

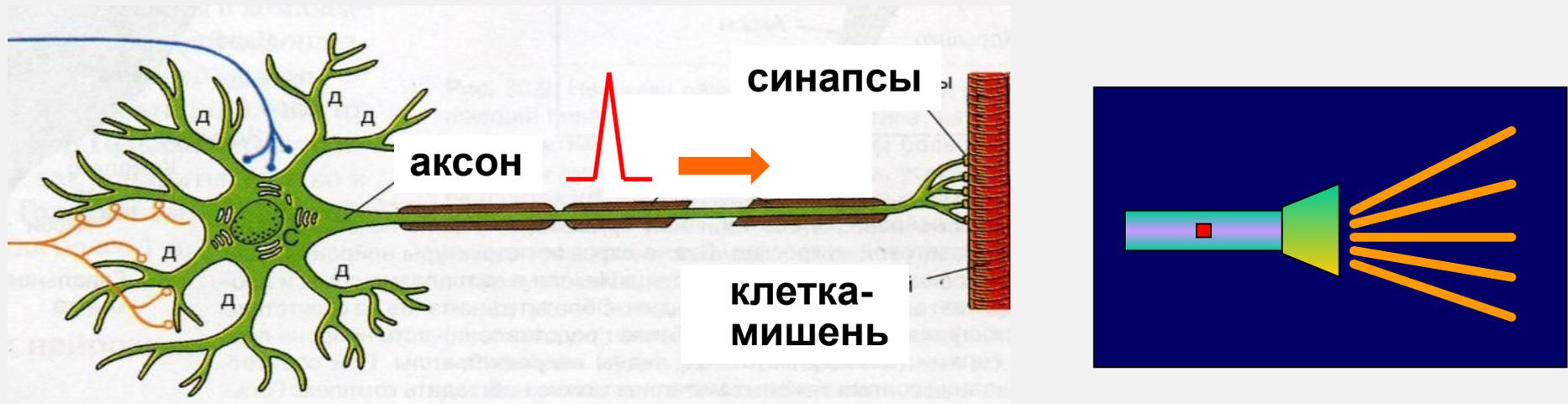
«Электричество» МОЗГА

*Лектор: к.б.н. Тарасова Екатерина
Олеговна, биологический факультет*

Потенциал покоя и потенциал действия нервных клеток, их свойства. Проведение потенциалов действия, местные анестетики, электрические рыбы и др.



Электрические свойства нейронов. Потенциал покоя и потенциал действия.



Сигнал по мембране нейрона передается в виде коротких электрических импульсов – **потенциалов действия (ПД)**.

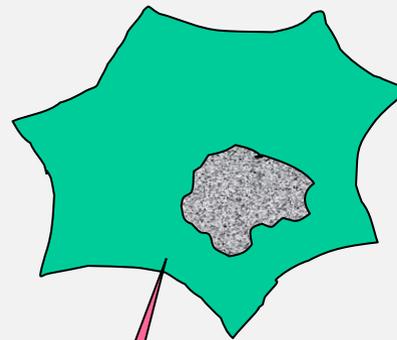
Этот процесс можно сравнить с передачей информации с помощью включения и выключения фонарика (ПД = «вспышка света»).

Но для того, чтобы фонарик работал, нужна батарейка – источник электрической энергии. В случае нейрона таким источником служит постоянный внутриклеточный заряд – **потенциал покоя (ПП)**.

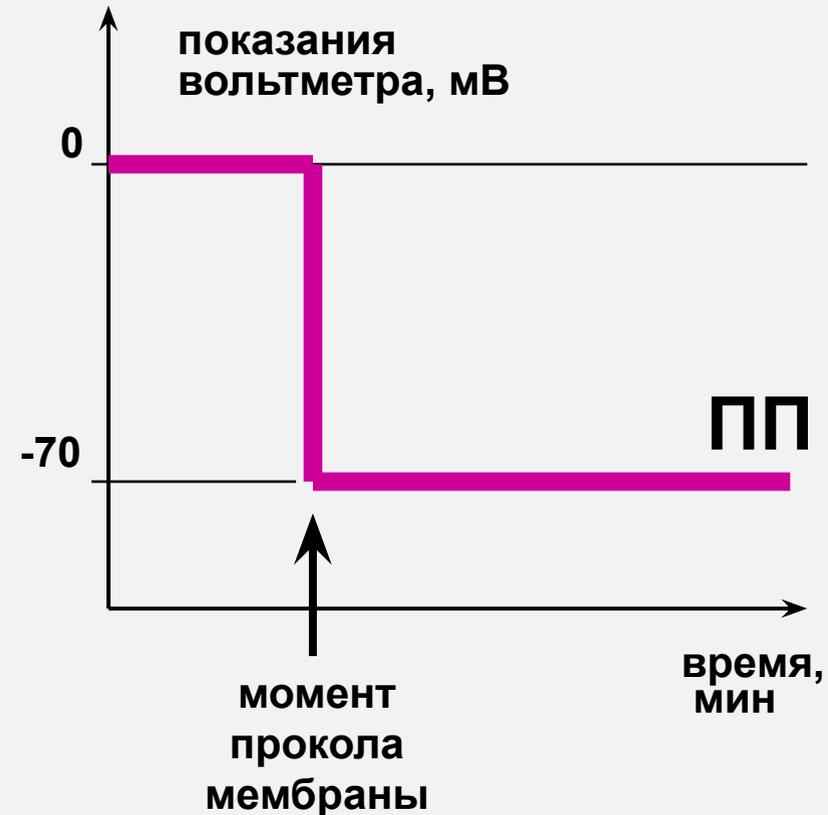
Потенциал покоя (ПП) нейрона – его постоянный отрицательный заряд, равный в среднем -70 мВ.

Измерить ПП можно с помощью тончайшей, особым образом вытянутой стеклянной трубочки-микроэлектрода. Его кончик имеет диаметр < 1 мкм, что позволяет практически без повреждения проткнуть мембрану клетки.

Микроэлектрод (в т.ч. канал внутри кончика) заполнен раствором соли, проводящим эл. ток. Это позволяет сравнить заряд цитоплазмы нейрона с зарядом межклеточной среды).



вольтметр

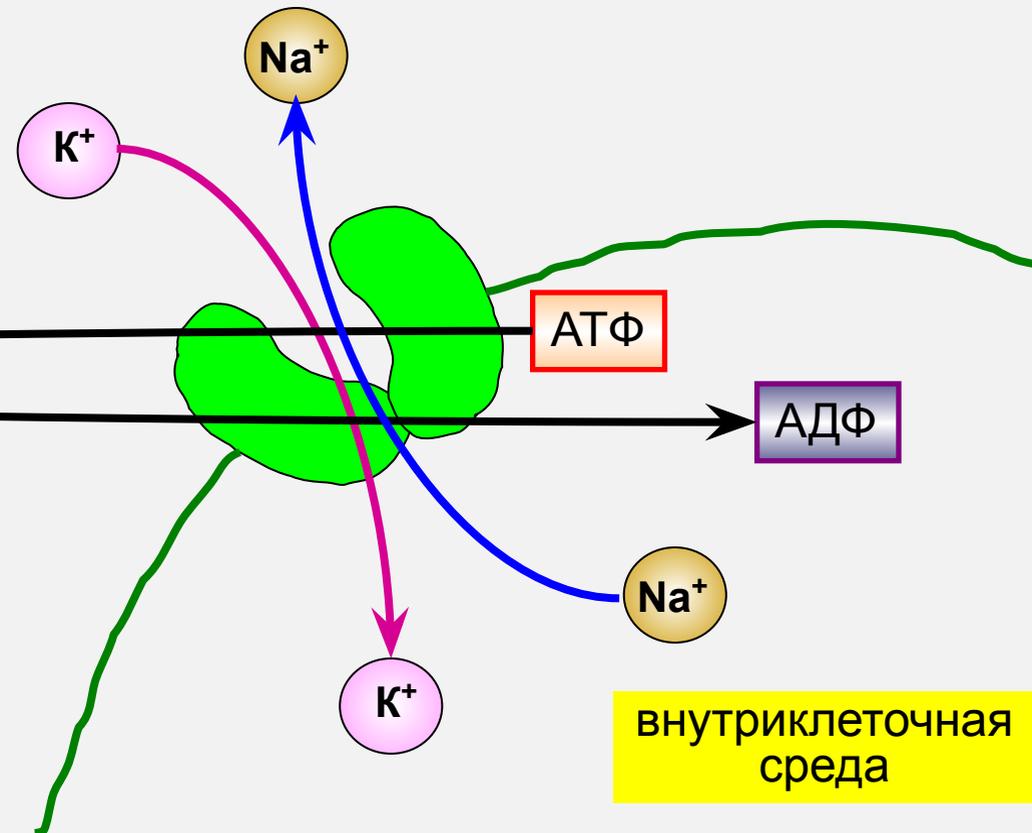


Наличие **ПП** – результат жизнедеятельности нейрона, совместного функционирования всех биополимеров и органоидов клетки; *погибший нейрон быстро теряет ПП.*

Первопричина ПП – разность концентраций ионов K^+ и Na^+ внутри и снаружи нейрона. Эту разность создает работа особого белка-насоса **Na^+ - K^+ -АТФазы** (Na^+ - K^+ -насоса).

межклеточная
среда

Na^+ - K^+ -АТФаза обменивает находящиеся внутри клетки ионы Na^+ на захваченные в межклеточной среде ионы K^+ , затрачивая значительное кол-во АТФ.



внутриклеточная
среда

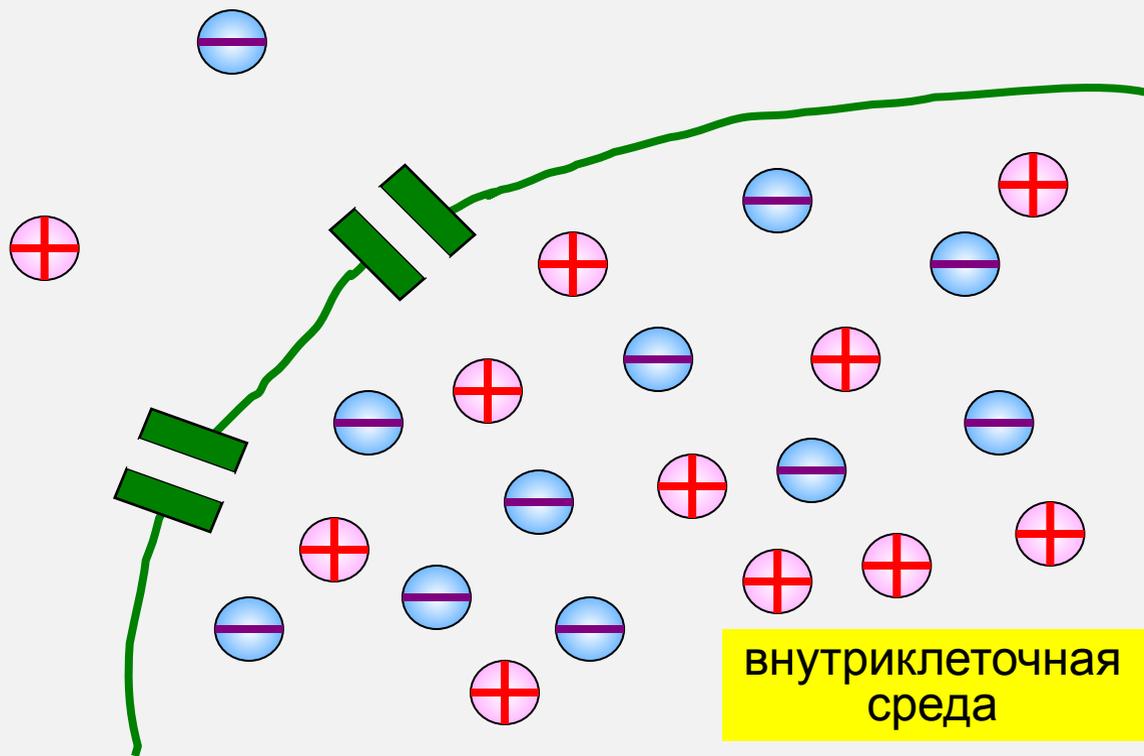
В результате работы $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ в нейроне оказывается примерно в 10 раз меньше Na^+ и в 30 раз больше K^+ , чем в межклеточной среде.

$$\text{K}^+_{\text{out}} : \text{K}^+_{\text{in}} = 1 : 30$$

$$\text{Na}^+_{\text{out}} : \text{Na}^+_{\text{in}} = 10 : 1$$

Несмотря на все это, до момента созревания (происходит на 2-3 месяце эмбрионального развития) нейрон не имеет заряда, и количество положительных  (прежде всего, K^+) и отрицательных  ионов в его цитоплазме примерно одинаково.

Признак созревания нейрона – появление на его мембране постоянно открытых K^+ -каналов (определяется включением соотв. гена).  В результате становится возможной диффузия K^+ из клетки.

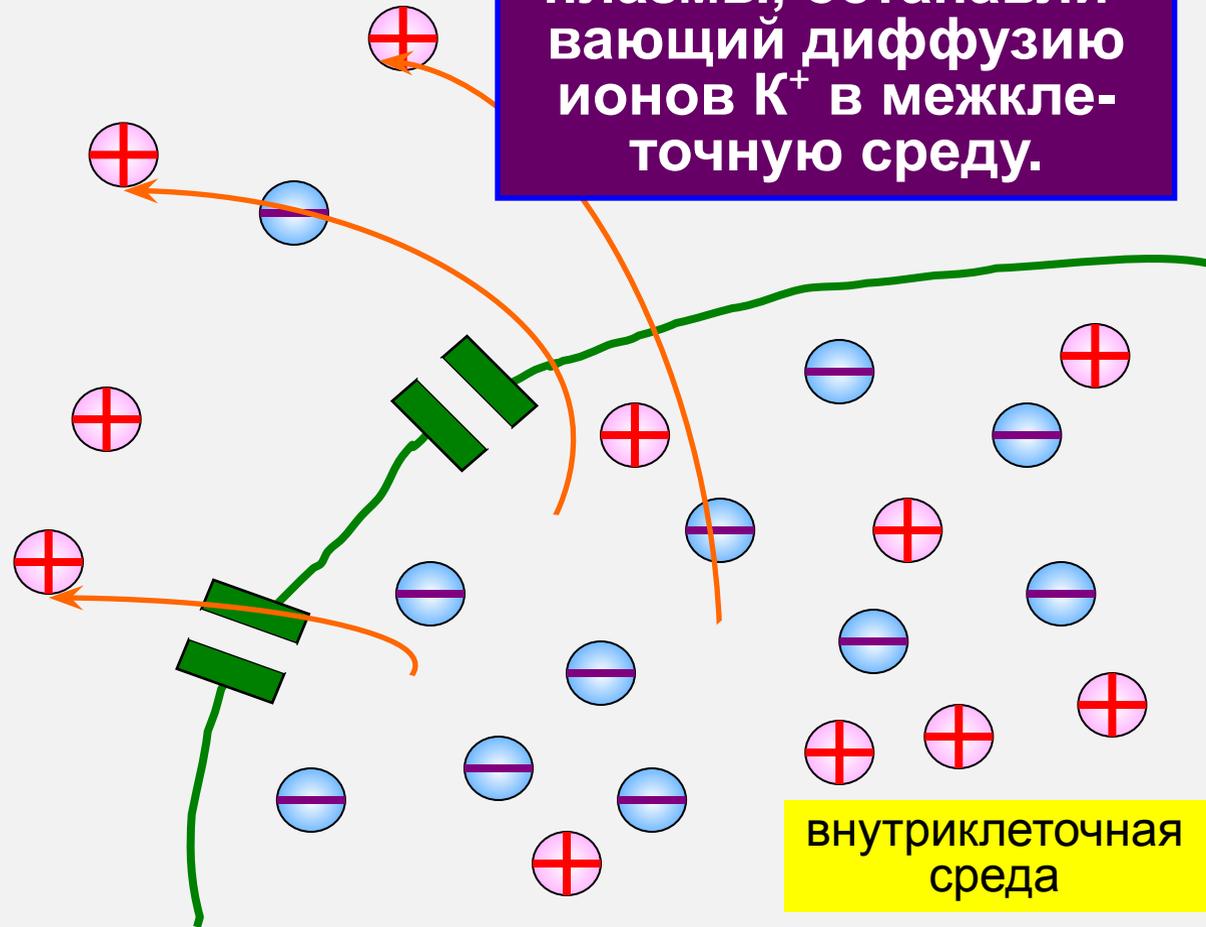


Как долго идет диффузия K^+ из нейрона?

Очевидный вариант («до выравнивания концентраций») неверен, поскольку двигаются заряженные частицы, и выход K^+ сопровождается накоплением в цитоплазме отрицательного заряда.

Этот отрицательный заряд мешает диффузии и в конце концов останавливает её. Возникает состояние «**динамического равновесия**»: число ионов K^+ , покинувших клетку благодаря диффузии = числу ионов K^+ , втянутых в клетку отрицательным зарядом цитоплазмы.

