

1. Введение

Нервная система человека устроена крайне сложно. Она состоит из огромного количества нервных клеток - нейронов, которые соединены многочисленными связями. Формы нейронов чрезвычайно многообразны, но основные части неизменны у всех типов нейронов. Нейрон состоит из сомы-тела клетки и многочисленных разветвленных отростков. У каждого нейрона есть два типа отростков: аксон, по которому возбуждение передается от нейрона к другому нейрону, и многочисленные дендриты, на которых заканчиваются синапсами. Основным свойством нейрона является способность возбуждаться и передавать это возбуждение нейронам и другим клеткам.

2. Устройство синапса

Структура, через которую одна нервная клетка передает информацию другой, называется синапс. Синапс - место где аксон одной клетки подходит к дендриту другой. Они не плотно прилегают к другу. Между клетками в этом месте существует так называемая пресинаптическая щель. Её ширина слишком велика для прохождения токов. Вместо этого из клетки в щель выбрасывается специальное химическое вещество - медиатор. Медиатор диффундирует через пресинаптическую щель и реагирует со специальными молекулами белка – рецепторами, которые находятся на мембране другой клетки. Активация рецепторов клетки приводит к появлению локального градуального потенциала который, в последствии, генерирует потенциал действия. От количества медиатора выброшенного в пресинаптическую щель зависит величина локального потенциала. Основные характеристики передачи зависят от кол-ва медиатора .

Электрические сигналы меняют стабильный электрический потенциал клеточной мембраны, называемый мембранным потенциалом покоя. В покое, в зависимости от типа нейрона, мембранный потенциал имеет величину от -30 мВ до -100 мВ.

3. Электрические сигналы

Электрические сигналы могут быть двух типов: локальные градуальные потенциалы и потенциалы действия. Основное различие состоит в том, что градуальные потенциалы возникают локально, как ответ

на внешний стимул, либо генерируются в синапсах, радиус их распространения не велик и определяется пассивными характеристиками нервных клеток, в то время, как потенциалы действия свободно могут распространяться на большие расстояния. Потенциалы действия фиксированы по амплитуде и их форма строго определена. Потенциалы действия вызываются локальными градуальными потенциалами. Потенциалы действия возникают только в случае превышения определённого уровня мембранного потенциала, причём их форма не зависит не от высоты не от длительности предшествующего нервного импульса. Все фазы должны быть полностью закончены до возникновения следующего потенциала действия. После каждого потенциала действия существует рефрактерный период, в течение которого потенциал действия не может возникнуть. Интенсивность стимула кодируется частотой потенциала действия. Так же было выяснено, что более сильный стимул активирует большее количество чувствительных волокон.

Все изменения мембранного потенциала вызваны движением ионов через клеточную мембрану. Например, направленное внутрь клетки движение положительно заряженных ионов натрия снижает общий отрицательный заряд мембраны или, другими словами, вызывает деполяризацию. Наоборот, результатом движения положительно заряженных ионов калия из клетки является рост общего отрицательного заряда, то есть гиперполяризация. Гиперполяризация может быть обусловлена, также, движением внутрь клетки отрицательно заряженных ионов хлора.

4. Пассивный транспорт ионов

Главным путем для быстрого перемещения ионов внутрь клетки и из нее являются ионные каналы. Ионные каналы представляют собой встроенные в мембрану молекулы белка, которые образуют поры, проницаемые для ионов. Ионные токи регулируются через открытие и закрытие этих ионных каналов. Основные ионы, участвующие в генерации электрических сигналов, такие как калий, натрий, кальций или хлор, движутся через ионные каналы пассивно благодаря градиенту концентраций и электрическому потенциалу мембраны.

Мембранные каналы отличаются по своей избирательности: некоторые проницаемы для катионов, другие для анионов. Некоторые катионные

каналы являются селективными по отношению только к одному виду иона. Например, некоторые каналы проницаемы исключительно для ионов натрия, другие для ионов калия, прочие для ионов кальция. Анионные каналы сравнительно не избирательны для малых анионов, но они пропускают в основном ионы хлора, так как хлор является самым распространенным анионом внеклеточной и внутриклеточной жидкостей.

Ионные каналы совершают переходы между открытым и закрытым состоянием и имеют, как правило, характерное время открытого состояния. Их вклад в ионный ток через клеточную мембрану определяется относительным количеством времени, которое они находятся в открытом состоянии. Вообще говоря время открытого состояния варьирует случайным образом, но каждый канал имеет характерное среднее время открытого состояния, и все вариации происходят вокруг этого среднего показателя.

