Генерация ПД в нейронах

Аксоны представляют собой относительно простое мембранное образование, обеспечивающее проведение ПД по нервному волокну, и для выполнения этой функции двух основных проводимостей (Na^+ и K^+) вполне достаточно.

Нейроны выполняют в значительной степени больше разнообразных функций, связанных с обработкой нервных сигналов, и поэтому характеризуются сложной конфигурацией ионных каналов, обеспечивающих им ***избыточные*** вариации импульсной активности.

В мембранах нейронов кроме известных в мембранах аксонов

- потенциал-зависимых Na^+- и K^+-каналов найдены
- потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы,
- Ca^{2+}-активируемые K^+-каналы,
- каналы, активируемые гиперполяризацией,
- ион-неселективные катионные токи
- и некоторые другие.

Разнообразные конфигурации ионных каналов в мембранах нейронов позволяют изменять форму ПД и паттерны импульсных разрядов. Такие модуляции импульсной активности, в частности, важны в пресинаптических аксонных терминалях, где через вход Ca^{2+} регулируется выброс медиатора.

Первые записи ионных токов, протекающие через отдельные каналы

Nature Vol. 260 April 29 1976

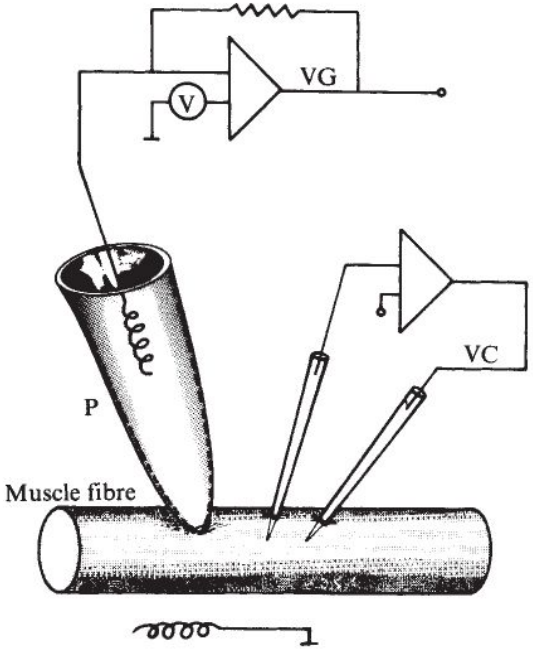
Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres

ERWIN NEHER

Yale University School of Medicine,
Department of Physiology,
New Haven, Connecticutt 06510

BERT SAKMANN

Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie,
3400 Göttingen,
Am Fassberg, West Germany



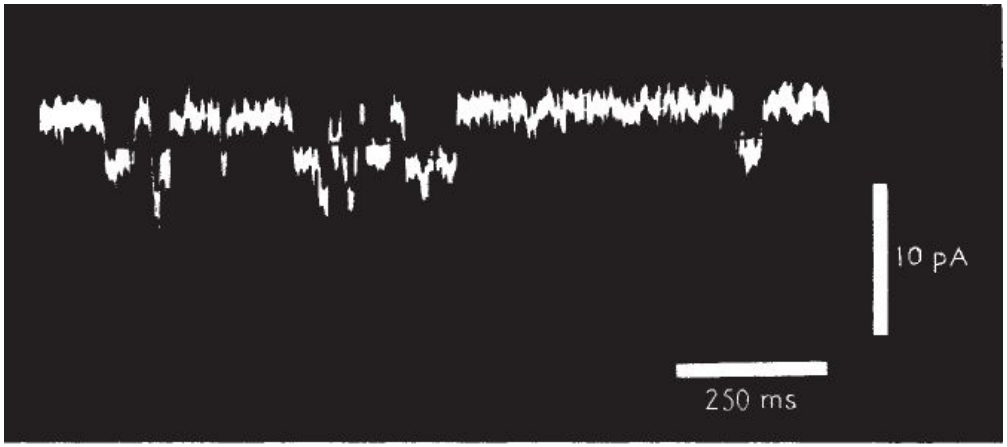


Fig. 2 Oscilloscope recording of current through a patch of membrane of approximately 10 μm². Downward deflection of the trace represents inward current. The pipette contained 2×10^{-7} M SubCh in Ringer's solution. The experiment was carried out with a denervated hypersensitive frog cutaneus pectoris (*Rana pipiens*) muscle in normal frog Ringer's solution. The record was filtered at a bandwidth of 200 Hz. Membrane potential: −120 mV. Temperature: 8 °C.

Первые записи ионных токов, протекающие через отдельные каналы

Nature Vol. 260 April 29 1976

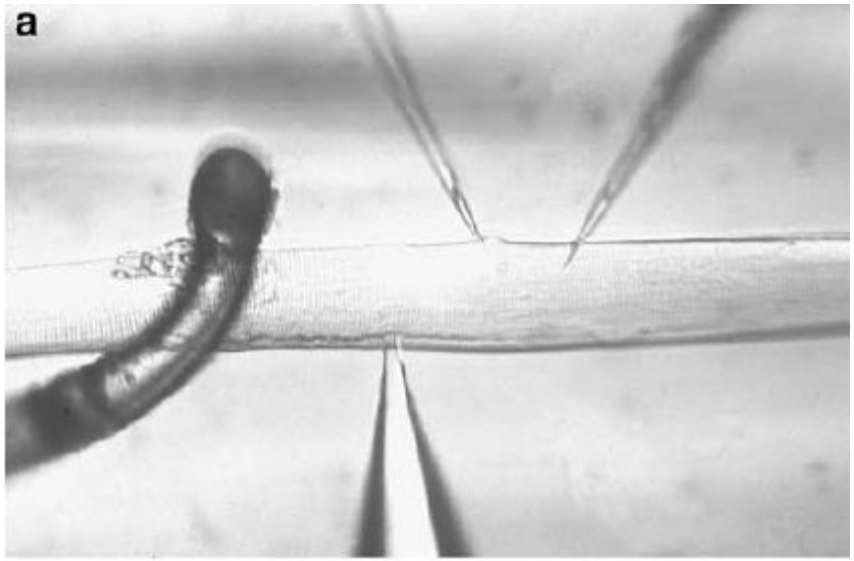
Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres

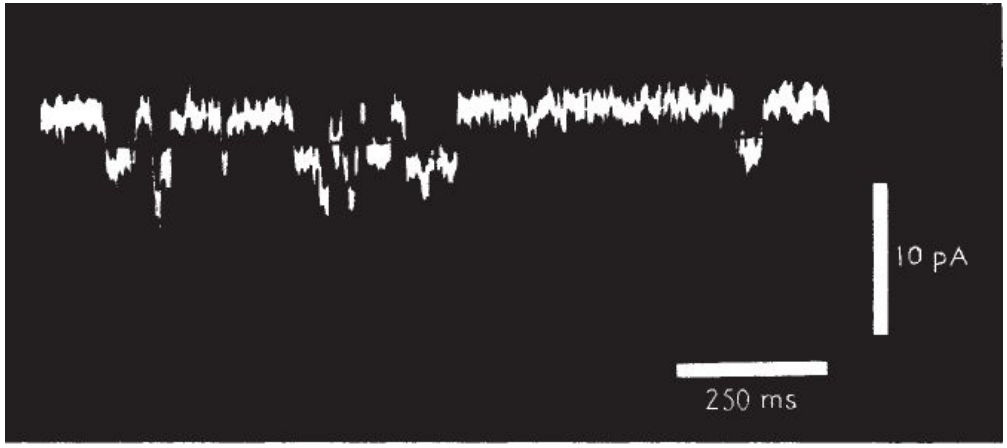
ERWIN NEHER

Yale University School of Medicine,
Department of Physiology,
New Haven, Connecticutt 06510

BERT SAKMANN

Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie,
3400 Göttingen,
Am Fassberg, West Germany

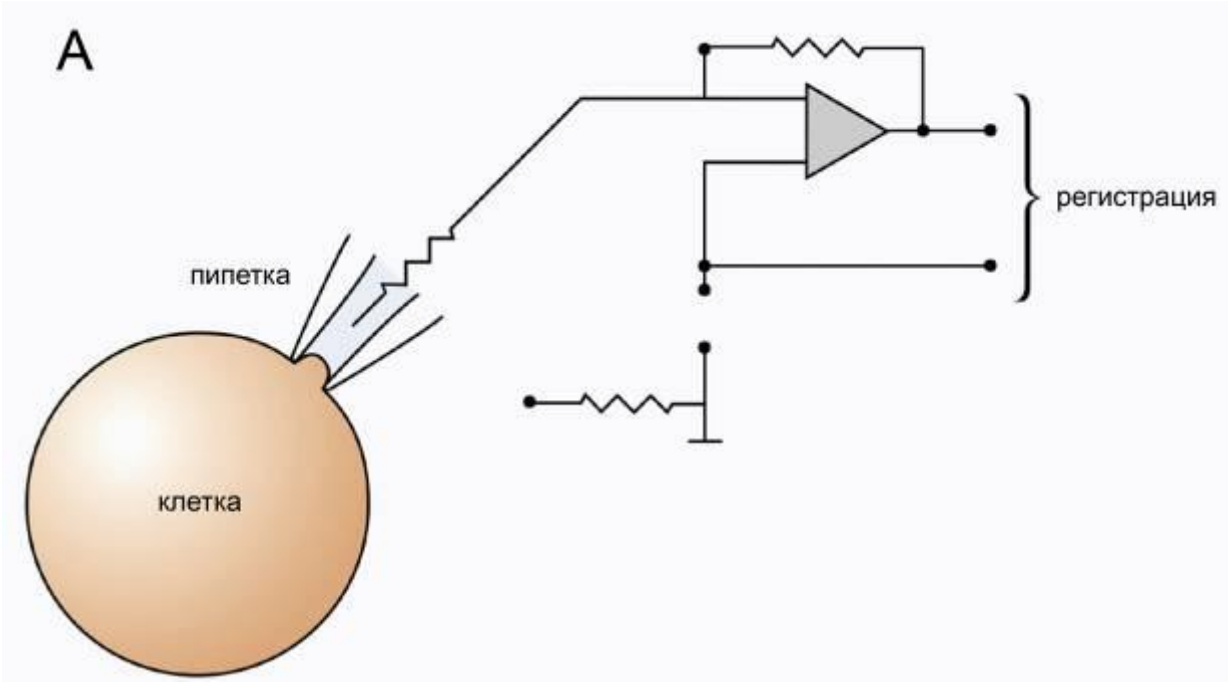




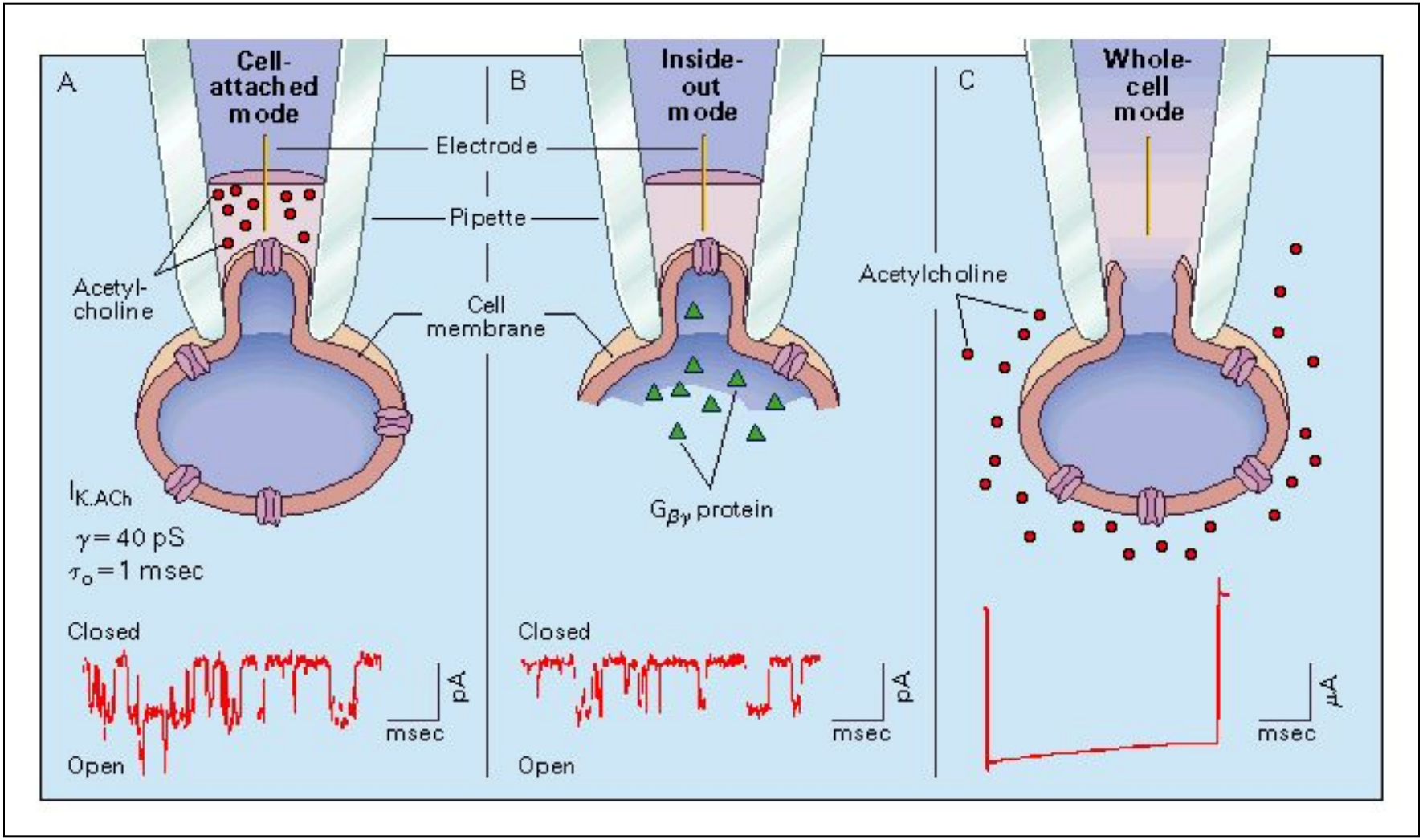
Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

Возможность исследования локальных ионных токов, протекающих через отдельные каналы мембран нейронов, появилась в результате развития методических приемов, называемых локальной фиксацией (англ., ***patch clamp***).

Для этой цели используют тонкие пипетки с диаметром около 1 мкм и меньше, которые тесно соприкасаются с клеточными мембранами. Высокое сопротивление такого контакта позволяет регистрировать слабые токи, проходящие через фрагмент мембраны, контактирующий с кончиком пипетки.

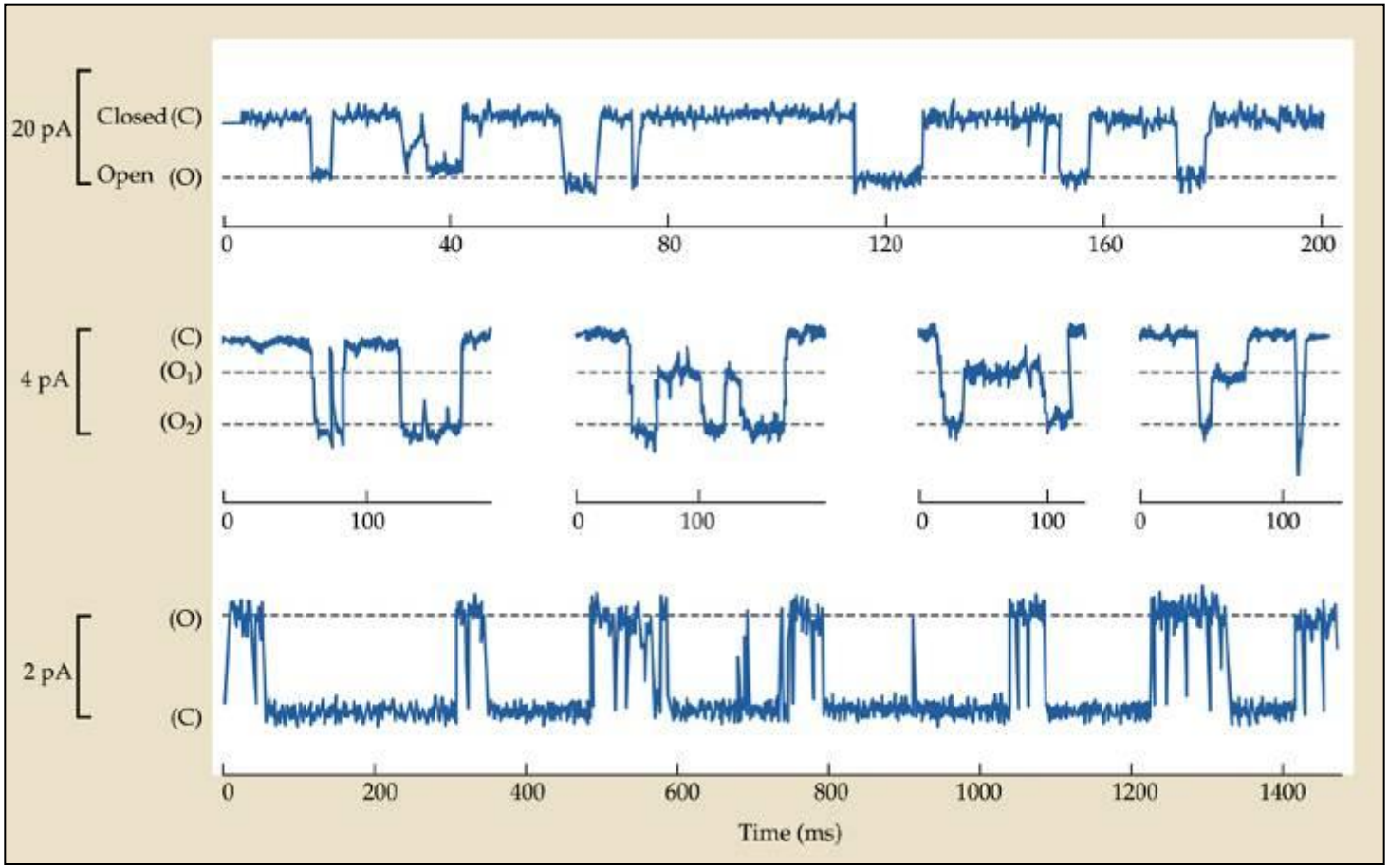


Метод локальной фиксации участка мембраны (англ., *patch clamp*)



Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

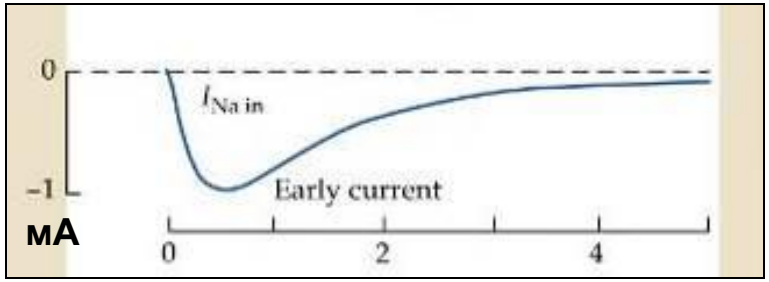
Открытие и закрытие ионных каналов отражаются в виде прямоугольных токовых сигналов. Различные паттерны активности отдельного канала.

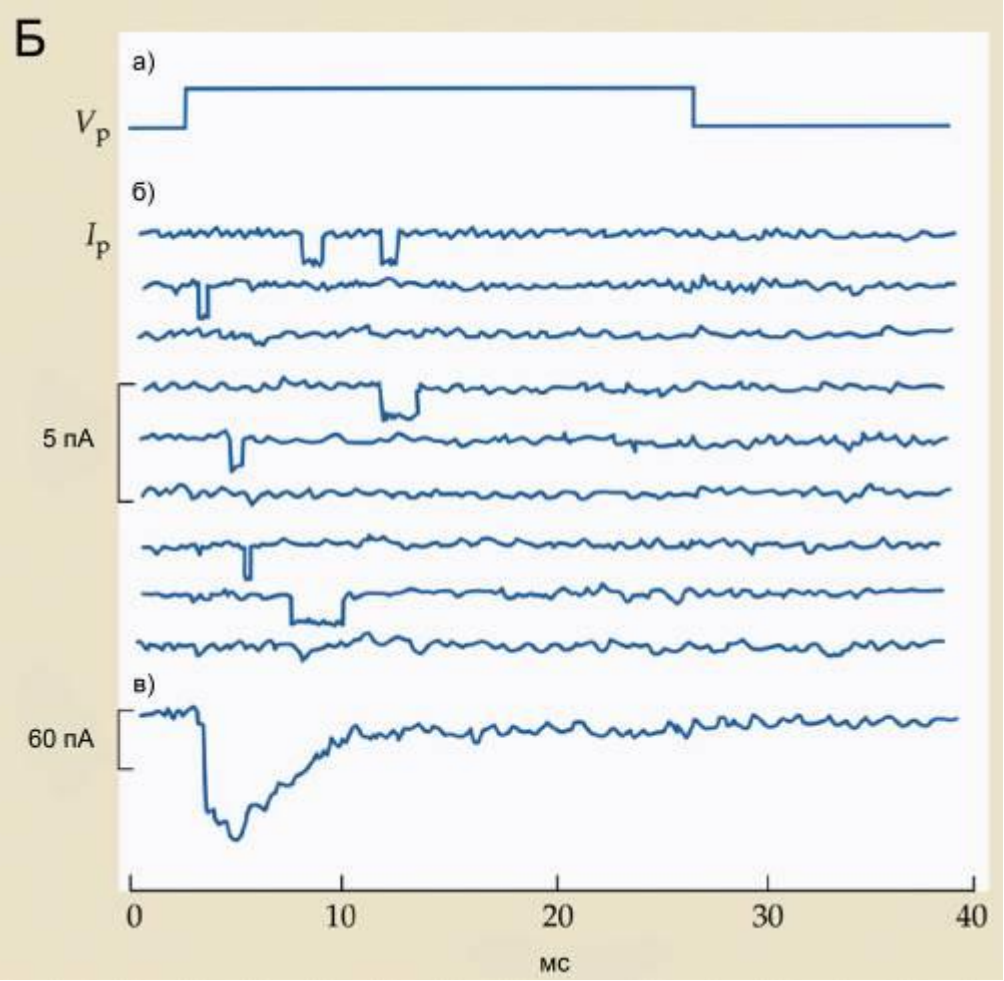


Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

Открытие и закрытие ионных каналов отражаются в виде прямоугольных токовых сигналов. Свойства макротоков, впервые зарегистрированных в аксоне кальмара, в дальнейшем были выявлены для токов отдельных каналов.

