

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Казанский государственный медицинский университет

ББК 28.707.3

УДК 612 (075.8)

УМО-163

Рекомендуется учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов

А.Л. Зефилов, С.Ю. Черанов, Р.А. Гиниатуллин,
Г.Ф. Ситдикова, С.Н. Гришин

МЕДИАТОРЫ И СИНАПСЫ

Учебное пособие

Казань 2003

Составители:

заведующий кафедрой нормальной физиологии КГМУ,
заслуженный деятель науки РФ и РТ, д.м.н., профессор
Зефилов Андрей Львович
доцент кафедры нормальной физиологии КГМУ, к.м.н.
Черанов Сергей Юрьевич
профессор кафедры нормальной физиологии КГМУ, д.м.н.
Гиниатуллин Рашид Асхатович
доцент кафедры физиологии человека и животных КГУ, к.б.н.
Ситдикова Гузель Фаритовна
ассистент кафедры нормальной физиологии КГМУ, к.б.н.
Гришин Сергей Николаевич

Рецензенты:

Академик РАМН, чл.-корр. РАН, декан медицинского
факультета МГУ им.М.В.Ломоносова, д.б.н. Ткачук В.А.

Заведующий кафедрой физиологии человека и животных
КГУ, д.м.н., Плещинский И.Н.

Заведующий лабораторией биофизики клетки КФТИ КНЦ РАН,
д.б.н., проф. Гайнутдинов Х.Л.

Медиаторы и синапсы / Зефилов А.Л., Черанов С.Ю.,
Гиниатуллин Р.А., Ситдикова Г.Ф., Гришин С.Н. / – Казань: КГМУ,
2003.-65 с.

Учебное пособие посвящено закономерностям освобождения и механизмам действия основных медиаторов, рецепторам и внутриклеточным посредникам центральной и периферической нервной систем. Предназначено для студентов, аспирантов, интернов медицинских вузов, студентов и аспирантов биологических факультетов университетов и педагогических университетов, а также для всех интересующихся современными проблемами нейробиологии и физиологии нейромедиаторов.

© Казанский государственный медицинский университет, 2003

Введение

Настоящее издание методического руководства является вторым, расширенным и дополненным. Впервые это руководство было издано в 1999 году и быстро разошлось не только среди студентов и аспирантов, но также среди преподавателей и научных сотрудников. В связи с этим во втором издании не только дополнена изменившаяся к настоящему времени классификация рецепторов и медиаторов, но и расширен научный материал по внутриклеточным посредникам.

Деятельность нервной системы животных и человека обусловлена взаимодействием нервных клеток, основной функцией которых является хранение, обработка и передача информации. Поток информации в нервной системе представлен в виде специфических электрических сигналов, а передача информации от нейрона к нейрону происходит в специализированных контактах между ними, носящих название «синапс» (от греческого «synapsis» – контакт, связь). Эта передача обычно осуществляется посредством химического вещества – медиатора. В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов работы нервной системы и мозга. Особенно быстро меняются знания о механизмах секреции и действии медиаторов, о строении и функциях рецепторов, их воспринимающих. Попытке систематизировать и изложить в доступной форме эти новые открытия в области исследования межнейрональных медиаторных взаимодействий и посвящен наш труд.

В самом общем виде устройство и работа химического синапса представлены на рис. 1. Вещество – предшественник медиатора – попадает в нейрон или его окончание из крови или спинномозговой жидкости, подвергается биохимическому превращению в медиатор под действием специализированного фермента, транспортируется в синаптические везикулы при помощи систем активного транспорта. Везикулы проходят ряд стадий перед финальной стадией секреции. Пусковым механизмом освобождения порций (квантов) медиатора является потенциал действия на пресинаптическом нервном окончании. Он приводит к входу ионов кальция в цитоплазму, которые связываются с белками экзоцитоза и инициируют слияние везикулярной и пресинаптической мембран. При экзоцитозе содержимое везикул попадает в синаптическую щель, диффундирует через нее и взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране, образуя комплекс медиатор-рецептор. Для большинства медиаторов существуют различные подвиды рецепторов, отличающиеся по ряду свойств. По строению и принципу действия рецепторы делятся на два типа: 1) ионотропные, когда рецептор связан с ионным каналом, а ионный канал и место

связывания медиатора находятся на одной белковой молекуле, 2) метаболитные, когда через белок-рецептор активируется цепочка внутриклеточных биохимических реакций. В первом случае результатом образования комплекса медиатор-рецептор является открытие ионного канала и изменение проницаемости постсинаптической мембраны для ионов натрия, калия, кальция или хлора и возникновение локальной де- или гиперполяризации (см. рис. 2). Во втором – изменение метаболических процессов через системы внутриклеточных посредников. Рецепторы имеются и на пресинаптической мембране нервного окончания. Они также могут взаимодействовать с медиатором, осуществляя регулирование процессов экзоцитоза по принципу обратной связи.

На заключительном этапе молекулы медиатора разрушаются специализированными ферментами в синаптической щели и/или захватываются путем эндоцитоза или активного транспорта в пресинаптические окончания нейрона непосредственно или через клетки нейроглии. После ресинтеза медиатор в нервном окончании снова может участвовать в синаптической передаче. Каждый из выше перечисленных этапов является мишенью для модуляции лекарственными веществами, что будет продемонстрировано на некоторых примерах в последующих разделах.

Таким образом, синаптическая передача состоит из пресинаптического и постсинаптического этапов. Поэтому прогресс в изучении функций мозга тесно связан с изучением молекулярных механизмов выделения медиатора из пресинаптического нервного окончания в синапсе и его восприятия рецепторами на постсинаптической мембране. Сейчас установлено, что в основе процессов освобождения не только медиаторов нервной системы, но и гормонов, пептидов и самых разнообразных других биологически активных веществ лежат одинаковые молекулярные механизмы экзоцитоза. Экзоцитоз – универсальное свойство всех живых клеток выделять свое содержимое в окружающую среду. В то же время специфика действия медиаторов связана с особенностями постсинаптических рецепторов. В связи с этим мы разделили нашу работу на две части. В первой части, называемой «пресинаптические этапы синаптической передачи», описаны общие физиологические, биохимические механизмы и молекулярная организация «машин» экзоцитоза. Вторая часть, которую мы назвали «постсинаптические этапы синаптической передачи», посвящена закономерностям взаимодействия основных медиаторов с постсинаптическими рецепторами, системам вторичных посредников, описанию конкретных видов синапсов в нервной системе и особенностям их работы.



Рис 1. Основные процессы в химическом синапсе. Синтез медиатора из предшественника, заполнение им синаптических везикул, подготовка к секреции и экзоцитоз везикул, диффузия медиатора, активация основных типов рецепторов.

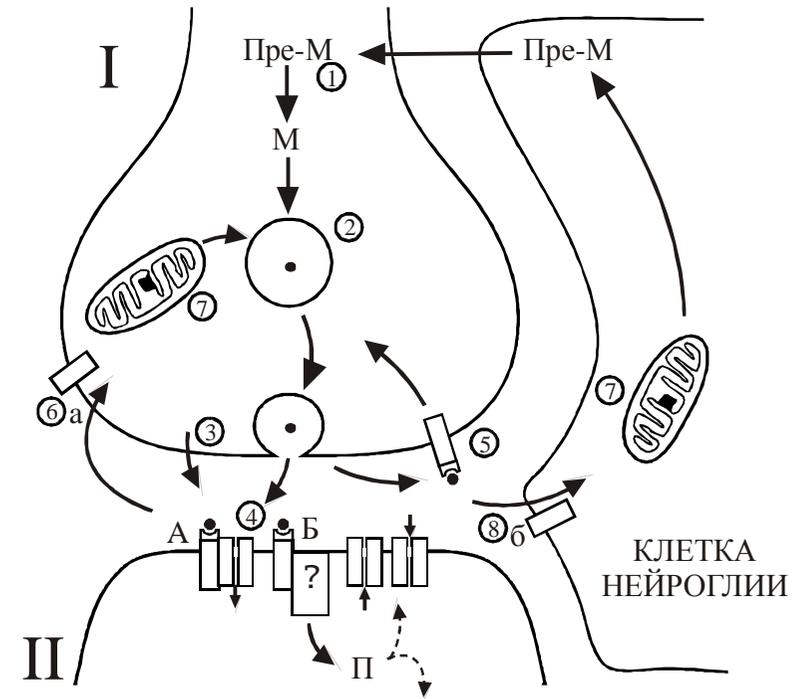


Рис. 2. Принципиальное строение и работа синапса с химическим типом передачи информации.

1. Вещество-предшественник медиатора (Пре-М) попадает в нейрон или его окончание (I) из внеклеточной среды и подвергается биохимическому превращению в медиатор (М) под действием специализированного фермента. 2. Медиатор транспортируется из цитоплазмы в синаптические везикулы при помощи систем активного транспорта. 3. Подготовка везикул к экзоцитозу и экзоцитоз. 4. Диффузия медиатора через синаптическую щель и взаимодействие со специализированными рецепторами на постсинаптической мембране (II). Экзоцитоз медиатора может сопровождаться выделением ко-медиатора (указан стрелкой рядом с везикулой). Взаимодействие с ионотропным (А) и метаботропным (Б) рецепторами приводит к образованию комплекса медиатор-рецептор. Результатом этого является изменение проницаемости постсинаптической мембраны для ионов и возникновение локальной де- или гиперполяризации непосредственно (А) или через системы внутриклеточных посредников (II). Другим результатом этого взаимодействия является изменение метаболических процессов. 5. Взаимодействие медиатора с рецептором на пресинаптической мембране (обратная связь). 6. Медиатор разрушается специализированным ферментом в синаптической щели и/или захватывается путем активного транспорта а) в пресинаптические окончания нейрона или б) в клетке нейроглии.

Часть I. Пресинаптические этапы синаптической передачи

1. Где содержится медиатор? Что такое синаптические везикулы, какие они бывают и как образуются?

Любой медиатор в пресинаптических нервных окончаниях содержится в везикулах, которые являются не просто пузырьками с медиатором, а комплексными гетерогенными внутриклеточными структурами и образуют несколько популяций с различными функциями. Все нервные окончания имеют два основных типа секреторных везикул. Мелкие синаптические везикулы имеют диаметр около 50 нм, однородны по размерам и содержат классические медиаторы. Крупные электронноплотные везикулы имеют диаметр около 100 нм, неоднородны по размерам и содержат пептиды.

Нейропептиды обладают некоторыми свойствами «классических» нейромедиаторов. Они также модулируют параметры синаптической передачи и принимают участие в регуляции процессов формирования нервных контактов. Синаптические везикулы образуются в теле нервной клетки из эндоплазматического ретикулума и цистерн аппарата Гольджи, а затем транспортируются по аксону в нервные окончания (рис.3). Высокая концентрация медиатора в мелких синаптических везикулах – около 100 ммоль/л – достигается наличием в мембране везикулы активных транспортных систем. Электрохимический градиент, формируемый протонным насосом, обеспечивает активный транспорт медиатора из цитоплазмы, где он синтезируется, в везикулу. Наряду с медиатором в везикулах находятся АТФ, ионы, ферменты и другие вещества.

Заполнение крупных, электронноплотных везикул белковыми компонентами начинается уже в процессе образования везикул из эндоплазматического ретикулума в теле нейрона. Синтез нейропептидов происходит подобно синтезу пептидных гормонов. Первоначально крупные аминокислотные последовательности образуются на рибосомах и помещаются в эндоплазматический ретикулум. В цистернах аппарата Гольджи начинается протеолитический процесс разделения крупных полипептидов на фрагменты с образованием активных пептидов, которые включаются в отпочковывающиеся везикулы. Разные пептидные фрагменты могут оказаться в различных везикулах, которые транспортируются в нервные окончания нейрона. В нейроне классические медиаторы и нейропептиды синтезируются и упаковываются в везикулы параллельно, и, следовательно, из его нервных окончаний освобождаются несколько различных медиаторов.

Мелкие синаптические везикулы неоднородны в функциональном отношении и формируют два основных пула – небольшой пул, немедленно готовый к экзоцитозу (пул 1), и большой пул (пул 2), везикулы которого не участвуют в секреции, но могут транспортироваться в пул 1; что регулируется внутриклеточной концентрацией ионов кальция. С физиологической точки зрения, пул 1 представляет собой запас доступного медиатора, который может освободиться в течение короткого промежутка времени, а пул 2 – мобилизационный запас, который с определенной скоростью может пополнять запас доступного медиатора. Пул 1 содержит около 10-50 везикул и при его истощении пополняется в течение 5-12 с. Вероятность освобождения кванта из пула 1 пропорциональна количеству везикул в пуле. Размер пула является постоянной величиной и определяет эффективность работы синапса.

2. Каковы пути освобождения медиатора из везикул?

Есть два принципиальных механизма освобождения медиатора и всего содержимого везикулы в синаптическую щель.

Первый механизм представляет собой классический экзоцитоз с полным слиянием и сопровождается встраиванием мембраны синаптической везикулы в пресинаптическую. В этом случае все содержимое везикулы оказывается в синаптической щели (медиатор, АТФ, ионы, ассоциированные белки и ферменты и др.). Второй механизм – экзоцитоз без полного слияния, с частичным освобождением (kiss and run). Он характеризуется формированием временной поры (канала) в пресинаптической мембране, сообщающей полость везикулы с синаптической щелью. В этом случае через нее по градиенту концентрации медиатор будет диффундировать в синаптическую щель только тогда, пока пора будет находиться в открытом состоянии, а везикула при каждом контакте с пресинаптической мембраной теряет только часть своего содержимого и может многократно участвовать в экзоцитозе. Пора обладает селективностью, и другие ингредиенты интравезикулярной среды при этом виде экзоцитоза в синаптическую щель не выделяются.

3. Что происходит с везикулами после экзоцитоза?

После того, как везикула избавляется от своего содержимого, ее мембрана полностью сливается с мембраной нервного окончания, а затем вновь реинтернализируется через стадию «покрытых» везикул вне места освобождения.

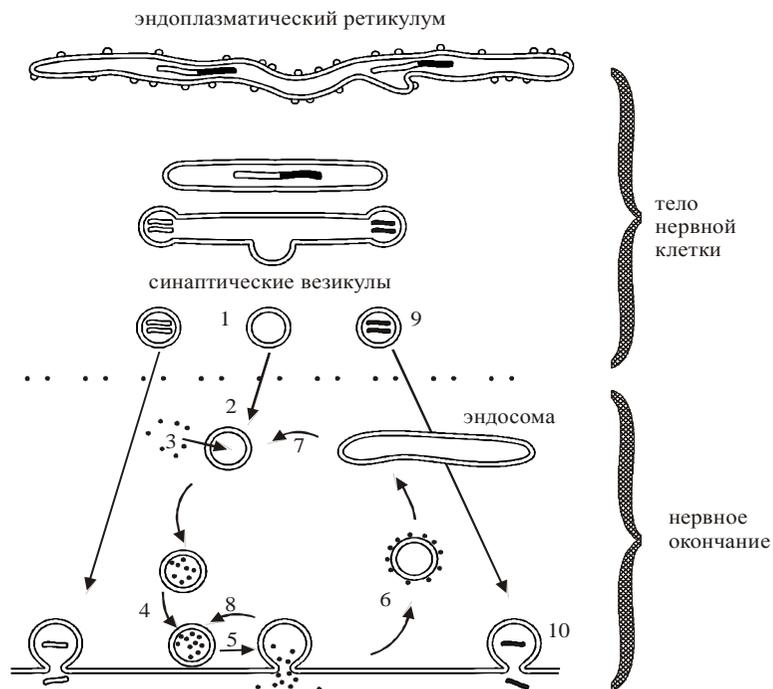


Рис 3. Современный статус везикулярной гипотезы.

А. Мелкие синаптические везикулы образуются в теле нервной клетки (1) и транспортируются в нервное окончание (2), где заполняются медиатором (3) и передвигаются к пресинаптической мембране (4). Освобождение медиатора в синаптическую щель осуществляется посредством двух механизмов – экзоцитоза с полным или неполным слиянием (5). При первом механизме экзоцитоза после освобождения медиатора из мембраны везикулы посредством эндоцитоза образуются покрытые везикулы (6), которые через стадию эндосом пополняют запас везикул в нервном окончании (7). При втором – везикулы после повторного заполнения медиатором сразу могут участвовать в секреции медиатора (8). Заполнение крупных везикул пептидами происходит в теле нервной клетки (9), их экзоцитоз происходит медленно, в других участках пресинаптической мембраны, эндоцитоз отсутствует.

