

Нейрохимия - IV

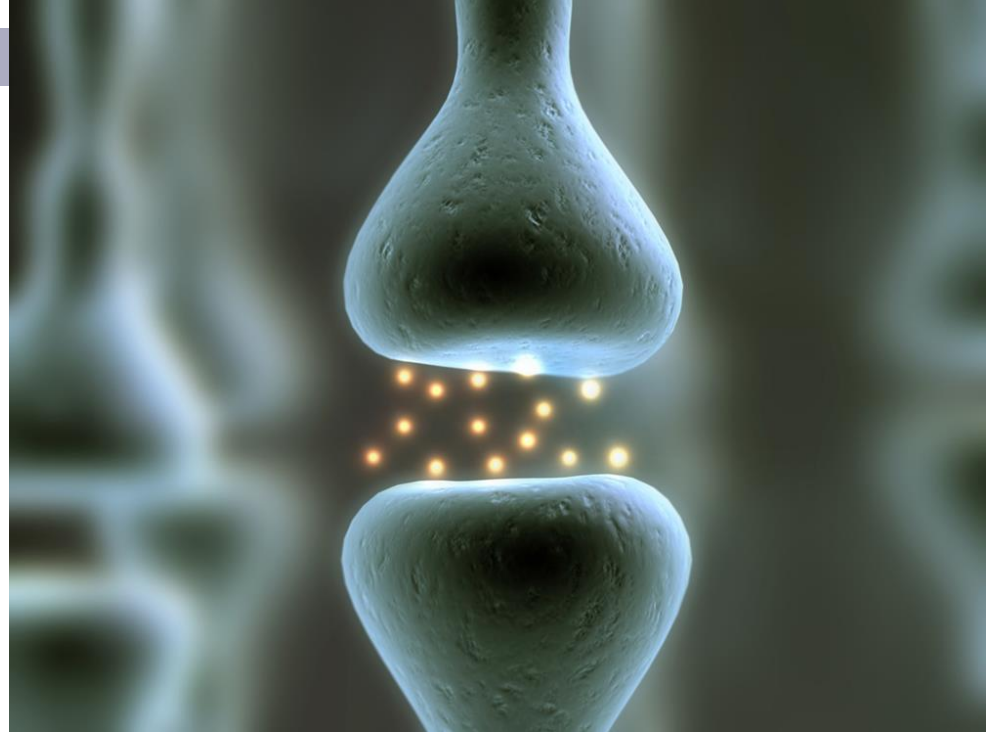
**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**

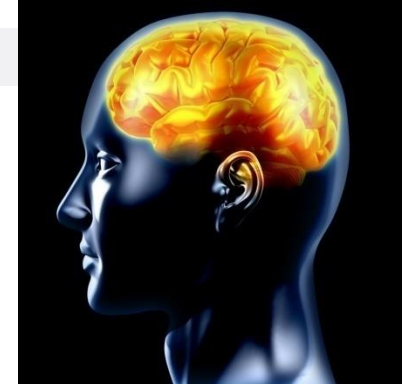


МЕДИАТОР

(нейротрансмиттер,
синаптический
передатчик) –

это физиологически активное вещество, находящееся в нервной клетке в связанной форме, которое секретируется из возбужденного нервного окончания в синаптическую щель и специфически действует на рецепторы постсинаптической клетки – мишени.





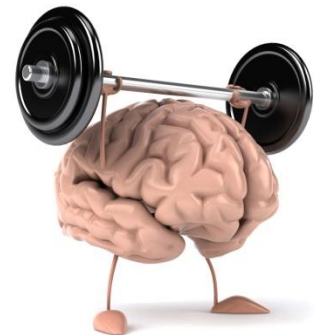
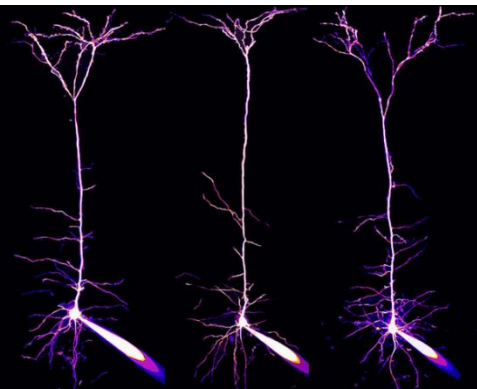
Эллиот (1905 г.) – выдвинул гипотезу о том, что из окончаний симпатических нервов выделяется физиологически активное соединение, взаимодействующее с эффекторными органами.

О. Леви (1921 г.) – установил, что при стимуляции симпатических нервов выделяется адреналин, при стимуляции парасимпатических нервов – ацетилхолин.

Д. Бернсток (60-е годы 20 века) – открыл третью группу нейромедиаторов – пуриновые нуклеотиды.

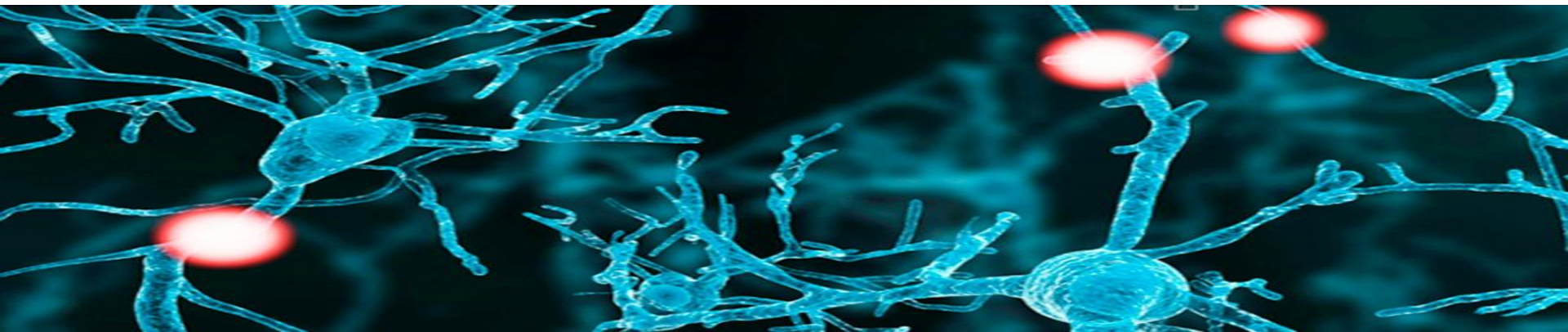
Доказательства медиаторной роли соединений в нервной системе.

