
ХИМИЧЕСКИЕ
ЯЗЫКИ
НЕРВНЫХ
СИСТЕМ

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ИМ. Н. К. КОЛЬЦОВА РАН
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ УПРАВЛЕНИЯ ИМ. В. А. ТРАПЕЗНИКОВА РАН

Д. А. Сахаров, О. П. Кузнецов, В. Е. Дьяконова,
Л. Ю. Жиякова, Д. Д. Воронцов

Химические языки нервных систем



Издательский Дом ЯСК
Москва 2024

УДК 612, 51-76
ББК 28.07
С 22

Книга издана при поддержке
АО «Биомедицинские клеточные продукты»

Рецензенты:
академик РАН, доктор биол. наук *П. М. Балабан*
доктор физ.-мат. наук *В. Г. Редько*

**Сахаров Д. А., Кузнецов О. П., Дьяконова В. Е.,
Жилиякова Л. Ю., Воронцов Д. Д.**

С 22 Химические языки нервных систем. — М.: Издательский Дом ЯСК,
2024. — 216 с.

ISBN 978-5-907498-57-0

В книге, написанной коллективом нейробиологов из Института биологии развития РАН и группой математиков из Института проблем управления РАН, излагается гетерохимическая концепция работы нервной системы. Согласно этой концепции, распространенное представление о мозге как о рефлекторной «проволочной сети» не соответствует действительности. Решающую роль в его работе играют эндогенно активные нейроны и ансамбли, способные генерировать поведение даже в отсутствие внешних стимулов, а язык общения между нейронами и отделами нервной системы является химическим. Этот язык основан на разнообразии сигнальных молекул — нейротрансмиттеров и нейрогормонов, которые действуют не только в синаптических щелях, но и во всем межклеточном пространстве. В книге рассказывается об эволюции языка нейротрансмиттеров, о клеточных механизмах генерации поведения, нейромодуляции, роли трансмиттеров в выборе поведения и адаптации к внешним переменам.

Для математической формализации этой концепции понадобились принципиально новые подходы, которым посвящена вторая часть книги. В ней дается обзор математических моделей нейронов и нейронных сетей и подробно описывается оригинальная дискретная модель химических взаимодействий между нейронами. Приводятся разнообразные примеры моделирования реальных нервных систем с помощью этой модели.

Книга рассчитана на широкий круг читателей: не только на специалистов-нейробиологов, но и на студентов биологических специализаций, а также на исследователей в других областях, активно интересующихся нейробиологией.

ISBN 978-5-907498-57-0

УДК 612, 51-76
ББК 28.07



© Д. А. Сахаров, О. П. Кузнецов, В. Е. Дьяконова,
Л. Ю. Жилиякова, Д. Д. Воронцов, тексты, 2024
© Издательский Дом ЯСК, оригинал-макет, 2024

Оглавление

Предисловие	11
Введение	13
Часть 1. Гетерохимический мозг	15
Глава 1. Парадигмы нейробиологии	15
1.1. Струйная парадигма	15
1.2. Электрическая парадигма («проволочный мозг»)	17
1.2.1. Немного истории	17
1.2.2. Нейроны и синапсы — строение и функционирование ...	20
1.2.3. Коннекционизм, коннектом и аномалии электрической парадигмы	29
1.3. Гетерохимическая парадигма — еще немного истории	33
Глава 2. Принципы химической коммуникации	38
Глава 3. Почему нейроны разные? Для чего нейроны разные? Гетерохимические принципы клеточного самоуправления и эволюция нервных систем	58
3.1. От ансамбля клеток и нейронов к поведению	61
3.2. Эволюция химического языка	63
3.2.1. Как глутамат стал нейротрансмиттером?	64
3.2.2. Почему мозг млекопитающих использует глутамат в качестве основного возбуждающего нейротрансмиттера?	69
Глава 4. Эндогенность или рефлекторность? Центральные генераторы паттерна	72
4.1. Мозг активен или реактивен?	72
4.2. Методологические трудности изучения эндогенно активного мозга	78

4.3. Но что же, если не стимул — реакция? Центральные генераторы паттерна	79
4.4. Управление и переключение ЦГП. Есть ли командный нейрон?.....	81
4.5. Гетерохимизм, мультитрансмиттерная модуляция, самоорганизация ЦГП	83
4.6. ЦГП — в основе и коленного рефлекса, и мысли?	89
Глава 5. Нейротрансмиттеры и выбор поведения	90
5.1. Трансмиттер-зависимое поведение	91
5.2. Консервативна ли поведенческая функция нейротрансмиттера в эволюции?.....	94
5.3. Антагонистичные пары нейротрансмиттеров: баланс антагонистов определяет выбор поведения?	100
5.4. Контекст-зависимый выбор поведения и нейротрансмиттеры	105
5.5. А как же гены?	110
Часть 2. Математическое моделирование межнейронной гетерохимической коммуникации	113
Глава 6. Модели нейронов и их взаимодействий	113
6.1. Обзор электрических моделей нейронов и их взаимодействий	113
6.1.1. Непрерывные модели.....	114
6.1.2. Дискретные модели	118
6.2. Сравнительный анализ моделей. Некоторые принципы математического моделирования в нейробиологии	126
6.3. О моделировании гетерохимических взаимодействий в нейронных сетях	130
Глава 7. Модель мультитрансмиттерных взаимодействий и ее эволюция	135
7.1. Описание объекта моделирования	135
7.2. Этапы эволюции модели	137
7.2.1. Модель с цветными фишками	138
7.2.2. Конечно-автоматная модель	141
7.2.3. Асинхронная модель — общая характеристика	142

