

Лекция 4

- Пути передачи сигнала
- Мембранные рецепторы
- Виды синапсов, структура, электрофизиол. св-ва
- Синаптическая передача.

Пути передачи сигнала

Нервная система

нейромедиаторы



мембранные рецепторы = ионные каналы



изменение мембранного потенциала

мсек

Эндокринная система

белковые гормоны, производные аминокислот, простагландины



мембранные рецепторы



эффекторная система



вторичные посредники



химическая модификация белков

сек – мин

стероидные и тиреоидные гормоны



цитозольные рецепторы



ядро



мРНК



синтез белка

часы

Пути сигнальной трансдукции

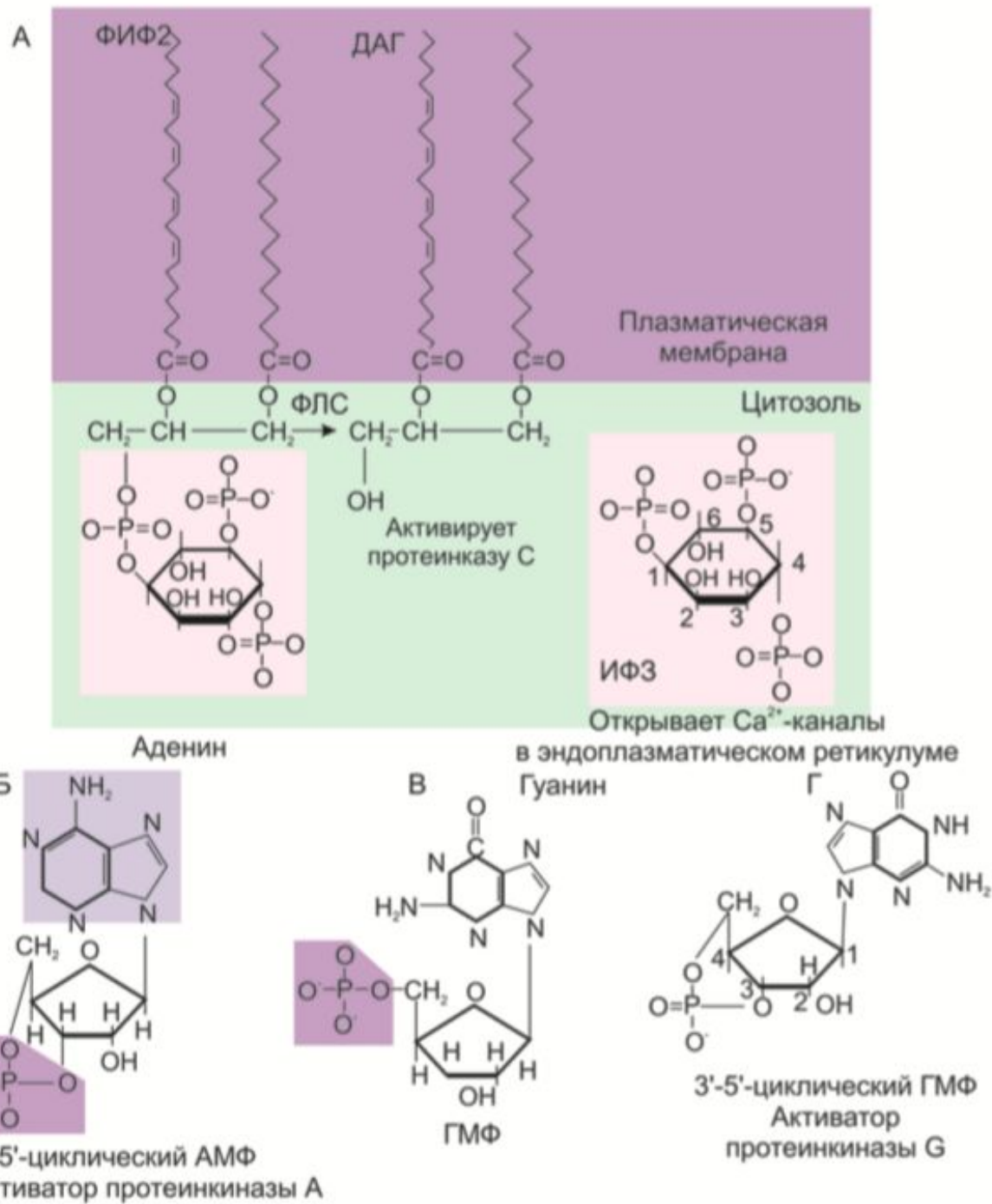
- Первым этапом действия на клетку внеклеточного химического сигнала является его связывание со специфичным мембранным рецептором. Если рецепторы являются лиганд-управляемыми ионными каналами, реакция клетки выражается в появлении трансмембранного ионного тока, что сопровождается соответствующим изменением мембранного потенциала. В этом случае ионный канал служит одновременно рецептором и эффектором для регуляторного вещества.
- Пути сигнальной трансдукции – это сложная последовательность внутриклеточных событий от момента связывания сигнальной молекулы с мембранным рецептором до окончательной реакции клетки.
- Во многих случаях в пути сигнальной трансдукции вовлечены вторичные посредники – физиологически активные регуляторные молекулы, которые образуются в цитоплазме клеток в ответ на взаимодействие сигнальной молекулы (гормона, нейромедиатора и др.) с рецептором и участвуют в передаче сигнала.

Молекулы вторичных посредников и их предшественников можно разделить на три основных типа:

- **Гидрофобные молекулы:** нерастворимые в воде молекулы, такие, как ДАГ и фосфатидилинозитол, которые связываются с мембранами клетки и диффундируют с цитоплазматической мембраны клетки по межмембранным пространствам на внутренние клеточные мембраны, включая мембрану ядра и ядрышка, где они могут «добраться» и воздействовать на мембранно-связанные вторичные эффекторные белки;
- **Гидрофильные молекулы:** водорастворимые молекулы, такие, как цАМФ, цГМФ, ИФ3, Ca²⁺, которые распределяются в водной среде цитоплазмы клетки;
- **Газы:** оксид азота, оксид углерода, сероводород, которые могут как диффундировать в цитоплазме клетки, так и проходить через клеточные мембраны;

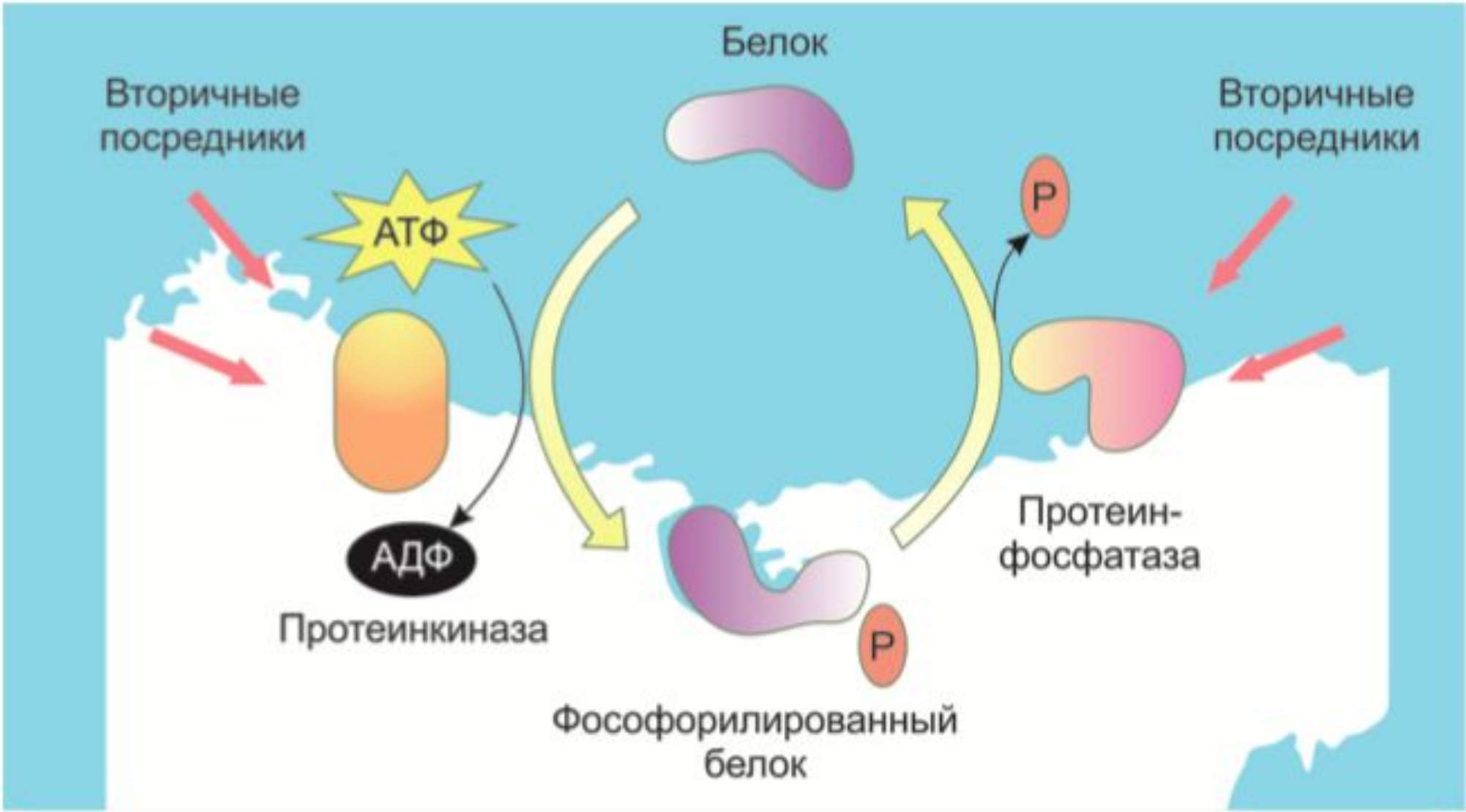
Общие свойства вторичных посредников

- они очень быстро синтезируются и так же быстро удаляются или обезвреживаются при помощи специфических каталитических ферментов или ионных каналов;
- некоторые из них, такие, как ионы кальция, могут храниться в специализированных органеллах (гранулах или вакуолях) и при необходимости быстро высвобождаться – и так же быстро связываться и транспортироваться;
- их продукция и выделение, как и их удаление, уничтожение или обезвреживание, находится под жёстким контролем внутриклеточных систем обратной связи, не допускающих чрезмерного усиления или чрезмерной продолжительности поступающего извне сигнала и предотвращающих, в нормальных условиях, самоповреждение клетки в процессе обработки сигнала.
- их продукция и выделение, как и их удаление, уничтожение или обезвреживание, может быть ограничено во времени и пространстве, что позволяет клетке локализовать в пространстве (в той или иной части клетки) и ограничить во времени процессы передачи сигнала.



Выделяют несколько систем вторых посредников:

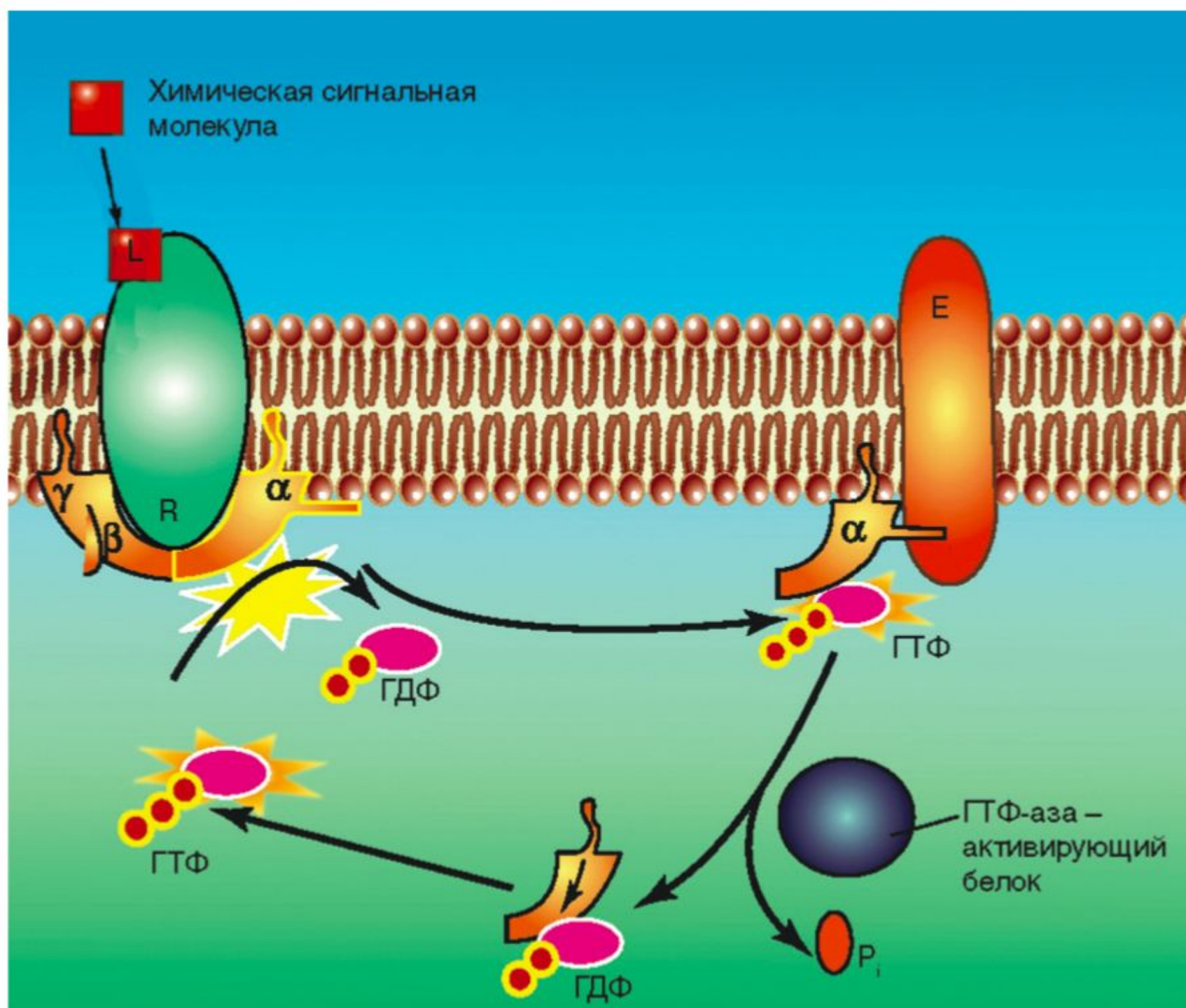
- 1. Система аденилатциклаза – цАМФ**
- 2. Система гуанилатциклаза – цГМФ**
- 3. Система фосфолипаза С – инозитолтрифосфат (ИФ3) и диацилглицерол (ДАГ)**
- 4. Система Ca^{+2} — кальмодулин**



Синтез вторичных посредников в клетке регулируется специфическими мембранными ферментами, активность которых, в свою очередь, связана во многих случаях с функцией ГТФ-связывающих белков (или G-белков). Эти белки служат молекулярными переключателями для множества внутриклеточных процессов и существуют в одном из двух состояний, активном и неактивном.

Активная форма G-белка отличается высоким сродством к ГТФ. Активация G-белка с присоединением ГТФ происходит при взаимодействии внешней сигнальной молекулы с мембранным рецептором, связанным с G-белком. Эти белки остаются активированными до тех пор, пока они связаны с ГТФ, и инактивируются после гидролиза ГТФ до ГДФ. Поскольку G-белки обладают собственной ГТФ-азной активностью, они гидролизуют ГТФ, так что связанный ГТФ постепенно гидролизуется до ГДФ, при этом G-белок возвращается в свою неактивную ГДФ-связанную форму.

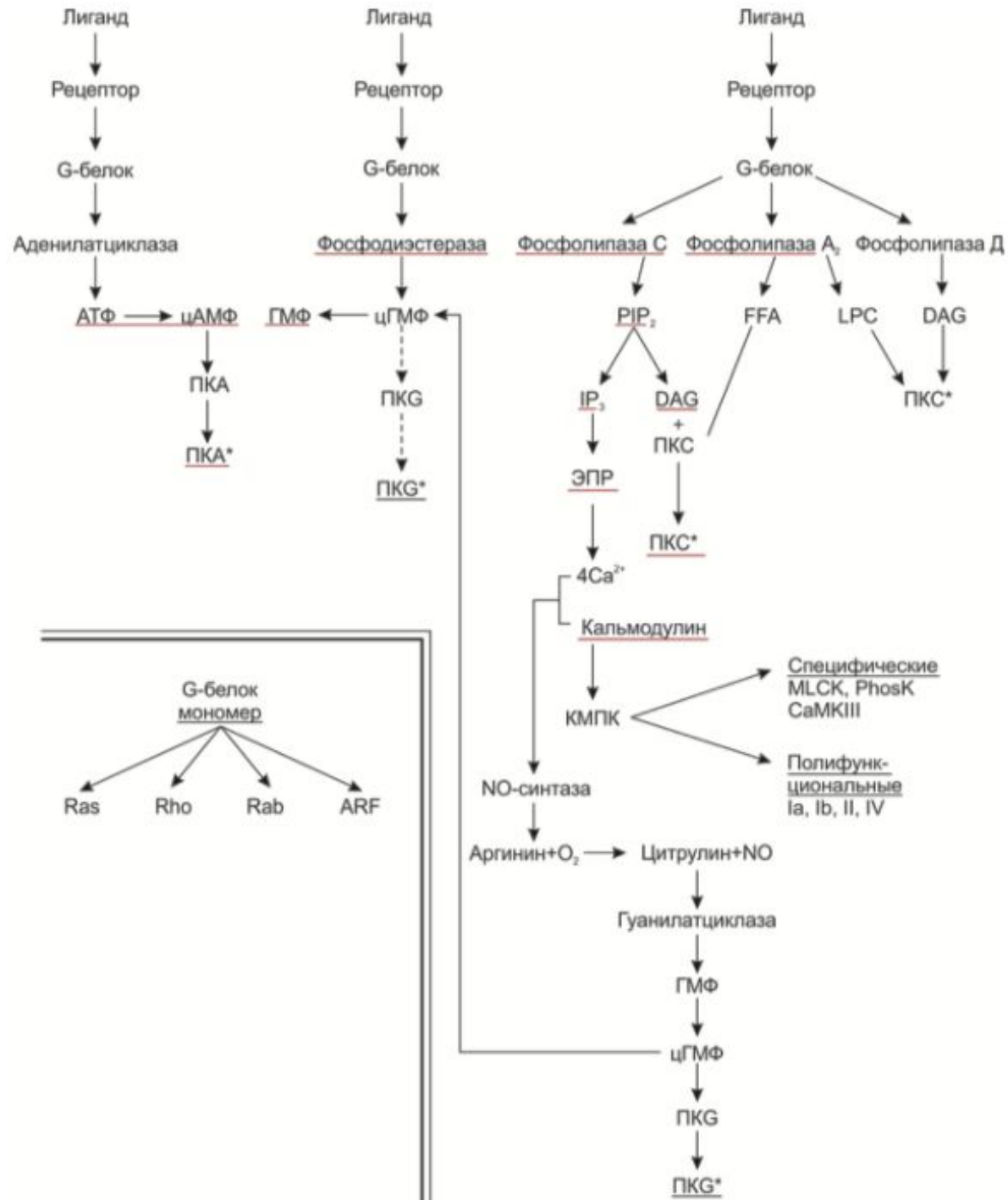
Известны два класса G-белков – **гетеротримерные и мономерные** (называемые также малыми G-белками, или белками с низким молекулярным весом).



