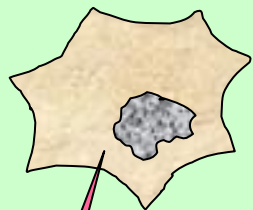


Физиология ЦНС.

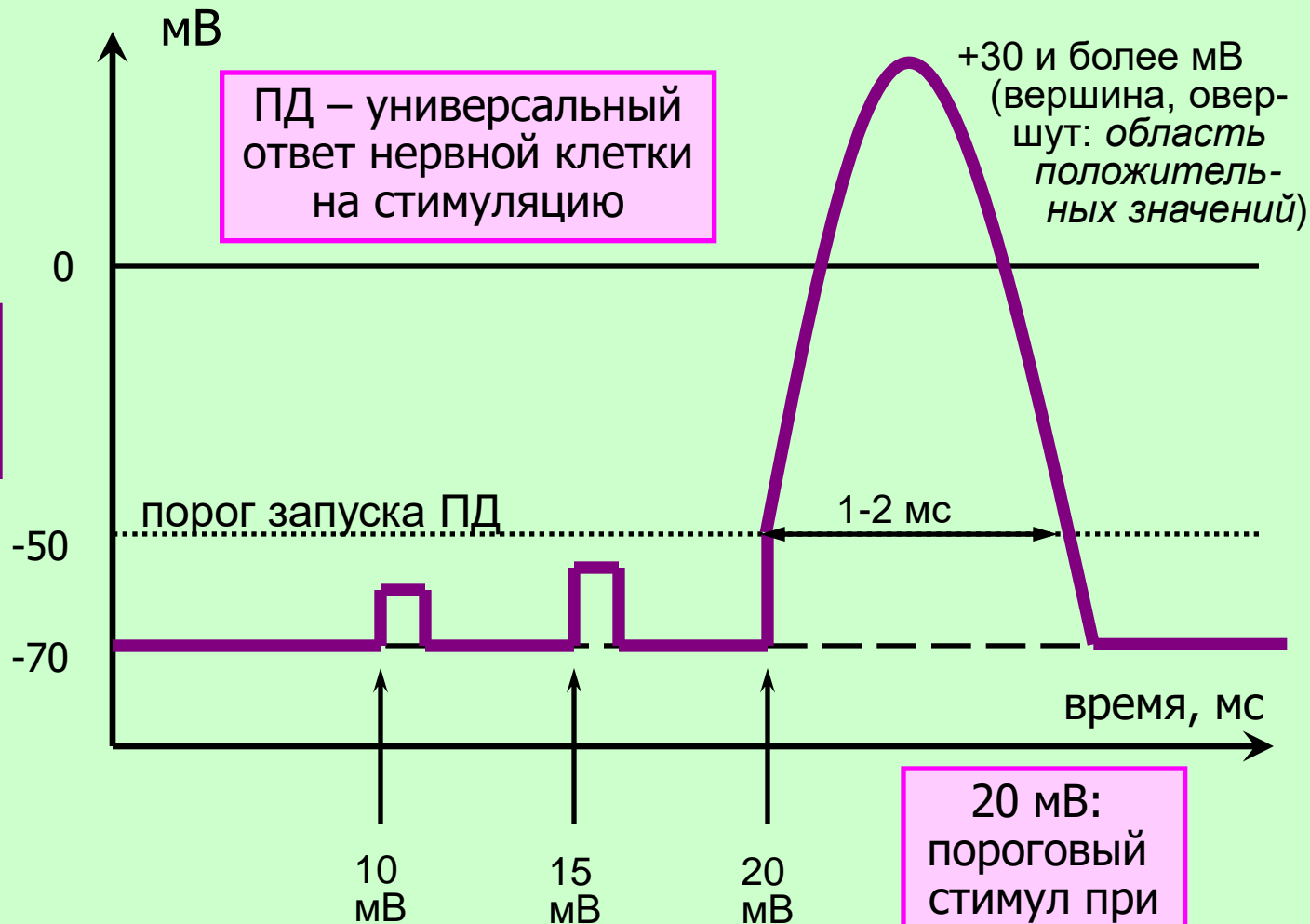
Лектор: профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, д.б.н. **Дубынин Вячеслав Альбертович**

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



измерение
и стимуля-
ция

Подаем
через микро-
электрод
короткие
электрич.
импульсы
нарастающей
амплитуды



При ПП=-80 мВ, пороговый стимул= ...?

При ПП=-60 мВ, пороговый стимул= ...?

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

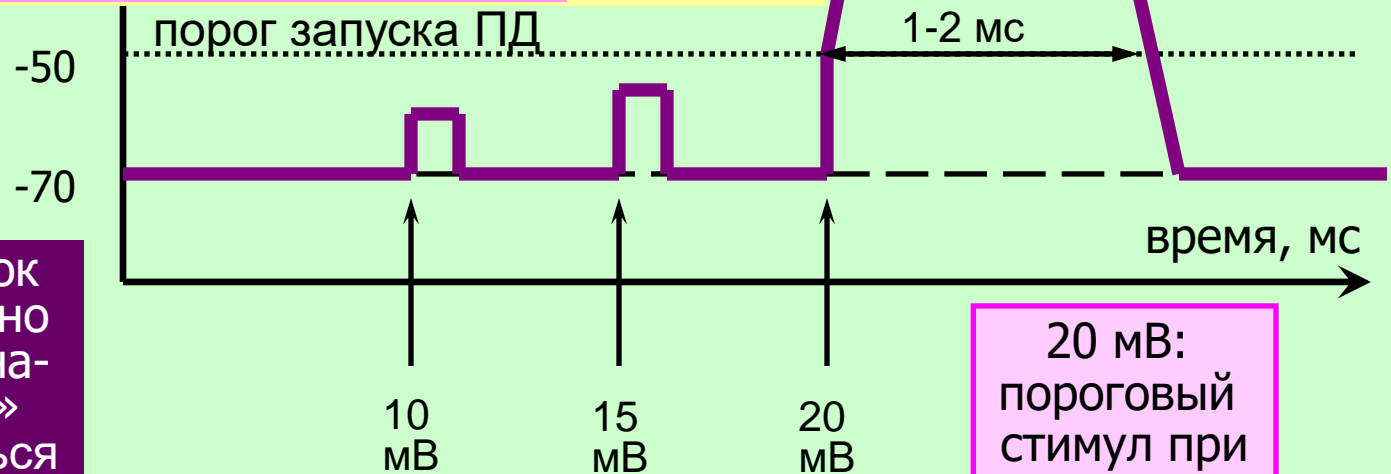
Чем ближе ПП к -50 мВ (чем > у нейрона постоянно открытых Na^+ -каналов), тем < порог. стимул, т.е. выше возбудимость.

У некоторых клеток так много постоянно открытых Na^+ -каналов), что их «ПП» стремится оказаться выше -50 мВ...

30 мВ

10 мВ

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



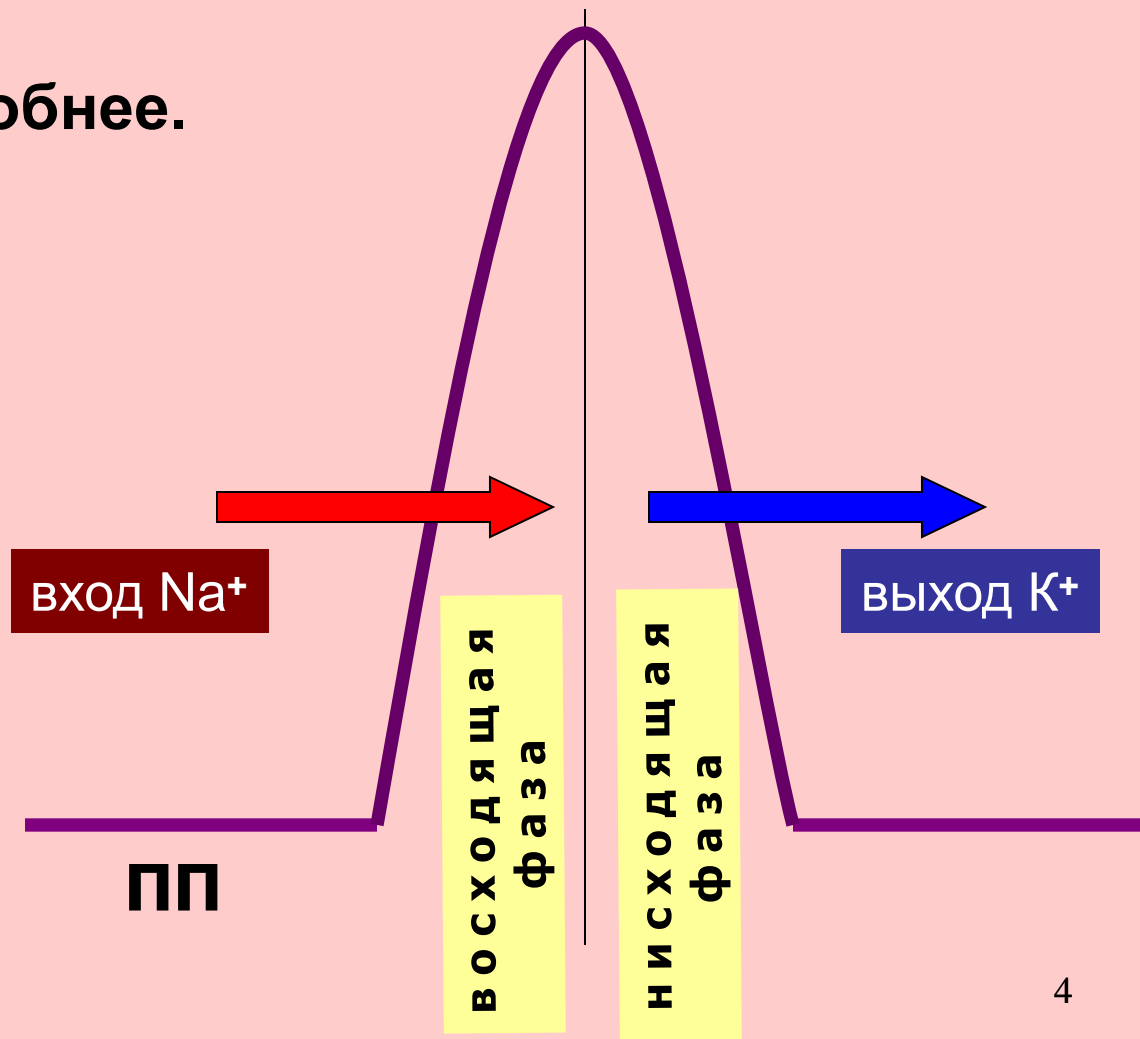
20 мВ:
пороговый
стимул при
ПП= -70 мВ

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).

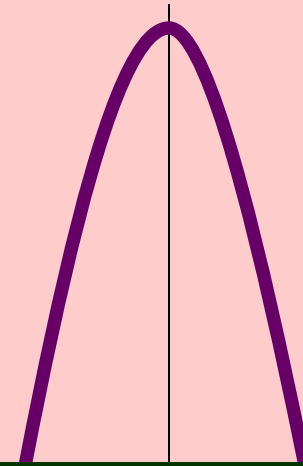
Восходящая фаза (деполяризация): вход в клетку «порции» Na^+ .

