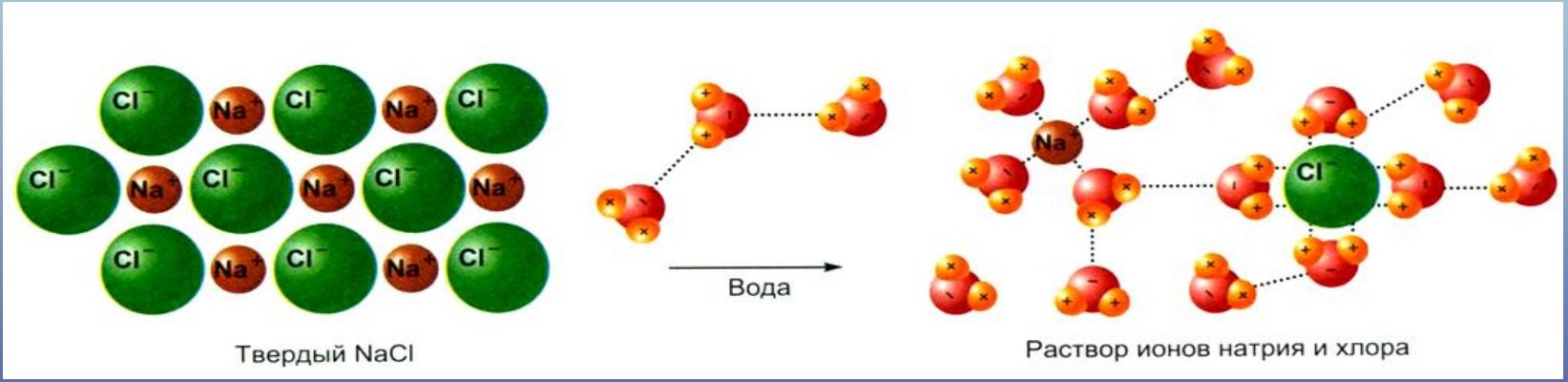
Физиология ЦНС.

Лектор: профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, д.б.н. **Дубынин Вячеслав Альбертович**

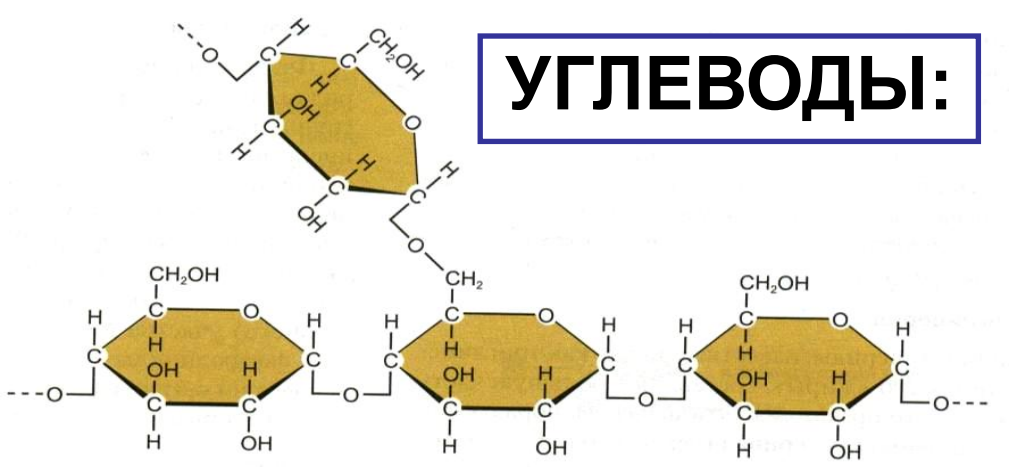
Лекция 2. *Химический состав живых организмов. Структура и разнообразие белков. Внутреннее строение нейронов. Потенциал покоя нервных клеток.*

H_2O – вода:
65-70% массы тела человека, «универсальный растворитель»

Минеральные соли:
при растворении в воде образуют ионы (переносчики зарядов в биоэлектрических процессах):
$NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$



Na^+ и Ca^{2+} – активирующее действие на нервную систему
K^+ и Cl^- – участвуют в торможении нервных клеток



УГЛЕВОДЫ:

Моносахариды:

глюкоза

($C_6H_{12}O_6$)

(энергетическая функция; 0.1% в плазме крови)

фруктоза

рибоза

Полисахариды:

крахмал

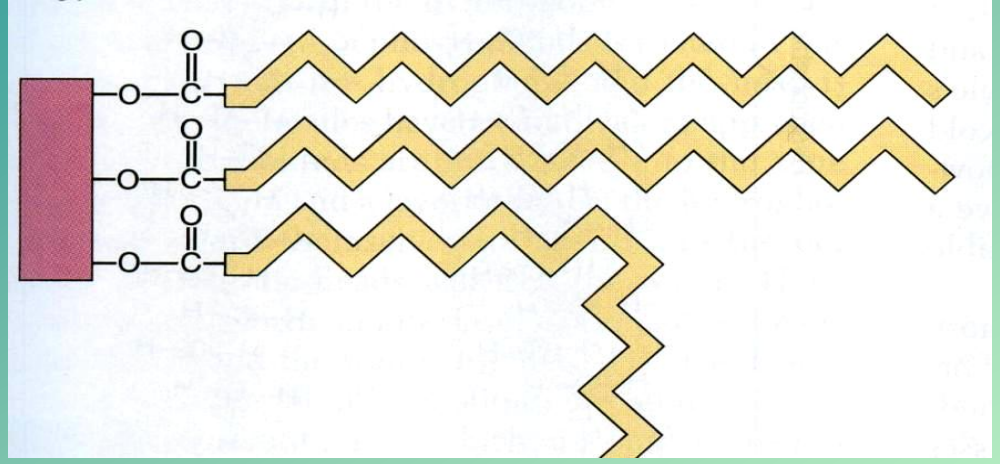
целлюлоза

гликоген

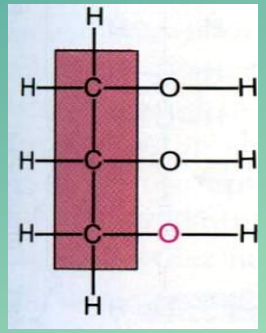
(запасающая функция)

гликоген: несколько тысяч молекул глюкозы

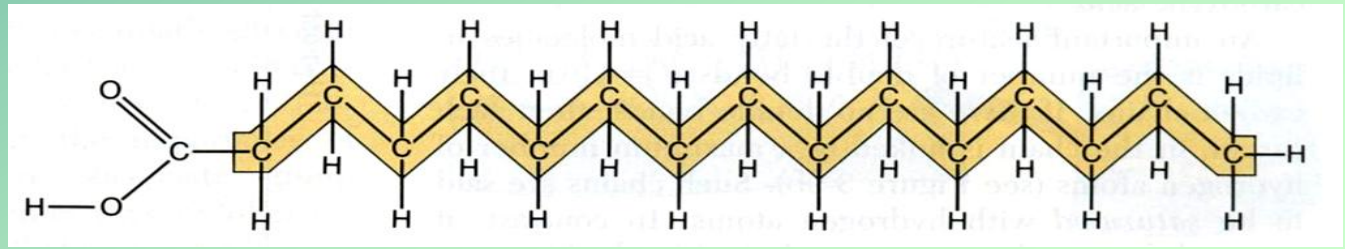
Липиды:
глицерин
+
три остатка-«углеводородных хвоста» жирных кислот



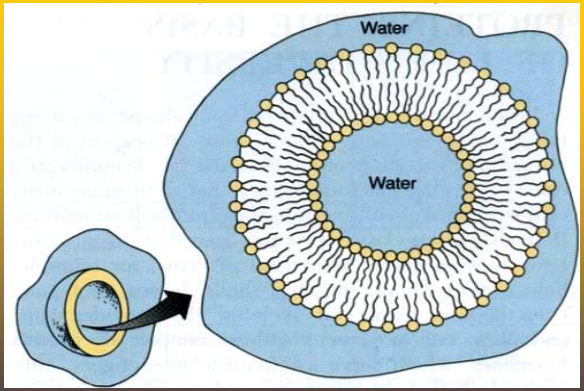
Глицерин: $CH_2OH\text{-}CHOH\text{-}CH_2OH$



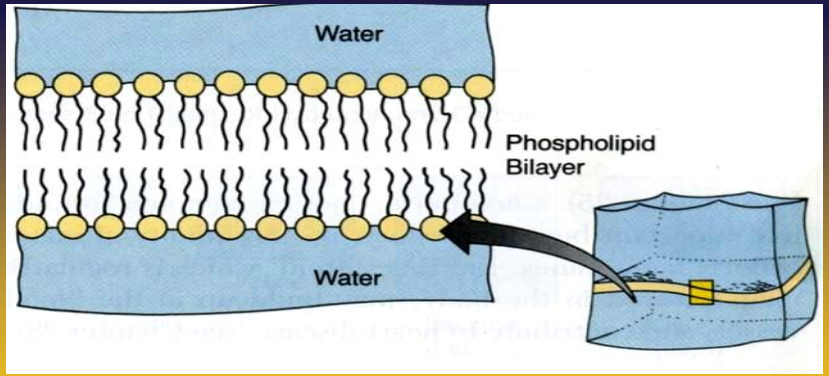
Жирная кислота:
$COOH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\ldots\text{-}CH_2\text{-}CH_3$



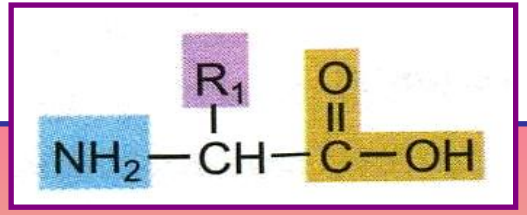
Фосфолипиды:
глицерин
+ два углеводо-
родных хвоста
+ фосфорная к-та



В водном растворе липиды и фосфолипиды образуют капли и двуслойные пленки. Такие пленки – основа всех биологических мембран *(строительная функция + энерге-тическая и запасающая).*

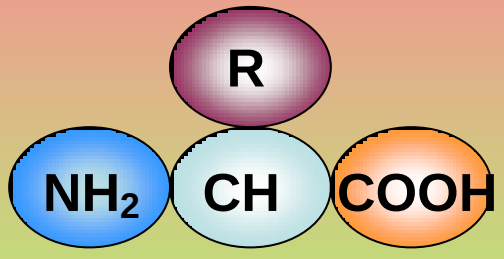


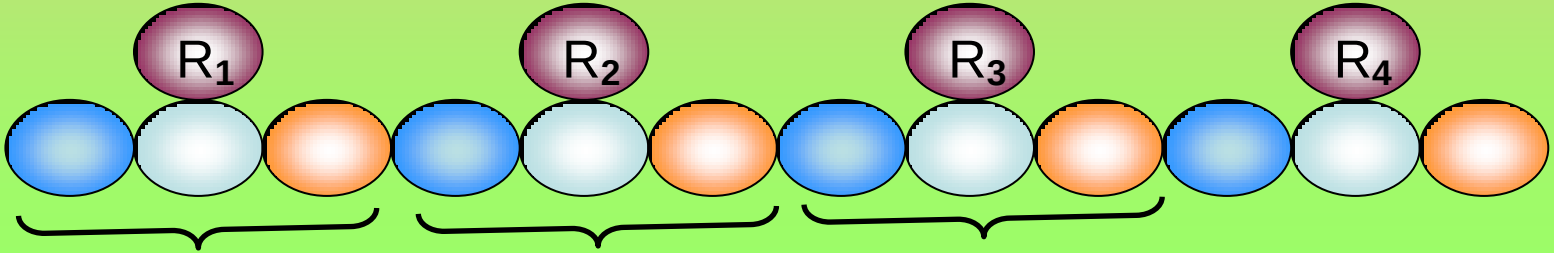
Белки: состоят из мономеров – аминокислот (а/к). Каждая а/к имеет амино-группу ($-NH_2$), кислотную группу (-COOH), радикал (**R**).
Всего в состав белков входят 20 типов а/к;
они различаются лишь хим. структурой **R**.



