

# Молекулярная организация нервной системы

## 5: Синапсы и ионные каналы-1

**Казанский медицинский  
университет**

**Казань**

**Лекция**

**22 сентября 2015**

**П.Д. Брежестовский**

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

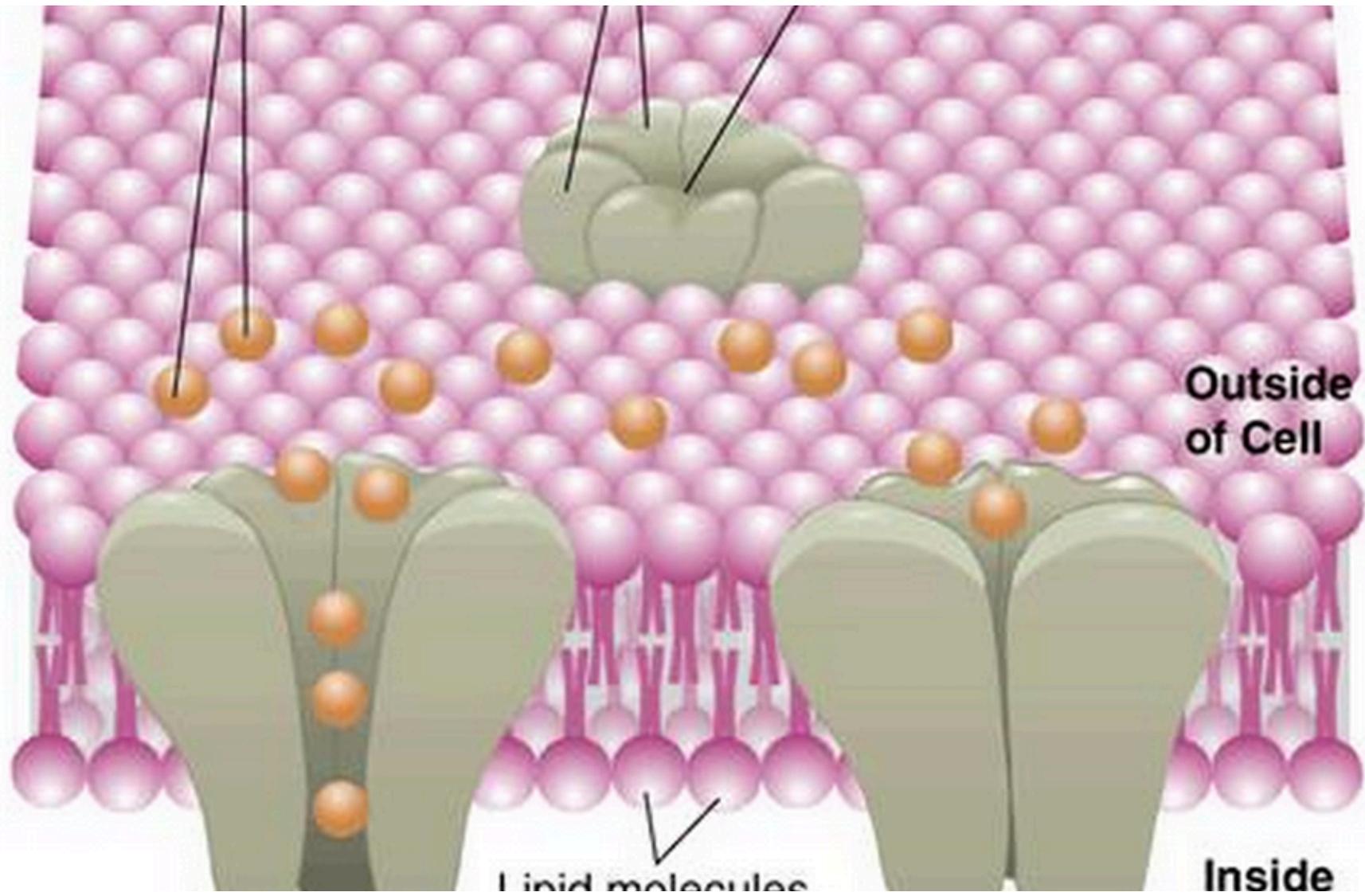
[piotr.bregestovski@univ-amu.fr](mailto:piotr.bregestovski@univ-amu.fr) [pbreges@gmail.com](mailto:pbreges@gmail.com)

# На прошлой лекции:

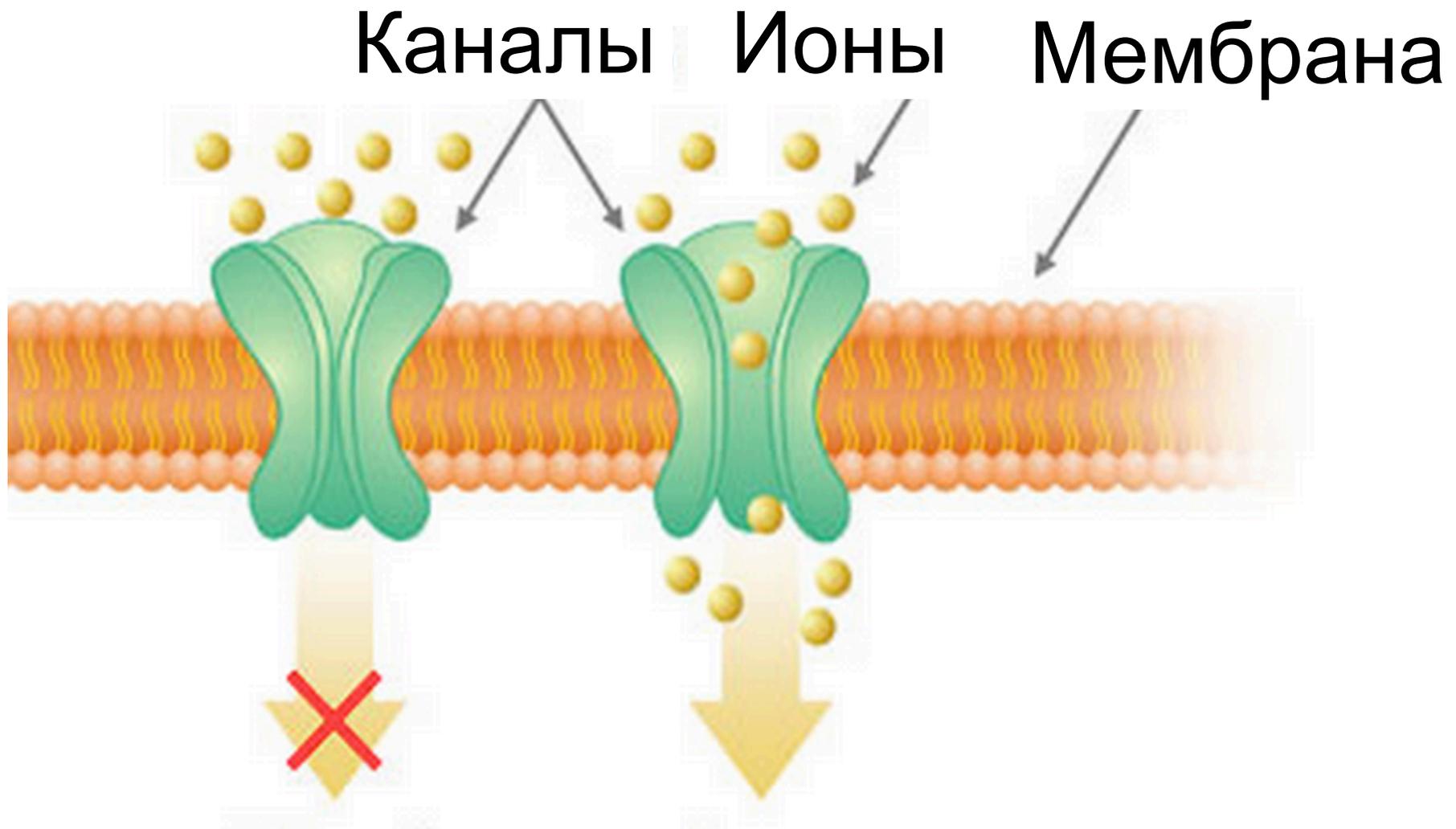
- Основные компоненты нервной системы:
    - Нейроны
    - Глиальные клетки:
  - Нейроны – элементарные аналогово-цифровые модули
  - Функции глиальных клеток
- 
- Нейрональная доктрина (С.Раймон-и-Кахаль)
  - Нейроны различны по:
    - -морфологии
    - электрическим свойствам
    - функциям
  - Нейроны связаны через синапсы
    - $10^{15}$  синапсов

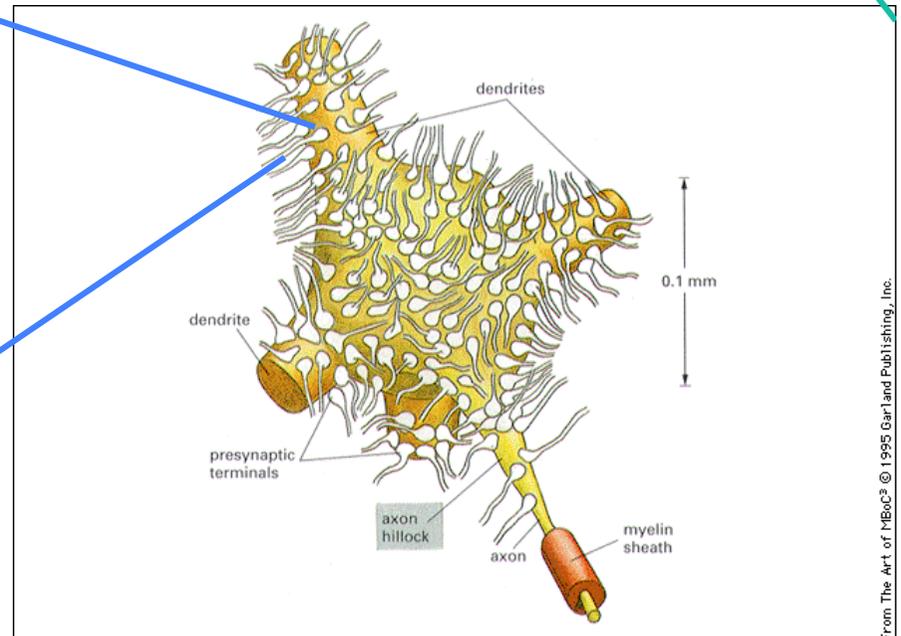
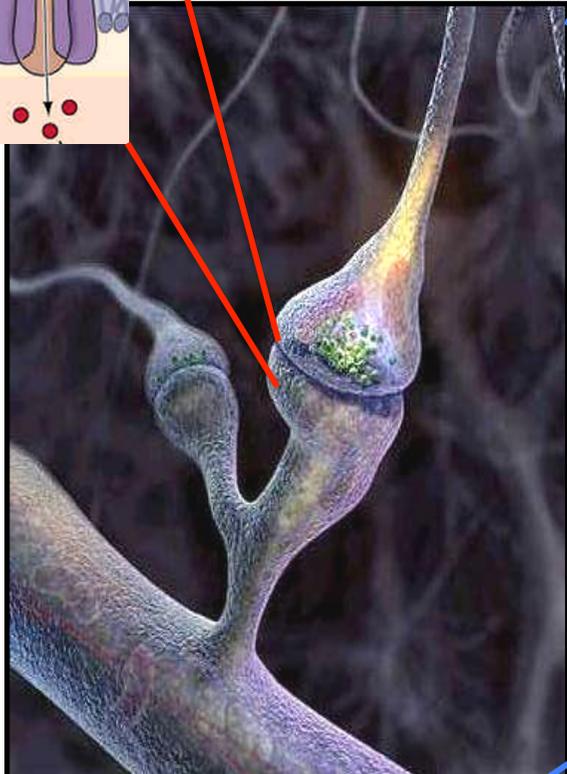
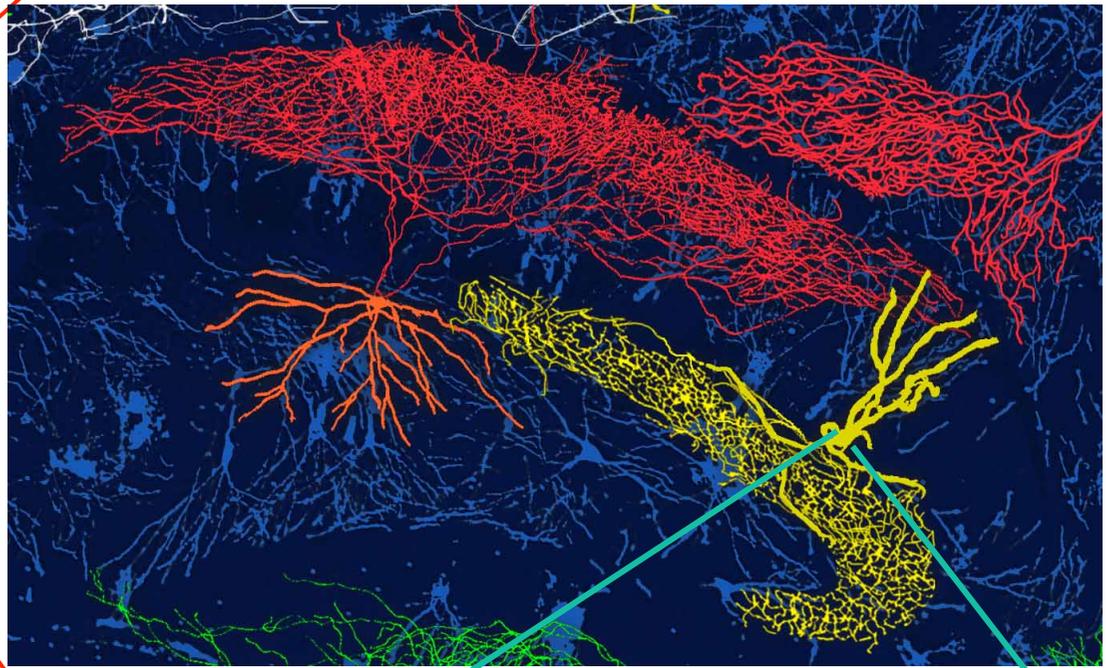
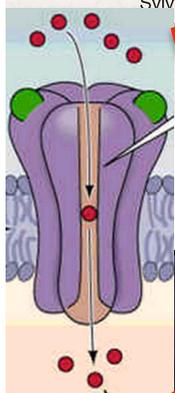
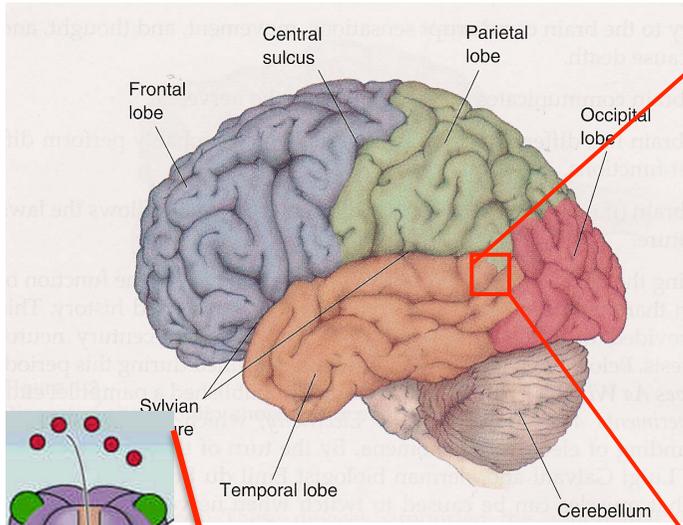
# Сегодня мы обсудим:

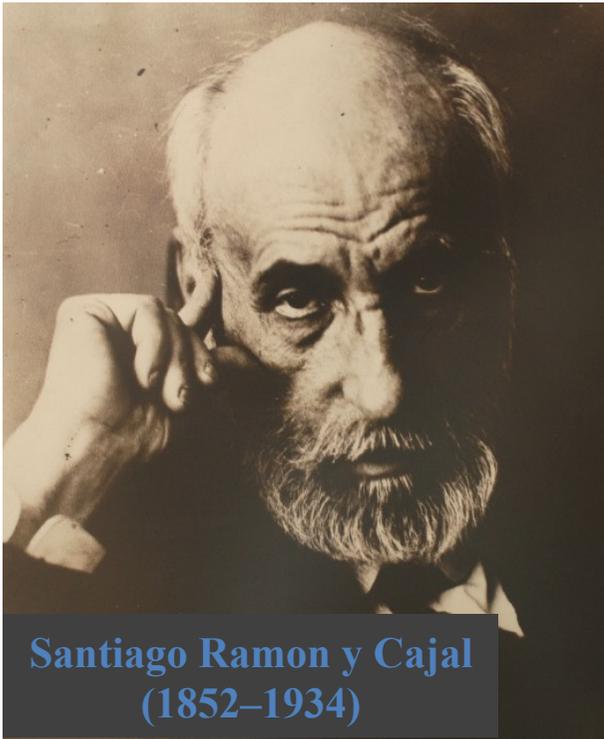
- Синапс – ключевой модуль нервной системы
- Краткая история исследований синапса
- Типы синапсов
  - химические
    - возбуждающие
    - тормозные
  - электрические
- Ионные каналы фундаментальные инструменты возбуждения и торможения
  - типы каналов
  - общие принципы организации
- Как работают ионные каналы:
  - элементарные свойства каналов
  - как активация многих каналов формирует синаптические потенциалы
- Многоэтажная структура синапса
  - Принципы молекулярной организации возбуждающих и тормозных синапсов



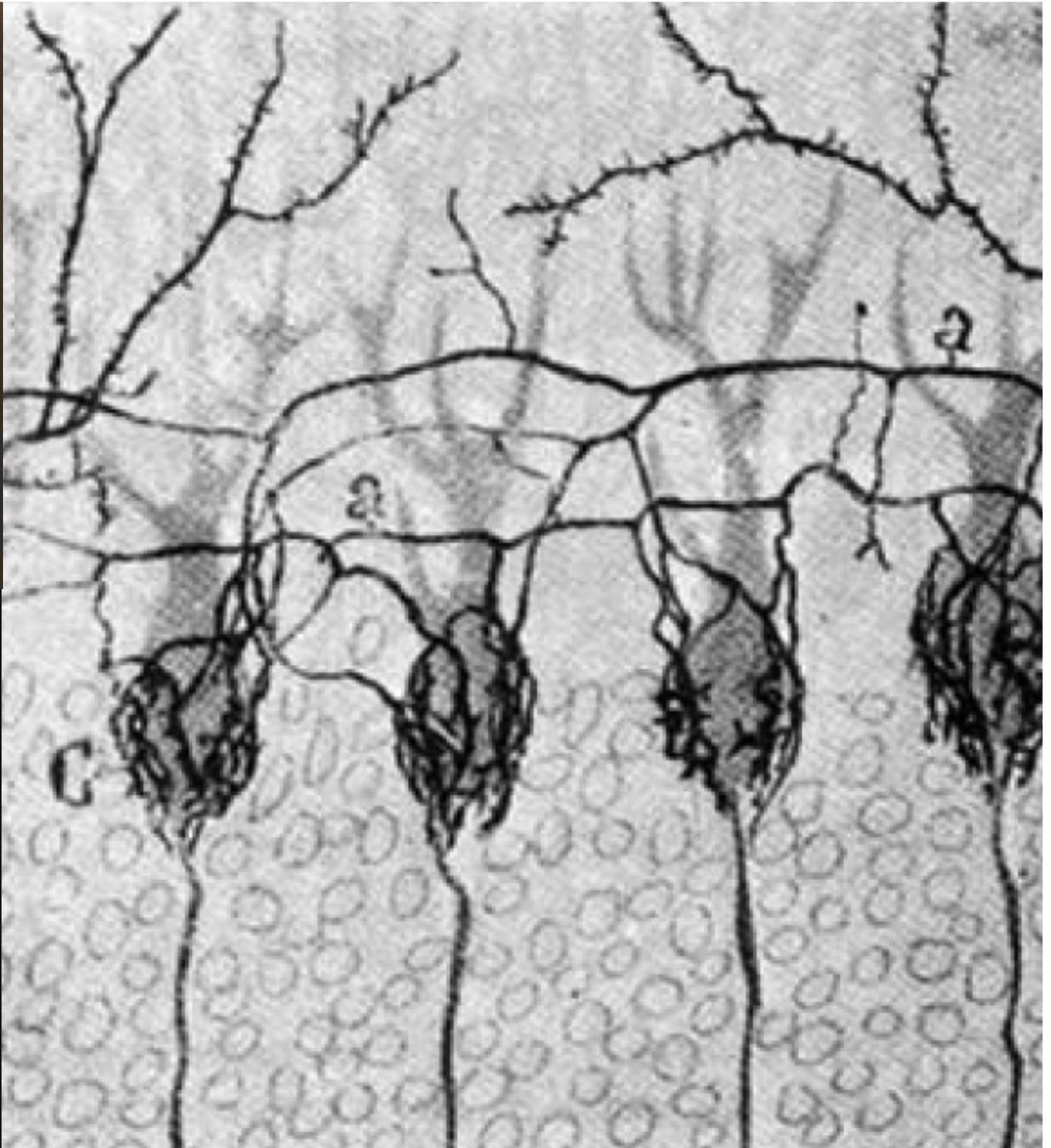
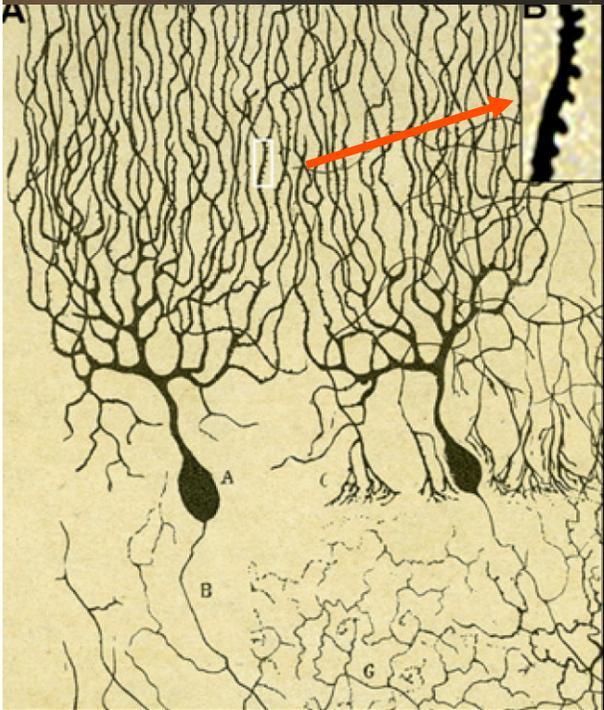
# Ионные каналы – инструменты быстрого возбуждения и торможения







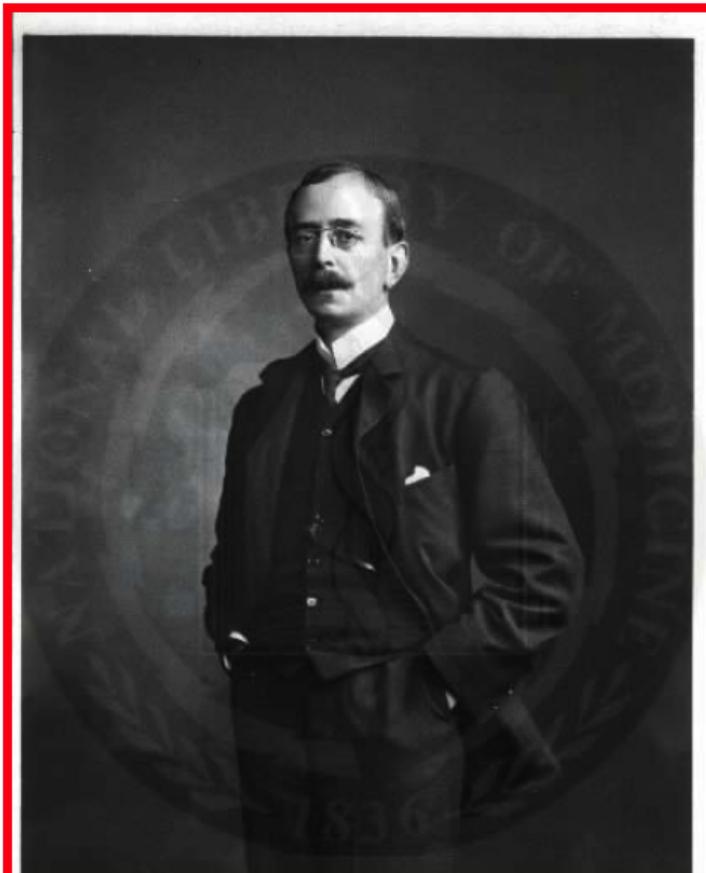
Santiago Ramon y Cajal  
(1852–1934)



# Синапс

Шеррингтон - 1897

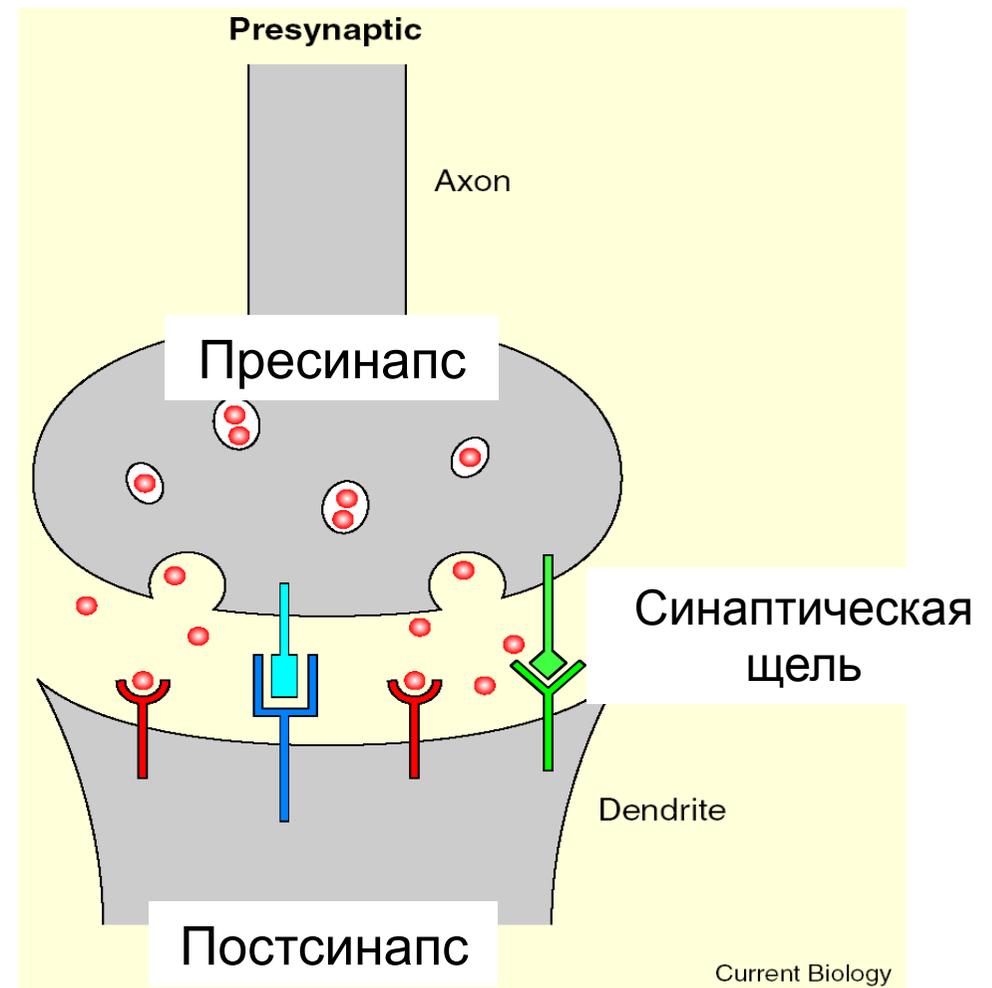
Lord C.S. Sherrington 1857-1952;  
Étude sur les réflexes (réflexe myotatique)



Synapse - region (site) of the contact of neuron with the other cell.

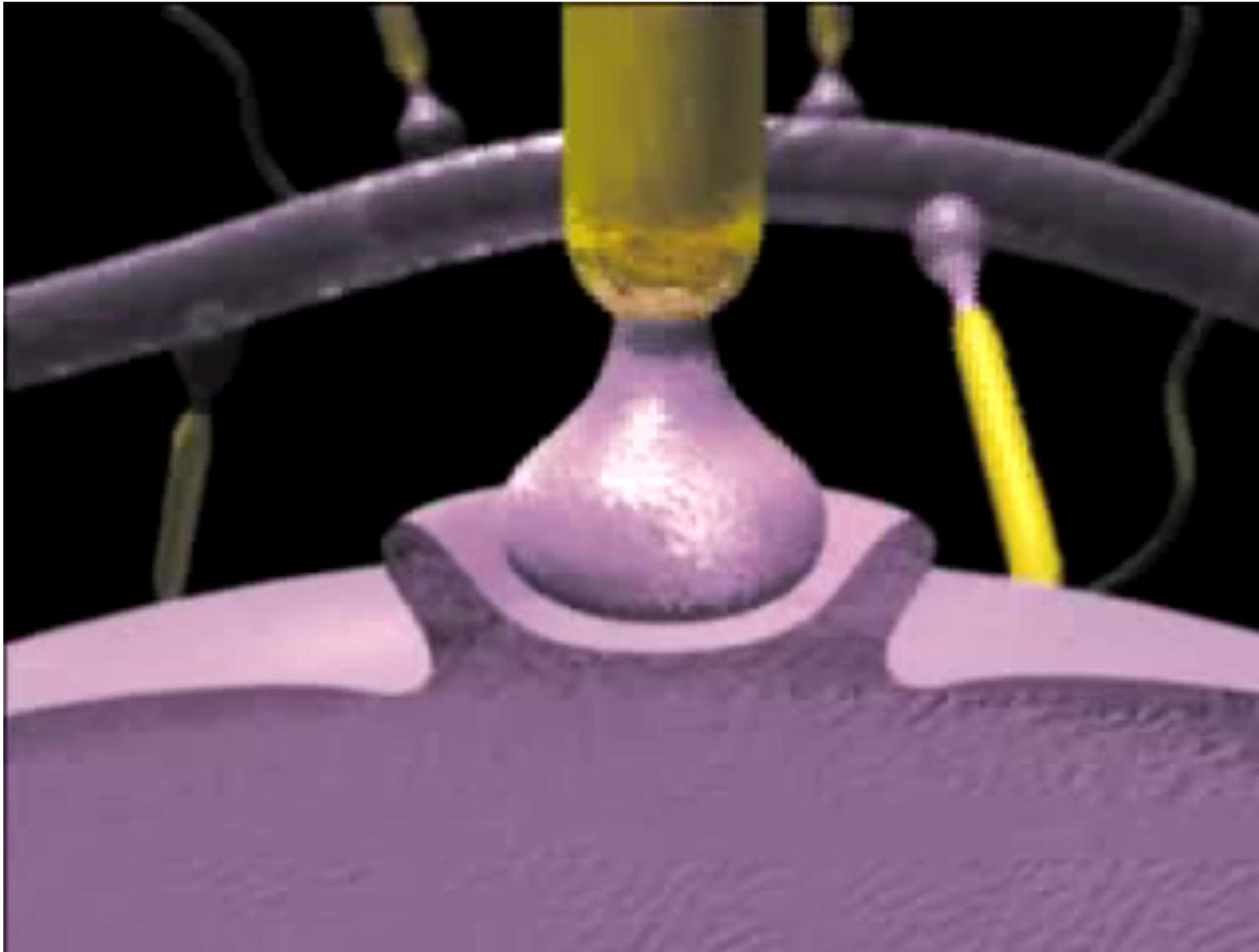
Synapse – synaptein (Greek)

*syn - together (вместе)*  
*haptein-to hold (держат)*



Синапс - место (участок) контакта нейрона с другой клеткой.