Нисходящая фаза (реполяризация): выход из клетки примерно такой же «порции» K^+ .



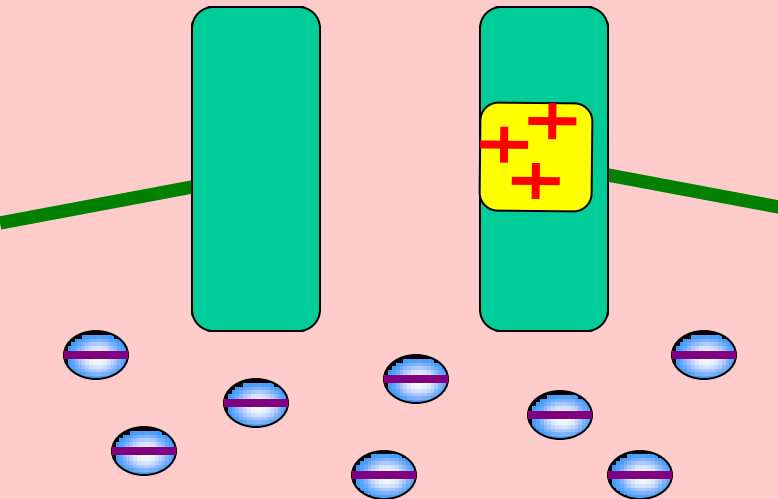
В основе этих процессов – открывание и закрывание электрочувствительных Na^+ - и K^+ -каналов.

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.



Открытие электрочувствительного Na^+ -канала «разрешает» вход Na^+ в клетку. Открытие электрочувствительного K^+ -канала «разрешает» выход K^+ из клетки.

Na^+ -каналы открываются очень быстро после стимула и самопроизвольно закрываются примерно через 0.5 мс.

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.

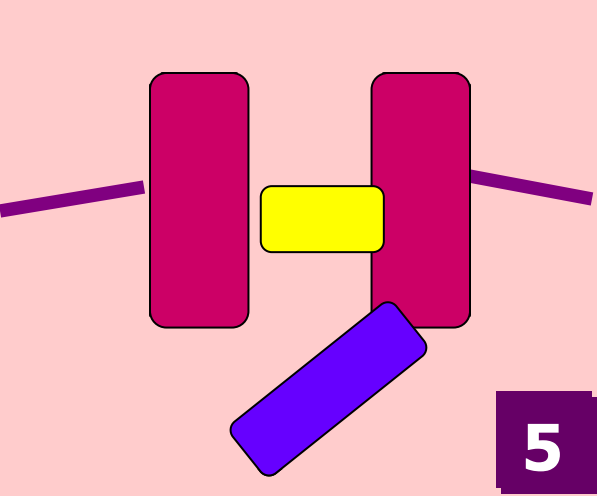
Для закрытия Na^+ -каналов на пике ПД служит дополнительная (внутриклеточная, инактивационная, И-) створка – h-ворота. Вторая створка (активационная, А-) – m-ворота.

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

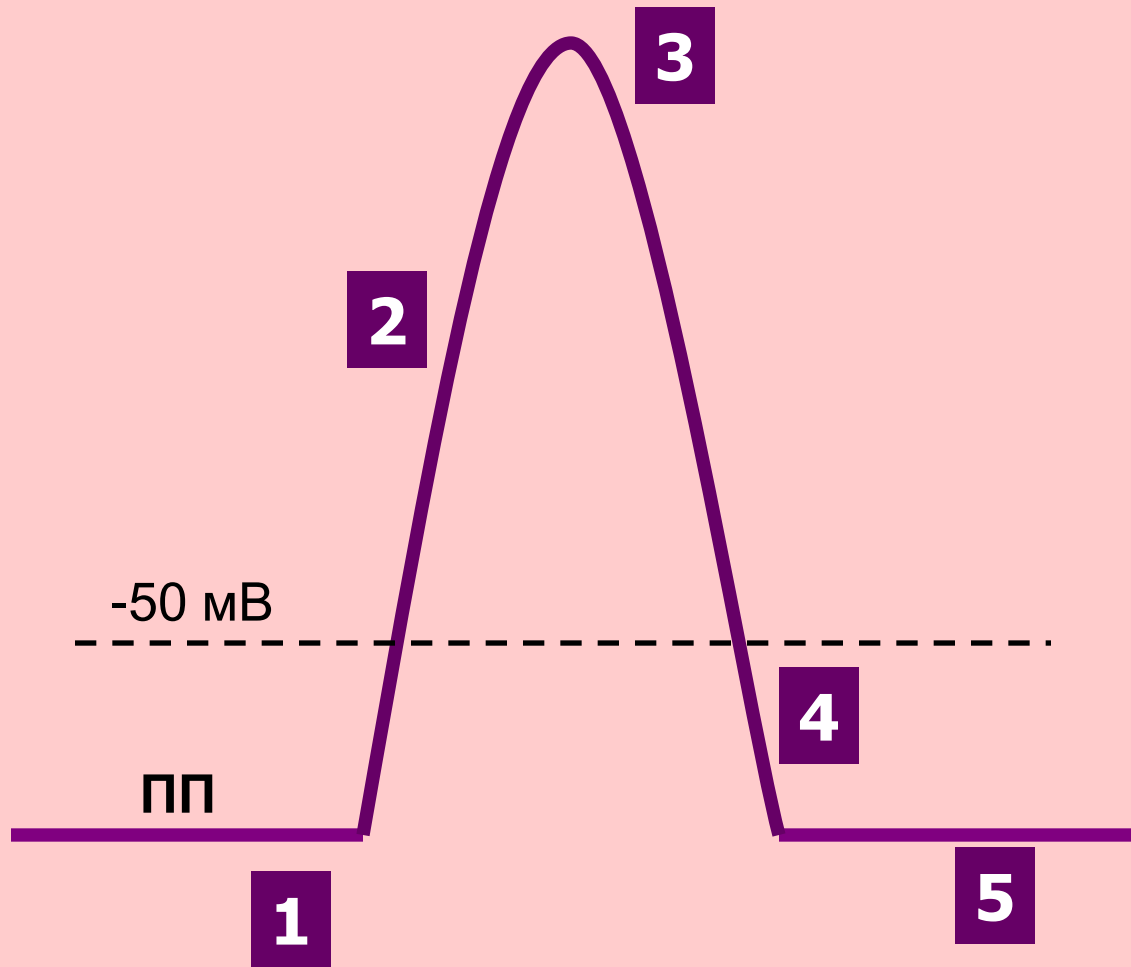
(сначала ионы Na^+ вносят в нейрон положительный заряд, а затем ионы K^+ выносят его, возвращая клетку в исходное состояние).

-50 мВ –
е
ваются
плазмы.

заряды
ти белка-



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

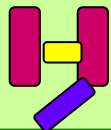


K⁺-каналы:



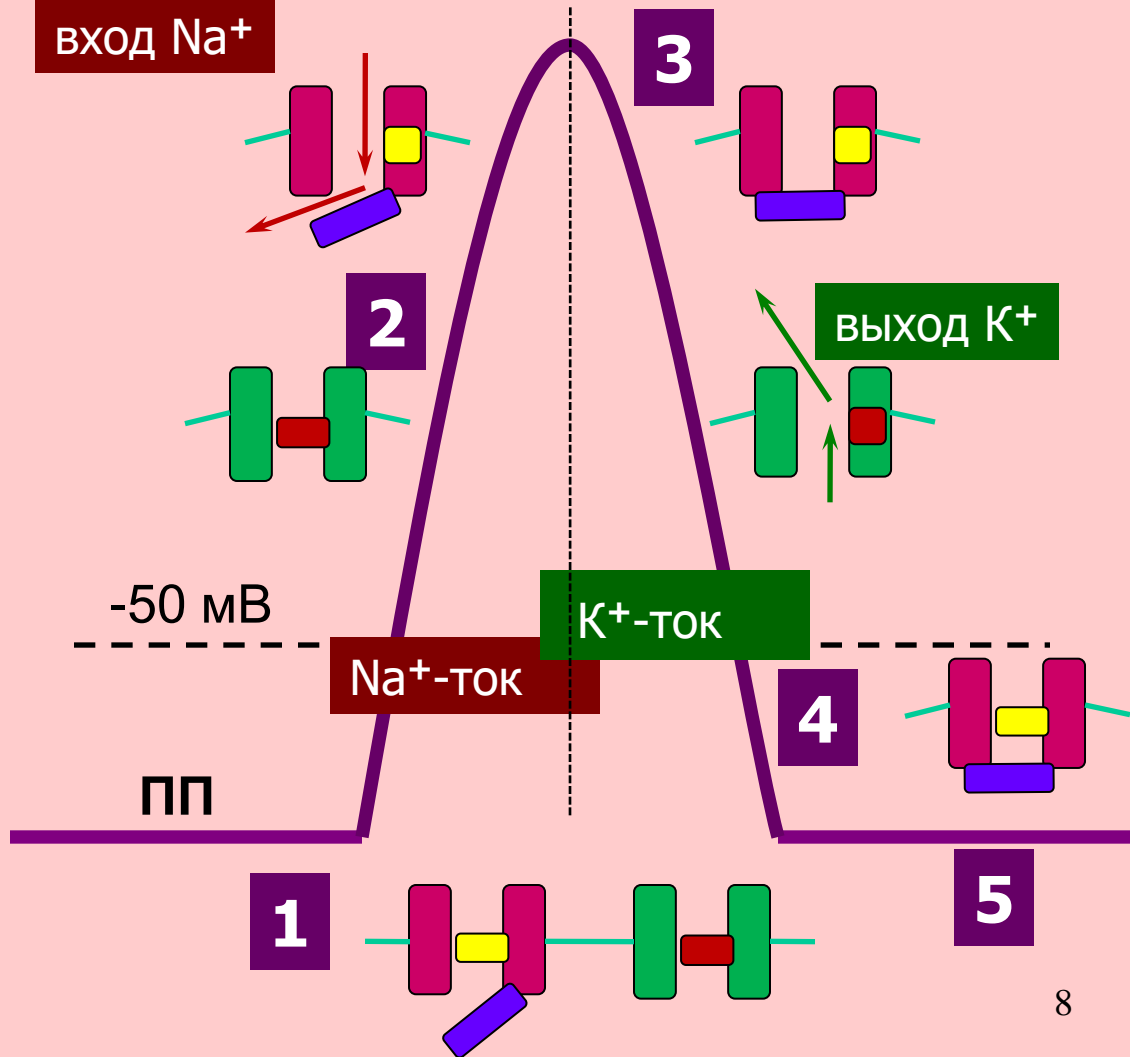
1 = 2 = 5 = канал закрыт
3 = 4 = канал открыт

