

**Биоэлектрические явления в
возбудимых тканях. Мембранные
потенциалы: потенциал покоя,
потенциал действия**

сентябрь 2019

проф. С.Л. Совершаева

План лекции

1. Возбудимость. Ионные каналы. Мембранный потенциал, определение, значение, теория его происхождения.
2. Потенциал действия. Определение, фазы и происхождение, значение. Возбудимость, определение, соотношение фаз возбудимости с фазами потенциала действия.
3. Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле

**1. ВОЗБУДИМОСТЬ. ИОННЫЕ КАНАЛЫ.
МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ,
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЗНАЧЕНИЕ, ТЕОРИЯ
ЕГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.**

Возбудимость (свойство) - способность высокоспециализированных тканей реагировать на раздражение сложным комплексом физико-химических реакций, сопровождающихся колебаниями мембранного потенциала.

- наличие в мембране **электрически и химически** управляемых каналов,
 - изменение проницаемости для ионов.

• **Возбуждение** – процесс развития мембранного потенциала действия, индуцирующего биологический ответ клетки.

Возбудимые ткани

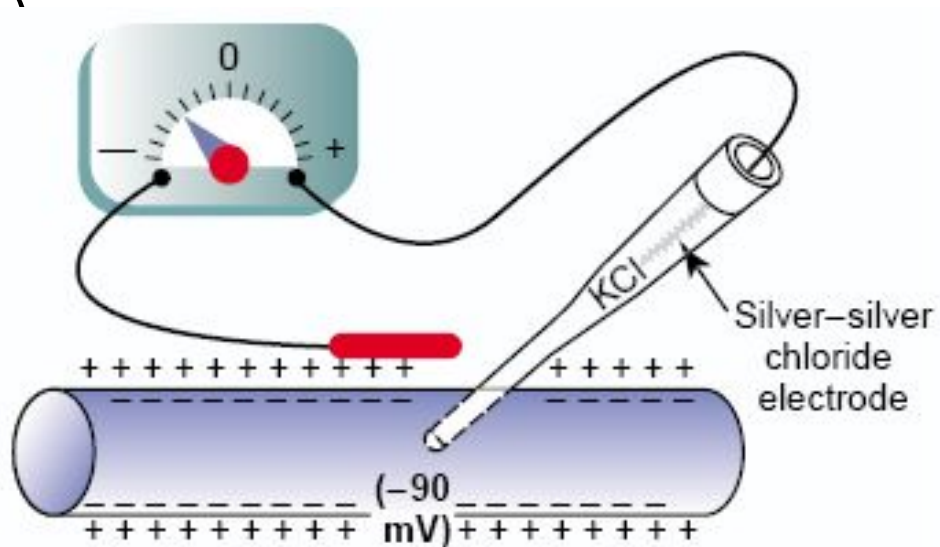
- нервная, мышечная, железистая
 - генерация мембранного потенциала действия - МПД (возбуждение)
 - специфический ответ (нервный импульс, сокращение, синтез и секреция биологически активных веществ БАВ).

Трансмембранная разность потенциалов (мембранный потенциал) имеется у всех клеток:

- для клетки в покое – это **мембранный потенциал покоя (МПП)**

Важно!

- **МПП** играет ключевую роль в процессах возбуждения нервов, мышц, эндокринных клеток.
- В покое цитоплазма клетки электроотрицательна по отношению к внеклеточной жидкости (микроэлектродная техника)

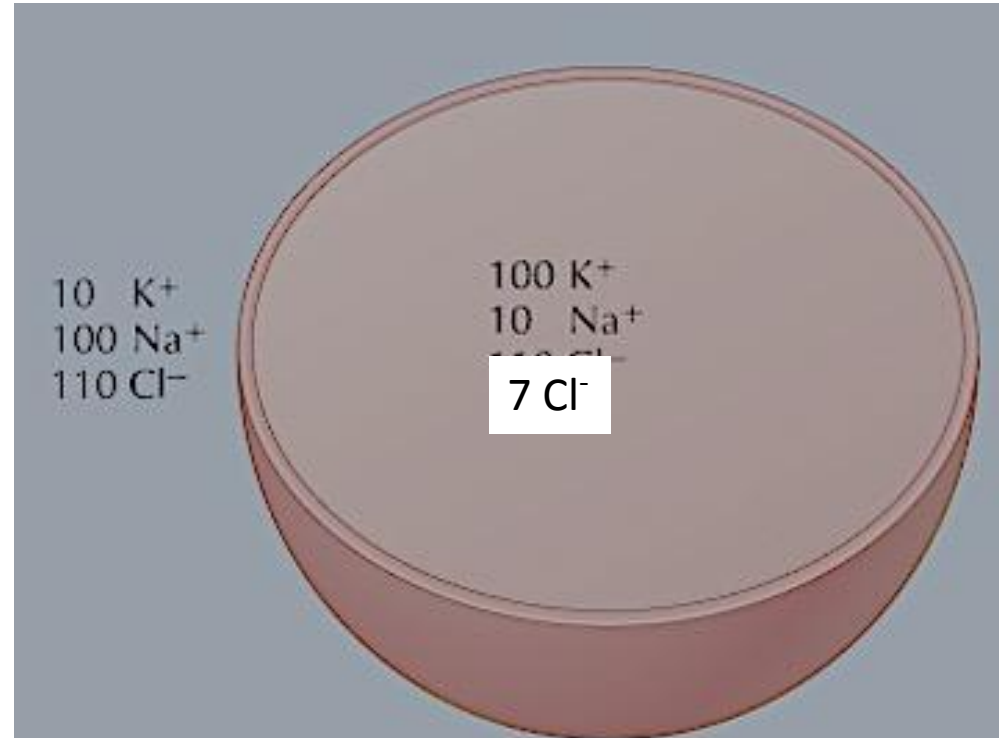


Основы потенциала покоя/ мембранного потенциала

1. Различия концентраций ионов [C] снаружи и внутри клетки

$[K^+_{in}] > [K^+_{out}]$,

$[Na^+_{in}] < [Na^+_{out}]$



1. Разная проницаемость мембраны (P, от англ. permeability) для ионов калия, натрия ($P_{K^+} > P_{Na^+}$ в покое)
 - Наличие **белков-насосов** (перенос ионов против градиента концентрации)

Ионы	Внеклеточная концентрация (ммоль/л)	Внутриклеточная концентрация (ммоль/л)
K^+	4,5	160
Na^+	144	7
Ca^{2+}	1,3	0,0001-0,00001
H^+	$4 \cdot 10^{-5}$ (pH 7,4)	10^{-4} (pH 7,4)
Cl^-	114	7
HCO_3^-	28	10

ИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ И МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ (МПП)

- Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** между наружной и внутренней средой клетки.
- Движение каждого иона через мембрану стремится привести потенциал покоя к состоянию равновесия для данного иона.

Движение ионов через мембрану осуществляется

- через ионные каналы, которые
 - ионоспецифичны (ионоселективны)
 - меняют проницаемость под влиянием внешних для клетки факторов
 - медиаторов, гормонов,
 - электрических сигналов.

Ионные каналы — порообразующие белки мембраны клетки (и ее органелл), поддерживающие разность потенциалов между внешней и внутренней сторонами клеточной мембраны:

- это транспортные белки – упакованы в бислое мембраны вокруг водной поры,
- функция: перемещение ионов по их электрохимическим градиентам
- состоят из субъединиц, которые образуют молекулярные системы, ответственные за
 - открытие, закрытие канала,
 - избирательность,
 - инактивацию,
 - рецепцию и регуляцию,
 - связывание с лигандами (могут иметь сайты связывания).

Строение потенциалчувствительного ионного канала по А.Г. Камкину

- трансмембранная макромолекула с отверстием, проходящим насквозь через центр
- включает несколько структур
 - устье канала, обращенное в сторону, откуда в него поступает ион
 - селективный фильтр, оценивающий вид иона
 - активационные и инактивационные ворота, которые могут перекрывать канал для прохождения ионов
 - сенсор напряжения, управляющий работой канала.

Избирательность канала достигается как размером его поры, так и молекулярной организацией селективного фильтра.

•гидратированные ионы K^+ и Na^+

- когда ионы K^+ проходят через селективный фильтр, они теряют молекулы воды и кооперируются с восемью атомами кислорода карбоксильных групп скелета основной цепи молекулы белка
- меньшие по диаметру ионы Na^+ , вдобавок имеющие «более тесную рубашку» из молекул воды, не могут эффективно кооперироваться с атомами кислорода и поэтому проходят через K^+ - канал крайне редко.



Модель ионоселективного канала

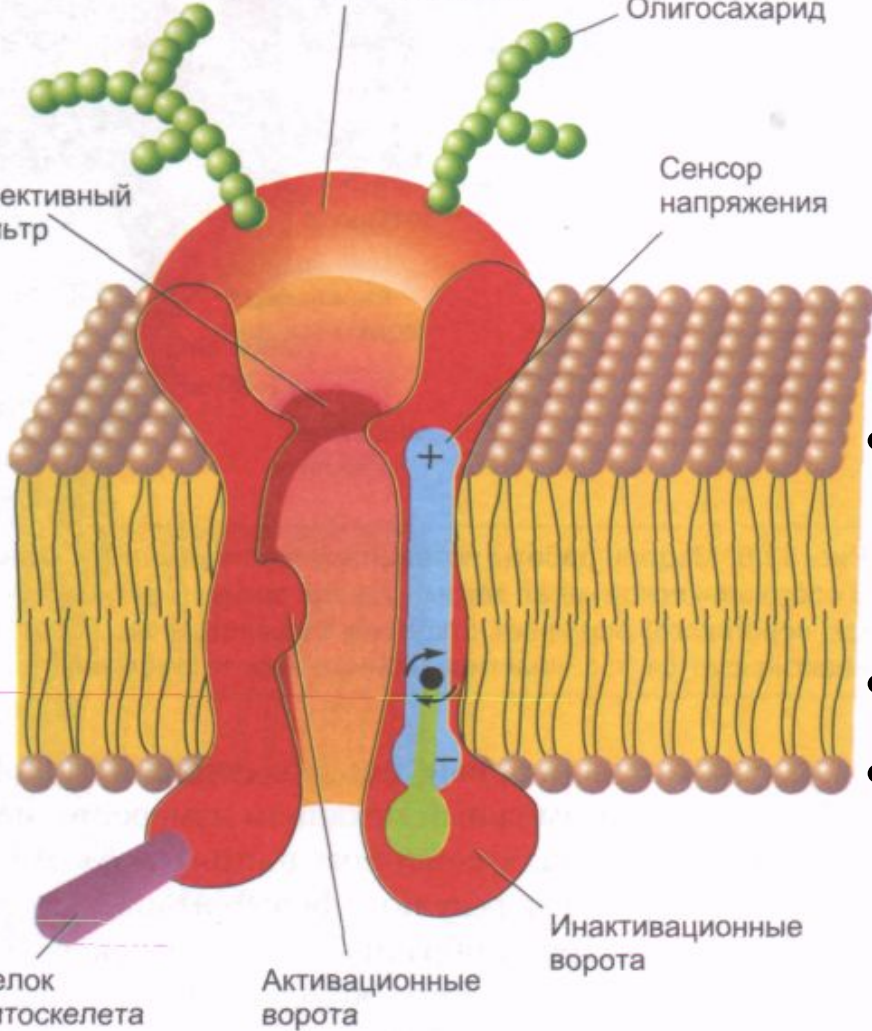
Внеклеточная жидкость

Трансмембранный интегральный белок, формирующий канал

Олигосахарид

Селективный фильтр

Сенсор напряжения



Белок цитоскелета

Активационные ворота

Инактивационные ворота

Внутриклеточная жидкость

Ионоселективные каналы

- транспортные системы
 - натриевые, калиевые, кальциевые, каналы для хлора и т. д.

Ионный канал состоит из

- **сенсора** (индикатора) напряжения ионов в самой мембране и
- **селективного фильтра.**
- **воротного механизма,**

Типы ионных каналов

1. Потенциалчувствительные

- изменяют проницаемость в ответ на изменение электрического поля.

2. Хемочувствительные

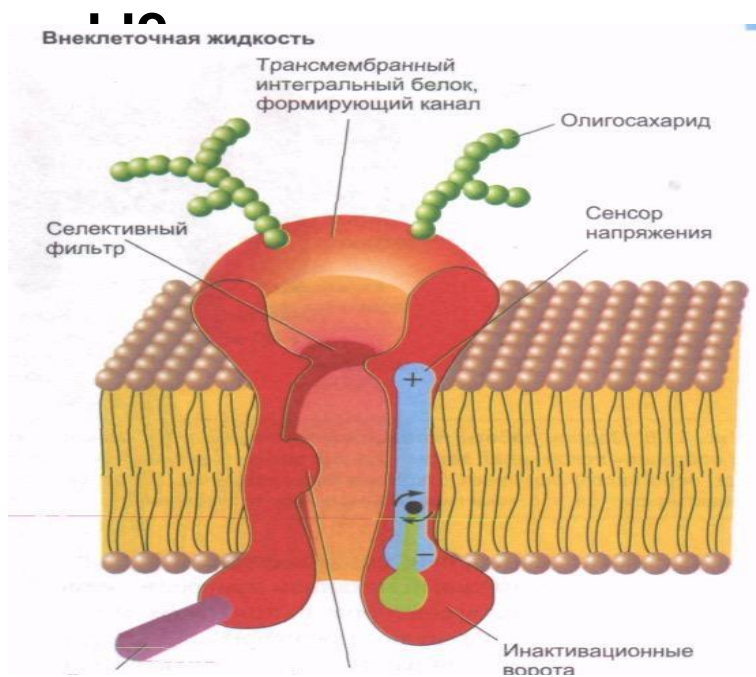
(рецепторуправляемые/лигандзависимые)

- изменяют проницаемость в ответ на образование лиганд-рецепторного комплекса.