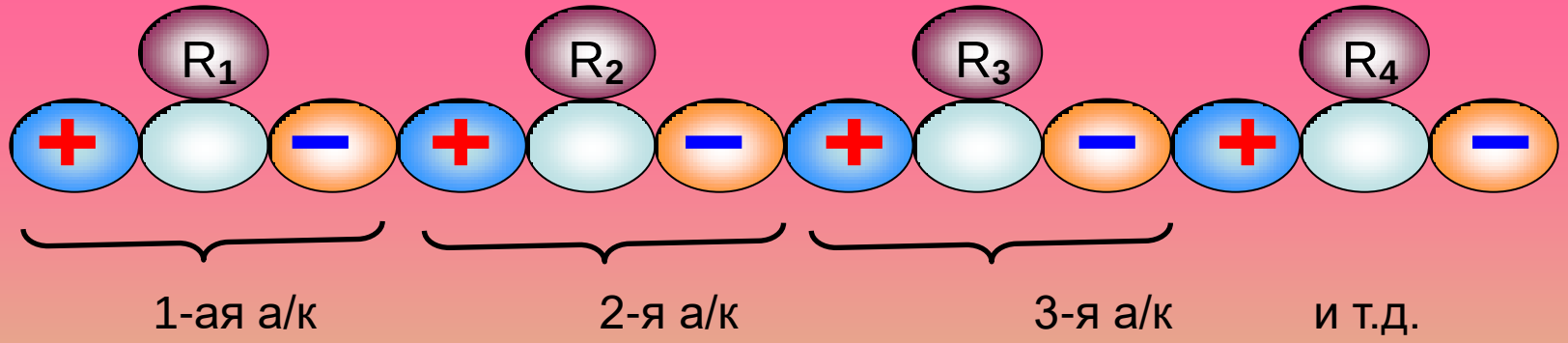
Полимеризация а/к с образованием белка происходит за счет связывания COOH- предыдущей а/к с NH_2- следующей а/к (*пептидная связь*).

Итоговая цепь а/к – **первичная структура** белка. Радикалы не принимают участия в ее формировании. Средняя длина белковой молекулы – около 500-600 а/к. У каждого белка – своя уникальная первичная структура.



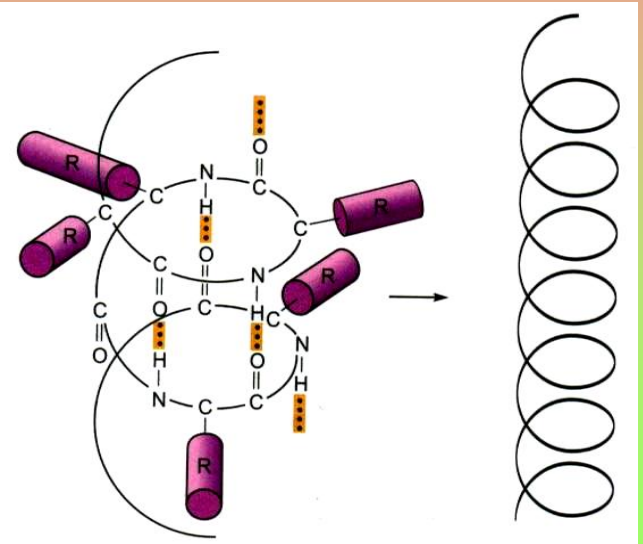


1-ая а/к 2-я а/к 3-я а/к и т.д.

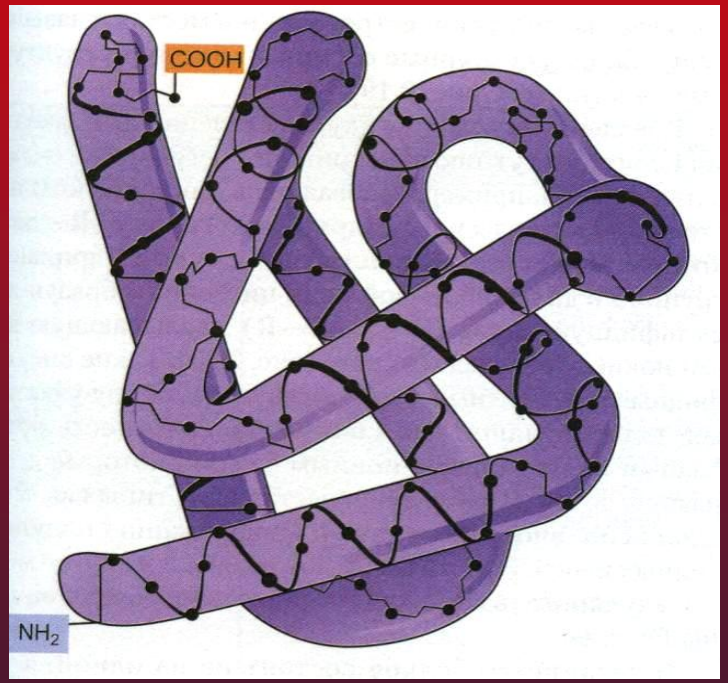


Следующий этап: образование **вторичной структуры** белка.
Она формируется за счет присутствия на аминогруппах довольно большого положительного заряда, на кислотных группах – отрицательного заряда.

Взаимное притяжение таких (+) и (–) ведет к укладке белковой цепи в спираль *(на каждом витке примерно 3 а/к; радикалы в этом вновь не участвуют).*



Третичная структура белка – белковый клубок, формируется за счет взаимодействия радикалов (и, следовательно, зависит от первичной структуры).



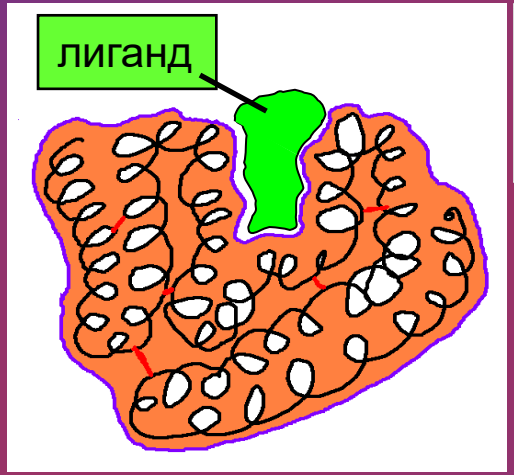
Взаимодействие радикалов может происходить благодаря:

образованию ковалентной химической связи

притяжению неравномерно заряженных областей

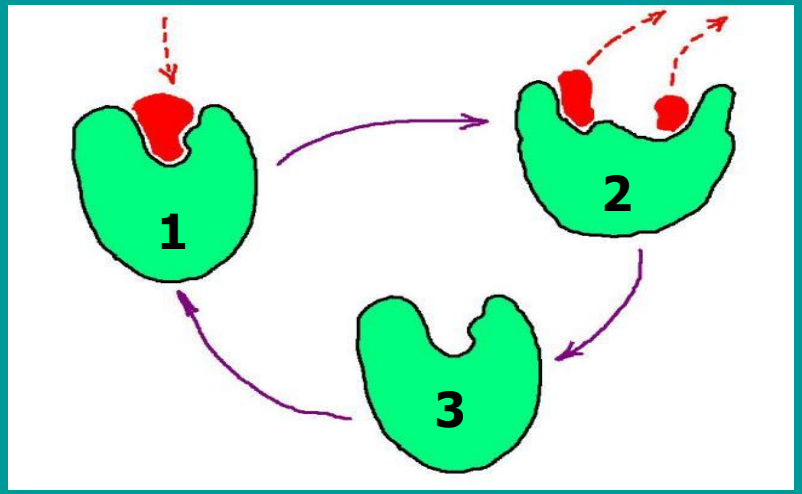
контакту углеводородных участков (как в случае «хвостов» липидных молекул) и др.

Третичная структура (белковый клубок), как правило, имеет ямку («активный центр»). Здесь происходит захват молекулы-мишени («лиганда») по принципу «ключ-замок». После этого белок способен выполнить с лигандом те или иные операции.

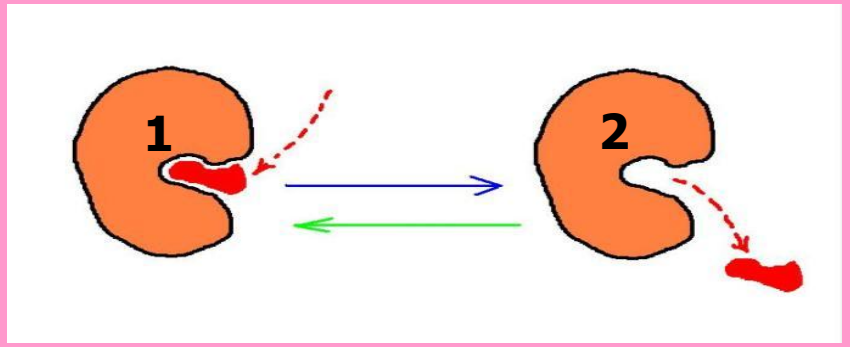


Тип операции с лигандом = тип белка.

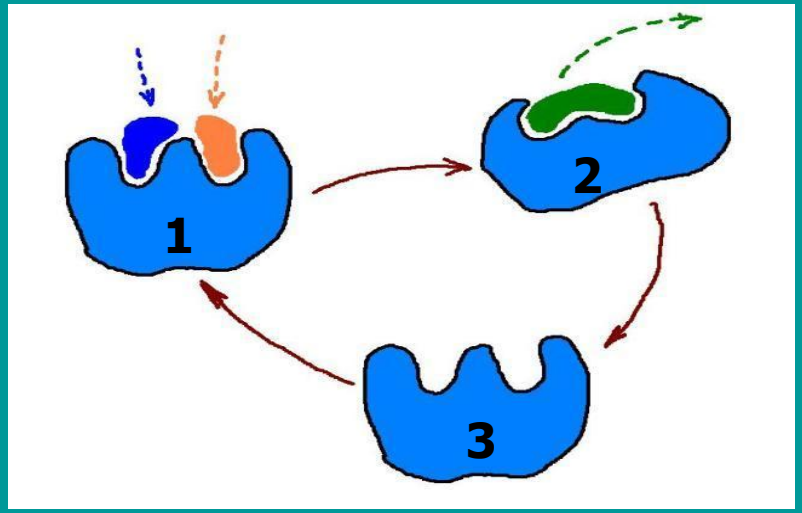
белки-ферменты;
транспортные белки *(белки крови, каналы, насосы);*
белки-рецепторы;
двигательные белки;
защитные (антитела),
строительные и др.



