

«Здоровый и больной мозг: от молекулярной физиологии к патологии, клинике и лечению»

Наиль Бурнашев



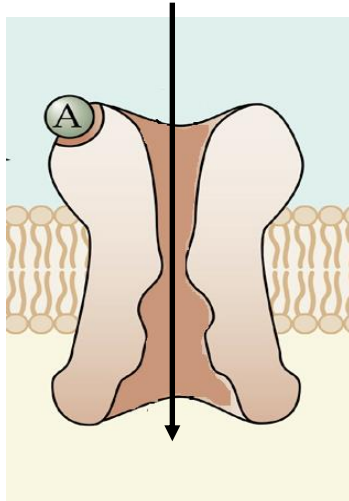
I. Структурно-функциональные особенности организации нервной системы

- 1. Строение и функции нейрона. Виды, классификация нейронов. Нейрон-глиальные взаимоотношения**
- 2. Синапсы и механизм синаптической передачи. Нейромедиаторы и их рецепторы. Классификация, функции, участие в патологических процессах.**
- 3. Возбуждение и торможение в ЦНС. Синаптическая пластичность**

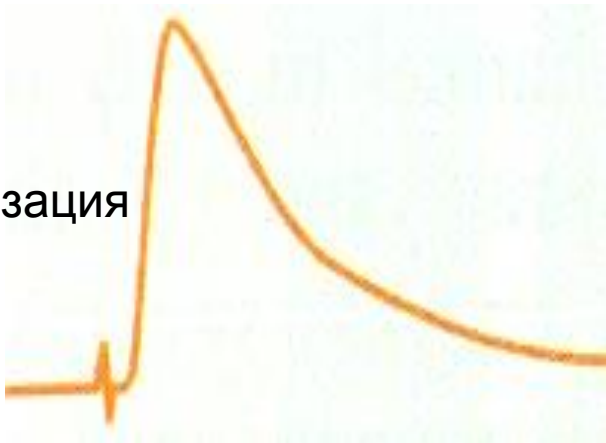
Возбуждающие и тормозные постсинаптические токи

глутаматергические синапсы

Проницаемость
для
 Na^+ , Ca^{++}



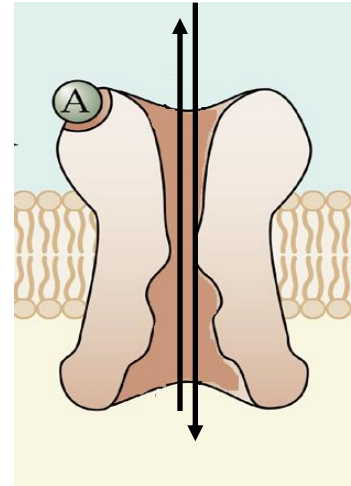
Деполаризация



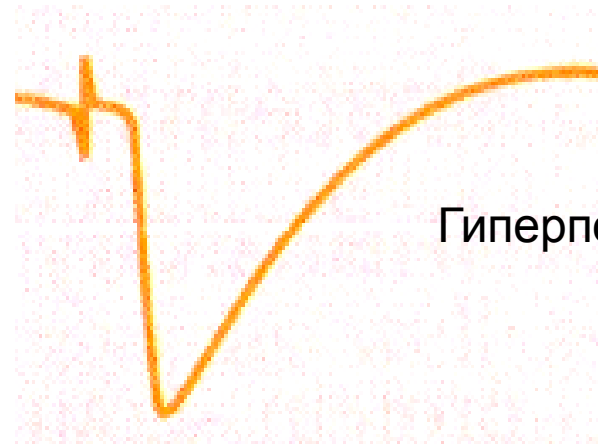
Возбуждающий постсинаптический
потенциал

ГАМКергические синапсы

Проницаемость
для Cl^-



Гиперполяризация



Тормозный постсинаптический
потенциал

Возбуждение и торможение

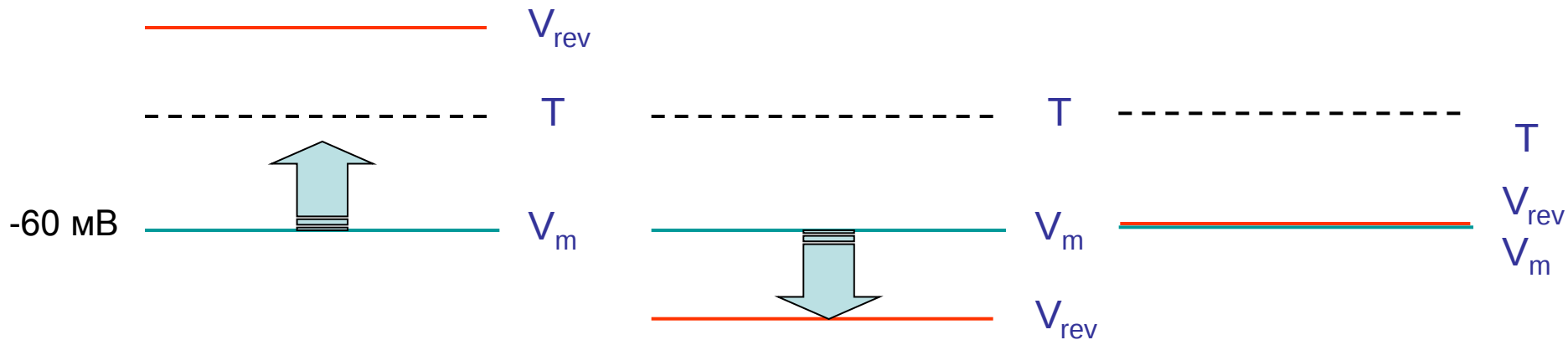
- **Возбуждающее событие** – событие повышающее вероятность распространения сигнала
ВПСТ, возбуждающий постсинаптический ток, повышает вероятность возникновения тока действия в постсинаптической клетке
- **Тормозное событие** – событие снижающее вероятность распространения сигнала
ТПСТ, тормозный постсинаптический ток, снижает вероятность возникновения тока действия в постсинаптической клетке

Что делает событие возбуждающим или тормозным?

Потенциал покоя мембраны (V_m)

Потенциал реверсии ионного тока (V_{rev}) – определяет направление тока

Порог генерации потенциала действия (T)



Деполаризующий
потенциал
(возбуждающий)

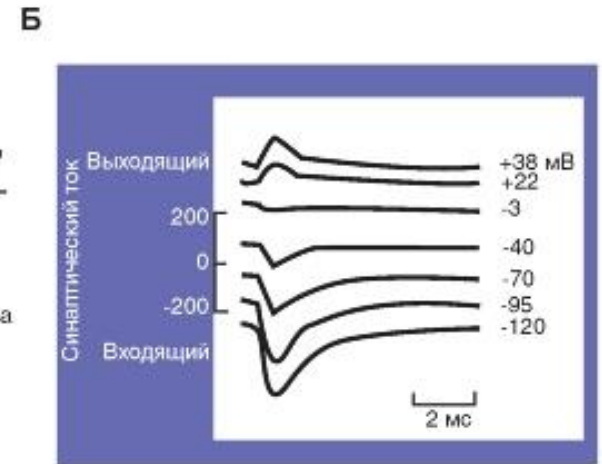
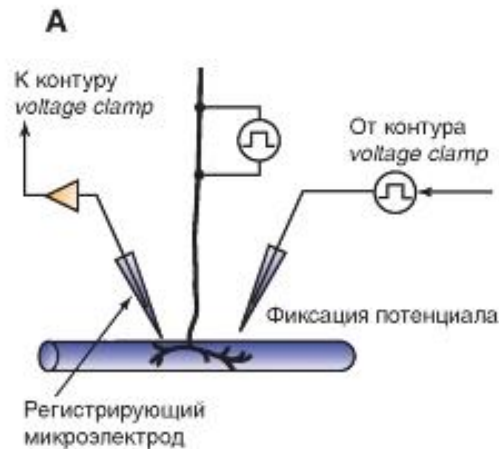
Гиперполяризующий
потенциал
(тормозный)

Шунтирующий ответ
потенциал не возникает,
но проводимость
мембраны увеличивается
(тормозный)

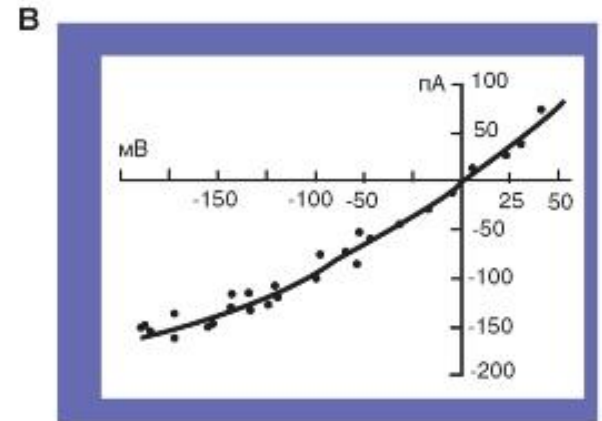
Потенциал реверсии: вольтамперная характеристика

Метод:

Потенциал на клеточной мембране фиксируется на разных уровнях. Синаптический ток измеряется в ответ на пресинаптическую стимуляцию



Потенциал реверсии – потенциал фиксации на котором синаптический ток меняет направление.



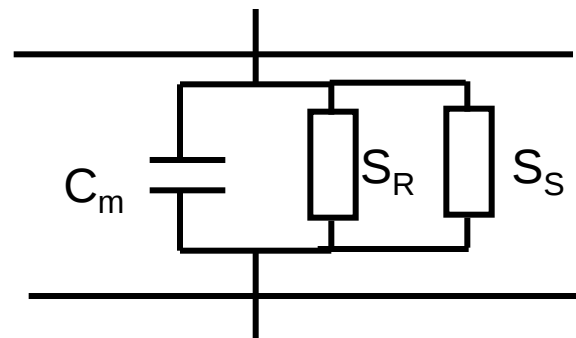
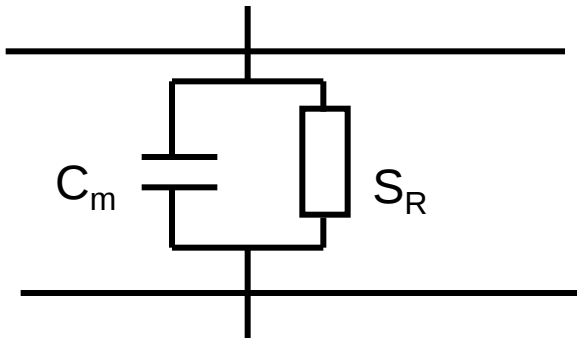
Шунтирование

$S_R = 1/R_R$ – проводимость мембраны в покое $S_m = S_R$

Шунтирующий ответ S_S увеличивает проводимость мембраны

Если добавлена шунтирующая проводимость, по закону Ома деполяризация мембраны будет меньше в ответ на возбуждающий синаптический ток $V_{syn} = I_{syn}/S_m$

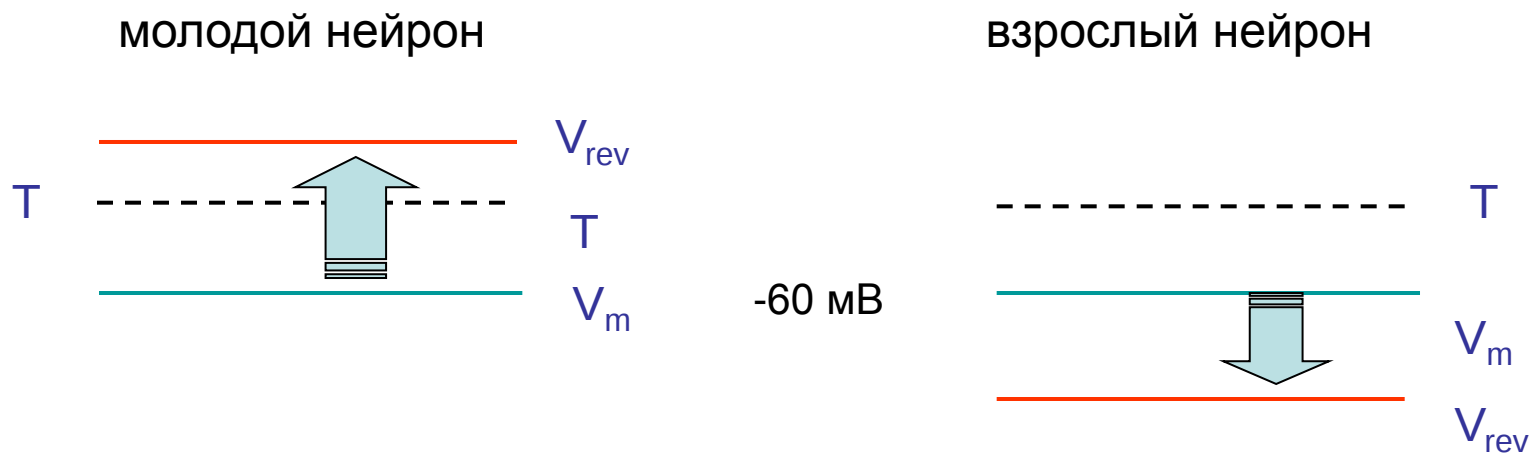
Таким образом, шунтирующий ответ тормозной



