

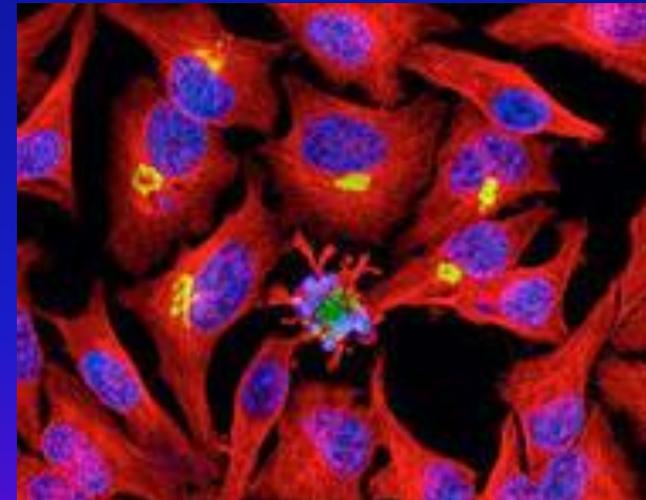
Биотоки и биопотенциалы

Лекция 4

Биоэлектрический потенциал, **биопотенциал** – разность потенциалов между частями живого организма. Биопотенциал используют для получения информации о состоянии и функционировании различных органов.

Генерация (образование) и распространение электрических потенциалов – важнейшее физическое явление в живых клетках и тканях. На нём основаны:

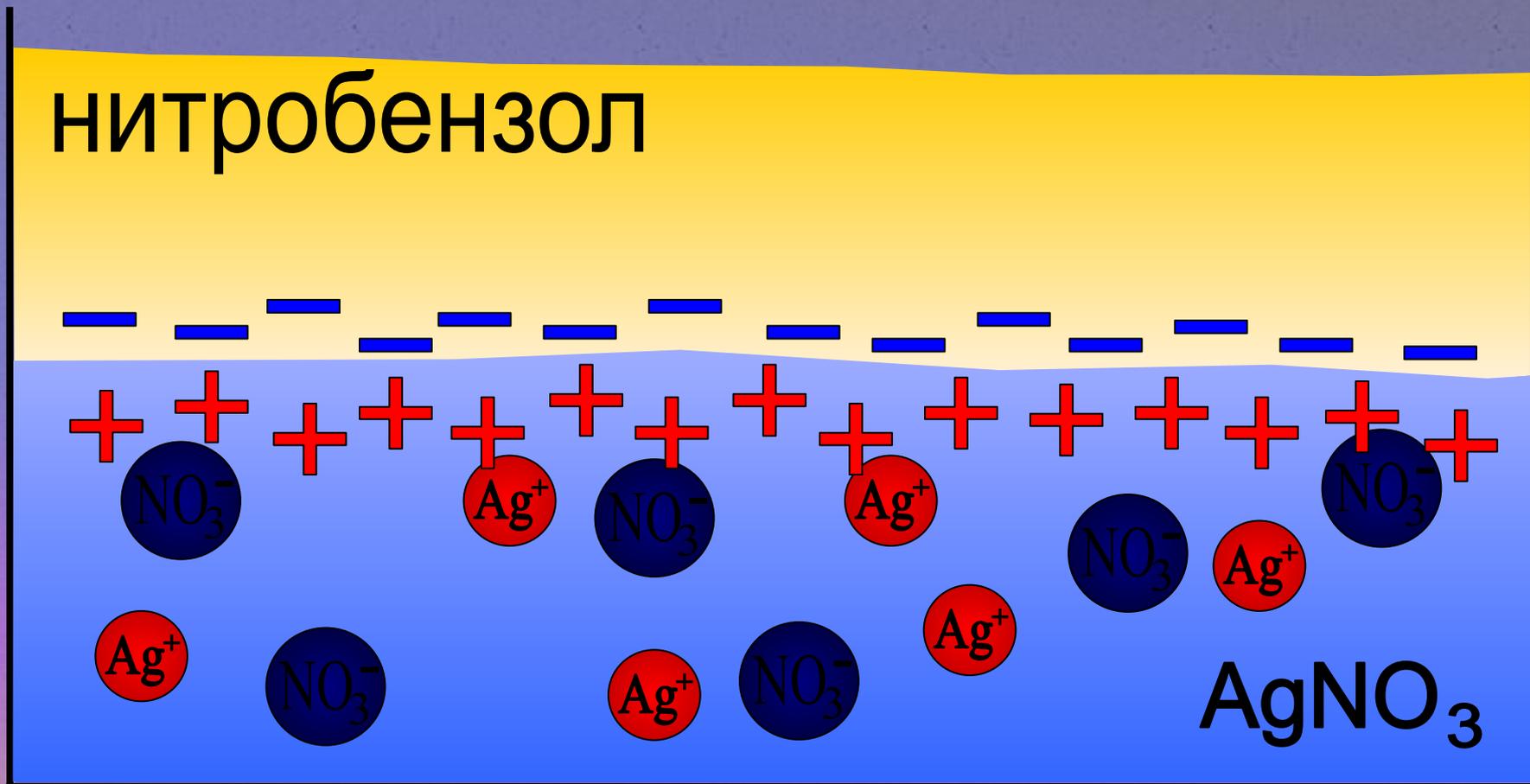
- 1) морфогенез;
- 2) возбудимость клеток;
- 3) регуляция внутриклеточных процессов;
- 4) работа нервной системы;
- 5) регуляция мышечного сокращения.



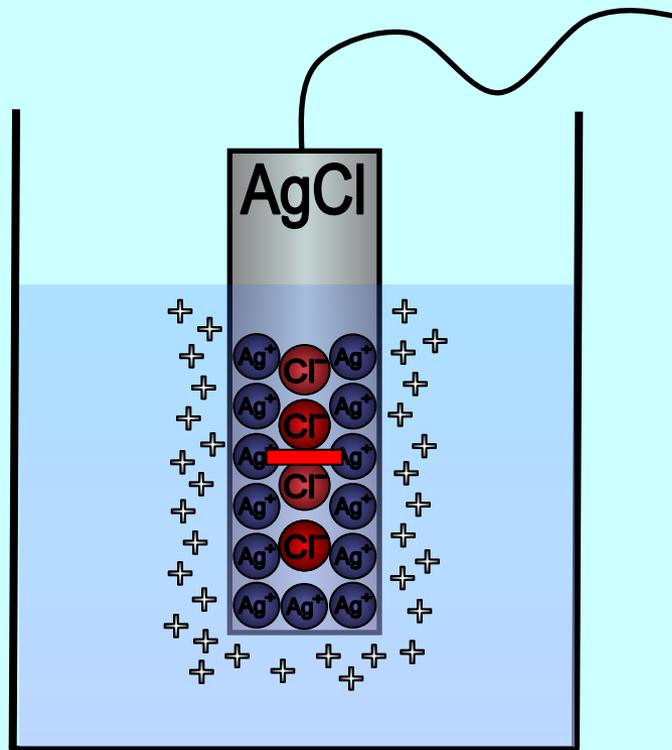
Фазовые потенциалы

возникают на границе раздела двух
несмешивающихся фаз.

нитробензол



Электродный потенциал
возникает в результате диффузии
ионов из электрода в раствор
электролита.



Уравнение электродного потенциала



Где

R – универсальная газовая постоянная

T – абсолютная температура

n – валентность

F – число Фарадея

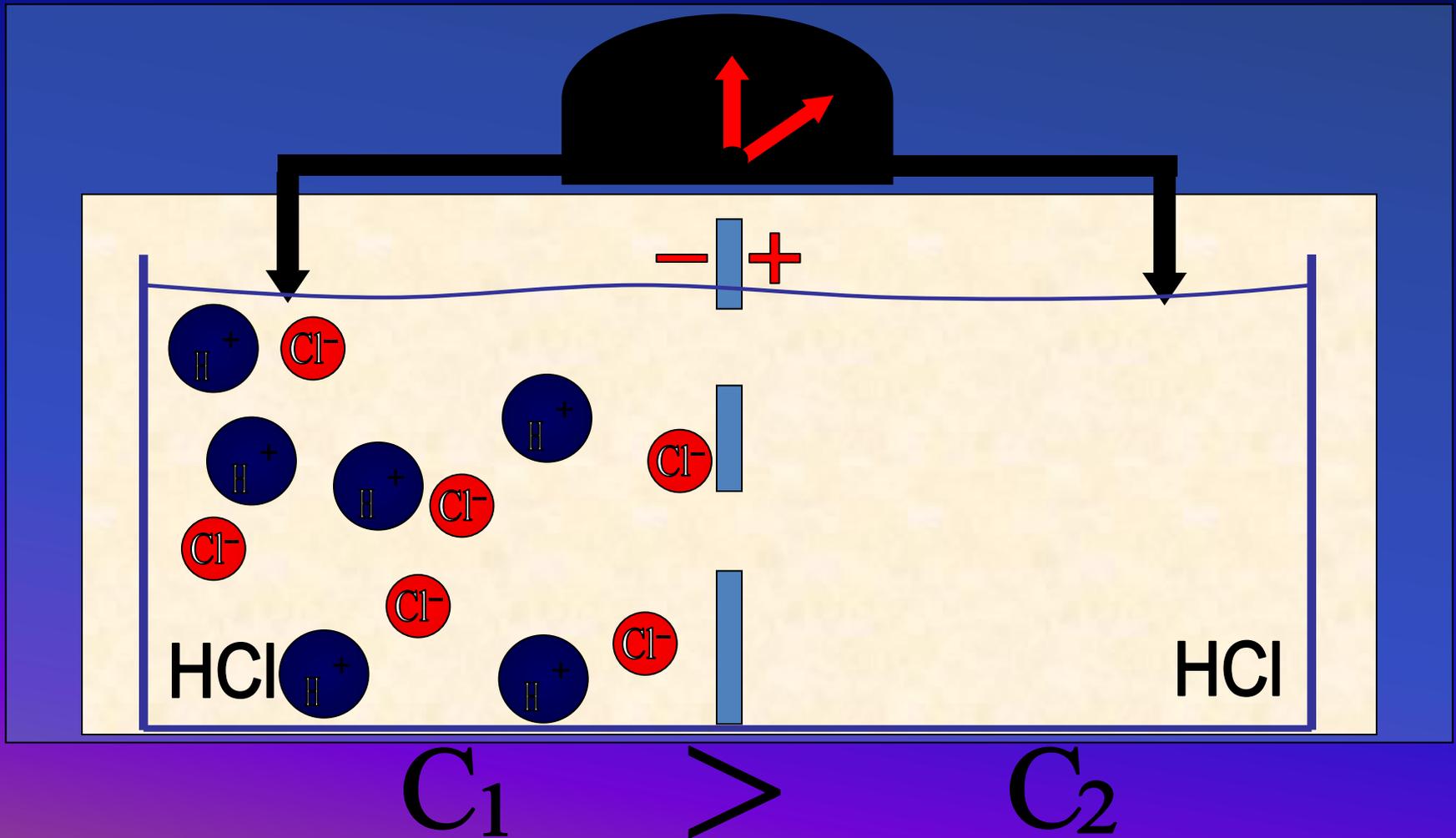
K – константа, которая определяется природой вещества и концентрацией раствора

C_x – концентрация ионов в электроде

$C_{p-ра}$ – концентрация ионов в растворе электролита

Диффузионный потенциал

возникает на границе раздела двух жидких сред в результате различной подвижности ионов.



