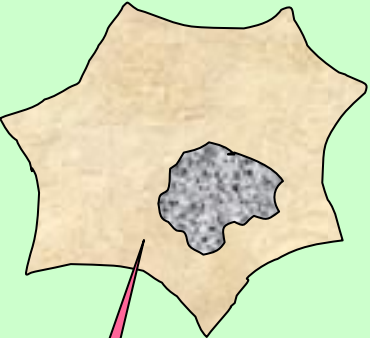


# Физиология ЦНС.

Курс лекций для студентов  
дневного отделения  
психологического ф-та МГУ  
*Лектор: проф. Дубынин В.А.*

Лекция 3. Потенциал действия нервных клеток, его фазы и порог запуска. Свойства электрочувствительных  $Na^+$ - и  $K^+$ -каналов. Проведение ПД, роль глиальных клеток. Пейсмейкеры. Местные анестетики. Электрические синапсы.

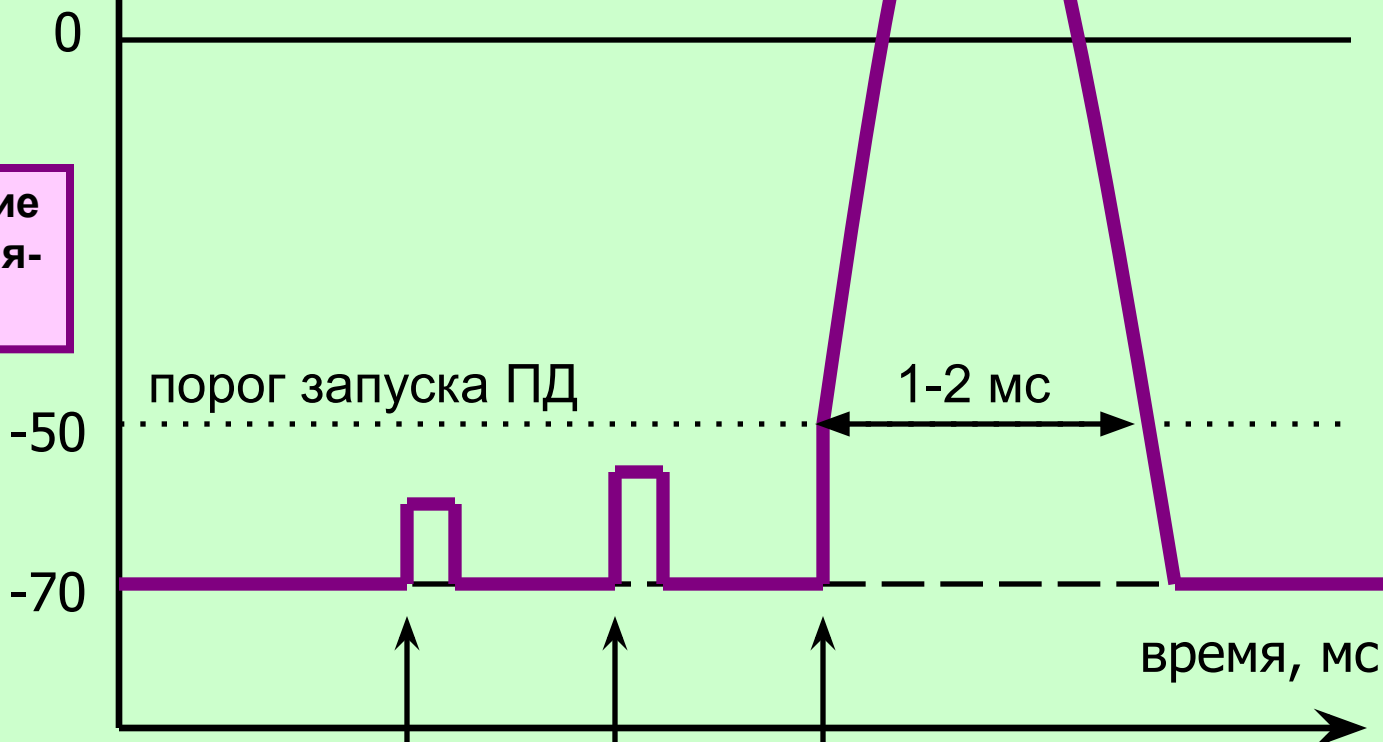


измерение  
и стимуля-  
ция

мВ

ПД – универсальный  
ответ нервной клетки  
на стимуляцию

+30 и более мВ  
(вершина, овер-  
шут: область  
положитель-  
ных значений)



Подаем  
через микро-  
электрод  
короткие  
электрич.  
импульсы  
нарастающей  
амплитуды

20 мВ:  
пороговый  
стимул при  
ПП = -70 мВ

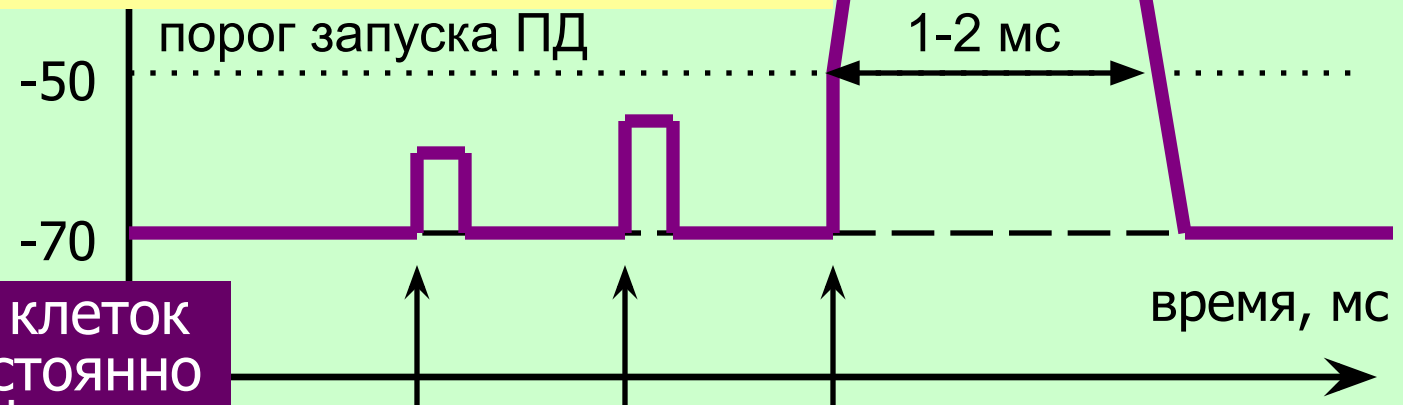
При ПП=-80 мВ, пороговый стимул = 30 мВ

При ПП=-60 мВ, пороговый стимул = 10 мВ

Чем ближе ПП к -90 мВ (чем < у нейрона постоянно открытых Na<sup>+</sup>-каналов), тем > порог. стимул, т.е. ниже возбудимость.

Чем ближе ПП к -50 мВ (чем > у нейрона постоянно открытых Na<sup>+</sup>-каналов), тем < порог. стимул, т.е. выше возбудимость.

+30 и более мВ  
(вершина, овершут: область положительных значений)



У некоторых клеток так много постоянно открытых Na<sup>+</sup>-каналов, что их «ПП» стремится оказаться выше -50 мВ... (см. стр. 19)

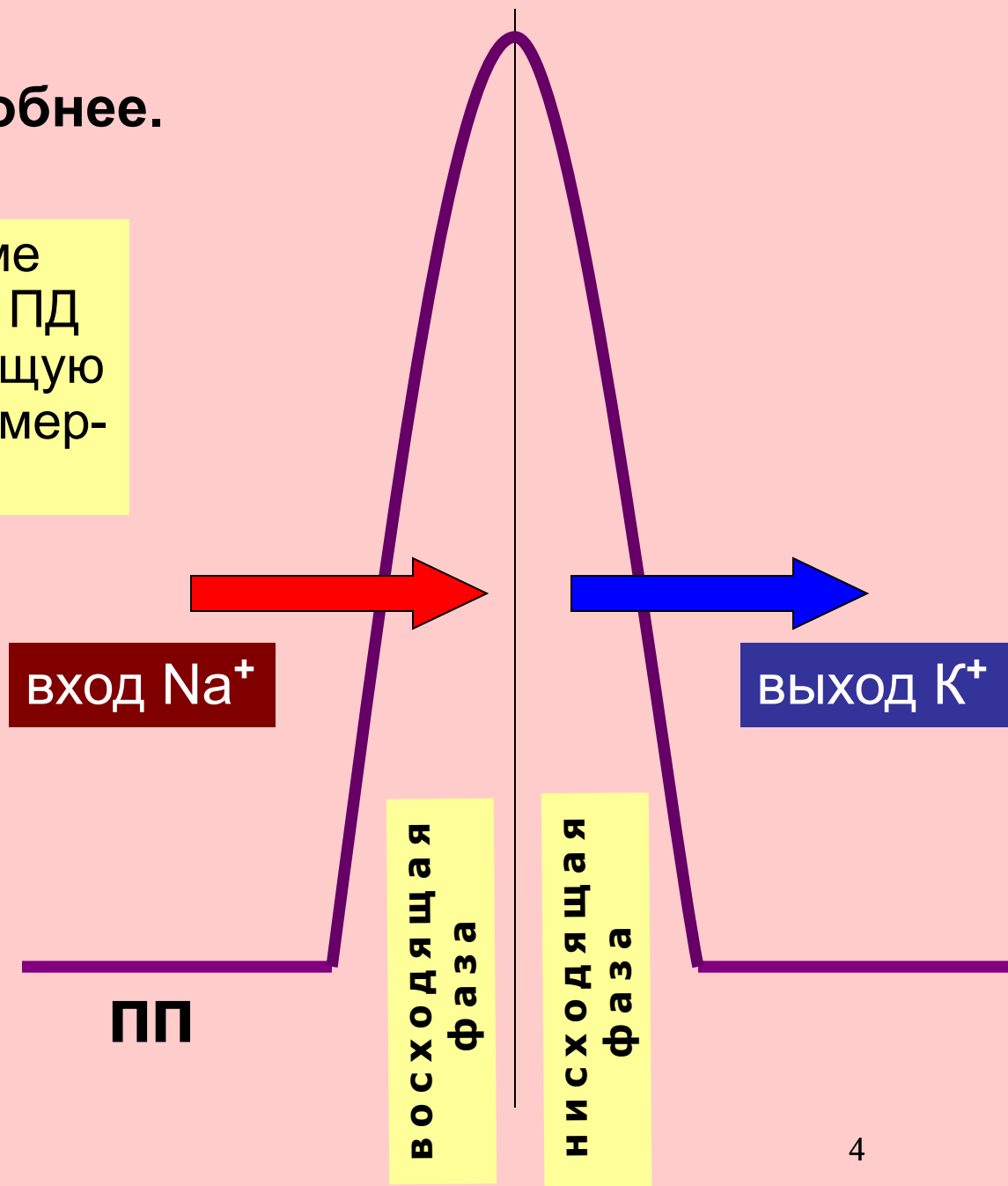
20 мВ:  
пороговый стимул при ПП = -70 мВ

## Рассмотрим ПД подробнее.

Длительность ПД на схеме составляет 1 мс. По ходу ПД можно выделить восходящую и нисходящую фазы (примерно по 0.5 мс каждая).

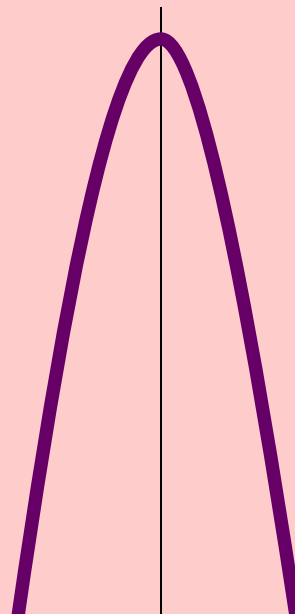
Восходящая фаза (деполяризация): вход в клетку «порции»  $\text{Na}^+$ .

Нисходящая фаза (реполяризация): выход из клетки примерно такой же «порции»  $\text{K}^+$ .



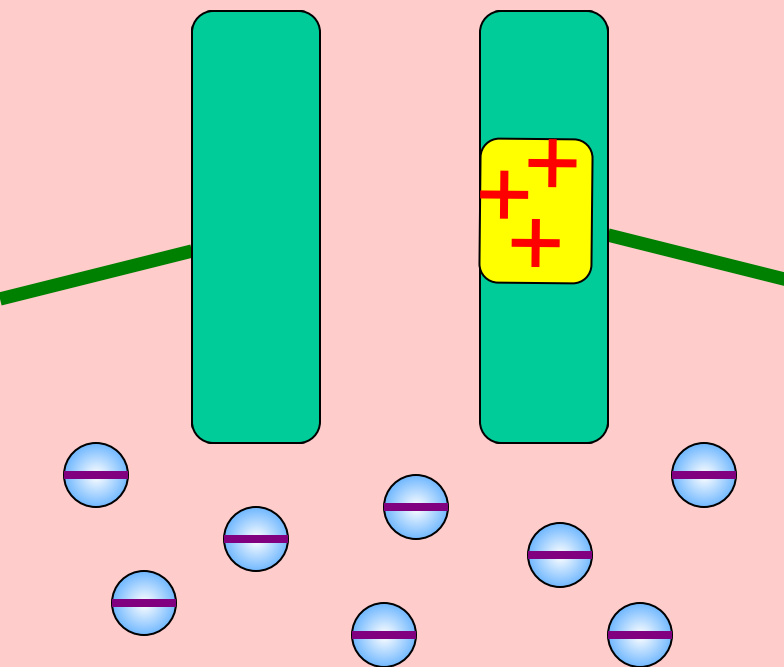
В основе этих процессов – открывание и закрывание электрочувствительных  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -каналов.

