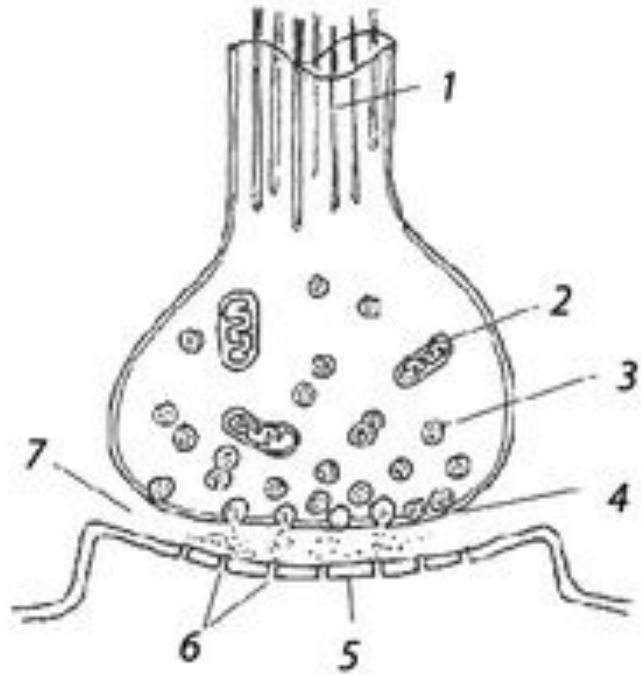


Строение синапса и его медиаторы. Виды синапсов



Возбуждение с нервного волокна на нервную, мышечную и железистую клетку передается посредством специального структурного образования — синапса.

Синапс — структура, обеспечивающая проведение сигнала от одной клетки к другой. Термин был введен английским физиологом Ч. Шеррингтоном в 1897 г.

Строение синапса

Синапсы состоят из трех основных элементов: пресинаптической мембраны, постсинаптической мембраны и синаптической щели (рис. 1).

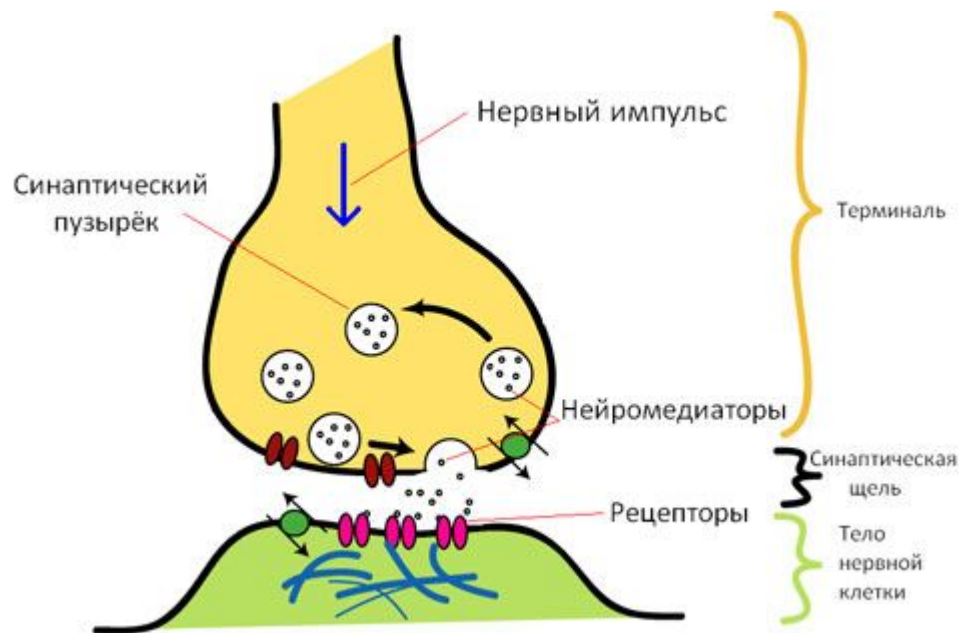
Рис. 1. Строение синапса: 1 — микротрубочки; 2 — митохондрии; 3 — синаптические пузырьки с медиатором; 4 — пресинаптическая мембрана; 5 — постсинаптическая мембрана; 6 — рецепторы; 7 - синаптическая щель

Понятие и физиология химических и электрических синапсов

Синапс — это специализированная структура, обеспечивающая межклеточную передачу сигналов электрической и (или) химической природы.

С помощью синапсов передается информация от рецепторных клеток на дендриты чувствительных нейронов, с одной **нервной клетки** на другую, с нервной клетки на волокно скелетной мышцы, железистые и другие эффекторные клетки. Через синапсы могут оказываться возбуждающие или тормозные влияния на клетки, активироваться или подавляться их метаболизм и другие функции.

Термин «синапс» ввел И. Шеррингтон в 1897 г. В настоящее время синапсами называют специализированные функциональные контакты между возбудимыми клетками (нервными, мышечными, секреторными), служащие для передачи и преобразования нервных импульсов.



Некоторые элементы синапсов могут иметь и другие названия. Например, синаптическая бляшка — это синапс между нейронами, концевая пластинка — постсинаптическая мембрана нервно-мышечного синапса, моторная бляшка — пресинаптическое окончание аксона на мышечном волокне.

Пресинаптическая мембрана покрывает расширенное нервное окончание, которое представляет собой нейросекреторный аппарат. В пресинаптической части находятся пузырьки и митохондрии, обеспечивающие синтез медиатора. Медиаторы депонируются в гранулах (пузырьках).

Постсинаптическая мембрана — утолщенная часть мембраны клетки, с которой контактирует пресинаптическая мембрана. Она имеет ионные каналы и способна к генерации потенциала действия. Кроме того, на ней расположены специальные белковые структуры — рецепторы, воспринимающие действие медиаторов.

Синаптическая щель представляет собой пространство между пресинаптической и постсинаптической мембранами, заполненное жидкостью, близкой по составу к плазме крови.

