

# Тема курса: Возбудимые ткани и их характеристики

## Лекция №1. ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ В ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЯХ. НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС

Преподаватель: д.б.н., доцент кафедры общей физиологии СПбГУ Кравцова Виолетта Васильевна  
Презентация подготовлена для чтения лекций в Санкт-Петербургском университете и Институте физиологии им. И.П.Павлова РАН



Луиджи  
Гальвани  
(1737-1798)



Алессандро  
Вольта  
(1745-1827)



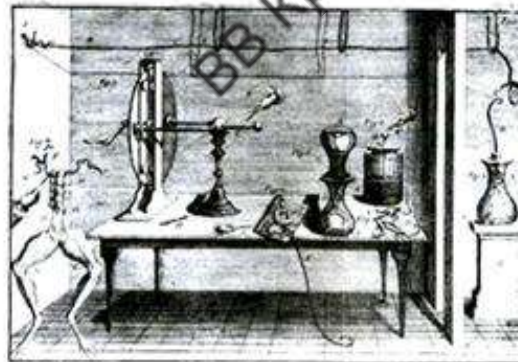
Карло  
Маттеучи  
(1781-1862)



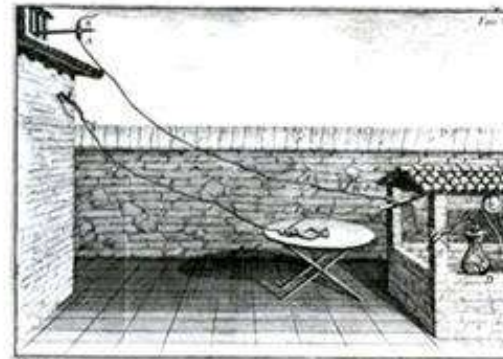
Эмиль  
Дюбуа – Реймон  
(1818-1896)



«Балконный опыт»

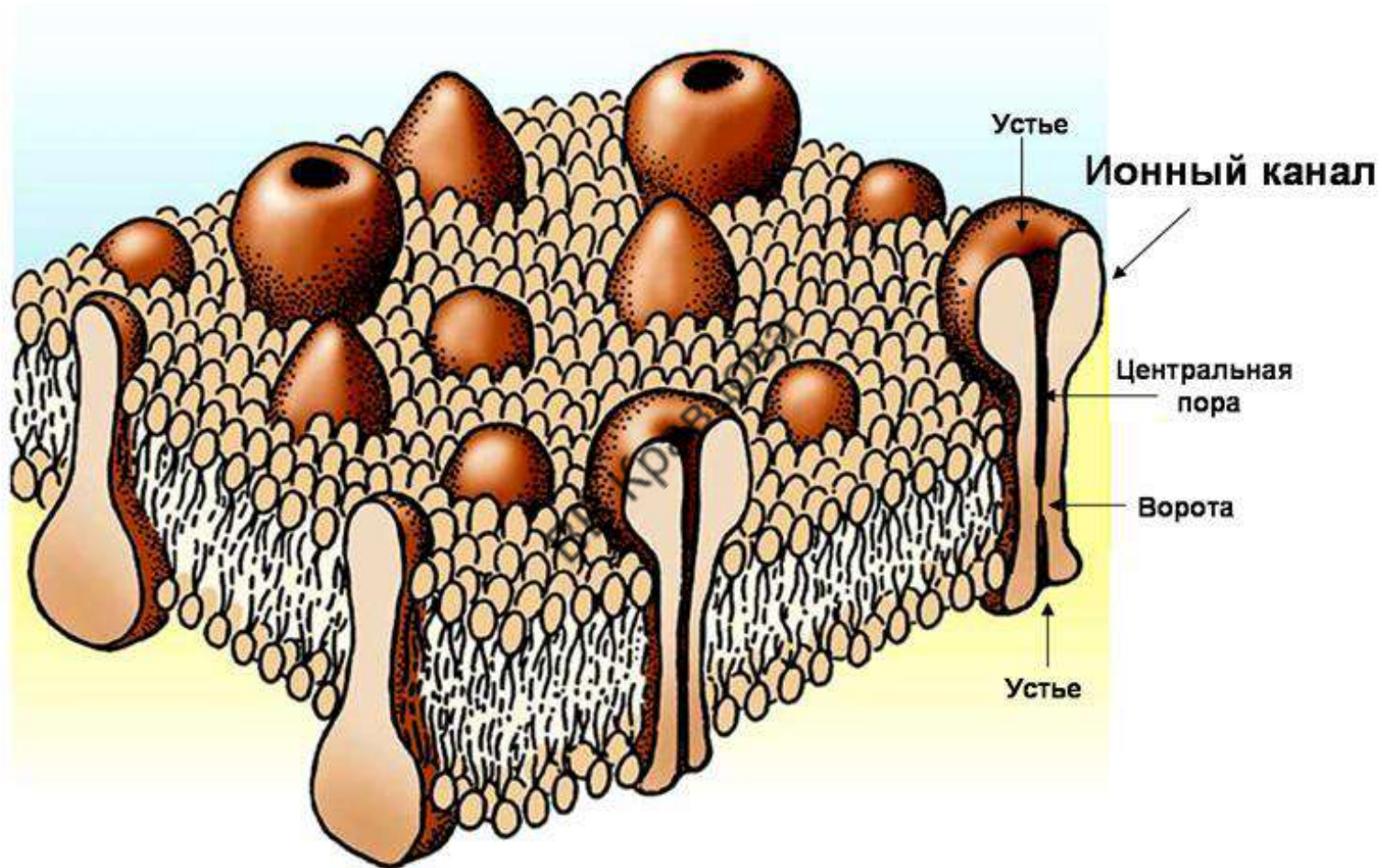


Лаборатория Гальвани



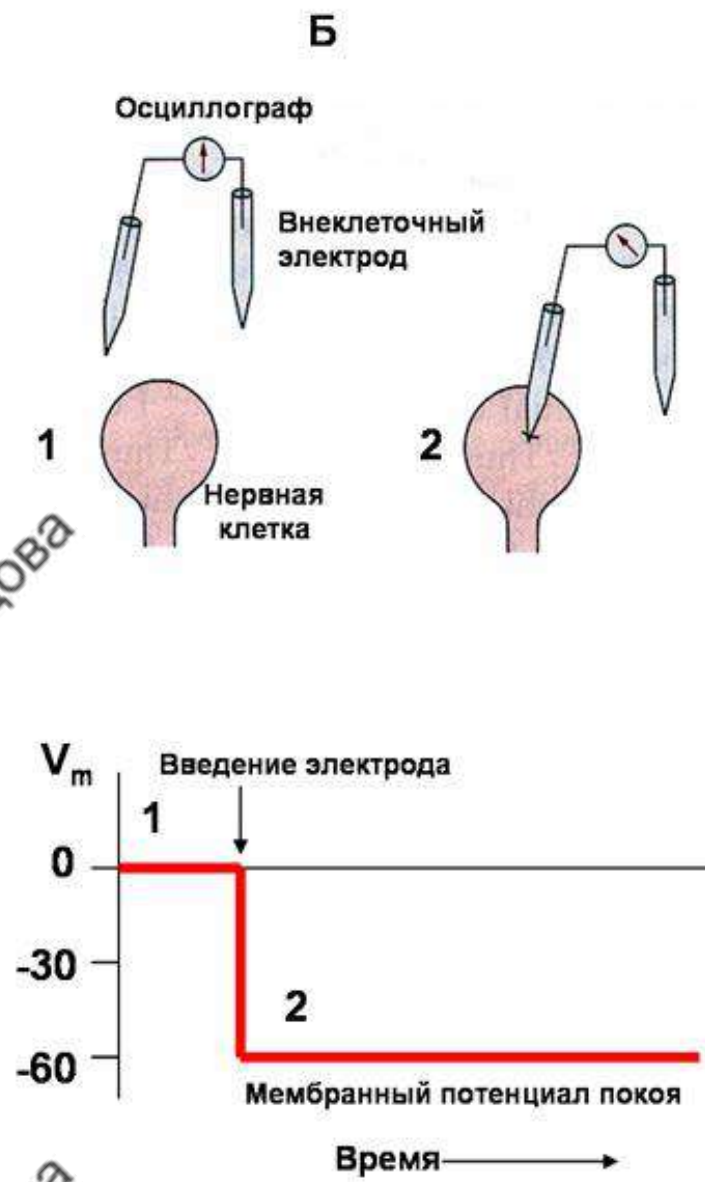
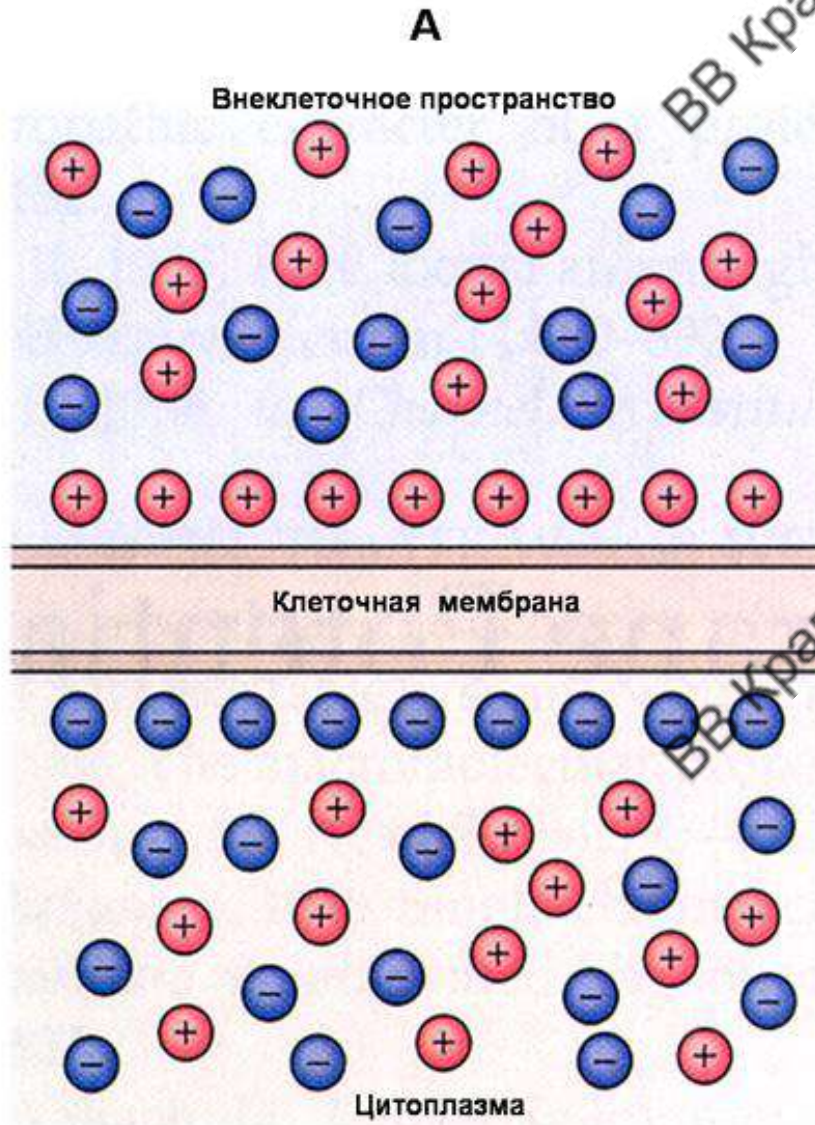
## Существование электрических токов в живых тканях

Современный курс классической физиологии, Автор: Захаров Юрий Михайлович, Зефирин А. Л., Капелько В. И.  
Редактор: Наточин Юрий Викторович, Ткачук В. А., Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г.



Современный курс классической физиологии, Автор: Захаров Юрий Михайлович, Зефирин А. Л., Капелько В. И.  
Редактор: Наточин Юрий Викторович, Ткачук В. А., Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г.

# Разность потенциалов формируется только в области мембраны!!!



**Как  
возникают электрические токи на  
мембране?**

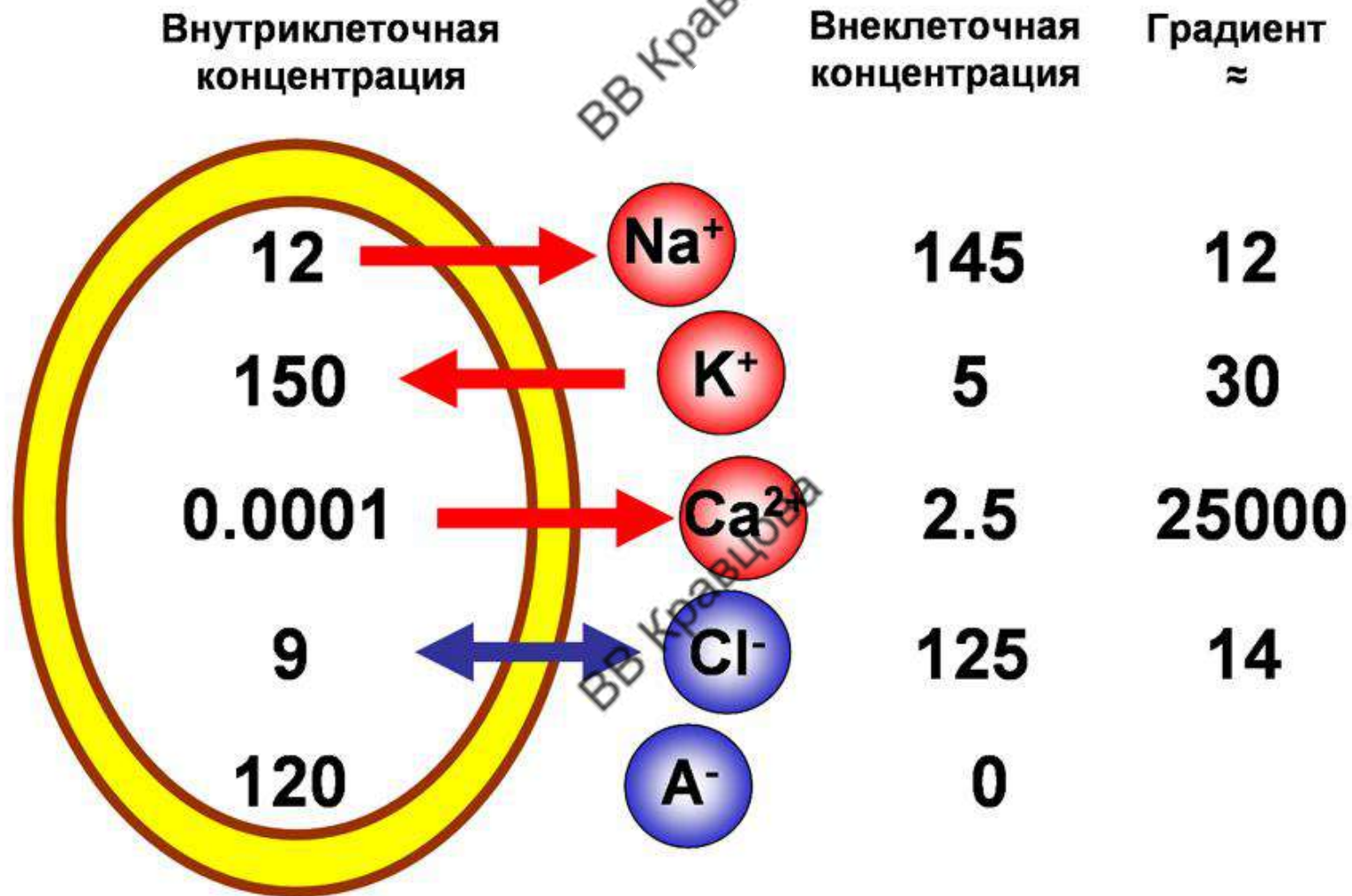
(благодаря движению ионов через каналы)

*кто/что*

*двигает ионы через мембрану?*

Чтобы ионы двигались должна быть разность концентраций ионов снаружи и внутри клетки

- **Концентрационный градиент** на мембране



Ионные концентрации выражены в ммоль/л.  
 Стрелками указано направление передвижения ионов через мембрану за счет мембранных транспортных систем.

