



ФИЗИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА



ФОНД
ВОЛЬНОЕ ДЕЛО

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

КАМЕНСКИЙ
АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

БИОФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТКУ БИОФАКА МГУ
ШАМШУВАРОВУ МАРИЮ ГАРИФОВНУ

Каменский Андрей Александрович

Конспект лекций

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Оглавление

Лекция 1.....	7
Физиология возбудимых клеток.....	7
Потенциал покоя, или мембранный потенциал.....	7
Опыт Вальтера Нернста.....	8
Уравнение Нернста, уравнение Голдмана.....	8
Современная мембранная теория.....	9
Постулаты современной мембранной теории.....	10
Блокаторы Na/K-АТФазы.....	10
Лекция 2.....	12
Свойства возбудимых клеток.....	12
Потенциал действия.....	12
Метод фиксации потенциала.....	13
Цикл Ходжкина.....	13
Устройство натриевого канала.....	14
Свойства натриевых каналов.....	15
Структура канала.....	15
Блокаторы Na ⁺ -каналов.....	15
Лекция 3.....	16
Принципы организации калиевых каналов.....	16
Сравнение работы канала и насоса.....	16
Виды ионных каналов.....	17
Механизмы раздражения возбудимой клетки постоянным током.....	17
Третье свойство возбудимых образований – проводимость.....	18
Проведение по аксону. Факторы, определяющие скорость передачи ПД.....	19
Блокаторы проведения сигнала по нерву.....	19
Аксонный транспорт.....	19
Лекция 4.....	21
Механизмы передачи возбуждения от одной клетки к другой.....	21
Электрические синапсы.....	22
Патологии электрических синапсов.....	23
Химический синапс.....	24
Потенциал концевой пластинки.....	24
Миниатюрные потенциалы концевой пластинки.....	26

Квантовая теория выброса медиаторов.....	26
Механизмы выброса АЦХ из везикул в синаптическую щель	27
Лекция 5.....	28
Блокаторы кальциевых каналов	28
Устройство кальциевого канала	28
Пути удаления кальция из пресинаптического окончания	29
Разрушение АЦХ в синаптической щели	29
Суммация ПКП.....	30
События, происходящие при передаче возбуждения через синапс	30
Нарушения в работе синапсов	31
Общая физиология мышечной системы	32
Лекция 6.....	33
Медиаторы ЦНС. Ацетилхолин	33
Мускариновые рецепторы	33
Холиномиметики и холинолитики	34
Биогенные амины	34
Разрушение биогенных аминов в синаптической щели	35
Норадреналиновые рецепторы	35
НА-миметики и блокаторы рецепторов к НА.....	36
Физиологические эффекты адреналина и норадреналина	36
Дофамин и его рецепторы	37
Физиологические эффекты дофамина.....	37
Лекция 7.....	38
5-гидрокситриптамин или серотонин	38
Физиологические эффекты серотонина в мозге	38
Глутамат	39
Глутаматные рецепторы.....	39
Лекарства на основе глутамата	40
ГАМК – γ -аминомасляная кислота.....	40
ГАМК-рецепторы и вещества, взаимодействующие с ними	40
Глицин	41
Лекция 8.....	42
H ₃ -рецепторы гистамина	42
Физиологический эффект гистамина. Препараты для снятия гистаминового шока.....	42
Пуриновые медиаторы и их рецепторы.....	42

Блокаторы пуриновых рецепторов.....	43
Медиаторы пептидной природы.....	43
Оксид азота (II) как нейромедиатор	44
Монооксид углерода и сероводород как медиаторы.....	45
Лекция 9.....	46
Эндоканнабиноиды и их рецепторы.....	46
Физиологические эффекты эндоканнабиноидов.....	47
Положительные и отрицательные эффекты марихуаны	47
Физиологические последствия нарушения обмена медиаторов и вещества, нарушающие его..	47
Глиальные клетки. Классификация, краткая характеристика	48
Функции глиальных клеток	49
Лекция 10.....	50
Морфология нервной системы. Классификация отделов.....	50
ЦНС. Общее устройство спинного мозга.....	50
Функции спинного мозга	51
Моно- и полисинаптические рефлексy спинного мозга	53
Продолговатый мозг. Функции	53
Черепно-мозговые нервы	54
Ретикулярная формация.....	55
Функции ретикулярной формации	55
Функциональные центры продолговатого мозга	56
Патологии центров продолговатого мозга	56
Лекция 11.....	58
Мозжечок. Особенности развития.....	58
Строение мозжечка	58
Функции мозжечка.....	59
Последствия поражений разных отделов мозжечка	60
Средний мозг	60
Промежуточный мозг, таламус. Функции таламуса	61
Классификация ядер таламуса	62
Функции таламуса и последствия его поражений.....	62
Гипоталамус	63
Общая схема поведения	64
Лекция 12.....	65
Лимбическая система. Миндалевидный комплекс.....	65

Гиппокамп	65
Стриопаллидарная система	65
Нейрогенез в мозге. Поддержание нейрогенеза в мозге	66
Кора больших полушарий.....	66
Колончатое строение КБП	66
Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)	67
Функции КБП.....	67
Асимметричность полушарий мозга.....	68
Функциональные различия мужского и женского мозга.....	68
Головные боли.....	68
Лекция 13.....	70
Современные тенденции в изменении психического и умственного состояния человечества... 70	70
Депрессия.....	70
Начало депрессии. Нейрохимия депрессии.....	70
Шизофрения.....	72
Общие признаки шизофрении	72
Процессы, происходящие в мозге при шизофрении.....	73
Прионные заболевания.....	73
Разнообразие прионных заболеваний	73
Болезнь Альцгеймера.....	74

Лекция 1

Рекомендуемая литература:

Камкин, Каменский – «Физиология»
Шмидт, Тевс – «Физиология человека»
Лекции Каменского на сайте кафедры

Физиология возбудимых клеток

Возбудимость - одно из обязательных свойств живого. Возбудимость - это способность клеток, тканей или целых организмов переходить в состояние физиологической активности под действием раздражителя, который достиг определенной пороговой величины. Наш организм состоит из возбудимых клеток, самые возбудимые из них - нейроны, рецепторные, мышечные и железистые клетки.

Единственный вид ответной реакции, формирующейся при возбуждении - движение. Мы можем реагировать на раздражители только движениями, будь то одергивание руки, сужение сосудов или выброс гормонов.

Свойства возбудимых клеток:

1. Есть потенциал покоя (ПП или МП - мембранный потенциал);
2. Способны к генерации возбуждения;
3. Способны к распространению возбуждения (на самом деле, не все возбудимые клетки к этому способны, например, эндокринные клетки генерируют возбуждение, но могут не передавать, а ограничиться лишь выбросом гормонов).

Потенциал покоя, или мембранный потенциал

Если в клетку, проткнув мембрану, поместить очень тонкий конец электрода, соединенного с вольтметром, прибор покажет отрицательное значение, например, -70 мВ. Следовательно, в живой возбудимой клетке есть избыток отрицательных зарядов по отношению к внешней среде. Значение в мВ и называется потенциалом покоя (ПП). У нейрона ПП составляет -70 мВ, у поперечно-полосатой мышечной клетки ПП равно -90 мВ. Чем здоровее клетка, тем её ПП ниже. Растительные клетки также имеют ПП.

Существует современная мембранная теория, зачатки которой создал Юлиус Берштейн.

Были накоплены кое-какие знания, подтолкнувшие ученых к изучению ПП. Предпосылками стало открытие следующих фактов:

1. Доказали, что все клетки покрыты полупроницаемой мембраной (одни частицы проходят, другие нет);
2. Научились делать искусственные мембраны с избирательной проницаемостью;
3. Установили, что концентрация калия внутри клетки намного выше, чем снаружи. Какими опытами это было показано?

Опыт Вальтера Нернста

Он взял сосуд, перегороденный полупроницаемой мембраной, которая пропускала только калий. С одной стороны от мембраны он поместил 10%-й раствор KCl, с другой – 1%-й. Далее он опустил электроды по обе стороны мембраны и увидел, что калий проходит через мембрану по градиенту концентрации, в этой системе вольтметр показывал положительный и отрицательный заряды по разные стороны мембраны.

Поток калия из более концентрированного раствора оказался не бесконечным - в какой-то момент электрические силы начинали преобладать над градиентом концентрации, и приблизительно на значении -50 мВ в системе устанавливалось равновесие.

Опираясь на всё это, Берштейн сформулировал следующие положения, сделав некоторые допущения, которые еще только предстояло подтвердить:

1. Любая возбудимая клетка покрыта полупроницаемой мембраной. Эта мембрана проницаема только для калия (допущение).
2. Калий в клетке находится в свободном состоянии (допущение).

Существовала простая система проверки этого тезиса - так как раньше не могли изменить содержание ионов внутри клетки, изменяли концентрацию калия в окружающей среде. Измеряли логарифм содержания K^+ в окружающей среде к значению потенциала. При низкой концентрации K^+ в среде потенциал был равен -50 мВ. При увеличении $[K^+]_{out}$ значение потенциала приближалось к нулю, а когда концентрации внутреннего и внешнего K^+ сравнивались, значение потенциал оказалось равным нулю.

Уравнение Нернста, уравнение Голдмана

Потенциал рассчитывают по уравнению Нернста:

$$E = (RT/Fz) \cdot (U_k - U_a)/(U_k + U_a) \cdot \lg [K^+]_{out}/[K^+]_{in},$$

где R – газовая постоянная, F – число Фарадея, T – абсолютная температура, z – валентность ионов, U_k – подвижность катионов, U_a – подвижность анионов, $[K^+]_{out}$ и

$[K^+]_{in}$ – концентрации калия по разные стороны мембраны.

Так как через мембрану идет только калий, анионы не идут, уравнение Нернста упрощается и преобразуется в уравнение Голдмана:

$$E = (RT/F) \cdot \lg [K^+]_{out}/[K^+]_{in}$$

Однако измеряемые E отличаются от рассчитанных по уравнению на несколько мВ. Почему?

1. Другие ионы, например, натрий и хлор, которых много в окружающей среде, теоретически могут заходить в клетку.

Также снаружи и внутри клетки есть кальций – но он находится в связанном с ЭПС и митохондриями состоянии; кальций является самым главным регулятором во всех живых системах. Что касается анионов, то следует учитывать, что они не проходят через билипидный слой.

2. В уравнения подставляли неверные соотношения $[K^+]_{out}/[K^+]_{in} = 1:10$, как взятые наугад в опытах Нернста. Для нервного волокна кальмара оказалось, что соотношение составляет 1:20; соотношение натрия – 10:1 (снаружи: внутри), а хлора – 6:1 или 5:1. Что касается теплокровных животных, то здесь эти концентрационные соотношения гораздо больше.

3. Необходимо учитывать и проницаемость мембраны для разных ионов. Так, для кальмара в покое справедливо соотношение $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1:0.04:0.04$, для млекопитающих – $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1:0.01:0.01$.

Современная мембранная теория

Почему частицы вообще проходят через мембрану?

Через билипидный слой свободно проходят:

1. Мелкие неполярные молекулы (O_2 и CO_2 , например);
2. Полярные незаряженные молекулы, например, H_2O (но для воды есть еще и аквапорины), спирт; исключение - глюкоза (не проходит без переносчиков).

Для заряженных молекул есть два пути: либо канал в мембране, либо молекула-переносчик.

Постулаты современной мембранной теории

1. В мембране ионы двигаются как в воде (более точно говорить, что они движутся довольно свободно). Не только калий движется через мембрану, но и натрий способен поступать в клетку, следовательно, уравнение Голдмана неверно.

Верно вот это:

$$E = \frac{RT}{F} \cdot \lg \left[\frac{(P_K \cdot [K^+]_{out} + P_{Na} \cdot [Na^+]_{out} + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_{in})}{(P_K \cdot [K^+]_{in} + P_{Na} \cdot [Na^+]_{in} + P_{Cl} \cdot [Cl^-]_{out})} \right]$$

Тогда все расчеты совпадают с измерениями.

2. В мембране должен быть активный насос, действующий против градиента концентраций и калия, и натрия и создающий эту разницу. Для работы насоса требуются затраты энергии.

Данный постулат был подтвержден опытами: в мембранах клеток выделили белок, содержание которого в возбудимых клетках гораздо выше, чем в невозбудимых.

Данный белок содержит 8-12 трансмембранных петель - это α -субъединица, она очень большая - больше 120 кДа. Есть β -субъединица, тоже встроена в мембрану, её масса 35 кДа. Функция - закоривает α -субъединицу в мембране.

Этот белок – Na/K-АТФаза (физиологи говорят "насос"), цикл работы длится около 10 мс. За это время 3 Na^+ выкачивается наружу, 2 K^+ закачиваются внутрь. Белок работает, вращаясь.

Сторона, обращенная в клетку, это АТФаза. На работу этого насоса уходит около 20% энергии, затрачиваемой организмом вообще. Работа регулируется наличием субстрата, причем для калия есть оптимальные средние величины, для натрия зависимость прямая - чем выше концентрация, тем лучше для АТФазы.

В секунду перекачивается 200 Na^+ на 130 K^+ . Считается, что АТФаза в норме работает лишь на 6% от возможной выходной мощности.

Блокаторы Na/K-АТФазы

Для данного насоса существуют очень мощные блокаторы – сердечные гликозиды. Например, в ландыше содержится вещество - сапонин, который вызывает остановку сердца, брадикардию и экстрасистолю.

Вообще, существует только две причины смерти - остановка дыхания или остановка

сердца.

Далее, в наперстянке и ландыше содержатся сердечные гликозиды дигитонин, конвалломарин.

Из семян кутуровых выделили вещество оубаин (строфантин):

Оубаин садится на место калия и связывается необратимо. Из-за этого калия не хватает внутри миоцитов, это отрицательно влияет на перенос кальция. Кальций накапливается в клетке и убивает кардиомиоцит (кальций является активатором множества процессов в клетках).

Возвращаясь к потенциалу покоя - есть случаи, когда ПП отсутствует - при дроблении первых бластомеров. При приближении к стадии гастрюлы появляется ПП, его значение составляет около -10 мВ.

Лекция 2

Свойства возбудимых клеток

В состоянии покоя возбудимая клетка внутри равномерно заполнена электролитом и заряжена отрицательно по отношению к внешней среде.

Клетка называется возбудимой, потому что обладает способностью возбуждаться в случае воздействия. Важно, что возбуждающий стимул должен быть той же модальности, с которым клетка сталкивается в организме. Так, клетка сетчатки реагирует на свет, уха - на звуковые колебания. Клетки общаются между собой, в 90% случаев это общение электрическое.

Для генерации возбуждения раздражитель обязательно должен достигнуть определенной пороговой величины.

Потенциал действия

Потенциал действия (ПД) — это изменение потенциала мембраны (деполяризация) под действием раздражителя. Длительность ПД для нейронов обычно около 1 мс и около 10 мс в поперечнополосатых мышечных клетках.

История изучения ПД.

Так как в процессе деполяризации и генерации ПД потенциал повышается, то источником таких измерений могут быть либо вытекающий из клетки анион Cl^- , либо какой-то поступающий в клетку катион.

Ставили эксперименты на водорослях и измеряли сопротивление клетки в покое и при воздействии раздражителя.

Сопротивление в покое составляло 1000 Ом, в момент раздражения значение падало до 30 Ом. В момент раздражения сопротивление мембраны клетки меняется в сотни раз – значит, в этом месте через мембрану идет ионный ток. Этот кратковременный входящий в клетку ток может быть натриевым. Доказательства:

1. Концентрация Na^+ снаружи гораздо больше концентрации внутри клетки - легко идет по химическому градиенту.
2. Так как потенциал при ПД не равен нулю, значит, это не равновесие концентраций ионов внутри и снаружи клетки, а преобладание во внутренней среде. Рассчитывали E по управлению Голдмана, пренебрегая K^+ и допуская, что Na^+ свободно входит в клетку. В раздражаемом участке открыты Na^+ -каналы.

Подтвердили расчеты опытами по удалению натрия из внешней среды. Потенциал покоя при этом не менялся – так как концентрацию калий не трогали.

Натриевая гипотеза - при раздражении возбудимой клетки меняется проницаемость для натрия (на доли мс).

Метод фиксации потенциала

При изучении механизмов изменения потенциала клетки используется метод фиксации потенциала.

Берут, например, аксон кальмара (у него большой диаметр, поэтому удобный объект для исследований), в него вводят два электрода. На первый электрод можно подать ток определенной величины – ток фиксации, установка также состоит из усилителя обратной связи и есть возможность запускать ток командным импульсом. Второй электрод нужен для измерения, он связан с усилителем тока, далее идет измеритель тока.

Командным импульсом через первый электрод можно сместить потенциал в любую сторону и спровоцировать ток каких-то ионов через мембрану. Через второй электрод можно этот ток измерить и сопоставить с заданным изменением значения потенциала.

Например, командным импульсом через первый электрод сдвинули потенциал клетки до нуля (с моделировали ПД и удержали его во времени). В это время стали мерить ток с помощью второго электрода (мА за секунду в см²). Зарегистрировали, что в момент смещения потенциала до 0 мВ прошел мощнейший ток - входящий в клетку, а потом выходящий из клетки. Входящий, согласно натриевой гипотезе, это ток Na⁺ в клетку. Выходящий отставленный (во времени) ток возвращает клетку к ПП - это калиевый ток.

После этого стало понятно, что такое ПД и какие токи участвуют.

Повышение потенциала от тока натрия называется деполяризацией. Ток калия из клетки также определяет форму и длительность ПД.

Цикл Ходжкина

Как работа канала зависит от потенциала на мембране? Возьмем аксон кальмара.

Если не прикладывать напряжение к поверхности клетки – регистрируем -70 мВ. Если приложить напряжение в 10 мВ – потенциал изменится до -60 мВ. И так далее.

Когда на мембране -70 мВ, натриевый ток не течет. Когда потенциал равен +30 мВ –

Na^+ течет свободно. Значит, ток ионов зависит от того, какой на мембране потенциал.

Была выдвинута такая гипотеза: при развитии ПД присутствует явление положительной обратной связи – раздражитель стимулирует открывание Na -каналов, деполяризация, это стимулирует открывание следующих Na -каналов.

Однако гипотеза оказалась не совсем верна. Почему здесь не может быть положительной обратной связи?