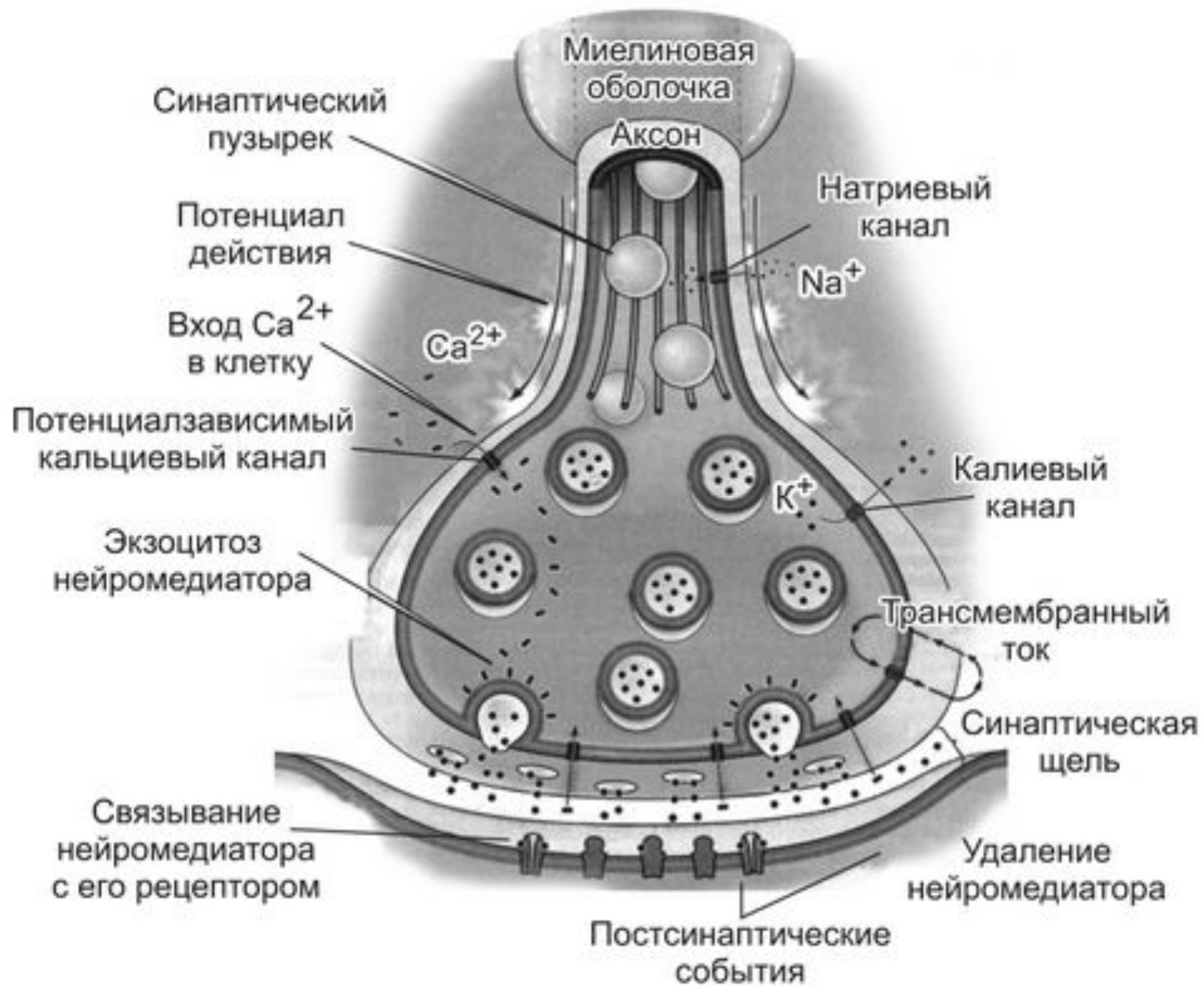


Рис. Строение синапса и процессы, осуществляемые в ходе синаптической передачи сигнала

Виды синапсов

Синапсы классифицируются по местоположению, характеру действия, способу передачи сигнала.

По месту положения выделяют нервно-мышечные синапсы, нервно-железистые и нейро-нейрональные; последние, в свою очередь, делятся на аксо-аксональные, аксо-дендритические, аксо-соматические, дендро-соматические, дендро-дендротические.

По характеру действия на воспринимающую структуру синапсы могут быть возбуждающими и тормозящими.

По способу передачи сигнала синапсы делятся на электрические, химические, смешанные.

По типу контактируемых клеток	Межнейронные Нейроэффektorные (нейромышечные, нейросекреторные) Нейрорецепторные
Для межнейронных синапсов	Аксо-соматические Аксо-дендритные Аксо-аксональные Дендро-дендритные Сомато-соматические Сомато-дендритные
По механизму передачи	Химические Электрические Смешанные
По вызываемому эффекту	Возбуждающие Тормозные
По химической структуре медиатора (для химического синапса)	Холинергические Адренергические Дофаминергические ГАМКергические Глутаматергические Аспаргатергические Пептидергические Пуринергические
По рецепторной организации (для химического синапса)	Ионотропные Метаботропные

Таблица 1. Классификация и виды синапсов

Классификация синапсов и механизм передачи возбуждения

Синапсы классифицируют следующим образом:

- по местоположению — периферические и центральные;
- по характеру их действия — возбуждающие и тормозящие;
- по способу передачи сигналов — химические, электрические, смешанные;
- по медиатору, с помощью которого осуществляется передача, — холинергические, адренергические, серотонинергические и т.д.

В химических синапсах возбуждение передается с помощью **медиаторов** (посредников).

Медиаторы — молекулы химических веществ, которые обеспечивают передачу возбуждения в синапсах. Другими словами химические вещества, участвующие в передаче возбуждения или торможения от одной возбудимой клетки к другой.

Свойства медиаторов

- Синтезируются в нейроне
- Накапливаются в окончании клетки
- Выделяются при появлении иона Ca^{2+} в пресинаптическом окончании
- Оказывают специфическое действие на постсинаптическую мембрану

По химическому строению медиаторы можно подразделить на амины (норадреналин, дофамин, серотонин), аминокислоты (глицин, гамма-аминомасляная кислота) и полипептиды (эндорфины, энкефалины). Ацетилхолин известен в основном как возбуждающий медиатор и содержится в различных отделах ЦНС. Медиатор находится в пузырьках пресинаптического утолщения (синаптической бляшки). Медиатор синтезируется в клетках нейрона и может ресинтезироваться из метаболитов его расщепления в синаптической щели.

При возбуждении терминалей аксона происходит деполяризация мембраны синаптической бляшки, вызывающая поступление ионов кальция из внеклеточной среды внутрь нервного окончания через кальциевые каналы. Ионы кальция стимулируют перемещение синаптических пузырьков к пресинаптической мембране, их слияние с ней и последующий выход медиатора в синаптическую щель. После проникновения в щель медиатор диффундирует к постсинаптической мембране, содержащей на своей поверхности рецепторы. Взаимодействие медиатора с рецепторами вызывает открытие натриевых каналов, что способствует деполяризации постсинаптической мембраны и возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала. В нервно-мышечном синапсе этот потенциал называется потенциалом концевой пластинки. Между деполяризованной постсинаптической мембраной и соседними с ней поляризованными участками этой же мембраны возникают местные токи, которые деполяризуют мембрану до критического уровня с последующей генерацией потенциала действия. Потенциал действия распространяется по всем мембранам, например, мышечного волокна и вызывает его сокращение.

Выделившийся в синаптическую щель медиатор связывается с рецепторами постсинаптической мембраны и подвергается расщеплению соответствующим ферментом. Так, холинэстераза разрушает медиатор ацетилхолин. После этого некоторое количество продуктов расщепления медиатора поступает в синаптическую бляшку, где из них снова ресинтезируется ацетилхолин.

В организме имеются не только возбуждающие, но и тормозные синапсы. По механизму передачи возбуждения они сходны с синапсами возбуждающего действия. В тормозных синапсах медиатор (например, гамма-аминомасляная кислота) связывается с рецепторами постсинаптической мембраны и способствует открытию в ней каналов для ионов хлора. При этом активизируется проникновение этих ионов внутрь клетки и развивается гиперполяризация постсинаптической мембраны, обуславливающая возникновение тормозного постсинаптического потенциала.

В настоящее время выяснено, что один медиатор может связываться с несколькими различными рецепторами и индуцировать различные реакции.

