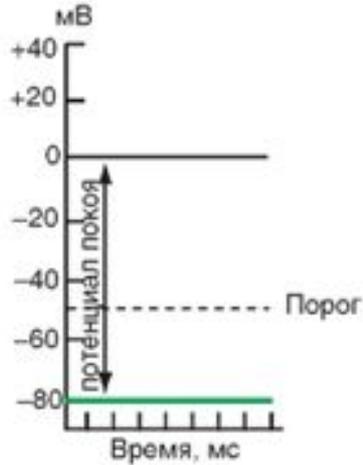


Потенциал действия аксона, его фазы и ионная природа

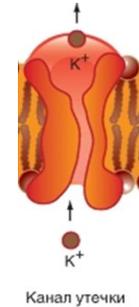
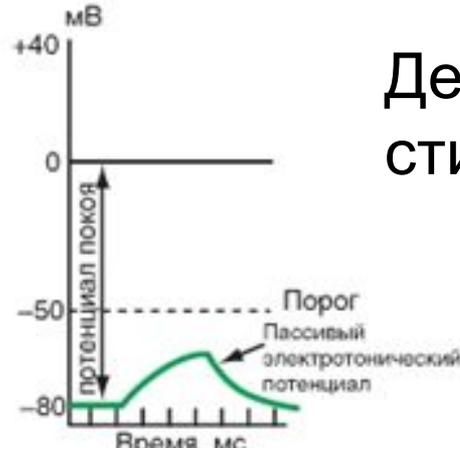
Изменение мембранного потенциала клетки при действии электрического тока различной силы

А

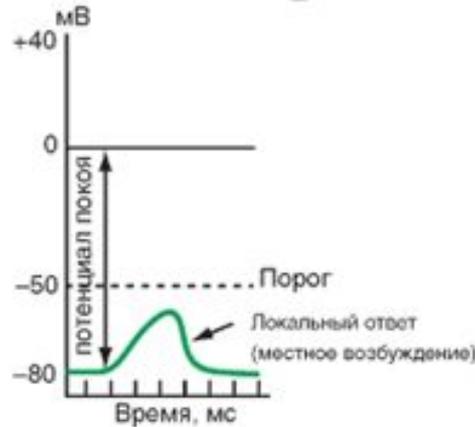


Б

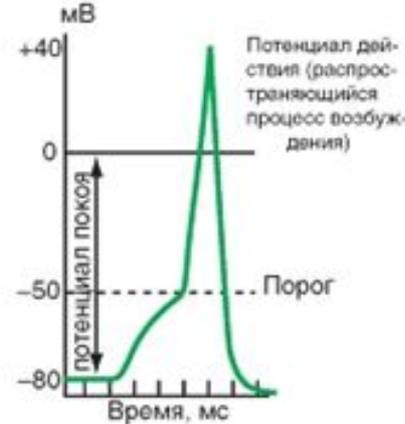
Действие допорогового стимула



В



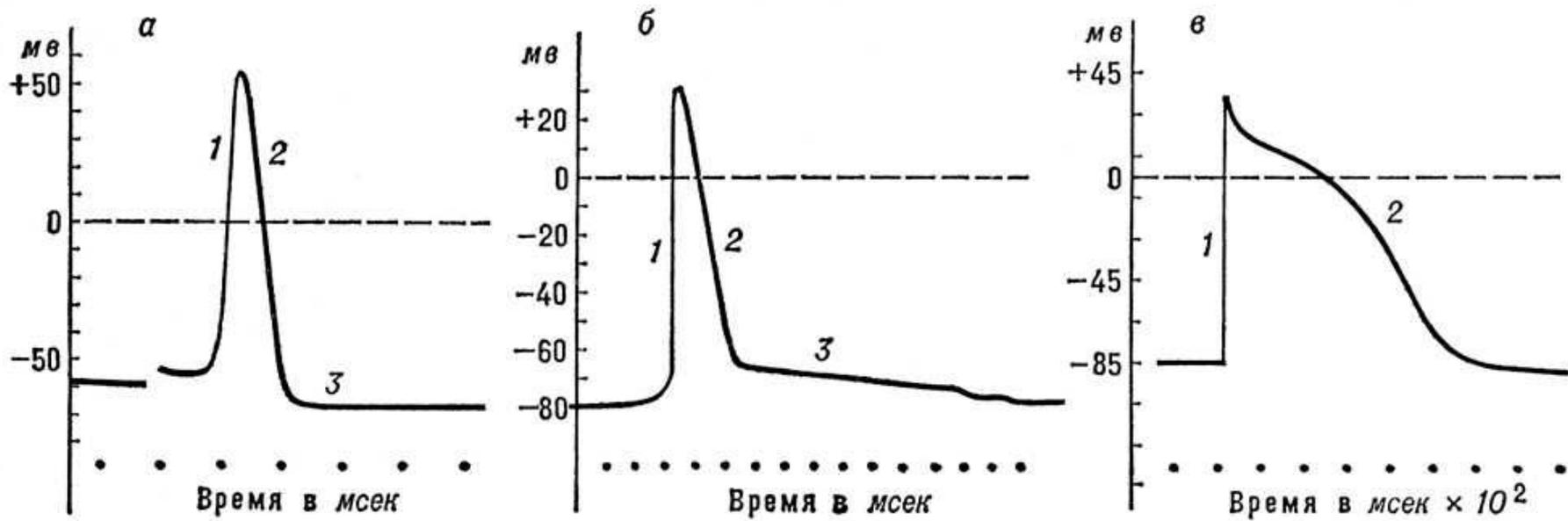
Г



Действие подпорогового стимула

Действие порогового стимула

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ В КЛЕТКАХ РАЗНЫХ ТКАНЕЙ



а

б

в

а – гигантский аксон кальмара; б – скелетное мышечное волокно; в – волокно мышцы сердца собаки

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК РАЗНЫХ ТКАНЕЙ

Длительность потенциала действия:

0,5 - 1 мс (нервные клетки)

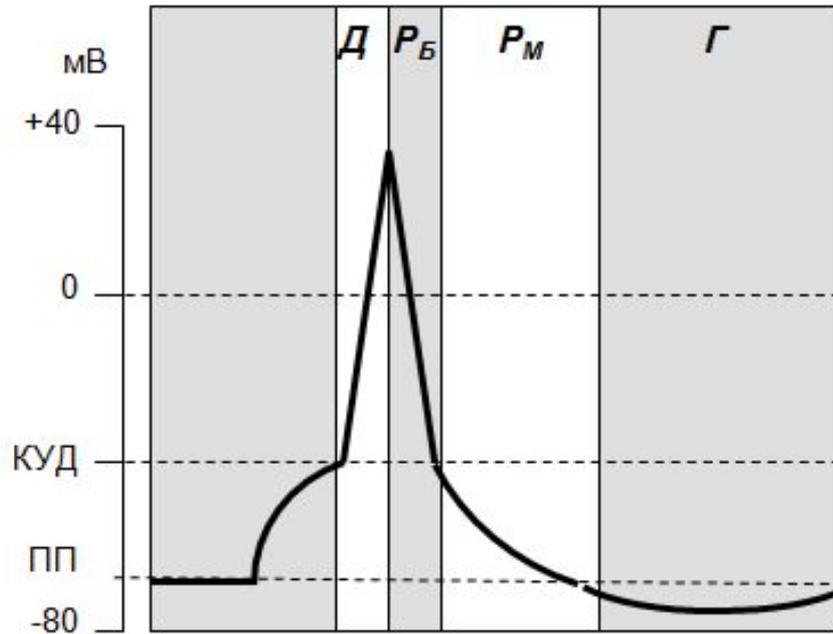
несколько мс (клетки скелетных мышц)

сотни мс (кардиомиоциты).

Общая амплитуда - 100 - 120 мВ,

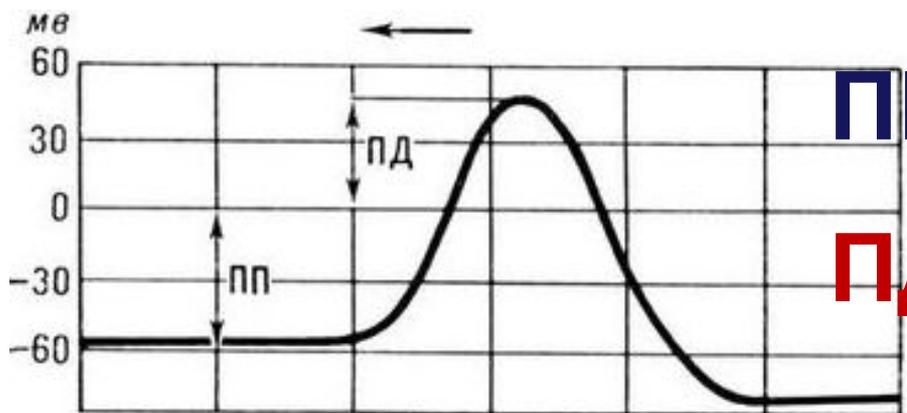
Овершут - около 30-50 мВ.

Изменение мембранного потенциала



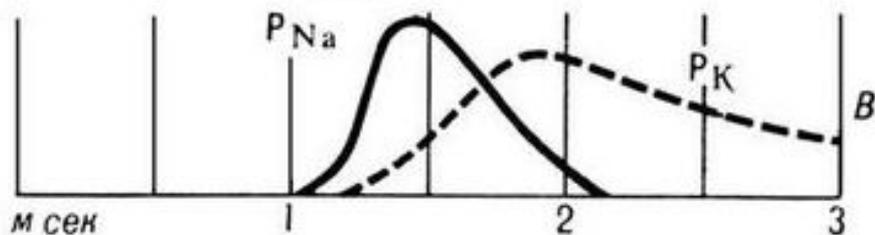
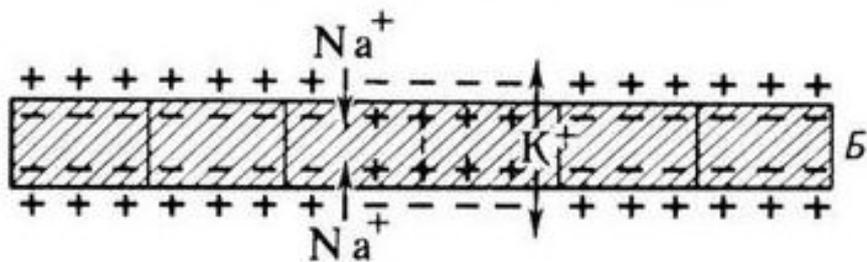
Д – фаза деполяризации,
P_Б – фаза быстрой реполяризации,
P_М – фаза медленной реполяризации,
Г – фаза гиперполяризации.

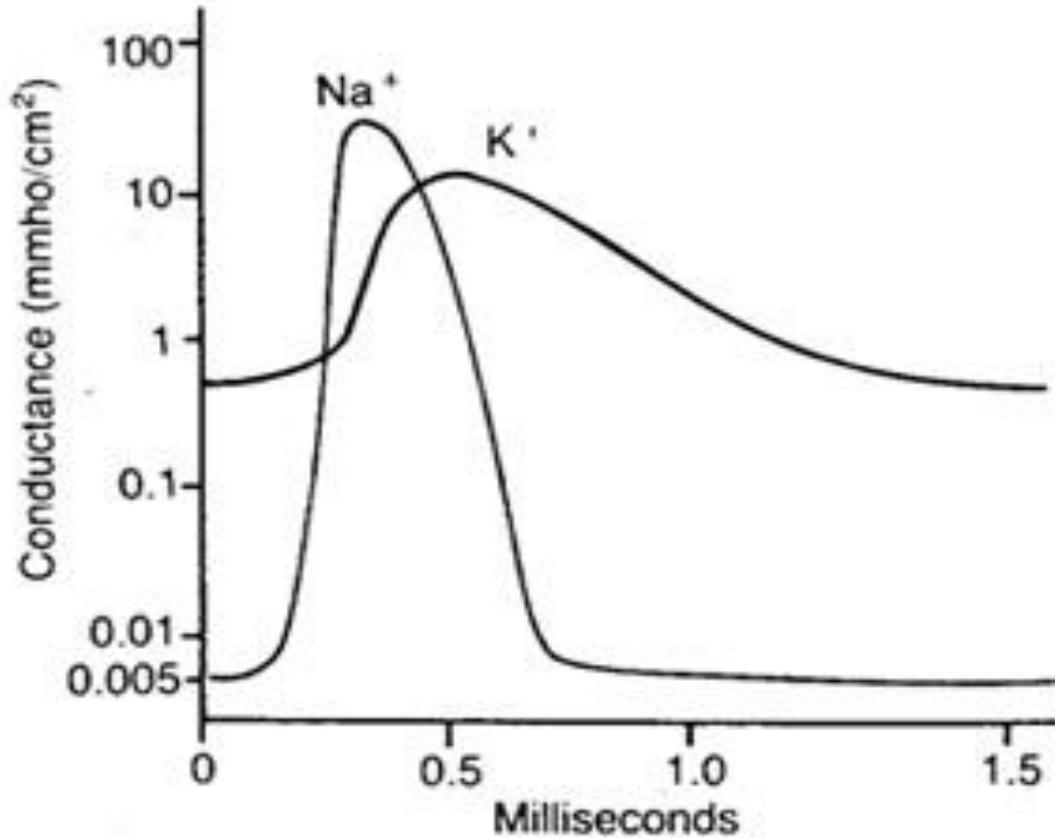
ИЗМЕНЕНИЕ ИОННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ВО ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ



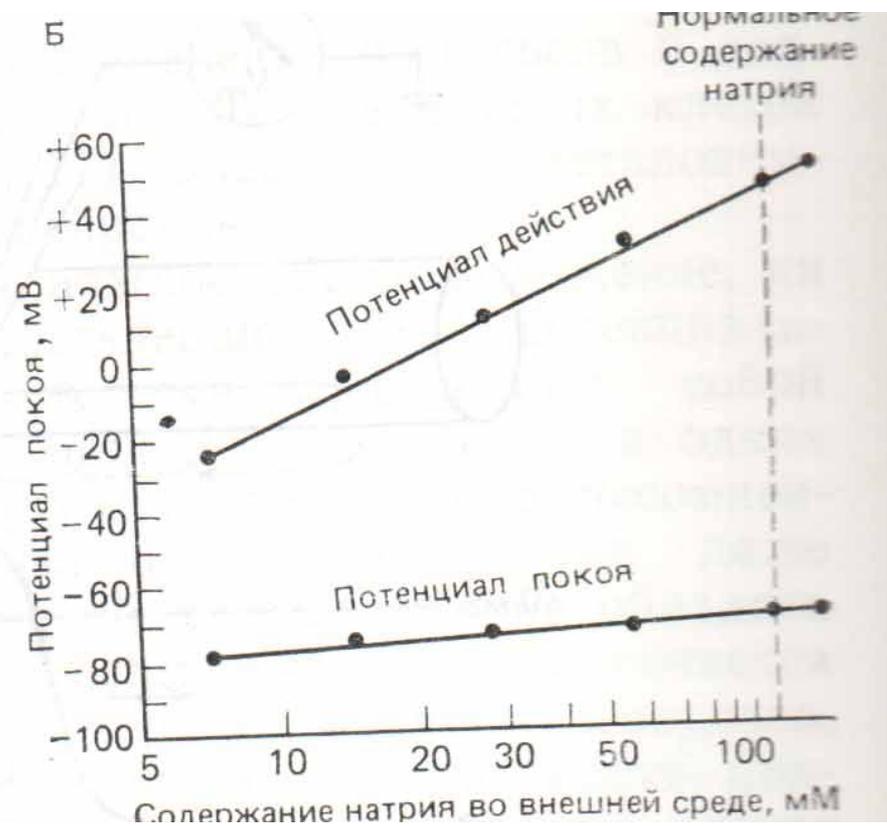
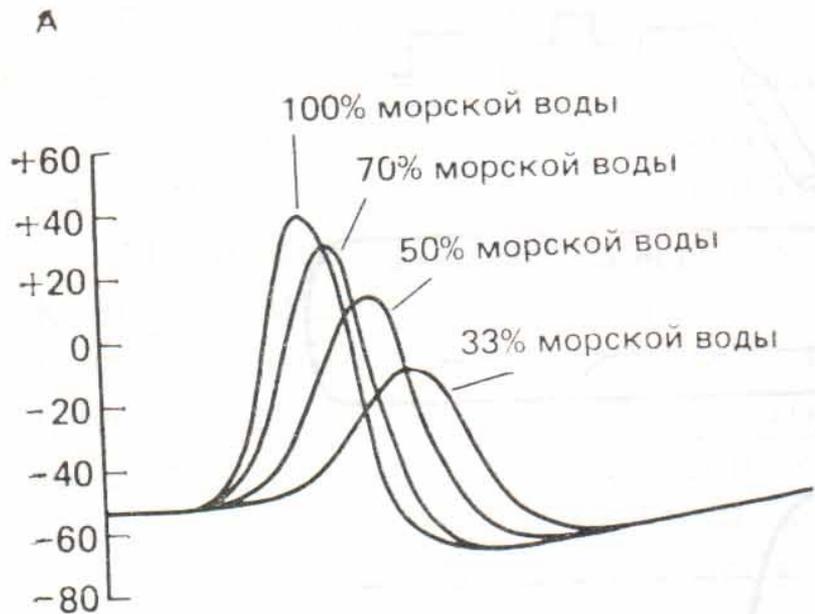
пп $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$

пд $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 20 : 0,45$





Изменение проницаемости мембраны для ионов натрия и калия во время потенциала действия



ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ НАТРИЯ НА АМПЛИТУДУ ПД

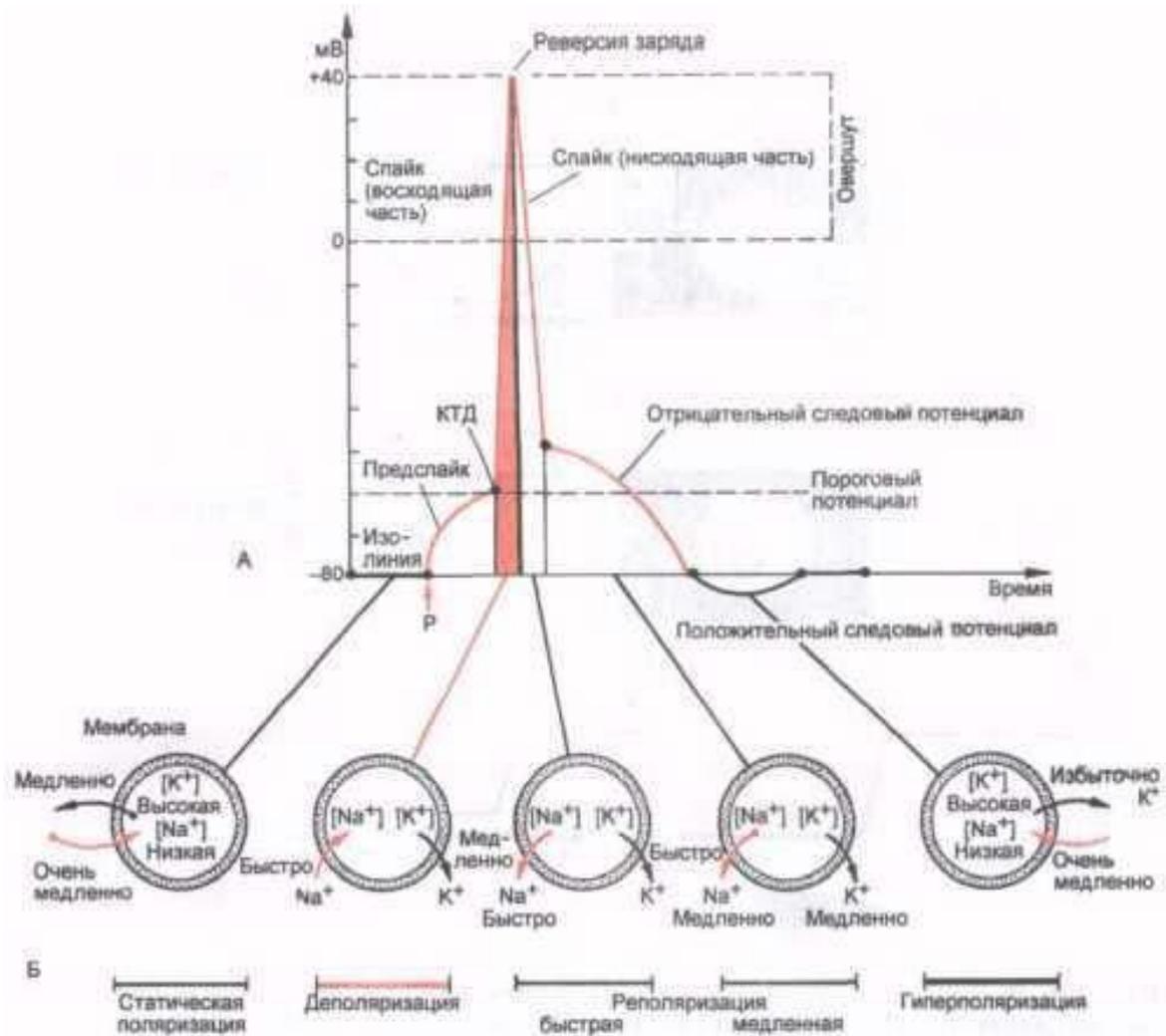
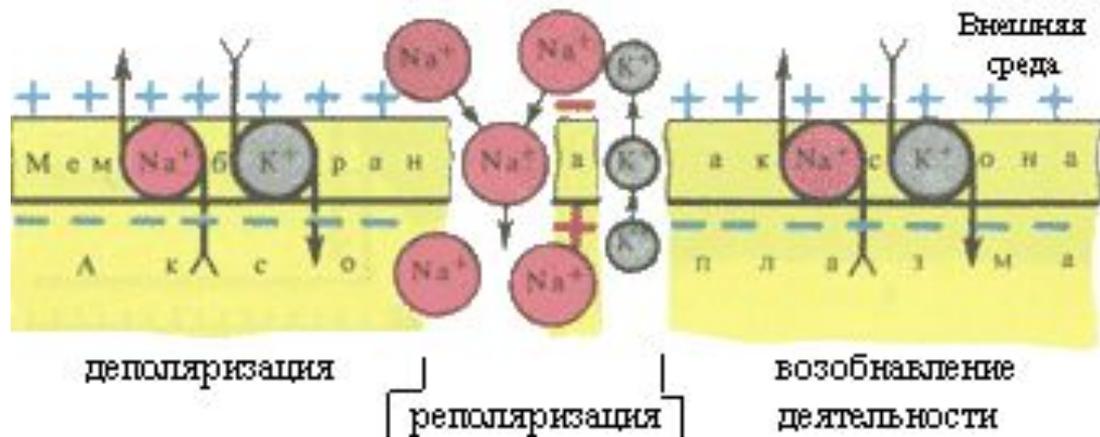
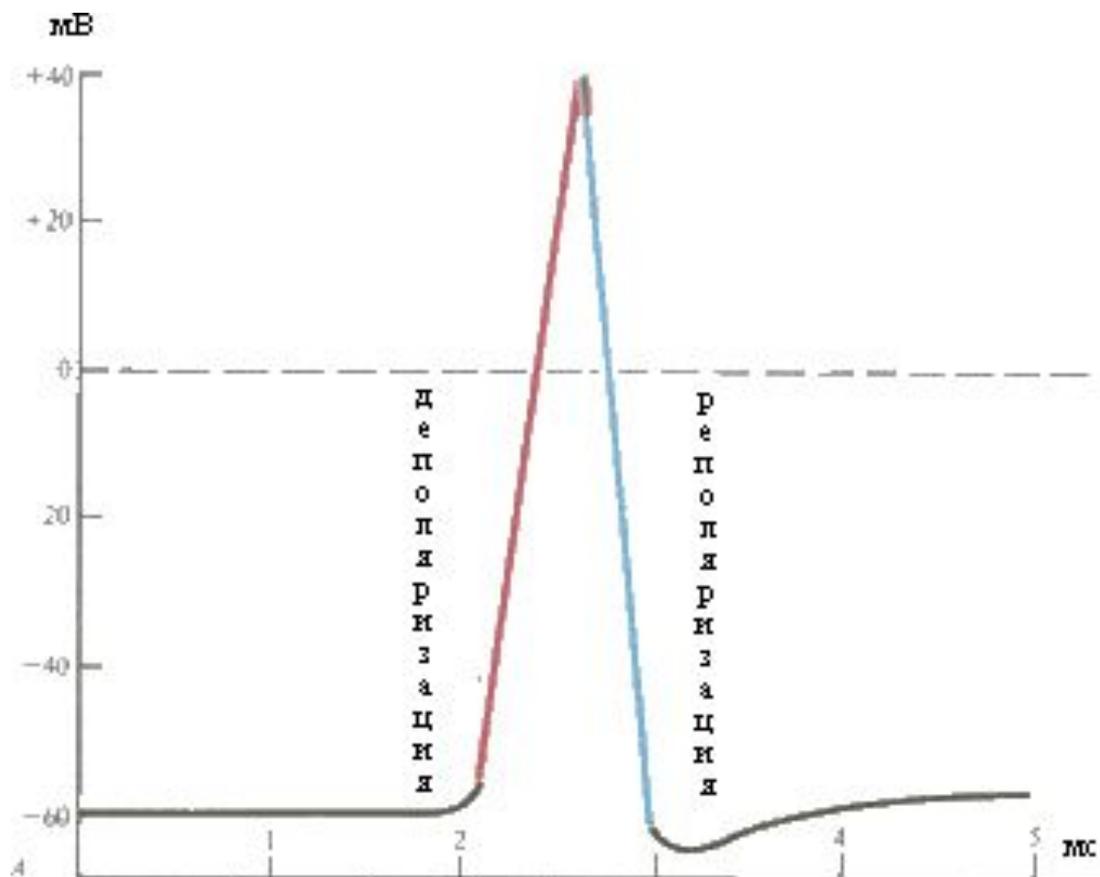
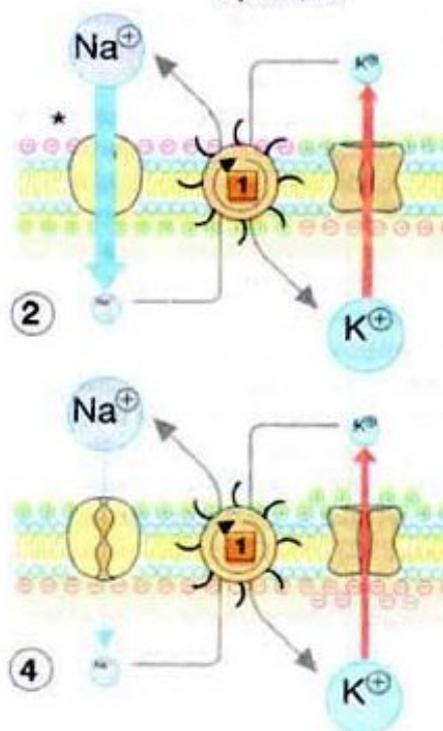
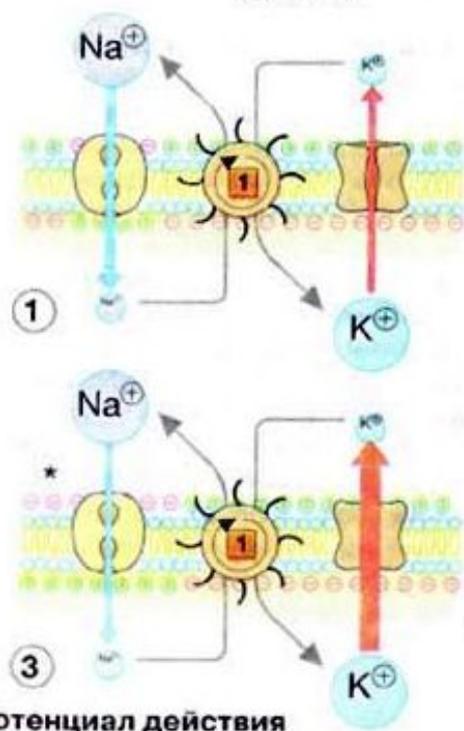
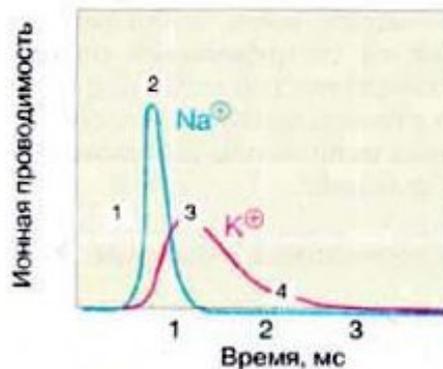
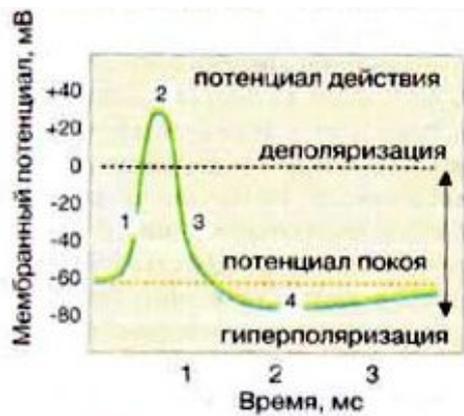


Рис. 3.2. Потенциал действия (А), ионные токи через мембрану аксона при проведении потенциала действия (Б).

ИОННЫЙ МЕХАНИЗМ ПД



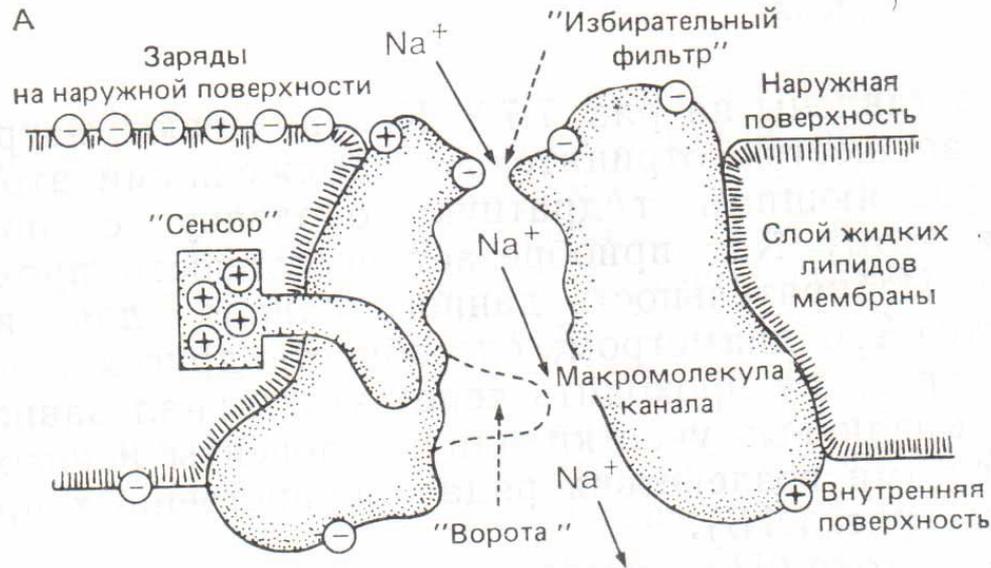


5. Потенциал действия

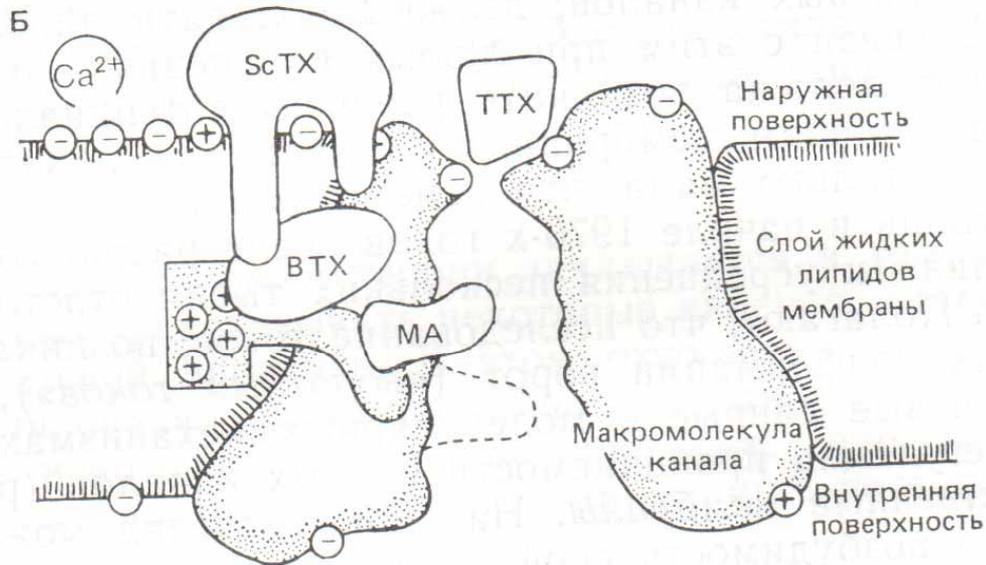


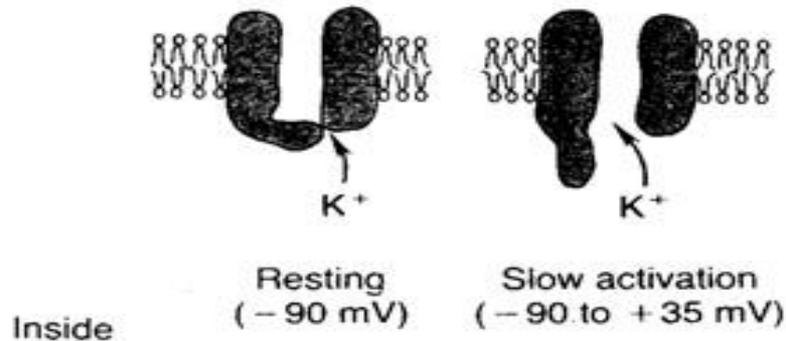
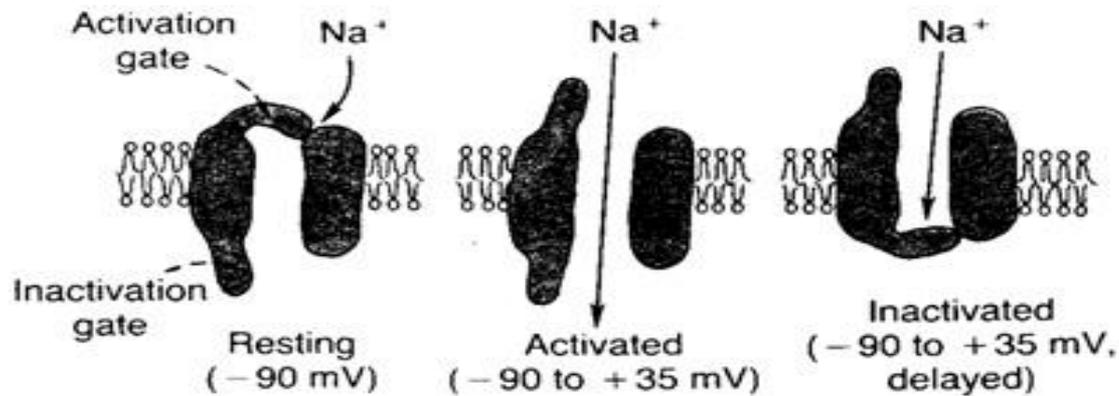
**РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ
ДЕПОЛЯРИЗАЦИЕЙ МЕМБРАНЫ, УВЕЛИЧЕНИЕМ
НАТРИЕВОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И И ВХОДЯЩИМ
ТОКОМ ИОНОВ НАТРИЯ**