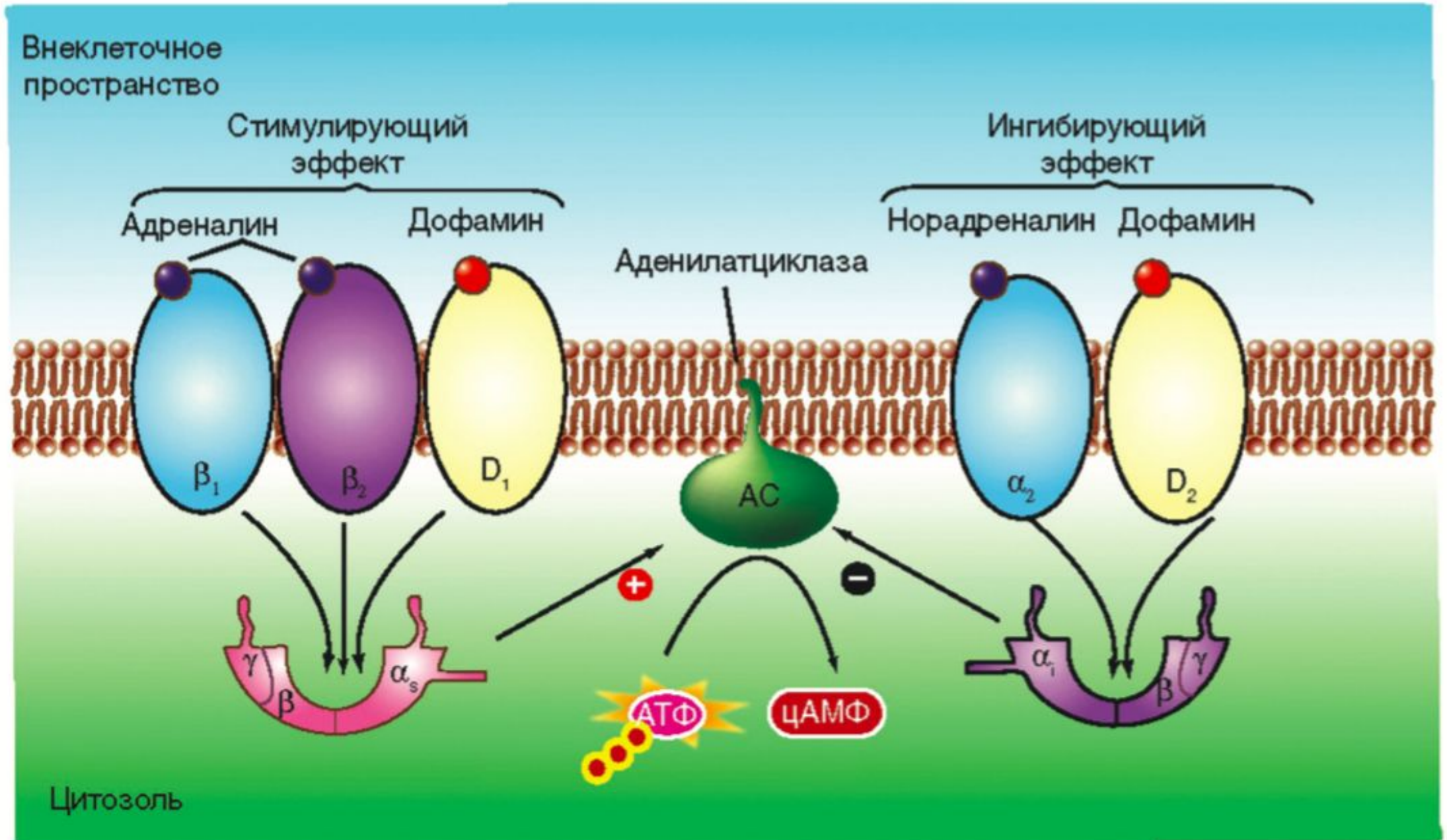
В общих чертах пути сигнальной трансдукции с участием G-белков – протеинкиназ включает следующие этапы:

1. Лиганд связывается с рецептором на мембране клетки.
2. Связанный с лигандом рецептор, взаимодействуя с G-белком, активирует его, и активированный G-белок связывает ГТФ.
3. Активированный G-белок может затем взаимодействовать со многими эффекторными белками, прежде всего ферментами, такими как аденилатциклаза (АЦ), фосфодиэстераза (ФДЭ), фосфолипазы C, A₂ и D, активируя или ингибируя их.
4. В результате внутриклеточный уровень одного или нескольких вторичных посредников, таких как цАМФ, цГМФ, Ca₂₊, ИФ₃ или ДАГ, возрастает или снижается
5. Увеличение или уменьшение концентрации вторичного посредника влияет на активность одной или нескольких зависимых от него протеинкиназ, таких как цАМР-зависимая протеинкиназа (ПКА), цГМФ-зависимая протеинкиназа (ПКГ), кальмодулин-зависимая протеинкиназа (КМПК), протеинкиназа С.
6. Уровень фосфорилирования фермента или ионного

G-белок	Активаторы рецептора	Эффекторы	Сигнальные пути
G_s	Адреналин Норадреналин Гистамин Глюкагон АКТГ Лютеинизирующий гормон Фолликулостимулирующий гормон Тиреотропный гормон и др.	Аденилатциклаза Ca^{2+} -каналы	\uparrow ц АМФ \uparrow Вход в клетку Ca^{2+}
G_{olf} (обоняние)	Пахучие вещества	Аденилатциклаза	\uparrow ц АМФ
G_{t1} (палочки)	Фотоны	цГМФ-фосфодиэстераза	\downarrow цГМФ (зрение)
G_{t2} (колбочки)	Фотоны	цГМФ-фосфодиэстераза	\downarrow цГМФ (цветовое зрение)
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}	Норадреналин Простагландины Опиоды Ангиотензин Многие пептиды	Аденилатциклаза Фосфолипаза С Фосфолипаза А2 K^+ -каналы	\uparrow цАМФ \uparrow Инозитолтрифосфат, Диацилглицерол Ca^{2+} Высвобождение арахидоновой кислоты Поляризация мембраны
G_q	Ацетилхолин Адреналин	Фосфолипаза C_{β}	Инозитолтрифосфат Диацилглицерол Ca^{2+}



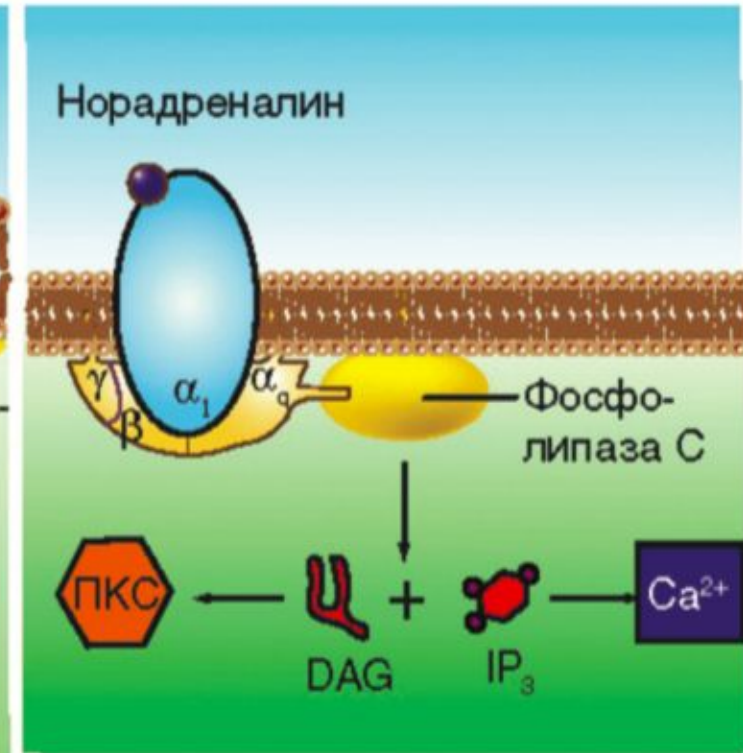
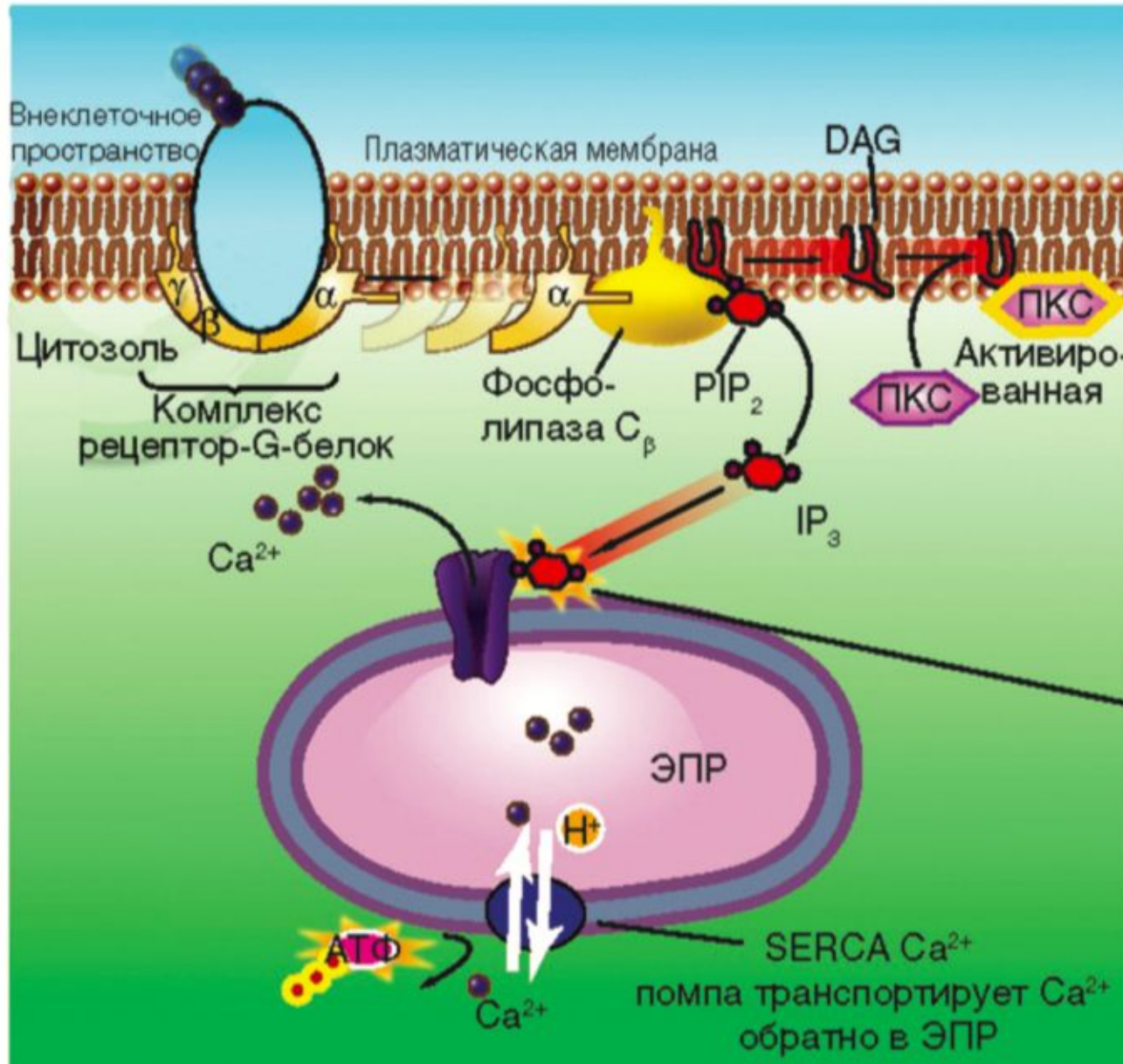
Система вторичных посредников «аденилатциклаза – цАМФ»



Некоторые эффекты, осуществляемые через цАМФ.

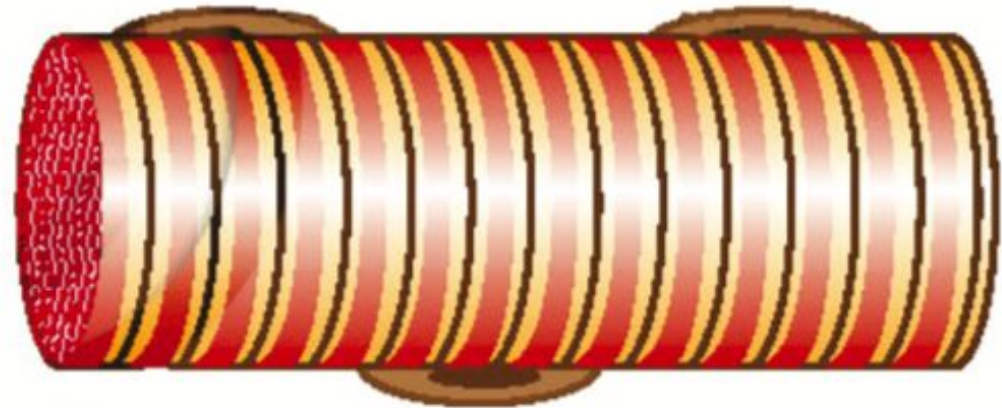
1. Через цАМФ гипоталамические либерины (рилизинг-факторы) действуют на секреторный ответ аденогипофиза: АКТГ, ФСГ, ТТГ
2. Через цАМФ увеличивается проницаемость для воды в собирательных трубочках под действием АДГ.
3. Через цАМФ происходит мобилизация и депонирование жиров, распад гликогена, изменяется функционирование ионных каналов в постсинаптических мембранах.

Система вторичных посредников «фосфолипаза C – инозитолтрифосфат (ИФ3) и диацилглицерол (ДАГ)»



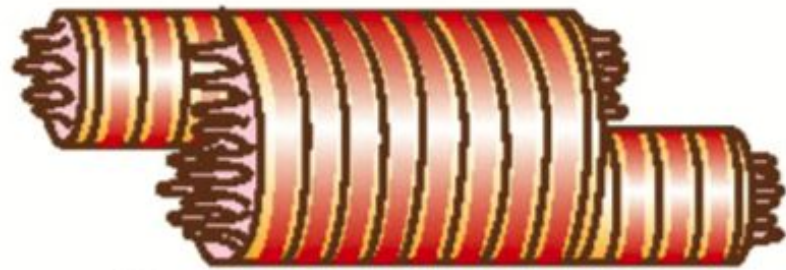
IP₃ взаимодействует с рецептором в мембране ЭПР, который позволяет выходить Ca²⁺ в цитозоль

Физиология мышц



Волокно скелетной мышцы

А



Клетка сердечной мышцы

Б



Гладкая мышечная клетка

В

Скелетная мускулатура

Скелетные мышцы прикреплены к костям, осуществляя их поддержку и движение. Они обеспечивают передвижение в пространстве, перемещение частей тела, поддержание позы, выработку тепла, депонирование воды и солей, защиту внутренних органов.

Клетка скелетной мышцы называется **мышечным волокном**.

В процессе эмбрионального развития каждое мышечное волокно формируется путем слияния многих недифференцированных одно- ядерных клеток (**миобластов**) в одну цилиндрическую многоядерную сильно вытянутую клетку. Дифференцировка скелетных мышц завершается к моменту рождения. В период от младенческого до взрослого состояния организма размеры дифференцированных мышечных волокон продолжают увеличиваться, но новые волокна из миобластов не образуются. У взрослого человека диаметр мышечных волокон достигает 10-100 мкм, длина – до 20 см. Скелетная мышца обладает следующими свойствами:

возбудимостью, сократимостью, проводимостью и эластичностью.

Сократительную функцию скелетной мускулатуры контролирует нервная система – соматическая двигательная иннервация.

Гладкая мускулатура

Окружает полые и трубчатые органы. Гладкие мышцы обеспечивают механическую активность внутренних органов: передвижение крови и лимфы, поддержание артериального давления, моторику желудочно-кишечного тракта и полых органов, а также работу сфинктеров.