Однако при физиологических уровнях секреции мембрана синаптической везикулы не сливается с мембраной нервного окончания, а быстро реинтернализируется в том же месте. Оба этих варианта эндоцитоза и рециклизации синаптических везикул в нервном окончании сосуществуют одновременно. Предполагается,

что популяция синаптических везикул, немедленно готовых к освобождению, быстро восстанавливается в результате рециклизации по первому пути, отвечает за передачу возбуждения в синапсе при редкой активности, а вторая – при массивном освобождении.

4. Как пространственно организована секреция медиатора в синапсе? Что такое активная зона?

Процессы экзоцитоза в центральных и нервно-мышечных синапсах пространственно обособлены и осуществляются в специализированных пресинаптических структурах – активных зонах, где соединены воедино так называемых «плотных тел» Са-каналы, синаптические везикулы, специализированные белки экзоцитоза и элементы цитоскелета. Принципиальная организация активных зон в различных синапсах одинакова.

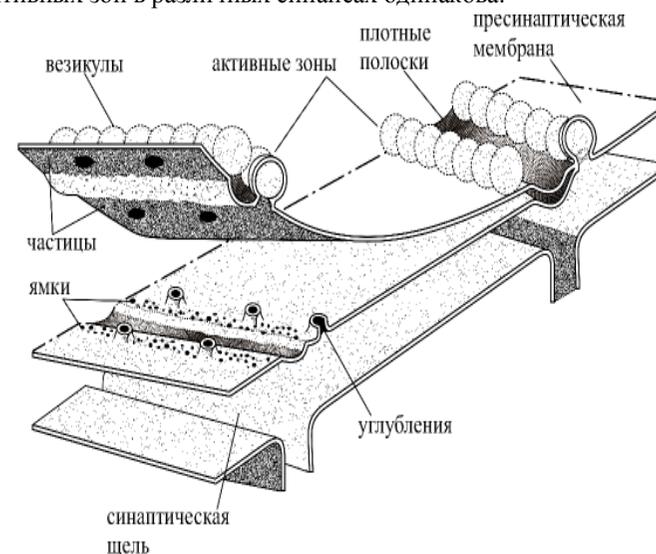


Рис. 4. Ультраструктура активной зоны двигательного нервного окончания лягушки (электронномикроскопический метод замораживание-скальвание).

На цитоплазматическом листке пресинаптической мембраны видны плотные полосы, идущие поперек нервного окончания, около которых в два ряда располагаются синаптические везикулы. Рядом в мембране находятся крупные частицы (кальциевые каналы). В области активной зоны наблюдаются углубления, отражающие процесс экзоцитоза везикул. Активные зоны располагаются на расстоянии 1-2 мкм друг от друга.

Активная зона имеет длину 1-3 мкм, ширину 0,1 мкм и состоит (рис. 4) из пресинаптической плотной полоски, около которой рядами расположены кальциевые каналы и синаптические везикулы. Цитоскелетом активной зоны является сеть актиновых филаментов и микротрубочек. Везикулы связываются с элементами цитоскелета и между собой фосфопротеином синапсина 1. Элементы цитоскелета удерживают синаптические везикулы в резервном пуле и ограничивают их избыточную мобилизацию, регулируют процессы освобождения, обеспечивают характерную пространственную организацию активных зон и рециркулирование мембраны синаптической везикулы после экзоцитоза. Количество активных зон в нервно-мышечном синапсе достигает 500, а в синапсах мозга обычно равно 1-5.

5. Как работает активная зона?

В настоящее время считают, что в активной зоне осуществляются 5 основных процессов с участием синаптической везикулы (рис. 5А).

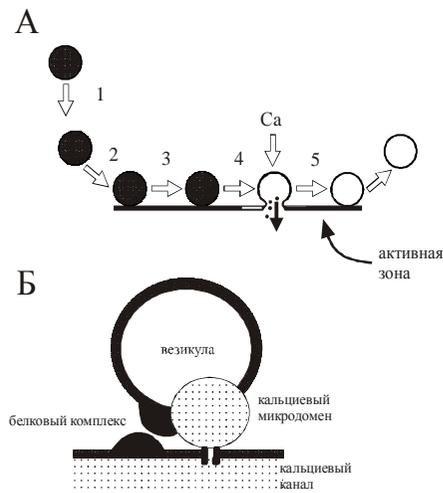


Рис. 5. Работа активной зоны. Секретосома.

А. Основные процессы происходящие в области активной зоны: мобилизация(1), докирование(2), прайминг(3), экзоцитоз(4), эндоцитоз(5).

Б. Схематическое изображение секретосомы, которая состоит из докированной синаптической везикулы, белкового комплекса экзоцитоза и кальциевого канала. Экзоцитоз наблюдается в области повышенной концентрации ионов Ca (кальциевый микродомен), формируемой при открытии Ca канала.

1. Транспорт (мобилизация) везикулы из пула 2 в пул 1 за счет элементов цитоскелета и специфических белков.

2. Стыковка (докирование) везикулы с местом освобождения в активной зоне.

3. Подготовка (прайминг) везикулы к экзоцитозу, которая заключается в комплексной трансформации белкового комплекса экзоцитоза. Везикула уже готова к выбросу своего содержимого и ожидает лишь входа ионов кальция. На этой стадии синаптические везикулы должны быть предохранены от немедленного слияния и, в тоже время, быстро ответить на вход ионов кальция.

4. Экзоцитоз – слияние мембраны везикулы с плазматической мембраной. Для осуществления этого процесса необходимо открытие потенциалзависимых Ca-каналов и увеличение концентрации ионов кальция в области везикулы.

5. Рециклизация везикулы посредством эндоцитоза с последующим заполнением медиатором и включением ее в пулы 1 или 2.

6. Что такое секретосома? Что входит в белковый комплекс экзоцитоза?

Под секретосомой – главным элементом системы секреции медиатора – подразумевают синаптическую везикулу, докированную в области активной зоны, Ca-канал (каналы) и белки, ответственные за экзо- и эндоцитоз (рис. 5Б). Везикулы в секретосомах представляют пул 1, количество секретосом в отдельной активной зоне определяется размерами активной зоны и равно нескольким десяткам, каждая секретосома может участвовать в вызванном и спонтанном освобождении и с физиологических позиций представляет собой точку освобождения кванта медиатора. Основные белки, ответственные за экзо- и эндоцитоз, практически одинаковы во всех организмах.

Ниже мы приводим краткую характеристику основных белковых молекул (рис. 6), большинство из которых обнаружены в нервных и секреторных клетках – производных нервной системы. Важность знания этих белков и их роли в процессах экзоцитоза подтверждает тот факт, что эти белки являются мишенями для действия таких веществ, как ботулиновый и столбнячный токсины. Поэтому как понимание клинической картины отравления этими и некоторыми другими токсинами, так и тактика лечения будет зависеть от понимания практическими врачами механизма действия этих токсинов.

1. Синаптоагмин – (65 кД), тетрамер, ассоциированный с везикулой протеин. Синаптоагмин – главный кандидат на роль Ca-сенсора.

2. Синаптобревин – (18 кД), ассоциированный с везикулой протеин.

3. Синапсин I – (86 кД) участвует в процессах мобилизации везикул, связывает элементы цитоскелета и везикулы.

4. Синтаксин – (35 кД), находится в пресинаптической мембране, ассоциирован с Ca-каналом, способен связываться с синаптотагмином.

5. Rab3A – (20-25 кД), играет роль в механизме, который ограничивает освобождение медиатора из активной зоны одним квантом.

6. NSF – N-этил-малеимид чувствительный фактор – цитозольный протеин, состоит из 4 субъединиц (76 кД), обладает АТФ-азной активностью и обеспечивает энергией различные внутриклеточные процессы, во время которых происходит слияние мембран и процессы экзо- и эндоцитоза.

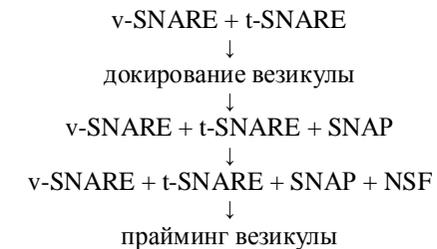
7. SNAP – растворимый NSF-связывающий протеин, участвует в синаптической передаче после докиривания везикулы.

8. SNAP-25 – синаптосомассоциированный протеин, расположен на пресинаптической мембране, вместе с синаптобревином и синтаксином I формирует комплекс, необходимый для экзоцитоза.

7. Как функционирует белковый аппарат, ответственный за экзоцитоз? Что такое SNARE-гипотеза?

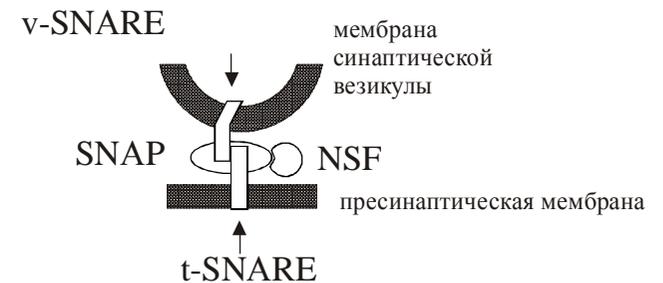
Так как ключевые белковые молекулы экзоцитоза идентичны у всех биологических объектов, то для объяснения процессов экзоцитоза была предложена SNARE-гипотеза об универсальной «единице докиривания и слияния». Кратко суть этой гипотезы заключается в том, что в экзоцитозе принимают участие следующие основные белковые элементы: v-SNARE – везикулярный SNAP рецептор, t-SNARE – мембранный рецептор для SNAP, является мишенью для v-SNARE, цитозольный протеин NSF и SNAP – белок-адаптор к NSF (рис. 6А). Докиривание везикулы осуществляется благодаря комплементарности v-SNARE и t-SNARE, которые взаимодействуют друг с другом по принципу «антиген-антитело». После контакта они становятся рецепторами для SNAP, который в свою очередь присоединяет NSF.

SNARE-комплекс и Ca-канал являются «осью», на которую «наназываются» другие молекулы, участвующие в экзоцитозе. Гидролиз АТФ NSF приводит к пространственной реорганизации SNARE-комплекса, что переводит синаптическую везикулу в состояние прайминга. Вход кальция дестабилизирует SNARE-комплекс везикулы и приводит к экзоцитозу. Все вышесказанное обобщено в следующей схеме:



SNARE ГИПОТЕЗА

А



Б

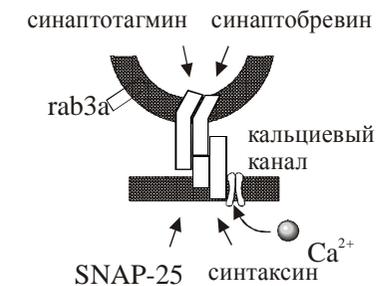


Рис. 6. SNARE-гипотеза, основные белки экзоцитоза. А- принципиальная схема, Б- белки экзоцитоза

8. Какова роль Ca-каналов в экзоцитозе?

В настоящее время обнаружено 6 типов потенциалзависимых Ca-каналов, отличающихся по молекулярной структуре, свойствам, фармакологической чувствительности и локализации. Нейрональные

кальциевые каналы являются гетерометрическими протеинами и состоят из трех основных субъединиц. Функция Са-каналов в процессе экзоцитоза не ограничивается проведением ионов кальция. Связь Са-канала с синтаксином и SNAP-25 обеспечивает докирование синаптической везикулы в активной зоне и предотвращает процессы случайного экзоцитоза докированных везикул. Са-канал и секреторный аппарат работают как единый комплекс, и это функциональное взаимодействие определяет свойства и самого канала. В ответ на деполяризацию нервного окончания происходит открытие потенциалозависимых Са-каналов, ионы кальция входят в терминаль, взаимодействуют с белками, инициируют экзоцитоз и освобождение медиатора. Для осуществления экзоцитоза необходимо создание высокой концентрации ионов кальция у везикулы в очень короткий промежуток времени. Короткоживущее «облако» ионов кальция около внутреннего устья канала в цитоплазме с концентрацией более 100 мкмоль/л получило название Са-микродомена (см. рис.5Б). Везикулы могут подвергаться экзоцитозу только в том случае, если их Са-сенсоры находятся внутри микродомена, что достигается за счет связи Са-каналов с докированными синаптическими везикулами. Вход ионов кальция через большое количество близко расположенных каналов образует область повышенной концентрации ионов кальция в определенном участке нервного окончания и формирует кальциевый макродомен. Са-макродомен может включать и несколько соседних, близко расположенных активных зон. В поддержании внутриклеточной концентрации ионов кальция принимают участие различные буферные системы, которые действуют очень эффективно и оставляют только 0,1-2% вошедшего кальция свободным, а также митохондрии, эндоплазматический ретикулум, везикулы и др. Эти структуры способны не только быстро утилизировать кальций, но и некоторое время поддерживать его высокую локальную внутриклеточную концентрацию за счет освобождения в цитоплазму. Поэтому Са-макродомен существует большее время, чем длится входящий кальциевый ток, и обеспечивает более высокий уровень освобождения медиатора в этом месте, что имеет значение в механизмах кратковременной памяти.

Часть II. Постсинаптические этапы синаптической передачи

1. Какие вещества называются медиаторами?

Говоря об общем числе известных медиаторов, называют от десятка до сотни химических веществ. Для того, чтобы назвать вещество медиатором, используют следующие критерии.

1. Вещество выделяется из клетки при ее активации.
2. В клетке присутствуют ферменты для синтеза данного вещества.
3. В соседних клетках выявляются белки-рецепторы, активируемые данным медиатором.
4. Фармакологический (экзогенный) аналог имитирует действие медиатора.

Иногда медиаторы объединяют с модуляторами, то есть веществами которые, прямо не участвуя в процессе передачи сигнала от нейрона к нейрону, могут, однако, этот процесс существенно усиливать или ослаблять.

В таблице 1 мы приводим перечень тех веществ, для которых их медиаторная роль установлена достаточно точно. Рядом указаны локализация и функция медиаторов, а также патологические состояния, сопровождающие нарушение их обмена. Одним из важных открытий в нейробиологии в последние годы явилось обнаружение широкого распространения нейроактивных пептидов в ЦНС. Также как и нейротрансмиттеры, пептиды идентифицируются как нейроактивные вещества в соответствии с определенными критериями. Поэтому отдельно в таблице 2 описаны физиологически активные соединения пептидной природы, функция которых в ЦНС достаточно детально изучена.

2. Как активируются постсинаптические рецепторы?

Взаимодействие любого медиатора с рецептором протекает в несколько стадий и приводит к активации рецептора. Суть активации рецепторов может быть представлена на следующей кинетической схеме. Следует отметить, что для активации большинства рецепторов необходимо более одной молекулы агониста (медиатора). Например, для ацетилхолинового рецептора необходимо две молекулы медиатора ацетилхолина, что хорошо согласуется с наличием двух симметричных агонист-связывающих α -субъединиц в составе пентамера:



где А – агонист (например, ацетилхолин), Р – рецептор в покоем состоянии, АР – связавший одну молекулу агониста, А₂Р – рецептор, связавший две молекулы медиатора, но пока с закрытым состоянием канала, А₂Р* – рецептор с открытым (проводящим ионным каналом).

