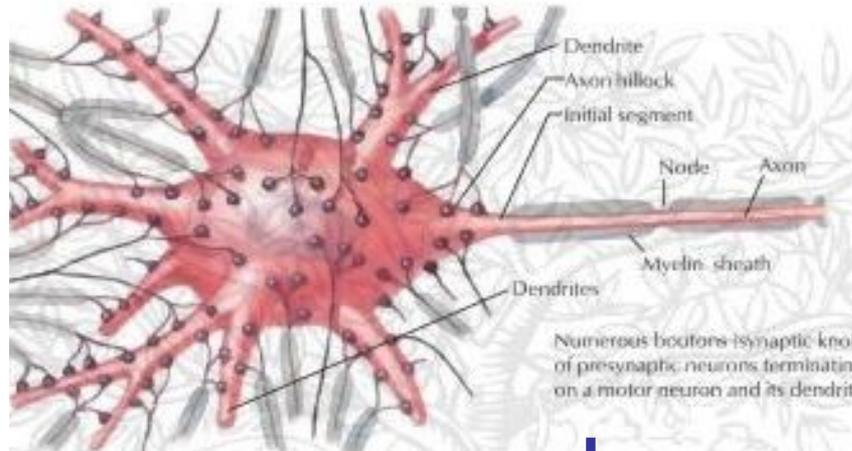


Schematic of Synaptic Endings



Молекулярная физиология синаптической передачи



Содержание лекции

- Введение. Синаптическая пластичность
- Электрическое взаимодействие клеток: электрический и химический синапсы.
- Электрический синапс. Функции
- Химический синапс. Функции, этапы функционирования
- Синтез и рецикл синаптических везикул и их содержимого
- Механизм высвобождения трансммиттера
- Типы химических синапсов
- Типы трансммиттеров и механизмы их действия
- ВПСР и ТПСР на мембране клетки

Введение. Синаптическая пластичность

СП - лежат в основе обучения и памяти, но сложность взаимодействия ионных каналов, ферментов и генов, вовлеченных в СП затрудняет понимание этого явления.

Компьютерное моделирование молекулярных механизмов, лежащих в основе долговременной потенциации и депрессия. используется для исследования, обработки информации, особенно на уровне процессов в гиппокампа, стриатуме и мозжечке.

Методы исследования синаптогенеза

Two-photon laser scanning fluorescence microscopy in vivo.

. Двух-фотонная микроскопия была до сих пор единственной технологией synapse imaging in vivo

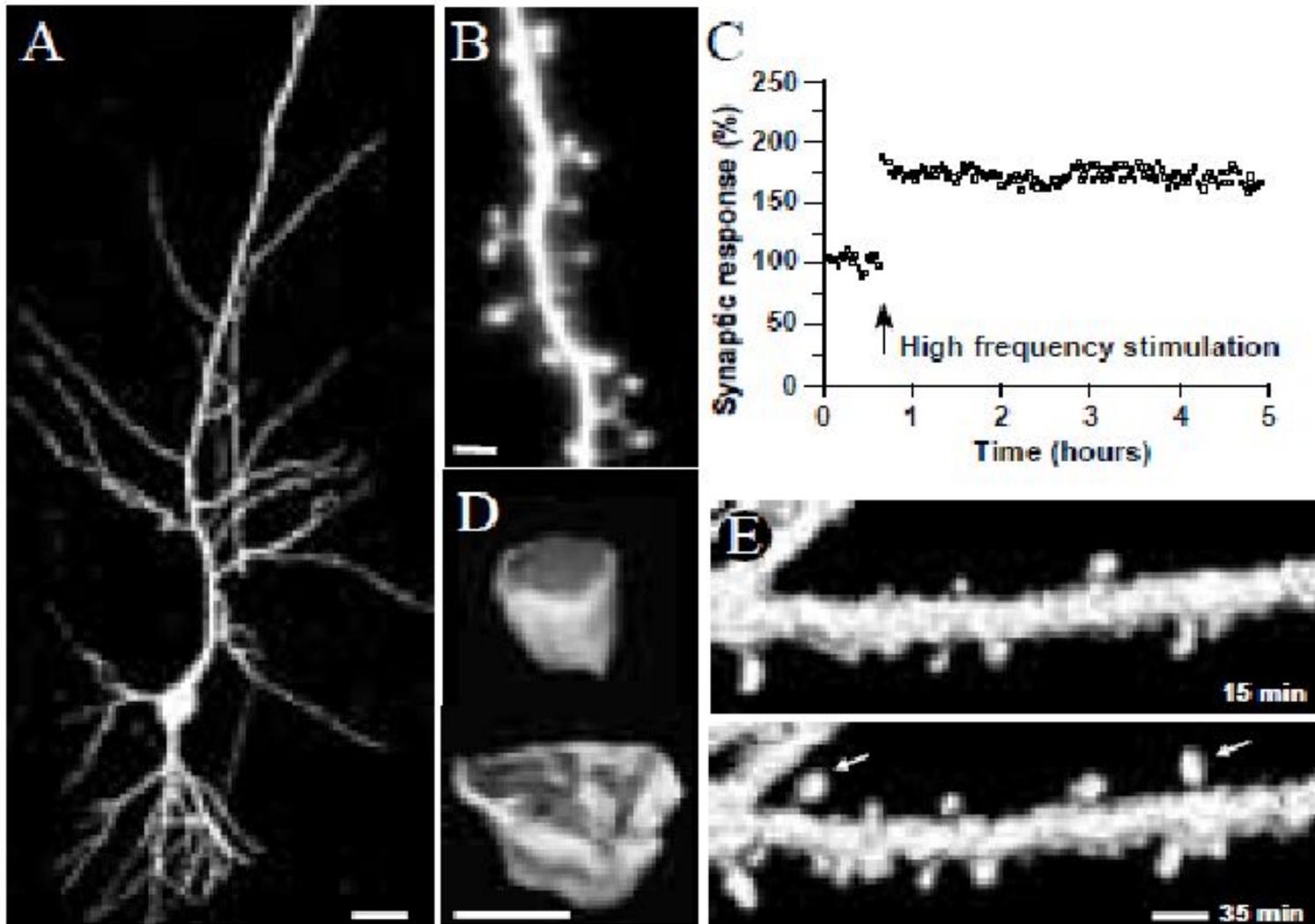
Confocal laser scanning microscopy.

Electron microscopy.

Electrophysiology.

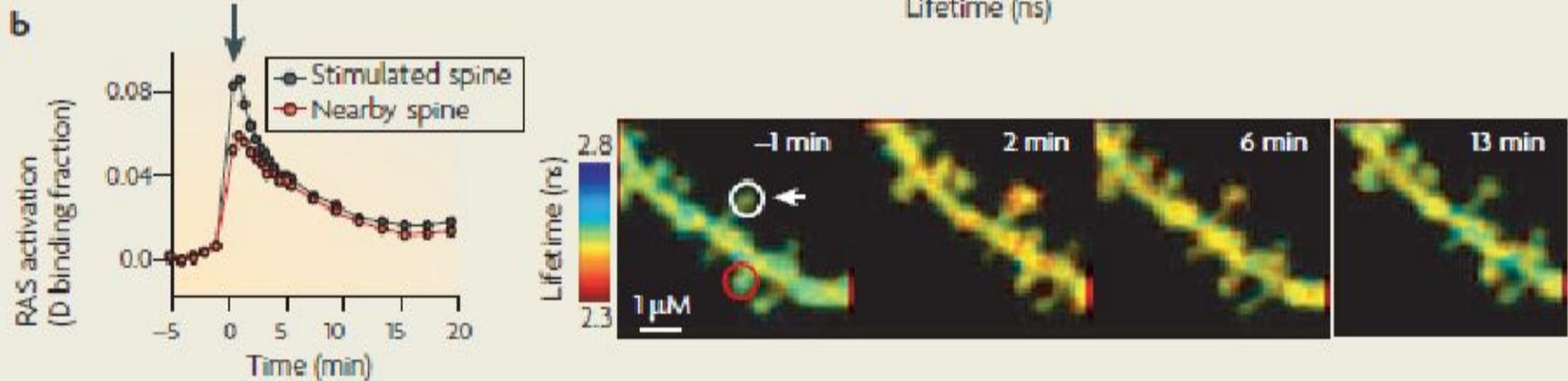
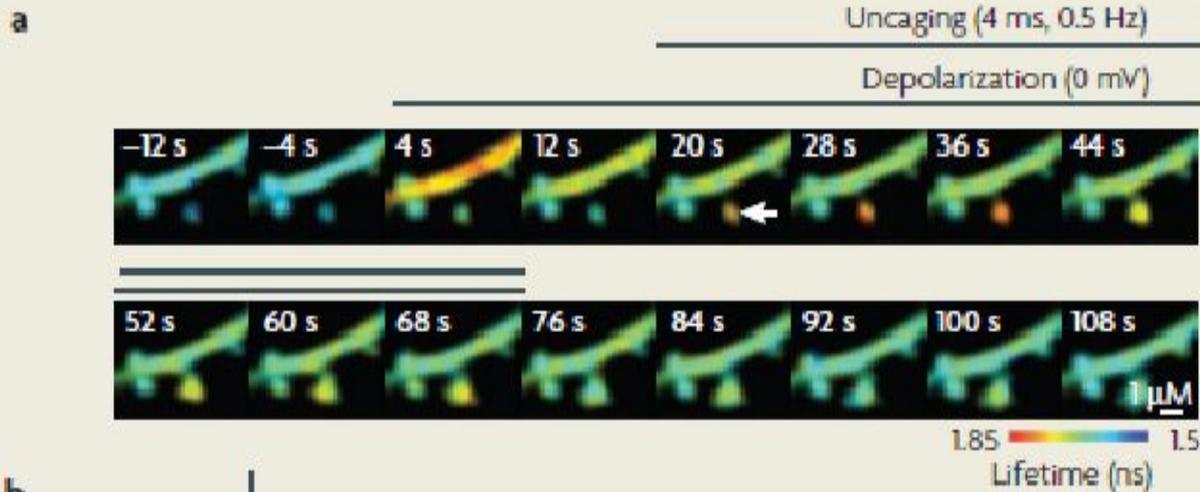
Computational modelling in neuroscience

Синаптическая пластичность

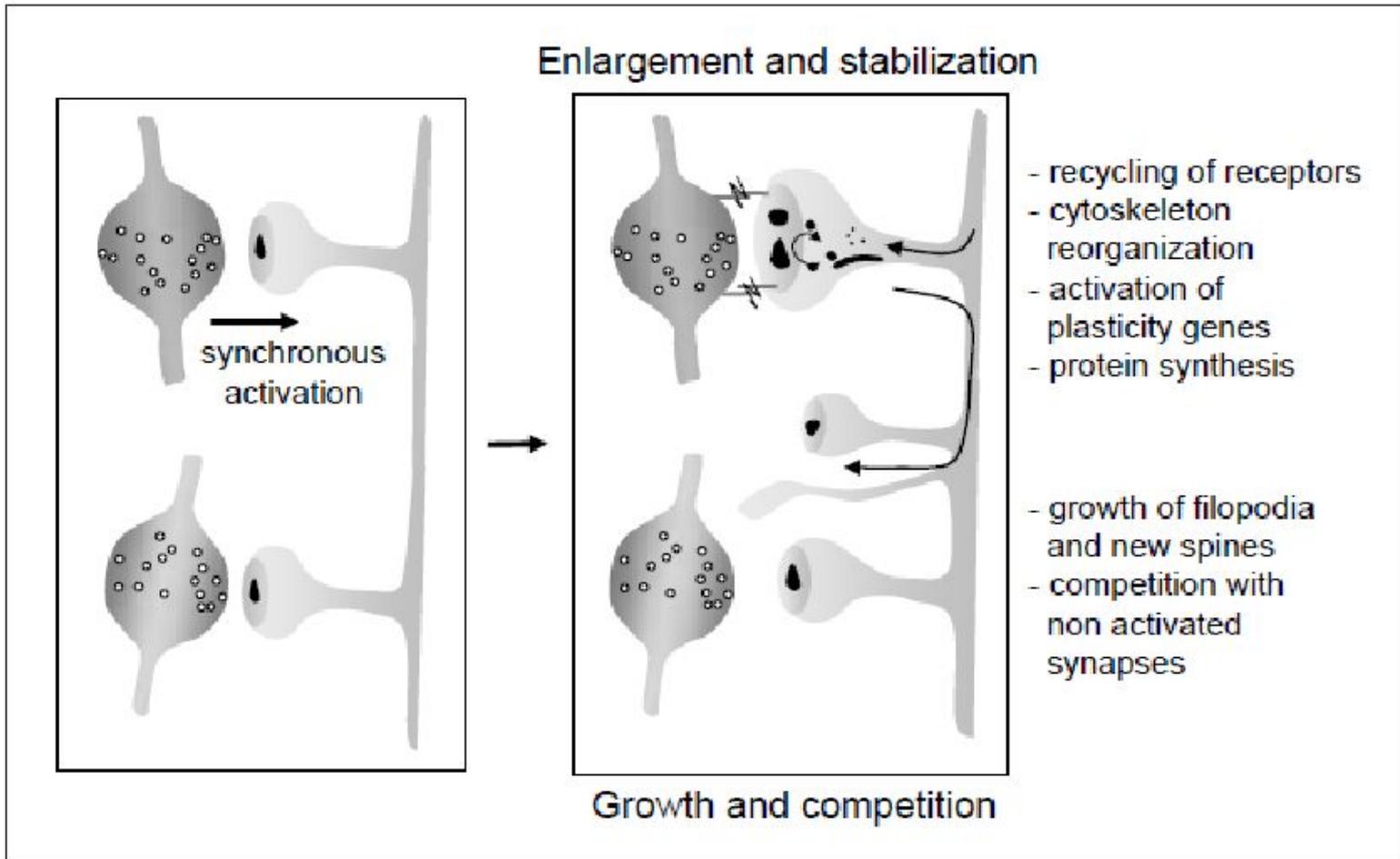


Синаптическая пластичность

Box 2 | Spatial and temporal information provided by fluorescent-imaging techniques



Синаптическая пластичность



Электрическое взаимодействие клеток

Электрический синапс

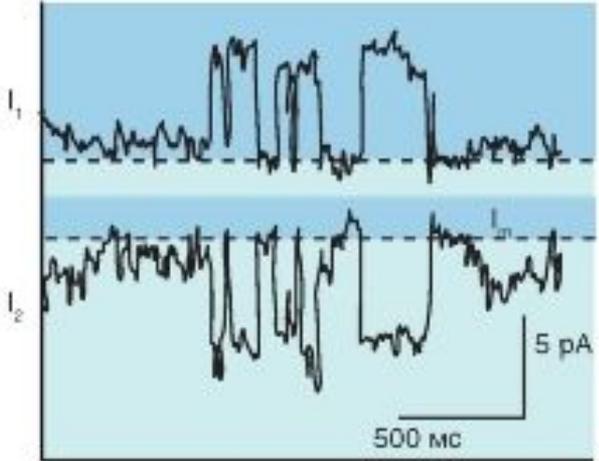
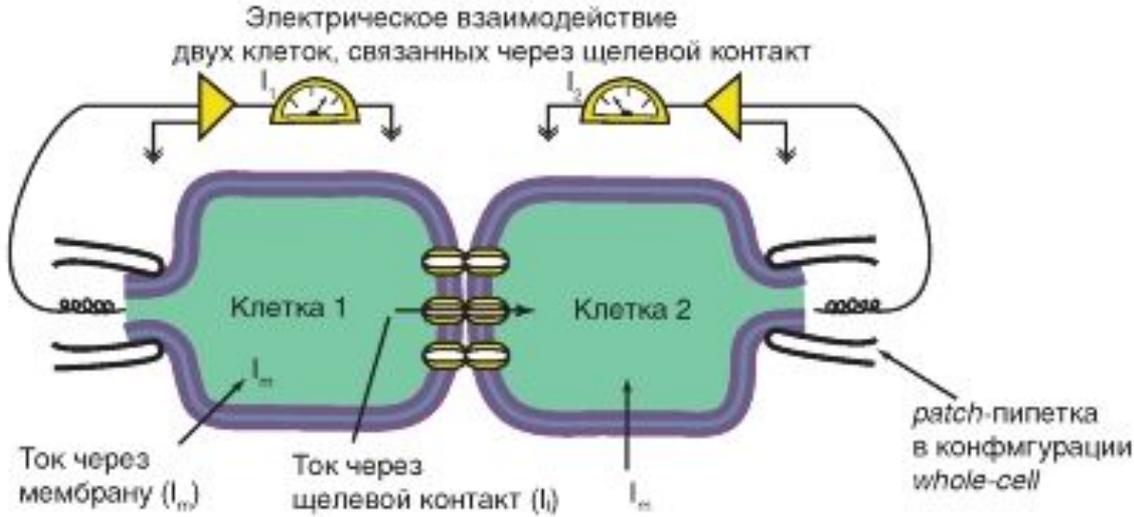
Химический синапс

Термин синапс был введён в 1897 г. английским физиологом Чарльзом Шеррингтоном.

Электрический синапс. Функции

- 1. Быстродействие, что позволяет обеспечивать быстрые реакции организма.** Например, гигантские нейроны нервных ганглиев пиявок обеспечивают быстрые сокращения продольной мускулатуры через нейронные цепи, связанные посредством электрических синапсов.
- 2. Синхронизация работы нейронов.** В этом случае электрическая связь клеток обеспечивает их синхронную работу. Наиболее известные системы таких пар нейронов обеспечивают одновременную работу органов двух сторон тела, например синхронное сокращение продольных мышечных волокон у пиявки.
- 3. Возникновение импульсных разрядов в группе электрически связанных клеток.** Например, у тритона 30 нейронов, связанных электрическими синапсами, запускают реакцию избегания. При возбуждении любого из этих нейронов сразу же включаются все, что обеспечивает полноценность реакции животного.
- 4. Выпрямление сигнала, что обеспечивает его передачу только в одном направлении.** Это хорошо продемонстрировано в мотонейронах пиявок. Односторонняя передача сигнала необходима, чтобы этот сигнал не попал в другую систему с электрической передачей.

Принцип работы электрического синапса



Транспорт веществ через щелевой контакт

- Одно из важнейших свойств щелевого контакта как транспортной системы состоит в том, что при его наличии между соседними клетками может осуществляться интенсивный диффузионный обмен гидрофильными соединениями с молекулярной массой до 1500 Да, минуя наружную среду.
- Через коннексоны щелевого контакта проходят неорганические ионы (Na^+ , K^+ , Cl^- , I^- , SO_4^{2-}), сахара (мальтоза, мальтотриоза, мальтотетроза, сахароза), аминокислоты (аспарагиновая, глутаминовая, гексоглицин), нуклеотиды (гипоксантин, аденин, уридин, тиогуанин).
- Многие из перечисленных веществ не способны диффундировать через наружную мембрану клеток.

