



5. Лекция

Современные представления о физиологии синапсов

ВОПРОСЫ

- 1.Электрические синапсы
 - 2.Химические синапсы
 - Нервно-мышечные синапсы
 - Нейро-нейрональные синапсы
 - 3.Синаптическая передача сигнала в нервной системе и синаптическая пластичность
 - 4.Гуморальные механизмы и внесинаптические рецепторы в нервной системе
-

-
- Современное понимание процессов, лежащих в основе регуляции функций организма нервной системой, построено на мембранной теории, базирующейся, в свою очередь, на особенностях клеточного строения нервной ткани.
-

-
- Эволюция представлений о межклеточных отношениях в нервной системе включала этап примата электрического синапса, химического синапса и внесинаптического взаимодействия
-

Синаптическая передача сигнала

- – это инициация процесса возбуждения или торможения в возбудимой клетке, вызванная электрическим или химическим сигналом, поступившим от рецептирующей или нервной клетки, с помощью специализированного межклеточного контакта, называемого синапсом.

Классификация

- По принципу осуществления передачи сигналов синапсы бывают
 - электрические
 - химические,
 - смешанные химически-электрические,
 - химические с прямым или косвенным способом рецепции медиатора.
-

Классификация

- По принадлежности осуществляющих контакт клеток различают
 - нервно-мышечные,
 - нейро-нейрональные,
 - нейро-секреторные синапсы.
 - Аксо-аксональные, аксо-соматические, аксо-дендритные, дендро-дендритные (если у клетки нет выраженного аксона) являются разновидностями нейро-нейрональных синапсов.
-

Типы синапсов

По используемому типу медиатора синапсы бывают

- холинергические,
 - адренергические
 - пептидергические,
 - глутаматергические
 - NO-ергические
 - ГАМК –ергические
 - и многие другие
-

-
- При **прямом способе рецепции** медиатора ионотропные рецепторы, одновременно выступающими как ионные каналы и расположенные на постсинаптической мембране, прямо активируются медиатором.
 - **Пример-холинорецептор никотинового типа**
-

-
- При непрямо́й синаптической передаче рецепторы, относящиеся к классу **метаботропных**, реагируют на медиатор через адресацию последнего к вторичным внутриклеточным посредникам или G-белкам. Только после этого активируются ионные каналы. **Пример – M-холинорецептор**
-

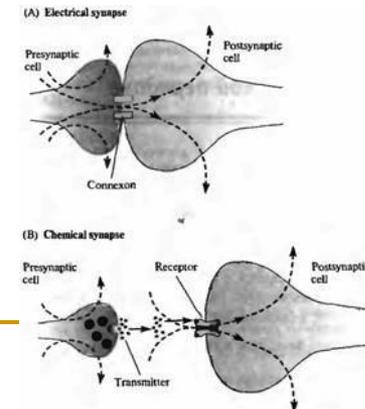
1. Электрические синапсы

Электрический синапс

Щелевой контакт, он же электрический
синапс

Электрические синапсы

- Транзит сигнала через электрический синапс может быть с ослаблением амплитуды сигнала, поэтому введено понятие *коэффициент передачи*:
- **К.П.=Uпост./Uпрес.**



Постоянная длины

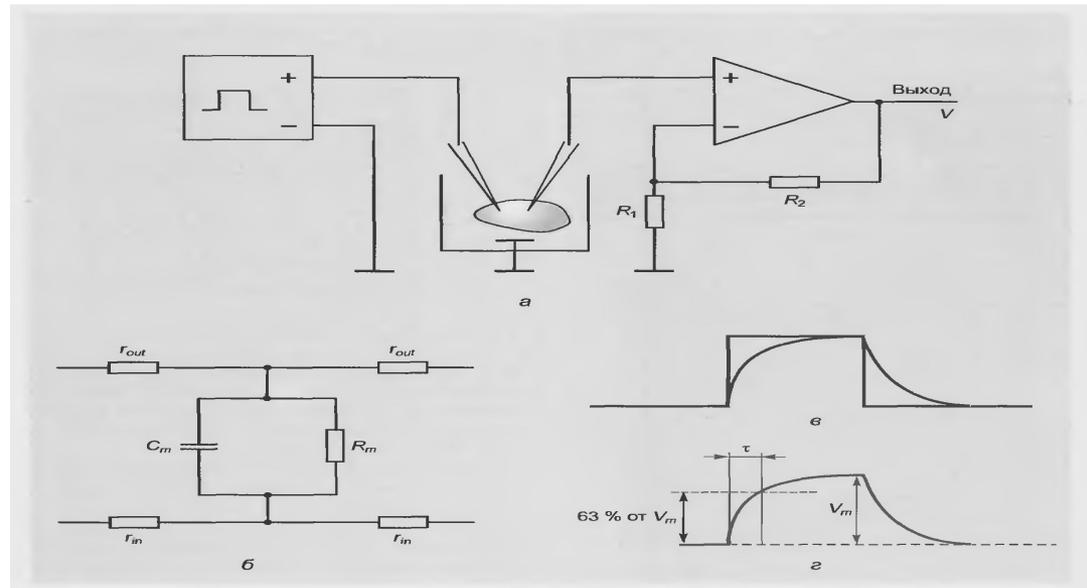
$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_o}}$$

$$\lambda = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{dR_m}{r_{in}}},$$