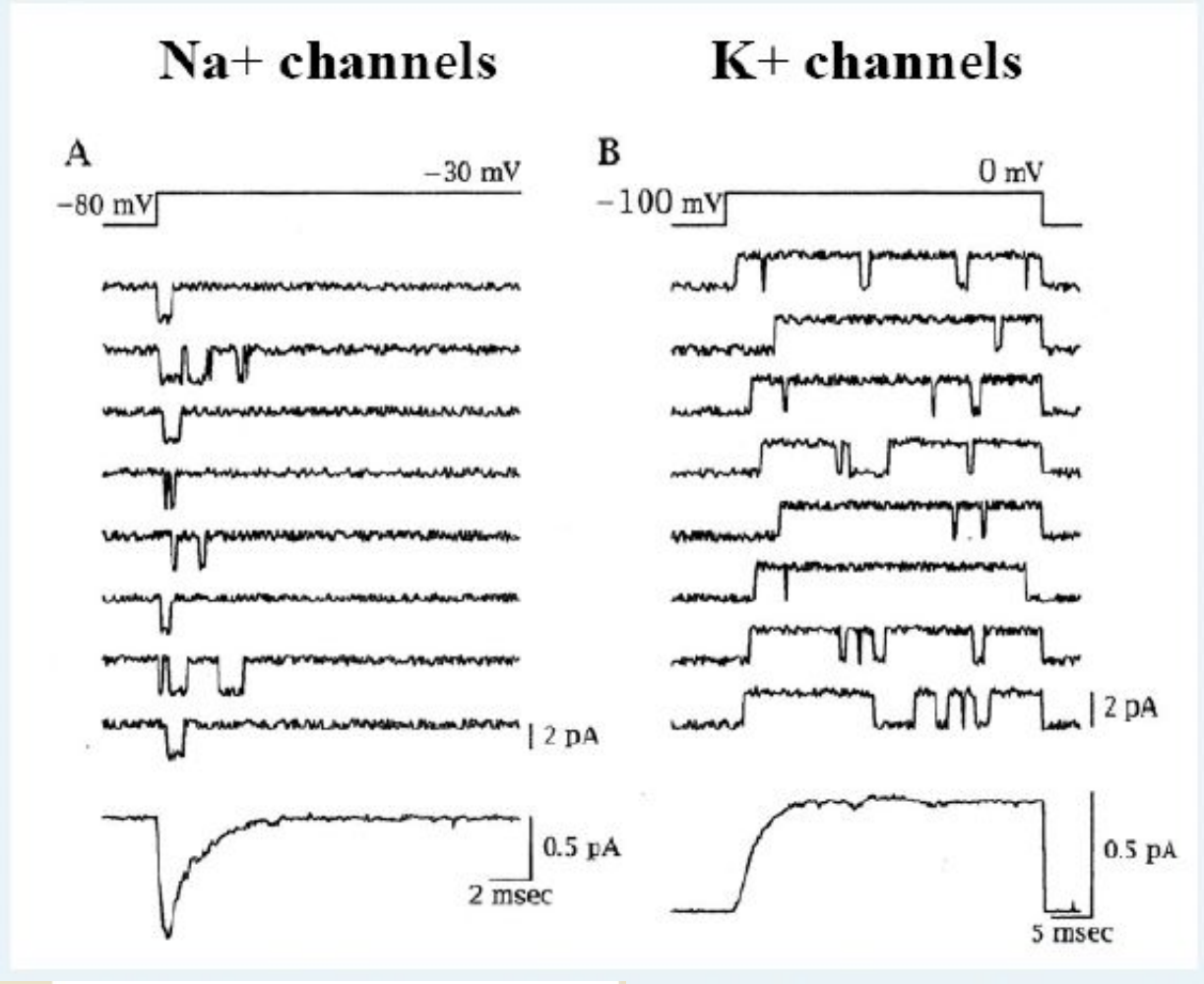
Для сравнения приведен Na^+-ток в гигантском аксоне



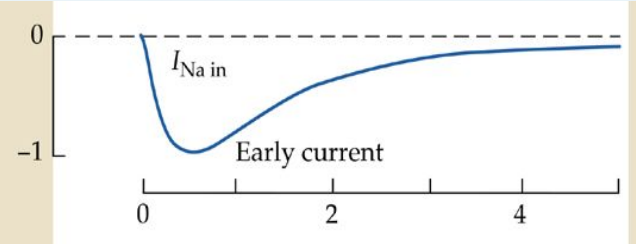


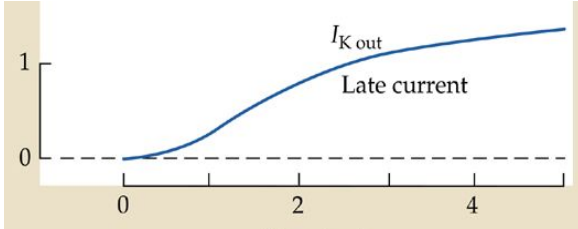
Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

Na^+- и K^+-токи в отдельных каналах



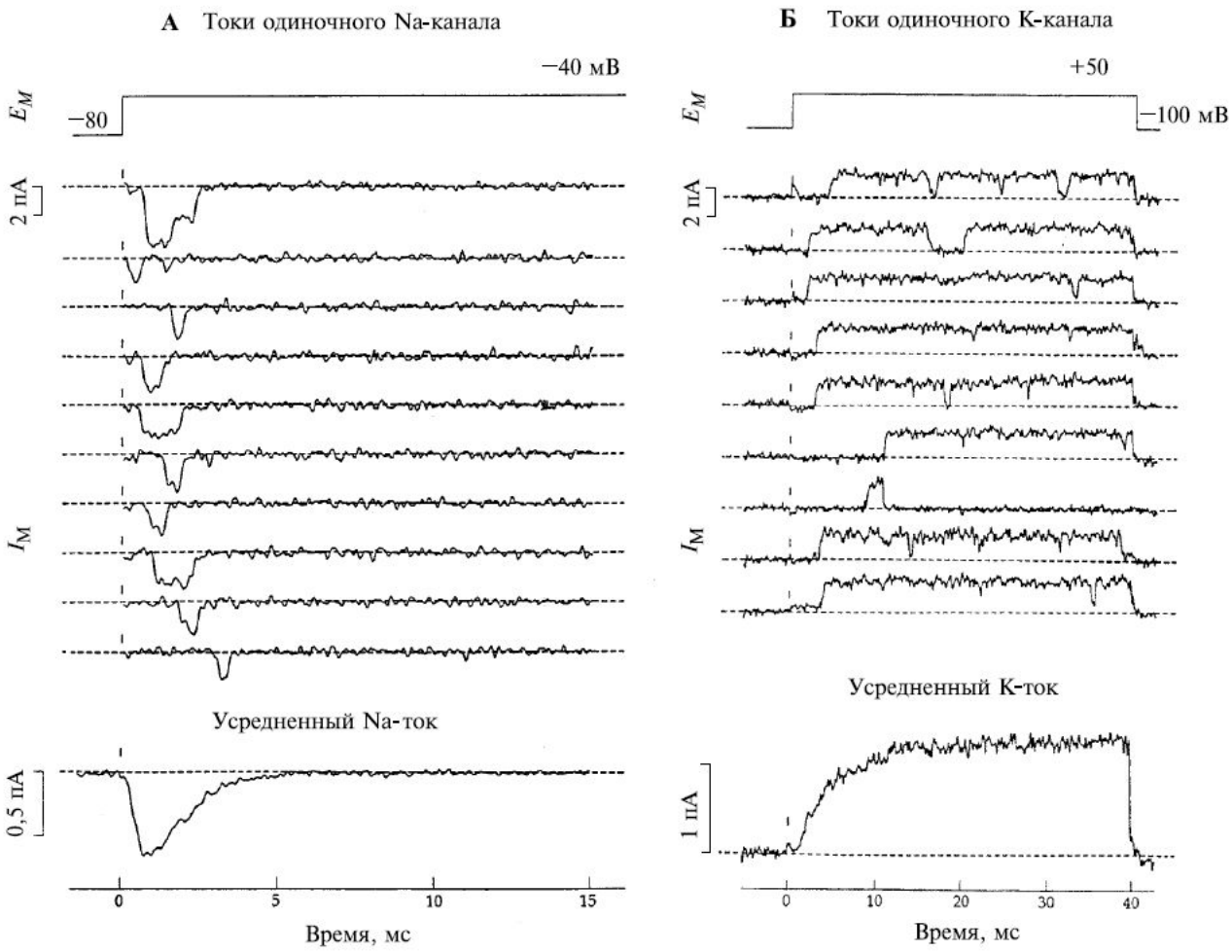
Для сравнения приведены Na^+- и K^+-токи в гигантском аксоне



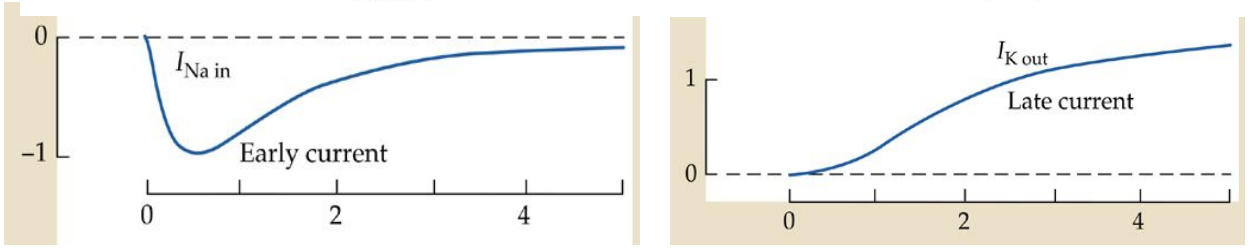


Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

Na^+- и K^+-токи в отдельных каналах

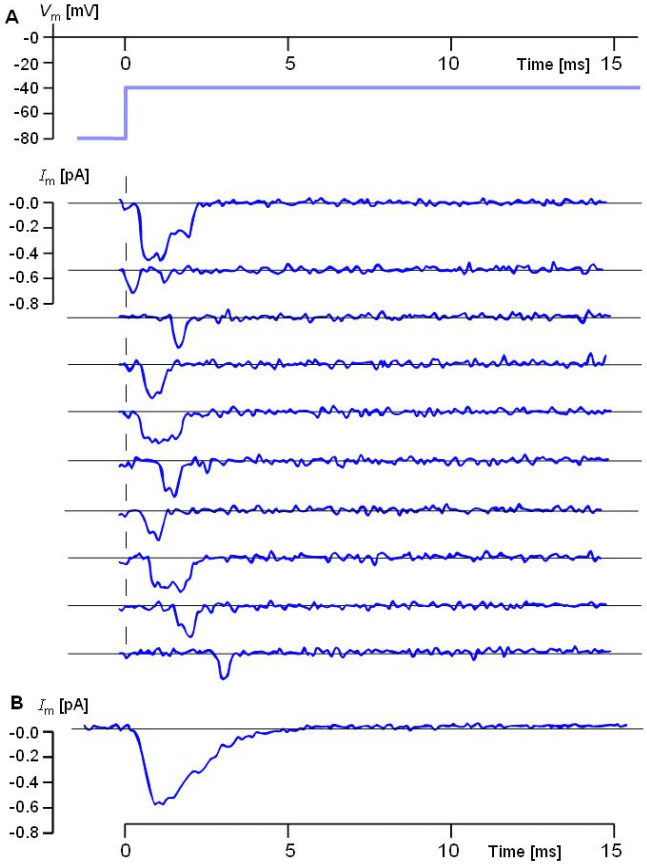


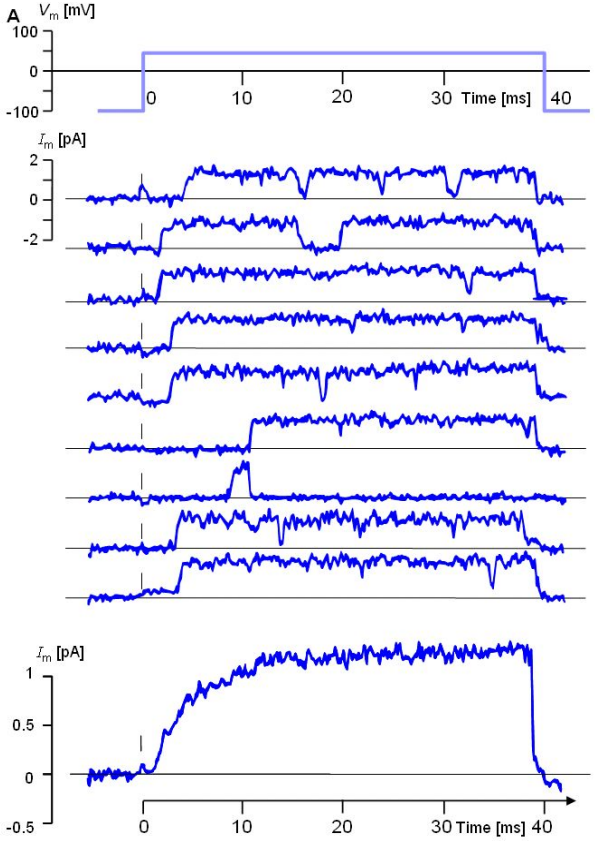
Для сравнения приведены Na^+- и K^+-токи в гигантском аксоне



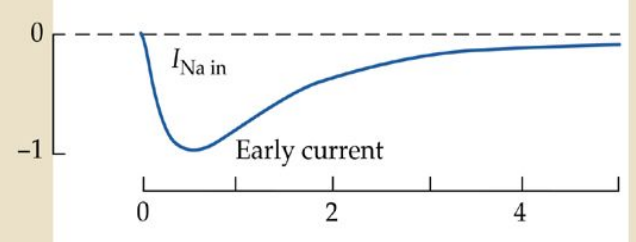
Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

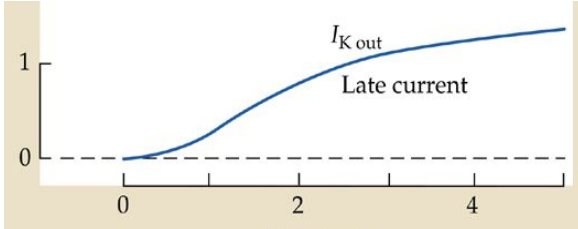
Na^+- и K^+-токи в отдельных каналах



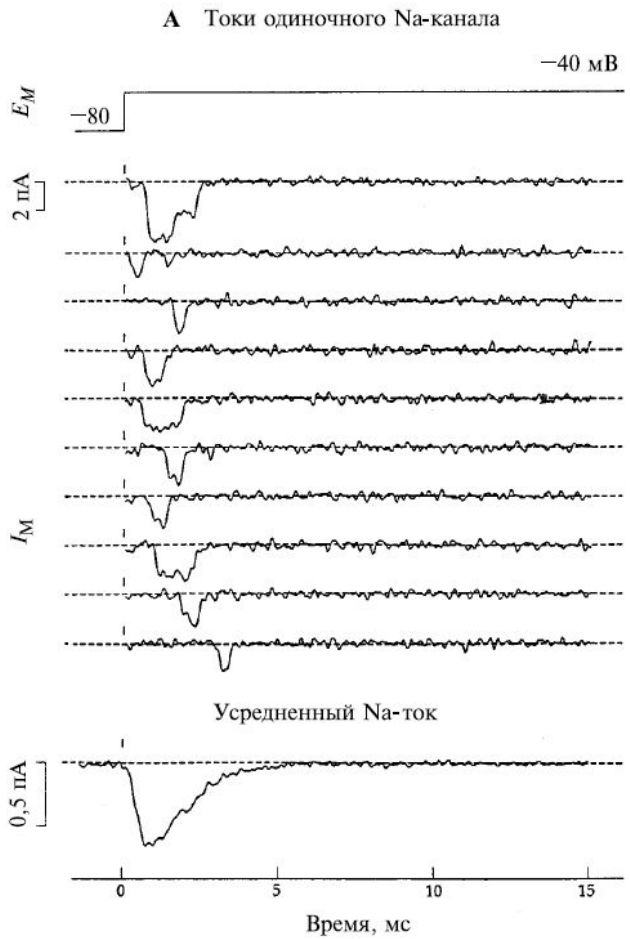


Для сравнения приведены Na^+- и K^+-токи в гигантском аксоне



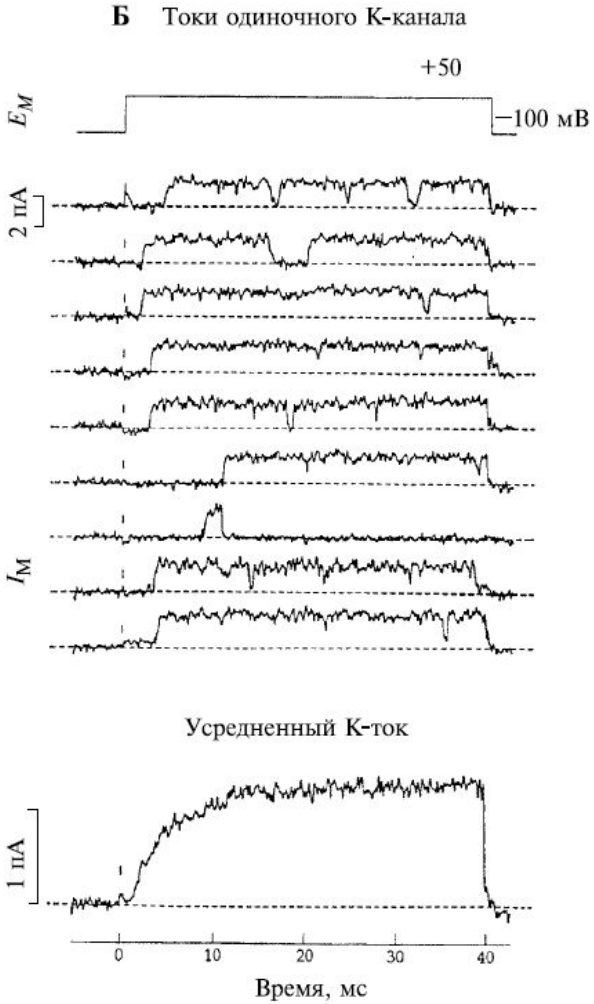


Ионные токи, протекающие через отдельные Na^+-каналы



А) Воротная функция одиночных Na-каналов. Пэтч-кламп регистрация токов одиночных Na-каналов в мышечном волокне мыши при ступенчатом сдвиге напряжения от −80 до −40 мВ. Регистрация в конфигурации «клетка прикреплена» в условиях деполяризации волокна ионами Cs. В верхней части рисунка изображены 10 последовательных записей токов при полосе пропускания фильтра 3 кГц. Верхняя запись тока отражает одновременное открывание двух каналов, остальные записи соответствуют открыванию лишь одного канала. Исследуемый мембранный фрагмент (пэтч) возможно содержит > 10 Na-каналов. Нижняя часть рисунка изображает токовую кривую, полученную в результате усреднения токов по ансамблю.

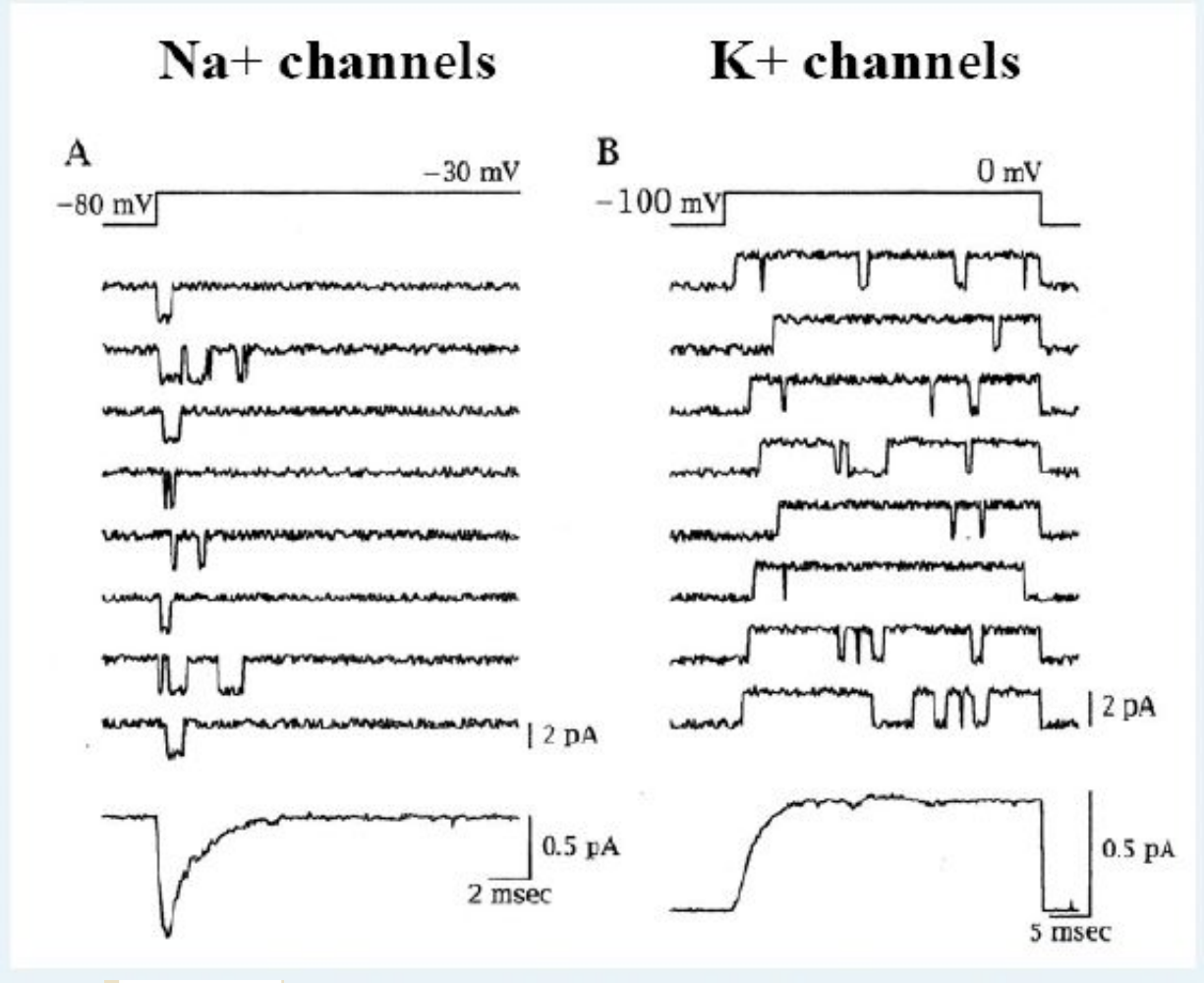
Ионные токи, протекающие через отдельные K^+-каналы



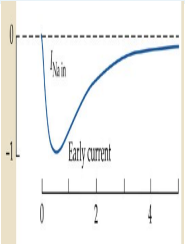
Б) Воротная функция одиночных К-каналов. Пэтч-кламп регистрация токов одиночных К-каналов в гигантском аксоне кальмара при ступенчатых сдвигах напряжения от −100 до +50 мВ. Во избежание контакта с окружающими шванновскими клетками аксон был надрезан, и микропипетка прижата к цитоплазматической поверхности мембраны. В верхней части рисунка приведены 9 последовательных записей токов через каналы с проводимостью 20 пСм. Нижняя кривая изображает результат усреднения токов одиночных каналов по ансамблю (усреднение 20 записей).

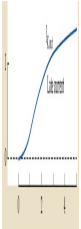
Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

Na^+- и K^+-токи в отдельных каналах



Для сравнения приведены Na^+- и K^+-токи в гигантском аксоне (!!! в одном масштабе)





The Synaptic Organization *of the* Brain

FIFTH EDITION

EDITED BY

Gordon M. Shepherd

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Oxford New York
Auckland Bangkok Buenos Aires Cape Town Chennai
Dar es Salaam Delhi Hong Kong Istanbul Karachi Kolkata
Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Mumbai
Nairobi São Paulo Shanghai Taipei Tokyo Toronto

Copyright © 1974, 1979, 1990, 1998, 2004
by Oxford University Press, Inc.

Published by Oxford University Press, Inc.
198 Madison Avenue, New York, New York, 10016
http://www.oup-usa.org

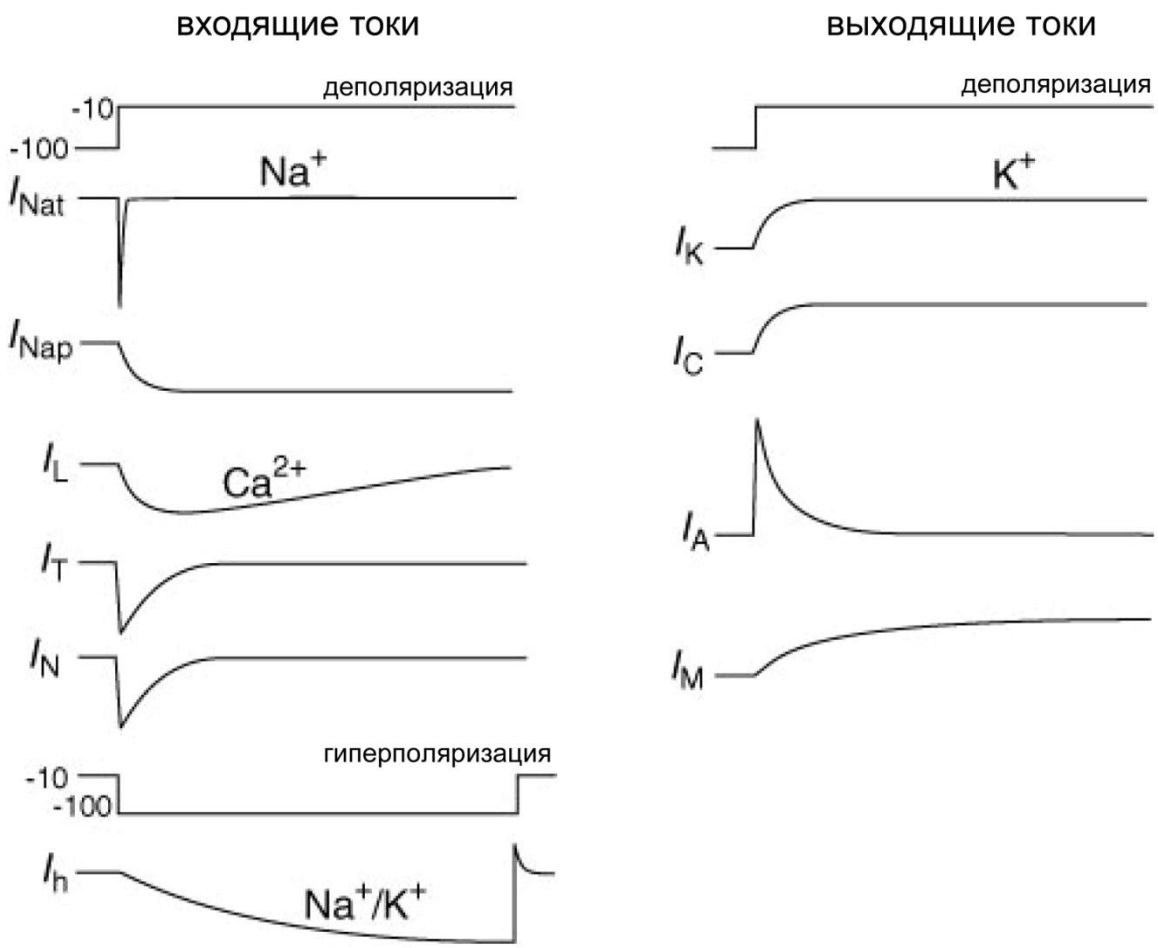
Oxford is a registered trademark of Oxford University Press

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior permission of Oxford University Press.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
The synaptic organization of the brain /
edited by Gordon M. Shepherd.—5th ed.
p. cm. Includes bibliographical references and index.
ISBN 0-19-515955-1 (cloth)—ISBN 0-19-515956-X (pbk.)
1. Brain. 2. Synapses. 3. Neural circuitry.
I. Shepherd, Gordon M., 1933–
QP376.S9 2003 612.8'2—dc21 2003042914

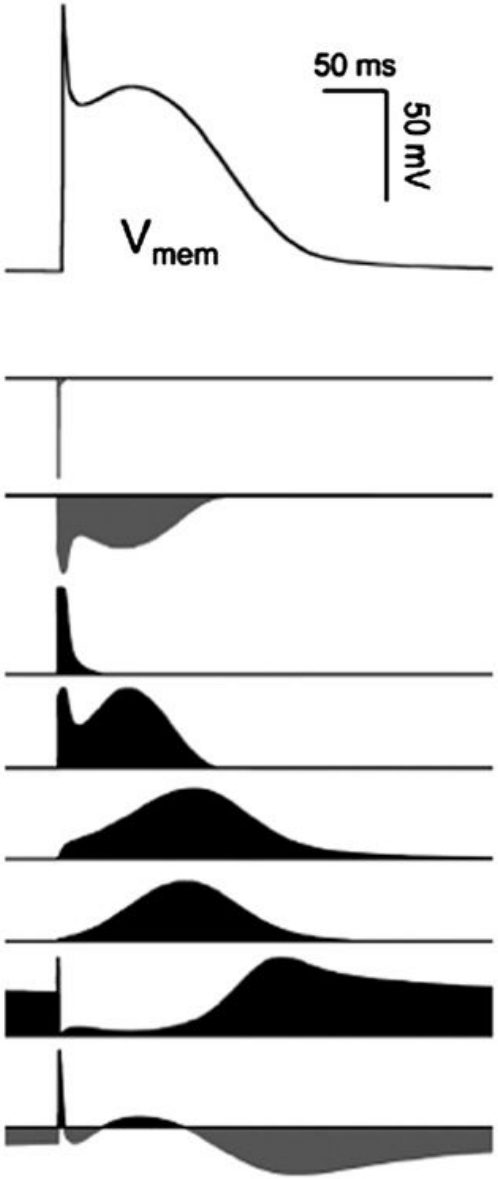
Ионные токи, протекающие через отдельные каналы

С использованием метода локальной фиксации в мембранах нейронов были открыты и исследованы различные потенциал-зависимые каналы (по которым текут определенные токи) для основных ионов. Эти каналы играют определенную роль в механизмах активации клеточных мембран.