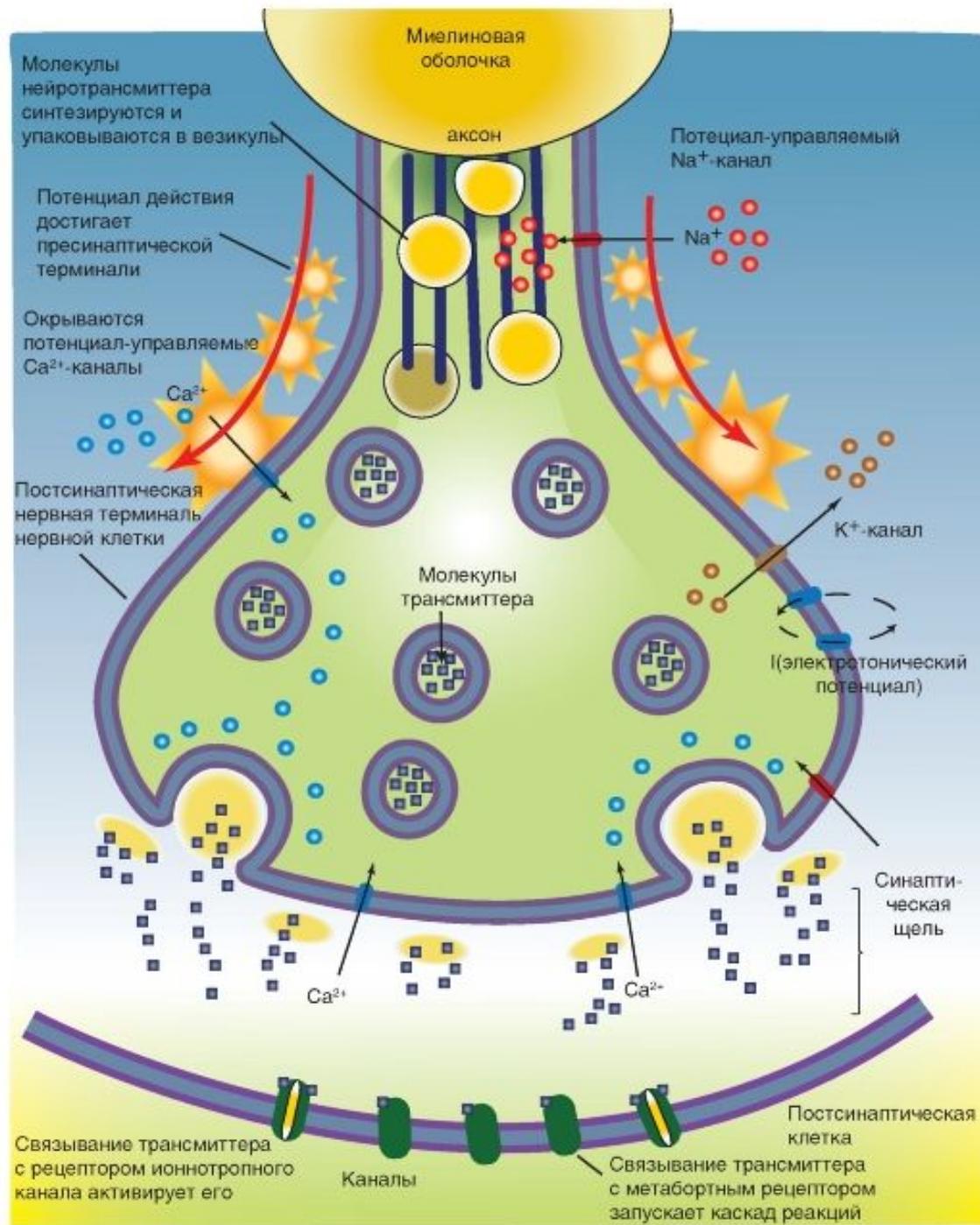
Химический синапс

Функция – передача электрического сигнала от пресинаптического нейрона на постсинаптическую клетку

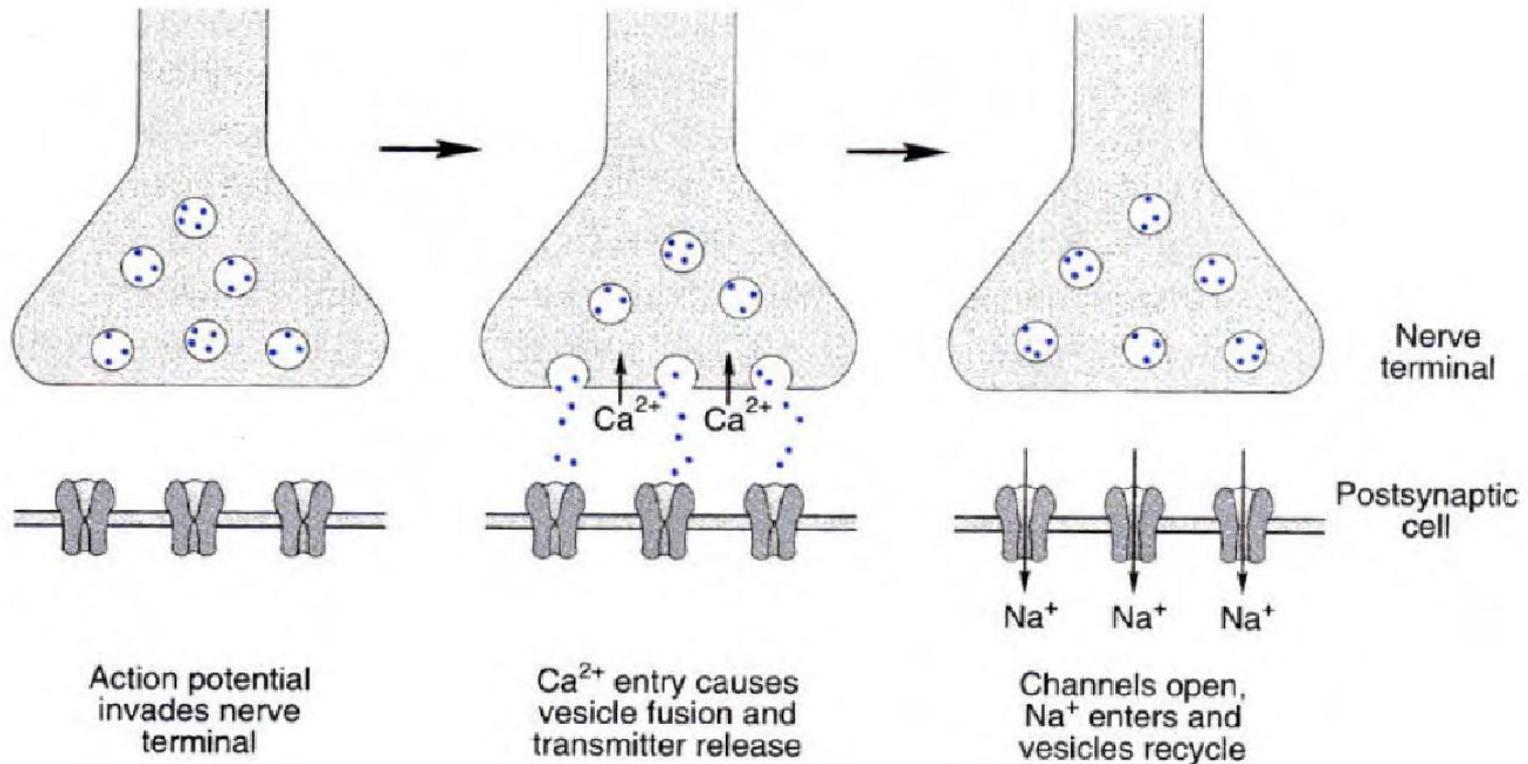
Этапы реализации функции

- Освобождение из везикул пресинаптической зоны специфических переносчиков, называемых нейротрансмиттерами, или медиаторами.
- Диффузия к постсинаптической области и открывают на постсинаптической мембране ионные каналы.
- Ионные токи изменяют потенциал мембраны постсинаптической клетки, поэтому такие изменения потенциала называют постсинаптическими потенциалами.
- Процессы могут быть модифицированы посредством других химических веществ. Это происходит при помощи независимых соединений - нейромодуляторов.
- Почти все синаптические терминали освобождают не один трансмиттер, но одновременно с ним целый ряд биологически активных соединений. Примерами таких сопутствующих соединений служат АТФ, ГТФ, окситоцин, вещество Р, энкефалин и др. Их называют котрансмиттеры.
- Синапсы называются на основании названия их главного трансмиттера (например, холинэргический).
- По нейромедиатору аминергические, содержащие биогенные амины (например, серотонин, дофамин); в том числе адренергические, содержащие адреналин или норадреналин; холинэргические, содержащие ацетилхолин; пуринергические, содержащие пурины; пептидергические, содержащие пептиды.

Химический синапс и принцип его работы



Приход потенциала действия в аксональную терминаль
Вход кальция и высвобождение химического передатчика
Открытие лиганд-зависимых ионных каналов (рецепторов)



Везикулярное высвобождение нейротрансмиттера в ответ на пресинаптический ПД. Конвертация химического сигнала в электрический в постсинапсе

Синтез и рецикл синаптических везикул и их содержимого

Аксональный транспорт:

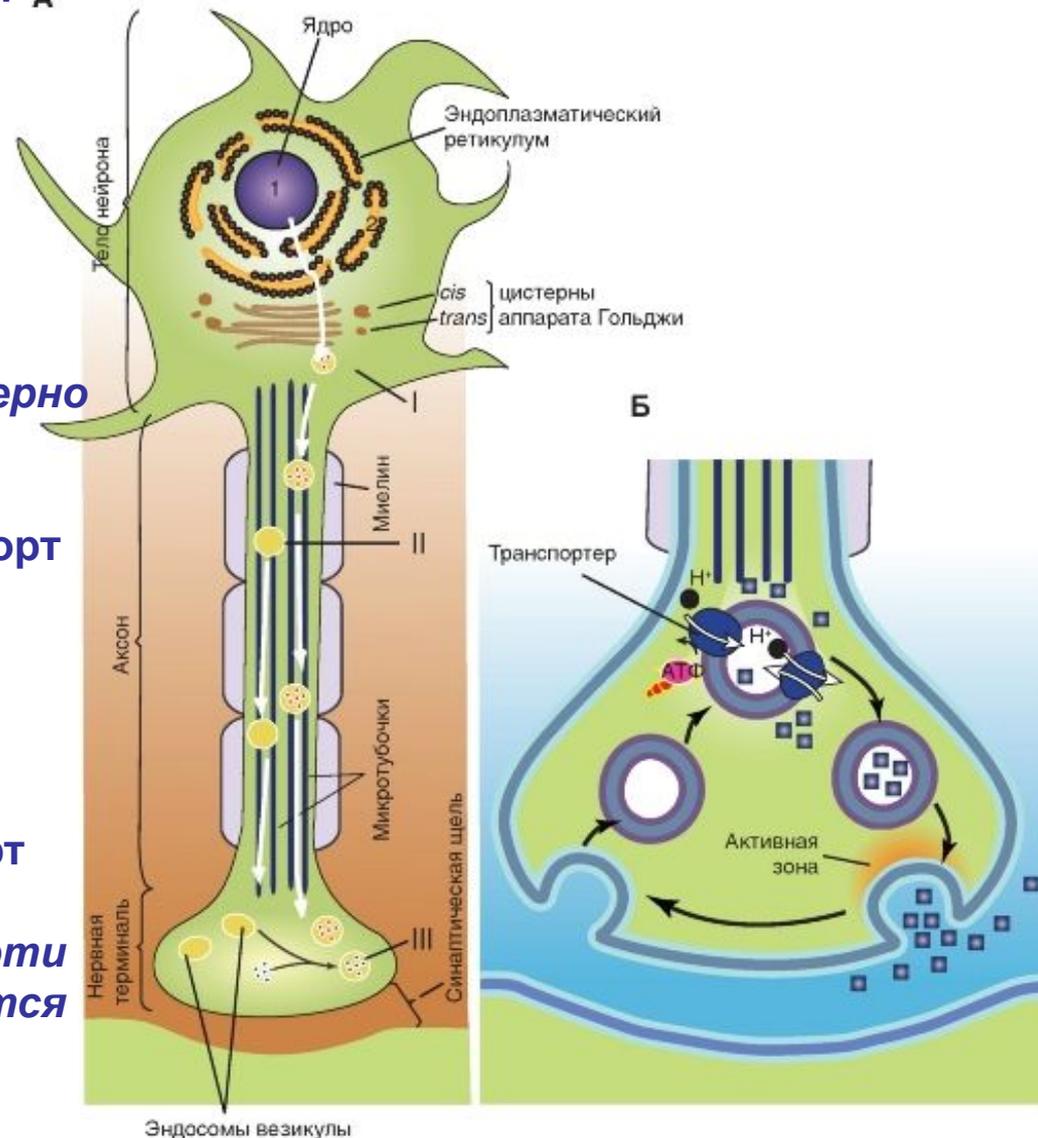
- медленный аксональный транспорт (1 мм/сутки);

- быстрый аксональный транспорт (скорость 400 мм/сутки);

Синаптические пузырьки могут передвигаться с помощью быстрого транспорта из сомы мотонейрона спинного мозга человека к нервно-мышечному соединению стопы примерно за 2,5 суток.

- антероградный аксональный транспорт (восполняет в пресинаптических окончаниях запас синаптических пузырьков и ферментов, ответственных за синтез нейромедиатора);

- ретроградный аксональный транспорт (возвращает опустошенные синаптические пузырьки в сому, где эти мембранные структуры деградируются лизосомами).



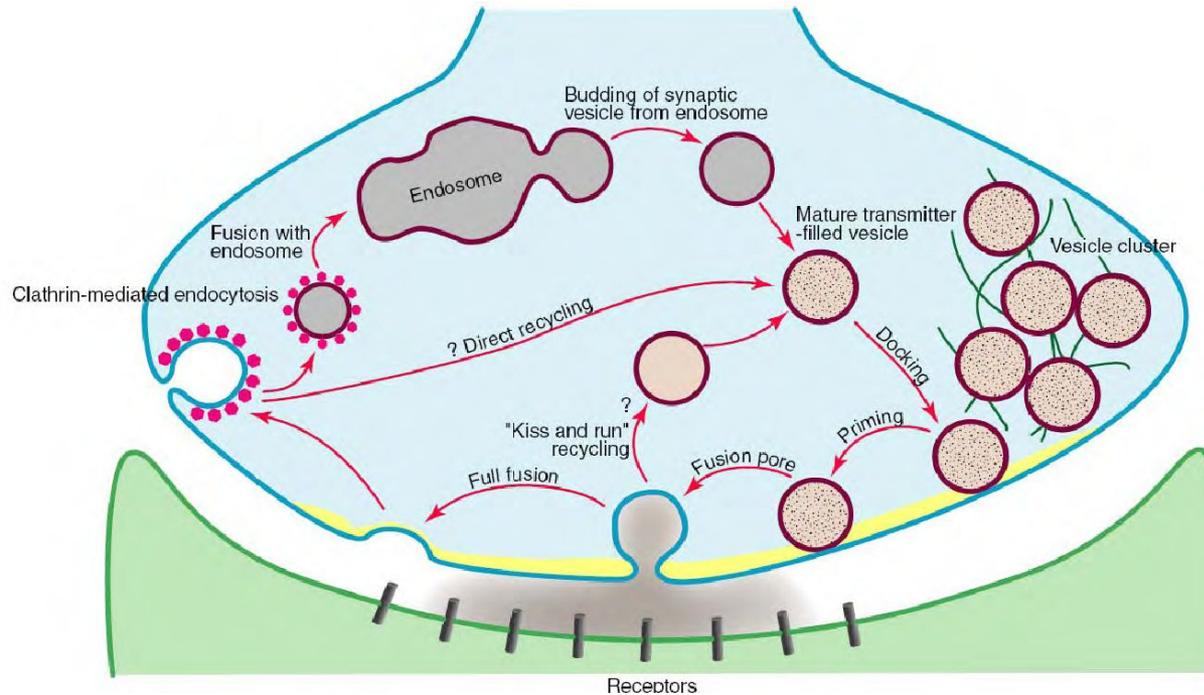
Синтез и рецикл синаптических везикул и их содержимого

А - Биосинтез нейротрансмиттеров.

- I. Везикулы, предшественники пептидных трансммиттеров и ферменты синтезируются в теле нейрона и высвобождаются из аппарата Гольджи.
- II. Везикулы перемещаются по аксону с помощью быстрого аксонального транспорта. Пептидные трансммиттеры уже заключены в некоторые везикулы.
- III. Непептидные нейротрансммиттеры синтезируются и транспортируются в везикулы непосредственно в нервных окончаниях

Б - Экзоцитоз (высвобождение везикул с медиатором)

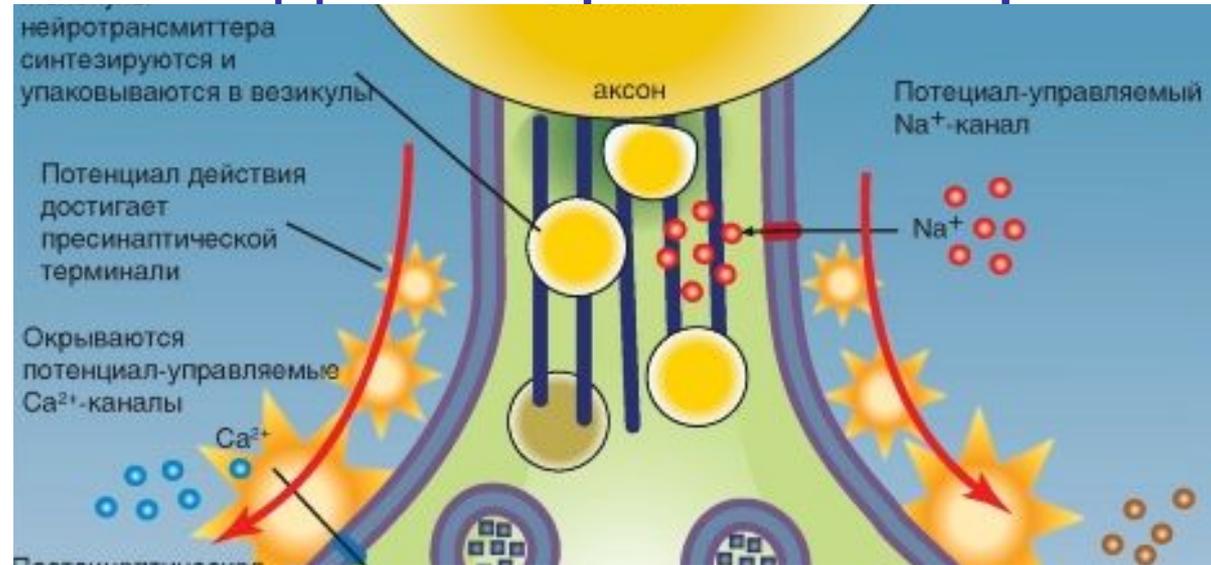
Цикл синаптических везикул : кластеризация и докинг везикул



Везикулы наполненные нейротрансмиттером образуют кластер в районе активной зоны. **Докинг**—расположение везикул непосредственно в активной зоне.

Прайминг—подготовка везикул к высвобождению. Повышение Ca^{2+} в результате прихода потенциала действия приводит к открытию **поры слияния (fusion pore)** между такими везикулами и плазматической мембраной. Нейротрансмиттер покидает везикулу через эту пору.

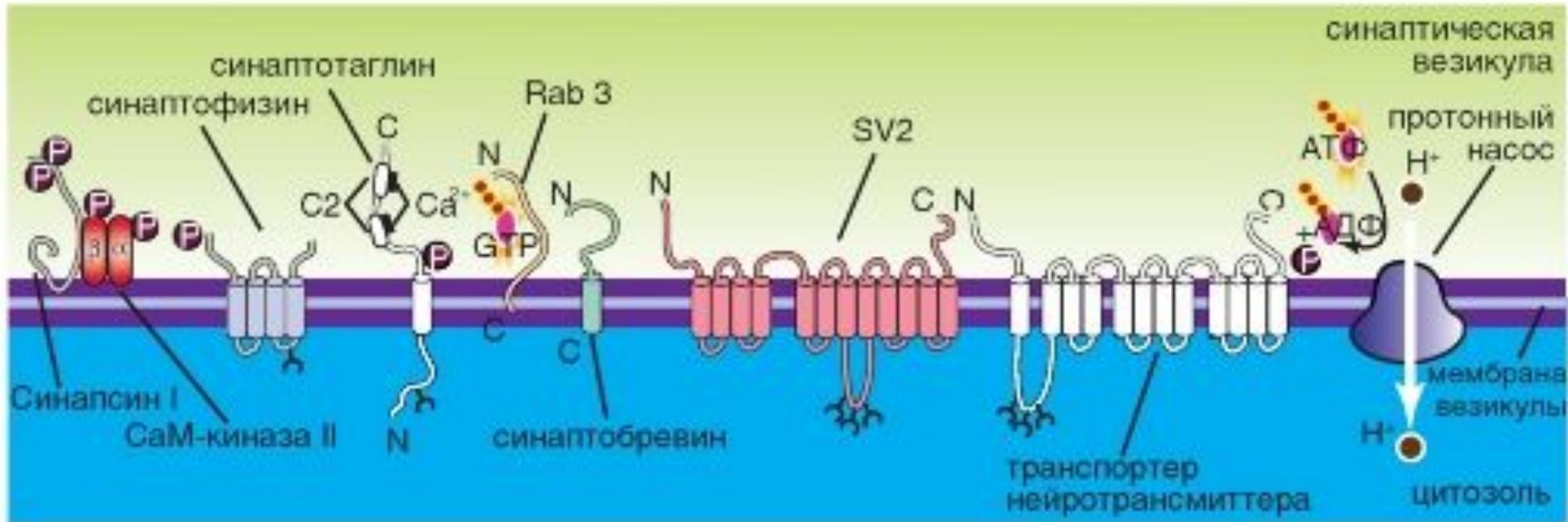
Механизм высвобождения трансммиттера



Во время деполяризации в нервном окончании возникает входящий ток Na^{+} . Мембрана окончания аксона имеет и потенциал-управляемые Ca^{2+} -каналы, через которые во время деполяризации ионы Ca^{2+} проникают в синаптическое окончание.

В состоянии покоя концентрация Ca^{2+} приблизительно 10^{-7} М и повышается на несколько порядков. Одновременно ионы Ca^{2+} дополнительно выходят из эндоплазматического ретикулума. В каждом случае требуется некоторое время (приблизительно 0,2 мс).

Белки экзоцитоза синаптических везикул



Синаптические везикулы фиксируются большей частью к цитоскелету посредством протеина синапсина (synapsin), локализованного на цитоплазматической поверхности каждой везикулы,

Белки экзоцитоза синаптических везикул

Синаптические везикулы фиксируются большей частью к цитоскелету посредством протеина **синапсина** (synapsin), локализованного на цитоплазматической поверхности каждой везикулы.

