

# Физиология возбудимых тканей

---

АКТИВНЫЙ И ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНЫЕ  
МЕМБРАНЫ, РАВНОВЕСТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ (ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ)

# ОБЪЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИИ

## Внешняя среда

Организм (как часть физического пространства) находится в постоянном информационном, физическом и химическом взаимодействии с окружающей средой

## Внутренняя среда организма

Межклеточное вещество + клетки

### Система движения жидкости в организме:

- движение крови по кровеносным сосудам
- движение жидкости между кровеносными капиллярами и клетками

## РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ

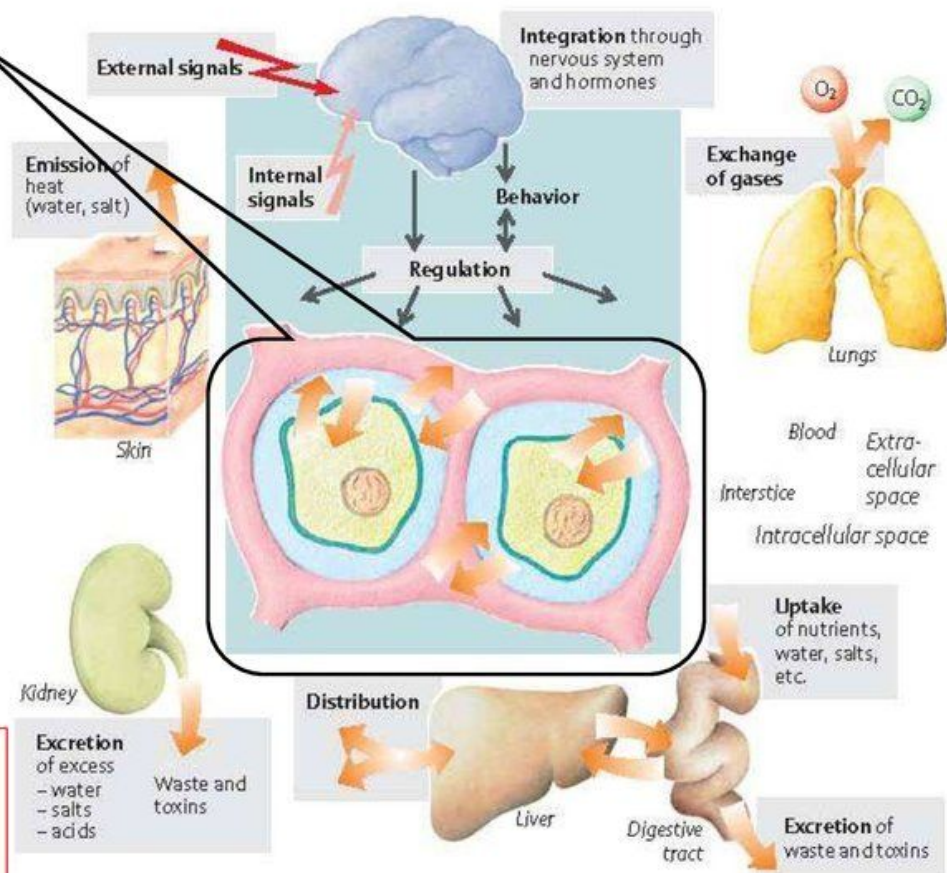
1878 г. – Claude Bernard:

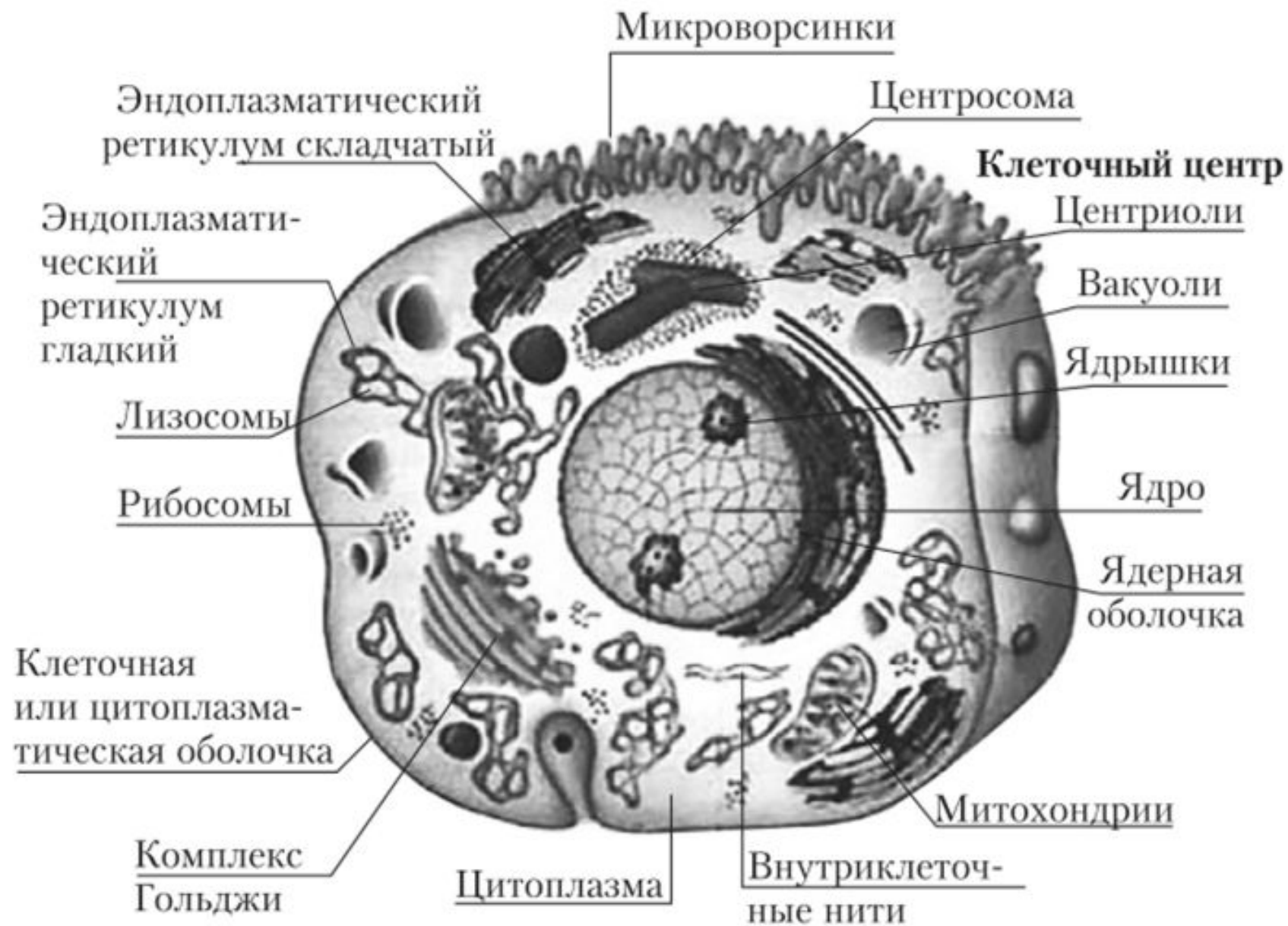
«Постоянство внутренней среды — залог свободной и независимой жизни»

1929 г. – William B. Cannon:

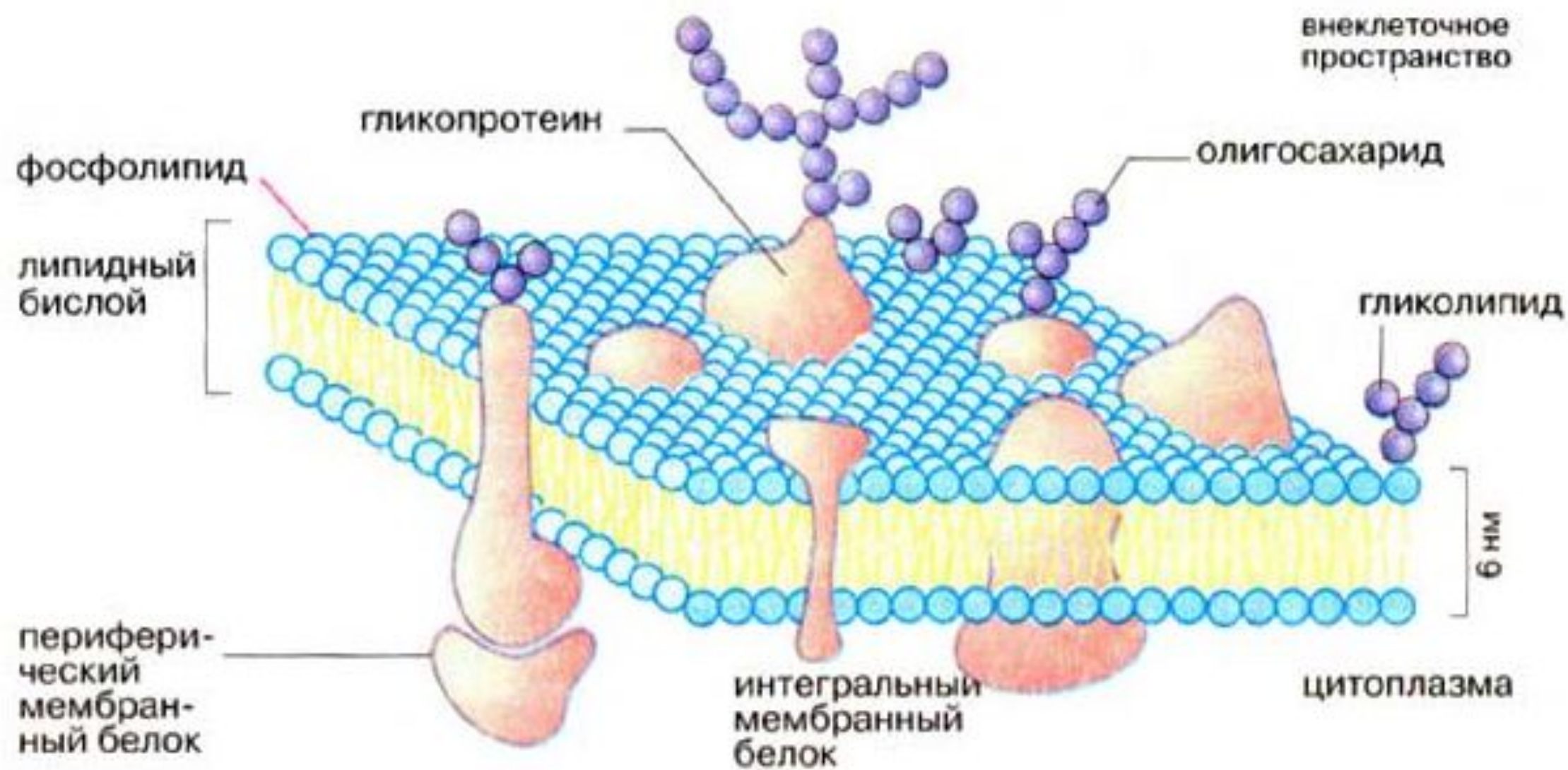
Гомеостаз - «координированные физиологические процессы, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма»

**ГОМЕОСТАЗ** - поддержание и контроль параметров жизненно важных функций внутренней среды организма









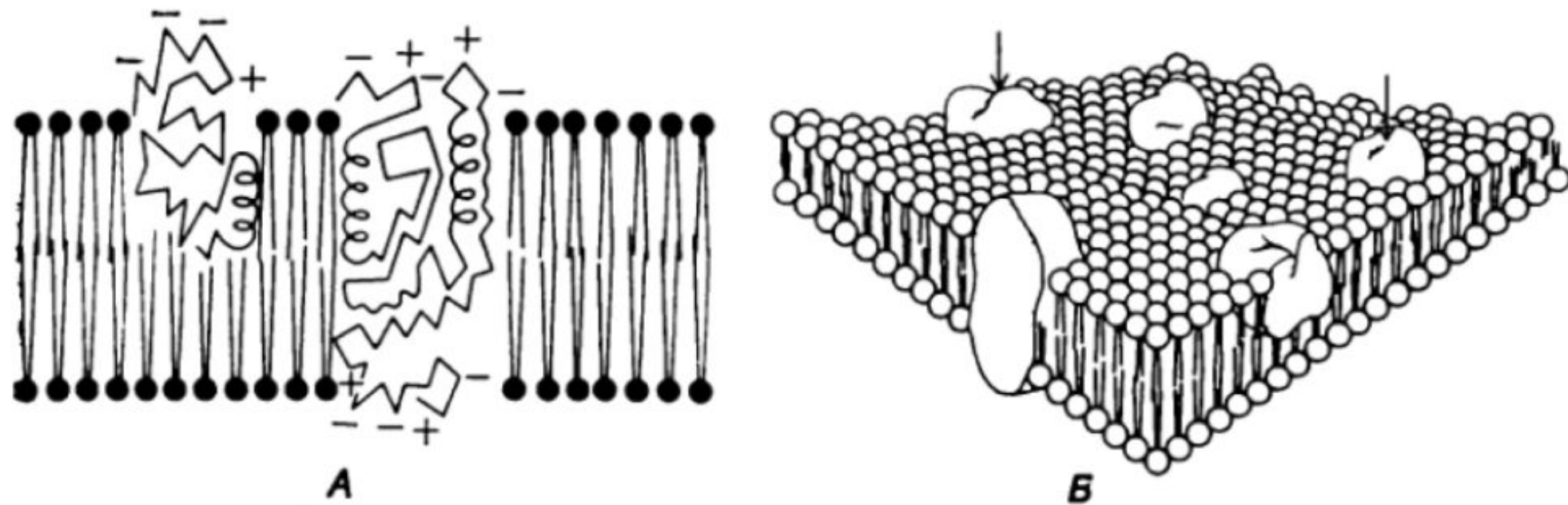


Рис. 2.2. Модель клеточной мембраны как жидкой мозаики из липидов и глобулярных белков. А. Поперечный срез. Б. Трехмерное изображение (Singer S. J., Nicolson G. L., Science, 175, 720, 1972).