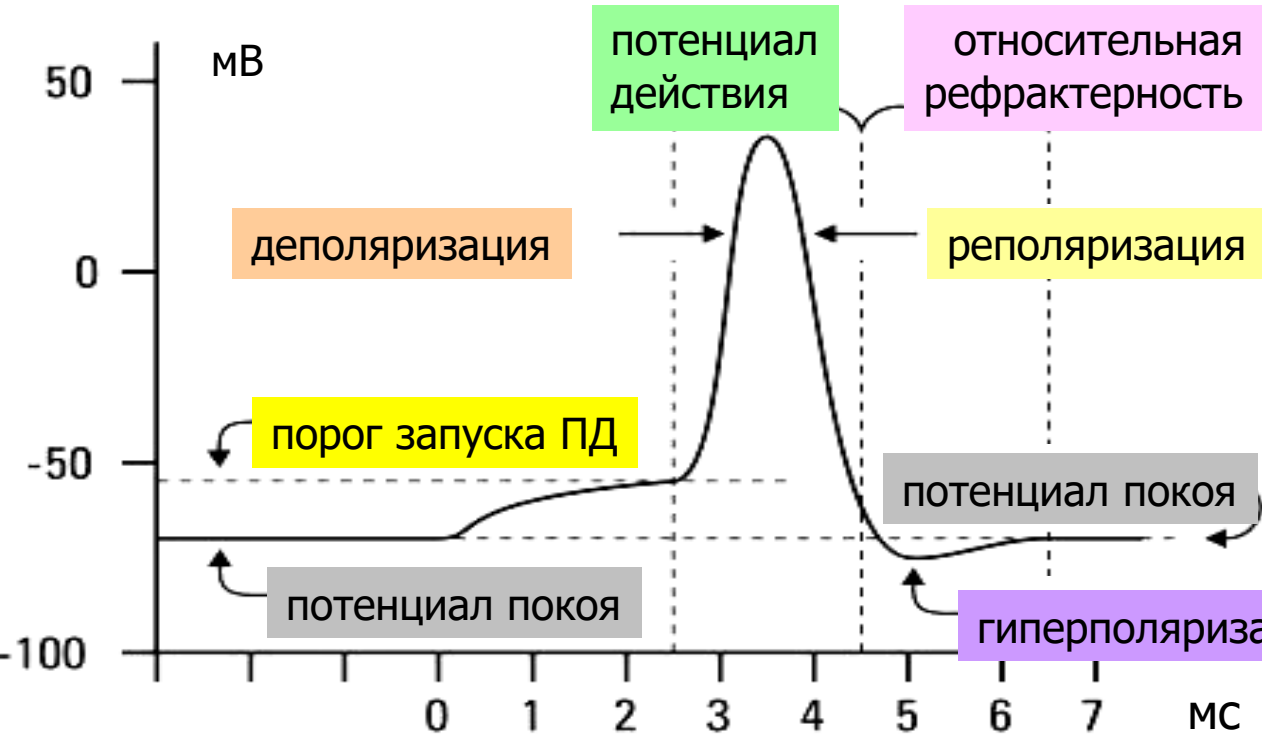
Na⁺-каналы:



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

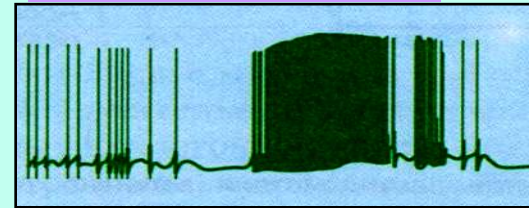
ВХОД Na⁺





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

Гиперполяризация = относительная рефрактерность (пороговый стимул >, чем обычно)



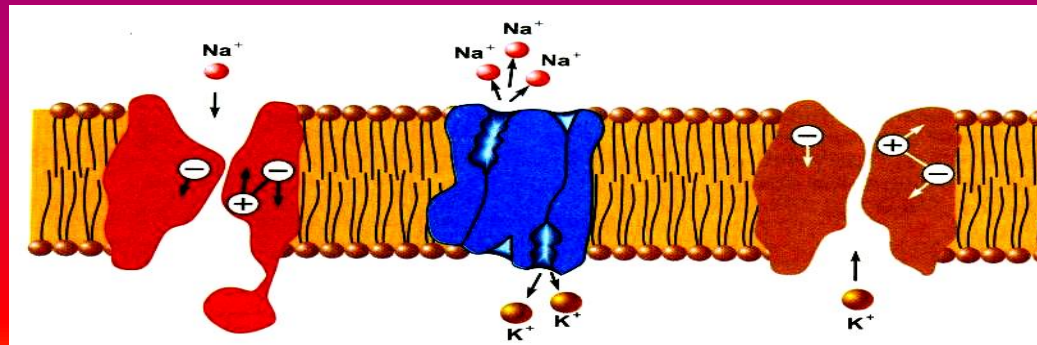
Поскольку K^+ -каналы начинают закрываться довольно поздно (вслед за проходом уровня -50 мВ), заряд нейрона после ПД нередко опускается ниже ПП (следовая гиперполяризация, относит. рефрактерность).

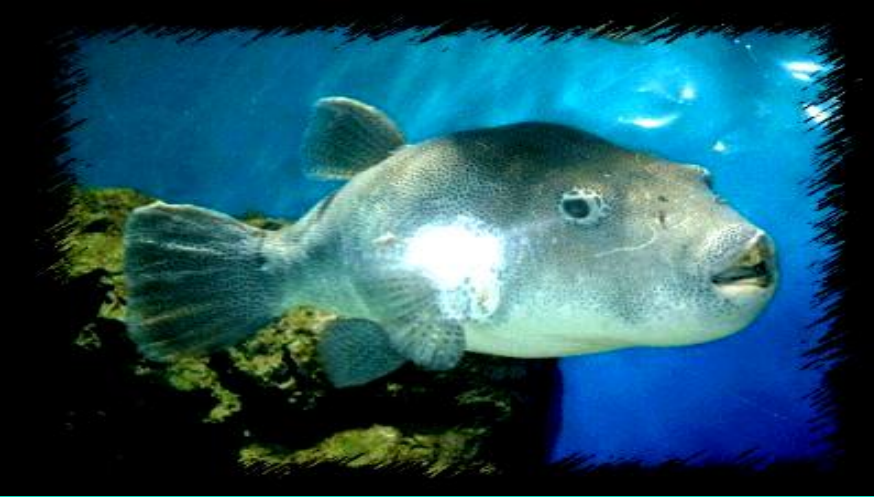
Вершина ПД – момент равенства токов натрия и калия; она не м.б. выше равновесного потенциала для натрия, который составляет 61.5 мВ при соотношении $Na^+_{out} : Na^+_{in} = 10 : 1$ (см. уравнение Нернста).

Мы познакомились с общими принципами генерации ПД.

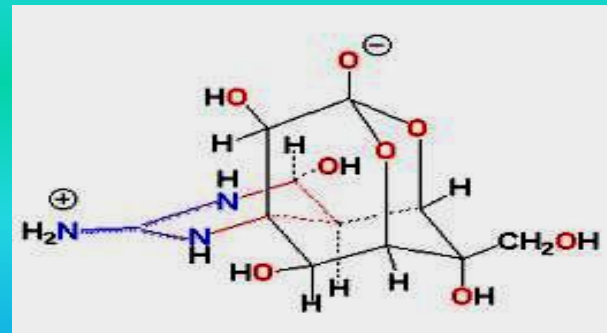
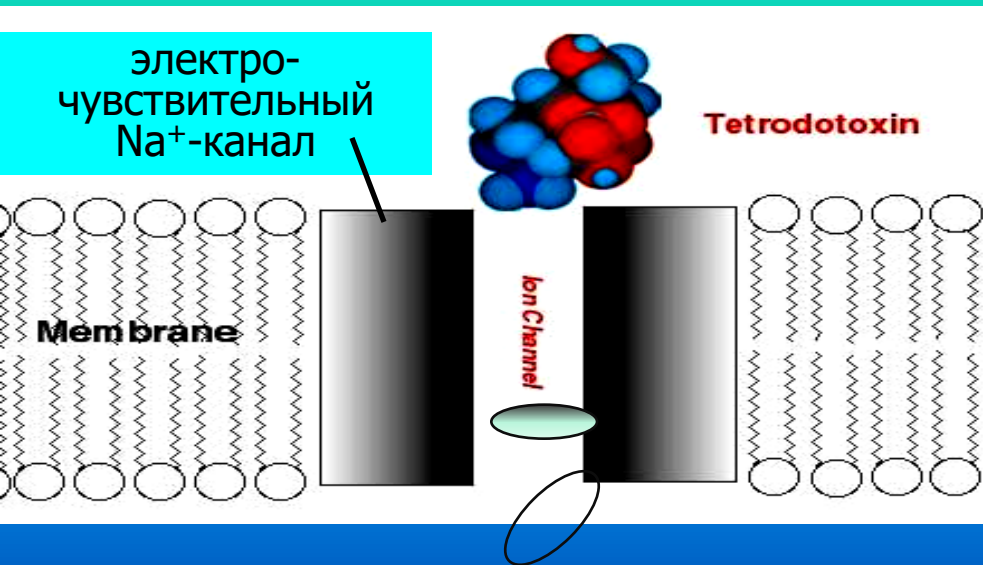
Следующие три вопроса:

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



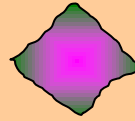
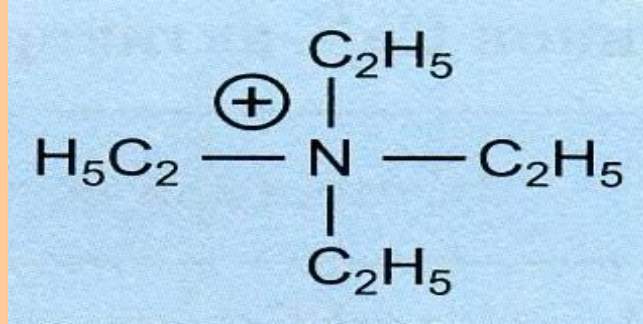


В результате действия токсина прекращается генерация и проведение ПД: сначала – по периферическим нервам («иллюзии» кожной чувствительности, параличи, нарушения зрения и слуха), позже – потеря сознания; смерть от остановки дыхания (*сэр Джеймс Кук*).