Синапсины — семейство фосфопротеинов, регулирующих процесс выброса нейромедиаторов в синапсах. Они обильно покрывают поверхность синаптических пузырьков. В зрелых нейронах наиболее сильно экспрессированы синапсины 1 и 2.

- Протеин **спектрин** (spectrin), расположен на волокнах F-актина цитоскелета, образуя тем самым трансмиттерный резервуар.

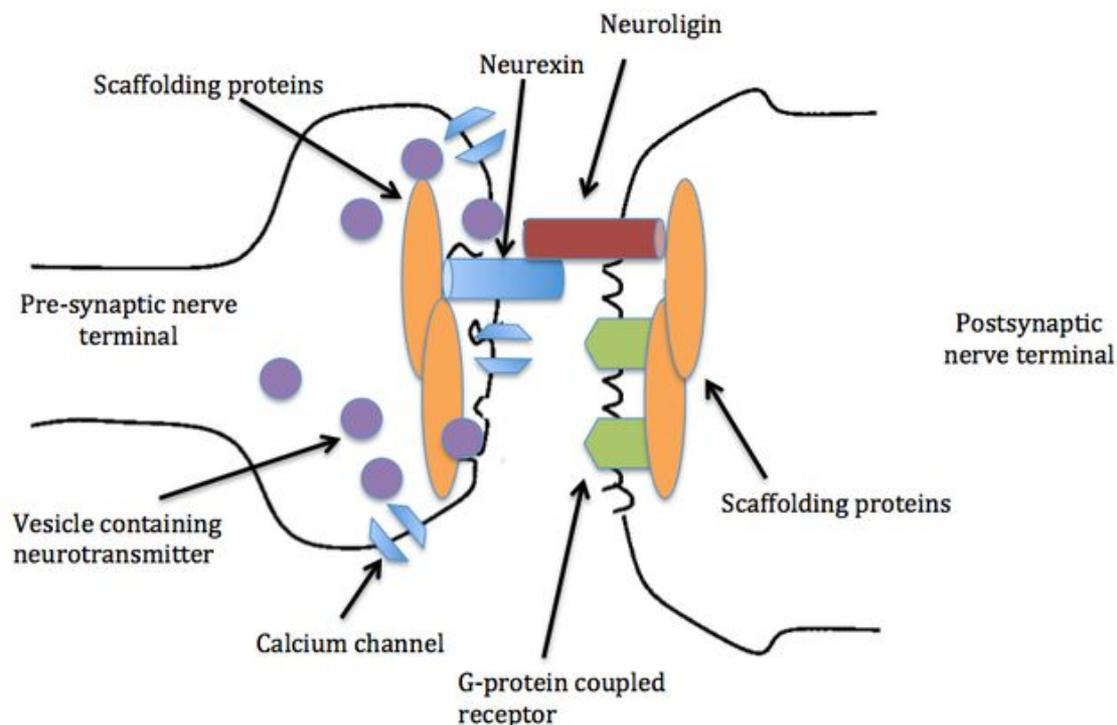
Synaptotagmin

- Synaptotagmin 1 (или synaptotagmin) сенсор ионов Ca^{2+} датчик в мембране pre-synaptic axon.
- Кальций связывающие synaptotagmins включают synaptotagmins 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, и 10.
- Кальций-связывающие Synaptotagmins действуют как сенсоры Ca^{2+} и участвует в:
- (i) в ранней синаптической престыковке везикул к пресинаптической мембране через взаимодействие с β -neurexin [3] или SNAP-25 [4]
- (ii) на поздних этапах Ca^{2+} вызванном слиянии синаптических везикул с пресинаптической мембраной.[5][6][7]
- Недавно было показано, что synaptotagmin 1 может смещать complexin из SNARE комплекса в присутствии кальция. Считается, что это один из последних шагов в экзоцитоза.[8]/ Кальций связанный synaptotagmin присоединяется к SNARE комплекса малый комплекс, вызывая fusion, которому препятствовал complexin, что позволяет слиянию везикул и началу экзоцитоза.[9]

Neurexin

- Neurexin (NRXN) пресинаптическим белком, который участвует в соединении нейронов и с образованием синапса.[1]
- Они расположены в основном на пресинаптической мембране и содержат один трансмембранный домен.
- Внеклеточный домен взаимодействует с белками в синаптической щели, особенно neuroligin, в то время как внутриклеточная цитоплазматическая часть взаимодействует с белками, связанными с экзоцитозом.[2]
- Neurexin и neuroligin "пожимают руки", в результате чего образуется связь между двумя нейронами и возникает синапс.[3]
- Блокирование бета-неурекина взаимодействия уменьшает количество и возбуждающих и тормозных синапсов.

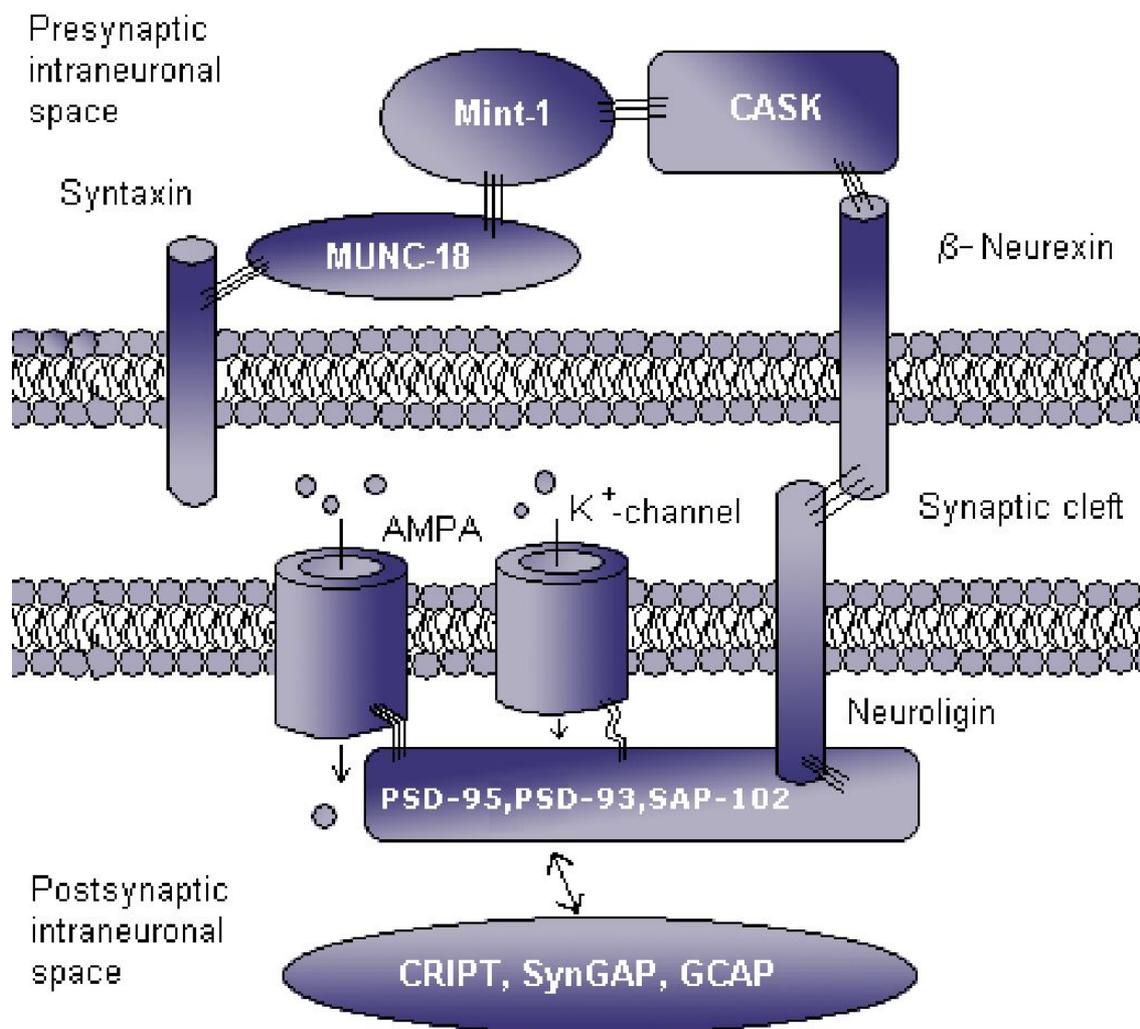
Neurexin and neuroligin



Транс-синаптический диалог между neurexin и neuroligin организует аппозицию pre- и post-synaptic machinery путем рекрутировки стягивающих белков и других синаптических элементов, таких как NMDA-рецепторов, CASK, и synaptotagmin, все из которых являются необходимыми для существования синапса.

The β -neurexin-neuroigin-1 junction is the core of a newly forming synapse

Бета-neurexin-neuroigin-1 junction является ядром формирования новых синапсов. CASK and Mint 1 пресинаптические PDZ домены белков с функции фиксации; Munc18 и syntaxin являются основными компонентами эксцитоза PSD95, PSD93, SAP102, и S-афера постсинаптической PDZ домена белков с функцией захвата и сборки ионных каналов (напр. K⁺-каналы), нейромедиаторных рецепторов (напр. NMDA-рецепторы) и других сигнальных белков (GKAP, SynGAP, CRIPT).



Munc-18

- Munc-18 (аббревиатура от mammalian uncoordinated-18) - белки являются гомологом у млекопитающих unc-18 белков (которые могут быть найдены в организмах, таких как *C. elegans*) и являются членом семейства белков Sec1/Munc18-like (SM).
- Munc-18 белков были определены в качестве важнейших компонентов белкового комплекса слияния синаптических везикул и имеют решающее значение для регулируемого экзоцитоза нейронов и нейроэндокринных клеток.[1]

Синаптофизин

- **Синаптофизин** – это гликопротеин, находящийся в пресинаптических везикулах нейронов мозга, спинного мозга, ретине, везикулах адреналиновой железы и в местах сопряжения нервов и мышц.
- Его роль заключается в формировании синаптических везикул и их экзоцитозе.
Возможно участие синаптофизина в образовании каналов в мембранах синаптических везикул, а также в высвобождении нейротрансмиттеров

Синаптобревин

Синаптобревин (англ. *synaptobrevin*) — небольшой трансмембранный белок секреторных везикул;

- компонент белкового комплекса SNARE, осуществляющего конечные стадии экзоцитоза нейромедиаторов в синапс.

Синаптобревин относится к семейству везикуло-ассоциированных мембранных белков (англ. *vesicle associated membrane protein, VAMP*).

Существует 2 изоформа синаптобревина (синаптобревин 1 и 2), синтезирующиеся в мозге. Молекулярная масса белка 18 кДа. По функциональной классификации синаптобревин относится к везикулярным белкам SNARE (v-SNARE), а по структурной - к R-SNARE. Синаптобревин вместе с синтаксином и белком SNAP-25 формирует SNARE комплекс, состоящий из 4 альфа-спиралей. Одна из этих альфа-спиралей принадлежит синаптобревину. Этот комплекс осуществляет кальций-регулируемый выброс нейромедиатора в синапс. Функция синаптобревина регулируется другими белками клетки.

При заболевании столбняком тетанотоксин, продуцируемый анаэробной бактерией *Clostridium tetani*, вызывает разрушение синаптобревина. Это приводит к спазмам и неконтролируемому мышечному сокращению.

Rab-3A

- Ras-связанный белок Rab-3A есть белок в организме человека, который кодируется геном RAB3A.[1][2][3] Он участвует в кальциевом экзоцитозе в нейронах.

Взаимодействие везикулярных белков и белков пресинаптической мембраны



Белки экзоцитоза синаптических везикул

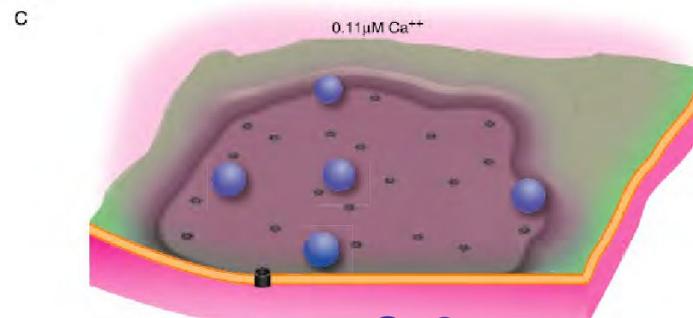
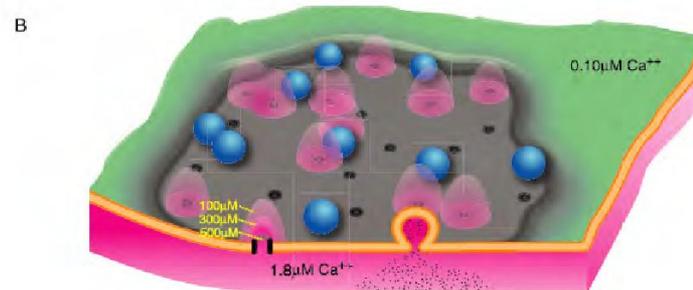
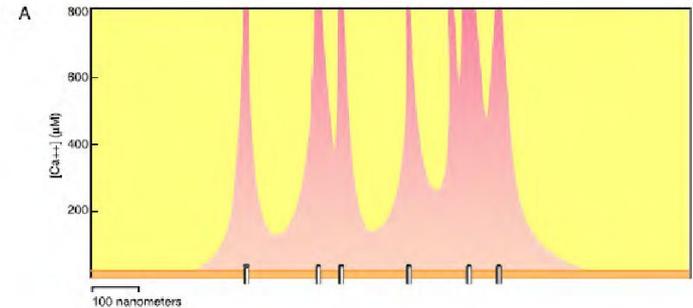
- Меньшая часть везикул также связана с внутренней стороной пресинаптической мембраны с помощью специфических протеинов. Это взаимодействие осуществляется посредством белка мембраны везикулы - синаптобrevина (synaptobrevin) и белка пресинаптической мембраны синтаксина (syntaxin). Именно эти везикулы непосредственно поставляют трансммиттер для очередного выброса.

Роль ионов кальция

- Если потенциал действия достиг пресинаптической области, и в пресинаптическом окончании концентрация Ca^{2+} поднялась до необходимого уровня, то происходят два процесса.
- Во-первых, на уже связанных с пресинаптической мембраной везикулах, по существу, лежащих на ней, Ca^{2+} связывается с протеином, входящим в мембрану везикулы - синаптотагмином (synaptotagmin).
- Это приводит к тому, что мембрана везикулы раскрывается. Одновременно комплекс полипептида, называемого синаптофизин (synaptophysin), сливается с неидентифицированными протеинами пресинаптической мембраны.
- При этом возникает пора, через которую осуществляется регулируемый экзоцитоз, т.е. секреция трансмиттера в синаптическую щель, причем этот процесс регулирует еще один протеин везикулы - rab3A.
- В одной везикуле сосредоточено примерно 6000-8000 молекул трансмиттера, и это именно то наименьшее количество трансмиттера, освобожденного в синаптическую щель, которое называется 1 квант трансмиттера.
- В совокупности локальная концентрация трансмиттера в синаптической щели после его освобождения относительно высока и лежит в миллимолярном диапазоне.

Роль ионов кальция

- Во-вторых, повышенный уровень ионов Ca^{2+} в пресинаптическом окончании активирует Ca^{2+} -кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (CaM-киназа II). В пресинаптическом окончании этот фермент фосфорилирует синапсин. После этого нагруженные трансмиттером везикулы освобождаются от цитоскелета и перемещаются на пресинаптическую мембрану для осуществления дальнейшего цикла.



Микродомены повышения Ca^{2+} запускают экзоцитоз

Устройство синаптической везикулы

Первые открытые белки синаптической везикулы: синапсин I, синаптофизин и синаптобrevин (VAMP1)

Синапсин связывает Везикулу с актиновым цитоскелетом

Протонный насос

Окисляет просвет Везикулы и создает Градиент для загрузки нейротрансмиттера

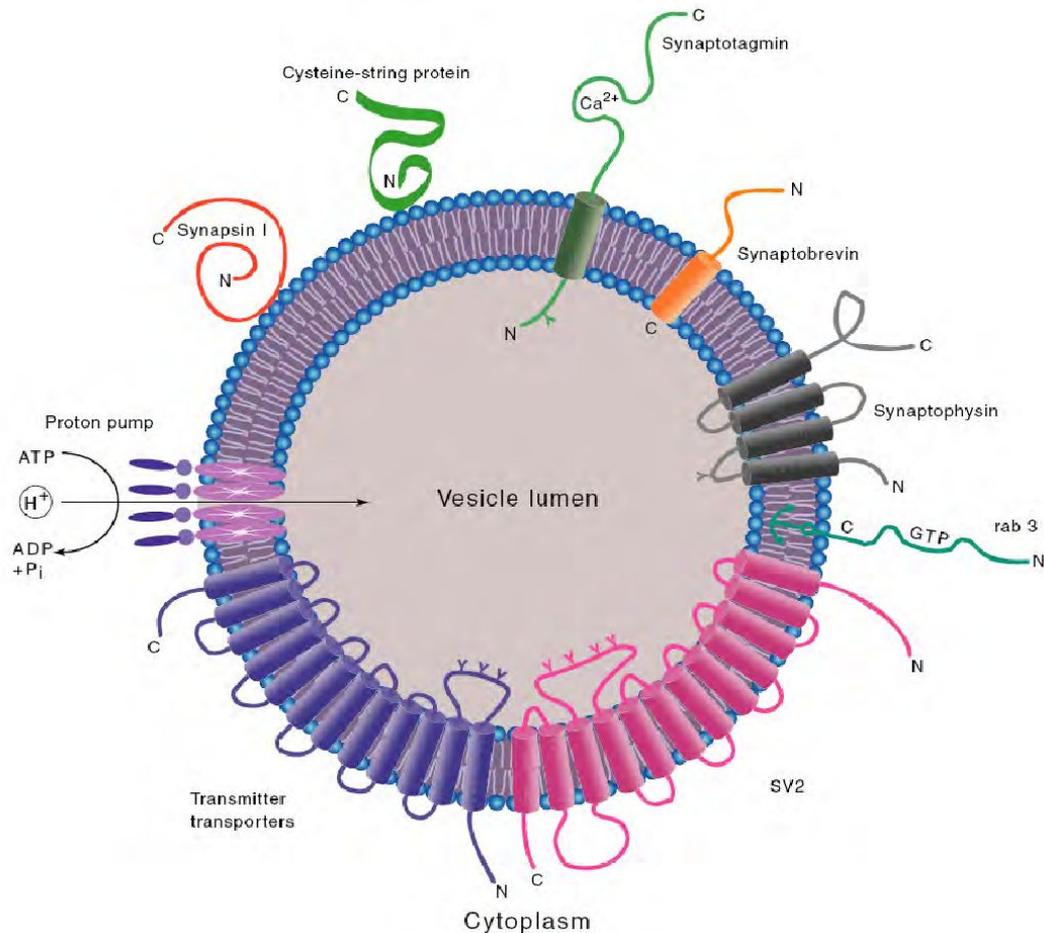
Синаптотагмин

Связывается с кальцием фосфолипидами

Синаптобrevин

Связывает синтаксин функции **SV2** и **синаптофизина** не

известны

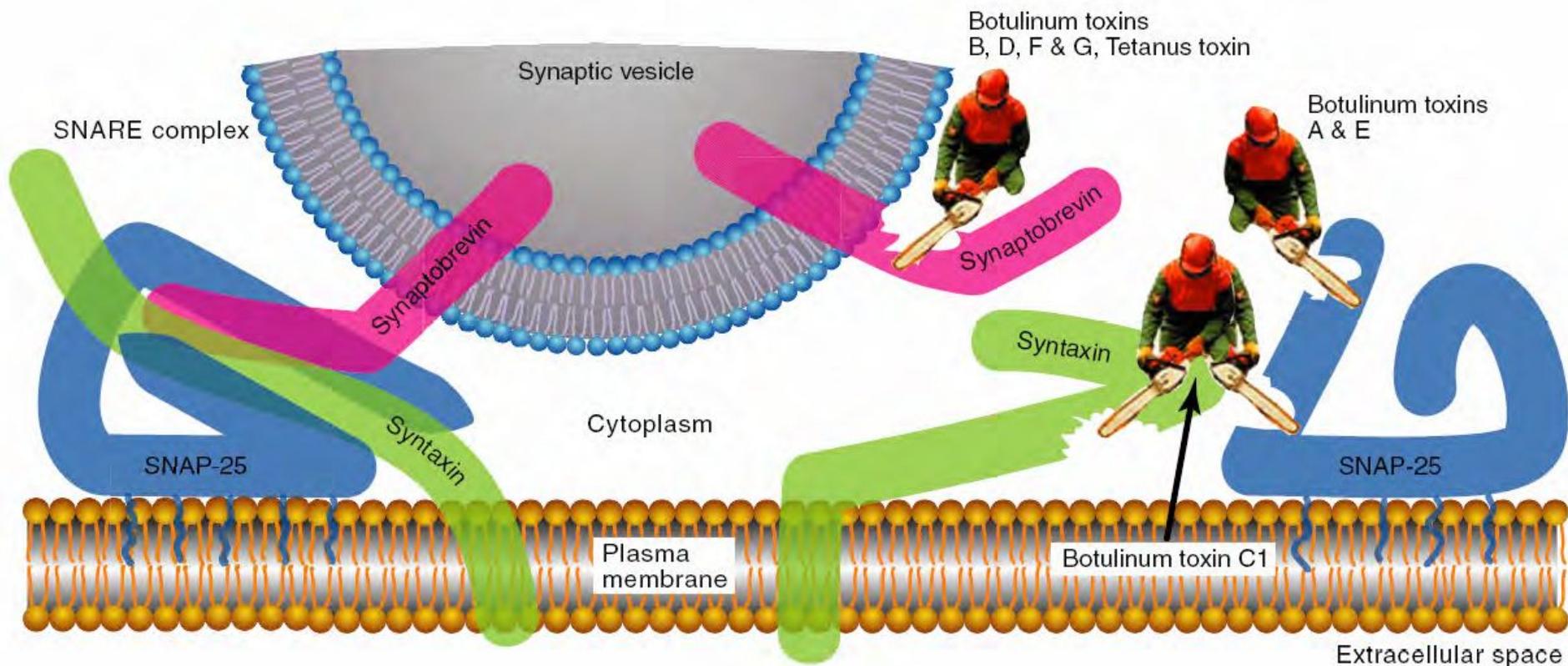


SNARE

SNARE– главный компонент механизма слияния синаптической везикулы с мембраной.

