

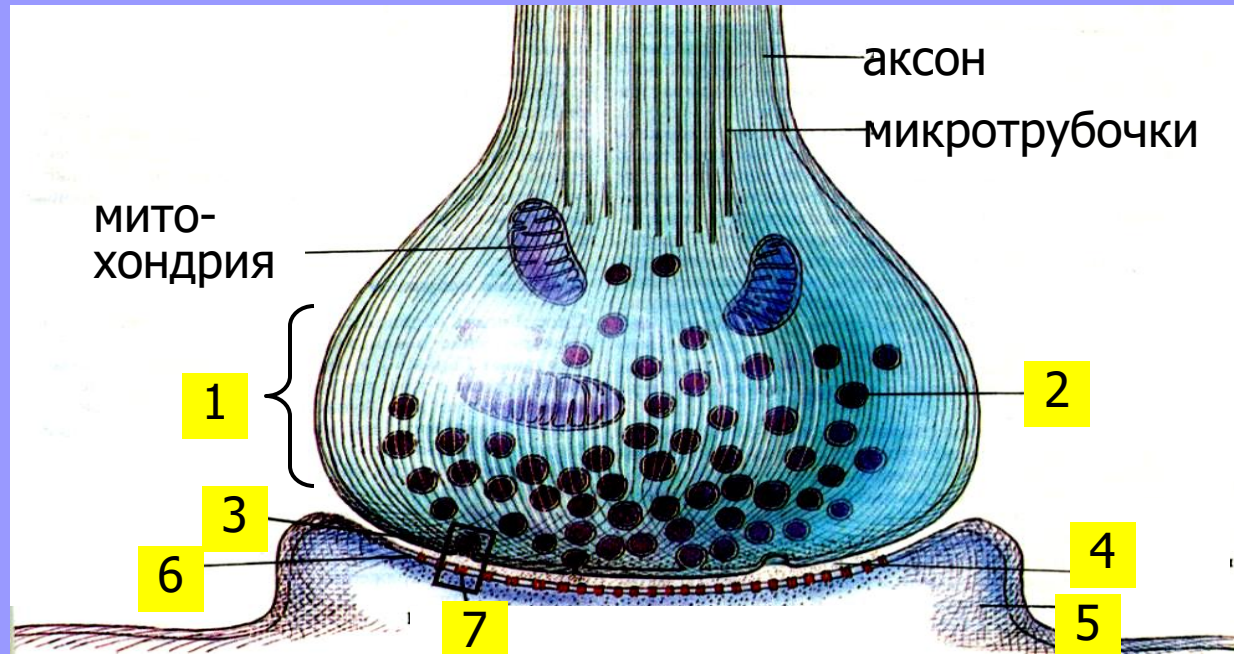
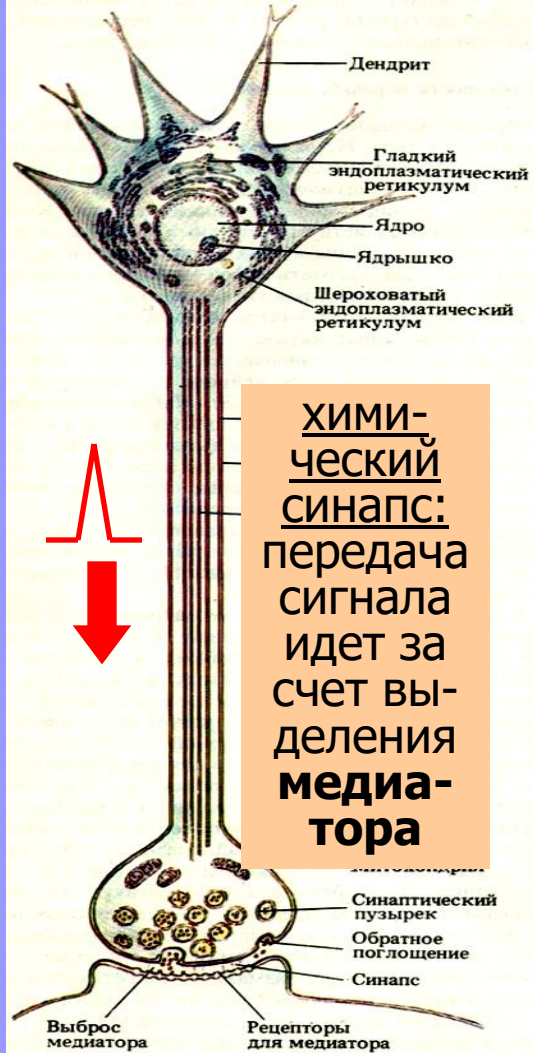
A detailed 3D illustration of a chemical synapse. It shows a presynaptic terminal (left) containing numerous green spherical vesicles. The terminal is connected to a postsynaptic terminal (right) by a narrow gap (synaptic cleft). The presynaptic terminal is colored in shades of purple and blue, while the postsynaptic terminal is more translucent and blue. The background is dark and textured.

Физиология ЦНС.

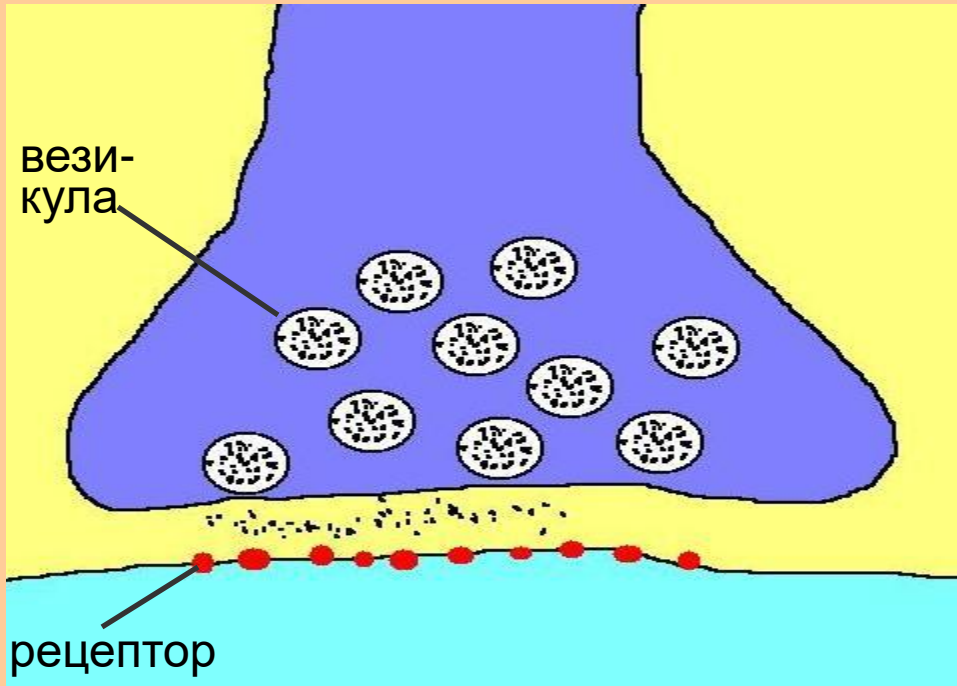
Лектор: профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, д.б.н. **Дубынин Вячеслав Альбертович**

Лекция 4. Химический синапс. Жизненный цикл медиатора: синтез, выброс в синаптическую щель, взаимодействие с рецепторами, инактивация. Постсинаптические потенциалы и запуск ПД. Вторичные посредники. Агонисты и антагонисты.

СТРОЕНИЕ СИНАПСА



1 – пресинаптическое окончание аксона; 2 – пузырьки-везикулы с медиатором; 3 – пресинаптическая мембрана; 4 – синаптическая щель; 5 – постсинаптическая клетка; 6 – постсинаптическая мембрана; 7 – белки-рецепторы постсин. мембраны



Синапсы бывают:
центральные;
нервно-мышечные;
вегетативные и др.

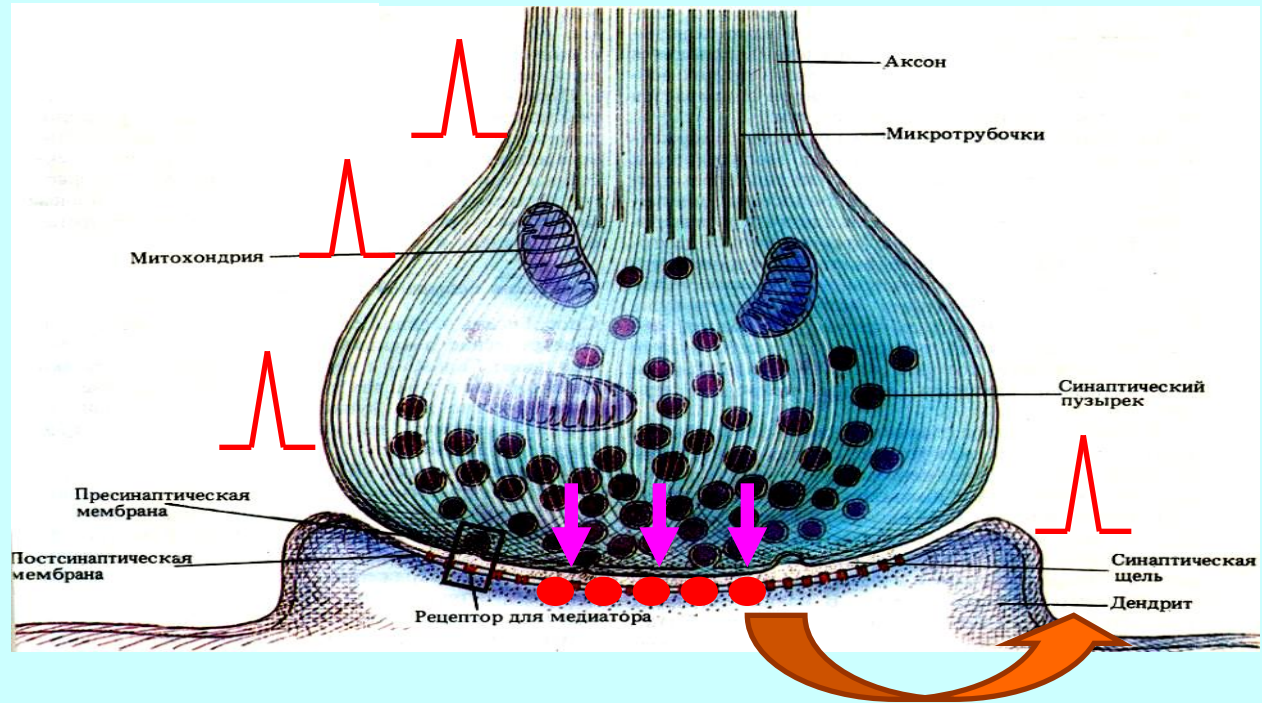
Центральные синапсы:
чаще аксо-дендритные и
аксо-соматические;
реже дендро-дендритные,
аксо-аксональные и т.п.