Эти каналы имеют створки, реагирующие на изменение заряда внутри нейрона и открывающиеся, если этот заряд становится выше  $-50$  мВ.



Если заряд внутри нейрона вновь ниже  $-50$  мВ – створка закрывается, т.к. положительные заряды, расположенные на ней, притягиваются к отрицательно заряженным ионам цитоплазмы.

*Положительные заряды створки – это заряды аминокислот, входящих в состав соответствующей молекулярной петли белка-канала.*



В  
И  
Л  
Э  
Щ  
Н  
З

Открытие электрочувствительного  $\text{Na}^+$ -канала «разрешает» вход  $\text{Na}^+$  в клетку. Открытие электрочувствительного  $\text{K}^+$ -канала «разрешает» выход  $\text{K}^+$  из клетки.

$\text{Na}^+$ -каналы открываются очень быстро после стимула и самопроизвольно закрываются примерно через 0.5 мс.

$\text{K}^+$ -каналы открываются медленно – в течение примерно 0.5 мс после стимула; закрываются они в большинстве своем к моменту снижения заряда нейрона до уровня ПП.

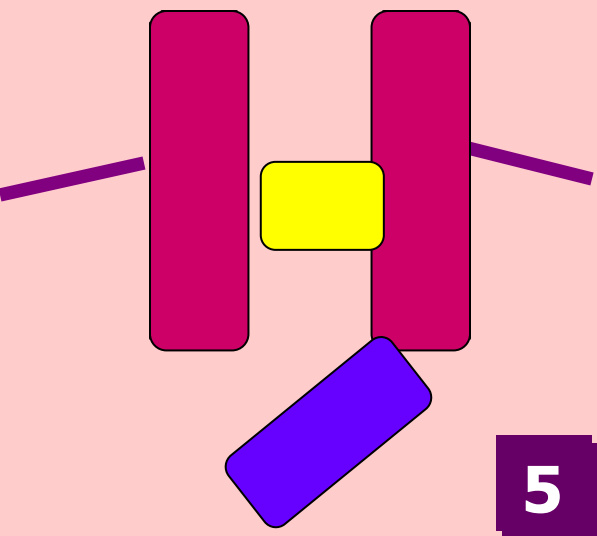
Для закрытия  $\text{Na}^+$ -каналов на пике ПД служит дополнительная (внутриклеточная, инактивационная, I-) створка – h-ворота. Вторая створка (активационная, A-) – m-ворота.

Е  
Л  
Н  
Э  
Г  
Э

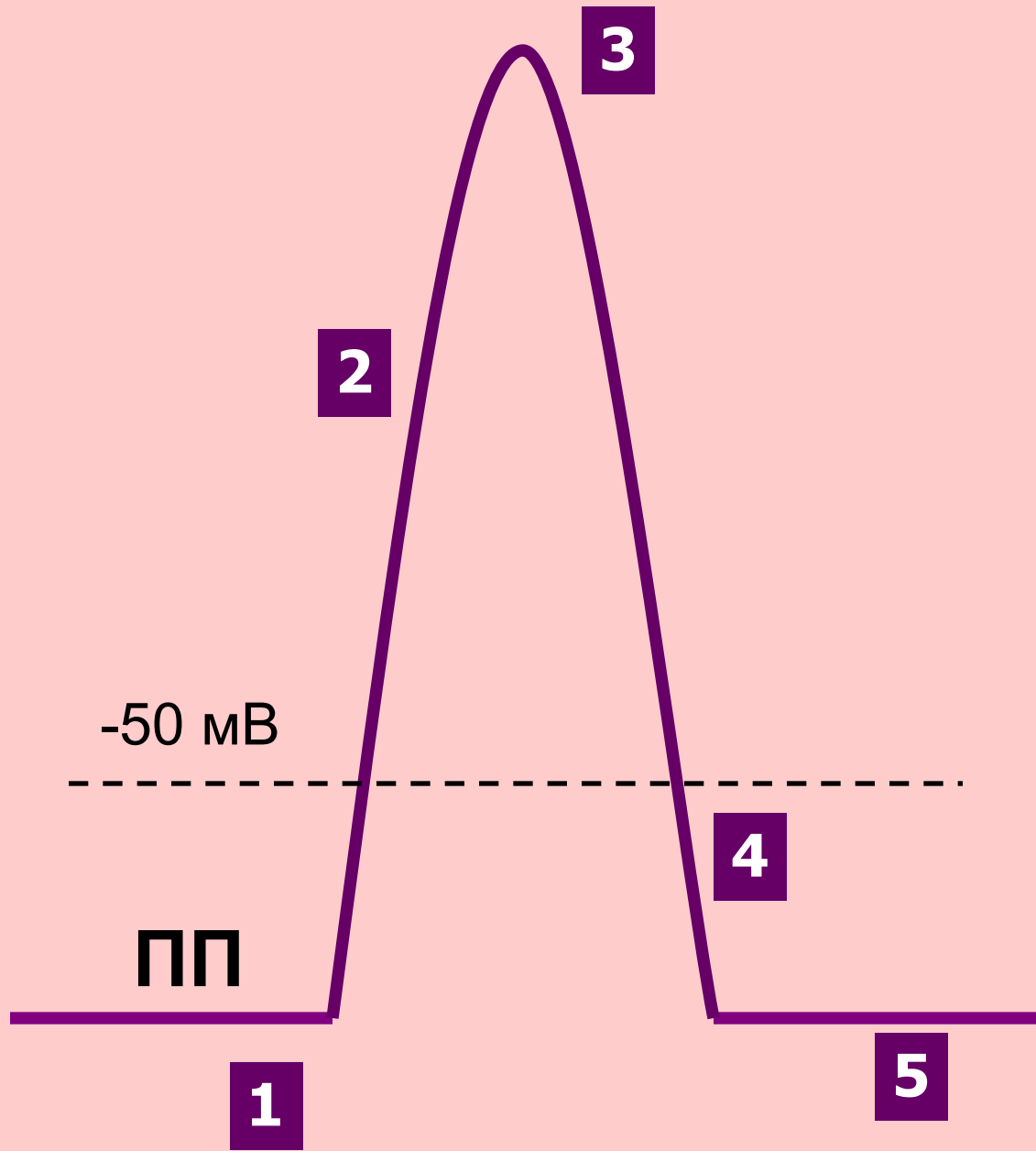
Именно разная скорость открытия  $\text{Na}^+$ -каналов и  $\text{K}^+$ -каналов позволяет возникнуть сначала восходящей, а затем – нисходящей фазе ПД.

*(сначала ионы  $\text{Na}^+$  вносят в нейрон положительный заряд, а затем ионы  $\text{K}^+$  выносят его, возвращая клетку в исходное состояние).*

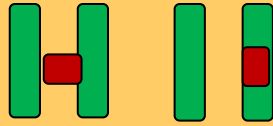
*в состав соответствующей молекулярной петли белка-канала.*



1 = 5 = ПП (большая h-створка открыта, малая m-створка закрыта);  
 2 = малая m-створка открылась, входит Na<sup>+</sup>;  
 3 = большая h-створка закрыла канал;  
 4 = малая m-створка вернулась на место;  
 5 = канал вернулся в исходное положение.

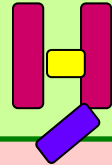


**K<sup>+</sup>-каналы:**



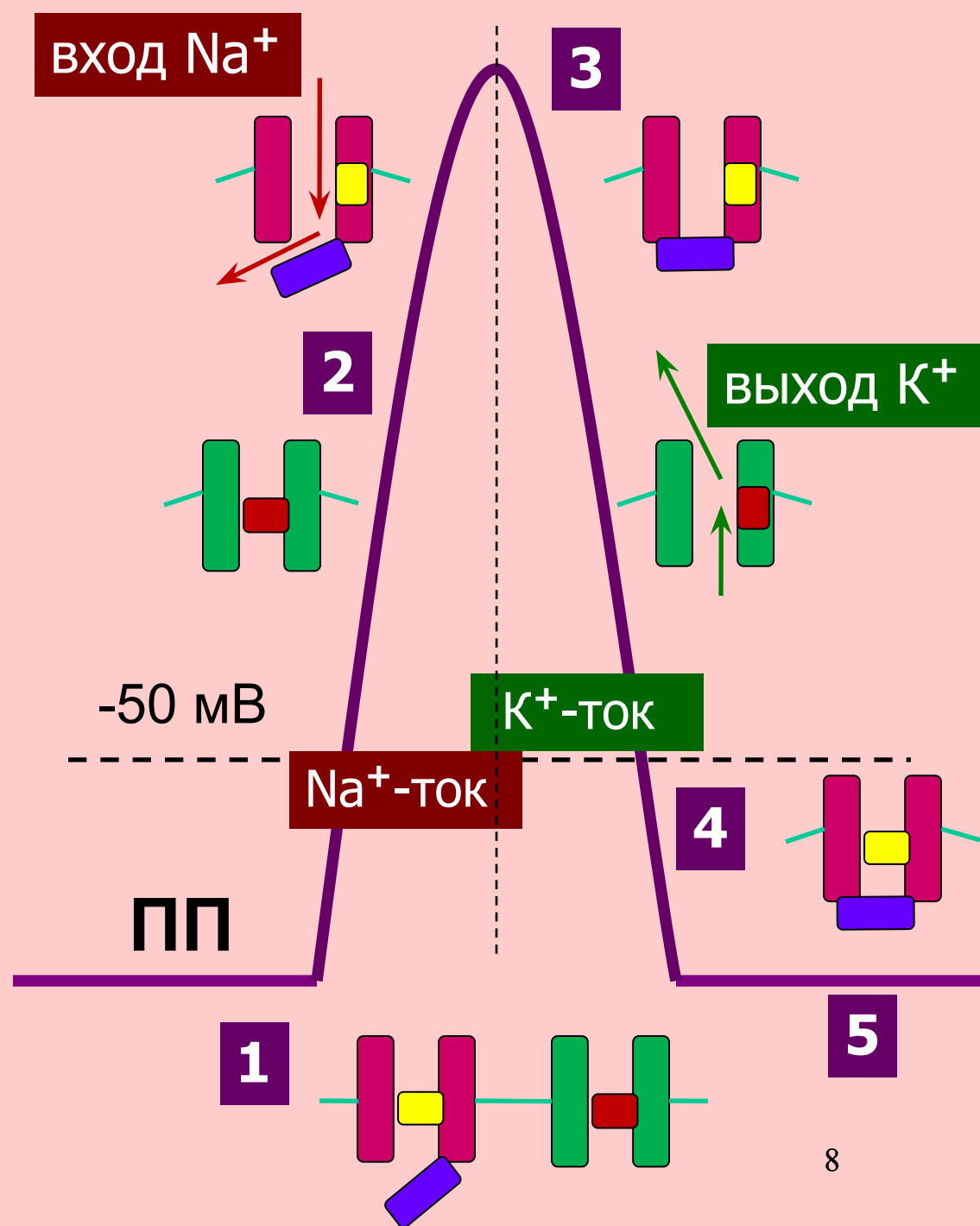
1 = 2 = 5 = канал закрыт  
3 = 4 = канал открыт