***Как создается разность  
концентраций ионов на мембране?***

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова



# Ионные каналы

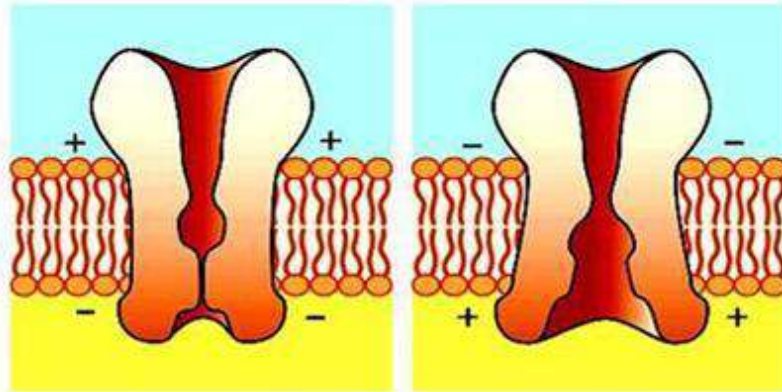
- **I тип** – каналы покоя, спонтанно открываются и закрываются без всяких воздействий
- **II тип** - воротные каналы (gate). В покое закрыты. Открываются под действием раздражителей

Характеристика каналов:

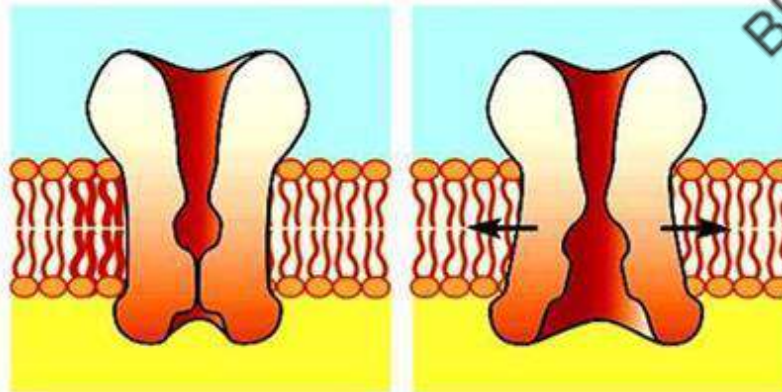
1. Селективность
2. Среднее время открытого состояния
3. Способ активации
4. Проводимость (скорость прохождения через канал)
5. Проницаемость («легкость» прохождения)

# Активация канала

## Активация физическими изменениями

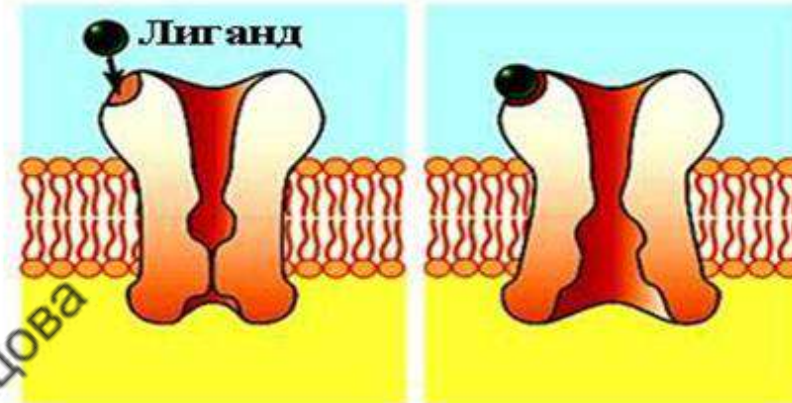


**А Потенциал-активируемые каналы**

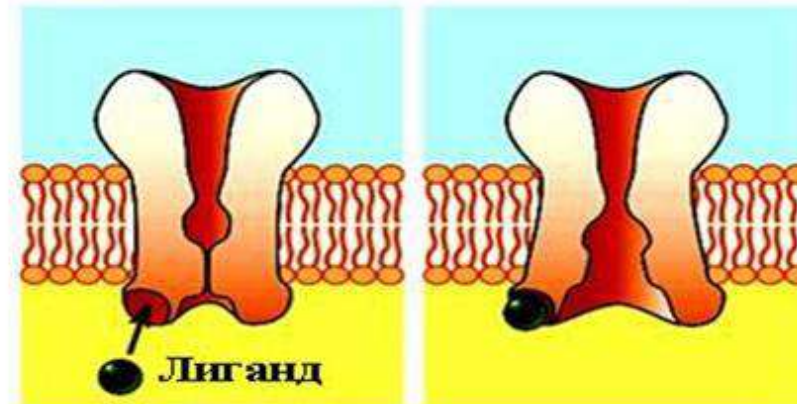


**Механо-чувствительные каналы**

## Активация химическими веществами

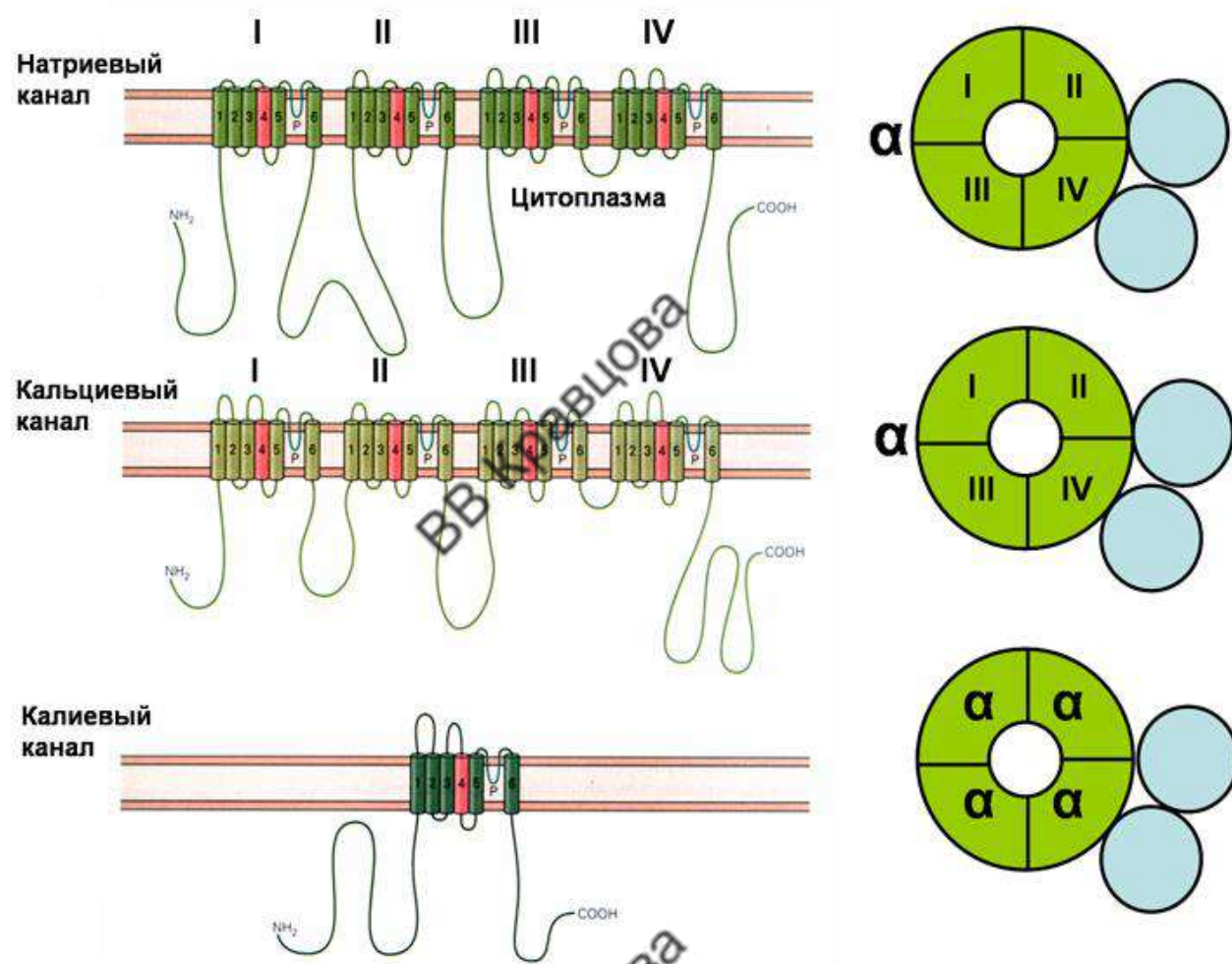


**Б Внеклеточная активация**



**Внутриклеточная активация**

Молекулярная структура трех основных типов потенциал-активируемых ионных каналов возбудимых клеток, участвующих в формировании электрических сигналов



Современный курс классической физиологии, Автор: Захаров Юрий Михайлович, Зефирин А. Л., Капелько В. И. Редактор: Наточин Юрий Викторович, Ткачук В. А., Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г.



## Нобелевская премия 1991 года в области физиологии и медицины



Эрвин Нейер

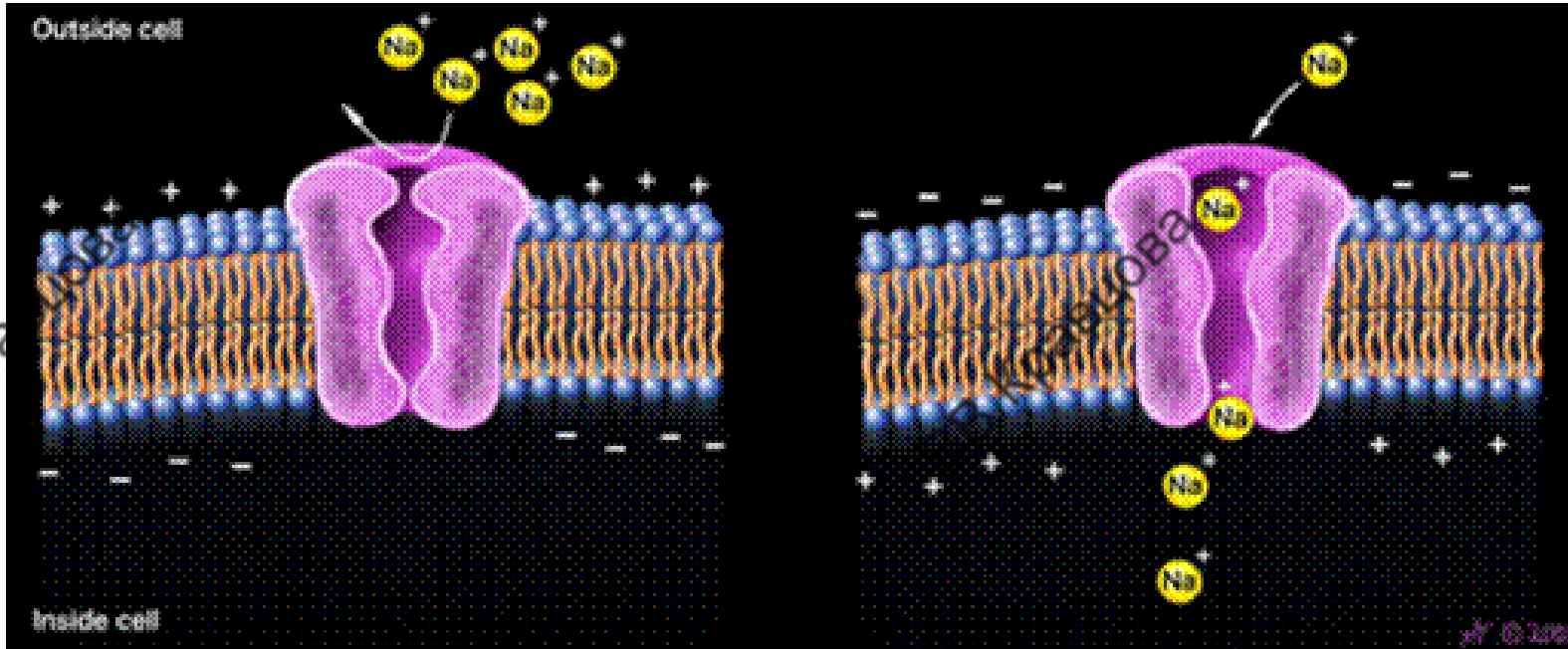


Берт Сакманн

«За открытия в области работы  
одиночных ионных каналов»

Современный курс классической физиологии, Автор: Захаров Юрий Михайлович, Зефирова А. Л., Капелько В. И.  
Редактор: Наточин Юрий Викторович, Ткачук В. А., Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г.

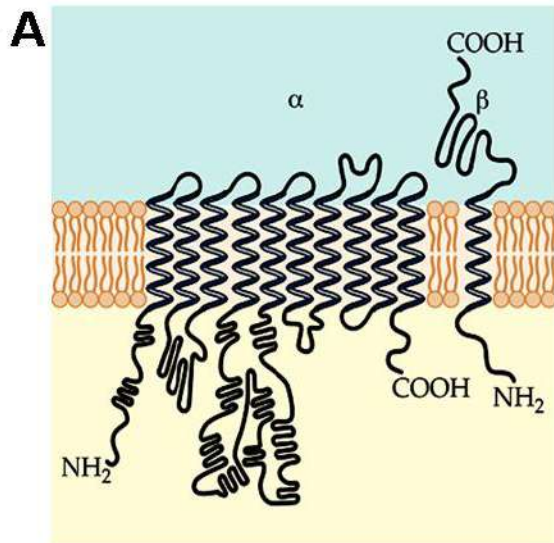
1. поле напряженности на мембране воздействует на макромолекулы мембран и придает их заряженным группам определенную ориентацию и таким образом натриевые каналы в покое закрыты (Gate каналы).



