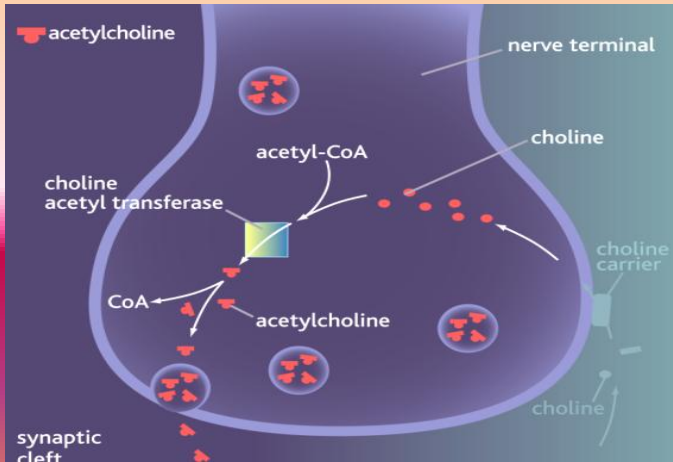


Физиология ЦНС.

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



Лекция 5. Ацетилхолин (Ацх), его синтез. Никотиновые и мускариновые рецепторы, их антагонисты. Нервно-мышечный синапс. Роль Ацх в ВНС и ЦНС. Никотиновая зависимость. Ацх-эстераза и ее блокаторы.

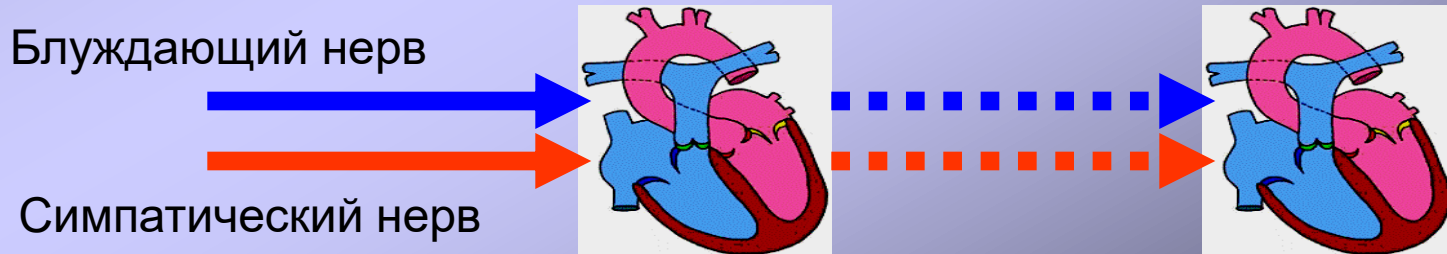
СИНАПС

Представление о синапсе сформулировано Чарльзом Шеррингтоном (Ch. Sherrington) в 1897 г. на основе изучения нервно-мышечных контактов.

АЦЕТИЛХОЛИН (Ацх)

Первый открытый медиатор; в ходе изучения эффектов Ацх Отто Лёви (O. Löwi) сформулировал идею химического синапса (1921 г.).

Суть опытов О. Лёви: жидкость, окружавшая изолированное сердце при раздражении блуждающего либо симпатического нерва, действует на другое изолированное сердце (*в жидкости – факторы, тормозящие либо усиливающие сердцебиения, т.е. ацетилхолин и норадреналин*).

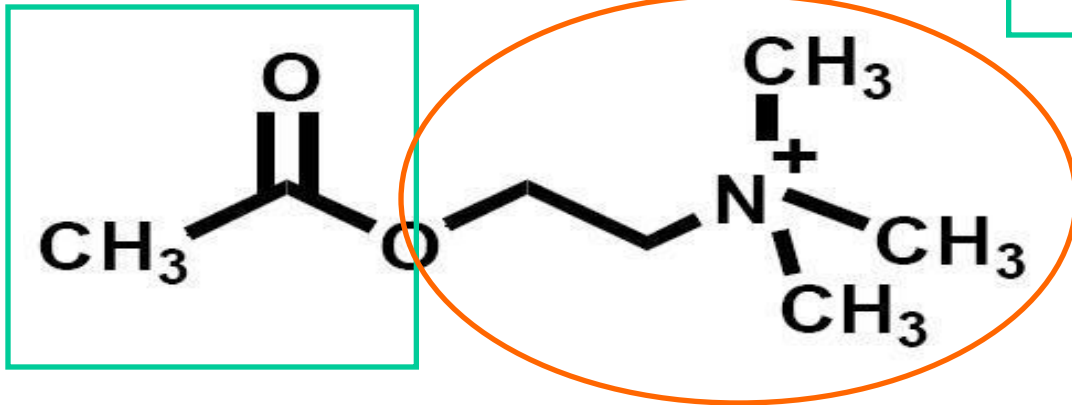


АЦЕТИЛХОЛИН

Сначала была доказана его роль в работе ВНС (вегетативной нервной системы), затем – нервно-мышечных синапсов, позже – ЦНС (центральной нервной системы).

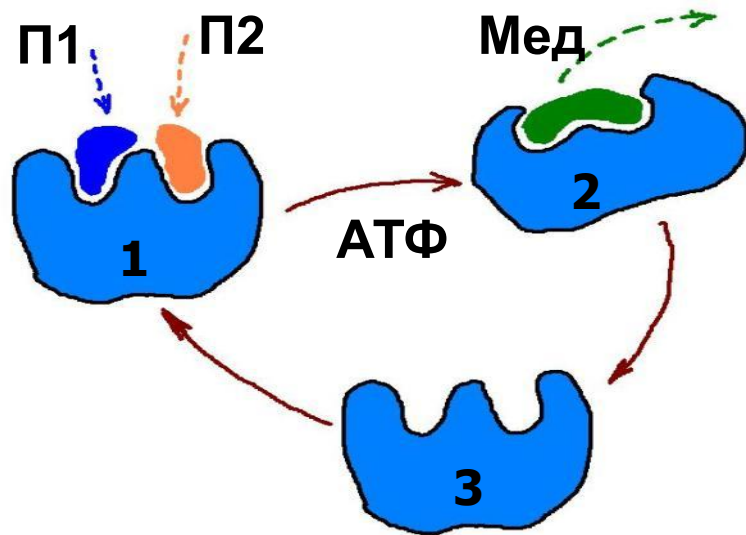
В 1936 г. Отто Лёви и Генри Дейл (H. Dale) получили Ноб. Пр. за «открытие химического механизма синаптической передачи».

Какой он – АЦЕТИЛХОЛИН ?



«Ацетил» – остаток уксусной кислоты CH₃-COOH

«Холин» – атом азота N, с которым соединены три группы -CH₃ и одна группа этилового спирта -CH₂-CH₂-OH

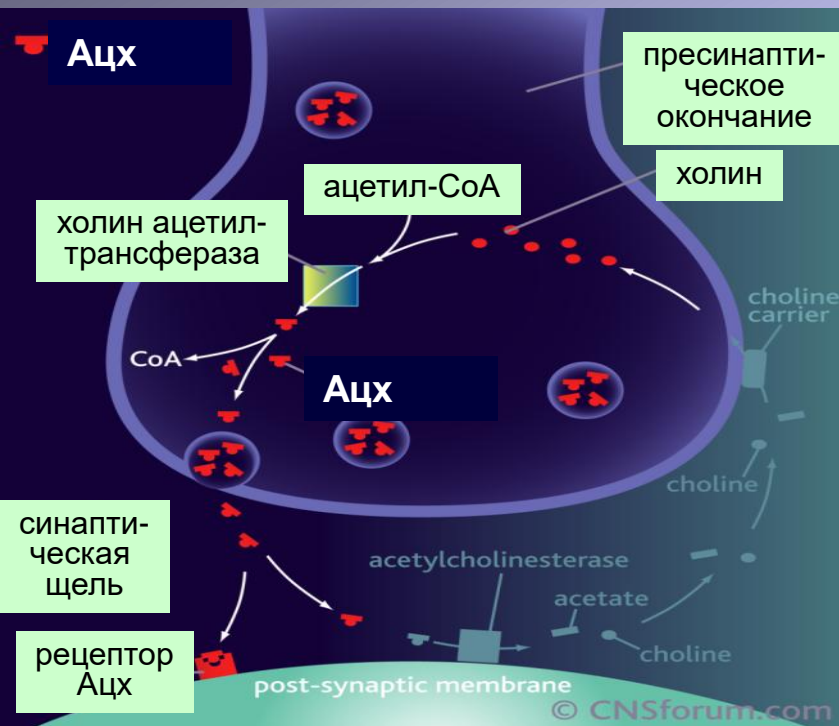


П1 – остаток уксусной кислоты, соединенный с коферментом А (CoA).