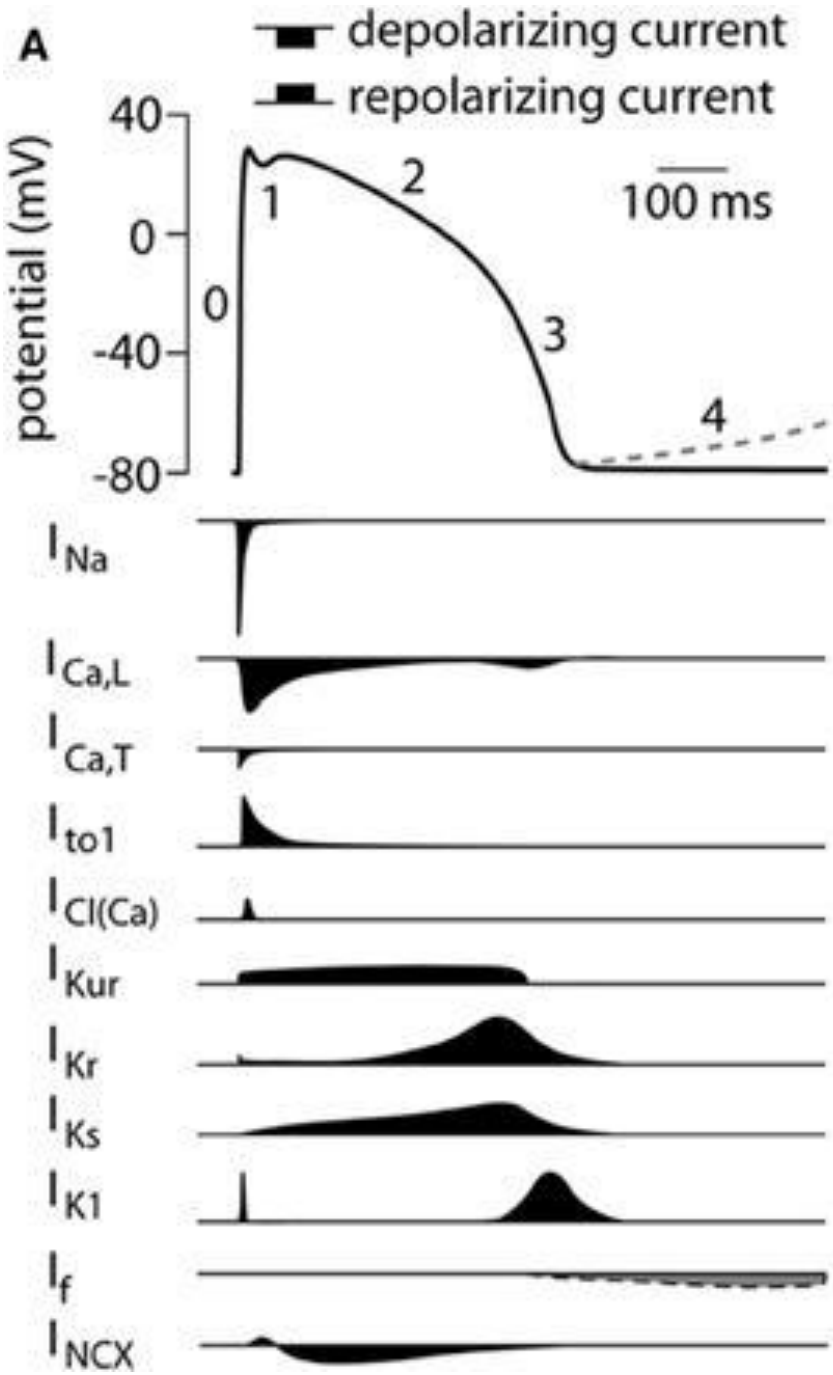


Ионные токи, протекающие через отдельные каналы мышечного волокна предсердия

The atrial potential and time course of the main ionic currents responsible for each phase. The main ion currents, their alpha subunit and responsible genes are listed on the right. Depolarizing currents are in gray and repolarising currents in black (modified from Schotten et al., 2011).



Current	α subunit	Gene
I_{Na}	NAv1.5	SCN5a
I_{CaL}	Cav1.2	CACNA1C
I_{TO}	Kv4.3	KCND3
I_{Kur}	Kv1.5	KCNA5
I_{Kr}	Kv11.1	HCNH2
I_{Ks}	Kv7.1	KCNQ1
I_{K1}	Kir2.1-2.3	KCNJ2/12/4
I_{NCX}	NCX1	NCX1



Ионные токи, протекающие через отдельные каналы кардиомиоцитов

Schematic representation of a human ventricular action potential (top panel). Numbers denote the different phases of the ventricular action potential. The dashed line represents phase 4 depolarization normally present in cells from the conduction system and not in ventricular CMs. Underlying ionic membrane currents and their schematic time course are depicted below.

I_{Na}, Na^+ current;
$I_{Ca,L}$, L-type Ca^{2+} current;
$I_{Ca,T}$, T-type Ca^{2+} current;
I_{to1}, transient outward current type 1;
$I_{Cl(Ca)}$, Ca^{2+} activated Cl^- current, also called I_{to2};
I_{Kur}, ultra rapid component of the delayed rectifier K^+ current,
I_{Kr}, rapid component of the delayed rectifier K^+ current;
I_{Ks}, slow component of the delayed rectifier K^+ current;
I_{K1}, inward rectifier K^+ current;
I_f, funny current;
I_{NCX}, Na^+/Ca^{2+} exchange current.

Функциональная роль потенциал-зависимых токов

Потенциал-зависимые каналы (и пропускаемые ими токи) разделяют по различным свойствам (критериям):

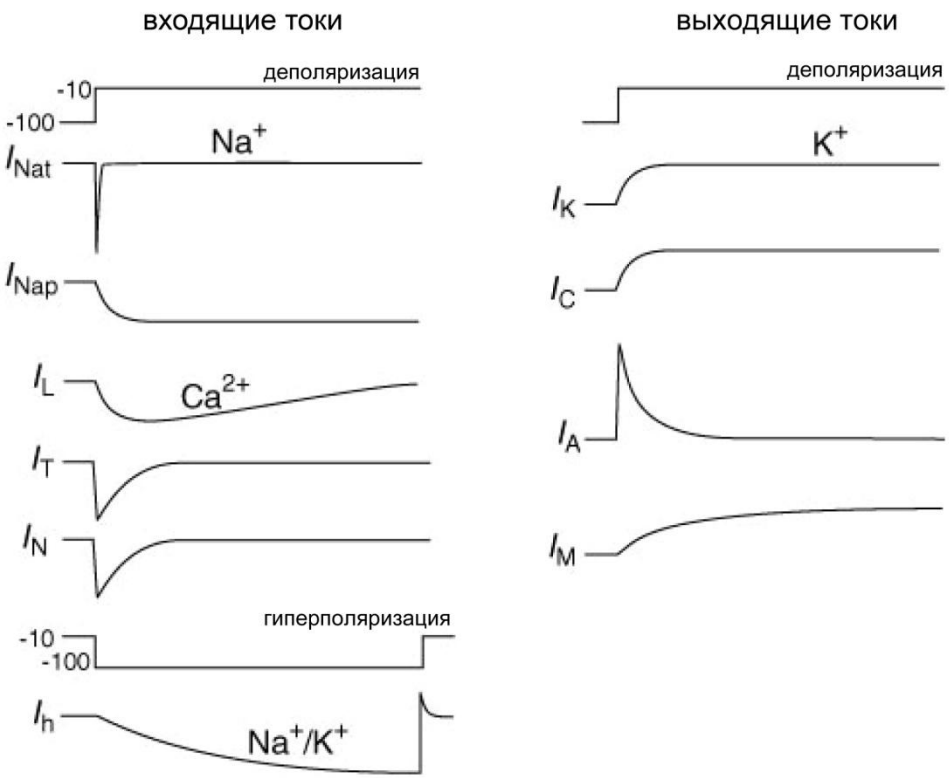
1) **Порог**

Выделяют **низко-** и **высокопороговые** токи, которые возникают, соответственно, при небольших и существенных колебаниях мембранного потенциала относительно ПП.

2) **Временная динамика тока**

Токи бывают
фазические (англ., ***transient***), или быстро инактивирующиеся,

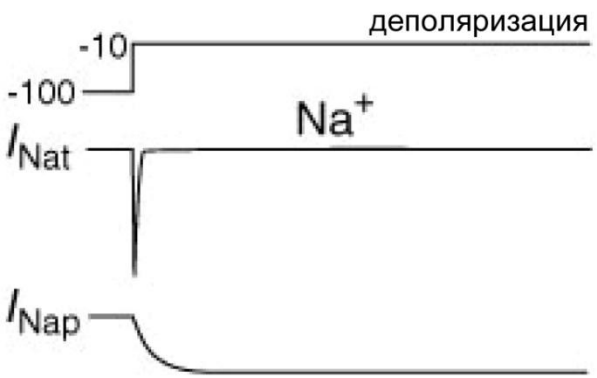
и **длительные:**
- непрерывные (***sustained***),
- устойчивые, постоянные (***persistent***),
- продолжительные (***long lasting***).



Натриевые токи

Два Na^+-тока широко распространены среди нейронов различных частей нервной системы.
Эти токи различаются по порогу активации, степени инактивации и амплитуде.

$I_{Na,t}$ (***transient***). Инактивируется в течение нескольких миллисекунд. Все исследованные на сегодня нейроны ЦНС обладают высокоамплитудным ***$I_{Na,t}$*** в то время как ***$I_{Na,p}$*** существенно меньше по амплитуде. Быстрая активация и инактивация делает этот ток идеальным для выполнения роли генерации ПД.



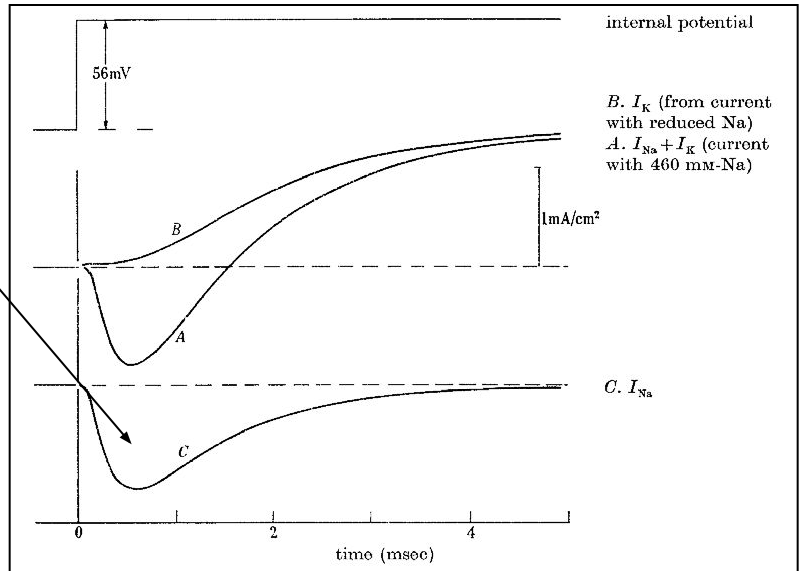
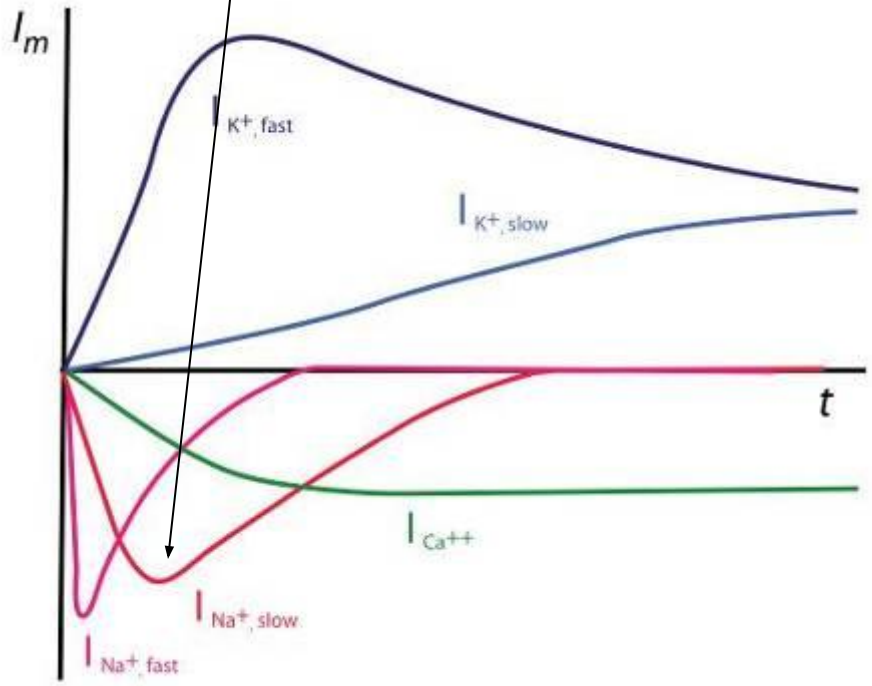


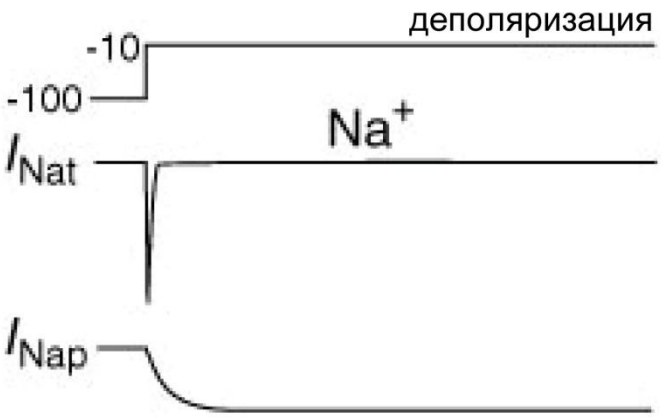
FIGURE 9. Separation of current into components carried by Na and K, from Hodgkin & Huxley (1952*a*, figure 5). A depolarization of 56 mV was applied at $t=0$; the temperature was 8·5°C. Outward current is shown upwards.

Натриевые токи

I*$_{Na,p}$** (persistent***, на слайде обозначен как $I_{Na+,slow}$)

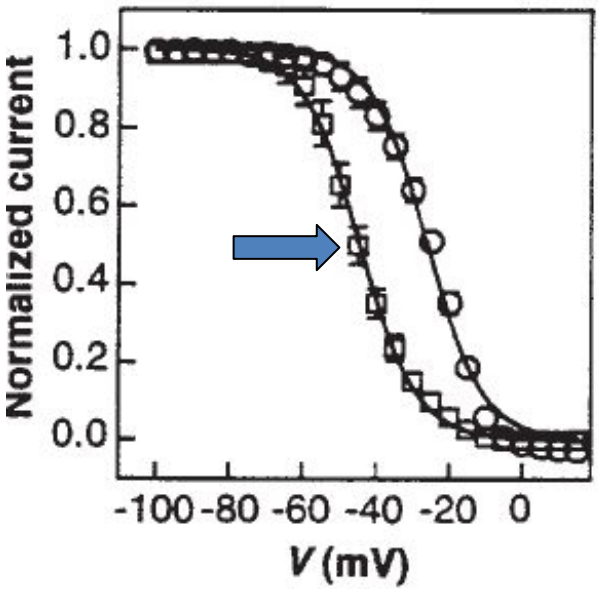
Быстро активируется при деполяризации от -65 до -40 мВ и медленно инактивируется. Подобно синаптическому потенциалу, значимо поддерживает мембранный потенциал около порога генерации ПД. Дополнительная деполяризация усиливает ответ нейрона на приходящее возбуждение, поэтому этот ток влияет на частоту ПД и паттерн ритмической активности.



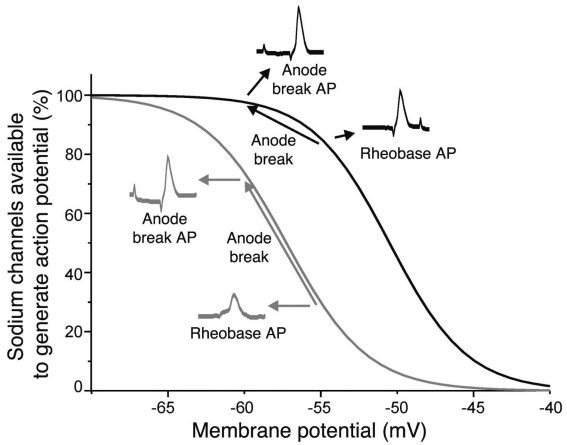


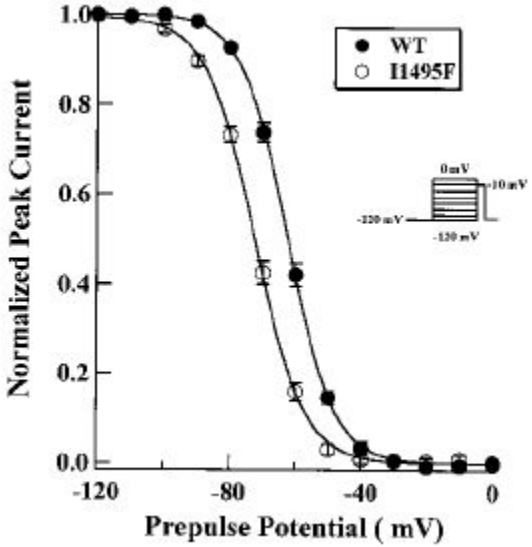
Инактивация Na^+-каналов

может изменяться в зависимости от их строения

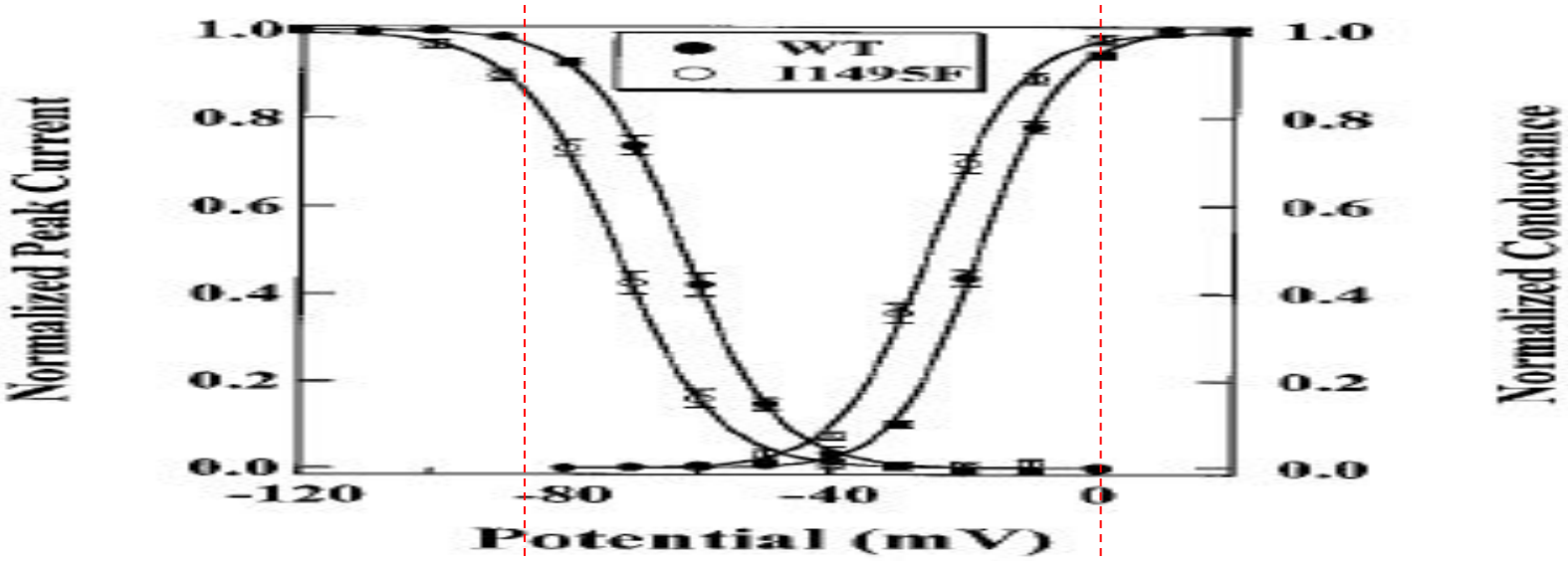


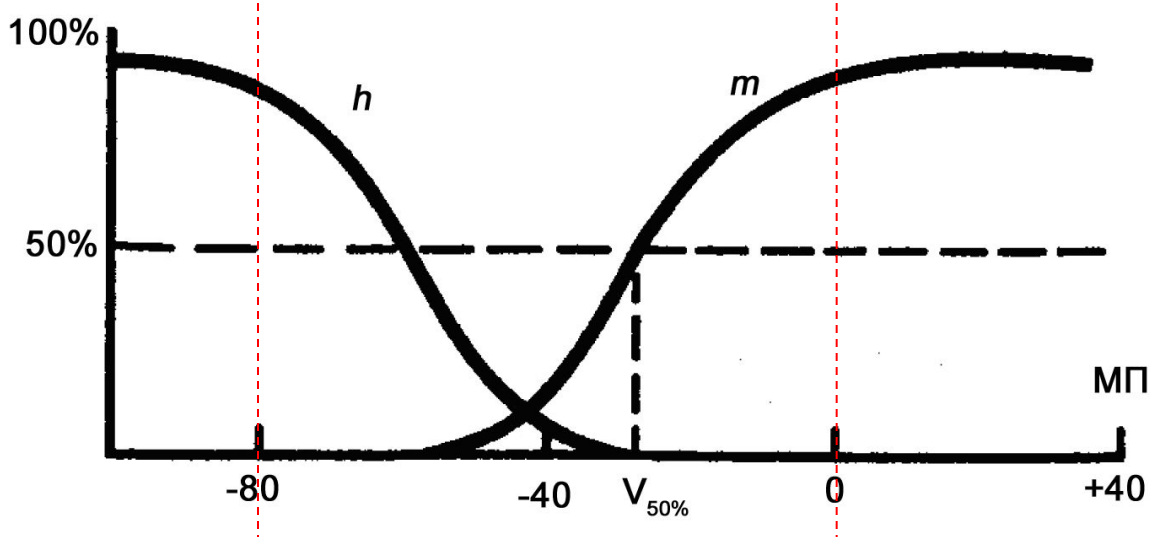
Смещение кривой инактивации в сторону гиперполяризации вызвано наличием в составе белка канала β_1-субъединицы.





Инактивация Na^+-каналов





Натриевые токи

$I_{Na,leak}$ NALCH (**NAL**eak**CH**annels) (ток утечки) является потенциал-независимым током, протекает по неинактивирующимся каналам и обеспечивает вклад в ПП мембраны (0,04 от утечки калиевой проводимости, по Ходжкину).

