

Физиология человека и ЖИВОТНЫХ

Лекция № 4

Физиология возбудимых клеток
Пути передачи сигнала

Разнообразие синапсов в ЦНС

По расположению:

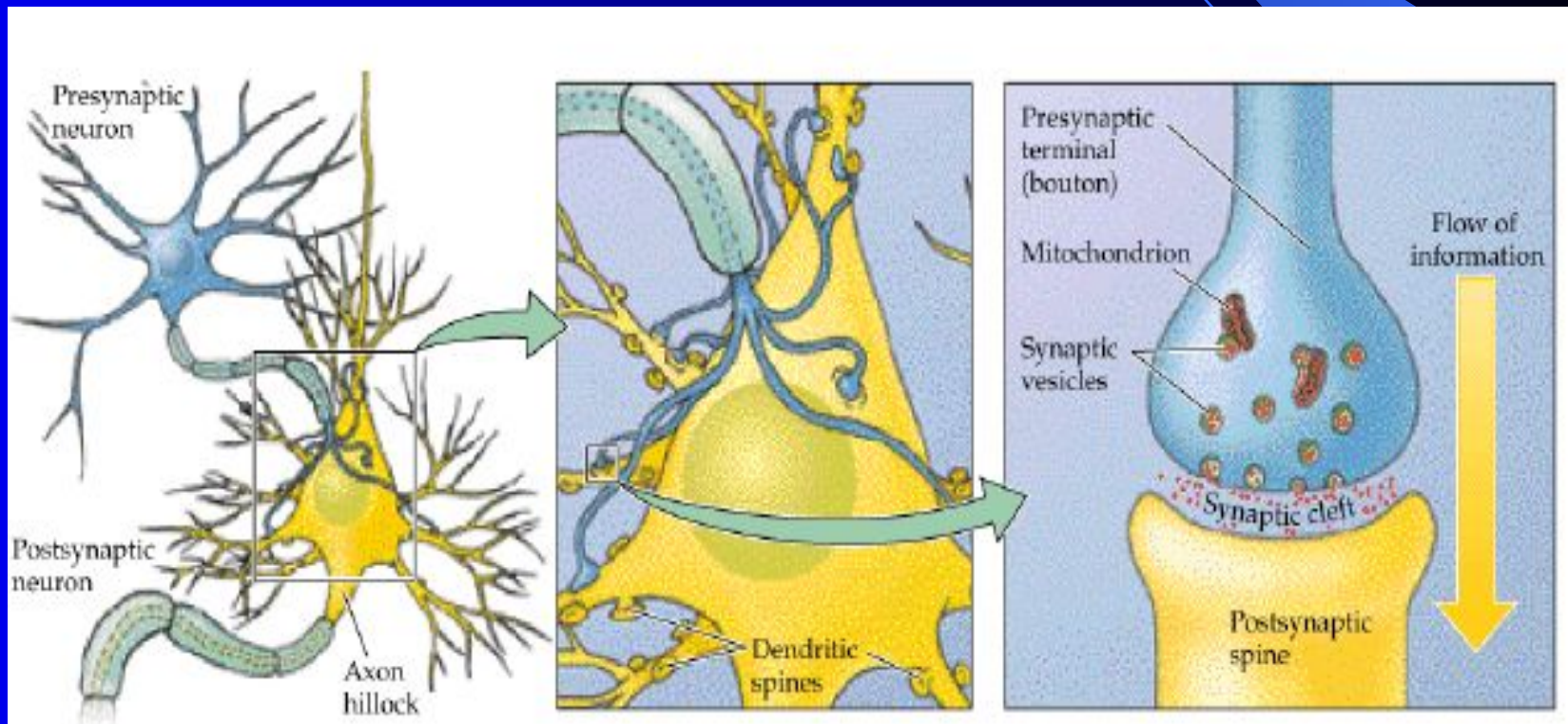
- аксо-соматические
- аксо-дендритные
- аксо-аксональные

По знаку:

- возбуждающие
- тормозные

По механизму передачи:

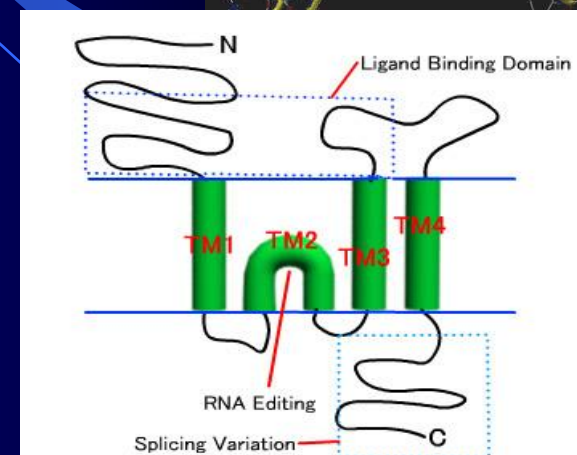
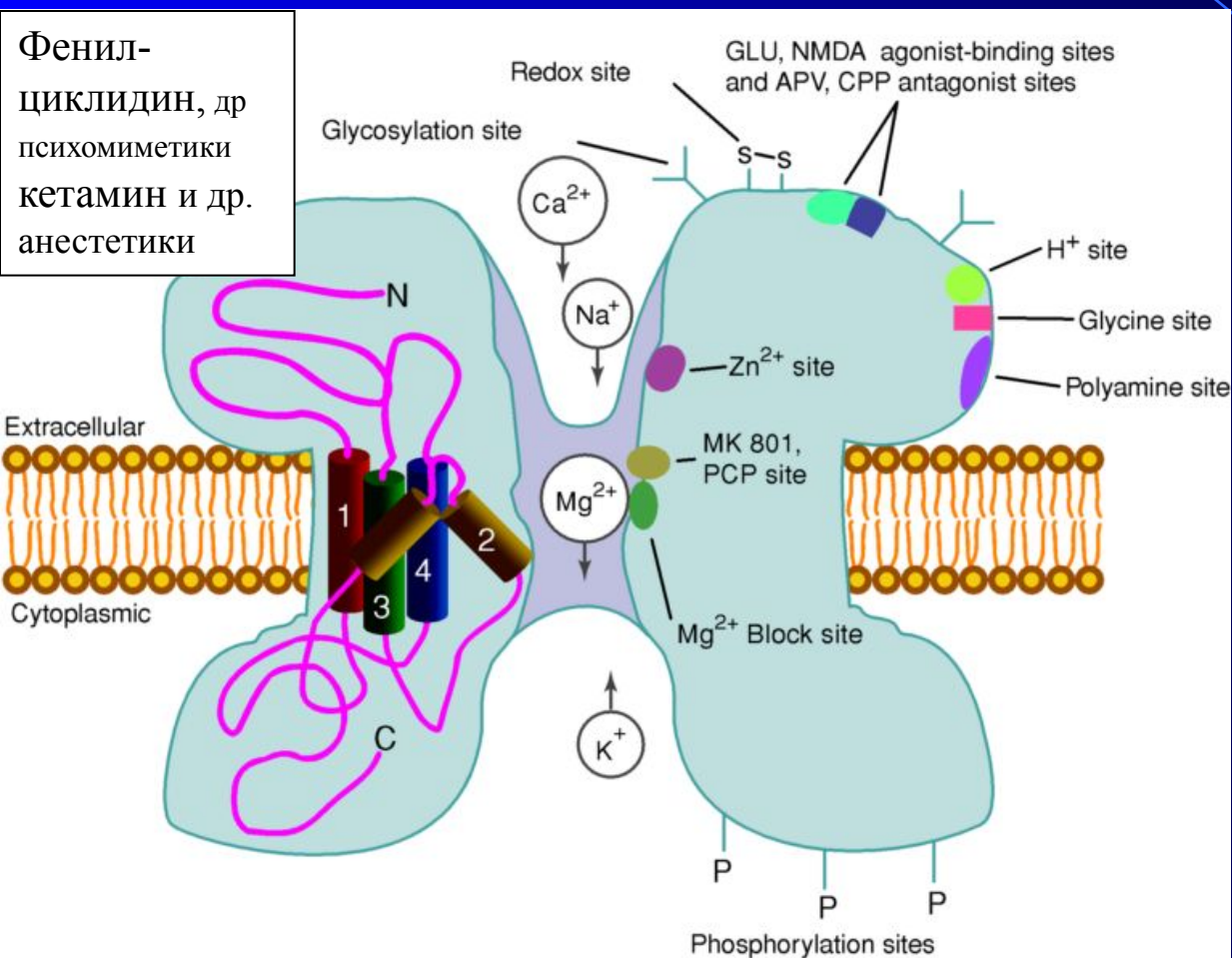
- канальный (прямой)
- метаботропный (непрямой)



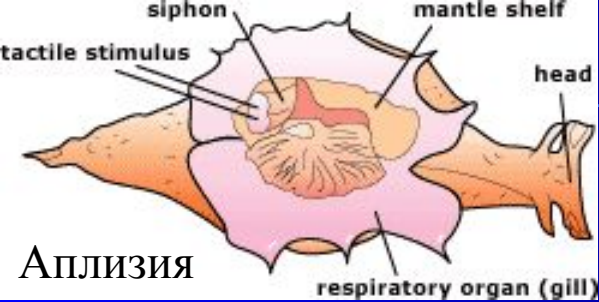
Канальный возбуждающий рецептор (на примере глутаматного Ca²⁺ канала)

4 субъединицы

Фенил-
циклидин, др
психомиметики
кетамин и др.
анестетики

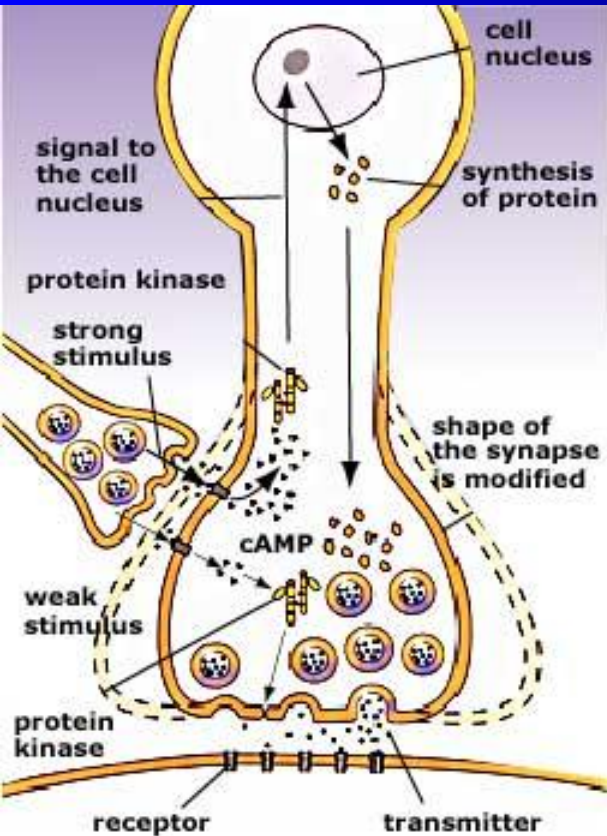


Характерно наличие
нескольких
модулирующих
сайтов:
Для медиаторов
Для катионов (Zn, Mg)