Классификация типов транспорта низкомолекулярных веществ  
без изменения морфологической структуры мембраны

Пассивный:

- простая диффузия;
- облегченная диффузия;
- обменная диффузия;
- осмос;
- фильтрация

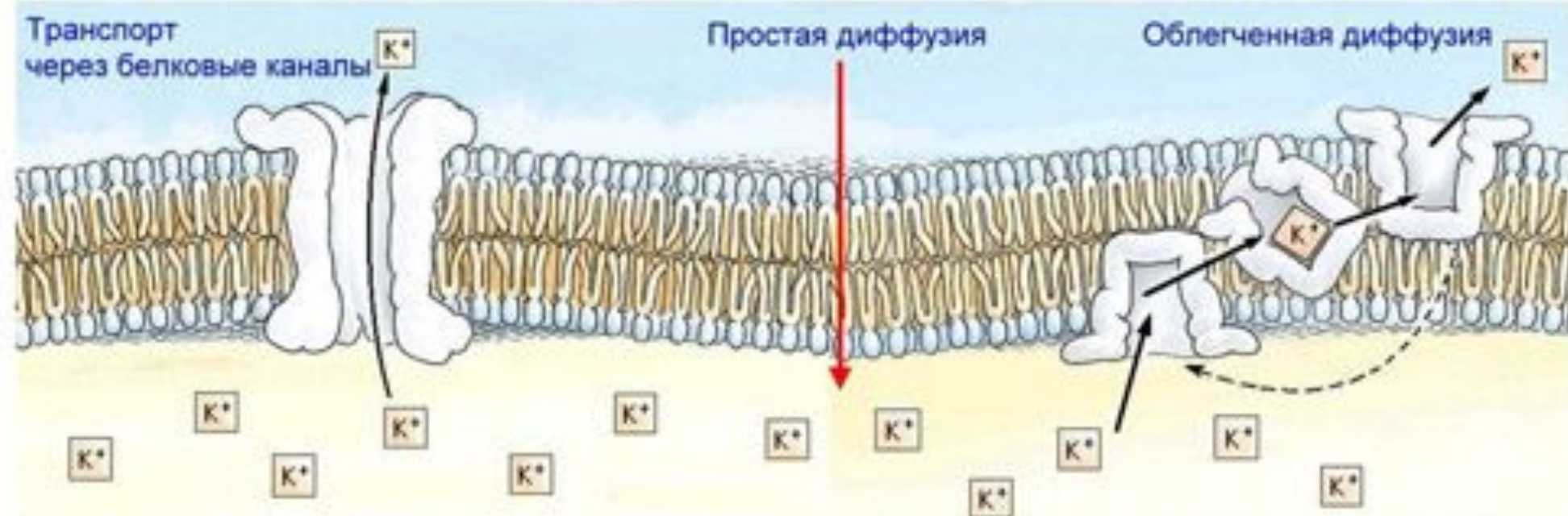
Активный:

- $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насос;
- $\text{Ca}^{2+}$ -насос;
- протонная помпа

Сопряженный:

- натрийзависимый перенос глюкозы,  
аминокислот





Виды пассивного транспорта

Транспорт веществ через мембранные каналы

Транспорт веществ через липидный бислой (простая диффузия)

Транспорт веществ через специальные транспортные белки (облегченная диффузия)

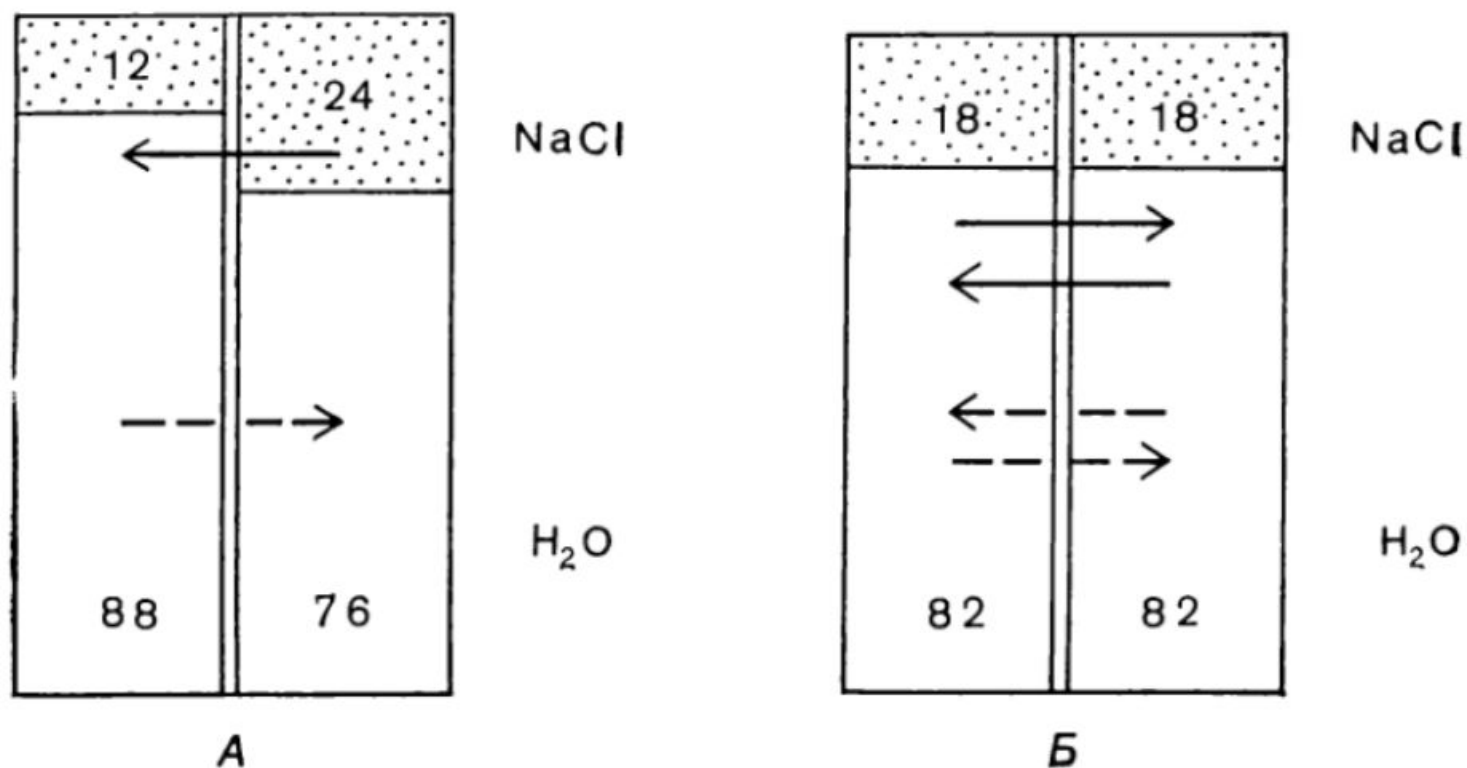


Рис. 2.3. Диффузия. А. 12%-ный и 24%-ный растворы разделены мембраной; для NaCl и воды существуют концентрационные градиенты; диффузия осуществляется из области высокой концентрации в область низкой концентрации (по концентрационному градиенту); преимущественные направления диффузии NaCl (—→) и воды (— — —→) взаимно противоположны. Б. Диффузия по градиенту концентрации прекращается, и между растворами устанавливается равновесие: концентрации NaCl и воды по обе стороны мембраны выравниваются и диффузия идет в обоих направлениях (двойные стрелки).



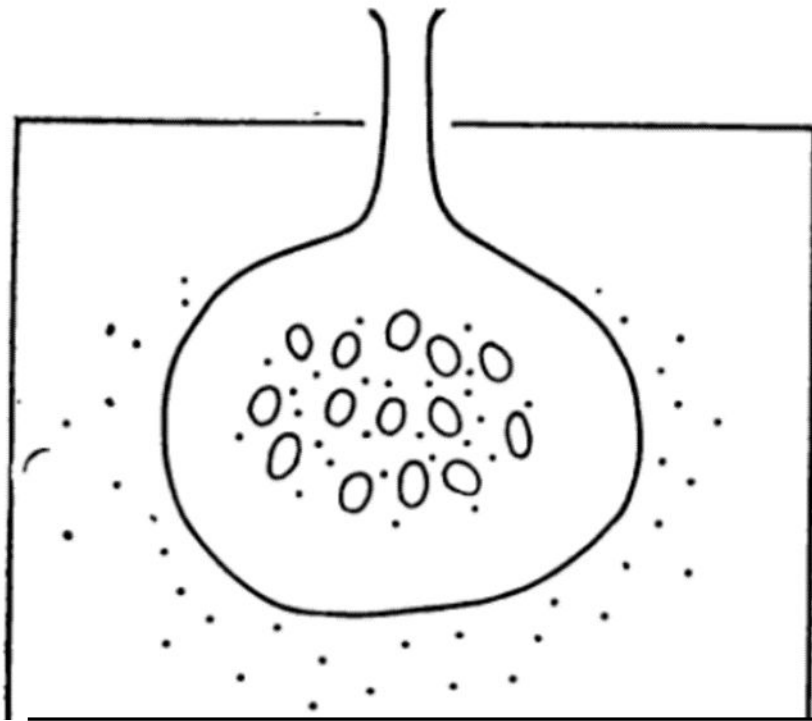
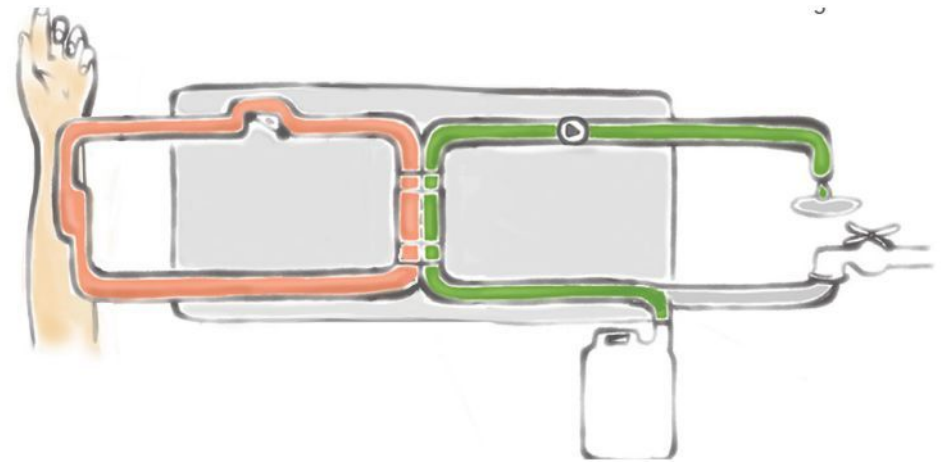


Рис. 2.5. Диализ. В банку с водой помещен мешочек с раствором кристаллоидов (глюкоза) и коллоидов (белок). Глюкоза диффундирует через полупроницаемую мембрану в воду, тогда как молекулы белка не проходят через нее и остаются в мешочке.

**Диализ** — очистка коллоидных растворов и субстанций высокомолекулярных веществ от растворённых в них низкомолекулярных соединений при помощи полупроницаемой мембраны.

**Целью диализа** также является поддержание баланса организма путем корректировки уровней различных токсических веществ в крови. Без диализа все пациенты с неработающими почками умерли бы от скопления токсинов в организме.



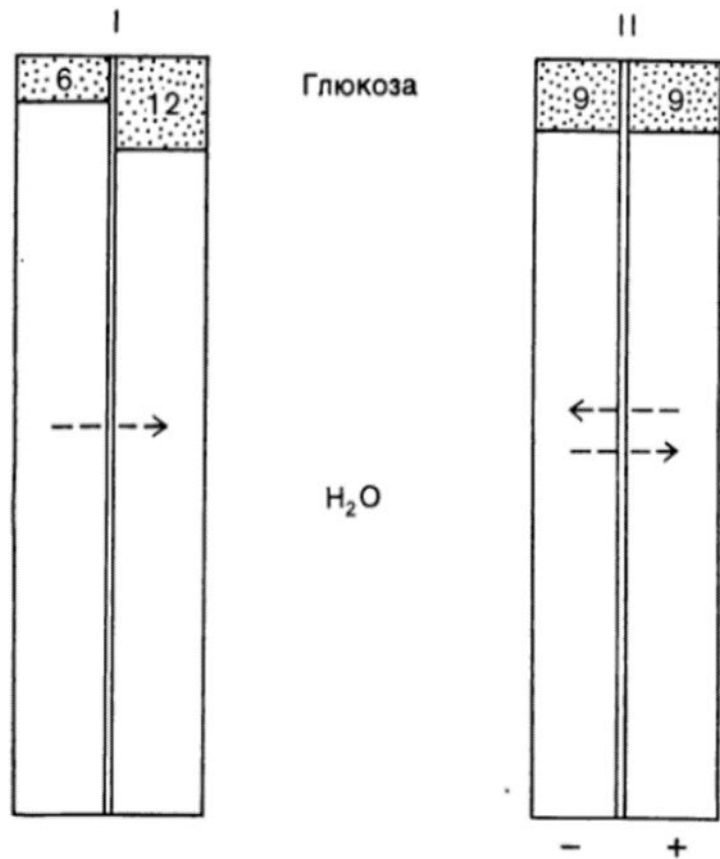
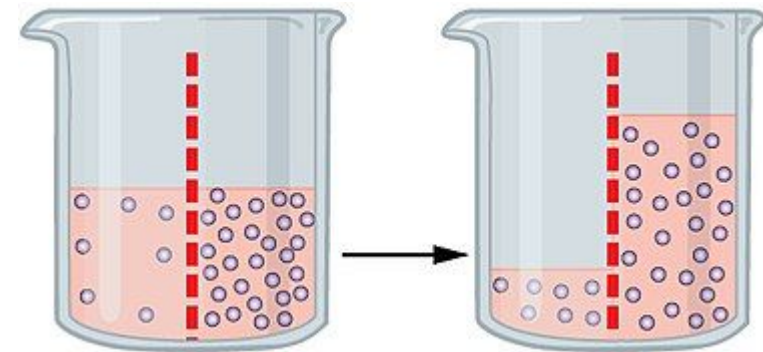


Рис. 2.6. Осмос. *I.* Два различных раствора глюкозы (6%- и 12%-ный) разделены мембраной, проницаемой для воды, но не пропускающей глюкозу. Следовательно, через мембрану может проходить только вода из того раствора, где содержание ее больше, т. е. из 6%-ного раствора глюкозы (указано стрелкой). Концентрация глюкозы по обе стороны мембраны может сравняться только в результате разбавления водой более концентрированного раствора. Это приводит к уменьшению (—) объема воды в менее концентрированном растворе и увеличению (+) в более концентрированном. *II.* Одновременно давление на той стороне, где объем увеличивается, повышается, а на той, где объем уменьшается,— понижается (подразумевается, что отсек, в который переходит вода, способен растягиваться); диффузия воды через мембрану идет в обе стороны (двойные стрелки).