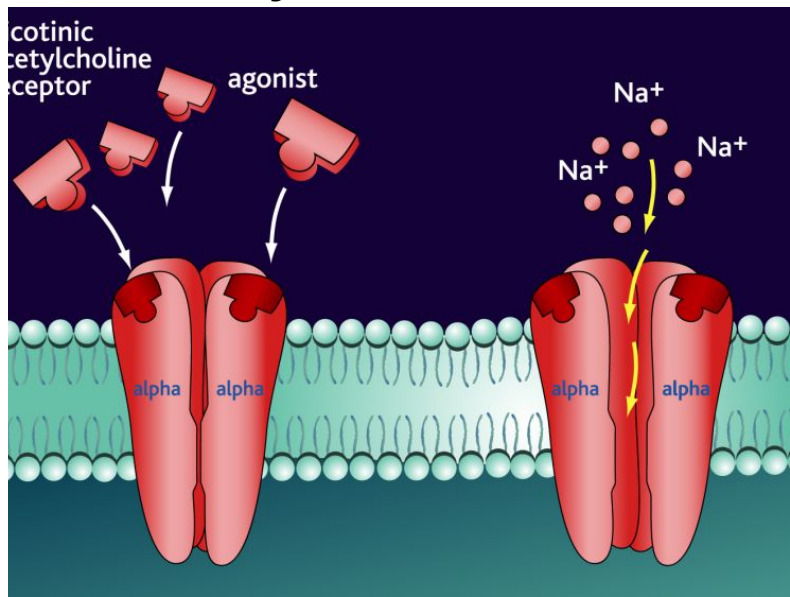
Функциональная классификация ионных каналов по способам управления (по А.Г. Камкину, 2010)

- **неуправляемые** (независимые) – каналы утечки
- **потенциал-управляемые**
- **лиганд-управляемые** (хемоуправляемые, рецептор-активируемые)
- управляемые метаботропными рецепторами (связаны с системами внутриклеточных посредников)
- совместно-управляемые (лиганд-потенциалуправляемые)
- **механосенситивные**

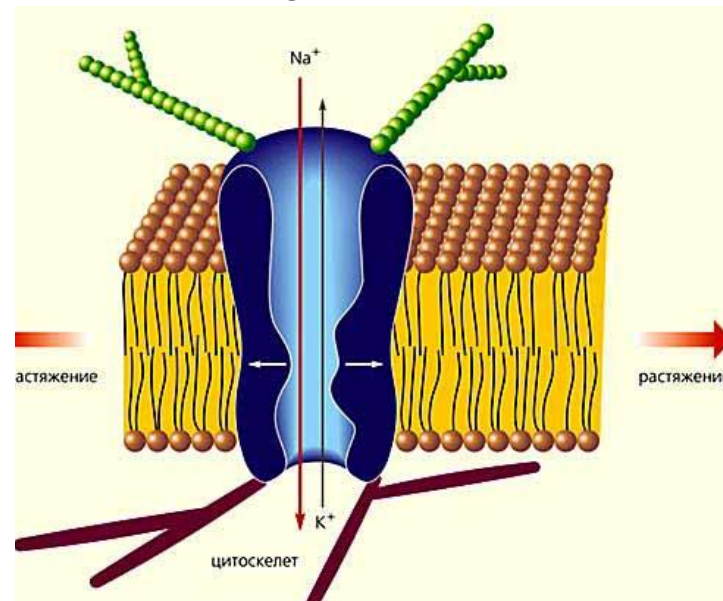
1. Потенциалчувствительны



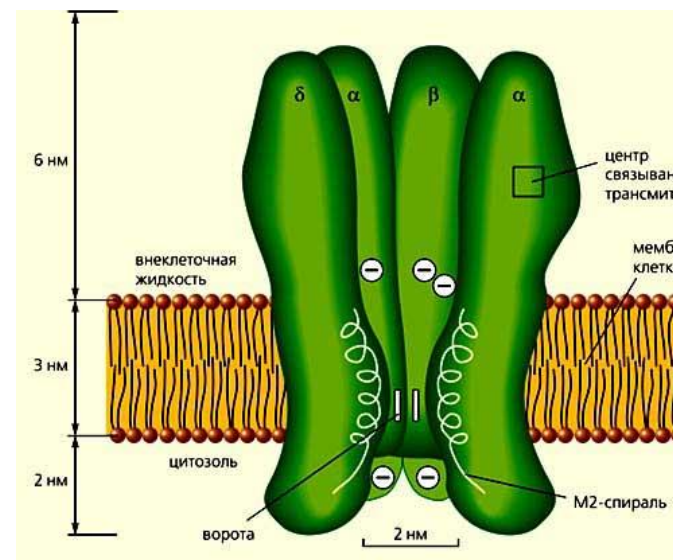
2. Хемочувствительные



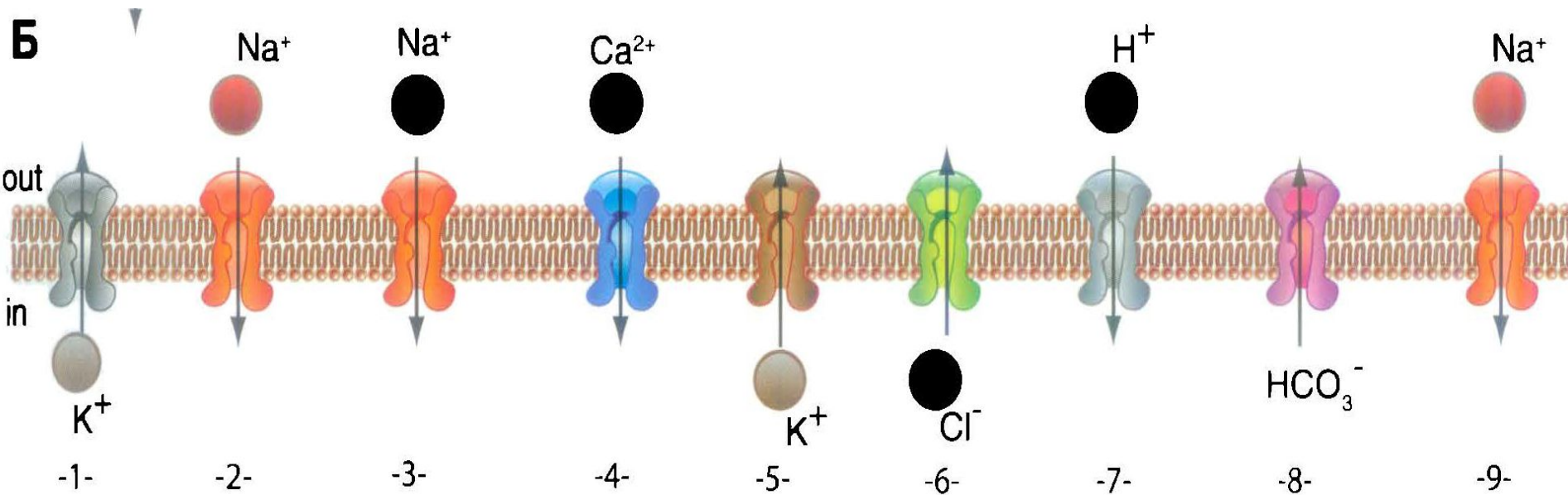
3. Механочувствительные



4. Неуправляемые (каналы утечки)



Б



- 1. K^+ - канал утечки
- 2. ENaC Na^+ - канал
- 3. Потенциал управляемый Na^+ - канал

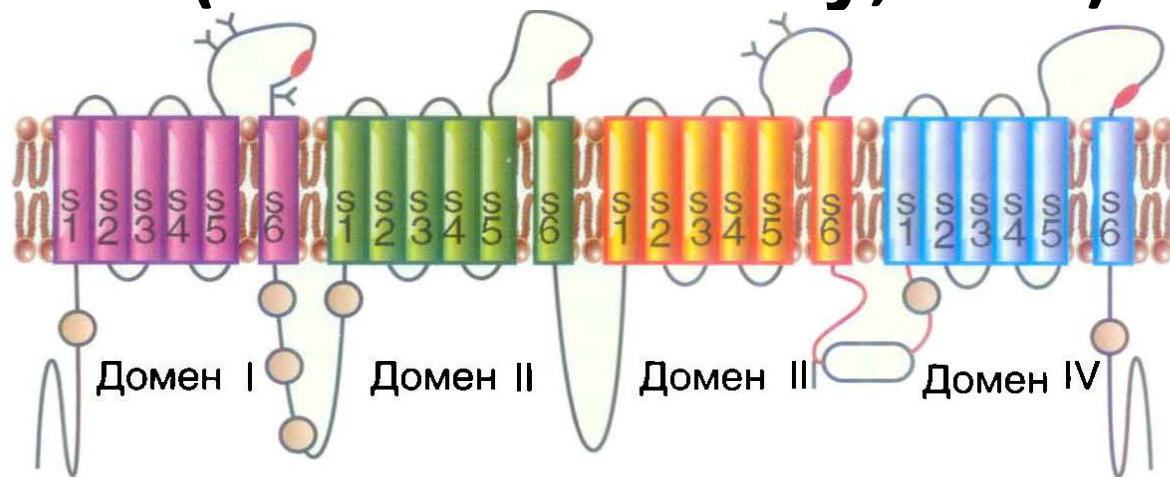
- 4. Потенциал управляемый Ca^{2+} - канал
- 5. Потенциал управляемый K^+ - канал

- 6. Cl^- - канал
- 7. H^+ - канал
- 8. HCO_3^- - канал
- 9. Механоуправляемый канал

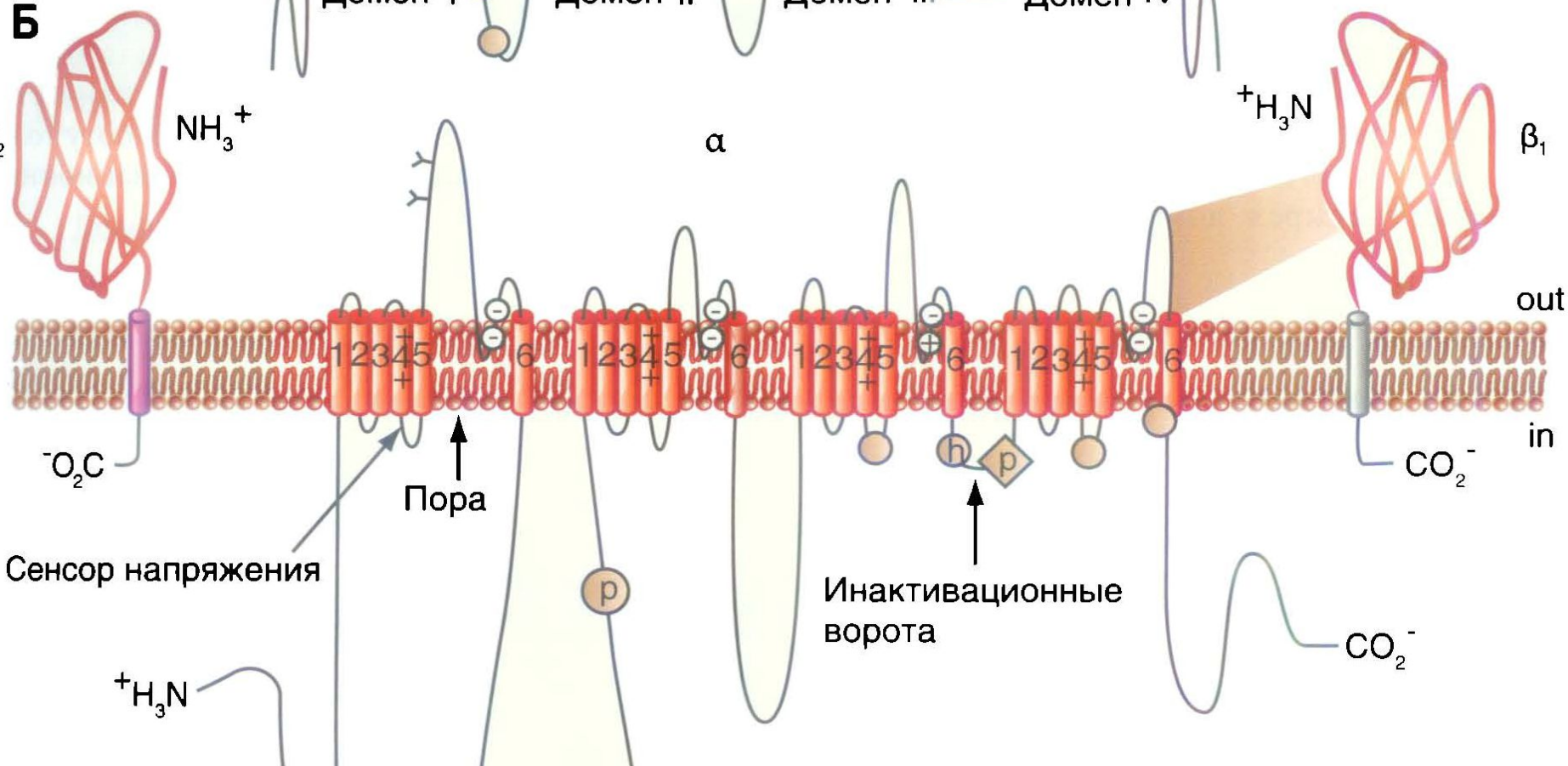
Планометрическая организация Na на канала

(по А.Г. Камкину, 2010)