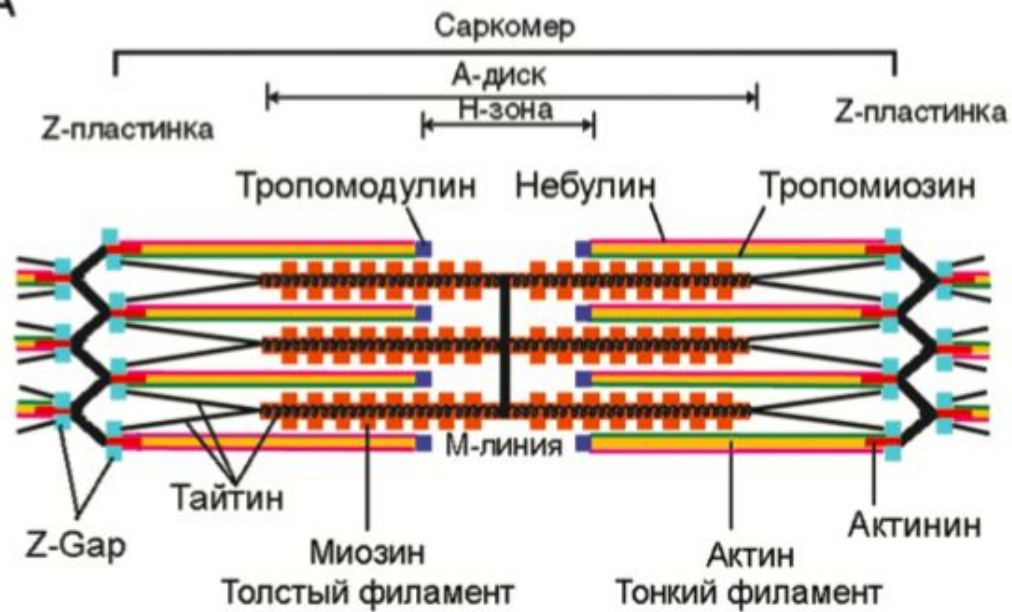
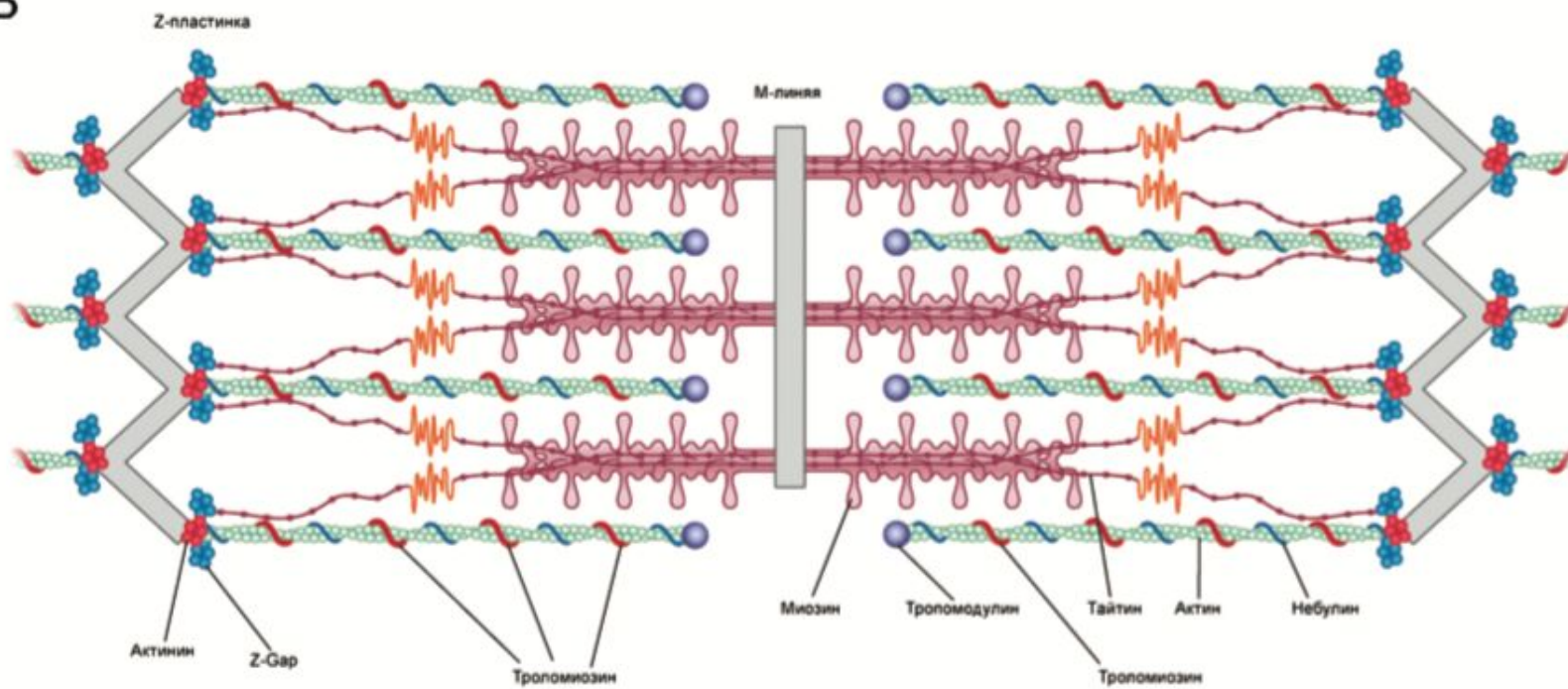
Маленькие пучки гладкомышечных клеток находятся также в коже около волосяных сумок и в радужной оболочке глаза. Некоторые гладкие мышцы могут спонтанно сокращаться даже в отсутствие сигналов.

В отличие от скелетных мышц, гладкая мускулатура **не имеет произвольной регуляции** и контролируется вегетативной нервной системой. Гладкая мышца имеет те же свойства, что и скелетная, но помимо этого обладает **автоматией**, реакцией на растяжение, пластичностью и химической чувствительностью.

Сердечная мышца (миокард)

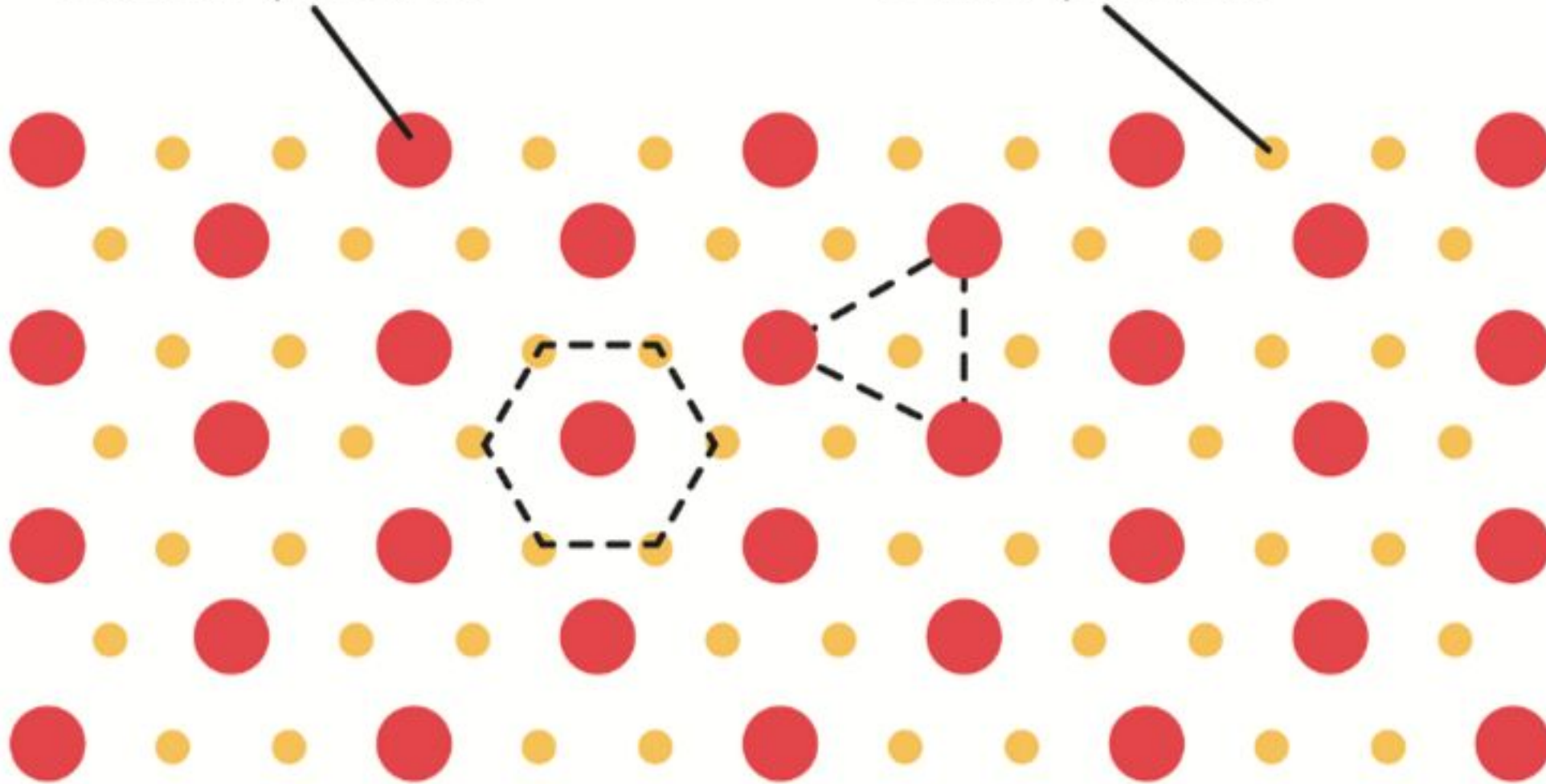
Обеспечивает работу сердца. Благодаря ее сокращениям кровь циркулирует в сосудистой системе. Определенные ее участки способны к спонтанным сокращениям.

Подобно гладким мышцам функции сердечной мышцы **контролируются вегетативной нервной системой, а также гормонами и аутокринными и паракринными механизмами**

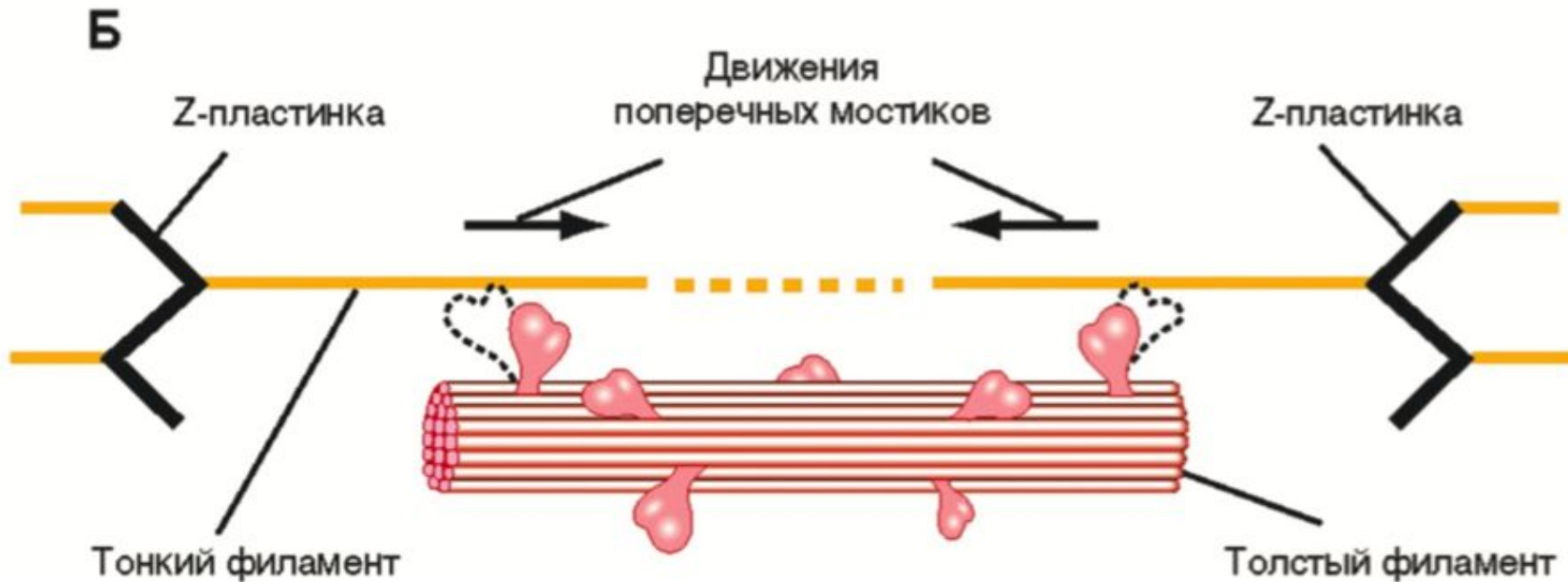
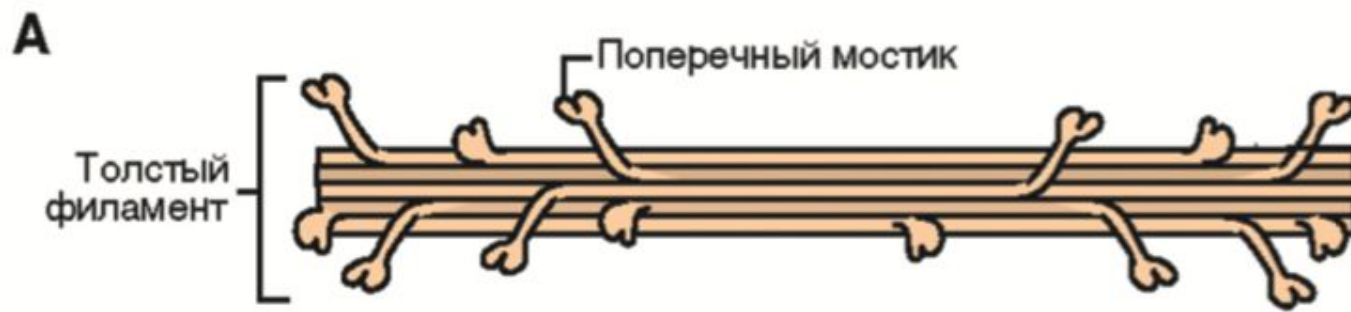
А**Б**

Толстый филамент

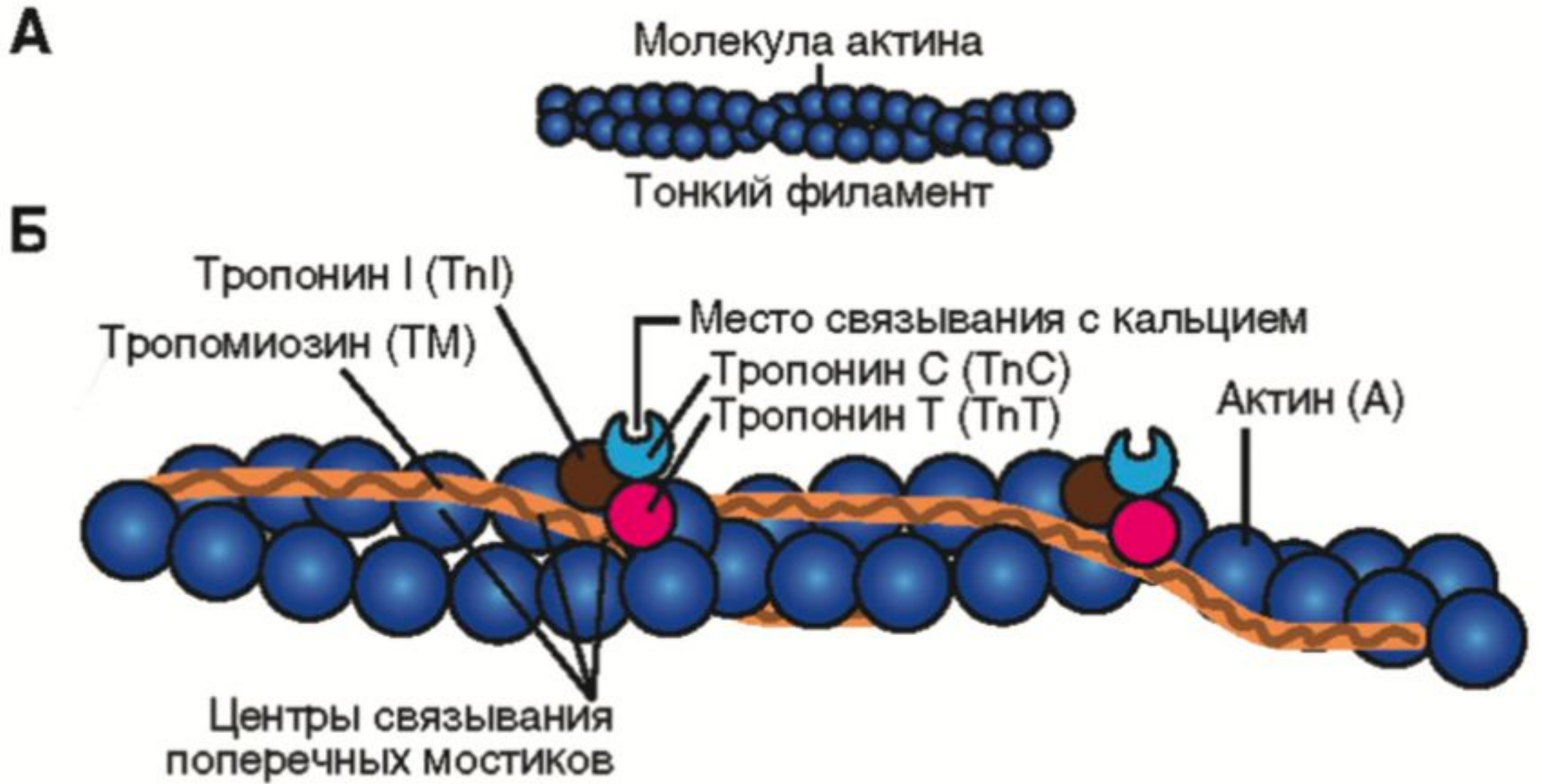
Тонкий филамент



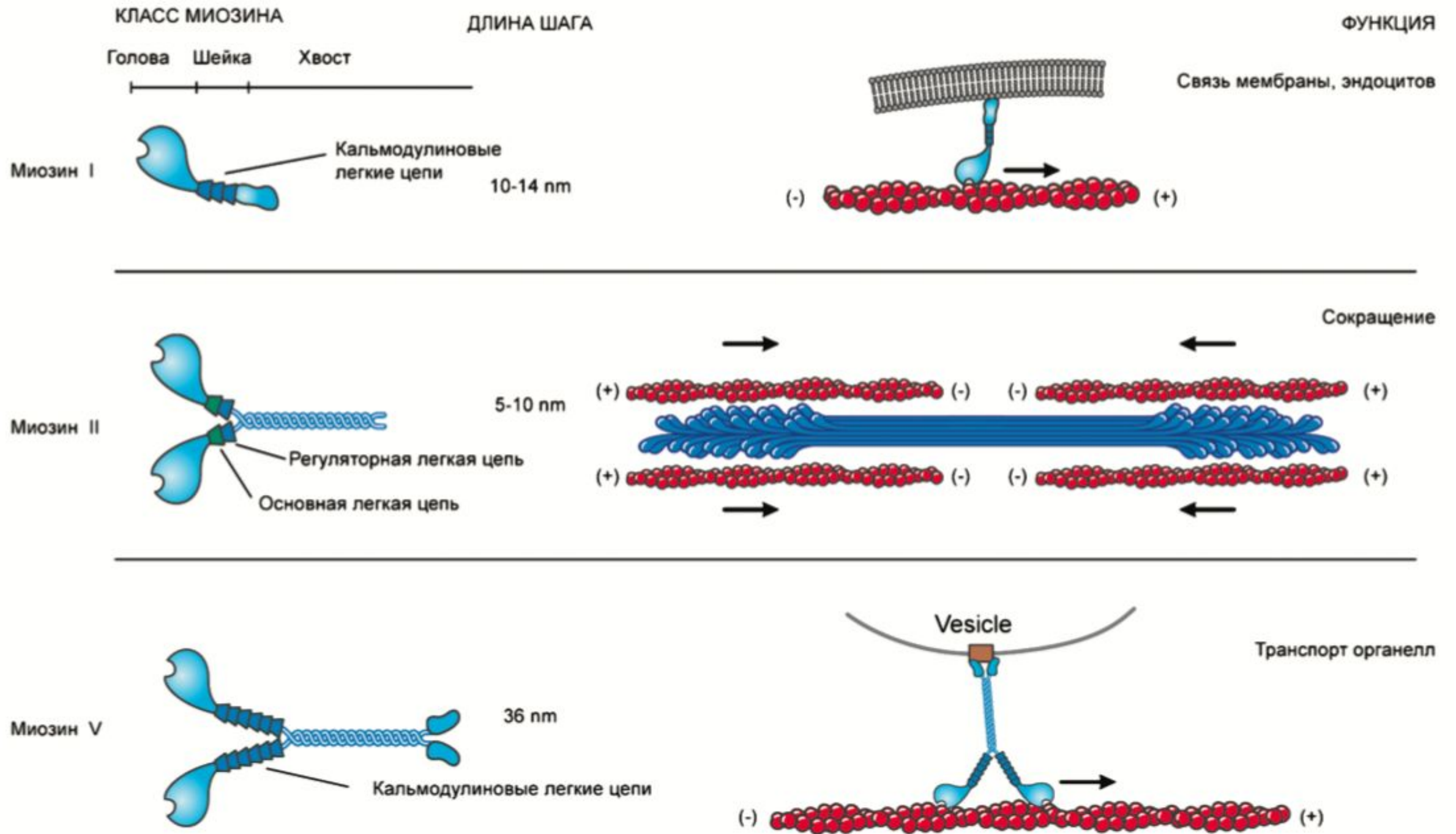
Гексагональное распределение толстых и тонких филаментов миофибриллы в зоне их перекрывания. Каждый толстый филамент окружен шестью тонкими филаментами, а каждый тонкий – тремя толстыми.