1. Каналы открываются на очень короткое время - доли мс.
2. Существует какое-то положительное значение потенциала E на мембране, когда дополнительный натрий уже не может зайти внутрь.

Устройство натриевого канала

Ясно, что эти каналы - белковые образования. Плотность каналов, например, в перехвате Ранвье – 12 000 каналов. Na -канал может находиться в трех состояниях:

1. Потенциал -70 мВ – натриевый канал закрыт.
2. При деполяризации канал открывается на 1 мс.

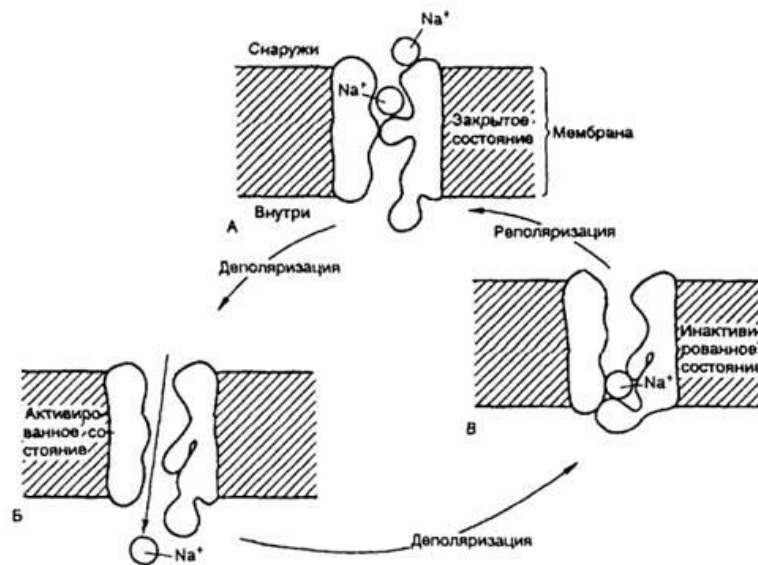


Рис. 2.2. Работа натриевых каналов и «воротных» механизмов.

А – в покое m -активационные ворота (« m -ворота») закрыты; Б – при возбуждении « h -ворота» открыты; В – закрытие « h -ворот» (инактивация) при деполяризации.

3. Канал в состоянии инактивации закрывающейся h -створкой. Канал в состоянии рефрактерности – не может открыться второй раз без перезарядки клетки, т.е. без работы калиевых каналов. На это уходит 2-3 мс.

Свойства натриевых каналов

1. Потенциалзависимость;
2. Управляемость;
3. Селективность (проницаемость для K^+ очень низкая, пренебрежимо мала). Однако Li^+ проходит через такой канал лучше Na^+ , это свойство используется в фармакологии.

Структура канала

Четыре домена. α -субъединицы, образуют центральную пору. Около них есть β -субъединицы, фиксирующие конструкцию в билипидном слое. Но похоже, что они также могут и управлять каналом, так как они способны двигаться в мембране и влиять на открытие створок.

Такой Na^+ -канал называется потенциалзависимым, так как зависит от потенциала на мембране. Открыто очень много разновидностей, но белки относятся к одному семейству и кодируются во 2-й, 3-й, 17-й хромосомах.

Блокаторы Na^+ -каналов

Очень важные данные по каналам открыты при помощи ядов.

Первым открыли тетродотоксин (ТТХ) из рыбы фугу. Одна молекула ТТХ необратимо блокирует один натриевый канал. Падает возбудимость в дыхательных нейронах.

Батрахотоксин ярко окрашенных южноамериканских лягушек-древолазов. Этот блокатор ядовитее ТТХ в 5-10 раз – летальная доза составляет всего 2 мкг/кг для человека. Когда канал работает, батрахотоксин оставляет створки открытыми.

Приводит к остановке сердца.

Самый интересный блокатор – сакситоксин. Синтезируется динофлагеллятами, затем накапливается в моллюсках, в которых они живут, потом едят рыбы. Таким сложным путем этот токсин попадает в тарелку человеку.

Яды скорпионов также действуют на Na^+ -каналы и поддерживают их открытыми.

Такими методами разобрались с белковыми составляющими канала. Самый тонкий метод – когда пипеткой в методе фиксации удастся отобрать для изучения одиночный канал. Было показано, что на пике ПД за один цикл работы каналов передается 6 тысяч Na^+ .

Лекция 3

На прошлой лекции мы говорили о натриевых каналах. Их работа наблюдается, когда берут клетку в покое и подвергают её раздражению, возникает ток Na^+ , потенциал на мембране сдвигается, запускается цикл Ходжкина (цикл положительной обратной связи при открывании новых потенциалзависимых каналов). В какой-то момент в точке на мембране все каналы открыты, натрий затекает в клетку, на мембране регистрируется значение потенциала $+58$ мВ. Далее натриевые каналы переходят в состояние рефрактерности и инактивированы. Чтобы вернуть их обратно в рабочее состояние, нужно вернуть клетку к ПП.

Для этого на овершуте ПД (тот момент ПД, когда потенциал выше нуля) открываются калиевые каналы. Калий идет наоборот натрию – из клетки, и заряд снова сдвигается в отрицательную сторону.

Принципы организации калиевых каналов

1. Селективность, избирательность. Если принимать проницаемость для калия за единицу, то для натрия она будет равна 0,01.

2. Калиевые каналы не способны к инактивации.

Блокатор каналов – это тетраэтиламмоний (ТЕА).

3. Особенно много каналов открывается во время овершута, чтобы потом клетка снова была способна возбуждаться.

4. Всё время деполяризации такой канал открыт.

Сравнение работы канала и насоса

Каналы и Na/K -насосы работают рядом на мембране, у них есть общая задача – обеспечить возбудимость клетки.

Каналы:

1. Движение ионов по градиенту концентрации, без затрат АТФ.
2. Потенциалзависимые.
3. Блокаторы у каналов свои (не как у насоса) – например, ТТХ или ТТА.
4. Работа не зависит или зависит очень мало от температуры.

Плотность на мембране 500 шт/мкм² для натриевых каналов, в перехватах Ранвье – 12 000 шт/мкм², очень большой размах. Скорость транспорта через Na⁺-канал равна 10⁻⁸ моль/сек через см².

Насосы:

1. Работают против градиента концентрации, на их работу затрачивается до 20% энергии организма в сутки.
2. Работа не зависит от потенциала на мембране.
3. Блокаторы – сердечные гликозиды, цианиды.
4. Работа насосов прямо зависит от температуры.

Плотность в среднем 1000 - 4000 штук на мкм². Скорость проведения – 10⁻¹¹ моль/сек через см².

Проницаемость каналов и эффективность насосов определяют возбудимость, работают независимо друг от друга, но при выключении одной молекулярной машины перестает работать другая.

Виды ионных каналов

Потенциалзависимые – управляются потенциалом на мембране.

Бывают лигандзависимые – когда в мембране канал закрыт, с ним связывается лиганд, канал открывается (они ещё называются хемочувствительными).

Есть еще вариант – механоуправляемые каналы, их много в сухожильных мышцах, открываются, например, при растягивании мембраны. Их можно найти также, например, в основе каждой волосяной сумки (ответственны за поднятие волоса).

Механизмы раздражения возбудимой клетки постоянным током

Возьмем нервное волокно и приложим батарею – анод и катод. Подадим очень небольшое напряжение – в момент раздражения клетка под анодом гиперполяризуется, а под катодом – деполяризуется. Таким образом, под анодом клетка не способна будет перейти в возбужденное состояние.

Однако, чтобы клетка возбудилась под катодом, надо приложить напряжение не меньше 20 мВ.

Подадим напряжение побольше – например, значением 10 мВ, но под катодом мы увидим увеличение потенциала не на те же 10 мВ, а на примерно на 15 мВ – это происходит из-за открытия достаточного числа натриевых каналов (в результате запуска цикла Ходжкина). Под катодом начинаются так называемые локальные токи.

Этого не достаточно для генерации нормального ПД, но какой-никакой ответ клетки мы видим. И значение напряжения локального ответа равно половине порогового раздражения.

Значение порога для одной и той же клетки относительно. Так, если напряжение прикладывать медленно и увеличивать постепенно, а не импульсно, то значение порога повышается. Это происходит из-за постепенной инактивации натриевых каналов. Это явление называется аккомодация.

Аккомодация натриевых каналов – явление увеличения порога при медленной деполяризации.

Третье свойство возбудимых образований – проводимость

Если мы возьмем нервное волокно, поставим электроды, между ними измеряющий приборчик, и начнем это волокно раздражать, мы зарегистрируем волну возбуждения.

Первая идея исторически: нерв представляет собой волокно по типу медной проволоки в электронейтральной внешней среде. Но эта идея неверна с точностью до наоборот – ведь среда для нерва очень хорошо проводит, значит, при проведении возбуждения ток должен утекать во внешнюю среду.

Решили померить скорость проведения сигнала – по Гермгольцу – 30 м/с, в мягкотных волокнах это 120 м/с, самое быстрое значение в организме.

Так как же распространяется возбуждение? В месте раздражения за сотые доли мс генерируются локальные токи, за счет них достигается пороговый потенциал. Это провоцирует цикл Ходжкина и начинают открываться соседние натриевые каналы. Таким образом, ПД сдвигается по аксону само, перед собой открывая натриевые каналы. ПД течет только от одной стороны, так как позади каналы успевают перейти в состояние рефрактерности.

Как это доказывали? Опыт Ходжкина. Участок нерва в ванночке намазали вазелином в месте, куда должен был передаться ПД, и ПД не передался, так как вазелин диэлектрик и мешал локальным токам течь.

Потом снимали этот блок с волокна – ПД опять пошел по волокну. Последний опыт – как первый, но места по бокам от вазелинового блока соединили медной проволокой, и ПД и токи опять потекли, передаваясь по этой проволоке.

Так доказали 1) электрическую природу передачи сигнала, 2) непосредственное влияние локальных токов с соседних уже возбужденных участков волокна.

Проведение по аксону. Факторы, определяющие скорость передачи ПД

1. Диаметр волокна – чем толще волокно, чем лучше.

Скорость пропорциональна корню квадратному радиуса волокна.

2. Амплитуда ПД – чем выше, тем лучше, тем дальше по волокну затекают ПД.

Сальтаторное проведение - с участием миелиновых оболочек. В местах миелиновых оболочек не развиваются ПД, а проведение идет только по перехватам Ранвье, что ускоряет передачу.

При этом ток распространяется далеко, сразу на несколько перехватов Ранвье, а не только на соседний. Вдруг с соседним что-то не так (например, каналы не работают) – фактор безопасности.

Если такое проведение ломается, возникает рассеянный склероз.

Скорость проведения сигнала по аксону:

Быстрее всего в волокнах, обслуживающих скелетные мышцы – 70-120 м/с. Тут аксоны имеют наибольшие диаметры, которые могут быть больше десятка микрон.

На втором месте в нашем организме – аксоны от механорецепторов, 50-70 м/с.

Чуть ниже от рецепторов глубокого давления (когда сильно давят на тело).

Волокна, обслуживающие ноющую боль, очень тонкие, поэтому скорость низкая – 1 м/с (для сравнения – острая боль – 70 м/с).

Блокаторы проведения сигнала по нерву

Новокаин – резко уменьшает амплитуду натриевых токов, блокируя натриевые каналы. Меньше каналов вовлечены в передачу, локальные токи не затекают на соседние участки.

Новокаин у 98% людей не проникает в мозг, но если проникает, то в мозге блокирует дыхательный центр.

Аксонный транспорт

Очень давно заметили – если аксон перевязать, вокруг этого места возникнут бугорочки. Значит, это мы перекрыли движение каких-то веществ, они накапливаются в месте перевязки. Внутри аксона есть какой-то транспорт.

Были сделаны опыты. У кошки отпрепаровали седалищный нерв. В спинной мозг вводили радиоактивные аминокислоты – меченый лейцин, например.

Через 4 часа фронт радиации прошел на 50 мм. Скорость распространения аминокислот по волокну – 200-400 мм/сутки, справедливо для всех теплокровных.

Стали смотреть, что еще идет – митохондрии (40-50 мм/сутки), крупные ферменты (1-5 мм/сутки). Это ток антероградный, т.е. из тела нейрона по аксону к его окончанию. Ретроградным транспортом (в обратную сторону) идут аминокислоты, медиаторы, но скорость одна для всех молекул, в среднем, 200 мм/сутки. Аксональным транспортом идут с периферии вирусы – столбнячный токсин, полиомиелит.

Решили посмотреть, влияют ли каналы – обработали ТТХ и заблокировали их. Транспорт всё равно шел.

Когда взяли токсины, нарушающие веретено деления (колхицин), аксонный транспорт прекращался. Значит, есть цитоскелетные белки-переносчики.

В аксоне есть трубочки из спирально свернутого тубулина. По тубулину в направлении антероградного транспорта идут белки-переносчики – кинезины, в обратную сторону - динеины. Для их работы нужны затраты АТФ.

К слову, колхицин – это алкалоид безвременника осеннего. К блокаторам аксонального транспорта относят также винбластин и винкрестин. Их используют при лечении онкологии – убивают раковые клетки, разрушая аппарат деления, но разрушают и аксональный транспорт в нормальных клетках.

При нарушениях аксонального транспорта развивается болезнь полиневрит – бери-бери (нехватка В₁).

Лекция 4

Мы с вами разобрали вопрос о том, как возбуждаются клетки в организме. Для чего им это свойство? Чтобы нормально работать. Рабочая активность клетки как раз приходится на её возбужденное состояние. Т.к. наш организм многоклеточный, клетки должны переходить в это состояние дружно и весело. Организм – сложная система, и четкая работа координируется нервной, гуморальной и иммунной системами. Необходимо, чтобы клетки общались между собой.

Механизмы передачи возбуждения от одной клетки к другой

До конца XIX века думали, что нервная система - это синцитий из волокон, утолщений, который не состоит из отдельных клеток. Думали, что это одна клетка. Затем появились гистологические методы прокрашивания клеток, например, солями серебра, и исследователи смогли прокрасить отдельные клетки. Так стало понятно, что НС состоит из невероятного количества клеток.

Контакты между отдельными нервными клетками назвали синапсами.

Когда увидели межнейронные контакты, нужно было выяснять, как возбуждение переходит на невозбужденные клетки.

Идеи Лудимара Германа – вспомним, что сигнал по волокну может распространяться за счет местных токов. Возможно, если локальный ток достаточной силы, ПД достаточно высоко амплитудный, то электрический сигнал может переходить с возбужденной кл на невозбужденную. Это первая гипотеза – электрическая – за счет местных токов возбужденной клетки.

Две клетки фактически рассматривались как одна. Но в экспериментах подтвердить это не получалось. Прикинули толщину щели между клетками – слишком широкая, а между клетками раствор электролит – всё электричество должно неизбежно уйти во внешнюю среду.

Также опровержение: если бы передача была электрическая, то она происходила бы мгновенно. Однако эксперименты показали задержку в 0,5-0,6 мс. Значит, происходит что-то, что не является электрическим процессом. Идею Германа отодвинули. Обидно – ведь электрический синапс открыли только через 50 лет, а стали изучать только в середине 20 века. Лудимар Герман оказался прав.

Электрические синапсы

В 1957 году Фершпан и Поттер сделали работу на ганглии краба. Оказалось, что там хорошо видно между прижимающимися аксонами участки, где они прижимаются очень тесно. Эту область стали изучать – раздражали одну клетку, а в другой регистрировали сигнал.

Передача сигнала была мгновенная.

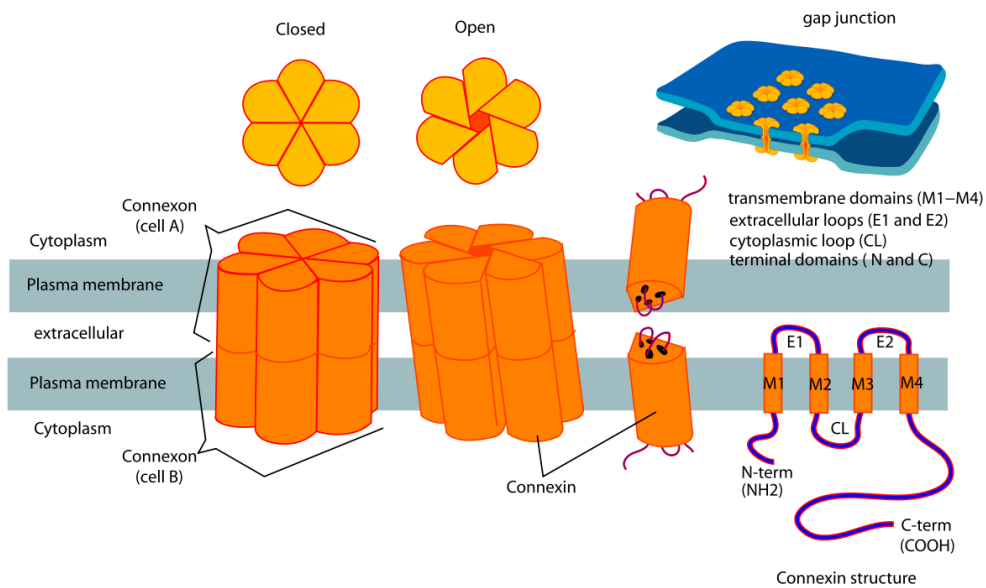
Свойства такой передачи:

1. Нет задержки – сугубо электрический процесс;
2. Не меняется амплитуда и форма импульса;
3. Синаптическая щель между клетками размерами не более двух нм;
4. Маленькое сопротивление мембран, часто близко по значениям в обеих клетках (но это плохо – у синапса нет выпрямляющих свойств, т.е. он проводит сигнал в обе стороны);
5. Нет усиления сигнала при переходе из клетки в клетку.

Отсюда вывод – у раков на одно мышечное волокно в брюшке должны подходить три волокна от трех разных нейронов. Так и есть – есть нейрон для быстрого движения, медленного сокращения и для расслабления.

Недавно изучили эти мембраны и стали понятно, как передается деполяризация – оказывается, в первую (пресинаптическую) мембрану вставлено 6 трубочек, которые, если всё хорошо и клетка в покое, сжаты. В постсинаптической мембране в торец вставлен точно такой же пучок из 6 трубочек. Этот контакт называется нексус (щелевой контакт).

