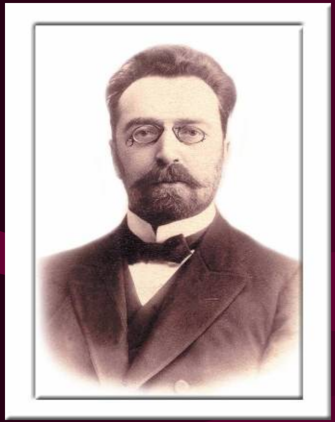
Молекулярные механизмы передачи информации в нервной системе

Е.Е.Никольский

Казанский институт биохимии и биофизики
Казанского научного центра РАН
Казанский государственный медицинский университет

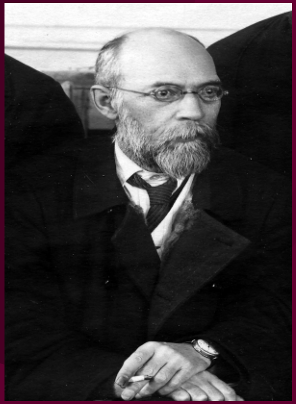
Москва, ноябрь 2009

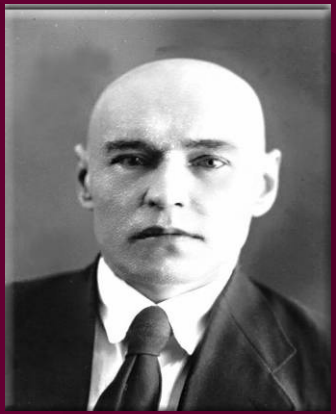
Выдающиеся представители Казанской физиологической школы


Самойлов А.Ф.


Арнштейн А.К.


Догель А.С.


Миславский А.Н.

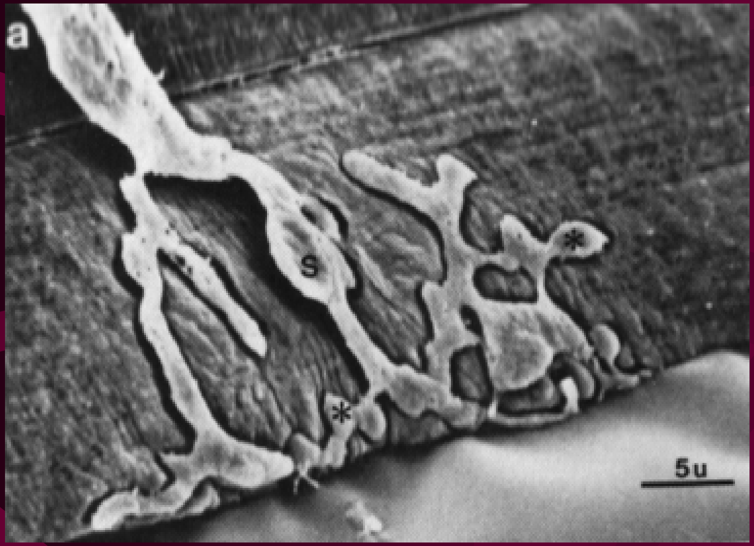

Кибяков А.В.

Строение холинергического и глутаматергического синапсов

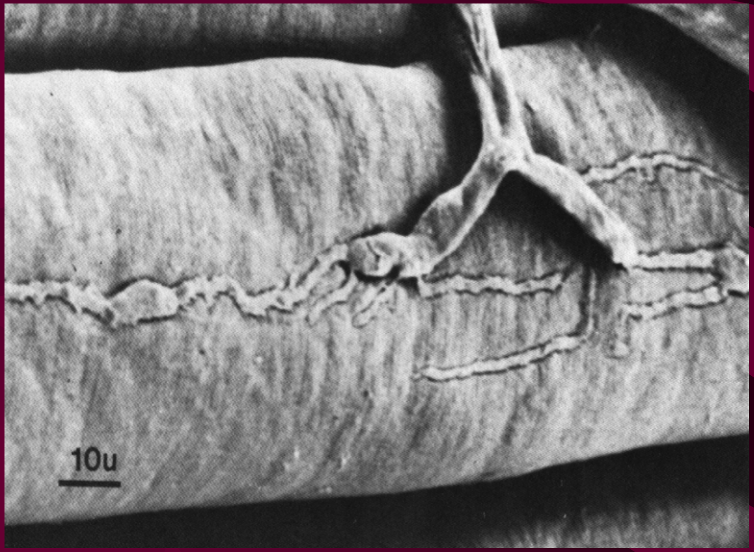
А

Б

Типы нервно-мышечных синапсов позвоночных

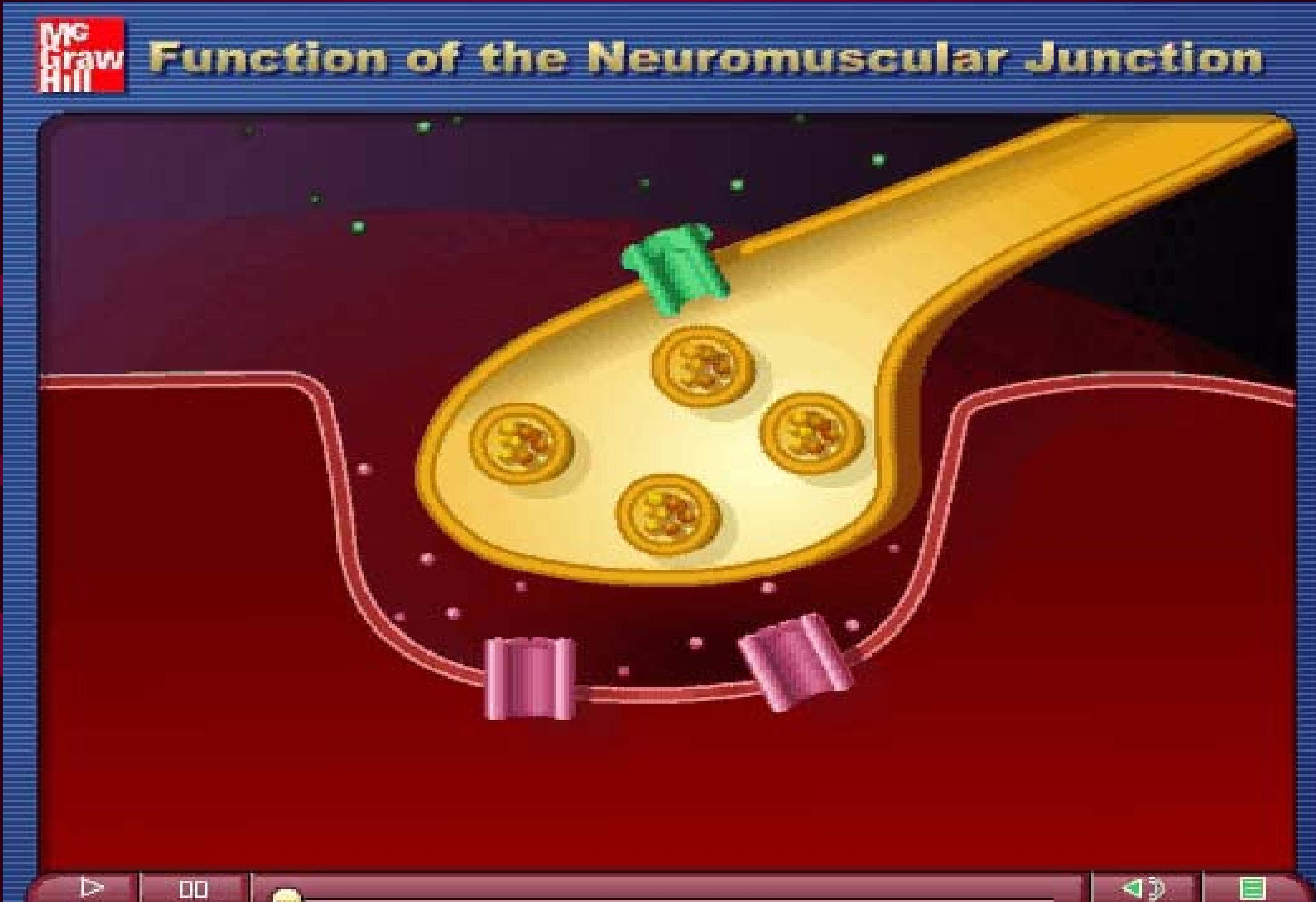


Теплокровные

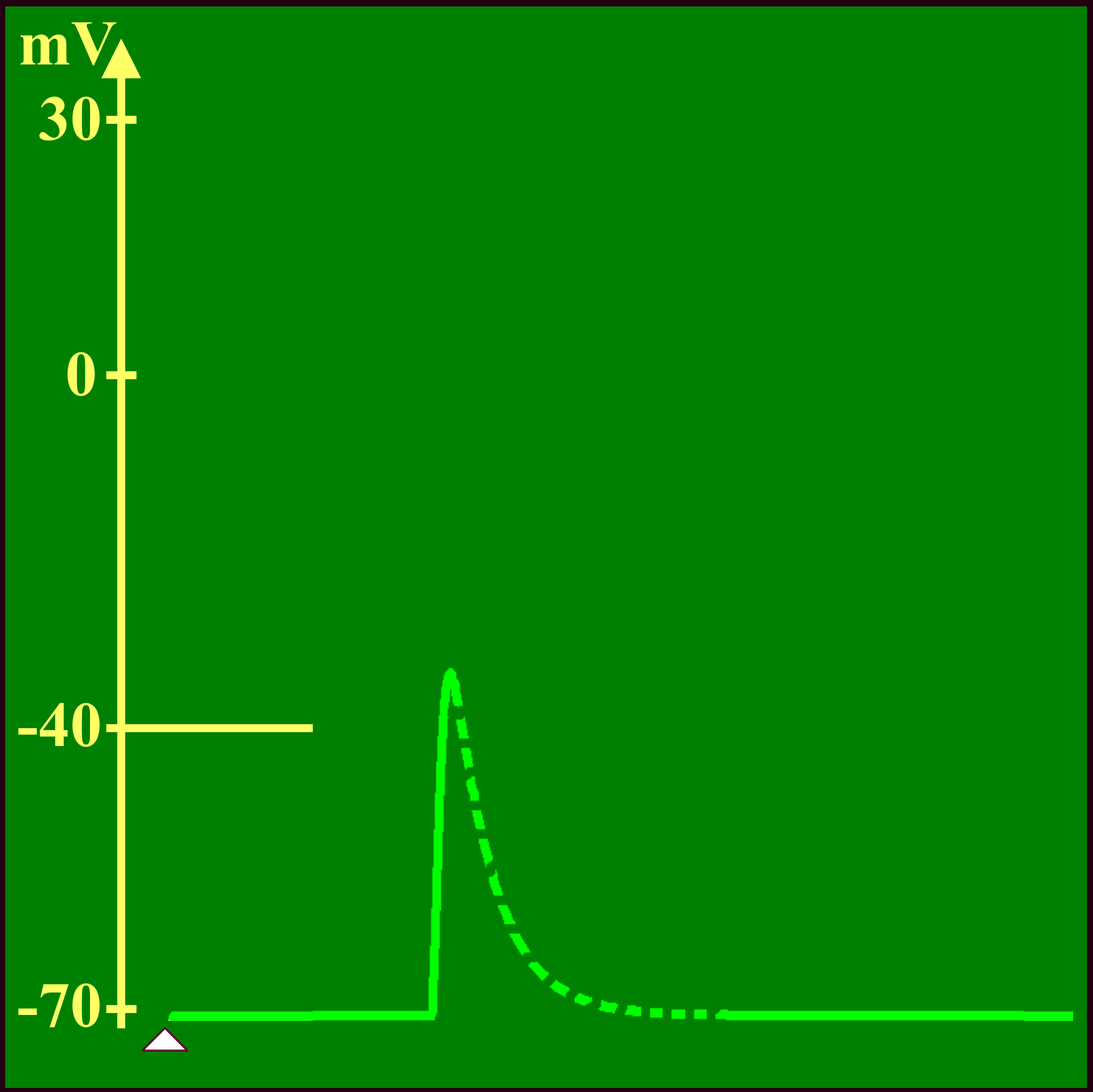


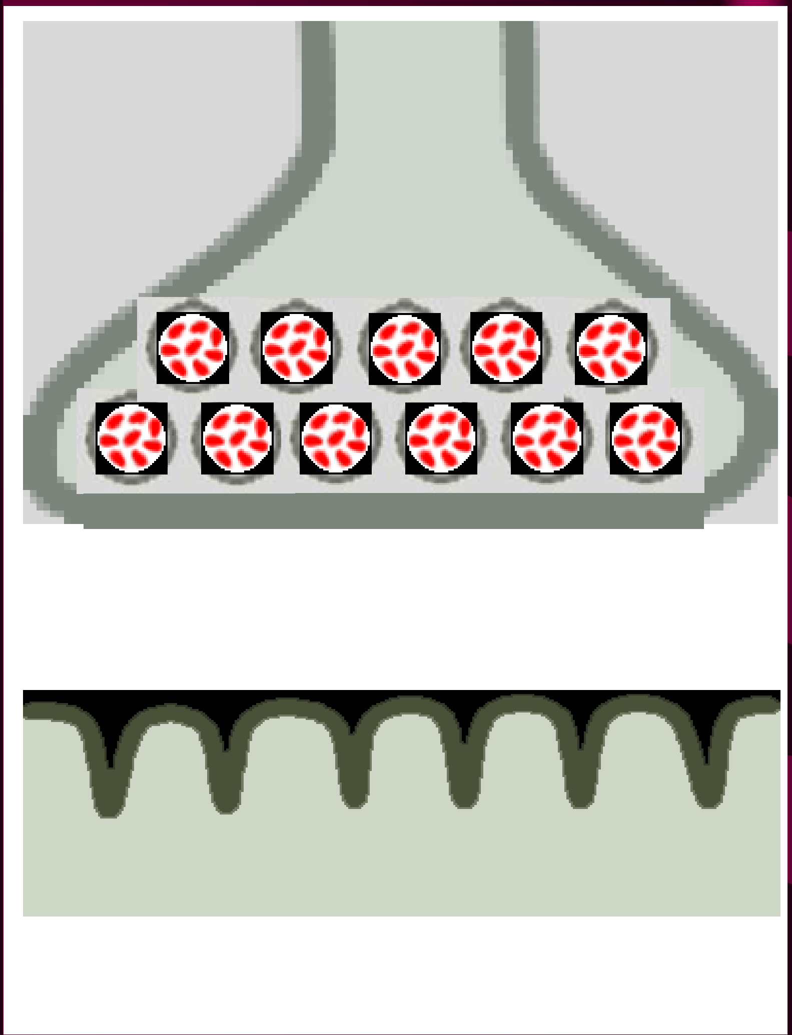
Холоднокровные

(Desaki, Uehara 1981)