ПП – это отрицательный заряд цитоплазмы, останавливающий диффузию ионов K^+ в межклеточную среду.



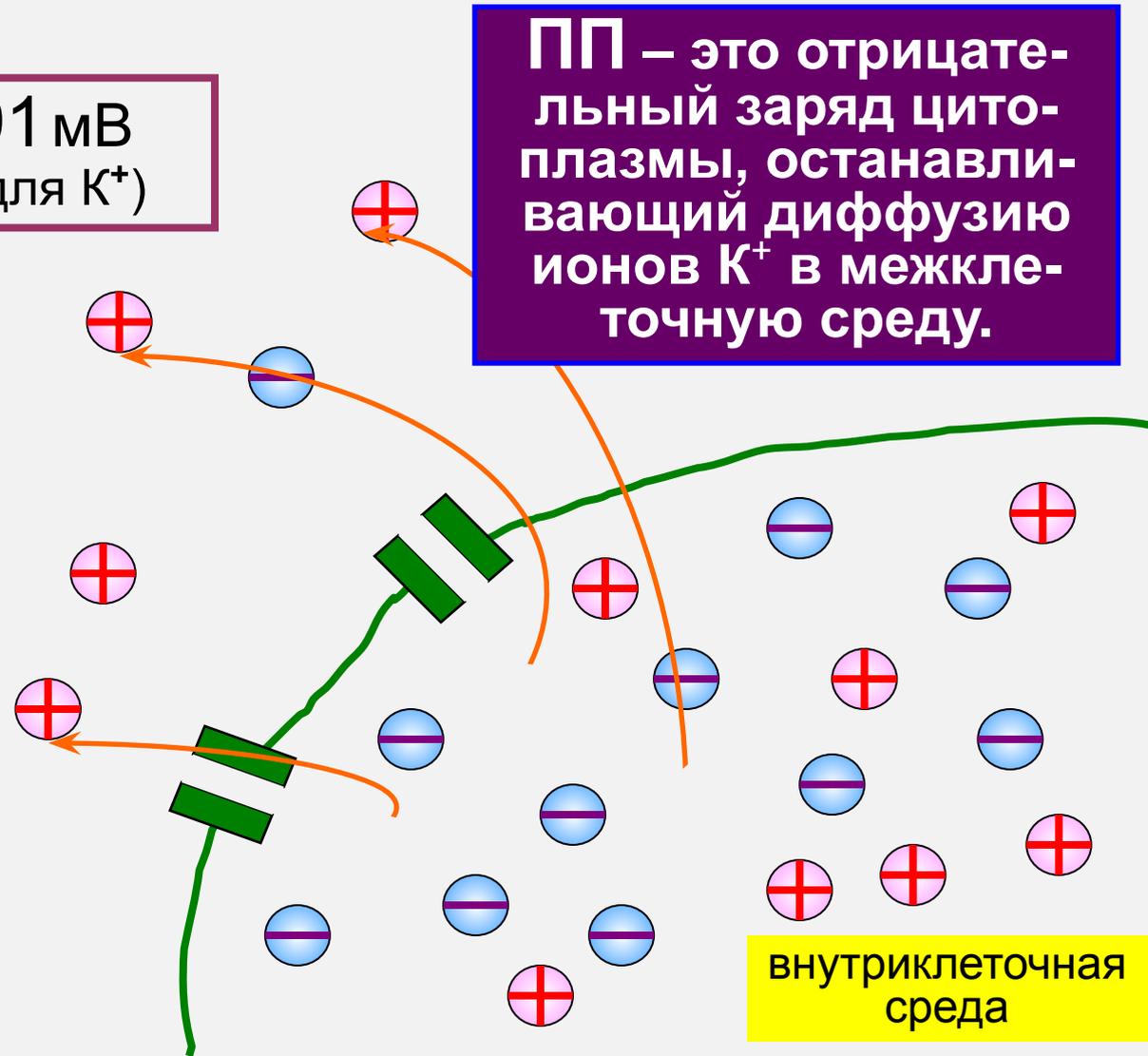
«Уравнение Нернста»: $ПП \sim \lg (K^+_{out} / K^+_{in})$

коэффициент пропорциональности равен 61.5 мВ для $T=36.6^\circ\text{C}$;
логарифм равен -1.48 (для соотношения концентраций 1/30).

С учетом этого $ПП = -91 \text{ мВ}$
(«равновесный потенциал» для K^+)



Вальтер Нернст
(Ноб.пр. 1921)



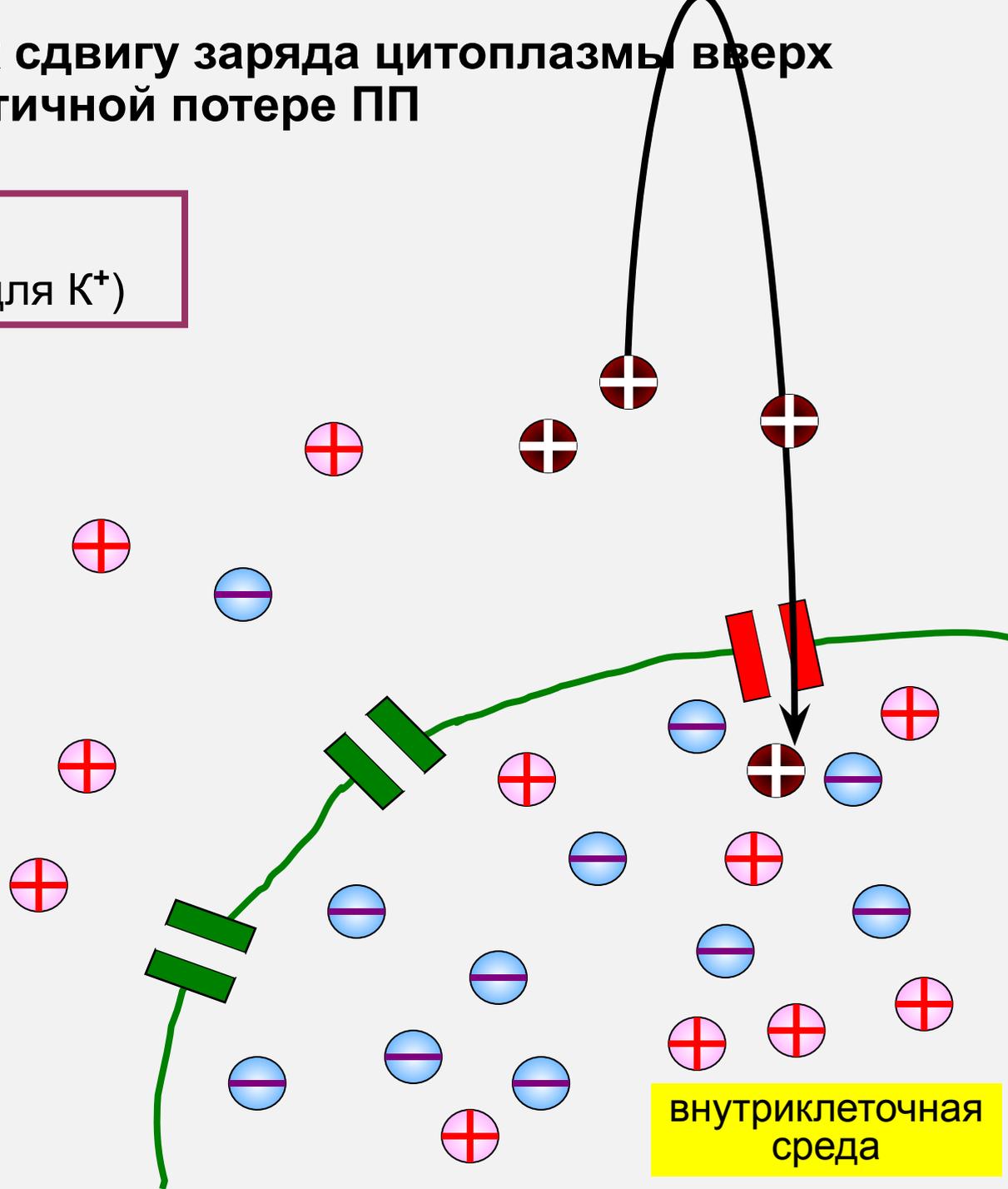
Такой вход Na^+ ведет к сдвигу заряда цитоплазмы вверх и частичной потере ПП

ПП = -91 мВ

(«равновесный потенциал» для K^+)

В реальной клетке ПП находится ближе к нулю (в среднем -70 мВ).
Причина: существование небольшого количества открытых каналов для ионов Na^+ .

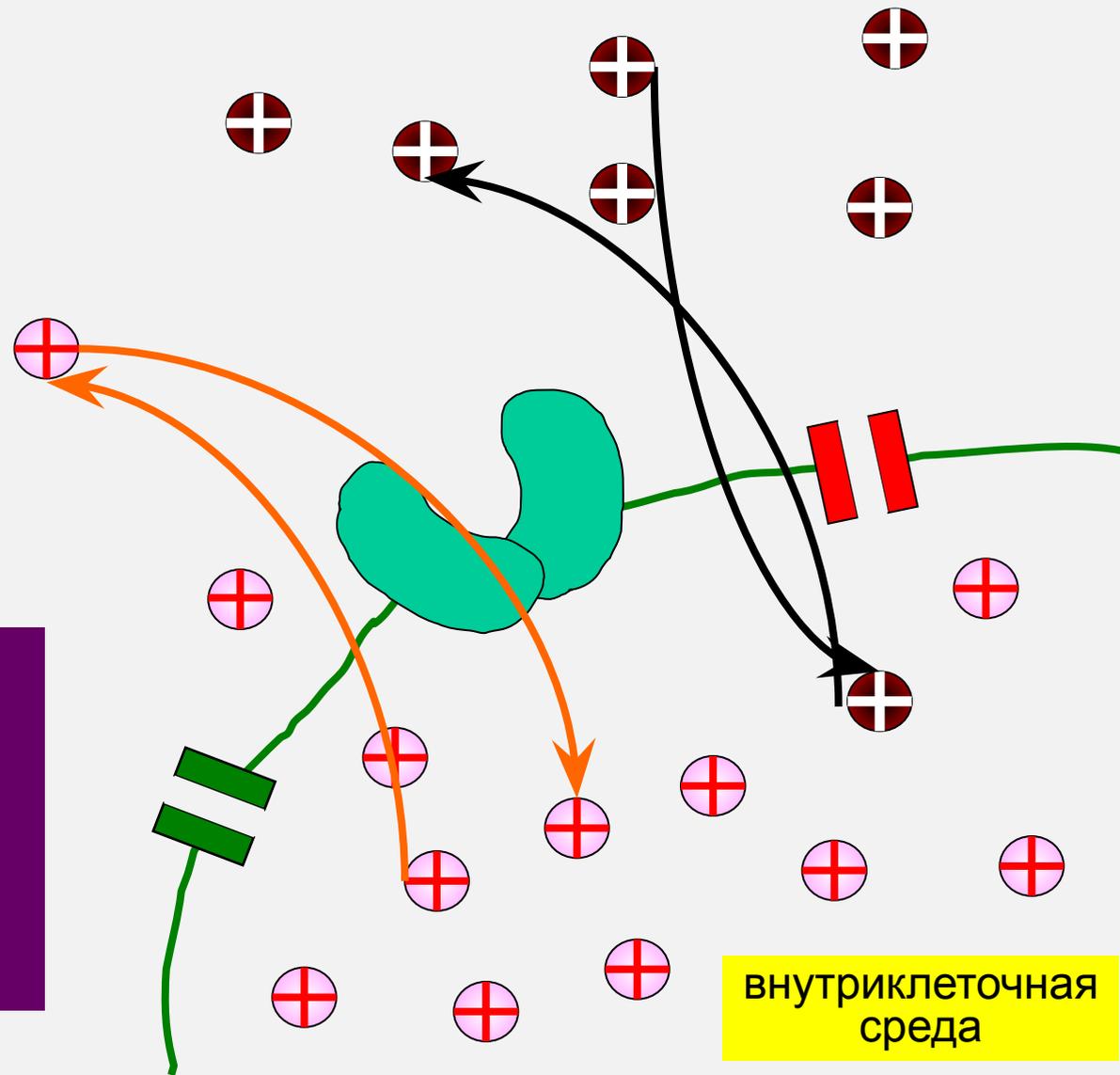
Избыток ионов Na^+ в межклеточной среде, а также их притяжение к отрицательно заряженной цитоплазме приводят к входу Na^+ в клетку.



Такой вход Na^+ ведет к сдвигу заряда цитоплазмы вверх и частичной потере ПП

Ограничивает вход Na^+
(1) малое число открытых в каждый момент времени Na^+ -каналов;
(2) работа Na^+ - K^+ -АТФазы, которая «откачивает» Na^+ , обменивая его на K^+

В целом ПП зависит от 3-х главных факторов:
- диффузии K^+ из клетки;
- диффузии Na^+ в клетку;
- работы Na^+ - K^+ -АТФазы.



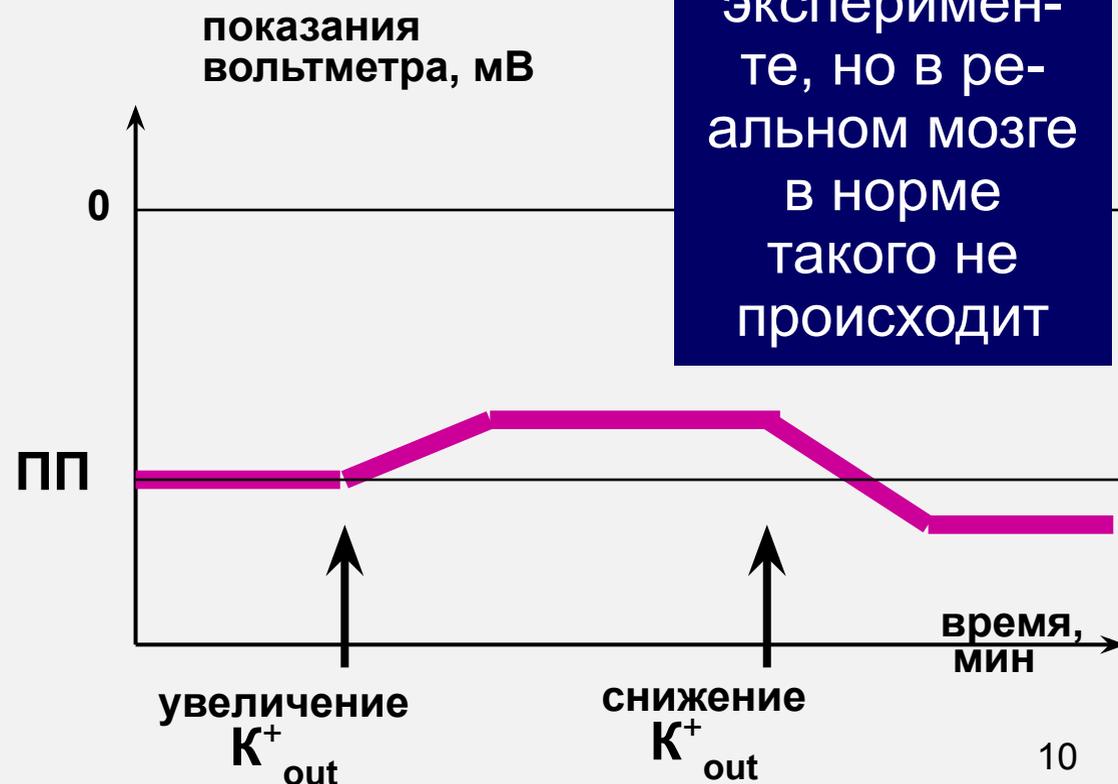
Диффузия ионов калия из клетки определяется разностью концентраций K^+_{out} и K^+_{in} .

Если увеличить K^+_{out} , то разность концентраций станет меньше, диффузия – слабее, и для ее остановки потребуется не столь значительный ПП (*произойдет сдвиг заряда цитоплазмы вверх до достижения новой точки равновесия*).

Если снизить K^+_{out} , то разность концентраций станет больше, диффузия – сильнее, и для ее остановки потребуется более значительный ПП (*сдвиг заряда цитоплазмы вниз*).

В целом ПП зависит от 3-х главных факторов:

- диффузии K^+ из клетки;
- диффузии Na^+ в клетку;
- работы Na^+-K^+ -АТФазы.



Этот график можно получить в эксперименте, но в реальном мозге в норме такого не происходит

Диффузия ионов натрия в клетку зависит, прежде всего, от количества открытых Na^+ -каналов на мембране.

