

**ВОЕННО–МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**  
**имени С.М. Кирова**  
**Кафедра биологической и медицинской**  
**физики**  
**ЛЕКЦИЯ № 13**

по дисциплине «Физика, математика»

на тему: «**Механизмы**  
**биоэлектрогенеза**»

для курсантов и студентов I курса ФПВ,  
ФПиУГВ, спецфакультета

- Живые ткани обладают не только пассивными, но и **активными электрическими свойствами**.
- Генерация и распространение биопотенциалов (**биоэлектрогенез**) является одной из важнейших функций биологических мембран.

- Это явление лежит в основе возбудимости клеток, регуляции внутриклеточных процессов, работы нервной системы, регуляции мышечного сокращения, рецепции.
- В медицине на исследовании электрических полей, созданных за счет биопотенциалов органов и тканей, основаны **диагностические методы**: электрокардиография, электроэнцефалография, электромиография и другие.

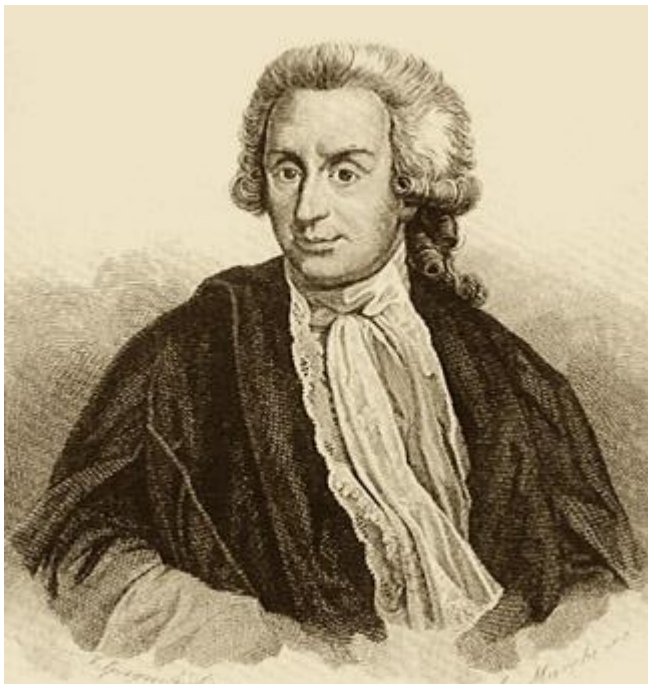
- Предположения о существовании "животного электричества", то есть о способности живых тканей генерировать электромагнитную энергию, возникли еще в 17 веке.
- Однако в течение длительного времени считалось, что такой способностью наделены только специальные электрические органы некоторых представителей животного мира (электрических рыб).

- Однако в течение длительного времени считалось, что такой способностью наделены только специальные электрические органы некоторых представителей животного мира (электрических рыб).



- Экспериментальное доказательство того, что биоэлектроденез присуц нервам и мышцам лягушки и имеет, таким образом, универсальный характер принадлежит **Луиджи Гальвани** (цикл работ 1786-1794 гг.).

**Луиджи Гальвани**  
**(1737-1798)**



**Алессандро Вольта**  
**(1745-1827)**



- Понимание природы биоэлектrogenеза стало понятным только после появления **теории электролитической диссоциации** (Сванте Аррениус, 1887, Нобелевская премия 1903 г.).
- Первая попытка применения теории электролитической диссоциации к объяснению механизмов биоэлектrogenеза принадлежит **Василию Юрьевичу Чаговцу**, который осуществил это в **1896 г.**, обучаясь на третьем курсе Военно-медицинской академии.



## В.Ю. Чаговец (1873-1941)



- **Труды:**
- О применении теории диссоциации Аррениуса к электромоторным явлениям на живых тканях, "Журнал Русского физико-химического об-ва. Часть химическая", 1896, т. 28, вып. 7;
- Очерк электрических явлений на живых тканях, с точки зрения новейших физико-химических теорий, вып. 1—2, СПб, 1903—1906 (Дисс).

- По современным представлениям, биопотенциалы, регистрируемые в организме, - это в основном **мембранные потенциалы**.
- Мембранным потенциалом называют **трансмембранную разность потенциалов**, то есть разность потенциалов между наружной и внутренней сторонами мембраны.

- Для возникновения трансмембранной разности потенциалов необходимы **два обязательных условия**:
- 1) существование **концентрационных градиентов электролитов** на клеточной мембране;
- 2) **неодинаковая проницаемость** этой мембраны **для катионов и анионов**, на которые диссоциируют электролиты в живых тканях.

# 1. Механизм возникновения потенциала покоя на биологических мембранах. Формула Нернста, формула Гольдмана

- **Потенциал покоя** – это стационарная разность потенциалов между внешней и внутренней средой клетки, существующая на наружной мембране клетки в невозбужденном состоянии.