Когда каналы активированы, вероятность их открытия возрастает. Деактивация снижает частоту открытия. Активация или деактивация канала означает возрастание или снижение вероятности открытия канала, но не увеличение или уменьшение времени открытого состояния канала.

Помимо активации и деактивации, ионный ток через каналы регулируется двумя другими факторами. Первый фактор заключается в том, что ионный канал переходит в новое состояние, в котором обычный активирующий стимул не способен вызвать открытие канала. Для ионных каналов, активируемых деполяризацией, такое состояние называется инактивацией. Для каналов, отвечающих на химические стимулы, это состояние известно как десенситизация. Вторым механизмом — блок открытого канала. Такое случается, когда, например, крупная молекула (такая как токсин) связывается с ионным каналом и физически закупоривает пору. Каналы также могут быть инактивированы или заблокированы.

Открытие канала регулируется различными механизмами. Некоторые из этих механизмов физические, такие как растяжение мембраны (механочувствительные) или изменения мембранного потенциала (потенциал-активируемые). Другие механизмы химические, включающие связывание активных молекул (лигандов) с активным центром, который располагается либо с внеклеточной, либо с внутриклеточной стороны канала (лиганд-активируемые).

Важным свойством каналов является способность открытого канала проводить ионный ток. Один из способов, которым ионы могут проникать через открытый канал, является диффузия. Другой способ — взаимодействие ионов с внутриканальными центрами связывания и перескакивание внутри водной поры от одного центра к другому. В любом случае движение иона через канал является пассивным и определяется градиентом концентрации и градиентом электрического потенциала на мембране.

Количество тока, проходящего через открытый канал по электрическому градиенту, зависит от двух факторов: проницаемости канала для данного типа ионов и от концентрации ионов в устьях канала.

Ток ионов зависит не только от свойств канала, но также от трансмембранного потенциала. Ионы движутся через каналы пассивно в соответствии с градиентом концентрации или электрическим градиентом на мембране. Результирующий поток ионов через канал по градиенту концентрации может быть снижен противоположно направленным электрическим градиентом. Электрический потенциал, снижающий результирующий поток какого-либо иона до нуля, называется равновесным потенциалом данного иона. Так например ток ионов калия через канал зависит от электрического потенциала мембраны и градиента концентрации калия. Сочетание этих двух факторов формирует электрохимический градиент для калия. При этом потенциале стремление ионов калия выйти через канал наружу по градиенту концентраций полностью уравновешено трансмембранной разницей электрического потенциала, которая направляет движение ионов в противоположном направлении. Этот трансмембранный потенциал называется калиевым равновесным потенциалом. Равновесный потенциал зависит только от концентрации ионов по обе стороны мембраны, но не от свойств ионного канала или механизма проникновения ионов через канал. Ионный ток определяется не абсолютным значением мембранного потенциала, а разницей между мембранным потенциалом и равновесным потенциалом для данного иона.

Функционирование ионных каналов дает возможность нейронам реагировать на сигналы из внешней среды или от других нейронов, передавать импульсы на большие расстояния к исполнительным органам или к другим нейронам.

5. Активный транспорт ионов

Для компенсации результатов передвижения ионов клетка использует активные транспортные механизмы, которые затрачивают энергию на перемещение ионов в направлении, противоположном их электрохимическим потенциалам. Транспортные механизмы поддерживают ионный состав цитоплазмы, удаляя или возвращая те ионы, которые прошли клеточную мембрану по их электрохимическим градиентам. Таким образом, концентрации ионов в цитоплазме поддерживаются на постоянном уровне, что позволяет сохранить неизменным потенциал покоя, а также генерировать электрические сигналы.

Активный транспорт подразделяется на первичный и вторичный. Первичный транспорт происходит за счет прямого использования метаболической энергии, а именно, энергии гидролиза АТФ. Наиболее распространенный пример такого транспорта — натрий-калиевый обменник, или насос. Специальная молекула, называемая натрий-калиевой АТФазой, осуществляет за счет энергии расщепления одной молекулы АТФ перенос трех ионов натрия наружу и двух ионов калия внутрь клетки. Другой пример активного ионного транспорта — АТФазы, выводящие кальций из цитоплазмы: кальциевые АТФазы плазматической мембраны выкачивают кальций за пределы клетки, а АТФазы эндоплазматического и саркоплазматического ретикулумов закачивают кальций из цитоплазмы во внутриклеточные структуры. Передвижение веществ по этим каналам происходит в результате выдвигания участков, соответствующих местам связывания ионов, поочередно то во внеклеточную, то во внутриклеточную среды.