- Состоит из 3 синаптических белков:
 - Синаптобrevина
 - Синтаксина
 - SNAP-25 (белок пресинаптической плазматической мембраны)
- Белки формируют крайне стабильный комплекс (выделяется из мозга при высокоденатурирующих условиях)
- SNARE связывает синаптическую везикулу с пресинаптической мембраной

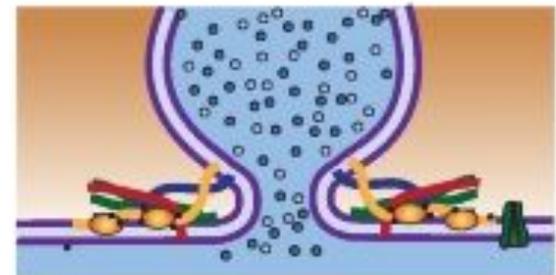
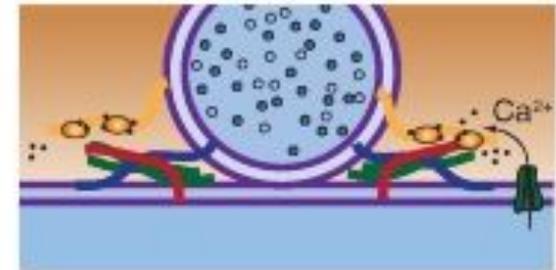
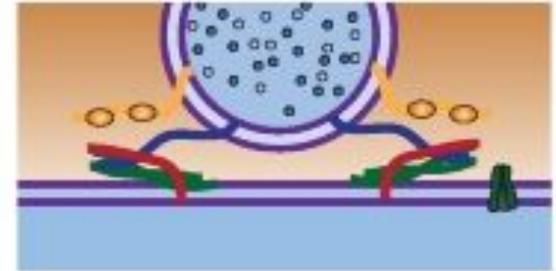
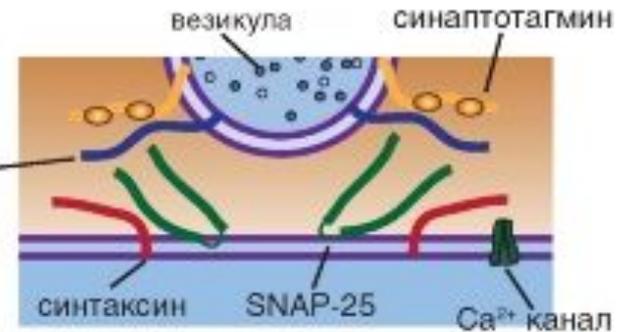
SNARE и действие токсинов



Бутулотоксин и столбнячный токсин (тетеноспазмин) – протеазы “разрезающие” белки SNARE комплекса

Этапы механизма высвобождения трансммиттера из везикулы

синаптобrevин



Слияние везикулы

Слияние везикул с пресинаптической мембраной управляется белками SNARE, в результате чего происходит выделение содержимого везикулы в межклеточное пространство (или в случае нейронов в синаптическую щель).

Слияние донора и акцептор мембран выполняет три задачи:

Поверхность цитоплазматической мембраны, увеличивается (за счет мембраны везикулы). Это важно для регулирования размера клетки, например, в процессе роста и деления клеток.

Вещество везикулы диффундирует в синаптическую щель. Это могут быть также продукты метаболизма отходы и токсины, или сигнальных молекул, таких как гормоны или нейромедиаторы во время синаптической передачи.

Белки, встроенные в везикулярную мембрану теперь являются частью плазматической мембраны. Сторона белка, которая была обращена внутрь пузырька сейчас обращена наружу клетки или в синаптическую щель.

Этот механизм является важным для регулирования трансмембранного переноса и транспортеров.

Exocytotic machinery

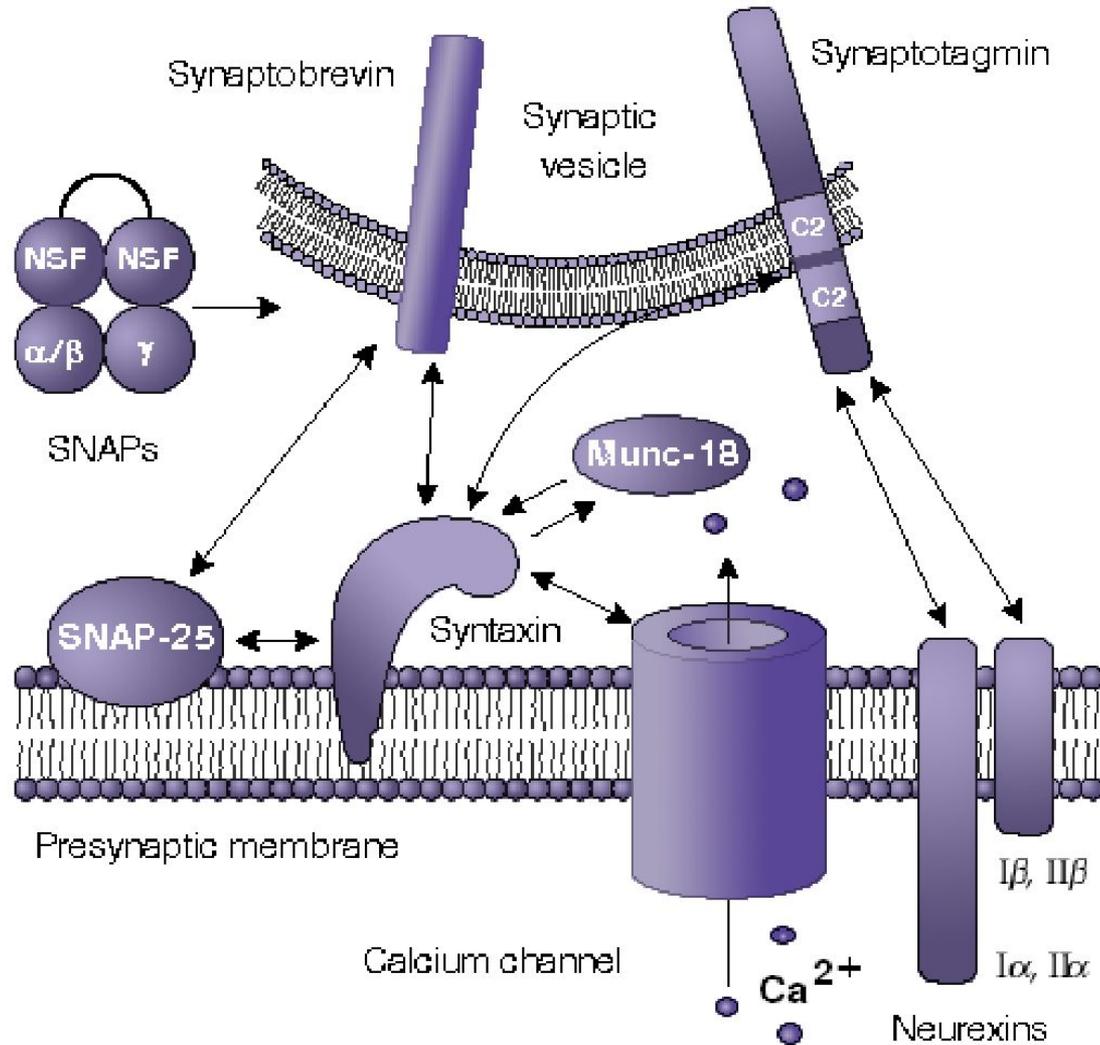
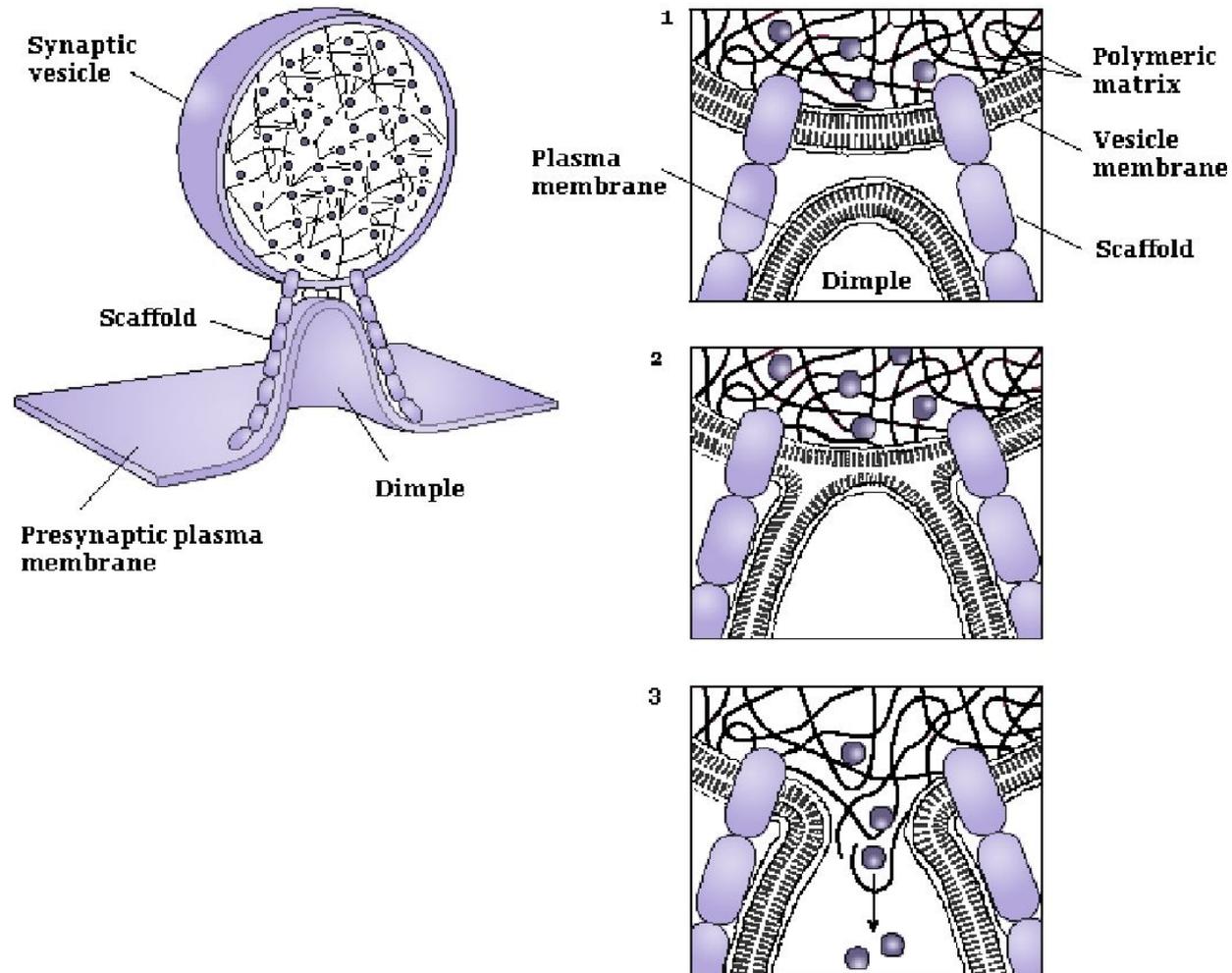


Diagram of the process of exocytosis

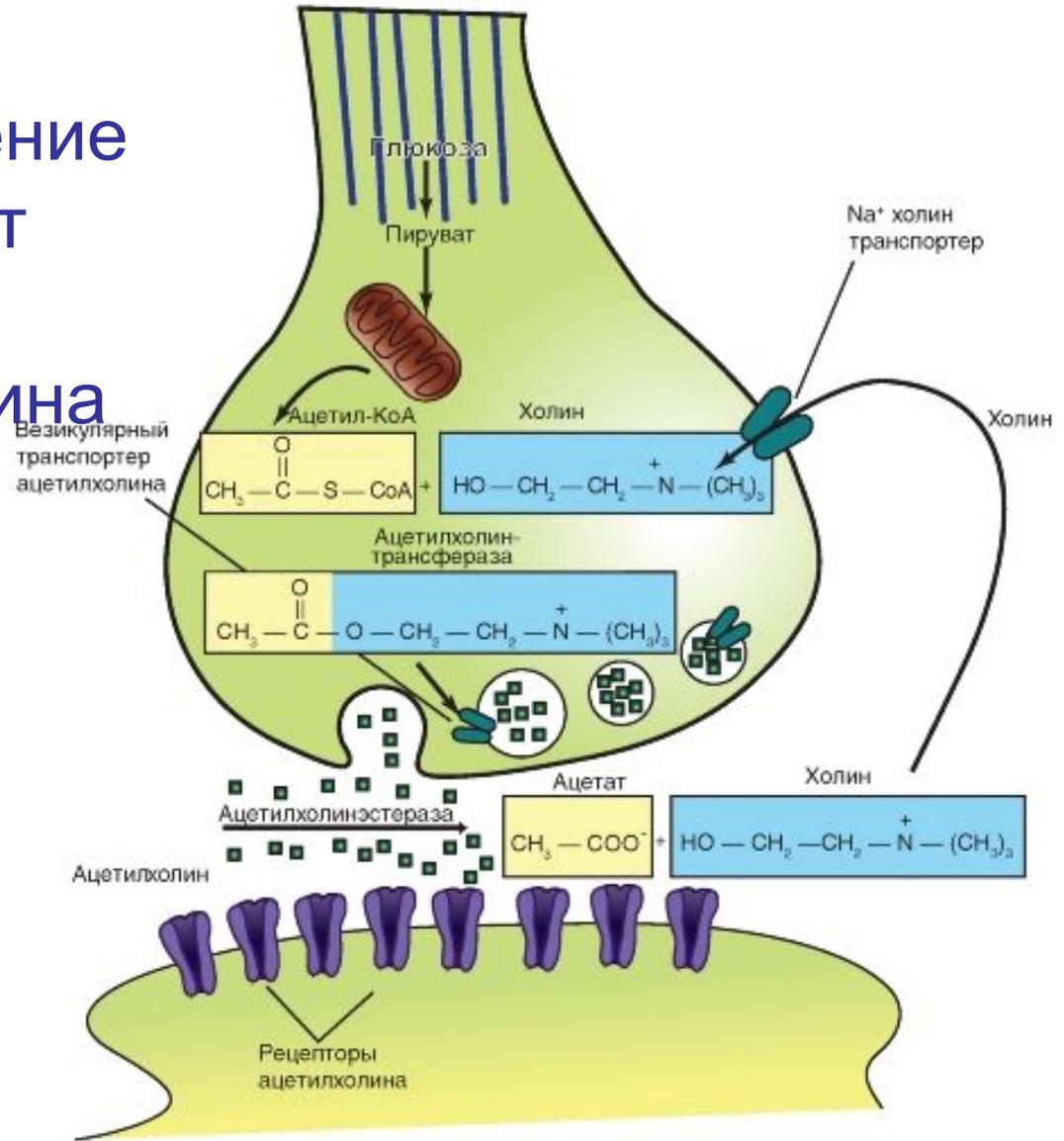


Цикл синаптических везикул : : возвращение в высвобождаемый пул везикул

- 1. Простое закрытие поры слияния и возвращение везикулы (kiss-and-run)
- 2. Полное слияние (распрямление везикулы в плазматической мембране) с последующим клатрин-опосредованным эндоцитозом, удалением клатриновой оболочки и возвращением везикулы в высвобождаемый пул
- **3. Полное слияние и рециркуляция также как и во втором пути, только после эндоцитоза везикула сливается с эндосомой и зрелые везикулы формируются отпочковываясь от эндосомы.**
- 4. После или во время рециркуляции везикула заполняется нейротрансмиттером. Одиночная синаптическая везикула содержит ~5000 молекул нейротрансмиттера.

Преобразование трансммиттера.

Расщепление, удаление
и обратный захват
трансммиттера на
примере ацетилхолина



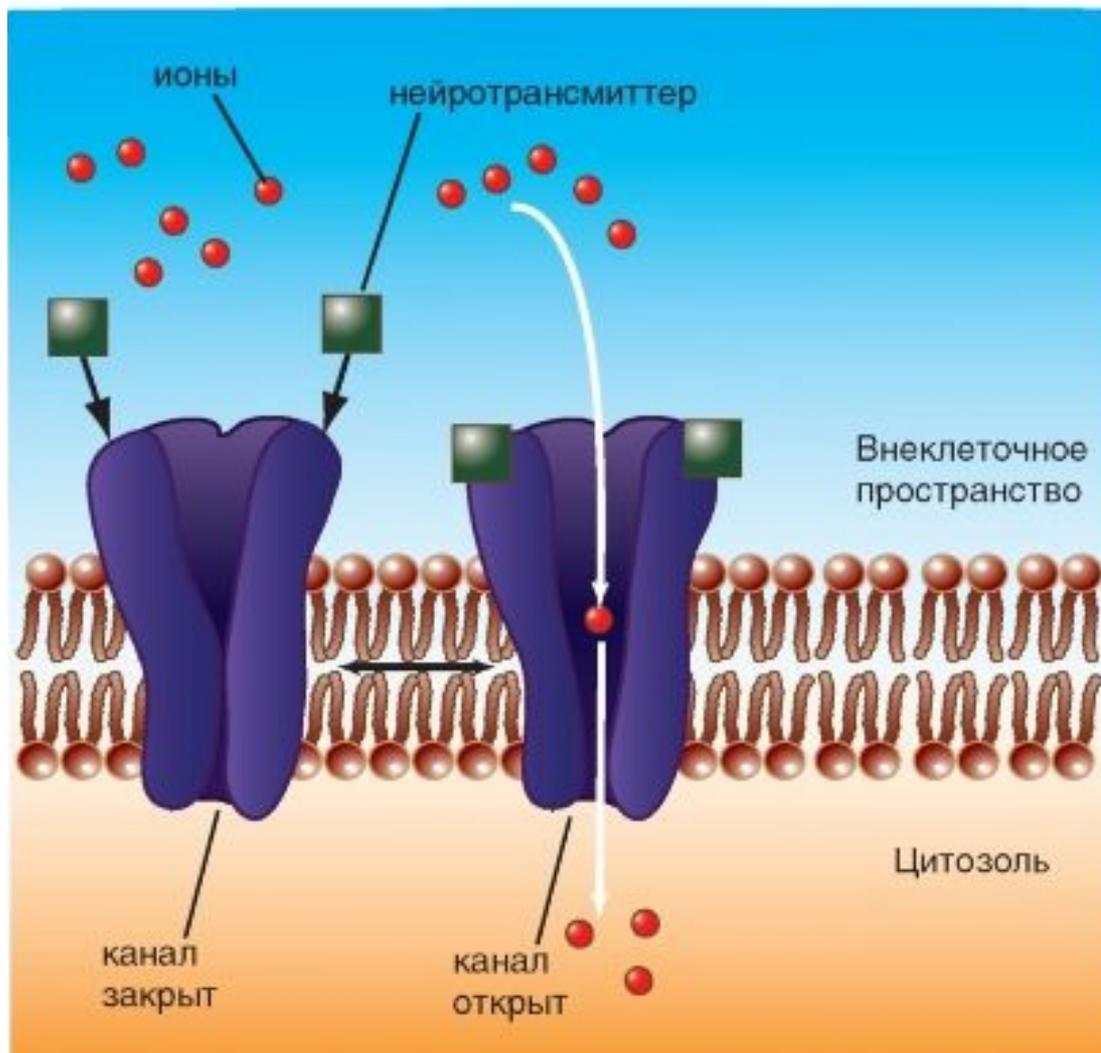
Типы химических синапсов

- Синапс с ионотропным рецептором - связывание с молекулой трансммиттера, открывает ионный канал (каналы, управляемые лигандами)
- Синапс с метаботропными рецепторами - Рецепторы, в которых открытие ионного канала связано с подключением других химических процессов, называют метаботропными рецепторами. На метаботропных рецепторах лиганд открывает ионный канал не прямо, а опосредованно, через вторичные мессенджеры У большинства синапсов рецепторный белок не представляет собой ионный канал, но при связывании с ним молекул трансммиттера возникает каскад химических реакций, в результате которых соседствующие ионные каналы открываются при помощи вторичных мессенджеров. Речь идет о метаботропных рецепторах.
- Примером и ионотропного, и метаботропного синапса служит холинергический синапс, у которого трансммиттером служит АЦХ. У холинергических синапсов два типа рецепторов: АЦХ-рецепторы, чувствительные дополнительно к никотину (никотиновый АЦХ-рецептор), и АЦХ-рецепторы, чувствительные дополнительно к мускарину (мускариновый АЦХ-рецептор). Первый является ионотропным, второй - метаботропным.