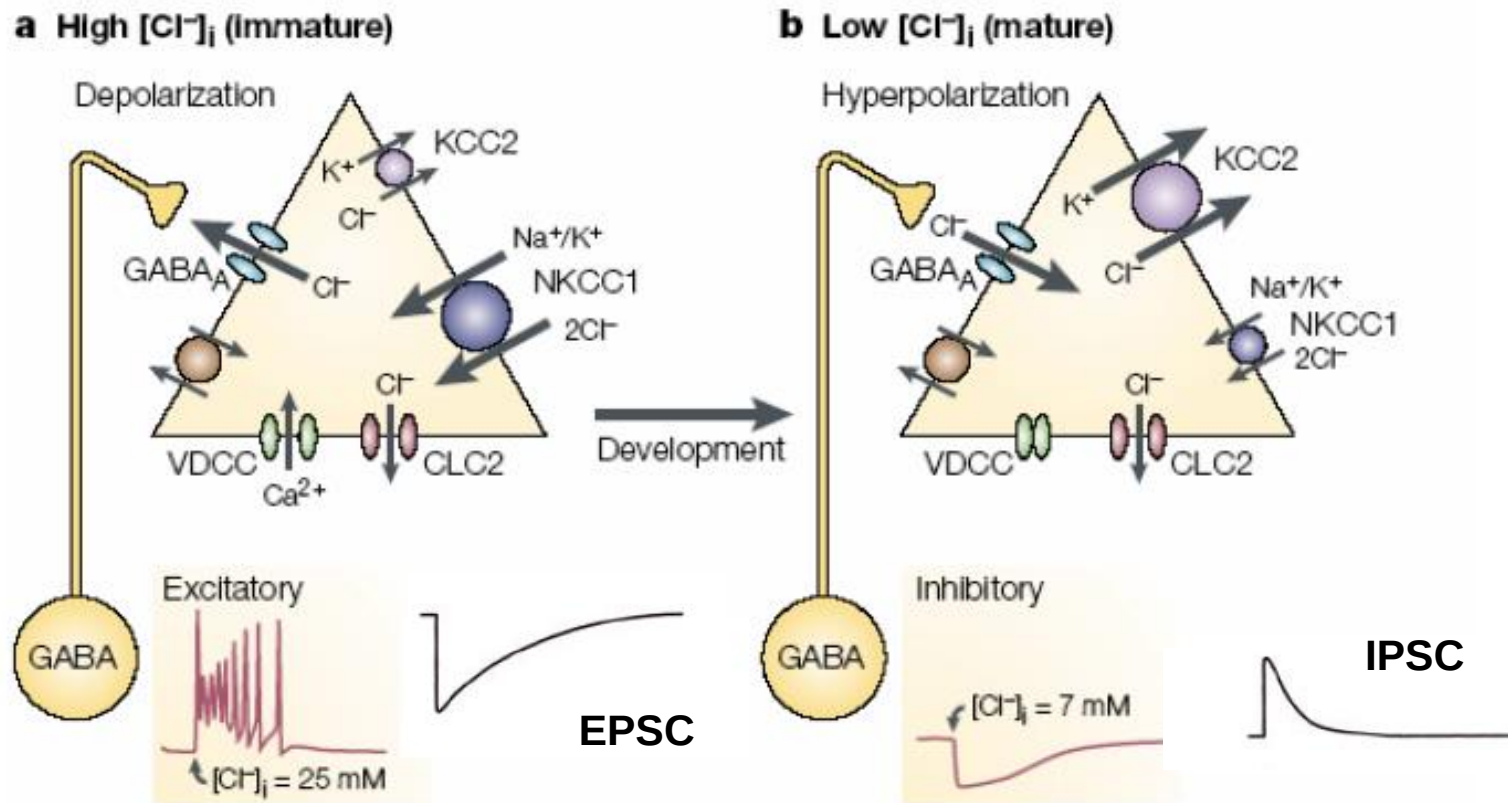
Изменится так же константа затухания синаптических токов

Возбуждающий и тормозный эффекты ГАМК_A

Глутаматные синапсы (основные возбуждающие синапсы мозга) возникают после ГАМКергических. В этот период ГАМК опосредует передачу возбуждения, тогда как торможение осуществляется за счет шунтирующего эффекта внесинаптических ГАМК рецепторов.



Изменение градиентов для Cl^- в процессе развития



Сдвиг в относительной экспрессии Cl^- транспортеров

Сначала экспрессируется Na^+ - K^+ - 2Cl^- котранспортер (NKCC 1), он увеличивает $[\text{Cl}^-]_i$ - ГАМК эффекты деполяризующие

Потом экспрессируется K^+ - Cl^- котранспортер (KCC2) снижающий $[\text{Cl}^-]_i$ – ГАМК эффекты гиперполяризующие

Синаптическая пластичность

Типы синаптической пластичности

Кратковременная пластичность (секунды - минуты)

- посттетаническая потенция
- парная фасилитация
- парная депрессия

Долговременная пластичность (часы и дни)

- NMDA рецептор зависимая долговременная потенция (LTP)
- NMDA рецептор независимая LTP
- Ca^{2+} чувствительная аденилатциклаза зависимая LTP
- NMDA рецептор зависимая долговременная депрессия (LTD)

Гомосинаптическая пластичность

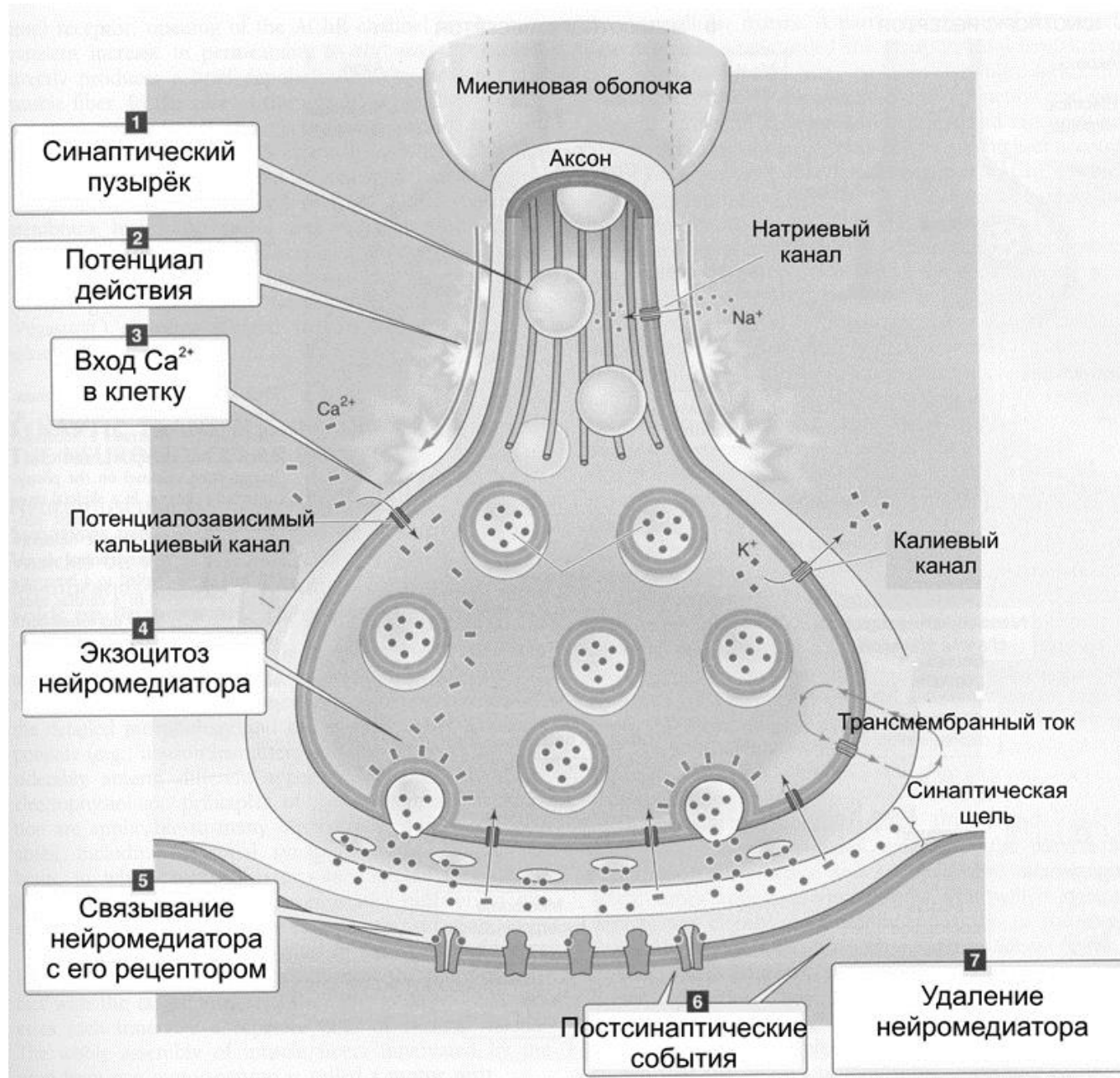
Возникает в активированных синапсах как результат их собственной активации

Гетеросинаптическая пластичность

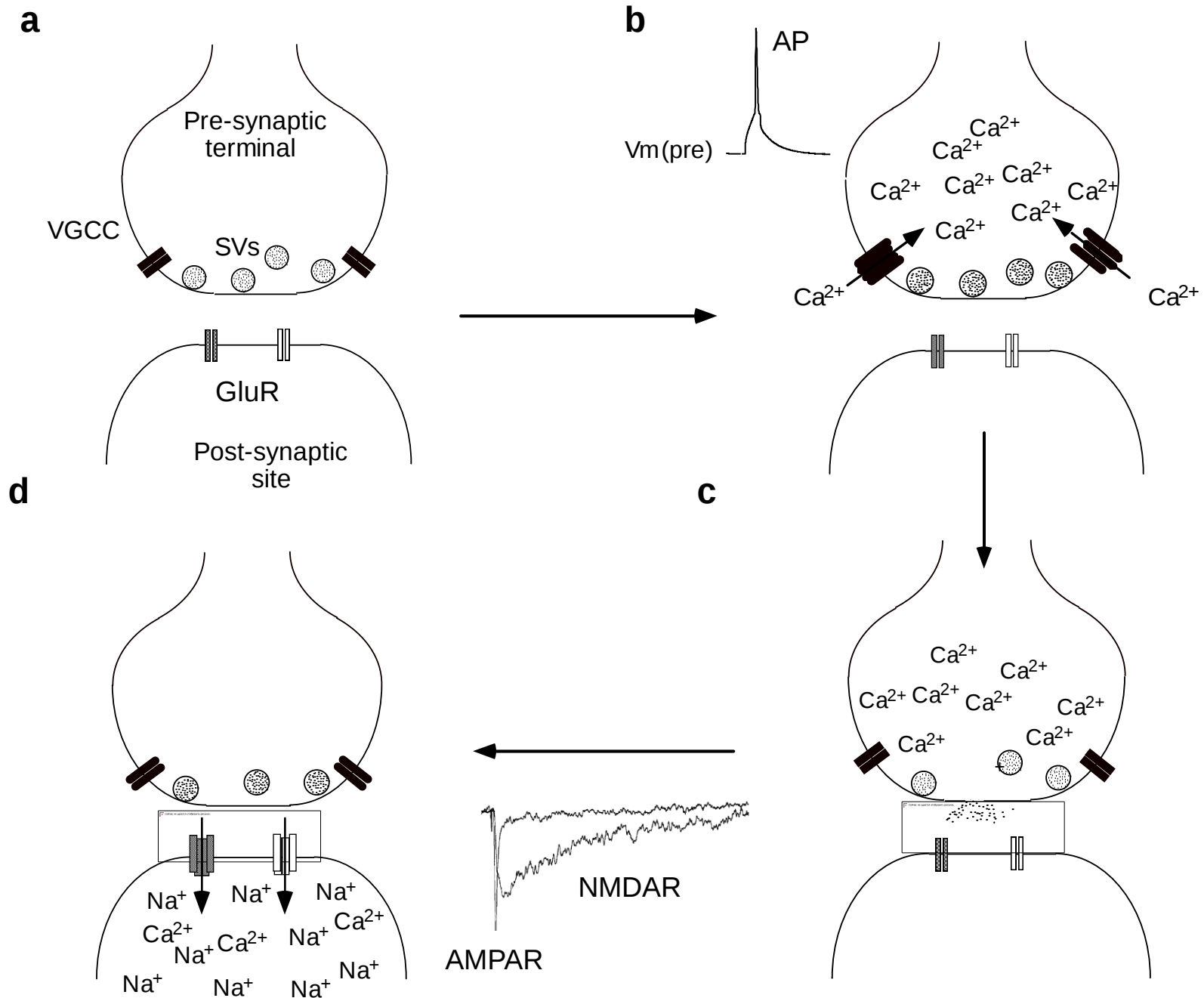
Пластичность возникает в других синапсах того же синаптического пути