Осмос играет важную роль во многих биологических процессах. Мембрана, окружающая нормальную клетку крови, проницаема лишь для молекул воды, кислорода, некоторых из растворённых в крови питательных веществ и продуктов клеточной жизнедеятельности; для больших белковых молекул, находящихся в растворённом состоянии внутри клетки, она непроницаема. Поэтому белки, столь важные для биологических процессов, остаются внутри клетки.



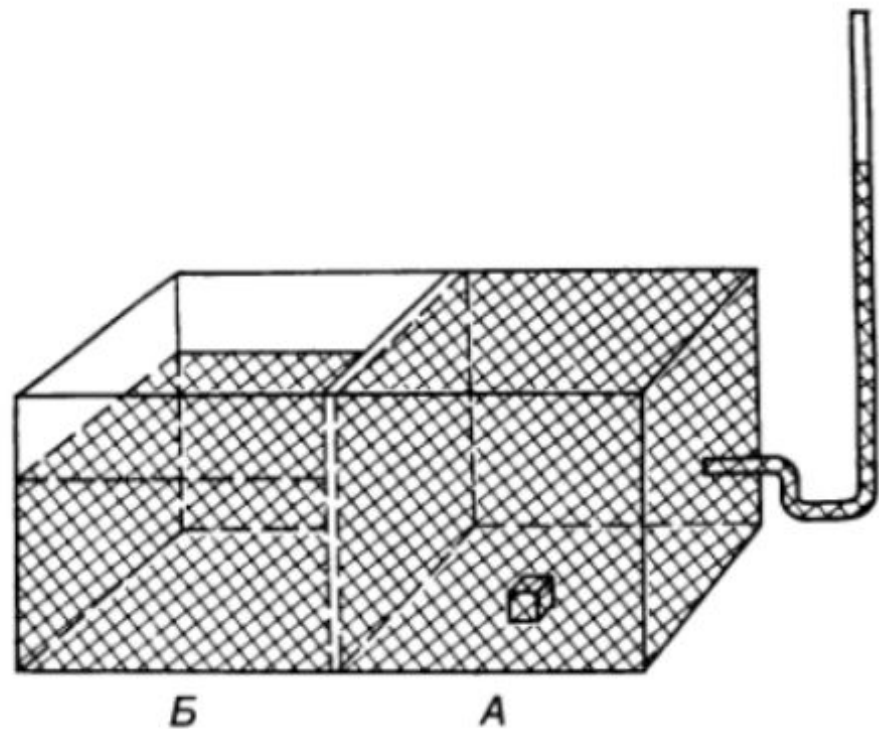


Рис. 2.7. Осмотическое давление. Резервуар с водой разделен на два отсека полупроницаемой мембраной, пропускающей воду, но не сахарозу. В отсек А, заполненный водой и закрытый, помещен кубик сахара. Отсек Б, содержащий воду, открыт. Вода перемещается из отсека Б в отсек А до тех пор, пока давление водяного столба в открытой манометрической трубке не сравняется с осмотическим давлением раствора сахара (Dowben R. W. в кн.: Goldstein L., Comparative Physiology, 1977).

Расчет осмотического давления при 37 °С

Осмотическое давление неэлектролита в мм рт. ст. равно:

Молярность раствора = 19 300  
 10%-ный раствор глюкозы = 100 г/л  
 Молекулярный вес глюкозы = 180

$$\frac{100}{180} = 0,555; 0,555 \cdot 19\,300 = 10\,711 \text{ (мм рт. ст.)}$$

Для раствора электролита:

4%-ный раствор NaCl = 40 г/л  
 Молекулярный вес NaCl = 58  
 Число ионов в одной молекуле = 2

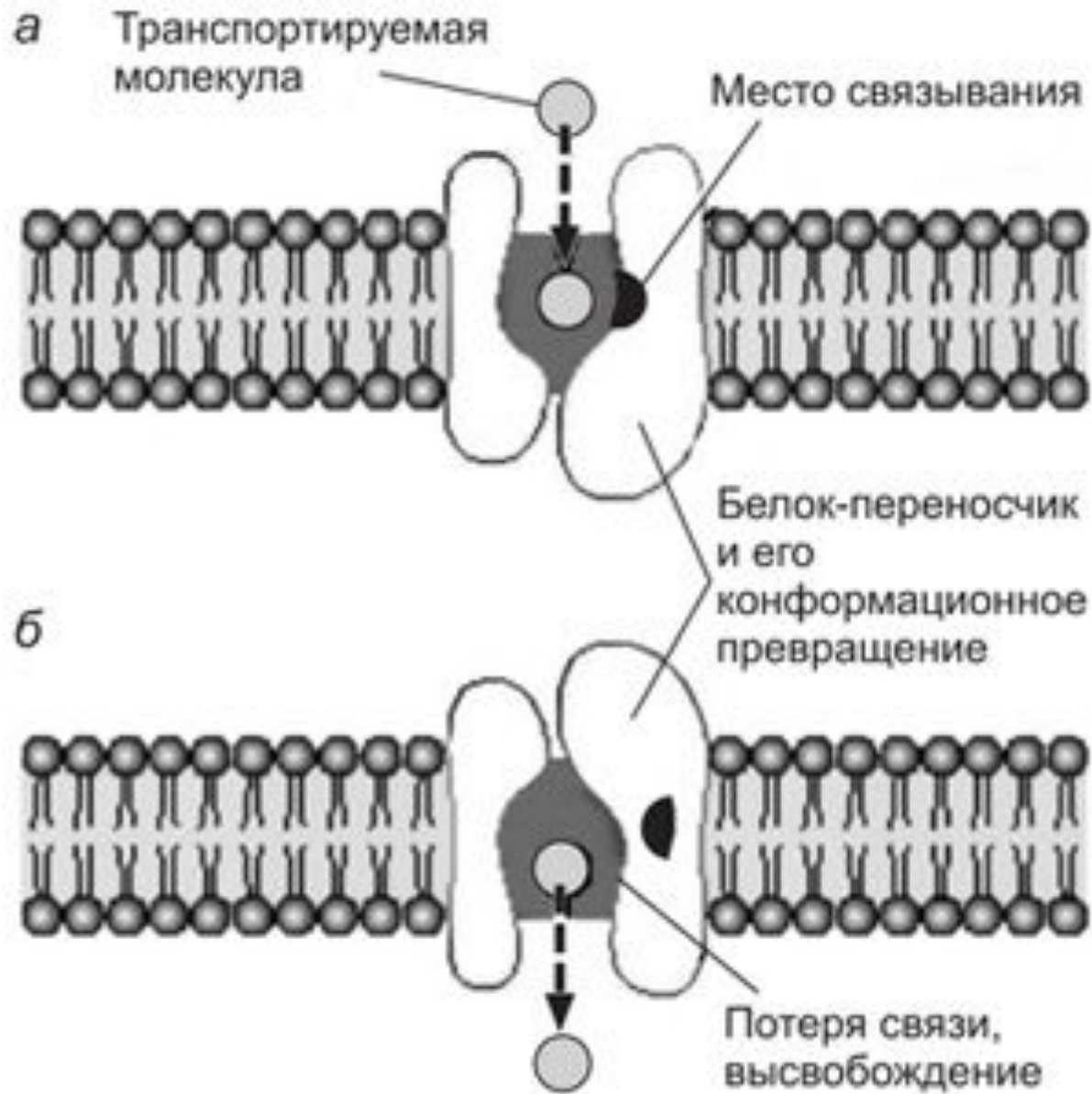
$$\frac{40}{58} = 0,69; 0,69 \cdot 2 \cdot 19\,300 = 26\,634 \text{ (мм рт. ст.)}$$

#### Изоосмотические, гипоосмотические и гиперосмотические растворы

Осмотическое давление *изоосмотических* растворов одинаково; осмоса между ними не происходит, и они считаются изотоническими.

Осмотическое давление гипоосмотических, гипотонических растворов ниже осмотического давления некоего эталонного раствора; давление же гиперосмотических, гипертонических, растворов выше давления такого раствора. Более подробно осмотическое и фильтрационное давление крови обсуждается в гл. 12 и 14.





**Облегченная диффузия**, так же, как и простая «диффузия» вещества, осуществляется по градиенту его концентрации, но в отличие от простой диффузии в переносе вещества через мембрану участвует специфическая белковая молекула — переносчик (рис. 2).

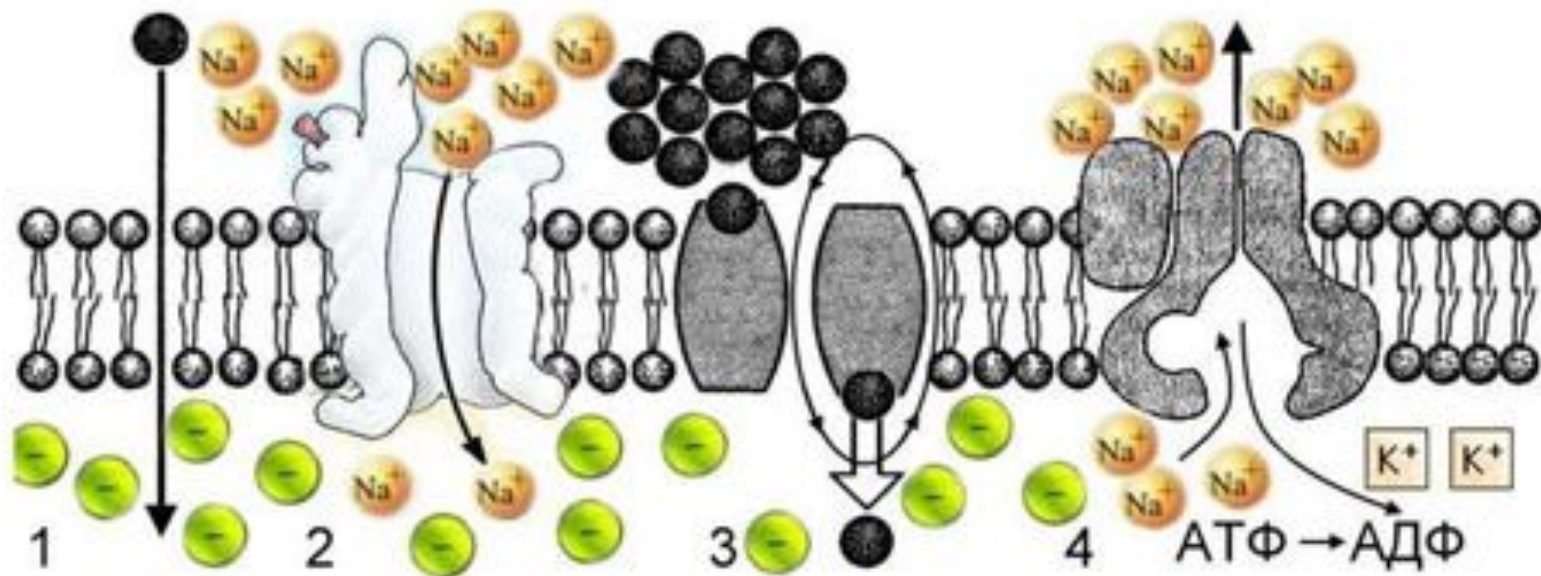
# Виды транспорта

Пассивный транспорт

Активный транспорт

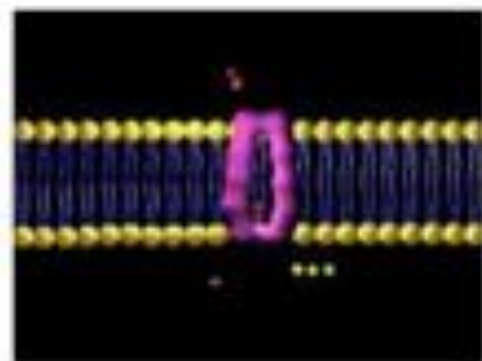
Перемещение веществ, идущее без затрат энергии

Перемещение веществ, идущее с затратами энергии



# Виды активного транспорта

Натрий-калиевый насос

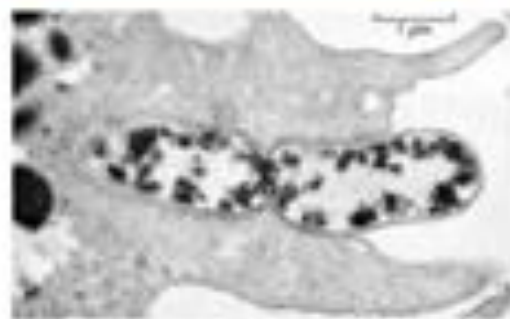


Экзоцитоз

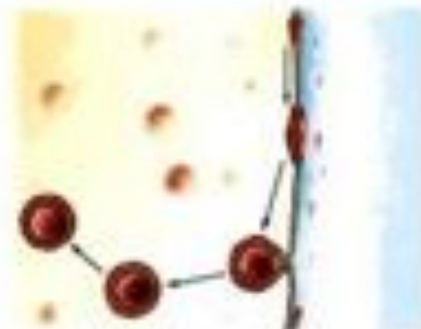


Эндоцитоз

Фагоцитоз



Пиноцитоз





**Активный транспорт веществ через клеточные мембраны** — это перенос веществ против их градиентов, осуществляющийся с затратой метаболической энергии. Этот вид транспорта отличается от пассивного тем, что перенос осуществляется не по градиенту, а против градиентов концентрации вещества и на него используется энергия АТФ или другие виды энергии, на создание которых АТФ затрачивалась ранее.

