

ТЕМА № 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ. ЭЛЕКТРОГЕНЕЗ

ПЛАН:

Физиологические основы функций. Возбудимые ткани и их общие свойства. Раздражимость. Возбудимость как высокодифференцированная специализированная форма раздражимости. Состояние функционального покоя.

Деятельные состояния тканей (возбуждение и торможение).

Раздражители, их классификация. Современное представление о строении и функции биологических мембран. Ионные каналы мембран, их классификация. Мембранный потенциал и его происхождение. Активный и пассивный транспорт веществ через мембраны. Роль концентрационных градиентов и избирательной проницаемости в возникновении мембранного потенциала. Современные представления о процессе возбуждения. Потенциал действия, его фазы и происхождение.

Местный процесс возбуждения и его переход в распространяющийся. Критический уровень деполяризации. Особенности местного и распространяющегося возбуждения.

Соотношение фаз возбудимости с фазами потенциала действия. Рефрактерность и ее причины.

В основе физиологических функций лежат общие свойства возбудимых тканей (мышечной, нервной, железистой) – раздражимость, возбудимость, проводимость, лабильность.

Общие свойства возбудимых тканей:

- 1. Раздражимость** – свойство **всех** тканей отвечать на действие **слабых** раздражителей **кратковременной, медленно развивающейся неспецифической** реакцией (изменением обмена веществ).
- 2. Возбудимость** – свойство **высокоорганизованных** тканей **быстро** реагировать на действие **более сильных** раздражителей **специфической** реакцией.
Изменения при возбуждении:
 - 1) **первичные** – изменение биопотенциала на мембране клетки;
 - 2) **вторичные** – изменение обмена веществ, направленное на восстановление энергии, затраченной на первичные изменения.
- 3. Проводимость** – свойство **возбудимых** тканей проводить возбуждение в виде дискретных актов (импульсов). Ритмический характер возбуждения открыл Н.Е. Введенский, применив телефонический метод (возбуждение распространяется в виде звуков различной частоты).

→ **4. Лабильность** (функциональная подвижность) – определяется **максимальным** количеством импульсов возбуждения, которое способна провести ткань **в единицу времени** в соответствии с ритмом раздражения, т.е. **без трансформации ритма**.
Измеряется в Гц (имп/сек).

Является мерой проводимости и, поскольку проводимость зависит от скорости осуществления отдельных актов возбуждения, **и мерой возбудимости**.

Лабильность не является постоянной величиной!
Например, при стимуляции нервного волокна с частотой 400 Гц будет проводиться каждый импульс. При увеличении частоты до 700 Гц будет проводиться каждый второй импульс. При частоте 800 Гц будет проводиться каждый третий импульс. Однако при увеличении частоты лабильность может повыситься, и при частоте 700 Гц вначале будет проводиться каждый второй, а затем – каждый импульс. Но увеличение лабильности не безгранично, поэтому через некоторое время она снижается. Наибольшая лабильность у нервов (500 - 1000 Гц); наименьшая у синапсов (100 - 150 Гц). Лабильность мышечной ткани 200 - 300 Гц.

Основные состояния возбудимых тканей:

- 1. **Оперативный покой** – состояние готовности клетки ответить на действие раздражителя.
- 2. **Раздражение** – неспецифическая реакция (изменение обмена веществ) на действие **слабых** раздражителей.
- 3. **Возбуждение** – специфическая реакция на действие **более сильных** раздражителей (мышца сокращается, нерв проводит импульс, железа выделяет секрет).
- 4. **Торможение** – деятельное состояние, соответствующее отсутствию видимой деятельности.

Это нераспространяющееся возбуждение.

Раздражитель – любое, всякое изменение **внешней или внутренней среды**, возникающее достаточно **быстро**, действующее достаточно **долго**

и являющееся достаточно **интенсивным**.

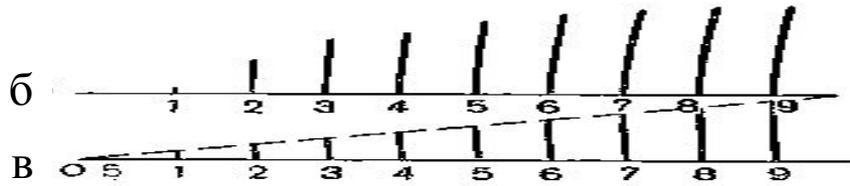
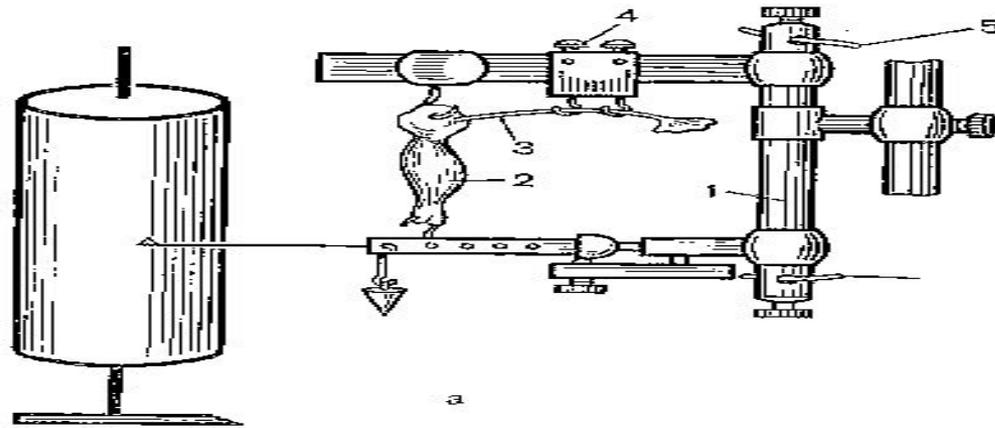
Классифицируют по силе, природе (физические, химические, биологические и т.д.).

Модальность – качественная характеристика раздражителя (например, звук, свет и т.д.).

Адекватные раздражители действуют в естественных условиях, воспринимаются соответствующими рецепторами.

Неадекватные раздражители действуют в искусственных условиях, сила их должна быть достаточно больше, чем адекватных.

Самый важный – электрический ток.

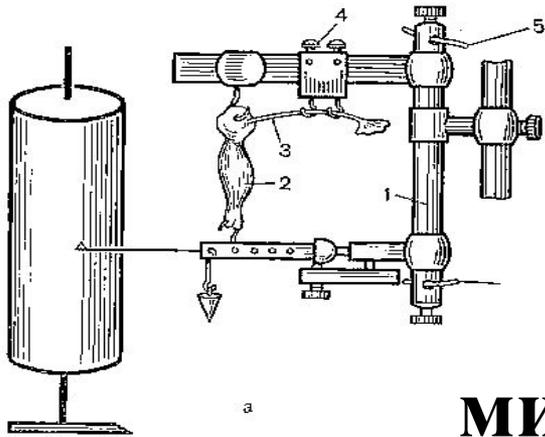


а – схема установки для фиксации и стимуляции мышцы:

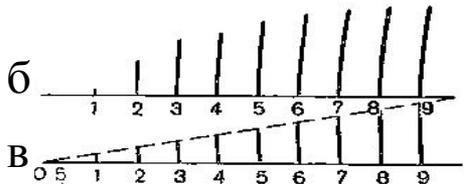
1 - вертикальный миограф; 2 - икроножная мышца; 3 - клеммы для подключения стимулятора; б – запись мышечных сокращений:

1 – минимальное (пороговое сокращение); 2 - 6 – субмаксимальные сокращения; 7 - 9 – максимальные сокращения; в – схема возрастания силы стимулов (от 0,5 до 9 условных единиц).

За единицу взята амплитуда порогового стимула: 0,5 – подпороговый раздражитель; 1 – пороговый раздражитель; 2 - 6 – субмаксимальные раздражители; 7 – максимальный раздражитель; 8 - 9 – сверхмаксимальные раздражители.

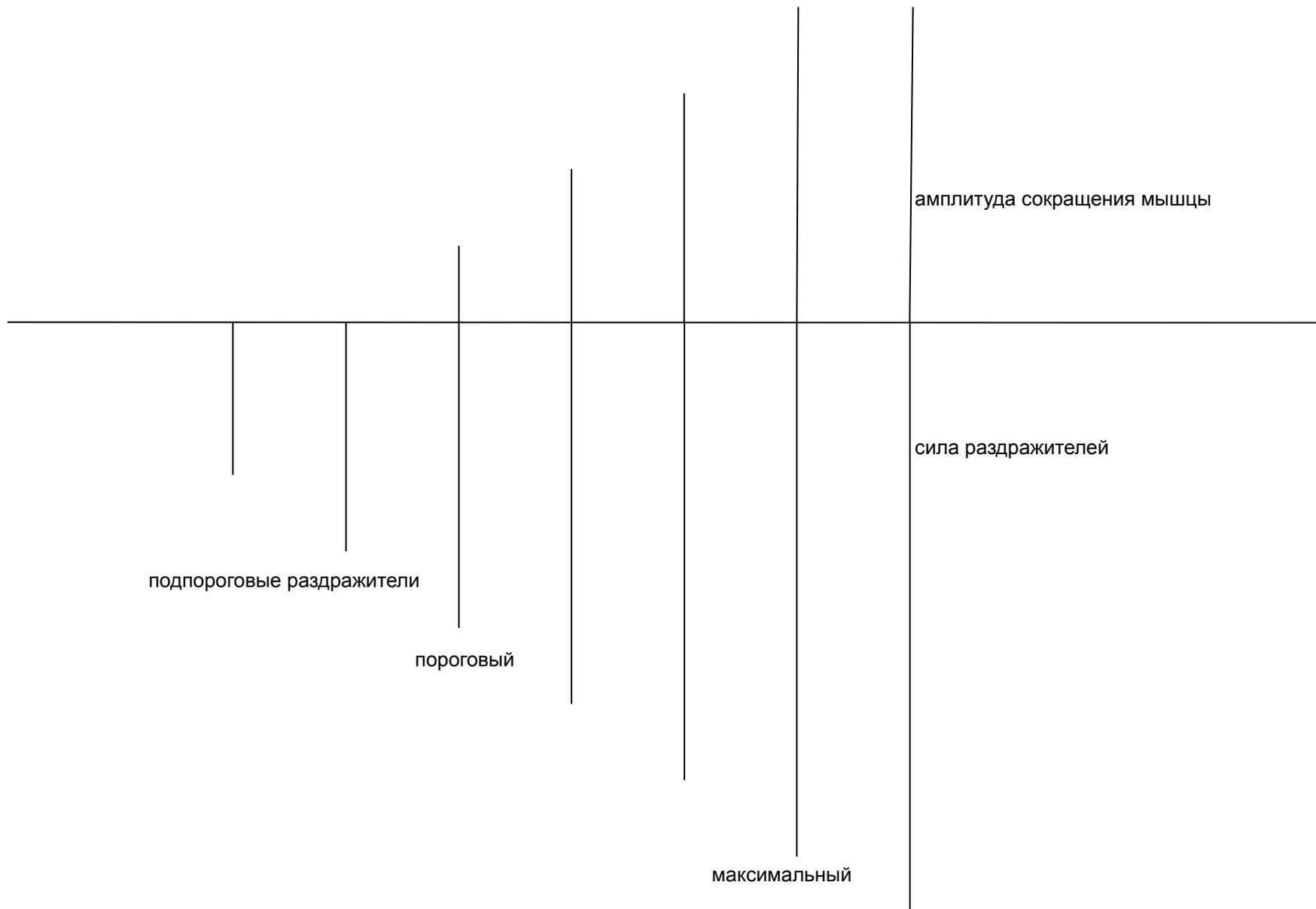


Порог раздражения (S) –
 минимальная интенсивность
 раздражителя, вызывающая
минимальный специфический ответ.



Как и лабильность, порог
 раздражения является мерой или
 критерием возбудимости (E)

$$E=1/S$$



При действии подпороговых раздражителей нет специфической реакции, но есть неспецифическая.

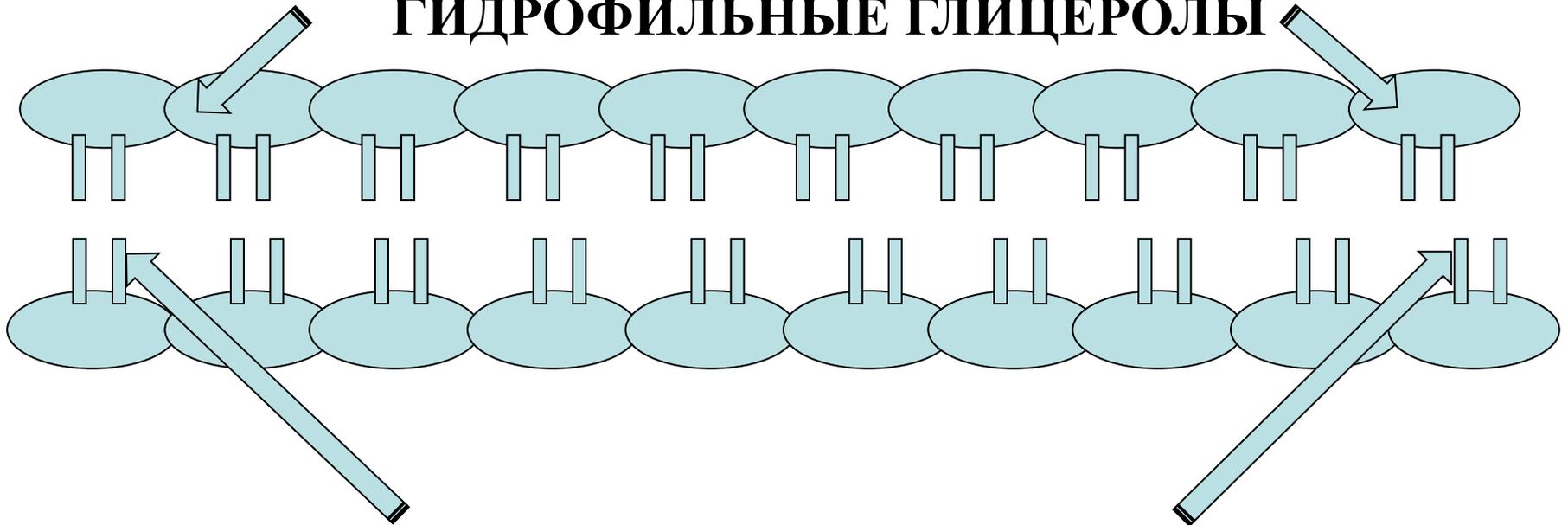
Порог раздражения – это тот предел, за которым неспецифическая реакция (раздражение) переходит в специфическую (возбуждение).

Поэтому ***неправильно говорить*** «порог раздражимости», «порог возбудимости», «порог возбуждения».

Правильно – «порог раздражения».

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ И ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

ГИДРОФИЛЬНЫЕ ГЛИЦЕРОЛЫ

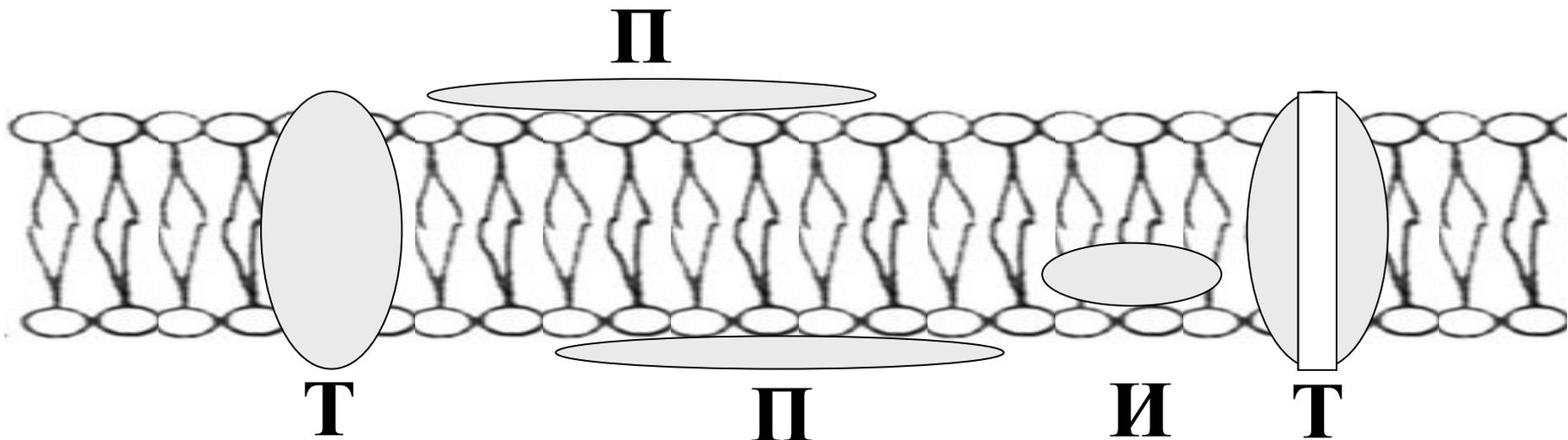


ГИДРОФОБНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Толщина мембраны 6 - 12 нм. Состоит из **фосфолипидов** (около 50%) и **белков** (до 40%). Также в состав мембраны входят другие липиды, холестерол и углеводы.

Слой фосфолипидов – двойной. Их гидрофильные части (головки) направлены к поверхности мембраны, а гидрофобные части (хвосты, стабилизирующие мембрану) – внутрь мембраны.

Белки: интегральные (И) – погружены в мембрану (некоторые из них свободно перемещаются в мембране, а другие крепятся к микротрубочкам и являются неподвижными); трансмембранные (Т) – пронизывают всю толщу мембраны; периферические (П) – расположены либо на наружной, либо на внутренней поверхности мембраны (прикреплены с помощью электростатических сил).