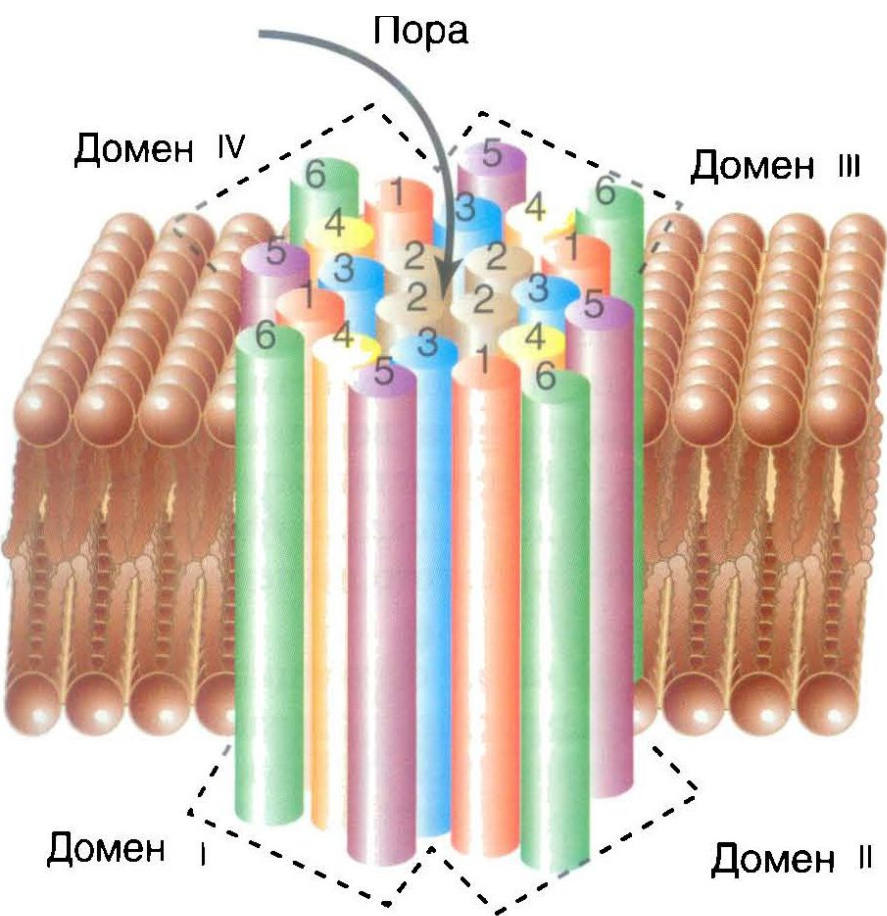
А



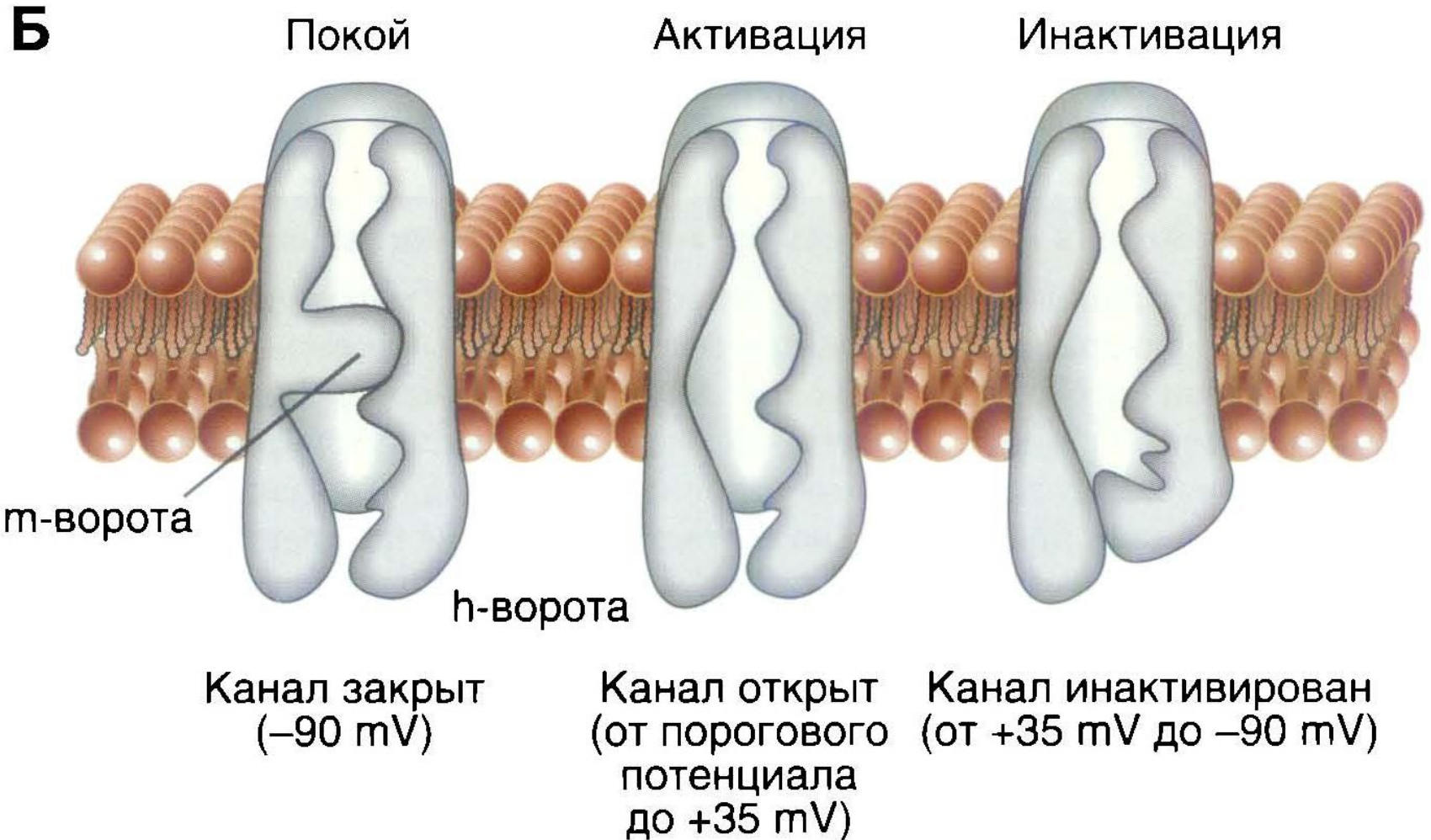
Б

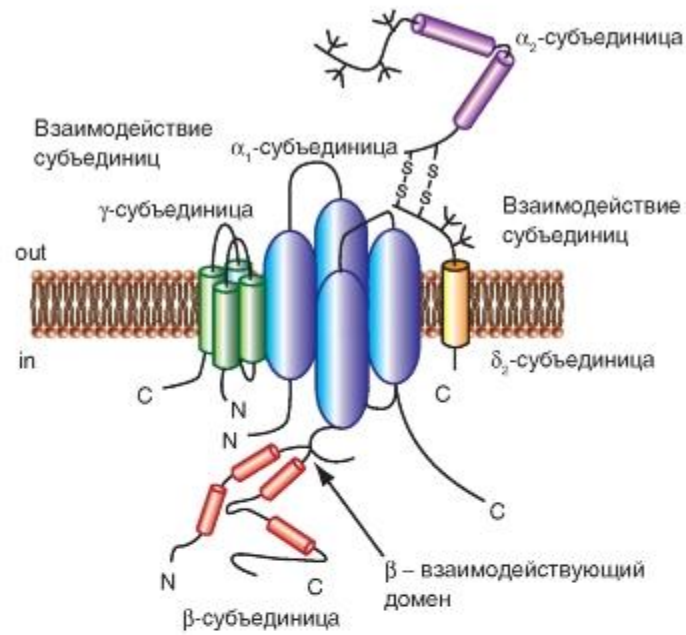
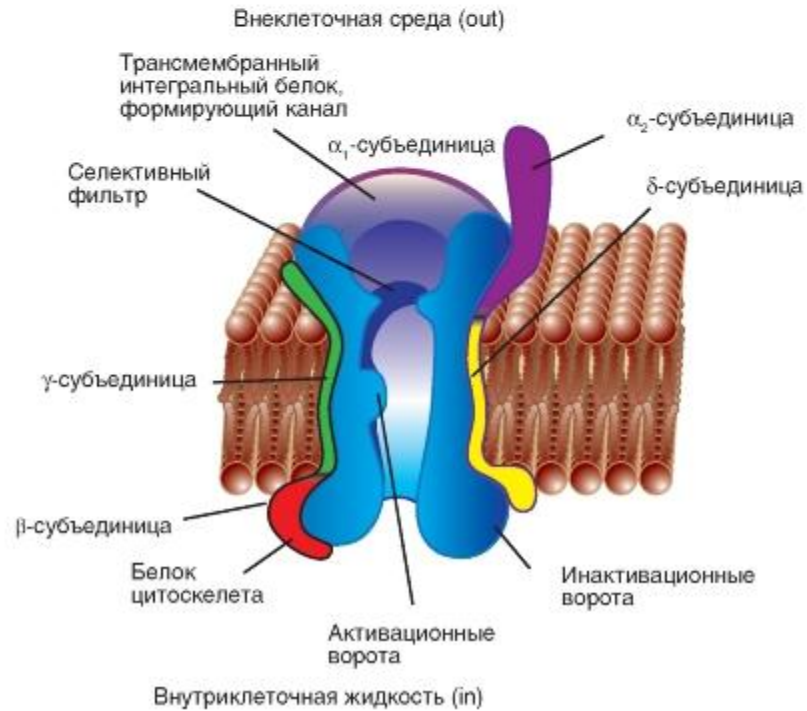


- α - субъединица – порообразующая структура из нескольких доменов, содержит воротный механизм
- β – субъединицы – модификация потенциал-зависимости воротного механизма



Три состояния потенциалуправляемого натриевого канала



А**Б**

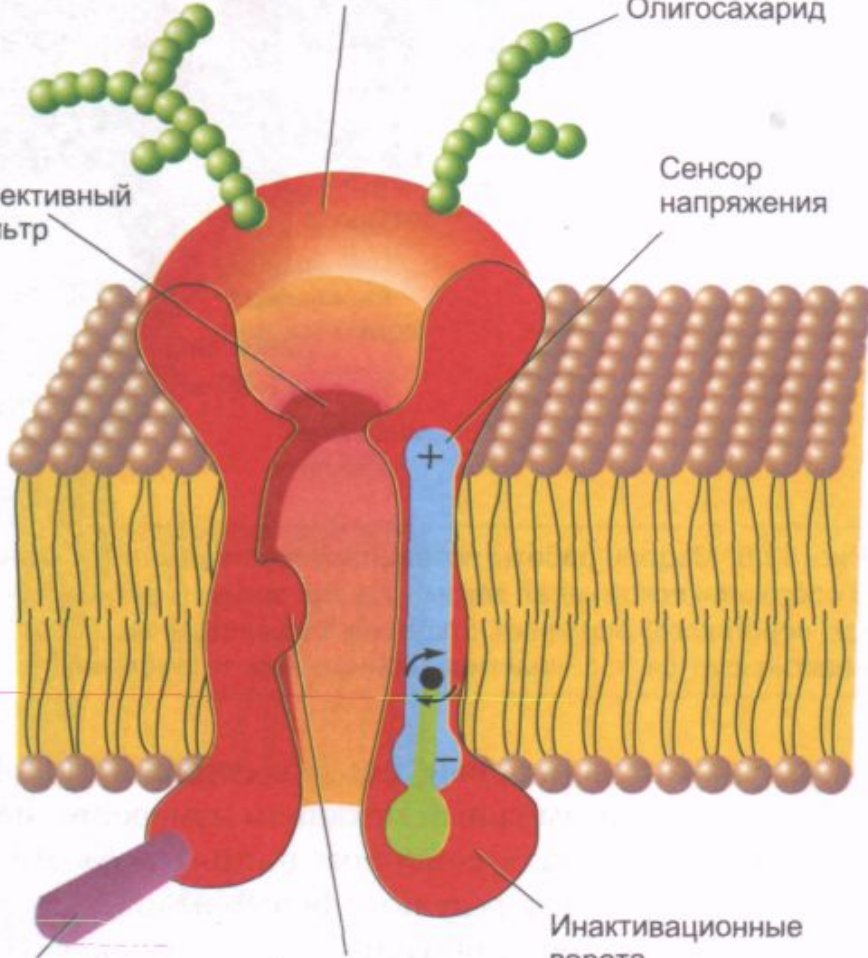
Внеклеточная жидкость

Трансмембранный
интегральный белок,
формирующий канал

Олигосахарид

Селективный
фильтр

Сенсор
напряжения



Белок
цитоскелета

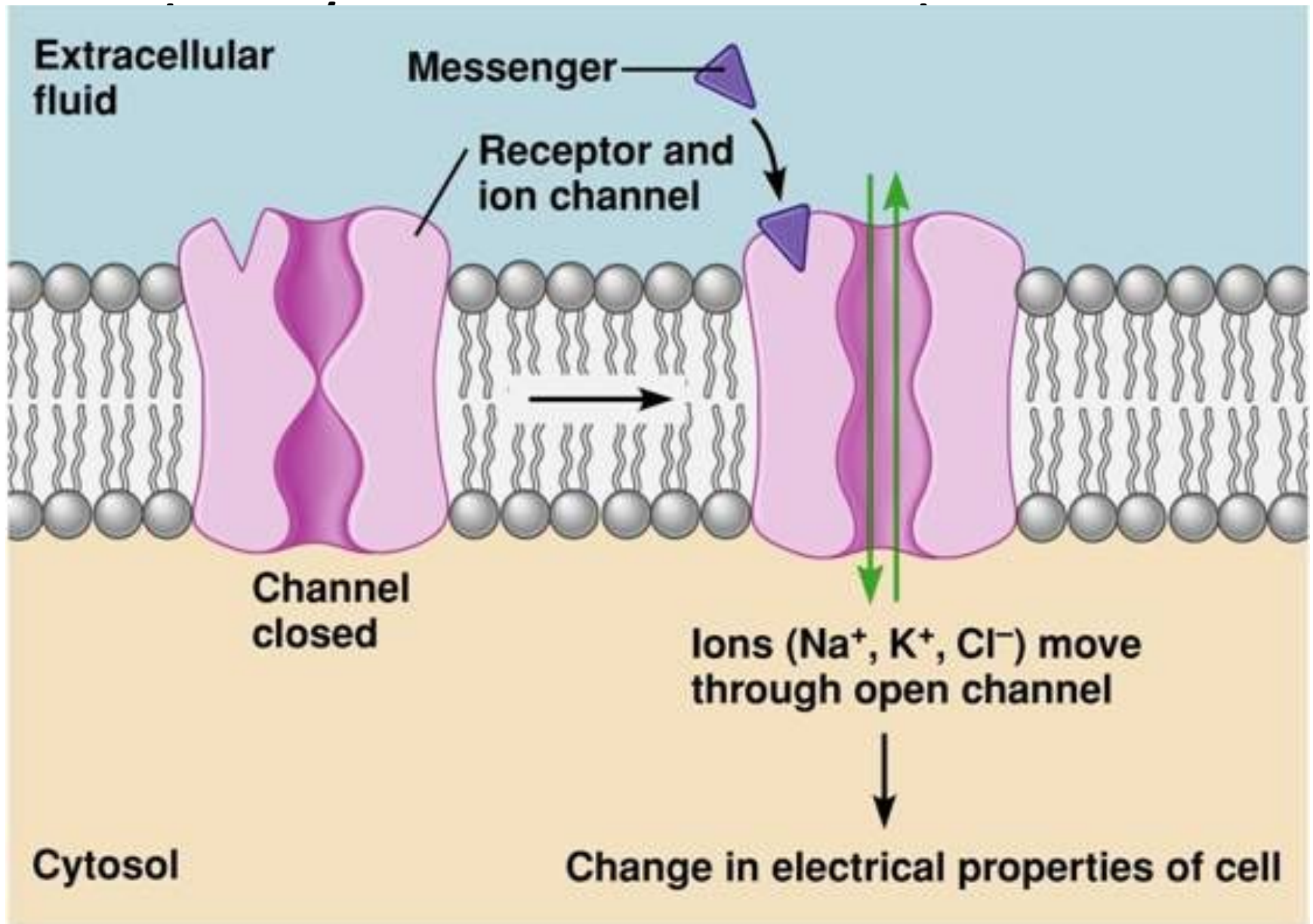
Активационные
ворота

Инактивационные
ворота

Внутриклеточная жидкость

Потенциалчувствительные
ые
(потенциалуправляемые
) каналы

Хемочувствительные



Мембранный потенциал покоя МПП) и его механизмы

МПП обусловлен

- работой Na^+/K^+ -АТФазы,
- выходом ионов K^+ по каналам утечки
- при очень незначительном входе ионов Na^+ через них