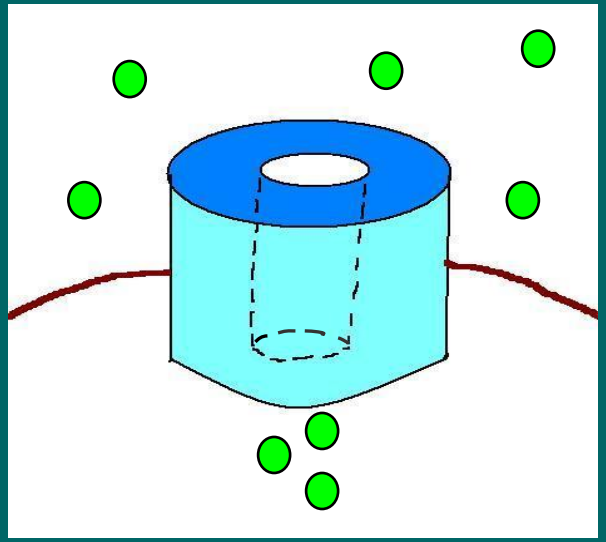
Белок-фермент, управляющий распадом вещества-лиганда (пример: пищеварит. ферменты)

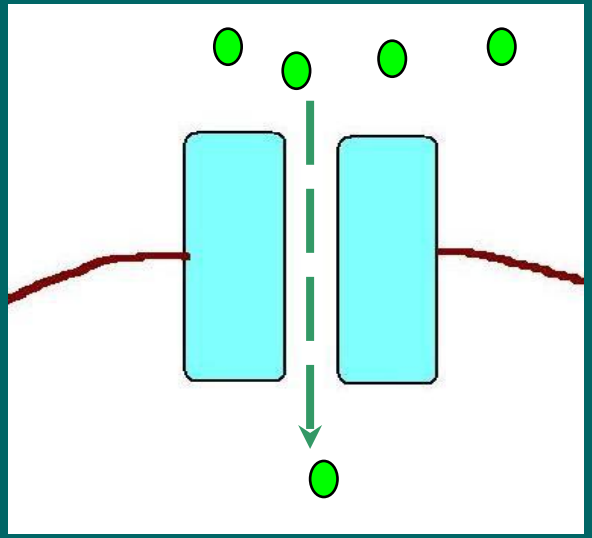


Транспортный белок крови (например, гемоглобин, переносящий кислород)



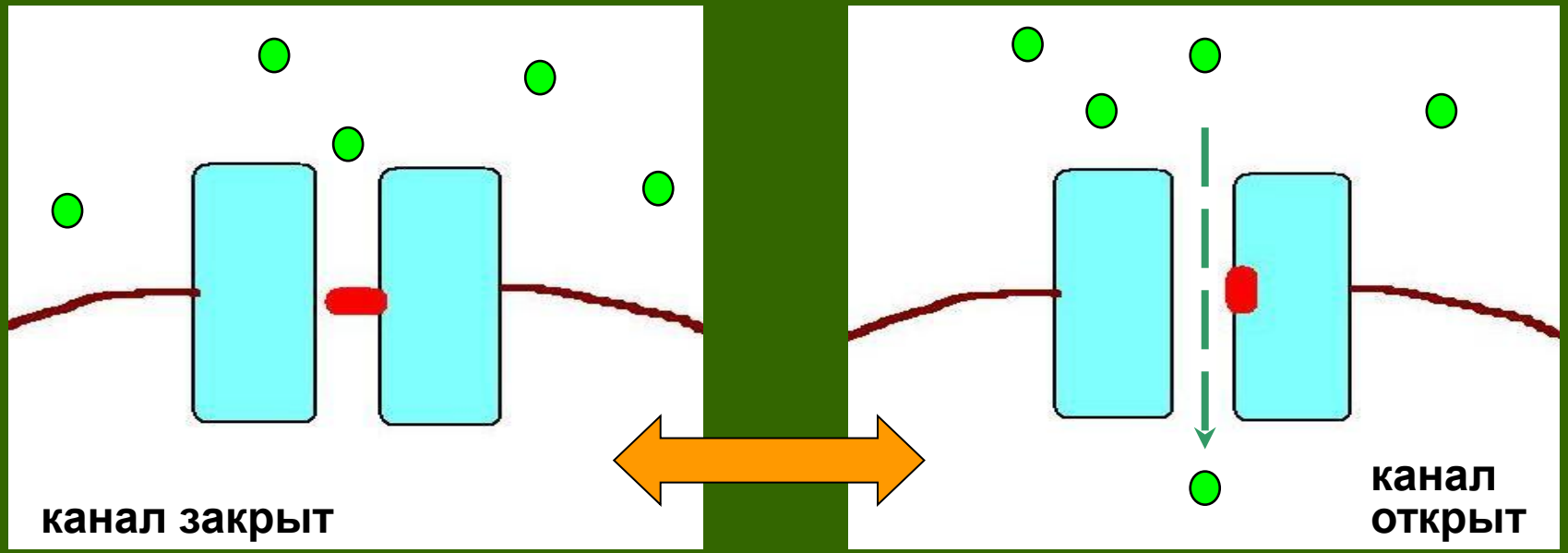
Белок-фермент, управляющий синтезом нового вещества из двух лигандов



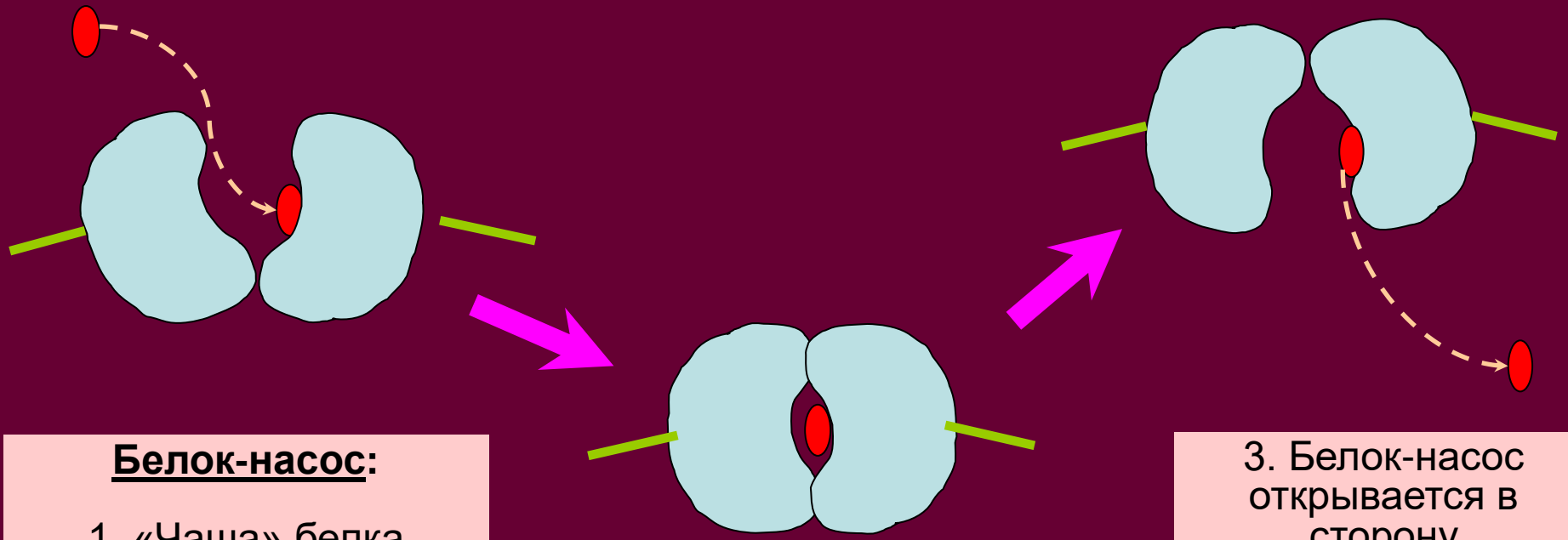


<u>Постоянно открытый</u>
<u>белок-канал</u>: похож на цилиндр с отверстием; встроен в мембрану клетки; через него может идти диффузия *(как правило, строго определенных мелких частиц – молекул H_2O, ионов K^+, Na^+ и др.).*

<u>Диффузия</u> – движение частиц среды из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией;
чем больше разность концентраций, тем интенсивнее диффузия.



<u>Белок-канал со створкой</u>: также встроен в мембрану клетки; его отверстие перекрыто петлей-створкой, («канал закрыт»). Створка при определенных условиях может открываться, «разрешая» диффузию *(условия открытия: появление определенных химических веществ, электрические воздействия и др.).*

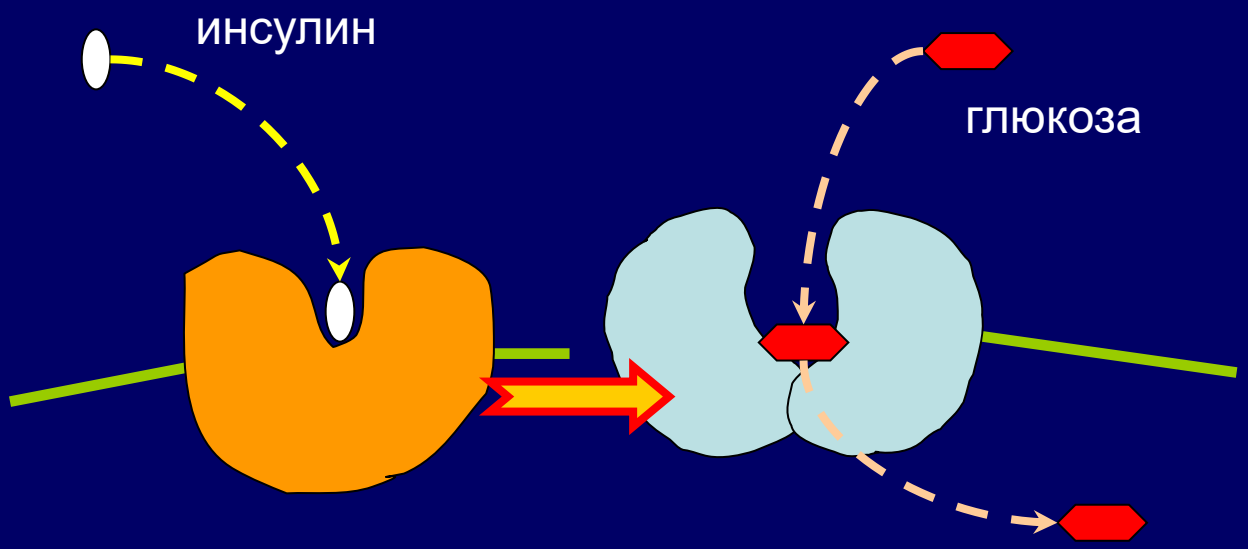


<u>Белок-насос</u>:

1. «Чаша» белка встроена в мембрану клетки и открыта, например, в сторону внешней среды; происходит при-соединение лиганда.

2. Изменение простран-ственной конфигурации белка-насоса (как правило, требует затрат энергии АТФ; перенос лиганда не зависит от разности концентраций).

3. Белок-насос открывается в сторону цитоплазмы, высвобождая лиганд; затем – возвращение белка-насоса в исходную конфигурацию.



Пример:
действие гормонов и медиаторов.
Так, инсулин, выделяемый поджелудочной железой, активирует работу насосов, транспортирующих внутрь клетки глюкозу.

