

УДК 577.352.5

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ

Хашаев З.Х.-М.

Институт проблем передачи информации РАН, Москва

Понимание физико-химической природы генерации нервного сигнала, путей передачи информации с одной нервной клетки на другую или на мышечную клетку позволит вплотную подойти к объяснению механизма деятельности нервной системы. Нервные клетки передают информацию с помощью сигналов, представляющие собой электрические токи, генерируемой поверхностной мембраной нейрона. Эти токи возникают благодаря движению зарядов, принадлежащих ионам натрия, калия, кальция и хлора.

От наружной среды внутреннее пространство нейрона отделено клеточной мембраной, которая является плохим изолятором и допускает некоторую утечку ионов в обоих направлениях. Внутри нейронов относительно высока концентрация ионов K^+ , но мало ионов Na^+ и Cl^- , снаружи больше натрия и хлора и мало калия. В состоянии покоя мембрана более проницаема для ионов K^+ чем для ионов Na^+ . Поэтому ионы калия стремятся выйти из клетки по градиенту концентрации, заставляющий выходить ионы K^+ наружу. Если бы мембрана была проницаема только для ионов калия, разность потенциалов на ней могла бы достигать величин, определяемой уравнением Нернста (1) для калиевого электрода.

$$V_K = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_H}{[Na]_B}, \quad (1)$$

где V_K - равновесный потенциал для ионов K^+ , K_H и K_B - активность калия снаружи и внутри волокна, R - газовая постоянная, T - абсолютная температура и F - постоянная Фарадея. По данным различных авторов, эта величина соответствует 70-75 мВ. Для объяснения реверсии мембранного потенциала (МП) во время развития импульса предполагается, что на гребне спайка мембрана избирательно проницаема для ионов Na^+ . Разность потенциалов при этом выражается формулой Нернста для натриевого электрода:

$$V_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na]_H}{[Na]_B}. \quad (2)$$

Снижение потенциала покоя (ПП) до определенной величины ведет к проницаемости мембраны к ионам натрия, которые входя в клетку вызывают дальнейшее снижение ПП. Повышенная проницаемость мембраны к ионам Na^+ сменяется повышением ее проницаемости к ионам K^+ . При этом последние выходят из клетки и в результате чего происходит восстановление ПП клетки. Эти изменения разности потенциалов и

создают электрический импульс, распространяющийся по нервному волокну. Эксперимент с двумя электродами, введенными в одиночное волокно аксона кальмара, позволил вплотную подойти к вопросу о природе энергии, необходимой для изменения знака потенциала на мембране. Один электрод служит для пропускания тока, другой - для измерения разности потенциалов на мембране. Показано, что если ток течет через мембрану внутрь волокна, то разность потенциалов увеличивается, и возбуждения нет. Ток, направленный наружу, также не вызывает возбуждения. Однако, генератор срабатывает каждый раз, когда напряжение на мембране уменьшается ниже определенной величины, которую принято называть порогом возбуждения. Нервный импульс возникает только в том случае, если вызванное возбуждение любым способом изменяет напряжение мембраны за пороговую величину, которая обычно равна 10-15 мВ. Суммируя вышесказанное можно предположить, что передача электрических сигналов в нервных сетях основан на изменении МП в результате прохождения относительно небольшого числа ионов через мембранные каналы. В результате открывания и закрывания натриевых каналов нервный импульс распространяется вдоль нервного волокна, пока не достигнет его окончания - места контакта с мышечной клеткой или, как принято называть, «концевой пластинкой». В концевой пластинке под действием нервного импульса открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, и ионы Ca^{2+} входят в нервное окончание, в результате чего нервная клетка освобождает медиатор - ацетилхолин (АХ).

Применение микроэлектродной техники отведения спонтанных биопотенциалов концевой пластинки позволило определить пороговую чувствительность синаптической области мышечной мембраны путем нанесения незначительного количества АХ. Показано, что АХ в ко-

личестве 10^8 - 10^9 молекул уже вызывает деполяризацию мышечной мембраны в области наружной поверхности синапса. Сама же мембрана является непроницаемой для АХ. При введении АХ внутрь мышечных волокон в районе концевой пластинки, никаких электрических изменений не наблюдалось.

Многочисленными работами показана необходимость притока ионов Ca^{2+} в окончание аксона для синаптической передачи. Показано, что если во внеклеточной среде кальций отсутствует, АХ не освобождается и передача сигнала не происходит и, во-вторых, если искусственно ввести Ca^{2+} в наружную среду, омывающий нервно-мышечный препарат при помощи микроаппликации, выход нейромедиатора происходит спонтанно.