**Воротные механизмы
потенциалозависимых ионных
каналов**



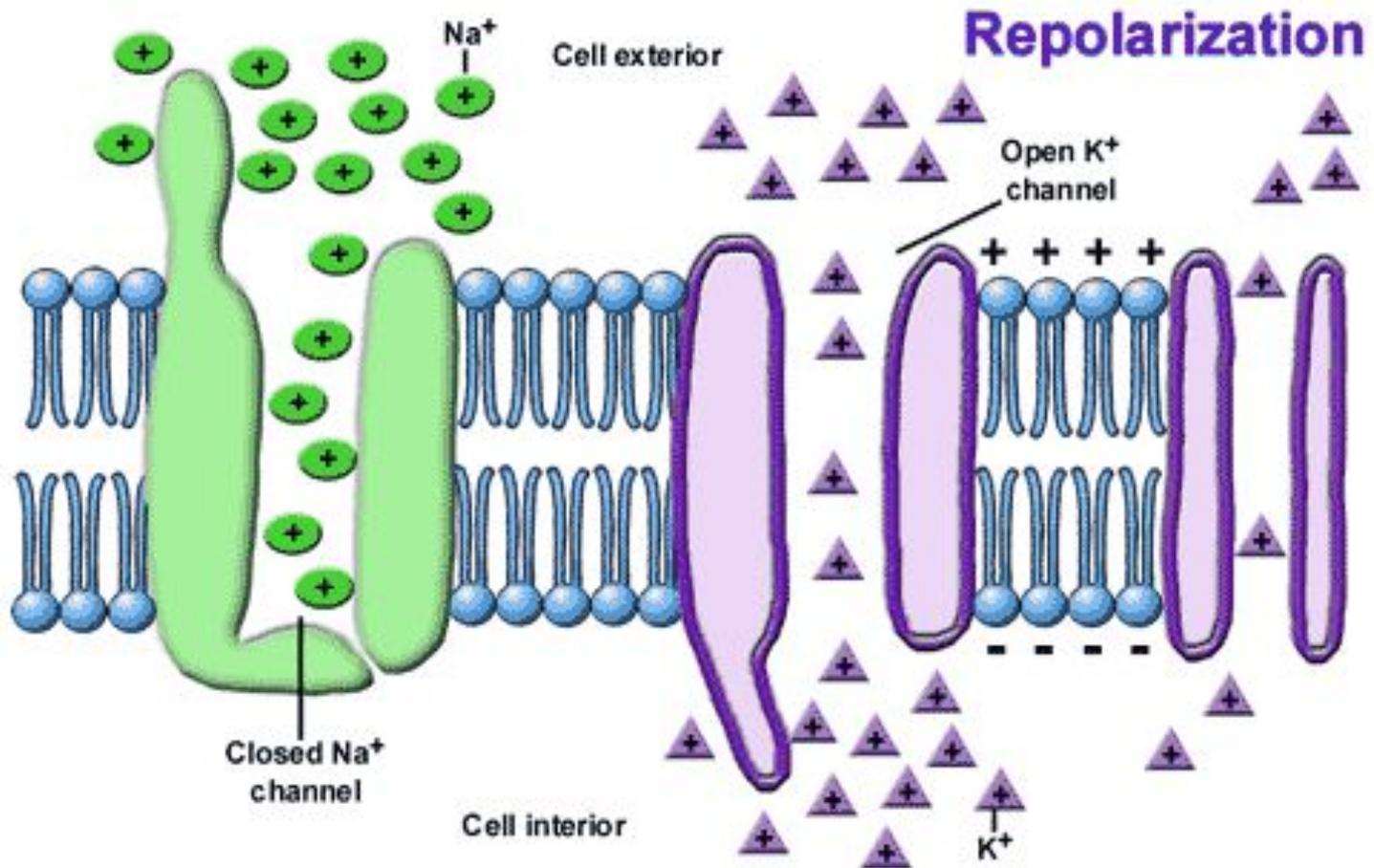
Модель Na⁺-канала в мембране





Изменение состояния натриевых и калиевых каналов мембраны в зависимости от величины мембранного потенциала

Состояние ионных каналов в фазу реполяризации ПД



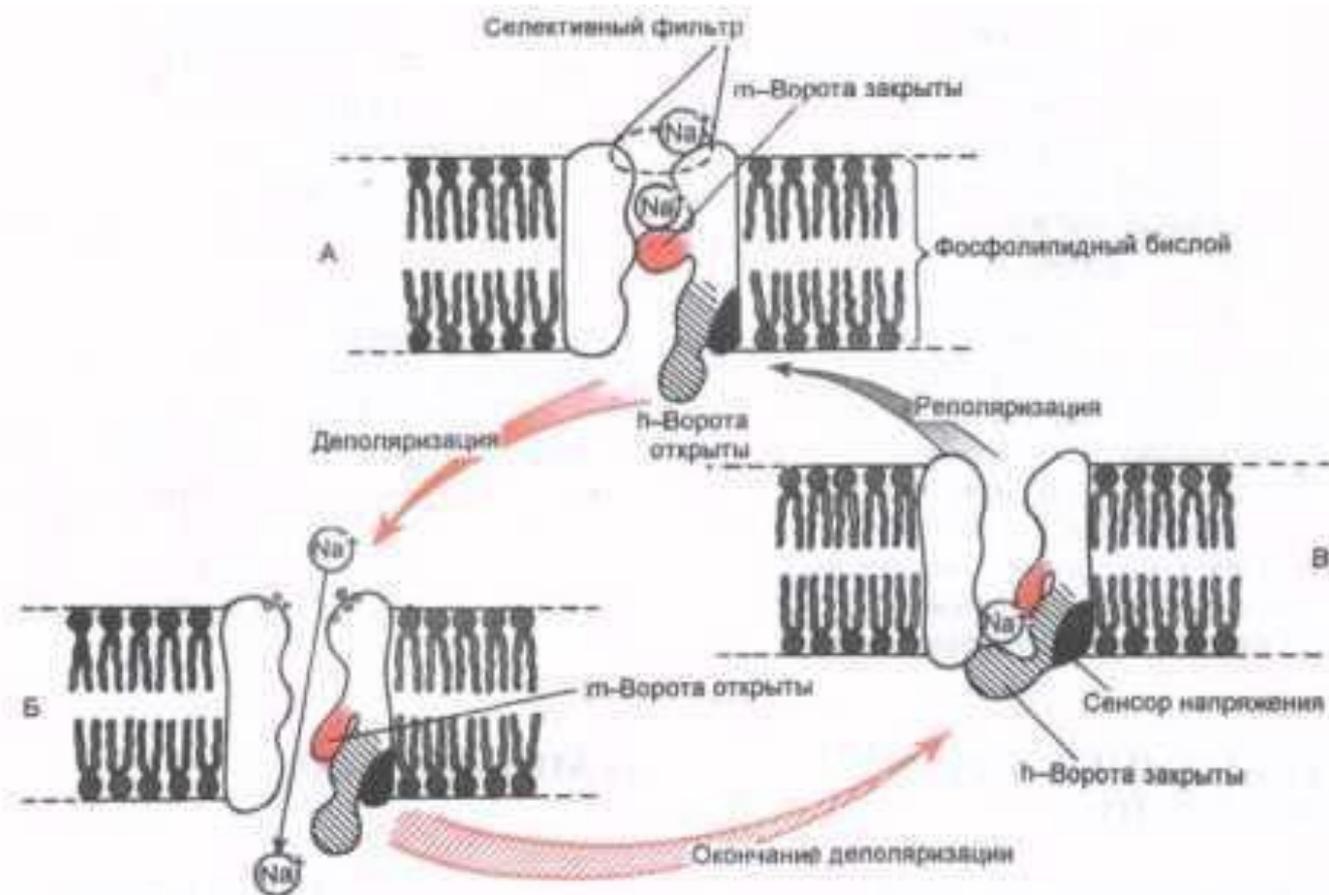
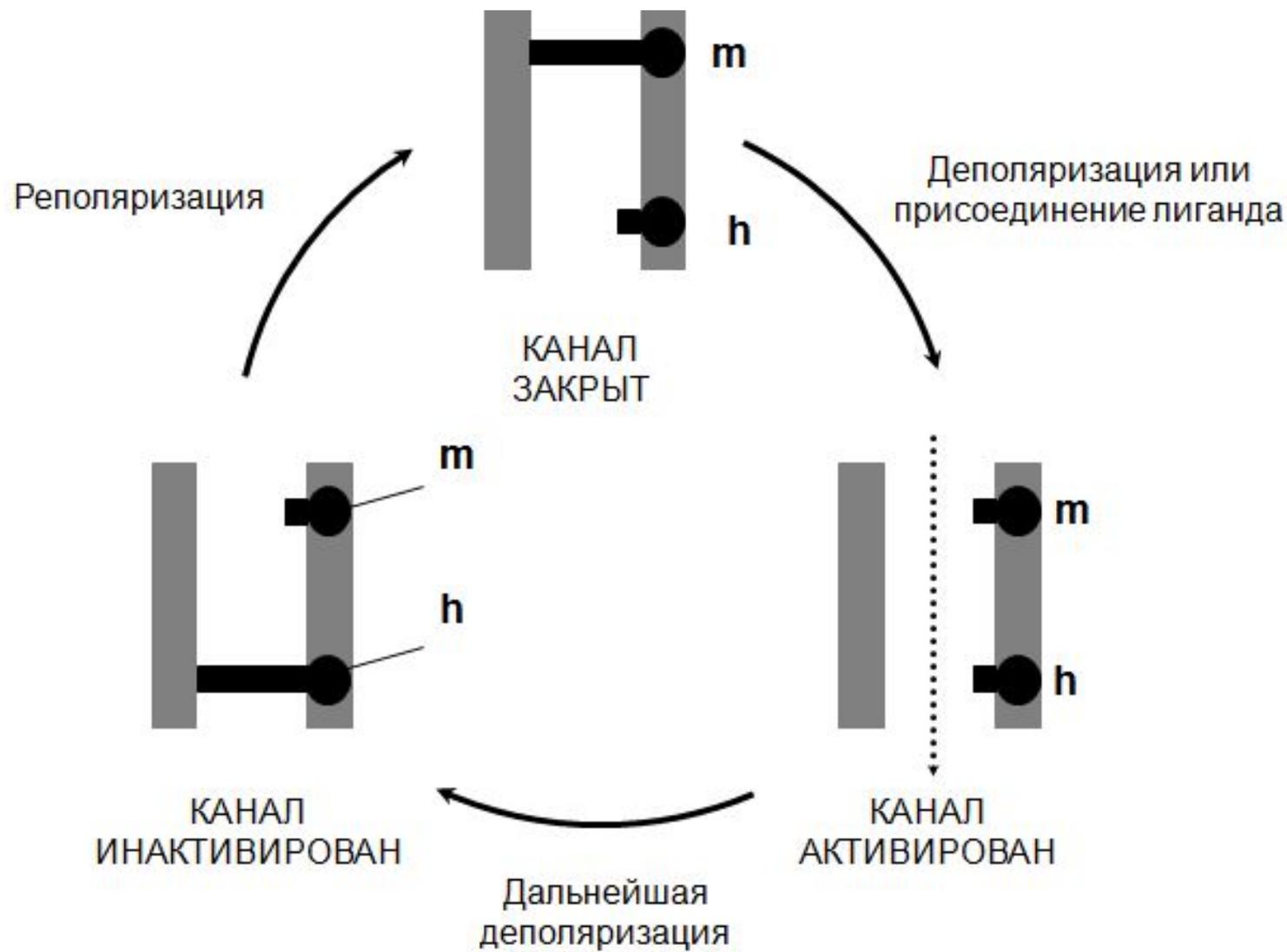


Рис. 3.1. Структура и механизм работы ионоселективных каналов (объяснен в тексте).

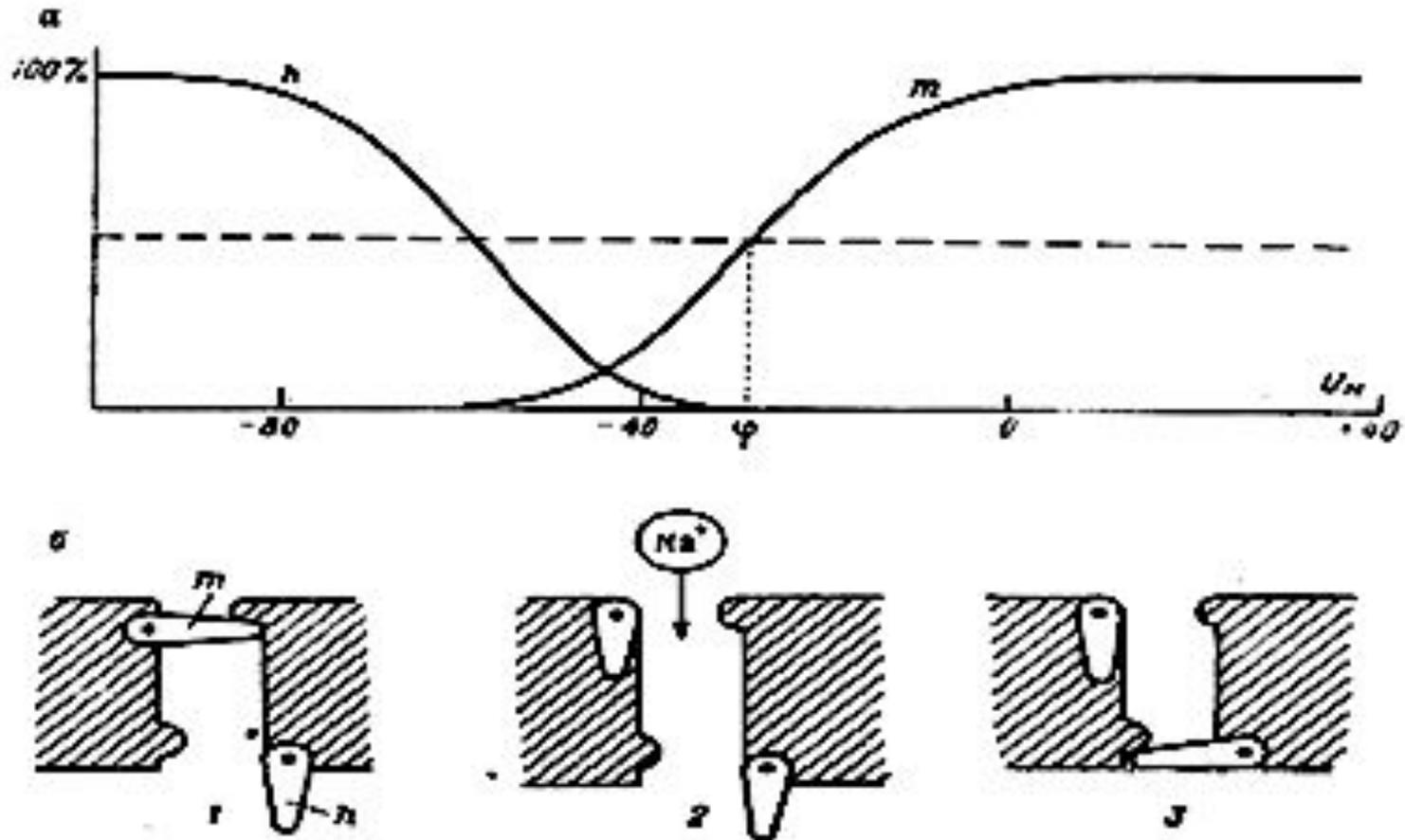
А — статическая поляризация, канал закрыт; Б — деполаризация, канал активирован; реполаризация, канал инактивирован.