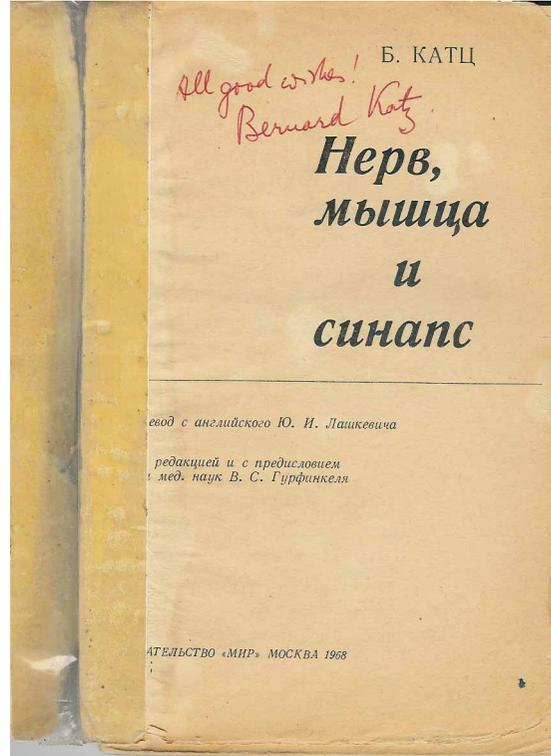
# Фильм: синапс



# Bernard KATZ 1911-2003



**B. Katz-1978**



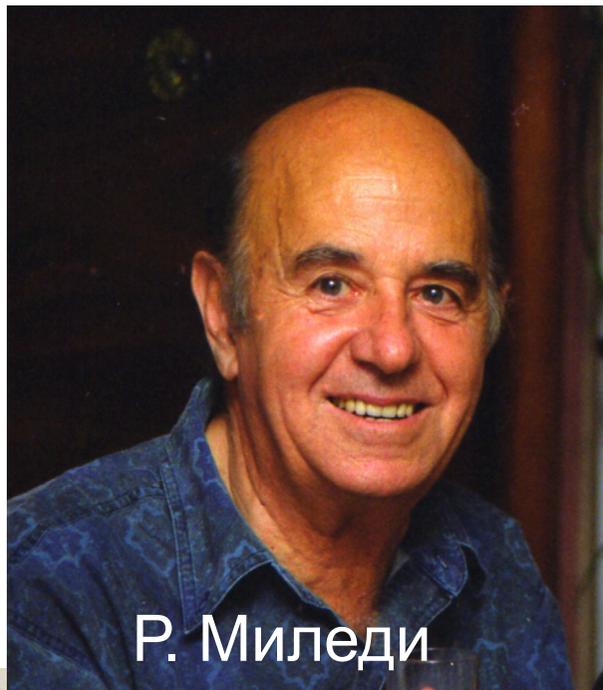
**B. Katz-2002**

- квантовый выброс нейромедиатора
- ключевая роль кальция в выбросе нейромедиатора
- оценка параметров одиночных каналов

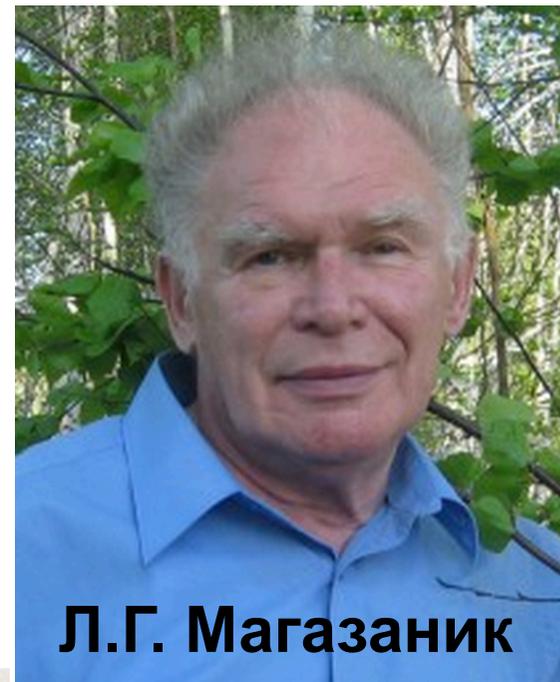
**Nobel Prize - 1970**



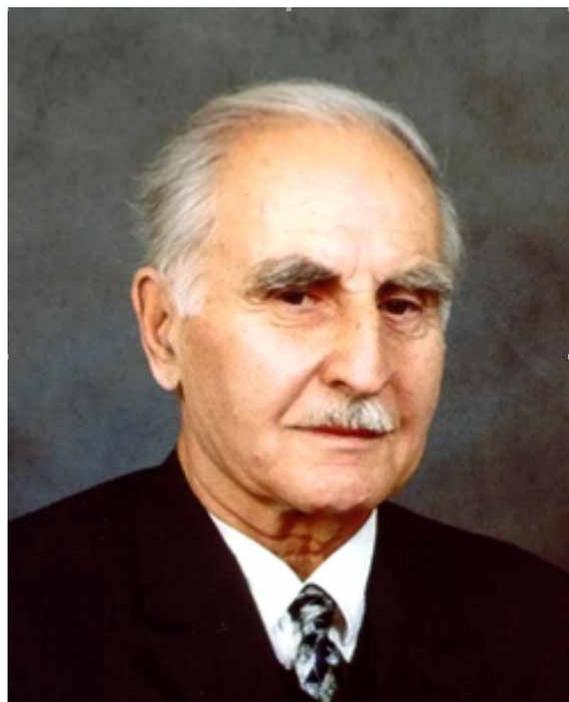
**В. Katz-1978**



**Р. Миледи**



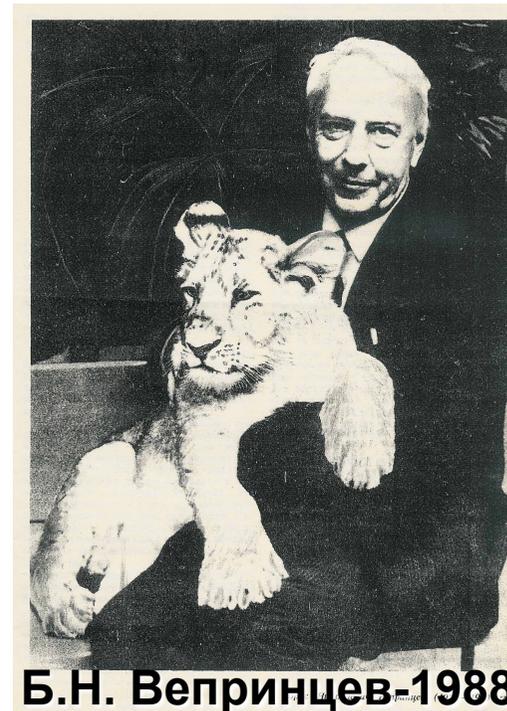
**Л.Г. Магазаник**



**Т.М. Турпаев-1968**



**Е.А. Вульфийус-2003**



**Б.Н. Вепринцев-1988**



**Самойлов А.Ф.**  
(1903-1930)

## Казанская школа синаптологии

- **Электрофизиология:**
  - Электрокардиографические методы
  - Физиология медиаторов и синаптических процессов

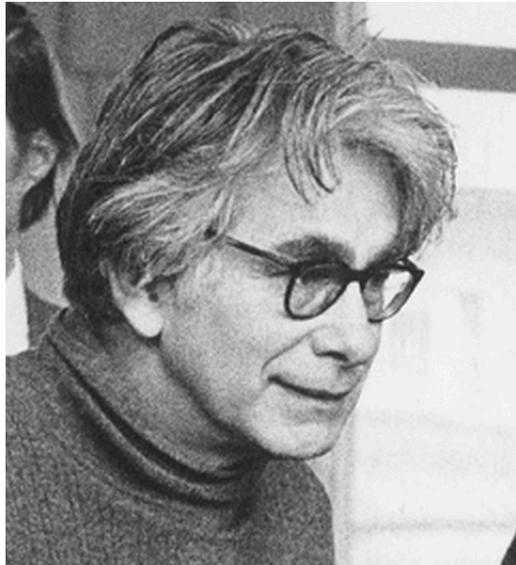
**Кибяков А.В.**  
**Полетаев Г.И.**  
**Зефиоров Л.Н.**  
**Зефиоров А.Л.**  
**Никольский Е.Е.**  
**Волков Е.М.**

**Нейромедиатор выбрасывается  
квантами из везикул**

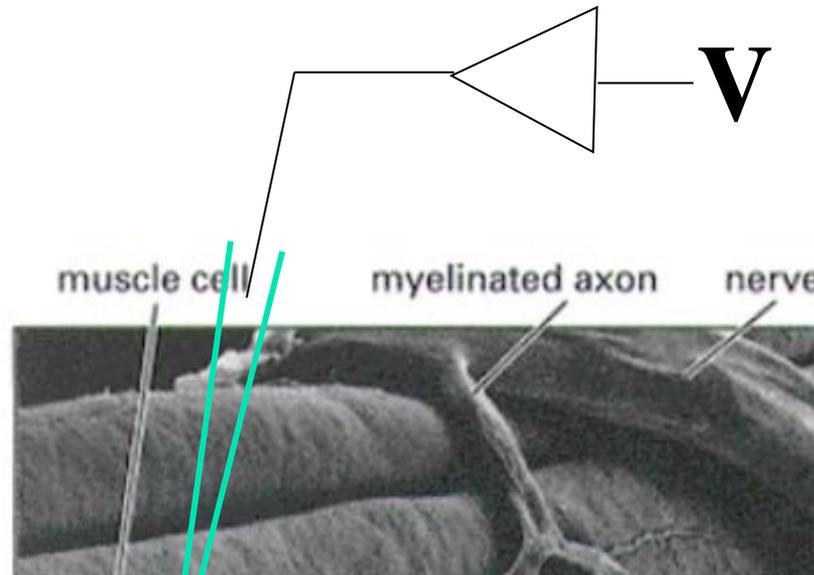
**Кальций – триггер  
выброса нейромедиатора**



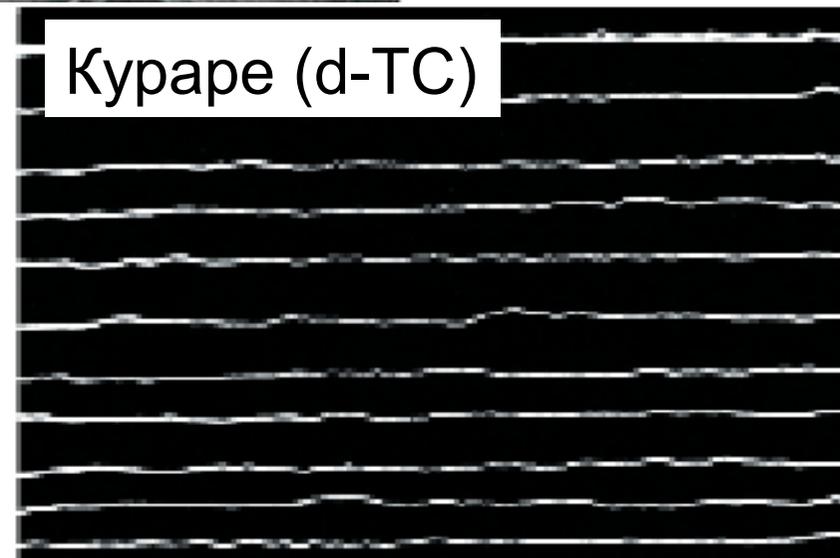
# Миниатюрные синаптические потенциалы – выброс квантов ацетилхолина



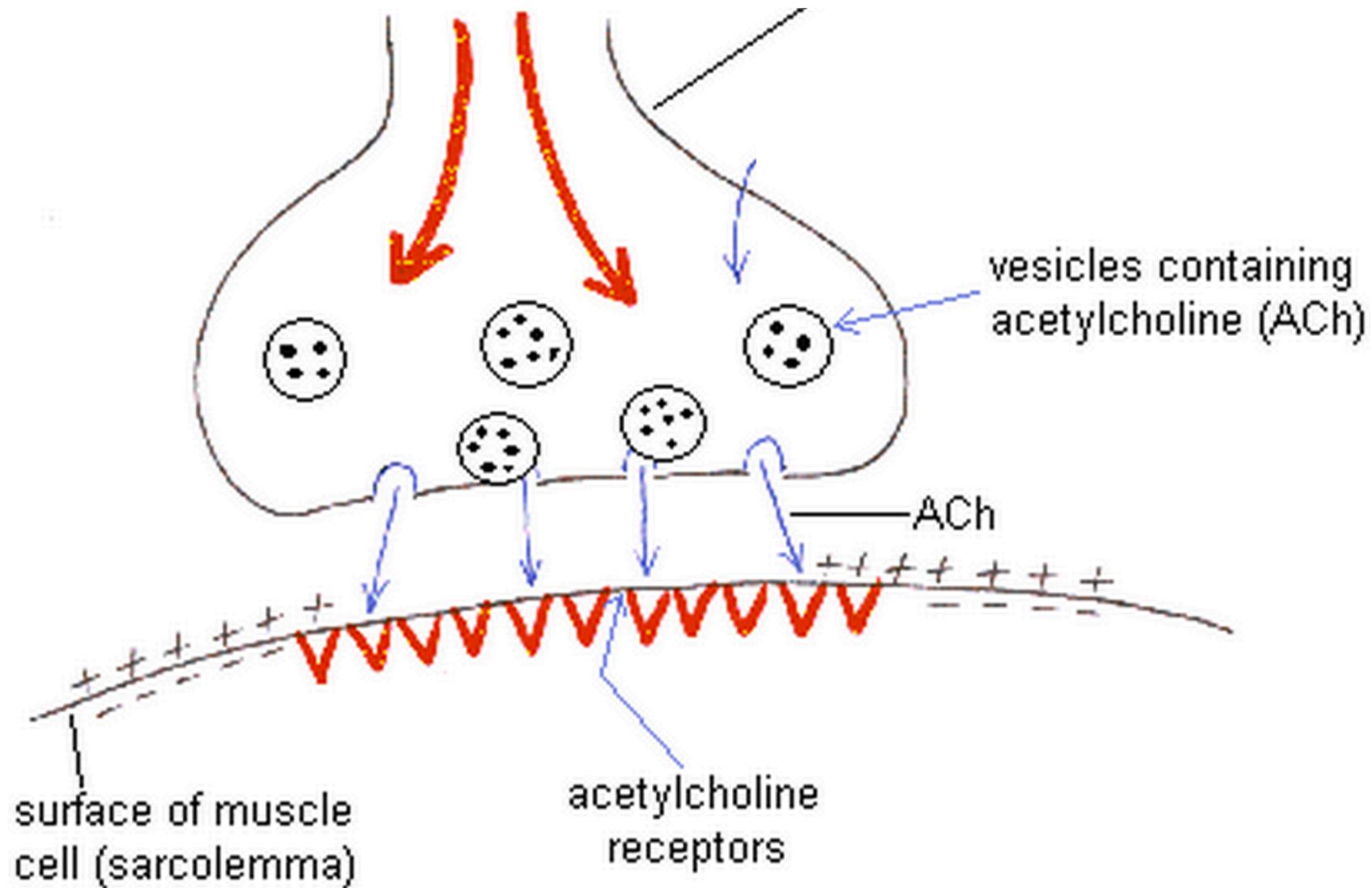
Paul FATT



Bernard KATZ



Что является триггером выброса нейромедиатора из везикул?



