

Физиология возбудимых тканей

Часть 1.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ

При регуляции в организме нервная система использует **биопотенциалы**. С их помощью осуществляется:

А) передача информации (с помощью распространяющихся потенциалов или ПД (потенциалов действия))

Б) местная обработка информации (местные потенциалы)

- Они во многом **обладают противоположными свойствами**.

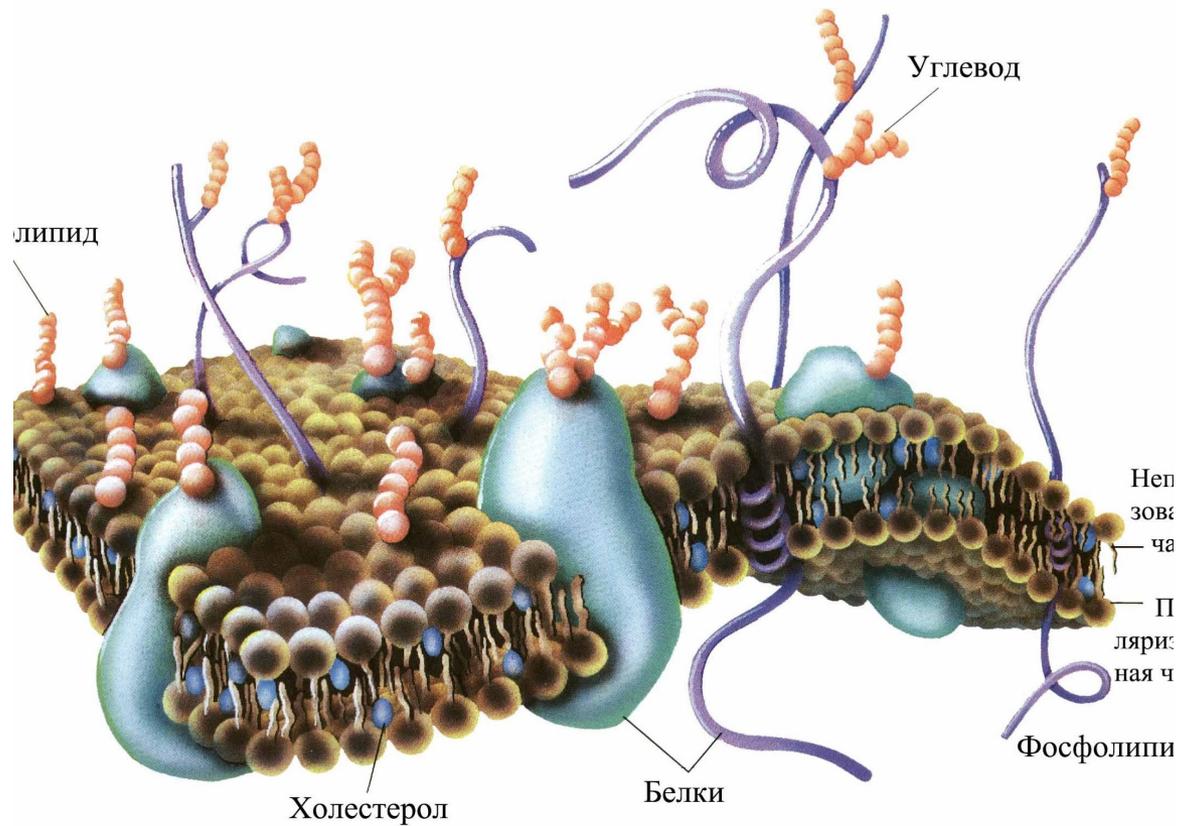
ПД подчиняются закону «все или ничего», характеризуются порогом, распространяются без затухания, обладают рефрактерностью.

Местные потенциалы подчиняются закону силовых отношений, распространяются с затуханием, не обладают рефрактерностью - напротив способны к суммации. Примеры местных потенциалов : локальный ответ, рецепторный потенциал, синаптический потенциал и др.

Местные потенциалы и ПД переходят друг в друга, обеспечивая единый процесс обработки и передачи информации.

Величина раздражителя сначала кодируется величиной местного потенциала, затем ПД и количеством ПД.

Источником биопотенциалов служит движение ионов через мембрану.

