



UNIVERZITA KARLOVA  
2. lékařská fakulta

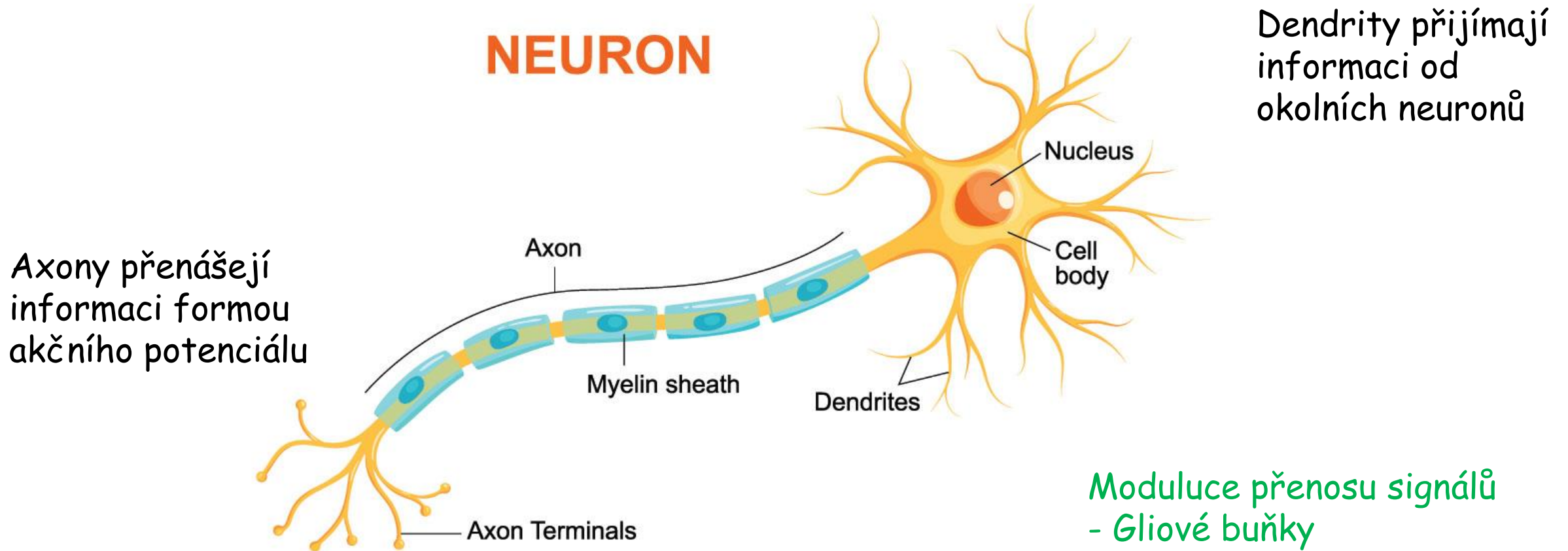
# Integrace a propagace signálu, vedení nervy, gliové buňky

**Dr. Helena Pivoňková**  
**helena.pivonkova@lfmotol.cuni.cz**

Ústav fyziologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

# Struktura neuronu a elektrická aktivita

## NEURON

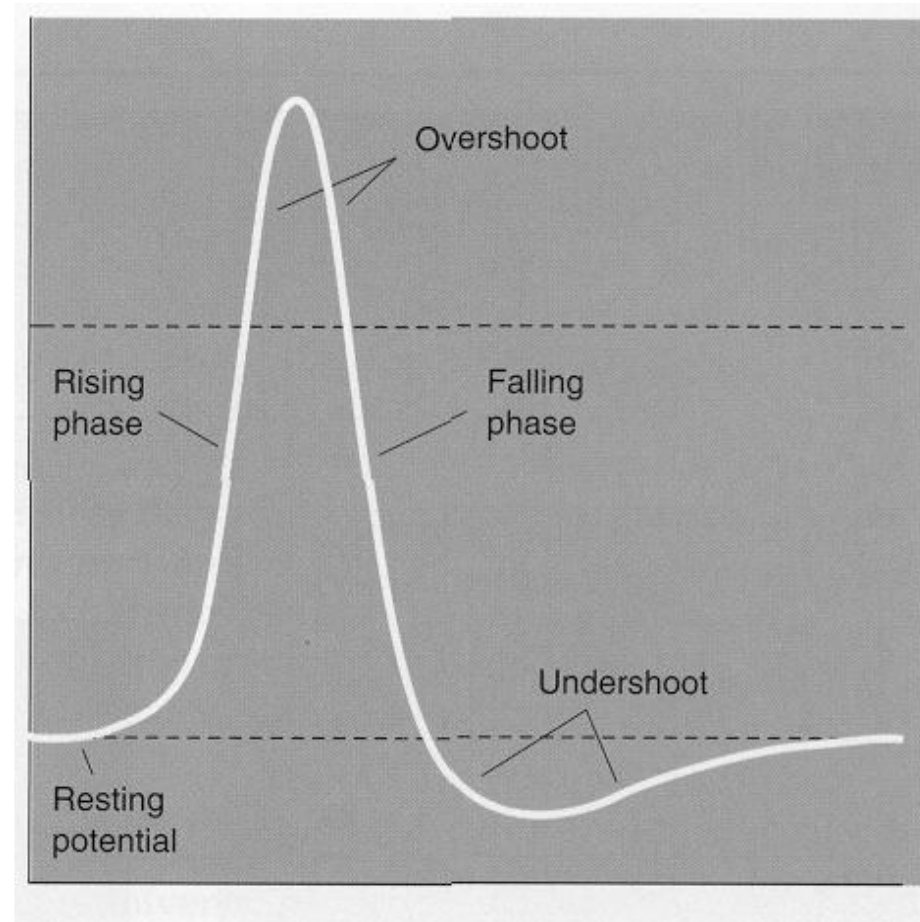


Zakončení axonů - synapse - předávání informací dalším neuronům

# Jak neurony používají elektrické signály k přenosu informací?

1. Opakování: klidový membránový potenciál, iontové kanály, akční potenciál
2. Synaptické potenciály, dendritická integrace, propagace signálu
3. Propagace akčního potenciálu - axon, myelin
4. Gliové buňky

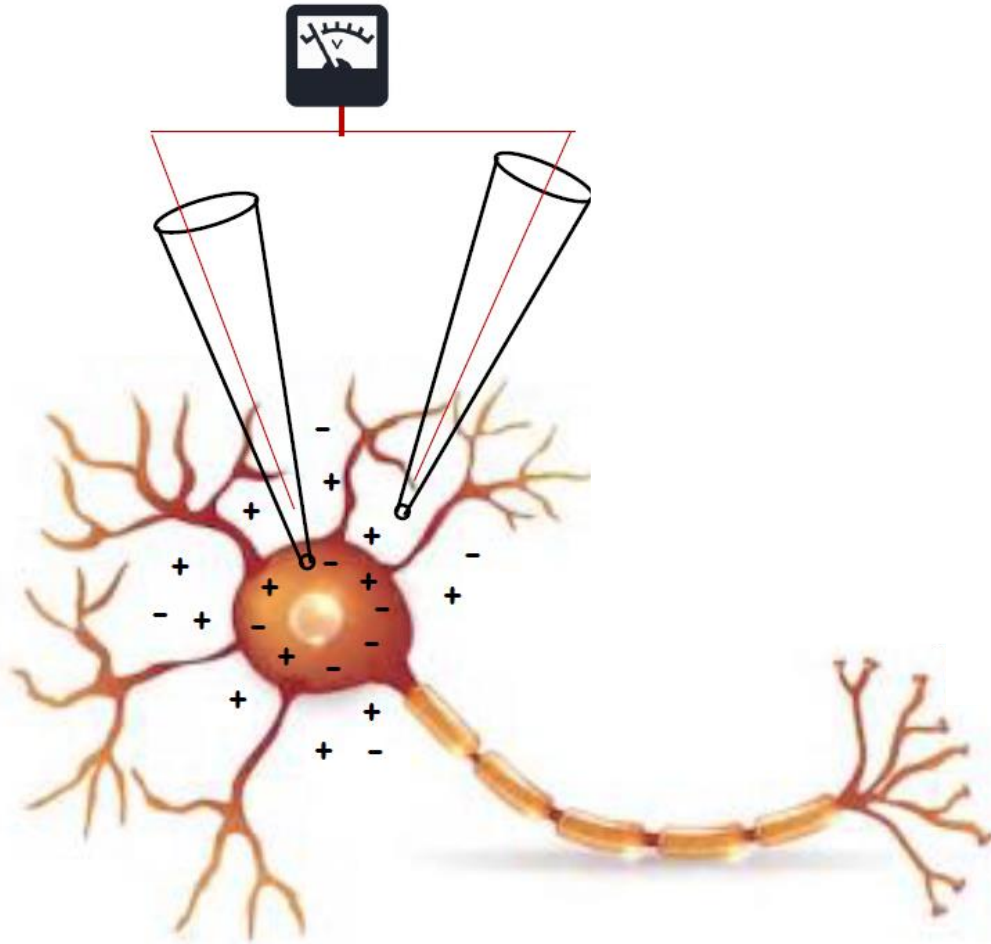
Neurony jsou neustále ve stavu elektrické aktivity.  
Co to znamená?



Neurony generují elektrickou aktivitu (elektrické signály) i během klidového stavu.

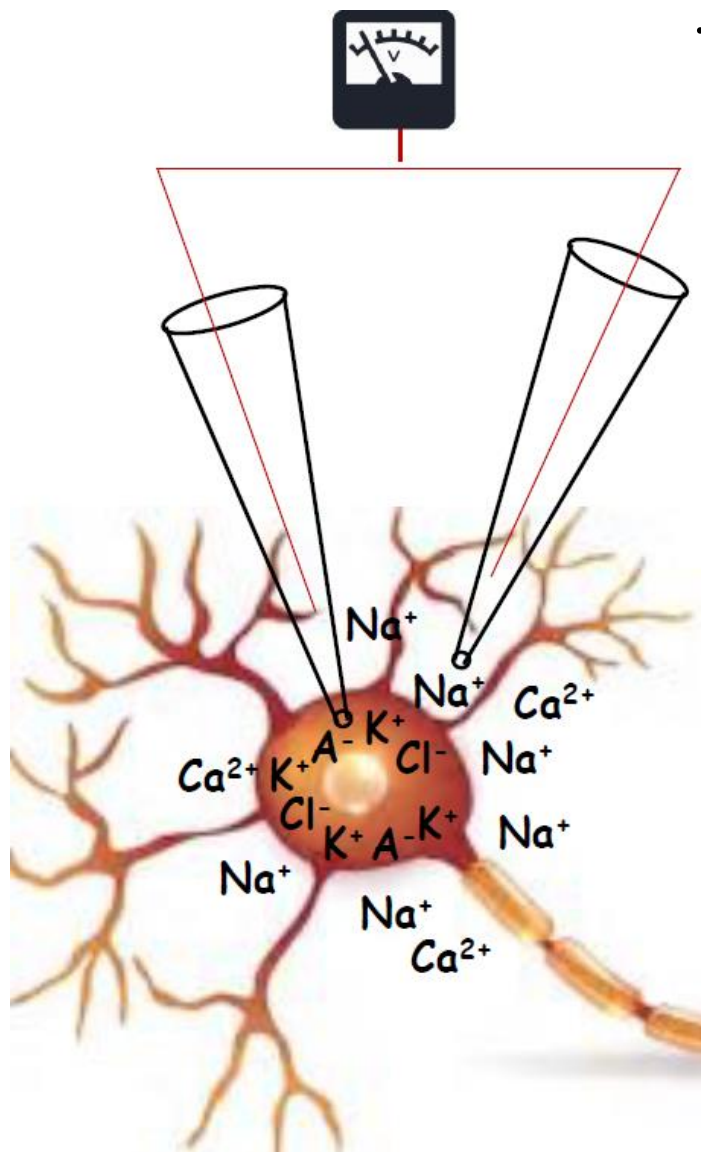


## Rozdíl v napětí na buněčné membráně



- Napětí se měří ve voltech voltmetrem
- Vzniká z rozdílného množství pozitivně a negativně nabitých částic
- Větší rozdíl v počtu různě nabitých částic dělá větší rozdíl v napětí = membrána je polarizovaná

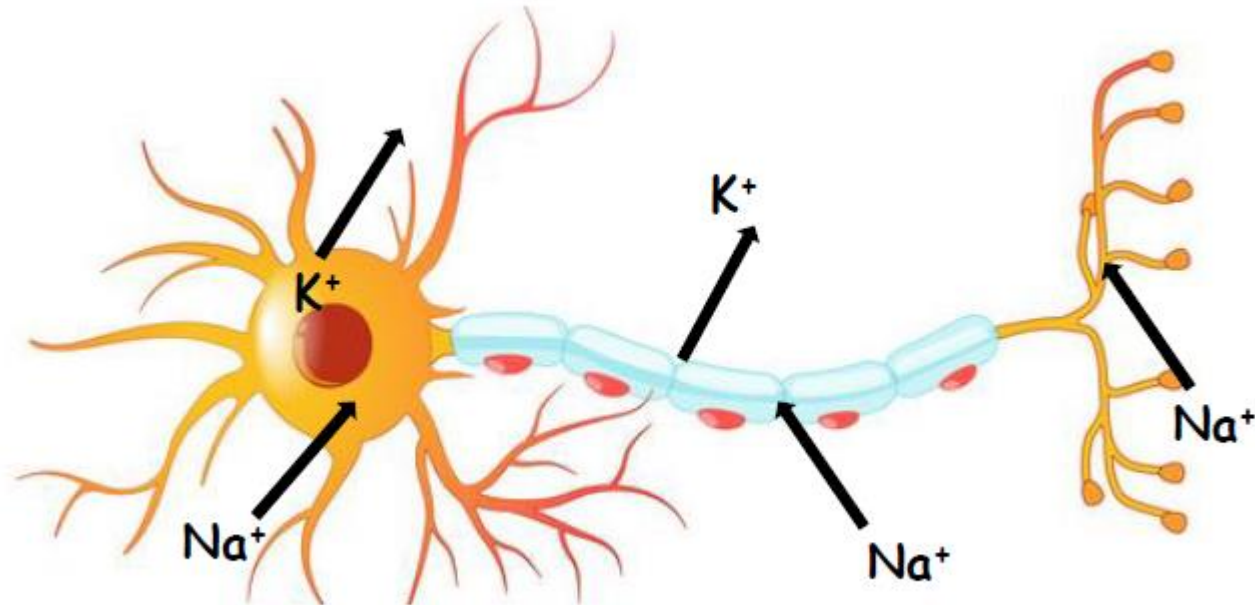
## Ionty nesou napětí v roztoku



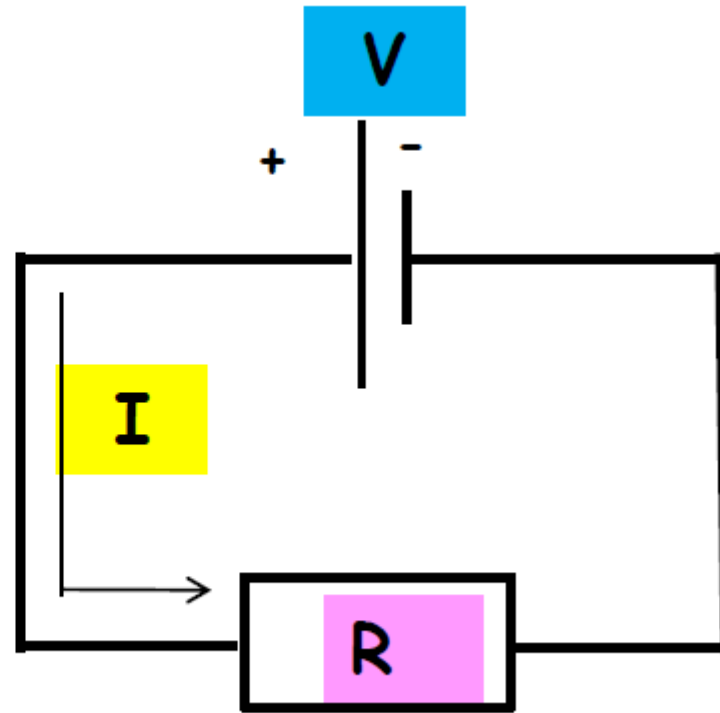
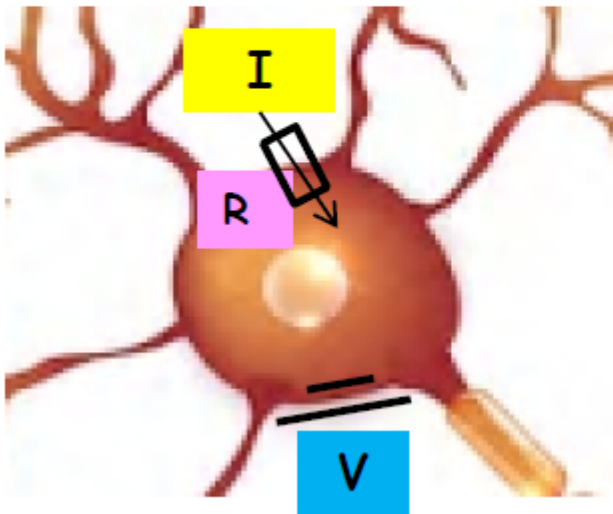
- Nabité ionty jsou atomy nebo molekuly v roztoku, které získaly nebo ztratily elektrony
- Na ztrácí elektron a stává se  $\text{Na}^+$
- Ca ztrácí 2 elektrony na  $\text{Ca}^{2+}$
- *Hlavní ionty:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$*
- *Kationty a anionty se pohybují přes membránu a nesou tak elektrický signál*
- Náboj může být zadržován proteiny ( $\text{A}^-$ )

# Pohybem nabitých iontů vzniká proud

V neuronu je proud iontů zodpovědný za přenos signálu v dendritech a axonu.



# Neuron funguje jako jednoduchý elektrický obvod



I = proud  
V = napětí  
R = odpor  
G = vodivost = 1/R

Vztah mezi odporem/vodivostí, proudem a napětím lze vyjádřit **Ohmovým zákonem**

$$V = IR$$

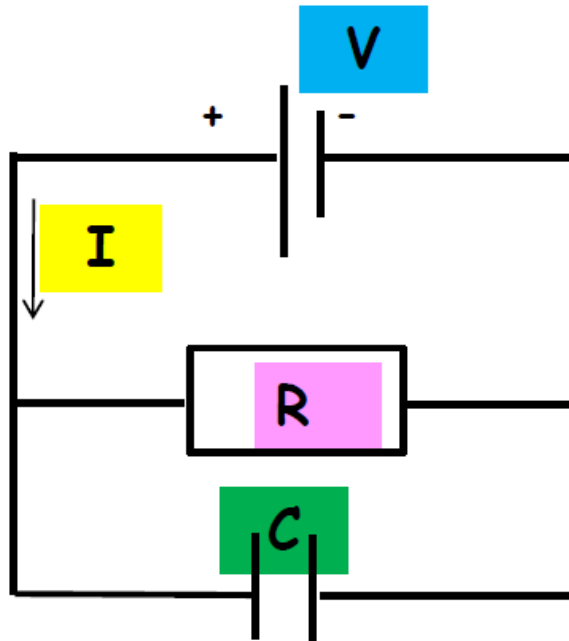
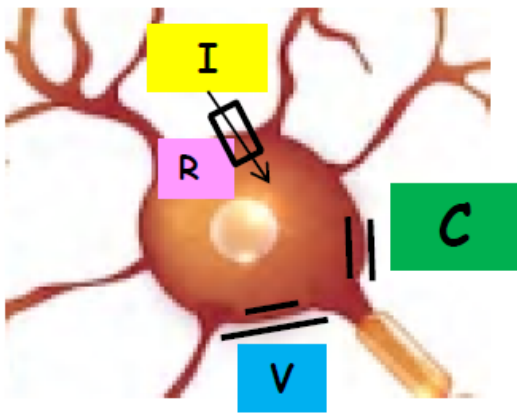
$$I = V/R$$

$$R = V/I$$

$$G = I/V$$

# Buněčná membrána funguje jako kondenzátor

Vrstva nevodiče (fosfolipidová membrána) odděluje dvě vodivá média (roztoky vně a uvnitř buňky)



$C = \text{kapacita}$

Než se změní napětí přes membránu, tak se nejdříve musí nabít nebo vybit náboj na membráně.

*Kapacita tedy limituje přenos signálů na membráně neuronů.*

# časová konstanta

$$t_m = R_m C_m$$

Vysoká kapacita membrány

- > delší časová konstanta
- > déle trvá nabití nebo vybití membrány
- > déle trvá dosažení změny membránového potenciálu
- > déle trvá propagace signálu
  
- > neuron rychleji přenáší signály, pokud má malou kapacitu membrány

Jak to lze udělat?

**myelin**

# Co určuje pohyb iontů přes semipermeabilní membránu?

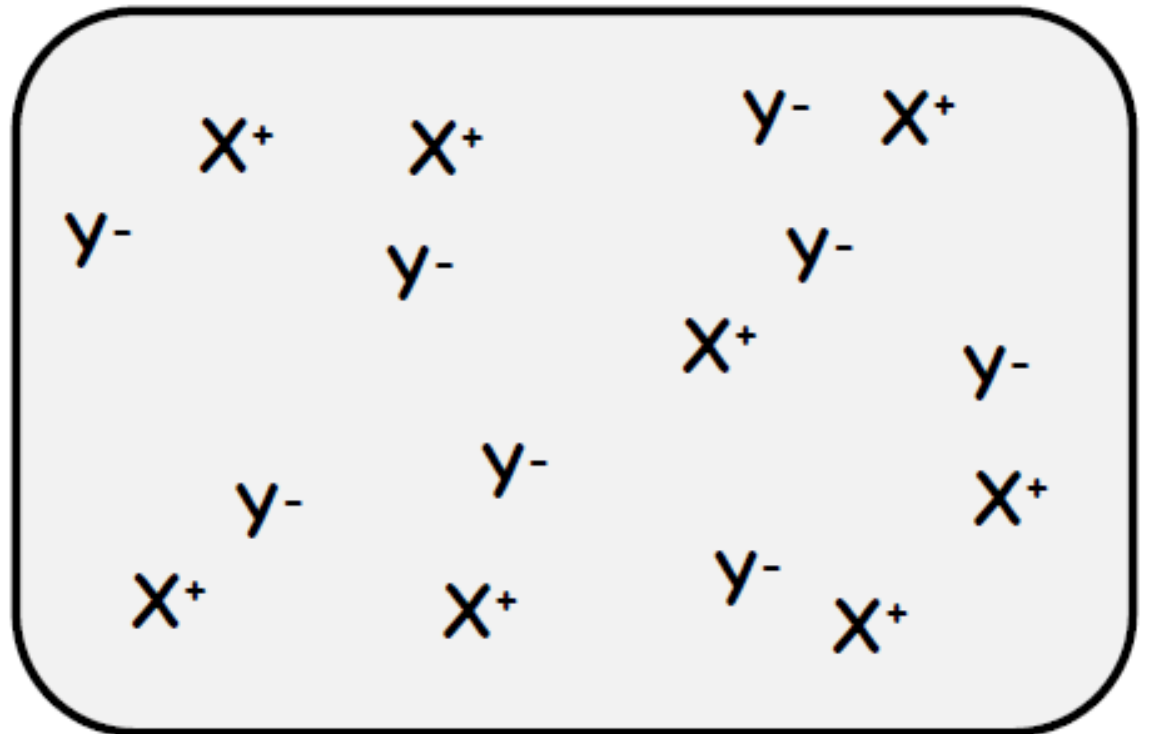
V roztoku jsou dvě síly, které určují pohyb iontů:

## 1. Náboj

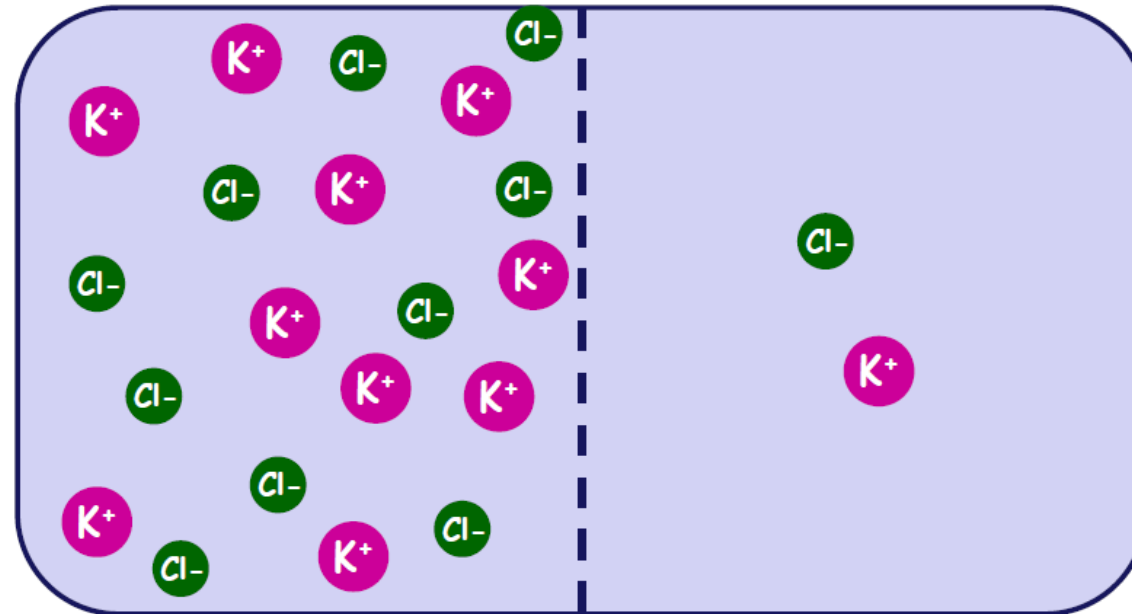
- Ionty se stejným nábojem se odpuzují
- Ionty s opačným nábojem se přitahují

## 2. Koncentrace

- Ionty mají chemické i elektrické vlastnosti
- Gradienty



Dva roztoky KCl o odlišné koncentraci oddělené semipermeabilní membránou  
Membrána je selektivně propustná pro  $K^+$



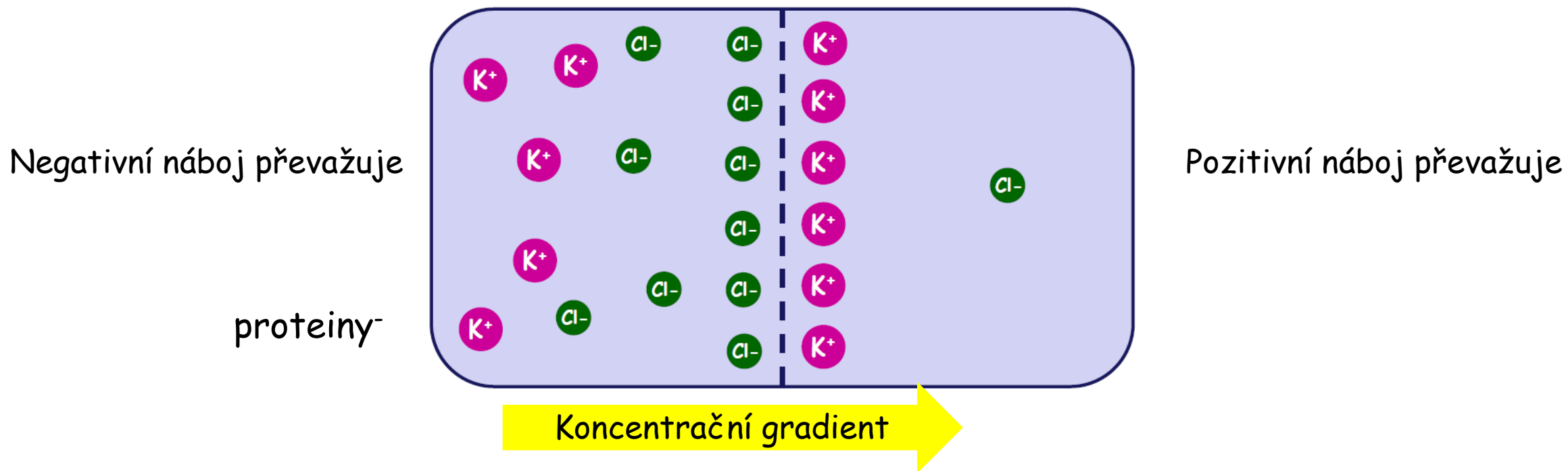
Koncentrační gradient

Koncentrační gradient pro oba ionty, ale jen  $K^+$  se mohou pohybovat přes membránu

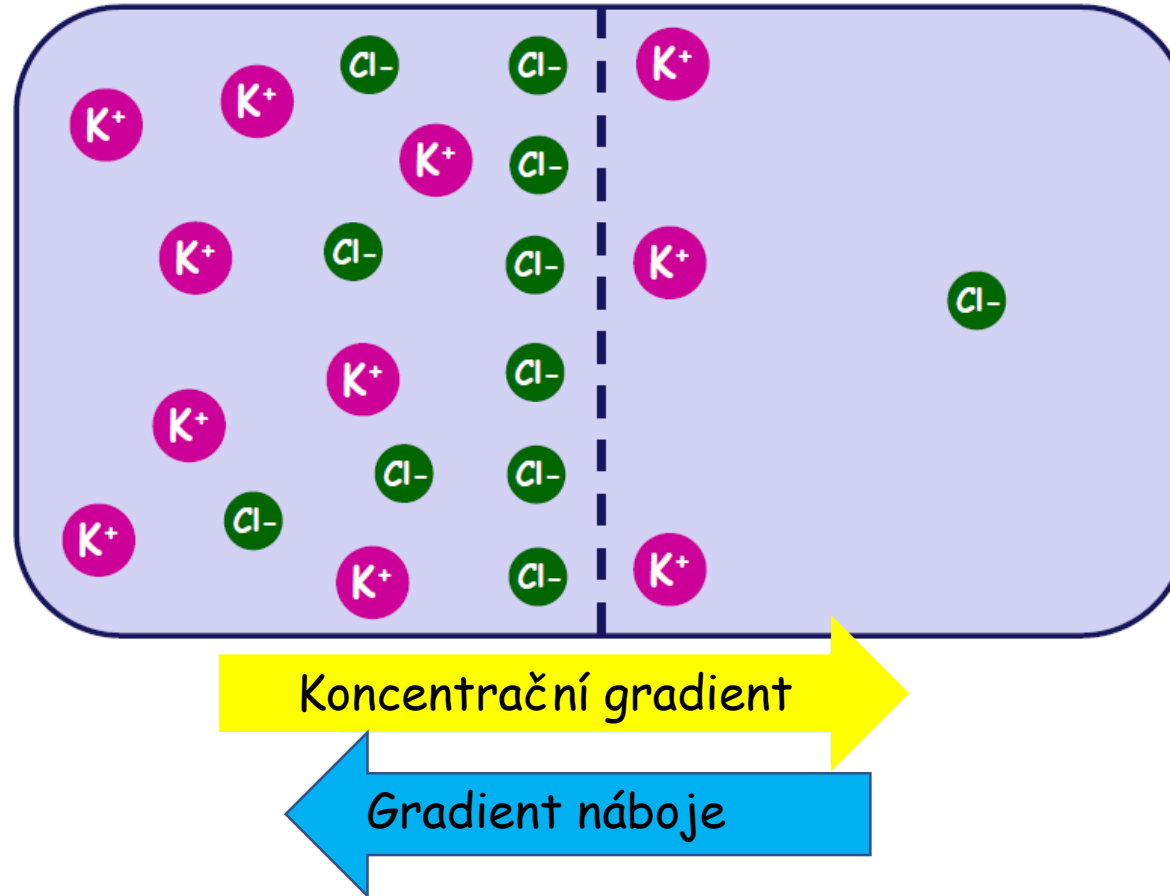


$K^+$  se pohybují po koncentračním gradientu

Ale mění se tím množství náboje na obou stranách membrány => gradient náboje



$K^+$  se pohybují ve směru gradientu náboje - tam, kde je větší negativní náboj



Když se pohyb iontů v obou směrech vyrovná, říkáme, že je v rovnováze - **rovnovážný potenciál**

