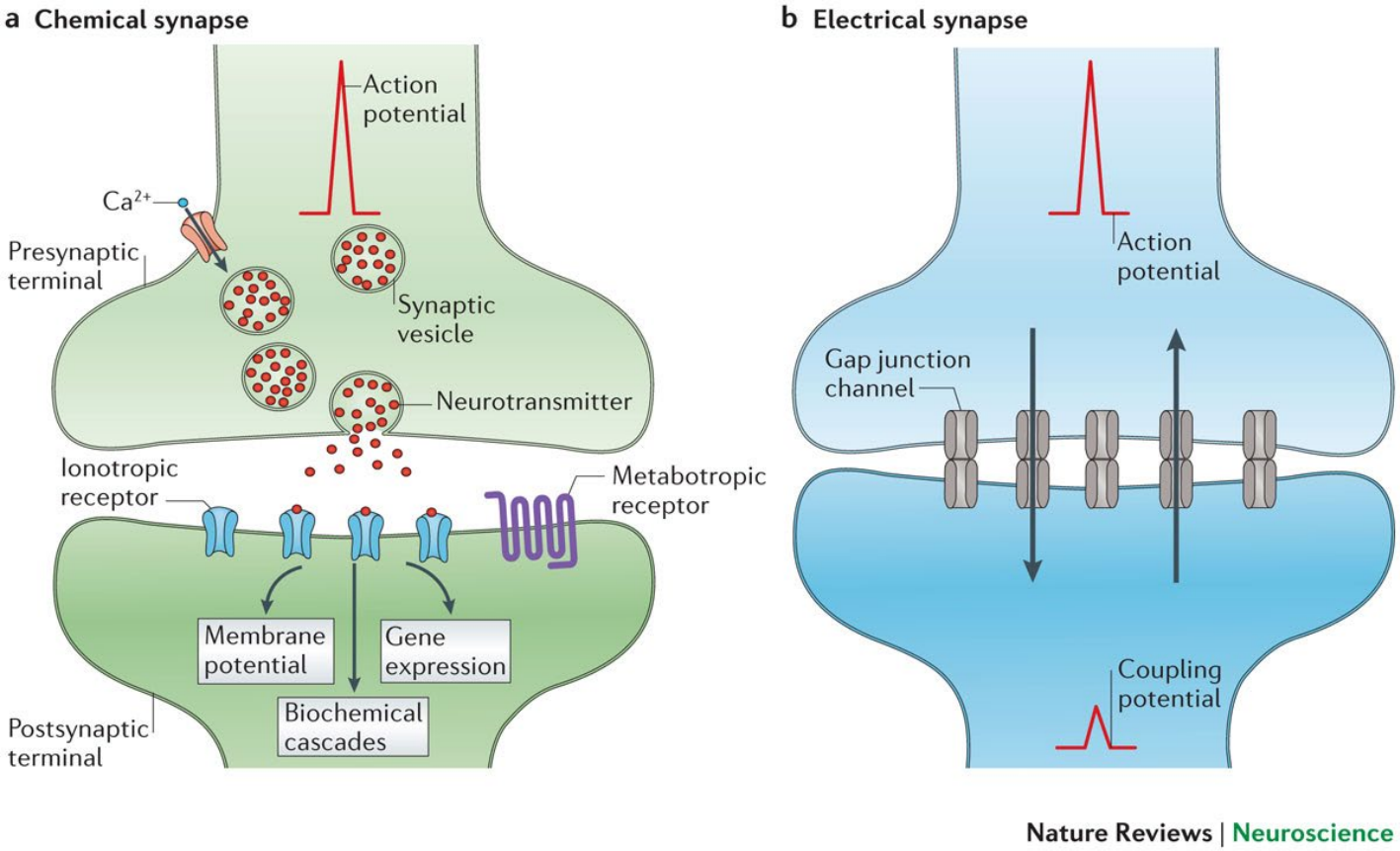
ФИЗИОЛОГИЯ XXI ВЕКА И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА (МФК)

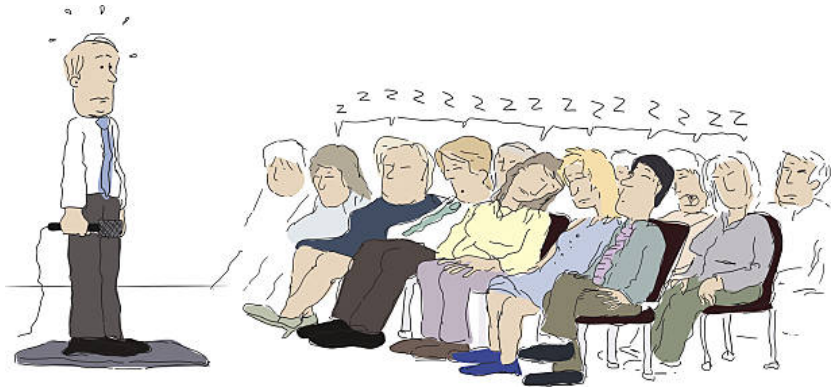
СПОСОБ ОБЩЕНИЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК



д.б.н., в.н.с. Гайдуков Александр Евгеньевич

МГУ 2026

Много лекций!



Итоговый тест по материалам всех лекций!

Очно, в конце последней лекции

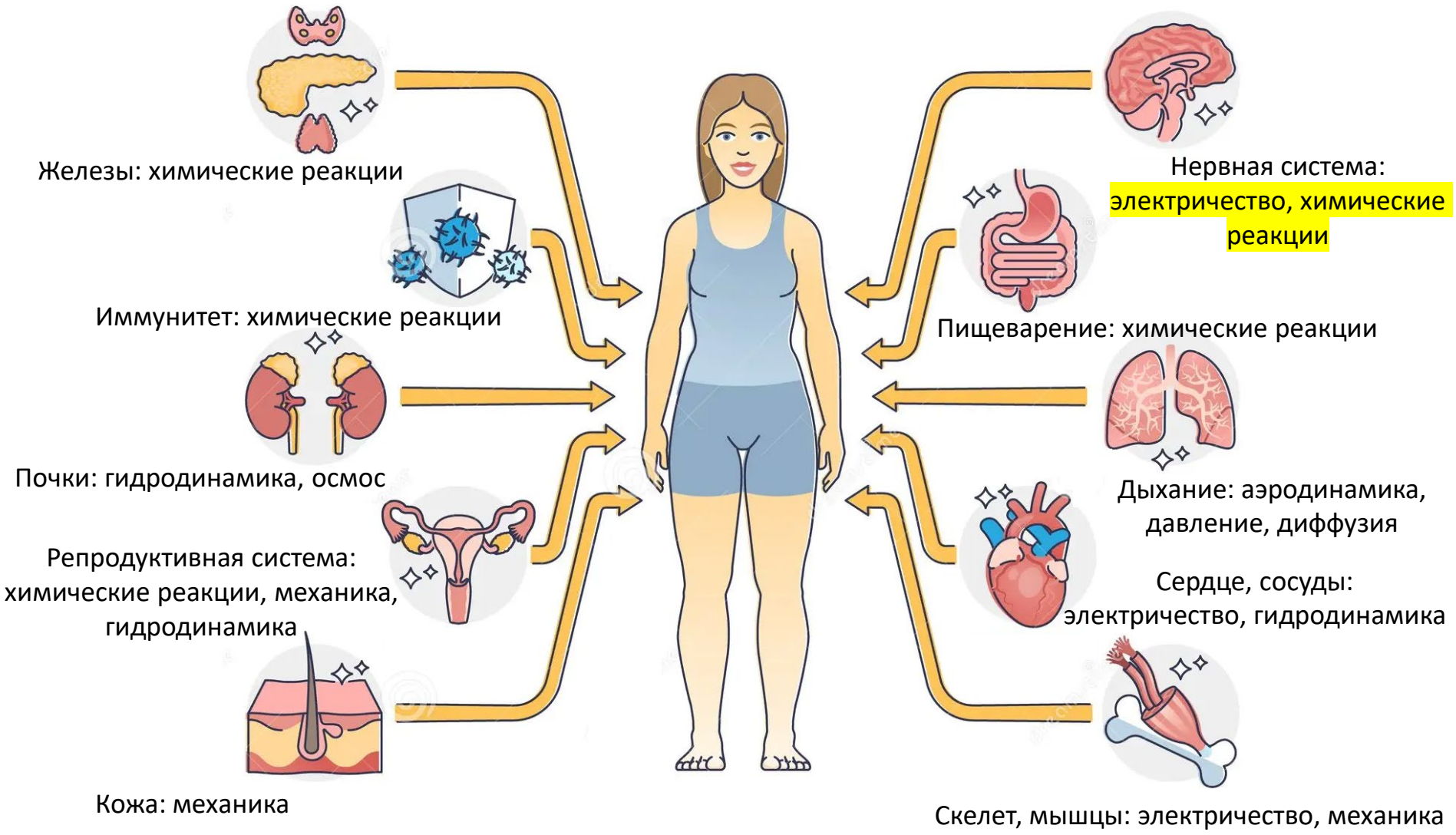
Важно быть записанным на этот МФК через ЛК МГУ!

≈ 15-20 мая, а для полевиков – в конце апреля

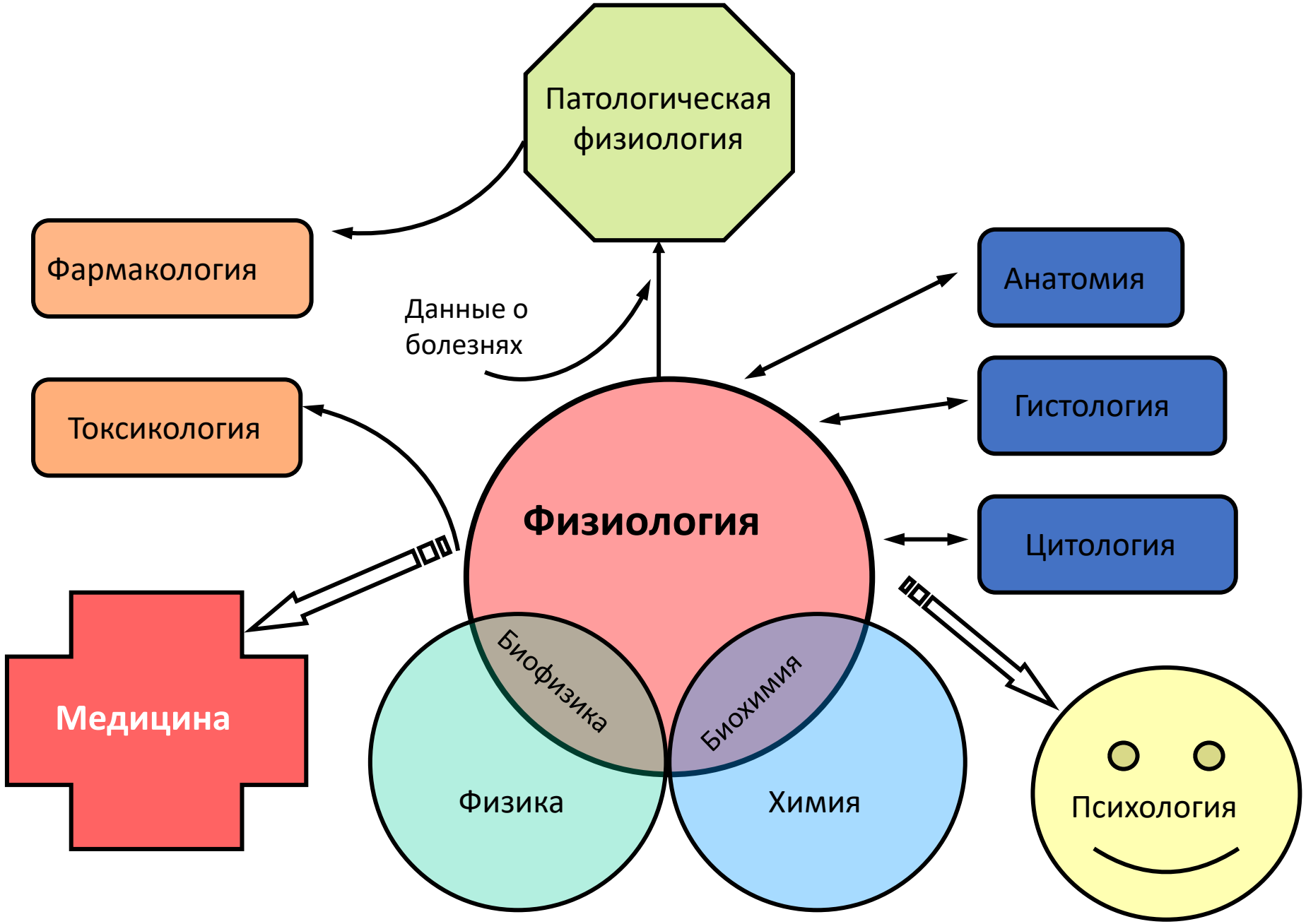
Проставление зачета!

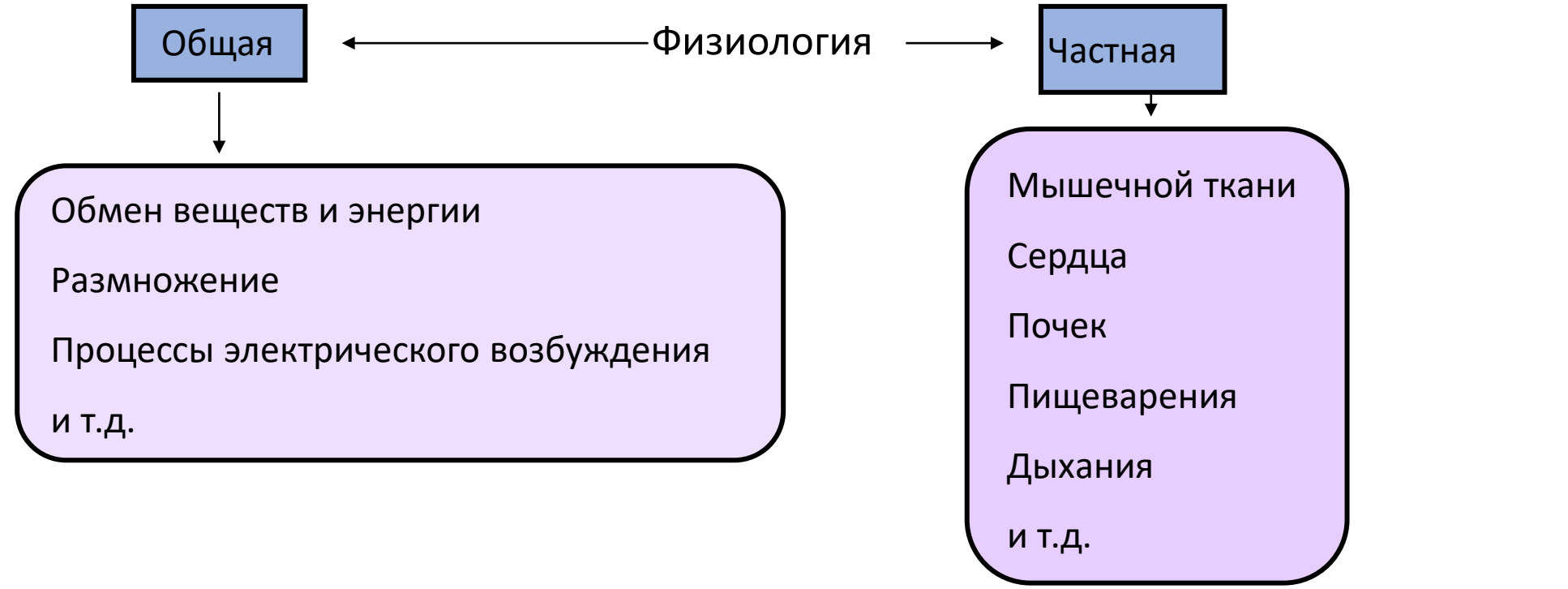
(Появится только у записанных через ЛК МГУ!)

Физиология («физис» + «логос») занимается установлением физических и химических основ процессов жизнедеятельности на всех уровнях организации живых систем: от клеточного до уровня целого организма.



Связь физиологии с другими науками





1.Возрастная физиология
2.Физиология труда.
3.Клиническая физиология
4.Авиационная и космическая физиология.
5.Физиология спорта
6. Эволюционная физиология
7. Сравнительная физиология

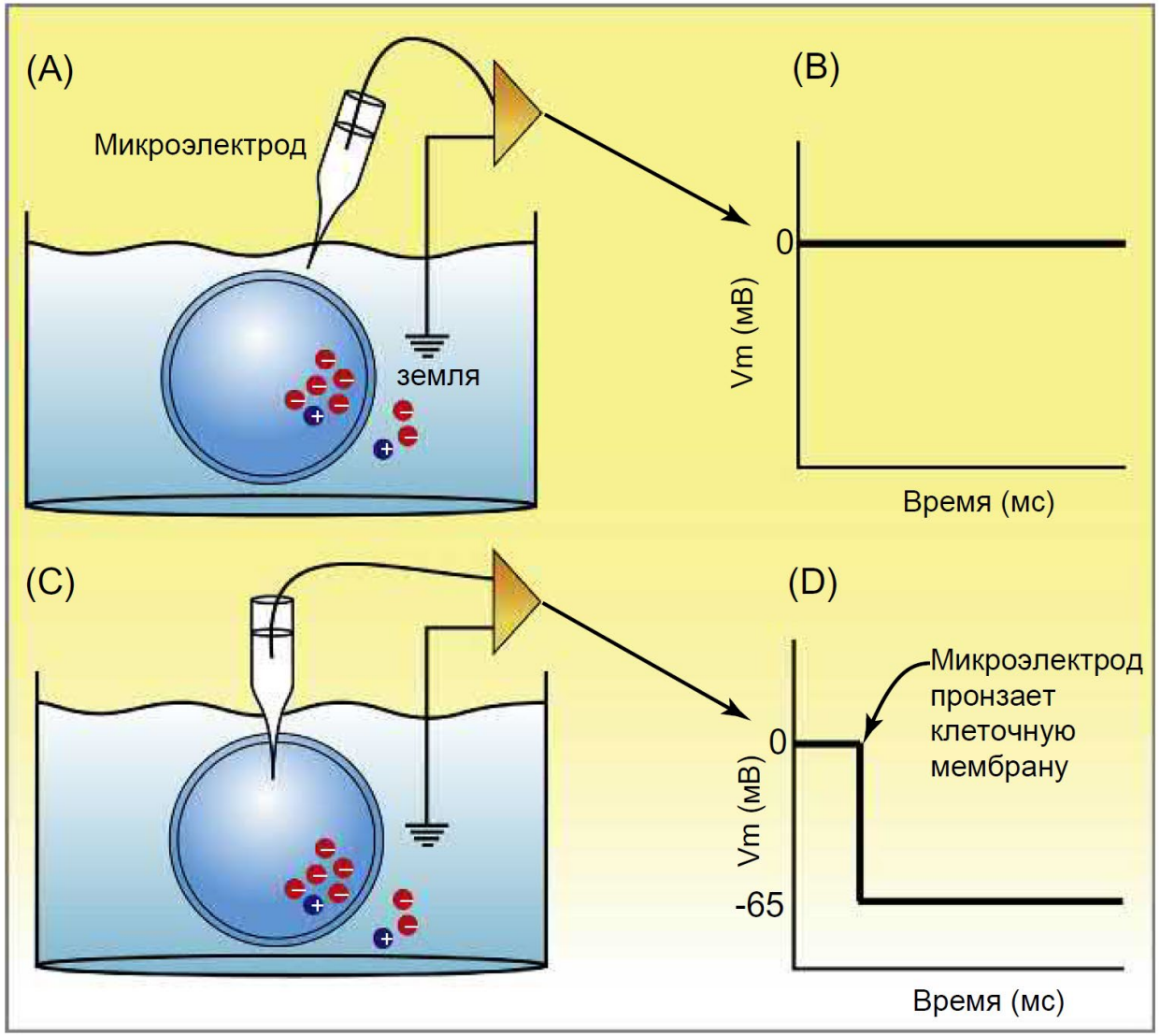
Ткани и органы человека функционируют в тесной связи, их работу «оркеструют» нервная система и гормоны. Разлад в этом «оркестре» приводит к нарушению функций и к развитию заболеваний.

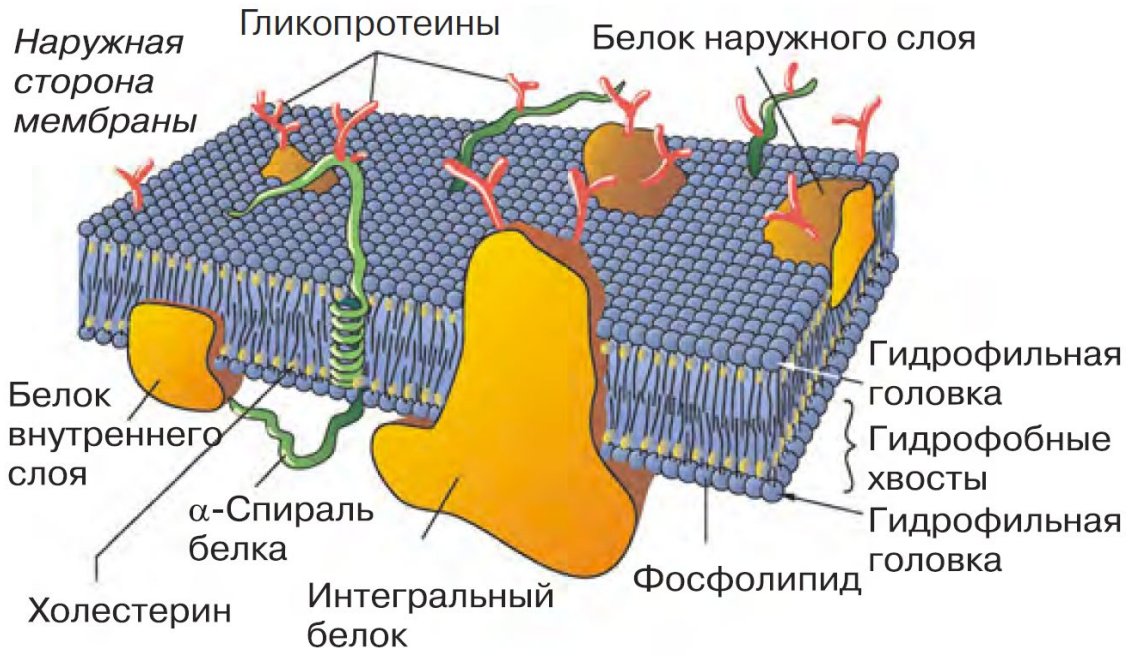
Понимание физиологии служит научной основой медицины и фармацевтической химии.

По мере развития и углубления понимания механизмов функционирования и патологии органов и тканей появляется возможность разрабатывать эффективные, научно обоснованные способы лечения заболеваний человека, целенаправленно создавать новые лекарственные препараты!

Электрические явления - **электрические поля и электрические (ионные) токи, текущие через мембрану клетки… Они свойственны всем живым клеткам**

Поверхностная мембрана всех живых клеток обладает фундаментальным свойством - она способна **разделять и накапливать** электрические заряды (–) отрицательные - внутри, положительные (+) - снаружи.



