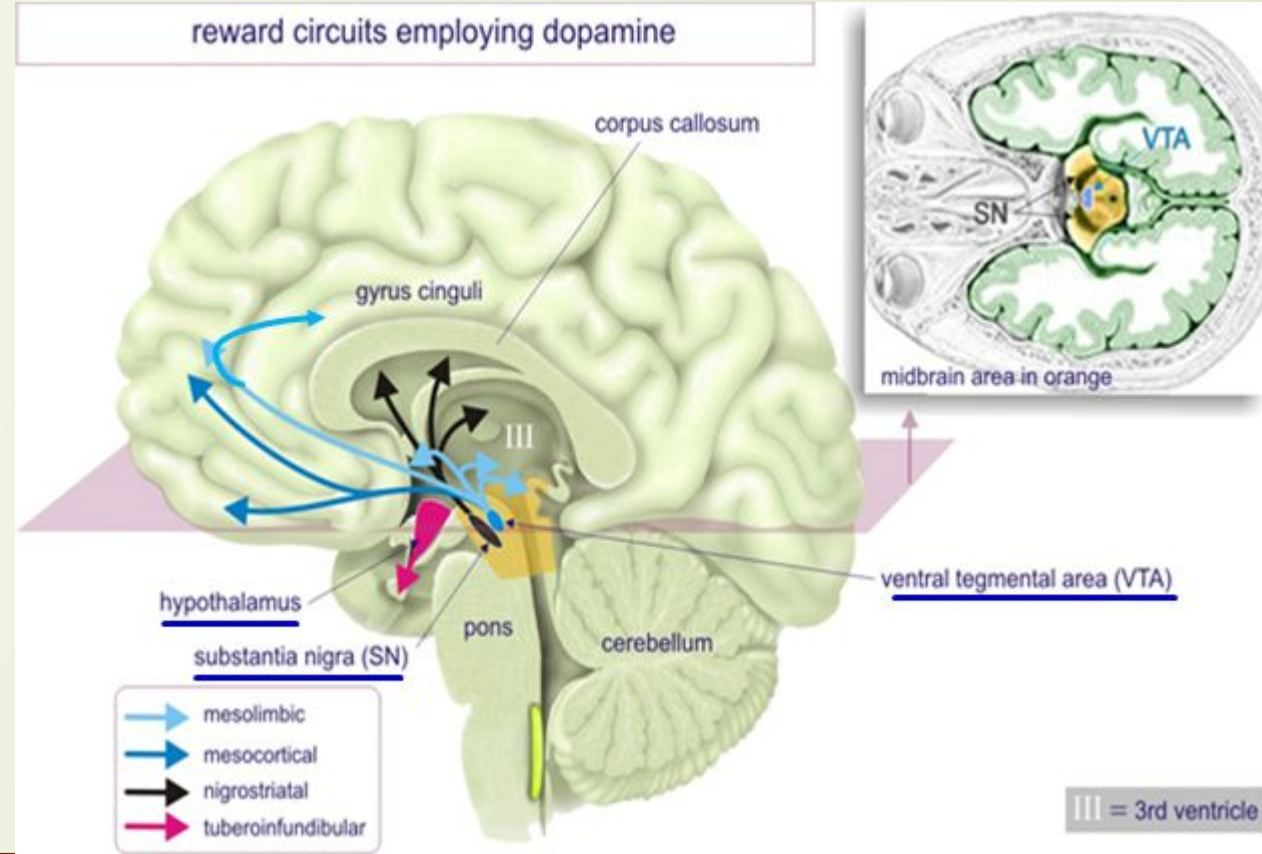


медиатор

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)

23

гормон

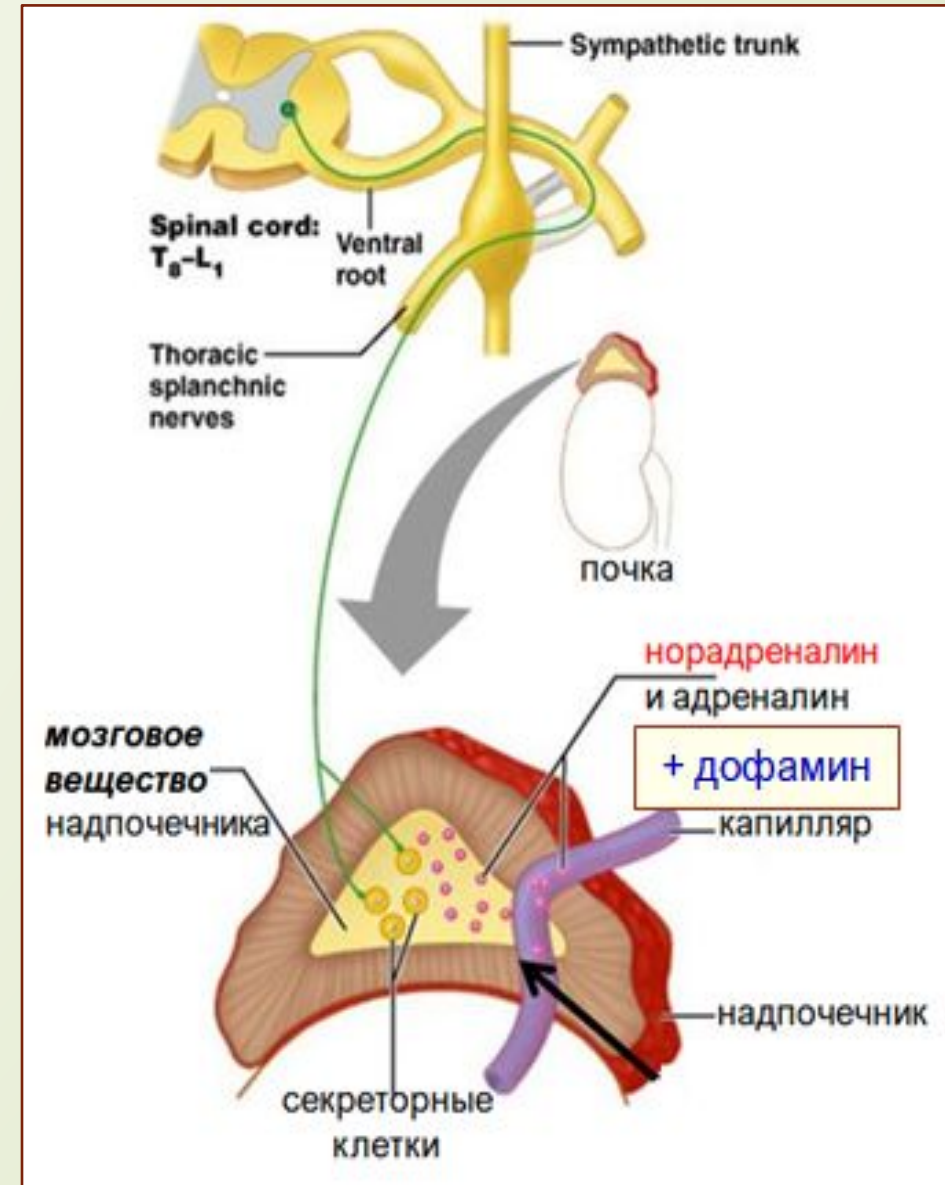
МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