**Na<sup>+</sup>-каналы:**

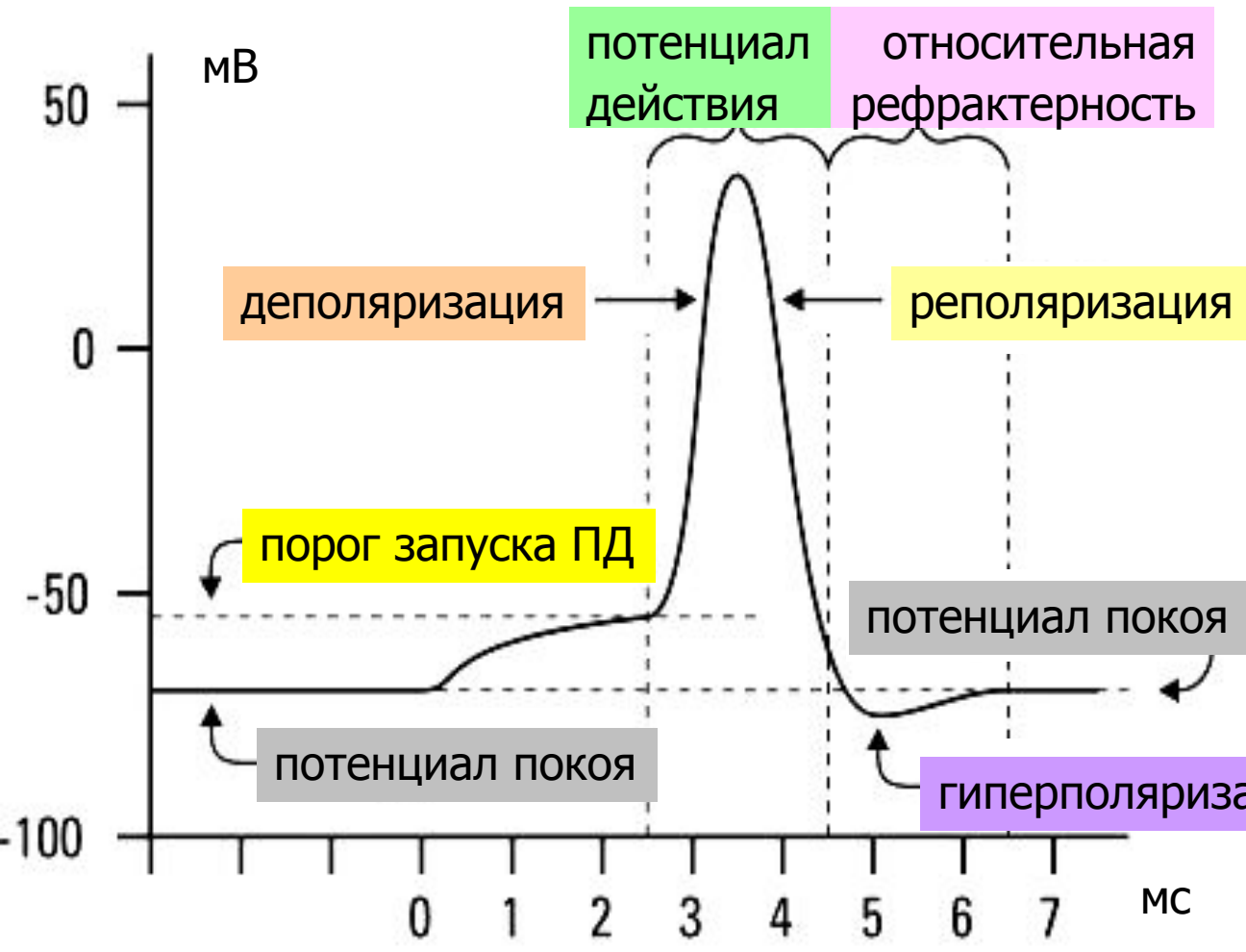


1 = 5 = ПП (большая h-створка открыта, малая m-створка закрыта);  
2 = малая m-створка открылась, входит Na<sup>+</sup>;  
3 = большая h-створка закрыла канал;  
4 = малая m-створка вернулась на место;  
5 = канал вернулся в исходное положение.

**ВХОД Na<sup>+</sup>**







Реполяризация = абсолютная рефрактерность (полная нечувствительность к стимуляции из-за закрытой  $h$ -створки)

Гиперполяризация = относительная рефрактерность (пороговый стимул



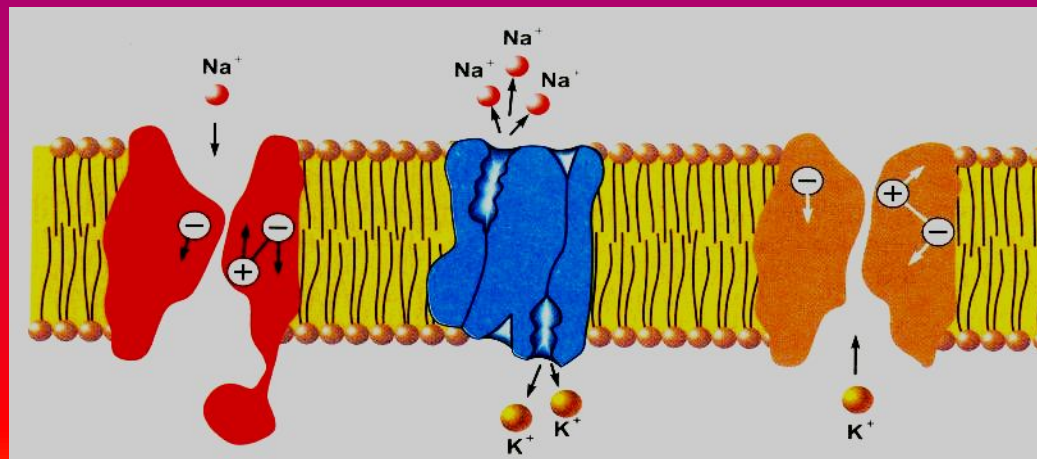
> чем обычно)

Поскольку  $K^+$ -каналы начинают закрываться довольно поздно (вслед за проходом уровня -50 мВ), заряд нейрона после ПД нередко опускается ниже ПП (следовая гиперполяризация, относит. рефрактерность).

Вершина ПД – момент равенства токов натрия и калия; она не м.б. выше равновесного потенциала для натрия, который составляет 61.5 мВ при соотношении  $Na^+_{out} : Na^+_{in} = 10 : 1$  (см. уравнение Нернста).

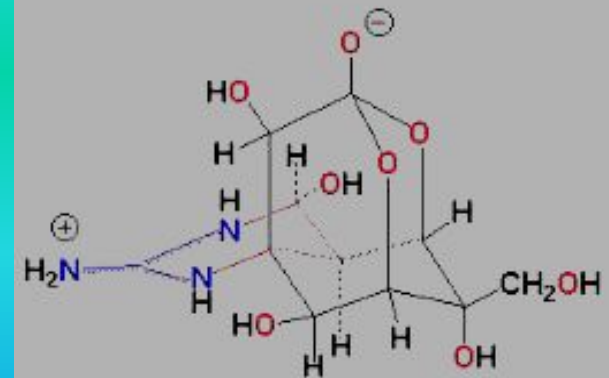
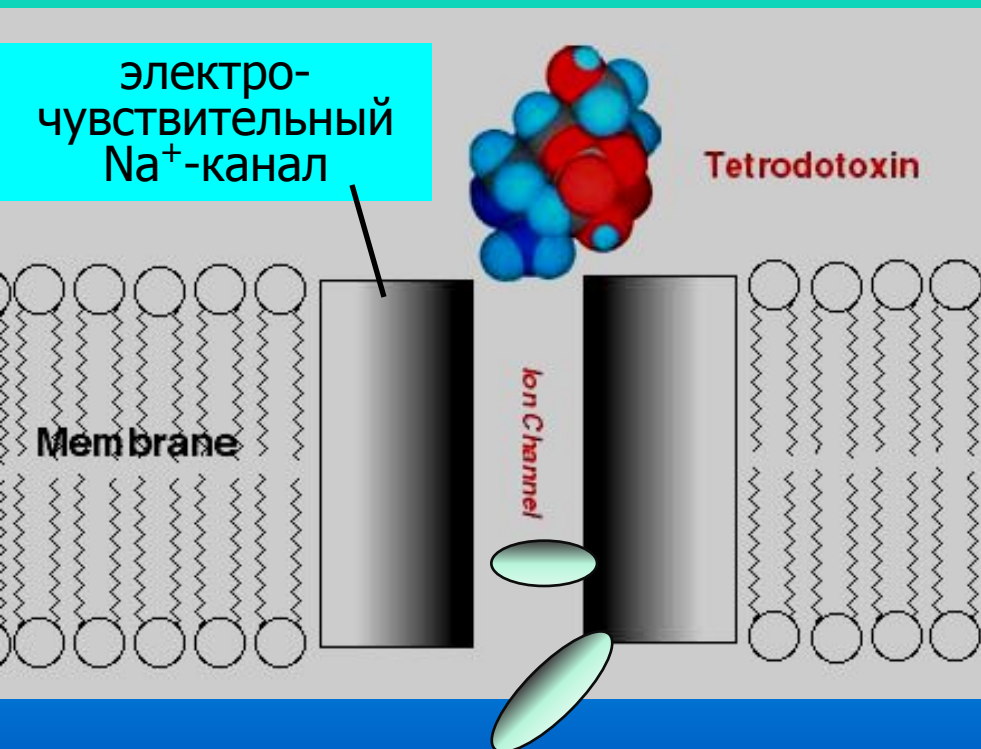
Мы познакомились с общими принципами генерации ПД.  
**Следующие три вопроса:**

- [1]. Что будет, если заблокировать электрочувствительные («потенциал-зависимые»)  $\text{Na}^+$ -каналы?
- [2]. Что будет, если заблокировать электрочувствительные («потенциал-зависимые»)  $\text{K}^+$ -каналы?
- [3]. Если при каждом ПД в клетку входит  $\text{Na}^+$  и выходит  $\text{K}^+$ , то не произойдет ли через некоторое время «разрядка батарейки», т.е. потеря ПП?



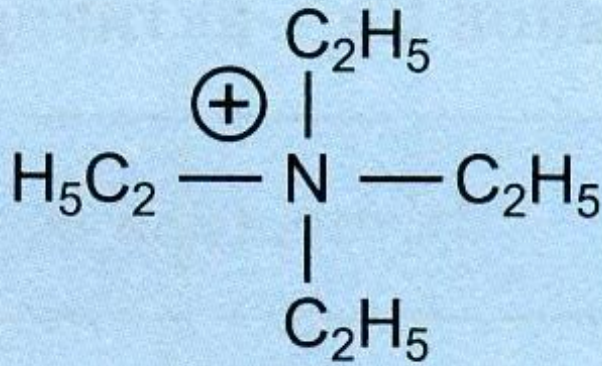


В результате действия токсина прекращается генерация и проведение ПД: сначала – по периферическим нервам («иллюзии» кожной чувствительности, параличи, нарушения зрения и слуха), позже – потеря сознания; смерть от остановки дыхания (*сэр Джеймс Кук*).

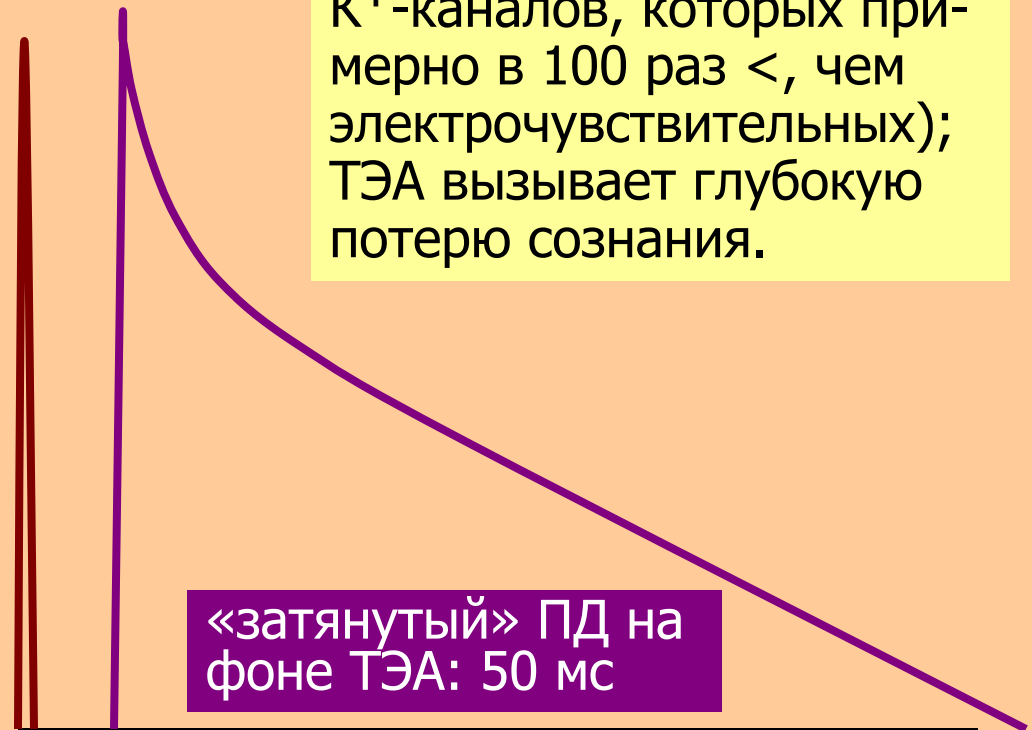
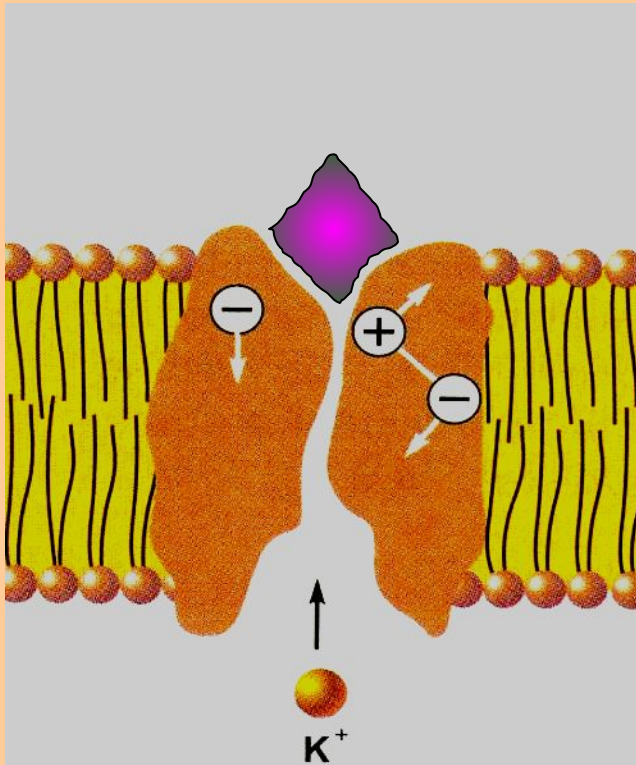


тетродотоксин –  
яд рыбы фугу  
(аминогруппа  
работает как «пробка»  
для  $\text{Na}^+$ -канала)

# ТЭА

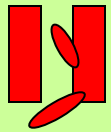


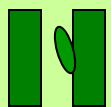
ТЭА – тетраэтиламмоний: работает как «пробка» по отношению к  $\text{K}^+$ -каналу. В результате восходящая фаза ПД изменяется мало, нисходящая – затягивается до 50 и > мс (реполяризация происходит за счет постоянно открытых  $\text{K}^+$ -каналов, которых примерно в 100 раз <, чем электрочувствительных); ТЭА вызывает глубокую потерю сознания.



