

Задача 10. Рецепторы к глутамату (7 баллов)

Согласно закону Мура

http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BD_%D0%9C%D1%83%D1%80%D0%B0

современные компьютеры, даже при использовании нанотехнологий, скоро достигнут физического предела. В связи с этим необходима разработка принципиально новых типов компьютеров. В частности, ученые полагают, что новые компьютеры могли бы работать на основе

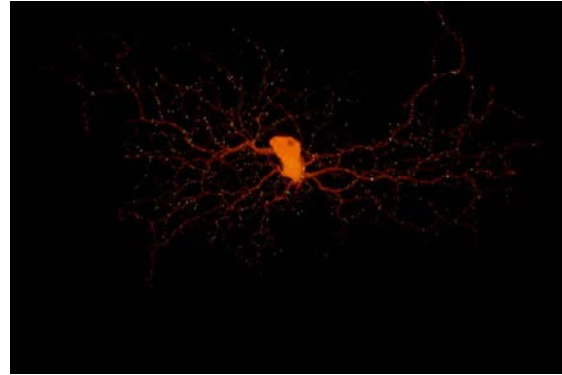
искусственных нейронных сетей, функционирующих по образу реальных нейрональных сетей. Это является одной из причин активных исследований работы мозга и механизмов передачи сигнала в синапсах (местах контакта нейронов).

Главным возбуждающим нейромедиатором в нервной системе позвоночных животных является глутамат (анион глутаминовой кислоты). Быстрое постсинаптическое возбуждение и проверка одновременности двух синаптических входов с точностью до миллисекунд обеспечивается т.н. AMPA-рецепторами, в то время как длительные возбуждающие постсинаптические потенциалы обеспечиваются т.н. NMDA-рецепторами. AMPA-рецепторы — самые многочисленные каналы нашего мозга. Оба типа рецепторов – ионные каналы, вероятность открывания которых зависит от наличия в синаптической щели глутамата. При этом при появлении глутамата, ток через AMPA-рецепторы быстро нарастает (за микросекунды) и быстро спадает (за миллисекунды), а ток через NMDA-рецепторы медленнее нарастает, и медленнее спадает (десятки и сотни миллисекунд). При этом способность NMDA-рецепторов к активации зависит также от мембранного потенциала и от наличия ко-агонистов, например аминокислот глицина или серина

1. Исходя из изложенного, сделайте предположение о константах диссоциации этих рецепторов и глутамата: у какого из рецепторов константа диссоциации будет выше, и почему? (1 балл)
2. Почему для обеспечения обработки информации в центральной нервной системе необходимы быстрые AMPA-рецепторы, а для запоминания информации — медленные NMDA-рецепторы? Какую роль играет способность NMDA-рецепторов к проведению тока только при деполяризованном состоянии мембраны? (1 балл)
3. В каких синапсах концентрация рецепторов должна быть больше — AMPA или NMDA? (1 балл)

Интересной особенностью AMPA-рецепторов является редактирование мРНК перед синтезом белка во взрослом мозге. Генетический код предполагает наличие аминокислоты глутамина в определенной области поры, через которую проходят ионы, когда канал открыт, и такие каналы экспрессируются до рождения. Однако, у взрослых организмов один аденозин в пре-мРНК гидролизуется с образованием инозина, после чего данный кодон кодирует уже аминокислоту аргинин. Эта замена глутамина на аргинин в канальной поре приводит к тому, что канал теряет способность пропускать ионы кальция, а способность к проведению ионов натрия и калия сохраняется

4. Как Вы предполагаете, почему замена Глн -> Арг нарушает способность канала проводить кальций? (1 балл)
5. Почему в ходе эволюции могла потребоваться такая настройка AMPA-рецепторов во



- взрослом мозге? (1 балл)
6. Какие ионы проводят AMPA-рецепторы, а какие — NMDA-рецепторы? Какие ионы при этом входят в клетку, а какие – выходят из клетки? (1 балл)
 7. Сравните возможности, а также возможные преимущества и недостатки современных компьютеров и «нейронных» компьютеров будущего. (1 балл)

Ответ

1. Константа диссоциации выше у AMPA-рецепторов, чтобы обеспечить быстрое освобождение рецептора от медиатора. Продолжительная активация NMDA-рецепторов требует более прочного связывания лиганда с рецептором. При этом, естественно, NMDA-рецепторы способны активироваться при меньших концентрациях глутамата, чем AMPA-рецепторы
2. Кодирование информации в мозге осуществляется частотой потенциалов действия, и обработка информации происходит в основном за счет определения, пришли ли два потенциала действия на разные синапсы одновременно или нет. Точность проверки одновременности синаптических входов требует хорошо разрешенных во времени постсинаптических изменений мембранного потенциала, что и обеспечивают быстрые AMPA-рецепторы. В свою очередь, NMDA-рецепторы открываются лишь в том случае, когда выделение глутамата в синаптическую щель совпадает с деполяризацией мембраны дендрита за счет соседних возбуждающих синапсов, обычно с AMPA-рецепторами. Открывание NMDA-рецепторов на длительное время позволяет “запомнить” и поддержать уже существующую деполяризацию мембраны.
3. Концентрация AMPA-рецепторов на постсинаптической мембране намного выше, чем NMDA-рецепторов, что связано с различными константами связывания лиганда рецептором.
4. Боковой заместитель аргинина, в отличие от глутамина, несет положительный заряд, который, находясь в поре канала, повышает свободную энергию для нахождения там положительно заряженных ионов. Поэтому проводимость канала для одновалентных катионов у таких каналов снижается, а двухвалентные катионы теряют способность проходить через канал за счет более сильного взаимодействия с положительными зарядами внутри поры.
5. Проводимость каналов по кальцию приводит к увеличению его внутриклеточной концентрации. Это, во-первых, создает энергетическую нагрузку на клетку, которой приходится за счет молекулярных насосов откачивать кальций из цитоплазмы, а во-вторых, сама по себе концентрация внутриклеточного кальция – это сигнальный параметр для многих регуляторных реакций. Учитывая огромную распространенность и количества AMPA-рецепторов во взрослом мозге, возможность ослабить дополнительную информационную и энергетическую нагрузку активации AMPA-рецепторов оказалась эволюционно выгодной. При этом немодифицированные, проводящие Ca^{2+} , AMPA-рецепторы сохраняются в некоторых нейронах мозга и в астроцитах мозжечка, участвуя в

кальциевой регуляции активности этих клеток.

6. АМРА-рецепторы проводят, в основном, ионы Na^+ и K^+ , с потенциалом реверсии около 0 мВ. При этом ионы Na^+ входят в клетку, а ионы K^+ выходят из клетки. NMDA-рецепторы проводят Na^+ , K^+ и Ca^{2+} (внутрь клетки), их потенциал реверсии зависит от концентрации кальция.
7. Если представить себе «биологический» компьютер, построенный с использованием реальных нейрональных сетей, то очевидно, что его основным недостатком будет ограниченный срок использования (связанный с гибелью клеток), а также необходимость обеспечивать постоянный приток питательных веществ и удаление продуктов распада. При этом допустимо, что такой компьютер мог бы решать более сложные задачи, чем современные компьютеры.