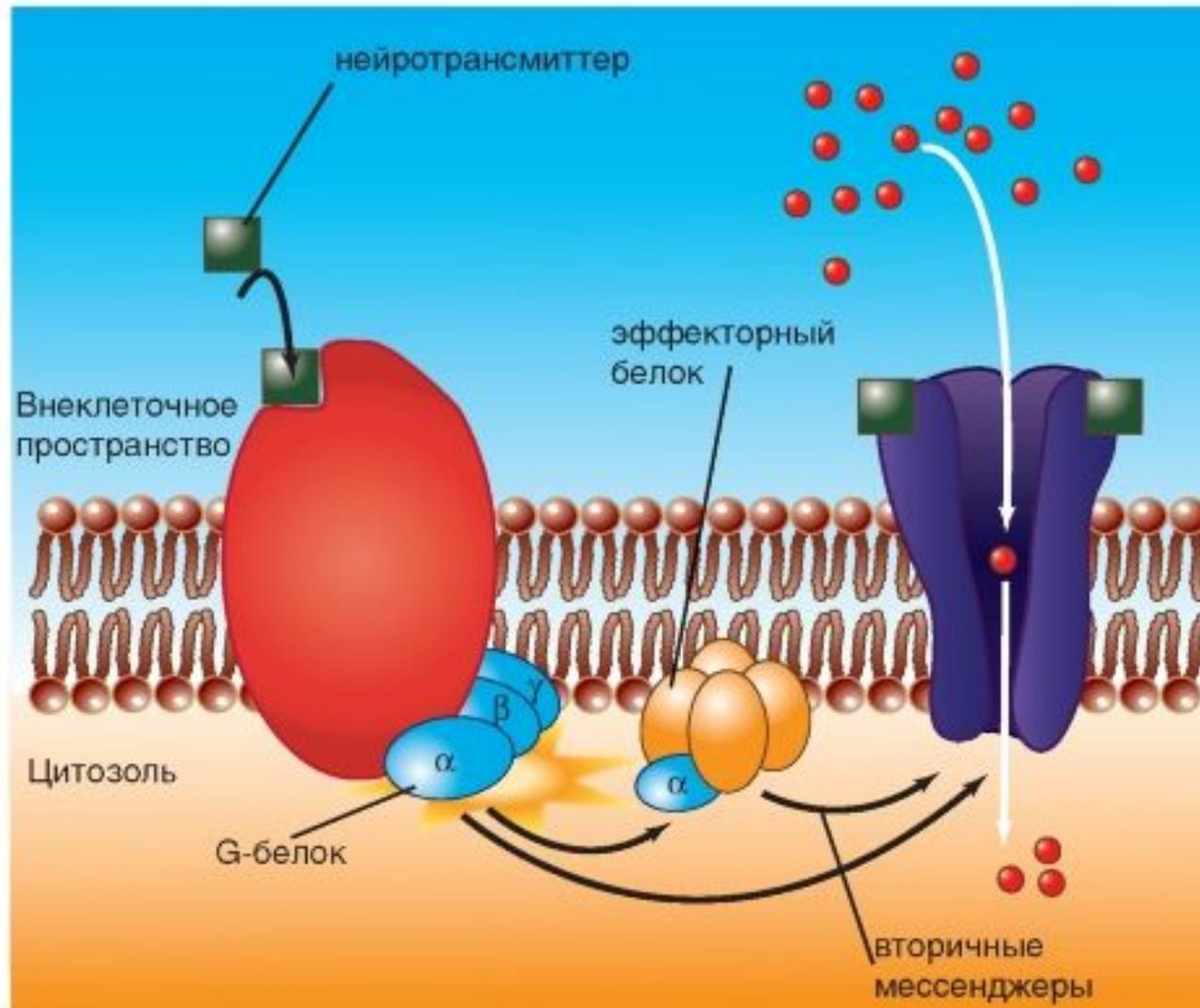
Перечень соединений, влияющие на никотиновые, мускариновые и холинергические синапсы

	Никотиновые синапсы	Мускариновые синапсы
Тип рецептора	N_1, N_2 ; многие подтипы	m_1-m_5
Эффектор	N_1 нервно-мышечные синапсы N_2 преганглионарные в автономных ганглиях, ЦНС	Постганглионарный Пресимпатический, ЦНС Ауторецепторы
Синтез трансмиттера	Вещества, неспецифически тормозящие холинацетил-трансферазы Гемихолин тормозит обратный захват холина → Освобождение накопленного	
Освобождение трансмиттера		
Усиливает	β -Бунгаротоксин (яд змеи)	Специфические вещества неизвестны
Ослабляет	Ботулинический токсин, Mg^{2+}	Mg^{2+}
Связывание с постсинаптическим рецептором		
Агонисты – холиномиметики	Никотин ($N1, N2$) N_1 ; сукцинилхолин нервно-мышечные синапсы; Декаметон Блок деполяризации	Мускарин, Метахолин Оксипреморин Пилокарпин
Антагонисты: конкурентные блокаторы	N_1 ; α -бунгаротоксин (яд змеи) N_1 ; d-тубокурарин-нервно-мышечный синапс; Галламин-миорелаксация	Атропин Скополамин Пиренципи (M1)
неконкурентные блокаторы	N_2 ; Гексаметоний – автономные ганглии Специфические вещества неизвестны	Хинидин (сердце)
Расщепление АЦХ	При помощи АЦХ-эстеразы [блокаторы – эзерин, Е605, зарин, такрин (в ЦНС)]	

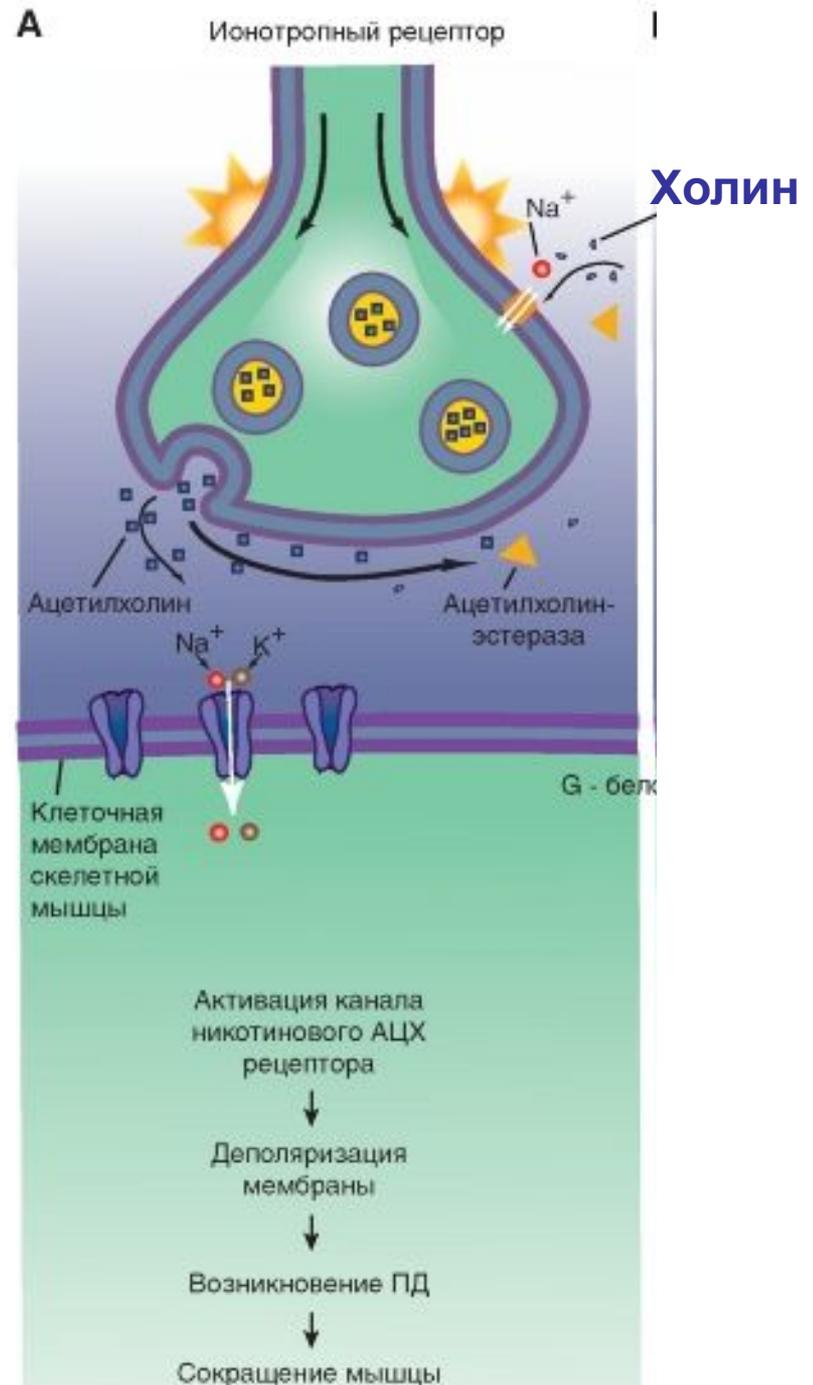
Ионотропные синапсы



Метаботропные синапсы

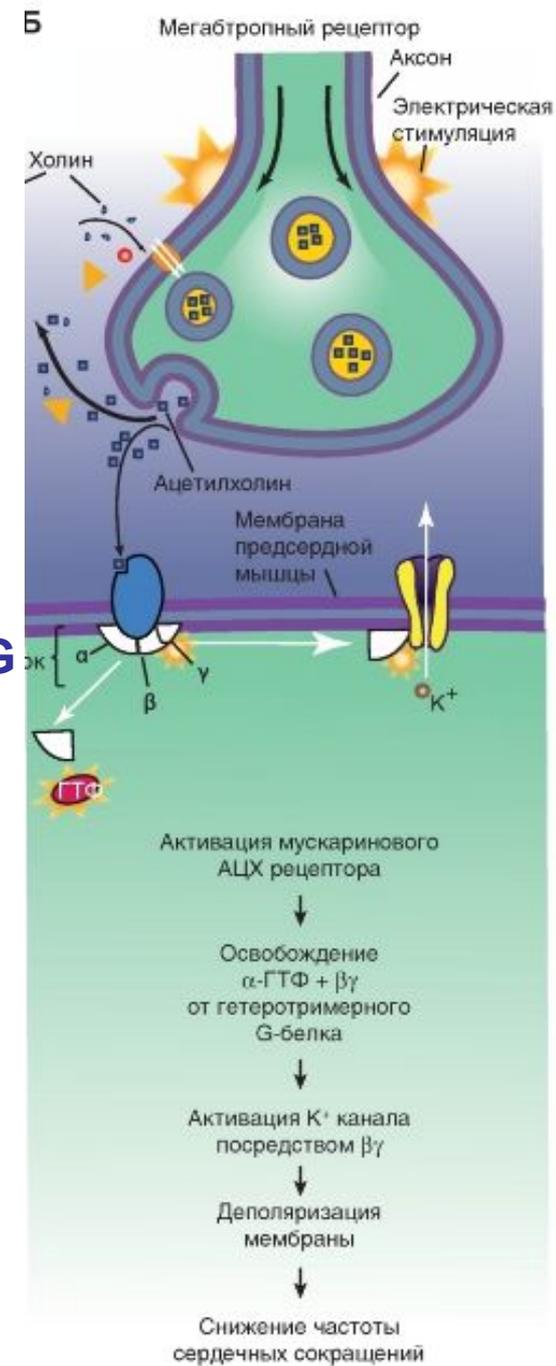


Механизмы работы ионотропного синапса



Механизмы работы метаботропного синапса

Белок G



Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Ацетилхолин** – медиатор всех двигательных нейронов, многих интернейронов ЦНС, а также нейронов парасимпатической нервной системы: никотиновый АЦХрецептор и, соответственно, никотиновый АЦХ (нАЦХ) синапс; мускариновый АЦХ-рецептор и, соответственно, мускариновый (мАЦХ) АЦХ синапс.
- **Глутамат** в синапсах выполняет функцию трансммиттера и ко-трансммиттерами (может присутствовать одновременно с другими трансммиттерами, например с глицином). Глутамат в мозге является важнейшим трансммиттером для возбуждающих синапсов. Синапсы, использующие в качестве трансммиттера глутамат, находятся приблизительно на 50% нейронов центральной нервной системы. Такие синапсы образуют важнейшие возбуждающие входы систем мозга к коре большого мозга. Они принимают участие в процессах обучения. Глутамат прямо открывает неспецифический ионный канал для катионов.

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Глицин** служит трансммиттером тормозных синапсов и действует как нейромодулятор. Глицин предназначен для выполнения специфических ингибиторных задач. Большинство клеток Реншоу, через которые тормозятся α -мотонейроны спинного мозга, выбрасывают глицин. Глициновые рецепторы открывают каналы для ионов Cl^- , что способствует возникновению так называемых тормозных постсинаптических потенциалов (тормозных потенциалов синаптической пластинки - ТПСП). Синаптическое действие заканчивается с помощью механизма обратного захвата глицина.
- В центральной нервной системе глицин играет также и роль нейромодулятора, например, в гиппокампе NMDA-рецепторы, описанные в предыдущем разделе, испытывают модулирующее влияние со стороны глицина.

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **γ-Аминомасляную кислоту** выбрасывают в качестве трансммиттера многие тормозные интернейроны, имеющиеся практически во всех отделах центральной нервной системы, и аксоны клеток Пуркинье мозжечка. ГАМК оказывает тормозное действие на постсинаптические структуры.
- Существует по меньшей мере два различных постсинаптических механизма, которые запускаются благодаря различным рецепторам (ГАМКА и ГАМКС с одной стороны; ГАМКВ с другой стороны).

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Серотонин** (5-hydroxytryptamin) - биогенный амин, широко распространенный в ЦНС. В мозге его особенно много в области тектума. Оттуда наблюдается много проекций в лимбическую систему, к таламусу и гипоталамусу, в передний мозг, в мозжечок и в спинной мозг. По этим путям, очевидно, осуществляется контроль многих нейрональных функций.
- На постсинаптической мембране были обнаружены различные серотониновые рецепторы, которые большей частью, благодаря вторичным мессенджерам, открывают каналы для ионов K^+ и Ca^{2+} . Действие трансммиттера заканчивается включением механизма обратного захвата пресинаптической областью.

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Гистамин** - моноамин, выступающий в качестве трансммиттера.
- Особенно важную роль он играет как модулятор в мозге грудных детей.
- Гистаминергические нейроны у взрослых находятся в заднем гипоталамусе и связаны со многими участками мозга, где они оказывают влияние на состояние бодрствования, мышечную активность, прием пищи, сексуальные отношения и обменные процессы в мозге.
- Из-за участия этих нейронов в регуляции процессов сна и бодрствования многие антигистаминные препараты вызывают состояние сонливости.

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- Дофамин - биогенный амин, наиболее представленный в базальных ганглиях, где нейроны черной субстанции образуют дофаминергический путь к стриатуму, выполняя функцию контроля моторики.
- Дофаминергические пути, которые исходят от *area ventalis tegmentalis* и проецируются к *nucleus accumbens*, играют большую роль в патогенезе эпилепсии.
- Существуют различные дофаминовые рецепторы, действующие через вторичные мессенджеры. Их постсинаптическое действие может быть тормозным или возбуждающим.
- Дофамин очень быстро захватывается обратно из синаптической щели в пресинаптическое окончание. Там он претерпевает превращения благодаря моноаминоксидазе.
- Вне нейрона, он подвергается воздействию катехол-О-метилтрансферазы.

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Норадреналин** катехоламин, выполняющий функцию трансммиттера в ЦНС и синтезирующийся прежде всего нейронами locus coeruleus. Это ядро состоит не более чем из 1000 клеток, аксоны которых так многократно разветвляются, что можно найти адренергические окончания во многих областях ЦНС. Для катехоламинов существует четыре главных типа рецепторов: α_1 , α_2 , β_1 и β_2 . Они отличаются по реакции на различные агонисты или антагонисты, а также по постсинаптическим эффектам.
- Рецепторы α_1 управляют Ca^{2+} -каналами при помощи вторичного мессенджера IP₃ и при активации повышают внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} .

Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Олигопептиды**, которые действуют как трансммиттеры или нейромодуляторы - это преимущественно короткие полипептиды, состоящие из 2-30 аминокислотных остатков. Они функционируют как трансммиттеры или ко-трансммиттеры либо модулируют синаптические процессы. Так энкефалин, эндорфин и динарфин служат трансммиттерами в тех синапсах, в которых опиоидные вещества также оказывают действие. Опиоиды (например, морфин) являются сильными анальгетиками. Вышеназванные опиоидные пептиды тормозят распространение боли в спинном мозге. Кроме того, они играют большую роль в лимбической, автономной и моторной системах.

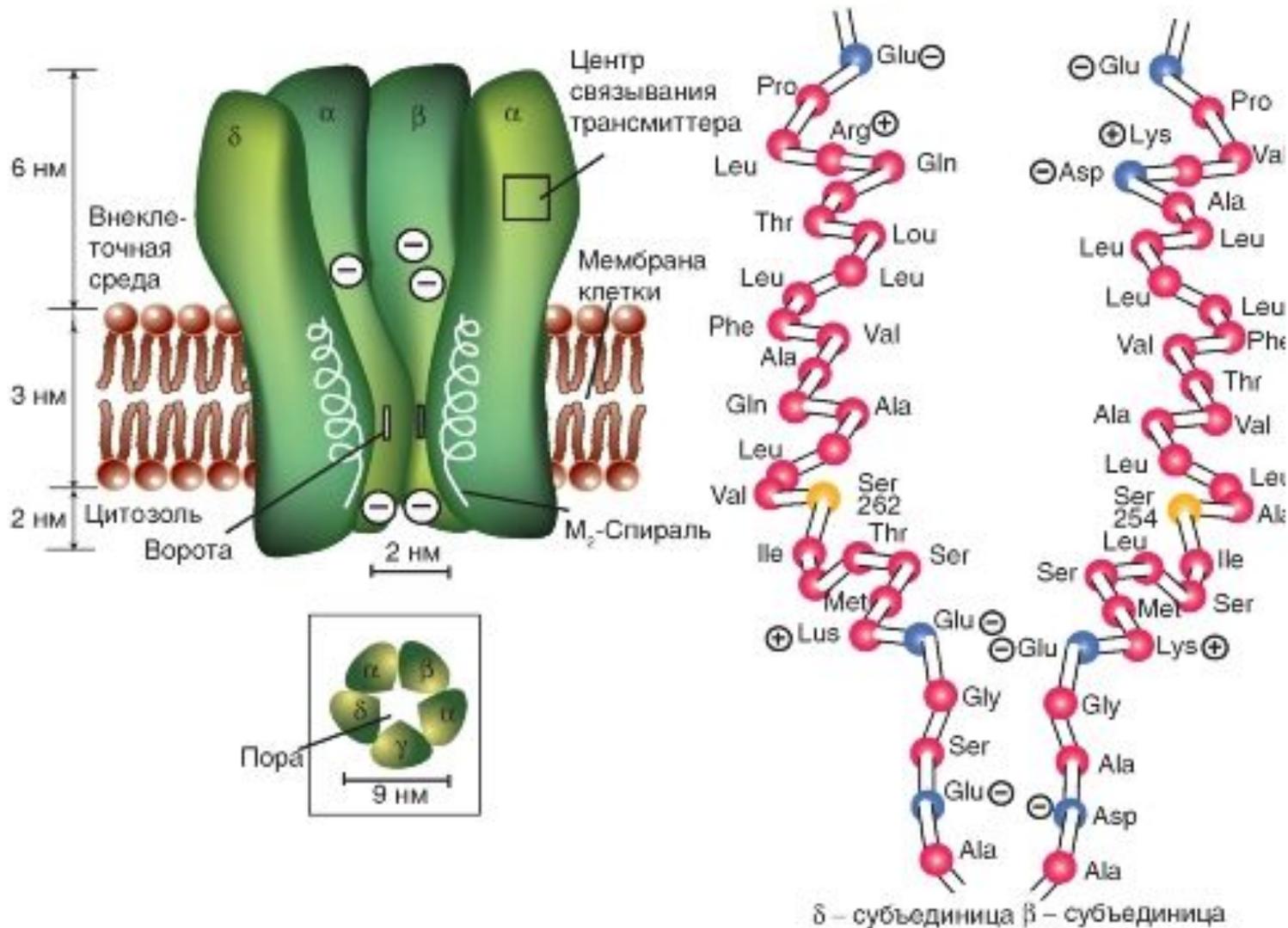
Типы трансммиттеров и механизмы их действия

- **Другие нейропептиды:** вещество P, ангиотензин II, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP), нейропептид Y и многие другие. Большинство названных веществ были открыты в качестве гормонов прежде, чем была определена их роль в синаптическом переносе.