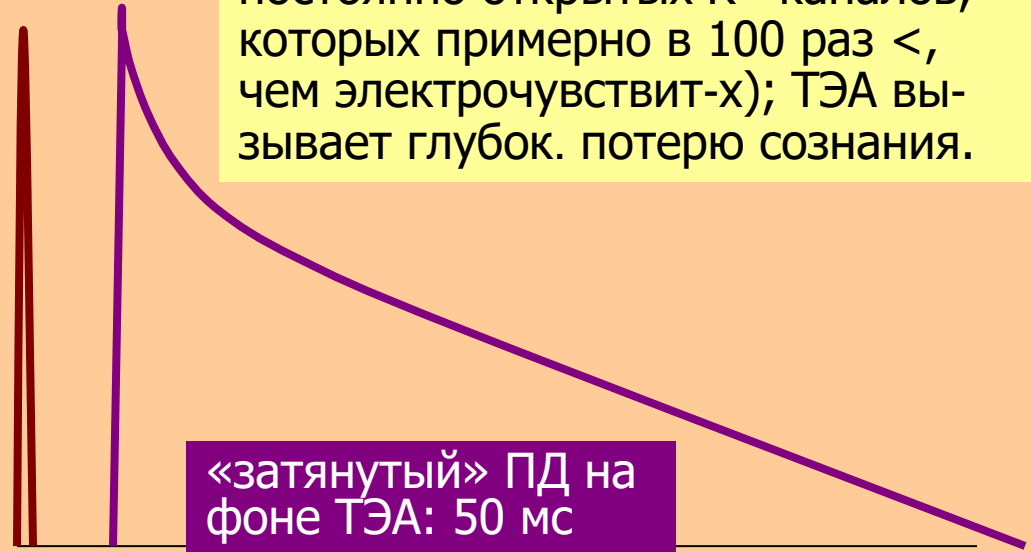
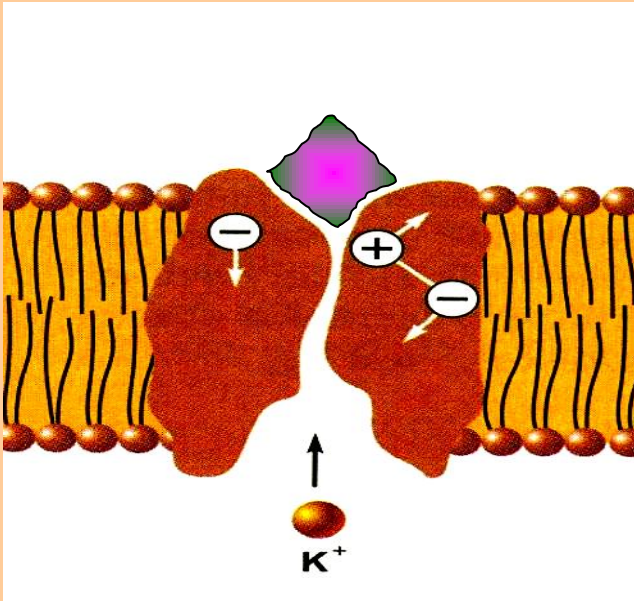


тетродотоксин –
яд рыбы фугу
(аминогруппа
работает как «пробка»
для Na⁺-канала)

ТЭА

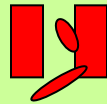


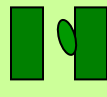
ТЭА – тетраэтиламмоний:
работает как «пробка» по отношению к K^+ -каналу.
В результате восходящая фаза ПД изменяется мало, нисходящая – затягивается до 50 и > мс (реполяризация происходит за счет постоянно открытых K^+ -каналов, которых примерно в 100 раз <, чем электрочувствит-х); ТЭА вызывает глубок.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



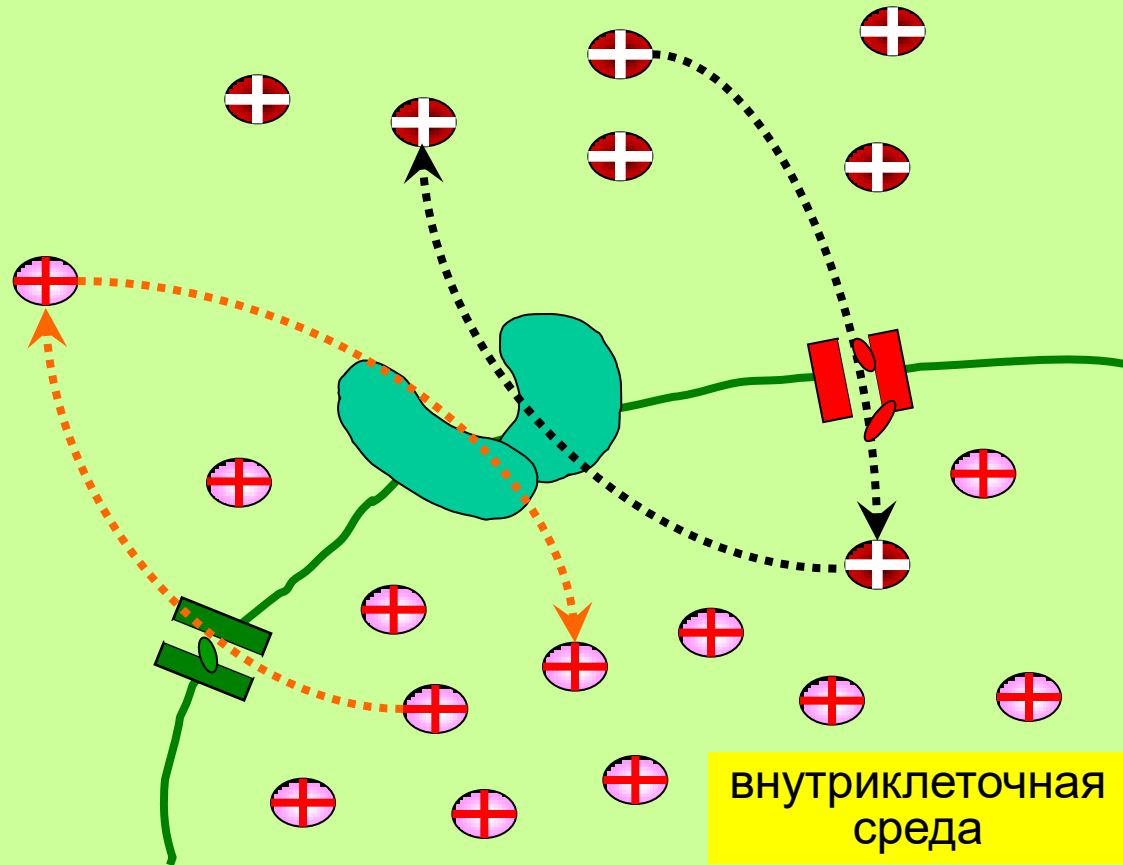
ПД в норме: 1 мс

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

 - электрочувствит.
 Na^+ -каналы

 - электрочувствит.
 K^+ -каналы

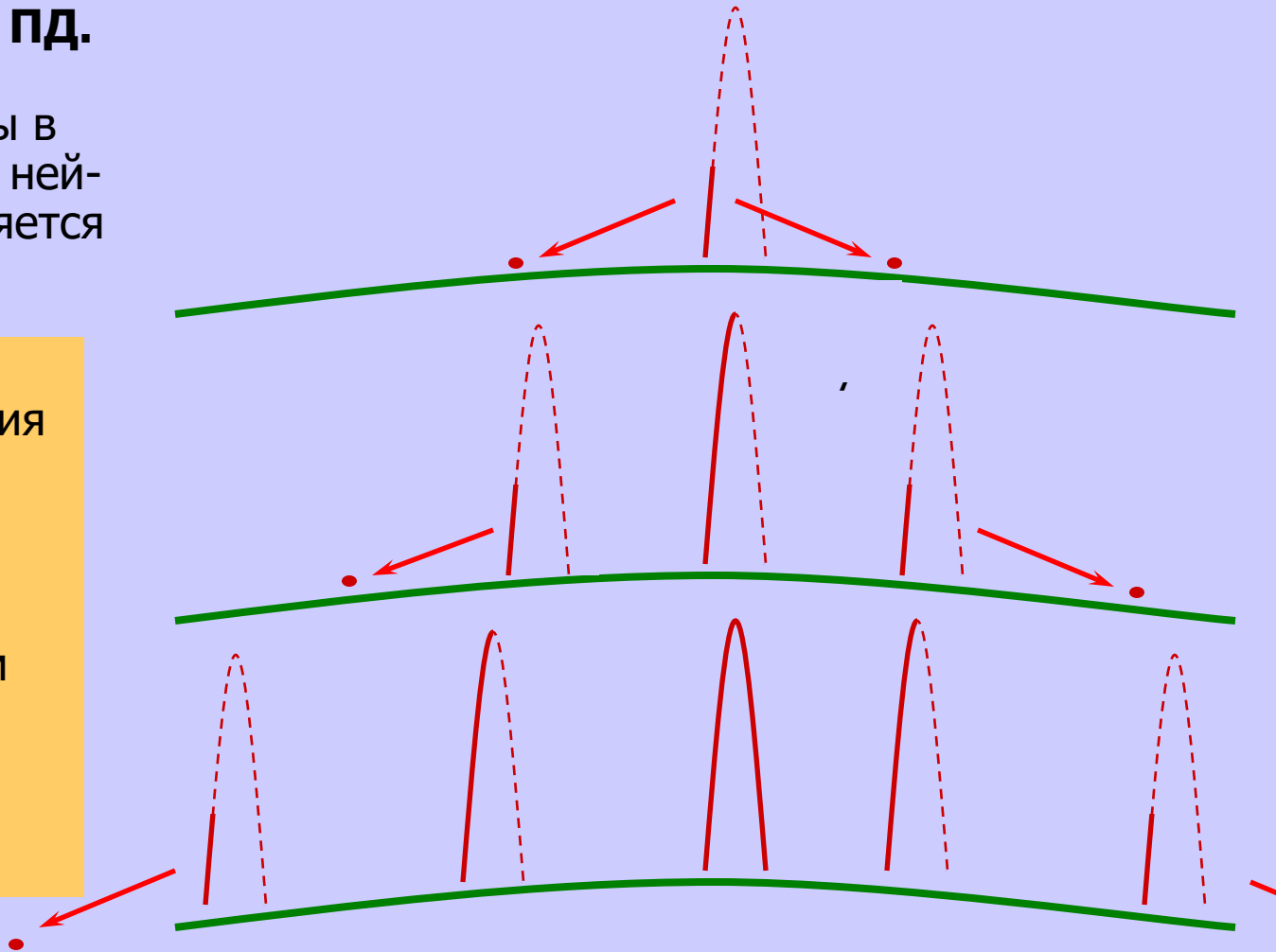
Na^+ - K^+ -АТФаза постоянно откачивает из клетки избыток Na^+ и возвращает назад K^+ . Без этого нейрон потерял бы ПП уже через несколько сотен ПД. Важно также, что чем > проникло в клетку Na^+ , тем активнее работает насос.



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.