П2 – холин («витаминоид»: получаем только с пищей).

Мед – ацетилхолин (Ацх); фермент: **холин ацетил-трансфераза**.

Синтез – в пресинаптическом окончании, после чего Ацх переносится внутрь везикул и готов к экзоцитозу.



П1 – остаток уксусной кислоты, соединенный с коферментом А (CoA).

П2 – холин («витаминоид»: получаем только с пищей).

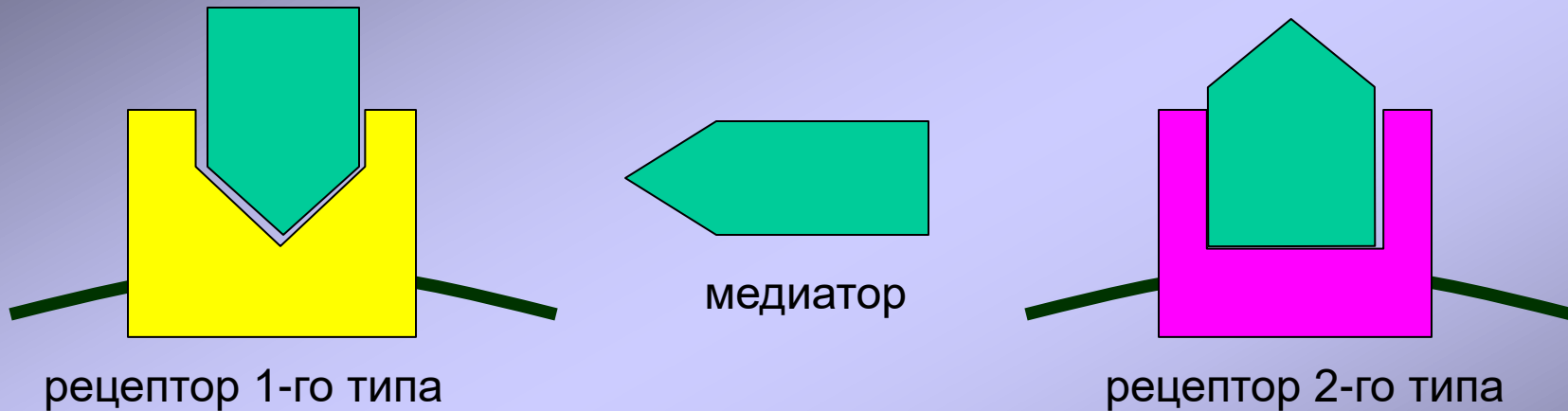
Мед – ацетилхолин (Ацх); фермент: **холин ацетил-трансфераза**.

Синтез – в пресинаптическом окончании, после чего Ацх переносится внутрь везикул и готов к экзоцитозу.

Появление ПД запускает выброс Ацх в синаптическую щель, после чего он действует на рецепторы постсинаптической мембраны.

Известны 2 типа рецепторов к Ацх: первый из них реагирует на Ацх и агонист **никотин** (токсин табака); второй реагирует на Ацх и агонист **мускарин** (токсин мухомора).

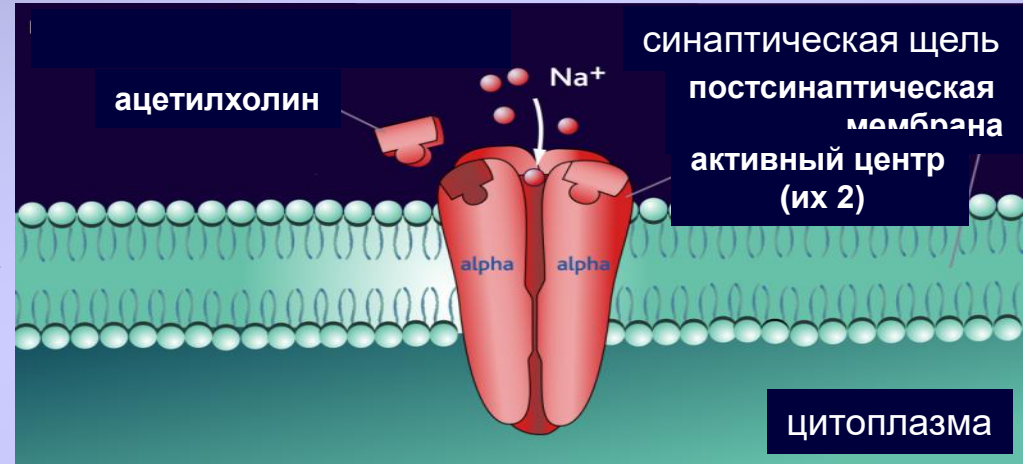
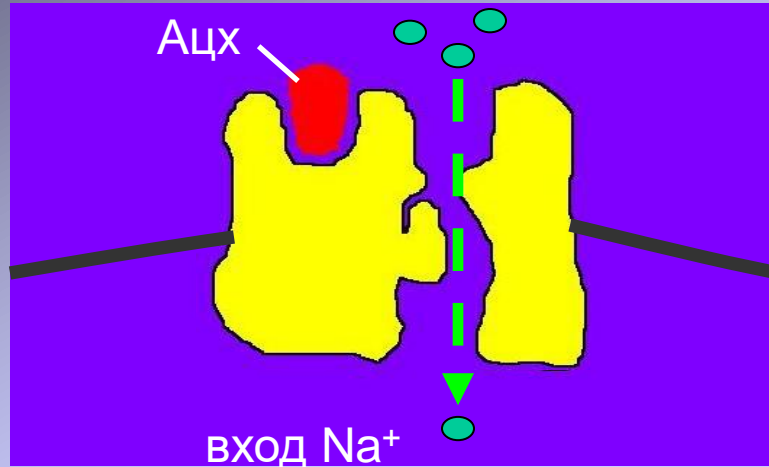
Как может один и тот же медиатор действовать на несколько типов рецепторов? Как правило, это означает, что медиатор («ключ») разными частями своей молекулы соединяется с разными активными центрами рецепторов.



Но если активные центры рецепторов разные, то агонисты и антагонисты также будут различаться. Классический антагонист Ацх-рецепторов первого типа («никотиновых») – **курарин**; классический антагонист Ацх-рецепторов второго типа («мускариновых») – **атропин** (*курарин и атропин – Ацх-подобные растит. токсины*).

Никотиновый рецептор:

- ионотропный («быстрый»)
- всегда генерирует ВПСП (вход Na^+)
- пример: нервно-мышечные синапсы

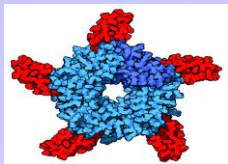
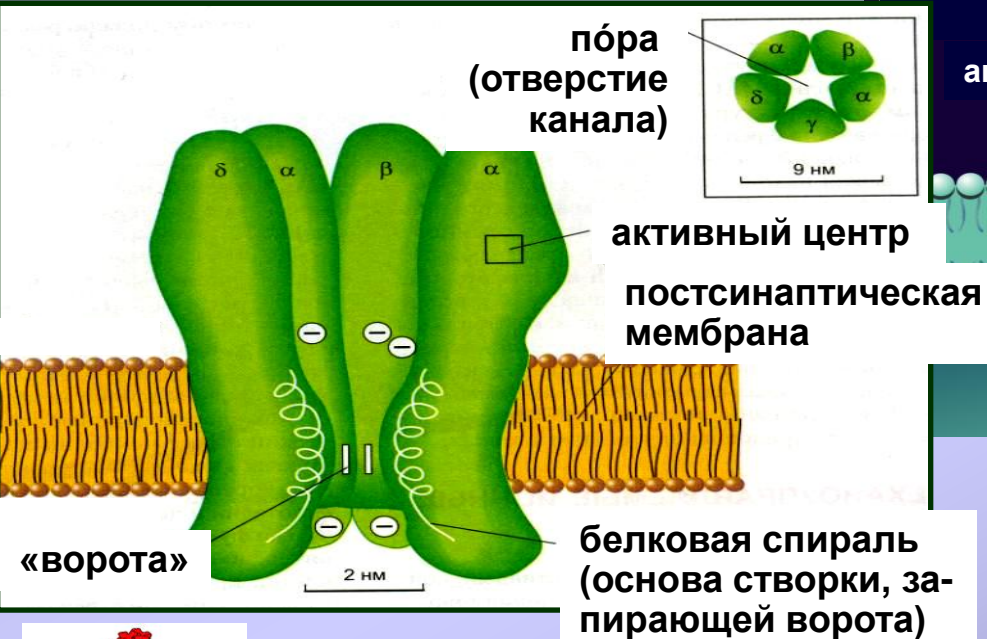


Но если активные центры рецепторов разные, то агонисты и антагонисты также будут различаться. Классический антагонист Ацх-рецепторов первого типа («никотиновых») – **курарин**; классический антагонист Ацх-рецепторов второго типа («мускариновых») – **атропин** (*курарин и атропин – Ацх-подобные растит. токсины*).