**Бернард КАТЦ и Рикардо МИЛЕДИ в лаборатории  
Университетский Колледж, Лондон, 1978 год**

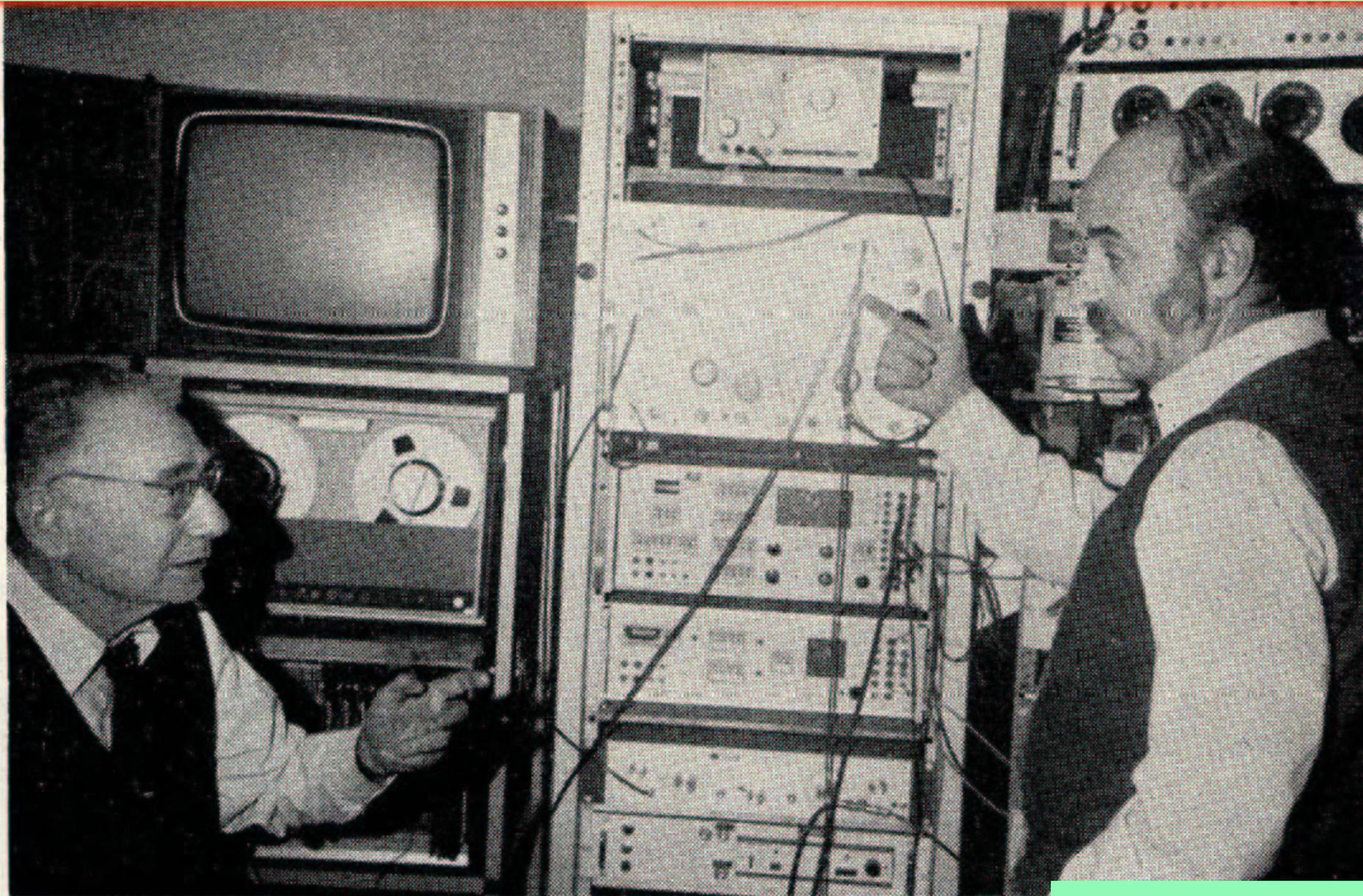
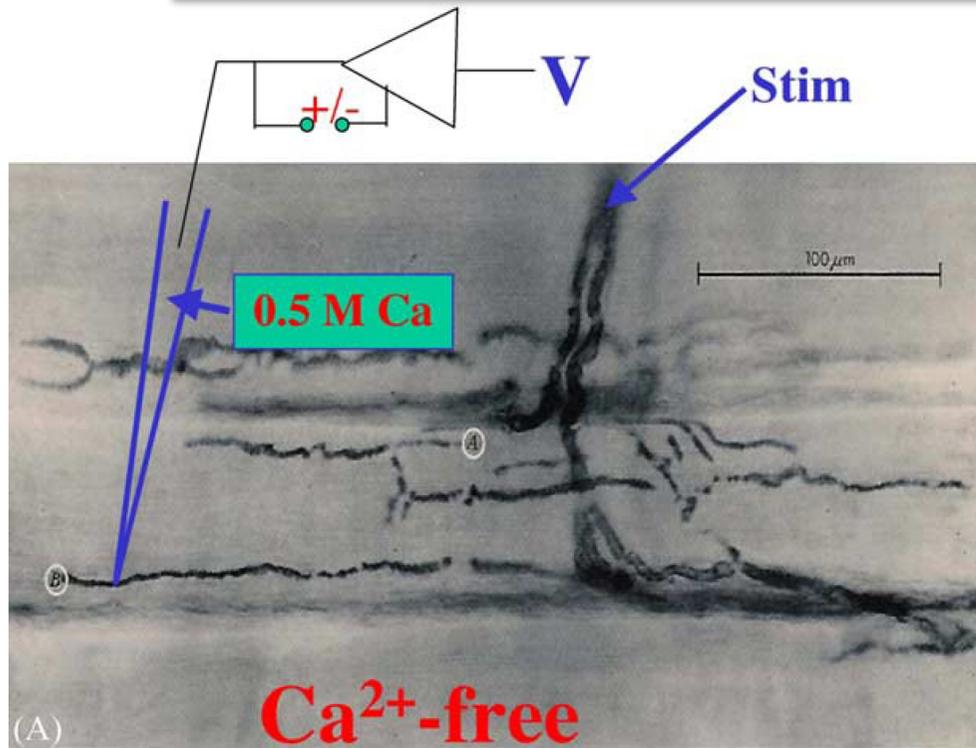
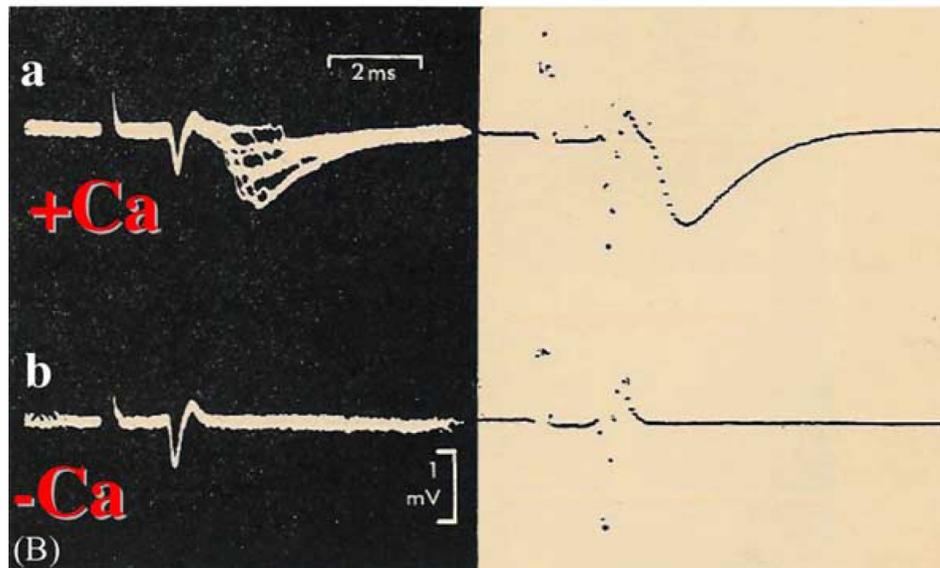


Photo: T. Takehachi

# Доказательство ключевой роли $\text{Ca}^{2+}$



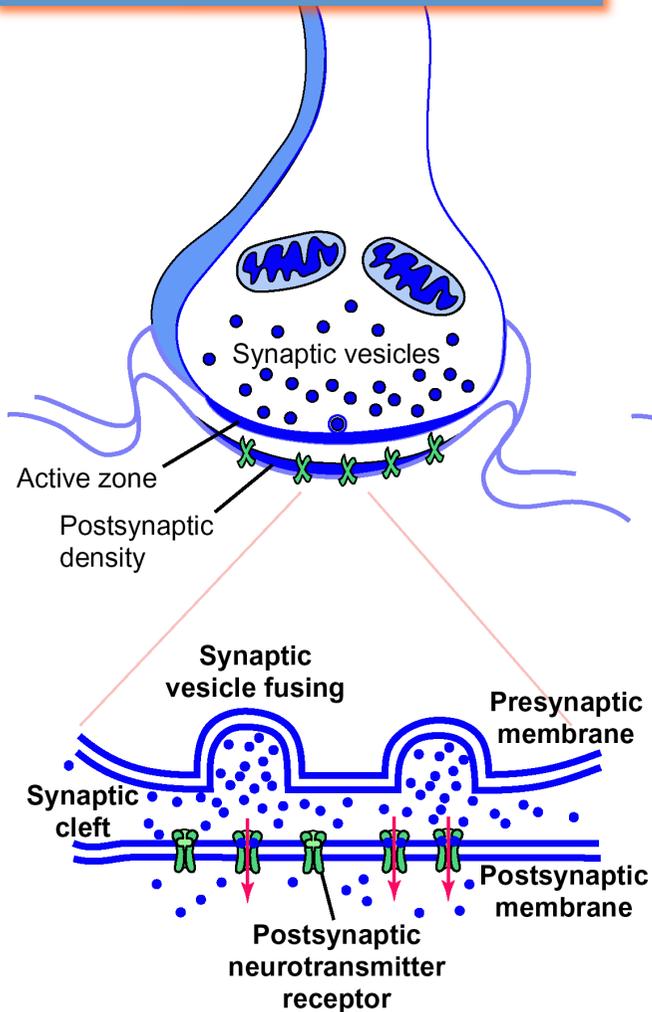
**Нервно-мышечный  
синапс**



**Katz & Miledi, *Nature*, 212, 1966:**  
"At the neuromuscular junction,  
external calcium ions are  
indispensable for synaptic activity"

