БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

кафедра физиологии человека и животных

**РЕФЕРАТ**

**На тему:**

**«Элементы физиологии клетки»**

МИНСК, 2008

Клетки всех живых организмов окружены внешней мембраной – плазмолеммой, цитолеммой. Большинство клеток содержат мембраны и в цитоплазме, они составляют оболочки органоидов (органелл). Биохимический состав мембран специфичен для каждого типа клеток. Вместе с тем известно, что все мембраны построены из липидов, белков и углеводов, причем последние образуют комплексы либо с белками (гликопротеиды), либо с липидами (гликолипиды).

В соответствии с современными представлениями, наиболее полно структуру и функции биологических мембран описывает жидкостно-мозаичная модель, предложенная Синглером и Николсоном в 1972 г. Структура биомембран и свойства ионных каналов приводятся по учебнику В.О.Самойлова.

Структурную матрицу мембраны составляют липиды, на долю которых приходится от 15 до 50% сухой массы. Среди них имеются фосфолипиды, гликолипиды и стероиды. Фосфолипиды построены таким образом, что имеют «головку», «тело» и «хвосты». Важнейшее физико-химическое свойство фосфолипидов – амфофильность, за счет гидрофильности полярной головки и гидрофобности жирнокислотных хвостов. В водной среде молекулы фосфолипидов выстраиваются самопроизвольно так, что гидрофобные участки их молекулы оказываются укрытыми от молекул воды, в то время как гидрофильные головки вступают с ней во взаимодействие. При агрегации молекул создается «конструкция», поперечный вид которой представляет собой двойной слой фосфолипидов, головки которых ориентированы наружу и внутрь от средней части мембраны, а средину занимают неполярные жирнокислотные хвосты. Ширина липидного бислоя приближается к 6 нм.

Липидная матрица динамически устойчива и является каркасом для включения в нее белковых компонентов.

Белки мембраны условно разделяют на периферические и собственные (интегральные). Периферические белки расположены на поверхности липидного бислоя, интегральные же пронизывают его, либо погружены на определенную глубину.

Среди многообразных функций мембранных белков различают:

* транспортную (белки-каналы и белки-переносчики);
* каталитическую (белки-энзимы);
* структурную (белки-усилители прочности мембраны);
* рецепторную (белки-рецепторы).

Углеводы клеточных мембран присутствуют в плазмолемме в виде соединений с белками (гликопротеиды) и липидами (гликолипиды), они интегрированы в рецептирующие структуры и обеспечивают рецепцию вирусов, антигенов, токсинов, гормонов, других биологически активных или сигнальных молекул.

Непременный компонент мембран – вода и соли, в виде катионов и анионов. Мембрана сохраняет свою структуру только в водной среде, поскольку гидрофобные и гидрофильные участки биомолекул плазмолеммы могут взаимодействовать с молекулами воды при структурировании мембран.

Полярные группы фосфолипидов, гликопротеидов, гликолипидов создают в реальных условиях функционирования клеток поверхностный заряд мембраны, равный от –10 до –30 милливольт. Этот заряд, называемый дзета-потенциалом, экспоненциально убывает по мере удаления от плазмалеммы. Дзета – потенциал препятствует тесному слипанию мембран соседних клеток при их соприкосновении. Изменение поверхностного заряда эритроцитов при различных физиологических и патологических состояниях организма приводит к изменению скорости их оседания в условиях специального теста (СОЭ).

Обязательной функцией мембраны любой клетки, кроме изоляции содержимого от интерстициального (межклеточного) пространства является транспорт веществ.

**Мембранные белки как переносчики ионов.**

Трансмембранный перенос веществ в направлении, противоположном действию сил, определяемых физико-химическими градиентами (прежде всего концентрационным и электрическим) называют активным транспортом. Он необходим как для накопления в клетках (или определенных органоидах) веществ, в которых они нуждаются, даже из среды с их низкой концентрацией, так и для выведения из клеток (органоидов) тех молекул, содержание которых там должно поддерживаться на низком уровне, даже при повышении его в окружающей среде.

Системы активного транспорта ионов (ионные насосы, ионные помпы) обеспечивают неравновесное распределение ионов между клеткой и межклеточной средой, а также между цитозолем и органоидами.

