

ОСНОВЫ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОНОВ

- 1 Структура клеточной мембраны нейронов
- 2 Транспорт веществ и ионные каналы
- 3 Медиаторы и рецепторы нервных клеток

Вопрос 1

Функциональные структуры клеточной мембраны нейронов

Каждая клетка организма, в том числе и нервная, ограничена от окружающей среды клеточной мембраной. Клеточная мембрана определяет многие свойства нервных клеток, их форму, поведение, способности восприятия, генерации и передачи нервного импульса. Рассмотрим структуру клеточной мембраны нервной клетки.

В состав мембраны нейрона входят белки (60%), липиды (35-40%) и углеводы (до 5%), около 20% клеточной мембраны составляет вода. Липиды формируют сложную бимолекулярную оболочку, которую снаружи покрывает надмембранный слой *гликокаликса* (*glycocalyx*). Молекулы липидов разделены на две функциональные части: гидрофобные неполярные, не несущие заряд «хвосты» молекулы жирных кислот, и гидрофильные полярные, заряженные «головки».

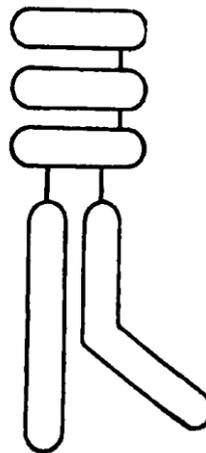


Рисунок 1 – Схема химической структуры молекулы фосфолипида мембраны

Наличие гидрофобных и гидрофильных участков молекул липидов формирует сложную двухслойную структуру, ограничивающую внутренне содержимое нервной клетки. Мембранные липиды могут находиться в нескольких фазовых состояниях, обладая *мезоморфизмом*. В результате мезоморфизма мембрана может изменять плотность упаковки, благодаря

чему в клетку и из нее могут проникать крупные молекулы и ионы. Фазовые переходы в мембране регулируют изменения температуры или наличие ионов Ca^{2+} . Увеличение содержания ионов Ca^{2+} ведет к изменению состояния гидрофобных частей молекул липидов, что может стать причиной перехода к нерегулярному строению мембраны.

Важнейшим компонентом мембраны нервной клетки являются белки, которые, как и липиды имеют полярные и неполярные участки. Неполярные участки белковых молекул, состоящие из неполярных аминокислот (глицина, аланина, валина, лейцина) погружены в гидрофобную часть билипидного слоя. Полярная часть белковой молекулы обращена в сторону водной фазы. Внешне такие белки как бы пронизывают мембрану, поэтому их называют интегральными белками. Кроме интегральных белков, существуют белки, полуинтегральные и примембранные. Каждая группа играет важную роль в работе мембраны: одни являются ферментами (примембранные белки), другие служат переносчиками, третьи обеспечивают рецепторные функции или являются структурным компонентом мембраны.

Мембрана нервной клетки обеспечивает резкое ограничение свободной диффузии веществ между матриксом (внутренним содержимым) и окружающей средой и наоборот. Однако движение веществ в обоих направлениях является обязательным условием жизни. Накопление одних веществ и выведение других обеспечивает одно из основных свойств клеточной мембраны нервной клетки – ее химический и электрический градиент, т.е. разность концентрации ионов, и, как следствие, зарядов на наружной и внутренней поверхности мембраны. Кроме того, поступление в клетку веществ необходимо для синтеза клеточных структур, выработки энергии, регуляции физико-химического состояния внутриклеточной среды.

Вопрос 2

Транспорт веществ и ионные каналы

Транспорт принято разделять на перемещение веществ без затраты энергии, т.е. пассивно и перемещение веществ с затратой энергии, т.е. активно. В случае пассивного транспорта движущей силой служит разность концентраций или зарядов. Вещества из большей их концентрации движутся в сторону меньшей их концентрации, т.е. по градиенту.

Перемещению веществ через мембрану способствуют специальные, заполненные жидкостью белковые структуры, которые называются ионные каналы.