- Их избирательная локализация в телах нейронов и, особенно высоких концентрациях, в пресинаптических образованиях, где они депонированы в **синаптических пузырьках**.
- Их действие на постсинаптическую мембрану, в результате которого изменяется её проницаемость для ионов.



Доказательства медиаторной роли соединений в нервной системе.

- Резкое увеличение их количества в экстрацеллюлярной жидкости и оттекающей крови при раздражении пресинаптического нервного волокна.
- Присутствие в нервных окончаниях ферментов участвующих в синтезе и распаде медиаторов.



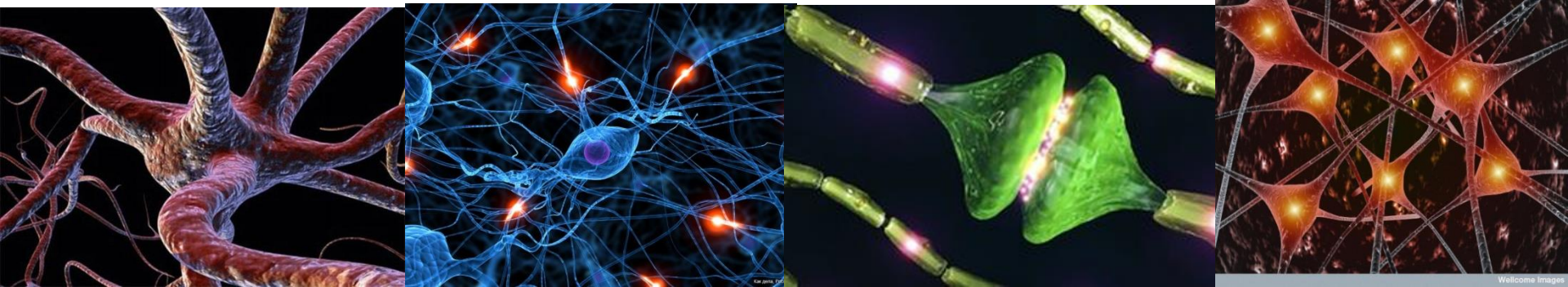
Доказательства медиаторной роли соединений в нервной системе.

- Кальций зависимая секреция медиатора из нервных окончаний при их деполяризации (пресинаптической стимуляции) в количестве, соответствующем количеству стимулов.
- Идентичность действия низких концентраций экзогенного медиатора (аппликация, микроионофорез) и естественного эндогенного передатчика на рецепторы постсинаптической мембраны, тестируемая по образованию возбуждающего или тормозного постсинаптического потенциала.



Доказательства медиаторной роли соединений в нервной системе.

- ❑ Фармакологические агенты (литические или миметические средства), действующие на рецепторы постсинаптической мембраны, должны блокировать, либо, соответственно, воспроизводить эффекты предполагаемого передатчика.
- ❑ Наличие высокоизбирательной системы активного захвата медиатора в соответствующие терминали.



Нейромедиаторы

1. Ацетилхолин

Биогенные амины

2. Дофамин

3. Норадреналин

4. Адреналин

5. Серотонин

6. ГАМК

7. Аминокислоты – глутамат, глицин, аспартат, таурин

8. Пептидные медиаторы

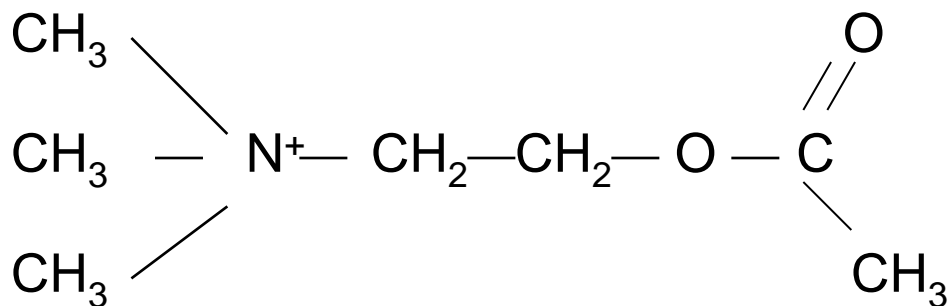


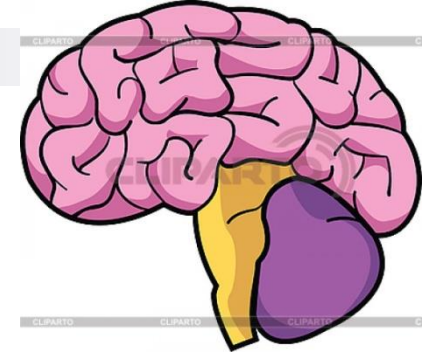
Ацетилхолин

Заслуга открытия медиаторной роли ацетилхолина принадлежит австрийскому фармакологу **О. Леви** (1921 г.)