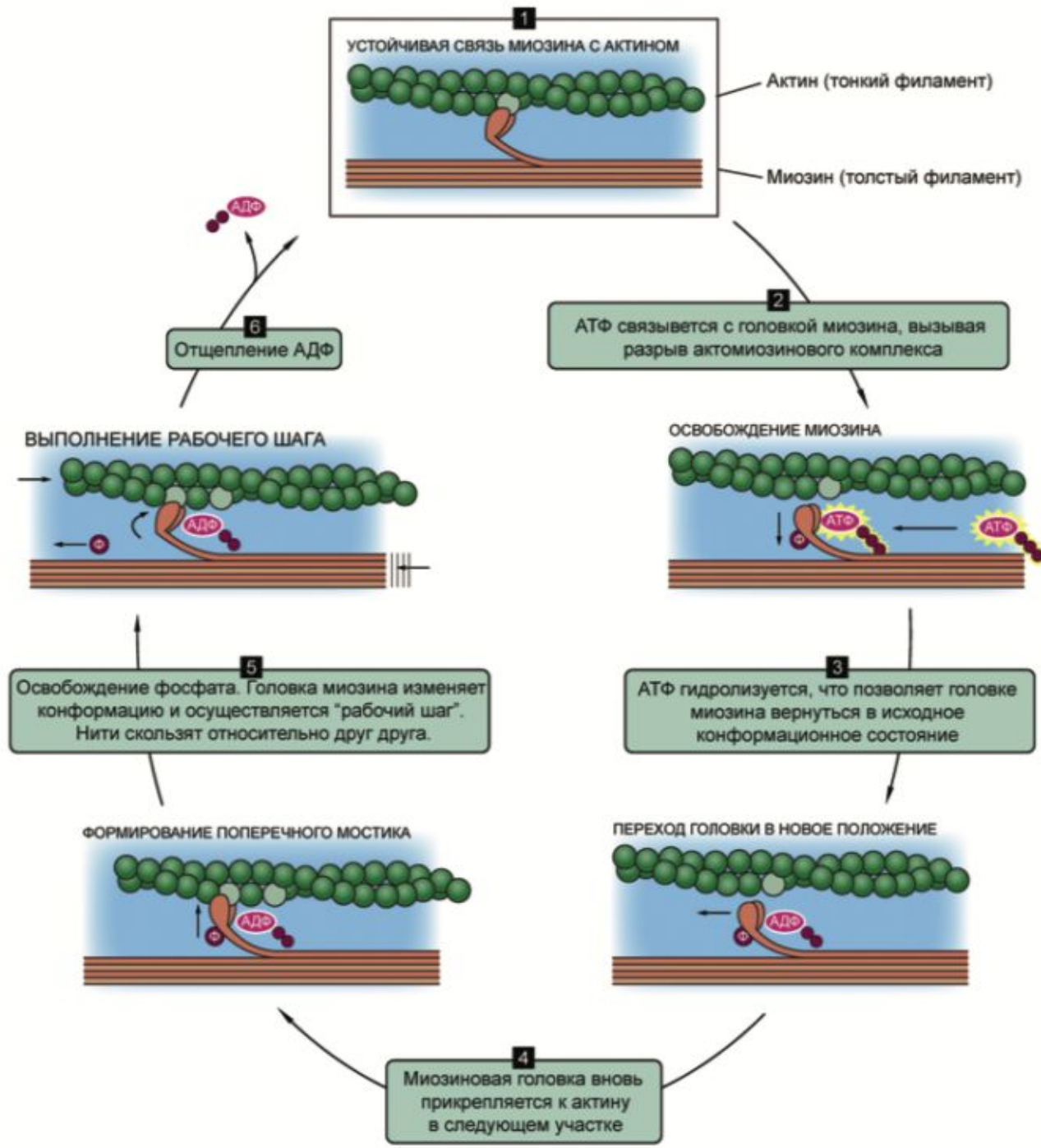


Поперечные мостики толстых филаментов, связываясь с актином тонких филаментов, подвергаются конформационному изменению, благодаря которому тонкие филаменты подтягиваются к середине саркомера. На схеме изображены лишь два из примерно 200 поперечных мостиков каждого толстого филамента.



Строение актина. А - принцип организации молекул актина. Б – структура актинового комплекса с тропонином и тропомиозином.





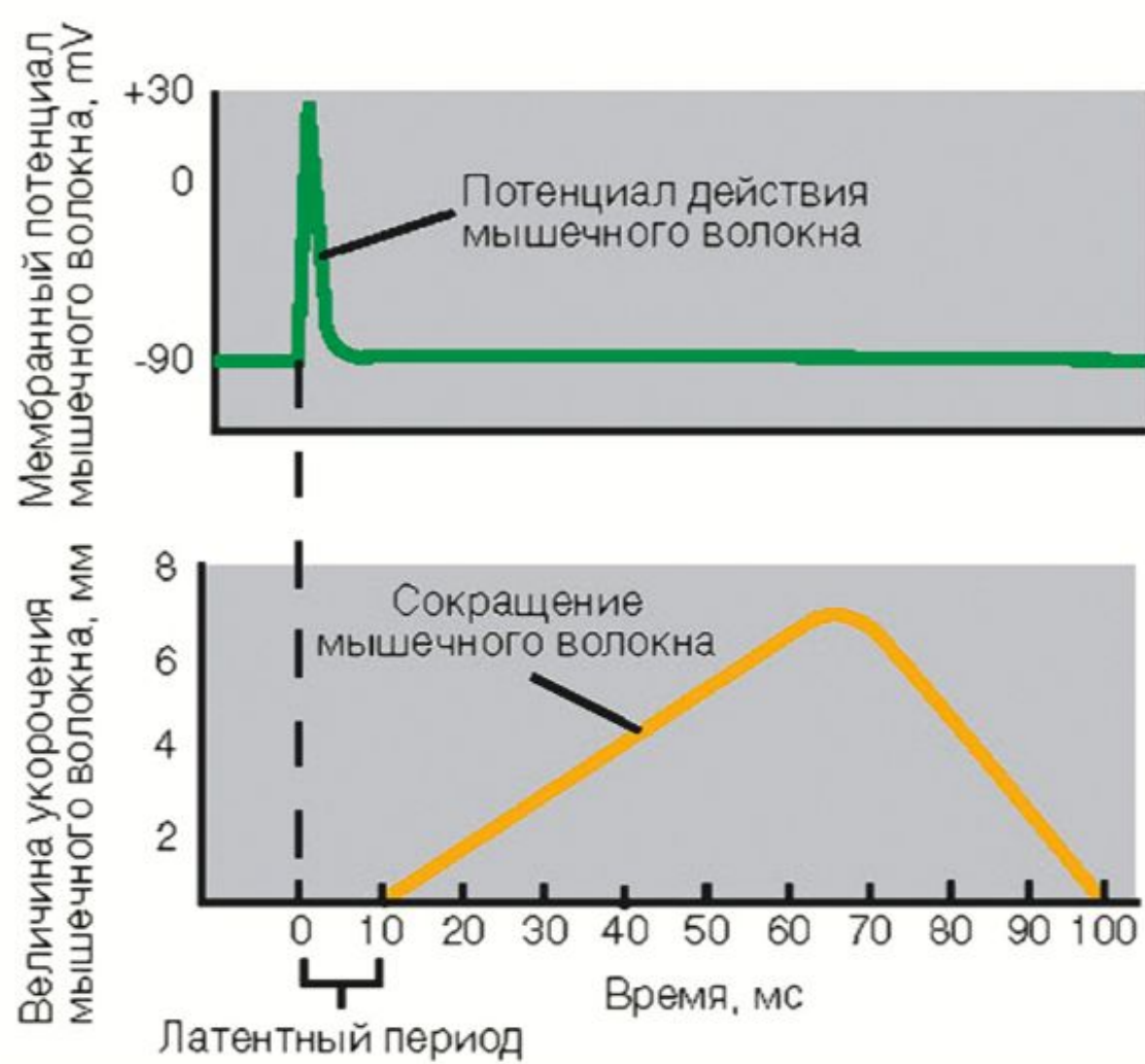
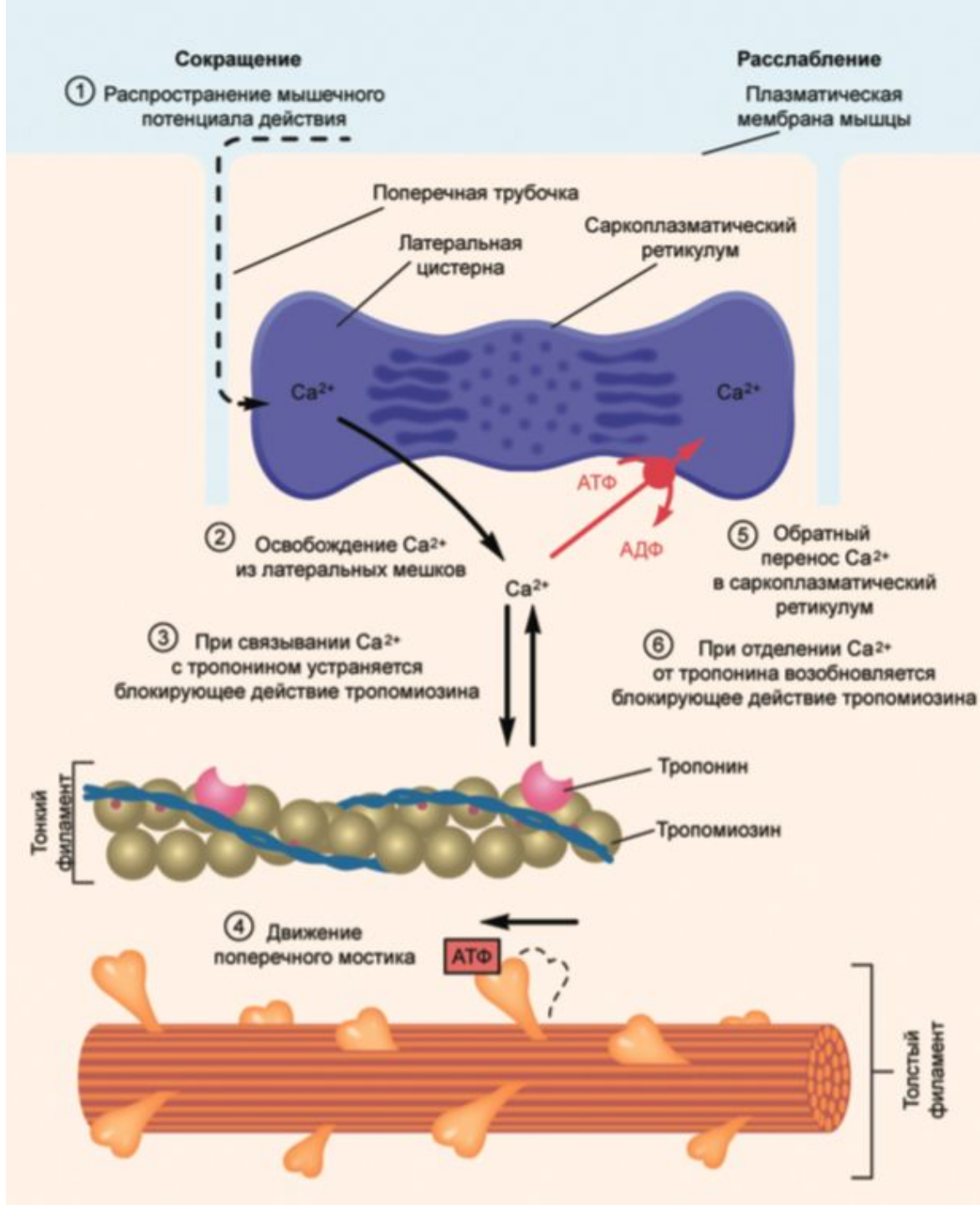
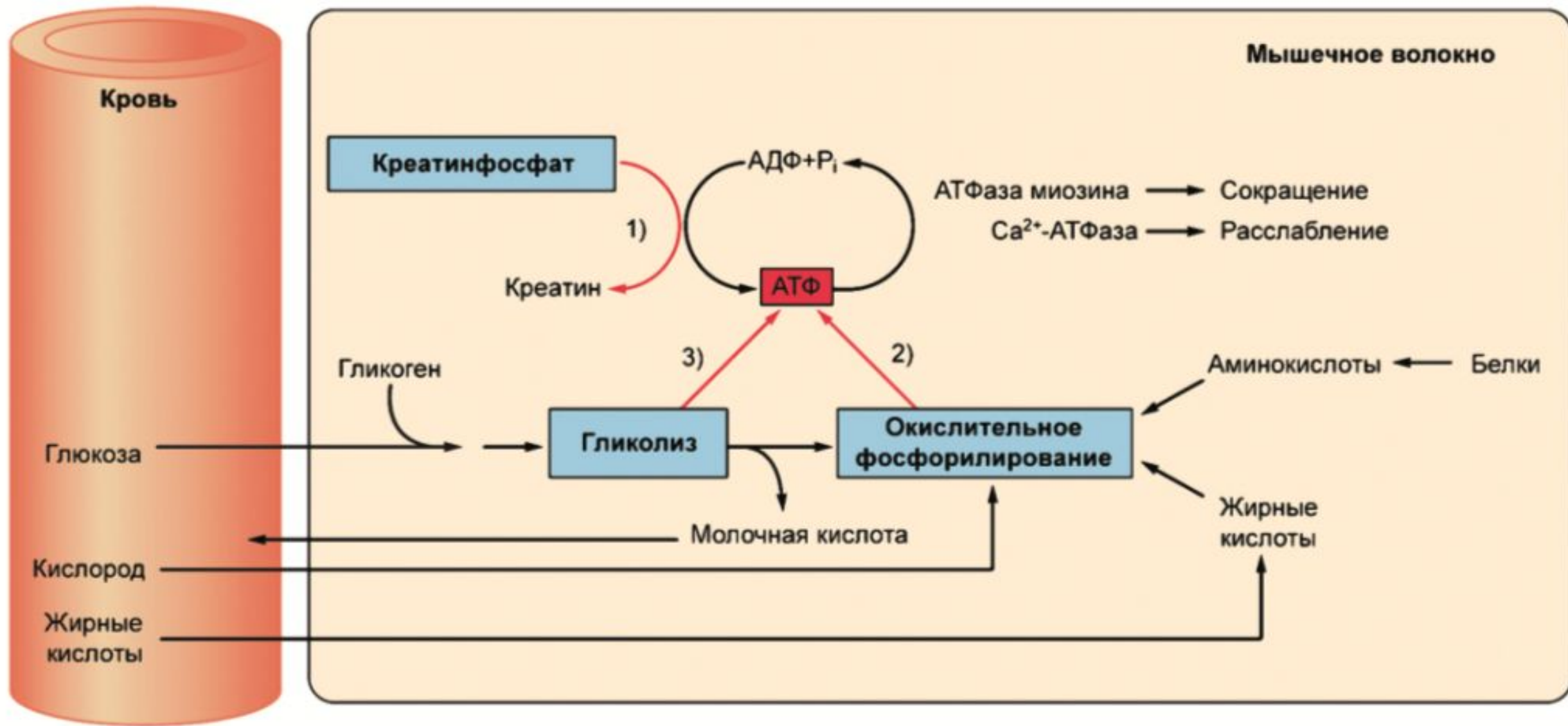


Рисунок 2.15. Соотношение между временным ходом потенциала действия в мышечном волокне и возникающим в результате этого сокращением мышечного волокна с последующим его расслаблением.

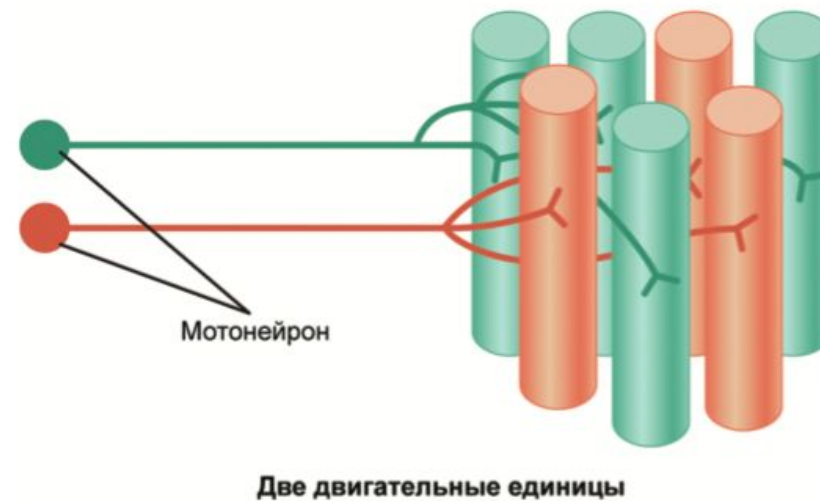
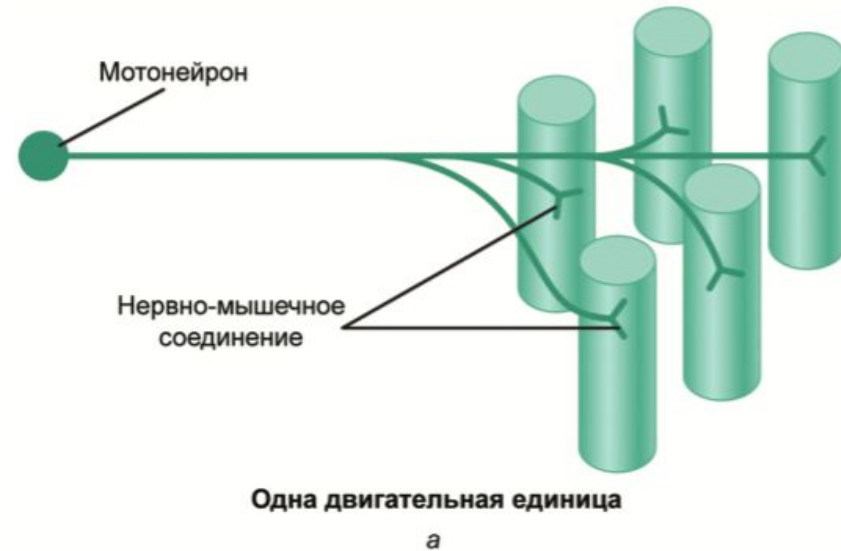
Электромеханическое сопряжение – это последовательность процессов, в результате которых потенциал действия плазматической мембраны мышечного волокна приводит к запуску рассмотренного выше цикла поперечных мостиков.