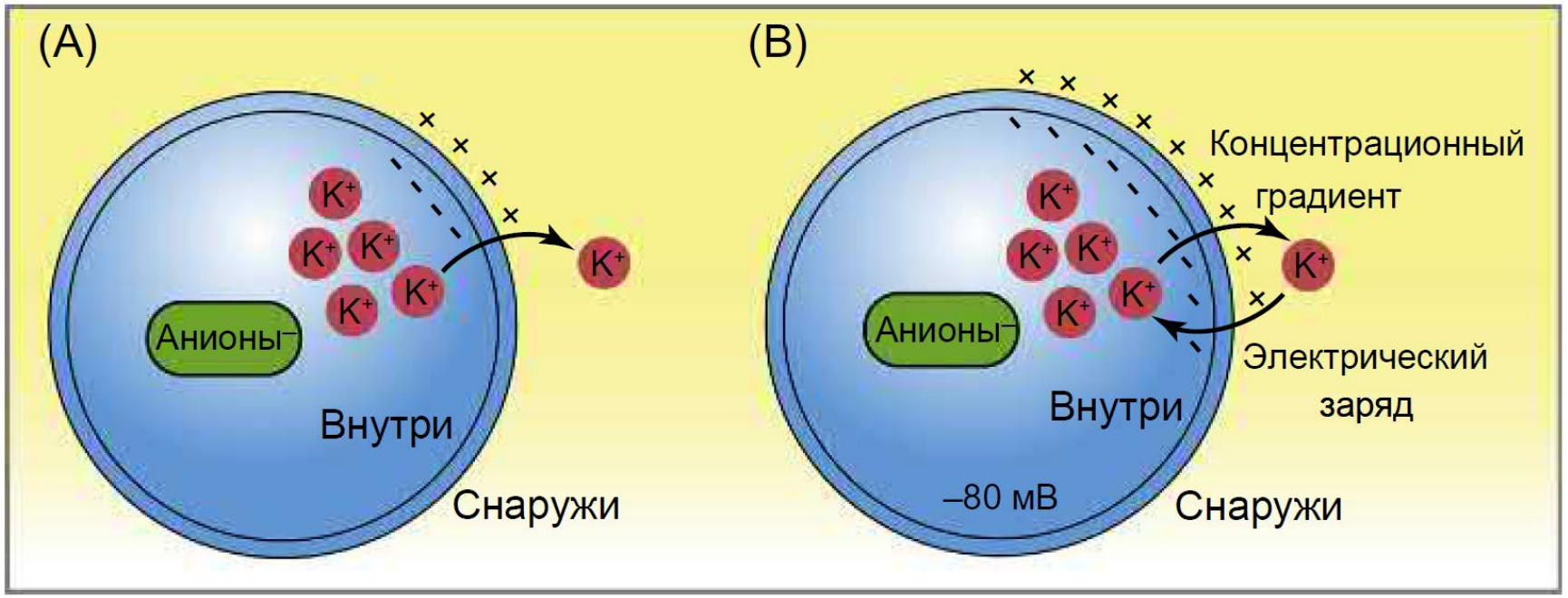


Наличие постоянного перепада электрического поля между внутренней и наружной поверхностями мембраны клетки носит название

Мембранный потенциал покоя (МП или ПП, ну или RMP).

ПП - основополагающее свойство любой клетки, как возбудимой, так и невозбудимой

УСЛОВИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ПОКОЯ



1. Система “Клетка – Наружная среда” **разделена полупроницаемой мембраной** (нет проницаемости – нет ПП!!)

2. В клетке высока концентрация ионов калия K^+ и A^- - органических анионов.

Снаружи концентрация K^+ мала, там больше Na^+.

3. K^+ проникают через мембрану, а их противоионы (A^-) – не проникают ***(именно они дают минус с внутренней поверхности мембраны, а не Cl^-)***

4. На мембране устанавливается потенциал (разность потенциалов, на самом деле**), выравнивающий потоки ионов калия**

(какой он будет по величине, зависит от разности концентраций K^+ внутри и снаружи)

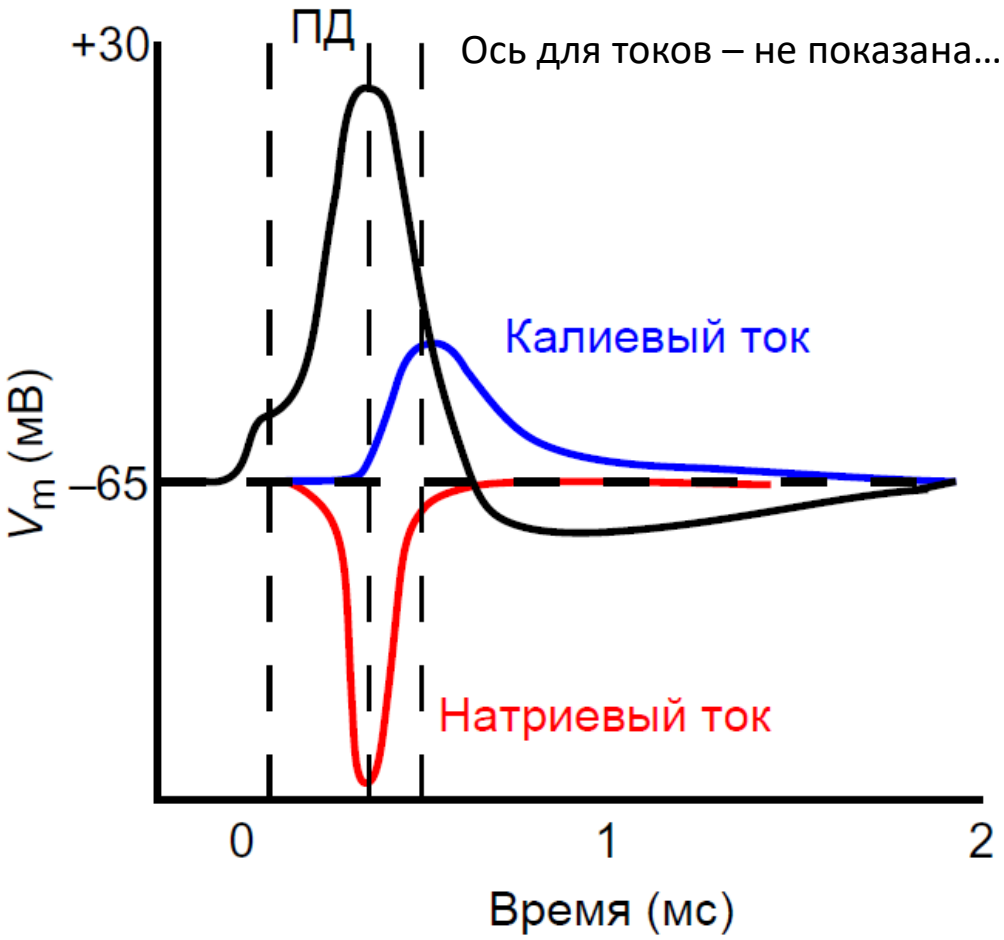
РЕАЛЬНО – мембрана нейронов в покое проницаема еще для Na^+ и Cl^-…

Какова будет величина МП – зависит, помимо соотношения концентраций внутри и снаружи клетки, от того, для какого иона мембрана проницаема больше или меньше (больше всего – для K^+)

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ

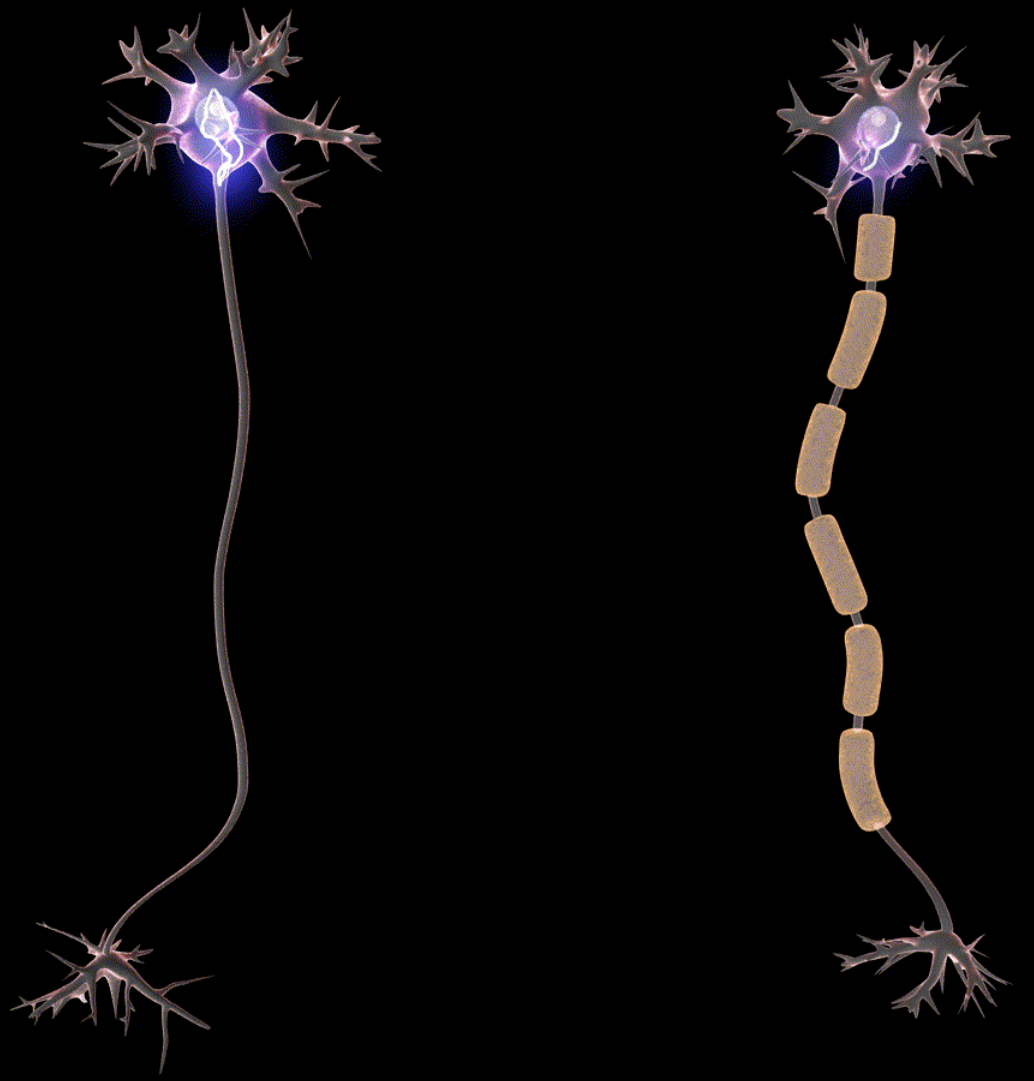
Вот он какой….

Могут быть по разному выражены и иметь в основе различную природу…



ОСНОВНАЯ ПРЕЛЕСТЬ ПД – ОН РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ БЕЗ ЗАТУХАНИЯ…
Это хороший способ передачи информации на дальние расстояния (дойдя до конца отростка нейрона – он пропадает)

Миелинизация – увеличивает скорость распространения ПД



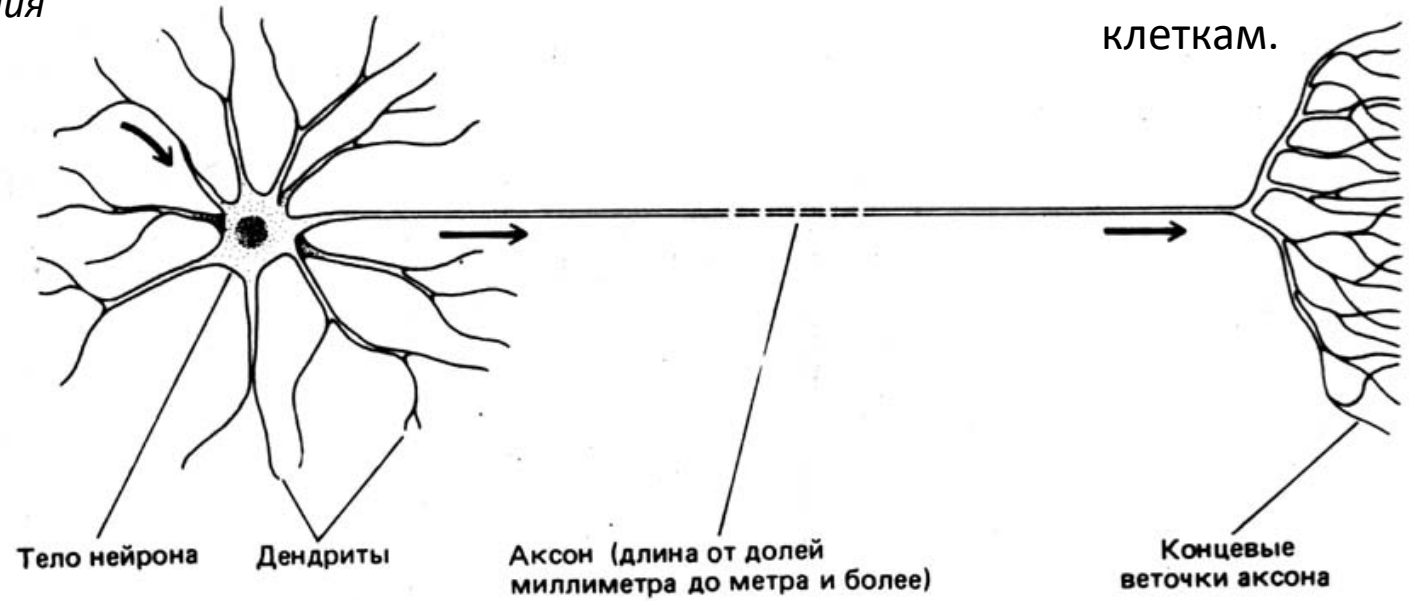
Основной структурный элемент нервной системы – нервная клетка, нейрон

НЕЙРОН - отделы

- *Передача информации от одного участка НС к другому*
- *Обмен информацией между НС и различными участками тела*
- *В нейронах (и их синапсах) происходят процессы обработки информации*
- *С их помощью формируются ответные реакции организма (рефлексы) на внешние и внутренние раздражения*

Основная функция нейронов - это переработка информации: получение, проведение и передача ее другим клеткам.

Дендриты: обычно короткие и ветвящиеся *воспринимают, обрабатывают и проводят (пассивно!!) сигналы к соме*



Синапсы: *передача сигналов*

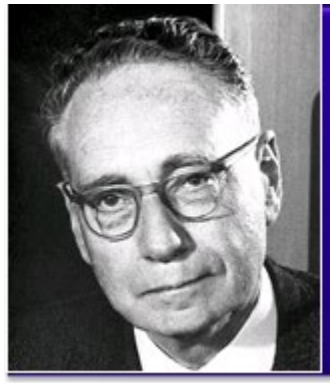
Тело (сома): разнообразие форм *интегративная обработка информации*

Аксон: обычно длинный, ветвящийся на коллатерали *проводит сигналы от сомы к другим клеткам*

Здесь возникают и распространяются (обычно без ПД) ЛОКАЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ (возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы)

А здесь возникает (в начале аксона) и распространяется ПД!

Синапс – фундаментальная функциональная единица нервной системы (обрабатывающая (!) информацию, а не просто ее передающая)



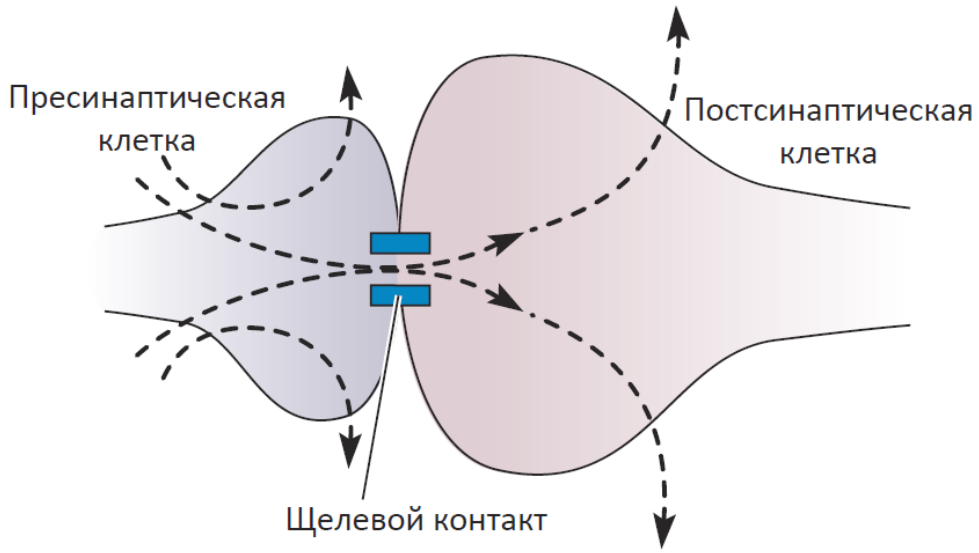
Although synapses differ in properties, all synapses operate by the same principle

Bernard Katz - Nobel Prize, 1970

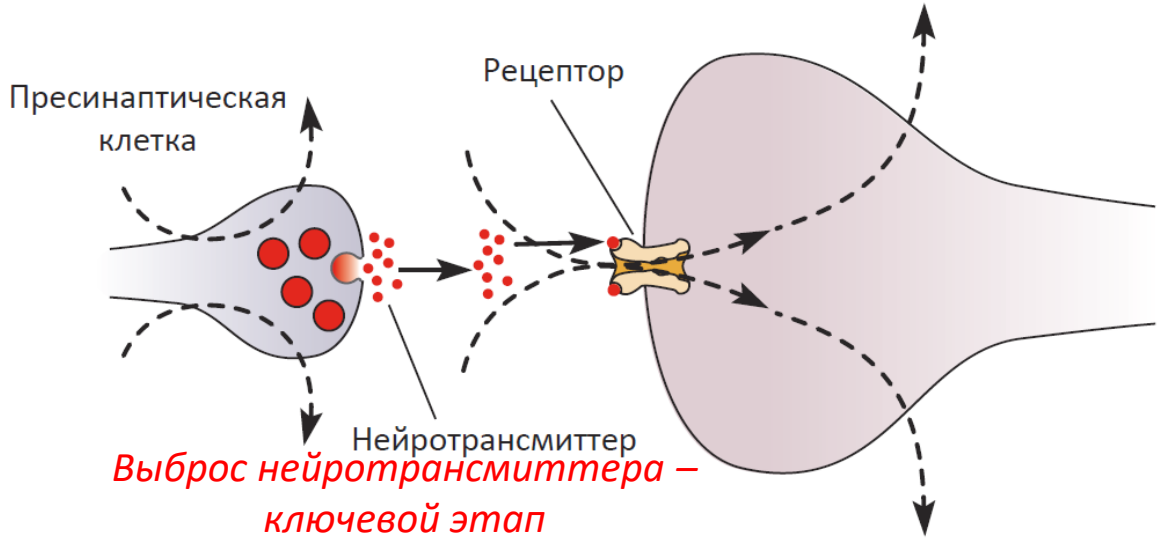
Как именно происходит передача электрического сигнала через узкую синаптическую ЩЕЛЬ между нейронами?

2 ВАРИАНТА

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ СИНАПС



ХИМИЧЕСКИЙ СИНАПС



Выброс нейротрансмиттера – ключевой этап

Синаптическая передача (химическая) – быстра – 0.15-5 мс.

Электрическая – еще быстрее (это ее главный бонус)

Доказательство наличия химического передатчика электрического сигнала

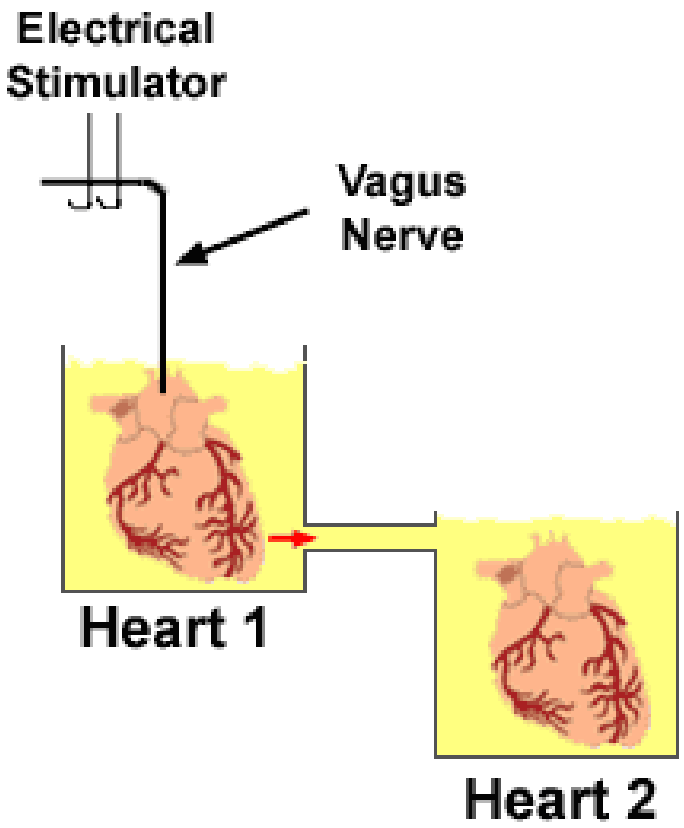
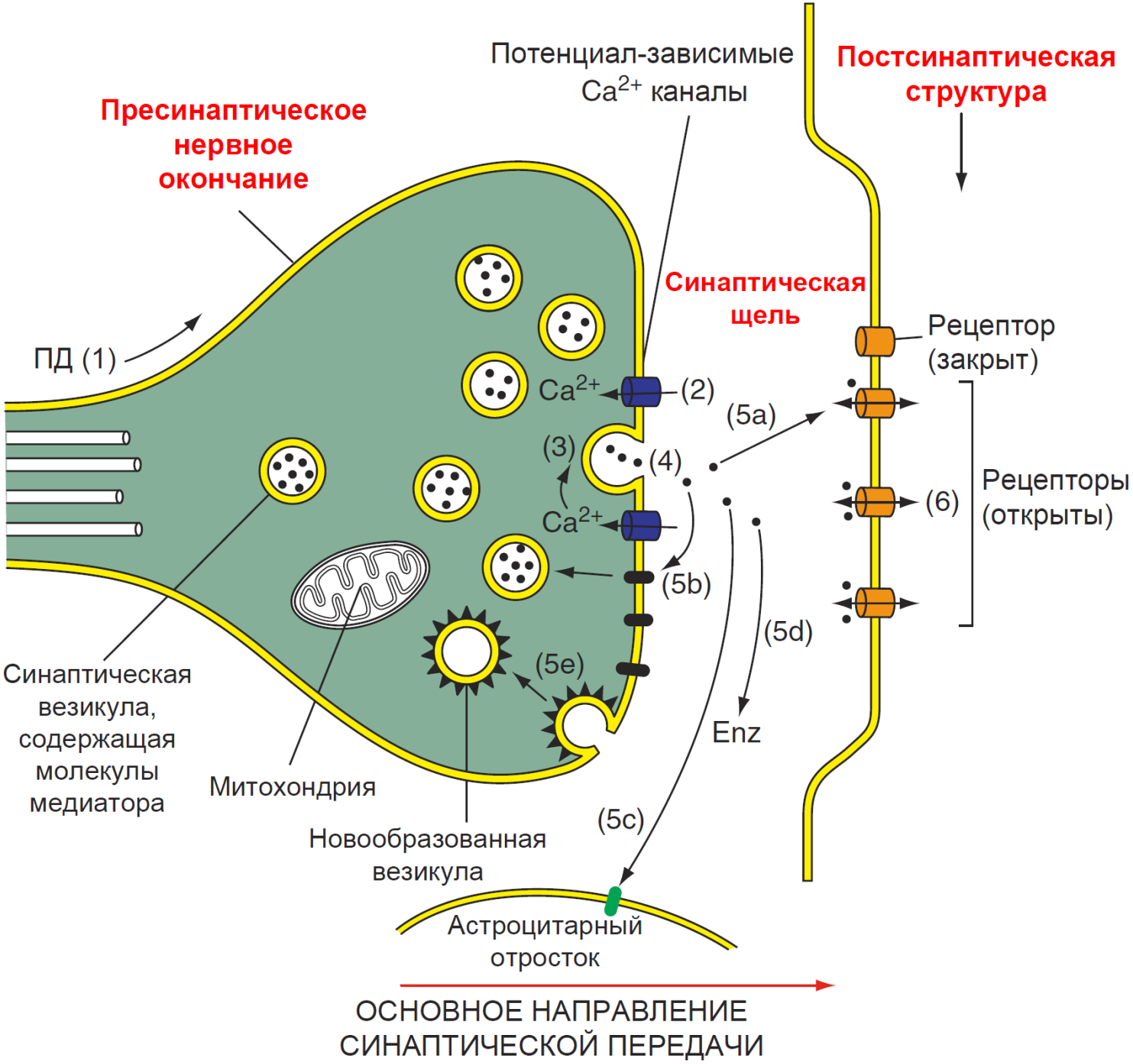


Схема опыта Отто Лёви

- ***1921*** *Отто Лёви - выделение химического вещества из окончаний блуждающего нерва ("Vagusstoff")*
- ***1936*** *Генри Дейл - Ацетилхолин освобождается из моторных нервных окончаний.*

ХИМИЧЕСКИЙ СИНАПС



Структурные особенности:

- **пресинаптическое окончание (нервная терминаль)** – *синтез и секреция медиатора*
- **синаптическая щель (20-100 нм)** – *диффузия (и утилизация) медиатора*
- **постсинаптическая мембрана** – *постсинаптические рецепторы:*

1.Ионотропные (лиганд-управляемые ионные каналы)

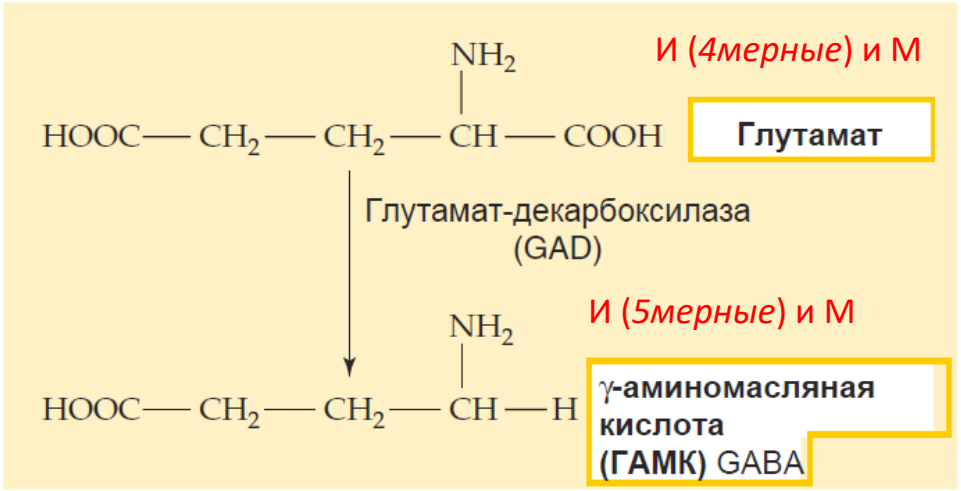
2.Метаботропные (запуск метаболических процессов через систему II посредников – усиление сигнала!)