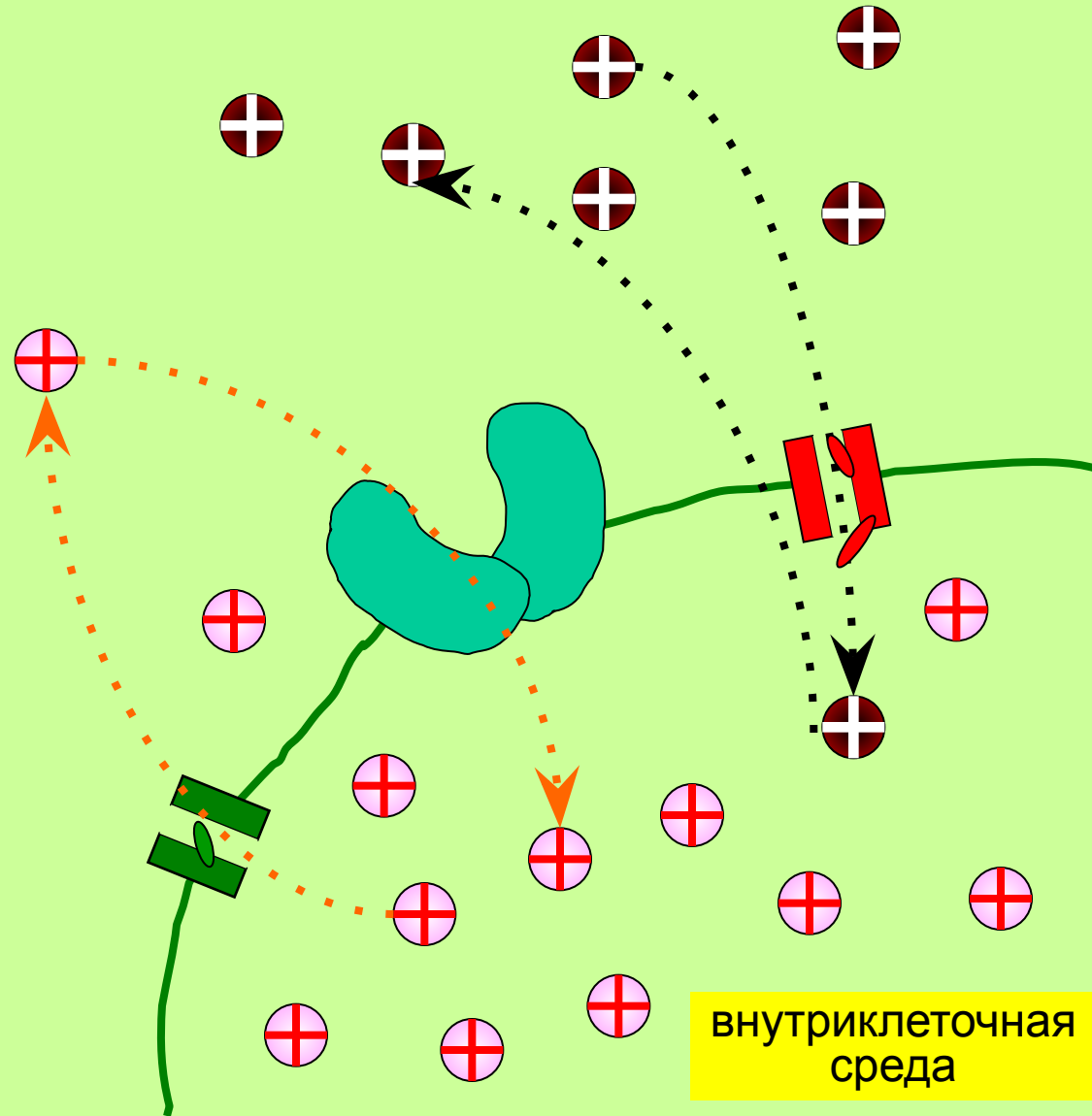
ПД в норме: 1 мс

Этот рисунок – из предыдущей лекции. Он иллюстрирует не только вклад  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы в поддержание ПП, но и позволяет показать ее важнейшую роль в «ликвидации последствий» ПД.

 - электрочувствит.  
 $\text{Na}^+$ -каналы

 - электрочувствит.  
 $\text{K}^+$ -каналы

$\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФаза постоянно откачивает из клетки избыток  $\text{Na}^+$  и возвращает назад  $\text{K}^+$ . Без этого нейрон потерял бы ПП уже через несколько сотен ПД. Важно также, что чем  $>$  проникло в клетку  $\text{Na}^+$ , тем активнее работает насос.

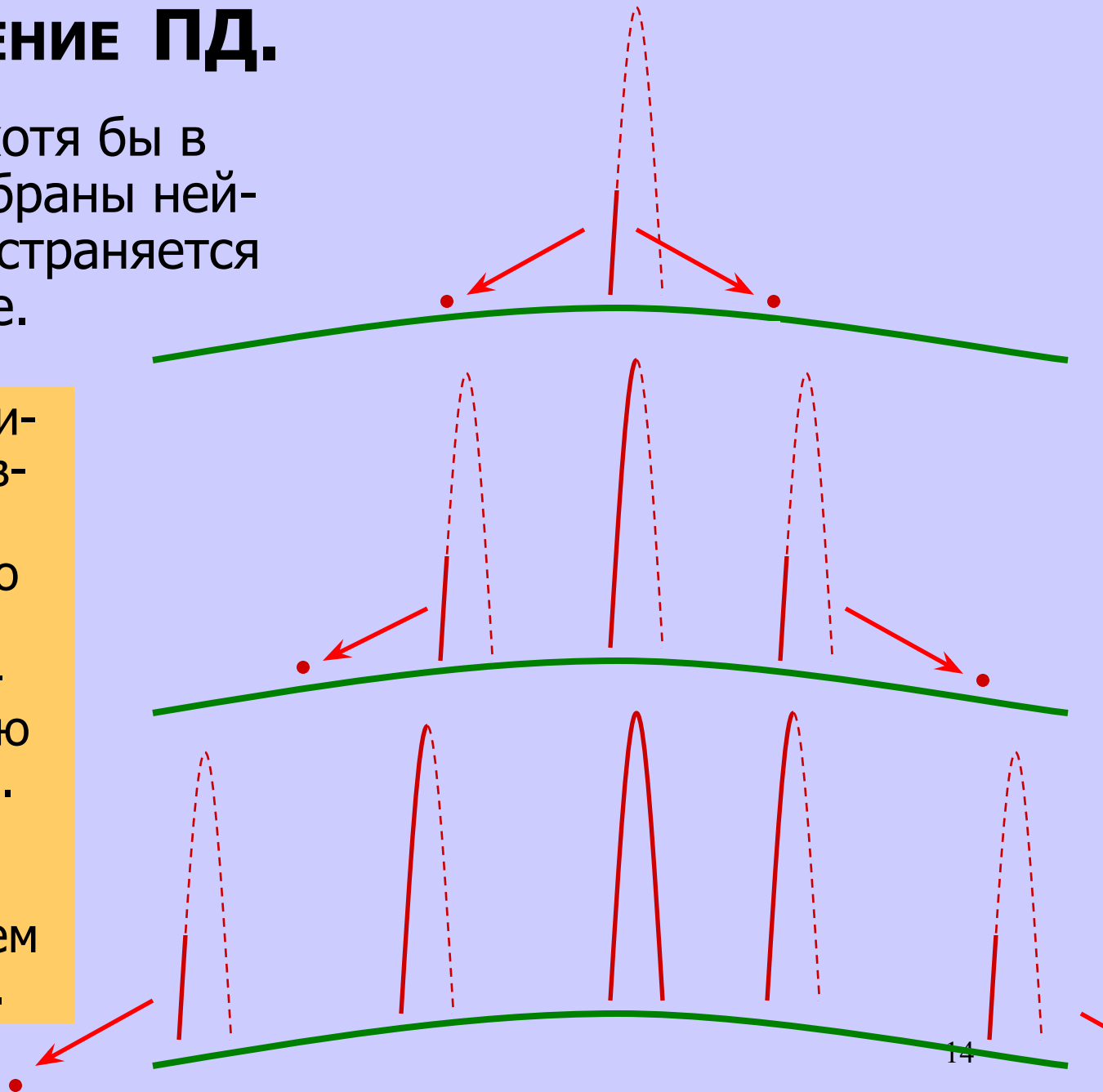




# РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПД.

Если ПД возник хотя бы в одной точке мембраны нейрона – он распространяется по всей мембране.

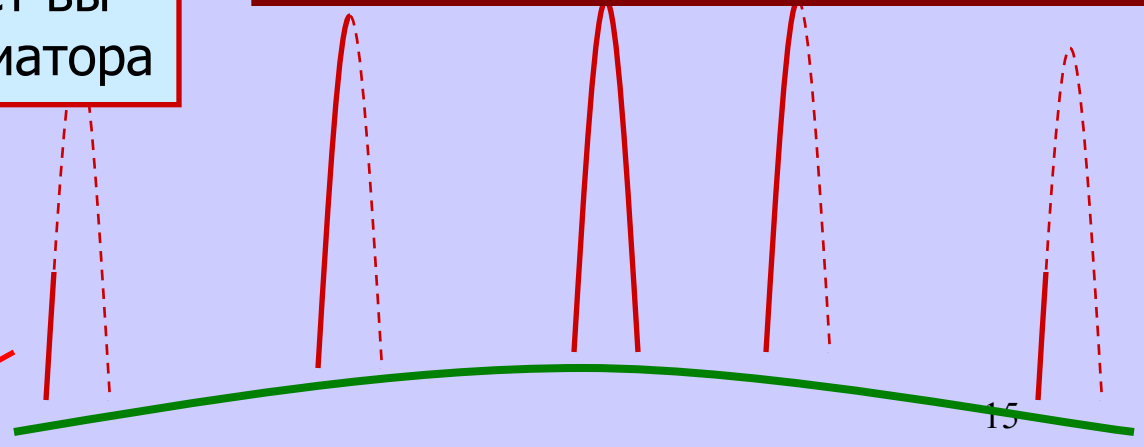
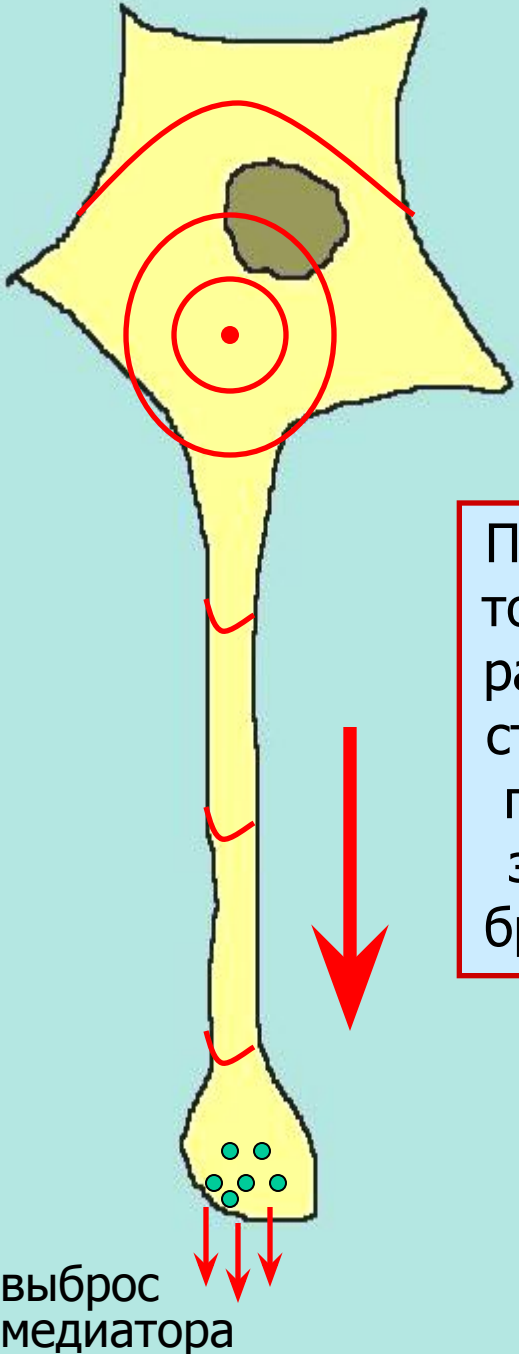
Причина: деполяризация в точке появления ПД играет роль запускающего (надпорогового, около 100 мВ) стимула по отношению к соседним точкам. Это сходно с «кругами на воде», а точнее – с горением бенгальского огня.