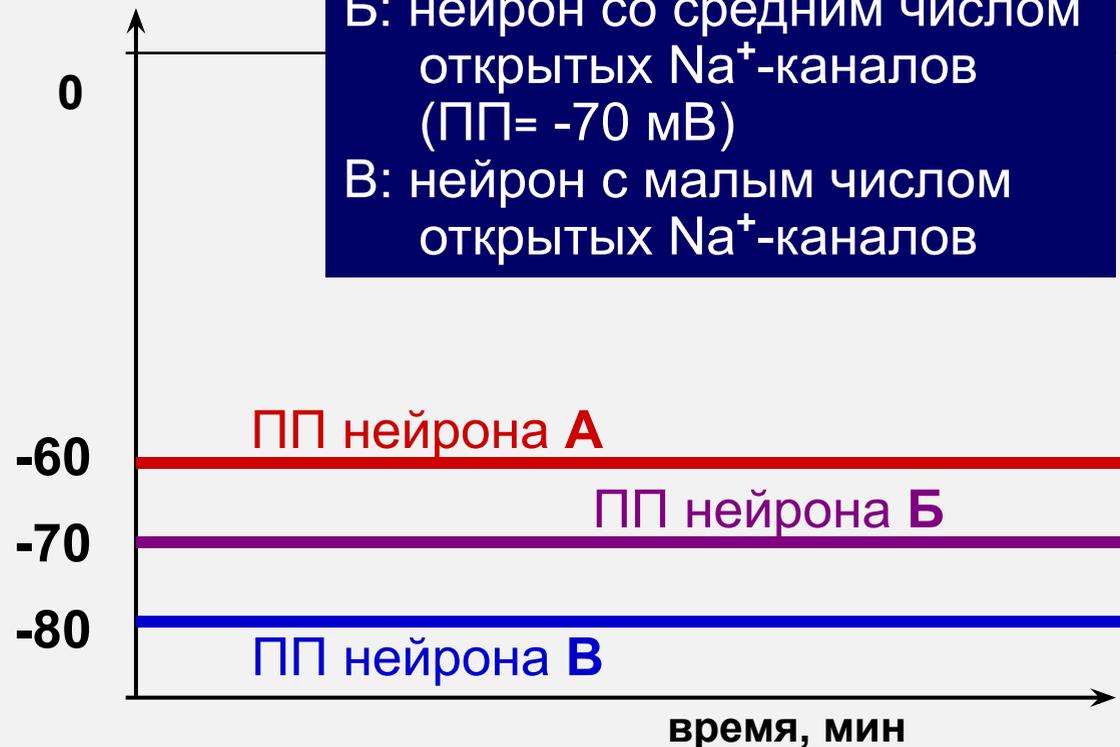
Это число, в свою очередь, является стабильным свойством конкретного нейрона. Чем больше таких каналов, тем ПП ближе к нулю, чем меньше – тем ПП ближе к уровню -91 мВ.

Чем ближе ПП к нулю, тем возбудимее нейрон (*такие нужны, например, в центрах бодрствования*); чем ближе ПП к уровню -91 мВ, тем ниже возбудимость (*минимальна в центрах, запускающих движения*).

В целом ПП зависит от 3-х главных факторов:

- диффузии K^+ из клетки;
- диффузии Na^+ в клетку;
- работы Na^+ - K^+ -АТФазы.

показания
вольтметра,
мВ



Работа Na^+ - K^+ -АТФазы может быть нарушена химич. веществами, например, токсином одной из тропических лиан строфантином.

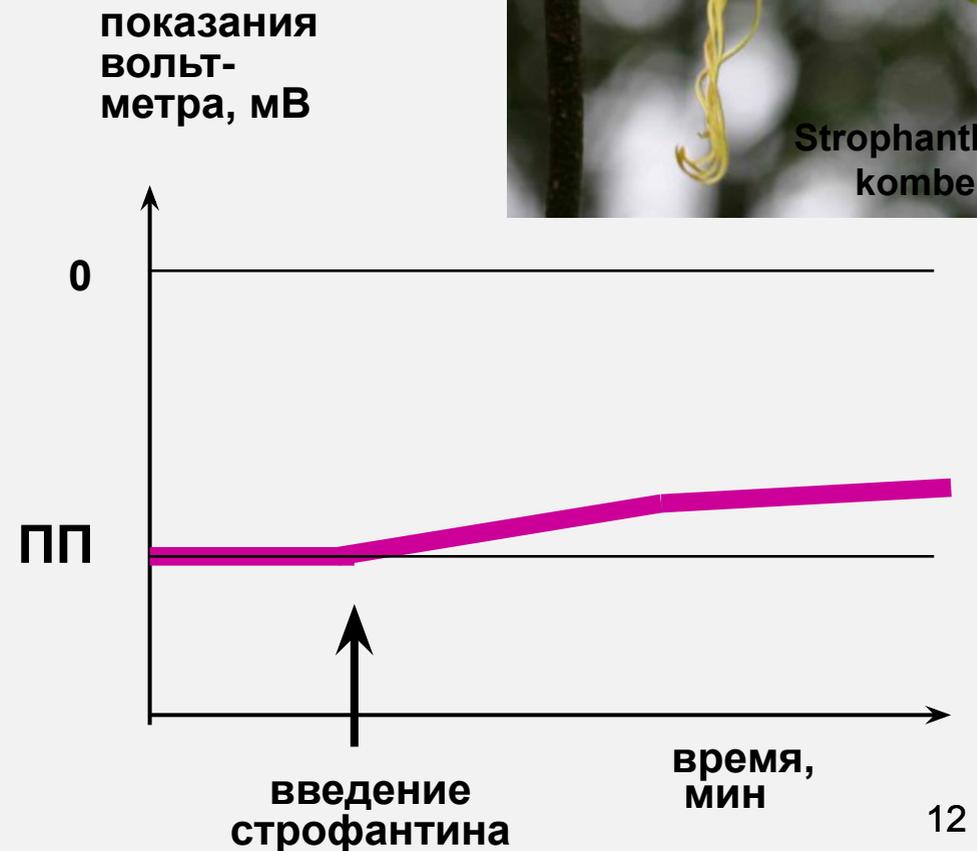
В этом случае вход ионов Na^+ не будет полностью компенсироваться и ПП сместится в сторону нуля (степень смещения зависит от дозы токсина = доля заблокированных насосов).

Большая доза токсина настолько нарушает работу Na^+ - K^+ -АТФаз, что ПП теряется (происходит «разрядка батарейки фонарика»).

Аналогия: Na^+ - K^+ -насос = «зарядное устройство» нейрона



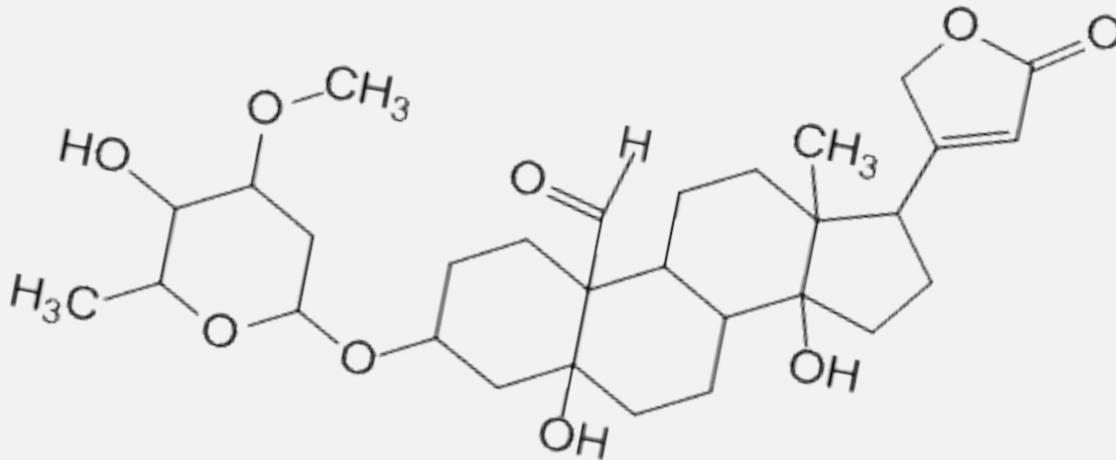
Strophanthus
kombe



Работа Na^+ - K^+ -АТФазы может быть нарушена химич. веществами, например, токсином одной из тропических лиан строфантином.



Strophanthus
kombe



Строфантин: повышение силы и скорости сердечных сокращений; мышечные клетки обладают ПП и генерируют ПД (для запуска сокращений).

СТРОФАНТИН-Г

раствор для внутривенного введения 0,25 мг/мл

10 ампул по 1 мл

1 мл раствора содержит:
уабаина (строфантина Г) - 0,25 мг;
вспомогательные вещества: кислоты лимонной
моногидрат; натрия гидроксид; вода для инъекций

Отпускается по рецепту врача.

Стерильно
Апирогенный

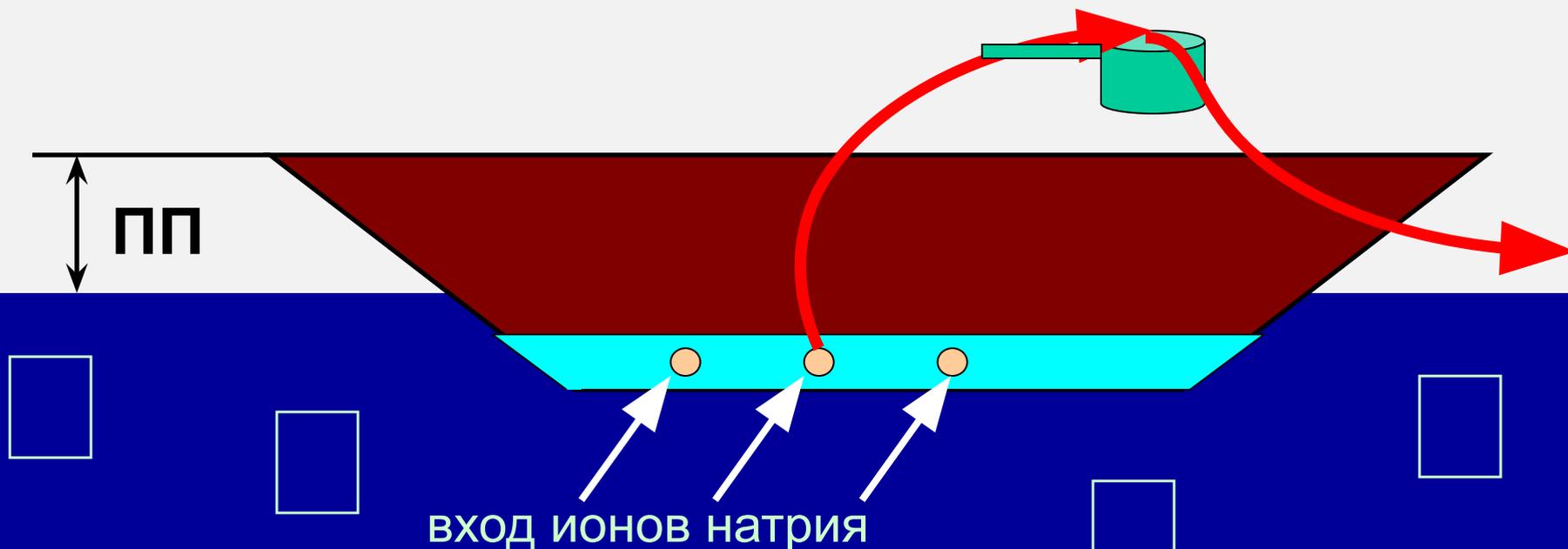
ВНУТРИВЕННО

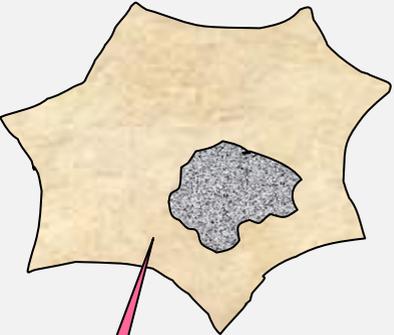
АНАЛОГИЯ ПП: лодка на поверхности водоема.

Уровень воды = нулевой уровень; уровень бортов лодки над водой = ПП (зависит от «веса лодки» = разность концентраций K^+ во внешней среде и цитоплазме).

Вход Na^+ = отверстия в лодке, через которые втекает вода и снижает абсолютное значение ПП (приближая его к 0).

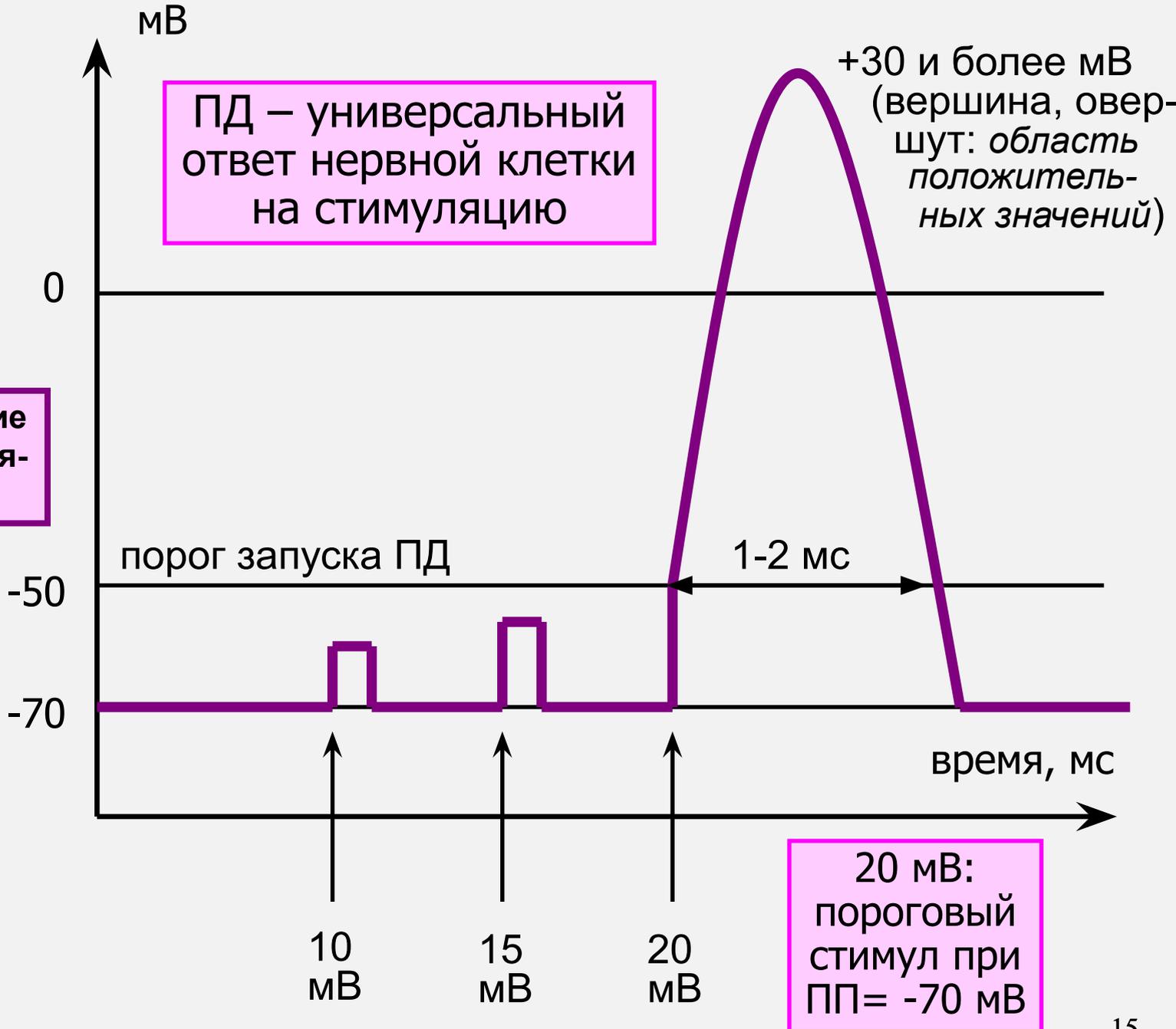
Na^+ - K^+ -АТФаза – ковш, которым вычерпываем воду, удерживая лодку на плаву («поломка ковша» строфантоном приведет к тому, что лодка утонет).





измерение
и стимуля-
ция

Подаем
через микро-
электрод
короткие
электрич.
импульсы
нарастающей
амплитуды



При ПП=-80 мВ, пороговый стимул= 30 мВ

При ПП=-60 мВ, пороговый стимул= 10 мВ

Чем ближе ПП к -90 мВ (чем < у нейрона открытых Na⁺-каналов), тем > пороговый стимул, т.е. ниже возбудимость.

Чем ближе ПП к -50 мВ (чем > у нейрона открытых Na⁺-каналов), тем < пороговый стимул, т.е. выше возбудимость.

