

Возбудимая мембрана и потенциал действия

1. Равновесие Нернста

Равновесие Нернста возникает в растворе, в котором есть полупроницаемая для некоторых ионов перегородка. Моделью, иллюстрирующей это равновесие служит сосуд с перегородкой посередине, которая непроницаема для одного из растворенных веществ (см. рис. 1). Пусть в левой части сосуда будет растворен ацетат натрия, в правой — хлорид натрия в равных молярных концентрациях. Через полупроницаемую перегородку проходят все ионы, кроме ацетат-ионов. Ионы хлора за счет диффузии будут переходить через перегородку в левую часть сосуда. Вследствие этого, в правой части сосуда появляется положительный заряд, а в левой части — отрицательный. Ионы натрия притягиваются к отрицательно заряженным ионам. В результате часть натрий-ионов перейдет из правой части сосуда в левую. Поскольку все ионы переходят в левую сторону сосуда, (изменяется осмотическое давление), вода тоже должна перейти в левую сторону.

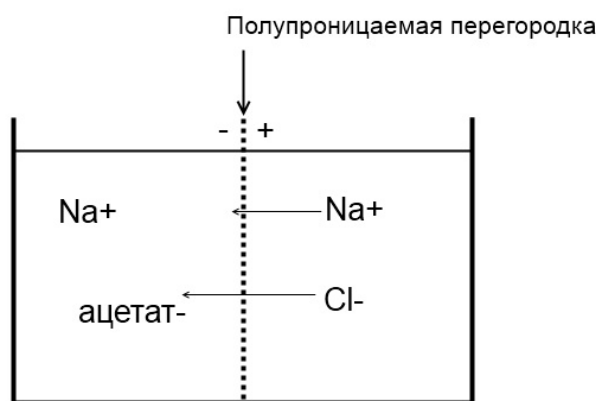


Рис. 1: Равновесие Нернста

Осмоз

Есть школьный эксперимент, разъясняющий понятие осмоса (см. рис. 2). В сосуд с водой подвешивается в целлофановом пакете раствор сахара в воде. Целлофан не пропускает молекулы сахара, но пропускает воду. Вода постепенно проникает через целлофан внутрь пакета и уровень воды в трубочке, соединенной с целлофановым пакетом, поднимается.

Если представить полупроницаемый целлофан в увеличенном виде (см. рис. 2 справа), то с обеих сторон от «дыр» в целлофане есть некий объем, заполненный с одной стороны водой с молекулами сахара, а с другой — только водой. Вода снаружи имеет большие шансы проникнуть в пакет, чем наоборот выйти. Это и есть осмос.

Большого эффекта можно достичь, если в качестве крупных молекул, не проходящих через перегородку, взять ионы. Дело в том, что ион обладает собственным зарядом, и он притянет к себе молекулы воды с образованием водяной шубы. В такой шубе у, например, натрий-иона порядка сотни молекул воды. Комплекс из водяной шубы и иона можно считать отдельной частицей, так как молекулы воды там почти не движутся. Поэтому, с точки зрения осмоса, ионы дают очень сильный эффект.

Клеточные стенки грибов, бактерий и растений нужны в том числе, для противодействия осмосу. В цитоплазме концентрация воды ниже, чем в окружающей среде. Поэтому происходит проникновение воды сквозь цитоплазматическую мембрану в цитоплазму, что приведет к раздуванию клетки.

Если поместить эритроциты человека в чистую воду, то они надутся за счет осмоса, а потом лопнут. При наличии жесткой клеточной стенки, разница между содержанием воды в воде снаружи клетки и воды в цитоплазме внутри клетки остается под контролем.

Явление, когда клетки надуваются водой изнутри, называют **тургором**. Форма растений, например, сохраняется в какой-то мере за счет тургора. Если растение не поливать некоторое время, то давление воды в клетках падает, и растение вянет.