- Iony se pohybují tak, aby se síly na obou stranách vyrovnaly a ionty se tak přestanou pohybovat
- Napětí na membráně, kdy se síly vyrovnají, nazýváme **rovnovážné napětí** (pro určitý iont)
- Faktory, které ovlivňují **rovnovážné napětí** pro daný iont jsou součástí **Nernstovy rovnice**

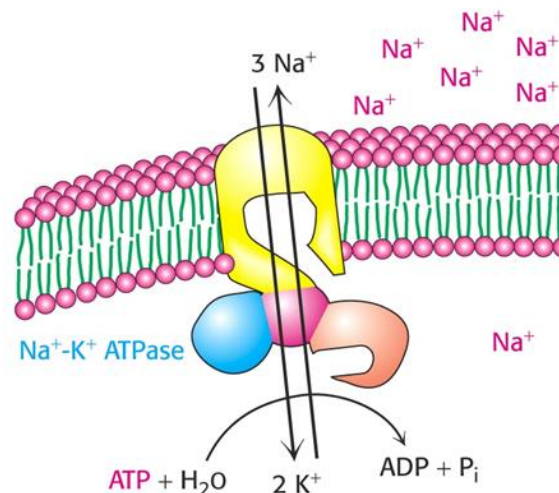
$$E_{ion} = RT / (+1) \times F \ln \{ [ION_{out}] / [ION_{in}] \}$$



$$E_{ion} = 61 \log \{ [ION_{out}] / [ION_{in}] \}$$

## Rozložení iontů na membráně neuronu

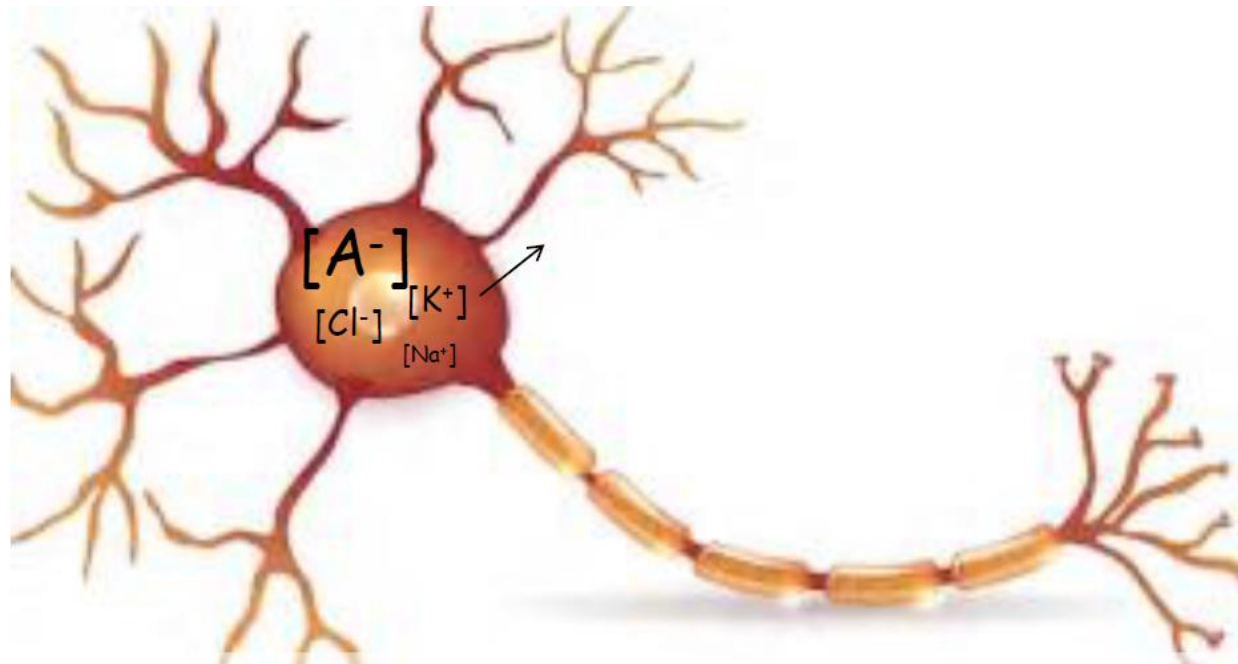
	Ion	[Out] mM	[In] mM
-90 mV	K <sup>+</sup>	5	140
+60 mV	Na <sup>+</sup>	150	15
+120 mV	Ca <sup>2+</sup>	2	0.0002
-70 mV	Cl <sup>-</sup>	110	10



Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPáza - udržuje stálé koncentrace K<sup>+</sup> a Na<sup>+</sup> na membráně buněk

## Klidový membránový potenciál (KMP)

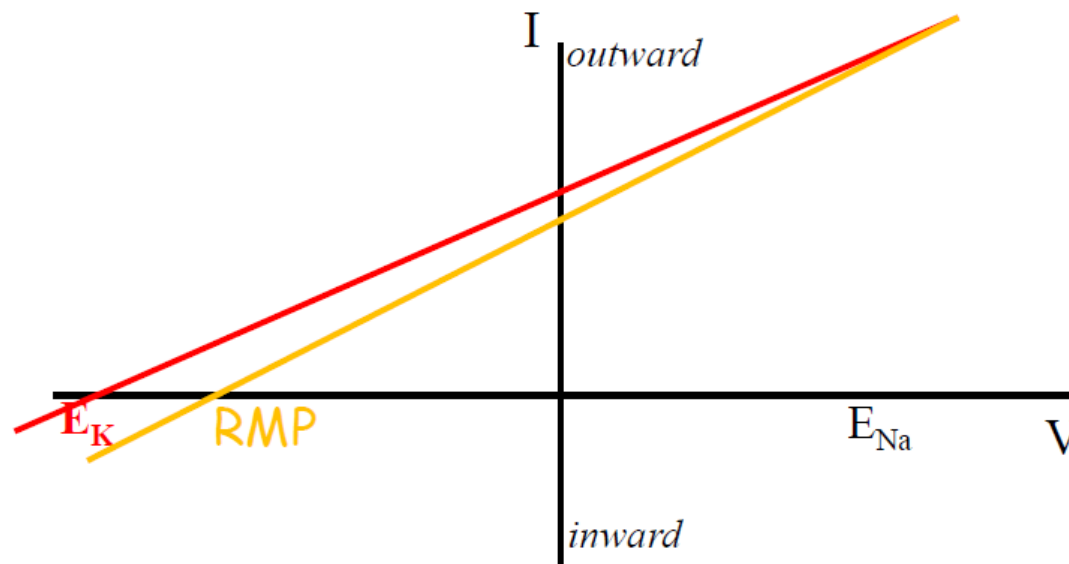
- Klidový membránový potenciál je napětí na membráně v klidu, kdy se nepřenáší žádný signál
- Všechny buňky mají KMP
- Většina buněk je uvnitř negativní
- Většina neuronů je v klidu pouze přechodně



Pokud by byla membrána propustná pouze pro  $K^+$  v klidu, tak by se KMP rovnal  $E_K$

KMP se ale nerovná  $E_K$ , takže se uplatňují i jiné vodivosti

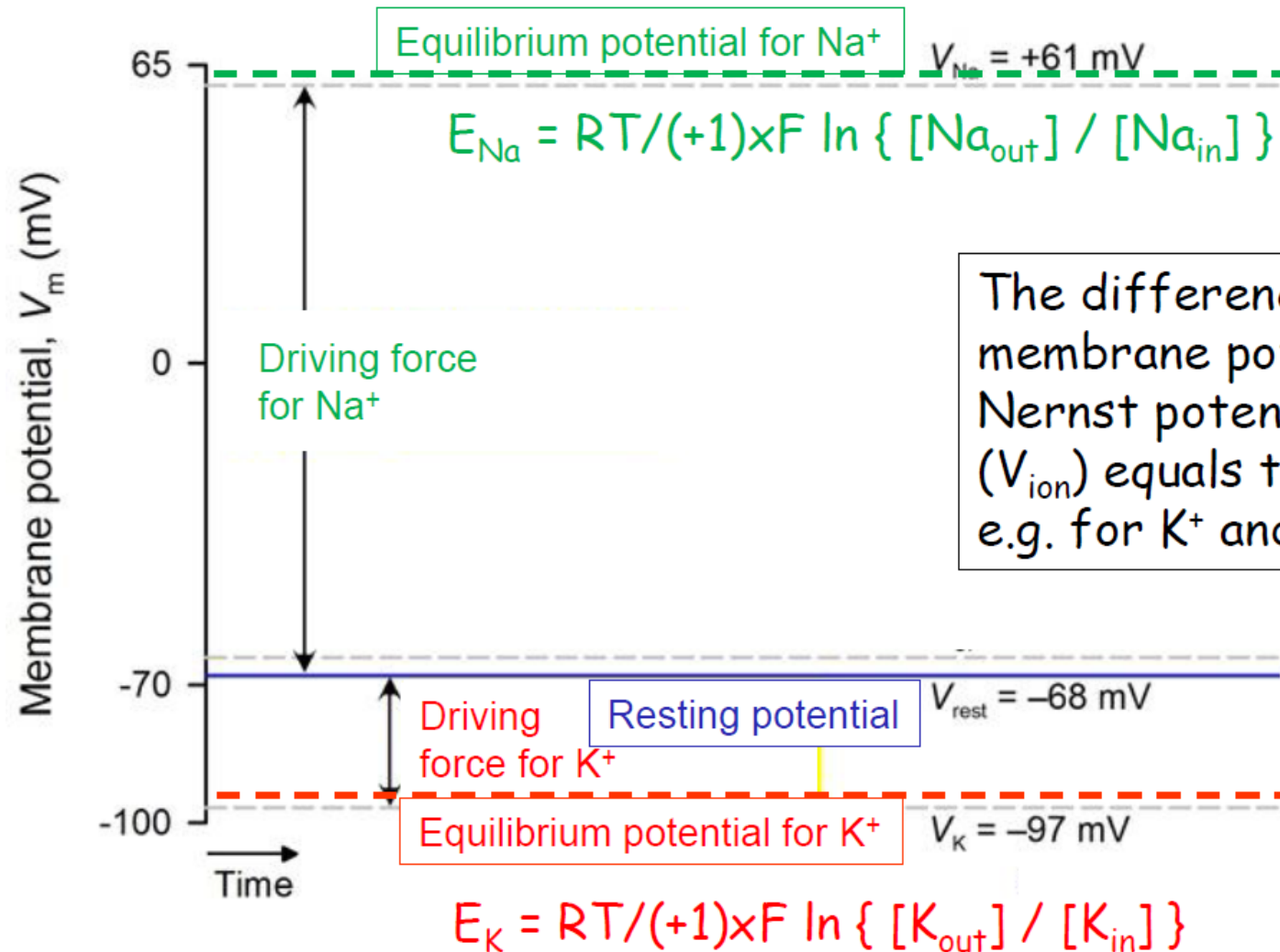
Goldman-Hodgkin-Katz rovnice popisuje jak se relativní vodivost membrány pro různé ionty odráží na hodnotě KMP



Leak channels/currents

$$E_{\text{mem}} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

„Hnací síla“ je důležitá pro vznik klidového napětí, receptorových a synaptických potenciálů i akčního potenciálu

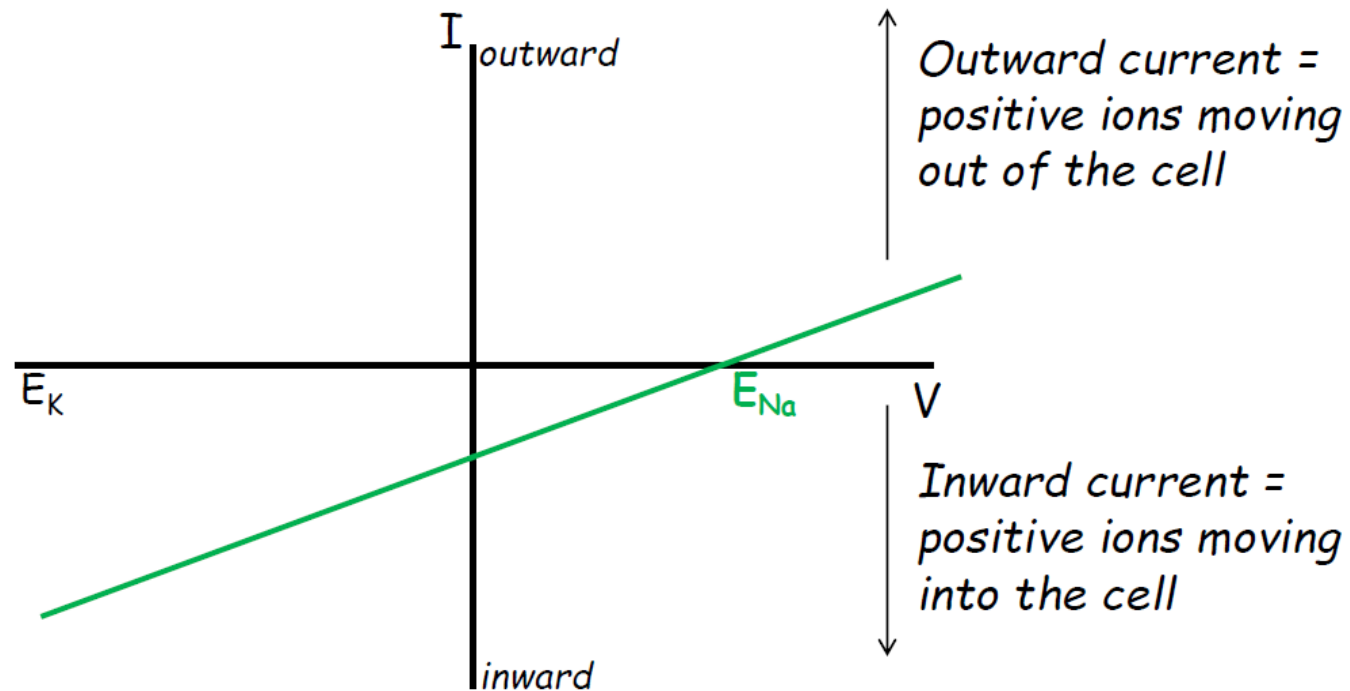


The difference between the membrane potential ( $V_M$ ) and the Nernst potential for a given ion ( $V_{ion}$ ) equals the driving force e.g. for  $K^+$  and  $Na^+$ ....

Uplatňuje se při otevření iontových kanálů

# Pasivní proud $\text{Na}^+$ iontů

Pokud by byla membrána propustná pouze pro  $\text{Na}^+$ , tak by se proud při daném napětí dal odečíst na základě **Nernstovy rovnice** pro  $\text{Na}^+$ .

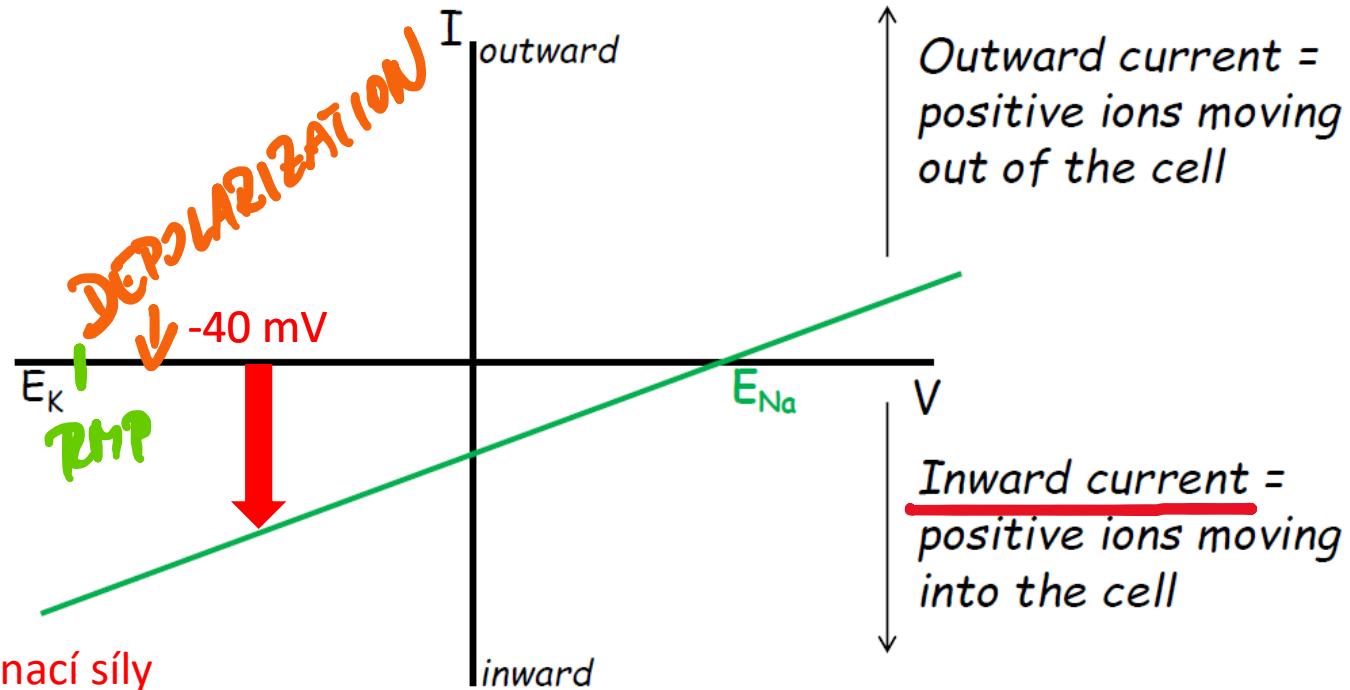
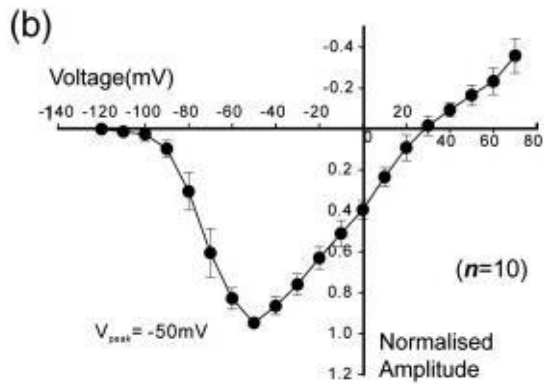




# Pasivní proud Na<sup>+</sup> iontů

Pokud by byla membrána propustná pouze pro Na<sup>+</sup>, tak by se proud při daném napětí dal odečíst na základě **Nernstovy rovnice** pro Na<sup>+</sup>.

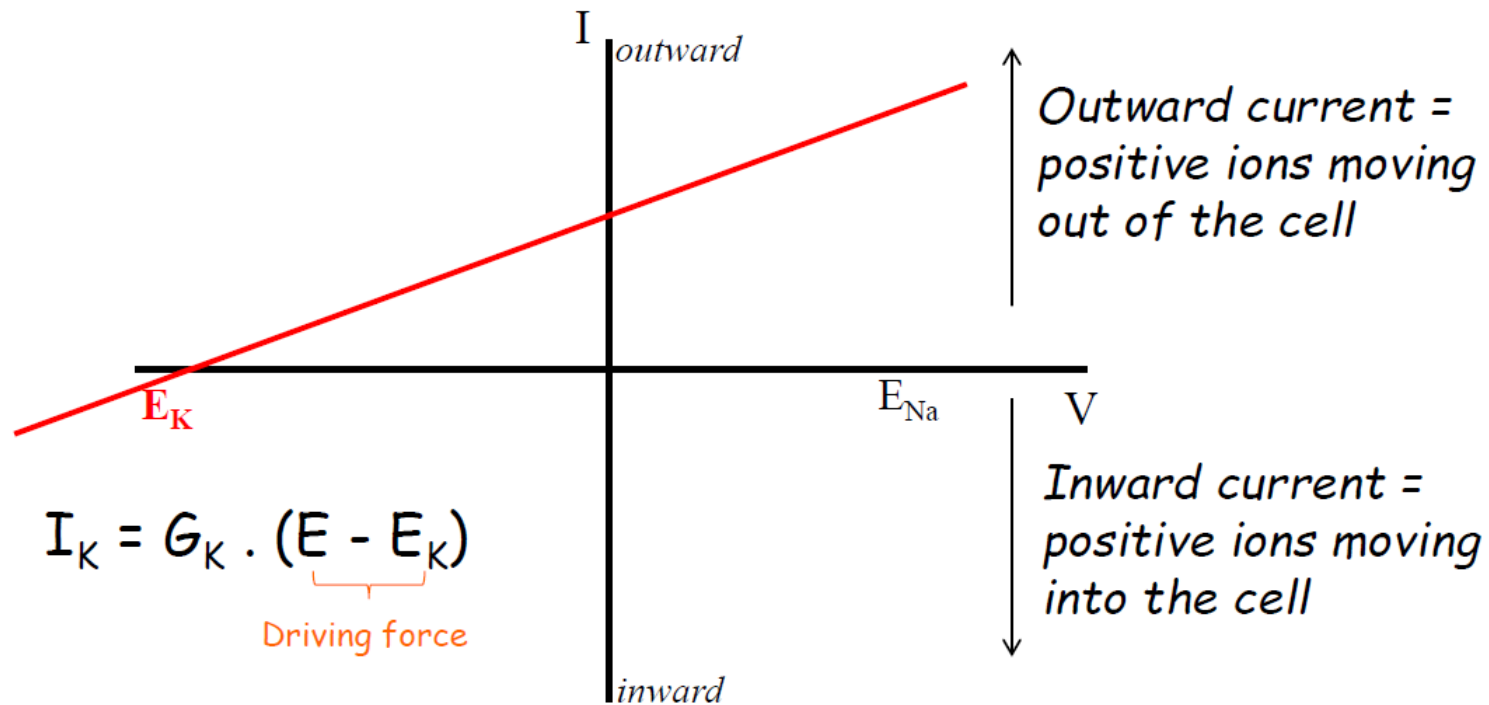
Neuron při různém napětí



Práh pro otevření  
Hnací síla – inward current  
Amplituda je daná velikostí hnací síly

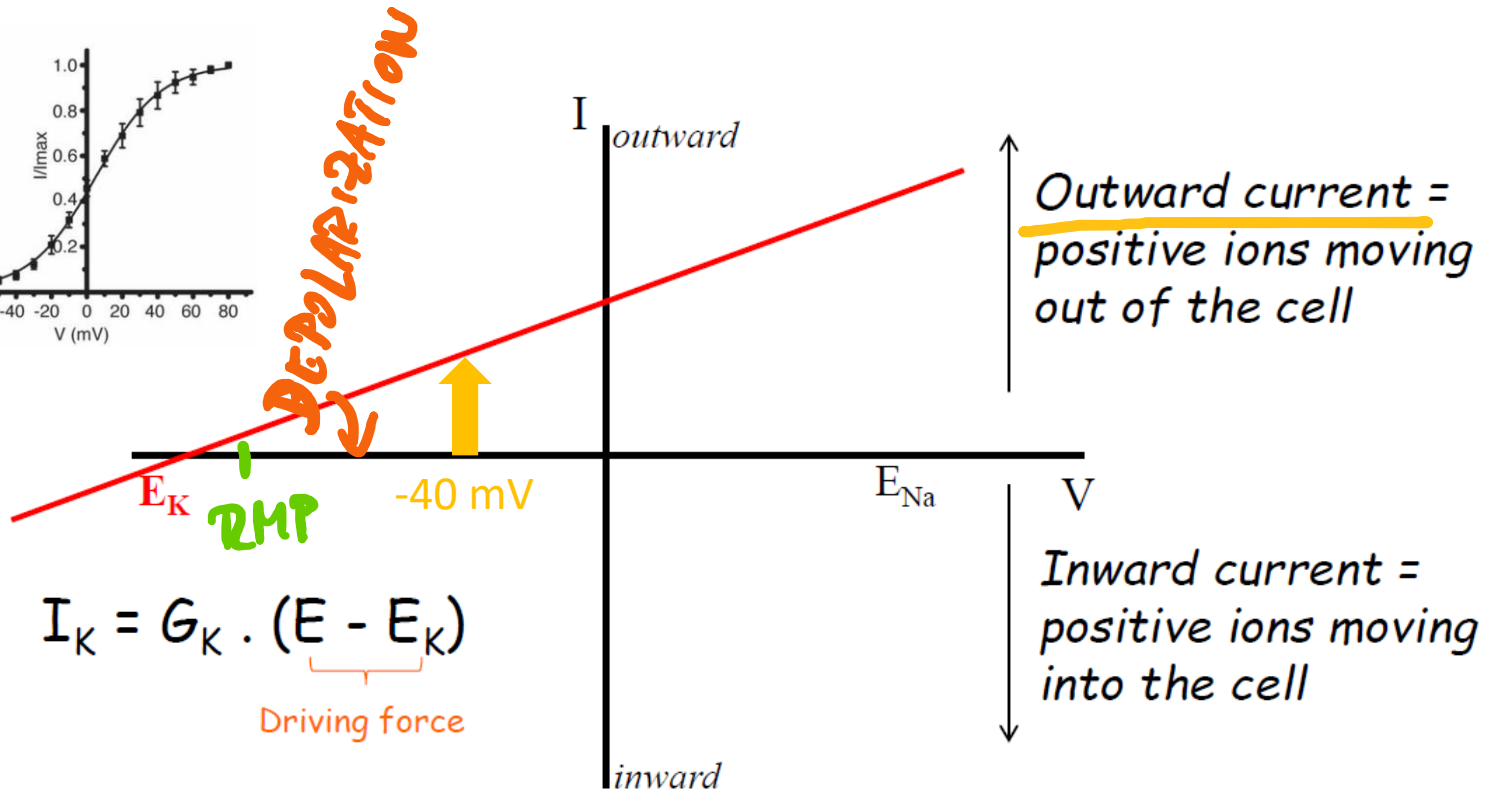
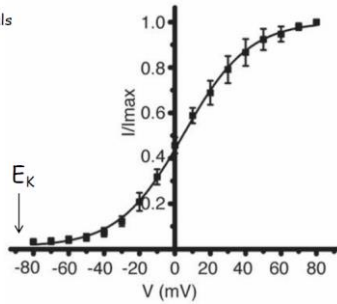
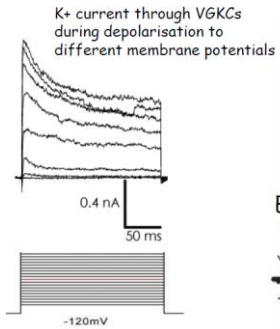
# Pasivní proud K<sup>+</sup> iontů

Pokud by byla membrána propustná pouze pro K<sup>+</sup>, tak by byl proud při daném napětí dán na základě Nernstovy rovnice pro K<sup>+</sup>.



# Pasivní proud K<sup>+</sup> iontů

Pokud by byla membrána propustná pouze pro K<sup>+</sup>, tak by byl proud při daném napětí dán na základě Nernstovy rovnice pro K<sup>+</sup>.



Current amplitude given by the driving force

## Shrnutí #1: elektrické vlastnosti membrány a klidový membránový potenciál

Elektrické signály u neuronů jsou změny membránového napětí způsobené tokem nabitých částic - iontů.

Velikost proudu iontů závisí na hnací síle „driving force“ - ta je určena koncentračním gradientem a gradientem náboje spolu s vodivostí membrány.

Ionty se pohybují přes nevodivou membránu díky specializovaným proteinům - iontovým kanálům.

KMP je determinován především permeabilitou pro  $K^+$  ionty a uplatňují se i další propustnosti ( $Cl^-$ ,  $Na^+$ )

=> Tyto vlastnosti určují, jak dendrity, axony a neuronové terminály generují elektrické signály pro komunikaci mezi sebou.

# Pohyb iontů přes membránu - iontové kanály

Ionty se pohybují přes nevodivou membránu díky specializovaným proteinům - iontovým kanálům.