Белки-рецепторы:

Встроены в мембрану клетки и выполняют информационную функцию.
Лиганд в этом случае – сигнал об определенном событии во внешней (межклеточной) среде.
После присоединения лиганда рецептор запускает реакцию клетки, влияя на ферменты, насосы, ионные каналы и т.п.

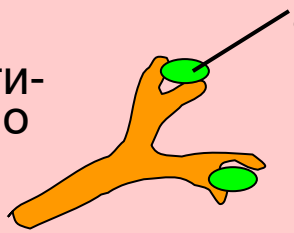
Другие типы белков:

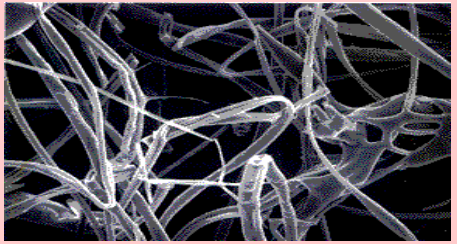
защитные белки (белки-антитела; захватывают лиганды-антигены – вредные чужеродные вещества)

двигательные белки (актин и миозин; за счет их взаимодействия происходит сокращение мышечных клеток)

строительные белки (коллаген – белок межклеточного вещества соединительной ткани; кератин – волосы и ногти)

запасающие белки (казеины молока, глютены пшеницы и др.)





сеть молекул коллагена

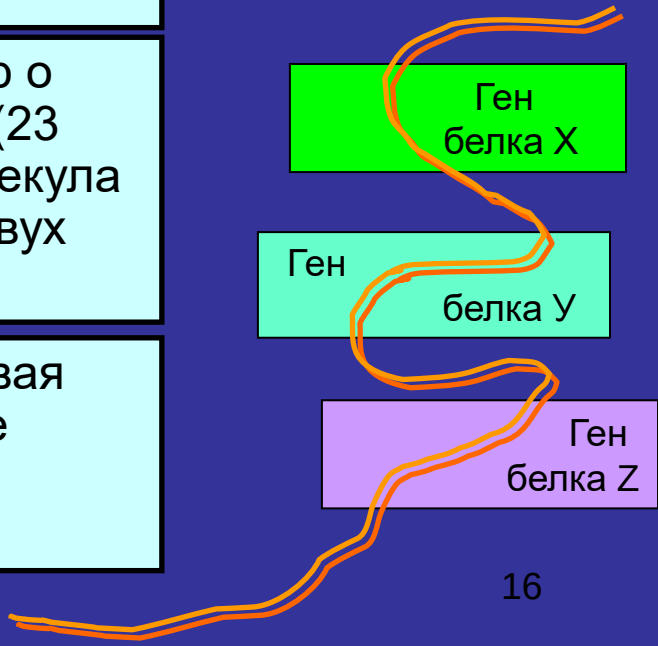
Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК).

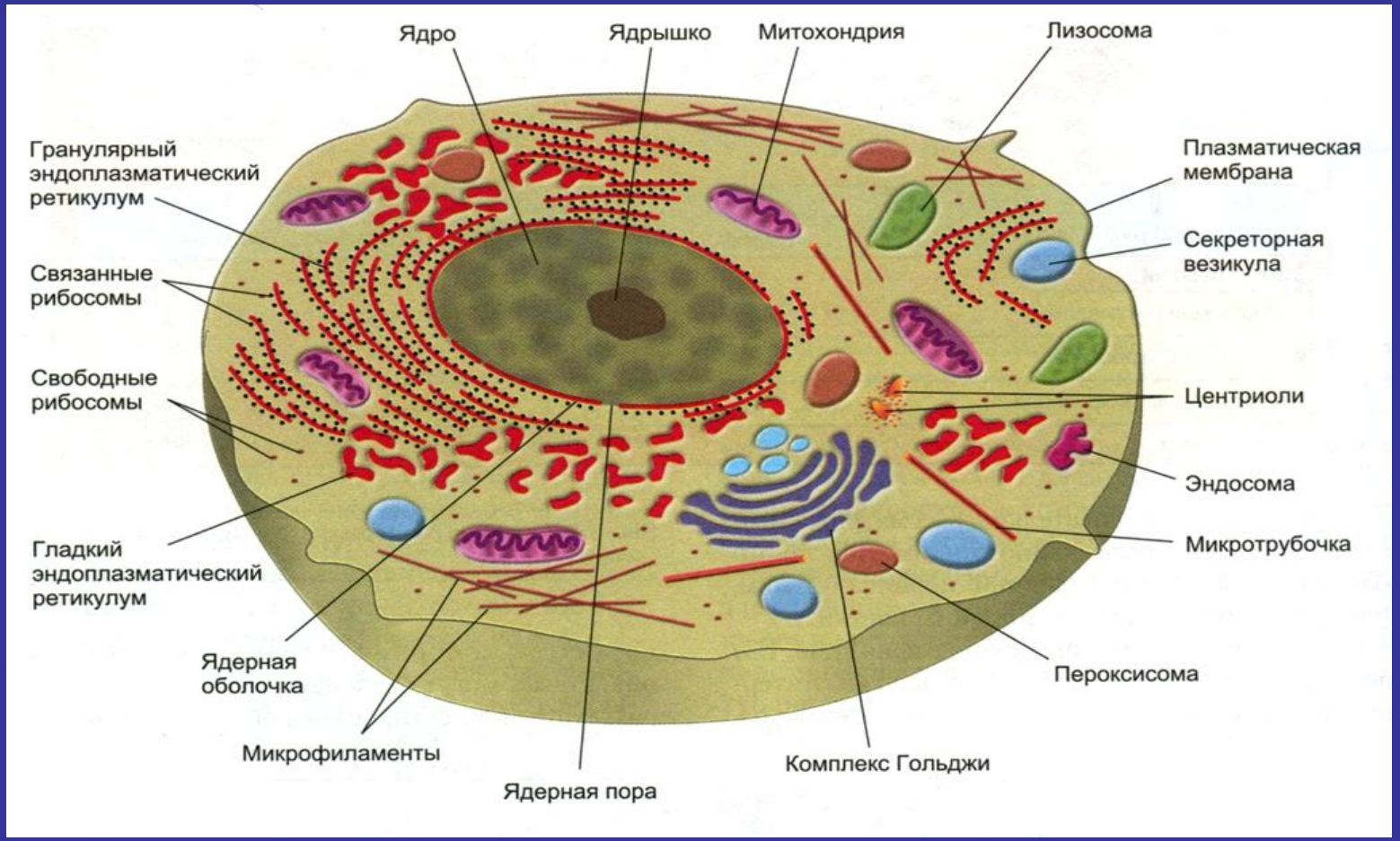
ДНК несет генетическую информацию и передает ее потомству.
Передача потомству = репликация ДНК (размножение на молекулярном уровне).
Генетическая информация = информация о первичной структуре белков.

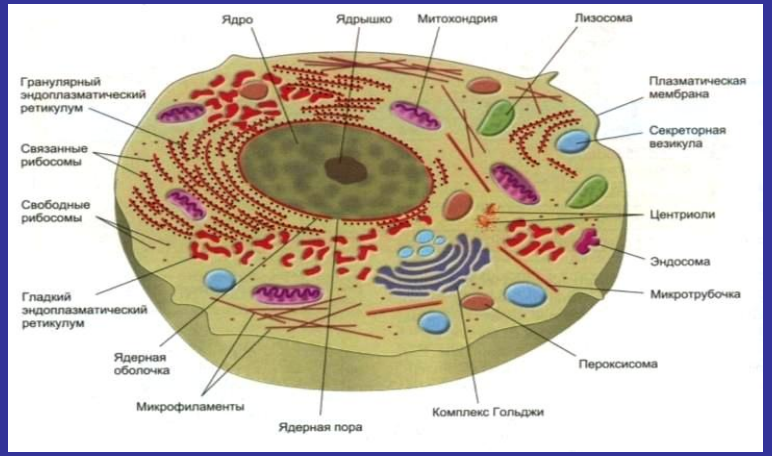
Ген – фрагмент молекулы ДНК, несущий информацию о структуре определенного белка. Всего ДНК человека (23 молекулы) содержит около 20 тыс. генов. Каждая молекула ДНК (хромосома) в обычных клетках присутствует в двух экземплярах: отцовском и материнском.

РНК выполняет вспомогательную функцию, обеспечивая превращение генетической информации в конкретные белки (и-РНК – связующее звено между ДНК и рибосомами).

Каждая молекула ДНК содержит большое число генов

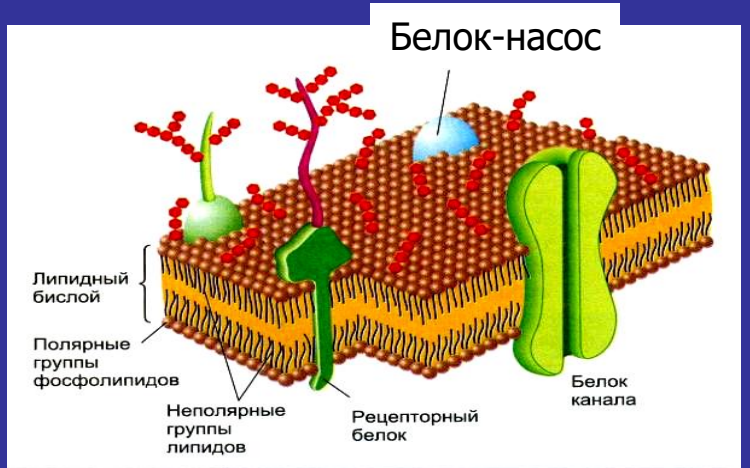


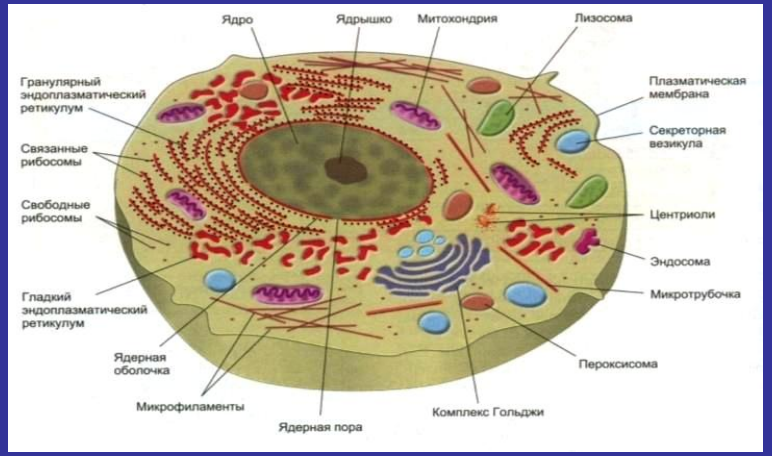

Ядро
Ядрышко
Митохондрия
Лизосома
Гранулярный эндоплазматический ретикулум
Плазматическая мембрана
Секреторная везикула
Связанные рибосомы
Свободные рибосомы
Центриоли
Эндосома
Микротрубочка
Гладкий эндоплазматический ретикулум
Ядерная оболочка
Пероксисома
Микрофиламенты
Комплекс Гольджи
Ядерная пора



Внутреннее строение клеток.

1. Клеточная мембрана: два слоя липидов + встроенные белки (каналы, насосы, ферменты, рецепторы и др.)