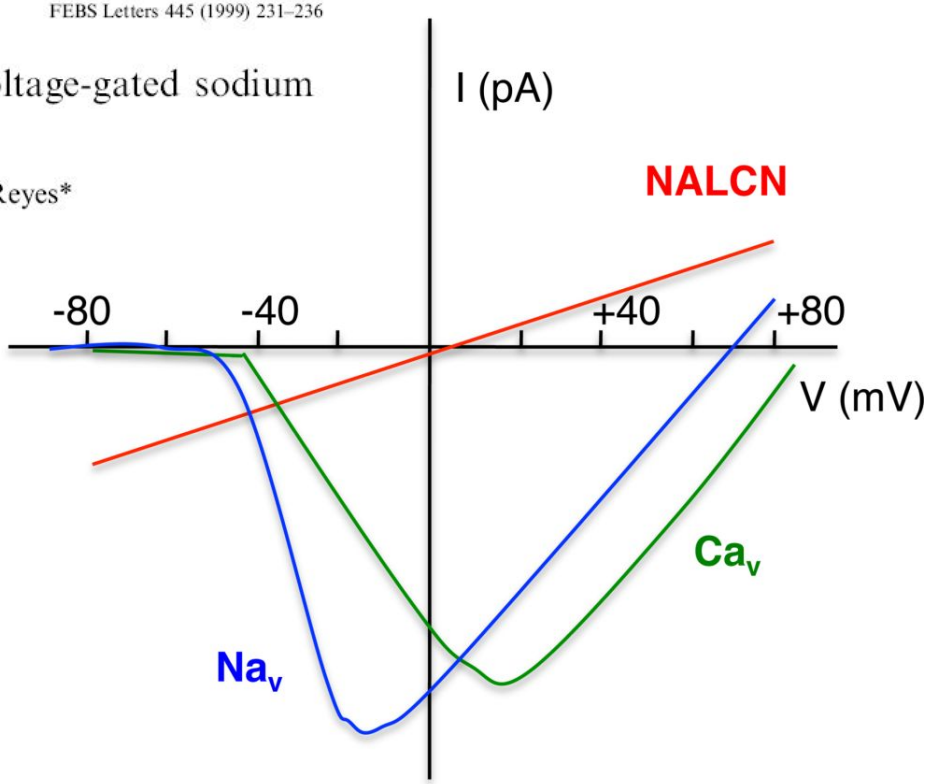
Модификации этого тока широким набором нейромодуляторов могут приводить к длительному изменению мембранного потенциала.

FEBS 21554

FEBS Letters 445 (1999) 231–236

Cloning of a novel four repeat protein related to voltage-gated sodium and calcium channels

Jung-Ha Lee, Leanne L. Cribbs, Edward Perez-Reyes*



Кальциевые токи

Ca^{2+}-каналы присутствуют у всех нейронов и выполняют важные функции:

Ca^{2+}-каналы имеют место во всех частях нейрона (дендритах, соме, синаптической терминали) и определяют электрофизиологические свойства этих частей нейрона.

Ca^{2+}-каналы уникальны тем, что Ca^{2+} является вторичным посредником и его вход в клетку влияет на множество физиологических функций, включая выделение медиатора, синаптическую пластичность, развитие нейронных отростков и экспрессию генов.

Ca^{2+}-токи разделяют по критериям:

(1) их чувствительности к величине мембранного потенциала,
(2) кинетике активации (и инактивации),
(3) специфическим фармакологическими блокаторам.

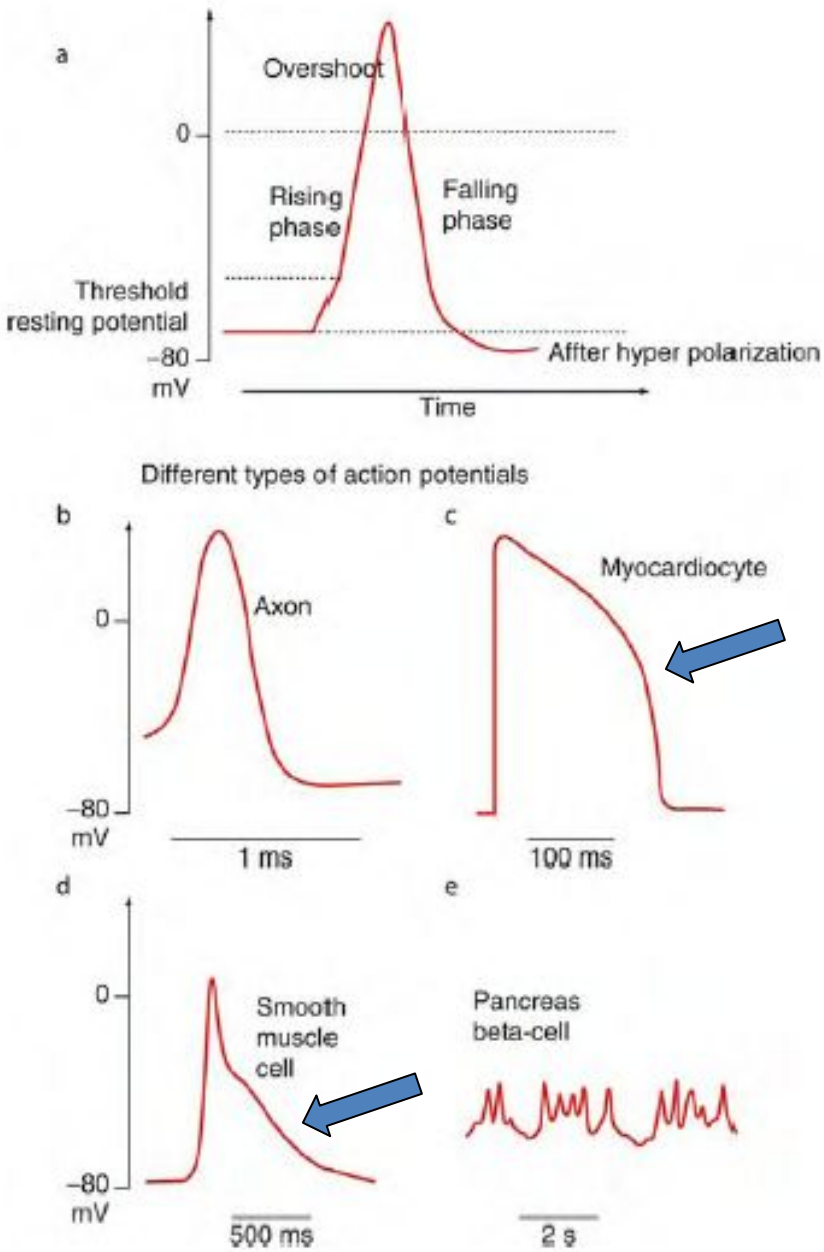
Кальциевые токи

- Ca^{2+}-токи вносят несущественный вклад в передний фронт ПД из-за их медленной кинетики активации.

- Но они активируются во время достижения пиковой деполяризации ПД, когда Na^{+}-каналы уже инактивированы, и максимальная их выраженность совпадает с фазой реполяризации.

- Такие свойства входящих Ca^{2+}-токов увеличивают продолжительность ПД, а также влияют на их форму и паттерны импульсных разрядов.

- Увеличение продолжительности ПД в аксонных терминалях за счет увеличенного входа Ca^{2+} приводит к повышению выделения медиатора.



Кальциевые токи

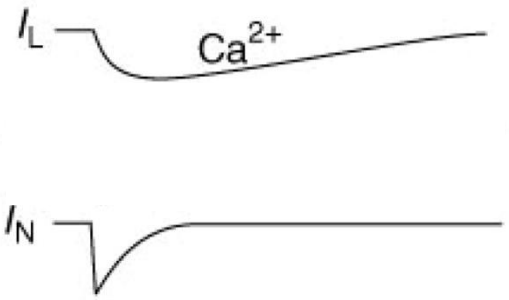
Большинство Ca^{2+}-каналов активируется при высоком уровне деполяризации мембраны от –20 до –10 мВ.

Эти каналы проводят **высокопороговые** токи $\boldsymbol{I_L}$, $\boldsymbol{I_N}$, $\boldsymbol{I_{P/Q}}$ **и** $\boldsymbol{I_R}$.

Известен только один тип **низкопороговых** Ca^{2+}-каналов который пропускает соответствующий ток $\boldsymbol{I_T}$.

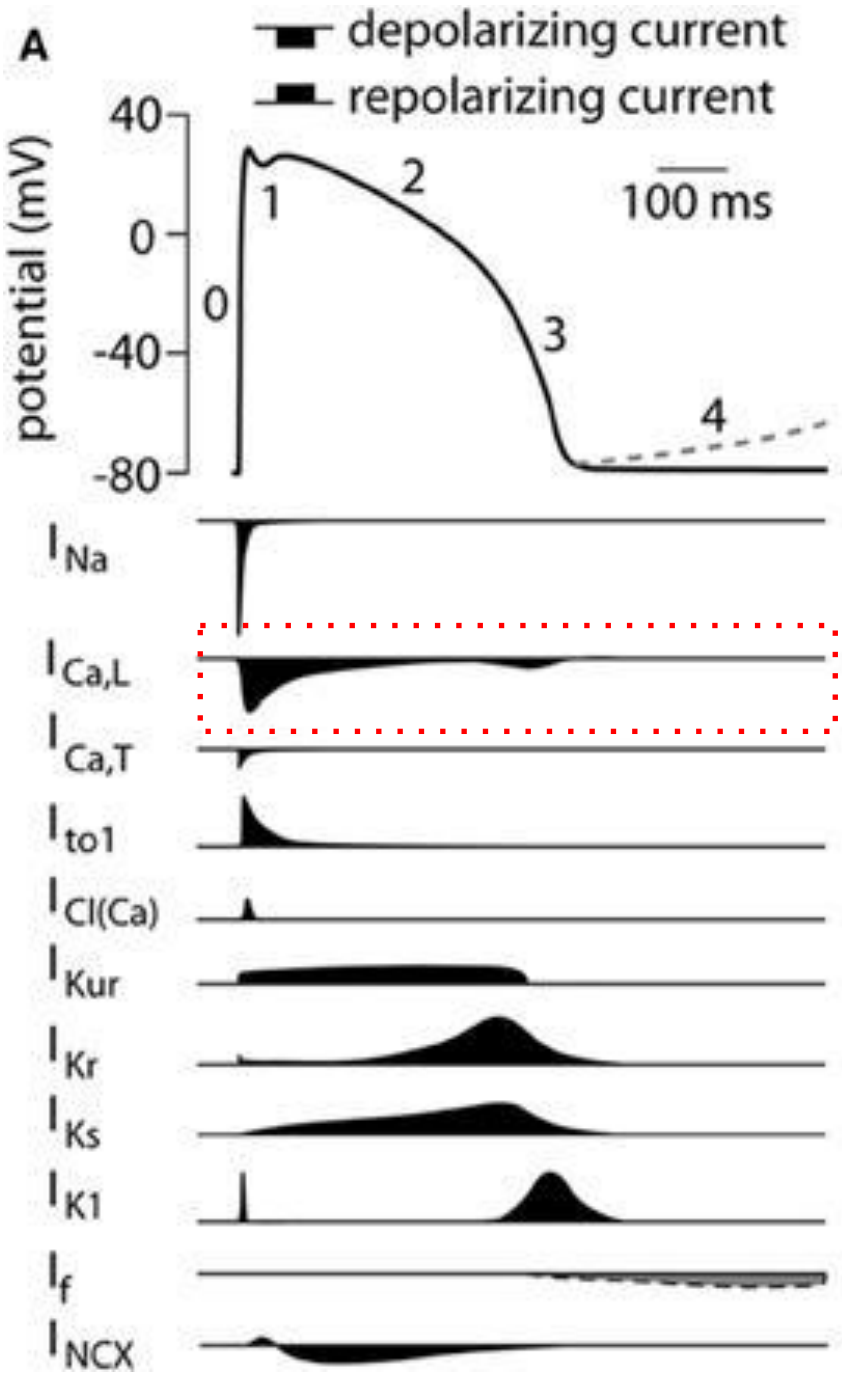
Высокопороговые кальциевые токи

Высокопороговые (порог от –20 до –10 мВ) ***Ca^{2+}-токи*** добавляют порцию деполяризации при генерации ПД, но более важное их значение состоит в том, что Ca^{2+}, попадая в клетку, активирует Ca^{2+}-зависимые K^+-токи, которые обеспечивают реполяризацию мембраны.



I_L (***Long-lasting***, продолжительный) имеет высокий порог активации (около –10 мВ), инактивируется сравнительно медленно. В сенсорных нейронах обеспечивает процесс высвобождения медиаторов.

I_N (***Neither***, ни тот, ни другой; имеется в виду ни ***I_T***, ни ***I_L***; когда был открыт ***I_N***, были известны только ***I_T*** и ***I_L***) активируется при –20 мВ, инактивируется при поддерживающейся деполяризации и модулируется разными медиаторами. В нейронах ЦНС и периферической нервной системы обеспечивает процесс высвобождения медиаторов.



$I_{Ca,L}$, L-type Ca^{2+} current

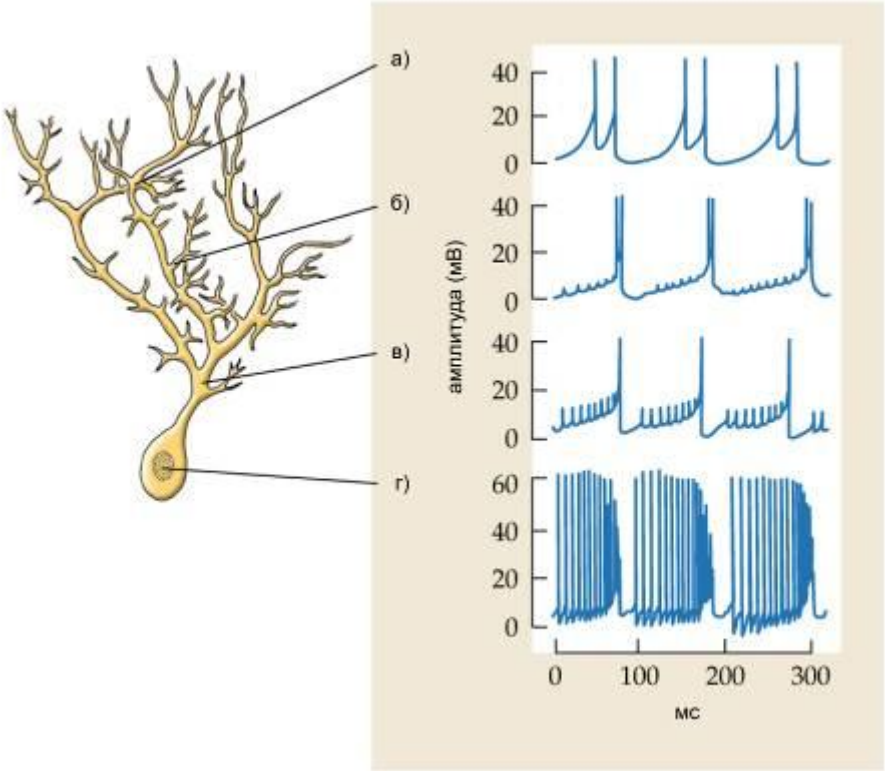
Высокопороговые кальциевые токи

$I_{P/Q}$ (***Purkinje***) впервые зарегистрирован в клетках Пуркинье.

Проводится по двум разновидностям (P и Q) каналов P/Q-типа, которые практически неразличимы за исключением их чувствительности к общему блокатору.

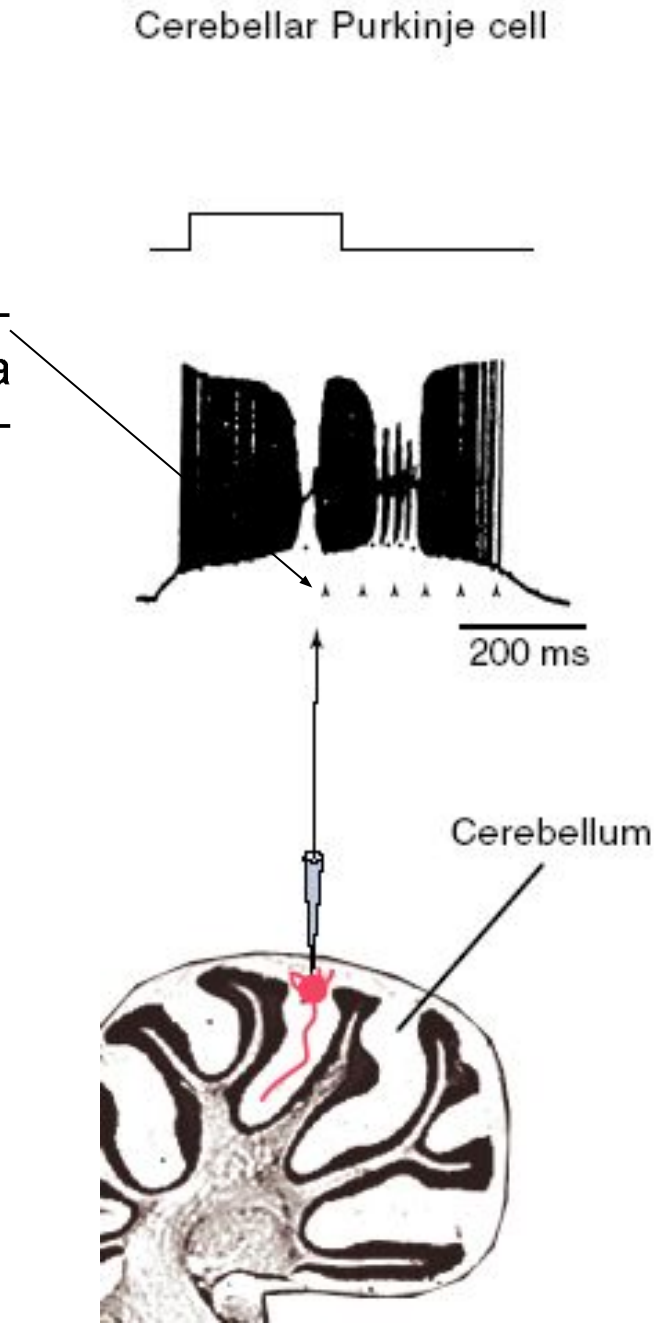
Этот ток обеспечивает генерацию дендритных Ca^{2+}-спайков, которые модулируют частоту разряда нейрона, прерывая тоническую последовательность соматических Na^{+}/K^{+} ПД.

В нейронах ЦНС и нервно-мышечных синапсах обеспечивает процесс высвобождения медиатора.



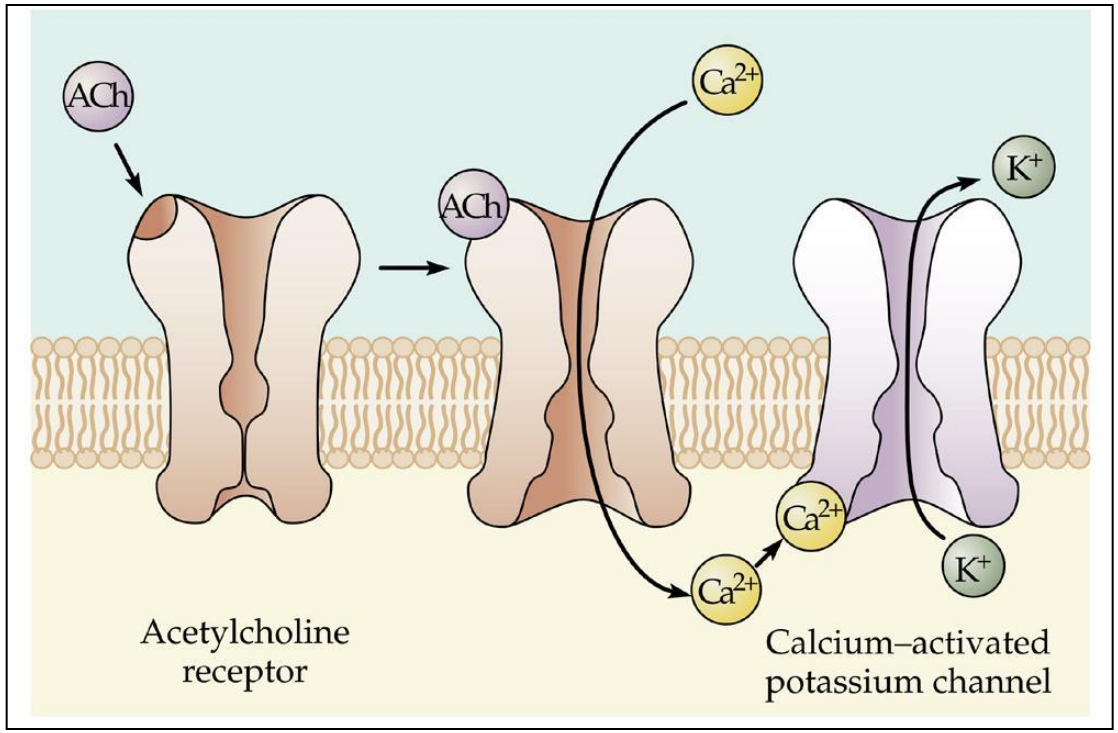
Высокопороговые Ca^{2+}-токи

$I_{P/Q}$ обеспечивает генерацию дендритных Ca^{2+}-спайков, которые модулируют частоту разряда нейрона, прерывая тоническую последовательность соматических Na^{+}/K^{+} ПД.



Высокопороговые Ca^{2+}-токи

Высокопороговые Ca^{2+}-каналы добавляют порцию деполяризации при генерации ПД, но более важное их значение состоит в том, что Ca^{2+}, попадая в клетку, активирует (!!!) Ca^{2+}-зависимые K^{+}-токи, которые обеспечивают реполяризацию мембраны.



Высокопороговые кальциевые токи

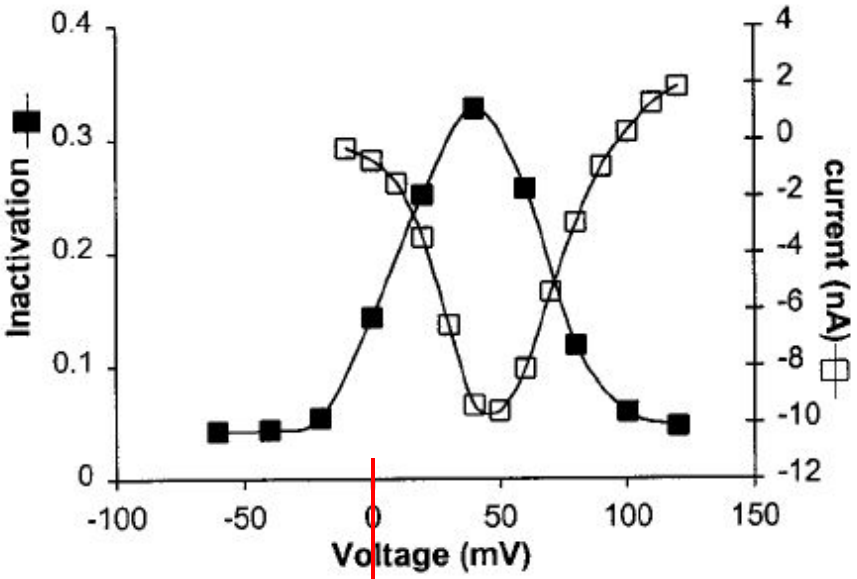
I_R (“***Residual***”).
Изначально канал, проводящий этот ток, был отнесен к промежуточному типу, который по своим биофизическим свойствам находится между высоко- и низкопороговыми каналами, но по фармакологическим свойствам был близок к высокопороговым каналам.

Поэтому эти каналы в англоязычной литературе был названы «***residual***» (R-типа), т.е. «оставшимися необъясненными».

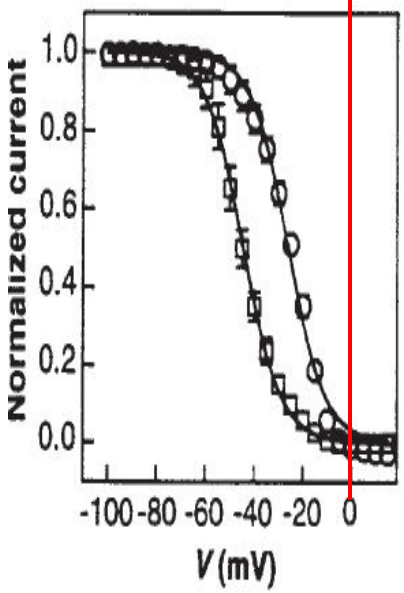
Этот ток активируется при высоком уровне деполяризации и наряду с другими входящими токами ($I_{Na,p}$, I_T и I_h) обеспечивает дополнительную деполяризацию во время реполяризации мембраны (нисходящей фазы ПД).

В нейронах ЦНС и периферической нервной системы обеспечивает процесс высвобождения медиаторов и гормонов.