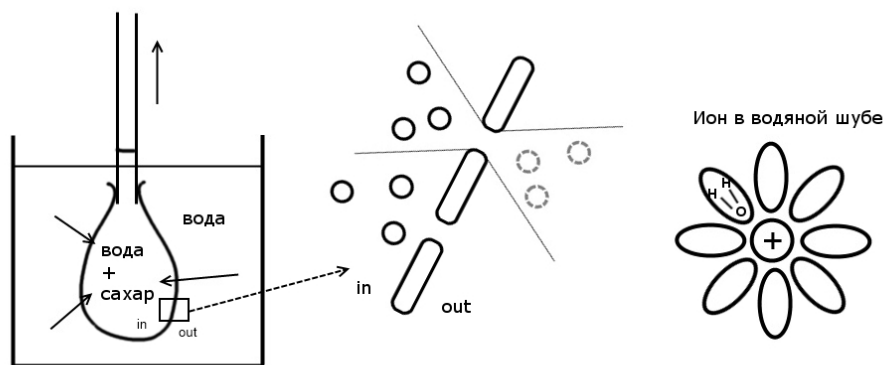


Рис. 2: Эксперимент, иллюстрирующий понятие осмоса

Этой же темы касается вопрос, как варить варенье так, чтобы ягоды не сморщивались, а раздувались. Для этого нужно сделать раствор с меньшей концентрацией веществ, чем внутри ягоды. Тогда вода будет поступать внутрь ягод и их раздувать. Если добавить много сахара в раствор, то наоборот, ягоды будут сморщиваться.

Возвращаясь к равновесию Нернста, нужно подчеркнуть, что важны не только соотношения концентраций, как при осмосе, но и соотношения зарядов.

2. Компоненты возбудимой мембраны нейрона, их влияние на заряд

Строение нейронной клетки представлено на рисунке 3. Короткие отростки нейрона называются **дендриты**. Более длинный отросток называется **аксон**. Аксон обычно заканчивается на других нервных клетках. К одному нейрону может подходить много аксонов. Место контакта аксона и нейрона — **синапс**. Он служит для передачи сигнала от одной клетки к другой.

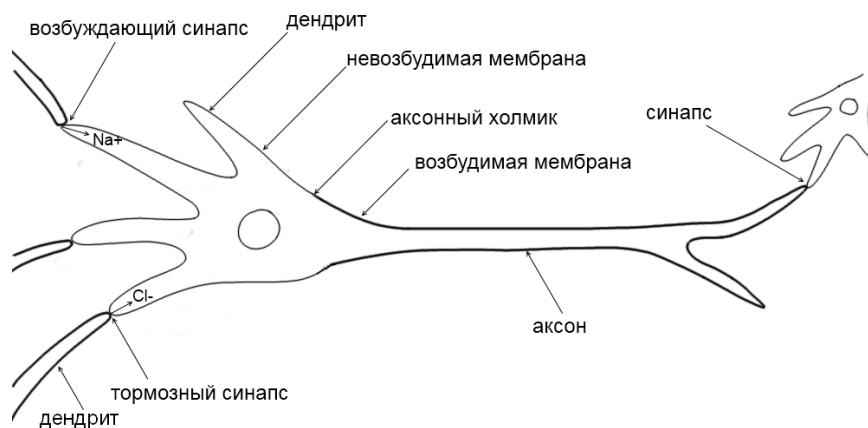


Рис. 3: Нейрон

Аксона отличается от дендрита в том, что он покрыт возбудимой мембраной (см. рис. 4). В ней есть несколько белков, которые обуславливают ее возбудимость. Среди них $Na^+ - K^+ -$, или натрий-калиевый насос. Слово «АТФ-аза» означает, что для своей работы белок использует энергию АТФ. Этот белок переносит из клетки 3 иона натрия в обмен на 2 иона калия. В возбудимой мембране есть калиевый канал, который всегда открыт, и потенциал-зависимый натриевый канал, который обычно закрыт.

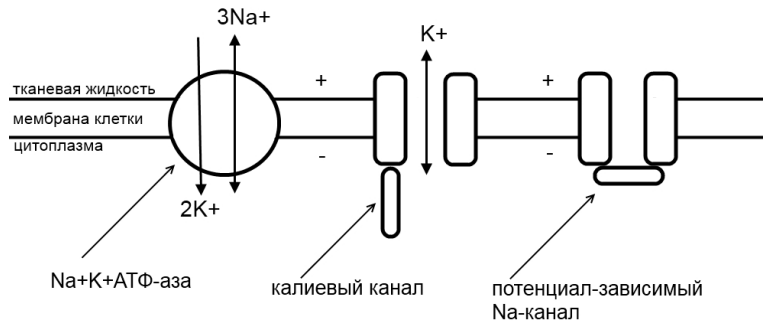


Рис. 4: Компоненты возбудимой мембраны

Заряд покоя

Возбудимая мембрана функционирует следующим образом. $Na^+ - K^+$ — — переносит ионы натрия наружу из клетки и вносит ионы калия. При первом рассмотрении транспорт калия не имеет смысла, так как для калия есть всегда открытый канал. Но натрий, оказавшийся снаружи, не может войти обратно внутрь, пока закрыт его канал.