КРИТЕРИИ ДЛЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ (МЕДИАТОРОВ)

- Малый молекулярный вес *(нужна высокая скорость диффузии)*
- Относительная простота и скорость синтеза *(небольшое число стадий)*
- Доступность исходных продуктов и наличие систем поступления их в клетку
- Обратный захват нейроном (или не нейроном) ► Повторное использование самого медиатора или продуктов его метаболизма

Типы рецепторов:
И – ионотропные
М – метаботропные
(G-белок-сцепленные)

АМИНОКИСЛОТЫ

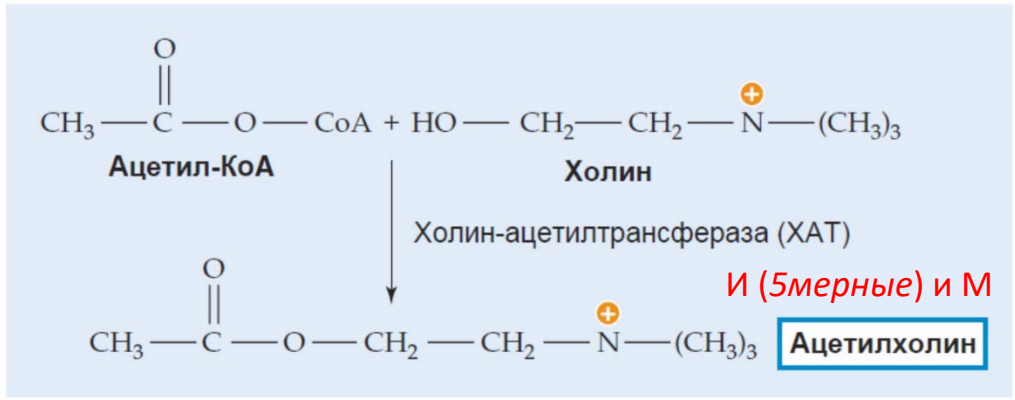


◄ ГЛАВНЫЙ ВОЗБУЖДАЮЩИЙ МЕДИАТОР В ЦНС

КЛАССИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ

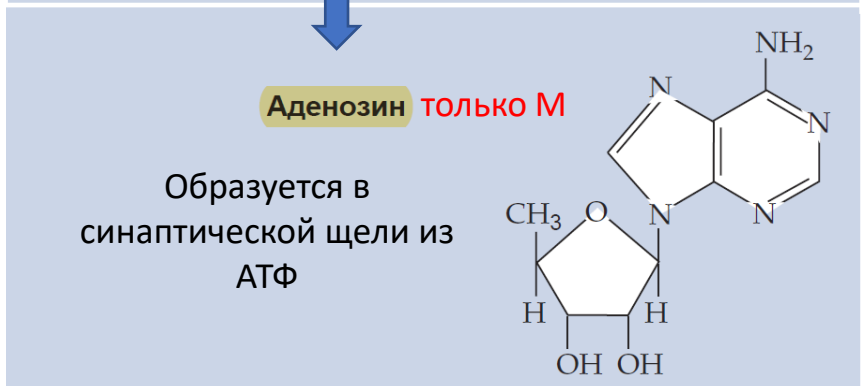
◄ ГЛАВНЫЙ ТОРМОЗНЫЙ МЕДИАТОР В ЦНС

▲ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ТОРМОЗНЫЙ МЕДИАТОР В ЦНС



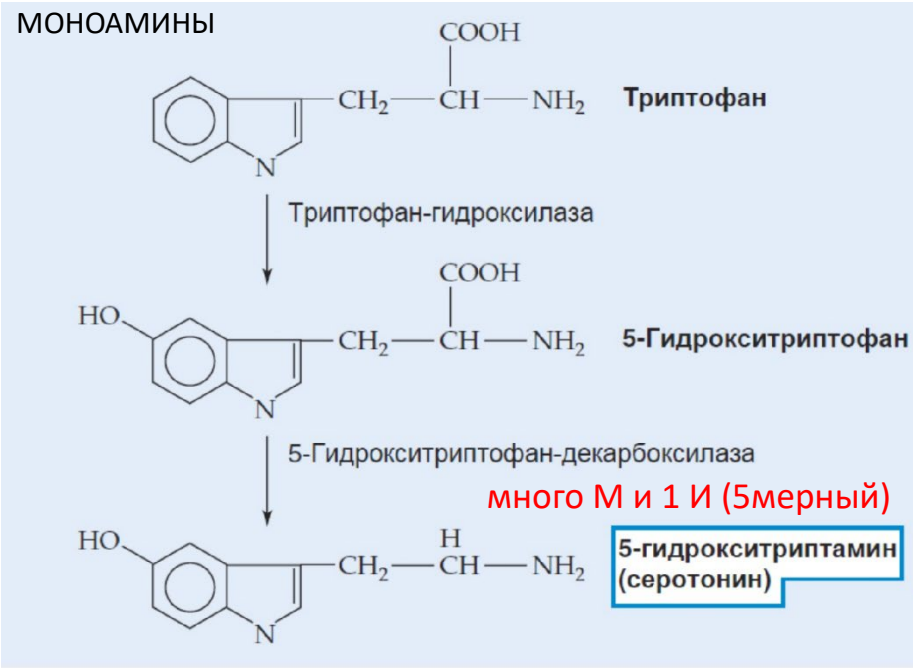
▲ ГЛАВНЫЙ МЕДИАТОР В НЕРВНОМЫШЕЧНЫХ СИНАПСАХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ ГАНГЛИЯХ

ПУРИНЫ

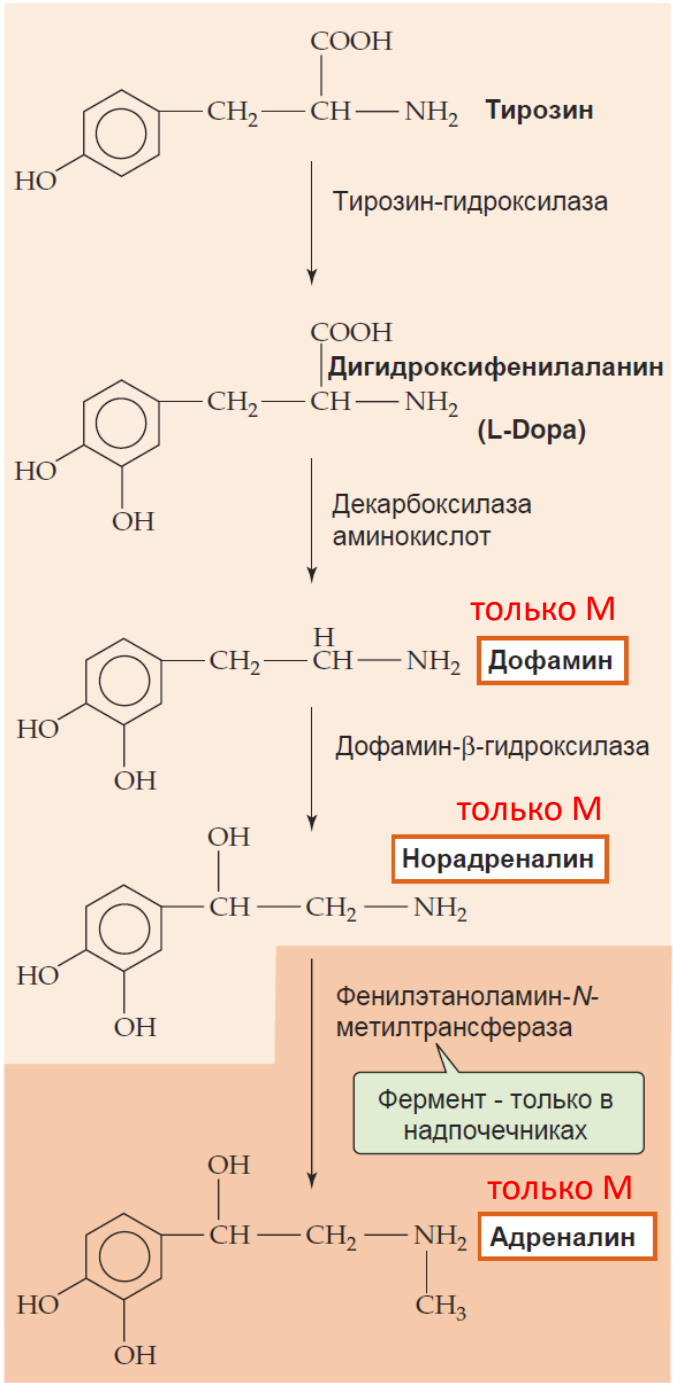


Производные аминокислот…

МОНОАМИНЫ



КАТЕХОЛАМИНЫ



Типы рецепторов:

И – ионотропные

М – метаботропные

(G-белок-сцепленные)

КЛАССИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ

Почти все медиаторы способны как возбуждать, так и тормозить (деполяризовать или препятствовать деполяризации постсинаптической мембраны)

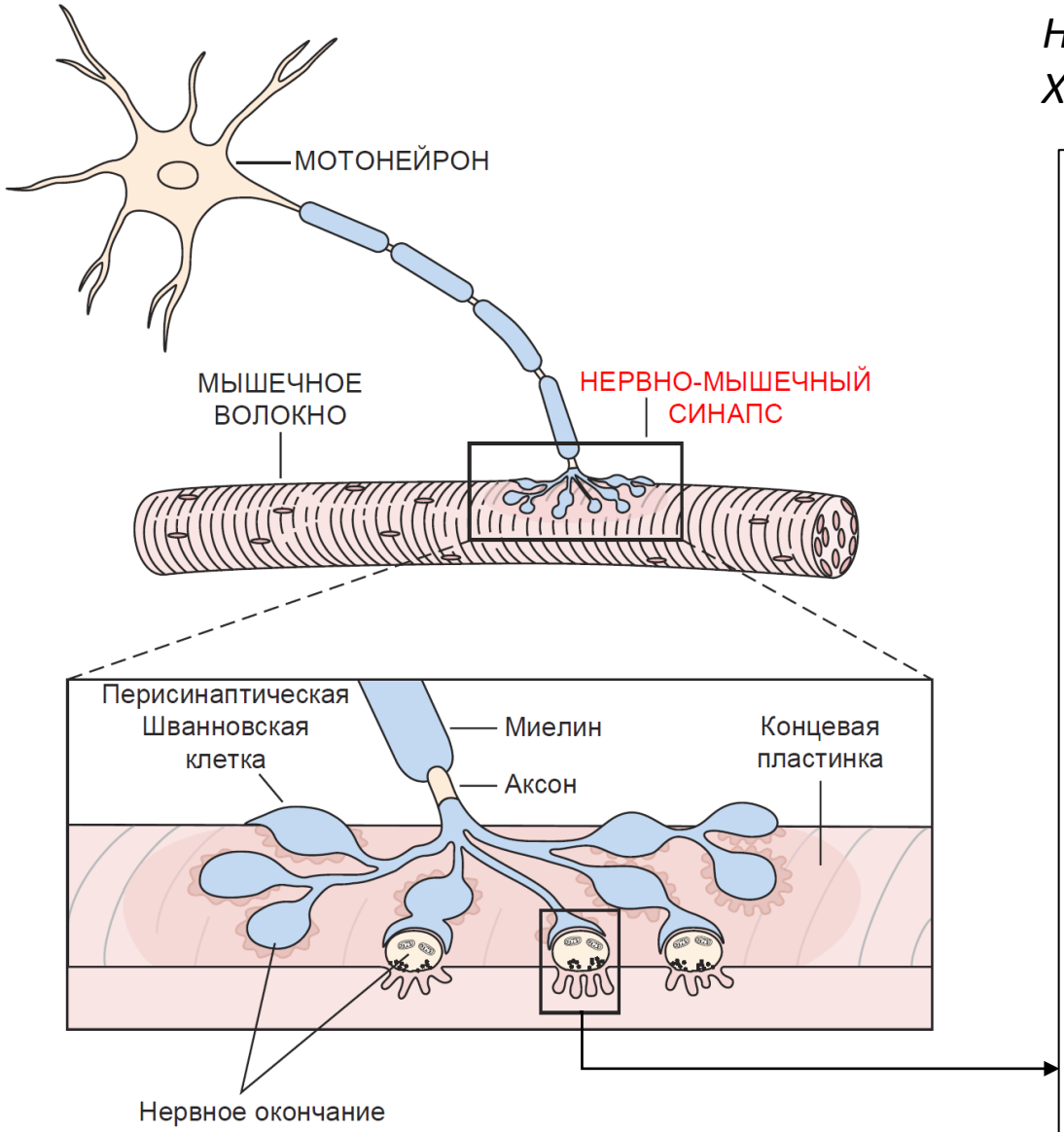
Часть медиаторов могут участвовать как в быстрых, так и медленных процессах (зависит от типа рецепторов)

А КАК ОНИ ВООБЩЕ ВЫДЕЛЯЮТСЯ??

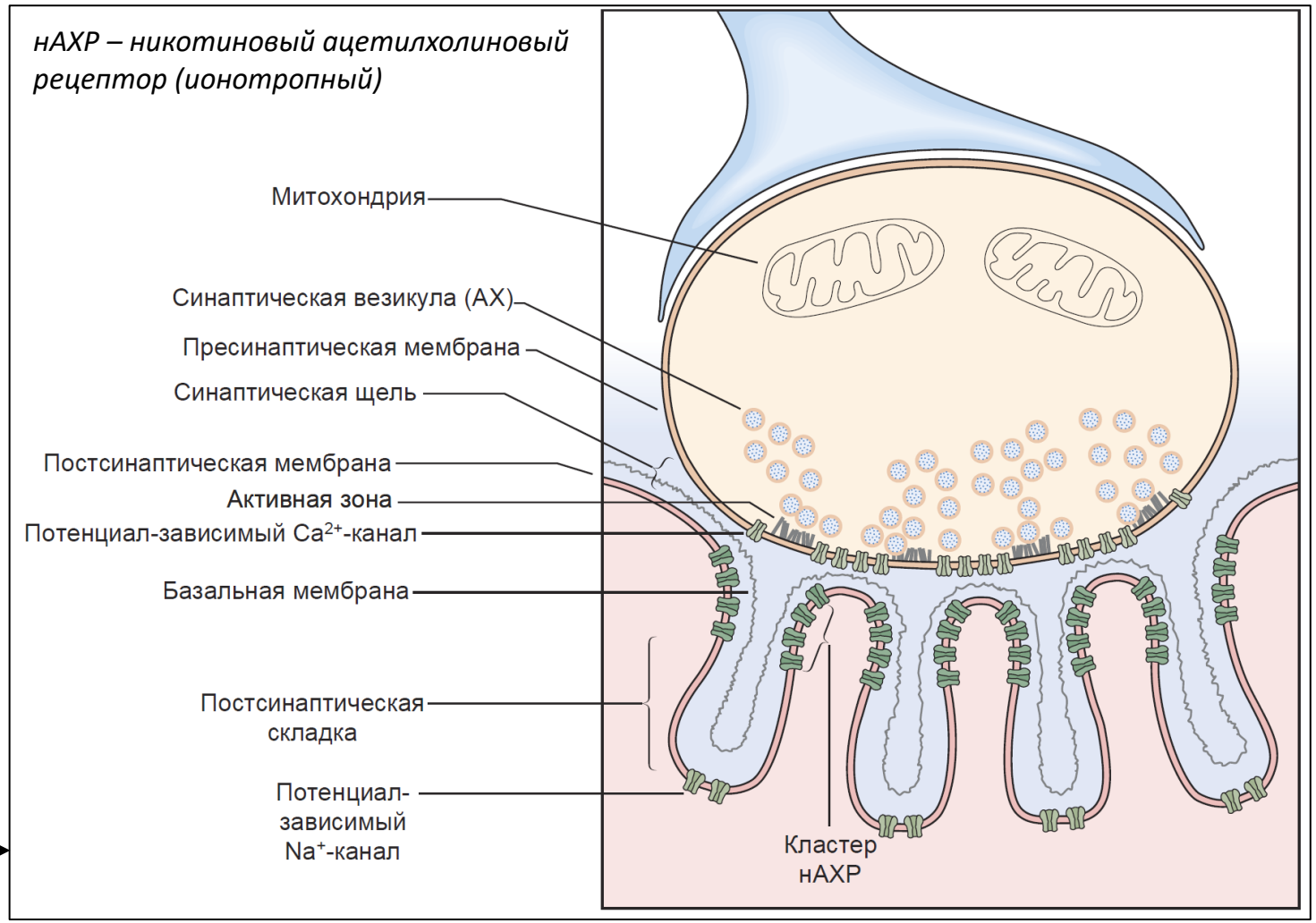
КВАНТОВАЯ ГИПОТЕЗА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕДИАТОРА

1950е - 1960е года… **Бернард Катц сотоварищи** детально описывают ПКП и МПКП в нервно-мышечном синапсе

Сразу к финалу: Медиатор освобождается определенными порциями- квантами



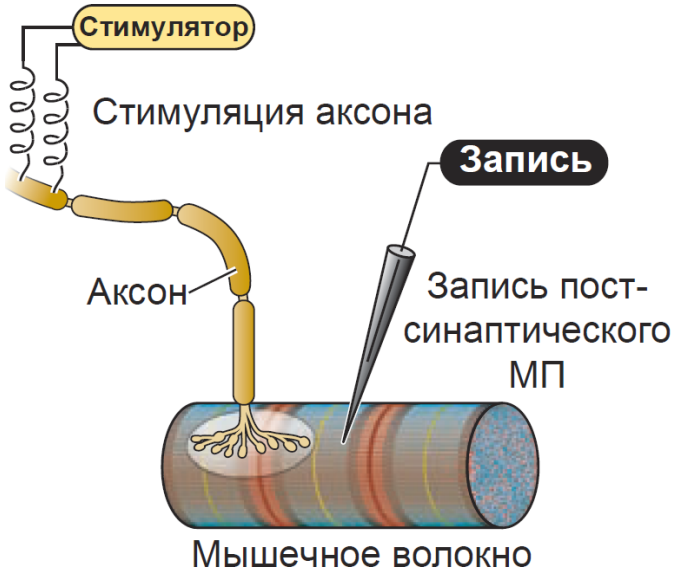
Нервно-мышечный синапс - классический экспериментальный объект XX века для изучения химической синаптической передачи

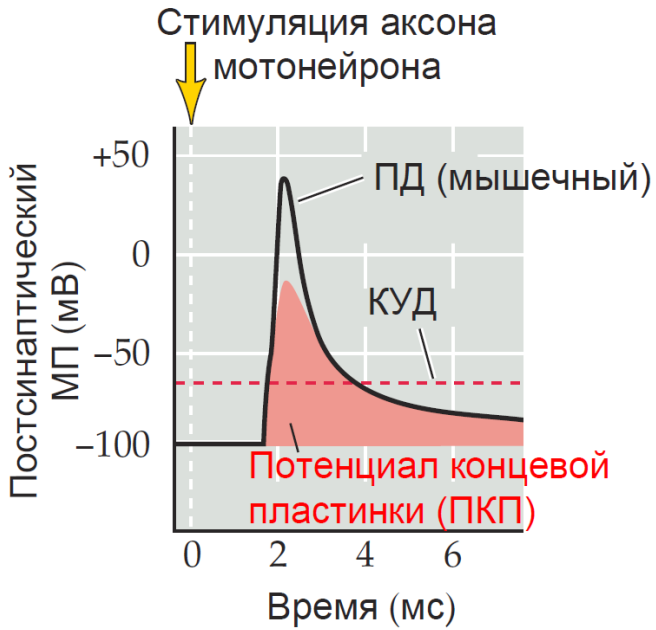


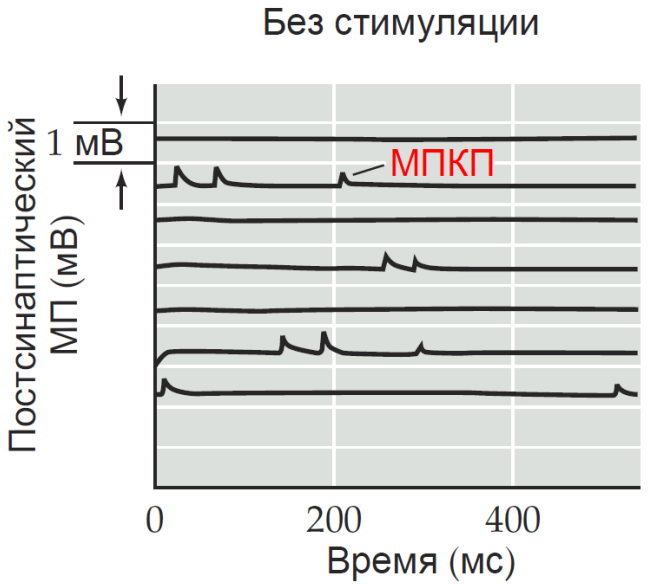
КВАНТОВАЯ ГИПОТЕЗА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕДИАТОРА

1950е - 1960е года… **Бернард Катц сотоварищи** детально описывают ПКП и МПКП в нервно-мышечном синапсе

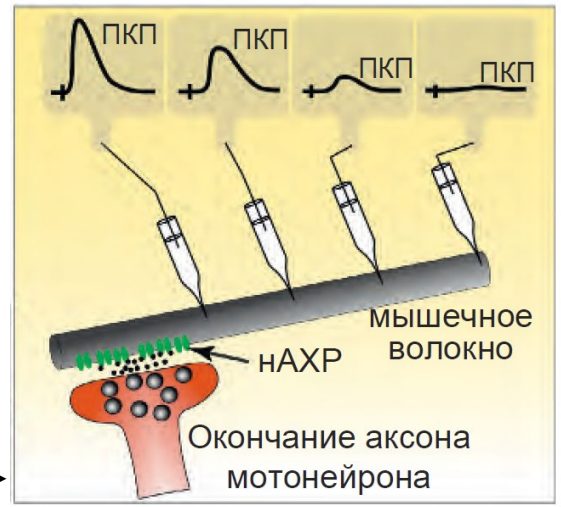
Сразу к финалу: Медиатор освобождается определенными порциями- квантами