В пресинаптическом окончании – тысячи (десятки тысяч) везикул стандартного размера (20-60 нм в разных синапсах).

Диаметр центрального синапса – 1-2 мкм; ширина синаптической щели – 20-30 нм.
Периферические синапсы гораздо крупнее.

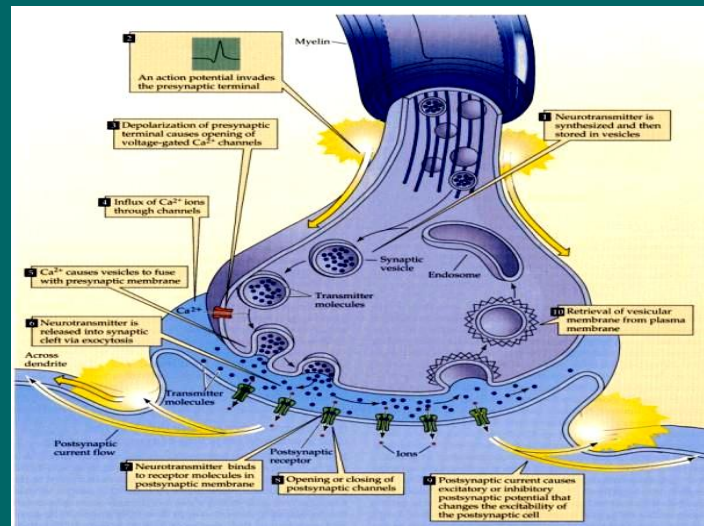
Основные стадии передачи сигнала в синапсе:

1. ПД запускает движение везикул и выброс медиатора в синаптическую щель.
2. Медиатор влияет на постсинаптическую белки-рецепторы.
3. Рецепторы вызывают возбуждение либо торможение следующей клетки (возбуждение может вести к генерации ПД; торможение мешает возникновению ПД, затрудняет либо блокирует проведение сигнала).



Главное «действующее лицо» в синаптической передаче – медиатор.

Медиатор проходит в синапсе полный «жизненный цикл», включающий 4 этапа:

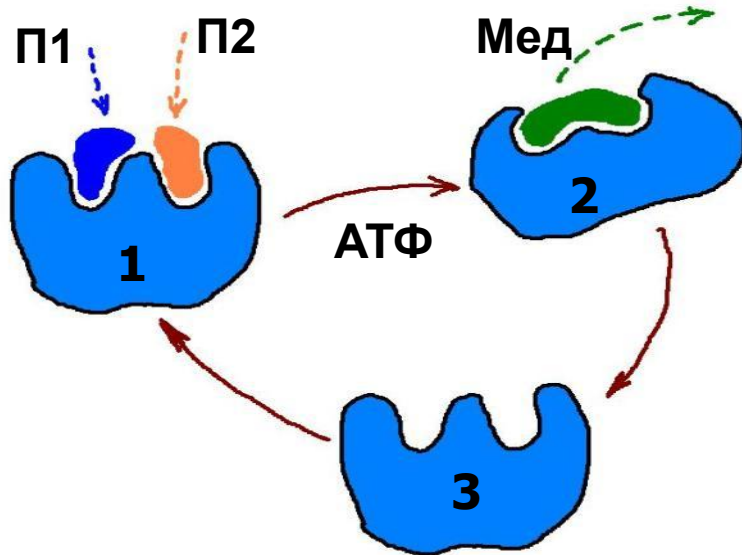


синтез и накопление в пресинаптическом окончании;
выброс в синаптическую щель при появлении ПД;
действие на рецепторы постсинаптической мембраны (запуск возбуждения или торможения постсинаптической клетки);
инактивация (прекращение действия медиатора на рецептор).

Для СИНТЕЗА необходимы:

- (1) вещество-предшественник (или несколько веществ);
(2) белок-фермент (или несколько ферментов); (3) АТФ.

Синтез происходит в соме либо в пресинаптическом окончании.

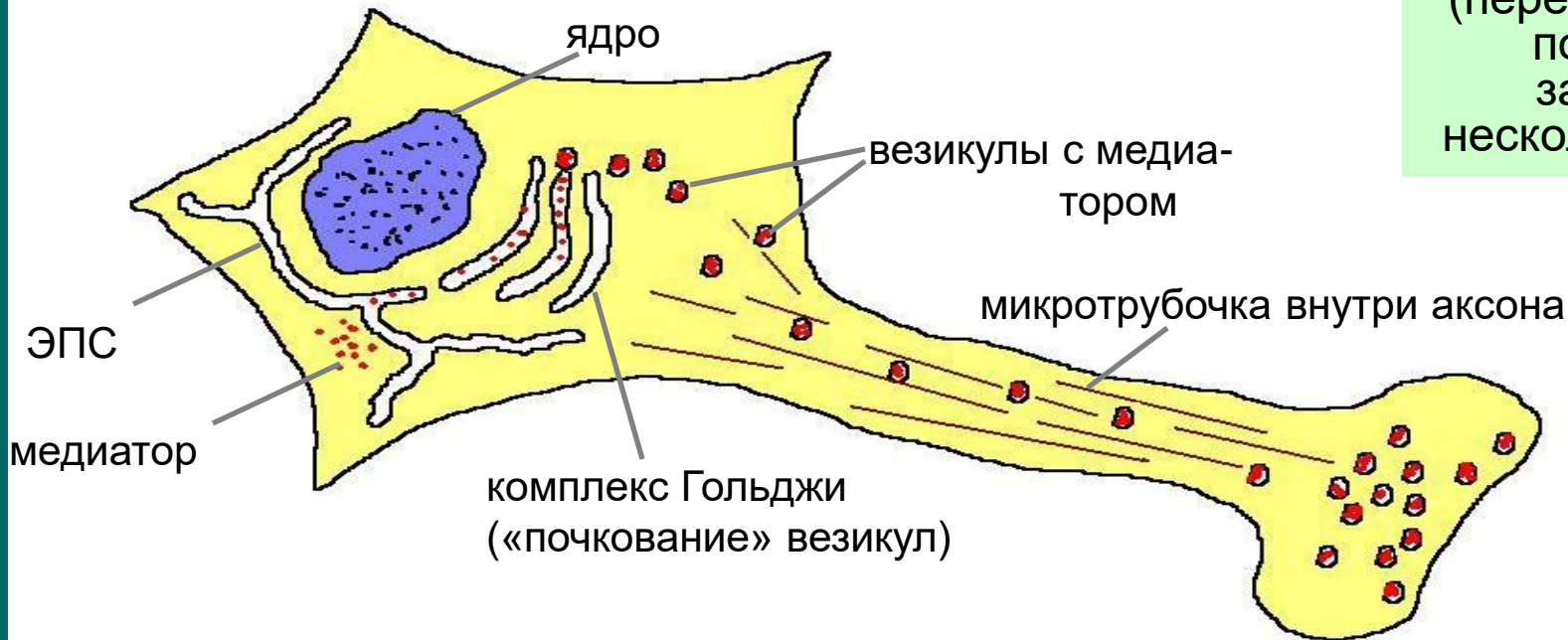


1. Фермент, управляющий синтезом медиатора, присоединил два вещества-предшественника (П1, П2).
2. Фермент (обычно – с затратой энергии АТФ) изменил свою конфигурацию, соединив П1 и П2 в новую молекулу медиатора (Мед).
3. Высвобождение медиатора и возврат фермента в исходное состояние.

Если синтез идет в соме, то далее:

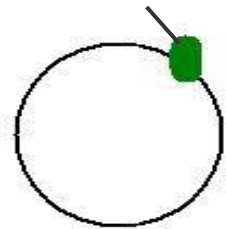
- (а) ЭПС переносит медиатор в комплекс Гольджи;
- (б) комплекс Гольджи образует везикулы с медиатором;
- (в) везикулы по аксону (с опорой на белковые микротрубочки-«рельсы») переносятся в пресинаптическое окончание, где и накапливаются.

Эволюционно это более древний вариант; есть риск остаться без медиатора в случае интенсивной работы синапса (перенос везикул по аксону занимает несколько часов).

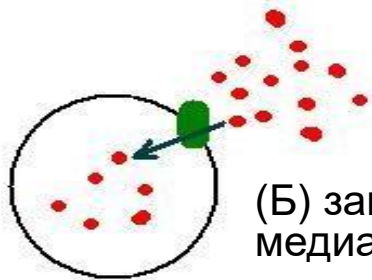


Если синтез идет прямо в пресинаптическом окончании, то далее медиатор «загружается» в пустые везикулы (с помощью особых белков-насосов).

Комплекс Гольджи в этом случае поставляет пустые везикулы (1); значительная часть пустых везикул отделяется от пресинаптической мембраны (2) после выброса медиатора (3).

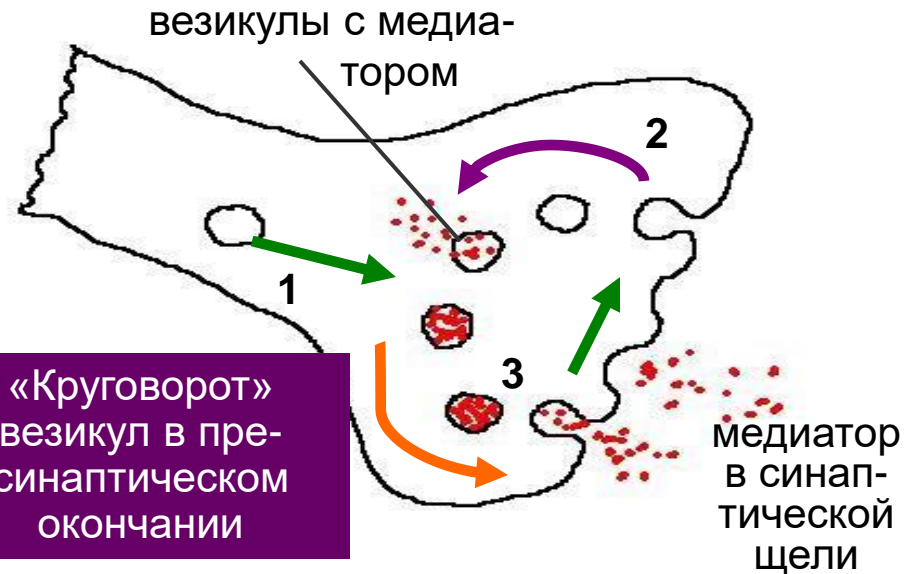
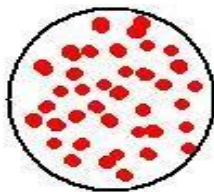



(А) пустая везикула





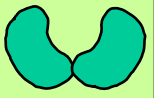
(Б) загрузка медиатора

(В) везикула заполнена (5-10 тыс. молекул)