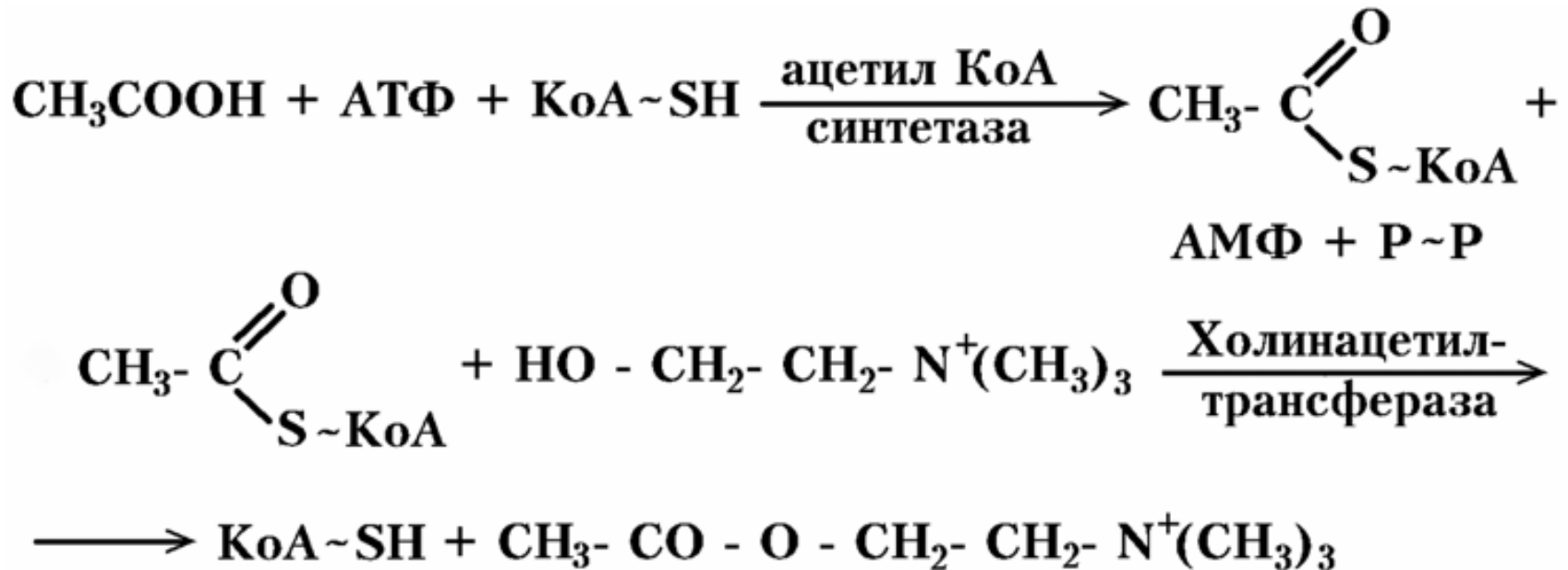
В опытах на изолированном сердце лягушки с сохраненным блуждающим нервом им было доказано, что при раздражении сердечных ветвей этого нерва в питательную жидкость выходит вещество, способное замедлять ритм другого изолированного сердца лягушки, В 1926 г. О. Lowi с сотрудниками показали, что этим веществом является ацетилхолин.

Ацетилхолин представляет собой **сложный эфир холина** и **уксусной кислоты**:

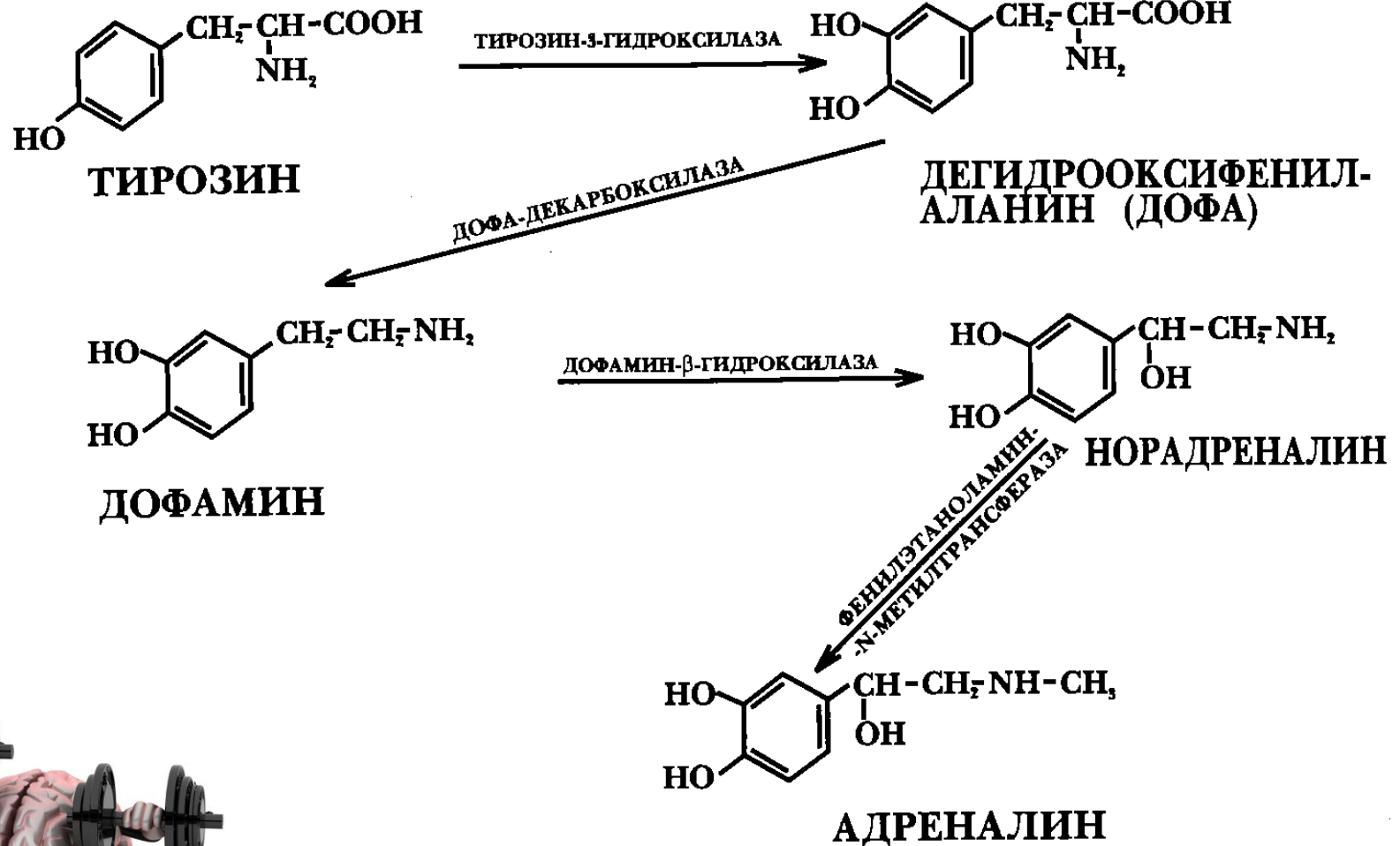




Синтез ацетилхолина протекает в два этапа:



СИНТЕЗ КАТЕХОЛАМИНОВ



Катаболизм катехоламинов в ЦНС

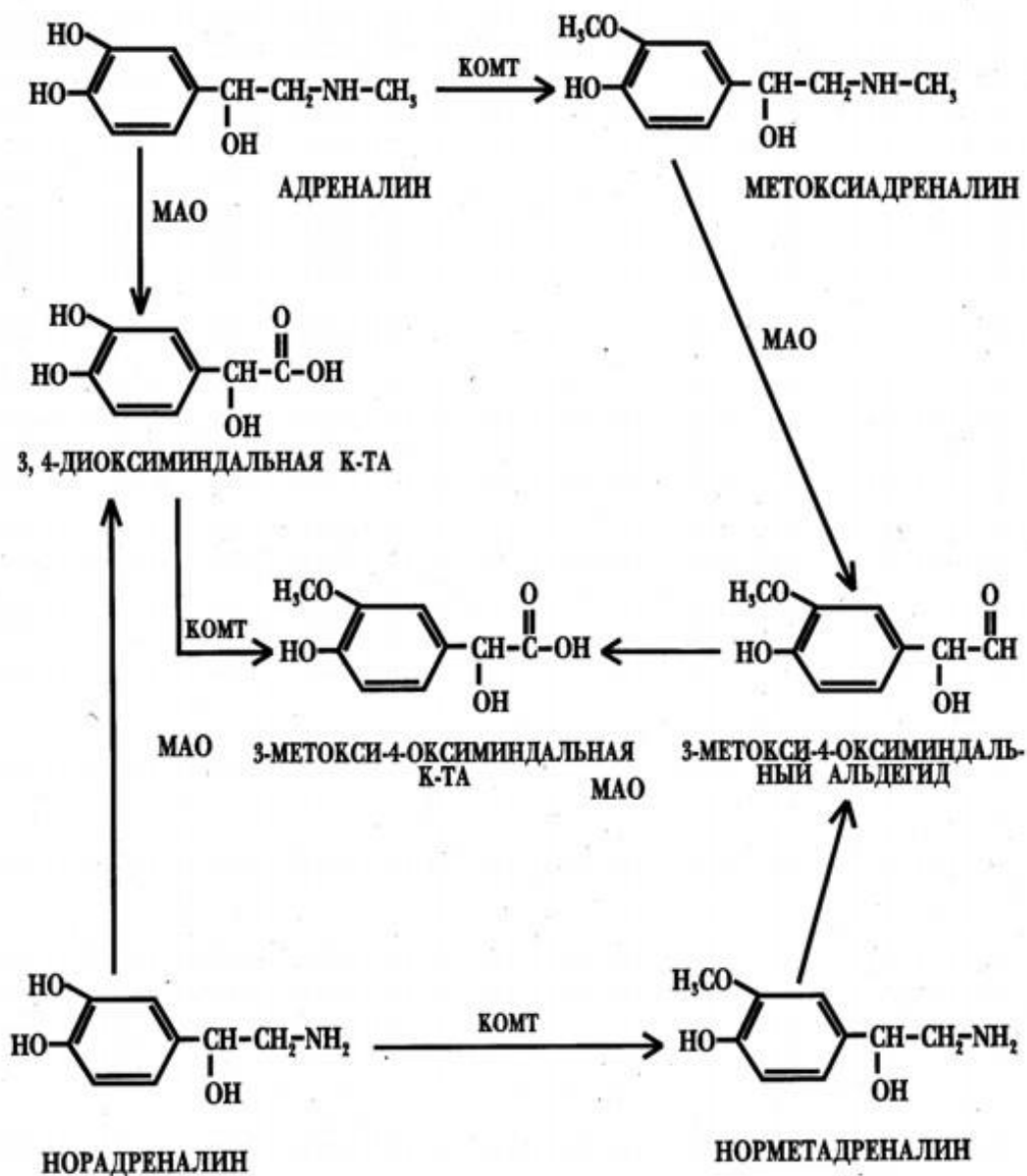
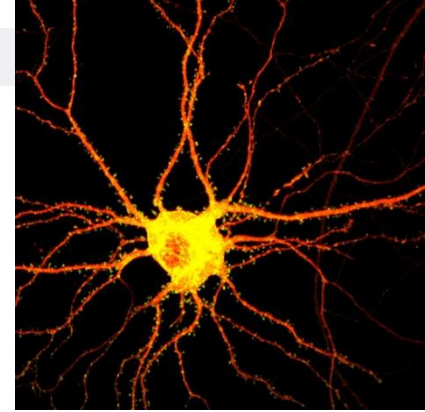
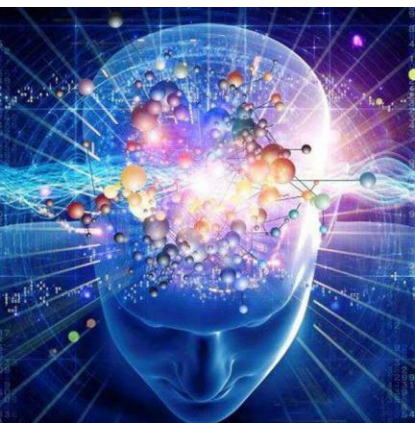
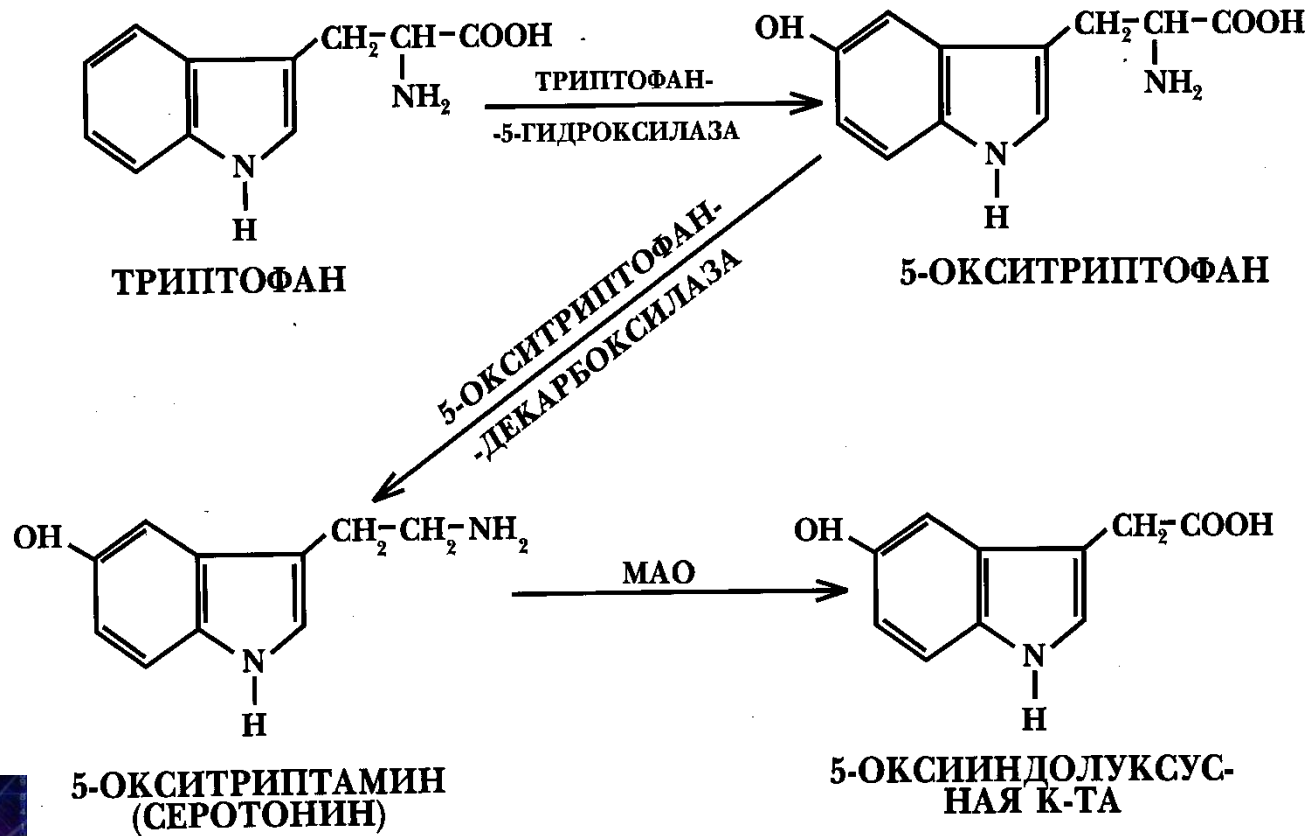