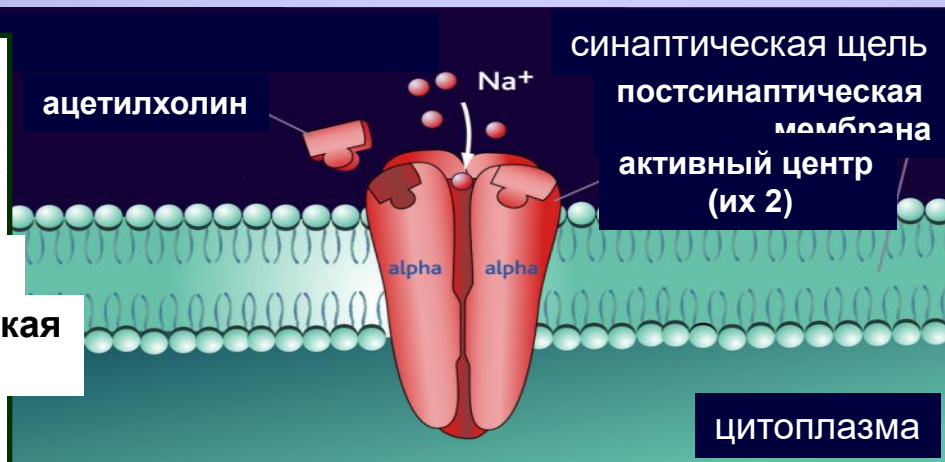
Никотиновый рецептор:

- ионотропный («быстрый»)
- всегда генерирует ВПСП (вход Na^+)
- пример: нервно-мышечные синапсы

- состоит из 5 белковых молекул-субъединиц (чаще всего: $2\alpha + \beta + \gamma + \delta$; расположены по кругу и образуют пору).



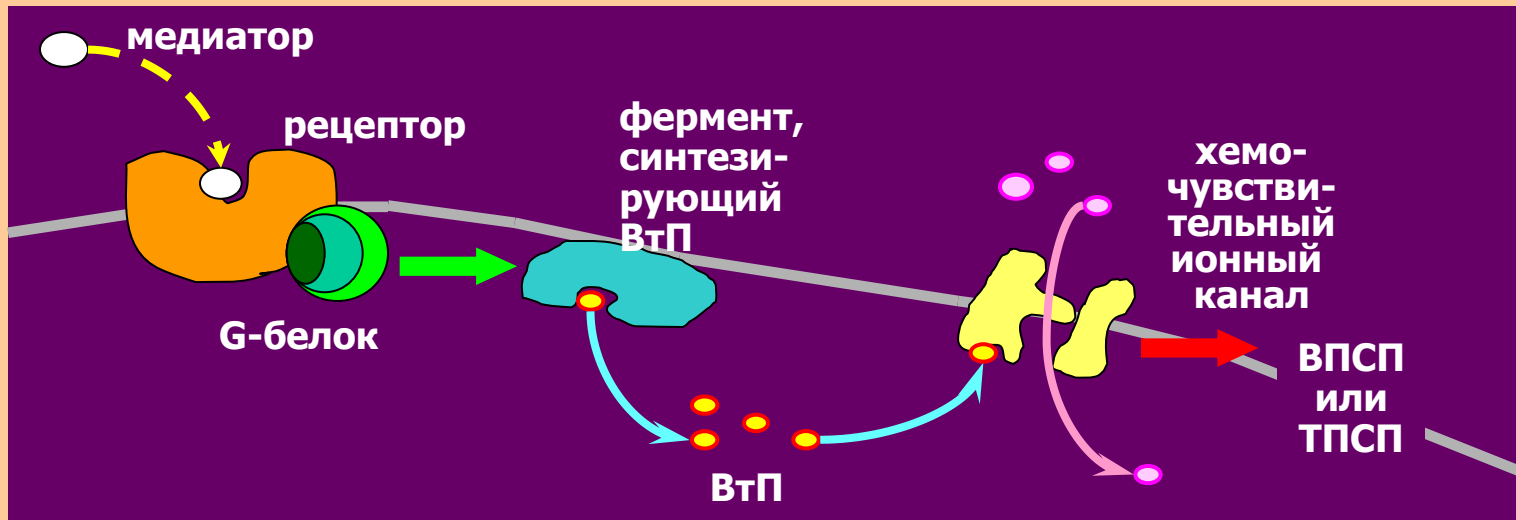
антагонисты: курарин, альфа-нейротоксин яда кобры.



- пропускает, кроме Na^+ , ионы K^+ и, гораздо слабее, Ca^{2+} (в реальных условиях доминирует вход Na^+); ионы Cl^- отталкиваются отрицат. зарядами на стенках поры.

Мускариновый рецептор:

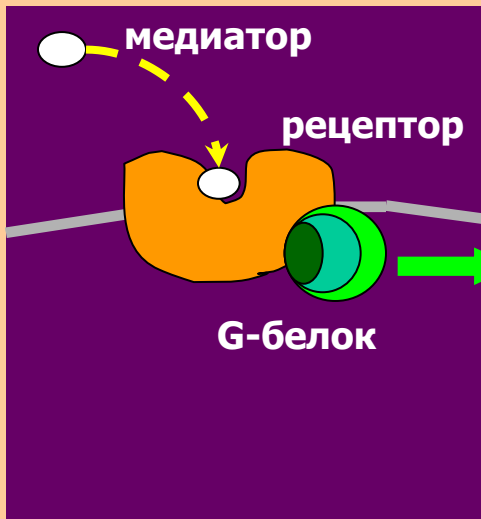
- метаботропный (через G-белки и вторичные посредники);



- могут возникать ТПСР либо ВПСР: как правило, через воздействие на хемочувствительные K^+ -каналы (откр. либо закр.);
- пример: синапсы, образуемые нейронами парасимпатической системы (торможение либо активация работы внутренних органов);
- часть эффектов – через ослабление активности Ca^{2+} -каналов;
- «классический» антагонист – атропин.

Мускариновый рецептор:

- метаботропный (через G-белки и вторичные посредники);



Где «работает» ацетилхолин?

- в нервно-мышечных синапсах
- в вегетативной нервной системе
- медиатор интернейронов головного мозга (ГМ)

- могут возникать ТПСР либо ВПСР: как правило, через воздействие на хемочувствительные K^+ -каналы (откр. либо закр.);
- пример: синапсы, образуемые нейронами парасимпатической системы (торможение либо активация работы внутренних органов);
- часть эффектов – через ослабление активности Ca^{2+} -каналов;
- «классический» антагонист – атропин.

Аксоны нейронов ВНС (симпатических и парасимпатических) не контактируют напрямую с клетками внутренних органов; передача сигнала идет через дополнительные нейроны вегетативных ганглиев.

Ацх-нейроны
в ГМ (около 5%)



мото-
нейрон

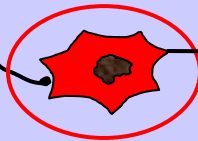


Аксон мотонейрона образует синапс с поперечно-полосатыми клетками скелетных мышц.

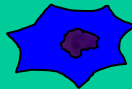
симпа-
тическ.
нейрон



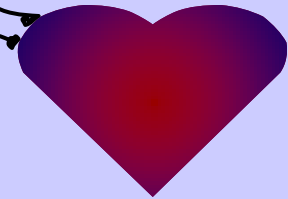
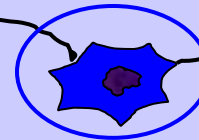
Симпатич. ганглии: чаще
рядом со спинным мозгом



пара-
симпа-
тическ.
нейрон



Парасимпатич.
ганглии: рядом с ор-
ганом или внутри него



В итоге большинство органов
получает два конкурирующих
потока сигналов: от симпатич. и
парасимпатич. систем

Прежде, чем двигаться дальше, нужно кратко охарактеризовать строение и функции вегетативной нервной системы (ВНС).

ВНС – часть нервной системы, управляющая работой внутренних органов. Состоит из двух конкурирующих подсистем – симпатической и парасимпатической, каждая из которых включает центральные и периферические звенья.

Симпатическая НС:

эрготропная функция (управляет органами в ситуациях затраты энергии: физич. и эмоц. нагрузка, стресс, бегство, нападение).