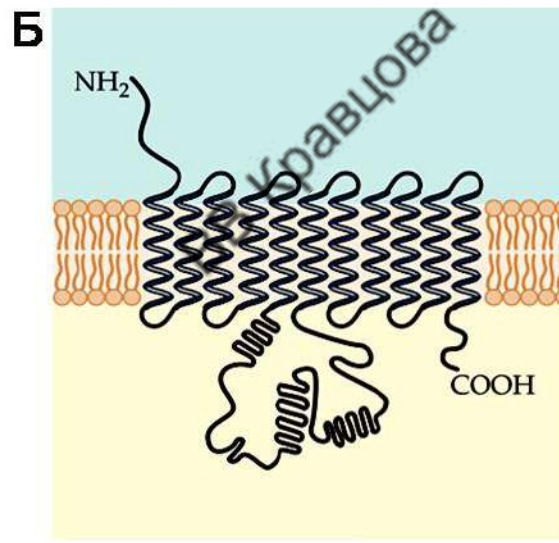
2. большинство калиевых (каналы утечки) – открыто. Каналы для ионной утечки не имеют воротных механизмов и всегда открыты

### 3. Создание концентрационного градиента для ионов натрия, калия, кальция и хлора обеспечивают так же транспортные системы

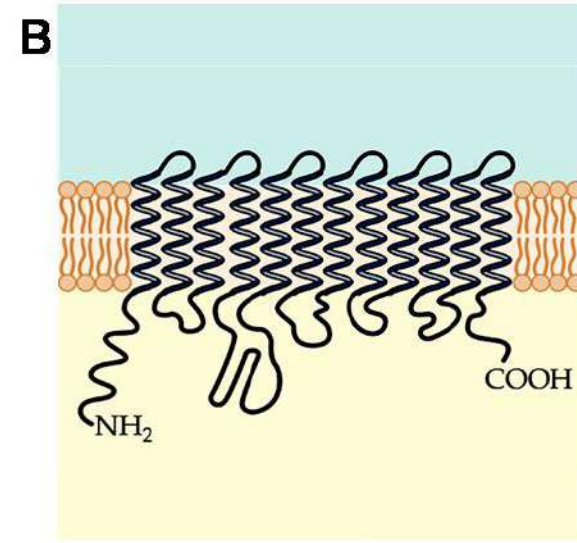
Натрий-калиевая АТФаза



Натрий-кальциевый обменник

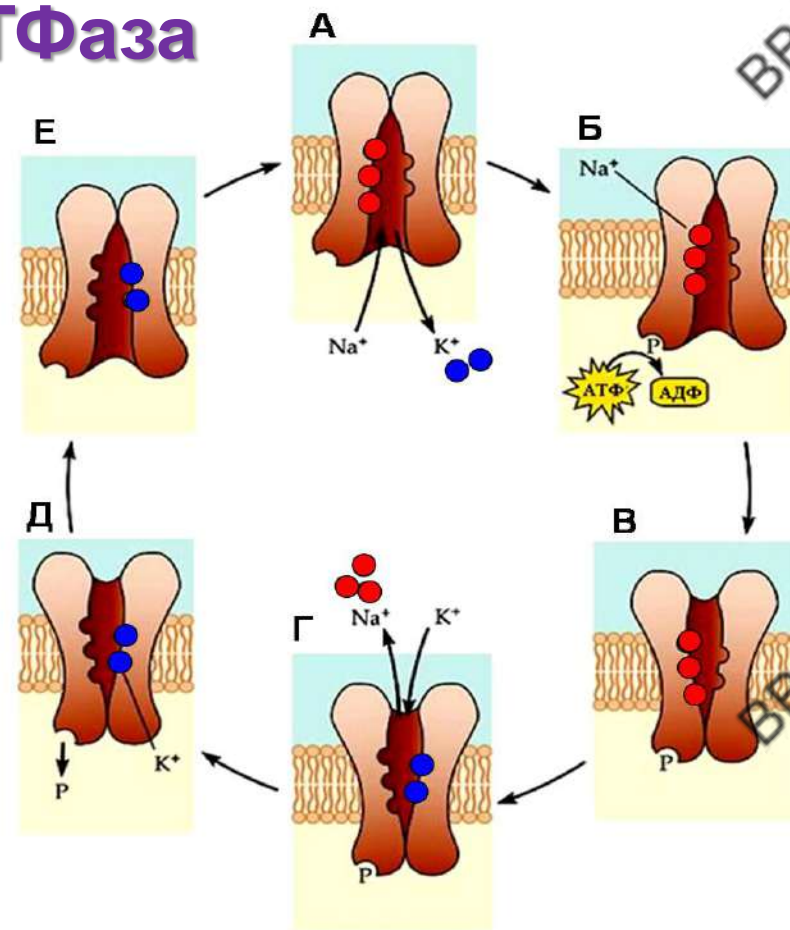
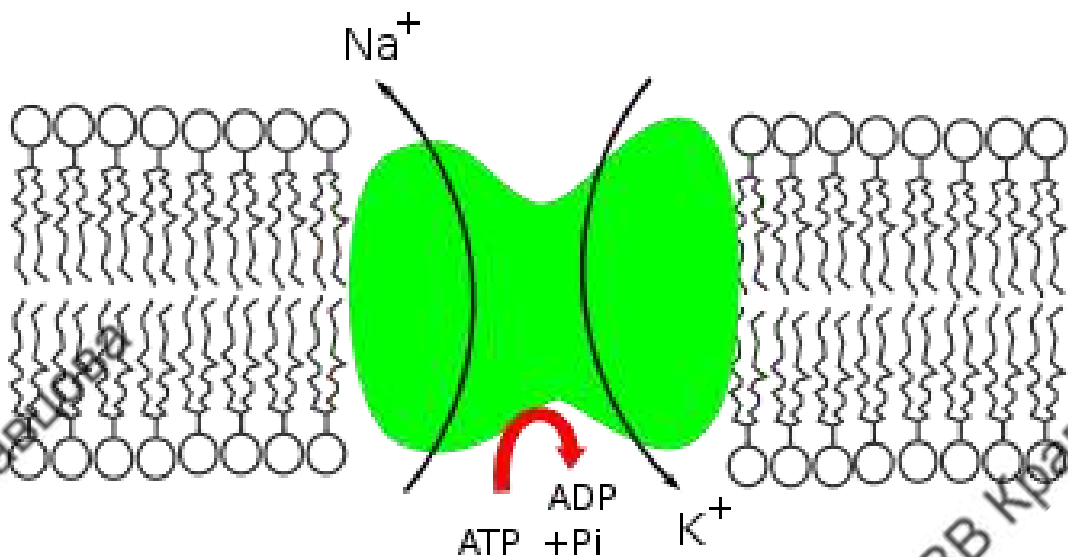


Калий-хлорный котранспортер



**Первичный активный транспорт**

# Натрий-калиевая АТФаза



Таким образом, за 1 цикл из клетки выкачивается 3 иона натрия в обмен на 2 иона калия, который идет в клетку

Что произойдет с мембранным потенциалом покоя если заблокировать натрий-калиевую АТФазу?



## За счет чего создается мембранный потенциал?

1. неравенство концентраций, ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$
2. Gate каналы. В норме, в покое практически все натриевые каналы закрыты, а большинство калиевых – открыто.
3. каналы для ионной утечки, которые не имеют воротных механизмов и всегда открыты
- 4. Анионы** - Внутренняя сторона мембраны, практически не проницаемая для крупных органических анионов, следующих по градиенту за ионами калия, приобретает отрицательный потенциал.
5.  $\text{Na},\text{K}$ -АТФаза



Немецким физическим химиком В. Нернстом

***Вальтер Герман Нернст***

в 1888 г. было получено уравнение,

для определения равновесного потенциала. Эту формулу можно использовать для любого иона

$$E_K = E^0 + (RT / F) * \lg ([K^+]_{\text{нар}} / [K^+]_{\text{внутр}})$$

где  $E^0$  - стандартный электродный потенциал,

R - газовая постоянная,

T - абсолютная температура,

F - постоянная Фарадея (96500 Кл/моль)

При 20°C и упрощении констант уравнение принимает вид:

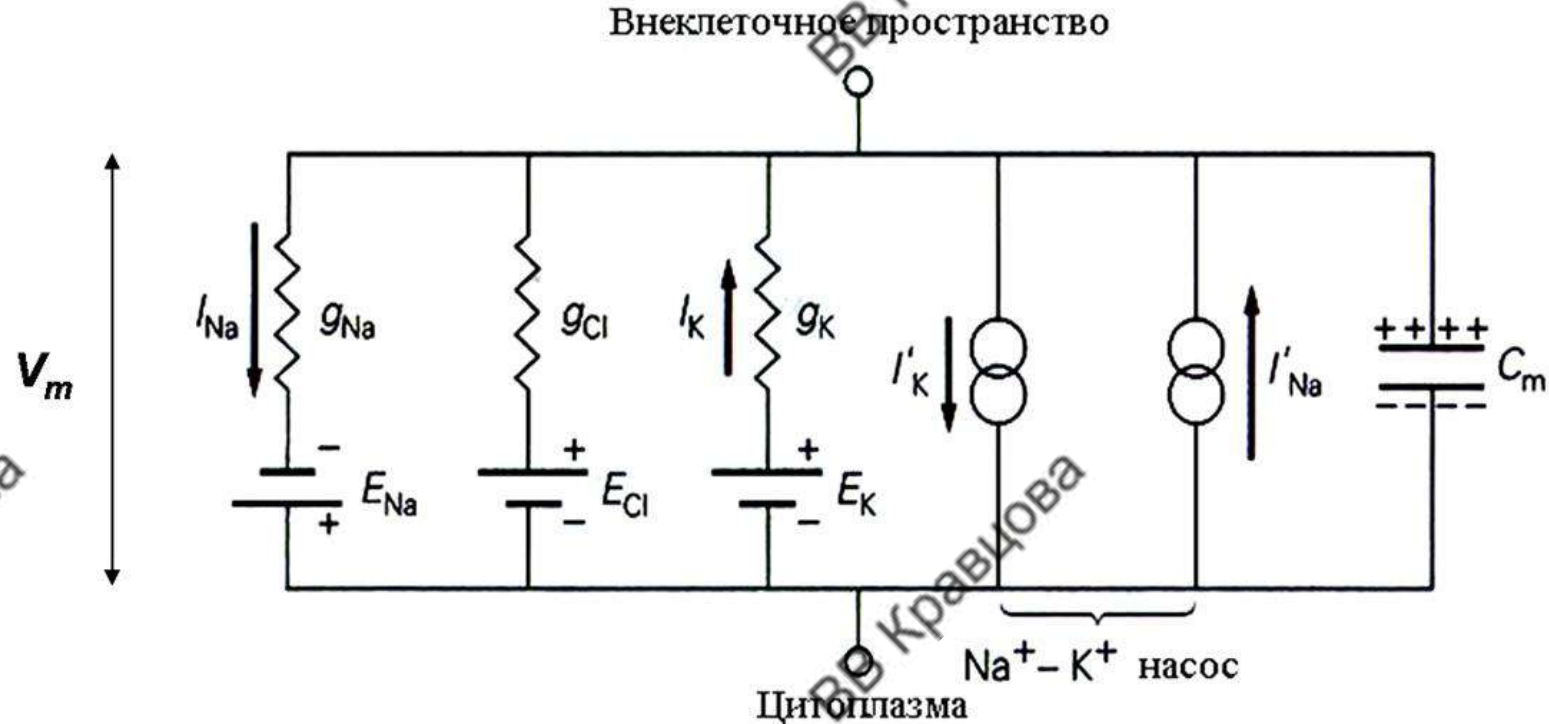
$$E = 58 \lg ([K^+]_{\text{нар}} / [K^+]_{\text{внутр}})$$

МПП формируется не только утечкой ионов калия NO!  
Надо учитывать ионы натрия и хлора

Уравнение Гольдмана-Ходжкина-Катца

$$\Phi_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na} (Na^+)_i P_K (K^+)_i + P_{Cl} (Cl^-)_o}{P_{Na} (Na^+)_o + P_K (K^+)_o + P_{Cl} (Cl^-)_i}$$