Во множестве животных клеток ион Ca^{2+} служит универсальным посредником, передающим внутриклеточным механизмам сигналы, поступившие к клетке извне. Для регуляции уровня кальция в клетке имеются такие механизмы, которые управляют движением ионов Ca^{2+} через клеточную плазматическую мембрану и саркоплазматического ретикулума, являющиеся своеобразными емкостями для хранения запасов кальция. Чувствительность клетки к очень небольшим изменениям концентрации Ca^{2+} обусловлена тем, что его нормальная внутриклеточная концентрация очень мала (не более 10^{-7} М), в то время как вне клетки его концентрация выше 10^{-3} М. Благодаря способности кальция передавать внутриклеточным биохимическим системам сигналы, которые в форме электрических импульсов или фармакологических соединений поступают извне ему отведена роль «вторичного мессенджера», обладающего способностью прочно и с высокой специфичностью связываться со своим белком-мишенью. В результате этого связывания конформация молекулы белка-мишени изменяется так, что он переходит из неактивного состояния в активное или наоборот. Входящий кальциевый ток оказывает клетке значительное воздействие. При таком концентрационном градиенте, когда снаружи кальция больше чем внутри через открытые каналы внутрь аксона переходит достаточно ионов Ca^{2+} . Это необходимо для того, чтобы концентрация ионов Ca^{2+} внутри окончания увеличилась на 1-2 порядка, в результате чего клетка начнет выделять нейромедиатор. Концентрация свободных ионов Ca^{2+} возрастает лишь на короткое время, так как связывающие белки и митохондрии быстро поглощают кальциевые ионы перешедшие в нервное окончание. Согласно описанной схеме, в процессе передачи информации от клеточной поверхности внутрь клетки, кальций действует

как простой переключатель, который создает только два состояния системы: «включено» и «выключено», что особенно проявляется при секреции медиатора. Лауреат Нобелевской премии - сэр Бернард Катц с сотрудниками обнаружили, что медиатор выделяется из нервных окончаний порциями (квантами). Было отмечено, что каждая освободившаяся порция вызывает на мембране мышечной клетки слабое изменение потенциала в сторону деполяризации, часто называемыми миниатюрными потенциалами концевой пластинки (МПКП). Выяснено, что нейромедиатор хранится в секреторных пузырьках в плотноупакованном виде, находящихся внутри нервного окончания около пресинаптической мембраны. В нашей лаборатории установлено, что МПКП возникают только под воздействием целой порции медиатора и эта порция должна быть сильно сконцентрирована и выброшена очень близко к рецепторам в случайные моменты времени по типу «все или ничего». Известно, что один квант медиатора - АХ открывает около 1000 каналов ионной проводимости. Изучение длинных последовательностей до нескольких тысяч МПКП показало, что распределение интервалов t между импульсами вокруг среднего значения t^x симметрично, а частота, с которой встречаются интервалы t , следуют простому экспоненциальному закону, характерному для случайного процесса.

$$P_t = e^{-\frac{t}{t_x}} \quad (3)$$

По нашим данным амплитуда МПКП имеет величину порядка 1 мВ и заметно колеблется от 0,1 до 4 мВ. Этот разброс связан, прежде всего с тем, что места возникновения МПКП находятся на разном расстоянии от регистрирующего электрода. МПКП регистрируются внеклеточным микроэлектродом от наружной поверхности мышечных мембран, от различных, но строго локальных участков синапса, что свидетельствует о выделении АХ не диффузно, а в определенных активных точках. При изучении возникновения постсинаптического потенциала концевой пластинки (ПКП) многие исследователи пришли к выводу, что ПКП возникает вследствие резкого увеличения частоты МПКП и, что между частотой и силой поляризующего тока имеется линейная зависимость. Деполяризация пресинаптических окончаний на 60 мВ увеличивает частоту в 10^4 раз, что вызывает появление ПКП. В нормальных условиях такой ПКП состоит из более чем из сотни наложенных друг на друга МПКП. Если предположить, что ПКП состоит из спонтанно возникающих МПКП, то их число в одиночном ПКП должно испытывать отклонения от

среднего значения, которые описываются формулой Пуассона. Допустив, что среднее число МПКП в ПКП равно m , тогда вероятность P_x наблюдать ПКП, содержащей x МПКП, будет

$$P_x = \frac{m^x}{x!} e^{-m} \quad (4)$$

где x – порция и m – среднее число порций, освобождаемых при одном импульсе. В виду того, что вероятность отклонений x от m для больших значений мала, возникла необходимость снизить квантовый состав ПКП за счет снижения концентрации Ca^{2+} и повышения концентрации Mg^{2+} . Однако, в последние годы появилось много убе-

дительных данных, в которых показано, что временное распределение интервалов не подчиняется закону Пуассона. Обнаружено существование низко- и высокоамплитудных МПКП, которые возникали в той же самой концевой пластинке. Анализ встречаемости обоих видов МПКП в односекундные и 100миллисекундные непрерывающиеся интервалы показал, что имеются существенные отклонения от пуассоновского распределения, тем большие, чем меньше диаметр волокна и частота МПКП. Этот статистический подход представляет интерес, поскольку позволяет подтвердить предположение о квантовом характере освобождения медиатора.

STUDY OF THE MECHANISM FOR INFORMATION TRANSMISSION IN NERVE-MUSCLE SYNAPS

Khashaev Z.Kh.-M.

The institute of the information transmission problems of RAS, Moscow

It is shown, that ions Ca^{2+} serve as the universal intermediary transmitting to endocellular mechanisms signals, acted to a cell cage. It is established that frequency miniature end-plate potential (m.e.p.p.) depends not on polarization of a membrane, but only from its permeability for ions Ca^{2+} and from their concentration inside presynaptic fibres.