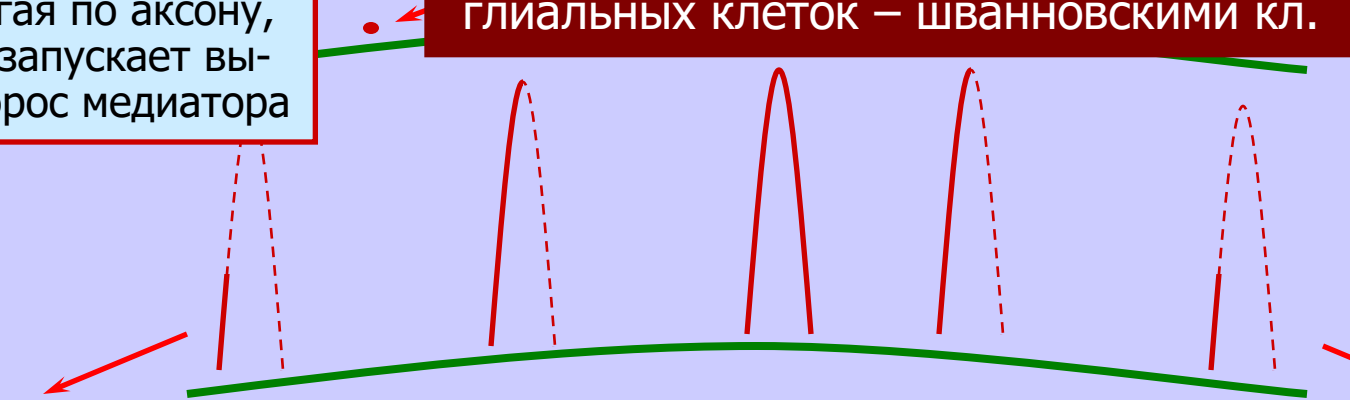
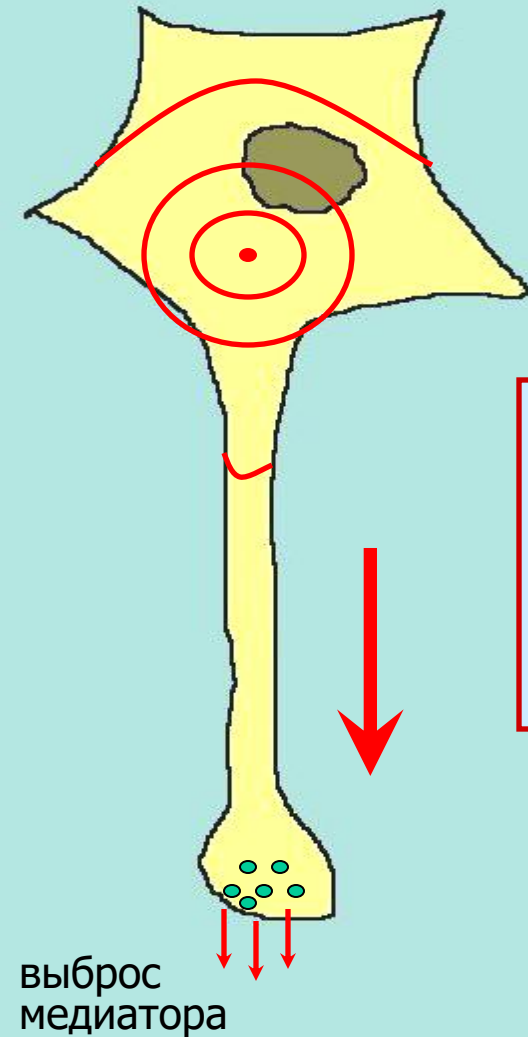
Скорость такого распространения низка и не превышает у человека 1-2 м/с (диаметр аксона 1-2 мкм).

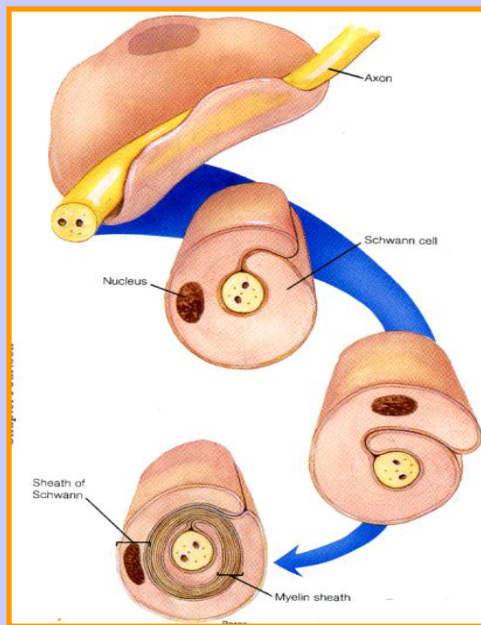
Но чем толще проводник-аксон, тем < его электрическое сопротивление и легче идет запуск ПД.

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

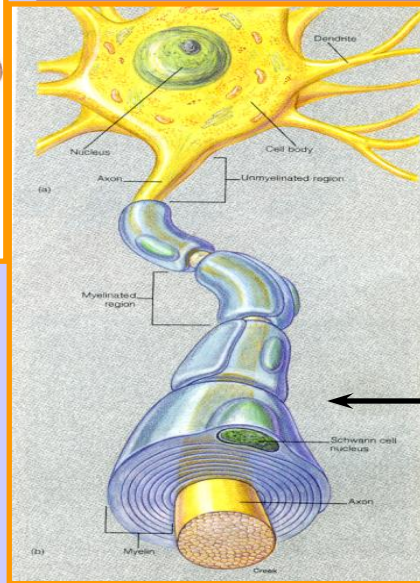
«Радикальный» рост скорости проведения – за счет миелинизации аксонов, которая на периферии обеспечивается одним из типов глиальных клеток – шванновскими кл.





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

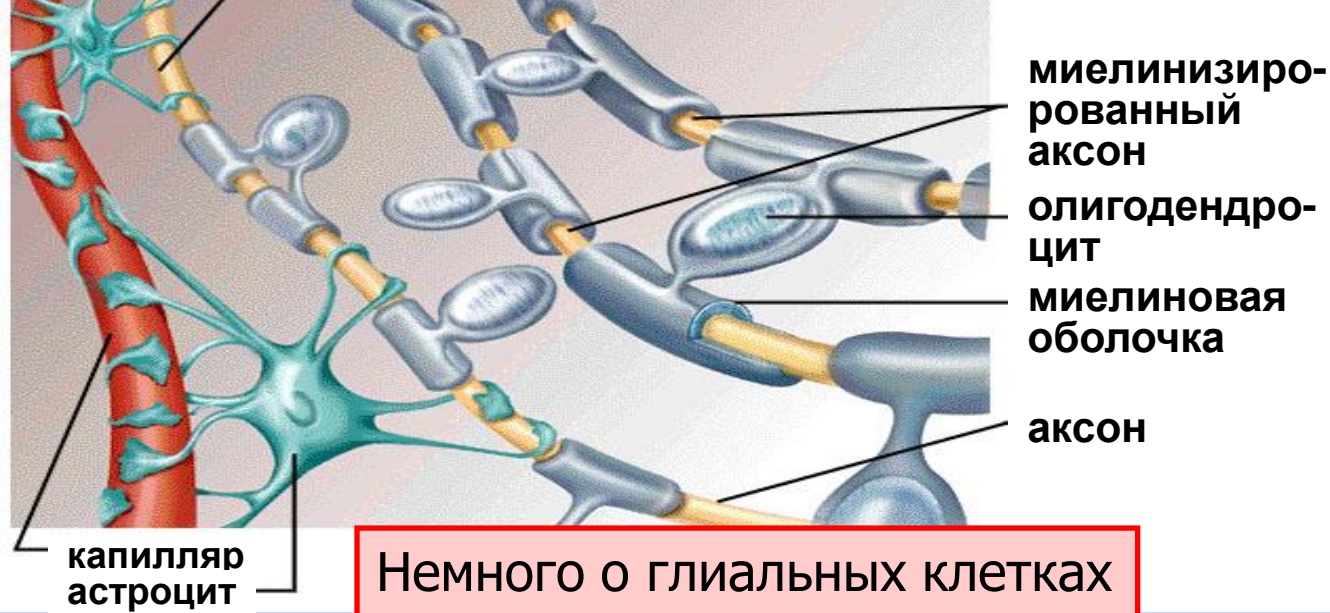
Миелиновая оболочка (несколько десятков мембранных слоев) – хороший изолятор. В связи с этим связанные с ПД электрические токи могут течь только через перехваты Ранвье; электрочувствительные каналы также расположены только на перехватах. В результате по миелинизированному аксону ПД передается скачками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



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

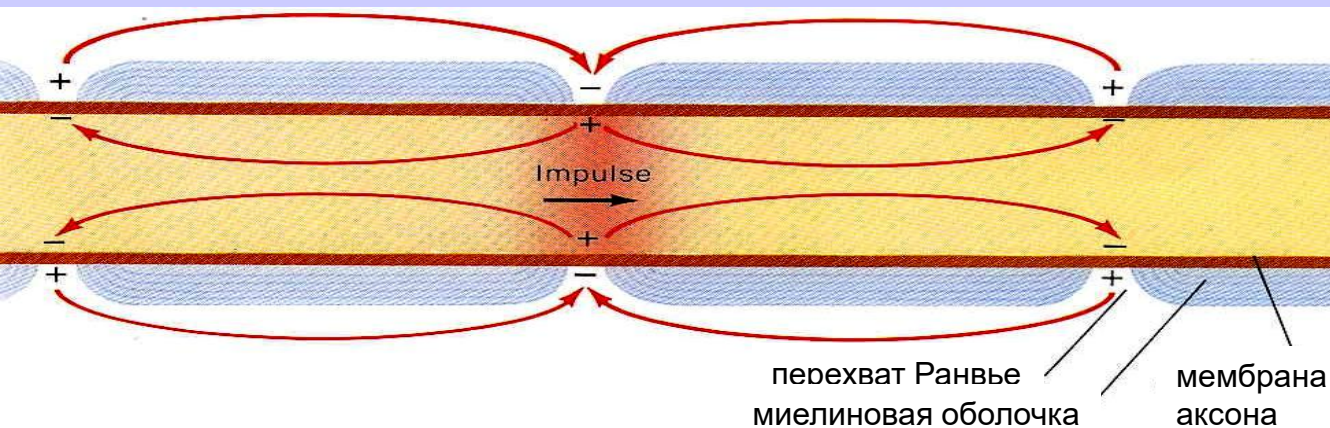
перехват
Ранвье

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

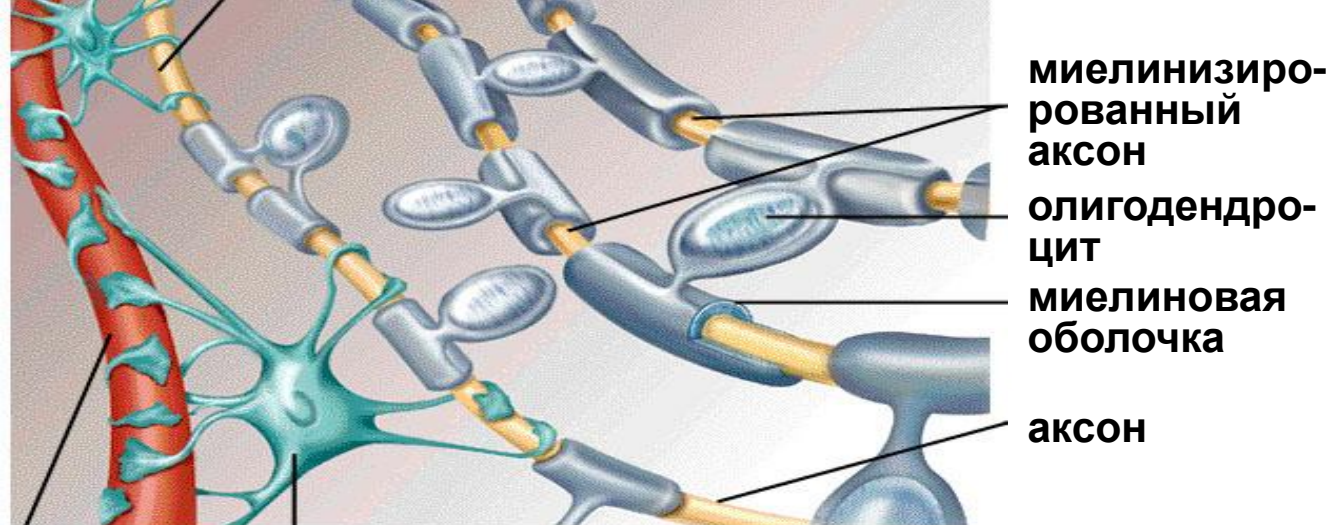


Немного о глиальных клетках

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.)