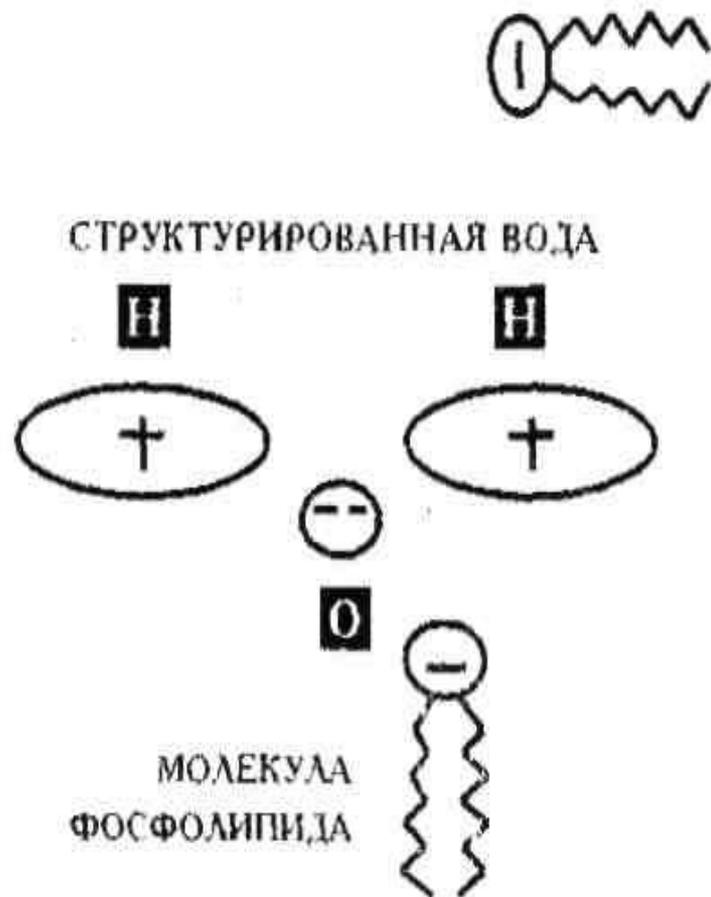


Строение клеточной мембраны

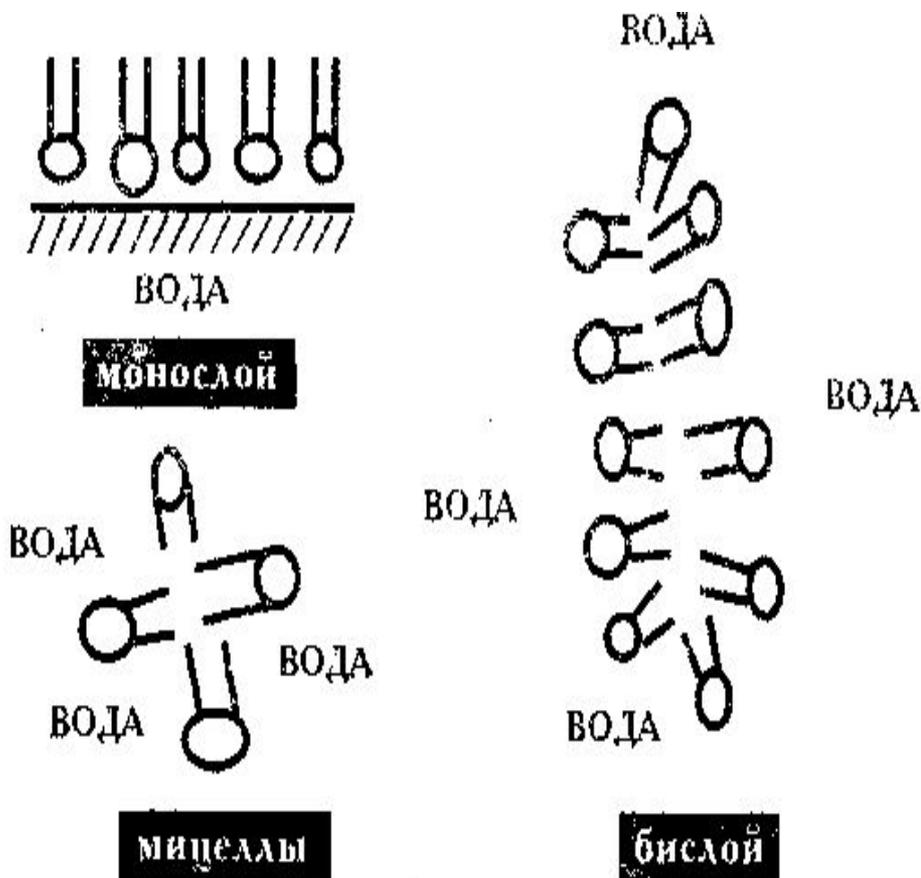
Мембрана представляет собой двойной слой фосфолипидов, в который включены другие группы липидов и белковые молекулы.