## Napětově řízené iontové kanály

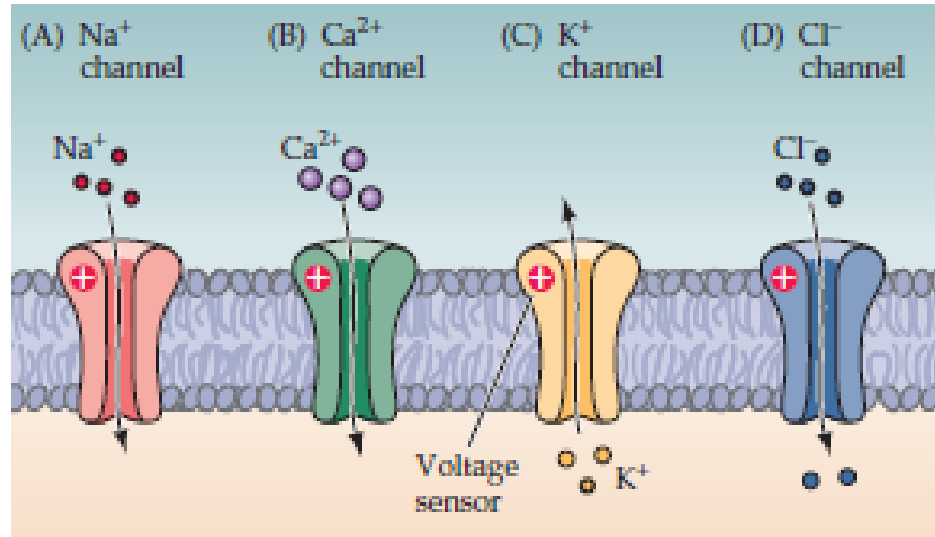
Na<sup>+</sup>  
kanál

Ca<sup>2+</sup>  
kanál

K<sup>+</sup>  
kanál

Cl<sup>-</sup>  
kanál

### VOLTAGE-GATED CHANNELS



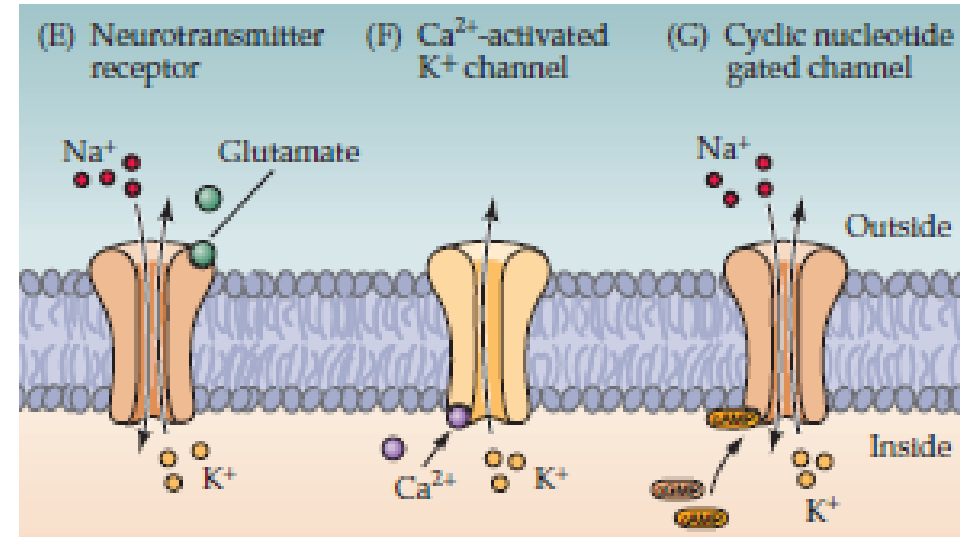
## Iontové kanály aktivované specifickými ligandy

Neuro-  
transmitery

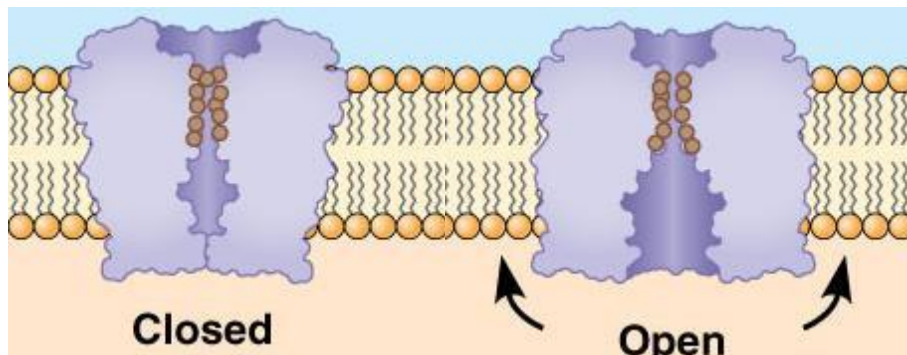
Ca<sup>2+</sup>  
(K<sup>+</sup>channel)

Cyclic  
nucleotide

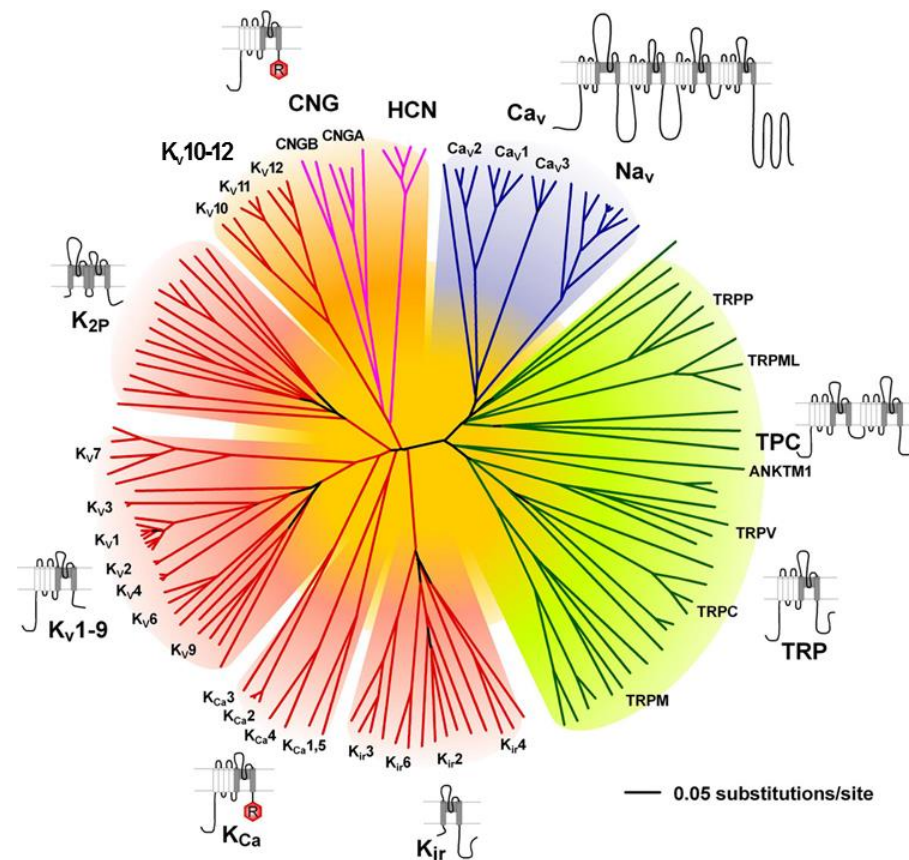
### LIGAND-GATED CHANNELS



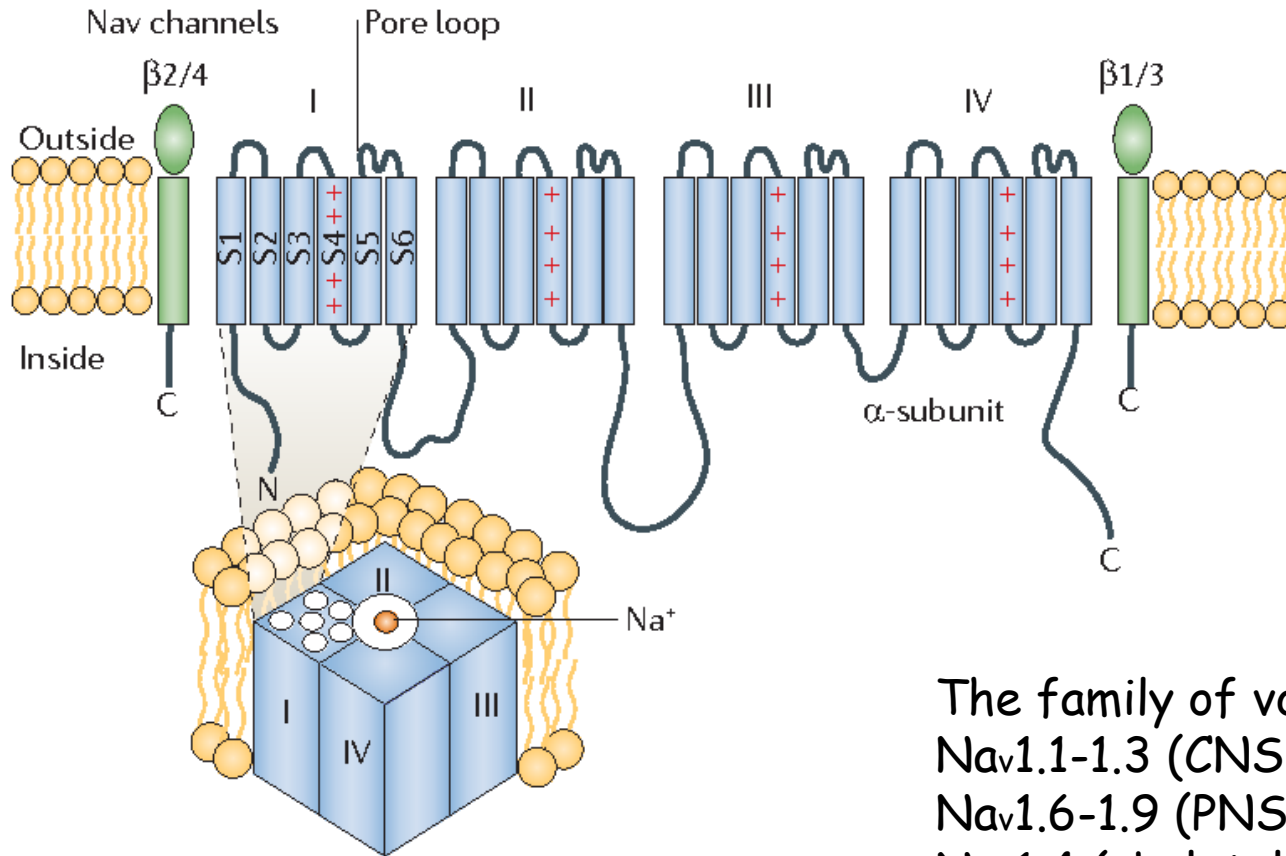
# Napětově závislé iontové kanály



- Napětově závislé iontové kanály jsou otvírané díky změnám napětí na membráně (oscilují mezi zavřeným a otevřeným stavem)
- Jsou propustné **selektivně** pro jeden druh iontu
- Napětově závislé Na<sup>+</sup> kanály
- Napětově závislé Ca<sup>2+</sup> kanály
- Napětově závislé K<sup>+</sup> kanály
- Jejich reverzní potenciál odpovídá Nernstovu napětí pro daný iont



# Napětově závislé Na<sup>+</sup> kanály, Na<sub>v</sub>



4 části  
4x6 TM segmentů  
Napěťový senzor  
Kanál – selektivita  
Aktivace – inaktivace  
threshold

The family of voltage-gated Na channels:  
Nav1.1-1.3 (CNS)  
Nav1.6-1.9 (PNS)  
Nav1.4 (skeletal muscle)  
Nav1.5 (cardiac muscle)

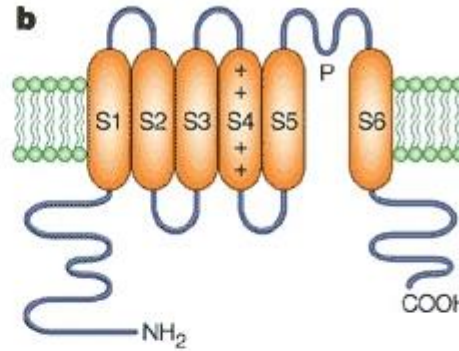
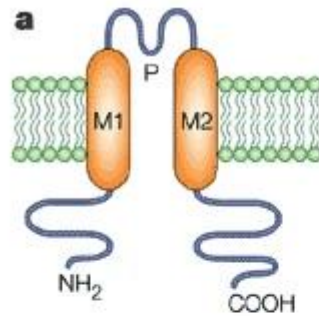


# K<sup>+</sup> kanály

Rozsáhlá heterogenní skupina

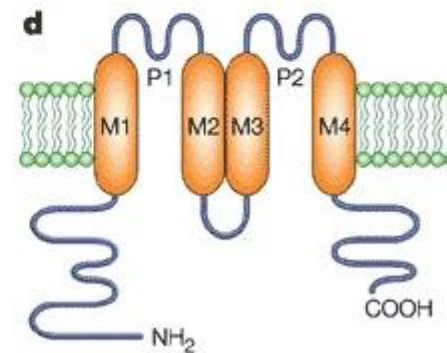
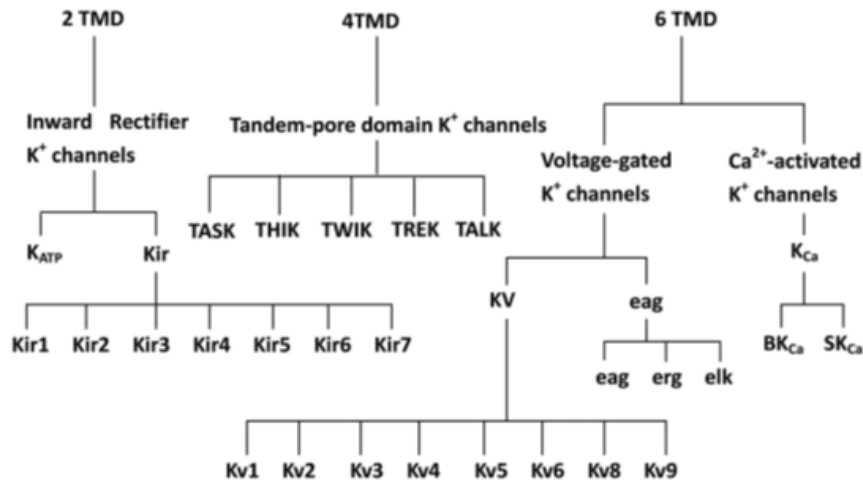
## Dovnitř usměrněné K<sup>+</sup> kanály

Kir  
2TM/P  
Tetramery  
„leak channels“



## Napětově závislé K<sup>+</sup> kanály

Kv  
6TM/P  
Napěťový senzor  
threshold

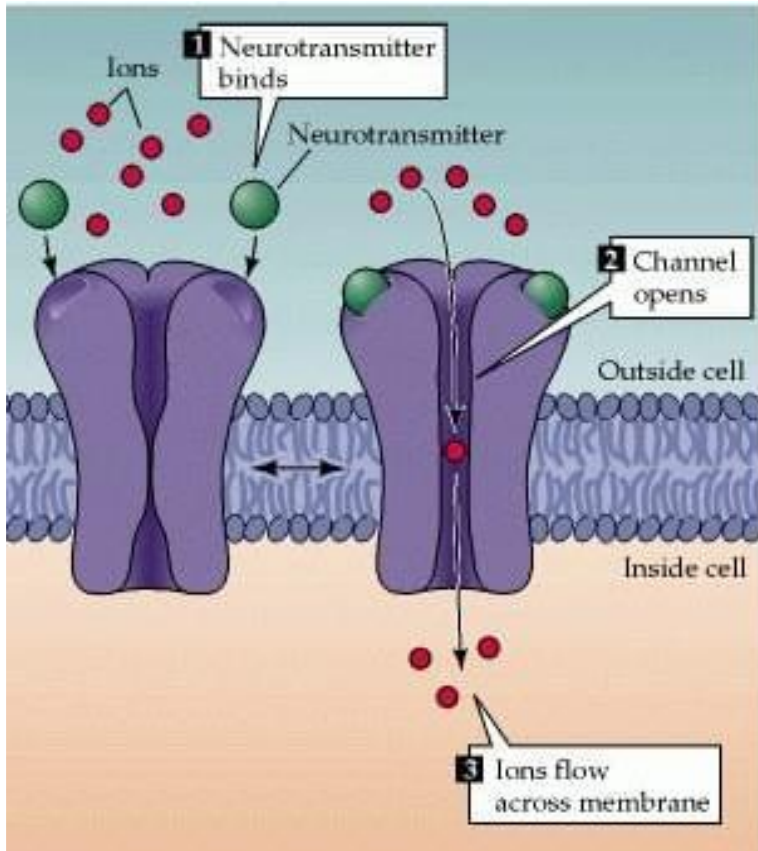


## 2-pore domain K<sup>+</sup> kanály

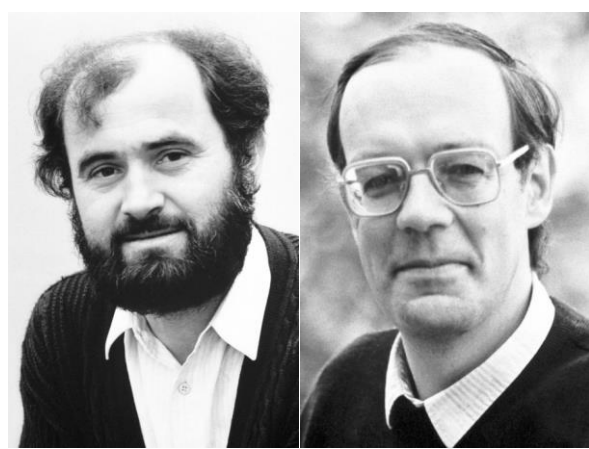
4TM/2P  
Dimers  
„leak channels“



# Iontové kanály aktivované specifickými ligandy



- Iontropní receptory
- Ligandy řízené iontové kanály se otvírají na základě interakce s ligandem uvnitř nebo vně buňky
- Můžou a nemusí být selektivní pro určité ionty
- Nemají reverzní potenciál blízko Nernstovy rovnováhy pro jeden iont

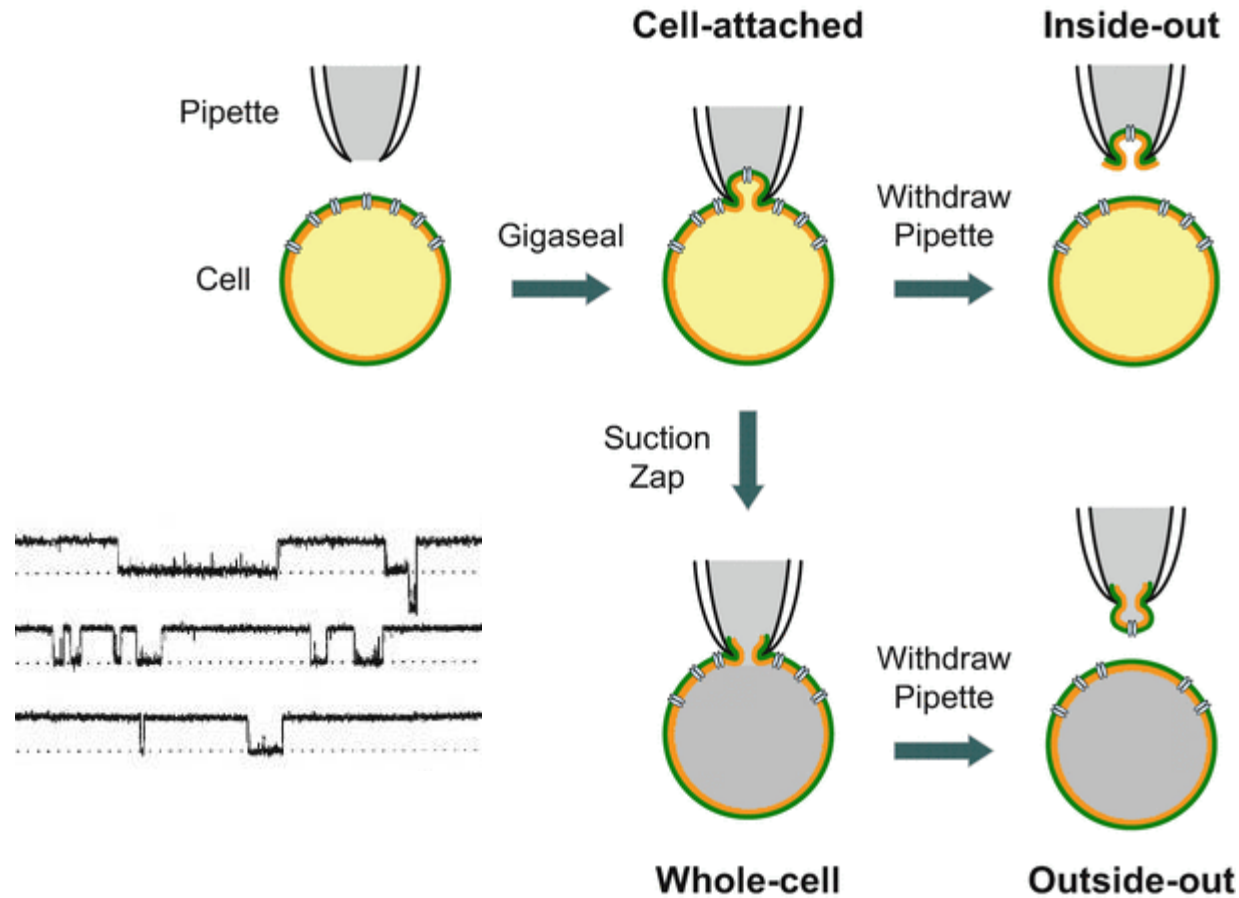


Erwin Neher Bert Sakmann

NC 1991

“for their discoveries concerning the function of single ion channels in cells”

## Patch-clamp (Metoda terčikového zámku)



voltage-clamp  
current-clamp



# Kanálopatie

CNS diseases	Potassium	Sodium	Calcium	Chloride
<b>Epileptic syndromes</b>	KCNA1 KCNA2 KCNQ2/3 KCNMA1 KCNT1 KCND2 KCNH5 KCNJ10 KCNJ11	SCN1A SCN1B SCN2A SCN3A SCN8A	CACNA1H	CLCN2 GLIALCAM
<b>Ataxia syndromes</b>	KCNA1 KCNC3 KCND3		CACNA1A	
<b>Familial Hemiplegic Migraine</b>		SCN1A	CACNA1A	

Heart diseases	Potassium	Sodium	Calcium
<b>Long QT and Short QT syndromes</b>	KCNQ1 KCNH2 KCNE1 KCNJ2	SCN5A	CACNA1C
<b>Brugada syndromes</b>	KCNE3 HCN4	SCN5A SCN1B SCN3B	CACNA1C
<b>Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia</b>			RYR2

Pancreas diseases	Potassium
<b>Familial Congenital hyperinsulinism and neonatal diabetes mellitus</b>	KCNJ11 ABCC8

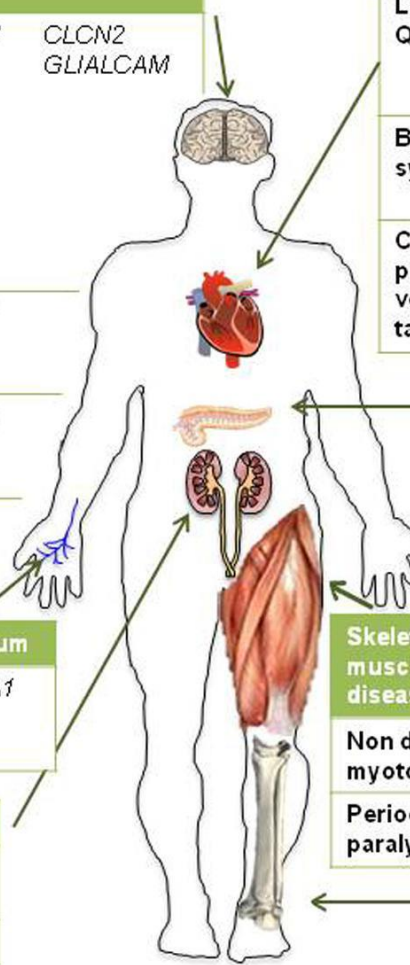
ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel

PNS diseases	Sodium	Potassium	Calcium
<b>Pain syndromes and neuropathies</b>	SCN9A SCN10A SCN11A	KCNQ2	TRPA1

Kidney diseases	Potassium	Chloride
<b>Barter's syndrome</b>	ROMK1	CLCNKB BSDN
<b>Dent disease</b>		CLCN5
<b>EAST/SESAME syndrome</b>	KCNJ11	

Skeletal muscle diseases	Potassium	Sodium	Calcium	Chloride
<b>Non dystrophic myotonias</b>		SCN4A		CLCN1
<b>Periodic paralysis</b>	KCNJ2 KCNJ18	SCN4A	CACNA1S	

Bone diseases	Chloride
<b>Osteopetrosis</b>	CLCN7 OSTM1





# Toxiny a farmaka

**Tetrodotoxin** – blokátor napětově závislého sodného kanálu  
ryba fugu (bakterie v trávicím traktu)


**Dendrotoxin** - blokátor napětově závislého draselného kanálu  
mamba




**What to know about puffer fish?**

More than 120 species of puffer fish worldwide and are mostly found in tropical and subtropical ocean waters.




They have long, tapered bodies with bulbous heads.




The fish can ingest huge amounts of water or air to inflate as a defense mechanism against predators.



**Common puffer fish species in Malaysia (also known as Ikan Buntal):**

		
Yellow puffer fish/Ikan buntal kuning ( <i>Xenopterus naritus</i> )	Green spotted puffer fish/Ikan buntal pisang ( <i>Tetraodon nigrovidis</i> )	Green puffer fish/Ikan buntal hijau ( <i>Lagocephalus lunaris</i> )



- > Contains tetrodotoxin that attacks the nervous system and leads to muscle paralysis.
- > Victims will experience breathing difficulties and eventually die of suffocation.
- > The poisons are usually found in the eggs, biles, liver, intestines and the skins of the fish.

Source: National Geographic, Health Ministry TheStar graphics

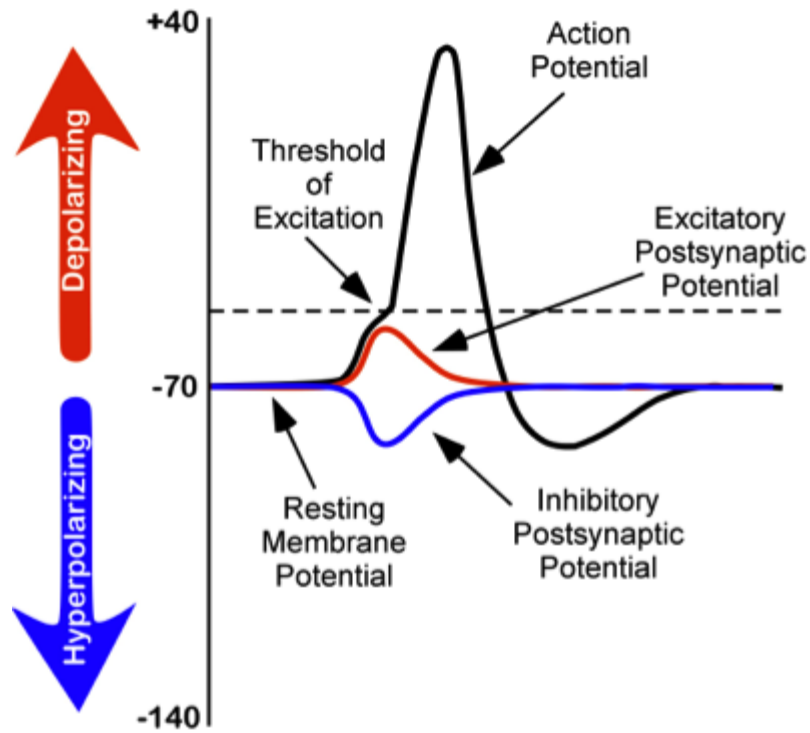


## Shrnutí #2: Iontové kanály

- Nabité ionty se přes membránu pohybují skrz iontové kanály a transportéry
- Napětově řízené iontové kanály a iontové kanály aktivované specifickými ligandy
- Sekvence, struktura a membránová organizace většiny iontových kanálů je známá
- Struktura iontových kanálů odráží jejich funkci při generování neuronálních signálů

# Elektrické signály v dendritech

## Dendritické potenciály a dendritická integrace

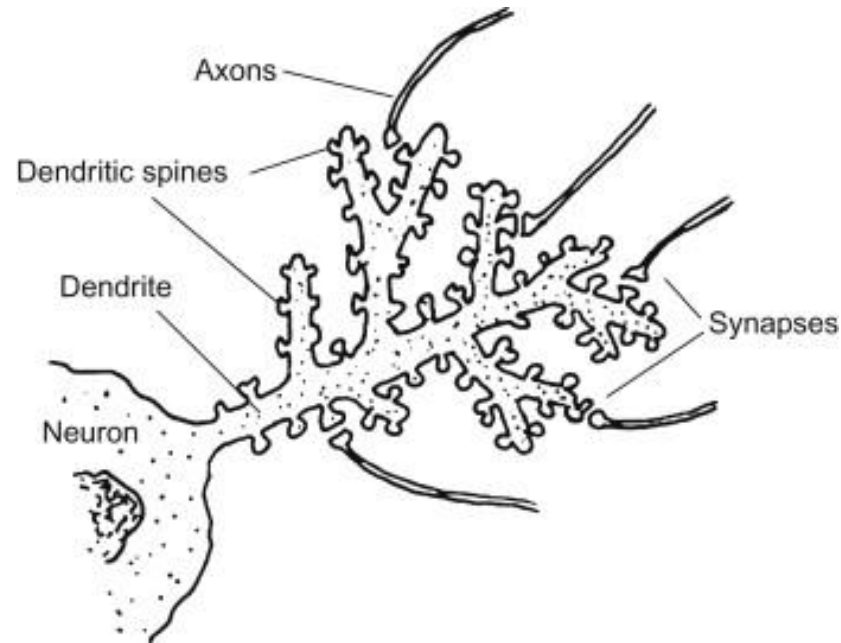
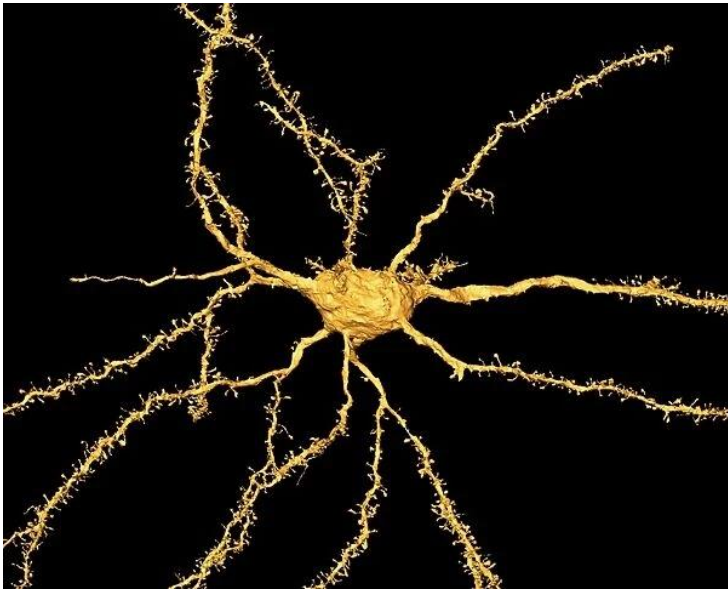


- Morfologie dendritů
- Elektrické signály v dendritech
  - Excitační postsynaptický potenciál
  - Inhibiční postsynaptický potenciál
- Pasivní lineární dendritická integrace
- Aktivní nelineární dendritická integrace

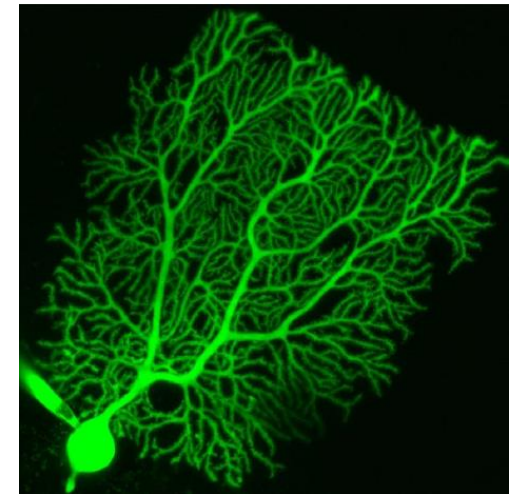
Depolarizace x akční potenciál

Vznik AP závisí na tom, jak dendrity zpracují  
příchozí synaptické signály - **dendritická integrace**

Medium spiny neuron



Purkyňovy buňky



Dendron - strom

Dendritická integrace závisí na

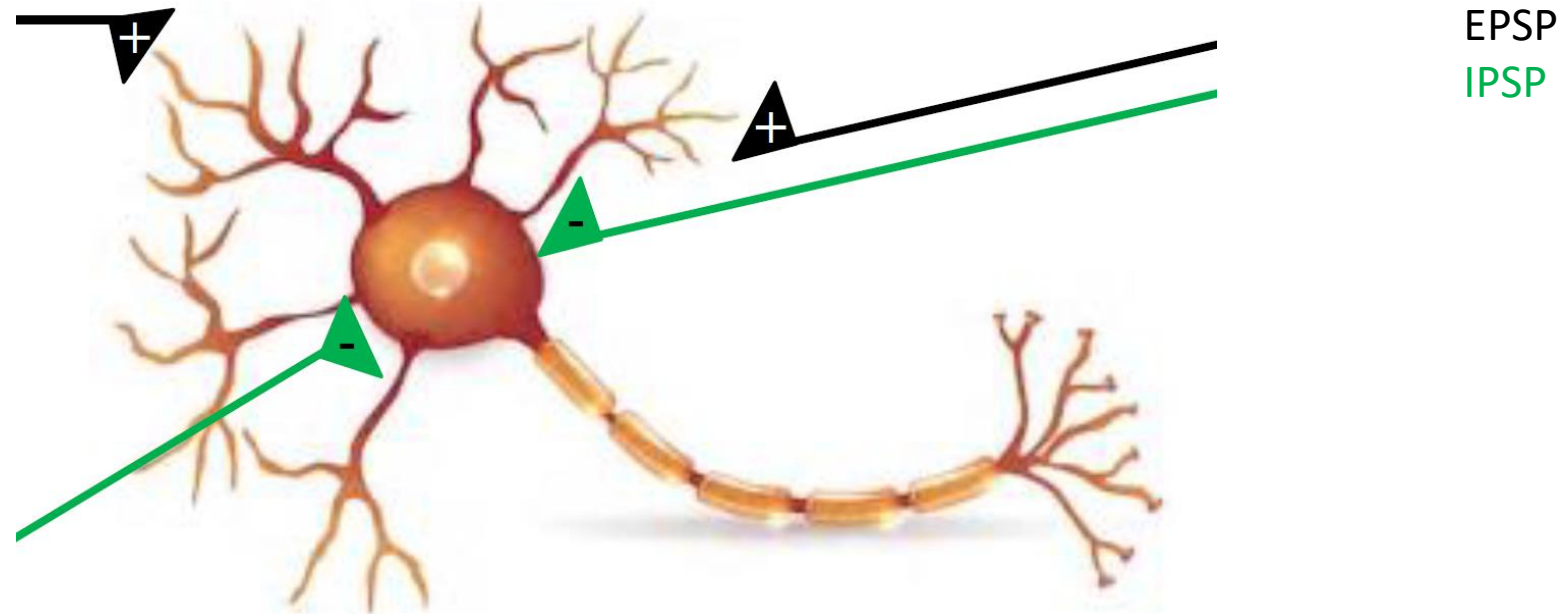
- morfologii dendritů
- elektrických vlastnostech membrány dendritů -  
délka, větvení, rozložení synapsí