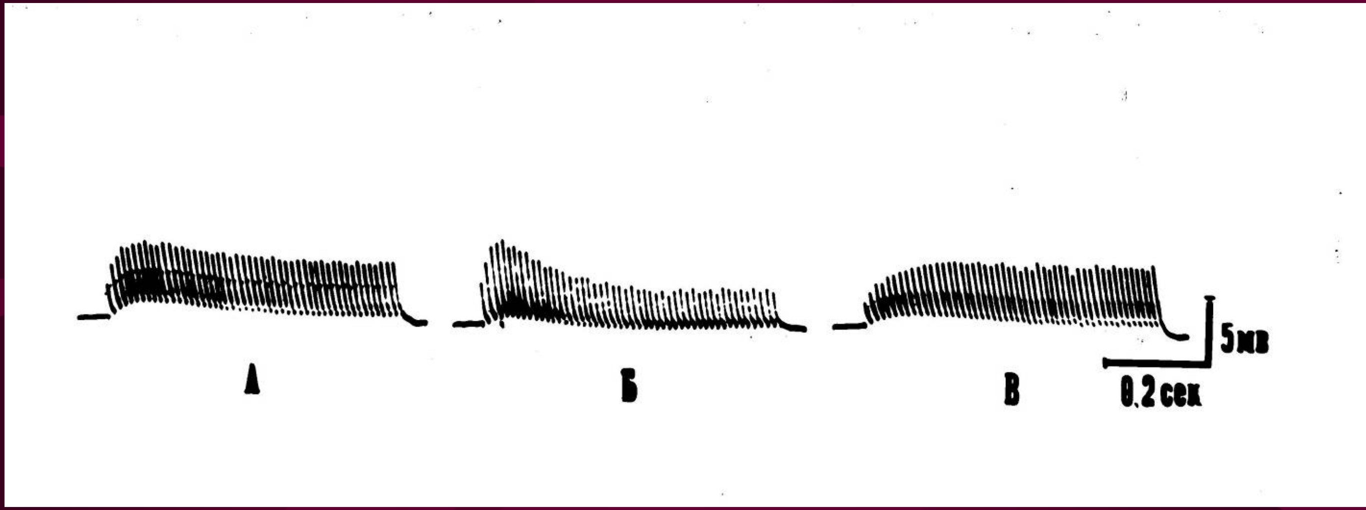

Function of the Neuromuscular Junction

Neuromuscular synaptic transmission

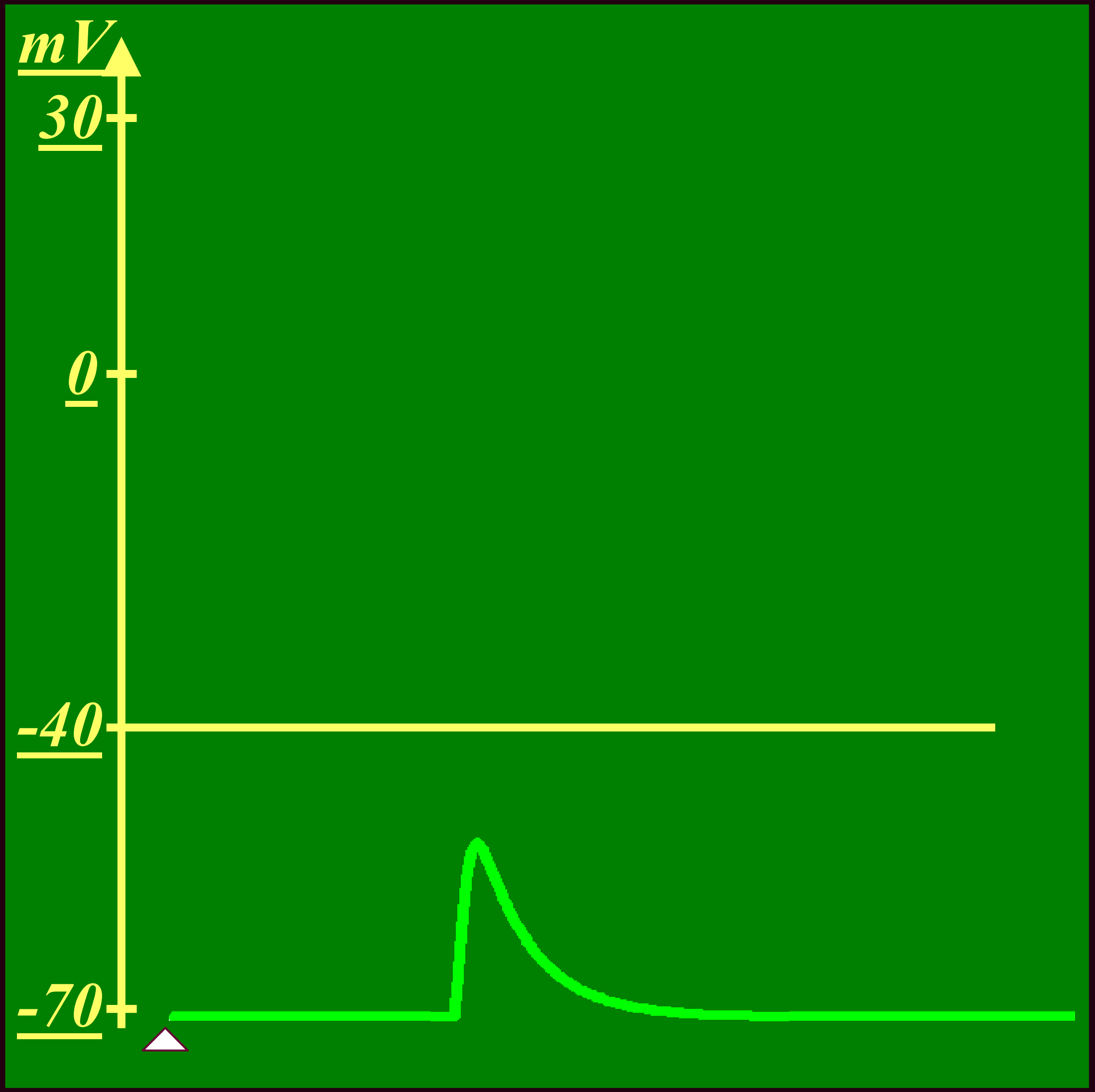




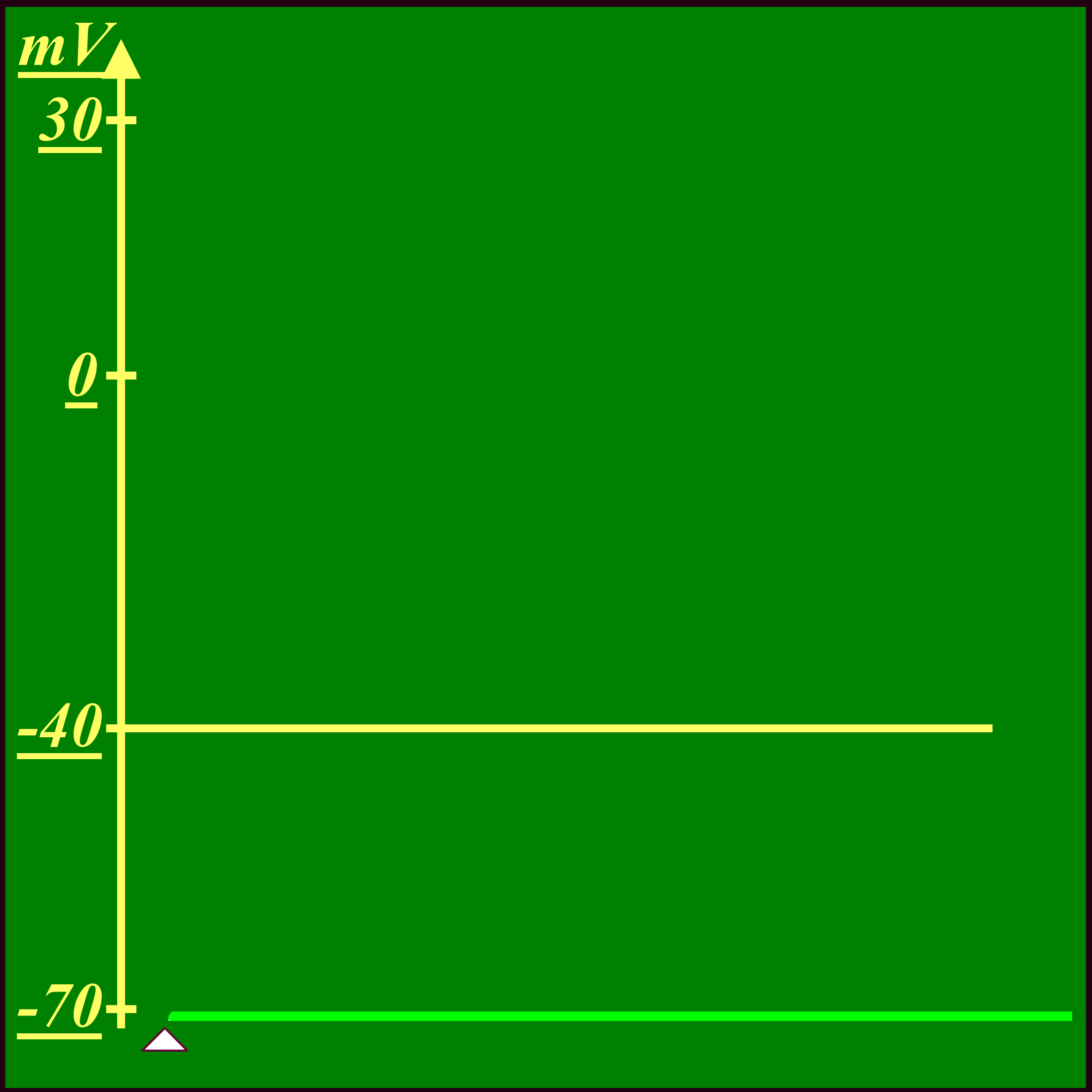
Варианты динамики последовательных ПКП в синапсе лягушки (100 имп/с)



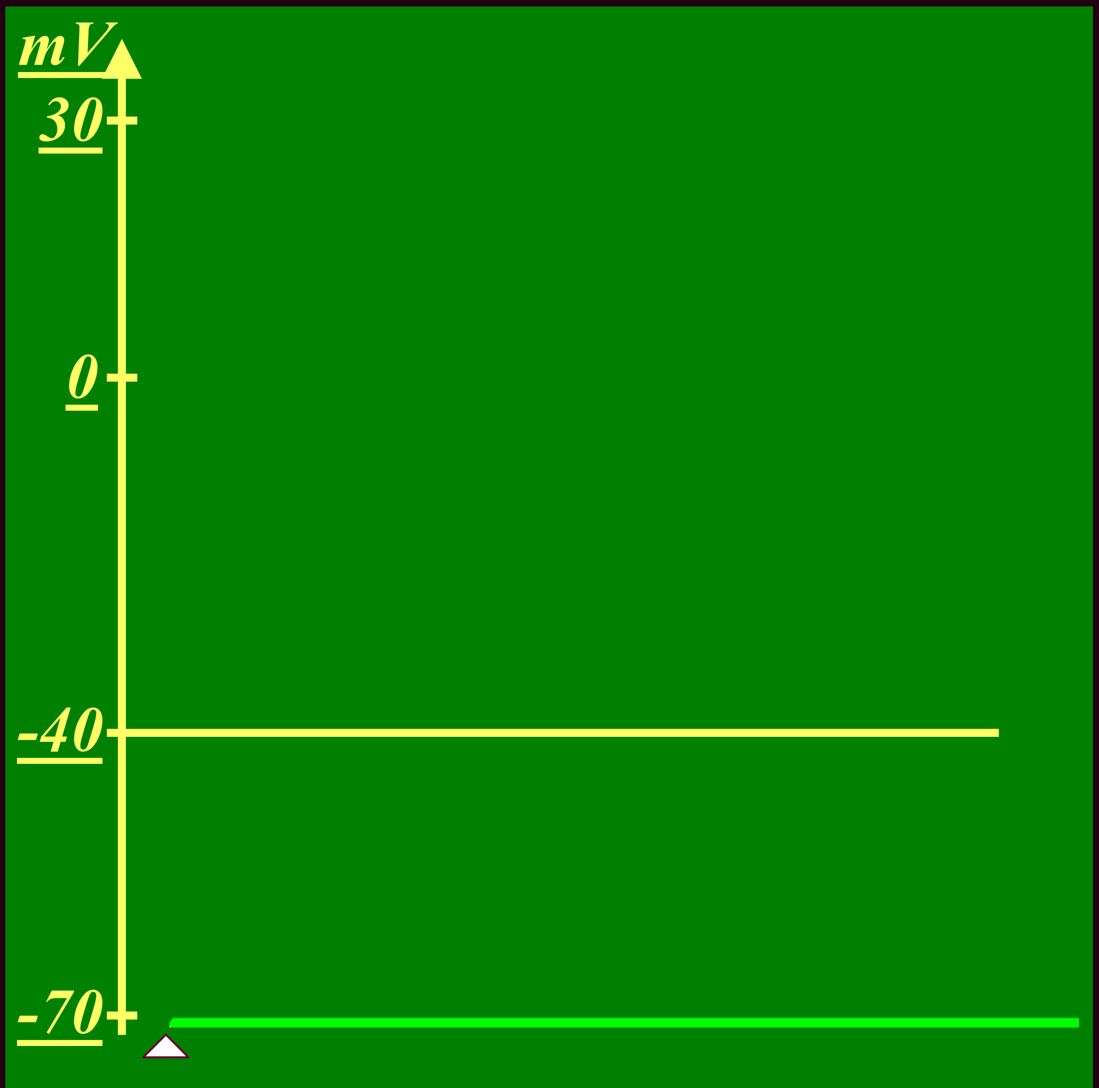
Potentiation of EPPs during rhythmic stimulation



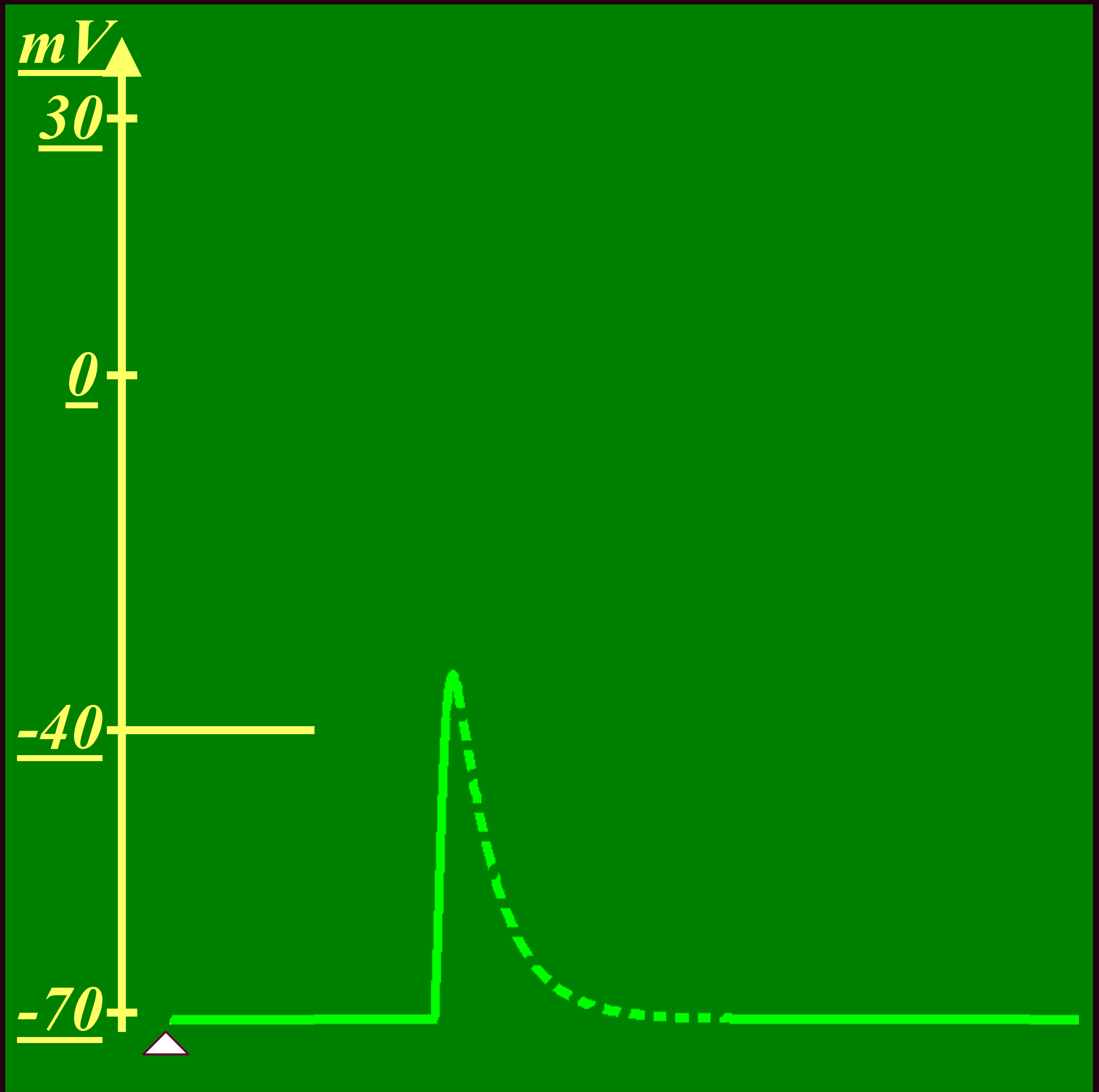
Potentiation of EPPs during rhythmic stimulation



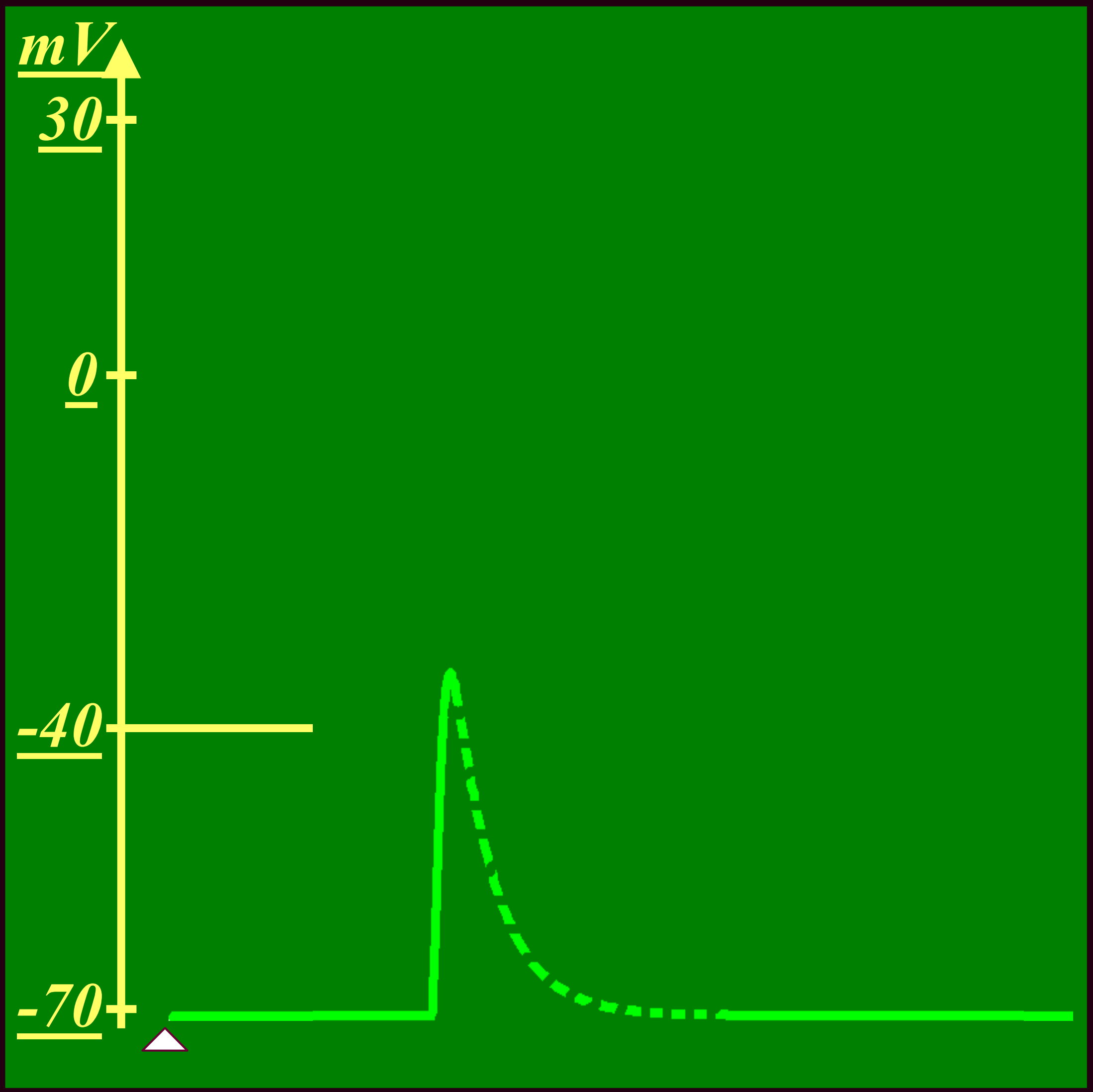
Potentiation of EPPs during rhythmic stimulation