Таблица 1. Медиаторы в центральной и периферической нервной системе

Медиатор	Локализация	Функция	Патология, связанная с обменом медиатора
Амины			
Ацетилхолин	Нервно-мышечные синапсы, ганглии вегетативной нервной системы, надпочечники, кора мозга, сетчатка	Моторные функции, ноцицептивная система, обучение, память	Миастения, старческая деменция, вегетативные нарушения
Дофамин	Гипоталамус и средний мозг. Проекция в базальные ганглии, лимбическую систему, кору мозга. Симпатические ганглии, сетчатка	Контроль двигательных функций, эмоции	Болезнь Паркинсона, шизофрения
Норадреналин	Ствол мозга. Проекция в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг. Периферические симпатические окончания	Сон/бодрствование, эмоции	Депрессии, галлюцинации, нарушения сна
Серотонин	Ядра шва ствола мозга. Проекция в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг. Сетчатка	Эмоции, сон, нейроэндокринная регуляция	Депрессии, галлюцинации, нарушения сна
Гистамин	Гипоталамус с проекцией в кору мозга, таламус, базальные ганглии, мозжечок, спинной мозг	Сон, боль, половое поведение	Вегетативные нарушения

Аминокислоты			
Глутамат	Кора мозга, базальные ганглии, мозжечок, таламус, гипоталамус, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Основной возбуждающий медиатор ЦНС, обеспечивает двигательные и сенсорные функции	Эпилепсия, моторные нарушения, нарушения памяти, дегенеративные нарушения
Глицин	Спинной мозг, сетчатка	Торможение	Судорожный синдром
ГАМК	Кора мозга, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг (совместно с глицином), сетчатка	Торможение	Хорезя, судорожный синдром, депрессии
Пурины			
АТФ	Узечка головного мозга, спинной мозг, афферентные нейроны, симпатические нейроны	Ноцицептивная система, контроль внутренних органов	Нарушение болевой чувствительности, сосудистые расстройства
Аденозин	Является продуктом гидролиза АТФ в пуринергических синапсах	Аденозин – эндогенный ограничитель перевозбуждения мозга	Судорожные состояния

Таблица 2. Пептиды в центральной и периферической нервной системе

Пептид	Локализация
Субстанция Р	Широко представлен в головном мозге и в окончаниях первичных афферентных нейронов ноцицептивной системы
Вазопрессин	Задний гипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг
Окситоцин	Задний гипофиз, продолговатый мозг, спинной мозг
Кортиколиберин	Гипоталамус и другие отделы мозга
Тиреолиберин	Гипоталамус, сетчатка
Соматолиберин	Гипоталамус
Соматостатин	Гипоталамус и другие отделы мозга, желатинозная субстанция, сетчатка

Гонадолиберин	Гипоталамус, хеморецепторные зоны желудочков мозга, преганглионарные окончания, сетчатка
Эндотелин	Задний гипофиз, ствол мозга
Энкефалины	Желатинозная субстанция, многие другие отделы ЦНС, сетчатка
Эндорфины	Гипоталамус, таламус, ствол мозга, сетчатка
Холецистокинин	Кора мозга, гипоталамус, сетчатка
Вазоактивный интестинальный пептид	Постганглионарные холинергические нейроны, некоторые чувствительные нейроны, гипоталамус, кора мозга, сетчатка
Нейротензин	Гипоталамус, сетчатка
Гастрин	Гипоталамус, продолговатый мозг
Глюкагон	Гипоталамус, сетчатка
Мотилин	Нейрогипофиз, кора мозга, мозжечок
Секретин	Гипоталамус, таламус, обонятельная луковица, ствол мозга, кора мозга, перегородка, гиппокамп, стриатум
Пептид, генетически родственному кальцитонину	Окончания первичных афферентов, вкусовой анализатор
Нейропептид Y	Симпатические нейроны ЦНС и вегетативной нервной системы
Ангиотензин-2	Гипоталамус, миндалевидное тело, ствол мозга
Галанин	Гипоталамус
Атриопептин	Гипоталамус, ствол мозга

3. Что представляет собой ионотропный рецептор?

Основой всех ионотропных рецепторов является крупный белок, состоящий из пяти, реже четырех белковых субъединиц. Молекулярные массы субъединиц варьируют обычно в пределах от 40 до 70 кД. Первичная структура белков различных ионотропных рецепторов обнаруживает высокую степень гомологии, что указывает на общность эволюционного происхождения. Субъединицы рецептора пронизывают толщу клеточной мембраны, образуя ионный канал. Участки полипептидных субъединиц, расположенные над поверхностью клетки, служат для узнавания и взаимодействия с медиатором. Участки субъединиц, образующие собственно канал, характеризуются богатством гидрофобных неполярных аминокислотных остатков, обладающих высоким сродством к липидному (мембранному) окружению рецептора.

Участки субъединиц, расположенные на внутренней поверхности мембраны, служат для взаимодействия с клеточными скелетными белками, ограничивающими их подвижность, и являются мишенью для факторов, регулирующих активность рецептора в зависимости от ряда внутриклеточных процессов. Примером ионотропного рецептора служит рецептор ацетилхолина (рис. 7). Расположенные над мембраной участки ионотропных рецепторов связаны нередко с углеводными компонентами.

Ионотропные рецепторы способны образовать большое количество подтипов за счет различного сочетания субъединиц. Например, существует более 20 подтипов ГАМК_A-рецепторов с различными комбинациям α -, β -, γ - и δ -субъединиц. В состоянии покоя каналы ионотропных рецепторов закрыты. При взаимодействии с медиатором происходит конформационная перестройка субъединиц рецепторов и каналы открываются на несколько миллисекунд. После активации рецепторные макромолекулы теряют на некоторое время чувствительность к медиатору. Наступает временная десенситизация.

Природа ионов, которые способен пропускать рецептор, определяется диаметром канала и характеристиками боковых радикалов аминокислотных остатков стенки канала. Никотиновые рецепторы ацетилхолина открывают путь ионам К из клетки и ионам Na внутрь клетки; глутаматные рецепторы наряду с положительными одновалентными ионами, открывают путь внутрь клетки ионам Ca; ГАМК_A и глициновые рецепторы пропускают внутрь клетки ионы хлора.

4. Что представляет собой метаботропный рецептор?

Метаботропные рецепторы представляют собой сложную систему, состоящую, по крайней мере, из трех белков: 1) собственно рецепторного белка, связывающегося с нейромедиатором; 2) G-белка, модифицирующего и передающего сигнал с рецепторного белка и 3) белка-эффектора, который является ферментом, катализирующим образование внутриклеточного низкомолекулярного регулятора, так называемого вторичного посредника (мессенджера). Схема такого каскада представлена на рис. 8.

Собственно рецепторный белок — R-белок — представляет собой крупный полипептид, состоящий из 400-2000 аминокислотных остатков, N-конец пептида находится над поверхностью клетки, C-конец направлен внутрь клетки. Пептидная цепь пересекает клеточную мембрану, образуя соответственно по три петли над и под поверхностью мембраны. Медиатор, вступая во взаимодействие с внешними участками полипептида, меняет их конформацию, что в

свою очередь меняет положение трансмембранных участков пептида. В конечном счете, это ведет к изменению конформации участков пептида, находящихся под мембраной, и они приобретают способность контактировать со следующим белком комплекса — G-белком. Активированный медиатором R-белок способен связываться последовательно с многими десятками и сотнями молекул G-белка, переводя их, в свою очередь, в активное состояние. Иначе говоря, уже на этой стадии происходит усиление сигнала.

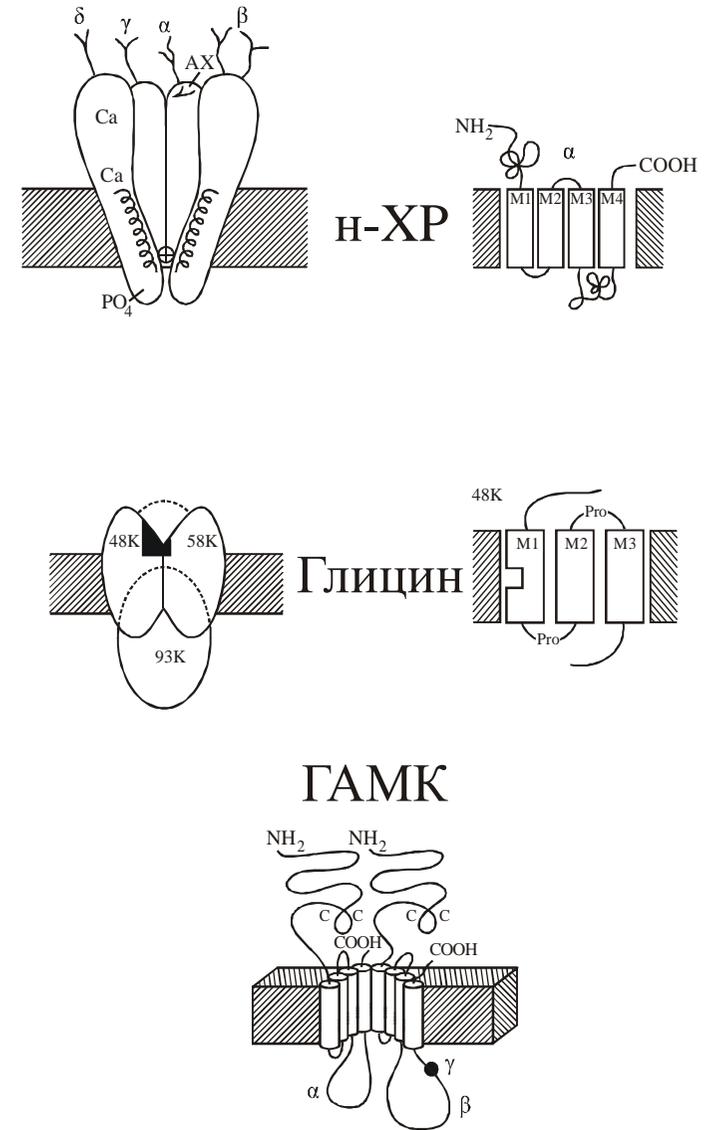


Рис. 7. Пространственная и мембранная организация рецепторов: никотиновый рецептор ацетилхолина (H-XR), глицина и ГАМК

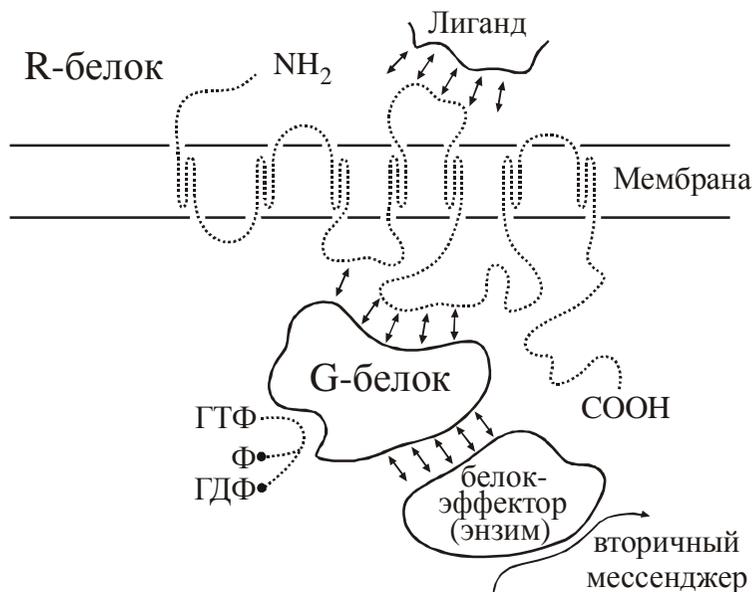


Рис. 8. Принципиальная схема метаботропного рецептора

G-белок представляет собой олигомер, состоящий из трех субъединиц с общей молекулярной массой порядка 60-100 кД. В неактивном состоянии G-белок обычно связан с молекулой ГДФ. При взаимодействии с активированным R-белком конфигурация G-белка меняется таким образом, что на место ГДФ становится ГТФ. Именно в состоянии комплекса с ГТФ G-белок способен быть активатором следующего компонента системы — фермента, образующего вторичный мессенджер.

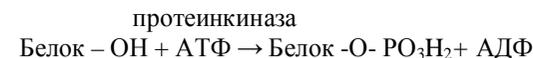
5. Какие внутриклеточные агенты являются вторичными посредниками?

Большинство гормонов и нейротрансмиттеров, достигая клетки-мишени, не могут проникать через клеточную мембрану. Для реализации физиологического эффекта необходимо образование других внутриклеточных молекул-посредников. Эти посредники (как правило мелкие, подвижные молекулы) получили название вторичных посредников (первичный – гормон или медиатор).

Каким же образом вторичные посредники бывают задействованы в реализации физиологических эффектов? Активное состояние G-белка ограничено во времени тем, что связанные с ним молекулы ГТФ расщепляются до ГДФ, и G-белок при этом

возвращается в исходное неактивное состояние. Расщепление ГТФ до ГДФ осуществляется самим G-белком, который является гуанозинтрифосфатазой. Будучи в активном состоянии, G-белок активирует фермент. Этим ферментом может быть (рис. 9) фосфолипаза А₂, катализирующая выделение арахидоновой кислоты, аденилатциклаза, катализирующая синтез цАМФ из АТФ, гуанилатциклаза, катализирующая синтез цГМФ из ГТФ, фосфолипаза С, отщепляющая фосфоинозитол от фосфоинозиотида мембраны. Существуют разновидности G-белков, которые, получив сигнал от метаботропного рецептора, передают его на тот или иной ионный канал. В отличие от ионотропных рецепторов здесь может быть достигнута большая продолжительность действия и охват большего числа ионных каналов.

Так же как и стадии передачи сигнала с R-белка на G-белок активация фермента и синтез вторичных посредников сопровождается дальнейшим усилением сигнала. Активность клеток возбудимых тканей регулируется двумя экзогенными факторами — изменением мембранного потенциала и взаимодействием медиатора с рецепторами. В результате этих событий меняется цитоплазматический уровень вторичных посредников — Са, цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфата и диацилглицерина, что приводит к активации соответствующих пулов протеинкиназ: цАМФ-зависимых протеинкиназ (протеинкиназа А); цГМФ-зависимых протеинкиназ (протеинкиназа G); Са-кальмодулин-зависимых протеинкиназ (протеинкиназа В) и Са-фосфолипид-зависимых протеинкиназ (протеинкиназа С). Активация протеинкиназ ведет к фосфорилированию регуляторных белков-мишеней в клетках возбудимых тканей и тем самым модулирует функциональную активность этих клеток. Реакция фосфорилирования выглядит следующим образом:



Особую роль в качестве сигнальных молекул выполняют свободнорадикальные газы – оксид азота II с коротким временем существования и оксид углерода. Для этих газов, как и для арахидоновой кислоты билипидный слой мембраны не является препятствием, они свободно проникают через него. В результате их действие может осуществляться ретроградно, то есть от постсинаптической клетки к пресинаптической.

В таблице 3 обобщены основные данные по ключевым системам вторичных посредников.

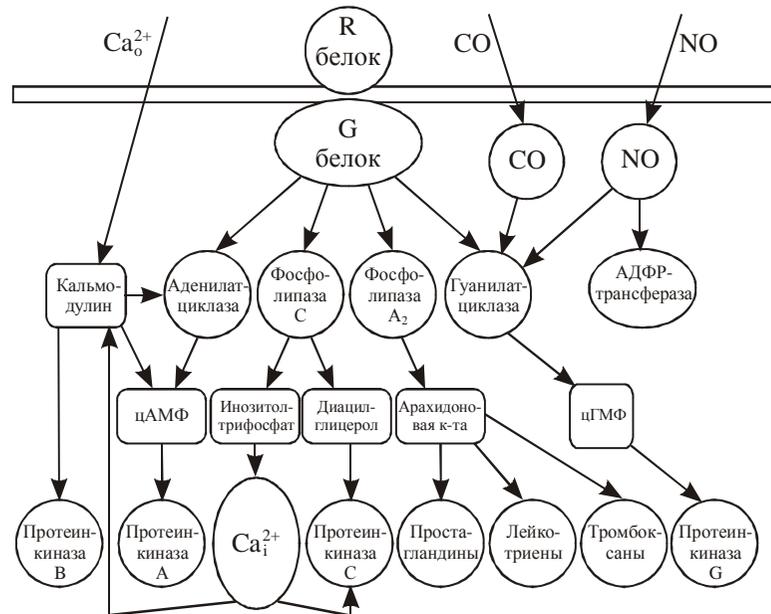


Рис. 9. Система внутриклеточных вторичных посредников.

Таблица 3. Системы вторичных посредников

Медиатор – агонист рецептора	G-белок	Фермент	Вторичный посредник	Протеинкиназа	Белок-эффектор
Моноамины	G _s	Аденилатциклаза	цАМФ	Протеинкиназа А	Ионные каналы, ферменты обмена углеводов и многое др.
АХ	G _s	Гуанилатциклаза	цГМФ	Протеинкиназа G	K ⁺ каналы, Ca ²⁺ насосы
Моноамины пурины	G _i	Фосфолипаза С	ИФ ₃ / ДАГ	Протеинкиназа С	Ca ²⁺ канал, ИФ ₃ -рецептор
Пурины	G _i	Фосфолипаза А	Арахидоновая кислота	–	Ионные каналы, ИФ ₃ -рецептор,

					гуанилатциклаза
NO	–	Гуанилатциклаза	цГМФ	Протеинкиназа G	Ионные каналы
CO	–	Гуанилатциклаза	цГМФ	Протеинкиназа G	Ионные каналы

Примечание: АХ – ацетилхолин, ц-АМФ/ц-ГМФ – циклический аденозинмонофосфат/гуанозинмонофосфат; ИФ₃/ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол; G_s – стимулирующий G-белок; G_i – ингибирующий С белок.

6. Какова роль цАМФ-зависимой системы во внутриклеточной сигнализации?

Определяющий вклад в проблему внутриклеточной регуляции был сделан в 50-60-е годы Э. Сазерлендом, сформулировавшим представление о роли циклических нуклеотидов как вторичных посредников. В результате дальнейшего развития этих исследований оказалось, что цАМФ регулирует обмен белков, углеводов, липидов и нуклеиновых кислот, влияет на проницаемость мембран, электрическую, сократительную и секреторную функции клеток, дифференцировку и пролиферацию. Установлена роль фосфорилирования белков как основного пути действия этого нуклеотида на клетки животных. Описано участие цАМФ в проявлении действия многих лекарственных препаратов на организм.