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КЛАССЫ БЕЛКОВ

каналы —
трансмембранные
пути, по которым
между цитозолем
и межклеточным
пространством (и
в обратном
направлении)
перемещаются
вода, ионы и
молекулы
метаболитов

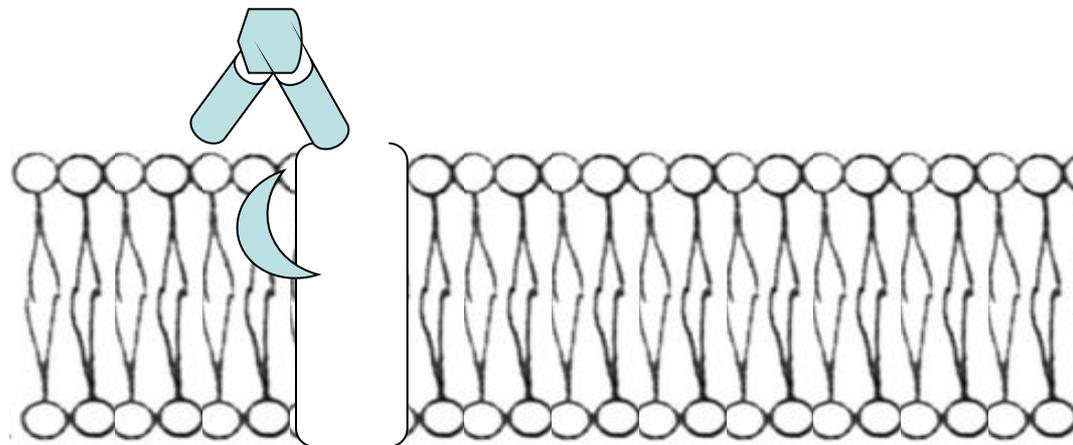
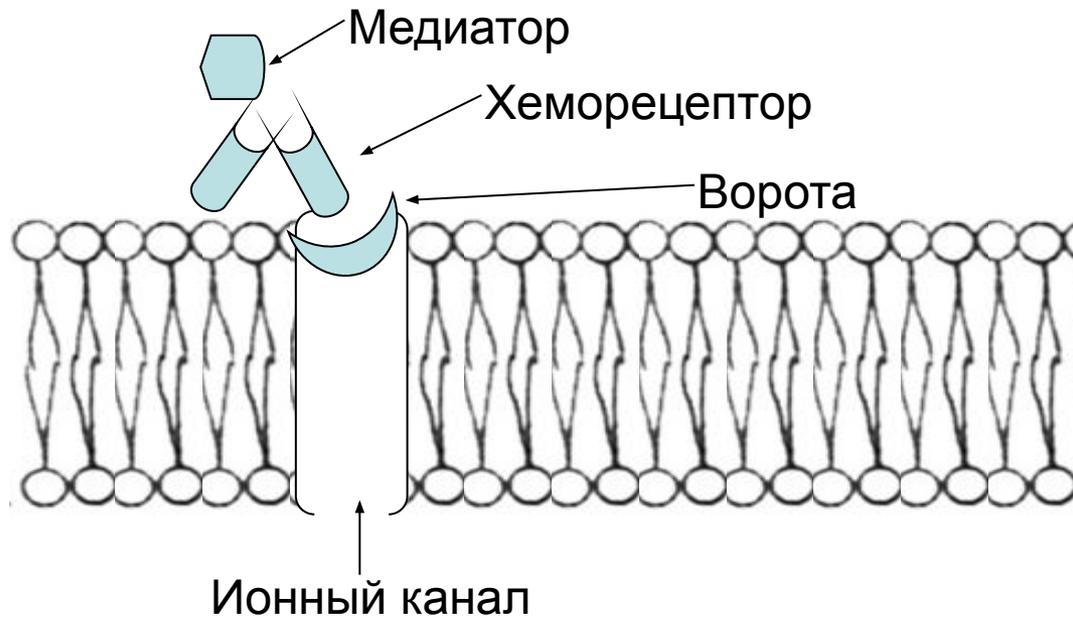
насосы —
перемещают ионы
против их
концентрационного и
электрохимического
градиентов при
помощи энергии,
освобождаемой при
гидролизе АТФ

переносчики —
осуществляют
трансмембранное
перемещение
определенных молекул (в
том числе, в сочетании с
переносом ионов или
молекул другого типа)

структурные
белки

ферменты

рецепторы



Один и тот же белок может быть одновременно рецептором и каналом (ацетилхолин-стимулируемые каналы постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса) или ферментом и насосом (натрий-калиевая АТФ-аза).

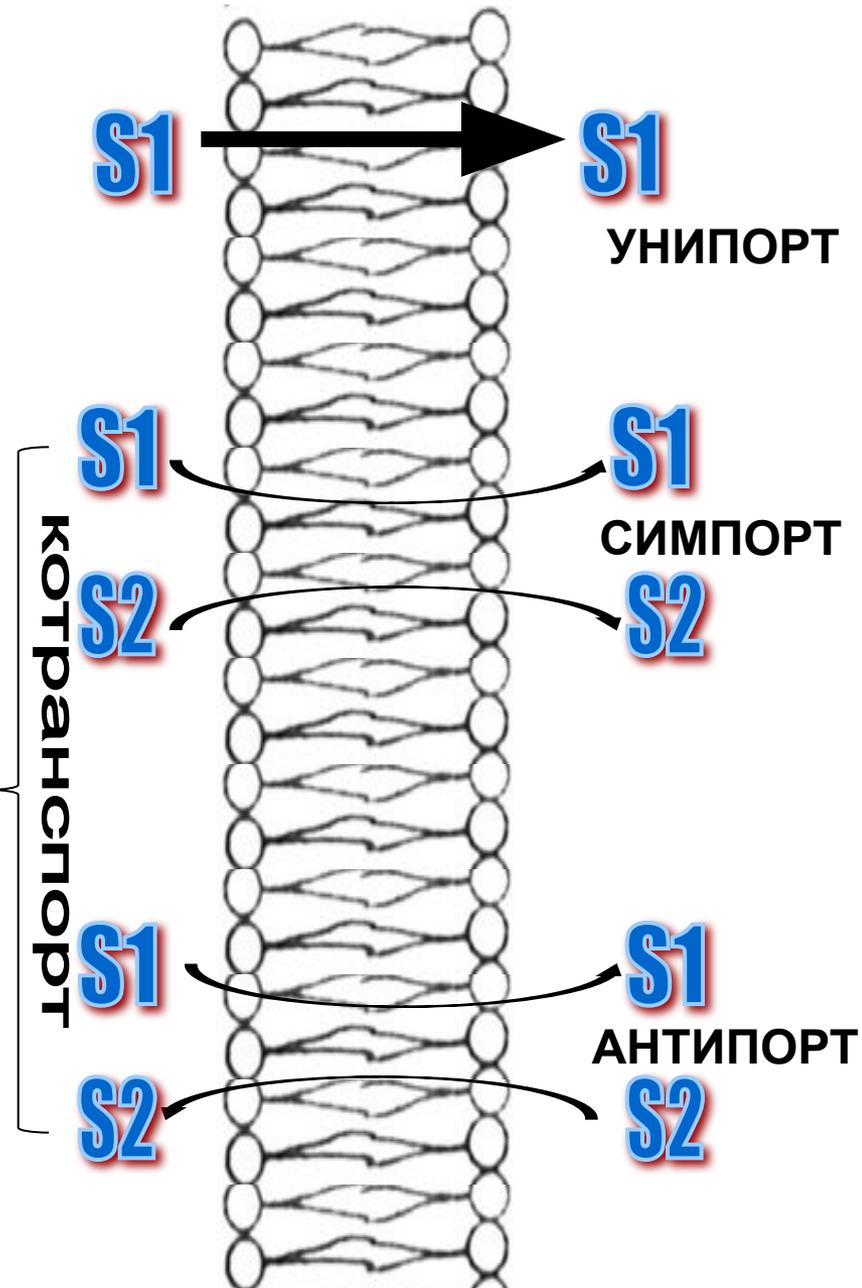
ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Транспортёры *специфичны*:
переносят через липидный
бислой, как правило, одно
вещество. Различают:

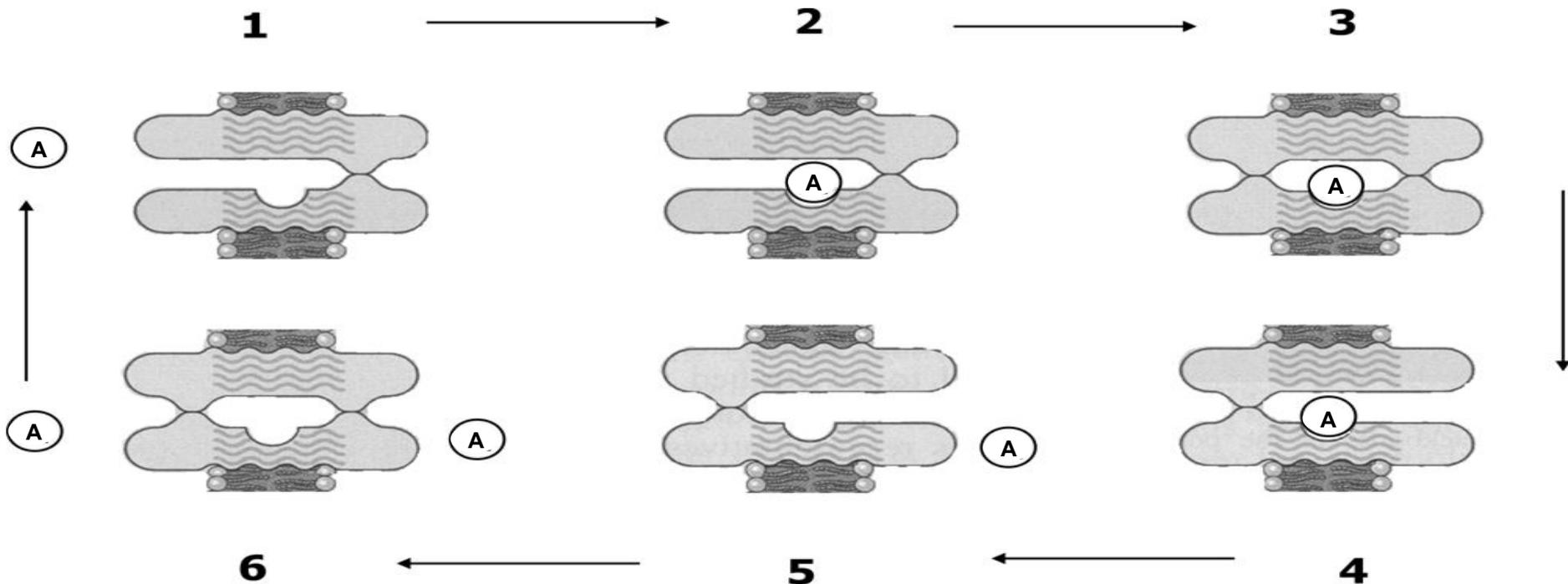
Унипорт – однонаправленный
транспорт одного вещества.

Симпорт (котранспорт) –
однонаправленный сочетанный
транспорт двух разных веществ.

Антипорт (обменник) –
разнонаправленный встречный
транспорт двух разных веществ.



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕРЕНОСЧИКА И ТРАНСПОРТИРУЕМОЙ МОЛЕКУЛЫ
 Белки переносчика формируют канал, на внутренней поверхности которого имеется участок связывания молекулы А (выемка).
 Диффузия молекулы А через мембрану может происходить в обоих направлениях в зависимости от концентрационного или электрохимического трансмембранного градиента для этого вещества.



Этапы переноса молекулы А. Канал переносчика открыт наружу (1, 2), внутрь клетки (4, 5), закрыт (3, 6).

ИОННЫЕ КАНАЛЫ МЕМБРАН

Это трансмембранные порообразующие белки,

плотно упакованные

в липидном бислое мембраны

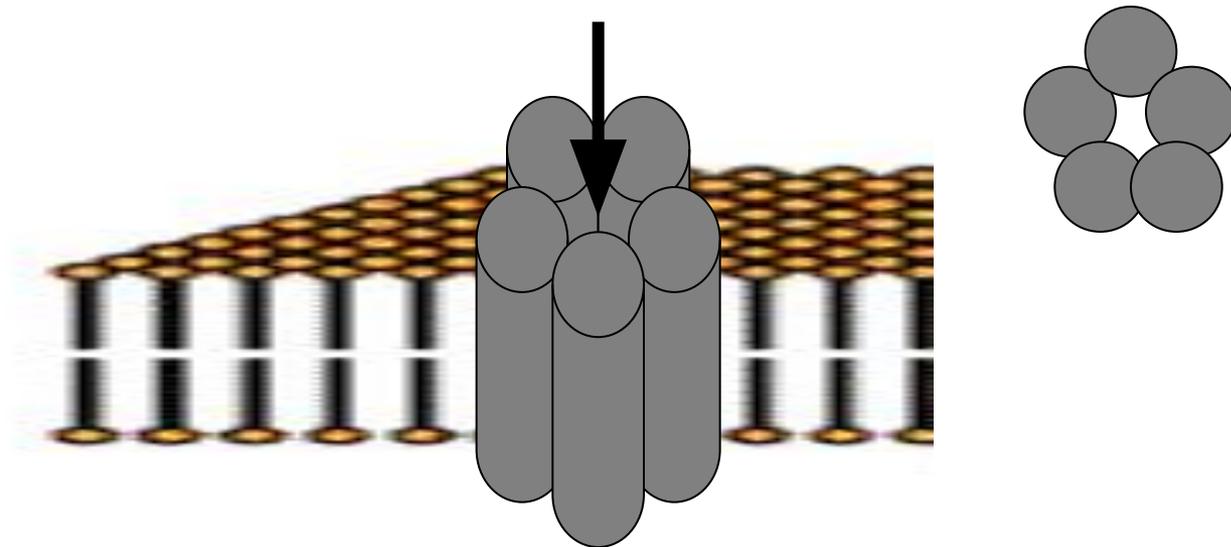
ПОРА – ее канал всегда открыт. Поры формируют белки порины, перфорины, аквапорины, коннексины и др.

В некоторых случаях образуются гигантские комплексы (например, ядерные поры), состоящие из множества разных белков.



Вещество А проходит через мембрану по градиенту его концентрации или (если вещество А заряжено) по электрохимическому градиенту.

Ионные каналы состоят из связанных между собой белковых субъединиц, образующих структуру со сложной пространственной конфигурацией, пронизывающих мембрану поперёк в виде нескольких петель и образующих в ней сквозной канал. Свойства ионных каналов (специфичность, проводимость) определяют как аминокислотная последовательность образующих их белков, так и конформационные изменения, происходящие с ними.



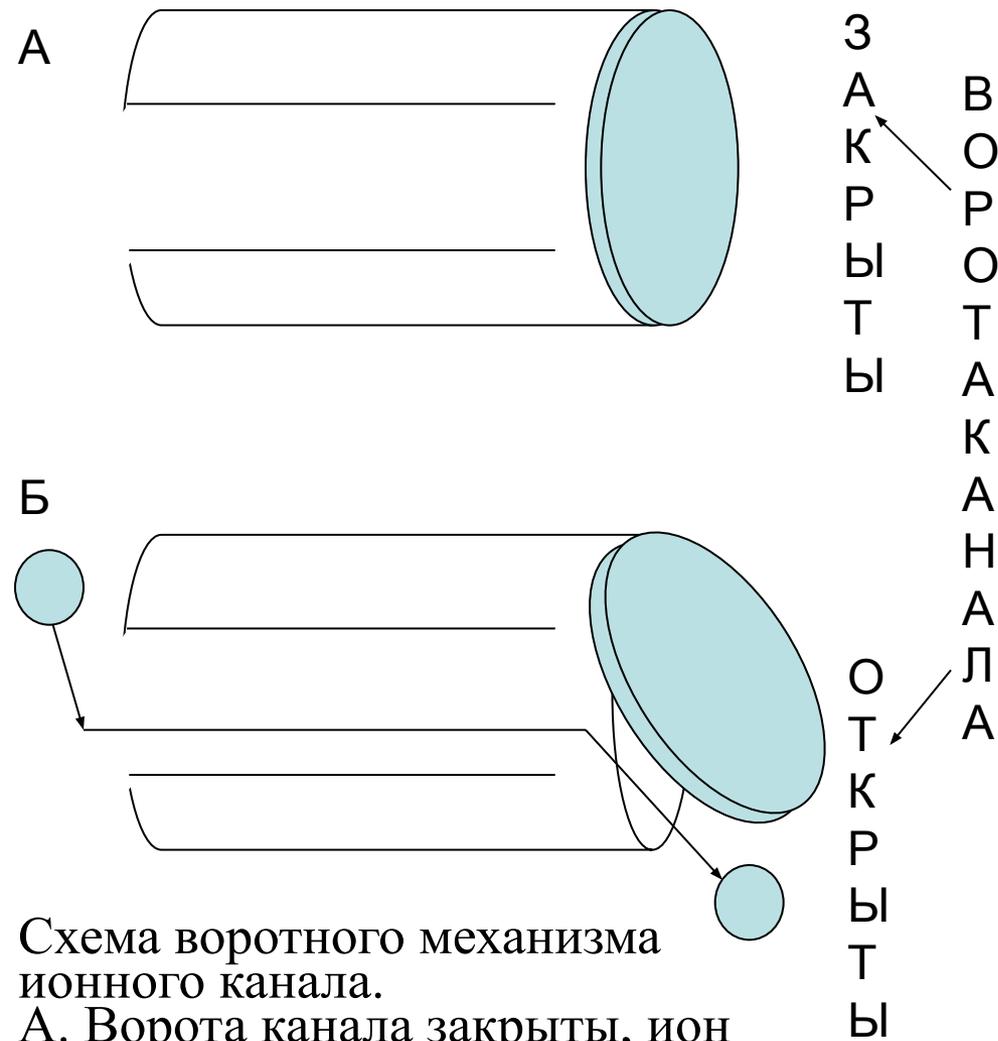


Схема воротного механизма ионного канала.
 А. Ворота канала закрыты, ион не может пройти через мембрану.
 Б. Ворота канала открыты, ион проходит через мембрану по поре канала.

Ионные каналы имеют:

- суженный участок – **селективный фильтр** (d 0,3 - 0,4 нм), имеет определенный заряд. Пропускает только ионы определенного размера и заряда;
- **воротное устройство** – управляется веществом (лигандом) (может иметь не один, а несколько участков (сайтов) для связывания с лигандами) и (или) потенциалом мембраны;
- **дополнительные молекулярные системы:** инактивации, рецепции и регуляции.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ МЕМБРАН



По структуре (строению) и происхождению от одноптипных генов –

например, различают три семейства лиганд-активируемых ионных каналов:

- с пуриновыми рецепторами (АТФ-активируемые);
- с никотиновыми холинергическими рецепторами, ГАМК-, глицин- и серотонинергическими рецепторами;
- с глутаматными рецепторами [Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). - Казань: Арт-кафе, 2010. - 271 с.]



По селективности – в зависимости от проходящих через них ионов:

- натриевые;
- калиевые;
- кальциевые;
- хлорные;
- протонные (водородные).