Состояния канала:

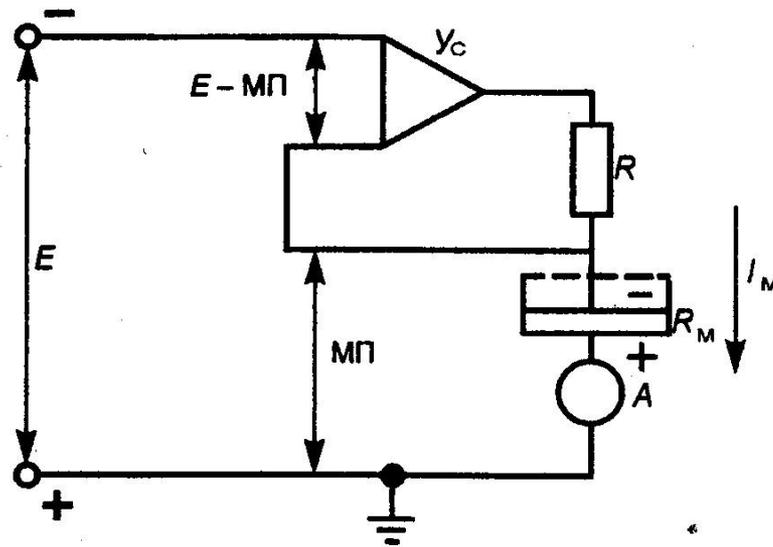


Схема работы ворот потенциалозависимых натриевых каналов нервной мембраны



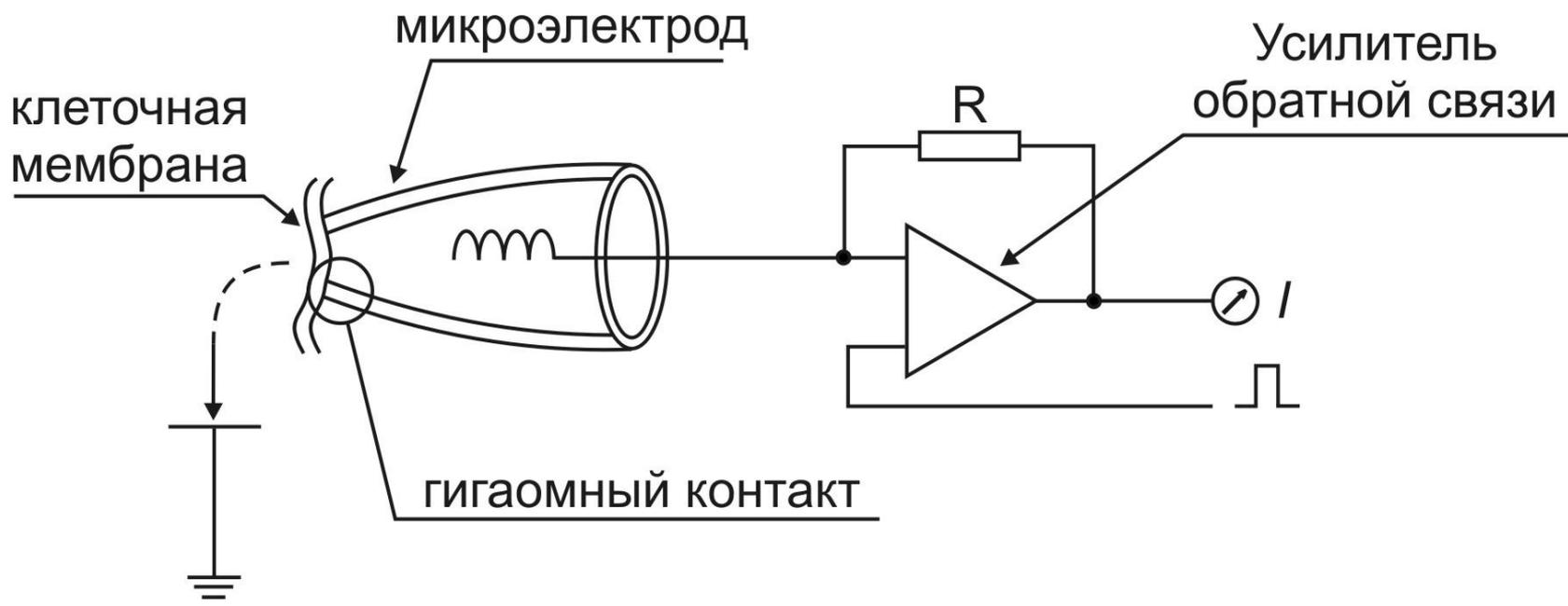
а - зависимость процента **ОТКРЫТЫХ** инактивационных (h) и активационных (m) ворот от мембранного потенциала, б - схематическое изображение положений m и h - ворот при покое (1), развитии пика ПД (2) и в рефрактерной фазе (3).

МЕТОД ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА



Методика фиксации мембранного потенциала (МП) и регистрации трансмембранных токов (I_m)

U_c — усилитель, реагирующий выходным током на разность между задаваемым «извне» потенциалом E и MP . В силу конструкции системы ток I этого усилителя, проходя через сопротивление мембраны (R_m) изменяет MP так, что достигается равенство между MP и E . При достаточном коэффициенте усиления усилителя и быстродействии системы MP практически фиксируется на уровне E . При снижении E и вслед за ним MP до КУД или более в мембране нервного волокна (кальмара) открываются потенциалозависимые натриевые и калиевые каналы, что порождает трансмембранные токи, которые и регистрируются на фоне поддерживаемого сниженного MP .



ОБЩИЙ МЕМБРАННЫЙ ТОК I_m

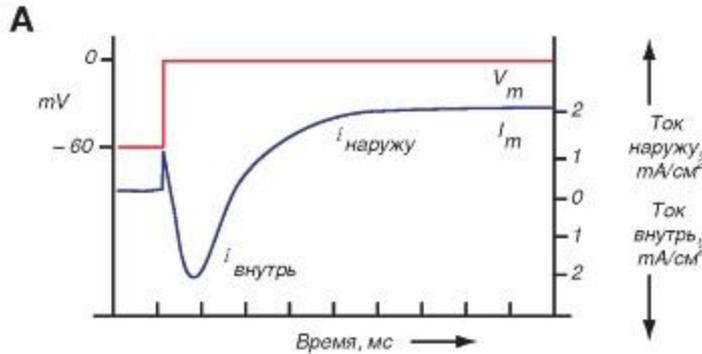
$$I_m = C \frac{dV}{dt} + I_i$$

Емкостной
ТОК

Общий ионный
ТОК

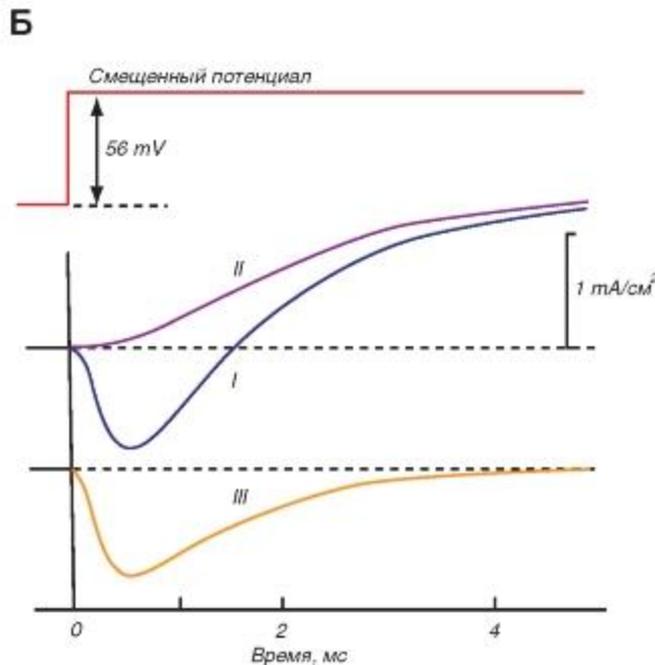
$$I_i = I_{Na} + I_K + I_L,$$

Ионные токи, зарегистрированные методом фиксации потенциала



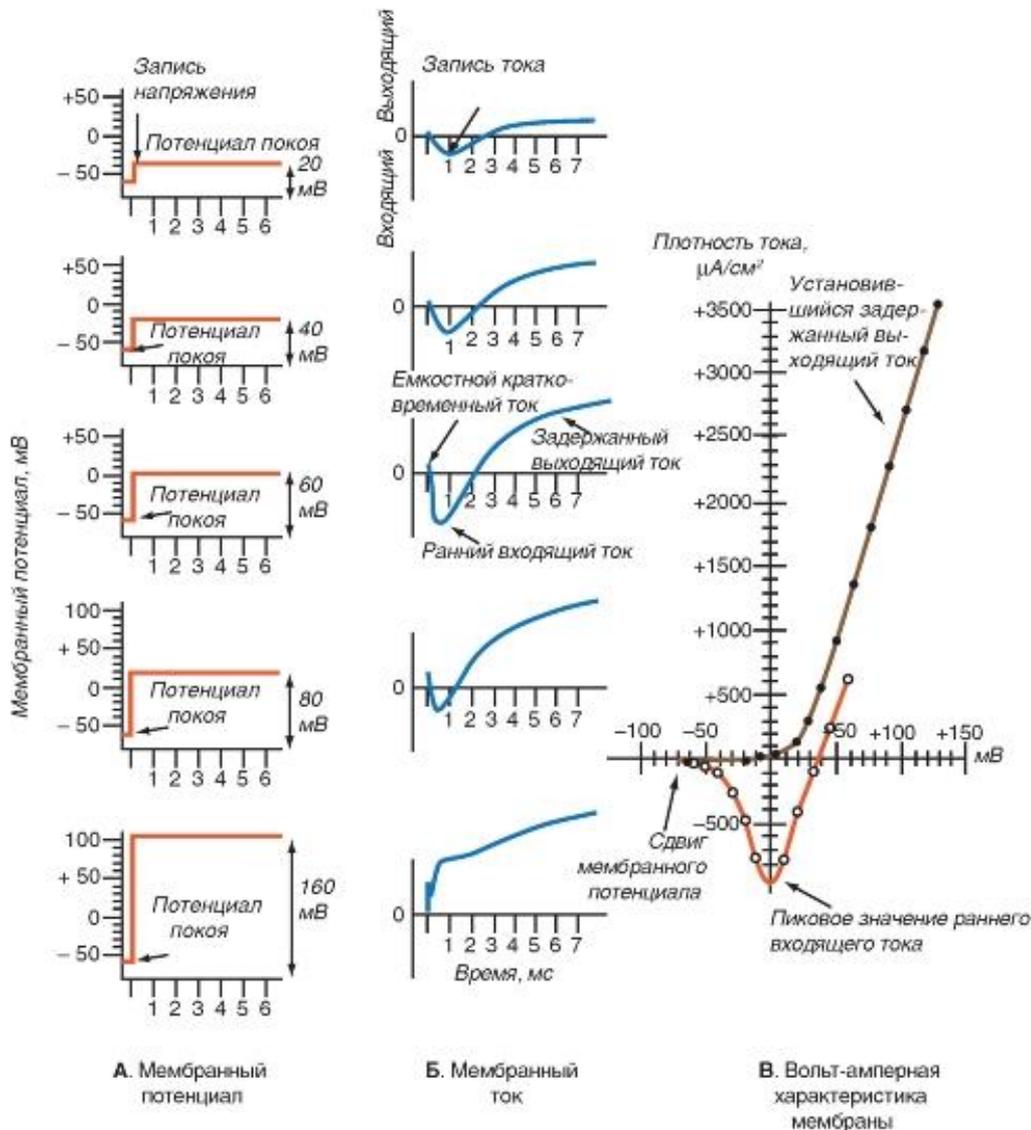
↑ Ток наружу, mA/cm^2
 ↓ Ток внутрь, mA/cm^2

А - ток, протекающий через мембрану (синяя кривая) при смещении потенциала до 0 мВ относительно поддерживаемого потенциала, равного -60 мВ (поддерживаемый и стимулирующий ток выделен красным цветом). **Б** - разделение мембранного тока (I_m) на калиевую и натриевую компоненты: 1 - аксон находится в физиологическом растворе, $I = I_{Na} + I_{K'}$; 2 - натрий заменен на холин, $I = I_{K'}$; 3 - разность между 1 и 2, $I = I_{Na}$.



Отклонение кривой вниз соответствует входящему току, а вверх соответствует выходящему току. Поддерживаемый потенциал мембраны клетки и его смещение обозначены красной кривой.

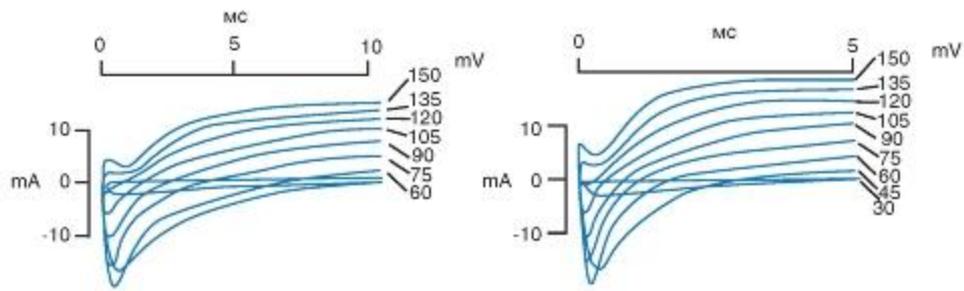
Фиксация потенциала на гигантском аксоне кальмара



А - смещения мембранного потенциала во времени относительно поддерживаемого потенциала.

Б - ток через мембрану, регистрируемый одновременно со смещением потенциала. Показаны только смещения потенциала в положительную область от уровня поддерживаемого потенциала, равного -60 мВ (например, потенциала покоя).

В - вольтамперные характеристики, полученные в результате экспериментов с фиксацией потенциала. По оси абсцисс - смещения мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала (в данном случае потенциала покоя); по оси ординат - изменения входящего Na^+ -тока (фиолетовая кривая) и выходящего K^+ -тока (коричневая кривая)



A1 Контроль

Б1.Контроль



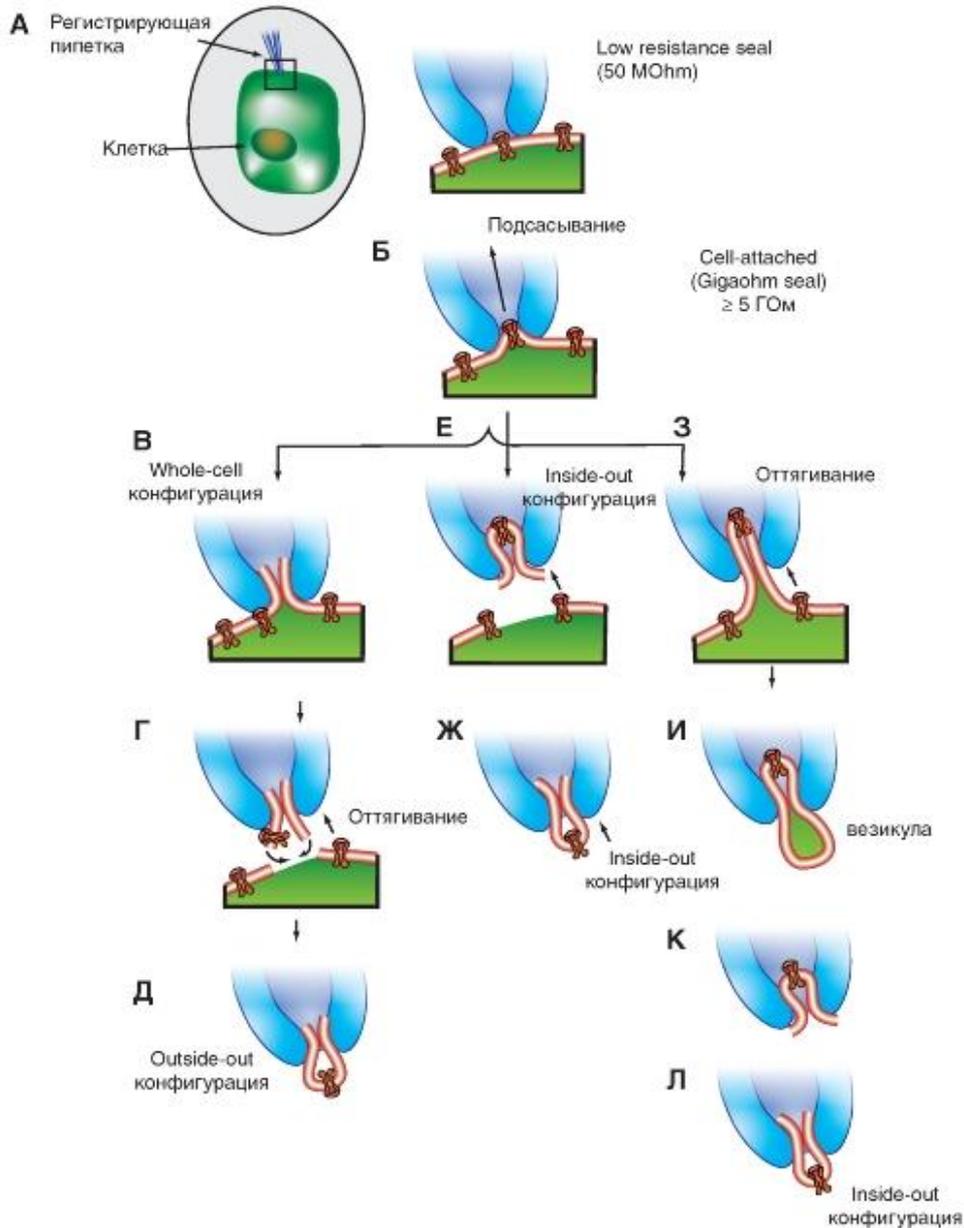
A2.TTX: K^+ - ток

Б2. ТЭА: Na^+ - ток

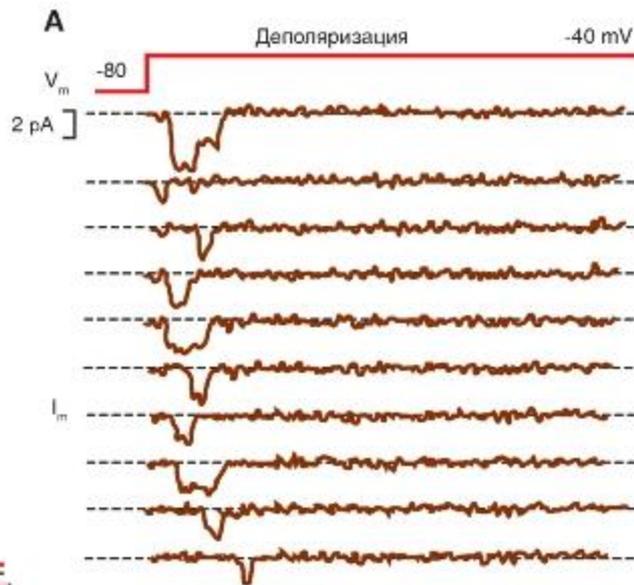
**Избирательное
блокирование натриевых и
калиевых каналов с
помощью тетродотоксина
и тетраэтиламмония**