Синтез в клетке цАМФ из АТФ осуществляет фермент аденилатциклаза, обнаруженный практически во всех тканях млекопитающих. Максимальная активность аденилатциклазы выявлена в мозге. Далее в порядке убывания активности фермента ткани можно распределить следующим образом: селезенка, скелетные мышцы, сердце, легкие, почка, печень, жировая ткань. Аденилатциклаза представляет собой мультимолекулярный комплекс, состоящий из рецепторного (расположенного на наружной поверхности клеточной мембраны) и каталитического (на внутренней стороне мембраны) компонентов. В настоящее время клонировано 9 изоформ аденилатциклазы в тканях млекопитающих. Ответ клетки на действие гормона или биологически активного вещества зависит от концентрации рецепторов на поверхности мембраны и степени сопряжения рецепторов с аденилатциклазой. Через 10 лет после открытия Сазерлендом цАМФ была обнаружена цАМФ-зависимая протеинкиназа (рис.10), значительно повышающая скорость фосфорилирования в присутствии цАМФ. После открытия протеинкиназы А стало ясно, что реакции фосфорилирования-

дефосфорилирования опосредуют действие многих гормонов и нейромедиаторов, активирующих аденилатциклазу и приводящих к повышению внутриклеточного уровня цАМФ.

Протеинкиназа А обнаружена во всех клетках млекопитающих, а также в некоторых типах клеток немлекопитающих. Высоким уровнем протеинкиназы А отличается мозг, где фермент распределен равномерно по всем отделам. Протеинкиназа А существует в форме двух изоферментов, относительное количество которых варьирует в разных тканях. Изоферменты были названы киназами I и II. Протеинкиназы А локализованы в основном в цитозольной фракции клеток. Однако в мозге, например, значительная часть киназы II типа (40-50%) является мембраносвязанной. Очевидно, субклеточная локализация и соотношение киназ I и II типа могут обуславливать специфику действия цАМФ в клетке.

В прекращении сигнала цАМФ участвует растворимый фермент -фосфодиэстераза, гидролизующая этот нуклеотид до АМФ. Существует множество различных форм фосфодиэстераз, различающихся как по молекулярной массе, по сродству к различным циклическим нуклеотидам, и чувствительности к эндогенным и экзогенным регуляторам. 2, 3, 4, 7 типы фосфодиэстераз являются цАМФ специфичными. В целом, сродство к циклическим нуклеотидам у фосфодиэстераз в 100-1000 раз ниже, чем у протеинкиназ А и G, поэтому при ускорении синтеза нуклеотидов сначала происходит насыщение регуляторных центров киназ и лишь затем – гидролиз цАМФ и цГМФ. Многочисленные фармакологические вещества являются ингибиторами или активаторами фермента. Фосфодиэстеразы являются «удобной» мишенью для действия лекарственных препаратов. Производные ксантинов являются мощными ингибиторами фосфодиэстераз.

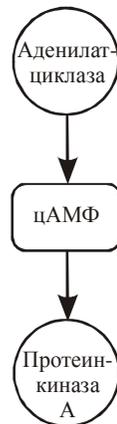


Рис. 10. цАМФ-зависимое фосфорилирование

7. Какова роль цГМФ-зависимой системы во внутриклеточной сигнализации?

цГМФ играет важную роль в регуляции многих клеточных функций, в частности, модулирует активность ионных каналов, открывает нуклеотидзависимые катионные каналы в сенсорных клетках, регулирует концентрацию цАМФ путем активации или ингибирования цАМФ-специфических фосфодиэстераз и, наконец, активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G. Синтез цГМФ происходит в результате активации различными гормонами и нейромедиаторами метаболитных рецепторов, связанных с гуанилатциклазой. Активация гуанилатциклазы также обусловлена мобилизацией Ca из эндоплазматического ретикулума и газообразными посредниками. Различают растворимую и мембраносвязанную формы гуанилатциклазы. Растворимая гуанилатциклаза представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из α и β - субъединиц, содержащий гем. Одним из важнейших активаторов растворимой гуанилатциклазы является оксид азота. Клонировано 12 типов растворимой гуанилатциклазы у разных животных. Мембраносвязанная гуанилатциклаза является гомодимером, содержащим внеклеточный белковый рецепторный домен и внутриклеточный каталитический домен, разделенный одним трансмембранным доменом. Идентифицировано 7 подклассов мембраносвязанной гуанилатциклазы, к активаторам ее относят предсердный и мозговой натрийдиуретические пептиды, энтеротоксин *Escherichia coli*, гуанилин. Генетический анализ каталитических субъединиц аденилатциклазы, растворимой и мембраносвязанной гуанилатциклаз позволил предположить, что все три члена семейства ферментов, преобразующих нуклеотид трифосфаты (АТФ и ГТФ) в циклические нуклеотид монофосфаты (цАМФ и цГМФ) произошли от общего предка.

Идентифицированы три мишени цГМФ. цГМФ активирует протеинкиназы G (рис. 11), модулирует содержание цАМФ путем активации или ингибирования цАМФ-специфических фосфодиэстераз, кроме того, цГМФ открывает нуклеотид-зависимые катионные каналы, участвующие в генерации сигнала в сенсорных клетках.

В тканях млекопитающих содержание протеинкиназ G невелико (1-2% от общей протеинкиназной активности). Наиболее высок уровень активности и содержания протеинкиназы G в мозжечке, сердечной мышце и легких, эти же ткани содержат и наибольшее количество цГМФ (10% от содержания в них цАМФ).



Рис. 11. цГМФ-зависимое фосфорилирование.

В клетках Пуркинье, в мозжечке показана корреляция между увеличением содержания протеинкиназ G в цитоплазме, началом роста дендритов и установлением синаптических контактов, что может свидетельствовать в пользу безусловной значимости цГМФ-зависимого фосфорилирования для нейрональной дифференцировки этих клеток. С помощью методов молекулярного клонирования было идентифицировано два гена, кодирующие протеинкиназы G I и II, одна из которых является цитозольной, а другая – мембраносвязанной. Протеинкиназа G фосфорилирует, вероятно, те же аминокислотные остатки в молекуле субстрата, что и протеинкиназа A, но с гораздо меньшей скоростью. Различная скорость фосфорилирования протеинкиназ A и G может являться основой их субстратной специфичности.

Инактивация цГМФ осуществляется фосфодиэстеразами 5 и 6 типа, которые гидролизуют цГМФ до неактивного 5-монофосфата.

8. Какова роль ионов кальция и связанных с ним внутриклеточных рецепторов?

Ионы кальция являются универсальным внутриклеточным посредниками. Кратковременные изменения свободного цитоплазматического кальция запускает процессы, важные как в условиях нормальной клеточной активности, так и при патологических изменениях функционирования клетки.

В процессе эволюции выработались эффективные механизмы удаления кальция во внеклеточное пространство или специализированные внутриклеточные структуры. Низкая

внутриклеточная концентрация ионов кальция позволила клеткам использовать "впрыскивание" ионов кальция в цитоплазму как сигнал на внешние воздействия, период действия ионов кальция очень короток и измеряется миллисекундами.

Для "реализации" кальциевого сигнала существуют специальные внутриклеточные белковые рецепторы ионов кальция, способные опосредовать действие этого иона на молекулярные мишени. Основным рецептором ионов кальция во всех клетках является кальмодулин. Кальмодулин —глобулярный белок с молекулярной массой 16,5 кД, структурно он консервативный: обнаружено только шесть или немногим более аминокислотных замен в кальмодулине, выделенном из живых объектов, эволюционно разделенных миллионами лет. Кальмодулин содержит 4 Са-связывающих участка: в состав каждого из этих участков входят кислые остатки аминокислот, необходимые для связывания ионов кальция.

Кальмодулин локализован, главным образом, в цитоплазме, а также ассоциирован с различными клеточными структурами, микротрубочками и мембранами. Внутриклеточное распределение кальмодулина регулируется циклическими нуклеотидами. К ферментам-исполнителям, активность которых модулируется в присутствии кальмодулина относят Са-кальмодулин зависимые протеинкиназы (протеинкиназы В), аденилатциклаза (см. рис. 12), фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов и Са-кальмодулин-зависимая протеинфосфатаза. К настоящему времени обнаружено 3 типа протеинкиназ В, которые в порядке убывания молекулярной массы обозначаются как протеинкиназы В I, II и III, различающихся по субстратной специфичности. В нервной ткани концентрация Са-кальмодулин-зависимых протеинкиназ особенно высока.

Очевидно, что изменения в содержании цитоплазматического Ca^{2+} имеют множественные последствия для синаптической функции, особенно для экзоцитоза. Мишенью ряда регулирующих экзоцитоз лекарственных препаратов и антител может быть кальмодулин. Установлено, что запускаемая деполяризацией секреция вазопрессина и окситоцина из нервных терминалей гипофиза является Са-зависимой и не требует участия цАМФ или протеинкиназы С, причем комплекс Са-кальмодулин связывается с белками мембран секреторных гранул, представляющими собой субъединицы специфичной протеинкиназы. Следствием этого процесса является усиление экзоцитоза посредством слияния мембран секреторных гранул с цитоплазматической мембраной. В секреции нейромедиаторов принимают участие протеинкиназы В I и II типа, а также протеинкиназы А и С, взаимодействующие при фосфорилировании белков экзоцитоза.

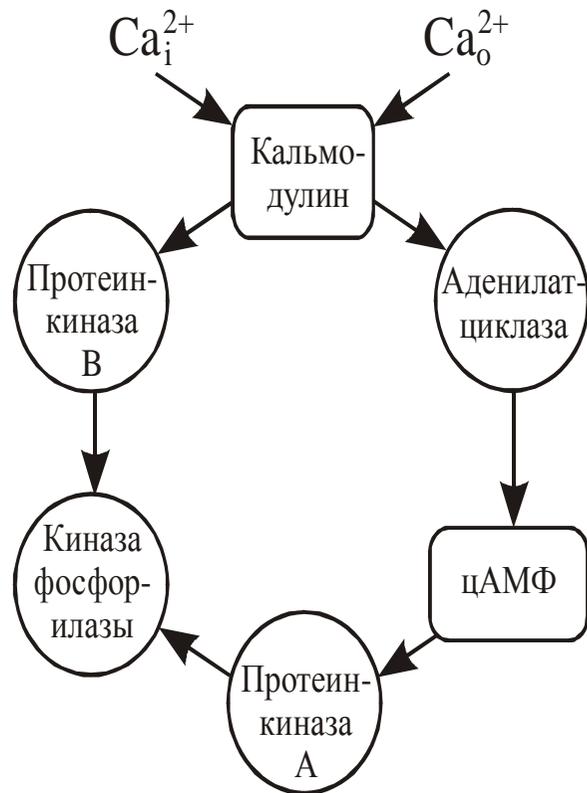


Рис. 12. Са-кальмодулин-зависимое фосфорилирование

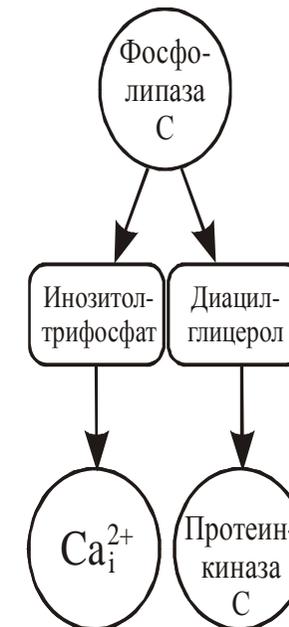
9. Какова роль метаболитов фосфолипазы С во внутриклеточной сигнализации?

Инозитолтрифосфат и диацилглицерол относятся к вторичным посредникам, образующимся при фосфолипазы С, локализованной в наружной клеточной мембране. Для ее активации необходимо связывание ряда гормонов и нейромедиаторов, известных своей способностью увеличивать концентрацию Са в цитозоле, с соответствующими рецепторами. К числу агонистов, стимулирующих фосфолипазу С, относят ацетилхолин, норадреналин, гистамин, серотонин, а также ряд гормонов белковой природы и ростовых факторов. Так же, как и в случае аденилатциклазы, для сопряжения рецепции и активации фосфолипазы С необходимы G-белки. Субстратом фосфолипазы С является фосфатидилинозитолдифосфат — относительно редкий фосфолипид мембран.

Фермент расщепляет фосфатидилинозитолдифосфат на диацилглицерол, липидный компонент, остающийся в мембране, и водорастворимый инозитолтрифосфат (см. рис. 13). Выделены два типа фосфолипазы С – PC и PI. Активация первого типа влечет за собой синтез диацилглицерола, а активация PI-фосфолипазы С приводит к увеличению количества инозитолтрифосфата. Таким образом, в фосфоинозитидной системе идет раздвоение сигнала, так как в результате образуются два различных посредника – диацилглицерол и инозитолтрифосфат, которые действуют в клетке согласованно и активируют соответствующие пулы протеинкиназ.

Инозитолтрифосфат стимулирует высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума путем активации лигандзависимого кальциевого канала (ИФ₃-рецептор), при этом активируется семейство Са-кальмодулин-зависимых протеинкиназ. Его концентрация, необходимая для достижения максимальной скорости высвобождения Са из депо ретикулума в нервной ткани, существенно ниже (0,2 мкМ) по сравнению с другими тканями (0,8-1,0 мкМ).

Диацилглицерол служит источником арахидоновой кислоты, также являющейся вторичным посредником, а, кроме того, активирует протеинкиназу, связанную с плазмалеммой – протеинкиназу С.

Рис. 13. Са²⁺-фосфолипид-зависимое фосфорилирование.

Протеинкиназа С обнаружена в разных тканях млекопитающих и лишена строгой тканевой и видовой специфичности. В мозге ее концентрация является наибольшей. Субклеточное распределение протеинкиназы С неодинаково в разных тканях и органах: фермент преимущественно локализован в цитозоле клеток сердца и в мембранной фракции клеток мозга.

Протеинкиназа С мозга – мономер с молекулярной массой 80-87 кД, состоящий из двух доменов: регуляторного, имеющего участки связывания для диацилглицерола и фосфолипидов, и каталитического. Протеинкиназа С чувствительна к физиологическим концентрациям кальция в клетке – необходимо уменьшение концентрации кальция с 10^{-4} до 10^{-7} М для ее активации и транслокации в плазматическую мембрану. Активированная и локализованная на наружной мембране протеинкиназа С фосфорилирует белки ионных каналов, что ведет к изменению их функционирования. Таким образом фосфорилирующая способность протеинкиназы С сохраняется достаточно долго после прекращения действия вторичных посредников (ионы кальция, диацилглицерола и инозитолтрифосфата), что предполагает участие протеинкиназы С в долговременном хранении информации в нейронах.

10. Какова роль системы арахидоновой кислоты во внутриклеточной сигнализации?

Арахидоновая кислота образуется из фосфолипидов мембраны ядра или эндоплазматического ретикулума при участии фермента фосфолипазы A_2 , которая активируется в ответ на различные стимулы, которыми могут быть гормоны, нейромедиаторы, митогены, антигены, эндотоксины, а также определенные физиологические стимулы, включая ультрафиолетовое облучение, гипергликемия, стрессы. Са способствует связыванию фосфолипазы A_2 с мембраной, где находится фосфолипидный субстрат. Различают три типа фосфолипазы A_2 : цитозольная, секреторная и кальций-независимая. Арахидоновая кислота – ненасыщенная жирная кислота, предшественник простагландинов (ПГ), лейкотриенов и тромбоксанов, которая и сама является липофильным мессенджером. Арахидоновая кислота метаболизируется по трем путям при помощи следующих различных ферментов (см. рис. 14):

1. липооксигеназа производит 5-гидроксиэйкозотетраноевую кислоту и лейкотриен A_4 , который превращаются в лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 , B_4 .
2. циклооксигеназа производит простагландины (неустойчивый ПГН₂, из которого образуются все остальные ПГЕ₂, ПГD₂),

простагландины и тромбоксаны. Блокаторами циклооксигеназы являются индометацин и аспирин.

3. цитохром P450-зависимая эпоксигеназа – гидроксэйкозотетраноевую и эпоксиэйкозотриеновую кислоты.