Способность к суммации эффекта от приходящих к синапсу сигналов. Такая суммация проявляется, если последующий сигнал приходит к синапсу через короткое время (1- 10 мс) после предыдущего. В таких случаях амплитуда ВПСП возрастает и на постсинаптическом нейроне может генерироваться большая частота ПД.

Трансформация ритма возбуждения. Частота нервных импульсов, приходящих к пресинаптической мембране, обычно не соответствует частоте ПД, генерируемых постсинаптическим нейроном. Исключения составляют синапсы, передающие возбуждение с нервного волокна на скелетную мышцу.

Низкая лабильность и высокая утомляемость синапсов. Синапсы могут проводить 50-100 нервных импульсов в секунду. Это в 5-10 раз меньше, чем максимальная частота ПД, которую могут воспроизводить нервные волокна при их электростимуляции. Если нервные волокна считаются практически неутомляемыми, то в синапсах утомление развивается весьма быстро. Это происходит из-за истощения запасов медиатора, энергетических ресурсов, развития стойкой деполяризации постсинаптической мембраны и т.д.

Высокая чувствительность синапсов к действию биологически активных веществ, лекарственных препаратов и ядов. Например, яд стрихнин блокирует функцию тормозных синапсов ЦНС, связываясь с рецепторами, чувствительными к медиатору глицину. Столбнячный токсин блокирует тормозные синапсы, нарушая выделение медиатора из пресинаптической терминали. В обоих случаях развиваются опасные для жизни организма явления. Примеры действия биологически активных веществ и ядов на передачу сигналов в нервно-мышечных синапсах рассмотрены выше.

Свойства облегчения и депрессии синаптической передачи. Облегчение синаптической передачи имеет место, когда нервные импульсы поступают к синапсу через короткое время (10-50 мс) друг за другом, т.е. достаточно часто. При этом в течение некоторого промежутка времени каждый последующий ПД, приходящий к пресинаптической мембране, вызывает увеличение содержания медиатора в синаптической щели, возрастание амплитуды ВПСП и увеличение эффективности синаптической передачи.

Одним из механизмов облегчения является накопление ионов Ca^{2+} в пресинаптической терминали. Для удаления кальциевым насосом порции кальция, вошедшей в синаптическую терминаль при поступлении ПД, необходимо несколько десятков миллисекунд. Если в это время приходит новый потенциал действия, то новая порция кальция входит в терминаль и ее эффект на высвобождение нейромедиатора складывается с остаточным количеством кальция, которое кальциевый насос не успел удалить из нейроплазмы терминали.

Имеются и другие механизмы развития облегчения. Этот феномен в классических руководствах по физиологии называют также **посттетанической потенциацией**. Облегчение синаптической передачи имеет значение в функционировании механизмов памяти, для образования условных рефлексов и обучения. Облегчение передачи сигналов лежит в основе развития пластичности синапсов и улучшения их функций при частой активации.

Депрессия (угнетение) передачи сигналов в синапсах развивается при поступлении очень частых (для нервно-мышечного синапса более 100 Гц) нервных импульсов к пресинаптической мембране. В механизмах развития явления депрессии имеют значение истощение запасов медиатора в пресинаптической терминали, снижение чувствительности рецепторов постсинаптической мембраны к медиатору, развитие стойкой деполяризации постсинаптической мембраны, затрудняющих генерацию ПД на мембране постсинаптической клетки.

Электрические синапсы

Кроме синапсов с химической передачей возбуждения в организме есть синапсы с электрической передачей. Эти синапсы имеют очень узкую синаптическую щель и пониженное электрическое сопротивление между двумя мембранами. Благодаря наличию поперечных каналов между мембранами и низкому сопротивлению, электрический импульс легко проходит через мембраны. Электрические синапсы обычно характерны для однотипных клеток.

В результате воздействия раздражителя пресинаптический потенциал действия раздражает постсинаптическую мембрану, где возникает распространяющийся потенциал действия.

Электрические синапсы характеризуются большей скоростью проведения возбуждения по сравнению с химическими синапсами и низкой чувствительностью к воздействию химических веществ.

Электрические синапсы бывают с одно- и двусторонней передачей возбуждения.

В организме встречаются и электрические тормозные синапсы. Тормозное влияние развивается за счет действия тока, который вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны.

В смешанных синапсах может происходить передача возбуждения с помощью как электрических импульсов, так и медиаторов.

Электрические синапсы образуются между клетками, формирующими между мембранами плотные щелевые контакты. Ширина щели составляет около 3 нм, и между контактирующими мембранами образуются общие ионные каналы с диаметром поры около 1-2 нм. Через эти каналы и осуществляется передача информации с помощью электрических ионных токов. Через каналы электрических синапсов клетки могут обмениваться также небольшими по размеру сигнальными молекулами органической природы. Названные вещества способны перемещаться в электрических синапсах с большой скоростью в обоих направлениях, и переносимая с их помощью информация также может передаваться в обоих направлениях (в отличие от химических синапсов).

Электрические синапсы имеются уже в эмбриональном мозге и остаются наряду с химическими синапсами в зрелой ЦНС позвоночных.

Ионные токи, перемещающиеся из пресинаптического нейрона в постсинаптический, вызывают на его мембране колебания разности потенциалов — постсинаптический потенциал амплитудой около 1 мВ и могут вызвать генерацию на ней ПД. В свою очередь возникший ПД может вызвать обратный ток ионов через каналы щелевых контактов к пресинаптическому нейрону и становится источником модуляции разности потенциалов на его мембране. Нейрон может формировать щелевые контакты (электрические синапсы) с рядом других нейронов, поэтому практически одновременное протекание ионных токов между ними способствует синхронизации активности группы нервных клеток, связанных этими синапсами. Электрические синапсы чаще выявляются в областях мозга, в которых регистрируется высоко синхронизированная нейронная активность.

Как уже упоминалось ранее, ионные каналы щелевых контактов имеются не только между нервными, но и между глиальными клетками, между гладкими миоцитами, между кардиомиоцитами, между железистыми клетками.

Электрические синапсы широко распространены в нервной системе беспозвоночных, а у млекопитающих встречаются крайне редко. Вместе с тем электрические синапсы у высших животных широко распространены в сердечной мышце, гладкой мускулатуре, в печени, эпителиальной и железистых тканях.

Ширина синаптической щели в электрических синапсах составляет всего 2-4 нм, что значительно меньше, чем в химических синапсах. Важной особенностью электрических синапсов является наличие между пре- и постсинаптической мембранами своеобразных мостиков, образованных белковыми молекулами, — **нексусов**. Они представляют собой каналы шириной 1-2 нм (рис. 5).