Скорость такого распространения низка и не превышает у человека 1-2 м/с (диаметр аксона 1-2 мкм). Но чем толще проводник-аксон, тем < его электрическое сопротивление и легче идет запуск ПД. Это позволяет увеличивать скорость за счет наращивания диаметра аксона. *Рекорд – гигантский аксон кальмара ( $d=0.5-1$  мм,  $V=10$  м/с).*

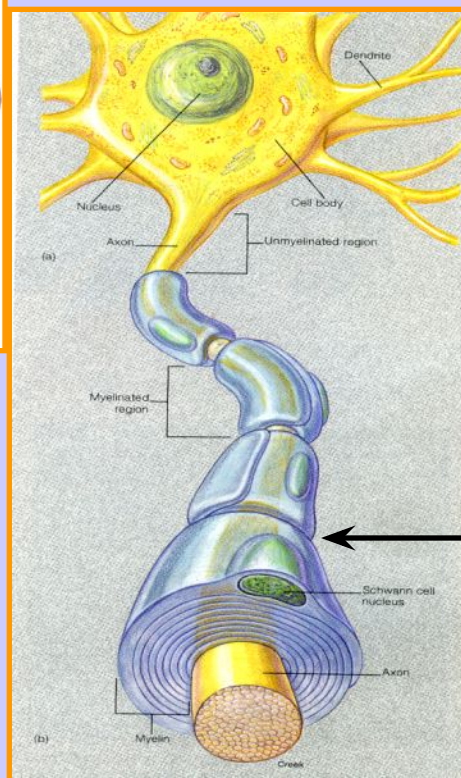
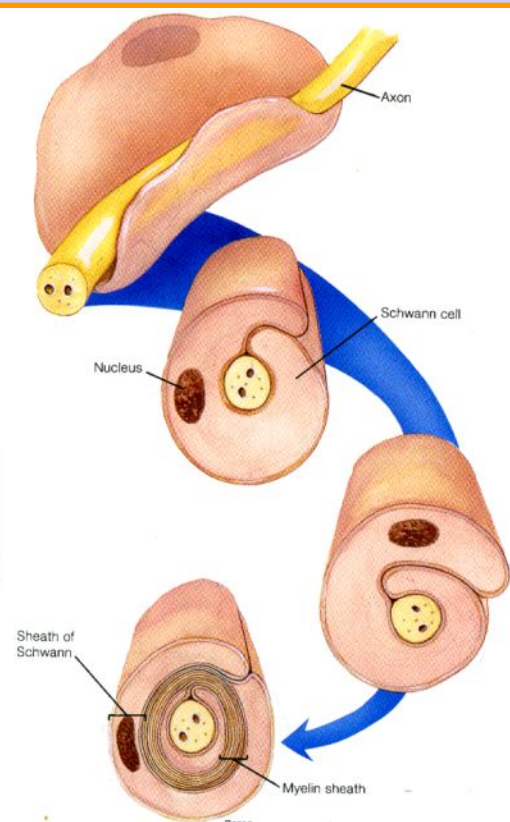
ПД от исходной точки распространяется во все стороны и, убегая по аксону, запускает выброс медиатора

«Радикальный» рост скорости проведения – за счет миелинизации аксонов, которая на периферии обеспечивается одним из типов глиальных клеток – шванновскими кл.



выброс медиатора

Миелиновая оболочка (несколько десятков мембранных слоев) – хороший изолятор. В связи с этим связанные с ПД электрические токи могут течь только через перехваты Ранвье; электрочувствительные каналы также расположены только на перехватах. В результате по миелинизированному аксону ПД передается скачками («сальтаторно») с перехвата на перехват.



«Радикальный» рост скорости проведения – за счет миелинизации аксонов, которая на периферии обеспечивается одним из типов глиальных клеток – шванновскими кл.

Каждая шванновская клетка, наматываясь на аксон, закрывает область около 1 мм. Между клетками – «голые» участки (перехваты Ранвье).

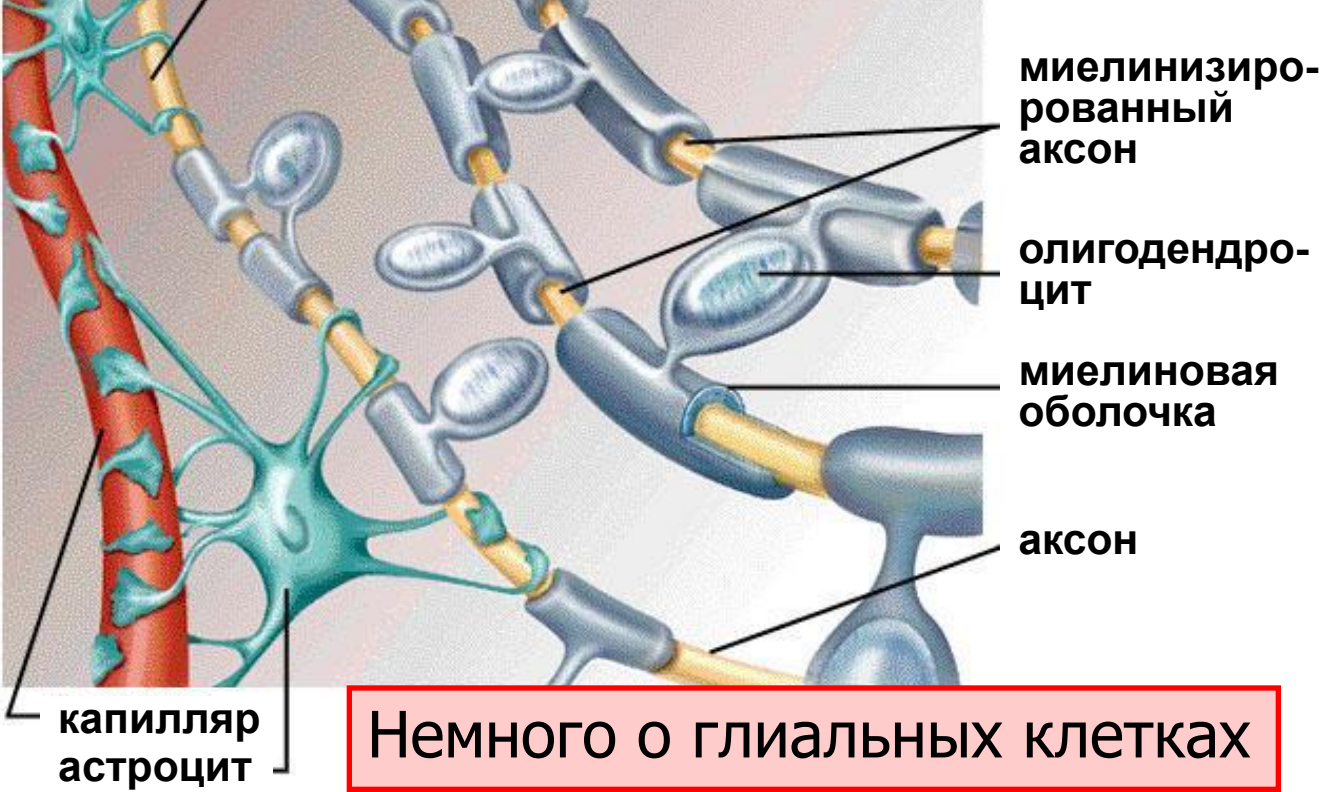
перехват Ранвье



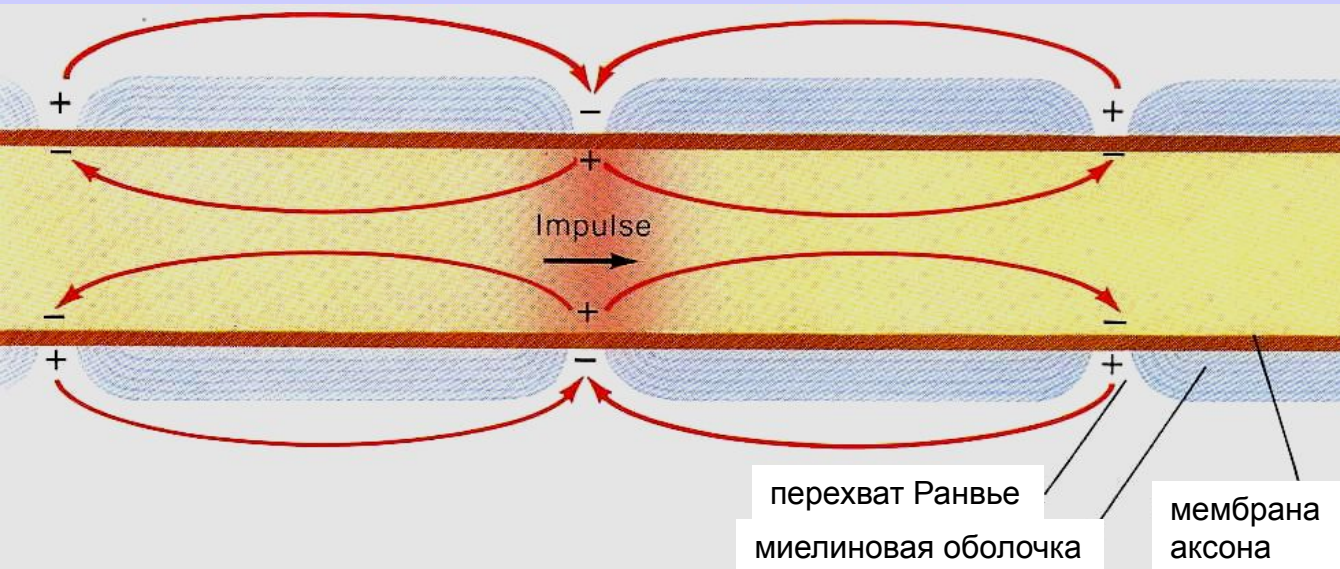
Креветка – 200 м/с.

Протяженность перехватов Ранвье = 1% от общей длины аксона. В итоге это приводит к росту скорости проведения ПД до 100-120 м/с.

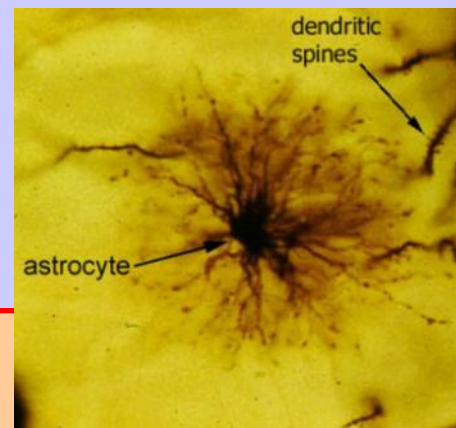
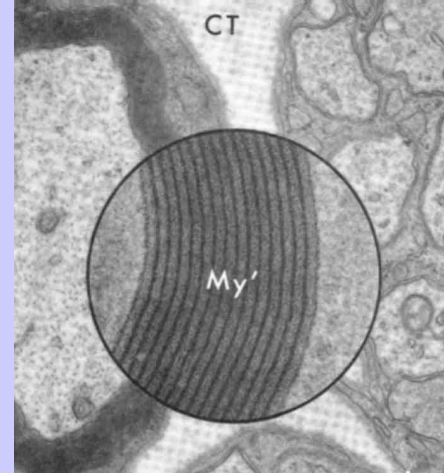
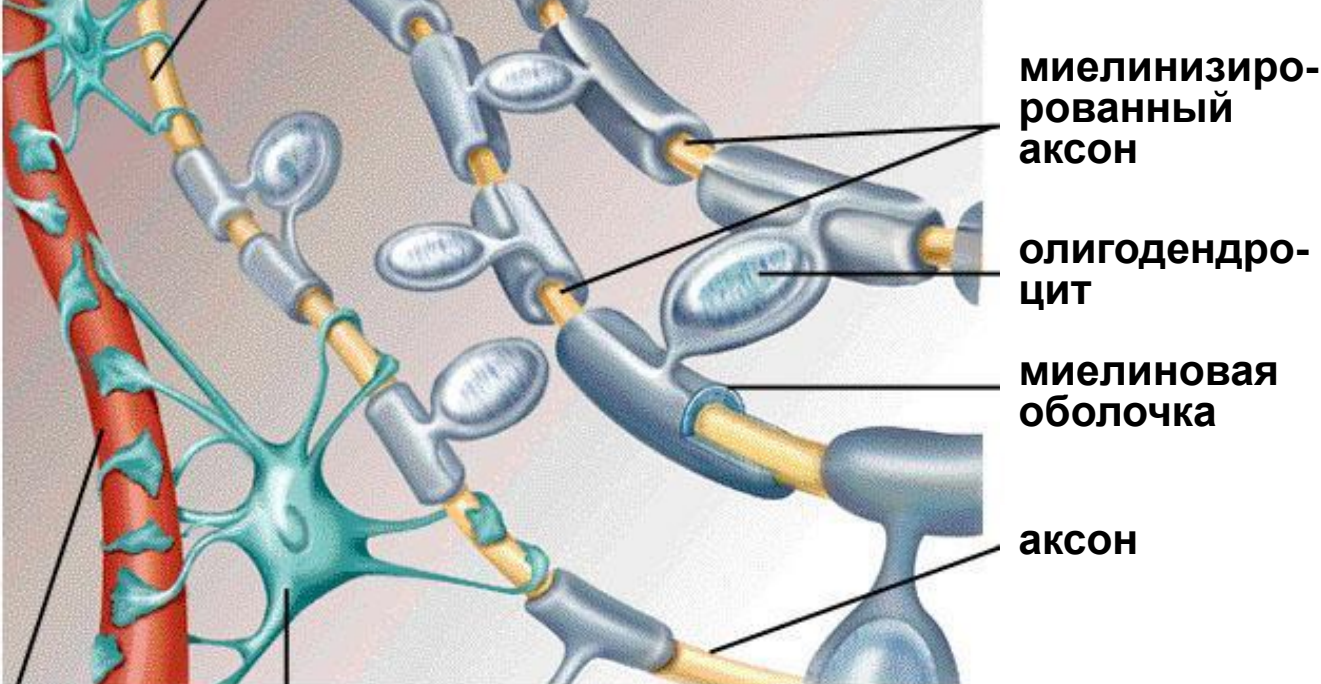