Если непосредственным источником этой энергии является АТФ, то такой перенос называют **первично-активным**.

Если на перенос используется энергия (концентрационных, химических, электрохимических градиентов), ранее запасенная за счет работы ионных насосов, затративших АТФ, то такой транспорт называют **вторично-активным, а также сопряженным**.

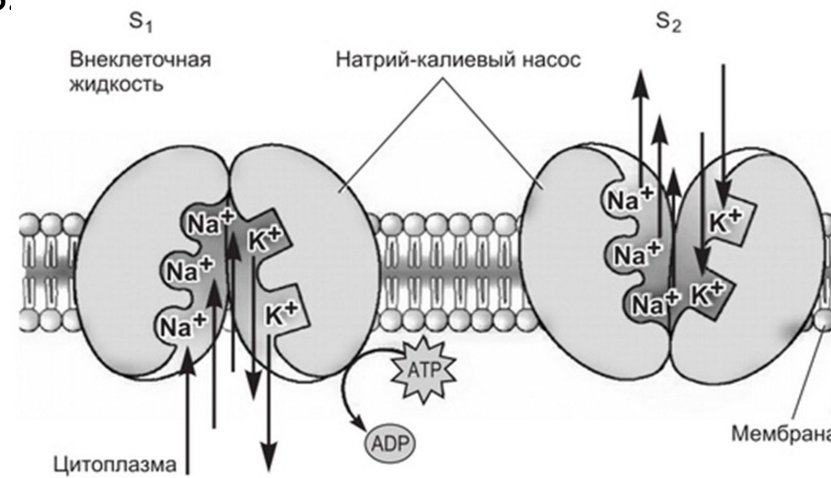
Примером сопряженного, вторично-активного транспорта являются абсорбция глюкозы в кишечнике и ее реабсорбция в почках с участием ионов Na и переносчиков GLUT1.

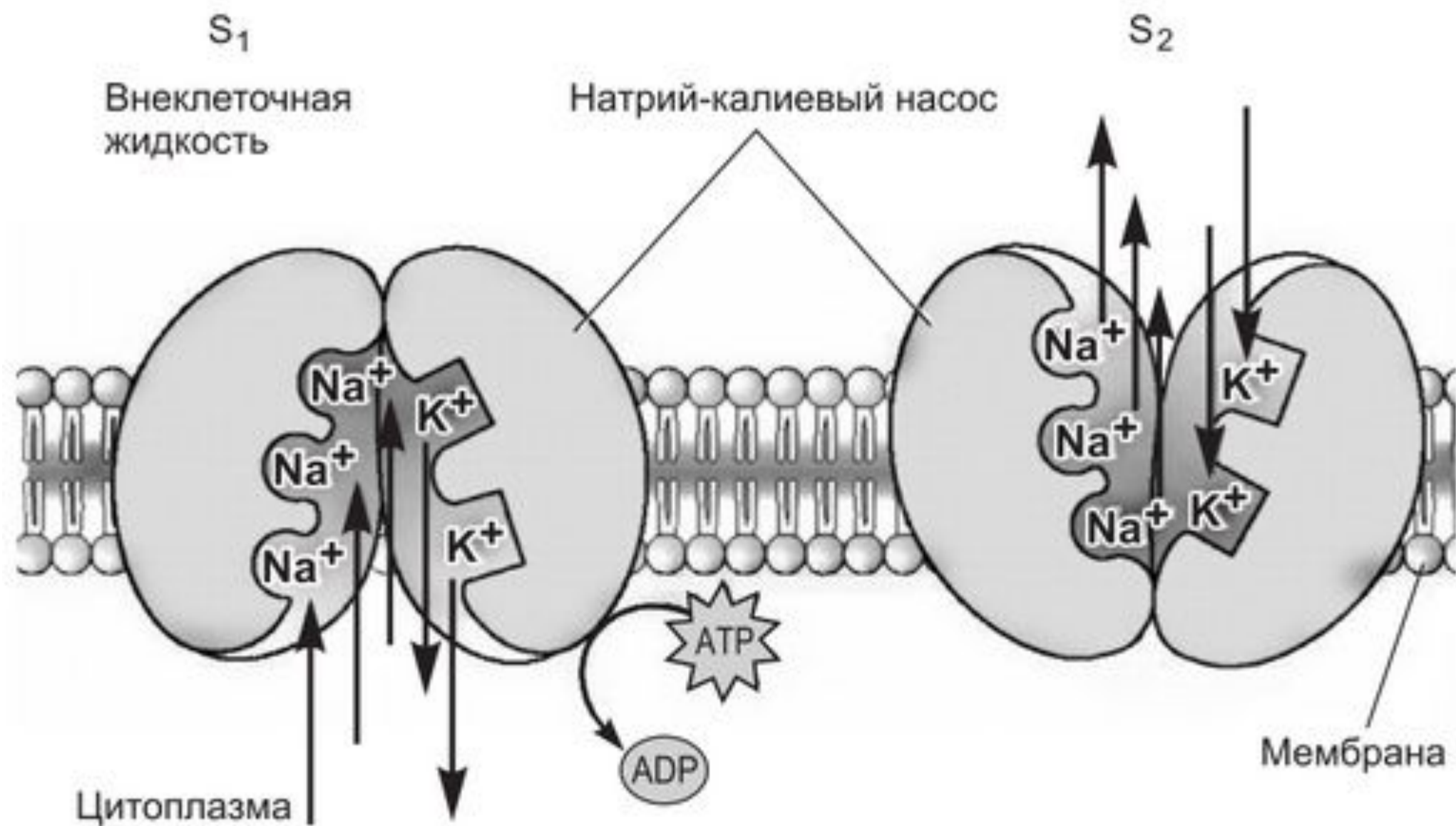
Благодаря активному транспорту могут преодолеваются силы не только концентрационного, но и электрического, электрохимического и других градиентов вещества. В качестве примера работы первично-активного транспорта можно рассмотреть работу  $\text{Na}^+$  -,  $\text{K}^+$  -насоса.

Активный перенос ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  обеспечивается белком- ферментом —  $\text{Na}^+$  -,  $\text{K}^+$  -АТФ-азой, способной расщеплять АТФ.

Белок  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  -АТФ-аза содержится в цитоплазматической мембране практически всех клеток организма, составляя 10% и более от общего содержания белка в клетке. На работу этого насоса тратится более 30% всей метаболической энергии клетки.  $\text{Na}^+$  -,  $\text{K}^+$  -АТФ-аза может находиться в двух конформационных состояниях —  $S_1$  и  $S_2$ . В состоянии  $S_1$  белок обладает сродством с ионом  $\text{Na}^+$  и 3 иона  $\text{Na}^+$  присоединяются к трем высокоаффинным местам его связывания, повернутым внутрь клетки. Присоединение иона  $\text{Na}^+$  стимулирует АТФ-азную активность, и в результате гидролиза АТФ  $\text{Na}^+$  -,  $\text{K}^+$  -АТФ-аза фосфорилируется за счет переноса на нее фосфатной группы и осуществляет конформационный переход из состояния  $S_1$  в состояние  $S_2$  (рис. 2)

<https://www.youtube.com/watch?v=bErMGch8ric>







В результате изменения пространственной структуры белка места связывания ионов  $\text{Na}^+$  поворачиваются на внешнюю поверхность мембраны. Активность мест связывания к ионам  $\text{Na}^+$  резко уменьшается, и он, высвободившись из связи с белком, оказывается перенесенным во внеклеточное пространство.

В конформационном состоянии  $S_2$  повышается аффинность центров  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы к ионам  $\text{K}^+$  и они присоединяют два иона  $\text{K}^+$  из внеклеточной среды. Присоединение ионов  $\text{K}^+$  вызывает дефосфорилирование белка и его обратный конформационный переход из состояния  $S_2$  в состояние  $S_1$ .

Вместе с поворотом центров связывания на внутреннюю поверхность мембраны два иона  $\text{K}^+$  высвобождаются из связи с переносчиком и оказываются перенесенными внутрь. Подобные циклы переноса повторяются со скоростью, достаточной для поддержания в покое клетки неодинакового распределения ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в клетке и межклеточной среде и, как следствие, поддержания относительно постоянной разности потенциалов на мембране возбудимых клеток.

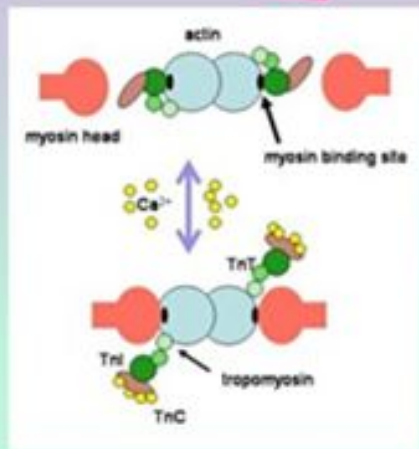
Вещество строфантин (убаин), выделяемое из растения наперстянка, обладает специфической способностью блокировать работу  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$  — насоса. После его введения в организм в результате блокады выкачивания иона  $\text{Na}^{+}$  из клетки наблюдаются снижение эффективности работы  $\text{Na}^{+}$  -,  $\text{Ca}^{2+}$  -обменного механизма и накопление в сократительных кардиомиоцитах ионов  $\text{Ca}^{2+}$  . Это ведет к усилению сокращения миокарда. Препарат применяется для лечения недостаточности насосной функции сердца.



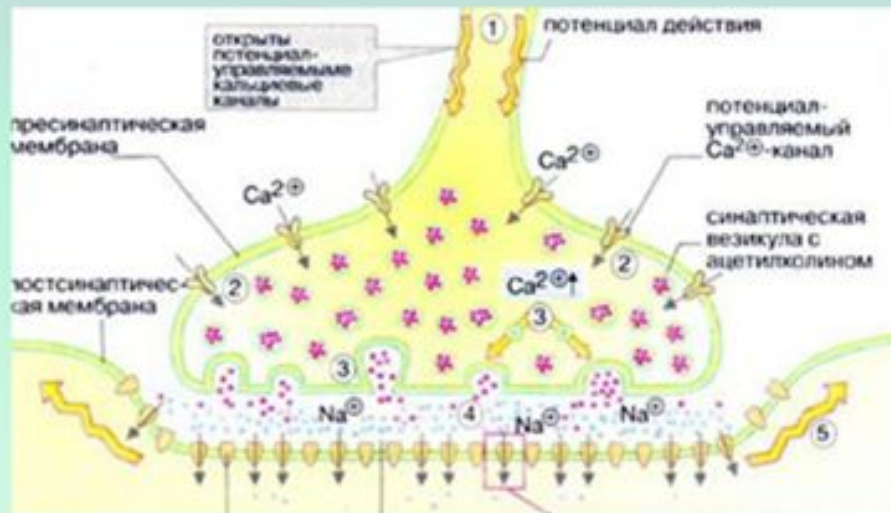
Убаин (от сомалийского waabaayo, «яд стрелы»; фр. ouabaïo[1]), также g-строфантин, — ядовитый сердечный гликозид.

# Роль ионов кальция в клетках

• Сокращение мышц



• Выделение нейромедиаторов



• Вторичный посредник

Расмуссен, 1970

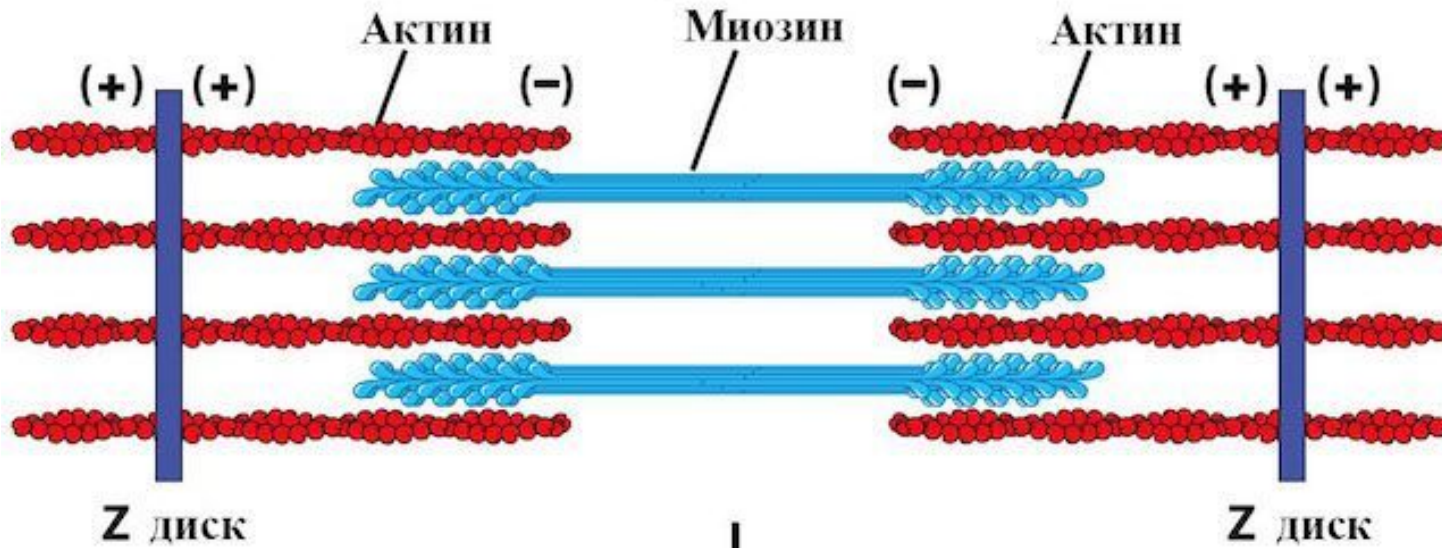
*Кроме  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы имеются еще несколько типов транспортных АТФ-аз, или ионных насосов.*

Среди них насос, осуществляющий транспорт **протонов водорода** (митохондрии клеток, эпителий почечных канальцев, париетальные клетки желудка);

- **кальциевые насосы**-пейсмекерные и сократительные клетки сердца,
- мышечные клетки поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры).