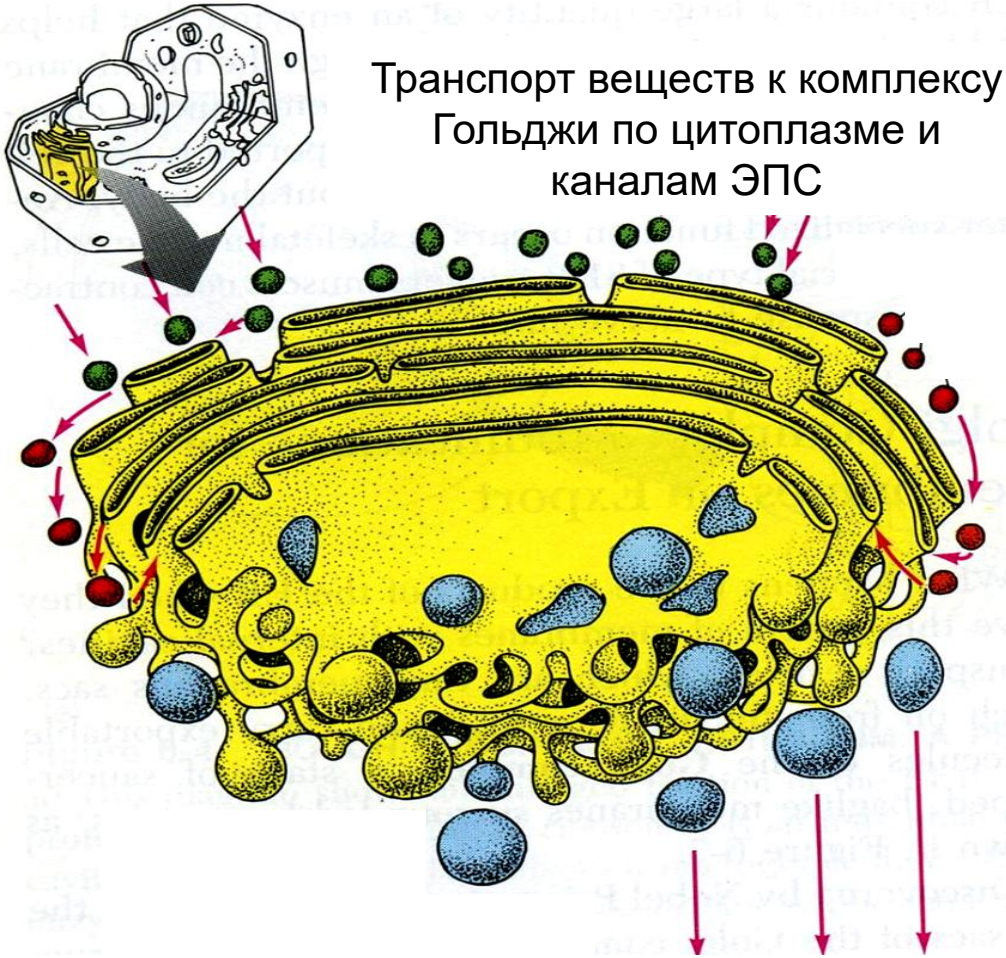


Внутреннее строение клеток.

2. Ядро: место хранения и репликации ДНК, образования РНК. и-РНК (копия того или иного гена), выходя из ядра, вступает в контакт с рибосомами, управляя сборкой соответствующ. белка.

3. Рибосомы: комплекс РНК и белков-ферментов; здесь идет синтез белка по «инструкции» и-РНК; в нейронах очень много рибосом (признак чрезвычайно активного обмена веществ).

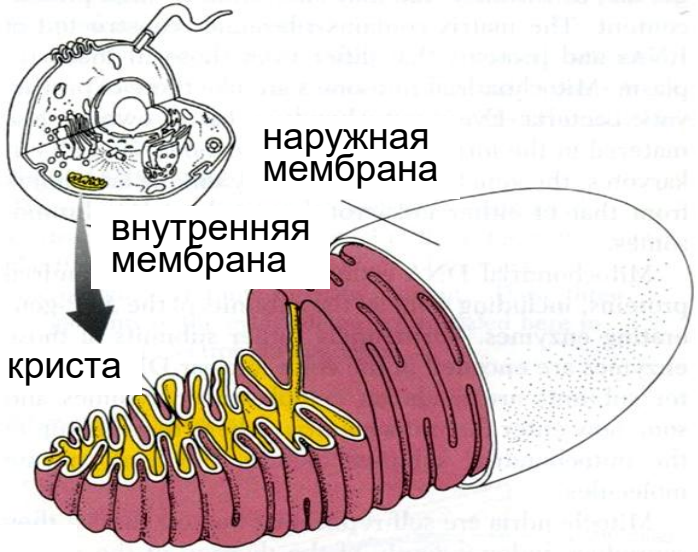
4. Эндоплазматическая сеть (ретикулум): ЭПС – система тонких разветвленных мембранных каналов, пронизывающая всю цитоплазму; транспортная функция.

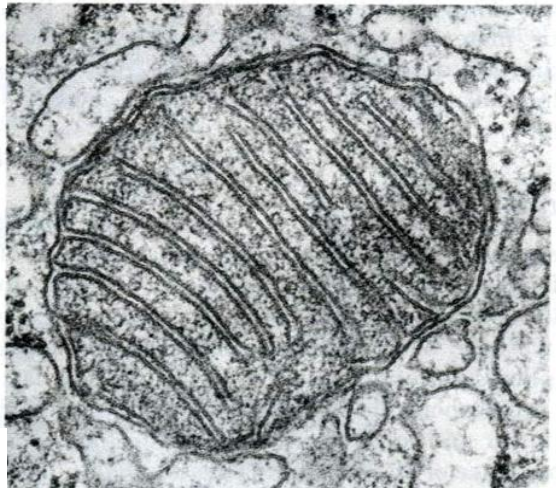


5. Комплекс Гольджи: система плоских мембранных цистерн; здесь происходит накопление веществ и их упаковка в пузырьки-везикулы («почкование» везикул).

Далее везикулы направляются к клеточной мембране и сливаются с нею. В результате происходит выброс (экзоцитоз) содержимого пузырьков в межклеточную среду.

Таким путем осуществляется выделение пищеварительных ферментов, гормонов, медиаторов.





6. Митохондрии (м/х): «электростанции» клетки (в нейронах – большое кол-во м/х); здесь завершается окисление органических веществ (прежде всего, глюкозы); при этом расходуется O_2, выделяется CO_2 и из АДФ образуется АТФ.

АТФ – аденозинтрифосфорная к-та, универсальный внутриклет. переносчик энергии; **АДФ –** аденозиндифосфорная к-та

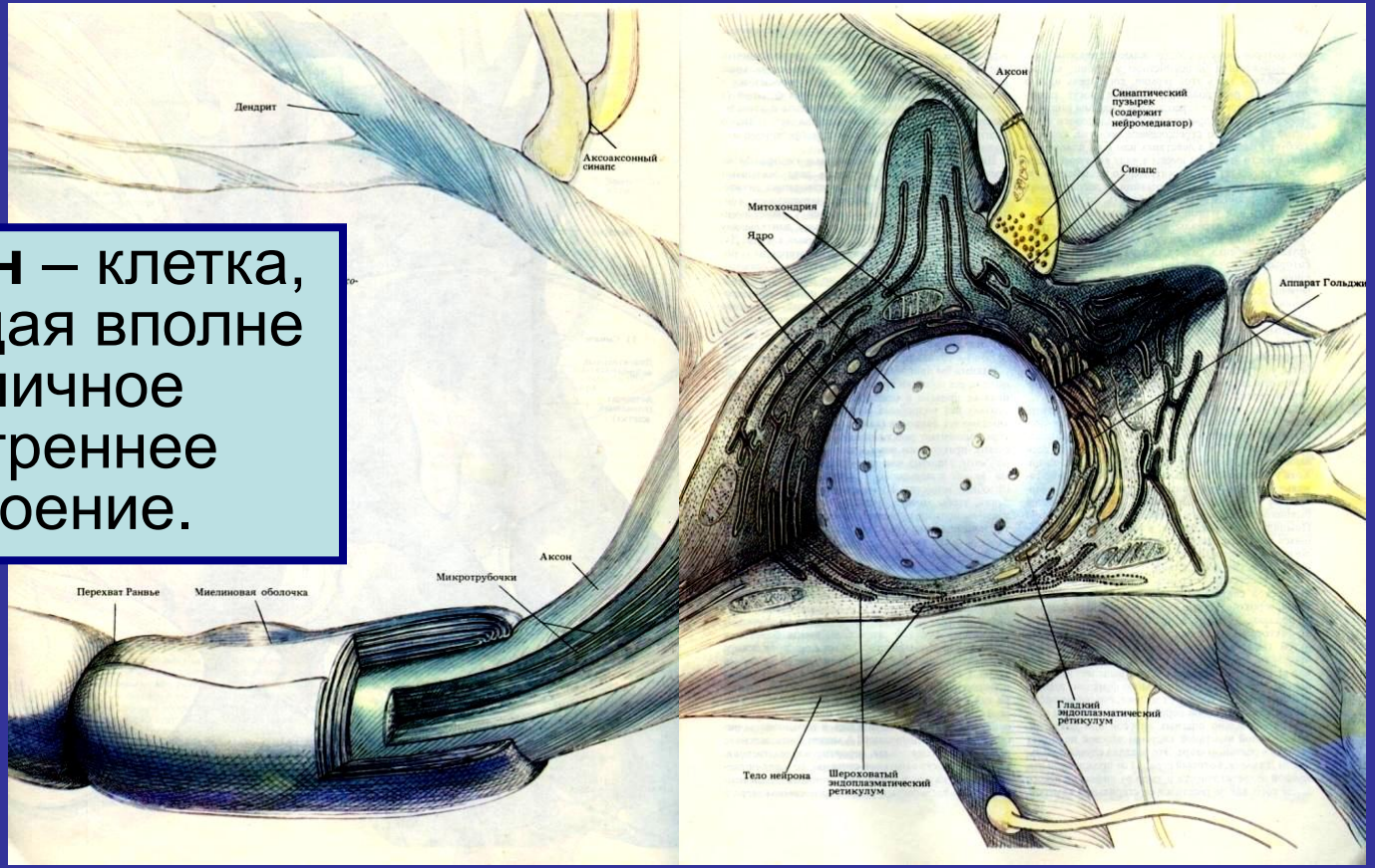
АДФ + фосфорная к-та → АТФ

(реакция запасания энергии; ею управляют особые дыхательные ферменты, расположенные на складках-кристах внутренней мембраны м/х)

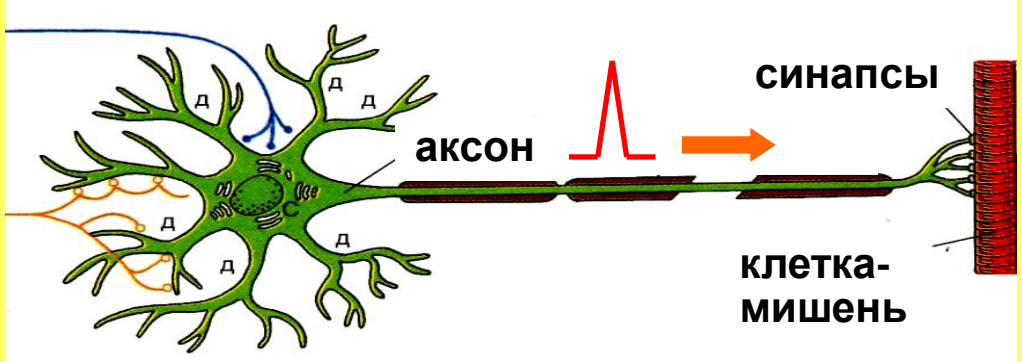
АТФ → АДФ + фосфорная к-та

(реакция выделения энергии; идет в любой части клетки, где необходимо «привести в действие» белки-насосы, ферменты и т.п.)