ЛИПИДЫ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

- 1 группа. Фосфолипиды. Составляют около 80 % от массы липидов мембраны. Представлены в основном фосфоглицеридами. В состав молекулы входят две цепочки жирных кислот (образуют неполярную часть молекулы - гидрофобный «хвост»), остаток фосфорной кислоты и глицерин (образует полярную часть гидрофильную головку). В зависимости от pH-среды головка имеет заряд (чаще отрицательный) и является полярной частью молекулы. Она взаимодействует со структурированной водой, поэтому является гидрофильной. Хвосты фосфолипидов не имеют заряда, с водой не взаимодействуют - являются гидрофобными.



При помещении в водную фазу фосфолипиды образуют:



- **2 группа. Сфинголипиды** (содержат аминокспирт-сфингозин). Образуют миелиновую оболочку нервных клеток (сфингомиелины), участвуют в образовании гликокаликса (гликолипиды), обеспечивают отрицательный заряд некоторых клеток (ганглиозиды).
- **3 группа. Стеро́лы** (неполярные молекулы). Включаются, как айсберги, в фосфолипидный слой. Увеличивают жесткость мембраны.

БЕЛКИ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ составляют

до 50—60 % сухой массы мембраны

Функциональные группы белков:

- белки-каналы (обеспечивают опосредованный транспорт ионов);
- белки-рецепторы (обеспечивают восприятие химических сигналов из внеклеточной среды);
- белки-насосы (обеспечивают активный транспорт веществ);
- белки-ферменты (ускоряют внутримембранные биохимические реакции);

Структурные белки (взаимодействуют с внутриклеточными белками цитоскелета, поддерживают форму клетки).

Структурные группы белков:

- поверхностные (находятся на поверхности слоя фосфолипидов, электростатически взаимодействуют с их головками, легко экстрагируются);
- интегральные (погружены в фосфолипидный слой, взаимодействуют с жирными кислотами основы мембраны, экстрагируются много хуже).
- Белки клеточной мембраны синтезируются внутри клетки. В мембране они могут перемещаться за счет процессов диффузии. Естественно, что при этом меняются свойства мембраны.

Транспорт веществ через мембрану

- 1 классификация – прямой и опосредованный
- 2 классификация – активный и пассивный
- 3 классификация- транспорт с изменением архитектуры мембран(эндо- и экзоцитоз) и транспорт без изменения структуры мембран
- 4 классификация – Ко-транспорт (сопряженный с переносом 2 веществ: симпорт-в одну сторону и антипорт- в противоположные) и обычный транспорт (одно вещество)

Прямой транспорт предполагает диффузию через мембрану гидрофобных молекул и гидрофильных через разрывы в фосфолипидном слое. Описывается

$$\frac{dM}{dt} = - DS \frac{dC}{dX}$$

где D - коэффициент диффузии Крота (зависит от температуры, свойств переносимого вещества, свойств мембраны), S - суммарная площадь мембраны, - скорость транспорта, - градиент концентрации на единицу длины в направлении транспорта.

Направление транспорта определяется градиентом. Возможен транспорт как внутрь клетки, так и наружу.

Опосредованный транспорт предполагает перенос гидрофильных молекул и ионов через встроенные в мембрану структуры. Движение гидрофильных веществ путем **осмоса, электроосмоса, диффузии и фильтрации** осуществляется через заполненные водой поры мембраны.

Облегченная диффузия с участием каналов.

Облегченная диффузия подчиняется законам диффузии. Ее скорость описывается уравнением Фика. Направление транспорта ионов через эти каналы зависит от градиента. т.е. канал проницаем двусторонне.

Каналы представляют собой интегральные белки. Их селективность (избирательность) обеспечивается:

- геометрией канала,
- свойствами устья канала (— или + заряд),
- наличием селективного фильтра.

Каналы бывают *потенциалзависимые* и *хемочувствительные*.

В структуру **потенциалзависимого** канала входит сенсор, имеющий заряд. В зависимости от заряда мембраны сенсор перемещается, открывая и закрывая канал.

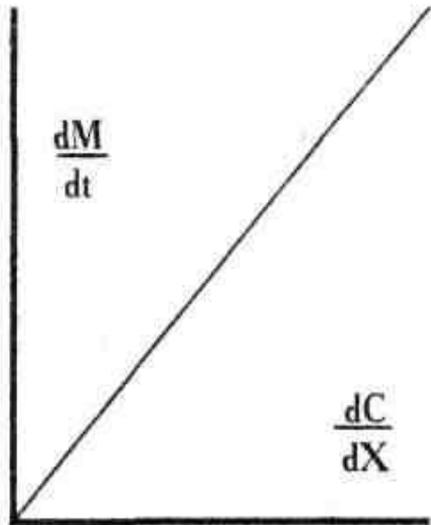
Хемочувствительный канал, или рецепторуправляемый, имеет сенсор, изменяющий свое положение при взаимодействии физиологически активного вещества (агониста) с рецептором сенсора.