Ионы входят в состав всех жидких сред организма и биологически важных молекул, регулируют эффективность обмена веществ. Все превращения энергии, включая образование и использование макроэргов, контролируются ионами. В организме они составляют весьма сбалансированные внутриклеточную и внеклеточную ионные системы. Весь клеточный метаболизм чрезвычайно чувствителен к изменению содержания К+ ,Na+ , Са++ и Cl- в цитозоле. Эти же ионы определяют электрическую активность возбудимых клеток.

Как установлено в многочисленных исследованиях, в организме животных и человека половина всех ионов натрия содержится в межклеточной среде (интерстиции), примерно 40% — в костной ткани и только 10% - внутри клеток. В соответствии с требованиями электронейтральности и правилом Доннана, в интерстиции натрию сопутствуют анионы хлора и бикарбоната, концентрации которых там значительно выше, чем в цитозоле. Катионы калия и магния сосредоточены преимущественно внутри клеток. Из 160 г ионизированного калия, входящего в состав тела человека среднего роста и массы, только 3 г приходится на межклеточную среду. В цитозоле Са++ присутствует в ничтожной концентрации (около 10-8 моль/л) даже в мышечных волокнах, где его содержание относительно велико, но и там он сосредоточен не в цитозоле, а в цистернах саркоплазматической сети, мембрана которой в несокращающихся мышцах служит непреодолимым препятствием для перемещения этого иона.

**Содержание ионов в интерстиции и цитозоле**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клеточная структура | Ион | Концентрация ионов, ммоль /л |
| в интерстиции | в цитозоле |
| Кардиомиоциты млекопитающих | Na+ | 145 | 15 |
| K+ | 4 | 150 |
| Са++ | 2 | 10-4 в покое10-2 при сокращении |
| С1- | 120 | 6 |
| Аксон кальмара | Na+ | 450 | 50 |
| К+ | 20 | 400 |

Приведено по В.О.Самойлову, 2004 г.

Стабильное поддержание ионного неравновесия, а также перемещение ионов через клеточные мембраны в сторону более высокого электрохимического потенциала для осуществления многих физиологических процессов обеспечивается работой ионных насосов.

Калий-натриевый насос. Очень высокие градиенты концентрации Na+ и К+ между цитозолем и цитоплазмой нервных и мышечных, а также многих других клеток поддерживаются активным транспортом. Разница в их концентрациях столь значительна, что без существования транспортной системы из-за постоянной утечки ионов по концентрационному градиенту электрогенез был бы совершенно невозможным.

Калий-натриевый насос — весьма энергоемкая система. Энергия затрачивается на антипорт натрия и калия.

Компонентами калий-натриевой помпы являются АТФ (источник энергии) и натрий-калий-активируемая АТФаза (сокращенно - Na-K-АТФаза), которая служит одновременно и сопрягающим фактором, и переносчиком.

Согласно одной из моделей, на внутренней стороне клеточной мембраны находятся молекулярные комплексы, способные фосфорилироваться за счет присоединения концевой фосфатной группы АТФ, отщепляющейся при его гидролизе. Фосфорилированный транспортный комплекс переносит связанный с ним Na+- на наружную сторону клеточной мембраны, где обменивает его на K+. Приняв ионы калия, он транспортирует их внутрь клетки, после чего дефосфорилируется. Для следующего транспортного цикла ему необходимо новое фосфорилирование за счет гидролиза АТФ.

По другой модели, Na-K-АТФаза работает как переносчик. Молекула интегрального белка – фермента полностью пронизывает плазмолемму. В цитоплазме из-за активности митохондрий имеется большой запас АТФ, поэтому именно здесь происходит его контакт с Na-K-АТФазой. Транспорт ионов инициируется изменением (повышением) внутриклеточной концентрации Na+, вызываемым или прохождением волны возбуждения (потенциала действия), или пассивной утечкой этого иона по концентрационному и электрическому градиенту (в нервном волокне кальмара концентрация Na+ составляет 50 ммоль/л, а в интерстиции – 450 ммоль/л. ). Na-K-АТФаза активируется и натрием, и калием, но проявляет при этом ярко выраженную асимметрию: натрий действует на нее только со стороны цитоплазмы, а калий — из межклеточной среды, при некотором смещении специфичности в сторону натрия.