Калиевый канал устроен так, чтобы пропускать только ионы калия, но не пропускать ионы натрия. Диаметр иона калия больше, чем диаметр натрия. За счет чего достигается избирательность канала? Дело в том, что в канале есть некое отрицательно заряженное сужение (см. рис. 5). Любой положительно заряженный ион оказывается затянутым в этот канал. Диаметр сужения хорошо соответствует иону калия. Калий плавает в воде и собирает вокруг себя водяную шубу. При проходе через сужение канала, ион сбрасывает с себя водяную шубу и приобретает новую на выходе из канала. Ионы натрия тоже собирают водяную шубу, но за счет меньших размеров иона она держится крепче. Эта шуба застревает в сужении канала и ион не проходит внутрь клетки.

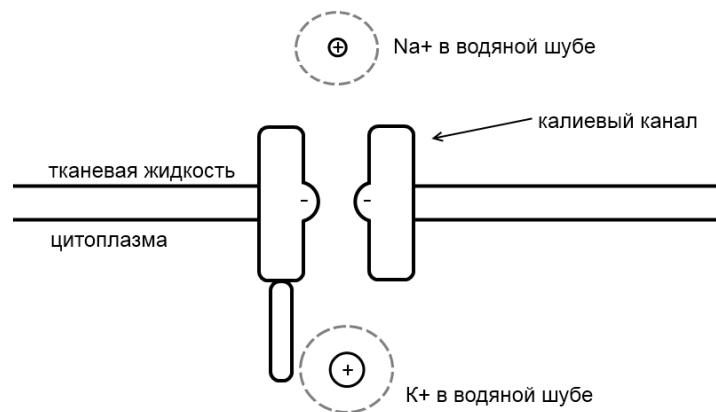


Рис. 5: Калиевый канал

Натрий за счет работы $Na^+ - K^+$ — — накапливается во внешней среде, в результате чего на внешней стороне мембраны появляются положительные заряды. Для того чтобы уравнять заряд, ионы калия начинают двигаться внутрь клетки и концентрация калия становится заметно выше внутри, чем снаружи. Таким образом, достигается динамическое равновесие между необходимостью поступления калия в клетку для уравнивания зарядов и между необходимостью поступления калия наружу, для уравнивания его концентрации. При таком равновесии внутри клетки остается отрицательный заряд.

Эта система реагирует на появление ионов внутри или снаружи от мембраны. Если, например, заряд внутри клетки становится менее отрицательным, калий будет держаться внутри слабее и выйдет наружу, частично компенсируя это изменение в заряде.

Для каждой клетки заряд цитоплазмы в покое определенный. Это значение называется **заряд покоя**

и постоянно поддерживается клеткой. Если в клетке появилось дополнительное количество ионов натрия, система снова придет в равновесие к заряду покоя.

Отложим заряд цитоплазмы на графике по времени. Что будет происходить на графике, если в клетку внезапно поступит некоторое количество ионов натрия? Понятно, что сначала будет наблюдаться подъем заряда, за которым последует спад, соответствующий выходу калия из клетки (см. рис. 6).

Если же в клетке появятся отрицательные ионы, например, хлора, то на графике будет наблюдаться спад, а затем — подъем до заряда покоя, соответствующий входу дополнительной порции калия из внешней среды. Забегая вперед, ионы натрия и хлора могут появляться в клетке от возбуждающих и тормозных синапсов, соответственно. В обеспечении равновесия (равновесия Нернста) этой системы участвовали только $Na^+ - K^+ -$ и калиевый канал (потенциал-зависимый натриевый канал пока не участвовал).