$$\lambda = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{R_M}{R_I} d}.$$

Постоянная времени

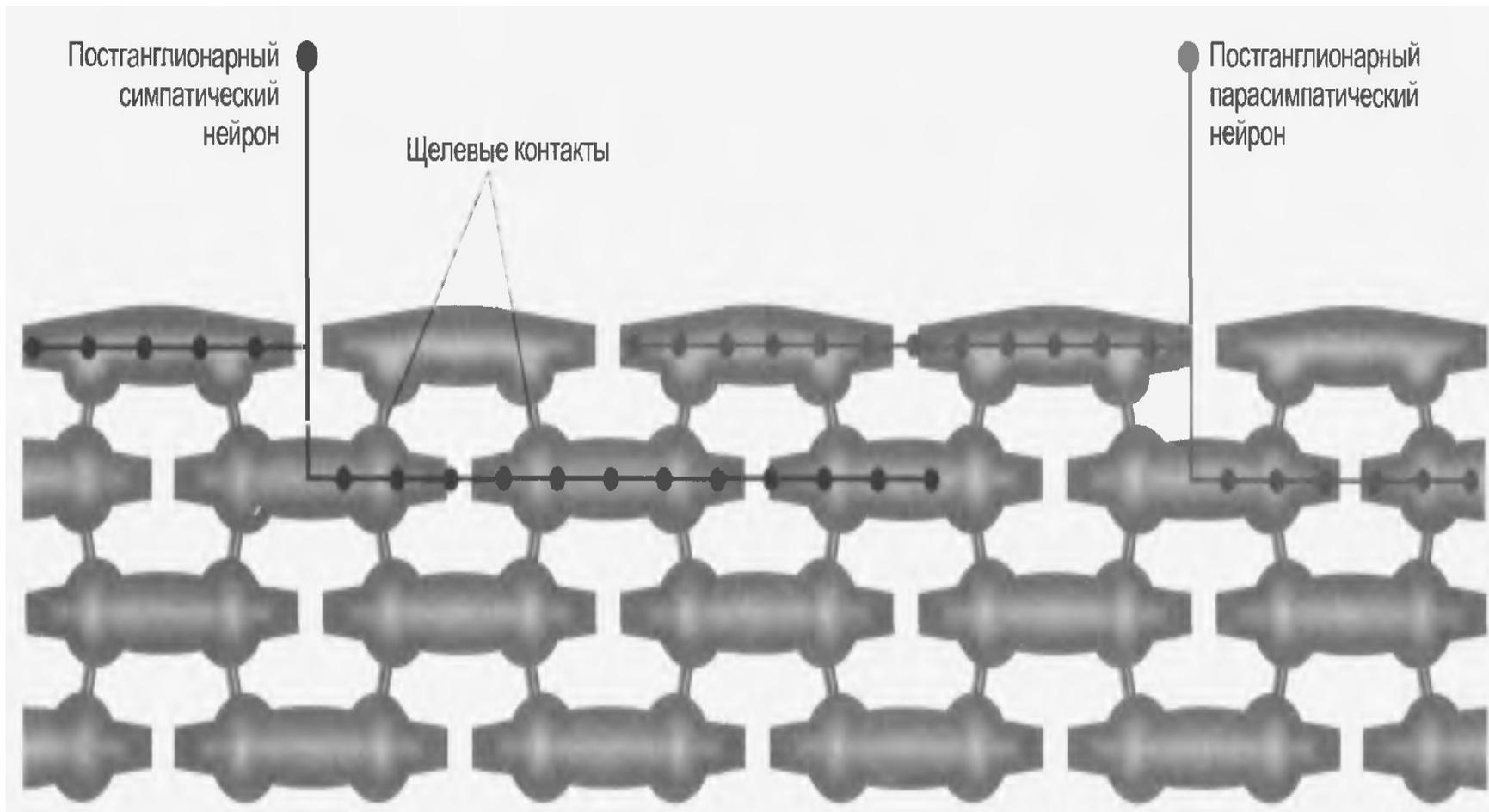
■ $\tau = RC$



Свойства электрических синапсов

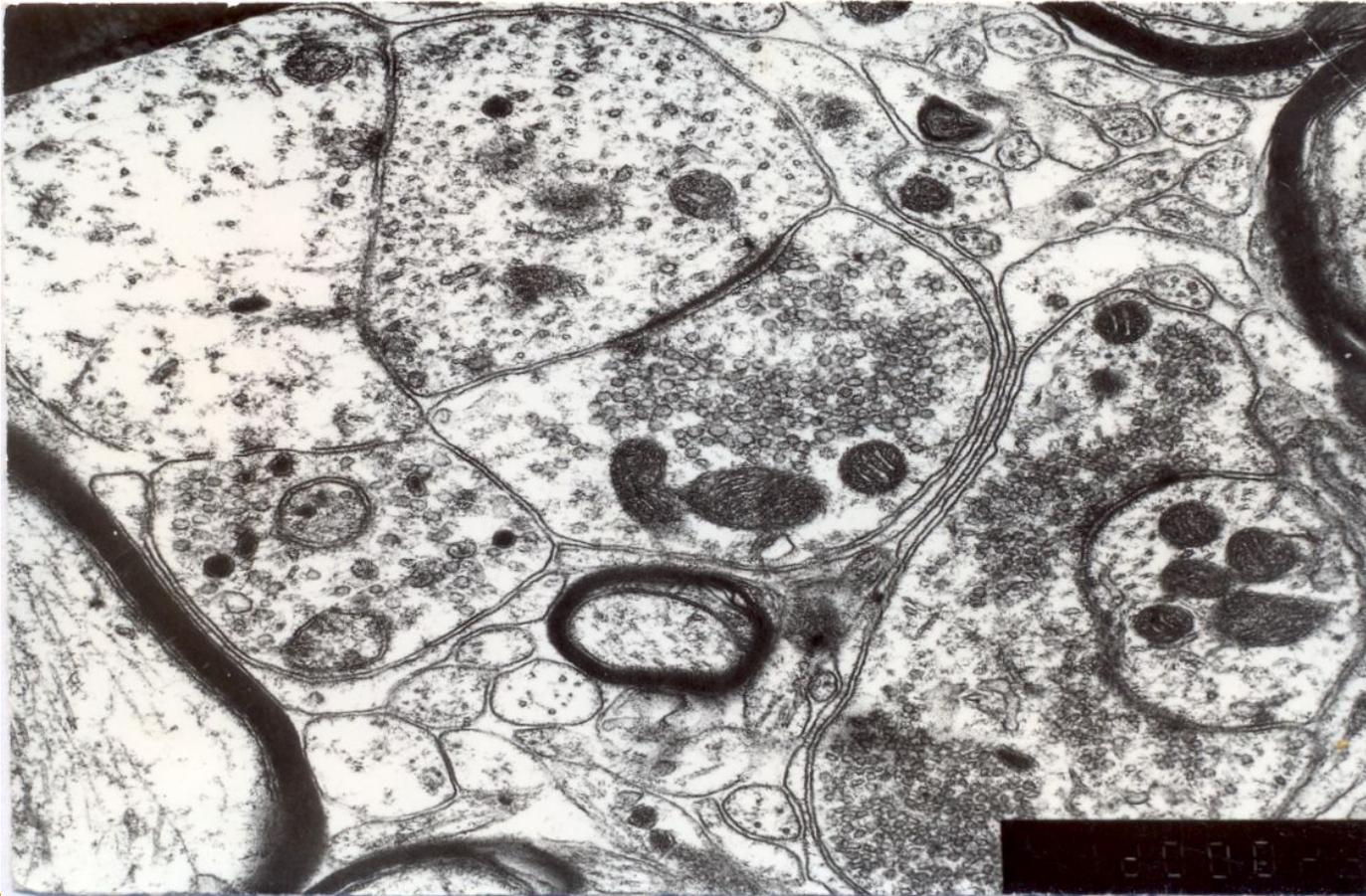
- а) высокое быстродействие, высокая лабильность
 - б) слабость или отсутствие следовых процессов –деполяризации и гиперполяризации, слабое влияние на процессы интеграции воспринимающего нейрона
 - в) высокая надежность передачи
-

Электрические синапсы формируют функциональный синцитий в миокарде и кишечнике.



2. Химические синапсы

Ультраструктура



Для химического синапса характерны:

- Синаптическая задержка, продолжительностью не менее 0,5 мс;
- Отсутствие электрического тока от пре- к постсинаптической мембране.
- Синаптические пузырьки, или везикулы, присутствующие в пресинаптических окончаниях, специфическое окрашивание характерное для постсинаптической мембраны.
- Зависимость процесса высвобождения, или релизинга медиатора, от входа в пресинаптическое окончание ионов Ca^{++} .

Для химического синапса характерны:

- Постсинаптический потенциал как результат функционирования химического синапса. Постсинаптический потенциал (ПСП) является целью функционирования химического синапса и может быть возбуждающим (ВПСП) или тормозным (ТПСП). Термины ВПСП и ТПСП применяют чаще к синапсам, образованным нейронами на нейронах. В нервно-мышечном синапсе целью синаптической *передачи* является формирование потенциала действия, сопряженного с последующим мышечным сокращением.
- Увеличение проводимости постсинаптической мембраны при реализации функций синапса (ПСП в виде ТПСП или ВПСП обусловлены перемещением ионов через ионные каналы в мембране).

Свойства химического синапса.

- 1. Медленная скорость передачи сигнала, большая синаптическая задержка.
- 2. Одностороннее проведение сигнала от пре- к постсинаптической мембране, но не наоборот.
- 3. Высокая надежность передачи при нормальных условиях функционирования.
- 4. Существование следовых процессов (следовой деполяризации и гиперполяризации, что увеличивает возможности интегрирования сигналов нейроном).

Этапы функционирования химической синаптической передачи.

- 1. Синтез, хранение и транспорт медиатора в везикулах.
- 2. Секреция медиатора при деполяризации пресинаптической мембраны и входе ионов кальция в окончание.
- 3. Реакция постсинаптической мембраны в виде связывания медиатора рецептором и изменении проницаемости постсинаптической мембраны для катионов.
- 4. Генерация постсинаптических потенциалов.
- 5. Инактивация медиатора.

Ацетилхолиновый рецептор

Пептидные гормоны и медиаторы
синтезируются в шероховатом
эндоплазматическом ретикулуме

Имеется постоянный,
конститутивный и регулируемый
пути секреции

Везикулы и гранулы покрываются
белками коаптомерами и клатринами

Пептидные и непептидные трансммиттеры
синтезируются и транспортируются по-разному

Везикула заякоривается и готовится к опорожнению (экзоцитозу)

Релизинг гормона, медиатора и нейромодулятора обеспечивается белками в присутствии кальция - нейросекреция

Первым шагом является образование комплекса между белками мембраны синаптического пузырька и белками активной зоны на пресинаптической мембране.

Этот комплекс удерживает везикулу в фиксированной позиции и способствует слиянию мембран в ответ на приток кальция. Белки, способствующие присоединению и слиянию мембран, называются SNARE, сокращенно от «рецептор SNAP»,

В соответствии с этим представленная схема прикрепления и слияния мембран получила название **SNARE-гипотеза**.

Описаны 4 белковых комплекса, обеспечивающих релизинг сигнальных молекул

- **SNARE белки**
 - SM (Sec1/Munc 18 – подобные) протеины
 - Rab-протеины
 - Rab-эфффекторы
-



Различают 5 типов секреции

- 1. Классическая секреция нейромедиаторов в синапсе «по Шеррингтону»



2.

- Моноаминергические нейромедиаторы (адреналин, норадреналин, допамин, гистамин и серотонин, он же 5-ОТ, секретируются экзоцитозом из мелких плотных везикул из варикозных расширений аксонов без сформированной пресинаптической бляшки.
 - Рецепция является определяющей для функционирования трансмиссии
-

2.

3.

- Нейропептиды и гормоны секретируются экзоцитозом из крупных (около 200 нм) электронноплотных везикул вне синапсов
-

Пример 3

4. (Редко)

- Классические нейротрансмиттеры и моноамины могут секретироваться не экзоцитозом, а **путем реверсии работы транспортеров**. Пример- действие амфетамина на транспорт дофамина.
-

5. Для мелких медиаторов и газов.

- Транспорт маловесных и газообразных, липофильных, легко проницаемых через мембрану медиаторов путем диффузии.
- Характерен для монооксида азота NO, монооксида углерода CO, эндоканнабиноидов
- Регуляция релизинга невозможна, поэтому регулируется продукция таких сигнальных молекул

NO как ретроградный мессенджер (+)LTP

Несинаптические рецепторы и спилловер в межклеточном пространстве нервной системы (от 12 до 40% ср.20%)

Для выпуска медиатора требуется кальций

ВАРТА и EGTA
– быстрый и
медленный
перехватчики
ионов кальция.
Ca⁺⁺ сенсор
(100 нм)

Круговорот везикул:

полное опорожнение или «поцеловал и убежал»

Высвобождение медиатора

Релизинг медиатора обеспечивается белками в присутствии кальция
Белки, способствующие присоединению и слиянию мембран, называются SNARE, сокращенно от «рецептор SNAP», (NSF attachment protein)

Ионотропный холинорецептор никотинового типа - мишени АХ

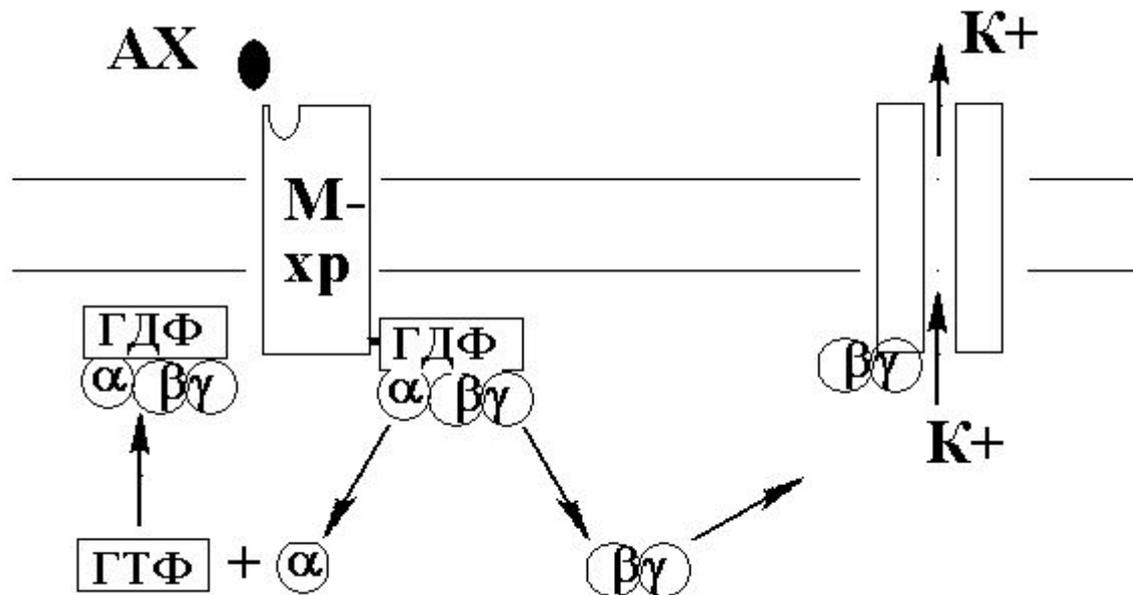
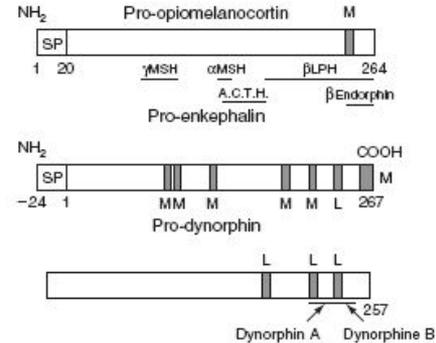
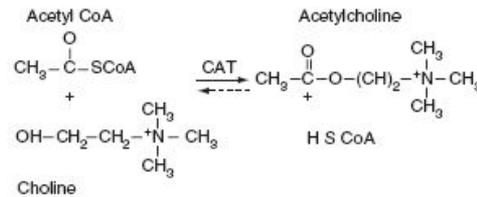
C183 intercell.comm