Свойства электрических синапсов

- Быстродействие (значительно превосходит в химических синапсах)
- Слабость следовых эффектов (практически отсутствует суммация последовательных сигналов)
- Высокая надежность передачи возбуждения
- Пластичность
- Одно- и двухсторонность передачи

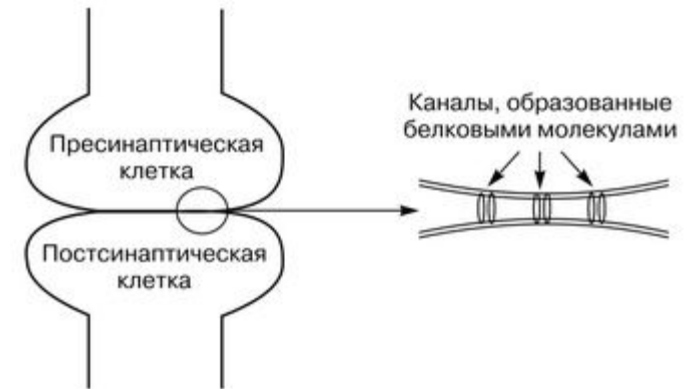


Рис. 5. Структура электрического синапса. Характерные особенности: узкая (2-4 нм) синаптическая щель и наличие каналов, образованных белковыми молекулами

Благодаря наличию каналов, размеры которых позволяют переходить из клетки в клетку неорганическим ионам и даже небольшим молекулам, электрическое сопротивление такого синапса, получившего название щелевого или высокопроницаемого контакта, оказывается очень низким. Такие условия позволяют пресинаптическому току распространяться на постсинаптическую клетку практически без угасания.

Электрические синапсы обладают рядом специфических функциональных свойств:

- синаптическая задержка практически отсутствует, т.е. интервал между приходом импульса в пресинаптическое окончание и началом постсинаптического потенциала отсутствует;
- в электрических синапсах двустороннее проведение, хотя стереометрические особенности синапса делают проведение в одном направлении более эффективным;
- электрические синапсы, в отличие от химических, могут обеспечить передачу только одного процесса — возбуждения;
- электрические синапсы менее подвержены воздействию различных факторов (фармакологических, термических и т.д.).

Наряду с химическими и электрическими синапсами, у некоторых нейронов имеются так называемые смешанные синапсы. Их главная особенность заключается в том, что электрическая и химическая передача осуществляется параллельно, поскольку щель между пре- и постсинаптической мембранами имеет участки со структурой химического и электрического синапсов.

Химические синапсы

Физиологические свойства химических синапсов

Синапсы с химической передачей возбуждения обладают определенными свойствами:

- возбуждение проводится в одном направлении, так как медиатор выделяется только из синаптической бляшки и взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране;
- распространение возбуждения через синапсы происходит медленнее, чем по нервному волокну (синаптическая задержка);
- передача возбуждения осуществляется с помощью специфических медиаторов;
- в синапсах изменяется ритм возбуждения;
- синапсы способны утомляться;
- синапсы обладают высокой чувствительностью к различным химическим веществам и гипоксии.

Одностороннее проведение сигнала. Сигнал передается только от пресинаптической мембраны к постсинаптической. Это вытекает из особенностей строения и свойств синаптических структур.

Замедленная передача сигнала. Обусловлена синаптической задержкой в передаче сигнала с одной клетки на другую. Задержка вызывается временными затратами на процессы выброса медиатора, его диффузии к постсинаптической мембране, связывания с рецепторами постсинаптической мембраны, деполяризации и преобразования постсинаптического потенциала в ПД (потенциал действия). Длительность синаптической задержки колеблется от 0,5 до 2 мс.

Химические синапсы образуются специализированными структурами двух клеток в области их контакта (рис. 2). Одной из этих клеток, которую называют пресинаптической, обычно является нервная клетка, но ею может быть и специализированная чувствительная клетка иной природы (например, сенсоэпителиальная слуховая или вкусовая клетка, гломусные клетки аортального тельца). Пресинаптическая нервная клетка обычно формирует синапс на другой клетке с помощью мембраны нервного окончания (аксона).

В этом случае окончание аксона называют пресинаптической, или аксонной, терминально.

Химические синапсы могут образовываться между двумя нервными клетками с участием отростков и тела клетки. В зависимости от структур нейронов, образующих синаптическое соединение, синапсы делят на аксосоматические, аксоаксональные, аксодендритные, дендродендритные. Синапсы, располагающиеся в пределах ЦНС, называют центральными, а находящиеся вне ЦНС — периферическими. Периферические синапсы передают сигналы нервных волокон на эффекторные органы (мышечные волокна, железистые клетки).

Часть мембраны окончания, обращенную в сторону постсинаптической клетки, называют пресинаптической. Клетку, на которой формируется синаптический контакт, называют постсинаптической, а часть плазматической мембраны клетки, обращенную к пресинаптической мембране, — постсинаптической.

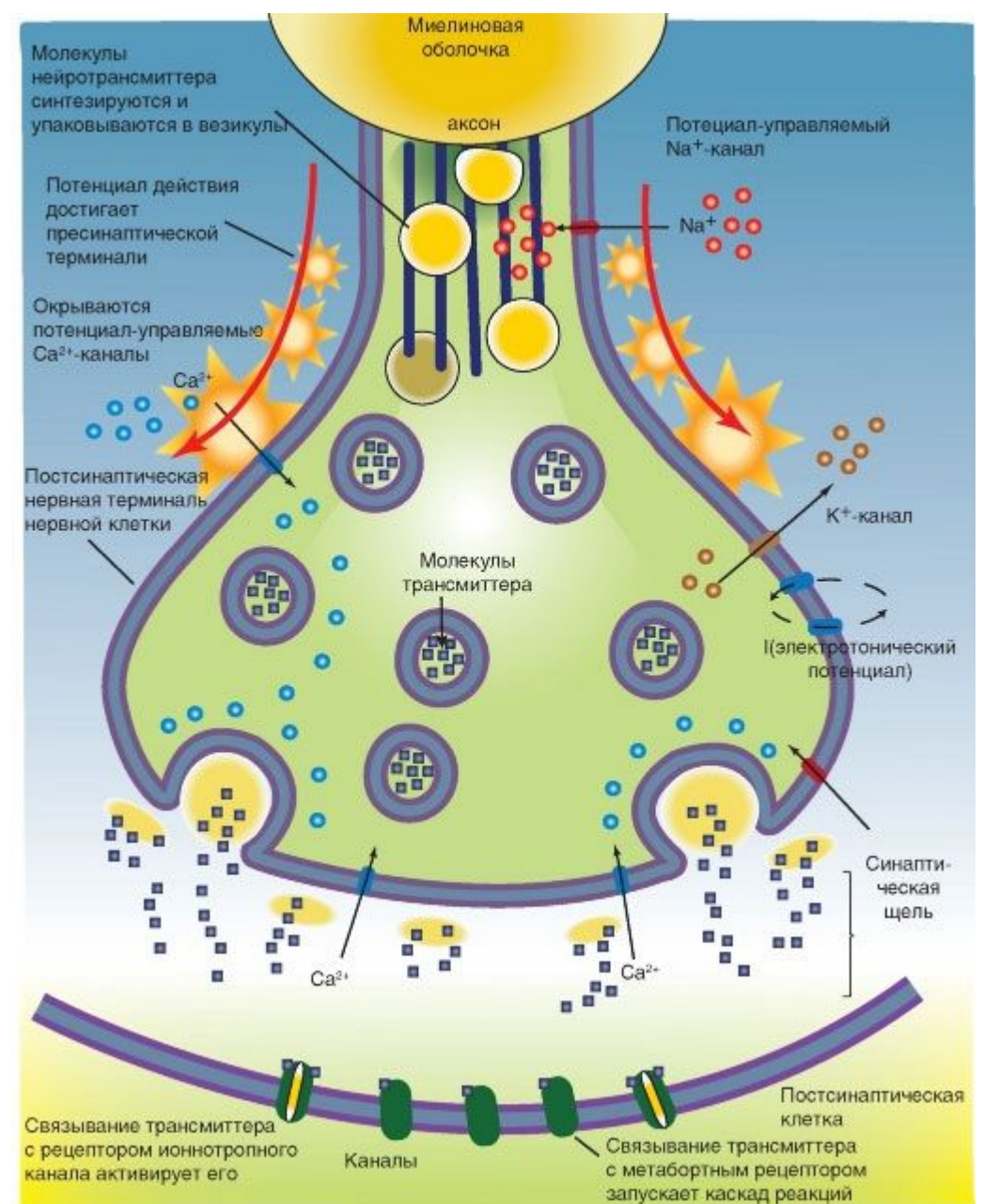
Передача информации в химических синапсах осуществляется через синаптическую щель — область внеклеточного пространства шириной 10-50 нм, разделяющую пре- и постсинаптические мембраны клеток. В пресинаптическом окончании содержатся синаптические везикулы (рис. 3) — мембранные пузырьки диаметром около 50 нм, в каждом из которых заключено $1 \cdot 10^4$ — $5 \cdot 10^4$ молекул медиатора. Общее количество таких пузырьков в пресинаптических окончаниях составляет несколько тысяч. Цитоплазма синаптической бляшки содержит митохондрии, гладкий эндоплазматический ретикулум, микрофиламенты.