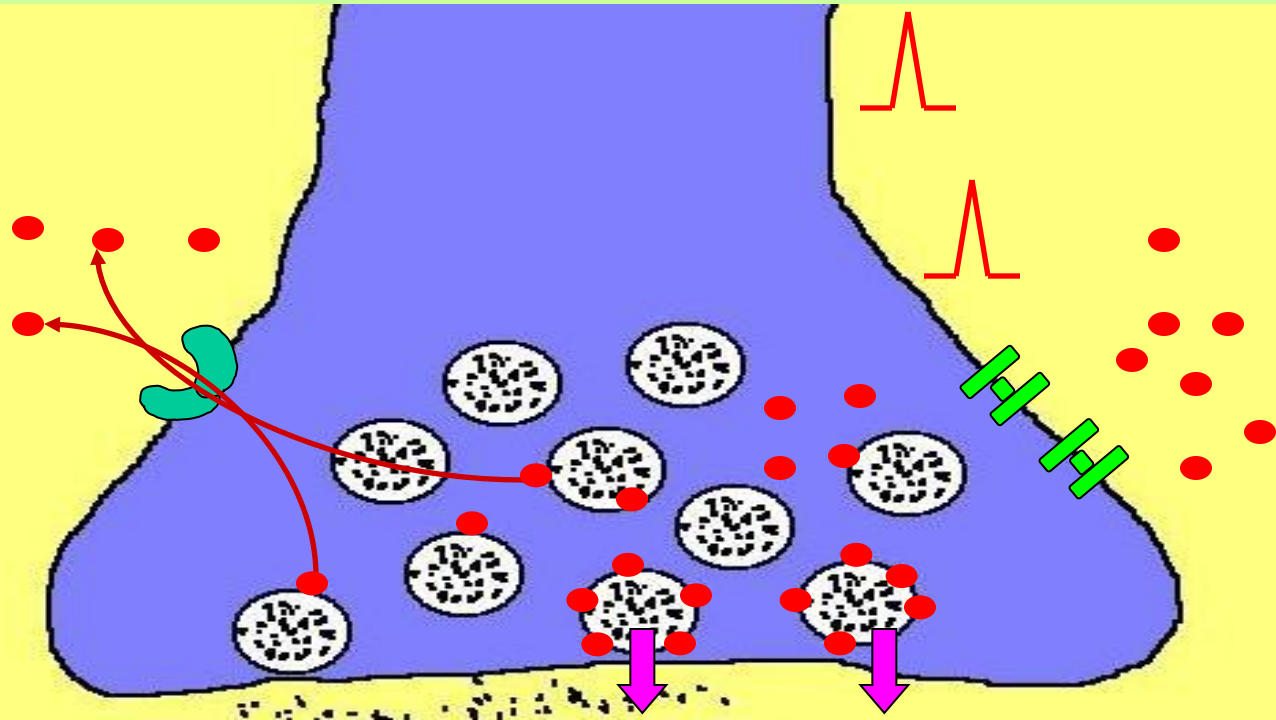


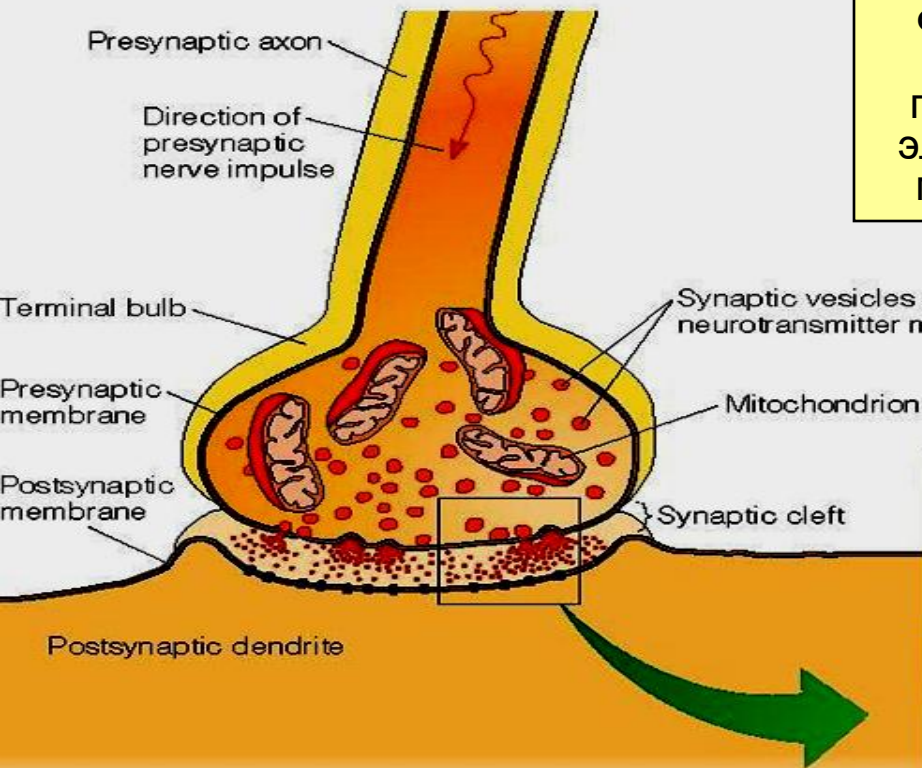
Выброс (экзоцитоз) медиатора в синаптическую щель происходит после появления ПД, который вызывает открывание электрочувствительных Ca^{2+} -каналов (примерно на 2-3 мс). 

В результате в пресинаптическое окончание успевает войти несколько сот ионов Ca^{2+} , которые активируют белки, запускающие экзоцитоз. Для экзоцитоза  одной везикулы требуется несколько (не < 5-х) ионов Ca^{2+} .

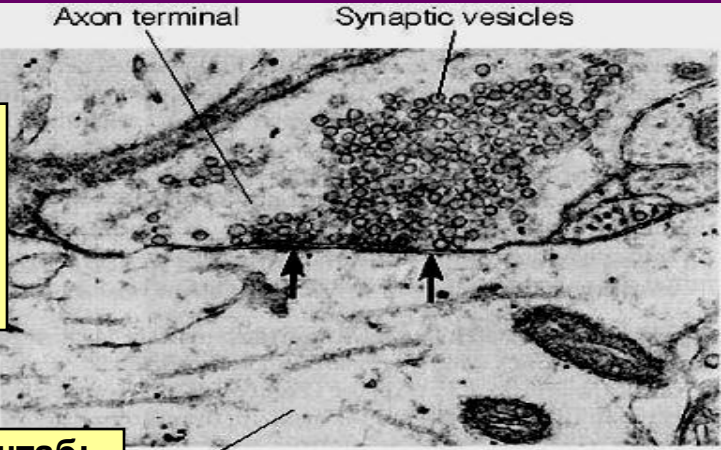
Особые белки-насосы быстро удаляют Ca^{2+} из пресинаптического окончания (как в случае клеток сердца), иначе выброс медиатора не прекратится. 

Приход одного ПД в среднем вызывает выброс содержимого примерно 50 везикул.

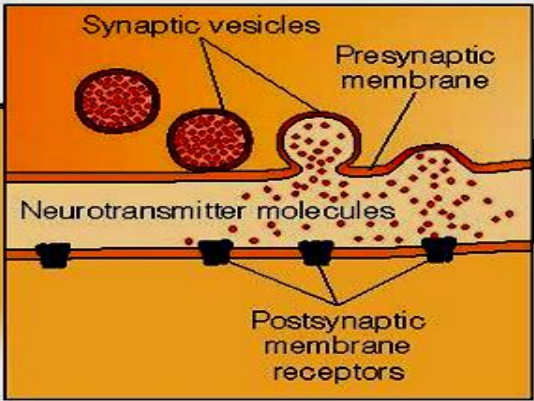




Фото, полученное при помощи электронного микроскопа



масштаб: 500 нм



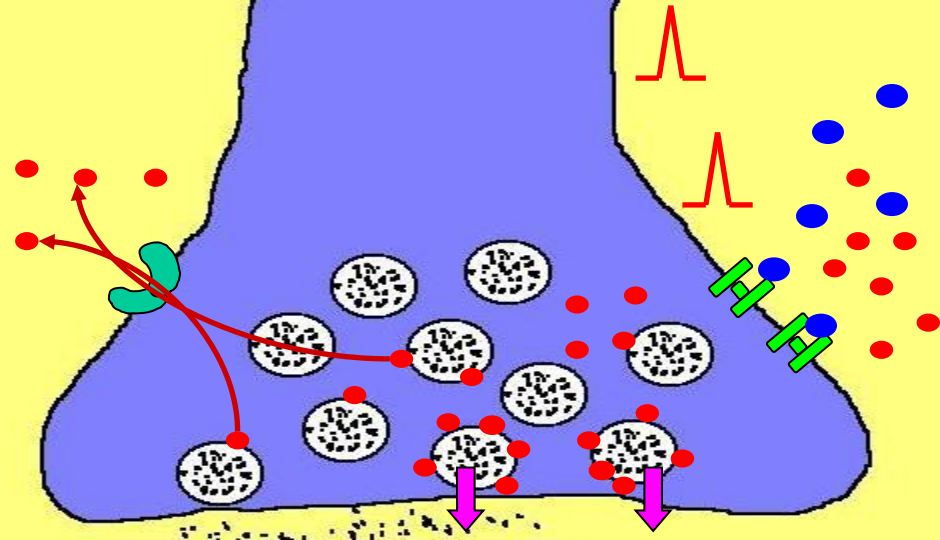
синаптическая щель

Еще одно изображение синаптического контакта (обратите внимание на митохондрии, которые производят АТФ, необходимую для работы синапса).

Несколько дополнений:

Увеличение концентрации Ca^{2+} в межклеточной среде ведет к его более активному входу в пресинаптическое окончание и росту выброса медиатора. CaCl_2 (хлорид кальция) – мягкий стимулятор работы нервных и мышечных клеток, сердца.