Инактивация высокопороговых Ca^{2+}-токов



Инактивация Ca^{2+}-каналов



Инактивация Na^{+}-каналов

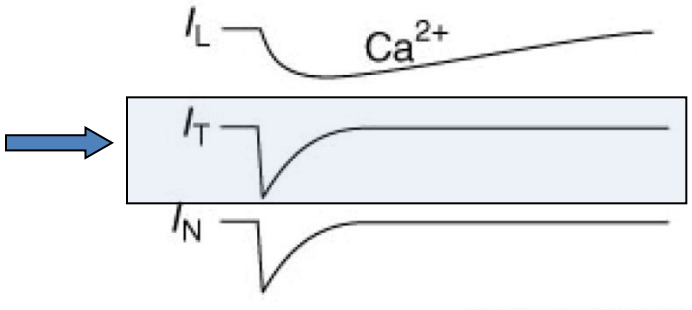
Низкопороговые кальциевые токи

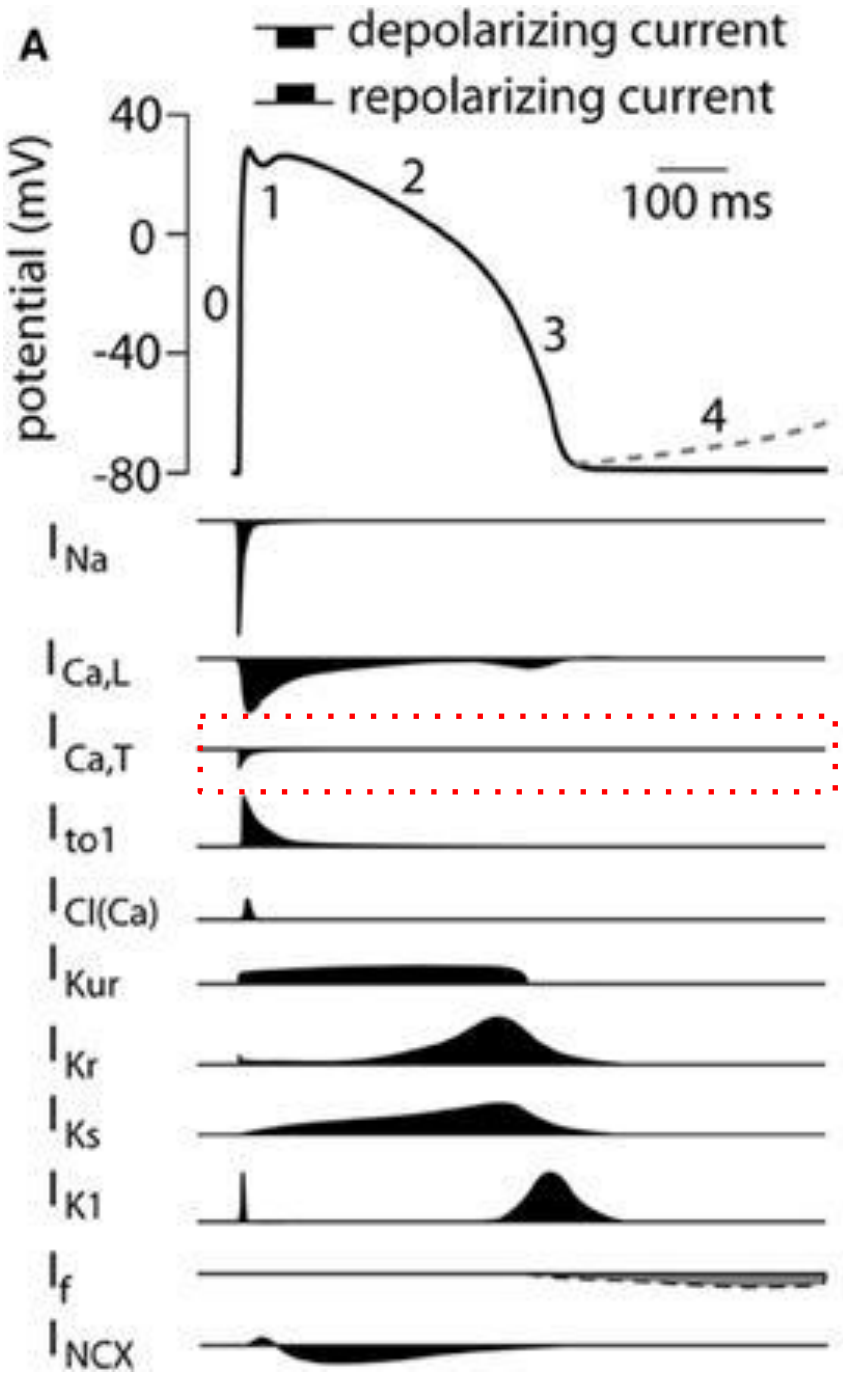
I_T (***transient***, фазический)
Единственный ***низкопороговый Ca^{2+}-ток*** , который обеспечивает ритмический разряд (пачки) ПД.

Этот ток активируется при –65 мВ (Na^+/K^+ ПД имеет порог –55 мВ) и инактивируется при устойчивой деполяризации.

I_T обеспечивает продолжительные Ca^{2+}-спайки продолжительностью 50-100 мс. Такая деполяризация снижает порог для Na^+/K^+ ПД, и нейрон генерирует высокочастотные пачки импульсов.

Совсем недавно показано, что в нейронах этот ток контролирует экзоцитоз медиаторов из везикул.

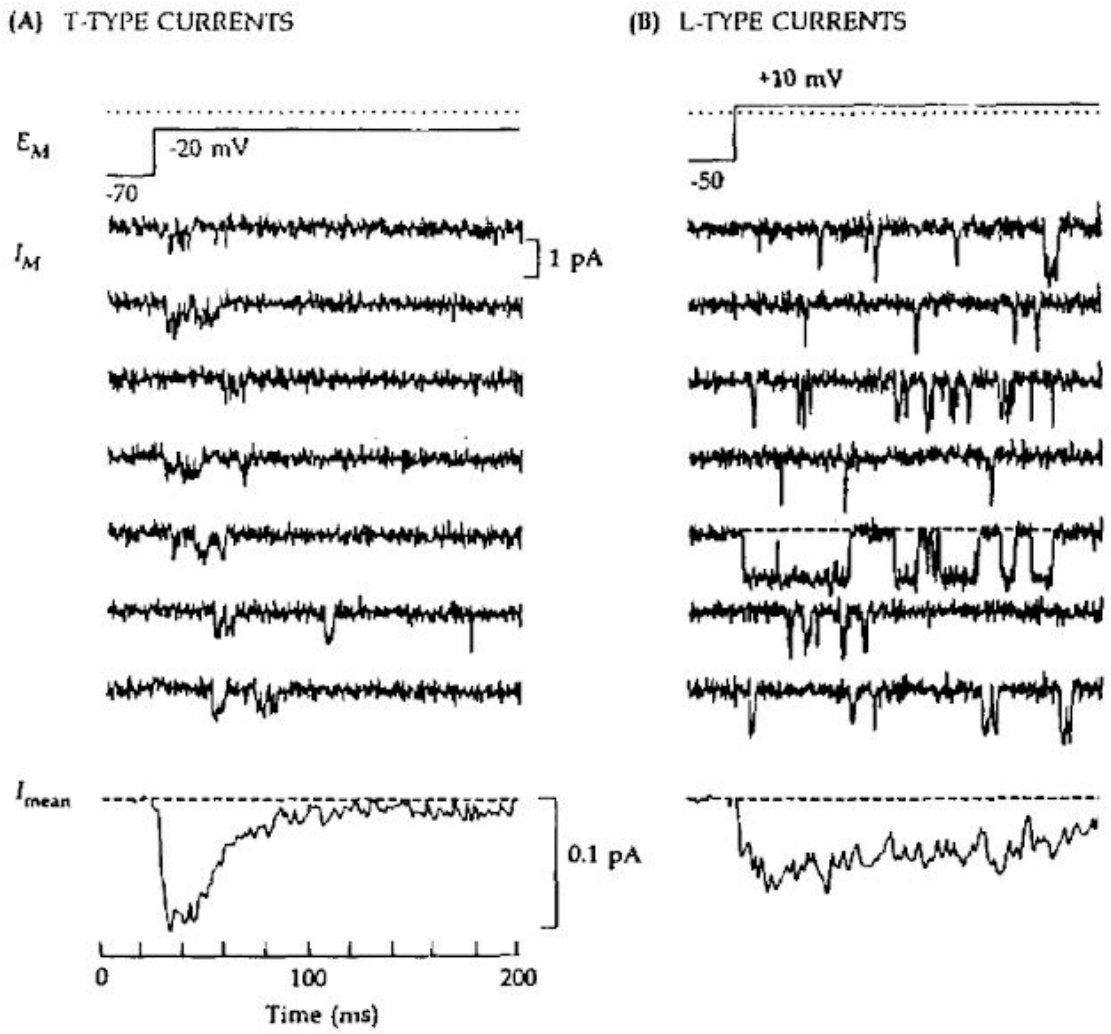




$I_{Ca,T}$, T-type Ca^{2+} current

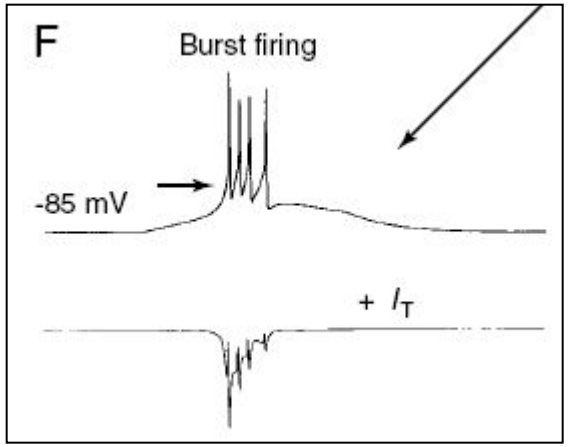
Кинетика низко- и высокопороговых кальциевых токов

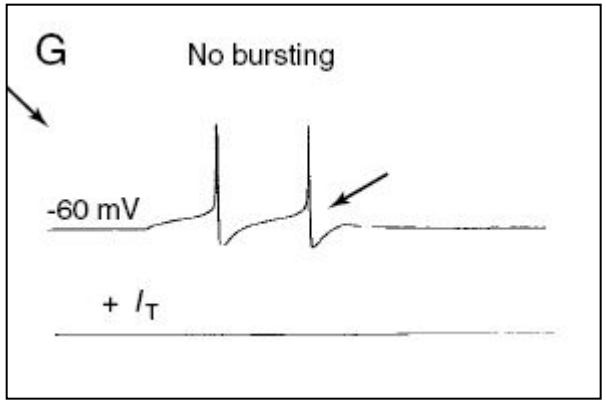
I_T I_L, I_N, $I_{P/Q}$ и I_R

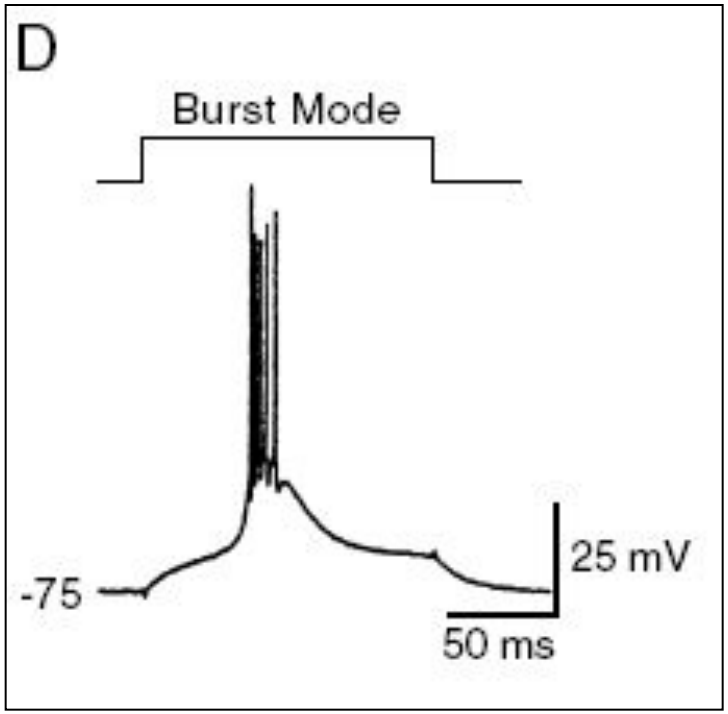


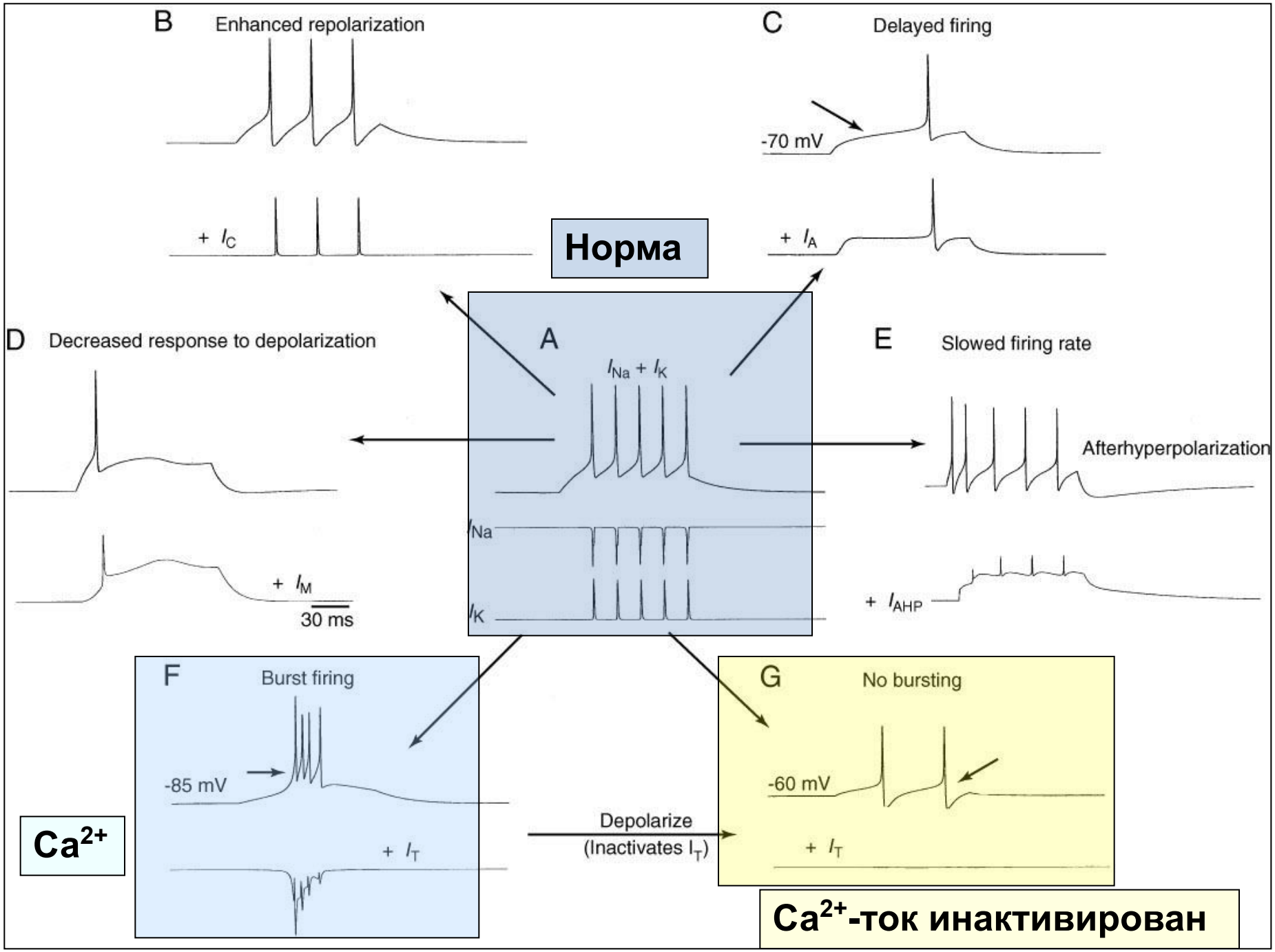
Низкопороговые Ca^{2+}-токи

I_T обеспечивает ритмический разряд (пачки) ПД. Активируется **–65 мВ** (Na^+-K^+-зависимый ПД имеет порог **–55 мВ**). Инактивируется при устойчивой деполяризации. Этот ток обеспечивает продолжительные Ca^{2+}-спайки (**50-100 мс**), на фоне которых генерируются высокочастотные пачки коротких Na^+-K^+-ПД.








B
Enhanced repolarization
+ I_C
C
Delayed firing
-70 mV
+ I_A
Норма
D
Decreased response to depolarization
+ I_M
30 ms
A
$I_{Na} + I_K$
I_{Na}
I_K
E
Slowed firing rate
Afterhyperpolarization
+ I_{AHP}
F
Burst firing
-85 mV
+ I_T
Depolarize
(Inactivates I_T)
G
No bursting
-60 mV
+ I_T
Ca^{2+}
Ca^{2+}-ток инактивирован

Калиевые токи

Функции K^+-каналов многообразны и выходят далеко за пределы процессов межнейронной сигнализации, в частности, в невозбудимых мембранах. Мы ограничимся теми функциями, которые K^+-каналы выполняют в мембранах нейронов.

Многообразие α–субъединиц K^+-каналов, существование двух вспомогательных β-субъединиц, а также возможность структурной модуляции первичной структуры канального белка при действии внутриклеточного Ca^{2+}, фосфорилирования и активных субъединиц G-белков предполагает, что потенциальные функциональные возможности K^+-каналов весьма многообразны.

Несмотря на это в настоящее время исследована только небольшая часть многочисленных K^+-токов. Тем не менее, несколько функциональных примеров K^+-токов описано во многих нейронных популяциях.

Поскольку эти токи выходящие, они обеспечивают не только реполяризацию мембраны, но и влияют на вероятность генерации ПД.

K^+-токи разделяют по (1) их чувствительности к величине мембранного потенциала, (2) кинетике активации и инактивации, а также (3) блокаде фармакологическими агентами.

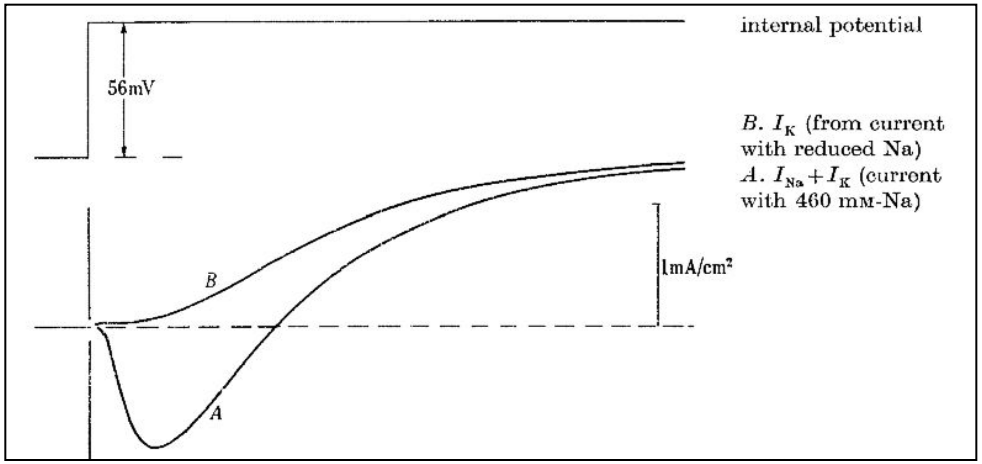
Калиевые токи

I_K (K^+-ток **задержанного выпрямления**) является главным током в мембранах большинства возбудимых клеток.

При достижении потенциала порога (около -50 мВ) его проводимость прямо зависит от уровня ступеньки активирующей деполяризации.

Этот ток медленно инактивируется и влияет на передний фронт ПД и, следовательно, на его продолжительность.

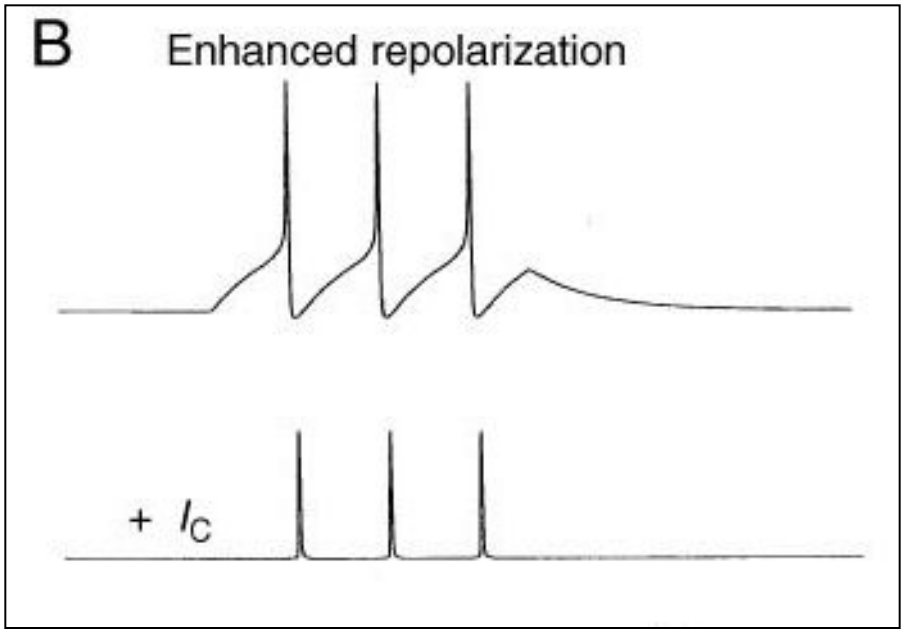
Его активация наступает несколько позже, чем активация фазического $I_{Na,t}$-тока, ответственного за генерацию восходящей фазы ПД. I_K обеспечивает реполяризацию и следовую гиперполяризацию мембраны после развития ПД.

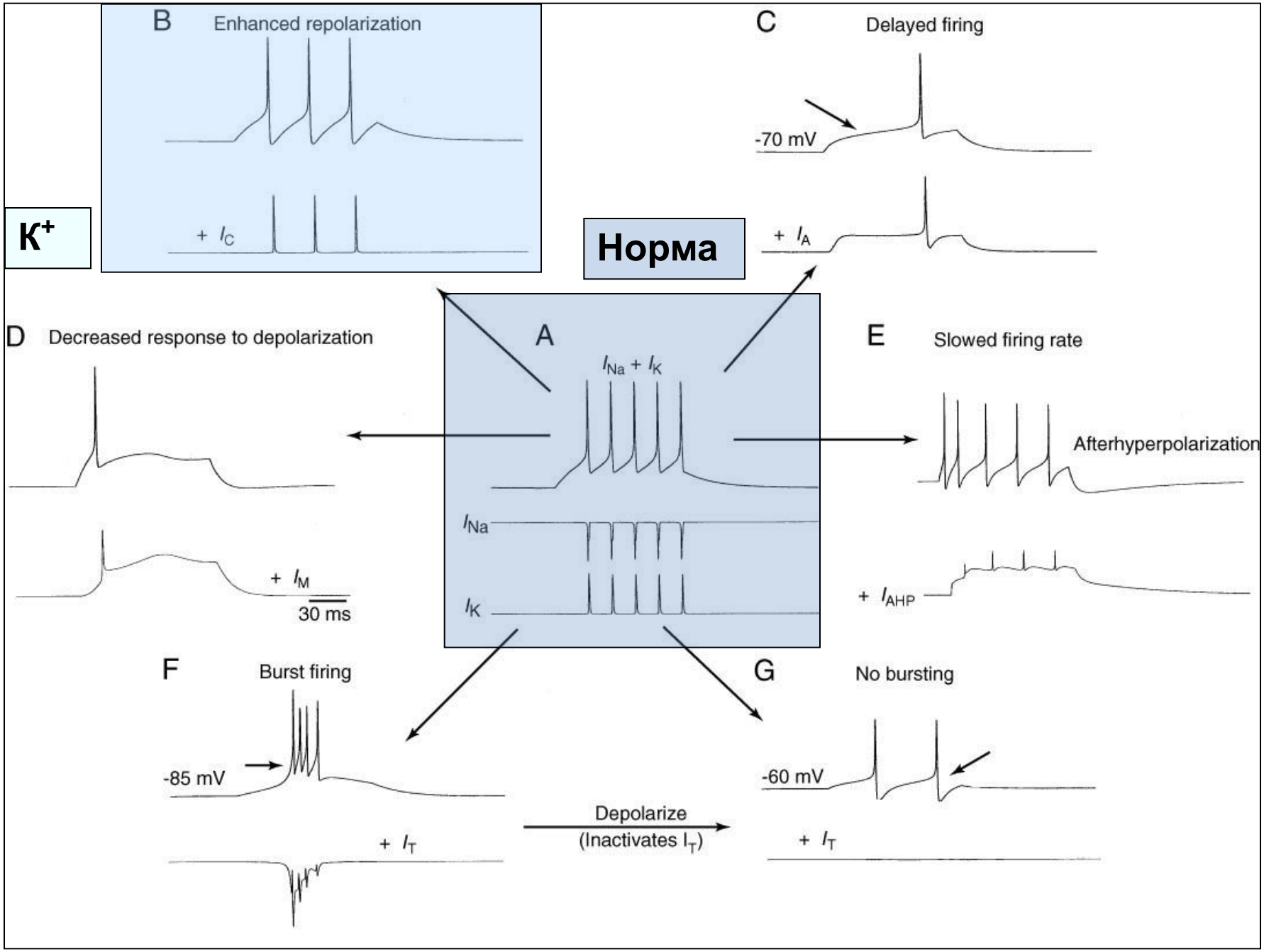


Ca^{2+}-активируемые калиевые токи

$I_{K,Ca}$ активируются при деполяризации в условиях повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+}.

I_C увеличивается с деполяризацией мембраны. Регулирует частоту ПД при продолжительной деполяризации, обеспечивая гиперполяризацию после каждого ПД. Поскольку I_C зависит от потенциала, он инактивируется сразу после реполяризации мембраны. Инактивация ограничивает временной интервал влияния I_C до 10 мс и меньше.