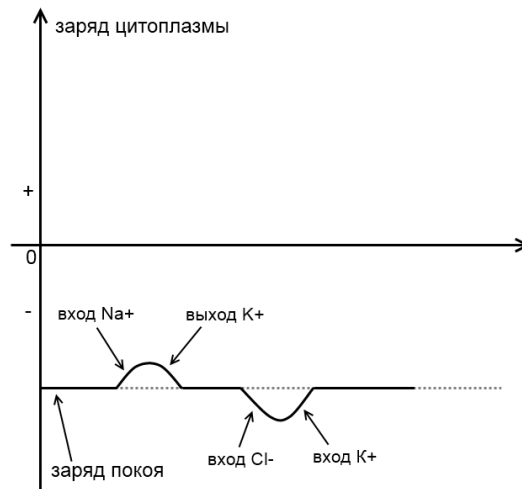


Рис. 6: Заряд цитоплазмы клетки по времени

Вообще говоря, $Na^+ - K^+ -$ есть во всех клетках высокоорганизованных животных. Например, у человека, во всех клетках, даже в тех, в которых не возникают нервные импульсы, есть такой насос. При этом $Na^+ - K^+ -$ потребляет примерно треть всей АТФ, произведенной клеткой. Затраты очень большие, но это оправдано. Дело в том, что на создающейся $Na^+ - K^+ -$ разнице зарядов работает перенос через мембрану различных молекул. Например, глюкоза транспортируется через мембрану с помощью белка, который на своей поверхности имеет сайт связывания не только с глюкозой, но и с ионом натрия. Движущей силой для переноса глюкозы является просто транспорт иона натрия внутрь клетки. То есть белок-транспортер использует в качестве энергии разность зарядов на мембране. Мембрана играет роль конденсатора.

3. Потенциал-зависимый натриевый канал, потенциал действия

Существует некий заряд цитоплазмы, который можно назвать **пороговым**, такой что, когда заряд цитоплазмы достигает его, потенциал-зависимый натриевый канал на короткое время открывается (порядка 0,001 секунды). Например, если в клетку входит довольно быстро довольно много натрий-ионов (допустим, через синапс), то канал откроется. Тогда, натрий-ионы войдут в клетку через канал по двум причинам: во-первых, их концентрация в цитоплазме ниже, во-вторых, цитоплазма отрицательно заряжена. На графике будет большой подъем (см. рис. 7) (масштаб величин порядка десятков мВ, на гигантском аксоне кальмара примерно 40-70 мВ). При этом мембрана перезаряжается, то есть на короткое время цитоплазма становится заряженной положительно.

Если искусственно продержать клетку в таком состоянии долгое время (порядка секунд), то клетка погибнет. В течение 0,001 секунды пока открыт натриевый потенциал-зависимый канал, происходит рост заряда цитоплазмы.

Затем канал закрывается, и до достижения заряда покоя выходить из клетки будет калий. Волна выхода калия сопоставима по масштабам с волной входа натрия. При этом заряд цитоплазмы на короткое время станет даже ниже заряда покоя, потом снова немного возрастет и постепенно выйдет на заряд покоя. С чем связано снижение заряда цитоплазмы ниже заряда покоя можно прочитать дополнительно.

Быстрое колебание заряда в положительную область, а затем в отрицательную называется **потенциалом действия** (или ПД). Потенциал-зависимые натриевые каналы есть только в возбудимой мембране, поэтому потенциал действия может возникнуть только там. Место, где невозбудимая мембрана становится возбудимой, называется аксонный холмик.

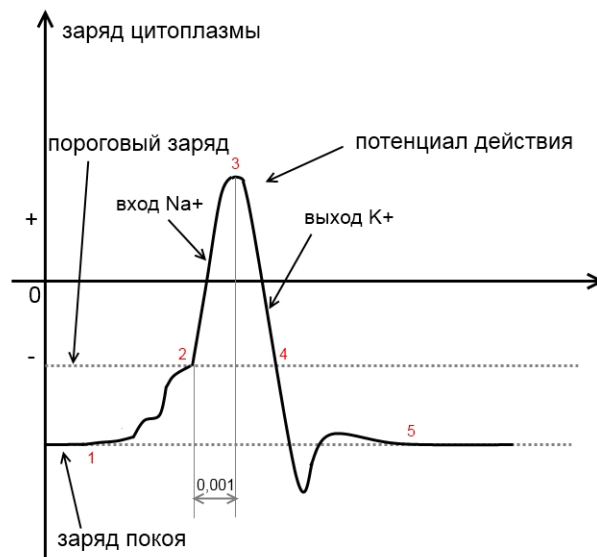


Рис. 7: Потенциал действия

В принципе, для создания ПД можно использовать и другие ионы. Например, у растений есть похожее на потенциал действия явление, в создании которого участвуют другие ионы. Похожее на потенциал действия явление наблюдается при выбросе кортикальных гранул из оплодотворенной яйцеклетки. В нервных клетках используются натриевые и калиевые ионы.