По селективности ионные каналы бывают:

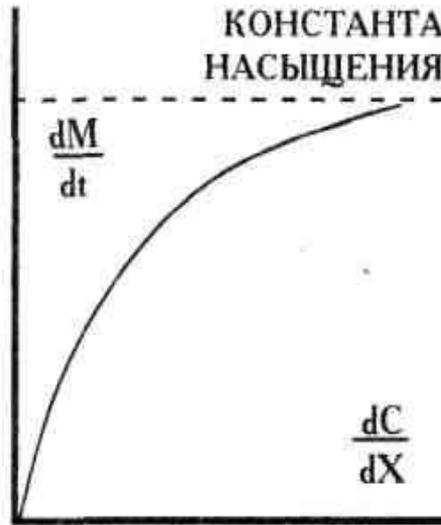
- калиевые,
- натриевые,
- кальциевые,
- каналы для хлора.

Транспорт с участием переносчика.

Предполагает существование в мембране белка переносчика, который связывается с переносимым веществом, без затраты энергии диффундирует к противоположной стороне мембраны, затем связь разрывается и переносимое вещество освобождается. Для этого вида транспорта характерно существование константы насыщения (максимально возможной скорости



КИНЕТИКА ДИФФУЗИИ И ОБЛЕГЧЕННОЙ ДИФФУЗИИ С УЧАСТИЕМ КАНАЛОВ

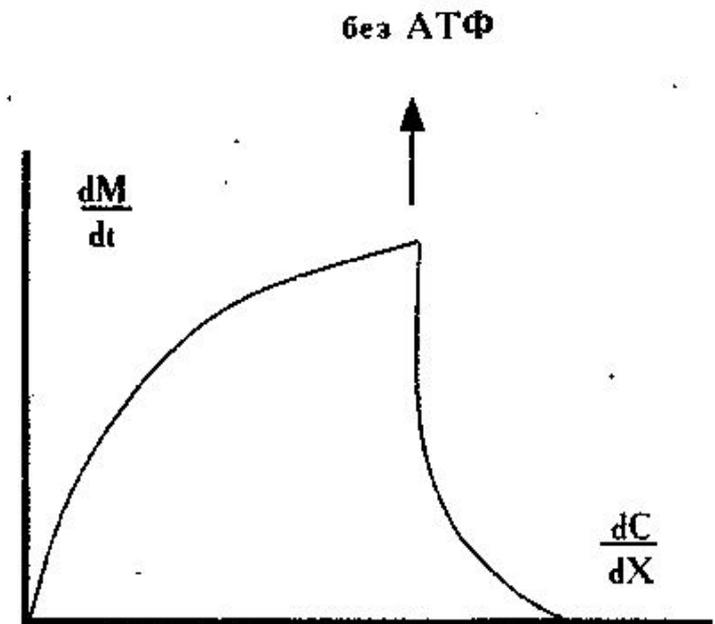


КИНЕТИКА ОБЛЕГЧЕННОЙ ДИФФУЗИИ С УЧАСТИЕМ ПЕРЕНОСЧИКА

Активный транспорт.

Предполагает энергозависимый перенос ионов и молекул. Он может быть без изменения структуры мембраны (участие насосов) и с изменением структуры мембраны (эндоцитоз, экзоцитоз). Его кинетика имеет много общего с пассивным транспортом с участием переносчика, однако транспорт блокируется при дефиците образования АТФ.

- **Первично активный транспорт** обеспечивается энергией АТФ.
- **Вторично активный транспорт.** В этом виде транспорта источником энергии является движение другого вещества или иона (например,



ИТОГО

- Биопотенциалы чаще создаются в результате простой диффузии ионов через мембрану
- Диффузия каждого иона зависит от движущих сил и проницаемости для этого иона
- Движущих сил две: концентрационный и электрический градиенты
- Проницаемость зависит от количества открытых в данный момент ионных каналов. Одни открыты всегда (безворотные), другие зависят от МП, гуморальных факторов и др.

Количественные показатели :равновесный потенциал и электрохимический

Равновесный потенциал для конкретного иона-мембранный потенциал, при котором

- Концентрационный и электрический градиенты равны друг другу, но направлены противоположно
- Суммарная движущая сила для диффузии иона равна нулю, значит
- Поток иона через мембрану прекращается(т.е. выход иона равен его входу)

Электрохимический градиент (ЭХГ)-суммарная движущая сила для диффузии конкретного иона(состоит из концентрационного и электрического градиента).