Λεμεσ 1

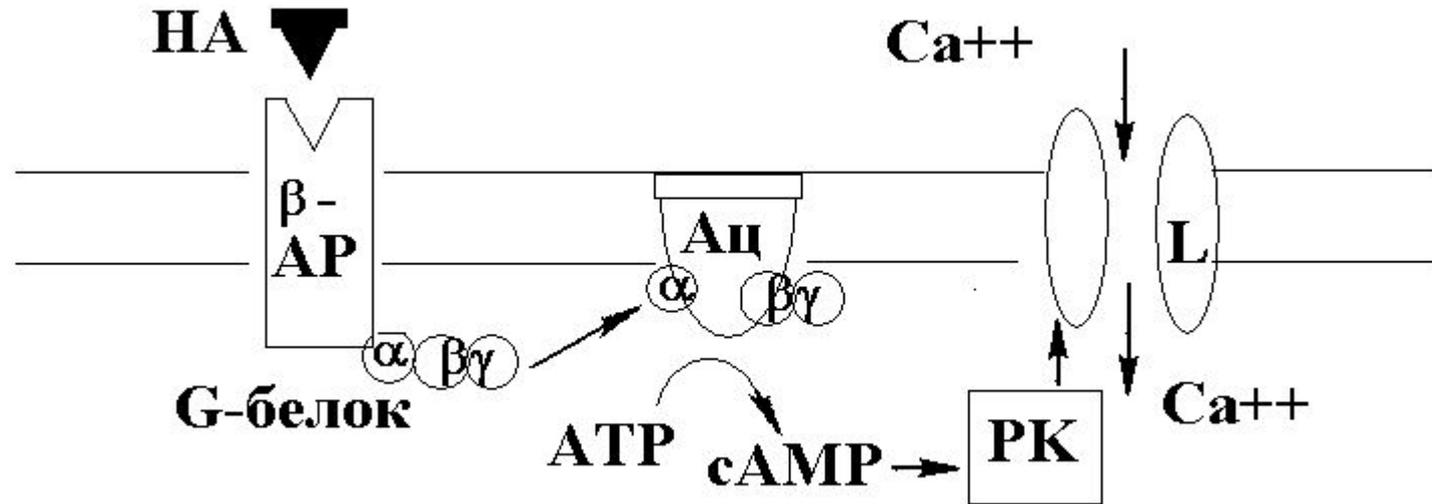
Н-холинорецептор –
лиганд-управляемый канал

Схема действия АХ на клетку непрямым путем. Метаботропный рецептор синоатриального узла сердца

nT: neurotransmitter



Работа адренорецептора (метаботропного)





Механизм образования синаптических потенциалов

- Синаптические потенциалы бывают возбуждающие (ВПСП) и тормозные (ТПСП)
-

ВПСП и ТПСР

Синапсы тормозного действия

Синаптическим торможением

называется такое влияние пресинаптической нервной клетки на постсинаптическую, которое сопровождается устранением или предотвращением процесса возбуждения.

Тормозных синапсов на нейронах ЦНС больше, чем возбуждающих.

Понятие о нейромедиаторах и нейромодуляторах

- Медиатор — *вещество, которое освобождается из нервных окончаний и воздействует на рецепторы мембраны постсинаптических клеток, обычно вызывая повышение проницаемости мембраны для определенных ионов.*
-

Критерии, которым должен удовлетворять предполагаемый нейротрансмиттер сигнала.

- 1. Должна быть установлена способность малых (мкМ) количеств предполагаемого кандидата в медиаторы воспроизводить эффект стимуляции пресинаптического нервного волокна.
- 2. Гистохимическими и биохимическими методами должно быть локализовано наличие медиатора и его метаболитических предшественников, а равно и ферментов синтеза в пресинаптическом нейроне.
- 3. Необходимо идентифицировать выделение медиатора в перфузат или интерстиций при раздражении пресинаптического нерва в соответствующем эксперименте.
- 4. Следует установить механизм инактивации предполагаемого нейротрансмиттера, или в виде соответствующего фермента, или процесса удаления из активной зоны синапса.
- 5. Требуется идентифицировать ряд специальных фармакологических препаратов, способных усиливать или ингибировать реакции, как на введение предполагаемого медиатора, так и на стимуляцию пресинаптического нервного волокна.

Медиаторы:

Глутамат

Ацетилхолин

Норадреналин

АТФ

Аденозин

Глицин

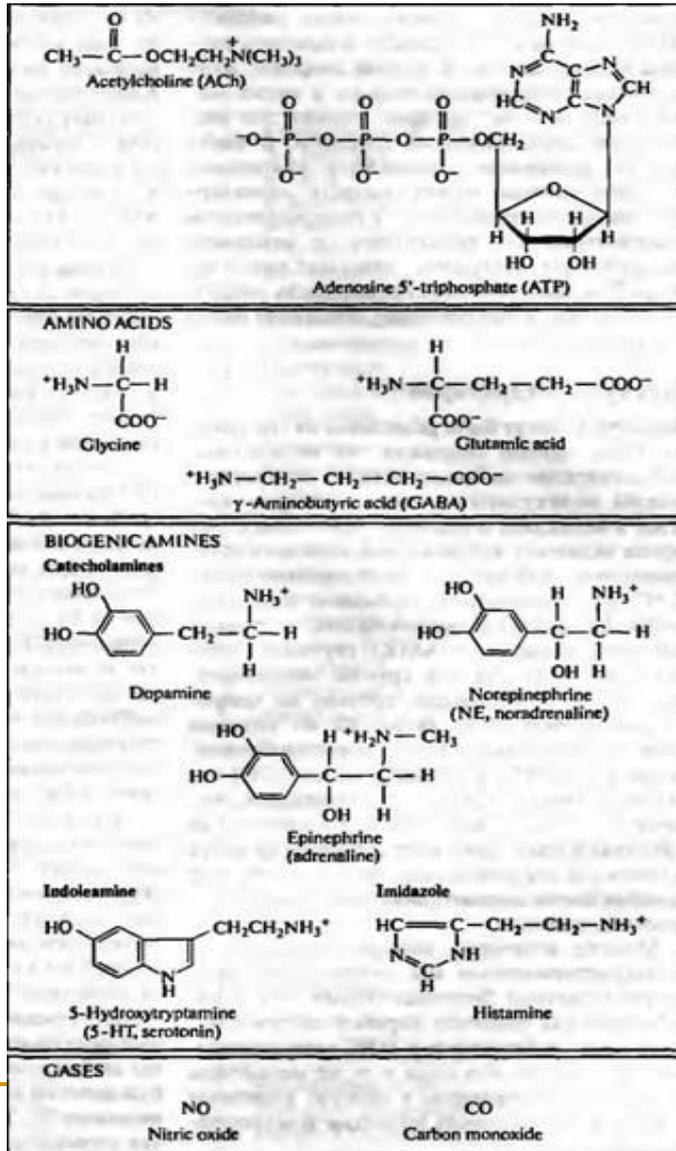
ГАМК

Серотонин

NO

CO

и др.



Пептидные медиаторы

Family	Precursor	Neuropeptide
Opioid	Pro-opiomelanocortin (POMC)	Corticotropin (ACTH) β -Lipotropin α -MSH α -Endorphin β -Endorphin γ -Endorphin
	Pro-enkephalin	Met-enkephalin Leu-enkephalin
	Prodynorphin	α -Neoendorphin β -Neoendorphin Dynorphin A Dynorphin B (rimorphin) Leumorphin
Neurohypophyseal	Provasopressin	Vasopressin Neurophysin II
	Pro-oxytocin	Oxytocin Neurophysin I
Tachykinins	α -Protachykinin A β -Protachykinin A	Substance P Substance P Neurokinin A Neuropeptide K
	γ -Protachykinin A	Substance P Neurokinin A Neuropeptide γ Neurokinin B
	Protachykinin B	Neurokinin B
Bombesin/GRP	Probombesin Pro GRP	Bombesin Gastrin releasing peptide (GRP)
Secretins	—	Secretin
	—	Motilin
	Proglucagon Pro VIP Pro GRF	Glucagon Vasoactive intestinal peptide (VIP) Growth hormone-releasing factor (GRF)
Insulins	Pro-insulin —	Insulin Insulin-like growth factors
Somatostatins	Prosomatostatin	Somatostatin
Gastrins	Progastrin	Gastrin
Neuropeptide Y	Procholecystokinin	Cholecystokinin (CCK)
	Pro NPY Pro PP Pro PYY	Neuropeptide Y (NPY) Pancreatic polypeptide (PP) Peptide YY (PYY)
	Pro CRF Procalcitonin Pro CGRP Proangiotensin Probradykinin Pro TRH — —	Corticotropin-releasing factor (CRF) Calcitonin Calcitonin gene-related peptide (CGRP) Angiotensin Bradykinin Thyrotropin-releasing hormone (TRH) Neurotensin Galanin Luteinizing hormone-releasing hormone

НЕЙРОМОДУЛЯТОРЫ

- Нейромодуляторами могут быть физиологически активные вещества, удовлетворяющие следующим критериям:
 - 1. В отличие от нейромедиаторов, они не должны действовать транссинаптически;
 - 2. Они должны присутствовать в физиологических жидкостях и иметь доступ в достаточных концентрациях к местам, где они оказывают модулирующий эффект;
 - 3. Изменение их эндогенной концентрации должно менять их влияние на нейрональную активность;
 - 4. Должны существовать специфические «места действия», где реализуется их влияние на нейронную активность;
 - 5. Должны быть механизмы инактивации, регулирующие концентрацию и длительность действия этих веществ;
 - 6. При экзогенном введении они должны оказывать такой же эффект, как и эндогенное соединение.
-