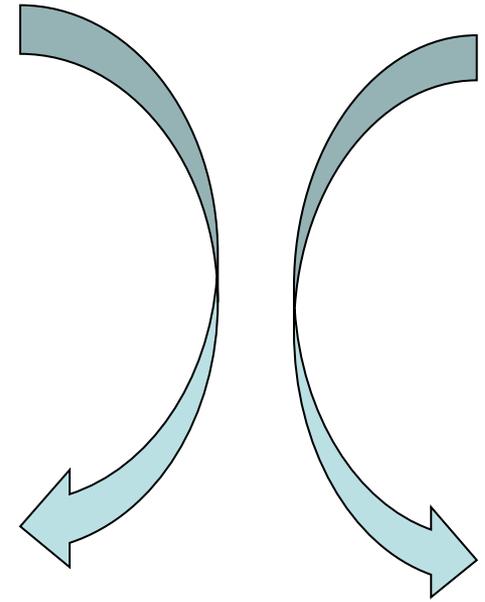


По способам управления:

- неуправляемые (независимые);
- потенциал-управляемые (потенциал-чувствительные, потенциал-зависимые, voltage-gated);
- лиганд-управляемые (хемо-управляемые, хемо-чувствительные, хемо-зависимые, лиганд-зависимые, рецептор-активируемые);
- опосредованно-управляемые (вторично-управляемые, ион-активируемые, ион-зависимые, мессенджер-управляемые, управляемые метаболитными рецепторами);
 - совместно-управляемые (NMDA-рецепторно-канальный комплекс) - открываются одновременно как лигандами, так и определённым электрическим потенциалом мембраны;
 - стимул-управляемые (механо-чувствительные, механо-сенситивные, стретч-активируемые, stretch-activated, протон-активируемые, температурно-чувствительные);
- актин-управляемые (актин-регулируемые, actin-regulated, actin-gated channels);
 - коннексоны (двойные поры) [Сазонов В.Ф. Функциональная классификация мембранных ионных каналов // Научные труды III Съезда физиологов СНГ.- М.: Медицина-Здоровье, 2011. - С. 72.]

Наиболее часто встречаются два типа каналов

ионные каналы с лиганд-зависимыми воротами – расположены на постсинаптической мембране химических синапсов (например, нервно-мышечного синапса), превращают химические сигналы, приходящие к клетке, в электрические



ионные каналы с потенциал-зависимыми воротами – нужны для генерации (возникновения) и распространения потенциала действия

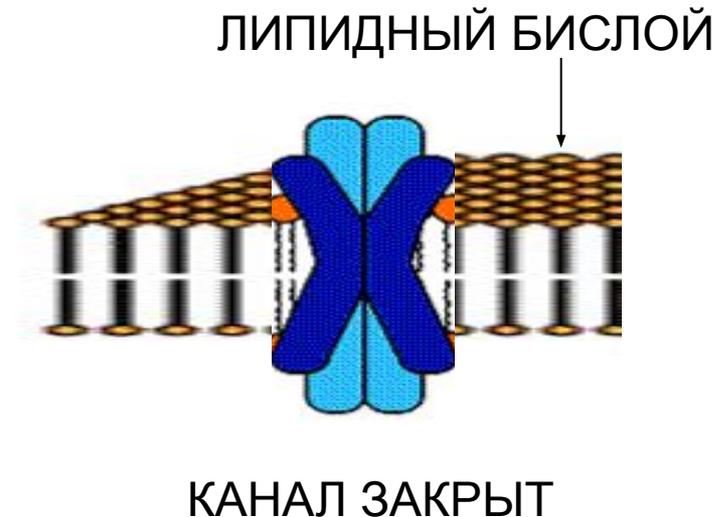
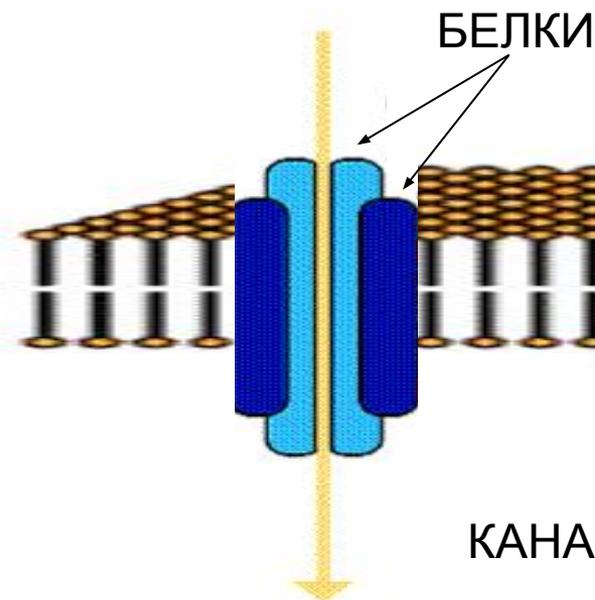
СВОЙСТВА КАНАЛОВ электровозбудимой мембраны:

1) **селективность** – это избирательно повышенная проницаемость ионного канала для определённых ионов и пониженная для других.

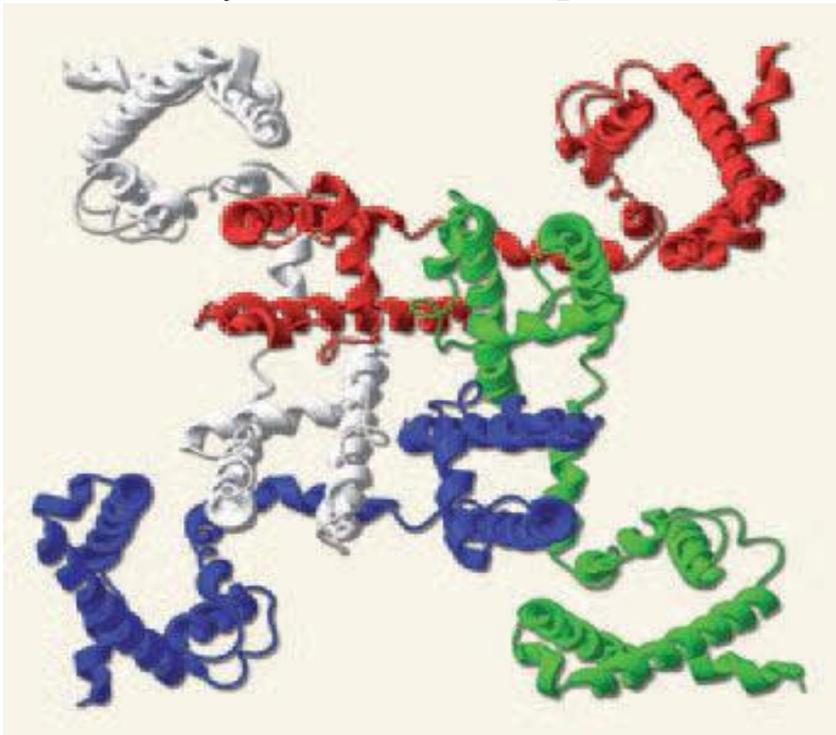
Определяется селективным фильтром;

2) **потенциалозависимость** – открыты или закрыты ворота канала зависит от потенциала на мембране.

ИОННЫЙ КАНАЛ



Способность чувствовать разность потенциалов определяется наличием потенциал-чувствительного домена (ПЧД), четвертый ТМ-сегмент (S4) которого несет большой положительный заряд и может служить сенсором потенциала. Такие ионные каналы образуются из четырех субъединиц, в каждой из которой есть поровый домен и ПЧД, «закрученные» вокруг общей оси, подобно лепесткам диафрагмы [О чем не знал Гальвани: пространственная структура натриевого канала [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://biomolecula.ru/content/907>.- Дата доступа 25.05.2012].

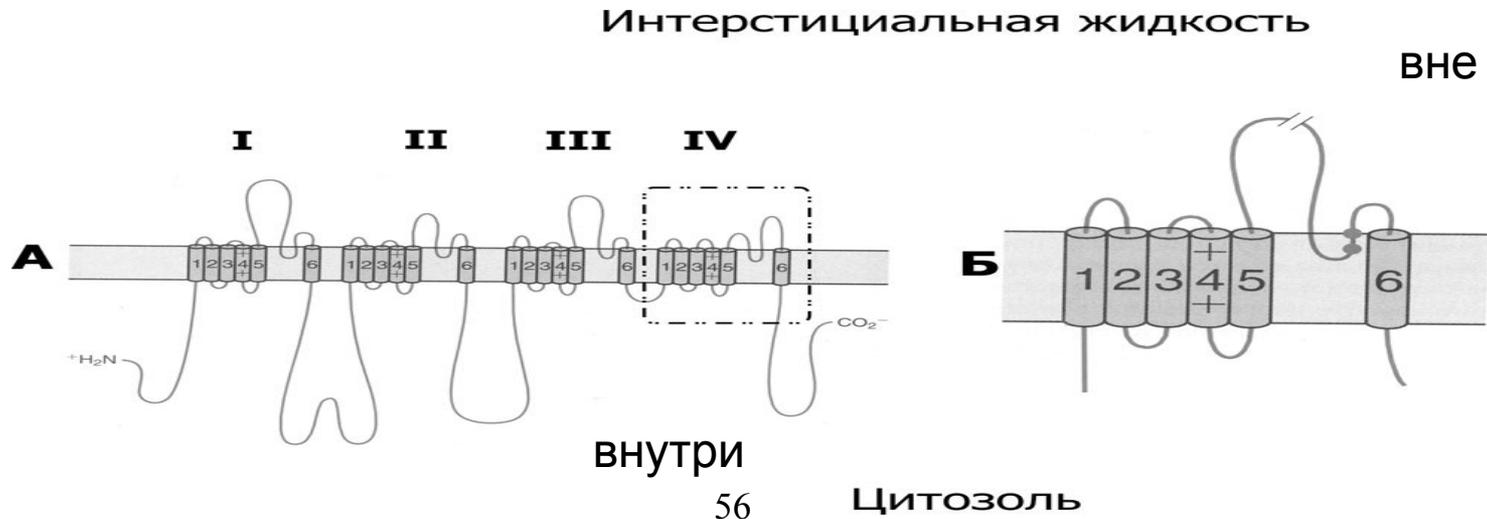


«Общий план» организации Na^+ -канала бактерии *Arcobacter butzleri* (Na_vAb): четыре мономера образуют пору (отверстие в центре). «Периферические» участки каждого мономера – потенциал-чувствительные домены, соединенные с доменом, образующим пору, гибким «шарниром». Каждый мономер состоит из шести трансмембранных α -спиралей [Horn R. Peering into the spark of life // Nature.- 2011.- Vol. 475.- P. 305–306].

ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЙ НАТРИЕВЫЙ КАНАЛ

А – двумерная модель. I - IV – 4 домена, каждый из которых состоит из 6 трансмембранных α -спиралей белка. α -Спирали домена IV – чувствительный к изменениям мембранного потенциала α -спирали сенсор: перемещения в плоскости мембраны этих α -спиралей (конформации) приводят к активации (открытию) канала. Внутриклеточная петля между доменами III и IV – закрывающий воротный механизм: после деполяризации мембраны эта петля смещается к поре канала, закрывает её и тем самым прекращает перемещение ионов через мембрану.

Б – выделенная на рисунке А часть канала в увеличенном виде. Часть внеклеточной петли домена IV между α -спиралями 5 и 6 погружена в мембрану и участвует в определении специфичности канала для ионов (избирательный фильтр).



РАБОТА ВОРОТНОГО УСТРОЙСТВА НАТРИЕВОГО КАНАЛА

ПОКОЙ

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ

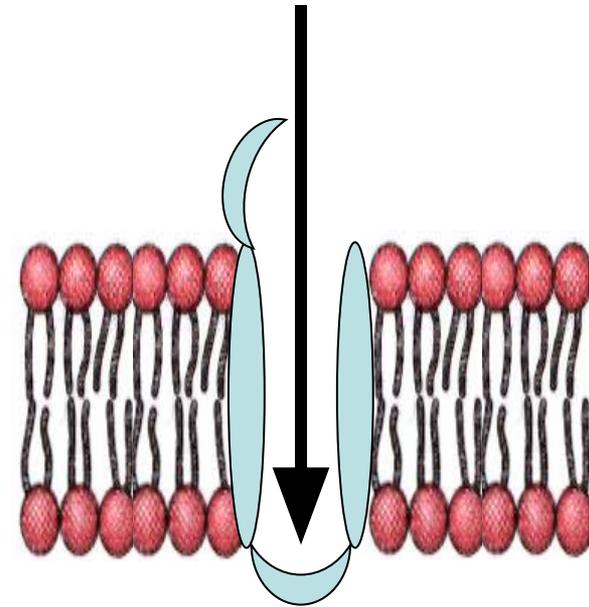
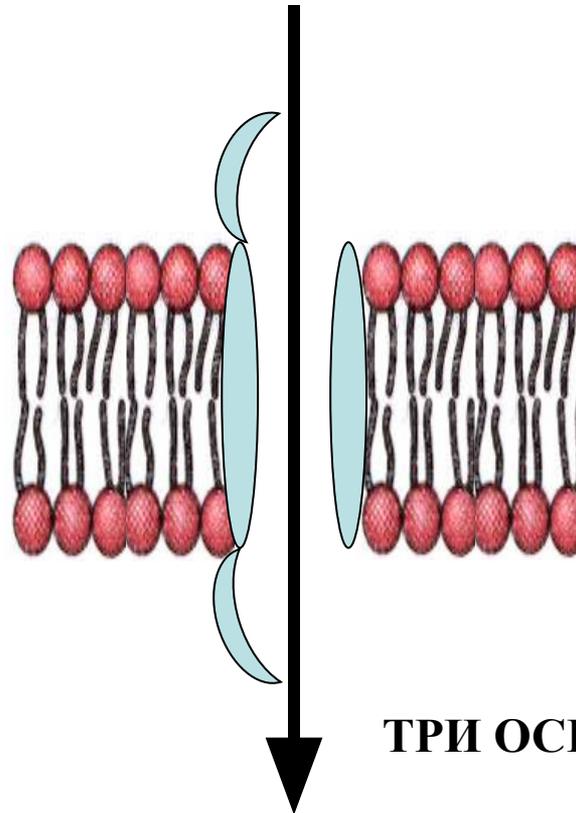
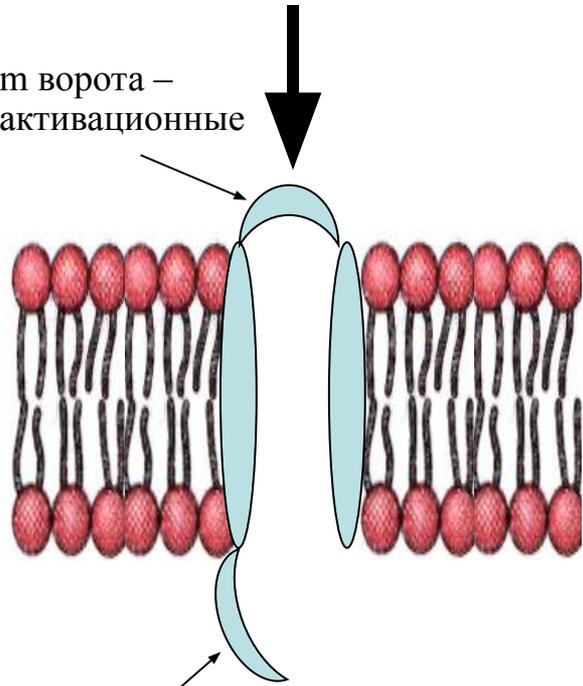
ИНАКТИВАЦИЯ

Na

Na

Na

m ворота –
активационные



h ворота – инактивационные,
работают более медленно,
расположены у внутреннего
отверстия канала

**ТРИ ОСНОВНЫХ СОСТОЯНИЯ Na^+ -КАНАЛОВ:
ЗАКРЫТОЕ
ОТКРЫТОЕ
ИНАКТИВИРОВАННОЕ**

МОДЕЛЬ КАЛИЕВОГО КАНАЛА

В отличие от натриевых каналов в калиевых нет инактивационных ворот. Кинетика активационных ворот калиевых каналов более медленная по сравнению с таковой в натриевых каналах.