При определенных обстоятельствах потенциал действия может распространяться по всему аксону. Скорость распространения зависит от толщины аксона и от его устройства. Если аксон миелинизирован, то скорость резко повышается. Обычно скорость находится в пределах 0,1–30 м/с.

Какое-то время после потенциала действия заставить клетку генерировать новый ПД будет невозможно. Это период **абсолютной рефрактерности**, который зависит от свойств потенциал-зависимого натриевого канала. После этого следует период, когда генерировать ПД возможно, но с использованием большего количества ионов.

Какова природа абсолютной рефрактерности? Как уже было отмечено, это связано со строением потенциал-зависимого канала. Канал имеет заслонку, которая открывается только при достижении порогового значения заряда цитоплазмы. Если заслонка реагирует на заряд цитоплазмы, то закрыться она должна при снижении заряда цитоплазмы ниже порогового, то есть позже, чем через 0,001 сек. Но экспериментально установлено, что канал закрывается через 0,001 сек не зависимо от заряда. Логично предположить, что существует еще одна заслонка, которая реагирует на открытие первой заслонки. Вторая заслонка в покое открыта.

Тогда события развиваются так:

- При достижении порогового заряда первая заслонка открывается и впускает натрий-ионы. Эта фаза соответствует подъему заряда на графике 7 (участок графика 2–3).
- Через 0,001 сек. после открытия первой заслонки в ходе конформационных изменений канала закрывается вторая заслонка и натрий в клетку больше не поступает (точка 3 на графике). Момент закрытия второй заслонки является пиком потенциала действия.
- Из клетки выходит калий и заряд цитоплазмы снижается, достигает порогового значения (первая заслонка канала закрывается, точка 4) и опускается ниже (график на участке 4–5).

Через какое-то время вторая заслонка переходит в исходное открытое состояние. Период времени, когда вторая заслонка еще не пришла в исходное состояние и есть период абсолютной рефрактерности. В этот период невозможно генерировать новый потенциал действия.

При ударе током происходит электрофорез ионов сквозь мембрану. Если мембрана возбудима, то она на это скорее всего ответит потенциалами действия. При очень сильном электрофорезе клетка погибает.

Если рассматривать окружение одного $Na^+ - K^+$, то заряд снаружи от мембраны примем за q_1 , а внутри — за q_2 . Тогда есть значение $\Delta q = q_1 - q_2$, такое что энергии АТФ хватает на поддержание этого равновесия. Каждой площади мембраны S соответствует значение Δq . Если площадь мембраны равна не S , а $10S$, то заряд мембраны равен $10\Delta q$. Тогда, чем больше клетка, тем больше будет ее заряд. Поэтому величина заряда неудобна тем, что она зависит от размеров клетки, но плохо связана со свойствами белков. Удобнее использовать разность потенциалов, так как разность потенциалов — это работа, затраченная на перенос элементарного заряда из точки φ_1 в точку φ_2 , которая зависит от свойств канала, а не от размеров клетки.

Поскольку все заряды концентрируются на мембране, то точки φ_1 и φ_2 можно ставить внутри и снаружи клетки где угодно, потому что, если переносить заряд из φ_1 в φ_2 , то основная работа будет затрачиваться именно на перенос через мембрану.

4. Передача потенциала действия, синапс

ПД возникает на аксонном холмике (см. рис. 8). Мембрана в соседних областях остается в состоянии покоя, поэтому возникнет электрический ток. Тогда в соседних точках тоже возникнет ПД, но с запозданием. Далее новый ПД сместит равновесие зарядов в новых точках, и ПД возникнет в новых областях. Иначе говоря, ПД побежит по аксону с какой-то скоростью.