1. Распределение ионов относительно мембраны - электрогенный Na^+/K^+ -насосом: удерживает $[\text{Na}^+]_{\text{in}}$ на низком, а $[\text{K}^+]_{\text{in}}$ на высоком уровнях,

- Равновесный потенциал для Na^+ - +55 мВ, а МПП - от -60 до -80 мВ,
 - поэтому существует движущая сила для Na^+ и они по каналам утечки идут вовнутрь клетки (деполяризуя ее)

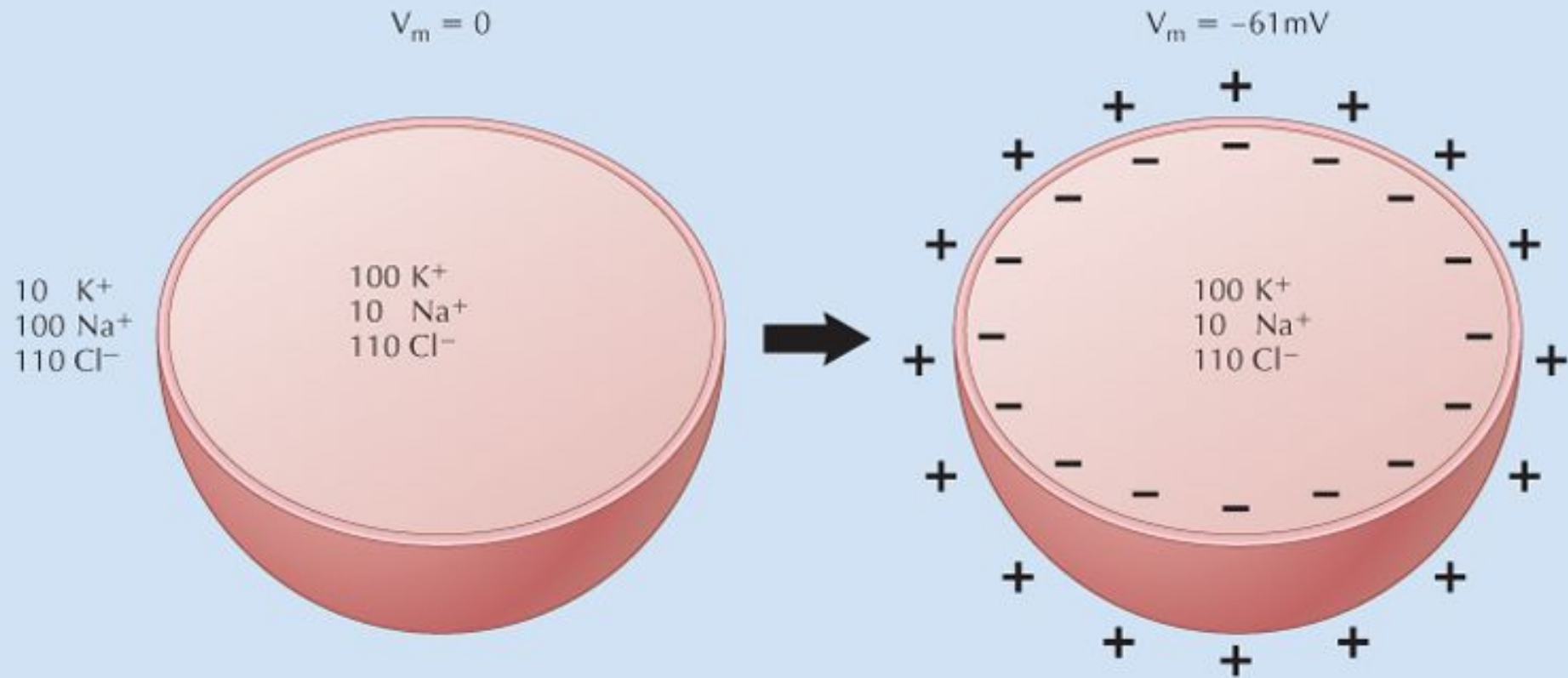
1. Однако... каналы утечки проницаемы и для K^+

1. его (K^+) электрохимический градиент направлен к внеклеточной среде,

2. т.к. равновесный потенциал ионов K^+ равен примерно -90 мВ, через мембрану одновременно проходят и ионы K^+

- противодействуя деполяризации, обусловленной входящим током ионов Na^+ .

- При этом работа Na^+/K^+ -АТФазы удерживает внутри клетки концентрацию Na^+ на низком, а концентрацию K^+ на высоком уровнях.



Мембранный потенциал гипотетической клетки

- В покое мембрана проницаема преимущественно для K^+ → отрицательный заряд внутри и + снаружи;

- В упрощенной системе, когда учитывают проницаемость лишь для 1 иона трансмембранная диффузионная разность потенциалов рассчитывается по формуле Нернста:

$$E_k = (RT/ZF) \ln(K_o/K_i)$$

где

E_k — равновесный потенциал,

R — газовая постоянная,

T — абсолютная температура,

Z — валентность иона,

F — постоянная Фарадея,

K_o и K_i — концентрации ионов K^+ вне и внутри клетки соответственно.

Однако клеточная мембрана проницаема и для других ионов, поэтому для расчет реального МП используют уравнение Гольдмана-Ходжкина-Каца

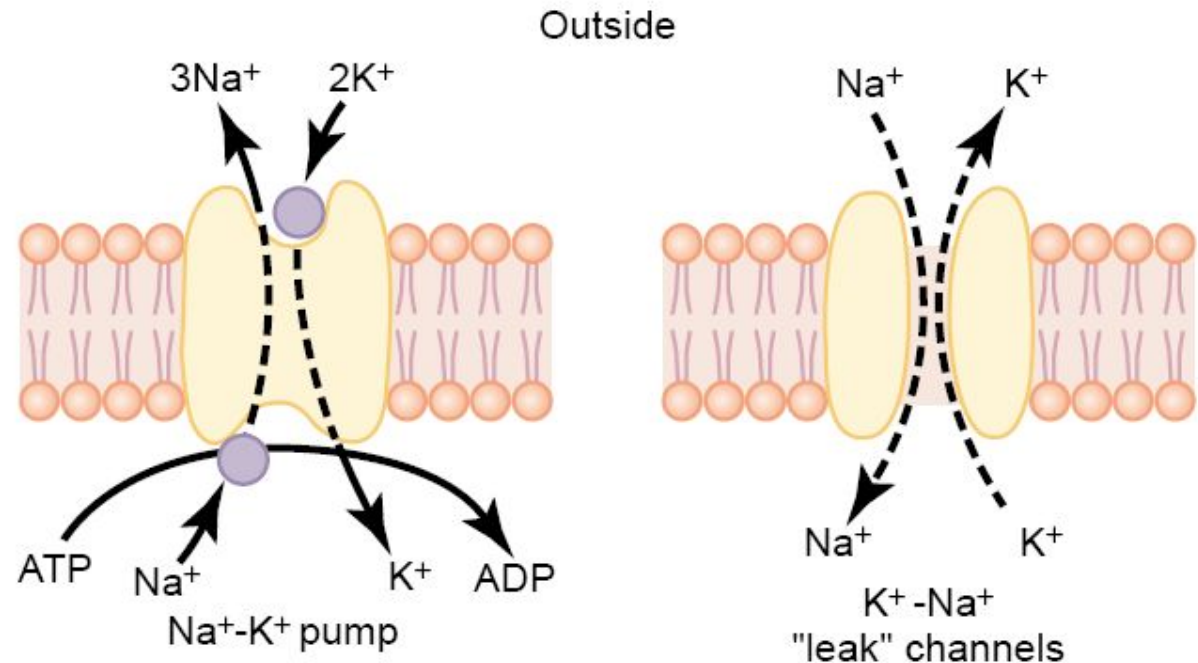
$$V_m = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{P_{K^+}[K^+]_o + P_{Na^+}[Na^+]_o + P_{Cl^-}[Cl^-]_i}{P_{K^+}[K^+]_i + P_{Na^+}[Na^+]_i + P_{Cl^-}[Cl^-]_o}$$

Ионы	Концентрация в саркоплазме (ммоль)	Концентрация вне клетки (ммоль)
K ⁺	140	2,5
Na ⁺	10	120
Cl ⁻	3-4	120
Ca ²⁺	<0,001	2
A- (полипептиды)	140	0

- Ионы перемещаются через мембрану благодаря **электрохимическому градиенту** между двумя сторонами мембраны

Ионные насосы (Na/K – АТФ-аза)

- 1) поддерживают неравновесное распределение Na^+ и K^+
 - расщепление 1 АТФ - перенос 3 Na^+ (из клетки) и 2 K^+ (в клетку) - *электрогенность транспорта*, т. е.
 - цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству.
- 2) движение ионов против градиента концентрации и
- 3) поддержание концентрационного градиента:



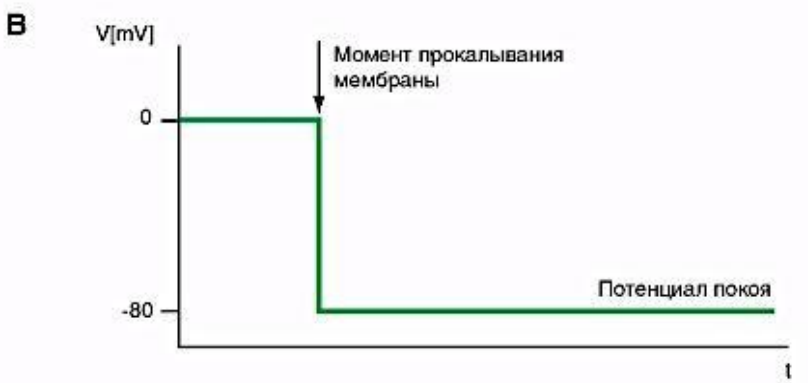
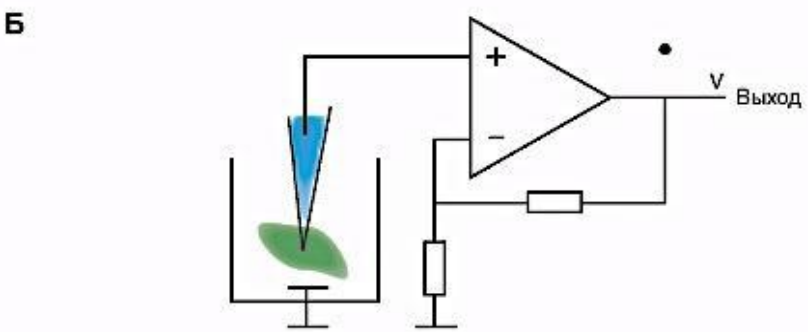
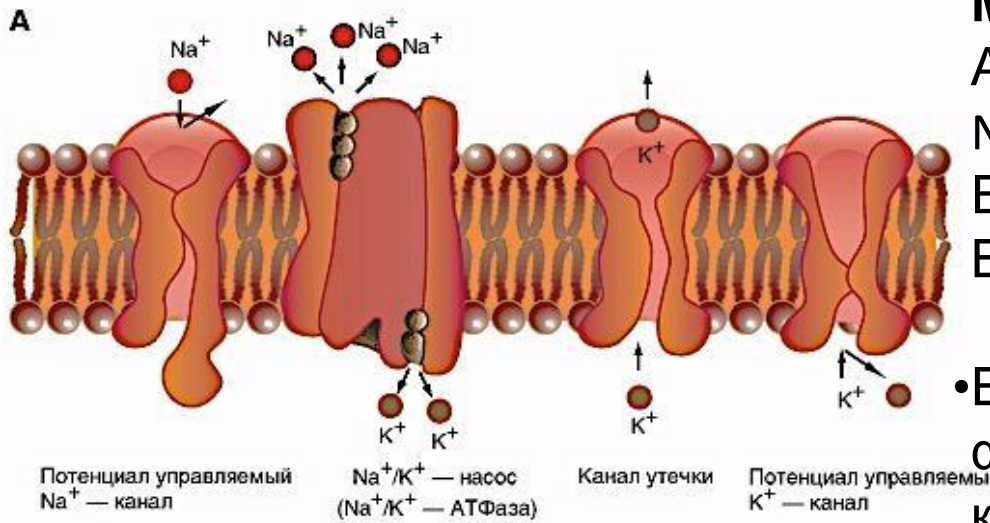
Мембранный Потенциал (покоя) -

- -70 mV для большинства клеток;
- -90 mV для нейронов;
- K^+ - основной вклад, т.к.
 - $[K_{in}] \gg [K_{out}]$
 - P (permeability, проницаемость) клеточной мембраны для K^+ выше, чем для других ионов