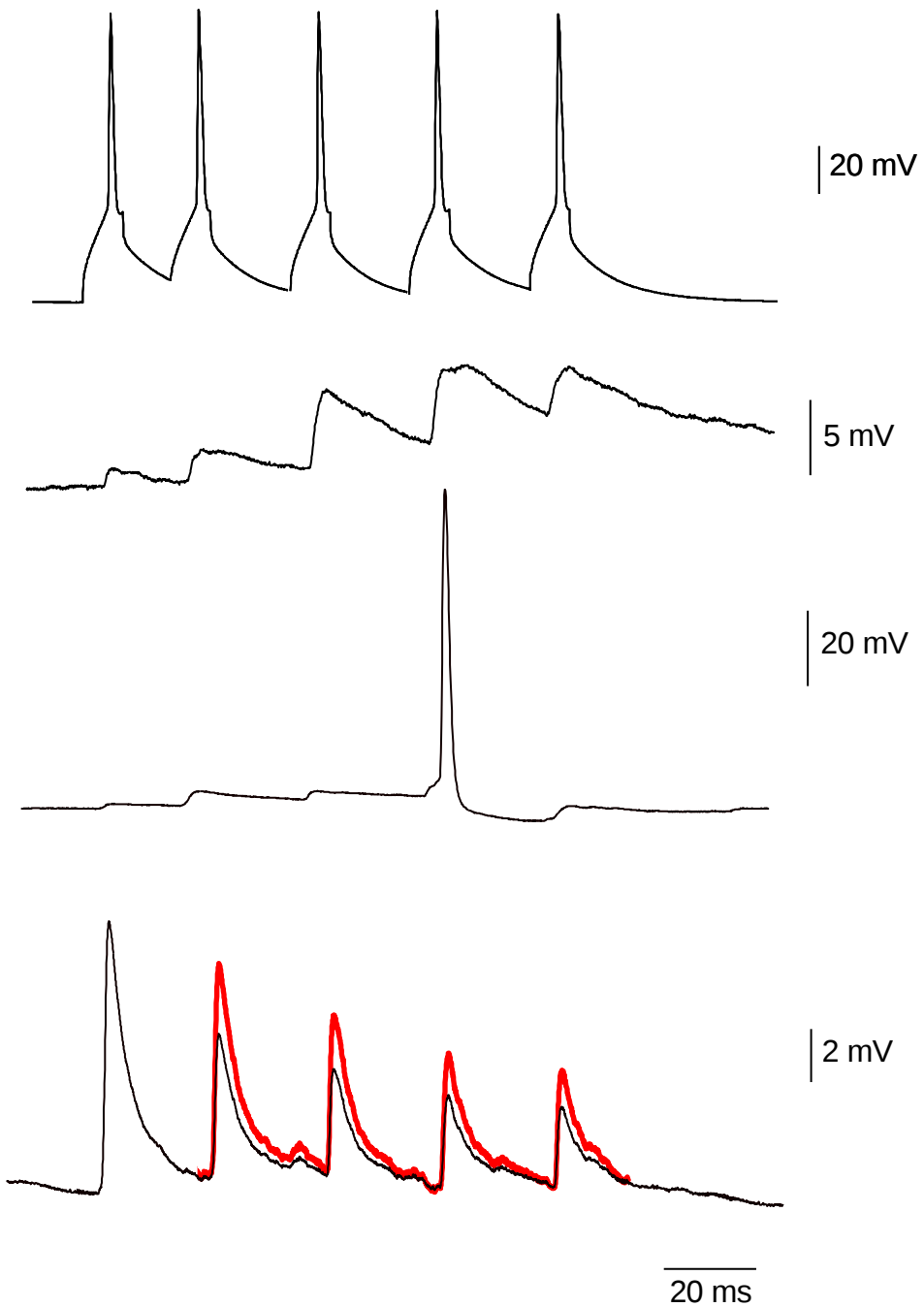
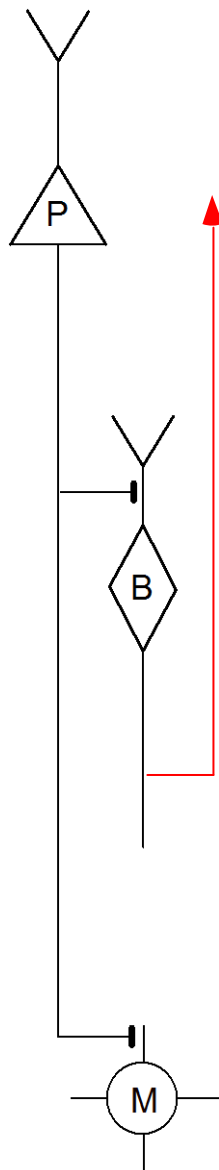
Кратковременная пластичность

Этапы химической синаптической передачи

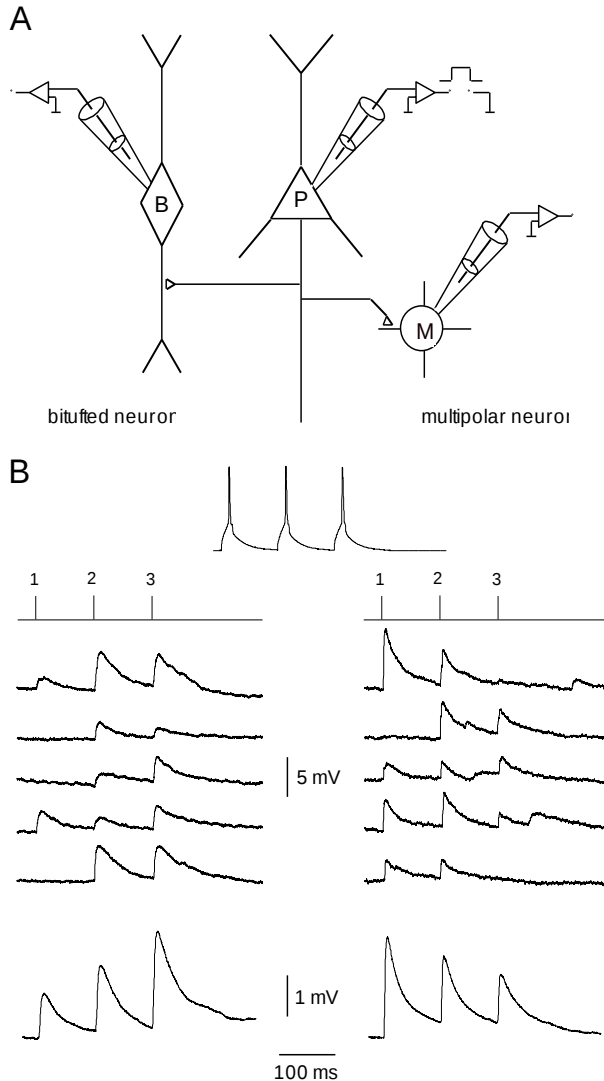


Глутаматные синапсы (основные возбуждающие синапсы мозга)





Возможные механизмы STP/STD



- **Пресинаптический:** увеличение/снижение вероятности высвобождения нейротрансмиттера

Депрессия

-Истощение синаптических пузырьков

Фасилитация

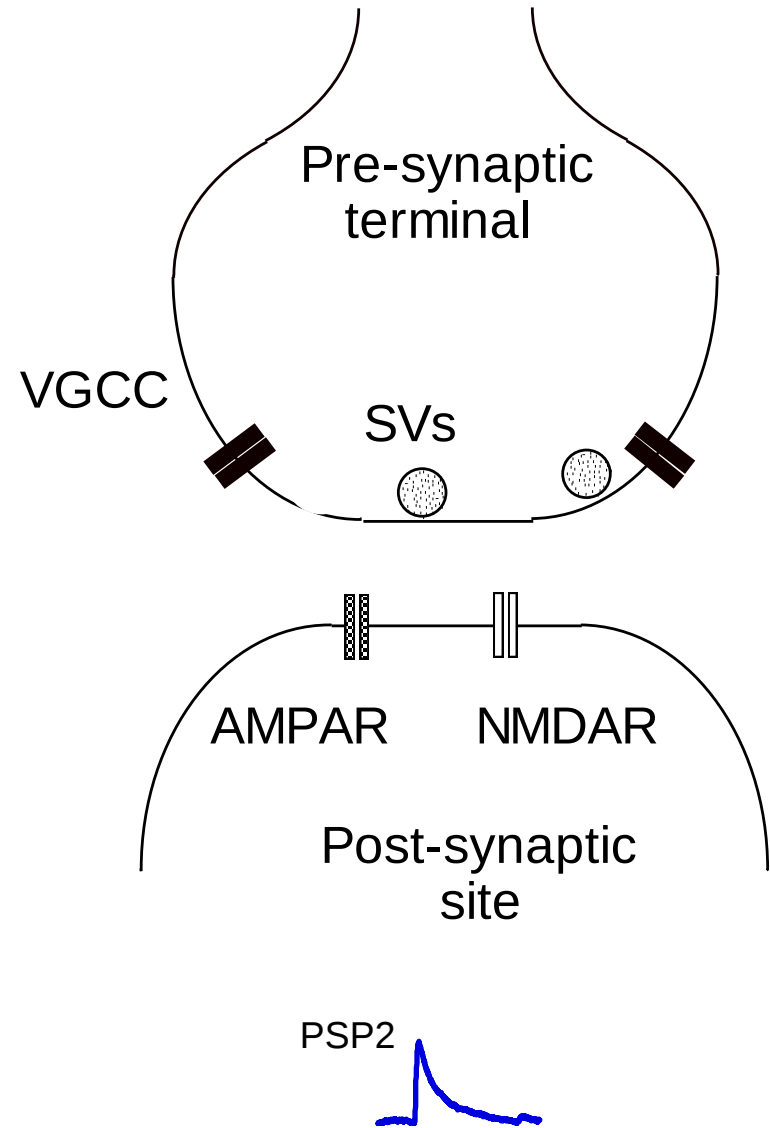
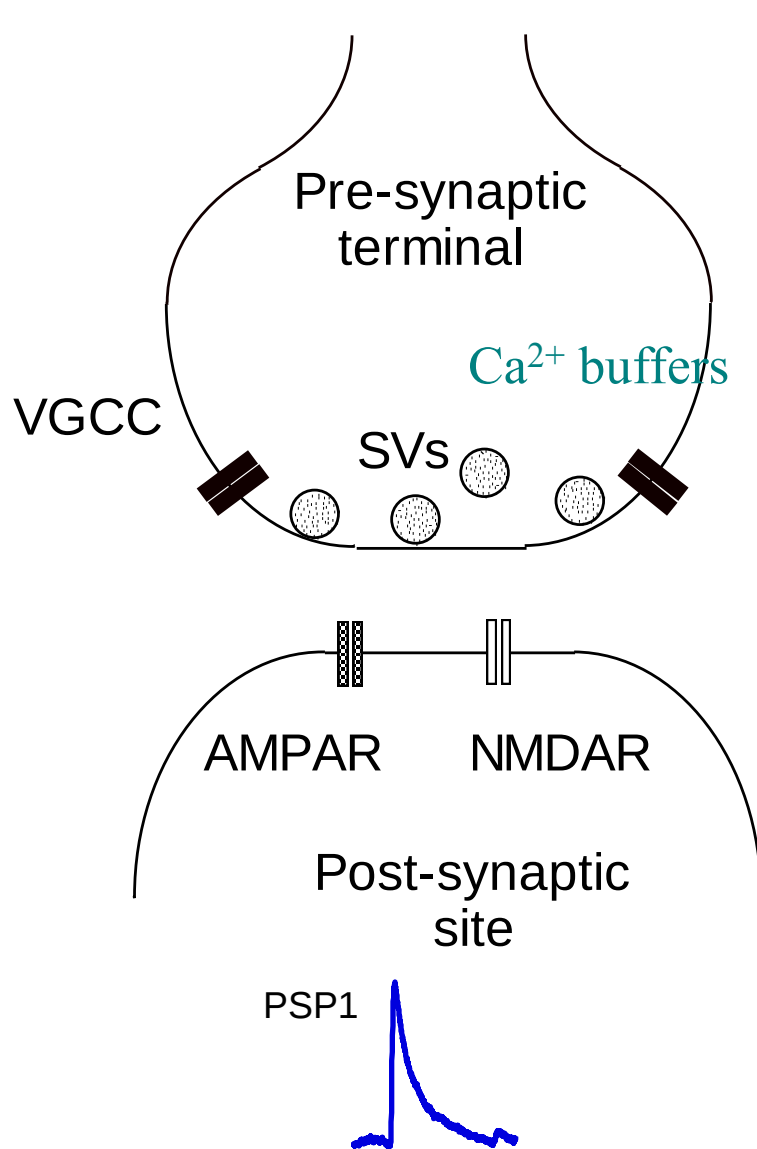
-Накопление Ca^{2+}

-Насыщение Ca^{2+} буфера

- **Постсинаптический:**
Увеличение/снижение ответа на ту же концентрацию нейротрансмиттера
 - Десенситизация рецепторов
 - Полиамин-зависимая фасилитация

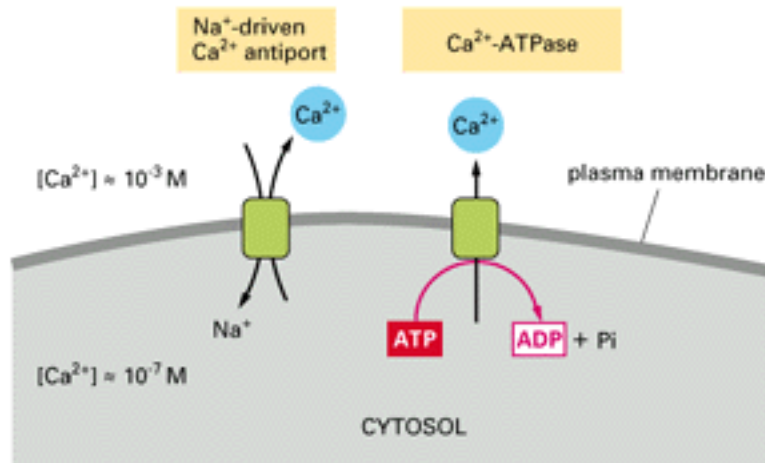
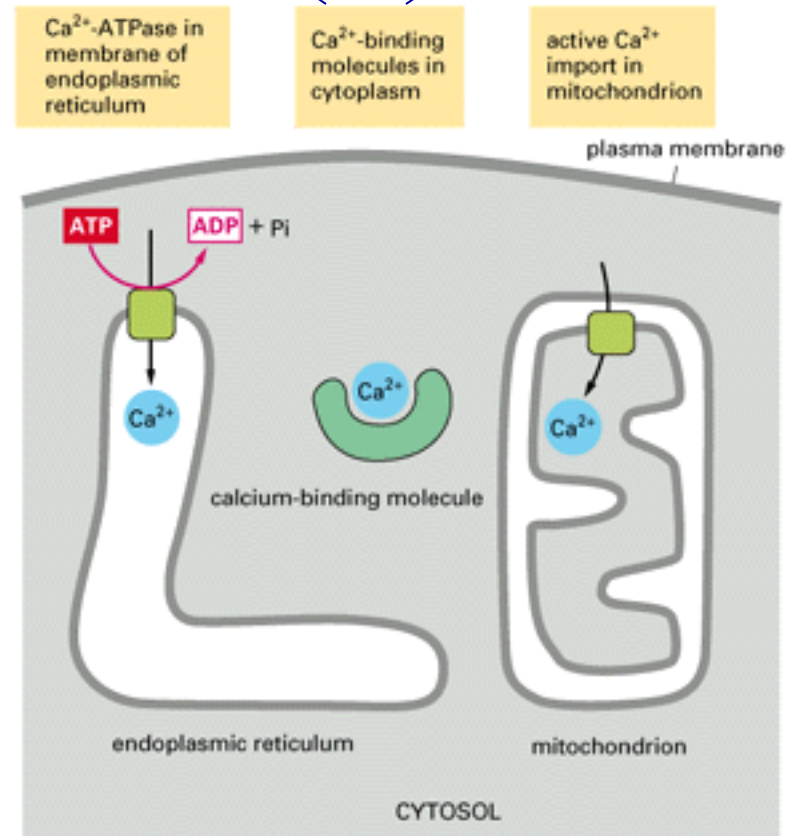
Пресинаптические механизмы STP/STD