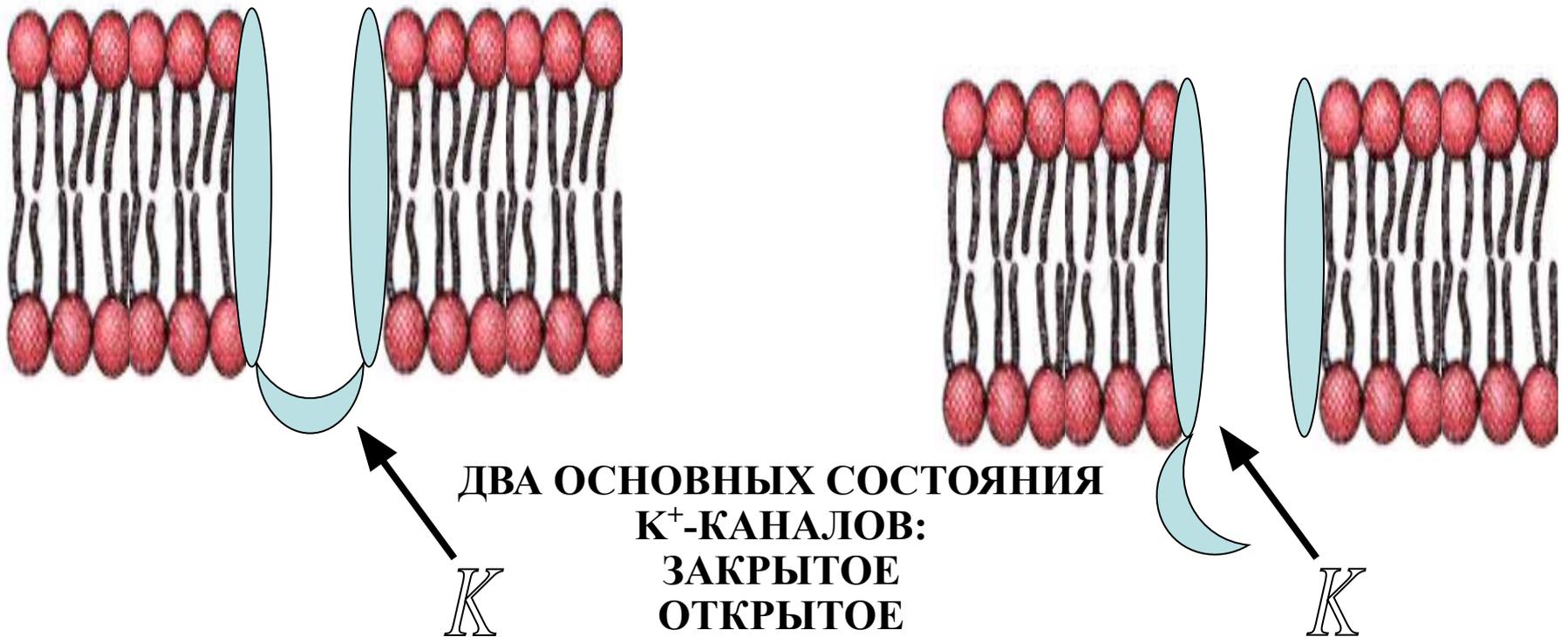
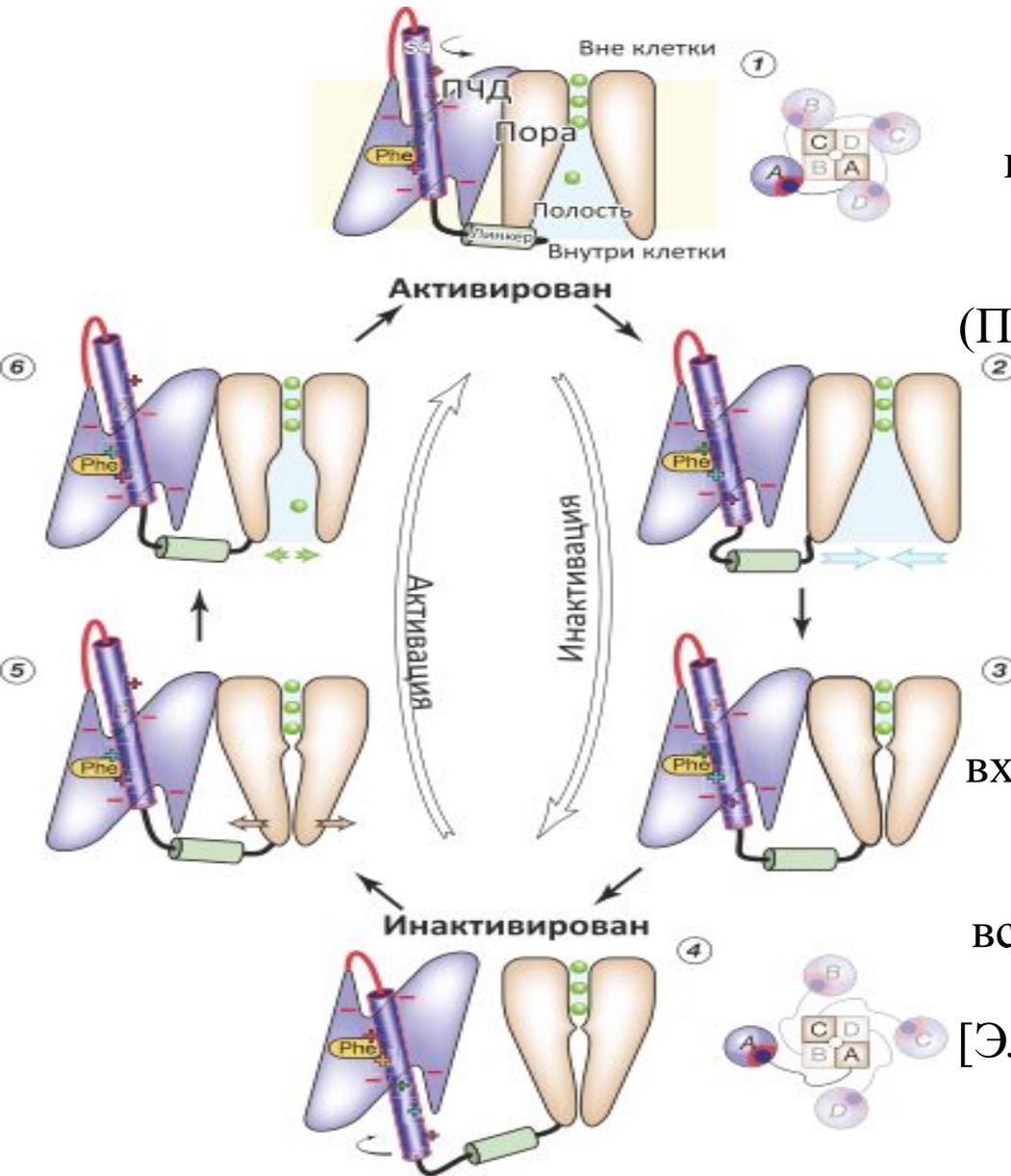
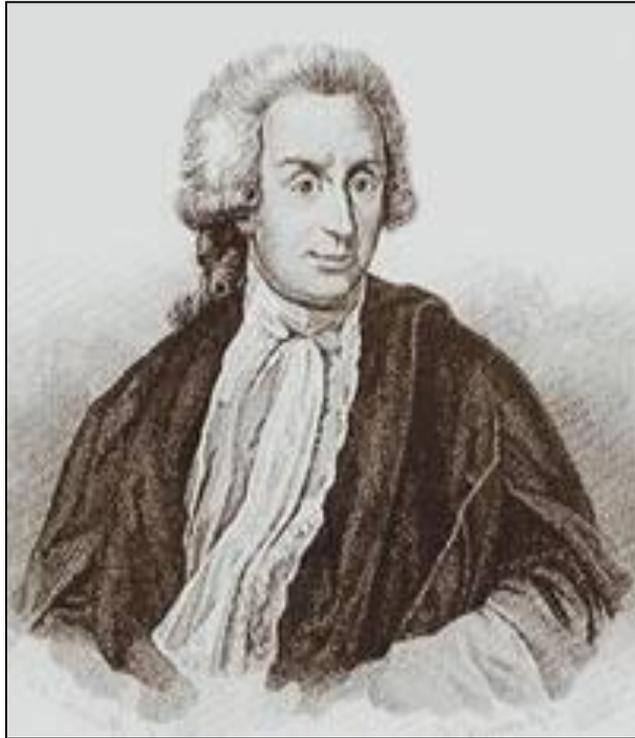


Схема работы потенциал-чувствительного K^+ -канала: (1)

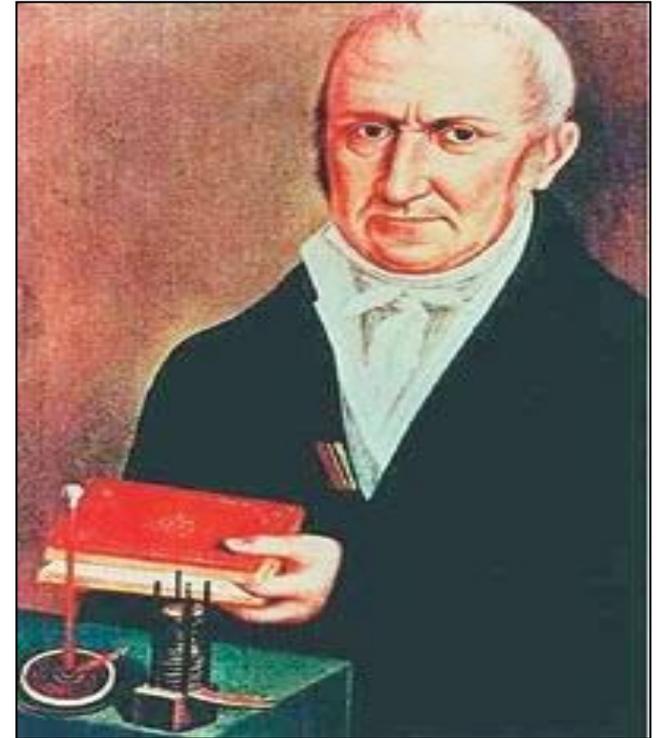
Реполяризация (восстановление потенциала покоя -70 мВ) приводит к «вдвиганию» вольт-сенсора S4 в потенциал-чувствительный домен (ПЧД), что приводит к (2) дегидратации полости канала и «гидрофобному коллапсу» (закрытию поры) (3). При окончании «вдвигания» S4 (4) линкер S4 - S5 становится максимально длинным, что позволяет ПЧД «отсоединиться» от поры. При деполяризации (5) (например, при входящем Na^+ -токе) α -спираль S4 опять выдвигается, ПЧД плотно присоединяется к поре, которая вследствие этого открывается (6). Цикл замкнулся [Калиевый канал *in silico* [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://biomolecula.ru/content/1048/>].- Дата доступа 25.05.2012].



УЧЕНИЕ О БИОПОТЕНЦИАЛАХ
связано с Алессандро Вольта и Луиджи Гальвани –
оппонентами в знаменитом в истории науки споре о
животном электричестве.



Луиджи Гальвани
(1737 - 1798)



Алессандро Вольта
(1745 - 1827)

Ольшанский В. Загадочный триумф // Наука и жизнь.- 2004.- №12 [Электронный ресурс].- Режим доступа <http://www.nkj.ru/archive/articles/915/>.- Дата доступа 20.02.2012.

Гальвани Л.

«Трактат о силах электричества при мышечном движении» (1791):

«Я разрезал и препарировал лягушку... и, имея в виду совершенно другое, поместил ее на стол, на котором находилась электрическая машина..., при полном разобщении от кондуктора последней и на довольно большом расстоянии от него. Когда один из моих помощников острием скальпеля случайно очень легко коснулся внутренних бедренных нервов этой лягушки, то немедленно все мышцы конечностей начали так сокращаться, что казались впавшими в сильнейшие тонические судороги. Другой же из них, который помогал нам в опытах по электричеству, заметил, как ему казалось, что это удастся тогда, когда из кондуктора машины извлекается искра... Удивленный новым явлением, он тотчас же обратил на него мое внимание, хотя я замышлял совсем другое и был поглощен своими мыслями. Тогда я зажегся невероятным усердием и страстным желанием исследовать это явление и вынести на свет то, что было в нем скрытого».

Лягушка, препарированная для опытов с электрофорной машиной и лейденской банкой. Рисунок из трактата Гальвани.

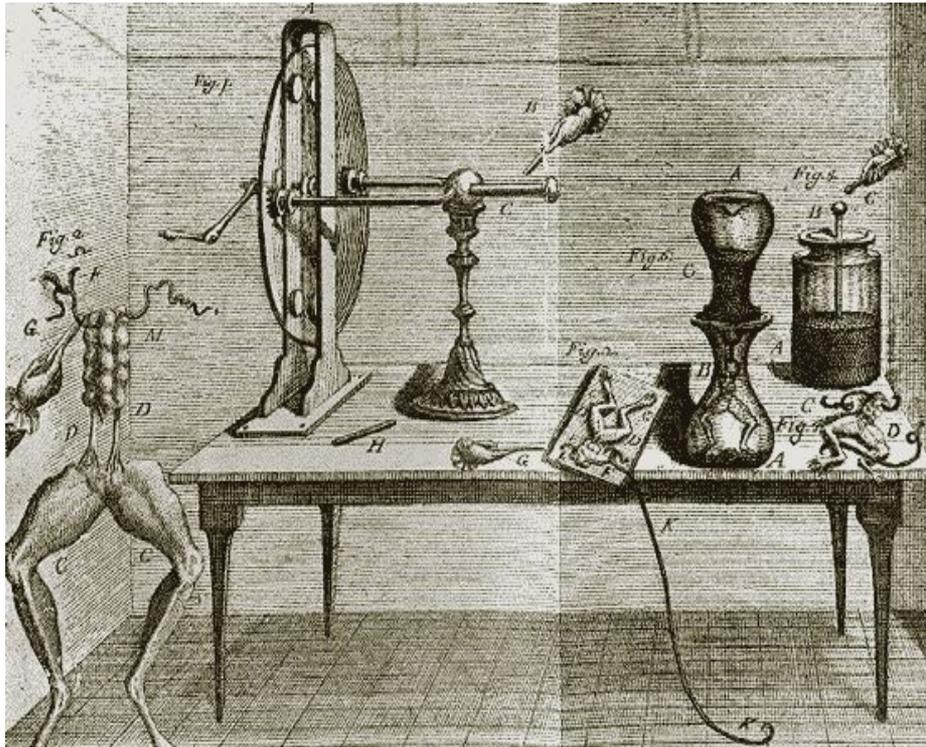
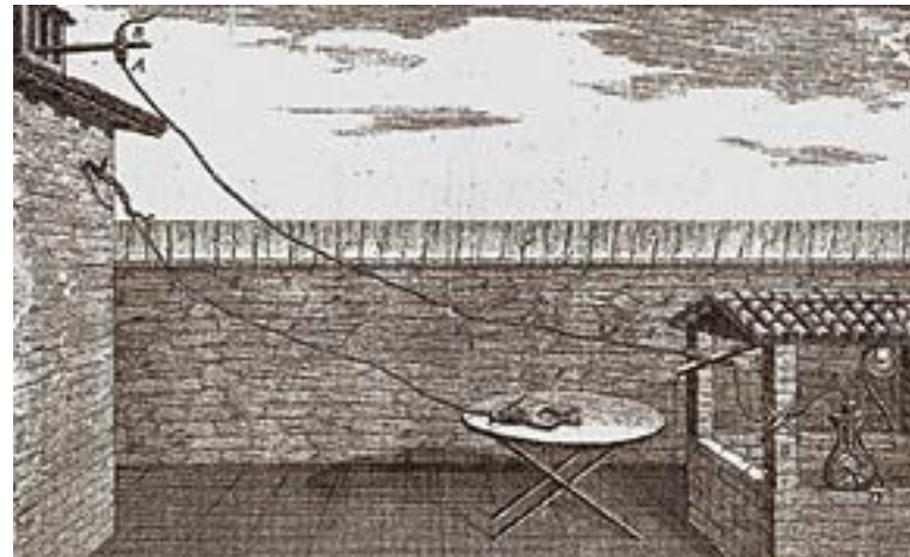
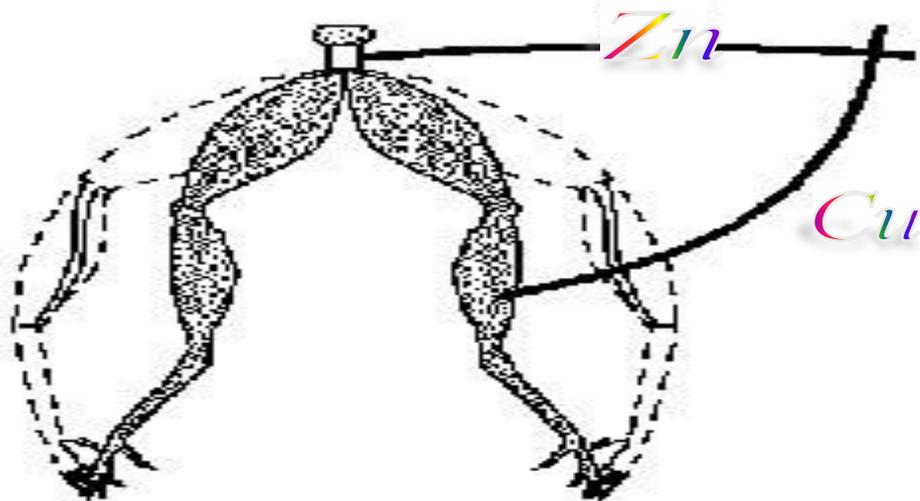


Схема опыта по изучению атмосферного электричества. Детектором служит лягушачья лапка, нерв которой соединен с громоотводом, а мышца соединена через проводник с водой в колодце. Рисунок из трактата Гальвани.



Ольшанский В. Загадочный триумф // Наука и жизнь.- 2004.- №12 [Электронный ресурс].- Режим доступа <http://www.nkj.ru/archive/articles/915/>.- Дата доступа 20.02.2012.

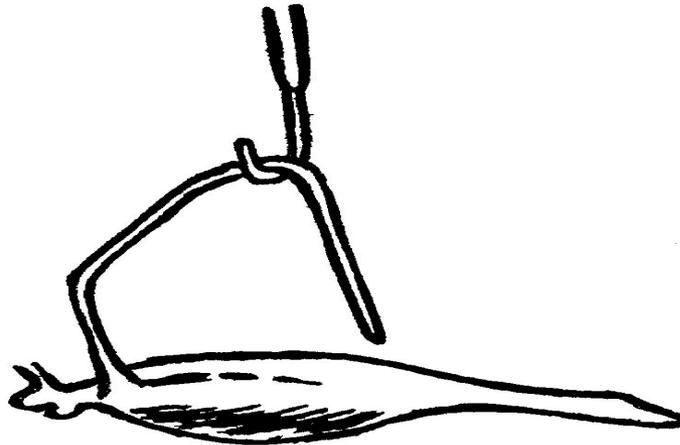
В классическом опыте Луиджи Гальвани препарат задних конечностей лягушки подвешивался на **цинковой стойке** с помощью **медного крючка**. Когда лапки лягушки касались стойки, их мышцы сокращались. Л.Гальвани предположил, что это вызвано возникновением в мышцах электрического тока. Правильное объяснение наблюдаемому факту дал в 1792 - 1794 годах Алессандро Вольта, который доказал, что сокращение мышц вызывается электрическим током, возникающим в месте соприкосновения двух металлов (цинка стойки и меди крючка).



Богданов К.Ю.
Синтез наук –
оружие познания
XXI века // Физика.-
2005.- №17 (584)
[Электронный
ресурс].- Режим
доступа
[http://fiz.1september.r
u/article.php?ID=2005
01705.](http://fiz.1september.ru/article.php?ID=200501705)- Дата доступа
20.02.2012.

Во **втором** опыте Гальвани (1794) наблюдал сокращение мышцы, если к ней прикладывались одновременно неповрежденный продольный участок нерва и поперечный его срез. Источником электродвижущей силы в этом случае являлась разность потенциалов между неповрежденным и поврежденным участками нерва.

Этим опытом впервые было доказано существование **«животного электричества»**.



Авторские опыты,
законы, рефлексы
[Электронный
ресурс].- Режим
доступа
<http://rudocs.exdat.com/docs/index-174428.html?page=7>.- Дата
доступа 20.02.2012.

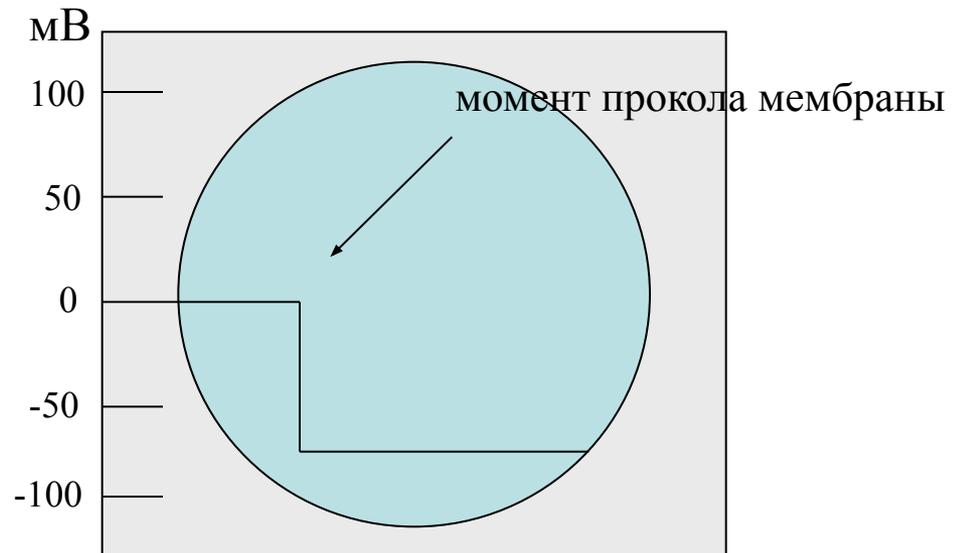
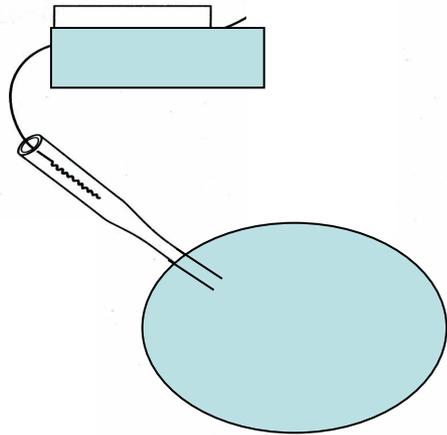
В 1840 году **Маттеуччи** показал, что сокращение мышцы нервно-мышечного препарата может наступить, если нерв этого препарата набросить на сокращающиеся мышцы другого нервно-мышечного препарата. На основании этого было сделано заключение, что **в мышце** при ее возбуждении **возникают токи**, которые могут стать раздражителем для нерва другого нервно-мышечного препарата. Эти токи были названы **токами действия**. Раздражение нерва токами действия скелетной мышцы – **вторичный тетанус**.