# Электрическая схема мембраны

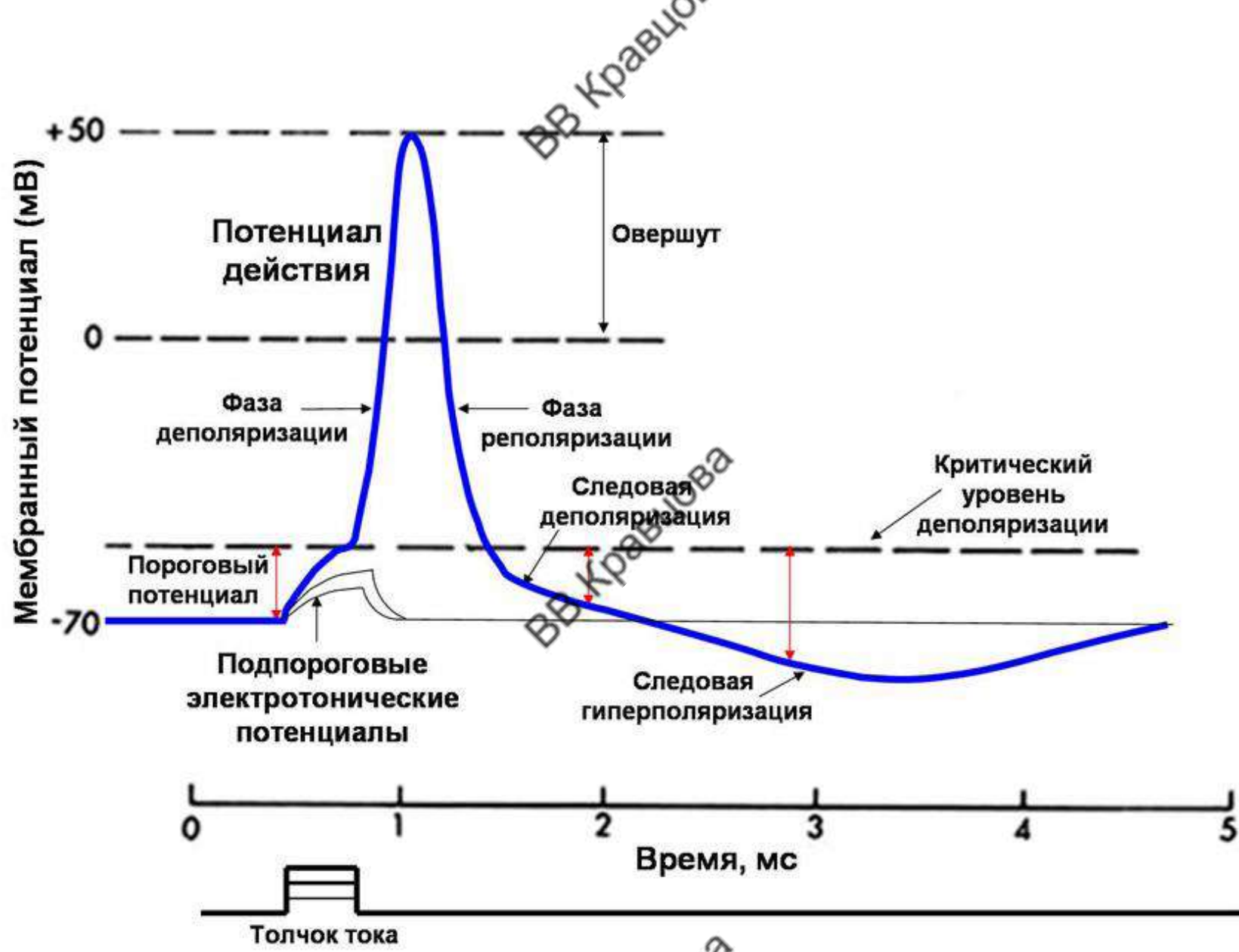


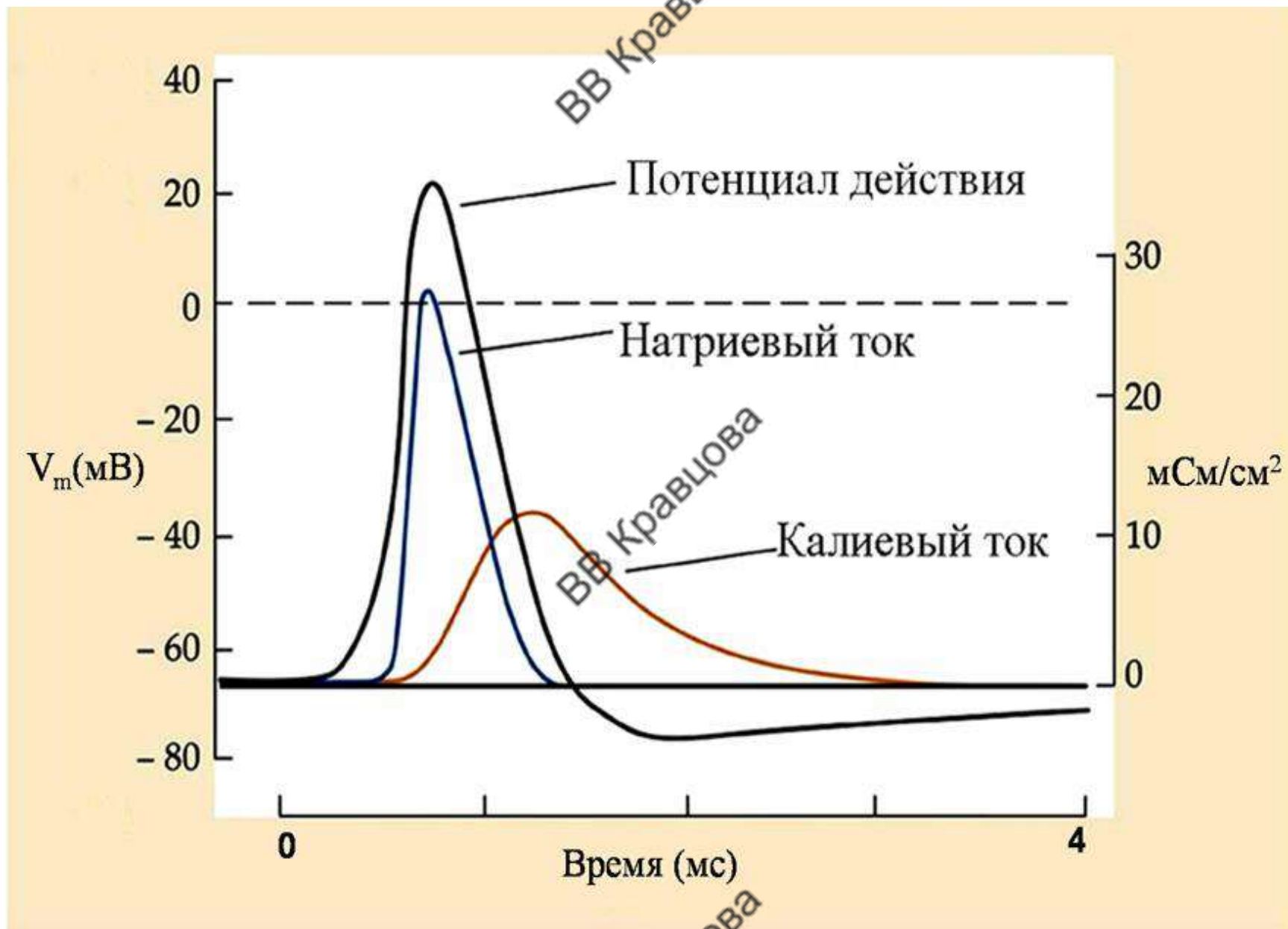
Каждая популяция каналов представлена батареей с потенциалом равновесия для конкретного иона ( $E$ ) и проводимостью ( $g$ ). НКА представлена двумя разнонаправленными генераторами тока.

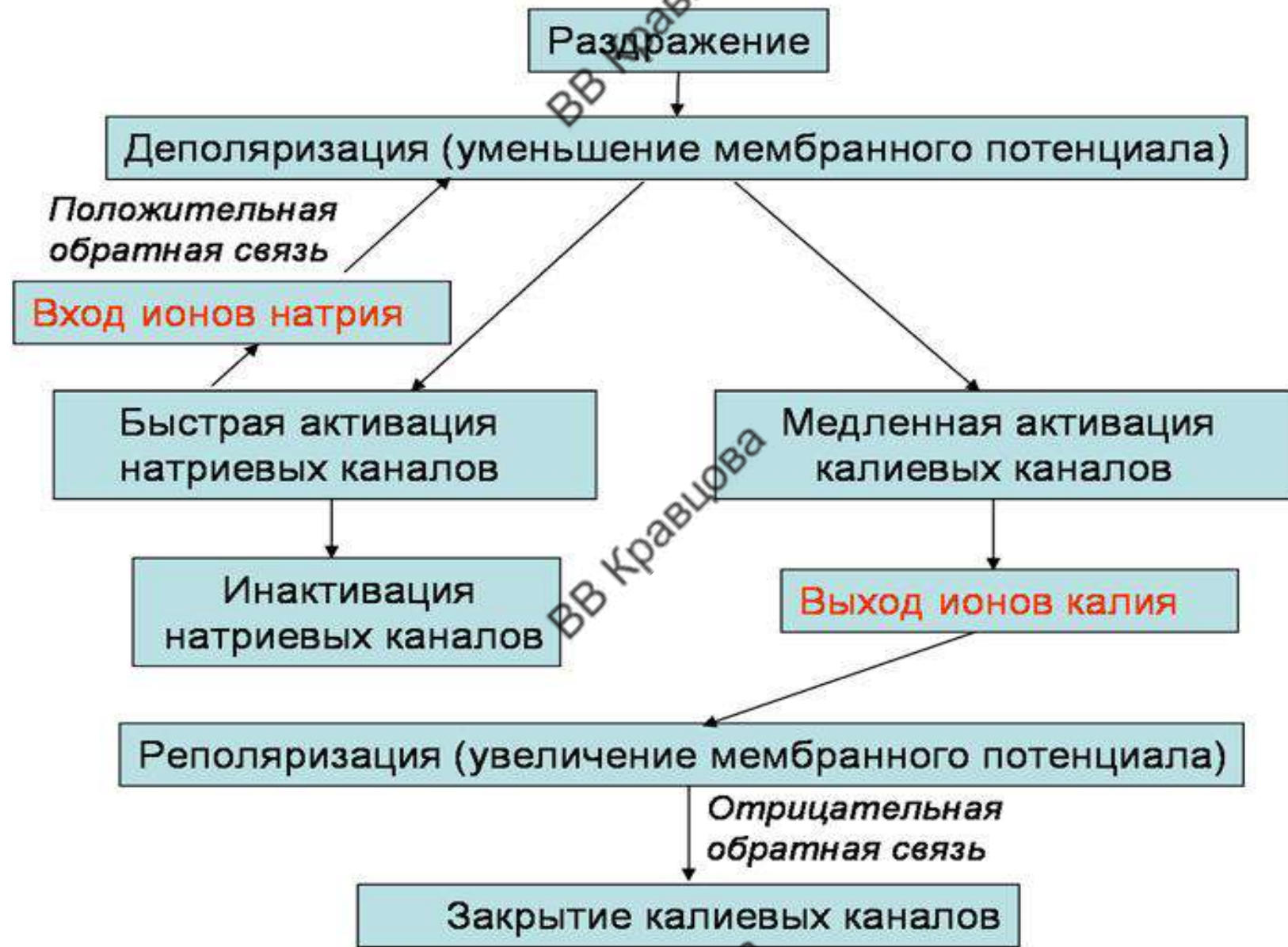
Текущие через мембрану токи показаны стрелками. Токи через хлорные каналы отсутствуют, поскольку ионы хлора пассивно распределяются по обе стороны мембраны

# Потенциал действия (ПД) = нервный импульс = возбуждение

ПД – универсальный высокоамплитудный, быстро распространяющийся по мембране клетки сигнал, обеспечивающий передачу информации.







# Роль К-каналов в формировании ПД

- К-каналы утечки:
- Потенциал-управляемые К-каналы ( $K_v$ ):
- К-каналы задержанного выпрямления ( $K_{dr}$ ):
- К-каналы аномального выпрямления :





Ибериотоксин – яд скорпиона (блокатор калиевых каналов)



Тетродотоксин – яд рыбы Фугу  
(блокатор **натриевых** каналов)

Рыба Фугу



Лидокаин - алколоид кокаина (блокатор **натриевых** каналов)  
широко используется как местный анестетик



Листья коки

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

## **НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС.**

### **ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС**

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

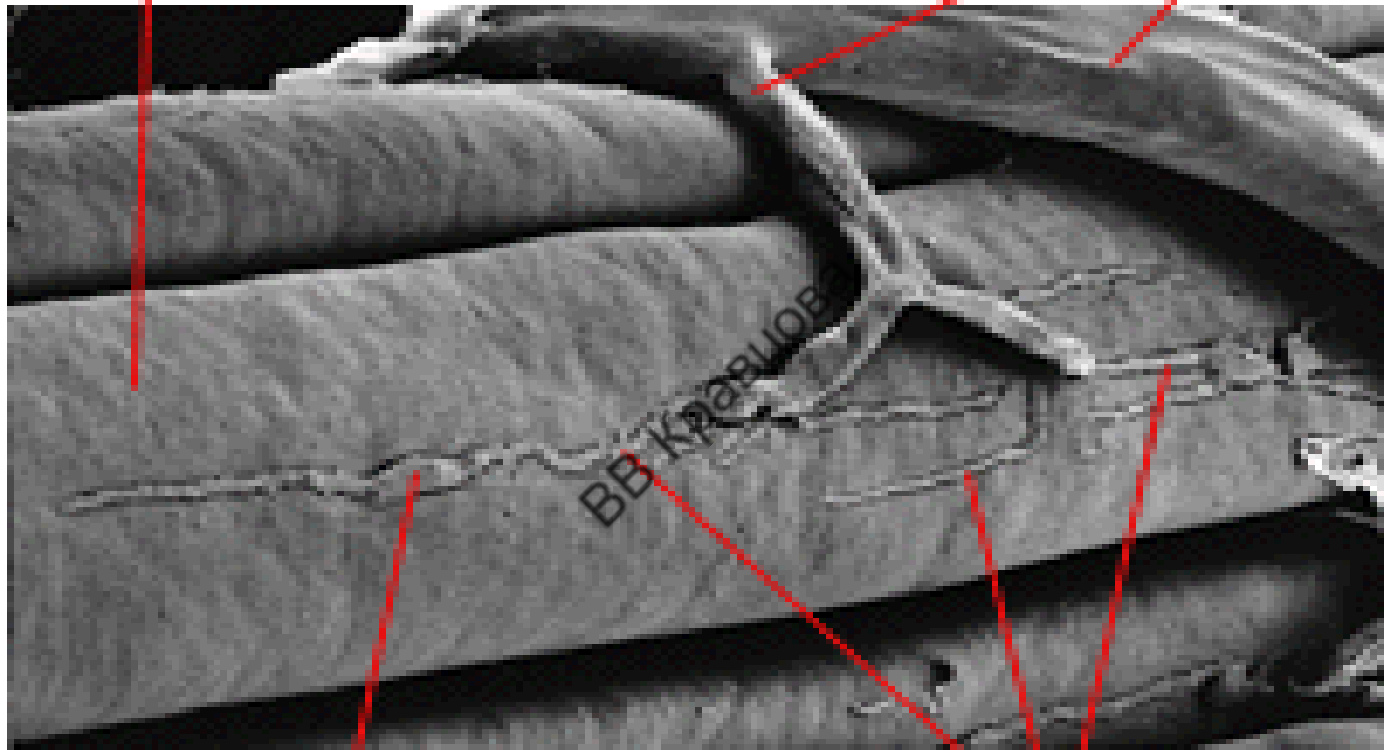
ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