Депрессия - Истощение синаптических пузырьков



Фасилитация, вызванная насыщением Ca^{2+} буфера

Ca^{2+} sensors Ca^{2+} buffers



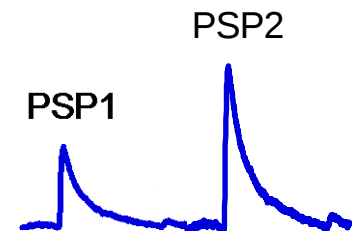
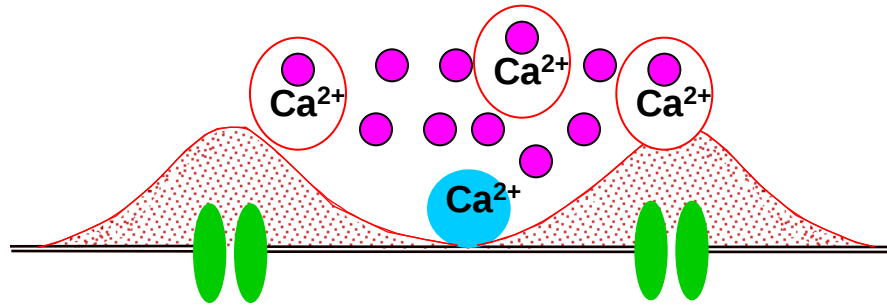
(A)

(B)

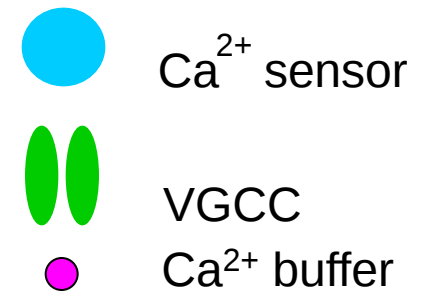
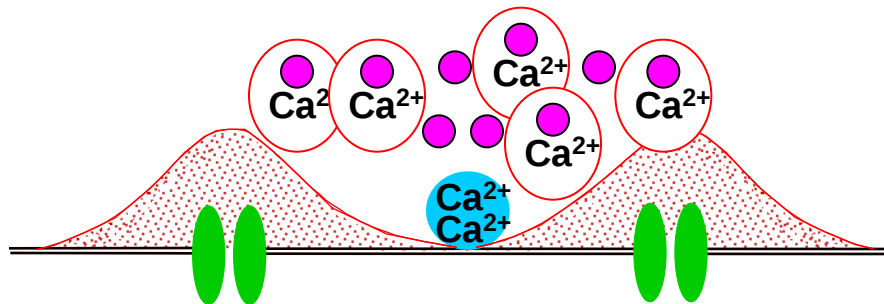
Пресинаптические механизмы STP/STD

Фасилитация, вызванная насыщением Ca^{2+} буфера

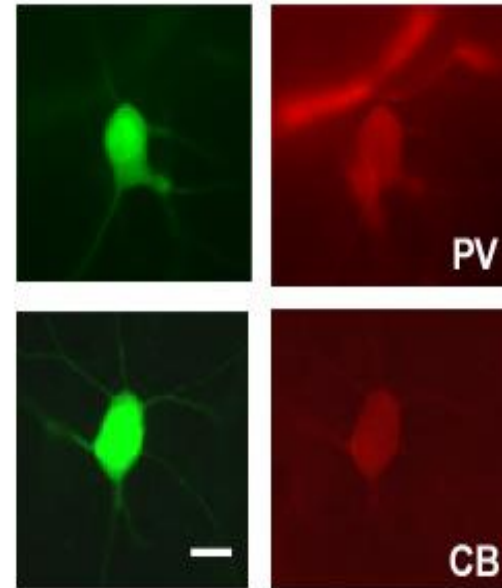
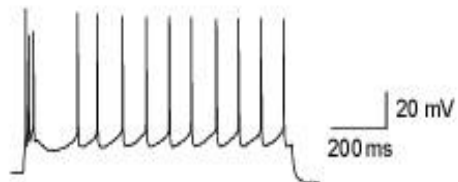
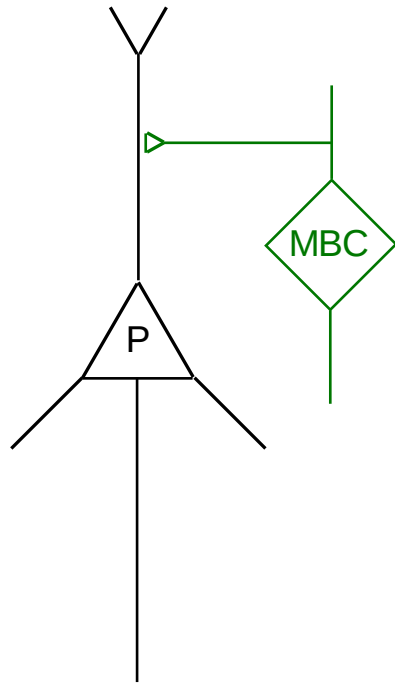
1 Stimulus