*Диффузионный потенциал
находится из уравнения
Гендерсона*

$$E = \frac{U - V}{U + V} \cdot \frac{RT}{nF} \cdot \ln \frac{a_1}{a_2}$$

Где

U – подвижность катионов

V – подвижность анионов

R – универсальная газовая постоянная

T – абсолютная температура

n – валентность

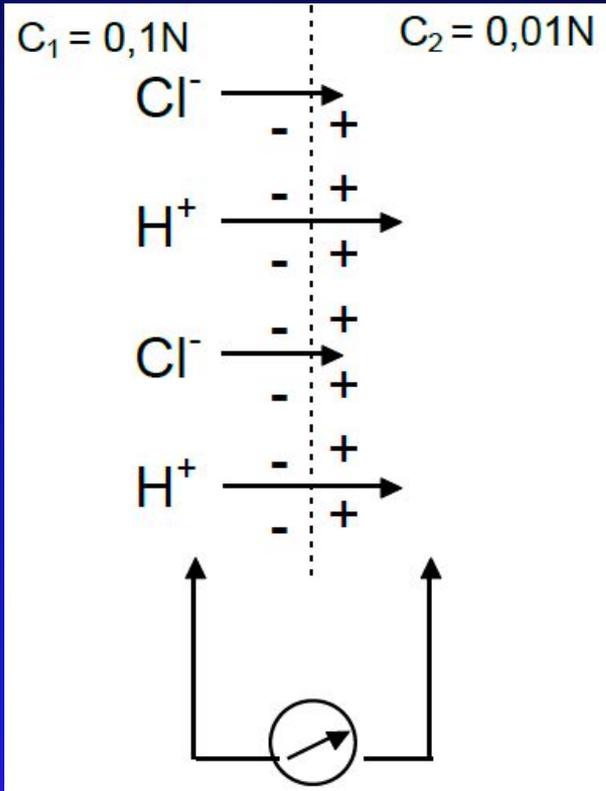
F – число Фарадея

a_1 – активность ионов в области, откуда идет
диффузия

a – активность ионов в области, куда идет диффузия

Мембранный диффузионный потенциал

Диффузионный потенциал – электрический

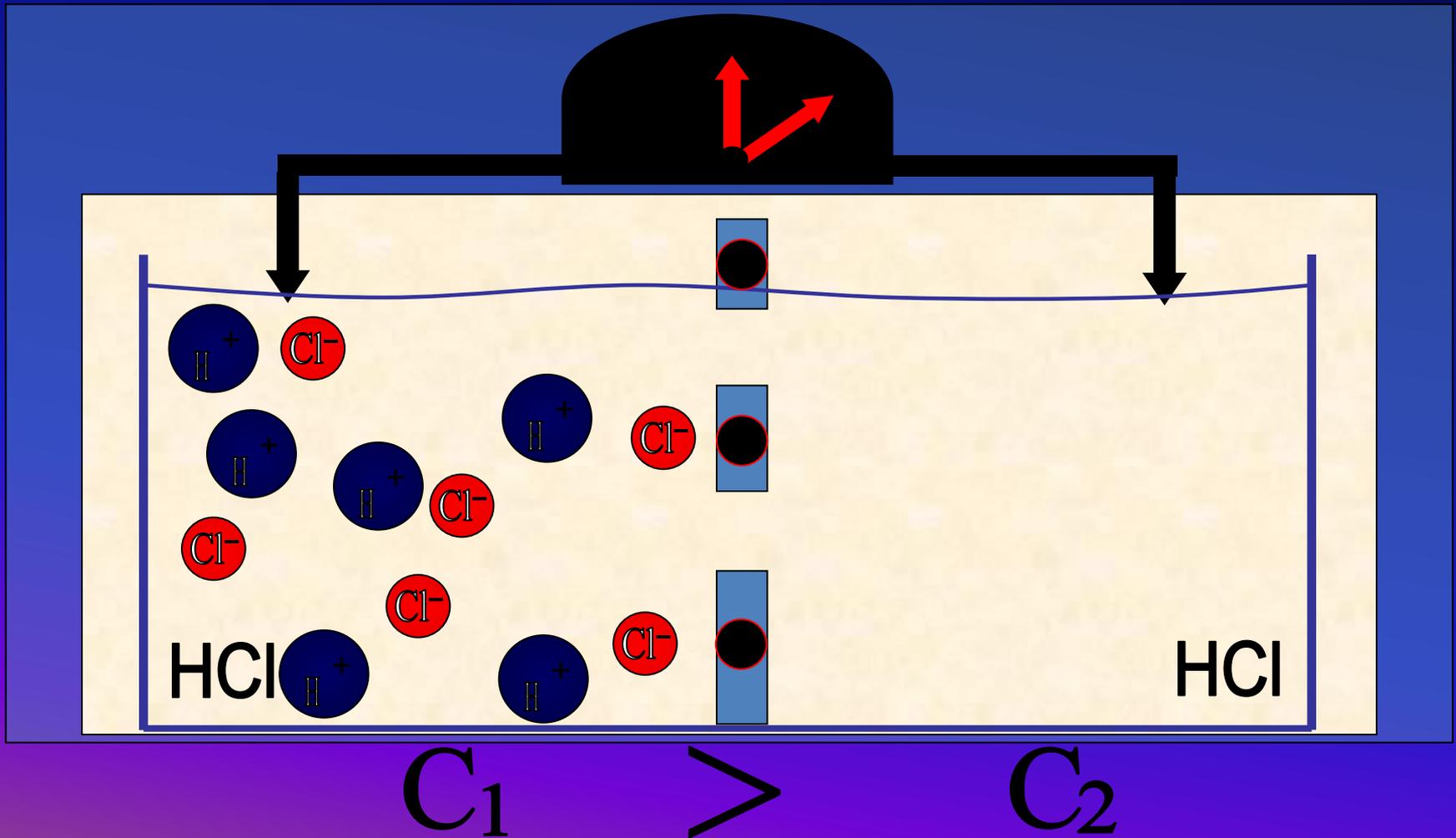


потенциал, возникающий вследствие микроскопического разделения зарядов из-за разностей в скорости движения различных ионов. Для его возникновения необходим контакт электролитов с различной концентрацией и различной подвижностью анионов и катионов. Например, ионов водорода и хлора. Переход ионов H^+ и Cl^- будет осуществляться в сторону меньшей концентрации. Подвижность H^+ при перемещении через мембрану намного выше Cl^- , в силу этого, будет создаваться большая концентрация ионов с правой стороны от границы раздела электролитов, возникнет разность потенциалов. Возникающий потенциал (поляризация мембраны) тормозит дальнейший перенос ионов, так что, в конце концов, суммарный ток через мембрану прекратится.

В клетках главные потоки ионов – это потоки K^+ , Na^+ , Cl^- , которые в значительных количествах содержатся внутри и снаружи клетки. Учитывая концентрации этих трёх ионов, их коэффициенты проницаемости, можно рассчитать величину мембранного потенциала, обусловленного неравномерным распределением этих ионов. Это уравнение получило название уравнение Гольдмана, или уравнение постоянного поля.

Мембранный потенциал

возникает на границе раздела полупроницаемой мембраны, имеющей фиксированный отрицательный заряд – катионообменная мембрана.



*Мембранный потенциал
находится из уравнения Нернста*

$$E = \frac{RT}{nF} \cdot \ln \frac{a_1}{a_2}$$

Где

R – универсальная газовая постоянная

T – абсолютная температура

n – валентность

F – число Фарадея

a_1 – активность ионов в области, откуда идет
диффузия

Приближение постоянного поля

Стационарный потенциал Гольдмана-Ходжкина-Катца

В стационарном состоянии (когда параметры системы не изменяются) суммарная плотность потока равна нулю, т.е. число различных ионов, проходящих в единицу времени через мембрану внутрь клетки, равно числу ионов, выходящих из клетки через мембрану: $J = 0$

$$J = J_{Na^+} + J_{K^+} - J_{Cl^-}.$$

Знак «-» перед J_{Cl^-} указывает на отрицательный заряд.

$$(J_{Na^+} \neq 0, J_{K^+} \neq 0, J_{Cl^-} \neq 0).$$

Уравнение Гольдмана, или уравнение постоянного поля:

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

где φ_M - разность потенциалов, В;

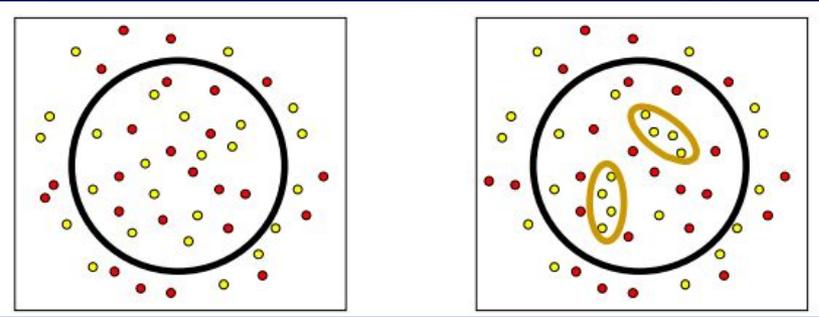
R - газовая постоянная, T - температура; F - число Фарадея;

P - проницаемость иона;

$[K^+]_o$ - концентрация иона снаружи клетки;

$[K^+]_i$ - концентрация иона внутри клетки;

Потенциал Доннана



Доннановские фазы в организме

- 1) клеточные оболочки;
- 2) белки в цитоплазме;
- 3) биологические мембраны.

Наиболее характерно равновесие Доннана для мертвых клеток или для клеток с ослабленным метаболизмом.

Доннановское равновесие устанавливается между клеткой и окружающей средой, если клеточная мембрана хорошо проницаема для неорганических ионов, но непроницаема для белков, нуклеиновых кислот и других крупных органических ионов. Неорганические ионы перераспределяются под влиянием электрического поля, создаваемого крупными молекулами и на мембране возникает разность потенциалов. На поверхности животной клетки доннановский потенциал может достигать 1,4 – 1,6 мВ, на поверхности растительной клетки – 20-40 мВ. доннановский потенциал прямо пропорционален концентрации белков в клетке и обратно пропорционален концентрации окружающего электролита

В основе вывода уравнений, описывающих распределение ионов в доннановской системе, лежит условие электронейтральности, т. е. равенства суммарной концентрации анионов (в основном Cl^- и макромолекул P^-) и катионов K^+ как внутри, так и снаружи клетки: $[\text{K}^+]_i = [\text{Cl}^-]_i + n [\text{P}^-]_i$, где n - число отрицательных зарядов на каждой белковой молекуле

$$\frac{[\text{K}^+]_i}{[\text{K}^+]_o} = \frac{[\text{Cl}^-]_o}{[\text{Cl}^-]_i} = e^{-\psi} = r$$

Между концентрацией проникающего иона и потенциалом имеется соотношение, где ψ - безразмерный потенциал, величина r - так называемое отношение Доннана.

Вывод уравнения Доннана

В основе вывода уравнения лежит условие электронейтральности, т.е. равенства суммарной концентрации анионов Cl^- и катионов K^+ как внутри клетки:

$$[\text{K}^+]_i = [\text{Cl}^-]_i + n[\text{P}^-]_i$$

так и снаружи: $[\text{K}^+]_o = [\text{Cl}^-]_o + n[\text{P}^-]_o$

тогда

$$[\text{K}^+]_i \cdot [\text{Cl}^-]_i = [\text{K}^+]_o \cdot [\text{Cl}^-]_o$$

В клетках распределение хлора обеспечивается равновесием Доннана.

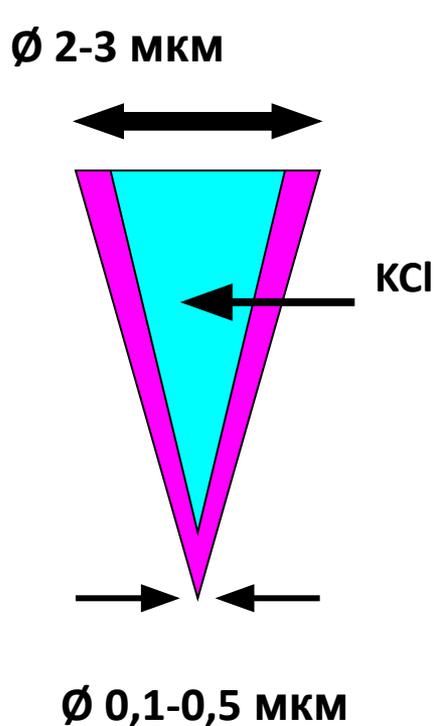
В 1902 году Бернштейном была выдвинута мембранная теория биопотенциалов.

В 50-60-х годах была развита и экспериментально доказана А. Ходжкиным и А. Ф. Хаксли.

Сущность мембранной теории биопотенциалов

Потенциал покоя и потенциал действия является по своей природе мембранными потенциалами, обусловленными полупроницаемыми свойствами клеточной мембраны и неравномерным распределением ионов между клеткой и средой, которое поддерживается механизмами активного транспорта, локализованные в самой мембране.