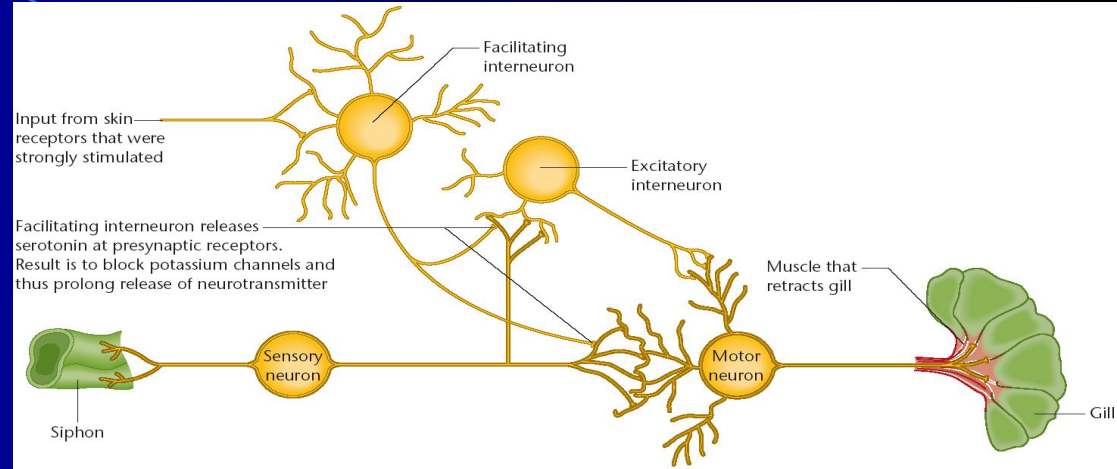


Аплизия

Метаболическая регуляция возбудимости

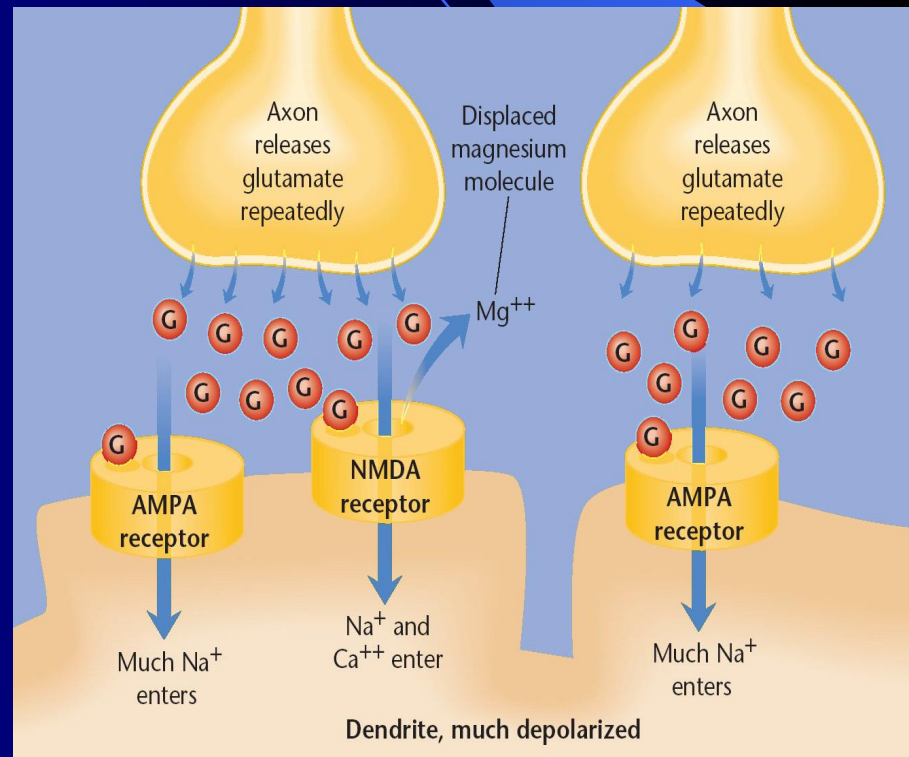


Пластичность



Ионная Регуляция возбудимости

Следствие:
память
Патология:
эпилепсия

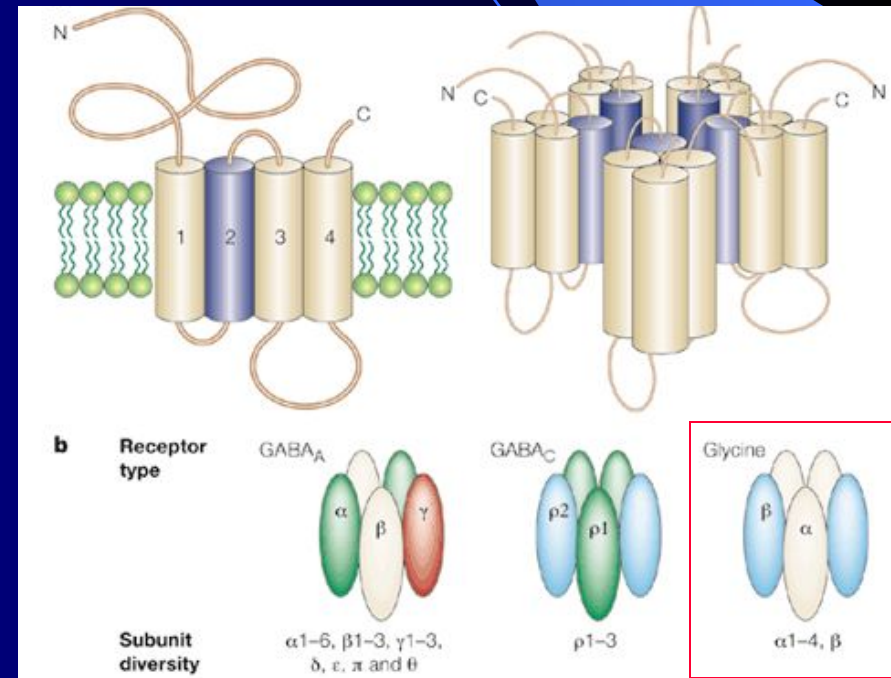
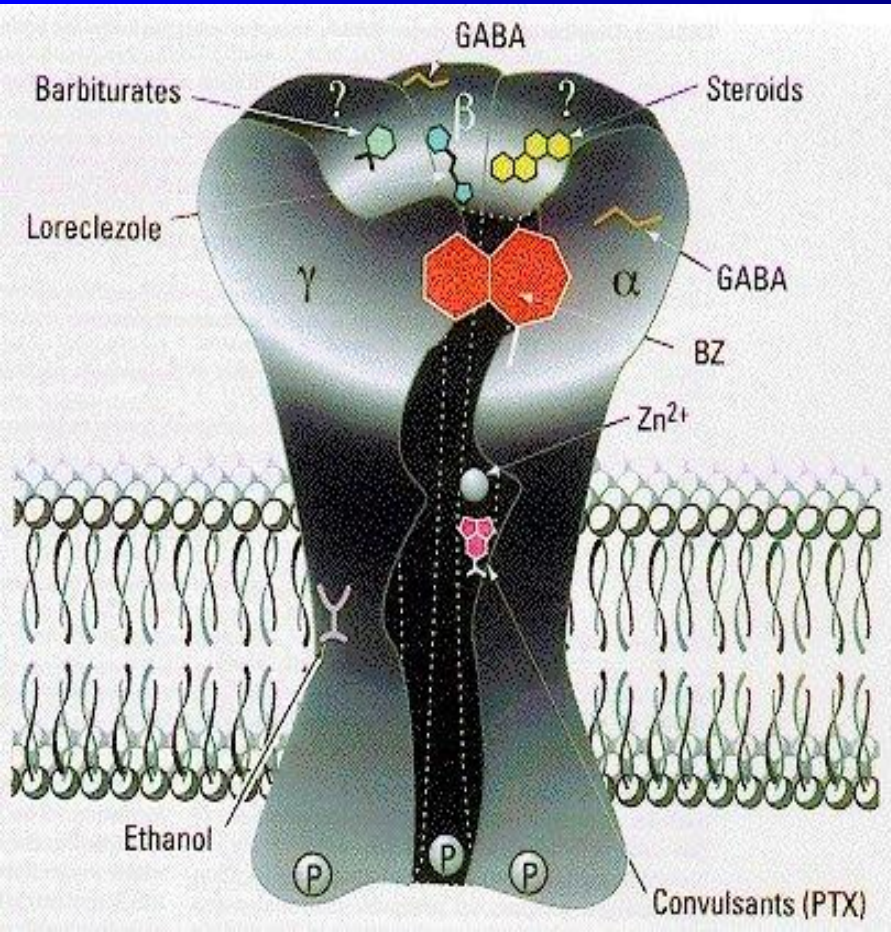
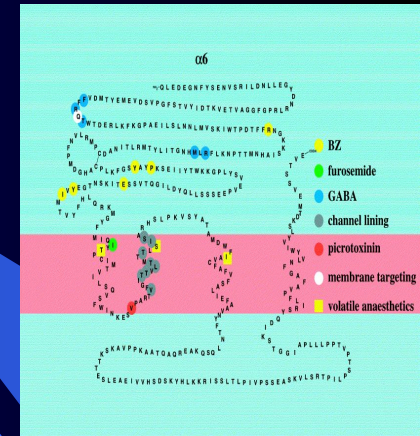


Канальный тормозный рецептор (на примере Cl- канала ГАМК-A)

Торможение- род возбуждения, препятствующий
другому возбуждению. Всегда локально.
открыл Сеченов (1863)