Авторские опыты, законы,
рефлексы [Электронный ресурс].-
Режим доступа
<http://rudocs.exdat.com/docs/index-174428.html?page=7>.- Дата доступа
20.02.2012.



МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ (МП) или ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ – разность зарядов между наружной и внутренней поверхностями мембраны.
В нервной клетке -70 мВ.

Разность – величина скалярная, т.е. не может быть ни положительной, ни отрицательной. Знак минус указывает на то, что микроэлектрод находится на внутренней поверхности мембраны, которая заряжена отрицательно.



ТЕОРИИ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА

Классические:

- 1) диффузионно-ионная** (Чаговец, 1896) – объясняет формирование биопотенциалов простой диффузией ионов;
- 2) мембранно-ионная** (Бернштейн, 1902) – основана на **избирательной проницаемости мембраны и ионной асимметрии** (разность концентрации ионов по разные стороны мембраны).

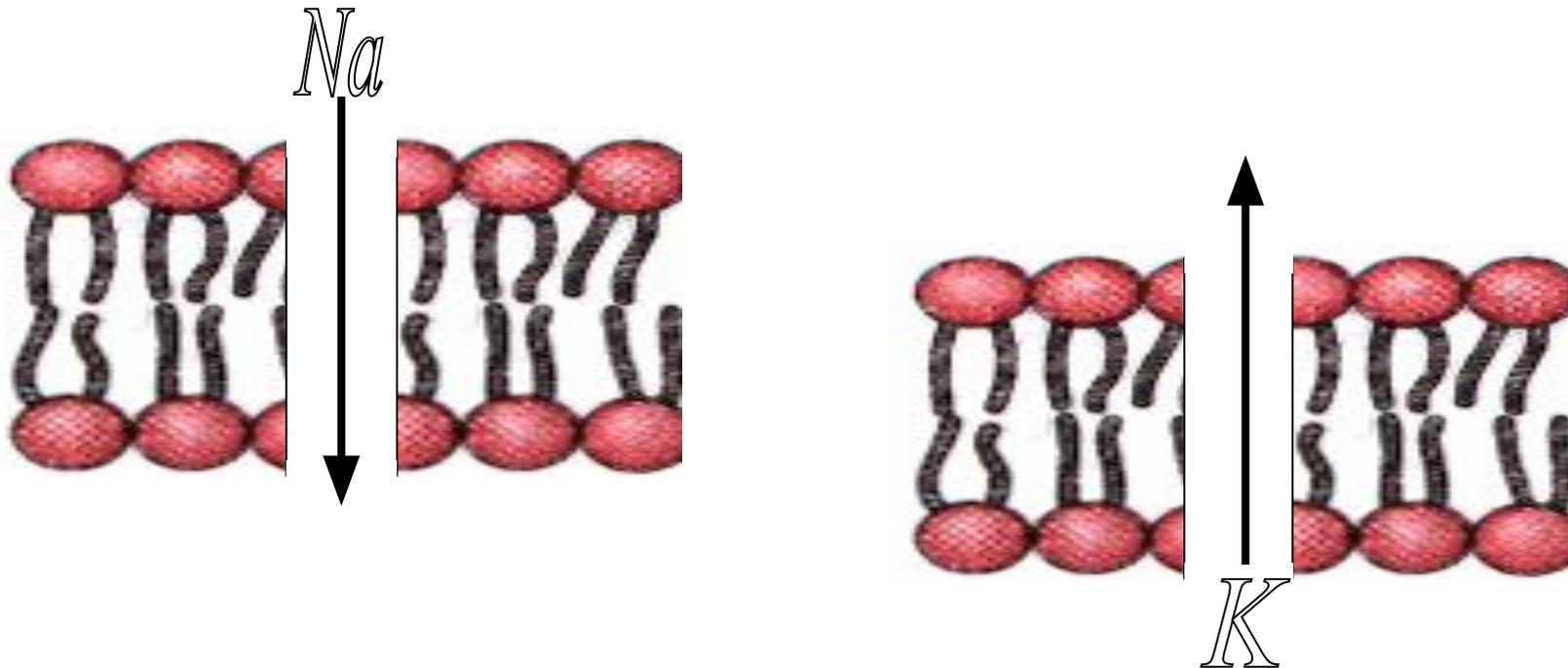
Современные:

- 1) мембранно-ионная** (Ходжкин, Хаксли, Катц, 1949-1952, удостоены Нобелевской премии). Является общепризнанной;
- 2) фазовая сорбционная цитоплазматическая** (Насонов, Александров, Трошин, середина 20 века) – соли находятся не в растворах, а распределены в фазах, т.е. связаны с различными органическими веществами, сорбционные свойства которых изменяются при возбуждении.

МЕМБРАННО-ИОННАЯ ТЕОРИЯ

Условия для возникновения МП:

1. **Избирательная проницаемость** мембраны – пропускает одни вещества и не пропускает другие. Не путать с **полупроницаемой** мембраной, которая пропускает только растворитель и не пропускает растворенное вещество!



В 1949 г. Алан Ходжкин и Бернард Катц рассчитали соотношение проницаемости (g) мембраны для различных ионов в опытах на гигантском аксоне кальмара.

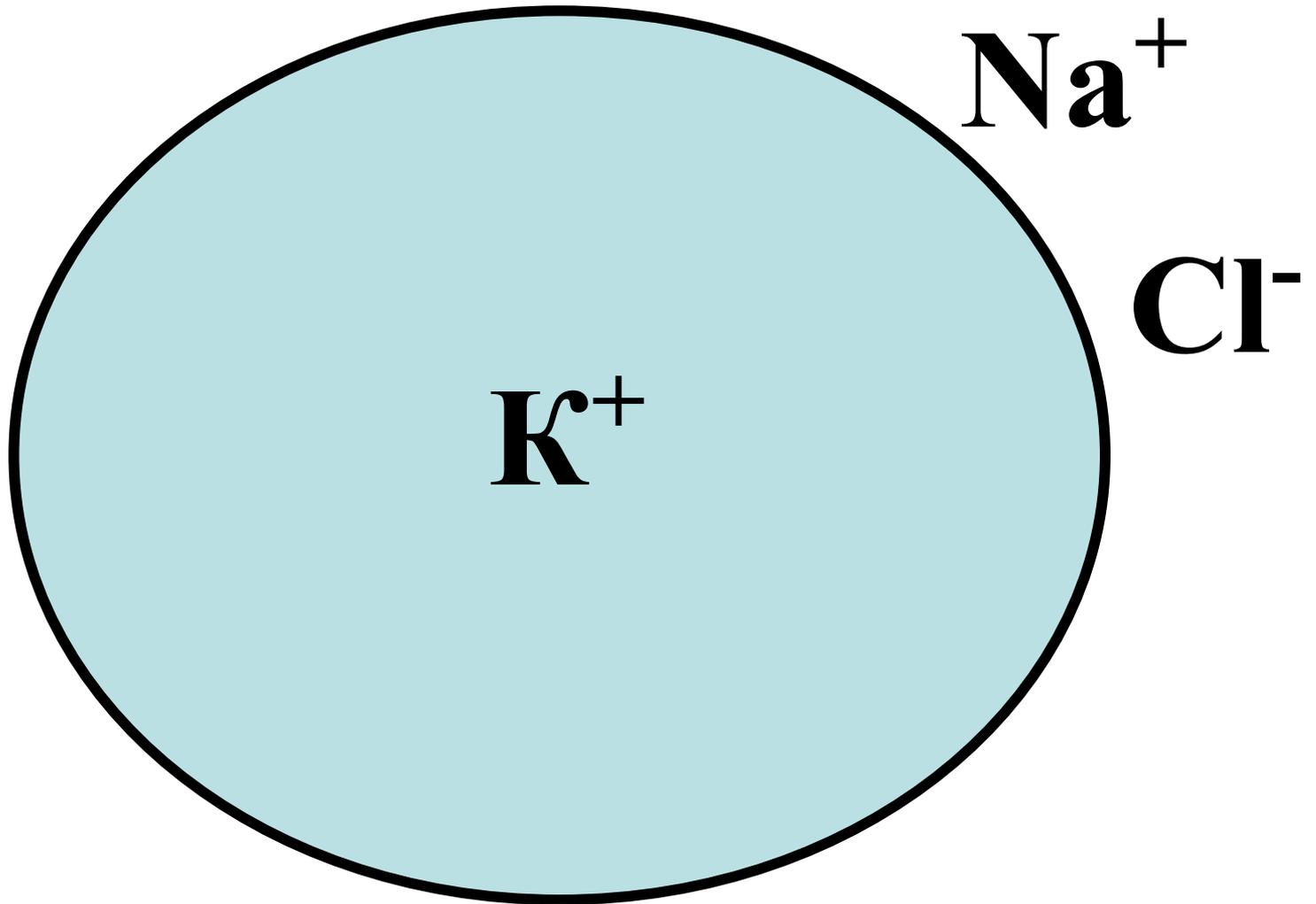
В покое соотношение $gK^+ : gNa^+ : gCl^- = 1 : 0,04 : 0,45$.

Это означает, что в этих условиях мембрана хорошо проницаема для ионов калия и практически непроницаема для ионов натрия. Позднее и на клетках млекопитающих было показано, что в состоянии покоя проницаемость клеточной мембраны для ионов K^+ в 20–100 раз выше, чем для ионов Na^+ .

При возбуждении $gK^+ : gNa^+ : gCl^- = 1 : 20 : 0,45$.

Следовательно, при возбуждении резко увеличивается проницаемость мембраны для ионов натрия.

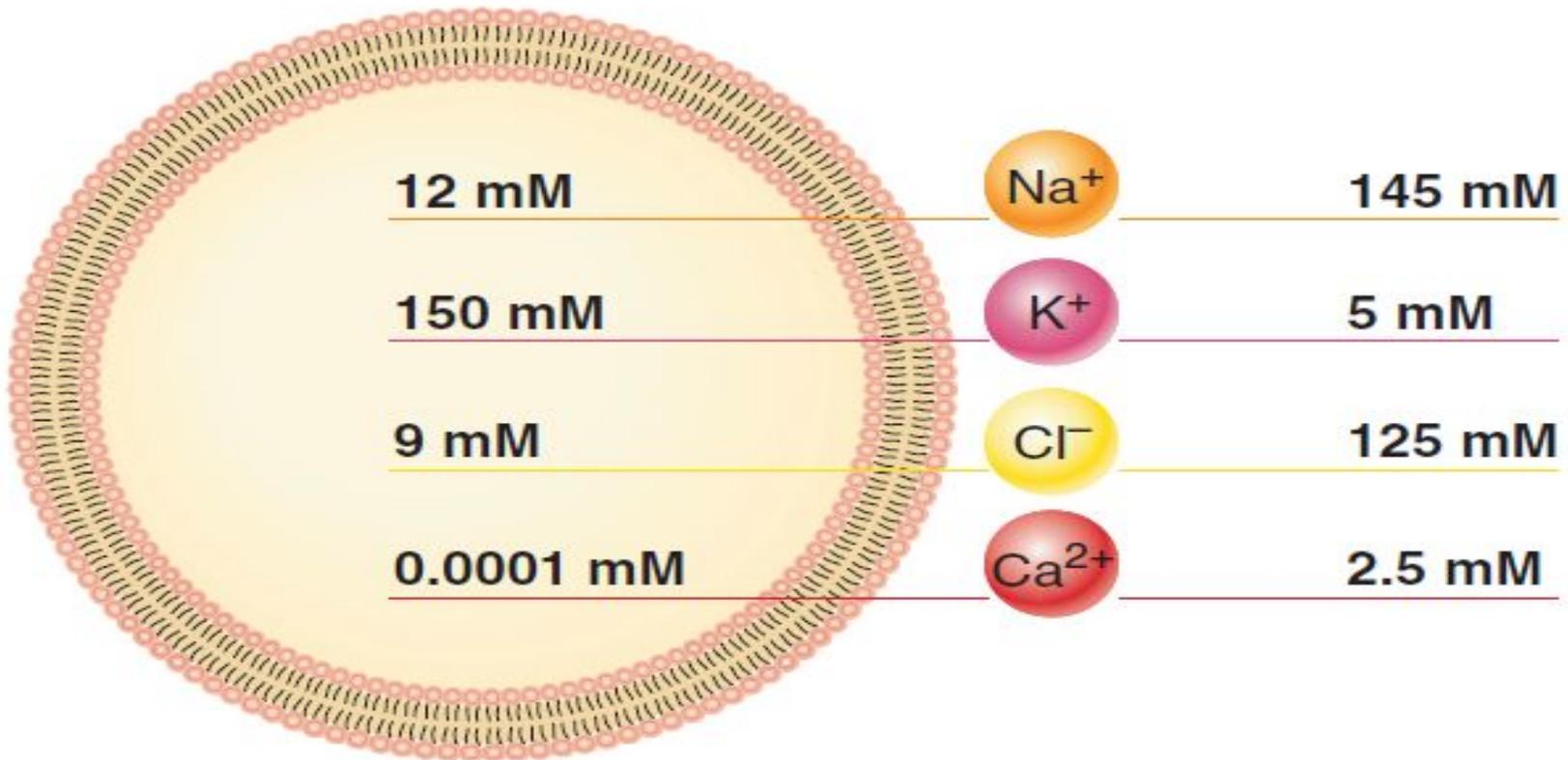
2. **Ионная асимметрия** – внутри клетки больше калия (в 30 - 50 раз), снаружи – натрия (в 10 - 15 раз) и хлора (в 30 - 50 раз).



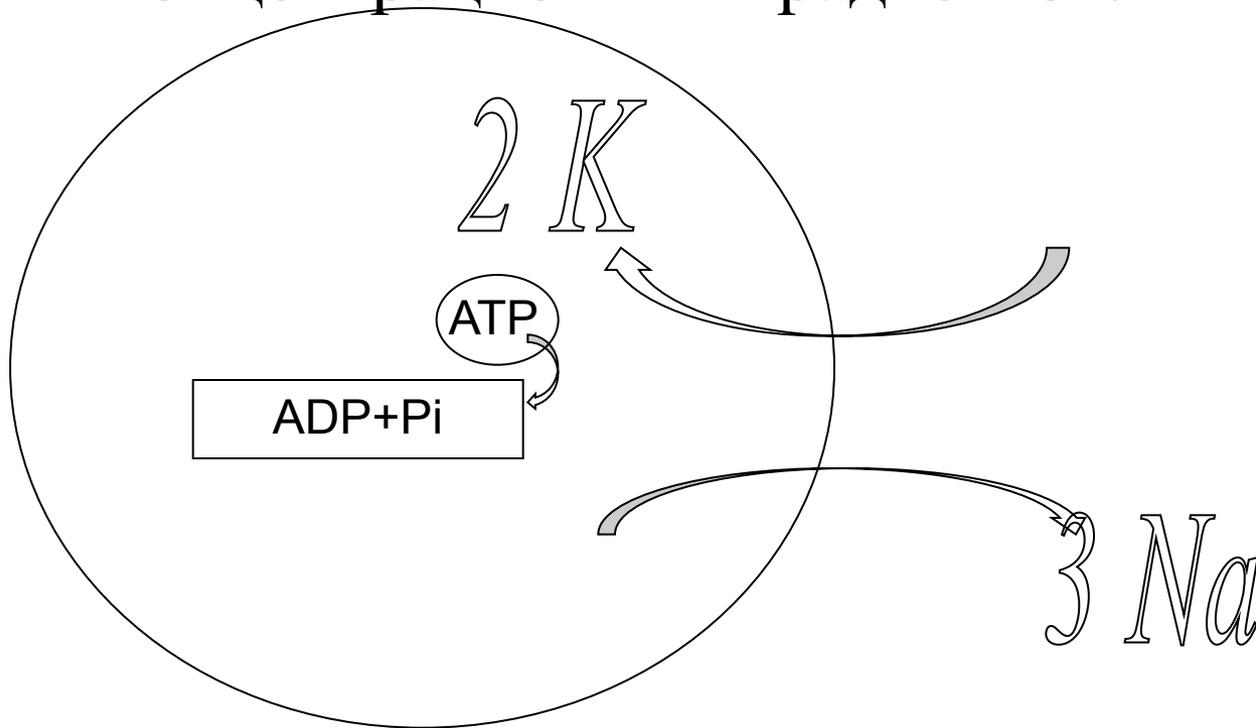
ИОННАЯ АСИММЕТРИЯ

Концентрация ионов
во внутриклеточной
жидкости

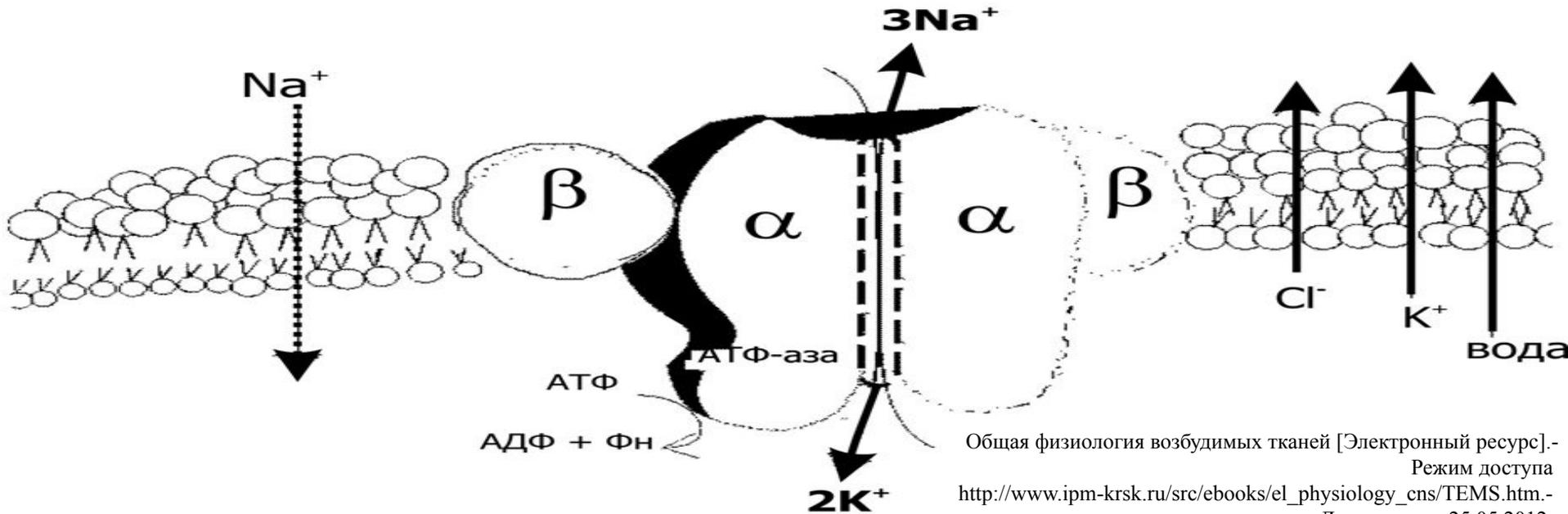
Концентрация ионов
во внеклеточной
жидкости



3. **Работа ионного насоса – Na^+, K^+ -АТФ-азы.** Насос нагнетает калий в клетку, а натрий – во внеклеточную жидкость против электрохимических градиентов. Число переносимых ионов (q) не равно ($q\text{Na}^+/q\text{K}^+=3/2$), т.е. **насос электрогенен** – это **прямой электрогенный эффект насоса** ($E_{\text{нас}}$). **Косвенный** – участие насоса в создании концентрационных градиентов.