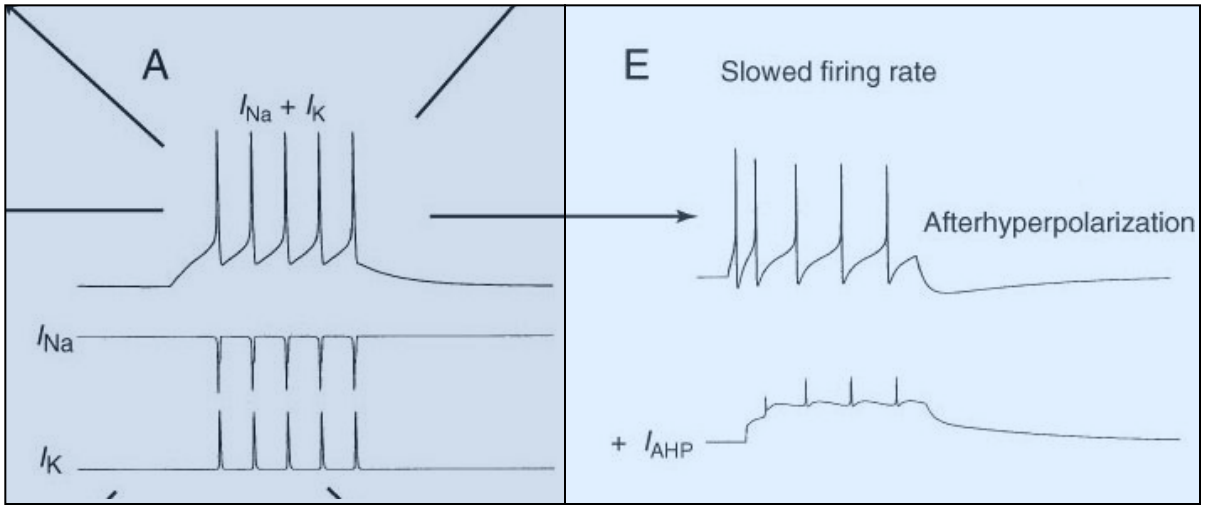

K+
B
Enhanced repolarization
+ I_C
Норма
C
Delayed firing
-70 mV
+ I_A
D
Decreased response to depolarization
+ I_M
30 ms
A
I_{Na} + I_K
I_{Na}
I_K
E
Slowed firing rate
Afterhyperpolarization
+ I_{AHP}
F
Burst firing
-85 mV
+ I_T
Depolarize
(Inactivates I_T)
G
No bursting
-60 mV
+ I_T

Ca^{2+}-активируемые калиевые токи

$I_{K,Ca}$ активируются при деполяризации в условиях повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+}.

I_{AHP} (от англ., ***A**fter **H**yper **P**olarization*, следовая гиперполяризация) в отличие от I_C значительно медленнее и слабо зависит от потенциала. Поддерживает длительную следовую гиперполяризацию после серии высокочастотных ПД, уменьшая частоту разряда нейрона при устойчивой деполяризации и тем самым обеспечивая частотную адаптацию импульсной активности.

Норма



Na^+-активируемые калиевые токи

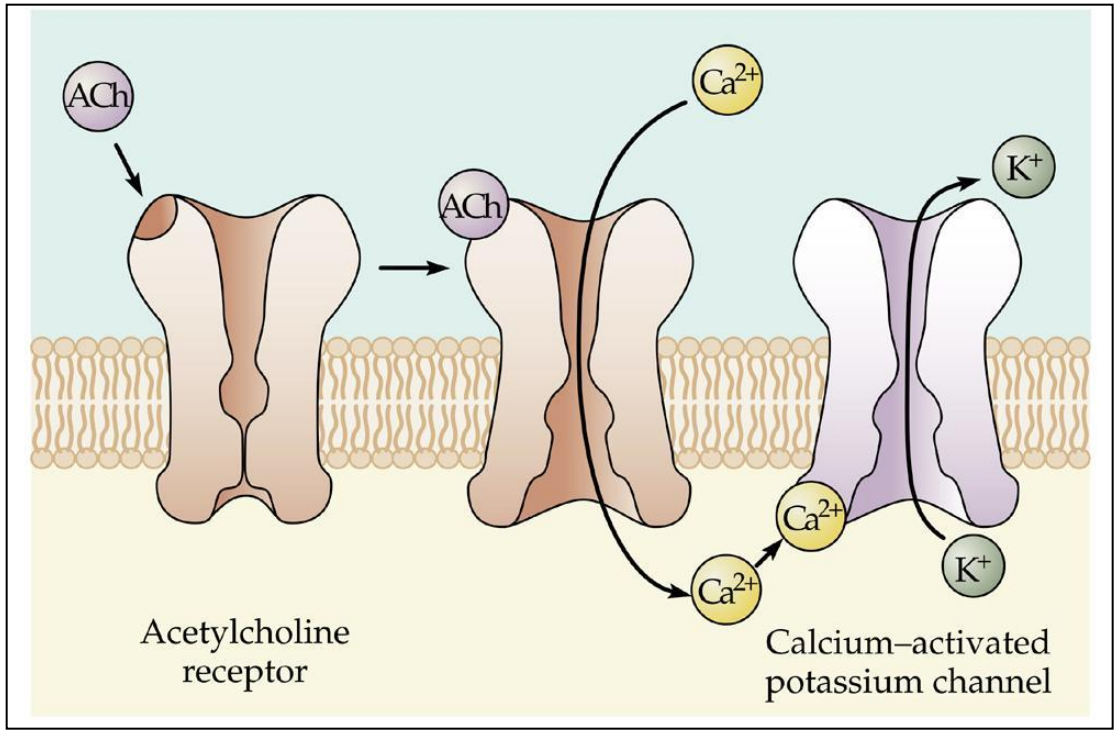
Иногда (например, в отсутствие или при низкой концентрации внутриклеточного Ca^{2+}) некоторые Ca^{2+}-активируемые K^+-токи зависят также и от увеличения внутриклеточной концентрации Na^+ во время генерации ПД. Такие токи выделяют в группу ***Na^+-активируемых K^+-токов*** (**$I_{K,Na}$**).

Калиевые токи

Ca^{2+}- **$^{+}$-**

$I_{K,Ca}$

Активируются при увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+}. Выделено два Ca^{2+}-зависимых тока.

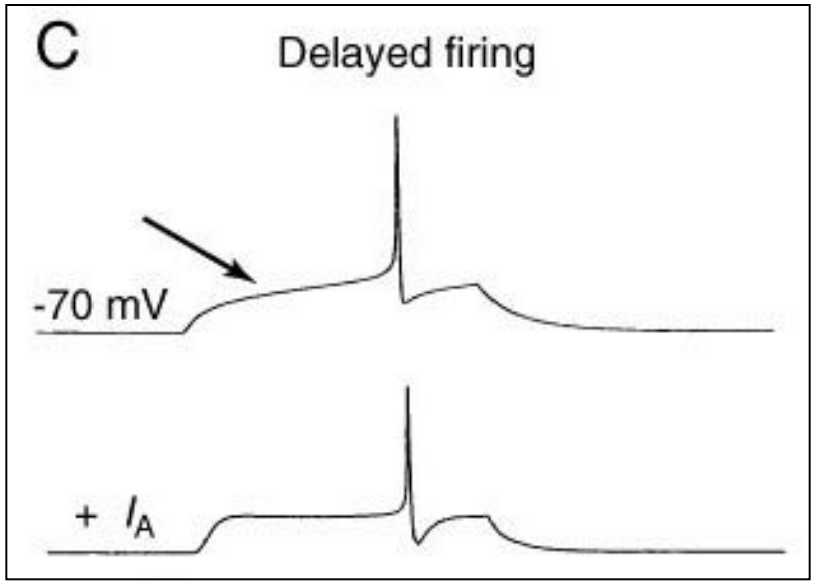


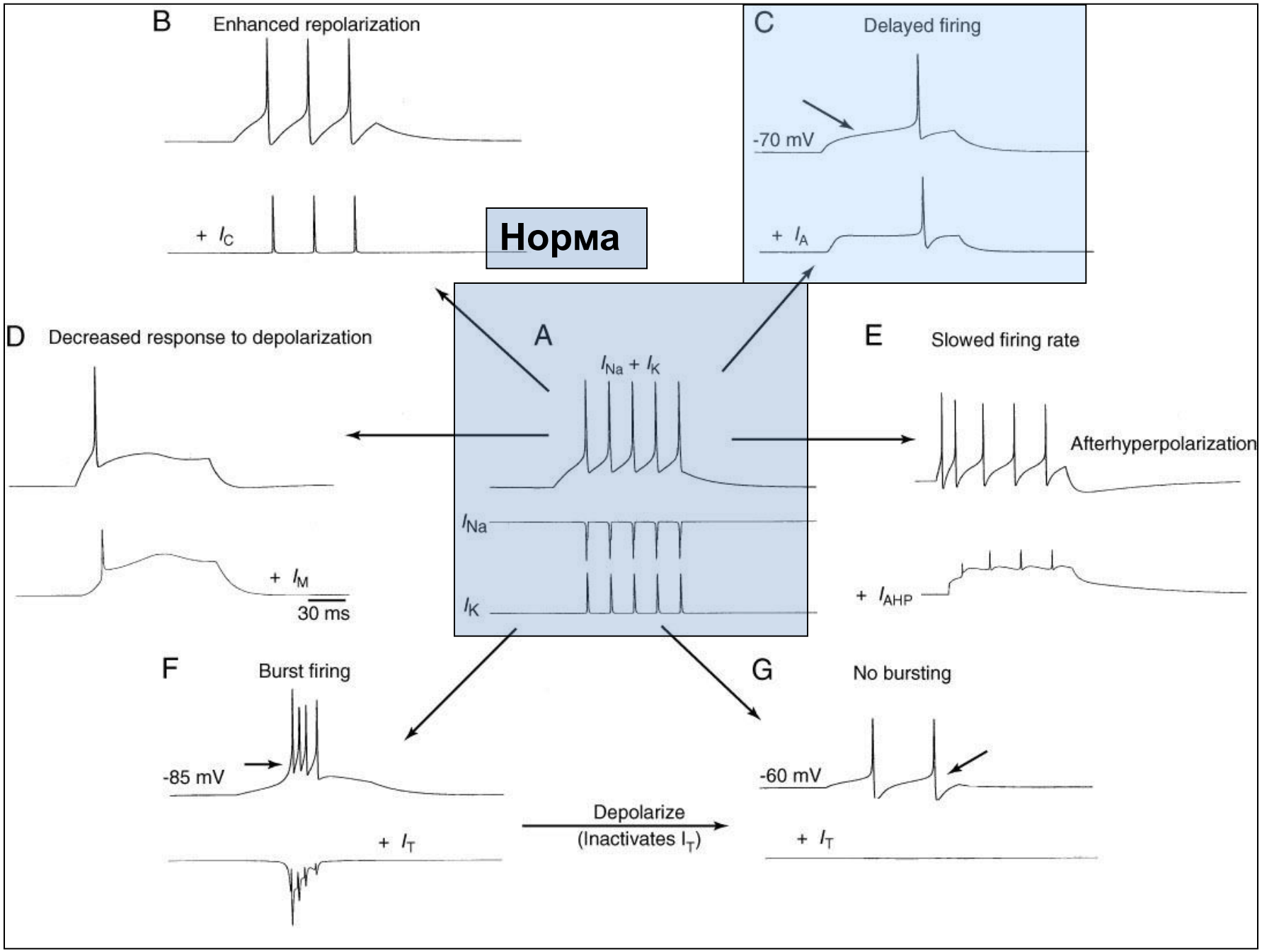
Калиевые токи

I_A (фазический K^+-ток) выполняет свою роль в клетках наряду с I_K.

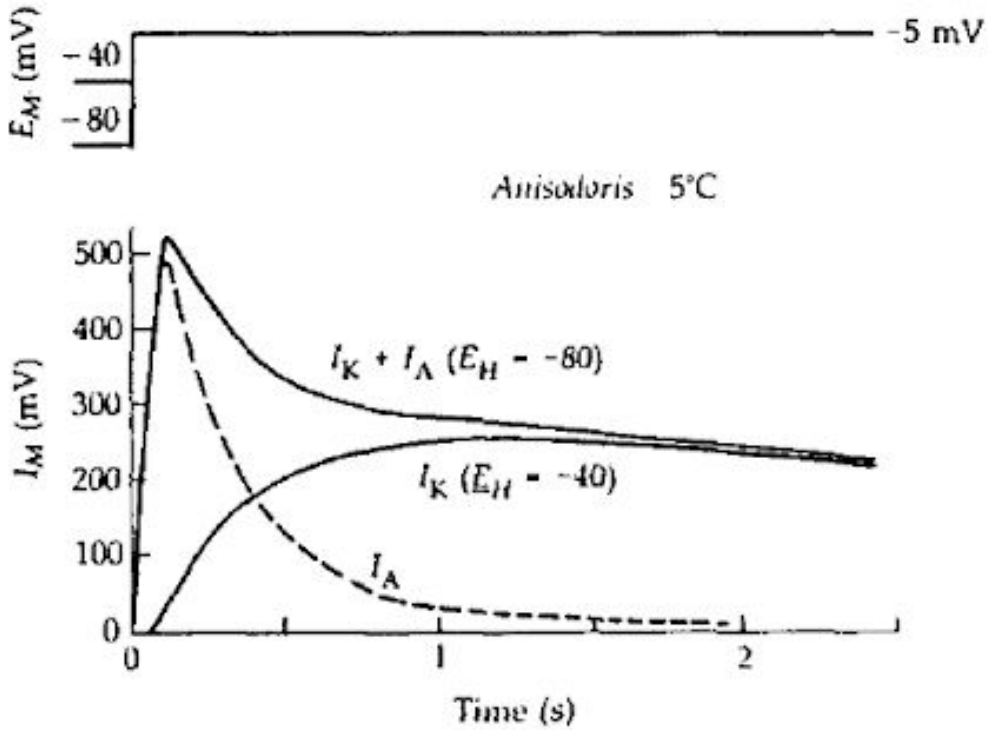
I_A в меньшей степени зависит от уровня деполяризации по сравнению с токами I_K и I_C, активируется при –60 мВ и быстро инактивируется. Инактивация этого тока устраняется после реполяризации мембраны.

I_A задерживает процесс генерации первого ПД, а также снижает частоту разряда нейрона при устойчивой деполяризации. Сходными свойствами активации обладает I_D, только в отличие от I_A этот ток медленно инактивируется, что приводит к удлинению ПД.




B
Enhanced repolarization
+ I_C
Норма
C
Delayed firing
-70 mV
+ I_A
A
I_{Na} + I_K
I_{Na}
I_K
D
Decreased response to depolarization
+ I_M
30 ms
E
Slowed firing rate
Afterhyperpolarization
+ I_{AHP}
F
Burst firing
-85 mV
+ I_T
Depolarize
(Inactivates I_T)
G
No bursting
-60 mV
+ I_T

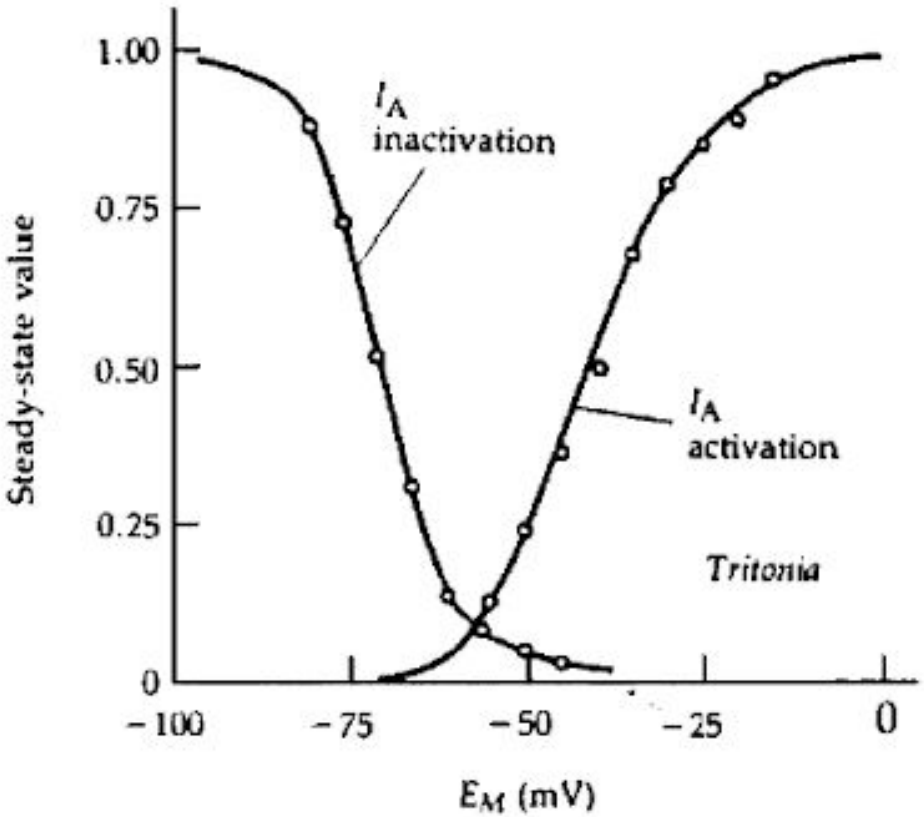
Разделение I_K и I_A



2 SEPARATION OF I_A FROM OTHER CURRENTS

Voltage-clamp currents from a nudibranch neuron depolarized in a step to −5 mV from different holding potentials. Trace $I_K + I_A$ is the total outward current during a step from a holding potential $E_H = -80$ mV. Trace I_K is the outward current during a step from $E_H = -40$ mV, where K_A channels are already inactivated. The dashed line (I_A) is the difference of the two experimental records. $T = 5°C$. [From Connor and Stevens, 1971a.]

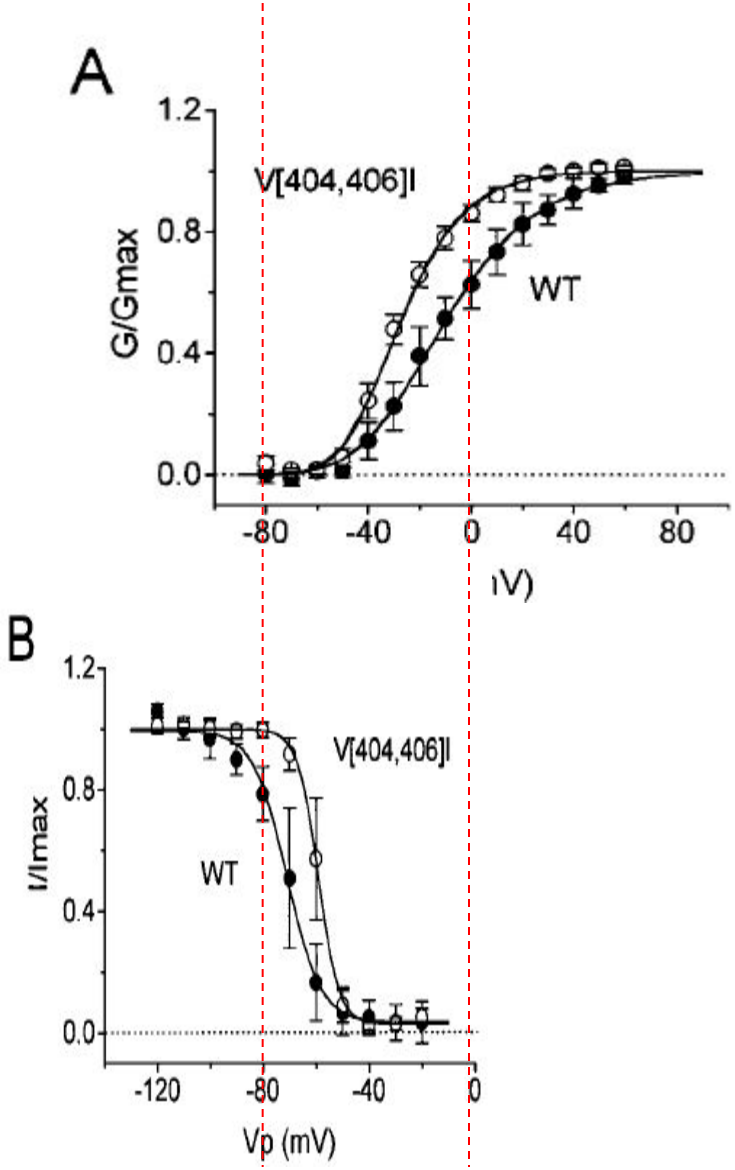
Активация и инактивация I_A



3 STEADY-STATE GATING PARAMETERS OF I_A

Activation and inactivation curves in an HH-like model of the A currents in a *Tritonia* neuron. These curves are analogous to m^3_∞ and h_∞ curves of the HH model for Na channels. At the resting potential (−40 to −55 mV), most K_A channels are inactivated. [After Thompson, 1977; Smith, 1978.]

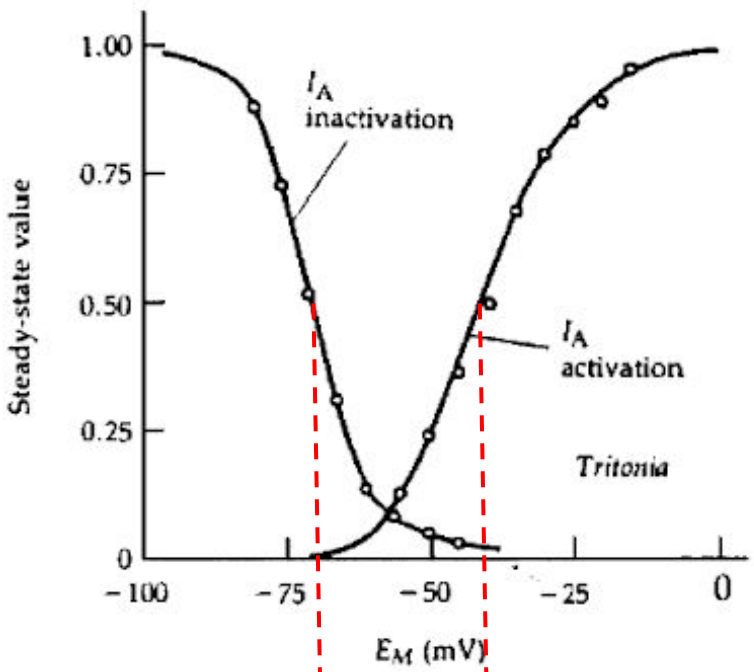
Активация и инактивация I_A (канал Kv4-типа)



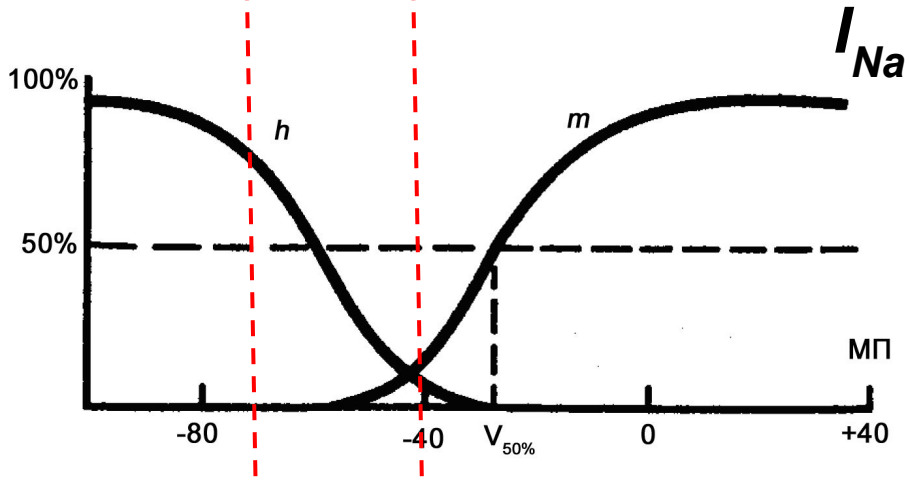
активация

инактивация

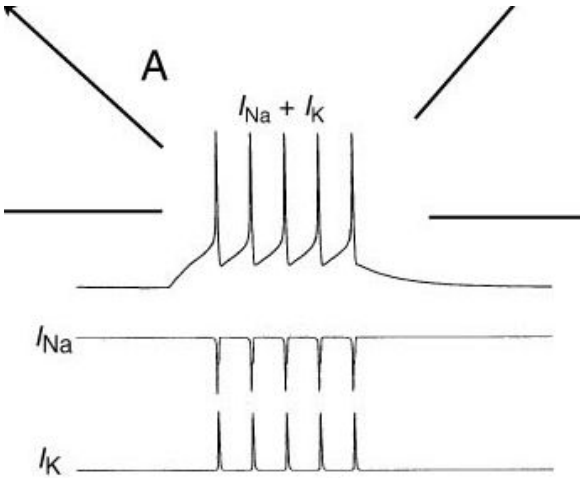
Активация и инактивация I_A

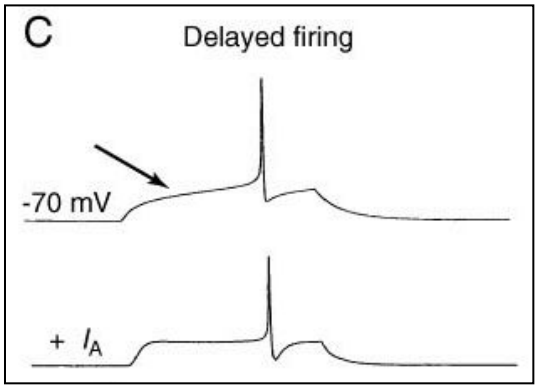


«активный» диапазон I_A тока смещен в сторону гиперполяризации по сравнению с I_{Na}