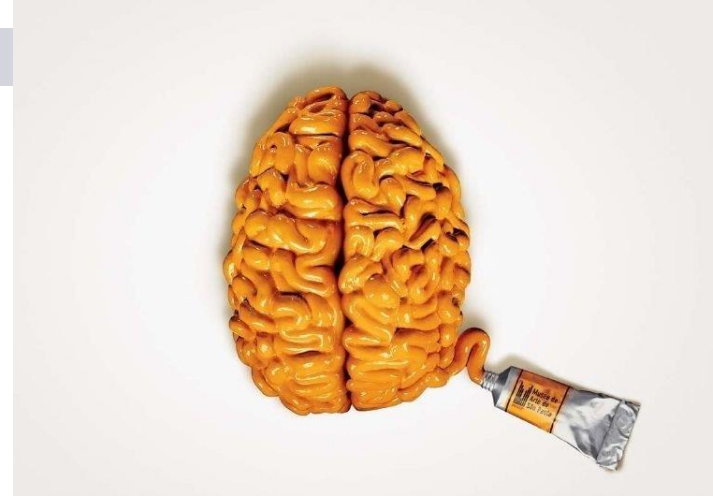
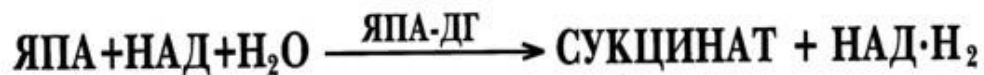
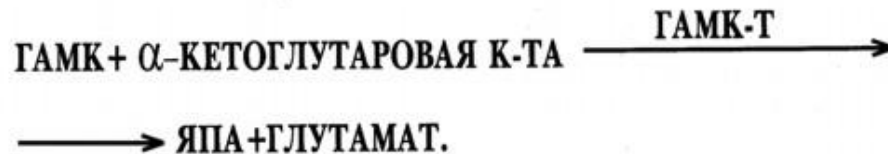
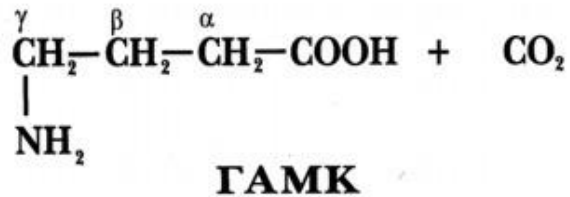
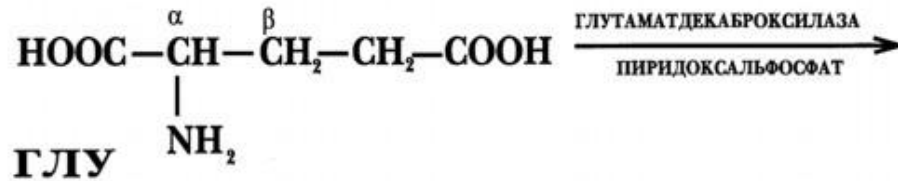
Схема превращений катехоламинов в нервной ткани



БИОСИНТЕЗ СЕРОТОНИНА



Метаболизм ГАМК в ЦНС



Нейромедиаторы



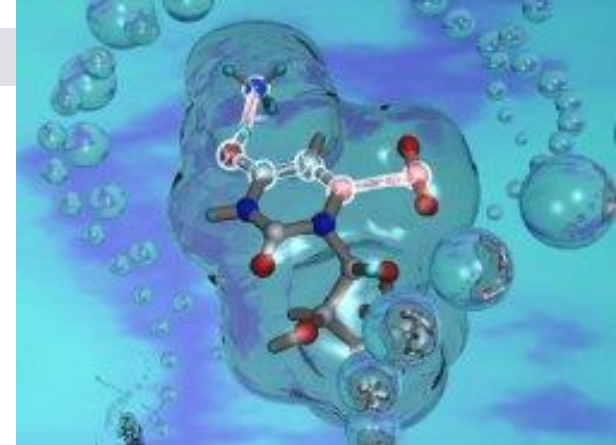
- Большинство синапсов в нервной системе млекопитающих являются **химическими**.
- Процесс передачи сигнала в химическом синапсе осуществляется посредством освобождения нейромедиаторов из **пресинаптических** нервных окончаний.
- К нейромедиаторам относятся в настоящее время 4 группы веществ: **моноамины**, **аминокислоты**, **пуриновые нуклеотиды**, **пептиды**.

Нейромедиаторы



- ❑ В индивидуальном нейроне синтезируется, как правило, **несколько** нейромедиаторов **различной** химической природы.
- ❑ Существует 2 типа механизмов преобразования химического сигнала в синапсе: **ионотропный** и **метаботропный**.
- ❑ Кроме нейромедиаторов существует обширный класс соединений – **нейромодуляторов**, регулирующих уровень синаптической передачи.