Для встречного перемещения (антипорта) натрия и калия Na-K-АТФазой характерна стехиометрия, для аксона кальмара равная 3/2. Это означает, что при гидролизе одной молекулы АТФ происходит транспорт трех ионов натрия (наружу) и двух ионов калия (внутрь клетки). Потеря цитоплазмой трех положительных зарядов взамен двух несколько смещает мембранный потенциал (повышает электроотрицательность цитоплазмы), что обозначается как электрогенность ионного насоса.

Специфическим блокатором калий-натриевого насоса служит строфантин Г (уабаин), который является ингибитором Na-K-АТФазы. Даже в концентрации 10-7 моль/л уабаин подавляет ее активность на 50%. Установлено, что лечебный эффект сердечных гликозидов (строфантина и дигитонина), применяемых при сердечной недостаточности, обусловлен их действием на калий-натриевый насос плазмолеммы миокардиальных волокон.

Калий-натриевая помпа локализована на мембранах практически всех клеток организма, но относительно много молекул – насосов имеется там, где осуществляется особенно интенсивный транспорт ионов, например, в почечных или кишечных эпителиоцитах или в мембранах электровозбудимых клеток. Но рекорд принадлежит клеткам электрических органов рыб, а также клеткам соляной железы альбатроса, в которой происходит опреснение морской воды активным транспортом из нее ионов натрия. Исключительно значима роль локализованного в коже калий-натриевого насоса в жизни земноводных, некогда эволюционно «вышедших» из водной среды на сушу. У лягушки локализованная в эпителиоцитах кожи помпа перекачивает ионы натрия из окружающей среды в межклеточную жидкость даже тогда, когда концентрация натрия в пресном водоеме в тысячи раз ниже, чем в интерстиции животного.

На работу ионных насосов тратиться значительная доля всей вырабатываемой в организме свободной энергии.

Еще одним представителем ионных насосов, выполняющим исключительно важную роль, является кальциевый.

В клетке ионам кальция принадлежит не только электрогенная, но и регулирующая роль. По этой причине необходимо строго регулировать внутриклеточную их концентрацию.

Кальциевый насос поддерживает содержание ионов Са++ в цитозоле на низком уровне. В качестве депо кальция выступают митохондрии и цистерны эндоплазматического ретикулума. Их мембраны и содержат кальциевый насосный механизм.

Детальные исследования кальциевой помпы проведены на образцах, полученных из мембран саркоплазматической сети миоцитов скелетных мышц, где ее активность особенно высока.

Источником энергии для системы активного транспорта кальция служит АТФ. Вторым компонентом насоса является Са++-активируемая АТФаза (сокращенно — Са-АТФаза).

В саркоплазматической сети на долю Са-АТФазы приходится 60% общего мембранного белка. По-видимому, в мембране саркоплазматической сети нет другого интегрального белка, кроме Са-АТФазы. Остальные 40% мембранных протеинов составляют периферические белки. На активный транспорт двух молей Са++ затрачивается один моль АТФ.

Кальциевый насос, в отличие от калий-натриевого, не обладает электрогенными свойствами — активный транспорт Са++ не приводит к образованию дополнительной разности потенциалов на мембране саркоплазматической сети. Неэлектрогенность кальциевой помпы обусловлена высокой проницаемостью этой мембраны для многих ионов. Поэтому мембранный потенциал, создаваемый переносом зарядов при перемещении ионов Ca++ сразу нивелируется из-за утечки других ионов.

**Мембранные белки как ионные каналы.**

Среди интегральных белков плазматической мембраны имеется несколько семейств, выполняющих функции ионных каналов. Некоторые из них являются высокоизбирательными для определенных ионов, их относят к классу селективных (например, для иона натрия или калия). Другие способны переносить только или катионы, или анионы (ионы хлора). Ионные каналы могут находиться в открытом или закрытом состоянии, в зависимости от способа активации и общего заряда клеточной мембраны. Перемещение катионов и анионов через поры каналов происходит по градиенту их концентрации (концентрационному градиенту) или по градиенту потенциала (электрохимическому градиенту).