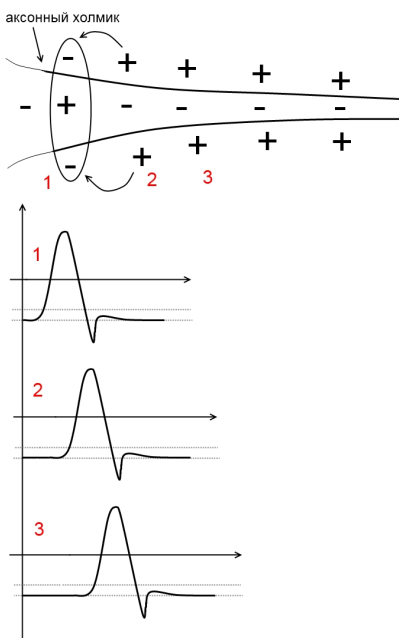


Рис. 8: Потенциал действия в аксоне

На эту тему существует красивая математическая теория, которая называется модель Ходжкина-Хаксли, и книга Беркинблита и Глаголевой «Электричество в живых организмах».

ПД добегает до конца аксона, туда, где расположен синапс. Различают электрические и химические синапсы. В электрическом синапсе есть белок, который образует пору, соединяющую мембраны аксона и дендрита двух клеток (см. рис. 9). В ответ на приход к концу аксона ПД, в дендрите соседней клетки возникает подъем заряда цитоплазмы к нулю. Если таким способом в аксонном холмике второй клетки будет достигнуто пороговое значение, то там возникнет ПД. Сигналы могут приходиться в тело нейрона и из других дендритов. Сигнал от них суммируется и на аксонном холмике решается, достигнут пороговый заряд или нет. В этом смысле нейрон работает по принципу «все или ничего».

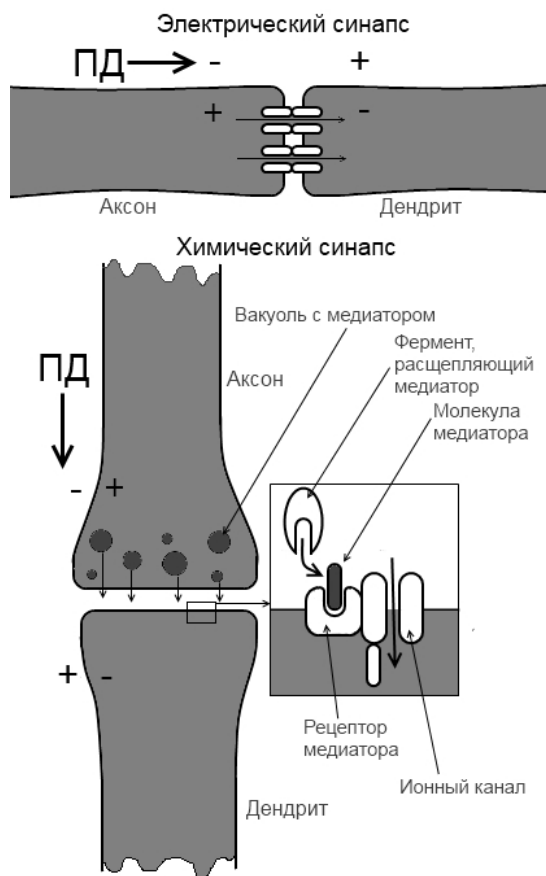


Рис. 9: Электрический и химический синапс

В случае химического синапса на конце аксона есть вакуоли, содержащие медиатор (см. рис. 9). А в мембране второй клетки есть рецепторы к этому медиатору, которые связаны с ионными каналами. ПД в первой клетке инициирует экзоцитоз вакуолей. Медиатор выходит в синаптическую щель и связывается с рецепторами в мембране второй клетки. Рецептор меняет свою конформацию, в ответ меняется конформация ионного канала и он открывается для определенных ионов. Если канал пропускает положительные ионы (обычно натрий), то синапс возбуждающий, если отрицательные (например, хлор), то синапс тормозный.

Медиатор может сидеть в рецепторе продолжительное время и держать ионный канал открытым. Чтобы этого не происходило, в синаптической щели есть ферменты, которые расщепляют медиатор прямо в рецепторе.