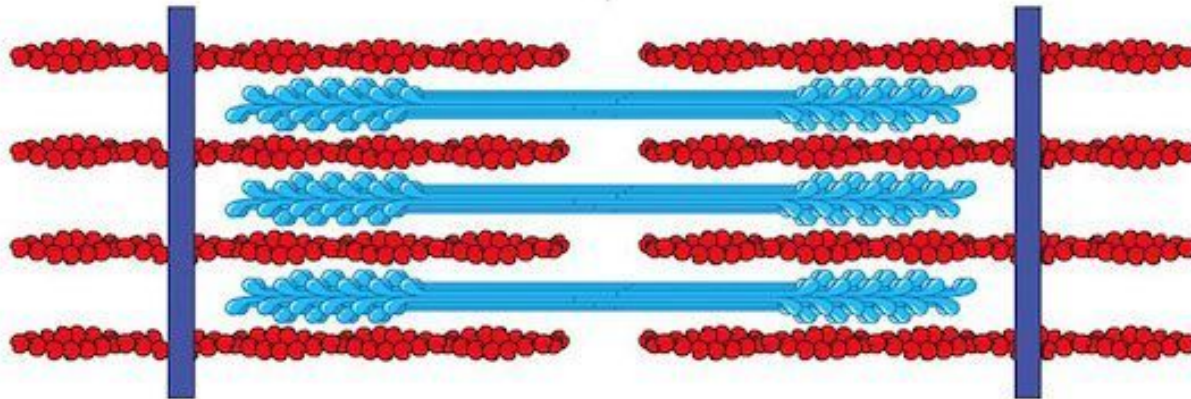


## Расслабление



+АТФ, Ca<sup>2+</sup>

## Сокращение



Например, в клетках скелетных мышц и миокарда белок Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аза встроен в мембраны саркоплазматического ретикулума и благодаря его работе обеспечивается поддержание высокой концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> в его внутриклеточных хранилищах (цистерны, продольные трубочки саркоплазматического ретикулума).

В некоторых клетках силы трансмембранной разности электрических потенциалов и градиента концентрации натрия, возникающие в результате работы Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>-насоса, используются для осуществления вторично-активных видов переноса веществ через клеточную мембрану



**Вторично-активный транспорт** характеризуется тем, что перенос вещества через мембрану осуществляется за счет градиента концентрации другого вещества, который был создан механизмом активного транспорта с затратой энергии АТФ. Различают две разновидности вторично активного транспорта: симпорт и антипорт.

**Симпортом** называют перенос вещества, который сопряжен с одновременным переносом другого вещества в том же направлении. Симпортным механизмом переносятся йод из внеклеточного пространства в тиреоциты щитовидной железы, глюкоза и аминокислоты при их всасывании из тонкой кишки в энтероциты.

**Антипортом** называют перенос вещества, который сопряжен с одновременным переносом другого вещества, но в обратном направлении. Примером антипортного механизма переноса является работа упоминавшегося ранее  $\text{Na}^{+-}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  — обменника в кардиомиоцитах,  $\text{K}^{+}$  -,  $\text{H}^{+}$  -обменного механизма в эпителии почечных канальцев.

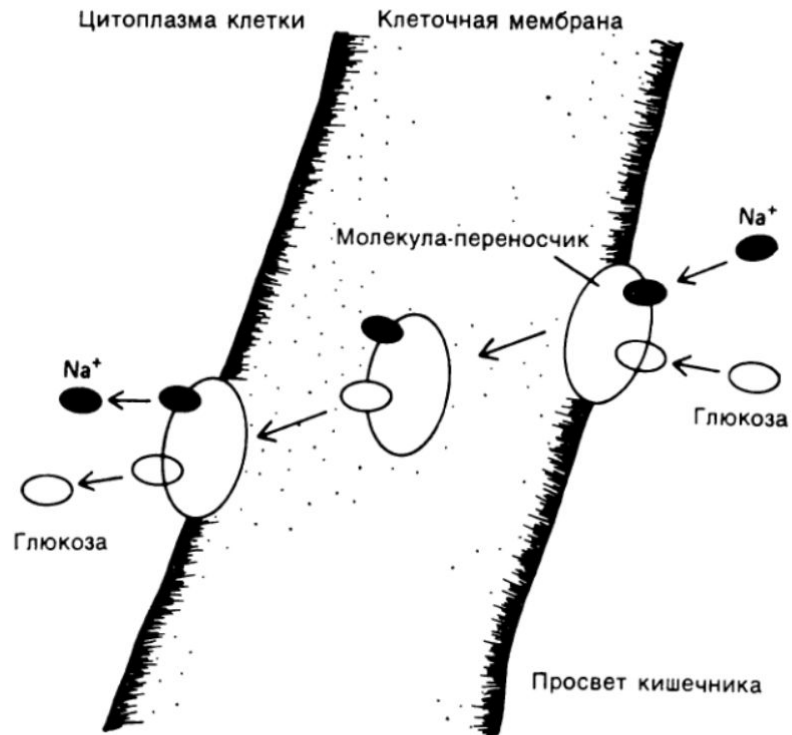


Рис. 2.4. Схема всасывания глюкозы в кишечнике — пример опосредованного переносчиком (активного) транспорта.  $\text{Na}^+$  облегчает всасывание глюкозы. Энергия, необходимая для работы натриевого насоса, поступает от АТФ (Crane R. K., Fed. Proc., 24, 1000, 1965).

Из приведенных примеров видно, что вторично-активный транспорт осуществляется за счет использования сил градиента ионов  $\text{Na}^+$  или ионов  $\text{K}^+$ . Ион  $\text{Na}^+$  или ион  $\text{K}^+$  перемещается через мембрану в сторону его меньшей концентрации и тянет за собой другое вещество.

При этом обычно используется встроенный в мембрану специфический белок-переносчик.

Например, транспорт аминокислот и глюкозы при их всасывании из тонкого кишечника в кровь происходит благодаря тому, что белок-переносчик мембраны эпителия кишечной стенки связывается с аминокислотой (глюкозой) и ионом  $\text{Na}^+$  и только тогда изменяет свое положение в мембране таким образом, что переносит аминокислоту (глюкозу) и ион  $\text{Na}^+$  в цитоплазму.

Для осуществления такого транспорта необходимо, чтобы снаружи клетки концентрация иона  $\text{Na}^+$  была гораздо больше, чем внутри, что обеспечивается постоянной работой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  — АТФ-азы и затратой метаболической энергии.

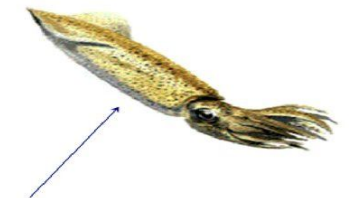
Эксперименты, положенные в основу мембранной теории, были проведены в 40-х годах XX века на гигантских аксонах кальмара. Диаметр этих аксонов достигает 1 мм, их можно увидеть даже невооружённым глазом, в них легко вводить электроды, чтобы исследовать возникновение электрических сигналов – потенциалов действия. Именно на таком объекте работали основоположники мембранной теории, британские физиологи Алан Ходжкин и Эндрю Хаксли (Hodgkin A., Huxley A.), лауреаты Нобелевской премии 1963 года. Цитоплазма гигантских аксонов кальмара отличается от окружающей внеклеточной жидкости по концентрации некоторых ионов (Таблица 4.1).



Алан Ходжкин



Эндрю Хаксли



Не верьте людям, которые говорят, что это маленький кальмар

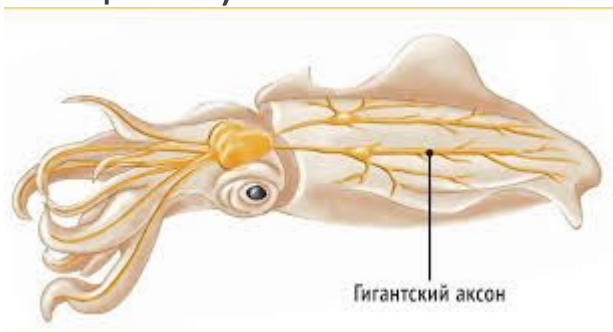


Таблица 4.1

Распределение важнейших ионов при невозбуждённом состоянии мембраны гигантского аксона кальмара

Виды ионов	Цитоплазма ммоль/л	Внеклеточная жидкость ммоль/л	Равновесный потенциал мВ
Калий	400	20	- 75
Натрий	50	440	+ 55
Хлор	52	560	- 60
Анионы органические	385	нет	—

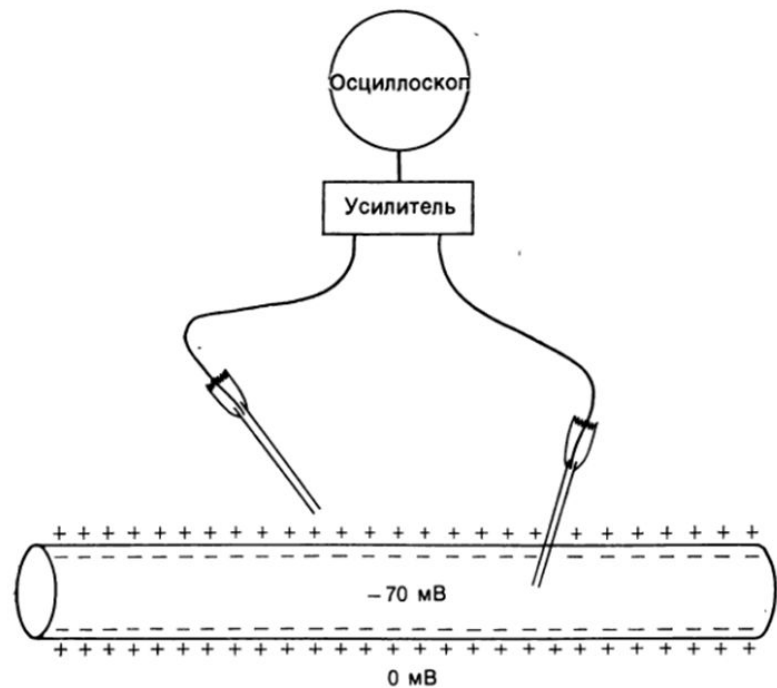


Рис. 4.2. Внутриклеточное измерение мембранного потенциала аксона. Величина усиленного потенциала регистрируется при помощи осциллоскопа.

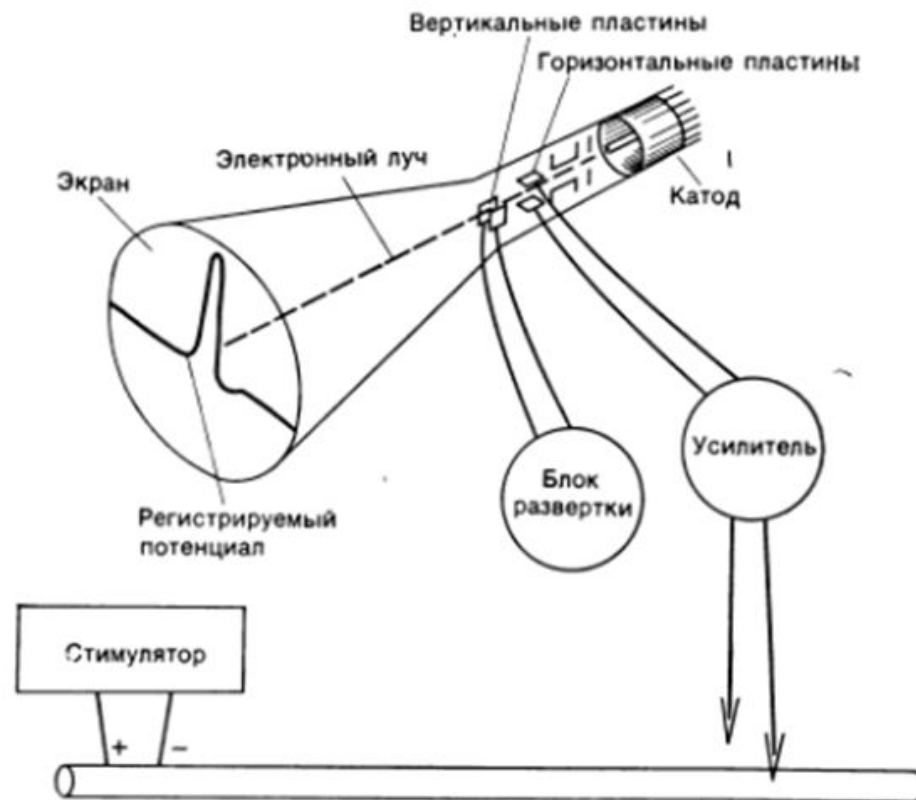


Рис. 4.3. Электронно-лучевой осциллоскоп. В месте встречи пучка электронов с флуоресцирующим экраном образуется световое пятно. Движение пучка на экране регулируется потенциалами, создаваемыми на вертикальных и горизонтальных пластинах. Блоком развертки генерируется потенциал, управляющий движением луча с постоянной скоростью вдоль горизонтальной оси. Скорость развертки служит основой отсчета времени на кривой изменения вольтажа во времени, регистрируемой на экране. Вертикальное отклонение луча управляется потенциалами, приложенными к горизонтальным пластинам. Так как именно к этим пластинам через усилитель подаются сигналы отводящих электродов, вертикальное отклонение луча указывает на величину потенциала. Кривая на экране отражает амплитудно-временные характеристики потенциала действия, возникающего под влиянием раздражающих импульсов. Запись осуществляется через внутриаксонные микроэлектроды.