***ПКП** (его задача - «зажечь» ПД)*
«в чистом виде» регистрируется
при неработающих
Na^+-каналах мышечного волокна



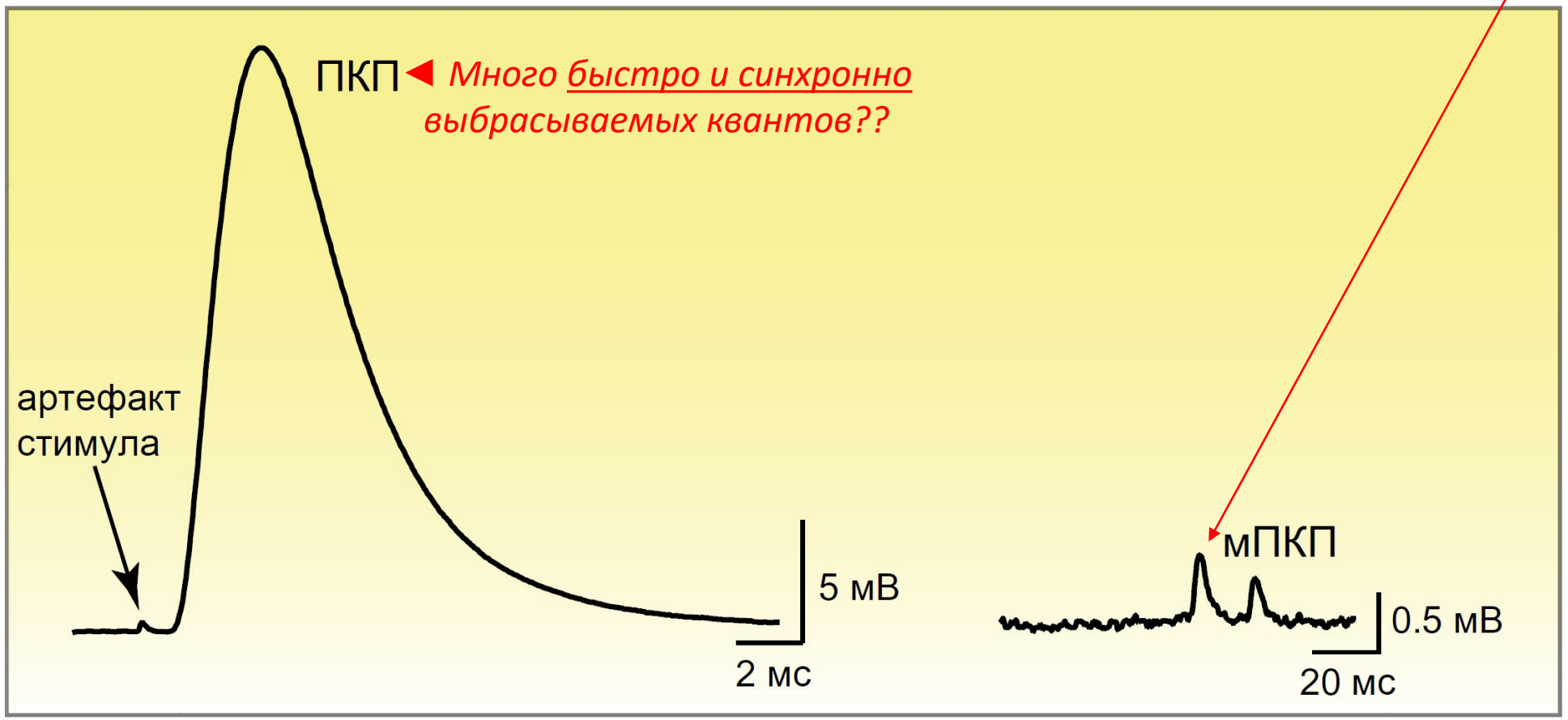
ПКП и МПКП – возбуждающие постсинаптический потенциалы
ПКП – потенциал концевой пластинки (большой…)
МПКП – миниатюрный потенциал концевой пластинки (маленький…)

ПКП (и МПКП), в отличие от ПД – распространяются пассивно, с затуханием… ►

КВАНТОВАЯ ГИПОТЕЗА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕДИАТОРА

1950е - 1960е года… **Бернард Катц сотоварищи** детально описывают ПКП и МПКП в нервно-мышечном синапсе

Сразу к финалу: Медиатор освобождается определенными порциями- квантами

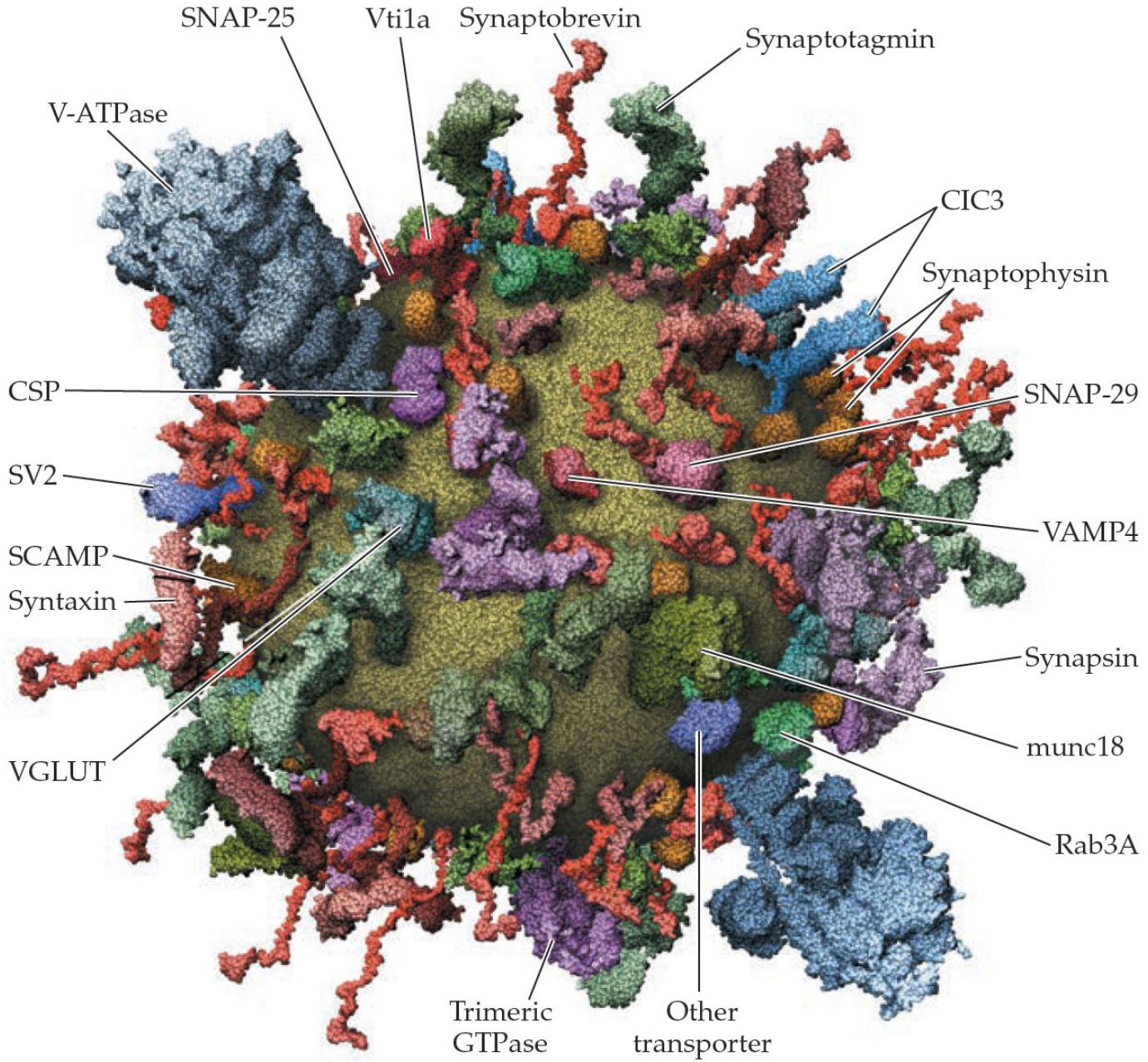


Выброс медиатора в принципе контролируется электрическим потенциалом на мембране

Проблема: «по команде» (приход ПД) – сразу много молекул медиатора должно появиться в синаптической щели практически одномоментно…

Решение: «упаковка» молекул медиатора в

СИНАПТИЧЕСКИЕ ВЕЗИКУЛЫ►



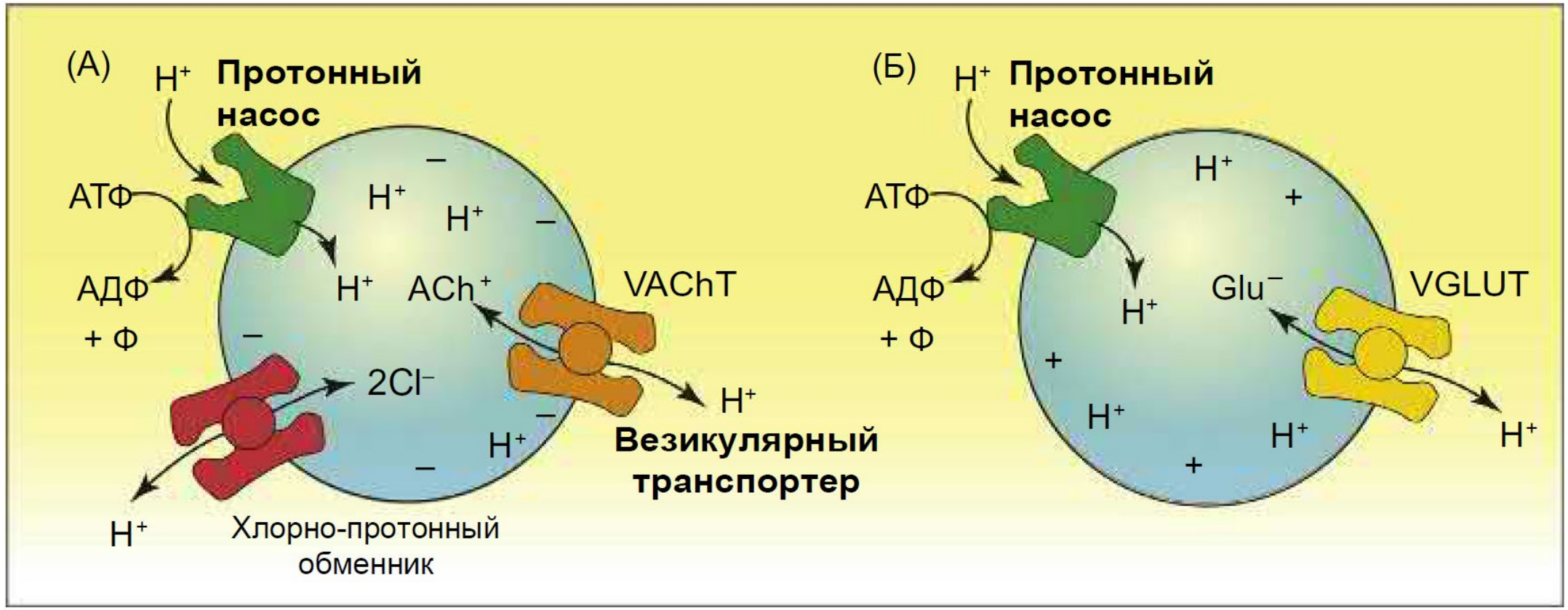
Белки синаптических везикул нужны прежде всего:

- Для заполнения везикул медиатором
- Для экзоцитоза (выброса медиатора)

КАК МЕДИАТОРЫ ПОПАДАЮТ В СИНАПТИЧЕСКИЕ ВЕЗИКУЛЫ??

Вторично-активный транспорт

У каждого медиатора свой везикулярный транспортер, но принципы их работы - общие



▲

Тут движущей силой для закачки медиатора в везикулу будет протонный градиент ΔpH… (1,2-2,5)

▲

… а тут - ΔΨ (везикулярный трансмембранный потенциал) (+ 50-60 мВ)

Квантовая секреция медиатора – Ca^{2+}-зависимый процесс

(Локальное!) **Повышение** уровня Ca^{2+} в аксоплазме
от 10^{-8} М (покой) до 10^{-4} М (активация)

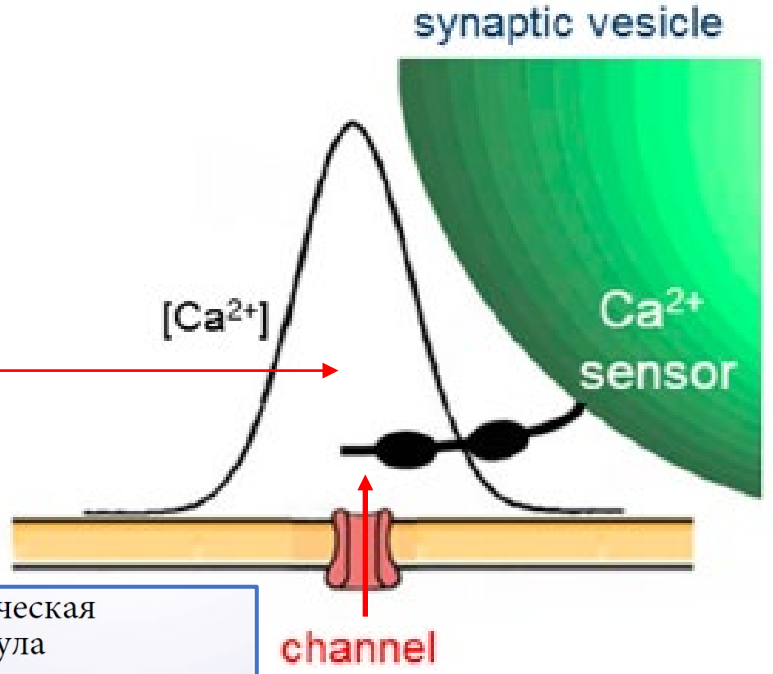
▼

формирование Ca^{2+}-домена

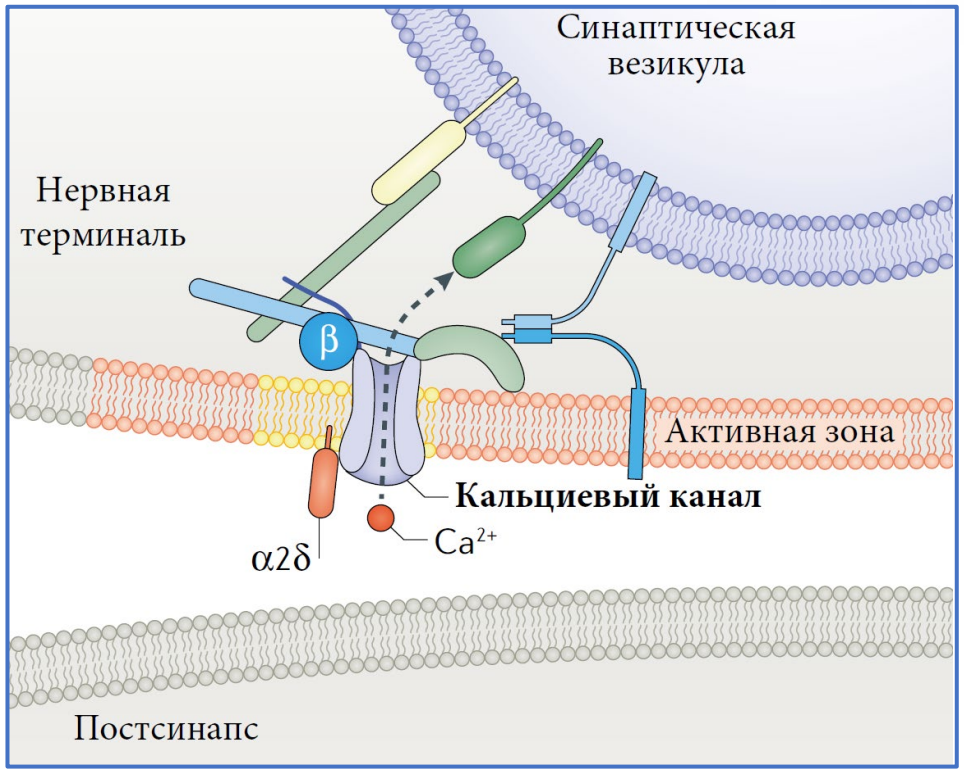
▼

массивное освобождение квантов медиатора

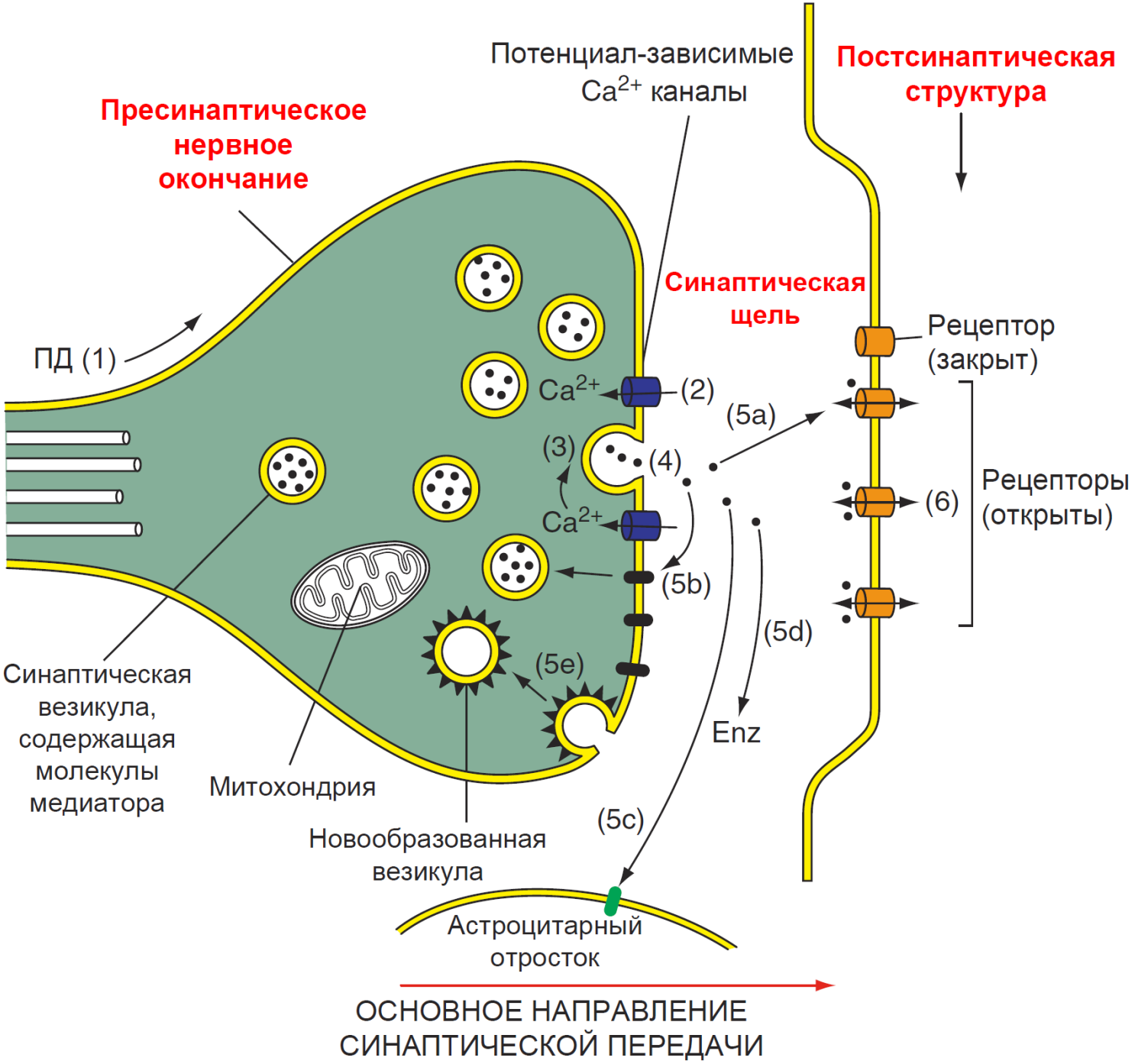
(экзоцитоз синаптических везикул)



Основной путь входа Ca^{2+} в нервную терминаль:
потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы
в пресинаптической мембране
(открывающиеся при деполяризации мембраны)

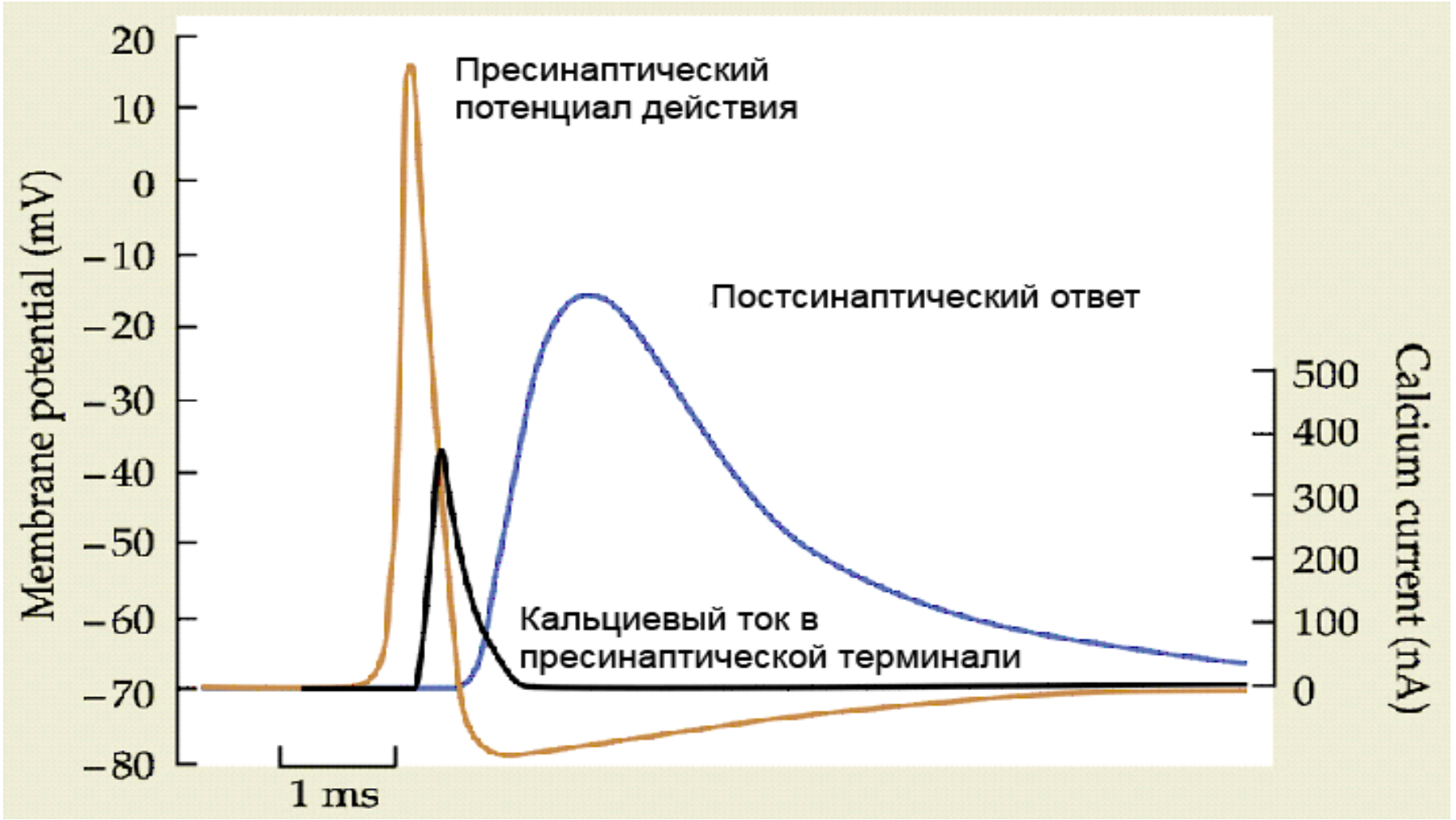


Блокирование этих каналов - устраняет эффект стимуляции нервного окончания…



ОСНОВНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ:

- **(1) Приход потенциала действия (ПД) в терминаль**
- **(2) Активация и открытие Ca^{2+}- каналов**
- **(3) Быстрый локальный рост концентрации Ca^{2+}**
- **(4) Вызванное Ca^{2+} повышение вероятности экзоцитоза синаптических везикул с медиатором**
- **Диффузия медиатора (5a)**
- **(6) Активация постсинаптических рецепторов**



ОСНОВНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ:

- **Приход потенциала действия (ПД) в терминаль**
- **Активация и открытие Ca^{2+}- каналов**
- **Быстрый локальный рост концентрации Ca^{2+}**
- **Вызванное Ca^{2+} повышение вероятности экзоцитоза синаптических везикул с медиатором**
- **Диффузия медиатора**
- **Активация постсинаптических рецепторов**

Эти процессы занимают ~1-2 мс.