5 субъединиц,
относится к тому же
семейству, что и н-XP

Сюда же относится и
рецептор к **глицину**



Вещества- модуляторы активности Cl- каналов

- ГАМК рецептор

в-карболины: уменьшают время открытия Cl- канала

Барбитураты: увеличивают чувствительность рецептора

Пикртоксин: блокада рецептора

- Глициновый рецептор

Стрихнин: блокирует рецептор глицина

Столбнячный токсин (палочка-анаэроб): блокирует выброс глицина из синапса

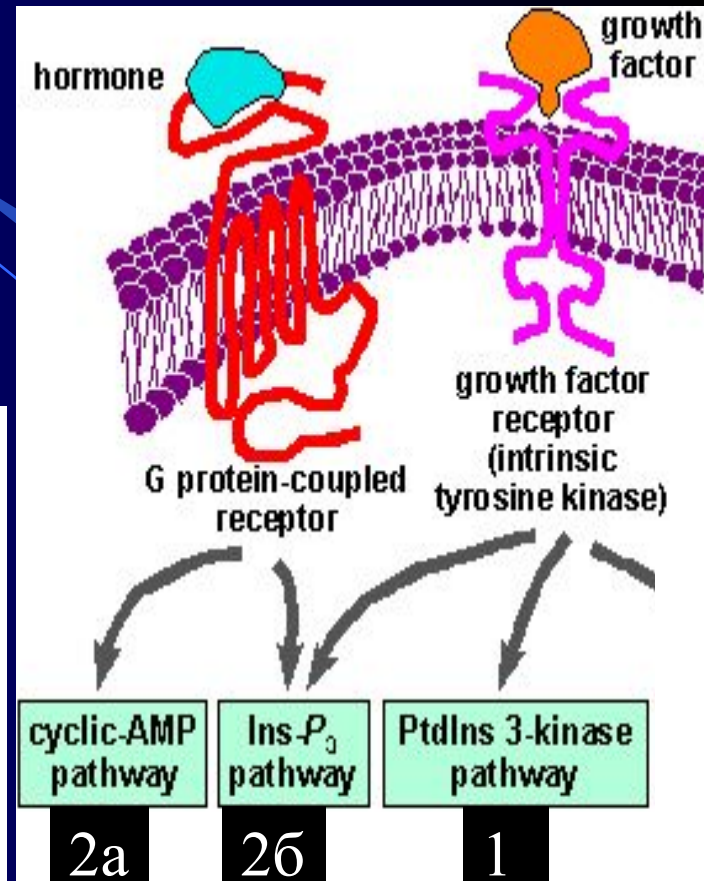
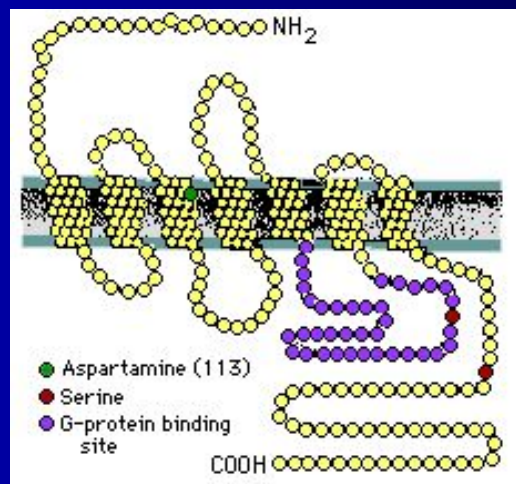
Метаботропные синапсы

Действие через вторичные посредники

Механизм действия рецепторов на внутриклеточные процессы:

1. Собственная тирозинкиназная активность
2. Через G-белок:

7 трансмембранных доменов, между доменом 5 и 6 – центр связывания с G-белком, красные а.к.- области фосфорилирования



G-белки влияют на:

2а. цАМФ

2б. фосфолипиды

→ G_s-активирует синтез цАМФ

→ G_i-тормозит синтез цАМФ

→ G_q-активирует фосфолипазу C

Возбуждающий метаботропный

Gs- рецептор

Этапы работы метаботропного Gs синапса:

1. Медиатор связывается с рецептором
2. Изменение конформации рецептора
3. Связывание рецептора с **Gs-белком**
4. Активация **Gs-белка** (расщепление на α, β, γ субъединицы)

5а. α - субъединица
меняет ГДФ на ГТФ

6а. Активация
 α - субъединицей
аденилатциклазы

7а. Синтез цАМФ из АТФ
(вторичный мессинджер)

8а. Активация протеинкиназы А

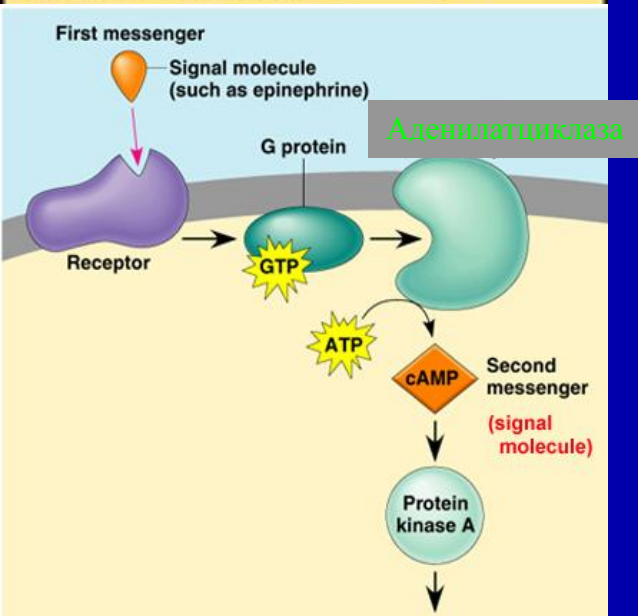
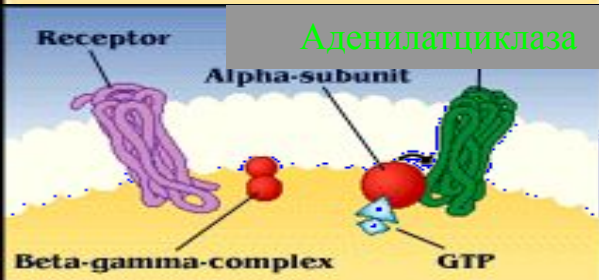
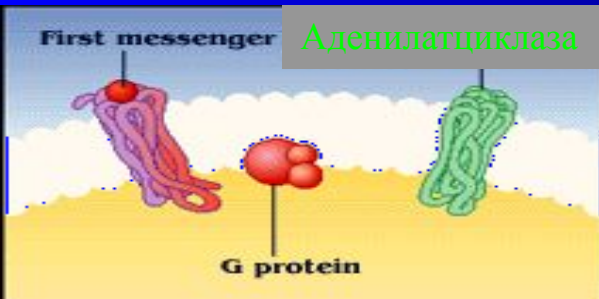
9а. Фосфорилирование
ферментов или каналов клетки

5б. Фосфорилирование
каналов

β, γ субъединицами

6б. активация Ca тока

**Gi-белок тормозит
синтез цАМФ**



Передача сигнала через G-белок



NEUROBIOLOGY

Molecules, Cells and Systems

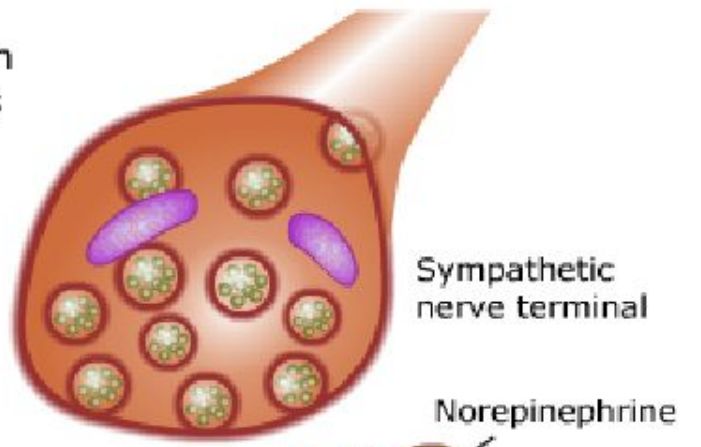
Gary G. Matthews

Back to [Neurobiology](#)

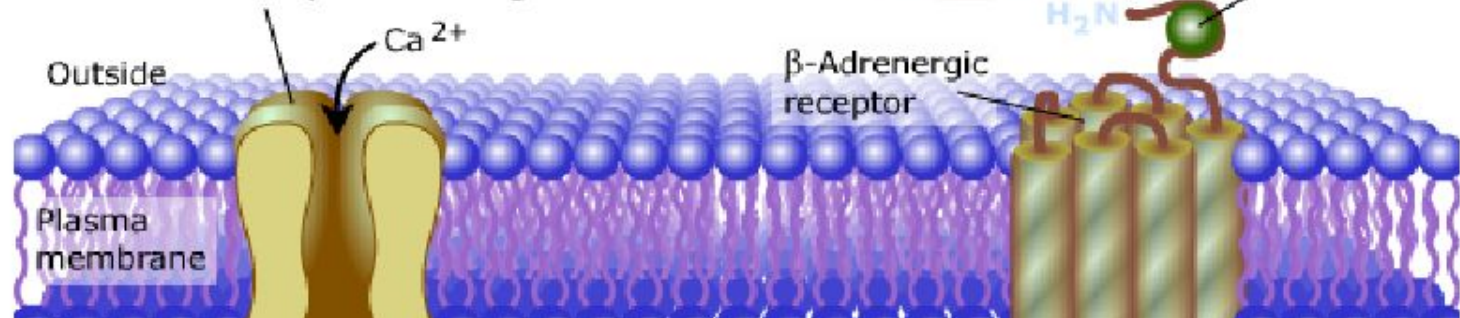
Comparison of direct and indirect neurotransmitter actions.