Синаптическая щель заполнена мукополисахаридом, «склеивающим» пре- и постсинаптическую мембраны.

Постсинаптическая мембрана содержит крупные белковые молекулы, выполняющие функции рецепторов, чувствительных к медиатору, а также многочисленные каналы и поры, через которые в пост- синаптический нейрон могут поступать ионы.

Характеристика химического синапса

- Принцип «физиологического клапана»
- При участии посредника-медиатора
- Синаптическая задержка
- Принцип Дейла
- Трансформация ритма возбуждения
- Синаптическое облегчение и депрессия
- Утомляемость
- Явление суммации, подчинение закону силы
- Низкая лабильность
- Чувствительность к химическим факторам



Передача информации в химических синапсах

При поступлении потенциала действия к пресинаптическому окончанию происходит деполяризация пресинаптической мембраны и повышается ее проницаемость для ионов Ca^{2+} (рис. 4). Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме синаптической бляшки инициирует экзоцитоз везикул, наполненных медиатором.

Содержимое везикул высвобождается в синаптическую щель, и часть молекул медиатора диффундирует, связываясь с рецепторными молекулами постсинаптической мембраны. В среднем каждая везикула содержит около 3000 молекул медиатора, а диффузия медиатора до постсинаптической мембраны занимает около 0,5 мс.

При связывании молекул медиатора с рецептором его конфигурация изменяется, что приводит к открытию ионных каналов и поступлению через постсинаптическую мембрану в клетку ионов, вызывающих развитие потенциала конечной пластинки (ПКП).

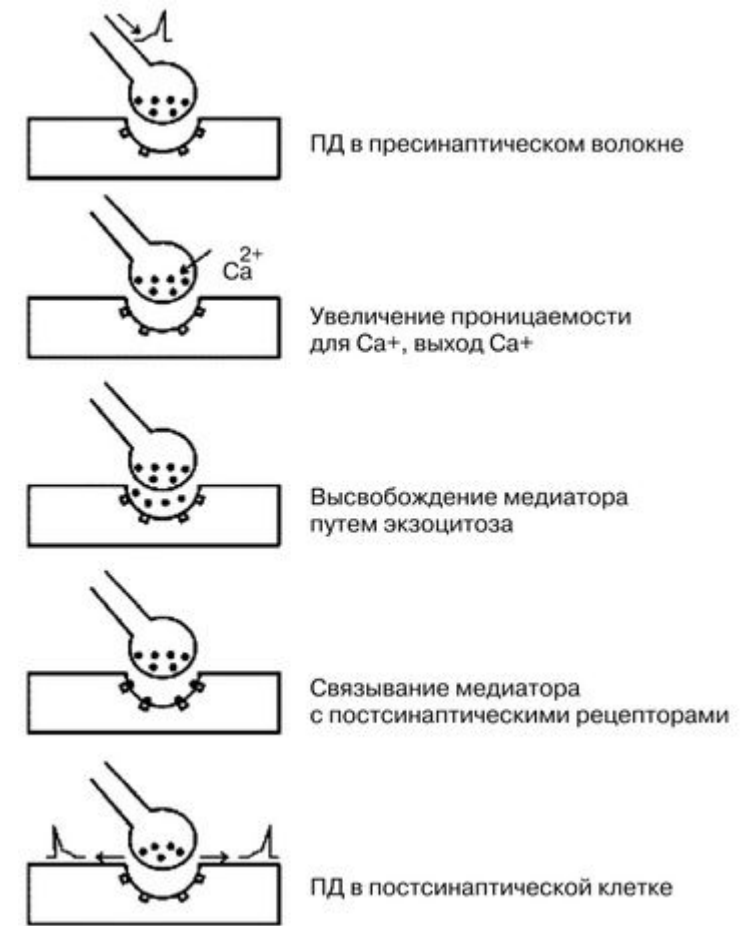


Рис. 4. Последовательность событий, происходящих в химическом синапсе от момента возбуждения пресинаптического окончания до возникновения ПД в постсинаптической мембране

ПКП возникает в нервно-мышечных синапсах, в остальных — возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) или тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). ПКП есть результат местного изменения проницаемости постсинаптической мембраны для ионов Na^+ , K^+ и Cl^- . ПКП не активирует другие хемовозбудимые каналы постсинаптической мембраны, и его величина зависит от концентрации медиатора, действующего на мембрану: чем больше концентрация медиатора, тем выше (до определенного предела) ПКП (ВПСП и ТПСП). Таким образом, ПКП (ВПСП, ТПСП), в отличие от потенциала действия, градуален. При достижении ПКП (ВПСП) некоторой пороговой величины возникают местные токи между участком деполяризованной постсинаптической мембраны с соседними участками электровозбудимой мембраны, что вызывает генерацию потенциала действия.

Если медиатор вызывает открытие Na^+ -каналов, то возникает ВПСП (по типу деполяризации); если медиатор открывает K^+ и Cl^- -каналы, то развивается ТПСП (по типу гиперполяризационного торможения).

Таким образом, процесс передачи возбуждения через химический синапс может быть схематически представлен в виде следующей цепи явлений: потенциал действия на пресинаптической мембране → поступление ионов Ca^{2+} внутрь нервного окончания → освобождение медиатора → диффузия медиатора через синаптическую щель к постсинаптической мембране → взаимодействие медиатора с рецептором → активация хемовозбудимых каналов постсинаптической мембраны → возникновение потенциала концевой пластинки (ВПСП) критическая деполяризация постсинаптической электровозбудимой мембраны → генерация потенциала действия.