ЭХГ –разность между мембранным потенциалом и равновесным потенциалом для конкретного иона

Общая характеристика возбудимых тканей

Свойства возбудимых тканей:

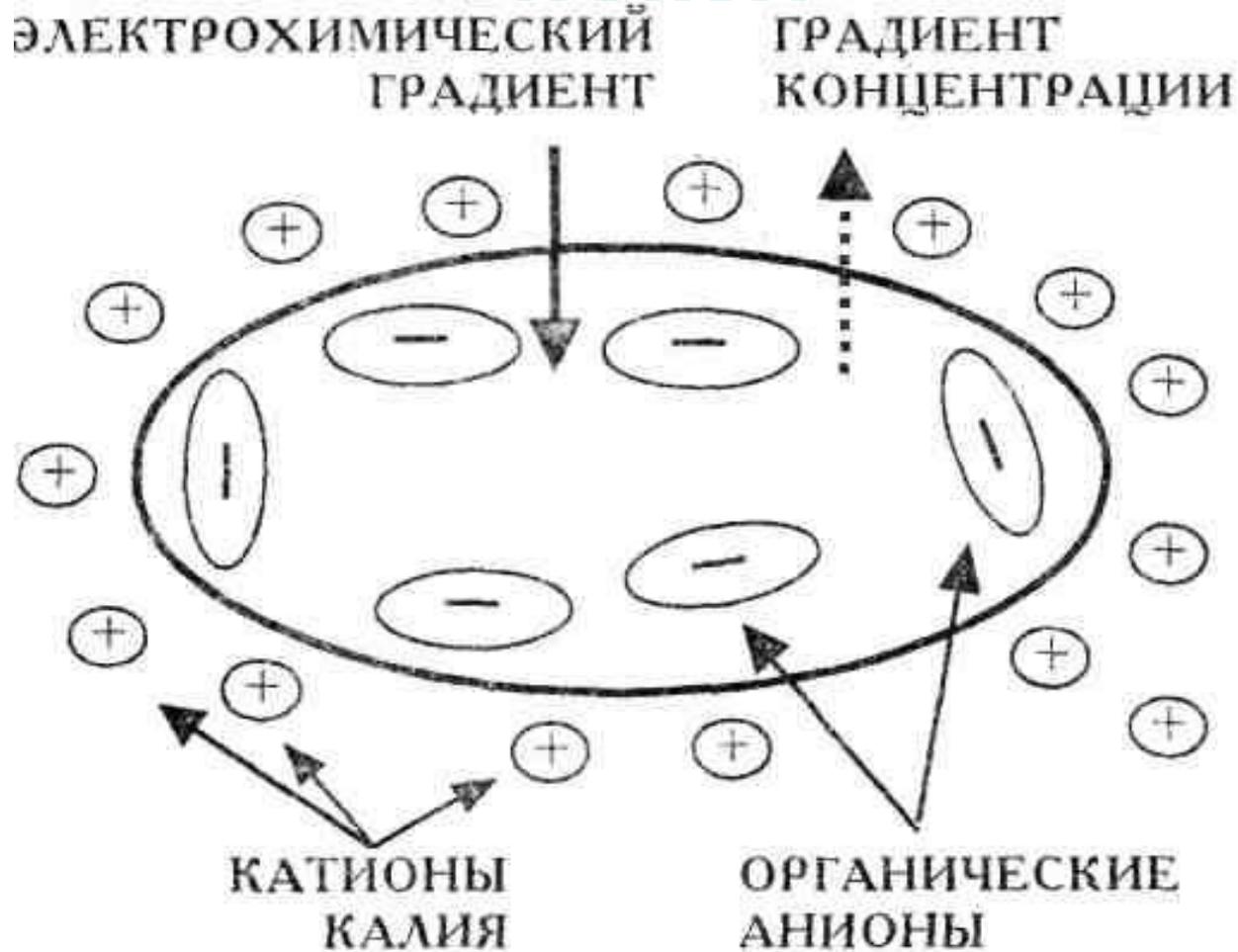
- возбудимость
- проводимость
- сократимость
- секреторной активность
- лабильность
- **Возбудимость** - способность возбудимых тканей отвечать возбуждением на раздражение. Возбудимость количественно характеризуется порогом возбуждения, который количественно можно охарактеризовать величиной пороговой силы раздражителя, или минимальной силой, способной вызвать возбуждение.
- **Проводимость** - способность проводить возбуждение. Оценивается по скорости распространения возбуждения (м/с, см/с и т. д.).
- **Лабильность** - функциональная подвижность ткани. Характеризуется количеством потенциалов действия или возбуждений, которые клетка может воспроизводить в единицу времени.