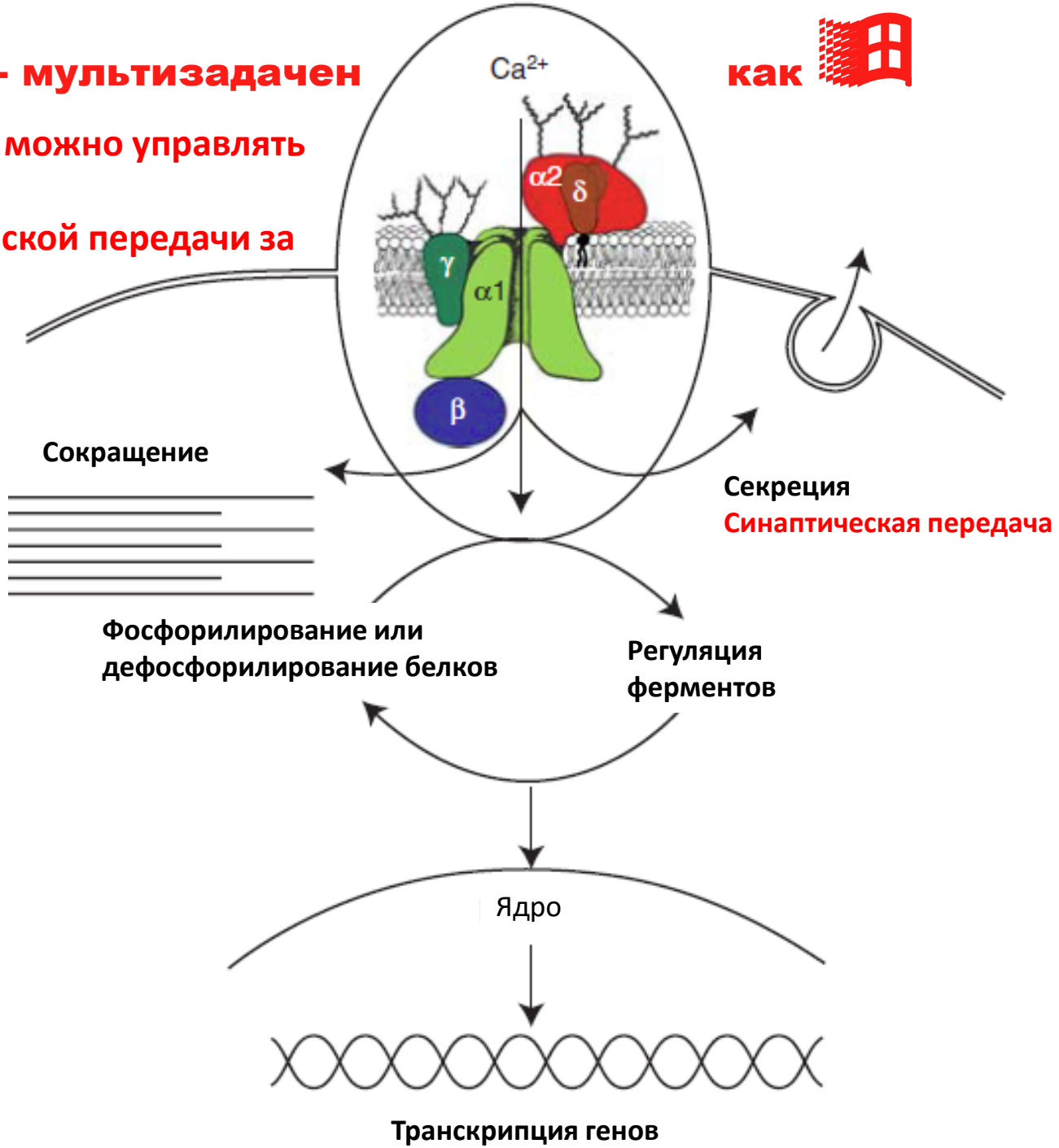
Это соответствует синаптической задержке между стимулом (пресинаптическим ПД) и постсинаптическим ответом

Ca^{2+} - мультизадачен как

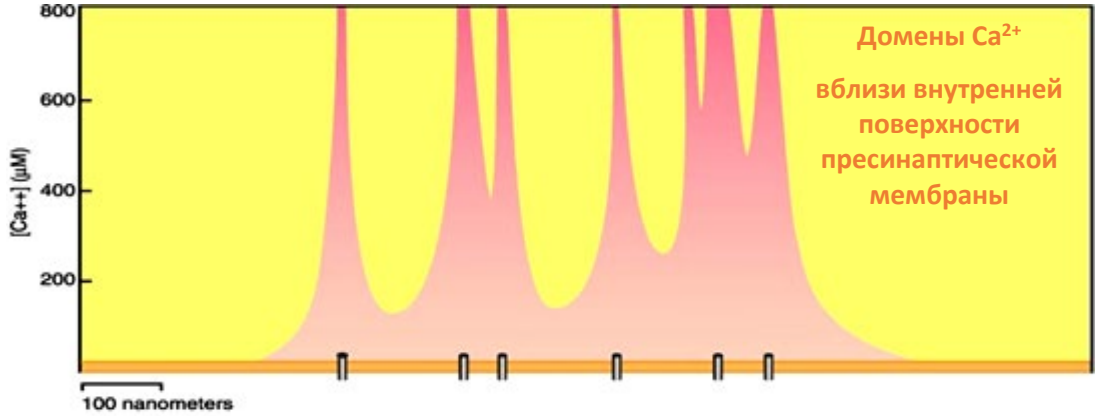
Работой этих каналов можно управлять

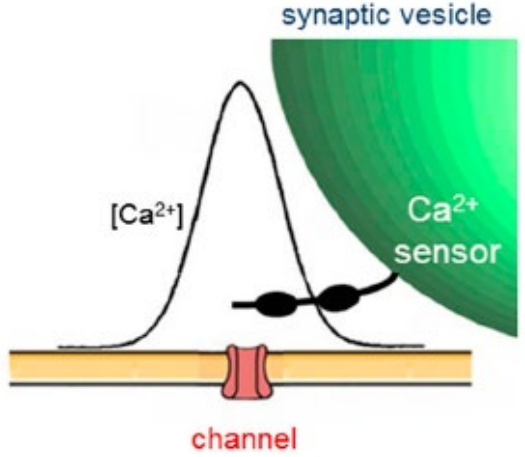
▼

модуляция синаптической передачи за счет изменения пресинаптического кальциевого тока)

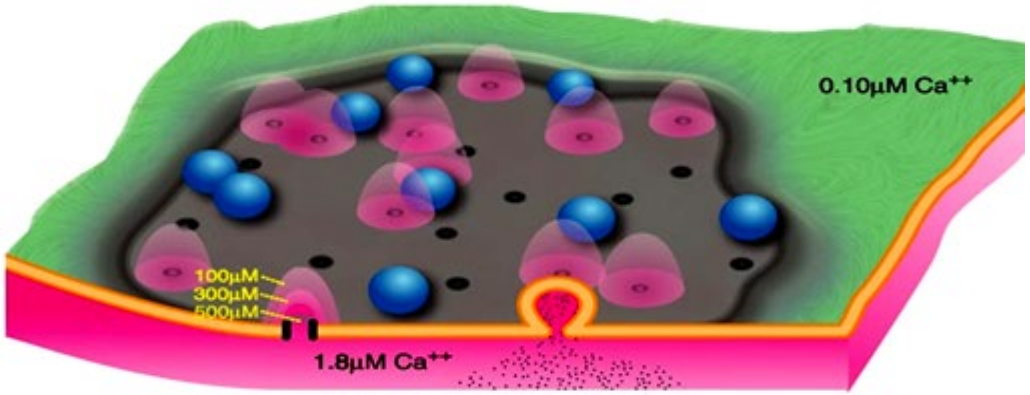


Изменения концентрации Ca^{2+} в аксоплазме терминали

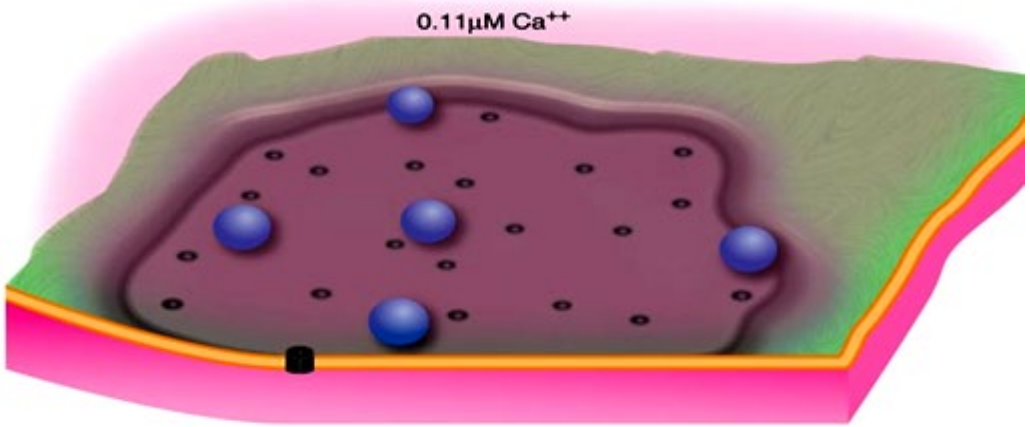




Имеет значение взаимное расположение Ca^{2+} -каналов и Ca^{2+} -сенсоров везикул



Ca^{2+} входит в аксоплазму: локальный (!) подъем концентрации в ~1000-10000 раз



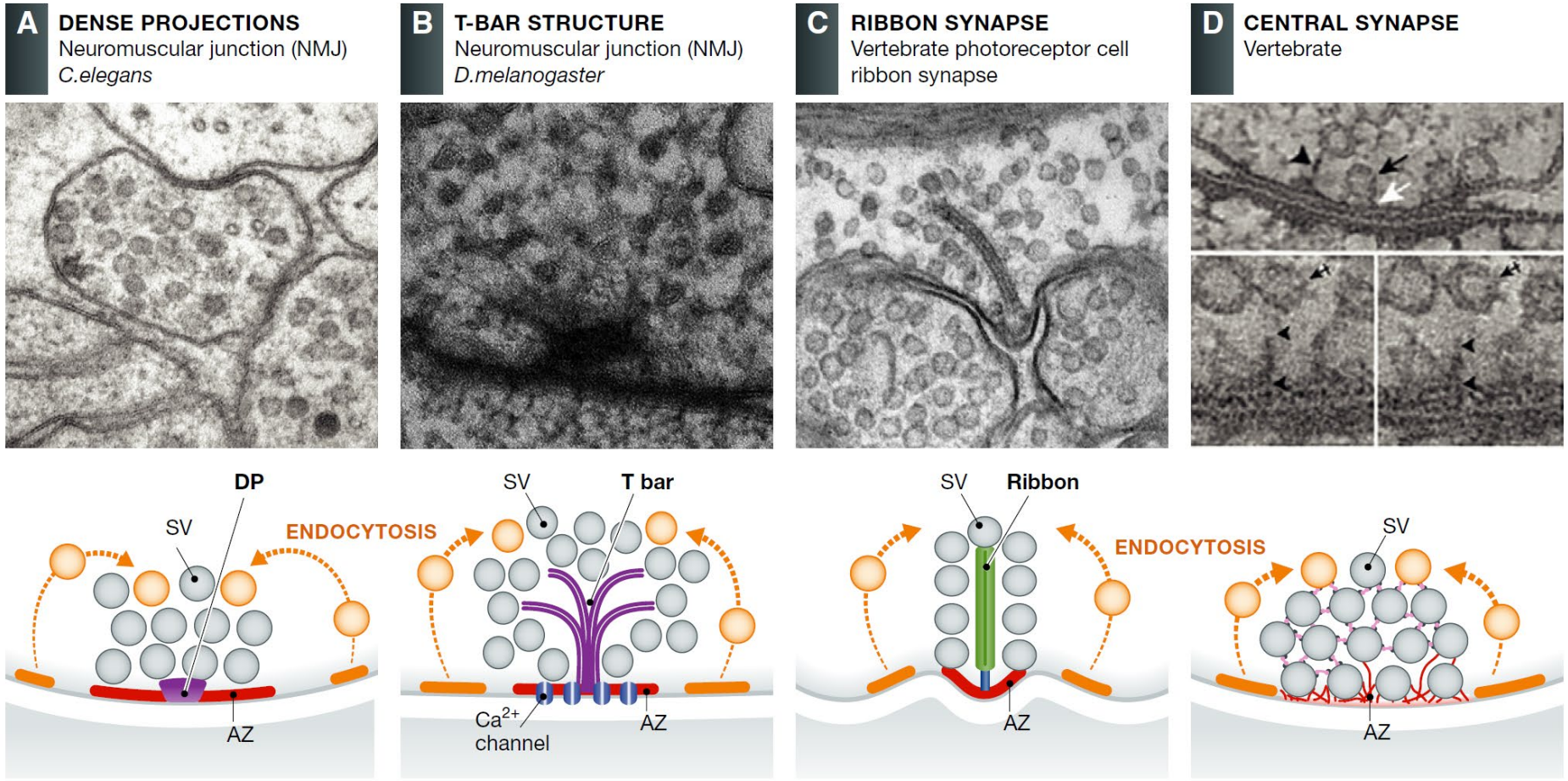
Через 1-1.5 мс после закрытия Ca^{2+}-каналов: остается < 10% вошедшего Ca^{2+},

Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} быстро снижается внутриклеточными буферными системами и Ca^{2+}-насосами до уровня покоя

АКТИВНЫЕ ЗОНЫ (AZ) – места секреции медиаторов

Функции AZ:

1. Докинг и прайминг везикул → сборка «молекулярной машины экзоцитоза»
2. Рекрутирование потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов → обеспечение быстрого синхронного выброса
3. Точная локализация пресинаптических структур над постсинаптическими
4. Опосредование (во многих случаях) кратко- и долговременных процессов синаптической пластичности
5. Сопряжение экзо- и эндоцитоза



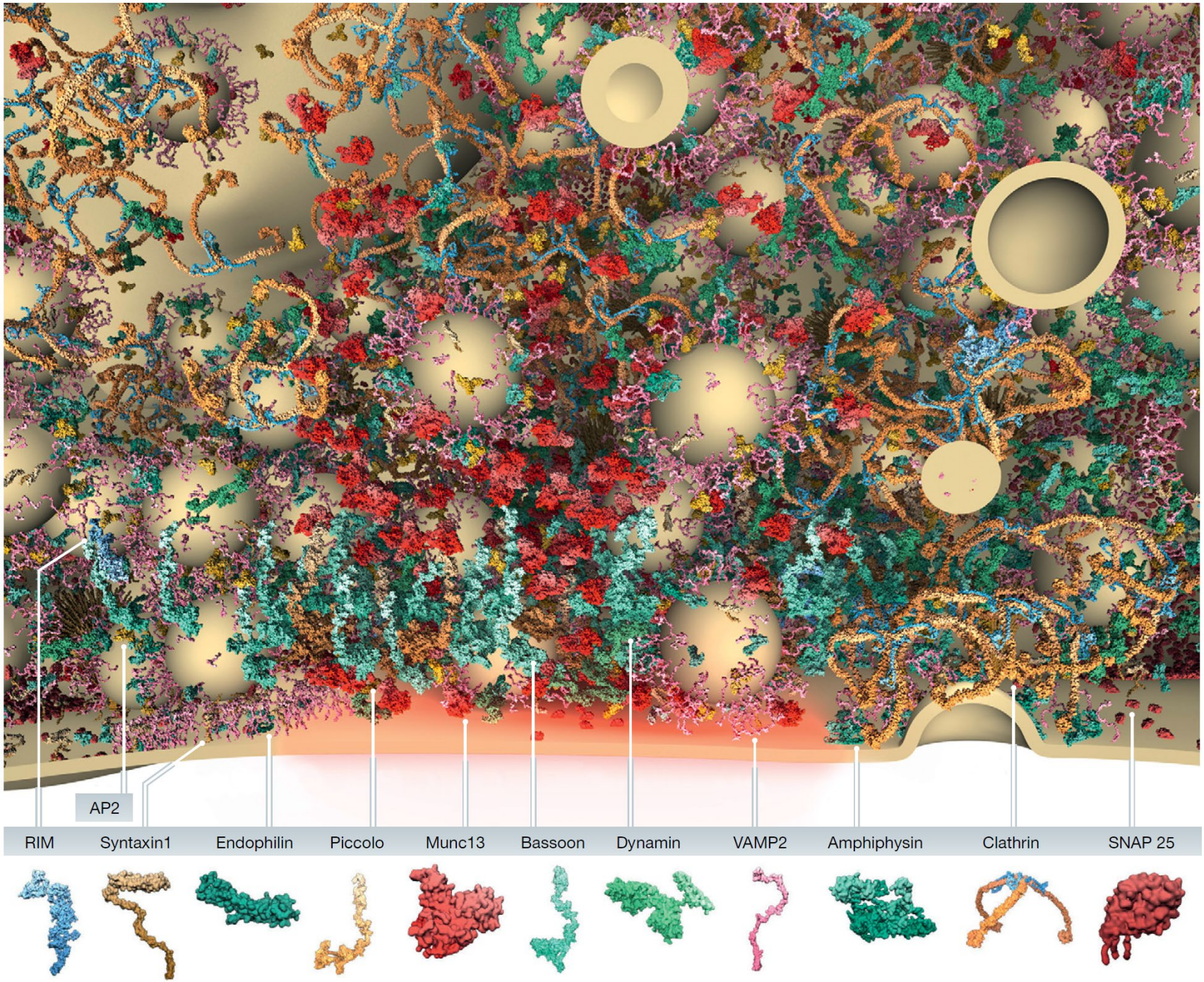
10.15252/embr.201540434

Нервно-мышечный синапс млекопитающих

АКТИВНАЯ ЗОНА – много, очень много взаимодействующих белков:

Белки синаптических везикул
Белки пресинаптической мембраны (включая Ca^{2+}-каналы)
Белки цитоматрикса

Рядом – периактивная зона, где обычно происходит эндоцитоз

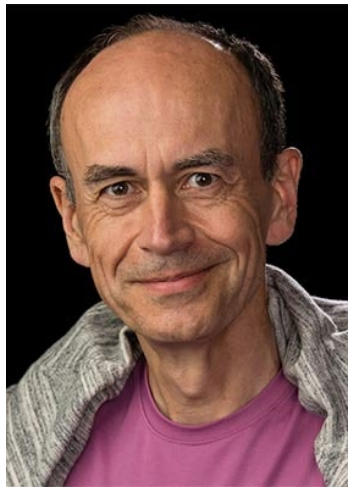


10.15252/embr.201540434

Молекулярная машина для секреции медиаторов

...сумрачный германский гений

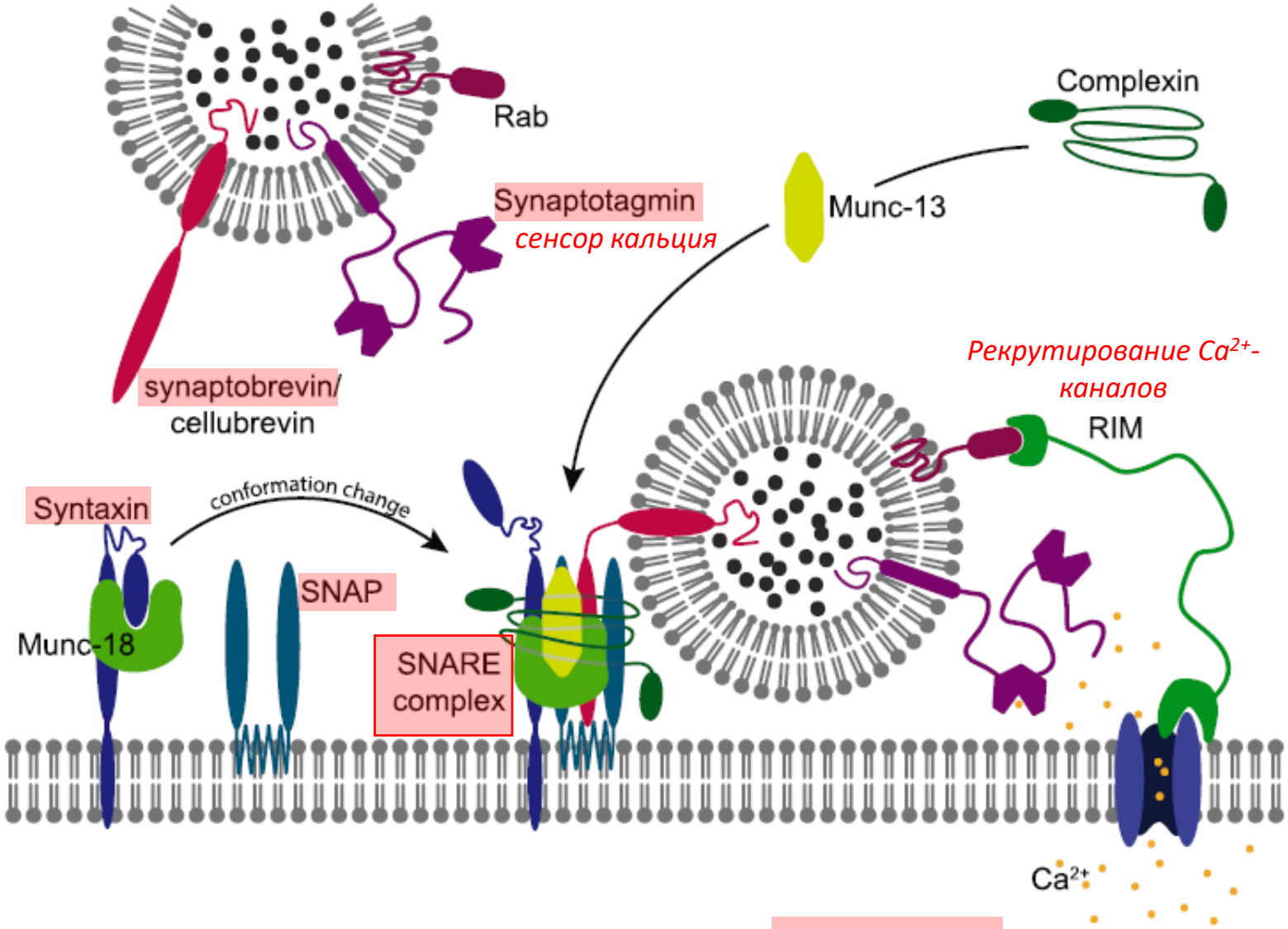
Thomas C. Südhof



Томас Кристиан Зюдхоф

Нобелевская премия по биологии и медицине 2013 г.