2 Stimulus

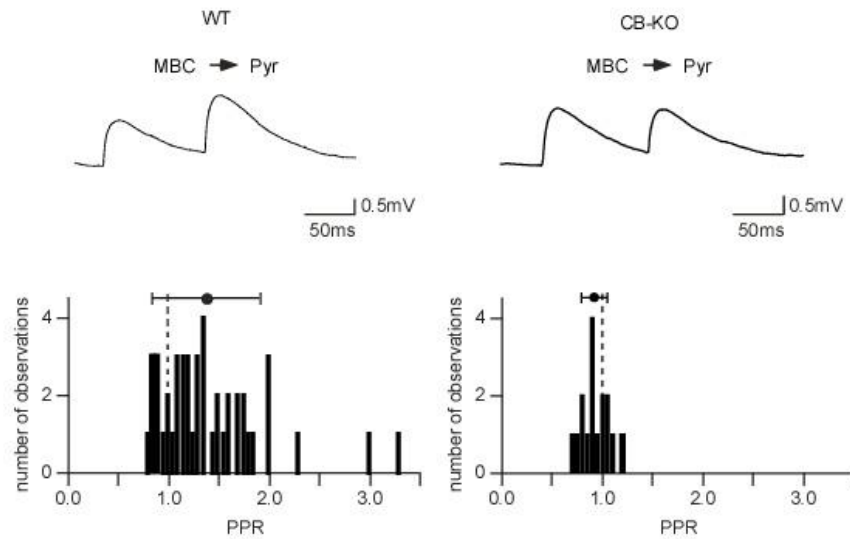


Фасилитация, вызванная насыщением Ca^{2+} буфера

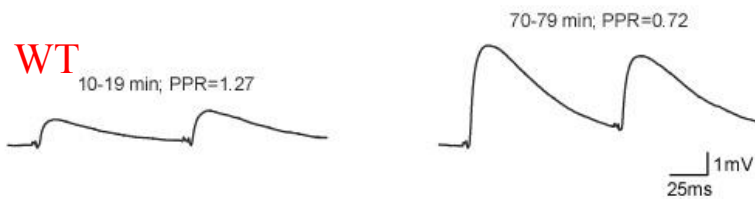


Фасилитация, вызванная насыщением Ca^{2+} буфера

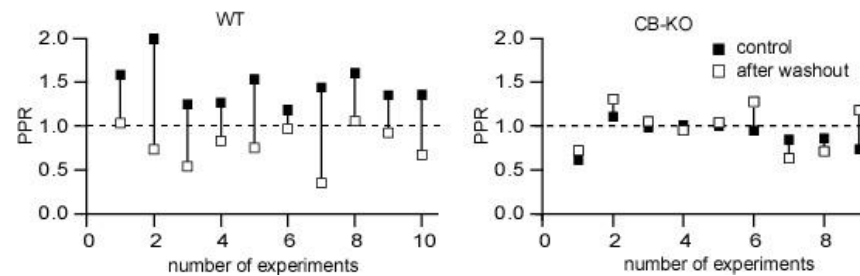
A



B

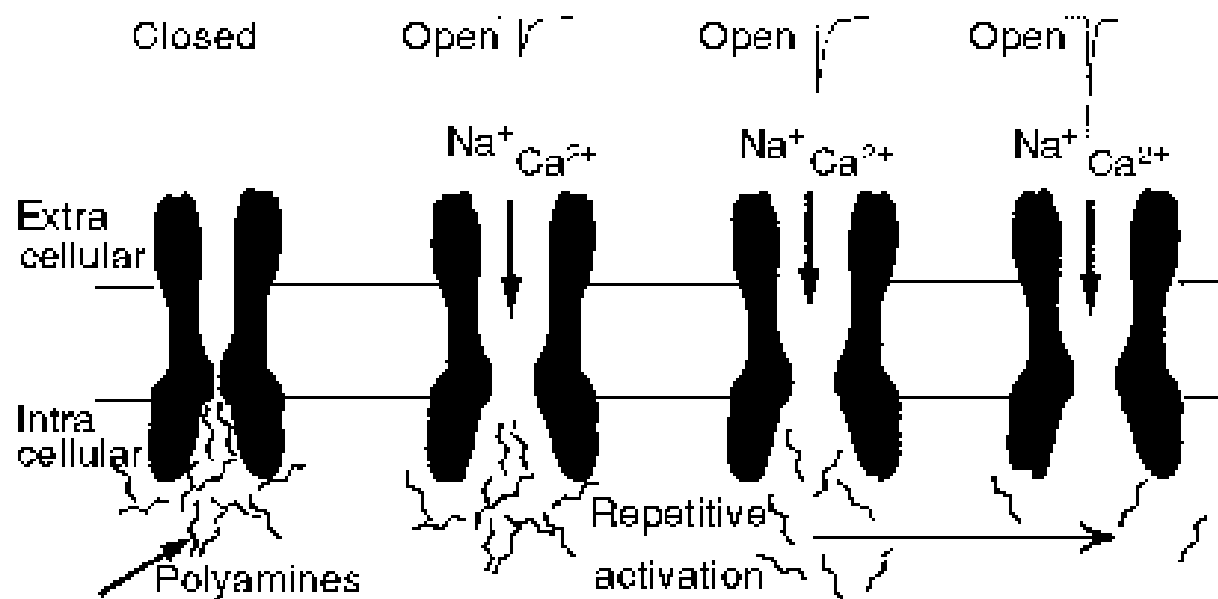


C

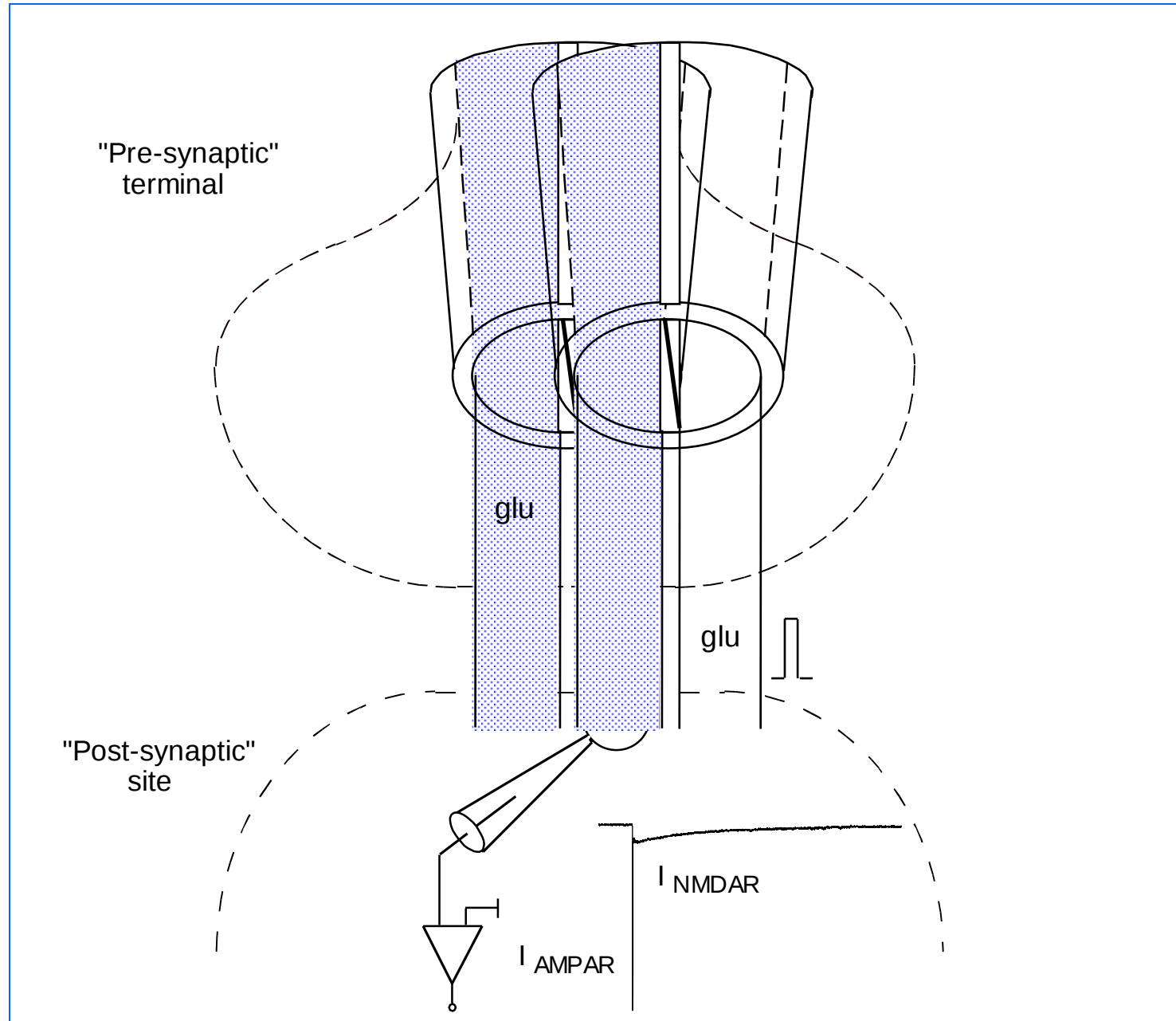


Постсинаптические механизмы STP/STD

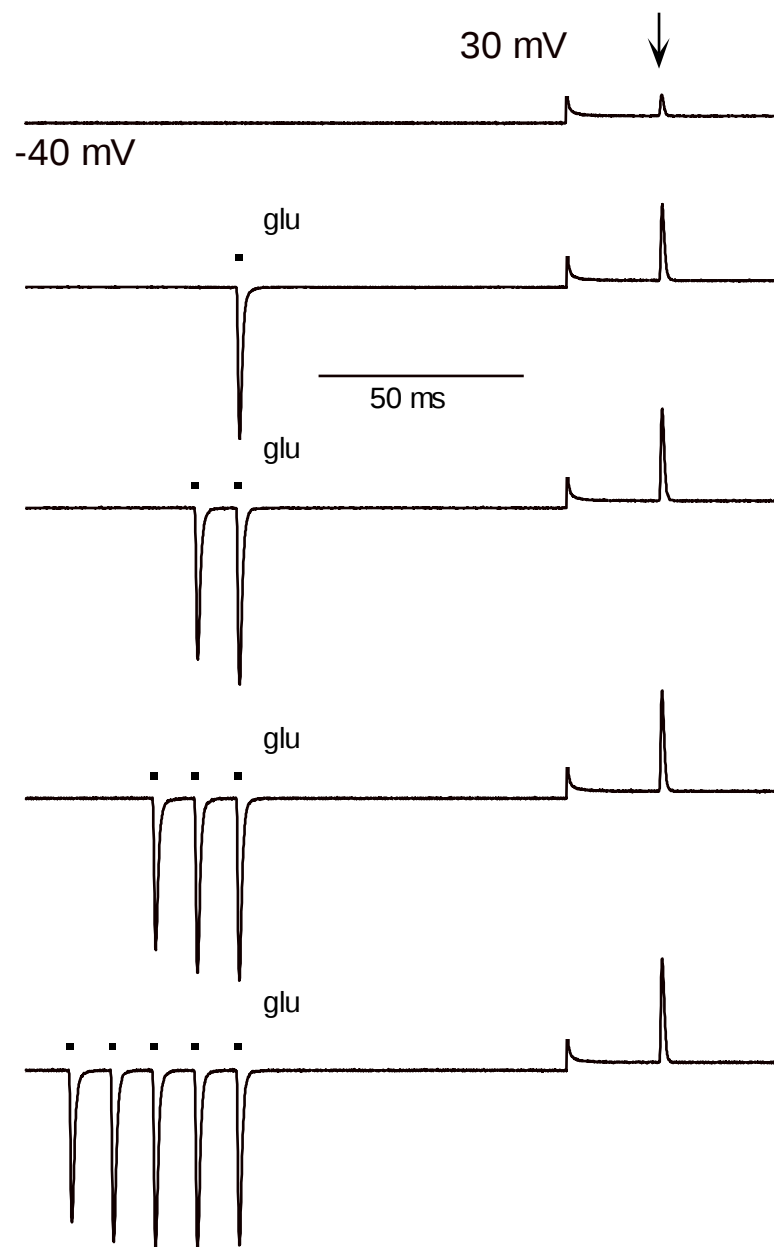
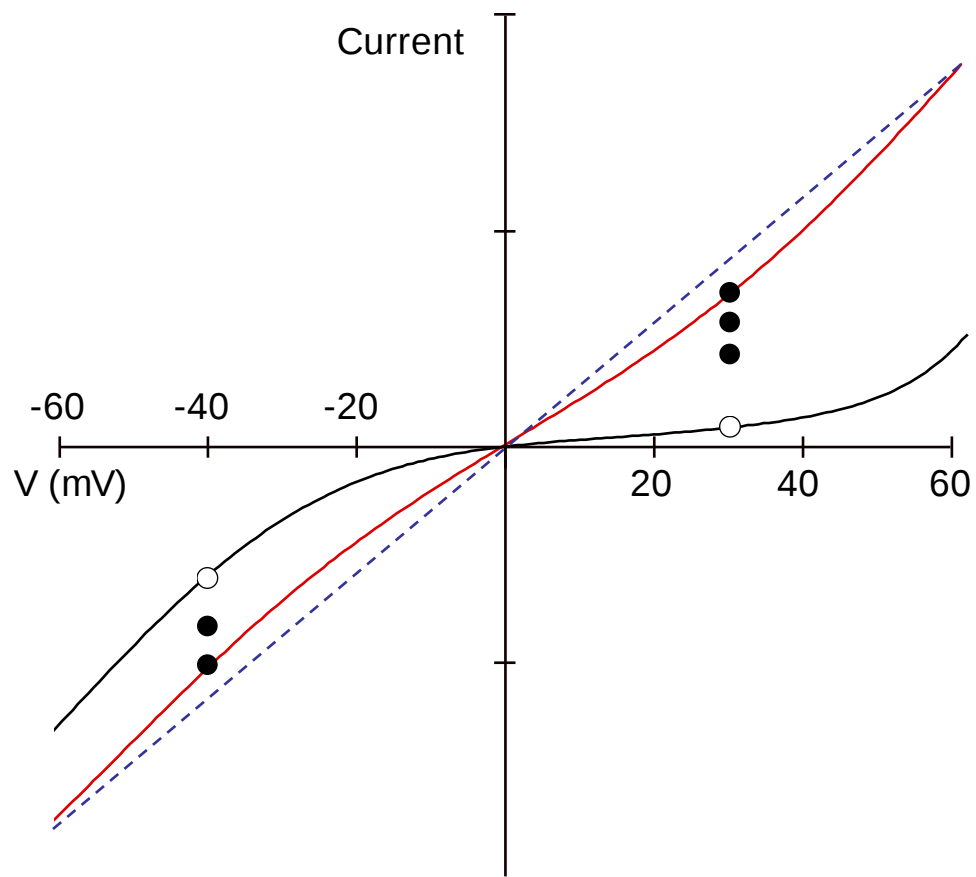
Полиамин-зависимая фасилитация



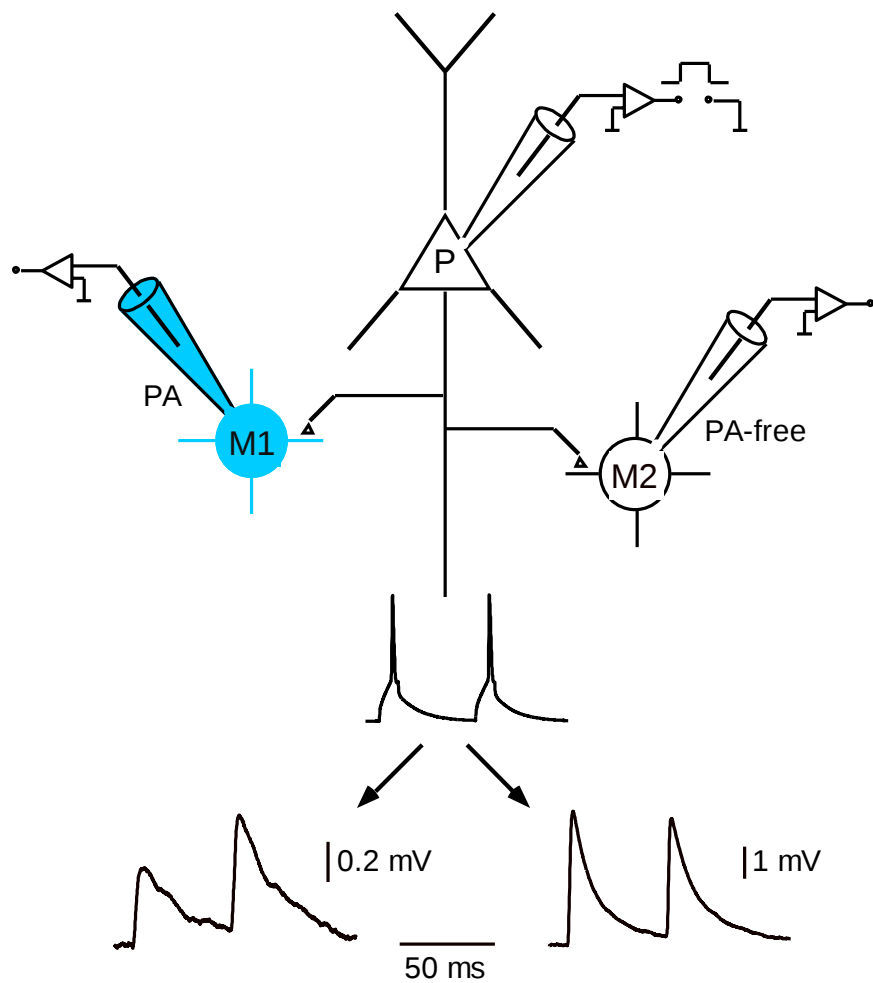
Искусственный синапс



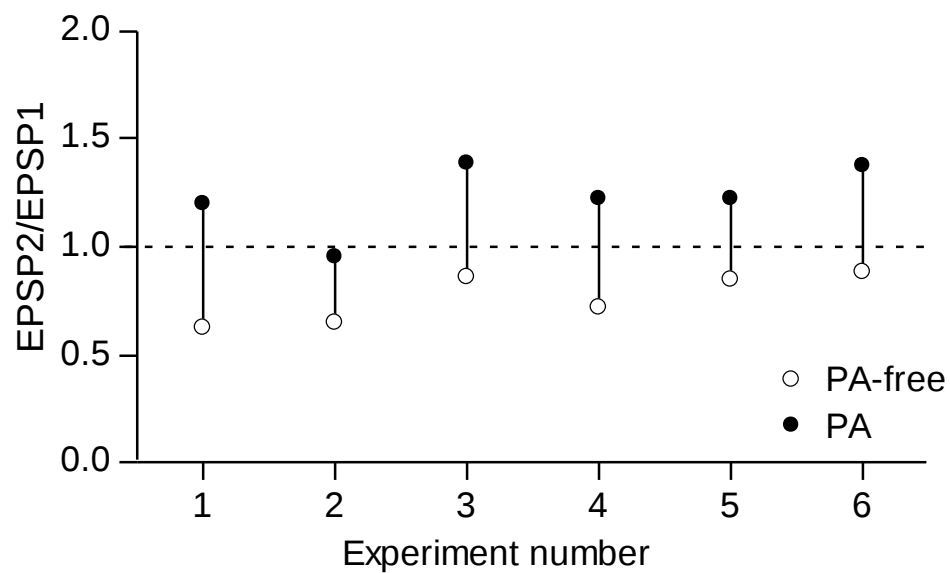
Полиамин-зависимая фасилитация



Полиамин-зависимая фасилитация



1.6 mM Ca^{2+} , 34°C



Возможные механизмы STP/STD

- **Пресинаптический:** увеличение/снижение вероятности высвобождения нейротрансмиттера

Депрессия

-Истощение синаптических пузырьков

Фасилитация

-Накопление Ca^{2+}

-Насыщение Ca^{2+} буфера

- **Постсинаптический:**
Увеличение/снижение ответа на ту же концентрацию нейротрансмиттера
 - Десенситизация рецепторов
 - Полиамин-зависимая фасилитация