- Зарегистрировать эту трансмембранную разность потенциалов можно при использовании **микроэлектродной техники**.

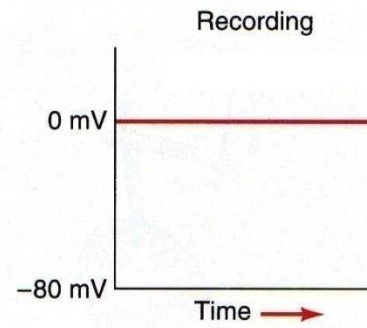
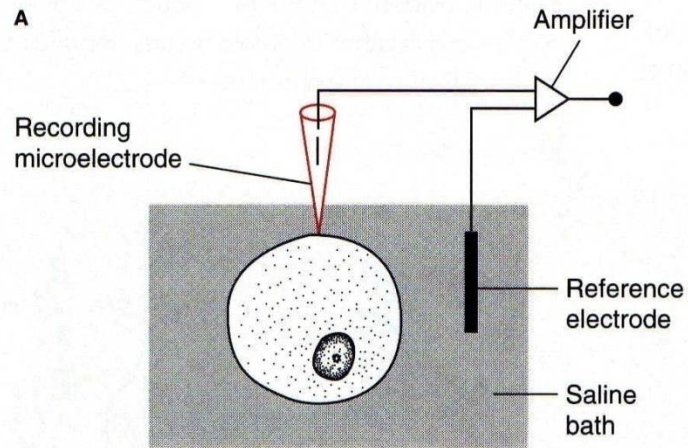
- Стеклянный микроэлектрод представляет собой **стеклянную микропипетку** с оттянутым очень тонким кончиком (**диаметр кончика 0,1-0,5 мкм**), заполненную раствором электролита (обычно **3 М раствором KCl**). Таким электродом можно проколоть наружную мембрану клетки, не повредив ее.

- Второй электрод (**электрод сравнения**), потенциал которого принимают равным 0, помещают в раствор у наружной поверхности клетки.
- **Регистрирующее устройство**, содержащее усилитель постоянного тока, позволяет измерить **трансмембранную разность потенциалов**.

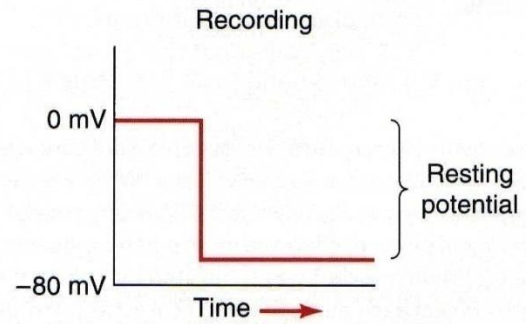
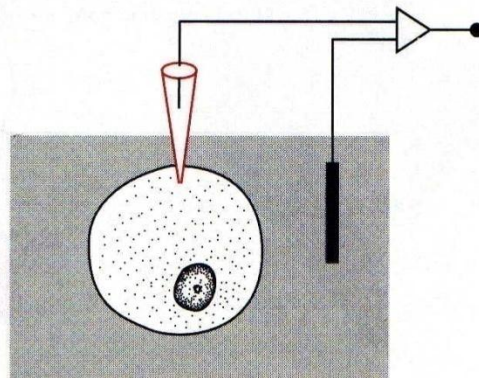
- При этом в нервных и скелетных мышечных волокнах различных животных регистрируется **разность потенциалов**, равная примерно **80-90 мВ**, причем **внутренняя поверхность клеточной мембраны имеет отрицательный потенциал по отношению к внешней.**



