

Физиология человека и ЖИВОТНЫХ

Лекция № 5

Физиология возбудимых клеток
Медиаторы

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

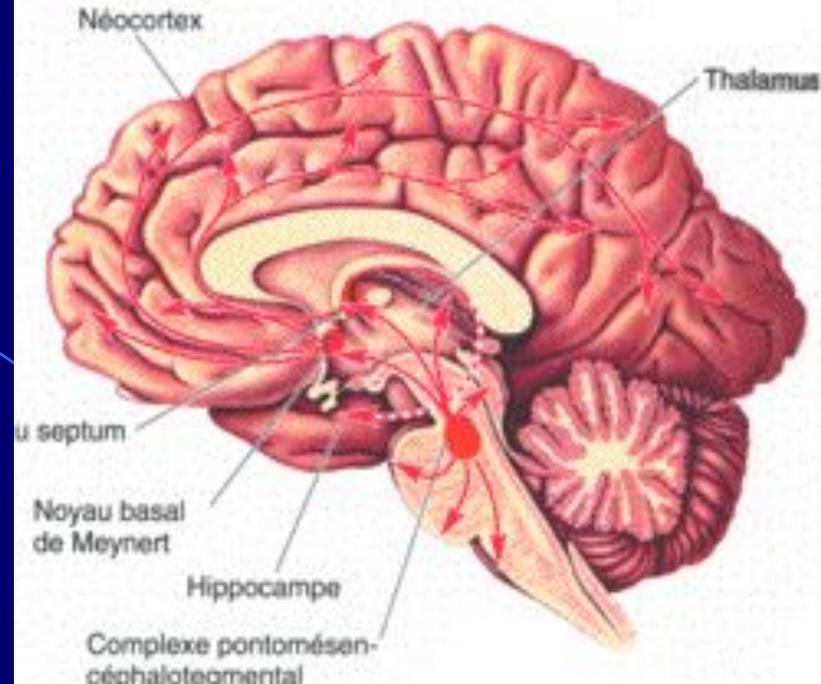
Модуляторы: в наличии только часть свойств

(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.

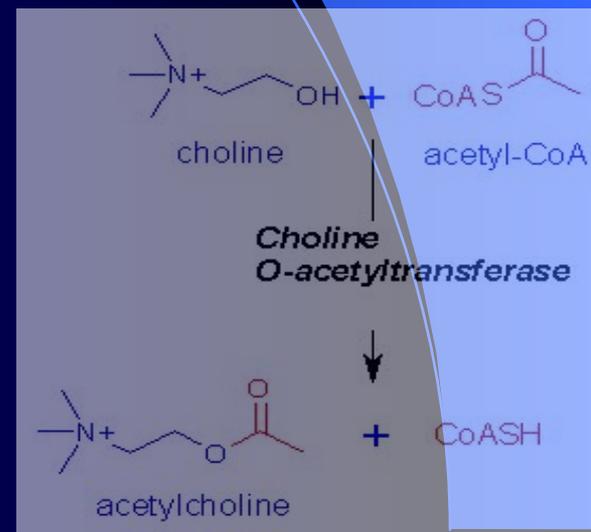
М (мускариновые):

М1, М2, М5 – действие на ИФ3 путь

М2 – действие на Gi (открытие K⁺ канала)