Медиаторы — это биологически активные вещества, посредством которых осуществляются межклеточные взаимодействия в синапсах. К ним относятся ацетилхолин, катехоламины: адреналин, норадреналин, дофамин; серотонин, гистамин, простагландины, глицин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). ГАМК и глицин — наиболее распространенные медиаторы синаптического торможения.

В 1935 г. Г. Дейлом было сформулировано правило (принцип Дейла), согласно которому каждая нервная клетка выделяет только один определенный медиатор. Поэтому принято обозначать нейроны по типу медиатора, который выделяется в их окончаниях. Так, нейроны, освобождающие ацетилхолин, называются холинергическими, норадреналин — адренергическими, серотонин — серотонинергическими, амины — аминергическими и т.д.

Химические синапсы имеют два общих свойства:

- возбуждение через химический синапс передается только в одном направлении — от пресинаптической мембраны к постсинаптической мембране (одностороннее проведение);
- возбуждение проводится через синапс значительно медленнее, чем по нервному волокну (синаптическая задержка).

Односторонность проведения обусловлена высвобождением медиатора из пресинаптической мембраны и локализацией рецепторов на постсинаптической мембране. Замедление проведения через синапс (синаптическая задержка) возникает вследствие того, что проведение является многоэтапным процессом (секреция медиатора, диффузия медиатора к постсинаптической мембране, активация хеморецепторов, рост ПКП до пороговой величины) и для протекания каждого из перечисленных этапов требуется время. Кроме того, наличие относительно широкой синаптической щели препятствует проведению импульса с помощью локальных токов.

Нервно-мышечный синапс

Особенности передачи сигналов в нервно-мышечном синапсе

Нервно-мышечный синапс образован окончанием аксона моторного нейрона и мышечным волокном поперечно-полосатой мускулатуры.

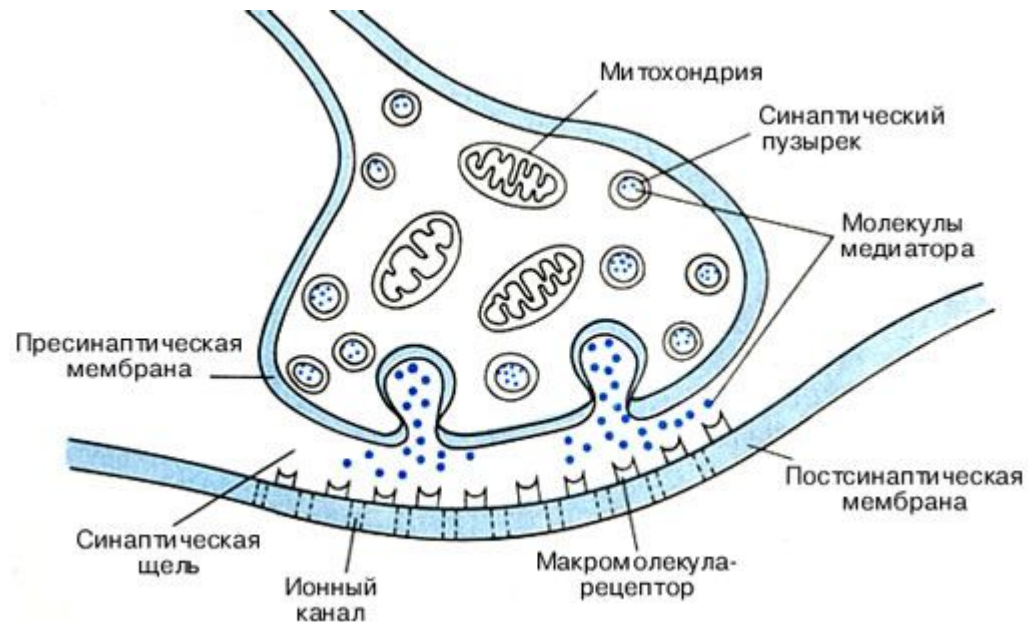


Рис. 1. Строение нервно-мышечного синапса

Структурами, непосредственно образующими синапс, являются пресинаптическая мембрана аксонной терминали, синаптическая щель и постсинаптическая мембрана, являющаяся частью плазматической мембраны (сарколеммы) постсинаптической мышечной клетки. Пресинаптической мембраной называют часть не покрытой миелином мембраны аксонной терминали, обращенной в синаптическую щель.

Пресинаптическая терминаль формируется тонкой веточкой аксона, которая, подходя к мышечному волокну, образует утолщение (пуговку, бляшку, бутон). В пресинаптической терминали находятся синаптические пузырьки (везикулы), содержащие запасы медиатора ацетилхолина. Везикул может быть до нескольких тысяч. Их диаметр около 40 нм, и в каждой содержится несколько тысяч молекул медиатора. В отсутствие поступления нервных импульсов везикулы с помощью белка синапсина связаны с цитоскелетом и малоподвижны. В пресинаптической терминали имеются также митохондрии, обеспечивающие выработку АТФ, ацетил CoA, белки цитоскелета, микротрубочки и микронити, по которым в терминаль из тела нейрона перемещается фермент ацетилхолинтрансфераза. При участии этого фермента из ацетил CoA и холина образуется ацетилхолин.

Отличает нервно-мышечный синапс от центрального синапса большая протяженность пресинаптической мембраны, что способствует экзоцитозу большого количества медиатора. Этого количества медиатора достаточно для того, чтобы один потенциал действия, пришедший по нервному волокну, вызвал возбуждение мышечного волокна. В пресинаптической мембране, уже не покрытой миелиновой оболочкой, содержатся потенциалзависимые кальциевые каналы, преимущественно локализованные вблизи мест расположения везикул с медиатором. Такая локализация кальциевых каналов позволяет, изменяя разность потенциалов на пресинаптической мембране (и тем самым состояние каналов), идеально контролировать зависящий от концентрации кальция процесс высвобождения медиатора

Между пре- и постсинаптическими мембранами располагается синаптическая щель шириной 50-100 им. Она заполнена межклеточным веществом и содержит тяжи плотного вещества из мукополисахаридов, с которым связана ацетилхолинэстераза (АХЭ) — фермент, разрушающий выходящий в синаптическую щель ацетилхолин на холин и уксусную кислоту.

Постсинаптическую мембрану нервно-мышечного синапса называют также концевой пластинкой. На ней имеются многочисленные впячивания, которые увеличивают площадь этой мембраны и в ней может расположиться до 20 миллионов рецепторных белковых молекул к ацетилхолину. Их плотность достигает 10 000 на 1 нм². Эти белки наряду с выполнением рецепторной функции формируют неселективные лигандзависимые каналы, через которые могут проходить ионы K⁺ и Na⁺. Рецепторы чувствительны также к никотину; их полное название — никотинчувствительные ацетилхолиновые рецепторы мышечного типа, или сокращенно n-XP_{MT}.

Когда нервный импульс, посланный моторным нейроном, распространяется по нервному волокну и достигает пресинаптической терминали, он вызывает деполяризацию ее мембраны.

Деполяризация приводит к открытию встроенных в мембрану потенциалзависимых кальциевых каналов, и ионы Ca²⁺ из межклеточного пространства поступают внутрь пресинаптической терминали. Ионы Ca²⁺ перемещаются в терминаль по градиенту концентрации, так как снаружи аксонной терминали содержание кальция в 10 000 раз больше, чем внутри. Содержание кальция в цитоплазме терминали повышается, и это приводит к запуску ряда событий, необходимых для высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель. Среди них отшнуровывание везикул от эндосом, приближение их к пресинаптической мембране, слияние с мембраной и экзоцитоз квантов ацетилхолина в синаптическую щель (рис. 2).