Norepinephrine promotes the activation of voltage-dependent calcium channels in cardiac-muscle cells

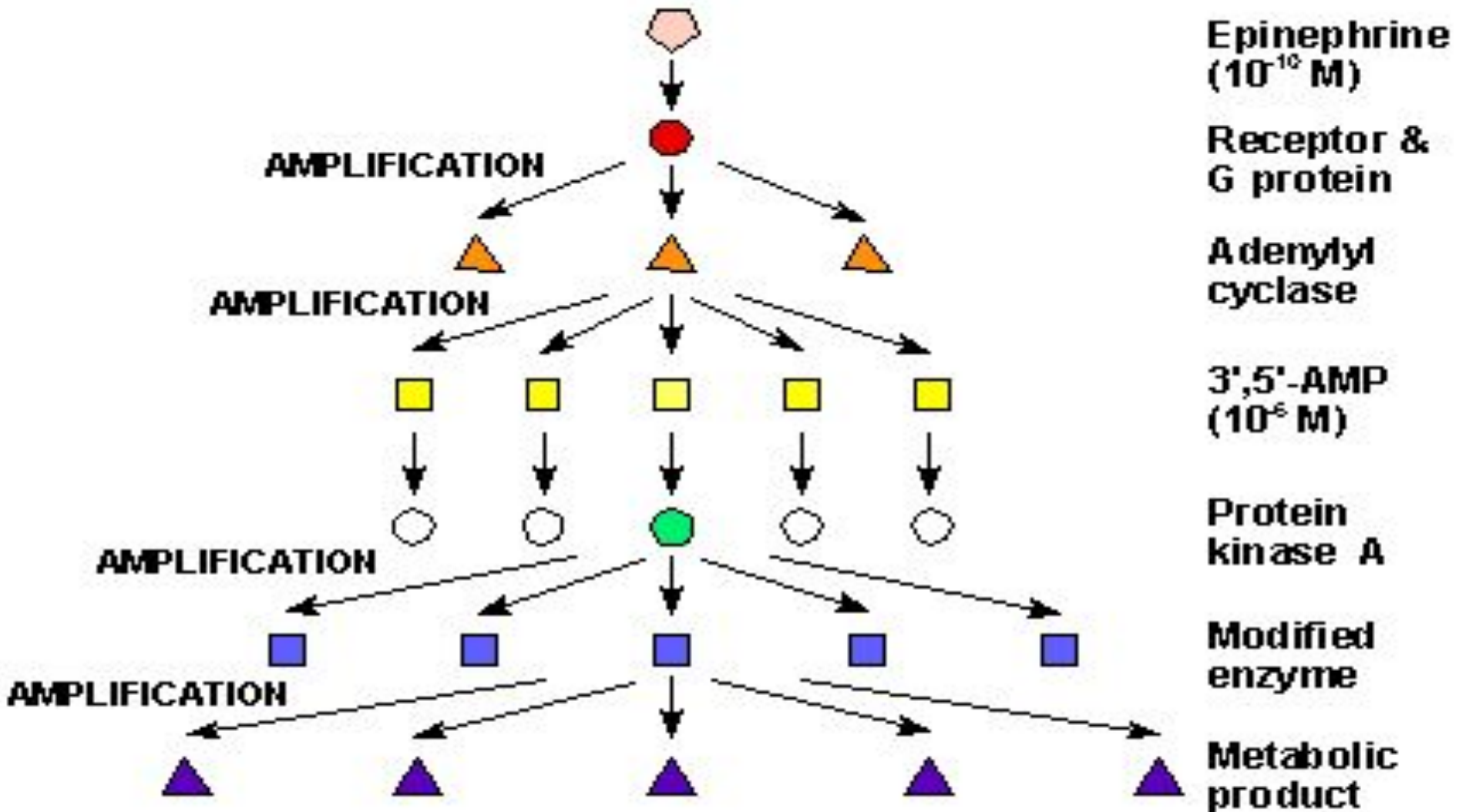
[Main menu](#)



Phosphorylated calcium channel opens faster during depolarization and remains open for a longer time.



Амплификация сигнала в метаботропном синапсе



Действие бактериальных токсинов

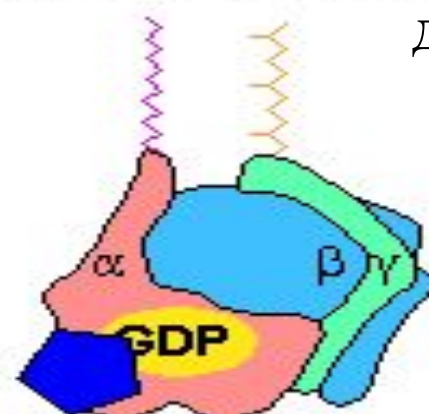


Cholera toxin
Vibrio cholerae



ADP-ribosylation of $G_s\alpha$ arginine residue; GTPase activity abolished; $G_s\alpha$ "locked" in active, monomeric state

Pertussis toxin
Bordetella pertussis
дифтерия

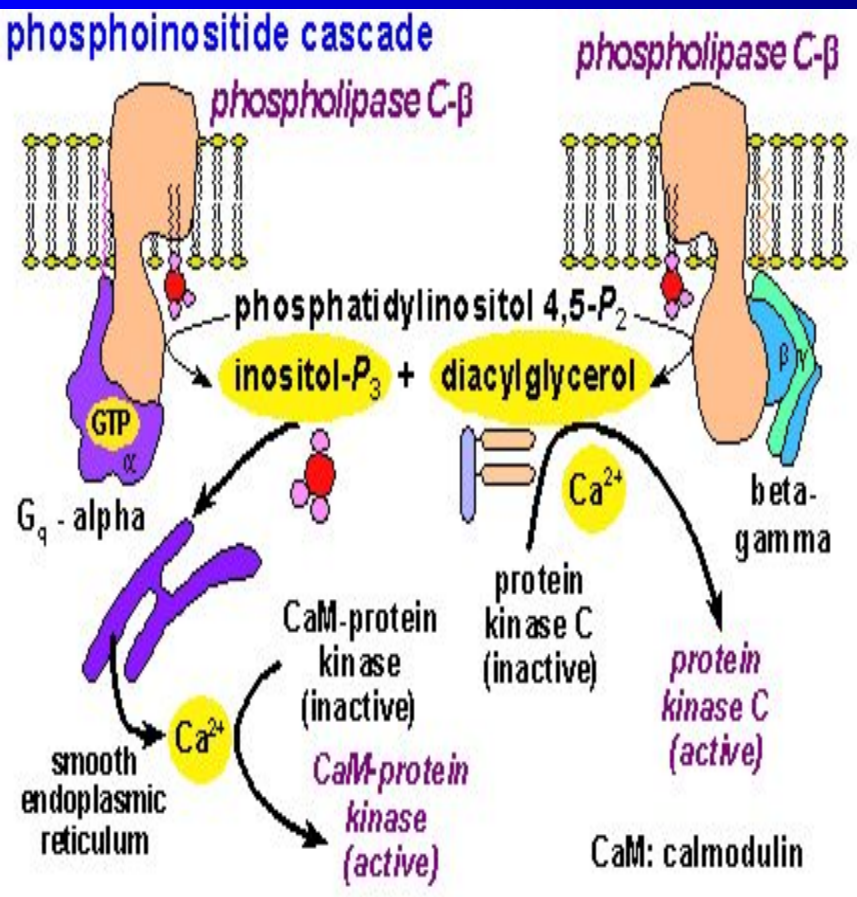


ADP-ribosylation of $G_i\alpha$ cysteine residue; no exchange of GTP into nucleotide binding site; $G_i\alpha$ "locked" in inactive, heterotrimeric state

Фософолипазный путь

а

б



1. Активация рецептора
2. Связывание рецептора с **Gq-белком**
3. Активация **Gq-белка** (расщепление на α, β, γ субъединицы)
4. α - субъединица меняет ГДФ на ГТФ
5. Активация α - субъединицей **фософолипазы C**
6. Расщепление **фосфатидилинозитола** дифосфата (PIP₂) до **инозитолтрифосфата** (IP₃) и **диацилглицерола** (DAG)

7а. IP₃ активирует Ca²⁺-каналы на ЭПР

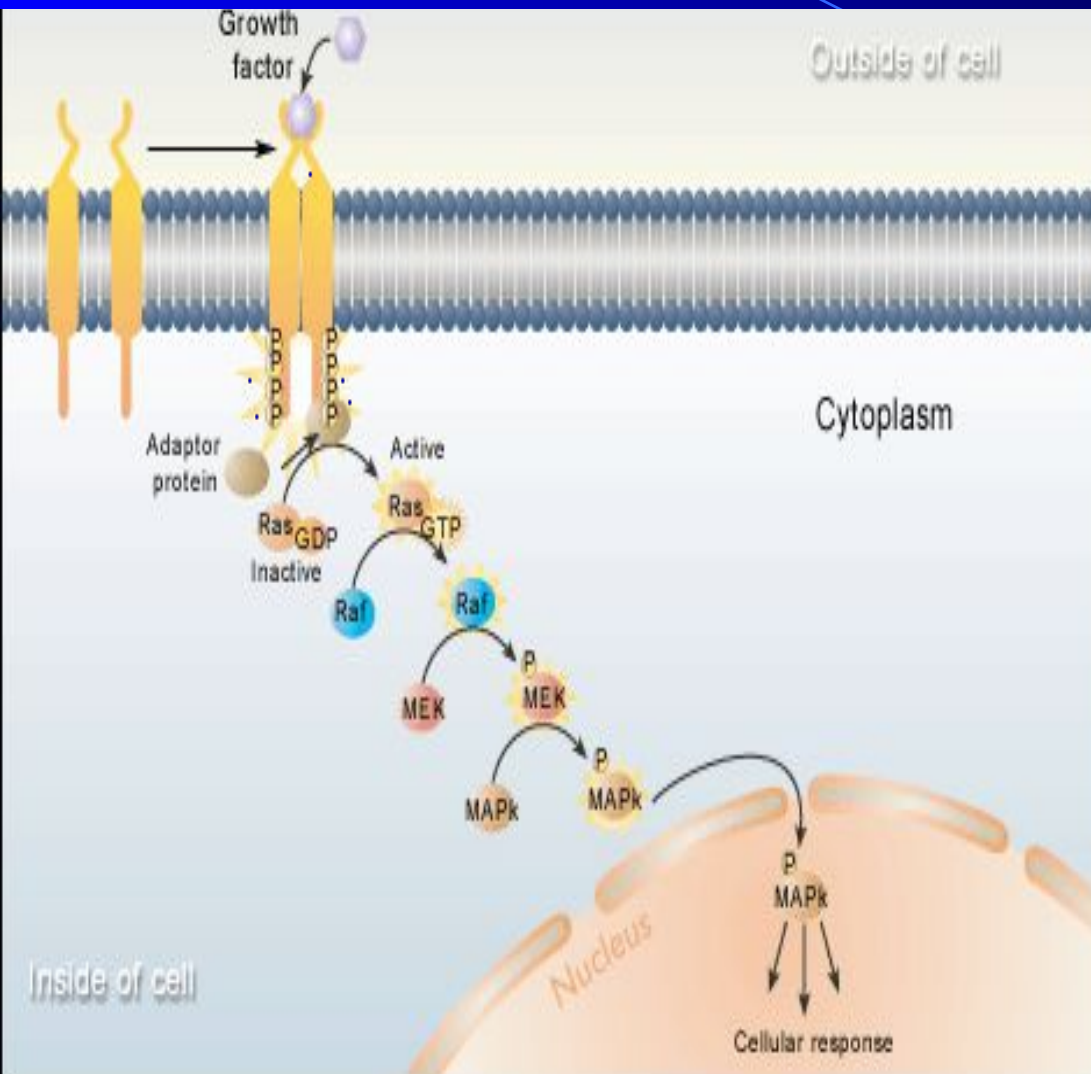
8а. Регуляция активности белков (протеинкиназ)