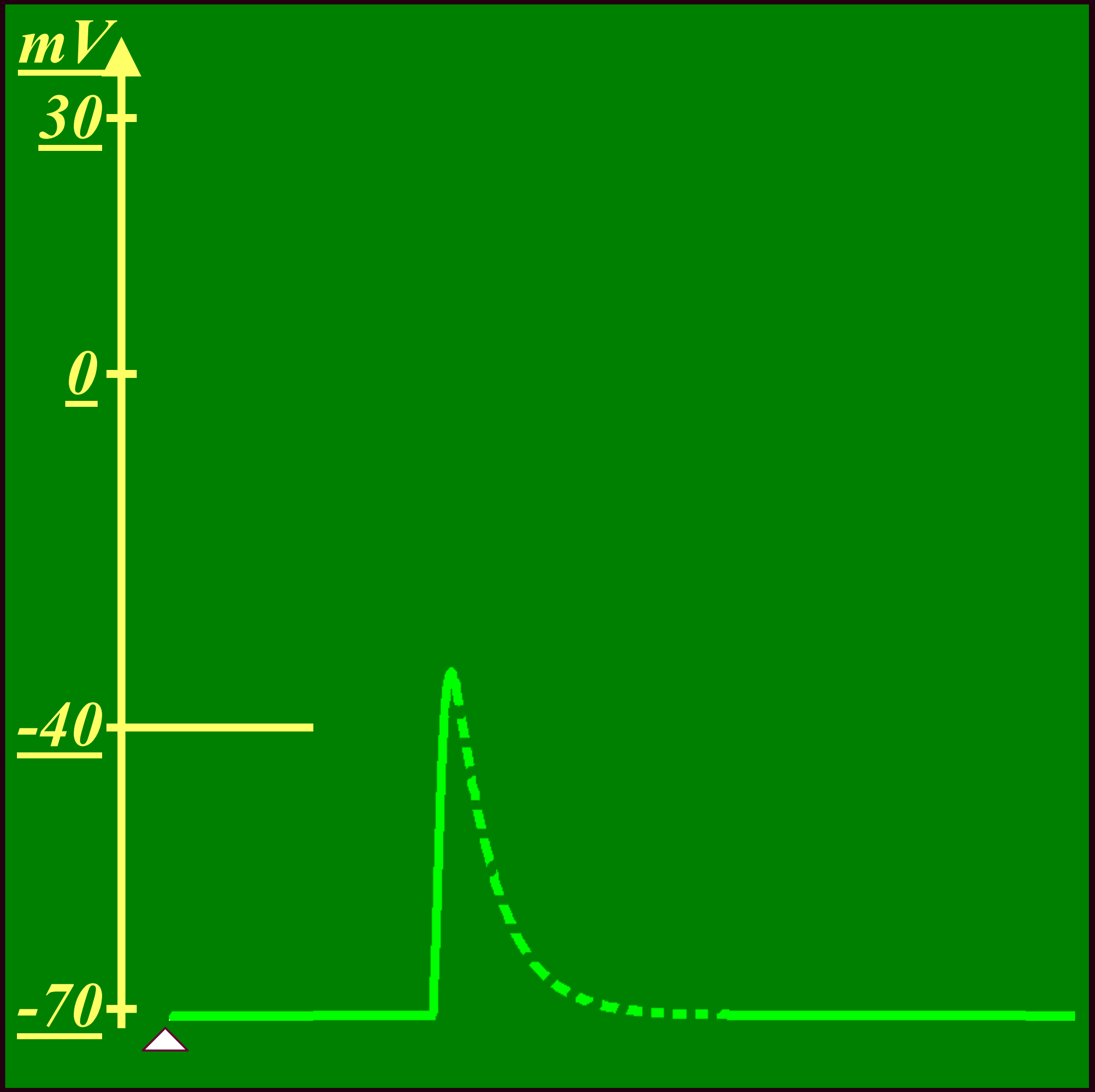
Potentiation of EPPs during rhythmic stimulation



Potentiation of EPPs during rhythmic stimulation



Potentiation of EPPs during rhythmic stimulation

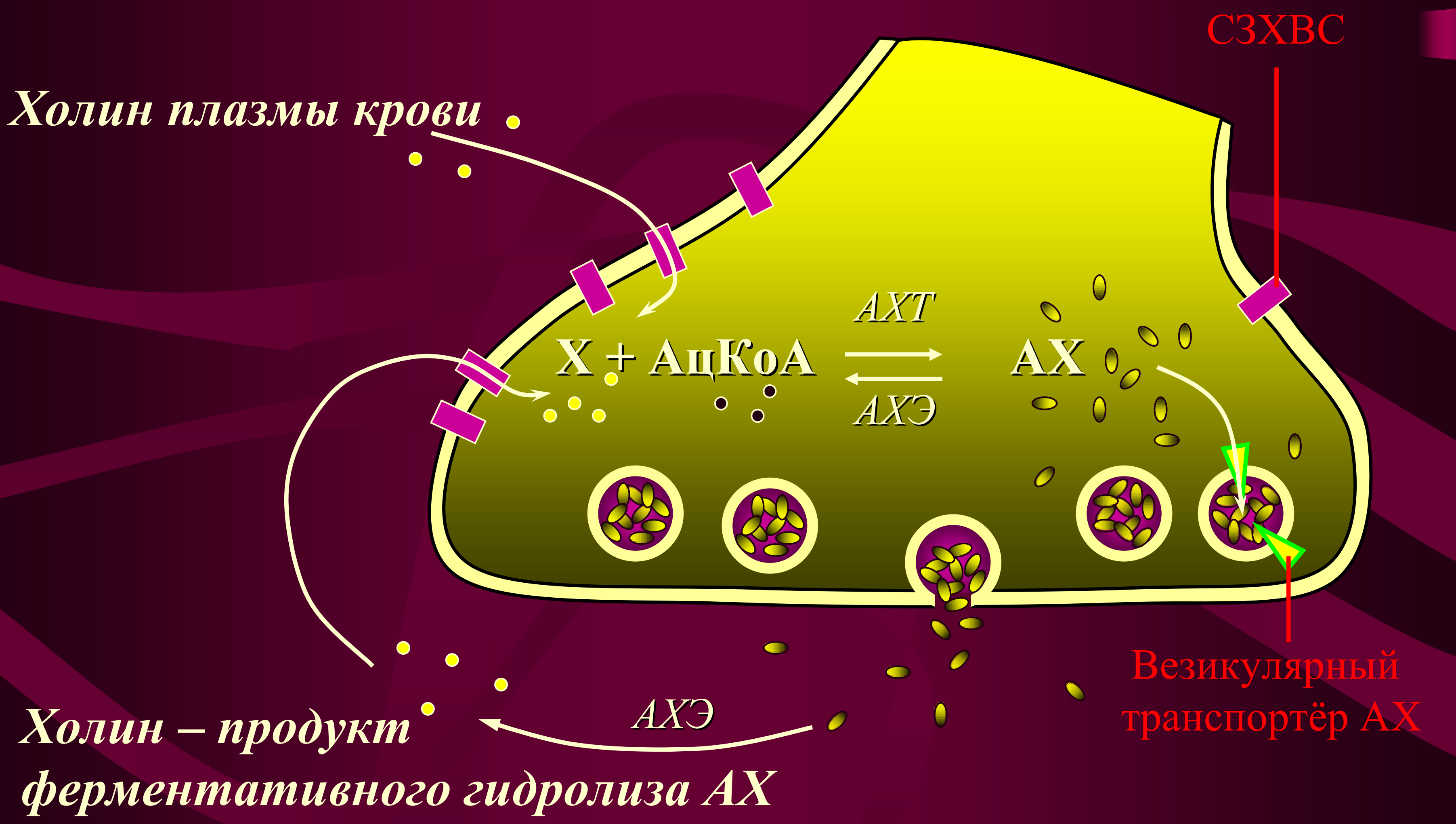


Классические представления о некоторых аспектах функционирования нервно-мышечного синапса

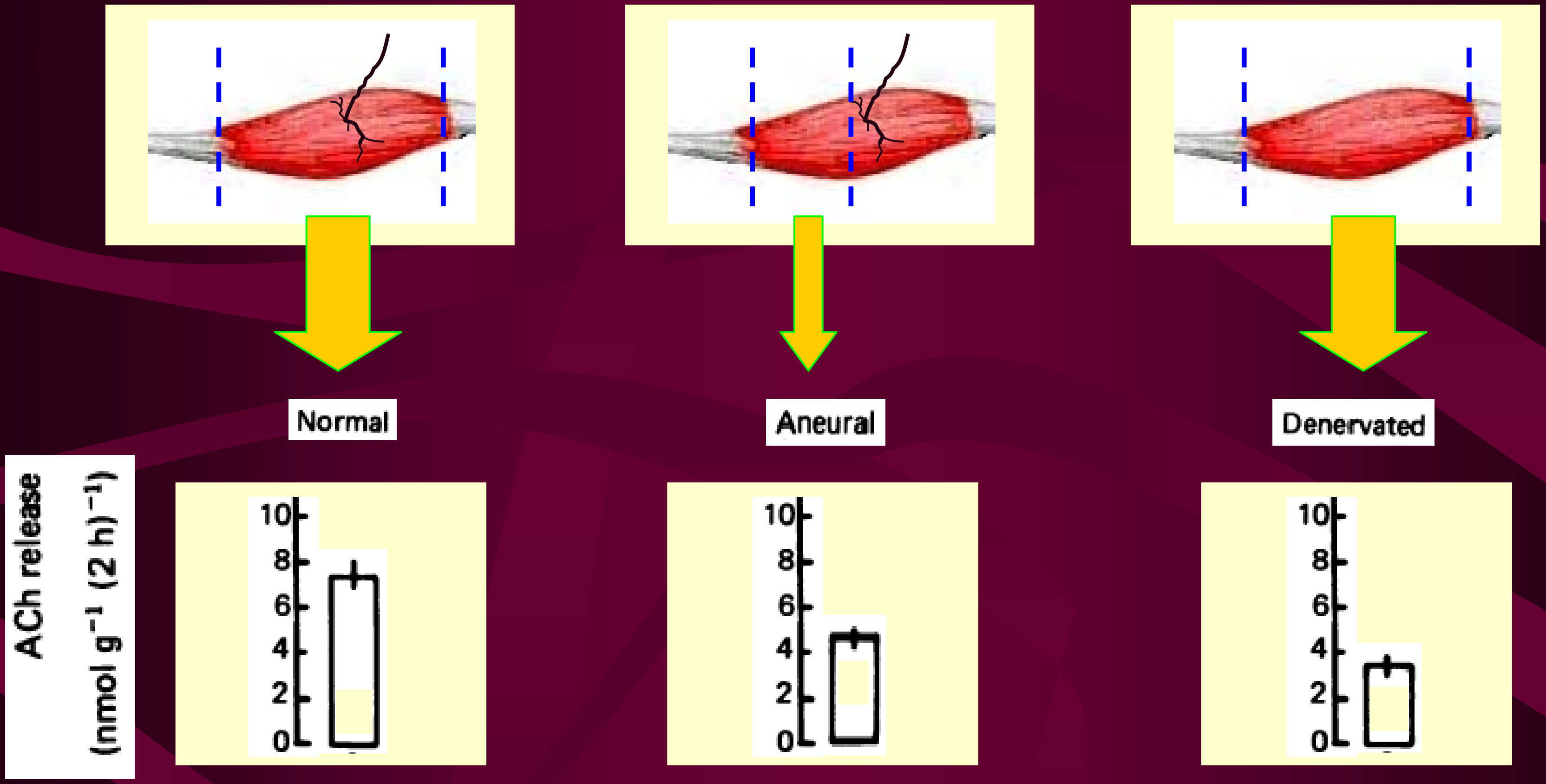
§1.

В нервно-мышечном препарате ацетилхолин синтезируется ***<u>в двигательных нервных окончаниях</u>*** в ходе реакции ацетилирования холина при участии фермента ацетилхолинтрансферазы.

Синтез ацетилхолина в двигательном нервном окончании



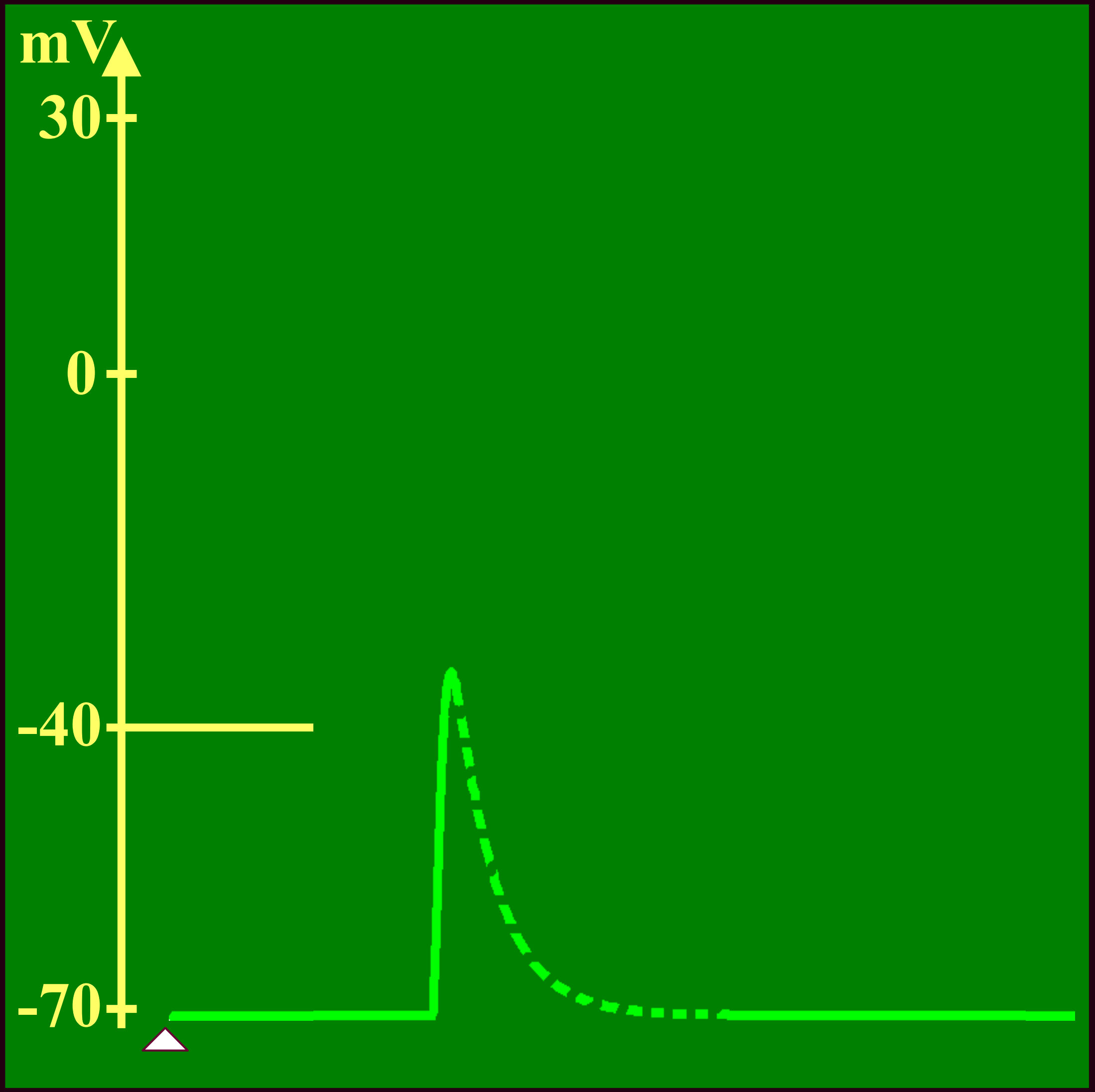
Секреция ацетилхолина из нервно-мышечного препарата

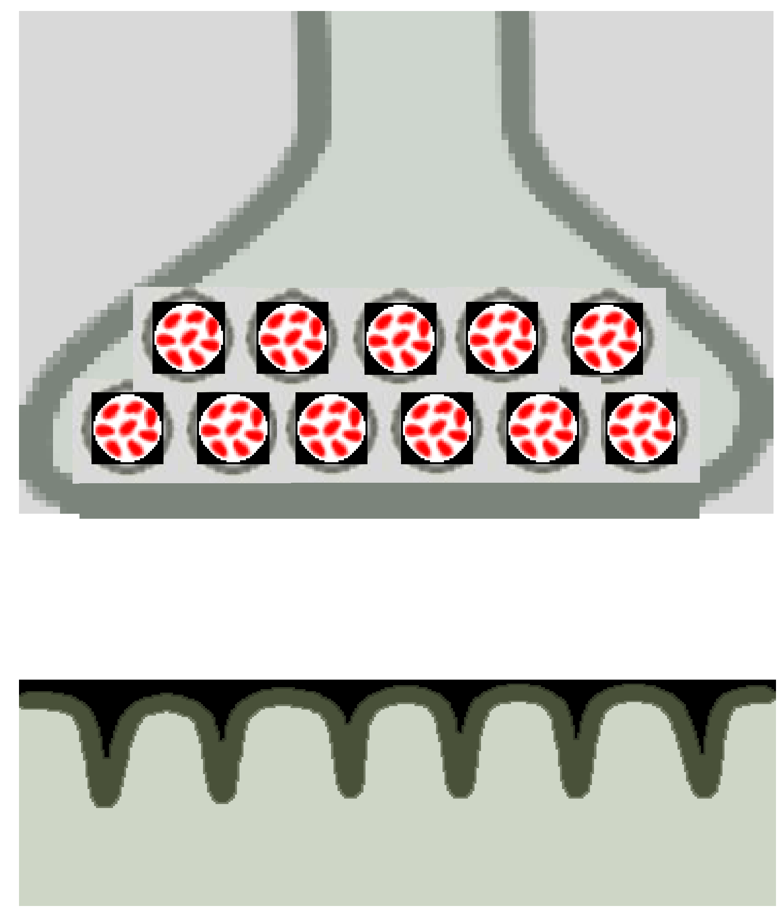


§ 2.