Регистрация биопотенциалов при помощи микроэлектродного метода



Стеклянный микроэлектрод

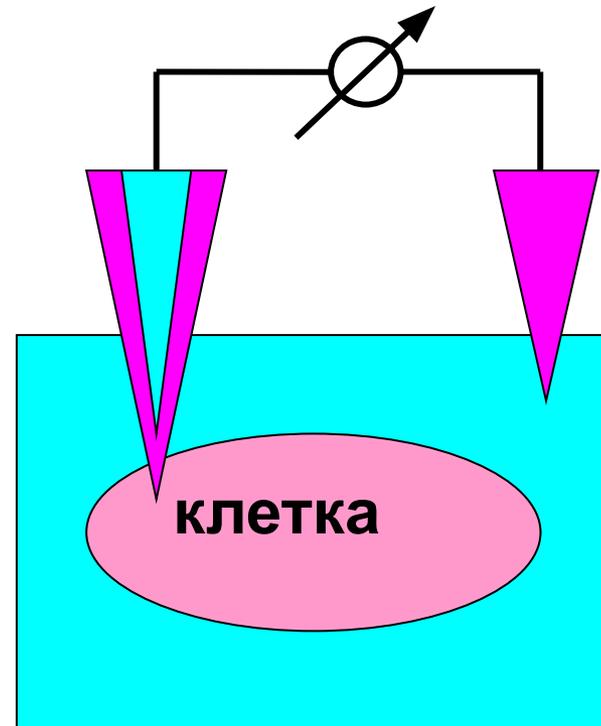
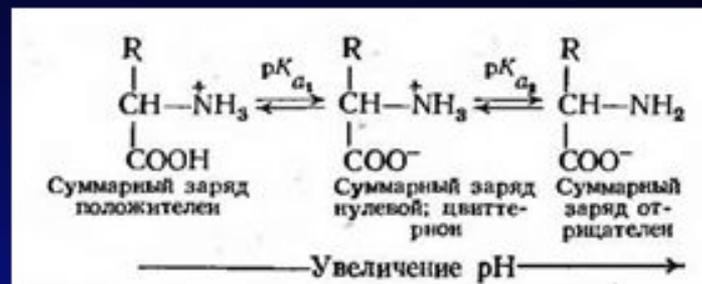


Схема регистрации мембранного потенциала

Степень ионизации аминокислот в водных растворах зависит от pH и определяется уравнением Гендерсона—Хассельбальха

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \lg \frac{[\text{Кислота}]}{[\text{Основание}]}$$

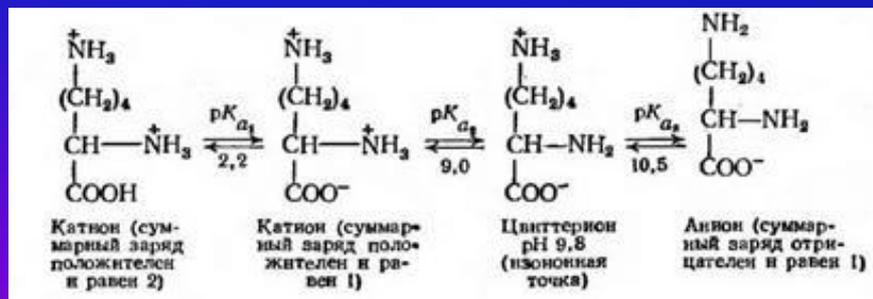
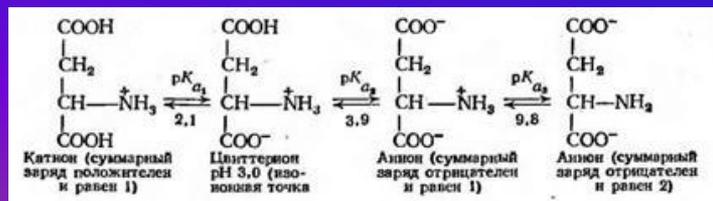


При низких значениях pH аминокислота находится в катионной форме, а при высоких — в анионной. При некотором промежуточном значении pH аминокислота оказывается незаряженной и называется цвиттерионом. Величина pH, при которой в водном растворе преобладает цвиттерион, называется изоионной точкой: число отрицательных зарядов, образующихся на молекуле в результате отщепления протонов, равно числу положительных зарядов, образующихся благодаря присоединению протонов. Для аминокислот эта величина приблизительно соответствует изоэлектрической точке (pI) — молекула не несет суммарного заряда и таким образом оказывается электрофоретически неподвижной. Численное значение pH для этого случая зависит от того, насколько сильной является кислота, и определяется следующим уравнением:

$$\text{pH} = \text{pI} = \frac{\text{pK}_{a1} + \text{pK}_{a2}}{2}$$

Для лизина, «основной» аминокислоты, изоионная точка определяется величинами pKa2 и pKa3. Ионизация происходит

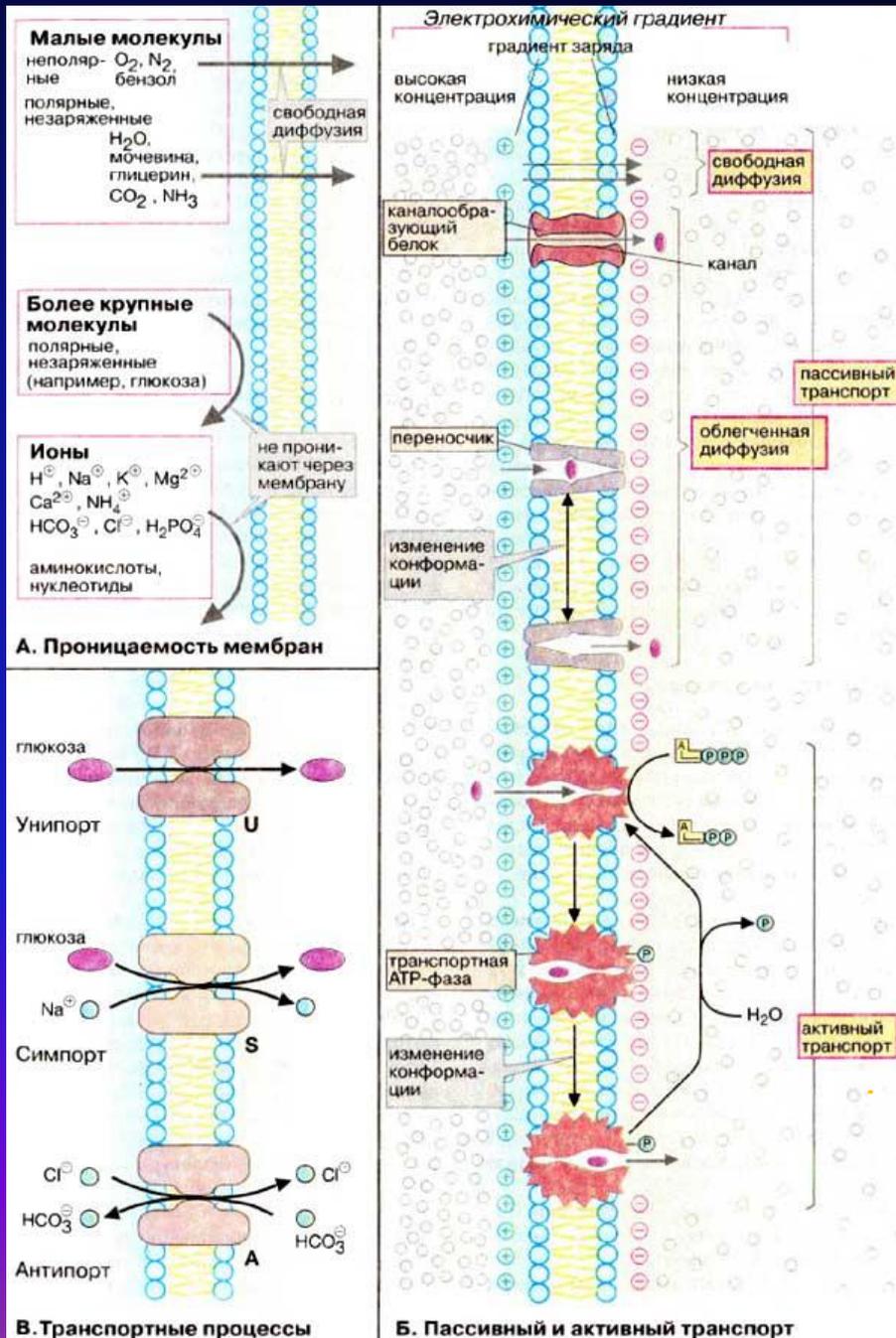
Для «кислых» аминокислот, например, аспарагиновой кислоты:



Электрогенный потенциал

Потенциал, возникающий в результате принудительного движения электрических зарядов через мембрану за счёт химической энергии (гидролиза АТФ) называется электрогенным потенциалом, а система, обеспечивающая перенос этих зарядов называется электрогенной помпой или электрогенным насосом.

Поскольку расщепление одной молекулы АТФ обеспечивает перенос трех ионов Na^+ (из клетки) и двух ионов K^+ (в клетку), этот транспорт *электрогенен*, т. е. цитоплазма клетки заряжена отрицательно по отношению к внеклеточному пространству. Суммарный поток положительных зарядов, направленных из клетки в окружающую среду, приводит к увеличению (по абсолютной величине) отрицательного потенциала внутри клетки.



<http://www.chem.msu.ru/rus/teaching/kolman/220.htm>

Биоэлектрогенез – это способность живых организмов к генерации электрических потенциалов. Впервые такая способность была показана Гальвани в конце 18 века.

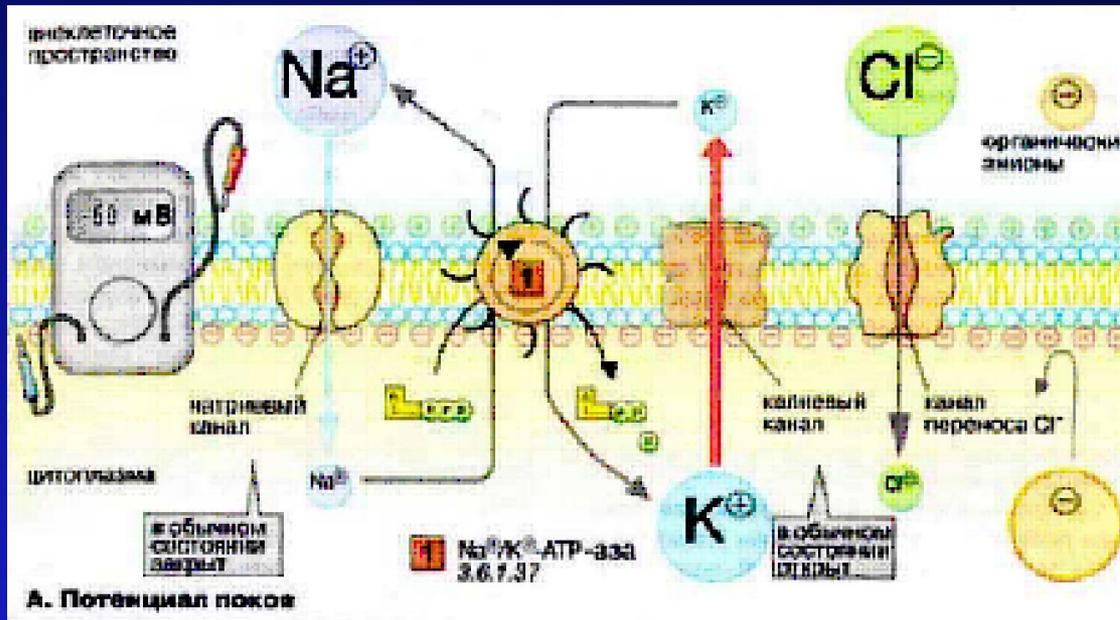
Разности потенциалов могут формироваться между различными сторонами плазматической мембраны, сопрягающих мембран (мембраны митохондрий и хлоропластов) и др.

Наряду с макроэргическими соединениями другим местом накопления химической энергии являются биологические мембраны. В технике система, работающая за счет разделения электрических зарядов непроводящим слоем, называется конденсатором. По принципу конденсатора функционируют биомембраны, разделяющие подобно изолирующему слою, заряженные атомы и молекулы (ионы)

Проницаемость и полярность мембраны зависят от электрохимического градиента, т. е. от концентраций ионов по обе стороны мембраны (*концентрационного градиента*) и от разности электрических потенциалов между внутренней и внешней сторонами мембраны (мембранного потенциала).

Стационарные потенциалы – это разности электрических потенциалов между цитоплазмой и внешней, по отношению к клетке, средой, которые остаются стабильными во времени или меняются достаточно медленно. Основным типом стационарных потенциалов является **потенциал покоя** (ПП), который представляет собой разность электрических потенциалов между внешней и внутренней средой в покое.