По способу активации выделяют:

* потенциал-активируемые ионные каналы (переход из закрытого в открытое состояние и обратно осуществляется конформацией белковой молекулы при изменении потенциала мембраны). Примером может служить потенциал-зависимый натриевый канал, определяющий деполяризацию клетки при генерации потенциала действия.
* механочувствительные ионные каналы (открываются при воздействии на мембрану клетки механического стимула, например, при активации механорецепторов кожи).
* лиганд-активируемые ионные каналы. По способу активации они подразделены на две группы (экстраклеточные и внутриклеточные) в зависимости от того, с какой стороны мембраны воздействует лиганд. Если стимул (например, ацетилхолин) при осуществлении синаптической передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе действует на рецептор (в данном примере холинорецептор, представляющий собой одну из нескольких белковых субъединиц ионного канала), расположенный на внешней поверхности мембраны мышечной клетки, откроется ионный канал, проницаемый для катионов. Если лиганд-активируемые каналы зависят от вторичных посредников в клетке, их переход в открытое состояние осуществляется при изменении концентрации определенных ионов в цитоплазме. Примером может служить кальций-активируемый калиевый канал, активирующийся при увеличении концентрации ионов кальция в клетке. Такие каналы принимают участие в реполяризации мембраны при завершении потенциала действия.

Существование мембранных белков – ионных каналов доказано биохимическими, биофизическими и электрофизиологическими методами. Для многих из них расшифрована структура, определена аминокислотная последовательность и локализация в клеточной мембране. Существование ионных каналов предопределяет электрогенез возбудимых клеток.

**Условия и причины существования потенциала покоя.**

Расчеты и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что все клетки организма в состоянии «оперативного» покоя характеризуются определенной степенью поляризации. Плазмолемма каждой клетки заряжена, и в покое на ее внутренней поверхности поддерживается отрицательный относительно межклеточной среды потенциал. Трансмембранная разность потенциалов в разных клетках различна, но всюду достигает нескольких десятков милливольт. С помощью микроэлектродной техники удалось в эксперименте прямо измерить реальную разность потенциалов по обе стороны клеточной мембраны.

Потенциал покоя (ПП) гигантского аксона кальмара приближается к -85 мВ, нервные и мышечные волокна других животных имеют примерно такой же (около -90 мВ) потенциал покоя.

Какие ионы и ионные каналы обеспечивают биоэлектрогенез? К настоящему времени известно, что основной вклад в потенциал покоя и потенциал действия вносят четыре иона. Na+ K+ Ca++ Cl- способны проникать (или не проникать) в определенных условиях через соответствующие ионные каналы.

Для того, чтобы определенный ион (имеющий заряд) мог проникнуть через мембрану, необходимо, чтобы для этого имелись условия:

1.Наличие концентрационного градиента (создается работой ионных насосов)

2.Наличие электрохимического градиента (создается суммой концентраций заряженных частиц и свойствами ионных каналов разобщать катионы и анионы по обе стороны мембраны).

3.Наличие подходящих каналов в открытом состоянии.

При потенциале покоя внутренняя сторона клеточной мембраны имеет заряд, знак которого (отрицательность) определяется наличием в цитоплазме органических анионов (белков и аминокислот), неспособных проникать через ионные каналы, и дефицитом их противоионов – катионов калия, способных проникать через калиевые ионные каналы, вследствие чего в клетке создается избыток отрицательных ионов, а в интерстиции –избыток положительного заряда. Величину отрицательного заряда в клетке и положительного заряда в межклеточном пространстве удается предсказывать математически, но только для относительно простых случаев, например, для гигантского аксона кальмара.

Величина потенциала покоя описывается с известным приближением уравнением постоянного поля, предложенным Ходжкиным, Гольдманом и Кацем.

Vм=RT/zFln {(pk[K+]о+pNa [Na+]o +pCl [Cl-]i)/ (pk[K+]i+pNa [Na+]i +pCl [Cl-]i)}

Не следует путать понятия мембранный потенциал, равновесный потенциал и потенциал покоя.

Мембранный потенциал задается суммой действующих по обе стороны мембраны зарядов, определяющей способность определенных ионов проникать через ионные каналы.

Равновесный потенциал – это такой потенциал плазмолеммы клетки, при котором суммарный ток определенного иона через мембрану равен нулю, несмотря на возможность отдельных ионов проникать через открытые каналы в обмен на такие же ионы, следующие в противоположном направлении. Определяется уравнением Нернста.