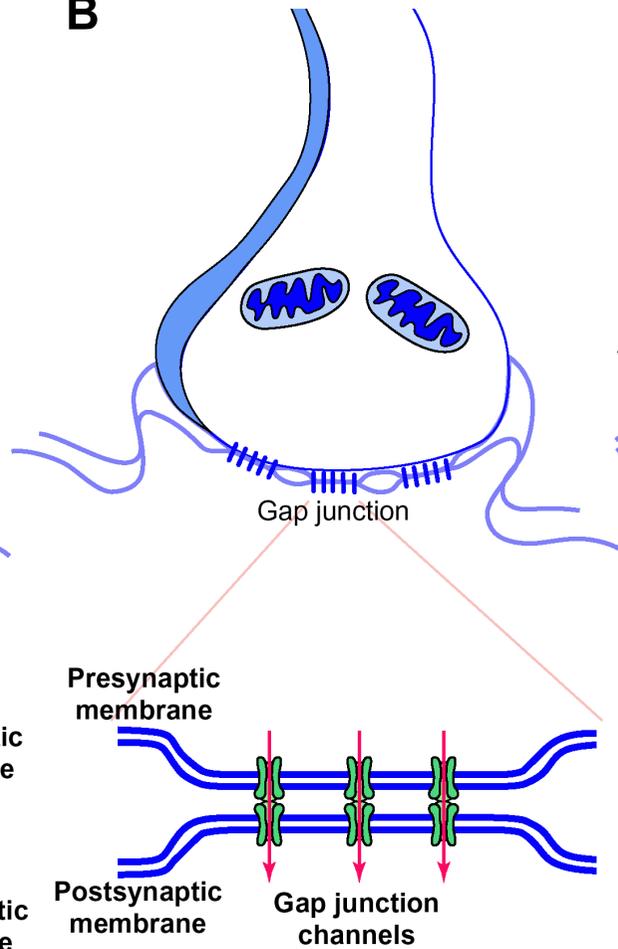
# Основные типы синапсов

## Химические нейрональные

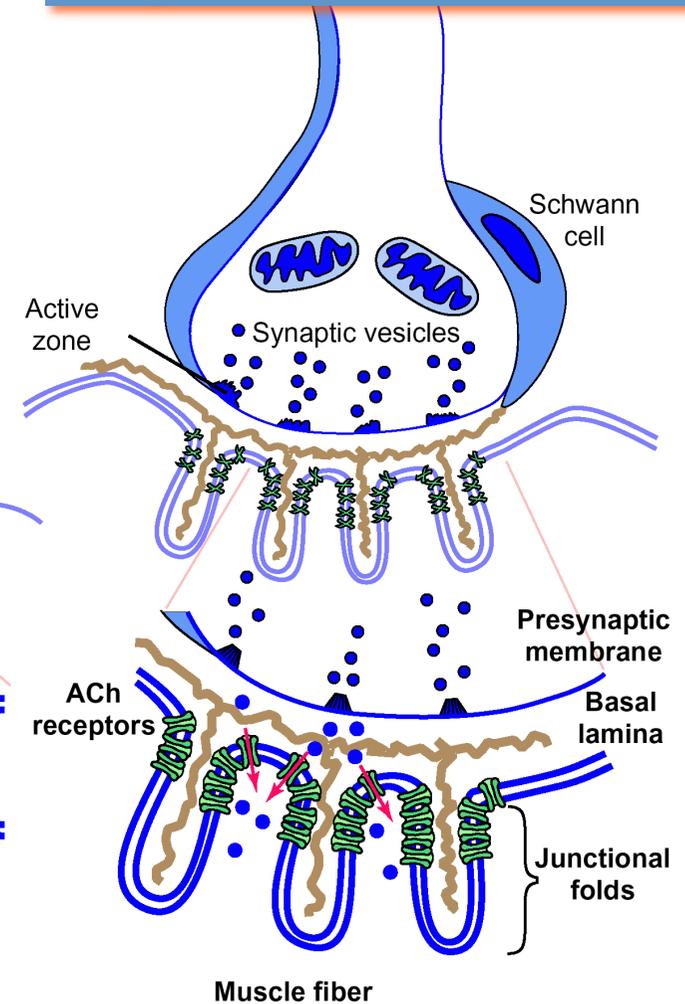


## Электрические

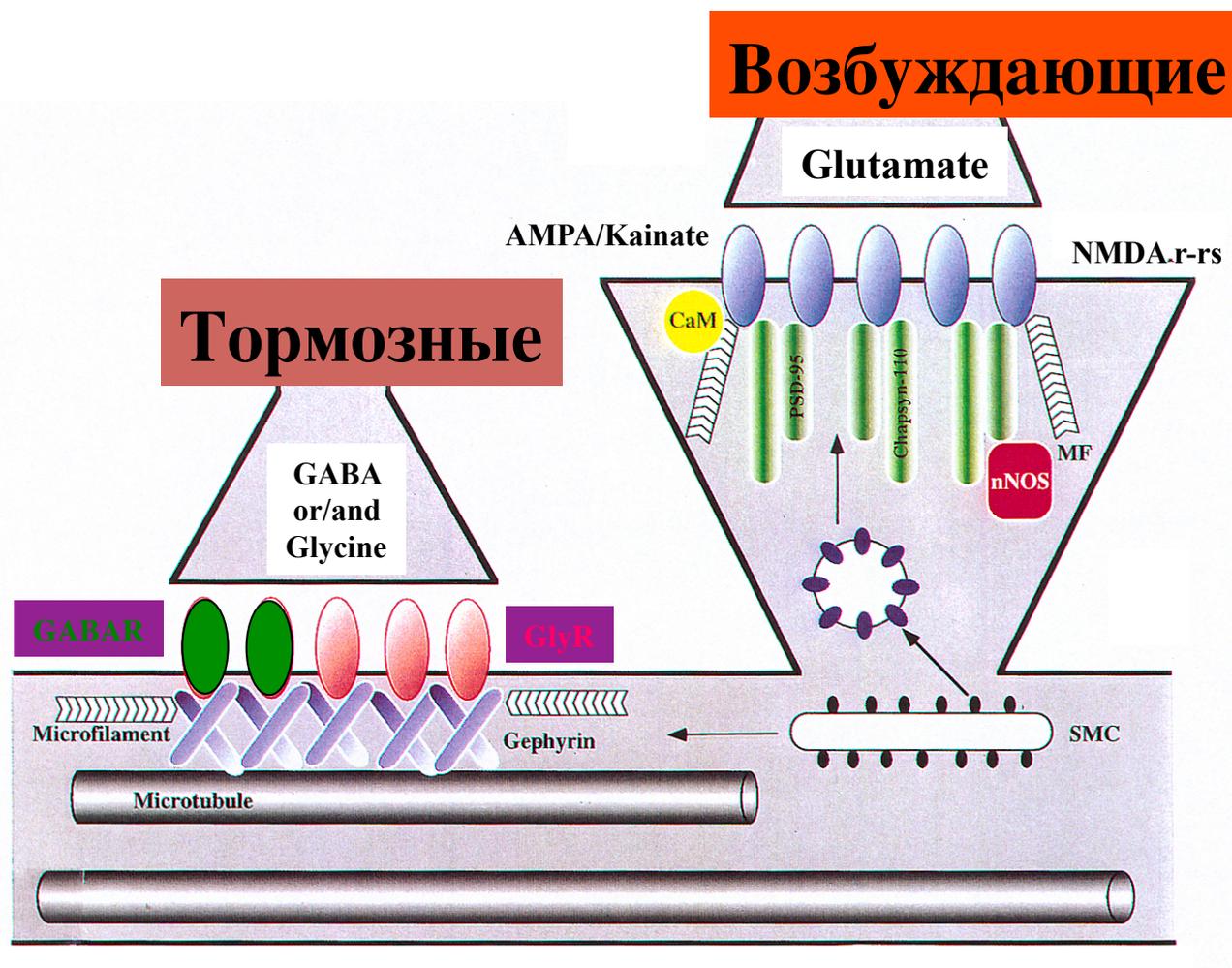
В



## Химические нервно-мышечные

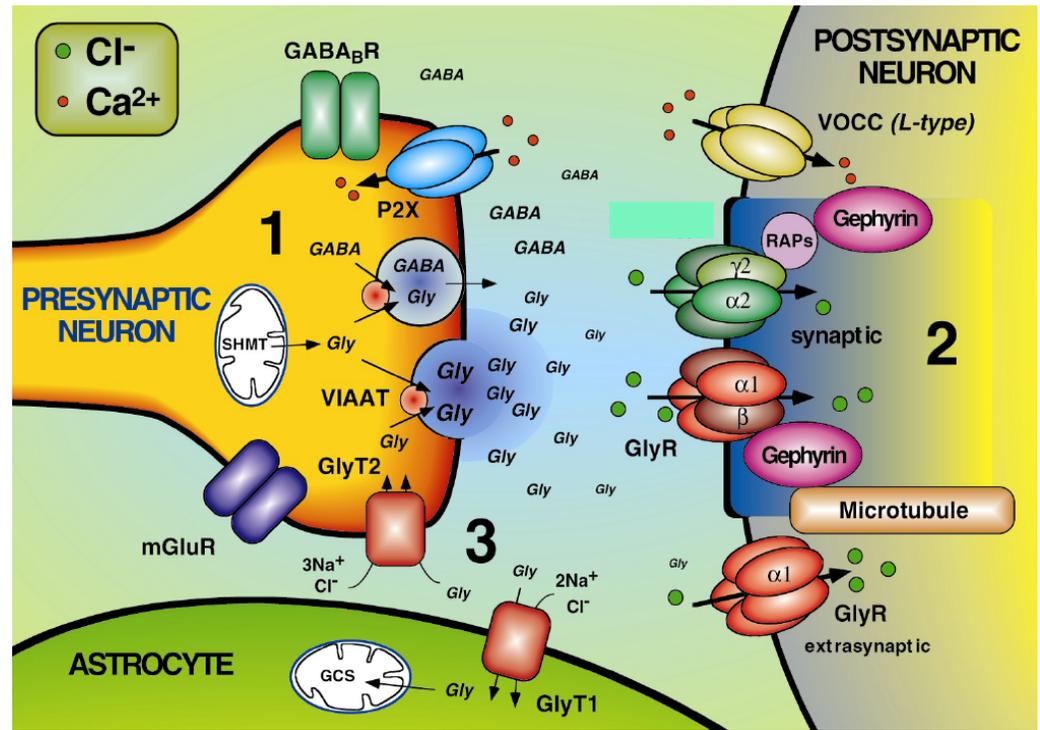


# Химические синапсы в мозге позвоночных

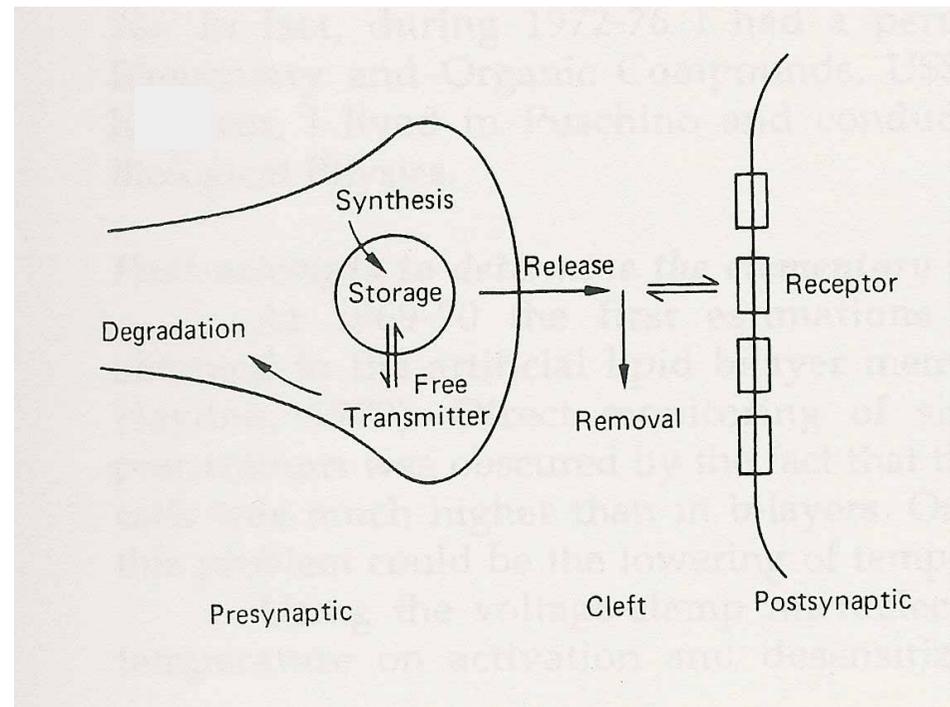


# Synapse

2000-e



1970-e



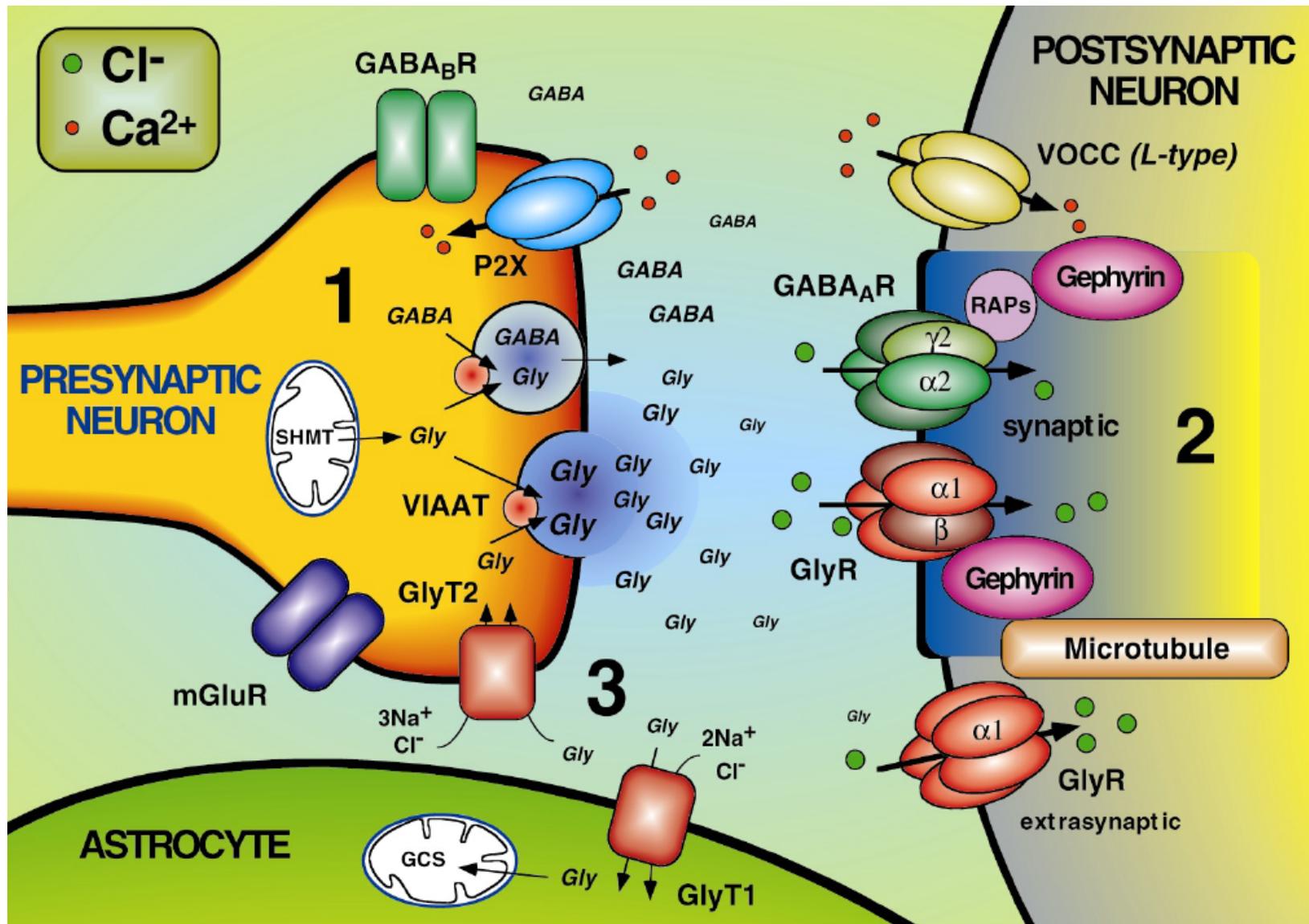
# Компоненты постсинаптической области возбуждающего синапса - 2009



**Синапс - один из наиболее сложных  
молекулярных модулей**



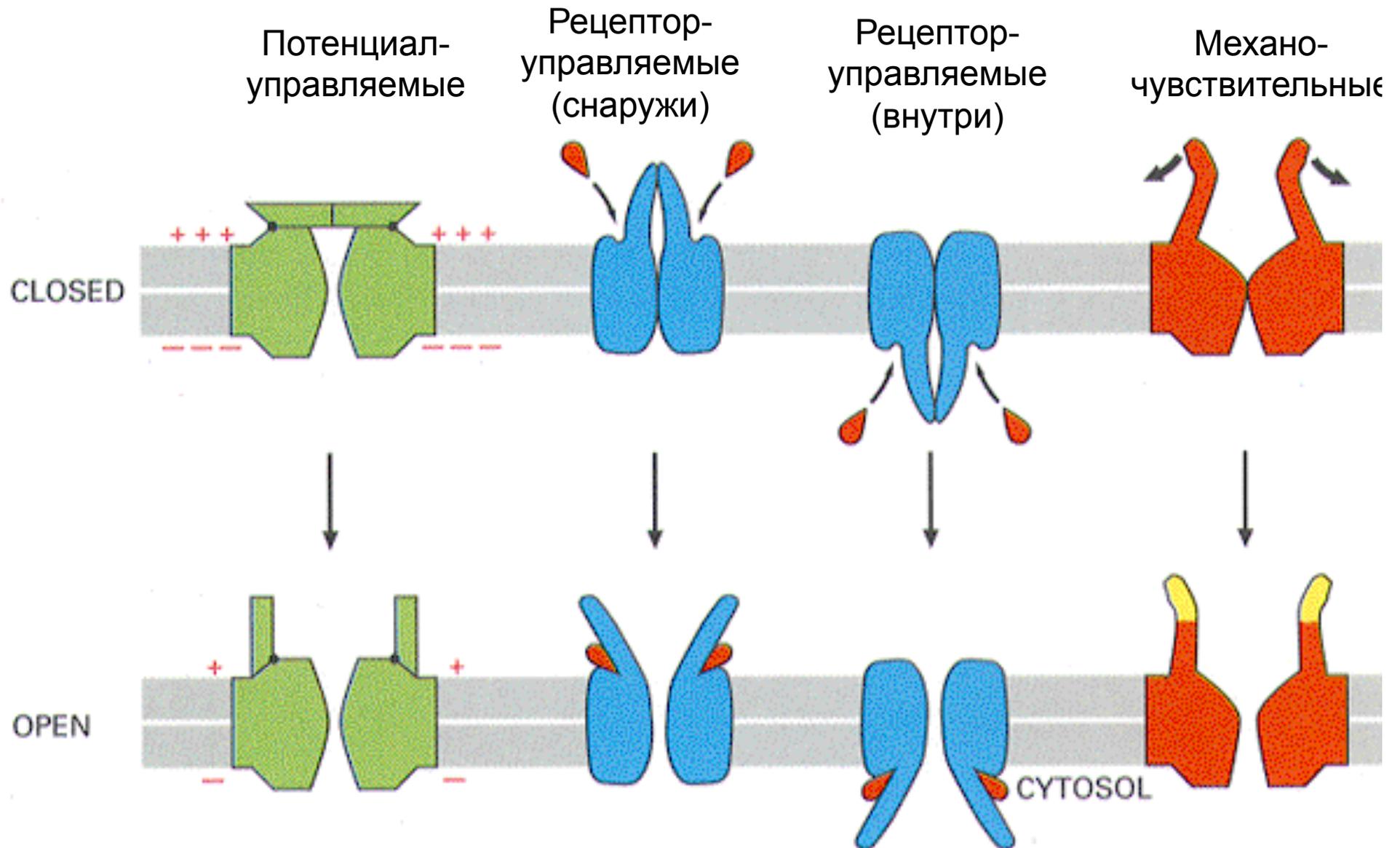
# Ионные каналы и рецепторы в синаптической передаче