Например:

лабильность нерва - 1000 ПД/с,
лабильность мышцы - 500 ПД/с,
лабильность синапса - 50 ПД/с.

Мембранно-ионная теория происхождения потенциала покоя

ПОКОЯ



Физиологический смысл ПП

- Электрохимический градиент для K невелик:
 - концентрационный и электрический градиенты направлены взаимнопротивоположно и ПП близок к равновесному потенциалу
- Электрохимический градиент для Na, напротив, очень высокий:
 - концентрационный и электрический градиенты направлены одинаково-внутри клетки, а ПП сильно отличается от равновесного натриевого потенциала

Уравнение Нернста

где $E_{\text{калия}}$ - равновесный калиевый потенциал,

R - универсальная газовая постоянная,

T - температура среды,

n - валентность иона (для калия - 1),

F - число Фарадея,

C - концентрации калия с внешней и внутренней стороны мембраны.

- Свой вклад в потенциал покоя вносят другие потенциалобразующие ионы (натрий, хлор, кальций). Для каждого из них можно рассчитать равновесный потенциал по формуле Нернста. Суммарная величина мембранного потенциала приближается к сумме равновесных потенциалов основных потенциалобразующих ионов.

$$E_{\text{мембр.}} = E_{\text{калия}} + E_{\text{натрия}} + E$$

$$E_{\text{калия}} = \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_{\text{калия внешн.}}}{C_{\text{калия внутр.}}}$$

$$E_{\text{мембр.}} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{\text{калия}} [C_{\text{кал. внешн.}}] + P_{\text{натр.}} [C_{\text{натр. внешн.}}] + P_{\text{хлора}} [C_{\text{хлора внутр.}}]}{P_{\text{калия}} [C_{\text{кал. внутр.}}] + P_{\text{натр.}} [C_{\text{натр. внутр.}}] + P_{\text{хлора}} [C_{\text{хлора внешн.}}]}$$

Свойства мембраны меняются во времени и для расчета истинной величины мембранного потенциала вводится функция проницаемости.

В этом случае E мембраны рассчитывают по **уравнению Гольдмана—Ходжкина—Катца**:

где E мембр. - потенциал мембраны,

- R - универсальная газовая постоянная,
- T - температура среды,
- F - число Фарадея,
- C - концентрации ионов с внешней и внутренней стороны мембраны,
- P - проницаемость мембраны для них

- В процессе поляризации мембраны клетка теряет катионы калия и получает ионы натрия и хлора, однако нарушения ионного градиента не происходит. Обеспечение постоянства последнего связано с деятельностью механизмов активного транспорта ионов (ионных насосов). Перенос калия внутрь клетки и натрия наружу обеспечивается котранспортом этих ионов.
- Основной перенос осуществляется калий-натриевым насосом. Этот механизм является электрогенным, поскольку **на 2 катиона калия, переносимого внутрь клетки, наружу переносится 3 катиона натрия**. Тем самым происходит увеличение разности потенциалов клеточной мембраны (до 25 / от общей величины потенциала

Значит, *потенциал покоя*:

- 1. Создается неравновесным распределением калия, натрия, хлора и кальция внутри клетки по отношению к внешней среде;**
- 2. Создается разной проницаемостью мембраны для этих ионов;**
- 3. Основным потенциалобразующим ионом является катион калия в связи с существованием выраженного градиента и максимальной проницаемостью мембраны для него;**
- 4. Постоянство потенциала покоя связано с постоянством ионных градиентов, которые поддерживаются работой ионных насосов;**
- 5. Электрогенность калий-натриевого насоса вносит дополнительный вклад в создание мембранного потенциала.**

Мембранно-ионная теория происхождения потенциала действия

- **Потенциал действия, или импульсное возбуждение, возникает в ответ на пороговые или сверхпороговые раздражители. Представляет собой быстрые изменения мембранного потенциала, которые возникают в месте нанесения раздражения и распространяются на всю мембрану клетки. Амплитуда потенциала действия нервного волокна составляет 100—120 мВ, а продолжительность 0,3-0,5 мс.**
- **В основе возбуждения лежит изменение проницаемости мембраны для калия и натрия, связанное с активацией потенциалзависимых натриевых и калиевых каналов.**