Нейрон – клетка, имеющая вполне типичное внутреннее строение.



Электрические свойства нейронов. Потенциал покоя и потенциал действия.



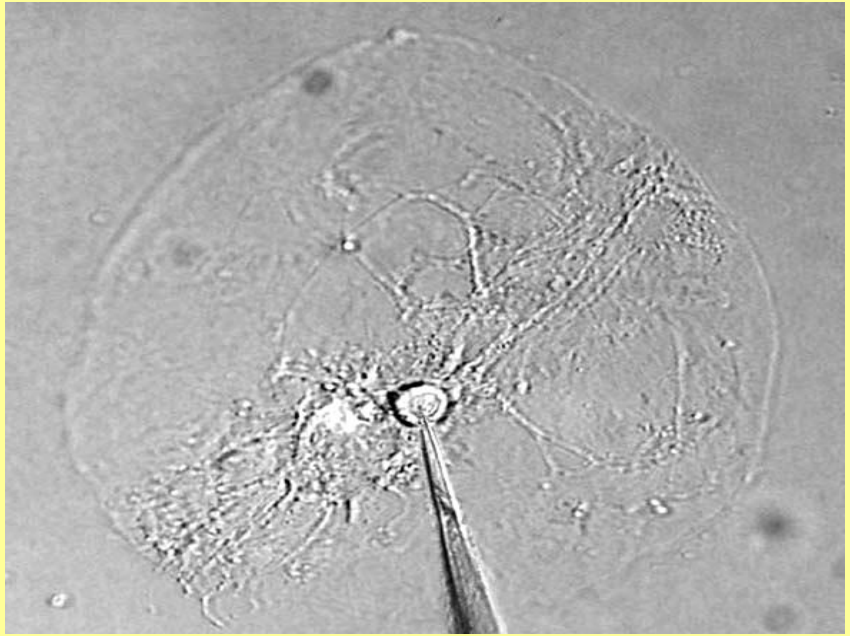
Сигнал по мембране нейрона передается в виде коротких электрических импульсов – **потенциалов действия (ПД).**
Этот процесс можно сравнить с передачей информации с помощью включения и выключения фонарика (ПД = «вспышка света»).

Но для того, чтобы фонарик работал, нужна батарейка – источник электрической энергии. В случае нейрона таким источником служит постоянный внутриклеточный заряд – **потенциал покоя (ПП).**

Потенциал покоя (ПП) нейрона – его постоянный отрицательный заряд, равный в среднем -70 мВ.

Измерить ПП можно с помощью тончайшей, особым образом вытянутой стеклянной трубочки-микроэлектрода. Его кончик имеет диаметр < 1 мкм, что позволяет практически без повреждения проткнуть мембрану клетки.

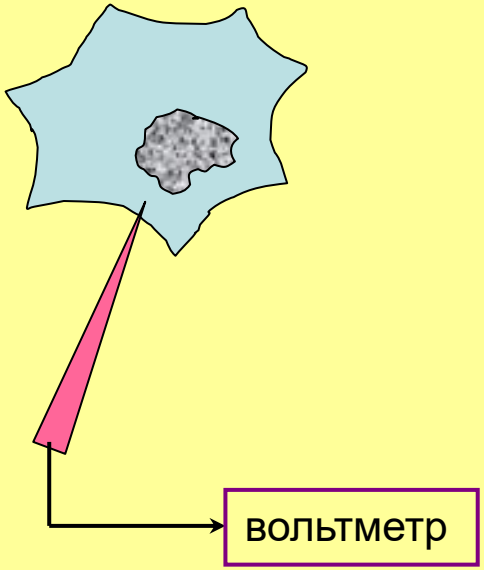
Микроэлектрод (в т.ч. канал внутри кончика) заполнен раствором соли, проводящим эл. ток. Это позволяет сравнить заряд цитоплазмы нейрона с зарядом межклеточной среды).

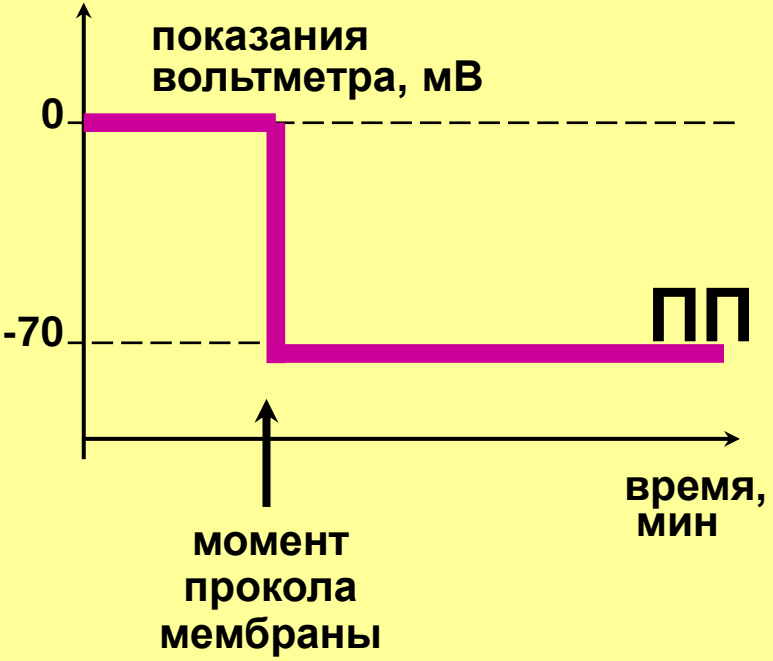


Потенциал покоя (ПП) нейрона – его постоянный отрицательный заряд, равный в среднем -70 мВ.

Измерить ПП можно с помощью тончайшей, особым образом вытянутой стеклянной трубочки-микроэлектрода. Его кончик имеет диаметр < 1 мкм, что позволяет практически без повреждения проткнуть мембрану клетки.

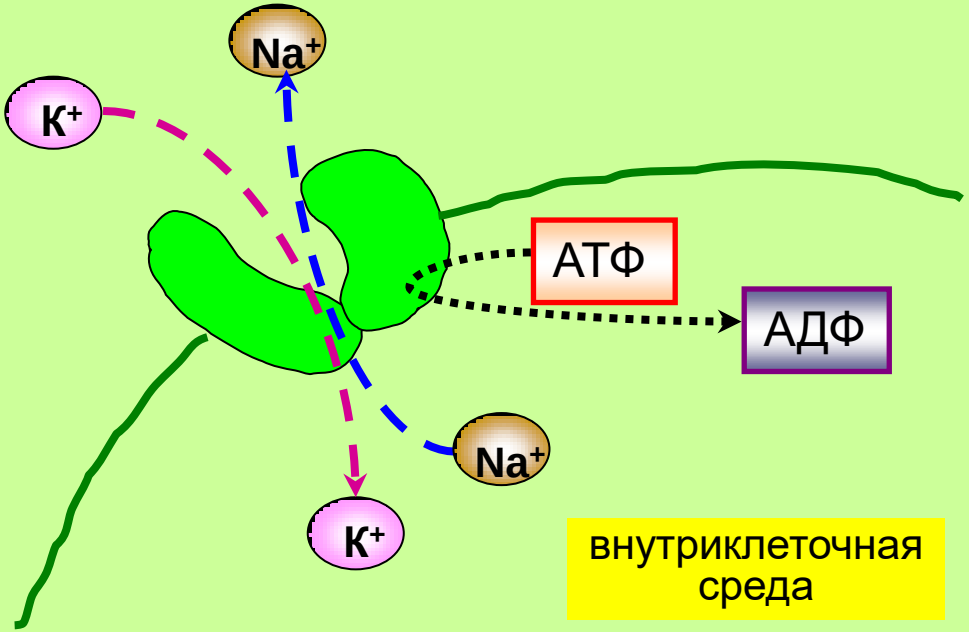
Микроэлектрод (в т.ч. канал внутри кончика) заполнен раствором соли, проводящим эл. ток. Это позволяет сравнить заряд цитоплазмы нейрона с зарядом межклеточной среды).





Наличие **ПП** – результат жизнедеят-ти нейрона, совместной работы всех биополимеров и органоидов клетки; *погибший нейрон быстро теряет **ПП**.*

Первопричина ПП – разность концентраций ионов K^+ и Na^+ внутри и снаружи нейрона. Эту разность создает работа особого белка-насоса **Na^+- K^+- АТФазы** (Na^+-K^+-насоса).



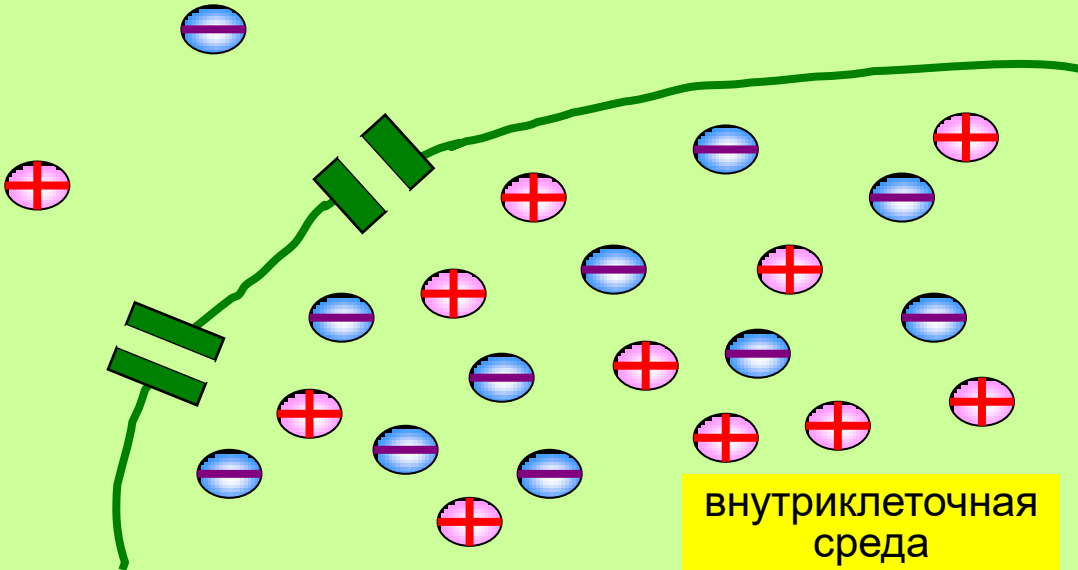
Na^+- K^+- АТФаза обменивает находящиеся внутри клетки ионы Na^+ на захваченные в межклеточной среде ионы K^+, затрачивая значительное кол-во АТФ.

В результате работы Na^+-K^+-АТФазы в нейроне оказывается примерно в 10 раз меньше Na^+ и в 30 раз больше K^+, чем в межклеточной среде.