7б. DAG активирует протеинкиназу C

8б. Регуляция активности белков

IP₃ работает в цитоплазме
DAG- в мембране

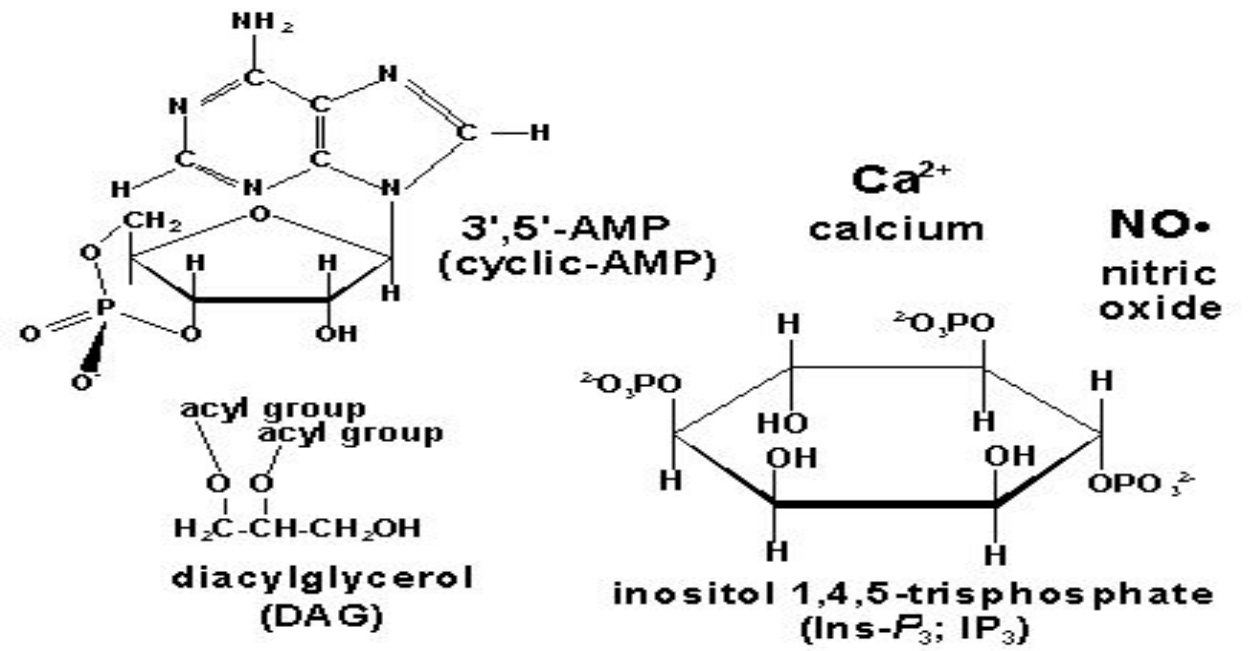
Тирозинкиназный путь



1. Активация рецепторов (часто это - образование димеров)
2. Рецептор фосфорилирует белки JAK или RAS по тирозиновым остаткам
3. Сигнальный каскад киназ (MAP или STAT) движется в ядро
4. Транскрипция генов, клеточный ответ

Более характерен для гормонов (инсулин), факторов роста.

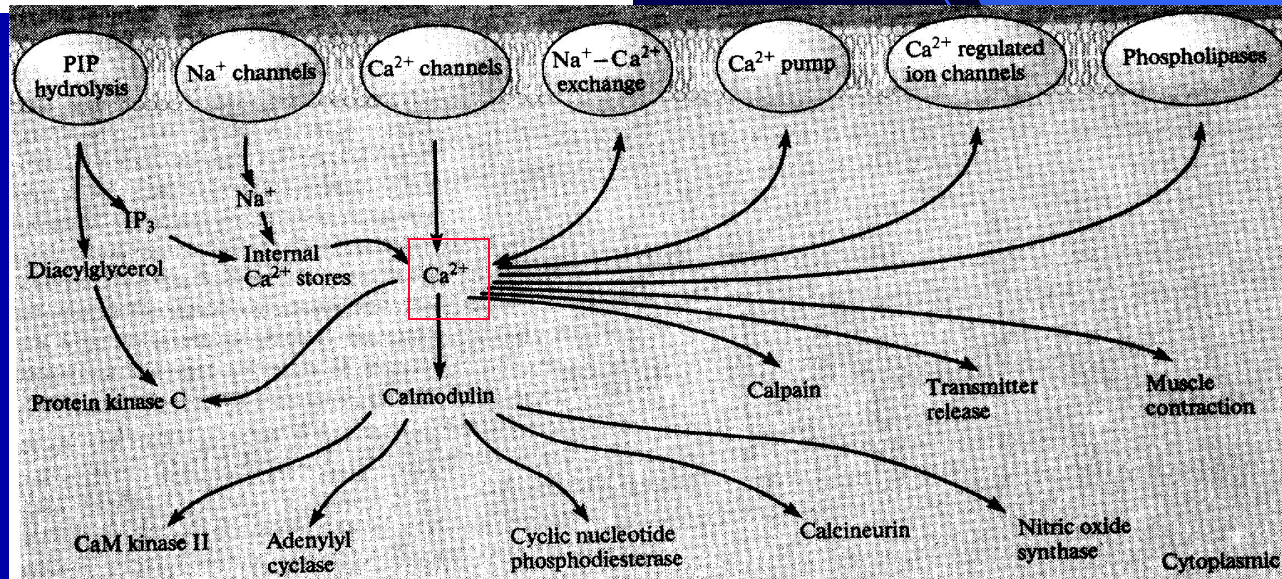
Вторичные посредники



Первичные посредники-медиаторы (передача сигнала между клетками)

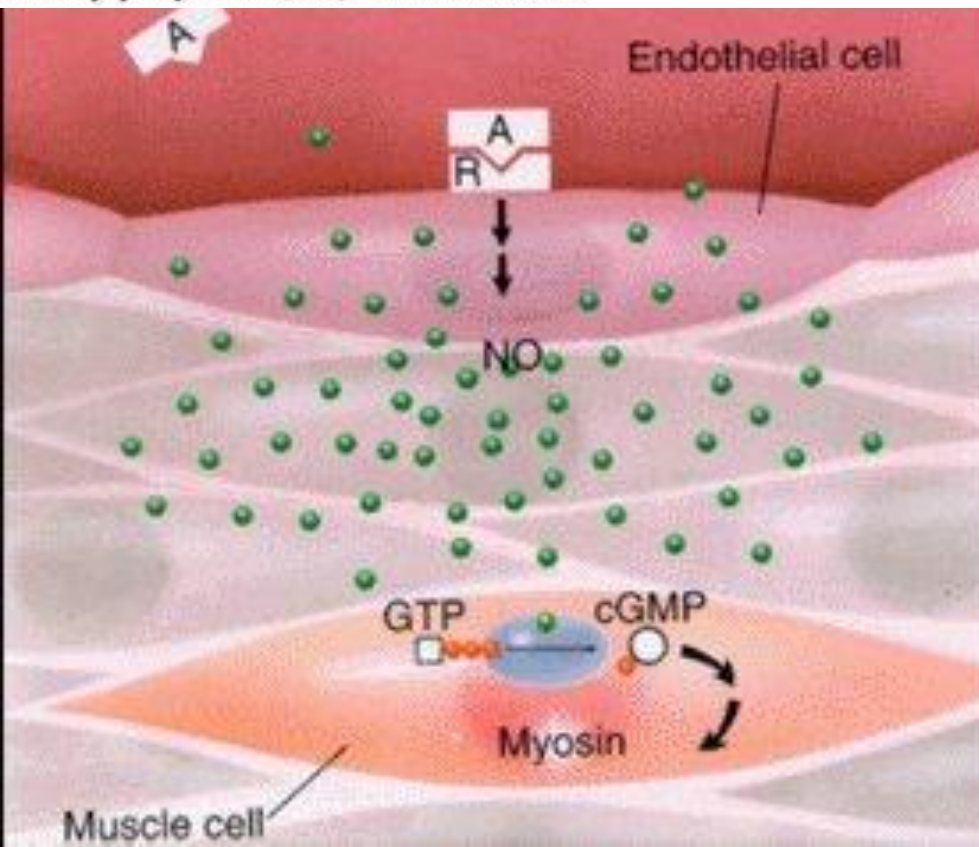
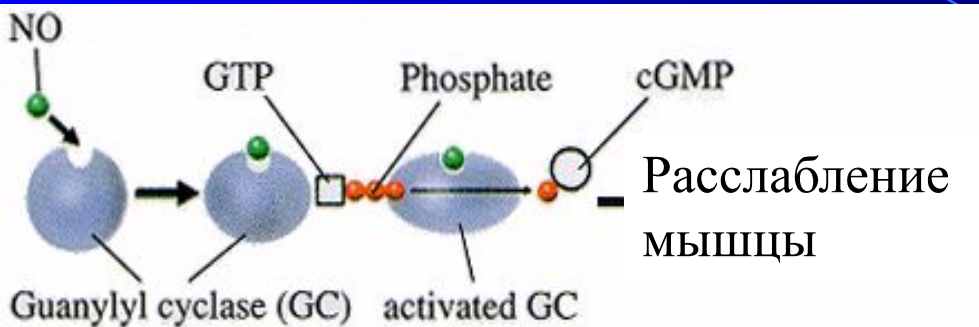
Вторичные посредники-Передают сигнал внутри клетки

1. Ca
2. цАМФ, цГМФ
3. IP $_3$
4. DAG
5. NO



NO (нитроксид) как посредник смешанного типа

Опыты со стенкой кровеносного сосуда (2000 Nobel Prize)



1. Продольное натяжение эндотелия сосуда
2. Синтез **NO**-синтазой нитроксида
3. Диффузия **NO** в гладкую мышцу
4. Активация **гуанилатциклазы**
5. Синтез **цГМФ**
6. Расслабление гл. мышцы
7. Увеличение кровотока

т.о. синтез и эффект посредника в разных клетках

Синтез из аргинина

Есть в мозжечке, эндотелии ЖКТ и сосудов, снижает активность тромбоцитов (сердечные гликозиды, но причина некрозов)

Многообразие внутриклеточных каскадов в клетке

Слева направо:

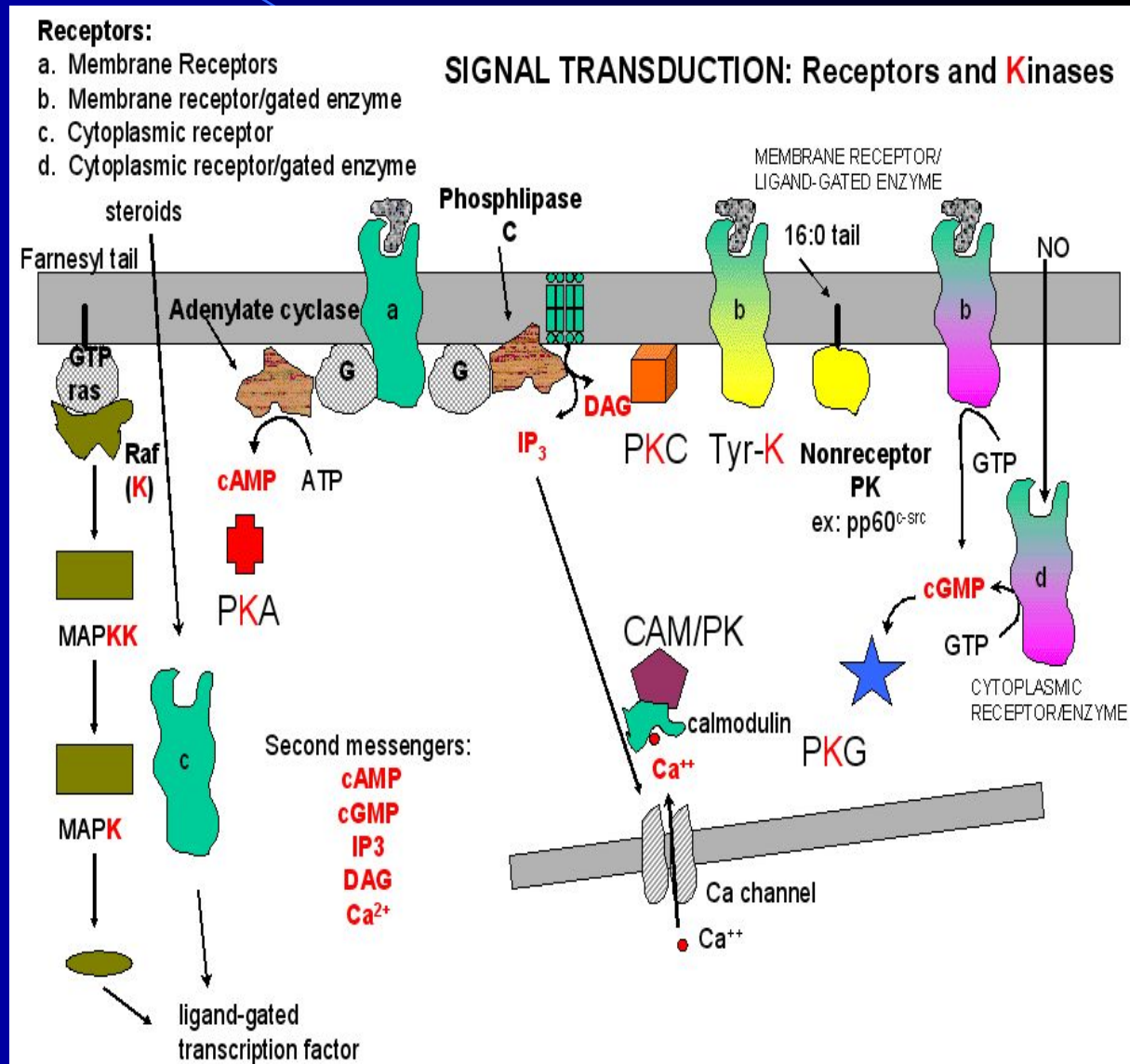
Цитоплазматический и ядерный пути для стероидов

Мембранный цАМФ путь

Мембранный ИФ3 путь

Тирозинкиназный путь

Мембранный и цитоплазматический цГМФ путь



Основные медиаторы:

1. Ацетилхолин

2. Дофамин

3. Норадреналин

4. Серотонин

5. Глутамат

6. ГАМК

7. Глицин

8. SP

9. Опиоиды

0. Нитроксид (NO)

1. Пурины (АТФ, Аденозин) и др.

катехоламины

биогенные амины

аминокислоты

Нейропептиды
(десятки)

Принцип Дейла: нейрон представляет собой единую метаболическую систему и выделяет один и тот же медиатор во всех терминалях.

Обычно выделяться несколько медиаторов совместно, либо медиатор и несколько модуляторов.

Роль модуляторов:

Изменяют выброс медиатора

Изменяют чувствительность рецепторов

Требования к веществу для отнесения его к классу «медиаторы»

1. Вещество и его предшественники должны обнаруживаться в теле нейрона, окончаниях и везикулах (в больших концентрациях)
2. В нейроне должна быть система синтеза вещества
3. Вещество должно выбрасываться в щель при ПД путем Ca^{++} зависимого экзоцитоза
4. В щели должна быть система инактивации вещества
5. На постсинаптической мембране должны быть рецепторы (в высокой плотности), имеющие специфические блокаторы
6. Идентичность эффектов аппликации вещества на синапс и стимуляции нейрона, его содержащего
7. Вещество не должно проходить ГЭБ

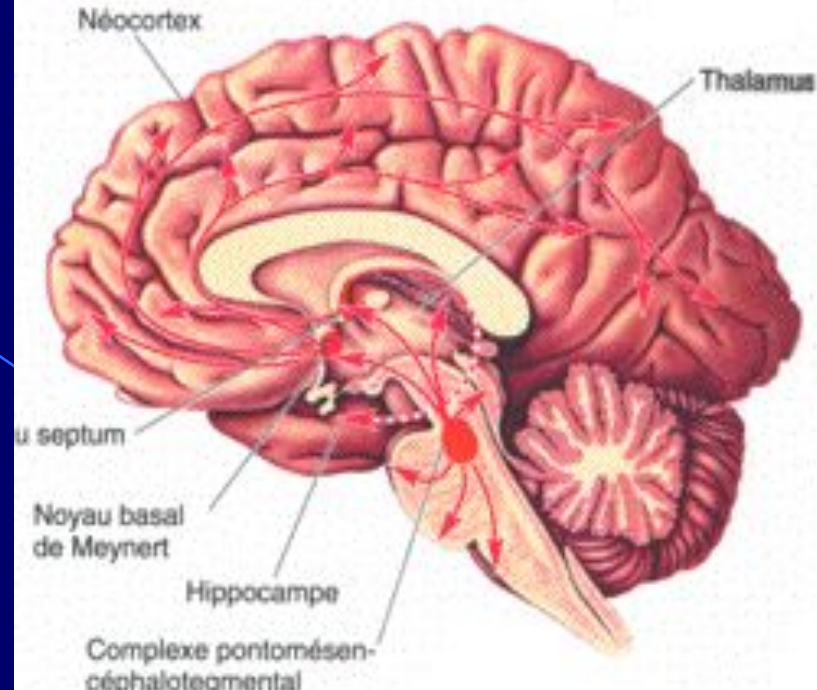
Модуляторы: в наличии только часть свойств

(нет собственных эффектов, высвобождаются не из нейронов, не инициируется ПД)

Нейрогормоны: вещество секретируется в кровь

Ацетилхолин

- Синтез из холина и ацетила-КоА
- в ЦНС (кора, таламус, хвостатое ядро, ретикулярная формация),
- вегетативных ганглиях
- мотонейронах.



Рецепторы:

Н (никотиновые): Н1- мышечные, Н2- нейронные.

Действие на катионный канал,

Блокируются Д-тубокурарином.

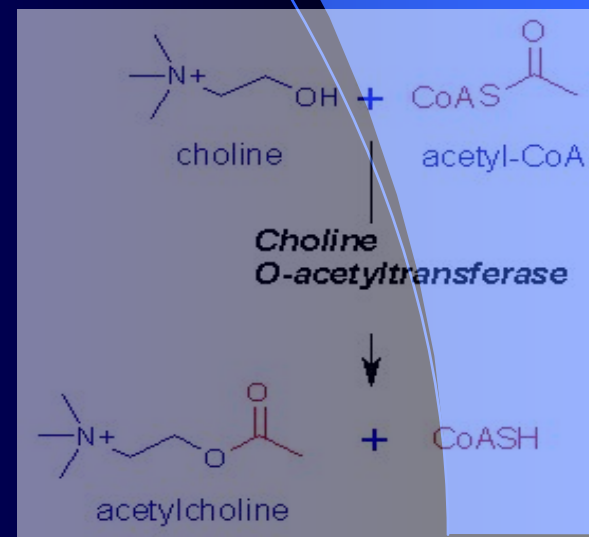
М (мускариновые):

М1, М2, М5 – действие на ИФ3 путь

М2 – действие на Gi (открытие K⁺ канала)

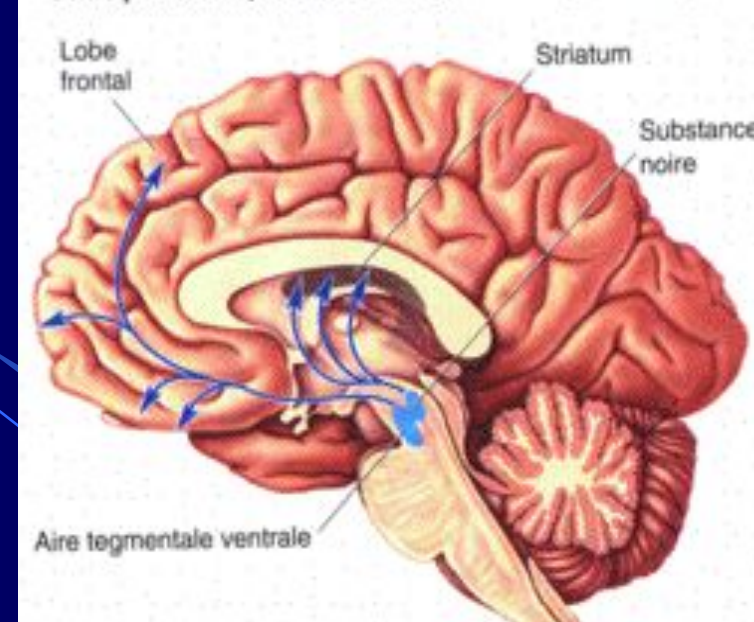
Блокатор – атропин (белладона)

Роль: движение, мнестические процессы
(старческое слабоумие)



Дофамин

- Синтез из ДОФА (источник - тирозин) тирозингидроксилазой
- в ЦНС (черная субстанция В-Л покрышка, гипоталамус),
- вне ЦНС (иммунн. клетки, ЖКТ)



Рецепторы:

D1: увеличивают синтез цАМФ (Gs)

D2: подавляют синтез цАМФ (Gi)

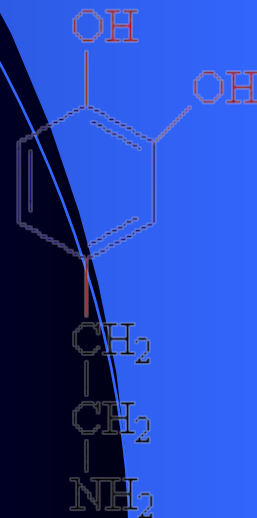
Агонист: бромкриптин (алкалоид спорыньи: тормозит синтез пролактина, лечение бесплодия)

Блокатор- галоперидол (антипсихотик)

Роль: контроль произвольных движений (паркинсонизм), пищевое поведение, положительные эмоции (шизофрения)