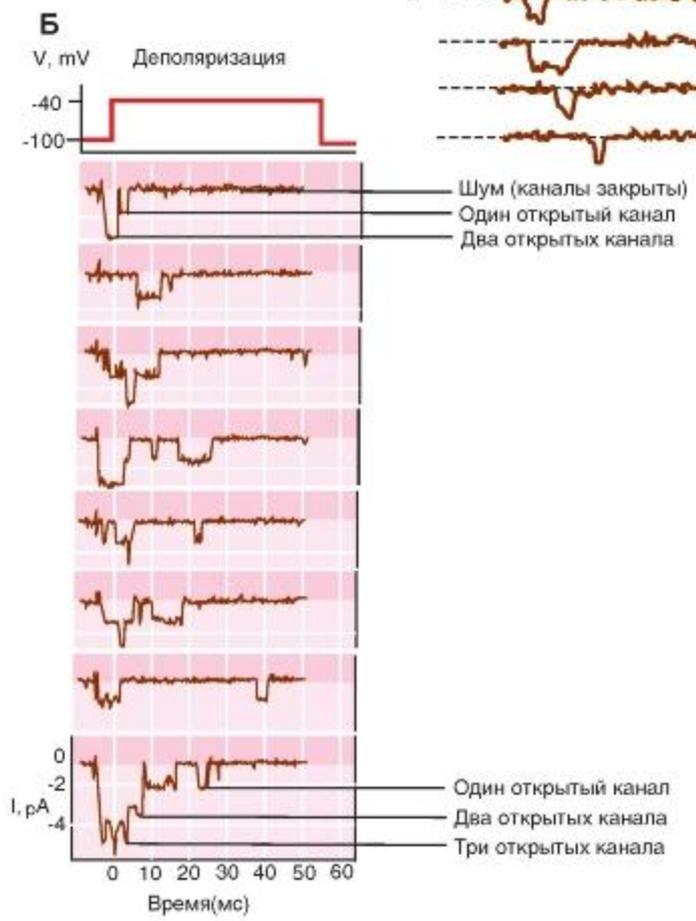
В. Аксон *Myxicola*



МЕТОД **patch-clamp** и его конфигурации для измерения токов через одиночные каналы

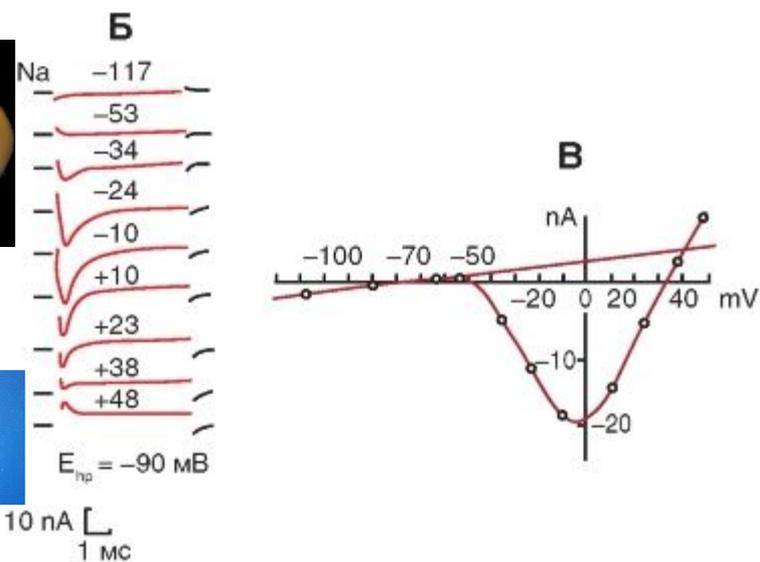
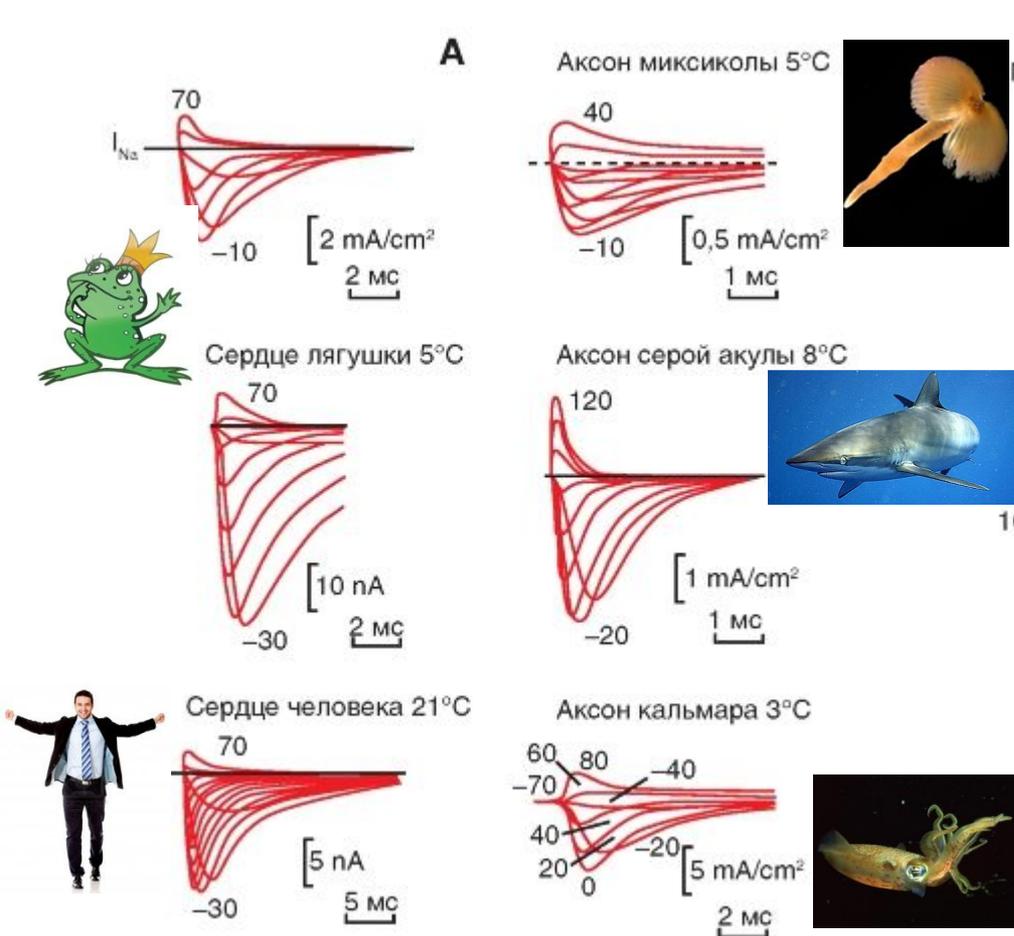


Na⁺-ток через одиночный Na⁺-канал в мышечной клетке мыши.
А - Регистрация методом *patch-clamp* в конфигурации *cell-attached* одиночных ионных каналов при смещениях мембранного потенциала от -80 до -40 мВ. Открытое состояние Na⁺-каналов представлено в виде смещения нулевой линии вниз, т.е. через канал течет входящий Na⁺-ток.



Б - Регистрация методом *patch-clamp* в конфигурации *outside-out* одиночных ионных каналов при смещениях мембранного потенциала от -100 до -40 мВ

Na⁺-токи, зарегистрированные в конфигурации *whole-cell* у электровозбудимых клеток при различных величинах смещения мембранного потенциала относительно поддерживаемого потенциала. K⁺-каналы были ингибированы Cs, тетраэтиламмонием или 4-аминопиридином.



А - Na⁺-токи, зарегистрированные у разных электровозбудимых клеток

Б - Na⁺-токи, зарегистрированные при разных ступеньках относительно поддерживаемого потенциала. Величина поддерживаемого потенциала E_h равна -90 мВ. Величины ступенек тестирующих потенциалов указаны на рисунке.

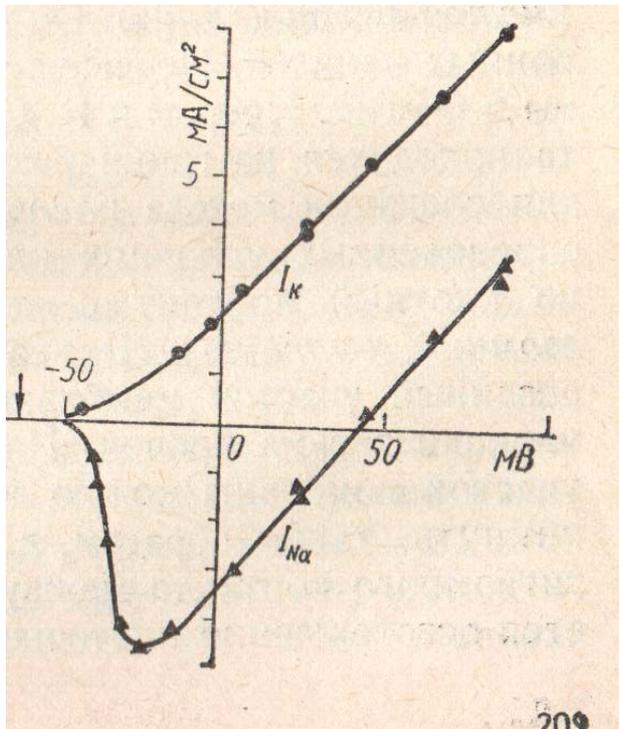
В - вольтамперные характеристики, построенные по пиковым значениям (o) и по стационарным значениям (Δ) Na⁺-токов.

ФОРМАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИОННЫХ ТОКОВ (МОДЕЛЬ ХОДЖКИНА - ХАКСЛИ)

Ионный ток (I_i) складывается из суммы натриевого (I_{Na}) калиевого (I_K) и тока утечки (I_L):

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_L,$$

Каждый из токов рассчитывается по закону Ома:



$$I_K = g_K \cdot (V - V_K),$$

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot (V - V_{Na}),$$

$$I_L = g_L \cdot (V - V_L),$$

где:

g_{Na} , g_K и g_L – проводимости для ионов натрия, калия и ионов утечки, соответственно

$(V - V_{(Na,K,L)})$ – величины электрохимических потенциалов для соответствующих ионов,

V – является отклонением от абсолютных значений мембранного потенциала E ,

$V_{(Na,K,L)}$ – равновесные потенциалы, рассчитанные по уравнению Нернста

УРАВНЕНИЯ ХОДЖКИНА - ХАКСЛИ

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h$$

$$g_K = \bar{g}_K \cdot n^4,$$

\bar{g}_{Na}, \bar{g}_K – максимальные проводимости мембраны при сильной деполяризации

Величины **m**, **h** и **n** рассчитываются из системы дифференциальных уравнений:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m m,$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h h,$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n n,$$

Величины α_m , β_m , α_n , β_n , α_h , β_h – константы скоростей, зависящие от мембранного потенциала, температуры и концентрации двухвалентных ионов в наружном растворе.

При деполяризации мембраны значения α_m , α_n и β_h увеличиваются, а β_m , β_n и α_h – уменьшаются.

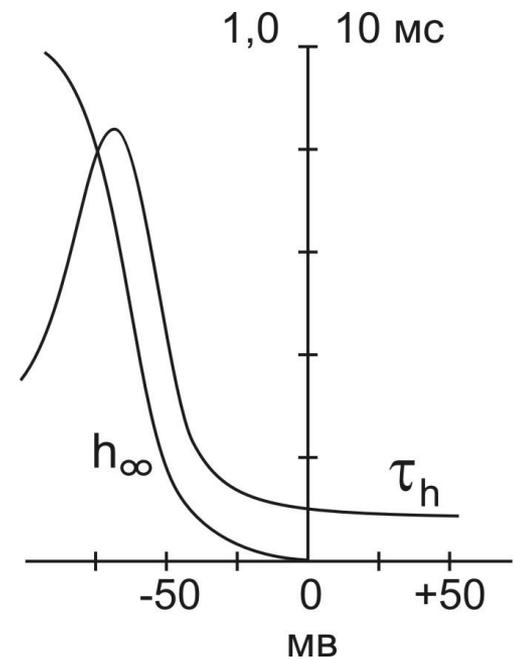
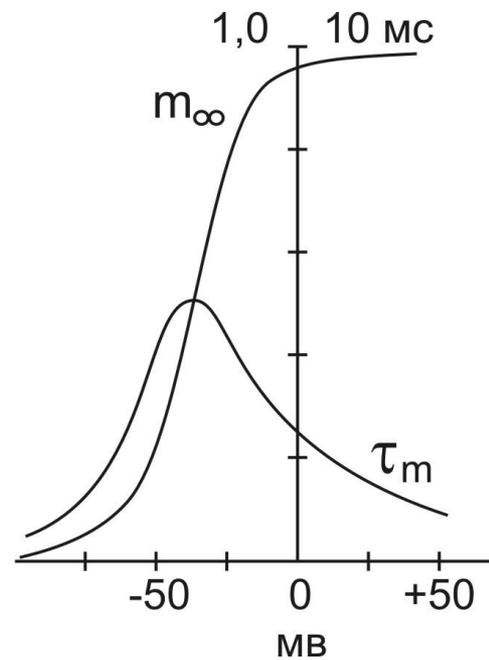
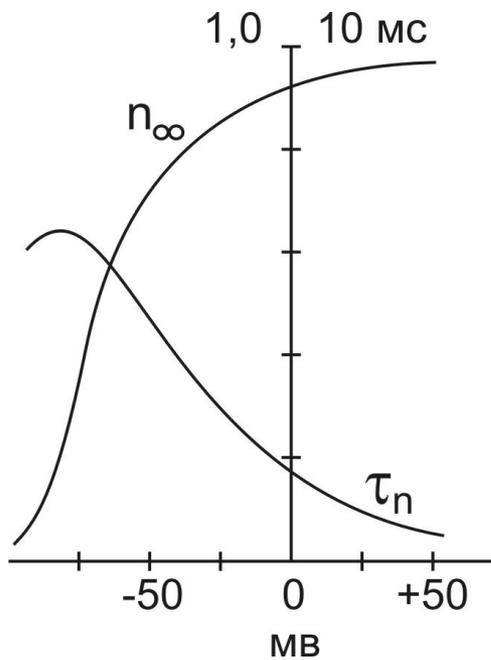
Решения этих уравнений проще представить в виде экспоненциальных характеристик – постоянных времени изменения **m**, **n** и **h**:

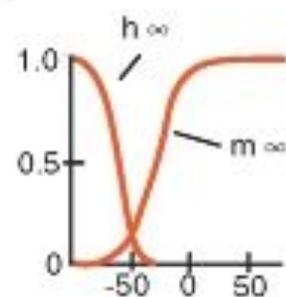
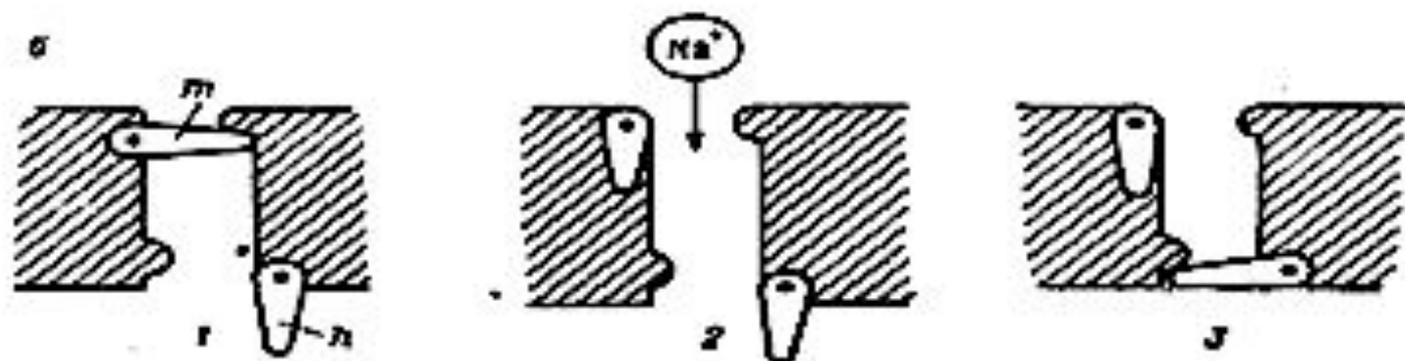
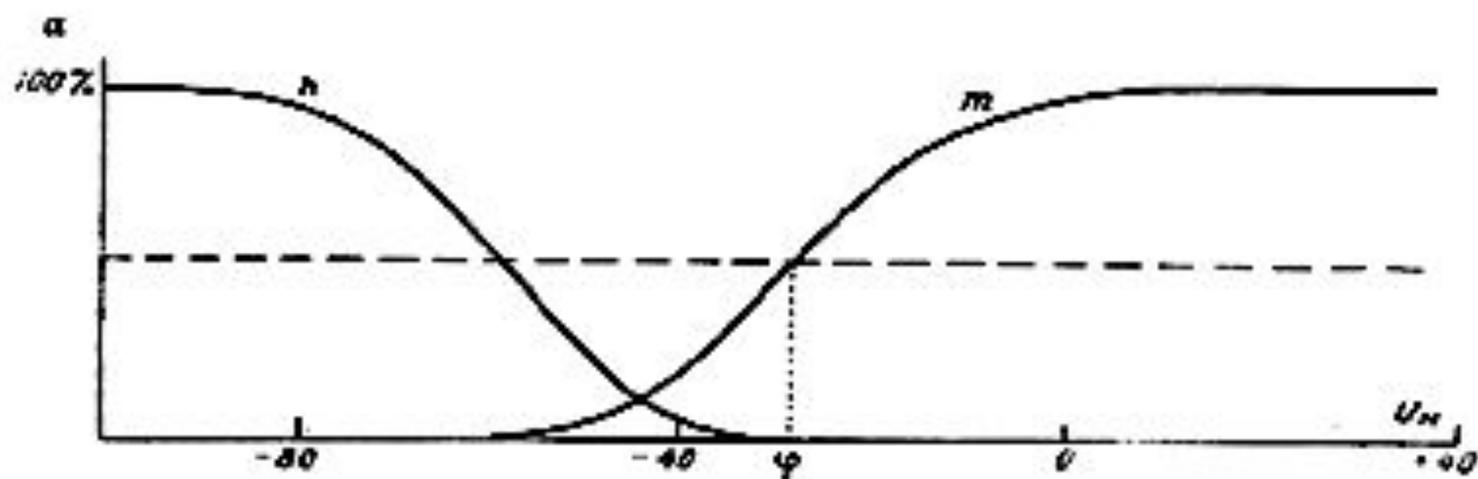
$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}, \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