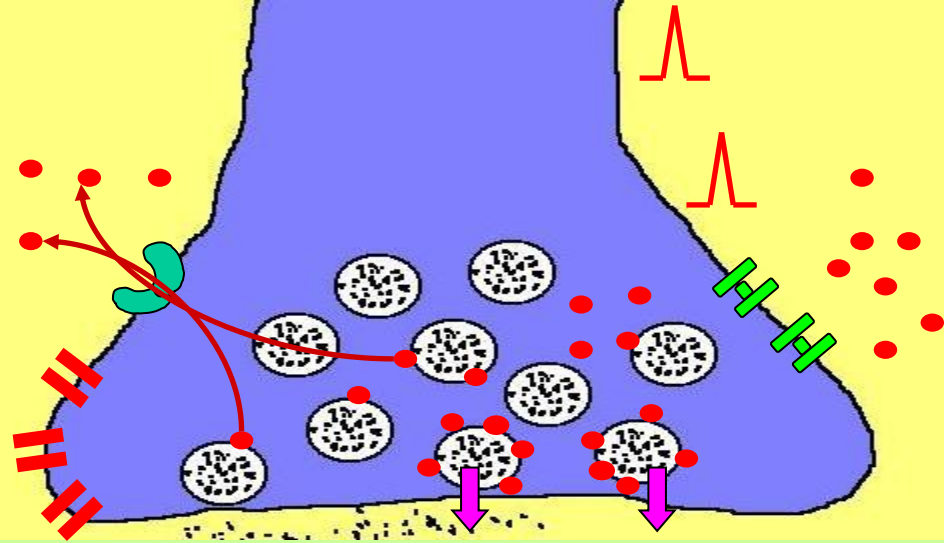
Ионы Mg^{2+} мешают ионам Ca^{2+} проникать в пресинаптическое окончание. Добавка Mg^{2+} в среду ведет к снижению входа Ca^{2+} и падению выброса медиатора. Mg^{2+} блокирует Ca^{2+} -каналы, MgSO_4 (магnezия) тормозит работу синапсов и сердца, снижает тонус сосудов.



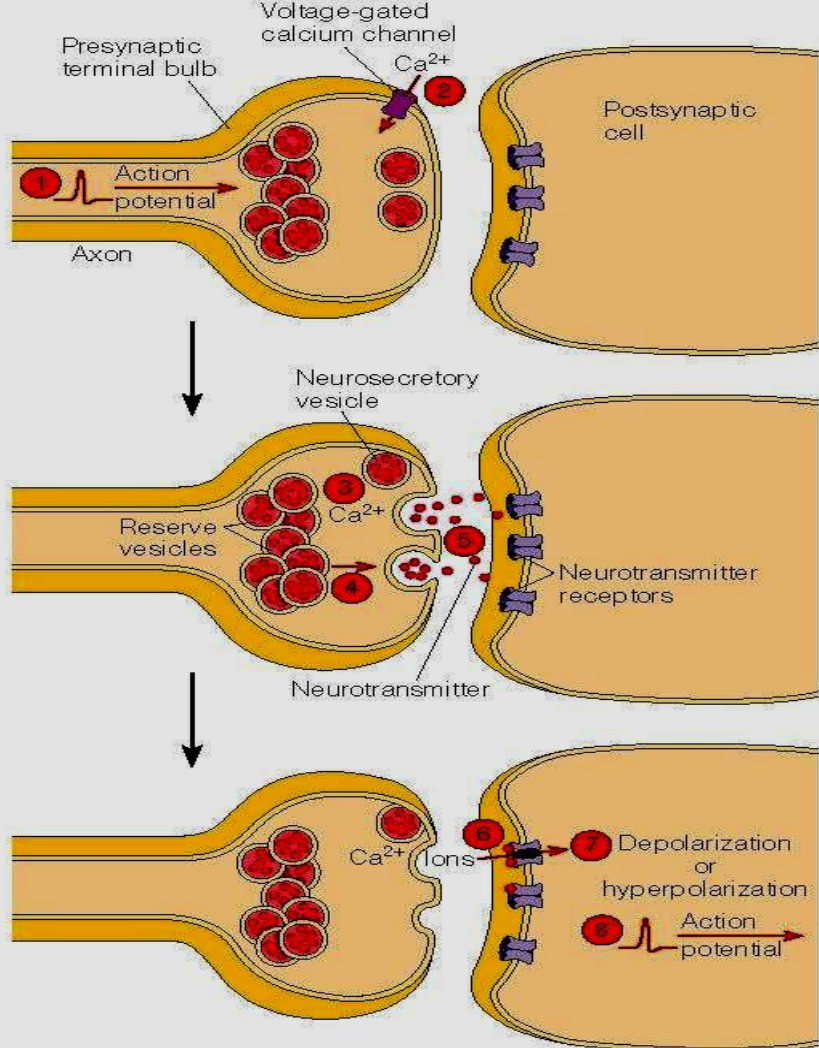
Бактерия ботулизма – почвенная, анаэробная (не выносит O_2). Ее токсин блокирует белки, отвечающие за экзоцитоз; отравление (если бактерия оказалась в консервах) ведет к слепоте, параличам и смерти. Вместе с тем, БОТОКС используют в клинике и косметологии (блокада нервно-мышечных синапсов, снятие спазма мышц).

Каракурт «черная вдова»: токсин представляет собой белок, схожий с постоянно открытым Ca^{2+} -каналом.

После укуса паука токсин встраивается в мембрану пресинаптического окончания, вызывая мощный вход Ca^{2+} , выброс медиатора и судороги; затем запас медиатора истощается, наступает паралич и остановка дыхания.



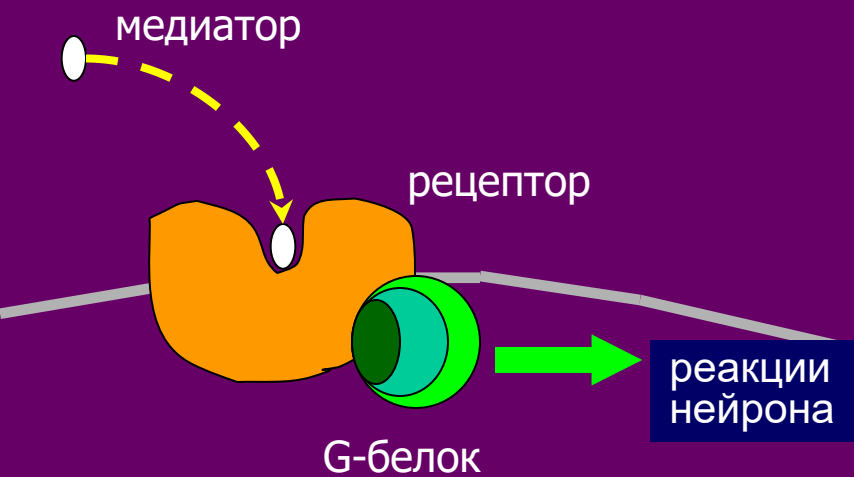
Бактерия ботулизма – почвенная, анаэробная (*не выносит O_2*). Ее токсин блокирует белки, отвечающие за экзоцитоз; отравление (*если бактерия оказалась в консервах*) ведет к слепоте, параличам и смерти. Вместе с тем, **БОТОКС** используют в клинике и косметологии (блокада нервно-мышечных синапсов, снятие спазма мышц).



Еще раз о последовательности событий, происходящих в синапсе:

- (1) распространение ПД;
- (2-4) вход ионов Ca^{2+} и экзоцитоз;
- (5) медиатор попадает в щель;
- (6) действие медиатора на белки-рецепторы;
- (7-8) деполяризация либо гиперполяризация постсинаптической мембраны; возможен запуск ПД.

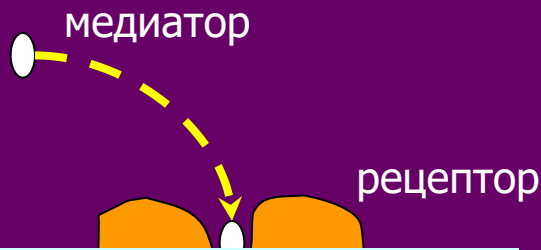
Взаимодействие медиаторов и рецепторов идет по принципу «ключ-замок», после чего рецепторы запускают ответные реакции нейрона. Чаще всего это происходит с участием промежуточных G-белков.



(нейрон реагирует на медиа́тор, изменяя проводимость ионных каналов, активность ферментов, насосов и даже некоторых генов).

Взаимодействие медиа́торов и рецепторов идет по принципу «ключ-замок», после чего рецепторы запускают ответные реакции нейрона. Чаще всего это происходит с участием промежуточных G-белков.

Движение ионов через такие каналы приводит к активации либо торможению постсинаптической клетки.



ВтП – особый класс регуляторных в-в, по значимости не уступающий гормонам и медиаторам.

Пример ВтП: **цАМФ** – циклическая аденозин-монофосфорная кислота, образуемая из АТФ ферментом **аденилатциклазой**.

фермент, который синтезирует ВтП

хемочувствительный ионный канал

вторичный посредник

например, Na^+

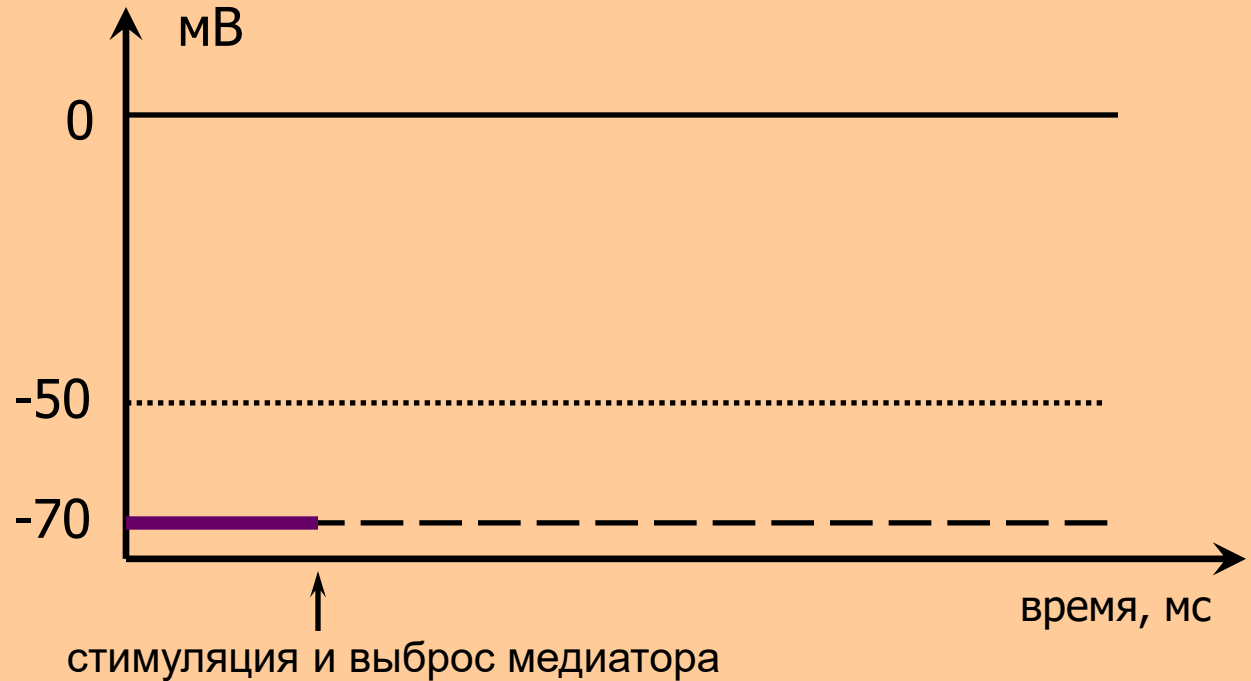
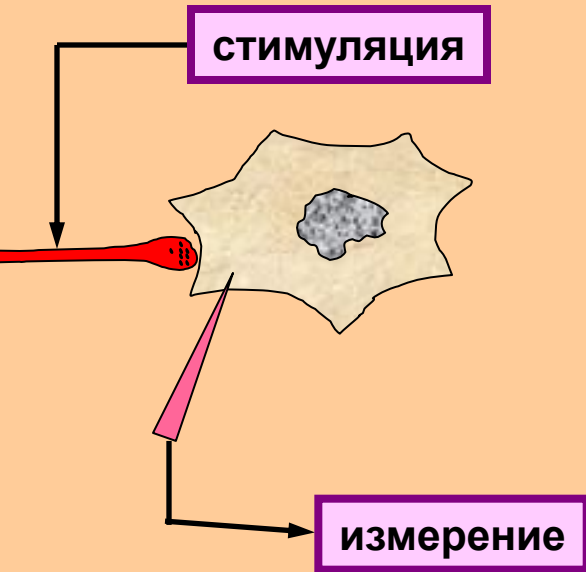
Наиболее типичная реакция нейрона: G-белок активирует фермент, синтезирующий вторичный посредник (ВтП) – особое вещество ●, которое продолжает передачу сигнала внутри клетки.