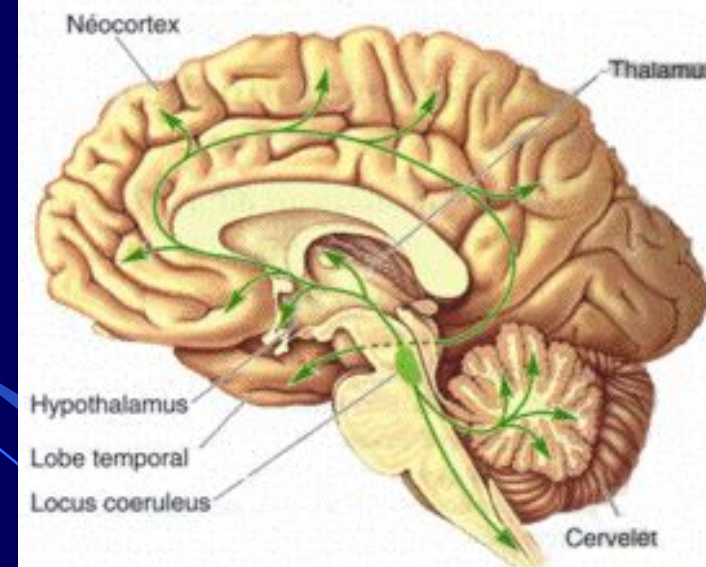
Синтез из аминокислот в ядре, далее аксонный транспорт
Большую роль играет механизм обратного захвата

dopamin



Норадреналин

- Синтез из дофамина дофамин-в-гидроксилазой
- в ЦНС (голубое пятно ок. 1000 нейронов),
- симпатических нервах (напр. пот)



Рецепторы:

α_1 : ИФ3 – путь, агонист: фенилэфрин, блокатор: празосин

α_2 : Gi белок, агонист: клонидин, блокатор: йохимбин

β_1 β_2 : Gs белок, агонист: изопротеренол, блокатор: пропранолол

Роль: обучение, эмоции, настроение, подавление боли
бодрствование (МДП)

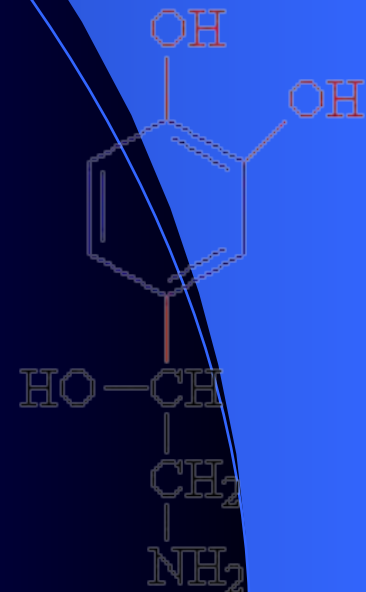
Антагонисты — нейрорептики с седативным эффектом (резерпин, аминазин),

Агонисты (амфетамин) — психостимуляторы.

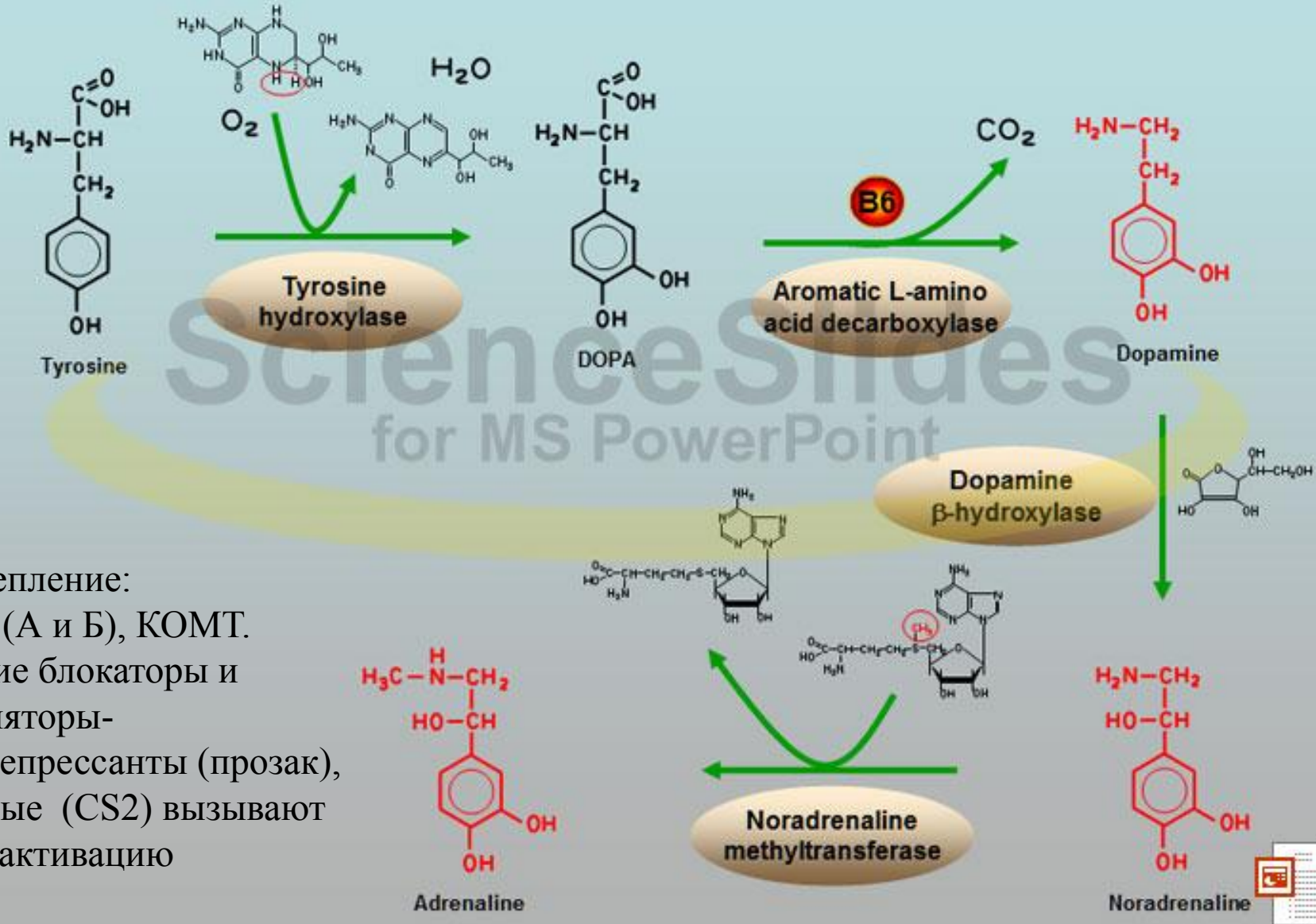
Синтез из аминокислот в ядре, далее аксонный транспорт
Большую роль играет механизм обратного захвата (кокаин)

noradrenalin

norepinephrin



Для катехоламинов показана общая система регуляции синтеза и инактивации



Расщепление:
MAO (А и Б), КОМТ.
Мягкие блокаторы и
модуляторы-
антидепрессанты (прозак),
сильные (CS2) вызывают
гиперактивацию



Серотонин (5-НТ)

- Синтез из 5- окситриптофана (источник- триптофан) в ЦНС (ядра шва), мозговом слое надпочечников, ЖКТ

- Рецепторы:

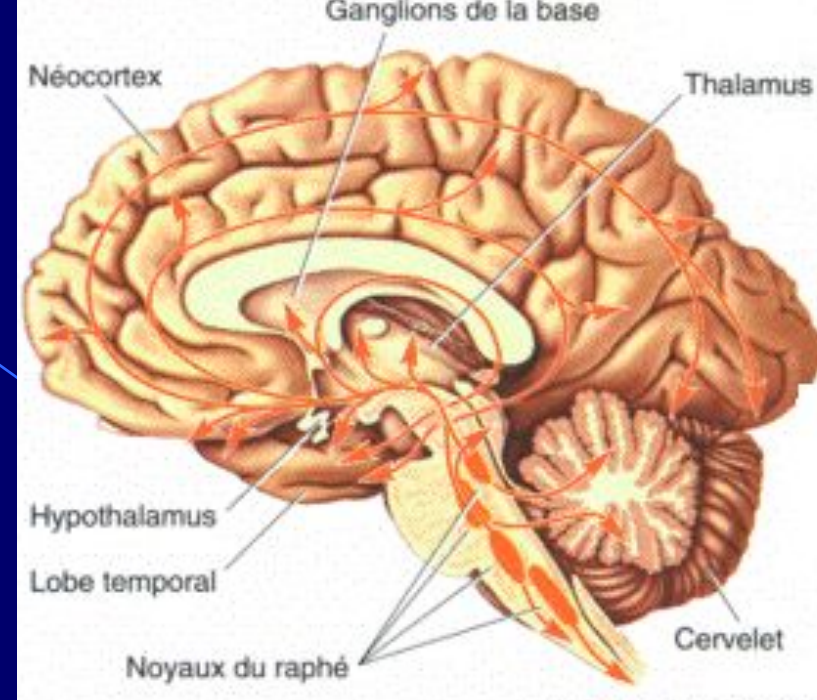
5HT1: Gi белок

5HT2: ИФЗ-путь

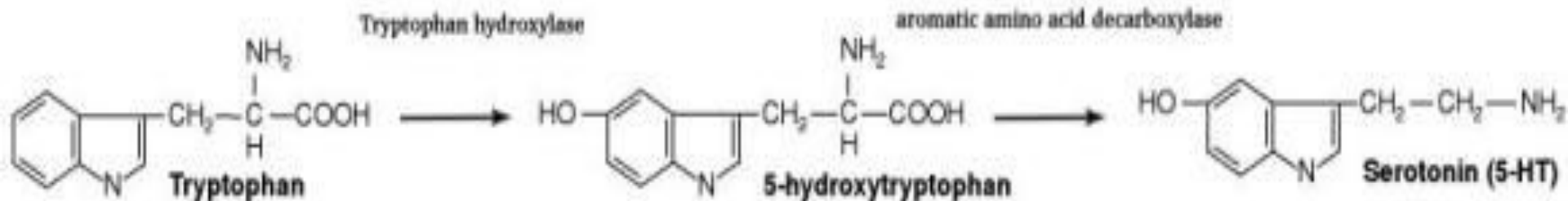
5HT3 катионный канал

5HT4-7 Gs белок

Блокаторы: ципрогептадин



Роль: терморегуляция, сон, циркадные ритмы, тревожность, депрессия и агрессия, сенсорное восприятие (LSD=ДЛК диэтиламид лизергиновой к-ты из спорыньи; *синестезия*)



Глутамат

Синтез из глюкозы (цикл Кребса)

- в коре, гиппокампе, стриатуме, гипоталамусе, таламусе и др.