# Классификация ионных каналов

- Принцип управления (потенциал, молекула...)
- Ионная избирательность (катионы; анионы)
- Субъединичная организация

# Основные типы ионных каналов



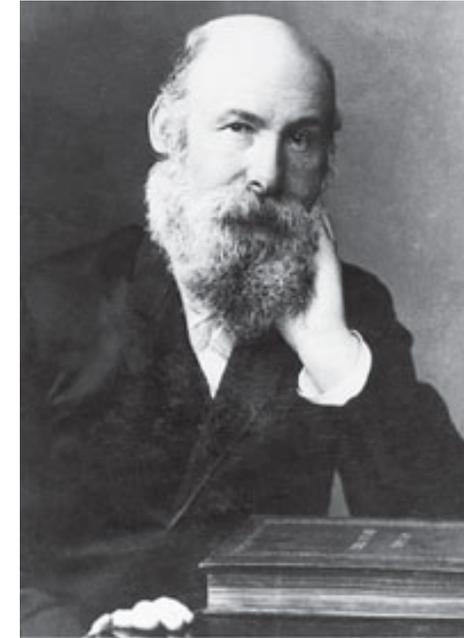
# Потенциал-управляемые ионные каналы



**Carlo Matteucci**  
(1811–1868)  
Italy



**Emil du Bois-Reymond**  
(1818 –1896)  
Germany



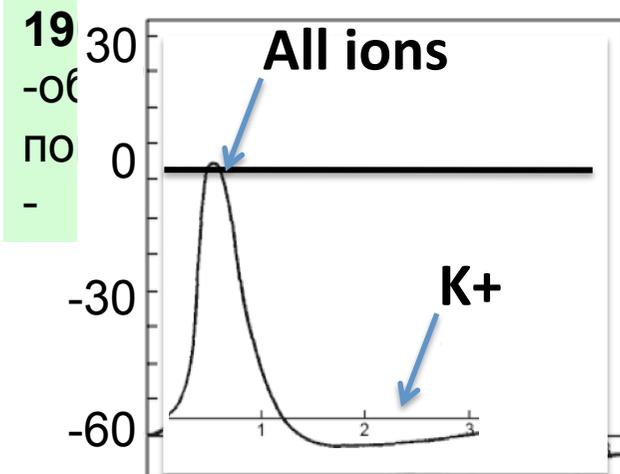
**Julius Bernstein**  
(1839-1917)  
Germany

1830-th –  
Биологическая  
ткань генерирует  
электрические  
сигналы

- нервно-мышечный  
препарат

1860-th Открытие  
потенциалов действия!!

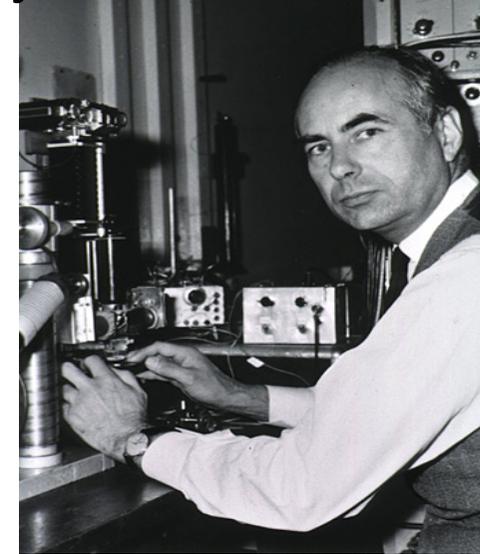
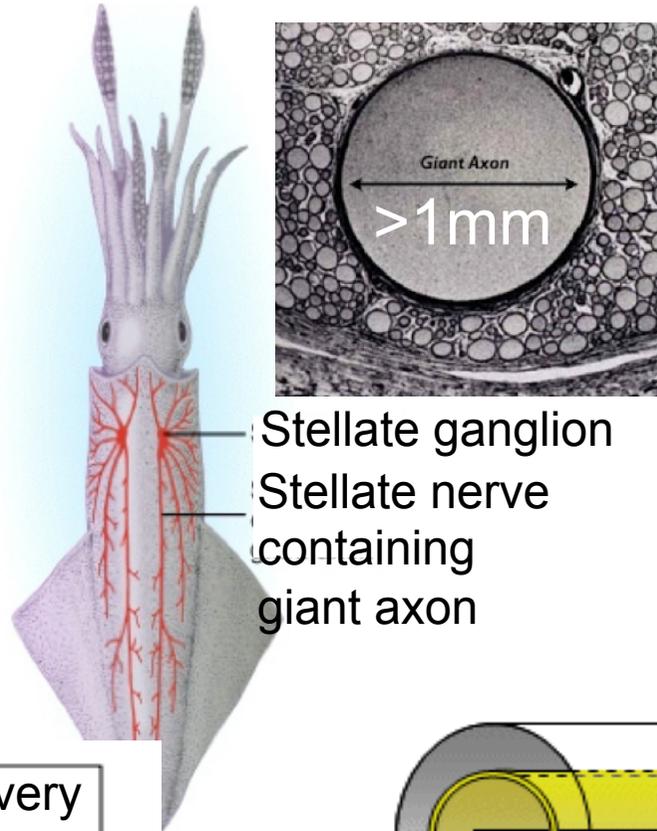
- нервы и мышцы  
генерируют спонтанно  
распространяющиеся  
волны электрических  
разрядов



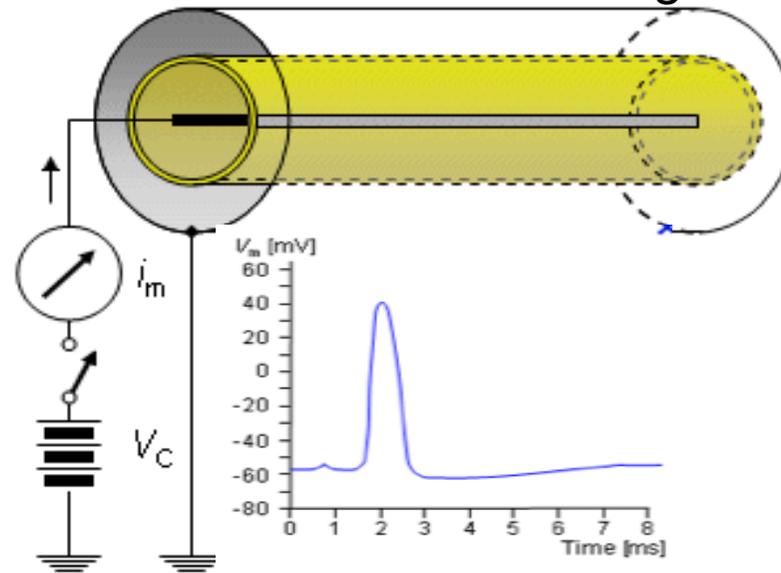
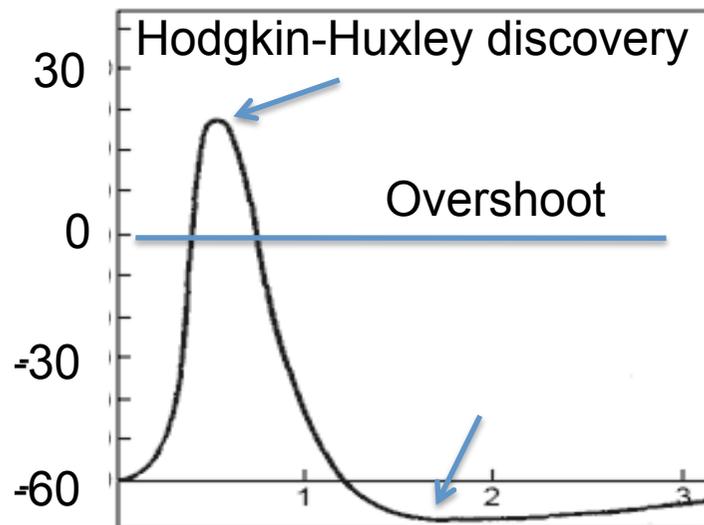
# Механизм генерации потенциалов действия, первые микроэлектроды в аксоне кальмара (Плимут, Англия, 1939)



A. Hodgkin  
(1914 – 1998)  
England



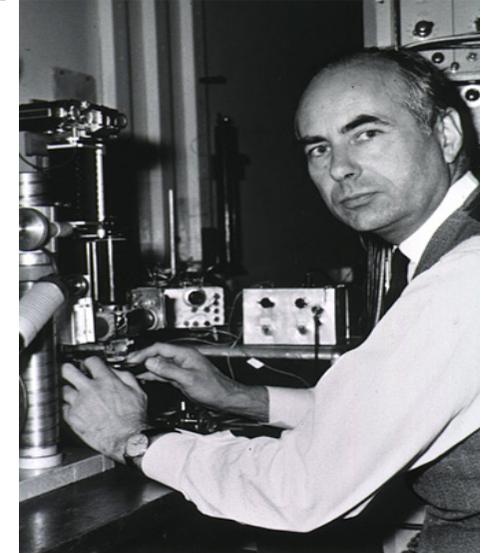
A. Huxley  
(1917-2012)  
England



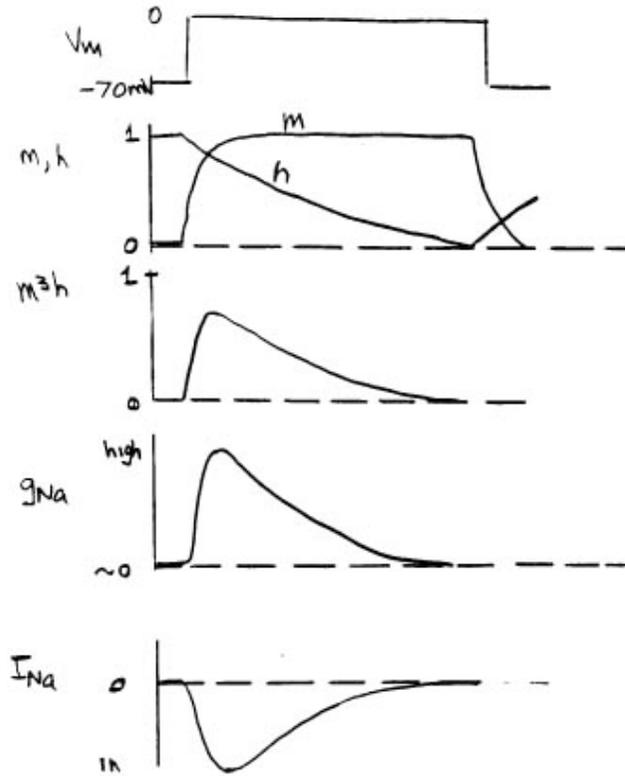
# Mechanism of action potential generation



A. Hodgkin  
(1914 – 1998)  
England



A. Huxley  
(1917-2012)  
England

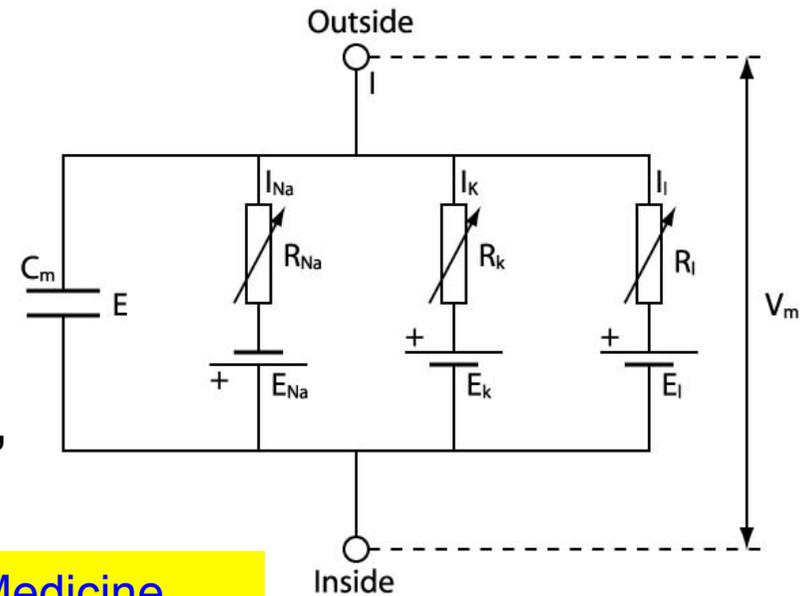
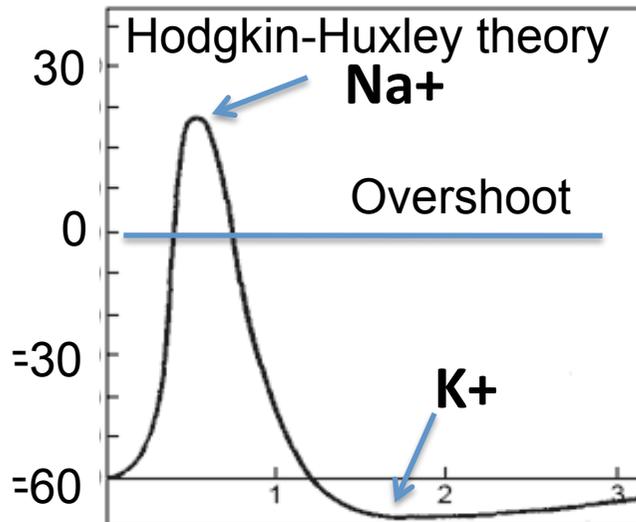


$$g_{Na} = f(V,t)$$

$$g_K = f'(V,t)$$

$$g_{Na} = m^3h \cdot G_{Na}$$

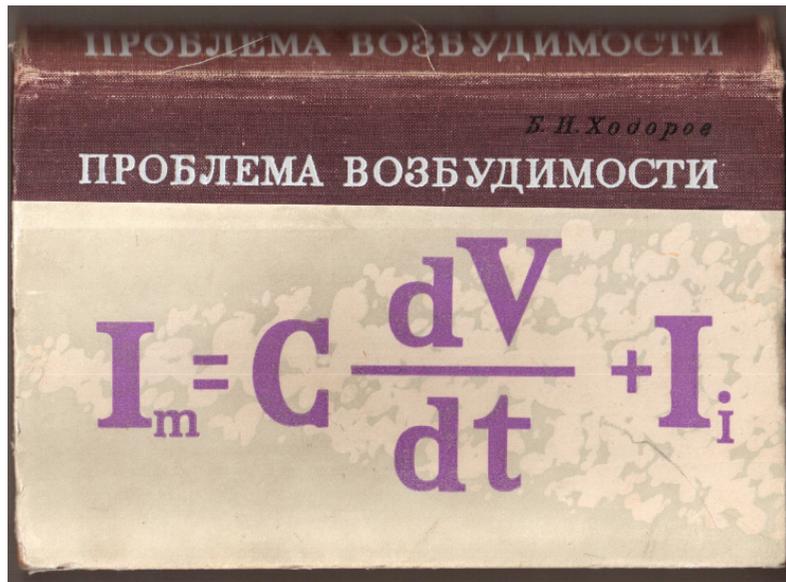
Hodgkin & Huxley,  
1952



1963 [Nobel Prize in Physiology or Medicine](#)

# Ключевые вопросы

- Каким образом потенциал активирует канал?
- Каким образом осуществляется ионная избирательность в каналах?
- Каким образом ионы двигаются через канал?