ТЕРМИНЫ

- **Деполаризация**-снижение мембранного потенциала по абсолютной величине(сдвиг в положительную сторону-от -90 до -60 мВ)
- **Реполаризация**-восстановление мембранного потенциала после деполаризации(обратно от -60 до -90 мВ)
- **Гиперполяризация**-увеличение мембранного потенциала по абсолютной величине(сдвиг в отрицательную сторону по сравнению с ПП-например, от -90 до -100мВ)

Работа натриевого канала (3

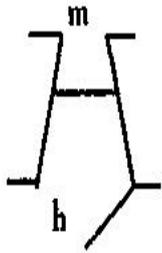
состояния)

Математическая модель, описывающая работу натриевого канала, предполагает существование в его составе двух регуляторных субъединиц:

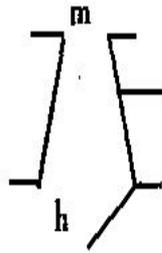
- легкой m -частицы (активационной),
- тяжелой h -частицы (инактивационной).

Легкая частица быстрее перемещается при изменении электрического поля, тяжелая - медленнее

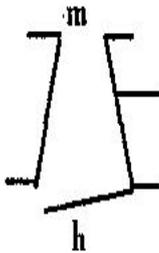
- Движение ионов натрия через канал возможно только при его открытом активированном состоянии. В процессе возникновения и развития потенциала действия каждый натриевый канал последовательно проходит эти состояния. В период покоя, когда мембранный потенциал равен потенциалу покоя (E_0), потенциалзависимые каналы закрыты, но активированы.
- В период медленной деполяризации часть из них переходит в открытое активированное состояние, затем каналы инактивируются и в конечном итоге возвращаются в исходное состояние. Популяция потенциалзависимых каналов неоднородна. Так, например, выделяют быстрые и медленные каналы. Одни раньше переходят в открытое активированное состояние, другие позже. Соответственно и инактивируются.



ЗАКРЫТЫЙ
АКТИВИРОВАННЫЙ



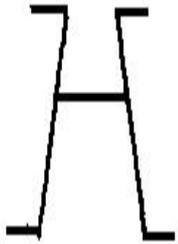
ОТКРЫТЫЙ
АКТИВИРОВАННЫЙ



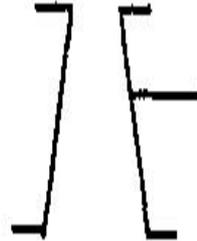
ОТКРЫТЫЙ
ИНАКТИВИРОВАННЫЙ

Работа калиевого канала

- Математическая модель, описывающая работу калиевого канала, предполагает в структуре одну субъединицу, аналогичную легкой единице натриевого канала. Соответственно, канал может быть открыт (транспорт калия возможен) и закрыт (транспорт калия невозможен).
- Исходным моментом возникновения возбуждения является изменение проницаемости клеточной мембраны при действии раздражителя. Природа этих изменений различна. Это может быть увеличение текучести мембраны, локальное изменение ионного транспорта вследствие изменения осмотического давления, вызванное внешними факторами пассивное изменение мембранного потенциала (действие постоянного электрического тока). В результате этих изменений, которые с точки зрения состояния клеточной мембраны являются пассивными, но вызывают сдвиги потенциала мембраны, происходит открытие потенциалзависимых каналов и увеличивается проницаемость мембраны для натрия и калия (в некоторых тканях и для кальция). Эти изменения проницаемости мембраны являются активными.