Три ресурса для образования АТФ во время мышечного сокращения: (1) креатинфосфат, (2) окислительное фосфорилирование, (3) гликолиз.

Мотонейрон вместе со всеми мышечными волокнами, которые он иннервирует, составляет **двигательную единицу**



Типы мышечного сокращения

В результате сокращения в мышечных волокнах возникает **напряжение**.

Если мышца укорачивается, а нагрузка на нее остается постоянной, сокращение называется **изотоническим** (напряжение мышцы постоянно).

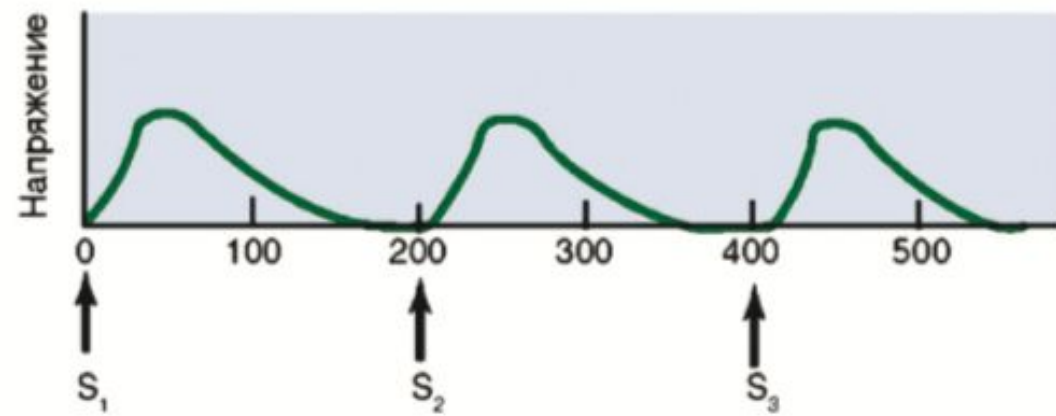
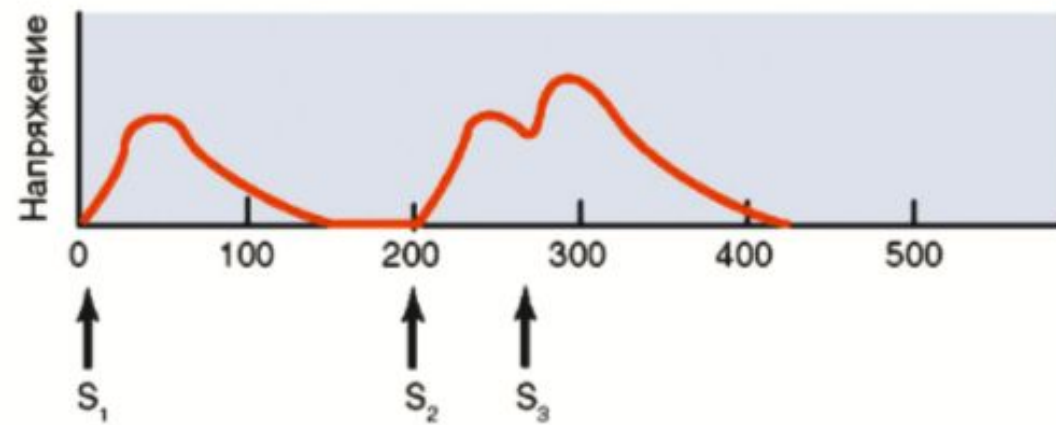
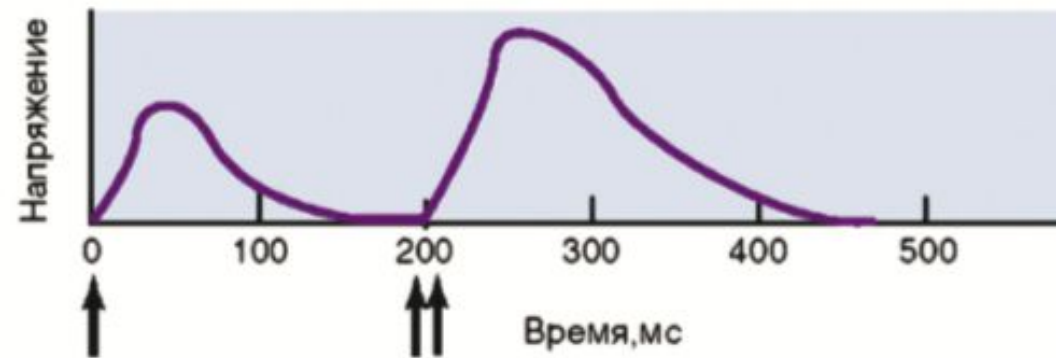
Когда же мышца развивает напряжение, но не укорачивается (и не удлиняется), сокращение называется **изометрическим** (длина мышцы постоянна). Такое сокращение происходит, когда мышца удерживает нагрузку в постоянном положении либо развивает силу по отношению к нагрузке, масса (вес) которой больше, чем мышечное напряжение.

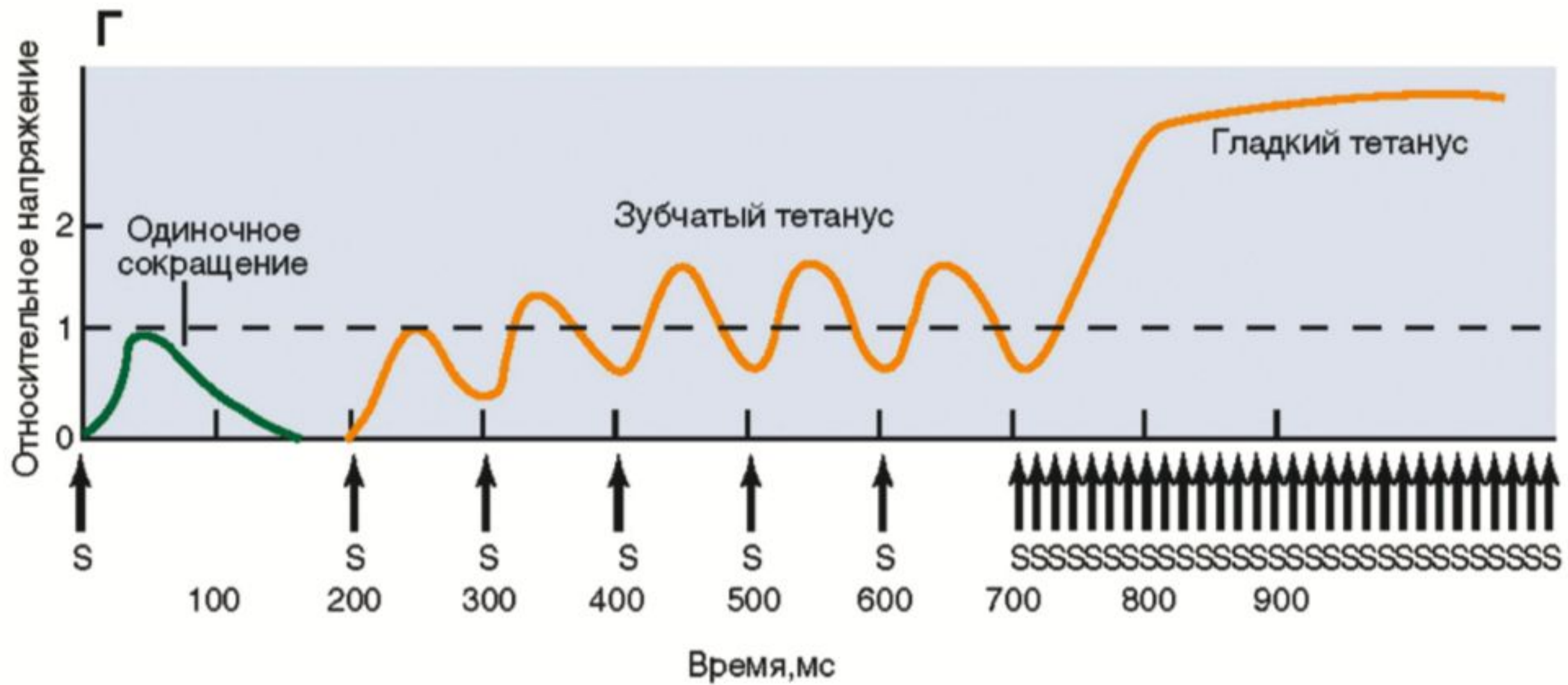
Третий тип сокращения – **удлиняющее сокращение (эксцентрическое сокращение)**, когда действующая на мышцу нагрузка больше, чем напряжение, развиваемое поперечными мостиками. В таком случае нагрузка растягивает мышечные волокна, несмотря на противодействующую силу, создаваемую движениями поперечных мостиков.

Увеличение мышечного напряжения при последовательно приходящих потенциалах действия, возникающих до окончания фазы механической активности, называется **суммацией**. Суммация мышечных сокращений под действием ритмических раздражителей приводит к формированию тетанических сокращений (**тетануса**). Различают зубчатый и гладкий тетанусы.

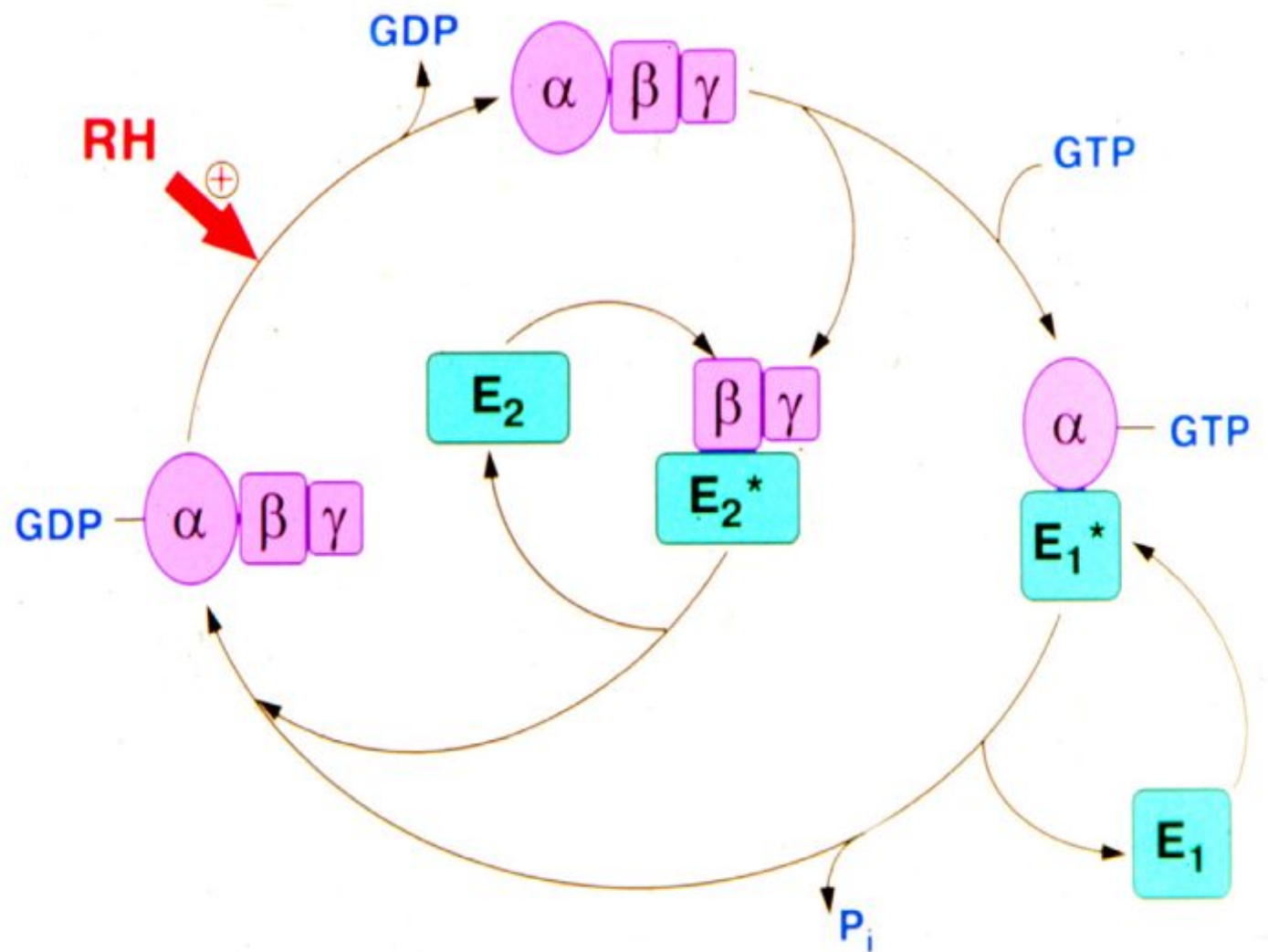
При низких частотах раздражения, когда каждый из последующих стимулов попадает в фазу расслабления, возникает **зубчатый тетанус**.

Гладкий тетанус возникает в том случае, когда каждый электрический стимул приходится в фазу напряжения.

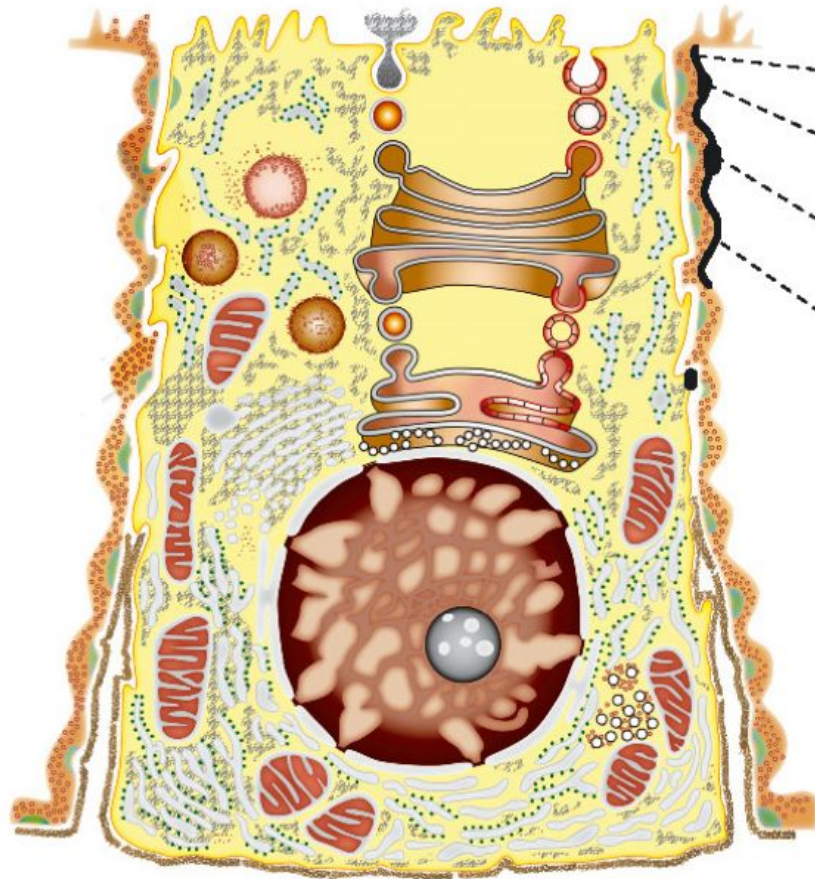
А**Б****В**



Участие G-белков в сопряжении гормон-рецепторного комплекса (RH) с эффекторными системами