Определение_1

Ионный канал – это трансмембранный белок, образующий ионоселективную пору заполненную водой, обеспечивающую ионный обмен и проницаемость мембраны

Ионные каналы обеспечивают свойство селективности и проводимости мембраны нервной клетки. Селективность (избирательность), обусловлена белковой структурой, канал, как правило, не однороден, имеет воротные механизмы входа и выхода. Строение ионного канала можно рассмотреть на примере натриевого канала, который в состоянии покоя закрыт.

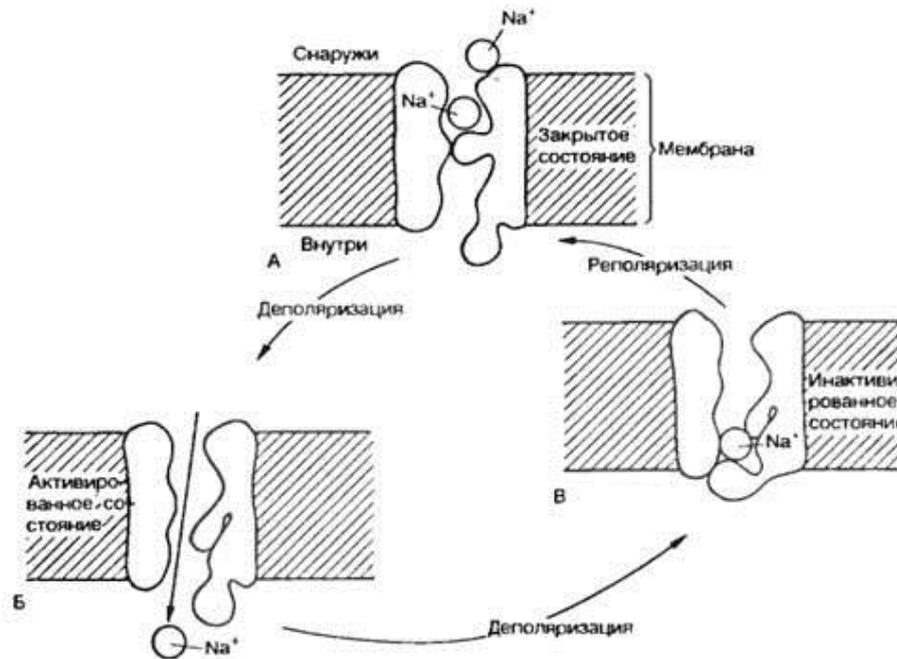


Рисунок 2 – Схема работы натриевого канала

В момент возбуждения клеточная мембрана становится проницаема для ионов натрия, и они поступают в клетку (m-ворота открыты), но уже через несколько миллисекунд поступление натрия прекращается (h-ворота закрыты).

Поступление ионов калия и кальция также осуществляется через ионные каналы, подобные натриевому каналу. Однако для калиевых каналов процесса инактивации не существует, поскольку нет второго воротного механизма.

В результате работы ионных каналов внутри клетки в состоянии покоя формируется отрицательный заряд (его образуют анионы крупных молекул цитоплазмы и ионы хлора), а снаружи положительный заряд (его образуют в основном ионы натрия). Возникающая разность концентраций ионов и электрических зарядов на мембране нервной клетки достигает в состоянии покоя напряжения около -60 мВ.

В случае активного транспорта движение вещества или заряда происходит благодаря наличию особых мембранных структур, которые работают против градиента с затратой энергии. Такими мембранными

структурами являются белковые *молекулы-насосы*, например Na/K-, Ca-, H-АТФазы.

Определение_2

Ионный насос – это транспортная система, обеспечивающая перенос иона с затратой энергии вопреки концентрационному и электрическому градиентам.

Эти молекулы обладают свойством переносчика и ферментативной активностью в отношении молекулы АТФ. Например, в результате расщепления одной молекулы АТФ и выделяющейся при этом энергии Na/K-АТФаза переносит 3 иона калия внутрь клетки и выносит из клетки 2 иона натрия.