## Elektrické signály v dendritech: excitační a inhibiční postsynaptické potenciály (EPSP a IPSP)

Stupňovité postsynaptické potenciály (**graded potentials**, analogový signál)

Excitační vznikají v distálních dendritech

Inhibiční vznikají především v proximálních dendritech a na těle neuronu

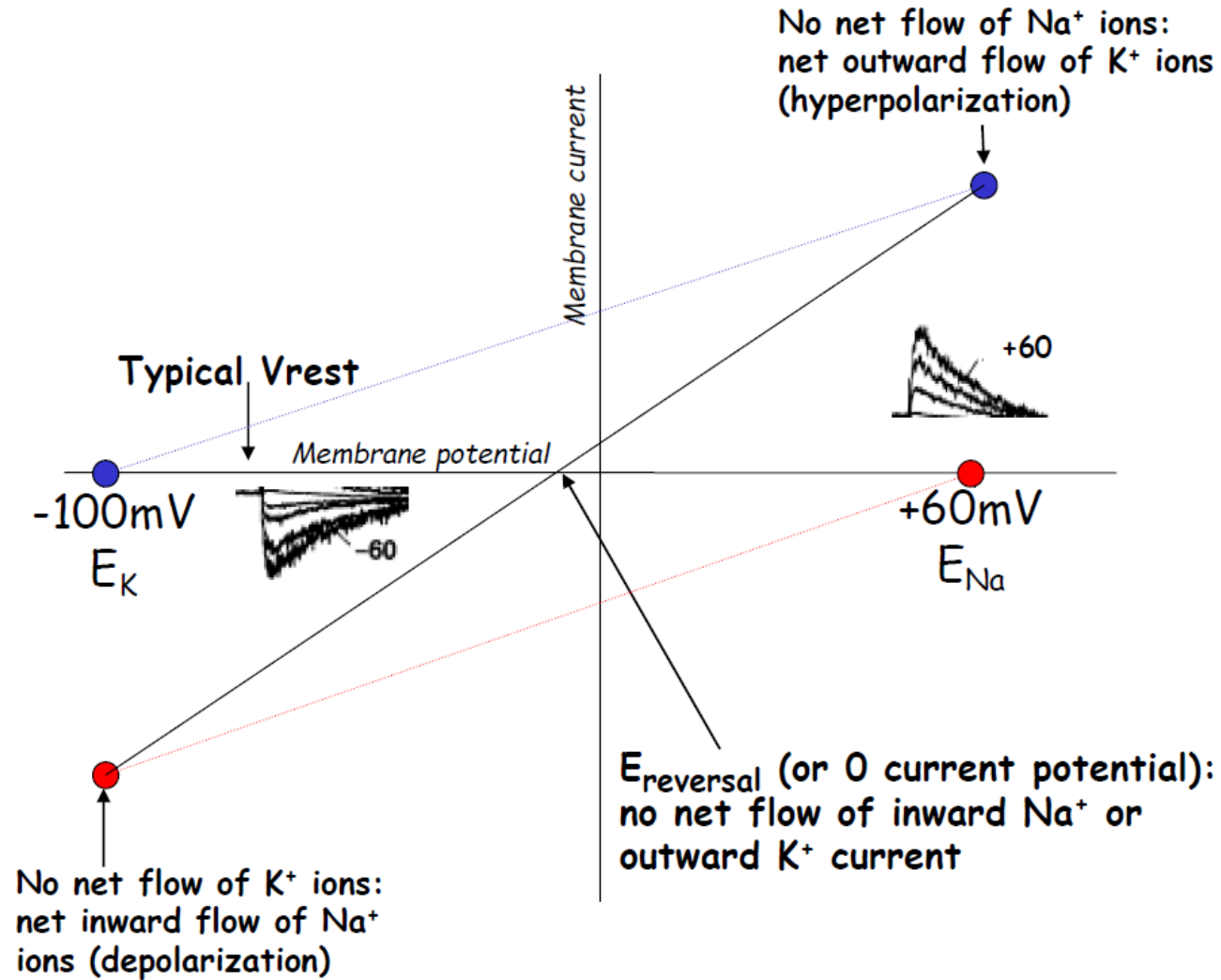
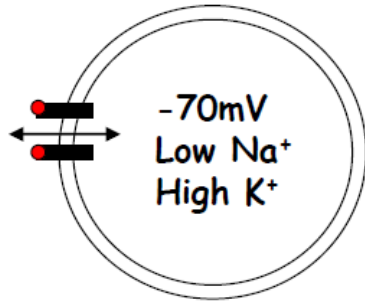
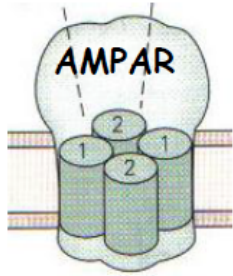


excitační a inhibiční postsynaptické potenciály vznikají na základě aktivace ligandy řízených iontových kanálů - glutamátové, GABA

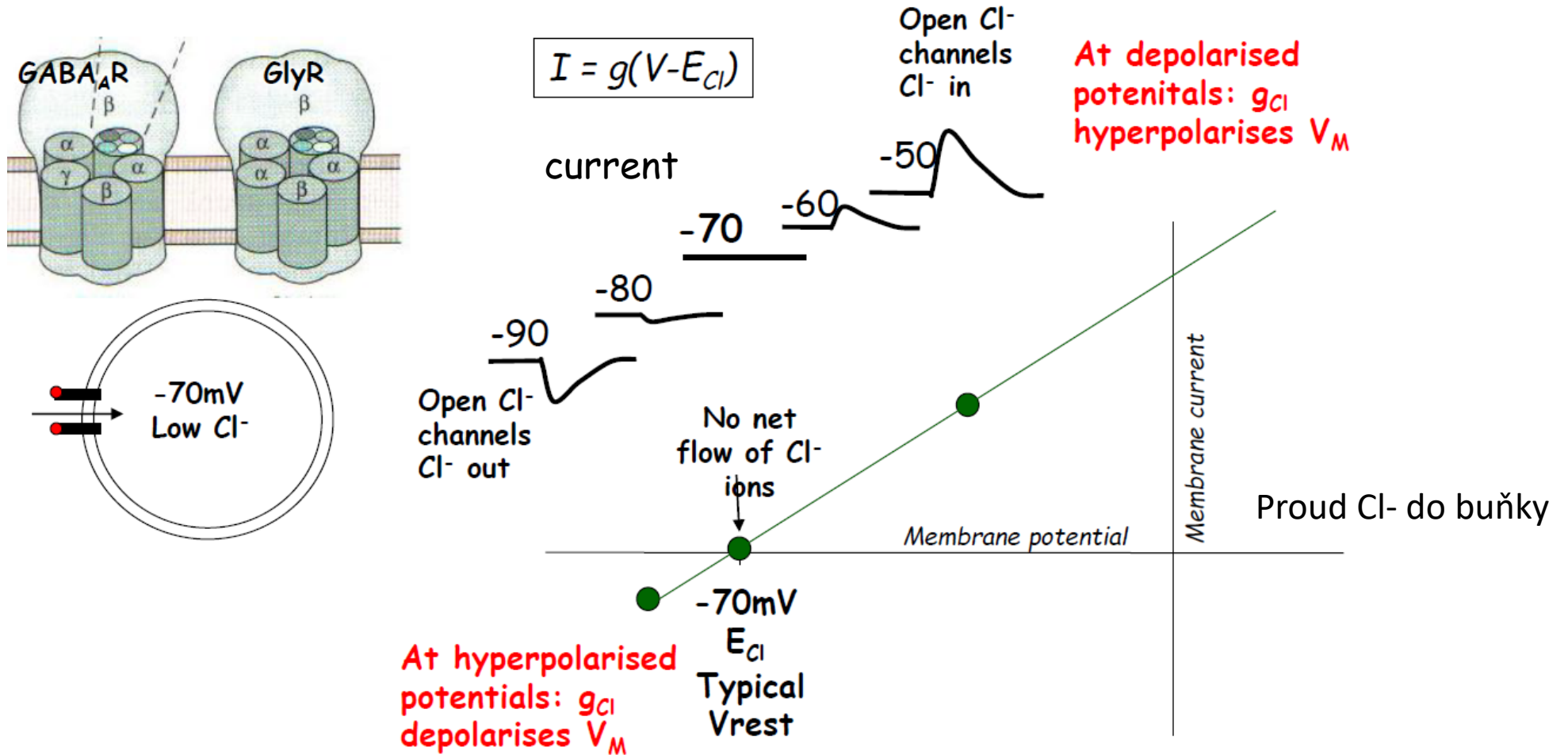


# Excitační postsynaptické potenciály - glutamátové receptory

NMDA  
AMPA/kainate

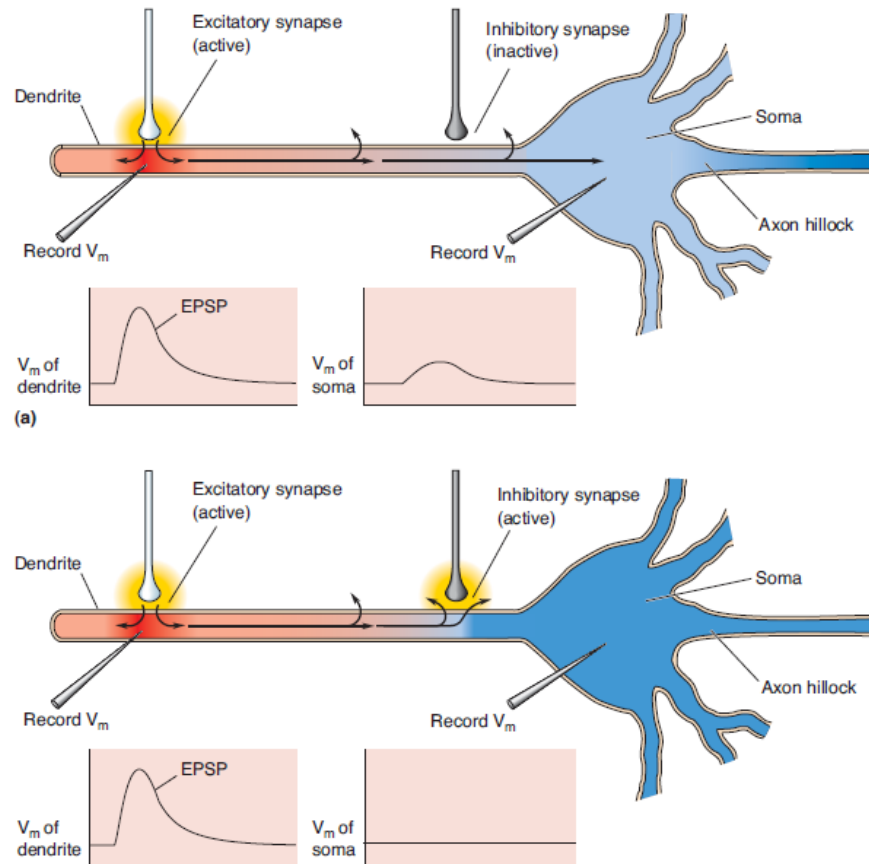


# Inhibiční postsynaptické potenciály - GABA a glycinové receptory



## Pasivní integrace excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů

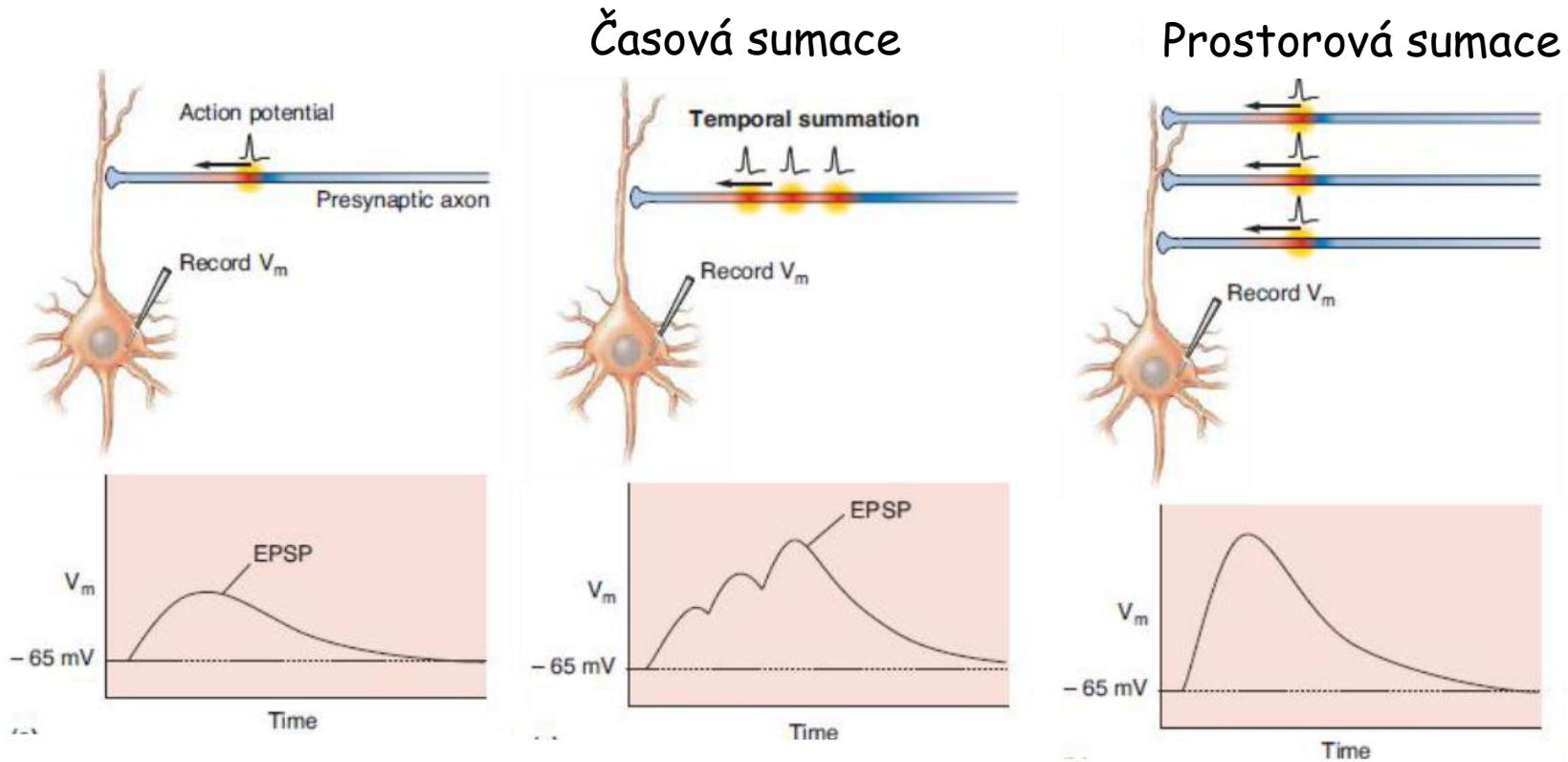
### 'Shunting inhibition': inhibiční synapse - ruší excitační signál



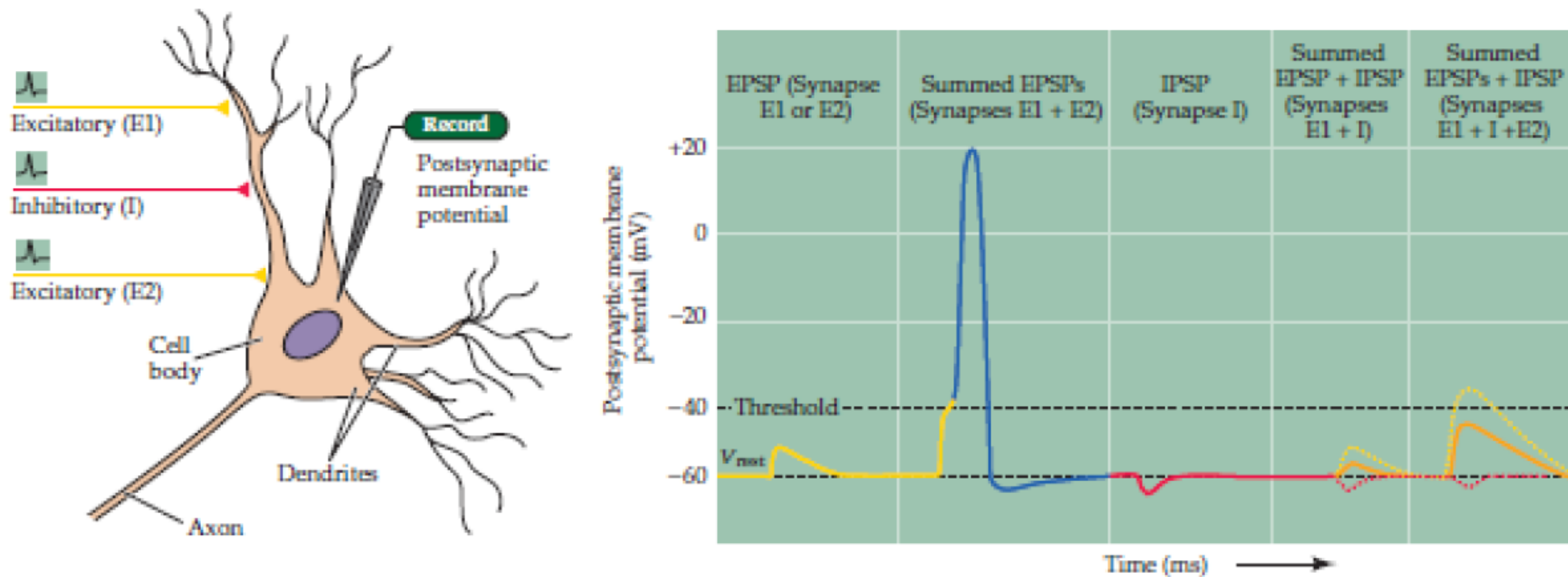
Aktivace  $\text{Cl}^-$  vodivosti při napětí blízkém KMP udrží  $V_m$  blízko  $E_{\text{Cl}}$  → inhibiční účinek

# Pasivní (lineární) integrace excitačních postsynaptických potenciálů

Signály stejného typu se sčítají



## Pasivní lineární integrace excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů



Lineární integrace nastává v dendritech pokud se chovají pasivně

Odpověď na stimulaci je součtem jednotlivých odpovědí

# Aktivní nelineární dendritická integrace

Axony a dendrity mohou pasivně vést signály pouze na krátkou vzdálenost

Axony mají napět'ově závislé iontové kanály, které umožňují aktivní propagaci AP a zároveň mají myelin

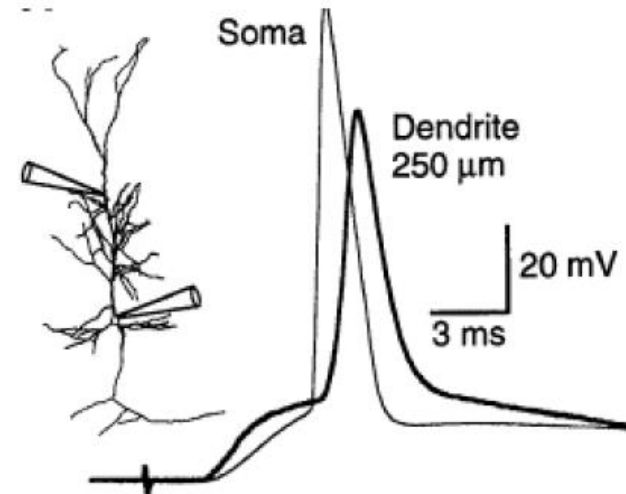
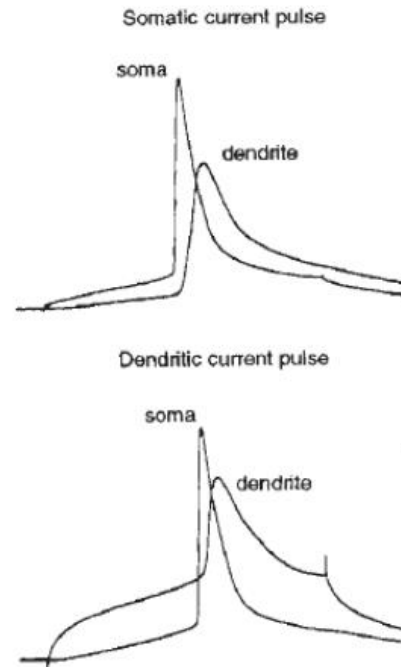
**Jsou dendrity pasivní nebo aktivní vodiče?**

- Až do 70. let byly dendrity považovány za pasivní vodiče
- Některé dendrity mohou být pasivní
- Jiné mají aktivní vlastnosti dané expresí napět'ově závislých iontových kanálů
- U aktivních dendritů není integrace signály lineární

## Napětově závislé $\text{Na}^+$ a $\text{Ca}^{2+}$ kanály v dendritech umožňují propagaci AP



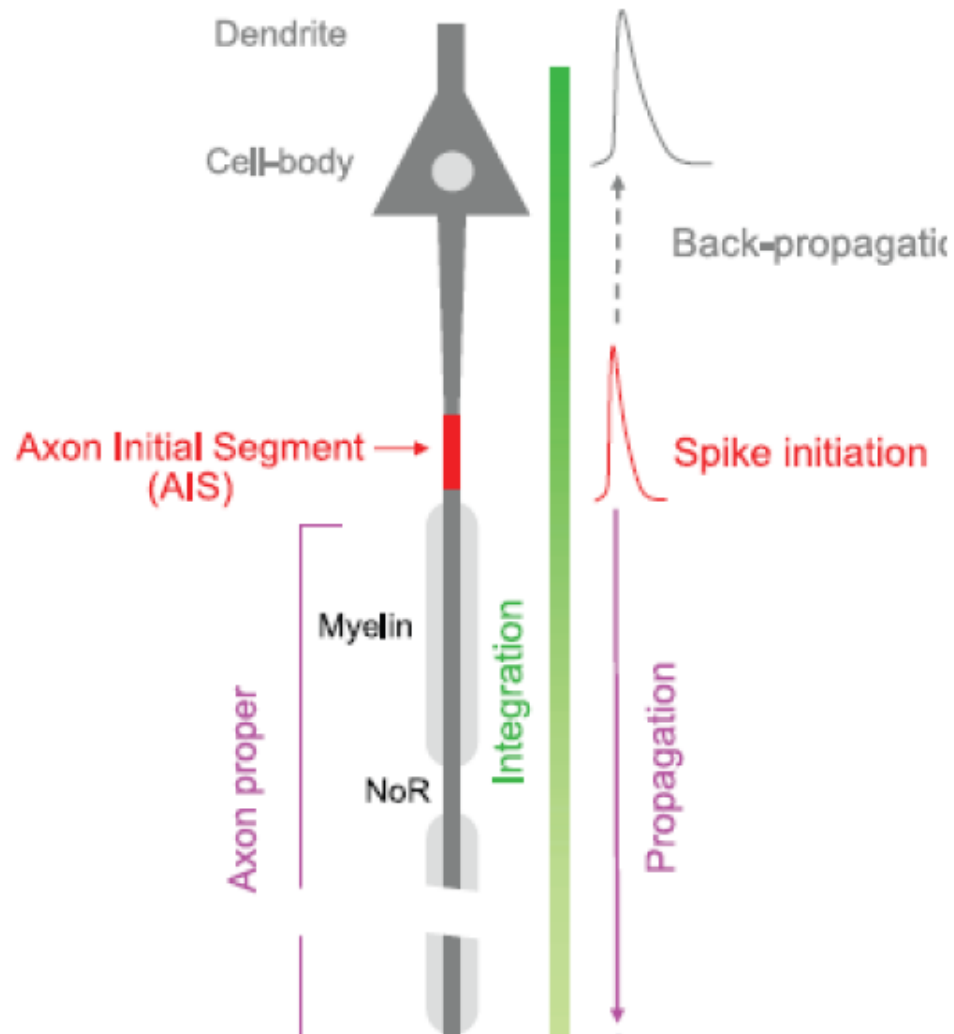
Stuart & Sakmann  
1994 Nature



Spruston et al, 1995 Science

**Kde vzniká AP v dendritech?**

## Zpětná propagace AP v dendritech

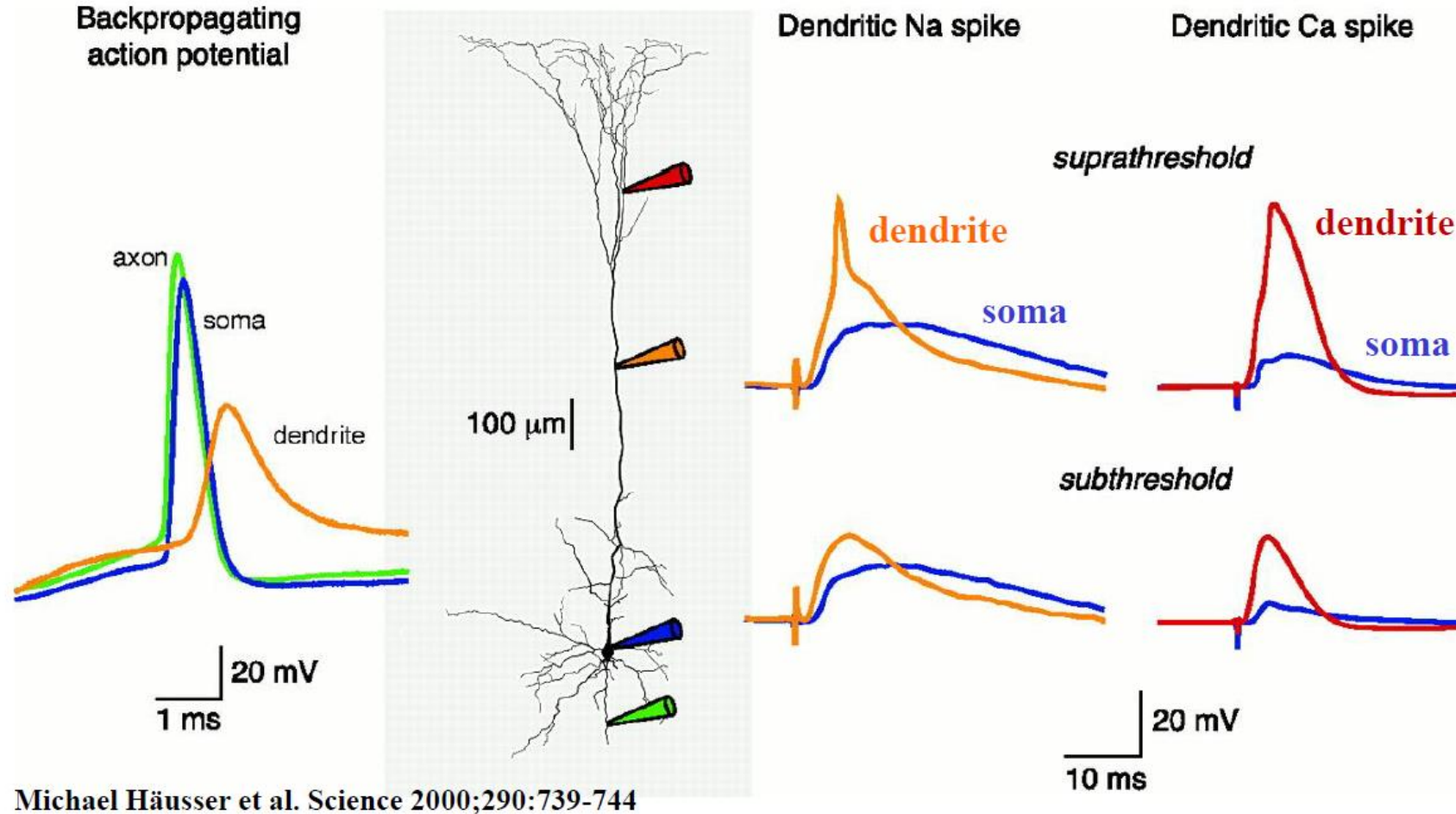


AP jsou často iniciované na začátku axonu, ale mohou se zpětně šířit směrem do dendritů

Expresse napětově závislých iontových kanálů v dendritech - liší se u jednotlivých typů neuronů

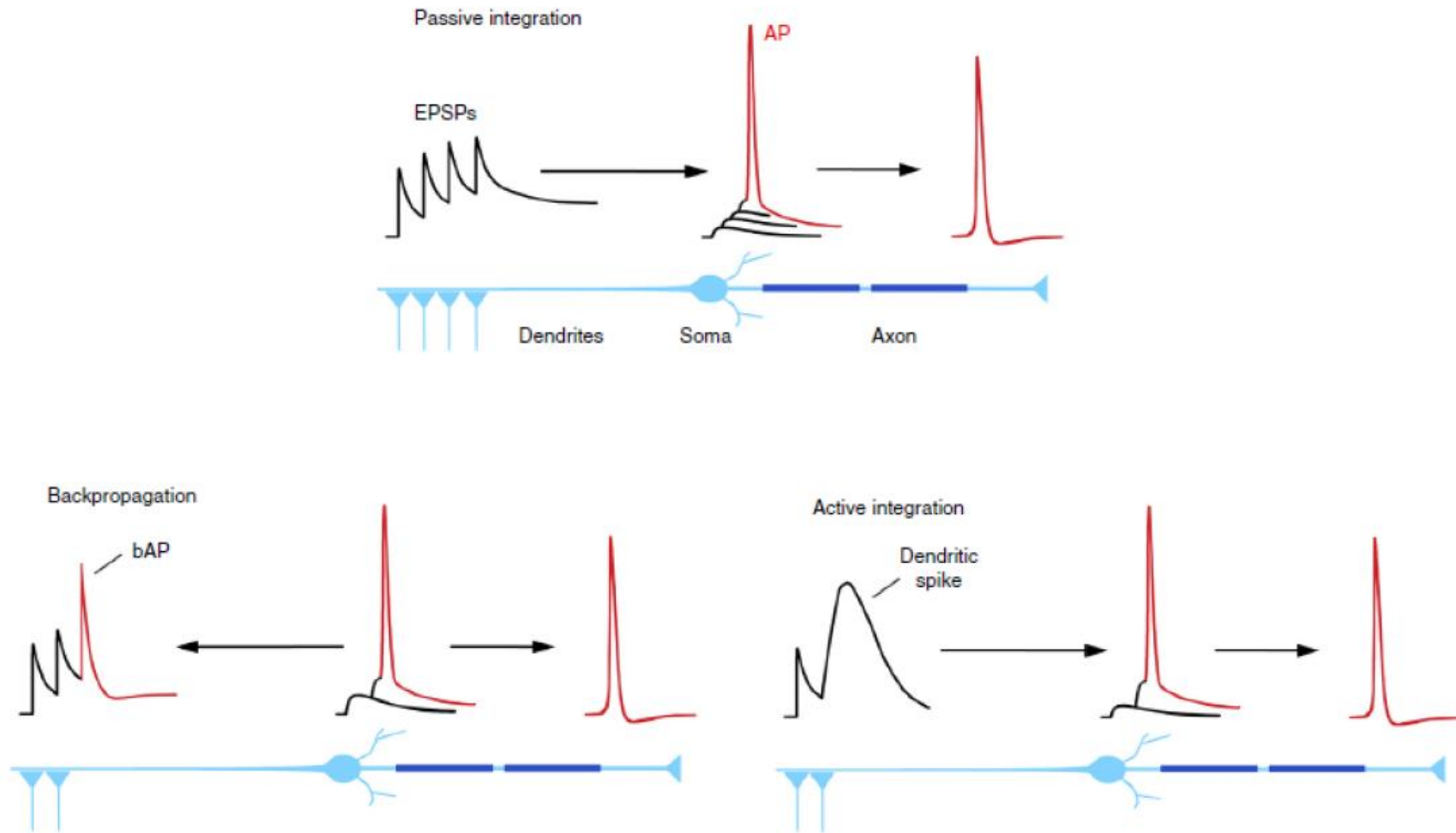


# Vznik akčních potenciálů v dendritech



Synaptické potenciály mohou iniciovat AP i v dendritech - dendritické spiky

# Typy dendritické integrace



Tyto děje jsou podkladem pro **synaptickou plasticitu** (schopnost měnit odpověď na signál)