# Б.И. Ходоров "Проблема возбудимости" (1969)



**П. Г. Костюк  
1924-2010**



Глутамат      Новокаин

Перехват Ранвье

**Б. И. Ходоров  
1922-2014**



**Батрахотоксин**

## Albert Lasker Basic Medical Research Award

**Clay Armstrong, Bertil Hille and Roderick MacKinnon**

For elucidating the functional and structural architecture of ion channel proteins, which govern the electrical potential of membranes throughout nature, thereby generating nerve impulses and controlling muscle contraction, cardiac rhythm, and hormone secretion. (More >)



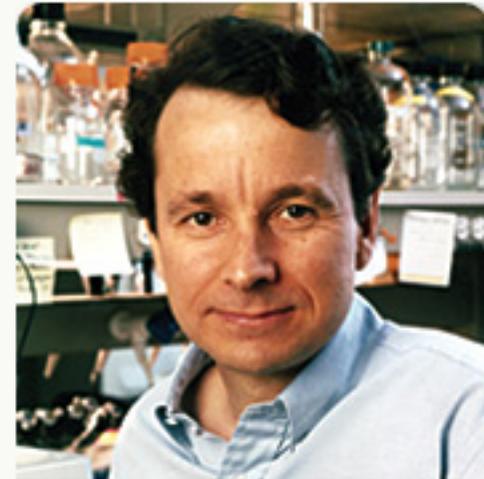
**Clay Armstrong**

University of Pennsylvania  
School of Medicine



**Bertil Hille**

University of Washington  
School of Medicine

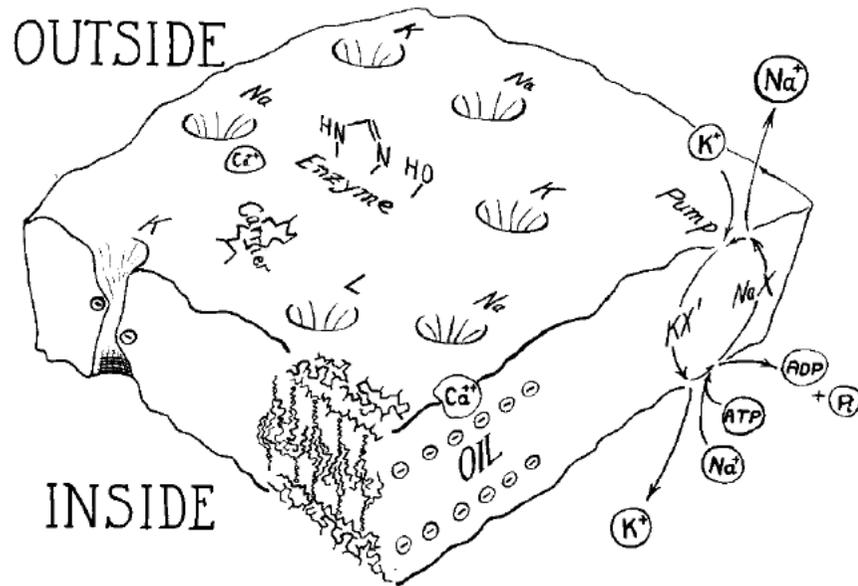
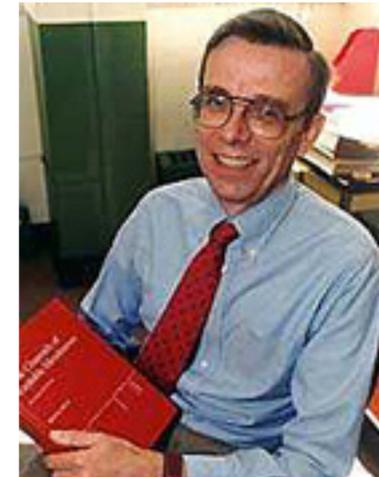
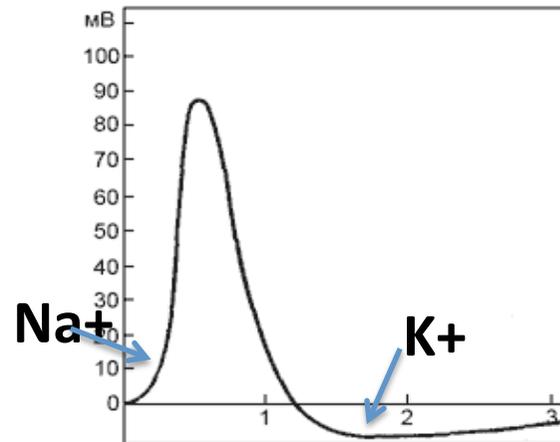


**Roderick MacKinnon**

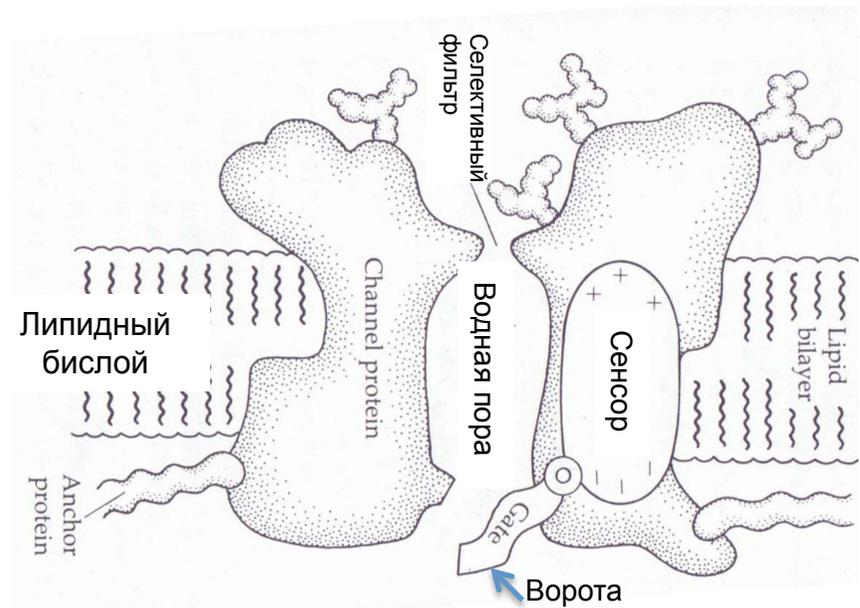
The Rockefeller University  
Howard Hughes Medical  
Institute

Премия Альберта Ласкера 1999

# Представления о трансмембранных белках 1960-70-х годов



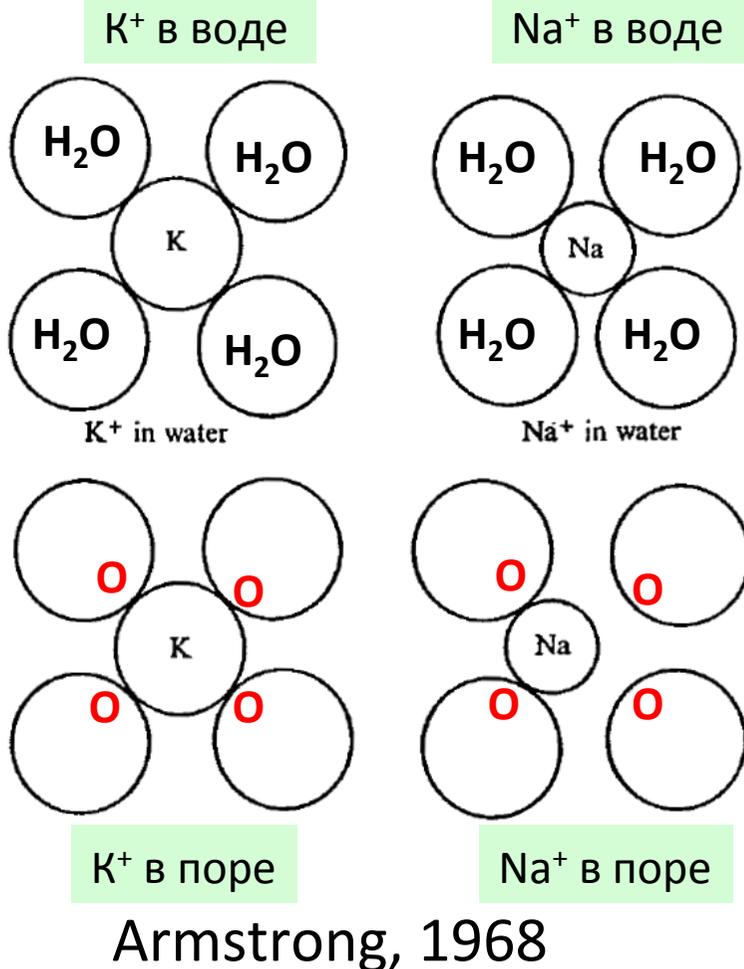
From PhD thesis of B. Hille, 1967



B. Hille "Ionic Channels in Biological Membranes", 1985

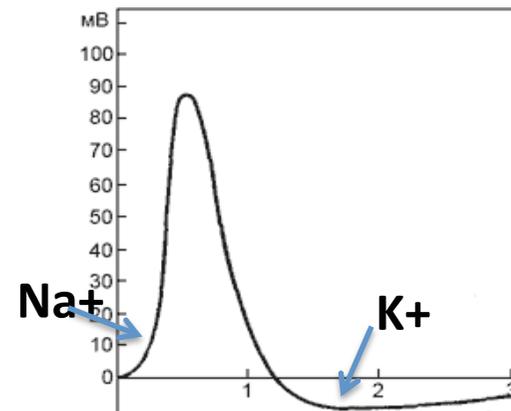
# Идея о механизме избирательности каналов

Идея - 1968



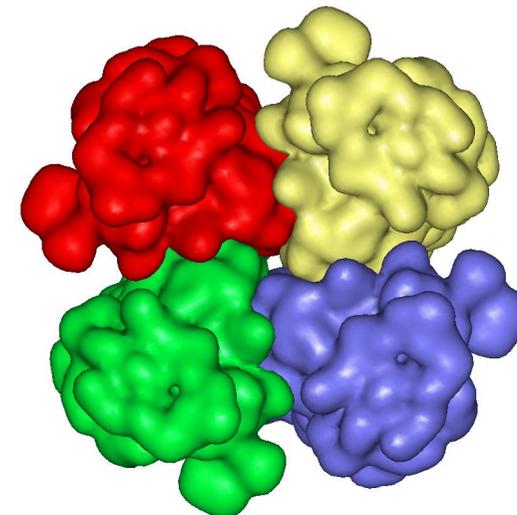
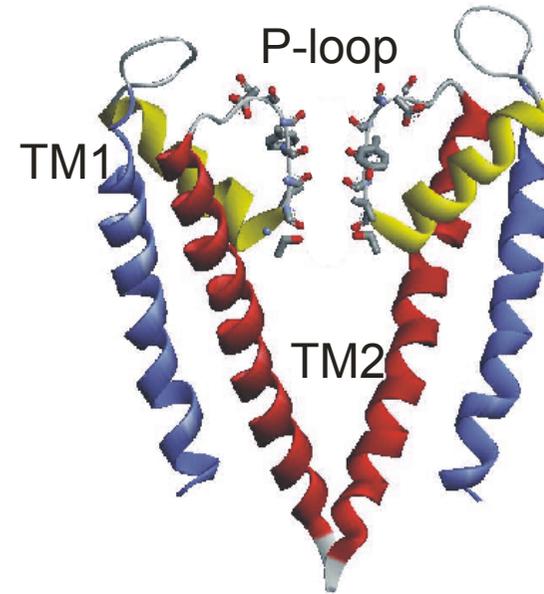
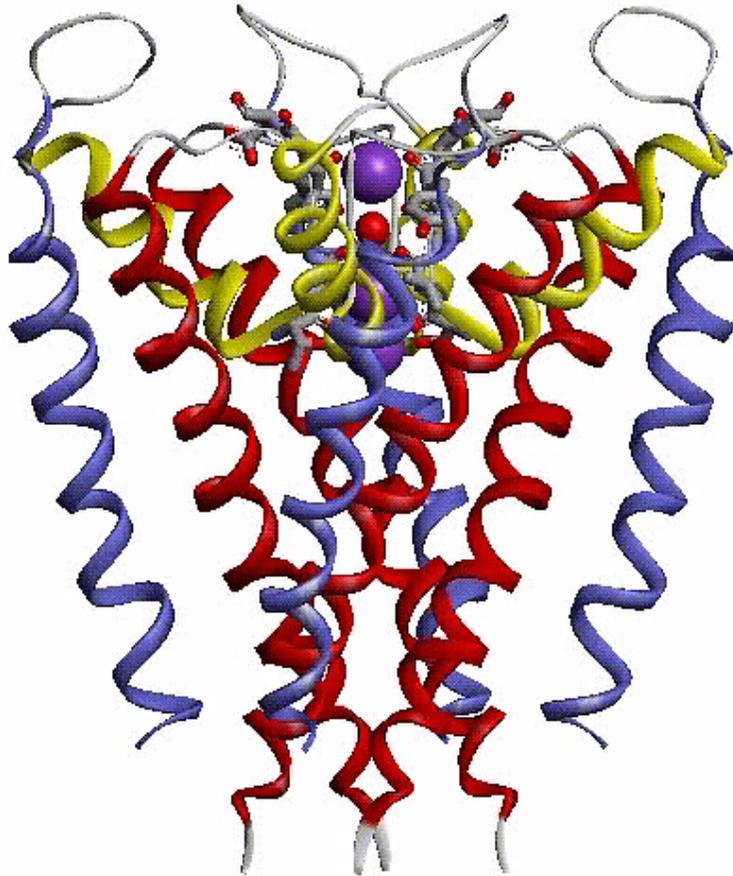
Хилле и Армстронг

- ионные каналы для натрия и калия — это разные белковые образования;
- ионные каналы имеют распахивающиеся (swinging) ворота, открывающиеся в результате кратковременной конформации белковой макромолекулы;
- ионная избирательность достигается благодаря устройству ионной поры