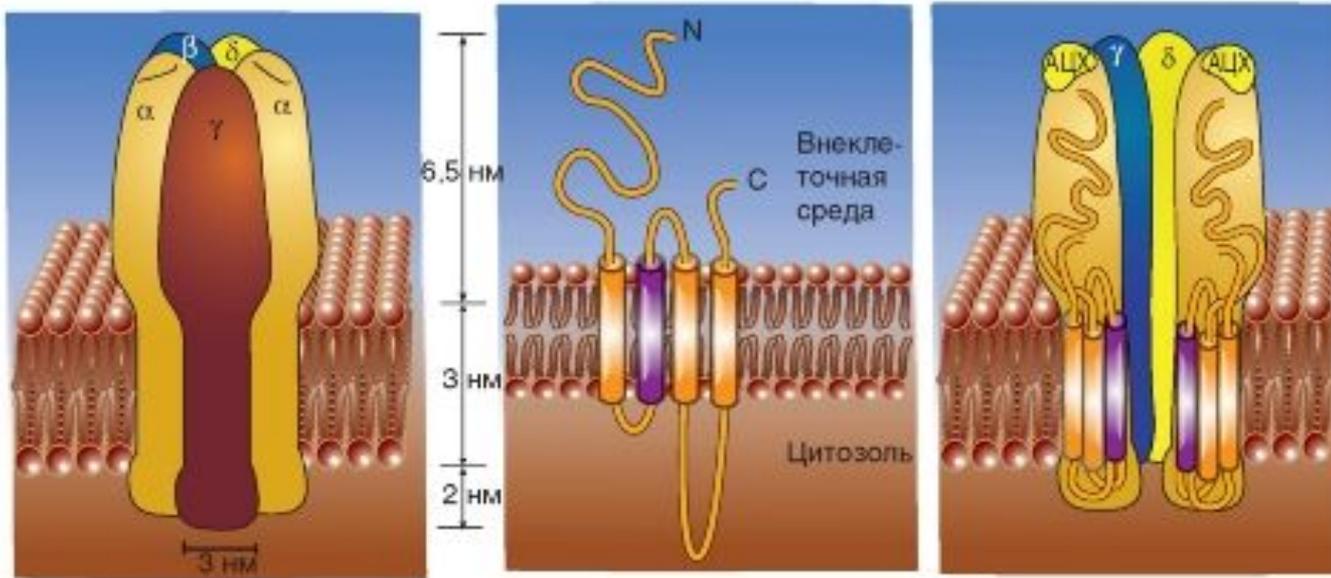
Примеры механизмов действия трансммиттеров на различные типы рецепторов

Трансммиттер	Тип рецептора	Действие на:
Ацетилхолин	N_1 (мышечный тип) N_2 (нейронный тип) m_1, m_3, m_5 m_2	Лиганд-управляемый катионный канал IP_3/DAG $G_{\alpha}-ГГФ, G_K \uparrow$
Глутамат	NMDA, AMPA MGluR ₁₋₅	Лиганд-управляемый катионный канал IP_3/DAG
Глицин	GlyR	Анионный канал
ГАМК	ГАМК _A , ГАМК _C ГАМК _B	Cl ⁻ -канал цАМФ \uparrow , $G_K \uparrow$, $Ca^{2+} \uparrow$
Серотонин	5-HT ₁ 5-HT ₂ 5-HT ₃ 5-HT ₄₋₇	цАМФ \downarrow IP_3/DAG Лиганд-управляемый катионный канал цАМФ \uparrow
Дофамин	D ₁ D ₂	цАМФ \uparrow цАМФ \downarrow
Норадреналин	α_1	IP_3/DAG
Адреналин	α_2 β_1, β_2	цАМФ \uparrow , $G_K \uparrow$, $Ca^{2+} \uparrow$ цАМФ \uparrow
Опиоиды	μ, δ κ	цАМФ \downarrow , $G_K \uparrow$ $Ca^{2+} \downarrow$

Ионотропный никотиновый холинергический синапс/Структура n-холинорецептора

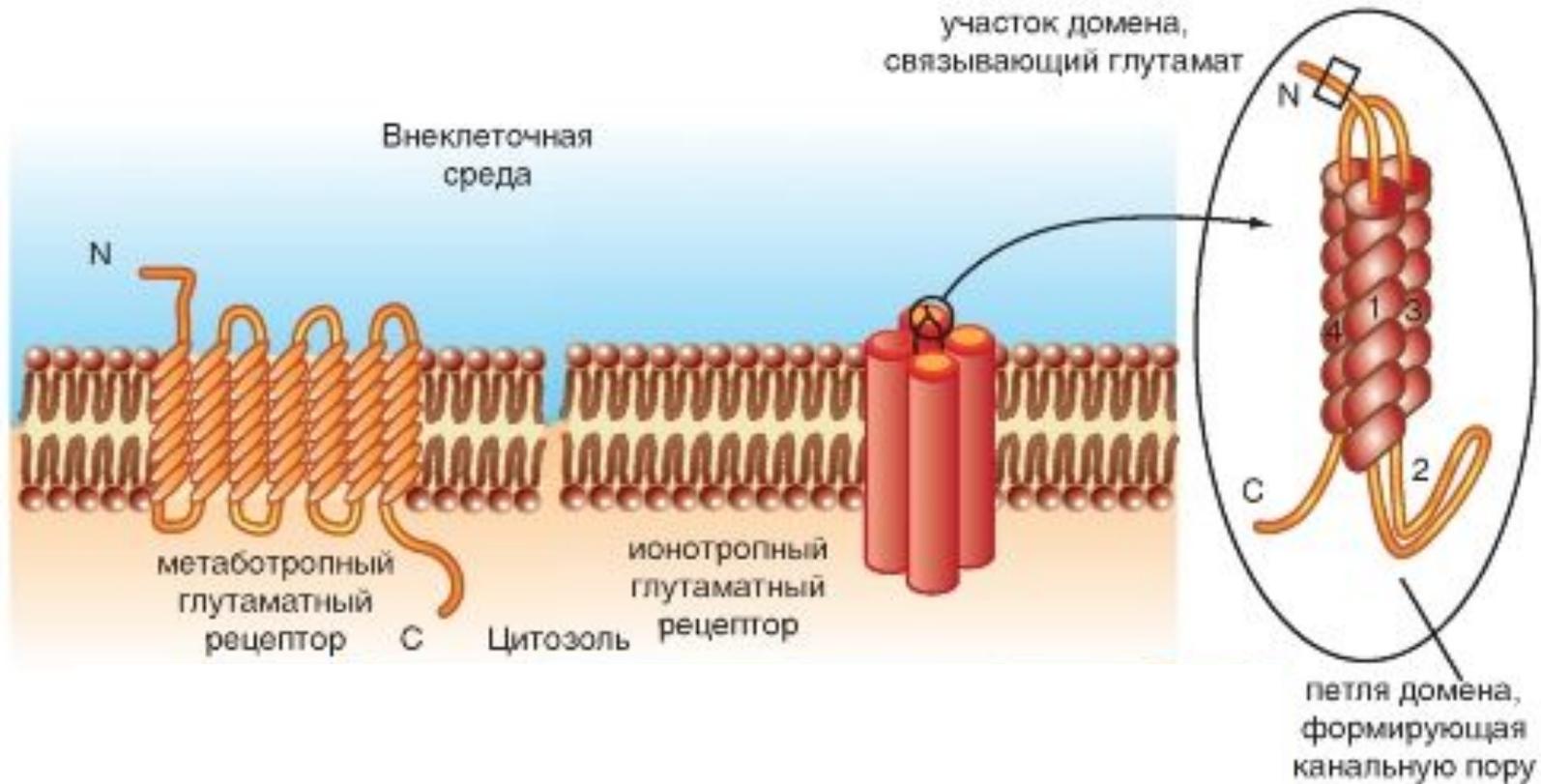


Структура n-холинорецептора



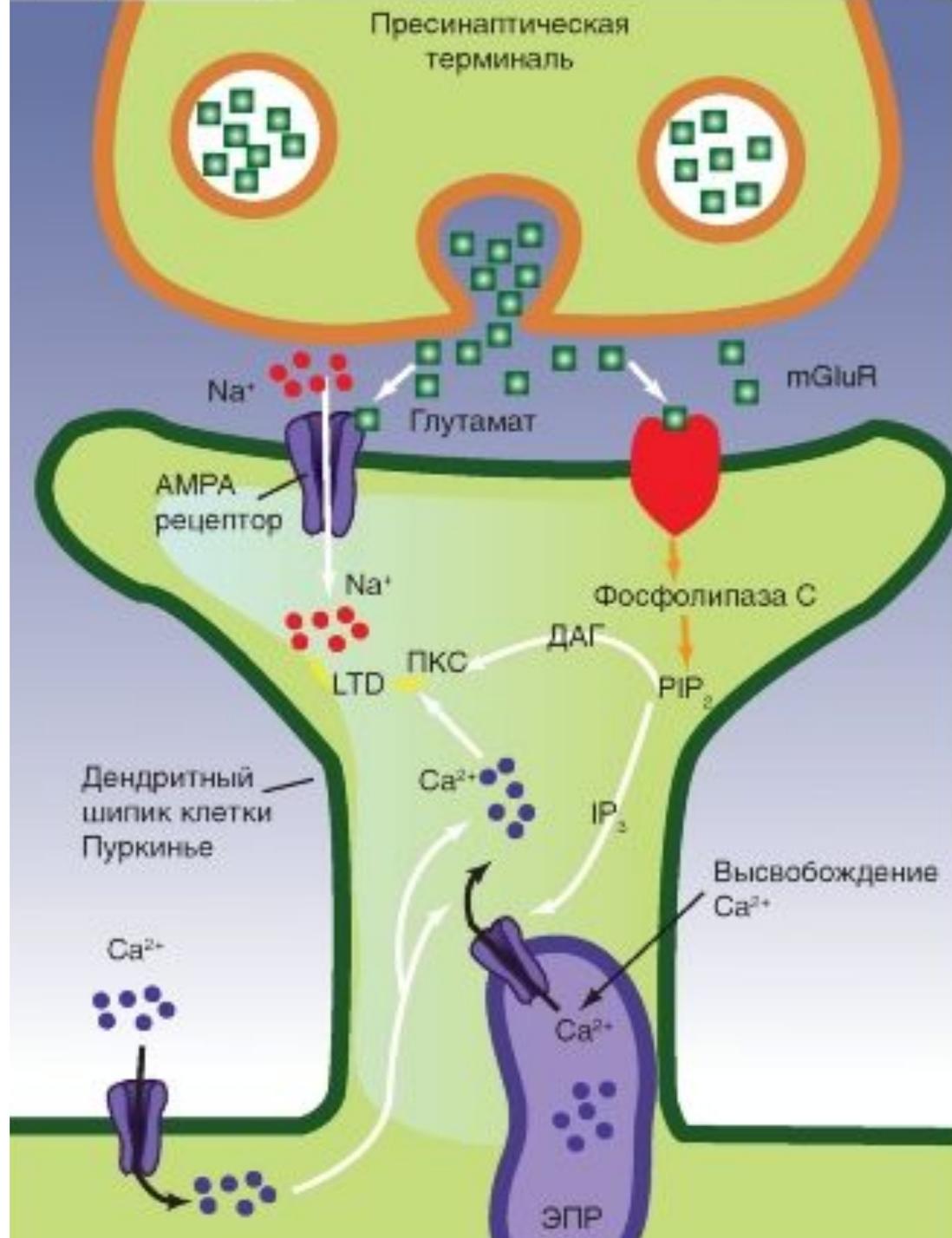
Рецепторный белок для nACh-рецептора образует пору - ионный канал и пронизывает клеточную мембрану. Канал может находиться в двух состояниях - открытом или закрытом. Если две молекулы ACh связываются с рецептором, то возникает сдвиг заряда внутри макромолекулы и как следствие аллостерическое изменение его формы. Центральный канал расширяется, и его внутренний диаметр становится приблизительно равным 0,65 нм. Благодаря этому центральный канал становится проходным для катионов натрия и калия. Однако для анионов канал непроходим из-за имеющих на внутренних стенках зарядов.

Глутаматный синапс



Лиганд-управляемые катионные каналы - NMDA (N-метил-D-аспартат) и AMPA (α -ами- но-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) Метаботропный mGluR1-5, действие которого осуществляется через IP₃/DAG.

Активация глутаматом два ионотропный лиганд-управляемый рецептор, служащий катионным каналом AMPA, и метаботропный рецептор mGluR1-5. Повышение уровня Ca^{2+} и появление DAG совместно активируют протеинкиназу C, которая меняет свойства AMPA, приводя к возникновению эффекта долговременной депрессии (Long-Term depression - LTD).

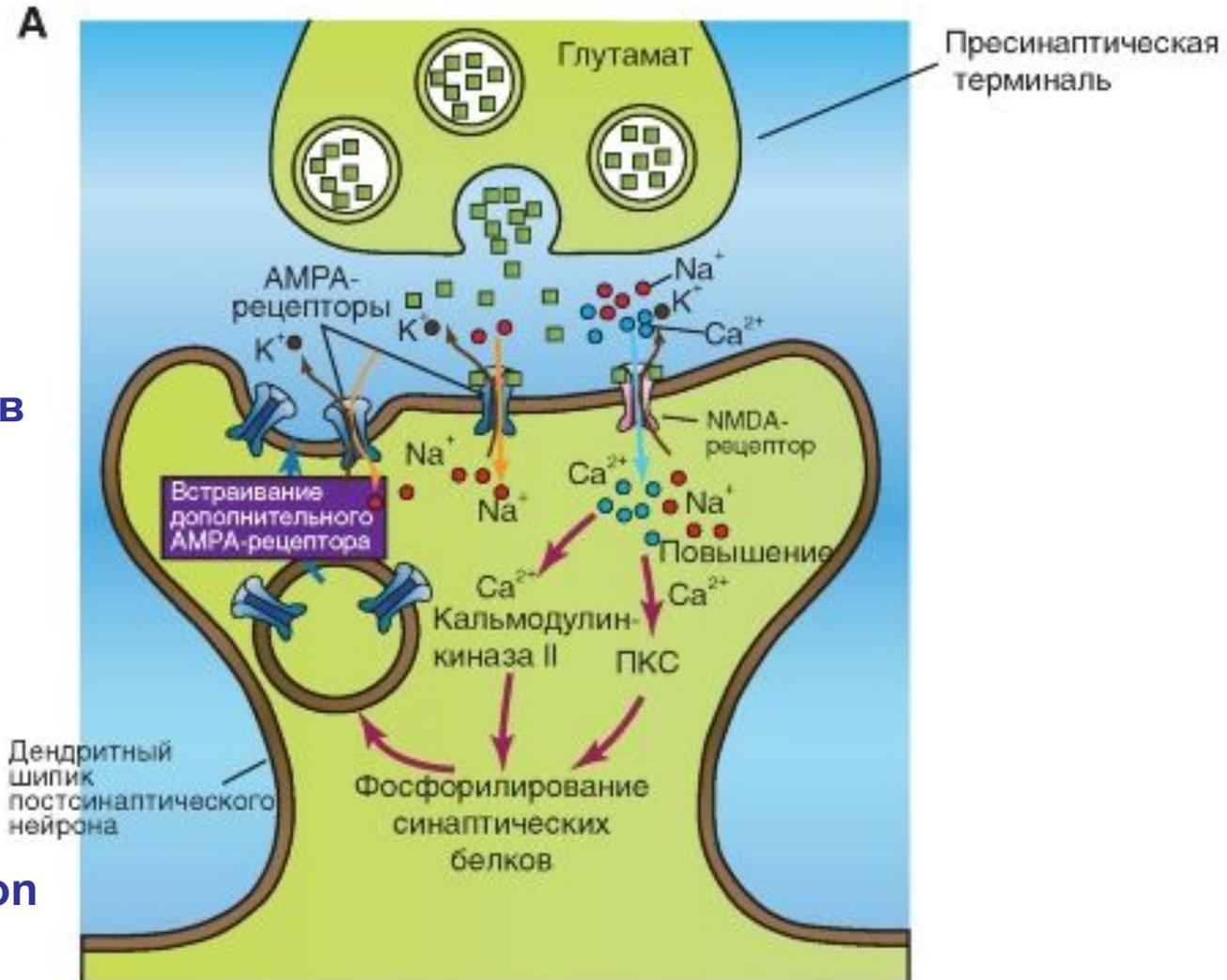


Фосфорилирование и дефосфорилирование в глутаматном синапсе

- Глутаматный синапс содержит на постсинаптической мембране два типа ионотропных рецепторов. К ним относятся лиганд-управляемые катионные каналы - NMDA и AMPA. Первый тип рецептора назван NMDA-рецептором, поскольку с ним связывается NMDA. К другому типу относится AMPA-рецептор, связывающийся с AMPA.

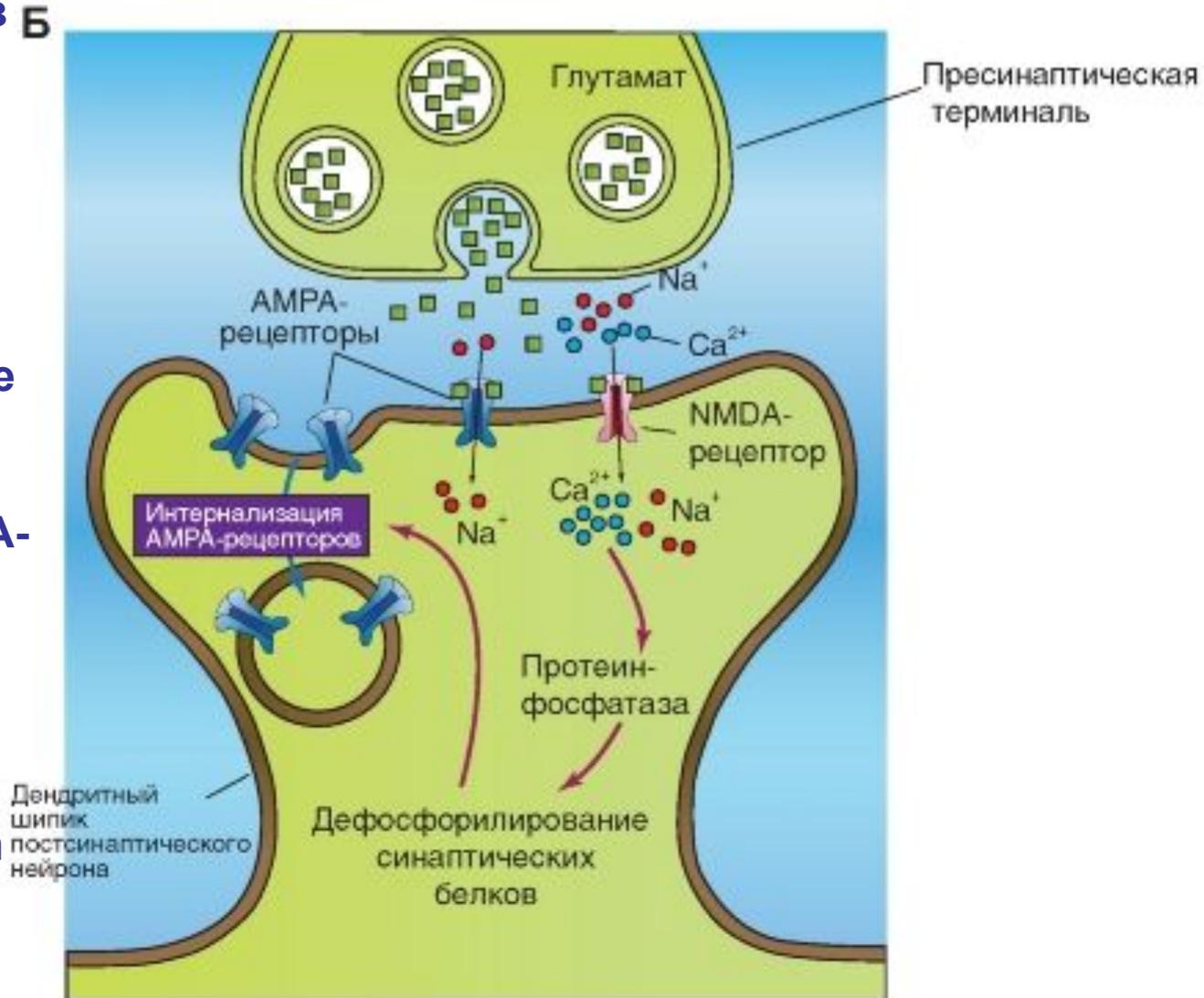
Глутамат и механизм работы синапса

Глутамат и механизм работы синапса через ионотропные рецепторы (лигандуправляемые катионные каналы) NMDA и AMPA, направленный на фосфорилирование синаптических белков и вставку дополнительных AMPA-рецепторов в постсинаптическую мембрану . Долговременная синаптическая потенция (Long-Term potentiation - LTP).