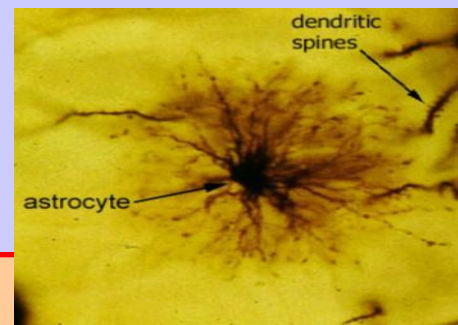
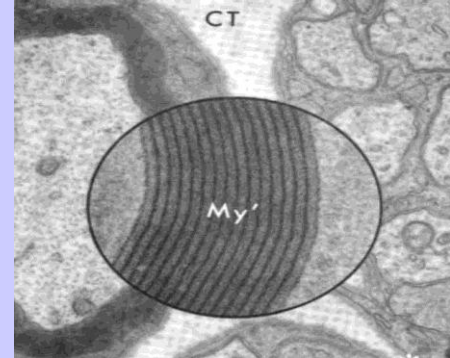


Протяженность перехватов Ранвье = 1% от общей длины аксона. В итоге это приводит к росту скорости проведения ПД до 100-120 м/с.



капилляр
астроцит

Немного о глиальных клетках



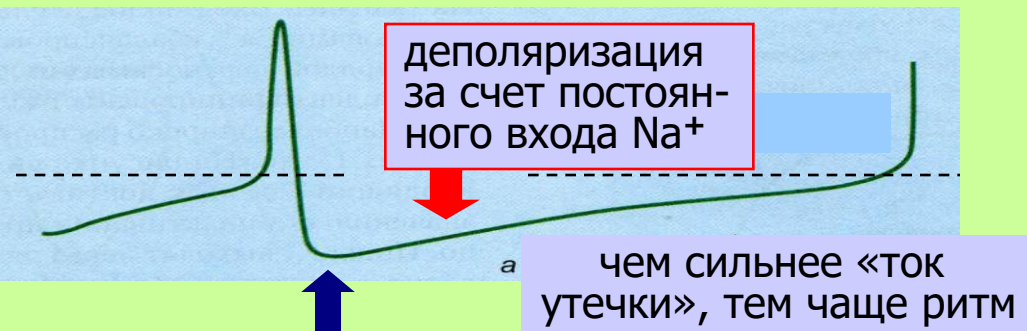
А) олигодендроциты (в т.ч. шванновские клетки): электроизоляции нейронов; в ЦНС один олигодендроцит образует миелиновые оболочки на нескольких аксонах; миелин – липидно-белковый комплекс, придающий белый цвет скоплениям аксонов («белое в-во»); рассеянный склероз: на белки миелина развивается аутоиммунная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

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

В) микроглия:
фагоциты
(макрофаги) нервной
ткани

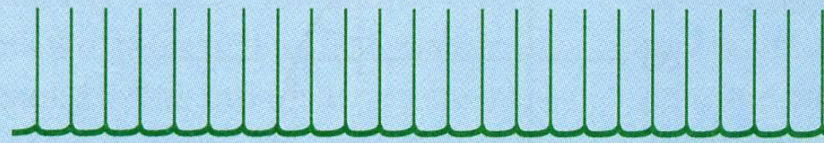
Что будет дальше?:

- * 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.

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



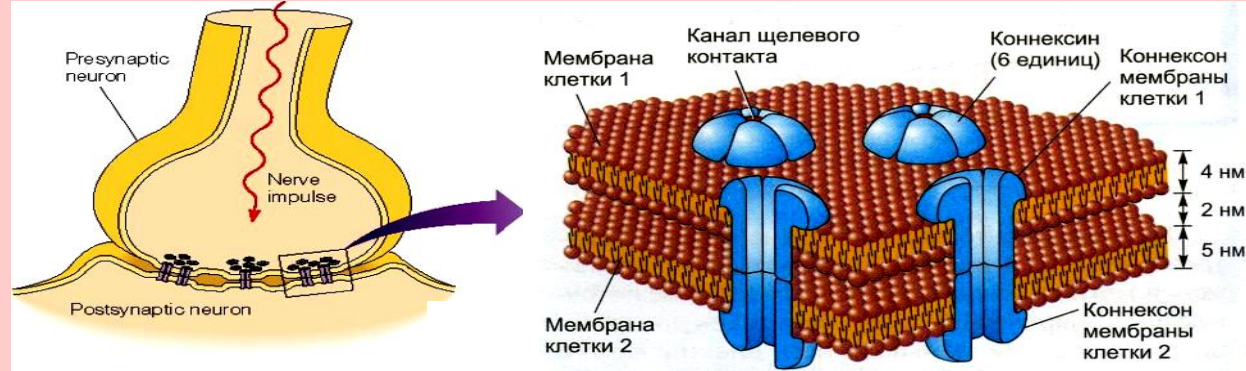
Нейроны-пейсмекеры (водители ритма): у некоторых клеток так много постоянно открытых Na^+ -каналов, что заряд цитоплазмы не способен удерживаться на стабильном уровне и медленно смещается вверх (деполяризация).

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 Na^+ -каналов, тем чаще следуют ПД. Регуляция частоты разрядов идет также за счет открывания особых типов K^+ -каналов, реагирующих на гормоны, медиаторы и др.

Чем > таких каналов открыто, ниже «минимум» и реже частота ПД.

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).

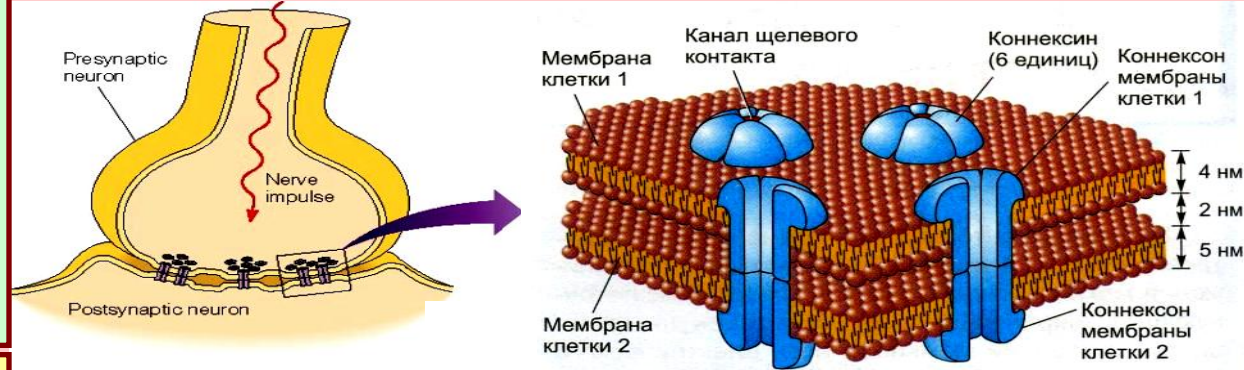
В мембраны друг напротив друга встроены каналы-коннексоны (каждый состоит из 6 белков-коннексинов). Через коннексоны легко движутся любые ионы, что позволяет ПД напрямую переходить с клетки на клетку.



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

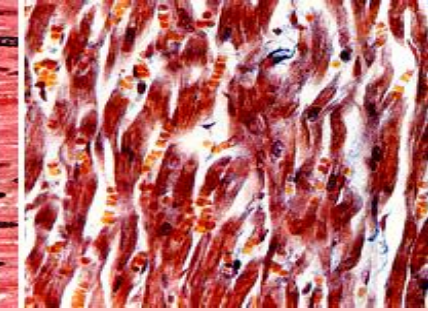
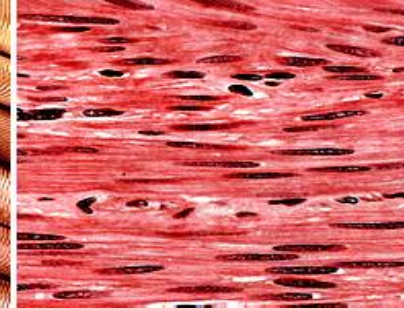
Наиболее яркий пример работы коннексонов в нашем организме – сердечная мышца. Следует особо отметить, что мышечные клетки всех типов обладают ПП и генерируют ПД, которые необходимы для запуска сокращения (взаимное скольжение белковых нитей актина и миозина с затратой энергии АТФ).

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.



Поперечно-
полосатые
мыш. кл.

Гладкие
мышечные
клетки

Мышечные
клетки
сердца

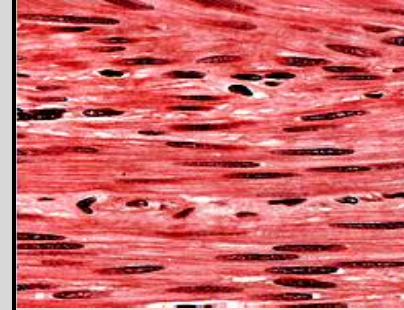
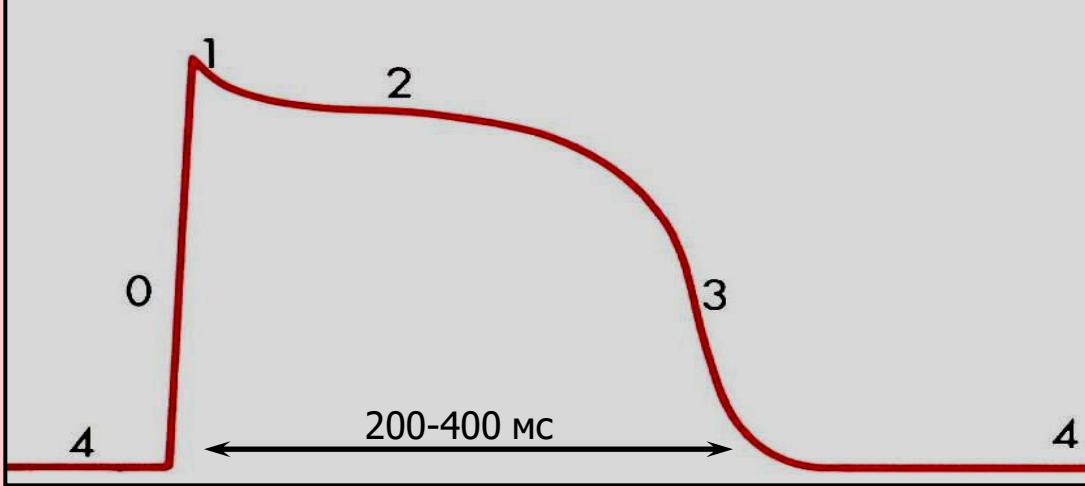
ПД мышечной клетки сердца и
его стадии:

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

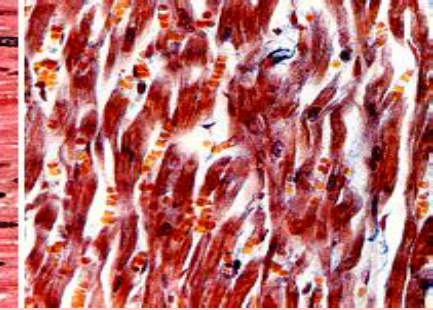
ПД поперечно-полосатой мышечной клетки (скелетные
мышцы) близок к ПД нейрона: от ПП=-80 мВ вверх до +40
мВ; длительность 1-2 мс; сначала вход Na^+ , затем выход
 K^+ .