Глава 8. Асинхронная модель мультитрансмиттерных взаимодействий нейронов	145
8.1. Формальное описание базовой модели	145
8.1.1. Входы нейронов	145
8.1.2. Выходы нейронов	146
8.1.3. Внеклеточное пространство (ВКП)	147
8.1.4. Мембранный потенциал нейронов	148
8.1.5. Типы активности нейронов	149
8.1.6. Анализ параметров	153
8.1.7. Динамика системы и ее вычисление	155
8.1.8. Схема алгоритма функционирования нейронной системы	158
8.2. Расширения базовой модели	159
8.2.1. Синаптические связи, матричное представление, вычислительная сложность	159
8.2.2. Посттормозная отдача (ребаунд)	161
8.2.3. Нейромодуляция и изменение активности ансамбля	163
8.3. О биологической адекватности параметров базовой модели	166
Глава 9. Примеры моделирования ансамблей	168
9.1. Моделирование ритмической активности ансамблей	168
9.1.1. Ансамбль из трех нейронов с двумя трансмиттерами	168
9.1.2. Полуцентровые осцилляторы	170
9.2. Примеры функциональной перестройки сетей	173
9.2.1. Объект моделирования	173
9.2.2. Переключение походки с помощью нейромодуляции	175
9.3. Как пользоваться моделью	179
Заключение	181
Благодарности	187
Предметный указатель	189
Литература	193

Для нервной системы химические явления играют по меньшей мере такую же роль, что и электрические.

А. Тьюринг.

Вычислительные машины и разум. 1950

Предисловие

Предлагаемая вашему вниманию книга имеет целью подвести некоторые итоги многолетней работы группы Дмитрия Антоновича Сахарова (Институт биологии развития РАН) и возникшего 8 лет назад сотрудничества этой группы с коллективом прикладных математиков из Института проблем управления РАН (ИПУ РАН). Идея сотрудничества родилась летом 2014 г. в ходе 6-й Международной конференции по когнитивной науке, где Д. А. Сахаров прочел лекцию «О мозге». Математики из ИПУ с удивлением услышали о том, что распространенное представление о мозге как о «проводочной сети» не соответствует действительности, а привычные математикам реактивные (т. е. пассивные, пока их не возбудят) нейроны Маккаллока — Питтса составляют лишь часть огромного разнообразия нейронов, многим из которых свойственна эндогенная активность. Природа взаимодействий между нейронами химическая и осуществляется сигнальными многофункциональными молекулами — нейротрансмиттерами (синонимы: трансммиттеры, медиаторы). Только гетерохимическая концепция межнейронных взаимодействий способна объединить и объяснить многочисленные биологические факты, показывающие, что нейронный ансамбль способен переключать свое поведение без изменения анатомической структуры. При этом математические модели, описывающие гетерохимизм, до сих пор отсутствуют.

Реальное сотрудничество двух коллективов началось в середине 2015 г., когда Олег Петрович Кузнецов встретился с Дмитрием Антоновичем Сахаровым на постерной конференции в Москве и предложил работать совместно. Это предложение было с энтузиазмом принято. Начались совместные семинары и совместные проекты двух групп. В декабре 2015 г. Д. А. Сахаров выступил на традиционных

Поспеловских чтениях, раз в два года организуемых Российской ассоциацией искусственного интеллекта. А в конце 2017 г. наши коллективы выиграли большой междисциплинарный грант РФФИ. В 2020 г. грант успешно завершился, однако совместные семинары продолжаются и поныне.

Результаты совместных исследований частично вошли в сборник статей Варвары Евгеньевны Дьяконовой и Дмитрия Антоновича Сахарова «Пострефлекторная нейробиология поведения» (ЯСК, 2019).

Настоящая книга рассчитана на широкий круг читателей: не только на специалистов-нейробиологов, но и на студентов биологических специализаций, а также на исследователей в других областях, активно интересующихся нейробиологией. Поэтому мы включили в книгу хорошо известные данные о строении и функционировании нейронов и синапсов. Профессионалы эти разделы могут не читать.

Введение

В известной книге Томаса Куна «Структура научных революций» [Кун 2001], вышедшей в 1962 г., изложена концепция развития науки, ставшая впоследствии общепризнанной. В этой концепции история любой науки представляется не как кумулятивное накопление фактов и закономерностей, а как последовательность сменяющих друг друга парадигм. Парадигма — это совокупность понятий, правил и стандартов научной практики, принятых научным сообществом (или, по крайней мере, его значительной частью). Она предлагает согласованную интерпретацию известных фактов; в ее системе понятий формулируются гипотезы и нерешенные проблемы. Важно, что

...когда отдельный ученый может принять парадигму без доказательства, ему не приходится в своей работе перестраивать всю область заново, начиная с исходных принципов, и оправдывать введение каждого нового понятия. Это можно предоставить авторам учебников. При наличии учебника творчески мыслящий ученый может начать свое исследование там, где оно остановилось [Там же: 46].