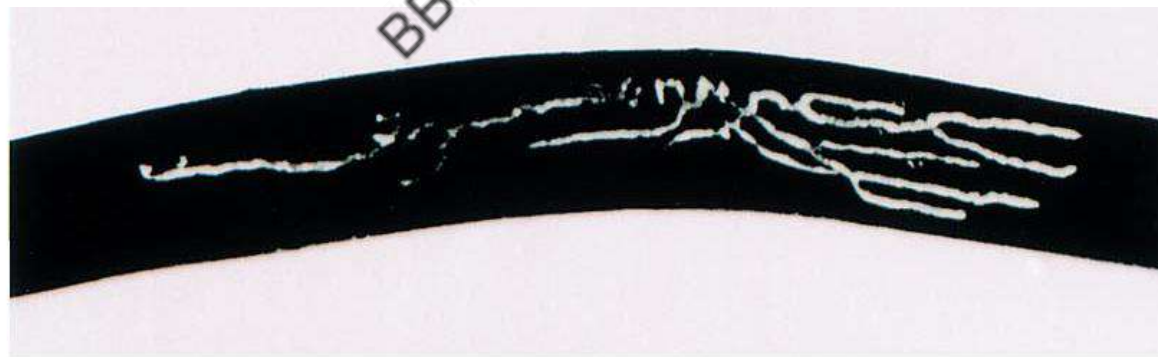
muscle cell  
myelinated axon  
nerve



body of Schwann cell  
axon terminals

10  $\mu\text{m}$

**Frog**



**Rat**

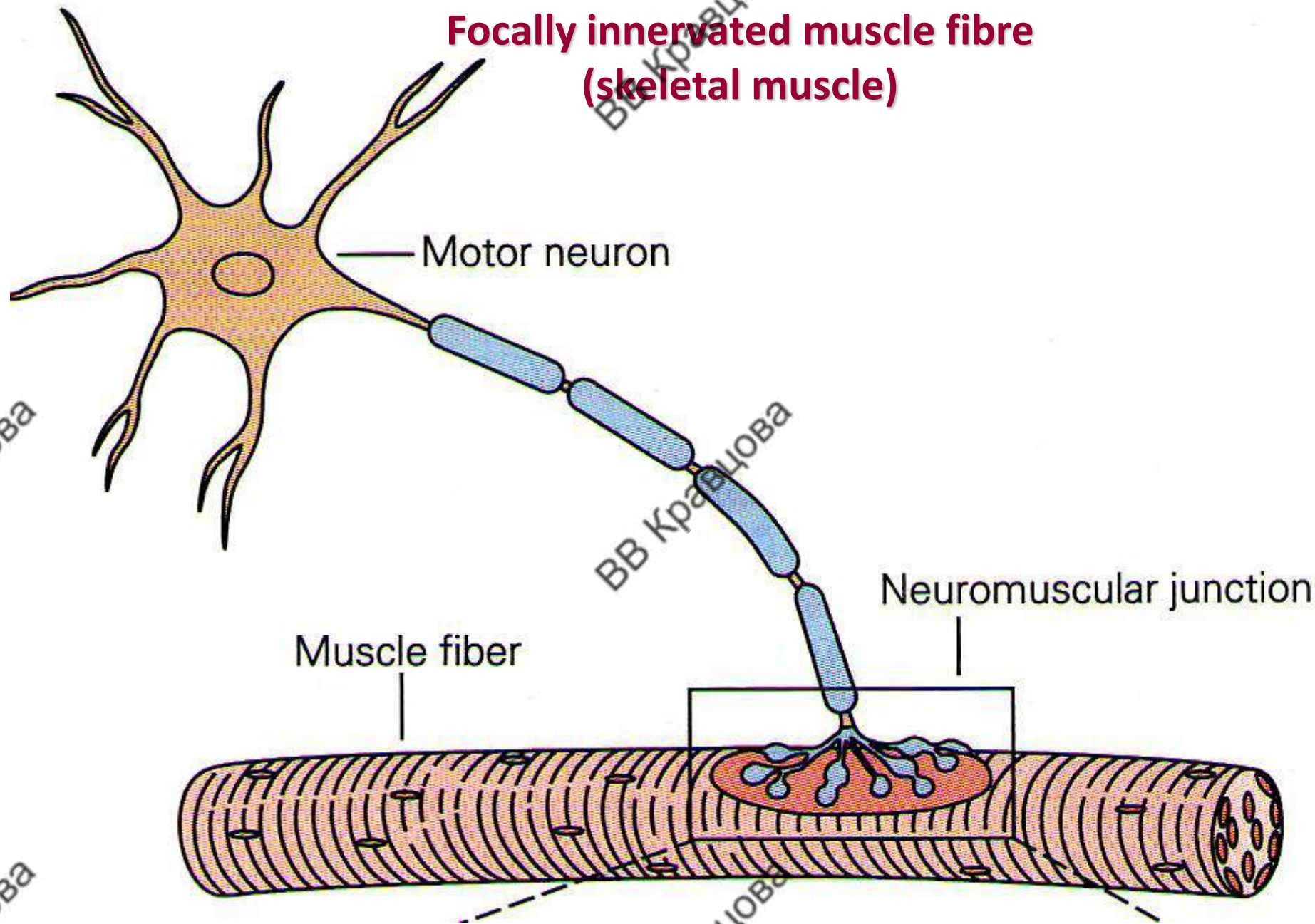


**Man**



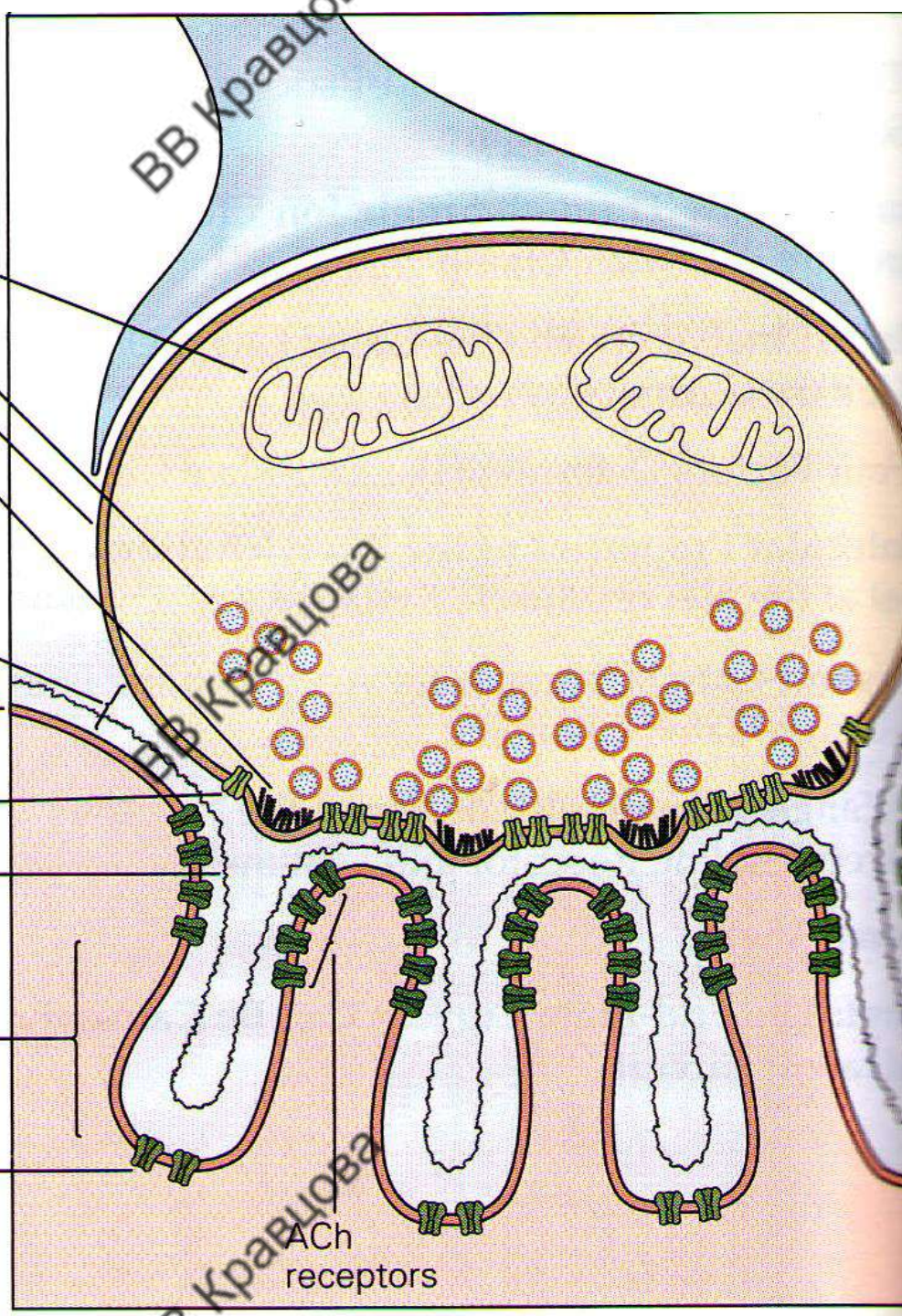
50 $\mu$ m

**Focally innervated muscle fibre  
(skeletal muscle)**



**End-plate = концевая пластинка = постсинаптическая мембрана**

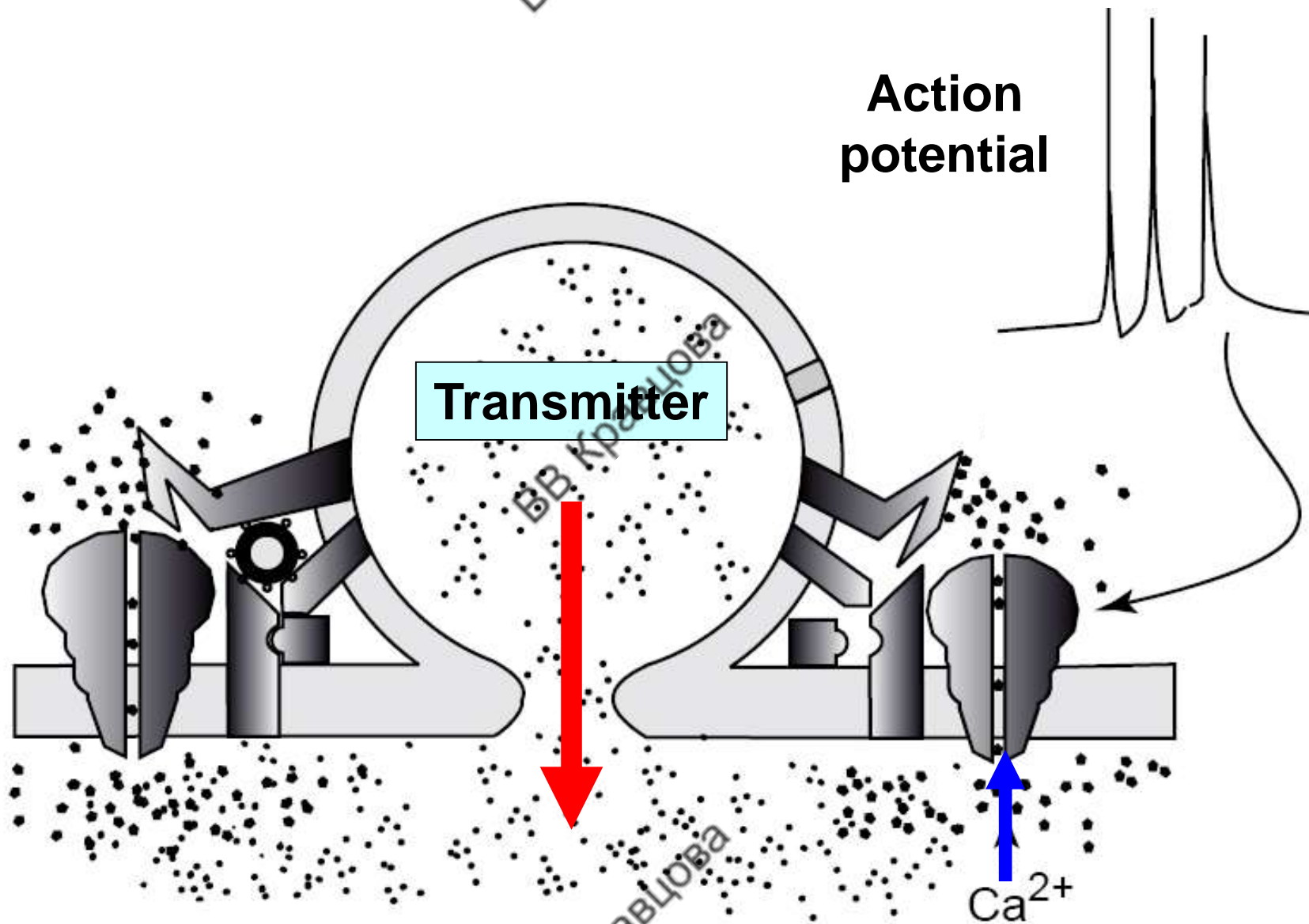
- Mitochondrion
- Synaptic vesicle (ACh)
- Presynaptic membrane
- Active zone
- ~ 200 активных зон**
- Synaptic cleft
- Postsynaptic membrane
- Ca<sup>2+</sup> channel
- Basement membrane **АХЭ**
- Junctional fold
- Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel

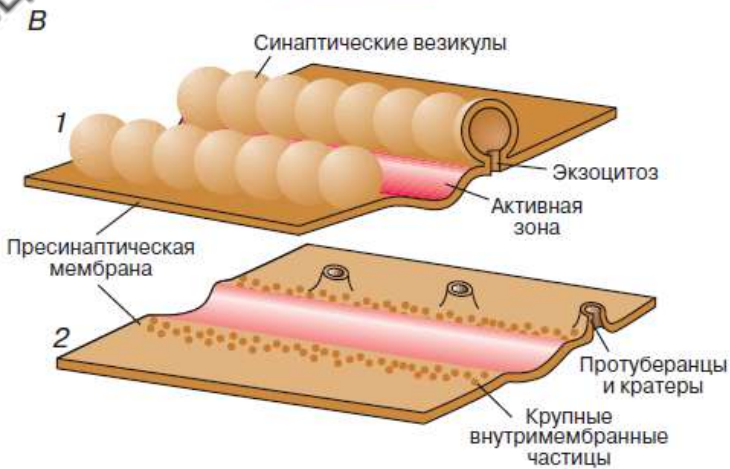
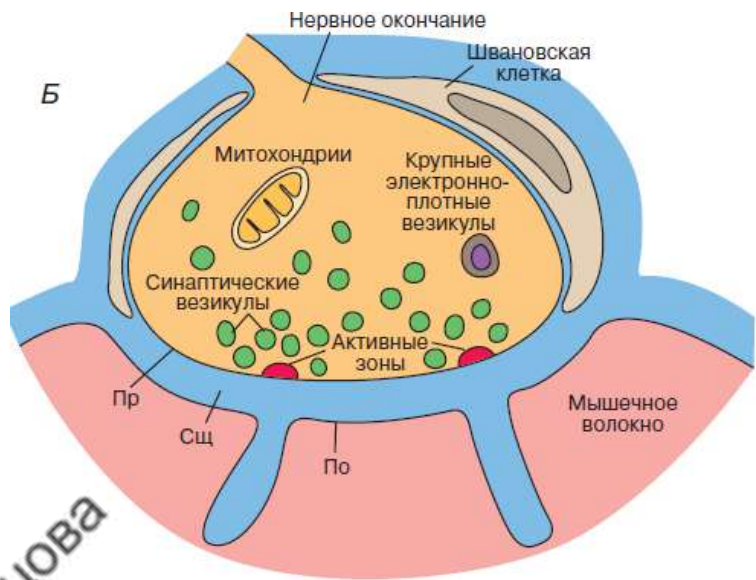


ACh receptors



# $Ca^{2+}$ mechanism of transmitter release





Зефилов, Соросовский образовательный журнал, 6(9)10-1, 6(2000)

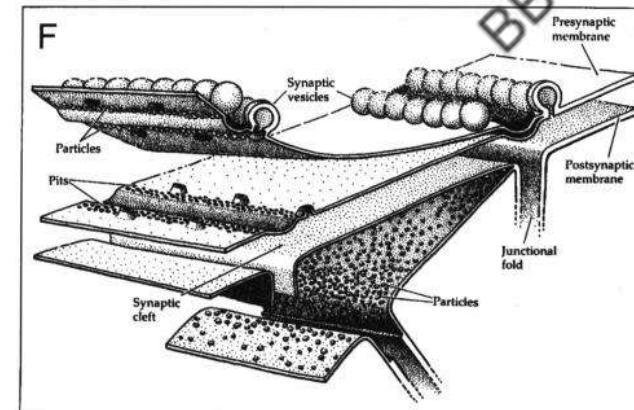
## Нервное окончание содержит 2 типа секреторных везикул:

Электронно  
оплотные

В удалении от  
активных зон (запас  
медиатора)

Мелкие

рядом с  
пресинаптической  
мембраной, именно  
здесь высвобождается  
медиатор – **активные  
зоны**  
Зоны располагаются над



Николлс и др., 2003

# Типы секреции медиатора

## I. Квантовое

←  
Спонтанное  
освобождение  
квантов медиатора

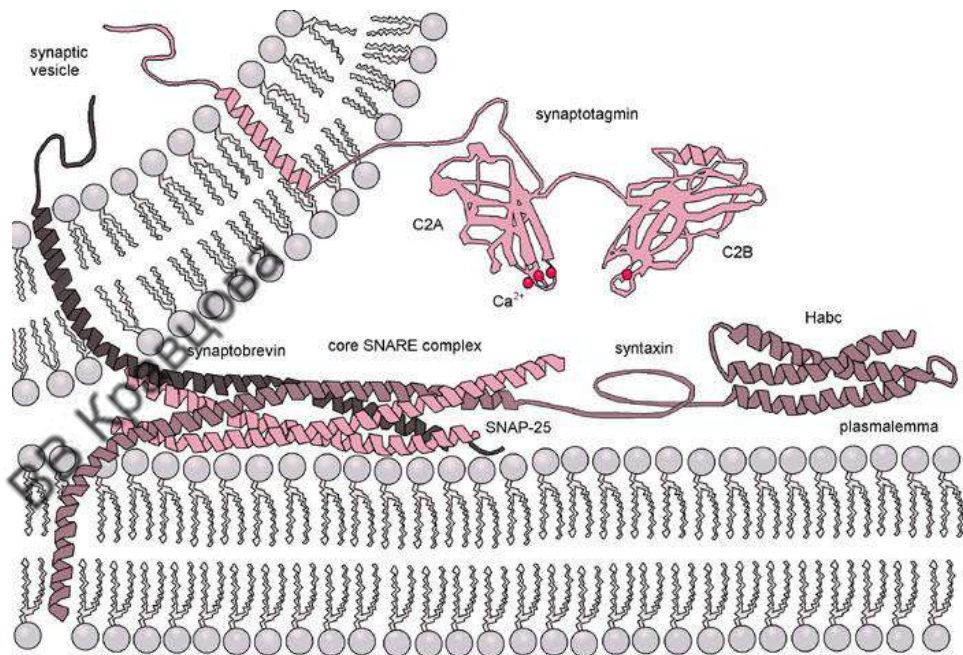
→  
Вызванное нервным  
импульсом  
освобождение  
квантов медиатора

## II. Неквантовое

# Квантовый состав потенциала концевой пластинки

- Среднее количество квантов, освобождаемых в ответ на один нервный импульс (**m**),
- можно определить как  **$m=pn$**
- **n** - число доступных для освобождения квантов;
- **p** - вероятность освобождения каждого кванта.
- Основное допущение этой модели состоит в том, что:
  - Кванты черпаются из большого запаса медиатора,
  - причем средняя величина **p** в покое очень мала ( **$0 < p < 1$** ),
  - освобождение отдельных квантов происходит независимо друг от друга.
  - Нервный импульс на короткое время повышает величину **p** для каждого кванта.