Внеклеточная жидкость



Цитозоль

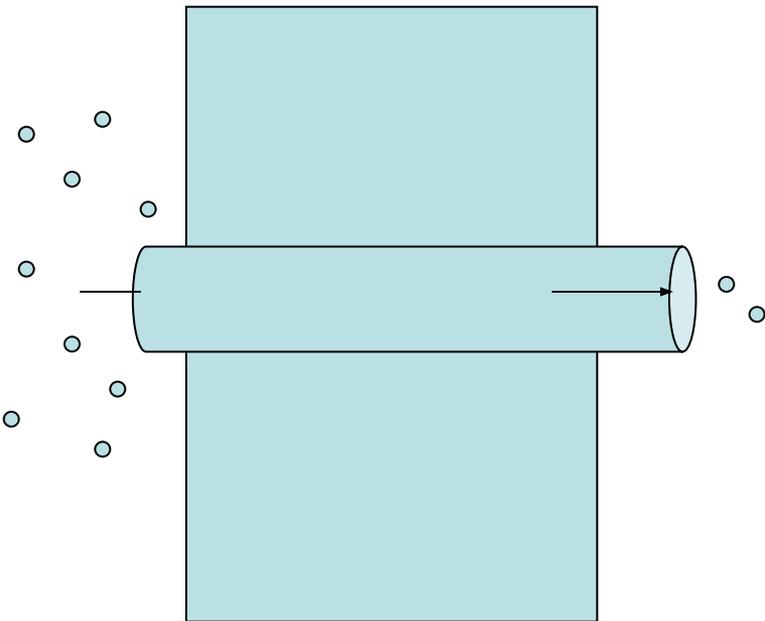
Na^+ , K^+ -насос – интегральный мембранный белок.

Состоит из 4 субъединиц (2 каталитические (α) – формируют канал и 2 (β) – гликопротеины).

Слева и справа от насоса при помощи стрелок показаны направления трансмембранного потока ионов и воды в клетку (Na^+) и из клетки (K^+ , Cl^- и вода). АТФ - аденозинтрифосфат, АДФ - аденозиндифосфат, Фн - неорганический фосфат.

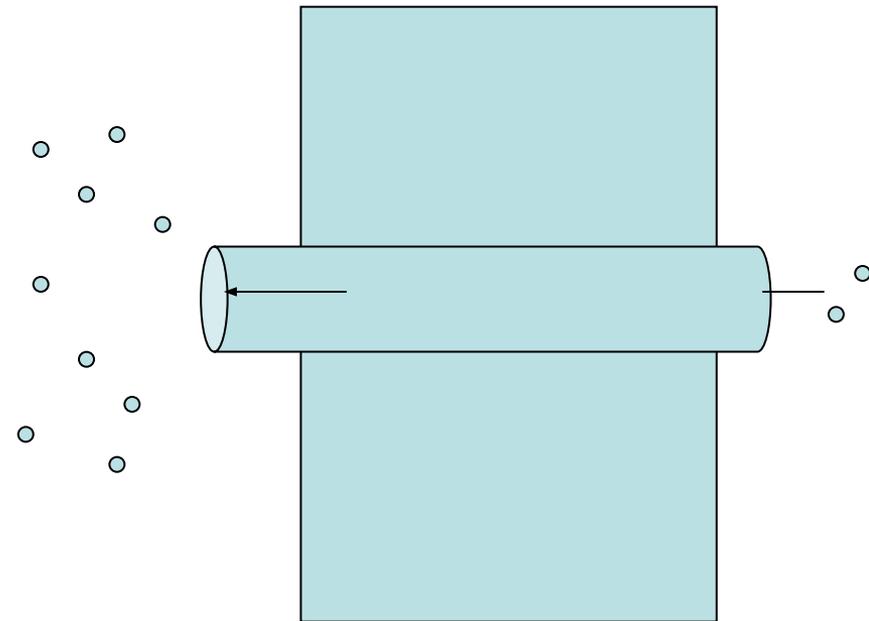
Процессы при формировании МП:

1. **Пассивные** –
диффузия по
концентрационному и
электрохимическому
градиентам.



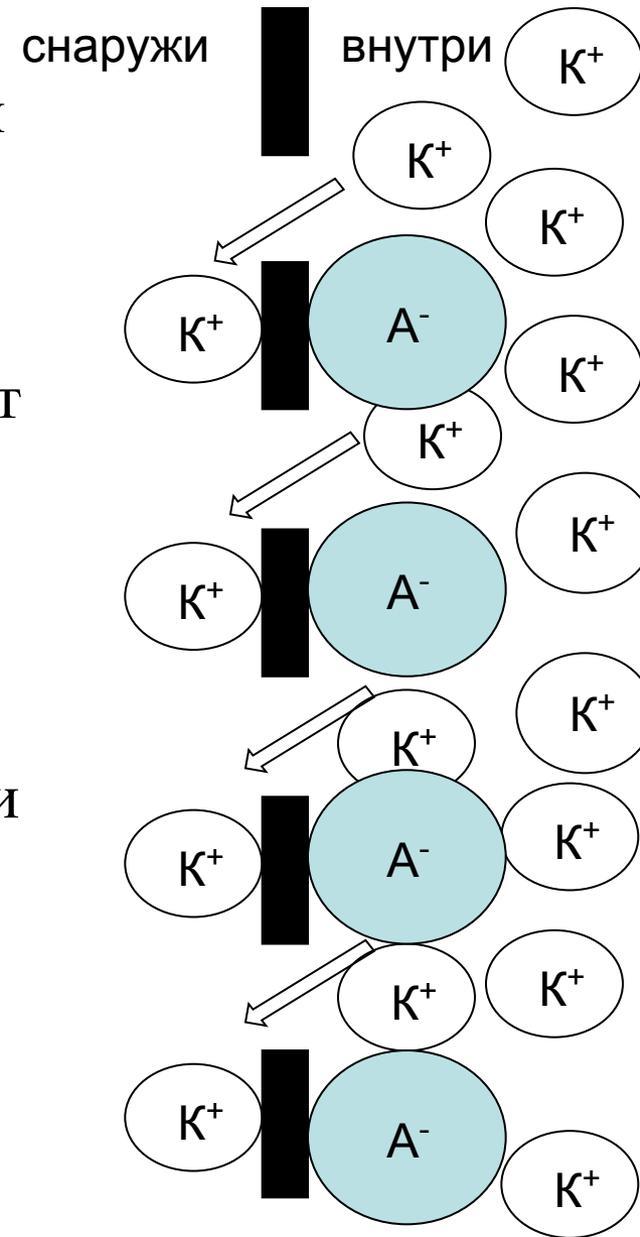
2. **Активные:**

- 1) против градиента;
- 2) с затратой энергии;
- 3) с участием переносчика
(активный транспорт всегда
специфичен, т.е. для каждого
вещества свой переносчик).



ФОРМИРОВАНИЕ МП

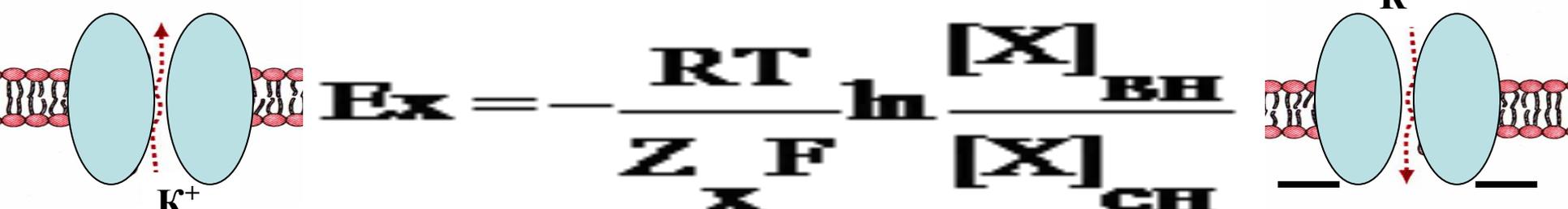
По концентрационному градиенту ионы калия выходят из клетки и заряжают наружную поверхность мембраны положительно. Крупные органические анионы (не хлор – его больше снаружи!!!) заряжают внутреннюю поверхность мембраны отрицательно (не могут выйти из клетки вслед за калием из-за своих больших размеров). На участке мембраны в 1 мкм 6 пар «+» и «-» ионов. Выход калия продолжается до установления равновесия (а не до исчезновения концентрационного градиента!) – положительный заряд наружной поверхности мембраны и отрицательный заряд внутренней ее поверхности начинают препятствовать дальнейшему выходу положительно заряженного калия. Т.е. равновесный заряд – это заряд, препятствующий движению иона по концентрационному градиенту.



При перемещении калия из клетки по концентрационному градиенту совершается $A_{осм}$. Ионами калия, частично возвращающимися в клетку по электрохимическому градиенту («+» притягивается к «-»), совершается $A_{эл}$.

В условиях равновесия $A_{осм} = A_{эл}$.

Равновесный заряд зависит от концентрации соответствующего иона снаружи и внутри клетки в соответствии с уравнением Нернста. Для проницаемого через мембрану иона X значение потенциала Нернста (E_x) выражают следующим образом:



$$E_x = - \frac{RT}{z_x F} \ln \frac{[X]_{вн}}{[X]_{сн}}$$

где z_x - валентность иона, T - абсолютная температура, R - газовая постоянная, F - константа Фарадея, $[X]$ - концентрация иона X с наружной ($сн$) и внутренней ($вн$) поверхности мембраны.

Если подставить в уравнение Нернста константы, то при

$$E_K = 61 \text{ mV} \log \frac{5 \text{ mEq / L}}{150 \text{ mEq / L}} = -90 \text{ mV}$$

Однако реальный МП **близок** к калиевому равновесному потенциалу, но **не равен** ему, т.к. мембрана немного проницаема для натрия и хлора в соответствии с уравнением

Гольдмана-Ходжкина-Каца:

$$E_m = - \frac{R \cdot T}{F} \cdot \log \frac{P_K \cdot [K^+]_{in} + P_{Na} \cdot [Na^+]_{in}}{P_K \cdot [K^+]_{out} + P_{Na} \cdot [Na^+]_{out}}$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: МП складывается из
концентрационного потенциала (Еконц.) и прямого
электрогенного эффекта насоса (Енас.)

$$\text{МП} = \text{Еконц.} + \text{Енас.}$$

ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ МП Прямое

(внутриклеточная
регистрация при
помощи
микроэлектрода) и

непрямое

(спектроскопическое)

– введение в клетку

органических

красителей и

измерение их

оптического сигнала

(спектра

флуоресценции или

поглощения).

Измерения мембранного
потенциала покоя

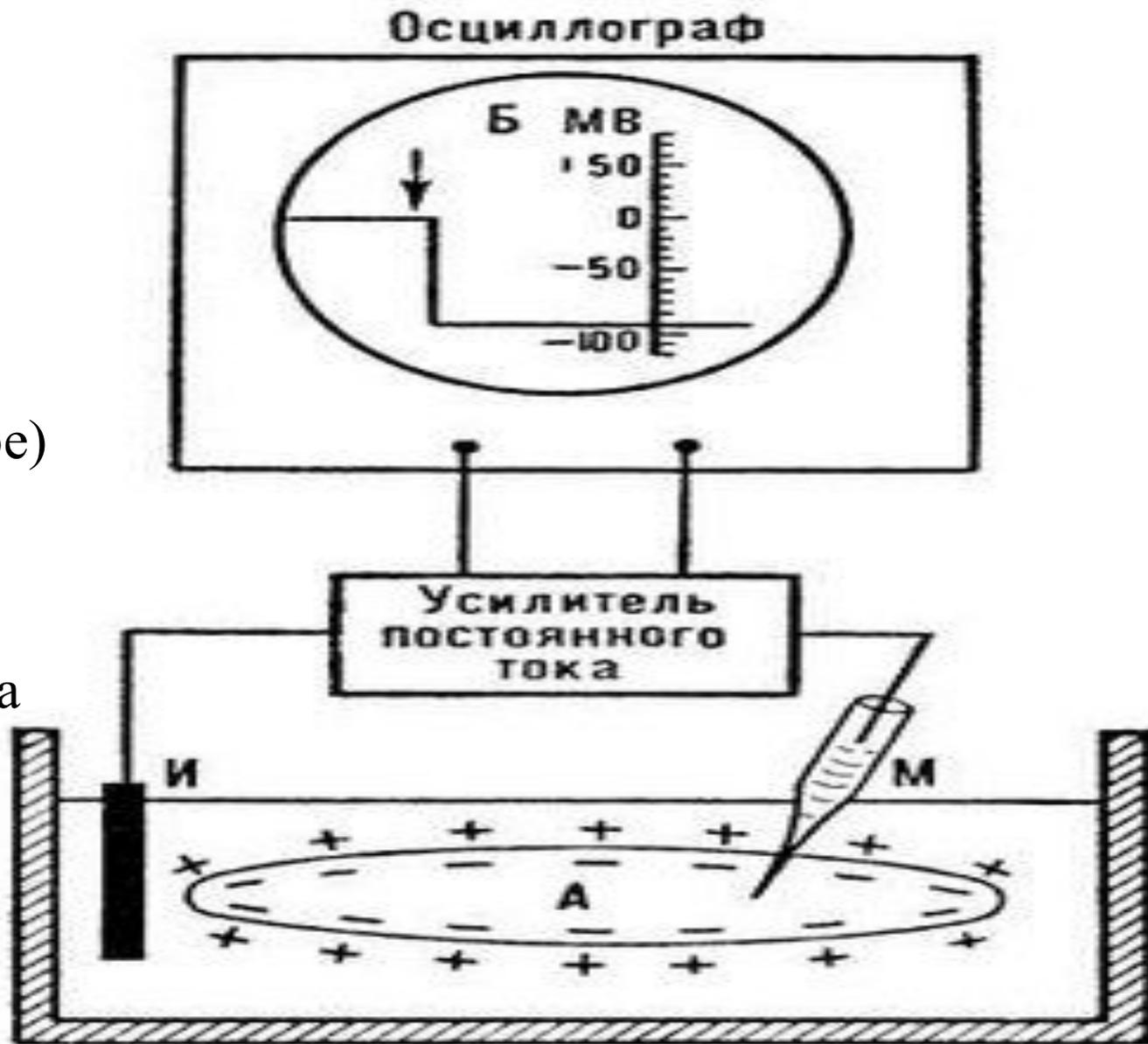
[Электронный ресурс].-

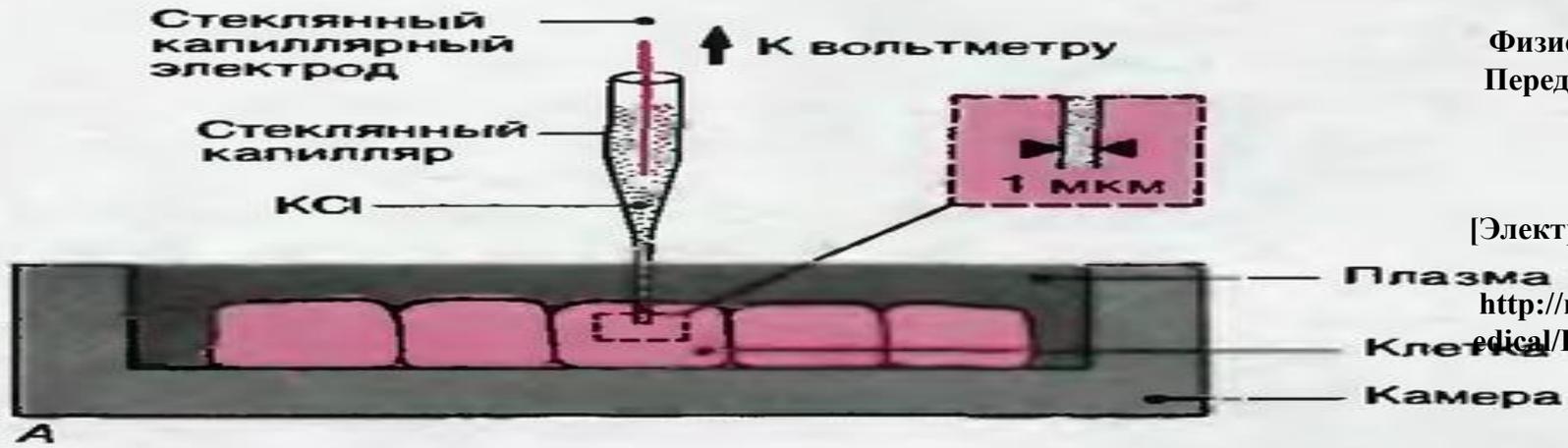
Режим доступа:

<http://bse.sci-lib.com/particle0>

10601.html .- Дата доступа

20.02.2012.