Это означает, что начинается этап «нормальной науки», которая должна решать проблемы, поставленные новой парадигмой, и ставить новые задачи в ее системе понятий.

В течение определенного времени так и происходит: задачи решаются, гипотезы подтверждаются (а если опровергаются, то это находит свое объяснение в рамках принятой парадигмы), уверенность в правильности данной парадигмы растет. Время от времени появляются факты, которые не укладываются в рамки существующих понятий и установок (Кун называет их аномалиями). Иногда их удается включить в эти рамки, слегка изменив парадигму (в истории

нейробиологии есть такой пример). Однако аномалии продолжают накапливаться. Их долгое время игнорируют, и понятно почему: «нормальная наука часто подавляет фундаментальные новшества, потому что они неизбежно разрушают ее основные установки» [Кун 2001: 28]. Но наконец игнорирование становится невозможным — и возникает новая парадигма, в которой эти аномалии находят свое объяснение. Это происходит не сразу, не за один год и даже не за одно десятилетие. Новую парадигму не объявляют с трибуны. Но постепенно оказывается, что вдруг начинают активно цитироваться совсем другие статьи, на семинарах обсуждаются темы, о которых раньше мало кто слышал, а в научный обиход входят новые слова.

Уточняя концепцию Куна, следует заметить следующее. В XVIII–XIX вв. даже в таких науках, как физика и химия, имевших долгую историю, новая парадигма практически отменяла предыдущую. Например, теория горения Лавуазье навсегда отменила теорию флогистона, а волновая оптика Гюйгенса — Френеля временно отменила корпускулярную оптику Ньютона. В XX в. в продвинутых науках дело обстоит уже не так: слишком много накоплено фактов, которые прежняя парадигма объясняет вполне удовлетворительно. Поэтому новая парадигма не отменяет предыдущую, а ограничивает ее и включает в себя в качестве весьма распространенного, но все же частного случая. Так, ни теория относительности, ни квантовая механика не отменили механику Ньютона. Они лишь ограничили область ее применения, лишив статуса универсальности и претензий на описание всей картины мира.

История нейробиологии вполне укладывается в описанную схему Куна. Более того, нам представляется, что в последние десятилетия происходит становление новой гетерохимической парадигмы. О ней мы и хотим поговорить в этой книге.

ЧАСТЬ 1. ГЕТЕРОХИМИЧЕСКИЙ МОЗГ

Глава 1. Парадигмы нейробиологии

1.1. Струйная парадигма

Нынешняя электрическая парадигма мозга — всего лишь вторая в истории нейробиологии. Первая гипотеза, претендующая на объяснение работы нервной системы, была известна еще с античности. Она представляла нервную деятельность как струение невидимой подвижной субстанции, *esprits animaux* (*animal spirits* в английской литературе, «животные духи» в русском переводе). В стройную теорию ее превратил в XVII в. великий французский ученый Рене Декарт. Он объяснил нервную деятельность движением некоей специфической физической сущности: животный и человеческий механизм, считал Декарт, приводятся в действие движением особого фильтра крови по нервам, которые он считал имеющими трубчатое строение.

...все наиболее подвижные и тонкие частицы крови, разреженные в сердце, входят, без сомнения, в полости мозга... В силу крайней узости проходов только самые подвижные и тонкие частицы крови проникают туда, в то время как остальная масса их расходится по другим частям тела. Эти-то тончайшие частицы образуют собой «животные духи».

То, что я именую здесь «духами», — не что иное, как тела, не имеющие никаких особенных свойств, кроме незначительных размеров и крайней быстроты движения ...таким образом, они не задерживаются на одном месте и, по мере того как некоторые из них входят

в полости мозга, другие выходят через поры мозгового вещества... в нервы, а оттуда в мускулы.



Рис. 1.1. Рене Декарт (1596–1650)

Существуют миниатюрные нити, проходящие внутри каналов, по которым движутся «духи»; механическое воздействие на такую нить, оказанное на одном конце нерва, передается по ней на другой его конец («...подобно тому, — писал Декарт, — как движение одного конца веревки заставляет двигаться другой конец»), вследствие этого движутся заслонки, открывающие или закрывающие путь для движения «духов».

Эта умозрительная концепция удовлетворительно объясняет всю «простую» нервную деятельность (во всяком случае, всю нервную деятельность простых животных; для человека Декарт делал исключение, считая, что у него распределением потоков «животных духов» отчасти ведает и душа, располагающаяся в удобном для этой функции месте — шишковидной железе). В самом деле, трубки, нити и заслонки позволяют связать сенсорику с управлением мышцами.