✓ *эффекты* ДА:

- реализуются через α - и β -*адренорецепторы*

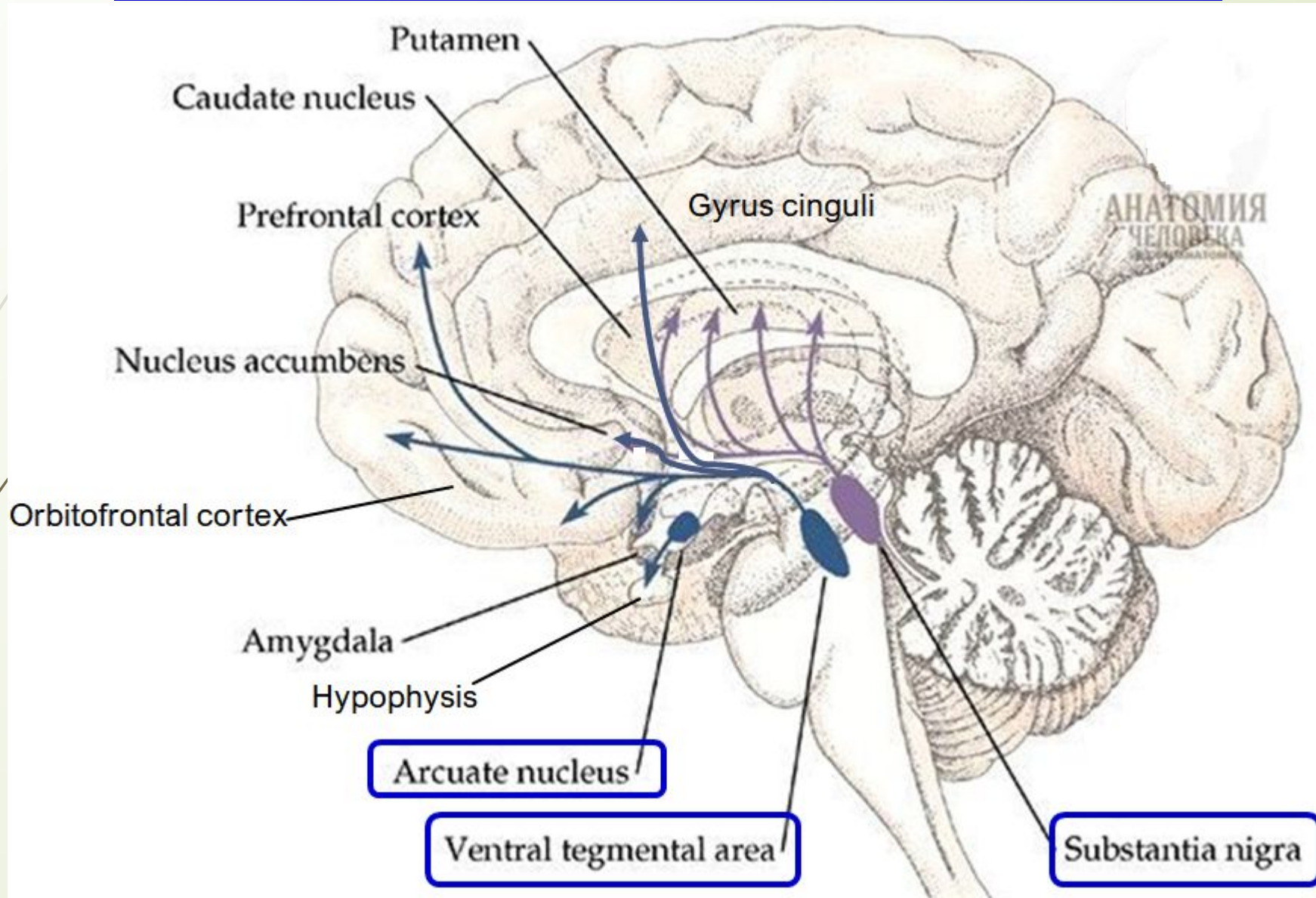
□ *сходны* с эффектами *НА-гормона* и медиатора *симпатической НС*,

- но выражены *слабее*



Дофаминергические проекции

24



Дофамин (ДА)

25

ДА – медиатор ЦНС

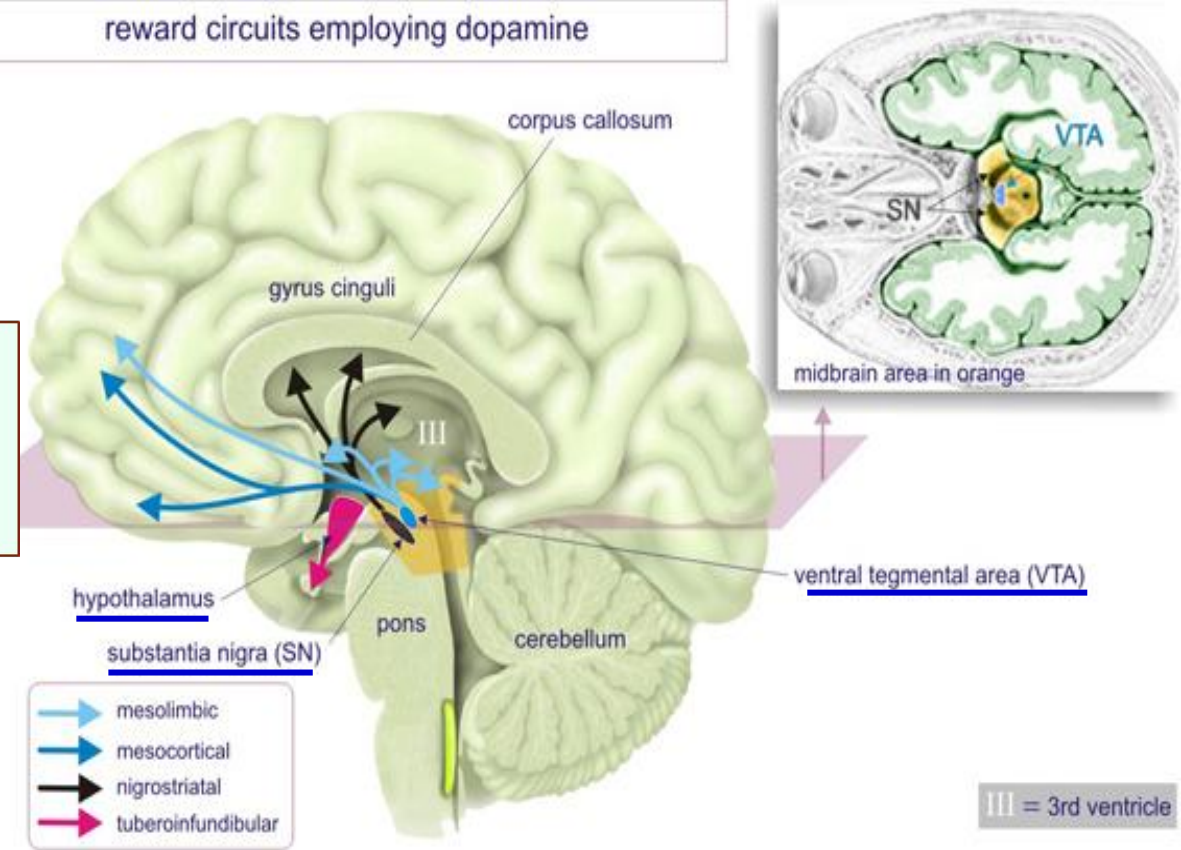
❖ аксоны ДА-нейронов образуют проекции к разным структурам ГМ, которые объединяют в четыре основные системы:

✓ *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)

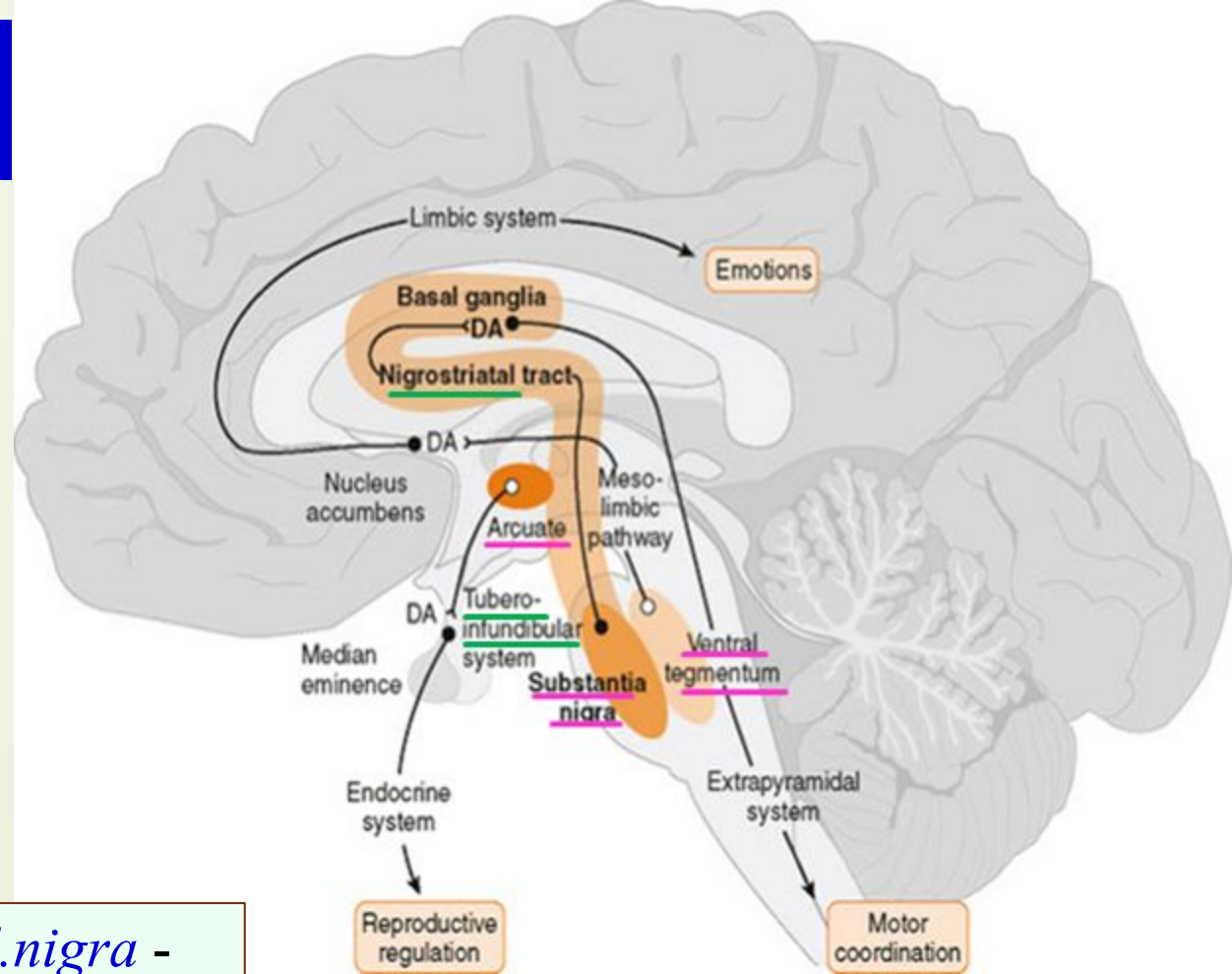
26

❖ **Тубероинфундибулярная** система – аксоны нейронов *n. arcuatus* → образуют синапсы с капиллярами 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)

27

❖ **Мезолимбическая** система - аксоны нейронов **VTA** – проекции в структуры лимбической системы

✓ проекции в **гипоталамус** и **миндалину**:

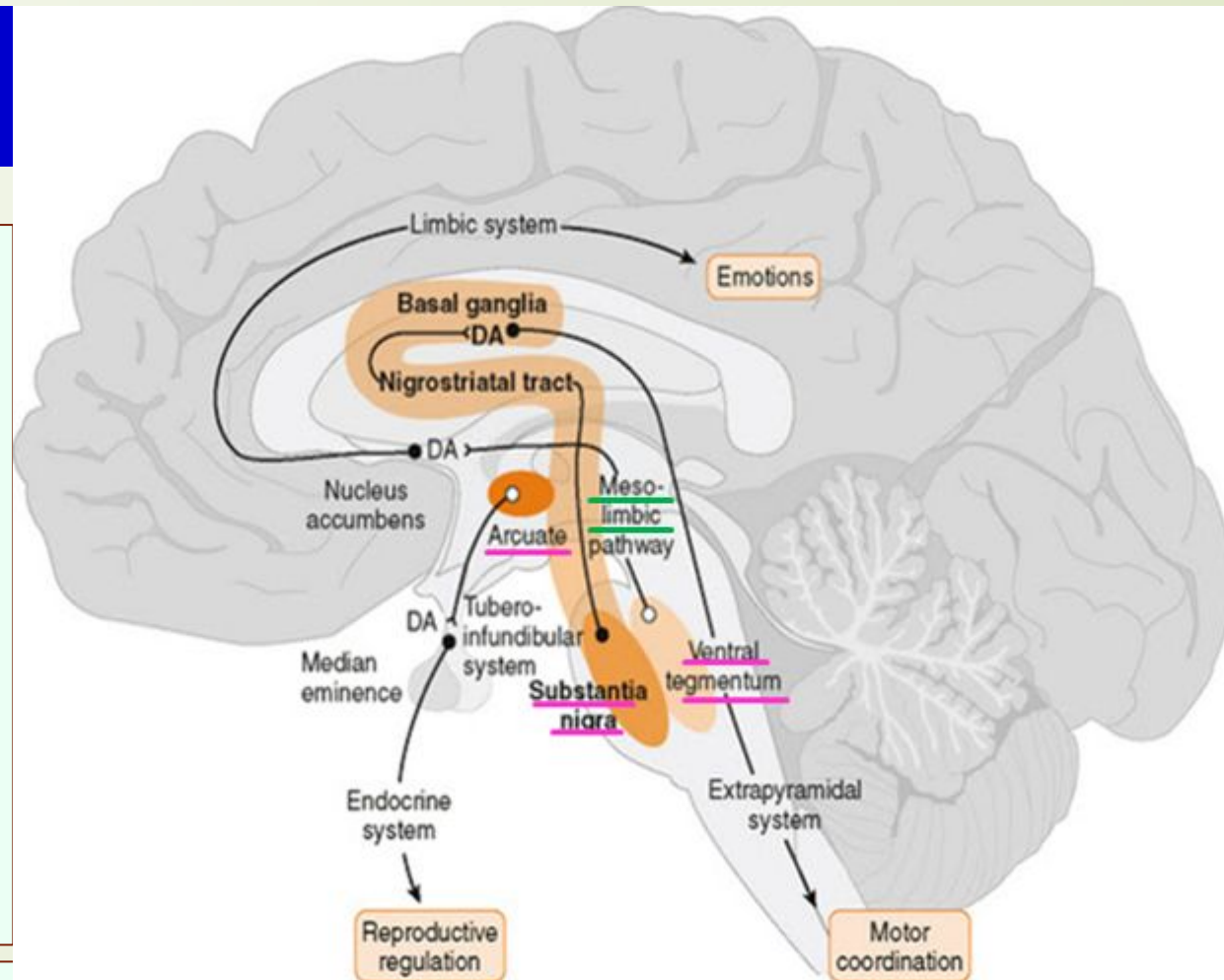
- снижение уровня тревожности
- снижение уровня пищевой потребности
- стимуляция полового поведения (*привязанность к половому партнеру*)
- стимуляция родительского поведения (*привязанность к детенышу*)

✓ проекции в **septum** и **n.accumbens**:

- положительные эмоции (радость, удовольствие, эйфория) при достижении цели (*вознаграждение за достижение цели*)

✓ проекции в **гиппокамп** и **поясную** извилину:

- положительные 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

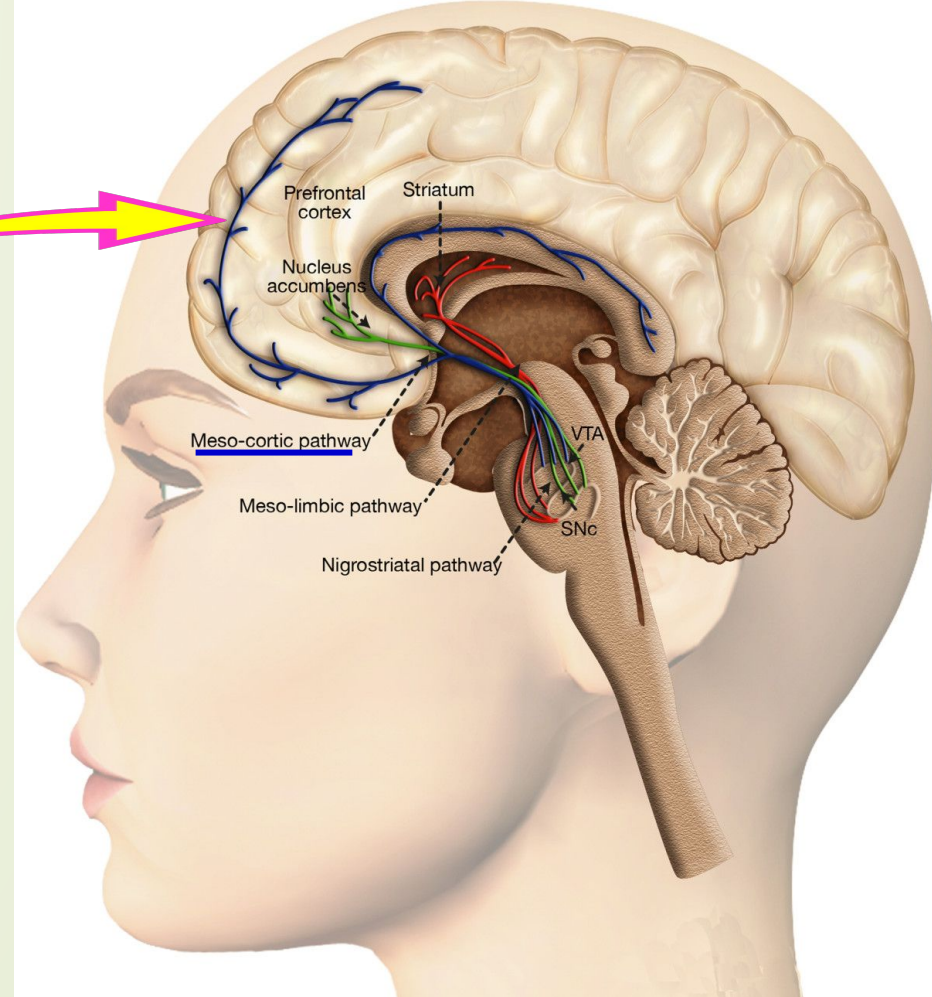
✓ процессы памяти и обучения

✓ 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

29

- ❖ **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

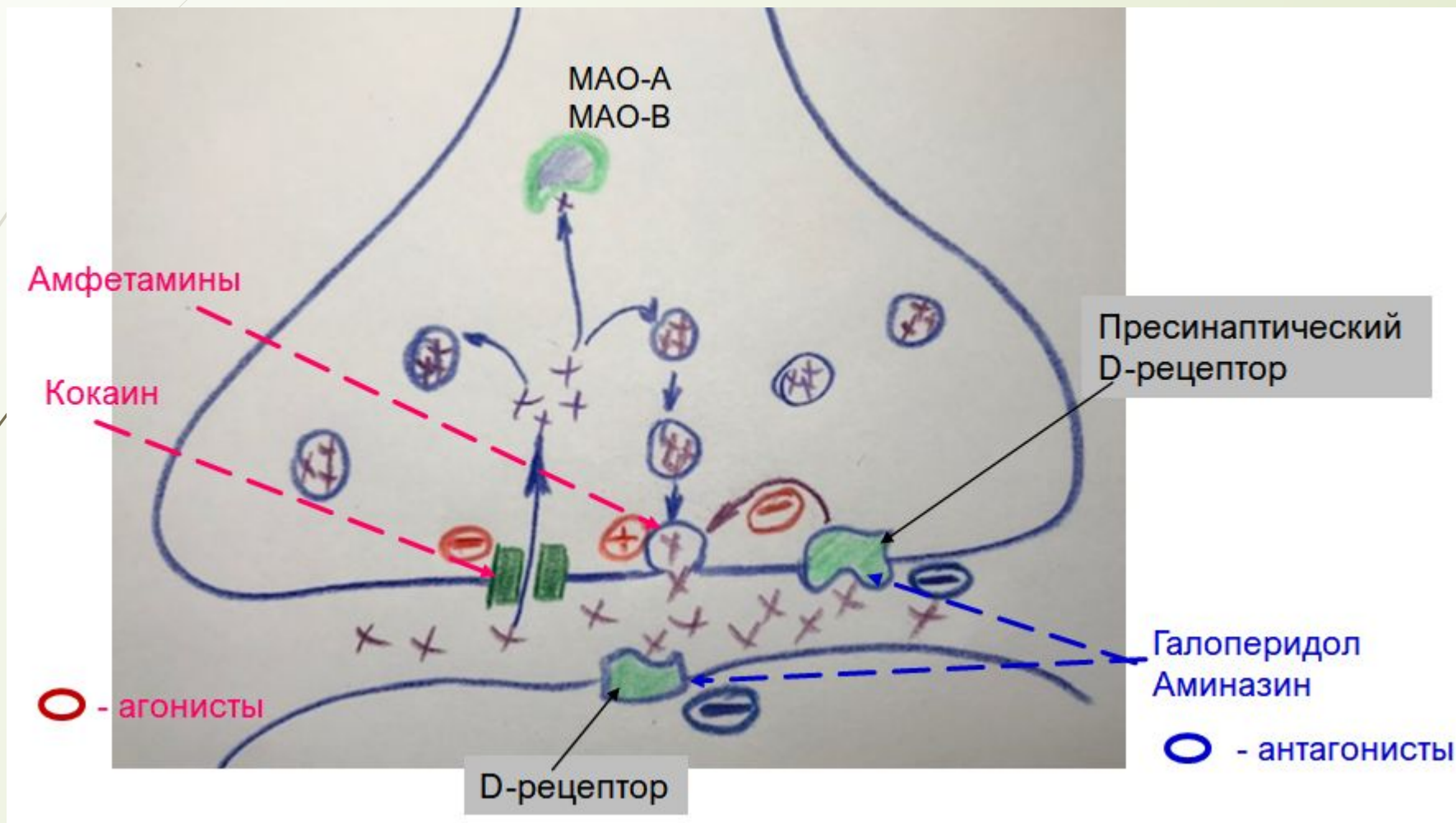
- ✓ **Дисбаланс** активности ДА-системы
 - **шизофрения**
- ✓ **Дефицит** активности ДА-системы
 - **депрессивные** расстройства