Метод локальной фиксации потенциала (patch-clamp):

электрофизиологическая методика для изучения свойств ионных каналов, состоящая в том, что фрагмент клеточной мембраны изолируется с помощью специальной микропипетки. Это позволяет контролировать разность потенциалов между сторонами мембраны, а также помещать её в среду с определённым химическим составом и измерять ионные токи, проходящие через мембрану. Немецкие исследователи Эрвин Неер (E. Neher) и Берт Сакман (B. Sakmann) за разработку этой методики получили Нобелевскую премию (1991 г.).

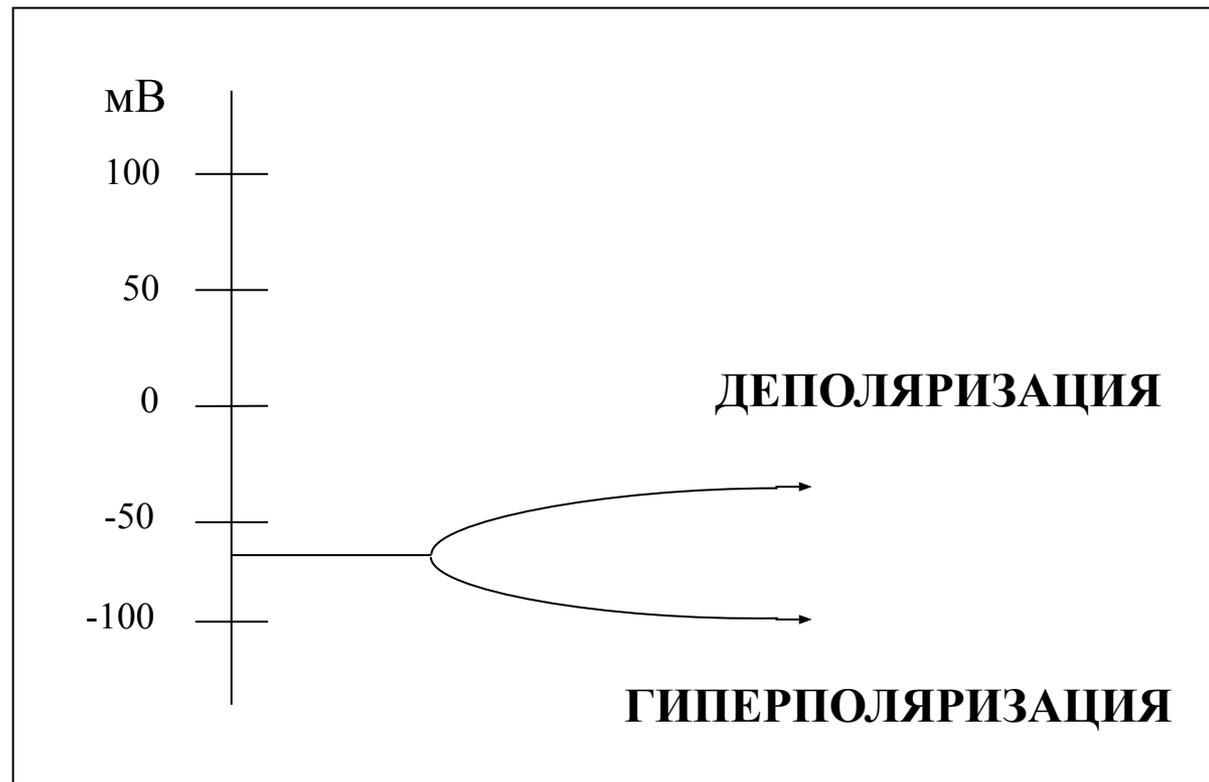
Они обнаружили, что конусообразные стеклянные пипетки с диаметром кончика 1 - 2 микрона могут образовывать контакты с клеточной мембраной с сопротивлением в несколько гигаом – **гигаомный контакт**. Он позволяет изолировать от внешней среды и от остальной части мембраны тот её фрагмент, который находится внутри пипетки. Отграниченный пипеткой фрагмент мембраны –

patch. Clamp (фиксация) в названии метода можно

интерпретировать и как захват и изоляцию этого фрагмента, и как фиксацию трансмембранного потенциала в изолированном фрагменте. В пипетку, заполненную раствором электролита, помещается хлор-серебряный электрод, второй электрод размещается внеклеточно, в омывающей жидкости.

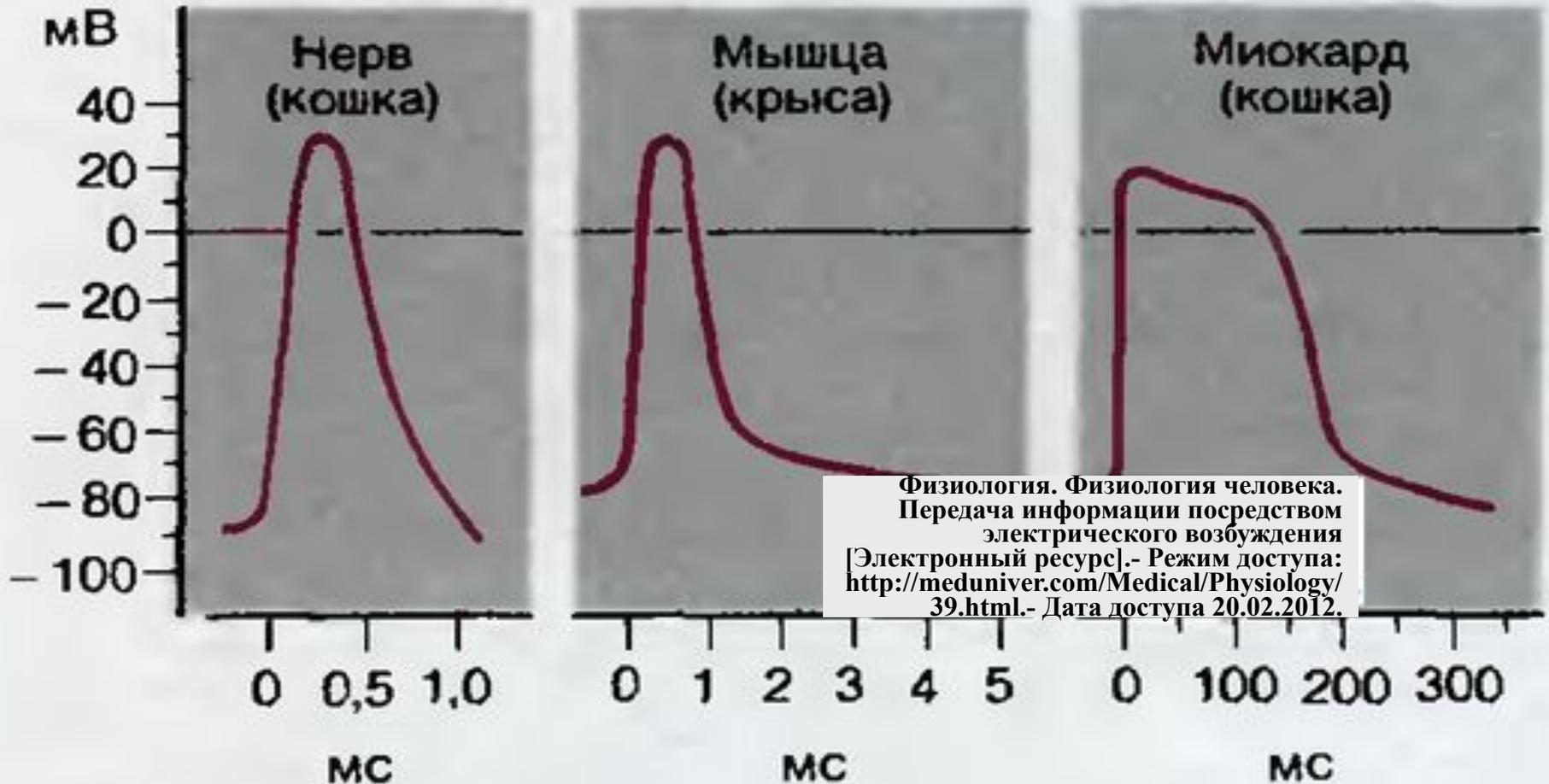
Один и тот же электрод используется как для измерения разности потенциалов, так и для подачи тока.

**Изменение величины МП:
увеличение – гиперполяризация,
уменьшение – деполяризация.**



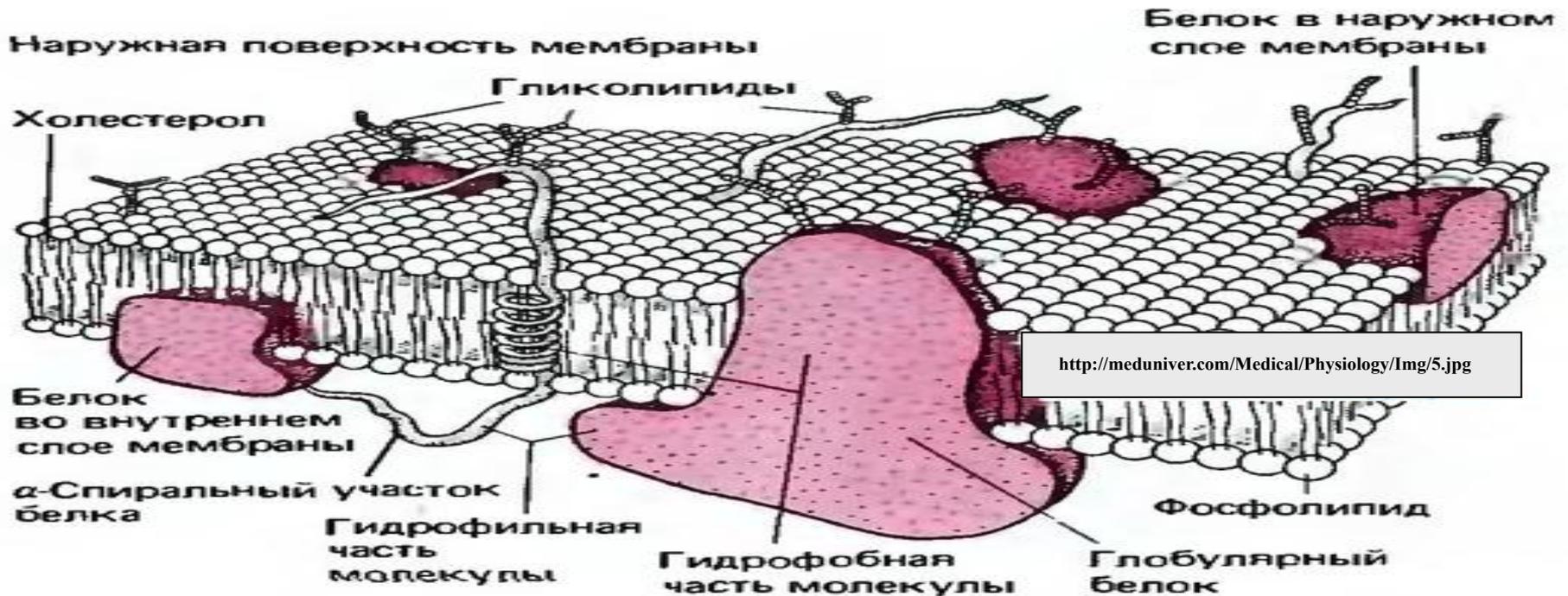
ВЕЛИЧИНА МП ЗАВИСИТ ОТ ТИПА КЛЕТОК:

МП плазмолеммы нервных клеток и кардиомиоцитов от -60 мВ до -90 мВ, скелетного мышечного волокна -90 мВ, гладкомышечной клетки около -55 мВ, эритроцитов примерно -10 мВ.



ФУНКЦИИ МП:

1. Электрическое поле, рождаемое разностью зарядов, придает заряженным группам макромолекул мембраны определенную пространственную ориентацию.
2. Обеспечивает закрытое состояние активационных ворот и открытое – инактивационных.



Электронный ресурс.- Режим доступа <http://meduniver.com/Medical/Physiology/Img/5.jpg>.-
Дата доступа 25.05.2012.

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ (ПД)

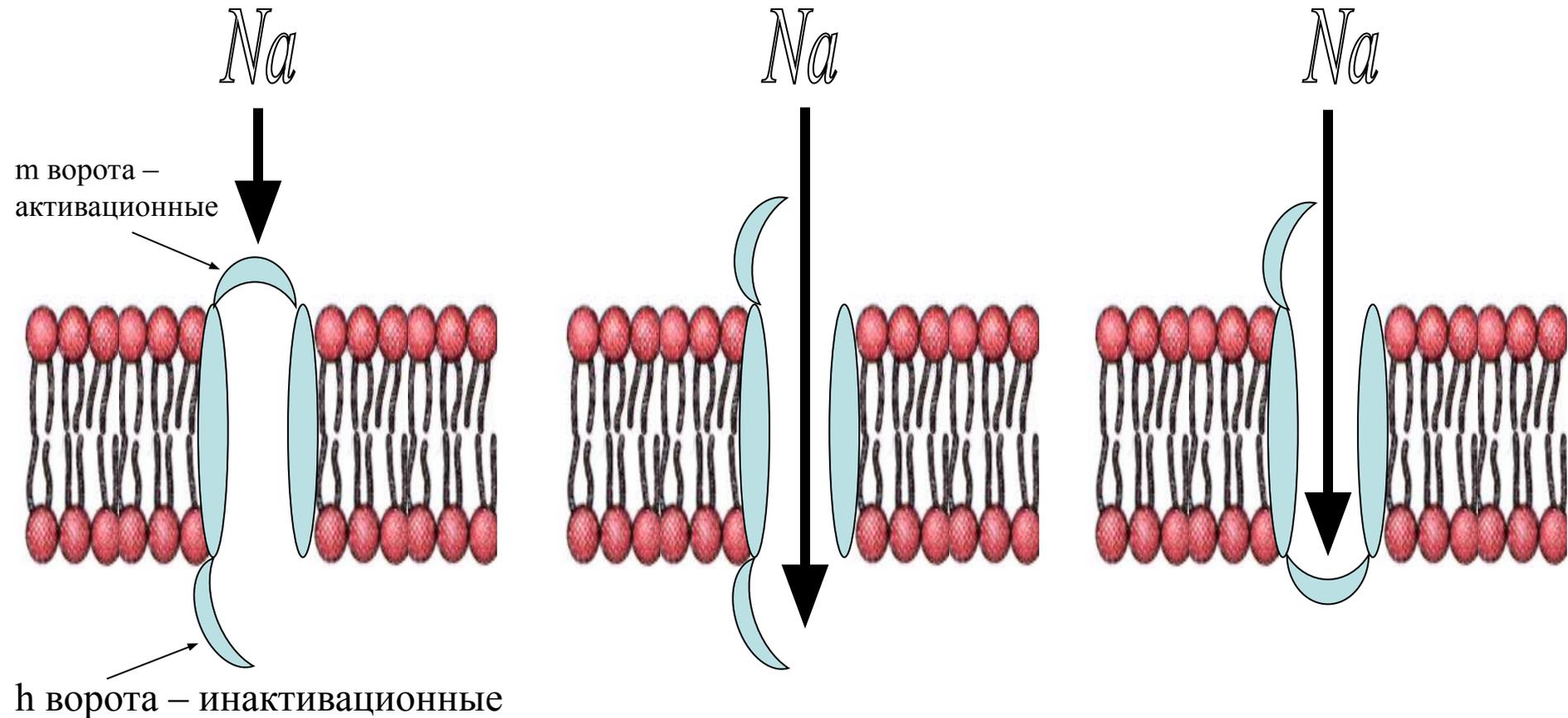
Это колебание МП
при возбуждении
(в нервной клетке от
-70 мВ до +50 мВ).



Электронный ресурс.- Режим доступа <http://meduniver.com/Medical/Physiology/Img/31.jpg>.-
Дата доступа 25.05.2012.

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ (ПД)

При возбуждении резко увеличивается проницаемость мембраны для ионов натрия. Раздражитель за счет своей энергии изменяет МП. Открываются активационные ворота, инактивационные начинают закрываться. Но их кинетика более медленная, поэтому некоторое время мембрана будет проницаема для натрия.





ОТКРЫТЫ

ИНАКТИВИРОВАННЫ

ЗАКРЫТЫ

СОСТОЯНИЕ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

**ПД БЛИЗОК К НАТРИЕВОМУ
РАВНОВЕСНОМУ ПОТЕНЦИАЛУ**

$$E_{\text{Na}} = 61 \text{ mV} \log \frac{145 \text{ mEq / L}}{12 \text{ mEq / L}} = +60 \text{ mV}$$

Затем происходит восстановление МП – реполяризация.

1. Натриевая инактивация – резкое снижение проницаемости для натрия (закрываются инактивационные ворота).

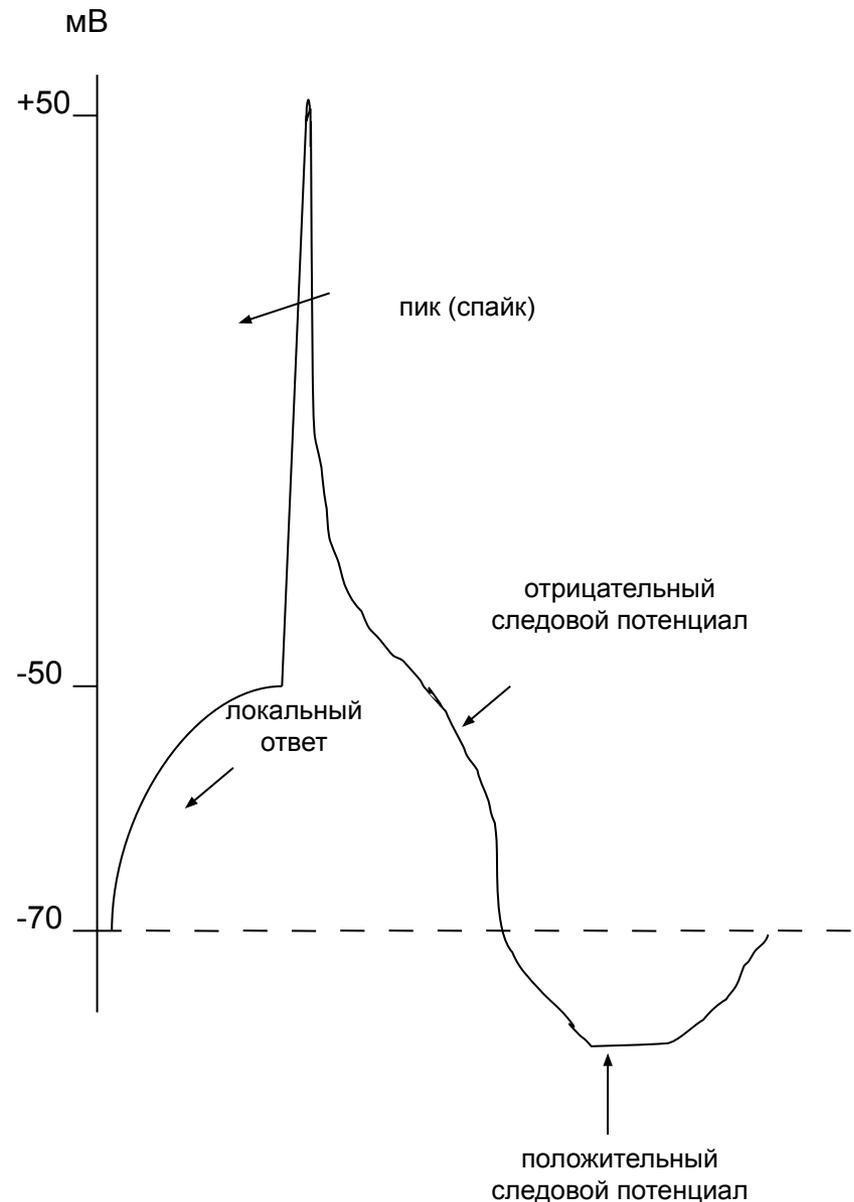
2. Увеличение проницаемости для калия (она начинает повышаться вместе с проницаемостью для натрия, т.к. калиевые каналы тоже потенциалозависимые, но их кинетика более медленная, чем у натриевых каналов).