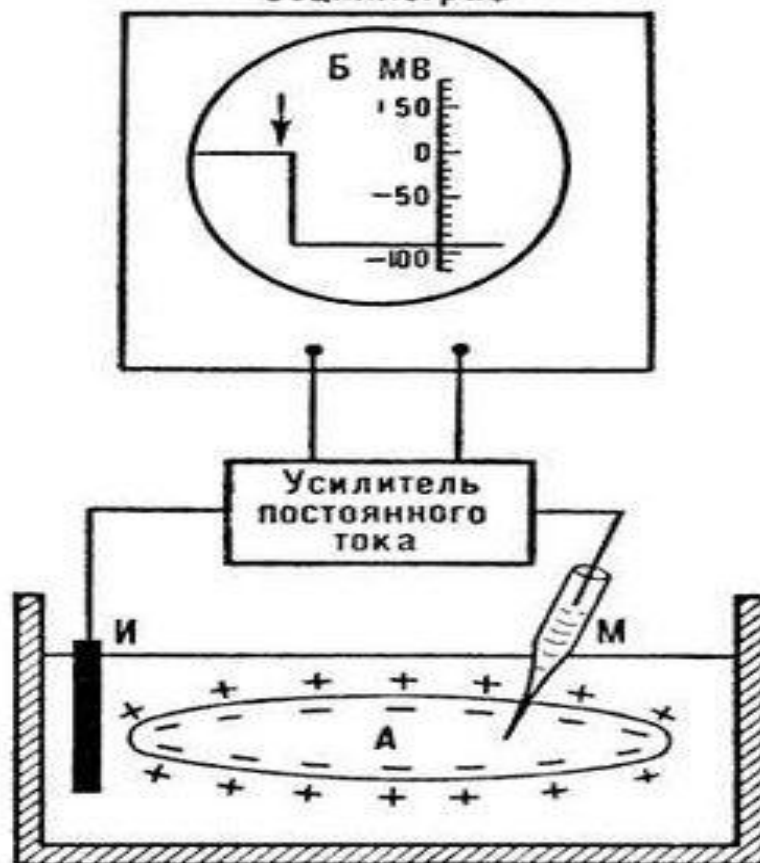
A



B



# Осциллограф



- **Как же реализуются обязательные условия биоэлектрогенеза на наружной мембране клетки в состоянии покоя?**

- 1) **В цитоплазме** ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ преобладают **калиевые соли высокомолекулярных соединений** (кислот), тогда как в **межклеточной среде** гораздо выше концентрация **натриевых солей неорганических кислот**.

# В гигантском аксоне кальмара:

Ион	Концентрация внутри клетки	Концентрация во внеклеточной среде
$K^+$	340 ммоль/л	10 ммоль/л
$Na^+$	49 ммоль/л	463 ммоль/л
$Cl^-$	114 ммоль/л	592 ммоль/л

- 2) В покое **проницаемость** наружной мембраны клетки **для ионов калия значительно больше**, чем для натрия, и больше, чем для ионов хлора:

$$P_{K^+} \gg P_{Na^+}$$

$$P_{K^+} > P_{Cl^-}$$

- Например, для аксона кальмара:

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

- Такая проницаемость обусловлена наличием в наружной мембране так называемых **потенциалнезависимых каналов**, избирательно пропускающих ионы калия, натрия или хлора.

- Если концентрация какого-либо иона внутри клетки отлична от концентрации этого иона снаружи, и мембрана проницаема для этого иона, возникает **поток заряженных частиц** через мембрану.
- Происходит **пространственное разобщение** противоположных по знаку ионов.



- Вследствие этого электрическая нейтральность системы нарушается, образуется **разность потенциалов (градиент потенциала)** между наружной и внутренней средой, которая **препятствует** дальнейшему **переносу ионов** через мембрану.

- При установлении **равновесия между концентрационным и электрическим градиентом** выравниваются значения **электрохимических потенциалов** по разные стороны мембраны и устанавливается **равновесный потенциал** для этого иона, который рассчитывается по **формуле Нернста**.

$$\mu = \mu_0 + RT \ln C + zF\phi$$

- При равновесии:

$$RT \ln C_i + zF\varphi_i = RT \ln C_e + zF\varphi_e$$

- Отсюда:

$$\varphi_{\text{равн.}} = \varphi_i - \varphi_e = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_i}{C_e}$$

- Если принять, что мембранный потенциал обусловлен только переносом ионов калия, то **калиевый равновесный потенциал** равен:

$$\varphi_{\text{равн.}K^+} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}$$

- Расчеты показывают, что для создания такого равновесного потенциала через мембрану клетки должно пройти всего  **$10^{-4}$  % ионов калия** от общего их содержания внутри клетки (изменение концентрации калия всего на  **$2 \cdot 10^{-3}$  ммоль/л**).

- Это **пренебрежимо малое количество ионов калия** по сравнению с общим их количеством в клетке.

- Величина равновесного калиевого потенциала, рассчитанного по этой формуле, **несколько больше** значения, измеряемого в эксперименте.

- Причина расхождения рассчитанного по формуле Нернста и экспериментального значения мембранного потенциала состоит в том, что не учтена **проницаемость мембраны для других электрогенных ионов** (натрия и хлора).



- Более точно с экспериментальными данными совпадает результат расчета по **уравнению Гольдмана**:

$$\varphi = -\frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_e}{P_K [K^+]_e + P_{Na} [Na^+]_e + P_{Cl} [Cl^-]_i}$$

- И формула Нернста, и формула Гольдмана не учитывают **активного транспорта ионов** через мембрану – наличия в мембране электрогенного биологического насоса – **K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>-АТФазы**, перекачивающей калий внутрь клетки, а натрий наружу в неравновесных соотношениях.