Везикулу надо приблизить к пресинаптической мембране рядом с Ca^{2+}-каналами и сделать ее готовой к экзоцитозу по команде (ПД)



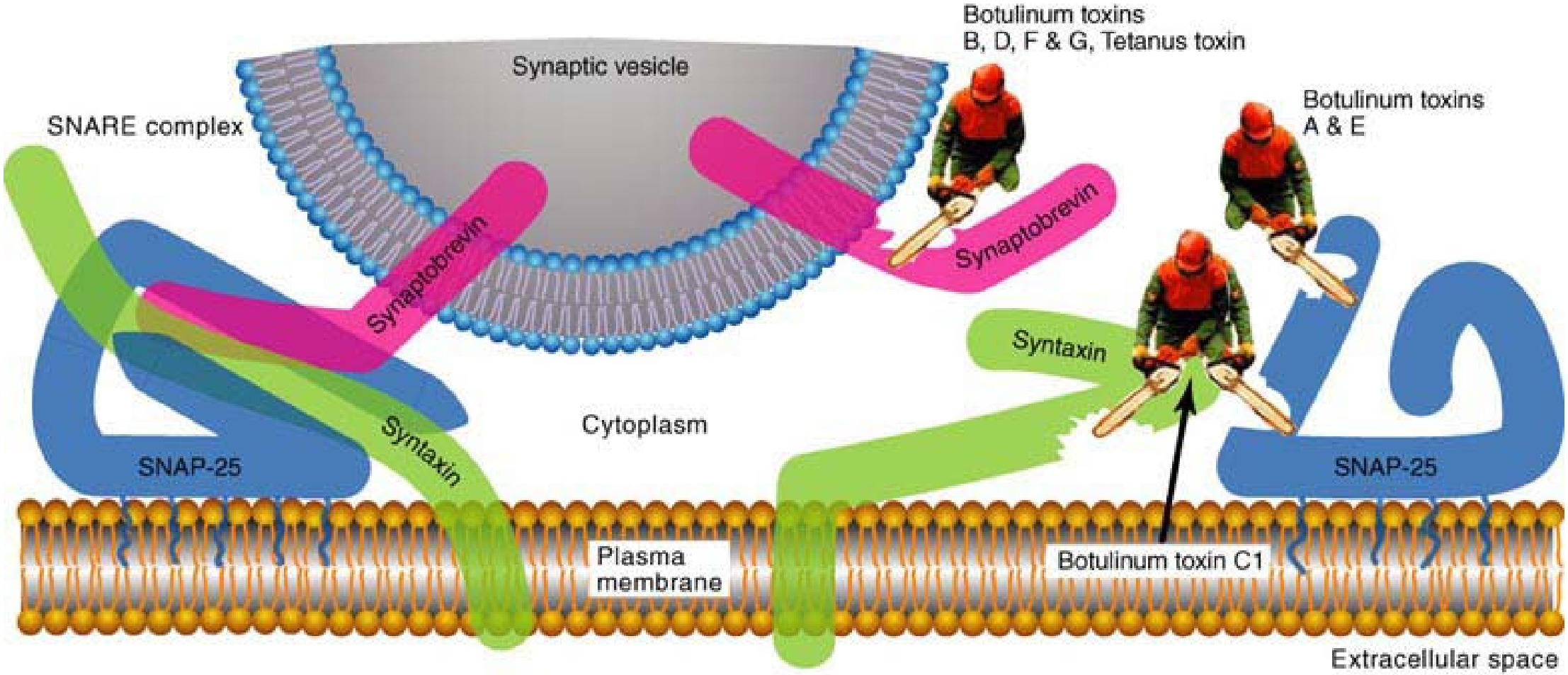
Главное – собрать SNARE-complex

Синтаксин + Синаптобревин + SNAP-25

SNAP

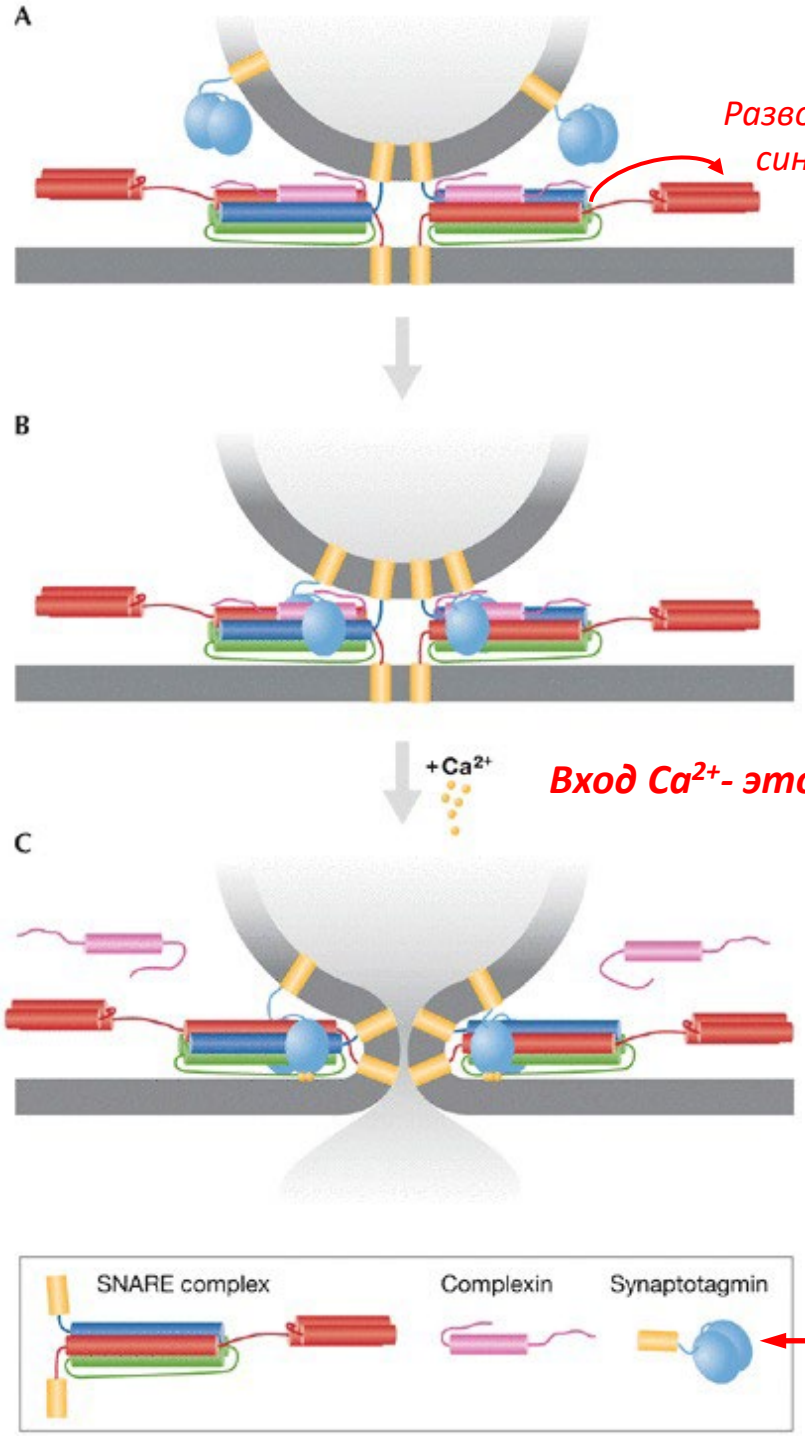
SNARE *– **S**oluble **N**-ethylmaleimide-sensitive factor **A**ttachment protein **Re**ceptor*

SNARE-complex – объект протеолитического действия ботулинических (и столбнячных) токсинов



Ботулотоксины протеолизируют (расщепляют) белки SNARE-комплексов пресинаптической мембраны и синаптических везикул

Молекулярная машина для секреции медиаторов



ДОКИНГ (причаливание, начальные этапы формирования SNARE-комплексов)

ПРАЙМИНГ (финальные этапы формирования SNARE-комплексов)

Вход Ca^{2+}- это триггер экзоцитоза

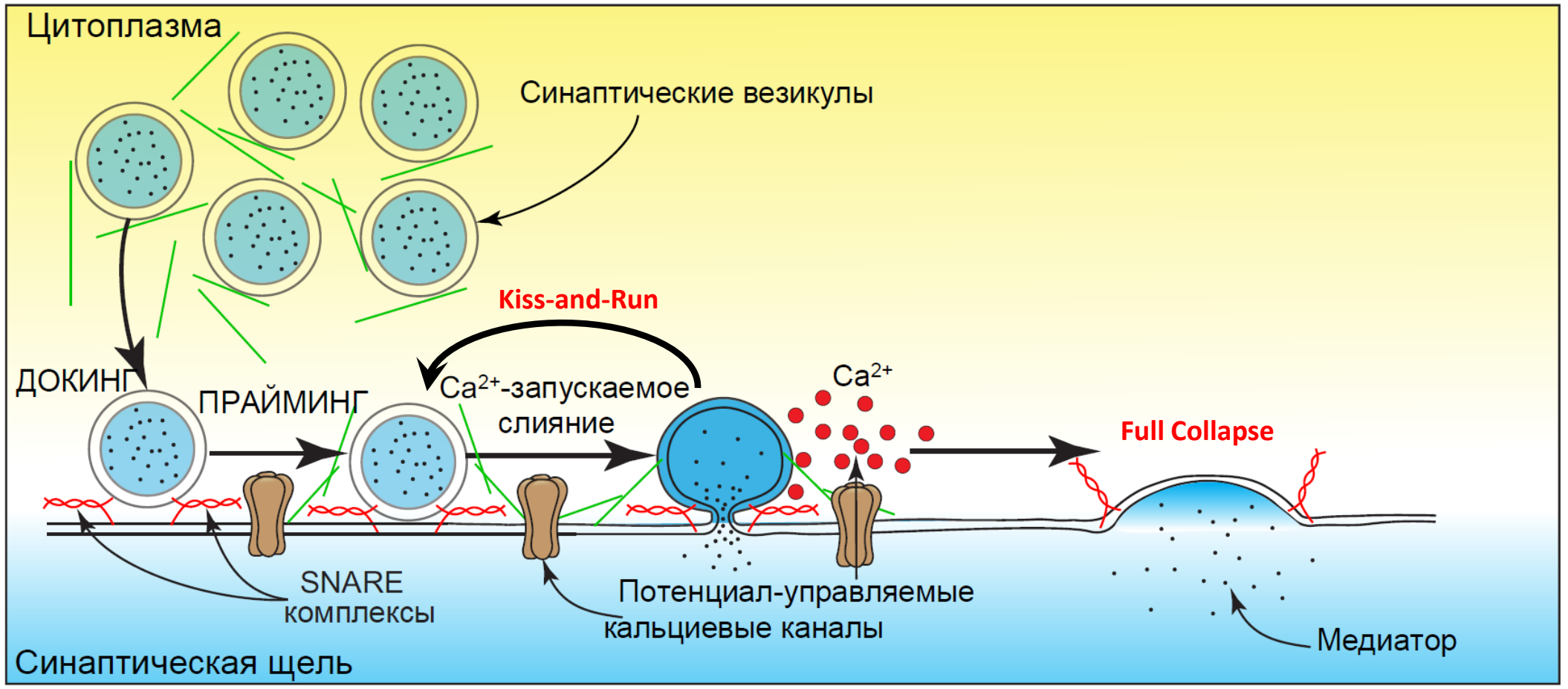
ЭКЗОЦИТОЗ (секреция медиатора)

Ca^{2+}-сенсор, обеспечивающий быструю синхронную (и многоквантовую) секрецию нейротрансмиттера

После экзоцитоза «отработавшие своё» SNARE-комплексы надо разобрать

(а потом, при эндоцитозе – пересортировать эти белки)

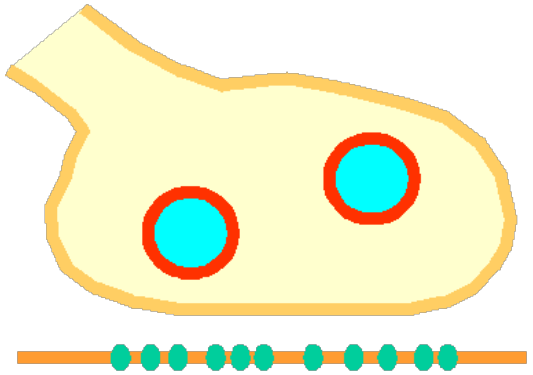
На это тратится энергия АТФ…



Те везикулы, которые оккупировали активные зоны, докированы и праймированы, и ждут только прихода катионов кальция к своим сенсорам для экзоцитоза (синаптотагминам)

Пул везикул, готовых к выбросу (readily-releasable pool - RRP)

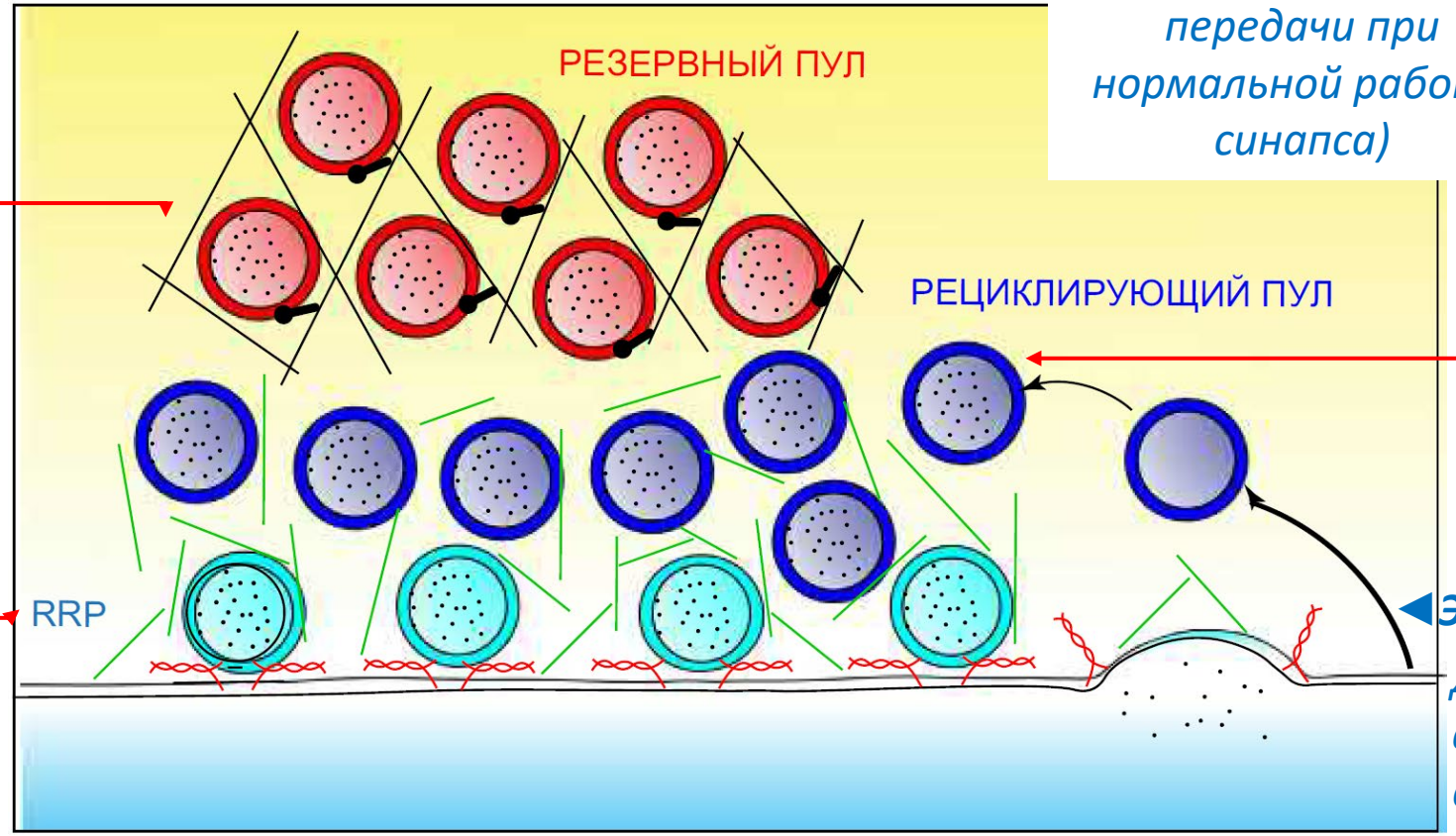
Везикулы могут образовывать короткоживущую пору ***(kiss-and-run exo-endocytosis)*** *или полностью сливаться с пресинаптической мембраной* ***(full collapse fusion)***



ОСНОВНЫЕ ПУЛЫ СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ

Резервный пул
(запас…)

Рециклирующий пул
(*поддержка уровня передачи при нормальной работе синапса)*

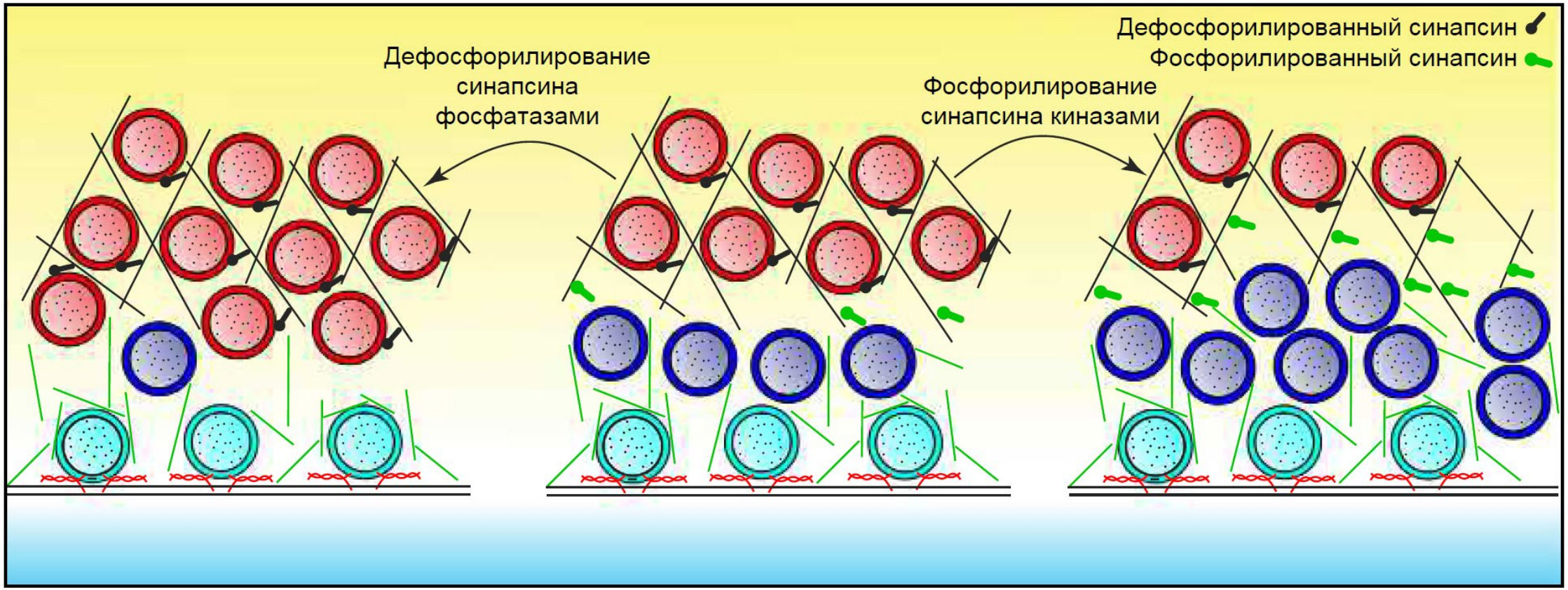


ЭНДОЦИТОЗ

Делание новых везикул – с нужным составом белков… Происходит вне активной зоны…

Пул везикул, готовых к выбросу (readily-releasable pool - RRP)

МОБИЛЬНОСТЬ ВЕЗИКУЛ И ИХ ПЕРЕХОД МЕЖДУ ПУЛАМИ ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ ЗА СЧЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВЕЗИКУЛ С АКТИНОВЫМ ЦИТОСКЕЛЕТОМ



Фосфорилирование синапсина (*цепляет везикулу к актиновой нити цитоскелета в зависимости от уровня фосфорилирования)*

увеличивает подвижность везикул и их переход из резервного в рециклирующий пул и из него – в RRP

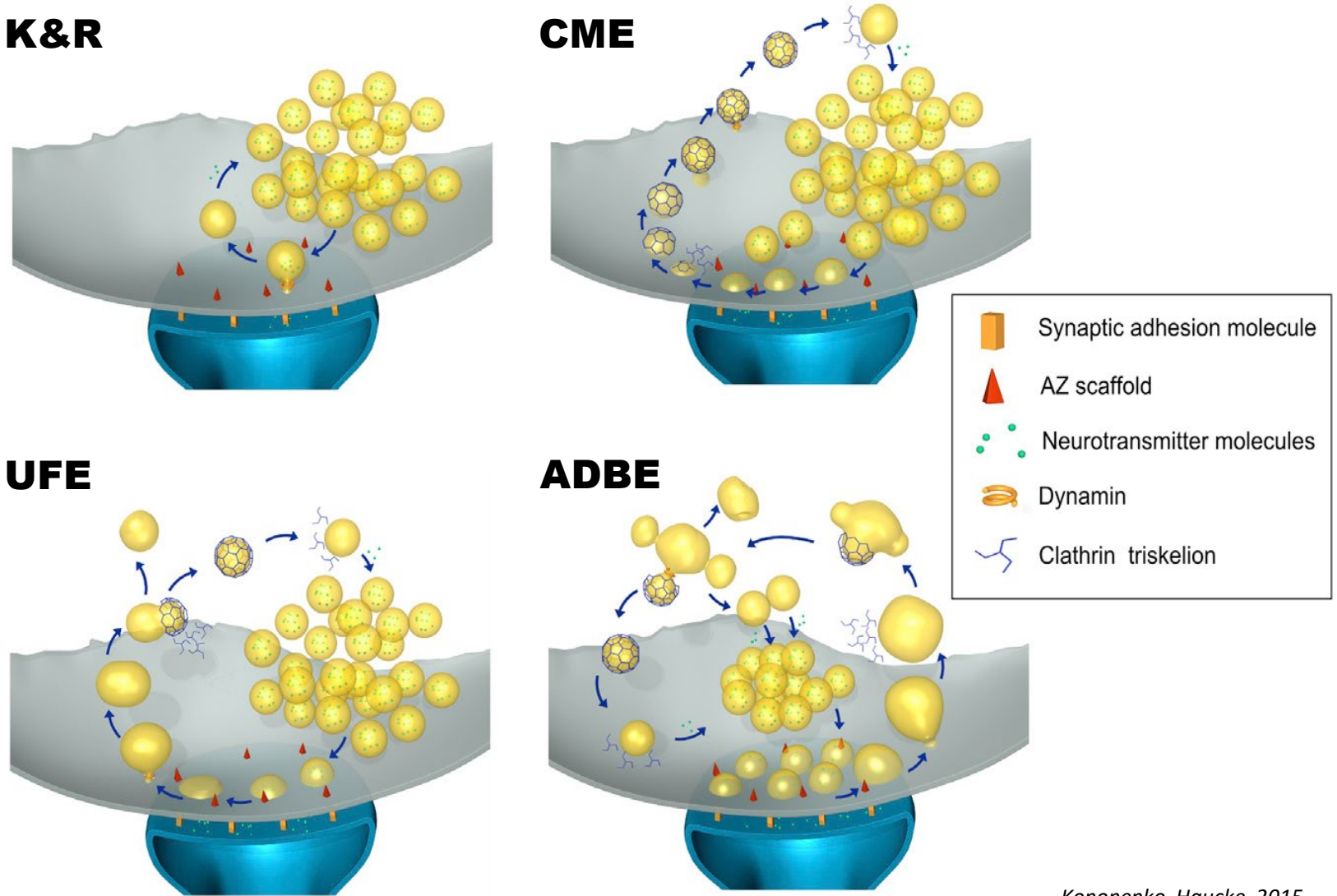
⇩

Рекрутирование везикул в RRP ⇨ Поддержание устойчивого уровня секреции медиатора при высокочастотной активности синапса

Основная функция эндоцитоза в синапсах:

•**Формирование SVs правильного размера и <u>состава</u> → поддержание экзоцитоза**

(т.к. ритмическая активность → ↓ числа готовых к слиянию SVs**)**



Kononenko, Haucke, 2015

Задачи:

•*Высокоточный (!) компенсаторный «отбор» пресинаптической мембраны*

•*Зачистка мест секреции от «экзоцитозного материала» (белки SV, SNARE-комплексы и т.п.)*

•*Формирование новых компетентных SV*

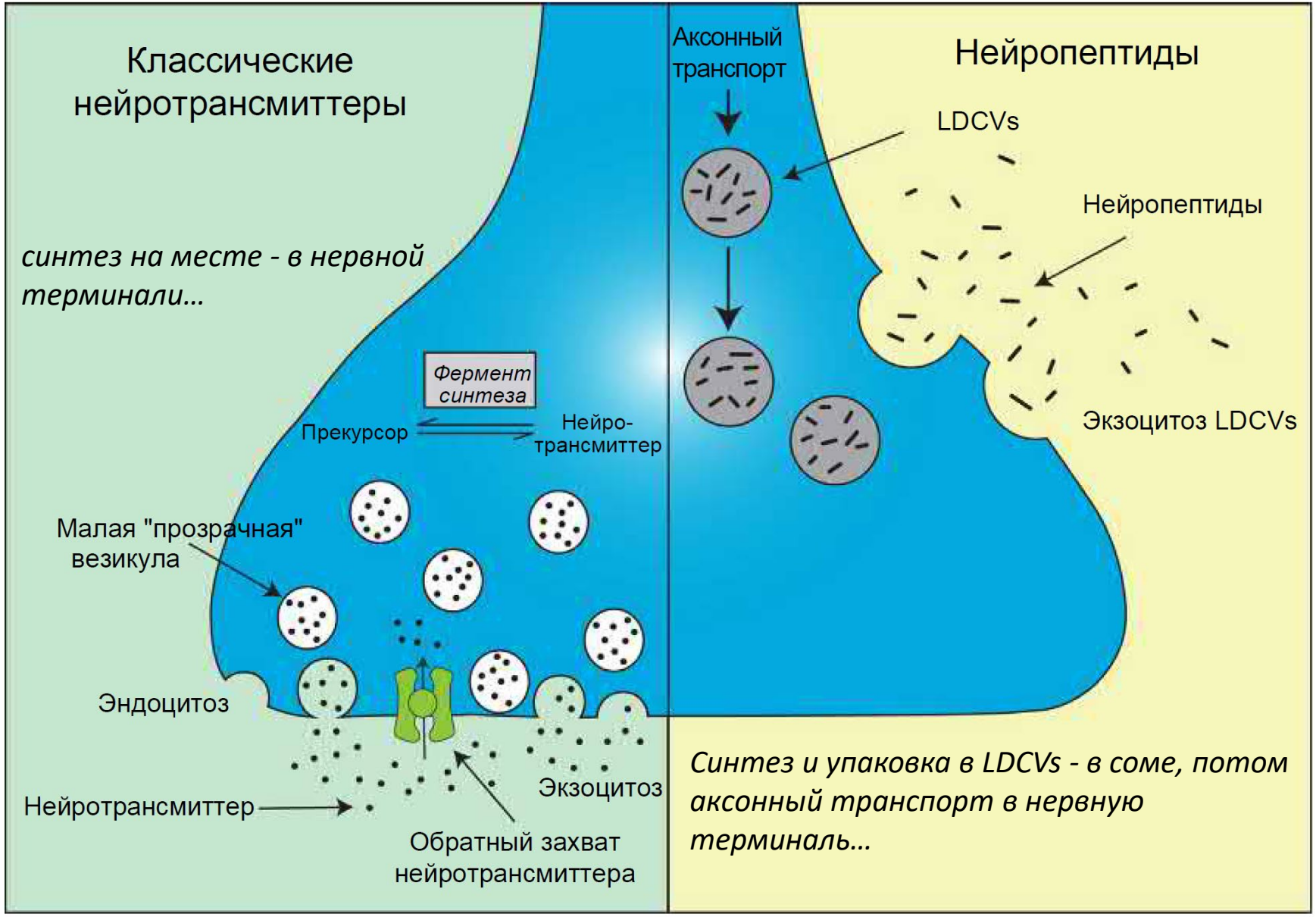
<u>необходимо сохранение соотношения SV-белков</u>