Работу молекулы Na/K-АТФазы обеспечивает явление, которое получило название аллостерического эффекта.

Определение_3

Изменение конформации фермента¹ в результате взаимодействия его определенного участка с ингибитором или активатором называется аллостерическим эффектом.

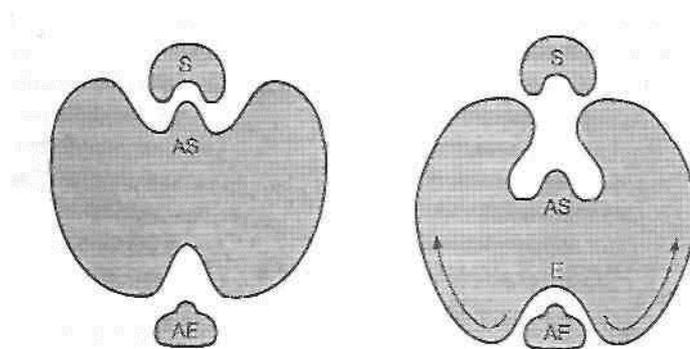


Рисунок 3 – Схема аллостерического эффектора

AE - аллостерический эффектор, AS - активный сайт, E - фермент, S - субстрат. Когда AE связывается с ферментом, происходит изменение его трехмерной конформации (показанные стрелками). В результате чего активный участок становится недоступным для субстратной молекулы (S).

Первичная структура белка, состоящая из одной или более аминокислотной цепочки, свернута в сложную *конформационную форму* – третичную структуру. Третичная структура стабилизирована «слабыми» связями: водородными, гидрофобными, вандерваальсовыми.

¹ следует помнить правило – «Все ферменты белки, но не все белки ферменты»

В результате взаимодействия (вовлечения) в молекулу белка вещества способного изменить химические свойства молекулы, происходит изменение и ее пространственной формы, ее конформации. В этом заключается аллостерический эффект. Похожие изменения происходят при работе Na/K-АТФазы, молекула этого белка-фермента может находиться в двух конформационных состояниях E₁ (активная часть обращена внутрь клетки) и E₂ (активная часть обращена наружу клетки).

При конформации E₁ белок связывается с ионами натрия матрикса клетки, что вызывает гидролиза молекулы АТФ. Высвободившаяся энергия изменяет конформацию молекулы на E₂ и перенос ионов натрия наружу, в тоже время конформация E₂ связывает ионы калия, которые переносятся в клетки. Асимметричный перенос ионов Na/K-насосом поддерживает избыток положительно заряженных частиц на наружной поверхности клеточной мембраны и отрицательных зарядов внутри клетки, что позволяет считать Na/K-насос электрогенной структурой, обеспечивающей электрический градиент примерно 5-10 мВ.

Подобным образом работают Ca²⁺-АТФазы, эндоплазматического ретикулума и клеточной мембраны, с той лишь разницей, что переносятся только ионы кальция и в одном направлении – из цитоплазмы в ЭПР, или наружу клетки.

Вопрос_3

Медиаторы и рецепторы нервных клеток

Медиаторами ЦНС являются многие химические вещества, разнородные в структурном отношении (в головном мозге обнаружено около 30 биологически активных веществ). По химическому строению их можно разделить на несколько групп, главными из которых являются моноамины, аминокислоты и полипептиды.

Широко распространенным медиатором является ацетилхолин. Ацетилхолин используется в различных отделах ЦНС, известен в основном как возбуждающий медиатор. Ацетилхолин является медиатором α-мотонейронов спинного мозга, иннервирующих скелетную мускулатуру. С помощью ацетилхолина α-мотонейроны передают возбуждение на тормозные клетки Реншоу. При нарушении синтеза ацетилхолина развивается миастения и старческая деменция (болезнь Альгеймера).