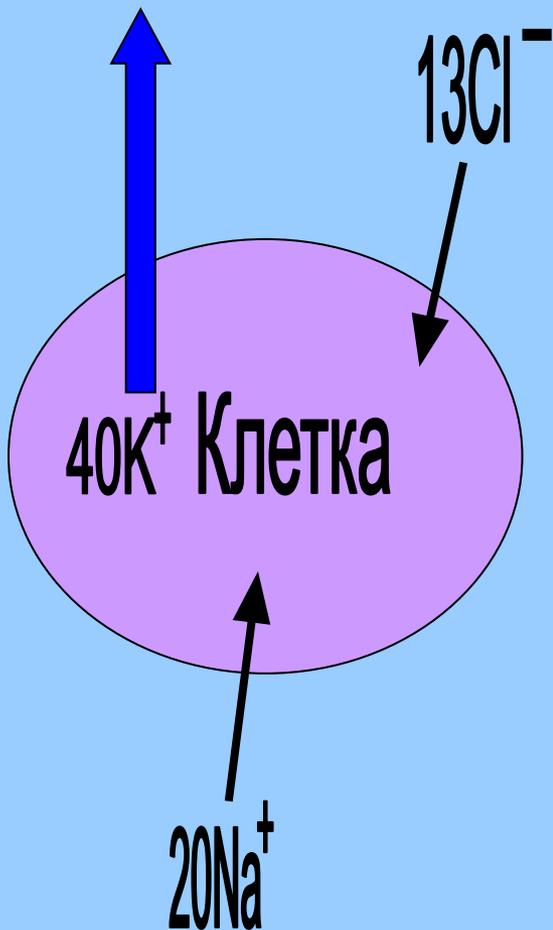
Потенциал покоя (ПП)



ПП может включать в себя две компоненты: — *пассивную* или *диффузионную* и *активную* или *метаболическую*. Пассивная компонента связана с преобразованием в потенциал энергии уже имеющих градиентов ионов на мембране. Активная — с функционированием систем активного транспорта, в первую очередь — систем первичного активного транспорта — транспортных АТФаз для ионов

Электрохимический потенциал. Содержимое клетки заряжено отрицательно по отношению к **внеклеточному пространству**. Основная причина возникновения на мембране электрического потенциала (мембранного потенциала $\Delta\psi$) — существование *специфических ионных каналов*. Транспорт ионов через каналы происходит по градиенту концентрации или под действием мембранного потенциала. В невозбужденной клетке часть K^+ -каналов находится в открытом состоянии и ионы K^+ постоянно диффундируют из нейрона в окружающую среду (по градиенту концентрации). Покидая клетку, ионы K^+ уносят положительный заряд, что создает потенциал покоя равный примерно -60 мВ.

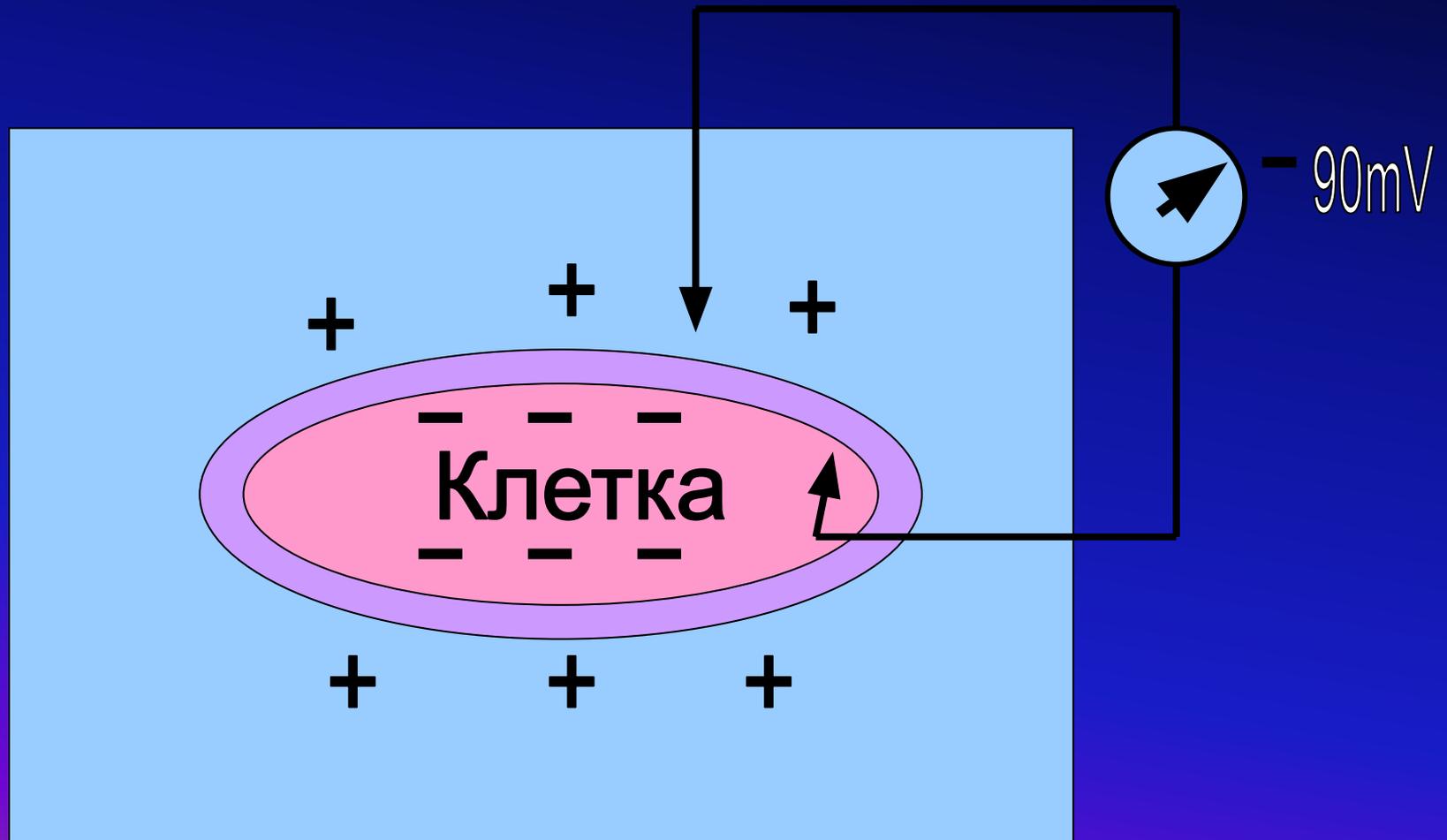
Потенциал покоя



Концентрация, ммоль/л

[K ⁺]		[Na ⁺]		[Cl ⁻]	
вн.	нар.	вн.	нар.	вн.	нар.
360	10	70	420	160	500

Потенциал покоя



Уравнение Нернста для потенциала покоя

$$E_{\text{п.п.}} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{\text{вн.}}}{[K^+]_{\text{снар.}}}$$

Уравнение Гольдмана для потенциала покоя

$$E_{\text{п.п.}} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_{\text{вн.}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{вн.}} + P_{Cl} [Cl^-]_{\text{нар.}}}{P_K [K^+]_{\text{нар.}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{нар.}} + P_{Cl} [Cl^-]_{\text{вн.}}}$$

Отношение коэффициентов проницаемости для состояния ПОКОЯ

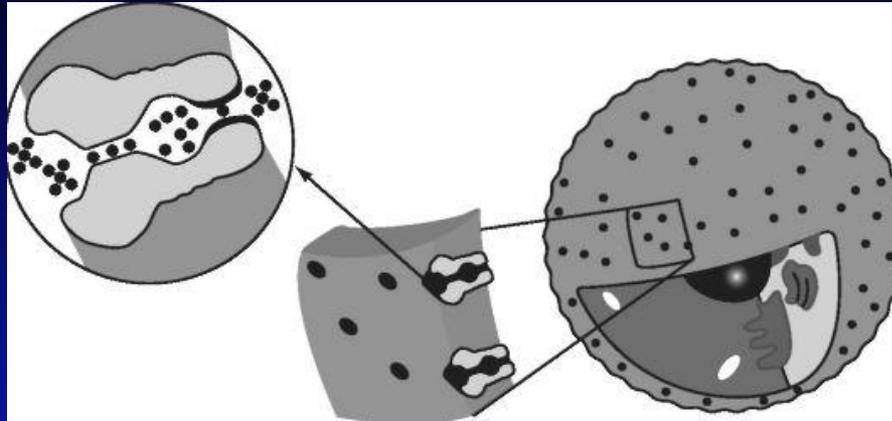
$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = \underline{1} : 0,04 : 0,45$$

С учетом работы электрогенных ионных насосов для мембранного потенциала было получено уравнение Томаса (1972 г.)

$$E_{\text{п.п.}} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{mP_K [K^+]_{\text{вн.}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{вн.}}}{mP_K [K^+]_{\text{нар.}} + P_{Na} [Na^+]_{\text{нар.}}}$$

Где $m = 3/2$ - отношение количества ионов натрия к количеству ионов калия, перекачиваемых $Na^+ - K^+$ -насосом.

Схема ионного канала (из нобелевской лекции Р. Мак-Киннона)



Канал состоит из внешней и внутренней полостей, разделенных фильтром. Между внутренней полостью и телом клетки расположены ворота. Обычно ион калия или натрия движется по окружающей клетку среде в гидратированном виде: к нему присоединена «шуба» из четырех молекул воды. Фильтр же содержит четыре атома кислорода, которые в случае, например, калиевого канала расположены на таком же расстоянии друг от друга, на каком расположены молекулы воды вокруг иона калия. Попав в фильтр, такой ион сменит шубу и даже этого не заметит. Если же ион будет другого размера, например маленький ион натрия, то пройти ему не удастся: водяная шуба не отцепится и будет мешать. Что же касается ворот, то они открываются в результате изменения конформации белка. Именно это изменение и происходит в ответ на изменение электрического потенциала мембраны

Потенциал покоя обеспечивается прежде всего катионами Na^+ и K^+ , а также органическими анионами и ионом Cl^- . Учитывая, что соотношение проницаемостей для плазматической мембраны в покое для $\text{K} / \text{Na} / \text{Cl}$ составляет $1 / 0.04 / 0.45$ в упрощенном случае, можно приравнять ПП к равновесному потенциалу калия. Величины ПП составляют $-50 - -90$ мВ в клетках животных и около -150 мВ в клетках растений, хотя у некоторых водных растений ПП может достигать и -270 мВ.

Распределение ионов между внешней средой и внутренним объемом клетки описывается уравнением Нернста (3), где $\Delta\psi_G$ — трансмембранный потенциал (в вольтах, В), т.е. разность электрических потенциалов между двумя сторонами мембраны при отсутствии транспорта ионов через мембрану (потенциал равновесия). Для одновалентных ионов при 25°C множитель RT/Fn равен $0,026$ В. Вместе с тем из таблицы (2) следует, что для ионов K^+ $\Delta\psi_G$ примерно равно $-0,09$ В, т.е. величина того же порядка, что и потенциал покоя. Для ионов Na^+ , напротив, $\Delta\psi_G = +0,07$ В, т.е. выше, чем потенциал покоя. Поэтому ионы Na^+ поступают в клетку при открытии Na^+ -канала. Неравенство концентраций ионов Na^+ и K^+ постоянно поддерживается *Na⁺/K⁺-АТФ-азой*

1. Источники формирования градиента

Ион	Концентрация		Коэффициент проницаемости $10^9, \text{см}^2/\text{с}$
	в цитоплазме, мМ	вне клетки, мМ	
K^+	139	4	500
Na^+	12	145	5
Cl^-	4	116	10
органические анионы	138	34	0

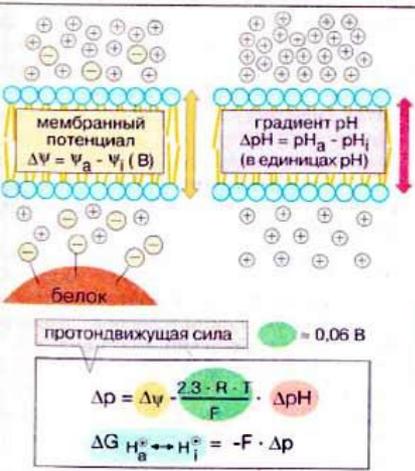
2. Концентрации

$$\Delta\psi_G = \frac{R \cdot T}{F \cdot n} \cdot \ln \frac{C_{\text{снаружи}}}{C_{\text{внутри}}}$$

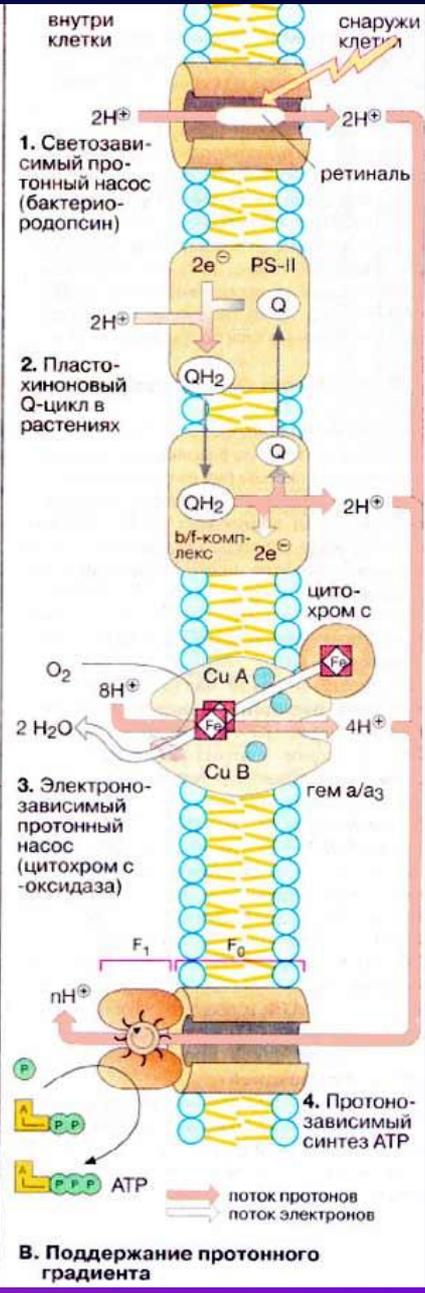
R – газовая постоянная, n – количество ионов, T – температура (К), F – константа Фарадея

3. Уравнение Нернста

А. Электрохимический градиент



Б. Протондвижущая сила



Основная функциональная роль ПП в нервных клетках животных – это создание оптимальных условий для генерации потенциала действия (ПД). Так благодаря стационарному характеру ПП, его величина может легко регулироваться при изменении соотношения проницаемости мембраны для различных каналов. Именно этот процесс лежит в основе ПД. Кроме того, связанная со стационарным характером ПП его «управляемость», позволяет ПП играть определенную роль в процессах рецепции внешних воздействий, когда то или иное воздействие активирует открытие определенных каналов и изменения ПП, в передаче сигнала (электрические и химические синапсы) и др.