Диаметр миелинизированных аксонов достигает 20 мкм; приблизительную скорость проведения можно рассчитать, используя коэффициент 6 (4 мкм → 24 м/с; 10 мкм → 60 м/с и т.д.)



Протяженность перехватов Ранвье = 1% от общей длины аксона. В итоге это приводит к росту скорости проведения ПД до 100-120 м/с.



капилляр  
астроцит

## Немного о глиальных клетках

А) олигодендроциты (в т.ч. шванновские клетки): электроизоляции нейронов; в ЦНС один олигодендроцит образует миелиновые оболочки на нескольких аксонах; миелин – липидно-белковый комплекс, придающий белый цвет скоплениям аксонов («белое в-во»); рассеянный склероз: на белки миелина развивается аутоиммунная реакция.

Б) астроциты: механическая защита и слежение за составом межклеточной среды; образуют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), задерживающий проникновение в мозг «посторонних» химических веществ (учитывается при разработке лекарств).

В) микроглия:  
фагоциты  
(макрофаги)  
нервной ткани



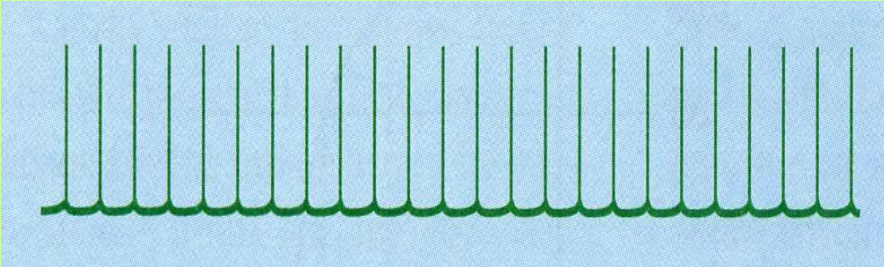
## Что будет дальше?:

- \* нейроны-пейсмекеры
- \* электрические синапсы
- \* ПД мышечных клеток
- \* местные анестетики
- \* батрахотоксин
- \* электрические рыбы
- \* гигантский аксон кальмара



В ЦНС человека такими свойствами обладают нейроны дыхательного центра. Пейсмекерами являются и клетки –водители сердечного ритма.

«минимум»



Клетка-пейсмекер: запись ПД при расположении электрода в межклеточной среде

**Нейроны-пейсмекеры** (водители ритма): у некоторых клеток так много постоянно открытых  $\text{Na}^+$ -каналов, что заряд цитоплазмы не способен удерживаться на стабильном уровне и медленно смещается вверх (деполяризация).

При достижении порога запуска ПД происходит генерация импульса, после чего заряд нейрона отбрасывается к «минимуму» (около -60 мВ и даже ниже). Затем вновь начинается деполяризация, запуск ПД и т.д.

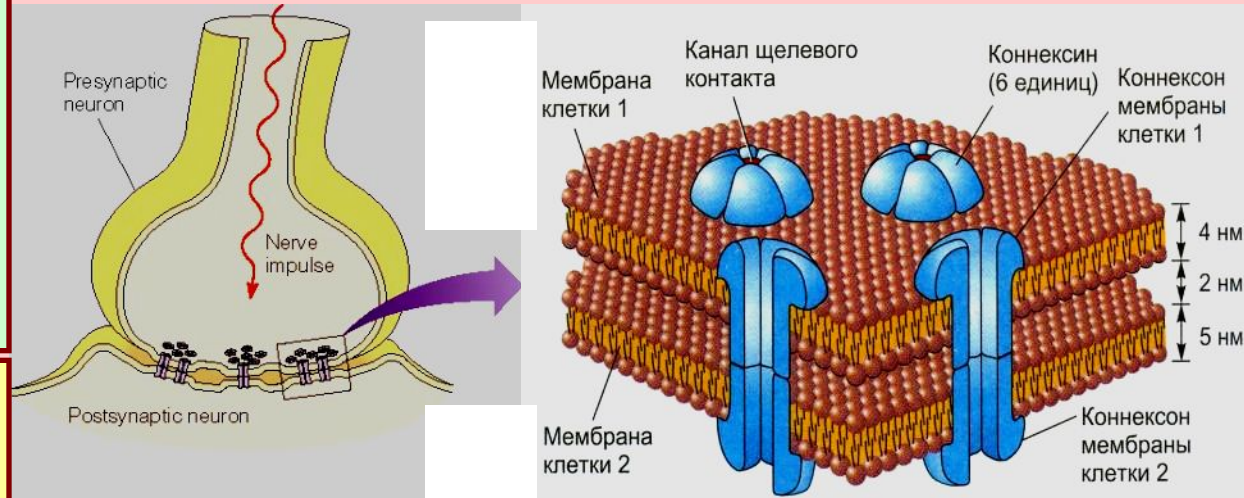
Чем больше постоянно открытых  $\text{Na}^+$ -каналов, тем чаще следуют ПД. Регуляция частоты разрядов идет также за счет открывания особых типов  $\text{K}^+$ -каналов, реагирующих на гормоны, медиаторы и др. Чем > таких каналов открыто, ниже «минимум» и реже частота ПД.

Электрическ. синапсы редки в нервной системе позвоночных и обычны для беспозвоночных («сверхбыстрые» рефлексорные дуги, но при этом – нет возможности учесть дополнительные факторы).

Наиболее яркий пример работы коннексонов в нашем организме – сердечная мышца.

Следует особо отметить, что мышечные клетки всех типов обладают ПП и генерируют ПД, которые необходимы для запуска сокращения (взаимное скольжение белковых нитей актина и миозина с затратой энергии АТФ).

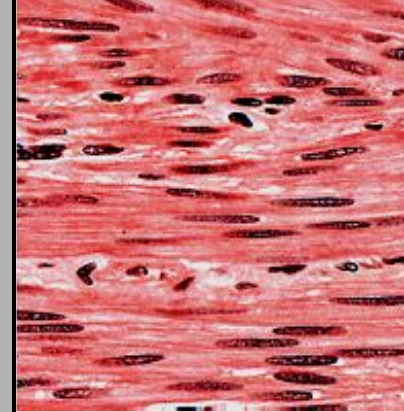
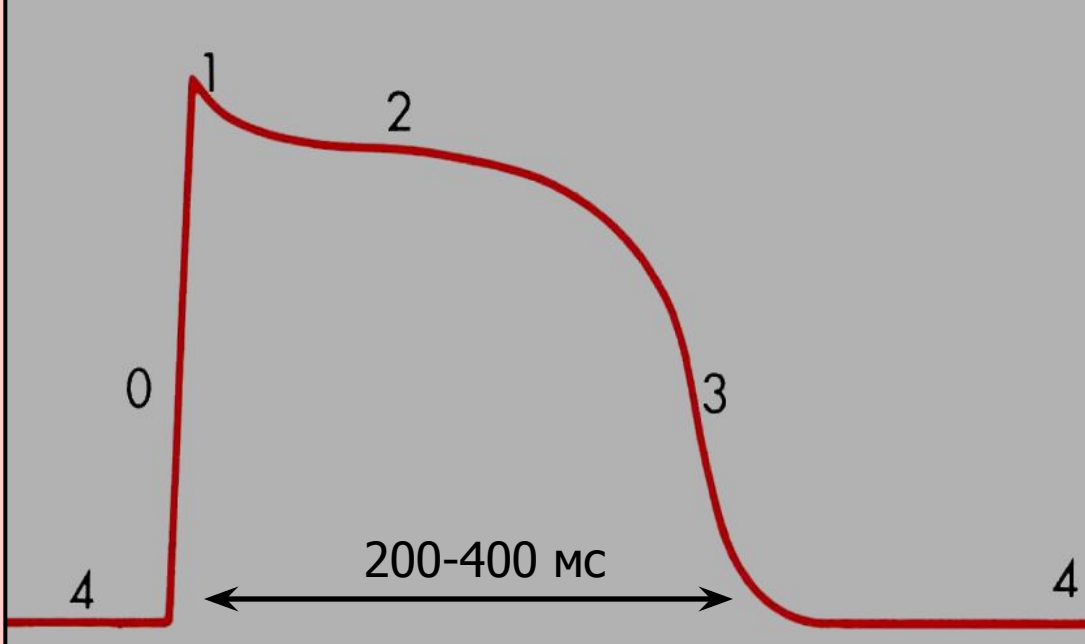
## Электрический синапс: прямая передача электрического возбуждения.



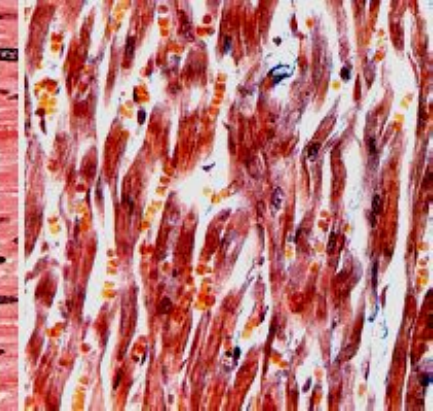
Основная область электрического синапса – «щелевой контакт», в котором мембраны клеток находятся на расстоянии 2 нм (химический синапс – 20-30 нм).

В мембраны друг напротив друга встроены каналы-коннексоны (каждый состоит из 6 белков-коннексинов).

Через коннексоны легко движутся любые ионы, что позволяет ПД напрямую переходить с клетки на клетку.



Гладкие мышечные клетки



Мышечные клетки сердца

ПД мышечной клетки сердца и его стадии:

- 0 – деполяризация
- 1 – быстрая реполяризация
- 2 – плато
- 3 – окончательная реполяризация
- 4 – ПП, восстановление ПП

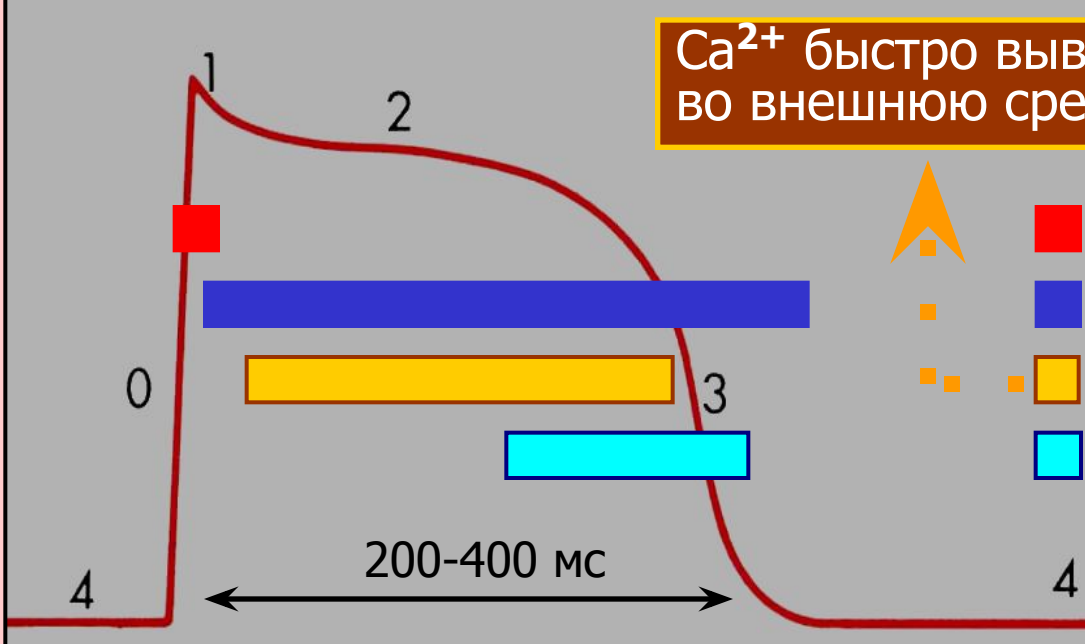
ПД поперечно-полосатой мышечной клетки (скелетные мышцы) близок к ПД нейрона: от ПП=-80 мВ вверх до +40 мВ; длительность 1-2 мс; сначала вход  $\text{Na}^+$ , затем выход  $\text{K}^+$ .