Ацетилхолин взаимодействует с М- и N-холинорецепторами нервных клеток. В ретикулярной формации ствола мозга и гипоталамуса. N-холинорецепторы относятся к ионотропным рецепторам, в результате их взаимодействия с ацетилхолином происходит изменение работы ионных каналов. М-холинорецепторы относятся к метаботропным рецепторам. В результате взаимодействия с медиатором происходит изменение обмена

веществ в клетке, в результате чего происходит изменение состояния системы внутриклеточной передачи сигнала.

К моноаминам относятся серотонин и гистамин, а также группа веществ, которые называют катехоламины – это дофамина, норадреналин и адреналин. Катехоламины являются производными аминокислоты тирозина, в большом количестве они синтезируются в мозговом веществе надпочечников и симпатические нервные окончания². Норадреналин действует на α -адренорецепторы, обеспечивают возникновение процессов возбуждения и торможения в нейронах ствола мозга. Норадреналин регулирует настроение, эмоциональные реакции, обеспечивает поддержание бодрствования, участвует в механизмах формирования некоторых фаз сна, сновидений.

Дофамин – медиатор нейронов среднего мозга, гипоталамуса и симпатических ганглиев. Дофамин регулирует сложные мышечные движения, в формировании чувства удовольствия, регуляции эмоциональных реакций, поддержании бодрствования. Нарушение синтеза дофамина вызывает развитие болезни Паркинсона и шизофрении.

С помощью серотонина в нейронах ствола мозга передаются возбуждающие и тормозящие влияния, в коре мозга только тормозящие влияния. Серотонин содержится главным образом в структурах, имеющих отношение к регуляции вегетативных функций. Серотонин ускоряет процессы обучения, формирования болевых ощущений, сенсорное восприятие.

Гистамин в довольно высокой концентрации обнаружен в гипофизе и срединном возвышении гипоталамуса. В остальных отделах ЦНС уровень гистамина очень низкий. Медиаторная роль его изучена мало. Выделяют H1- и H2-гистаминорецепторы. H1-рецепторы имеются в гипоталамусе и участвуют в регуляции потребления пищи, терморегуляции, секреции пролактина и антидиуретического гормона. H2-рецепторы обнаружены на глиальных клетках. Снижение выработки гистамина вызывает вегетативные нарушения.

Кислые аминокислоты (глицин, γ -аминомасляная кислота) являются тормозными медиаторами в синапсах ЦНС и действуют на тормозные рецепторы. Глицин – медиатор тормозных нейронов, расположенных в спинном мозге. ГАМК – тормозной нейромедиатор нейронов коры мозга, мозжечка, ствола мозга и спинного мозга. Нейтральные аминокислоты (α -глутамат, α -аспартат) передают возбуждающие влияния и действуют на соответствующие возбуждающие рецепторы. Рецепторы глутаминовой и аспарагиновой аминокислот имеются на клетках спинного мозга, мозжечка, таламуса, гиппокампа, коры большого мозга. Полагают, что глутамат –

² вырабатывают норадренолин (НА)

самый распространенный медиатор ЦНС. Снижение выработки глутамата вызывает эпилепсию и моторные нарушения.

В синапсах ЦНС медиаторную функцию также выполняют полипептиды. В частности, субстанция Р является медиатором нейронов, передающих сигналы боли. Особенно много этого полипептида в дорсальных корешках спинного мозга. Это послужило основанием к предположению, что субстанция Р может быть медиатором чувствительных нервных клеток в области их переключения на вставочные нейроны. Субстанция Р в больших количествах содержится в гипоталамической области.

Полипептиды энкефалин и эндорфин являются медиаторами нейронов, блокирующих болевую импульсацию. Они реализуют свое влияние посредством соответствующих опиатных рецепторов, которые особенно много на клетках лимбической системы, черной субстанции и ядрах промежуточного мозга. Эндорфины, энкефалины, пептид, вызывающий дельта-сон, обуславливают антиболевые реакции, повышение устойчивости к стрессу, сон. Олигопептиды – медиаторы настроения, полового поведения; передачи ноцицептивного возбуждения от периферии в ЦНС, формирования болевых ощущений.