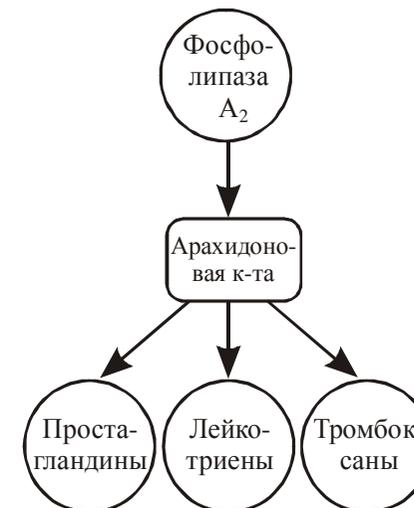


Рис. 14. Вторичные посредники, связанные с арахидоновой кислотой.

Липооксигеназа и циклооксигеназа локализованы в мембране ядра и эндоплазматического ретикулума. Арахидоновая кислота и ее метаболиты могут проникать в соседние клетки, действуя в качестве медиаторов или регуляторов в иммунной, нервной, репродуктивной системах, передаче сигналов, экспрессии генов. Липооксигеназа также регулирует синтез оксида азота II (NO). Арахидоновая кислота способна модулировать активность ионных каналов, протеинкиназы С и никотиновых ацетилхолинорецепторов, вовлекаться в регуляцию Са-гомеостаза. Арахидоновая кислота стимулирует гуанилатциклазу, а также как и другие ненасыщенные жирные кислоты ингибирует активность аденилатциклазы во фракции мембран мозга. При определенных условиях (повреждение мозга, некоторых заболеваний – например, болезнь Альцгеймера) содержание арахидоновой кислоты увеличивается более чем в 5 раз.

11. Какова роль и мишени оксида азота II ?

NO, свободнорадикальный газ с временем полужизни в биологических объектах порядка 5 секунд, выполняет многочисленные функции в различных тканях. Он участвует во всех

воспалительных процессах, в развитии атеросклероза и гипертонии, регуляции функции ЖКТ и эрекции, вазодилатации и поддержании внутриглазного давления и многом другом.

Особое место отводится роли NO в функциях нервной системы и мозга. Он участвует в развитии, созревании и старении мозга, формирует процессы обучения и памяти, играет роль в нейротоксичности при ишемии мозга. NO выполняет роль сигнальной молекулы в различных отделах нервной системы, влияя на функцию нервных клеток и синапсов. NO синтезируется в клетке из аминокислоты L-аргинина под действием специфического фермента NO-синтазы (см. рис. 15). NO-синтазы составляют семейство ферментов, которые несколько различаются по аминокислотной последовательности белковой части молекулы и механизмам, регулирующих их активность. Выделяют три типа, или три изофермента. NO-синтаза I типа присутствует в нейронах мозга, и ее нередко называют нейрональной конститутивной. Активность конститутивной синтазы наиболее высока в нейронах мозжечка и в астроглии. NO-синтаза II типа впервые была выделена из макрофагов. Она преимущественно находится в растворимой форме и относится к индуцибельным белкам. Установлено, что фермент содержится не только в макрофагах, но и в некоторых глиальных клетках, например в микроглии мозга. NO-синтаза III типа характерна для эндотелиальных клеток. Этот фермент, также как и NO-синтаза I типа, характеризуется обратимым связыванием с калмодулином, и активность его зависит от внутриклеточной концентрации Ca. Эта изоферментная форма обнаружена в гиппокампе. Этот фермент может находиться как в растворимой, так и в мембранно-связанной форме. Локализация его в плазматической мембране, по-видимому, имеет существенное значение для механизма передачи сигналов (трансдукция) с участием NO при сдвиге напряжения, возникающим при ускорении кровотока. Кроме того, NO может непосредственно нитрозировать белковые молекулы ферментов, ионных каналов и таким образом изменять их активность.

Увеличение внутриклеточной концентрации NO приводит к повышению активности гуанилатциклазы и увеличению концентрации цГМФ, активации аденозиндифосфорилтрансферазы (АДФР-трансфераза), а также к образованию в клетке пероксинитритов (OONO⁻). Конечные внутриклеточные эффекты NO указаны на рисунке 15. Кроме того, NO может диффундировать в межклеточное пространство и воздействовать на соседние клетки.

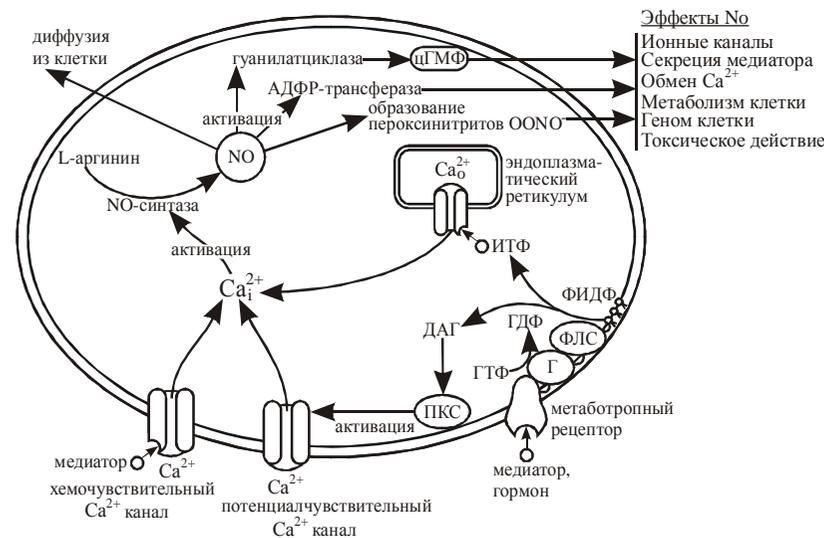


Рис. 15. Синтез, мишени и основные эффекты NO в клетке.

12. Какова роль и мишени оксида углерода II?

Оксид углерода II (CO) относится к семейству газообразных посредников, участвующий в межклеточных нейрональных связях. CO образуется в физиологических условиях ферментом гемоксигеназа, расщепляющая порфириновое кольцо гема до CO и биливердина, который превращается в билирубин. Показано существование двух изоформ гемоксигеназы, первый тип распространен в селезенке и печени и ответственный за расщепление гема стареющих клеток крови, тип 2 экспрессируется в мозге.

CO имеет сходные химические и биологические свойства с NO, способен проникать через мембрану клетки и активировать гуанилатциклазу, производя цГМФ, которая, в свою очередь, активирует протеинкиназу G.

Предполагается участие CO в поддержании долговременной потенциации в гиппокампе, регуляции нуклеотидзависимых ионных каналов обонятельных нейронов, активирует кальций-активируемые калиевые каналы в гладкомышечных клетках. Так как NO-синтаза и гемоксигеназа локализованы в некоторых нейронах предполагается, что NO и CO функционируют как конейротрансмиттеры.

13. Основные типы синапсов в ЦНС

Все синапсы в ЦНС разделяются на разные группы в соответствии с типом медиатора, участвующего в передаче информации (табл. 1). Ниже приведены основные группы синапсов в соответствии с данным признаком. Рецепторы к каждому из основных медиаторов делятся на подгруппы в зависимости от их чувствительности к определенным фармакологическим агонистам или антагонистам, т.е. веществам, которые способны имитировать или блокировать действие медиатора, по кинетическим характеристикам процесса взаимодействия с медиатором и т.д. Основные данные по каждому из видов рецепторов, встречающихся в этих синапсах, описаны в тексте и обобщены в таблицах. Многие из них идентичны по своим агонистам и антагонистам и механизмам постсинаптического действия. Поэтому в наших таблицах указаны основные механизмы, селективные агонисты и антагонисты, системы вторичных посредников и результаты взаимодействия каждого конкретного медиатора со своим рецептором только для наиболее важных подтипов рецепторов. Эти таблицы состоят из 4 основных граф. В графе "название" приведены сокращенные обозначения рецепторов в соответствии с утвержденными классификациями, в графах «Селективные агонисты» и «Селективные антагонисты» указаны основные вещества, избирательно активирующие или блокирующие данный тип рецептора. В графе "механизмы действия медиатора" стрелки ↓ или ↑ обозначают понижение или повышение активности систем внутриклеточных посредников для метаботропных рецепторов или изменение проницаемости мембраны для определенных ионов, связанное с активностью соответствующих ионных каналов. Если рядом с обозначением иона стоит в скобках сокращенное название тех или иных систем вторичных посредников, то это означает, что эффект открытия или закрытия опосредован через эту систему. Пример: обозначение в ИФ₃/ДАГ↑ означает, что в результате взаимодействия медиатора или его агониста повышается активность системы ИФ₃/ДАГ. Обозначение Cl↑ говорит о повышении проницаемости мембраны для ионов Cl. Обозначение Ca(G) ↓, K(G) ↑ означает, что понижение проницаемости для ионов Ca и повышение для ионов K связано с системой G-белков и т.д. Поскольку пресинаптические стадии передачи информации носят в основном универсальный характер (см. ВВЕДЕНИЕ), то в тексте, рисунках и таблицах сделан акцент на данных, касающихся постсинаптических этапов, специфичных для каждого из видов синапсов. Кроме того, для основных медиаторов описана их физиологическая роль в функционировании центральной нервной системы. Порядок представления основных типов медиаторов достаточно искусственен и основан на принципе «от простого к сложному».

13.1. Холинергические синапсы

Ацетилхолин образуется в нервной терминали из холина и ацетил-коэнзима А под действием холинацетилтрансферазы. После экзоцитоза ацетилхолин взаимодействует с постсинаптическими рецепторами (см. рис. 16 и 8). Рецепторы к ацетилхолину делятся на два подтипа в зависимости от их избирательного связывания с никотином (Н-тип) или с мускарином (М-тип).

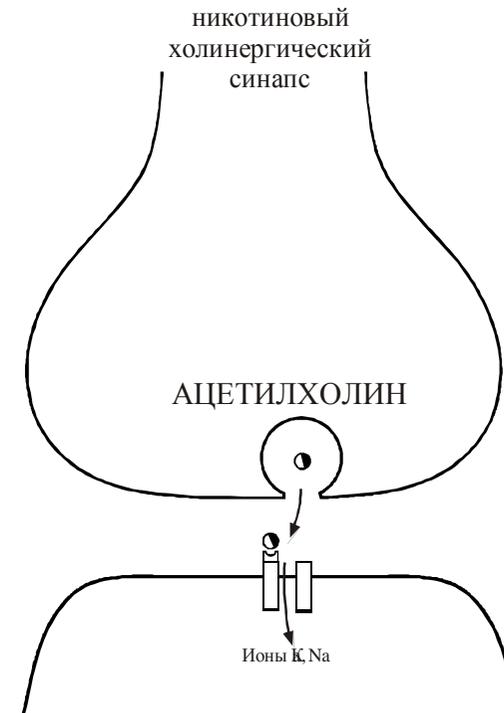


Рис. 16. Молекулярные механизмы в никотиновых холинергических синапсах. Экзоцитоз медиатора и взаимодействие ацетилхолина с никотиновым рецептором (2 молекулы: 1 рецептор), что приводит к открытию ионного канала и деполяризации постсинаптической мембраны вследствие повышения ее проницаемости для натрия и калия.

Никотиновые рецепторы бывают двух типов – мышечного и нейронального, причем существует 7 разновидностей нейрональных холинорецепторов. Связывание ацетилхолина с N-рецепторами (см. рис.16 и таб. 4) приводит к потоку катионов внутрь клетки через ионный канал, ассоциированный с рецептором, и деполяризации постсинаптической мембраны.

Таблица 4. Никотиновые холинорецепторы

Название	Мышечный тип	Нейрональный тип
Селективные агонисты	Никотин, (+)-анатоксин, цитизин	
Селективные антагонисты	d-тубокурарин, лфотоксин	
Блокаторы каналов	Фенкциклидин Хлорпромазин	Фенилциклидин Хлорпромазин Гексаметоний
Механизмы действия Медиатора	K \uparrow , Na \uparrow	K \uparrow , Na \uparrow , Ca \uparrow

Длительность взаимодействия ацетилхолина с рецепторами зависит от степени функциональной активности ацетилхолин-эстеразы – фермента, расположенного в синаптической щели и разрушающего ацетилхолин на уксусную кислоту и холин, и обычно очень короткая. Холин захватывается обратно в пресинаптическое окончание для ресинтеза ацетилхолина.

Мускариновые рецепторы имеют несколько разновидностей (M1-M5). Основными являются рецепторы M1 и M2 (см. табл. 5 и рис. 17).

Таблица 5. Мускариновые холинорецепторы

Название	M1	M2
Селективные агонисты	Бетанекол, мускарин, пилокарпин, оксотреморин M	
Селективные антагонисты	Скополамин, атропин	
Механизмы действия медиатора	ИФ $_3$ /ДАГ \uparrow	ц-АМФ \downarrow K(G) \uparrow

Примечание: ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИФ $_3$ /ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол; G – G-белок.

Мускариновые рецепторы, в отличие от никотиновых, связаны с ионными каналами (калиевые и кальциевые каналы) не напрямую, а через системы вторичных внутриклеточных посредников. Поэтому, в отличие от никотиновых холинэргических синапсов, эффект взаимодействия ацетилхолина с

постсинаптическими мускариновыми рецепторами отставлен по времени и более продолжителен. «Абсолютный вес» ацетилхолина как центрального медиатора невелик, но холинэргические синапсы располагаются на стратегических, ключевых позициях в ЦНС. В частности, холинорецепторы как мускаринового, так и никотинового типа обнаружены на нервных окончаниях нейронов различной природы. Ацетилхолин контролирует секрецию основных медиаторов мозга, как возбуждающих, так и тормозных. Если ацетилхолин будет тормозить секрецию ГАМК (см. ниже), то результатом будет ослабление торможения.

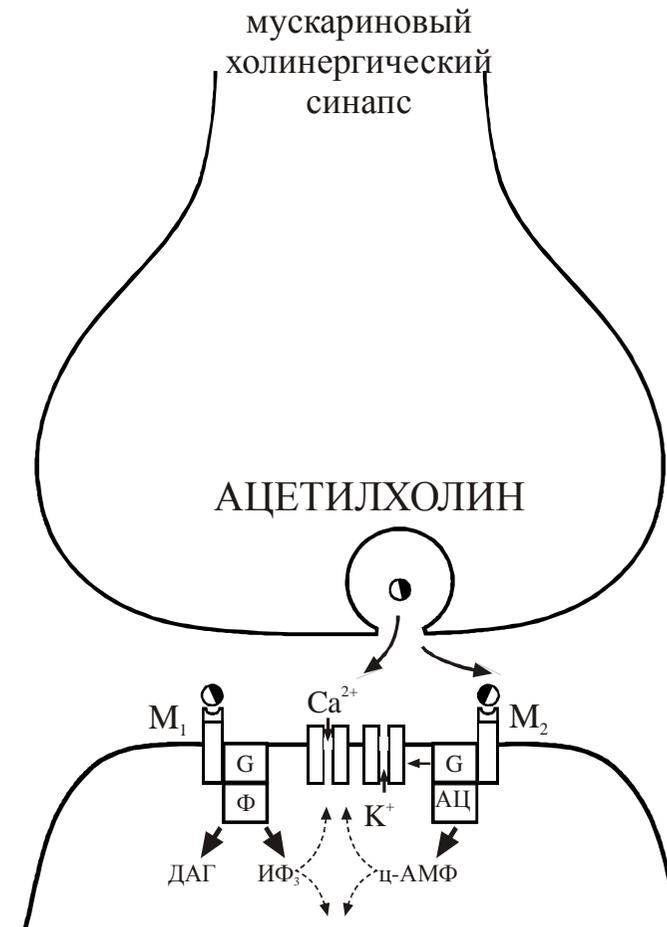


Рис. 17. Молекулярные механизмы в мускариновых холинэргических синапсах. Секретия медиатора и взаимодействие с M1 постсинаптическим рецептором, что через

систему вторичных посредников инозитол-3-фосфат/диацилглицерол модулирует Ca-канал. Взаимодействие с M2 рецептором активирует G-белок, который напрямую модулирует K-канал и через систему ц-АМФ – Ca-канал.

Если же главной мишенью будет нейрон, выделяющий глутамат, то функциональные последствия будут прямо противоположными. Наибольшая концентрация ацетилхолина определяется в гиппокампе и других корковых структурах. Ацетилхолин участвует в формировании памяти и процессах обучения, вовлечен в контроль ноцицептивной системы, так как активация центральных холинорецепторов проявляется мощным обезболивающим эффектом.