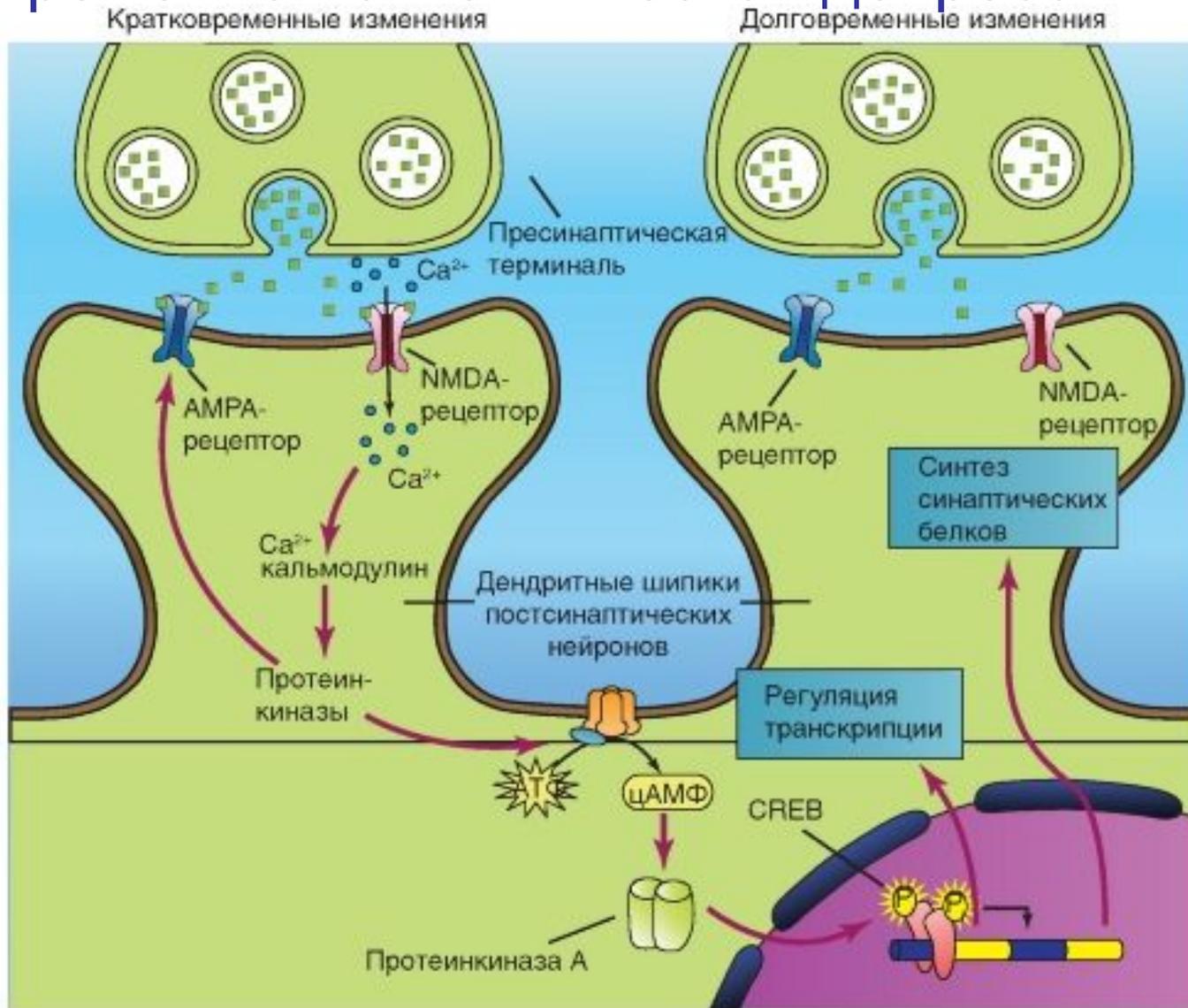


Глутамат и механизм работы синапса

Глутамат и механизм работы синапса через ионотропные рецепторы (лигандуправляемые катионные каналы) NMDA и AMPA, направленный дефосфорилирование (Б) синаптических белков и интернализация AMPA-рецепторов из постсинаптической мембраны. Явление долговременной синаптической депрессии (Long-Term depression - LTD).



Механизм долговременной потенциации и долговременной синаптической депрессии

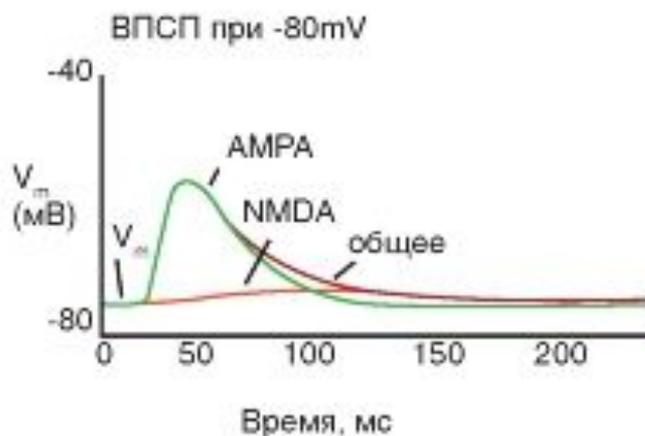


Механизм долговременной потенциации и долговременной синаптической депрессии

- Освобожденный из пресинаптической области глутамат активирует ионотропный рецептор - лиганд-управляемый канал постсинаптической мембраны, являющийся катионным каналом NMDA.
- Вход Ca^{2+} в клетку приводит к связыванию Ca^{2+} с кальмодулином, и этот комплекс активирует протеинкиназы.
- Аденилатциклаза переводит АТФ в цАМФ, что приводит к активации PKA.
- Активация PKA вследствие связывания четырех молекул цАМФ вызывает конформационные изменения в регуляторных субъединицах и снижает аффинность их связывания с каталитическими субъединицами, а также приводит к отделению регуляторных субъединиц от каталитических.
- Далее каталитические единицы проникают в ядро.
- Долговременная потенциация (Long-Term potentiation - LTP) осуществляется через протеинкиназу A, активирующую регулятор транскрипции CREB - cAMP response element binding protein.

Потенциалы постсинаптической мемbrane глутаматного синапса, связанные с функцией лигандуправляемых катионных каналов - NMDA и AMPA

А

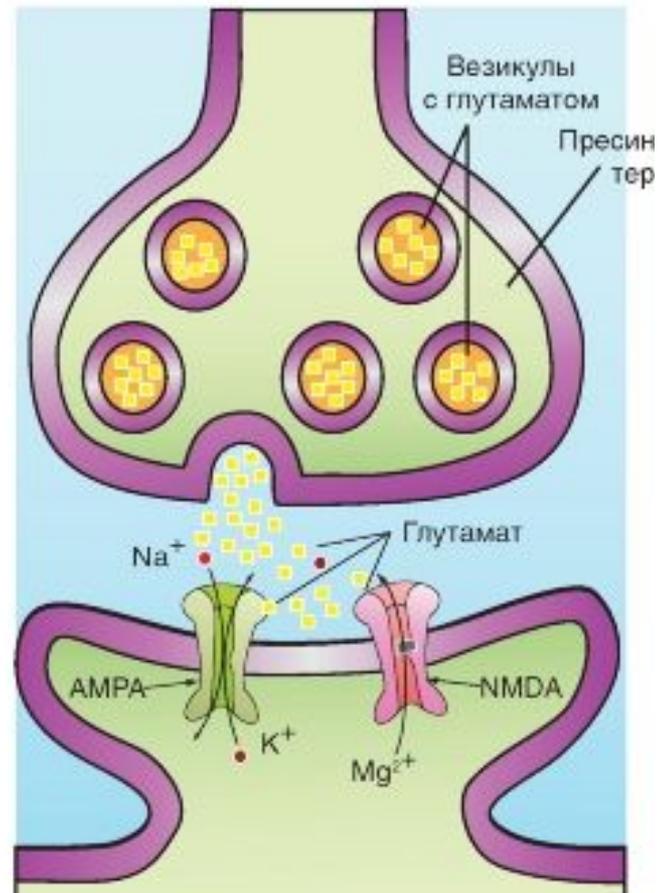


Потенциалы, генерируемые AMPA в условиях блокады ионами Mg^{2+} NMDA и суммарный потенциал. Ионы Mg^{2+} неконкурентно блокируют ионный канал NMDA.

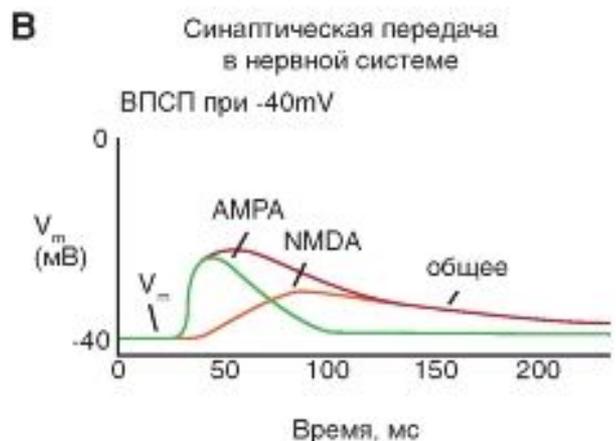
Так что даже после связывания глутамата ионный ток не может течь.

Б

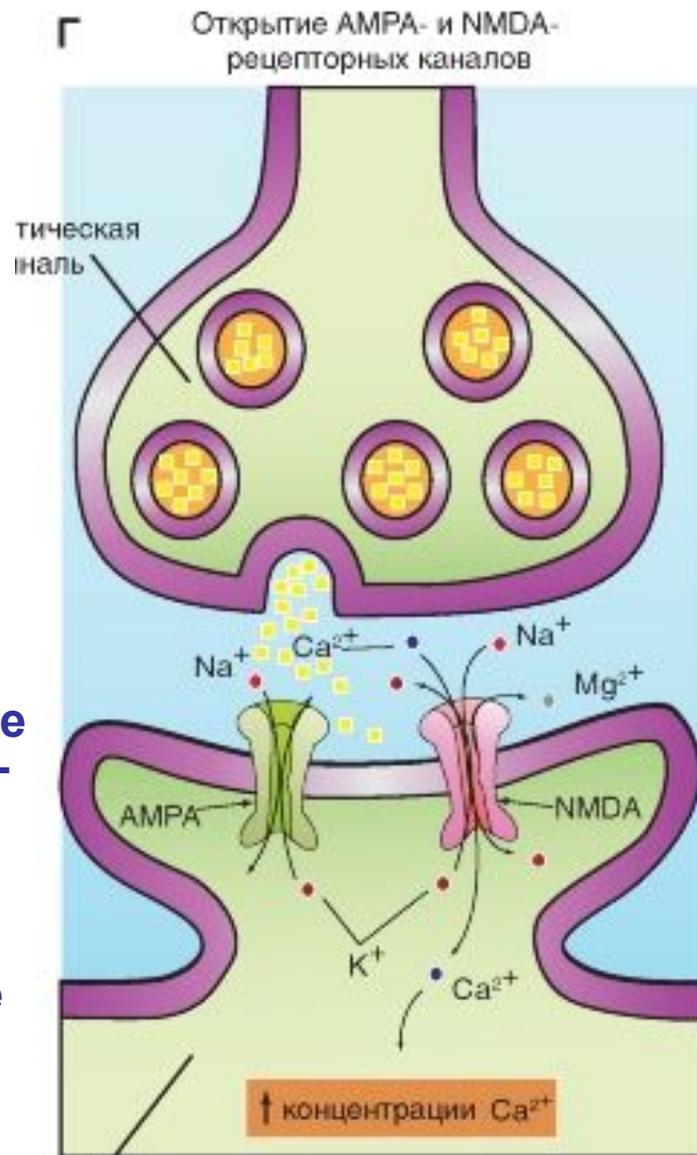
Открыты только AMPA-каналы



Потенциалы постсинаптической мемbrane глутаматного синапса, связанные с функцией лигандуправляемых катионных каналов - NMDA и AMPA

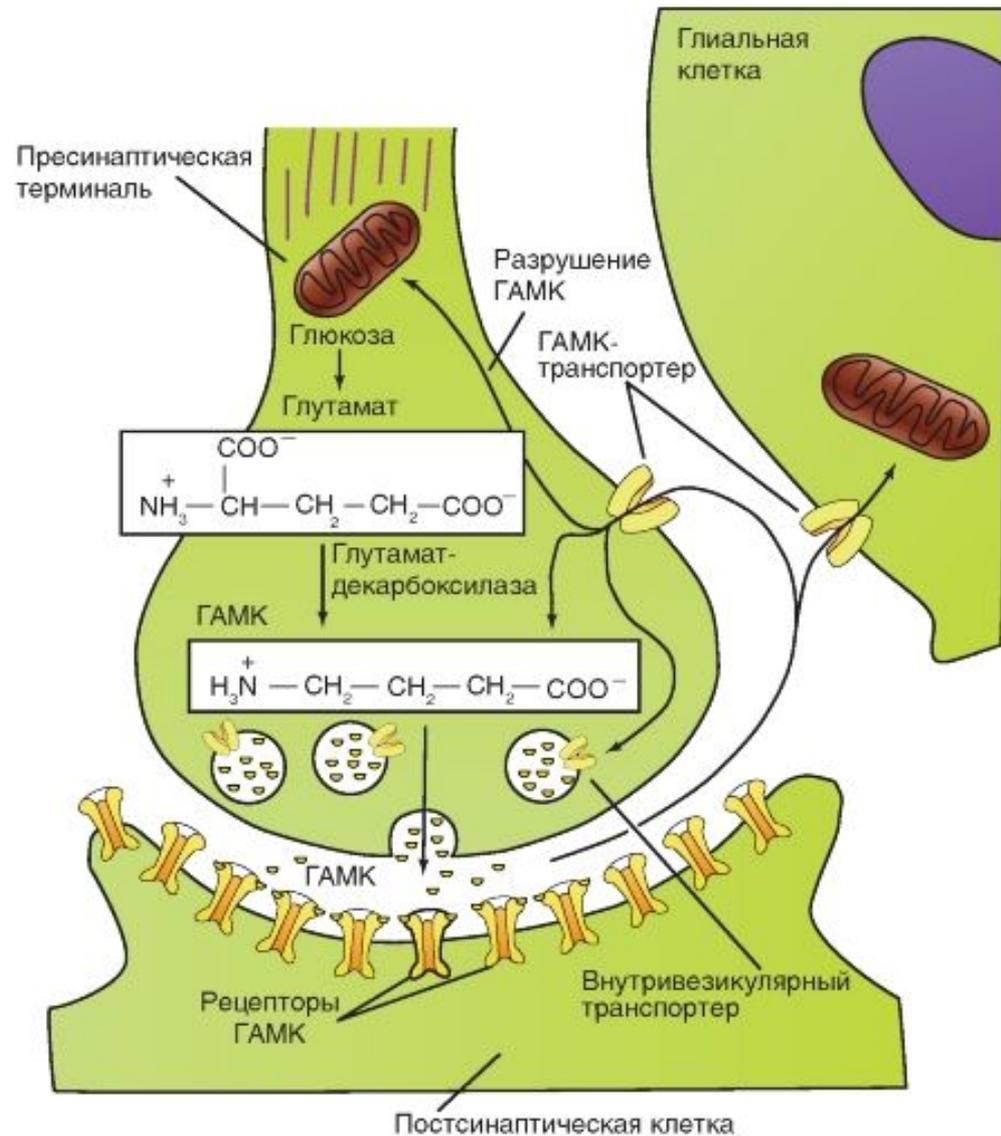


Если перед этим возбуждающий глутаматный синапс на клетке слегка кратковременно преддеполяризовать (сместить потенциал мембраны в более положительную область), то ионы Mg^{2+} не смогут больше быть связанными с NMDA-каналами. Блок Mg^{2+} снимается, и ионы Na^+ и Ca^{2+} могут устремиться в клетку. Ионы Ca^{2+} могут использоваться в качестве внутриклеточного вторичного мессенджера и регулировать дальнейшие процессы



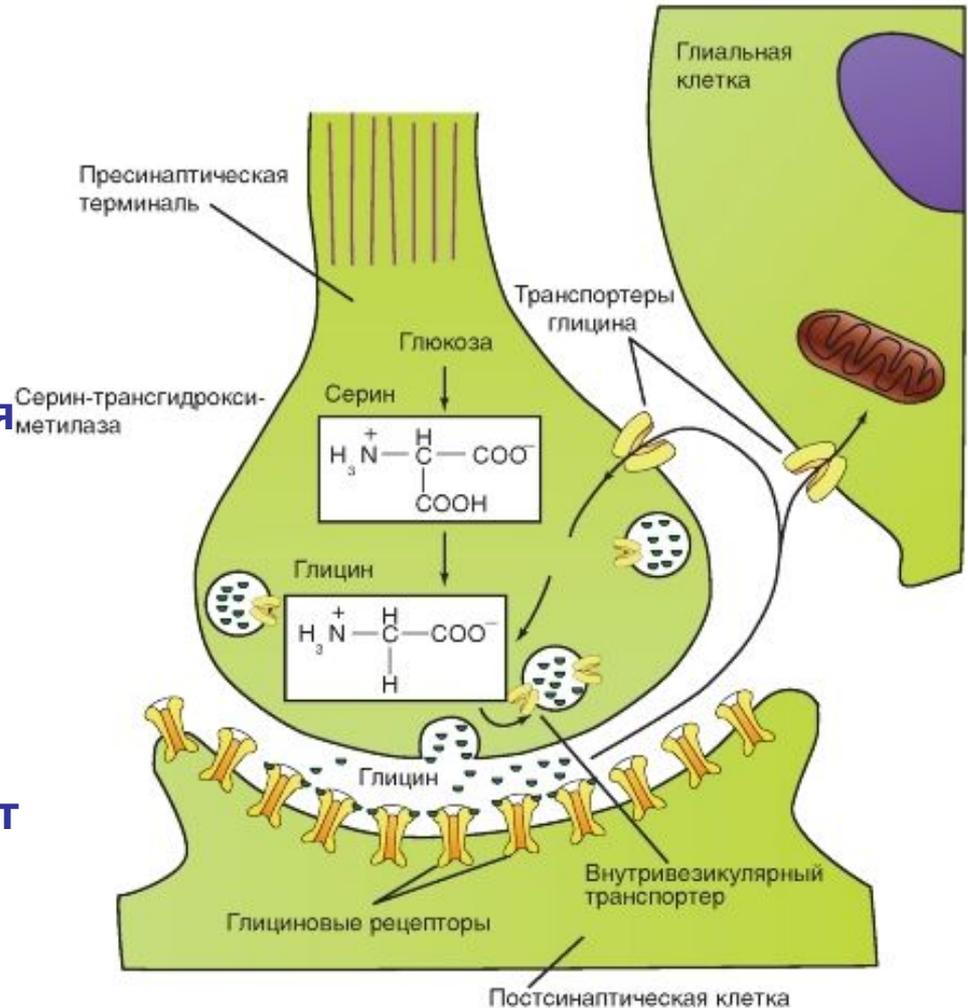
ГАМК оказывает тормозное действие на постсинаптические структуры. Существует по меньшей мере два различных постсинаптических механизма, запускающихся благодаря различным рецепторам (ГАМКА, ГАМКС с одной стороны; ГАМКВ с другой стороны). ГАМКА-и ГАМКС-рецепторы непосредственно открывают каналы для ионов Cl^- , что приводит к появлению входящего Cl^- -тока и тем самым к гиперполяризации в виде ТПСР. Барбитураты (препараты, применяемые для наркоза), стероидные анестетики и транквилизаторы (успокаивающие средства) из класса бензодиазепинов (например, диазепам) усиливают ингибиторное действие ГАМКА-рецепторов. Механизм их действия заключается в связывании с белком ионного канала, который уже взаимодействует с ГАМК, и таким образом в усилении действия ГАМК. ГАМКВ открывают каналы для ионов K^+ посредством G-белка. Агонистом служит баклофен. Пресинаптические ГАМКВ-рецепторы закрывают каналы Ca^{2+} и тормозят освобождение транmitters. Действие ГАМК прекращается путем обратного захвата ГАМК пресинаптическим окончанием и клетками глии.