↓

На этапе эндоцитоза идет их точная сортировка

Есть ещё НЕЙРОПЕПТИДЫ

(они выделяются в результате экзоцитоза Large Dense-Core Vesicles (LDCVs)



Секреция нейропептидов (экзоцитоз LDCVs)

<u>зависит от характера активности синапса</u>

(частоты пресинаптических ПД, а следовательно, динамики пресинаптического Ca^{2+}-сигнала)

Для секреции нейропептидов нужно, чтобы синапс работал долго и часто…

ПРИНЦИП «ОДИН СИНАПС – ОДИН МЕДИАТОР» – В ПРИНЦИПЕ ☺ НЕВЕРЕН ДАЖЕ БЕЗ УЧЕТА НЕЙРОПЕПТИДОВ

Совместный выброс 2 медиаторов из одной везикулы *(для каждого медиатора в везикуле должен быть транспортер)*

(Один – основной, второй – модулирующий (так работает АТФ))

Для каждого – свой ансамбль рецепторов

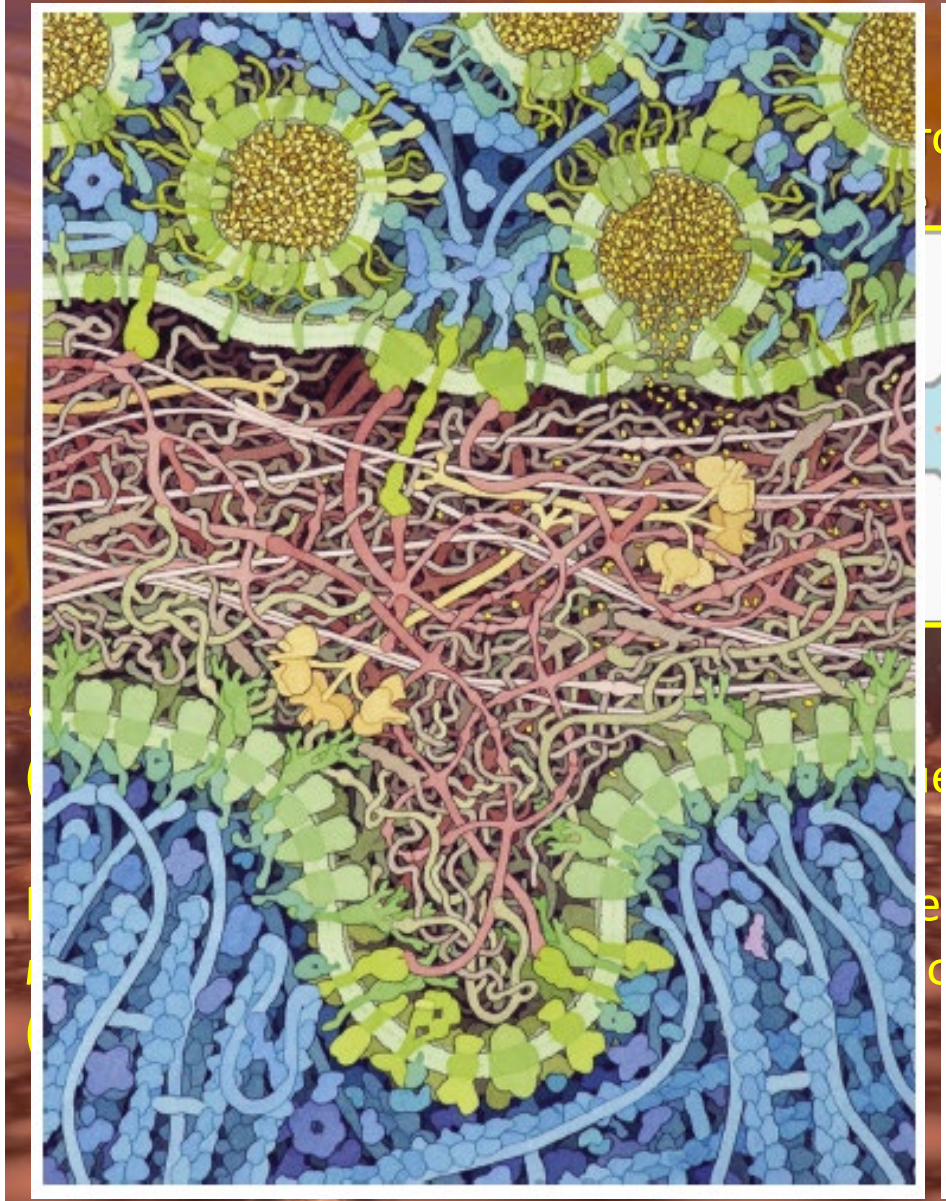
ПОСЛЕ ЭКЗОЦИТОЗА

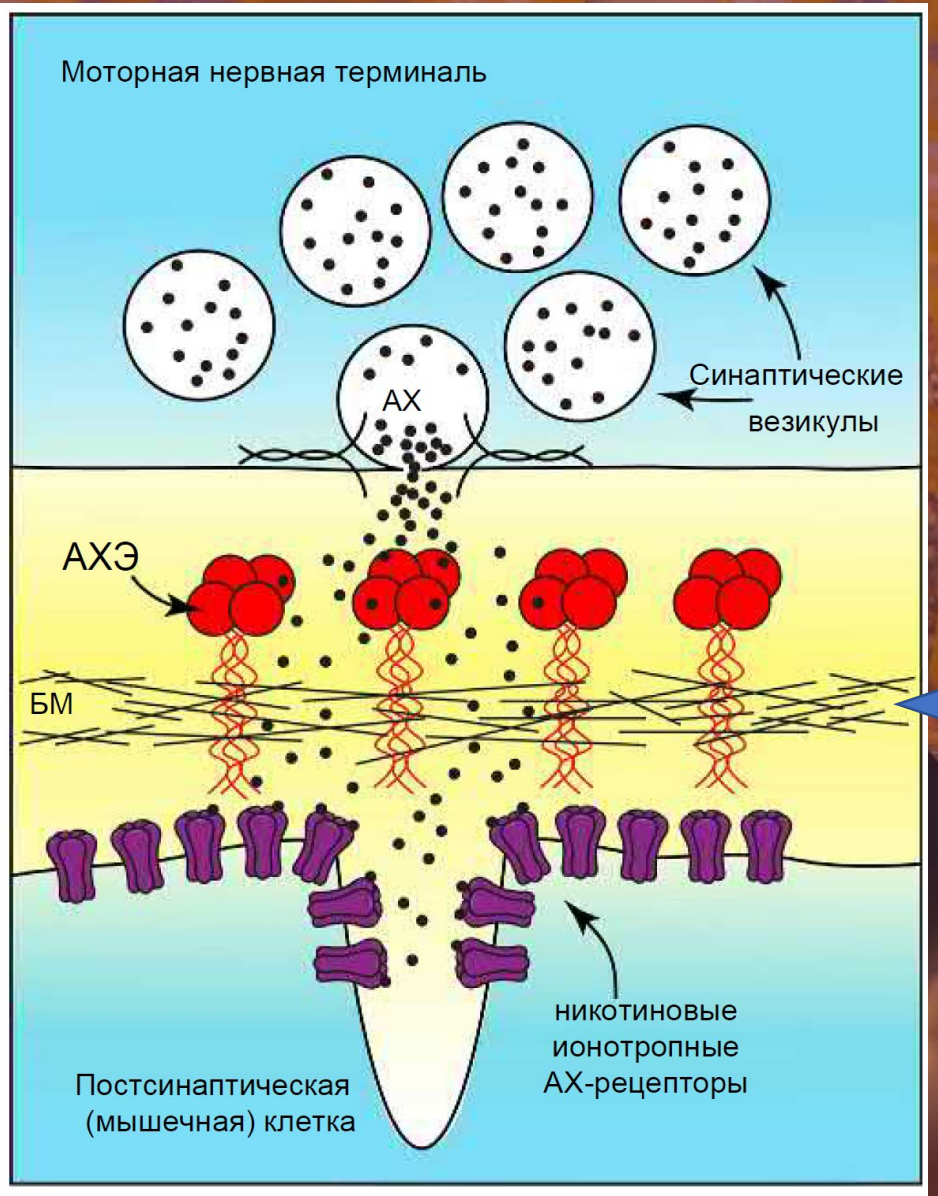
Медиаторы попадают в синаптическую щель…

Нервное окончание ►

Синаптическая щель►

Постсинапти-ческая клетка►



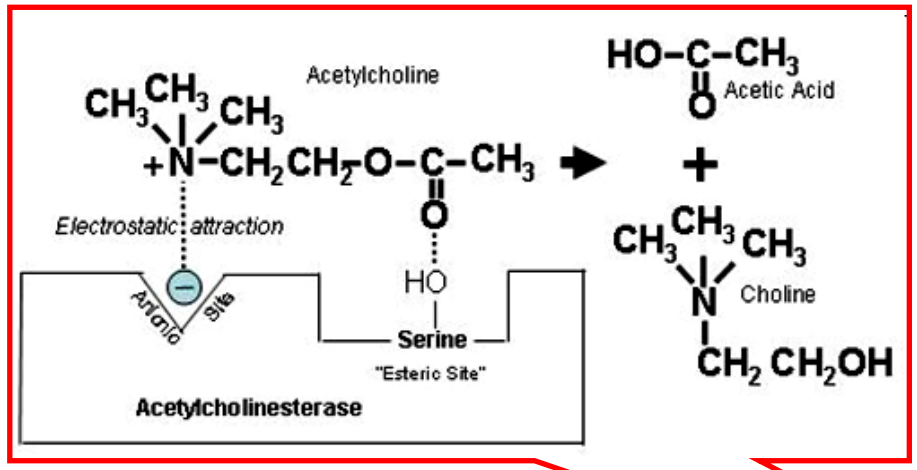


В нервно-мышечном синапсе формируется **базальная мембрана** (сеть, на которой заякорены ферменты (**АХЭ**))

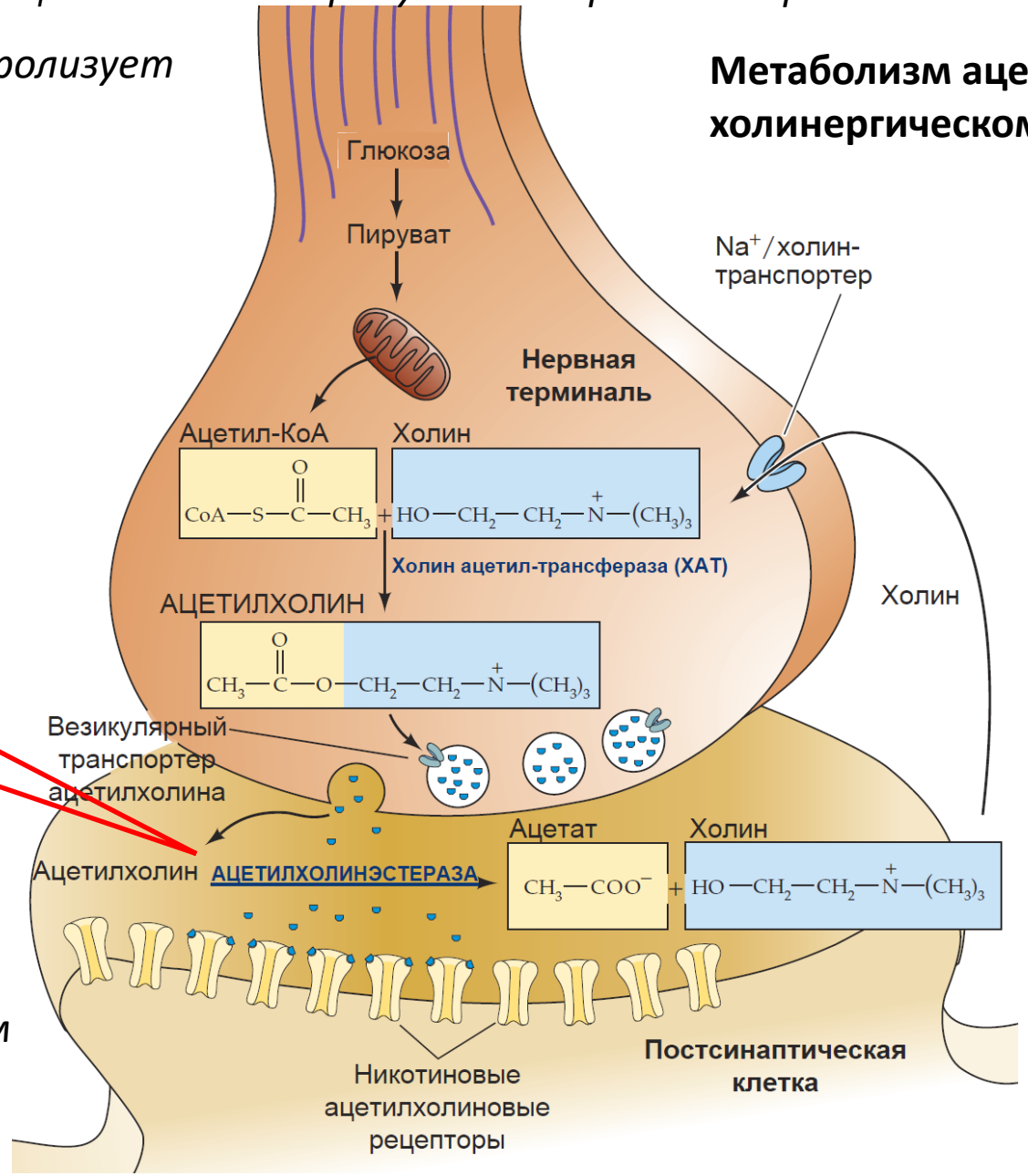
Механизмы удаления медиатора из зоны синапса

Разрушение в синаптической щели с последующим захватом продуктов гидролиза в пресинаптическое окончание

Пример: АХЭ в нервно-мышечном синапсе гидролизует ацетилхолин



Метаболизм ацетилхолина в холинергическом синапсе

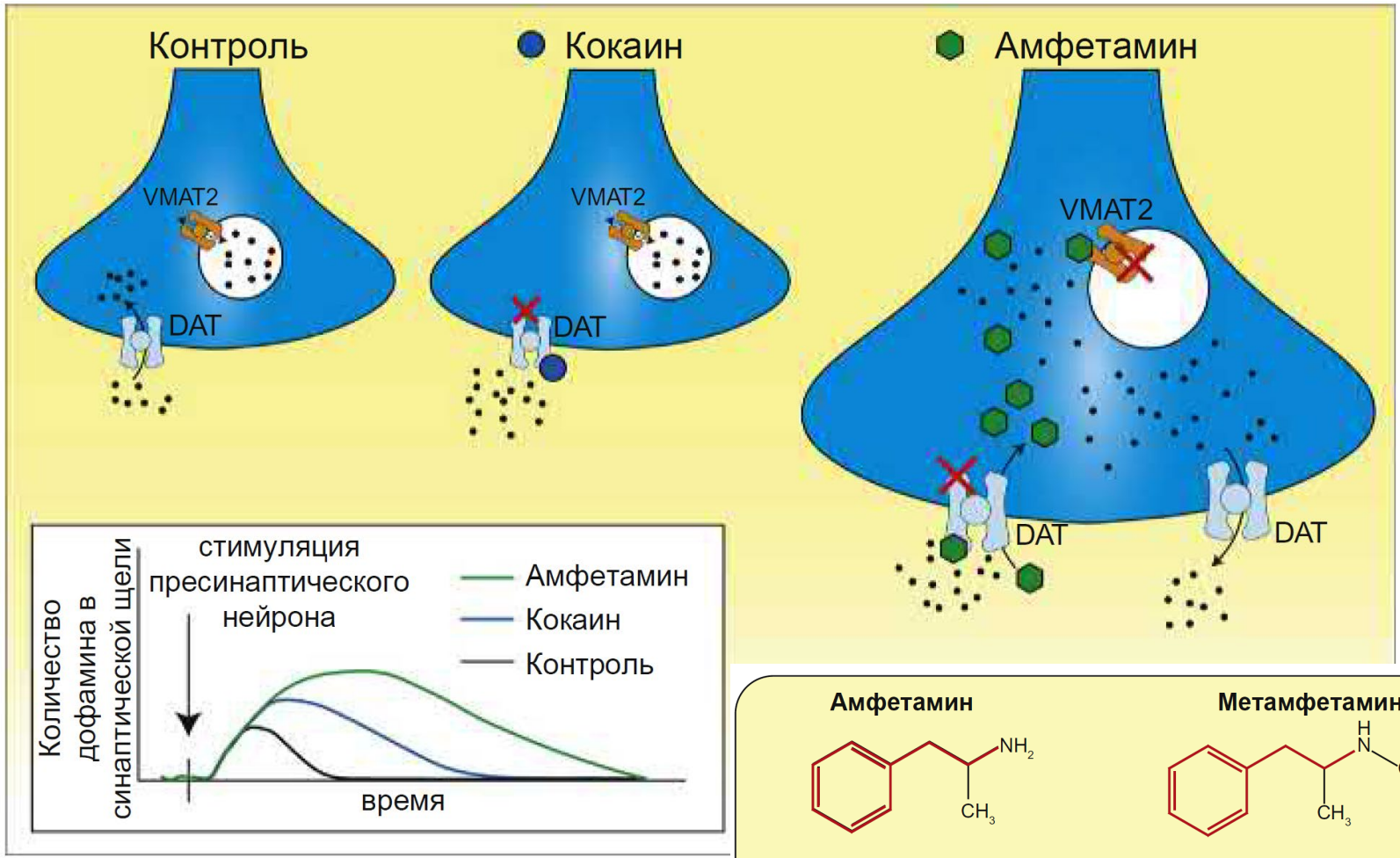


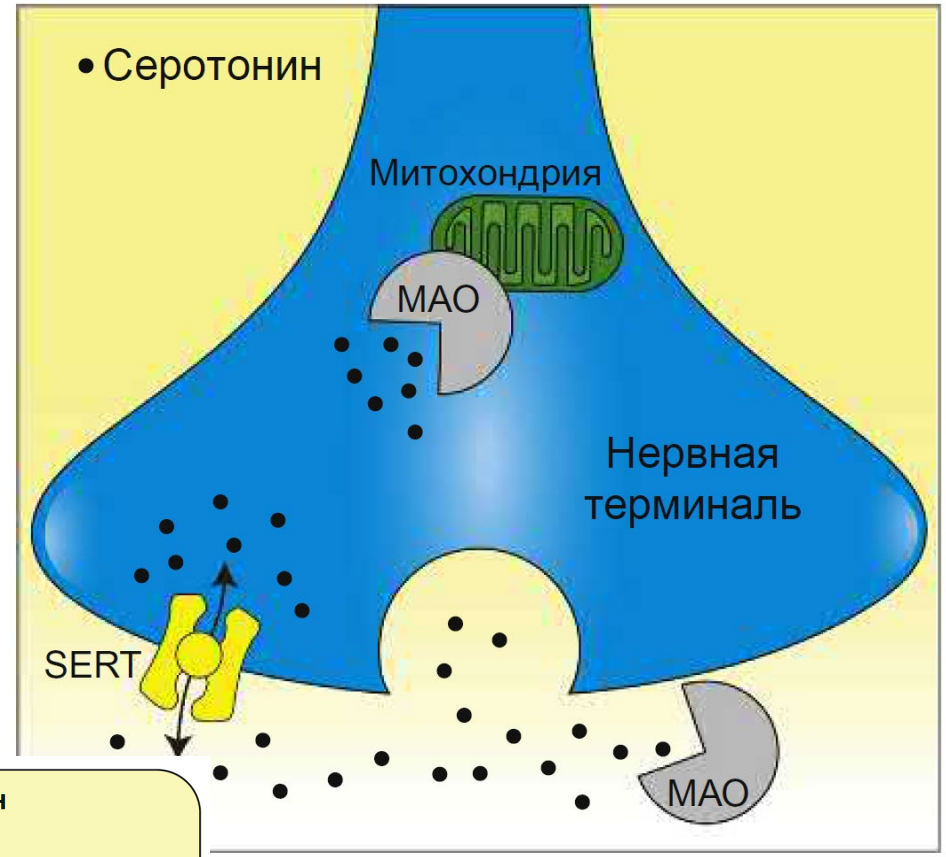
Еще пример: расщепление АТФ с образованием аденозина…

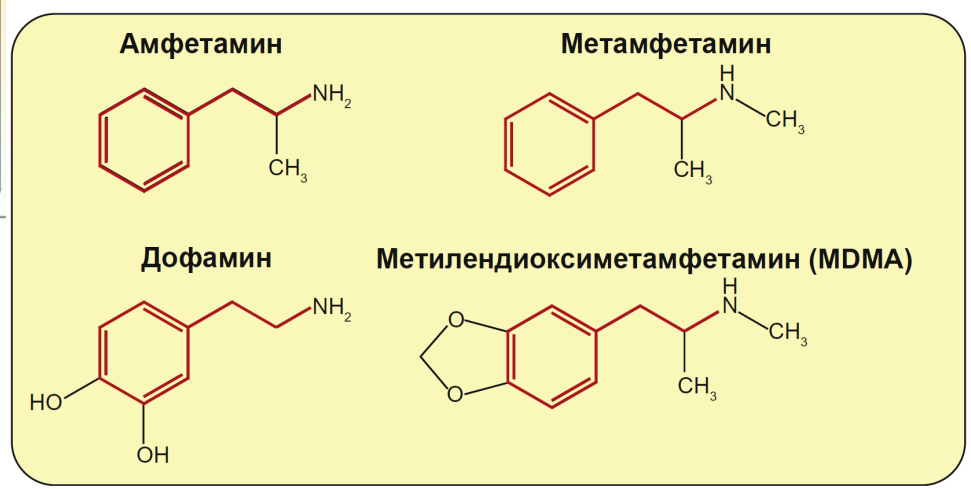
Механизмы удаления медиатора из зоны синапса

ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ *неразрушенного медиатора с помощью пресинаптических транспортеров в нервное окончание*

Пример: синапсы с биогенными аминами (норадреналин, дофамин, серотонин) в качестве медиаторов







Может иметь место сочетание ферментативной деградации и обратного захвата

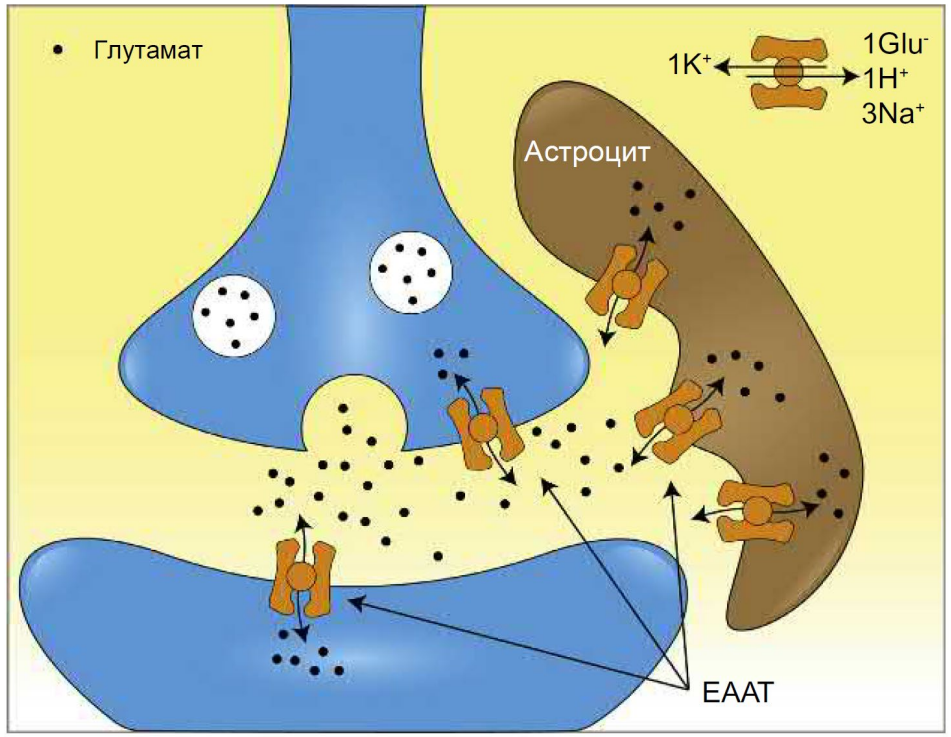
Механизмы удаления медиатора из зоны синапса