На следующем этапе ВтП запускает открывание ионных каналов для Na^+ , K^+ либо Cl^- (хемочувствительные ионные каналы).

Вход Na^+ – возбуждение клетки; выход K^+ и вход Cl^- – торможение.

Будем активировать синапс, в котором идет экзоцитоз медиатора, открывающего Na^+ -каналы, и регистрировать изменения заряда в постсинаптической клетке.

Рассмотрим теперь, как открывание хемочувствительных Na^+ -каналов приводит к возбуждению постсинаптической мембраны и, в конечном итоге, может запустить ПД.

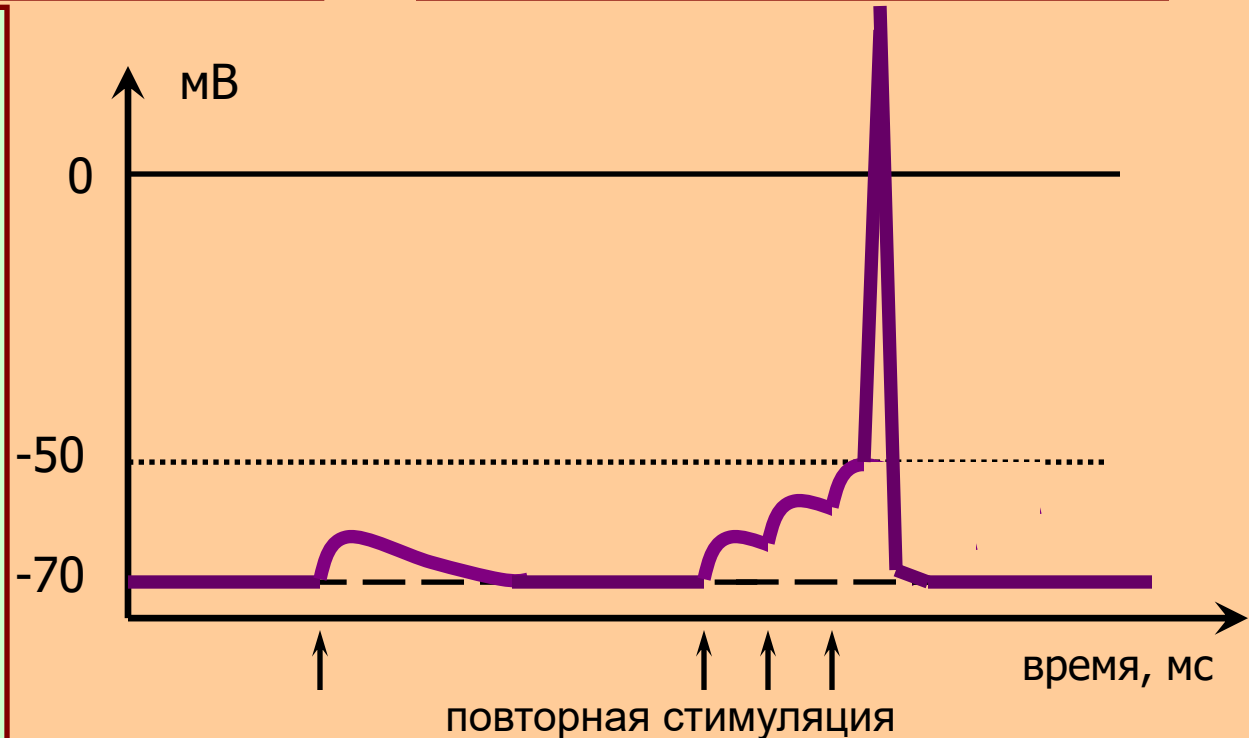


Длительность ВПСП: 10-20 мс;
амплитуда 5-10 мВ. Одиночного
ВПСП, как правило, не хватает,
чтобы достичь порога
запуска ПД.

Открытие Na^+ -каналов «раз-
решает» вход Na^+ в клетку;
развивается волна деполяри-
зации – «возбуждающий
постсинаптический потенциал»
(ВПСП).

ПД может быть за-
пущен повторной
стимуляцией одного
и того же синапса
(«временная
суммация»).

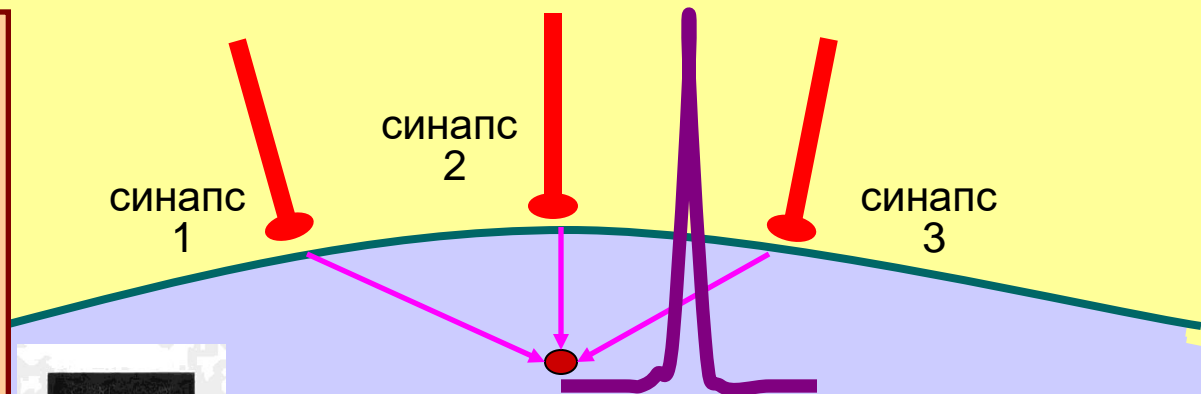
Запуск ПД за счет
временной суммации
означает, что сигнал,
пришедший по аксону,
подтвердил свою зна-
чимость и «достоеен»
передаваться дальше
по сети нейронов;
он успешно миновал
синапс.



Кроме «временной» выделяют также пространственную суммацию. В этом случае накладываются друг на друга ВПСП, обусловленные одновременным срабатыванием нескольких соседних синапсов.

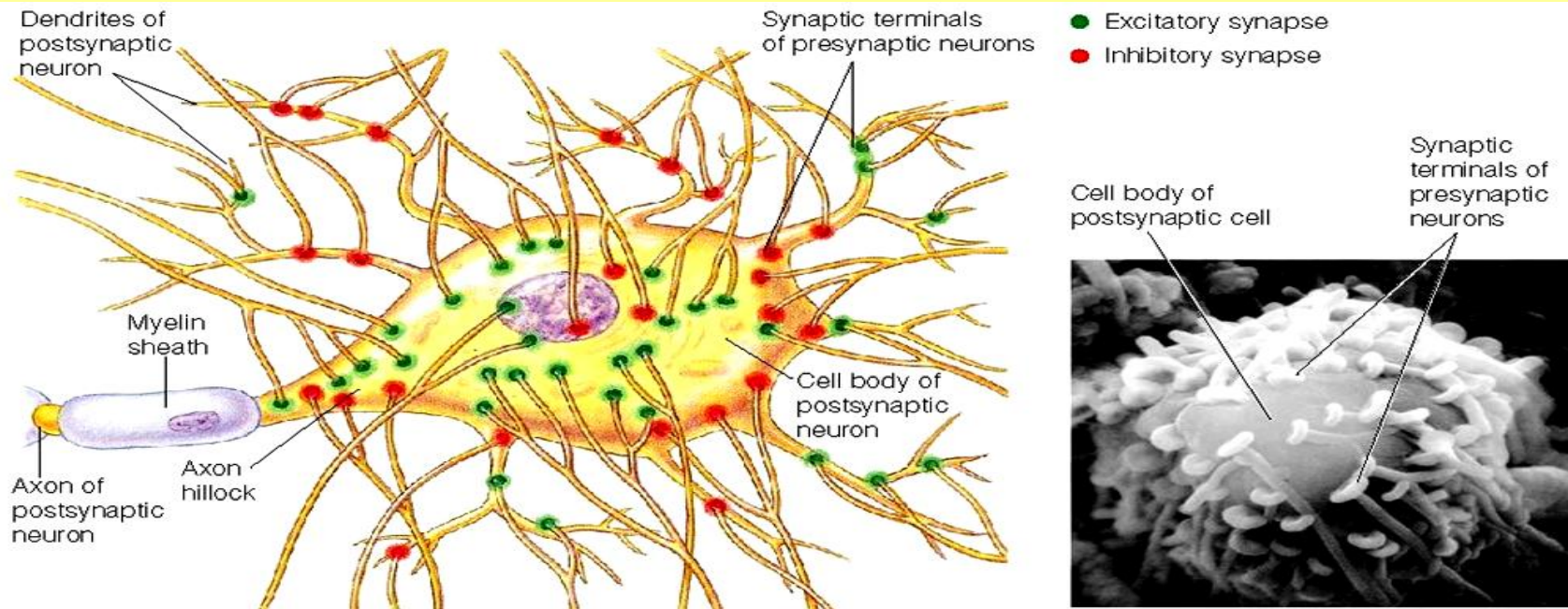
Ситуация пространственной суммации соответствует логической ячейке по типу «И»: сигнал будет передаваться дальше, если выполнено несколько условий.

По такому принципу идет, например, опознавание сенсорных образов. При этом каждый синапс сообщает о наличии определенного признака:
«вижу черный объект»,
«вижу квадрат», «вижу белый фон». Какой образ опознаем?