**Равновесный потенциал для иона калия**

Ек=RT/ZF ln([K+]o/[K+]i)

Источником электромагнитной энергии в любой клетке служит концентрационный элемент, образованный растворами солей, которые неравновесно распределены между цитоплазмой и межклетогной жидкостью, разделенными плазматической мембраной, обладающей неодинаковой проницаемостью для катионов и анионов, на которые диссоциируют эти соли (определение В.О.Самойлова)

С другой стороны, сравнение ПП и равновесного потенциала для конкретного иона позволяет понять и предсказать, куда будет перемещаться этот ион при данном ПП и его изменении (конкретном мембранном потенциале).

Ток иона натрия

iNa=gNa(Vm-ENa)

Расчеты показывают, что равновесный потенциал при физиологических значениях концентраций ионов по обе стороны плазматической мембраны для важнейших электрогенных ионов в большинстве клеток приблизительно соответствуют

Ек=-75 мВ

ЕNa=+55 мВ

ЕCa=+150 мВ

ЕCl=-80 мВ

В состоянии покоя величина мембранного потенциала примерно на 50% зависит от распределения относительно мембраны ионов К+. С точки зрения биофизики это означает, что равновесный калиевый потенциал Ек по своей величине и знаку ближе всего соответствует мембранному ПП. Вместе с тем свой вклад в ПП различных возбудимых клеток вносит натриевая и хлорная проводимость, а также Na+-K+ ионный насос.

**Функции мембранного потенциала покоя:**

1. Поляризация мембраны является условием для возбуждения и торможения.

2.Поляризация определяет объем выделения медиатора из пресинаптического окончания.

3. ПП создает условия для нахождения потенциалзависимых каналов в закрытом состоянии (поляризация мембраны создает условия для формирования потенциала действия).

**Механизмы потенциала действия**

При генерации потенциала действия (ПД) решающий вклад в этот процесс вносит поток ионов натрия (в гигантском аксоне кальмара) или натрия и кальция (в нейронах и кардиомиоцитах, гладких миоцитах), направленный внутрь клетки.

Методом фиксации мембранного потенциала удалось измерить токи, текущие через плазмолемму аксона (аксолемму) кальмара и убедиться в том, что в покое ток катионов (К+) направлен из цитоплазмы в интерстиций, а при возбуждении доминирует ток катионов (Na+) в клетку. В состоянии «покоя» плазмолемма почти непроницаема для ионов, находящихся в межклеточном пространстве(Na+ С1- и НСОз-,).

При возбуждении проницаемость для ионов натрия на время, равное нескольким миллисекундам, резко возрастает, а затем снова падает. В результате катионы (ионы Na+) и анионы (С1-, НСОз) разобщаются на плазмолемме: Na+ входит в цитоплазму, а анионы нет. Поток положительных зарядов в цитоплазму не только компенсирует потенциал покоя, но и превышает его. Возникает так называемый «овершут» (или инверсия мембранного потенциала). Входящий поток натрия — результат его пассивного движения по открывшимся мембранным каналам по концентрационному и электрическому градиентам. Выходящий поток этого катиона обеспечивается калий-натриевой помпой.

По данным учебника В.О.Самойлова, в аксолемме активность Na-K-активируемой АТФазы довольно высока. Так, на 1 мкм2 мембраны нервного волокна, входящего в состав блуждающего нерва кролика, приходится около 750 молекул этого фермента. В покое встречные потоки натрия уравновешены, тогда как при возбуждении (в течение существования ПД) система активного транспорта натрия оказывается неспособной моментально компенсировать резкое усиление входящего потока. Она делает это с некоторым запаздыванием. Из сказанного следует, что мембранные потенциалы (ПП и ПД) являются не равновесными, а стационарными, поскольку поддерживаются в условиях существования встречных ионных потоков через плазматическую мембрану. Сдвиги мембранного потенциала связаны с нарушением установившегося стационарного режима, причем возбуждение сопровождается усилением и входящего, и выходящего потоков натрия. Значит, возбуждение не выключает систему активного транспорта натрия, а, напротив, активизирует ее. Однако даже при максимальной активизации калий-натриевая помпа не может воспрепятствовать кратковременному накоплению небольшого количества Na+ в цитоплазме.