Ацетилхолин выделяется из моторного нервного окончания как в покое, так и в ответ на раздражение двигательного нерва в виде отдельных, относительно стандартных порций, получивших название **«кванты».**

Квантовая природа выделения ацетилхолина





“My “prehystoric” recording of MEPPs”   B.Katz

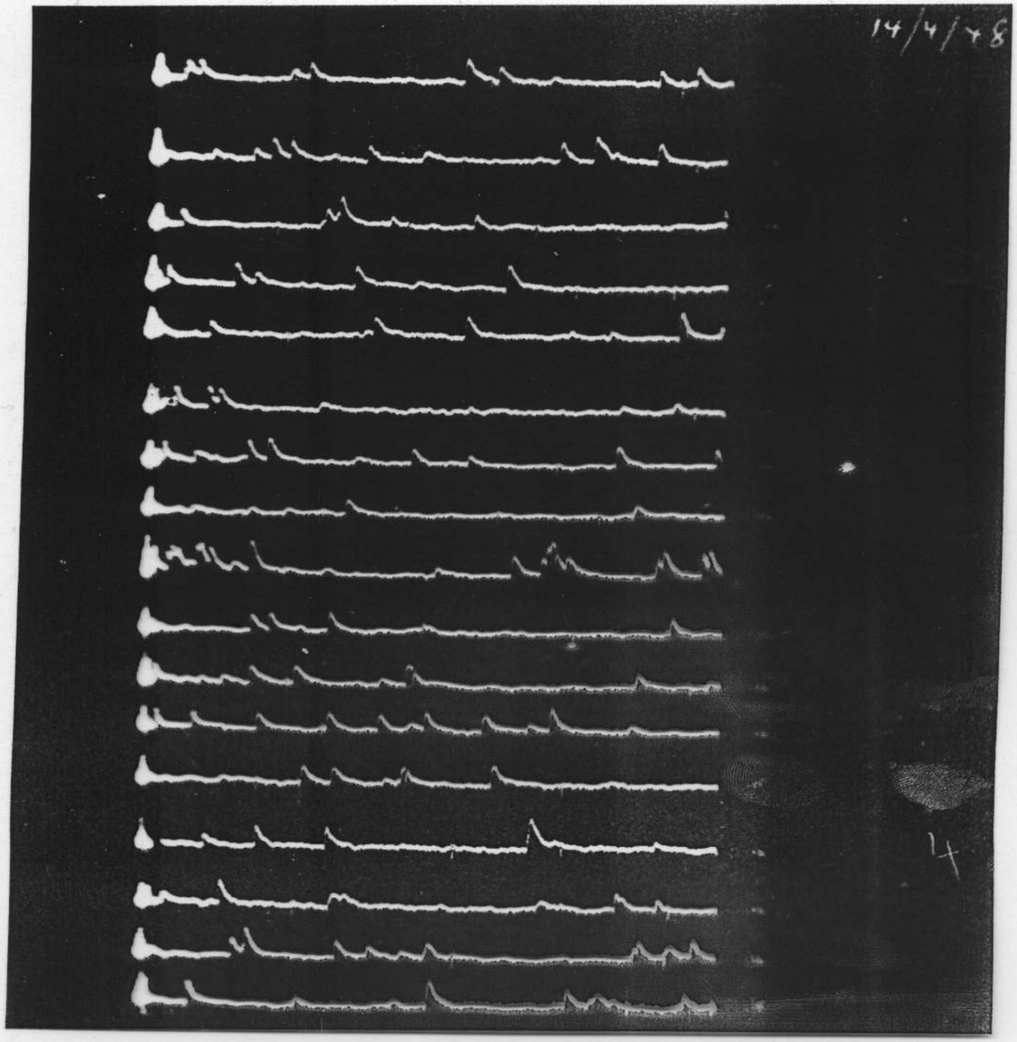
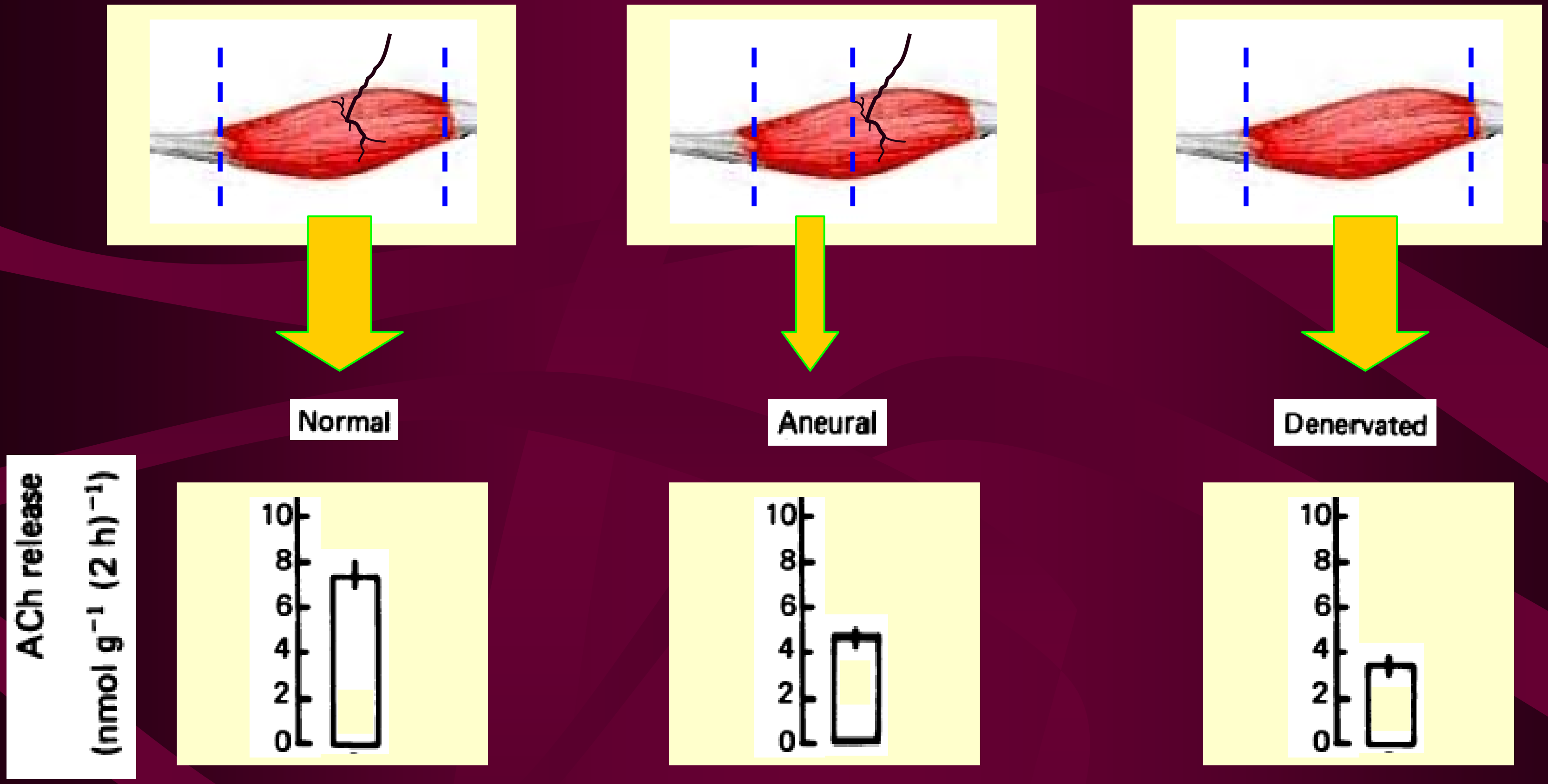
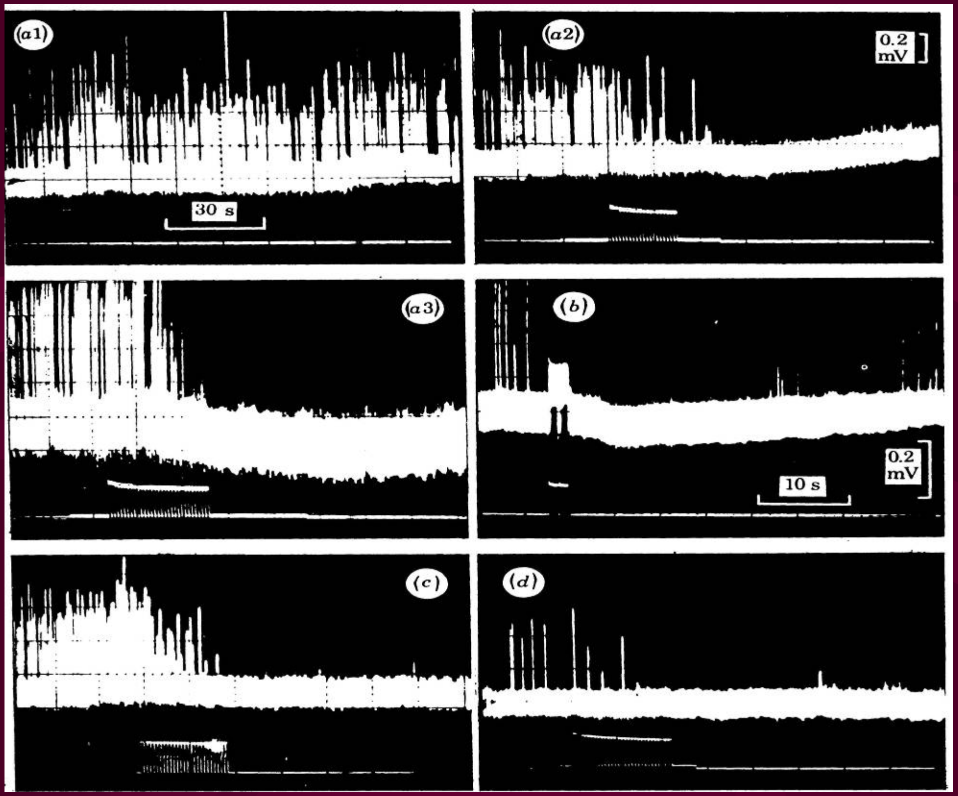


Fig. 1. My ''prehistoric'' recording of miniature endplate potentials. These were extracellular records obtained from an isolated bundle of intrafusal muscle fibres of the frog (M.ext.1.dig.IV, date: 14 April 1948). The frequency was high (around 10 – 30 Hz), but was made up by contributions from several muscle fibres whose motor axons had been cut near the junctional region. Mean amplitude of the order of 0.1 mV.

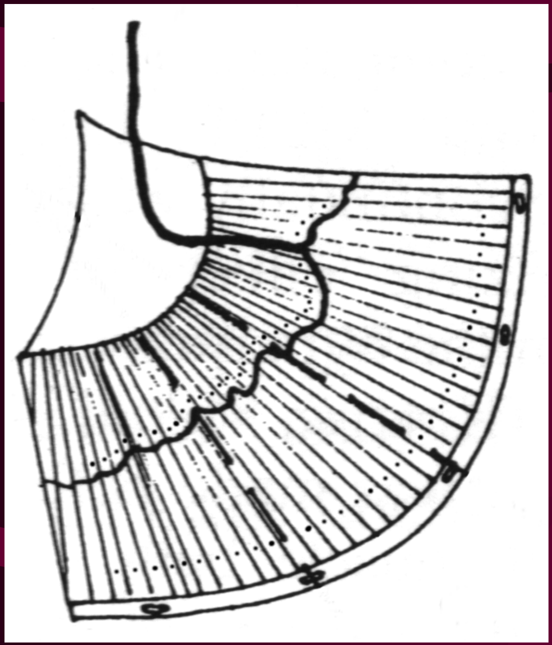
Секреция ацетилхолина из нервно-мышечного препарата



Transmitter leakage from nerve endings



B. Katz, R. Miledi Proc.R.Soc.Lond.B., 1977

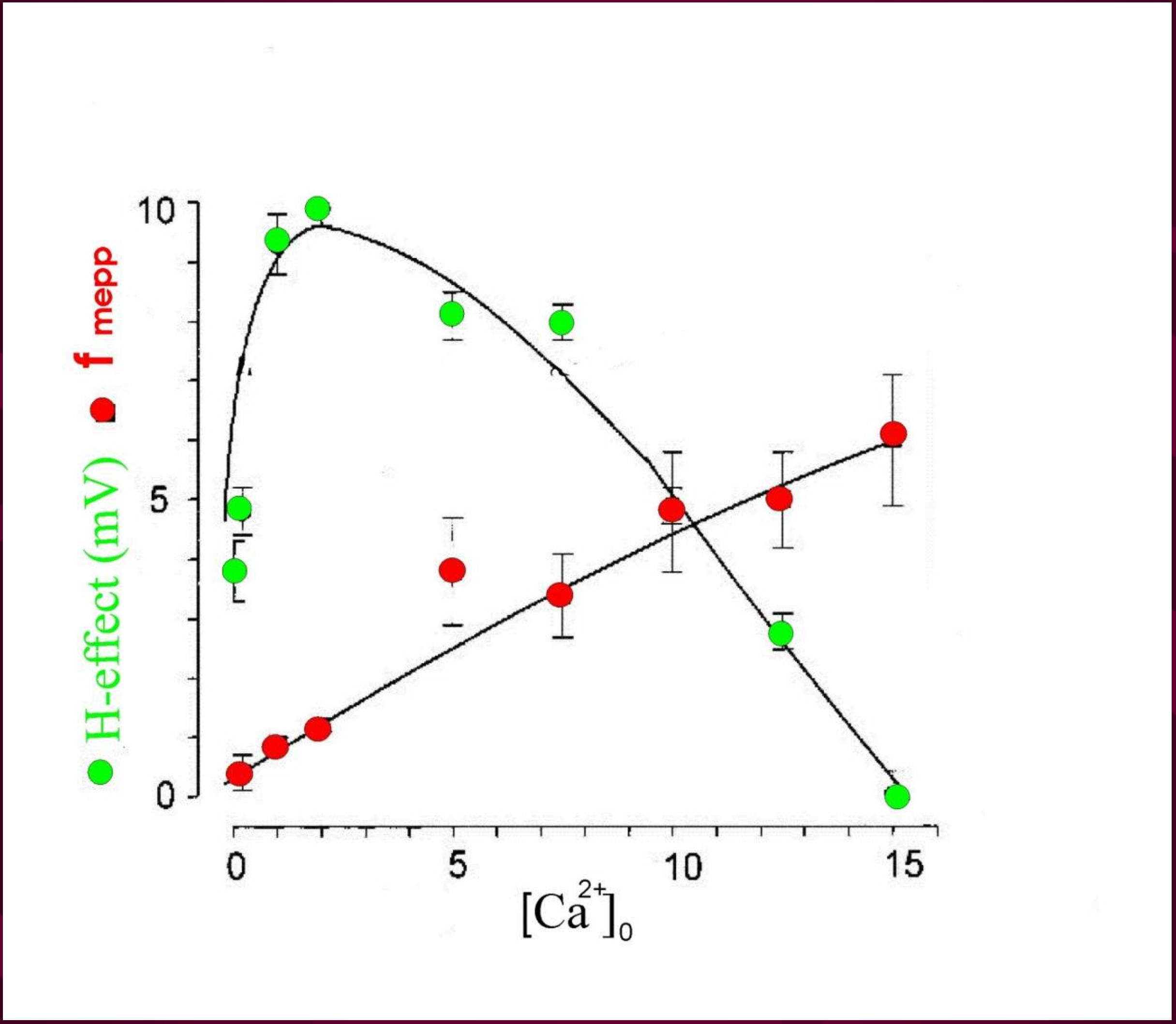


Resting membrane potential in synaptic and extrasynaptic regions in mouse diaphragm

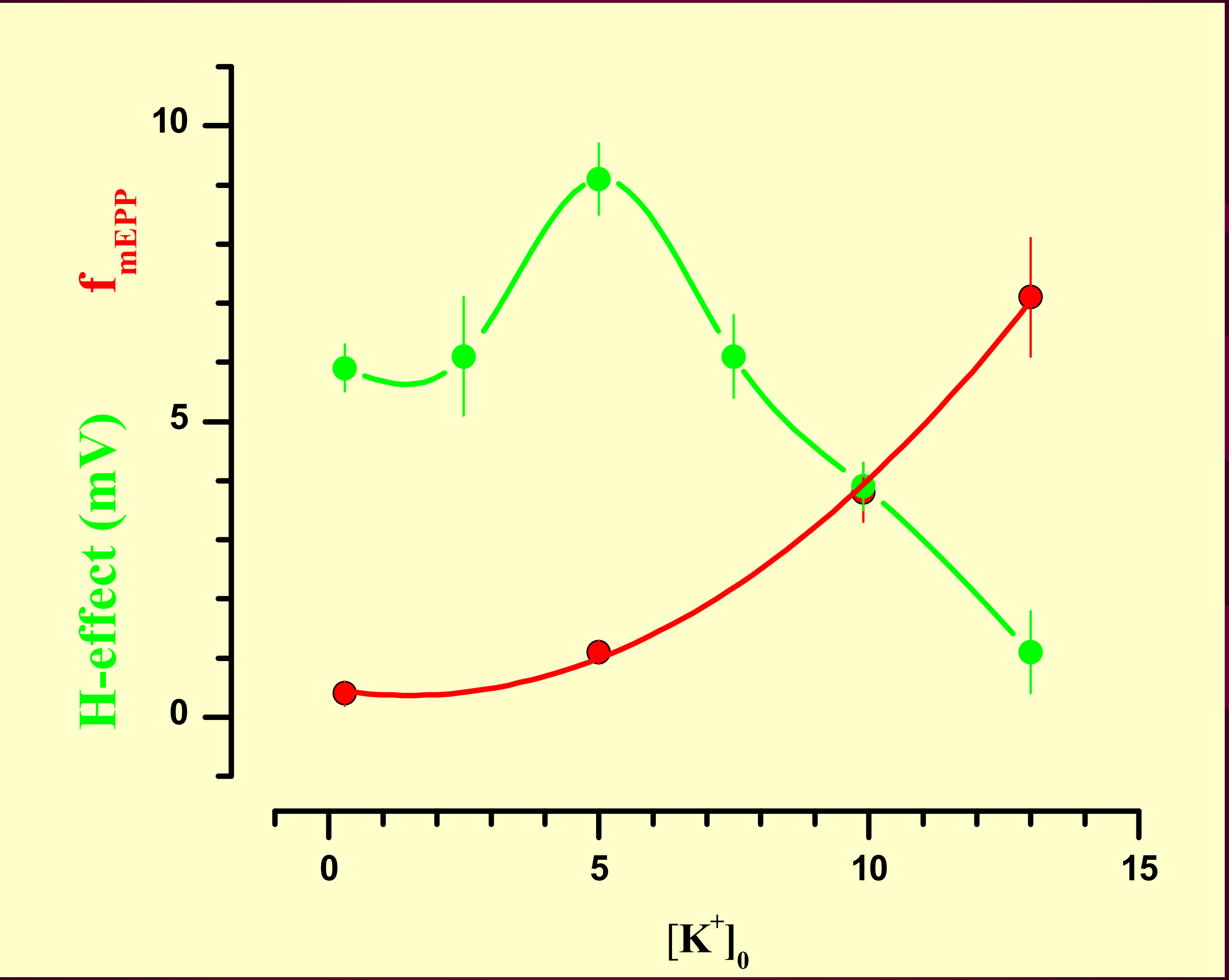
Acetylcholinesterase	Endplate		Extrasynaptic	
	Control	d-TK	Control	d-TK
Intact	−79.0±0.2	−79.1±0.2	−75.8±0.2	−75.6±0.2
Inhibited	−71.6±0.4	−77.7±0.3	−74.8±0.3	−74.2±0.3