# 4.1. Концентрационный и электрический градиент

Для того, чтобы понять, как и почему возникает возбуждение в нервных или мышечных клетках, необходимо прежде всего,

уяснить основные правила обмена веществами между клеткой и окружающей её средой,

поскольку ионы и небольшие молекулы одновременно растворены в водной среде клетки и во внеклеточном пространстве, где их концентрация отличается от внутриклеточной.

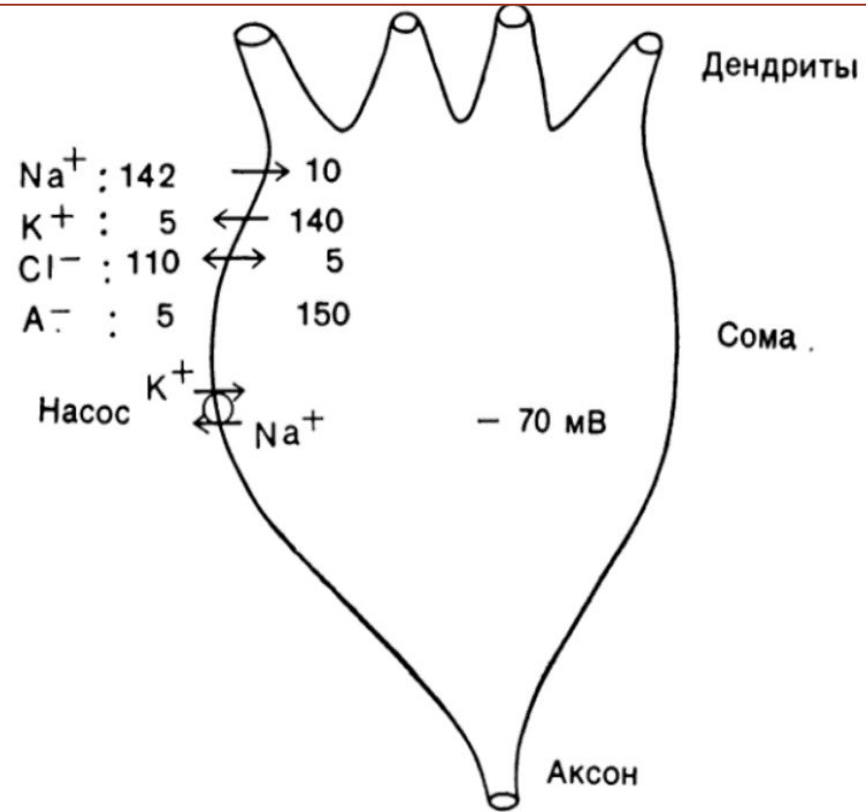


Рис. 4.1. Распределение ионов по обе стороны мембраны нейрона. Приведены типичные значения вне- и внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и органических анионов ( $\text{A}^-$ ). Низкий внутриклеточный уровень  $\text{Na}^+$  поддерживается благодаря работе  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса, «выкачивающего» из клетки  $\text{Na}^+$  в обмен на внеклеточный  $\text{K}^+$ . Низкая концентрация  $\text{Cl}^-$  в нейроне обусловлена отталкивающим действием отрицательно заряженных органических молекул, включенных в мембрану. Концентрации приведены в мэкв/л.

# Равновесный потенциал

Равновесный потенциал – такое значение трансмембранной разности электрических зарядов, при котором ток ионов в клетку и из неё становится одинаковым, т.е. фактически ионы не перемещаются. Как видно из таблицы, концентрация ионов калия внутри клетки намного больше, чем во внеклеточной жидкости, а концентрация ионов натрия и хлора, напротив, значительно больше во внеклеточной жидкости.

Органические анионы представляют собой крупные молекулы, которые не проходят через клеточную мембрану.

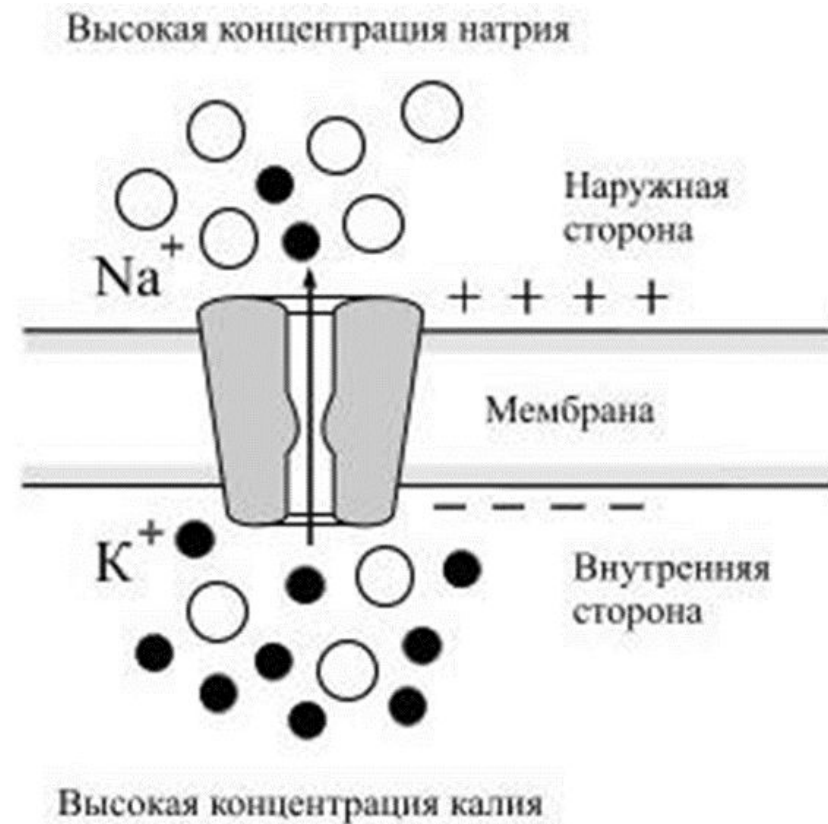


Рис. 4.2. Канал для ионов калия  
Это пассивный канал: он открыт при физиологическом покое мембраны. Большая толщина гидратной оболочки у ионов натрия не позволяет им проходить через канал.

Результаты измерений концентраций ионов в разных клетках животных, относящихся к разным видам, дают, разумеется и разные значения этих концентраций, но общим для всех клеток, у всех видов животных является одно: концентрация ионов калия всегда больше в клетке, а концентрация ионов натрия и хлора – во внеклеточной жидкости. Эта разница концентраций или концентрационный градиент является движущей силой для диффузии растворённых ионов в область меньшей концентрации или, в соответствии со вторым законом термодинамики, – к меньшему энергетическому уровню. Ещё раз взглянув на представленные в таблицах цифры, можно безошибочно предсказать, что катионы натрия должны диффундировать в клетку, а катионы калия – из неё.

Однако не всё так просто, поскольку надо учесть и проницаемость клеточной мембраны для различных ионов, а она изменяется в зависимости от состояния активности клетки. В покое у плазматической мембраны открыты лишь ионные каналы для калия, через которые не могут проходить другие ионы. Значит ли это, что через мембрану покоящейся клетки ионы калия могут выходить беспрепятственно?

Выходя из клетки, катионы калия уменьшают в ней количество положительных зарядов и одновременно увеличивают их количество на наружной поверхности мембраны. Остающиеся в клетке органические анионы начинают ограничивать дальнейший выход катионов калия, поскольку между анионами внутренней поверхности мембраны и катионами её наружной поверхности возникает электрическое поле и появляется электростатическое притяжение.

Сама же клеточная мембрана оказывается поляризованной: на наружной её поверхности группируются положительные заряды, на внутренней – отрицательные.

Таким образом, если мембрана готова пропустить какие-либо ионы, то направление ионного тока будут определять два обстоятельства: концентрационный градиент и действие электрического поля, причём концентрационный градиент может направлять ионы в одном направлении, а электрическое поле – в другом. Когда эти две силы уравниваются, ток ионов практически прекращается, поскольку количество входящих в клетку ионов становится равным количеству выходящих.

Это состояние называется равновесным потенциалом ( $E$ ), а его значение можно вычислить с помощью уравнения Нернста (Nernst W., 1888): где  $R$  – газовая постоянная,  $T$  – абсолютная температура (310 при температуре тела),  $z$  – валентность иона (для калия = 1),  $F$  – константа Фарадея,  $[K]_a$  – концентрация ионов калия вне клетки,  $[K]_i$  – концентрация ионов калия в клетке. Если подставить в уравнение значение констант и концентрацию ионов, то равновесный потенциал мембраны аксона кальмара для ионов калия окажется равным – 75 мВ (для мышечной мембраны теплокровных – -97 мВ). Это означает, что при такой трансмембранной разности потенциалов и при таких значениях внутри- и внеклеточной концентрации ионов калия их ток из клетки становится равным току в клетку. Если трансмембранная разность потенциалов сделается меньше, то ионы калия станут выходить из клетки до тех пор, пока не восстановится значение равновесного потенциала.

$$E_{\text{калия}} = \frac{R \times T}{z \times F} \ln \left| \frac{[K]_a}{[K]_i} \right|$$



У находящихся в состоянии покоя клеток глии мембрана пропускает только ионы калия, поэтому реальная трансмембранная разность потенциалов у них совпадает с расчётной, т.е. со значением равновесного потенциала для калия – 75 мВ.

Но у большинства нейронов дело обстоит иначе, поскольку их мембрана в покое пропускает не только ионы калия, но в небольшом количестве и ионы натрия и хлора. В связи с этим трансмембранная разность потенциалов оказывается несколько меньше, чем равновесный калиевый потенциал, но незначительно, так как проницаемость для ионов калия в покое намного выше, чем для ионов натрия и хлора.

Пользуясь уравнением Нернста нетрудно найти значение равновесных потенциалов для любых ионов (для натрия и хлора они приводятся в таблице 1).

Равновесный потенциал для натрия равен + 55 мВ, а его концентрация во внеклеточной среде намного больше, чем в клетке; и то, и другое побуждает ионы натрия входить в клетку.

Но в состоянии покоя клеточная мембрана не даёт им такой возможности: её проницаемость для ионов натрия крайне мала.

## 4.2. Активный транспорт

---

Диффузия ионов должна уменьшать концентрационный градиент, но концентрационное равновесие означало бы для клетки гибель. Не случайно она более 1/3 своих энергетических ресурсов тратит на поддержание градиентов, на сохранение ионной асимметрии.

Перенос ионов через клеточную мембрану против концентрационных градиентов является активным, т.е. энергозатратным видом транспорта, его обеспечивает натрий-калиевый насос. Это большой интегральный белок клеточной мембраны, который непрерывно выносит из клетки ионы натрия и одновременно закачивает в неё ионы калия. Этот белок обладает свойствами АТФ-азы, фермента, расщепляющего АТФ на внутренней поверхности мембраны, там же белок присоединяет три иона натрия. Освободившаяся при расщеплении молекулы АТФ энергия используется для фосфорилирования определённых участков белка-насоса, после которого меняется конформация белка и он выносит три иона натрия из клетки, но одновременно забирает снаружи и вносит в клетку два иона калия (Рис. 4.1).

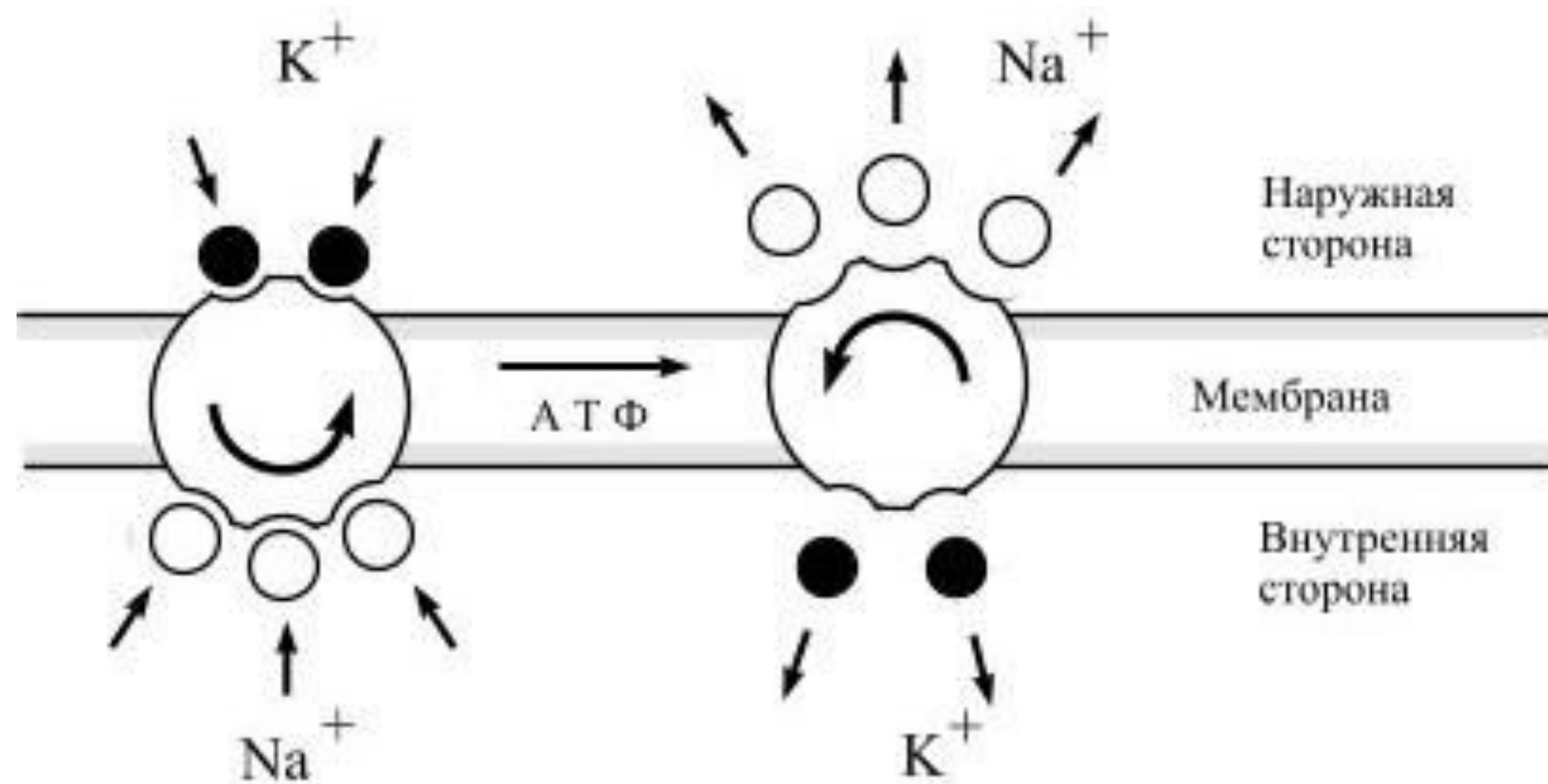


Рис. 4.1. Схема работы натрий-калиевого насоса

Таким образом, за один цикл работы насоса выносятся из клетки три иона натрия, вносятся в неё два иона калия, а на эту работу тратится энергия одной молекулы АТФ.