+30 и более мВ
(вершина, овершут: область положительных значений)



У некоторых клеток так много открытых Na⁺-каналов, что их «ПП» стремится оказаться выше -50 мВ... (см. ниже)

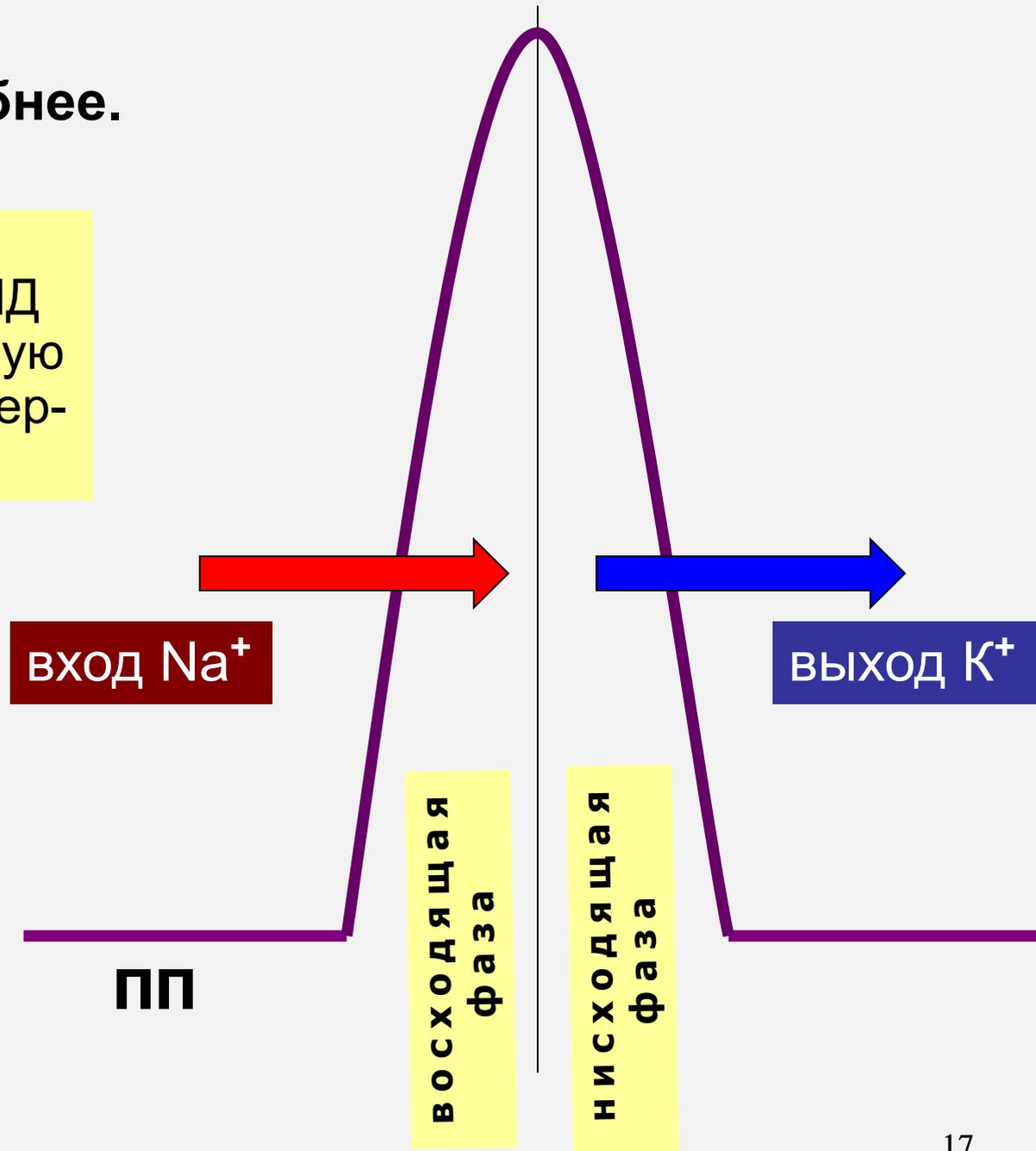
20 мВ: пороговый стимул при ПП= -70 мВ

Рассмотрим ПД подробнее.

Длительность ПД на схеме составляет 1 мс. По ходу ПД можно выделить восходящую и нисходящую фазы (примерно по 0.5 мс каждая).

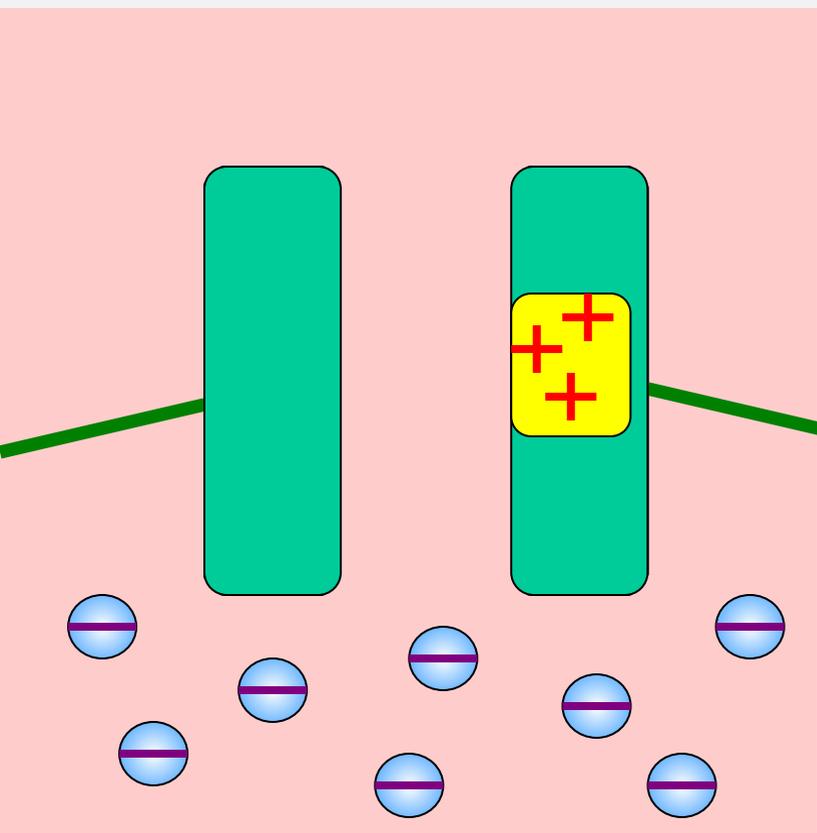
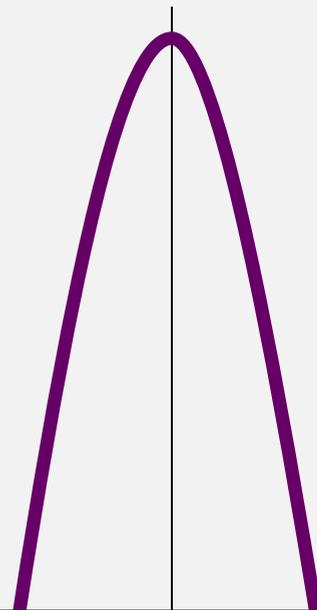
Восходящая фаза (деполяризация): вход в клетку «порции» Na^+ .

Нисходящая фаза (реполяризация): выход из клетки примерно такой же «порции» K^+ .



В основе этих процессов – открывание и закрывание электрочувствительных Na^+ - и K^+ -каналов.

Эти каналы имеют створки, реагирующие на изменение заряда внутри нейрона и открывающиеся, если этот заряд становится выше -50 мВ.



Если заряд внутри нейрона вновь ниже -50 мВ – створка закрывается, т.к. положительные заряды, расположенные на ней, притягиваются к отрицательно заряженным ионам цитоплазмы.

Положительные заряды створки – это заряды аминокислот, входящих в состав соответствующей молекулярной петли белка-канала.

В

Н

В
И
Н
Э
Щ
Н
З

Открытие электрочувствительного Na^+ -канала «разрешает» вход Na^+ в клетку. Открытие электрочувствительного K^+ -канала «разрешает» выход K^+ из клетки.

Na^+ -каналы открываются очень быстро после стимула и самопроизвольно закрываются примерно через 0.5 мс.

K^+ -каналы открываются медленно – в течение примерно 0.5 мс после стимула; закрываются они в большинстве своем к моменту снижения заряда нейрона до уровня ПП.

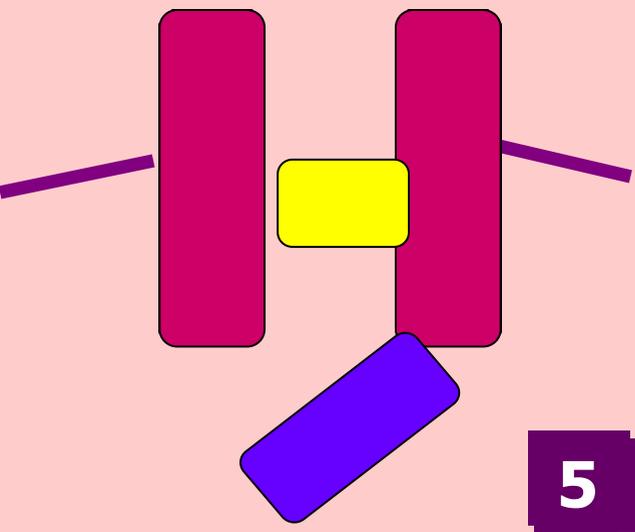
Для закрытия Na^+ -каналов на пике ПД служит дополнительная створка (внутриклеточная, «большая», инактивационная); основная створка («малая», активационная) перекрывает проход внутри канала.

Е
Л
Н
З
Г
З

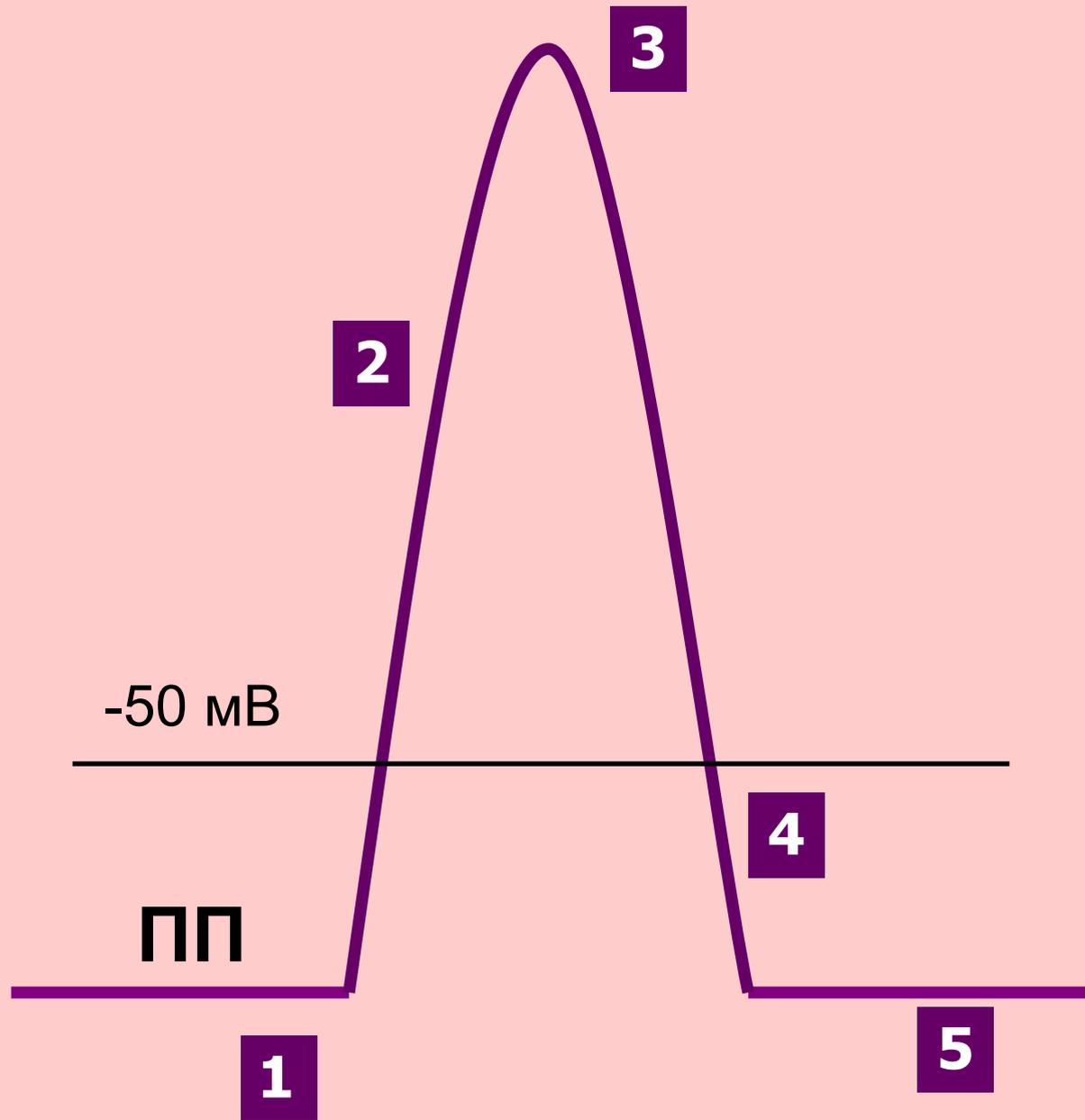
Именно разная скорость открытия Na^+ -каналов и K^+ -каналов позволяет возникнуть сначала восходящей, а затем – нисходящей фазе ПД.

(сначала ионы Na^+ вносят в нейрон положительный заряд, а затем ионы K^+ выносят его, возвращая клетку в исходное состояние).

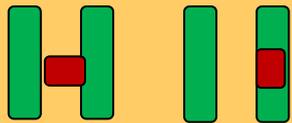
в состав соответствующей молекулярной петли белка-канала.



1 = 5 = ПП (большая створка открыта, малая створка закрыта);
 2 = малая створка открылась, входит Na^+ ;
 3 = большая створка закрыла канал;
 4 = малая створка вернулась на место;
 5 = канал вернулся в исходное положение.

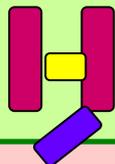


K⁺-каналы:



1 = 2 = 5 = канал закрыт
3 = 4 = канал открыт

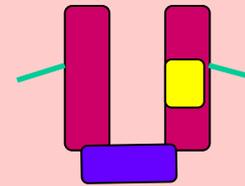
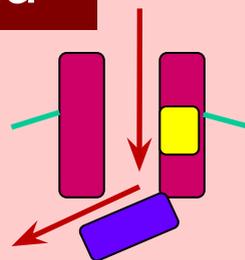
Na⁺-каналы:



1 = 5 = ПП (большая створка открыта, малая створка закрыта);
2 = малая створка открылась, входит Na⁺;
3 = большая створка закрыла канал;
4 = малая створка вернулась на место;
5 = канал вернулся в исходное положение.