H-effect = 6.1 mV*   H-effect = 0.6 mV

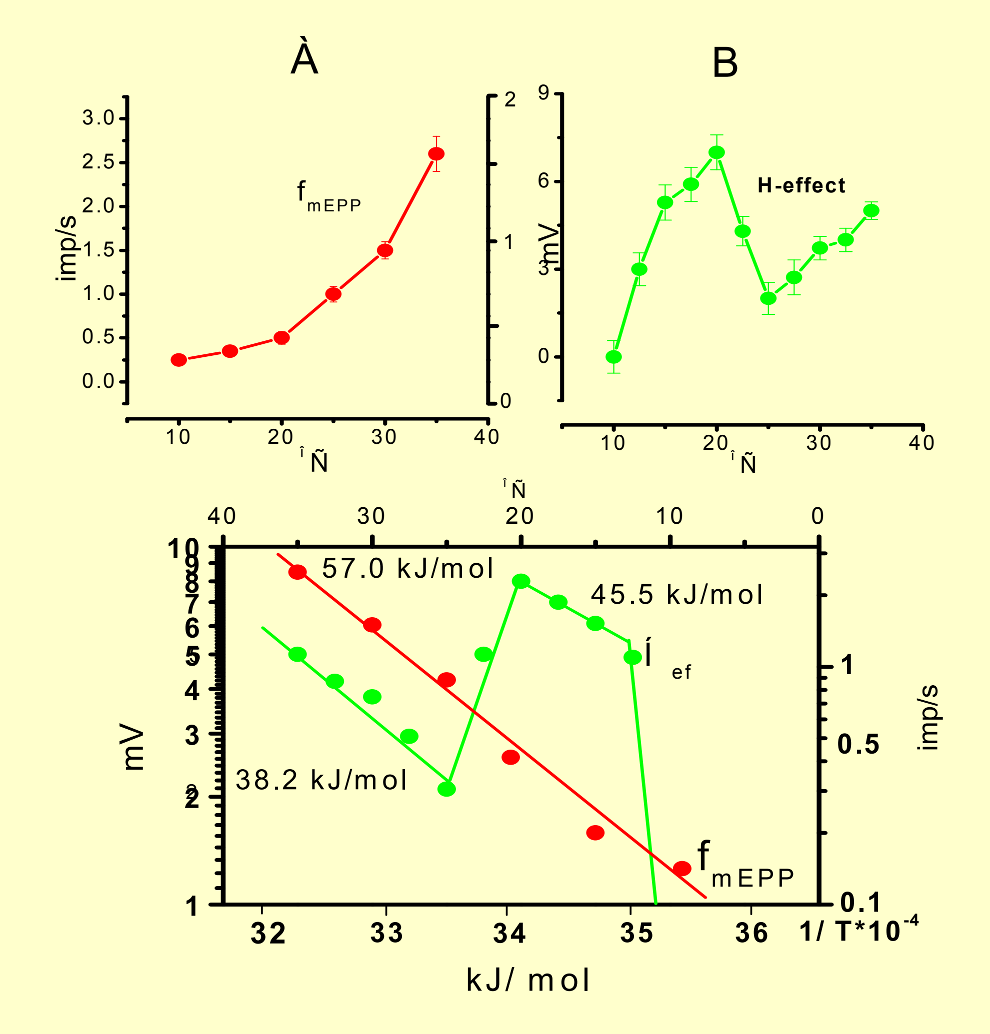
Intensity of spontaneous transmitter secretion at different $[Ca^{2+}]_0$



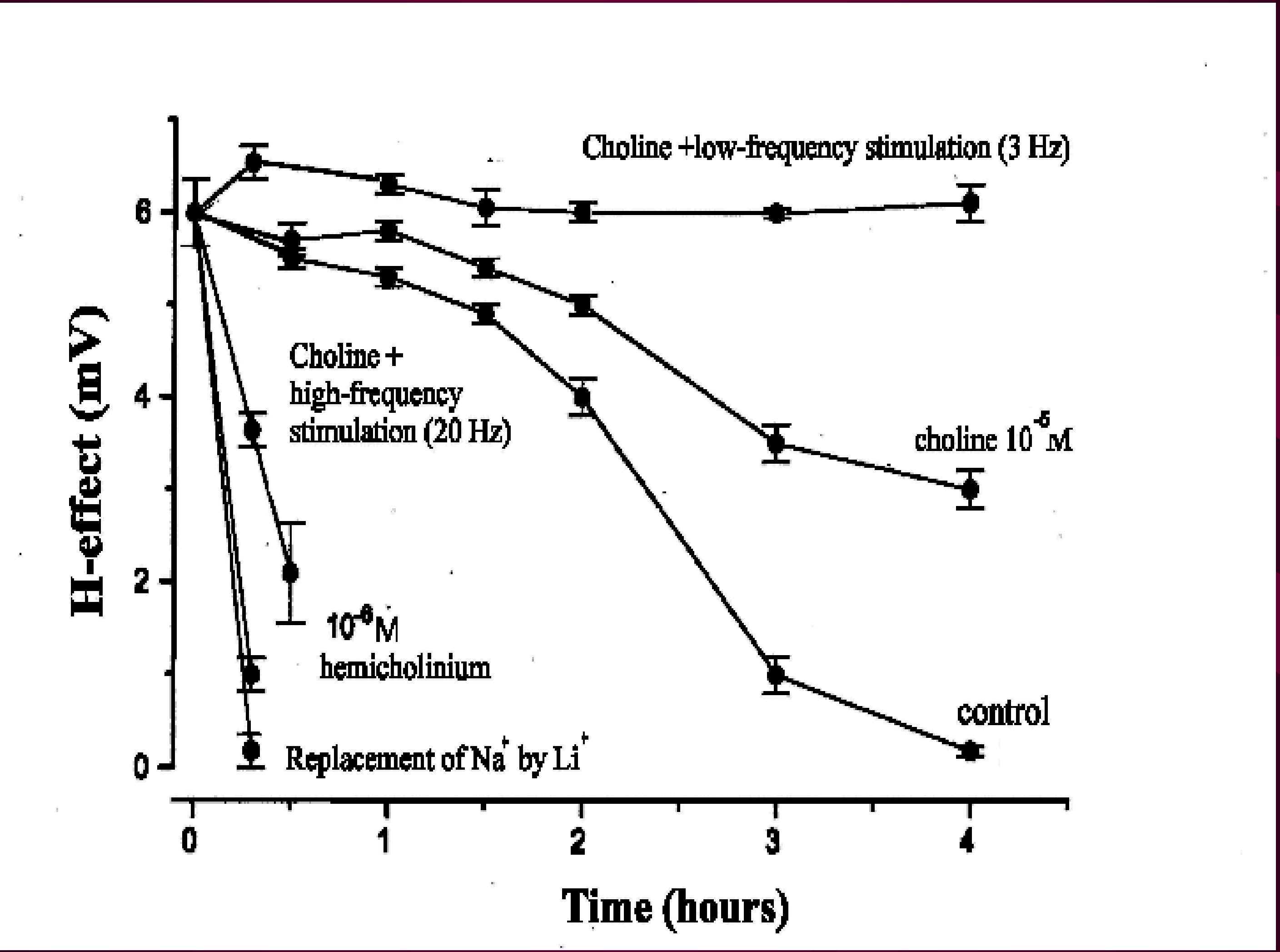
Intensity of spontaneous transmitter secretion at different $[K^+]_0$



The effects of temperature on the spontaneous quantal and non-quantal aceytilcholine release



Intensity of non-quantal ACh release at different efficacy of high-affinity choline uptake system

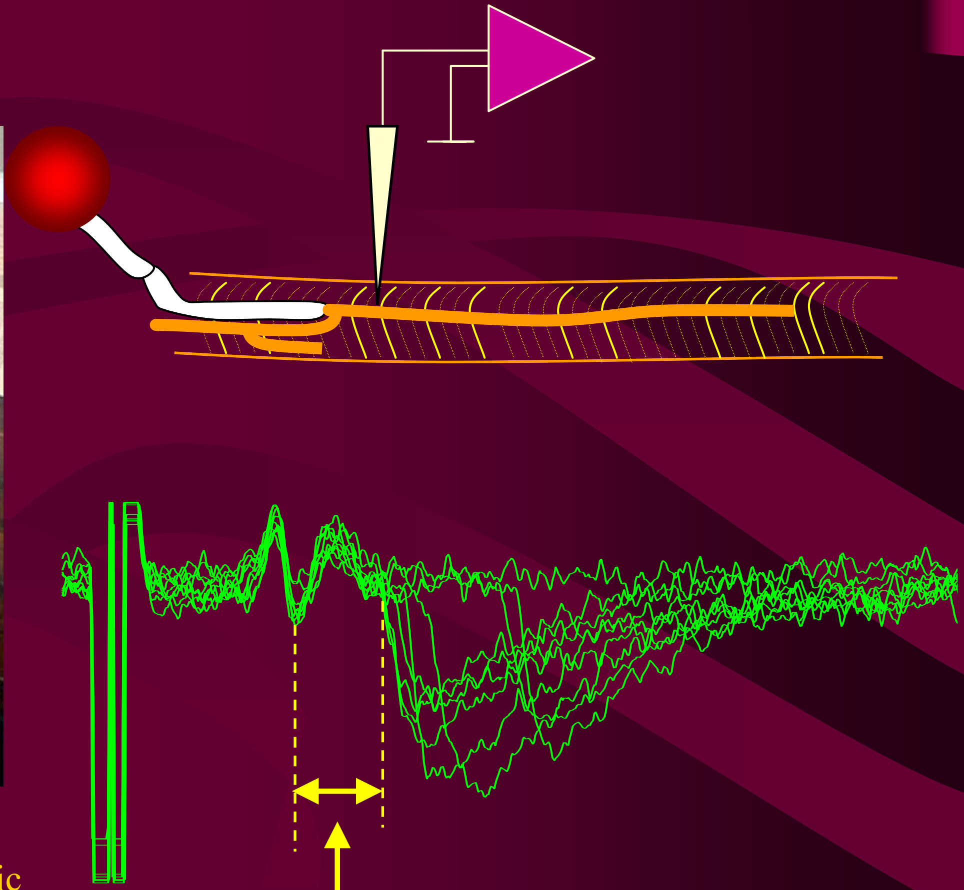


§ 3.

Потенциал действия, распространяясь по аксону, деполяризует моторное нервное окончание, что приводит к ***синхронному выбросу*** в синаптическую щель от нескольких десятков до нескольких сотен квантов медиатора.

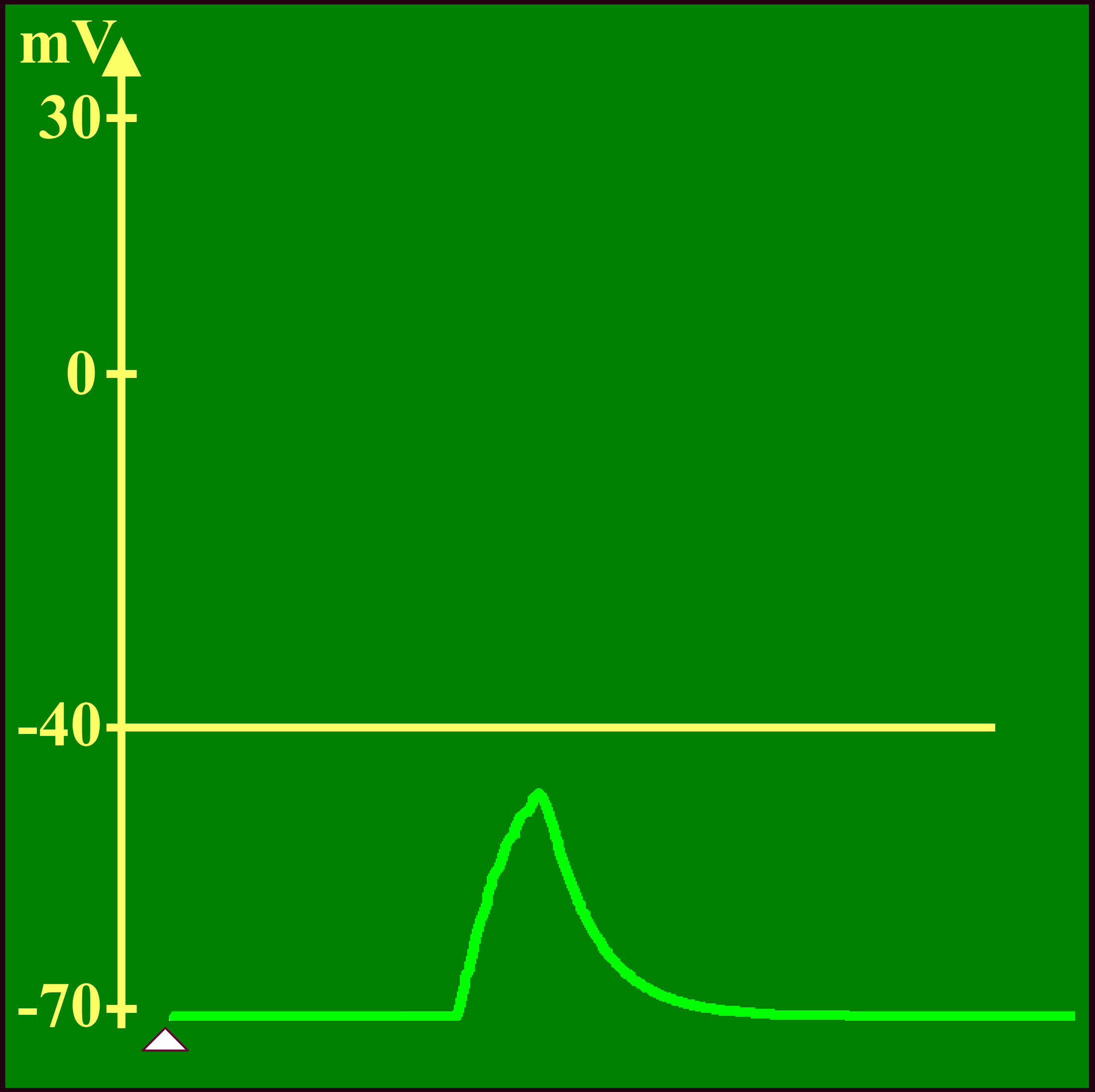
Demonstration of asynchronity of quantal release

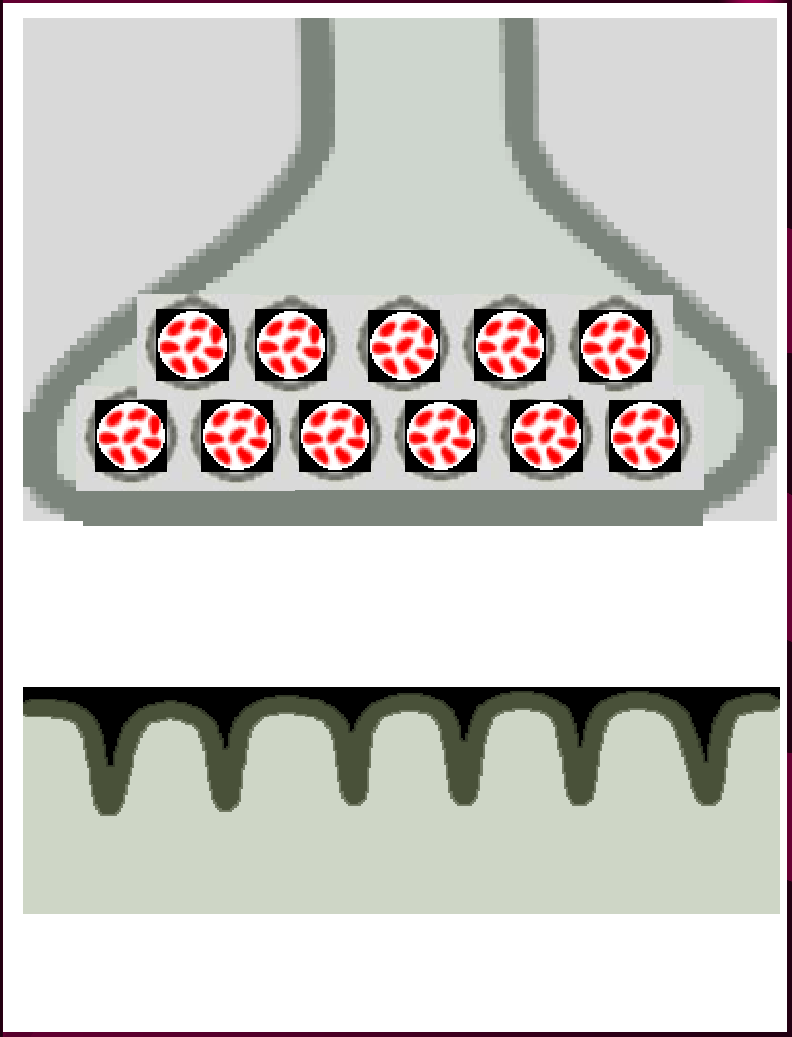
Katz B., Miledi R. (1965) The measurement of synaptic delay, and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction. Proc. R. Soc. B. 161: 483-495.