В целостной и, безусловно, остроумной теории, разработанной Декартом, центральное место занимает представление о специфическом материальном начале, способном стремительно и направленно двигаться по специфическим каналам; потоки этого начала

управляются внешними сигналами через органы чувств и сами управляют деятельностью мышц. Декарт считал это представление истинным. На самом деле оно было рабочей гипотезой, которую следовало так или иначе проверить. Но никакой другой гипотезы у физиологии не было, и умозрительное представление Декарта было воспринято последующими поколениями естествоиспытателей как несомненное знание — как представление о чем-то реально существующем.

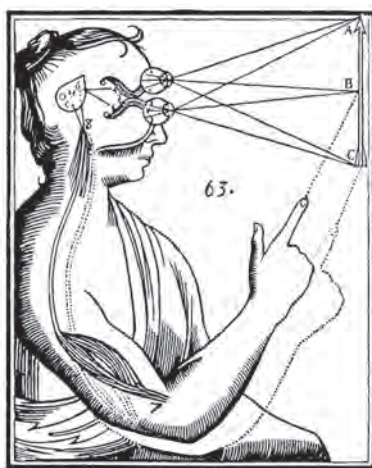


Рис. 1.2. Схема механизма рефлекса по Декарту (из книги «Трактат о человеке»)

1.2. Электрическая парадигма («проволочный мозг»)

1.2.1. Немного истории

В отличие от струйной, электрическая парадигма берет свое начало из экспериментально установленного факта. В 1780 г. итальянский ученый Луиджи Гальвани открыл «животное электричество»: сокращение мышц животного при их стимуляции электрическим током. Его исследования продолжил Алессандро Вольта. В 1837 г. Ян Пуркинье открыл нервные клетки в мозжечке. В 1850-х гг. Герман Гельмгольц впервые измерил скорость распространения электрического

возбуждения по двигательному нерву, обнаружив при этом два примечательных свойства этого процесса: измеренная скорость намного меньше, чем скорость распространения электричества в металлическом проводе, но при этом электрический сигнал не затухает. В конце XIX в. окончательно сформировалось представление о клеточной структуре мозга, а его клетки получили название нейронов. Это говорило о дискретности структуры мозга, что вступало в противоречие с представлениями о непрерывности электрических процессов. Эта коллизия разрешилась в споре двух выдающихся нейрофизиологов — итальянца Камилло Гольджи и испанца Сантьяго Рамон-и-Кахаль. Гольджи полагал, что отростки нервных клеток сливаются, образуя целостность проводящей системы, а Рамон-и-Кахаль считал, что целостность системы обеспечивается межклеточными стыками, а именно: передача сигнала от одного нейрона к другому происходит в определенных участках, которые впоследствии Чарльз Шеррингтон назвал синапсами. В этом споре прав оказался Рамон-и-Кахаль, который и считается основателем современных представлений о структуре нервной системы. Второй важный принцип, сформулированный Рамон-и-Кахалем, — принцип динамической поляризации. Согласно этому принципу, сигналы движутся по нейронным цепям лишь в одном направлении: от дендритов к телу клетки, оттуда по аксону к пресинаптическому окончанию, а затем через синаптическую щель к дендритам следующей клетки, и т. д.

XX век — это век триумфального шествия электрической парадигмы, причем практически все базовые открытия произошли в его первой половине. Отметим его основные вехи.

В 1910-х гг. Юлий Бернштейн выдвинул и исследовал «мембранную гипотезу». Он обнаружил наличие разности потенциалов по разные стороны мембраны и существование потенциала покоя. Кроме того, он выяснил, что ток, идущий через мембрану, — это поток не электронов, а ионов.

В 1920-х гг. Эдгар Эдриан разработал методы регистрации потенциалов действия — электрических импульсов, которые возникают и распространяются по аксону после того, как заряд нейрона достигает порога. С их помощью он открыл принцип «всё или ничего»:

амплитуда и длительность импульса всегда одинаковы. Сигнал, передаваемый от возбужденной клетки к синапсам, представляет собой либо одиночный импульс, либо их последовательность. Сила сигнала определяется частотой, с которой испускаются импульсы.

В 1921 г. австрийский фармаколог Отто Лёви сообщил, что тормозные воздействия сердечного нерва на биения сердца лягушки происходят при посредничестве химического вещества — медиатора. В 1924 г. Александр Филиппович Самойлов показал, что действие двигательного нерва на скелетную мышцу опосредуется медиатором. В 1933 г. Алексей Васильевич Кибяков экспериментально показал, что возбуждение одним нейроном другого осуществляется химическим посредником.