Механизм: если пресинаптическая клетка деполяризуется на 20 мВ, сжатые контакты (6 трубочек) открываются и выстраиваются в виде поры. У поры диаметр 4 нм (даже в 2 раза больше, чем диаметр щели, это очень большой размер по меркам клетки, сюда войдет любой ион, даже молекула АТФ). Оказалось, что эти белки – коннексины, существует много разновидностей. У человека нашли 24, самый распространенный – 43-й (СХ43). Каждые 2 часа половина коннексинов в канале заменяется, за сутки обновляются все белки. В одном контакте 10 000 каналов, что поддерживает работу, если кто-то сломается в процессе этих сложных перестроек.



Каждая молекула коннексина пронизывает мембрану 4 раза. Хвост уходит в цитоплазму, две петли.

Каналы регулируемые, потенциалзависимые, но работа канала также может усиливаться бифосфорилированием хвоста в цитоплазме, он, видимо, выполняет регуляторную функцию. Раньше считалось, что эти синапсы редкость, но оказалось, что их много в коже, сердце. Часто они обеспечивают четкое движение большого количества мышц – например, перистальтику кишечника или резкую быструю работу хвоста у рыб.

Патологии электрических синапсов

Болезнь Шарко-Мари-Тута – в мембранах уменьшается количество контактов за счет мутации в гене коннексина-32.

Постепенно ослабевают мышцы ног, характерная походка, может быть летальный исход – если мутация затронет межреберные мышцы или перистальтику кишечника.

Для коннексина-43 было показано более 70ти мутаций. Но! Белки взаимозаменяемые, и даже мутантные белки могут выполнять свои функции и поддерживать систему в порядке. Однако, бывают тяжелые болезни с уменьшением размера глаз, появлением перепонки между пальцами и так далее.

Каналы могут образовываться в огромном количестве в матке перед родами, а потом после родов они деградируют.

Химический синапс

Химические синапсы обнаружили первыми и предсказать их действие не получалось. Обнаружили, что на границе между аксоном и клеткой имеется характерный контакт, причем в месте контакта часто видны везикулы, а толщина контакта около 50 нм. Значит, ПД не затекает просто так, тем более в этой области есть вещества с высоким сопротивлением (олигосахариды, например), а сигнал проходит с задержкой. Первым это осознал Отто Лёви.

Опыт Отто Лёви.

Он взял сердце лягушки. К нему подходит нерв – вагус, который тормозит сердце, его можно долго раздражать. Потом он ввел в сердце вороночку и отсосал содержимое желудочка (там был раствор Рингера, которым заменяли кровь). И перенес раствор в другое сердце, которое никто не раздражал, и оно тоже стало биться медленнее.

Вывод – когда раздражают вагус, из его конца в сердце попадает вещество, которое способно тормозить и второе сердце.

Потом уже выделили действующее вещество – ацетилхолин (АЦХ). Т.е., из окончания вагуса при его раздражении в сердце выделяется АЦХ и тормозит сердце. Так доказали химическую передачу возбуждения из нерва, а вещество-посредник назвали медиатором.

Итак, когда ПД приходит к пресинаптическому окончанию, из него выделяются везикулы с АЦХ, который действует на постсинаптическую мембрану.

Центрифугированием выделили эти пузырьки и оказалось, действительно, что в них в местах нервно-мышечного контакта очень высокое содержание АЦХ.

Синапс = пресинаптическая мембрана + синаптическая щель + постсинаптическая мембрана.

Сразу же, довольно быстро, из этой синаптической щели выделили фермент – холинэстеразу (АЦХЭ). Мощный фермент, разлагающий АЦХ. Стало понятно, что АЦХ долго не живет в щели, а быстро разрушается там же.

Потенциал концевой пластинки

От окончания аксона приходит ПД к мышечному волокну, ПП которого в норме -90 мВ. Электрод вводили в мышцу – в постсинаптическую клетку. Раздражали же пресинаптическую клетку – аксон. На мышце регистрировали ПД, длительностью около 2 мс.

Чтобы выяснить, какие процессы на мембране предшествуют возникновению этого постсинаптического ПД, нужно было мягко заблокировать нервно-мышечную передачу.

Догадались обработать нервно-мышечный контакт 1%-м раствором D-тубокурарина. При этом ПД на мышце не развивается, но медленные процессы в месте синапса на постсинаптической мембране (прямо под пресинаптическим окончанием) сохраняются.

D-тубокурарин – алкалоид тропических растений. При попадании в кровь очень надолго блокирует передачу между нервом и мышцей, что приводит к остановке дыхания – импульсы из дыхательного центра не проходят к межреберным мышцам. Расслабляет мышцы до состояния «киселя», что используется при сложных операциях.

Итак, что же получилось после обработки этой области 1%-м раствором D-тубокурарина? Электродом в мышце регистрировали медленный ответ – небольшое плавное повышение и снижение потенциала мышечной клетки (деполяризация до -70 мВ с -90 мВ и реполяризация обратно) прямо под нервным окончанием. Это явление назвали потенциалом концевой пластинки, или ПКП.

Свойства ПКП:

1. Блокируются большими количествами тубокурарина.
2. Распространяются на очень небольшие расстояния от нервного окончания.
3. Если тубокурарина нет, то мембрана хорошо деполяризуется до некоего порогового значения, а затем развивается ПД.
4. ПКП суммируются. Т.е. нанесли раздражение – наблюдаем ПКП. Следующее раздражение – потенциал ещё поднялся (ПКП суммировались). Ещё раздражаем – ещё увеличился потенциал. Значит, для каналов, обеспечивающих ПКП, нет рефрактерности.

Стало понятно, что при ПКП через мембрану течет какой-то ток.

Предположили, что идет только Na^+ -ток. Подставили значение в уравнение Голдмана, получили значение, выше регистрируемого. Если подставлять только K^+ , то это уже ПП, значением -90 мВ.

Решили померить проницаемость мембраны при ПКП – $P_{\text{Na}} : P_{\text{K}} = 15 : 1$. Значит, текут и натриевые, и калиевые токи, только натриевый ток в 15 раз лучше. При учете этих данных, рассчитываемые значения по уравнениям совпадают с регистрируемыми в экспериментах.

Значит, в тот момент, когда АЦХ попадают в мембрану, в постсинаптической мембране открываются каналы, которые пропускают и Na^+ , и K^+ , а анионы не участвуют в таком проведении импульса.

Миниатюрные потенциалы концевой пластинки

Можно совершенно не раздражать нерв, а просто вести электрод в постсинаптическую клетку и измерять. При этом с изменяющейся частотой сами по себе регистрируются небольшие деполяризации. Частота низкая – примерно одна деполяризация в секунду, амплитуда – 1-3 мВ. Амплитуда устанавливается для данного волокна и сохраняется на постоянной величине. Это явление назвали миниатюрными потенциалами концевой пластинки (МПКП).

Свойства МПКП:

1. Регистрируются строго под пресинаптическим окончанием (концевой пластинкой). ПКП всё-таки чуть-чуть вытекают из этой области.
2. Амплитуда мала, но постоянна.
3. Распространяются электротонически – никаких активных процессов на мембране не происходит, тут же затухают.
4. Блокируются большими дозами тубокурарина.

Квантовая теория выброса медиаторов

Видимо, это необходимо для того, чтобы поддерживать мышцы в тонусе и в состоянии готовности к действию и быстрому сокращению. Значит, АЦХ выбрасывается одинаковыми порциями с частотой 1 Гц. Доза АЦХ – содержимое одной везикулы. Получается, выброс АЦХ из одной везикулы – МПКП, а, например, из ста везикул – ПКП.

Появилась квантовая теория выброса медиаторов:

Квант – количество молекул АЦХ, которое умещается в одной везикуле. У лягушки – это 10^4 молекул, у крысы – $2 \cdot 10^4$. Для срабатывания мышц разных животных необходимо разное число квантов: для лягушки – 200, для кошки – 2000 квантов.

Оказывается, что 1/3 всех медиаторов находится вне везикул, значит, есть и невезикулярный выброс.

Размер везикул не абсолютен. Так, у тренированных людей везикулы в среднем на 30% больше.

АЦХ в окончаниях хранится в трех разных фракциях:

Первая фракция – самая мобильная, называется доступный медиатор. Пузырьки располагаются прямо вдоль мембраны. Это 20% от всего запасенного в окончании АЦХ, реагирует сразу после деполяризации.

Вторая фракция – составляет оставшиеся 80%, депонированный медиатор. Его нужно сначала доставить к мембране, на что уходят доли мс.

Третья фракция – стационарная фракция. Это не АЦХ, а запасы холина, из которого клетка производит АЦХ путем ацетилирования.

Механизмы выброса АЦХ из везикул в синаптическую щель

Сначала необходима деполяризация окончания на 30-40 мВ. Также в это окончание из межклеточного пространства должен войти Ca^{2+} . Зачем? И везикула с медиатором, и мембрана несут отрицательные заряды. Кальций необходим для снятия наружного отрицательного заряда с везикулы (4 кальция на 1 пузырек), без этого она просто не подойдет к мембране.

Получается так: ПД – повышение концентрации кальция внутри окончания – выброс медиатора – ПКП на постсинаптической мембране.

Пузырьки могут подходить к мембране изнутри окончания двумя способами. Если заряда на везикуле уже нет, пузырек подходит, встраивается в мембрану и АЦХ выходит.

Второй механизм быстрее: пузырек проходит вдоль пресинаптической мембраны, на долю мс образует белковую машину с мембраной, выбрасывает АЦХ и уходит за новой порцией АЦХ. Это механизм «kiss-and-run».

Для того чтобы создать белковую машину, нужны белки и пресинаптического окончания, и постсинаптической мембраны. Это белки синаптобревин, SNAP-25, SNAR, синтаксин и другие.

Ботулиновый токсин – это семь Zn^{2+} -содержащих эндопептидаз. Некоторые из них целенаправленно разрушают белки синаптической передачи.

Лекция 5

В том месте, где две возбудимые клетки имеют контакт, образуется синапс, выбрасывается из пузырьков АЦХ. Чтобы это случилось, нужно, чтобы к пресинаптическому окончанию дошел ПД, а также в окончание должен зайти Ca^{2+} (для везикул). Но раз кальций начинает поступать, значит, должны существовать кальциевые каналы. Открытию кальциевых каналов предшествуют натриевые токи, однако кальциевые каналы, судя по эмбриологическим исследованиям, в онтогенезе формируются раньше натриевых.

Кальций поступает внутрь нервного окончания, так как существует разница концентраций – в клетке $[\text{Ca}^{2+}]$ на четыре порядка меньше.

Кальций деполяризует окончание, сдвигает потенциал к нулю. Но кальциевые токи слабые, а каналы могут не закрываться. Такие слабые и длительные токи – регуляторные, в отличие от сильных, но быстро проходящих натриевых.

Почему кальциевый ток длительный? Потому что кальций, заходя в окончание, связывается с белком кальмодулином, который оттаскивает Ca^{2+} от мембраны, чтобы вошедшие в клетку положительные заряды не отталкивали вновь приходящие. Есть и другие белки, регулирующие содержание кальция.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы, в основном, это двухвалентные металлы – кобальт, кадмий, марганец, свинец.

Стронций и барий проходят через кальциевые каналы лучше, чем сам кальций.

Существуют также и природные яды, например, майтотоксин – его производят морские водоросли, по пищевой цепочке попадает в организм человека.

Устройство кальциевого канала

Есть α_1 -пора, она очень похожа на такую же в натриевом канале. Здесь же находятся белки - γ , σ и δ . От δ -субъединицы отходит S-S-связь с субъединицей α_2 , которая регулирует вход в канал. β -субъединица инактивирует канал. Столько же трансмембранных петель, как и у натриевого канала. Эти каналы являются родственными по происхождению. Самая крупная из всех субъединиц - α_1 , её масса составляет 200 кДа. Остальные белки маленькие – по 30 кДа.

При включении синапса кальций попадает внутрь и снимает заряд с везикул. Это необходимо, чтобы АЦХ попал в щель. После этого данное окончание рефрактерно – везикулы выкинули АЦХ, кальций нужно убирать, чтобы восстановить исходное состояние. Частота работы синапса достигает значения под 100 Гц, значит, кальций должен удаляться за доли секунды.

Пути удаления кальция из пресинаптического окончания

Кальций внутри пресинаптического окончания можно:

1. Связать с кальмодулином;
2. Можно закачать в депо в ЭПР;
3. Откачать через мембрану наружу с затратами АТФ. Действительно, есть кальциевые насосы, которые очень эффективно и быстро работают.

Если раздражать волокно и измерять сопротивление, когда выбрасывается АЦХ, регистрируется его падение с 3000 Ом/см² до 1 Ом/см². Значит, на постсинаптической мембране открываются мощные каналы.

Чтобы понять, что это за каналы, взяли яд – α -бунгаротоксин – сильнейший яд, необратимо связывающийся с местами связывания АЦХ. Пометили этот токсин и за эту метку выделили рецептор. Оказалось, что этот рецептор (и одновременно канал) – это липопротеин на постсинаптической мембране, располагающийся точно на месте синапса. Плотность рецепторов, в среднем, 10^4 на мкм².

Самые красивые каналы, потому что они в среднем 5-6 раз выше, чем другие рецепторы «высовываются» из мембраны, сверху напоминают растения с пятью лепестками, т.к. состоят из 5-ти субъединиц. В образовании центра канала участвуют две α -субъединицы, между ними β , γ и δ . В литературе пишут, что вход в канал по форме фактически «квадратный». На α -субъединицах есть места связывания, куда садится АЦХ (или бунгаротоксин). Если с таким каналом связывается большое количество АЦХ (на каждый канал необходимо по две молекулы, но по факту выбросить из окончания нужно больше, так как часть молекул медиатора будет тут же разобрана эстеразой в синаптической щели). Итак, АЦХ связывается с рецептором, его пора открывается, получаем канал с очень большим диаметром - около 0,65 нм. Это больше, чем у Na^+ и K^+ -каналов. По такому каналу идут токи натрия (лучше всего) и кальция внутрь, калия наружу. В результате мембрана деполяризуется. Этот рецептор – катионный канал, является хемовозбудимым – так как открывается не деполяризацией, а активируется определенной молекулой.

Разрушение АЦХ в синаптической щели

АЦХ должен находиться в синаптической щели не дольше 1-2 мс, этого времени достаточно для взаимодействия с рецептором. Дальше медиатор надо разрушать, так

как из-за чрезмерной нагрузки канал впадет в рефрактерность, закроется, не будет пропускать ионы и, в конце концов, выйдет из строя.

АЦХ разрушается в щели АЦХ-эстеразой. У одной молекулы фермента где-то пятьдесят активных центров, за минуту разрушается примерно 17 млн молекул АЦХ – фермент обладает очень высокой активностью.

Если какой-то путь из нейронов в мозге работает часто и много, то синапс увеличивает поверхность, размер везикул с медиатором, количество рецепторов – так проторяются пути в мозге. Все болезни, связанные с мозгом, это болезни синапсов.

После разрушения АЦХ холин и ацетат всасываются обратным транспортом в окончания. Обратный захват обязательно существует. Однако это делает не нейрон, а глиальные клетки захватывают составные части АЦХ, синтезируют медиатор и поставляют нейрону. Также они поставляют кислород и кормят нейрон глюкозой.

Суммация ПКП

Один импульс не способен вызвать волну возбуждения (есть исключения – в нервно-мышечных контактах, где надо быстро среагировать). В большинстве случаев необходимо, чтобы пришла пачка импульсов. Так как для ПКП нет рефрактерности, рано или поздно они суммируются. Есть два типа суммации.

Если ПКП генерируются близко по времени с достаточной частотой, потенциал всё выше и выше – нейрон в какой-то момент срабатывает. Это *суммация во времени*.

Чаще всего нейрон просто облеплен окончаниями. Если по многим из них в один момент придут сигналы – это *суммация в пространстве*. В электрическом синапсе суммация затруднительна.

Химические синапсы предусматривают вариант торможения – можно наглухо затормозить нейрон. Надо, чтобы выбрасывался медиатор, который вызывает гиперполяризацию, и потом возбудить нейрон гораздо сложнее.

Если речь идет о мышце, там не так. Сигналы ритмично приходят из спинного мозга, мышца реагирует уже на одиночные сигналы – она исполнительный орган. Здесь одиночного сигнала, проходящего по нервному волокну, достаточно для развития ответной реакции.

События, происходящие при передаче возбуждения через синапс

Нервный импульс достигает окончания. Окончание деполяризуется и открываются каналы для кальция, входит кальций. Дальше – снимается внешний отрицательный

заряд с везикул, они либо встраиваются в мембрану целиком, либо kiss and run, а АЦХ выбрасывается в щель. АЦХ проходит через щель и взаимодействует с рецептором на постсинаптической мембране. Открываются хемовозбудимые катионные каналы, натрий и кальций идут в постсинаптическую клетку, калий вытекает в обратном направлении. Следствие этих токов – деполяризация мембраны. АЦХ в это время разрушается в щели. Если речь идет о мышце – мышца в ответ сокращается, если мозг – происходит суммация ПКП и анализ поступившего сигнала.

Нарушения в работе синапсов

Синаптическая передача – очень сложный процесс, для которого необходим синтез и сборка рецепторов, синтез медиаторов и т.д. Значит, обязательно есть поломки и заболевания. Так или иначе, при всех заболеваниях страдают медиаторы.

Варианты сбоев в работе синапсов:

1. можно уменьшить амплитуду ПД. Уменьшить амплитуду, деполяризация очень маленькая, пороговое значение не достигается, кальций не идет в клетку, везикулы не встраиваются. Это новокаин и аналоги. Они вводятся в кожу, чтобы воздействовать на болевые пути. Новокаин перекрывает натриевые каналы, как результат - ПД уменьшается. Новокаин не проходит в мозг у 99% людей, у 1% - проходит и блокирует дыхательные центры;
2. если в окончание "подсунуть" вместо холина, предшественника АЦХ, гемихолиний. АЦХ истощится, а новые молекулы не синтезируются. Синапсы перестают работать;
3. солями тяжелых металлов или магнием можно помешать везикулам выбросить АЦХ - подменить кальций и не дать его войти в окончание;
4. можно сломать белковые машины, отвечающие за работу везикул. Например, ботулиновым токсином с целым набором эндопептидаз. Человек погибает в полном сознании, в среднем через двое суток.