ПД сердечного волокна: от ПП=-90 мВ вверх до +20 мВ; гораздо более длительный: 200-400 мс; сначала вход  $\text{Na}^+$ , затем – плато, и лишь затем (из-за нарастающего выхода  $\text{K}^+$ ) – возврат к ПП.

Причина плато – входящий ток ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , который на время уравнивает выход  $\text{K}^+$ .



$\text{Ca}^{2+}$  быстро выводится из цитоплазмы во внешнюю среду белками-насосами



вход  $\text{Na}^+$  через эл/чув. каналы

выход  $\text{K}^+$  через эл/чув. каналы

вход  $\text{Ca}^{2+}$  через эл/чув. каналы

выход  $\text{K}^+$  через  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые каналы (открываются под влиянием вошедшего в клетку  $\text{Ca}^{2+}$  и обуславливают переход к фазе 3)

ПД мышечной клетки сердца и его стадии:

Ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в сотни и тысячи раз больше в межклеточной среде (по сравнению с

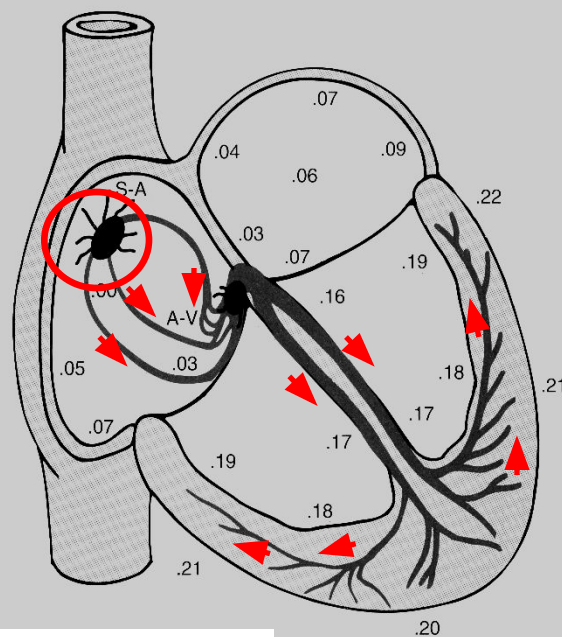
0. Еще несколько замечаний:

1. ПД с плато регистрируется у «рабочих» клеток сердца; назначение плато – дать войти в цитоплазму порции  $\text{Ca}^{2+}$ , который запустит сокращение (взаимное скольжение нитей актина и миозина);

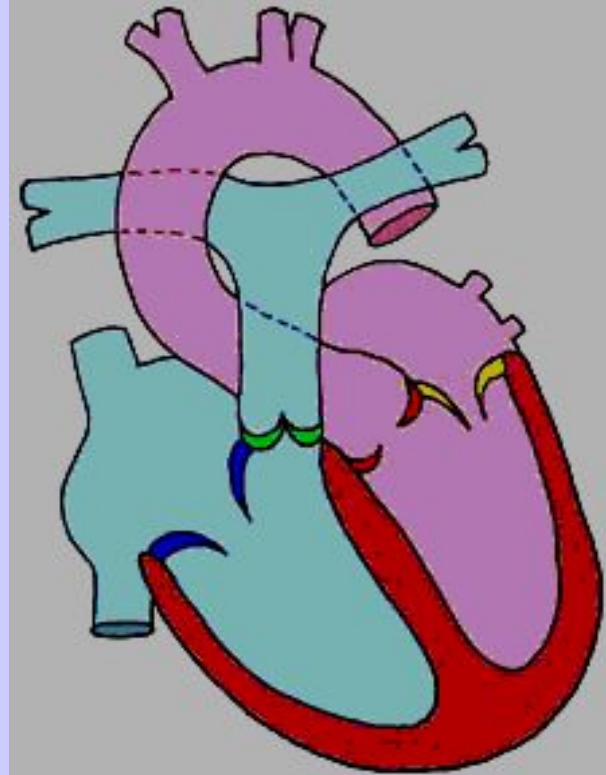
2. у пейсмекеров сердца нет фазы плато, ПД гораздо более короткий;  
3. суммарный ПД всех клеток сердца – электрокардиограмма (ЭКГ);  
4. распространение ПД по сердцу – за счет электрических синапсов;

параметры ПД клеток гладких мышц – между параметрами ПД клеток сердца и скелетных мышц; вход  $\text{Ca}^{2+}$  наблюдается, но слабее.

Основное скопление клеток-пейсмекеров сердца – в верхней части правого предсердия («водитель сердечного ритма»). Отсюда ПД распространяется сначала по предсердиям, потом по желудочкам. *Пейсмекеры сердца – видоизмененные мышечные клетки.*



Transmission of the cardiac impulse through the heart showing the time of appearance (in fractions of a second after initial appearance at the S-A node) in different parts of the heart.



### Еще несколько замечаний:

ПД с плато регистрируется у «рабочих» клеток сердца; назначение плато – дать войти в цитоплазму порции  $\text{Ca}^{2+}$ , который запустит сокращение (взаимное скольжение нитей актина и миозина);

у пейсмекеров сердца нет фазы плато, ПД гораздо более короткий; суммарный ПД всех клеток сердца – электрокардиограмма (ЭКГ); распространение ПД по сердцу – за счет электрических синапсов;

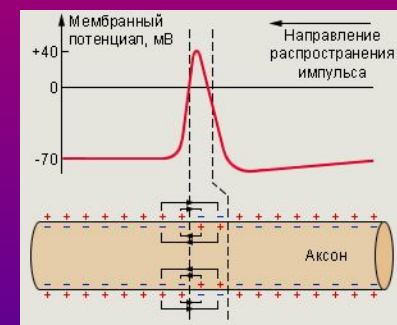
параметры ПД клеток гладких мышц – между параметрами ПД клеток сердца и скелетных мышц; вход  $\text{Ca}^{2+}$  наблюдается, но слабее.



## Важно:

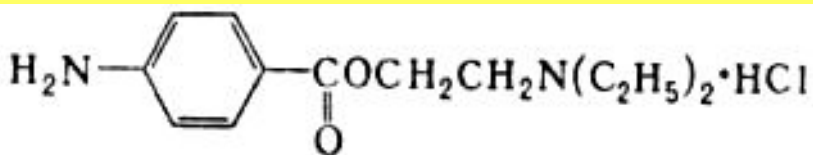
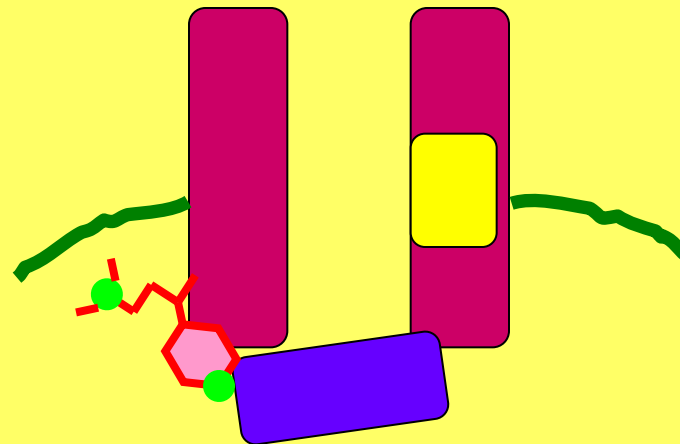
1) для описания электрических процессов в нервных клетках часто используется понятие «проводимость» того или иного иона ( $g$ ); оно означает, по сути, количество (иногда – долю) открытых каналов, пропускающих данный ион; для сдвига равновесия процессов на мембране достаточно изменить  $g$  одного из ионов (например, увеличение  $g$  для  $K^+$  приведет к гиперполяризации, а для  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  – к деполяризации);

2) лекция началась с описания процедуры запуска ПД с помощью электрической стимуляции нейрона; в реальном мозге такой стимуляции, конечно, нет; вместо нее – пейсмекеры, действие сенсорных стимулов на клетки-рецепторы в органах чувств и (в подавляющем большинстве случаев) выделение возбуждающих медиаторов в синапсах.

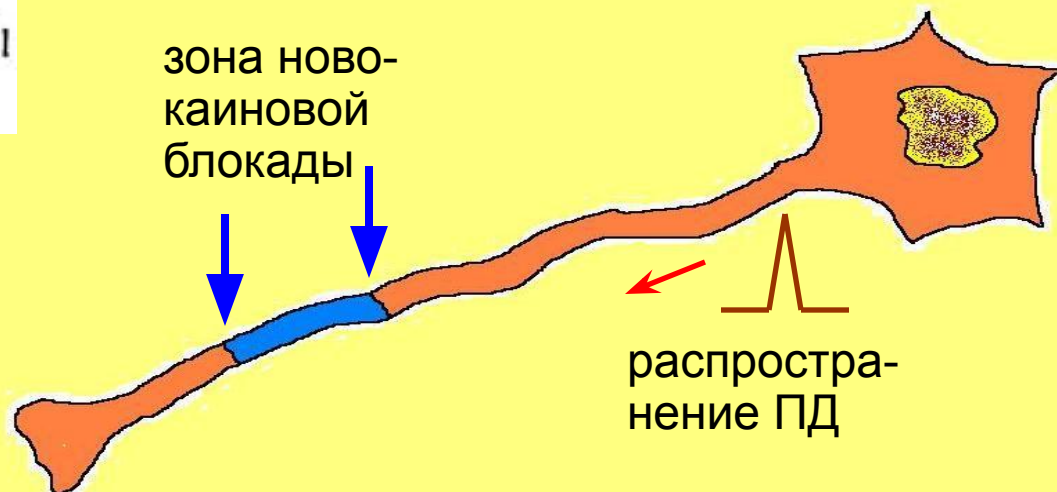


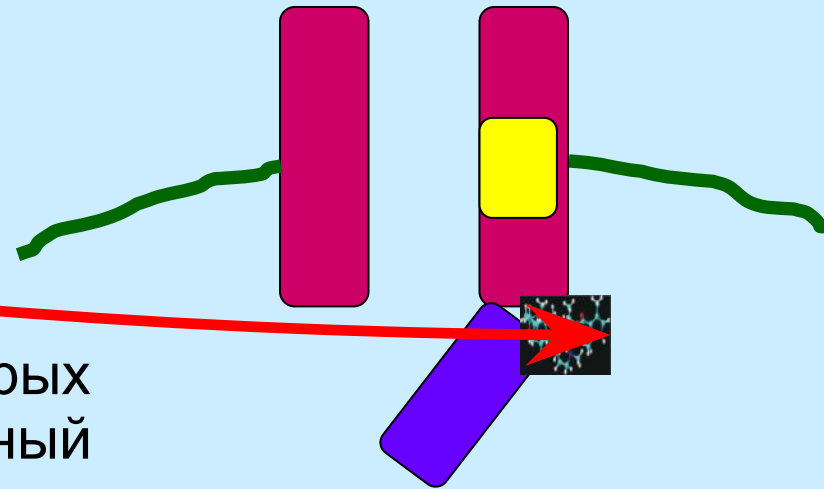
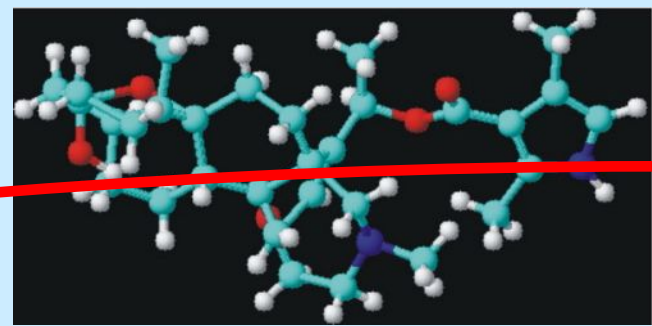
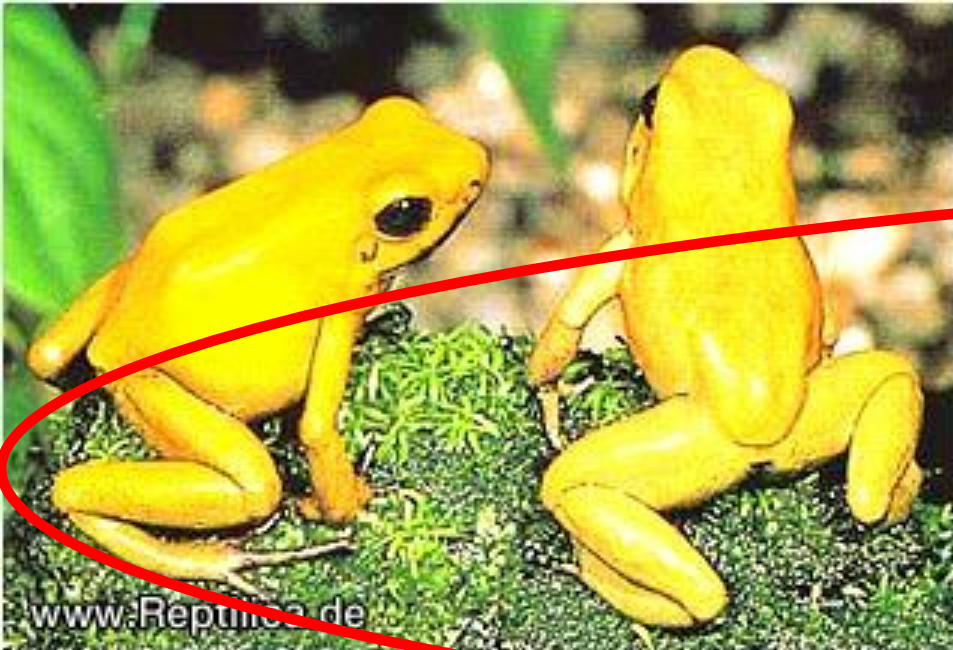
**Местные анестетики**: проникают внутрь нервной клетки (ее отростка) и связываются с h-створками в тот момент, когда они закрыты. В результате электрочувствительные  $\text{Na}^+$ -каналы (и проведение ПД в целом) блокируются.