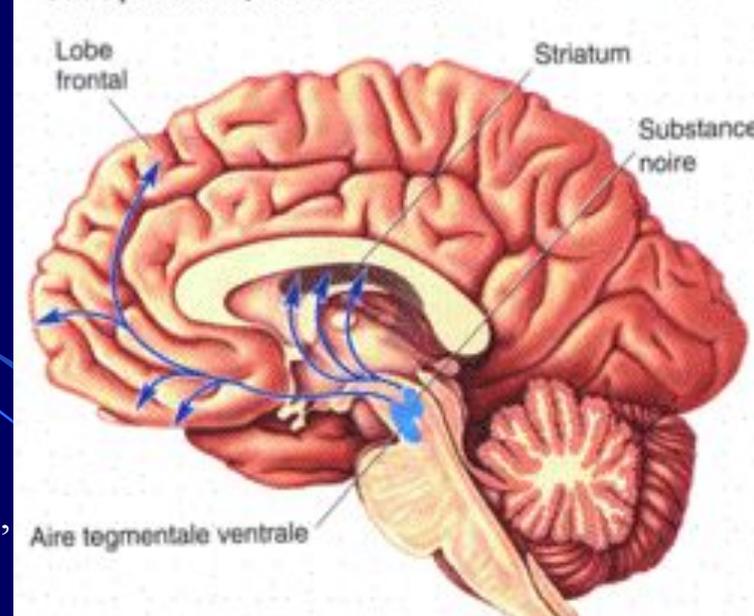
Блокатор – атропин (белладона)

Роль: движение (миастения гравис), мнестические процессы (старческое слабоумие)

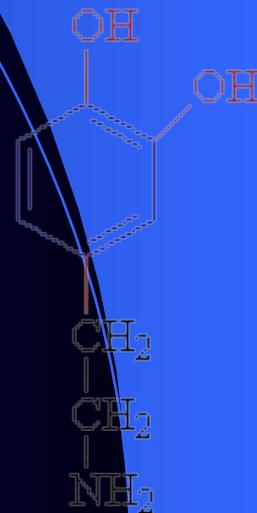


Дофамин

- **Синтез:** из ДОФА (источник - тирозин) тирозингидроксилазой
- в ЦНС ядра:
 - дугообразное – в гипоталамус (выработка РФ), черная субстанция – в хвостатое ядро (двигательный контроль), В-Л покрывка – в лимбическую систему (эмоции).
- вне ЦНС: иммунные клетки, ЖКТ
- **Рецепторы:**
 - D1, D5: увеличивают синтез цАМФ (Gs)
 - D2, D3, D4: 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

Рецепторы:

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

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

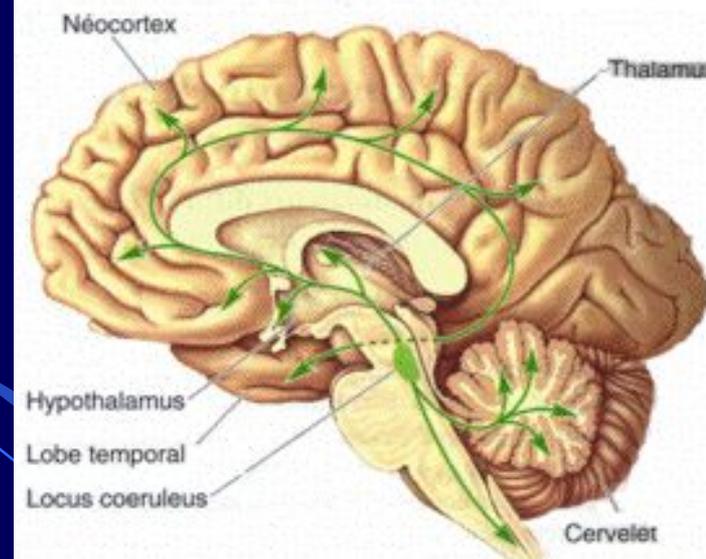
β_1 β_2 : G_s белок, агонист: изопротеренол, блокатор: пропранолол

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

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

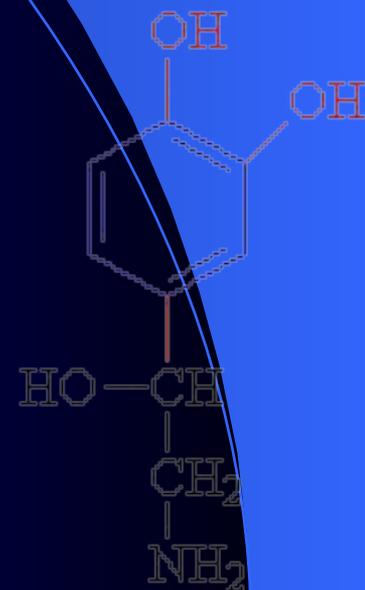
Агонисты (амфетамин) — психостимуляторы.