Нейромодуляторы



- Нейромодуляторы **не** обладают самостоятельным физиологическим действием, а **модифицируют** эффект нейромедиаторов.
- Действие нейромодуляторов имеет **тонический** характер – медленное развитие и большую продолжительность действия (секунды, минуты).



Нейромодуляторы

- Нейромодуляторы **не обязательно** имеют **синаптическое** или даже **нейронное** происхождение. Они могут высвобождаться, например, из **глии**.
- Действие нейромодуляторов не сопряжено по времени с эффектом нейромедиатора и не обязательно инициируется нервными импульсами.
- Мишенью нейромодуляторов может быть **не только** **постсинаптическая** мембрана и **не только** **мембранные рецепторы**; нейромодулятор действует на разные участки нейрона, причём его действие может быть и **внутриклеточным**.

Возникновение и проведение нервного импульса

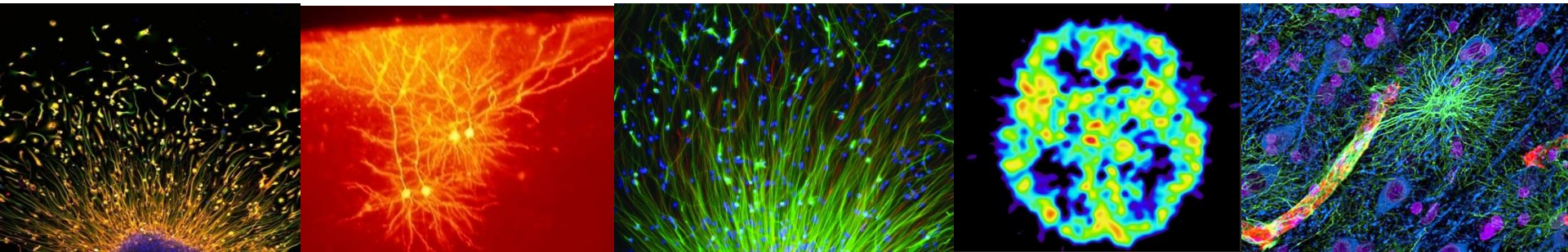
Нервная система представляет собой сеть из нервных волокон, взаимосвязанных друг с другом и с клетками других типов – например, сенсорными рецепторами, мышечными, секреторными клетками и т. д. Клетки сообщаются друг с другом путём «сигнализации», т. е. передачи сигналов с одной клетки другой. То есть генерация и проведение нервного импульса лежит в основе принципиального механизма в деятельности нервной ткани.



Гальвани (конец 18 века) – опыты на лягушках.

Юлиус Бернштейн (1902 г.) – гипотеза о происхождении потенциала покоя (трансмембранная разность в концентрациях Na^+ и K^+).

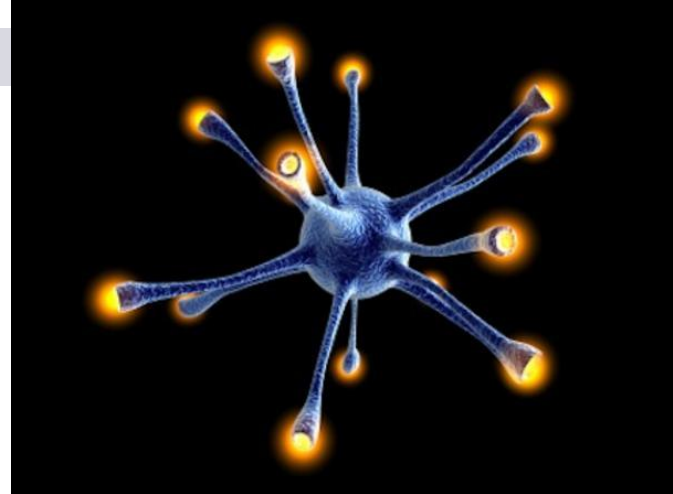
Young J (1936) – опыты на «гигантских аксонах» кальмара.



Потенциал покоя

Процесс возникновения и проведения нервного импульса связан со структурой и свойствами плазматической мембраны нервных клеток и их отростков. В состоянии покоя по разные стороны мембраны существует разность потенциалов

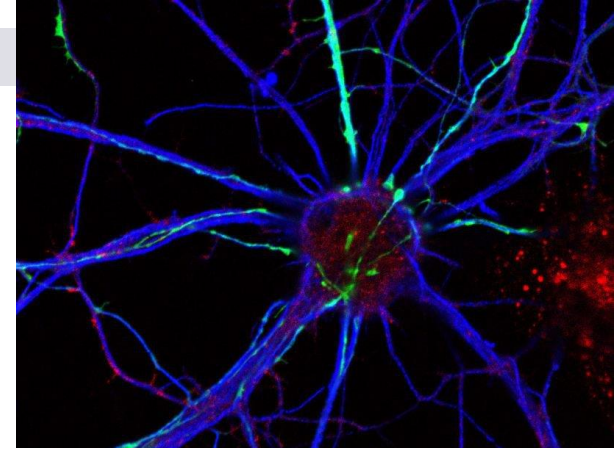
около **75 мВ** – отрицательный заряд расположен с внутренней стороны.



СУЩЕСТВОВАНИЕ ЭТОЙ РАЗНОСТИ ПОТЕНЦИАЛОВ ОБУСЛОВЛЕНО РЯДОМ ПРИЧИН:

- Избирательной проницаемостью мембраны. Проницаемость для ионов **K⁺** в **20** раз больше, чем для **Na⁺**.
- Хотя мембрана достаточно проницаема для ионов **K⁺**, концентрация **K⁺** внутри аксона в **20-50** раз выше, чем во внешней среде.
- Главные внутриклеточные анионы (белки, нуклеиновые кислоты) не могут выходить наружу, а ионы **Cl⁻**, которых много во внешней среде, проходят через мембрану крайне медленно.