## Shrnutí #5: vznik akčního potenciálu je výsledkem integrace signálů v dendritech

**Integrace signálů v dendritech závisí na:**

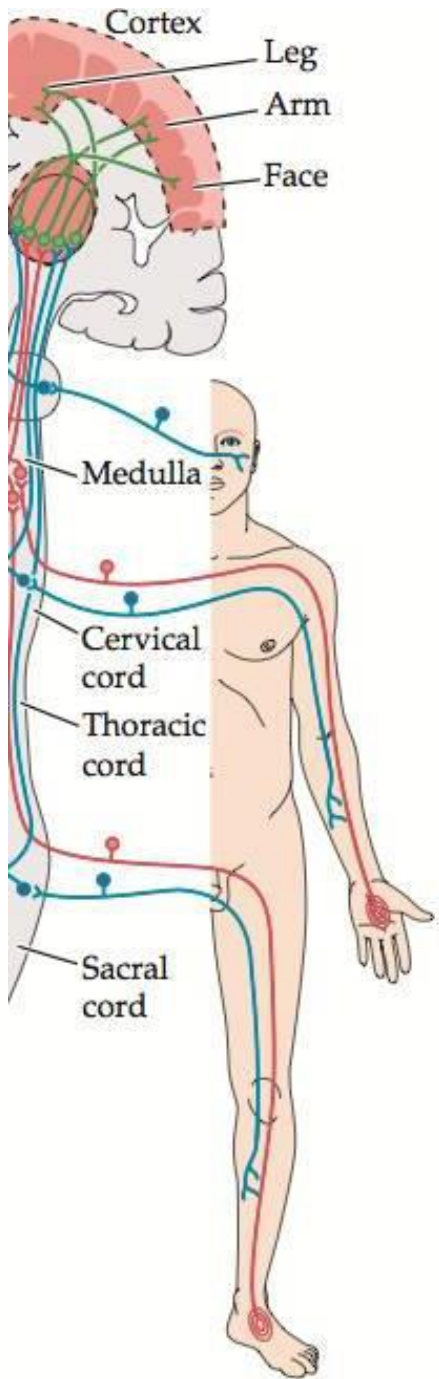
- Synaptických signálech (excitační a inhibiční)
- Morfologii dendritů - délka, větvení, trny, lokalizace synapsí
- Pasivních vlastnostech dendritů ( $R_i$ ,  $R_m$ ,  $C_m$ )
- Pasivním součtu podprahových vstupů
- Aktivních vlastnostech dendritů (exprese iontových kanálů)
- Schopnosti propagovat nebo dokonce iniciovat signály

**Rozhodnutí - AP ano/ne???**

# Transport signálu - akční potenciál a jeho šíření po axonu

Axony propojují neurony na velké vzdálenosti

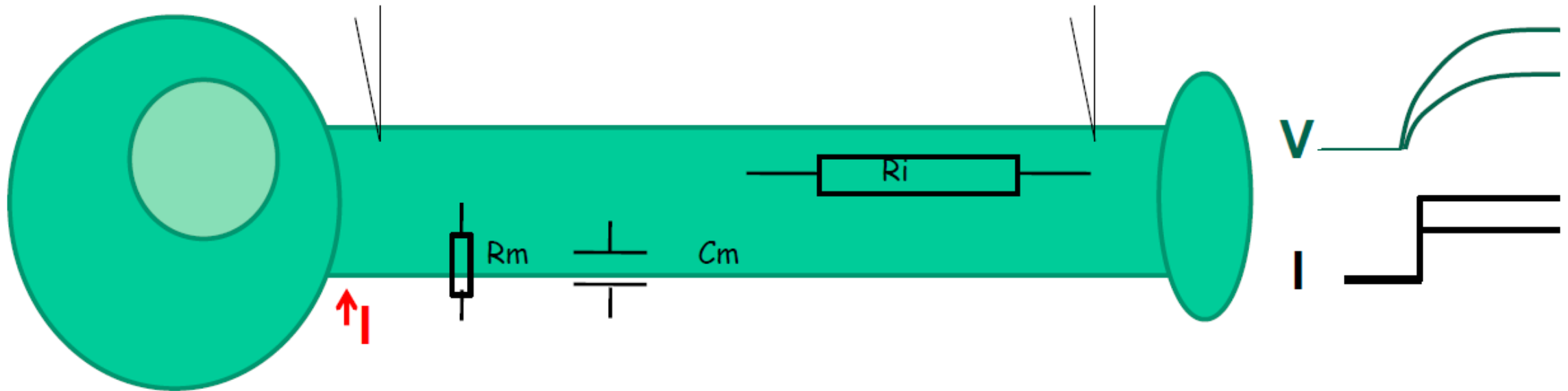
- Nejdelší axony v těle přenášejí hmatové informace z ruky a nohou do míchy a pak rovnou do mozku
- Mohou být až 1,5 metru dlouhé
- Rychlost přenosu až 70 m/s



>250 km/h!

# Jak se AP šíří po axonech?

## Pasivní elektrické vlastnosti axonu



V nepřítomnosti napětově závislých iontových kanálů, pokud injekujeme proud v místě I:  
Jak se změní hodnota napětí? **Ohm's Law**  
Jak rychle se změní napětí?  $t_m = R_m C_m$

Jak daleko se změna napětí bude šířit?

**Délková konstanta**  $\lambda = \sqrt{R_m / (R_i + R_o)}$

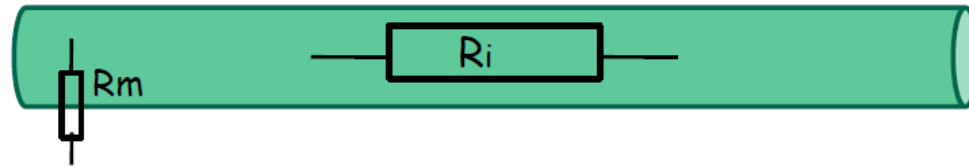
$\lambda$  = vzdálenost za kterou se napětí sníží na 37% původní hodnoty

# Pasivní elektrické vlastnosti axonu - postupné zmenšování napět'ových signálů

$$\lambda = \sqrt{R_m/R_i}$$

Chceme, aby  $\lambda$  byla vysoká  
zvýšení  $\lambda$ :

- snížení  $R_i$  - tlustší axon
- zvýšení  $R_m$  - myelin (obratlovci)

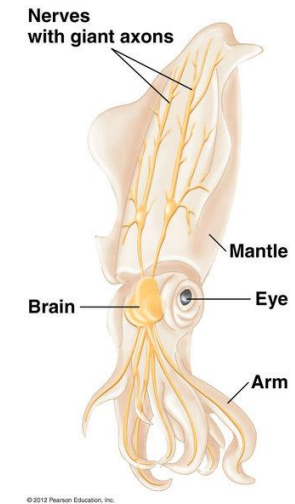


## Biologický kabel (axon nebo dendrit)

~1  $\mu\text{m}$  průměr:  $\lambda \sim 0.25\text{mm}$

~10  $\mu\text{m}$  průměr :  $\lambda \sim 0.75\text{mm}$

~1000  $\mu\text{m}$  průměr:  $\lambda \sim 10\text{mm}$   
(axon sépie obrovské)



-Biologické kabely pasivně přenášejí elektrické signály max. několik mm

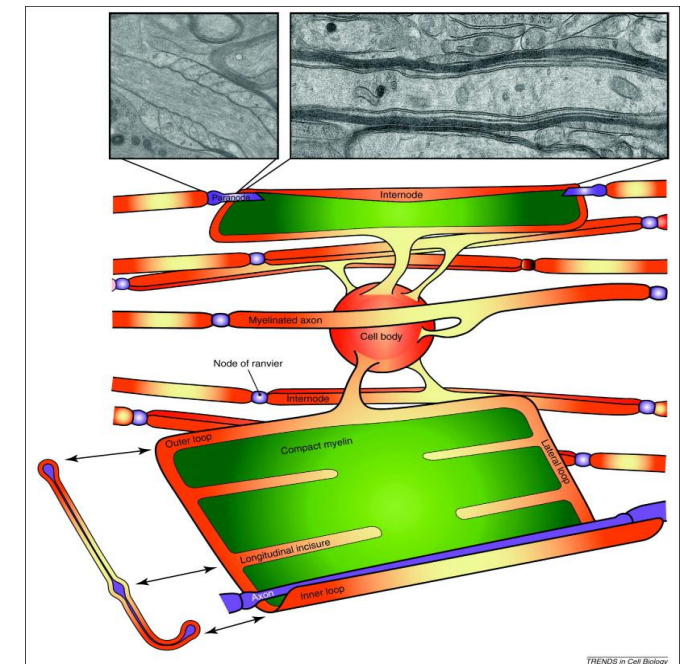
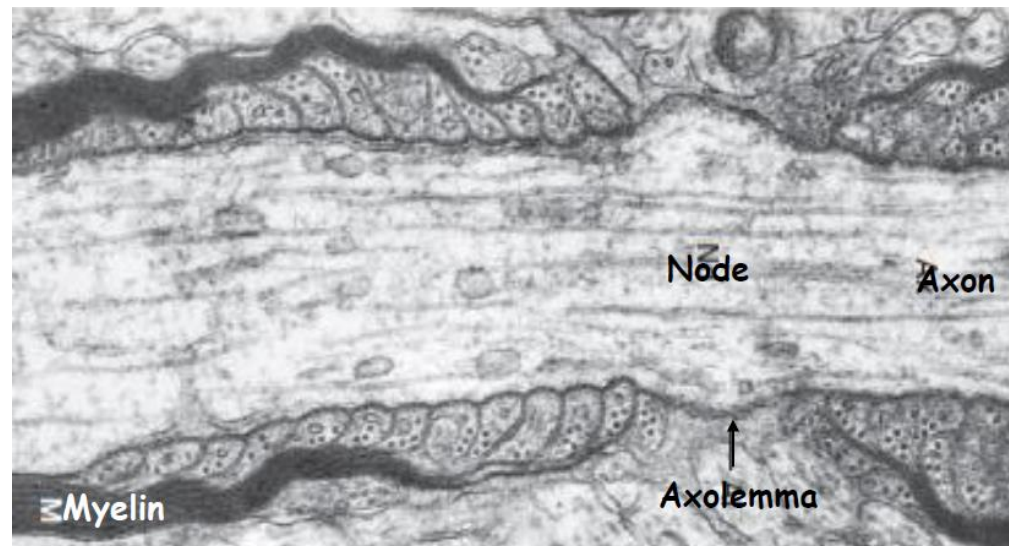
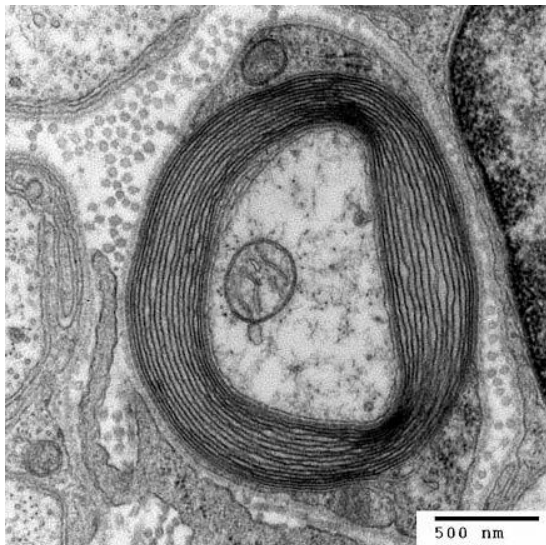
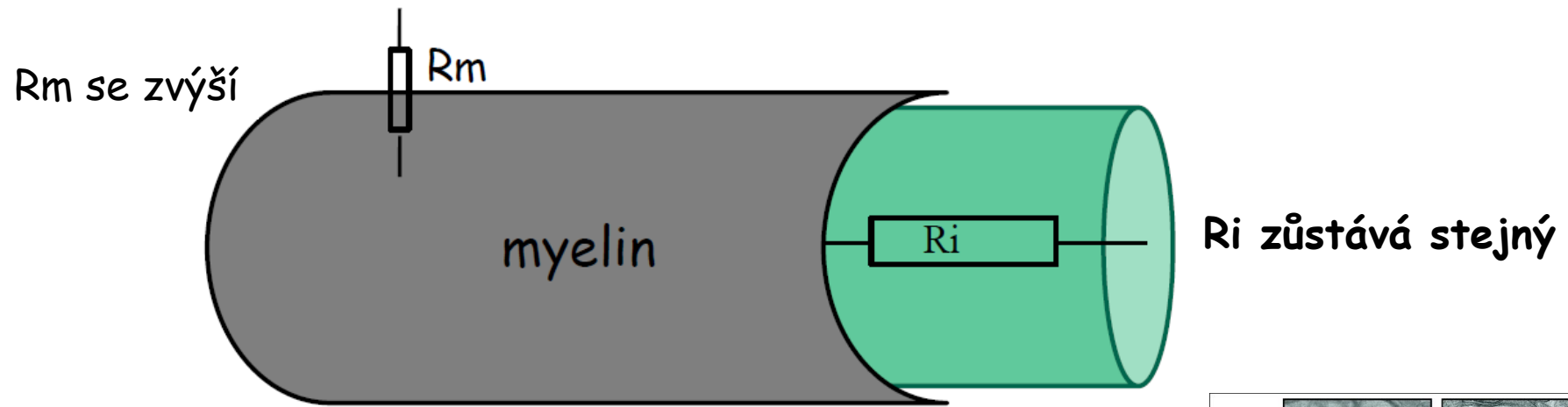
-Některé axony u savců jsou ale dlouhé přes 1m!

šíření signálu s dekrementem

-Jak tedy axony přenášejí signály na dlouhé vzdálenosti?



# Pasivní elektrické vlastnosti axonu - izolace

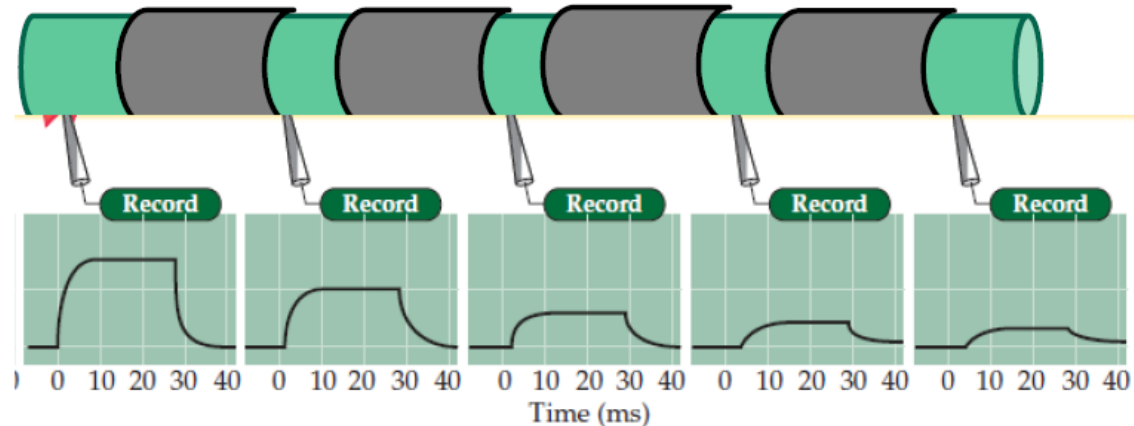


## Přenos akčního potenciálu v myelinizovaném vlákně

Izolace myelinem může zlepšit pasivní přenos elektrického signálu na kratší vzdálenosti (mm)

šíření signálu s dekrementem

Pasivní myelinizovaný axon:



Napět'ové odpovědi:

Pouze axony s průměrem větším než  $10\ \mu\text{m}$  jsou myelinizované

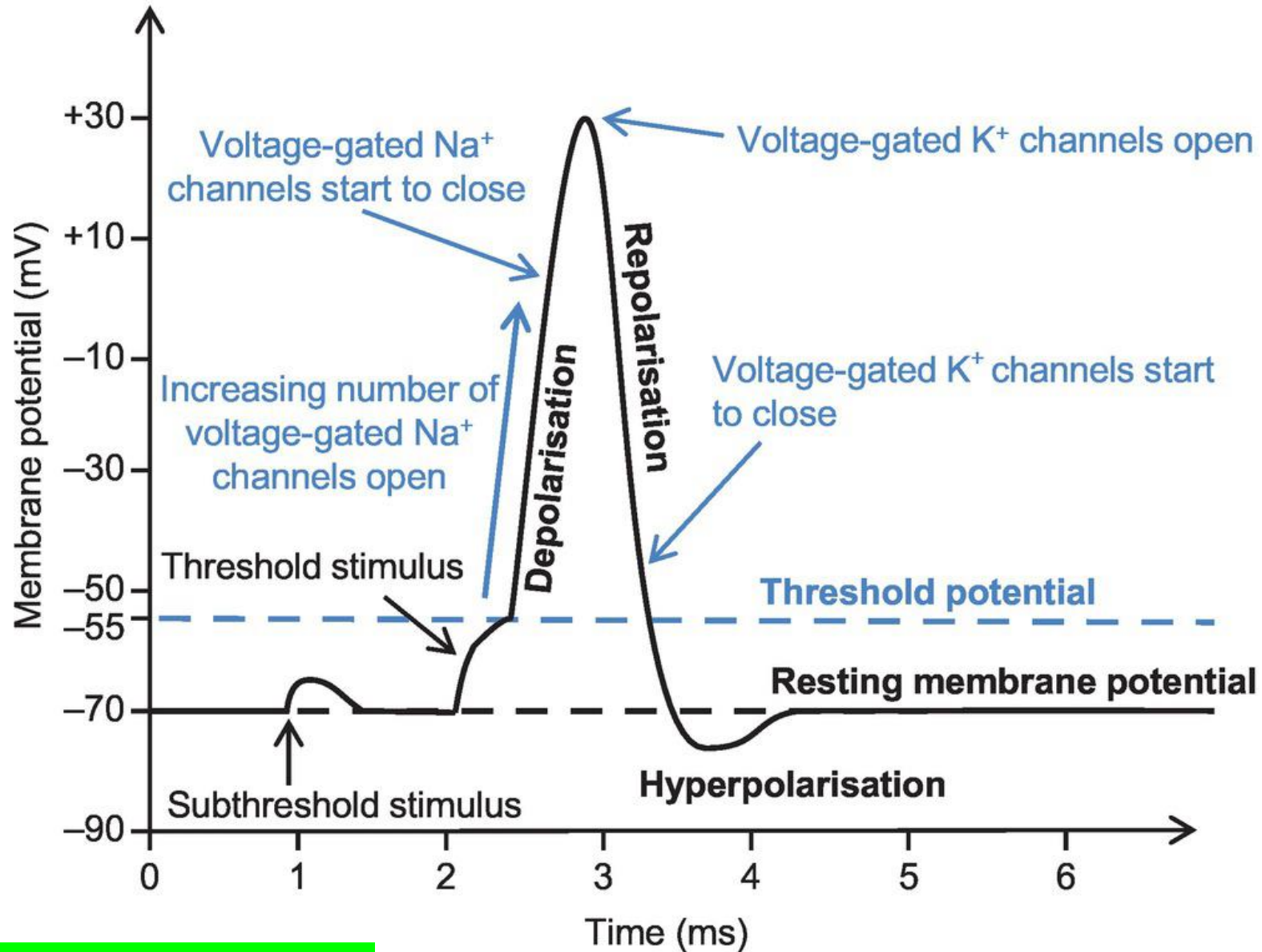
Jak tedy přenášejí signál nemyelinizované axony nebo myelinizované axony na delší vzdálenosti?

Signál je zesilován napět'ově závislými iontovými kanály



# Mechanismus vzniku a šíření akčního potenciálu

práh



Transpolarizace (overshoot)

Absolutní a relativní refrakterní fáze

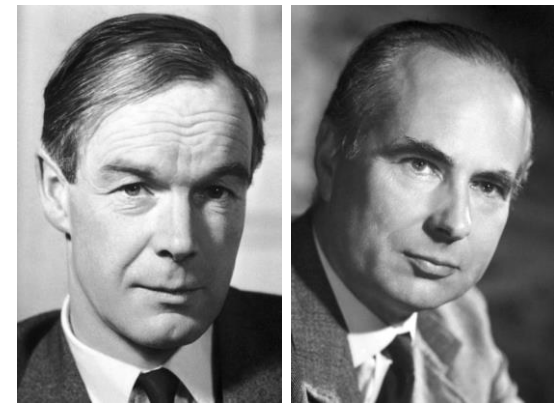
# Model akčního potenciálu

Hodgkin a Huxley (NC 1963)

Axony sépie

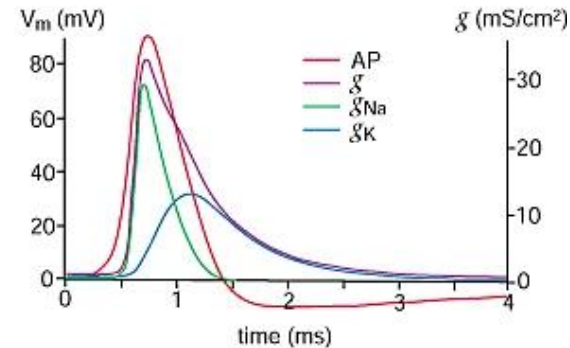
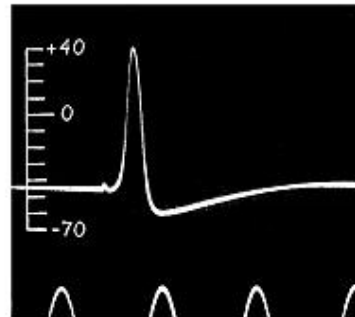
Voltage-clamp

mikroelektrody



Alan Lloyd Hodgkin

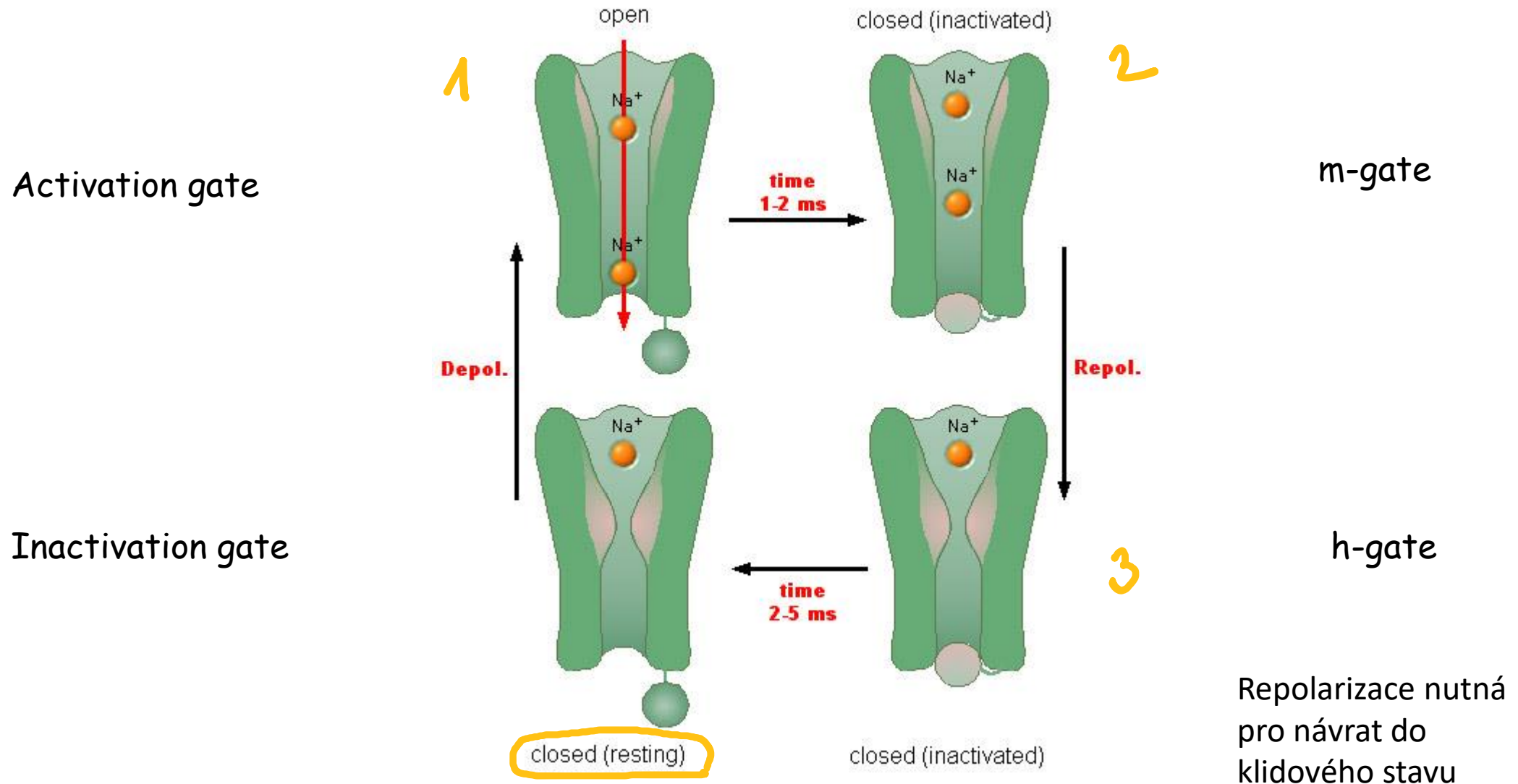
Andrew Fielding Huxley



1. Vodivost membrány axonu pro ionty Na<sup>+</sup> rychle vzrůstá a poté pomalu klesá během napět'ového pulzu - Na<sup>+</sup> kanály se aktivují a pak inaktivují
2. Vodivost membrány axonu pro ionty K<sup>+</sup> pomalu vzrůstá a klesá až po ukončení napět'ového pulzu - K<sup>+</sup> kanály se aktivují a pak deaktivují

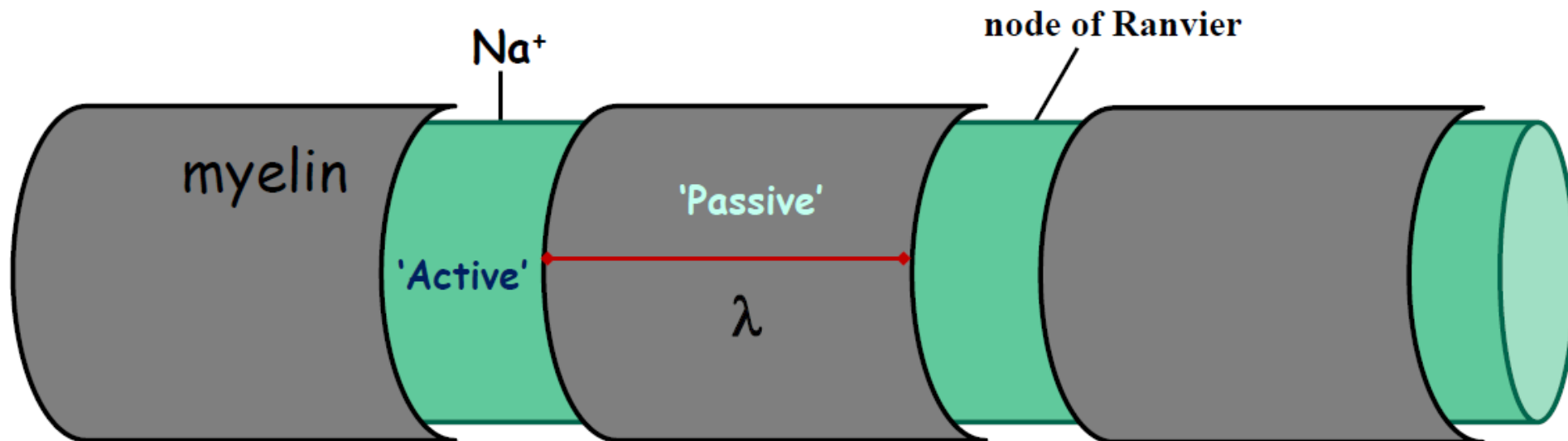
„for their discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane“

# Conformation changes of Na<sup>+</sup> channels during action potential



## Aktivní elektrické vlastnosti axonu

- Napětově závislé  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  kanály jsou nakupené na místě Ranvierových zářezů
- Aktivně regenerují napěťový signál



### Akční potenciál:

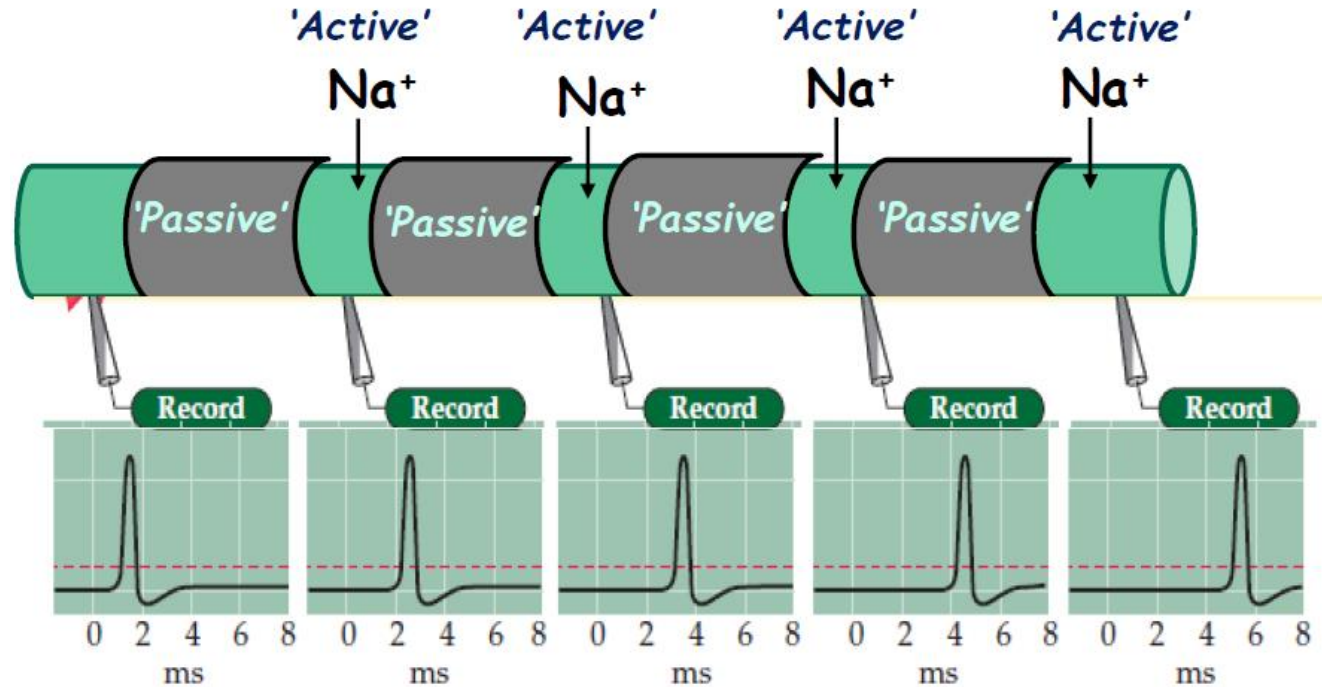
- $\text{Na}^+$  kanály se rychle otvírají a pak inaktivují
- $\text{K}^+$  kanály se aktivují pomalu a repolarizují Ranvierův zářez
- $\text{Na}^+$  kanály se mohou znovu otevřít až po skončení refrakterní fáze - směr šíření signálu

## Šíření AP v myelinizovaných vláknech s napětově závislými kanály

- saltatorní vedení
- šíření signálu bez dekrementu

Myelinizovaný axon s napětově závislými kanály:

Napětové odpovědi:

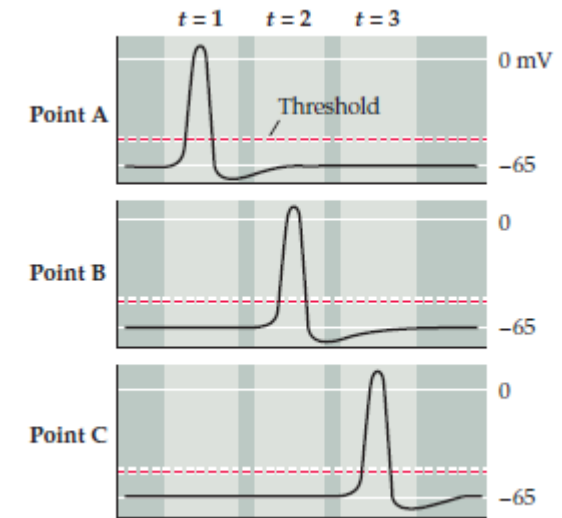
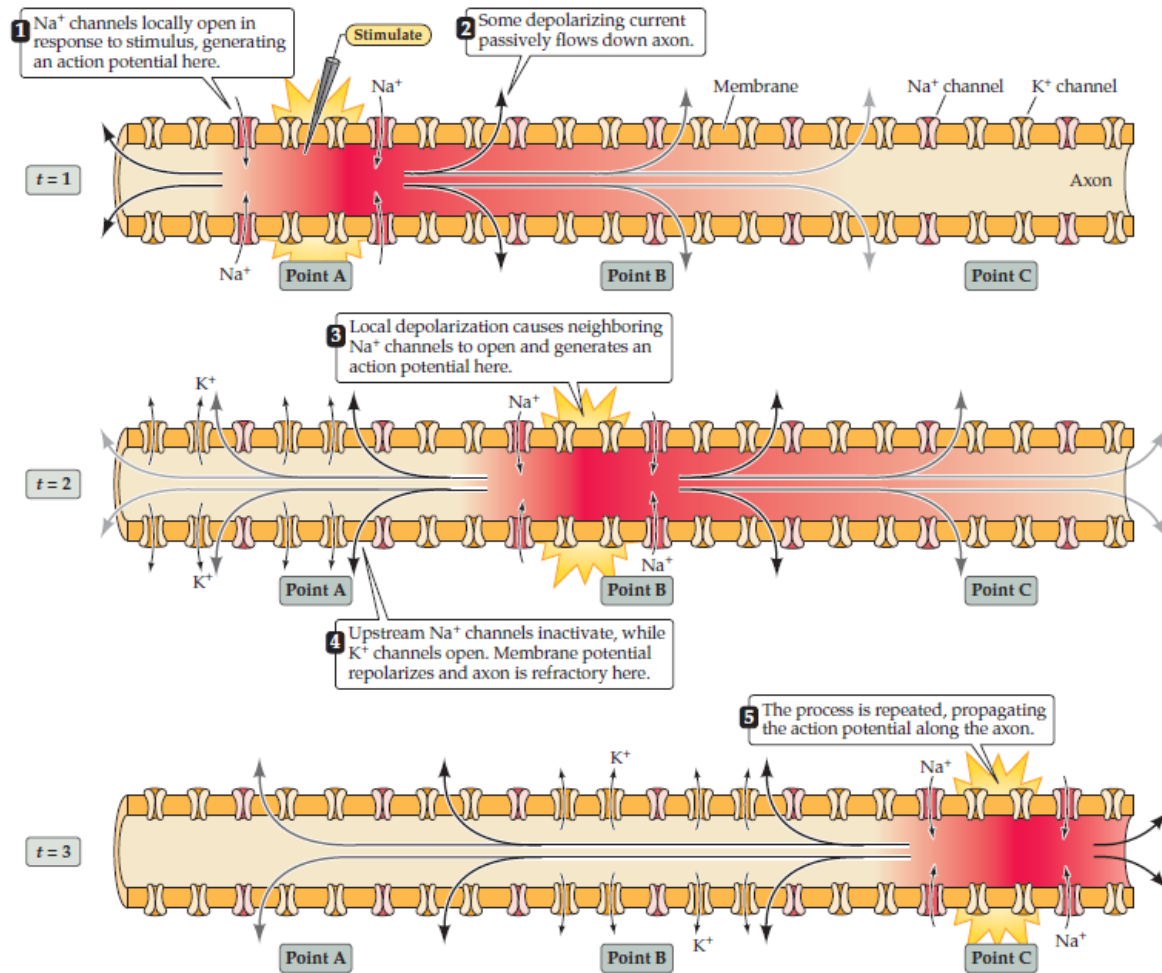


## Myelin a napětově závislé iontové kanály:

- Kombinace pasivního a aktivního vedení
- Rychlost propagace signálu až 100 m/s
- Saltatorní vedení spotřebovává menší množství energie

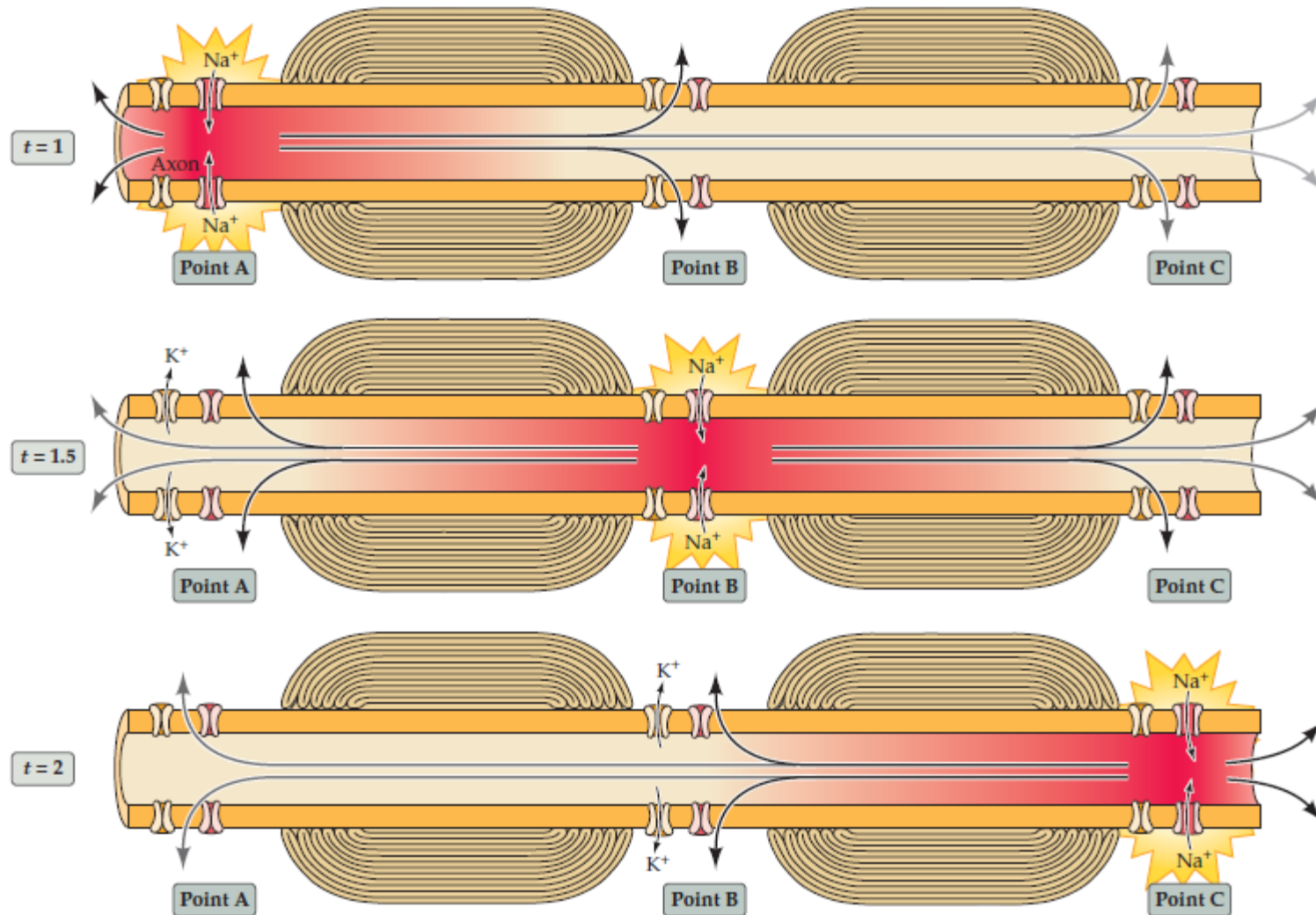


# Šíření AP za pomoci pasivních a aktivních procesů

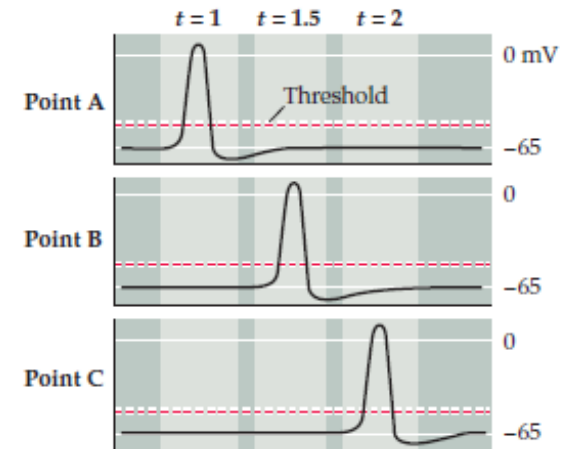




# Šíření AP za pomoci pasivních a aktivních procesů



## Elektrotonické vedení



# Klasifikace nervových vláken

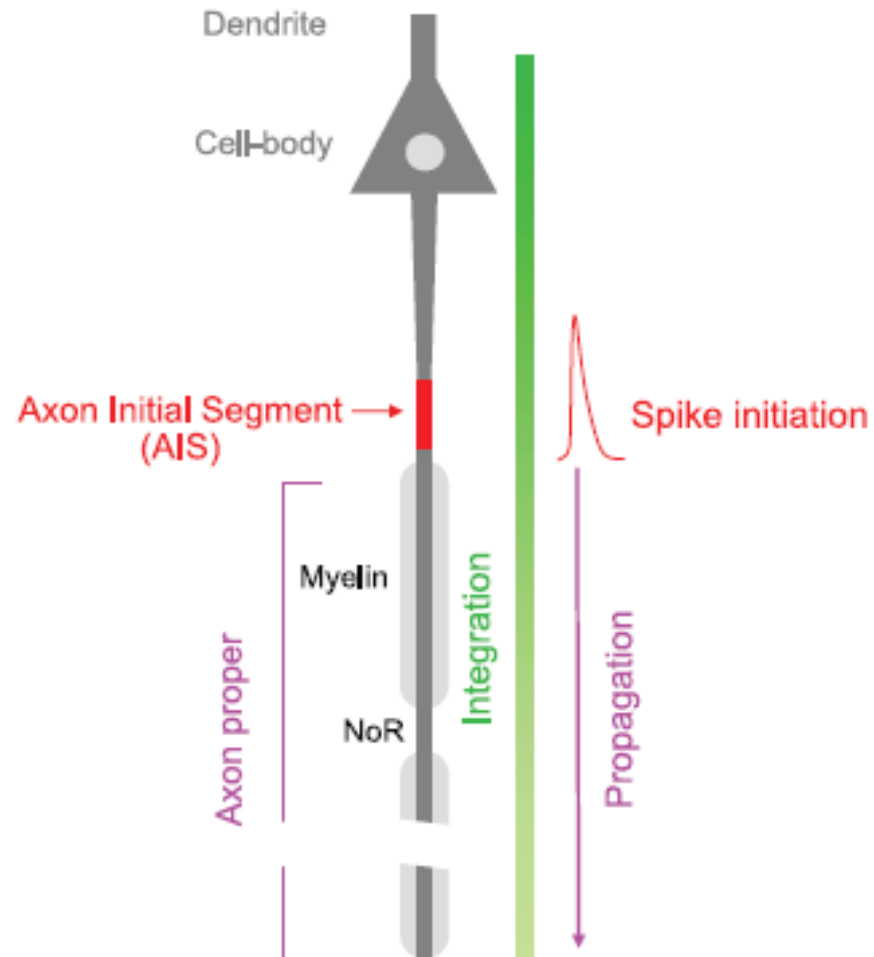
<b>Nerve fiber classification</b>	<b>Diameter (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Myelination</b>	<b>Conduction velocity (m/s)</b>	<b>Afferent or Efferent</b>	<b>Type</b>
$A\alpha$	13–20	Thick	80–120	Both	Sensory and Motor
$A\beta$	6–12	Medium	33–75	Both	Sensory and Motor
$A\gamma$	5–8	Medium	4–24	Efferent	Motor
$A\delta$	1–5	Thin	3–30	Afferent	Sensory
B	< 3	Thin	3–14	Afferent	Autonomic
C	0.2–1.5	None	0.5–2	Afferent	Sensory and Motor

*Adapted from Fix and Brueckner (2009).*

Proč jsou myelinizované axony nejtlustší?

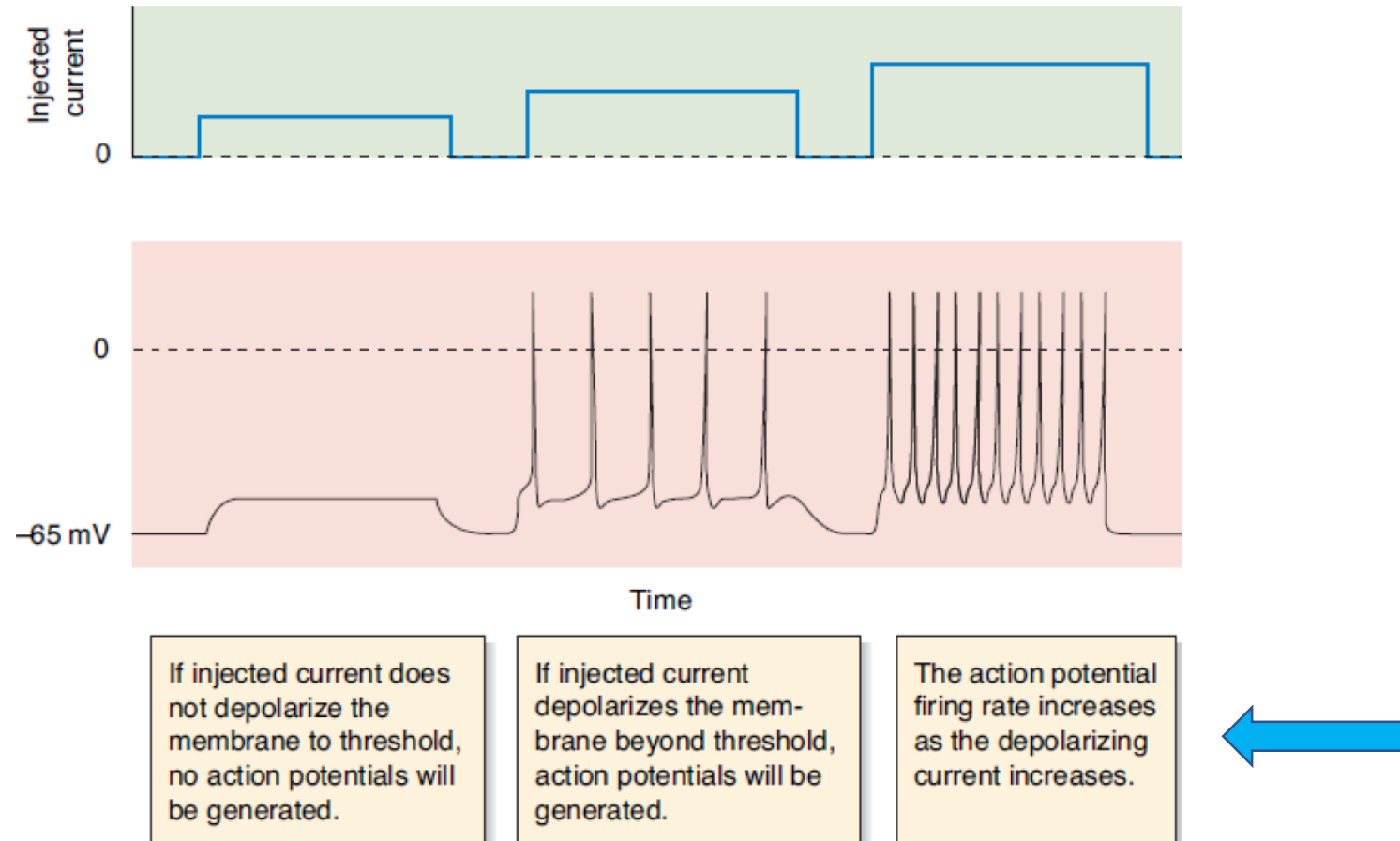


# Jak axony inicializují napět'ové signály?



- U většiny neuronů AP vzniká v iniciačním segmentu axonu (Axon Initial Segment)
- Ten se nachází mezi začátkem axonu a prvním myelinizovaným segmentem
- Je velmi excitabilní - má velkou hustotu Nav kanálů
- Nav kanály určitého typu tak aby pomohly excitaci membrány
- (nižší threshold)

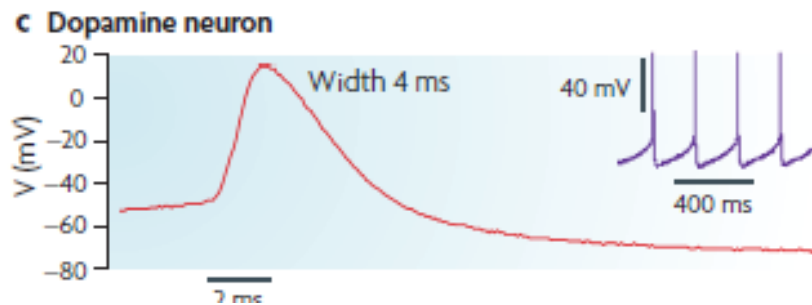
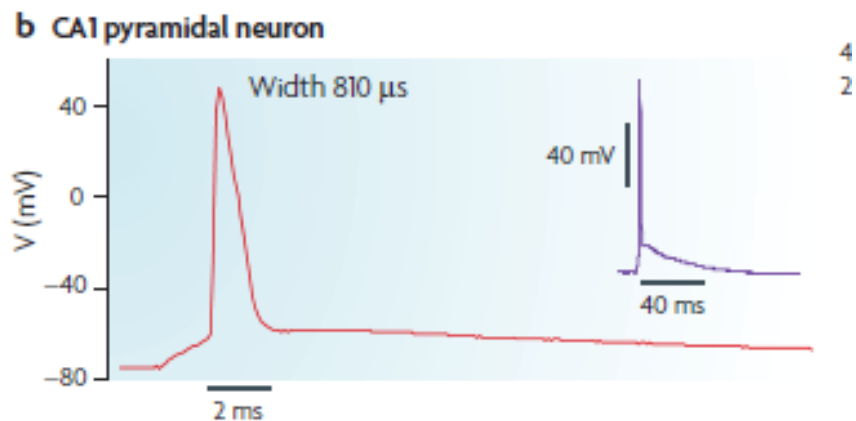
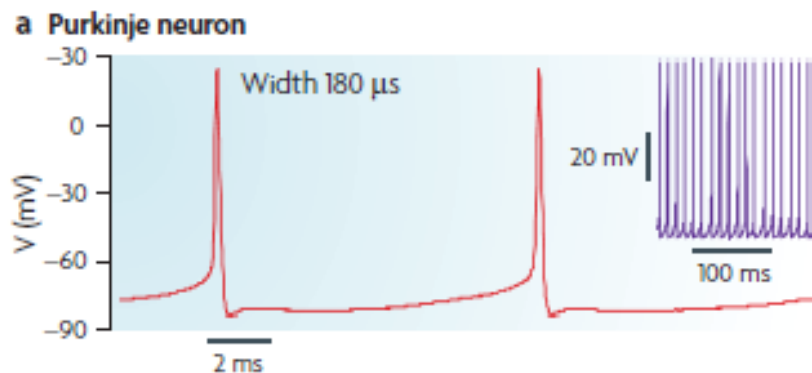
# Kódování signálu pomocí akčního potenciálu



Digitální signál - vše nebo nic (0-1)

Informace zde není kódována pomocí amplitudy signálu

# Kódování signálu pomocí akčního potenciálu



## Tvar AP

- šířka
- repolarizace
- následná hyperpolarizace

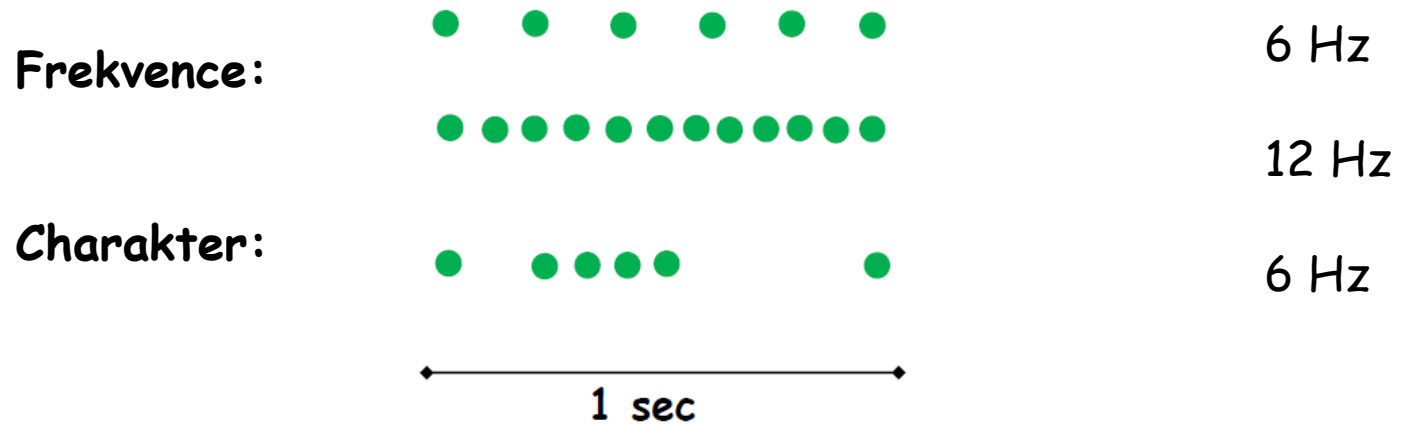
## Frekvence AP

- (spikes/sec)
- Low versus
  - High frequency

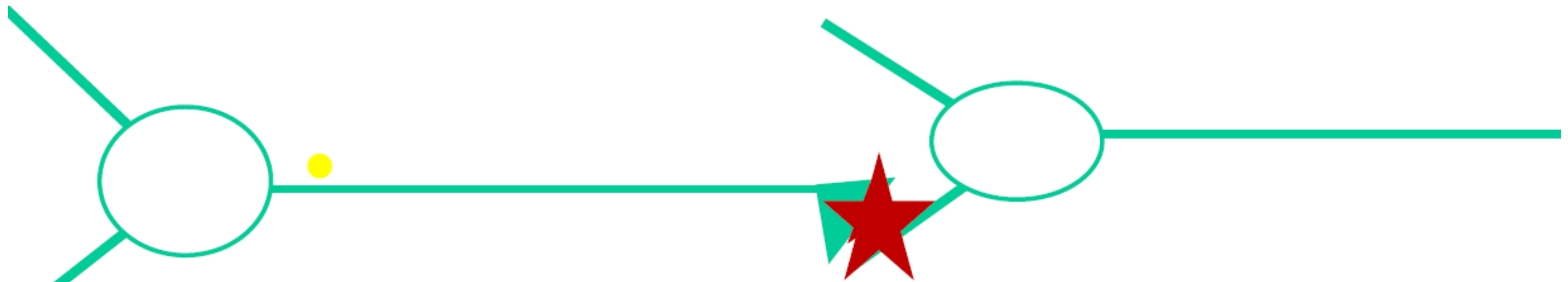
## Charakter vzruchů

- pravidelné
- nepravidelné
- výboje

# Kódování signálu pomocí akčního potenciálu

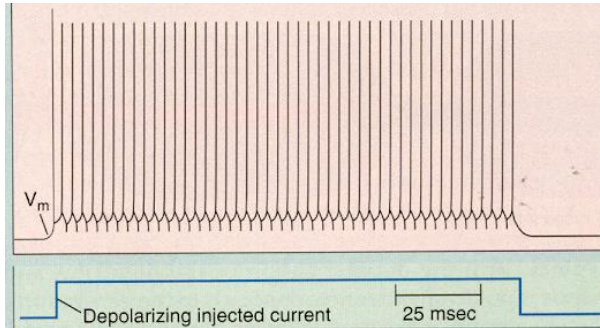


Frekvence a charakter AP ovlivňují množství neurotransmiteru uvolněného na zakončení axonu



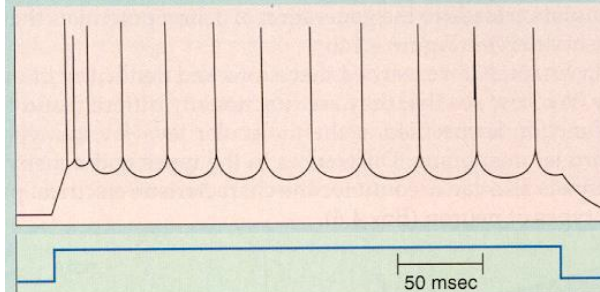
## Kortikální neurony

**Rychle pálicí neurony (inhibiční)**  
Rychle se aktivující a deaktivující  
Kv kanály (Kv3) velmi rychle  
repolarizují AP



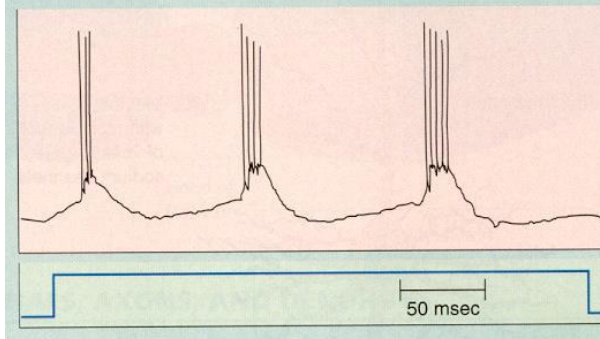
(a)

**Pravidelně pomalu pálicí neurony (excitační)**  
A-type K current  
Stabilizuje nízkofrekvenční výboje



(b)

**Neurony pálicí v salvách**  
Protrahovaná depolarizace



**Napětově závislé iontové kanály pomáhají kódování signálu**

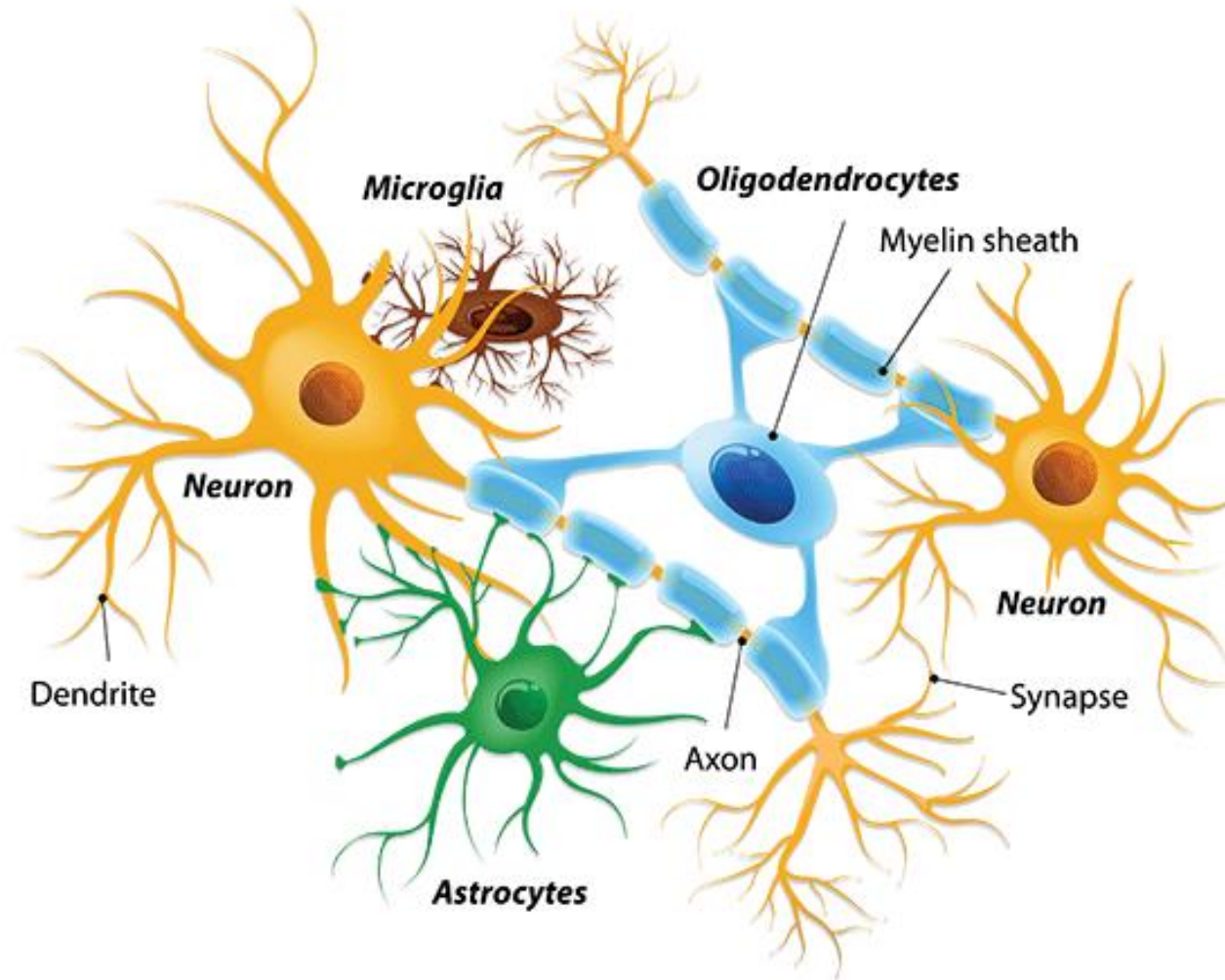
## Shrnutí #3 - 4: Akční potenciál, axon, myelin a šíření vzruchu

- Axony slouží k rychlému přenosu signálu k dalším buňkám
- Biologické kabely jsou velmi špatné vodiče elektřiny - velký vnitřní odpor a malý odpor membrány
- Myelin a napětově závislé iontové kanály pomáhají překonat tyto nedostatky a zefektivnit tak přenos signálu
- Model akčního potenciálu byl vyvinut kolem roku 1950 - vodivost během AP, Hodgkin & Huxley
- Akční potenciály vznikají v iniciačním segmentu axonu
- Akční potenciály kódují informaci v CNS

# Gliové buňky

## CNS

Astrocyty  
Oligodendrocyty  
Microglie

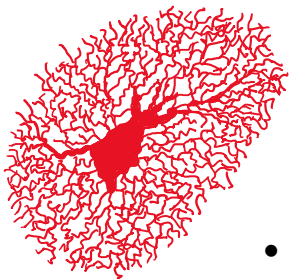


## PNS

Schwannovy buňky  
Satelitní buňky

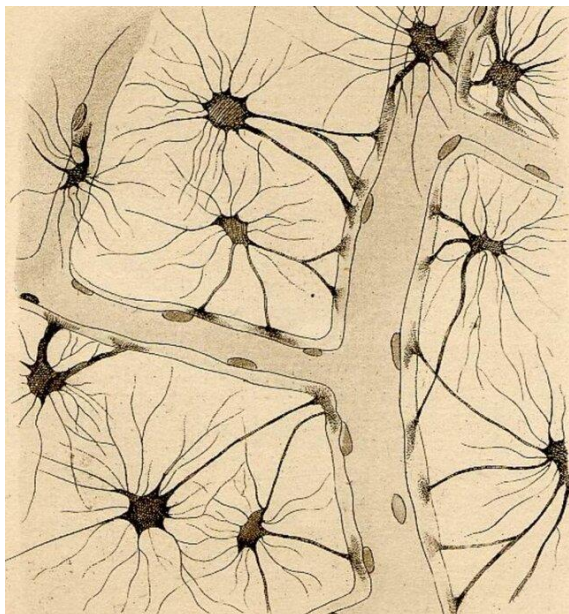
(glue, glia in Greek)