Норма



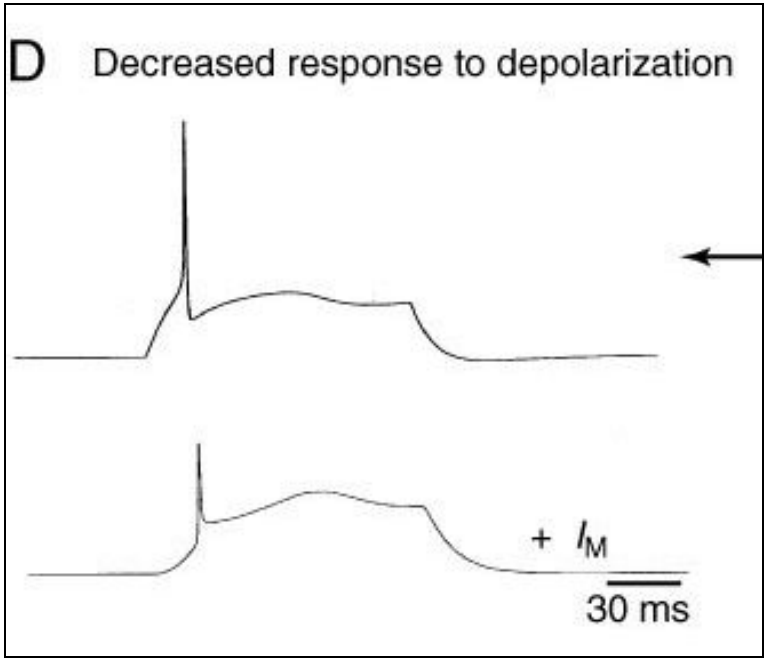


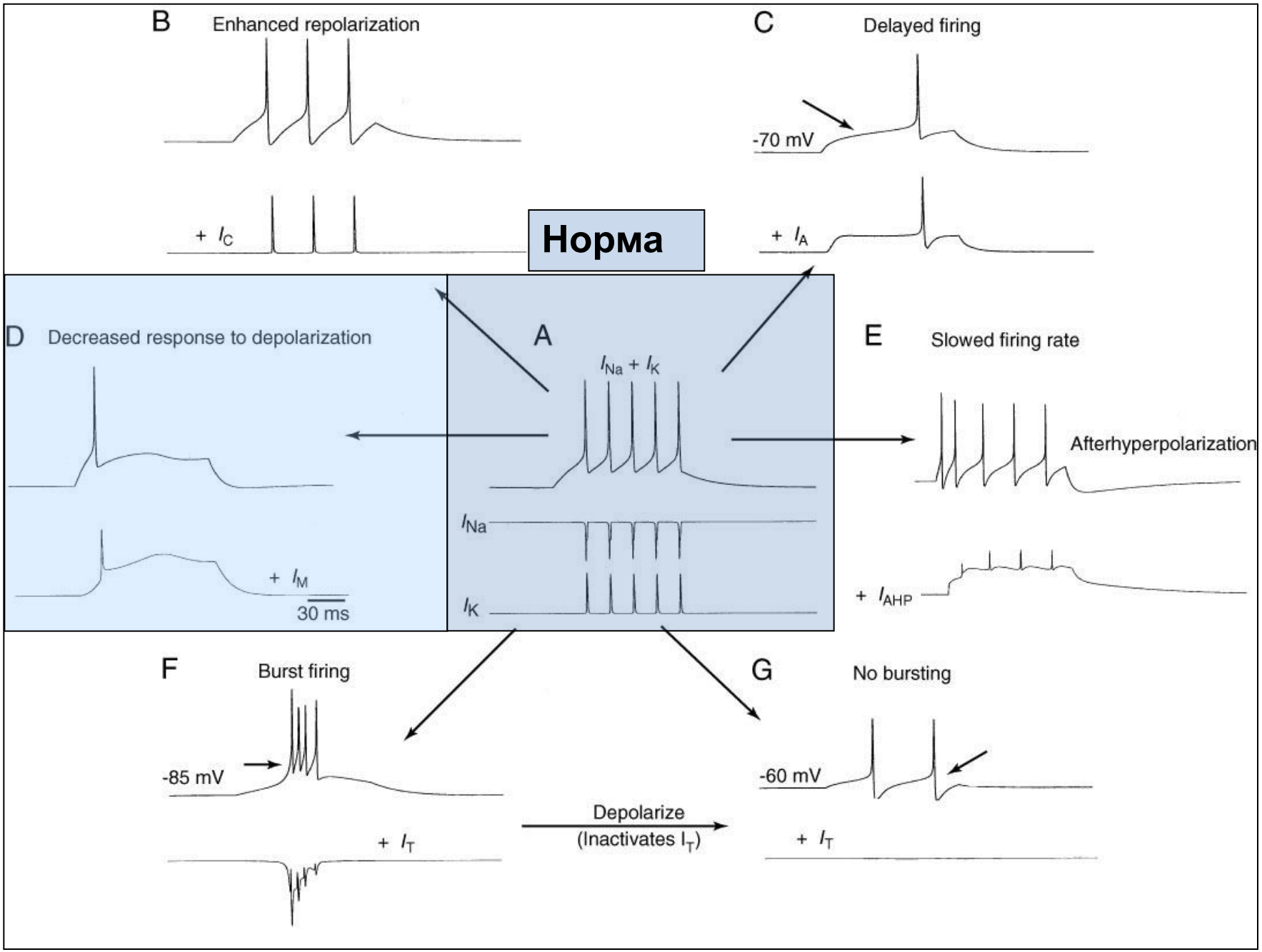
Калиевые токи

I_M (мускарин-чувствительный K^+-ток) активируется при –65 мВ, не инактивируется со временем и блокируется стимуляцией мускариновых холинергических рецепторов.

Из-за медленной кинетики активации и умеренной амплитуды не влияет существенно на форму ПД, но вносит вклад в медленную адаптацию частоты спайкового разряда при устойчивой деполяризации.

В мембранах нейронов найден аналогичный ток I_S, который блокируется стимуляцией серотониновых метаботропных рецепторов.

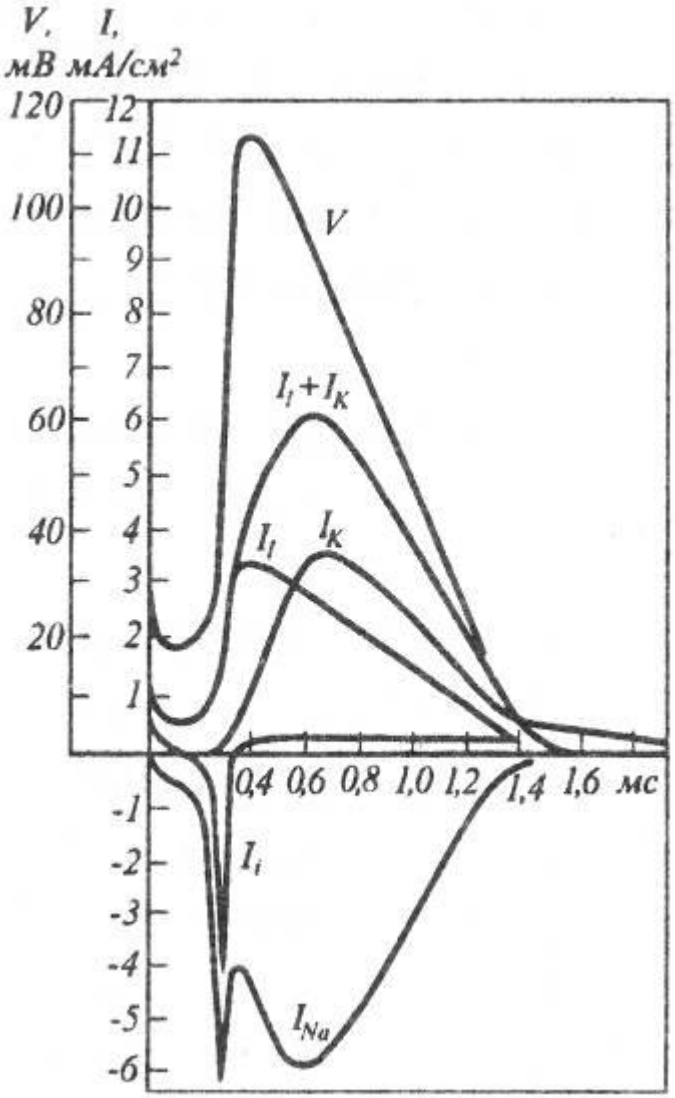



B
Enhanced repolarization
+ I_C
C
Delayed firing
-70 mV
+ I_A
Норма
D
Decreased response to depolarization
+ I_M
30 ms
A
I_{Na} + I_K
I_{Na}
I_K
E
Slowed firing rate
Afterhyperpolarization
+ I_{AHP}
F
Burst firing
-85 mV
+ I_T
Depolarize
(Inactivates I_T)
G
No bursting
-60 mV
+ I_T

Калиевые токи

$I_{K,leak}$ (ток утечки) является потенциал-независимым током, протекает по неинактивирующимся каналам и обеспечивает вклад в ПП мембраны.

Модификации этого тока широким набором нейромодуляторов могут приводить к длительному изменению мембранного потенциала.



Смешанные токи

Эти токи представлены одним током $\boldsymbol{I_h}$, который обозначают также как $\boldsymbol{I_q}$ (от англ, ***queer***, странный) или $\boldsymbol{I_f}$ (от англ, ***funny***, забавный).

В отличие от всех катионных токов, этот активируется при ***гиперполяризации*** мембраны (ниже уровня -60 мВ), возвращая потенциал к более позитивному уровню.

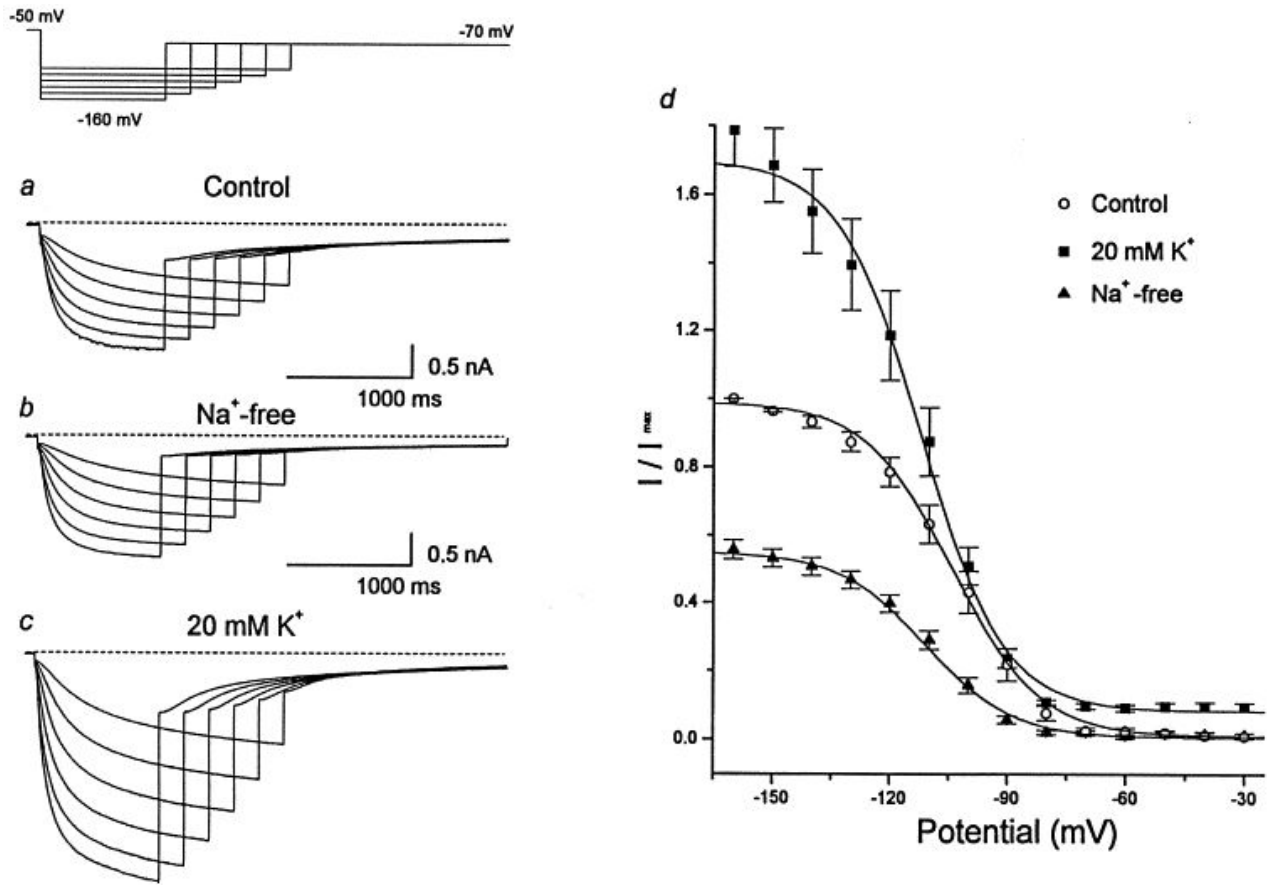
$\boldsymbol{I_h}$ относительно медленный (постоянная времени его кинетики составляет от сотен мс до 1 с) и переносится ионами K^+ и Na^+ в соотношении 4:1.

Активация $\boldsymbol{I_h}$ приводит к медленной деполяризации в результате преимущественного входа Na^+ в клетку, поскольку потенциал реверсии этого тока около -35 мВ (средний между $\mathbf{E_{Na}}$ и $\mathbf{E_K}$).

В некоторых нейронах в результате активации $\boldsymbol{I_h}$ деполяризация приводит к развитию пейсмейкерного (англ., ***pacemaker***, задающий темп, ритм) разряда (например, в нейронах уздечки), приводящего к активации Na^+/K^+- и/или Ca^{2+}-спайков.

Этот ток переносится через неселективные цАМФ (цГМФ)-зависимые катионные каналы, также пропускающие в незначительной степени и Ca^{2+}. Не исключено также, что в этот ток вносят свой вклад и K^+-каналы внутреннего выпрямления (K_{IR}, англ., ***inward-rectifier***), которые также активируются при гиперполяризации мембраны относительно ПП.

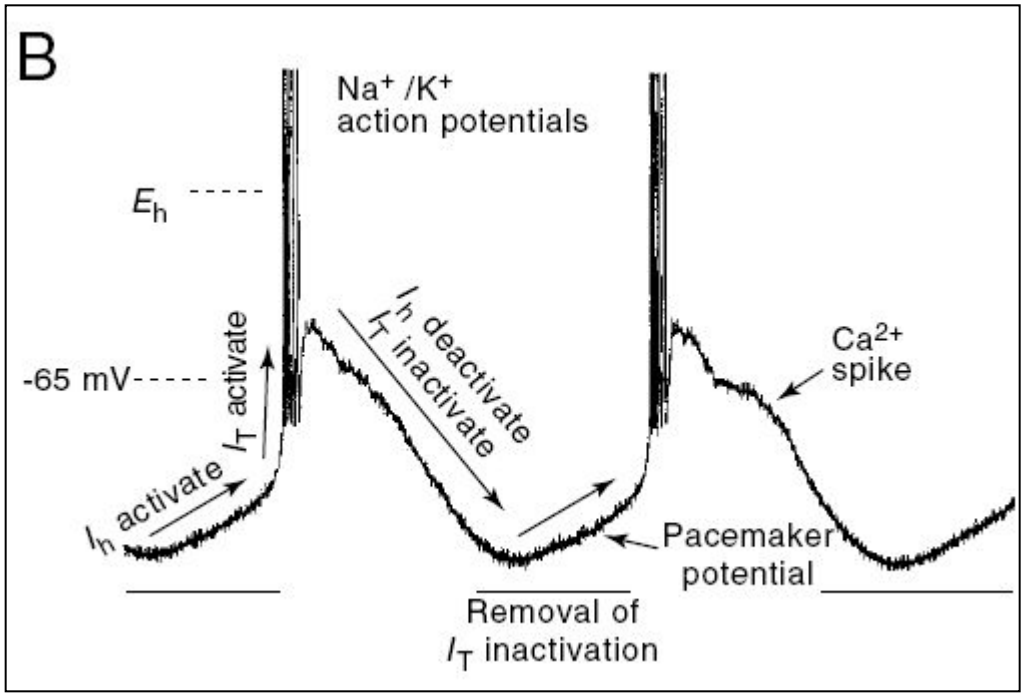
Смешанные токи

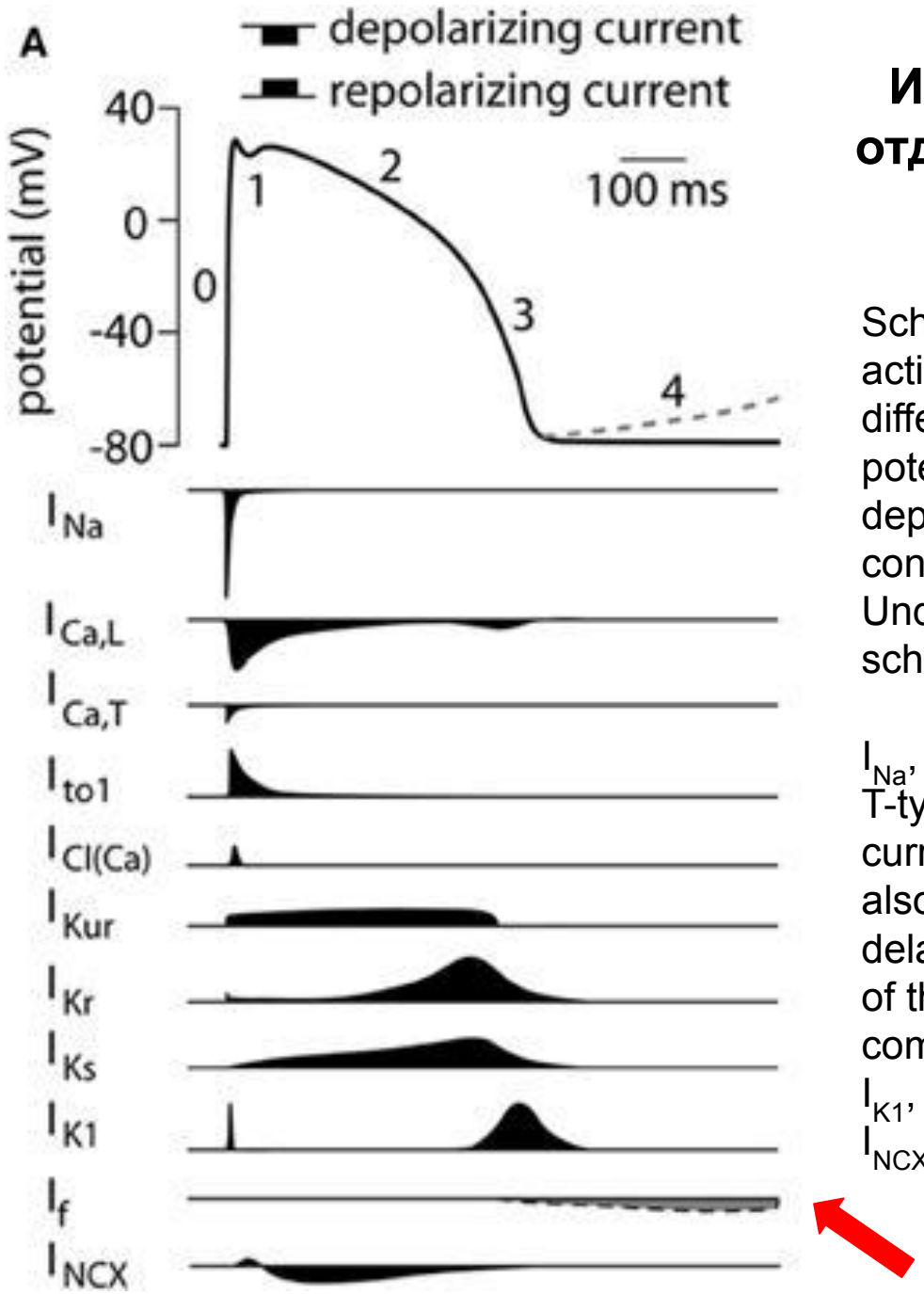


Superimposed current records from a SGN in the standard solution, in the Na^+-free solution, and in the High K^+ (20 mM) solution. Na^+-free solution was achieved by replacing NaCl with choline chloride, and high K^+ solution was made by substitution of KCl for NaCl. d: Steady-state activation curves of the I_h in standard, Na^+-free and high K^+ solutions.

Смешанные токи

Активация I_h приводит к медленной деполяризации, после которой развивается пейсмейкерный (англ. ***pacemaker***, задающий темп) разряд приводящий к активации Na^+- и/или Ca^{2+}-спайков.

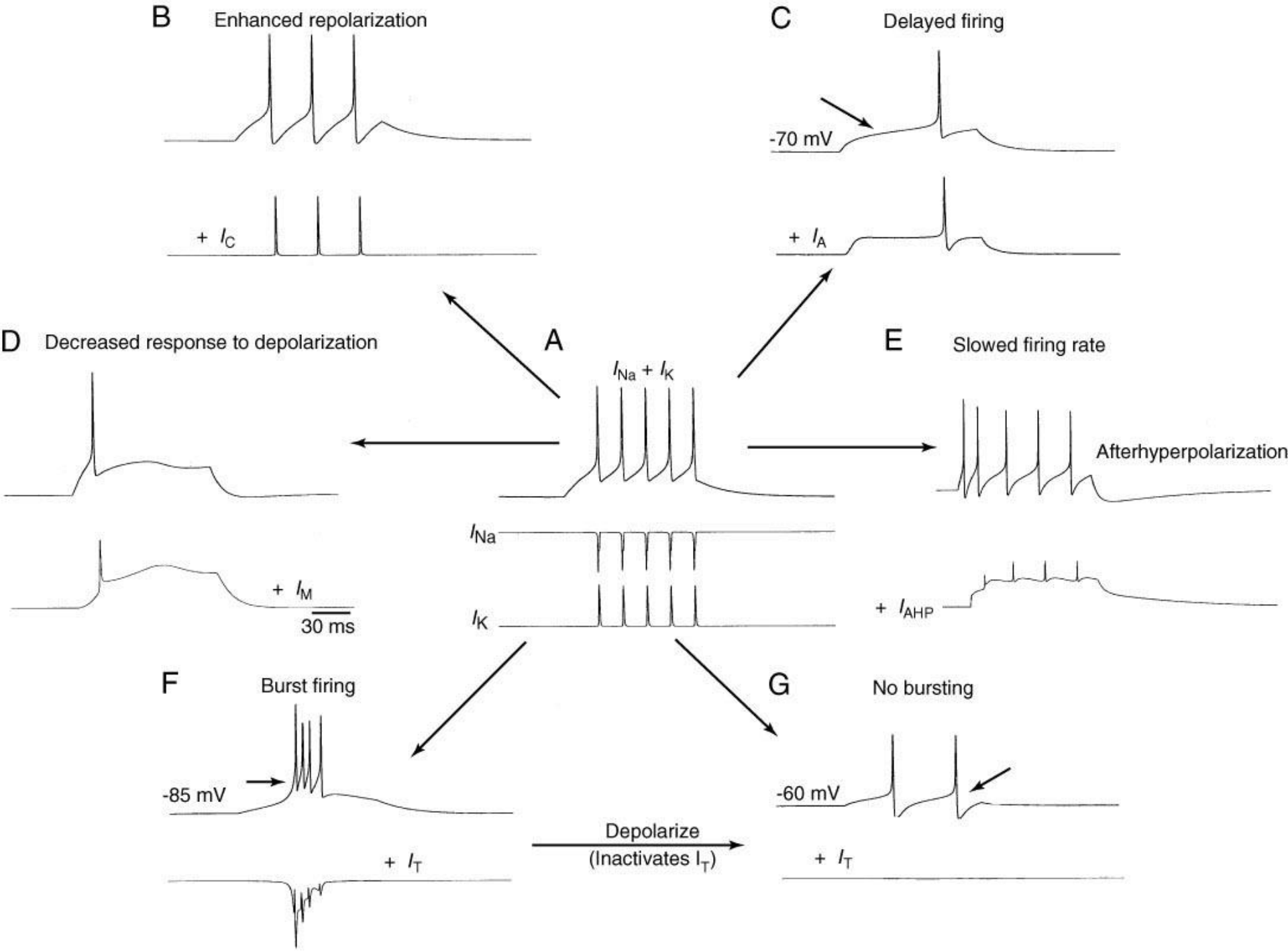




Ионные токи, протекающие через отдельные каналы кардиомиоцитов желудочков

Schematic representation of a human ventricular action potential (top panel). Numbers denote the different phases of the ventricular action potential. The dashed line represents phase 4 depolarization normally present in cells from the conduction system and not in ventricular CMs. Underlying ionic membrane currents and their schematic time course are depicted below.