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

Причина плато – входящий ток ионов Ca^{2+} , который на время
уравновешивает выход K^+ .



Гладкие
мышечные
клетки



Мышечные
клетки
сердца

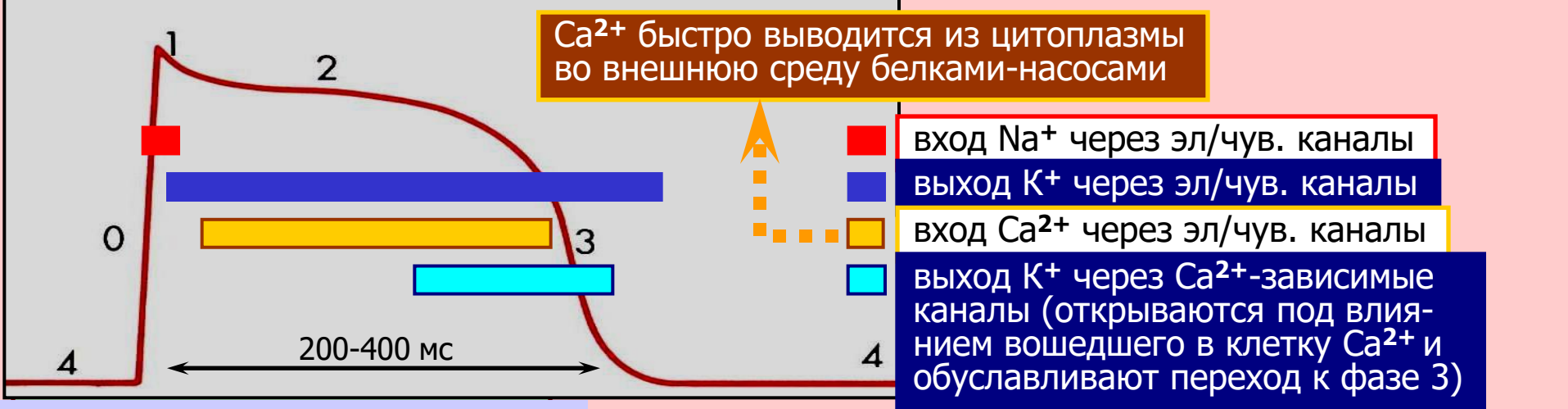
ПД мышечной клетки сердца и его стадии:

- 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 Na^+ , затем выход K^+ .

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

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



ПД мышечной клетки сердца и его стадии:

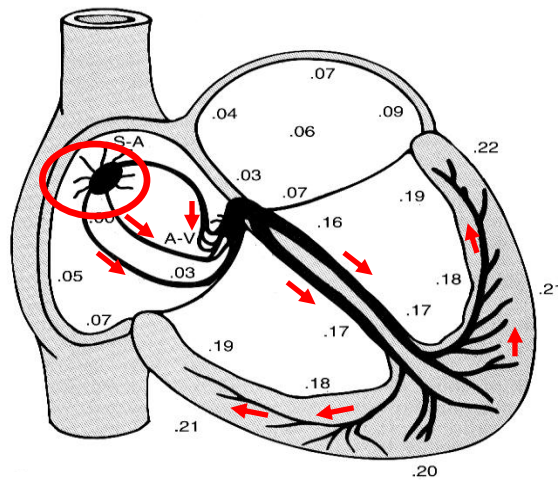
- 0 – деполяризация
- 1 – быстрая реполяризация
- 2 – плато
- 3 – окончательная реполяризация
- 4 – ПП, восстановление ПП

Ионов Ca²⁺ в сотни и тысячи раз больше в межклеточной среде (по сравнению с цитоплазмой); на многих клетках (сердце, гладкие мышцы, нейроны) имеются электрочувствительные Ca²⁺-каналы.

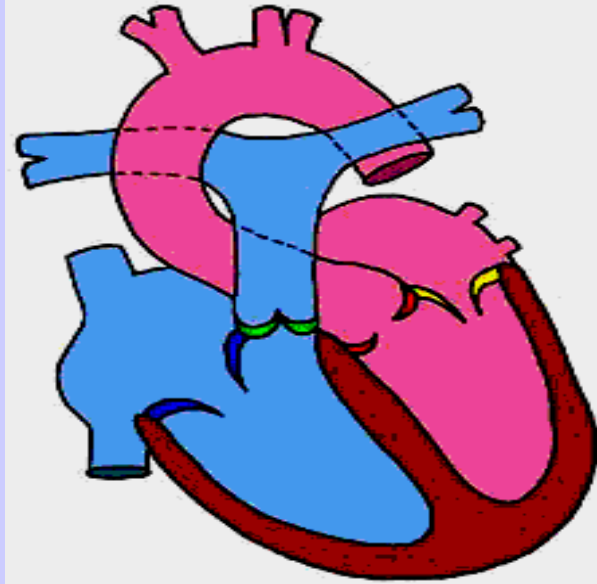
При их открывании начинается вход Ca²⁺ (в клетку вносится положительный заряд плюс влияние Ca²⁺ на активность многих белков); закрытие каналов – при возврате к ПП.

Причина плато – входящий ток ионов Ca²⁺, который на время уравнивает выход K⁺.

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 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);

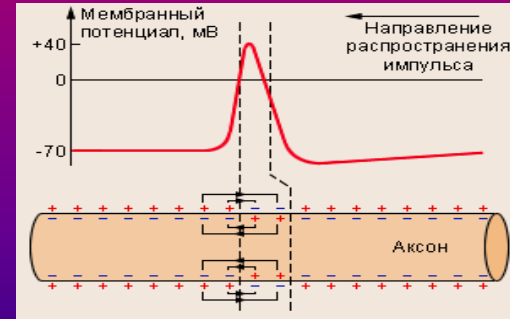
распространение ПД по сердцу – за счет электрических синапсов;

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

Важно:

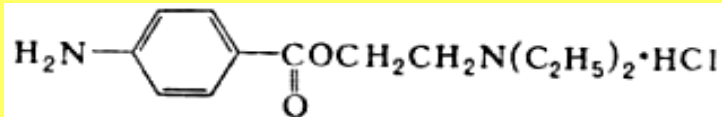
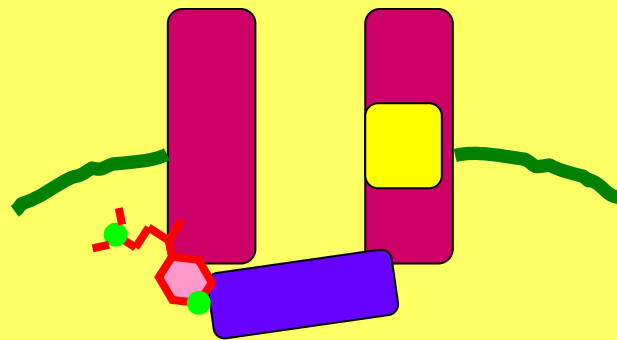
1) для описания электрических процессов в нервных клетках часто используется понятие «проводимость» того или иного иона (g); оно означает, по сути, количество (иногда – долю) открытых каналов, пропускающих данный ион;
для сдвига равновесия процессов на мембране достаточно изменить g одного из ионов (например, 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.

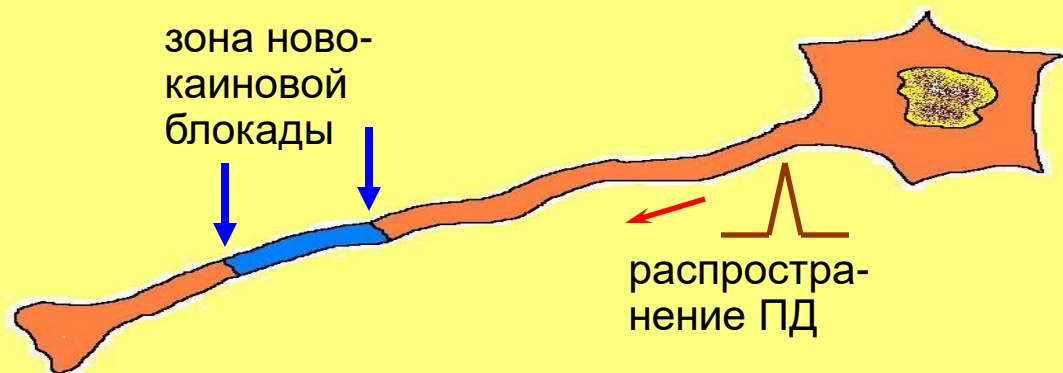


Местные анестетики: проникают внутрь нервной клетки (ее отростка) и связываются с h-створками в тот момент, когда они закрыты. В результате электрочувствительные Na^+ -каналы (и проведение ПД в целом) блокируются.

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).



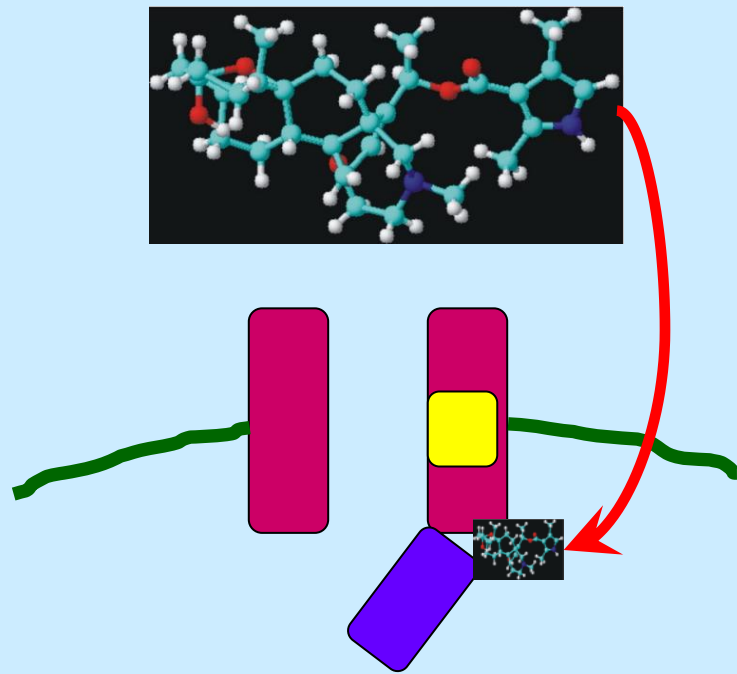
НОВОКАИН — гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира аминокислоты.