# Astrocyty

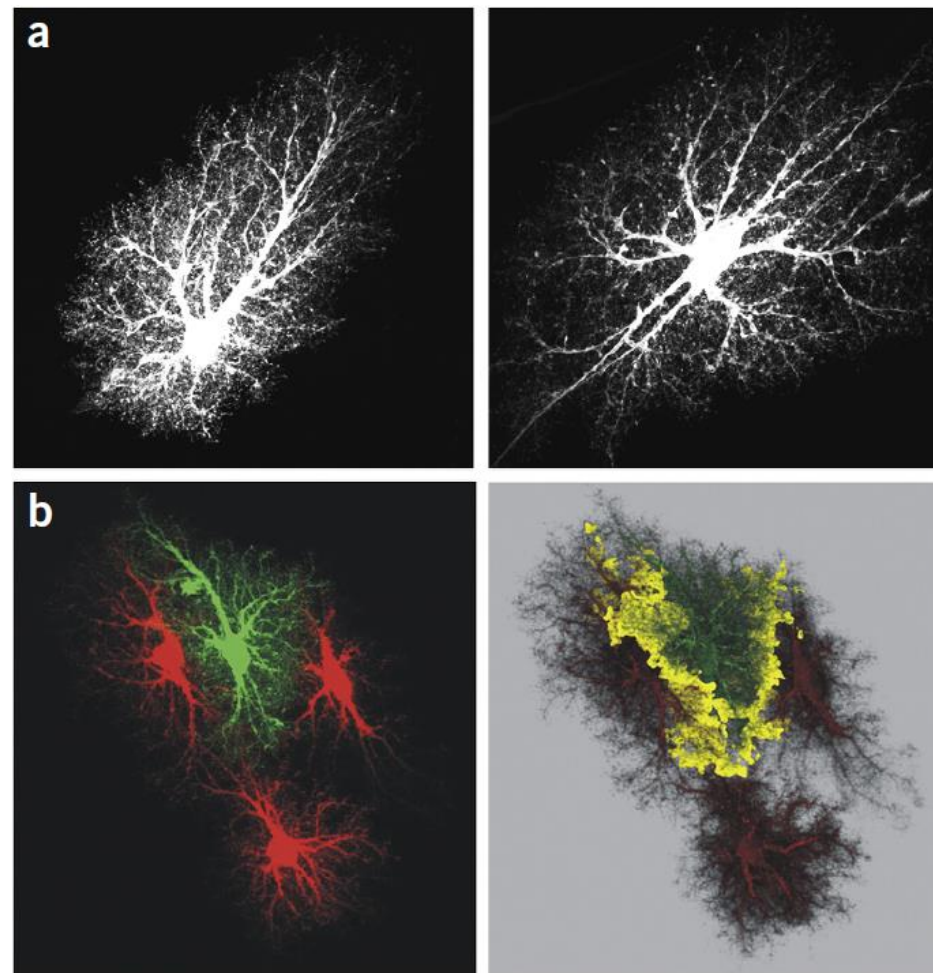
- Známy od 19. století
- Camillo Golgi - silver chromate



Drobné výběžky

1 astrocyt může kontaktovat tisíce synapsí

Non-overlapping domains



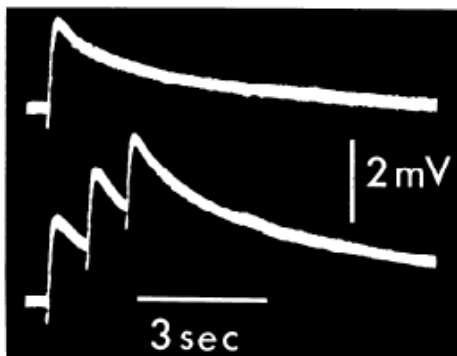
*Khakh and Sofroniew, Nat Neurosci, 2015*



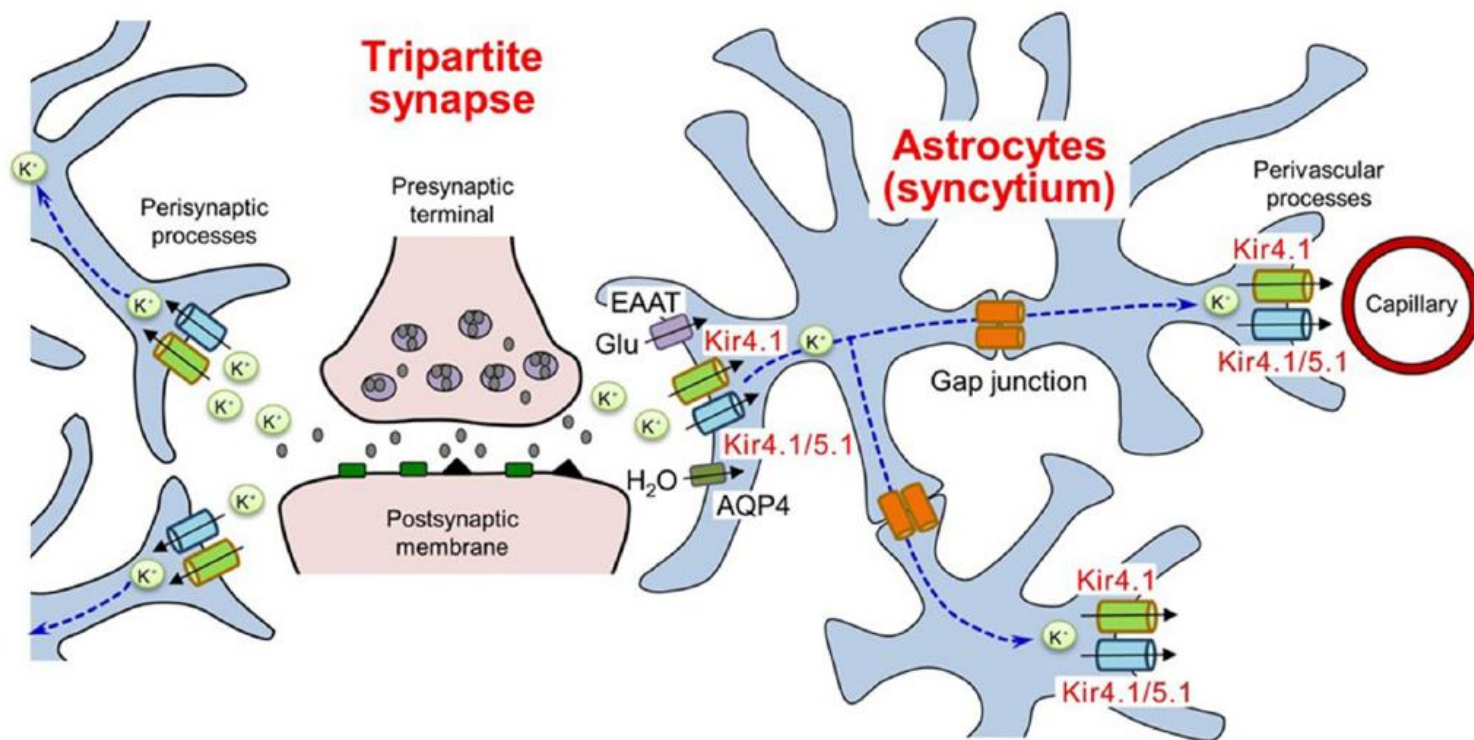


# Astrocyty

- 60. léta - velká  $K^+$  vodivost
- -> vychytávání  $K^+$  =  $K^+$  buffering  
=  $K^+$  siphoning =  $K^+$  redistribuce  
z míst s vyšší neuronální  
aktivitou do míst s nižší  
aktivitou a do cév
- Syncytium - gap junctions
- Iontová homeostáza v CNS



Orkand et al., 1967

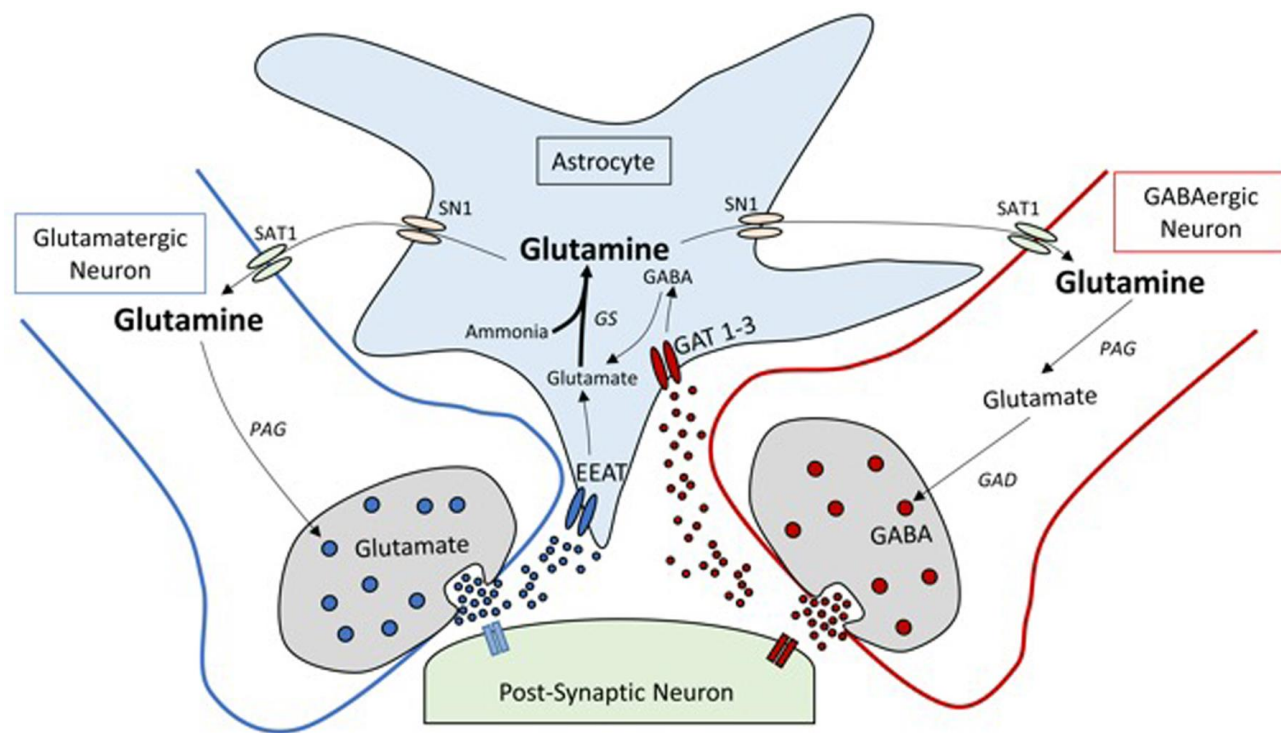


Kinboshi 2020



# Astrocyty

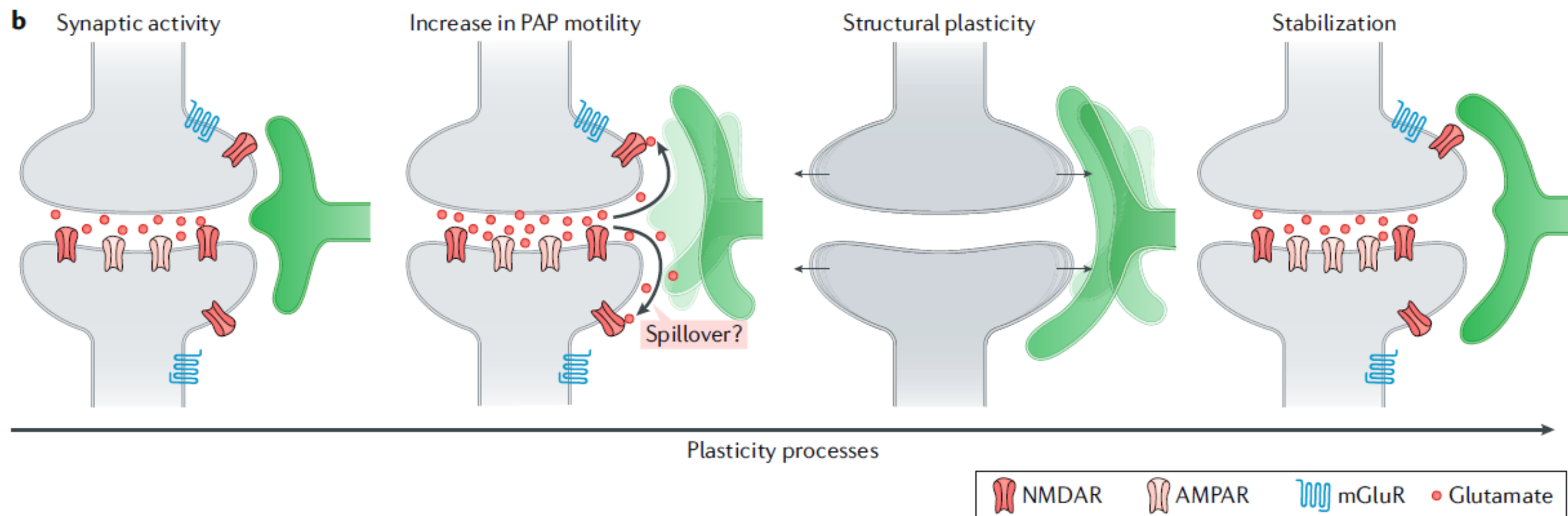
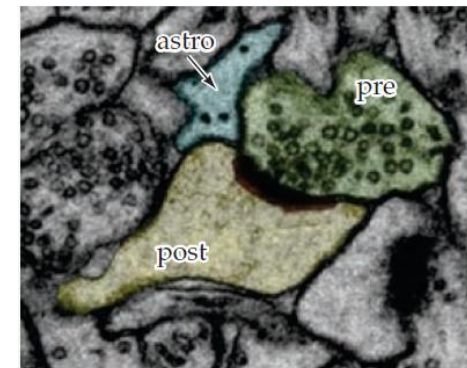
- Vychytávání neurotransmiterů
- Glutamát - EAAT1,2 transportéry
- Glutamate-glutamine cycle
- Recyklace GABA a glutamátu
- (GS = glutaminessynthetáza)



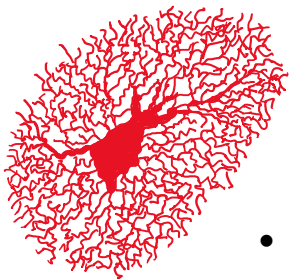


# Astrocyty - synaptická plasticita

- Modulace synaptického přenosu
- „Tripartite synapse“

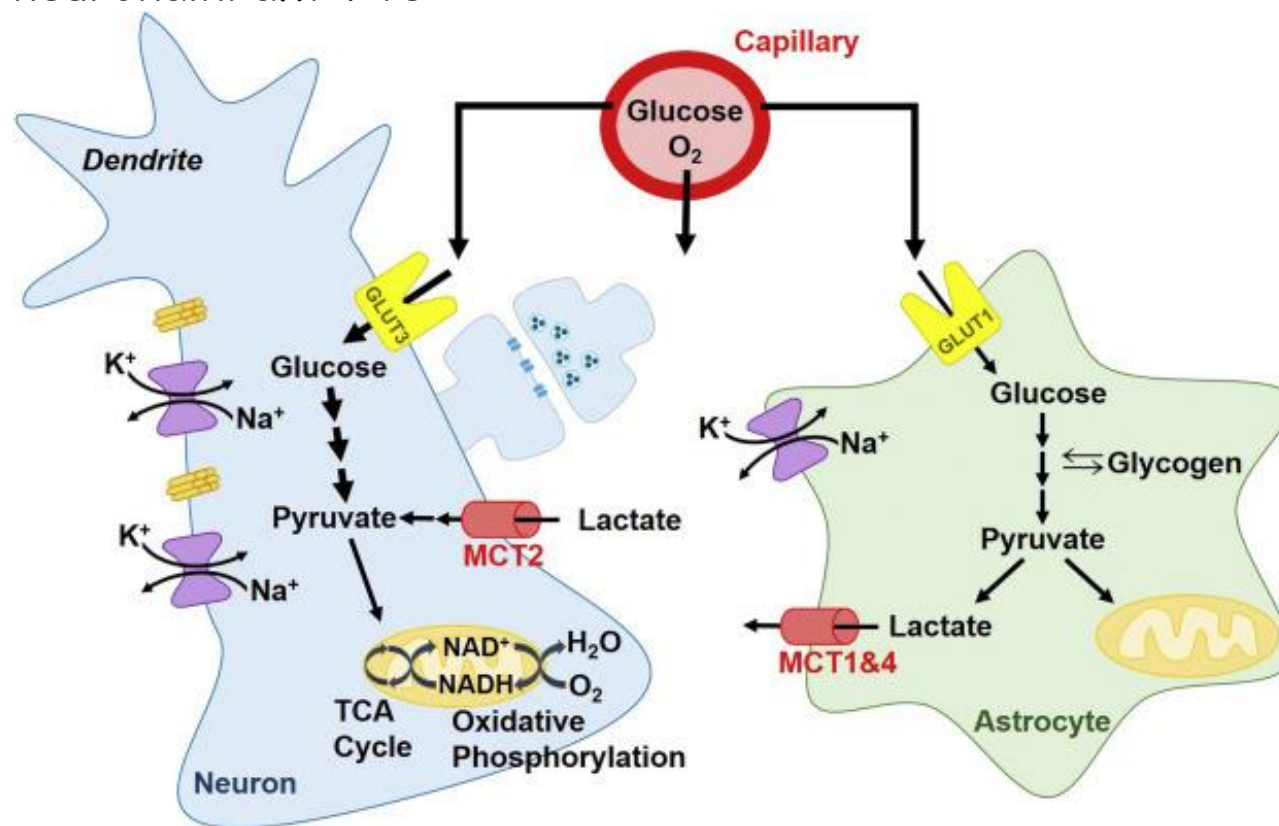


Perisynaptické výběžky astrocytů



# Astrocyty

- Dodání **metabolických substrátů** neuronům (glukóza, laktát)
- Zásoba glykogenu, glukoneogeneze
- Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle
- Stimulace glutamátem při zvýšené neuronální aktivitě



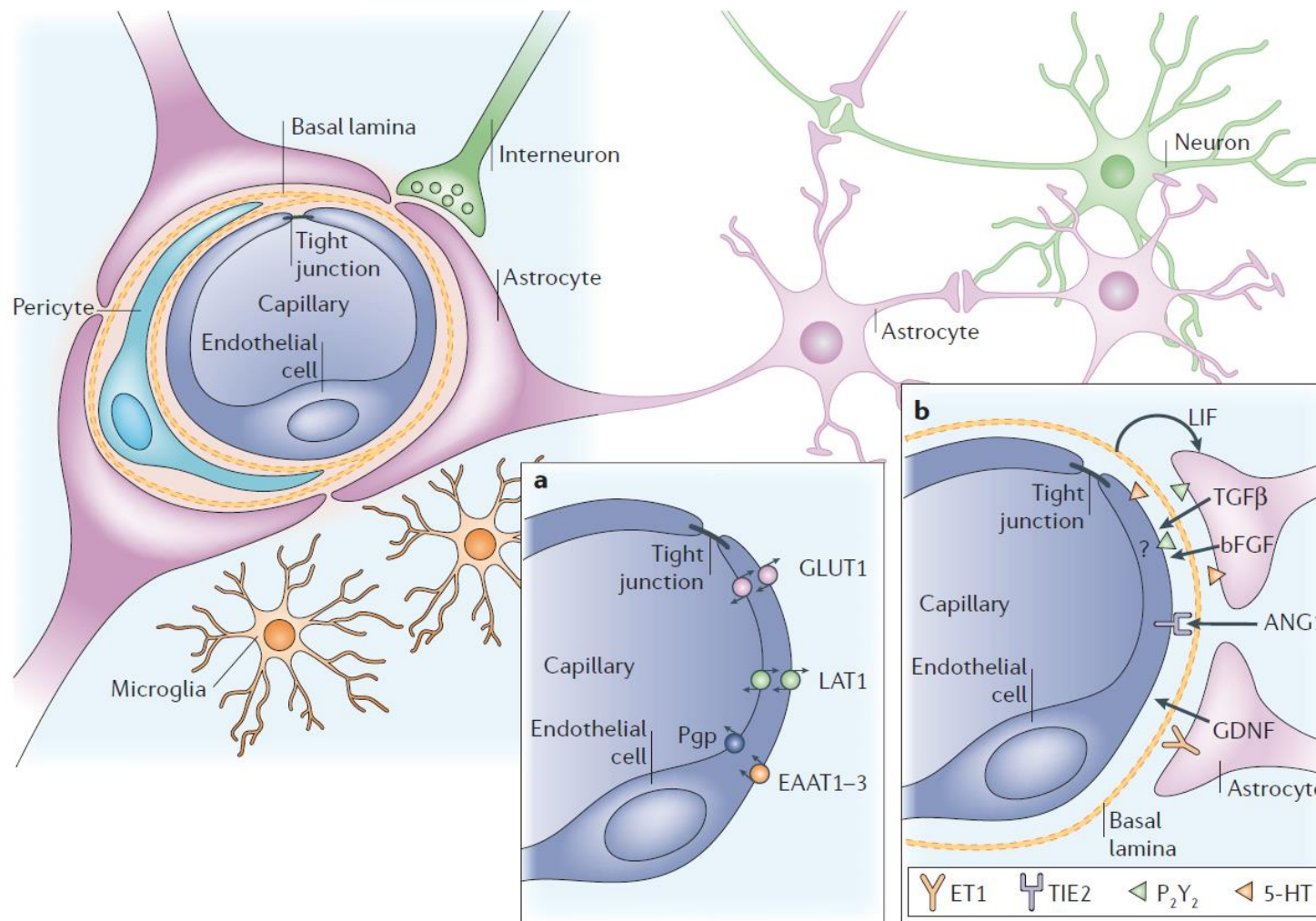




# Astrocyty - hematoencefalická bariéra

HEB:

- Výběžky astrocytů
- Endotelové buňky
- Bazální lamina



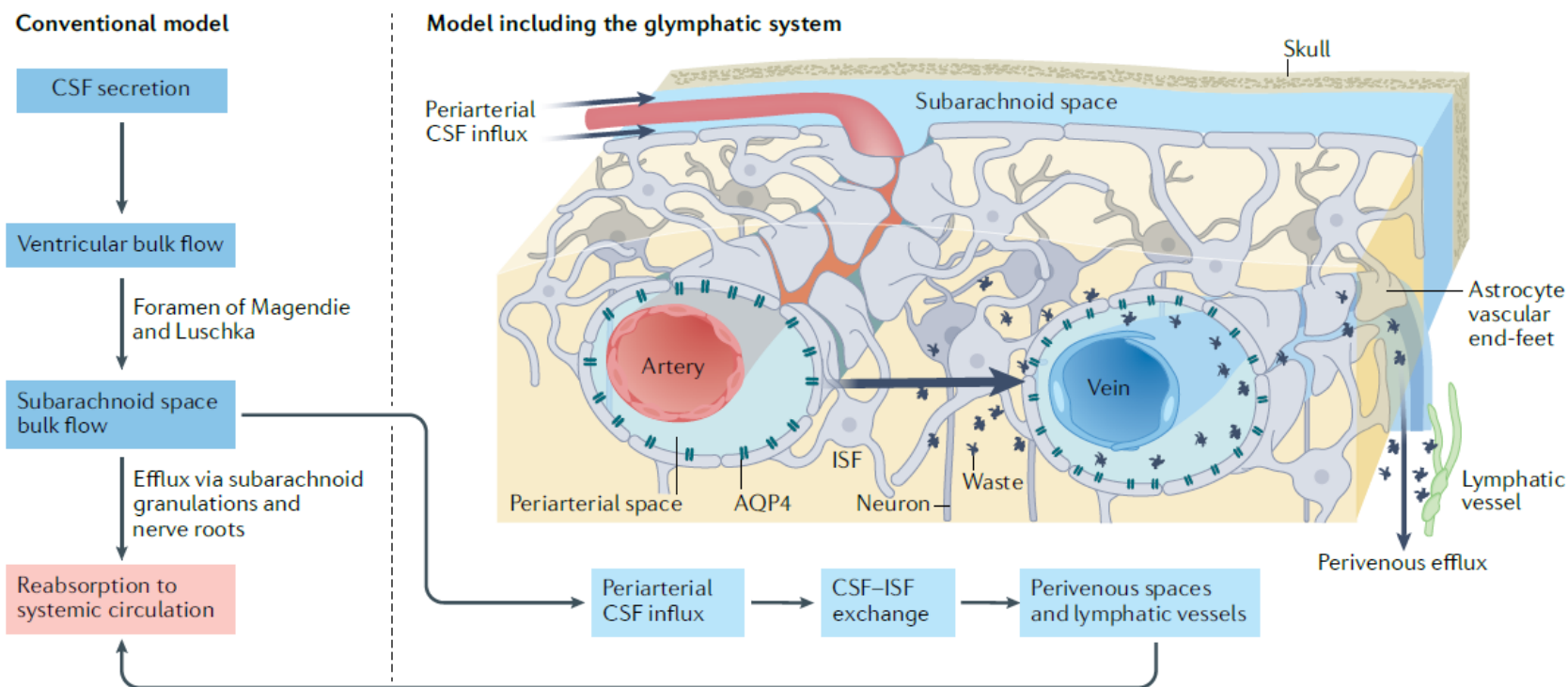
- Vývoj mozku - astrocyty indukují vznik HEB

*Abbott et al., 2006*



# Astrocytes - glymfatický systém

- transport glymfatické tekutiny je facilitován AQP-4 kanály na membráně perivaskulárních výběžků astrocytů
- Odstranění toxických produktů metabolismu (proteiny) x demence, Alzheimer disease

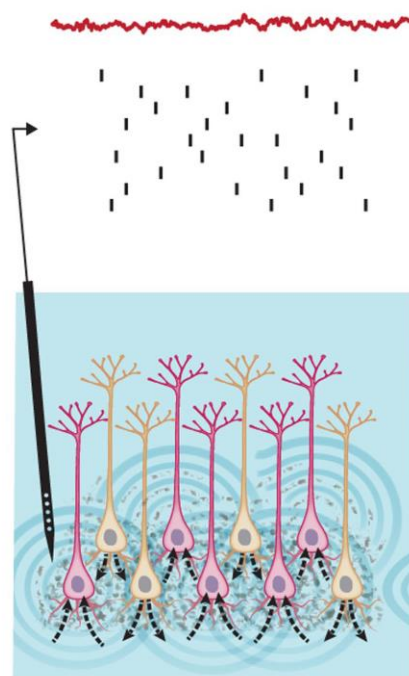


Cerebrospinální mok -> intersticiální tekutina

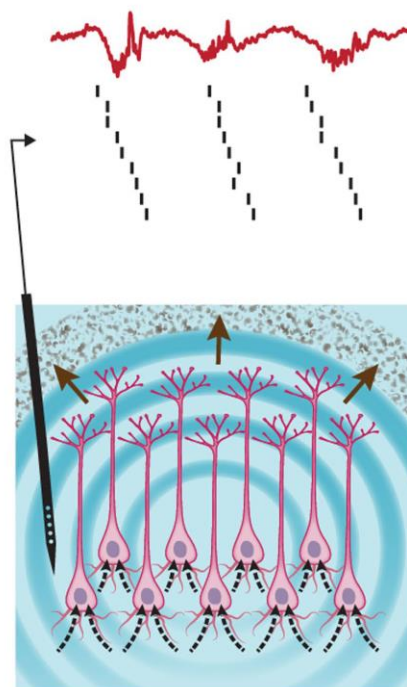


# Astrocytes - glymfatický systém

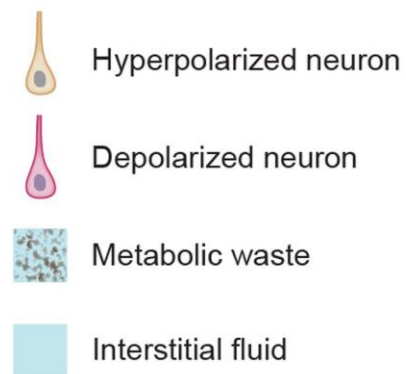
- Spánek - pomalé vlny neuronální aktivity podporují pohyb glymfatické tekutiny a odstraňování toxických látek z mozku



Non-Synchronized  
Neuronal Activity



Synchronized  
Neuronal Activity

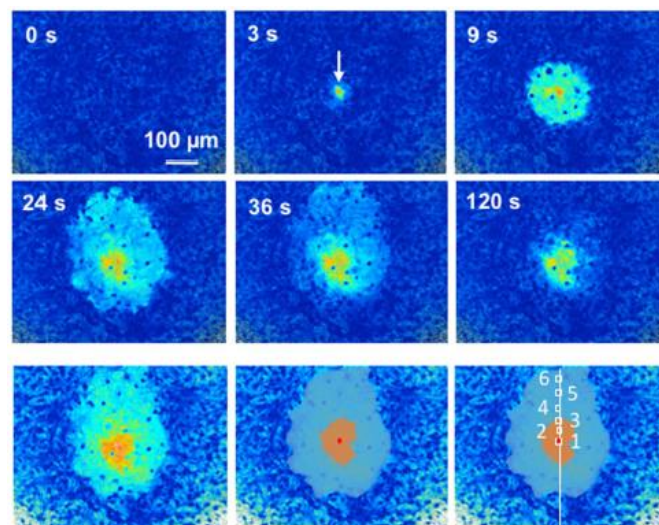




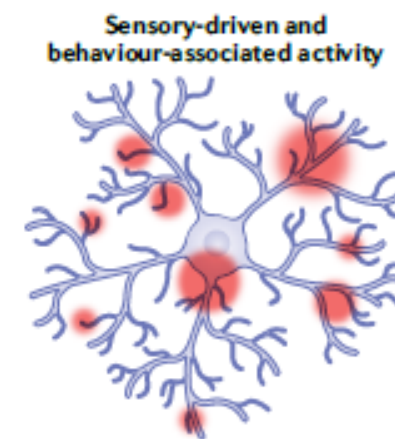
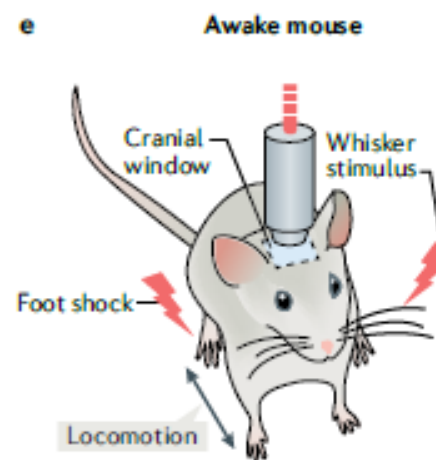


# Astrocyty - aktivní signalizace

- Gliotransmitery - glutamát, serotonin, ATP
- Intracelulární  $\text{Ca}^{2+}$  vlny - komunikace astrocytů v syncytiu mezi sebou
  - Modulace neurotransmise



Cell cultures (Fujii, 2017)