Парасимпатическая НС:

трофотропная функция (управляет органами в ситуациях возобновления запасов энергии: отдых, восстановление сил, но не сон).

Таким образом, органы, активные во время стресса, возбуждает симпатическая система и тормозит парасимпатическая (*пример: сердце*). Органы, обеспечивающие восстановление сил, напротив, возбуждает парасимпатическая система и тормозит симпатическая (*пример: все отделы и железы желудочно-кишечного тракта – ЖКТ*).

Симпатическая НС:

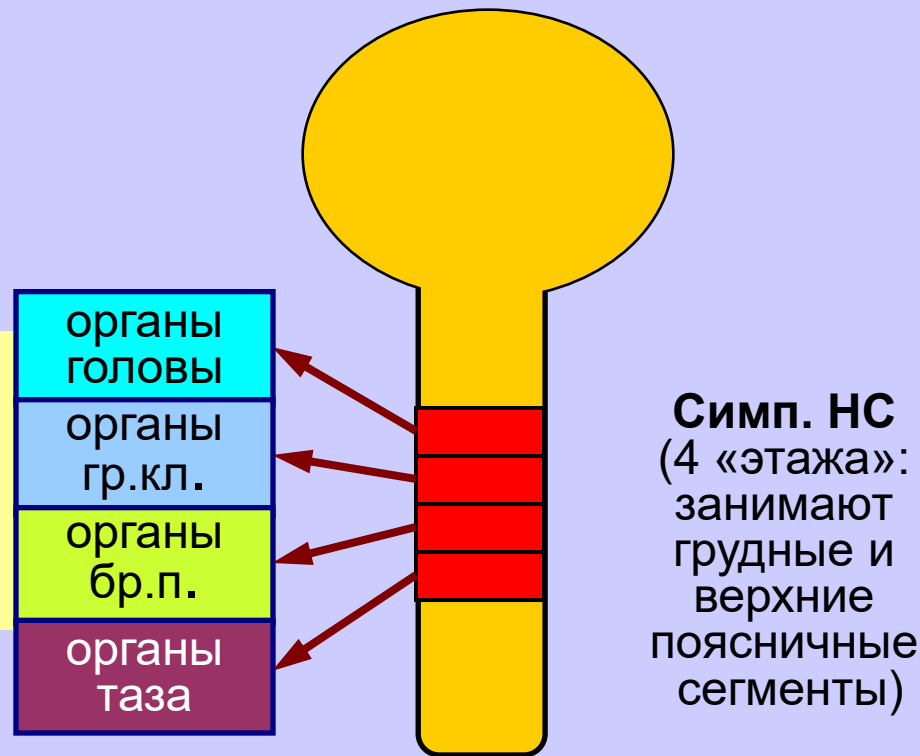
эрготропная функция (управляет органами в ситуациях затраты энергии: физич. и эмоц. нагрузка, стресс, бегство, нападение).

Парасимпатическая НС:

трофотропная функция (управляет органами в ситуациях возобновления запасов энергии: отдых, восстановление сил, но не сон).



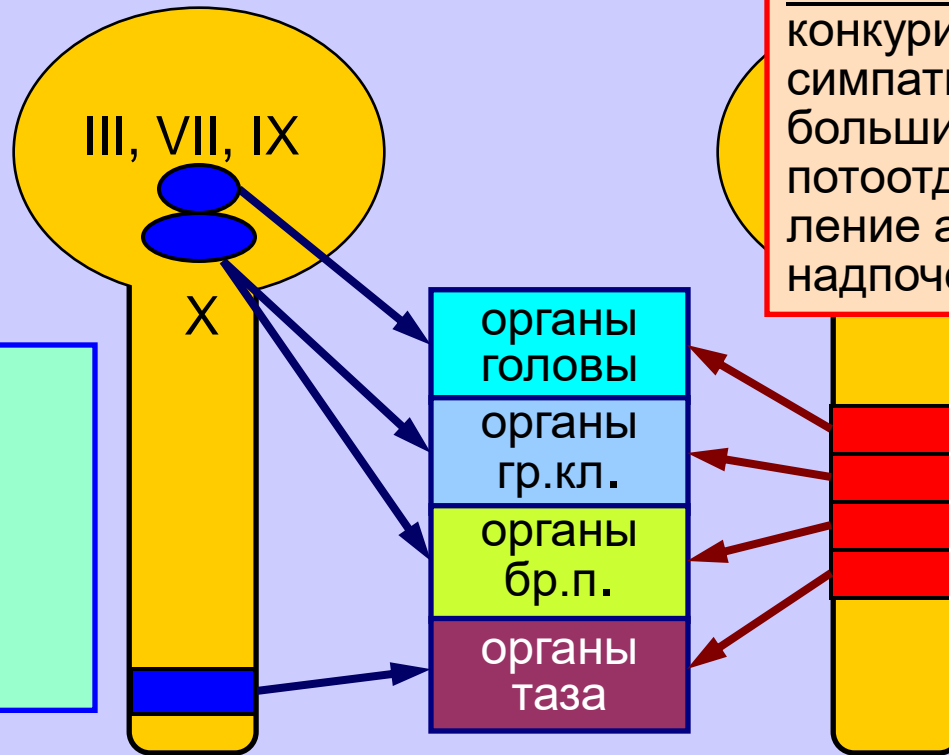
Анатомически две части ВНС разобщены: симпатич. нейроны лежат в боковых рогах сер. в-ва грудных и верхних поясничных сегментов спинного мозга; парасимпатич. – в крестцовых сегментах и в головном мозге.



Все внутренние органы также можно разделить на 4 группы («этажа»): [1] органы головы (железы, мышцы зрачка и хрусталика)
[2] грудной клетки (сердце, бронхи) [3] брюшной полости (ЖКТ)
[4] органы таза (мочеполовая система, нижняя часть ЖКТ).
Кроме того, на всех «этажах» есть сосуды.

Парасимп. НС
(крестцовые сегменты и ядра черепных нервов: III, VII, IX и, самый крупный, X - блуждающий)

Основные эффекты:
снижение силы и частоты сердечбиений, снижение давления крови, активация всех отделов ЖКТ, сужение зрачка и бронхов.



Основные эффекты:
конкурируют с парасимпатич. + сужение большинства сосудов, потоотделение, выделение адреналина надпочечниками и др.

Симп. НС
(4 «этажа»: занимают грудные и верхние поясничные сегменты)

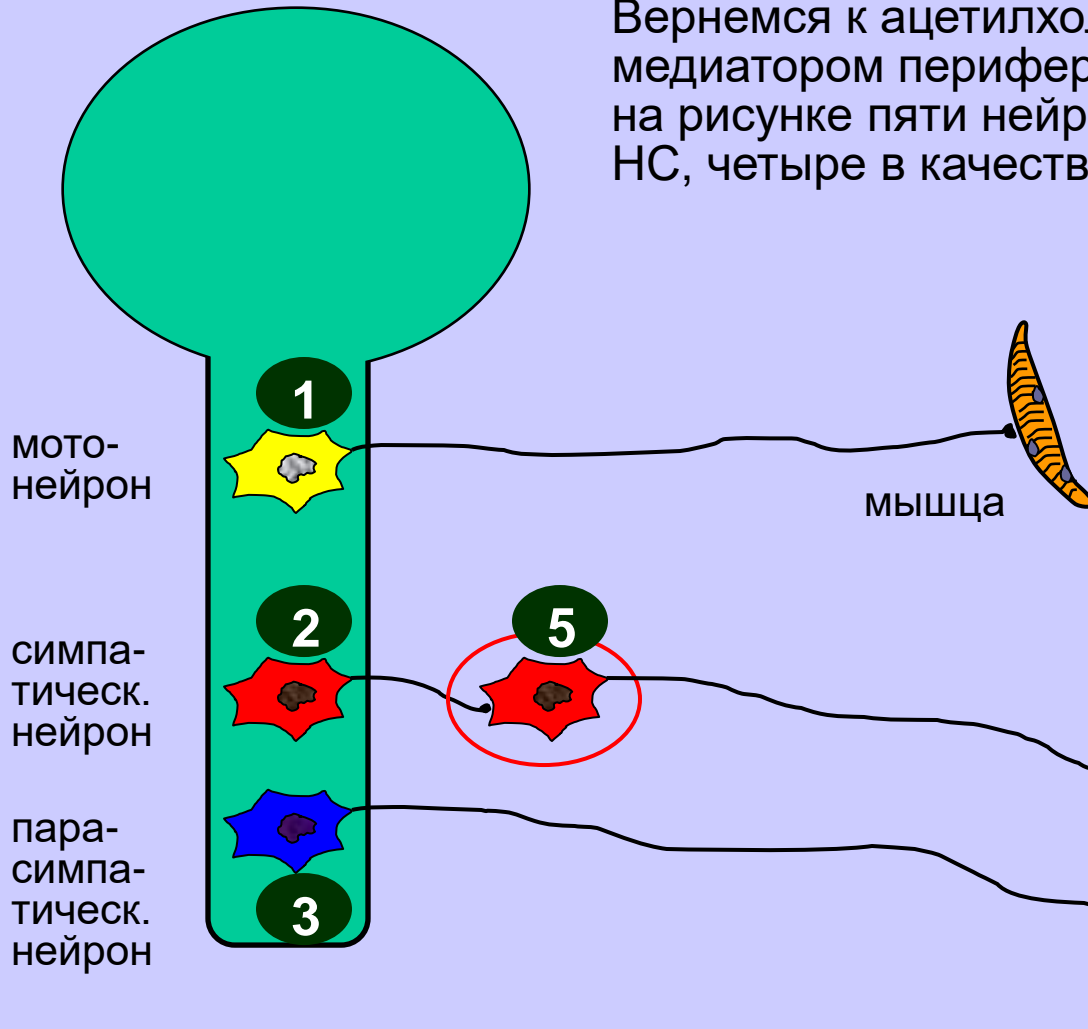
Все внутренние органы также можно разделить на 4 группы («этажа»): [1] органы головы (железы, мышцы зрачка и хрусталика)
[2] грудной клетки (сердце, бронхи) [3] брюшной полости (ЖКТ)
[4] органы таза (мочеполовая система, нижняя часть ЖКТ).
Кроме того, на всех «этажах» есть сосуды.