Долговременная пластичность

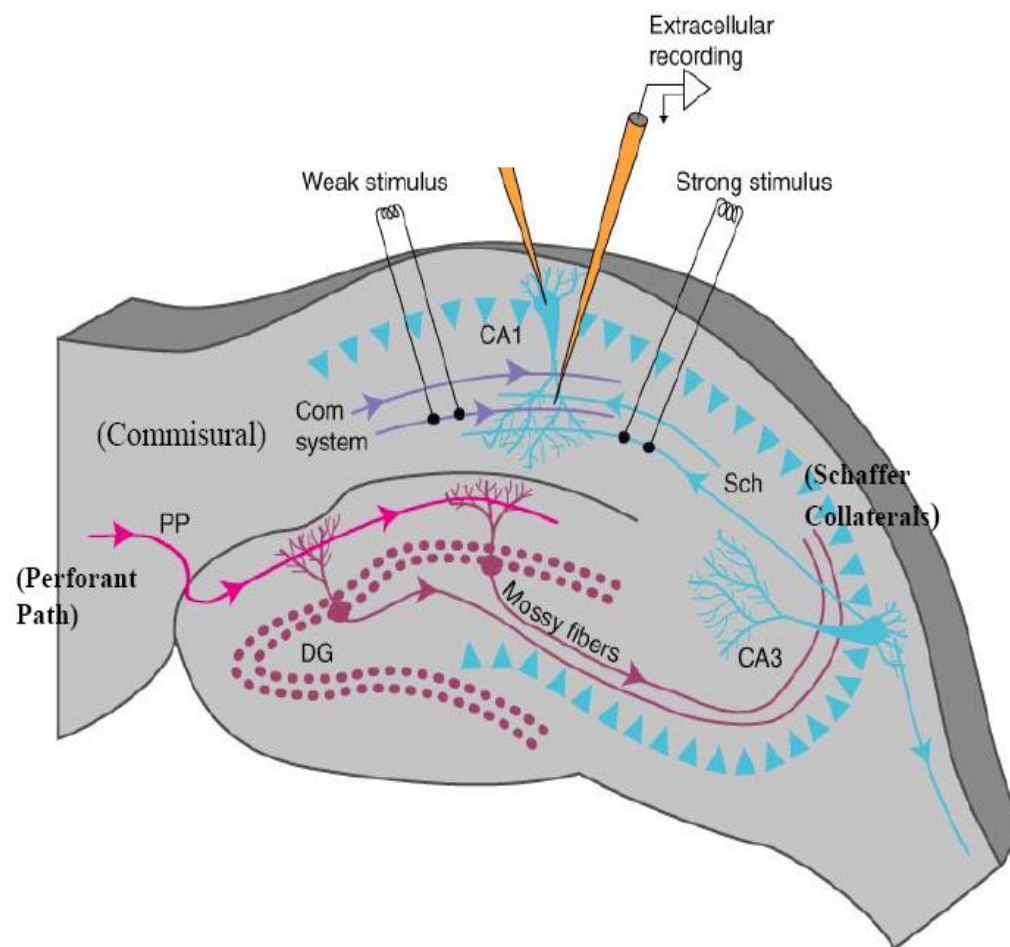
Правило Хебба (1948)

When an axon of cell A is near enough to excite cell B or repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased.

“Когда аксон клетки А достаточно близко, чтобы возбудить клетку Б, или постоянно разряжается, происходит процесс роста или метаболические изменения в одной или обеих клетках так, что эффективность клетки А, как клетки возбуждающей В увеличивается”

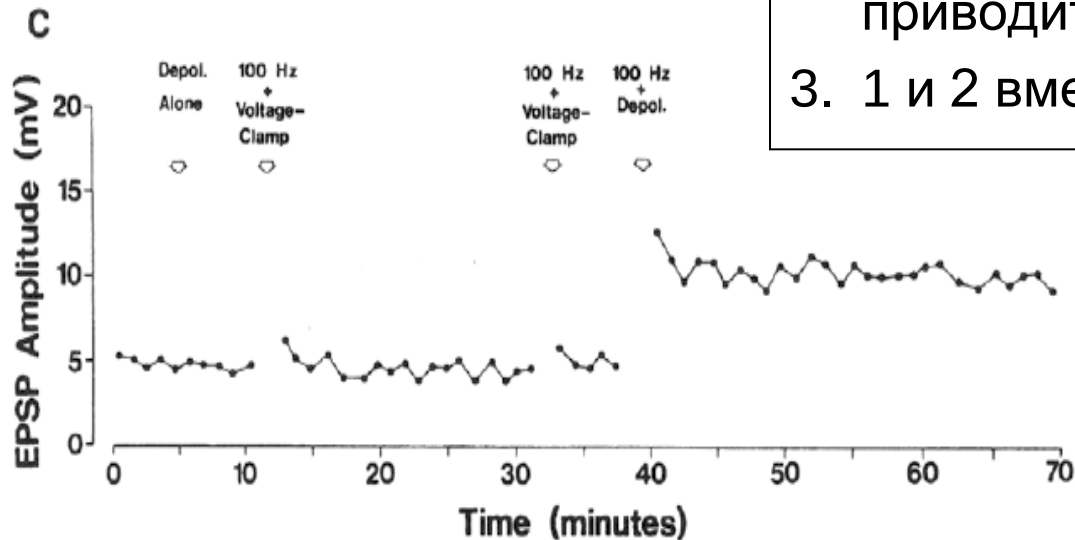
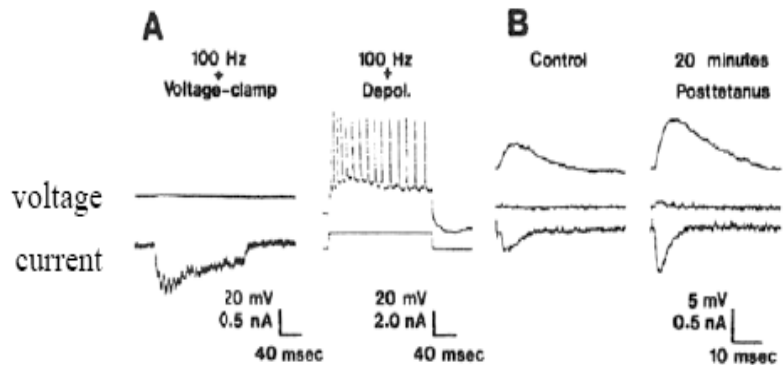
Только в начале 70х Блисс и Ломото привели экспериментальное доказательство этого принципа – долговременная синаптическая потенция

LTP может быть получена в срезе гиппокампа



Метод записи полевых потенциалов и электрическая стимуляция
Клетки гиппокампа образуют слои

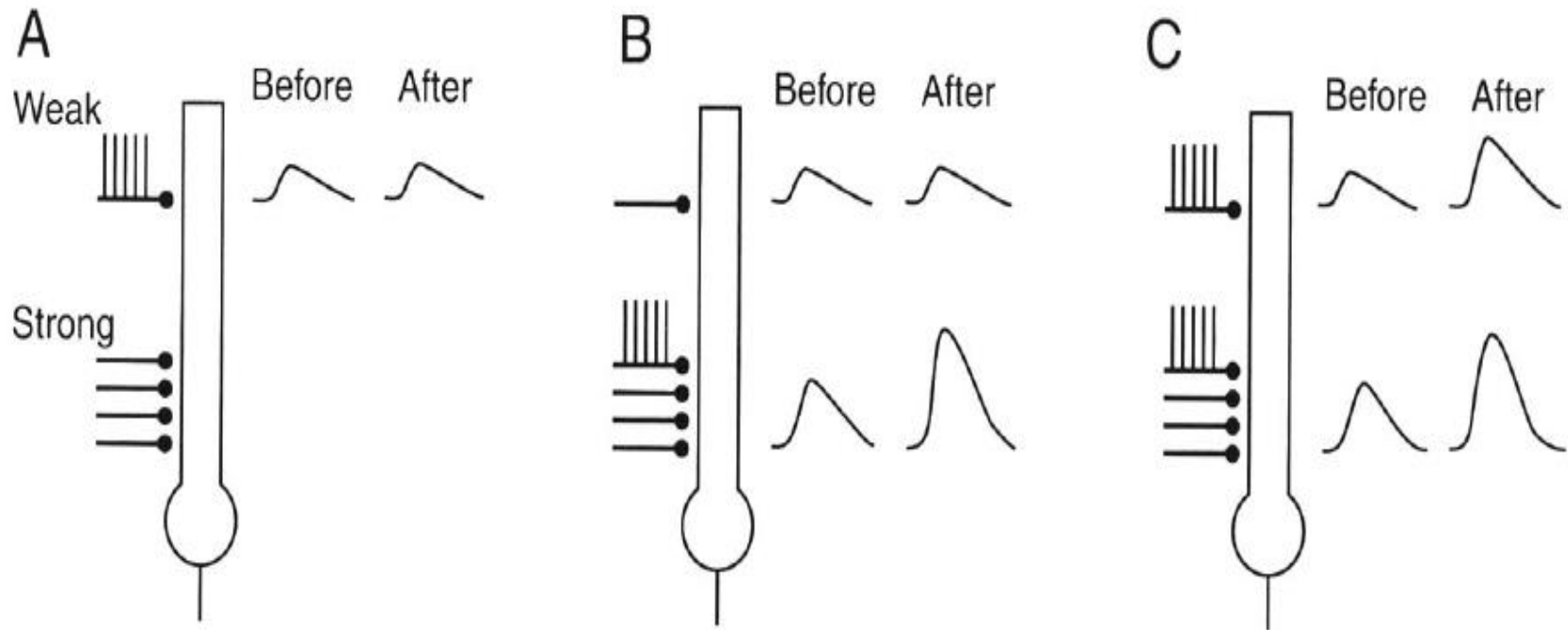
Экспериментальная проверка правила Хебба



1. Деполяризация постсинапса не приводит к LTP
2. Пресинаптическая активность при фиксированном потенциале на постсинапсе не приводит к LTP
3. 1 и 2 вместе ведут к LTP

Гомосинаптическая LTP

Ассоциативная LTP (гетеросинаптическая)



(A) На один вход подать слабую стимуляцию – нет эффекта

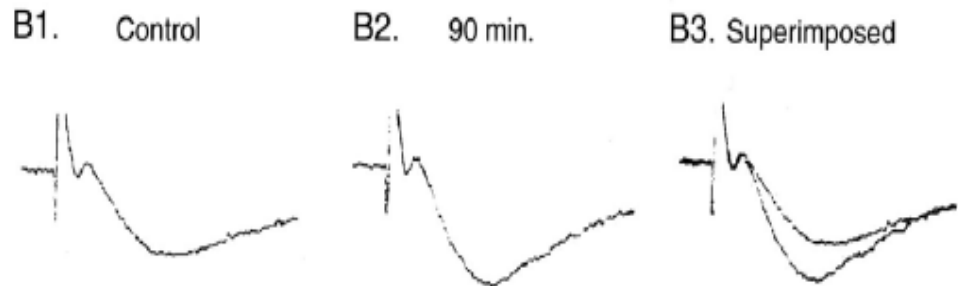
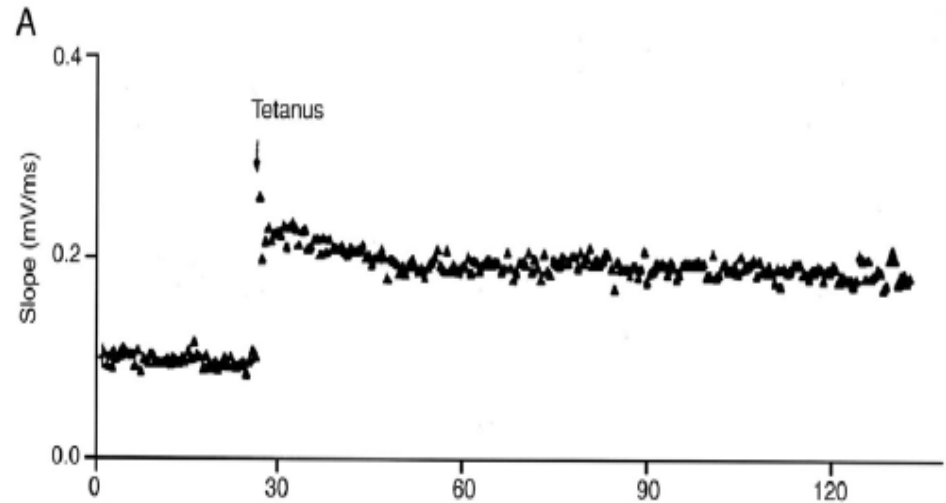
(B) Тетаническая (высокочастотная) стимуляция не приводит к LTP в “слабом” пути, но приводит в “сильном”

(C) Подать тетаническую стимуляцию на оба пути одновременно – в слабом пути возникнет LTP

LTP как изменение внеклеточного полевого потенциала

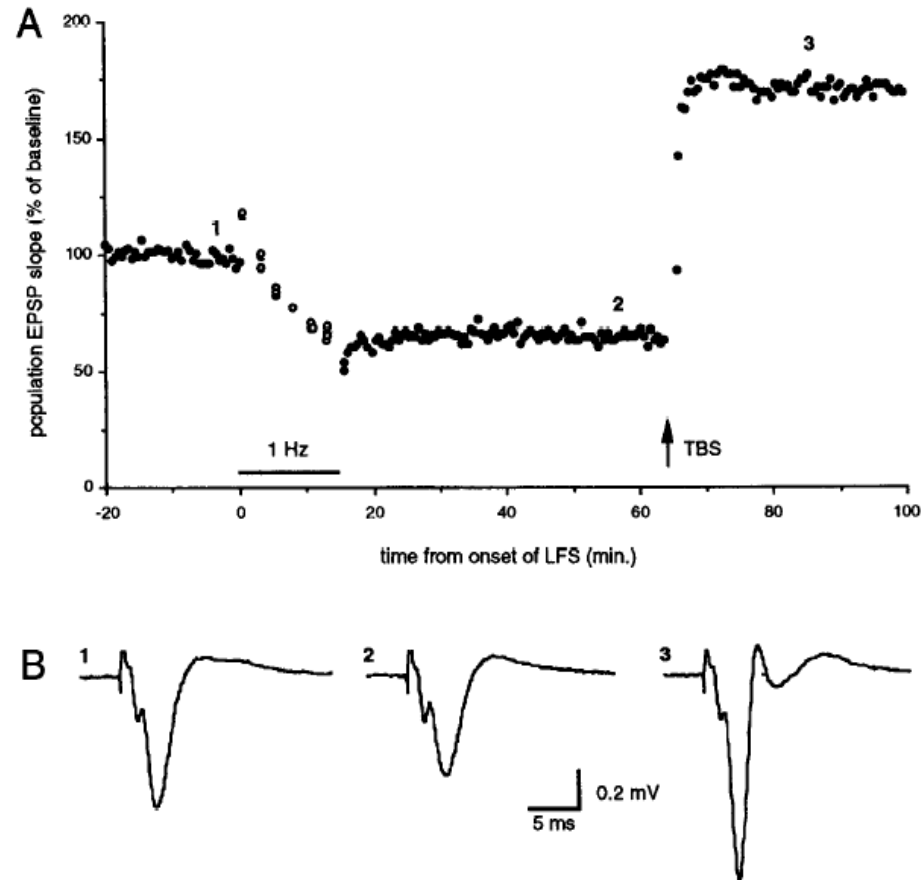
Классический эксперимент

1. Измерять полевой ВПСП в ответ на одиночную электрическую стимуляцию
2. Произвести короткую высокочастотную стимуляцию
3. Произвести измерение LTP как изменение угла наклона полевого ВПСП