В этой точке мембраны нейрона произойдет запуск ПД, если $[\text{ВПСП}_1 + \text{ВПСП}_2 + \text{ВПСП}_3] \geq$ порогового стимула

В нервной системе процессы **временной** и **пространственной** суммации сосуществуют. При этом каждый нейрон контактирует в среднем с 3-5 тыс. пресинаптических окончаний (в некоторых случаях их 100-200 тысяч!).

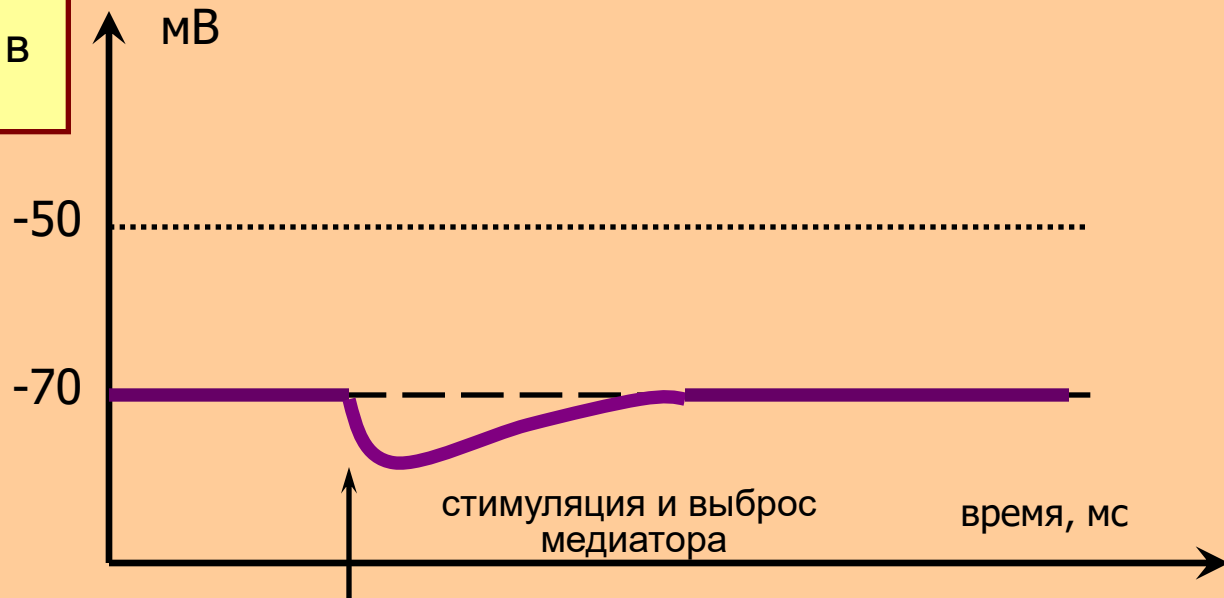


Синапсы, запускающие ВПСП, называются «возбуждающими»; действующие в них медиаторы – «возбуждающими медиаторами». Существуют также тормозные синапсы и медиаторы. Их функция – предотвращать передачу «лишних» сигналов.

Будем активировать синапс, в котором идет экзоцитоз медиатора, открывающего хемочувствительные K^+ -каналы, и регистрировать изменения заряда в клетке.

Параметры ТПСП близки к ВПСП: длит-ть 10-20 мс; амплитуда 5-10 мВ. ТПСП взаимодействуют с ВПСП по принципу пространственной суммации, вычитаясь из них и мешая запуску ПД.

Открытие K^+ -каналов «разрешает» выход K^+ из клетки; развивается волна гиперполяризации – «тормозный постсинаптический потенциал» (ТПСП).



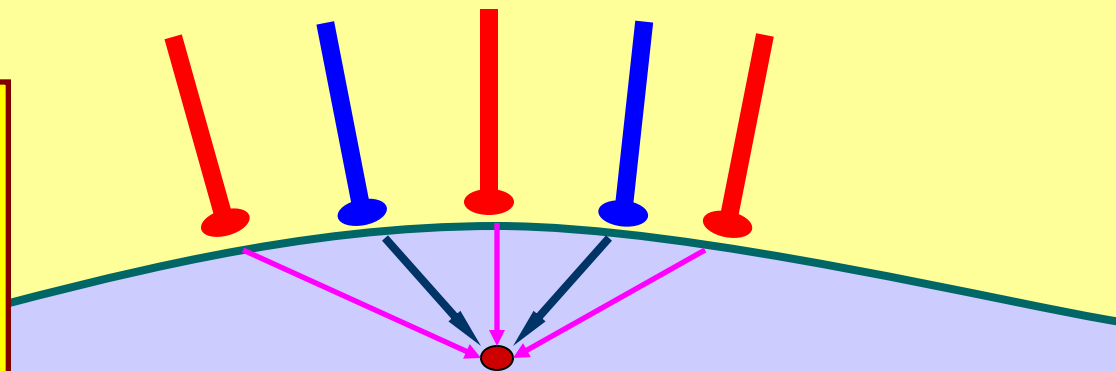
Синапсы, запускающие ВПСП, называются «возбуждающими»; действующие в них медиаторы – «возбуждающими медиаторами». Существуют также тормозные синапсы и медиаторы. Их функция – предотвращать передачу «лишних» сигналов.

Роль ТПСП в работе нейронов соответствует логической ячейке по типу «НЕ»: сигнал не будет передаваться дальше, если активны тормозные синапсы.

Число тормозных и возбуждающих синапсов в ЦНС примерно одинаково. Это означает, что торможение («не проводить лишние сигналы») не менее важный процесс, чем возбуждение («проведение сигналов»).

Например, такие важнейшие функции мозга, как внимание и двигательный контроль, основаны на работе тормозных синапсов и медиаторов.

— возбуждающий синапс
— тормозный синапс



В этой точке мембраны нейрона произойдет запуск ПД, если $\sum \text{всех ВПСП} - \sum \text{всех ТПСП} \geq \text{порогового стимула}$

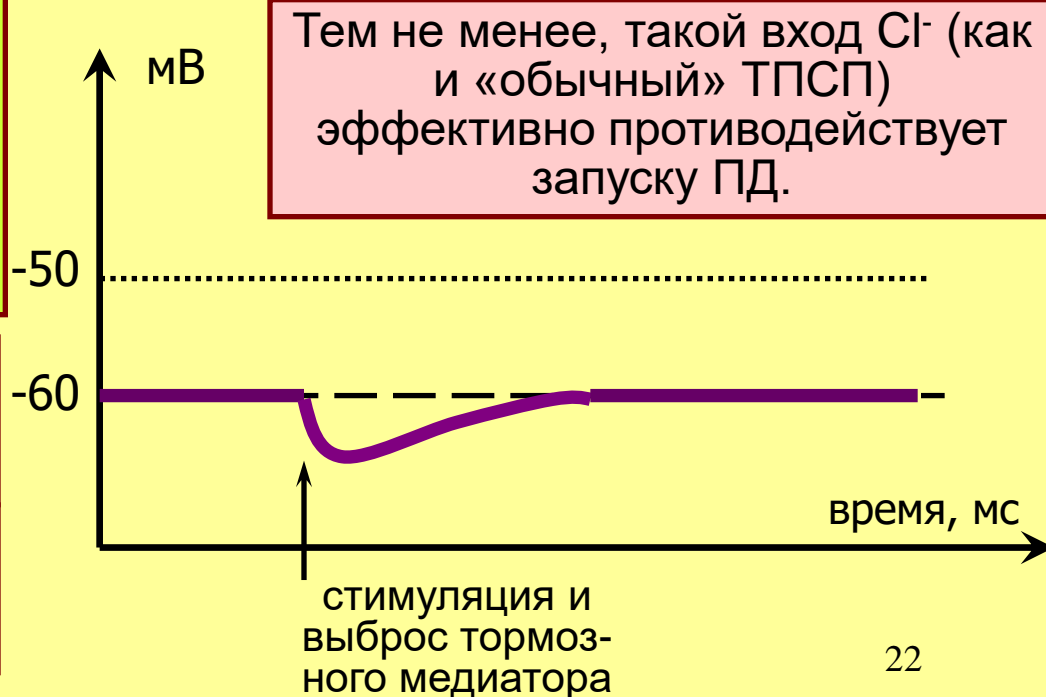
Вернемся к ТПСР. Открывание не только K^+ -каналов, но и Cl^- -каналов ведет к развитию торможения.

Ионов Cl^- в межклеточной среде в 10-30 раз больше, чем в цитоплазме; следовательно, их равновесный потенциал (по уравнению Нернста) составляет от -60 мВ до -90 мВ.

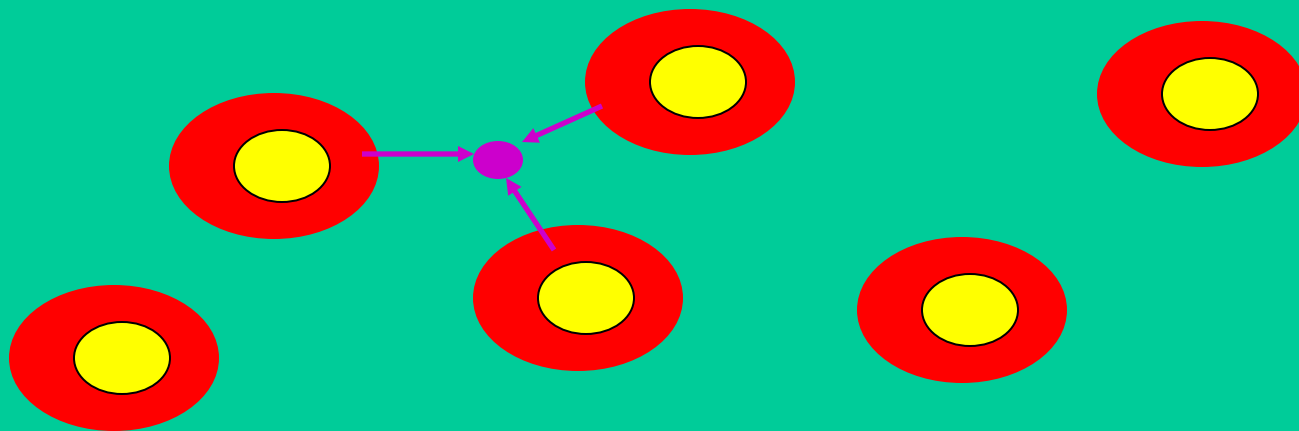
Таким образом, при открывании Cl^- -каналов вход Cl^- и «обычный» ТПСР (волна гиперполяризации) будет наблюдаться только в нейронах с ПП на уровне (-60)-(-70) мВ и «высоким» соотношением Cl^-_{out} / Cl^-_{in} .

В остальных клетках входу Cl^- будет мешать отрицательный заряд цитоплазмы.

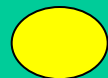
Вход Cl^- в этом случае отчетливо проявляется лишь на фоне ВПСР (волн деполяризации).