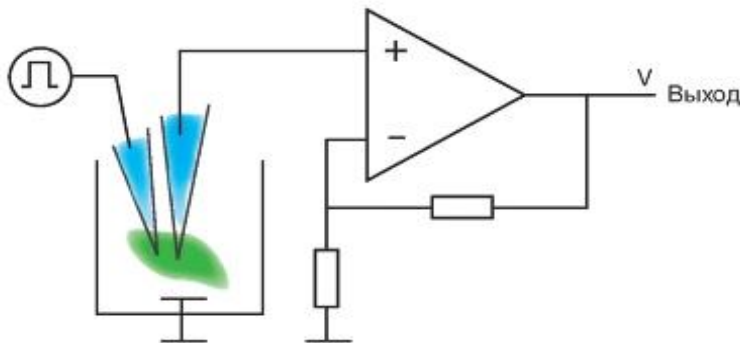
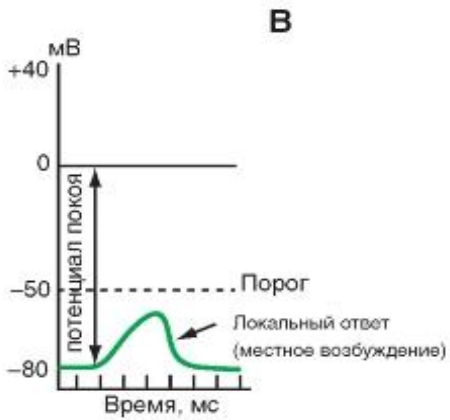
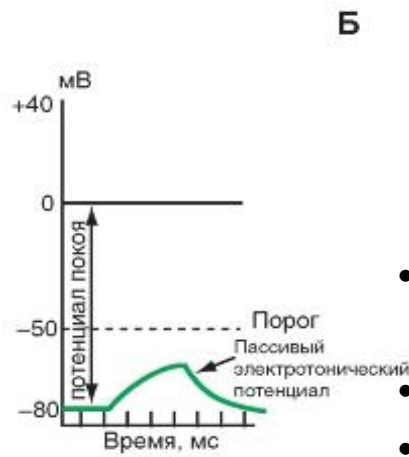
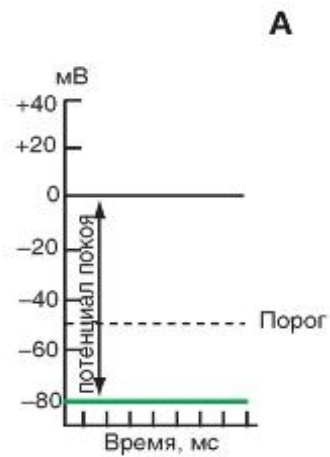
МПП и принцип его регистрации

А - мембрана клетки, канал утечки, Na^+ -канал, K^+ -канал и -АТФаза, Б - измерительная схема.

В - потенциал покоя



- Если микроэлектрод ввести в физраствор, где расположена клетка, замкнуть цепь через индифферентный электрод, то на экране осциллографа мы будем регистрировать линию, соответствующую измерительному нулю.
- Если проколоть мембрану, то на экране осциллографа можно зарегистрировать разность потенциалов между внутренней и наружной средами клетки: в диапазоне от -40 до -80 мВ.
- Эта разность является потенциалом покоя клетки.



Б Помимо потенциала покоя (А) пассивный транспорт ионов через ионные каналы мембраны определяет возникновение еще трех потенциалов

- Б-пассивный электротонический потенциал,
- В-локальный ответ и
- Г-потенциал действия.

Г Однако для их возникновения требуется поляризация мембраны клетки:

- Б зарождается при заведомо подпороговом смещении потенциала покоя,
- В возникает при подпороговом, но близком к порогу смещении потенциала покоя,
- Г зарождается, когда смещение МПП доведено до пороговой величины.

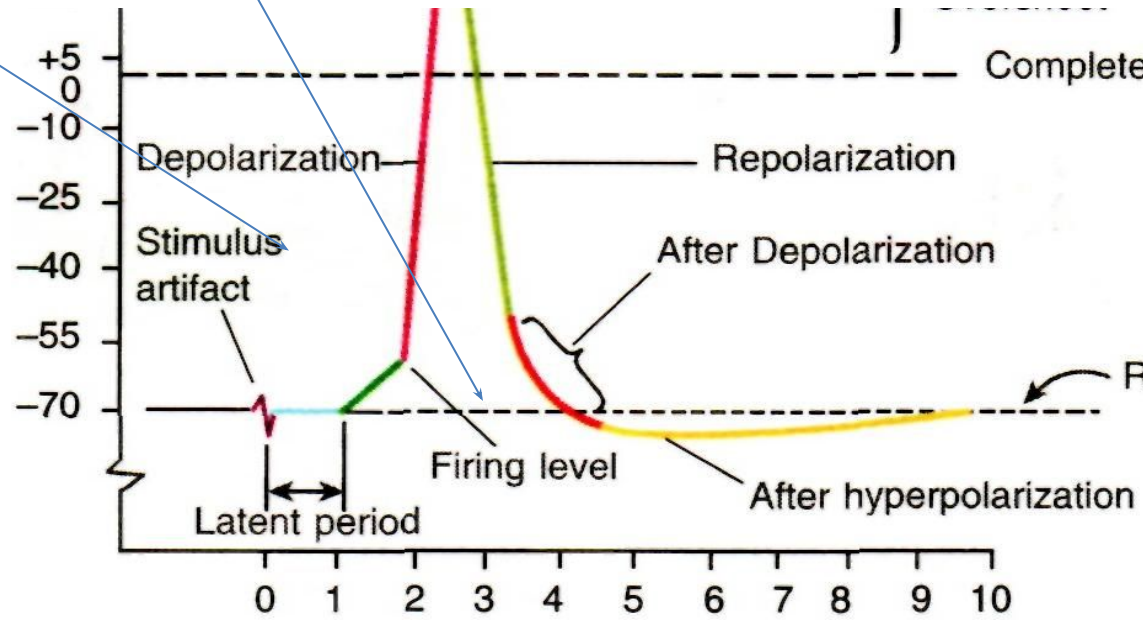
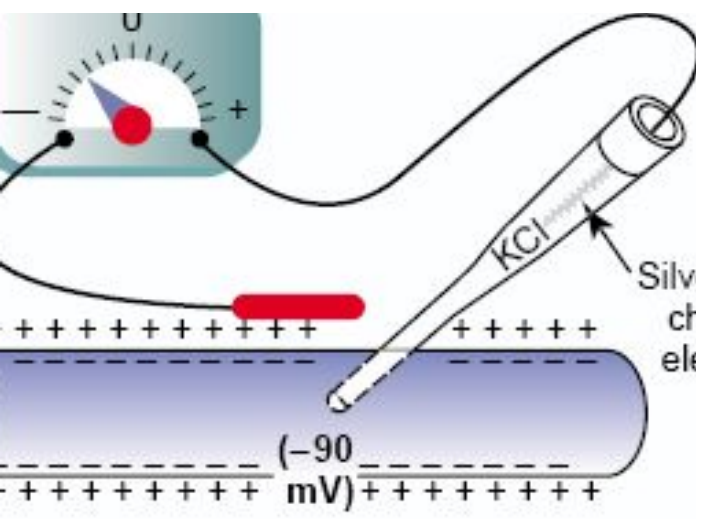
Чтобы зарегистрировать эти потенциалы, необходимо искусственное смещение потенциала покоя клетки

Клетка называется **гиперполяризованной**, если

- МП более негативен чем нормальный потенциал покоя;

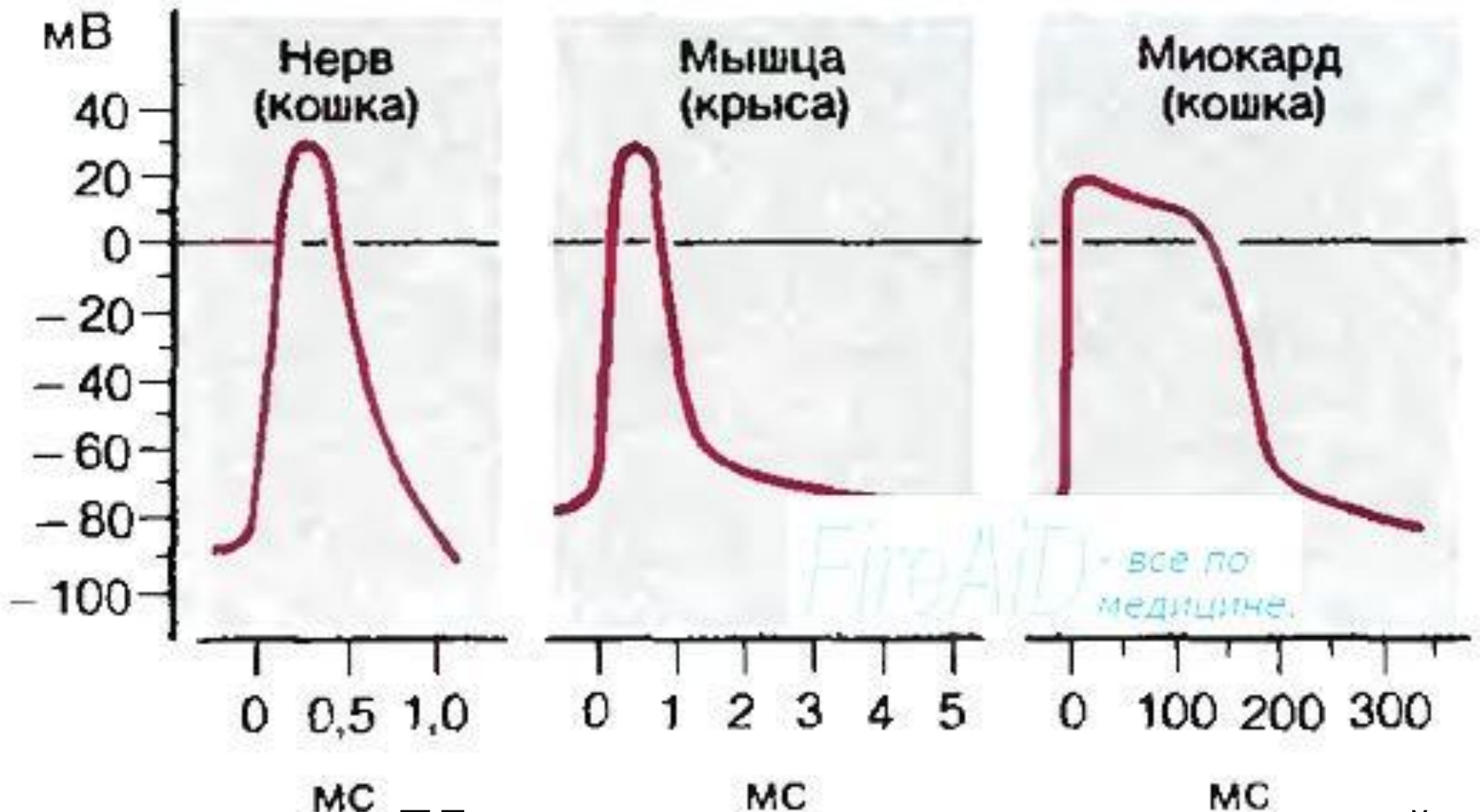
Клетка **деполяризована**

- мембрана менее электронегативна, чем в нормальный для нее потенциал покоя.

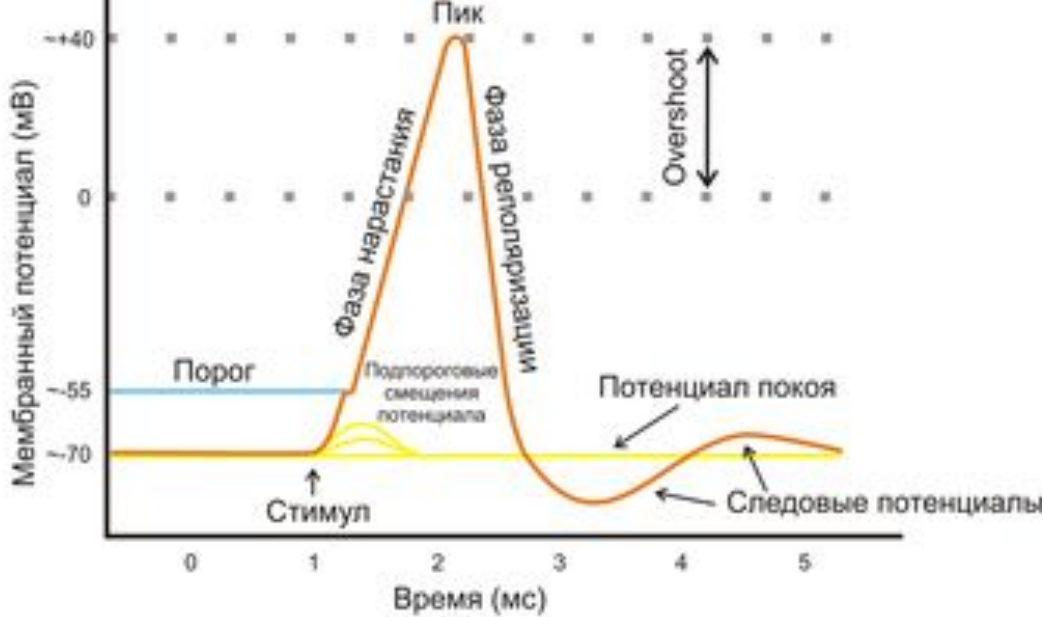


Итак, МП – функция

- концентрационных градиентов
- проницаемости мембраны для ионов
- работы электрогенных ионных насосов

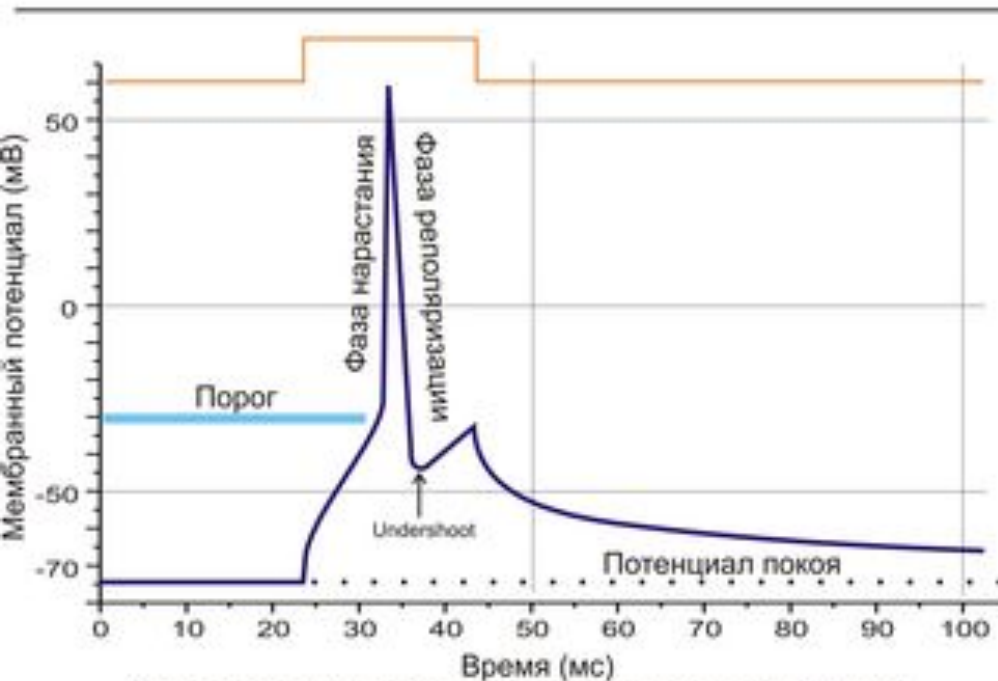


- длительность ПД - около 1 мс в нервах, 10 мс в скелетной мышце и более 200 мс в миокарде.
- Источник: <http://meduniver.com/Medical/Physiology/39.html>



Схематический потенциал действия

А. Схематичное изображение идеализированного потенциала действия.