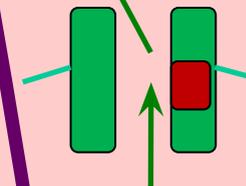
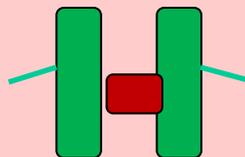
ВХОД Na⁺

3



2

ВЫХОД K⁺



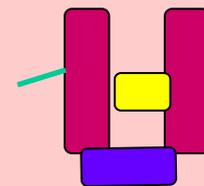
-50 мВ

K⁺-ТОК

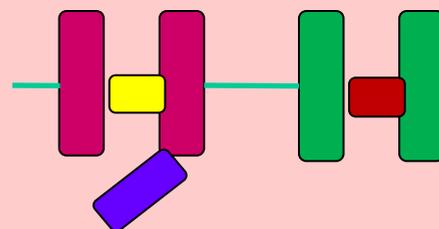
Na⁺-ТОК

4

ПП



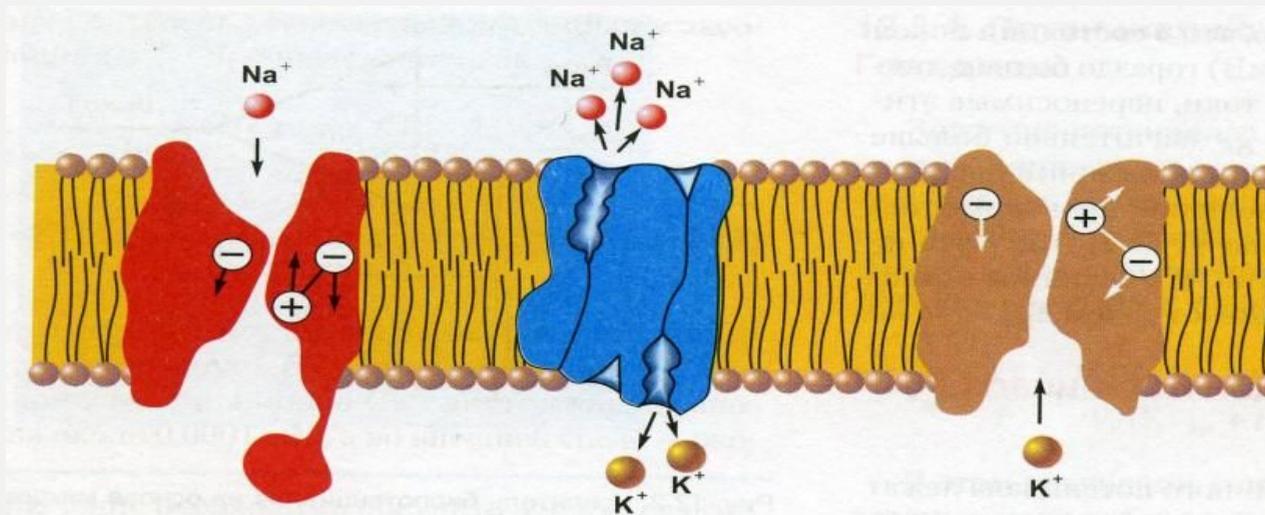
1



5

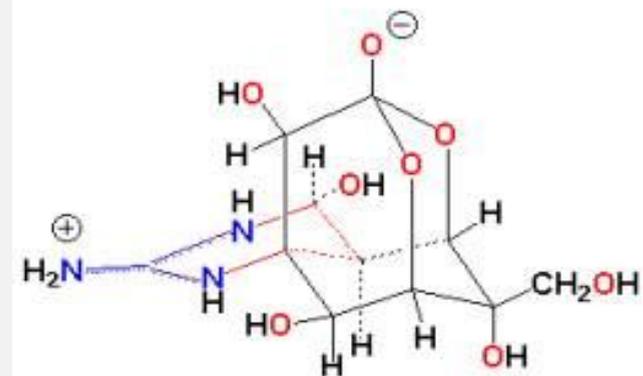
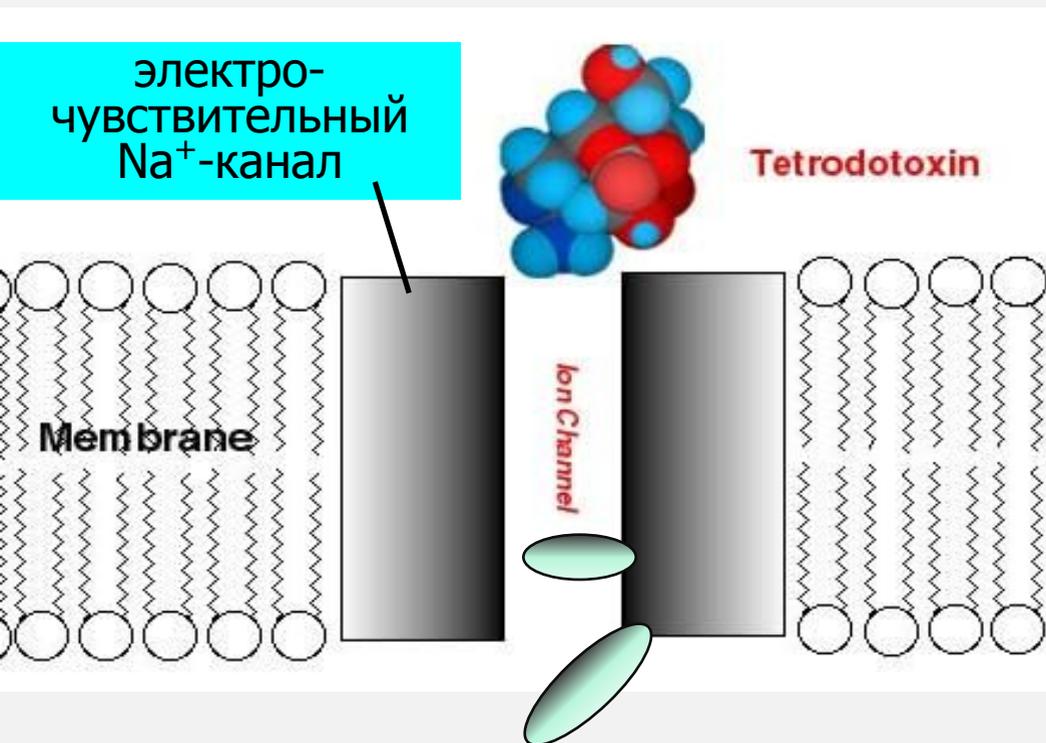
Мы познакомились с общими принципами генерации ПД.
Следующие три вопроса:

- [1]. Что будет, если заблокировать электрочувствительные («потенциал-зависимые») Na^+ -каналы?
- [2]. Что будет, если заблокировать электрочувствительные («потенциал-зависимые») K^+ -каналы?
- [3]. Если при каждом ПД в клетку входит Na^+ и выходит K^+ , то не произойдет ли через некоторое время «разрядка батарейки», т.е. потеря ПП?





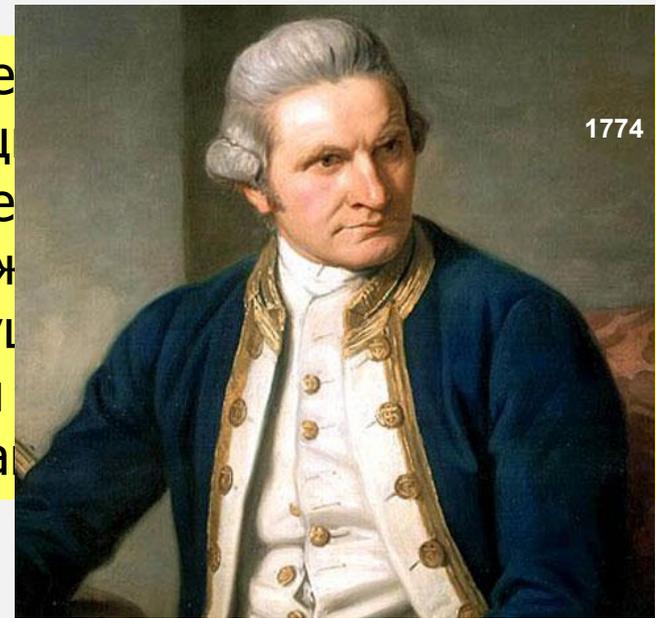
В результате действия токсина прекращается генерация и проведение ПД: сначала – по периферическим нервам («иллюзии» кожной чувствительности, параличи, нарушения зрения и слуха), позже – потеря сознания; смерть от остановки дыхания (*сэр Джеймс Кук*).



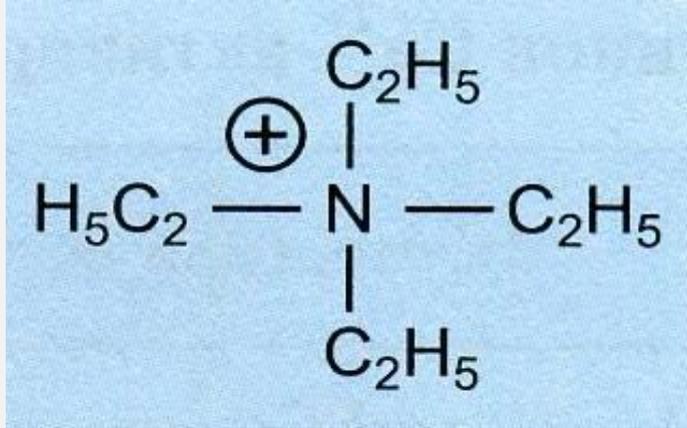
тетродотоксин –
яд рыбы фугу
(аминогруппа
работает как «пробка»
для Na^+ -канала)



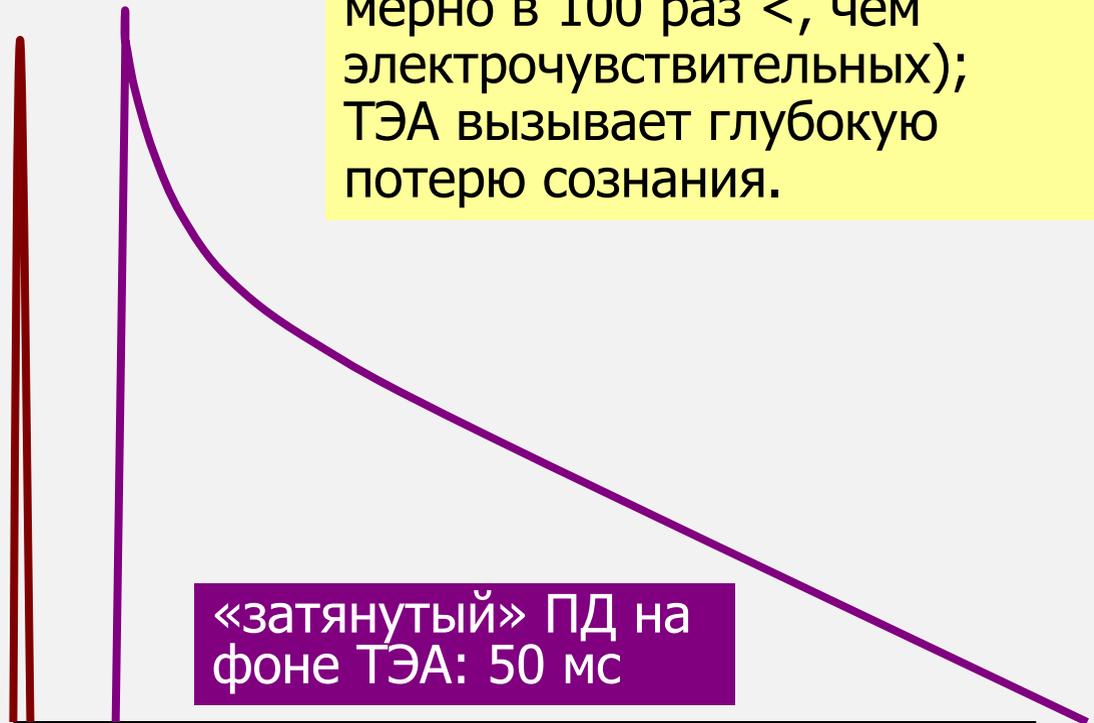
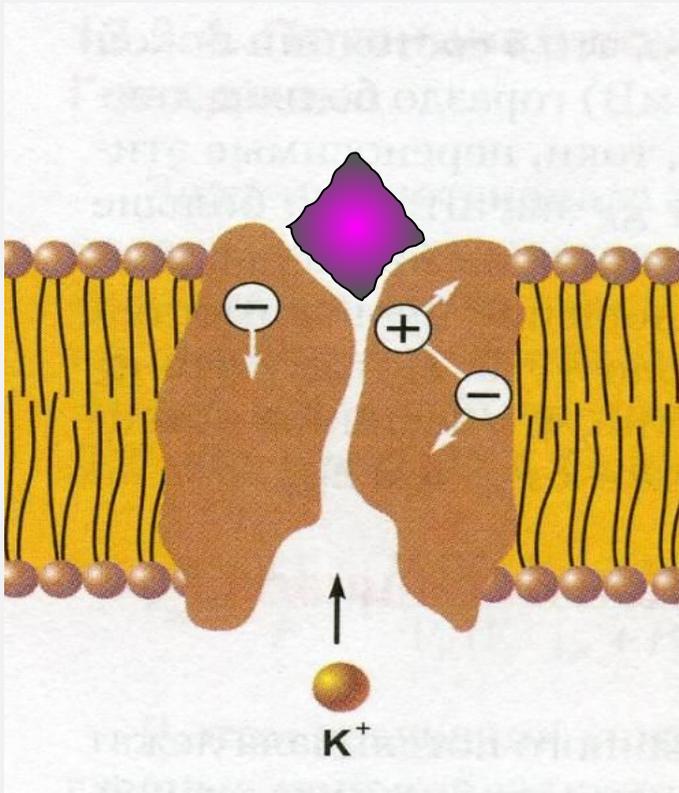
В результате де
щается генерац
сначала – по пе
(«иллюзии» кож
параличи, нару
позже – потеря
остановки дыха



ТЭА



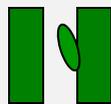
ТЭА – тетраэтиламмоний: работает как «пробка» по отношению к K^+ -каналу. В результате восходящая фаза ПД изменяется мало, нисходящая – затягивается до 50 и > мс (происходит за счет постоянно открытых K^+ -каналов, которых примерно в 100 раз <, чем электрочувствительных); ТЭА вызывает глубокую потерю сознания.



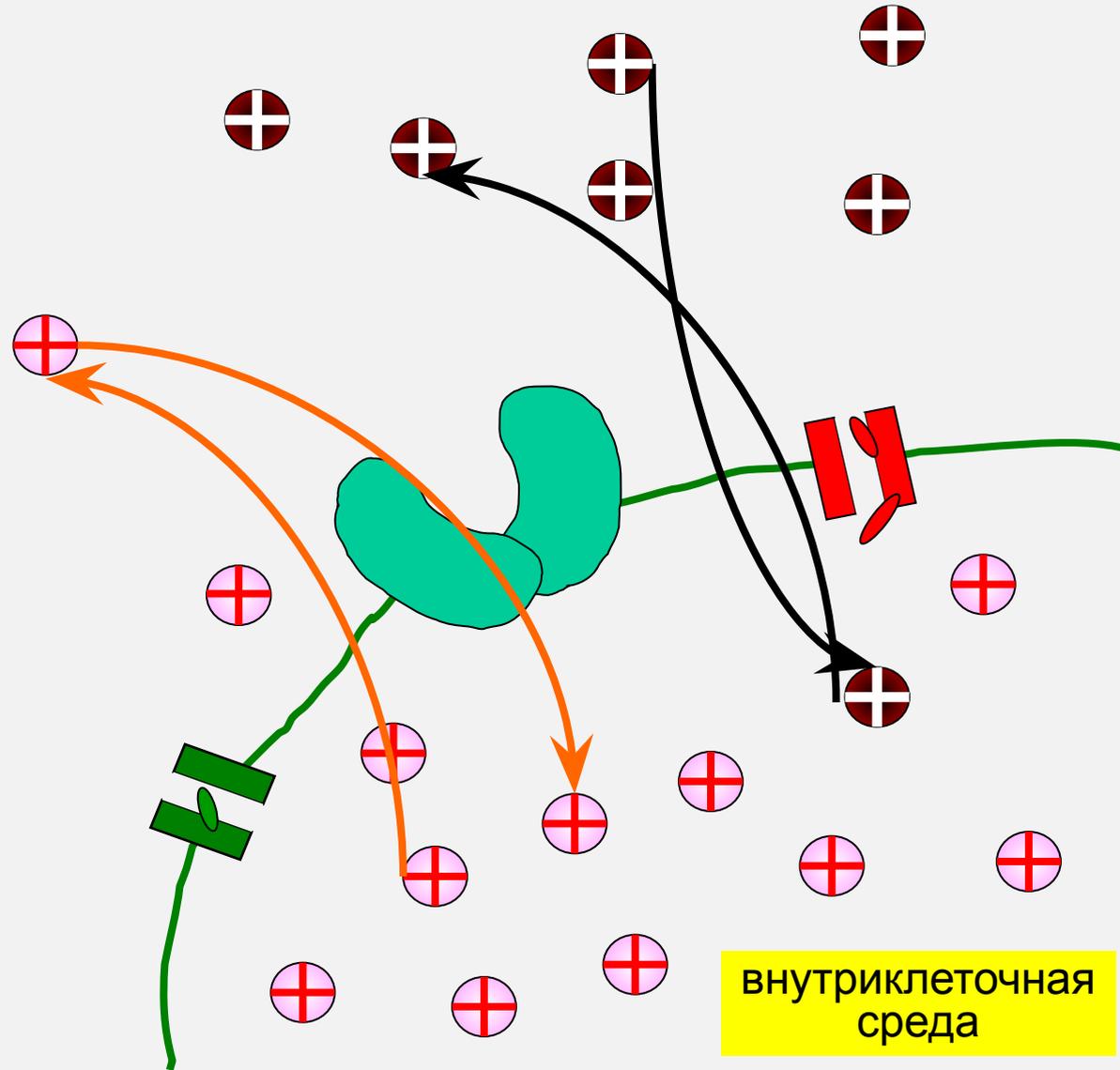
ПД в норме: 1 мс

Этот рисунок уже был. Он иллюстрирует не только вклад Na^+ - K^+ -АТФазы в поддержание ПП, но и позволяет показать ее важнейшую роль в «ликвидации последствий» ПД.