# Молекулярный механизм квантового освобождения медиатора



<https://ru.wikipedia.org/wiki/>

**Основные белки участвующие в высвобождении кванта медиатора:**  
**Везикулярные** – синаптобревин и синаптотагмин (кальциевый сенсор);

**Белки пресинаптической мембраны**  
- синтаксин и SNAP-25;

Синаптобревин, синтаксин и SNAP-25 – белки, образующие **SNARE комплекс**

# Основные этапы освобождения медиатора

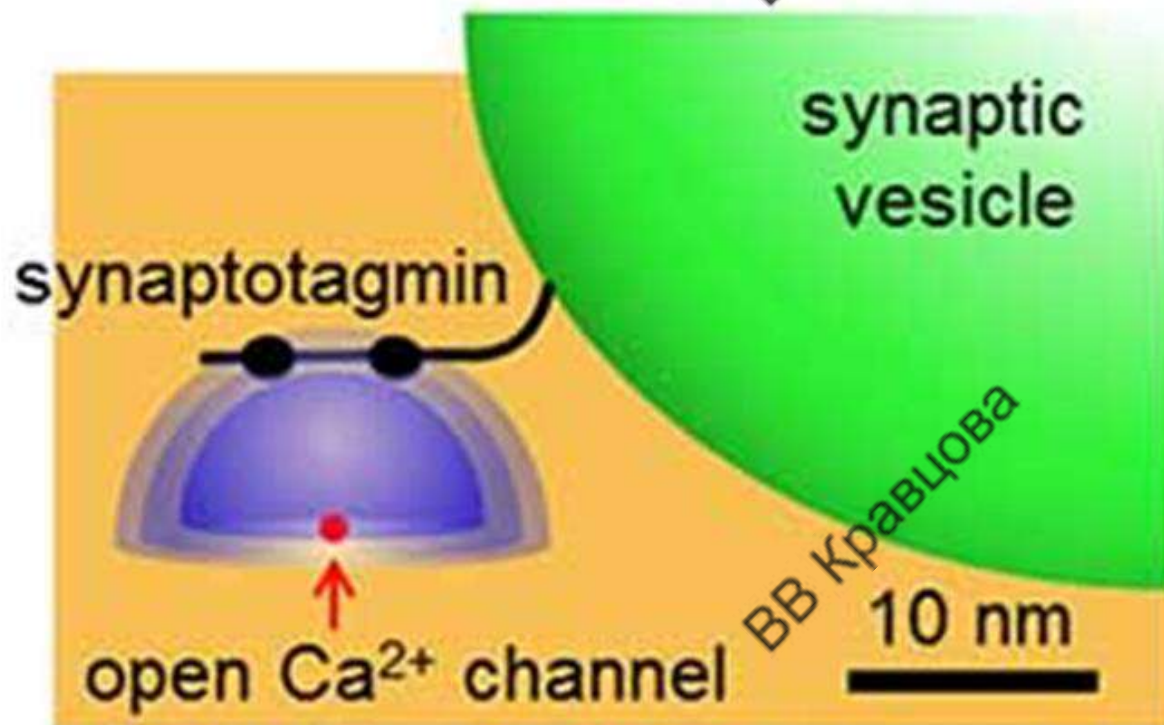


Экзоцитозу подвергаются везикулы, находящиеся рядом с активной зоной.

Экзоцитоз проходит в несколько этапов:

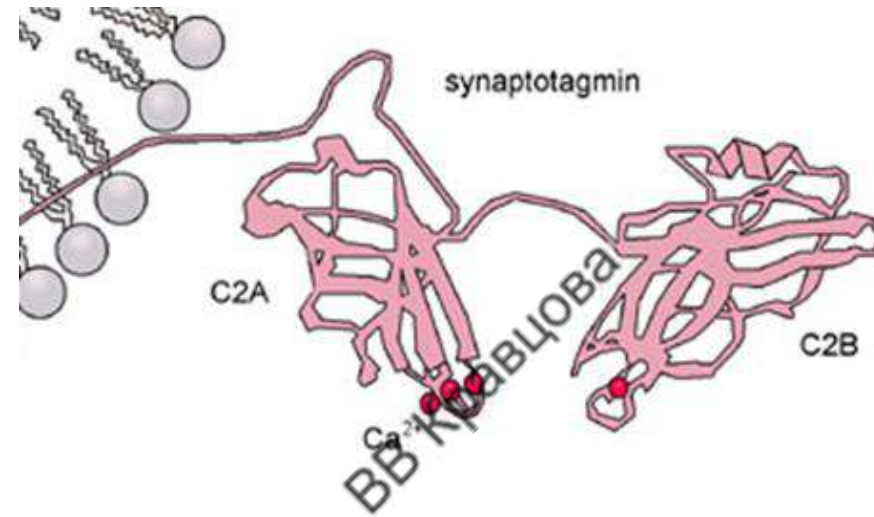
1. Мобилизация
2. Докирование
3. Экзоцитоз
4. Эндоцитоз и рециклизация синаптической везикулы

# Кальциевый микродомен



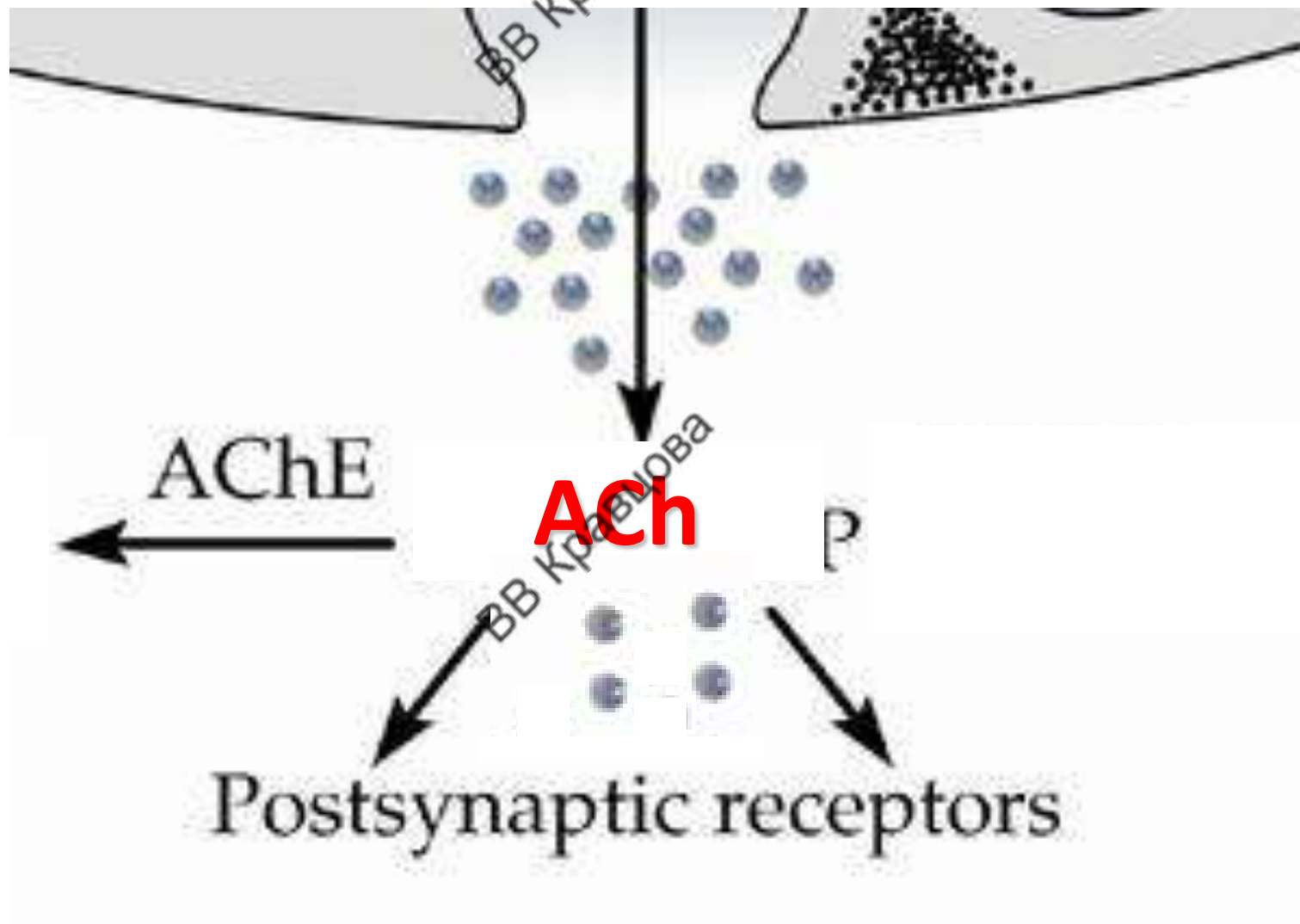
Lu-Yang Wang and George J. Augustine, 2015

# Синаптотагмин



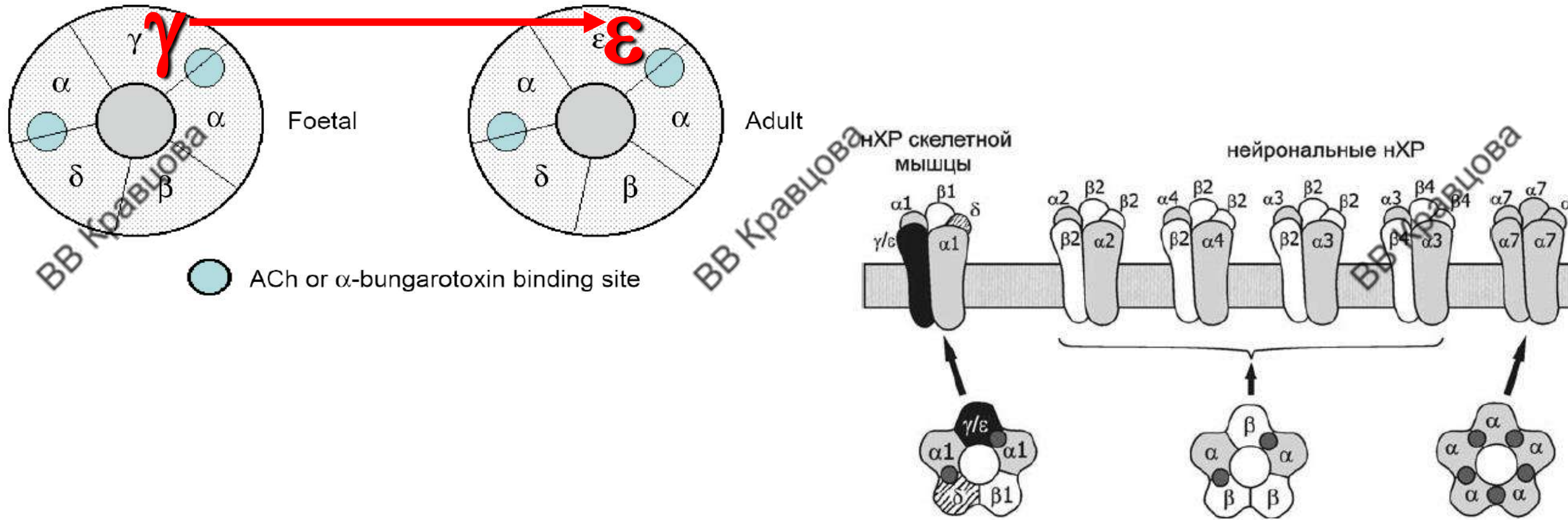
Синаптотагмин является кальциевым сенсером, который участвует в последних стадиях выброса ацетилхолина в синаптическую щель.



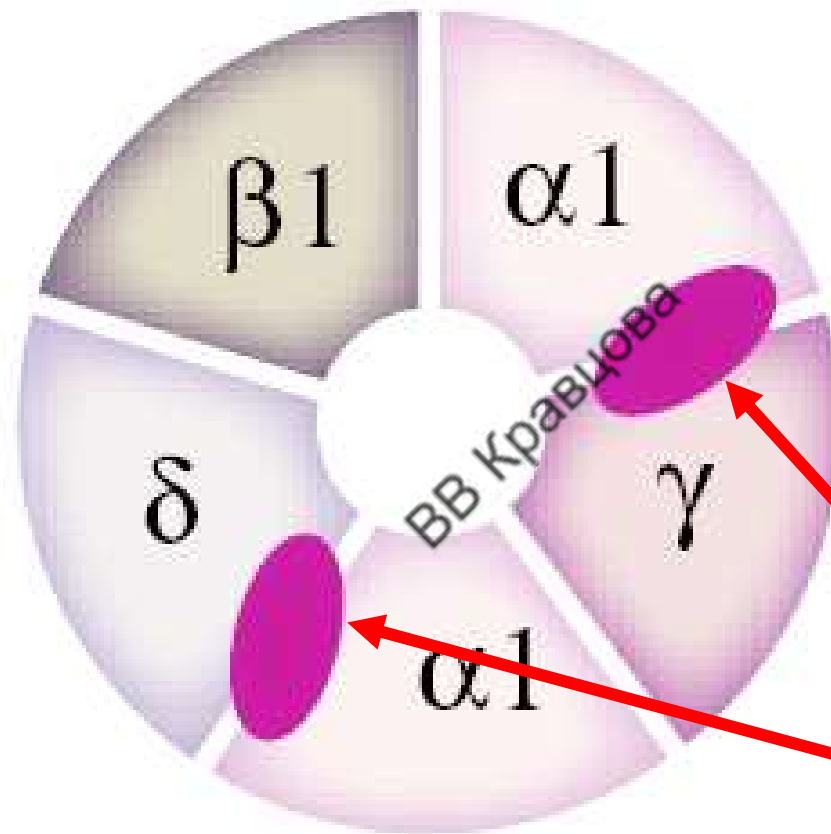


**В каждой везикуле  $\approx 10\ 000$  молекул АХ**

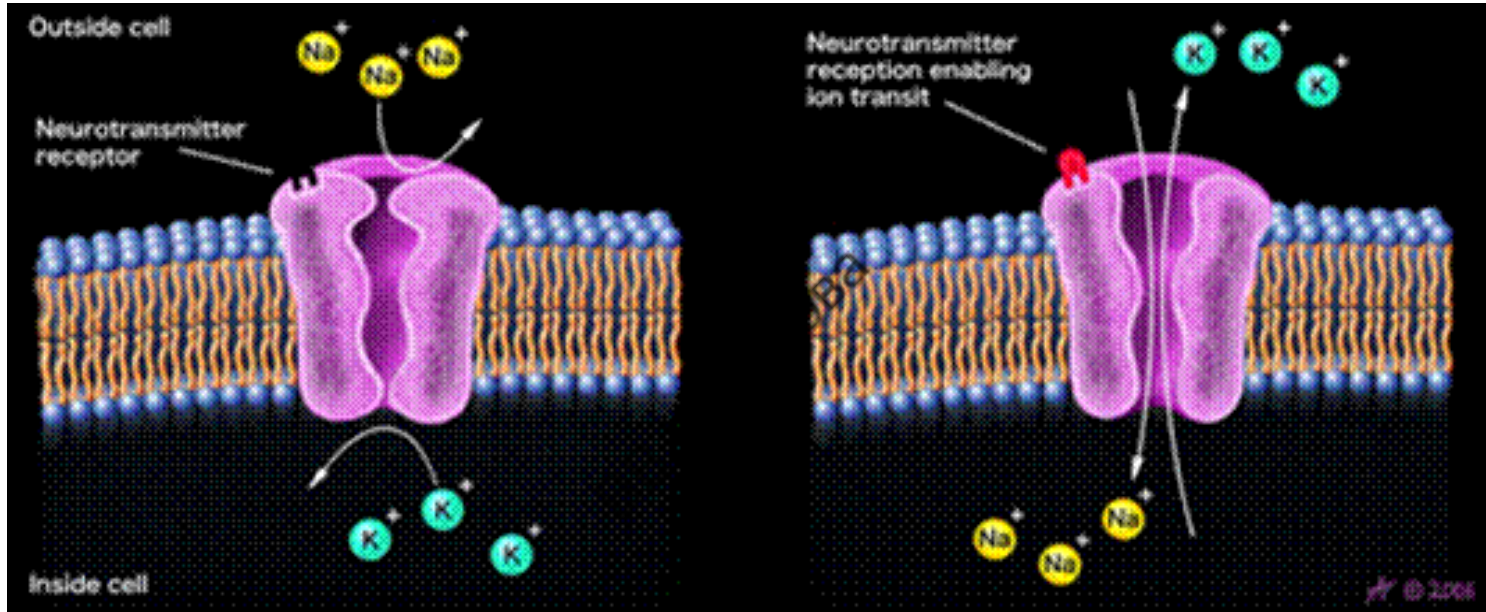
# Гетеропентамерная структура НИКОТИНОВОГО холинорецептора