Стационарные значения переменных **m**, **n** и **h**:

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

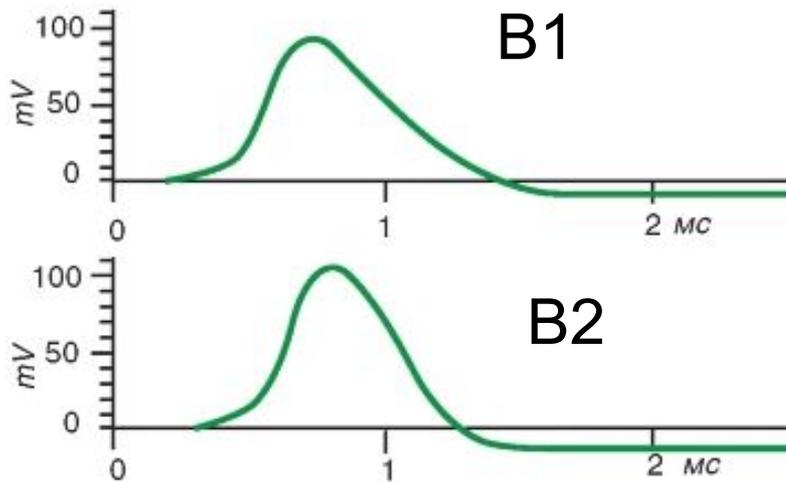
Графики зависимости стационарных значений m , n и h (m_∞ , n_∞ и h_∞) и постоянных времени τ_m , τ_n и τ_h от мембранного потенциала





Мембранный потенциал (mV)

Na – проводимость активация (m_{∞}) и инактивация (h_{∞})



Сравнение рассчитанного потенциала действия (B1) с реальным потенциалом действия, зарегистрированным в гигантском аксоне кальмара (B2). Рассчитанная скорость проведения потенциала действия составляла 18,8 м/с, а полученная в эксперименте - 21,2 м/с

Электрические параметры нервных волокон

Удельное сопротивление аксоплазмы и саркоплазмы от 30 до 200 Ом·см;

Электрическая емкость различных клеток около 1мкФ/см²

Электрическая емкость чистого бислоя липидов 0,8мкФ/см²

$$C = \frac{\varepsilon \varepsilon_0 S}{d}$$

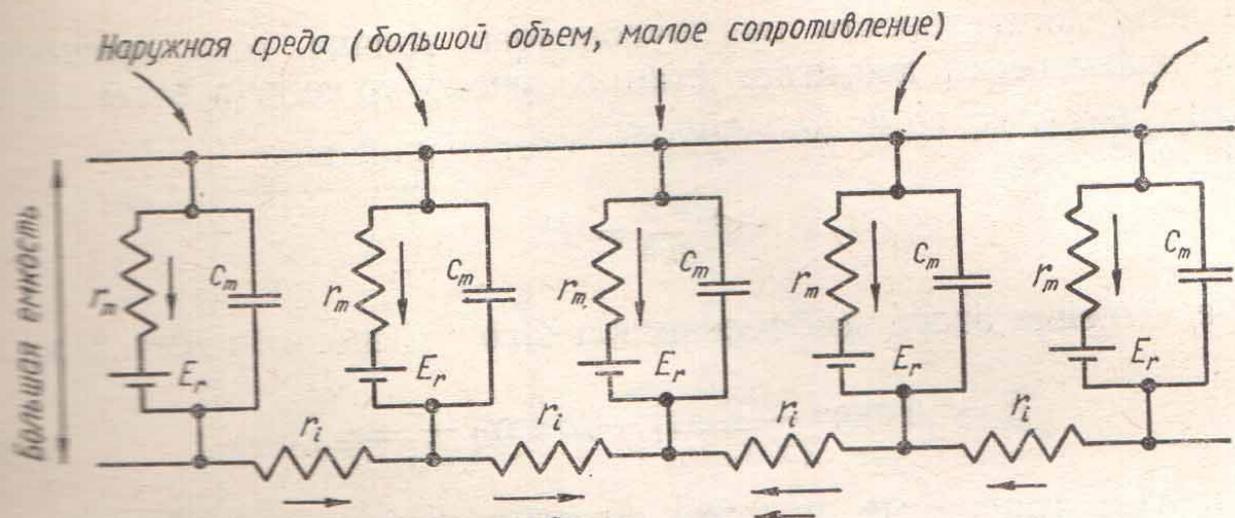
C – электрическая емкость,
ε- диэлектрическая проницаемость
изолирующей части бислоя,

ε₀ – электрическая постоянная,

S - площадь

Если C=0,8мкФ/см², ε = 2, то d=2,2 нм

КАБЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА

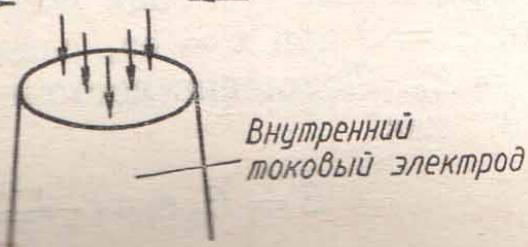


C_m емкость мембраны

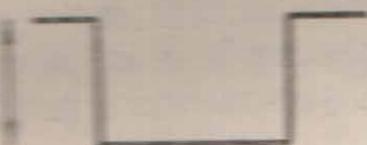
r_m сопротивление мембраны

r_i сопротивление аксоплазмы

Внутреннее пространство (малый диаметр, большое сопротивление)

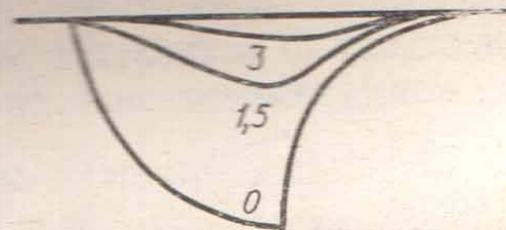


толщина мембраны



δ

Электромембранный потенциал



Согласно закону Ома ток, текущий по осевому цилиндру:

$$\frac{dV}{dx} = -r_i i \quad (1)$$

i – ток, текущий по осевому цилиндру, x – расстояние от источника тока, r_i – сопротивление аксоплазмы

Выразим \dot{i} :

$$i = - \frac{1}{r_i} \frac{dV}{dx} \quad (2)$$

Ток через мембрану

$$i_m = - \frac{di}{dx} \quad (3)$$

Исходя из 1 и 2

$$i_m = \frac{1}{r_i} \frac{d^2V}{dx^2} \quad (4)$$

Мембранный ток складывается из двух
компонентов:

$$i_m = i_C + i_i = C_m \frac{dV}{dt} + i_i \quad (5)$$

Далее из 4 и 5
получаем

$$\frac{1}{r_i} \frac{d^2 V}{dx^2} = C_m \frac{dV}{dt} + \dot{i}_i \quad (6)$$

Умножим обе части на r_m

$$\frac{r_m}{r_i} \frac{d^2 V}{dx^2} = r_m C_m \frac{dV}{dt} + r_m \dot{i}_i \quad (7)$$

Заменим

$$\frac{r_m}{r_i} = \lambda^2; r_m C_m = \tau; r_m i_i = V$$

Получим

$$\lambda^2 \frac{d^2 V}{dx^2} = \tau \frac{dV}{dt} + V \quad (8)$$

КАБЕЛЬНОЕ УРАВНЕНИЕ

$$\lambda^2 \frac{d^2 V}{dx^2} = \tau \frac{dV}{dt} + V$$

$$\tau = r_m C_m \quad \begin{array}{l} \text{ПОСТОЯННАЯ} \\ \text{ВРЕМЕНИ} \end{array}$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}} \quad \begin{array}{l} \text{ПОСТОЯННАЯ} \\ \text{ДЛИНЫ} \end{array}$$

РЕШЕНИЯ КАБЕЛЬНОГО УРАВНЕНИЯ

Решением этого уравнения является экспоненциальная зависимость:

$$V_t = V_0 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right)$$

Где **τ** – *постоянная времени*, показывающая через сколько времени амплитуда мембранного потенциала падает в **e** раз .

Если продолжительность прямоугольного толчка тока превышает 3τ , V достигает постоянного уровня, в этом случае

$$\frac{dV}{dt} = 0$$

Уравнение примет вид

$$\lambda^2 \frac{d^2V}{dx^2} = V$$

Решение этого уравнения:

$$V = V_0 e^{-x/\lambda}$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}}$$

Сопротивление мембраны (r_m) рассчитывается через удельное сопротивление (R_m):

$$r_m = \frac{R_m}{\pi D}$$

где $R_m = 1-100$ кОм·см², в перехватах Ранвье: 30-40 Ом·см²

Сопротивление аксоплазмы (r_i) рассчитывается через удельное сопротивление (R_i):

$$r_i = \frac{4R_i}{\pi D^2}$$

где $R_i = 40$ Ом·см²

λ – **постоянная длины**, показывающая на каком расстоянии амплитуда мембранного потенциала падает в **e** раз.

λ с учетом сопротивлений мембраны и аксоплазмы (**R_m** и **R_i**):

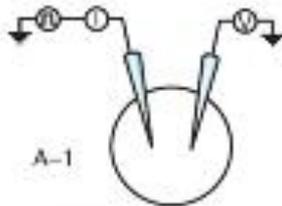
$$\lambda = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{R_m D}{R_i}}$$

где D – диаметр нервного волокна

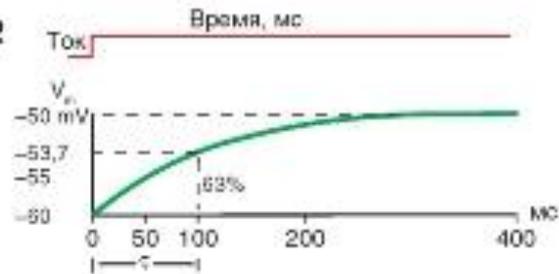
ПОСТОЯННАЯ ВРЕМЕНИ τ

ПОСТОЯННАЯ ДЛИНЫ λ

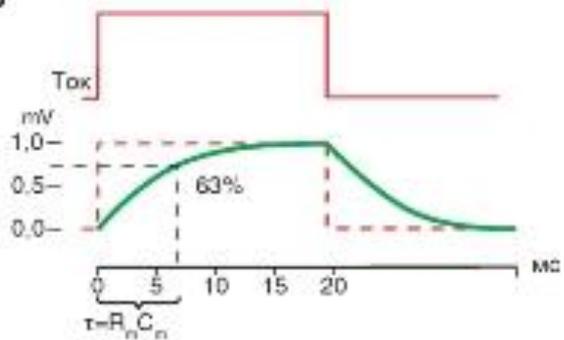
A1



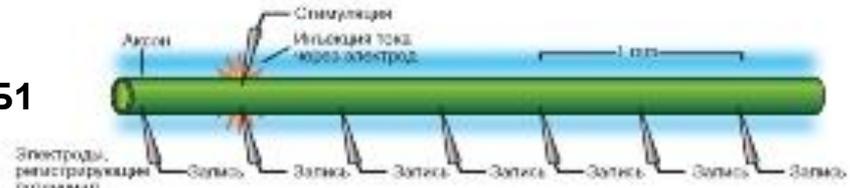
A2



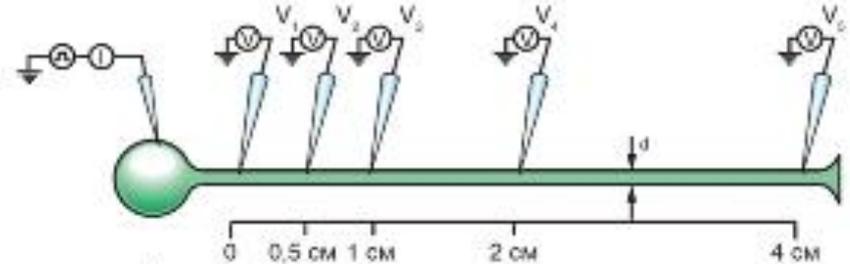
A3



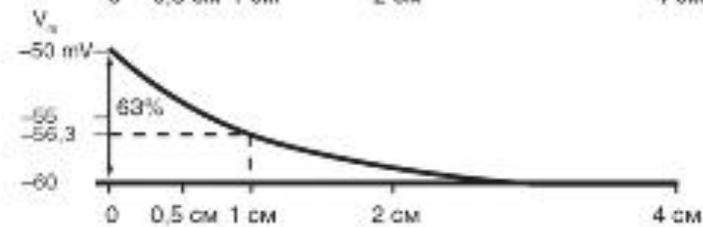
B1



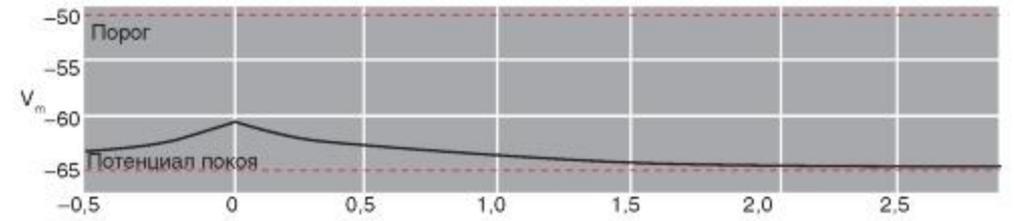
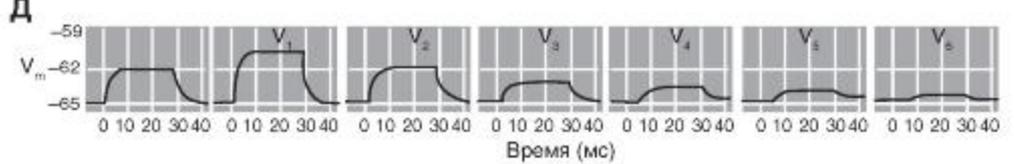
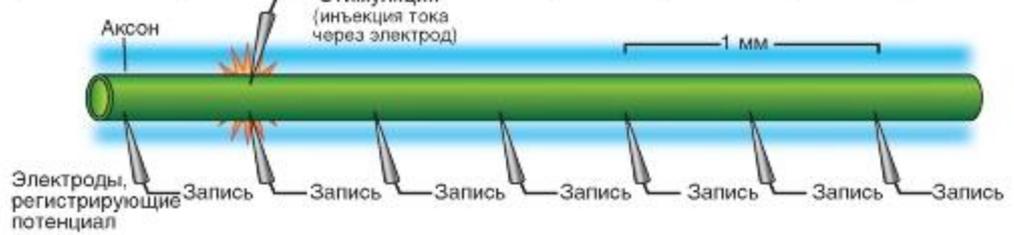
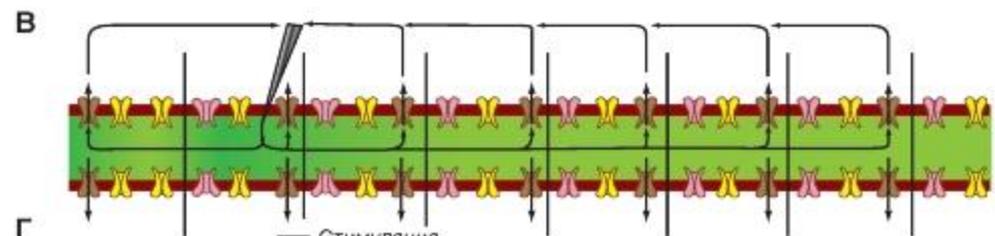
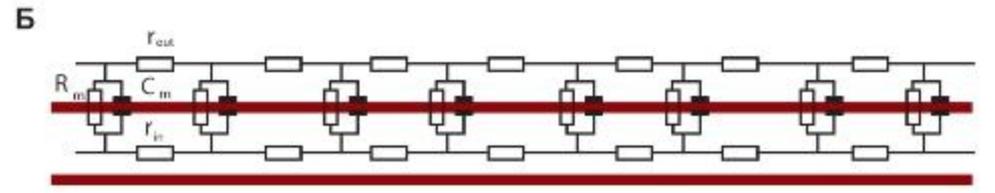
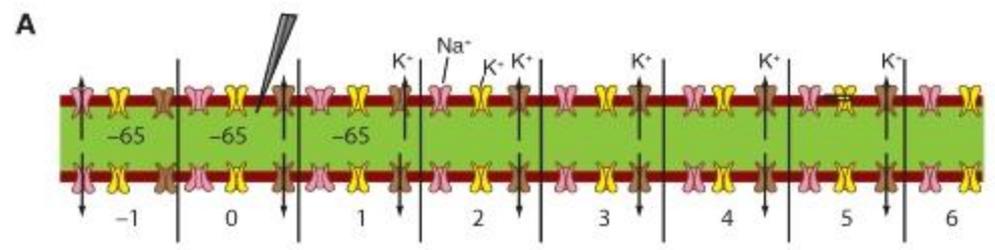
B2



B3



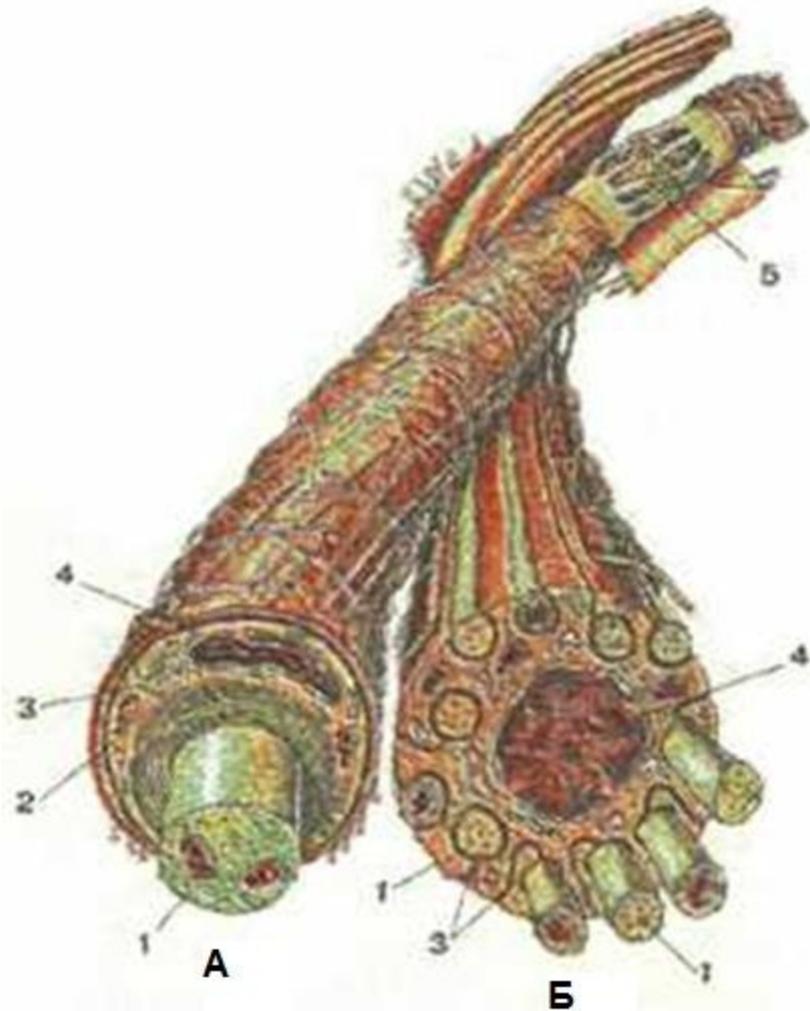
$$\lambda = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{dR_m}{r_e}}$$



Распространение пассивного электротонического потенциала на примере немиелинизированного волокна.