Именно так поддерживается высокая концентрация калия в клетке, а натрия – во внеклеточном пространстве. Если учесть, что и натрий, и калий являются катионами, т.е. несут положительные заряды, то суммарным итогом одного цикла работы насоса для распределения электрических зарядов является удаление одного положительного заряда из клетки.

В результате такой деятельности мембрана становится чуть более отрицательной изнутри и поэтому натрий-калиевый насос можно считать электрогенным.

За 1 секунду насос способен вынести из клетки около 200 ионов натрия и одновременно перенести в клетку приблизительно 130 ионов калия, а на одном квадратном микрометре мембранной поверхности может разместиться 100- 200 таких насосов.

Кроме натрия и калия насос переносит в клетку против концентрационных градиентов глюкозу и аминокислоты; этот, как бы попутный транспорт, получил название: симпорт.



Создаваемые работой насосов градиенты дают ионам возможность перемещаться через мембрану от большего энергетического уровня к меньшему путём диффузии, если, конечно, есть открытые ионные каналы.

Такой канал – это крупномолекулярный интегральный белок, молекула которого проходит через двойной слой мембранных липидов. В этой молекуле есть заполненная водой пора, диаметр которой не превышает 1 нм. Через такое отверстие способны пройти только ионы калия (Рис. 4.2).

Радиус иона калия – 0,133 нм, у иона натрия он даже меньше – 0,098 нм, тем не менее, через постоянно открытые каналы может проходить лишь калий. Дело в том, что истинные размеры иона определяются толщиной его гидратной оболочки, которой в водном растворе покрываются все ионы.

Молекулы воды ведут себя как диполи: электроны их атомов кислорода сильнее, чем у атомов водорода, а значит кислород несёт слабый отрицательный заряд.

Именно поэтому молекулы воды притягиваются положительными зарядами катионов калия, натрия и кальция. Но, поскольку у атомов водорода в молекуле воды есть слабый положительный заряд, существует притяжение водных молекул и к анионам хлора.

При меньшем ионном радиусе электрическое поле у иона натрия сильнее, чем у калия, а потому гидратная оболочка у него толще.

Она и не позволяет ионам натрия проходить через каналы, оказывающиеся доступными для прохождения одного лишь калия. Вот почему в состоянии покоя клеточной мембраны через неё происходит ток преимущественно одной разновидности ионов – калия, постоянно уходящего из клетки по концентрационному градиенту.

Производительность натрий-калиевого насоса зависит от концентрации в клетке ионов натрия: чем больше она, тем быстрее работает насос. Если же концентрация ионов натрия в клетке понизится, то и насос уменьшит свою деятельность.

Наряду с натрий-калиевым насосом в клеточной мембране существуют **специальные насосы для ионов кальция**. Они тоже используют энергию АТФ для выноса ионов кальция из клетки, в результате создаётся значительный концентрационный градиент кальция: вне клетки его значительно больше, чем в клетке. Это заставляет ионы кальция постоянно стремиться войти в клетку, но в состоянии покоя клеточная мембрана эти ионы почти не пропускает.

Однако порой мембрана раскрывает каналы для этих ионов и тогда они играют очень важную роль в освобождении медиаторов или в активации некоторых ферментов. **Таким образом, активный транспорт создаёт концентрационные и электрические градиенты, которые играют выдающуюся роль во всей жизни клетки.**

# 4.4. Управляемые каналы

---

Только что описанные каналы, через которые проходят ионы калия, открыты всегда: и в состоянии покоя, и при возбуждении клетки – они мало зависят от внешних условий и поэтому являются каналами пассивного типа. В противоположность этому существуют управляемые ионные каналы, большинство из которых в состоянии покоя клетки закрыты, а для того, чтобы их открыть, необходимо каким-то образом на них подействовать.

Следовательно, такие каналы являются управляемыми, а в зависимости от способа управления их подразделяют на три типа: 1) потенциалзависимые; 2) хемозависимые; 3) управляемые механически.

Устройство, с помощью которого открываются или закрываются каналы, часто называют воротным механизмом или даже воротами, хотя такое сравнение не вполне корректно. Современные представления об ионных каналах сложились в связи с двумя методическими подходами к их изучению.

Во-первых, это метод локальной фиксации (англ. patch clamp), позволяющий наблюдать ток ионов через одиночный канал. Эту технику изобрели в конце 70-х годов Эрвин Неер и Берт Закман (Neher E., Sakmann B.), лауреаты Нобелевской премии 1991 года.

Во-вторых, пониманию свойств каналов способствовало построение их моделей на основе расшифрованного генетического кода многих канальных белков и установленной в связи с этим аминокислотной последовательностью молекул.

Каждый канал образован несколькими белковыми субъединицами (Рис. 4.3), которые представляют собой длинные цепи аминокислот, скрученных в  $\alpha$ -спираль. Форма  $\alpha$ -спирали может меняться, например, в связи с изменением трансмембранной разности потенциалов (что исключительно важно для потенциалзависимых каналов). Изменение формы  $\alpha$ -спирали приводит к перемещению аминокислот, в том числе несущих электрический заряд.

В результате заряды таких аминокислот, как лизин или аргинин, могут оказаться во внутренней стенке ионного канала и сделать её гидрофильной: тогда покрытые гидратной оболочкой ионы смогут проходить через канал. Возвращение  $\alpha$ -спирали к прежней форме приводит к тому, что во внутренней стенке канала снова оказываются гидрофобные участки и поэтому ток ионов прекращается. В образовании разных типов каналов участвуют от двух до семи субъединиц, белковая цепь каждой субъединицы несколько раз пересекает клеточную мембрану, причём каждая область пересечения выполняет определённую задачу: одни образуют стенки канала, другие служат датчиками изменений электрического поля, третьи, выступающие за наружную сторону мембраны, являются рецепторами, четвёртые объединяют канал с цитоскелетом.



# Потенциалзависимые каналы

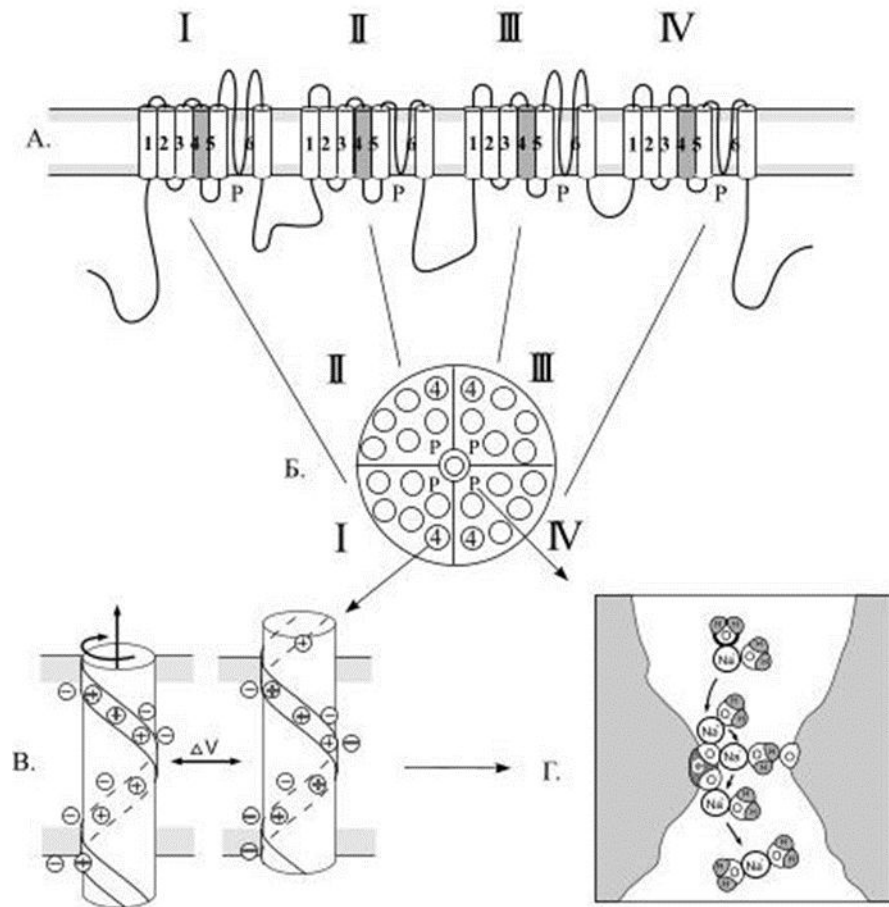


Рис. 4.3. Строение канала для ионов натрия

А. Канал образуют четыре белковые субъединицы (I-IV), в каждой из которых сегмент №4 служит датчиком электрического поля, а сегмент P - частью стенки канала.

Б. Расположение субъединиц на поперечном разрезе канала.

В. Перемещение положительных зарядов в сегменте №4 происходит в связи с деполяризацией мембраны.

Г. Открытое состояние поры канала, ток ионов натрия.

(по Stevens; Catterall; Hille)

Потенциалзависимые каналы открываются или закрываются в связи с определёнными изменениями мембранного потенциала. Например, натриевые каналы в состоянии покоя закрыты, но, если мембранный потенциал уменьшится до критического значения, они открываются.

Если деполяризация продолжится до положительного значения мембранного потенциала (т.е. на внутренней части мембраны окажется больше положительных зарядов, чем на наружной), то каналы закроются.

# Хемозависимые каналы

Хемозависимые каналы открываются вследствие присоединения нейромедиатора к выступающей наружу гликопротеиновой рецепторной области канального белка – такой тип каналов используется в синапсах (Рис. 4.4).

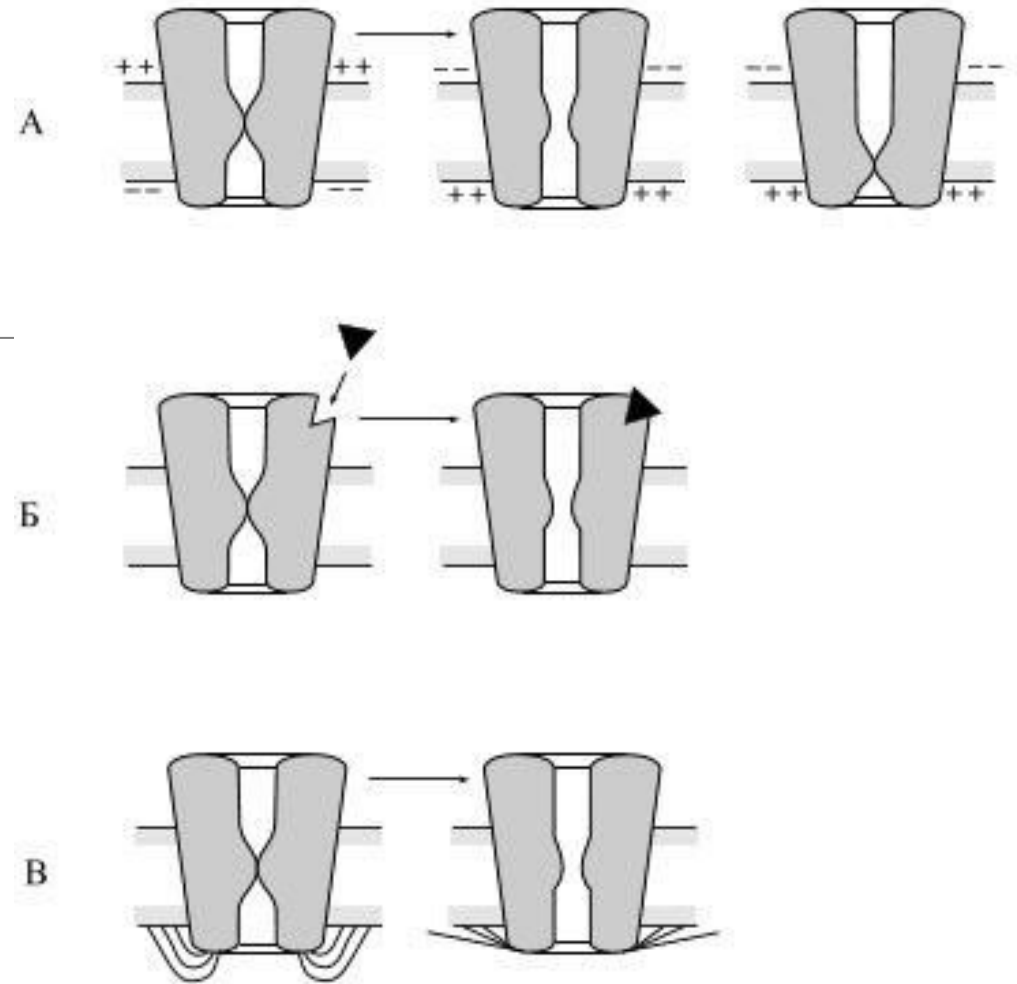
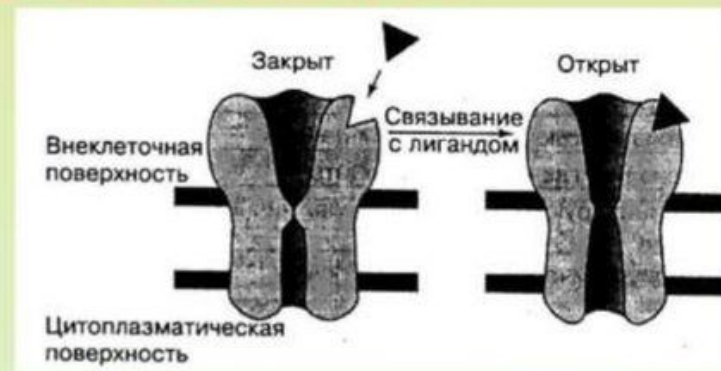


Рис. 4.4. Три способа управления ионными каналами  
А. Потенциалзависимый канал в закрытом, открытом и рефрактерном состоянии.  
Б. Закрытый и открытый хемозависимый канал.  
В. Управляемый механически канал.