Местные анестетики наносят на слизистую; их можно вводить в кожу или глубокие ткани, а также по ходу нерва. При этом выключается проведение по всем волокнам (сенсорным, двигательным, вегетативным); возможно развитие угнетающего действия на ЦНС (вплоть до остановки дыхания).



**НОВОКАИН** – гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира аминобензойной кислоты.



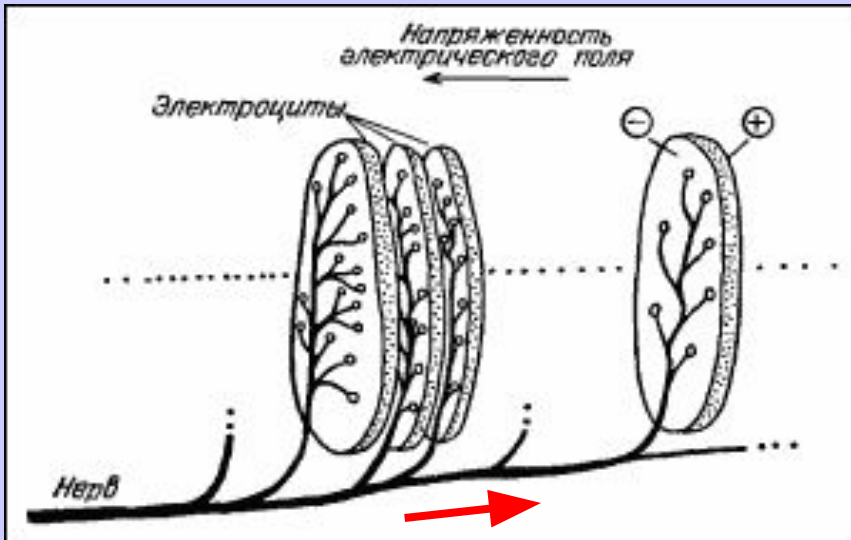


**Батрахотоксин**: токсин кожи некоторых лягушек-листолазов; модифицированный стероидный гормон насекомых (?).

Токсин проникает внутрь клетки и связывается с h-створками в тот момент, когда они открыты. В результате электрочувствительные  $\text{Na}^+$ -каналы не закрываются. Начинается тотальный вход  $\text{Na}^+$ , проводящий к быстрой потере нейроном как ПП, так и способности проводить ПД (одна лягушка – от 10 до 100 смертельных доз).

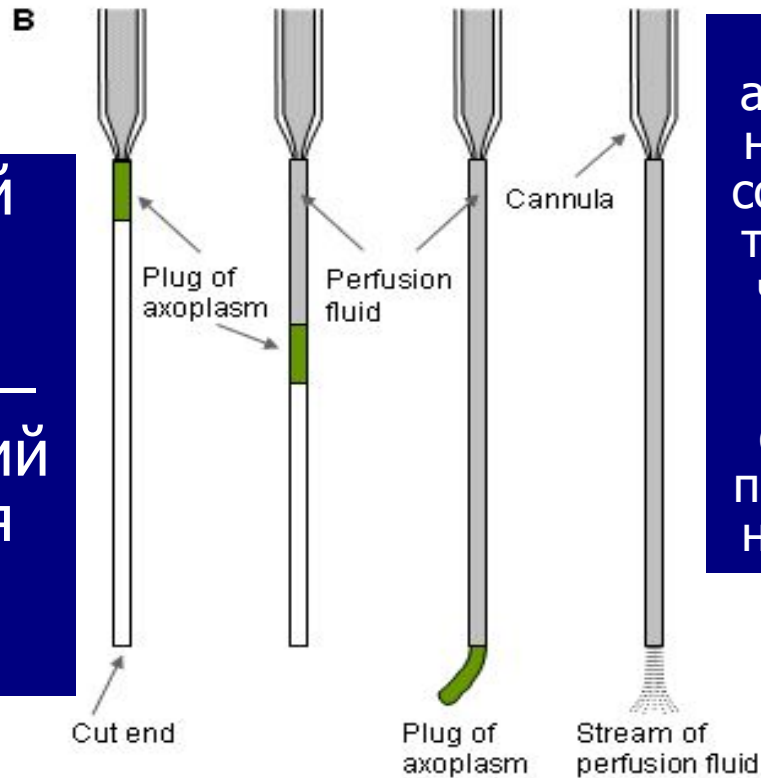
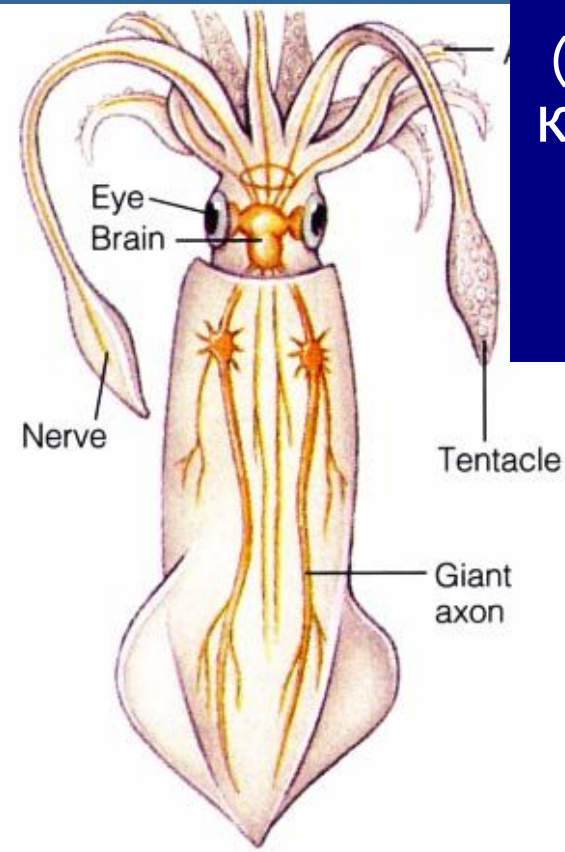


У электрических рыб (например, электрического угря) имеются особые видоизмененные мышечные клетки – электроциты. Они собраны в «батарею», способную генерировать разряд в сотни Вольт. Этот разряд – суммарный ПД электроцитов.



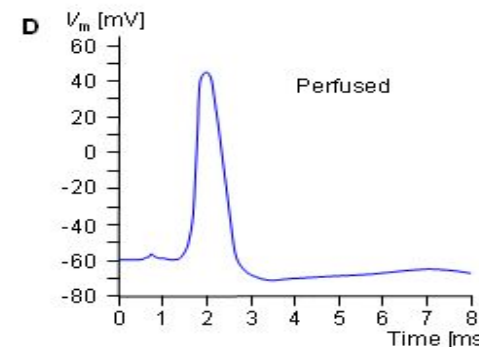
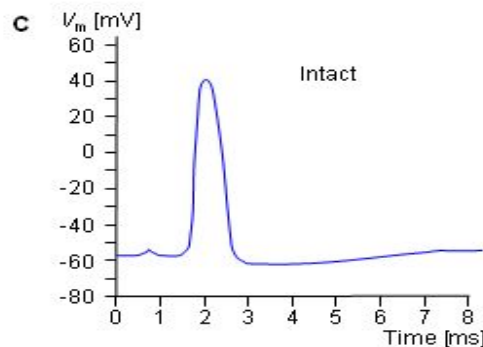


Гигантский аксон кальмара (d=0.5-1 мм) – классический объект для изучения ПД



Замена аксоплазмы на раствор, содержащий то же количество  $K^+$ .

При этом форма ПД практически не меняется.





**ВОПРОСЫ к лекции 3: «Потенциал действия нервных клеток, порог запуска и фазы. Свойства электрочувствительных Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов. Проведение ПД, роль глиальных клеток. Пейсмекеры; местные анестетики; электрические синапсы».**

1. Дайте определение потенциалу действия (ПД). Какова его функция в нервных и мышечных клетках?
2. Что такое порог запуска ПД и пороговый стимул? Как пороговый стимул зависит от ПП нейрона?
3. Что такое овершут ПД и от чего зависит его максимально возможное значение?
4. С движением каких ионов и в каком направлении связаны фазы деполяризации и реполяризации ПД нейрона?
5. Сравните строение электрочувствительных Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов нейрона. В чем состоит потенциал-зависимый принцип работы их створок?
6. Опишите движение m-створки Na<sup>+</sup>-канала на разных этапах ПД.
7. Опишите движение h-створки Na<sup>+</sup>-канала на разных этапах ПД.
8. Опишите движение створки K<sup>+</sup>-канала на разных этапах ПД.
9. Нарисуйте положение створок Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов на уровне ПП.
10. Нарисуйте положение створок Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов в середине восходящей и середине нисходящей фаз ПД.
11. Нарисуйте положение створок Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>-каналов на нисходящей фазе ПД сразу после опускания ниже уровня -50 мВ.
12. Что собой представляет возникающая после ПД следовая гиперполяризация? Чем она вызвана?
13. Что такое абсолютная рефрактерность и относительная рефрактерность? Как они проявляются и с какими механизмами связаны?
14. Что такое тетродотоксин? Каков механизм его действия на генерацию ПД?
15. Каковы симптомы отравления тетродотоксином?
16. Каков механизм влияния тетраэтиламмония (ТЭА) на работу нервных клеток?
17. Как изменяются параметры ПД после введения ТЭА? После введения тетродотоксина?
18. Поясните фразу: «Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза играет важнейшую роль в ликвидации последствий ПД».
19. Опишите механизм распространения ПД по мембране нейрона. Чему равна примерная скорость такого распространения?
20. Опишите механизм распространения ПД по миелинизированному аксону. Как зависит скорость этого процесса от диаметра волокна?
21. Какова функция олигодендроцитов. Как формируются миелиновые оболочки?
22. Какая связь между миелином и рассеянным склерозом?
23. Опишите функции астроцитов и микроглии.
24. Что Вы знаете о гигантском аксоне кальмара?
25. Охарактеризуйте принцип функционирования нейронов-пейсмекеров.
26. Какие факторы влияют на частоту разрядов пейсмекеров?
27. Приведите примеры деятельности клеток-пейсмекеров в организме человека.
28. Каков механизм действия препаратов – местных анестетиков. Приведите пример такого препарата.
29. Что Вы знаете о батрахотоксине? Каков механизм его действия на нервные клетки?
30. Чем различаются принципы функционирования химических и электрических синапсов?
31. Как устроен электрический синапс? Что такое коннексины, коннексоны и щелевые контакты?
32. Что вы знаете о ПД поперечно-полосатой и ПД гладкой мышечных клеток?
33. Перечислите стадии ПД сердечной мышечной клетки. За счет уравнивания каких ионных токов возникает плато такого ПД?
34. С каким током связан переход к фазе окончательной реполяризации ПД сердечной мышечной клетки? От чего зависит появление и выключение этого тока?
35. За счет чего в сердечную мышечную клетку проникает Ca<sup>2+</sup> и как он из нее удаляется?
36. Где находится главный центр сердечной автоматии? Что за клетки его составляют?
37. Какие синапсы участвуют в распространении ПД внутри сердца?
38. Как устроен и работает электрический орган рыб?
39. Охарактеризуйте понятие «проводимости» мембраны нервных клеток. Поясните, почему рост проводимости для Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> ведет к деполяризации, а K<sup>+</sup> – к гиперполяризации нейрона?
40. Как можно запустить ПД в эксперименте на одиночной нервной клетке или на аксоне кальмара? Какие факторы запускают ПД в реальной нервной системе?