- Чаще всего АТФаза работает в режиме **3Na:2K**, то есть за счет работы АТФазы мембранный потенциал **больше по абсолютной величине**, чем мембранный потенциал, рассчитанный по уравнению Гольдмана.

- Если прекратить поступление  $\text{Na}^+$  в клетку, например, путем замещения внеклеточного натрия на такой неспособный к диффузии катион, как холин, то МП будет близок к калиевому равновесному потенциалу.

- Нарушение работы  $K^+$ - $Na^+$ -АТФазы приводит к уменьшению мембранного потенциала; в этом случае МП лучше описывается уравнением Гольдмана.

## 2. Механизм возникновения потенциала действия на возбудимых мембранах

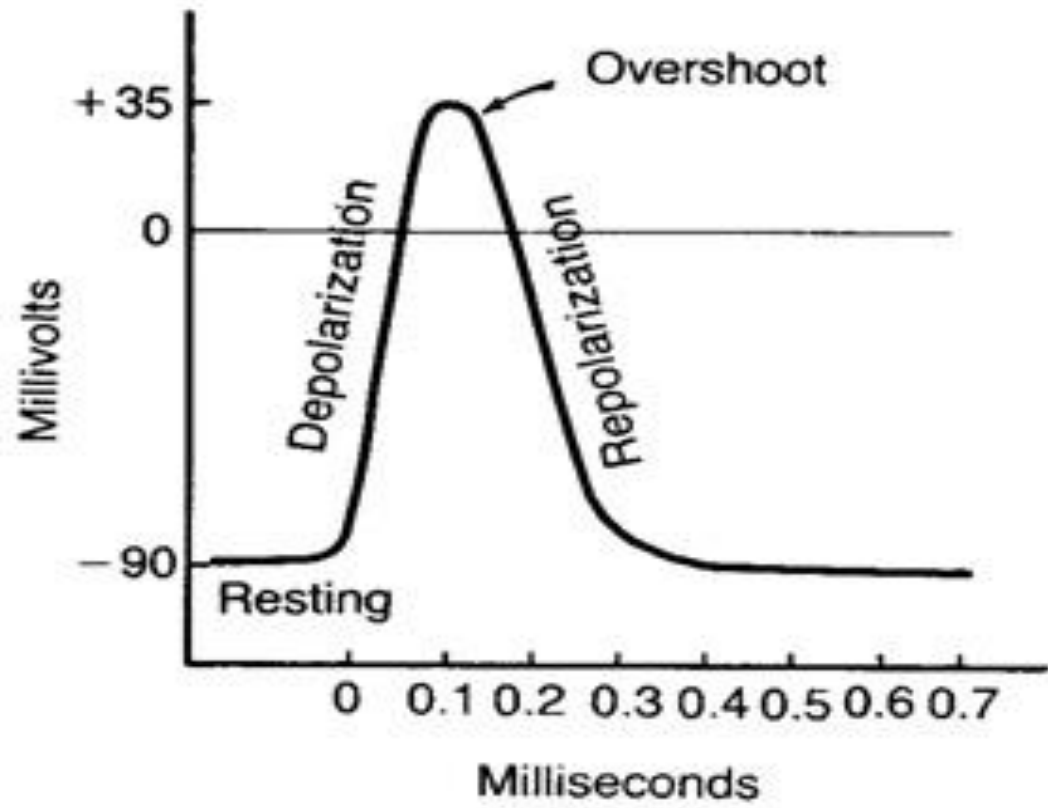
- **Потенциалом действия** называется кратковременное изменение трансмембранной разности потенциалов на наружной мембране нервных и мышечных клеток при их возбуждении.

- В опытах по изучению потенциала действия используют **два микроэлектрода**, введенных в мышечную или нервную клетку.
- На **первый микроэлектрод** подают импульсы от **генератора прямоугольных импульсов**, изменяющие мембранный потенциал.
- Мембранный потенциал **измеряют** при помощи **второго микроэлектрода** высокоомным регистратором напряжения.

- Потенциалы действия регистрируются на мембране мышечной или нервной клетки только в том случае, если прямоугольный импульс уменьшает трансмембранную разность потенциалов (является **деполяризирующим**) и имеет достаточную величину (то есть его амплитуда превышает некоторое минимальное (**пороговое**) значение).



- При этом на мембране регистрируются следующие **изменения трансмембранной разности потенциалов.**



- Трансмембранная разность потенциалов вначале **падает до нуля**, затем на непродолжительное время полярность мембраны изменяется (**внутренняя поверхность мембраны приобретает положительный потенциал**), после чего **восстанавливается исходный уровень потенциала покоя**.

- Соответственно, выделяют две фазы потенциала действия – **фазу деполяризации** и **фазу реполяризации**.
- Положительное значение мембранного потенциала носит название **потенциала инверсии (overshoot)**.