2. Нервно-мышечные синапсы

Ультраструктура нейромышечного синапса

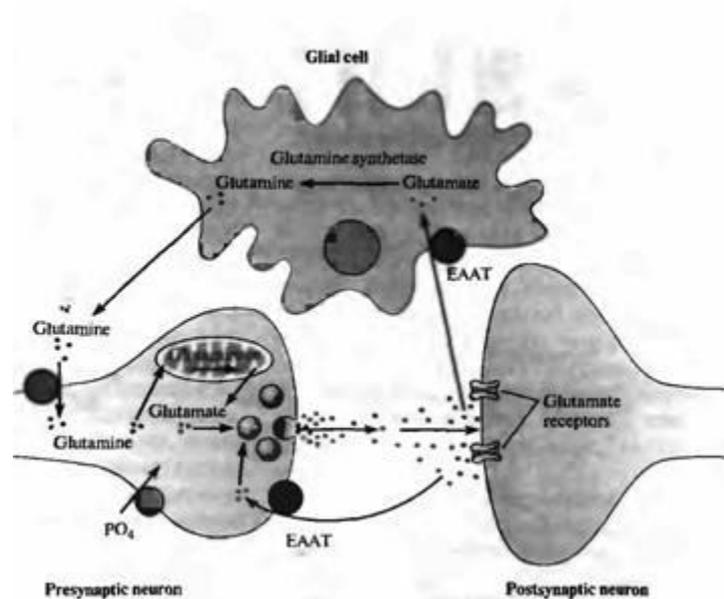
3. Синаптическая передача сигнала в нервной системе и синаптическая пластичность

Метаботропные и ионотропные рецепторы АХ

СИНТЕЗ АХ

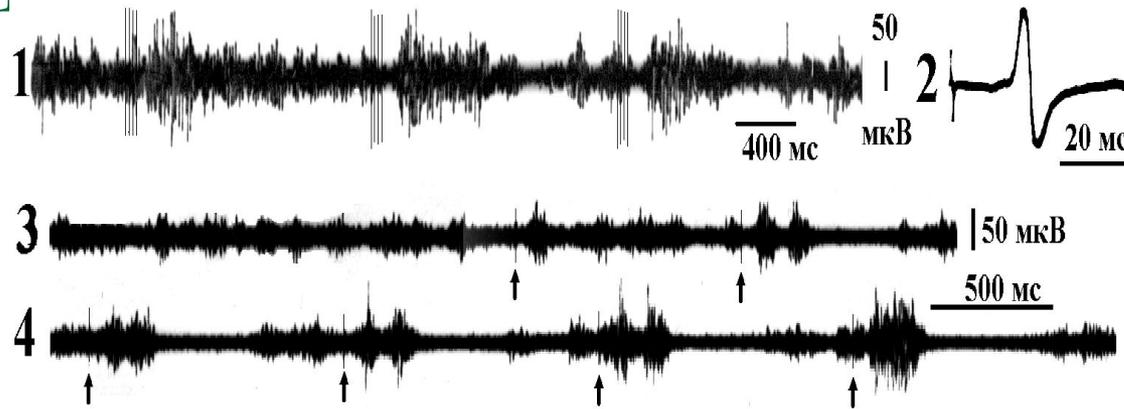
СИНТЕЗ, ХРАНЕНИЕ И РЕЛИЗИНГ НА

СИНТЕЗ, ХРАНЕНИЕ И РЕЛИЗИНГ ГЛУТАМАТА



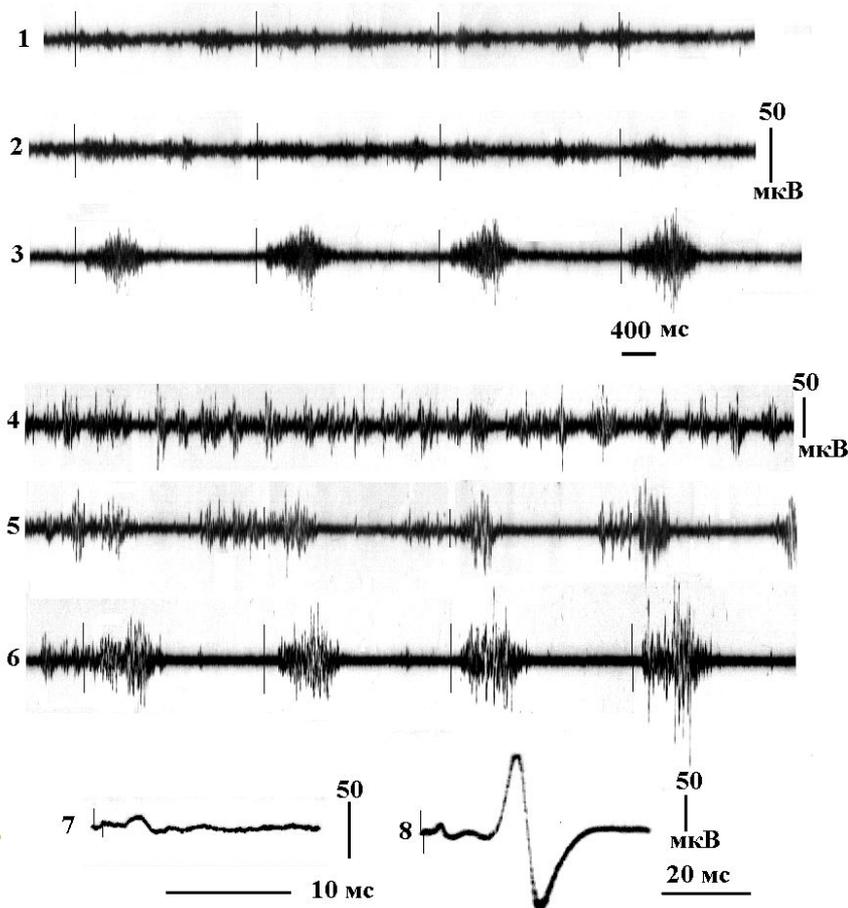
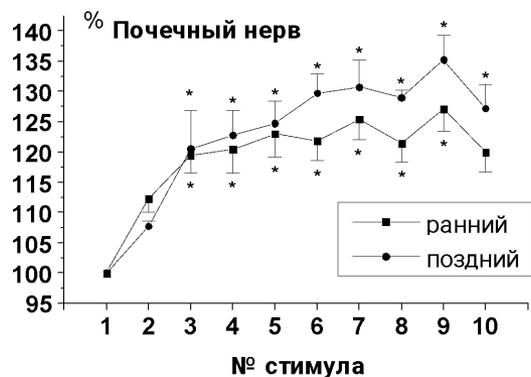
Диффузная передача сигнала в ЦНС

Синаптическая пластичность (взвинчивание, или временная суммация)

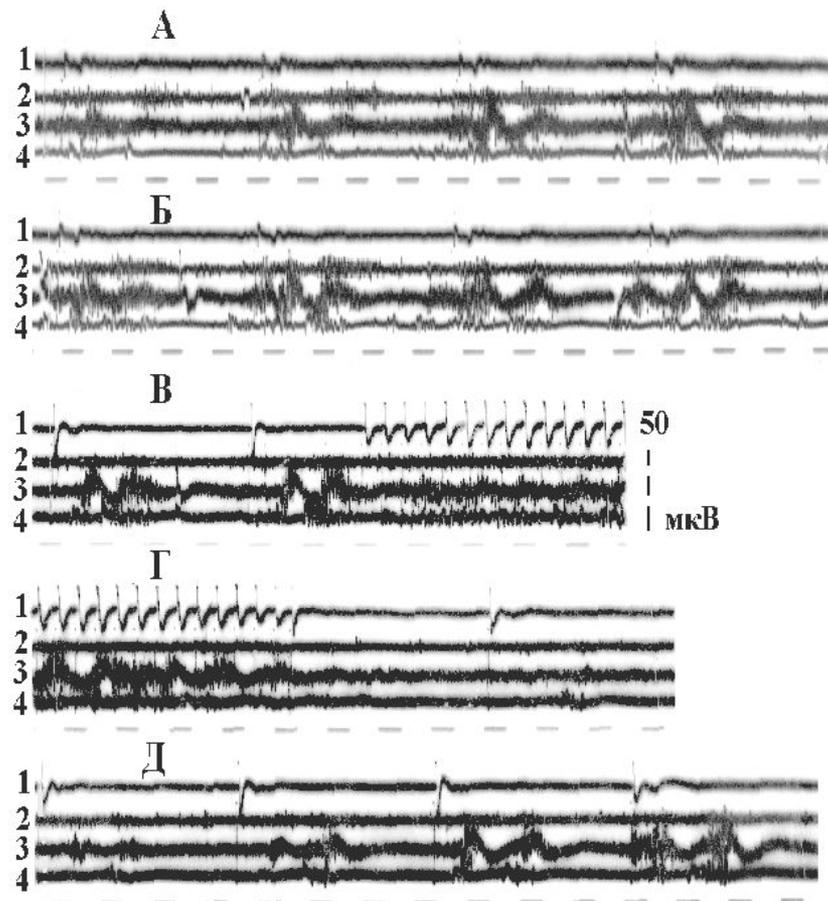


Рефлекторный ответ в краниальном брыжеечном нерве тощей кишки, вызванный стимуляцией одного брыжеечного нерва средней части тонкой кишки (НГ 1, серия из четырех стимулов с частотой 25 Гц, 5 В, 1 раз в 2 с), а также трех соседних брыжеечных нервов (НГ 3 и 4, одиночный стимул, 5 В, 1 раз в с). Данные разных опытов. 2-нейрограмма потенциалов С-волокон в стимулируемом нерве (к записи 1); расстояние между электродами 9 мм. Стрелки на НГ 3 и 4 – момент нанесения стимулов.