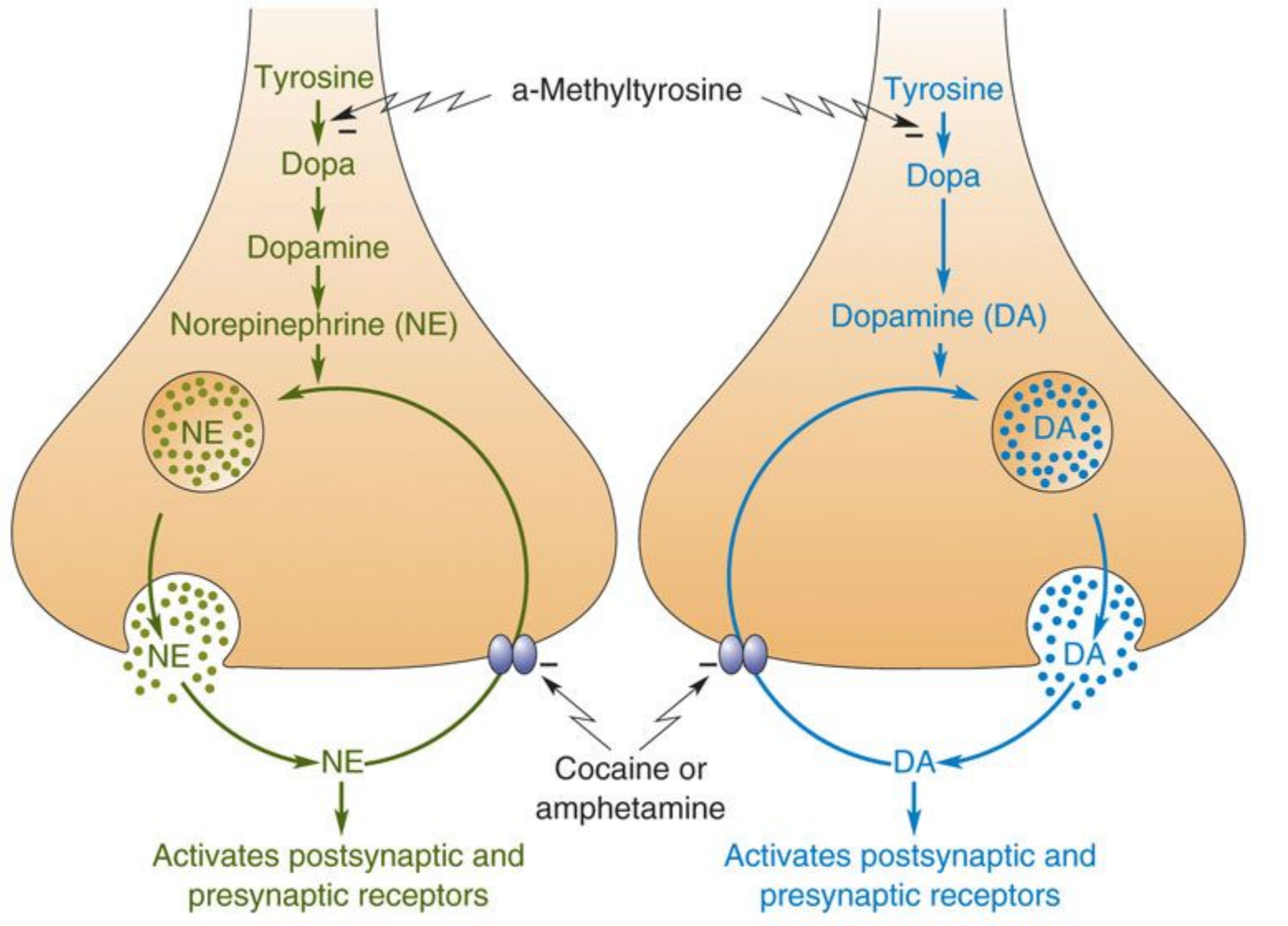
Симптомы болезни Паркинсона



АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ ДА

30





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

32

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

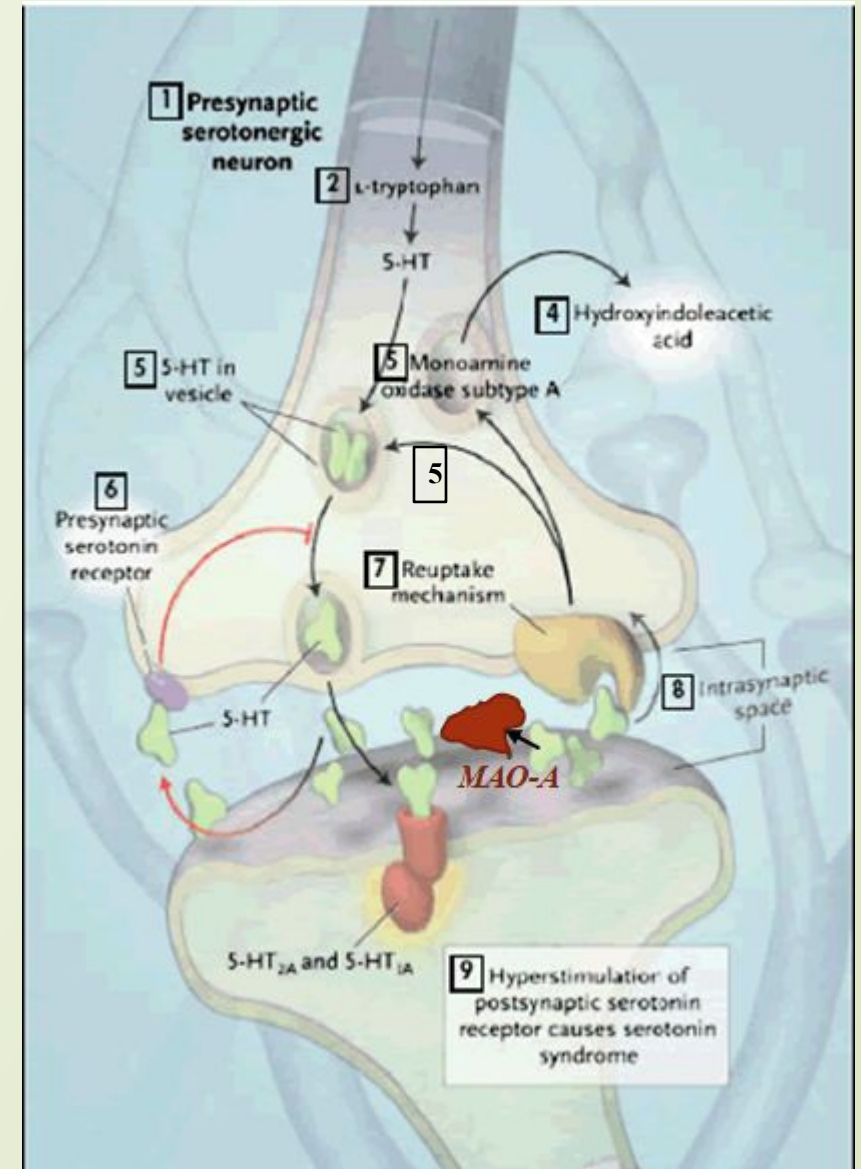
Тип	Механизм работы	Эффекты при активации	Генерируемый потенциал
5-НТ ₁	Gi/G0-связанный	↓ уровня цАМФ	Тормозящий
5-НТ ₂	Gq/G11-связанный	↑ уровня инозитол-3-фосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG)	Возбуждающий
5-НТ ₃	Лиганд-зависимый ионный канал, пропускающий натрий и калий	Деполаризация клеточной мембраны	Возбуждающий
5-НТ ₄	Gs-связанный	↑ уровня цАМФ	Возбуждающий
5-НТ ₅	Gi/G0-связанный	↓ уровня цАМФ	Тормозящий
5-НТ ₆	Gs-связанный	↑ уровня цАМФ	Возбуждающий
5-НТ ₇	Gs-связанный	↑ уровня цАМФ	Возбуждающий
5-НТ ₈	Метаботропный неутонченный	↑ внутриклеточного уровня кальция	Неизвестно

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

33

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)