Вернемся к ацетилхолину (Ацх). Он является главным медиатором периферической НС. Из представленных на рисунке пяти нейронов, образующих волокна периф. НС, четыре в качестве медиатора используют Ацх.

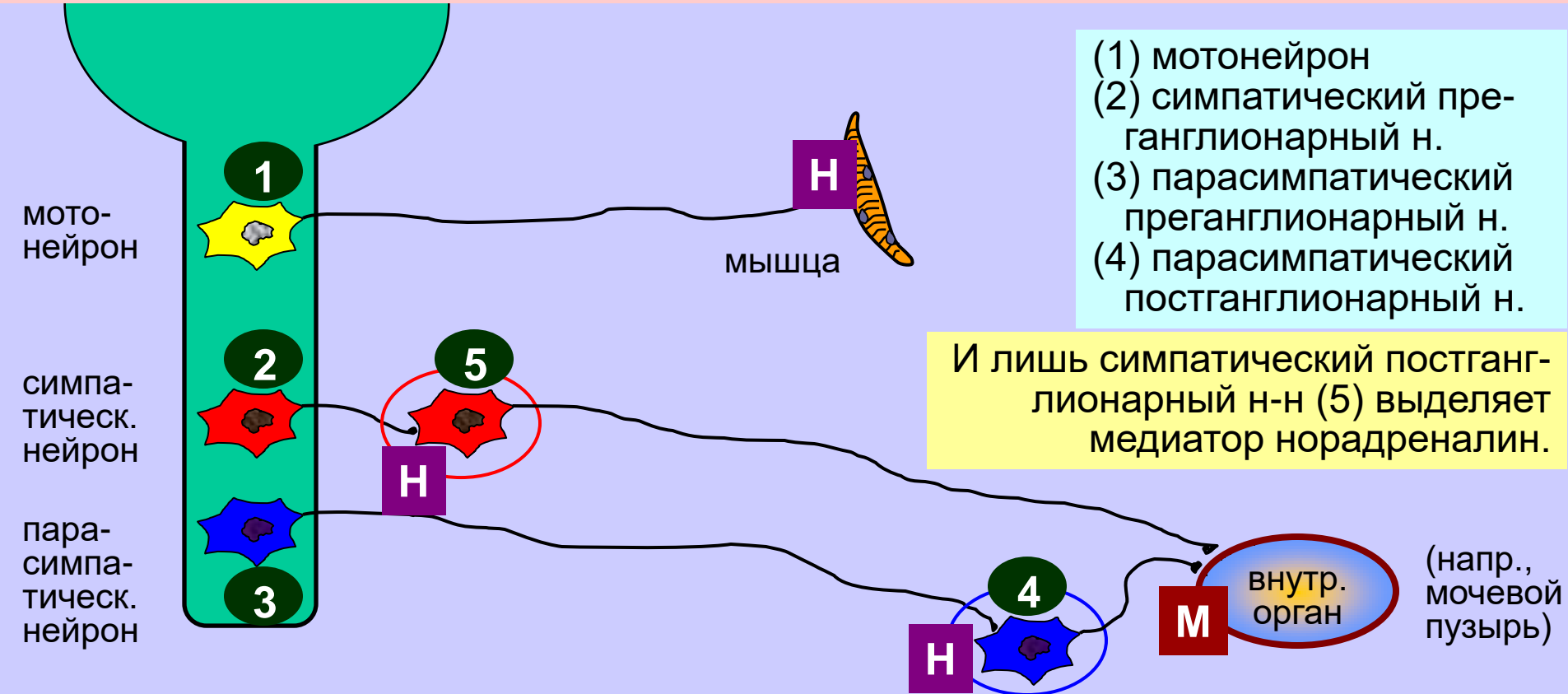
- (1) мотонейрон
- (2) симпатический пре-ганглионарный н.
- (3) парасимпатический преганглионарный н.
- (4) парасимпатический постганглионарный н.

И лишь симпатический постганглионарный н-н (5) выделяет медиатор норадреналин.

(напр., мочевого пузыря)



Соответственно, из представленных на рисунке пяти синапсов в четырех идет экзоцитоз Ацх. При этом в трех случаях рецепторы никотиновые (в нервно-мышечном синапсе и ганглиях), в одном – мускариновые (парасимпатический на внутреннем органе).



Соответственно, из представленных на рисунке пяти синапсов в четырех идет экзоцитоз Ацх. При этом в трех случаях рецепторы никотиновые (в нервно-мышечном синапсе и ганглиях), в одном – мускариновые (парасимпатический на внутреннем органе).

В головном мозге есть как никотиновые, так и мускариновые рецепторы.

Начнем с нервно-мышечного синапса.



Мотонейроны (МН), как известно, находятся в передних рогах серого вещества спинного мозга, а также в двигательных ядрах черепных нервов:

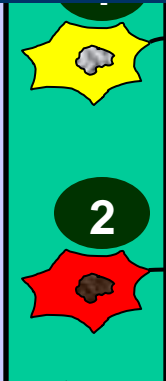
III, IV, VI (глазодвигательный, блоковый, отводящий) движения глаз (6 мышц);
V (тройничный) – жеват. мышцы

VII (лицевой) – мигание, мимические мышцы;
IX (языкоглоточный) – мышцы глотки;

мото-
нейрон

симпа-
тическ.
нейрон

пара-
симпа-
тическ.
нейрон



X (блуждающий) – мышцы пищевода и гортани;
XI (добавочный) – часть мышц шеи и плечевого пояса;
XII (подъязычный) – язык.



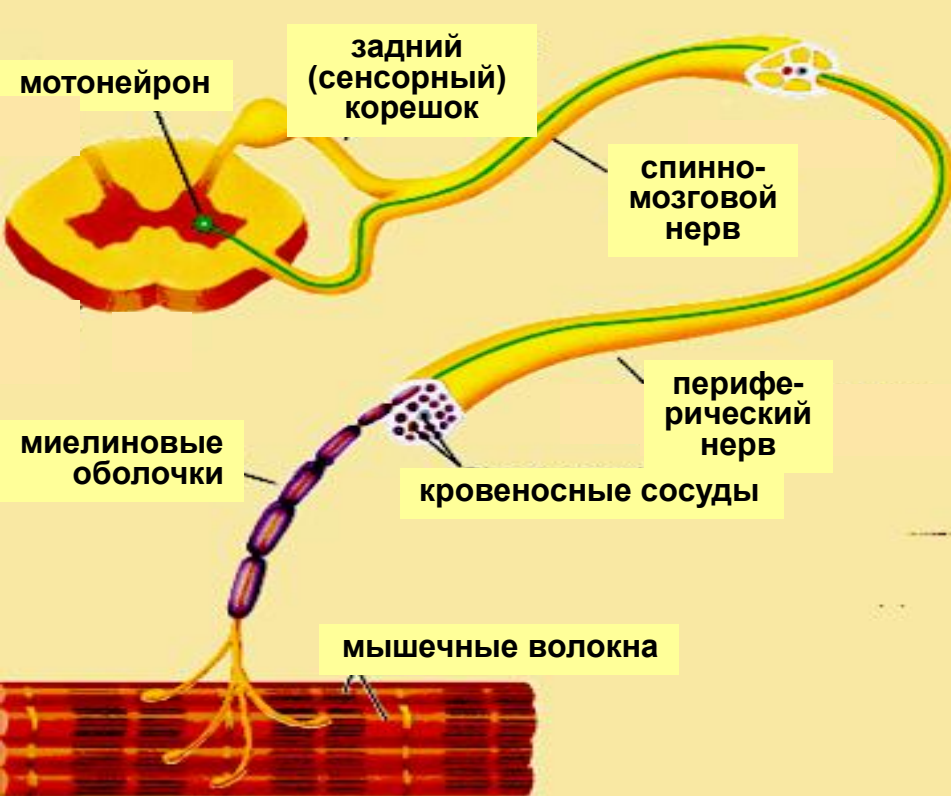
Аксон МН спинного мозга выходит через передние корешки, идет в составе спинно-мозгового, а затем – периферического нерва и образует синапсы с клетками скелетной мышцы.