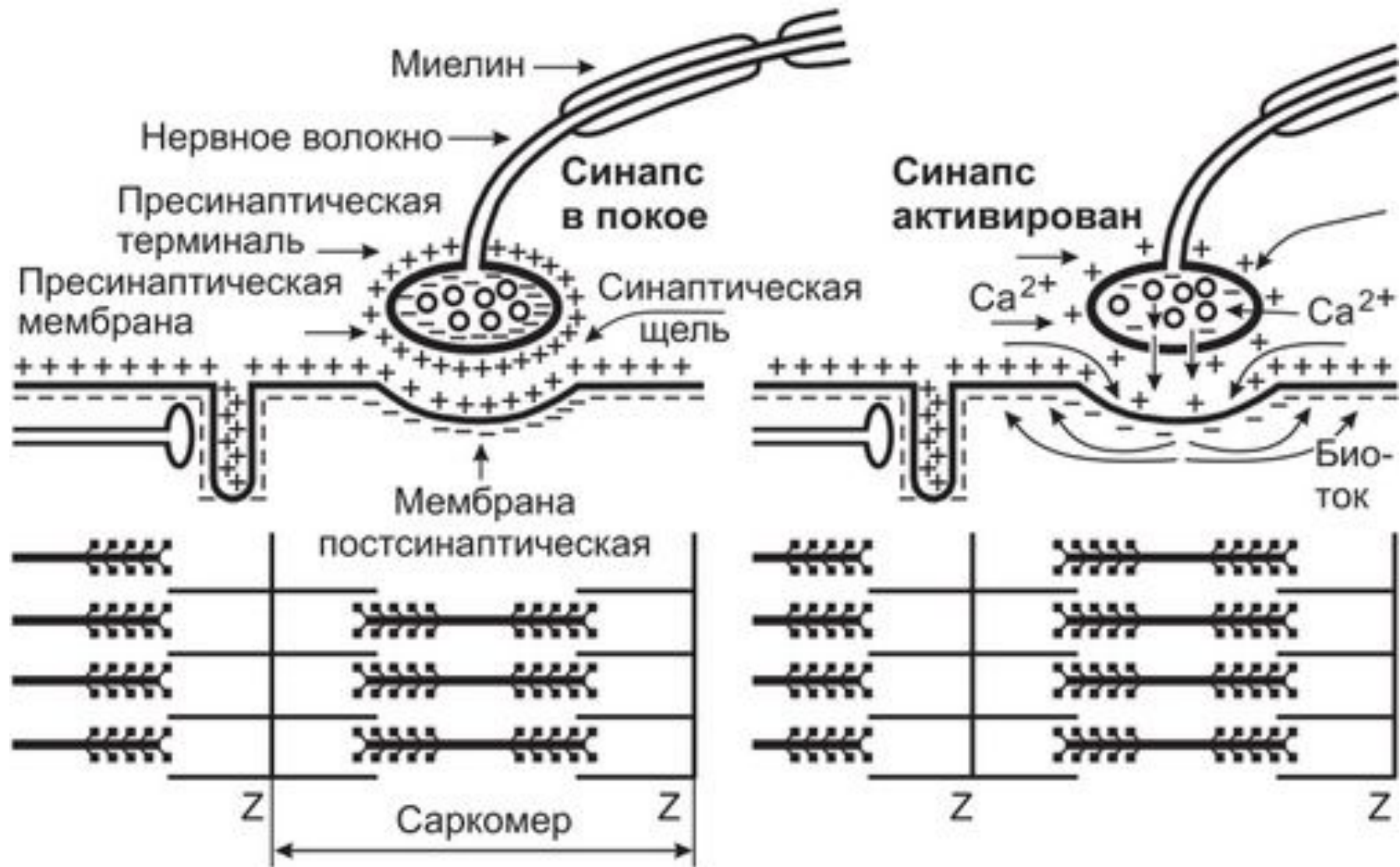


Рис. 2. Структура нервно-мышечного синапса в покое и при активации

При поступлении к аксонной терминали одного ПД в синаптическую щель выбрасывается ацетилхолин из десятков синаптических пузырьков. Количество выделяемого АЦХ пропорционально величине и продолжительности деполяризации пресинаптической мембраны, которая в свою очередь определяется частотой и количеством поступивших по аксону нервных импульсов.

Молекулы ацетилхолина за время около 0,2 мс диффундируют к постсинаптической мембране и связываются с н-холинорецепторами, которые выполняют роль ворот в неселективных лигандзависимых ионных каналах, проницаемых для ионов Na^+ и K^+ . Ворота открываются, и через ионные каналы внутрь мышечного волокна начинают входить ионы Na^+ , а из волокна выходить ионы K^+ . Поток входящих ионов Na^+ больше, чем поток выходящих ионов K^+ , так как ионы Na^+ идут не только по градиенту концентрации, но и по градиенту электрического поля (на внутренней стороне мембраны отрицательный заряд до -90 мВ).

Положительно заряженные ионы Na^+ , входящие в мышечное волокно, деполяризуют постсинаптическую мембрану, нейтрализуя часть отрицательных зарядов на ее внутренней стороне. Амплитуда деполяризации зависит от количества выделившегося АЦХ и, следовательно, от числа нервных импульсов, поступивших к мышечному волокну от иннервирующего его мотонейрона. Она может достигать 40-50 мВ, длиться около 1 мс и сменяется реполяризацией за счет выхода из постсинаптической клетки катионов K^+ . Возникающая деполяризация не сопровождается перезарядкой постсинаптической мембраны и развитием на ней ПД.

Кратковременное (около 4 мс) уменьшение разности потенциалов (деполяризация) постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса называют **потенциалом концевой пластинки (ПКП)**. По характеру влияния на постсинаптическую клетку он аналогичен ВПСП. Деполяризация постсинаптической мембраны приводит к возникновению локального кругового электрического тока между ней и сарколеммой, граничащей с синапсом. В сарколемме, прилежащей к синапсу, имеются потенциалзависимые селективные быстрые натриевые и медленные калиевые каналы. Под действием локальных токов сарколемма деполяризуется и, если уровень деполяризации достигает $E_{\text{к}}$, каналы открываются и на граничащем с синапсом участке сарколеммы возникает потенциал действия.

В естественных условиях при поступлении нервных импульсов и их успешном проведении через нервно-мышечный синапс, амплитуда возникающего ПКП всегда превышает пороговый уровень, необходимый для генерации ПД на сарколемме. Возникший ПД распространяется вдоль мышечного волокна по сарколемме и вглубь его по мембранам поперечных трубочек, пронизывающих волокно.