По этому же плану работают змеиные яды – яды кобр, тайпанов и т.д. Это тайпаксин, нотексин и другие яды.

5. можно заингибировать АЦХ-рецепторы. Это делают α -бунгаротоксин (необратимо), кураре (обратимо, но долго). Садятся на места связывания АЦХ на α -субъединицах АЦХ-рецепторов.
6. можно не давать разрушаться АЦХ. Это делается блокированием АЦХЭ, тогда все каналы забиты, всё в состоянии рефрактерности, что приводит к гибели организма.

Так действуют разработанные человеком нервно-паралитические яды – зарин, заман.

Болезни, связанные с работой АЦХ – на тысячу детей 3 ребенка рождаются с миостенией. Это генетическое заболевание, вызванное мутацией, механизм – постепенно разрушаются АЦХ-рецепторы. Оказалось, что иногда помогает удаление

тимуса, но редко. Можно вводить блокаторы АЦХЭ.

Болезнь Ламберта-Итона – вырабатываются антитела на каналы для кальция. Кальций не заходит внутрь, везикулы не могут подойти к мембране, АЦХ не выбрасывается, развивается паралич.

Общая физиология мышечной системы

Клетки мышц возбудимы – имеют ПП, генерируют ПД, обладают сократимостью – изменяют линейные размеры, преобразуют электрическую энергию в механическую.

Существует три вида мышц – скелетные (поперечно-полосатые), они прикреплены через сухожилия к костям скелета (исключение – мимические мышцы). Дальше – гладкие мышцы, одноклеточные, входят в состав стенок внутренних органов (матка, желудок, кишечник, сосуды). Третий вид – сердечная мышца.

У поперечно-полосатых мышц ПП составляет -90 мВ (у нейрона -70 мВ). Пороговый потенциал равен приблизительно -50мВ.

ПД длился около 2 мс, как и у нейронов, амплитуда повыше - 120 мВ.

Коротко о механизме мышечного сокращения – ключевое взаимодействие актина и миозина (которые составляют 20% от всех белков в мышечном волокне). Актин и миозин – два сократимых белка. Они образуют поперечные мостики, при сокращении меняется длина каждого саркомера, но при этом длины белков не меняется – белки просто глубже проникают относительно друг друга.

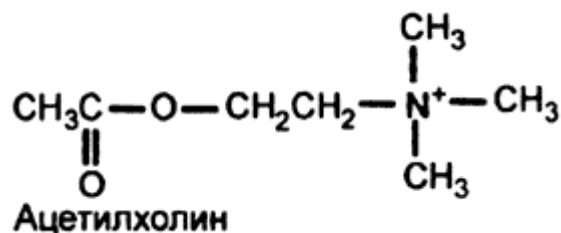
Нити актина и миозина имеют сложное строение, актиновые филаменты заблокированы (обмотаны) тропомиозиновыми нитями с тропониновыми головками. Чтобы мышца сократилась, нужен гидролиз АТФ. Тогда головки начинают сдвигаться, подтаскивая Z-мембраны друг к другу. Для полного сокращения необходимо около 50 движений головок, в результате чего мышца становится короче и толще, т.е. сокращается. Скорость сокращения мышцы – примерно 0,1 с.

На сокращение нужно много АТФ и O_2 . АТФ уходит на взаимодействие актина и На сокращение нужно много АТФ и O_2 . АТФ уходит на взаимодействие актина и миозина, работу Na/K-насоса, кальциевого насоса (мышца не сокращается без кальция).

Лекция 6

Медиаторы ЦНС. Ацетилхолин.

Исторически первым был открыт – АЦХ. Очень хорошо представлен в мозге и там встречается очень равномерно. К АЦХ существует два вида синапсов – Н-синапсы и М-синапсы. Называются они так, потому что активаторами, кроме АЦХ, являются для Н-синапса – никотин, а для М-синапса – мускарин.



В Н-синапсах участвуют каналные рецепторы, которые хорошо представлены в поперечно-полосатых мышцах и вегетативных ганглиях, в мозге, наоборот, не очень много. Классифицируют на Н_Н-каналы (в ганглиях) и Н_М-каналы (в мышцах).

Что касается М-рецепторов – их активирует мускарин, это один из алкалоидов мухомора, блокатор каналов - атропин (от имени древнеримской богини смерти). Оказалось, что М-рецепторов выделено 5 (или уже больше) разновидностей – М₁, М₂, ..., М₅.

Мускариновые рецепторы

М₁ – метаботропный рецептор (как и все М, действует на рецепторы на поверхности мембраны, воздействие на G-белки внутри клетки). Действует на G_q-белки, активирует фосфоинозитольный каскад, диацилглицерол и так далее - всё это возбуждает клетку.

М₂ – тоже метаботропный, сопряжен с G_i-белком – блокатором аденилатциклазы (АЦ). Следовательно, уровень цАМФ падает, работа клетки тормозится. Рецепторы расположены в сердечной мышце (следует понимать, что АЦХ возбуждает нейроны, но в то же время тормозит сердце, так как запускается другой внутриклеточный каскад – физиологическая активность медиатора определяется рецептором на постсинаптической мембране).

М₃ – их много в эндокринных железах, они передают сигнал через G_q, опять фосфоинозитольная система. Через них, видимо, АЦХ стимулирует выброс NO из эндотелия сосудов. Небольшой биохимический каскад, в результате уменьшается вход

кальция в клетку, гладкие мышцы сосудов расслабляются.

M₄ – работают через G_i-белок, клетка тормозится. Через них, видимо, могут активировать калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации.

M₅ – действие АЦХ опосредованно через G_q-белок.

Холиномиметики и холинолитики

Вещества, подобные медиаторам – *миметики*. Конкретно в случае АЦХ – *холиномиметики*. Холинолитики, наоборот, мешают работе медиатора.

Пилокарпин, например. Действует через M-рецепторы, вероятно, типа M₃. Используется в медицинской практике при глаукоме (глаукома – уменьшается отток жидкости из глазного яблока, повышается глазное давление, погибают клетки сетчатки).

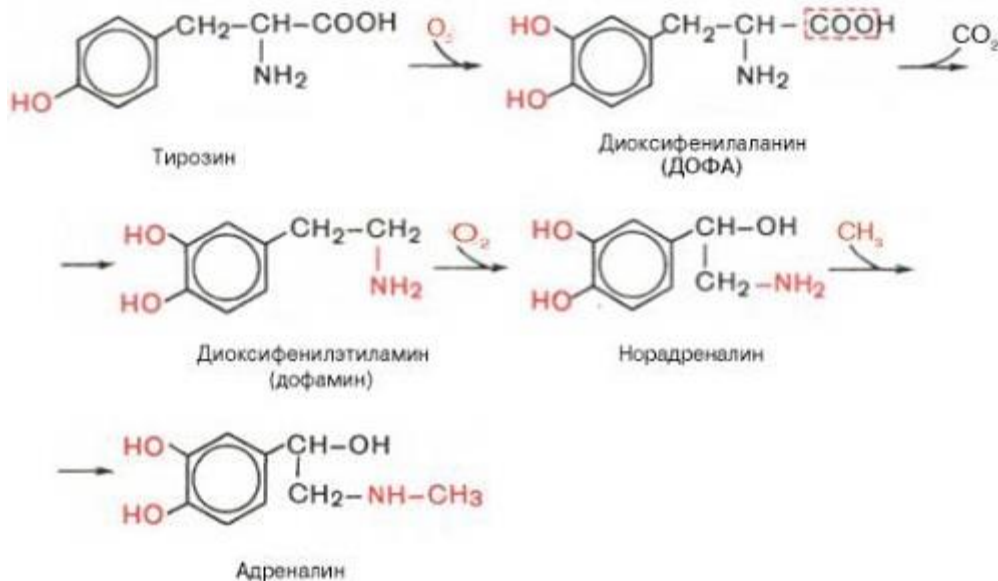
M-холинолитики – блокируют рецепторы и портят систему. Самый известный из них – тропин. Употреблять атропин можно при отравлении карбофосом – снимает спазм гладкой мускулатуры. К этому же классу относятся беллалгин, беллатаминал.

В Африке из калабарских бобов выделили физостигмин – мягкий блокатор АЦХЭ. Вызывает перевозбуждение, судороги, в конечном итоге приводит к смерти.

Биогенные амины

Биогенные амины – другой класс нейромедиаторов. К ним относятся, например, норадреналин, дофамин, серотонин.

С пищей мы получаем аминокислоту фенилаланин, которая дальше превращается в тирозин. Из тирозина синтезируется этого диоксифенилаланин (ДОФА), который является предшественником дофамина. Из дофамина, в свою очередь, может образоваться норадреналин (НА).



Серотонин образуется на основе триптофана.

Биогенные амины не проходят ГЭБ, однако предшественник дофамина и НА – ДОФА – обладает способностью проникать через ГЭБ.

Биогенные амины как медиаторы не очень широко представлены в мозге. Так, например, всего около семи тысяч нейронов вырабатывают НА в мозге. Почти все тела таких нейронов собраны в так называемом *голубом пятне*, но пути от них идут по всему мозгу. Дофамин вырабатывается только в *черной субстанции* и в основании мозга в гипофизе. Это два места, где вырабатывается дофамин, там насчитывается порядка 5 - 7 тысяч нейронов.

Разрушение биогенных аминов в синаптической щели

Когда в щель выбрасываются дофамин или НА, они воздействуют на рецепторы. Далее их надо мгновенно убирать. Для этого существуют две системы – в щели на медиатор действует *катехоламин-О-метилтрансфераза*, которая разрушает медиаторы, а продукты расщепления возвращаются в пресинаптическое окончание. Второй вариант – фермент *моноаминоксидаза (МАО)*, который разрушает в пресинаптических окончаниях те молекулы, которые сразу не упаковались в везикулы. Около 80% выброшенных медиаторов используются вторично.

Норэпинефриновые рецепторы

К НА имеется два вида рецепторов – α и β . Все рецепторы к НА являются метаботропными и сопряжены с G-белками.

α -рецепторы чаще обнаруживают в сосудах и в мозге, β – в сердце (на слуху выражение « β -блокаторы»), бронхах.

α -рецепторы бывают двух типов – α_1 и α_2 , и физиологические эффекты НА могут быть совершенно разными.

α_1 -рецепторы сопряжены с G_q -белком, запускается фосфоинозитольный каскад, через диацилглицерол, в клетку поступает кальций, приводит к активации клетки.

α_2 -рецепторы сопряжены с G_i -белками, блокада аденилатциклазы, торможение клетки.

β -рецепторы действуют через G_s -белки и поднимают активность аденилатциклазы, что приводит к возбуждению клетки.

НА-миметики и блокаторы рецепторов к НА

НА-миметиками в клинической практике, например, запускают сердце, пользуясь возбуждающим эффектом медиатора.

α_1 -миметики: мезатон – сужает сосуды, уменьшает объем мочи; нафизин – средство от насморка, сужает сосуды.

α_2 -миметик: клофелин (спиртное в разы усиливает действие).

Сам норадреналин стараются не использовать, только когда человек находится в предсмертном состоянии, так как вызывает много побочных эффектов. Стараются не вводить новые дозы, а заблокировать распад – заблокировать МАО и обратный захват. Так лечат мигрени.

Блокаторы α -адренорецепторов могут расслаблять бронхи – фентоламин при астме, например.

Алкалоид резерпин нарушает обратный захват и депонирование, как следствие – депо быстро истощается, наступает состояние неподвижности, вялости, это провоцирует первый приступ депрессии.

Физиологические эффекты адреналина и норадреналина

При большом выбросе адреналина – центральная анальгезия. Вещества ответственны за обеспечение двигательных реакций, повышение агрессивности и снижение страха, реакции на опасность.

Стимулируется обучение *при отрицательном подкреплении*, повышается селективное внимание

Снижение НА и А в мозге стимулирует депрессию, повышение – панику и агрессивное поведение.

Дофамин и его рецепторы

Выделяют два типа рецепторов: D₁ и D₂.

В типе D₁ выделен особо чувствительный подтип – D₅, через него развиваются эффекты угнетения дофаминовой системы. Обнаружено рецепторов D₅ больше всего в лимбической системе – центре нашей эмоциональности.

К типу D₂-рецепторов относят три подтипа: D₂-, D₃- и D₄-рецепторы. Обычно они пресинаптические. D₂ имеют отношение к шизофрении, и самые активные в этом плане D₄-рецепторы.

D₁-тип – активаторы G_s-белков (активация АЦ и т.д.), а D₂-тип, наоборот, угнетает АЦ через G_i-белки.

В мозге больше рецепторов D₁, они в целом более чувствительны к дофамину и обеспечивают работу двигательных систем. D₂-рецепторов всего 20% от дофаминовых рецепторов в мозге, через них действуют нейрорептины при лечении шизофрении.

Физиологические эффекты дофамина

Это основные функции дофамина, но также он действует как пролактостатин, когда нужно прекратить кормление грудью и восстановить все циклы организма после беременности. Считается, что кокаин действует скорее через дофаминовую систему и меньше через НА-систему. Тут же метамфетамин, экстази, амфетамин.

Выброс дофамина дарит способность почувствовать биологическую награду.

Дофамин регулирует двигательную активность. За 0,02 с до того, как сделать движение, выделяется дофамин, что является побудительным сигналом к смене движения. У паркинсоников отмирает 90% дофаминовых нейронов, поэтому не могут заставить себя начать движение или остановиться. Не могут пойти, если нет цели.

Дофамин вызывает торможение биологических потребностей, что субъективно распознается организмом как кайф, удовольствие, радость. В целом, выброс дофамина вызывает положительные эмоции.

Лекция 7

5-гидрокситриптамин или серотонин

Серотонин – нейромедиатор из класса биогенных аминов. Рецепторы располагаются не только в ЦНС, но и, например, в клетках гладкой мускулатуры.

Обладает сосудосуживающим действием, увеличивает просвет между клетками эндотелия, что приводит к выходу жидкости и формированию отеков. Рецепторы также были найдены на тромбоцитах, через них серотонин влияет на свертываемость крови. В нервной системе находится в основном в ядрах Шванна, от которых идут восходящие и нисходящие пути.

Серотонин не проходит через ГЭБ, однако проходит его предшественник – 5-окситриптофан.

К серотонину очень много рецепторов, чаще метаботропных.

5HT₁ – 7 типов, все метаботропные. 5HT₃ – канальные (ионные), хемоправляемые, быстрые, характерны для мозга, вызывают высвобождение других медиаторов (например, ГАМК).

Физиологические эффекты серотонина в мозге

Серотонин – один из главных индукторов сна. У женщин уровень серотонина ниже и меньше 5HT-рецепторов, поэтому они более эмоциональны и склонны к депрессиям, бессонницам.

Серотонин является компонентом системы восприятия боли. На основе серотонина создаются лекарства от мигрени, которые связаны с обменом серотонина.

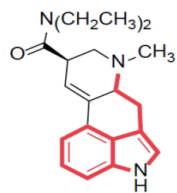
На основе серотонина также создаются анальгетики со снотворным эффектом.

Блокатор обратного захвата серотонина – прозак (флуоксетин) – косвенно поднимает уровень серотонина. Является очень хорошим антидепрессантом.

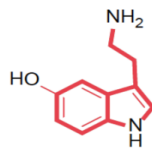
Серотонин контролирует проведение сенсорной информации. При сбоях в работе серотониновой системы может появиться эффект «виденья» звуков или «слышанья» визуальных образов.

ЛСД – часть молекулы серотонина с колоссальным сродством к рецептору.

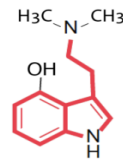
Серотонин в малых дозах способствует обучению с положительным подкреплением. Серотонин и его производные снижают тревогу и аппетит.



LSD



Serotonin



Psilocin

Глутамат

Глутамат – медиатор и аминокислота. Не проходит через ГЭБ. Самый распространенный медиатор в мозге, синтезируется из глутамина, который через ГЭБ проходит. Обладает активирующим действием.

За обратный захват ответственны астроциты, где он превращается снова в глутамин, поставляется в нейрон и там превращается опять в глутамат.

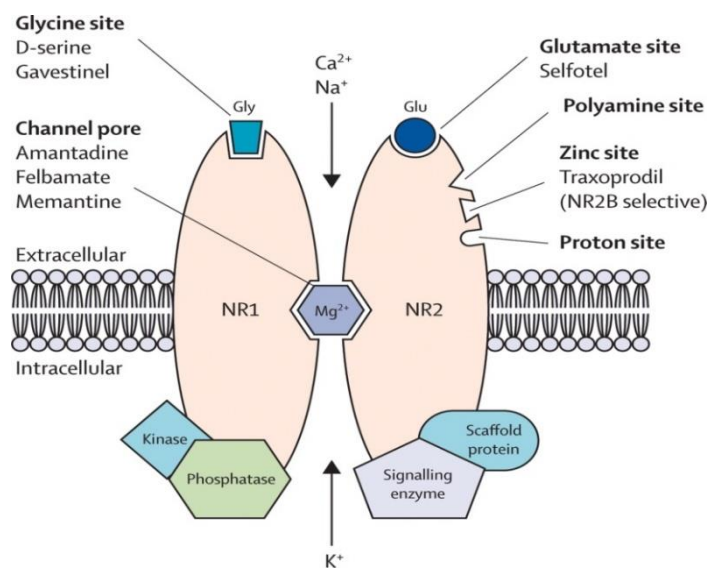
Глутаматные рецепторы

Рецепторы классифицируются по агонистам – веществам, действие которых подобно действию глутамата. Наиболее распространены рецепторы двух типов – NMDA (N-метил-D-аспартат) и не-NMDA. Они ионотропные. Есть метаботропные – ACPD.

NMDA-рецепторы – основа памяти, их разделяют на шесть подтипов, отличающихся по чувствительности.

Существует три разновидности не-NMDA-рецепторов: каинатные (5 подтипов), AMPA (4 подтипа) и LAR4 (L-аминофосфонобутират).

Устройство NMDA-рецепторов:



Из мембраны высовываются 4 петли, на двух есть места связывания с глутаматом, а на двух других – с глицином (который тоже медиатор, но его эффект как медиатора прямо противоположный – тормозный). Сам по себе глутамат, как ни странно, без глицин не действует – не подходит рецептору аллостерически.

Получается, самый возбуждающий медиатор НС не работает без тормозной пары.