Мотонейроны (МН), как известно, находятся в передних рогах серого вещества спинного мозга, а также в двигательных ядрах черепных нервов:

III, IV, VI (глазодвигательный, блоковый, отводящий) движения глаз (6 мышц);
V (тройничный) – жеват. мышцы

X (блуждающий) – мышцы пищевода и гортани;
XI (добавочный) – часть мышц шеи и плечевого пояса;
XII (подъязычный) – язык.

VII (лицевой) – мигание, мимические мышцы;
IX (языкоглоточный) – мышцы глотки;

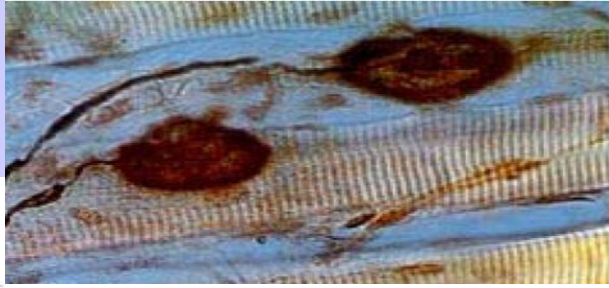


Каждая поперечнополосатая мышечная клетка управляется только одним МН (только один нервно-мышечный синапс).

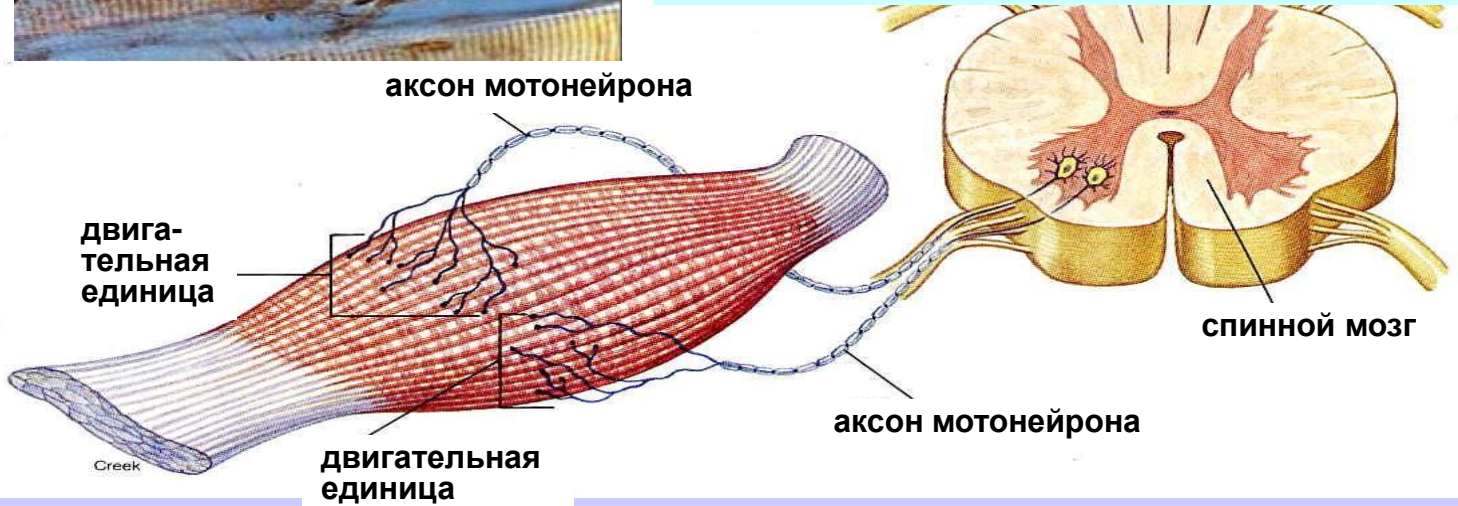
Аксон МН спинного мозга выходит через передние корешки, идет в составе спинно-мозгового, а затем – периферического нерва и образует синапсы с клетками скелетной мышцы.

Один МН иннервирует разное число мышечных волокон в зависимости от «тонкости» движений (глазодвигательные мышцы, язык, мышцы пальцев – по 5-50 клеток; мышцы конечностей – по несколько сотен клеток; мышцы туловища – по 2-5 тыс. клеток;).

Совокупность мышечных волокон, управляемых одним МН, называется «двигательной единицей». В ответ на приход ПД все клетки двигательной единицы сокращаются примерно на 200 мс.



Нервно-мышечные синапсы в десятки раз крупнее центральных; количество выделяемого Ацх так велико, что ВПСР достигает 50 мВ и «с гарантией» запускает ПД на мембране мышечной клетки.



Каждая поперечнополосатая мышечная клетка управляется только одним МН (только один нервно-мышечный синапс).

Совокупность мышечных волокон, управляемых одним МН, называется «двигательной единицей». В ответ на приход ПД все клетки двигательной единицы сокращаются примерно на 200 мс.



Нервно-мышечные синапсы в десятки раз крупнее центральных; количество выделяемого Ацх так велико, что ВПСР достигает 50 мВ и «с гарантией» запускает ПД на мембране мышечной клетки.

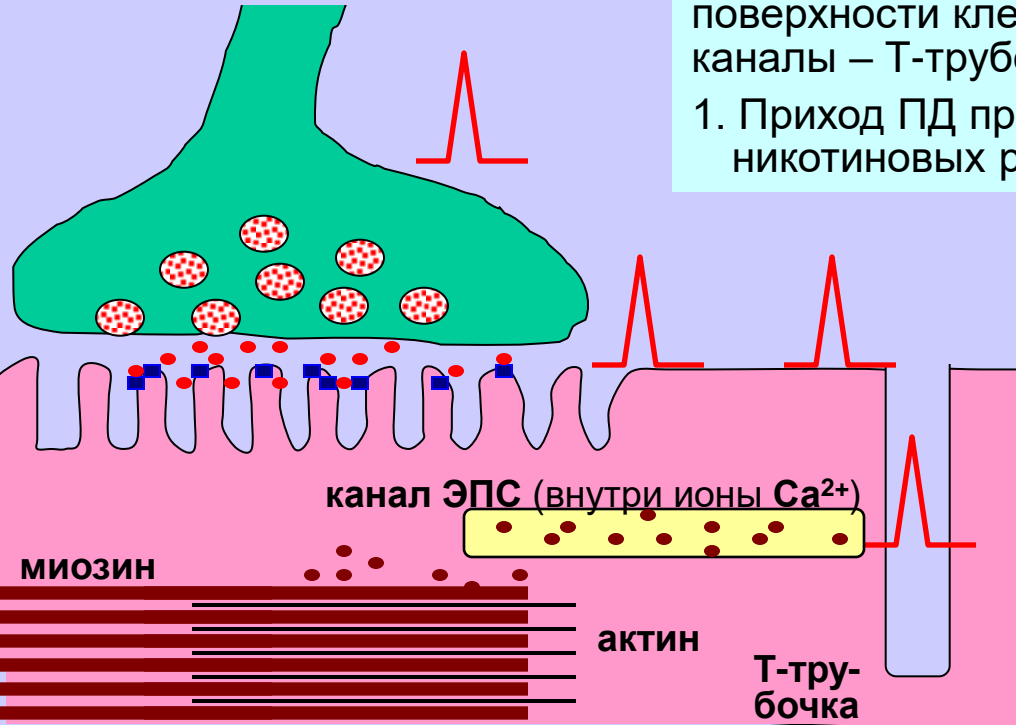
Постсинаптическая мембрана мышечной клетки складчатая, что увеличивает кол-во никотиновых рецепторов; от поверхности клетки внутрь цитоплазмы идут особые каналы – Т-трубочки.