$K^+_{out} : K^+_{in} = 1 : 30$ $Na^+_{out} : Na^+_{in} = 10 : 1$

Несмотря на все это, до момента созревания (происходит на 2-3 месяце эмбрионального развития) нейрон не имеет заряда, и количество положит. (прежде всего, K^+) и отрицательных ионов в его цитоплазме примерно одинаково.

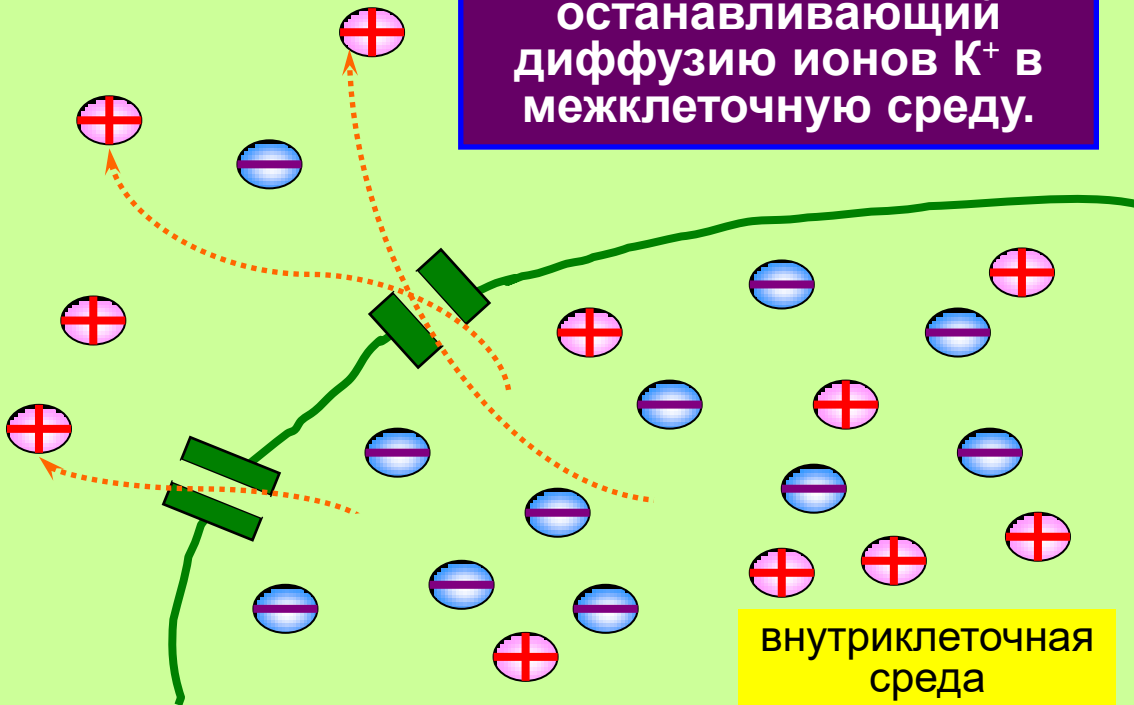
Признак созревания нейрона – появление на его мембране постоянно открытых K^+-каналов (определяется включением соотв. гена). В результате становится возможной диффузия K^+ из клетки.



Как долго идет диффузия K^+ из нейрона? Очевидный вариант («до выравнивания концентраций») неверен, поскольку двигаются заряженные частицы, и выход K^+ сопровождается накоплением в цитоплазме отрицательного заряда.

Этот отрицательный заряд мешает диффузии и в конце концов останавливает её. Возникает состояние «динамического равновесия»: число ионов K^+, покинувших клетку благодаря диффузии = числу ионов K^+, втянутых в клетку отрицательным зарядом цитоплазмы.

ПП – это отрицат. заряд цитоплазмы, останавливающий диффузию ионов K^+ в межклеточную среду.



«Уравнение Нернста»: ПП ~ lg (K^+_{out} / K^+_{in})

коэффициент пропорциональности равен 61.5 мВ для T=36.6°C;

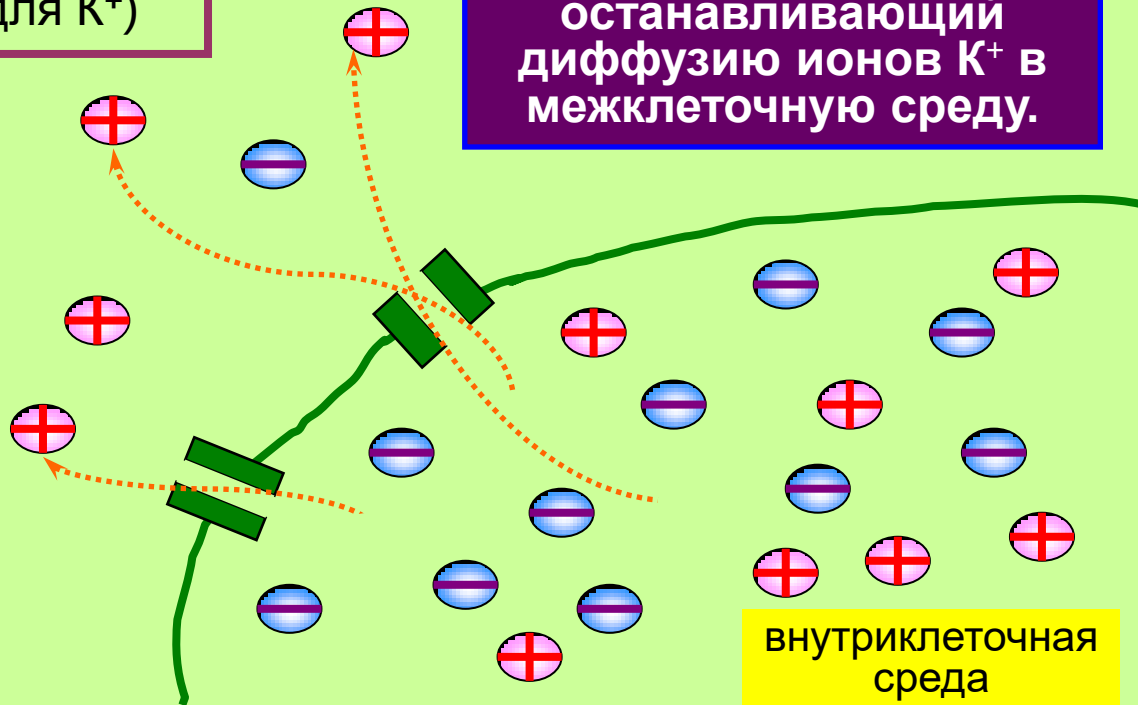
логарифм равен -1.48

(для соотношения концентраций 1/30).

С учетом этого ПП = -91 мВ
(«равновесный потенциал» для K^+)

ПП – это отрицат. заряд цитоплазмы, останавливающий диффузию ионов K^+ в межклеточную среду.

Вальтер Нернст
(Ноб.пр. 1921)

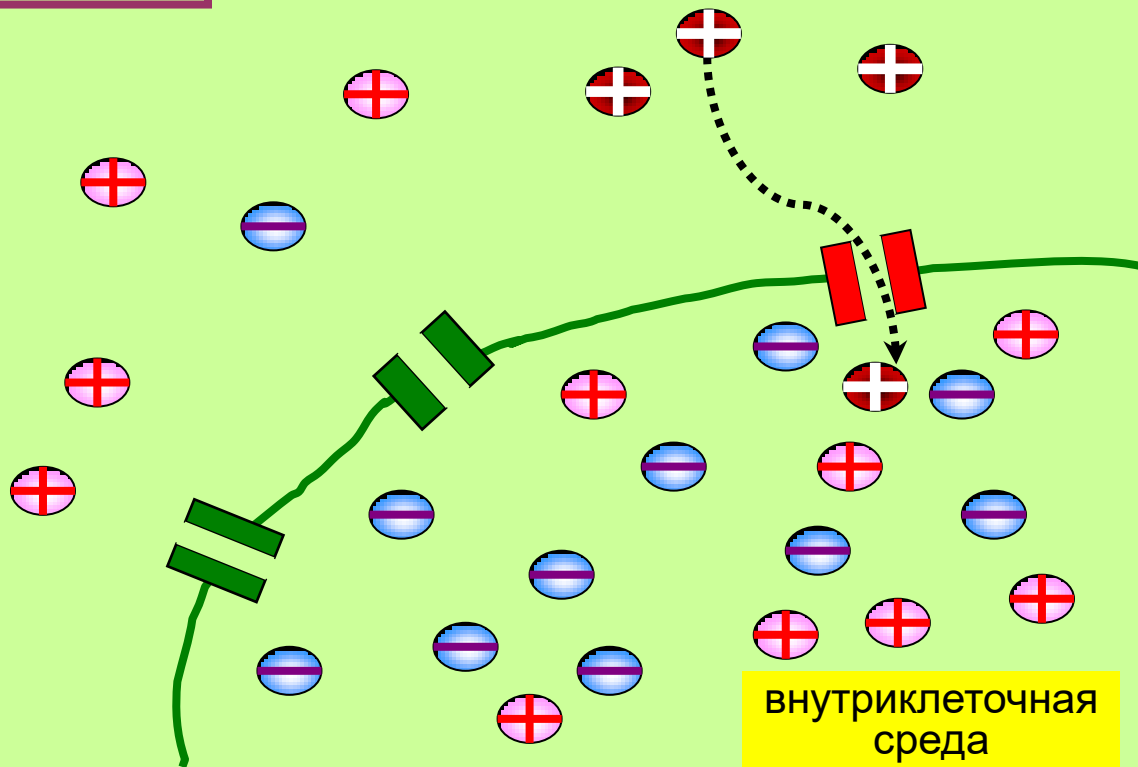


Такой вход Na^+ ведет к сдвигу заряда цитоплазмы вверх и частичной потере ПП (отсюда название – «ток утечки Na^+ »).

ПП = -91 мВ
(«равновесный потенциал» для K^+)

В реальной клетке ПП находится ближе к нулю (в среднем -70 мВ). Причина: существование небольшого количества относительно постоянно открытых каналов для Na^+.