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

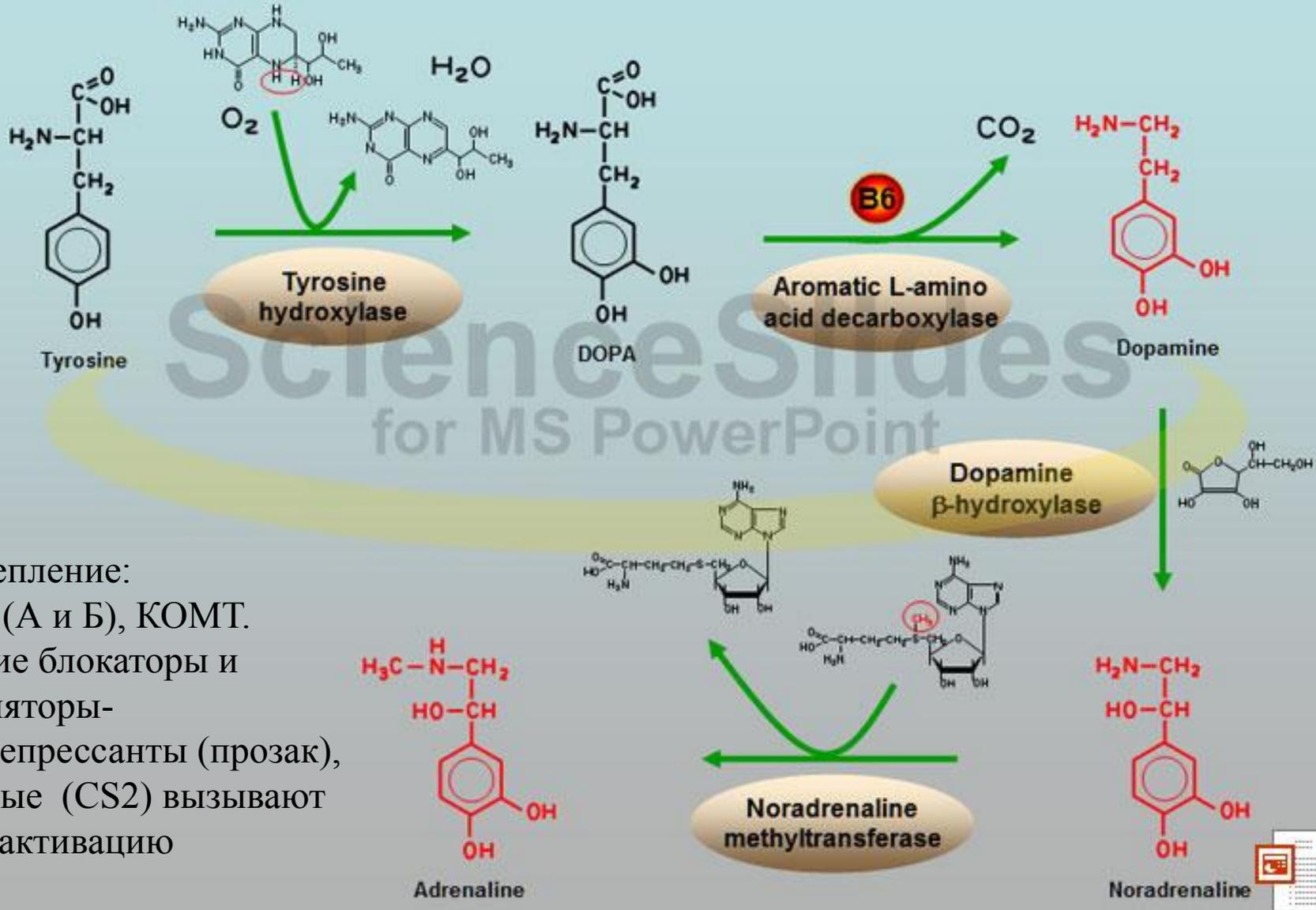


noradrenalin

= 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:**

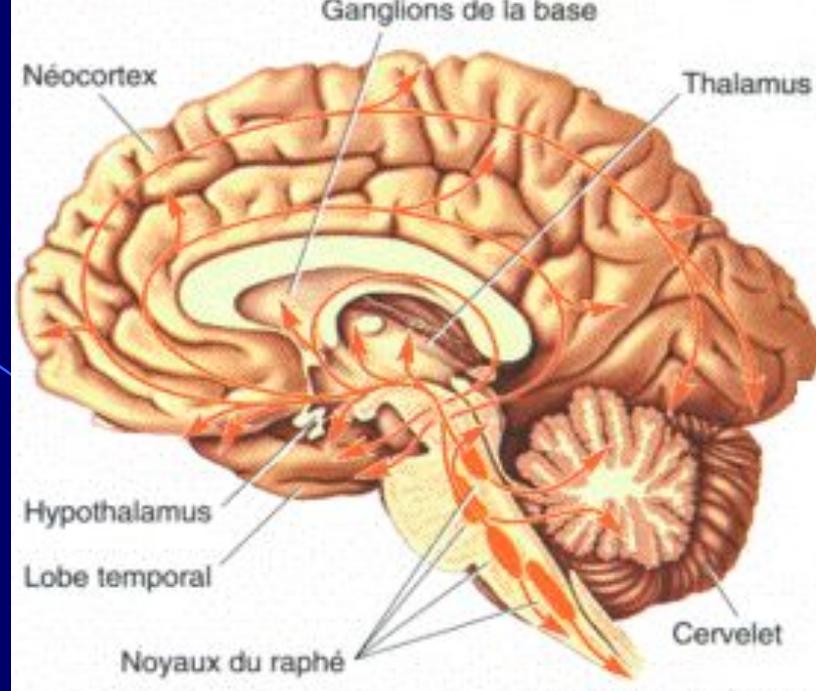
5HT1: Gi белок

5HT2: ИФЗ-путь

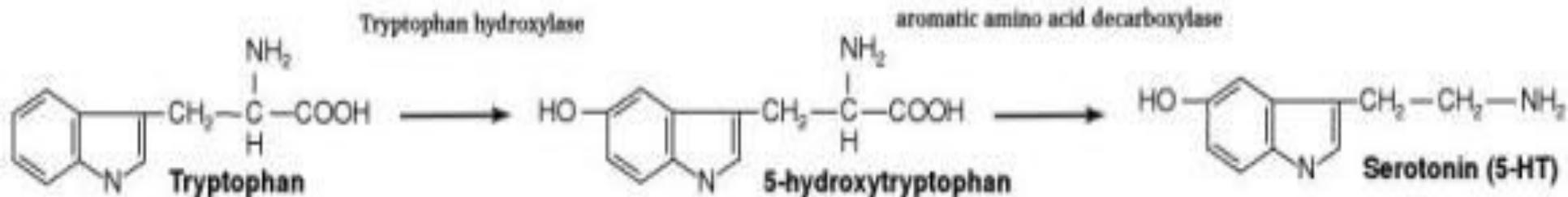
5HT3 катионный канал