34

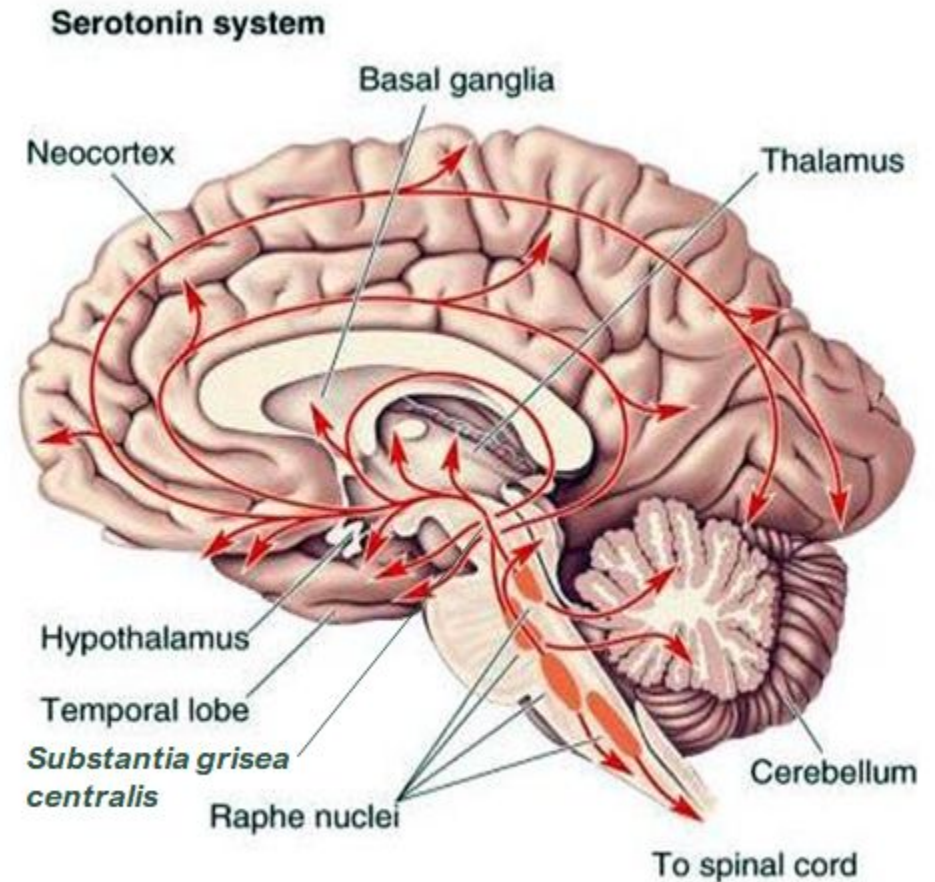
тканевой гормон

выбрасывается из
тромбоцитов при
повреждении
стенок
кровеносных
сосудов

медиатор

ядра шва
(*Raphe nuclei*)
ствола ГМ

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

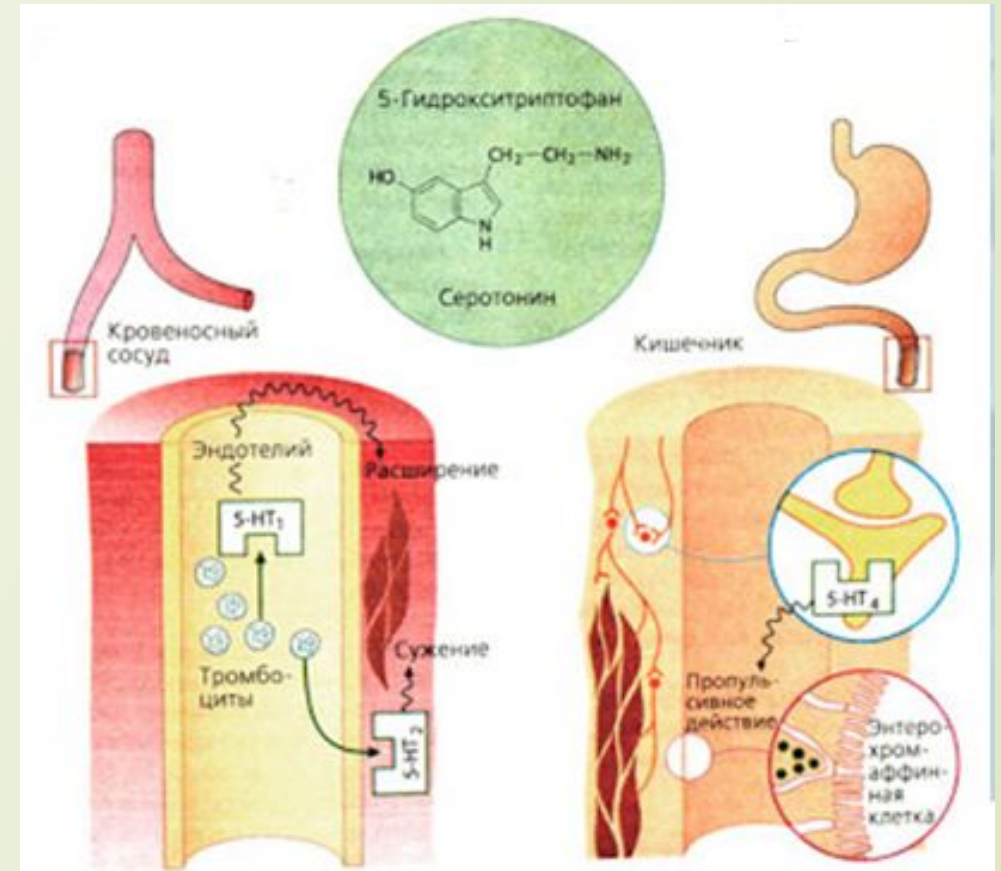


Серотонин (СТ)

35

тканевой гормон

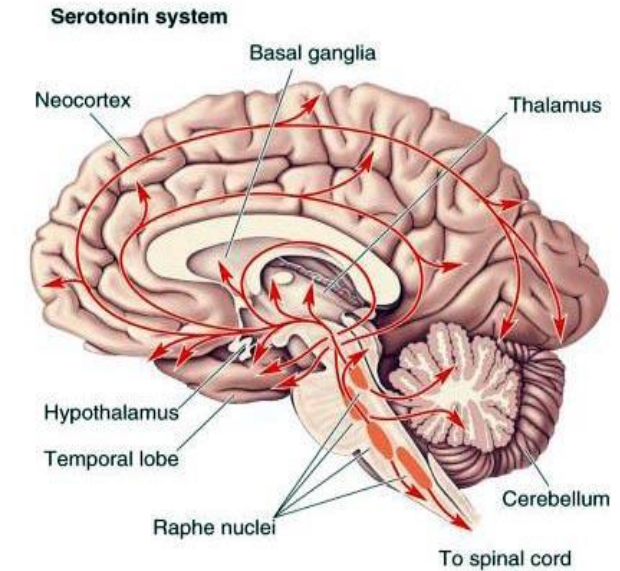
- ❖ выбрасывается из разрушившихся *тромбоцитов* при *повреждении* стенок кровеносных сосудов
- ❖ обеспечивает *повышение* тонуса гладких мышц:
 - сужение кровеносных сосудов
 - повышение артериального давления
 - стимуляция моторики кишечника
 - повышение тонуса стенок матки
 - сужение бронхов
- ❖ *другие*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



Серотонин (СТ)

Медиатор ЦНС

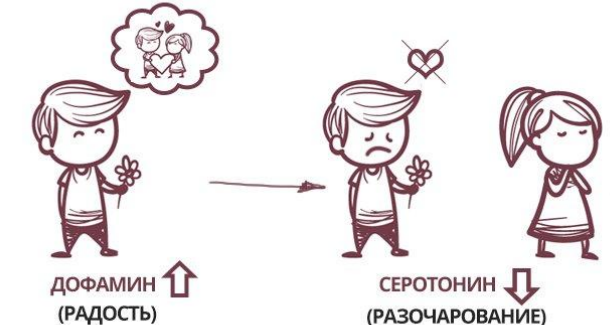
- ✓ центры сна → общее торможение ЦНС
- ✓ тормозный контроль сенсорных потоков → процессы внимания
- ✓ компонент антиноцицептивной системы
- ✓ контроль центра терморегуляции
- ✓ контроль функций эндокринной системы
- ✓ *торможение* центров страха и тревоги → снижение тревожности
- ✓ *стимуляция* центров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