Вторичный активный транспорт основан на энергии передвижения ионов (например, натрия или водорода) в направлении их электрохимического градиента. При этом транспортируемые вещества (др. ионы: хлора, калия, кальция) переносятся за счет движения ионов либо в том же (ко-транспорт), либо в обратном направлении (ионообмен). Примером такого механизма является натрий-кальциевый обменник, выводящий один ион кальция за счет входа в клетку трех ионов натрия. Как и все системы активного транспорта, этот обменник обратим и может работать как в прямом, так и в обратном направлении, в зависимости от соотношения

электрических и химических градиентов для обоих ионов. Вторая система натрий-кальциевого обмена встречается в клетках сетчатки и осуществляет перенос одного иона кальция и одного иона калия наружу, в обмен на четыре входящих иона натрия. Энергия входа натрия в клетку используется также для переноса ионов хлора и бикарбоната через клеточную мембрану. Все вышеперечисленные механизмы основаны на передвижении натрия в направлении его электрохимического градиента и, следовательно, зависят от эффективности работы натрий-калиевого насоса, обеспечивающего поддержание этого градиента.

Транспорт медиаторов необходим для функционирования нейронов. Накопление молекул медиатора в синаптических пузырьках (везикулах) в цитоплазме пресинаптического окончания невозможно без такого транспорта, основанного на перемещении ионов (ионно-сопряженный транспорт). Подобный же механизм используется для обратной закачки медиатора после его выброса в синаптическую щель. В пресинаптических нервных окончаниях перемещение молекул медиатора в синаптические пузырьки происходит в обмен на выход из них протонов. Протонный градиент на везикулярной мембране поддерживается водородными АТФазами.

После выброса в синаптическую щель гидролизованные молекулы медиатора закачиваются обратно при помощи систем вторичного транспорта, которые зависят от электрохимического градиента натрия. Существует два типа систем закачки медиатора: система, в которой перенос глутамата связан с входом натрия и выходом калия, и системы закачки других медиаторов, связанной с входом в клетку ионов натрия и хлора.

6. Распространение потенциала действия

Потенциал действия в большинстве клеток возникает за счет кратковременного возрастания натриевой проводимости, которое стремится привести мембранный потенциал к уровню натриевого равновесного потенциала и за которым следует увеличение калиевой проводимости, возвращающее мембрану в состояние покоя.

Возрастание проводимостей возникает благодаря потенциалзависимости натриевых и калиевых каналов: вероятность их открытия возрастает при деполяризации.

При деполяризации мембраны натриевая проводимость сначала быстро активируется, а затем инактивируется. Калиевая проводимость активируется с задержкой и остается на высоком уровне до тех пор, пока не кончится деполяризация.

Временной ход и потенциалзависимость изменений натриевых и калиевых проводимостей в точности определяют амплитуду и временной ход потенциала действия, а также такие характеристики мембраны, как порог активации и рефрактерный период.

Продвижение потенциала действия вдоль нервного волокна зависит от пассивного распространения тока в соседние участки мембраны, которое вызывает в них деполяризацию до порогового уровня. При этом происходит массивный вход натрия в направлении электрохимического градиента, приводящий к дальнейшей деполяризации мембраны. Ток распространяется в продольном направлении от активного участка. Этот распространяющийся ток вызывает деполяризацию участка, соседнего с активным, до порогового уровня. Позади от пика потенциала действия, напротив, калиевая проводимость настолько высока, что ток через калиевые каналы вызывает реполяризацию мембраны до уровня покоя. Импульсы обычно зарождаются в одном конце аксона и перемещаются к другому его концу. Однако, не существует предпочтительного направления распространения импульса. Тем не менее, за редким исключением потенциал действия не способен изменить направления своего движения по волокну. Причина этого в рефрактерном периоде.

Натриевые каналы в основном инактивированы, а калиевая проводимость высока, поэтому распространение регенерирующего процесса в обратную сторону невозможно. После того, как потенциал действия ушел из данного участка волокна, мембранный потенциал возвращается к уровню покоя, инактивация натриевых каналов снимается, калиевая проводимость снижается до нормального уровня, и участок вновь становится возбудимым.

Скорость проведения потенциала действия зависит от того, насколько быстро и насколько далеко впереди от активного участка происходит, благодаря распространению положительного заряда, деполяризация мембраны до порогового уровня.