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

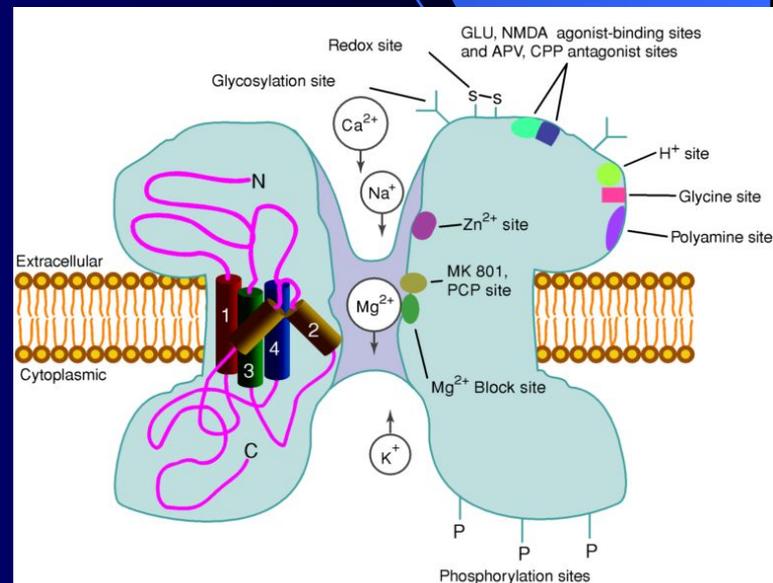
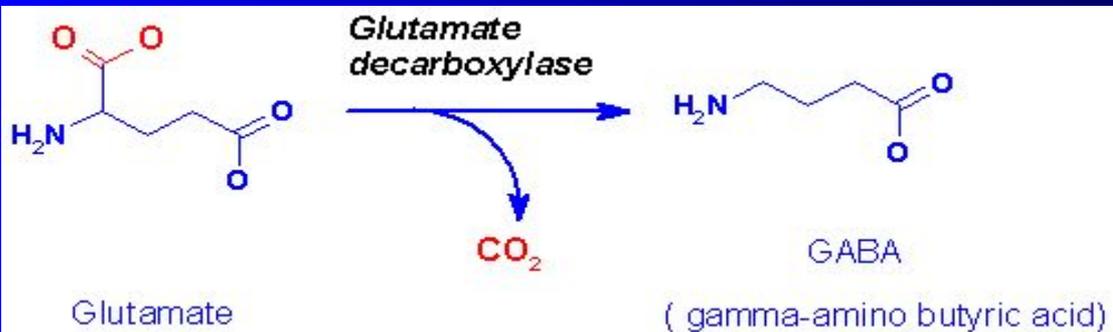
mGluR1-5: ИФЗ путь

Антагонист: кетамин (наркоз)

Агонист: каинат



Роль: основной возбуждающий медиатор ЦНС, память (эпилепсия)



ГАМК

Синтез из глутамата