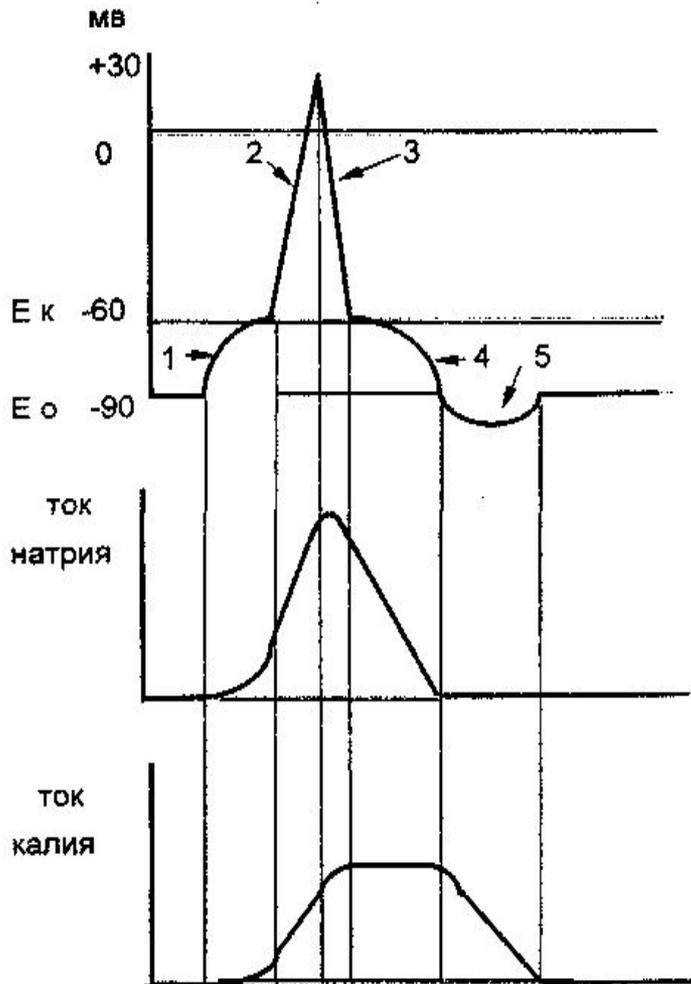


КАНАЛ ЗАКРЫТ



КАНАЛ ОТКРЫТ

Потенциал действия



Фазы потенциала действия (ПД):

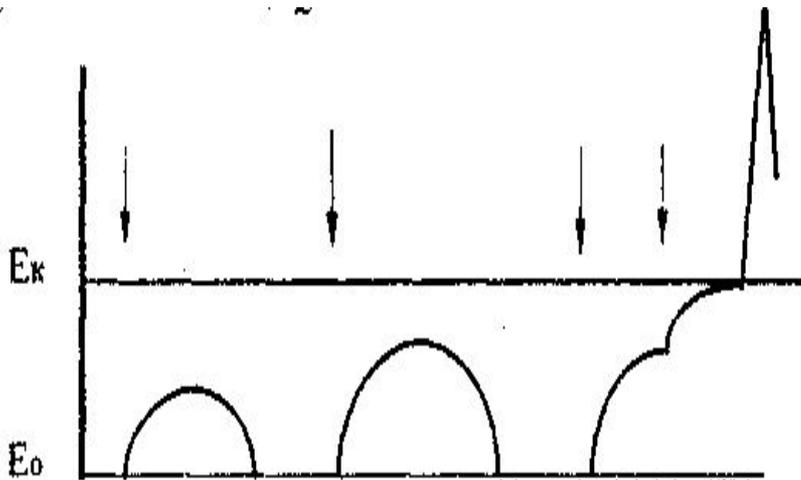
- медленной деполяризации (1),
- быстрой деполяризации (2),
- реполяризации (3),
- следового отрицательного потенциала (4),
- следового положительного потенциала (5).

В период медленной деполяризации в результате активации натриевых и калиевых каналов увеличивается входящий ток натрия и выходящий ток калия. До достижения уровня критической деполяризации (E_к) они соизмеримы. После достижения критического уровня ток натрия значительно преобладает над током калия и процесс деполяризации становится необратимым. Натрий лавинообразно входит в клетку, обеспечивая быструю деполяризацию мембраны. При этом заряд мембраны уменьшается вплоть до смены знака на противоположный (овершут). На пике потенциала действия начинается инактивация натриевых каналов, ток натрия уменьшается на фоне значительного выходящего тока калия. Мембрана реполяризуется. Следовой отрицательный потенциал объясняется остаточным повышенным током натрия, а положительный - калия.

Значит, *потенциал действия*:

- Возникает в ответ на пороговые и сверхпороговые раздражители;
- Обусловлен увеличением проницаемости мембраны для натрия и калия. При этом первая фаза (деполяризация) определяется натриевым током, вторая (реполяризация) - калиевым;
- Вслед за основными фазами потенциала действия возникают следовые потенциалы. Следовой отрицательный связан с повышенной проводимостью мембраны для натрия, положительный - для калия;
- Потенциал действия распространяется и подчиняется правилу «Все или ничего»;
- При возбуждении активируется калий-натриевый насос.

Локальный ответ.



Возникает в ответ на раздражители, составляющие не менее 60—80% от порога. Обусловлен увеличением проницаемости мембраны для натрия и калия. Развивающаяся деполяризация натриевой природы не достигает уровня критической деполяризации и останавливается увеличением выходящего тока калия

Отличия локального ответа от потенциала действия:

- Возникает на подпороговые раздражители;
- Не распространяется;
- Не подчиняется правилу «Все или ничего»;
- Способен к суммации;
- Возбудимость в период локального ответа повышена.
- В том случае, если локальный ответ достигнет уровня критической деполяризации, он перерастает в потенциал действия.