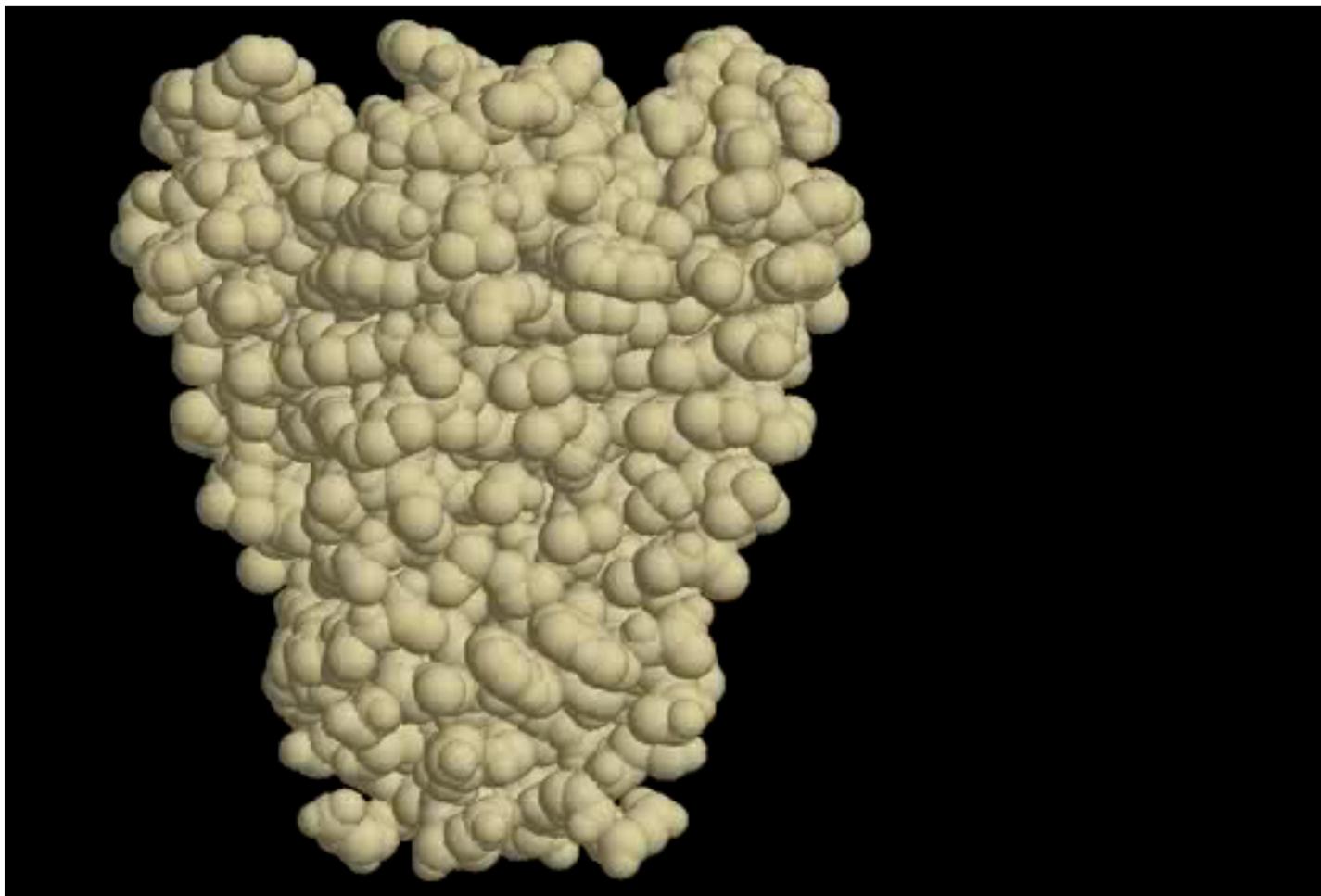
# Crystal Structure of the Streptomyces K<sup>+</sup> Channel

Doyle et al. 1998

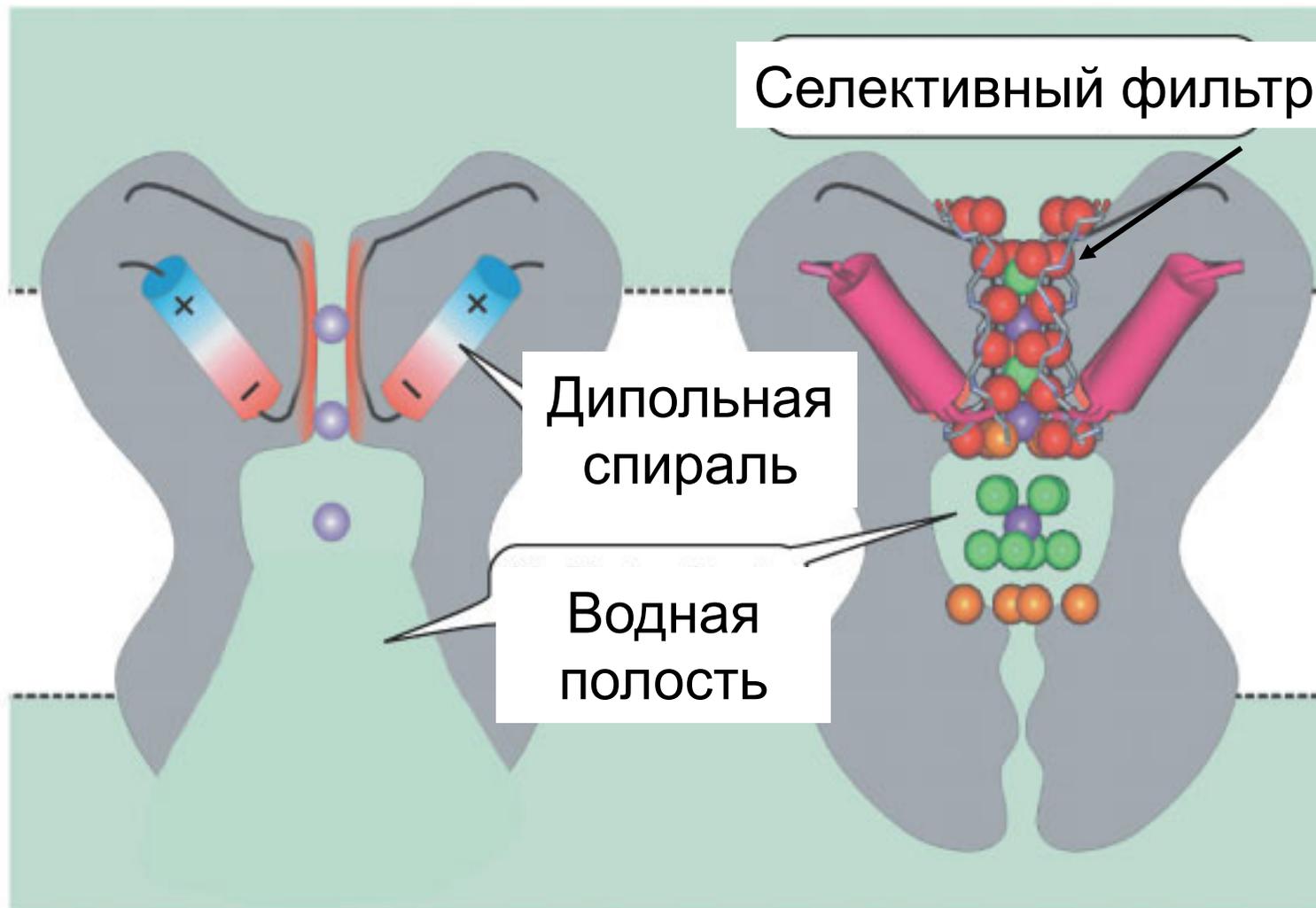


- KcsA – тетрамер (формируется 4-мя субъединицами)
- Каждая субъединица имеет 2 ТМ сегмента
- Селективный фильтр формируется петлями расположенными в верхней части канала

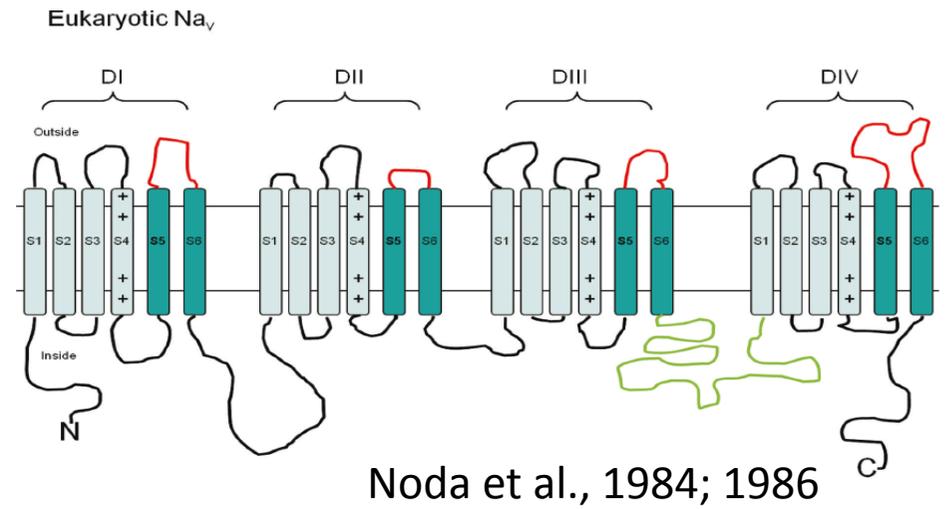
Фильм: Кристаллическая структура калиевого канала



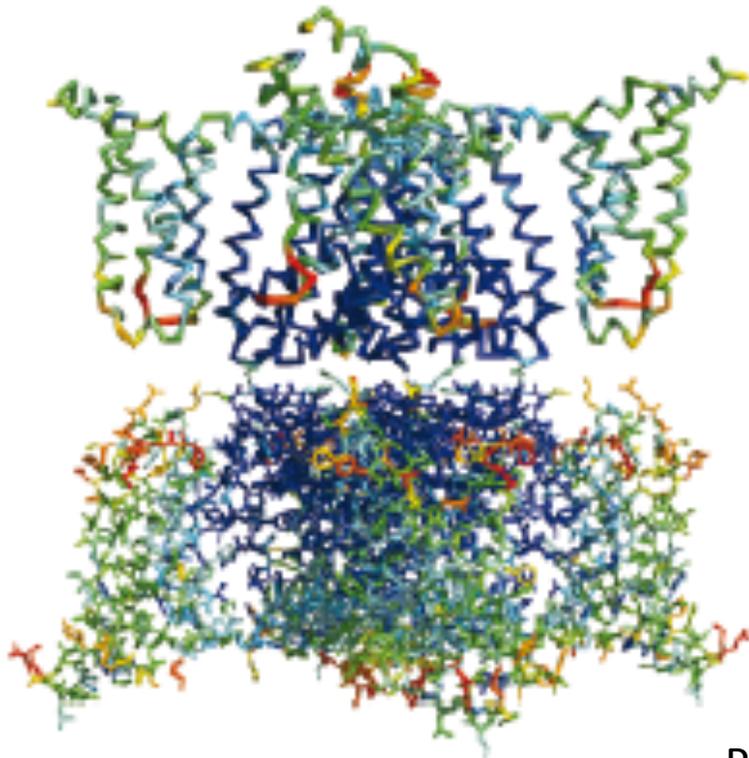
# Потенциал-управляемый калиевый канал. Структурная схема



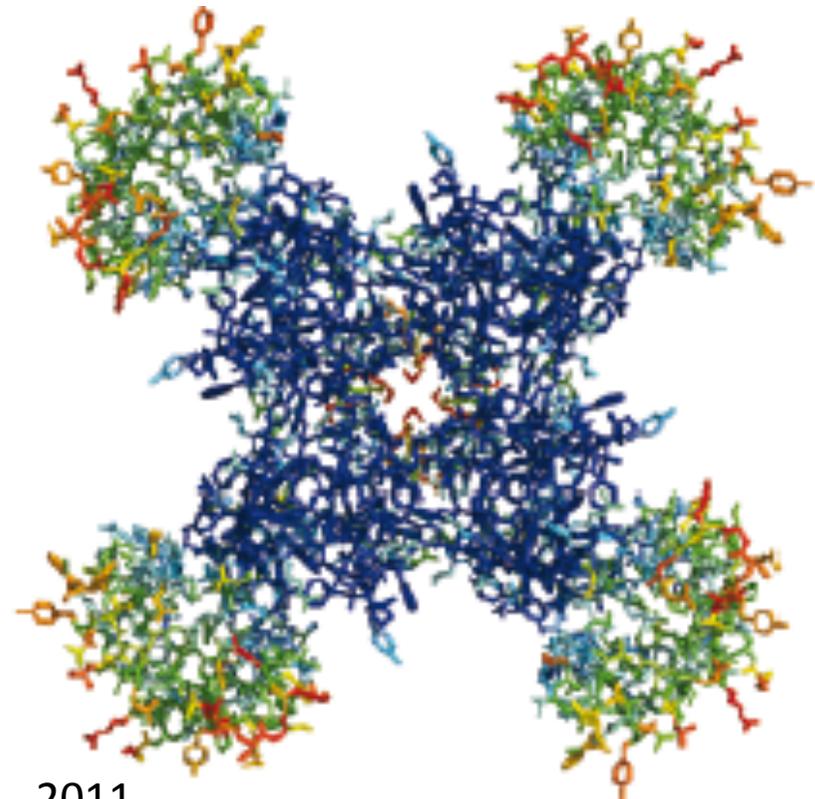
# Na<sup>+</sup> канал из бактерии *A. butzleri*



Вид сбоку

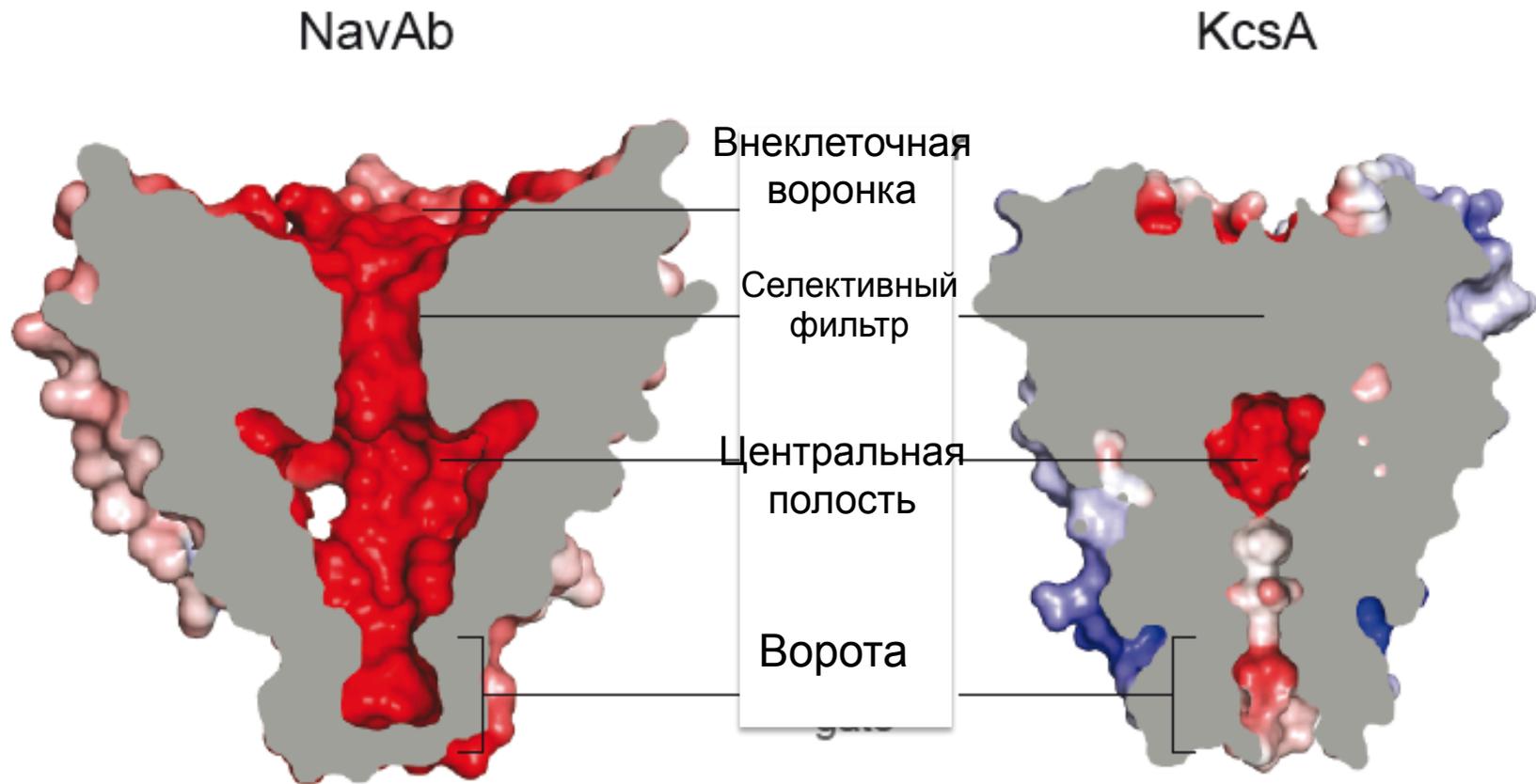


Вид сверху



Pavandeh et al., 2011

# Сравнение организации Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> каналов из бактерий



Архитектура потенциал-управляемых ионных каналов сходна