1. Приход ПД приводит к экзоцитозу Ацх и активации никотиновых рецепторов.

2. На мембране мышечной клетки возникает ПД, распространяющийся внутрь Т-трубочек.

3. ПД приводит к выбросу из каналов ЭПС, контактирующих с Т-трубочкой, ионов Ca^{2+} .

4. Ca^{2+} запускает взаимное скольжение нитей актина и миозина, приводящее к сокращению мышечной клетки.

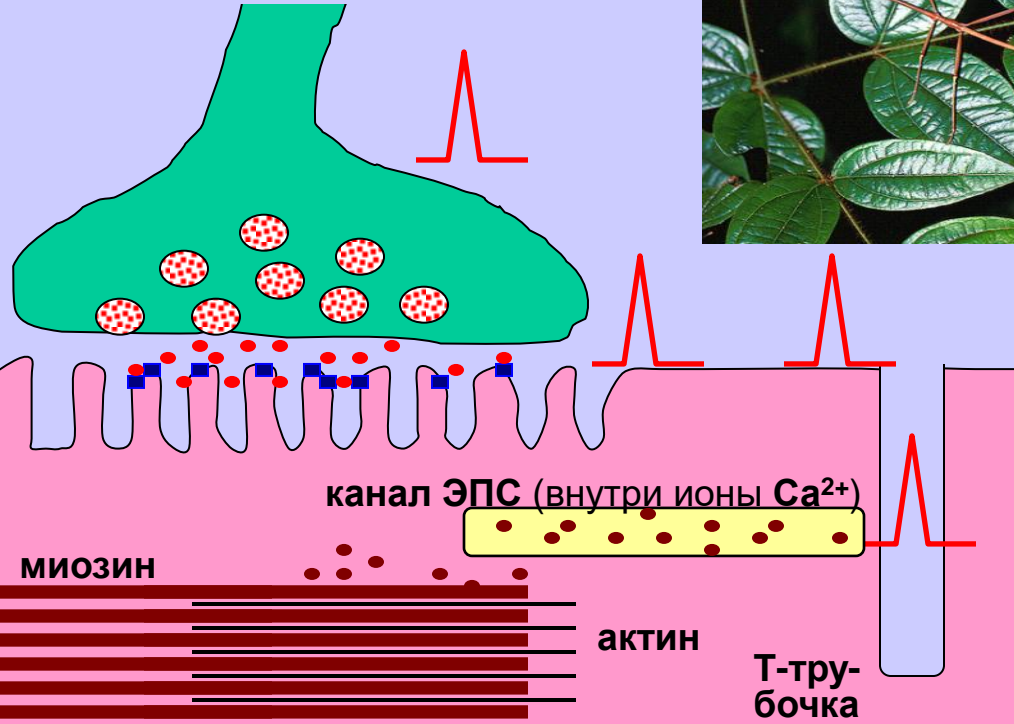




Немного о **курарине** (основном действующем веществе яда кураре).

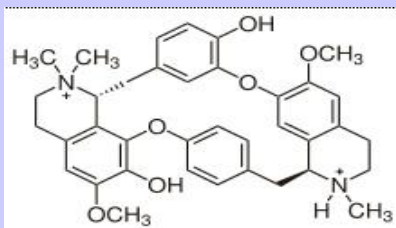


Курарин – яд южноамериканского кустарника; антагонист никотиновых рецепторов, мешает Ацх присоединяться к ним; основное действие курарин оказывает на нервно-мышечные синапсы (паралич, остановка дыхания).



3. ПД приводит к выбросу из каналов ЭПС, контактирующих с Т-трубочкой, ионов Ca^{2+} .

4. Ca^{2+} запускает взаимное скольжение нитей актина и миозина, приводящее к сокращению мышечной клетки.



Немного о **курарине** (основном действующем веществе яда кураре).



Курарин – яд южноамериканского кустарника; антагонист никотиновых рецепторов, мешает Ацх присоединяться к ним; основное действие курарин оказывает на нервно-мышечные синапсы (паралич, остановка дыхания).

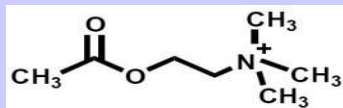


Используется аборигенами для охоты; в клинике – для выключения нервно-мышечных синапсов и сокращений мышц во время длительных хирургических операций (при этом пациента подключают к аппарату искусственного дыхания).

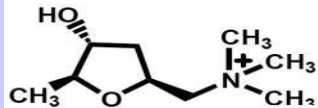


О никотине (токсине табака).

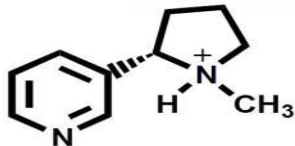
Никотин, как агонист рецепторов Ацх, защищает табак от поедания насекомыми; для человека – слабый «разрешенный» наркотик.



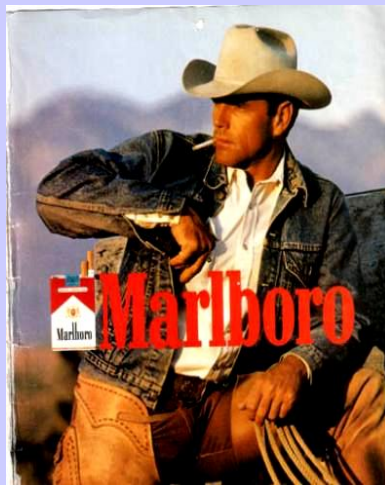
ацетил-холин



мускарин



НИКОТИН



Никотин при табакокурении практически не влияет на нервно-мышечные синапсы (иначе были бы судороги, как у насекомых, поедающих табак).

Обычно при первых попытках курения никотин сильнее всего стимулирует работу постганглионарных парасимпатических нейронов (развиваются парасимпатич. эффекты: тошнота, скачки давления и т.п.).

Через некоторое время эти эффекты обычно исчезают и сменяются преимущественной стимуляцией постганглионарных симпатических нейронов (активация сердечно-сосудистой системы, ослабление сигналов от ЖКТ, а также психологические эффекты курения «за компанию»).

У части курильщиков никотин преодолевает ГЭБ и начинает оказывать действие на головной мозг, постепенно вызывая формирование привыкания и зависимости.

О никотине (токсине табака).

Никотин, как агонист рецепторов Ацх, защищает табак от поедания насекомыми; для человека – слабый «разрешенный» наркотик.



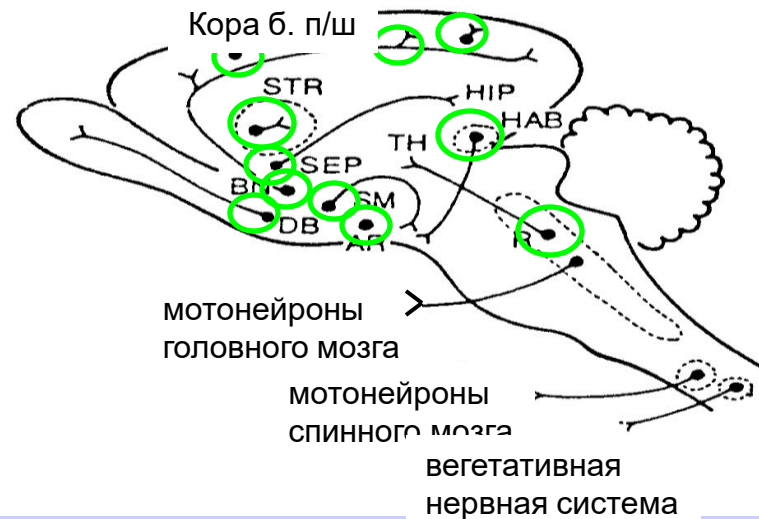
Никотин также способен оказывать нормализующее действие (курят, чтоб «взбодриться» и чтоб успокоиться).

Но при этом Ацх-синапсы начинают снижать активность, «рассчитывая» на постоянное введение агониста.

В итоге для получения все того же нормализующего эффекта курильщик должен повышать дозу («привыкание»).

При попытке отказаться от табака выясняется, что без никотина мозг функционирует плохо (скачки настроения, работоспособности) – т.е. проявляет себя «синдром отмены» (абстинентный синдром), который указывает на то, что возникла потребность Ацх-синапсов в никотине («зависимость»).

Формирование привыкания и зависимости – типичное следствие приема практически любых препаратов, серьезно влияющих на мозг (не только наркотических, но и лекарственных), и к этому вопросу мы еще не раз вернемся.



На примере мозга крысы показаны мелкие Ацх-интернейроны продолговатого мозга и моста, базальных ганглиев, коры больших полушарий.