Классификация межклеточных контактов



1. Плотный контакт

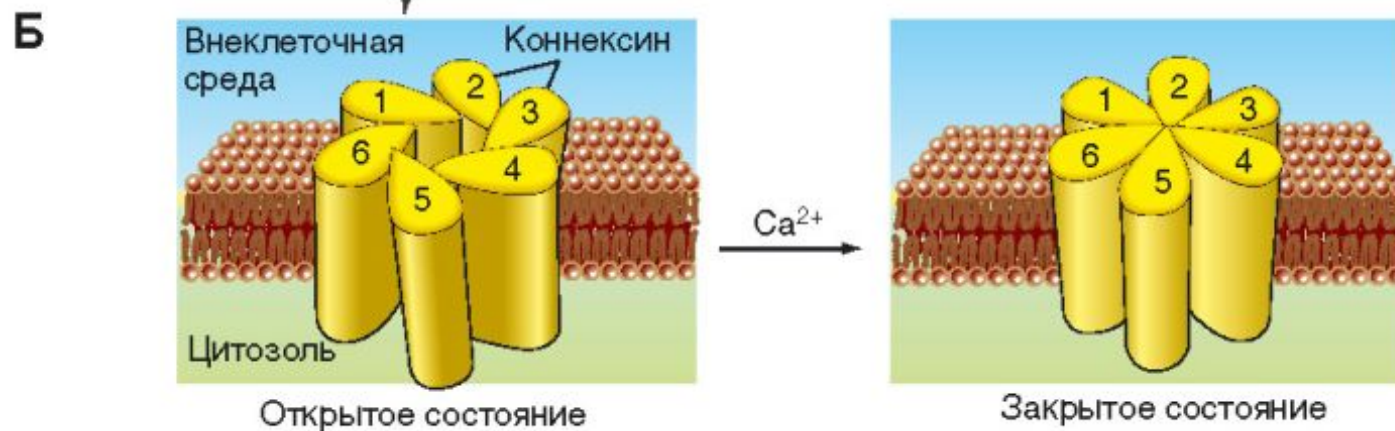
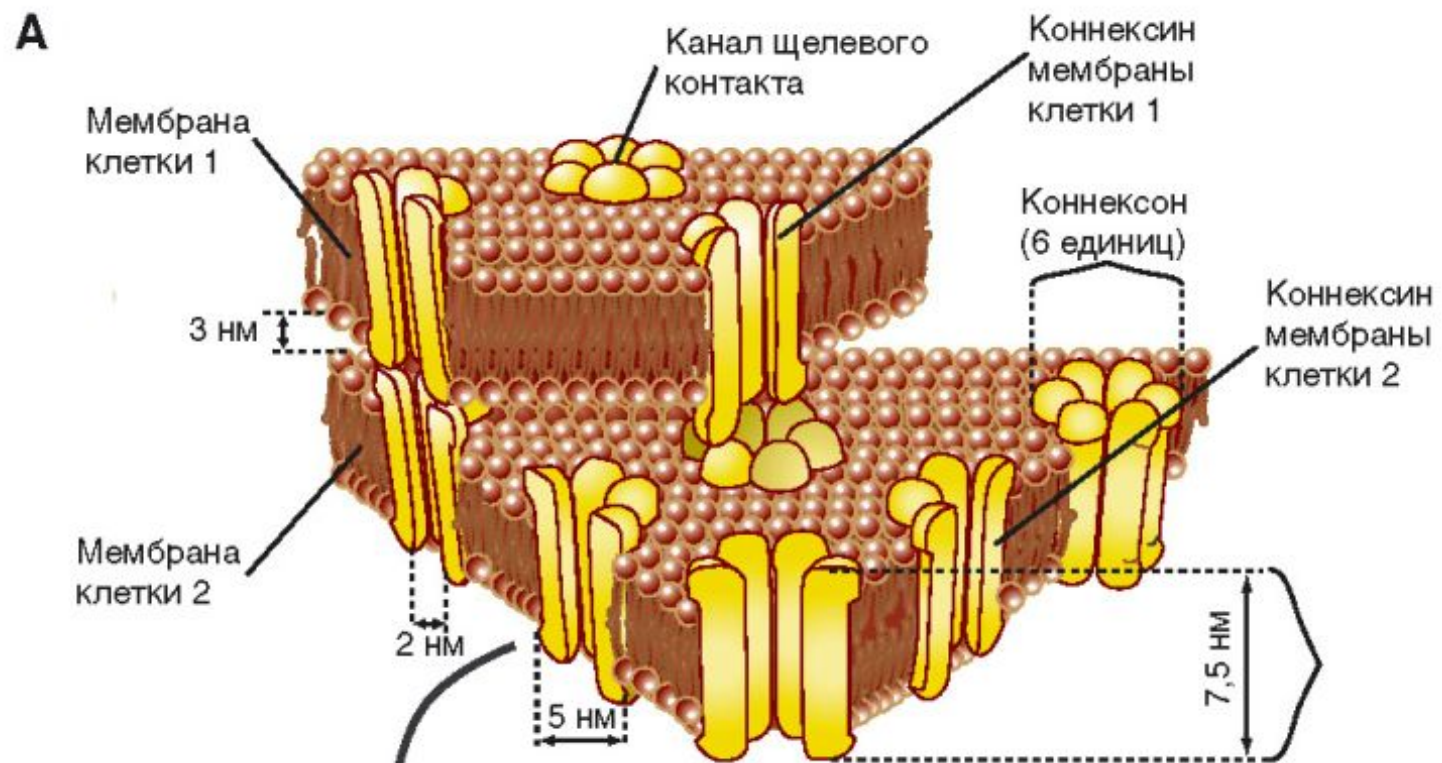
2. Промежуточный
контакт

3. Десмосома

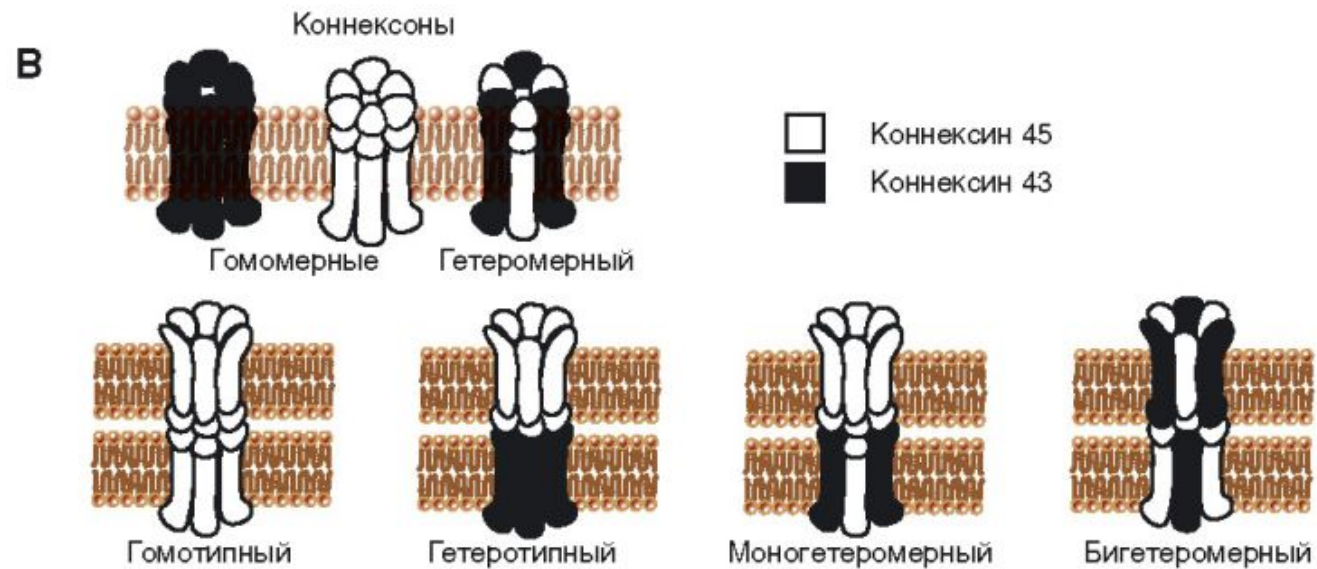
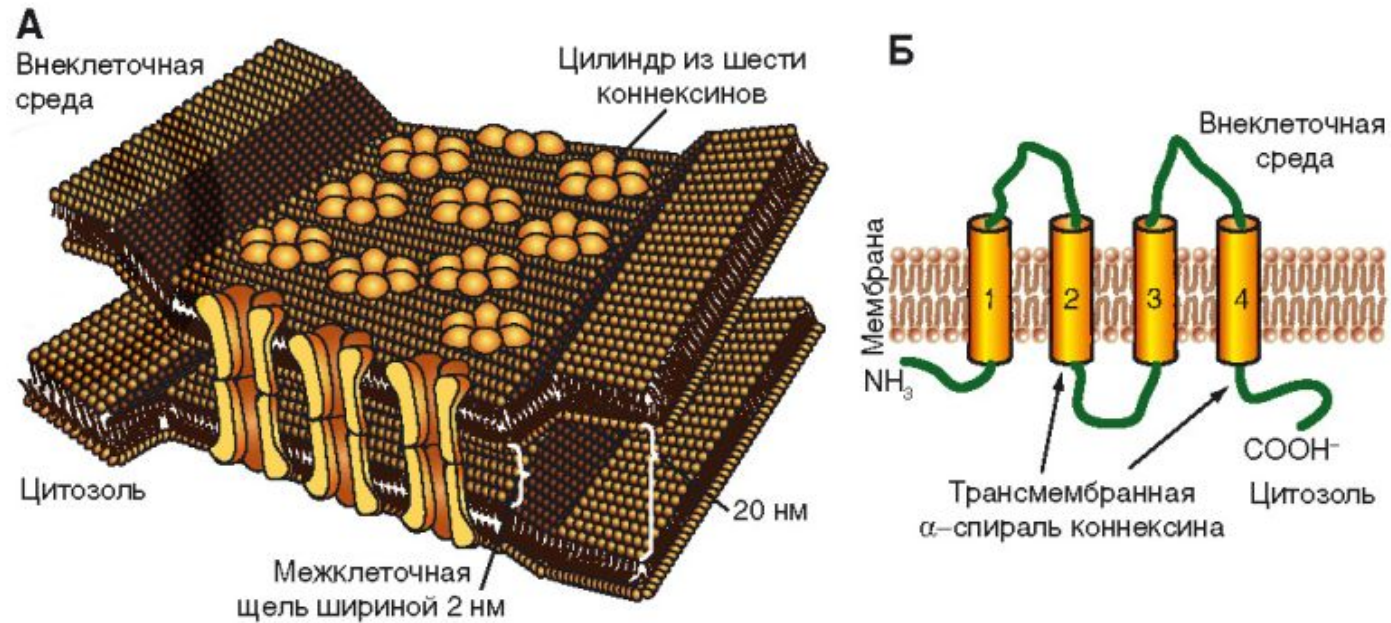
4. Септированный
контакт

5. Щелевой контакт

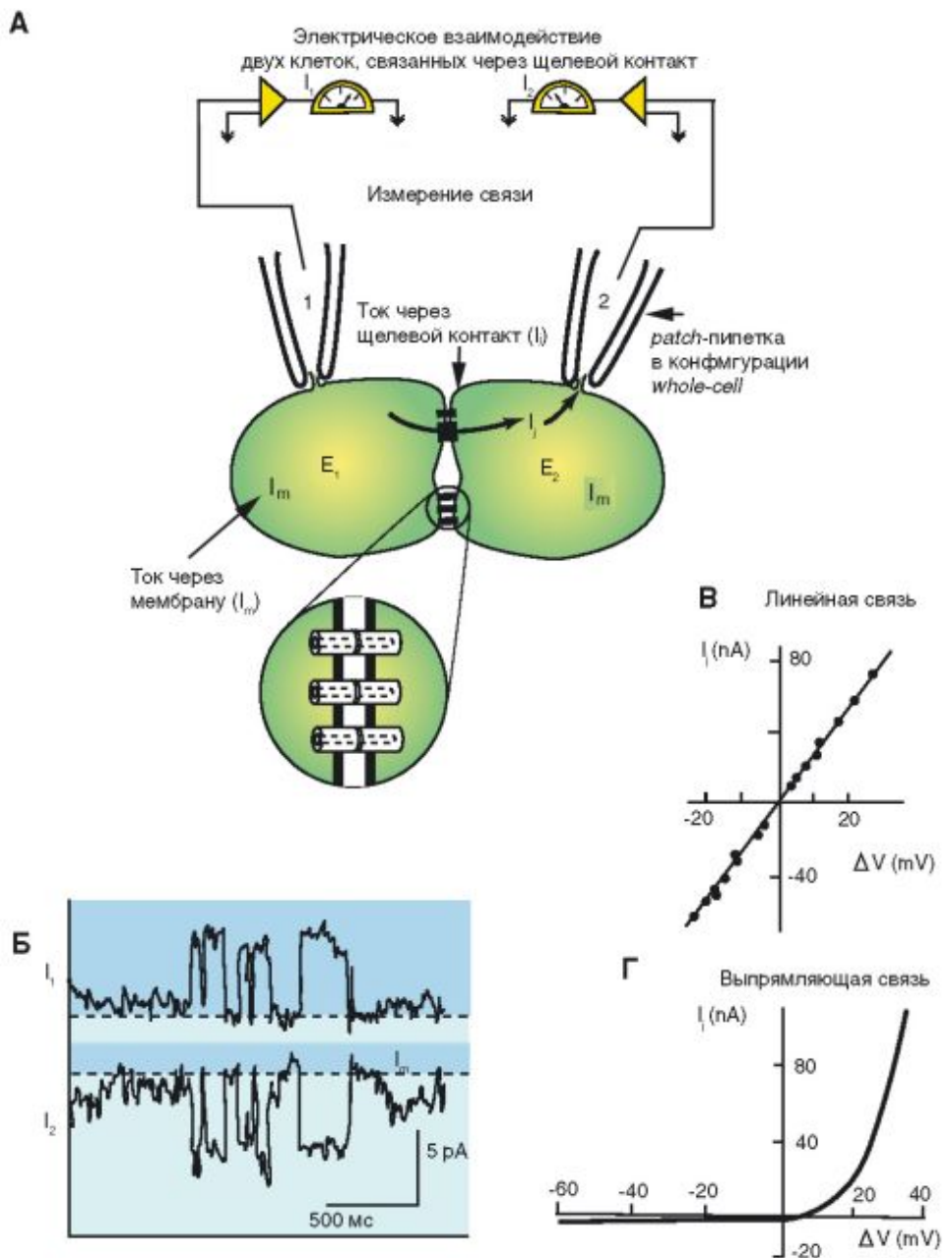
Структура щелевых контактов



Структура щелевых контактов

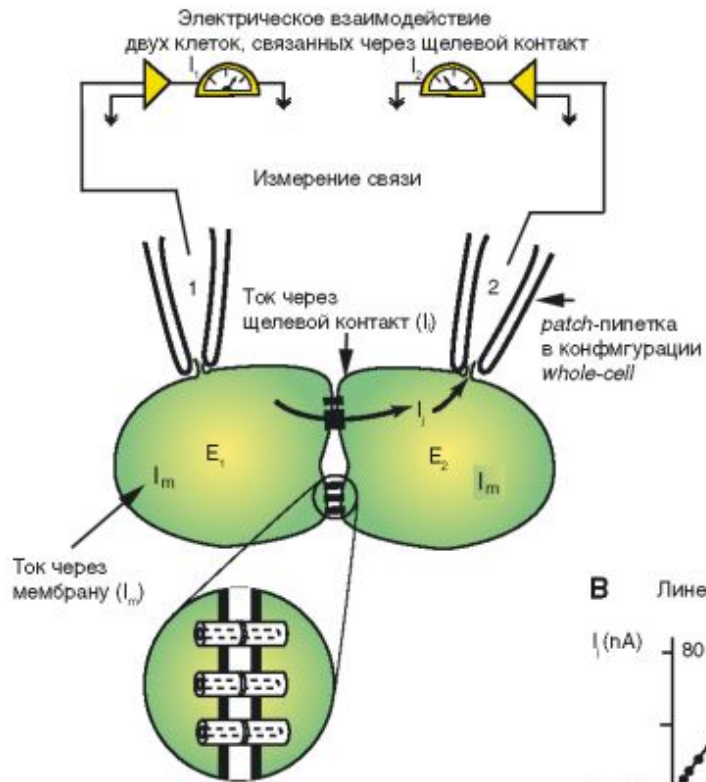


Проведение эл. тока через щелевой контакт (электрический синапс)

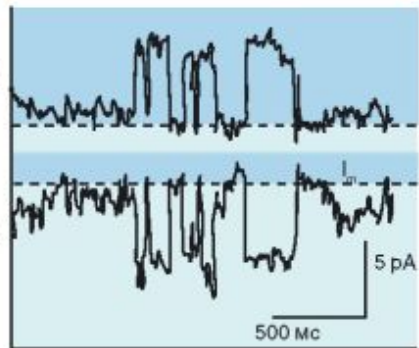


Механизм передачи через электрический синапс

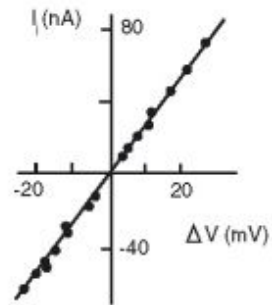
А



Б

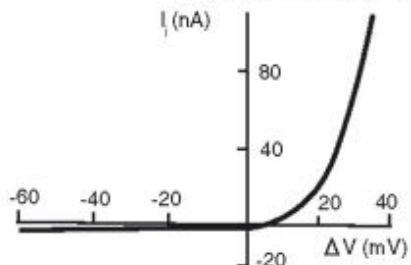


В Линейная связь



Г

Выпрямляющая связь



В нервном волокне потенциал действия возникает за счет разности потенциалов между возбужденной областью и невозбужденной.

Это вызывает открытие Na^+ -ионных каналов и генерацию импульса заново на каждом последующем участке волокна.

В электрическом синапсе электрическое поле, возникшее в результате разности потенциалов между возбужденным и невозбужденным участком, из возбужденной терминали аксона распространяется в постсинаптическую клетку и проходит через ее

мембрану замыкаясь снаружи. Это приводит к открытию Na^+ -ионных каналов в мембране постсинаптической клетки и возникновению там потенциала действия.

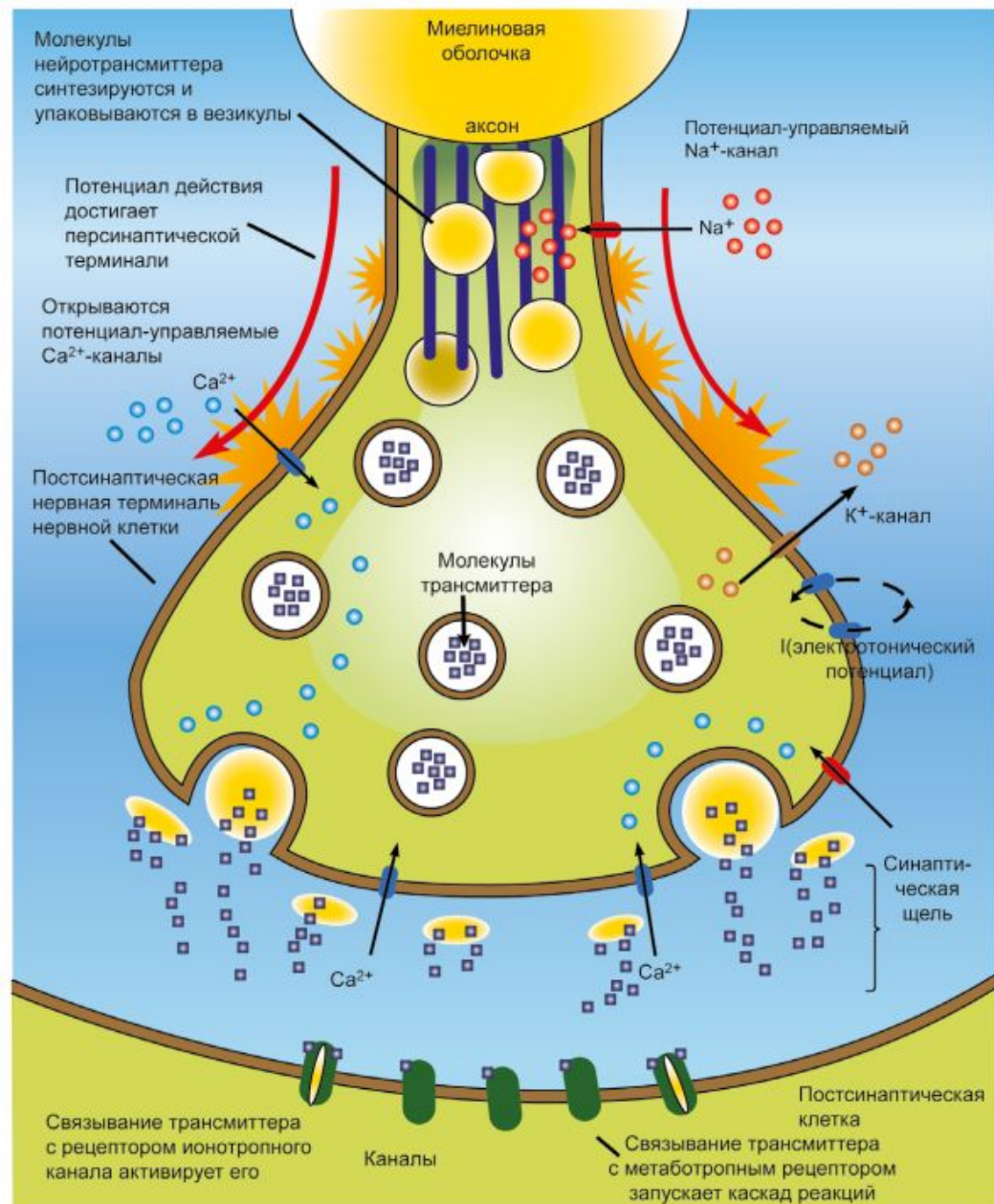
Такой механизм работы требует низкого сопротивления

Основные функции электрических синапсов

Основные функции электрических синапсов сводятся к следующим:

- 1) **Быстродействие**, что позволяет обеспечивать быстрые реакции организма.
- 2) **Синхронизация работы нейронов**. В этом случае электрическая связь клеток обеспечивает их синхронную работу.
- 3) **Возникновение импульсных разрядов в группе электрически связанных клеток**.
- 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.