Но в опыте было зафиксировано и другое. После кратковременного повышения натриевой проводимости величина мембранного потенциала довольно быстро восстанавливается на уровне потенциала покоя. Оказалось, что в этом процессе существенна роль калиевых каналов, которые обеспечивают реполяризацию мембраны за счет выхода из клетки какого-то количества ионов К+ как носителей положительного заряда. В разных возбудимых тканях механизм потенциала действия обеспечивается вкладом и других катионов, в частности, кальция. ПД миоцитов связан с входящим в цитоплазму из интерстиция потоком не только Na+-, но и Са++. В скелетных мышцах вклад Са++ в ПД невелик, в миокарде он больше, а в гладких мышцах доминирует.

Повышение проницаемости мембраны для внеклеточных катионов, приводящее к генерации потенциала действия, обеспечивается существованием потенциал-зависимых ионных каналов.

Потенциалзависимые натриевые каналы в плазматических мембранах различных клеток представлены несколькими типами. Это белковая молекула массой около 230 кДа, состоящая из 4 субъединиц и домена, несущего сильный положительный заряд.

В структуре ионного канала выделяют два основных функциональных элемента — селективный фильтр и воротный механизм (ворота).

Селективный фильтр канала предназначен для захвата только тех ионов, которые проводятся через канал. Степень селективности определяется стереометрией белковой молекулы и зарядом аминокислотных остатков. Ионная пора имеет размер, строго соответствующий проводимому иону с учетом гидратной оболочки. Вместе с тем степень избирательности ионной поры не абсолютна, через натриевый канал могут следовать, хоть и значительно хуже, и близкие по заряду и величине ионы натрия.

В последние годы в экспериментах выяснилось, что селективный фильтр обладает неизменяемой структурой, не способной изменять просвет в разных условиях. Переходы канала из открытого состояния в закрытое и обратно связаны с работой не селективного фильтра, а воротного механизма. Под воротными процессами, происходящими в той части ионного канала, которая называется «воротами», понимают такие изменения конформации белковых молекул, образующих канал, в результате которых его пора может сжиматься или расширяться. В первом случае «ворота» закрыты, а во втором — открыты. Следовательно, «воротами» принято называть те функциональные группы белковых молекул, которые обеспечивают воротные процессы. Важно, что «ворота» приводятся в движение физиологическими стимулами, т.е. такими, которые присутствуют в естественных условиях. Среди физиологических стимулов особую роль играют сдвиги мембранного потенциала,, что и предопределяет активацию потенциалзависимых ионных каналов.

Твердо установлено, что генерация ПД обеспечивается только потенциалзависимыми ионными каналами. В их структуре выделен участок, несущий заряд и способный выступать сенсором напряжения.

Сенсор напряжения натриевого канала способен реагировать на сдвиг мембранного потенциала от уровня потенциала покоя (примерно -90 мВ) до -55 мВ, т. е. порог активации (перевод канала из закрытого в открытое состояние) составляет около 35 мВ.

Современная функциональная модель натриевого потенциалзависимого канала, описанная во всех учебниках, предусматривает существование в нем двух типов ворот, работающих со сдвигом фаз. Они отличаются инерционными свойствами. Более подвижные (легкие) названы m-воротами, более инерционные (тяжелые) — h-воротами (использованы буквы m и h, обозначающие константы в дифференциальных уравнениях Ходжкина и Хаксли, описывающих ионные токи через мембрану). При потенциале покоя m-ворота открыты, h-ворота закрыты, и движение Na+ по каналу невозможно. При деполяризации плазмолеммы ворота обоих типов приходят в движение, но в силу неодинаковой инерции m-ворота успевают открыться раньше, чем закроются h-ворота. В этот миг натриевый канал открыт полностью и Na+ успевает на протяжении нескольких миллисекунд войти в клетку. Это и есть фаза деполяризации. Реполяризация начинается после закрытия тяжелых h-ворот, то есть после прекращения потока натрия, и обусловлена активностью калиевых каналов.

Потенциалзависимых калиевые каналы обеспечивающие реполяризацию мембраны, представлены более чем пятью типами, присутствуют не только в плазмолемме, но и на внутриклеточных мембранах. Активируются при деполяризации мембраны. Воротные процессы в калиевом канале весьма инертны. Он открывается примерно в 10 раз медленнее, чем закрываются h-ворота натриевого канала.