 - электрочувствит.
 Na^+ -каналы

 - электрочувствит.
 K^+ -каналы

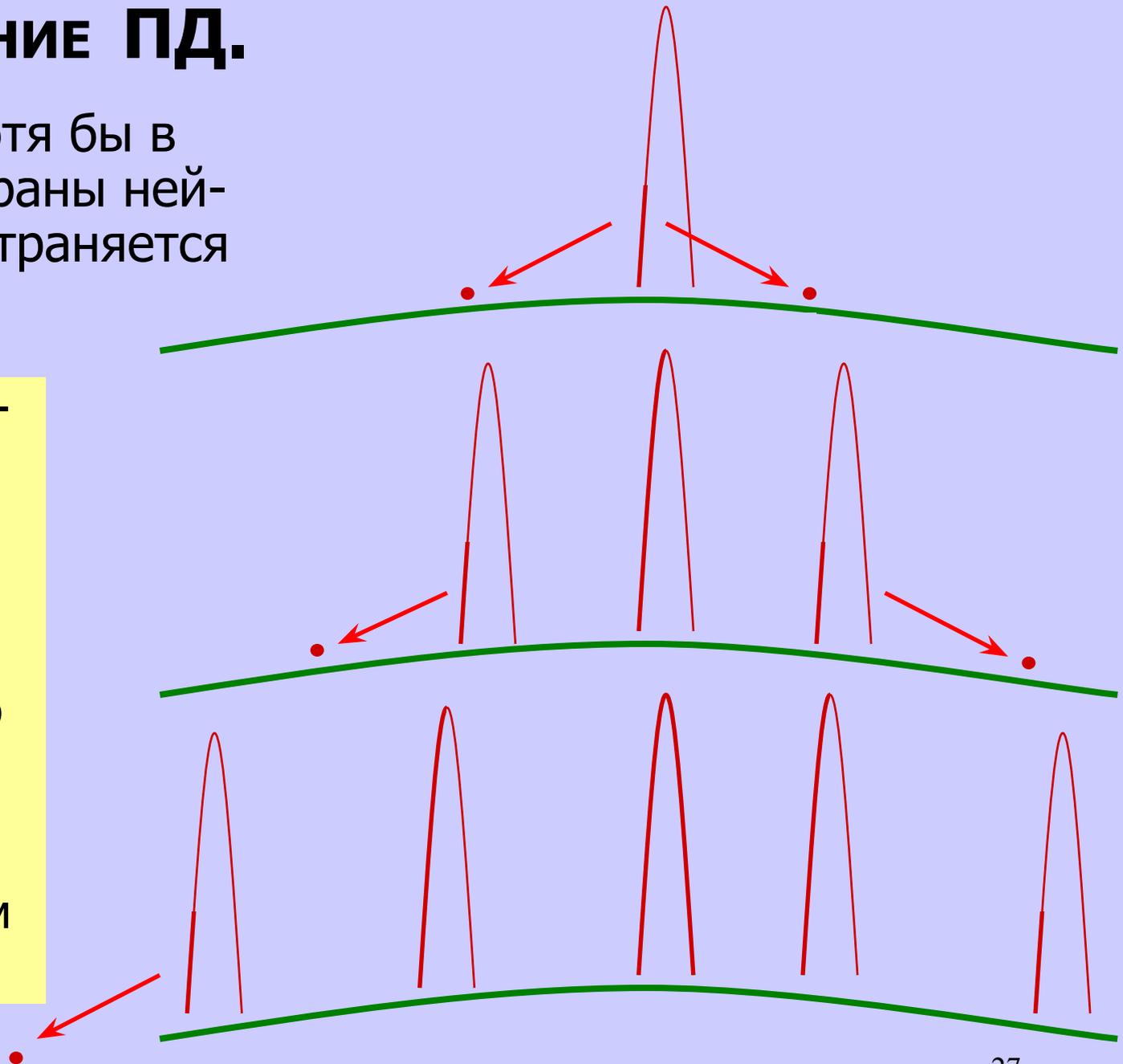
Na^+ - K^+ -АТФаза постоянно откачивает из клетки избыток Na^+ и возвращает назад K^+ . Без этого нейрон потерял бы ПП уже через несколько сотен ПД. Важно также, что чем $>$ проникло в клетку Na^+ , тем активнее работает насос.



РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПД.

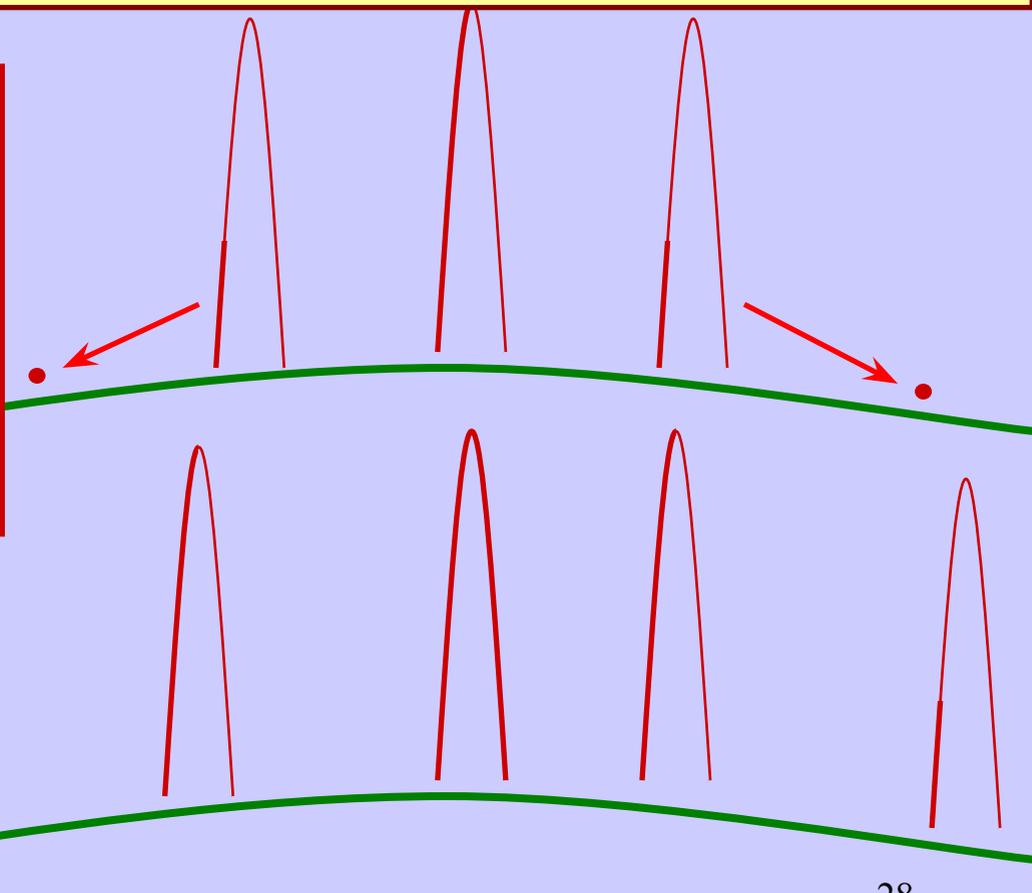
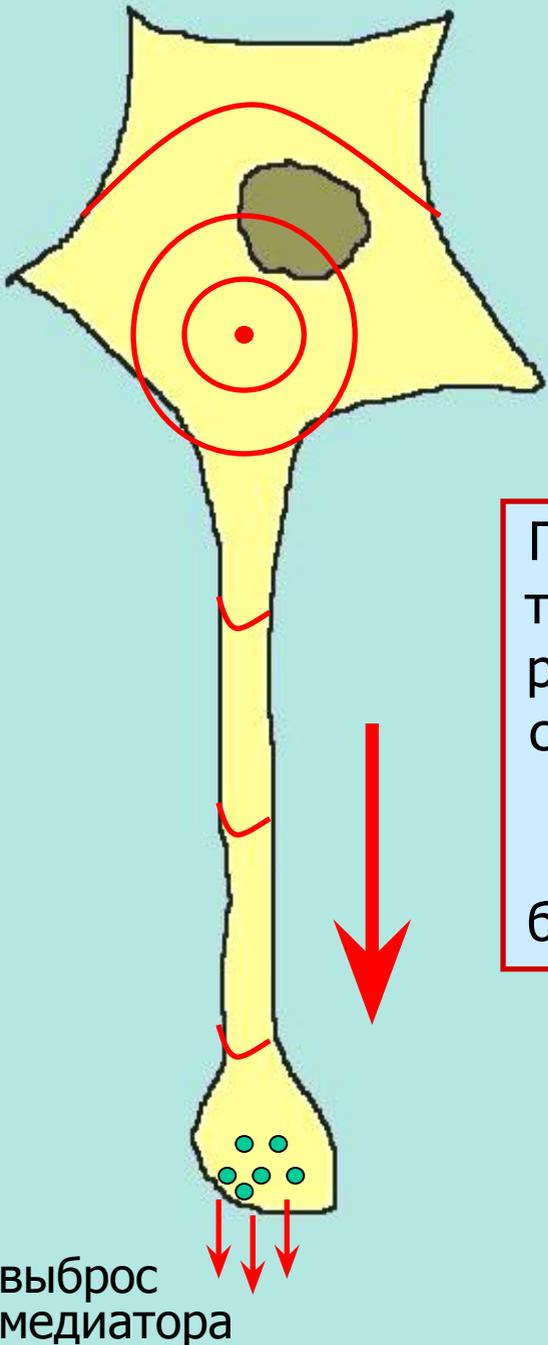
Если ПД возник хотя бы в одной точке мембраны нейрона – он распространяется по всей мембране.

Причина: деполяризация в точке появления ПД играет роль запускающего (надпорогового, около 100 мВ) стимула по отношению к соседним точкам. Это сходно с «кругами на воде», а точнее – с горением бенгальского огня.



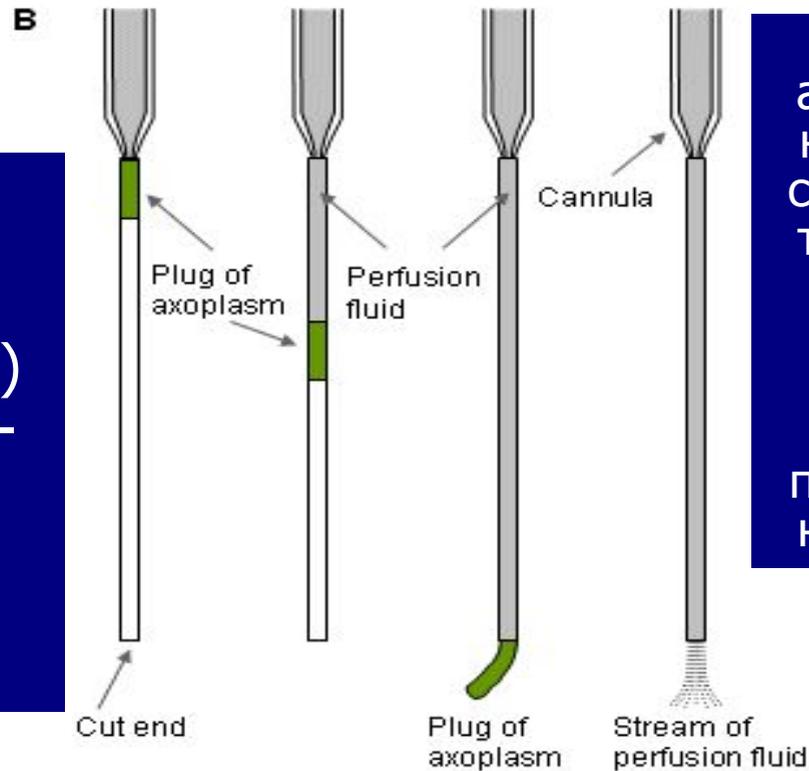
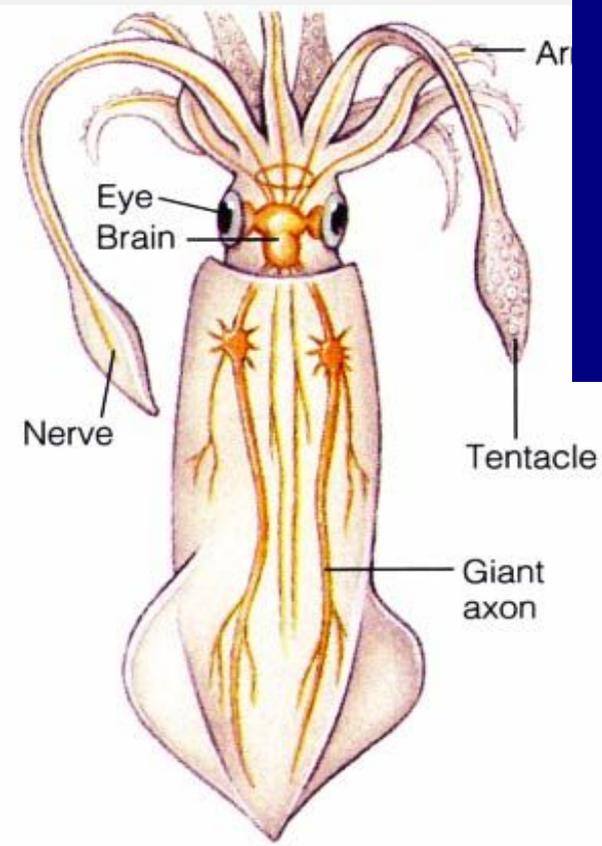
Скорость такого распространения низка и не превышает у человека 1-2 м/с (диаметр аксона 1-2 мкм). Но чем толще проводник-аксон, тем < его электрическое сопротивление и легче идет запуск ПД. Это позволяет увеличивать скорость за счет наращивания диаметра аксона. *Рекорд – гигантский аксон кальмара ($d=0.5-1$ мм, $V=10$ м/с).*

ПД от исходной точки распространяется во все стороны и, убегая по аксону, запускает выброс медиатора



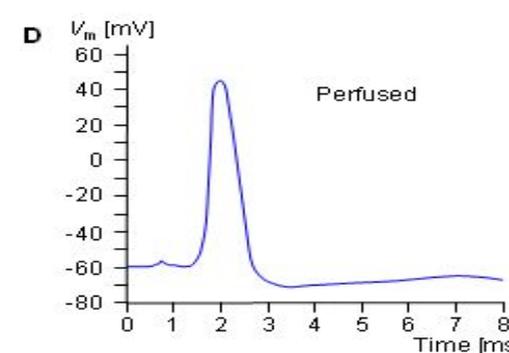
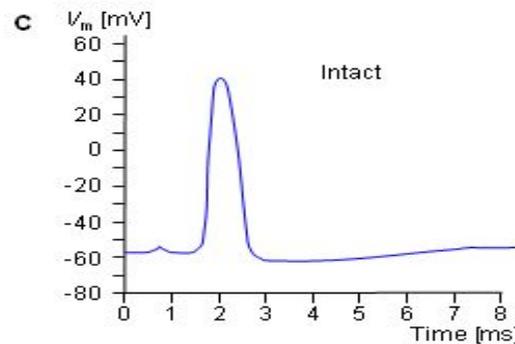


Гигантский аксон кальмара ($d=0.5-1$ мм) – классический объект для изучения ПД

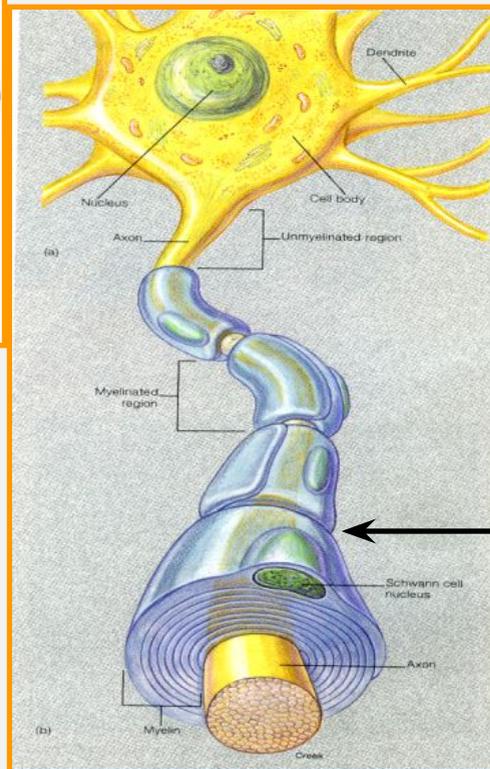
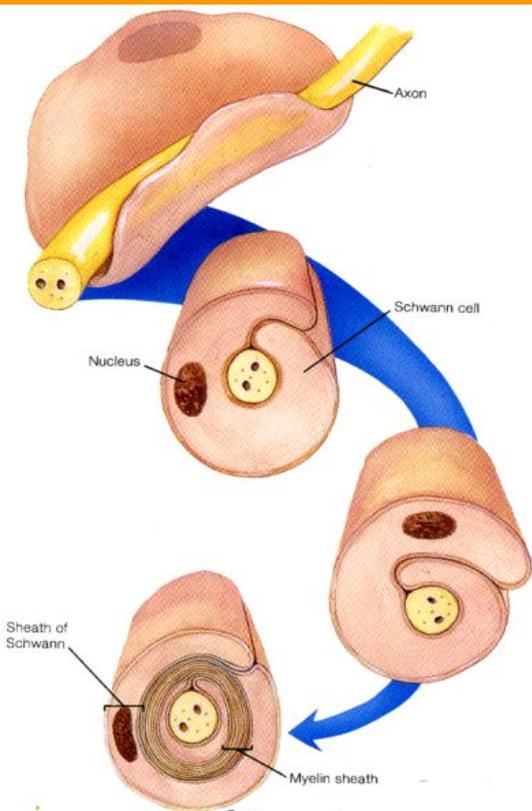


Замена аксоплазмы на раствор, содержащий то же количество K^+ .

При этом форма ПД практически не меняется.