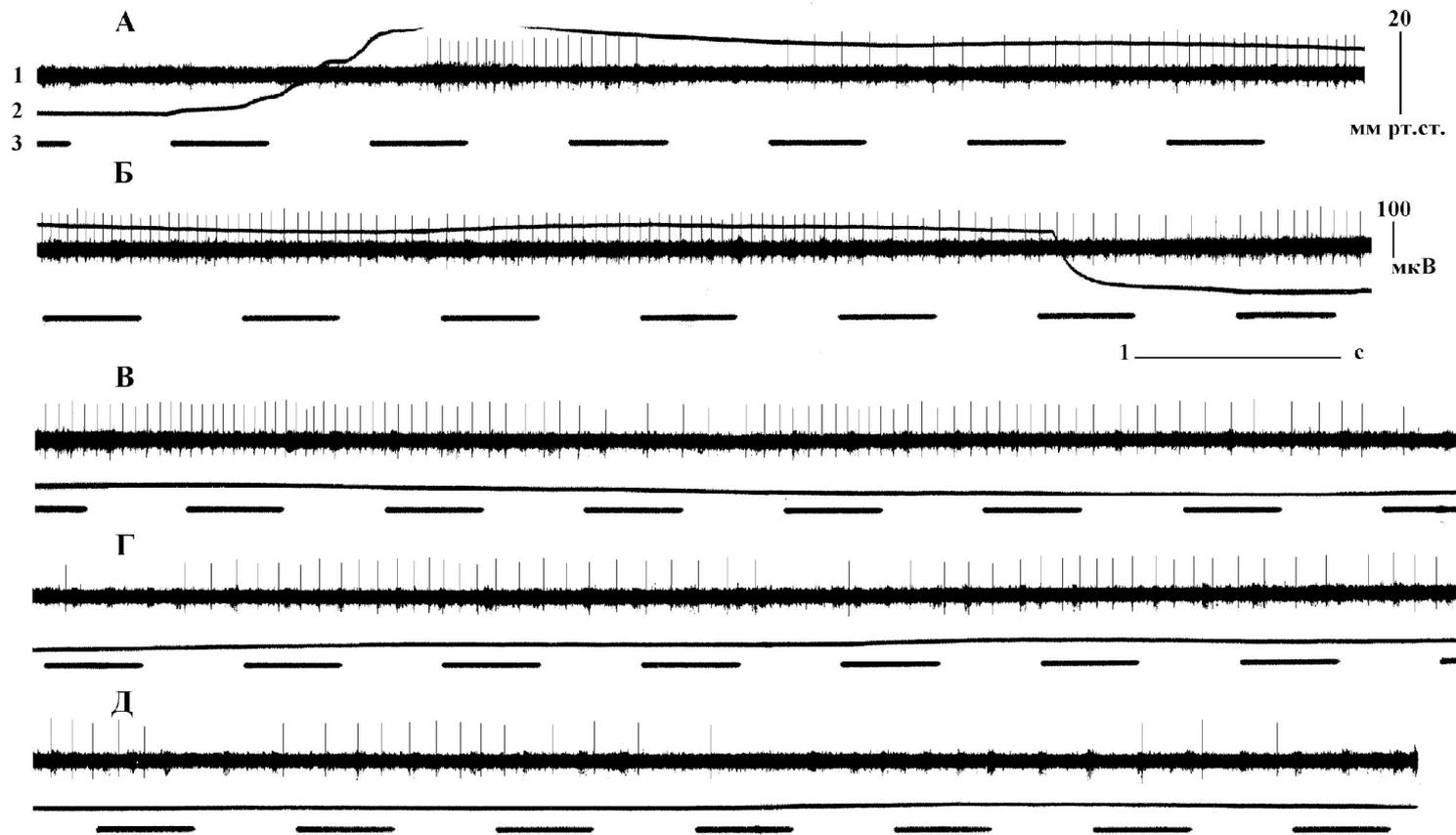
Потенциация при пространственной суммации



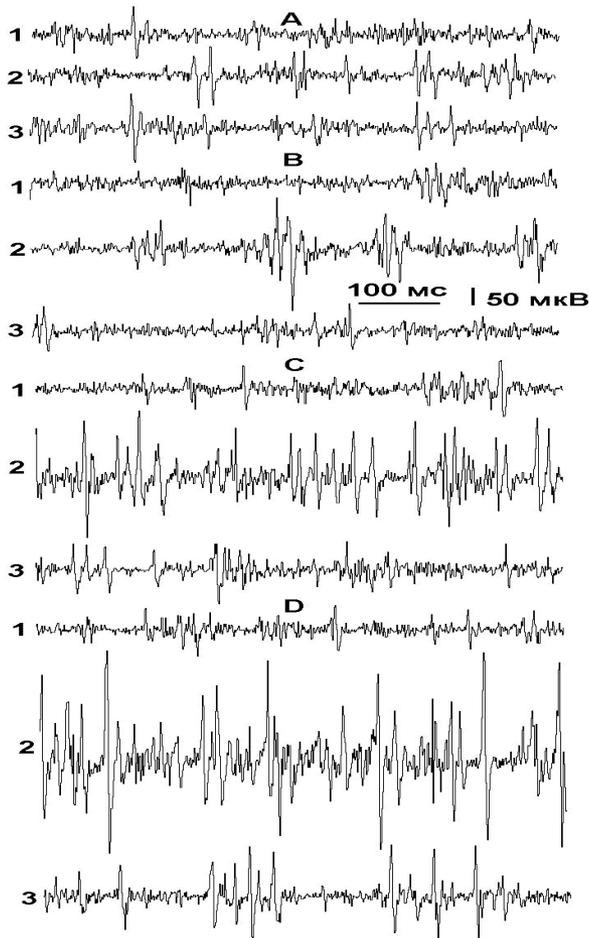
Синаптическая пластичность: депрессия



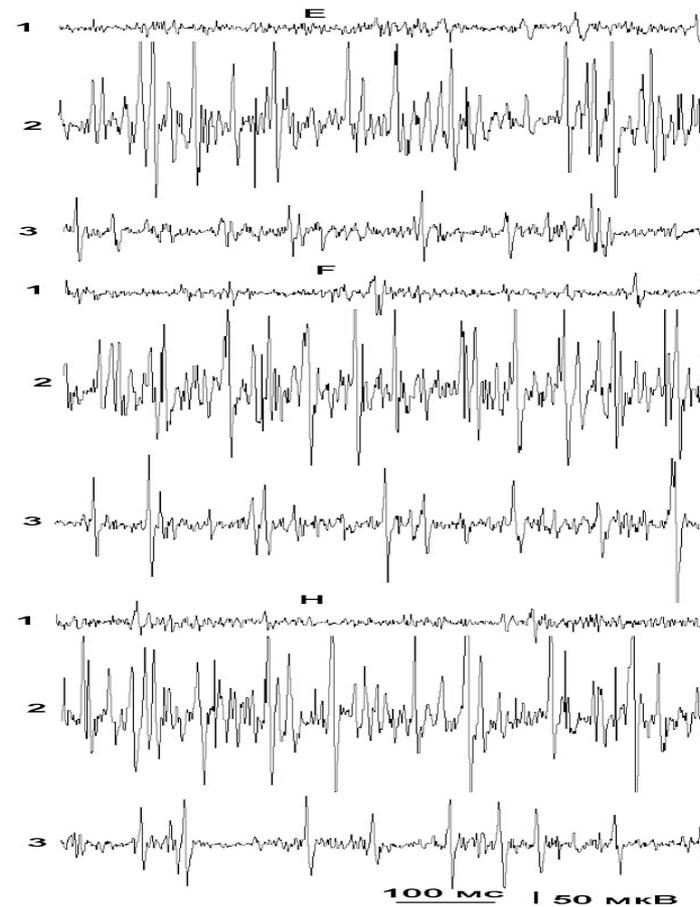
Синаптическая пластичность рекрутирование молчащих нейронов спинного мозга



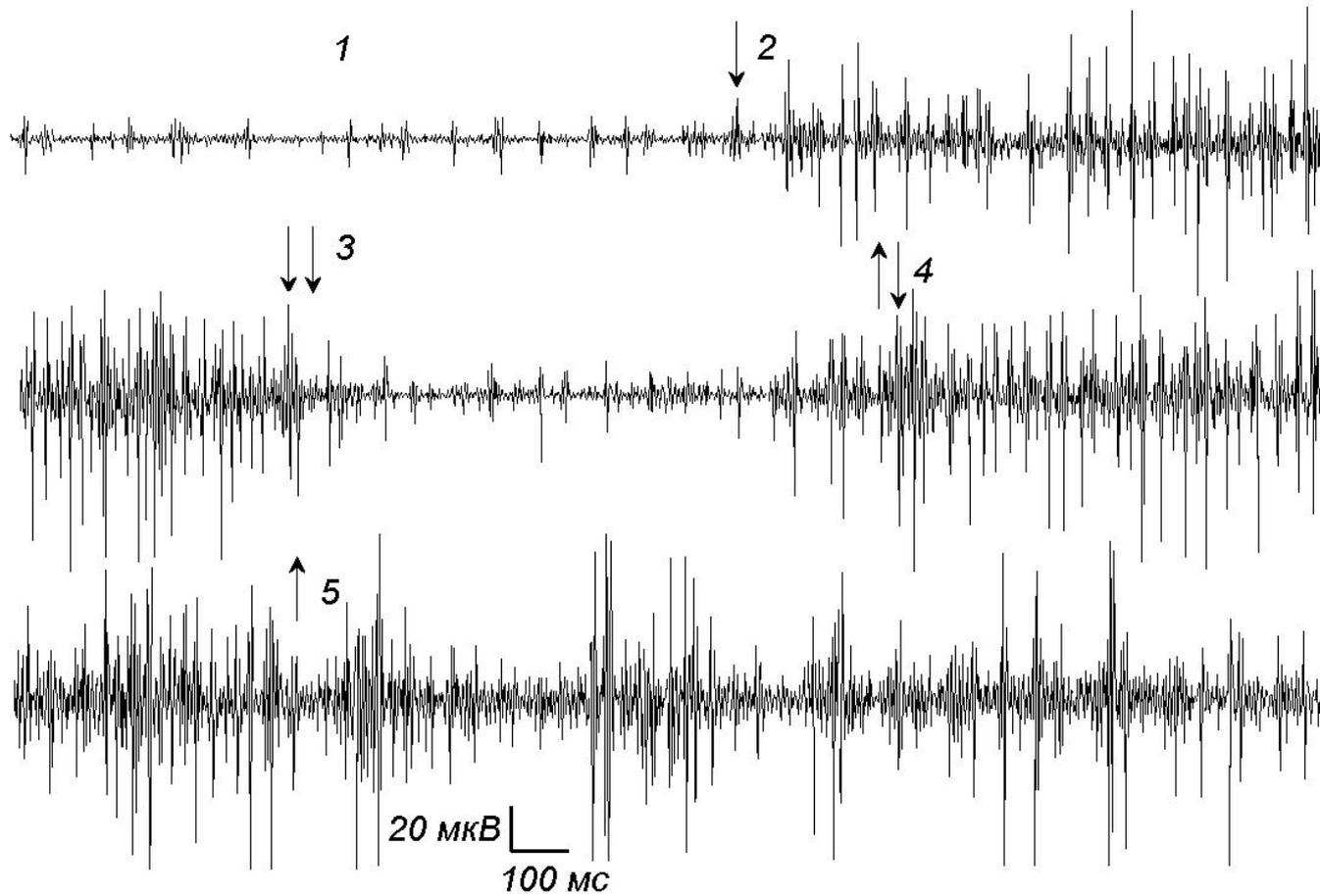
Потенциация ответов на тетанизацию афферентов кишки