МОТИВАЦИЯ (УДОВОЛЬСТВИЕ)
ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА



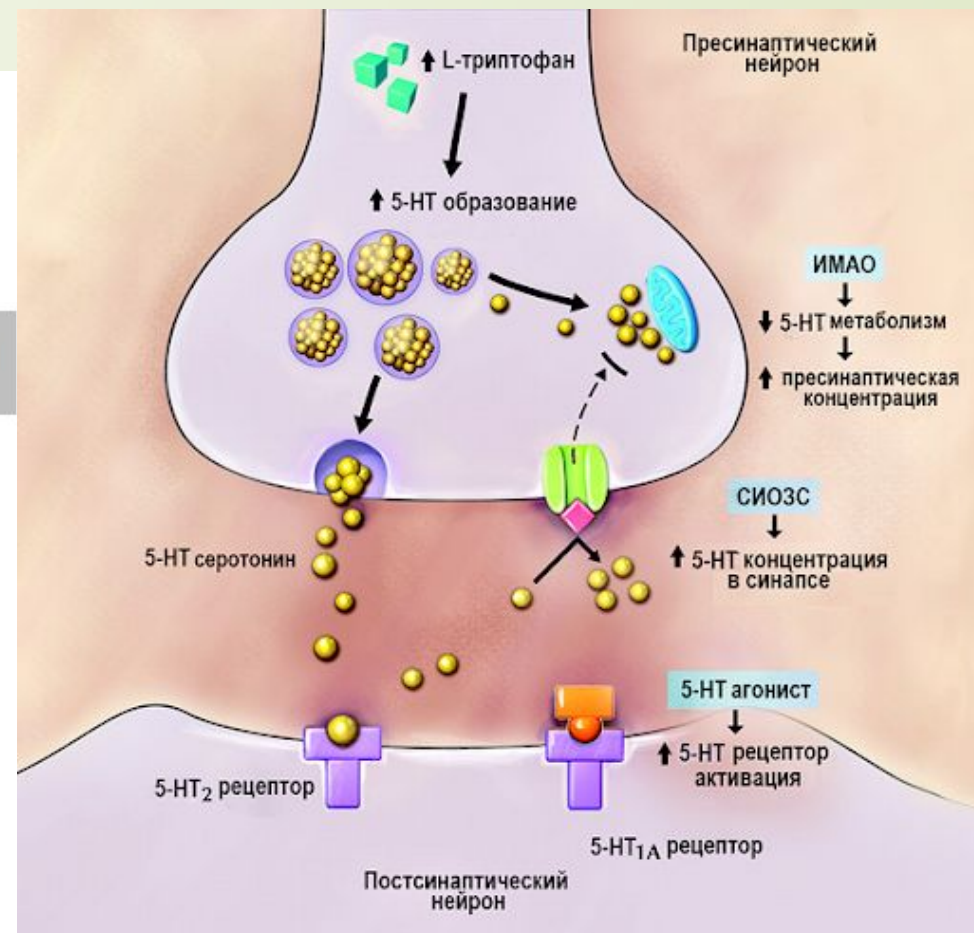
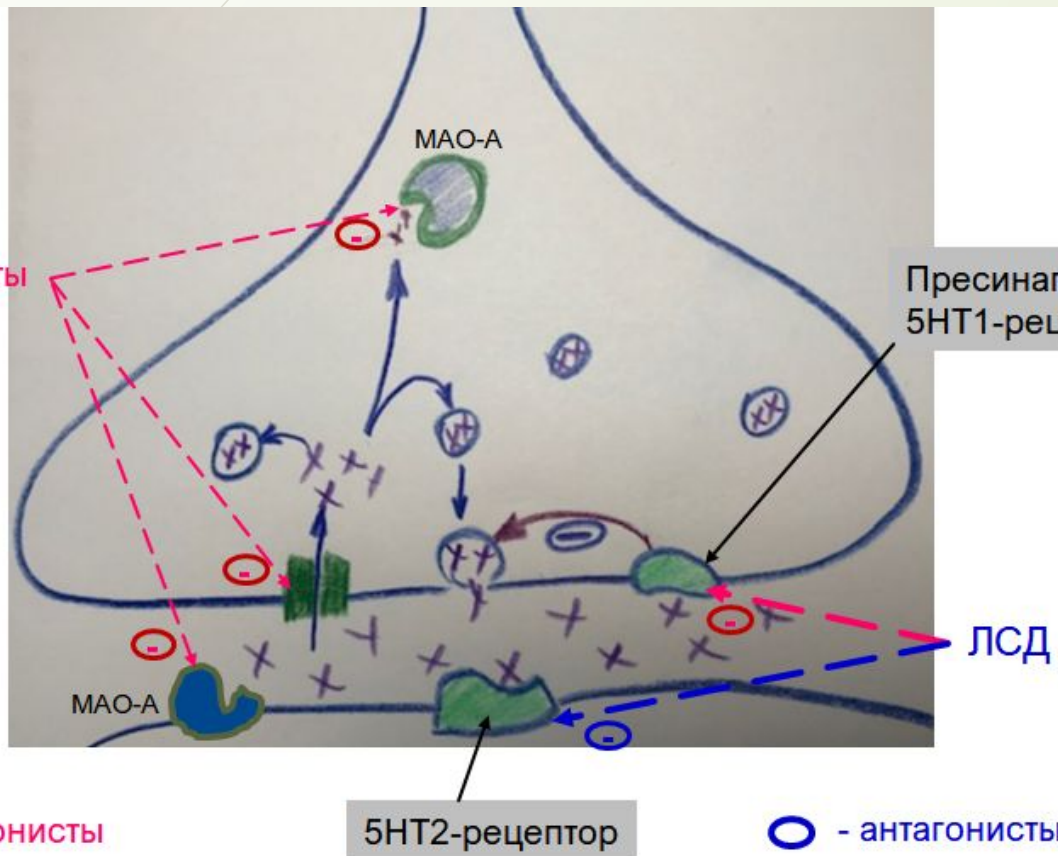
РЕЗУЛЬТАТ (УДОВОЛЬСТВИЕ)
ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА



Агонисты и антагонисты СТ

37

антидепрессанты



Моноамины (МА)

38