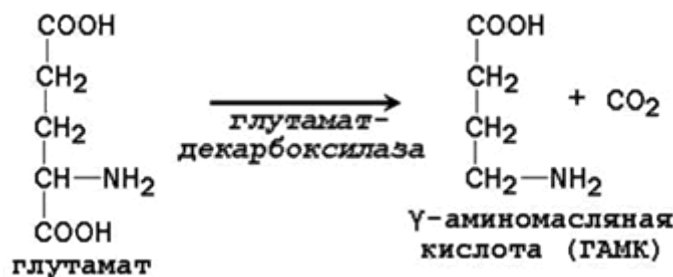
Пора в центре канала «заткнута» Mg^{2+} . Чтобы выбить такую пробку, необходимо деполаризовать мембрану, тогда Mg^{2+} уходит, а канал может работать часами. Так проторяются пути кратковременной памяти.

Т.е. для работы канала нужно, чтобы были глутамат, глицин и не было Mg^{2+} в поре.

Лекарства на основе глутамата

Глутамат обостряет неспецифическую вкусовую чувствительность – все ощущения становятся более яркими.

Антагонисты глутамата обладают тормозным эффектом. Калипсол – кетамин, очень сильный анальгетик. Фенциклидин – пробочный блокатор, очень хороший анальгетик, блокирует ионный глутаматный канал в открытом состоянии, и Na^+ , Ca^{2+} свободно проникают в клетку.



ГАМК – γ-аминомасляная кислота

ГАМК – один из самых распространенных тормозных медиаторов НС. Синтезируется из глутамата. Чаще вырабатывается в клетках Пуркинью, в принципе, синтезируется нейронами по всему мозгу. Рецепторы – γ_A , γ_B , γ_C – все тормозные.

ГАМК-рецепторы и вещества, взаимодействующие с ними

A- и C-каналы – ионные хлорные каналы. Быстро активируются и инактивируются. В-каналы – метаботропные, через G-белки усиливают ток K^+ из клетки, блокируют АЦ.

В строении ГАМК-рецепторов выделяют 5 субъединиц: 2 α -субъединицы (связывают ГАМК), 2 β (связывают барбитураты) и γ (связывается с бензодиазепинами).

Регуляторные пептиды на β -субъединицах – эндозепины, тормозят канал, как результат – страх, тревога, паника (торможение канала тормозного медиатора → возбуждение).

Барбитураты – используются при наркозе, садятся на канал и держат его открытым. Нельзя принимать совместно с алкоголем.

Бензодиазепины (либриум, элениум) используются в качестве снотворного. Действуют через увеличение частоты открывания каналов (в пределах физиологической нормы).

На основе ГАМК синтезированы ноотропы – ноотропил, пироцетам, семакс.

Глицин

Глицин – и аминокислота, и нейромедиатор. Тормозный медиатор, довольно сильный. Окончание нейрона, который выбрасывает глицин, находится на пресинаптическом окончании какого-нибудь другого нейрона. Выбрасывается глицин, на другом нейроне открываются хлорные каналы, и он уже не выполняет свою функцию пресинаптического окончания. Синапс тормозится – так действует глицин.

Это необходимо для предохранения нейрона от перевозбуждения. Глицин играет большую роль по отношению к нейронам двигательной системы (нейронов спинного мозга и двигательных отделов головного, например) – иначе не было бы точных движений.

Каналы – хлорные, похожи на ГАМК-каналы.

Блокаторы – стрихнин. Тонизирующее средство, улучшает память. После инфарктов применяют в дозах не больше 10 мг на человека. В больших дозах вызывает судороги – лекарство с узким терапевтическим диапазоном.

Глицин хорошо давать при алкогольной ломке, позволяет легче перенести.

Лекция 8

Н

Про них известно меньше всего. рецепторы гистамина высокая плотность в ЦНС, найдены в базальных ядрах, черной субстанции, в лобных долях переднего мозга. Через них гистамин тормозит выброс других медиаторов, в основном возбуждающих – АЦХ, НА, дофамина.

Физиологический эффект гистамина. Препараты для снятия гистаминового шока.

Гистамина много в коже, где связан с белками и выбрасывается при негативных воздействиях, например, при укусе насекомых. Гистамин – сильнейший яд, небольшое превышение дозы – гистаминовый шок, спазм бронхов, удушье, падение АД, наработка соляной кислоты в желудке.

В норме гистамин нужен при любой нагрузке (но выделяется очень мало) для расширения капилляров, увеличения притока крови, вызывает местную реакцию на негативное воздействие. Гистаминовый – это уже ненормальная реакция организма. Для снятия реакции вводят, например, димидрол (блокирует H_1 -рецепторы), супрастин.

В желудке рецепторы H_2 -типа, поэтому димидрол на них не работает. Получили лекарство, которое избирательно блокирует гистаминовые рецепторы 2-ого типа в желудке – циметидин. Однако выяснилось, что это сугубо женское лекарство, так как у мужчин вырастала грудь и развивалась импотенция.

Цимитидин необходимо вводить по 300 мг 4 раза в день – это высокая доза. Получили измененный цимитидин с повышенной биодоступностью – зантак. Функциональный аналог доходит до рецепторов, почти не изменяясь, а доза составляет по 50 мг 2 раза в день. Затиден – другое лекарство, не дает гистамину выходить из тучных клеток, стабилизируя их мембраны.

Пуриновые медиаторы и их рецепторы

Это АТФ, АДФ, АМФ и аденозин. Очень часто пурины находят в одних везикулах с НА и АЦХ как комедиаторы.

Рецепторы к пуринам они делятся на два класса: P_1 (все метаботропные, действуют на пресинаптические окончания других нейронов) и P_2 (постсинаптические). Рецепторы 1-ого типа делятся на P_{1A1} и P_{1A2} , рецепторы 2-ого типа – на P_{2X} и P_{2Y} .

Если говорить о P_1A_1 , они обладают наибольшим сродством к аденозину, меньшим к АМФ, ещё меньшим сродством к АДФ. Через них снижается активность мозга, снижаются двигательная и дыхательная активности. Организм переходит на режим экономии энергии. Этот эффект опосредуется через мозг.

Рецепторы типа P_1A_2 – через них осуществляется периферический эффект в ту же сторону, расширяются артерии, снижается агрегация тромбоцитов, увеличивается текучесть крови.

Лекарства на основе пуринов прописывают при шоках, травмах, судорожных состояниях.

P_2X -рецепторы активируют глутаматную систему, через них идет подавление боли и воспаления. Через P_2U пурины способствуют расширению сосудов и усилению свертывания крови, при больших кровопотерях.

Блокаторы пуриновых рецепторов

Блокаторы: к рецепторам 1-ого типа антагонисты – ксантины, самый известный – кофеин. Теобромин, которого больше всего в какао. В чае, в основном, теofilлин и эуфиллин.

Чифир – полная дезорганизация рецепторов обоих типов.

Медиаторы пептидной природы

Открыто очень много пептидных медиаторов. Однако при развитии эффектов очень сильный фактор – индивидуальная реакция конкретного организма. Поэтому пептиды, скорее, медиаторы-модуляторы. Они лишь подстраивают конкретный организм под ситуацию, подправляют эффекты от активации других систем медиаторов. Рецепторы всегда метаболитные.

Для пептидов менее строгие критерии медиаторов – из-за более долгой жизни молекул. Пептид может жить до нескольких секунд, более того, может быть химически защищен. В таком случае такой медиатор может попасть в кровоток, а это уже гормон. В другом случае, пептид может попасть в тканевую жидкость и вызвать ответ сразу нескольких десятков клеток.

Пептиды почти все синтезируются нерибосомальным путем – сначала синтезируется какой-то пептид, от него отрезается сигнальная последовательность, модифицируется, нарезается и получается несколько активных пептидов. Очень часто полученные пептиды могут обладать противоположными эффектами. Организм, возбуждая какую-то структуру, уже подготовил что-то тормозное, чтобы сразу стабилизировать систему.

Синтезируются в телах нейронов, глиальных клетках, а в окончание доставляются по аксональному транспорту. При выбросе пептидов характерны более крупные везикулы, так как молекулы сами по себе крупнее. Например, нейропептид субстанция P (SP) – медиатор болевых путей спинного мозга. Опиаты – энкефалины, эндорфины. Соматостатин – гормон гипофиза, но так как его обнаружили в везикулах, является медиатором. Люлиберин – индуктор полового поведения, запускают работу половой системы – и реакцию в мозге, и сам действует на конкретные нейроны, запуская половое поведение.

Целый класс пептидов называются ноцицептинами – вызывают боль в нашем же организме. Пептиды вообще обладают множественными эффектами из-за разнообразия рецепторов. Могут стимулировать даже дополнительный выброс гормонов.

Боль передается в организме через выброс субстанции P, глутамата. Обычно есть вставочные нейроны, которые выделяют опиаты, которые действуют на этот нейрон. В результате биохимических каскадов, в нем снижается уровень цАМФ, вход кальция тормозится, выход калия усиливается. На окончание в целом оказывается тормозное воздействие. Но если не убрать травмирующее воздействие, то рецепторы и нейроны болевого пути начнут синтезировать больше цАМФ и путь снова заработает.

Для опиатов показано привыкание, толерантность, могут вызывать остановку дыхания и перистальтики кишечника.

В организме при активации болевого пути включается собственная антиноцицептивная система, которая смягчает боль. Например, у женщин перед родами.

Оксид азота (II) как нейромедиатор

NO – газообразный, водорастворимый медиатор, вследствие этого не удерживается в везикулах. Синтезируется NO-синтазами (в почках до семи изоформ) и сразу же выбрасывается и действует на рецепторы. Предшественник – L-аргинин, содержание которого высоко в мясе.

NO является вторичным мессенджером – на его выброс влияют другие медиаторы. Межклеточный медиатор, диффундирует в соседние клетки и активирует там гуанилатциклазу (ГЦ).

Оксид азота (II) необходим для обучения. Когда идет процесс обучения, в каких-то синапсах выбрасывается некий медиатор, чаще глутамат. Чтобы возбудить соседние синапсы для усиления сигнала, постсинаптическая клетка постсинаптическая синтезирует NO из аргинина и начинает стимулировать соседние пресинаптические

окончания. То есть, облегчается и усиливается какой-то путь, по которому уже есть сигнал. Гистологически развитие кратковременно памяти можно наблюдать по усиленному росту нейронов и шипиков на них.

Также в организме быстро повышает уровень NO нитроглицерин. Используется при инфарктах – NO расширяет и расслабляет коронарные сосуды, угроза инфаркта отступает.

NO может поступать в тромбоциты и в них активировать ГЦ. В результате уменьшается агрегация тромбоцитов, тормозится образование тромба – разжижение крови не через увеличение просвета сосуда.

NO – одно из главных оружий макрофагов и нейтрофилов, так как убивает соседние клетки.

В почках несколько типов NO-синтаз, так как там необходим для реабсорбции ионов в петле Генгле.

NO выбрасывается при всех видах шока: сепсисе, тепловом шоке, кровопотерях, анафилактическом шоке и т.п., являясь причиной некроза клеток в мозге, миокарде, эндотелии сосудов и др.

Оксид азота (II) усиливает эрекцию, которой вообще нет при отсутствии этого медиатора.

Монооксид углерода и сероводород как медиаторы

CO (монооксид углерода, угарный газ) – метаболит окисления гема. Для его образования есть фермент – гемоксидаза, которую находят там же, где обнаруживают NO-синтазу. Особенно много этих ферментов в обонятельном эпителии. Вообще CO в роли медиатора изучен очень слабо.

H₂S тоже медиатор. Причем, медиатором называют и сероводород, и HS⁻. Их очень много в мозге, конкретнее – в мозжечке, коре, гиппокампе; эффект – тоже расслабляет сосуды. В малых дозах сероводород усиливает потенциацию, в больших дозах смертельно опасен. Выявлено (но не объяснено), что уровень H₂S резко снижается при болезни Альцгеймера, и резко повышается у больных с синдромом Дауна.

Лекция 9

Эндоканнабиноиды и их рецепторы

Предполагали, что раз алкалоиды типа марихуаны действуют на человека, то есть и рецепторы к ним.

Эти медиаторы являются производными арахидоновой кислоты. Действующее начало марихуаны – тетрагидроканнабинол, а вещество, непосредственно являющееся медиатором назвали анандамидом. К нему нашли рецептор – СВ₁, его действие опосредовано через G-белки.

В растениях марихуаны есть и другие вещества – виротхамин, к нему обнаружили СВ₂-рецепторы, является антагонистам к рецепторам 1-ого типа.

СВ₁-рецепторов больше в мозге, СВ₂ – в иммунной системе, там эндоканнабиноиды действуют как модуляторы иммунного ответа.

Особенности анандамида как медиатора:

1. Кальций-зависимый выброс;
2. Часто эндоканнабиноиды могут выбрасываться в ответ на активацию глутаматной и АЦХ систем;
3. Тетрагидроканнабиноиды блокируют выброс других медиаторов: например, есть постсинаптическая клетка, к которой подходят два нервных окончания – ГАМК (тормозит постсинаптическую клетку) и глутамат (наоборот, возбуждает). Если оба входа работают, они балансируют работу друг друга, клетка не возбуждается. Но если глутаматный вход работает с определенной частотой, через каналы на постсинаптической мембране выбрасывается анандамид и действует на пресинаптическое окончание через рецепторы 2-ого типа, которые расположены на окончаниях с ГАМК. Тогда, через СВ₂-рецепторы окончание затормозится, выброс ГАМК прекратится, останется только выброс глутамата, постсинаптическая клетка возбуждётся.

Т.е. постсинаптическая клетка сама решает, возбуждаться ли ей или нет.

Механизм действия анандамида:

при выбросе этого медиатора закрываются кальциевые каналы в пресинаптическом окончании и активируется выходящий из окончания калиевый ток.

Когда выбрасывается анандамид, то он долго не живет – распространяется на расстояние до 1 мкн, потом обратно захватывается. Анандамид – жирорастворимый, не накапливается в везикулах, синтезируется и сразу проходит через мембрану.

Физиологические эффекты эндоканнабиноидов

При активации этой системы:

- тормозится двигательная активность;
- анальгезирующий эффект;
- снижается уровень тревожности;
- на фоне химиотерапии в онкологии – восстанавливается аппетит и подавляется рвота;
- устраняются отрицательные эмоции, посттравматический стресс, страхи.

Механизм действия анандамида – стимуляция выброса дофамина. Эндоканнабиноидная система делает это до очень удачного уровня – так, что привыкания не вызывает.

Положительные и отрицательные эффекты марихуаны

Марихуана способствует снятию стресса, состояния тревоги, но при этом нарушается восприятие, этот эффект длится до 3-х часов.

После однократного применения марихуаны, её следы в крови обнаруживаются до 3-х дней. Если принимать марихуану в течение нескольких дней, то в моче и крови – до 8-ми недель.

Прием ЛСД или марихуаны могут быть толчком к развитию шизофрении, если у кого-то есть врожденная склонность. Показано развитие лейкемии у детей, у которых матери курили во время беременности. Угнетается активность иммунитета (этот эффект присущ всем веществам, угнетающим поведенческую активность).

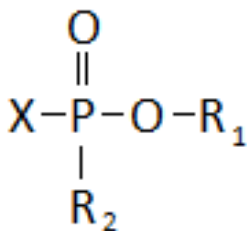
К марихуане нет физического привыкания, её употребляют для лечения больных. При стрессе, нет снотворного эффекта, а работоспособность сохраняется. Снимает боль, стимулирует аппетит. Препараты марихуаны снимают спазмы при эпилепсии, так как подавляют возбудимость. Марихуана снимает агрессивность, тревожность, страх – необходимо при болезни Альцгеймера. При Паркинсоне снимаются некоторые симптомы.

Самый большой минус марихуаны – привыкания нет, а толерантность есть, что приводит к желанию попробовать более тяжелые наркотики.

Физиологические последствия нарушения обмена медиаторов и вещества, нарушающие его

Важно понимать, что любая болезнь НС связана с обменом медиаторов. Для сбоя достаточно очень маленького снижения концентрации медиаторов, которые даже не регистрируются приборами при медицинских обследованиях. Вещества, действующие

на обмен медиаторов, например, блокаторы АЦХЭ, отличаются простотой и чудовищной токсичностью.



Общая формула огромного количества ядов.

X – желательно, галоген, можно через углеродный мостик.

Радикалы – чем проще, тем лучше.

Провоцируют страшное перевозбуждение мышц, в результате человек погибает от удушья – межреберные мышцы перестают работать.

Ещё более простые молекулы-яды:

- блокаторы МАО (разрушает биогенные амины), её блокирует сероуглерод – CS₂. Эффект – возбуждение, рвота, апатия.
- гидразин N₂H₄ – блокатор синтеза ГАМК, от него провоцируется очень сильное возбуждение. Гидразин входит в состав ракетных топлив.

ЛСД – антагонист серотонина, в микродозах не дает серотонину нормально взаимодействовать с рецепторами. Фентанил – аналог морфина, дроперидол – нейролептик из ряда бутирофенонов, очень сильное снотворное. Его использовали при трагедии на Дубровке с террористами. Налоксон – мгновенно снимает действие морфина.

Глиальные клетки. Классификация, краткая характеристика

Мозг человек наполовину состоит из глиальных клеток – чем способнее к обучению вид, тем больше глиальных клеток и выше степень связанности. Шванновские клетки – формирующие миелин глиальные клетки на периферии, а в ЦНС – несколько видов клеток. Открыл Рудольф Вирхов.

Классификация клеток глии:

В мозге – **астроциты**, их очень много между волокнами, телами нейронов. Роль – ГЭБ, обратный захват. **Олигодендроциты** – формируют миелин в пределах ЦНС. **Эпендимальные клетки** – выстилают желудочки мозга изнутри. **Микроглия** – похожи на макрофаги, способны поедать окружающие частицы.

Происхождение глиальных клеток:

подавляющее большинство клеток глии, кроме Шванновских, выстилают нервную трубку изнутри. Шванновские – формируются из нервного гребня.

Общая характеристика глиальных клеток:

Глиальные клетки очень тесно прижаты друг к другу – контакты около 20 нм. Между собой шванновские клетки связаны щелевыми контактами (при участии белков – коннексинов). Однако до сих пор не найдены контакты между глиальными клетками и нейронами. На один нейрон приходится десяток глиальных клеток.