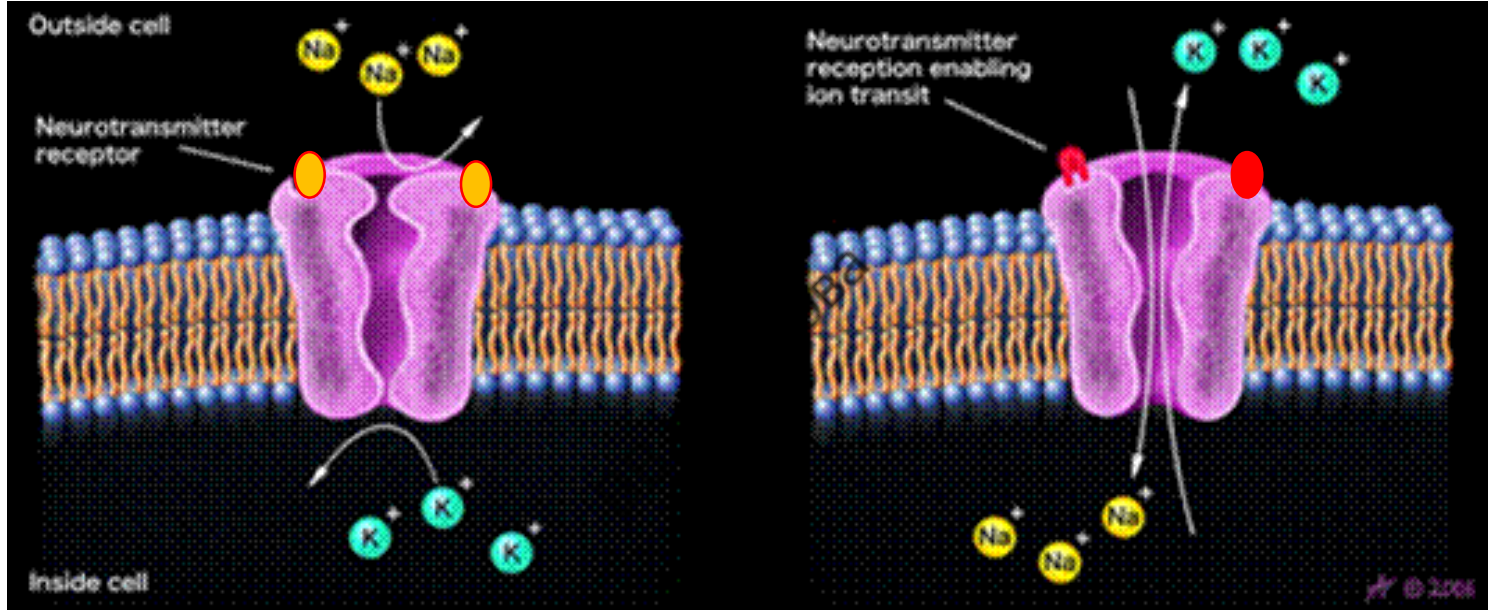


# nAChRs HAVE THE PENTAMERIC STRUCTURE

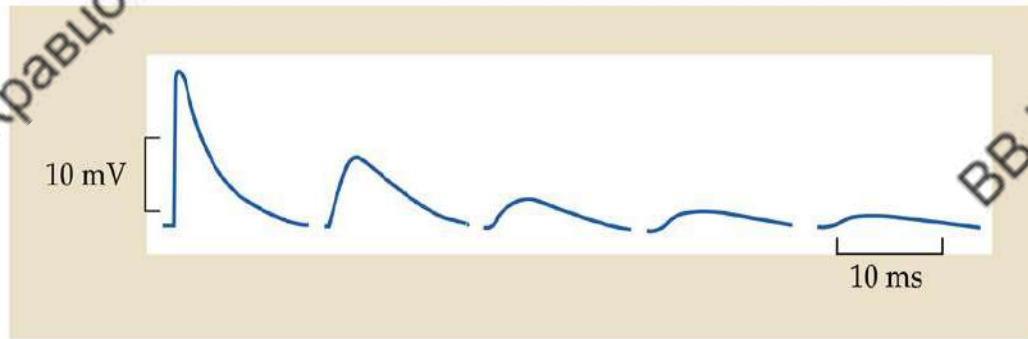
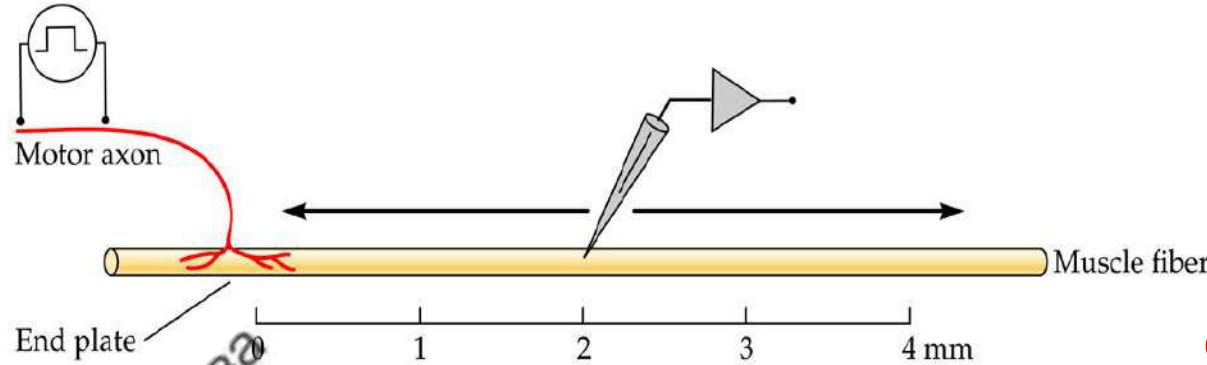


Two Binding Sites  
for ACh





# Потенциал концевой пластинки



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

Если мы будем с помощью МЭ отводить сигналы от КП, то мы увидим ответы амплитудой до 40 мВ. – Этот потенциал называется - **потенциал концевой пластинки (ПКП)**. Это локальный не распространяющийся ответ.

ПКП- суммарный результат ионного тока натрия и калия через каналы. Ток натрия преобладает над током калия, что приводит к деполяризации мембраны концевой пластинки.

# Кратковременные формы пластичности



Николс и др., 2003

При частотной, или тетанической активности могут наблюдаться как прогрессирующее увеличение (облегчение),

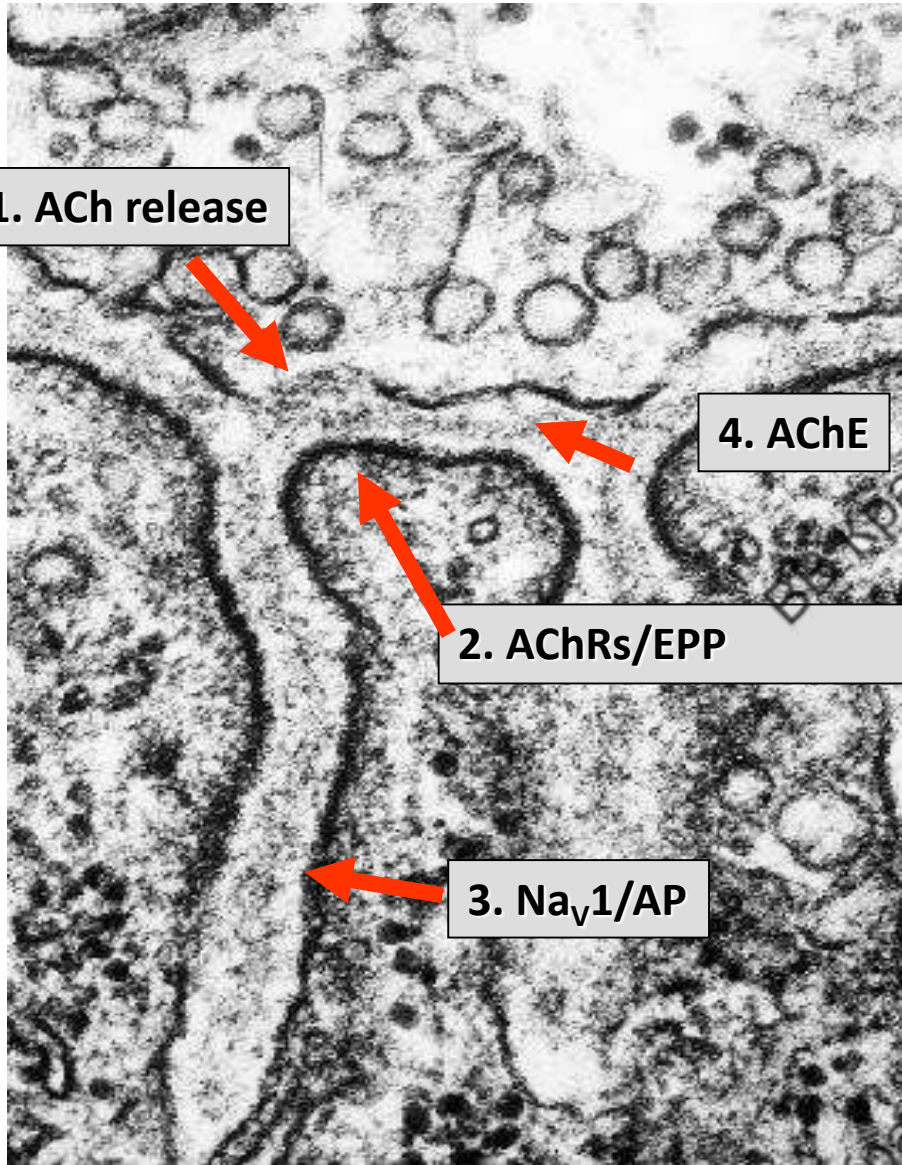
так и снижение (депрессия) амплитуд ПКП, Эти формы относятся к кратковременным формам синаптической пластичности.

Николлс Джон, Мартин Роберт, Валлас Брюс, Фукс Пол

От нейрона к мозгу / Пер. с англ. П. М. Балабана, А.В.Галкина, Р. А. Гиниатуллина, Р.Н.Хазипова, Д.С.Хируга. — М.: Едиториал УРСС, 2003. — 672 с., цв. вкл.

ISBN 5-354-00162-5

# Some key steps in neuromuscular transmission



1. ACh release

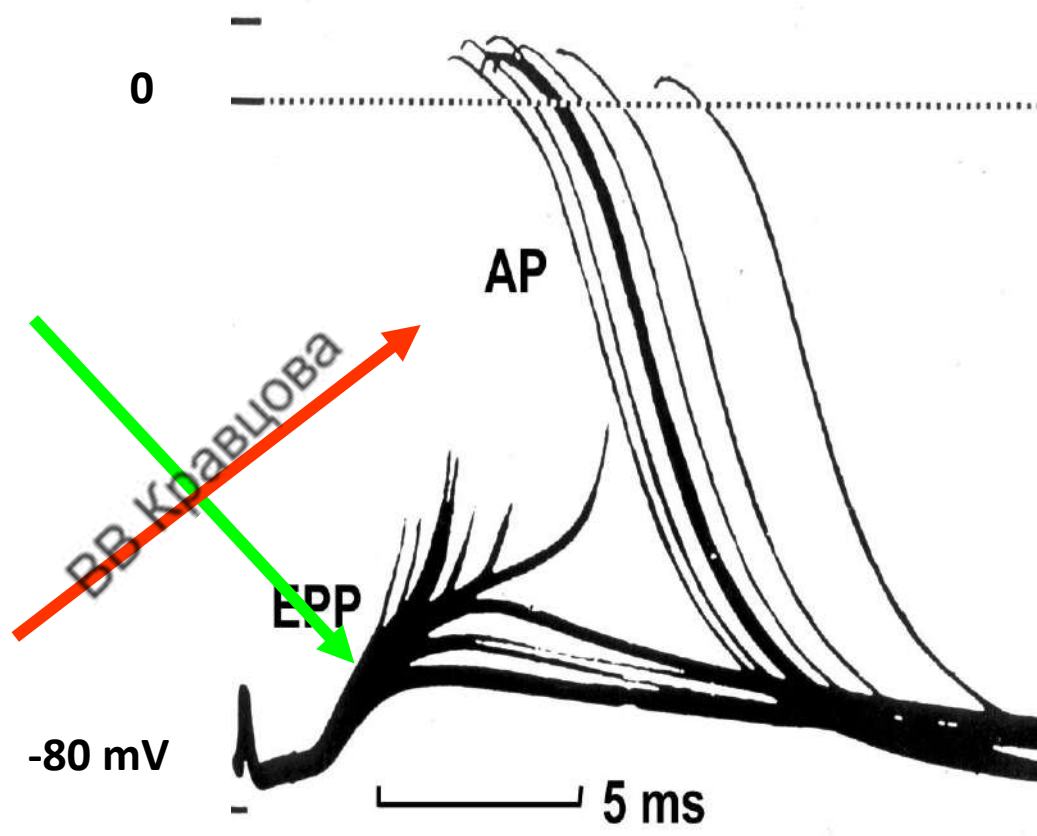
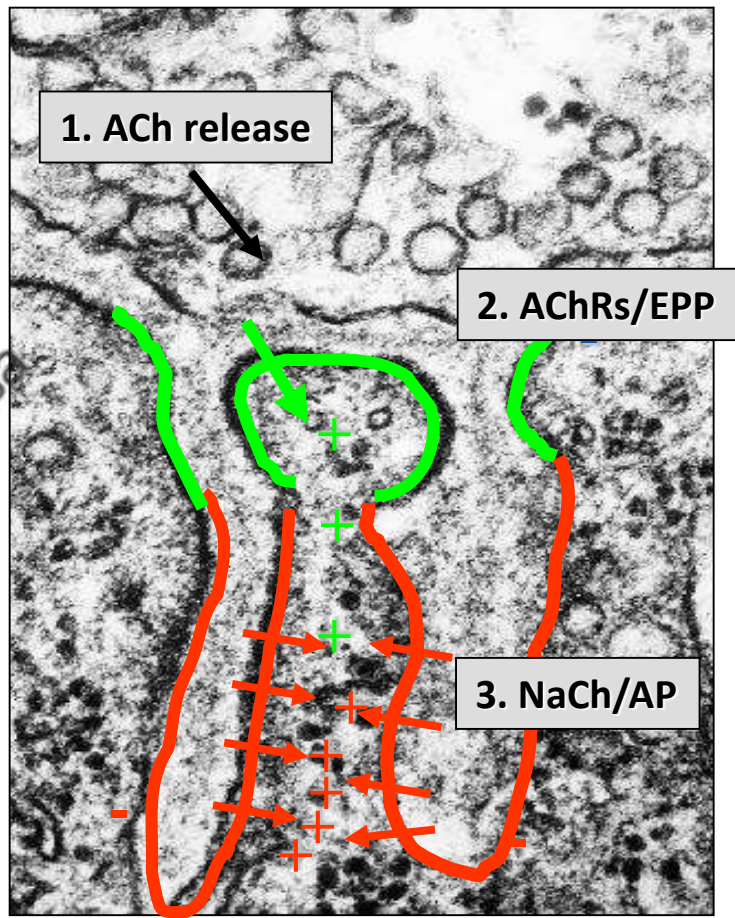
4. AChE