Инактивация: захват глутамата глией в синаптической щели

- **Рецепторы:**

NMDA, AMPA: Ca канал

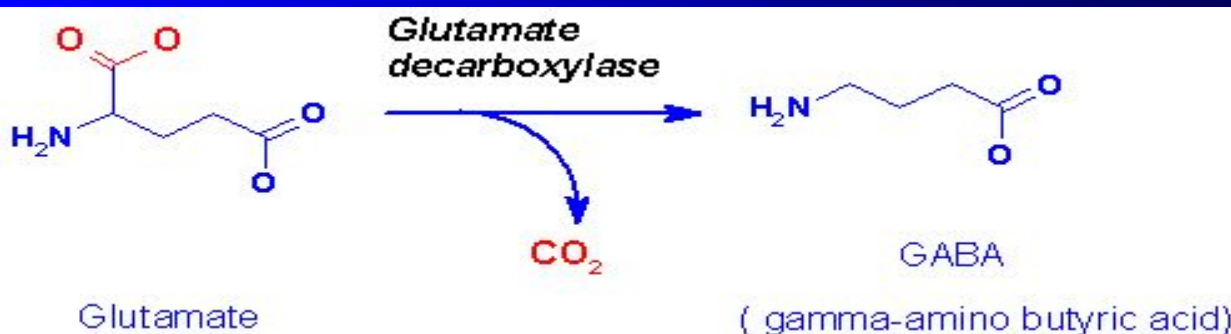
mGluR1-5: ИФЗ путь

Антагонист: кетамин (наркоз)

Агонист: каинат



Роль: основной возбуждающий медиатор ЦНС, память (эпилепсия)



Распад глутамата до ГАМК

ГАМК

Синтез из глутамата

- В коре, черной субстанции, гиппокампе, стриатуме, мозжечке, спинном мозге, и обонятельной луковице (до 30% нейронов)

Рецепторы:

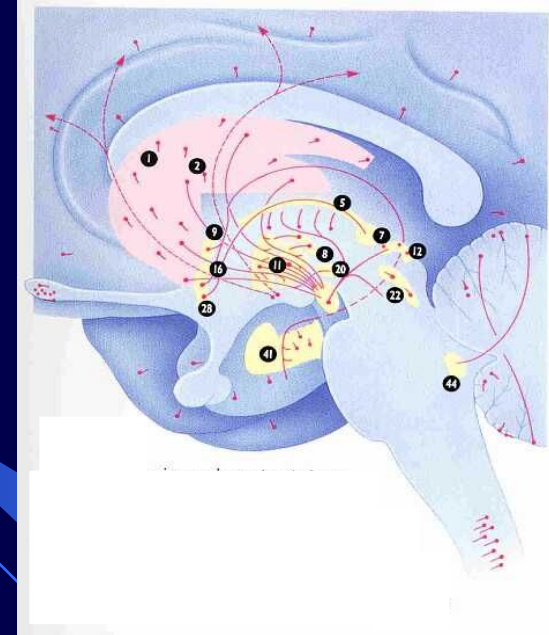
ГАМК_α, ГАМК_с: Cl⁻ канал

ГАМК_β: Gi-белок

Инактивация: обратный захват

АГОНИСТЫ: мусцимол (а), бензодиазепины, барбитураты, баклофен (б).

Антагонисты: бикикулин (а), пикртоксин (а и с), пенициллин.



Роль: моторная и эмоциональная активность (анксиолитическая - модулятор дофаминергических нейронов), сон, память (эпилепсия)

Глицин

Синтез из ацетил-КоА

в спинном мозге, (клетки Реншоу)
мосте, продолговатом мозге,
гиппокампе

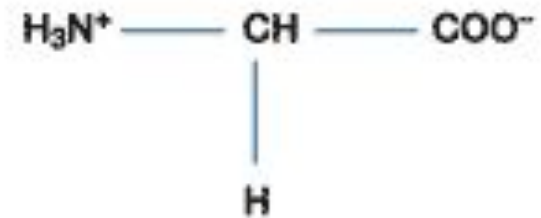
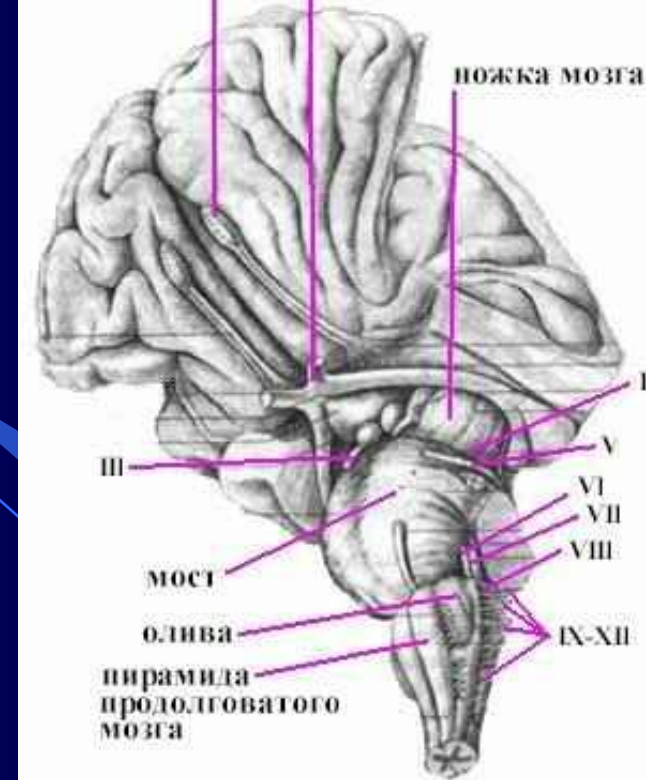
Рецепторы:

GlyR: анионный канал

агонист: таурин,

антагонист: стрихнин

Роль: регуляция рефлекторной
деятельности



Пептидные медиаторы (признано около 10 видов)

Субстанция П (SP)

Белковый синтез (11 а.к.)

в спинномозговых ганглиях, стенках

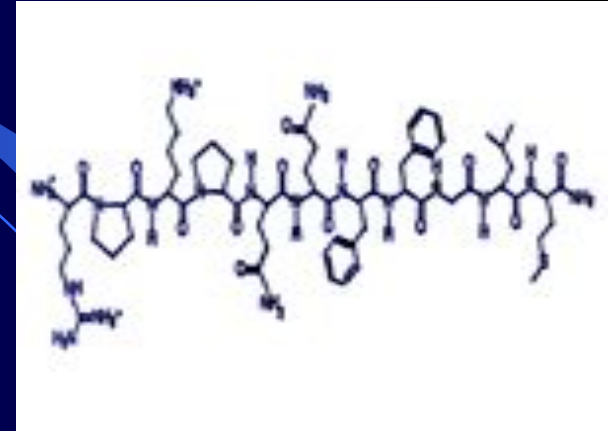
полых органов (болевого вход в спинной мозг).

Часто бывает модулятором (при Д, НА)

(5HT+SP — угнетающее действие на выброс 5HT, 5HT стимулирует секрецию SP)

Рецептор:
Gs- белок

Роль: восприятие болевого сигнала,
сокращение гладких мышц



Опиоидные пептиды (группа из 13 шт)

Действуют в концентрациях 10^{-9} (в 1000 раз ниже, чем низкомолекулярные медиаторы)

Синтез: В соме на рибосомах в ЭПР предшественники, (далее распад, гликозилирование, S-S мостики), в АГ (фосфорилирование, сульфатирование), далее медленный аксонный транспорт.

В ЦНС (ствол, гипоталамус, кора)

Роль: система положительного подкрепления, сон, обезболивание

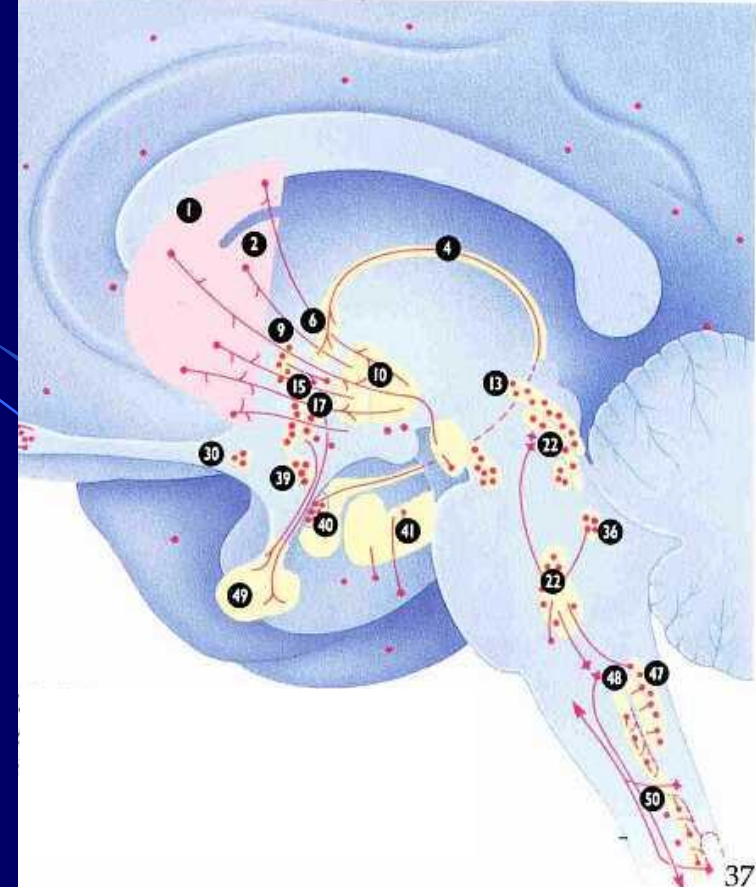
Рецепторы:

μ , δ : G_i белок

κ : торможение Ca тока

Агонист: морфин (μ)

Антагонист: налоксон



β -эндорфин

***H-Y-G-G-F-L-M-T-S-E-K-S-Q-T-
P-L-V-T-L-F-K-N-A-I-V-K-N-
A-H-K-K-G-Q-OH***

Гистамин

Синтез из гистидина
в заднем гипоталамусе,
волокна – по всему мозгу, характерен
несинаптический выброс медиатора

Роль: регуляция общего метаболизма -
повышает уровень бодрствования, мышечная
активность, пищевое и половое поведение
(антигистаминовые препараты)

Рецепторы:

H1: ИФ3 путь (+)

H2: Gs-белок

H3: Gi-белок

(пресинаптический)

Кроме медиаторной роли выполняет
функцию расширения сосудов,
фактора воспаления, секреции
желудочного сока