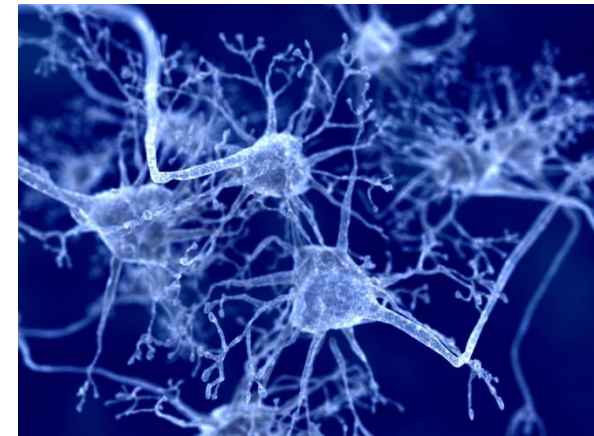
Существование разности потенциалов обусловлено рядом причин

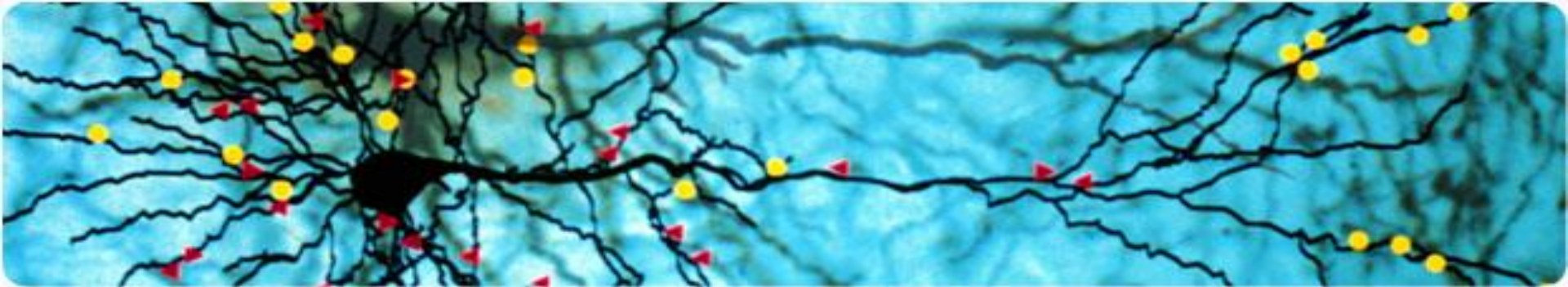


- В поддержании **полярных** концентраций Na^+ и K^+ по обе стороны мембраны участвует так называемый « Na^+ -насос», который представляет собой фермент Na^+ , K^+ -АТФазу и находится в мембране аксона. Этот фермент обнаружен и во всех других клеточных мембранах.
- Для гидролиза АТФ необходимо одновременное присутствие ионов Na^+ , K^+ и Mg^{2+} . Гидролиз каждой молекулы АТФ приводит к обмену **3** ионов Na^+ , переносимых из клетки во внешнюю среду, на **2** иона K^+ , которые перемещаются в противоположном направлении.

Прохождение ионов через мембрану возможно только по специальным каналам. Наиболее важны два типа каналов:

- ❑ Ионные каналы с потенциал-зависимыми воротами, в особенности Na^+ -каналы, которые играют ключевую роль в возникновении взрыва электрической активности, приводящей к распространению потенциалов действия по отростку.
- ❑ Ионные каналы с лиганд-зависимыми воротами, которые преобразуют внеклеточные химические сигналы в электрические и играют центральную роль в функционировании синапсов.