Их функцию можно определить, как **нормализующую** тонус мозга (т.е. при утомлении активируют ЦНС, при перевозбуждении – успокаивают).

Никотин также способен оказывать нормализующее действие (курят, чтоб «взбодриться» и чтоб успокоиться).

Но при этом Ацх-синапсы начинают снижать активность, «рассчитывая» на постоянное введение агониста.

В итоге для получения все того же нормализующего эффекта курильщик должен повышать дозу («привыкание»).

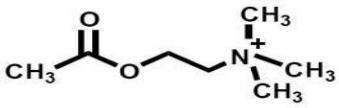
При попытке отказаться от табака выясняется, что без никотина мозг функционирует плохо (скачки настроения, работоспособности) – т.е. проявляет себя «синдром отмены» (абстинентный синдром), который указывает на то, что возникла потребность Ацх-синапсов в никотине («зависимость»).

Формирование привыкания и зависимости – типичное следствие приема практически любых препаратов, серьезно влияющих на мозг (не только наркотических, но и лекарственных), и к этому вопросу мы еще не раз вернемся.

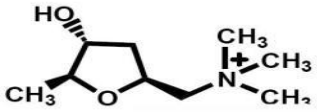


Для того, чтобы деятельность Ацх-синапсов восстановилась, нужны недели и месяцы.

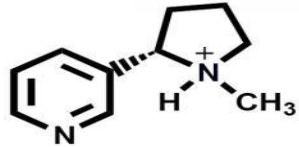
Явный признак наличия зависимости – с утра хочется курить, и первая сигарета доставляет наибольшее удовольствие.



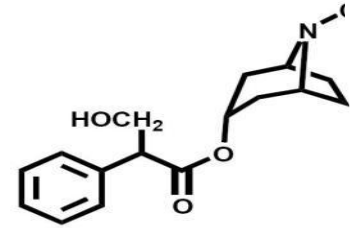
ацетил-
холин



мукарин



ник

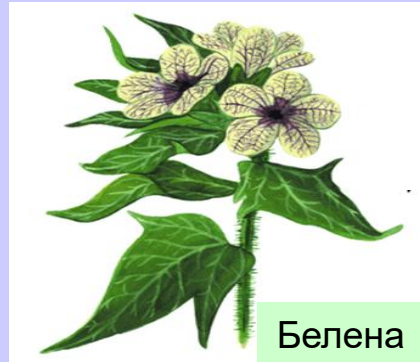


атропин

Мукарин: токсин мухомора; на уровне внутренних органов вызывает парасимпатические эффекты (слюнотечение, сужение зрачков, падение давления крови, спазмы ЖКТ и бронхов).

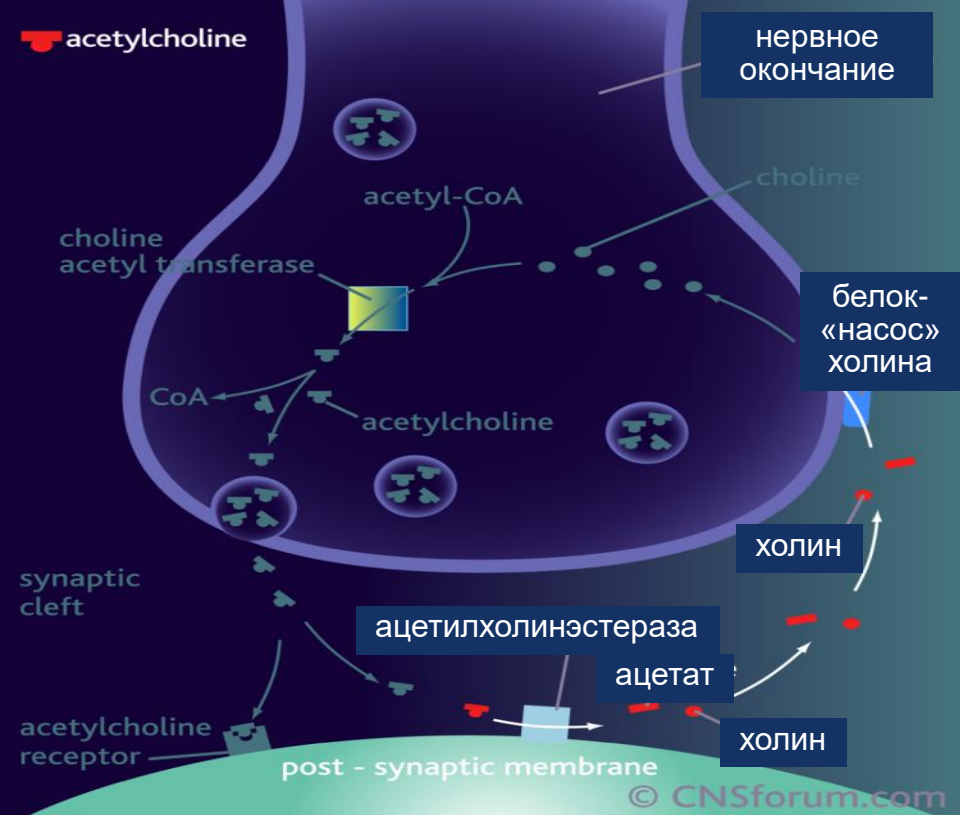


Атропин: токсин белены, дурмана, беладонны; антагонист мускариновых рецепторов; на уровне внутренних органов позволяет проявиться симпатическим эффектам, т.к. блокирует парасимпатические (расширение зрачков и бронхов, сухость во рту, сердцебиение).



Белена

Мукарин и атропин способны менять состояние ЦНС, вызывая спутанность сознания, бред и даже галлюцинации (все это сопровождается серьезными нарушениями в работе внутренних органов). Атропин используется в клинике для расширения зрачков и как кардиостимулятор.



Инактивация Ацх происходит с помощью фермента ацетилхолинэстеразы.

Ацх-эстераза расположена на постсинаптической мембране и в синаптической щели. Она очень быстро «разрывает» Ацх на холин и остаток уксусной кислоты (ацетат).

Далее холин переносится с помощью особого белка-насоса обратно в пресинаптическое окончание и вновь используется для синтеза Ацх.

Блокаторы Ацх-эстеразы активируют передачу сигнала в ацетилхолиновых синапсах, вызывая в больших дозах судороги (нервно-мышечные синапсы), спазм бронхов и остановку сердца (парасимпатические синапсы).

Примеры блокаторов:

токсин калабарских бобов эзерин (физостигмин);
фосфорорганические инсектициды (*хлорофос, дихлофос и т.п.; могут вызывать токсикоманию*);
боевые нервно-паралитические газы (зарин, табун).

Инактивация Ацх происходит с помощью фермента **ацетилхолинэстеразы**.

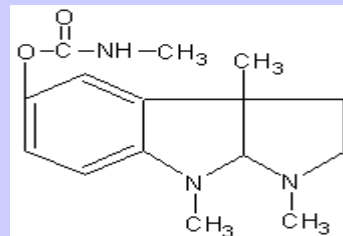
Ацх-эстераза расположена на постсинаптической мембране и в синаптической щели. Она очень быстро «разрывает» Ацх на холин и остаток уксусной кислоты (ацетат).

Далее холин переносится с помощью особого белка-насоса обратно в пресинаптическое окончание и вновь используется для синтеза Ацх.

Блокаторы Ацх-эстеразы активируют передачу сигнала в ацетилхолиновых синапсах, вызывая в больших дозах судороги (нервно-мышечные синапсы), спазм бронхов и остановку сердца (парасимпатические синапсы).

Примеры блокаторов:

токсин калабарских бобов эзерин (физостигмин);
фосфорорганические инсектициды (хлорофос, дихлофос и т.п.; могут вызывать токсикоманию);
боевые нервно-паралитические газы (зарин, табун).



эзерин



Примеры блокаторов:

токсин калабарских бобов эзерин (физостигмин);
фосфорорганические инсектициды (хлорофос, дихлофос и т.п.; *могут вызывать токсикоманию*);
боевые нервно-паралитические газы (зарин, табун).

Пиридостигмин и сходные препараты, а также ряд агонистов рецепторов Ацх используются для лечения болезни Альцгеймера – самого распространенного нейродегенеративного заболевания, при котором первыми страдают Ацх-нейроны больших полушарий.

Прозерин и более мягко действующий пиридостигмин, созданные на основе эзерина, используют при миастении (аутоиммунное заболевание: антитела атакуют никотиновые рецепторы; развивается мышечная слабость, вялость, быстрая утомляемость; характерн. признак – опущенные веки). Основное лечение – иммуносупрессия.



