12) Жизненный цикл медиатора.

Данное эссе содержит обзор жизненного цикла медиатора, который наряду с потенциалом действия позволяет функционировать (а именно передавать сигналы) основной структурной единице мозга - синапсу.

Прежде чем говорить о жизненном цикле медиатора, напомним некоторые необходимые понятия, которые будут использоваться. Медиатор - это химическое вещество, которое используется для химической (а не электрической) передачи сигнала в синапсе. Синапс - это место стыка аксона (длинного отростка нервной клетки, по которой сигнал уходит из нее) и того, куда этот аксон втыкается (например, мышцы или органа). Между нейронами сигнал передается электрическим способом, с помощью последовательной передачи между соседними нервными клетками потенциалов действия (это такие ступеньки тока, которые умеет генерировать нервная клетка, если на нее воздействовать ступенькой тока определенного напряжения; первоначальным источником потенциала действия может быть, например, клетка-пейсмейкер). При подходе к синапсу потенциал действия воздействует на везикулы (это пузырьки, наполненные медиатором), везикулы начинают смещаться к пресинаптической мембране, а поскольку и мемебрана везикулы, и мембрана окончания синапса состоит из липидной пленки, то они слипаются, и происходит выброс вещества-медиатора в синаптическую щель. Дальше происходит диффузия медиатора в пространстве синаптической щели от пресинаптической мембраны к постсинаптической мембране, причем на последней стоят белки-рецепторы, которые реагируют на медиаторы и в зависимости от типа медиатора либо возбуждают следующую клетку (приводя к генерации потенциала действия), либо тормозят ее (мешая возникновению потенциала действия). Стоит отметить, что заставлять медиатор диффундировать через щель, а не передавать его напрямую - необходимая мера, ведь если щели не будет, то потенциал действия с аксона просто перескочит дальше, и никакого смысла в медиаторе просто не будет. Поэтому синаптическая щель довольно большая, сравнимая по размеру с везикулой, примерно 20-30 нм в зависимости от синапса. После того, как белок-рецептор отреагировал на медиатор, задача медиатора выполнена, он больше не нужен, и происходит его инактивация.

Теперь мы готовы обозначить жизненный цикл медиатора:

1) Синтез медиатора (либо в соме нервной клетки, либо непосредственно в пресинаптическом окончании) и накопление в пресинаптическом окончании

2) Выброс в синаптическую щель при появлении потенциала действия

2.5) Диффузия сквозь синаптическую щель

3) Действие на рецепторы постсинаптической мембраны (а именно запуск возбуждения или торможения постсинаптической клетки)

4) Инактивация (то есть прекращение действия медиатора на белок-рецептор)

Рассмотрим каждый из пунктов подробнее.

1) Как и где происходит синтез медиатора?

Как: белок-фермент захватывает необходимые для синтеза вещества (имея для этого в своей третичной структуре подходящие именно для этих веществ выемки), меняет конфигурацию (затрачивая для этого АТФ), выпускает получившийся медиатор, потом возвращается в исходное состояние (готовое для принятия веществ, необходимых для синтеза медиатора), и цикл повторяется.

Где: либо в соме, либо непосредственно в пресинаптическом окончании.

Причем если в соме, то после того, как эндоплазматическая сеть довезла медиаторы до комплекса Гольджи, а комплекс Гольджи упаковал медиаторы в пузырьки-везикулы, то нужно еще доставить везикулу вдоль аксона к пресинаптической мембране. Этим занимаются специальные белки, которые хватают везикулу, вместе с ней прицепляются к специальным рельсам-микротрубочкам внутри аксона, и доставляет везикулу к пресинаптической мембране. Вообще генерировать везикулы в соме довольно рискованно, потому что “служба доставки” работает довольно медленно, и при интенсивной работе синапса может возникнуть ситуация, что все находящиеся в синаптическом окончании везикулы уже израсходованы, а новые еще не приехали, и синапс перестанет работать. Поэтому чаще медиаторы синтезируются не в соме, а прямо в пресинаптическом окончании. После синтеза медиаторы белками-насосами закачиваются в везикулы (которые создаются комплексом Гольджи), и после этого везикулы готовы к работе. Отметим, что после выброса медиатора в синаптическую щель, пустая везикула не выбрасывается, а наполняется заново (для определения окружающими пустоты-непустоты везикулы, эти везикулы помечаются специальными белками).

2) Выброс в щель при приходе потенциала действия

При приходе потенциала действия открываются электрочувствительные Ca+ каналы, внутрь аксона заходит кальций, и если везикула собрала 5 ионов кальция - она начинает двигаться к пресинаптической мембране и лопается. Чтобы прекратит процесс лопания везикул, кальциевые каналы закрываются, и кальциевые насосы выкачивают кальций из синаптического окончания. Отметим, что на процесс выброса медиаторов можно влиять, например, ядами или токсинами. Яд каракурта (черной вдовы) вызывает усиленный выброс медиаторов, до истощения их запаса, что приводит сначала к судорогам, а потом к прекращению работы синапса и параличу. А ботулинтоксин просто ломает белки синапса, и синапс прекращает работать на 2-3 месяца (пока из сомы не прибудут новые белки). Это свойство ботулинтоксина используется в косметологии для разглаживания мимических морщин.

3) Действие на рецепторы постсинаптической мембраны

Белки-ферменты реагируют на медиаторы по принципу ключ-замок и если ключ подошел, то толкают белок-фермент, который начинает вырабатывать вторичный посредник (например, самый известный вторичный посредник , циклическая аденозин-монофосфорная кислота, вырабатывается ферментом под названием аденилатциклаза); под действием фермента-вторичного посредника открываются хемочувствительные каналы, по которым либо заходит Na+ (и тогда заряд клетки падает, происходит деполяризация, возможно возникновение потенциала действия), либо выходит Ka+ (и тогда заряд клетки подает, она тормозится), либо заходит Cl- (и тогда заряд клетки тоже подает, она тоже тормозится); Также встречаются ионотропные рецепторы, которые представляют собой гибрид белка-рецептора и белка-ионного канала, что позволяет быстрее и автоматизированнее реагировать на появление медиатора. Они используются в мышечных синапсах. Стоит отметить, что на процесс взаимодействия медиатора и белка-рецептора тоже можно влиять. Например, агонисты медиатора (которые представляют из себя медиатор с защитой от системы инактивации) усиливают воздействие, а антагонисты - наоборот мешают белку-рецептору захватывать медиатор и тем самым реагировать на него.

4) Инактивация

Как прекратить действие медиатора на белок-рецептор? Либо разрушить его белком-ферментом (находящимся, как и белок-рецептор, на постсинаптической мембране), либо затянуть обратно на пресинаптическое окончание специальным белком-насосом (который находится на постсинаптической мембране), либо затянуть медиатор белком-насосом в глиальную клетку.

Таким образом, был рассмотрен принцип работы медиатора и способы влияния на работу медиаторов и синапсов с помощью различных веществ, в том числе ядов и токсинов.