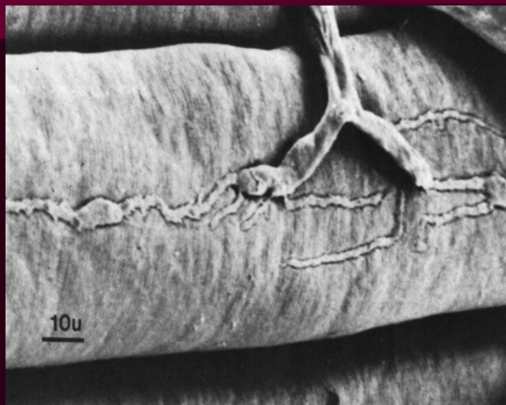


Synaptic delay

Synaptic transmission modulation by change of mediator secretion kinetics`

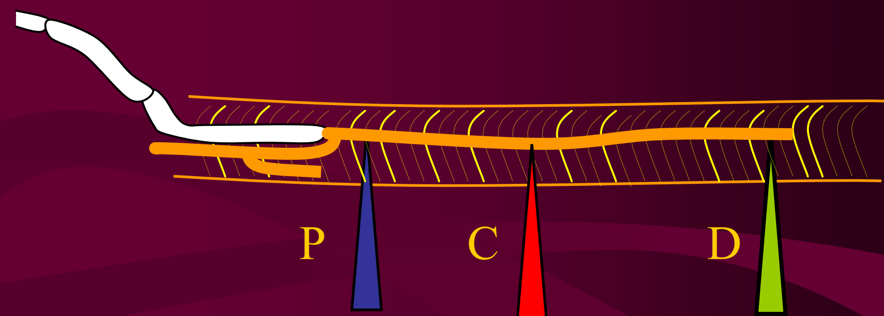


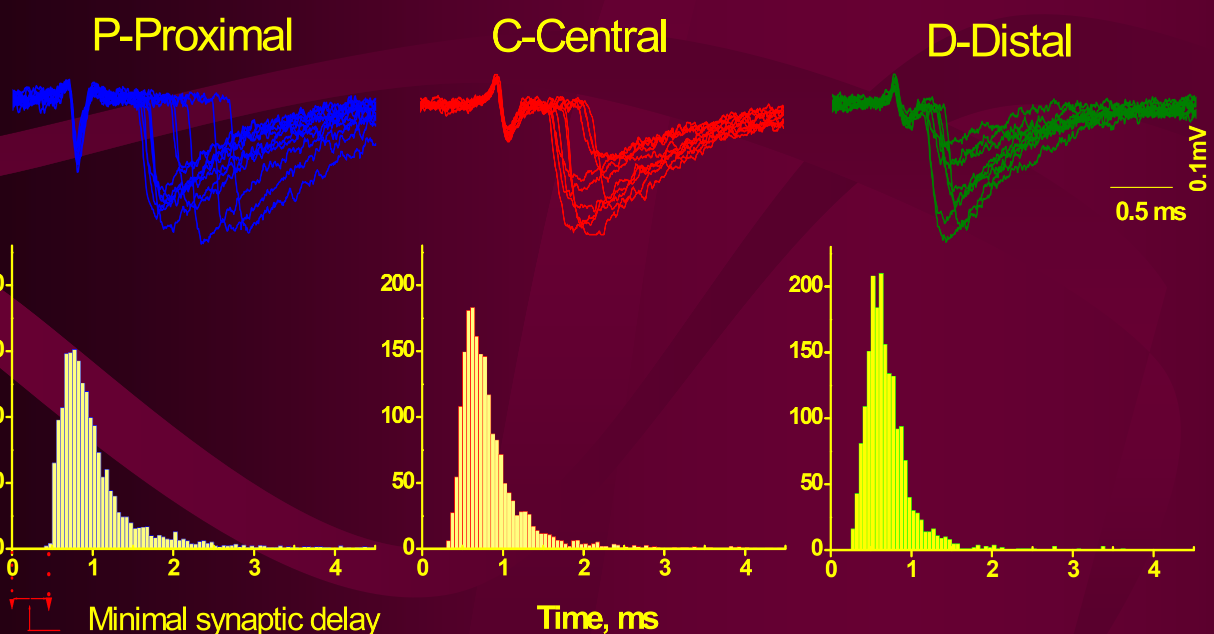


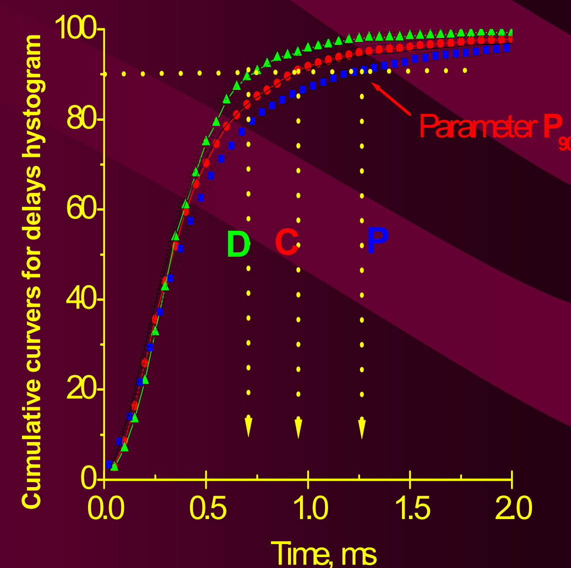


(Desaki, Uehara 1981)

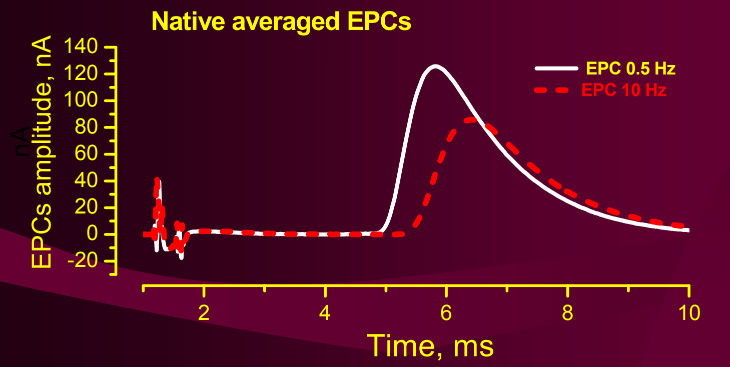
The scheme of experiment

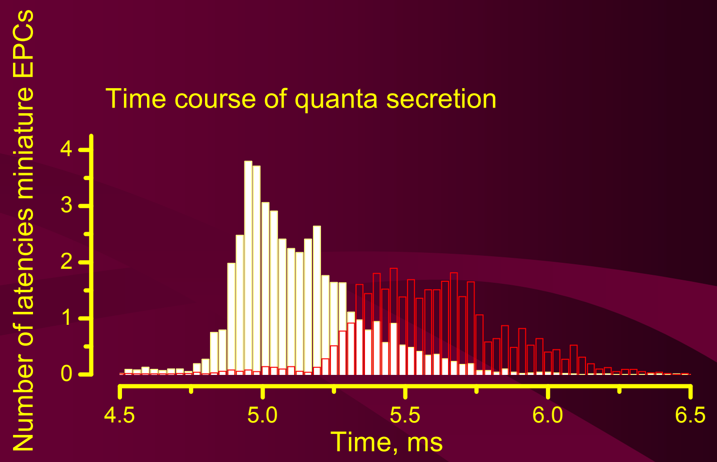


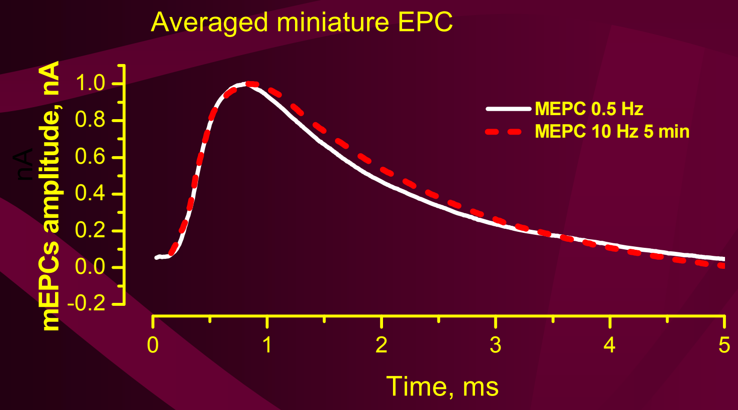


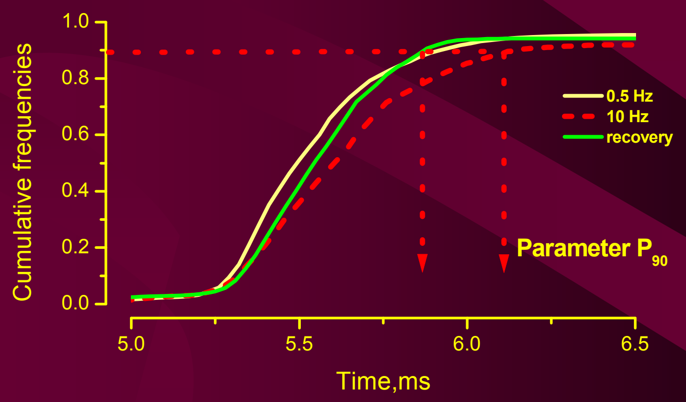


The rhythmic nerve stimulation under normal Ca^{2+} causes the increase of asynchrony of quanta release

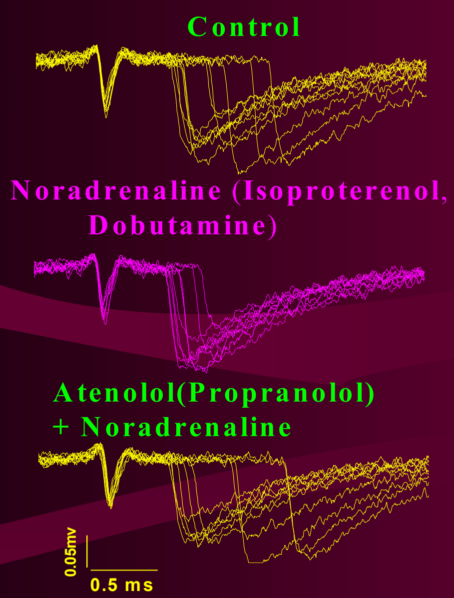


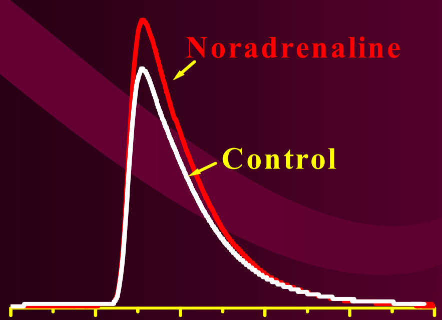


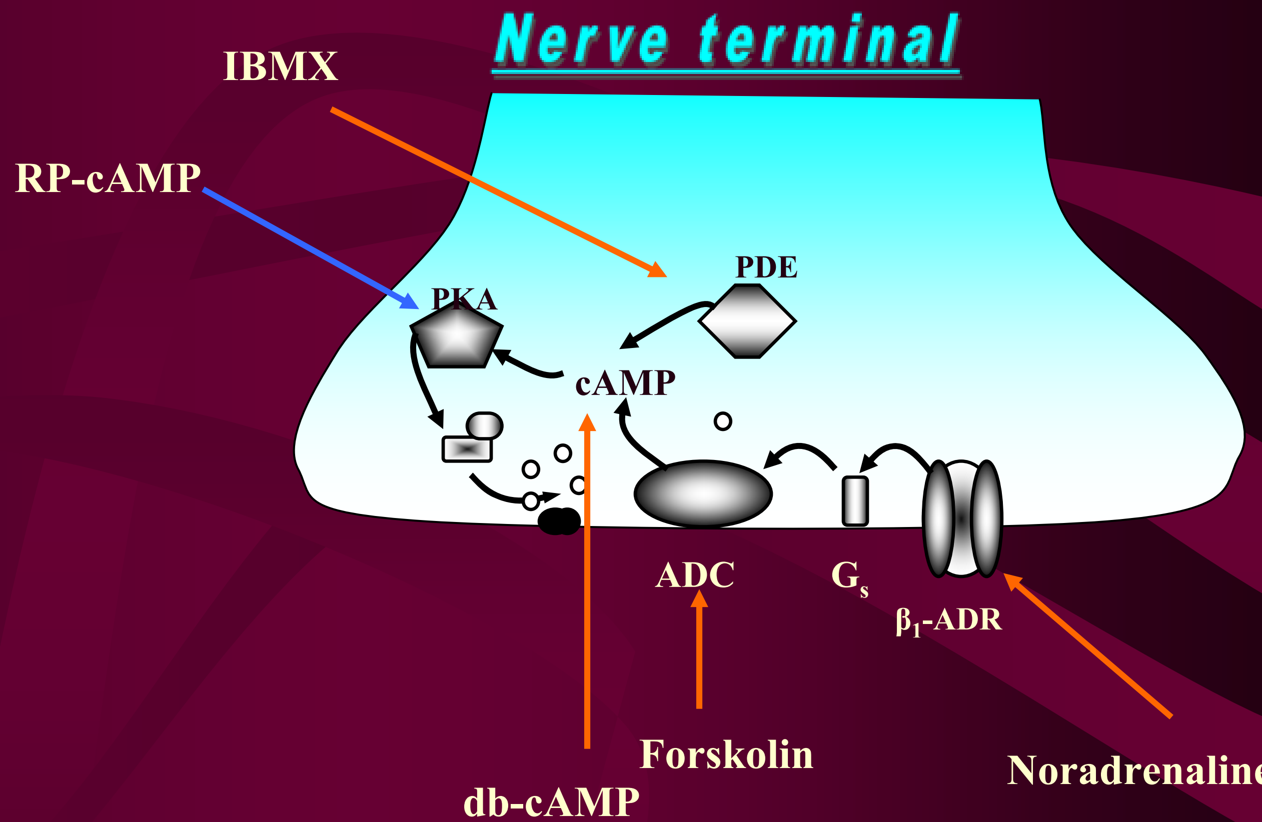




Noradrenaline, β_1–adrenomimetics and the increase of intracellular level of cAMP synchronize the release in the proximal regions where the secretion is originally the most dispersed

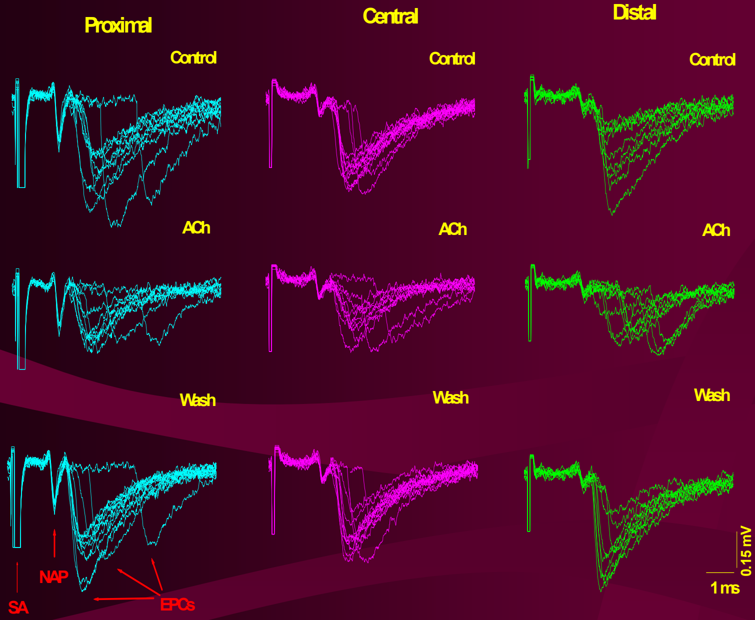


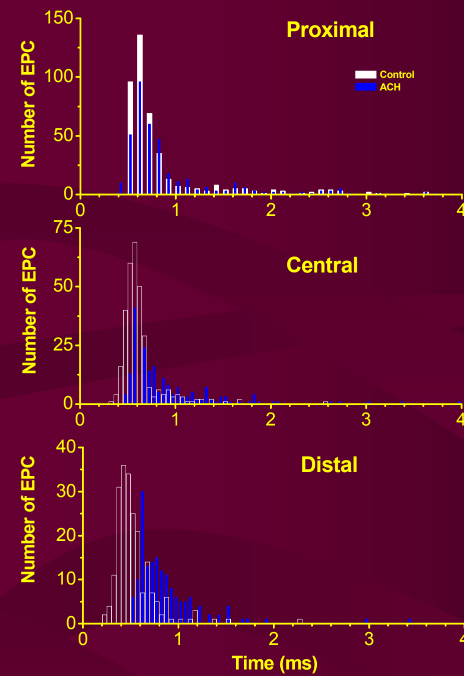


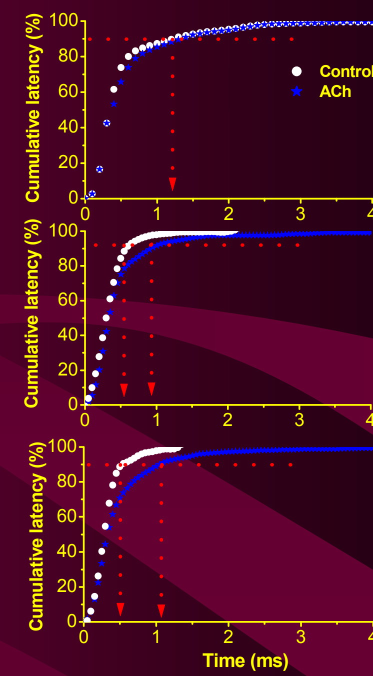


The synchronizing noradrenaline action is realized via cAMP-dependent phosphorylation and PKA activation. This synchronization of release leads to the increase of the size of postsynaptic response without changing the quantal content.