Важным фактором определяющим проводимость является миеленизация нервного волокна. На периферии миелин образуют шванновские клетки, а в ЦНС — олигодендроциты. Эти клетки плотно облегают нейроны, обвиваясь вокруг них. Мембраны так плотно соприкасаются друг с другом, что цитоплазма выдавливается из зазора между ними, в результате чего образуются тесно упакованные спиральные мембранные «обертки»(ламели).Наличие 160 ламелей означает, что между плазматической мембраной аксона и внеклеточной жидкостью последовательно располагается 320 мембран. Таким образом, эффективное сопротивление мембраны возрастает в 320 раз, и во столько же раз снижается мембранная емкость. Миелин составляет обычно от 20 до 40 % общего диаметра волокна. Миелиновая оболочка прерывается через равные промежутки так называемыми перехватами Ранвье, в которых собственная мембрана аксона не покрыта миелином. Расстояние между перехватами обычно в 100 раз превосходит внешний диаметр волокна и составляет от 0,2 до 2 мм.

Благодаря миелиновой оболочке ,ток протекает, главным образом, в перехватах, благодаря высокому сопротивлению и низкой емкости миелинизированных участков мембраны между ними. В результате возбуждение перемещается скачкообразно от перехвата к перехвату, и скорость проведения при этом значительно возрастает. Такое импульсное проведение получило название сальтаторного . Сальтаторное проведение не означает, что потенциал действия может протекать лишь в одном перехвате Ранвье в каждый отдельно взятый момент. В то время как возбуждение распространяется на очередной перехват, многие предыдущие перехваты по-прежнему пребывают в активированном состоянии. Миелинизированные аксоны не только проводят возбуждение быстрее немиелинизированных, но и способны проводить импульсы более высокой частоты в течение более долгого времени. Эти преимущества следует отнести на счет еще одного последствия миеленизации, а именно того, что в процессе проведения импульса меньшее количество натрия и калия проникает через мембрану, поскольку регенеративные процессы протекают в основном в перехватах Ранвье. Следовательно, меньше метаболической энергии затрачивается на поддержание внутриклеточных ионных концентраций.Диапазон возможных

значений скорости проведения в миелинизированных волокнах широк: от нескольких метров в секунду до 100 м/с.

Натриевые каналы в миелинизированных волокнах сконцентрированы в перехватах Ранвье, в то время как калиевые каналы собраны в приперехватных областях оболочки.

Распространение потенциала действия сильно зависит от геометрических факторов, связанных с изменением площади поверхности мембраны. Распространение может быть прерванным в точках ветвления нервного окончания, и перемещение возбуждения в разветвленных дендритах может иметь предпочтительные направления.

7. Синаптическая передача

Передача сигналов между нервными клетками и их мишенями происходит посредством химической и электрической синаптической передачи.

Электрическая синаптическая передача опосредуется путем прямого протекания тока между клетками. Перенос электрического заряда с одной клетки на другую происходит в местах межклеточных контактов, обладающих низким сопротивлением и называемых щелевыми соединениями. Эти соединения образованы скоплениями коннексонов, белковых молекул, способных формировать водные поры между цитоплазмами смежных клеток. Такое соединение позволяет локальным потенциалам и даже потенциалам действия прямо распространяться от клетки к клетке без химического передатчика.

При химической передаче всё обстоит иначе. Пресинаптические терминали нейронов, содержат в своей мембране специфические каналы, через которые могут проходить ионы кальция. Вход кальция запускает выделение медиатора. Каждый тип нейронов синтезирует, хранит и выделяет определенный вид медиаторов. Рецепторы для специфических медиаторов расположены в точно определенных местах — постсинаптических мембранах. Среди белков мембраны известны также белки-насосы или транспортные белки, роль которых заключается в поддержании гомеостаза.

В химических синапсах нейромедиатор, освобождающийся из пресинаптического нервного окончания, активирует рецепторы на

постсинаптической мембране. Время, необходимое для освобождения медиатора, задает минимальную синаптическую задержку (около 1 мс).

Разделяют прямую и непрямую синаптическую передачу. В случае прямой химической синаптической передачи постсинаптический рецептор, который активируется нейромедиатором, является в то же время ионным каналом. Такие лиганд-активируемые ионные каналы называются ионотропными рецепторами.

В прямых возбуждающих синапсах, нейромедиатор открывает катион-селективные ионные каналы, которые позволяют передвижение ионов натрия, калия и кальция по их электрохимическим градиентам.

В случае прямого химического синаптического торможения нейромедиатор активирует анион-селективные каналы, которые позволяют ионам хлора перемещаться по их электрохимическому градиенту. Многие рецепторы нейромедиаторов обладают способностью к десенситизации: их ответ уменьшается при часто повторяющемся или продолжительном воздействии медиатора.