Обсуждение физической природы передачи сигнала через синаптическую щель — одна из драматических страниц в истории нейробиологии. Почти два десятилетия адепты электрической парадигмы либо игнорировали данные об участии медиатора в синаптической передаче сигнала, либо считали, что посредничество медиаторов при межнейронных взаимодействиях возможно только в вегетативной системе, но никак не в нервной системе мозга. В частности, одним из главных противников идеи об участии медиаторов в передаче сигнала был будущий нобелевский лауреат Джон Эклс, утверждавший, что химическая передача была бы слишком медленной и потому невозможна. И лишь в конце 1940-х гг. под напором неопровержимых данных ему и его соратникам пришлось согласиться с тем, что переход сигнала через синаптическую щель действительно осуществляется с помощью нейромедиаторов. Электрическую парадигму пришлось поправлять. Успешная работа Эклса в исправленной парадигме завершилась двумя монографиями: «Физиология нервных клеток» (1957) и «Физиология синапсов» (1964), в которых эта парадигма приобрела окончательный вид. Для полноты картины следует заметить, что уже после окончания этой дискуссии в 1950-х гг. Эдвин Фершпан и Дэвид Поттер открыли электрические синапсы, в которых ширина синаптической щели намного меньше и сигнал переходит на клетку-мишень непосредственно, без участия медиаторов. После этого синапсы,

использующие химическую передачу, стали называть химическими. Именно они преобладают в нервной системе.

И наконец, завершающий вклад в электрическую картину строения нервной системы мозга внесли в 1930–40-х гг. Алан Ходжкин и Эндрю Хаксли, а позднее Бернارد Кац, предложив и исследовав «ионную гипотезу». Они описали механизм работы ионных каналов, через которые происходит обмен ионами различных элементов, влияющий на величину заряда на внутренней и внешней стороне мембраны. В частности, существуют потенциал-зависимые ионные каналы, которые открываются, когда мембранный потенциал достигнет порогового значения, в результате чего генерируется потенциал действия.

В итоге примерно к 60-м гг. XX в. сложилась картина строения и функционирования нервной системы мозга, которая целиком основана на результатах, полученных в рамках электрической парадигмы (с единственной оговоркой о наличии нейромедиаторов и химических синапсов). Эту картину мы сейчас кратко опишем.

1.2.2. Нейроны и синапсы — строение и функционирование

1.2.2.1. Анатомия нейрона

С анатомической точки зрения нервная клетка (нейрон) состоит из тела клетки, дендритов и аксона.

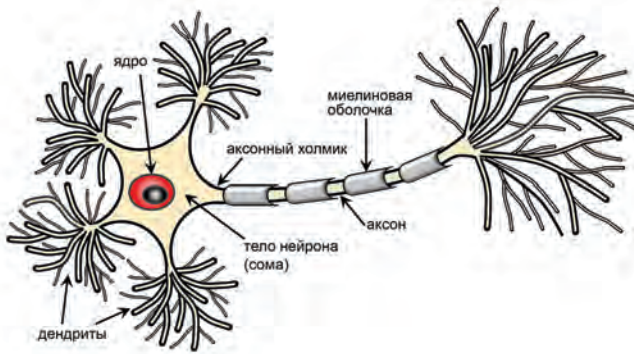


Рис. 1.3. Строение нейрона. Сoma (тело клетки) с ядром, дендриты, аксон с миелиновой оболочкой

Поверхность клетки — мембрана — имеет молекулярную структуру, состоящую из двойного слоя молекул липидов, в который встроены белки, выполняющие различные функции: ионные каналы, белки-насосы и белки-рецепторы. Через эти белки нейрон взаимодействует с окружающей средой.

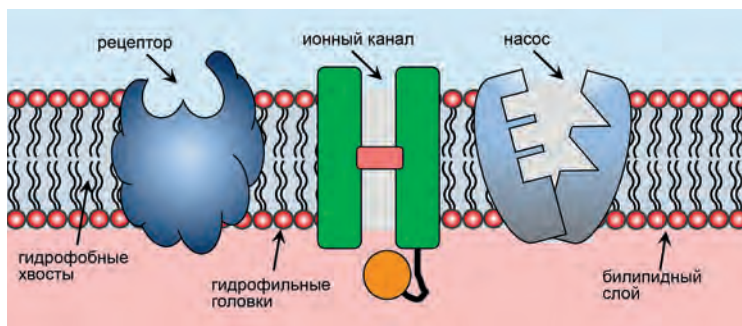


Рис. 1.4. Схематическое изображение мембраны. Билипидный слой: фосфолипиды (полярные гидрофильные головки снаружи, гидрофобные хвосты внутри) и белки с различными функциями: белок-рецептор, белок — ионный канал, белок-насос.

Ионные каналы — порообразующие белки, через которые происходит обмен ионами Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} между внутренностью клетки и внешней средой. Этот обмен определяет электрические процессы, происходящие в нейроне.

Ионные каналы делятся на пассивные и активные. Пассивные (неуправляемые) каналы всегда открыты и постоянно пропускают через себя ионы за счет диффузии в направлении их меньшей концентрации. Они, в свою очередь, бывают селективными и неселективными. Неселективные каналы пропускают через себя все молекулы меньше определенной величины. Селективные каналы благодаря своему диаметру и строению внутренней поверхности переносят только определенные ионы.

Управляемые каналы открываются только при возникновении определенных условий:

- потенциал-зависимые (электрочувствительные) каналы — при электрическом воздействии, т. е. при изменении разности потенциалов на внутренней и внешней стороне мембраны;

- лиганд¹-зависимые (хемочувствительные) — при химическом воздействии, т. е. при появлении определенных веществ;
 - стимул-зависимые — при механическом (растягивание мембраны) или термическом (изменение температуры) воздействии.
- При открытии управляемого канала происходит диффузия ионов.