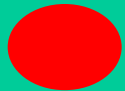
Итак, перечислим основные функции мембраны постсинаптической клетки. Здесь – «лоскутное одеяло»: области с (1) рецепторами, (2) хемочувствительными каналами, (3) электрочувствительными каналами.



Остальное:
«обычная»
мембрана с
электрочувст-
вительными
каналами, где
происходит
запуск и
распростра-
нение ПД.

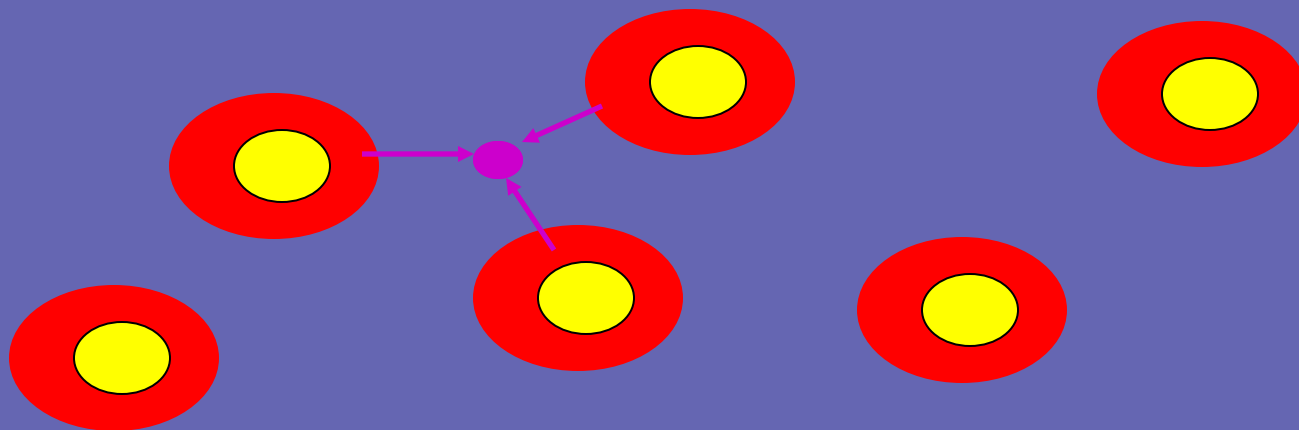


область с рецепторами – собственно постсинаптическая мембрана

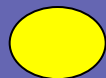


область с хемочувствительными каналами: запуск ВПСП или ТПСР

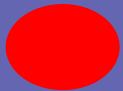
Итак, перечислим основные функции мембраны постсинаптической клетки. Здесь – «лоскутное одеяло»: области с (1) рецепторами, (2) хемочувствительными каналами, (3) электрочувствительными каналами.



Остальное:
«обычная»
мембрана с
электрочувст-
вительными
каналами, где
происходит
запуск и
распростра-
нение ПД.



область с рецепторами – собственно постсинаптическая мембрана

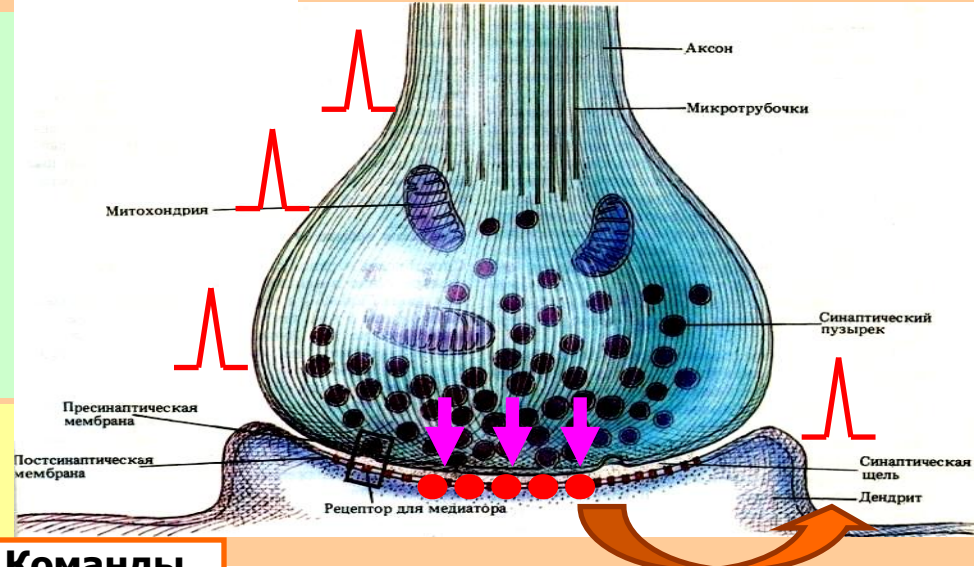


область с хемочувствительными каналами: запуск ВПСП или ТПСП

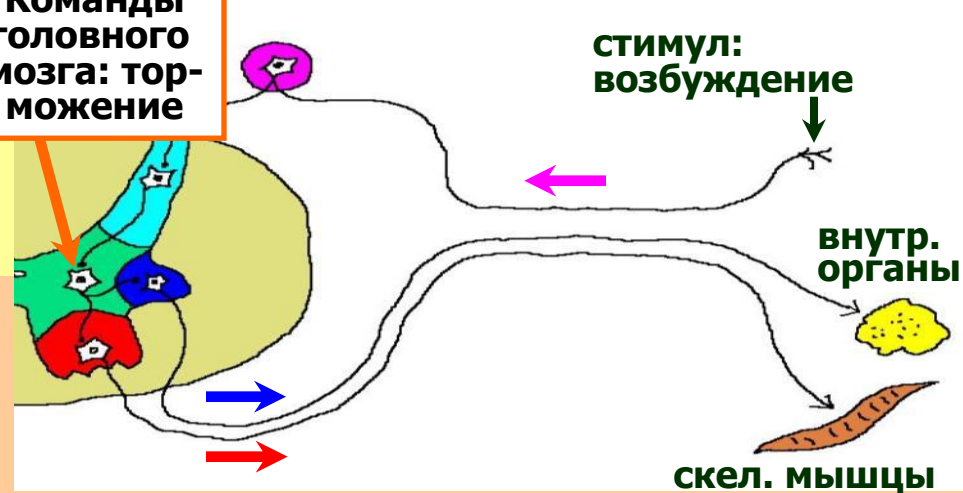
Таким образом, в синапсе электрический сигнал (*ПД аксона*) сначала превращается в химический (*движение медиатора и вторичного посредника*), а затем – вновь в электрический (*ПД пост-синаптической клетки*).

Взаимодействие синапсов на одном постсинаптическом нейроне лежит в основе всех «вычислительных операций», выполняемых мозгом (*пример: конкуренция возбуждающих и тормозных сигналов на нейроне промежуточного ядра серого вещества спинного мозга*).

«Вычислительные возможности» мозга определяются не столько его весом и числом нейронов, сколько числом синапсов.



**Команды
головного
мозга: тор-
можение**



Инактивация – это процесс удаления медиатора с рецептора для предотвращения слишком длительной (сильной) передачи сигнала.

Общая идея: большинство физиологических процессов важно вовремя запустить, но не менее важно – вовремя остановить. В частности, строго «дозированно» протекает ПД, действие Ca^{2+} на везикулы, медиатора на рецептор и т.п.

Иначе произойдет сбой в передаче нервных сигналов, что может иметь фатальные последствия.

Осталось рассмотреть последний этап жизни медиатора:
его **инактивацию**.

В каждом конкретном синапсе используется один из трех путей инактивации:

- 1) *разрушение медиатора с помощью фермента;*
- 2) *перенос медиатора в пресинаптическое окончание;*
- 3) *перенос медиатора в глиальные клетки.*



Путь 2. «Обратный захват» медиатора особыми белками-насосами (расположены на пресинаптической мембране). Наиболее экономно, поскольку затем медиатор может загружаться в везикулу и повторно использоваться.

Путь 1. Фермент обычно расположен на постсинаптической мембране, но может находиться и в синаптической щели; этот способ наиболее быстрый, хотя и не экономный (потеря ценного вещества – медиатора).

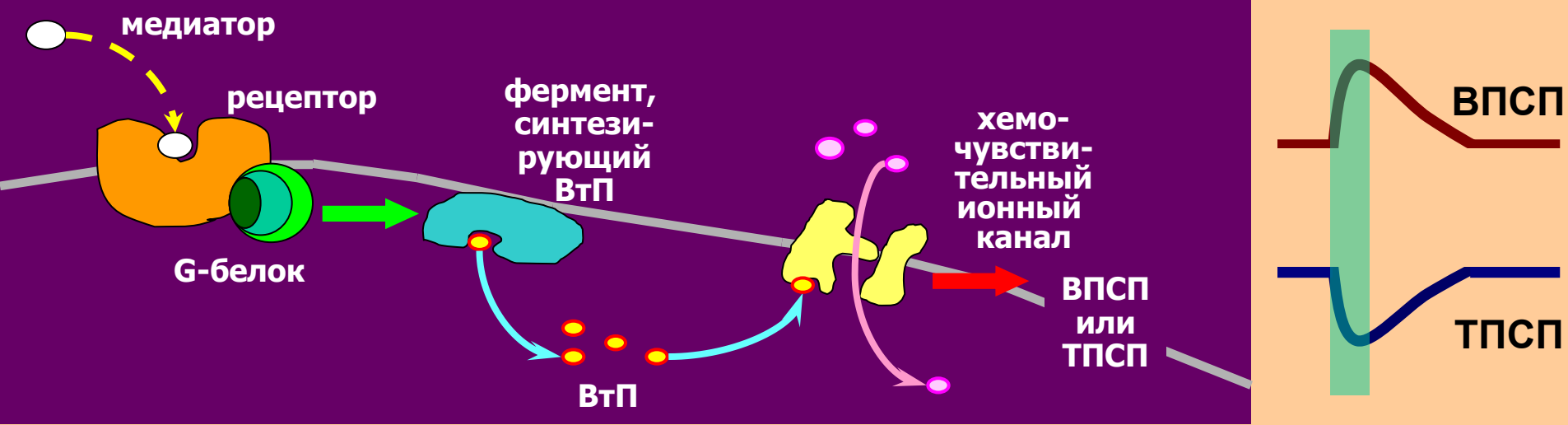
Путь 3. Захват медиатора белками-насосами, расположенными на мембране глиальной клетки (олигодендроцита). Медиатор в этом случае разрушается внутри глиальной клетки (так инактивируются медиаторы, синтез которых не представляет для нейронов затруднений).



Путь 2. «Обратный захват» медиатора особыми белками-насосами (расположены на пресинаптической мембране). Наиболее экономно, поскольку затем медиатор может загружаться в везикулу и повторно использоваться.