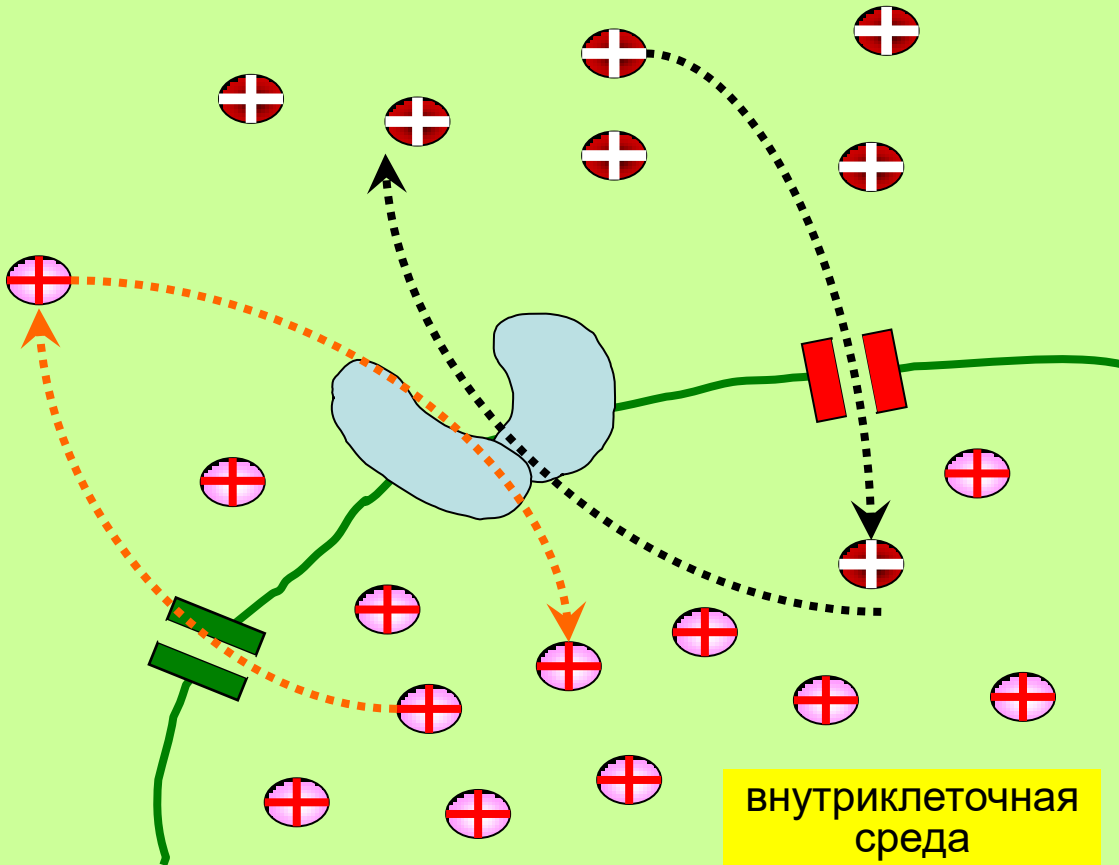
Избыток ионов Na^+ в межклеточной среде, а также их притяжение к отрицательно заряженной цитоплазме приводят к входу Na^+ в клетку.



Такой вход Na^+ ведет к сдвигу заряда цитоплазмы вверх и частичной потере ПП (отсюда название – «ток утечки Na^+ »).

Ограничивает вход Na^+, во-первых, малое число постоянно открытых Na^+-каналов; во-вторых, работа Na^+-K^+- АТФазы, которая «откачивает» Na^+ , обменивая его на K^+

В целом ПП зависит от 3-х главных факторов:
- диффузии K^+ из клетки;
- диффузии Na^+ в клетку;
- работы Na^+-K^+-АТФазы.

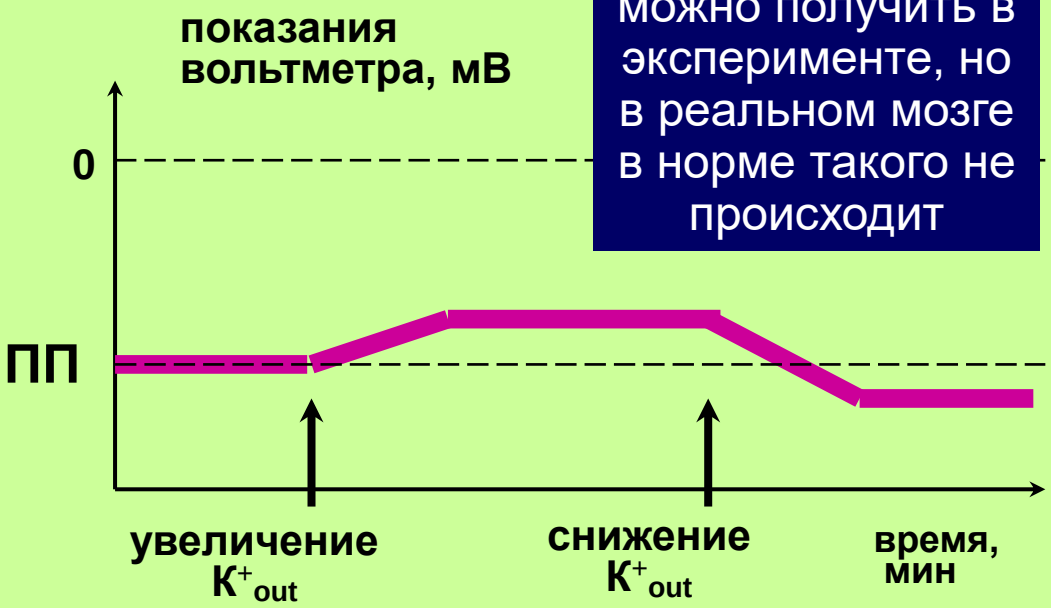


Диффузия K^+ из клетки определяется разностью концентраций K^+_{out} и K^+_{in}.

Если увеличить K^+_{out}, то разность концентраций станет меньше, диффузия – слабее, и для ее остановки потребуется не столь значительный ПП *(произойдет сдвиг заряда цитоплазмы вверх до достижения новой точки равновесия).*

Если снизить K^+_{out}, то разность концентраций станет больше, диффузия – сильнее, и для ее остановки потребуется более значительный ПП *(сдвиг заряда цитоплазмы вниз).*

В целом ПП зависит от 3-х главных факторов:
- диффузии K^+ из клетки;
- диффузии Na^+ в клетку;
- работы Na^+-K^+-АТФазы.



Этот график можно получить в эксперименте, но в реальном мозге в норме такого не происходит

Диффузия Na^+ в клетку зависит, прежде всего, от числа постоянно открытых Na^+-каналов на мембране.

Это число – стабильное свойство конкретного нейрона. Чем больше таких каналов, тем ПП ближе к нулю, чем меньше – тем ПП ближе к уровню -91 мВ.

Чем ближе ПП к нулю, тем возбудимее нейрон *(такие нужны, например, в центрах бодрствования);* чем ближе ПП к уровню -91 мВ, тем ниже возбудимость *(минимальна в центрах, запускающих движения).*

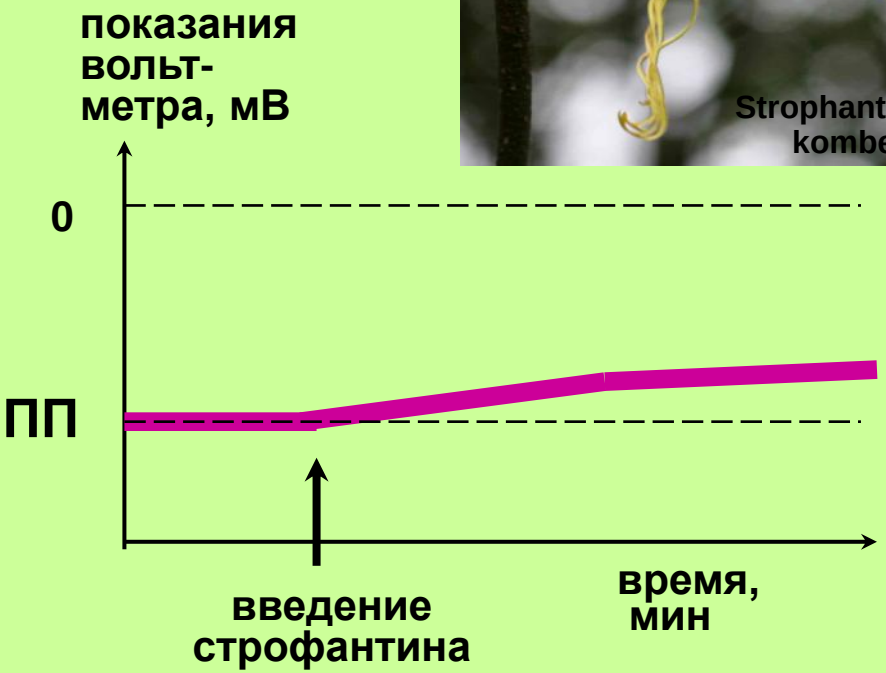
В целом ПП зависит от 3-х главных факторов:
- диффузии K^+ из клетки;
- диффузии Na^+ в клетку;
- работы Na^+-K^+-АТФазы.

Работа Na^+-K^+-АТФазы может быть нарушена химич. веществами, например, токсином одной из тропических лиан строфантином.

В этом случае ток утечки Na^+ не будет полностью компенсироваться и ПП сместится в сторону нуля *(степень смещения зависит от дозы токсина = доля заблокированных насосов).*

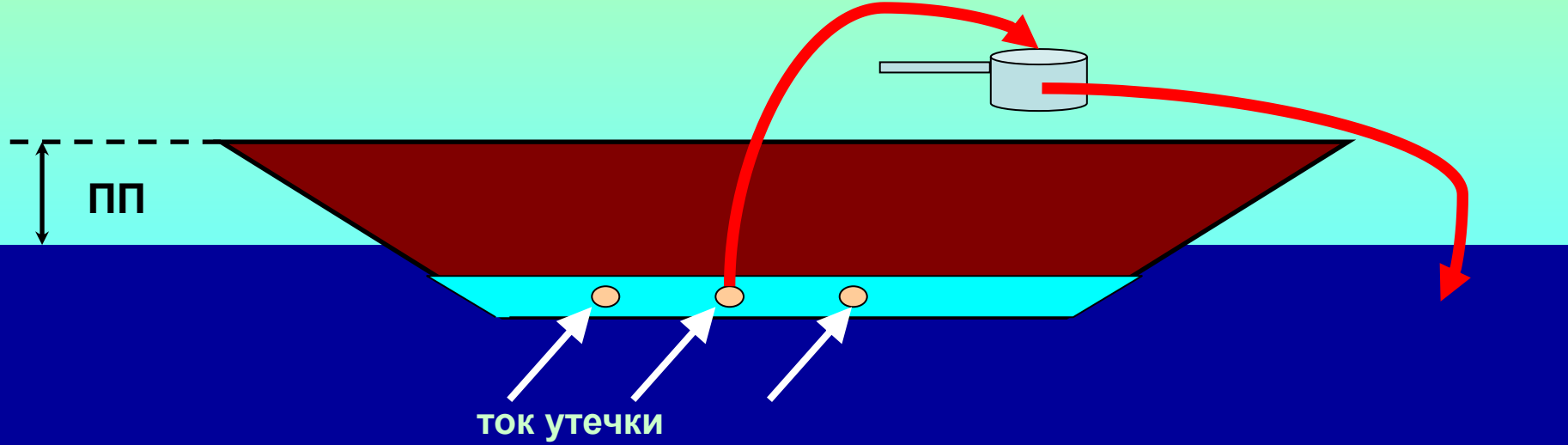
Большая доза токсина настолько нарушает работу Na^+-K^+-АТФаз, что ПП теряется (происходит «разрядка батарейки фонарика»).

<u>Аналогия</u>: Na^+-K^+-насос = «зарядное устройство» нейрона



Заключительная аналогия: лодка на поверхности водоема.

Уровень воды = нулевой уровень; уровень бортов лодки над водой = ПП *(зависит от «веса лодки» = разность концентраций K^+ во внешней среде и цитоплазме).*

Ток утечки Na^+ = отверстия в лодке, через которые втекает вода и снижает абсолютное значение ПП *(приближая его к 0).*

Na^+-K^+-АТФаза – ковш, которым вычерпываем воду, удерживая лодку на плаву *(«поломка ковша» строфантином приведет к тому, что лодка утонет).*