Почему же потенциал действия возникает на прилежащей к синапсу мембране, а не на постсинаптической мембране? Постсинаптическая мембрана не может генерировать ПД, так как на ней нет потенциалзависимых натриевых каналов, которые обеспечивают быстрый вход ионов Na^+ и перезарядку мембраны. Перезарядке противодействуют также выходящие из постсинаптической клетки ионы K^+ . В то же время вход натрия, движимый силами его концентрационного и электрического градиентов, опережает выход калия, который обусловлен действием только сил концентрационного градиента калия и осуществляется против сил электрического поля. Вход натрия в мышечное волокно, опережающий выход калия, создает условия для кратковременной деполяризации постсинаптической мембраны и последующей ее реполяризации, т.е. для возникновения ПД.

Ионные каналы постсинаптической мембраны остаются открытыми, пока концентрация ацетилхолина в синаптической щели не понизится примерно до 10 нмоль. Снижение концентрации АЦХ в синаптической щели в нормальных условиях происходит под действием фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Значение АХЭ для нормальной работы нервно-мышечного синапса чрезвычайно велико. Для того чтобы идущие от мотонейронов друг за другом нервные импульсы могли оказывать на рецепторы постсинаптической мембраны активирующее действие, необходимо к моменту поступления очередного импульса удалить из синаптической щели предшествующую порцию медиатора главным образом путем разрушения.

Когда содержание медиатора понизится до уровня 10 нмолей, ацетилхолин диссоциирует из связи с рецептором, восстанавливается способность рецепторов связываться с новой порцией АЦХ и открывать лигандзависимые ионные каналы. Синапс становится готовым к передаче нового сигнала. В устранении молекул ацетилхолина из синаптической щели также имеют значение обратный захват продукта его расщепления (холина) пресинаптической мембраной в пресинаптическую терминаль, диффузия АЦХ в интерстициальное пространство и далее в кровь. Время от момента прихода ПД к пресинаптической мембране до момента возникновения ПД на мембране мышечного волокна называют **синаптической задержкой**. В нервно-мышечном синапсе она составляет около 1 мс.

В состоянии покоя наблюдается спонтанное высвобождение (экзоцитоз) ацетилхолина в синаптическую щель. Объем экзоцитируемого медиатора составляет около 1 кванта в секунду, что эквивалентно количеству АЦХ, высвобождаемого из одной везикулы. Выход медиатора в этом объеме способен вызвать лишь малую (0,1-0,2 мВ) деполяризацию постсинаптической мембраны (миниатюрный потенциал концевой пластинки), и его недостаточно для инициации сокращения мышцы. Однако считается, что спонтанный выход этого небольшого количества медиатора имеет важное значение для трофического влияния АЦХ на постсинаптическую мышечную клетку: стимуляции синтеза каналообразующих рецепторных белков, регуляции обменных процессов в клетке, поддержания ее тканевой специфичности.

Таким образом, в нервно-мышечном синапсе сигнал электрической природы (нервный импульс) преобразуется в химический сигнал — высвобождение нейромедиатора АЦХ, который через цепочку последовательных событий на постсинаптической мембране вновь обеспечивает возникновение электрического потенциала на мембране мышечного волокна в виде ПД. Этот потенциал является непосредственной причиной инициирования сокращения постсинаптической мышечной клетки.

Имеется много факторов, способных влиять на состояние синаптической передачи сигналов к скелетным мышцам. Это влияние можно наблюдать в условиях патологии, например при отравлении ботулиническим токсином С — одним из продуктов метаболизма анаэробного микроорганизма **Clostridium botulinum**, другими ядами растительного и животного происхождения. При попадании в организм ботулинического токсина он накапливается в аксонных терминалях нервно-мышечных синапсов и, обладая свойствами фермента цинкзависимой эндопептидазы, разрушает белки, участвующие в экзоцитозе ацетилхолина. Нейромышечная передача команд моторных нейронов к мышцам становится неэффективной или прекращается. Это может вести к развитию парезов, параличей скелетных мышц, нарушению глотания, дыхания и в случаях тяжелого отравления — к остановке дыхания.

С другой стороны, ряд веществ, способных влиять на различные этапы синаптической передачи, используется в качестве лекарственных. Так, если ботулинический токсин (ботокс) ввести в низких концентрациях в мышцу с повышенным тонусом, развившемся вследствие ее избыточной активации нервными импульсами, часто поступающими от мотонейронов, то дозированное снижение эффективности синаптической передачи может помочь снизить повышенный тонус, восстановить координацию движений. В настоящее время ботокс применяют для снижения степени тонического напряжения наружных глазных и других поперечно-полосатых мышц, например при косоглазии, кривошее, других спастических состояниях мышц.

Следующий способ воздействия на синаптическую передачу также связан с влиянием на количество ацетилхолина в синаптической щели через управление скоростью его расщепления под действием фермента АХЭ. Он реализуется с помощью применения веществ, ингибирующих ферментативную активность АХЭ. Ими являются вещества, обратимо ингибирующие активность АХЭ (лекарственные вещества эзерин, прозерин, галангамин, физостигмин и др.). Эти вещества, блокируя активность АХЭ, способствуют снижению скорости расщепления АЦХ и его накоплению в синаптической щели, пролонгированию и усилению действия АЦХ во всех холинергических, в том числе и нервно-мышечных, синапсах. Применение (в небольших дозах) блокаторов активности АХЭ обратимого действия позволяет облегчить передачу сигналов к мышце, повысить ее тонус и усилить сокращение. Их введение в организм в небольших дозах улучшает синаптическую передачу и оказывает лечебный эффект при многих неврологических заболеваниях, в частности при миастении (**myasthenia gravis**).

Однако передозировка этих веществ или применение веществ, необратимо ингибирующих АХЭ — инсектицидов, боевых отравляющих веществ нервно-паралитического действия (соединения фосфорорганической природы — зарин, зоман), сопровождается накоплением в синапсе большого количества АЦХ. Это ведет к десенситизации н-холинорецепторов, развитию стойкой, продолжительной деполяризации постсинаптической мембраны, невозможности дальнейшей генерации ПД на мембране мышечного волокна, блокаде передачи сигналов к скелетным мышцам, их расслаблению, парезам, нарушению или остановке дыхания.

Ряд веществ может легко связываться с никотинчувствительными холинорецепторами и блокировать при этом открытие лигандзависимых ионных каналов. Это, например, такие вещества, как кураре, D-тубокурарин, и вещества, входящие в состав ядов — кобратоксин, а-бунгаротоксин. Применение кураре и курареподобных веществ позволяет, заблокировав взаимодействие АЦХ с холинорецепторами постсинаптической мембраны, вызывать блокаду передачи сигнала от мотонейронов к мышечным волокнам, расслабление мышц во время хирургических операций (миорелаксация) или при повышении их тонического напряжения при спастических состояниях.

При некоторых аутоиммунных заболеваниях, например при **myasthenia gravis**, в организме вырабатываются антитела к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов. Антитела могут блокировать рецепторы и разрушать их. В этих условиях даже при высвобождении достаточного количества АЦХ из нервного окончания амплитуда постсинаптического потенциала часто не достигает величины, необходимой для генерации ПД на мембране мышечного волокна. Вследствие длительного нарушения нервно-мышечной передачи развиваются слабость и повышенная утомляемость мышц. Введение больным миастенией ботокса или блокаторов АХЭ обратимого действия, улучшающих нервно-мышечную передачу, даже при сниженном количестве рецепторов приводит к повышению силы сокращения и работоспособности мышц.