Для периферических холинергических синапсов вегетативной нервной системы наиболее актуальный вопрос заключается в раздельном воздействии на парасимпатические и симпатические ганглии, поскольку медиатором в том и другом случае является ацетилхолин. В хромаффинной ткани надпочечников (объект, родственной симпатическим ганглиям) ацетилхолин отвечает за деполяризацию и последующую секрецию катехоламинов в кровь. В изолированных хромаффинных клетках медиаторная роль ацетилхолина находится под контролем двух нейропептидов, выделяемых как из нервной, так и хромаффинной ткани. Один из пептидов – CGRP (пептид генетически родственной кальцитонину) блокирует нейронные холинорецепторы по конкурентному типу, устраняя их слабую активацию. Другой же пептид – субстанция P – не влияет на слабые сигналы, но селективно подавляет избыточную активацию надпочечников ацетилхолином на счет возникновения феномена десенситизации – нечувствительности рецепторов к медиатору.

Таким образом, взаимодействие классического медиатора ацетилхолина с двумя нейропептидами обеспечивает оптимальную активацию надпочечников, устраняя, с одной стороны, «шумовые» сигналы, а с другой, предохраняя этот орган от истощения. Знание этих механизмов может послужить основой для воздействия медикаментозными средствами на процесс выброса катехоламинов в кровь при стрессовых реакциях.

13.2. Биогенные амины.

Вещества, выполняющие функции медиатора и имеющие в своем составе аминогруппу объединены в группу моноаминов или биогенных аминов. К ним относятся:

1. Катехоламины – адреналин, норадреналин;
2. Дофамин;

3. Серотонин;
4. Гистамин.

13.2.1. Адренергические синапсы

Этот термин используется для характеристики синапсов, в которых содержатся катехоловые амины адреналин или норадреналин. Их синтез начинается с аминокислоты тирозина, которая попадает в нейрон из крови, и происходит как в теле нейрона, так и в нервном окончании. После экзоцитоза и взаимодействия с рецепторами действие норадреналина прекращается обратным захватом его в пресинаптическое окончание, где фермент моноаминоксидаза разрушает его, а катехол-О-метилтрансфераза инактивирует. В настоящее время выделяют следующие основные типы адренорецепторов – α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , каждый из которых имеет несколько разновидностей и отличается по своим кинетическим свойствам и системам вторичных посредников (см. табл. 6 и рис. 18, 19).

альфа-адренергический синапс

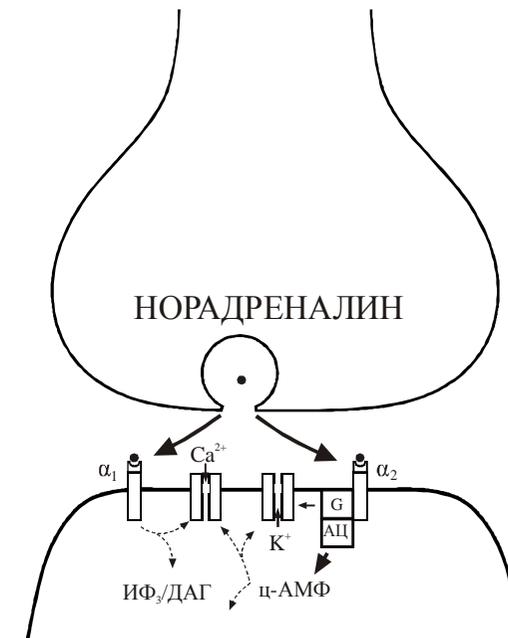


Рис.18. Молекулярные механизмы в α -адренергических синапсах. Экзоцитоз норадреналина и взаимодействие с α_1 -

рецепторами приводит к модуляции Ca-каналов через систему вторичных посредников инозитол-3-фосфат/диацилглицерол, а взаимодействие с α_2 -рецепторами – к модуляции Ca- и K-каналов через систему G-белок – ц-АМФ.

бета-адренергический синапс

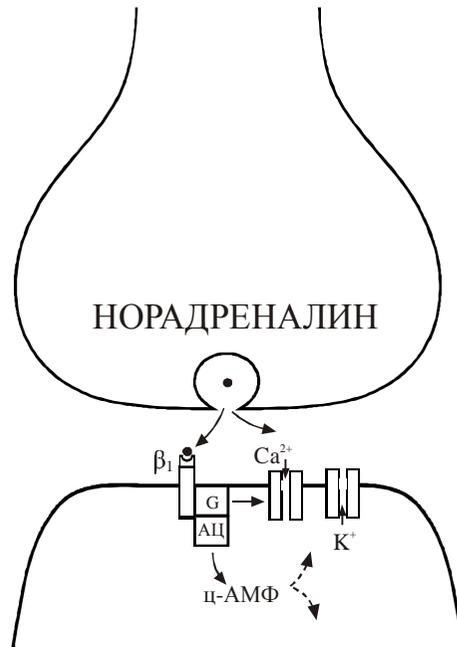


Рис.19. Молекулярные механизмы в β -адренергических синапсах. Экзоцитоз и взаимодействие норадреналина с β_1 рецептором ведет через системы вторичных посредников (G-белки и ц-АМФ) к модуляции K и Ca ионных каналов.

Таблица 6. α_1, α_2 -адренорецепторы, β_{1-3} -адренорецепторы

Название	α_{1A-D}	α_{2A-D}	β_{1-3}
Селективные агонисты	Циразолин Метоксамин Фенилепфрин	Гуанбенз р-аминоклонидин	Изопротеренол
Селективные антагонисты	Коринантин Индорамин Празозин	Йохимбин	Алпренолол Пропанолол Пиндолол
Механизмы действия медиатора	ИФ ₃ /ДАГ↑	ц-АМФ↓ Ca(G)↓ K(G)↑	ц-АМФ↑

Примечание: ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИФ₃/ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол; G – G-белок.

Описание физиологического значения катехоловых аминов в регуляции деятельности других систем и органов очень многогранно и требует отдельного и детального освещения. Поэтому в рамках нашего труда мы ограничились характеристикой катехоламинов как медиаторов мозга. Норадренергические нейроны сконцентрированы в основном в области голубого пятна среднего мозга, где их насчитывается всего несколько сотен. Однако ответвления аксонов этих нейронов встречаются повсеместно во всей центральной нервной системе, а эффект действия норадреналина достигается за счет того, что он широко диффундирует и оказывает модулирующее действие на активность других нейронов.

Так, вместе с серотонинергическими структурами «срединного шва» норадреналин участвует в регуляции одного из самых важных циркадианных (околосуточных) биологических ритмов – цикла «сон-бодрствование», отвечая за реакцию пробуждения.

13.2.2. Дофаминергические синапсы

Дофамин образуется также из тирозина под действием тирозингидроксилазы, механизмы заполнения везикул и экзоцитоза подобны таковым в адренергических синапсах. Различают два типа дофаминовых рецепторов (см. рис. 20 и табл. 7), каждый из которых связан с аденилатциклазой.

Таблица 7. Дофаминовые рецепторы

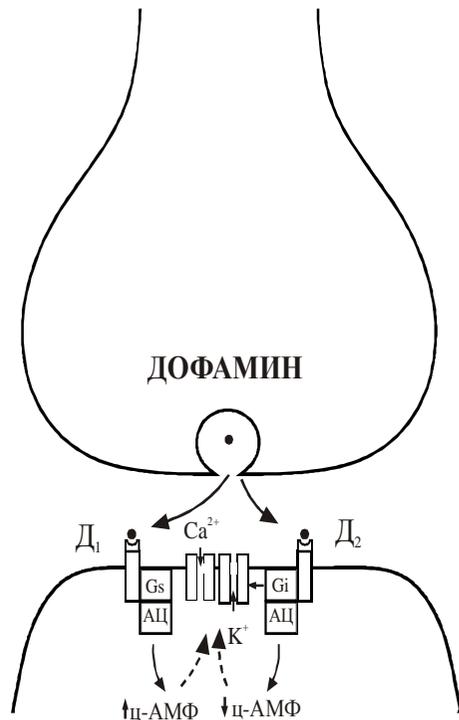
Название	D ₁	D ₂
Селективные агонисты	Вещество SKF-38393	Бромкриптин, перголид
Селективные антагонисты	Вещество SCH39166	Домперидон, S(-)- этиклоприд
Механизмы действия медиатора	ц-АМФ↑	ц-АМФ Ca(G) ↓

Примечание: ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат; G – G-белок.

Взаимодействие с D₁ рецепторами приводит к повышению уровня ц-АМФ через стимулирующий G_s белок, а взаимодействие с D₂ рецепторами – к снижению уровня ц-АМФ через ингибирующий G_i белок. Длительность действия дофамина ограничивается его обратным захватом в пресинаптический нейрон, где он

утилизируется и инактивируется так же, как и норадреналин. Интересно то, что механизм действия препаратов, используемых в лечении шизофрении, заключается в блокаде D_2 рецепторов. В то же время такие агонисты дофаминовых рецепторов, как амфетамин, способны спровоцировать шизофрения-подобное поведение. Поэтому предполагается, что симптомокомплекс, наблюдающийся при шизофрении, связан с повышенной активностью дофаминергических нейронов.

Напротив, при деградации дофаминергических нейронов, которые образуют основу структуры среднего мозга под названием «черная субстанция» и формируют синаптические связи с базальными ганглиями, развивается симптомокомплекс, характеризующийся ограничением произвольных движений и дрожанием конечностей в покое – синдром Паркинсона. Применение предшественника дофамина – L-ДОФА – в качестве лечебного препарата является успешным в большинстве случаев этого синдрома. Другой областью, где наблюдается большое количество дофаминергических нейронов, является регион «покрышки» среднего мозга. Эти нейроны образуют синаптические связи со структурами лимбической системы и лобными долями коры больших полушарий, что позволяет говорить о роли дофамина в



контроле таких высших функций мозга, как эмоции и память.

Рис. 20. Молекулярные механизмы в дофаминергических синапсах. Экзоцитоз и взаимодействие дофамина с D_1 рецептором приводит к активации Ca -каналов и инактивации K -каналов через увеличение уровня ц-АМФ путем активации стимулирующего G (G_s) белка. Взаимодействие дофамина с D_2 рецептором приводит к прямому модулирующему действию на K -каналы и уменьшению уровня ц-АМФ через ингибирующий G (G_i) белок.

13.2.3. Серотонинергические синапсы

Серотонин образуется из аминокислоты триптофана под действием триптофангидроксилазы, отличается от катехоламинов тем, что имеет в своей структуре не только катехоловое кольцо, но и индольное кольцо. Рецепторы к серотонину разделяются на 3 типа – $5-HT_1$; – $5HT_3$. Основными являются $5-HT_1$ и $5-HT_2$, каждый из этих рецепторов имеет несколько разновидностей. $5-HT_3$ -рецептор является ионотропным, в то время как остальные – метаботропными. $5-HT_1$ -рецепторы связаны с системами вторичных посредников G -белки и/или аденилатциклаза, а для $5HT_3$ -рецепторов вторичными посредниками являются инозитол-3-фосфат и диацилглицерол (см. рис. 21 и табл. 8).

Таблица 8. Серотониновые рецепторы

Название	$5-HT_1$	$5-HT_2$, $5-HT_3$, $5-HT_4$, $5-HT_5$, $5-HT_7$
Селективные агонисты	5-карбоксамидотриптамин	Производные амфетамина
Селективные антагонисты	Спиперон, S-(-)-пиндолол, изамолтан	Кетансерин, ритансерин, месулергин
Механизмы действия медиатора	ц-АМФ↓	ИФ ₃ /ДАГ↑

Примечание: ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИФ₃/ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол.

Образование комплекса серотонин-рецептор приводит к модуляции активности Ca - и K -каналов, причем в случае $5HT_1$ рецепторов повышается проводимость K -каналов и понижается активность Ca -каналов, а результатом образования комплекса серотонин- $5-HT_2$ рецептор является угнетение активности K -каналов и активация Ca -каналов. Взаимодействие серотонина с пресинаптическими рецепторами регулирует активность синапса, а время действия серотонина определяется обратным захватом его в

пресинаптическое окончание, где он разрушается ферментом моноаминоксидазой. В мозге наибольшее количество серотонинергических нейронов концентрируется в участке среднего мозга, называемой «шов». Аксоны этих нейронов образуют синапсы со структурами переднего мозга, мозжечка, спинного мозга, причем наблюдается параллелизм с распространением аксонов норадренергических нейронов. Считается, что вместе с норадренергическими нейронами голубого пятна серотонинергические нейроны принимают участие в регуляции цикла «сон-бодрствование». Обнаружено, что вещество диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), вызывающее галлюцинации, блокирует серотониновые рецепторы. Этот факт может пролить свет на природу возникновения и тактику лечения некоторых видов психозов, сопровождающихся красочными зрительными и слуховыми галлюцинациями.

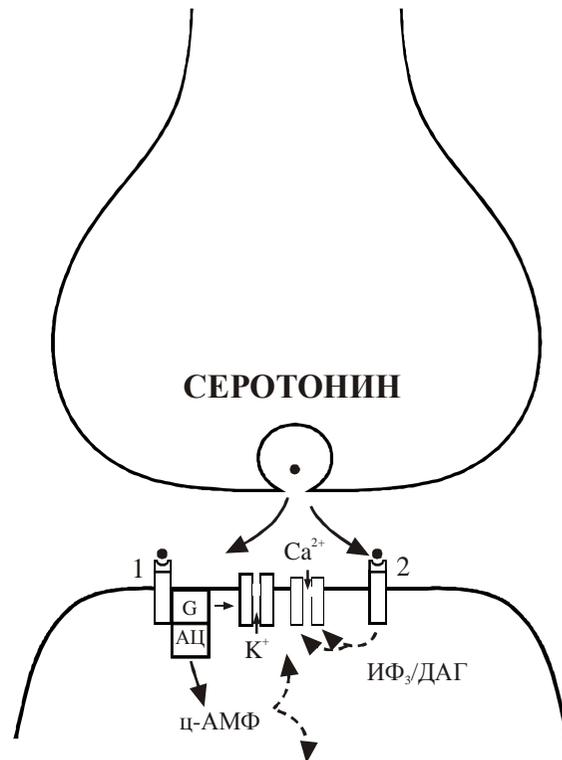


Рис. 21. Молекулярные механизмы в серотонинергических синапсах. Экзоцитоз и взаимодействие с 5-HT₁ рецептором, ассоциированным с G-белками и системой ц-АМФ, или 5-HT₂ рецептором, ассоциированным с

фосфолипазой C, приводит к модуляции проводимости K- и Ca-каналов.

13.2.4. Гистаминовые синапсы

Гистамин образуется из гистидина. Гистаминергические нейроны сконцентрированы в небольшой части гипоталамуса, но отростки этих нейронов продляются до многих других участков ЦНС. Особенностью гистаминергических синапсов является диффузное их распространение без формирования строго ограниченных синапсов. В результате, выделяемый гистамин, может действовать не только на нейроны, но также на клетки глии и сосуды мозга. Рецепторы гистамина делятся на три типа – H₁, H₂, H₃ (см. табл. 9).

Гистамин быстро разрушается с помощью фермента гистаминазы, который прекращает действие гистамина в периферических тканях. Интересно, что активность этого фермента чрезвычайно низка в мозге, что предрасполагает к длительному действию медиатора гистамина на клетки-мишени. Однако в мозге возможна инактивация гистамина с помощью гистаминметилтрансферазы. H₁ и H₂-рецепторы обнаружены в органах дыхательной и сердечно-сосудистой систем, слизистой желудочно-кишечного тракта, в нервной ткани, мозге и эндокринных железах, а также на тучных клетках и лейкоцитах. Расположены гистаминовые рецепторы на наружной поверхности плазматической мембраны. H₃-рецепторы были обнаружены в головном мозге млекопитающих и, в отличие от H₁ и H₂-рецепторов, располагающихся на постсинаптической мембране, расположены на пресинаптической. Считается, что H₃ – рецепторы контролируют синтез и высвобождение гистамина. Поэтому влияние гистамина направлено на общую активность мозга, в частности, на регуляцию энергетики мозга. Кроме того, в ЦНС гистамин является одним из активаторов релизинг-факторов гипоталамуса, участвующих в регуляции образования и выделения тропных гормонов гипофиза. В некоторых нейронах головного мозга гистамин может служить модулятором, изменяющим эффекты других нейромедиаторов, сам не вызывая ответа.

Таблица 9. Гистаминовые рецепторы

Название	H ₁	H ₂	H ₃
Селективные агонисты	N-а-метилгистамин, гистамин		

Селективные антагонисты	Вещество SKF-93 319		
Механизмы действия медиатора	ИФ ₃ /ДАГ↑	ц-АМФ↑	

Примечание: ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИФ₃/ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол.

13.3. Аминокислоты

13.3.1. Глутамат

Основным медиатором мозга человека являются возбуждающий медиатор аминокислота глутамат, которая служит медиатором примерно в 75% возбуждающих синапсов мозга. Причем, в отличие от ацетилхолина, способного быть как возбуждающим, так и тормозным медиатором, глутамат повсеместно выполняет только функцию возбуждения. Важная роль глутамата в мозге человека заслуживает подробного рассмотрения глутаматергических синапсов и рецепторов глутамата. Тем более, что современные представления о механизмах обучения, памяти и патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваниях базируются на механизмах функционирования рецепторов глутамата, исследованных на молекулярном уровне.