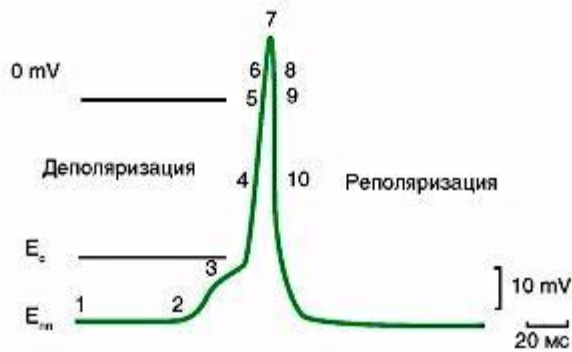
Ход реального потенциала действия

В. Реальный потенциал действия пирамидного нейрона гиппокампа крысы.

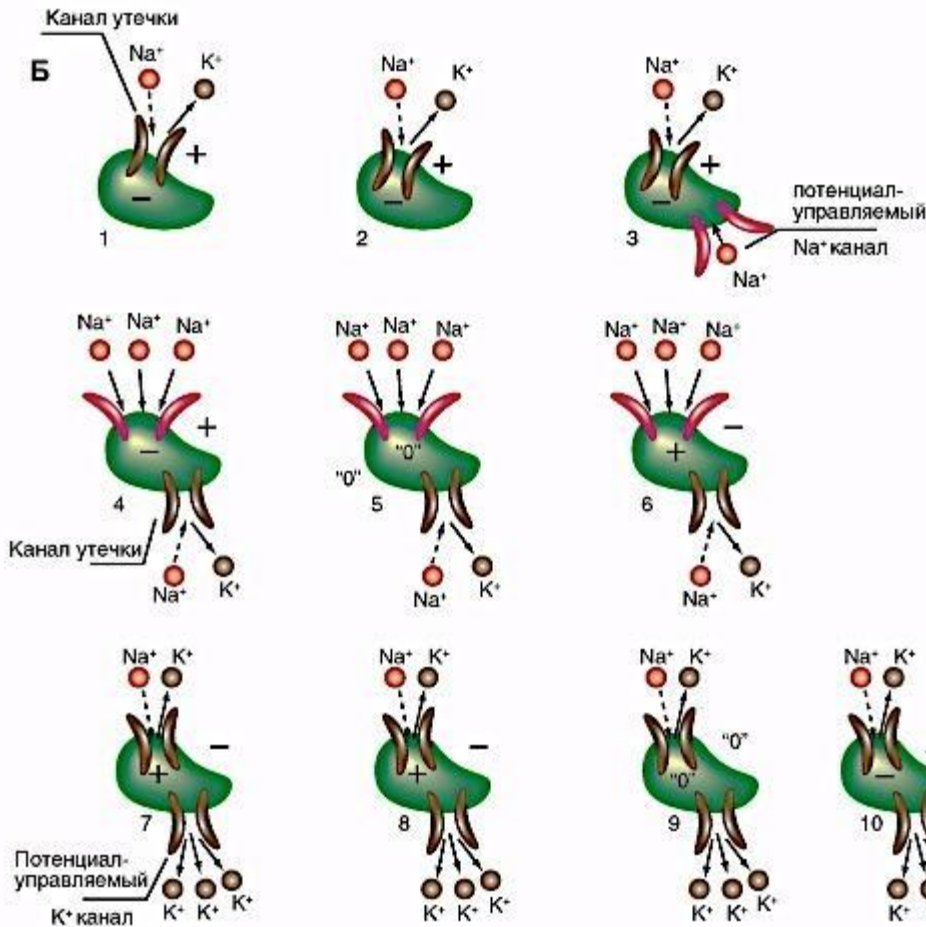
Форма реального потенциала действия обычно отличается от идеализированной

**2. ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ФАЗЫ И
ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ЗНАЧЕНИЕ.
ВОЗБУДИМОСТЬ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ,
СООТНОШЕНИЕ ФАЗ ВОЗБУДИМОСТИ
С ФАЗАМИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ**

A



Б



При пороговой величине раздражающего стимула возникает **потенциал действия**, состоящий из фаз **деполяризации** и **реполяризации**.

- ПД начинается в результате смещения потенциала покоя (до уровня **критического потенциала**).
- Потенциал клетки, быстро нарастая в положительную область и доходит до 0 мВ - **фаза деполяризации**.
- ПД продолжает возрастать, пересекая 0 мВ и достигая значений около +30 мВ и затем падает до 0 мВ **овершут**.
- Далее ПД достигает значений МПП - **фаза реполяризации**.

Потенциал действия (ПД) –
 быстрые колебания
 трансмембранной разности
 потенциалов, обусловленные
изменением ионной
проницаемости мембраны:

Последовательность процессов
 при стимуляции клетки и
 развитии ПД

0) латентный период

1) локальный ответ

2) деполяризация

3) овершут

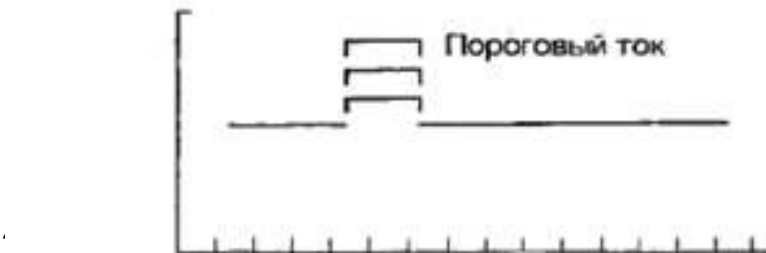
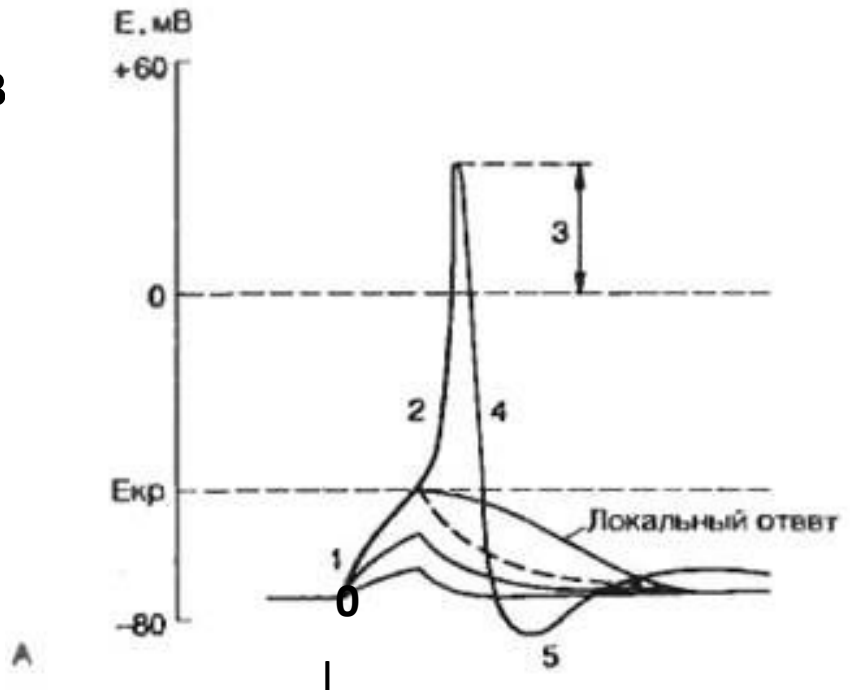
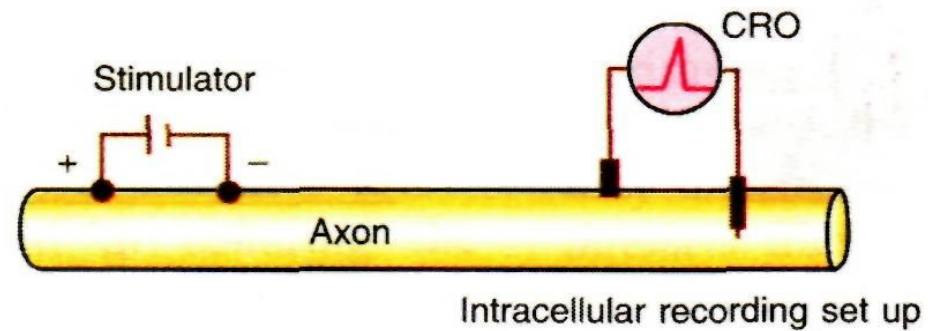
4) реполяризация

5) следовые потенциалы

– следовая

гиперполяризация

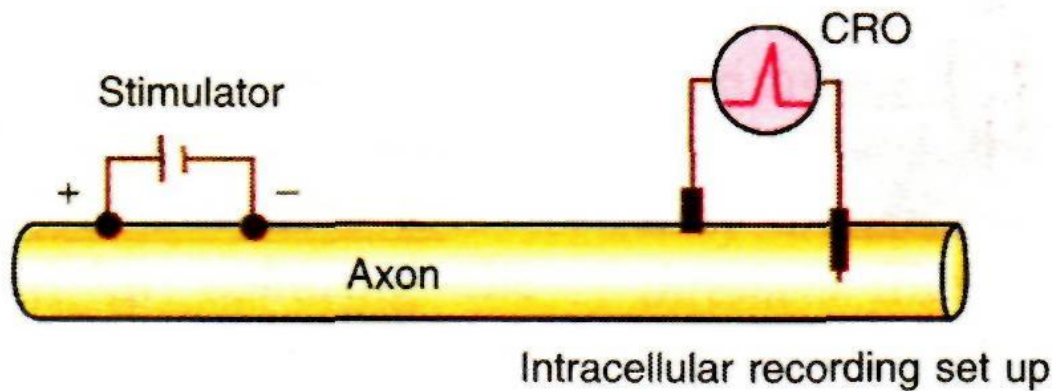
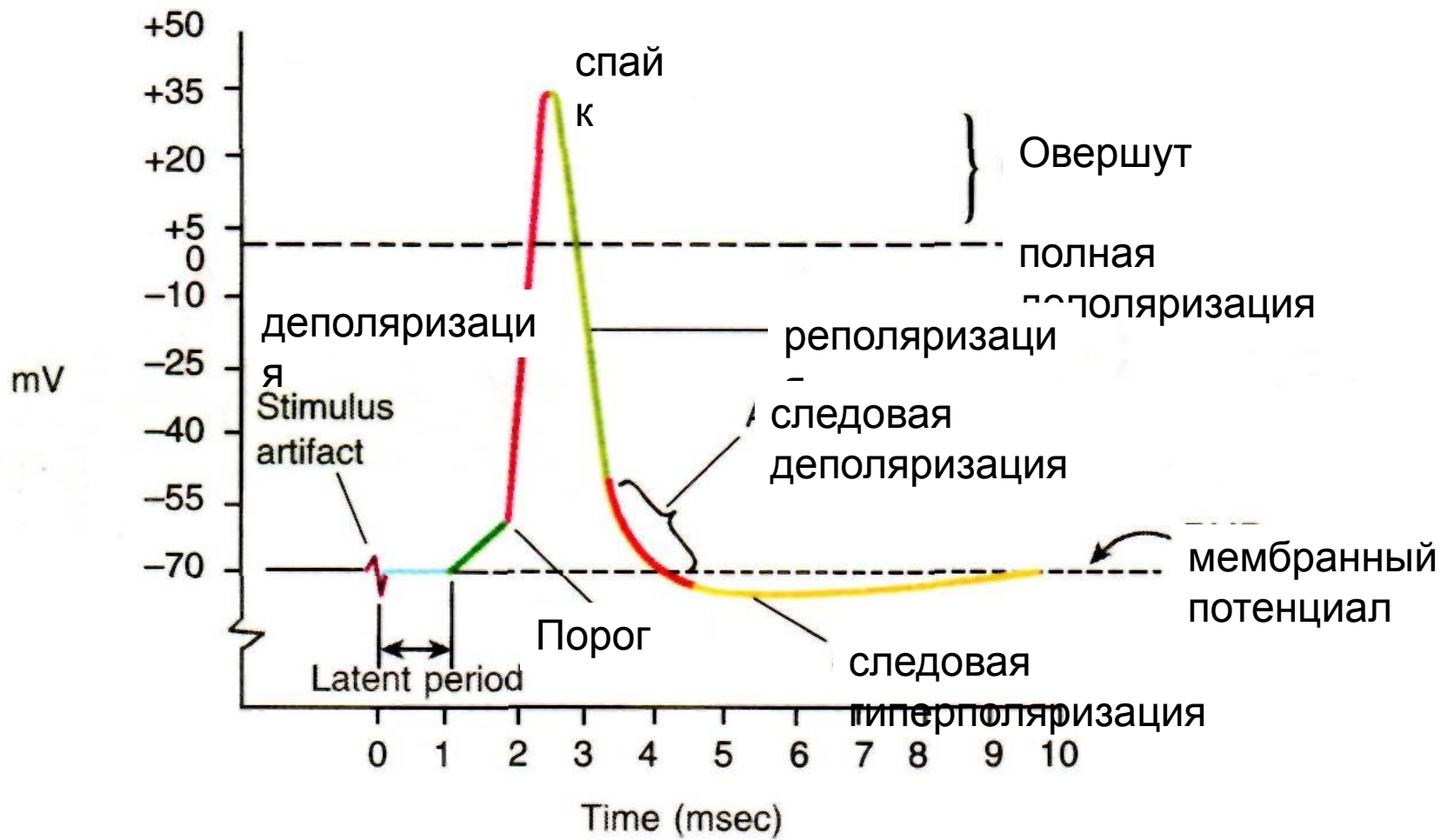
– следовая деполяризация