- В нервных волокнах длительность потенциала действия равна примерно 1 мс; в скелетных мышцах – примерно 10 мс.

# Характерные свойства потенциала действия:

- 1) наличие **порогового значения** деполяризующего стимула;
- 2) **закон "всё или ничего"** – если деполяризующий импульс больше порогового, то развивается потенциал действия, амплитуда которого не зависит от амплитуды возбуждающего импульса; если деполяризующий импульс меньше порогового, то потенциала действия нет;

- 3) во время развития потенциала действия наблюдается **явление рефрактерности** (невозбудимости) мембраны;
- 4) в момент возбуждения резко **уменьшается сопротивление** мембраны.



# Опыты по изучению механизма возникновения потенциала действия показали, что:

- а) можно **изменять амплитуду** потенциала действия, **изменяя концентрацию натрия** в наружной среде;
- б) при возбуждении **резко возрастает проницаемость** мембраны **для ионов натрия** (показано в опытах с радиоактивным изотопом натрия).

- Если в состоянии покоя соотношение коэффициентов проницаемости мембраны аксона кальмара для разных ионов:

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

- то в состоянии возбуждения

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

- Таким образом, по сравнению с невозбужденным состоянием, при возбуждении **коэффициент проницаемости для натрия возрастает в 500 раз.**

- Это изменение проницаемости связано с тем, что **в мембранах мышечных и нервных клеток**, способных генерировать ПД (так называемых **возбудимых мембранах**), имеются особые, так называемые **потенциалзависимые натриевые каналы**.

- Первая фаза ПД (**фаза деполяризации**) связана с потоком ионов натрия из окружающей среды (где их концентрация больше) в клетку (где их концентрация меньше) через потенциалзависимые натриевые каналы.
- Следует отметить, что на первых порах (пока мембранный потенциал отрицателен) **электрический градиент** способствует входу натрия в клетку.

- После достижения нулевого значения трансмембранной разности потенциалов входящий поток ионов натрия не прекращается (так как сохраняется концентрационный градиент ионов натрия на мембране), и он будет продолжаться до достижения **натриевого равновесного потенциала** (выравнивания значений электрохимического потенциала по обе стороны мембраны).

- Таким образом, величину потенциала инверсии можно рассчитать по формуле Нернста:

$$\text{ПИ} = \varphi_{\text{равн.}Na^+} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_e}$$

- Общая же **амплитуда ПД** будет равна:  
 **$|ПД| = |ПП| + |ПИ|$**

- Итак, первая фаза ПД (фаза деполяризации) связана со входящим током ионов натрия.
- **Почему же мембранный потенциал не фиксируется на уровне ПИ, а возвращается к исходному уровню потенциала покоя?**

- Это связано с **двумя причинами**:
- 1) Каждый натриевый потенциалзависимый канал **открывается только на определенное время** (время открытого состояния канала; в среднем **0,7 мс**); существует также время, в течение которого велика вероятность открывания отдельного канала (**время жизни каналов**; для натриевых каналов оно равно **примерно 2 мс**).



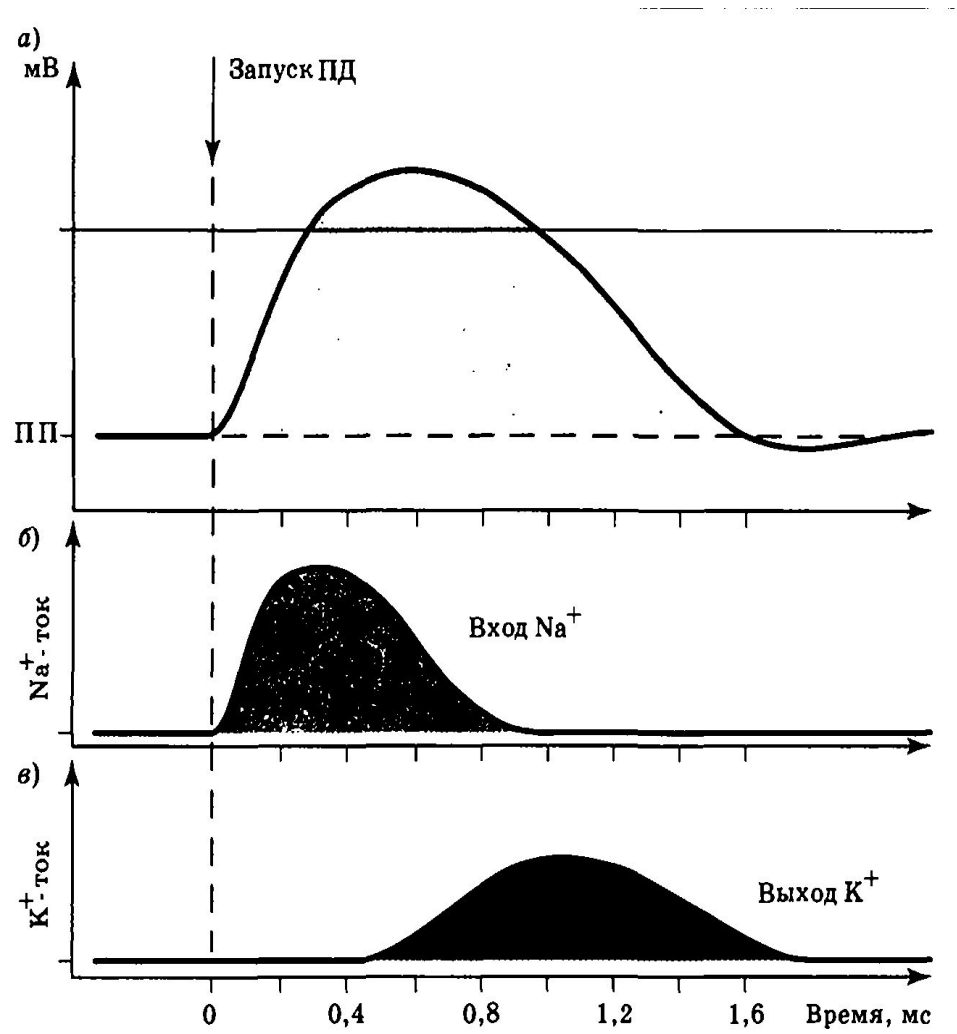
- По прошествии времени жизни каналов вероятность их открывания падает до нуля, и этот процесс называется **инактивацией натриевого тока.**