Потенциалзависимые калиевые каналы аксолеммы обладают более высокой селективностью по сравнению с натриевыми ворота калиевых каналов. Последний процесс вносит свой вклад в восстановление исходного ПП, т. е. в реполяризацию.

Кальциевые каналы. Гораздо большее разнообразие по сравнению с натриевыми и калиевыми присуще кальциевым каналам. Среди них есть много потенциалнезависимых (лиганд- или рецептор-управляемых) и, по крайней мере, четыре типа (только у млекопитающих) потенциалзависимых кальциевых каналов: L, T, N, Р.

Например, кальциевый канал L-типа (от англ. long-lasting — долгоживущий, в открытом активированном состоянии пребывает около 500 мс) весьма часто имеется в клетках млекопитающих. Воротный его механизм также состоит из двух составляющих, обозначаемых как d (легкие ворота) и f (тяжелые).

Для приведения в движение ворот кальциевых каналов L-типа требуется больший сдвиг мембранного потенциала, чем для натриевых. В кардиомиоците, имеющем потенциал покоя около -90 мВ, для открытия натриевого канала требуется сдвиг мембранного потенциала до -55 мВ, а для активации кальциевого канала еще дополнительно до-35 мВ. Потенциалзависимые кальциевые каналы открываются при сдвиге мембранного потенциала только в фосфорилированном состоянии, при гидролизе АТФ.

В различных мембранах имеется свой, часто совсем не совпадающий с другими клетками, репертуар потенциалзависимых ионных каналов. В мембране гигантского аксона кальмара присутствуют главным образом натриевые и калиевые каналы. В сарколемме поперечно-полосатого мышечного волокна они дополняются популяцией кальциевых каналов. Кальциевых каналов значительно больше в плазмолемме кардиомиоцита, а в мембране гладкомышечного волокна они вообще преобладают. Соотношением каналов разных типов в плазматической мембране той или иной клетки определяются параметры генерируемых ими потенциалов действия. Однако главное, что определяет наличие в плазмалемме потенциалзависимых каналов – отнесение обладающих ими клеток к категории электровозбудимых. Последние соображения позволяют уточнить понятия возбудимости.

Все клеточные мембраны делят на возбудимые (электрогенные) и невозбудимые (неэлектрогенные). Невозбудимые мембраны способны генерировать только потенциалы покоя, в то время как возбудимые и ПП, и ПД. Указанное различие обусловлено присутствием в возбудимых мембранах потенциалзависимых ионных каналов. В невозбудимых мембранах находятся только потенциалнезависимые ионные каналы.

В физиологии свойство возбудимости не ограничивают мембранами, а распространяют на ткани, подразделяя их на возбудимые и невозбудимые.

Можно считать возбудимыми такие ткани, клеточные структуры которых обладают возбудимыми мембранами (определение В.О.Самойлова).

К ним относят железистую, нервную и мышечную ткани. Только в них под действием раздражителей возникают ПД, которые сопровождают целый комплекс других процессов, также развивающихся в ответ на стимуляцию.

Способность возбудимой ткани изменять свои свойства или состояние под действием раздражителей называют возбудимостью. Ее количественной мерой служит интенсивность порогового раздражителя, т. е. самого слабого стимула, в ответ на который возникает ПД, а вслед за ним и специфическая реакция. Чем ниже порог, тем выше возбудимость. Следовательно, между порогом и возбудимостью имеется обратно пропорциональная зависимость.

Вызвать возбуждение клеток можно, применив электрические стимулы. Если один электрод поместить внутрь клетки, а другой снаружи, и пропускать через цитоплазму ток, можно смещать уровень мембранного потенциала и добиться появление потенциала действия, или (синоним) нервного импульса, при том условии, что ток будет выходящим, т.е. отрицательный электрод (катод) должен быть в интерстиции, а анод- в цитоплазме.

Значение мембранного потенциала, при котором начинается резкий вход в клетку ионов Na+, и развивается деполяризация мембраны, носит название критический уровень деполяризации (КУД), а величина смещения потенциала, достаточная для достижения КУД – пороговой величиной, или порогом.