У растений ПП с одной стороны выполняет те же функции, что и у животных, т.е. создает условия для генерации ПД и участвует в рецепции воздействий на клетку, с другой – имеется ряд дополнительных функций, которые клеткам животных присущи в меньшей степени. Это транспортная функция, так, как уже отмечалось, ПП является источником энергии для загрузки ионов К в клетку, усиливает транспорт сахарозы внутрь ситовидных элементов и т.д. Это регуляторная функция – модулируя значительное количество транспортных процессов на мембране, ПП может участвовать в их регуляции, активируя или ослабляя их. Это защитная функция – так действие многих стресс-факторов (охлаждение, высокие концентрации солей и т.д.) вызывает быструю деполяризацию плазмалеммы; предполагается, что это приводит к снижению общего уровня метаболизма клетки и росту ее устойчивости. Имеется и ряд специфических функций ПП, которые присущи отдельным типам клеток и видам растений. Например, у ооцитов *Xenopus* локальные градиенты ПП влияют на дифференцировку клеток.

Потенциалом действия

называется электрический

импульс, обусловленный

изменением ионной

проницаемости мембраны и

связанный с распространением по

нервам и мышцам волны

возбуждения.

Возбудимость – это способность клеток к быстрому ответу на раздражение, проявляющемуся через совокупность физических, физико-химических процессов и функциональных изменений. Обязательным признаком возбуждения является изменение электрического состояния клеточной мембраны.

Возбудимость, распространение нервного импульса

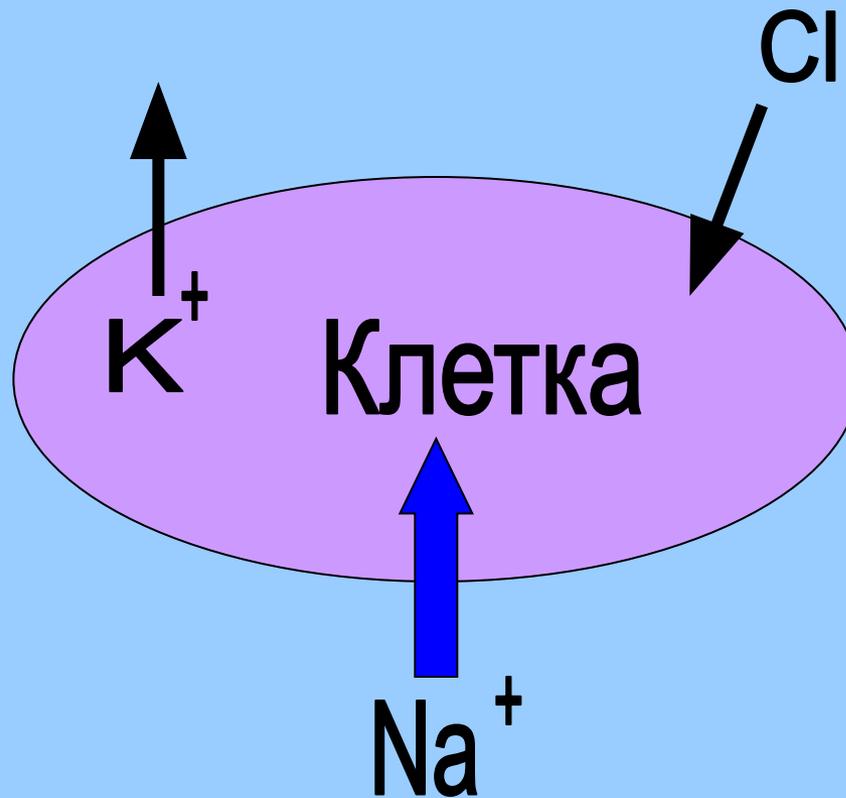
В нервных клетках животных вклад метаболической компоненты потенциала покоя составляет не более 2% и им можно пренебречь. Поэтому, при описании ПП в нервных клетках обычно учитывают только диффузионную компоненту. Общий принцип возникновения диффузионного потенциала такой же, как у потенциала Нернста и связан с избирательной проницаемостью биомембран: их большей проницаемостью для ионов калия и меньшей – для ионов хлора и натрия.



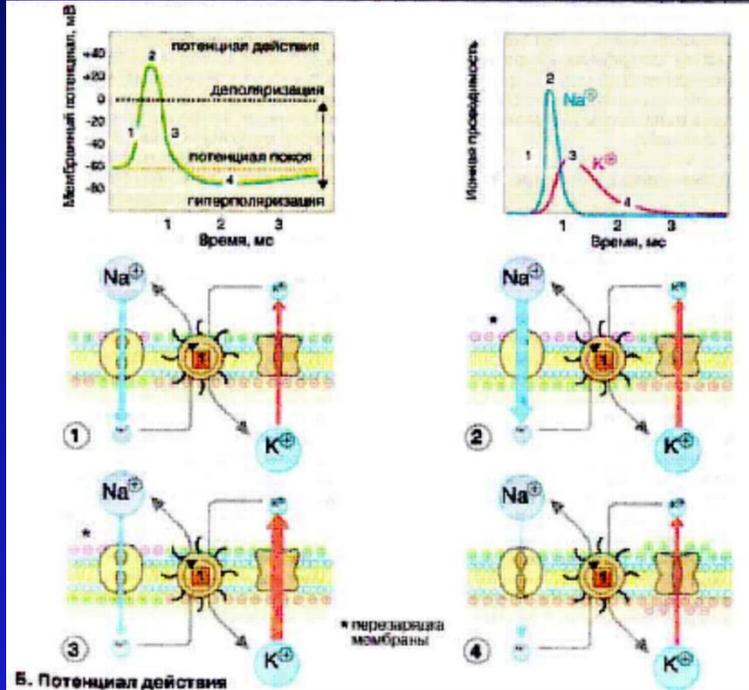
В мембранах нервной клетки имеются каналы, проницаемые для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Cl^- . Каналы подразделяются на потенциал-управляемые (или электровозбудимые), например быстрые Na^+ -каналы, и лиганд-управляемые (или хемовозбудимые), например никотиновые холинэргические рецепторы.

У беспозвоночных скорость распространения потенциала действия составляет 20-30 м/с

Потенциал действия



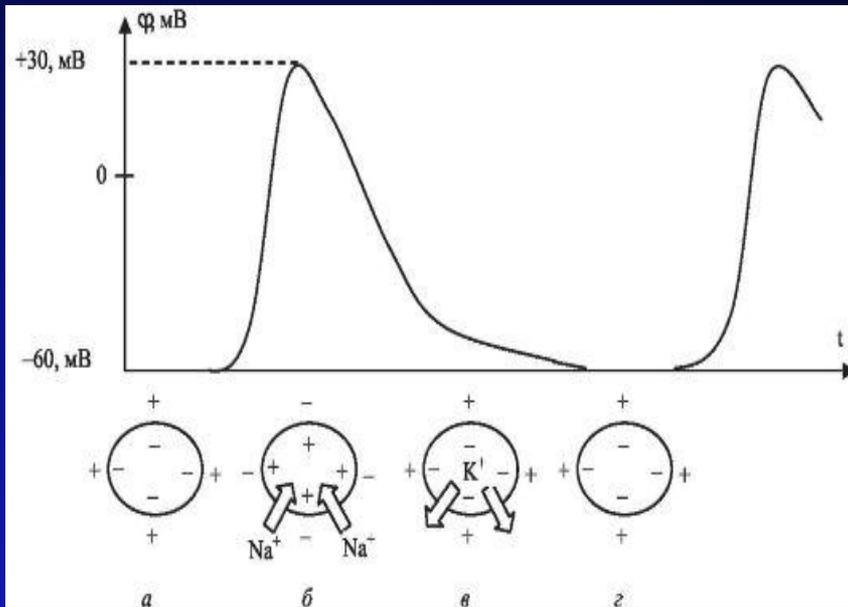
Потенциал действия - разность потенциалов между цитоплазмой и окружающей средой при возбуждении



Распространение потенциала действия по поверхности нервной клетки основано на том, что локальное обращение мембранного потенциала стимулирует открывание соседних потенциал-управляемых ионных каналов, в результате чего возбуждение распространяется в виде деполяризационной волны на всю клетку.

Возбуждение нервной клетки приводит к возникновению потенциала действия. Это означает, что потенциал покоя -60 мВ скачком изменяется на $+30$ мВ и спустя 1 мс принимает исходное значение. Процесс начинается с открывания Na^+ -канала (1). Ионы Na^+ устремляются в клетку (по градиенту концентрации), что вызывает локальное обращение знака мембранного потенциала (2). При этом Na^+ -каналы тотчас закрываются, т. е. поток ионов Na^+ в клетку длится очень короткое время (3). В связи с изменением мембранного потенциала открываются (на несколько мс) потенциал-управляемые K^+ -каналы (2) и ионы K^+ устремляются в обратном направлении, из клетки. В результате мембранный потенциал принимает первоначальное значение (3), и даже превышает на короткое время потенциал покоя (4). После этого нервная клетка вновь становится возбудимой.

Возникновение потенциала действия и деполяризация мембраны



В состоянии *покоя* (рис. *а*) в результате активного транспорта концентрация ионов K^+ в мембране значительно выше (в 36 раз), чем во внешней среде. Для ионов Na^+ все наоборот (концентрация ионов Na^+ снаружи мембраны в 6 раз выше, чем внутри). При этом на внутренней поверхности мембраны находится *отрицательный* заряд.

При возбуждении будет происходить:

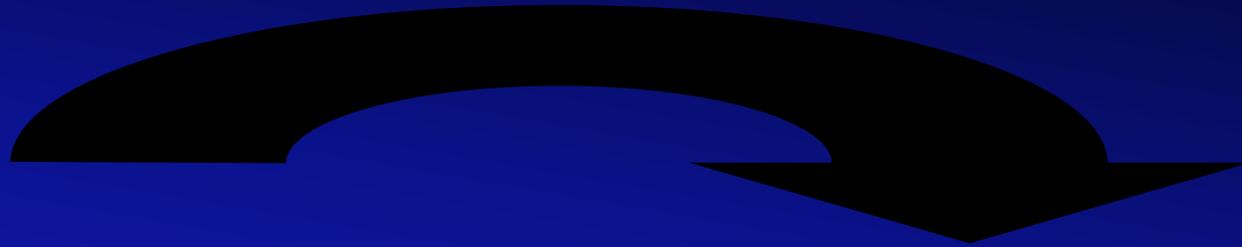
- 1) В начале увеличивается проницаемость мембраны для ионов Na^+ . Натриевые каналы открываются лишь при возбуждении. Ионы Na^+ входят через мембрану внутрь клетки, в результате чего внутренняя поверхность мембраны изменяет свой заряд с «-» на «+», т.е. происходит деполяризация мембраны (рис. *б*). Натриевый канал открыт малое время (0,5-1 мс). В течение этого времени происходит изменение мембранного потенциала от -60 до $+30$ мВ (генерация импульса величиной 90 мВ).
- 2) Во время генерации импульса натриевый канал закрывается и открывается калиевый канал. Ионы K^+ частично выходят наружу (покидают клетку), что приводит к восстановлению отрицательного заряда на внутренней стороне мембраны (рис. *в*). Во время импульса проводимость мембраны увеличивается в 1000 раз. Всего за время генерации одного импульса через квадратный микрон поверхности волокна проходит по 20 000 ионов натрия и калия.
- 3) Наступает рефрактерный период. Мембрана не воспринимает импульс, а возвращается в основное физиологическое состояние (рис. *г*).