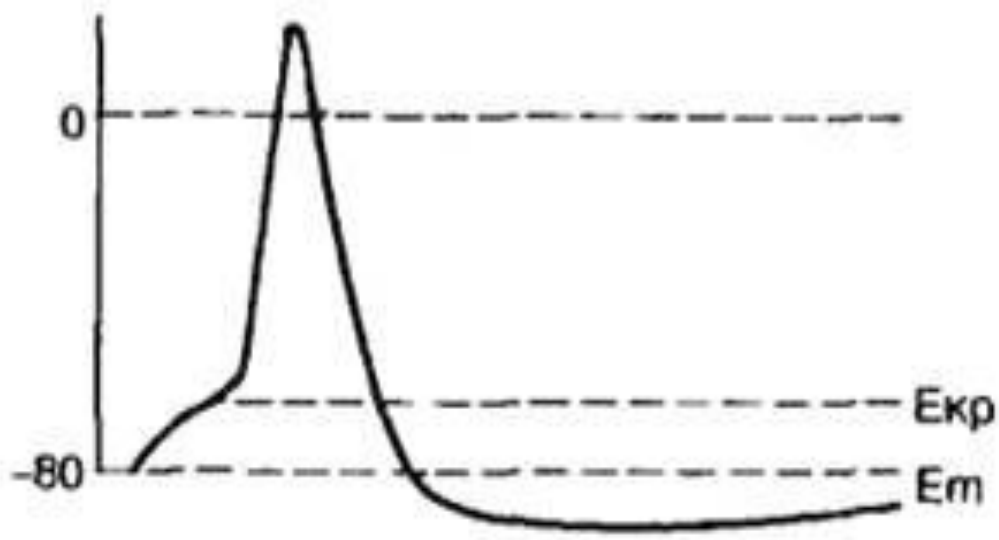
Б

Наиболее важные характеристики ПД:

- пороговый потенциал (критический уровень деполяризации)
- ответ по принципу «все или ничего» (ПД только в ответ на пороговые или сверхпороговые стимулы)
- бесдекрементное распространение ПД по мембране клетки
- рефрактерный период

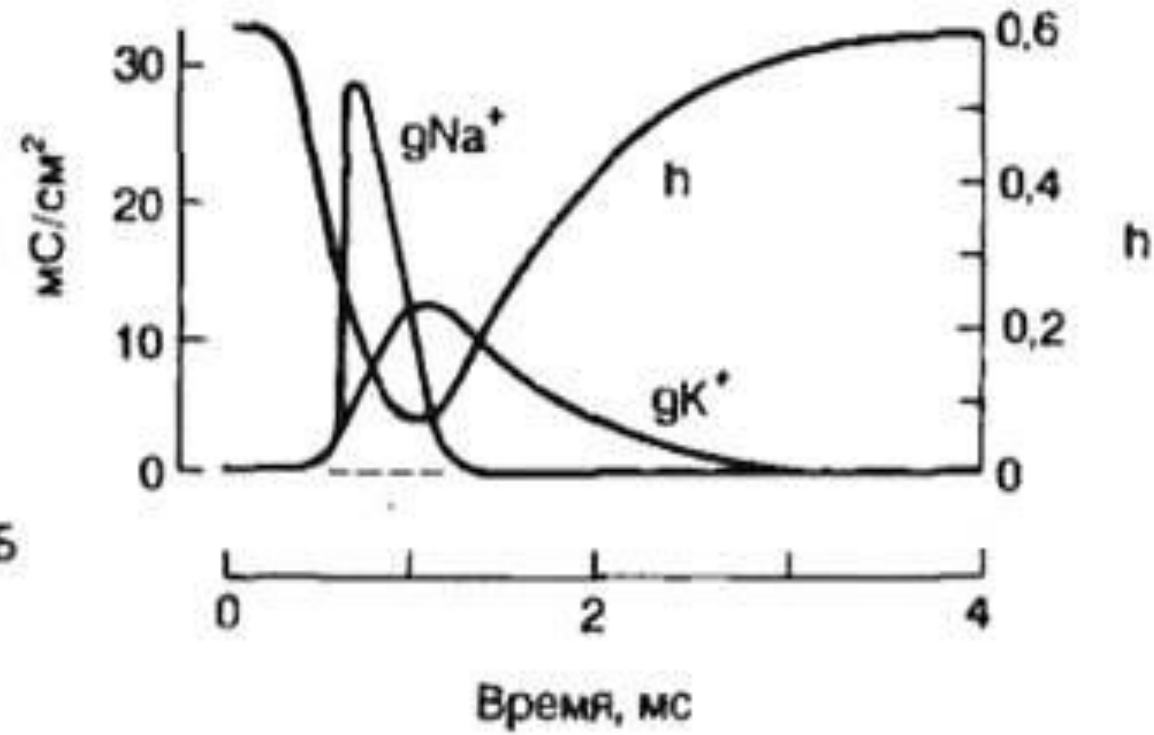


А



А. Потенциал действия

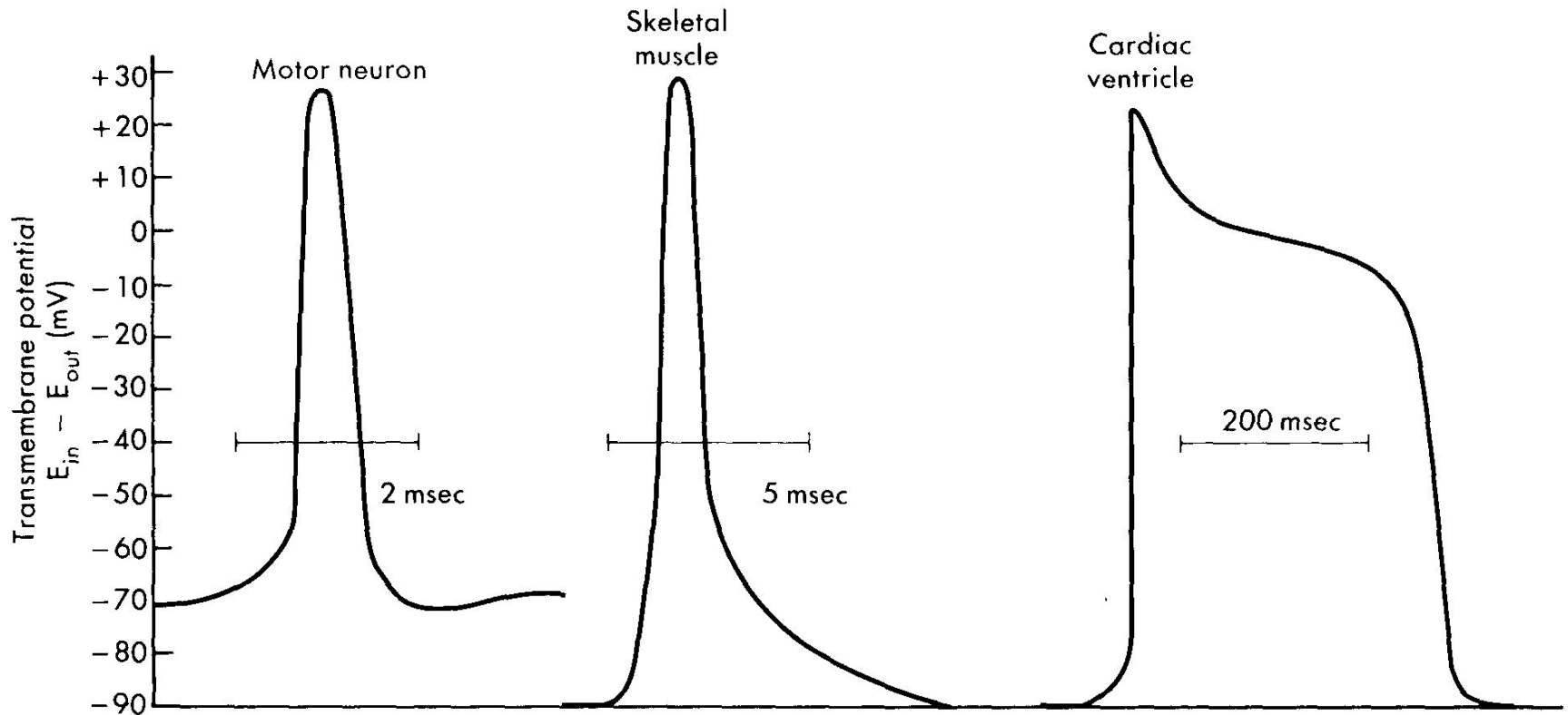
Б



Б. Изменение проводимости клеточной мембраны (Б) для Na^+ (g_{Na^+}) и K^+ (g_{K^+}) во время генерации потенциала действия;

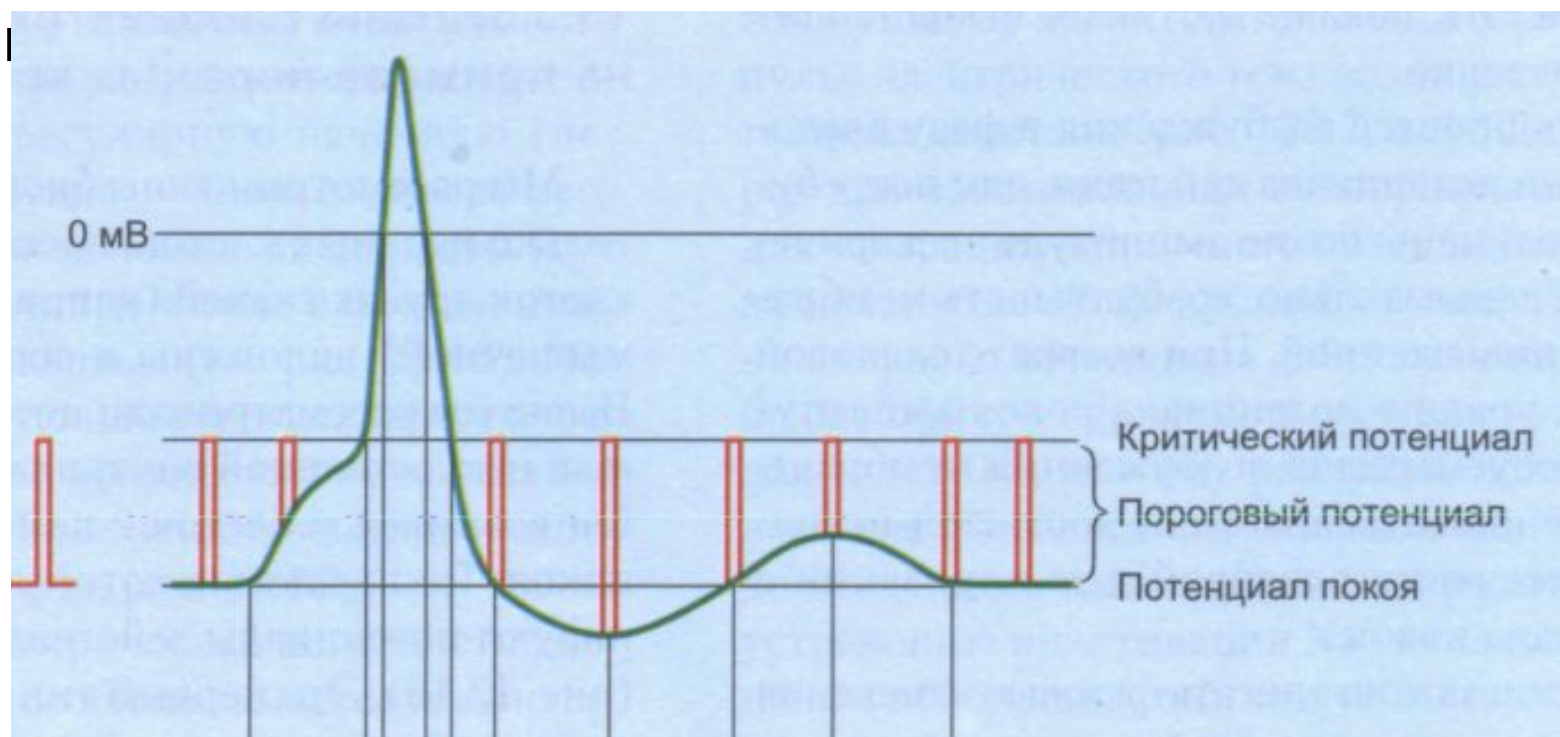
Екр — критический потенциал,
 Em — мембранный потенциал;
 h — показатель способности натриевых каналов к

Особенности ПД для разных типов возбудимых клеток



Развитие ПД возможно в том случае, если раздражитель достиг пороговой силы (**порог раздражения**), т.е. в результате **местной (локальной)** деполяризации изменил величину МП до критической (**критический уровень деполяризации**)

Критический уровень деполяризации – необходимые для открытия потенциалзависимых ионных каналов