Миелиновая оболочка (несколько десятков мембранных слоев) – хороший изолятор. В связи с этим связанные с ПД электрические токи могут течь только через перехваты Ранвье; электрочувствительные каналы также расположены только на перехватах. В результате по миелинизированному аксону ПД передается «скачками» с перехвата на перехват.

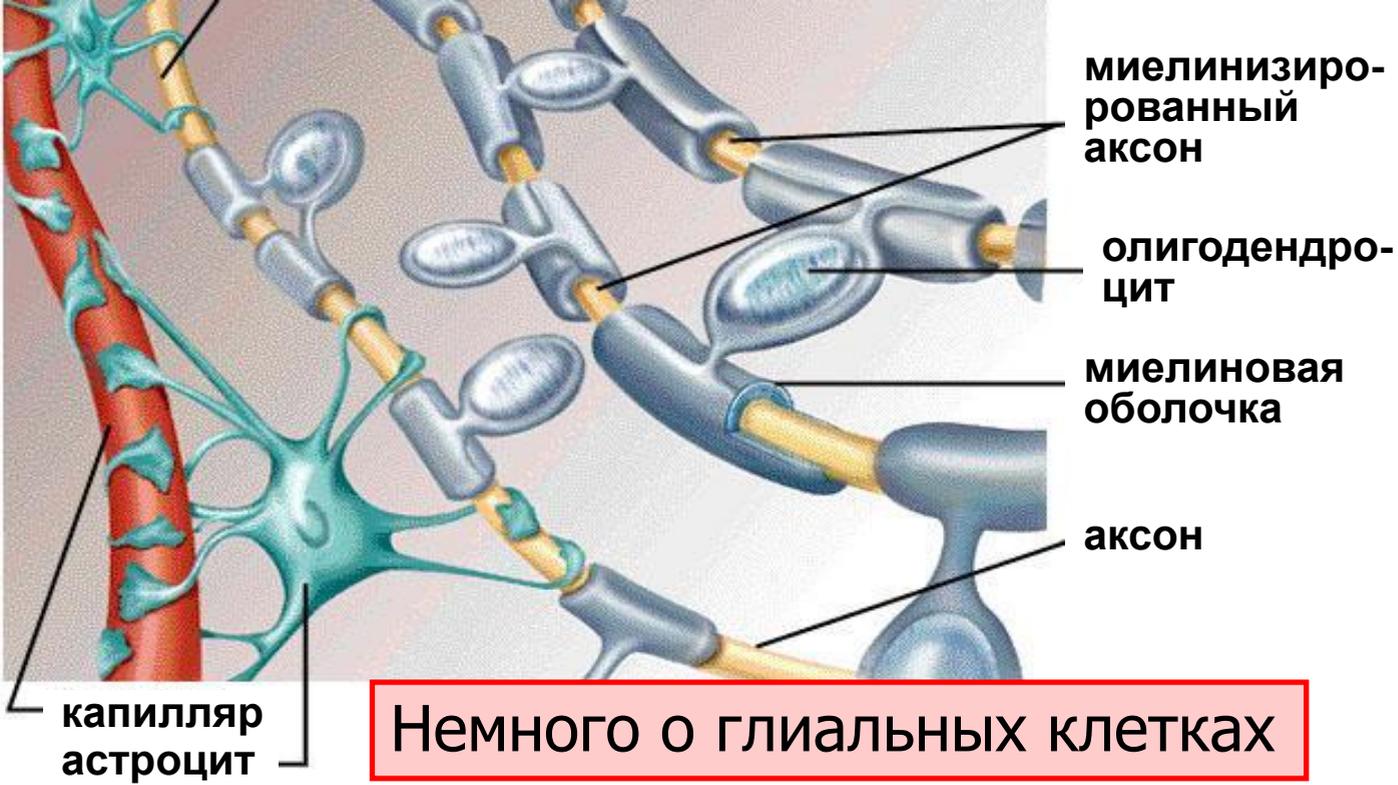


«Радикальный» рост скорости проведения – за счет миелинизации аксонов, которая на периферии обеспечивается одним из типов глиальных клеток – шванновскими кл.

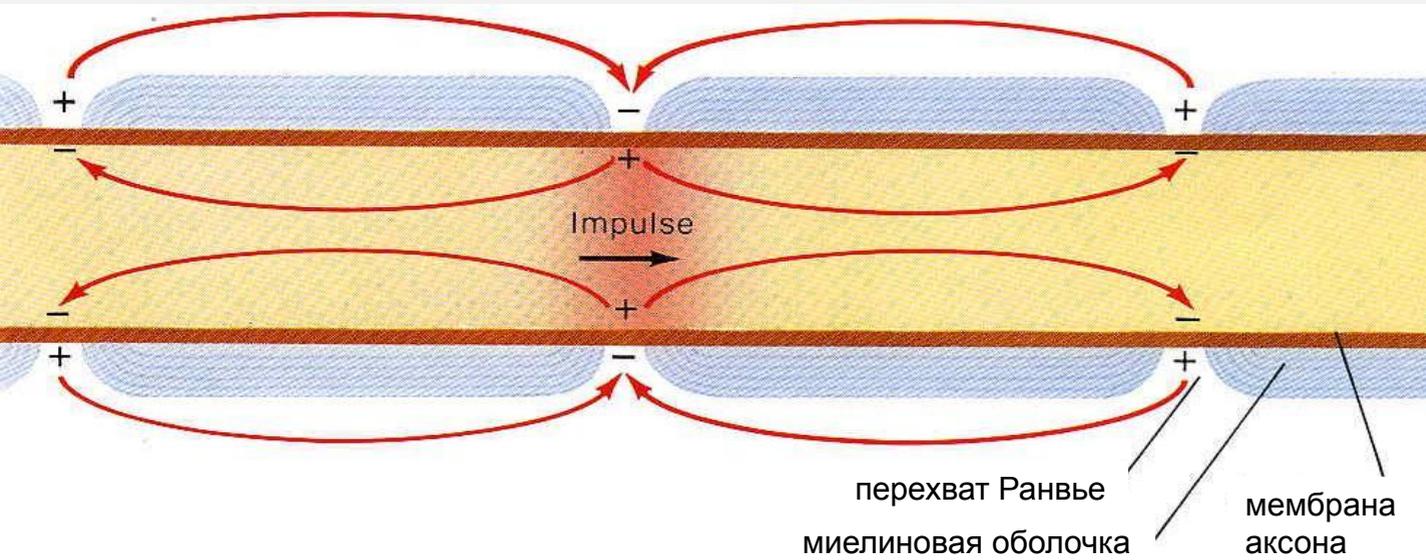
Каждая шванновская клетка, наматываясь на аксон, закрывает область ~ 1 мм. Между клетками – «голые» участки (перехваты Ранвье).

перехват Ранвье

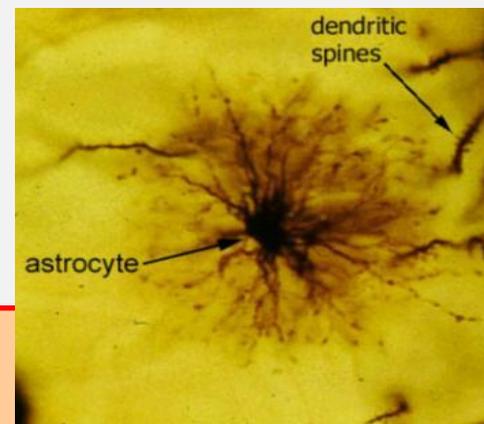
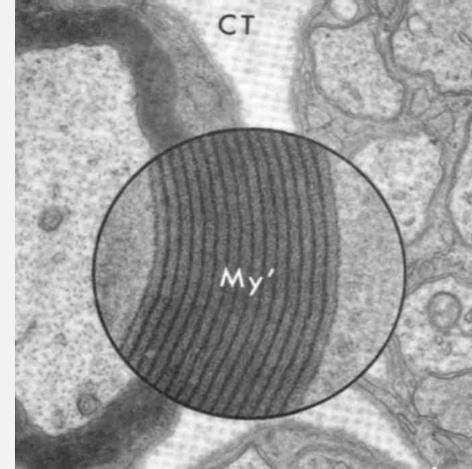
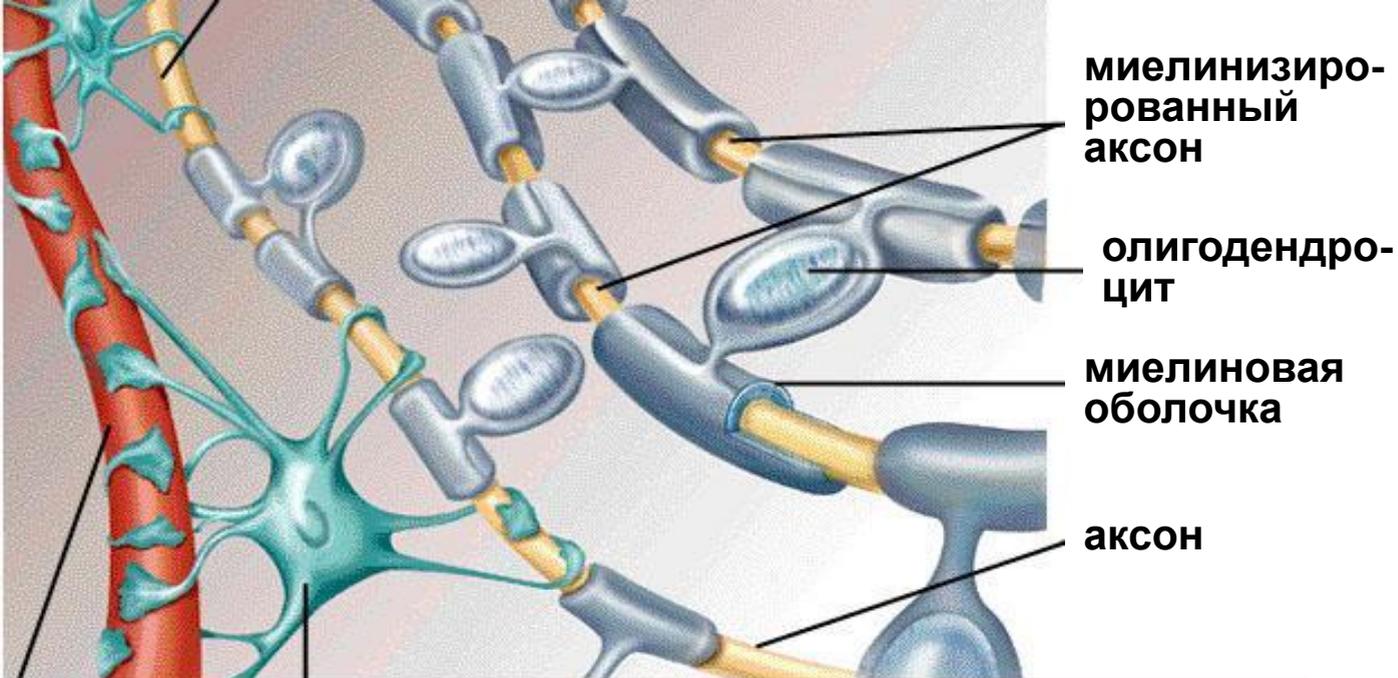
Протяженность перехватов Ранвье = 1% от общей длины аксона. В итоге это приводит к росту скорости проведения ПД до 100-120 м/с.



Диаметр миелинизированных аксонов достигает 20 мкм; приблизительную скорость проведения можно рассчитать, используя коэффициент 6 (4 мкм → 24 м/с; 10 мкм → 60 м/с и т.д.)



Протяженность перехватов Ранвье = 1% от общей длины аксона. В итоге это приводит к росту скорости проведения ПД до 100-120 м/с.



капилляр
астроцит

Немного о глиальных клетках

А) олигодендроциты (в т.ч. шванновские клетки): электроизоляции нейронов; в ЦНС один олигодендроцит образует миелиновые оболочки на нескольких аксонах; миелин – липидно-белковый комплекс, придающий белый цвет скоплениям аксонов («белое в-во»); рассеянный склероз: на белки миелина развивается аутоиммунная реакция.

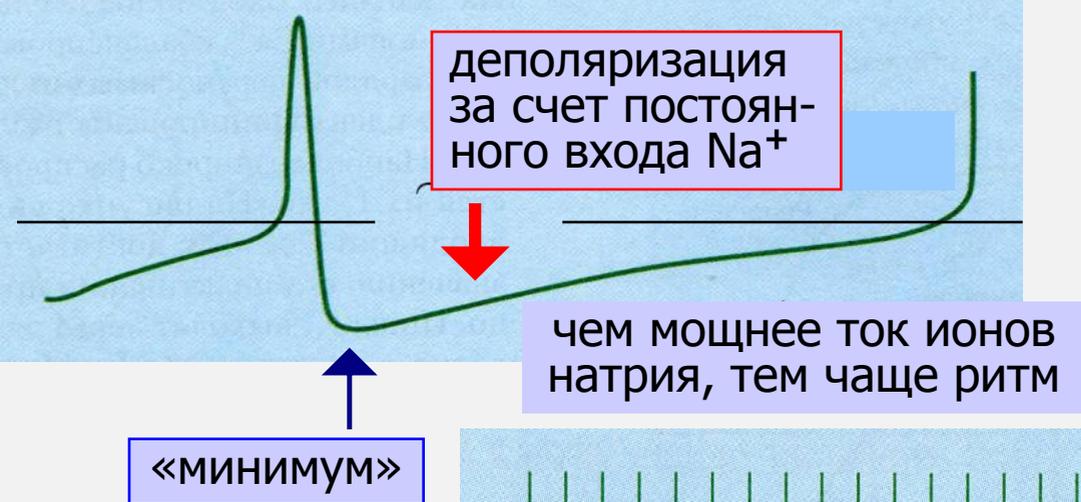
Б) астроциты: механическая защита и слежение за составом межклеточной среды; образуют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), задерживающий проникновение в мозг «посторонних» химических веществ (учитывается при разработке лекарств).

В) микроглия:
фагоциты
(макрофаги)
нервной ткани

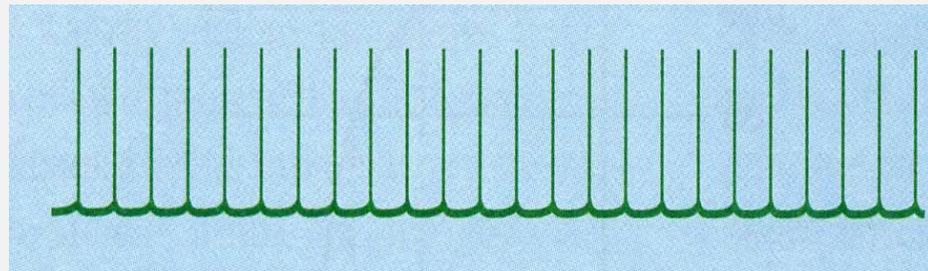
Что еще?

- * нейроны-пейсмекеры
- * местные анестетики
- * батрахотоксин
- * электрические
рыбы





В ЦНС человека такими свойствами обладают нейроны дыхательного центра. Пейсмекерами являются и клетки –водители сердечного ритма.



Клетка-пейсмекер: запись ПД при расположении электрода в межклеточной среде

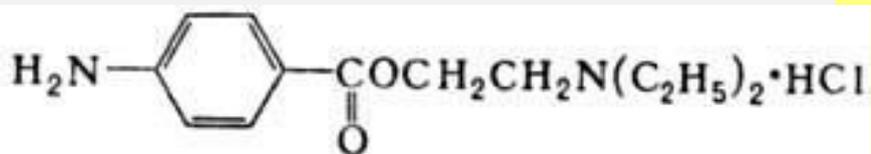
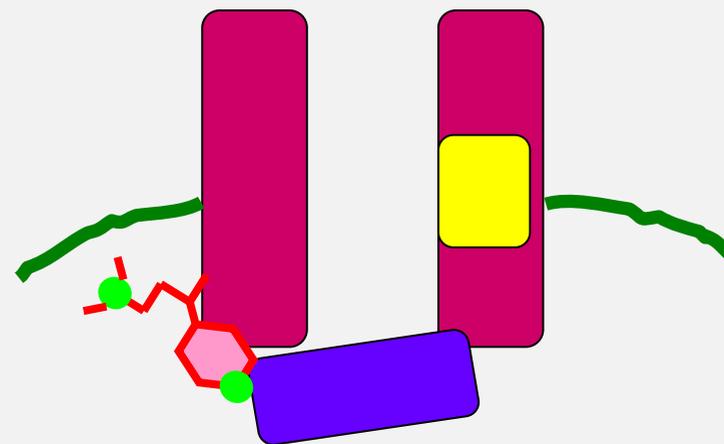
Нейроны-пейсмекеры (водители ритма): у некоторых клеток имеется много постоянно открытых Na^+ -каналов, в результате чего заряд цитоплазмы не способен удерживаться на стабильном уровне и медленно смещается вверх (деполяризация). При достижении порога запуска ПД происходит генерация импульса, после чего заряд нейрона отбрасывается к «минимуму» (около -60 мВ и даже ниже). Затем вновь начинается деполяризация, запуск ПД и т.д.