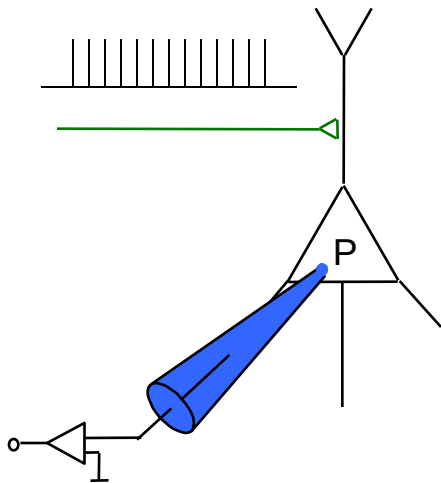
LTD как изменение внеклеточного полевого потенциала

Вызывается низкочастотной (1герц) стимуляцией

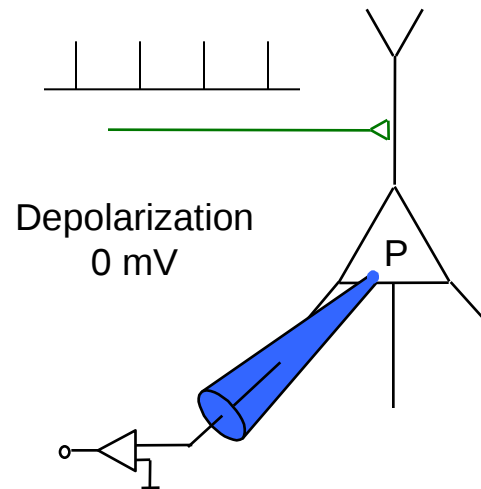


Протоколы индукции LTP/LTD

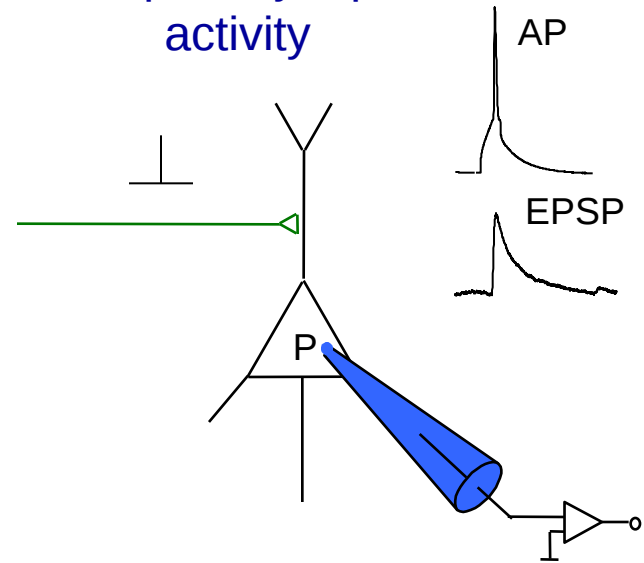
Tetanus
100 Hz, 1 s



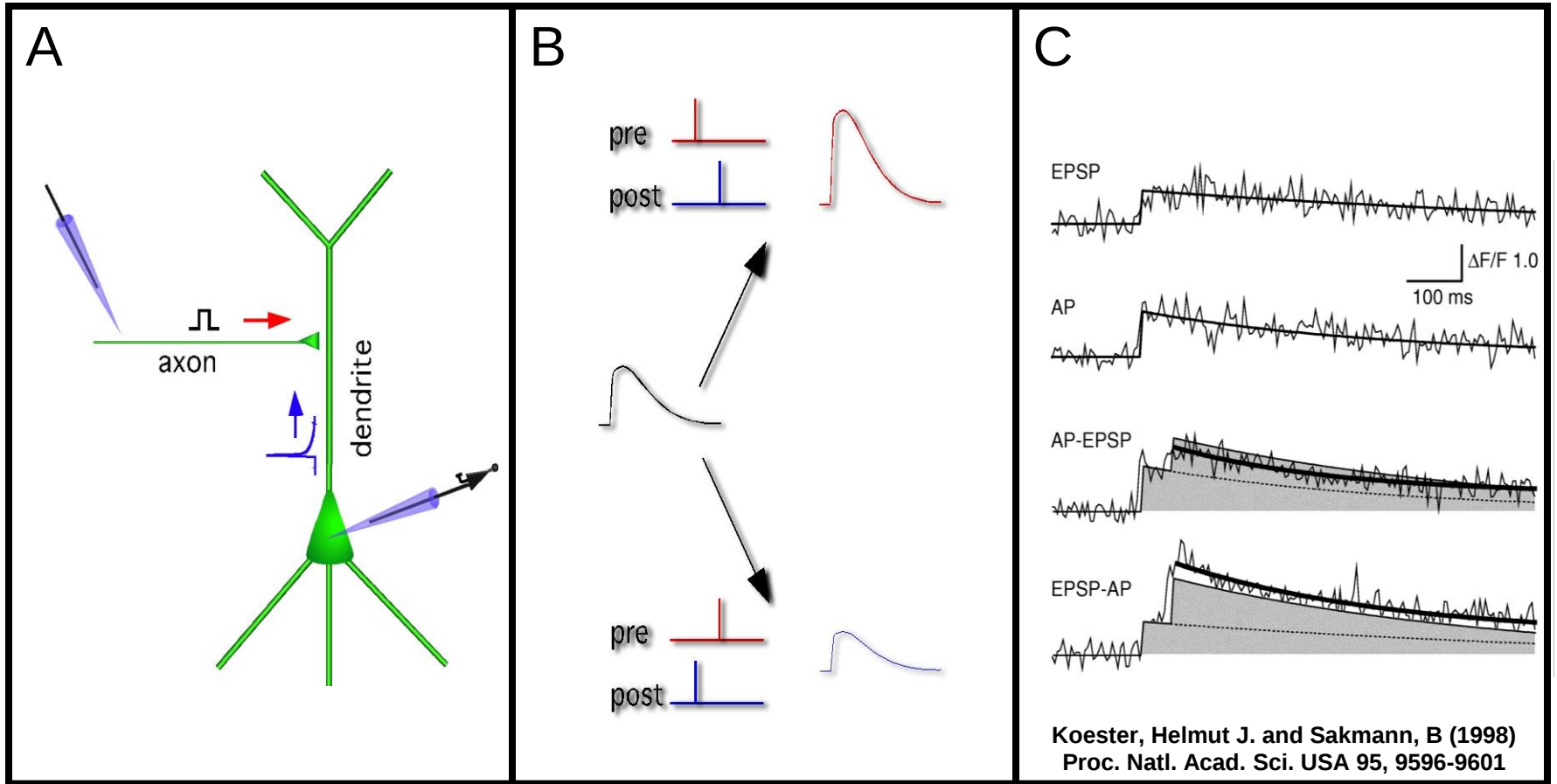
Pairing
0.67 Hz, 3 min



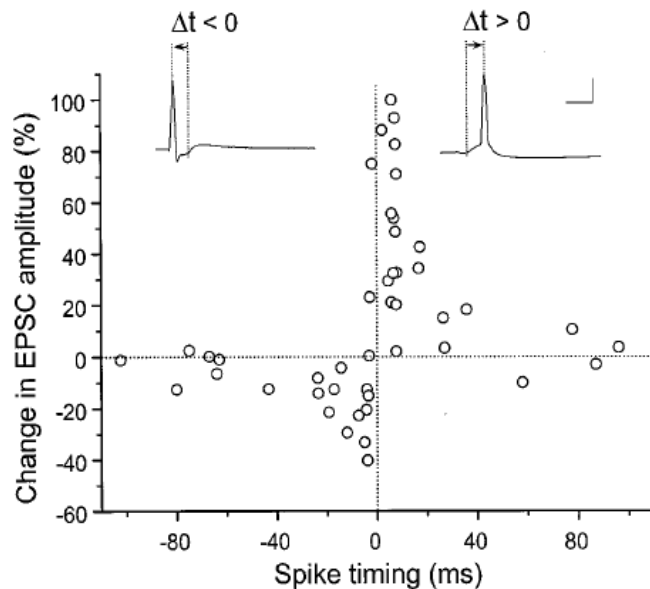
Coincidence of pre-
and post-synaptic
activity



Spike-timing dependent plasticity



Spike-timing dependent plasticity



Bi and Poo, J. Neurosci. 18:10464–10472 (1998.)

High post-synaptic calcium → LTP.

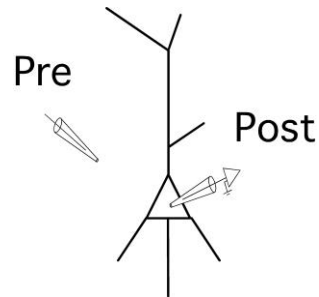
Lower/slower post-synaptic calcium influx → LTD.

Spike-timing dependent plasticity provides a link between the timing of synaptic input and the sign of synaptic gain.

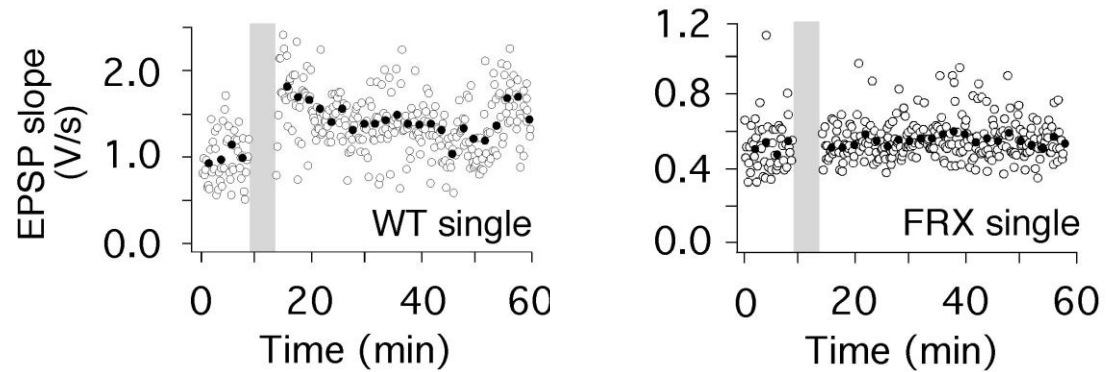
Presynaptic stimulation before post-synaptic AP leads to potentiation of synaptic connection.

STDP in Fragile X syndrom

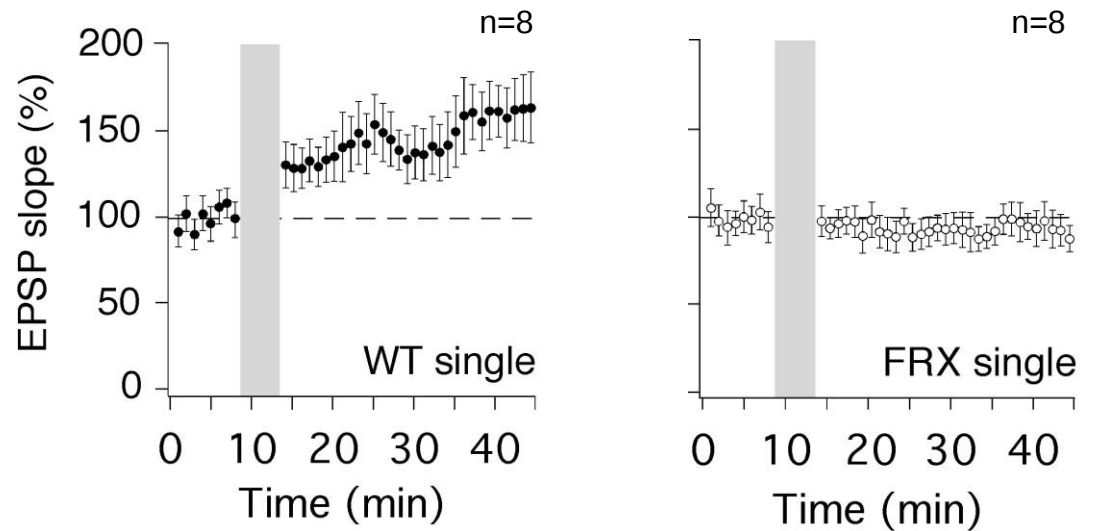
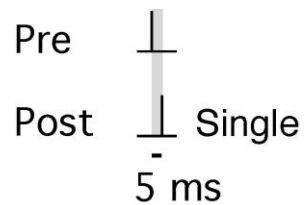
A