3. Работа Na^+, K^+ -насоса.

МЕХАНИЗМЫ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Помимо тока покоя и тока действия существуют биопотенциалы:

1. **Локальный ответ.**
2. **Следовые потенциалы: отрицательный** (замедление реполяризации) – когда тормозится натриевая инактивация, **положительный** (гиперполяризация) – когда увеличивается проницаемость для калия.
3. **Постсинаптические потенциалы** – возбуждающий и тормозной.



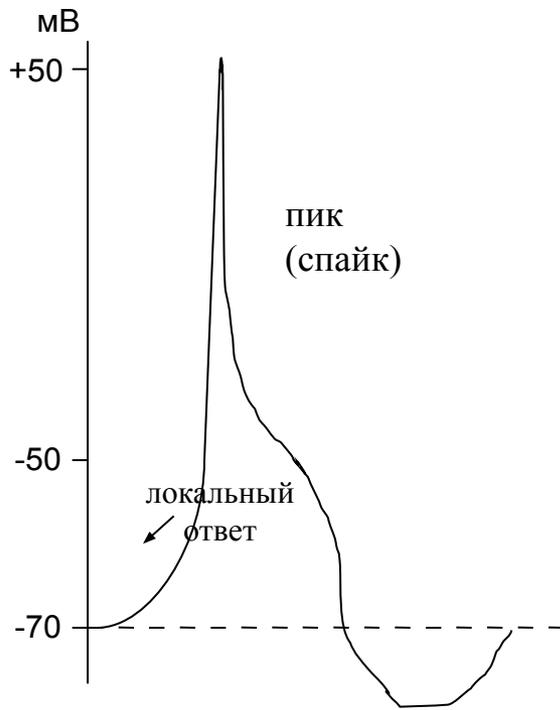
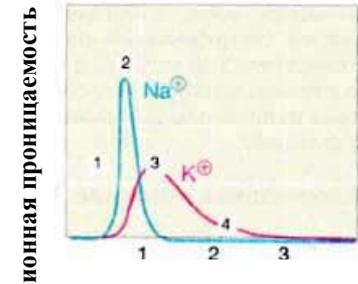
МЕСТНЫЙ ПРОЦЕСС ВОЗБУЖДЕНИЯ И ПЕРЕХОД ЕГО В РАСПРОСТРАНЯЮЩИЙСЯ

Открытие натриевых каналов приводит к потоку ионов Na^+ внутрь клетки. Это увеличивает начальную деполяризацию, что ведет к открытию новых потенциалзависимых натриевых каналов, т.е. к дальнейшему повышению натриевой проницаемости и, соответственно, входящего натриевого тока, а следовательно, к дальнейшей деполяризации мембраны и т.д. Этот круговой лавинообразный процесс – регенеративная (самообновляющаяся) деполяризация. Все электровозбудимые мембраны являются мембранами регенераторного типа.



**ВСЕ ЭЛЕКТРОВОЗБУДИМЫЕ
МЕМБРАНЫ ЯВЛЯЮТСЯ
МЕМБРАНАМИ
РЕГЕНЕРАТОРНОГО ТИПА**

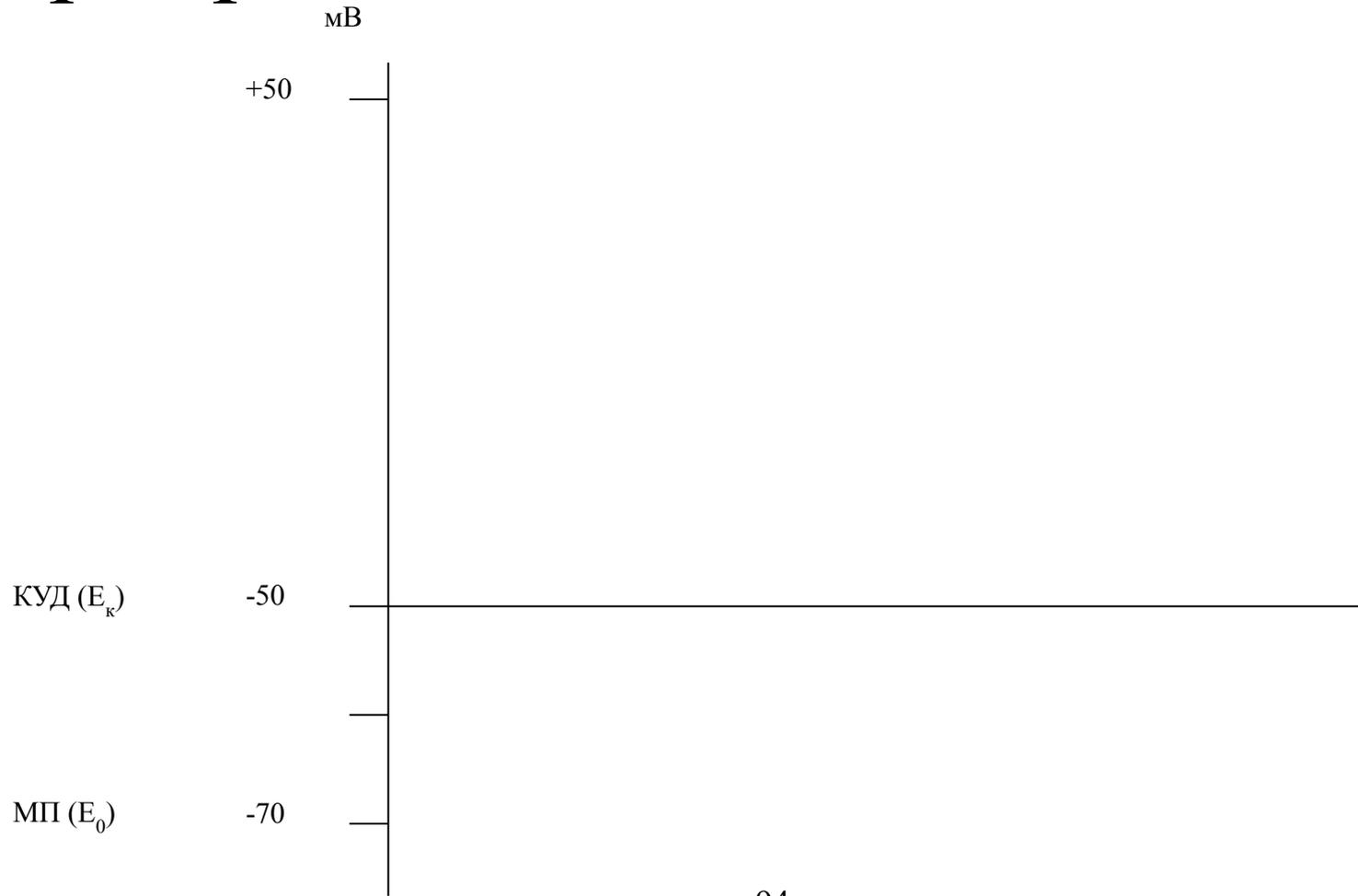
СТРУКТУРА ПРЕДПИКОВЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ



Сначала проницаемость для натрия ненамного превосходит проницаемость для калия, который выходит из клетки и мешает деполяризации, вызываемой натрием. Но, поскольку натриевый ток преобладает над калиевым, деполяризация все таки развивается, хотя и медленно — это **локальный ответ**.

Когда деполяризация достигает критического уровня (КУД), щелчком открывается огромное количество натриевых каналов. Ток натрия в клетку становится лавинообразным и развивается быстрая регенеративная деполяризация — восходящая часть потенциала действия.

Если деполяризация не достигнет критического уровня, будет формироваться только локальный ответ.



КРИТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ (КУД) ЗАВИСИТ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ОТ СВОЙСТВ МЕМБРАНЫ:

от количества инактивированных
натриевых каналов (чем оно больше,
тем КУД выше)

от количества открытых калиевых
каналов (чем их больше,
тем КУД выше)

ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО И РАСПРОСТРАНЯЮЩЕГОСЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ

Местное возбуждение Распространяющееся возбуждение

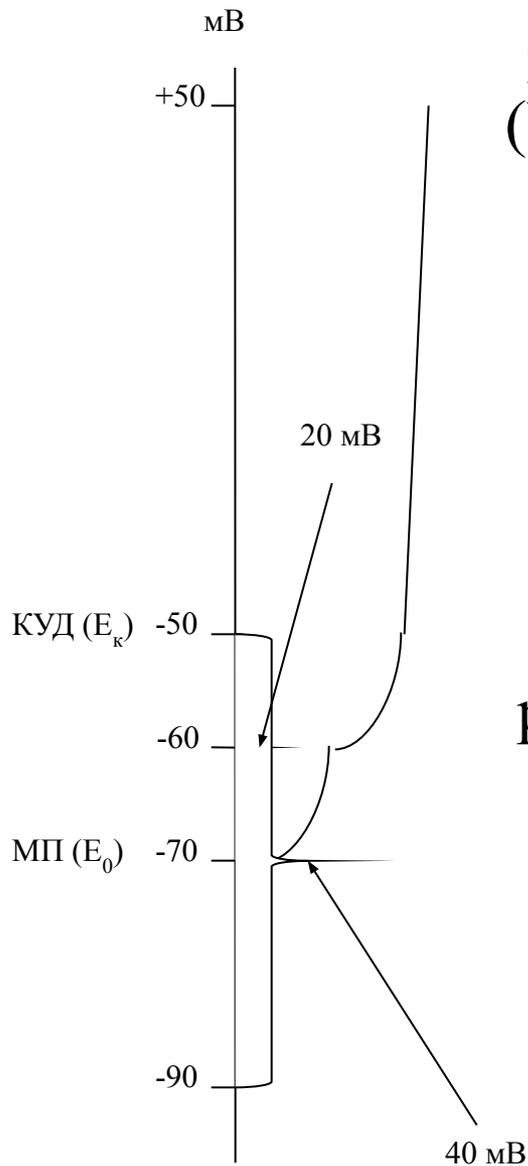
возникает при действии стимула	50 - 75% от порогового	порогового
способность к распространению	не распространяется или распространяется с декрементом (<i>decrementum</i> , лат. – затухание), на 1 - 4 мм	распространяется
способность к суммации	способно к суммации	не способно
зависимость от силы раздражителя	прямая	не зависит (подчиняется закону «все или ничего»)
возбудимость продолжительность	повышается более длителен, чем потенциал действия	снижается менее длителен, чем местное возбуждение

При изменении МП изменяется возбудимость.
 Это связано с изменением порога деполяризации (V_t) – разницы между E_k и E_o , т.е. той величины, на которую необходимо повысить МП, чтобы возник ПД.
 $E_o + V_t = E_k$

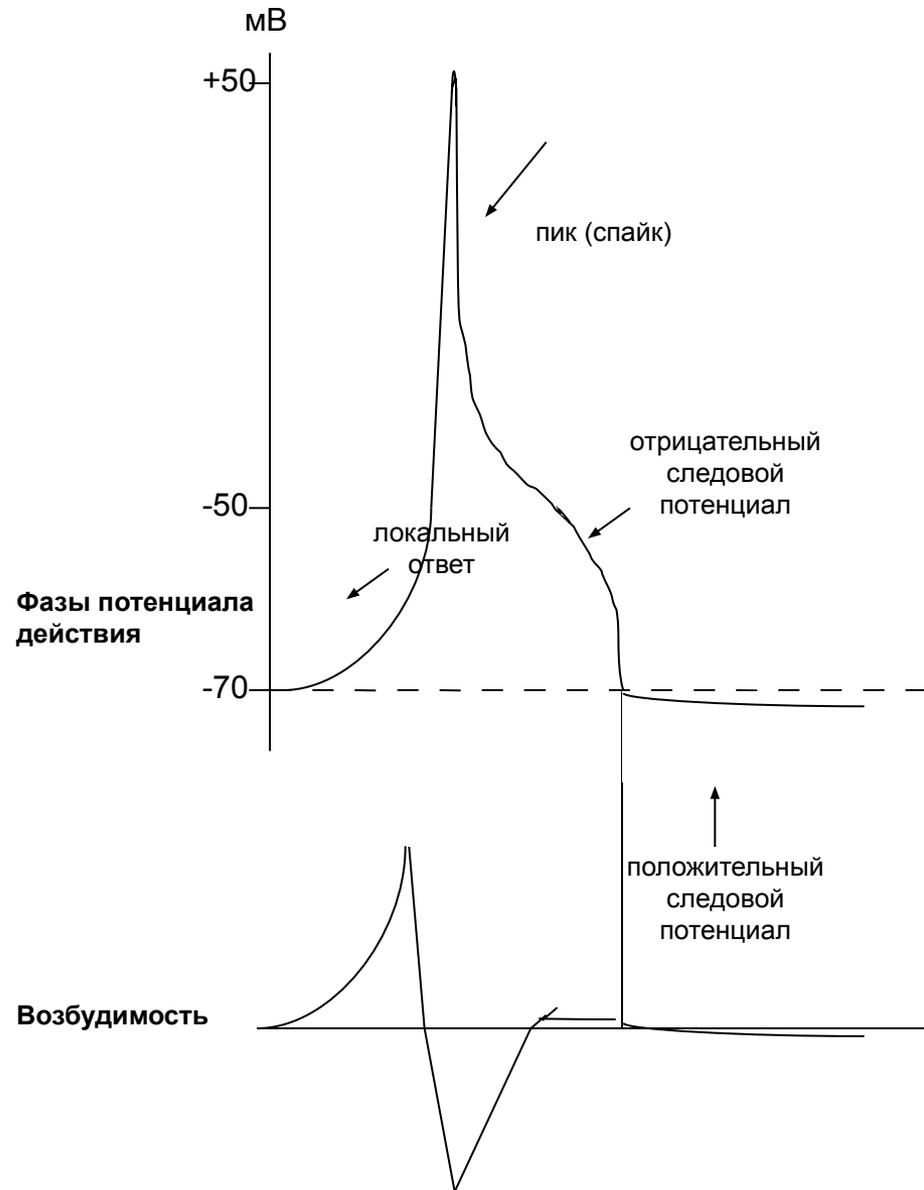
Чем V_t больше, тем возбудимость меньше.

Например,
 $E_o = -70$ мВ, $E_k = -50$ мВ, $V_t = 20$ мВ. Пороговый раздражитель должен сдвинуть E_o на эту величину, чтобы деполяризация достигла критического уровня. Если E_o увеличится до -90 мВ (гиперполяризация), то V_t станет 40 мВ. На раздражитель, на который раньше ткань отвечала (он вызывает деполяризацию на 20 мВ), теперь реакции не будет, т.к. деполяризация дойдет от -90 до -70 мВ, т.е. не достигнет критического уровня (будет только локальный ответ). Нужно подействовать раздражителем, который будет вызывать деполяризацию на 40 мВ, т.е. более сильным. Это означает, что возбудимость ткани стала меньше, т.к.

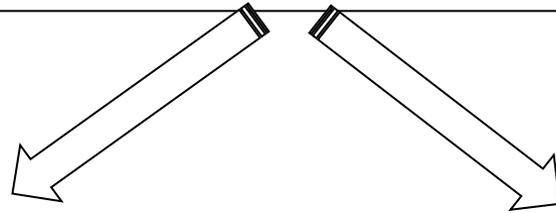
$E = 1/S E$ - возбудимость, S - порог раздражения.



СООТНОШЕНИЕ ФАЗ ВОЗБУДИМОСТИ С ФАЗАМИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ.
 В момент *локального ответа* возбудимость *повышается*, в момент *восходящей фазы* пика — *снижается* (абсолютная рефрактерность — ни на какие раздражители клетка не отвечает). В момент *нисходящей фазы* пика возбудимость *восстанавливается* (относительная рефрактерность — клетка отвечает на сверхпороговые раздражители). Во время отрицательного следового потенциала возбудимость увеличивается, положительного — уменьшается.



РЕФРАКТЕРНЫЙ ПЕРИОД – ВРЕМЯ ПОСЛЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ, В ХОДЕ КОТОРОГО ВОЗБУДИМОСТЬ МЕМБРАНЫ СНИЖАЕТСЯ, А ЗАТЕМ ПОСТЕПЕННО ВОССТАНАВЛИВАЕТСЯ ДО ИСХОДНОГО УРОВНЯ



***Абсолютный рефрактерный период* – интервал, в течение которого возбудимая ткань не способна генерировать потенциал действия, каким бы сильным ни был раздражитель.**

***Относительный рефрактерный период* – интервал, в течение которого ткань постепенно восстанавливает возбудимость и может ответить на действие надпороговых раздражителей генерацией потенциала действия.**

ПРИЧИНЫ РЕФРАКТЕРНОСТИ

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ МЕМБРАНЫ ВО ВРЕМЯ ПД

Na^+ -каналы из открытого состояния (при котором и начинается ПД, формируемый входящим Na^+ током) временно переходят в инактивированное состояние

абсолютный рефрактерный период

K^+ каналы открываются и остаются открытыми некоторое время после окончания ПД, создавая выходящий K^+ ток, приводящий МП к исходному уровню. Часть Na^+ каналов уже вышла из инактивированного состояния

относительный рефрактерный период – для генерации ПД требуется сильный стимул, так как, во-первых, «рабочих» Na^+ каналов всё ещё мало, а во-вторых, открытые K^+ каналы создают выходящий K^+ ток и входящий Na^+ ток должен его перекрыть, чтобы возник ПД