При непрямой синаптической передаче, нейромедиаторы активируют метаботропные рецепторы в клетках-мишенях. Метаботропные рецепторы сами по себе не являются ионными каналами; они модифицируют работу ионных каналов, ионных насосов и других белков посредством непрямых механизмов. Действуя непрямым образом, медиаторы оказывают влияние на работу калиевых и кальциевых каналов. Изменения в работе этих каналов в свою очередь приводят к изменениям потенциала покоя, спонтанной активности, ответов в других синаптических входах, а также в количестве кальция, входящего во время потенциала действия, и, следовательно, в количестве освобожденного медиатора. Действие медиаторов, опосредованное непрямыми механизмами, может длиться от нескольких миллисекунд. В основе быстрых эффектов лежат изменения в активности ионных каналов; эффекты с промежуточной длительностью опосредованы активацией и фосфорилированием ферментов и других белков; длительные эффекты связаны с регуляцией синтеза белков.

Деполаризация окончания аксона приводит к открыванию потенциал-активируемых кальциевых каналов, увеличению внутриклеточной концентрации кальция и высвобождению медиатора. Медиатор

высвобождается в виде мультимолекулярных квантов, что происходит при слиянии синаптических везикул, заполненных медиатором, с плазматической мембраной и высвобождении их содержимого путем экзоцитоза. Помимо этого существует также постоянная неквантовая утечка медиатора из окончаний аксонов в состоянии покоя. В покое экзоцитоз происходит с низкой частотой, вызывая спонтанный миниатюрный синаптический потенциал. В ответ на потенциал действия от 1 до 300 квантов (в зависимости от типа синапса) высвобождается практически одновременно. Синаптические везикулы содержат несколько тысяч молекул медиатора. Количество постсинаптических рецепторов, активируемых одним квантом медиатора, варьирует значительно, в пределах от 15 до 1 500, в зависимости от типа синапсов. Распределение амплитуд спонтанных миниатюрных и вызванных постсинаптических потенциалов может быть проанализировано статистическими методами для определения размера кванта и квантового состава. Эффективность синаптической передачи может модулироваться на пресинаптическом уровне за счет изменения квантового состава, а также на постсинаптическом уровне за счет изменения количества AMPA-рецепторов на постсинаптической мембране. В результате экзоцитоза мембраны синаптических везикул могут сливаться с плазматической мембраной. Компоненты везикулярной мембраны затем специфично захватываются обратно путем эндоцитоза покрытых везикул и рециклируются при формировании новых синаптических везикул. В определенных условиях высвобожденные везикулы могут возвращаться обратно в цитоплазму без включения в клеточную мембрану.

8. Преимущества химически опосредованной синаптической передачи

Нейроны одного функционального слоя (например ганглиозные клетки сетчатки глаза) образуют разветвленную сеть, изобилующую различными связями. Каждый нейрон принимает большое количество сигналов и на их основе создаёт свой собственный сигнал. Для того чтобы система с подобной архитектурой успешно функционировала необходимы выполнения некоторых условий.

Во-первых нужно, чтобы все входные сигналы отвечающие за одно событие, которые приходят на нейрон приходили одновременно. Одной лишь электрически опосредованной передачей сигналов в данном случае не

обойтись, т.к. скорость распространения электрических сигналов определялась бы длиной пути, который прошёл сигнал.

Во-вторых необходима тонкая подстройка вкладов каждого нейрона в общий сигнал. В определенных местах сигнал следует усилить, в некоторых ослабить. При этом связи должны обладать способностью менять размер вклада. Путём электрической передачи реализовать это практически невозможно, в то время как химически опосредованная передача полностью удовлетворяет всем условиям.

Тонкая регулировка может быть проведена благодаря синаптической пластичности. Величина передаваемого сигнала, например, зависит от количества выброшенного медиатора, которое, в свою очередь, зависит от предыстории импульсной активности. Во время или после залпа импульсов в нейроне количество выделяемого им медиатора может существенно увеличиваться или уменьшаться в зависимости от частоты и длительности предшествующей импульсной активности.

Сигнал постсинаптическом нейроне может быть усилен при, так называемой, долговременной потенциации, за счёт увеличения числа лиганд-активируемых каналов на постсинаптической мембране и увеличения числа шипиков дендрита.

Химически опосредованная передача может контролироваться обратными связями, регулирующими выброс медиатора, что играет большую роль в процессах адаптации.

6. Список литературы

1. Николлс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б. Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу, Изд. 3-е – М, 2012
2. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Биология. В 3-х т. Т.1, 3-е изд., – М., 2005