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

Рецепторы:

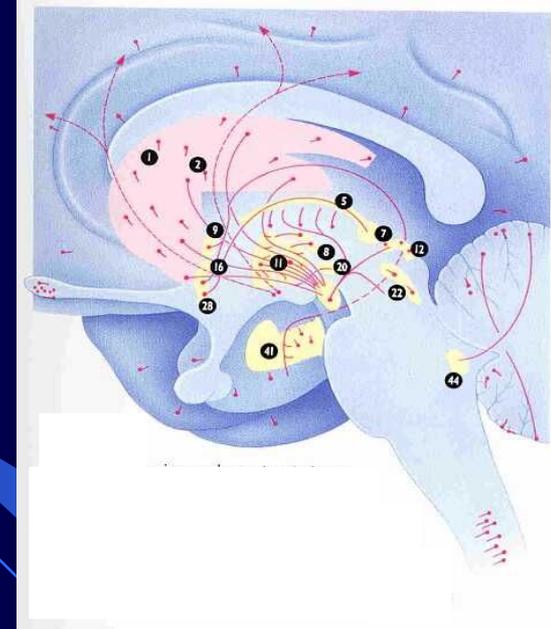
ГАМК_α, ГАМК_с: Cl⁻ канал

ГАМК_β: Gi-белок

Инактивация: обратный захват

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

Антагонисты: бикикулин (а), пикротоксин (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