Все электрические реакции клетки можно грубо разделить на те, реакция которых не зависит от силы действующего раздражителя и те, которые пропорциональны силе действующего стимула. Последние носят название градуальных (пошаговых, пример-локальный ответ), в то время как первые – неградуальных (потенциал действия). Градуальность характерна тем клеткам, или тем процессам в клетках, при которых не происходит активация потенциалзависимых каналов. Поэтому понятие градуальности применимо для всех невозбудимых клеток и тканей (у них вообще нет потенциалзависимых ионных каналов), и возбудимых в том случае, если все изменения мембранного потенциала не достигают КУД (все виды гиперполяризации и допороговая деполяризация).

Применение спаренных стимулов для раздражения клетки или нервного волокна позволяет определить и другие важные характеристики возбудимости клеток. Если не закончилось полностью развитие предыдущего потенциала действия, второй стимул может не вызвать следующий ПД. Период невозбудимости после предыдущего потенциала действия называется рефрактерностью.

Абсолютная рефрактерность – полная невозбудимость клетки- обусловлена тем, что в эту фазу все потенциал–зависимые натриевые каналы уже «заняты» проведением натриевого ионного тока внутрь клетки и новых проводящих пор в мембране открыть нет возможности из-за их отсутствия. Абсолютная рефрактерность (1-5 мс для нерва, около 300 мс для сердечной мышцы) продолжается весь период развития восходящей фазы потенциала действия.

Если повторный стимул приложить к клетке чуть позже, когда уже начнется реполяризация, на заднем фронте потенциала действия, в период закрытия h-ворот натриевых каналов, ПД может появиться, но при более высоком значении стимулирующего тока. Эта фаза называется относительной рефрактерностью.

Продолжительность рефрактерных фаз обусловлена разной инерционностью потенциалзависимых ионных каналов. В тех клетках, в которых мембраны снабжены быстрыми натриевыми каналами, рефрактерный период наименьший, единицы миллисекунд. Возбуждение клеток, мембраны которых имеют медленные кальциевые каналы (в частности, в гладких мышцах), демонстрирует длительные рефрактерные фазы, до секунд. В мембране кардиомиоцитов имеются натриевые и кальциевые каналы, поэтому рефрактерность миокарда средняя по продолжительности, до 300 мс. Последнее обстоятельство определяет частоту сердечных сокращений и функционирование миокарда как единого образования.

После окончания фазы реполяризации в клетке могут наблюдаться следовые процессы – следовая деполяризация и следовая гиперполяризация.

При следовой деполяризации возбудимость повышена, что явилось основанием для введения понятия супернормальность, или экзальтация. ПП в это время приближен к КУД, что отражается в уменьшении порога возбуждения. Наоборот, при следовой гипреполяризации возбудимосчть понижена, ПП дальше от КУД, фаза субнормальности.

Натриевая и калиевая проводимость мембраны обусловливает проведение потенциалов действия по мембранам аксонов. При передаче сигналов по дендритам и соме нервных клеток, или по мышечным клеткам, большую роль играет проведение через мембрану ионов Са++.

Рефрактерность и следовые процессы определяют лабильность возбудимой ткани. Она определяется способностью нерва передавать определенную максимальную частоту потенциалов действия, без искажения (трансформации ритма). Частота импульсов определяется скоростью изменений ионной проницаемости, которая, в свою очередь, зависит от продолжительности реактивации потенциалзависимых каналов (в аксонах — натриевых, в миоцитах — натриевых и кальциевых).

Наибольшая лабильность может быть не выше 1000 Гц, поскольку этой частоте соответствует длительность отдельных следующих друг за другом импульсов около 1 мс.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сивоглазов В.И. Анатомия и физиология человека: Учебное пособие для студентов мед. вузов. - 2-е изд., стереотип. - М.: Издательский центр «Академия», 2003. - 448 стр.

2. Фарбер А.А. Возрастная физиология и школьная гигиена: Пособие для студентов мед. вузов. / А.Г.Хрипкова, М.В.Антропова, А.А.Фарбер. - М.: Просвещение, 2000. - 319 стр.

3. Леках В.А Ключ к пониманию физиологии М.: ИЦ «Академия», 2006. - 448 стр.

4. Ткаченко Б.И. Нормальная физиология человека М: ЭКМОС, 2005