A – 0,1 Гц;
B – 0,2 Гц;
C – 0,5 Гц;
D – 1 Гц;
E – 5 Гц;
F – 10 Гц;
H 2 – 20 Гц;
1 - фон; 2 – во
время
стимуляции; 3 –
через 2 с после
выключения
стимула

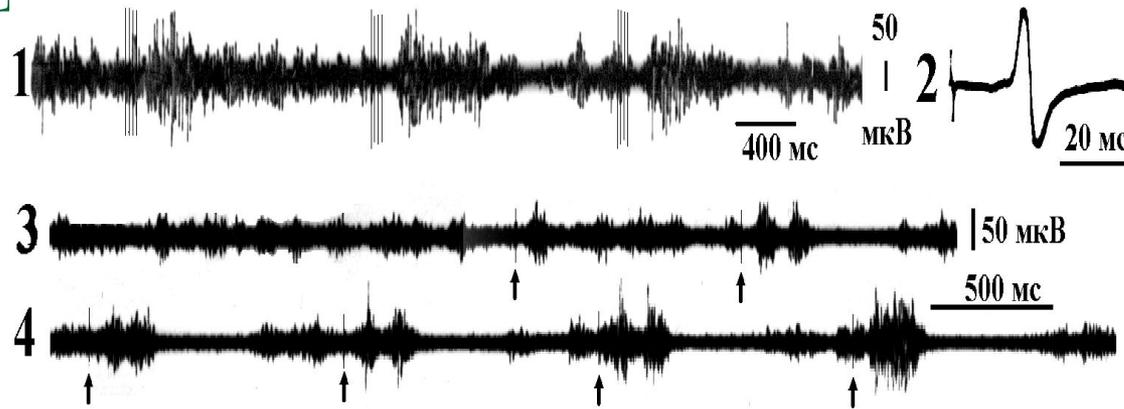


Торможение в спинном мозге (доцент С.А.Руткевич)



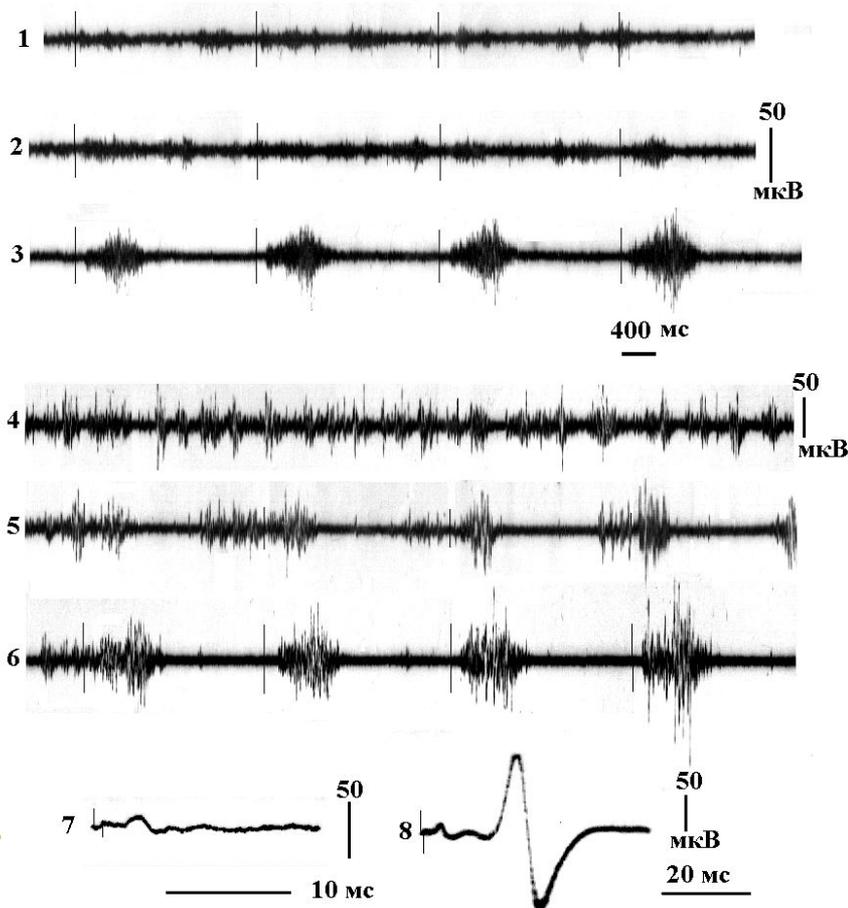
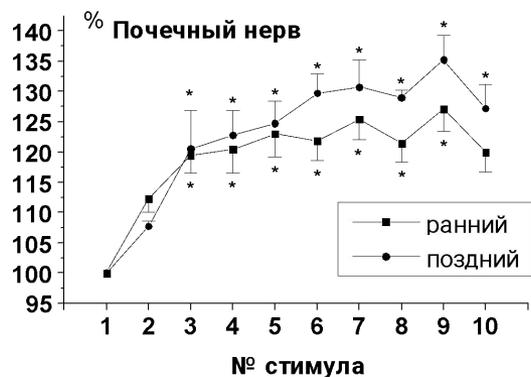
Дополнения

Синаптическая пластичность (взвинчивание, или временная суммация)

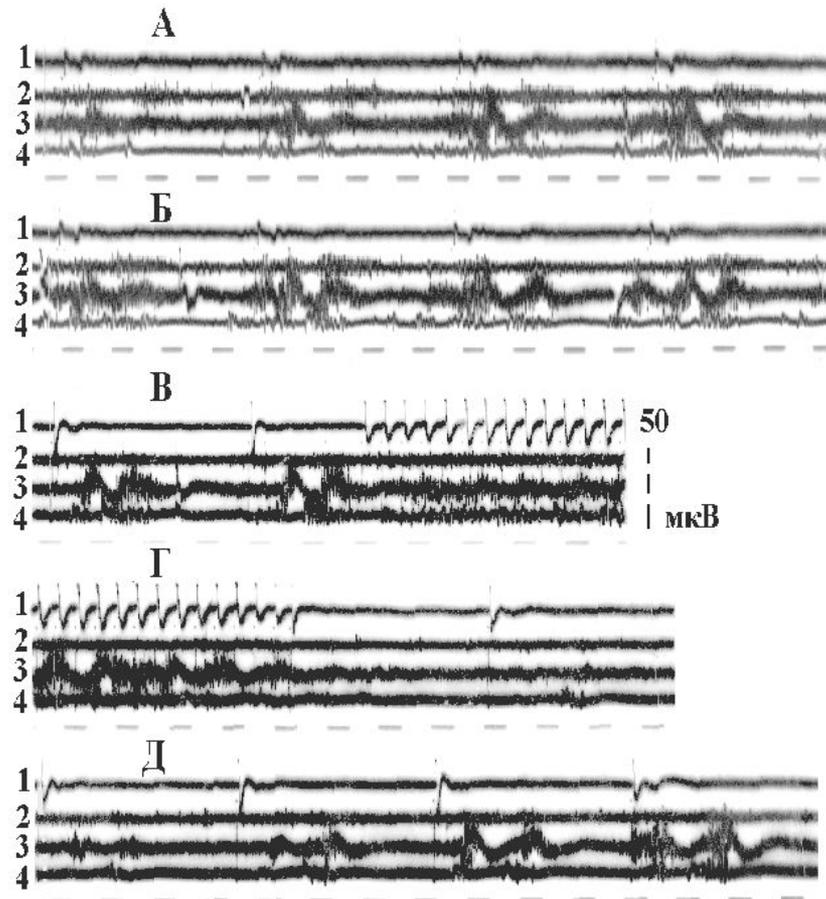


Рефлекторный ответ в краниальном брыжеечном нерве тощей кишки, вызванный стимуляцией одного брыжеечного нерва средней части тонкой кишки (НГ 1, серия из четырех стимулов с частотой 25 Гц, 5 В, 1 раз в 2 с), а также трех соседних брыжеечных нервов (НГ 3 и 4, одиночный стимул, 5 В, 1 раз в с). Данные разных опытов. 2-нейрограмма потенциалов С-волокон в стимулируемом нерве (к записи 1); расстояние между электродами 9 мм. Стрелки на НГ 3 и 4 – момент нанесения стимулов.

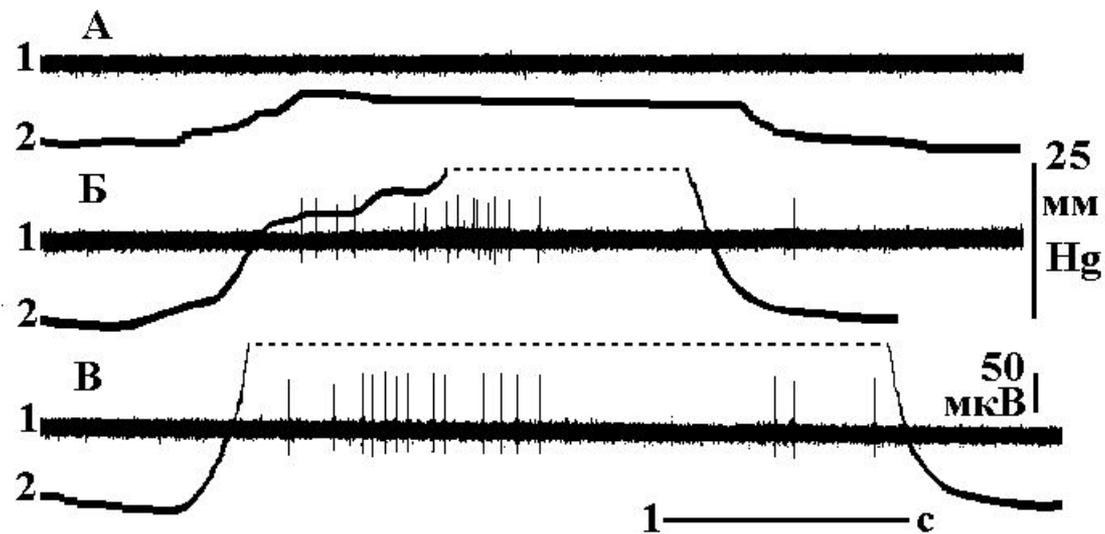
Потенциация при пространственной суммации