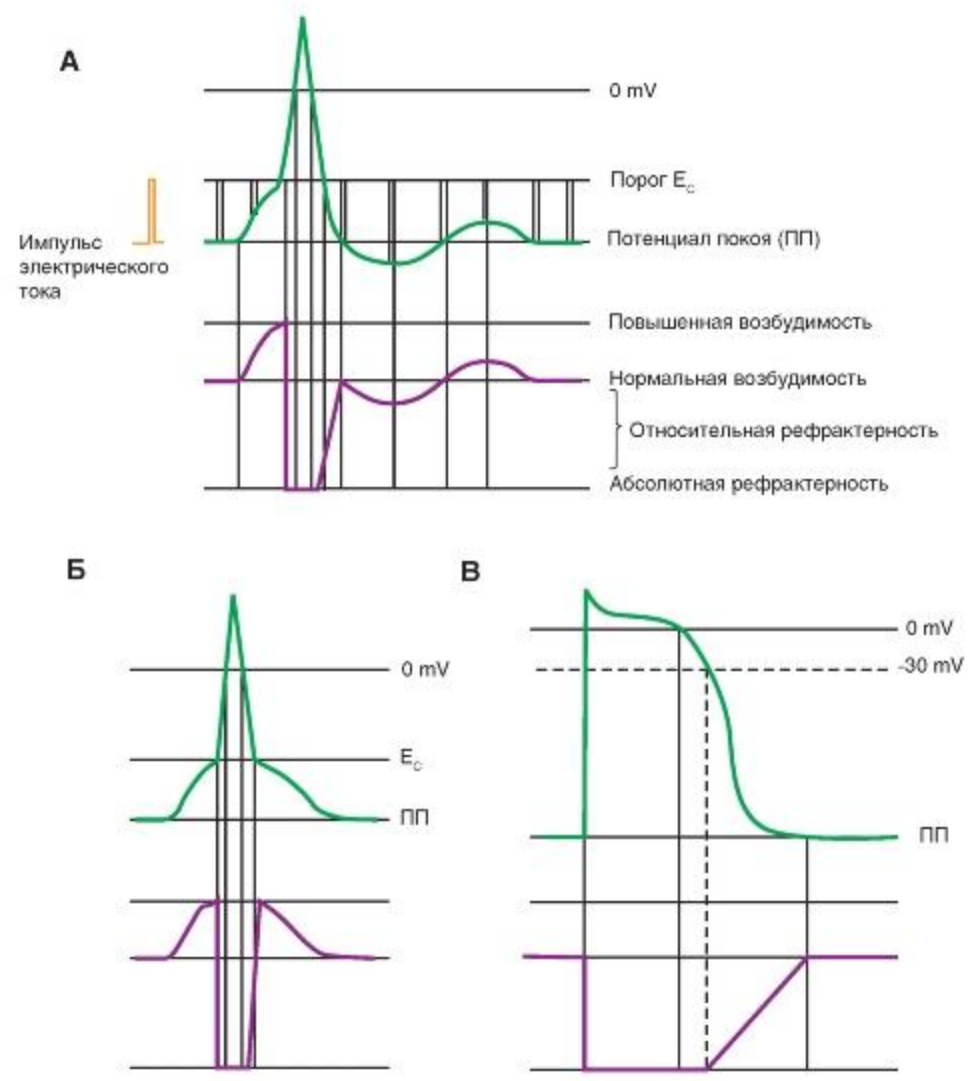
Потенциал действия является своеобразным триггером, запускающим их специфическую функциональную активность клетки:

- проведение нервного импульса,
- сокращение мышцы,
- секреция БАВ (гормоны, ферменты, цитокины и пр.)

возбудимости во время развития ПД

Во время ПД **возбудимость мембраны**, как способность реагировать на действие раздражителя изменением ионной проницаемости, претерпевает фазовые изменения:

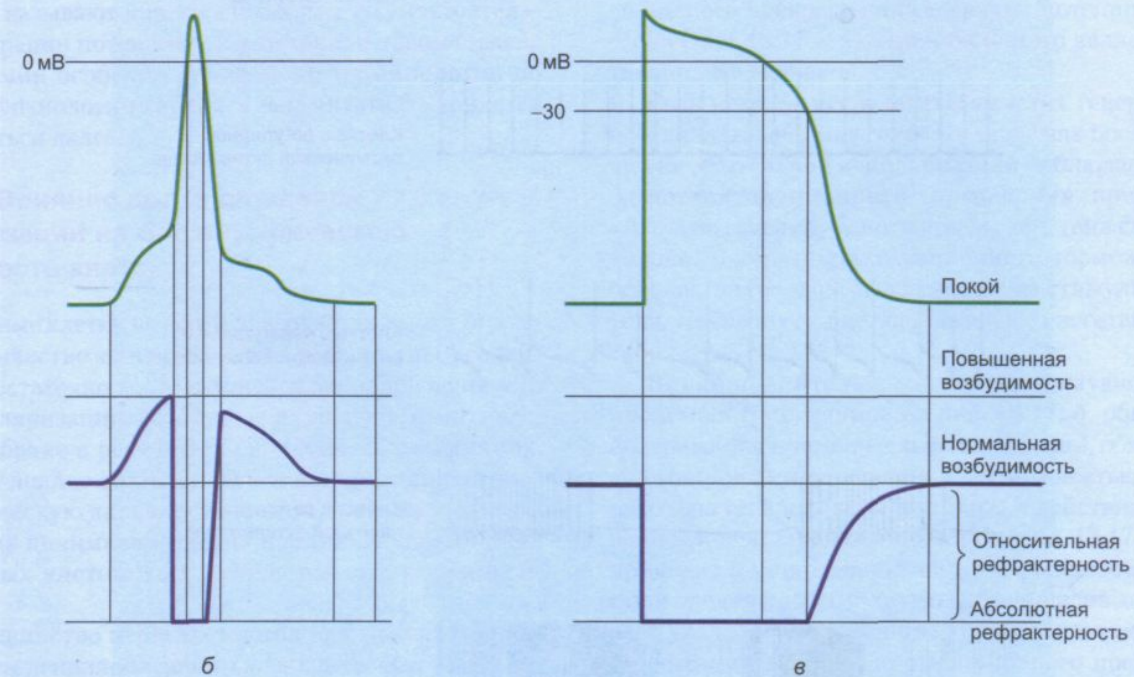
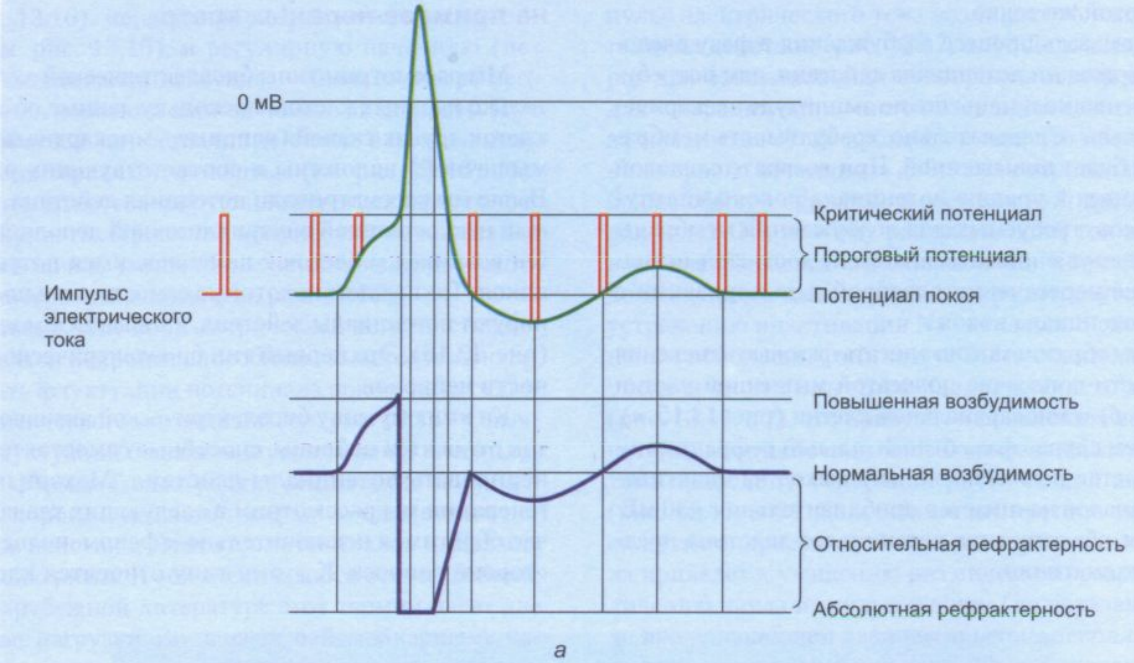
- 1) повышенная возбудимость (во время локального ответа)
- 2) абсолютная рефрактерность (деполяризация и начальная реполяризация)
- 3) отн. рефрактерность - до окончания реполяризации
- 4) повышенная возбудимость, или супервозбудимость (следовая деполяризация)
- 5) пониженная возбудимость - следовая гиперполяризация



а) соотношение фаз ПД и возбудимости клеточной мембраны нейрона

б) ПД и возбудимость поперечно-полосатой мышечной клетки

в) ПД и возбудимость миокардиальной клетки



3. РЕАКЦИИ ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН В ПОСТОЯННОМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ПОЛЕ

Трансмембранная разность потенциалов на мембране любой живой клетки определяет ее чувствительность к электрическому полю:

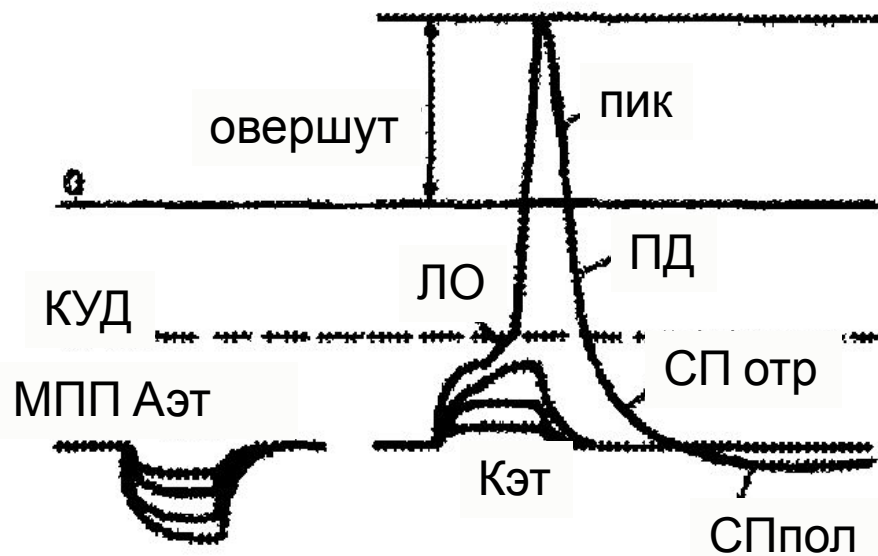
- небольшие по силе (1-10 мА) постоянные токи → существенное физиологическое действие на клеточные мембраны, особенно возбудимых клеток (используют в ФИЗИОТЕРАПИИ),
 - возникающие при этом изменения возбудимости называют электротоническими явлениями,
 - при пропускании постоянного тока под катодом возникает частичная деполяризация мембраны (катэлектротон), а под анодом — ее гиперполяризация (анэлектротон)
 - Механизм: искусственно измененные условия электродиффузии ионов

Законы электрического раздражения возбудимых тканей

Раздражение возбудимых тканей
обеспечивается только внешним **током**
выходящего направления

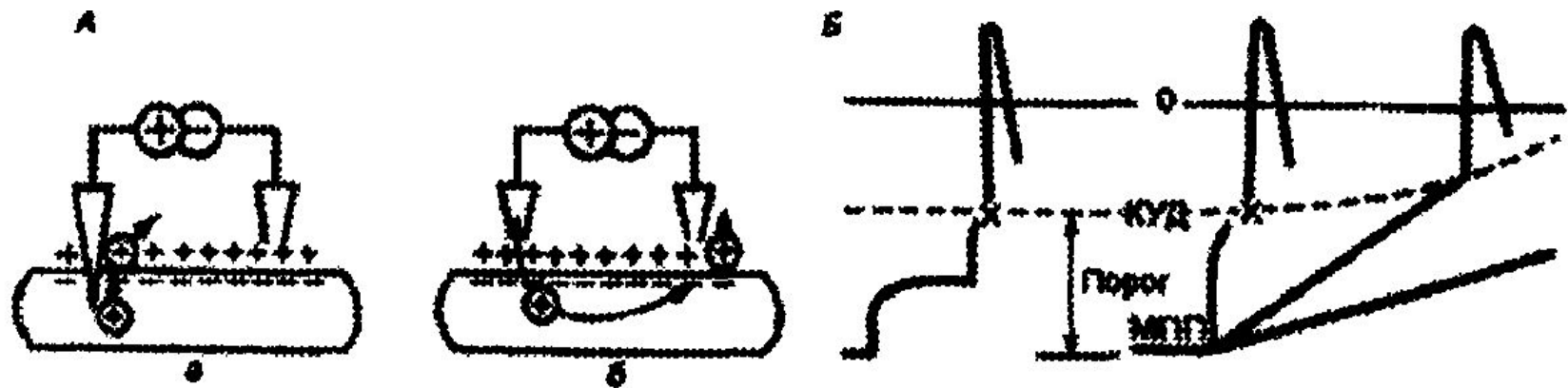


при приложении к нерву или мышце двух
разнополярных электродов деполяризация
возникает только в области **катода**, т.к.
именно здесь локальные - ионные токи имеют
выходящее направление



Основные электрофизиологические феномены на возбудимой меморане.

Аэт — анэлектротон; КУД — критический уровень деполяризации, Кэт — кагэлектротон; ЛО — локальный (подпороговый активный) ответ; МПП — мембранный потенциал покоя; ПД — потенциал действия; СП (отр и пол) отрицательный и положительный следовые потенциалы.



Зависимость АД от направления, силы и крутизны тока

А — эффективное направление электрического тока при внутриклеточном (а) и внеклеточном (б) раздражении Б — порог возбуждения, КУД и их изменение при медленном нарастании силы тока