2. AChRs/EPP

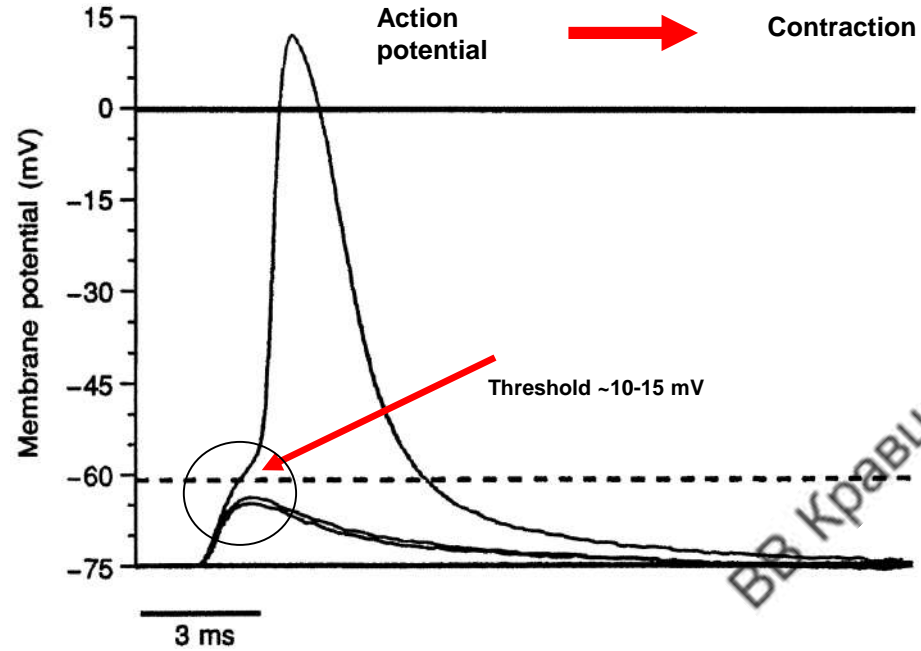
3. Na<sub>v</sub>1/AP



# Steps in action potential generation

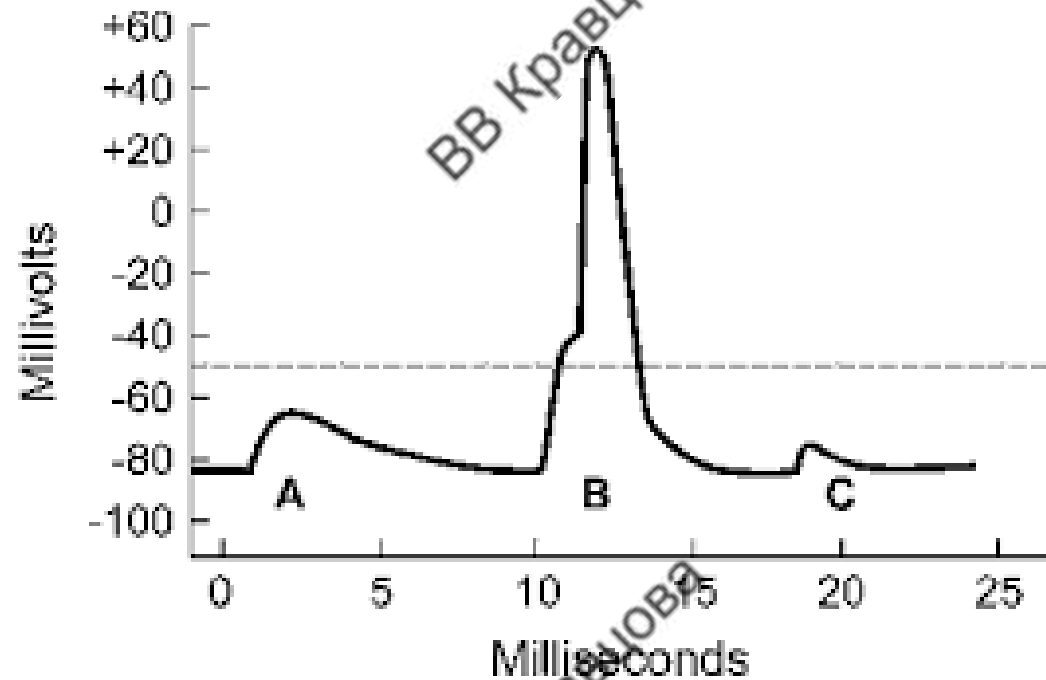


# Гарантийный фактор нервно-мышечной передачи



амплитуды ПКП (EPSP ampl.)  
к величине порога (AP Threshold)

Wood, Slater: *Progress in Neurobiology* 64:  
393–429, (2001) с изменениями



## Потенциалы концевой пластинки:

**A.** Низкоамплитудный потенциал концевой пластинки, зарегистрированный от кураризированной мышцы.

**B.** Нормальный потенциал концевой пластинки, вызывающий потенциал действия в мембране мышечного волокна.

**C.** Низкоамплитудный потенциал концевой пластинки, возникающий на фоне действия ботулинового токсина, уменьшающего выделение ацетилхолина.

А

ВВ Кравцова

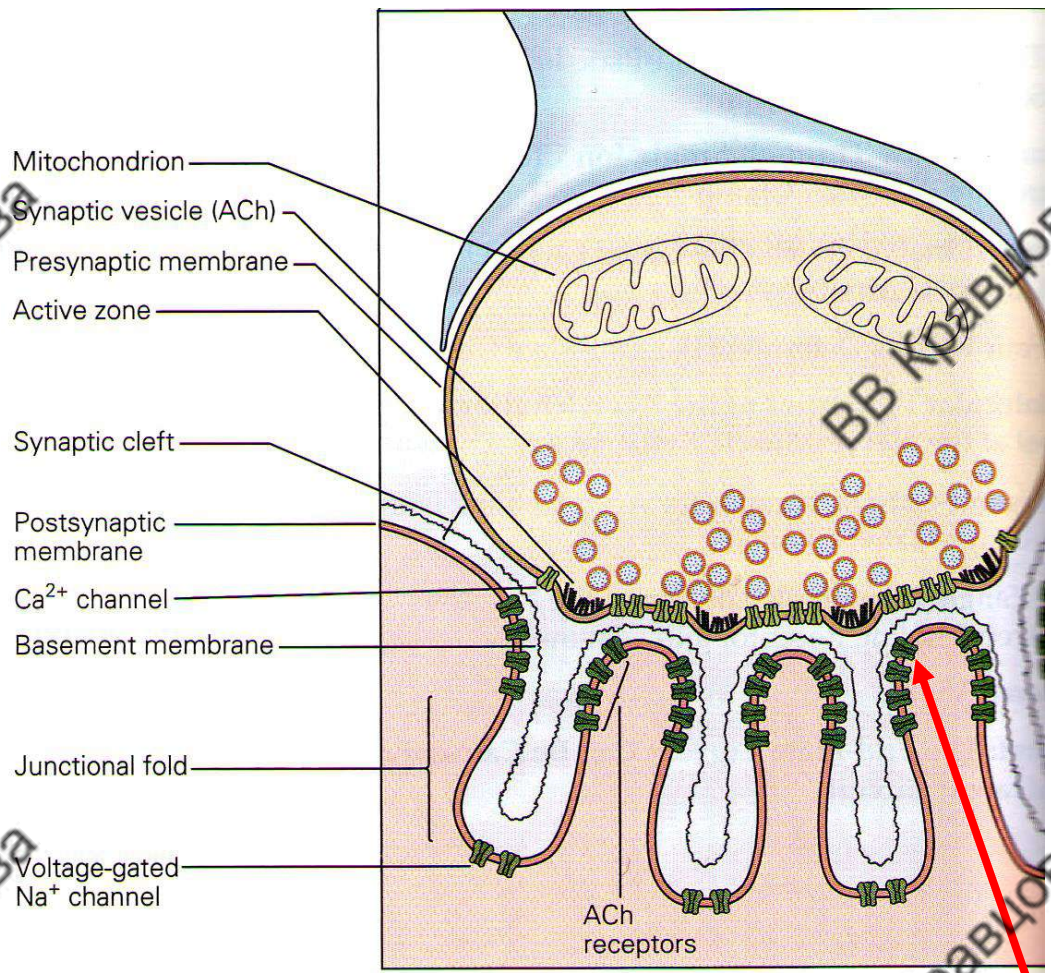
ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

# Кураре (Curare)

лекарственный препарат – тубокурарин

Действие миорелаксантов нарушается проведение нервно-мышечного возбуждения



ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

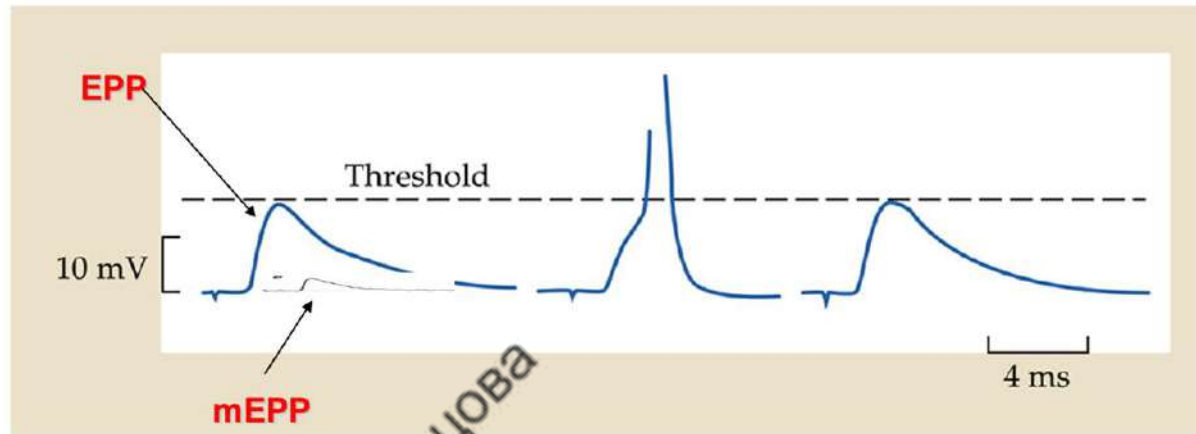
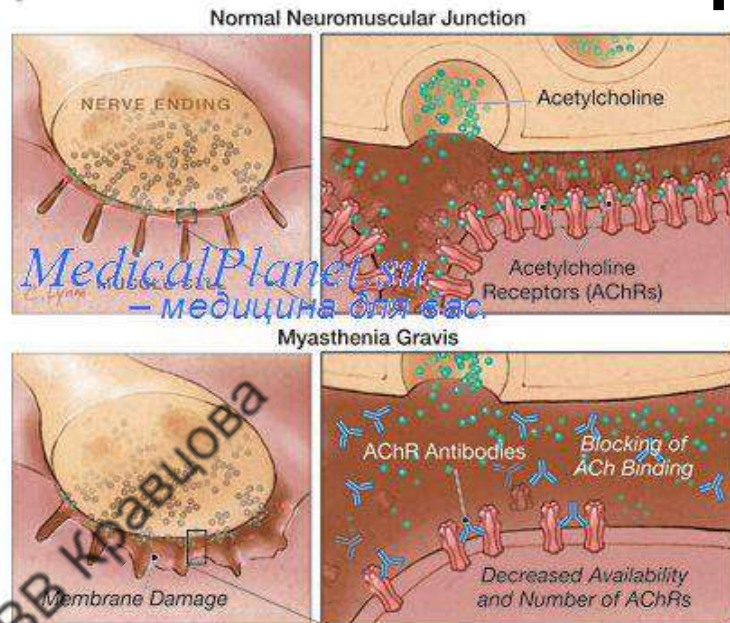
ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

ВВ Кравцова

# Миастения гравис

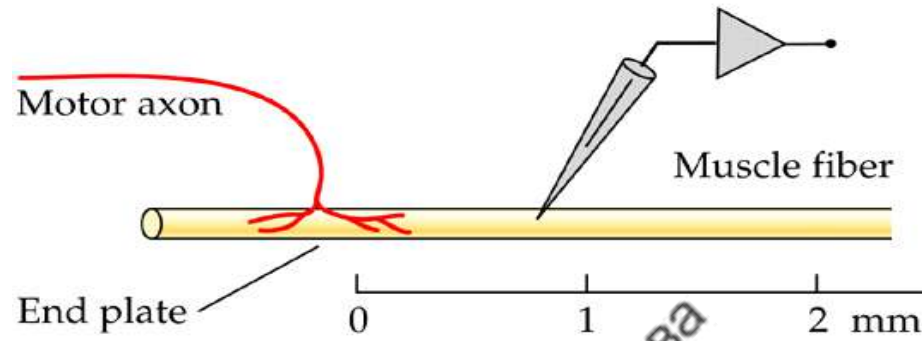


© 2001 Sinauer Associates, Inc.

Число холинорецепторов  
уменьшено на 70% и более

При аутоиммунном заболевании - миастения гравис...  
число холинорецепторов уменьшено  
Это приводит к снижению амплитуды ПКП.

Локальная гиперполяризация мембраны концевой пластинки как физиологический механизм поддержания надежности нервно-мышечной передачи



Surplus hyperpolarization

- 78 mV



- 81 mV

увеличение электрогенного вклада Na,K-АТФазы

## Рассматриваемые вопросы:

- строение мембраны клетки; транспорт веществ через мембраны; ионный состав цитоплазмы; концентрационный градиент на мембране; уравнение Нернста; уравнение Гольдмана-Ходжкина-Катца; мембранный потенциал покоя; натрий-калиевая АТФаза (схема работы фермента); электрическая схема мембраны; потенциал действия; работа потенциалзависимых натриевых каналов; роль калиевых каналов в формировании потенциала действия; изменение возбудимости клетки в разные фазы потенциала действия; влияние блокаторов каналов на фазы потенциала действия;
- нервно-мышечный синапс, концевая пластинка, активная зона, типы секреции медиатора, молекулярный механизм квантового освобождения медиатора, кальциевый микродомен, структура никотинового холинорецептора, потенциал концевой пластинки, гарантийный фактор нервно-мышечной передачи, основные этапы передачи сигнала с нервного окончания на концевую пластинку
- для закрепления материала задача: Ионные механизмы формирования мембранного потенциала покоя и потенциала действия.