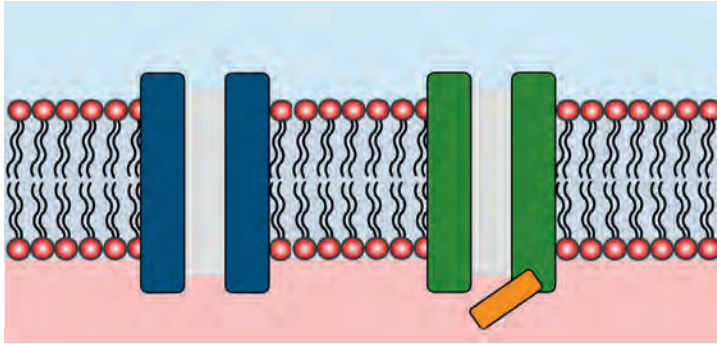


Рис. 1.5. Пассивный (слева) и активный (справа) ионные каналы. Пассивный канал всегда открыт; открытие и закрытие активного канала осуществляется створкой.

Белки-насосы, как и ионные каналы, занимаются обменом ионами между нейроном и межклеточной средой. Но, в отличие от каналов, где обмен происходит за счет диффузии, насосы переносят ионы через мембрану в направлении их большей концентрации, для чего требуются затраты энергии.

Белки-рецепторы реагируют на определенные молекулы (лиганды, нейротрансмиттеры). В середине белка-рецептора имеется свободное пространство определенной формы (активный центр), в которое захватывается молекула, точно подходящая по форме центру, после чего рецептор активизируется и запускает определенные процессы внутри нейрона. Процессы, запускаемые активными рецепторами, зависят от того, какие рецепторы активизировались, т. е. от того, какие молекулы находились во внеклеточном пространстве и были ими захвачены. Этими процессами могут быть: открытие или закрытие ионных каналов, включение

¹ Лиганд — это молекула, способная связываться с каналом или рецептором.

или выключение белков-насосов, запуск каких-то метаболических цепочек в клетке и т. д.

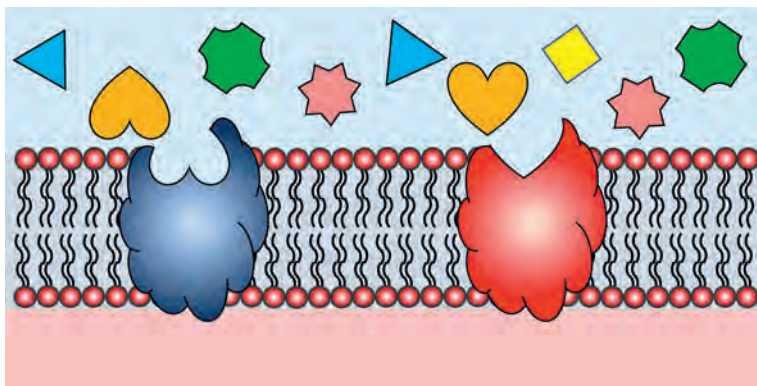


Рис. 1.6. Схематическое изображение белков-рецепторов и соответствующих лигандов. К одному и тому же веществу может быть несколько разных рецепторов. Схема сильно упрощена, так как молекулы нейротрансмиттеров имеют сложную трехмерную структуру.

Таким образом, совокупность молекул, активизирующих рецепторы конкретного нейрона, является управляющим сигналом для его внутренних процессов. Поэтому молекулы, способные связываться с рецепторами, часто называют сигнальными молекулами.

1.2.2.2. Потенциал покоя

Нейрон имеет постоянный электрический заряд, называемый *потенциалом покоя*. Он представляет собой разность потенциалов между зарядами по разные стороны от мембраны, которая образуется в результате взаимодействия трех процессов: работы калий-натриевых насосов и диффузии K^+ и Na^+ через постоянно открытые калиевые и натриевые каналы.

Калий-натриевые насосы обменивают ионы натрия, находящиеся внутри клетки, на ионы калия, находящиеся снаружи; при этом создаются и поддерживаются примерно следующие соотношения калия и натрия:

$$K^+_{out} : K^+_{in} = 1 : 30; \quad Na^+_{out} : Na^+_{in} = 10 : 1.$$

Через постоянно открытые калиевые каналы происходит диффузия ионов калия из клетки, стремящаяся выровнять концентрации калия по обе стороны мембраны. Однако выход из клетки положительных ионов калия создает внутри нее отрицательный заряд, который, достигнув определенной величины, эту диффузию останавливает.

Третий процесс — это *ток утечки*, который создается диффузией Na^+ в клетку через постоянно открытые натриевые каналы и уменьшает отрицательный заряд.