В глиальных клетках есть ПП, который равен -90 мВ. Это потенциал между внутренностью клетки и внешней средой, который, в отличие от потенциала на мембране нейронов, не распространяется по мембране. Следовательно, ПД не распространяется. Калиевых каналов в мембране на два порядка больше, чем натриевых. Глиальные клетки захватывают продукты распада медиаторов и поставляют их в нейроны. Также могут изготавливать части каналов для нейронов и через щели передавать элементы каналов в свой нейрон.

Функции глиальных клеток

- формируют миелиновые оболочки – опорная (защитная) функция;
- глиальные клетки синтезируют целый ряд нейропептидов, например, фактор роста нейронов;
- глиальные клетки разделяют ядра в мозге, формируют слои, являющиеся границами отделов;
- санитарная функция – устраняют повреждения, продукты распада, а затем после чистки выделяют белок ламинин (кстати, одно из действующих веществ в слюне пиявки), для регенерации;
- глиальные клетки участвуют в питании нейронов;
- глиальные клетки, как правило, выстилают сосуды мозга.
Гемато-энцефалический барьер = эндотелий капилляров + глиальные клетки.
Причем между клетками эндотелиальными есть просвет, который тоже прикрывается глиальными клетками – делают эндотелий более непроницаемым;
- глиальные клетки занимаются иммунитетом нейронов.

Наконец, глиальные клетки участвуют в образовании новых синапсов, шипиков, формировании общения между нейронами.

Лекция 10

Морфология нервной системы. Классификация отделов.

НС у животных делится на ЦНС и ПНС. К ЦНС относят спинной и головной мозг, к ПНС – узлы, ганглии вегетативной НС, отдельные нервы, нервные стволы и сплетения.

Из нервных сплетений, например, самое крупное – внеорганный, это солнечное сплетение. Могут быть узлы и внутри органов. У нас многие органы управляются полуавтономно, у них тоже могут быть свои сплетения.

Другая классификация – есть соматическая НС, которая произвольно управляет скелетными мышцами, есть вегетативная НС (автономная) – автономно от нашего сознания, отвечает за непроизвольные действия в соответствии с жизненными функциями и принципами. Вегетативная НС управляет сердцем, пищеварительной системой, железами внутренней секреции.

ЦНС. Общее устройство спинного мозга

Считается, что мозг спинной и головной включают более 10^{10} нейронов (существует сравнение – столько же, сколько звезд в млечном пути).

Развивается ЦНС из нервной трубки. Спинной мозг из самой нервной трубки, а передний конец вздувается мозговыми пузырями и формируются отделы головного мозга.



Спинной мозг сегментирован, имеет длину примерно 45 см. Масса в среднем около 30 г, диаметр меньше $0,8 \text{ см}^2$.

Между хорошо различимыми сегментами выходят корешки. Помимо этого отходят производные мозговых оболочек. Они и корешки удерживают спинной мозг, который свободно находится в канале – поэтому можем наклоняться и смещать его относительно стенок канала.

Сегментов только же, сколько и позвонков, первый сегмент прикрыт позвонком. 8 шейных сегментов (при 7 позвонках), 12 грудных, 5 и 5 поясничных и крестцовых и 1-3

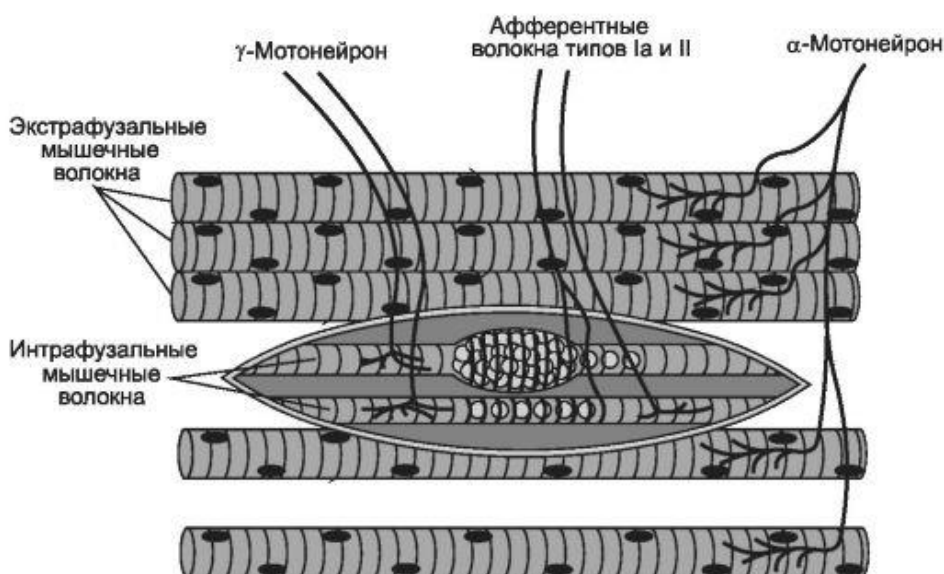
копчиковых. Дальше уже нет структур, где расположены нервные клетки, но вниз опускается т.н. конский хвост (пучок корешков, отходящих от нижних спинномозговых нервов), который идет до последних копчиковых позвонков.

Внутреннее строение спинного мозга: серое вещество, есть канал, рога и белое вещество вокруг. В белом веществе нет нейронов, только пути. Рядом со спинным мозгом вдоль него лежат тяжи чувствительных нейронов.

Функции спинного мозга

1. Проводящая функция – и вверх, в головной мозг, и командные сигналы (афферентные) вниз от головного мозга. Исключение – нерв вагус (блуждающий), проходит вне спинного мозга. Всё остальное идет по белому веществу, доходит до нужного органа и иннервирует. По спинному мозгу идет информация о положении мышц и частей туловища в пространстве. Также идет тактильная информация о прикосновениях. Болевая информация, температурная – всё через спинной мозг.
2. Серое вещество – в передних рогах (они больше других по размерам), это двигательные нейроны, их несколько видов, самые большие α -мотонейроны, их очень много в передних рогах. Много также и мелких мотонейронов. В задних рогах – промежуточные нейроны, которые дарят нам ощущение широты мира.

В передних рогах также и γ -мотонейроны, они маленькие, но важные: мышцы состоят из поперечно исчерченных пучков, которые собраны и одеты в общую соединительнотканную "рубашечку". Между крупными мышечными волокнами (экстрафузальными) вставлены интрафузальные волокна.



Они устроены так – участки по краям растяжимы, они из актина и миозина, есть нерастяжимая центральная часть, вокруг нее оплетено нервное волокно, через которое в мозг идет сигнал – это рецептор. Здесь, в спинном мозге, этот рецептор переключается на γ -нейрон. α -нейрон управляет γ -волоком. Интрафузальные управляются γ -мотонейроном. Когда мышца сокращается за счет обычных α -экстрафузальных волокон, длина мышцы уменьшается и интрафузальное волокно "провисает" (из-за центральной несократимой части). Это регистрируется опутывающим этот участок γ -нейроном, сигнал через мозг подается на актин-миозиновые края интрафузального волокна, и рецептор подгоняется под длину мышцы. Теперь он снова готов к регистрации мельчайших колебаний.

3. Кроме проводящей функции спинной мозг отвечает за простейшие рефлексы. Здесь замыкаются дуги самых простейших рефлексов – растяжение. Например, когда доктор стучит молоточком по коленке.
4. Частичная обработка информации и принятие решение. Гипотеза Мельзака-Уолла.
В коже есть болевые рецепторы, точнее, голые окончания нейронов. Они передают сигнал на вставочный нейрон, формируются болевые ощущения. Рядом с болевым на коже есть рецептор прикосновения. Эти два типа рецепторов, оказывается, конвергируют на одни и те же вставочные нейроны. При этом от пути от рецептора прикосновения отходит тормозный нейрон, и он пресинаптически тормозит болевой вход.
Это можно ощутить, когда доктор стучит по ноге, спинной мозг выбирает прикосновение, а не боль. Рецепторы прикосновения, по этой гипотезе, тормозят этот болевой путь. Но гипотеза не была особенно подтверждена.
5. В спинном мозге, особенно на уровне грудных сегментов, есть боковые рога. Там находятся первые симпатические нейроны. Это первые нейроны симпатических регуляторных путей. Здесь начинается путь к сердцу, легким, внутренним органам.
6. В спинном мозге очень много тормозных нейронов. Важно не только начать движение, но и вовремя его остановить. Болезнь Паркинсона – не хватает нормального торможения.

В каждом сегменте расположены мотонейроны, которые управляют вполне конкретными мышцами на конкретном уровне. Каждый мотонейрон, который управляет кусочком данной мышцы, получает информацию от всех чувствительных рецепторов этой мышцы и только тогда может работать правильно. Каждый двигательный нейрон, который управляет лишь частью мышцы, получает информацию

не от одного рецептора, а от всех рецепторов, которые в принципе эту мышцу обслуживают.

Моно- и полисинаптические рефлексы спинного мозга

Самые простые рефлексы, это рефлексы растяжения – они называются **моносинаптическими**. Таких рефлексов мало, гораздо больше рефлексов **полисинаптических**, в цепочках которых участвует больше двух нейронов.

Например, это рецепторы ритмические, например, почесывательный рефлекс. За счет спинного мозга можно обеспечить и рефлексы позы. Например, если лягушке отрезать голову, она останется в сидячем положении, если дотронуться – прыгнет.

То есть, существуют основные позы, которые поддерживаются за счет спинного мозга.

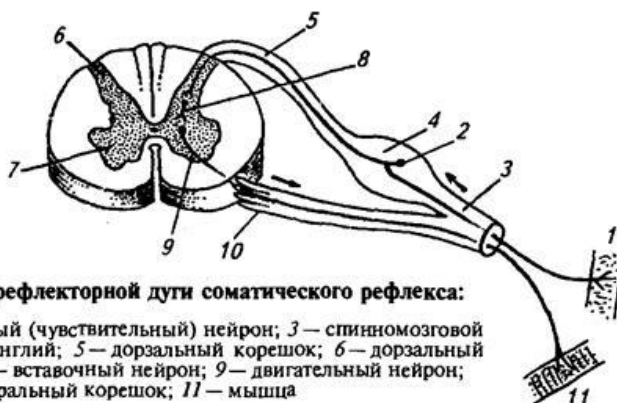


Схема простой рефлекторной дуги соматического рефлекса:

1 — рецептор; 2 — рецепторный (чувствительный) нейрон; 3 — спинномозговой нерв; 4 — спинномозговой ганглий; 5 — дорзальный корешок; 6 — дорзальный рог; 7 — вентральный рог; 8 — вставочный нейрон; 9 — двигательный нейрон; 10 — вентральный корешок; 11 — мышца

Когда доктор стучит по локтям – проверяет ответ от 3-4 шейных сегментов, водит ручкой по животу – проверяет все грудные сегменты, стучит по коленке – это 4-ый поясничный позвонок, стучит по пятке – это 1-2 крестцовый сегменты. Т.е., это делается, чтобы проверить в порядке ли рефлексы.

Есть болезнь – *синдром миелита* – разрушается часть серого вещества, тогда на поврежденной стороне тела, где разрушен спинной мозг, наблюдается паралич произвольных движений, с другой стороны – расстройство чувствительности (болевой, температурной). Описаны случаи, когда у людей были нарушены болевые пути и они не чувствовали боли.

Продолговатый мозг. Функции

За спинным мозгом, если подниматься вверх к головному мозгу, идет продолговатый мозг. Он является продолжением спинного мозга. Граница такая: до атланта – это спинной мозг, а участок дальше на схемах указывают как продолговатый мозг.

Продолговатый мозг – самый низший отдел головного мозга. Проводящие пути спинного мозга обязательно переходят в продолговатый мозг. Следовательно, первая функция – проводящая, вверх и вниз; рефлекторная функция – этот отдел отвечает за большое число рефлексов. Есть животные, у которых передний мозг ещё не развит, а продолговатый очень хорошо представлен, значит, там находятся ранние животные рефлексы у человека и жизненно важные центры.

Кроме того, здесь находятся ядра 9-12 пар черепно-мозговых нервов, все остальные пары нервов только проходят через этот отдел, а их центры (ядра, тела) находятся выше.

Смысл в том, что они не идут по спинному мозгу, а есть ядро в мозге, откуда выходит нерв и дальше идет самостоятельно в необходимое место через специальное отверстие в черепе.

Если сломать шею, то, к счастью, есть одна пара черепно-мозговых нервов, которая управляет грудными мышцами, за счет которых мы можем дышать верхушками легких.

Черепно-мозговые нервы

Первый черепно-мозговой нерв – обонятельный. Обонятельный сенсорный вход в головной мозг.

Второй – зрительный, это вход от ганглиозных клеток сетчатки.

Третий – глазодвигательный, это моторный выход к четырем наружным мышцам глазного яблока.

Четвертый – блоковый, это выход к двум другим мышцам глазного яблока.

Тройничный, пятый, нерв – это сенсорный вход от рецепторов лица. Три ветки, поэтому тройничный. Если воспаляется хоть одна ветка, ощущается невыносимая боль. Так как это сенсорный вход, в т.ч. и от мышц, то при воспалении по нему идет информация, что мышцы лица в неправильном положении даже при правильной мимике.

Это пять нервов, ядра которых находятся в среднем мозге. С языкоглоточного нерва до подъязычного центры лежат в продолговатом мозге.

Шестой, отводящий нерв – моторный выход к мышцам глаза.

Седьмой – лицевой нерв, он смешанный – у него есть и моторные волокна, к мышцам лица, и есть волокна от вкусовых рецепторов, т.е. путь к вкусовым центрам.

Восьмой – слуховой нерв, у него две чувствительные ветви. Одна идет от слуховых рецепторов улитки, а вторая – от вестибулярного аппарата.

Девятый – языкоглоточный, передает чувствительность от вкусовых рецепторов.

Десятый, блуждающий (вагус)– у него есть моторные волокна, он управляет внутренними органами. Нет такого внутреннего органа, который не иннервировался бы им. Есть и чувствительные волокна, информация идет в гипоталамус от всех органов, есть волокна, которые управляют глоткой и гортанью, глотание.

Добавочный нерв, одиннадцатый – моторный выход к мышцам шеи и затылка. За счет него можно не очень активно, но дышать при разрыве спинного мозга в шейном отделе позвоночника.

И двенадцатый, подъязычный нерв – моторный, выход к нейронам языка. И вот с языкоглоточного до подъязычного центры лежат в продолговатом мозгу.

Ретикулярная формация

В центре продолговатого мозга начинается так называемая ретикулярная формация. Сначала думали, что это беспорядочное сплетение нейронов коры или запас нейронов для дальнейшего эволюционного развития. Оказалось, что там действительно есть малодифференцированные нейроны, но есть и нейроны с массой разных функций. Ретикулярная формация продолжается вплоть до коры. Из ретикулярной формации идут мощнейшие пути и вверх (в кору) и вниз.

Функции ретикулярной формации

1. При пробуждении – сначала нужно разбудить ретикулярную формацию, которая затем начинает будить передний мозг. Если не разбудить формацию, то «тупо будете лежать». РФ всё время бодрствования непрерывно посылает сигналы в передний мозг и поддерживает его в бодрствующем состоянии. Стоит прервать эти пути, как мы моментально отключимся.
2. С другой стороны, в центре РФ лежит ядро шва – продуцент серотонина, который, в свою очередь, является индуктором сна. Т.е. есть центр сна, а вокруг нейроны, которые переводят в состояние бодрствования. В РФ лежат и дофаминовые ядра, и голубое пятно – норадреналиновые ядра.

3. РФ через непрерывное влияние на спинной мозг координирует работу мышц сгибателей и разгибателей. Если перерезать РФ, то наблюдается сильнейший тонус мышц-разгибателей. Если пути прервать, доминируют разгибатели.
4. В РФ, если приподнять мозжечок и посмотреть сзади, симметрично от средней линии лежат другие ядра. В них есть места, которые приводят к торможению дыхания, и места, стимулирующие вдох. Это дыхательный центр продолговатого мозга – инспираторный и экспираторный центры.

Система работает автоматически, но под контролем варолиевого моста (располагается выше у среднего мозга). А так вообще 15 раз в минуту нейроны инспираторных отделов разряжаются самыми высокочастотными импульсами в организме. Отсюда пути идут по спинному мозгу до вставочных и двигателейных нейронов, которые обслуживают межреберные мышцы и диафрагму. Диафрагма опускается, мышцы межреберные опускаются – вдох. Как только кислорода много, рецепторы посылают сигналы об этом. Частота вдохов регулируется содержанием кислорода. Много – тормозится, мало - возбуждается.

Функциональные центры продолговатого мозга

Какие ещё центры находятся в продолговатом мозге? Здесь и защитные рефлексы, связанные с дыханием – кашель, чихание, а также мигание. Смыкаются бронхи и голосовая щель, это нужно, например, при вдыхании ядов.

Здесь же преддверные ядра, которые, посылая аксоны к спинному мозгу, обеспечивают позу стояния.

Также тут сосудодвигательный центр, он регулирует просвет сосудов. Артериальные сосуды нашего организма находятся в постоянно поджатом состоянии. Центр, к сожалению, рассчитан ненадолго, и где-то к 45-ти годам начнется гипертония. Рецепторы находятся в сосудах для регистрирования давления, а сам центр может посылать сигнал к сжатию гладких мышц – тогда повышается давление, к расслаблению мышц сосудов – давление упадет. Сбой в работе таких центров продолговатого мозга – летальный исход.

Патологии центров продолговатого мозга

Если продолговатый мозг плохо снабжается кислородом, это приводит к ухудшениям памяти, далее может произойти отключение сознания, чаще из-за прерывания восходящих сигналов в средний мозг по ретикулярной формации.

Постоянная сонливость, которая может перерасти в летаргический сон. Человек может потерять сознание и уснуть на время до года и больше.

При травмах – нарушение тонуса мышц. Так как вниз от продолговатого мозга тоже идут пути, нельзя будет сохранять положение стоя.

И естественно, страдают жизненно важные рефлексы

Лекция 11

Мозжечок. Особенности развития

Из названия видно, что мозжечок выглядит как маленький мозг. Действительно, его строение, связи, принципы деятельности напоминают большой мозг. Но, как и другие отделы, он развивался отдельно, постепенно. У человека средний вес – 150 грамм.