Ослабление активности (блокада) ферментов и насосов, обеспечивающих инактивацию, ведет к более длительному взаимодействию медиатора и рецептора, что усиливает синаптическ. передачу сигнала.

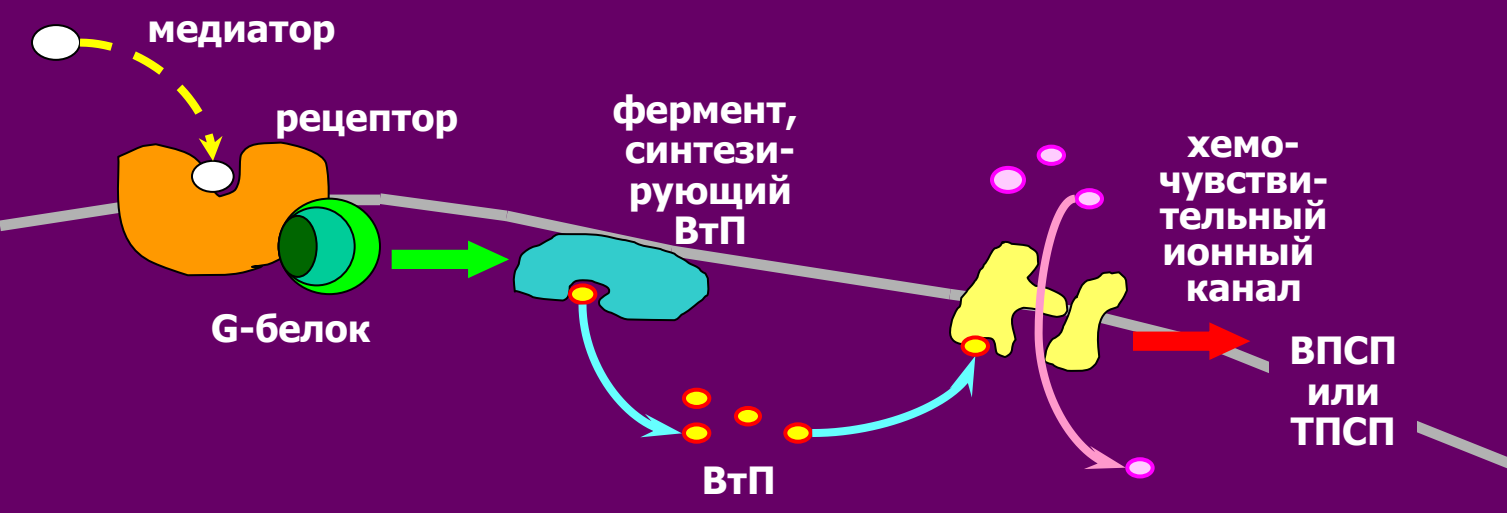
Путь 3. Захват медиатора белками-насосами, расположенными на мембране глиальной клетки (олигодендроцита). Медиатор в этом случае разрушается внутри глиальной клетки (так инактивируются медиаторы, синтез которых не представляет для нейронов затруднений).



Сходным образом (с помощью внутриклеточных ферментов) происходит инактивация вторичных посредников (ВтП).

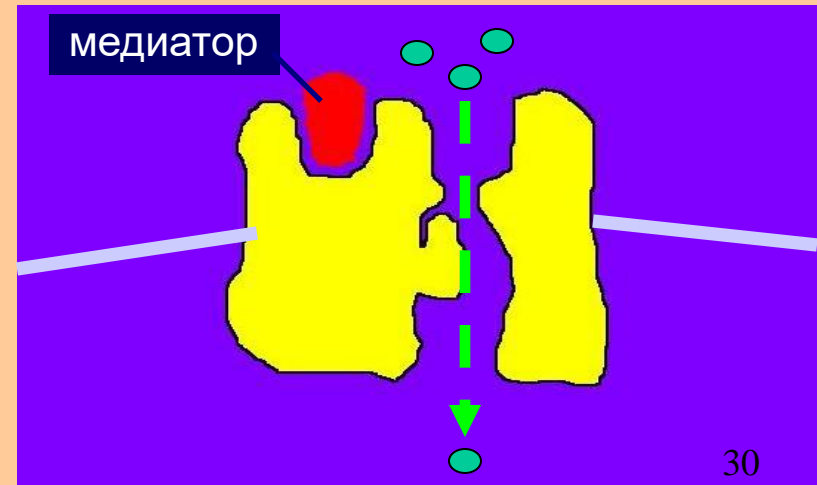
Нисходящая фаза ВПСП и восходящая фаза ТПСП (возврат к уровню ПП) обеспечиваются работой постоянно открытых ионных каналов, в связи с чем характеризуются большей длительностью.

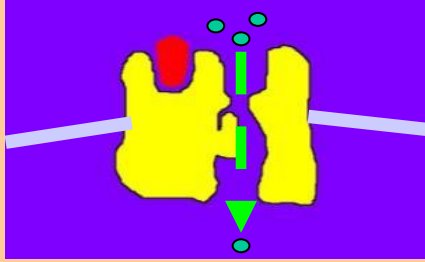
Совместная деятельность систем инактивации медиатора и ВтП ограничивает время открывания хемочувствительных каналов и, в итоге, длительность восходящей фазы ВПСП и нисходящей фазы ТПСП (которые обычно не превышают 3-5 мс).



Этот способ превращения передаваемого медиатором сигнала в ВПСП или ТПСР не единственный.

Для ускорения процесса эволюция отыскала прямой путь: «гибрид» [рецептор + ионный канал] – единая супермолекула, имеющая как место для присоединения медиатора, так и проход для ионов; створка канала открывается при появлении медиатора, ионы движутся через канал, создавая ВПСП (Na^+) либо ТПСР (Cl^-).





«Быстрые» рецепторы этого типа называют «ионотропными» – то есть непосредственно «направляющими» движение ионов (пример – работа нервно-мышечных синапсов).

Кроме цАМФ, примером ВтП являются ионы Ca^{2+} , которые не только переносят положительный заряд, но и влияют на работу двигательных белков, ферментов, насосов и др.

G-белок

ВтП

«Медленные» рецепторы этого типа называют «метаботропными» – то есть направляющими метаболизм (работу ферментов, обмен веществ).

Метаботропные рецепторы эволюционно более древние. Они выполняют функцию передачи сигнала не только в нервной, но и в эндокринной системе (рецепторы гормонов), а также в иммунной системе (рецепторы цитокинов).

Процессы синтеза и функционирования ВтП во многом схожи для всех 3-х регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной).

Метаботропные рецепторы, работая медленнее ионотропных, имеют больше возможностей для регуляции и тонкой «подгонки» активности к нуждам клетки (за счет влияния на синтез ВтП, их инактивацию и др.)

АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ рецепторов медиаторов.

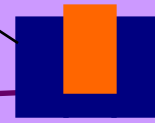
Агонист: вещество, действующее как медиатор; обычно – сильнее и длительнее. Молекула состоит из ключевой и защитной частей. Ключевая часть сходна с медиатором и включает рецептор; защитная часть мешает работать системам инактивации.



Антагонист: вещество, противодействующее эффектам медиатора. Молекула состоит из защитной части и неполной ключевой части. Последняя из них занимает активный центр рецептора, но не включает его, работая как «сломанный» ключ и мешая медиатору.

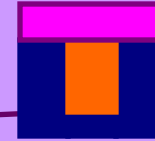


белок-рецептор

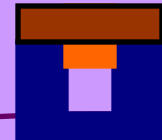


медиатор входит в активный центр рецептора

агонист

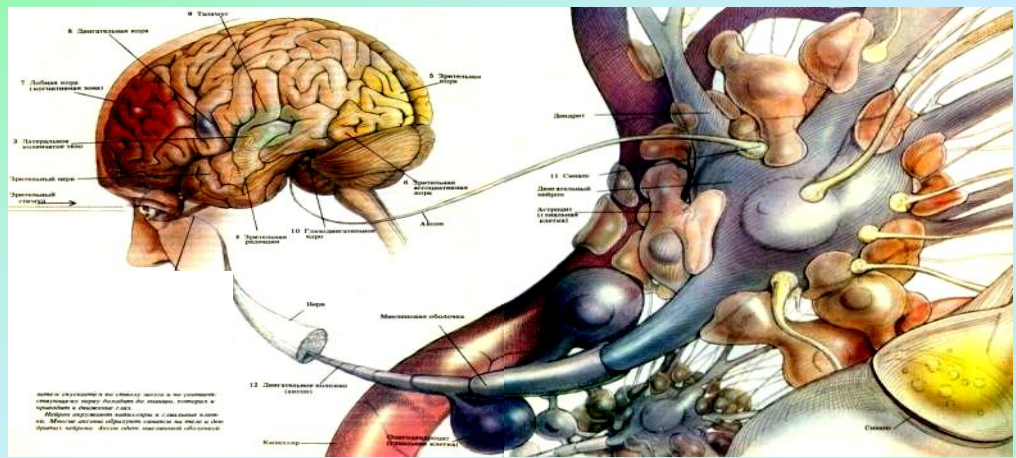


антагонист занимает активный центр, но не включает рецептор



Антагонисты и агонисты – вещества, поступающие в организм извне. Многие из них являются токсинами, которые возникли в ходе эволюции растений для защиты от животных. Как следует разбавив их, человек получает лекарства; не разбавив – яды и наркотики.

Знания о медиаторах, их функциях, свойствах агонистов и антагонистов – важнейший раздел физиологии ЦНС, имеющий, к тому же, огромную практическую значимость.



О каких медиаторах будет рассказано в дальнейшем:

- (1) ацетилхолин и норадреналин – медиаторы, работающие, прежде всего, в периферической нервной системе;
- (2) глутаминовая кислота и ГАМК – главные медиаторы ЦНС;
- (3) дофамин и серотонин – медиаторы, связанные, с психоэмоциональной сферой и такими патологиями, как депрессия, шизофрения и т.д.;
- (4) опиоидные пептиды (регуляция боли; их агонист героин является наиболее опасным наркотиком), глицин, гистамин и некоторые другие...



И наконец...

Еще раз подчеркну, что именно синапс (а не нейрон) является элементарной функциональной единицей нервной системы. Чем больше синапсов, тем «умнее» мозг. «Легкий» мозг может иметь бóльшую плотность синапсов, чем «тяжелый», и обладать существенно бóльшими возможностями (вóрон / собака).



Нервные клетки не восстанавливаются (почти). Но синапсы – образуются и исчезают; активно работающие нейроны формируют новые контакты, а «бездельники» – теряют их; поврежденные нейроны могут формировать новые синапсы...

«По ходу жизни» многие синапсы способны изменять свои свойства, снижая либо увеличивая выделение медиатора и число рецепторов в ответ на определенные сигналы и ситуации. Эта способность, называемая пластичностью синапсов, лежит в основе обучения, созревания и старения мозга, развития многих видов нервных и психических отклонений.