Na канал обозначен розовым цветом
K канал – желтым цветом
Канал утечки обозначен коричневым цветом

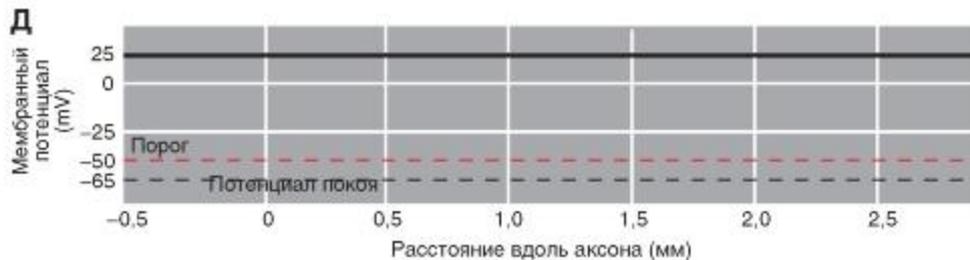
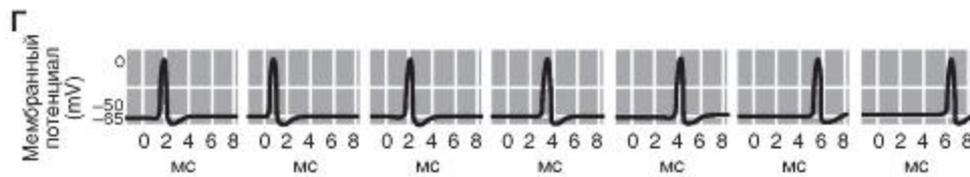
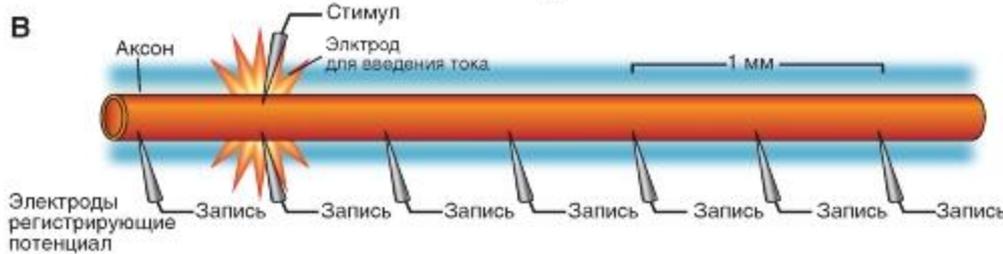
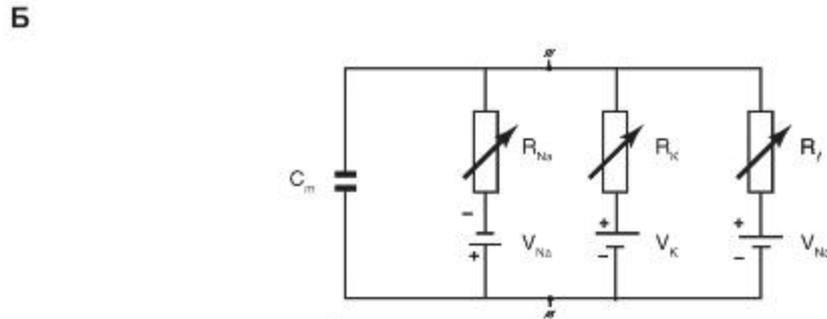
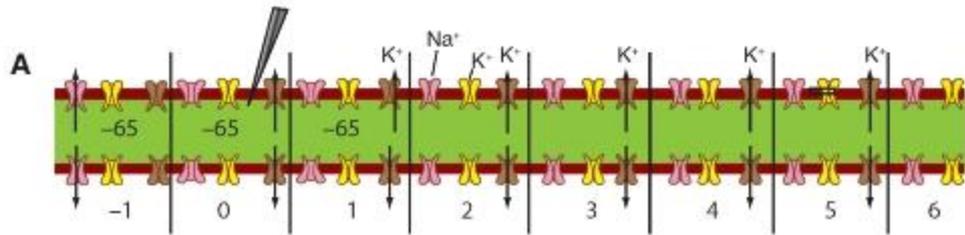
Типы нервных волокон



А - миелиновое волокно,
Б - безмиелиновое волокно.

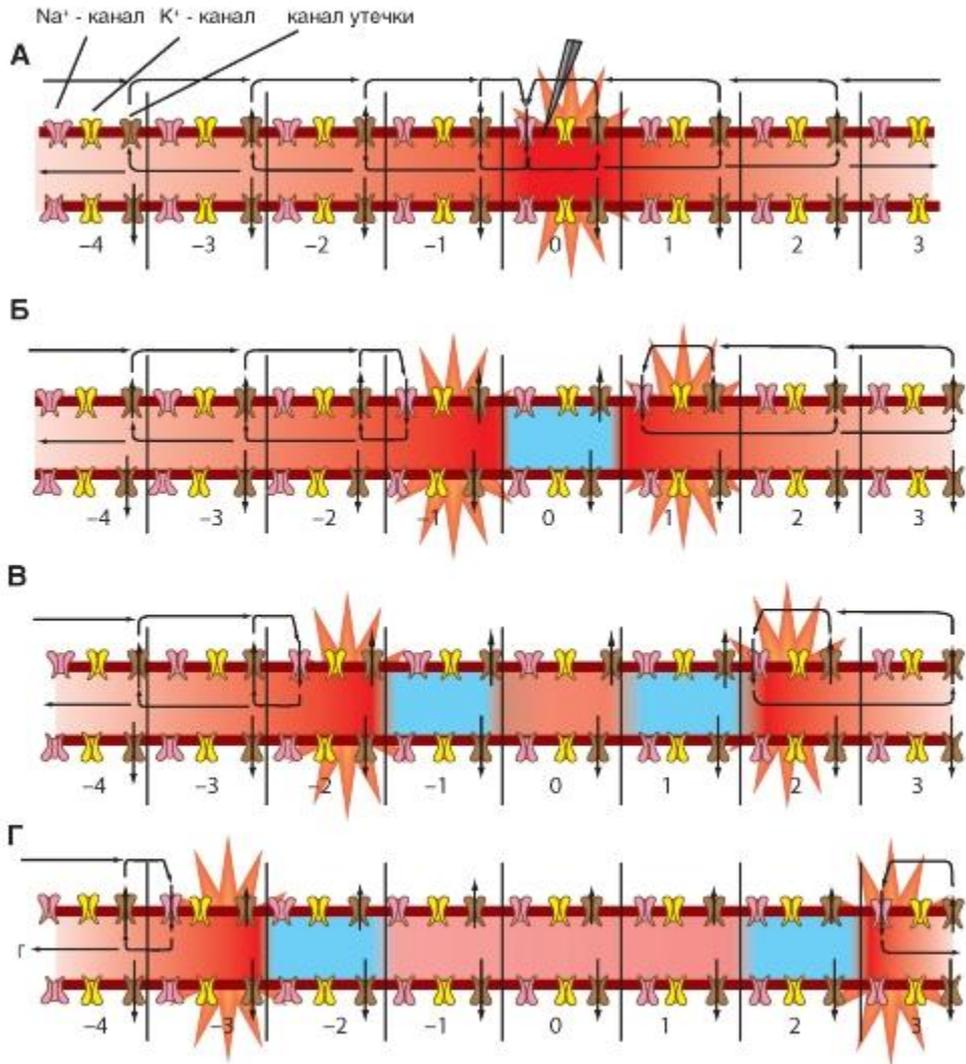
1 - осевой цилиндр,
2 - миелиновый слой,
3 - мезаксон,
4 - ядро нейролеммоцита
(шванновской клетки),
5 - узловой перехват
(перехват Ранвье).

Электрические характеристики миелина
 $R = 0,16 \text{ МОм} \cdot \text{см}$, $C = 0,005 \text{ мкФ/см}$.



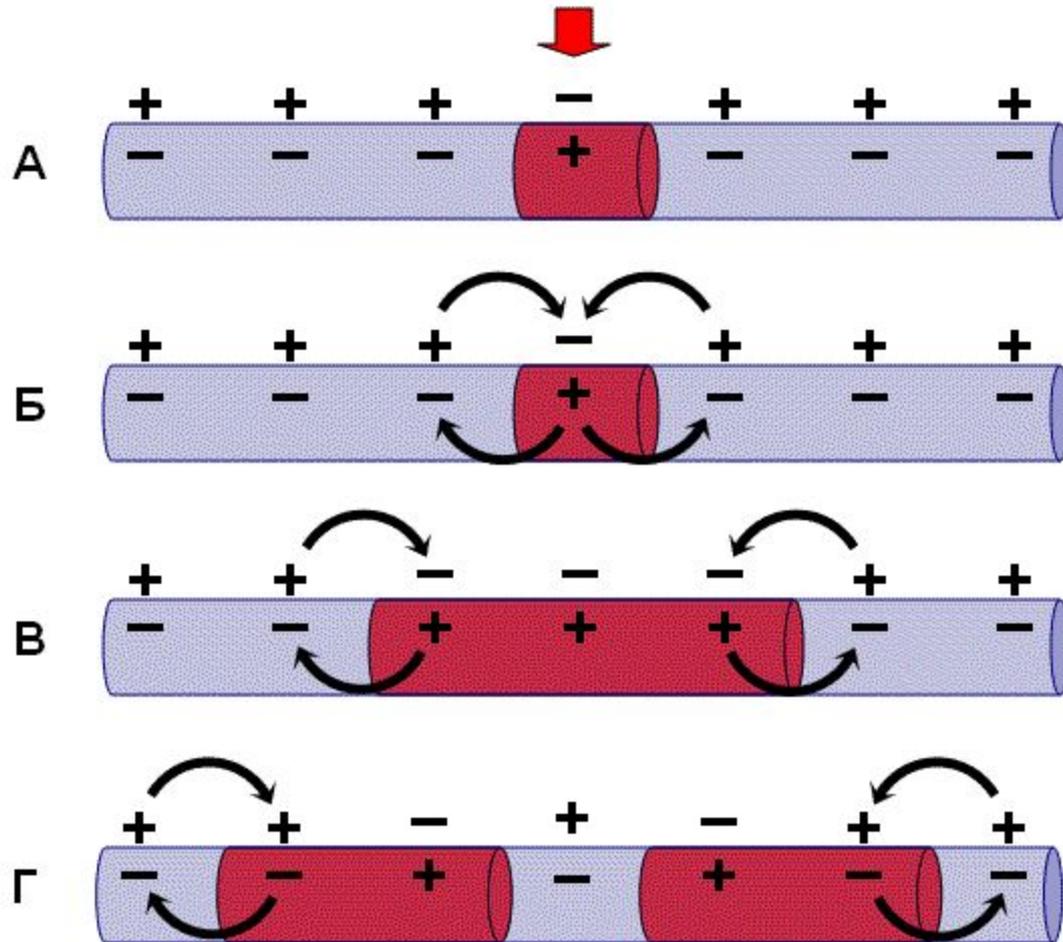
Распространение потенциала действия на примере немиелинизированного волокна.

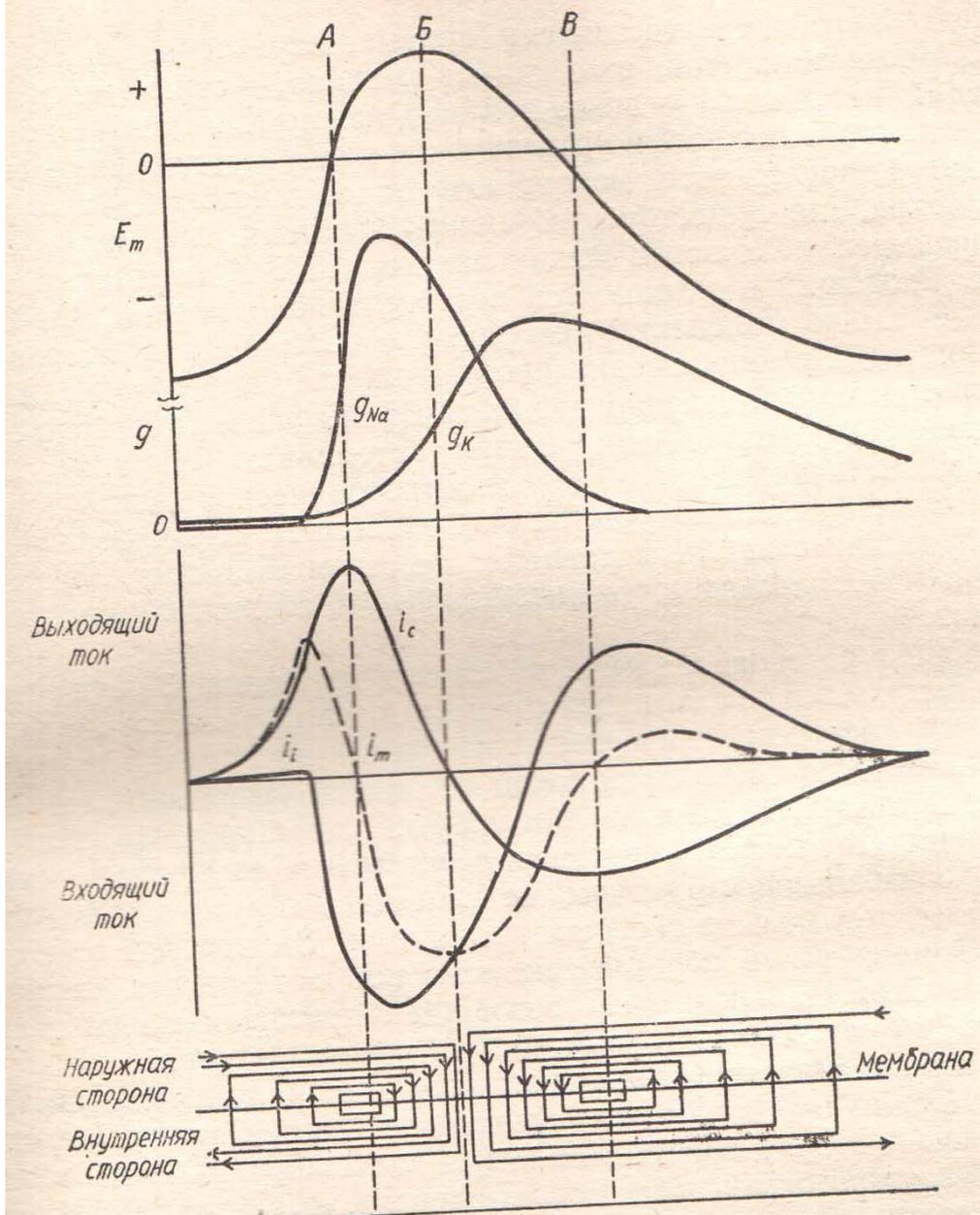
Na каналы обозначены розовым цветом
K каналы – желтым цветом
Канал утечки обозначен коричневым цветом



Механизм проведения потенциала действия в немиелинизированном волокне.

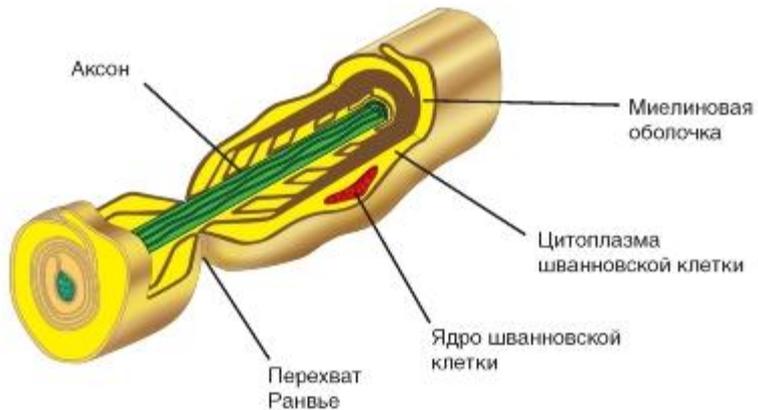
Механизм распространения возбуждения по безмиелиновому нервному волокну





Изменение мембранного потенциала и натриевой и калиевой проводимости мембраны вдоль кабельной структуры во время распространяющегося ПД, а также токи, текущие через различные участки мембраны.