Физический механизм деполяризации

Деполяризация
мембраны

Увеличение
проницаемости
для Na^+

Вход
 Na^+ в
клетку

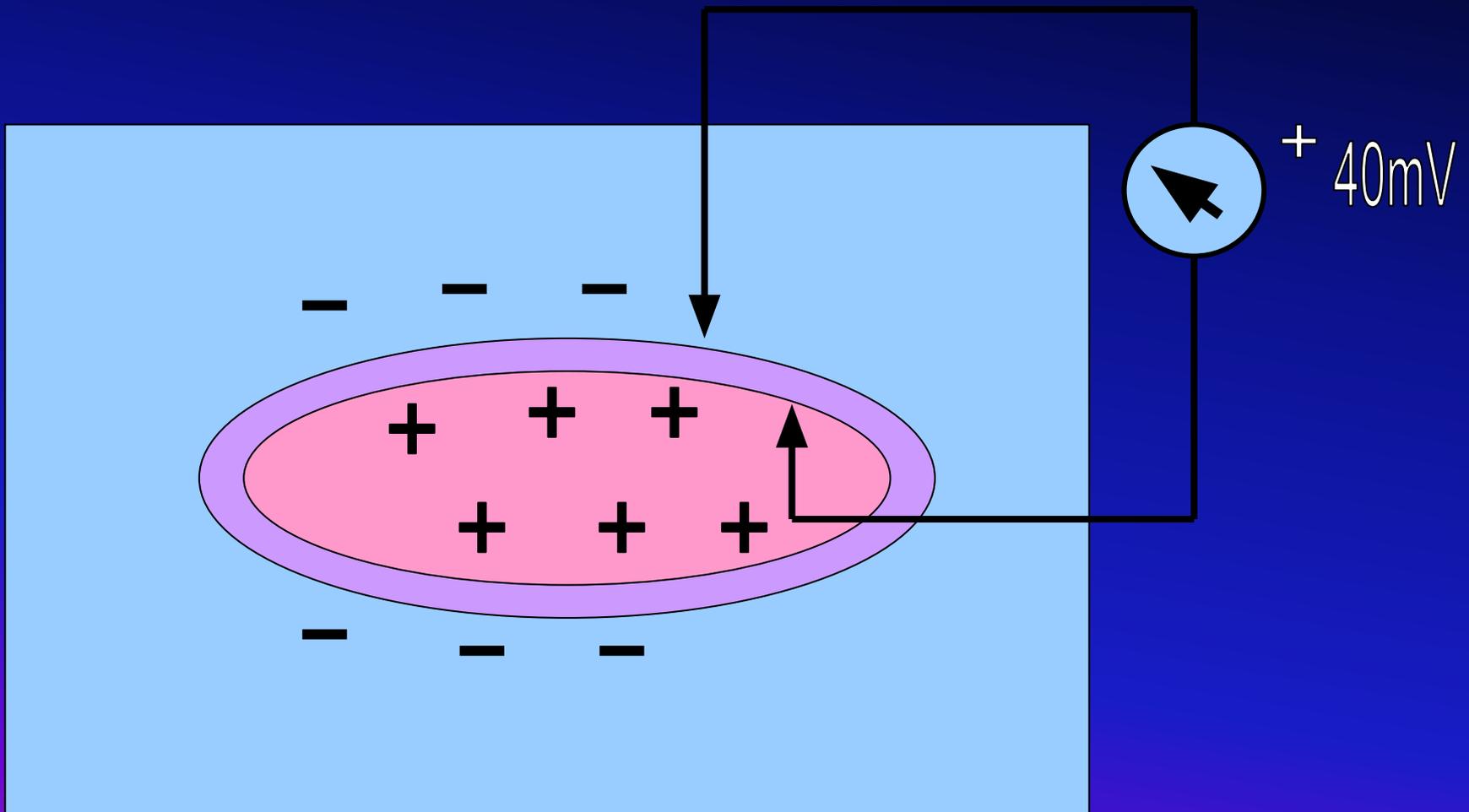


Отношение коэффициентов проницаемости ионов для фазы деполяризации

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

Формирование потенциала действия обусловлено двумя ионными потоками через мембрану: поток ионов натрия внутрь клетки приводит к перезарядке мембраны, а противоположно направленный поток ионов калия обуславливает восстановление исходного потенциала покоя.

Потенциал действия

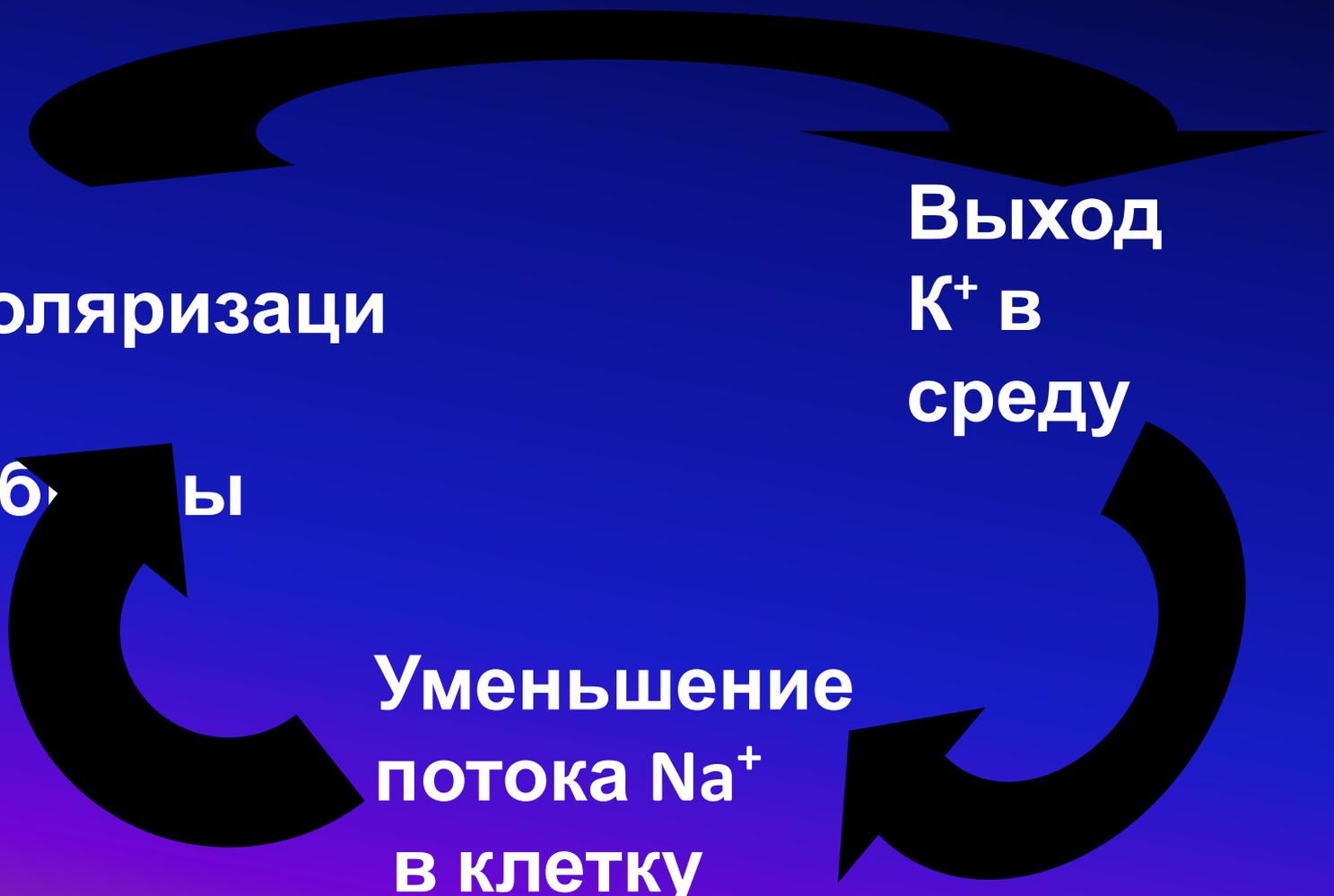


Физический механизм реполяризации

Реполаризация мембраны

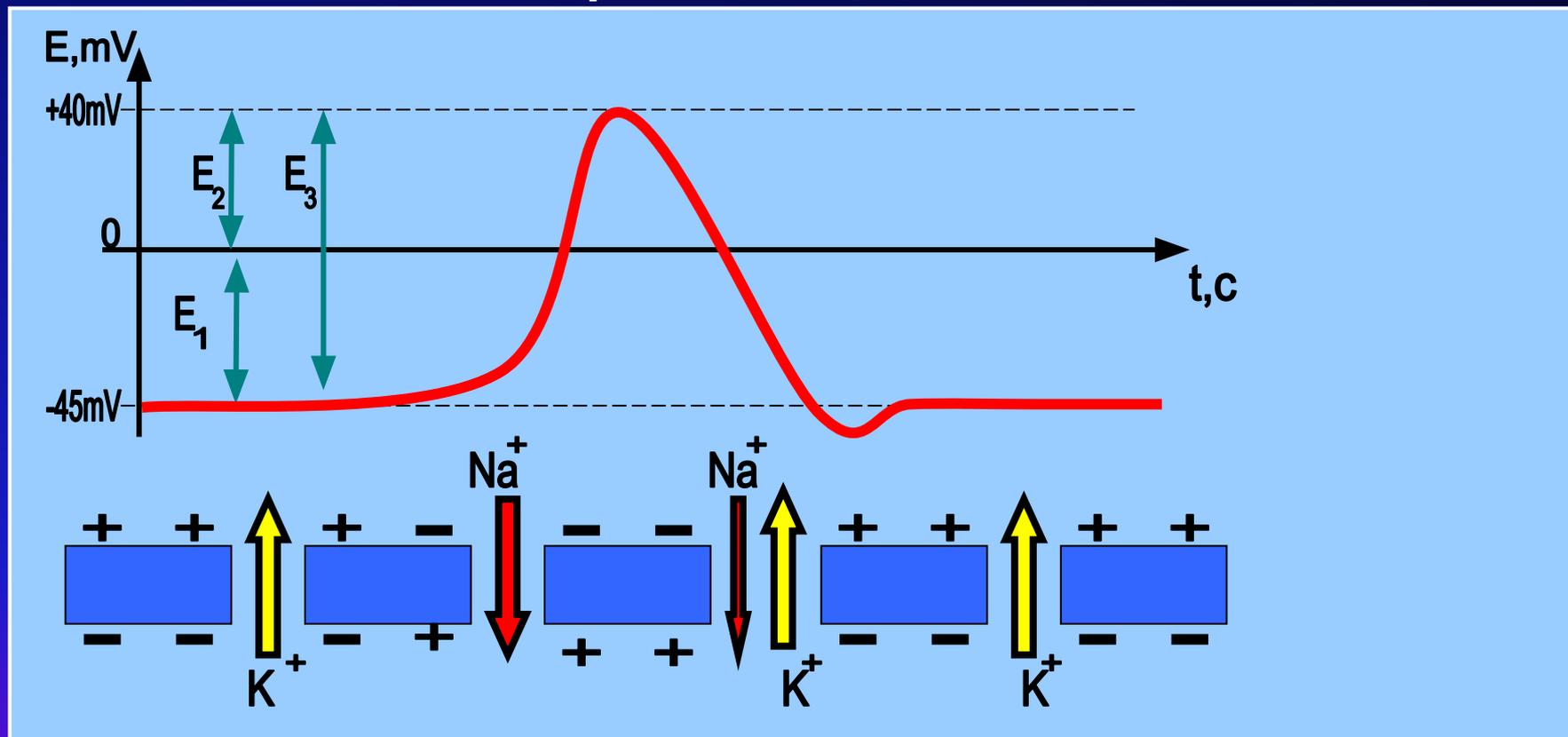
Выход K^+ в среду

Уменьшение потока Na^+ в клетку



Формирование потенциала действия обусловлено двумя ионными потоками через мембрану: поток ионов натрия внутрь клетки приводит к перезарядке мембраны, а противоположно направленный поток ионов калия обуславливает восстановление исходного потенциала покоя.

МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ



E_1 – потенциал покоя

E_2 – мембранный потенциал при
возбуждении

E_3 – потенциал действия

Уравнение Нернста для потенциала действия

$$E_{\text{п.д.}} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_{\text{снар.}}}{[Na^+]_{\text{вн.}}}$$

Распространение потенциала действия по нервному волокну

- 1 - Возбуждение нерва в каком-то участке ($x = 0$) приводит к деполяризации нервной мембраны: внутриклеточный потенциал увеличивается по сравнению с потенциалом покоя на некоторую величину V (при $x = 0$ примем $V = V_0$).
- 2 - Под действием разности потенциалов между участком в области возбуждения и соседним невозбужденным участком (с координатой x) в аксоплазме начинает протекать ток i_a .
- 3 - Это в свою очередь приводит к снижению потенциала на мембране на величину V , которая зависит от x .
- 4 - Если деполяризация V в данной точке x окажется значительной ($V > V_t$ порога возбуждения), произойдет возбуждение мембраны в этом месте и т. д.

Процесс возбуждения (а именно возникновение ионных токов через мембрану) математически описывается уравнениями Ходжкина и Хаксли, (динамика потенциала на мембране определяется токами через нее, причем каждый из токов, зависит от состояния каналов)

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{1}{C} \left(g_{Na}^{\max} m^3 h (\phi - E_{Na}) + g_K^{\max} n^4 (\phi - E_K) + I \right)$$

где I – ток, действующий на мембрану, g_{Na}^{\max} – максимальная проводимость для Na-каналов, g_K^{\max} – максимальная проводимость для K-каналов. m , h и n – это переменные, характеризующие состояние так называемых воротных частиц, которые модулируют проводимость натриевых и калиевых каналов. Вывод об их существовании был сделан Ходжкиным и Хаксли на основе анализа кривых зависимости кинетики тока через калиевый каналы от времени и потенциала.

Модель Ходжкина — Хаксли — математическая модель, описывающая генерацию и распространение потенциалов действия в нейронах, которая была разработана Аланом Ллойдом Ходжкином и Эндрю Хаксли в 1952 году для описания электрических механизмов, которые обуславливают генерацию и передачу нервного сигнала в гигантском аксоне кальмара

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i$$

Здесь C - емкость мембраны, I_i - вклад токов за счет трансмембранного переноса ионов. На основании экспериментальных данных, Ходжкин и Хаксли записали следующее выражение для I_i :

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_L = g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_{K} m^4 (V - V_{K}) + g_{L} (V - V_{L})$$

где V - потенциал, I_{Na} , I_K , I_L - соответственно натриевый, калиевый токи и ток "утечки", вызванный токами других ионов через мембрану, g - величины проводимости мембраны для соответствующих типов ионов, V - равновесные потенциалы. Величины m , n , h - переменные, изменяющиеся от 0 до 1, для которых справедливы полученные эмпирически дифференциальные уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1-m) - \beta_h(V)m \end{aligned}$$

Система четырех уравнений, известная как система Ходжкина-Хаксли рассчитывается численно и хорошо воспроизводит наблюдаемые в эксперименте явления протекания натриевого и калиевого тока через мембрану аксона кальмара. Система имеет стабильное стационарное состояние в отсутствие внешних токов, но когда приложенный импульс тока выше порогового значения, демонстрирует регулярное периодическое возбуждение мембраны

Уравнение Ходжкина-Хаксли,
описывающее
мембранный потенциал,
который складывается из *потенциала*
ПОКОЯ и
потенциала действия

$$E_{\text{м.п.}} = \frac{RT}{F} \cdot \left[\ln \frac{[K^+]_{\text{вн.}}}{[K^+]_{\text{снар.}}} + \ln \frac{[Na^+]_{\text{снар.}}}{[Na^+]_{\text{вн.}}} \right]$$

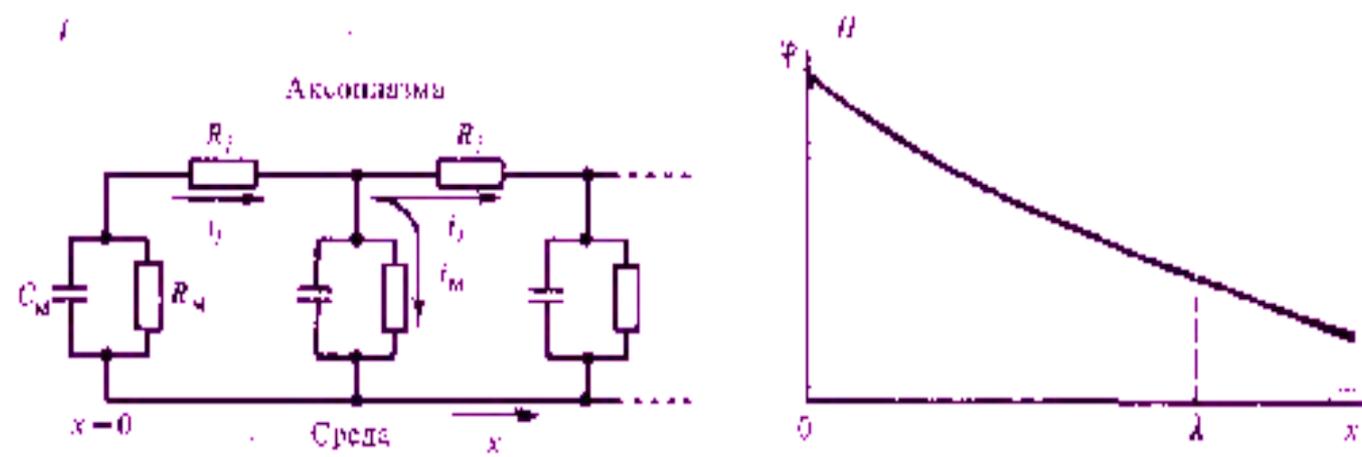
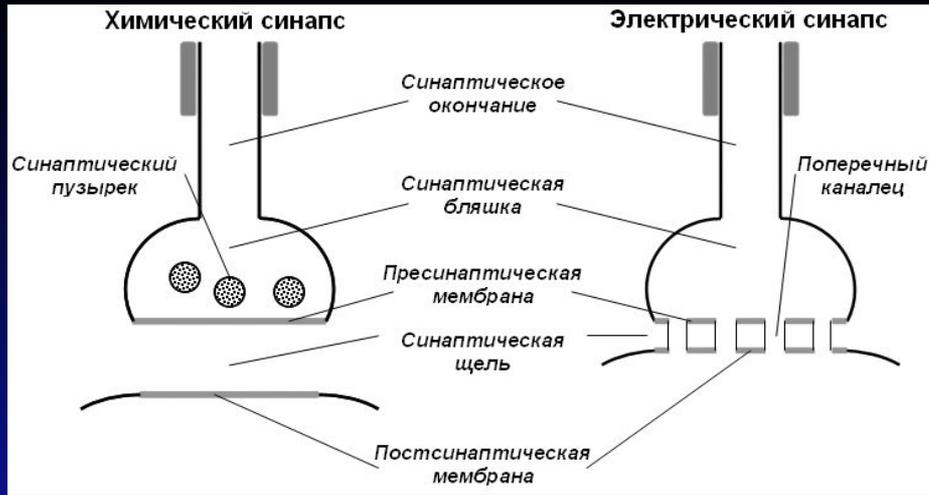


Рис. XXIII.31. Эквивалентная электрическая схема волокна, отражающая его кабельные свойства (I) и распределение потенциала по длине волокна (x) при «инъекции» тока в точке $x=0$ (I):

λ — постоянная длины волокна, C_m — емкость мембраны, R_m — сопротивление мембраны, R_i — сопротивление аксоплазмы, i_l — продольный ток, i_m — мембранный ток

Классификация синапсов



По морфологическому принципу :

- нейро-мышечные;
- нейро-секреторные;
- нейро-нейрональные:
- аксо-соматические (с телом другого нейрона),
- аксо-аксональные (с аксоном др. нейрона),
- аксо-дендритические (с дендритом нейрон).

По способу передачи возбуждения :

- электрические (возбуждение передается при помощи электрического тока);
- химические (возбуждение передается при помощи химического вещества):
- адренергические (возбуждение передается при помощи норадреналина),
- холинергические (возбуждение передается при помощи ацетилхолина),
- пептидергические, NO -ергические, пуринергические и т. п.

По физиологическому эффекту:

- возбуждающие (деполяризуют постсинаптическую мембрану и вызывают возбуждение постсинаптической клетки);
- тормозные (гиперполяризуют постсинаптическую мембрану и вызывают торможение постсинаптической клетки).

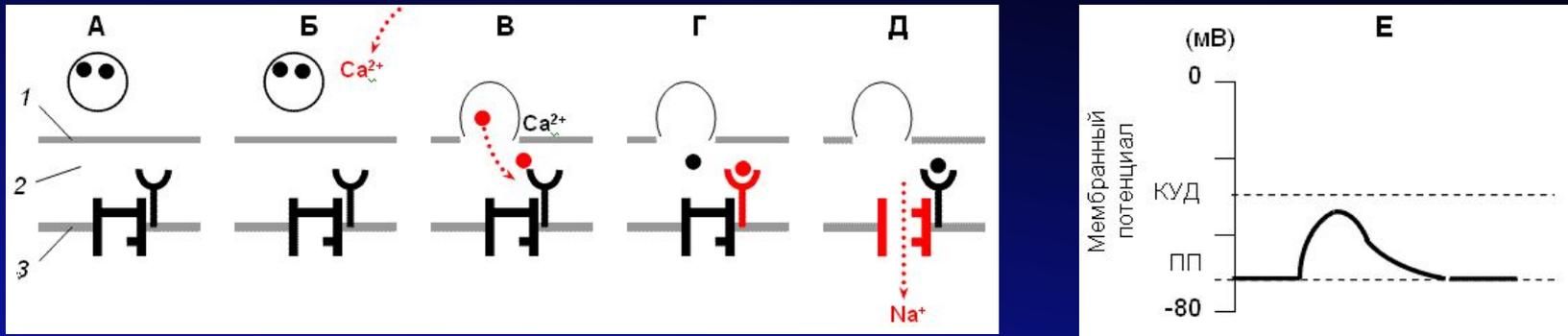
Электрический синапс :

- узкая (около 5 нм) синаптическая щель;
- наличие поперечных канальцев, соединяющих пресинаптическую и постсинаптическую мембрану.

Химический синапс :

- широкая (20–50 нм) синаптическая щель;
- наличие в синаптической бляшке синаптических пузырьков (везикул), заполненных химическим веществом, при помощи которого передается возбуждение;
- в постсинаптической мембране имеются многочисленные хемочувствительные каналы (в возбуждающем синапсе – для Na^+ , в тормозном – для Cl^- и K^+), но отсутствуют потенциалчувствительные каналы.

Механизм передачи возбуждения в химических синапсах



Передача возбуждения в химическом синапсе происходит в несколько этапов. На пресинаптической мембране осуществляется трансформация электрического сигнала в химический, который на постсинаптической мембране снова трансформируется в электрический сигнал.

Синтез медиатора и образование синаптических пузырьков осуществляется непрерывно в цитоплазме синаптического окончания или в теле нейрона и доставляются в синаптическое окончание путем медленного (1–3 мм/сут) или быстрого (400 мм/сут) аксонного транспорта.

Секреция медиатора

Содержимое синаптических пузырьков может выбрасываться в синаптическую щель путем экзоцитоза. При опорожнении одного синаптического пузырька в синаптическую щель выбрасывается порция (квант) медиатора, которая включает около 10000 молекул.

Для активации экзоцитоза необходимы ионы Ca^{++} . В состоянии покоя уровень Ca^{++} в синаптическом окончании низок и выделения медиатора практически не происходит. Приход в синаптическое окончание возбуждения приводит к деполяризации пресинаптической мембраны и открытию потенциалчувствительных Ca^{++} -каналов. Ионы Ca^{++} поступают в цитоплазму синаптического окончания (рис. А,Б) и активируют опорожнение синаптических пузырьков в синаптическую щель (рис. В).

Взаимодействие медиатора с рецепторами постсинаптической мембраны

Молекулы медиатора диффундируют через синаптическую щель и достигают постсинаптической мембраны, где связываются с рецепторами хемочувствительных Na^+ -каналов (рис. Г).

Присоединение медиатора к рецептору приводит к открытию Na^+ -каналов, через которые в клетку входят ионы Na^+ (рис. Д). В результате входа в клетку положительно заряженных ионов происходит локальная деполяризация постсинаптической мембраны, которую называют возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) (рис. 3, Е).