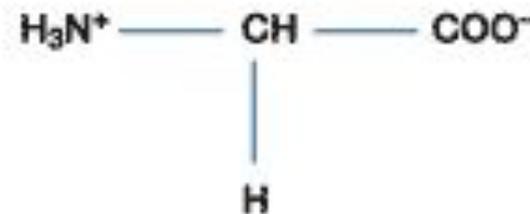
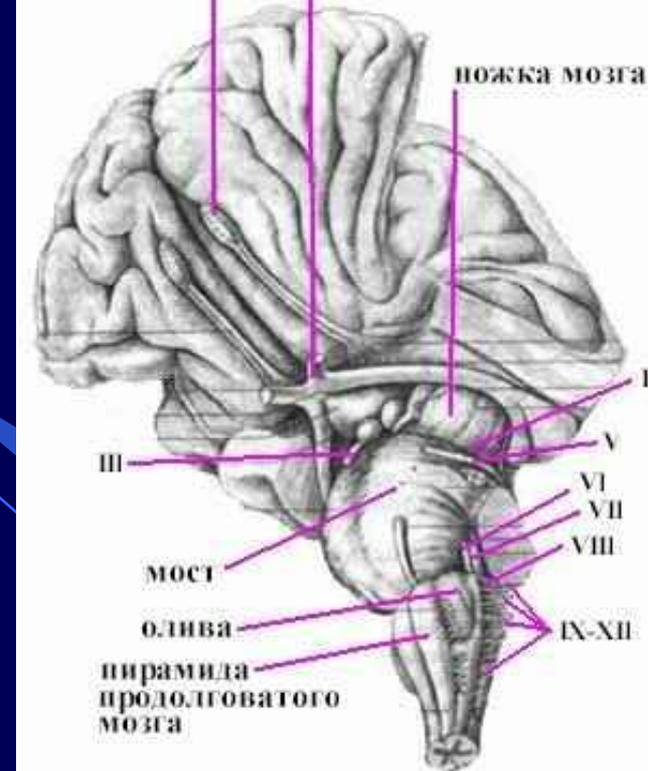
Рецепторы:

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

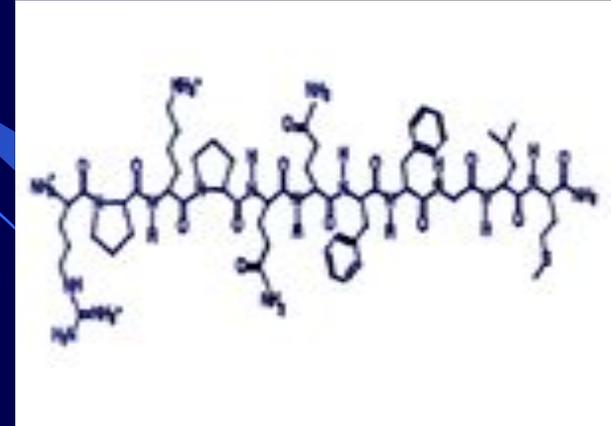
полых органов (болевого вход в спинной мозг).