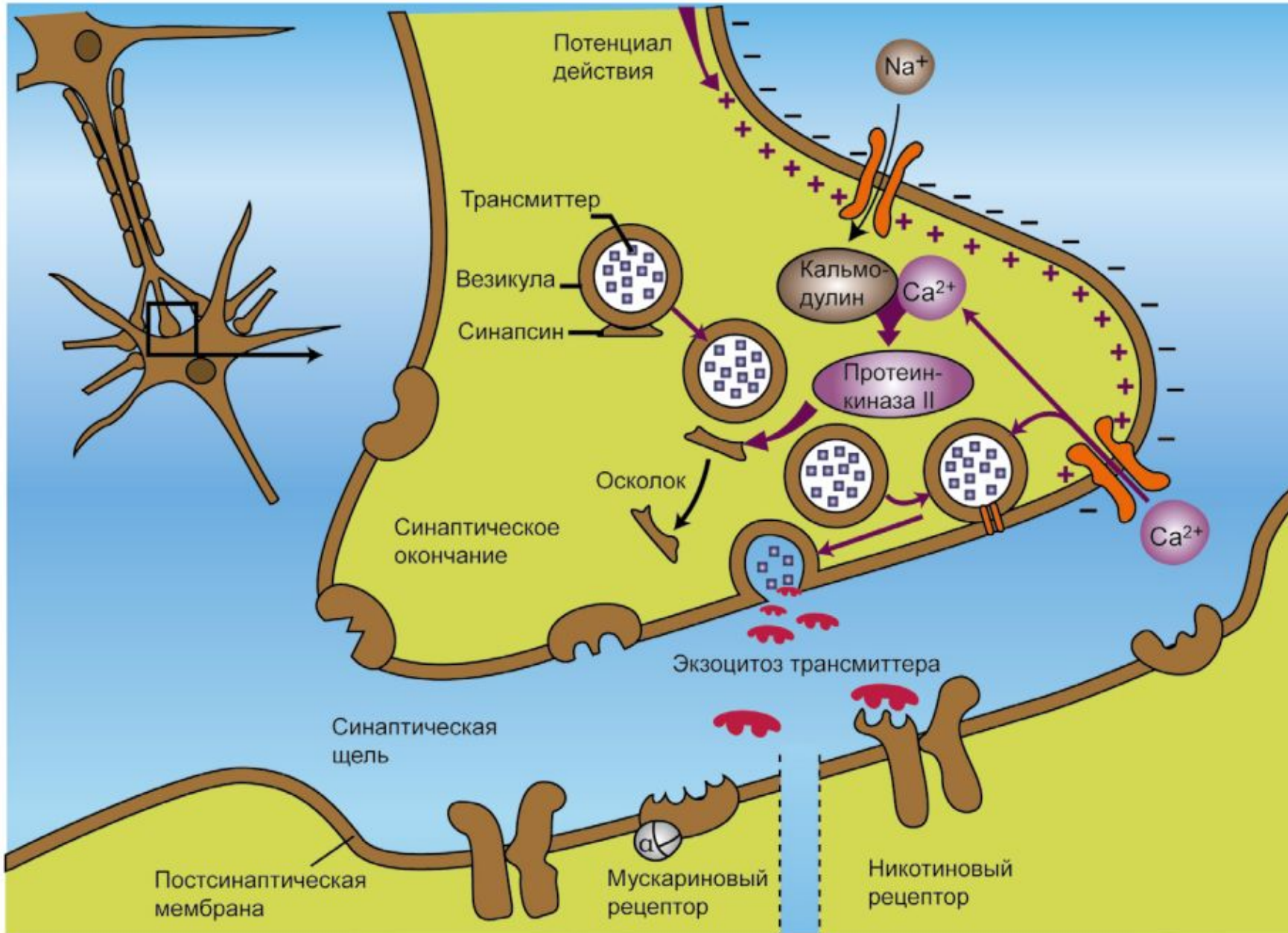
Химические синапсы



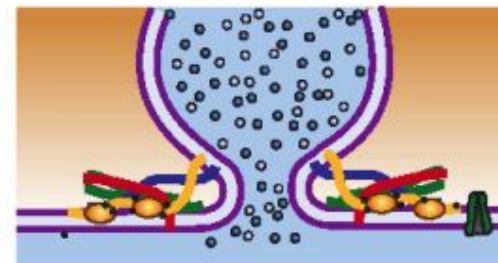
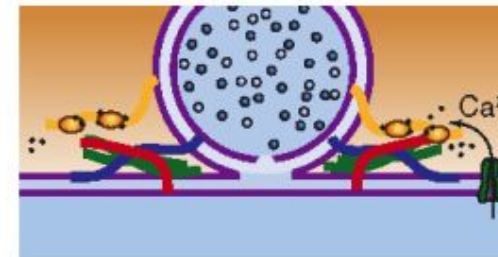
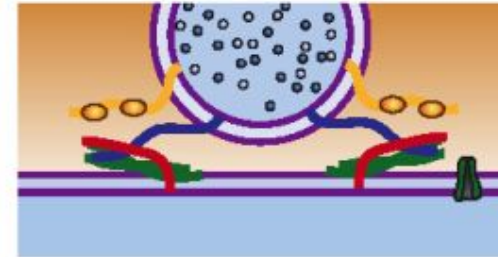
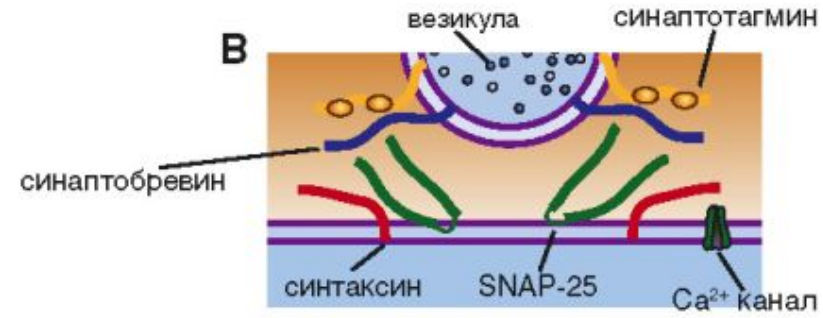
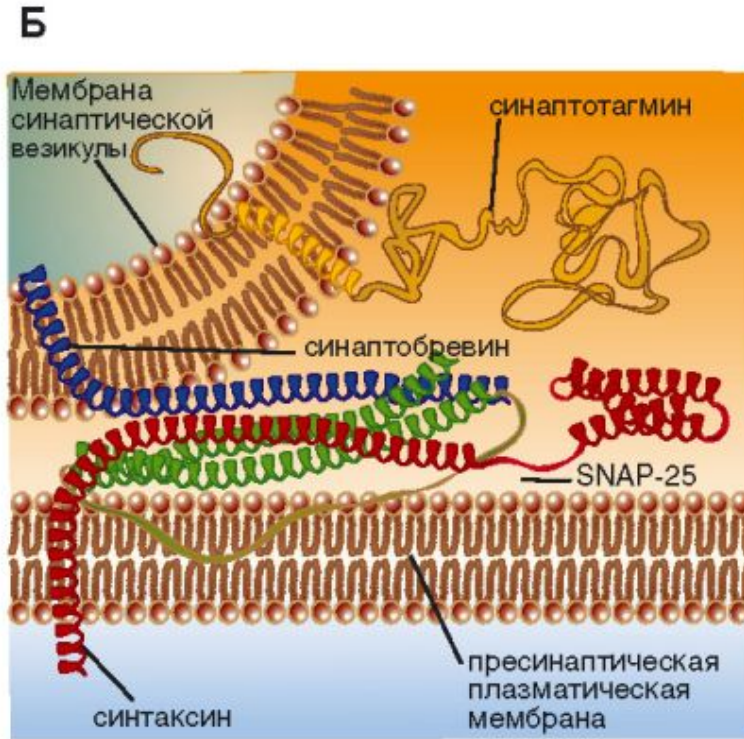
Понятие синапс ввел в 1897 году английский физиолог **Sherrington**. Когда потенциал действия достигает пресинаптической области и в пресинаптическом окончании концентрация Ca^{2+} повышается до необходимого уровня, то происходят два процесса. *Во-первых*, на ранее связанных с пресинаптической мембраной везикулах, которые, по существу, лежат на ней, ионы Ca^{2+} связываются с протеином, входящим в состав мембраны везикулы – синаптотагмином (synaptotagmin). Это приводит к раскрытию мембраны везикулы. В одной везикуле сосредоточено примерно 6000-8000 молекул трансммиттера. Это то наименьшее количество трансммиттера, освобожденного в синаптическую щель, которое называется 1 квант трансммиттера.

Во вторых, повышение концентрации ионов Ca^{2+} в пресинаптическом окончании вызывает активацию Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. В пресинаптическом окончании этот фермент фосфорилирует синапсин (рис. 4.14). После этого нагруженные трансммиттером везикулы освобождаются от