Инактивация медиатора

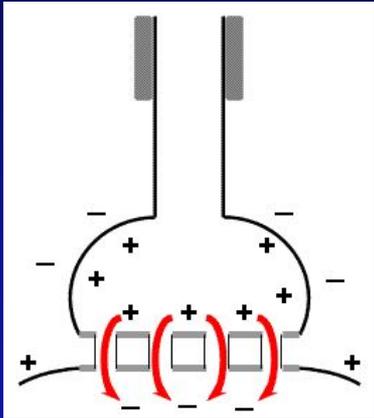
Ферменты, находящиеся в синаптической щели, разрушают молекулы медиатора. В результате происходит закрытие Na^+ -каналов и восстановление МП постсинаптической клетки. Некоторые медиаторы (например, адреналин) не разрушаются ферментами, а удаляются из синаптической щели путем быстрого обратного всасывания (пиноцитоза) в синаптическое окончание.

Генерация ПД

В нейро-мышечном синапсе амплитуда единичного ВПСП достаточно велика. Поэтому для генерации ПД в мышечной клетке достаточно прихода одного нервного импульса. Генерация ПД в мышечной клетке происходит в области, окружающей постсинаптическую мембрану.

В нейро-нейрональном синапсе амплитуда ВПСП значительно меньше и недостаточна для того, чтобы деполяризовать мембрану нейрона до КУД. Поэтому для генерации ПД в нервной клетке требуется возникновение нескольких ВПСП. ВПСП, образовавшиеся в результате срабатывания разных синапсов, электротонически распространяются по мембране клетки, суммируются и генерируют образование ПД в области аксонного холмика. Мембрана нейрона в области аксонного холмика обладает низким электрическим сопротивлением и имеет большое количество потенциалчувствительных Na^+ -каналов.

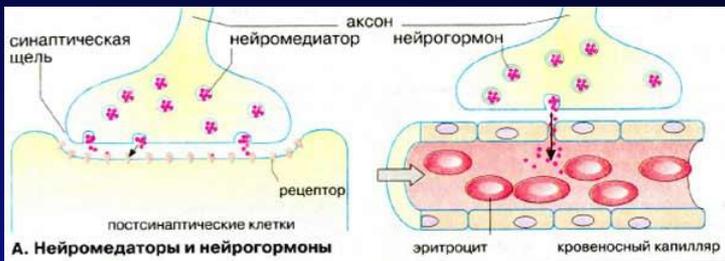
Механизм передачи возбуждения в электрических синапсах



Механизм проведения возбуждения в электрическом синапсе аналогичен механизму проведения возбуждения в нервном волокне. Во время развития ПД происходит реверсия заряда пресинаптической мембраны. Электрический ток, возникающий между пресинаптической и постсинаптической мембраной, раздражает постсинаптическую мембрану и вызывает генерацию в ней ПД

Особенности работы тормозного химического синапса

В тормозном химическом синапсе молекулы медиатора, взаимодействуя с рецепторами постсинаптической мембраны, вызывают открытие K^+ - и Cl^- -чувствительных каналов. Вход в клетку Cl^- и дополнительная утечка из клетки K^+ приводят к гиперполяризации постсинаптической мембраны, которую называют **тормозным постсинаптическим потенциалом (ТПСП)**. Возникшая гиперполяризация, во-первых, снижает возбудимость клетки. Во-вторых, ТПСП может нейтрализовать возникший в другом месте клетки ВПСП.

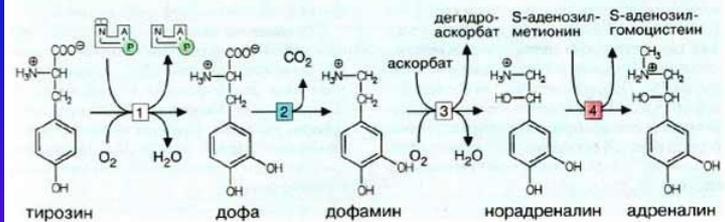


А. Нейромедиаторы и нейрогормоны

Ацетилхолин	<chem>CC(=O)NCC</chem>	ацетилхолин	<chem>CC(C)N(C)CC</chem>
Аминокислоты:	глутамат глицин аспартат дофа	глицин	<chem>NC(C)C(=O)O</chem>
Биогенные амины:	γ-аминомасляная кислота (ГАБА) дофамин норадреналин адреналин серотонин гистамин	гистамин	<chem>C1=CN=CN=C1</chem>
Производные пурина:	АТФ АДФ АМР аденозин	серотонин	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N=C2</chem>
Пептиды:	тиролиберин (TRH) гонадолиберин (GnRH) вещество P соматостатин ангиотензин II холецистокинин (ССК-4) Met- и Leu-энкефалины β-эндорфин и многие др.	тиролиберин	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N=C2</chem>

Б. Химическое строение

1 тирозин-3-монооксигеназа [Fe²⁺,ТНВ] 1.14.16.2 3 дофамин-β-монооксигеназа [Cu] 1.14.17.1
2 декарбоксилаза ароматических-L-аминокислот 4 фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза 2.1.1.28 (дофа-декарбоксилаза) [PLP] 4.1.1.28



В. Биосинтез катехоламинов

Медиатором (посредником) называют химическое вещество, которое обеспечивает одностороннюю передачу возбуждения в химическом синапсе

По химической структуре медиаторы подразделяют на:

- моноамины (адреналин, норадреналин, ацетилхолин);
- аминокислоты (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, глицин, таурин);
- пептиды (эндорфин, нейротензин, бомбезин, энкефалин и др.);
- прочие медиаторы (NO, АТФ).

Амбивалентность действия медиаторов проявляется в том, что один и тот же медиатор в разных синапсах может оказывать различное действие на эффекторную клетку.

Результат действия медиатора на постсинаптическую мембрану зависит от того, какие рецепторы и ионные каналы в ней находятся. Если медиатор открывает в постсинаптической мембране Na⁺-каналы, то это приводит к развитию ВПСП, если K⁺- или Cl⁻-каналы, то развивается ТПСП. Вследствие этого термины «возбуждающий медиатор» и «тормозный медиатор» неправомерны; следует говорить лишь о возбуждающих и тормозных синапсах.

В синаптическом окончании наряду с медиатором могут синтезироваться и высвобождаться одно или несколько химических веществ. Эти соединения, действуя на постсинаптическую мембрану, могут повышать или снижать ее возбудимость. Поскольку сами по себе они не могут вызвать возбуждение постсинаптической мембраны, их называют модуляторами синаптической передачи (нейромодуляторами). Большинство нейромодуляторов представляют собой пептиды.

Свойства электрических и химических синапсов

Свойство	Электрические синапсы	Химические синапсы
Проведение возбуждения	двустороннее	одностороннее
Утомляемость	низкая	высокая
Лабильность	высокая	низкая
Синаптическая задержка	короткая	длинная
Трансформация ритма ПД	не происходит	происходит
Чувствительны к электромагнитным действиям	излучений	химических агентов

Чувствительность синапса к внешним воздействиям определяется характером процессов, протекающих в синапсе при передаче возбуждения. Химические синапсы чувствительны к действию химических веществ, влияющих на синтез и секрецию медиатора, взаимодействие медиатора с рецептором.

Одностороннее проведение возбуждения в химическом синапсе связано с его функциональной асимметрией: молекулы медиатора выделяются только на пресинаптической мембране, а рецепторы медиатора расположены только на постсинаптической мембране.

Высокая утомляемость химического синапса объясняется истощением запасов медиатора..

Низкая лабильность химического синапса определяется главным образом периодом рефрактерности хемочувствительных каналов на постсинаптической мембране.

Синаптическая задержка – время от момента возникновения возбуждения в пресинаптической мембране до момента возникновения возбуждения в постсинаптической мембране.

Относительно длительное время синаптической задержки в химическом синапсе (0,2–0,7 мс) затрачивается на вход Ca^{++} в синаптическое окончание, экзоцитоз, диффузию медиатора.

Сравнение ПП и ПД.

Распространение потенциала действия

Сравниваемые параметры	Потенциал покоя	Потенциал действия
Заряд на поверхности мембраны	Снаружи «+» Внутри «-»	Снаружи «-» Внутри «+»
Концентрация ионов	Ионов (K^+) внутри больше, снаружи меньше	Ионов (Na^+) снаружи больше, внутри меньше
Проницаемость мембраны	Мембрана проницаема для ионов (K^+)	Мембрана проницаема для ионов (Na^+)
Ионные токи	Калиевый и натриевый токи уравнивают друг друга (состояние устойчивого равновесия)	Калиевый и натриевый токи не уравнивают друг друга (состояние неустойчивого равновесия)

При деполяризации мембраны возникают токи, замыкающиеся через наружную проводящую среду. Между возбужденным и невозбужденным участками нервного волокна потечет электрический ток, так как у возбужденного участка внутренняя поверхность имеет положительный заряд, а у невозбужденного - отрицательный, и между ними возникнет разность потенциалов. Этот локальный ток служит раздражителем для невозбужденных участков нервного волокна, непосредственно примыкающих к месту деполяризации. В них также возникает возбуждение, т.е. потенциал действия (или деполяризация), и так далее. По поверхности клетки локальный ток течет от невозбужденного участка к возбужденному; внутри клетки он течет в обратном направлении. Локальный ток, как и любой электрический ток, раздражает соседние невозбужденные участки и вызывает увеличение проницаемости мембраны. Это приводит к возникновению потенциалов действия в соседних участках. В то же время в ранее возбужденном участке происходят восстановительные процессы реполяризации

В волокнах генерация потенциала действия сосредоточена только там, где миелиновая оболочка отсутствует (0,02 % от общей длины нервного волокна). В области перехвата Ранвье мембрана контактирует с внеклеточным раствором. Длина перехвата составляет 2 мкм. От перехвата к перехвату (скачкообразно) нервные импульсы передаются через движение локальных токов.

Б. Протондвижущая сила.

Ионы гидроксония («H⁺-ионы») также могут формировать электрохимический градиент. Такой **протонный градиент** имеет решающее значение для клеточного синтеза АТФ. Как и в случае других ионов, свободная энергия переноса протона (разность между электрохимическими потенциалами протонов на двух сторонах мембраны) зависит от градиента концентрации, т. е. от *разности рН* (ΔpH) по ту и другую стороны мембраны. Кроме того, определенный вклад вносит и *трансмембранный потенциал* $\Delta\Psi$. Обе эти величины формируют **протондвижущую силу** Δp , являющуюся мерой работы $\Delta\Psi_G$, которую может совершать H⁺-градиент. Таким образом, протонный градиент через внутреннюю митохондриальную мембрану дает примерно 24 кДж на моль переносимых ионов H⁺.

В. Поддержание протонного градиента

Протонные градиенты формируются различными способами. Необычным протонным насосом является **бактериородопсин** (1), использующий *энергию света*. При фотосинтезе восстановленный *пластохинон* (QH₂) переносит протоны вместе с электронами через мембрану (Q-цикл, 2).

Образование протонного градиента в **дыхательной цепи** также сопряжено с окислительно-восстановительным процессом. В комплексе III, по-видимому, как и при фотосинтезе, за перенос протона ответствен Q-цикл. В *цитохром с-оксидазе* (комплекс IV, 3) H⁺-транспорт сопряжен с электронным потоком от цитохрома с на O₂.

В каждом из этих случаев протонный градиент используется в синтезе АТФ **АТФ-синтазой** (4). АТФ-синтаза состоит из двух компонентов: канала протонов (F₀) и управляемого им белкового комплекса (F₁), который трансформирует энергию потока протонов через мембрану в химическую энергию АТФ

Биоэлектрический потенциал	Разность потенциалов между двумя точками живой ткани, определяющая ее биоэлектрическую активность. Биопотенциал имеет мембранную природу
Безразмерный потенциал	$\Psi = \frac{ZF\phi_M}{RT} \quad (12.3)$ <p>Z – валентность иона, F – постоянная Фарадея, R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура среды, ϕ_M – мембранный потенциал</p>
Поток ионов через мембрану	$J = P\Psi(c_i - c_o e^{-\Psi})/(e^{-\Psi} - 1), \quad (12.5)$ <p>c_i, c_o – концентрации ионов внутри и вне клетки, P – проницаемость мембраны для ионов данного вида.</p>
Потенциал покоя	Разность потенциалов между цитоплазмой и окружающей средой в нормально функционирующей клетке
Уравнение Нернста–Планка для потенциала покоя	$\phi_M = -(RT/FZ)\ln(c_i/c_o) \quad (12.7)$
Уравнение Гольдмана–Ходжкина–Катца для мембранного потенциала покоя в стационарном состоянии	$\phi_m = -\frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i} \right) \quad (12.9)$
Потенциал действия	Разность потенциалов между цитоплазмой и окружающей средой при возбуждении