I_{Na}, Na^+ current; $I_{Ca,L}$, L-type Ca^{2+} current; $I_{Ca,T}$, T-type Ca^{2+} current; I_{to1}, transient outward current type 1; $I_{Cl(Ca)}$, Ca^{2+} activated Cl^- current, also called I_{to2}; I_{Kur}, ultra rapid component of the delayed rectifier K^+ current, I_{Kr}, rapid component of the delayed rectifier K^+ current; I_{Ks}, slow component of the delayed rectifier K^+ current; I_{K1}, inward rectifier K^+ current; **I_f, funny current**; I_{NCX}, Na^+/Ca^{2+} exchange current.


B
Enhanced repolarization
+ I_C
C
Delayed firing
-70 mV
+ I_A
D
Decreased response to depolarization
+ I_M
30 ms
A
I_{Na} + I_K
I_{Na}
I_K
E
Slowed firing rate
Afterhyperpolarization
+ I_{AHP}
F
Burst firing
-85 mV
+ I_T
Depolarize
(Inactivates I_T)
G
No bursting
-60 mV
+ I_T

Моделирование эффектов влияния различных токов на паттерн импульсной активности в нейронах ЦНС млекопитающих

A - ритмический разряд нейрона в соответствии с классической моделью А. Ходжкина и А. Хаксли. Два «классических» потенциал-зависимых тока (I_{Na} и I_K) в ответ на деполяризацию вызывают цепочку из пяти ПД.

B - добавление к «классическим» токам I_C усиливает степень реполяризации мембраны, что приводит к снижению частоты разрядов и сокращению числа ПД до трех.

C - добавление I_A вызывает замедление деполяризации, что приводит к задержке генерации ПД (стрелкой указан момент генерации ПД в «норме»).

D - добавление I_M снижает способность нейрона генерировать цепочку ПД, и в результате генерируется только один ПД.

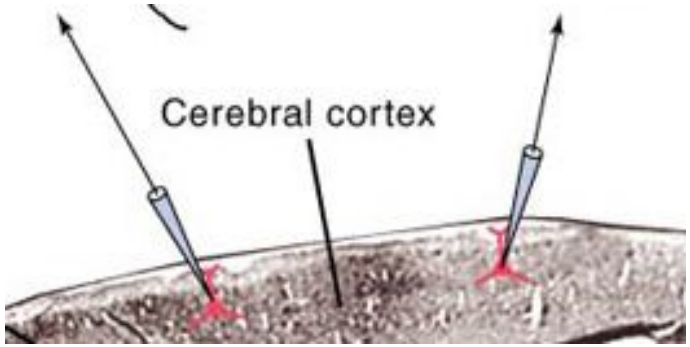
E - добавление I_{AHP} вызывает снижение частоты импульсации при генерации каждого последующего ПД (адаптация частоты разряда).

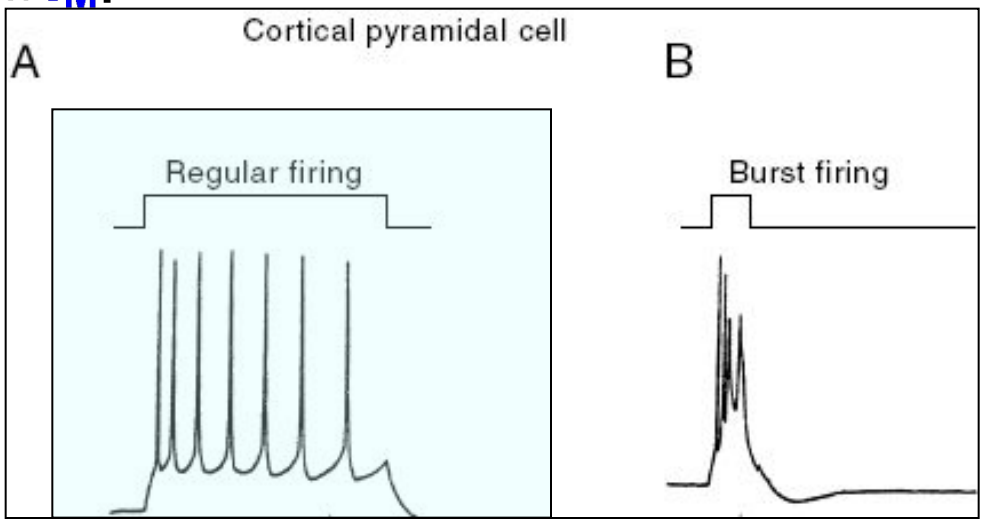
F - добавление низкопорогового фазического Ca^{2+}-тока I_T приводит к переключению режимов импульсации ПД. Пачечный режим отмечается при потенциале -85 мВ, когда I_T активируется и обеспечивает короткую деполяризацию.

G - тоническая импульсация отмечается при потенциале -60 мВ, когда I_T инактивируется.

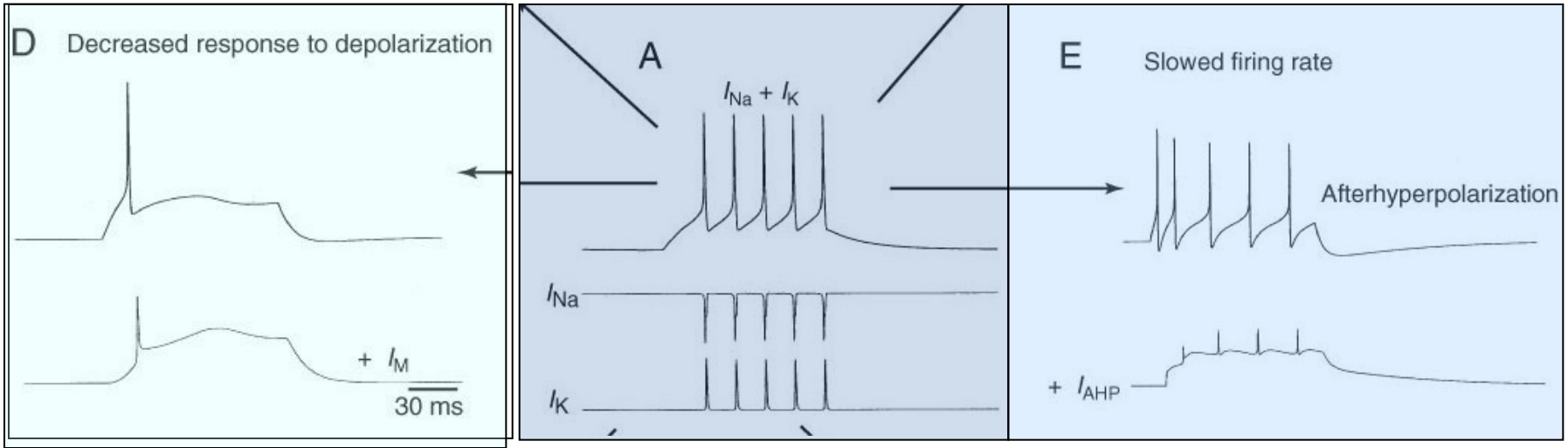
На всех фрагментах (кроме А) записи I_{Na} и I_K опущены.

Корковые пирамидные нейроны отвечают на деполяризацию или цепочкой, или высокочастотной пачкой спайков. Частотная адаптация спайков обеспечивается токами I_{AHP} и I_M.

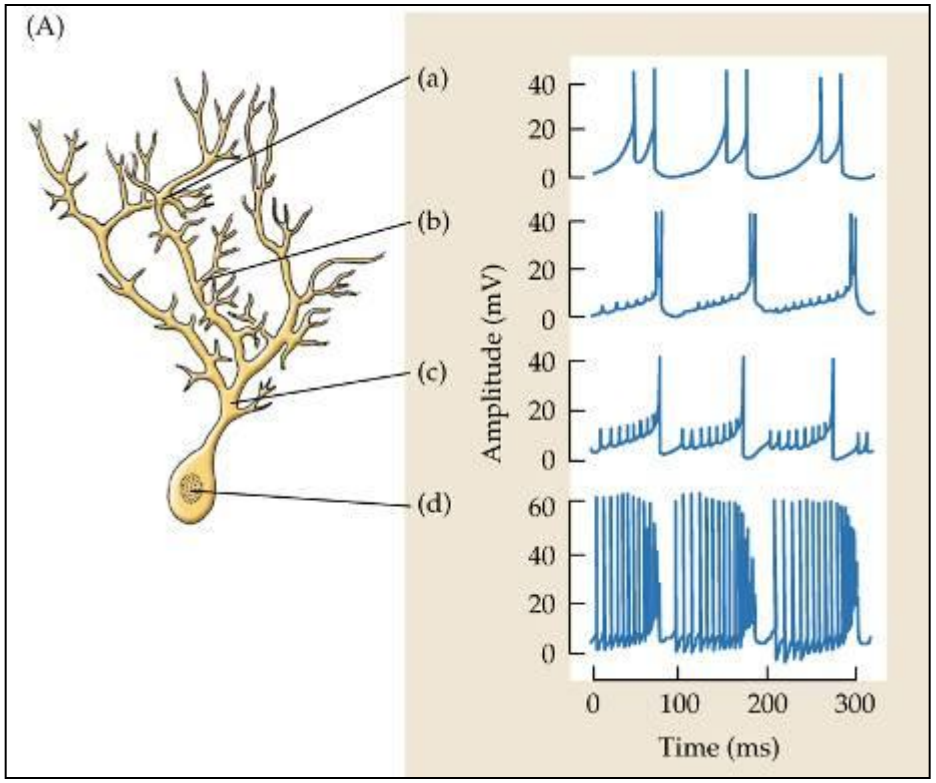


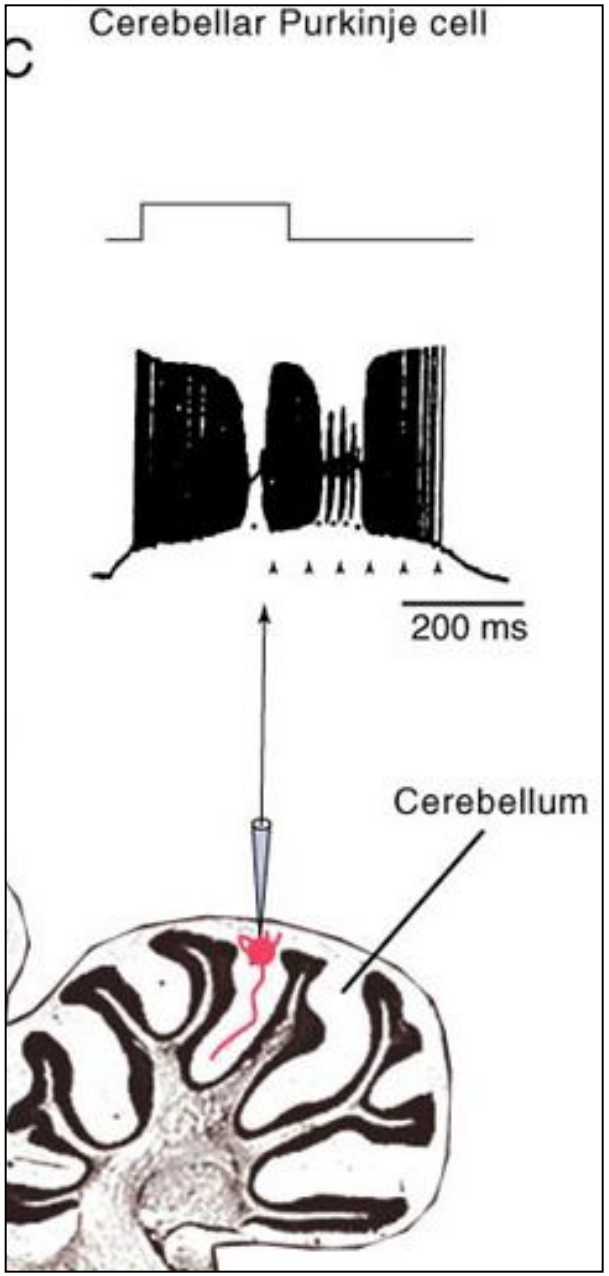


Норма

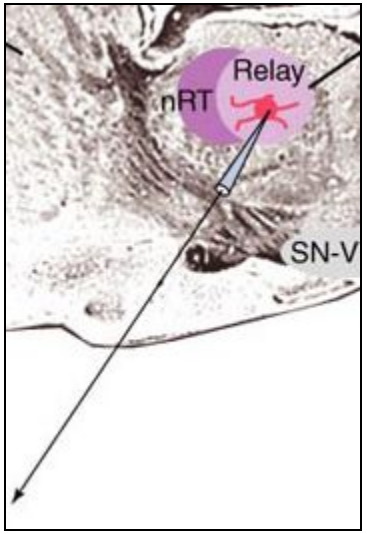


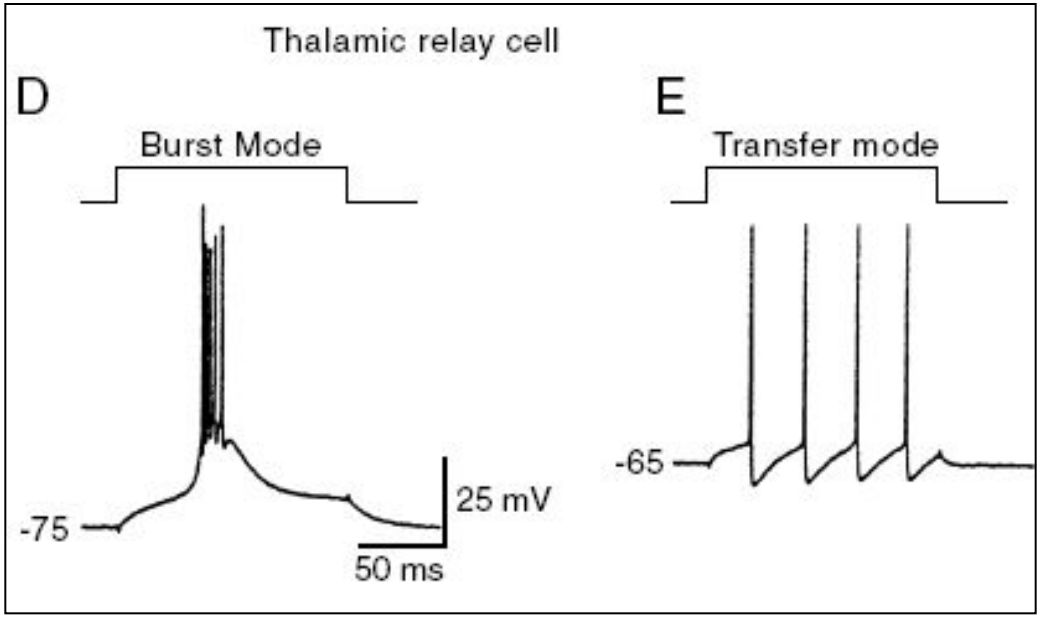
Разряд клеток Пуркинье мозжечка обеспечивается дендритическими токами $I_{Na,p}$ I_P.

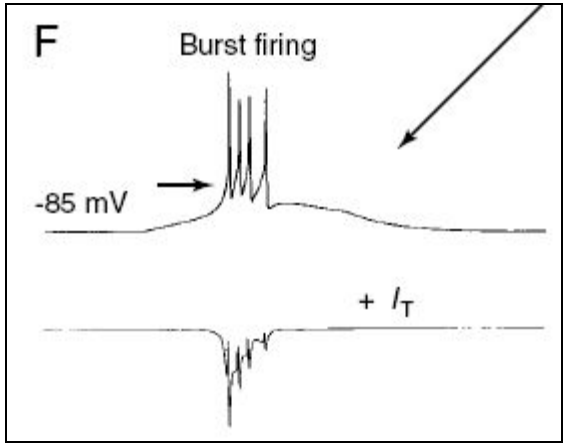


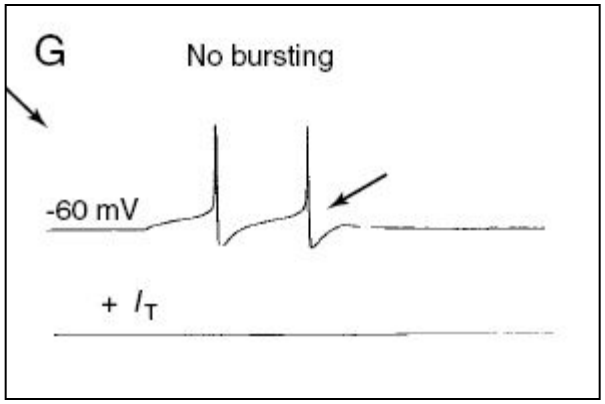


Таламические релейные нейроны при **–65 мВ** разряжаются регулярными спайками, и при **–75 мВ** переходят на пачечный режим благодаря включению I_T, который инактивирован при **–65 мВ**.

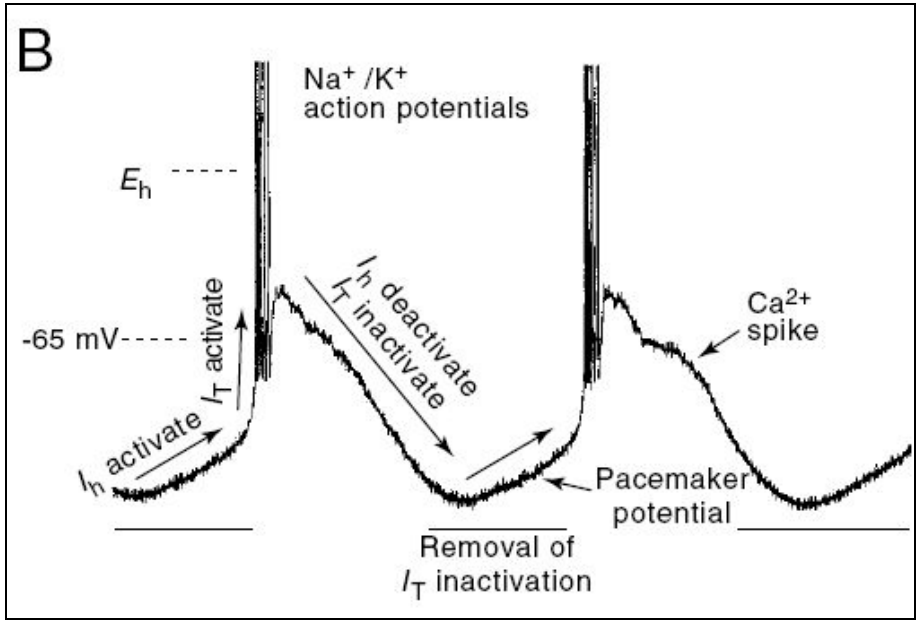


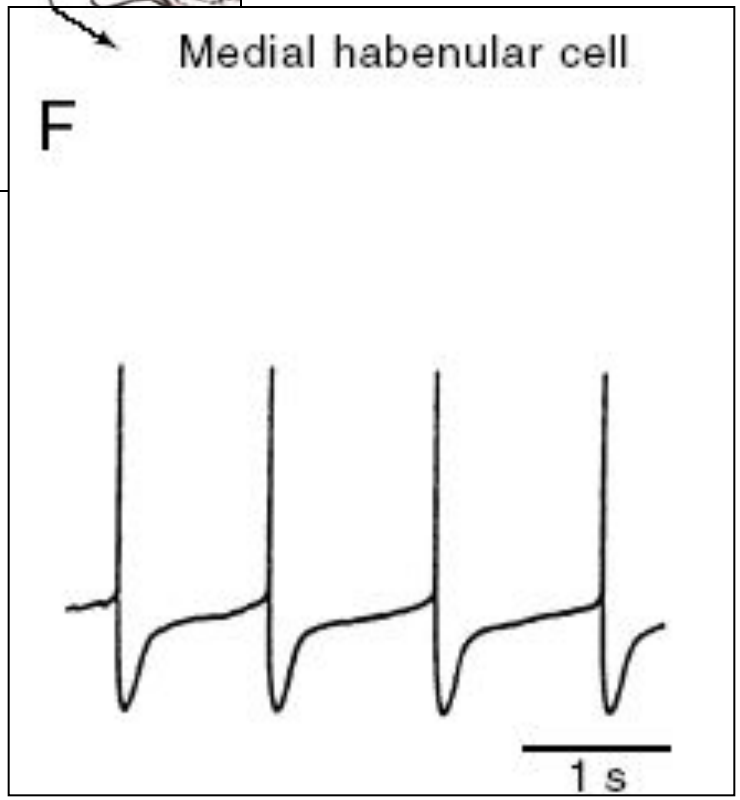




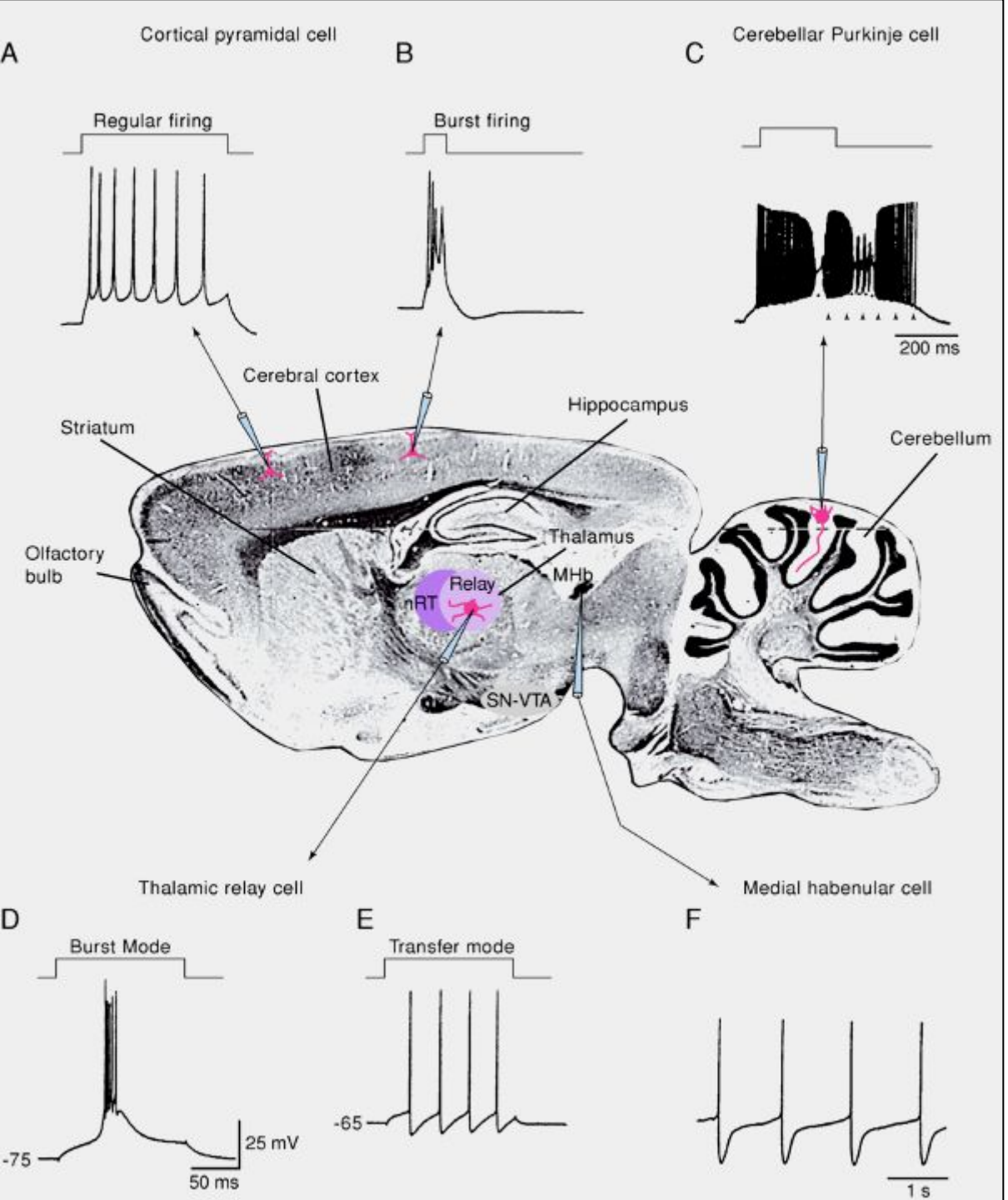


Нейроны уздечки демонстрируют пейсмейкерный разряд с длительной гиперполяризацией после каждого спайка.





Активация I_h приводит к медленной деполяризации, после которой развивается пейсмейкерный (англ. ***pace-maker***, задающий темп) разряд, приводящий к активации Na^+ и/или Ca^{2+}-спайков.



Neurons in the mammalian brain exhibit widely varying electro-physiological properties:

(A) Intracellular injection of a depolarizing current pulse in a cortical pyramidal cell results in a train of action potentials that slow down in frequency. This pattern of activity is known as "regular firing."

(B) Some cortical cells generated bursts of three or more action potentials, even when depolarized only for a short period of time.

(C) Cerebellar Purkinje cells generate high-frequency trains of action potentials in their cell bodies that are disrupted by the generation of Ca^{2+} spikes in their dendrites. These cells can also generate "plateau potentials" from the persistent activation of Na^{+} conductances (arrow-heads).

Thalamic relay cells may generate
(D) action potentials either as bursts
(E) or as tonic trains of action potentials due to the presence of a large low-threshold Ca^{2+} current.

(F) Medial habenular cells generate action potentials at a steady and slow rate in a "pacemaker" fashion.