Чем больше постоянно открытых Na^+ -каналов, тем чаще следуют ПД. Регуляция частоты разрядов идет также за счет открывания особых типов K^+ -каналов, реагирующих на гормоны, медиаторы и др. Чем > таких каналов открыто, тем ниже «минимум» и реже частота ПД.

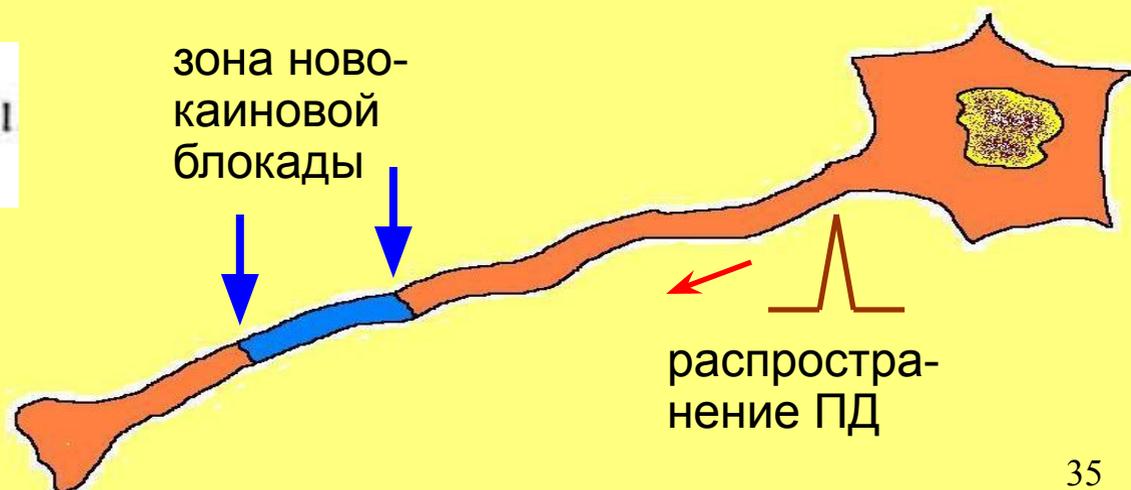
«Анестезия» (греч.) – потеря чувствительности.

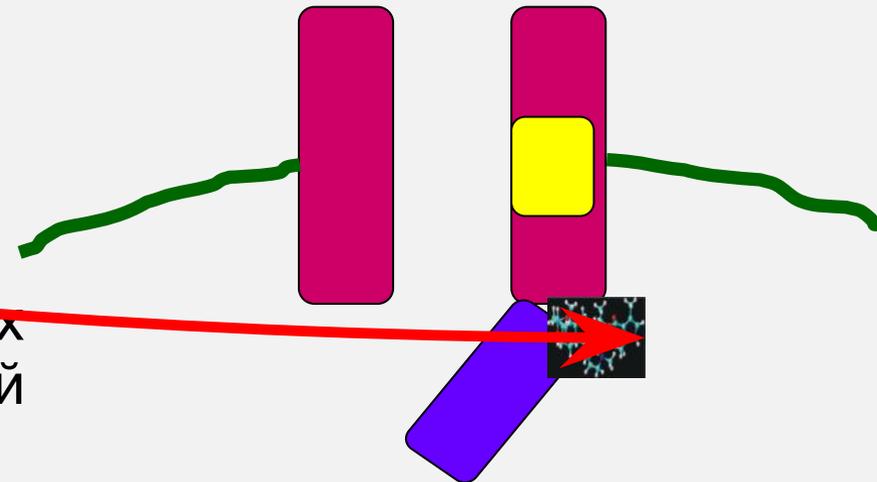
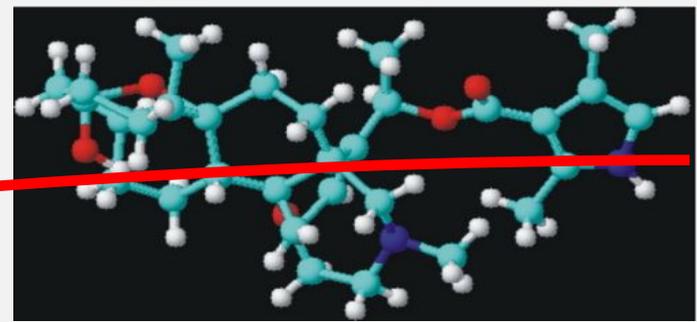
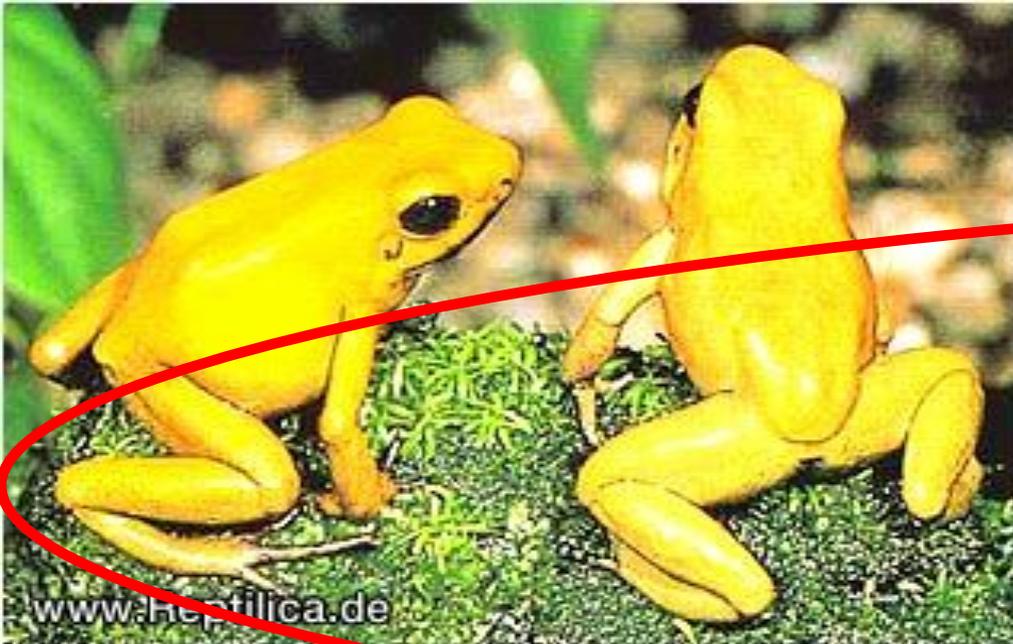
Местные анестетики: проникают внутрь нервной клетки (ее отростка) и связываются с «большими» створками в тот момент, когда они закрыты. В результате электрочувствительные Na^+ -каналы (и проведение ПД в целом) блокируются.

Местные анестетики наносят на слизистую; их можно вводить в кожу или глубокие ткани, а также по ходу нерва. При этом выключается проведение по всем волокнам (сенсорным, двигательным, вегетативным); возможно развитие угнетающего действия на ЦНС (вплоть до остановки дыхания).



НОВОКАИН – гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира аминобензойной кислоты.

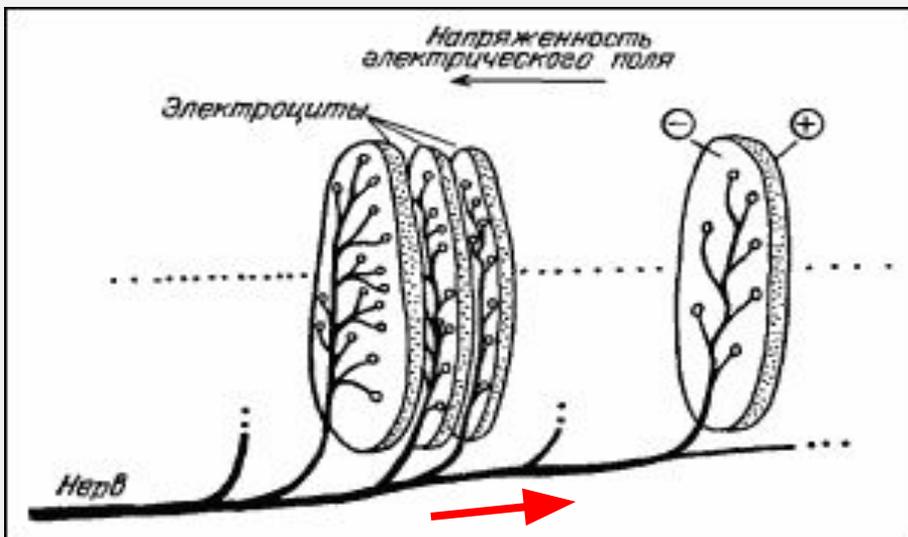


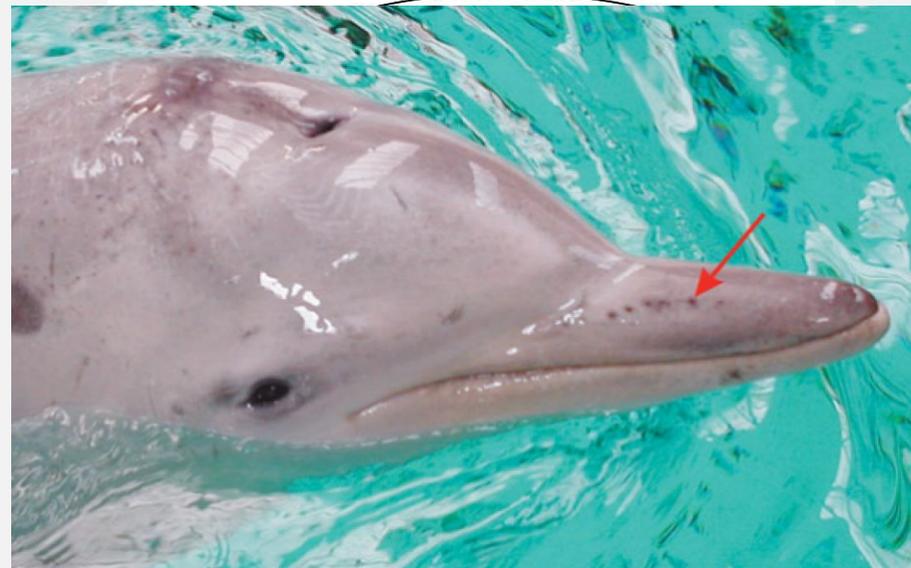
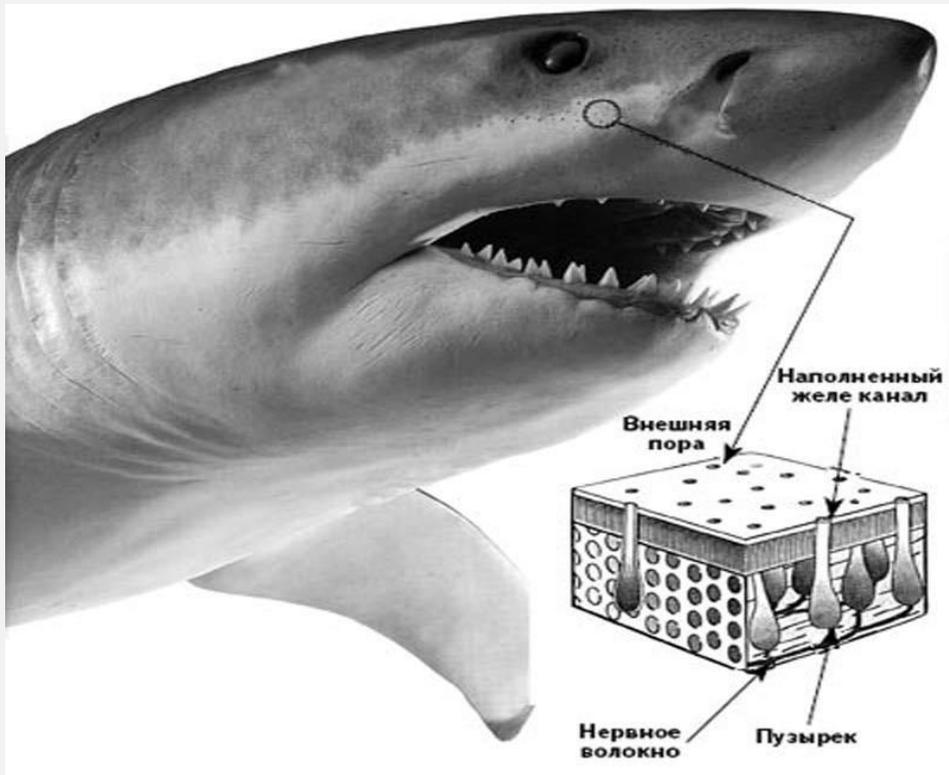
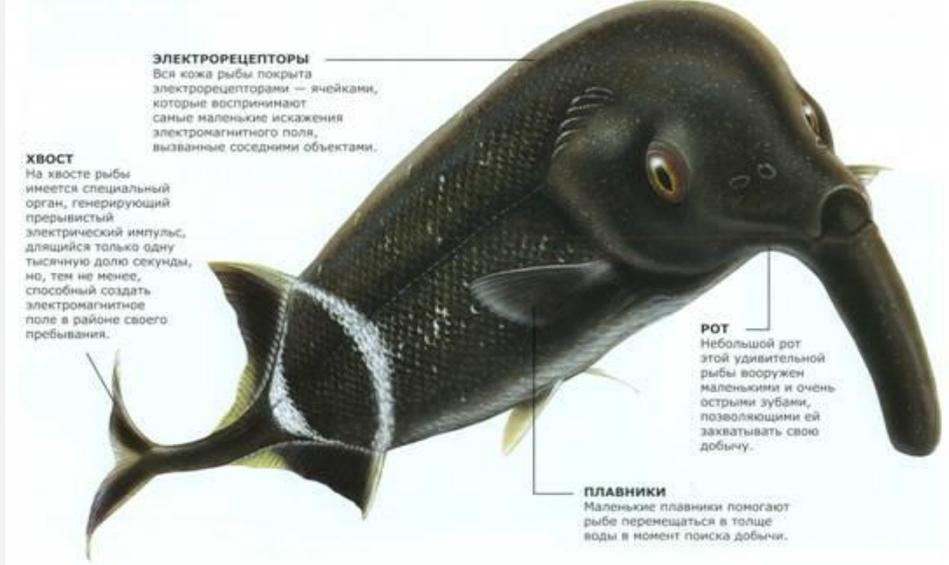


Батрахотоксин: токсин кожи некоторых лягушек-листолазов; модифицированный стероидный гормон насекомых.

Токсин проникает внутрь клетки и связывается с «большими» створками в тот момент, когда они открыты. В результате электрочувствительные Na^+ -каналы не закрываются. Начинается тотальный вход Ионов натрия, проводящий к быстрой потере нейроном Как ПП, так и способности проводить ПД (одна лягушка – от 10 до 100 смертельных доз).

У электрических рыб (например, электрического угря) имеются особые видоизмененные мышечные клетки – электроциты. Они собраны в «батарею», способную генерировать разряд в сотни Вольт. Этот разряд – суммарный ПД электроцитов.





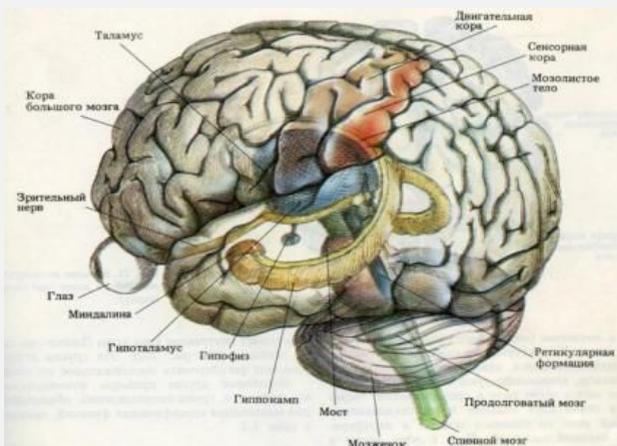
Генерация электрического поля (нильский слоник) + электрорецепция у рыб и млекопитающих

Спасибо за внимание!

Следующие лекции:

Дата:

- | | |
|---------------------------------------|-------|
| 3. Синапс | 01.03 |
| 4. Ацетилхолин, никотин и др. | 15.03 |
| 5. Норадреналин, азарт, стресс | 22.03 |
| 6. Баланс ГАМК и <u>глутамата</u> | 29.03 |
| 7. Дофамин, <u>амфетамины</u> и др. | 05.04 |
| 8. <u>Серотонин</u> , антидепрессанты | 12.04 |
| 9. Глицин, кофеин и проч. | 19.04 |
| 10. Пептиды, <u>опиоиды</u> и др. | 26.04 |
| 11. Мозг и алкоголь, ФРН | 03.05 |
| 12. Мозг, гормоны, <u>цитокины</u> | 10.05 |



**Как устроены и работают белки-каналы
(на примере ПП и ПД)?
Укажите дату, ФИО, факультет, курс**