Semyanov 2020

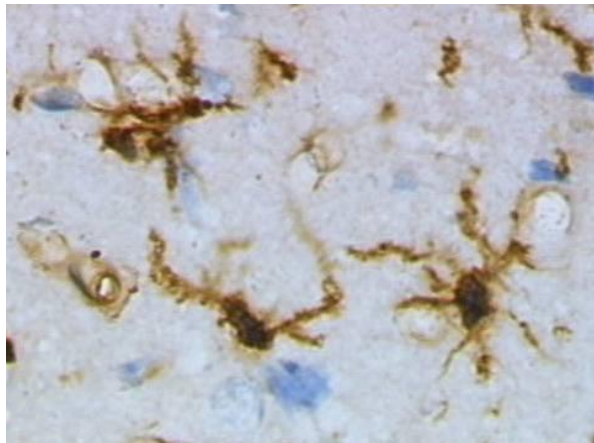
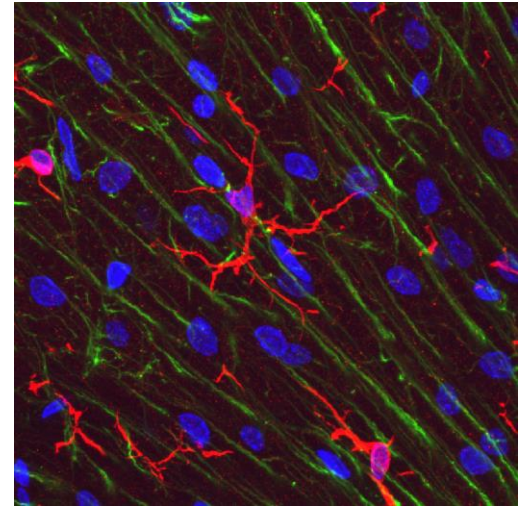


# Astrocyty - patologie

- Mutace Kir4.1 kanálů - EAST (Epilepsy, Ataxia, Sensorineural deafness, Tubulopathy) or SeSAME (Seizures, Sensorineural deafness, Ataxia, Mental retardation, and Electrolyte imbalance) syndrome
- **Reaktivní astroglióza** - odpověď na patologický inzult - vznik gliové jizvy
  - Hypertrofie + hyperplázie + zvýšená exprese intermediálních filament - GFAP (glial fibrillary acidic protein), vimentin
  - Sekrece zánětlivých cytokinů ( $\text{TNF}\alpha, \dots$ )
    - Podpora reparativních procesů
  - Při větším poškození dochází k dysfunkci astrocytů
  - Poškození homeostatických funkcí astrocytů

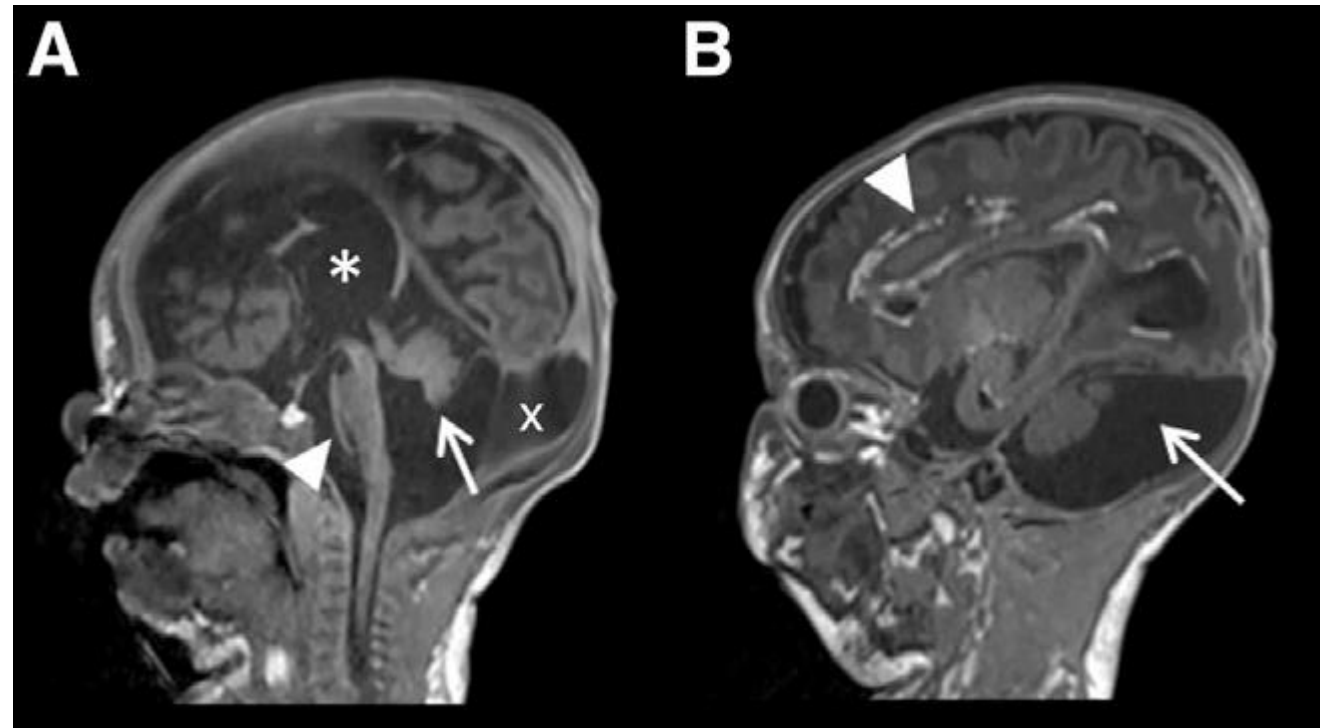
# Mikroglie

- Pocházejí ze žloutkového váčku (mezenchymální původ)
- Rezidentní makrofágy v CNS
- Imunitní odpověď mozku, prezentace antigenů
- Aktivují se po poškození tkáně, vylučují zánětlivé cytokiny
- Podporují regeneraci tkáně x silná aktivace mg přispívá k poškození
- Indukují vznik synapsí (během časného vývoje mozku) a zánik synapsí během adolescence
- => interakce s ostatními buňkami nervového systému k zajištění jejich správné funkce



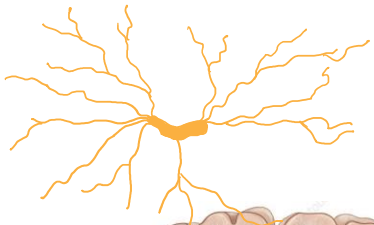
# Mikroglie

- Csf1r mutace (colony-stimulating factor - 1 receptor)
- Kongenitální deplece mikroglíí - porušení vývoje mozku

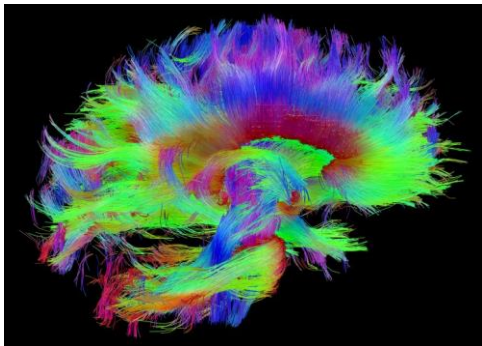




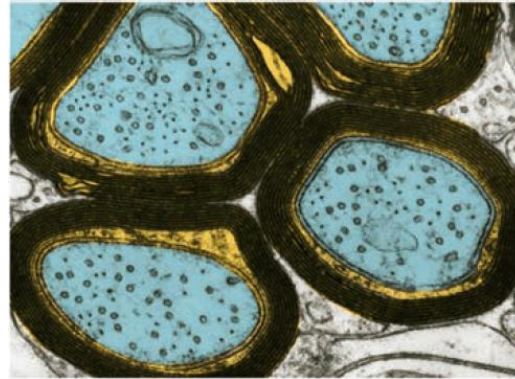
# Oligodendrocyty a myelin v CNS



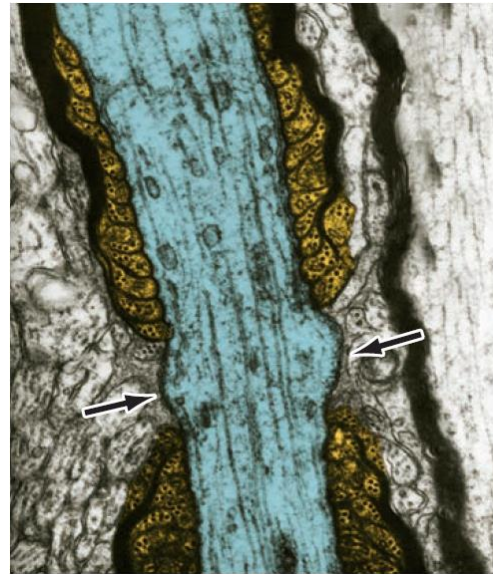
Bílá hmota (50%)



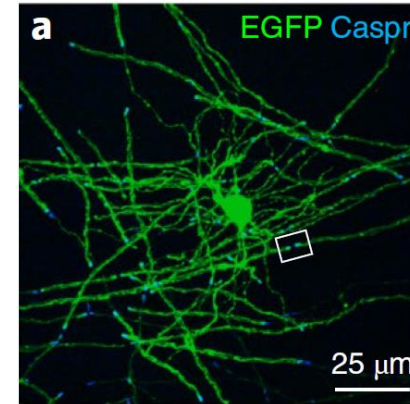
Difuzní MR  
(diffusion tensor imaging)



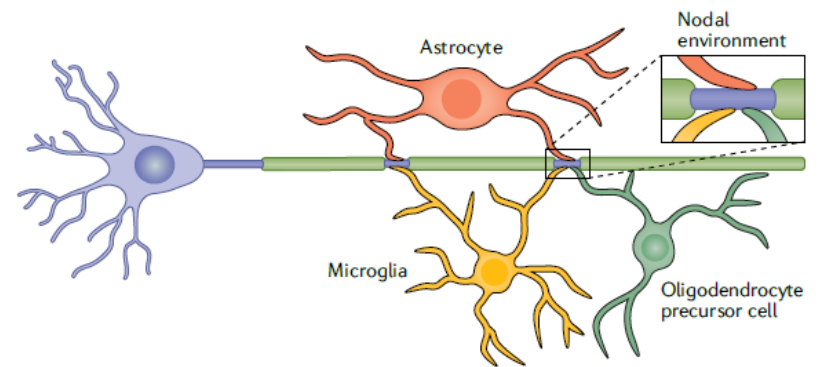
Axon  
Myelin  
Oligodendrocyt



Node of Ranvier

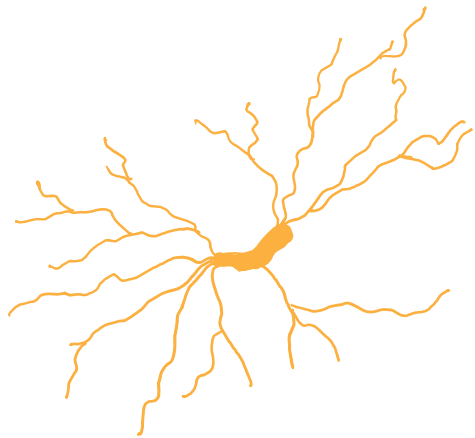


OL v šedé hmotě



# Oligodendrocyte lineage cells (OLCs)

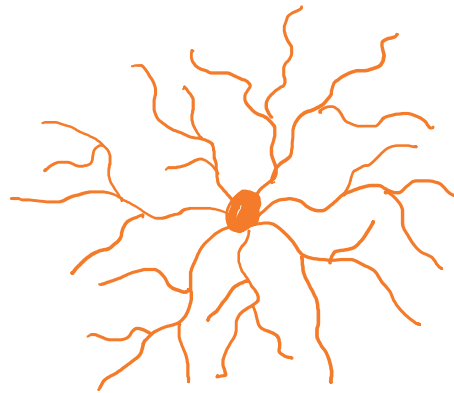
Oligodendrocyte precursor cells  
(OPCs)



Olig2  
NG2  
PDGFR $\alpha$



Nezralé  
oligodendrocyty



Olig2  
O4  
GalC  
CNPase

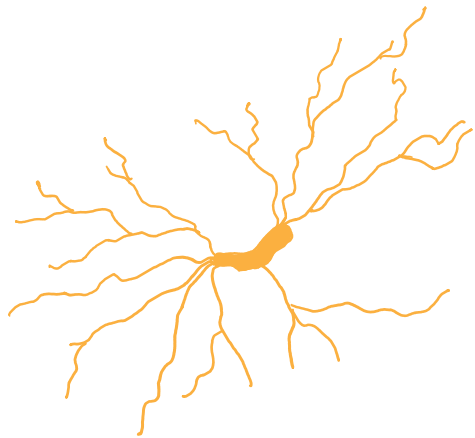


Myelinizující  
oligodendrocyty



Olig2  
CNPase  
MBP  
MOG

# Prekurzory oligodendrocytů (OPCs)

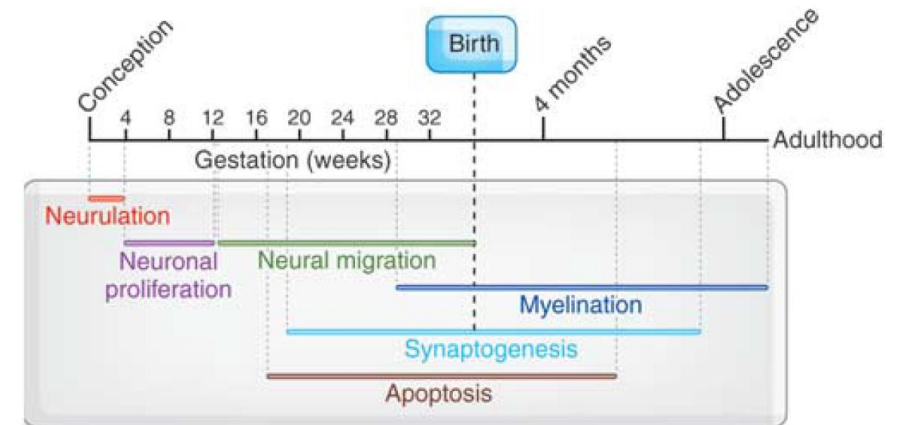
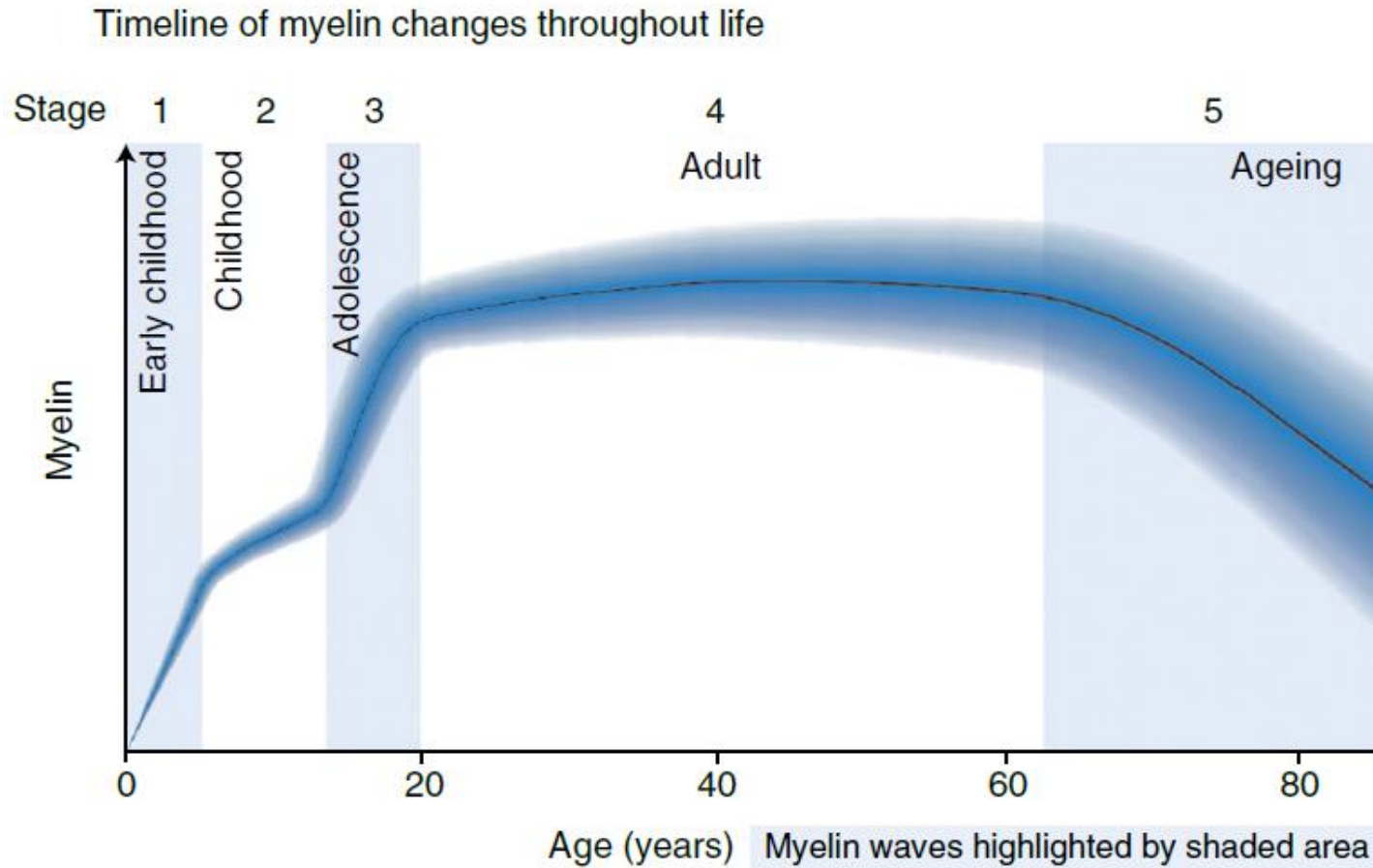


Olig2  
NG2  
PDGFR $\alpha$

- Popsány před 25 lety
- 3-5% buněk v dospělém mozku
- Nacházejí se všude v mozku
- !! dostávají synaptické vstupy od neuronů
- Hlavní funkce - produkce nových oligodendrocytů
- -> activity-dependent myelination
- Vývoj CNS - podporují vznik synapsí

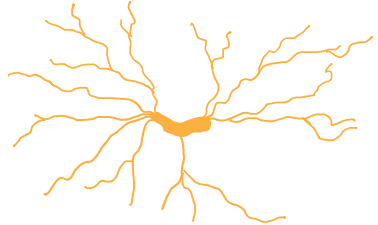


# Myelinizace během vývoje mozku

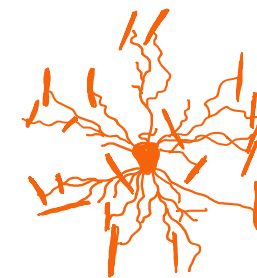


*Tau and Peterson, Neupsypharm 2010*

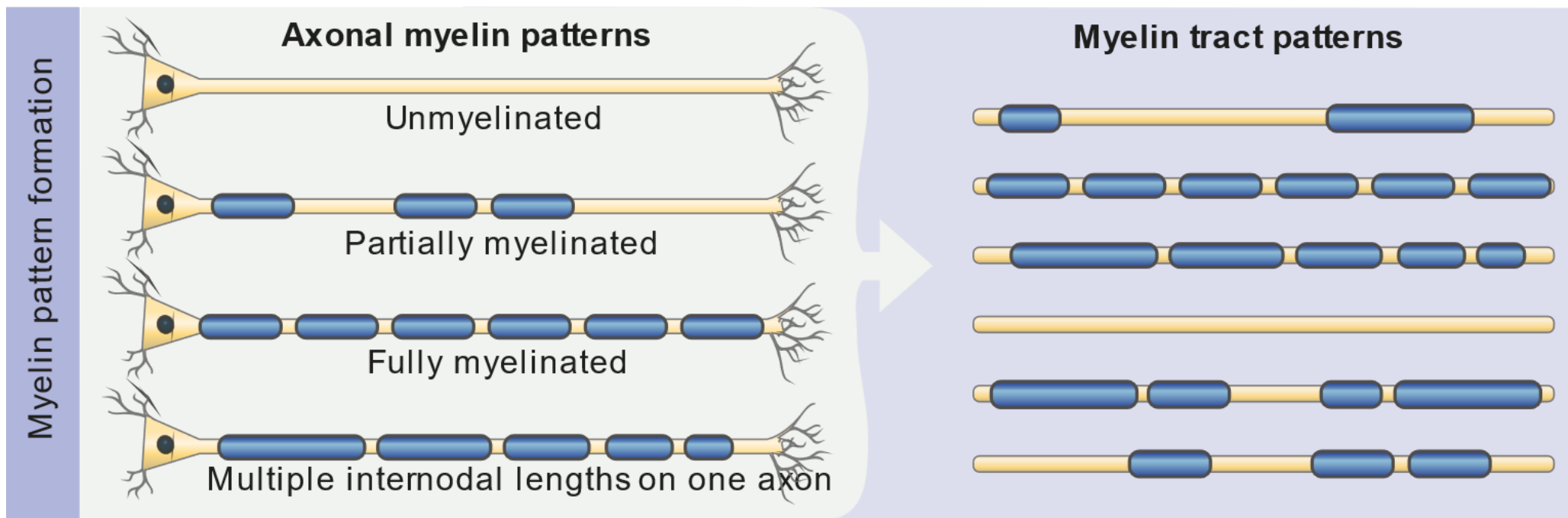
Kortikospinální trakty myelinizují první  
Asociační vlákna myelinizují poslední

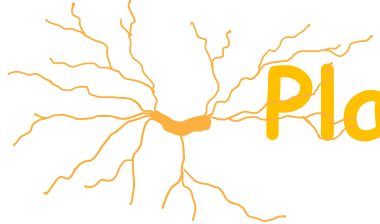


# Myelin podél axonů

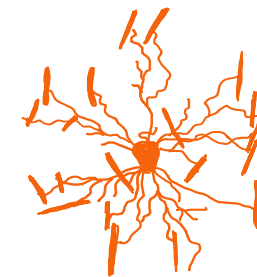


Corpus callosum - 30% axonů myelinizováno  
Cerebellar peduncles - 100% myelinizace





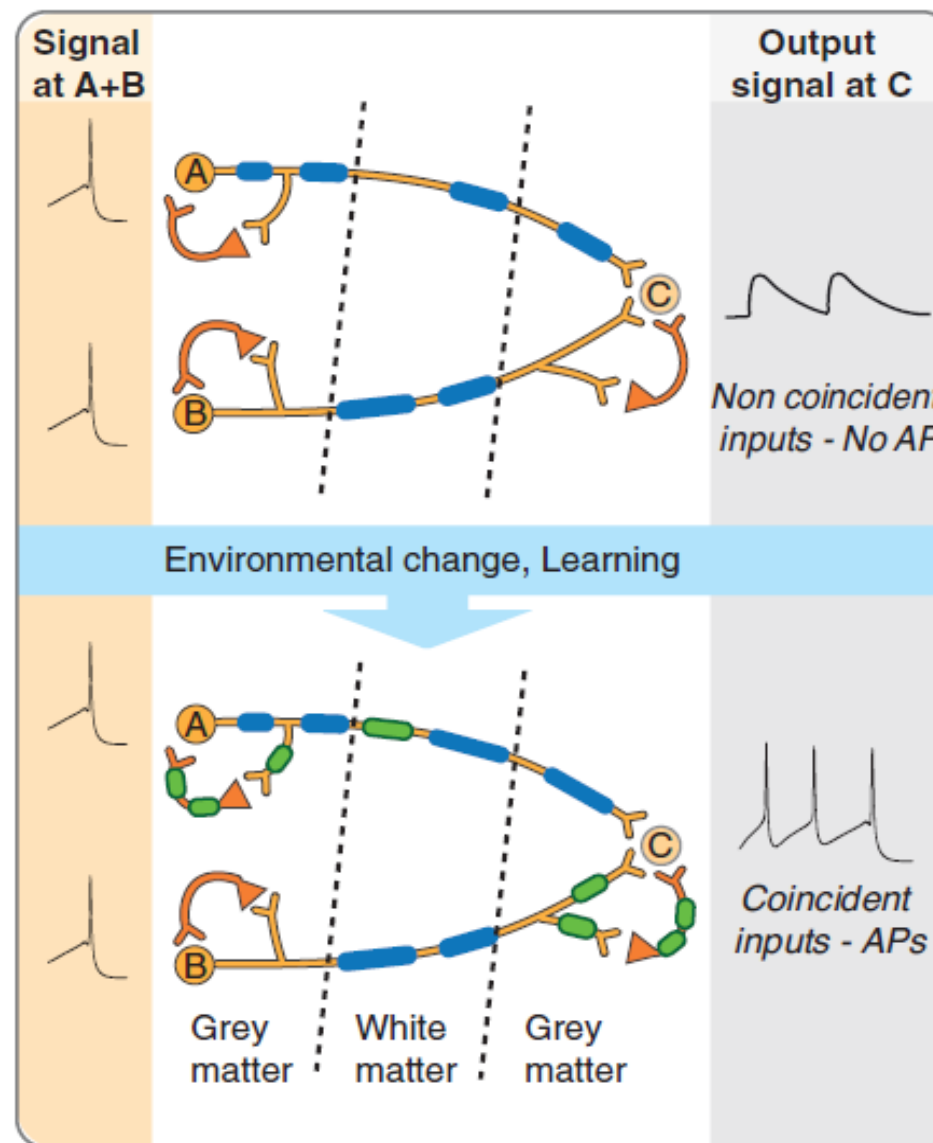
# Plasticita myelinu v neuronálních okruzích



Funkce axonu:

- AP failure rate
- AP arrival time
- Coincidence detection
- Synchronization

Remodeling neuronálních okruhů díky myelinu



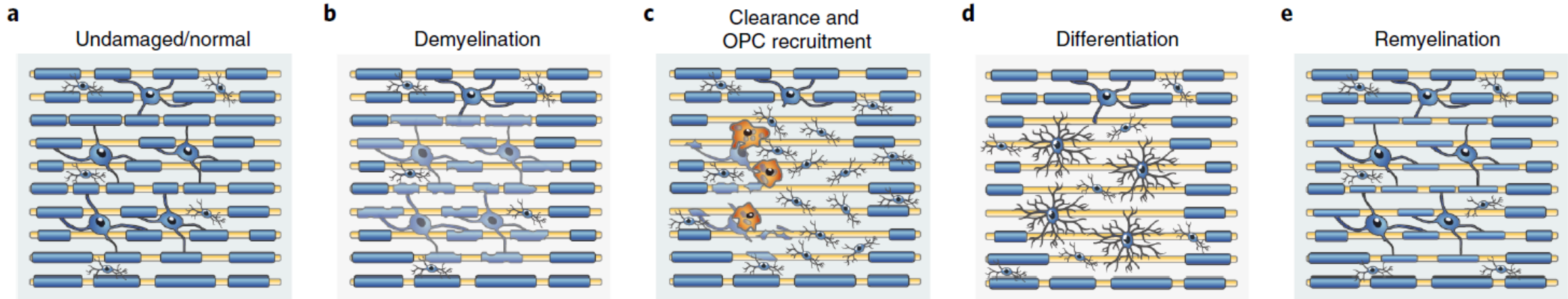
# Hlavní funkce oligodendrocytů (OLCs)

- Myelinizace - izolace axonů (snížení kapacitance, zvýšení odporu -> rychlejší přenos signálu)
- Metabolická podpora axonů
- Homeostáza
  
- => **modulace přenosu signálu**
  
- Flexibilita
- Plasticita
- Activity-dependent myelination

# OLCs a myelin - patologie

- Roztroušená skleróza
- Alzheimerova choroba - WM hypoxie

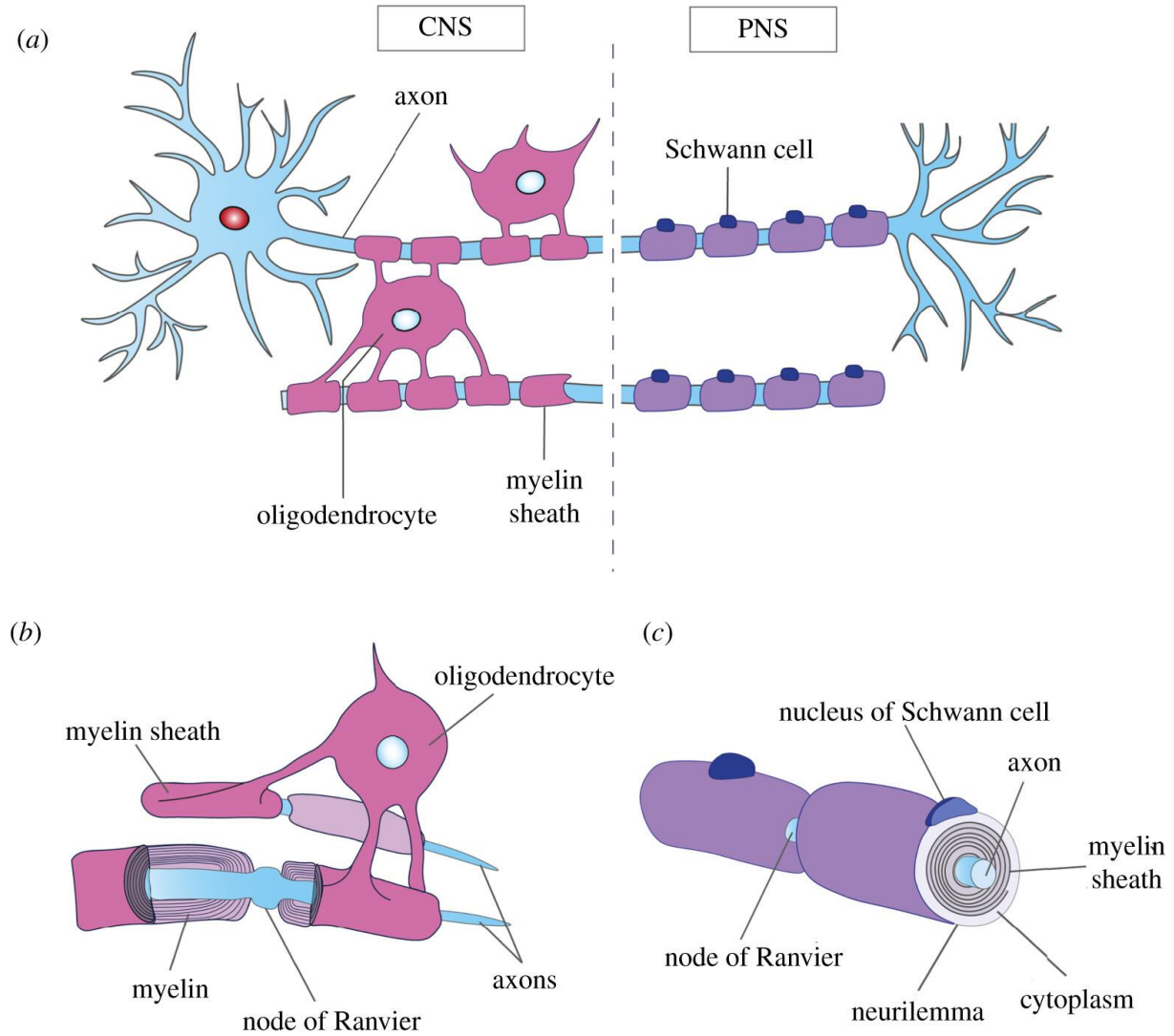
OPCs nejsou schopné diferencovat



*de Faria Jr, Pivonkova, ... Nat Neurosci 2021*

Současný výzkum je zacílen na stimulaci diferenciace OPCs u RS

# Oligodendrocyty a Schwannovy buňky - rozdíly



## Další typy gliových buněk

Ependymové buňky

Specializované astrocyty – Mullerovy buňky v sítnici  
Bergmannovy buňky v mozečku  
radialní glie – kmenové buňky během vývoje mozku

Kmenové buňky v dospělém mozku – subventrikulární zóna, gyrus dentatus (radiální glie)

Tanycyty – median eminence

PNS – satelitní glie v dorzálních gangliích



## Shrnutí #6 - základní funkce gliových buněk

### **CNS**

Astrocyty  
Oligodendrocyty  
Microglie

### **PNS**

Schwannovy buňky  
Satelitní buňky

**Gliové buňky podporují funkce neuronů na mnoha úrovních:**

- Homeostáza
- Energie
- Modulace vedení signálu - myelin
- Modulace synaptické transmise - astrocyty
- Vliv na vývoj CNS
- Vznik z zánik synapsí podle fáze vývoje
- Imunitní funkce
- Podpora reparačních procesů po poškození
- Plasticita nervové soustavy

NEURONS

as seen by  
NEURONS



GLIA



as seen by  
GLIA



(c) www.axonology.com