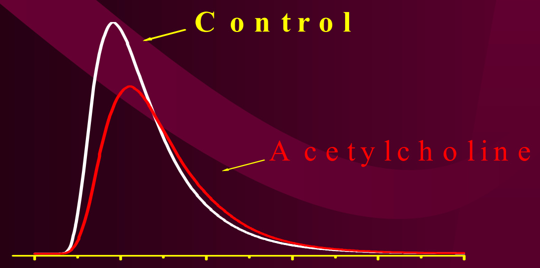
Acetylcholine, carbacholine and nicotine decrease the degree of release synchrony mainly in distal region of synapse







Acetylcholine, carbacholine or nicotine increased the numbers of EPCs with long release latencies mainly in the distal region of endplate, where the synchronization of transmitter release was the most pronounced .



The reconstruction of integral EPC under normalized quantal content has shown that the pronounced desynchronization of the quantal release under ACH, CCH and nicotine resulted in the decrease of the multiquantal EPC amplitude.

M- m

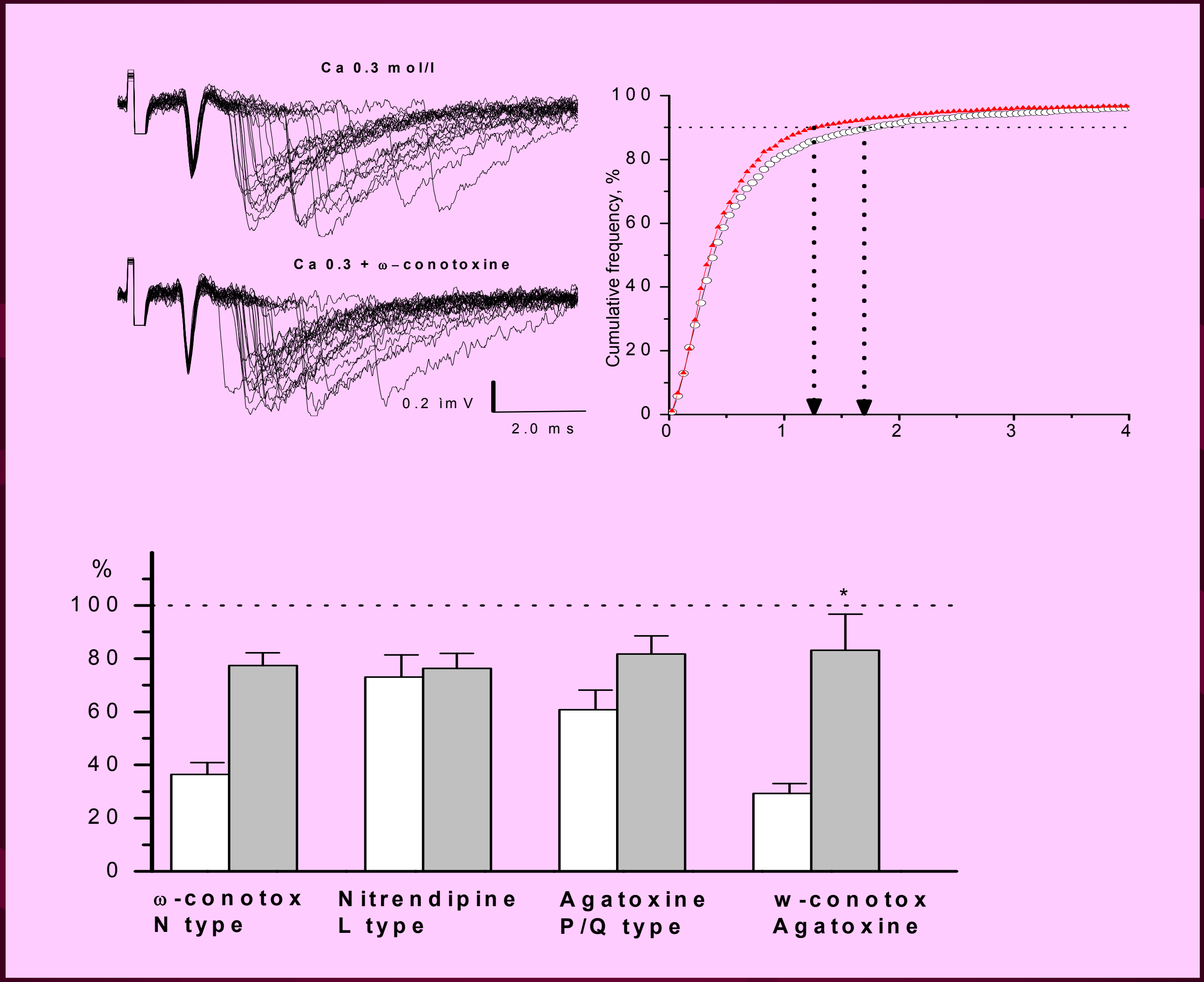
N- m , tc

§ 4.

Освобождение квантов ацетилхолина из двигательных нервных окончаний лягушки обусловлено активацией потенциал-чувствительных Ca^{2+} каналов

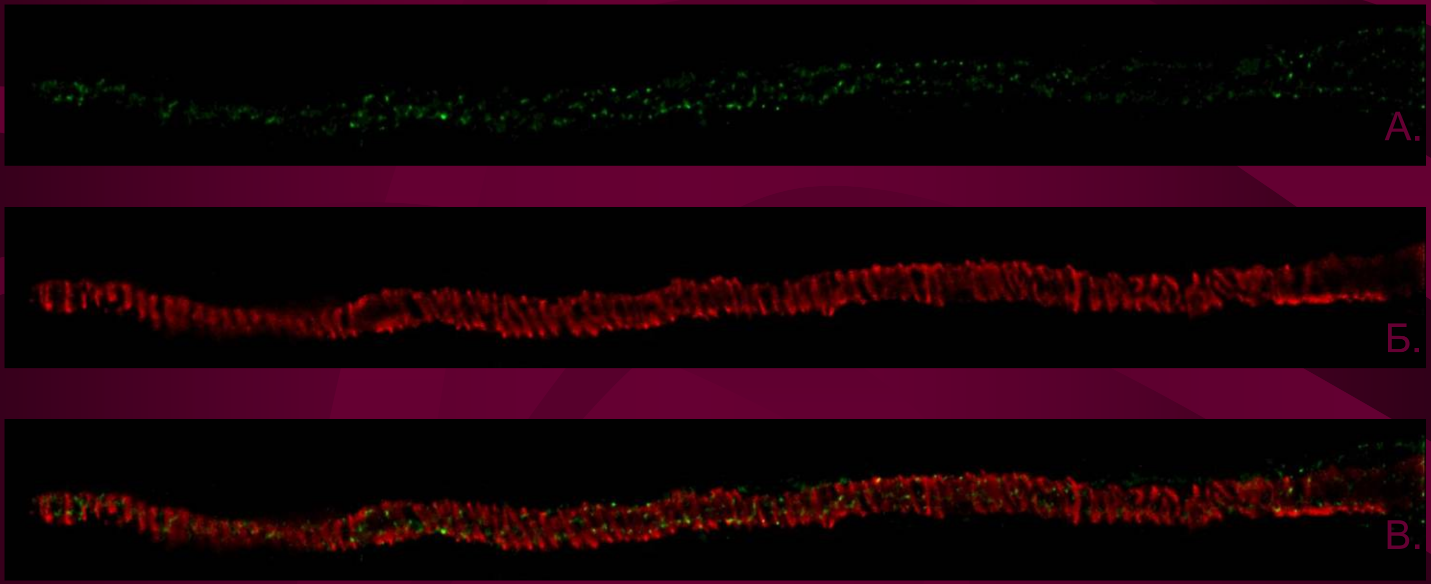
N-типа.

Эффекты блокады Ca^{2+} каналов разных типов в нервно-мышечном соединении лягушки



Флуоресцентное иммуноцитохимическое окрашивание кожно-грудинной мышцы лягушки. А – иммунопозитивная реакция, антитела к α1А-субъединице P/Q-типа Ca^{2+}-каналов (518 нм). Б – связывание постсинаптическими ацетилхолиновыми рецепторами TRITC-α-бунгаротоксина (544 нм).

В – объединение изображений А и Б.



§ 5.

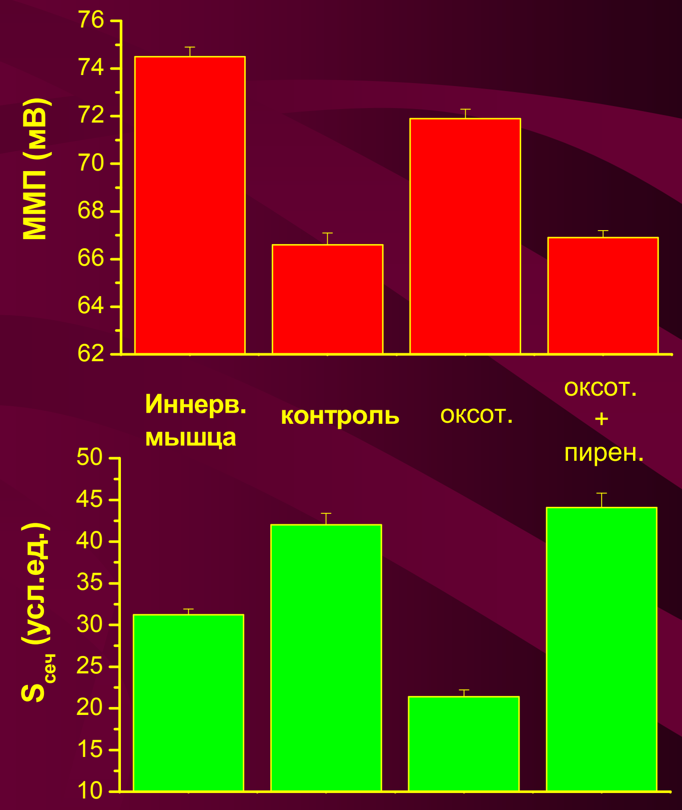
На мембране мышечного волокна имеются ацетилхолиновые рецепторы никотинового типа, которые после активации ацетилхолином генерируют возбуждающий постсинаптический потенциал (МПКП или ПКП). ***Мускариновые холинорецепторы на мембране мышечного волокна отсутствуют*****.**

Функциональные мускариновые рецепторы на мембране скелетных мышечных волокон

Reyes R, Jaimovich E. Functional muscarinic receptors in cultured skeletal muscle. Arch Biochem Biophys. 1996 Jul 1;331(1):41-7.

Liu TP, Yu PC, Liu IM, Tzeng TF, Cheng JT. Activation of muscarinic M1 receptors by acetylcholine to increase glucose uptake into cultured C2C12 cells. Auton Neurosci. 2002 Mar 18;96(2):113-8.

Furlan I, Godinho RO. Developing skeletal muscle cells express functional muscarinic acetylcholine receptors coupled to different intracellular signaling systems. Br J Pharmacol. 2005 Oct;146(3):389-96.

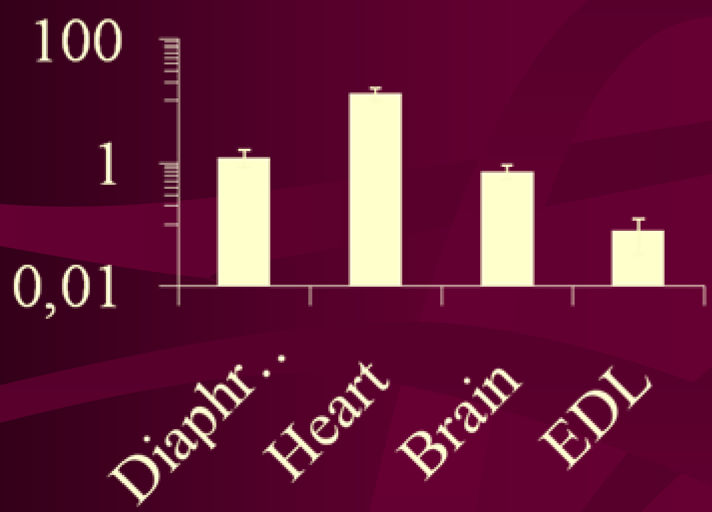


§ 6.

Ацетилхолин, выделившийся в синаптическую щель и активировавший постсинаптическую мембрану, быстро разрушается до холина и ацетата ацетилхолинэстеразой. ***Бутирилхолинэстераза в синаптической передаче возбуждения с нерва на мышцу не участвует.***

Экспрессия и активность Бутирилхолинэстеразы в разных тканях

БХЭ уровень mRNA



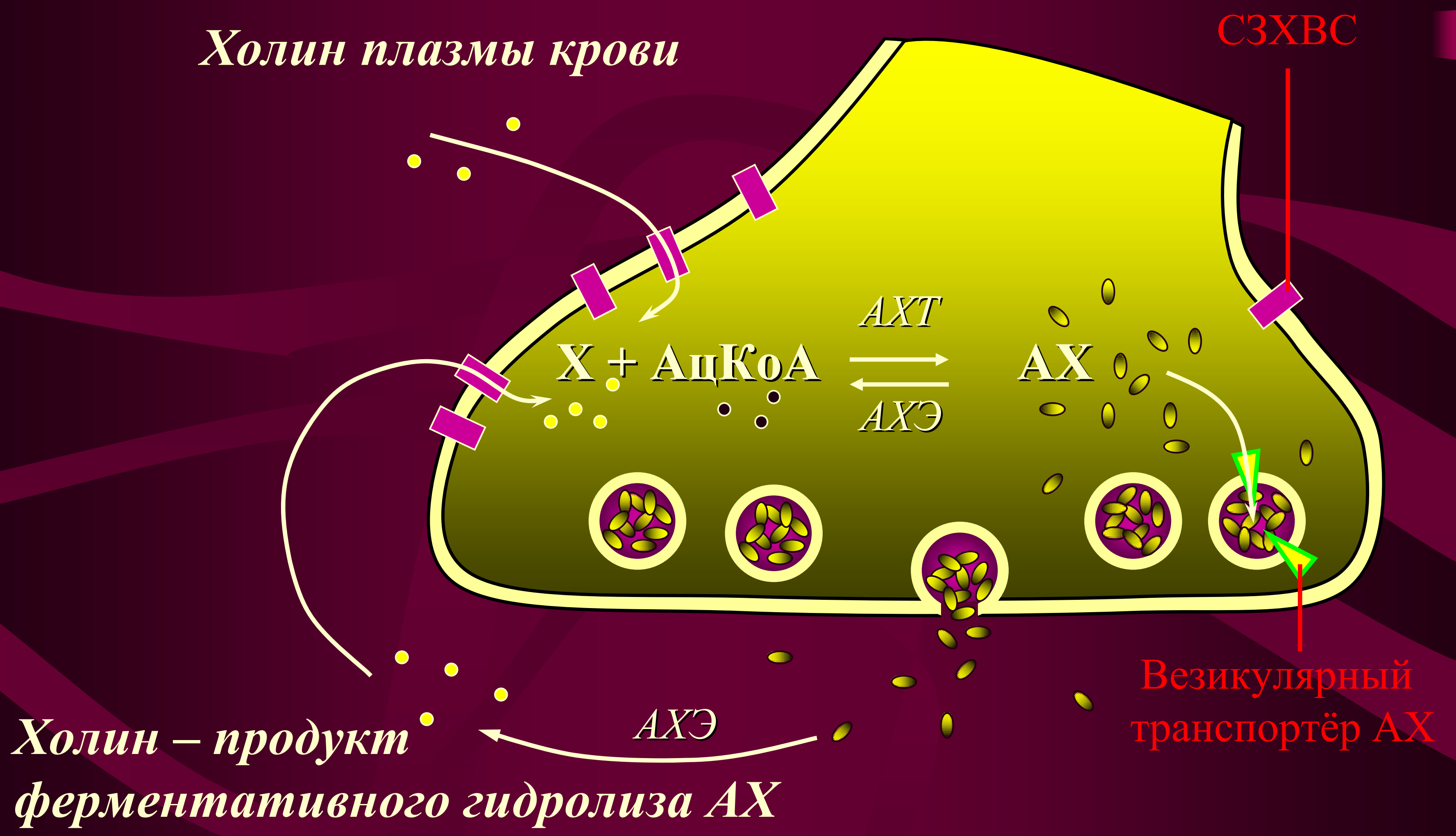
Активность БХЭ

	AChE (U/g)	BuChE (U/g)
EDL	0,259±0,005	0,07±0,006
	AChE/ BuChE =3,7	
Diaphragma	0,166±0,007	0,155±0,002
	AChE/ BuChE=1	

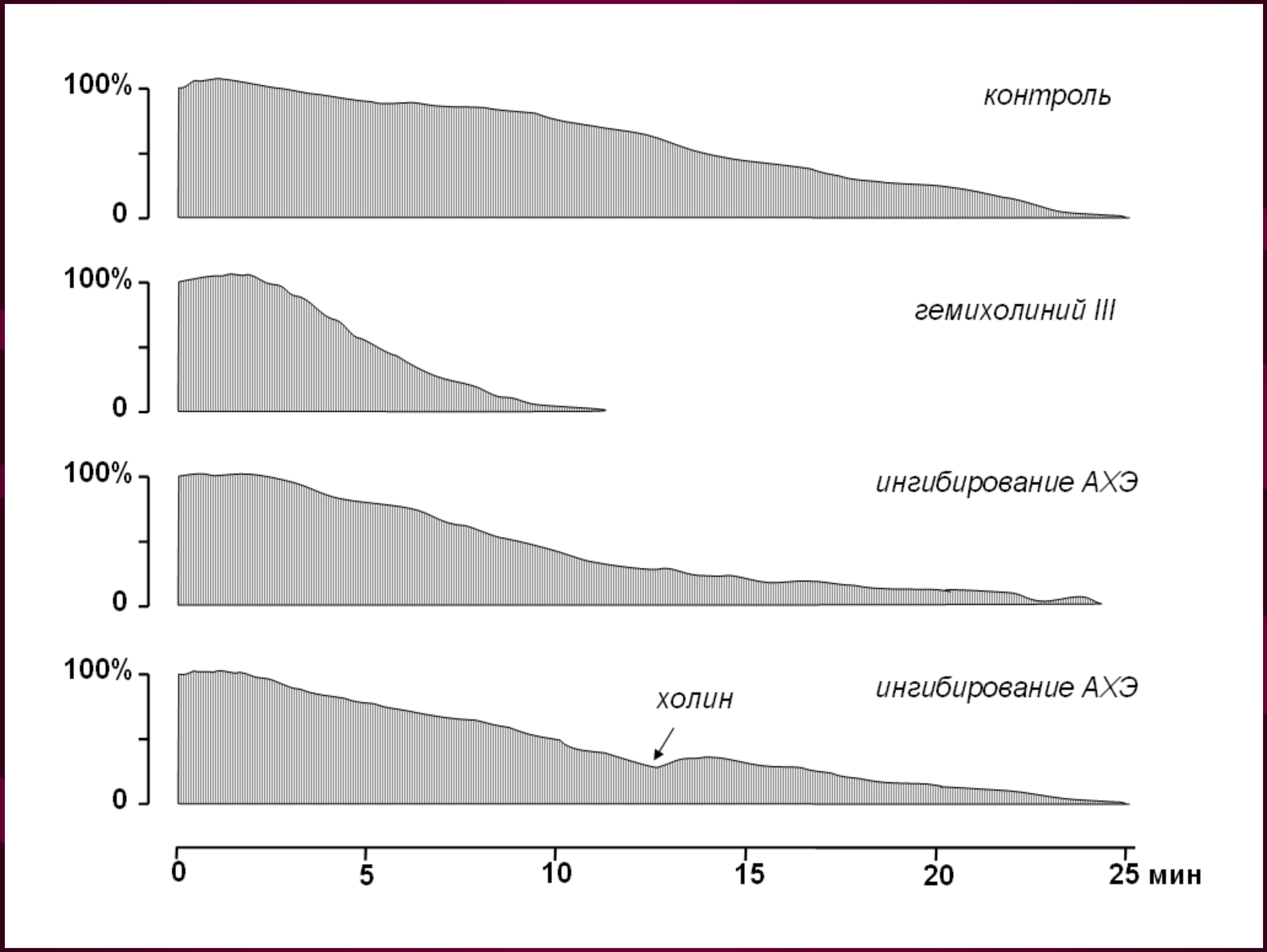
§ 7.