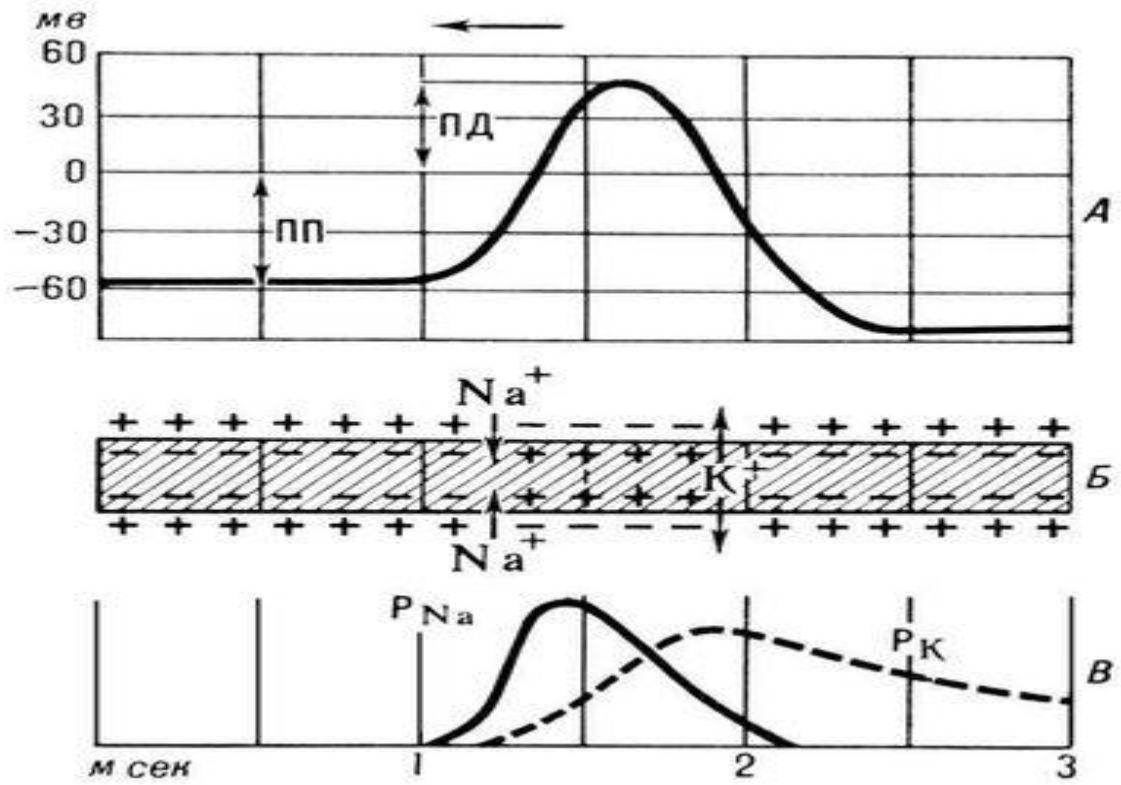
- 2) Наряду с натриевыми потенциалзависимыми каналами, в возбудимых мембранах существуют также **калиевые потенциалзависимые каналы**.
- Эти каналы имеют среднее **время открытого состояния** порядка **5 мс**, и, в отличие от натриевых каналов, они **не инактивируются**, пока мембранный потенциал выше порогового значения.