Таблица 10. Глутаматные ионотропные рецепторы

Название	НМДА	АМПА и каинатные
Селективные агонисты	N-метил-D-аспарагиновая кислота	Виллардин
Селективные антагонисты	МК-801 (±)-2-амино-5-фосфоновалериановая кислота	DNQX NBQX
Механизмы действия медиатора	Ca↑ K↑	Na↑

Таблица 11. Глутаматные метаботропные рецепторы

Название	Группа I mGluR1, mGluR5	Группа II mGluR2, mGluR3	Группа III mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8
Селективные агонисты	DHPG	LY379268 LY354740	L-AP4 L-SOP

		DCG-IV	
Селективные антагонисты	AIDA	PCCG-IV	CPPG
Механизмы действия медиатора	ИФ ₃ /ДАГ↑	ц-АМФ↓	ц-АМФ↓

Примечание: ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИФ₃/ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол.

Глутамат образуется из аминокислоты глутамина, активным транспортом поставляется в синаптические везикулы, которые потом подвергаются экзоцитозу Ca-зависимым образом. Рецепторы глутамата бывают как ионотропного, так и метаботропного типа (см. табл. 10, 11 и рис. 22).

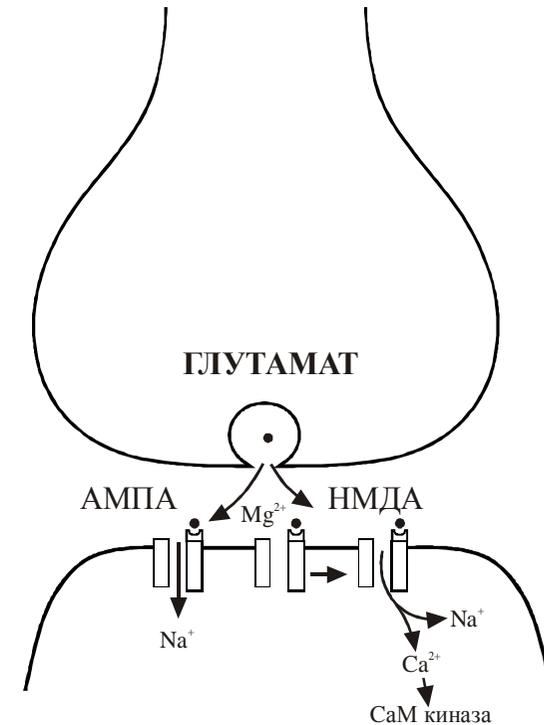


Рис. 22. Молекулярные механизмы в глутаматергических синапсах. Экзоцитоз и взаимодействие глутамата с постсинаптическими рецепторами НМДА-типа и АМПА-типа.

Ионотропные рецепторы глутамата, в свою очередь, можно разделить на два основных подтипа. Это НМДА-рецепторы и не-НМДА-рецепторы: АМПА, каинатные, квисквалатные. Названия

подтипов основаны на том, что первые, помимо природного медиатора глутамата, могут активироваться его синтетическим аналогом – N-метил-D-аспаратом (НМДА), а вторые – α -амино-3-метил-4-изоксазол-пропионовой кислотой (АМПА), каиновой и квиксваловой кислотами. Но главное отличие этих двух подтипов не в их фармакологических, а функциональных свойствах. НМДА рецепторы способны находиться в активном, проводящем ионный ток состоянии несколько сот миллисекунд. За это время они могли бы вызвать как значительную деполяризацию клетки, так и обеспечить вхождение в нервную клетку большого числа ионов кальция, поскольку ионный канал НМДА-рецептора высокопроницаем для этого катиона. Именно ионы кальция после вхождения в нейроны способны запустить ряд синтетических процессов, «обучая» нейрон и формируя следы памяти. Однако этому ходу событий мешает одно обстоятельство. Дело в том, что ионный канал НМДА-рецептора закупорен при нормальном мембранном потенциале (около -70 мВ) магнием. Поэтому, несмотря на активацию глутаматом, НМДА-рецепторы не способны ни к деполяризации, ни к генерации внутриклеточного кальциевого сигнала. Помочь освободиться от магниевого «плена» может только деполяризация, реализуемая, например, через АМПА-рецепторы. Ионный канал АМПА-рецептора нечувствителен к магнию, открыт всего несколько миллисекунд и быстро переходит в состояние нечувствительности к активирующему действию глутамата. Этой относительно короткой деполяризации достаточно для того, чтобы снять магниевый блок НМДА рецепторов. Как правило, НМДА- и АМПА-рецепторы сосуществуют на одной нервной клетке, хотя их пространственная локализация может различаться, формируя основу для ассоциативной памяти. Как НМДА-, так и АМПА-рецепторы участвуют в передаче возбуждающих команд на всех «этажах» нервной системы. Например, двигательная команда с участием ионотропных рецепторов глутамата проходит через кору больших полушарий, базальные ганглии, мозжечок, ствольные структуры и спинной мозг, чтобы завершиться холинергической передачей на уровне скелетных мышц.

13.3.2. Что такое долговременная потенция?

Уникальная способность НМДА-рецепторов глутамата освобождаться под влиянием деполяризации от блокирующего действия магния лежит, по современным представлениям, в основе явления долговременной потенции (ДВП). Суть ДВП состоит в том, что глутаматный синапс после периода кратковременной активности, сопровождавшегося входом кальция в нейроны, сохраняет повышенную вероятность генерировать потенциал

действия в течение дней, недель и даже месяцев, что является клеточной формой памяти. Это явление, открытое около 20 лет назад, дало надежду понять ключевые механизмы работы мозга. Дело в том, что ДВП можно вызвать *in vitro*, то есть в изолированном мозге, что открывает возможность исследовать этот феномен на клеточно-молекулярном уровне. Сотни лабораторий по всему миру интенсивно изучают ДВП в гиппокампе – участке мозга, который отвечает за пространственную память человека. Кроме того, исследования ионного канала НМДА-рецептора привели к неожиданным результатам, имеющим важное прикладное значение. Оказалось, что наиболее эффективными средствами для лечения эпилепсии, ишемии и ряда нейродегенеративных заболеваний являются блокаторы ионного канала НМДА-рецептора, действующие также, как ионы магния. Главным свойством блокаторов ионных каналов, которые по современной классификации следует называть неконкурентными антагонистами, является то, что они ингибируют только активированные рецепторы, причем пропорционально степени их активации. Это устраняет избыточную и длительную активацию нейронов, предохраняя их от апоптоза. Поэтому использование блокаторов ионных каналов НМДА рецепторов будет, по-видимому, перспективным также при лечении травм мозга и инсультов, сопровождающихся повышением уровня внеклеточного глутамата.

13.3.3. Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) образуется из глутамата под действием фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты. После экзоцитоза ГАМК взаимодействует с рецепторами, которые делятся на два основных типа (см. рис. 23 и табл. 12). ГАМК_A – рецепторы непосредственно ассоциированы с Cl⁻ каналами, и результатом действия ГАМК является повышение проницаемости мембраны для хлора, который входит в клетку и приводит к гиперполяризации мембраны. ГАМК_B рецепторы связаны через систему G-белков и/или аденилатциклазы с K⁺ и Ca²⁺ каналами. После взаимодействия ГАМК захватывается обратно в пресинаптический нейрон или в клетки нейроглии.

Таблица 12. Рецепторы ГАМК

Название	ГАМК _A -рецептор	ГАМК _B -рецептор
Агонисты	Изогувацин	Баклофен
Антагонисты	Бикукуллин Габазин Флюмазенил	Саклофен 2-гидроксисаклофен
Позитивные	Аллопрегнанолон	

модуляторы	Барбитураты Флюнитразепам Золпидем	
Негативные модуляторы	Прегненалона сульфат DMCM	
Механизмы действия медиатора	Cl ⁻ ↑	ц-АМФ↓ Ca(G)↓ K(G)↑

Примечание: G – G-белок, ц-АМФ – циклический аденозин-монофосфат.

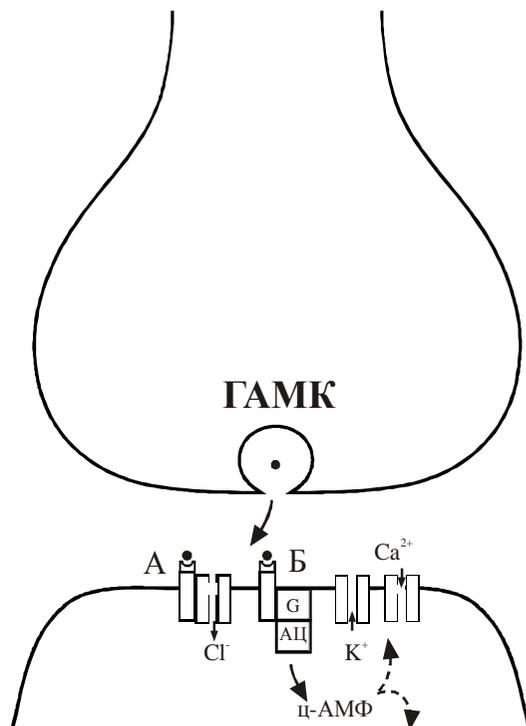


Рис.23. Молекулярные механизмы в ГАМК-ергических синапсах. Экзоцитоз гамма-аминомасляной кислоты и взаимодействие с ГАМКА-рецептором приводит к повышению входа ионов Cl⁻. Взаимодействие с ГАМКБ-рецептором приводит к повышению выхода ионов K⁺ и понижению входа ионов Ca²⁺ через систему вторичных посредников ц-АМФ.

ГАМК-ергические интернейроны составляют основную массу нервных клеток мозга, выполняющих функцию торможения. Этот тормозной медиатор повсеместно сопровождает глутамат,

прекращая его возбуждающее действие. Действие ГАМК необходимо, чтобы обеспечить адресность и точность команд, исходящих от нервной клетки. Дефицит ГАМК приведет к закономерному перевозбуждению нервной системы.

Однако не всегда ГАМК – ограничитель возбуждения. На ранних стадиях постнатального развития у крыс, обезьян (а, возможно, и у человека) ГАМК не способна оказать тормозное действие. Более того, ГАМК так же, как глутамат, оказывает деполяризующее, то есть возбуждающее действие на нейроны, снимая, в частности, тот самый магниевый блок НМДА-рецепторов, который препятствует входу ионов кальция в нейроны. В результате содружественного действия глутамата и ГАМК возникают так называемые «гигантские деполяризующие потенциалы», которые, как считают, обеспечивают созревание синапсов между нервными клетками. Это связано с тем, что вход кальция в клетку в условиях деполяризации активирует синтез рецепторов и белков секреторного аппарата. После формирования основных синаптических контактов ГАМК приобретает свойства исключительно тормозного медиатора. Знание конкретных медиаторных механизмов формирования синаптических контактов с помощью активирующего действия глутамата и ГАМК может вооружить медиков подходами для целенаправленной коррекции этих процессов на ранних, возможно, даже внутриутробных, этапах развития ЦНС.

13.3.4. Глицин

Глицин является второй (после ГАМК) по распространенности тормозной аминокислотой. Глициновый рецептор, также как многие другие ионотропные рецепторы, представляет собой олигомер, образованный α и β субъединицами. Глициновые тормозные синапсы представлены прежде всего в наиболее древних участках ЦНС – в стволе мозга и, особенно, в спинном мозге. Тормозные синапсы в этих участках ЦНС можно разделить на 3 типа – исключительно глициновые, чисто ГАМКергические и смешанные, где два тормозных медиатора выделяются из одних и тех же нервных окончаний по универсальному Ca-зависимому механизму. Из этих трех вариантов наиболее широко представлен последний смешанный вариант. Глицин, как и ГАМК, для реализации торможения использует механизм активации хлорных ионных каналов. При этом достигаются два эффекта – небольшая гиперполяризация (тормозной постсинаптический потенциал – ТПСП) и снижение сопротивления клеточной мембраны. В совокупности эти два эффекта резко уменьшают амплитуду ВПСП ниже порогового уровня, необходимого для генерации потенциала действия. В бесхлорной

среде тормозная роль глицина пропадает, еще раз демонстрируя ключевую роль хлорной проводимости. Специфическим блокатором активируемых глицином хлорных каналов является широко известный яд стрихнин. Введение этого яда в организм сопровождается судорогами, отражающими устранение торможения на уровне спинного мозга. Хотя глицин и не играет столь широко распространенной тормозной роли в головном мозге, однако, он является принципиально важным агентом для коактивации возбуждающих глутаматных рецепторов НМДА типа. Для этого нужны микромолярные концентрации этой аминокислоты. Поэтому в большинстве тканей мозга при нормальном содержании глицина в межклеточной жидкости это не является лимитирующим фактором.

13.4. АТФ

Недавно выяснилось, что во время клеточной активности АТФ может выделяться и во внеклеточную среду. Самыми концентрированными источниками АТФ (до 150 мМ) являются секреторные гранулы желез внутренней секреции и содержащие нейротрансмиттер пузырьки в окончаниях нервных клеток. Поэтому во время секреторного процесса в среде, окружающей клетку, происходит локальный всплеск концентрации гормона (или нейротрансмиттера) и параллельное повышение уровня внеклеточной АТФ. Так, окончание нервной клетки, управляющей скелетной мышцей, выделяет АТФ совместно с ацетилхолином, возбуждающим мышцу. Было также показано, что АТФ выделяется из хромаффинных клеток надпочечников, клеток крови, сердечной и скелетной мышц. В конце 80-х годов было обнаружено, что при действии экзогенной АТФ на гладкие мышцы или нейроны возникает ионный ток – движение ионов из внеклеточного пространства в клетку, приводящее к ее возбуждению. А несколькими годами позже было установлено, что огромное число клеток из разных тканей содержат рецепторы для внеклеточной АТФ. Пожалуй, сейчас трудно найти клетку, в которой нет рецепторов для внеклеточной АТФ. Причем существует необычайно большое разнообразие рецепторов АТФ, превышающее подтипы рецепторов для давно установленных «классических» гормонов и нейротрансмиттеров. Такое разнообразие предполагает, что одно и то же вещество может вызывать самые разные специфические сигналы в зависимости от того, с каким рецептором оно будет связываться. В целом, рецепторы АТФ (обозначаемые как P2 рецепторы) делятся на 2 больших семейства – так называемые ионотропные рецепторы – P2X и метаболитные рецепторы – P2Y (см. табл. 13).

Таблица 13. P2 – рецепторы пуринов

Название	P2X	P2Y
Селективные агонисты	α, β -метилтен-АТФ	2-метилтио-АТФ
Селективные антагонисты	Сурамин	Reactive blue-2
Механизмы действия медиатора (эффекторы)	K \uparrow Na \uparrow Ca \uparrow	ИФ $_3$ /ДАГ \uparrow

Примечание: ИФ $_3$ /ДАГ – инозитол-3-фосфат/диацилглицерол.

Семейства, в свою очередь, делятся на многочисленные подсемейства. P2X и P2Y рецепторы представляют собой белковые макромолекулы, P2X рецепторы являются ионотропными, а P2Y – метаболитными. В большинстве случаев первым ферментом в этой цепочке является фосфолипаза C, расщепляющая фосфолипиды клеточной мембраны до активных производных, а затем фермент протеинкиназа C, фосфорилирующая белки-мишени. Интересно, что для активации как P2X, так и P2Y рецепторов достаточно внеклеточной концентрации АТФ, в 1000 раз меньше той, которая имеется внутри активируемой клетки.

Появление АТФ как нового нейротрансмиттера заставило пересмотреть ряд классических постулатов о деятельности ЦНС. В 1992 году было доказано, что в одном из участков мозга, который называется «узечкой», роль передатчика возбуждения с нейрона на нейрон выполняет именно АТФ. Иначе говоря, АТФ относится к разряду веществ – нейротрансмиттеров таких же, как глутамат, ацетилхолин, дофамин, серотонин. Недавно было показано совместное выделение АТФ с другим трансммиттером – ГАМК в спинном мозге. Интересно, что, несмотря на выделение из одного и того же нейрона, АТФ при этом играет роль возбуждающего, а ГАМК – тормозного трансммиттера.