ГАМК как транмиттер



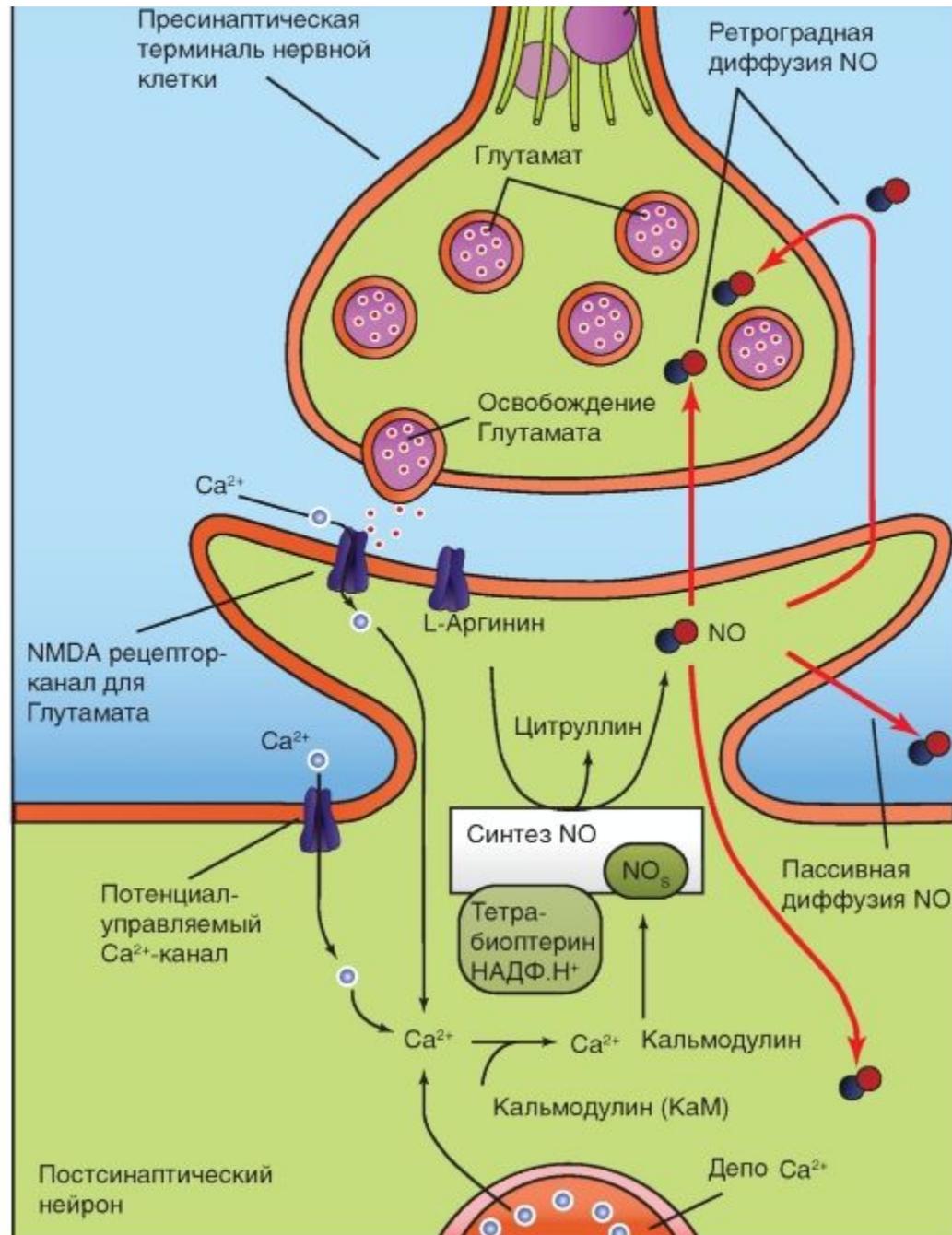
Глицин как трансммиттер

Аминокислота глицин выполняет функцию трансммиттера в тормозных синапсах и действует как нейромодулятор. Глицин выполняет специфические ингибиторные задачи. Большинство клеток Реншоу, через которые осуществляется торможение α -мотонейронов спинного мозга, высвобождают глицин. В ЦНС глицин играет также и роль нейромодулятора, например в гиппокампе NMDA-рецепторы, описанные ранее, испытывают модулирующее влияние со стороны глицина.



NO как трансммиттер

Оксид азота (NO) - это паракринный медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками и некоторыми нейронами. Вследствие того, что NO быстро окисляется, его биологическая жизнь длится всего несколько секунд. По этой причине NO влияет только на клетки, находящиеся вблизи от места своего выделения. NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу в клетках-мишенях и тем самым повышает в клетке мишени внутриклеточную концентрацию цГМФ. Это, в свою очередь, стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу.



NO как трансммиттер

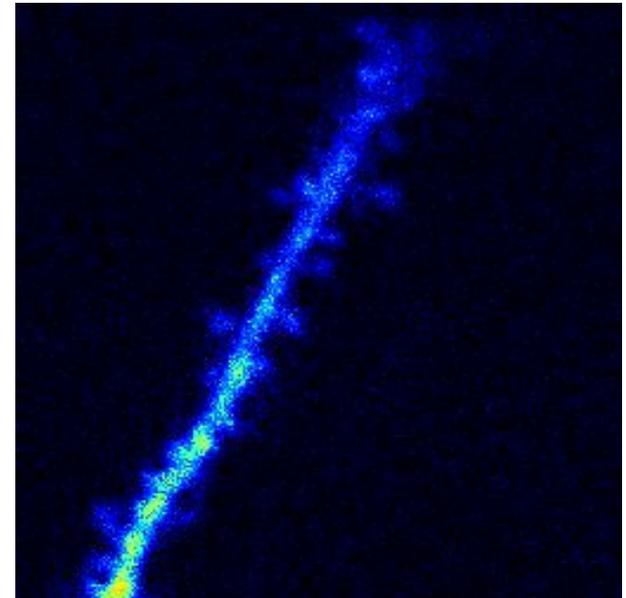
- Образование NO катализируется NO-синтазой NOS - Ca²⁺-кальмодулин-зависимым ферментом, ускоряющим превращение аргинина в цитруллин и NO. Повышение цитозольного уровня Ca²⁺ приводит к увеличению образования и выделения NO. NO освобождается нервными окончаниями гранулярных клеток мозжечка и действует на постсинаптические клетки Пуркинье мозжечка. NO выделяется эндотелиальными клетками под влиянием агонистов типа ацетилхолина, присоединение которого к мускариновым рецепторам повышает внутриклеточный уровень Ca²⁺. Освобождение NO эндотелиальными клетками вызывает вазодилатацию в близлежащих клетках гладких мышц сосудов. Кроме того, NO служит одним из нейротрансммиттеров, освобождаемых нейронами и иннервирующих кишечник. Действуя на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, NO подавляет их сократительную активность.

Постсинаптическая часть

Постсинаптическая часть различается в зависимости от:

1. Типа пресинаптического нейрона
(высвобождаемого нейротрансмиттера)
2. Типа постсинаптического нейрона
(возбуждающий или тормозный)

Шипик – постсинаптическая часть глутаматного синапса



Классификация постсинапса

- По наличию или отсутствию шипика – ***синапсы шипиковые и сидячие***
- По наличию или отсутствию постсинаптического уплотнения – ***симметричные и асимметричные синапсы***
- Глутаматергические синапсы всегда асимметричные, но могут быть шипиковыми и сидячими
- ГАМКергические синапсы симметричные и всегда сидячие

Типы дендритных шипиков



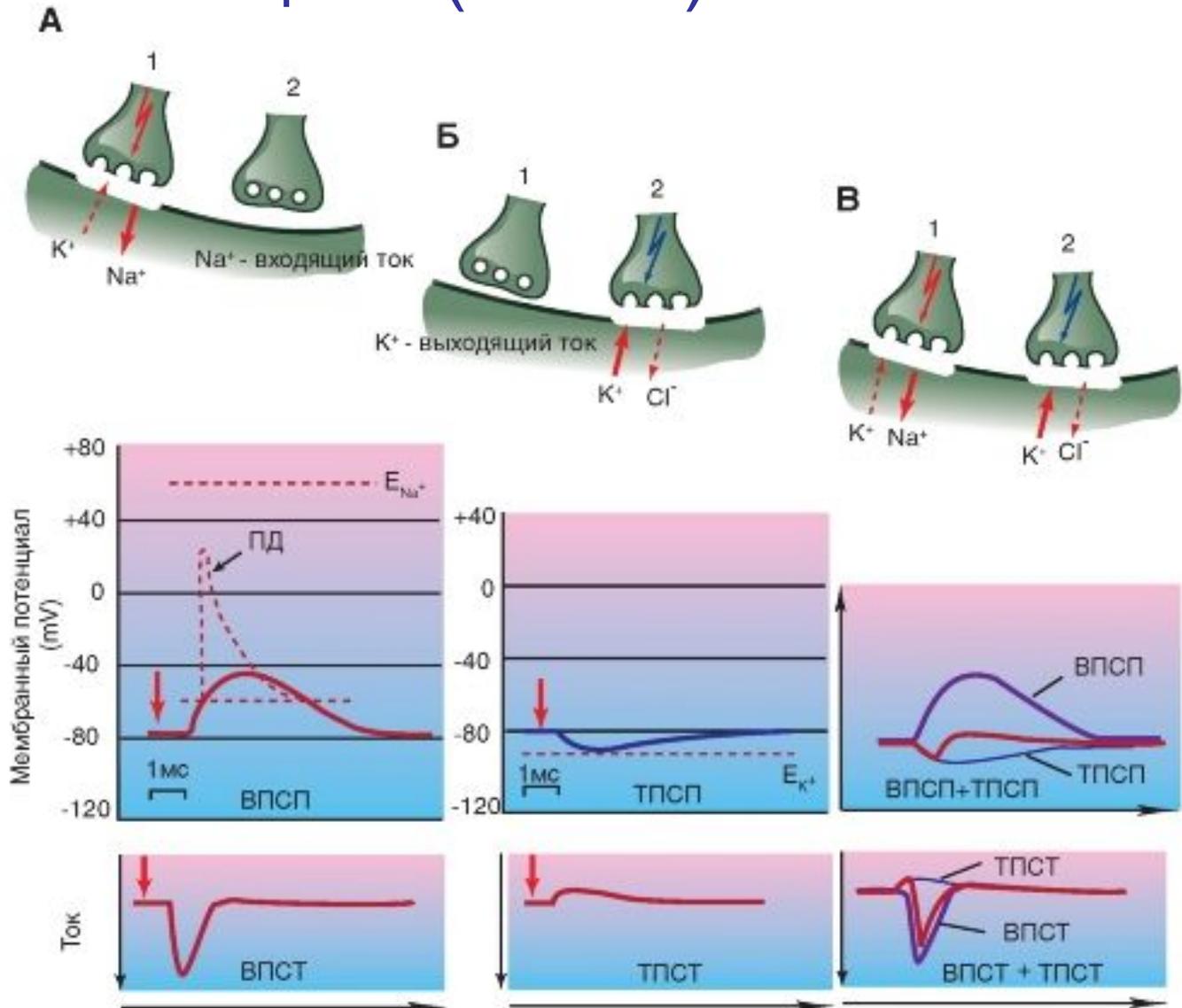
Шипик имеет шейку и головку
На головке шипика расположена активная зона (место контакта с Пресинаптической терминалью)

Свойства дендритных шипиков

- Могут изменять свою геометрию (ширину, длину шейки,
- Диаметр головки) это приводит к изменению электрических свойств и диффузии между головкой шипика и дендритом
- Могут исчезать и делиться.
- Процесс связывают с синаптогенезом, который ярко выражен на
- Ранних стадиях развития
- Могут поворачиваться в пространстве.
- Это ведет к изменению синаптической щели и ориентации активной зоны в пространстве

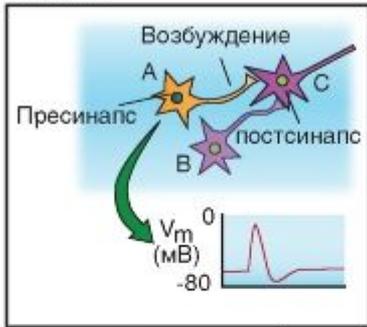
Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП)

ВПСП возникает благодаря повышению проводимости для натрия и тем самым входящему току натрия. ТПСП возникает благодаря выходящему току калия или входящему току хлора.



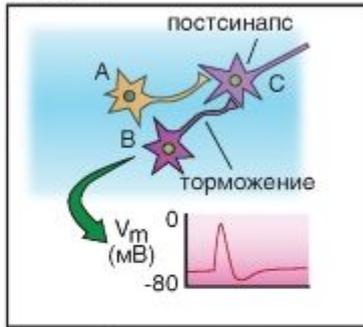
ВПСП и ТПСП на мембране клетки взаимно влияют друг на друга

ПД на пресинаптической мембране возбуждающей клетки А



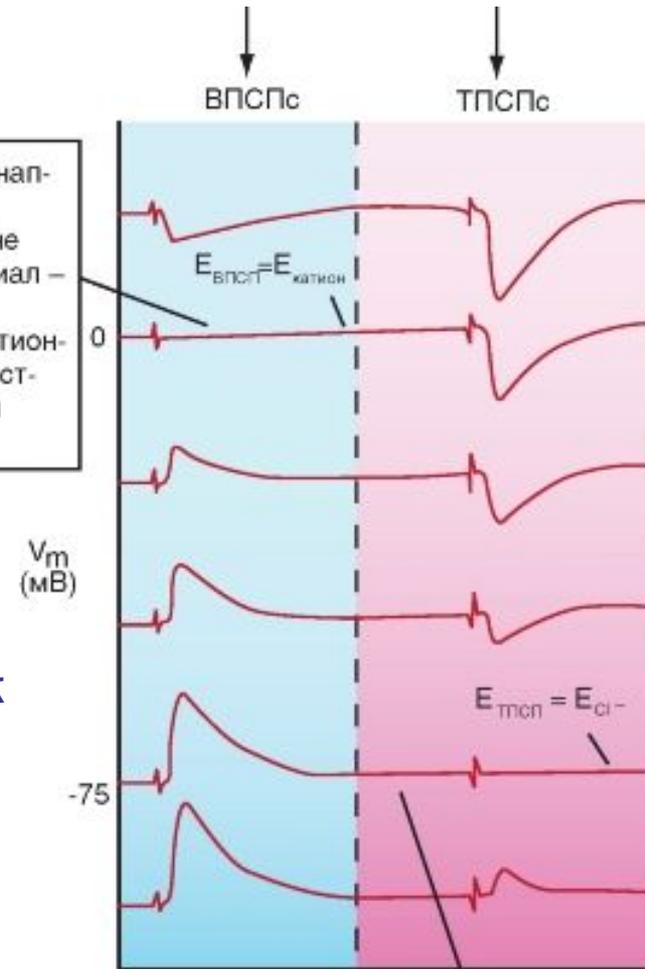
ВПСПс

ПД на пресинаптической мембране тормозной клетки В



ТПСПс

Если начальный постсинаптический потенциал на мембране 0 мВ, ВПСП не возникает. Этот потенциал – ($E_{\text{катион}}$) реверсный для лиганд-управляемых катионных каналов, преимущественно проницаемых для K^+ и Na^+



Если на постсинаптической клетке изначально мембранный потенциал -71 мВ, ТПСП не возникает. Этот потенциал – реверсный для Cl^- -каналов (E_{Cl^-})

Механизм возникновения постсинаптических потенциалов соответствует механизму образования так называемых рецепторных потенциалов в клетках органов чувств (рецепторных клетках), где ионные каналы открываются или закрываются с помощью определенного химического или физического раздражения.

Соединения с синаптическим влиянием

- Наряду с трансммиттером, другие соединения тоже могут влиять на рецепторный белок.
- Если их связывание с рецептором приводит к одинаковому с трансммиттером эффекту, то их называют **агонистами**,.
- Если же они путем связывания, напротив, препятствуют действию трансммиттера, их называют **антагонистами**.

Свойства основных нейротрансмиттеров

	Глутамат	Глицин	ГАМК	5-HT=Серотонин	Дофамин	Норадреналин Адреналин	Опιοидные пептиды
Рецепторы	NMDA AMPA Каинат MGluR ₁₋₄	GlyR	ГАМК _A ГАМК _B ГАМК _C	5-HT ₁₋₇	D ₁ -D ₅	α ₁ , α ₂ , β ₁ , β ₂	μ, δ, κ
Синтез трансммиттера	—	—	Аллиламин тормозит GAD	—	α-Метил-DOPA → фальшивый трансмиттер	α-Метилметилтирозин	—
Накопление трансммиттера	—	—	—	—	Резерпин Освобождение накопленного с помощью торможения обратного захвата	—	—
Освобождение трансммиттера	—	—	—	—	—	—	—
Усиление	—	—	—	—	Амфетамин	—	—
Ослабление	Mg ²⁺	Mg ²⁺	Mg ²⁺	Mg ²⁺ , LSD	Mg ²⁺	Mg ²⁺	—
Агонисты	NMDA AMPA Каинат AP4(mGluR)	Таурин	ГАМК _A Мидазолам По строю: Бензодиазепин, Барбитураты ГАМК _B Баклофен ГАМК _C SACA	LSD, α-Methyl-5-HT	Бромокристин	α ₁ : Фенилэфрин, Дофамин α ₂ : Клонидин β ₁ : Добутамин β ₂ : Сальбутамол	μ: Морфин } Изопротеренал
Антагонисты	—	—	—	—	—	—	Надоксон
Конкурентные	AP5 CNQX	Стрихнин	Биксукулин (ГАМК _A) Факлофен (ГАМК _B)	Цитропентаден Метипертил LSD	Галперидол	α ₁ : Празозин Феноксибензамин α ₂ : Ноксимбин β: Атенолол Пропранолол β ₂ : Бутоксамин	—
Не- конкурентные	Mg ²⁺ Конкурентно- вая кинедота Кетамин (NMDA)	Пикротоксин	Пикротоксин (ГАМК _A ГАМК _C)	—	—	—	—
Инактивация трансммиттера	—	—	Обратный захват тормозится с помощью 4-метил-ГАМК. Аминооксидоксусан каинат тормозит ГАМК- трансаминазу	Обратный захват тормозится при помощи имипрамина, амитриптилина, флуоксетина (антидепрессанты) Торможение моноаминоксидазы снижает разрушение	Кокаин, имипрамин тормозит обратный захват. Катехол-О-метилтрансфераза снижает разрушение	—	Торможение эпифакта- налы усиливает действие

Свойства основных нейротрансмиттеров

Название	Структура	Происхождение или группа
Ацетилхолин	<chem>CC(=O)OCC[N+](C)(C)C</chem>	
Глицин	<chem>NC(C(=O)[O-])[O-]</chem>	Аминокислота
Глутамат	<chem>NC(CC(=O)[O-])C(=O)[O-]</chem>	Аминокислота
Дофамин	<chem>NC(Cc1ccc(O)c(O)c1)O</chem>	Производное тирозина
Норадреналин	<chem>NC(C(O)c1ccc(O)c(O)c1)O</chem>	Производное тирозина
Адреналин	<chem>NC(C(O)c1ccc(O)c(O)c1)N</chem>	Производное тирозина
Серотонин (5-гидрокситриптамин)	<chem>NC(Cc1c[nH]c2cc(O)ccc12)O</chem>	Производное триптофана
Гистамин	<chem>NC(C=C1N=CN=C1)N</chem>	Производное гистидина
γ-аминомасляная кислота (ГАМК)	<chem>NC(CCC(=O)[O-])[O-]</chem>	Производное глутамата
АТФ	<chem>NC1=NC=NC2=C1N=CN2[C@@H]3O[C@H](COP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])[O-])[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	Нуклеотид
Аденозин	<chem>NC1=NC=NC2=C1N=CN2[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]3O</chem>	Нуклеозид

Спасибо за внимание!