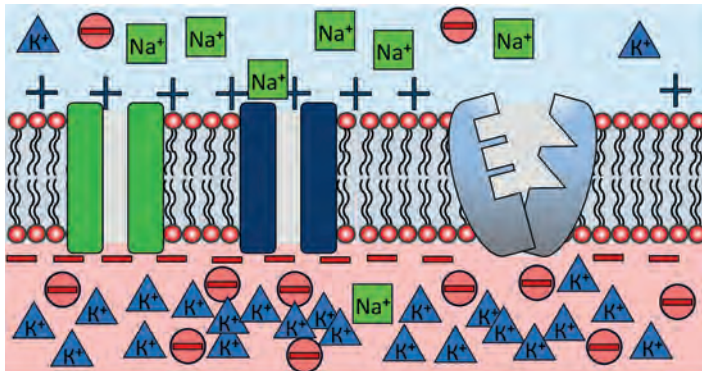


Рис. 1.7. Натриевые и калиевые каналы и натрий-калиевый насос, создающие динамическое равновесие по разные стороны мембраны

В результате этих трех процессов устанавливается динамическое равновесие, фиксирующее величину отрицательного заряда, т. е. потенциала покоя. В среднем эта величина составляет около -70 мВ. Для конкретного нейрона она определяется интенсивностью тока утечки, которая зависит от числа натриевых каналов в данном нейроне и колеблется, как правило, в интервале от -55 до -80 мВ.

1.2.2.3. Потенциал действия

Если в результате внешних воздействий потенциал покоя повышается до порогового значения (которое для разных нейронов разное, но, как правило, находится в интервале от -55 до -50 мВ)²,

² Все значения параметров, приведенные в этом разделе, — это средние значения измерений. В конкретных случаях возможны отклонения от них.

начинают открываться потенциал-зависимые натриевые и калиевые каналы. Первыми открываются более быстрые натриевые каналы, через которые происходит диффузия Na^+ внутрь нейрона (напомним, что концентрация Na^+ снаружи нейрона гораздо выше). Происходит быстрый рост потенциала до +30 мВ и выше (деполяризация) — возникает *потенциал действия*. Через ~0,5 мс натриевые каналы закрываются, и практически в это же время открываются более медленные калиевые каналы, через которые происходит диффузия K^+ из нейрона, приводящая через ~0,5 мс к падению заряда (реполяризации) до уровня потенциала покоя.

Таким образом, потенциал действия — это электрический импульс длительностью около 1–2 мс и амплитудой около +30 мВ. Эти параметры импульса не зависят от силы внешней стимуляции: возбуждение импульса работает по принципу «всё или ничего».

В процессе реполяризации натриевые каналы закрыты, и потому до завершения импульса новый импульс начаться не может. Этот период называется периодом абсолютной рефрактерности. Он ограничивает частоту импульсов 100–150 герцами.

Как отмечалось, величина потенциала покоя для разных нейронов различна. Чем ближе эта величина к пороговому значению –50 мВ, тем более нейрон возбудим, т. е. тем меньшая сила стимула нужна, чтобы сгенерировать потенциал действия. У некоторых нейронов число постоянно открытых натриевых каналов (и, соответственно, величина тока утечки) настолько велико, что их потенциал покоя стремится к пороговому значению без внешних стимулов. Такие нейроны (осцилляторы) обладают эндогенной активностью, т. е. постоянно генерируют импульсы, частота которых зависит от числа натриевых каналов.

Деполяризация импульса в одной точке мембраны служит возбуждающим стимулом для возникновения потенциала действия в соседних точках; поэтому он распространяется по всей мембране, в частности, по аксону. Важно отметить, что это распространение происходит без затухания, с сохранением всех параметров исходного импульса, т. е. по принципу «всё или ничего». Скорость распространения в общем случае невелика — всего 1–2 м/с. Но чем толще аксон, тем меньше его электрическое сопротивление, запуск потенциала

действия идет быстрее, и скорость в этом случае выше. Примером служит гигантский аксон кальмара: его толщина составляет 1 мм (в 10 раз толще, чем у человека) и, соответственно, скорость возрастает до 10 м/с. Еще выше скорость распространения потенциала действия у позвоночных — до 100–120 м/с, что все равно почти в миллион раз меньше скорости электронных сигналов в информационных и вычислительных устройствах. Она обеспечивается наличием у аксона миелиновой оболочки — изолятора, который создается работой специальных глиальных клеток (шванновских клеток). В этой оболочке есть просветы, не покрытые миелином — так называемые перехваты Ранвье.

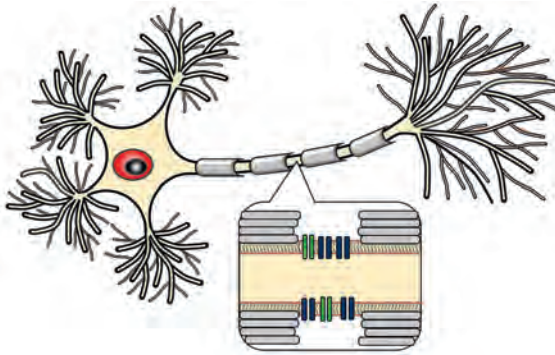


Рис. 1.8. Слои миелиновой оболочки и перехваты Ранвье с ионными каналами

Именно по ним распространяется потенциал действия, перескакивая через миелиновые участки.