A

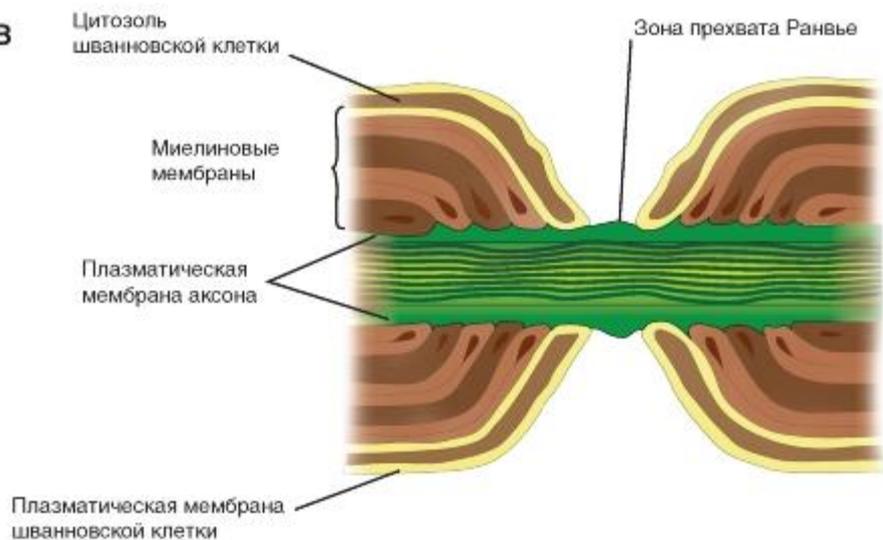


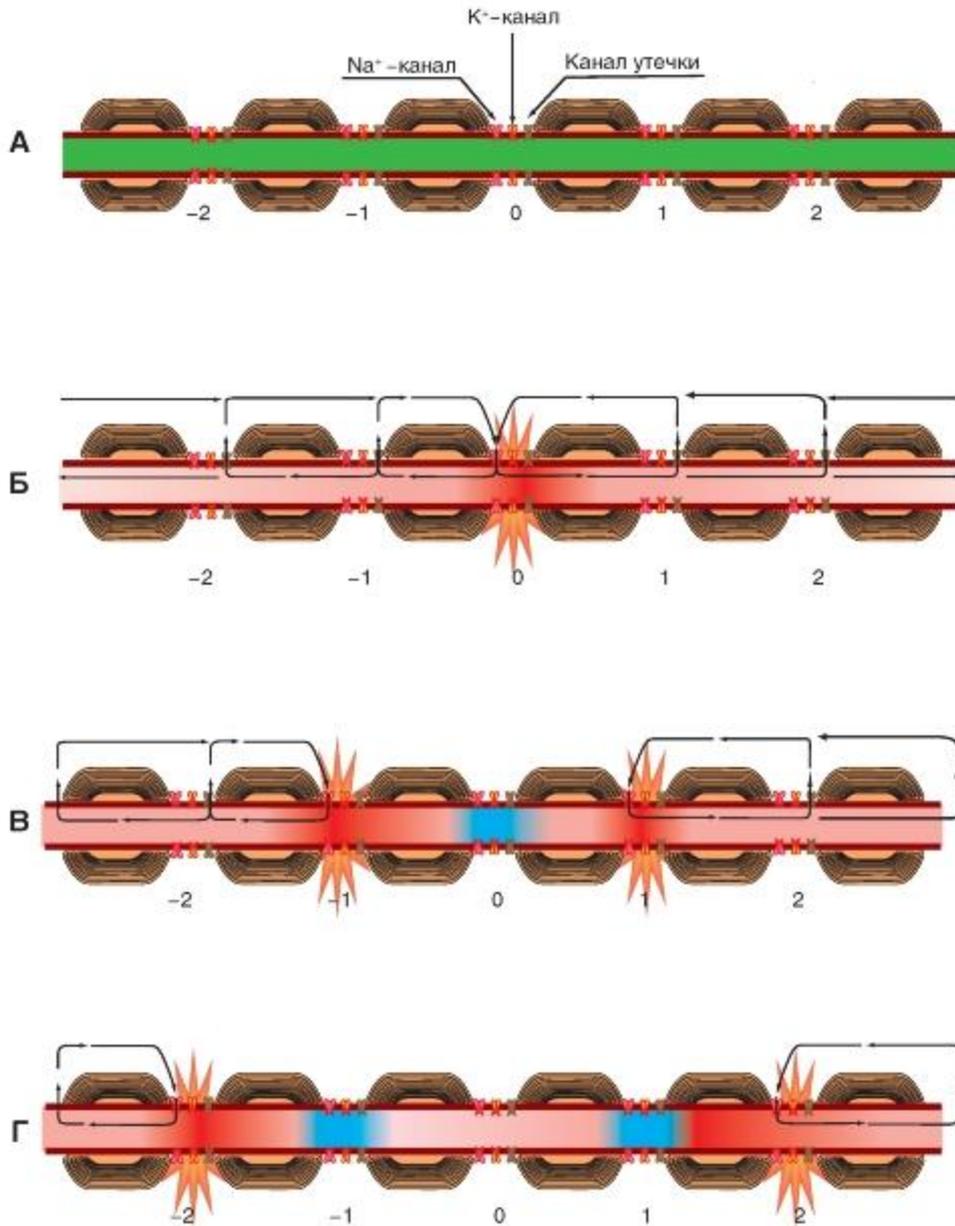
Миелиновое нервное волокно

Б



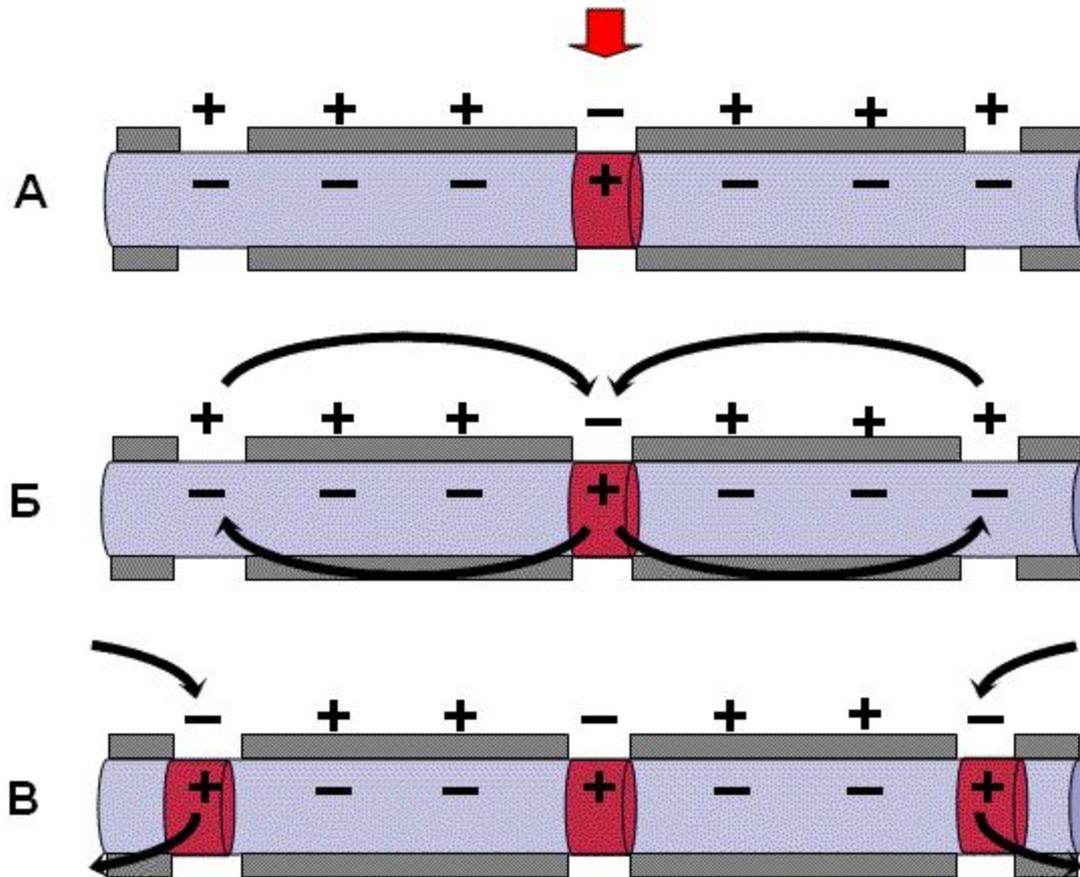
В





**Механизм
проведения
потенциала
действия в
миелинизированном
волокне.**

Механизм распространения возбуждения по миелиновому нервному волокну



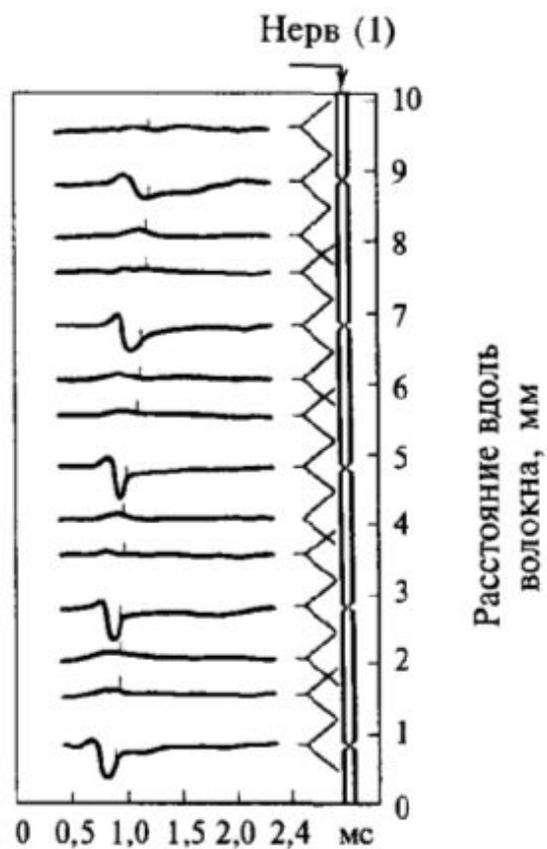
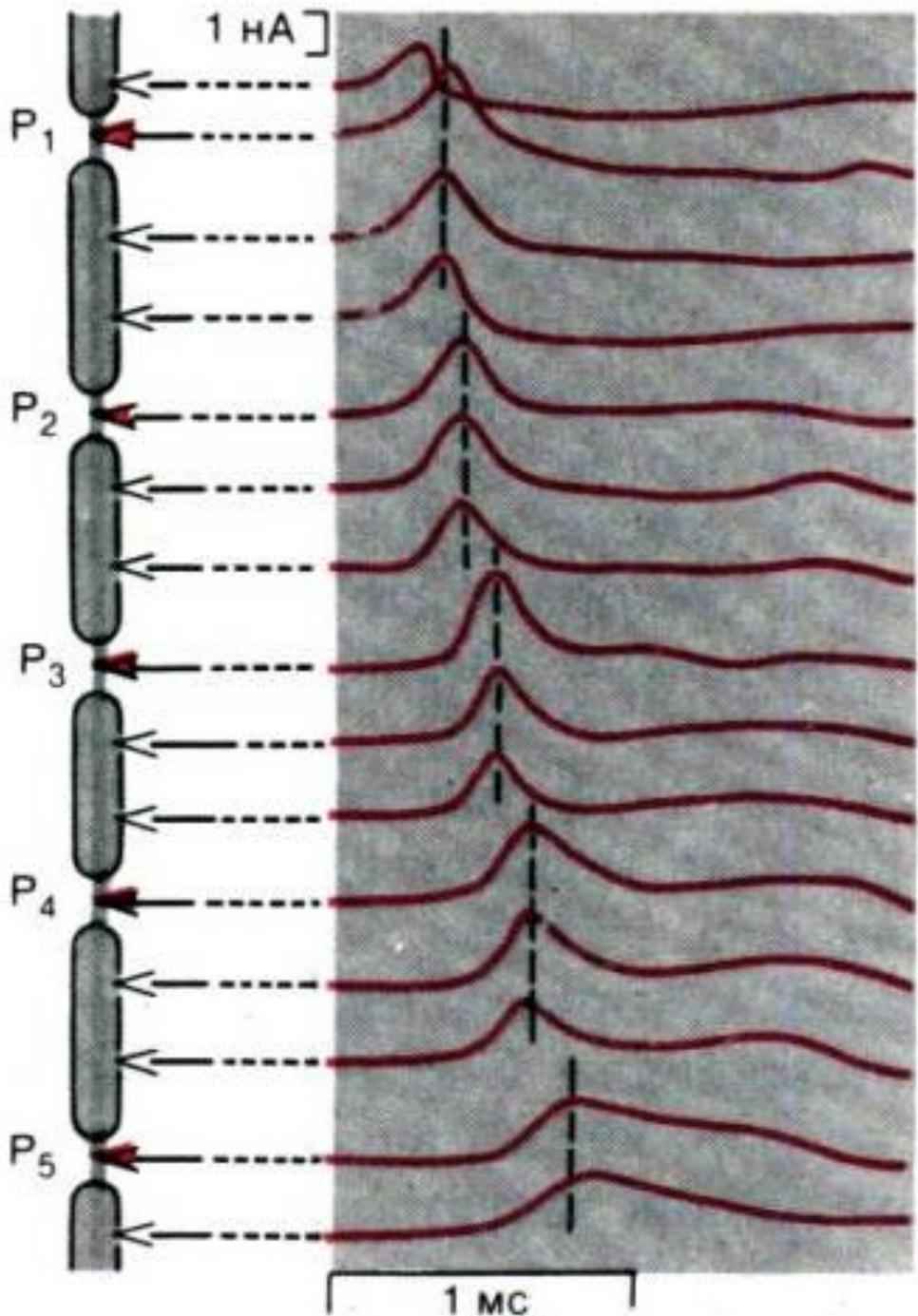


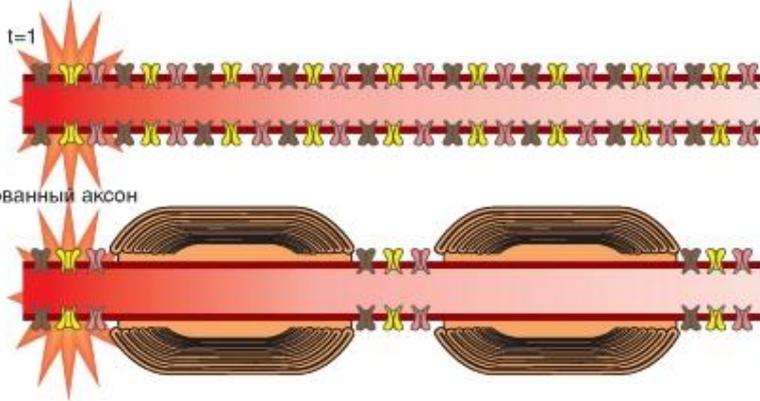
Рис. 2.11. Распространение возбуждения по миелинизированному нервному волокну: потенциалы действия возникают только в перехватах Ранвье.



Сальтаторное проведение

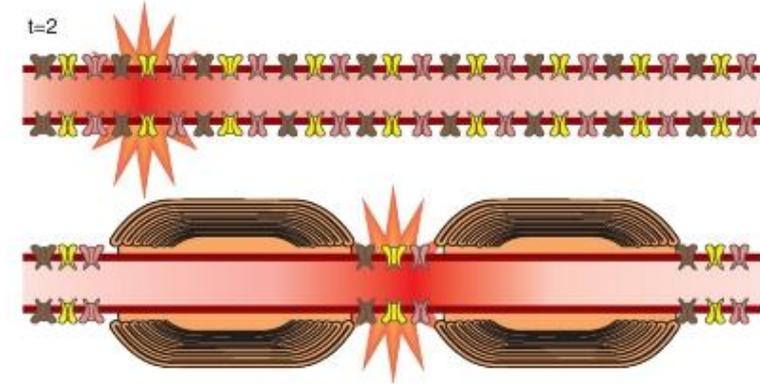
Немиелинизированный аксон

А

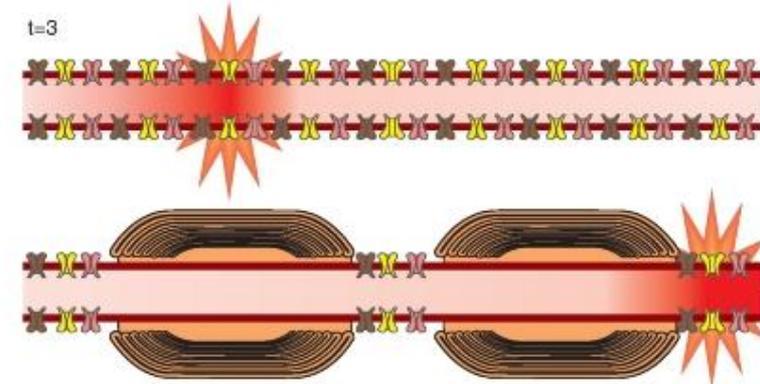


Миелинизированный аксон

Б



В



Сравнение общих принципов проведения возбуждения по немиелинизированному и миелинизированному нервному волокну