C



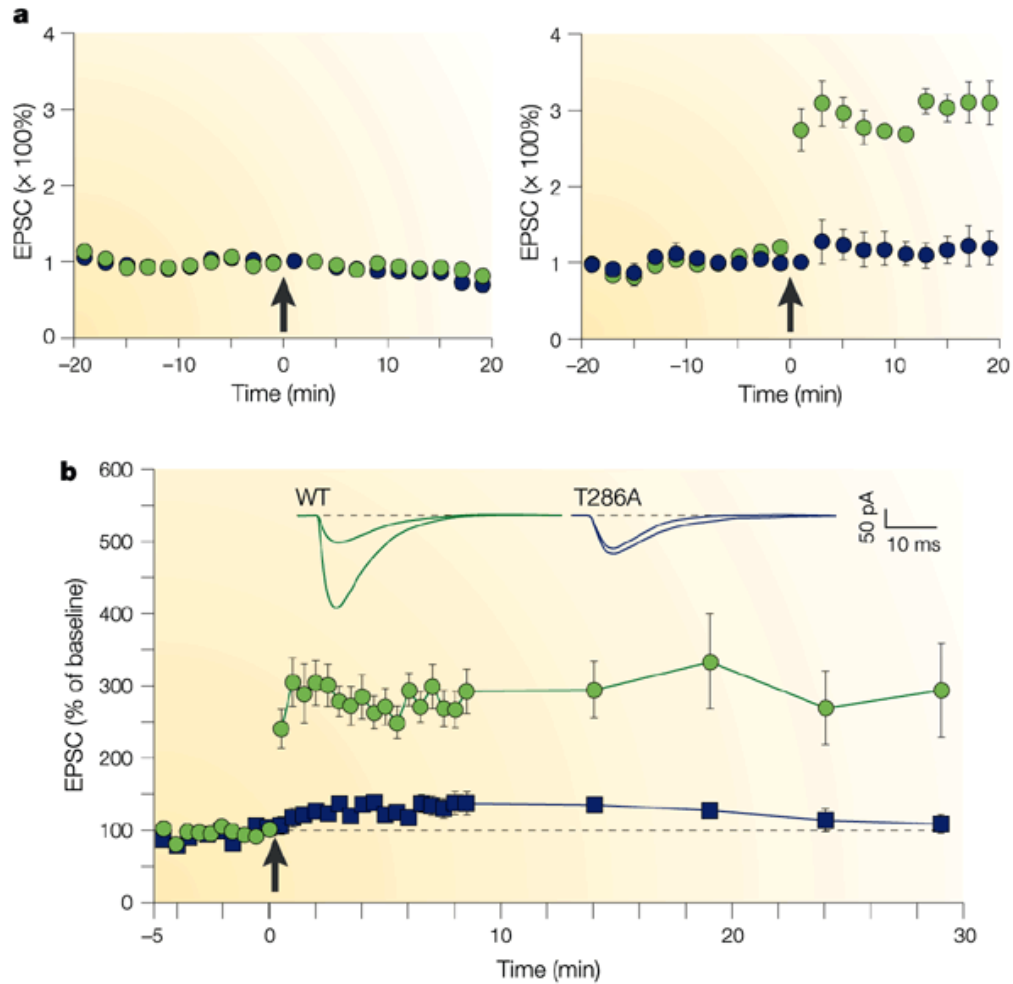
B



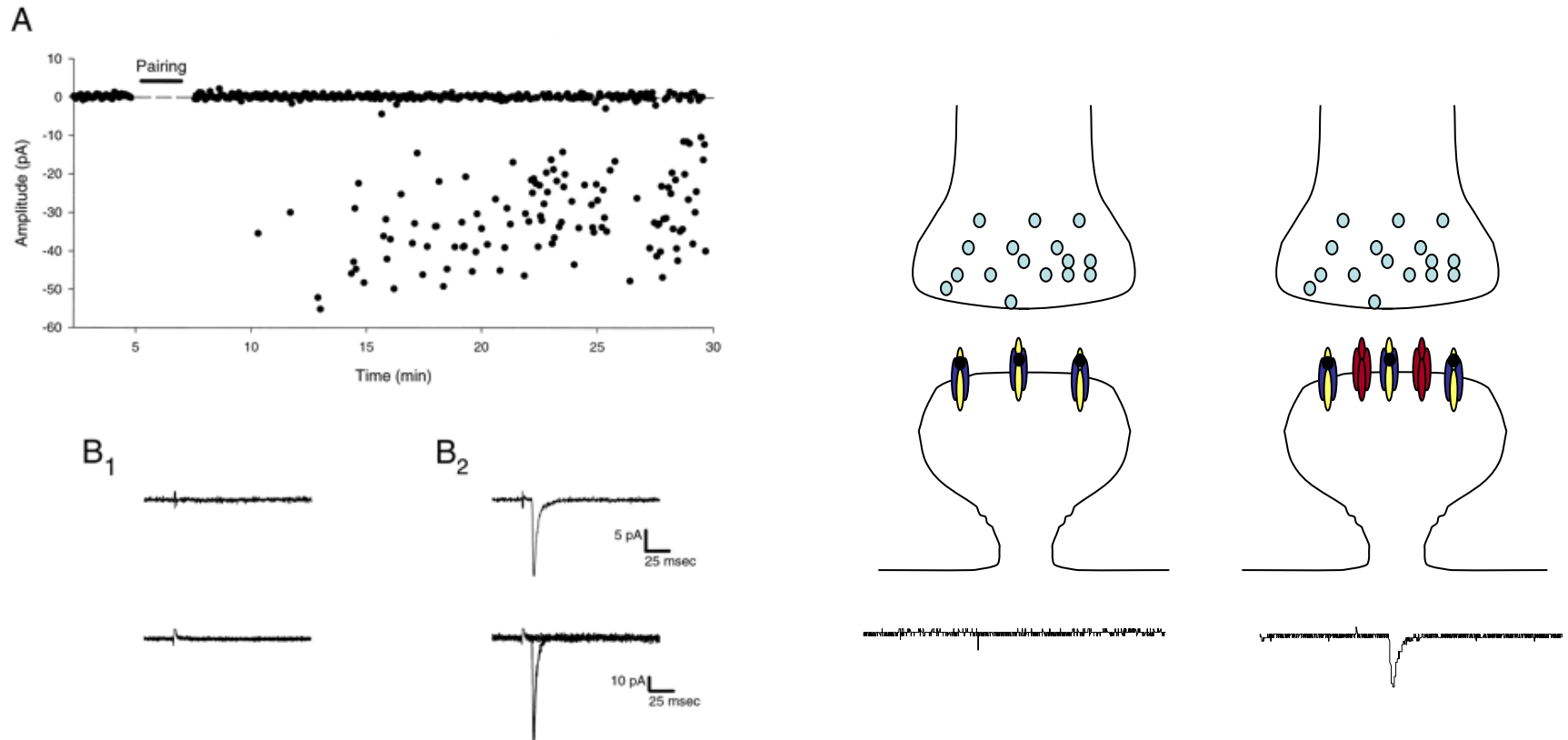
Стадии возникновения LTP в зоне CA1 гиппокампа

- **Активация NMDA рецепторов**
- **Вход ионов Ca через NMDA рецепторы (и некоторые потенциал-зависимые Ca каналы)**
- **Активация CaMKinase II является критическим:**
- **Фосфорелирование AMPA рецепторов (?)**
- **Внедрение новых AMPA рецепторов в синапс**

CaMKinase II является критической для LTP

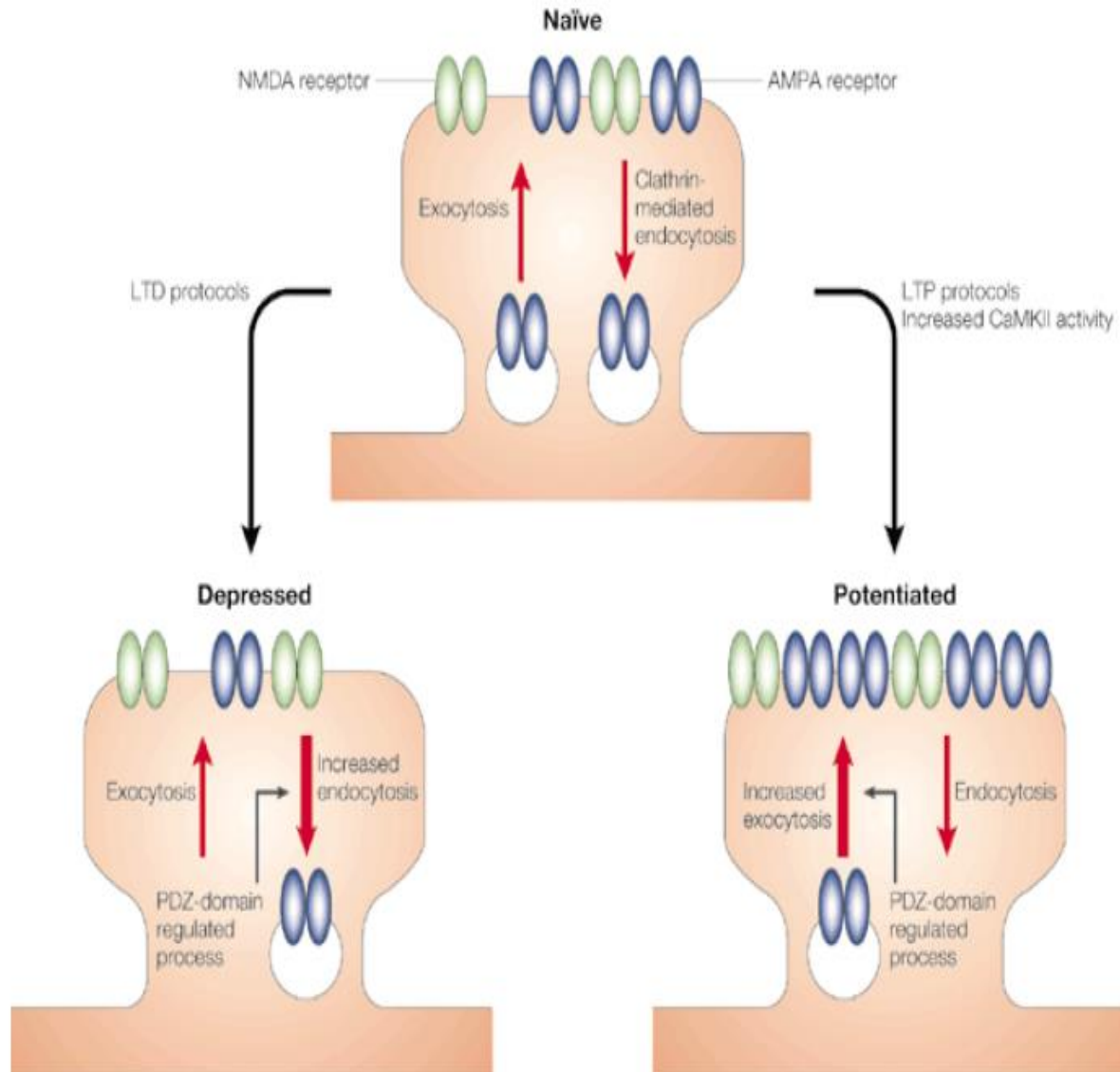


Молчащие синапсы становятся функциональными в LTP



Isaac et al, 1997, Neuron, 18:269

NMDA рецепторы контролируют экспрессию и интернализацию AMPA рецепторов



Возможные механизмы LTP/LTD

- **Пресинаптический:** увеличение/снижение вероятности высвобождения нейротрансмиттера
- **Постсинаптический:** Увеличение/снижение ответа на ту же концентрацию нейротрансмиттера
 - Изменение числа рецепторов
 - Изменение свойств рецепторов (посттрансляционная модификация или экспрессия рецепторов с другими свойствами)

Метапластичность

- Plasticity of synaptic plasticity
 - The threshold for inducing potentiation or depression can vary with previous experience. A sliding threshold dependent also on NMDA receptor composition

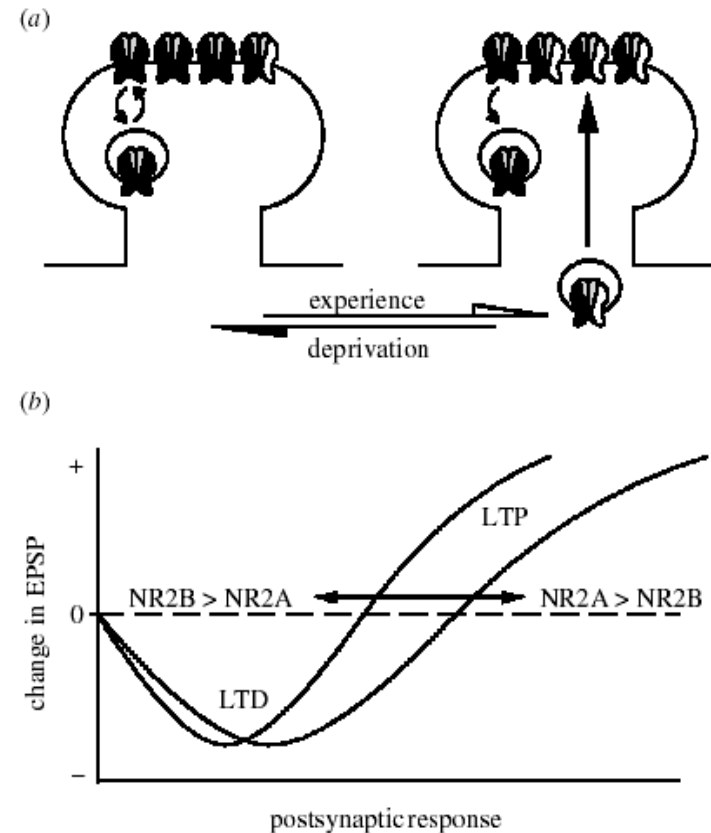


Figure 2. NMDAR regulation provides a molecular basis for a sliding synaptic modification threshold in visual cortex. (a)

Depolarization induced **S**uppression of **I**nhibition → **DSI**