Образовавшийся в ходе гидролиза медиатора холин захватывается специфическим переносчиком (СЗХВС), транспортируется в двигательное нервное окончание и эффективно вовлекается в процесс ресинтеза медиатора. ***Другой источник холина – холин плазмы крови.***

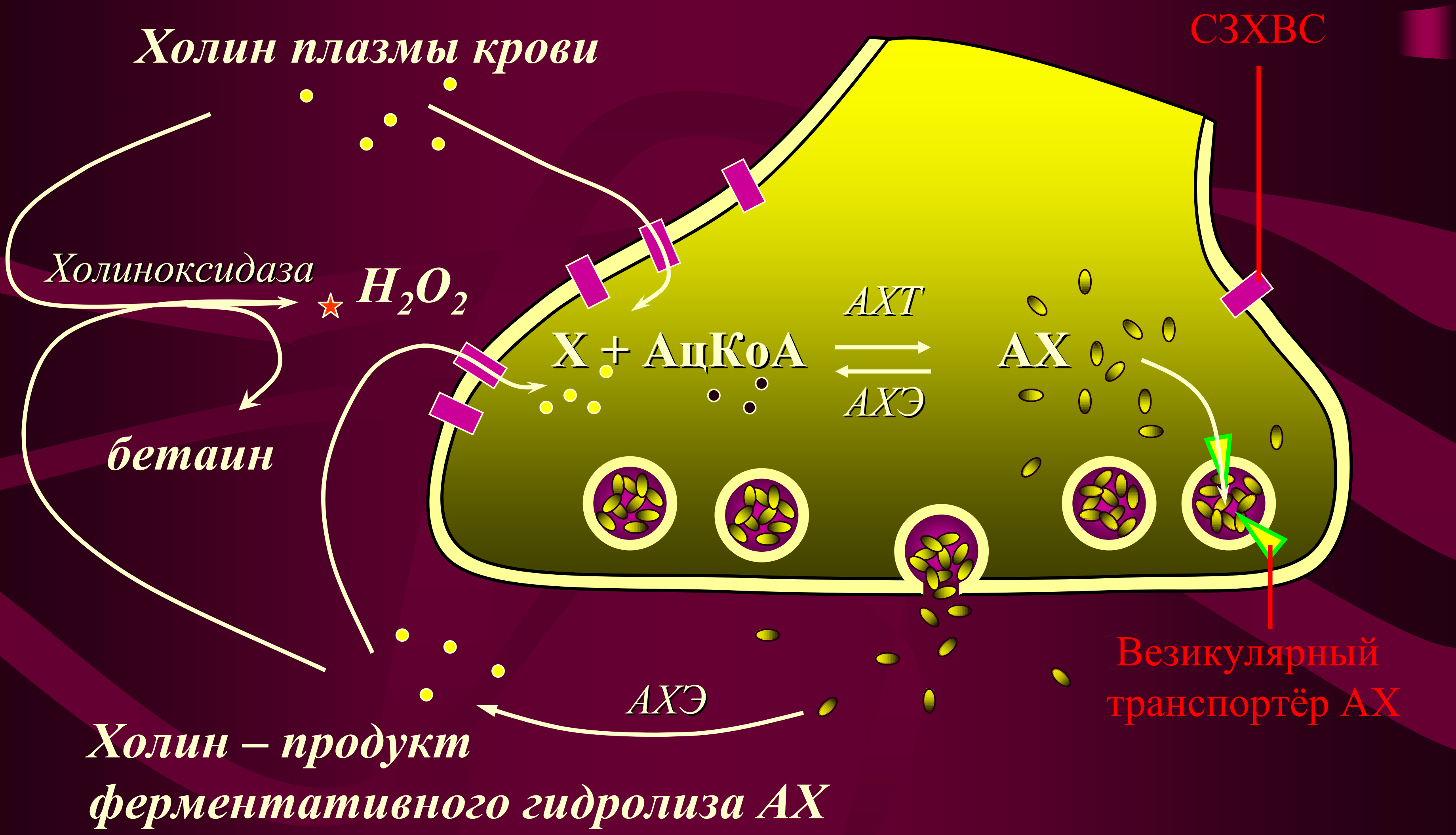
Синтез ацетилхолина в двигательном нервном окончании



Динамика амплитуд последовательных ПКП при стимуляции нерва (10 Гц) и изменением условий кругооборота холина



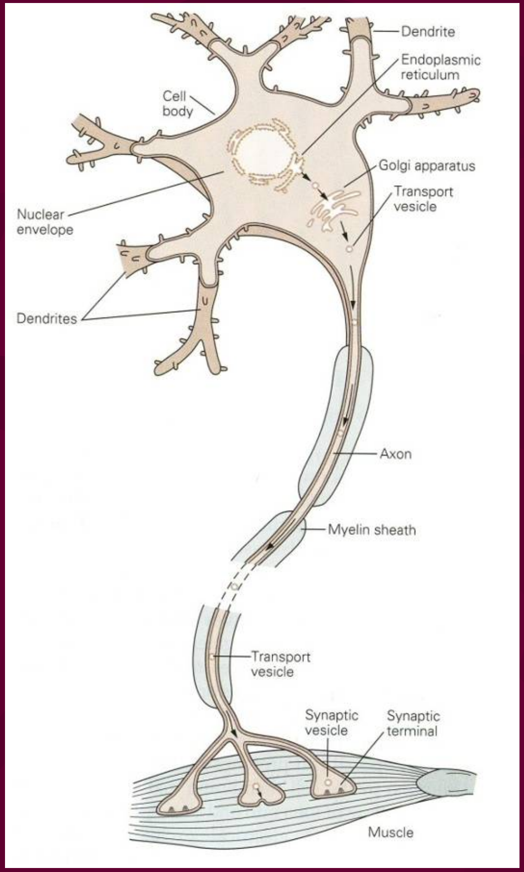
Синтез ацетилхолина в двигательном нервном окончании



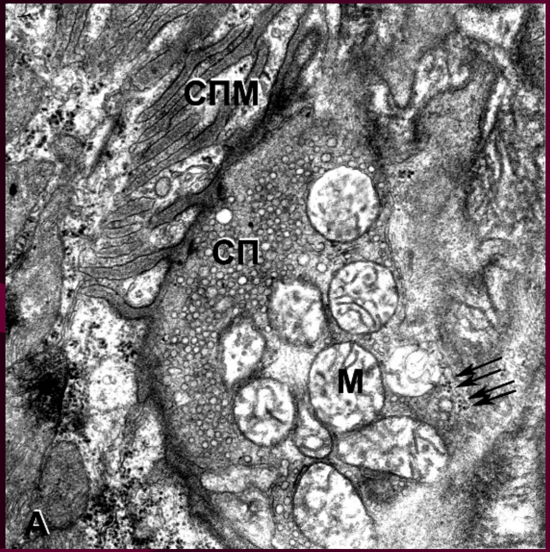
§ 8.

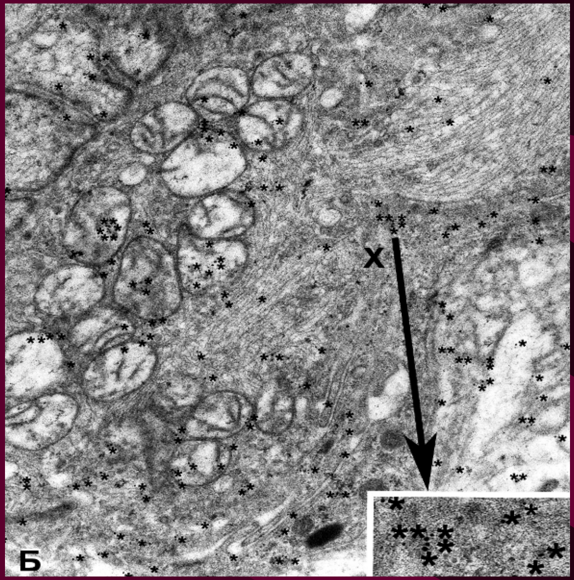
Нормальное функционирование мотонейрона, связанное с проведением потенциала действия по аксону и осуществлением процесса экзоцитоза медиатора, требует большого количества специализированных белковых молекул (ионные каналы, рецепторы, белки экзоцитоза). ***Синтез белка осуществляется в перикарионе мотонейрона.***

Синтез белка осуществляется в перикарионе мотонейрона



Обнаружение рибосом в двигательном нервном окончании крысы





В цитоплазме нервных окончаний обнаруживаются отдельные рибосомы и полисомы

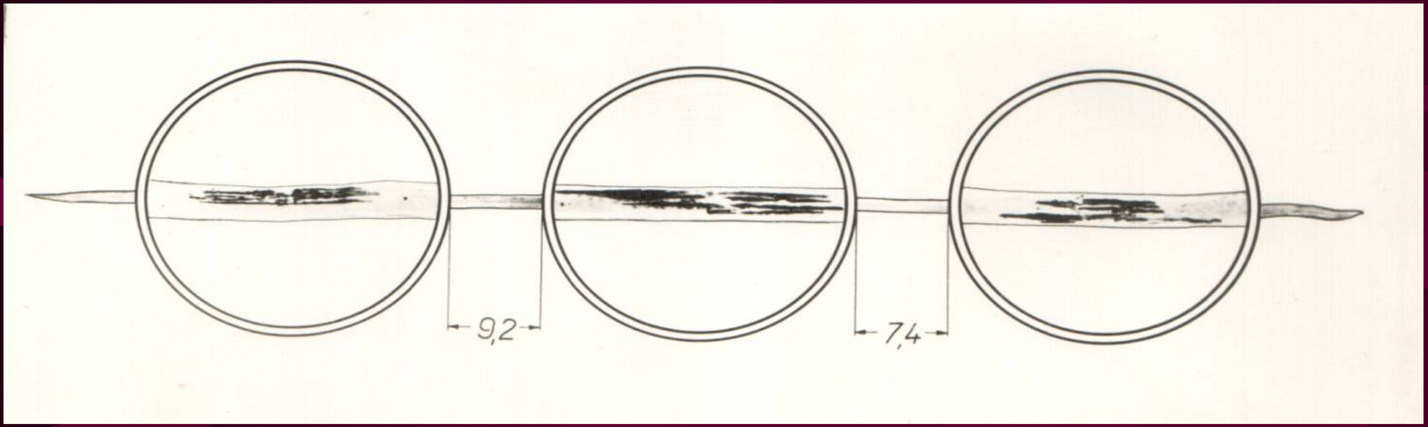
Иммуноцитохимическая реакция после применения антитела к рибосомному белку L26. Звездочками указана метка, обнаруженная после проведения окрашивания.

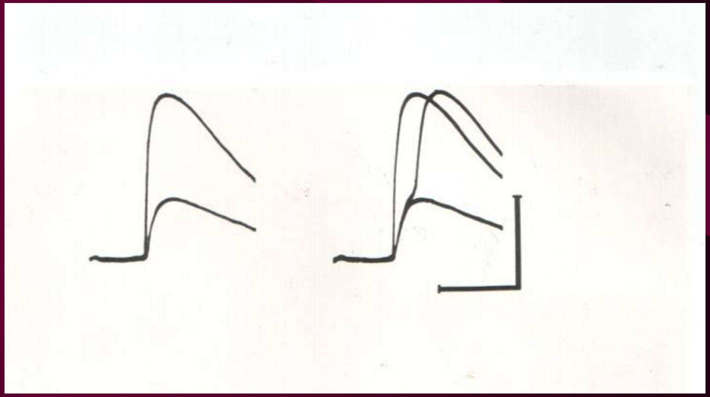
Фото Сальникова В.В.
Лаборатория микроскопии КИББ КазНЦ РАН

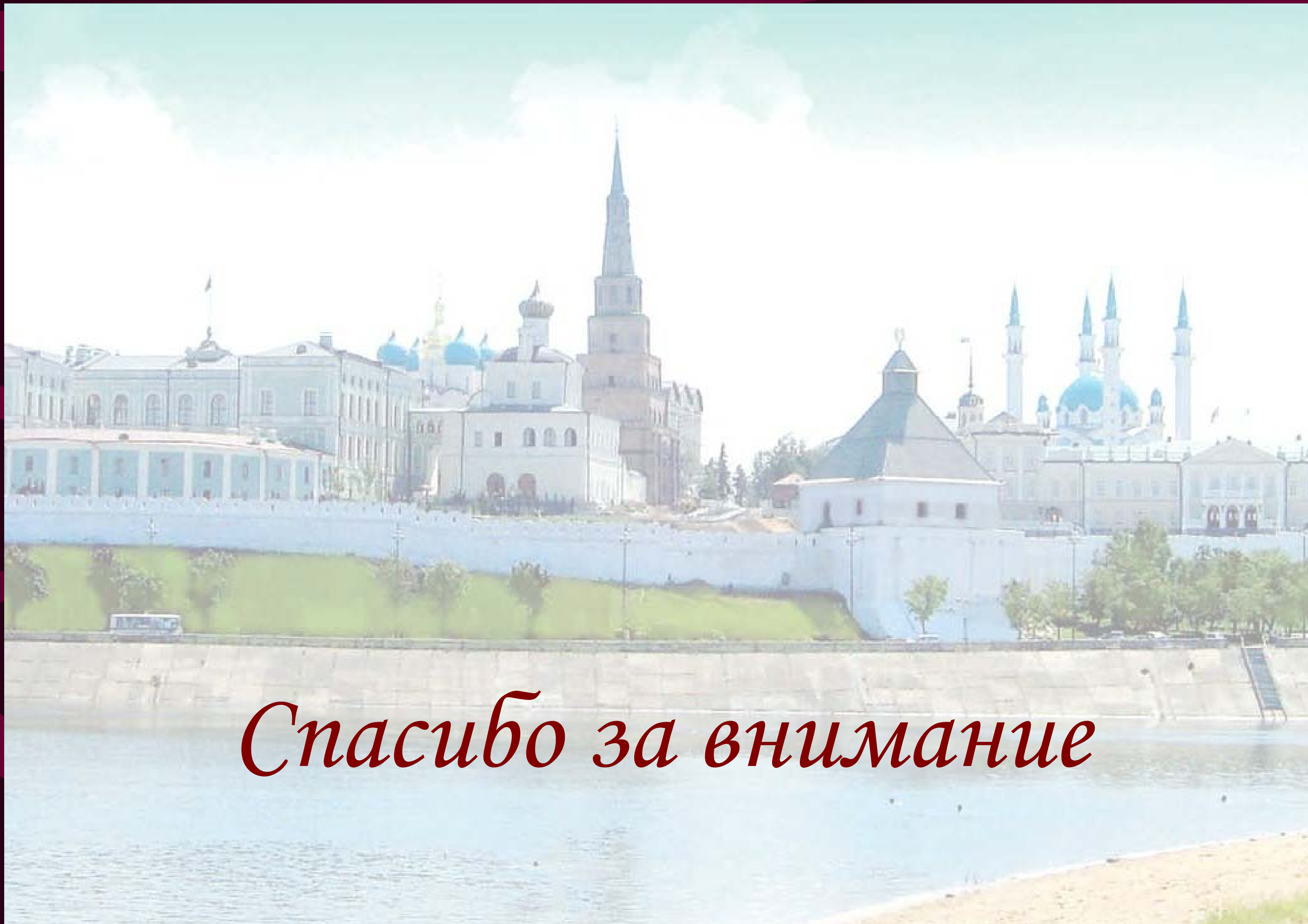
§ 9.

Скелетные мышечные волокна фазного типа имеют _моносинаптический характер иннервации_.

Полисинаптическая иннервация фазных мышечных волокон как механизм обеспечения надежности передачи возбуждения







Спасибо за внимание