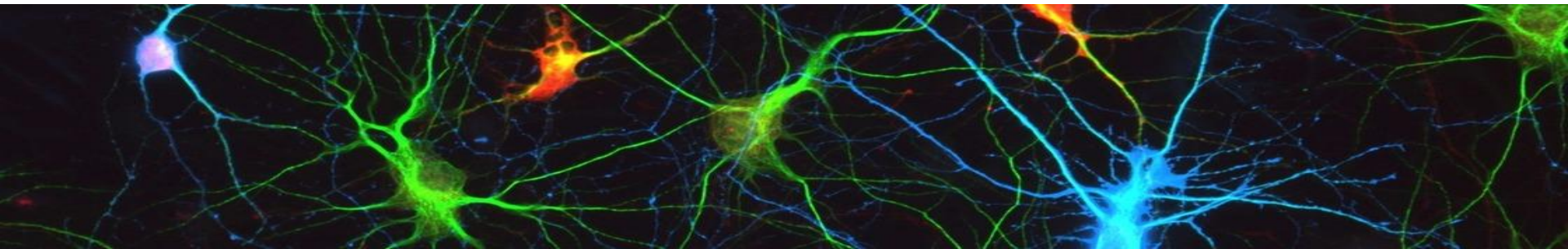


Потенциал действия

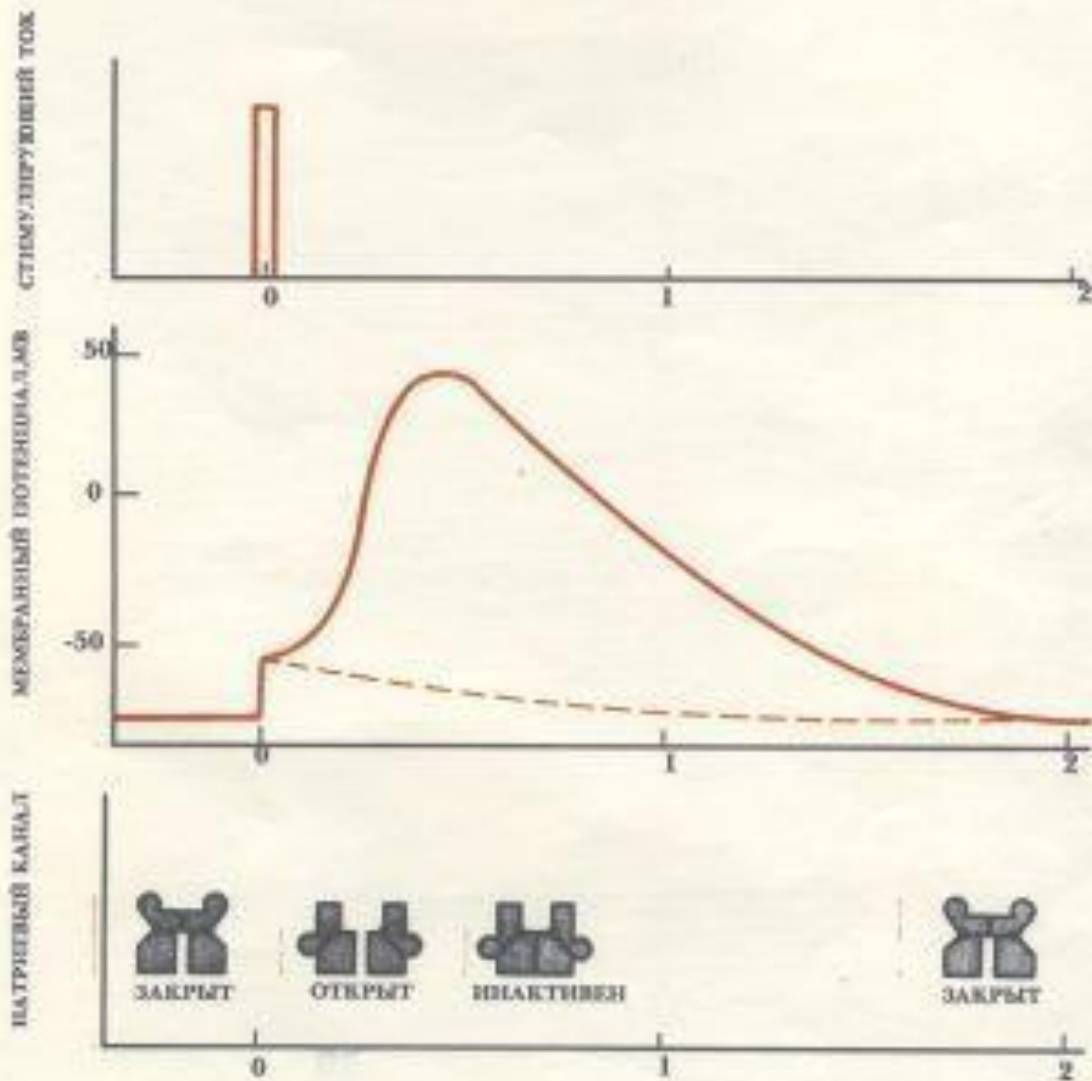
Раздражение нерва тем или иным агентом вызывает локальную деполяризацию мембраны, т.е. снижение трансмембранного потенциала, которое обычно происходит за счёт входа внутрь некоторого количества ионов Na^+ . когда потенциал этого участка мембраны падает до порогового уровня: около **-50 Мв**, проницаемость мембраны для Na^+ быстро возрастает в **100 – 200** раз. Na^+ устремляется внутрь в направлении градиента концентрации и заряд внутренней поверхности мембраны падает с **-75 Мв** до **+30 Мв** (+50 Мв). этот положительный заряд препятствует дальнейшему входу Na^+ , проводимость для Na^+ падает.

Потенциал действия

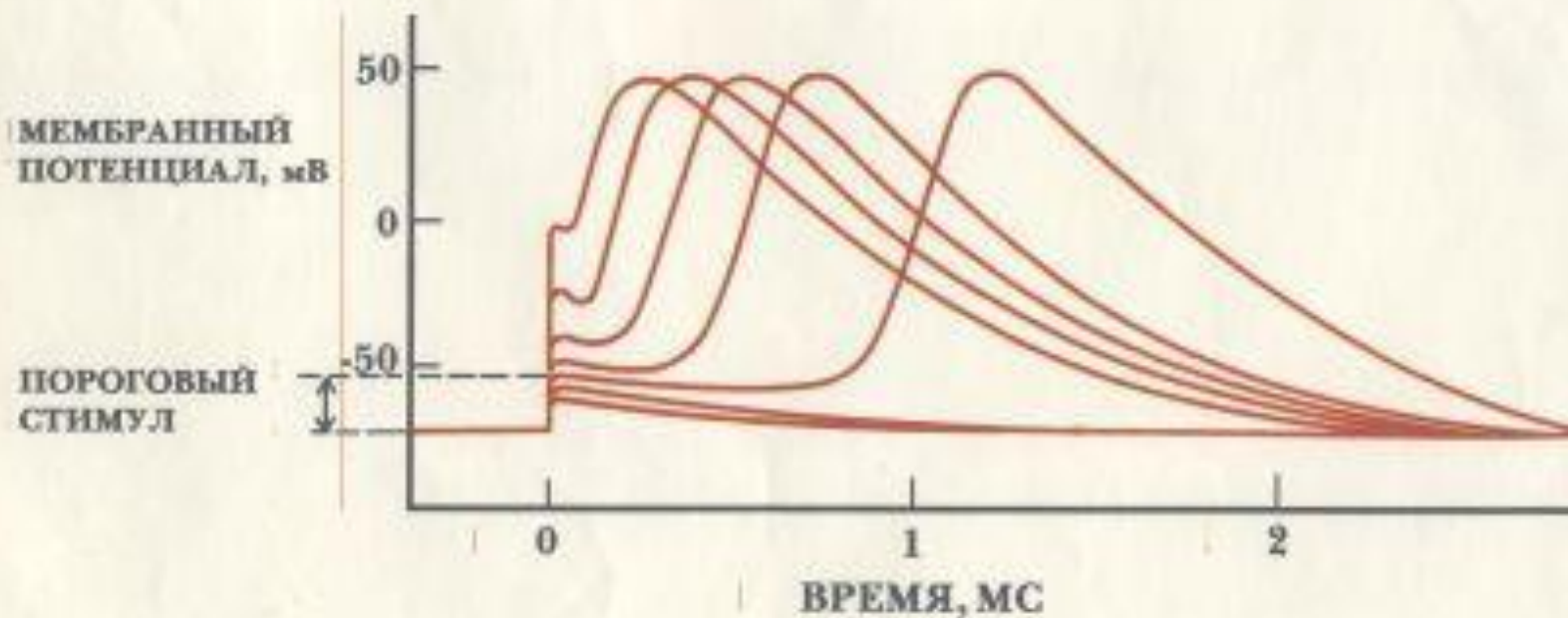
При достижении потенциала **+50 Мв** суммарная электрохимическая движущая сила для ионов Na^+ равна нулю, клетка могла бы перейти в новое состояние покоя, при котором все натриевые каналы постоянно открыты, если бы «открытая» конформация каналов была стабильной. От такого длительного электрического «спазма» клетку спасает автоматическая инактивация натриевых каналов, которые постепенно закрываются и остаются закрытыми, пока мембранный потенциал не вернётся к исходной отрицательной величине, т.е. уровню покоя. Весь цикл от момента воздействия стимула до возвращения к состоянию покоя занимает **2 миллисекунды** или даже меньше.



ФОРМИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ



ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ ПОДЧИНЯЕТСЯ ЗАКОНУ "ВСЕ ИЛИ НИЧЕГО"



Спасибо за внимание!