- Таким образом, к моменту, когда входящий ток натрия прекращается, проницаемость мембраны для ионов калия достигает максимума, и развивается **выходящий калиевый ток**, возвращающий мембранный потенциал к исходному уровню.

- Следует отметить, что вначале, когда внутренняя сторона мембраны имеет положительный потенциал, электрический градиент способствует выходящему калиевому току.

- **Итак, первая фаза потенциала действия обусловлена входящим током ионов натрия через натриевые потенциалзависимые каналы, а вторая – выходящим током ионов калия через калиевые потенциалзависимые каналы.**





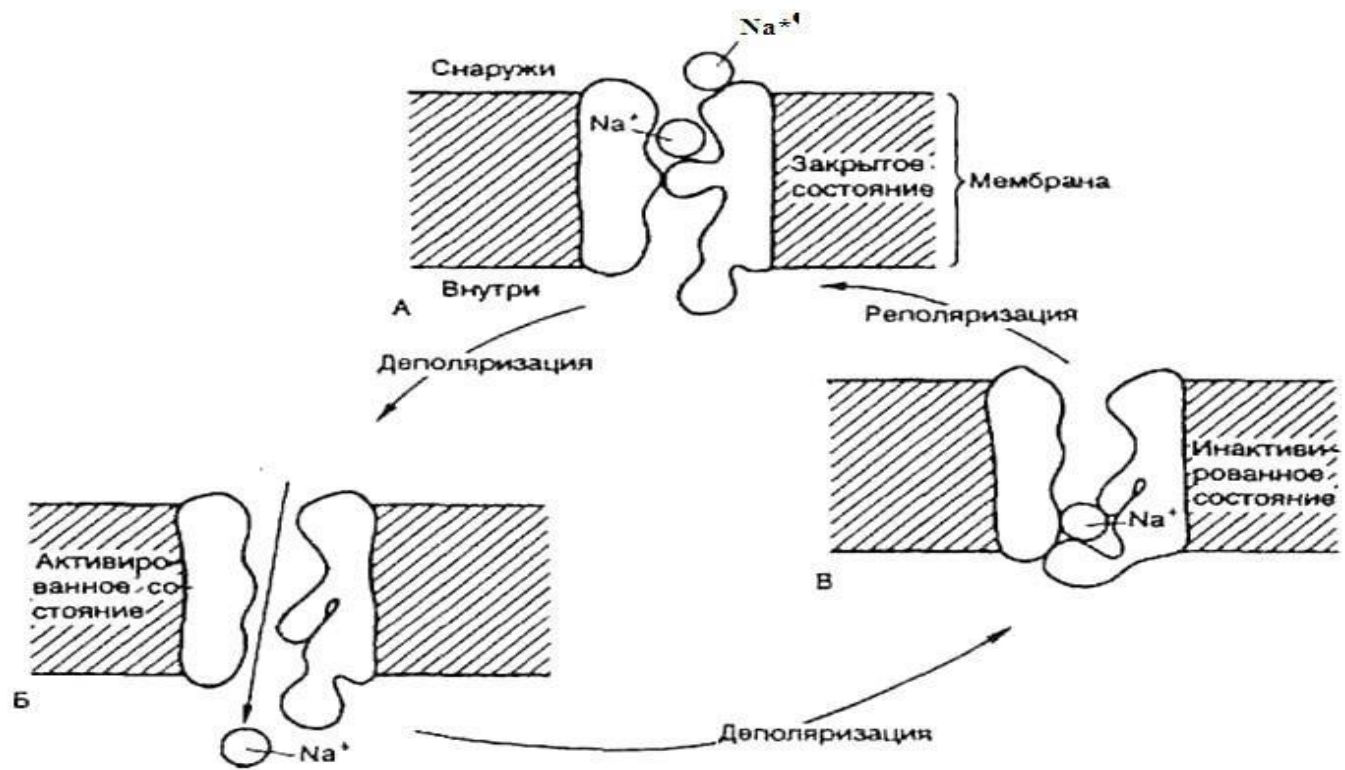
### 3. Ионные каналы клеточных мембран.

- Натриевый и калиевый потенциалзависимые каналы имеют **сенсоры напряжения** – некоторый элемент белковой молекулы, чувствительный к действию электрического поля.



- При изменении мембранного потенциала изменяется величина действующей на сенсор силы, в результате эта часть канала перемещается и меняет вероятность открывания или закрывания **ворот** – своеобразных заслонок, действующих по закону "всё или ничего".