У женщин мозжечок вырастает довольно поздно. У новорожденных детей его почти нет, начинает заметно развиваться только ко второму году жизни, а миелинизация путей происходит где-то в четыре года. Не стоит рано отдавать детей в спорт – велика вероятность нарушений в дальнейшем развитии мозжечка.

Строение мозжечка

Самая древняя часть мозжечка – это *архиперебеллум*, на схеме как древнейший мозжечок. Она развита у примитивных рыб и круглоротых.

Зона чуть выше, а также «червь» по срединной линии – это *палеоцеребеллум*, или старый мозжечок.

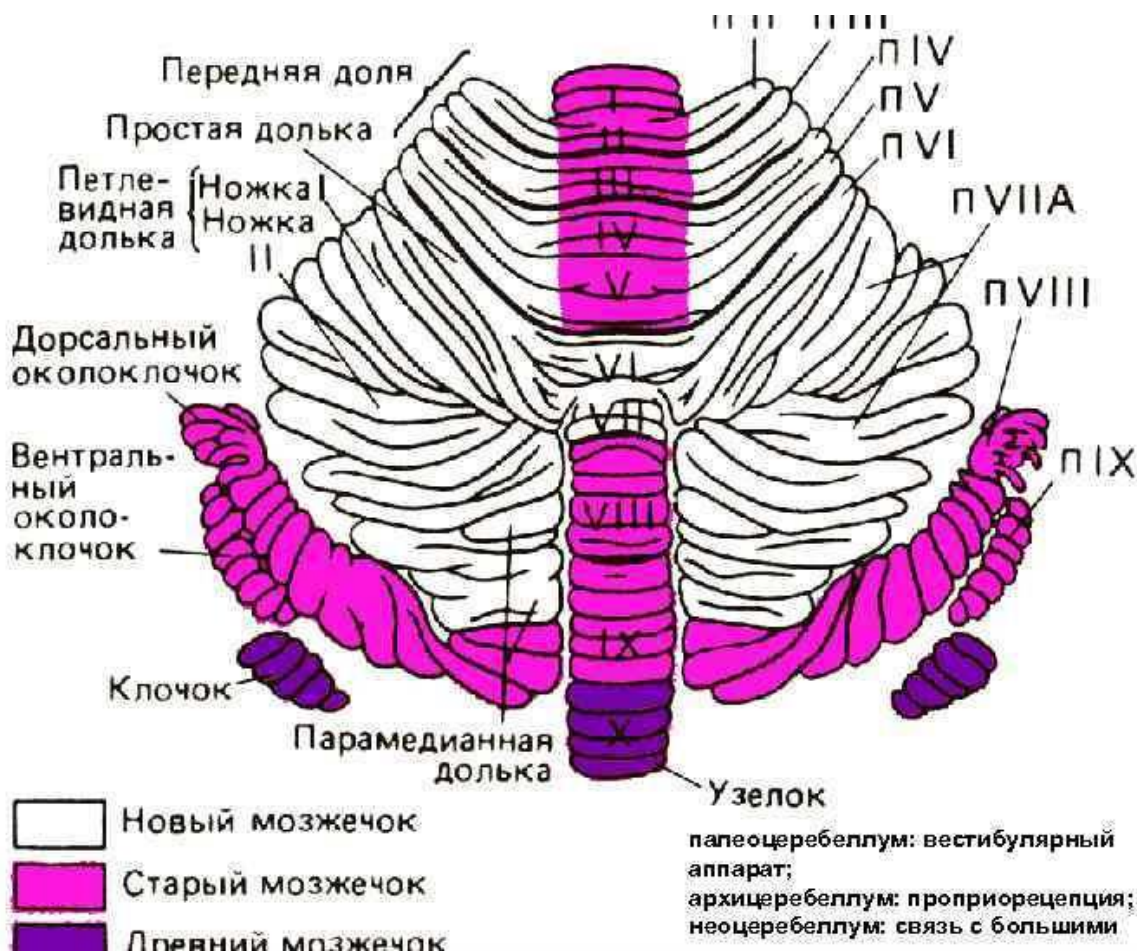
Оставшаяся кора – это *неоцеребеллум*, или новый мозжечок.

Мозжечок на срезе мозга как бы вырастает из среднего мозга, точнее, формируется из варолиевого моста, здесь и располагаются пути от мозжечка – через три пары ножек – которые связывают его с остальным мозгом. Одна пара связывает со средним мозгом, другая идет в мост, также очень мощные пути идут вниз (путь Флексига) до промежуточных нейронов в передних рогах спинного мозга.

Мозжечок очень мощно связан с любыми двигательными отделами. Неоцеребеллум, полушария и часть червя развиты в основном у млекопитающих, но развитие начинается у рептилий. У птиц до половины веса головного мозга составляет мозжечок.

В коре у мозжечка (неоцеребеллуме) тоже есть извилины, она трехслойная и единственный выход из этой коры – аксоны среднего, второго, слоя.

Дальше оказалось, что вся новая кора мозжечка – это тормозные нейроны, клетки Пуркинье с медиатором ГАМК. Получается, что неоцеребеллум – мощнейший тормозный центр.



А что тормозит неocerebellum? Во-первый, древний мозжечок и ствольные структуры среднего мозга. Некто Экклз говорит, что «задача коры мозжечка – препятствовать длительной циркуляции импульсов в двигательных системах/нейронных цепях». А древние отделы мозжечка (палео- и архиcerebellum) связаны со всеми двигательными центрами среднего мозга.

Функции мозжечка

Общая функция мозжечка – координация активности двигательной зоны коры (лежит на границе теменной и лобной долей) и мотонейронов спинного мозга, контролируя точные и тонкие движения, ритмичные движения. Эту общую функцию традиционно разбивают на несколько:

1. Регуляция позы и поддержание мышечного тонуса. Если мозжечок расстроен, человек не сможет даже стоять, только лежать;
2. Исправление медленных произвольных движений и их координация с позой. Например, если стоя поднять руку, мышцы перераспределяют активность для поддержания точки опоры, чтобы не упасть;

3. Координация быстрых произвольных движений для повышения их точности. Т.н. мозжечковая проба. Например, при закрытых глазах, ноги вместе, проверяют удержание равновесия при быстром вытягивании рук вперед;
4. Двигательное обучение. Например, когда ребенок учится ходить – тогда мозжечок создает двигательную программу и позволяет в будущем ходить непроизвольно, не задумываясь. При травмах мозжечка очень часто людей приходится заново учить ходить, говорить, писать – все тонкие движения контролируются мозжечком. Но поражения мозжечка хорошо компенсируются средним мозгом – множество функций задублировано в мозге.

Последствия поражений разных отделов мозжечка

Самое тяжелое поражение мозжечка – это поражение самой древней его части. Она курирует туловище, так что поражениях развивается туловищная атаксия. Если поражен червь, т.е. палеоцереbellум, к туловищной атаксии добавится нарушение работы задних конечностей, но передние при этом работают. Наконец, если поражен неocerebellум, то мышечный тонус будет уменьшен, начнется тремор, будет нарушена пальце-носовая проба. Нарушаются речь, письмо, произвольные движения, наблюдается быстрая двигательная утомляемость.

Средний мозг

Средний мозг – это тоже часть ствола, фактически в него упирается мозжечок. У него имеется четверохолмие. Т.е. если смотреть сзади – четыре бугорка, располагающиеся фактически под мозжечком.

Средний мозг развивается из третьего мозгового пузыря, через него идет силвиев водопровод, диаметром 0,7 мм, который соединяет 3-ий и 4-ый мозговые желудочки.

Функции четверохолмия:

Верхние бугры – часть зрительной системы. В них у млекопитающих приходит незнакомая и очень сильная информация от сетчатки. Обычно это движение в поле зрения, вспышка. Сигнал сюда приходит быстрее, чем организм успевает осознать и опознать источник сигнала. Все двигательные системы приходят в тонус, рефлекторное отклонение от опасности. "Сторожевой пёс" мозга. Из поступающих сигналов выделяет сильный резкий непривычный зрительный сигнал.

Задние бугры – сторожевой пёс слуховой системы. Здесь же черная субстанция, почти единственное место в мозге, где вырабатывается дофамин. Пути отсюда идут в

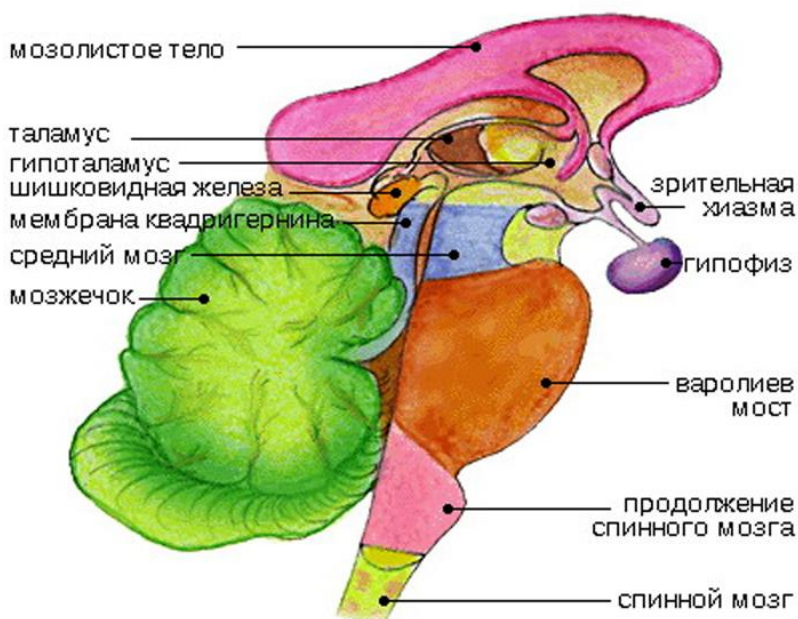
передний мозг, где также выбрасывается дофамин. За две сотых секунды от произвольного движения выбрасывается дофамин в подкорковые центры движения, там включается определенная программа. Вот почему паркинсоники, у которых дефицит дофамина, не могут начать произвольно двигаться.

Здесь же находится красное ядро. Из него идут влияния в спинной мозг, чтобы регулировать правильно тонус мышц. Если перерезать эти пути, то сильнейший тонус разгибателей.

Здесь же ядро шва. Это серотонинэргические ядра, где вырабатывается серотонин. Если удалить - лишение сна и много других эффектов. Здесь ещё две пары ядер – 3-я и 4-я пары (глазодвигательные и блоковые черепно-мозговые нервы). Здесь также пролегает ретикулярная формация – сплетение нейронов для активации всего. И разные восходящие пути тоже.

Промежуточный мозг, таламус. Функции таламуса

промежуточный мозг



Промежуточный мозг. Желудочек, под ним гипоталамус, гипофиз, эпифиз. Всё остальное - это таламус.

Промежуточный мозг – это уже и передний мозг, но и конечная часть ствола тоже. Расположен вокруг третьего желудочка.

Таламус лежит как бы у боковых стенок третьего желудочка. Ядер таламуса более сорока пар. Рептилии думают таламусом, так как передний мозг не развит.

Основные функции

таламуса:

это ворота для поступления всех видов информации (кроме обонятельной, которая сразу идет в передний мозг прямо из носа). Зрение, тактильное восприятие, боль – всё идет через таламические ядра. Задача – выделить из общего шума наиболее значимые сигналы, даже усилить их и передать в кору. А иначе организм бы запутался, какой сигнал важнее.

Классификация ядер таламуса

Это одна из самых простых классификаций ядер таламуса:

1. Специфические ядра таламуса. Анализируют конкретный специфический вид информации. Например, латеральные колленчатые тела – это зрительные центры. Там выделяются сигналы, анализируются и передаются в затылочную кору. Есть ядра, являющиеся слуховыми центрами. И другие.
2. Неспецифические ядра – медиальные ядра таламуса. Они потом идут во все зоны коры, это продолжение ретикулярной формации, поддерживающей мозг в состоянии бодрствования. Оттуда идут пути в кору, эмоциональные центры.
3. Моторные ядра. Моторные центры соединяются с лобной и теменной корой, соединяют в единую систему.
4. Ассоциативные ядра таламуса. Они тоже связаны с лобной долей и с теменной, но не сенсорными системами, а более широко. В 60-е годы даже была идея, что, так как шизофренику постоянно что-то мерещится (мания убийства, преследования), можно вырезать ассоциативные ядра таламуса, чтобы снять галлюцинации. Однако лишь у 50% людей страхи снимались. Но в то же время, у всех больных пропадали болевые ощущения. Боль не исчезает совсем, но больным становится просто на неё наплевать. Боль теряет эмоциональную окраску.

Функции таламуса и последствия его поражений

Существует такое явление – "фантомная боль".

Центральная гипотеза фантомной боли: в таламусе находится что-то вроде «человечка», здесь у каждого места нашего тела есть представительство. Если палец придавили, то болит не палец, а просто складывается болевое ощущение в представительстве пальца в таламусе. Это и есть боль. Боль – тоже сторожевой пёс нашего организма.

Итак, фантомная боль. Отсутствие афферентации от, например, отрезанной ноги передается в болевой центр в таламусе, чтобы организм начал разбираться, а где же, собственно, нога. Тогда организм начинает проецировать боль в несуществующей ноге – как сигнал об отсутствии конечности.

С фантомной болью борются, слабо возбуждая таламус, таким образом обманывая, подменяя афферентацию от отсутствующей ноги.

Здесь же, в этом комплексе (медиальные ядра), находятся внутренние часы организма. Любой человек с точностью до пяти минут определяет время. При поражении этих ядер из-за инсультов наступает астения, человек теряет ощущение времени.

Гипоталамус

Гипоталамус – область, лежащая под третьим желудочком. Высший центр вегетативных регуляций. Это те регуляции внутренних процессов, которые не зависят от нашего состояния.

Передние ядра гипоталамуса – это парасимпатический отдел, доминирует, когда мы спокойно себя чувствуем, когда отсутствует сильная ориентировочная реакция, дыхание частое, неглубокое.

Задний гипоталамус – симпатические ядра, при их активации учащаются дыхание, сердечный ритм.

Гипоталамус содержит обычные на вид нейроны, которые в то же время являются железистыми клетками. Они нарабатывают на выброс много гипоталамических факторов, управляющих всей нашей эндокринной системой. Факторы, которые активируют другие железы, называются либеринами (освободителями). Например, люлиберин – провоцирует половое поведение. Гораздо меньше нейронов в гипоталамусе, которые выделяют статины – факторы, которые не дают выделяться гормонам других желез. Например, гормонам роста – соматостатины.

Т.е. гипоталамус – нейроэндокринный орган. Также это центр терморегуляции – либо теплоотдача усиливается, но с помощью гипоталамуса можно сделать и наоборот.

Гипоталамус контролирует жизненно важные функции. Поэтому мы не можем произвольно им управлять.

К сожалению, есть и эпилепсия этого отдела, и травмы, и инсульты – диэнцефальный синдром. Проявляется он через чередование симпатических атак, высокого давления, повышения сахара в крови с совершенно обратными реакциями а – бессознательное состояние, давление сильно снижается, сахар в крови снижается – вегетативные функции существуют отдельно от осознания организмом ситуации вокруг. Очень сильно снижается продолжительность жизни.

Тут же в гипоталамусе находятся центры голода и жажды, которые реагируют на снижение глюкозы или повышение содержания NaCl в крови. Тут же центр удовольствия. Вот почему после еды мы испытываем удовольствие. Здесь, в гипоталамусе вырабатываются эндоморфины. В организме человека очень много морфиноподобных пептидов, энкефалины, казоморфины и др. Например, при выработке привычки бега – на первых минутах гипоталамус реагирует спокойно, как только организм начинает уставать, это вызывает у организма раздражение, а потом, когда бежать мы всё-таки не перестаем, гипоталамус стимулирует выброс эндоморфинов. Но как только вы забрасываете привычку бегать, организм, привыкший

к ежедневному выбросу эндорфинов, чувствует ломку (похожую на алкогольную), которая, тем не менее, быстро проходит.

Любые нарушения гипоталамуса сказываются на эмоциональном состоянии. Здесь же центры ярости и страха. В организме вырабатываются пептиды – эндозепины (последовательность из 6-ти аминокислот), которые вызывают панику, страх, ужас.

Общая схема поведения

Поведение можно проиллюстрировать схемой. У всех организмов есть восприятие (зрение/слух/боль), есть потребности (блок эмоций – что я сейчас хочу), есть память (мы можем, покопавшись в памяти, определить, происходило ли с нами нечто похожее).

Всё начинается с **восприятия**. Далее мы должны **выбрать реакцию** на восприятие – это, видимо, самое сложное, ведь реакций организма у нас огромное множество (откусить/присесть/уснуть/почесать – всё вот это разнообразные реакции). Надо выбрать из массы альтернативных вариантов как отреагировать тот, который максимально адекватен в данный момент. После выбора реакции человек переходит к **действию** (плюс вегетативное сопровождение внутри организма, например, выделение слюны с ферментами и др.). После этого мы имеем **некий результат** от центров удовольствия гипоталамуса. Вся эта информация идет в память, к восприятию и потребностям и эмоциям. Мотивация теперь пропала, но появилась новая другая - и т.д. цикл поведения начинается заново. Весь процесс идет автоматически. У каждого звена этого цикла есть своя локализация в мозге (гипоталамус, гиппокамп, лимбическая система).

Лекция 12

Лимбическая система. Миндалевидный комплекс

В глубине височных долей на границе коры в белом веществе лежат ядра – миндалевидный комплекс, здесь же начинается гиппокамп и ещё некоторые структуры – это лимбическая система. От греческого «лимбус» – край, т.к. это как бы край больших полушарий. Если разбираться анатомически, это структура, отделяющая таламус и гипоталамус от коры.

Это центры эмоциональности. Если индивид принимает решение, задача лимбической системы – сравнить информацию, получаемую от коры и от гипоталамуса с информацией от интерорецепторов. Надо сравнить и выбрать правильную форму поведения из многих возможных. Всю эмоциональную сторону этого обеспечивает миндалевидный комплекс – выбор одной из альтернативных форм поведения. И результат от выбора такой реакции запоминается на будущее (проголодался -> купил слоечку в ПГ -> наелся – полезно, надо запомнить и сделать так в следующий раз). Здесь же центры агрессивности, страха, ближе к гипоталамусу – удовольствия. Есть болезнь – синдром Клювера-Бюсси, когда при менингите этой области (основания височных долей) человек делается абсолютно бесстрашным, повышается сексуальность, он становится ужасно веселым. При разрушении этой области у самцов в популяциях в дикой природе, его перестает принимать стая, так как это расценивается как неадекватное поведение.