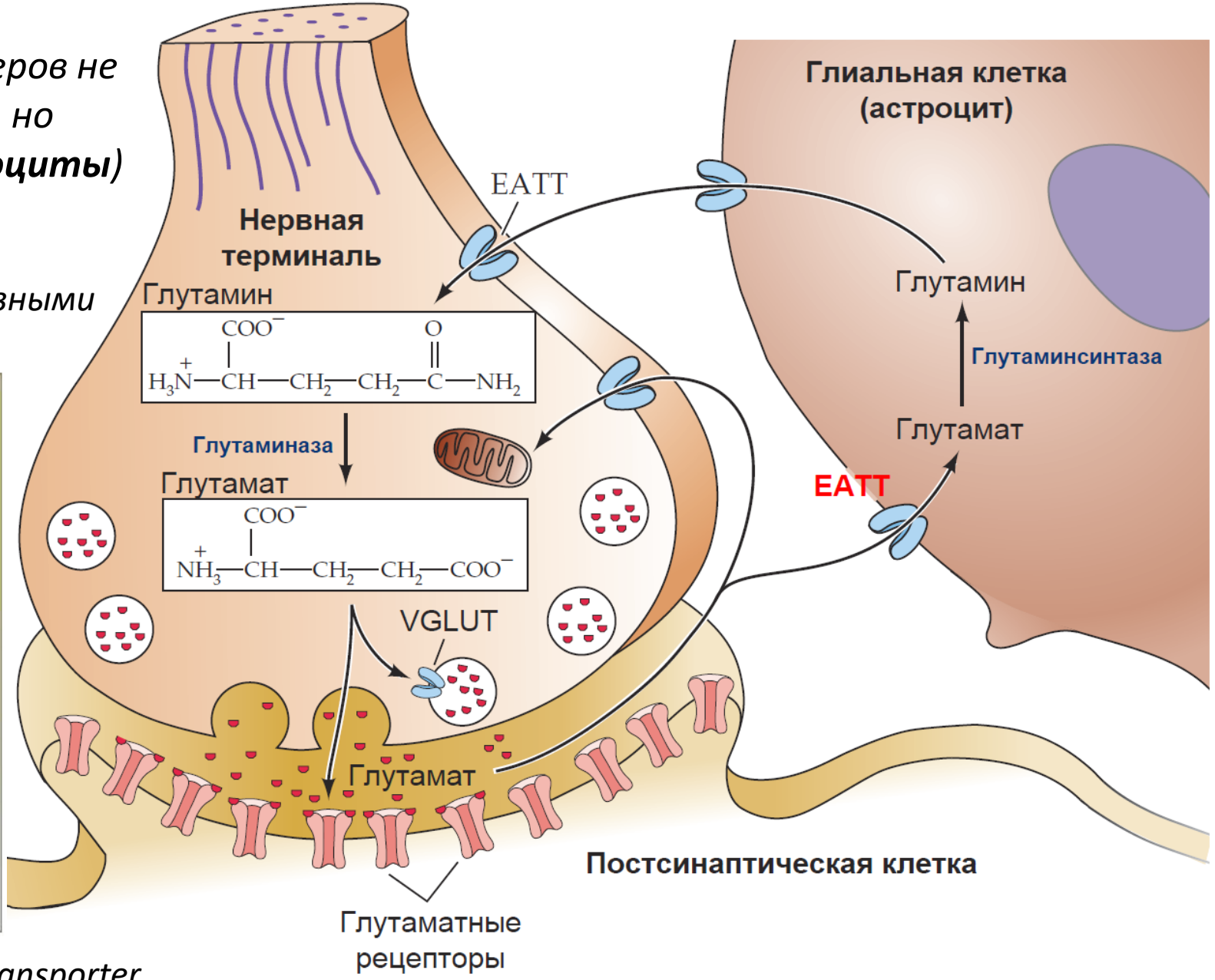
Захват неразрушенного медиатора

с помощью специфических транспортеров не только в пресинаптическое окончание, но ***и в соседние глиальные клетки (астроциты)***

Пример:

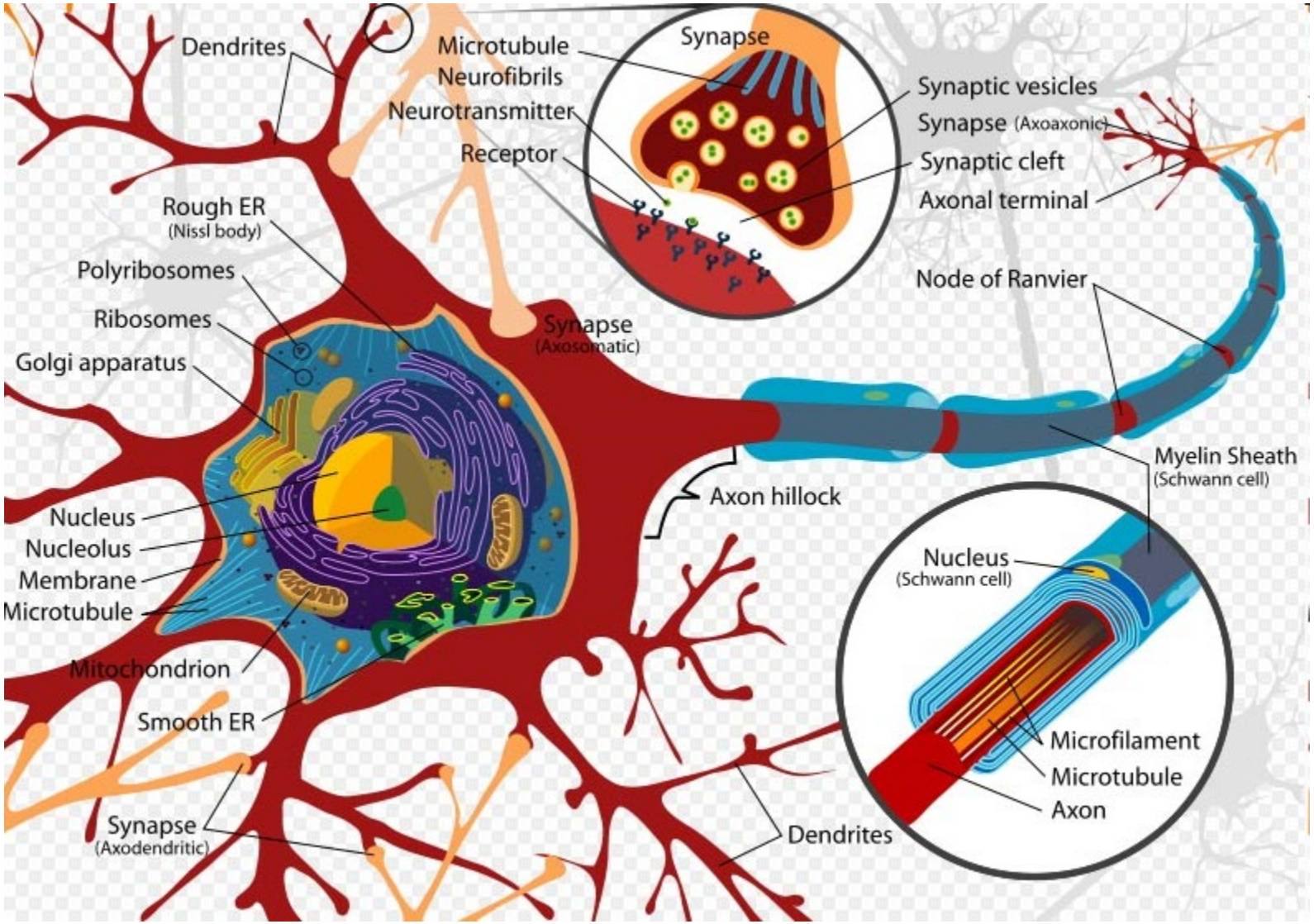
глутаматные синапсы *и синапсы с тормозными медиаторами (ГАМК и глицин)*





EATT – excitatory aminoacid transmembrane transporter

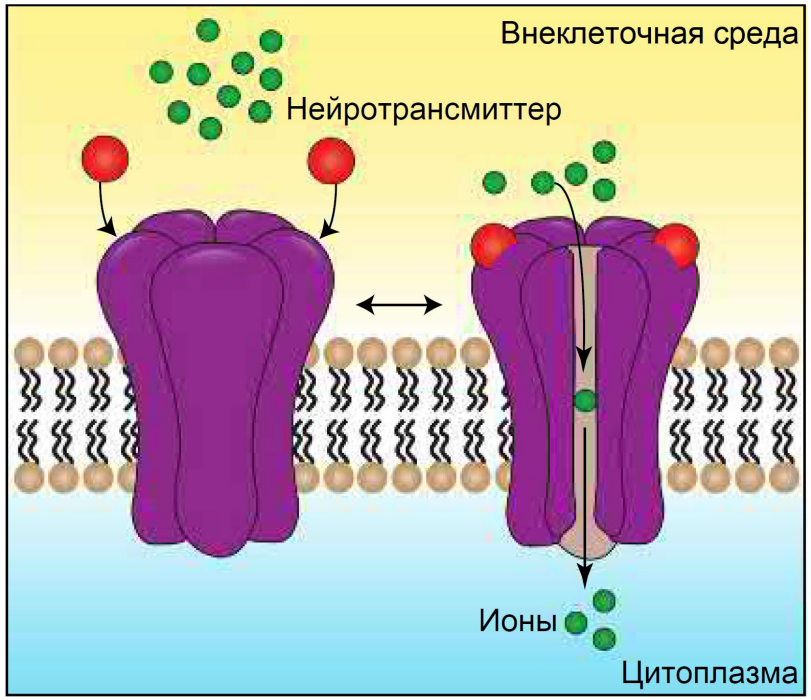
Медиаторы диффундируют к постсинаптической мембране...



...там их ждут постсинаптические рецепторы

(пресинаптические и глиальные тоже ждут 😊)

Быстрые процессы (*трансмембранные токи сдвигают потенциал на мембране*) **– в основном за счет ионотропных рецепторов ►**



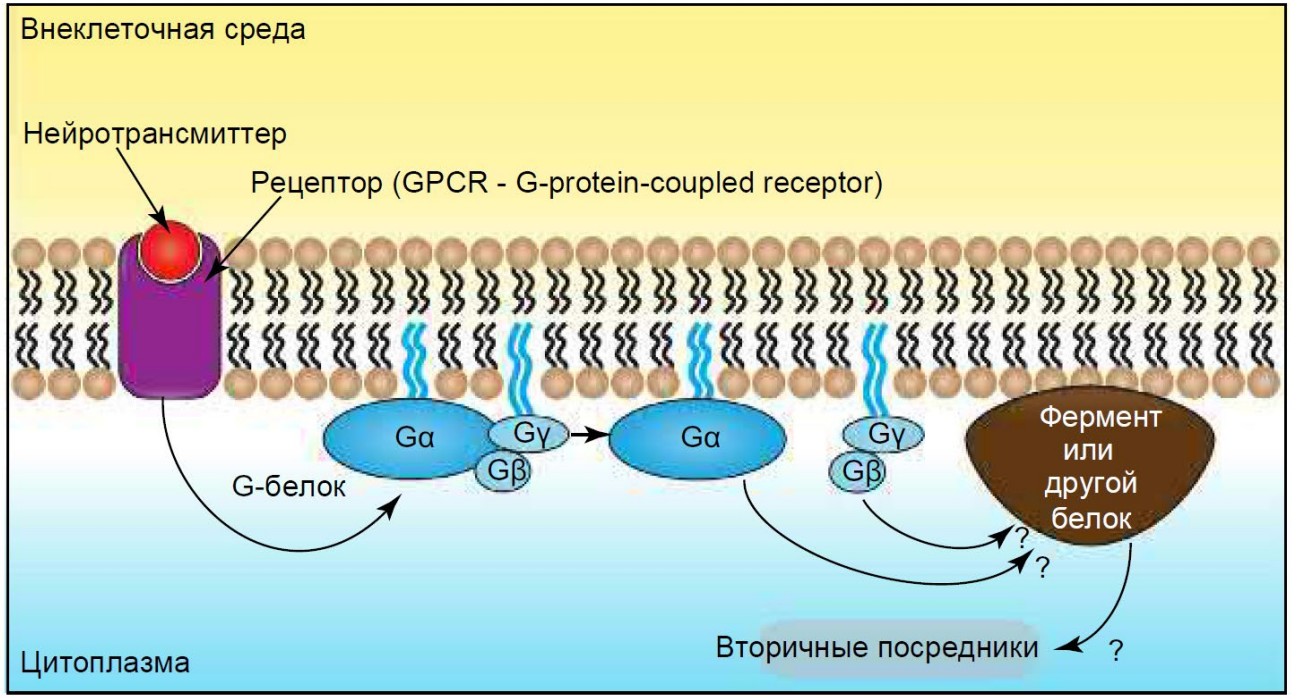
Два главных типа рецепторов к медиаторам (нейротрансмиттерам) для синаптической передачи сигнала и её изменения

G-белки (их α-субъединица) – разные…

- $G\alpha_s$
- $G\alpha_i$
- $G\alpha_q$
- $G\alpha_{12/13}$

▼

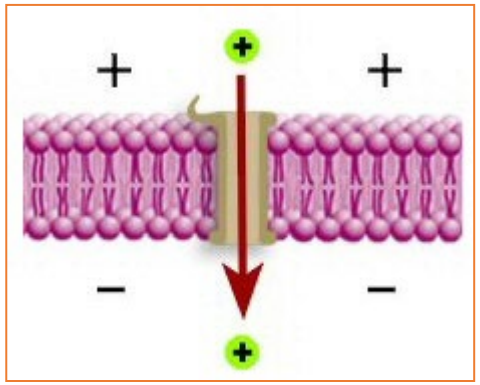
Влияние на разные сигнальные пути с разными мишениями



Более медленные процессы – в основном за счет метаботропных ◄ рецепторов *(через сигнальные каскады)*

ТОКИ ЧЕРЕЗ КАНАЛЫ ИОНОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

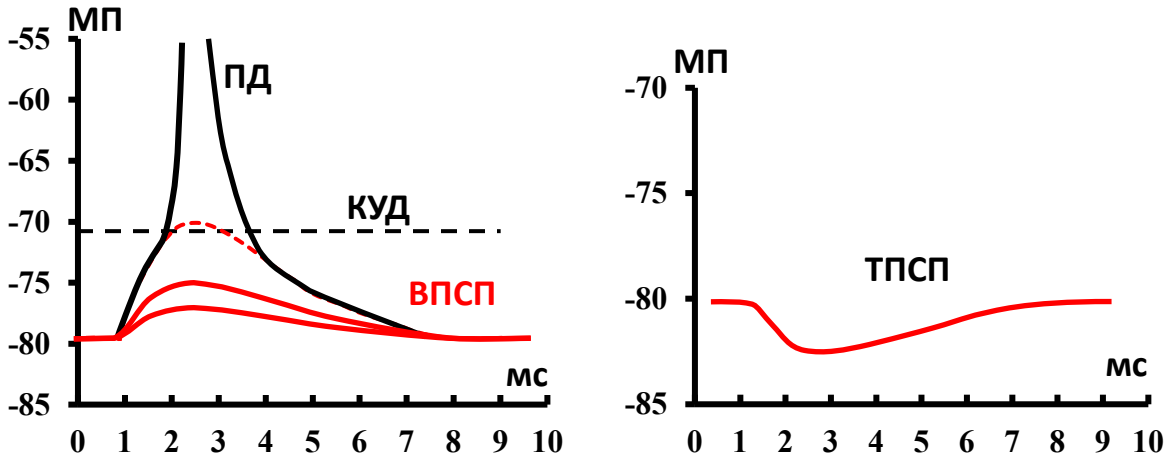
Na^+ и/или Ca^{2+} проводящие каналы

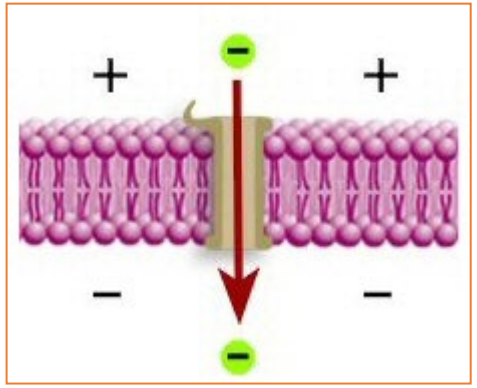


Возбуждающий постсинаптический ток = **ВПСТ**

▼

порождает деполяризацию (ВПСП)





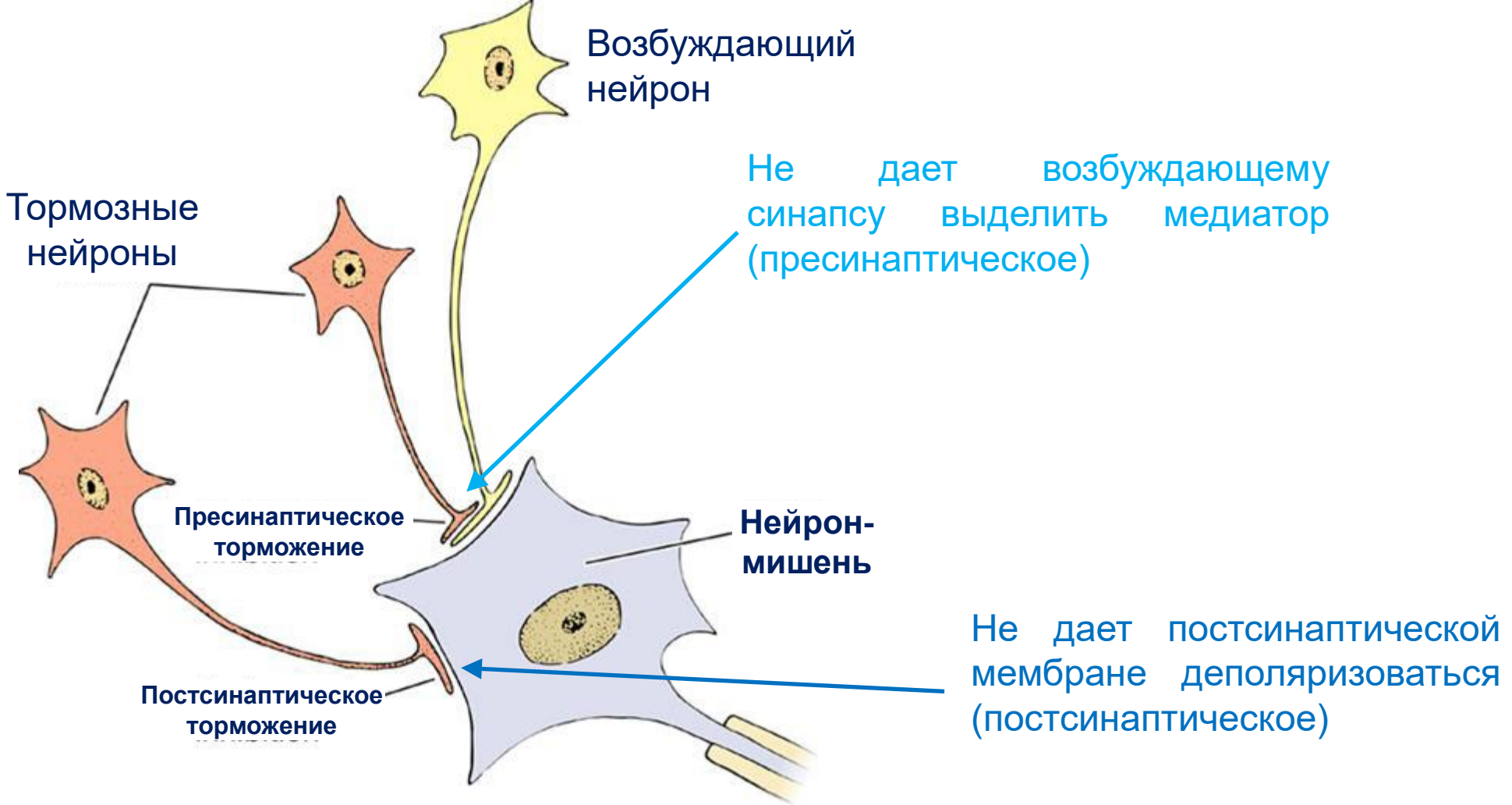
Cl^- каналы

Тормозный постсинаптический ток = **ТПСТ**

▼

порождает гиперполяризацию мембраны (ТПСП)

(хлора должно быть много снаружи)

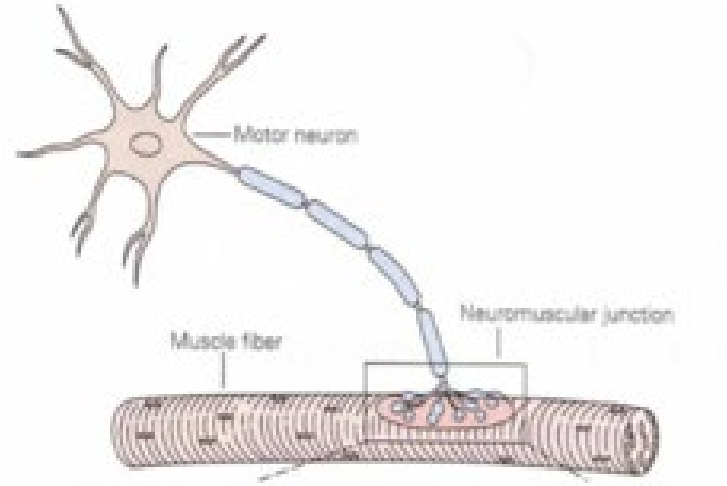


По характеру действия на воспринимающую структуру синапсы могут быть возбуждающими и тормозными. Это зависит от нейромедиатора, содержащегося в их везикулах, и его рецепторов на мембранах мишеней…

Торможение:

- Постсинаптическое
- Пресинаптическое

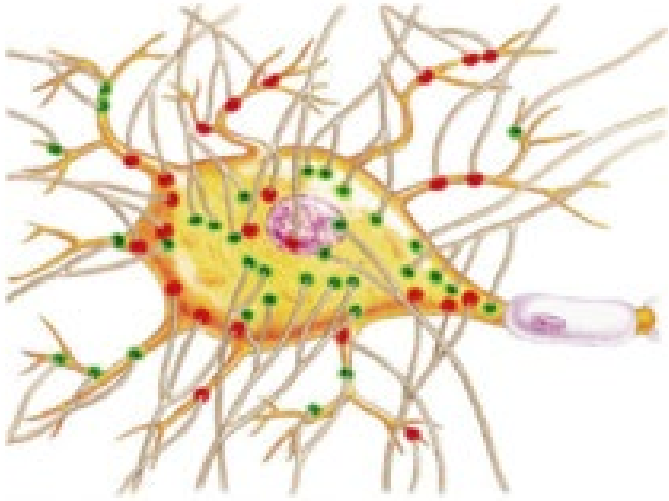
Фундаментальные отличия между моторными и центральными синапсами



Neuromuscular Junction

- ❑Один синаптический вход (и он возбуждающий!)
- ❑Один основной медиатор (Ацетилхолин)
- ❑Один основной тип рецептора (никотиновый АХР)
- ❑Один пресинаптический ПД ⇨ выброс до нескольких десятков везикул быстро и синхронно ⇨ ПКП
- ❑Высокоамплитудный ВПСП (ПКП) ⇨ запуск мышечного ПД

<u>У нервно-мышечной передачи сигнала – высокий фактор надежности</u>



В ЦНС – на нейронах

▲

много (иногда очень) слабых входов – как возбуждающих, так и тормозных

▼

интеграция потоков информации

CNS Synapses

- ❑Много (десятки, сотни и тысячи) возбуждающих и тормозных синаптических входов на мишень
- ❑Действуют много медиаторов и модуляторов
- ❑Много различных ионо- и метаботропных рецепторов
- ❑Один пресинаптический ПД ⇨ выброс от 0 до считанного количества везикул
- ❑Низкоамплитудные ПСП ⇨ для запуска постсинаптического ПД нужна суммация

Спасибо за внимание…

Вопросы???