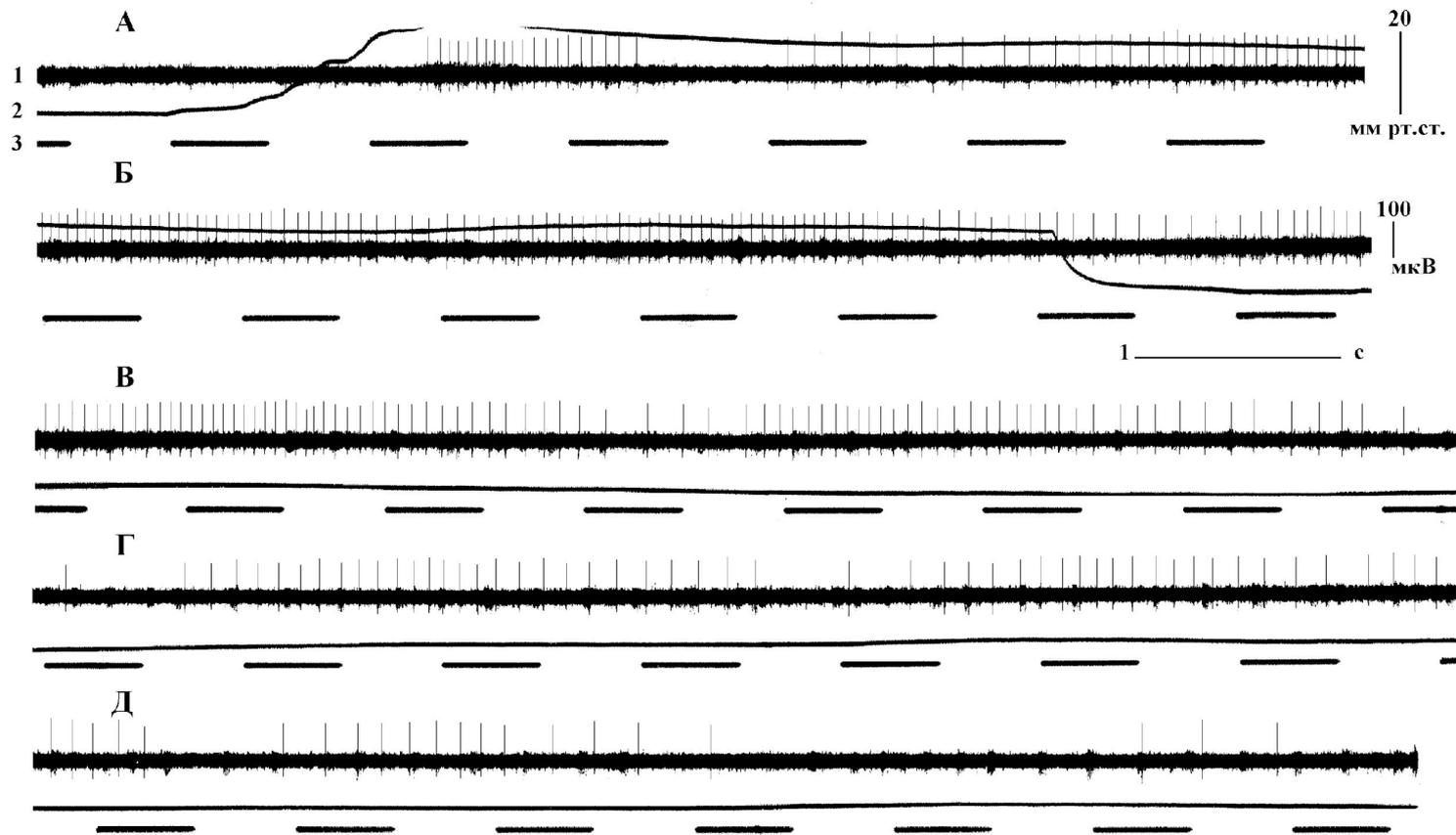
Синаптическая пластичность: депрессия



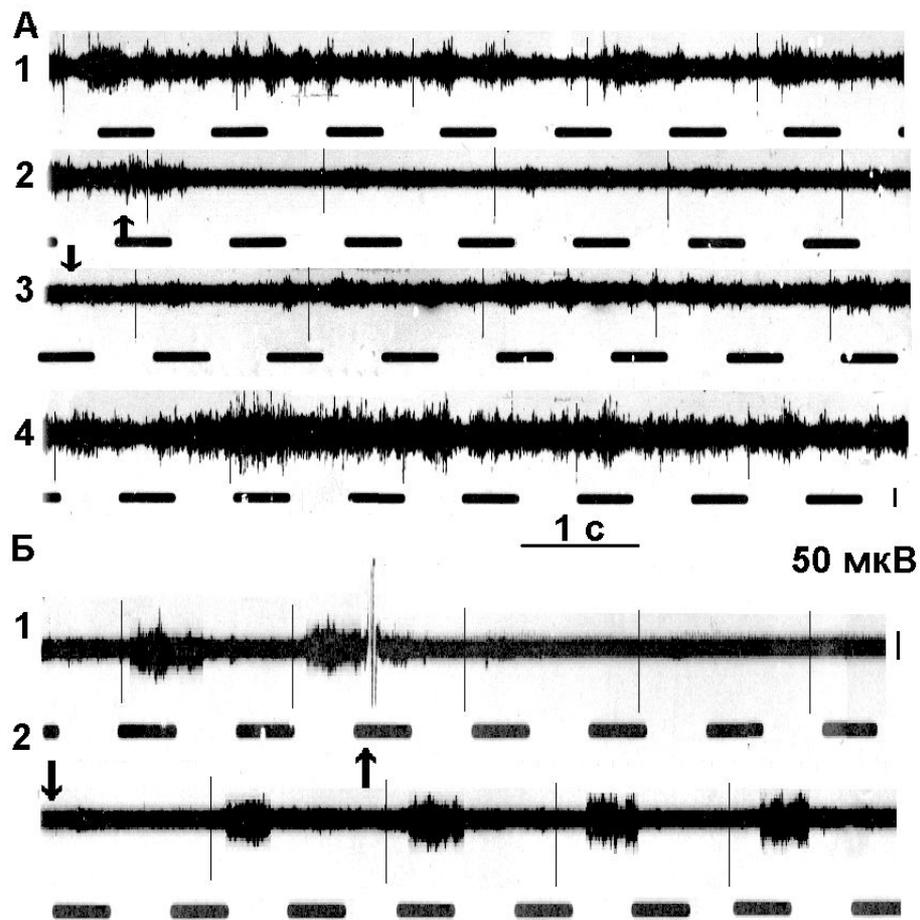
Синаптическая пластичность рекрутирование молчащих нейронов



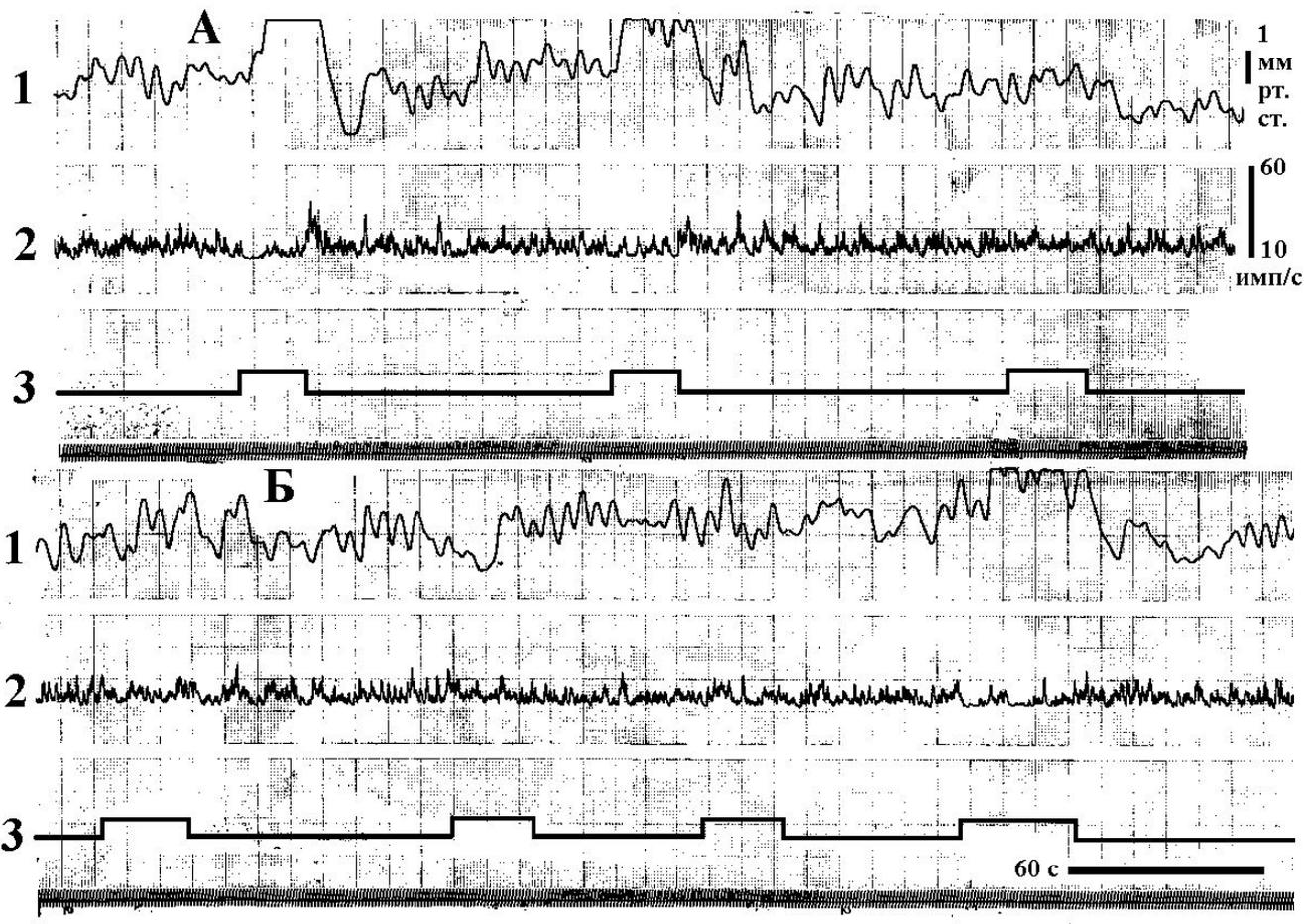
Синаптическая пластичность рекрутирование молчащих нейронов