Периферическими объектами, на которых роль АТФ как передатчика возбуждения также общепризнана, являются семьяносящий проток и мочевой пузырь. Мощным стимулятором, заставляющим сокращаться гладкомышечные клетки этих образований, является АТФ, выделяемая из нервных окончаний. Однако наиболее интригующие данные о функциональной роли АТФ получены при анализе механизма возникновения боли. Выяснилось, что те нервные окончания, которые отвечают за формирование болевого сигнала, необычайно чувствительны к низким концентрациям АТФ. В ответ на действие АТФ в этих окончаниях появляются электрические сигналы, несущие болевую информацию в мозг по так называемой «ноцицептивной» системе. Считают, что именно с участием АТФ возникает зубная боль.

14. Принцип Дейла

Многообразие медиаторов и рецепторов к этим медиаторам, гетерогенность распределения химических веществ в центральной и периферической нервной системе требуют систематизации и описания общих принципов действия медиаторов. Наиболее известным является «принцип Дейла» (по имени английского нейрофизиолога, работавшего в 30-50-х годах нынешнего века). Ранее коротко этот принцип формулировался: «Один нейрон – один медиатор», то есть каждый нейрон выделяет один и тот же медиатор из всех своих, порой далеко удаленных нервных окончаний. Подтверждением принципа Дейла было обнаружение того факта, что медиатор ацетилхолин выделяется как из окончаний длинного аксона, который мотонейрон посылает к скелетной мышце, так и из короткого ответвления, которое, не покидая спинного мозга, активирует тормозную клетку Реншоу. Затем было обнаружено, что выделение большинства классических медиаторов, таких как ацетилхолин, норадреналин, ГАМК, сопровождается одновременным освобождением веществ комедиаторов, прежде всего, нейропептидов. Например, из симпатических нервных окончаний выделяется не только медиатор норадреналин, но и комедиатор нейропептид Y, тогда как из парасимпатических окончаний наряду с ацетилхолином выделяется вазоактивный интестинальный пептид. Динамический анализ позволил, однако, разделить быстрое действие основного медиатора и, как правило, медленное, порой просто модулирующее, действие комедиатора. Теперь модифицированный принцип Дейла формулировался: "Один нейрон – один быстрый медиатор". Анализ тормозной передачи в спинном мозге вскоре заставил пересмотреть и это положение. Оказалось, что в большинстве тормозных синапсов спинного мозга одновременно из одного нейрона выделяется две быстрых тормозных аминокислоты – ГАМК и глицин. Новая редакция принципа Дейла теперь звучала: "Один нейрон – один быстрый синаптический эффект". В 1999 году были получены данные о том, что в спинном мозге из одного нейрона может выделяться быстрый тормозной медиатор ГАМК и быстрый возбуждающий медиатор АТФ.

Заключение

Таким образом, обмен информацией между возбудимыми клетками при помощи химического посредника происходит в местах специализированных контактов нейронов – синапсах. Процесс выделения медиатора связан с функционированием специальных структур нервного окончания – активных зон. Обнаруженные на

сегодняшний день медиаторы можно отнести к 4-м группам – амины, аминокислоты, пептиды и пурины, хотя этот список, вполне вероятно, и далее будет расширяться. Разнообразие эффектов медиаторов многократно усиливается за счет многообразия рецепторов, порой противоположных по функции. Более того, один и тот же медиатор на разных стадиях развития может из возбуждающего переходить и в разряд тормозных. Концепция «Один нейрон – один медиатор» не совместима с современными данными о выделении двух, а порой и трех физиологически активных агентов из окончаний одного нейрона. Аминокислота глутамат является основным медиатором мозга, рецепторы которого есть практически в каждом центральном нейроне. Одним из наиболее перспективных классов веществ с широким диапазоном терапевтического действия являются блокаторы ионных каналов глутаматных рецепторов НМДА типа.

Обязательным звеном передачи нервного импульса в химических синапсах являются рецепторы — образования, состоящие из белков и гликолипидных компонентов, которые с высокой специфичностью связывают нейромедиатор, меняют конформацию и обеспечивают трансформацию сигнала в изменения ионных потоков через мембрану и в образование вторичных мессенджеров в клетке. По типу вызываемых медиатором процессов рецепторы делятся на две категории. Ионотропные содержат в своей структуре ионный канал, открытие которого ведет к изменению потенциала мембраны. Метаботропные запускают цепь реакций, в результате которых образуются вторичные посредники – циклические нуклеотиды, диацилглицерол, инозитолфосфат и др. Одни и те же медиаторы в разных синапсах могут взаимодействовать с рецепторами разных типов (ионотропными и метаботропными) и разных подтипов (по характеристикам открываемых ионных потоков, по виду индуцируемых вторичных посредников, по конечному возбуждающему или тормозному эффекту). Действие ряда важнейших фармакологических агентов, используемых при лечении заболеваний ЦНС, направлено на рецепторы нейромедиаторов — их активацию или подавление. G-белки сопрягают рецепторы клеток с системами, генерирующими вторичные посредники. К вторичным посредникам относятся: цАМФ, цГМФ, инозитолфосфаты, диацилглицерол, арахидоновая кислота, монооксид азота и углерода, ионы кальция.

Тестовые вопросы по теме «медиаторы и синапсы»

1. Как называются вещества, имитирующие действие медиатора?

- а) агонисты
- б) антагонисты
- в) вторичные посредники
- г) G-белки

2. Как называются вещества, блокирующие действие медиатора?

- а) агонисты
- б) нейропептиды
- в) вторичные посредники
- г) антагонисты

3. К метаботропным рецепторам ацетилхолина относятся:

- а) никотиновые
- б) мускариновые
- в) НМДА-рецепторы
- г) глутаматные

4. Назовите фермент, разрушающий ацетилхолин в синаптической щели?

- а) холинацетилтрансфераза
- б) ацетилхолинэстераза
- в) ацетил-коэнзим А
- г) моноаминоксидаза

5. Какая система вторичных посредников опосредует эффекты дофамина?

- а) цАМФ-зависимая
- б) цГМФ-зависимая
- в) система фосфолипазы С
- г) система фосфолипазы А2

6. Симптомкомплекс, характеризующийся ограничением произвольных движений и дрожанием конечностей в покое – синдром Паркинсона – связан с

- а) дегенерации дофаминергических нейронов
- б) повышенной активностью дофаминергических нейронов
- в) избыточной и длительной активацией нейронов
- г) дефицитом ГАМК в нервной системе

7. К возбуждающим медиаторам мозга относят:

- а) глутамат
- б) ГАМК
- в) глицин
- г) АТФ

8. При каких условиях активируются НМДА-рецепторы:

- а) присоединение глутамата

б) деполяризация мембраны

в) присоединение глутамата и деполяризация мембраны

г) присоединение ионов Mg

9. Тормозной эффект глицина связан с

- а) увеличением хлорной проводимости
- б) снижением калиевой проводимости
- в) уменьшением кальциевого тока
- г) увеличением натриевой проводимости

10. Метаботропные рецепторы АТФ связаны с

- а) фосфолипазой С
- б) аденилаициклазой
- в) гуанилатциклазой
- г) фосфолипазой А2

11. Нейропептиды содержатся в

- а) мелких синаптических везикулах
- б) крупных электронноплотных везикулах
- в) митохондриях
- г) липосомах

12. Механизм экзоцитоза «kiss and run» характеризуется:

- а) встраиванием мембраны синаптической везикулы в пресинаптическую
- б) формированием временной поры (канала) в пресинаптической мембране

13. Активная зона состоит:

- а) из пресинаптической плотной полоски, около которой рядами расположены кальциевые каналы и синаптические везикулы
- б) резервного пула синаптических везикул
- в) актиновых филаментов и микротрубочек
- г) митохондрий

14. Прайминг везикулы означает:

- а) подготовку везикулы к экзоцитозу, которая заключается в комплексной трансформации белкового комплекса экзоцитоза
- б) слияние мембраны везикулы с плазматической мембраной
- в) стыковку везикулы с местом освобождения в активной зоне
- г) слияние мембраны везикулы с плазматической мембраной

15. Синаптическую везикулу, докированную в области активной зоны, Са-канал и белки, ответственные за экзо- и эндоцитоз называют:

- а) секретосомой
- б) активной зоной
- в) белковым комплексом экзоцитоза
- г) кальциевый микродомен

16. Расположите по порядку основные процессы происходящие в области активной зоны :

- а) мобилизация, докирование, прайминг, экзоцитоз, эндоцитоз.

- б) докирование, прайминг, экзоцитоз, мобилизация, эндоцитоз.
- в) мобилизация, прайминг, экзоцитоз, эндоцитоз, докирование,
- г) мобилизация, эндоцитоз, докирование, прайминг, экзоцитоз

17. Назовите главного кандидата на роль Ca-сенсора среди белков экзоцитоза

- а) Синаптотагмин
- б) Синаптобревин
- в) Синапсин I
- г) SNAP

18. Заполнение крупных везикул пептидами происходит в

- а) в теле нервной клетки
- б) в нервном окончании
- в) в активной зоне
- г) в митохондриях

19. Что представляет собой ионотропный рецептор?

- а) Потенциалозависимый ионный канал
- б) Лигандозависимый ионный канал
- в) Ионный насос
- г) Комплекс: рецепторный белок - G-белок - фермент

20. Активацией рецепторного белка метаболитного рецептора называется:

- а) Изменение конформации рецепторного белка
- б) Полимеризация рецепторных белков
- в) Выход рецепторного белка из мембраны в цитоплазму
- г) Присоединение активной группы

21. Какой белок всегда участвует в сигнализации, связанной с метаболитными рецепторами?

- а) Протеинкиназа А
- б) Протеинкиназа В
- в) Фосфолипаза С
- г) G-белок

22. Аденилатциклаза осуществляет синтез следующего вторичного посредника:

- а) Арахидоновая кислота
- б) цАМФ
- в) цГМФ
- г) Инозитолтрифосфат

23. Гуанилатциклаза осуществляет синтез следующего вторичного посредника:

- а) Арахидоновая кислота
- б) цАМФ
- в) цГМФ
- г) Инозитолтрифосфат

24. Фосфолипаза С производит:

- а) Простагландины и лейкотриены

- б) цАМФ и цГМФ
- в) Арахидоновую кислоту
- г) Инозитолтрифосфат и диацилглицерол

25. Фосфолипаза А производит:

- а) Простагландины и лейкотриены
- б) цАМФ и цГМФ
- в) Арахидоновую кислоту
- г) Инозитолтрифосфат и диацилглицерол

26. Моноксиды азота и углерода, участвуют в метаболизме клетки, активируя:

- а) Фосфолипазу А
- б) Фосфолипазу С
- в) Аденилатциклазу
- г) Гуанилатциклазу

27. Основным рецептором "реализации" кальциевого сигнала во всех клетках является:

- а) Кальмодулин
- б) Протеинкиназа С
- в) Протеинкиназа G
- г) Циклооксигеназа

28. Определите правильное соответствие активности различных ферментов их метаболитам в цикле арахидоновой кислоты:

- а) Циклооксигеназа - эпоксиэйкозотриеновые кислоты; липооксигеназа - простагландины; эпоксигеназа – лейкотриены
- б) Циклооксигеназа - лейкотриены; липооксигеназа - простаглицлины и тромбосаны; эпоксигеназа – простагландины
- в) Циклооксигеназа - тромбосаны; липооксигеназа - простагландины; эпоксигеназа – простаглицлины
- г) Циклооксигеназа – простагландины, простаглицлины и тромбосаны; липооксигеназа - лейкотриены; эпоксигеназа – гироксиэйкозотетраноевую и эпоксиэйкозотриеновую кислоты

Ответы на тестовые вопросы

- | | |
|----|----|
| 1 | а) |
| 2 | г) |
| 3 | б) |
| 4 | б) |
| 5 | а) |
| 6 | а) |
| 7 | а) |
| 8 | в) |
| 9 | а) |
| 10 | а) |
| 11 | б) |
| 12 | б) |
| 13 | а) |
| 14 | а) |
| 15 | а) |
| 16 | а) |
| 17 | а) |
| 18 | а) |
| 19 | б) |
| 20 | а) |
| 21 | г) |
| 22 | б) |
| 23 | в) |
| 24 | г) |
| 25 | в) |
| 26 | г) |
| 27 | а) |
| 28 | г) |

Литература

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М:Наука, 1994.
2. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. М.: Изд. Инст. биомедиц. хим. РАМН, 1996.469 с.
4. Базелина О.П. Роль внутриклеточных кальциевых запасов в нервных терминалях в регуляции секреции медиатора // Успехи физиологических наук. 2002. Т. 33. N 3. 31 с
5. Блум Ф., Лейзерсон А., Хофстедер Л, Мозг, разум и поведение. М.: Мир, 1988.-248 с.
6. Дудель И., Рюегг И., Шмидт Р. и др. Физиология человека. М.: Мир, Т.1., 1996,-323 с.
7. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы нервного окончания // Успехи физиологических наук. 2002, Т.33, N4, 3-33.
8. Зефилов А.Л., Хазипов Р.Н., Бен-Ари Е. ГАМК-основной медиатор возбуждения на ранних этапах развития гиппокампа // Успехи физиологических наук. 1998. Т.29. N2. С. 55-67.
9. Зефилов А.Л., Черанов С.Ю. Молекулярные механизмы квантовой секреции медиатора в синапсе // Успехи физиологических наук. 2000,Т.31, N 3, 3-22.
10. Костюк П.Г. Ионы кальция как вторичные посредники в нервной клетке // Журн. эвол. биохимии и физиологии. 1992. Т.28. N 2. С. 150-155
11. Куфлер С., Николс Д. От нейрона к мозгу. М.: Мир, 1979.- 439 с.
12. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Издательство "Семь ветров", 1999.-640 с.
13. Уразаев А.Х. Зефилов А.Л. Физиологическая роль оксида азота // Успехи физиол. наук. 1999. Т. 30. N1. С. 54-72.
14. Хухо Ф. Нейрохимия:основы и принципы.М.:Мир, 383 с.
15. Cowan W.M., T.C.Sudhof, Stevens C. F. Synapses. The John Hopkins University Press: Baltimore and London. 2000. 767 p.

На лицевой стороне обложки изображена схема экзо- и эндоцитоза синаптических везикул.

На задней стороне обложки помещена фотография нейрона спинного мозга, оранжевые цветом отображены синаптические контакты.

На первом форзаце изображена схема строения белка натриевого ионного канала. Ниже помещены схемы: слева – нейрона и справа - закрытого и открытого лиганд-зависимого рецептора и фотография распределения активных зон (оранжевым цветом) и кальциевых каналов (зеленым цветом).

На последнем форзаце помещен тепловой снимок головного мозга и схема конечного участка кортикоспинального тракта.

Оглавление

Введение	3
Часть I. Пресинаптические этапы синаптической передачи	7
1. Где содержится медиатор? Что такое синаптические везикулы, какие они бывают и как образуются?	7
2. Каковы пути освобождения медиатора из везикул?	8
3. Что происходит с везикулами после экзоцитоза?	8
4. Как пространственно организована секреция медиатора в синапсе? Что такое активная зона?	10
5. Как работает активная зона?	11
6. Что такое секретосома? Что входит в белковый комплекс экзоцитоза?	12
7. Как функционирует белковый аппарат, ответственный за экзоцитоз? Что такое SNARE-гипотеза?	13
8. Какова роль Ca-каналов в экзоцитозе?	14
Часть II. Постсинаптические этапы синаптической передачи	16
1. Какое вещества называются медиаторами?	16
2. Как активируются постсинаптические рецепторы?	16
3. Что представляет собой ионотропный рецептор?	19
4. Что представляет собой метаботропный рецептор?	20
5. Какие внутриклеточные агенты являются вторичными посредниками?	23
6. Какова роль цАМФ-зависимой системы во внутриклеточной сигнализации?	25
7. Какова роль цГМФ-зависимой системы во внутриклеточной сигнализации?	27
8. Какова роль ионов кальция и связанных с ним внутриклеточных рецепторов?	29
9. Какова роль метаболитов фосфолипазы C во внутриклеточной сигнализации?	31
10. Какова роль системы арахидоновой кислоты во внутриклеточной сигнализации?	32
11. Какова роль и мишени оксида азота II?	34
12. Какова роль и мишени оксида углерода II?	35
13. Основные типы синапсов в ЦНС	36
13.1. Холинергические синапсы	37
13.2. Биогенные амины	40
13.2.1. Адренергические синапсы	41
13.2.2. Дофаминергические синапсы	43
13.2.3. Серотонинергические синапсы	45
13.2.4. Гистаминовые синапсы	46
13.3. Аминокислоты	47

13.3.1. Глутамат	47
13.3.2. Что такое долговременная потенция?.....	50
13.3.3. Гамма-аминомасляная кислота	51
13.3.4. Глицин	53
13.4. АТФ.....	54
14. Принцип Дейла.....	55
Заключение.....	56
Тестовые вопросы по теме «медиаторы и синапсы»	59
Ответы на тестовые вопросы	62
Литература	63