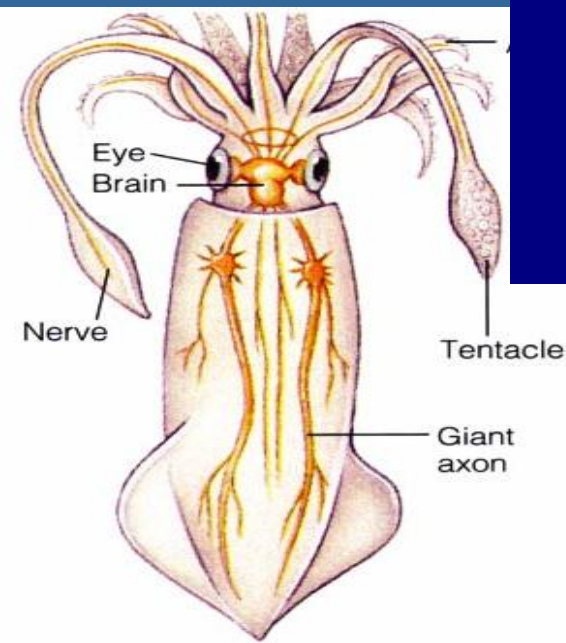




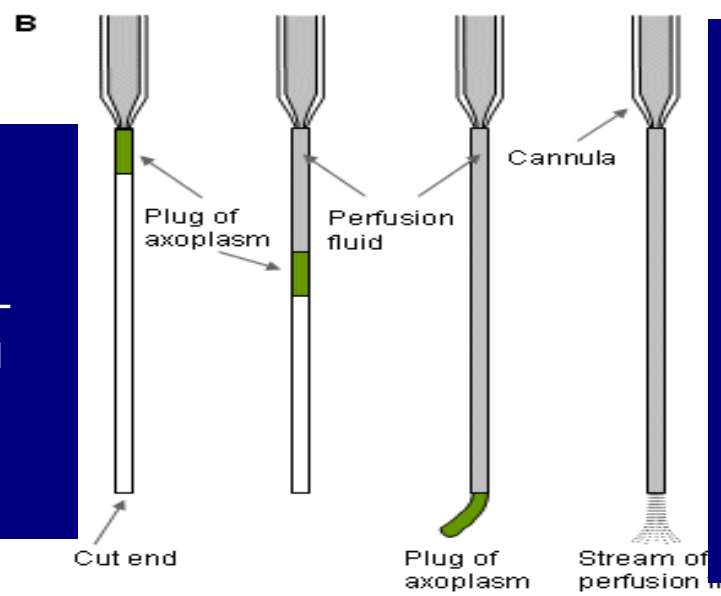
Батрахотоксин: токсин кожи некоторых лягушек-листолазов; модифицированный стероидный гормон насекомых.

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

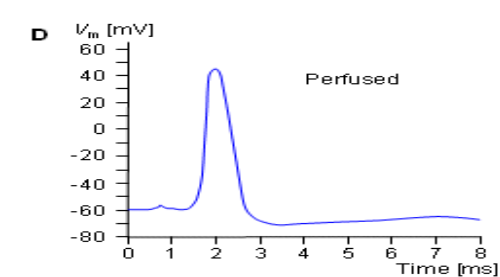
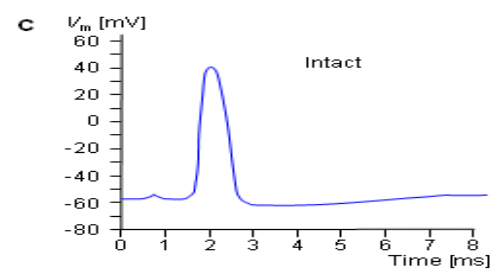




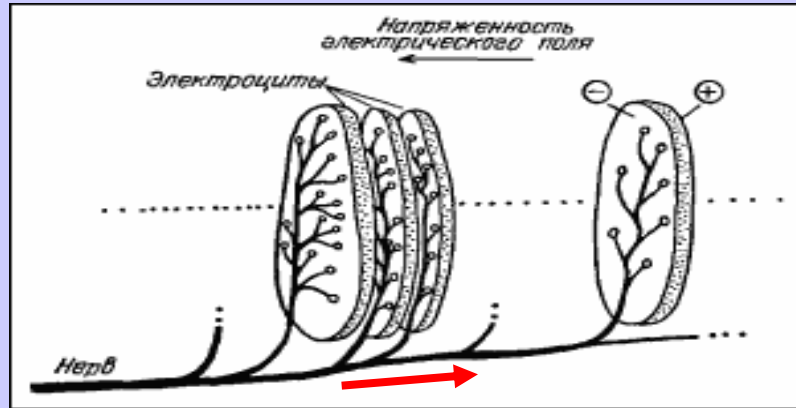
Гигантский аксон кальмара ($d=0.5-1$ мм) – классический объект для изучения ПД

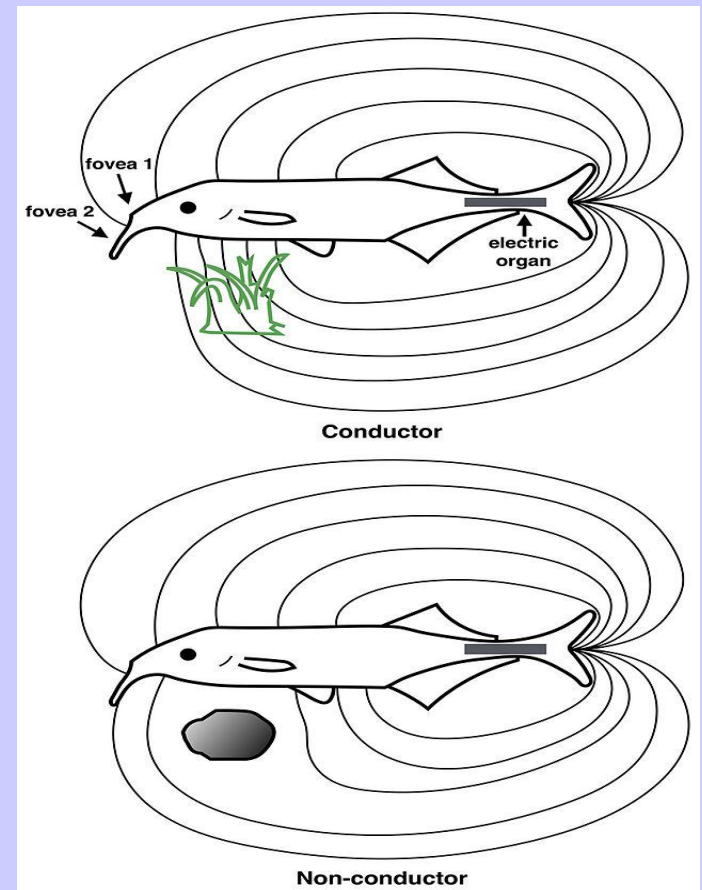
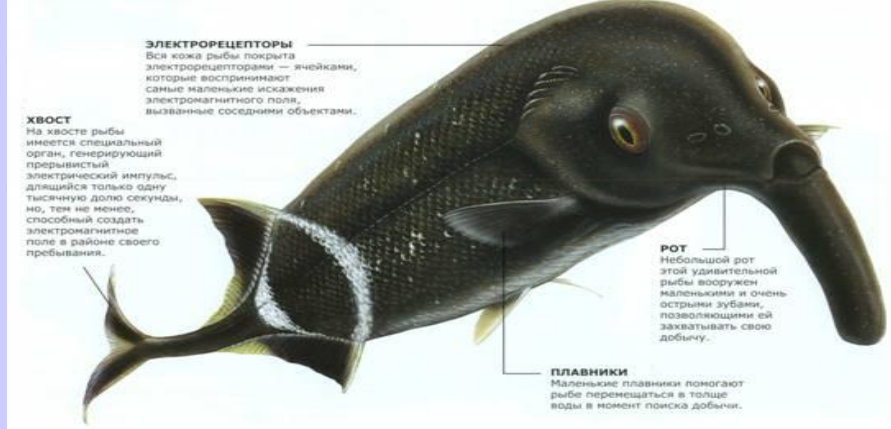


Замена аксоплазмы на раствор, содержащий то же количество K^+ .
При этом форма ПД практически не меняются.

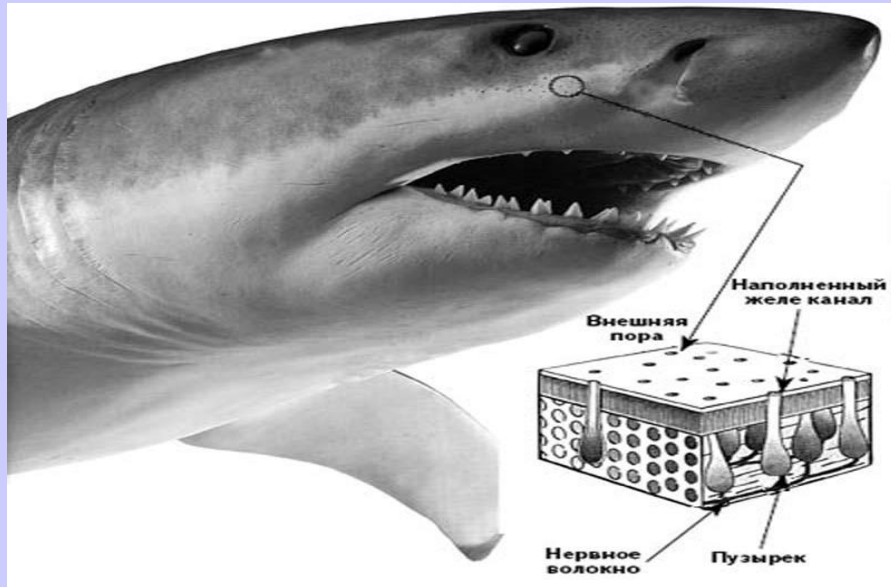
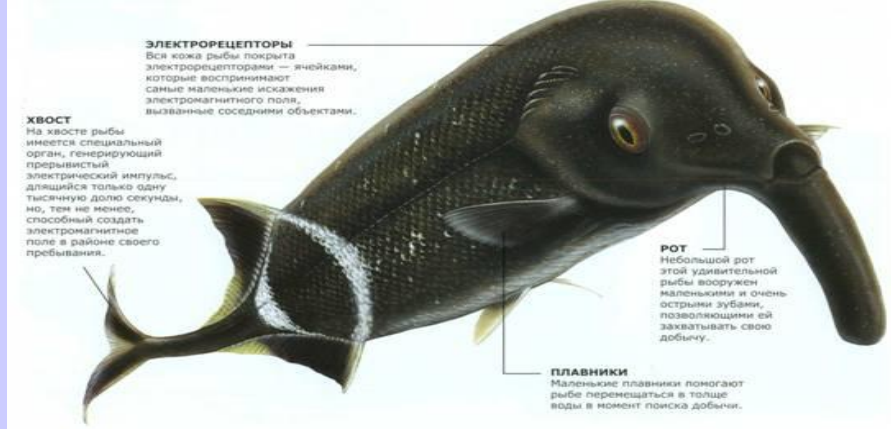


У электрических рыб (например, электрического угря) имеются особые видоизмененные мышечные клетки – электроциты. Они собраны в «батарею», способную генерировать разряд в сотни Вольт. Этот разряд – суммарный ПД электроцитов.





Генерация электрического поля (нильский слоник) + электрорецепция у рыб и млекопитающих



Генерация электрического поля (нильский слоник) + электрорецепция у рыб и млекопитающих