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

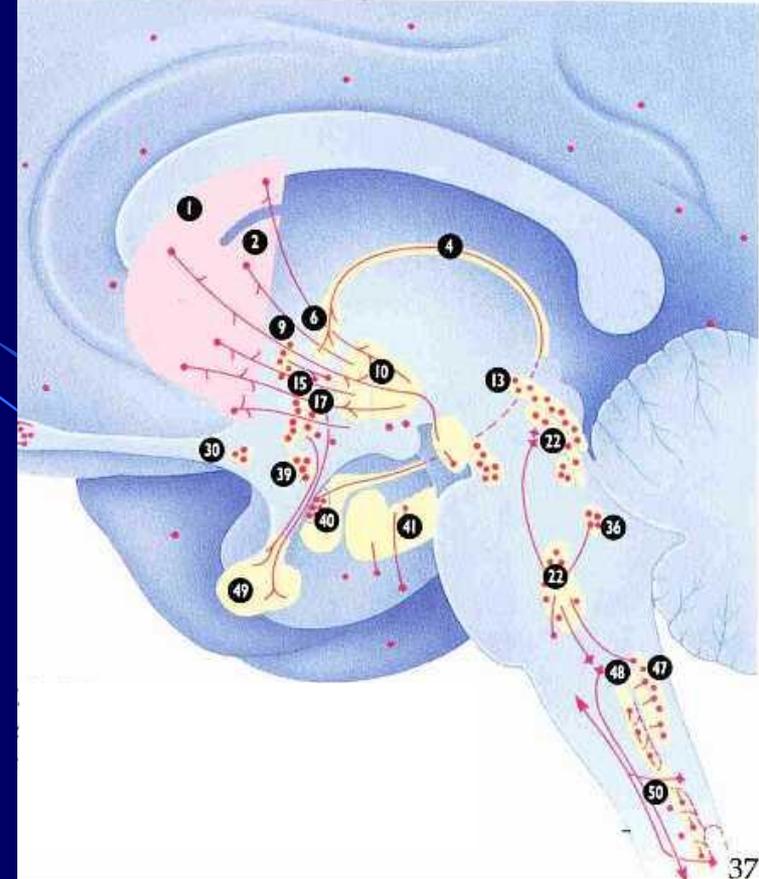
Рецепторы:

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:

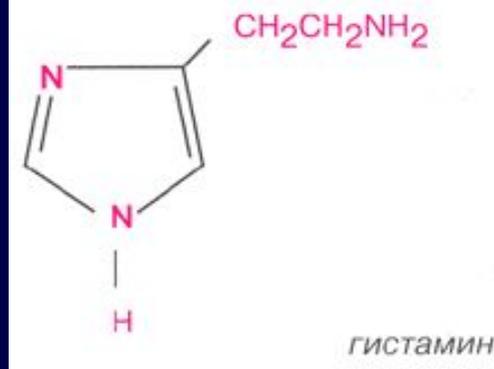
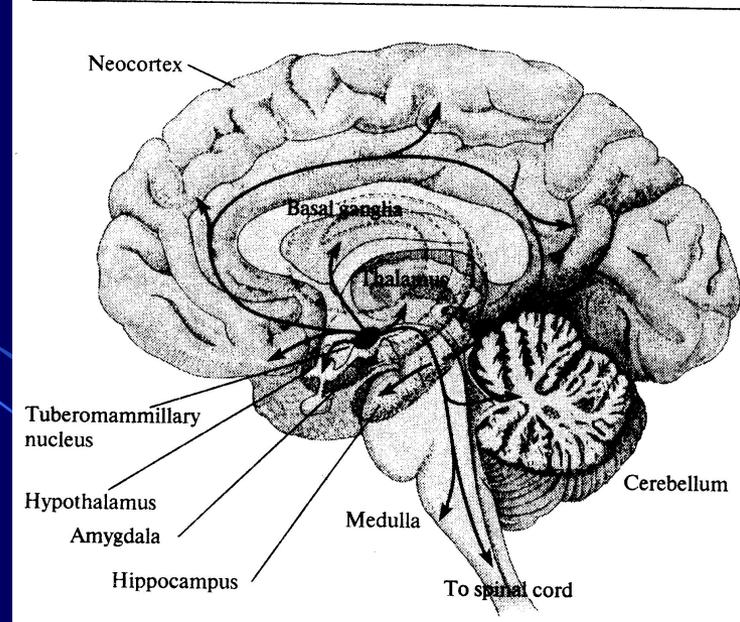
H1: ИФ3 путь (+)

H2: Gs-белок

H3: Gi-белок

(пресинаптический)

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



- Adenosine ATP CNS, periperal nerves
- ATP sympathetic, sensory and enteric nerves