Гиппокамп

Гиппокамп - огромная древняя кора, которая покрывает ствол мозга. Прекрасно развит у птиц. Гиппокамп - это то, чем птицы думают, так как у них коры почти нет. У человека - это центры обучения. Через гиппокамп в лобную часть и происходят ассоциации. Ведь что такое обучение? Это ассоциации между тем, что вижу, и как это называется. Такие связи замыкаются обязательно с участием гиппокампа. Его травмировать, то, с одной стороны, у человека не будет проблем с древней памятью, но при этом он не способен узнавать ничего.

Стриопаллидарная система

Стриопаллидарная система находится в толще белого вещества и очень связана с черной субстанцией.

Она связана с двигательными зонами коры и контролирует их. Если организм намеревается сделать движение, то за 0,02 с до этого приходят импульсы из черной субстанции. Стриопаллидарная система ответственна за запуск и остановку движения.

Здесь заложены самые сложные двигательные программы (спортивные, например). Она контролирует выполнение сложных произвольных двигательных программ (остальное контролирует мозжечок). Она отвечает за стратегию движения, мозжечок – за тактику.

Нейрогенез в мозге. Поддержание нейрогенеза в мозге

Доказано поддержание нейрогенеза в мозге в течение жизни. И прежде всего, нейрогенеза в гиппокампе. Очевидно, что в мозге должны существовать стволовые клетки, и при определенных ситуациях (после травм, менингита) находят новые нейроны.

На мышах было показано, что чем меньше пищи они получали, тем способность к нейрогенезу у них сохранялась дольше. Для нейрогенеза полезно есть рыбу, рыбий жир, омега-3 жирные кислоты.

Положительно влияют на нейрогенез полифенолы растительного происхождения, защищают от свободных радикалов. Самый хороший источник – это куркума. Снимает у крыс стресс, страх, аппетит. Есть работы по прямой стимуляции нейрогенеза куркумином. Красное вино также является источником полифенолов. Ресвератрол – вещество растительного происхождения, стимулирует выброс тканевых факторов роста (ИФРы), а они прямо стимулируют нейрогенез. Флаванолы тоже необходимо употреблять, тоже действуют через ИФР-1, его много в чернике. У старых крыс способности к обучению при кормлении производными веществ из черники повышается на 30%.

Что плохо действует? Большие дозы алкоголя. Наркоз – убийца мозга.

Кора больших полушарий

Кора больших полушарий (КБП) – где-то 6/7 часть всех нейронов мозга расположена в коре. Вес коры 600 г. Она такая большая, потому что складчатая и покрывает мозг как шапка. Площадь коры приблизительно равна 2400 см². Для сравнения – у кошки площадь составляет 100 см².

КБП состоит из нескольких слоев нейронов – 6 слоев клеток. Главный эфферентный слой, из которого выходят сигналы ко всему организму, – пятый. Остальные лишь получают информацию, перерабатывают и направляют в пятый слой.

Колончатое строение КБП

Нейроны коры похожи на нейроны спинного мозга – по размеру, скорости проведения по аксону, форме ПД, так как они имеют общее происхождение.

Организация у коры очень интересная – она колончатая (в смысле, области, ответственные за что-то, формируют колонки с поверхности вглубь коры), и колонки пронизывают всю кору. Если взять восприятие, затылок, например, – там зрение. Рассмотрим такую колонку: есть зона первичная, она ближе всего к поверхности мозга, она реагирует на прямую линию или на точку. Глубже – вторичная кора – реагирует на перегибающуюся линию, зигзаг. Ещё глубже по колонке – реакция на изображение ящика. Т.е., в пределах одной колонки чем глубже, тем более сложные вещи воспринимаются.

Что касается слуховой коры – в колонках первичная кора реагирует на звук «С», глубже – добавляются ещё звуки («Т», «Л»), а ещё глубже – уже распознаются целые слова (стол). В местах, где зрительная кора соседствует со слуховой, там происходят некие ассоциации что мы видим с тем, что слышим. Получается, что происходит обучение. Когда ребенок учатся говорить, ходить, в это время он может запоминать невероятное количество ассоциаций и терминов. Из колонок образуются функциональные системы (целые сенсорные зоны), мы можем обучаться более сложным понятиям.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

Вводить электроды непосредственно в КБП опасно. Поэтому сигналы электрические пишутся с кожи на голове – это и есть ЭЭГ, электроэнцефалограмма.

Регистрируются не ПД, а складывается базовая активность всей коры. Пока мало понятного дает ЭЭГ, однако ясно, что когда мы бодрствуем, наблюдается рассинхронизация и записываются мелкие низкоамплитудные многочисленные сигналы. Когда спим – длинные высокоамплитудные волны, называются дельта-ритм.

Можно сказать по ЭЭГ, спит человек или нет, знаком ли ему предмет, будет ли реакция на новое, какой предмет человек видит.

Функции КБП

Функции КБП – движения произвольные (лобная, теменная кора). Пути идут перекрестно – левая часть туловища посылает сигналы к правому полушарию и наоборот. Даже у маленьких отделов тела есть представительства в коре, которые отвечают за произвольные движения.

Височные доли коры – эмоции, вместе с миндалевидным комплексом (который располагается на краю коры).

Научение и память – лобная доля (вместе с гиппокампом). Но хранение памяти не страдает при удалении лобных долей.

Асимметричность полушарий мозга

В основном, информация в КБП приходит от таламуса (кроме обоняния). Если у человека не выросла КБП, в качестве компенсации сильно развивается таламус. Мозг и кора ассиметричны. Правополушарные люди (у которых левая половина погибла, например, такие операции делали эпилептикам, пытались разделить полушария, чтобы приступы не переходили из одной половины мозга в другую) – у них возникает дислексия.

Левое полушарие работает во времени, постепенно поглощая и запоминая информацию, а правое полушарие создает зрительные и пространственные образы, обеспечивается мгновенное распознавание знакомого человека. В левом полушарии хранятся следы памяти о концепциях и категориях – крупных событиях, а правое полушарие, скорее, хранит информацию об индивидуальных особенностях объекта.

Функциональные различия мужского и женского мозга

Мужчины лучше решают пространственные задачи, например, вращение предметов в уме. Лучше выбирают маршрут, который откладывается в мозге целиком. Точнее двигательные навыки, немного больше по размеру мозжечок. Женщины лучше определяют сходство предметов, на любом этапе онтогенеза лучше речь. Математические способности – у мужчин, лучше развито абстрактное мышление.

У женщин лучше развита лобная кора (когнитивные функции), гиппокамп – лучше память, быстрее обучение, речь лучше; лучше и лимбическая кора, центр эмоций.

У мужчин лучше восприятие пространства и двигательные навыки. И те отделы коры, которые отвечают за это, содержат больше нейронов. У мужчин легче выбрасывается адреналин. Лучше переживают острый стресс, панические атаки возникают гораздо реже. У женщин ориентировка – самка идет от предмета до предмета при поиске объекта. А мужчина идет по некоторому направлению. При остром стрессе мужчина лучше обучается, женщина – при хроническом. У мужчин в мозге в два раза больше серотонина и гораздо больше рецепторов к нему. Серотонин регулирует цикл сон-бодрствование. Нейрохимия у полов разная – разные пептиды и различаются количественно.

Мужчины дольше сопротивляются изменению решения. Языковые навыки (к иностранным языкам) считаются одинаковыми. У женщин чаще и глубже депрессия. Все остальные заболевания (дислексия, шизофрения) чаще у мужчин.

Головные боли

Причины головных болей совершенно различны. В 90% случаев боль не угрожает здоровью. Похоже, что животные тоже испытывают головные боли.

Сам мозг болеть не может, но есть рецепторы в оболочках, мимических мышцах, коже - они и «болят».

Причины – изменение давления крови – и системное (гипертонический кризис), и внутричерепное. Часто – гайморит или отит. Анемия – мозг начинает голодать и т.д. И таких причин несколько десятков. Если печень не справляется, интоксикация – первая реакция – головная боль.

Если диагностирована мигрень, то её трудно победить таблетками. Головная боль напряжения – это боль второго типа, таблетками снимается.

Есть посттравматическая боль, кашлевая боль. Обычная боль напряжения – сдавливающая боль по всей голове. Мигрень – наследственная болезнь. Выделили ген, который отвечает за мигрень – АТР1А2.

Лекция 13

Современные тенденции в изменении психического и умственного состояния человечества

С конца XIX века до конца XX среднее значение IQ упало на 14 пунктов.

Измеряли также скорость реакции – стартовый рефлекс. Что это такое, можно пояснить на крысах – животное сидит спокойно в привычной обстановке, а затем неожиданно включают свет и резкий звук и замеряют время реакции. Этот тест – количественное определение возбудимости. На результатах отражается всё - алкоголь, сонливость, усталось и т.д. Измеряемое время от вспышки до вздрагивания поднялось за указанный период времени с 19-ти до 23-х миллисекунд.

Резко нарастают психические заболевания – 12-18% американских женщин после беседы с психиатром будут признаны нездоровыми. И эта цифра всё время растёт.

Депрессия

Когда организм не справляется с потоком негативных новостей и событий, возникает депрессия. Это защитная реакция организма.

Депрессия характеризуется ощущением безнадежности, бессонницей, невозможностью сосредоточиться ни на чем, кроме своих проблем. Страхи, измотанность, страдает память, часто отсутствие аппетита.

Очень многим людям при депрессии помогает определенная музыка, музыкальное сопровождение вообще входит во многие методы лечения.

Депрессия часто бывает униполярная – один полюс, одно психологическое состояние организма. Униполярная депрессия наступает часто весной или осенью, до этого несколько дней переходное состояние. Бывает и маниакальная депрессия – человек думает, что он невероятно успешен, и верит в это. Биполярный психоз – короткое маниакальное невероятно приподнятое состояние, которое потом сменяется на депрессивное состояние.

Чаще всего депрессия связана с определенными мутациями в определенных хромосомах (4, 6, 13, 15, 18). Депрессия чаще присуща женщинам, так как у них в два раза меньше серотонина и рецепторов к нему, чем у мужчин.

Начало депрессии. Нейрохимия депрессии

Депрессия начинается неожиданно. Есть гипотеза запальной сенсебилизации: с человеком случается несчастье – выбрасываются гормоны стресса, у 10 человек из 100 организм реагирует сильнее, чем должен, и не справляется с этим.

Депрессия начинает подпитывать сама себя, гормонов стресса выбрасывается ещё больше.

Нейрохимия депрессии. Всё это связано с уровнем биогенных аминов, главным образом, серотонина. Если его уровень в норме, то депрессии не будет. Это было открыто так: использовали резерпин (алкалоид) от повышенного давления. У 10 человек из 100 после курса лечения резерпином ухудшалось психологическое состояние.

Что делает резерпин? Блокирует обратные транспортеры биогенных аминов. Медиаторы действуют на клетку, разрушаются в щели, обратно не захватываются, и постепенно уровень биогенных аминов падает.

Второе наблюдение – когда получили препараты-блокаторы МАО – уровень биогенных аминов поднимался. У людей развивалась мания. Стали считать, что всё зависит от уровня биогенных аминов – если низкий – депрессия, высокий – маниакальное состояние. Поэтому разработали трициклический антидепрессант – мелипромин и лечат, иногда хорошо получается. Однако к нему часто наблюдается устойчивость.

Почему всё не так просто? Мелипромин повышает уровень биогенных аминов очень быстро. Мягкий блокатор обратного захвата. Молекулы дольше живут, дольше связаны с рецептором. Депрессия проходит не сразу, первые симптомы излечения показывается только через несколько недель. Мелипромин не помогает при мании. Манию лечат солями лития. Он очень маленький – меньше натрия. Идет через катионные каналы, при мании очень хорошо помогает. Пожизненное лекарство, воздействует, минуя влияние на биогенные амины. Видимо, при депрессии у человека что-то случается с рецепторами, вероятно, снижается чувствительность серотониновых, дофаминовых рецепторов. Воздействовать медикаментозно на рецепторы очень тяжело, видимо, литий как-то помогает.

Другая гипотеза развития депрессии – ГАМК, который синтезируется из глутамата. Всё дело в ферментах, которые обеспечивают реакцию образования, и важно, куда пойдет баланс - в сторону тормозного медиатора или возбуждающего. Американцы лечат депрессию электрошоком. Когда человек чувствует, что приближается эпизод - тревога, бессоница, ему вводят миорелаксанты, искусственное дыхание, обезболивающее и к вискам прикладывают электроды, пропускают колоссальный разряд. Ток невероятно слабый, а напряжение в тысячи вольт. После этого человек спит сутки-двое, а затем просыпается и ничего не помнит, но это помогает в 70-80% случаев. Но, на самом деле, есть побочные эффекты – гибель нейронов, как минимум. В России лечат так – нельзя давать спать человеку. Нужно сохранять его в бодрствующем состоянии как можно дольше. Видимо, сбиваются какие-то ритмы в мозгу, вмешиваемся бессонницей в обмен серотонина (он же индуктор сна).

Шизофрения

Шизофрения – это такое же обширное понятие, как онкология – множество форм. Плоха она тем, что человек больше не дееспособен. На больных шизофренией тратится около 100 млрд долларов/год. Чаще болеют мужчины. При шизофрении страдает восприятие и человека бесполезно переубеждать. У шизофреников логика отличается от логики здорового человека.

Обычно заболевают в 20-30 лет. Есть позитивная форма – только галлюцинации, голоса. Негативная форма – постепенно погибает мозг, человек уходит в себя, больные либо не едят и не пьют, либо не переносят одежду. Принимают позу ребенка в утробе матери и лежат.

Общие признаки шизофрении

Кажется, что мысли открыты или слышны на расстоянии. Им кажется, что мысли не принадлежат им, а их вводят в мозг со стороны и исходят они из внешних источников, поэтому им надо подчиняться. Часто искаженные ощущения.

Безусловно, связано с генетикой – показано на близнецах. Несколько мутаций даже определены.

«Народный» способ понять, есть ли шизофрения: 1) люди что-нибудь считают – столбы, ступеньки и т.п.; 2) дают оценки – дойду до угла за сто шагов; 3) любят загадки; 4) слышат голоса; 5) в разговоре перескакивают с темы на тему; 6) видят очень красивые цветные сны, которые запоминаются надолго.

Причины шизофрении

1. Генетический фактор.
2. Инфекционная теория. Если мать переболела гриппом в первые три месяца беременности, вероятность развития шизофрении (у мальчиков) увеличивается. Также есть прионная теория.
3. Географическая теория. Шизофрении больше у людей, живущих в горах. На самом деле, причина в близкородственных скрещиваниях.
4. Биохимические теории. Есть такой пептид - бета казоморфин-7. Очень простенький и устойчивый пептид, у детей не переваривается в желудке и всасывается целиком. Он явно нужен для формирования НС младенцев. У тех людей, у которых нарушено всасывание и переваривание казоморфина, он вызывает симптомы, похожие на шизофрению. Действует на опиатные рецепторы.

Процессы, происходящие в мозге при шизофрении

Резкое повышение системы дофамина, не связанной с двигательной активностью, а работающей через D₄-рецепторы, которые отвечают за эмоциональность. Снижается скорость распада дофамина и его в мозге накапливается больше.

Человек выпадает из социума, видит музыку и слышат образы. Это провоцирует алкоголизм, самоубийства. Также некоторые считают, что во многом виновата NMDA-система (глутаматная). Галоперидол – лекарство.

Прионные заболевания

Прионы – это белки, и они нам нужны. Есть даже у грибов. Они встраиваются в мембрану и необходимы для контакта с другими клетками. Иногда случаются мутации, и где-то в организме появляется прионный белок. Он самопроизвольно начинает делать димеры со здоровым белком, изменяет его конформацию. Они разъединяются и идут дальше, развивается цепная реакция. Это называется конформационные заболевания головного мозга.

Открыл Гайдушек – этнограф. Заметил, что в джунглях Гвинеи есть племя, которое болеет болезнью куру. Человек вдруг начинает улыбаться, сидит на корточках, хихикает, не ест, умирает в течение года. Гайдушек быстро понял, что это связано с традицией – после смерти родственника, его останки съедают. Мозг дают съесть женщинам и детям, печень – воинам и т.д. Куру в основном болеют женщины и дети – значит, это что-то в мозге. Фильтровали, но возбудителя никак не выявляли. Затем удалось достать мозг курян, экстрактом заразили овец в Америке. Через два долгих бессимптомных года они всё-таки заболели, начали корчить рожи, бляеть, царапать до крови кожу и другая симптоматика и все умерли. К Гайдушкеку присоединился Стенли Прузнер, который взял на себя биохимическую часть и выделил прионы. Есть несколько прионных болезней - куру, например, заразна, профилактика термической обработкой.

Разнообразие прионных заболеваний

Сейчас известно несколько болезней: куру, Кройцфельда-Якоба - чаще всего возникает спорадически. Если съесть ткани больного, то можно заразиться.

Следующая болезнь – фатальная семейная инсомния (бессонница). Целые семьи перестают спать и умирают.

При болезни куру – оскал, потому что сводит мимические мышцы.

Синдром Герстмана – наследуется, доминантный ген.

Атрофия мозга и амилоидные бляшки, содержащие прионные белки, которые накапливаются в тканях мозга, это общие морфологические признаки всех заболеваний.

Найдены кодоны, в которых происходит мутация. Для каждой болезни своя мутация.

Только профилактика – лечения нет. Не есть необработанное мясо, экстракты гипофиза

применять аккуратно. При пересадках твердых оболочек мозга после ран – очень тщательно выбирать донора.

Болезнь Альцгеймера

При болезни Альцгеймера также существуют белки, которые в норме нужны для контакта между нейронами. Но мутирующие белки не только не выполняют своих функций, но и очень быстро накапливаются, и нейрон выкидывает эти белки как бесполезные. И тогда между нейронами накапливаются амилоидные бляшки, а в нейронах – фосфорилированный белок «тау». Это нормальный нужный белок цитоскелета, но при заболевании его накапливается слишком много. Вероятность развития Альцгеймера велика, если в семье есть больные в старших поколениях.



ФИЗИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА



teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