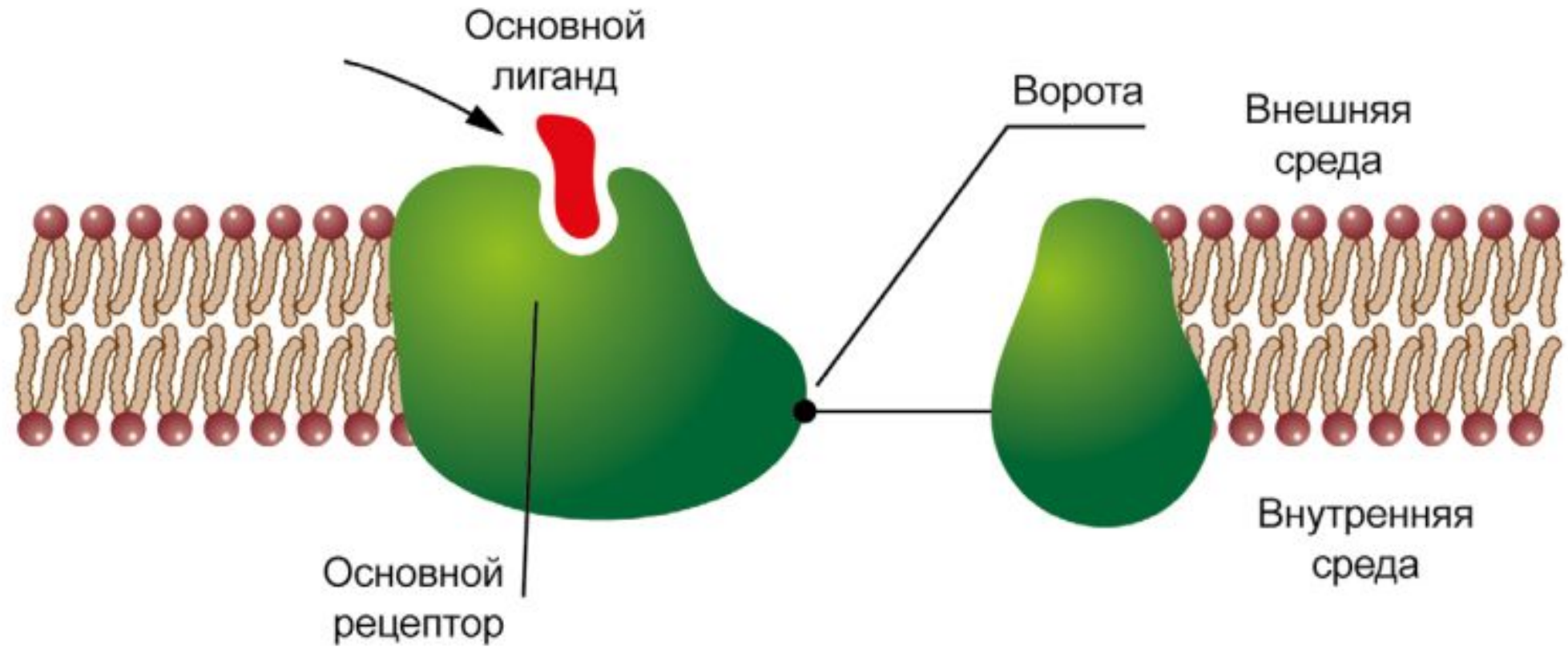
Химические синапсы



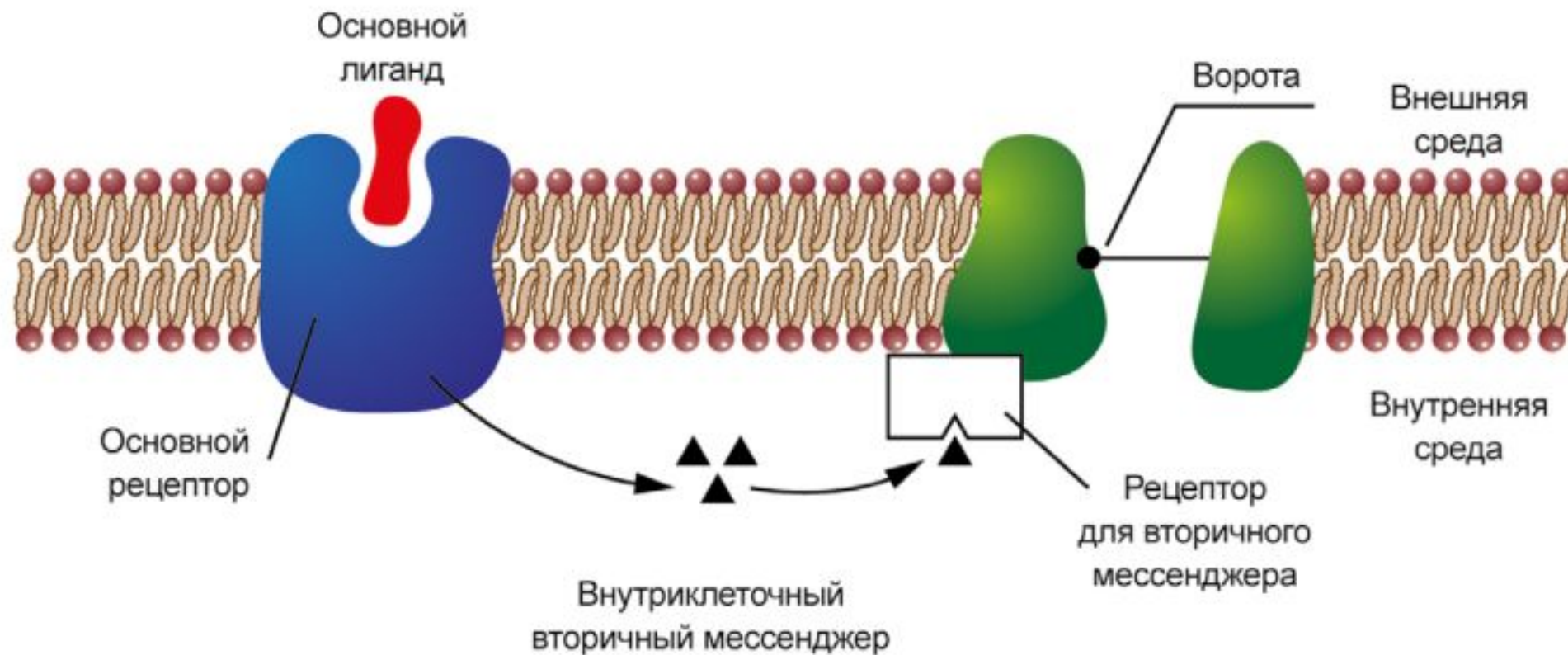
Химические синапсы



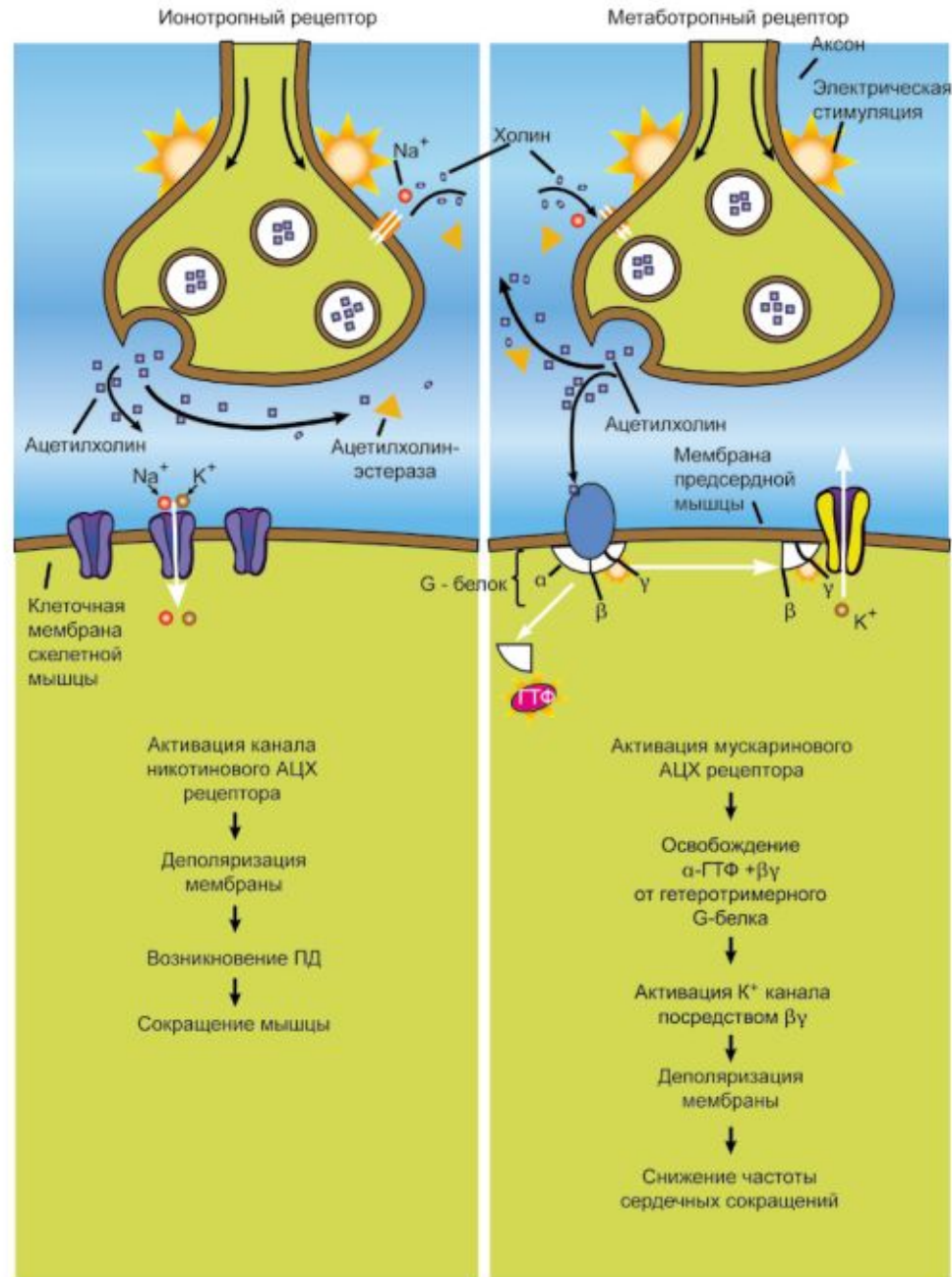
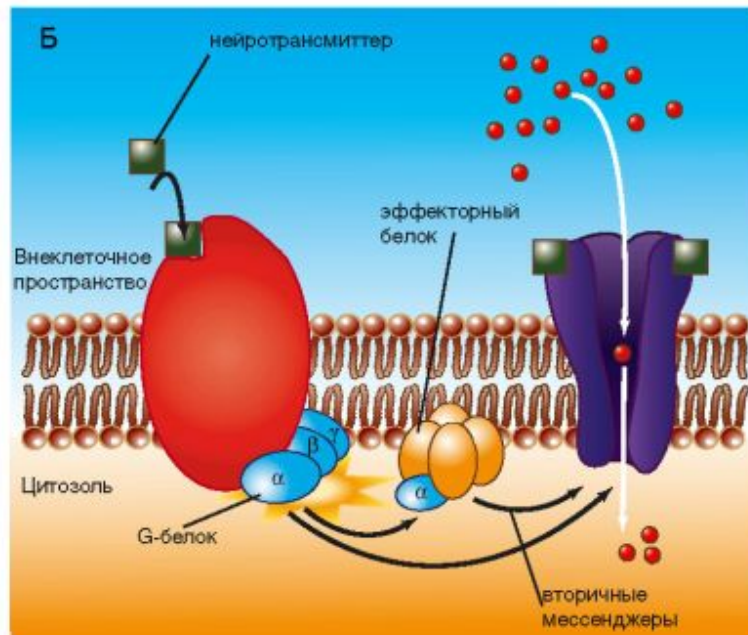
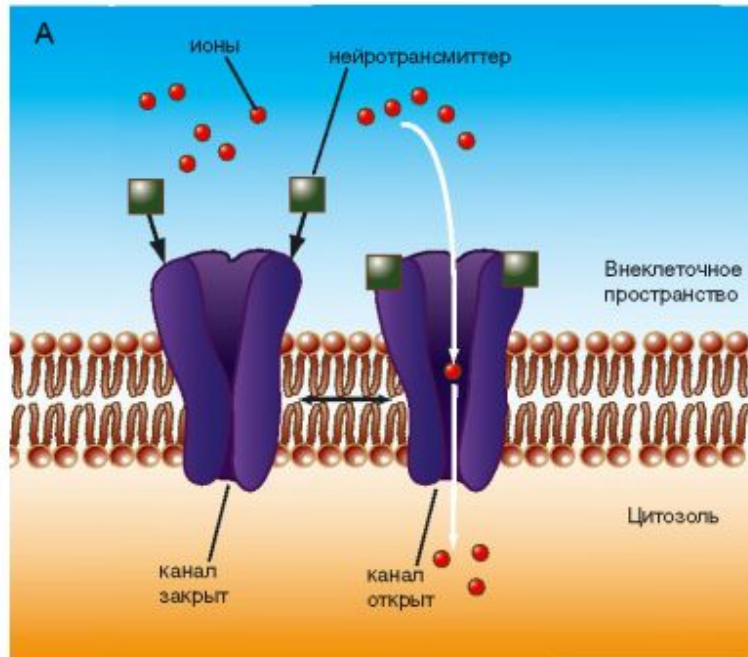
Ионотропный рецептор



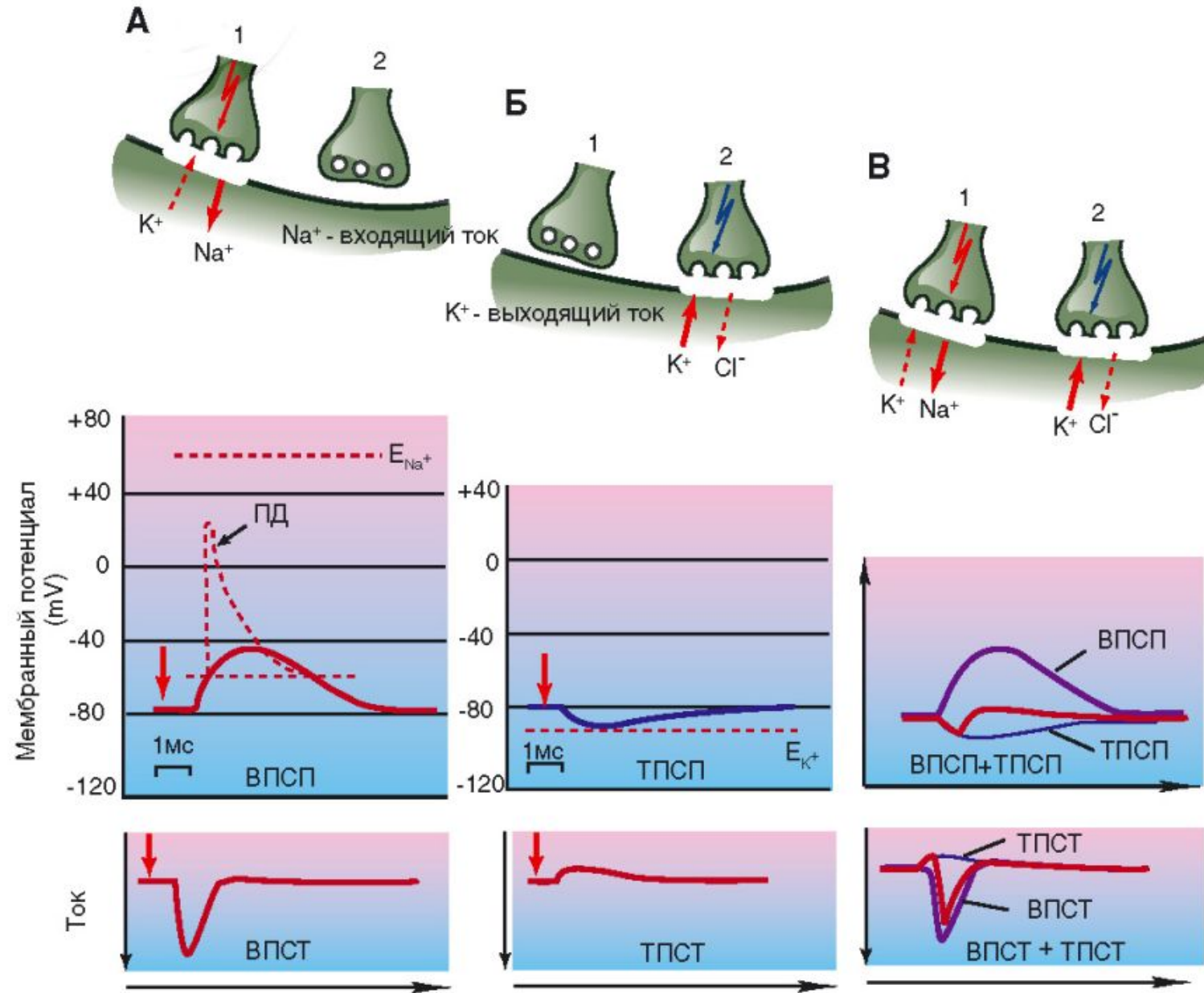
Метаботропный рецептор



Ионотропный VS Метаботропный рецептор

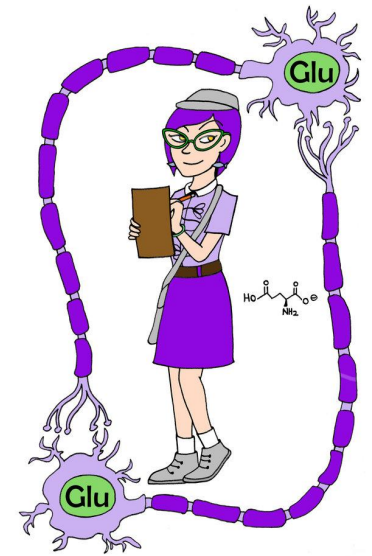


Типы постсинаптических потенциалов

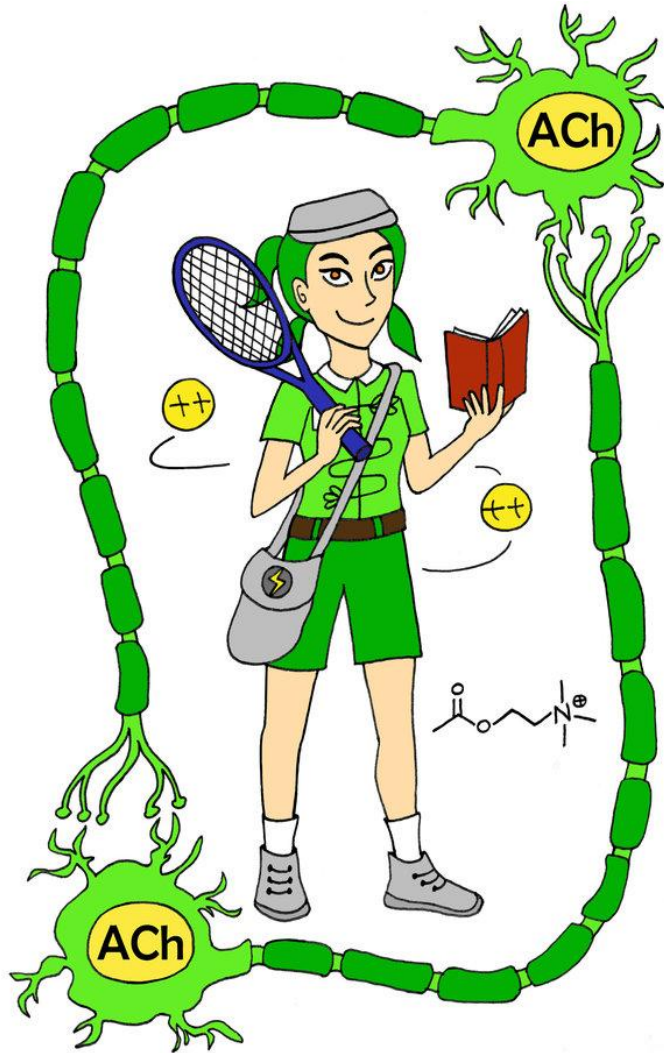


Рецепторы и нейромедиаторы

EXAMPLES OF NEUROTRANSMITTERS:



Холинергические синапсы – синтез ацетилхолина



Холинергические синапсы - ацетилхолин

Холинергические рецепторы

Два типа рецепторов к АХ

- **никотиновые** (блокируются ядом кураре)
 - ионотропные
 - на постсинаптических клетках в ганглиях АНС
 - в мозговом в-ве надпочечников
 - в нервно-мышечных синапсах (соматической НС)
- **мускариновые** (блокируются атропином)
 - метаботропные
 - на клетках всех желез
 - на ГМК,
 - на клетках миокарда, получающих холинергическую иннервацию

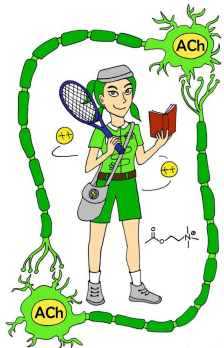
Н – холинорецепторы – в ганглиях АНС

М – холинорецепторы - чаще на эффекторах (а также в ЦНС)

М1 – ганглии

М2 – сердце

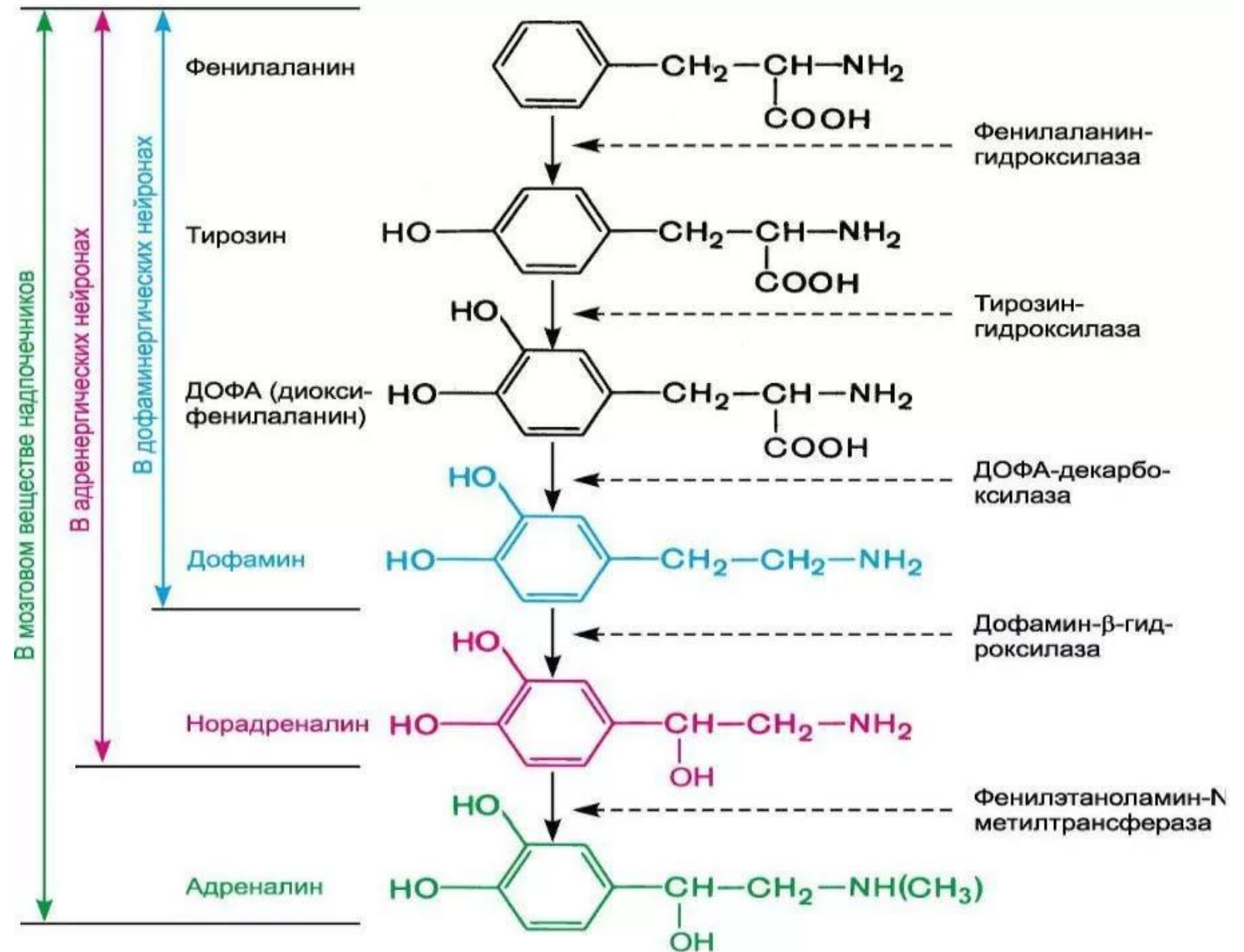
М3 – мышцы



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, не специфически тормозящие холинацетилтрансферазы известен Хемихолин тормозит обратный захват холина ® Освобождение накопленного	
Освобождение трансмиттера <i>Усиливает</i> <i>Ослабляет</i>	β -бунгаротоксин (яд змеи) ботулинический токсин, Mg^{2+}	Специфические вещества не известны Mg^{2+}
Связывание с постсинаптическим рецептором Агонисты = холиномиметикам	Никотин (N_1, N_2) N_1 : сукцинилхолин нервно-мышечные синапс: Декаметон блок деполяризации	Мускарин, Метахолин Окситреморин Пилокарпин
<i>Антагонисты</i> – конкурентные блокаторы	N_1 : α -бунгаротоксин (яд змеи) N_1 : d-тубокурарин нервно-мышечный синапс: Галламин миорелаксация N_2 : Гексаметоний автономные ганглии	Атропин Скополамин Пирензепин (M_1)
– неконкурентные блокаторы	Специфические вещества не известны	Хинидин (сердце)
Расщепление ACh	Тормозится при помощи ACh-эстеразы как эзерин, E605, зарин, такрин (в ЦНС)	

Адренергические рецепторы – синтез норадреналина



Адренергические рецепторы

- **Альфа (α)**
 - подтипы α_1 и α_2
- **Бета (β)**
 - подтипы β_1 , β_2 и β_3
- **Подтипы выделены по специфической чувствительности к агонистам и антагонистам**



Передача сигнала

- медленная с участием вторичных передатчиков

Вторичные передатчики

- $\alpha_1 \rightarrow \text{IP}_3 \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{++}$ (+DAG каскад)
- $\alpha_2 \rightarrow \downarrow \text{цАМФ} \rightarrow \downarrow \text{цАМФ-зависимая протеинкиназа}$
- $\beta \rightarrow \uparrow \text{цАМФ} \rightarrow \uparrow \text{цАМФ-зависимая протеинкиназа}$

Другие виды рецепторов

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