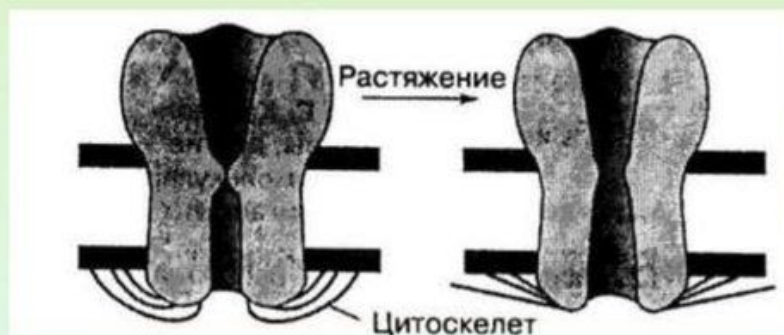
# ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ ПО МЕХАНИЗМУ УПРАВЛЕНИЯ



**ЭЛЕКТРОУПРАВЛЯЕМЫЕ КАНАЛЫ**



**ХЕМОУПРАВЛЯЕМЫЕ КАНАЛЫ**



**МЕХАНОУПРАВЛЯЕМЫЕ КАНАЛЫ**

# Механически управляемые каналы

---

Механически управляемые каналы характерны для чувствительных окончаний нейронов, реагирующих на растяжение и давление. Эти каналы особым способом связаны с цитоскелетом, что и приводит их к открытию при деформации клетки. Сам момент открытия канала – всего лишь мгновение, длящееся миллионные доли секунды. Но и в открытом состоянии каналы находятся недолго – лишь несколько миллисекунд, после чего стремительно закрываются.

Однако пропускная способность открытого канала поразительна: ток ионов происходит со скоростью до 100 000 000 ионов/с, что можно сравнить только с деятельностью самых "быстрых" ферментов, как, например, карбоангидраза, катализирующая образование и дегидратацию углекислоты в эритроцитах крови.

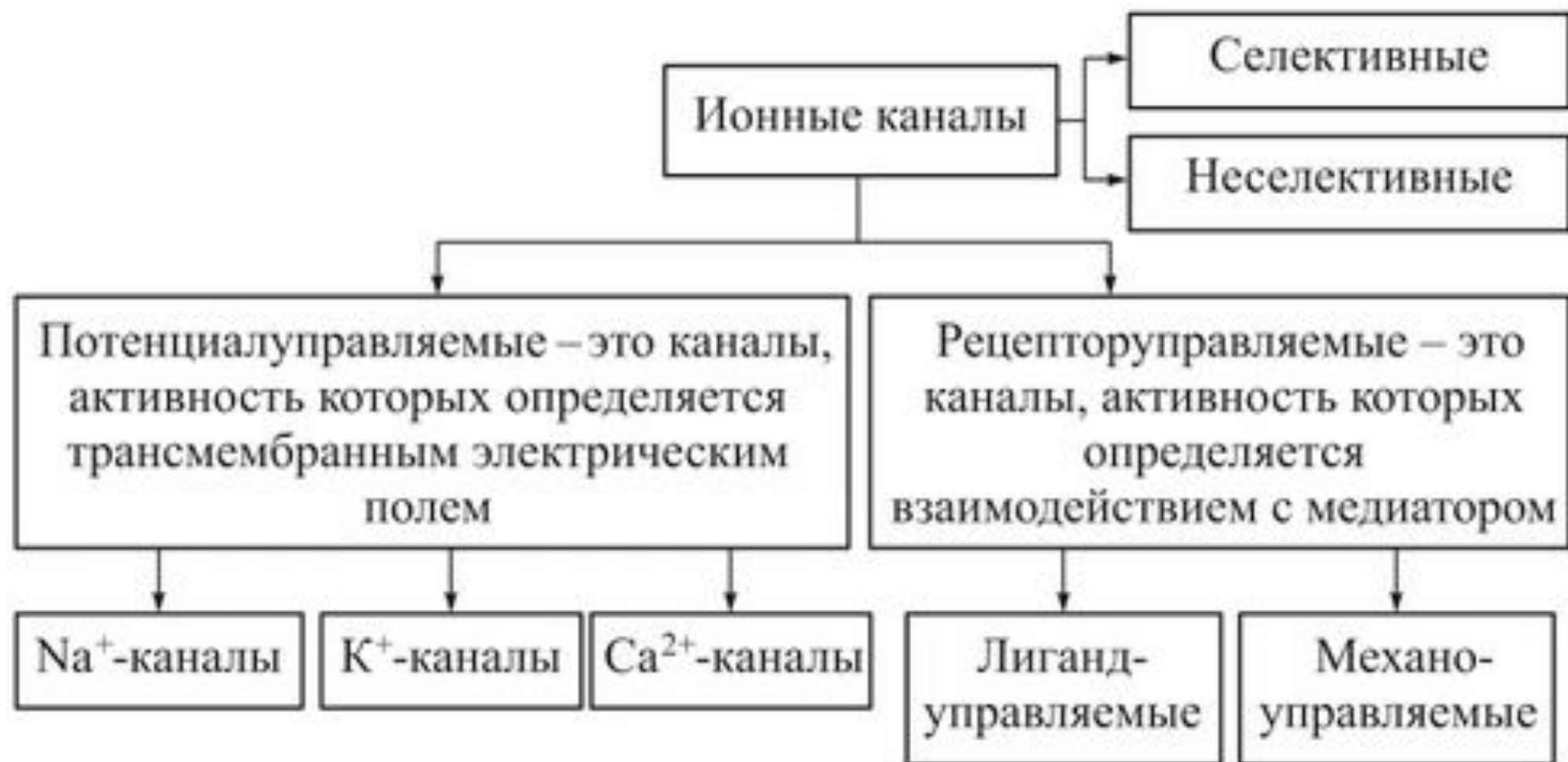
Кроме открытого и закрытого конформационных состояний каналы могут стать инактивированными: это значит, что они закрыты, но не подчиняются, как обычно, действию механизмов управления и не открываются. Состояние инактивации наблюдается немедленно после закрытия каналов, продолжается несколько мс и контролируется особыми субъединицами или особыми регионами белковой молекулы.



Во время инактивации каналов клетка перестаёт отвечать на возбуждающие её стимулы, что определяется термином рефрактерность, т.е. временная невозбудимость.

***Ионные каналы имеются в мембране любой клетки организма***, но в мышечных и особенно в нервных клетках их плотность намного больше, чем в клетках других тканей.

В нейронах, кроме высокой плотности каналов, обнаружено и их большое разнообразие. Это не случайно, поскольку именно каналы определяют условия возникновения электрических сигналов, характер самих сигналов, скорость их проведения и т.п., что собственно и позволяет нейронам выполнять свою главную задачу: принимать, перерабатывать и передавать информацию.



# 4.5. Блокаторы ионных каналов

---

Существует довольно много веществ, способных обратимо или необратимо связываться с молекулами канальных белков и, тем самым, блокировать их, т. е. выводить из подчинения управляющим механизмам.

Блокированные каналы чаще всего оказываются закрытыми, хотя в некоторых случаях фиксируется открытое положение канала.

Блокировать каналы способны многие из давно известных ядов животного или растительного происхождения.

*Блокаторы - это также вещества, препятствующие работе ионных каналов и, следовательно, нарушающие управление каналами, блокирующие или угнетающие их деятельность.*

*Синонимы: антагонисты, агонисты-антагонисты, блокаторы, литики*



Так, например, во внутренностях некоторых сротночелюстных рыб (Tetradontiformes) содержится тетродотоксин, блокирующий натриевые каналы.

К этому отряду относится печально знаменитая рыба фугу, унёсшая жизни немало количества гурманов, а также плавающая в водах залива Петра Великого собака-рыба, способная раздуваться и издавать при этом довольно громкие звуки.

Тетродотоксин достаточно давно применяется в экспериментальной практике, связанной с исследованием мембранной проницаемости

Первый зарегистрированный случай отравления тетродотоксином был описан в бортовом журнале капитана Джеймса Кука от 7 сентября 1774 года[1] и опубликован в его «Путешествии к Южному полюсу и вокруг света» (том II, книга III, глава VIII) в 1777 году. В этот день Кук записал, что он и два его спутника, отец и сын Форстеры, пребывая в Новой Каледонии, попробовали на ужин печень и икру (англ. row) местной тропической рыбы (рода иглобрюхи) и дали внутренности рыбы свинье. К трем часам утра они испытывали чувство сильного онемения и слабости, облегчение наступило лишь после принятия лекарств, в том числе рвотного средства. А свинья была найдена мёртвой. Очевидно, что Кук и его спутники получили умеренную дозу токсина, а свинья, съевшая остатки рыбы, содержащие основную часть токсина, была смертельно отравлена.





*. Натриевые каналы может блокировать* и другой животный яд – батрахотоксин, который содержится в слизи некоторых южноамериканских лягушек, например, пятнистого древолаза. Этим ядом индейцы отравляли свои стрелы, хотя и не догадывались, что батрахотоксин блокирует натриевые каналы, а такая блокада не позволяет нервным клеткам возбуждаться.

Токсичность диких представителей рода и семейства очень высока. Кожные выделения содержат алкалоиды-батрахотоксины, которые при попадании через кровь в организм человека и животного вызывают аритмию, фибрилляцию и остановку сердца, что использовалось индейцами для изготовления ядовитых стрел дротиков и луков. Предполагают, что яд накапливается при употреблении в пищу клещей и муравьёв. При содержании в лабораторных и домашних условиях террариумов токсичность лягушек снижается и со временем исчезает. Молодое поколение, выведенное и выращенное в неволе, не обладает повышенной токсичностью.

При попадании кожных выделений на поверхность тела и/или при соприкосновении с кожным покровом человека, может наблюдаться лёгкое жжение и незначительные головные боли.

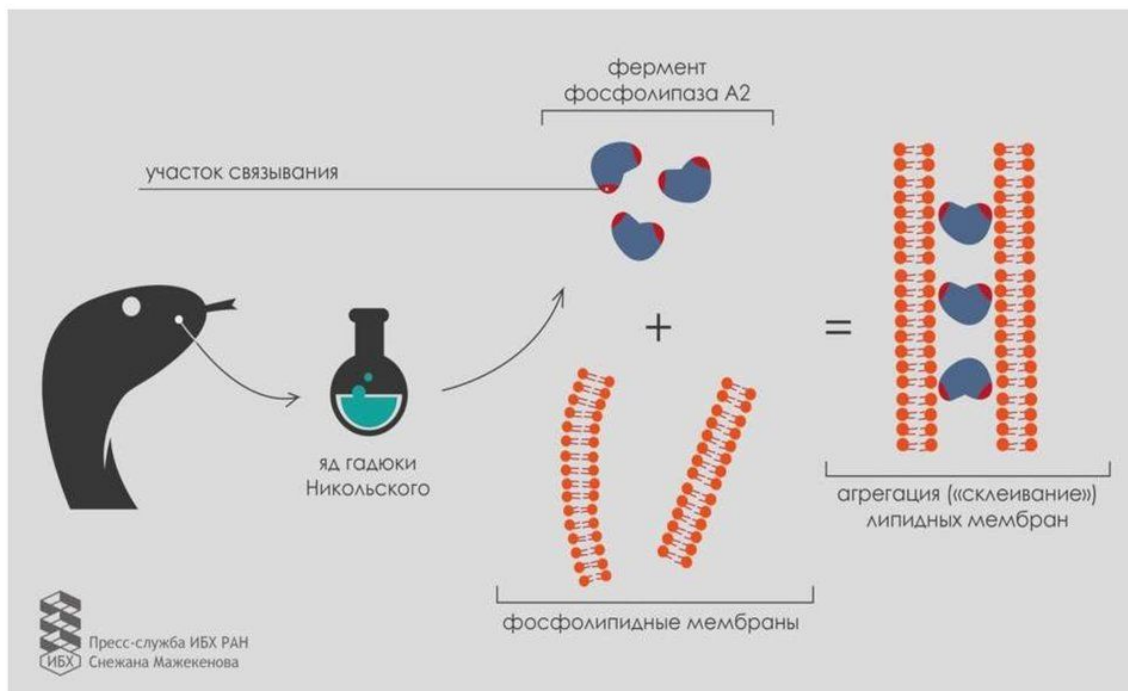


Другие южноамериканские индейцы готовили отравленные стрелы с помощью другого яда, растительного – это древесный сок кураре, добываемый из некоторых видов лиан.

Яд кураре избирательно блокирует хемозависимые каналы нервно-мышечных синапсов



В составе ядов змей и некоторых других животных присутствуют нейротоксины – белки, которые воздействуют на нервную систему и блокируют проведение нервного импульса.  
Обнаружен новый механизм действия нейротоксина из яда гадюки



Эти же синапсы необратимо блокирует змеиный яд альфа-бунгаротоксин, который выделяют при укусе бунгары, они же крайты – близкие родственники кобр.

Вещество искусственного происхождения – тетраэтиламмоний специфически блокирует калиевые каналы; его часто использовали в экспериментальной практике.

А в медицине применяют многие лекарственные вещества, точкой приложения которых являются ионные каналы: с помощью таких веществ можно управлять определёнными ионными каналами и тем самым влиять на активность нейронов.