- Существование ворот было доказано в опытах с регистрацией так называемых **"воротных токов"** (очень слабых токов, которые в  $10^3$  раз слабее натриевого тока через канал).



## 4. Пороговые раздражители. Критический мембранный потенциал. Явление рефрактерности.

- Возбудимые мембраны генерируют потенциал действия только при действии на них электрических импульсов определенной величины – **пороговых и надпороговых раздражителей**.
- Минимальный импульс напряжения, способный вызвать потенциал действия на возбудимой мембране, носит название **порогового раздражителя**.

- Этот импульс сдвигает мембранный потенциал до определенного уровня, называемого критическим мембранным потенциалом.

$$U_n = |ПП| - |КМП|$$

- Величина порогового раздражителя является мерой **возбудимости** мембраны, т.е. ее способности генерировать ПД.
- **Возбудимыми мембранами** называют мембраны, способные генерировать ПД.
- Процесс возникновения ПД называется **возбуждением** возбудимой мембраны.

# Что же такое КМП?

- Под действием деполяризации мембраны увеличивается вероятность перехода натриевого канала в проводящее состояние.
- Постепенно число открытых каналов растет и входящий натриевый ток увеличивается.

- Одновременно увеличивается **выходящий калиевый** ток через **калиевые потенциалнезависимые каналы**, но натриевый ток все же растет быстрее.



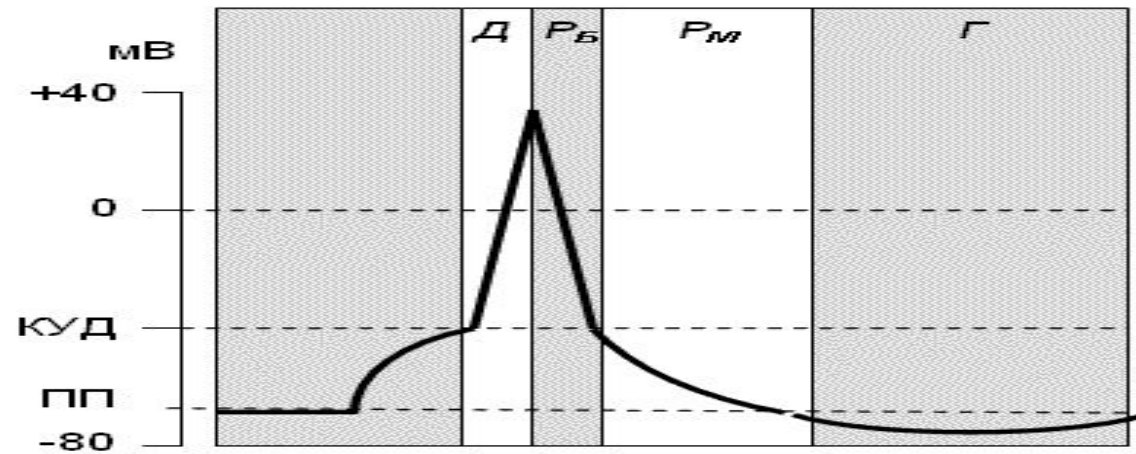
- Уровень трансмембранной разности потенциалов, при котором **входящий натриевый ток** начинает превышать **выходящий калиевый**, носит название **критического мембранного потенциала**.

- Начиная с этого уровня, процесс развития потенциала действия становится необратимым (начинается "лавинообразное" открытие натриевых каналов): входящий натриевый ток деполяризует мембрану → деполяризация мембраны повышает вероятность открытия натриевых каналов → открываются каналы → увеличивается входящий натриевый ток.

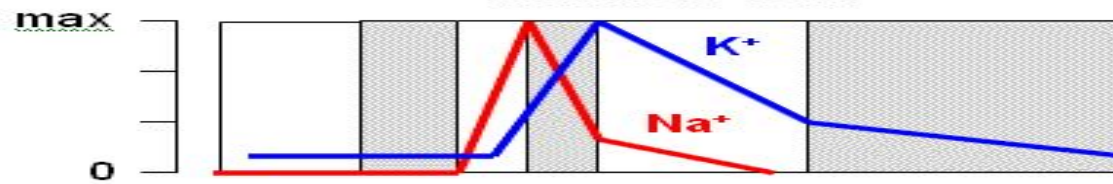
- В этот период возбудимая мембрана **не чувствительна** к воздействию внешних стимулов, наступает фаза **абсолютной рефрактерности**, примерно соответствующая по длительности фазе деполяризации потенциала действия.

- Далее могут следовать: а) фаза следовой деполяризации (экзальтации) (в этот период вероятность открытия натриевых каналов уже высока, а мембранный потенциал сдвинут по направлению к КМП); б) фаза следовой гиперполяризации (МП сдвинут ниже уровня потенциала покоя).

## Мембранный потенциал



## Ионные токи



## Возбудимость