1.2.2.4. Синапсы

Синапс — это место контакта между двумя нейронами, служащее для передачи сигналов. Однако этот контакт — не механический: между нейронами существует *синаптическая щель*, по одну (передающую) сторону которой находится окончание аксона, называемое пресинаптическим, а по другую (принимательную) сторону — участок мембраны постсинаптического нейрона, который может находиться как на теле, так и на одном из дендритов нейрона.

Синапсы бывают химическими и электрическими. В химических синапсах передача сигнала происходит с помощью посредника — молекулы, называемой нейротрансмиттером или медиатором³. В электрических синапсах потенциал действия непосредственно переходит с клетки на клетку. Поэтому ширина синаптической щели электрического синапса гораздо меньше, чем у химического: она равна всего 2 нм, тогда как у химического синапса она в десять раз больше: 20–30 нм. Поскольку в нервной системе синапсы в основном химические, их следует рассмотреть подробнее.

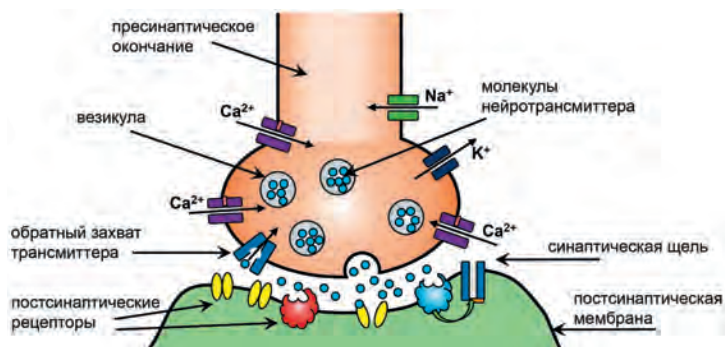


Рис. 1.9. Схема синапса

В пресинаптическом окончании аксона находится до десятков тысяч везикул — пузырьков, содержащих молекулы нейротрансмиттеров. Процесс химической передачи сигнала состоит из четырех этапов.

1. Синтез и накопление везикул с транзмиттером в пресинаптическом окончании.

2. Выброс транзмиттера. Приход потенциала действия в пресинаптическое окончание вызывает открывание электрочувствительных Ca^{2+} -каналов примерно на 2–3 мс. Ионы Ca^{2+} активируют белки, запускающие выброс транзмиттера. Белки-насосы быстро удаляют

³ Нейротрансмиттер и (нейро)медиатор — синонимы. Быть нейромедиатором — это не химическое, а функциональное свойство молекулы передавать сигнал. Та же молекула, попадающая в кровь и вызывающая другие процессы, будет называться гормоном.

Ca^{2+} , после чего выброс транмисмиттера прекращается. Таким образом, электрический импульс преобразуется в химический сигнал.

3. Действие химического импульса на рецепторы постсинаптической мембраны и в конечном счете на потенциал постсинаптической клетки.

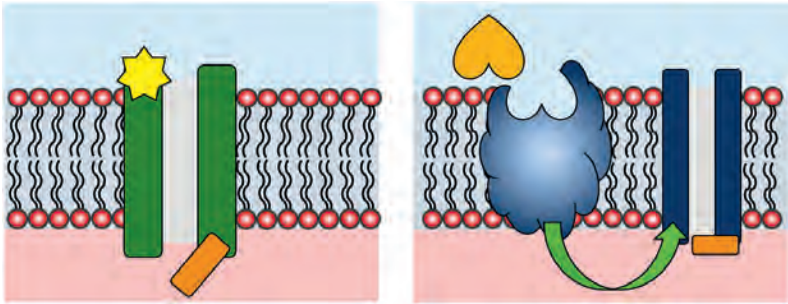


Рис. 1.10. Ионотропный (слева) и метаботропный (справа) рецепторы

Существуют рецепторы двух видов — ионотропные и метаботропные. Их реакция на захваченный транмисмиттер различна. Ионотропные рецепторы соединяют в себе две функции — захвата транмисмиттера (собственно рецепции) и ионного канала, который открывается после захвата транмисмиттера и влияет на потенциал мембраны постсинаптической клетки. Метаботропные рецепторы запускают внутриклеточные метаболические процессы (отсюда и их название), которые могут привести к изменению состояния ионных каналов, рецепторов и даже экспрессии генов в постсинаптической клетке.

Оба вида рецепторов могут быть как возбуждающими, так и тормозящими. В простейшем случае, если рецептор — возбуждающий, то он открывает Na^+ -канал и ионы Na^+ входят в клетку. В результате заряд внутри клетки повышается — происходит деполаризация и формируется «возбуждающий постсинаптический потенциал» (ВПСП). Если рецептор — тормозящий, то он открывает K^+ -канал и ионы K^+ выходят из клетки. В результате заряд внутри клетки понижается — происходит гиперполяризация и формируется «тормозный постсинаптический потенциал» (ТПСП). Известны также поляризующие воздействия, основанные на ионах