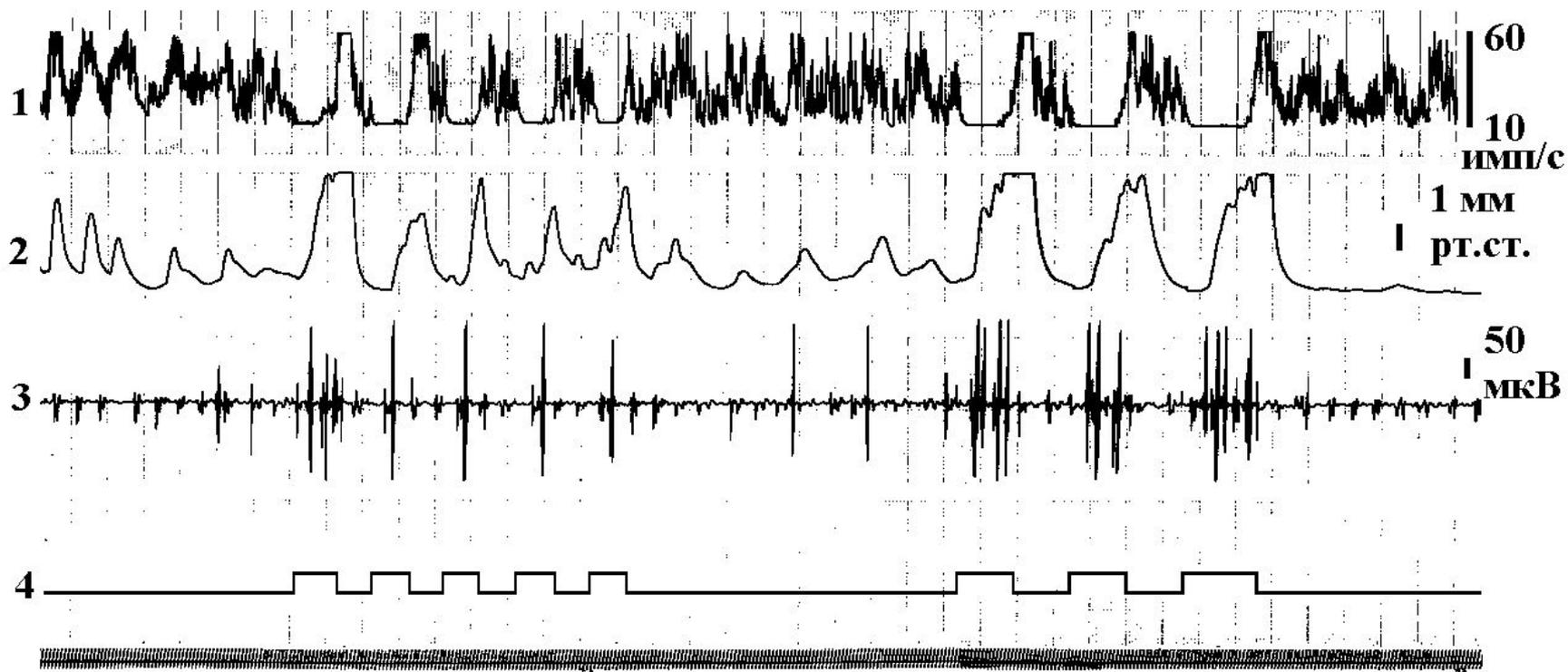
Торможение ответов из ЖС



Торможение ответов из ЖС



Управление движениями кишки из ЖС



NO как несинаптический медиатор

С.А. Поленов указал, что NO не совсем удовлетворяет требованиям, предъявляемым классической нейрофизиологией к «претендентам в медиаторы».

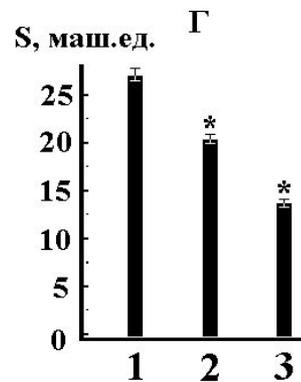
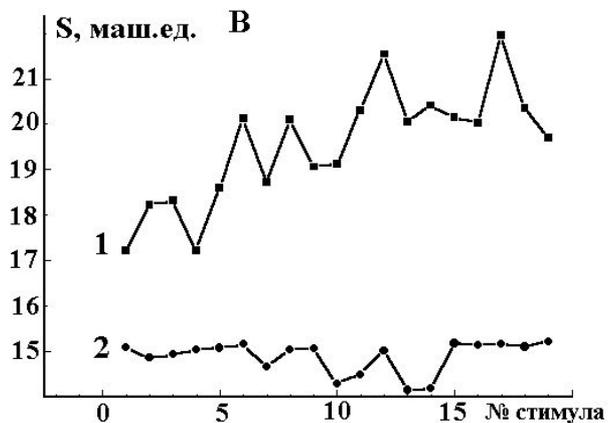
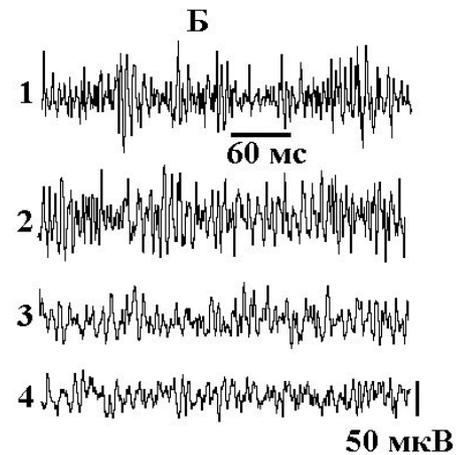
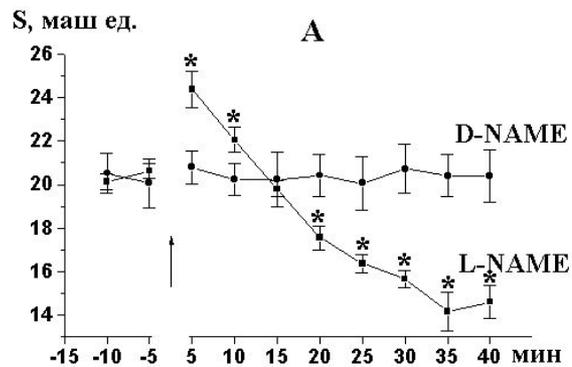
- Он не хранится в везикулах,
- не имеет специфических рецепторов на мембране и достигает мишеней путем простой диффузии.

-

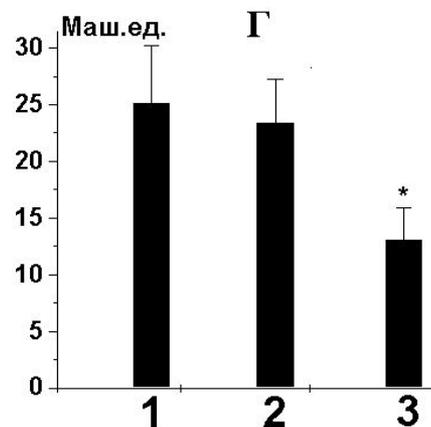
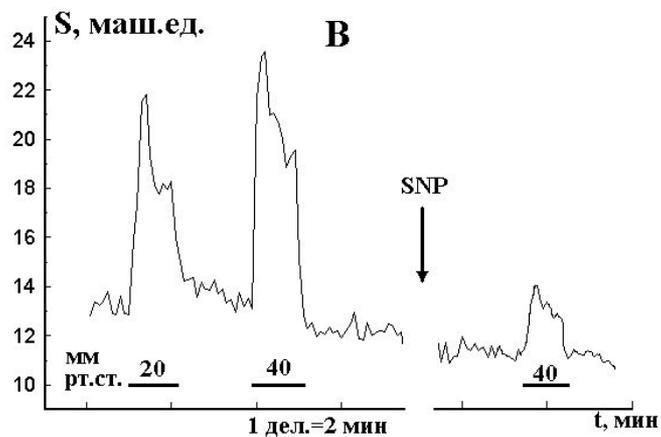
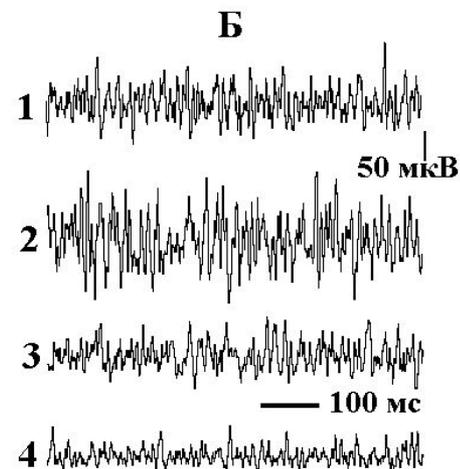
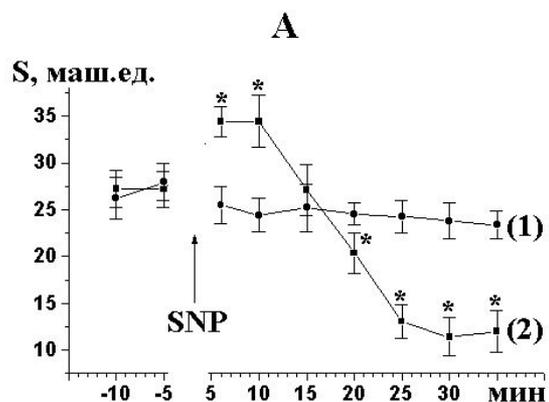
Что позволяет относить монооксид азота к новому классу «газообразных» нейротрансмиттеров, в который входит также монооксид углерода и возможно, сероводород?

- NO присущи 5 свойств, характеризующих нейротрансмиттеры:
 - 1) наличие в нейронах специфического субстрата и синтезирующего фермента;
 - 2) способность высвобождаться из терминалей в ответ на нервные импульсы;
 - 3) способность воспроизводить эффект нервной стимуляции;
 - 4) возможность блокирования эффекта нервной стимуляции путем блокады синтезирующего NO фермента;
 - 5) наличие механизмов деградации (инактивации NO за счет супероксида и гемоглобина).
-

NO как несинаптический медиатор



Экстрасинаптические рецепторы





Спасибо за внимание!